

厚生労働科学研究費補助金

地球規模保健課題解決推進のための 行政施策に関する研究事業

GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤の ガイドラインの国際統合化に関する研究 (H26-地球規模-A-指定-004)

平成26年度総括・分担研究報告書

研究代表者 櫻井 信豪

平成27年(2015年) 3月

平成二十六年年度総括・分担研究報告書 GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合化に関する研究

櫻井 眞 檜山 行雄 坂本 知昭 木嶋 敬一 宮本 裕二

目次

QMS 分野	1
GMP 分野	8
GCTP 分野	13

厚生労働科学研究費補助金

地球規模保健課題解決推進のための行政施策に関する研究事業

GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 26 年度

総括研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構

研究要旨：医薬品、医療機器、再生医療等製品（及び特性細胞加工物）及び医薬品添加剤の 4 つの分野の製造管理及び品質管理に関するガイドライン等について、国際的な状況を調査し、国内の各ガイドライン等に取り込むことで、製造者や調査員等の理解、浸透を促し、最終的に高品質の製品を流通させることを目的とする。初年度のそれぞれの分野別の取り組み予定は次のとおり。

医薬品 GMP ガイドライン

PIC/S 加盟後、国際統合した GMP を国内に浸透させるためには、製造所で抱えている問題等の現状を把握し、国際レベルの品質基準とのギャップを解析することの意義は大きい。本研究は、抽出された問題点に対し、体系的な管理モデルを作成し、製造所における効率的な運用を提案することで国際統合を促すことを目的とする。本年度は、まず、平成 25 年 8 月 30 日付で発出した改訂 GMP 施行通知に新たに盛り込んだ「品質リスクマネジメント」及び将来的に PIC/S GMP ガイドラインへの取り込みが予想される「ICH Q10」に着目し、これらについて国内製造所がどのように理解し、どのような点について理解が困難と考えているのかを把握するためのアンケート調査を行った。アンケート調査では、回答者の混乱を防ぐため、また結果の解析のし易さを考慮し、回答様式を基礎データ欄、Part 1~3 と分割した様式で実施することとした。次年度はこのアンケート結果を集計・考察し、国内製造者に理解を促す事例研究などに着手する予定。

○医療機器 QMS ガイドライン

医薬品医療機器法施行下における医療機器製造販売業者の改正 QMS 省令（以下、新 QMS）関連通知等の作成に協力すると共に、これらに対する製造販売業者等の対応が円滑に行われるべく、主に 3 つのテーマについて調査検討を行い、以下の成果を得た。

（1）医療機器製造販売業者の新 QMS の理解と受入れ体制の現状調査
医療機器関連の業界団体、県薬務課等の管理するメーリングリストおよび直接郵送により、全国の医療機器製造販売業者宛てに「QMS 体制についての現状調査 質問票」送付、FAX あるいは電子メールにて回答を得るという形式でアンケート調査を実施し、医療機器製造販売業 3533 社（平成 26 年 6 月現在）のうち、609 社から有効回答を得た。新 QMS に対する理解度、ISO13485 認証の取得状況は、第一種よりも、第二種、第三種製造販売業者の方が低い傾向が見られ、これらの業者のビジネス形態を考慮した品質マニュアルの構築事例の提供が、我が国の医療機器製造販売業の新 QMS への適切な対応を促すものと考えられた。

（2）医療機器製造販売業者による新 QMS の構築手法の検討
新 QMS 省令にて要求される製造販売業者を中心とした QMS 構築のあり方について検討し、標準的な QMS 構築に関する事例の提言を行った（品質マニュアル構築事例の作成）。比較的業界のニーズが高いと思われる輸入業者向け、及び保管製造業向けの品質マニュアルの構築事例を作成するにあたり、我が国の製造販売業者が採り得るビジネス

形態の整理、省令の要求事項ごとに調査適用であるか否かの評価（星取表の作成）、製造販売業・登録製造所間の責任分担契約のあり方等の検討を行った。今年度は輸入業者向けの品質マニュアルの構築事例を医療機器産業連合会主催の承認認証関連講習会およびQMS講習会にて公表した。

（３）新QMS対応の監査手法の検討

製造販売業者を中心とする新QMSにおいては、QMSの各プロセスが複数の製造所に分かれて存在しており、マルチサイト監査の考え方が重要である。医療機器国際整合化会議GHTFでは2010年、GHTF/SG4/N83:2010「医療機器製造業者の品質マネジメントシステムの法的監査のための指針」パート4：複数施設の監査を発行している。本研究班では当該指針文書を元に、新法下の調査要領通知における「QMS調査の具体的な手順」案を作成し、最終的に通知として発出された。引き続き、事例研究を継続する予定。

○再生医療等製品 GCTP (GTP) ガイドライン

医薬品医療機器法及び再生新法に関する省令、施行通知等の作成に協力すると共に、このうちの構造設備要件や製造管理及び品質管理に関する要件について、製造所等の対応が円滑に行われるべく研究を行った。本年度の具体的な研究結果としては、本分野の海外規制当局による関連規制及び国際基準の内容及び運用に係る知見等を検討し、以下省令、通知類（（１）（２））の作成に貢献した。また、製造者（細胞培養加工施設等）の理解を深めるための構造設備基準に関するチェックリストの作成を行い、PMDAのHPに掲載した。

（１）医薬品医療機器法におけるGCTP省令、その施行通知並びに調査要領。

（２）再生新法における再生省令の施行通知。

引き続き、通知類などが適切に製造所等で運用できるようにQ&Aの作成を行い、浸透を図っていく予定。

医薬品添加剤自主GMPガイドライン

医薬品添加剤の製造における品質管理は医薬品GMPを遵守することを目指しているが、製造所から製薬企業が受領するまでの輸送ルート、途中での保管などサプライチェーン下においても適切に管理され品質が保たれる必要があるため、参考となる次のGDP (Good Distribution Practice) 関連ガイドラインを検討し、（３）の翻訳を行っている。

（１）WHO, Good Distribution Practice for Pharmaceutical Products(Annex 5, Technical Report Series 957, 2010)

（２）EU, Guidelines on Good Distribution Practice for Human Use

（３）US, <1079> Good Storage and Shipping Practices, USP

引き続き、国際標準を考慮しつつ、医薬品添加剤の品質確保に関する国内ガイドラインの整備を進める予定。

研究分担者

檜山行雄 国立医薬品食品衛生研究所

坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会

宮本裕一 埼玉医科大学

本研究にご協力を得た方々及び団体

（GMP関連）

日本製薬団体連合会 品質委員会の方々

(Q M S 関連)

日本医療機器産業連合会の方々、薬事法登録認証機関協議会の方々、東京都、静岡県の薬務主管部署の方々

(G C T P 関連)

日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRMの方々

A．研究目的

本研究の前身は研究代表者らが平成23年度から平成25年度まで実施した「GMP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究」（地球規模保健課題推進研究事業）であった。この3年間の研究成果として、医薬品GMPガイドラインの国際統合性確保については、国内のGMPガイドラインと国際的な査察団体（PIC/S; Pharmaceutical Inspection Convention and Cooperation Scheme）のガイドラインの内容比較を行い、国際統合化に必要な内容を把握した上で、国内外の製薬業界、行政当局双方にとって利用しやすいよう、GMPガイドラインの国際化及び体系化を提案し、最終年の平成25年度にGMP施行通知の改訂及びその解説書的存在であるGMP事例集を改訂し、製薬業界、行政当局への国際レベルのGMPの浸透を促した。このことは間接的に我が国のPIC/S加盟の要件とされる“GMP調査員がPIC/S GMPガイドラインを活用する”ことを達成した。

一方、医薬品添加剤の国際的な品質管理の基準を視野に入れた基準を整備する事が必要となっており、医薬品添加剤メーカーの品質の管理状況及び海外での基準の動向を調べて GMP 自主基準の提言整備を行った。

過去のこのような研究結果を礎に今年度は医療機器の製造管理及び品質管理に関する基準（QMS）及び再生医療等製品（GTP: Good Tissue Practice、後に GCTP: Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice）の2分野を追加し、「GMP、QMS、GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に

関する研究」を開始することとした。

この2分野を追加した背景には薬事法の改正があった。改正薬事法は平成25年11月27日に公布され、特に医療機器及び体外診断用医薬品（以下、医療機器等）の特性を踏まえた改正が行われた。医療機器等の製造・品質管理方法の基準適合性調査（以下、QMS 調査）についての合理化も、その大きな要素に含まれており、医療機器業界、行政当局ともに、より国際統合性を高めた QMS 規制への取り組みが要求されることとなった。これまで我が国の医療機器規制は、その物の製造に係る個々の製造所ごとに製造・品質管理要件として QMS 省令への適合を求めてきた面があることから、規制要求事項に応じた医療機器 QMS の構築は、個々の製造業者が担ってきたという背景がある。一方、国際統合の観点から見ると、医療機器の製造・品質管理は、複数の製造所を含むシステムとして捉えて実施されており、その QMS 調査も複数製造所に跨って行われるのが一般的である。このような現状に鑑み、今般の改正では、医療機器の製造に係る全製造所を統括する製造販売業者に対して、QMS 調査を要件化することとなった。また、このような広域的な QMS に対応すべく、QMS 調査者も PMDA 又は登録認証機関に集約されている。

一方、再生医療の分野では、平成25年に医薬品医療機器法及び再生新法が公布され、また平成26年にこの2法が施行された。これにより、我が国において製造販売される再生医療等製品や再生医療分野における自由診療や臨床研究で使用される特定細胞加工物について、これらの

品質を確保するため、製造所における製造管理及び品質管理に対する規制が新たに講じられることとなった。これを踏まえ、本研究班では、医薬品医療機器法及び再生新法に関する省令、施行通知等の作成に協力すると共に、このうちの構造設備要件や製造管理及び品質管理に関する要件について、製造所等の対応が円滑に行われるべく研究を行った。

以上のように医療機器等と再生医療等製品の分野における改正点は大きく、また、平成 26 年 11 月 25 日までに医薬品医療機器法、再生新法を共に施行する必要があったことから、本研究班は厚生労働省が主体となって実施した施行作業、すなわち省令、通知等の行政文書作成に協力した。また、新制度の理解を促すための参考事例や Q&A の作成を目的とした。

一方、医薬品の GMP については大きな制度改正はなかったものの平成 25 年度の施行通知改正で盛り込んだ「品質リスクマネジメント」と、今後、重要な概念として PIC/S GMP ガイドライン等で検討が進められている ICH Q10（「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」（平成 22 年 2 月 19 日付課長通知））の製造所への浸透度を確保することを本研究の目的とした。医薬品添加剤については、流通時の品質確保が重要な要素であり、海外で規定されている GDP（Good Distribution Practice）を調査することとした。

B．研究方法

当研究班は、4 つの分野からなることから、医薬品、医療機器等、再生医療等製

品、医薬品添加剤の順に以下のとおり、研究方法、研究結果、結論を取り纏めた。

（GMP）

B-1．品質リスクマネジメントや ICH Q10 で提唱されている医薬品品質システムの活用に関するアンケートの作成

平成 25 年の施行通知改訂で新たに要件化した「品質リスクマネジメント」及び今後、グローバルで活用が進められる「医薬品品質システム」について、国内製造所における理解度、実際の取り組み状況を把握するため、アンケートを実施する予定である。そのアンケート内容の作成を行った。実際のアンケートの設問内容については、業界団体等として日本製薬団体連合会の品質委員会のメンバー及び（独）医薬品医療機器総合機構内のレギュラトリーサイエンス研究として品質管理部の部員の協力を得た。

B-2．製品品質の照査の報告書の記載例の作成

既に平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金 地球規模保健課題推進研究事業「医薬品・医薬品添加剤の GMP ガイドラインの国際統合化に関する研究（研究代表者 櫻井信豪）」において記載事例案が取り纏められたため、これを元に厚生労働省からの事務連絡として発出することを実施した。

B-3．GMP/GDP inspectors working group への参加

欧州各国の GMP 査察当局が参加し GMP ガイドラインの作成等の協議を行って

る GMP/GDP inspectors working group に参加し、情報収集を行った。

(QMS)

本研究では医療機器等の制度改正を進める厚生労働省の施行作業に(独)医薬品医療機器総合機構内のレギュラトリーサイエンス研究として品質管理部部員が協力し実施した他、医療機器産業連合会所属の業界団体と薬事法登録認証機関協議会の代表者及び品質管理部部員からなる研究班を組織し取り組んだ。この研究班にはオブザーバーとして東京都及び静岡県の薬務主管部署の担当者も参加した。組織化した研究班で実施した作業は以下の3つである。

B-4. 医療機器製造販売業の改正 QMS 規制への対応状況の調査

制度改正を進める中、QMS の主体となる医療機器製造販売業者の実態把握をアンケート方式で行うこととした。

B-5. 製造販売業者の QMS 構築に資する品質マニュアルの構築事例の作成

改正 QMS 省令にて要求される製造販売業者を中心とした QMS 構築のあり方について検討し、標準的な QMS 構築に関する事例の提言を行った(品質マニュアル構築事例の作成)。

B-6. 改正 QMS 省令に基づく QMS 調査手法の検討

医療機器国際整合化会議 GHTF では 2010 年、GHTF/SG4/N83:2010「医療機器製造業者の品質マネジメントシステムの法

的監査のための指針」パート 4: 複数施設の調査を発行している。本研究班では当該指針文書を元に、新法下の調査要領通知における「QMS 調査の具体的手順」案を作成した。

(GCTP)

本研究は再生医療等製品、特定細胞加工物の制度改正を進める厚生労働省の施行作業に(独)医薬品医療機器総合機構内のレギュラトリーサイエンス研究として品質管理部部員が協力し実施した他、日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM の 3 団体と GCTP 調査当局である(独)医薬品医療機器総合機構及び国立医薬品食品衛生研究所の代表者が、次の研究を進めた。

B-7. 医薬品医療機器法における GCTP 省令、GCTP 施行通知及び Q&A 案作成

医薬品医療機器法に基づく、再生医療等製品の製造管理/品質管理に関する省令(GCTP 省令)及び施行通知(GCTP 施行通知)を作成協力したのち、業界 3 団体より募集した質問を基に Q&A の作成を行った。

B-8. 再生新法関連の施行通知

再生新法の“特定細胞加工物の製造における、構造設備並びに製造管理/品質管理に関する省令”の運用については、医薬品医療機器法下の GCTP 施行通知との一貫性を考慮しつつ、また、医師または歯科医師の監視下で実施される再生医療特有の事項を勘案し施行通知案を作成した。

B-9. 再生新法関連者に対する構造設備要

件チェックリスト作成

再生新法の対象となる医療機関や外部の細胞培養加工施設に関しては従来の薬事法での製造管理及び品質管理に関する知識が少ないこともあり、理解を促すために施行規則で定める細胞培養加工施設の構造設備基準に関するチェックリストを作成した。

(医薬品添加剤)

B-10. GDP の比較検討

医薬品添加剤は流過程においても品質の保証と GMP と同等な基準で運営する必要があり、海外規制では以下のような GDP に関するガイドラインが発出されている。

- ・ IPEC: IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients
- ・ USP <1197> GOOD DISTRIBUTION PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS

これらの文書を比較し、GDP システムの検討を行っている。

C. 研究結果

(GMP)

C-1. 品質リスクマネジメントや ICH Q10 で提唱されている医薬品品質システムの活用に関するアンケートの作成

アンケートについては、回答様式を基礎データ欄、Part 1~3 と分割した様式で作成し、平成 27 年 2 月 18 日に PRISE-NET (<https://www.praise-net.jp/>) 上で公開し、締め切り日は、平成 27 年 3 月 18 日とした。来年度の本研究班で結果を解析する予定。

C-2. 製品品質の照査の報告書の記載例の作成

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金地球規模保健課題推進研究事業「GMP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合化に関する研究(研究代表者 櫻井信豪)」における記載事例案を元に厚生労働省の確認を経て平成 26 年 6 月 13 日付けで事務連絡として発出された。

C-3. GMP/GDP inspectors working group への参加

ロンドンの欧州医薬品庁(EMA)で開催された第 77 回 GMP/GDP 査察官会議(77th Meeting of GMP/GDP Inspectors Working Group)にオブザーバー参加し、欧州 GMP ガイドラインの改訂状況を把握した他、懸案事項に関する議論を通じ、今後の EU での規制の方向性の情報収集を行った。

(QMS)

C-4. 医療機器製造販売業の改正 QMS 規制への対応状況の調査

全国の医療機器製造販売業者に対し、医療機器産業連合会及び各県薬務主管部の管理するメーリングリスト等を用い、QMS 体制についての現状調査質問票を送付、FAX 又は電子メールにて直接回答を得た。回答は設問ごとに集計、グラフ化するとともに、以下²検定が可能な質問項目については、有意水準 5% 以下にて関連分析を行った。

C-5. 製造販売業者の QMS 構築に資する品質マニュアルの構築事例の作成

業界団体からの要望が多かった輸入業者向けの品質マニュアルの構築事例を作成し、まずは医療機器産業連合会主催の第 28 回医療機器・体外診断用医薬品 QMS 講習会(大阪会場:平成 26 年 11 月 7 日、東京会場:平成 26 年 11 月 13 日)にて公表した。その後、(独)医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載した。(http://www.pmda.go.jp/operations/s_honin/info/iryokiki/qms-model.html)

C-6. 改正 QMS 省令に基づく QMS 調査手法の検討

GHTF/SG4/N83:2010「医療機器製造業者の品質マネジメントシステムの法的監査のための指針」パート 4:複数施設の調査の和訳及び本文書の考えを踏まえた新制度下の QMS 調査の指針とすべく「QMS 調査の具体的手順」案を作成し、厚生労働省に提案した結果、最終的に平成 26 年 10 月 24 日薬食監麻発第 1024 第 10 号「QMS 調査要領の制定について」に反映された。

(GCTP)

C-7. 医薬品医療機器法における GCTP 省令、GCTP 施行通知及び Q&A 案作成

再生医療等製品は、製品固有の特性に応じて製造管理/品質管理の方法を具体的に特定・確立し、運用することが、製品品質を実現するために重要な要素である。そのような背景から、製造所の品質システムのみならず製品固有の管理方法を重要な観点とする GMP 省令をベースにして、GCTP 省令を策定した。同時に、グローバルな GMP ガイドラインとの整合化を検討した結果、GCTP 省令は、GMP 省令

ではカバーしておらず、平成 25 年に GMP 施行通知改訂で手当てした、「品質リスクマネジメント」及び「製品品質の照査」を含むものとなった。さらに、承認前に十分な製造実績を集めるのが困難な場合があるという、再生医療等製品特有の事情を踏まえて製造の恒常性を確認するための、「ベリフィケーションの概念」を追加した。さらに、この省令の要件を適切に実施するための逐条解説を含む厚生労働省監視指導麻薬対策課長通知が、平成 26 年 10 月 9 日に発出された。

また、GCTP 調査当局が製造所の GCTP 省令への適合状況を確認するための調査方法を定めた GCTP 調査要領については、現行の GMP 調査要領を参考に作成し、最終的に、平成 26 年 10 月 9 日に厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知として発出された。

さらに新制度下で実際の運用ベースの Q&A 作成に着手することし、業界団体(製薬協、MTJAPAN、FIRM)との意見交換を開始した。平成 27 年度は具体的な運用を示す Q&A の作成を引き続き行う予定である。

C-8. 再生新法関連の施行通知

GCTP 施行通知との一貫性を考慮し、再生新法の下、医師または歯科医師の監視下で実施される特定細胞加工物の製造管理/品質管理に特有の事項を勘案し、再生新法省令の施行通知案を厚生労働省に協力して作成した。その結果は、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」の取扱

いについて(医政研発 1031 第 1 号 平成 26 年 10 月 31 日)として発出された。

C-9. 再生新法関連者に対する構造設備要件チェックリスト作成

再生新法の対象となる医療機関や外部の細胞培養加工施設に関しては、従来の薬事法での製造管理及び品質管理に関する知識が少ないこともあり、理解を促すために施行規則で定める細胞培養加工施設の構造設備基準に関するチェックリストを作成し、(独)医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載した。

(http://www.pmda.go.jp/operations/s_honin/info/iyaku/file/checklist_2014_1121.pdf)

(医薬品添加剤)

C-10. GDP の比較検討

海外規制の GDP に関する以下のガイドラインを比較検討した。

1) IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients

2) USP <1197> GOOD DISTRIBUTION PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS

さらに米国局方である USP の GDP 基準書の一部を翻訳し、比較検討を引き続き行っている。

D. 考察

(GMP)

本研究では、国内の中小の医薬品製造所も含め、グローバルな品質保証体制を構築することを目的に、本年度は事務連絡「製品品質の照査報告書記載例について」を発出したが、今後、実施中のアン

ケートを通して、現在国内の医薬品製造所が抱える具体的な問題点を抽出し、その問題を解決した上で、品質リスクマネジメント及び ICH Q10 の概念の運用を実体化するための GMP 管理モデル事例を示すことが有用と考えている。

(QMS)

アンケートの結果から、第一種及び第二種医療機器製造販売業の回答者の中にも、新法の内容を「ほとんど知らない」とする方々が 10-20%、ISO 認証を「両方取得していない」とする方々が、30-50%程度を占めており、QMS の構築を製造業者任せになっていた背景が垣間見られた。一方、第三種医療機器製造販売業者群は新法に対する理解が他の業種と比較して、格段に低い傾向にあり、また ISO 13485 のベースとなる ISO 9001 認証も取得していないことが明らかになった。第三種医療機器製造販売業者からのアンケート回収率は、約 14%と他業種のそれよりも低かったにもかかわらず、このような関連が見られたことは、当該業種の改正 QMS 省令への対応は、必ずしも円滑にはいかないことを示唆しており、限定第三種医療機器製造販売業制度により、適用除外とする要求事項を設けたことは、初期の混乱を避けるための妥当な措置であったと考えられる。

またアンケート調査結果から、この第三種医療機器製造販売業者は国内の自社製造所にて組み立て工程を持たない、すなわち旧輸入販売業の業態が多いことを意味していると思われたが、他業種との間で関連分析を行った結果、第一種医療

機器製造販売業が、むしろ他業種よりも、国内に組み立て工程を持たない傾向にあった。国内の高度管理医療機器が、輸入品に依存している現状にあることが、本分析結果からも理解でき、輸入販売業を対象とする品質マニュアルの構築事例を先行させて検討したのはタイムリーであった。

今回、第三種医療機器製造販売業からのアンケート回収率が極めて低かったことから、次年度は訪問調査等により、医療機器製造販売業等の実態を把握した事例作成や保管業者の品質マニュアル事例構築を行う予定である。さらに新制度化で高度管理医療機器の調査を行うようになった登録認証機関と（独）医薬品医療機器総合機構との調査手法のすり合わせにより、両者の調査スキルの向上も図る必要があると考えている。

（GCTP）

本研究では、医薬品医療機器法の施行に関する通知等の作成協力を進めたが、再生医療等製品の条件付き期限付き早期承認制度のもとでの製品品質を十分に確保するために、現行 GMP の追加要件である “品質リスクマネジメント” や “製品品質の照査” を盛り込み、運用を求めるものとしている。一方、再生医療等製品の特性を考慮すると医薬品と同等の実生産規模のバリデーションが実施できない場合も想定され、“ベリフィケーション” の概念を盛り込んだ。この考えは元々、治験薬の製造番号毎の品質確保に関する考えであるが、これに “品質リスクマネジメント” や “製品品質の照査” を同時

に求めることで、流通させる再生医療等製品の品質確保の堅牢性を高めるシステムを提案している。今後は、製造所での “製品品質システム” 構築の推進と再生新法分も含め、運用ベースの Q&A 作成を進める予定である。

（医薬品添加剤）

医薬品添加剤の国内製造においては、GMP に準じた自主的な基準を遵守することにより品質保証を充実し、医薬品の品質へ貢献してきた。この医薬品添加剤を医薬品メーカーへ確実に届けるためには流通過程においても品質を保証する必要があり、今回調べた IPEC 及び USP の基準書において、製造時と同様な水準での基準で実施していることが判った。日本のサプライチェーンマネジメントにおいての取り込みを今後の検討課題としたい。

E. 結論

医薬品、医療機器等、再生医療等製品、医薬品添加剤のいずれも世界各国で製造が行われ、グローバルな製造管理及び品質管理の基準が作成され、技術の進歩による改訂作業も絶えず行われている。我が国の基準においても最新のグローバル基準を取り込むことはもちろんのこと、我が国から諸外国へ提案しグローバル基準作成に寄与することも必要である。この活動を継続的に実施することは、流通するそれぞれの製品の品質保証や品質確保に直結し、最終的に使用者の安心、安全を高めることができる。これは行政の大切な役割である。各々の製造者は様々であり十分なリソースが確保されている

場合もあれば、そうで無い場合もある。
本研究ではなるべく中小の企業にもグローバル基準が浸透するよう考慮し、事例等の策定に取り組んでいきたいと考える。このように業界全体の底上げを進めると共に、間接的に国内製品の海外輸出にも貢献できることを期待する。

F . 健康危害情報

なし

G . 研究発表

各分担研究報告書に記載。

H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

平成 26 年度の本研究報告書は 4 つの分野で膨大な量となったため、医薬品と医薬品添加剤、医療機器等、再生医療等製品の 3 分冊として各分野で活用し易いものとした。

厚生労働科学研究費補助金
地球規模保健課題解決推進のための行政施策に関する研究事業

GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 26 年度
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構

研究分担者 宮本 裕一 埼玉医科大学

研究要旨：本研究は医療機器に関する国際的なガイドライン等を把握し、国内のガイドライン等において、統合化を図ることにより国内の医療機器企業や QMS 調査員の質の向上に寄与するものである。本年度の研究では、医療機器製造販売業者の改正 QMS 省令への対応が円滑に行われるべく、以下の項目について調査検討を行った。

(1) 医療機器製造販売業者の新 QMS の理解と受入れ体制の現状調査

全国の医療機器製造販売業者宛てに「QMS 体制についての現状調査 質問票」送付、FAX あるいは電子メールにて回答を得るという形式でアンケート調査を実施した。改正 QMS 省令の理解度、ISO13485 の取得状況は、第一種よりも、第二種、三種製造販売業者の方が低い傾向が見られ、業態を考慮した品質マニュアルの構築事例の提供が、医療機器製造販売業の QMS 構築に資するものと考えられた。

(2) 医療機器製造販売業者による QMS の構築手法の検討

改正 QMS 省令にて要求される製造販売業者を中心とした QMS 構築のあり方について検討し、標準的な QMS 構築に関する事例の提言を行った。比較的業界のニーズが高いと思われる輸入販売業者及び保管製造業向けの品質マニュアルの構築事例を作成するにあたり、製造販売業者の業態の整理、省令各要求事項の適用の是非を示す星取表の作成、責任分担契約のあり方等の検討を行った。今年度は輸入販売業者向けの品質マニュアルの構築事例を承認認証関連講習会および QMS 講習会にて公表した。

(3) 改正 QMS 省令対応の監査手法の検討

製造販売業者を中心とする QMS においては、QMS の各プロセスが複数の製造所に分かれて存在しており、マルチサイト監査の考え方が重要である。医療機器国際統合化会議 GHTF では 2010 年、GHTF/SG4/N83:2010「医療機器製造業者の品質マネジメントシステムの法的監査のための指針」パート 4：複数施設の調査を発行している。本

研究班では当該指針文書を元に、新法下の調査要領通知における「QMS 調査の具体的手順」案を本厚生労働科学研究の枠組みで作成した。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本医療機器産業連合会の方々、薬事法登録認証機関協議会の方々、東京都、静岡県
の薬務主管部署の方々

A．研究目的

平成26年11月施行の医薬品医療機器等法は、医療機器及び体外診断用医薬品（以下、医療機器等）の特性を踏まえた複数の改正点を有するものとなっている。医療機器等の製造・品質管理方法の基準適合性調査（以下、QMS調査）についての合理化も、その大きな要素に含まれており、医療機器業界、行政当局ともに、より国際整合性を高めたQMS規制への取り組みが要求されることとなった。これまで我が国の医療機器規制は、その物の製造に係る個々の製造所ごとに製造・品質管理要件としてQMS省令への適合を求めてきた面があることから、規制要求事項に応じた医療機器QMSの構築は、個々の製造業者が担ってきたという背景がある。一方、国際整合の観点から見ると、医療機器の製造・品質管理は、複数の製造所を含むシステムとして捉えて実施されており、そのQMS調査も複数製造所に跨って行われるのが一般的である。このような現状を鑑み、今般の改正では、医療機器の製造に係る全製造所を統括する製造販売業者に対して、QMS調査を要件化することとなった。また、このような広域的なQMSに対応すべく、QMS調査者もPMDA又は登録認証機関に集約されるが、平成17年度以来、医療機器QMSの構築に主体的な役割を担ってこなかった製造販売業者あるいは、複数製造所に跨るQMS調査の実績に乏しい調査権者が、本来のISO13485等、国際規格の趣旨を反映したQMSの構築のあり方や調査手法を適切に認識しているとは考えにくい。

本研究の目的は、改正QMS規制の適切な運用を見据え（1）医療機器製造販売業の改正QMS規制への対応状況の調査、（2）製造販売業者のQMS構築に資する品質マニュアルの構築事例の作成、（3）改正QMS省令に基づくQMS調査の手法等を検討することにある。

B．研究方法

当該研究班は、医療機器産業連合会所属の業界団体と、実際にQMS調査を実施する独立行政法人医薬品医療機器総合機構及び薬事法登録認証機関協議会の代表者によって組織されている。また現状の医療機器製造販売業者の実態等を把握するため、東京都及び静岡県の薬務主管部署の担当者にもオブザーバー参加をお願いした。研究班は、目的欄に記述した3項目についての調査検討を効率的に実施するため、各代表者の専門性を考慮した上で、さらに三つの作業班へと分割された。

B-1. 医療機器製造販売業の改正QMS規制への対応状況の調査

全国の医療機器製造販売業者に対し、医療機器産業連合会及び各県薬務主管部の管理するメーリングリスト等を用い、QMS体制についての現状調査質問票を送付、FAX又は電子メールにて直接回答を得た（添付資料1）。回答は設問ごとに集計、グラフ化するとともに、以下²検定が可能な質問項目については、有意水準5%以下にて関連分析を行った。（1）業種と新法への理解、（2）業種とISOの取得状況、（3）業種とビジネス形態、（4）業種と従業員数、（5）従業員数と品質保証担当者数、（6）ISO取得状況と業態。

B-2. 製造販売業者のQMS構築に資する品質マニュアルの構築事例の作成

改正QMS省令にて要求される製造販売業者を中心としたQMS構築のあり方について検討し、標準的なQMS構築に関する事例の提言を行った（品質マニュアル構築事例の作成）。比較的業界のニーズが高いと思われる輸入業者向け、及び保管製造業向けの品質マニュアルの事例を作成するにあたり、我が国の製造販売業者がとり得るビジネス形態の整理、省令の要求事項ごとに調査適用であるか否かの評価（星取表の作成）、製造販売業・登録製造所間の責任分担契約のあり方等の検討を行った。

B-3. 改正QMS省令に基づくQMS調査手法の検討

製造販売業者を中心とする改正QMS省令においては、QMSの各プロセスが複数の製造所に分かれて存在することも想定されており、マルチサイト調査の考え方が重要である。

医療機器国際整合化会議 GHTF では 2010 年、GHTF/SG4/N83:2010「医療機器製造業者の品質マネジメントシステムの法的監査のための指針」パート 4：複数施設の調査を発行している。本研究班では当該指針文書を元に、新法下の調査要領通知における「QMS 調査の具体的手順」案を本厚生労働科学研究の枠組みで作成した。

C．研究結果

C-1. 医療機器製造販売業の改正 QMS 規制への対応状況の調査

平成 26 年 6 月現在、全国の医療機器製造販売業者数は、第一種 659 社、第二種 1007 社、第三種 926 社、第二種医薬品製造販売業 371 社、合計 3533 社存在している。このうち質問票の回答を得たのは、第一種 216 社（回答率 32%）、第二種 227 社（回答率 23%）、第三種 129 社（回答率 14%）、第二種医薬品製造販売業 28 社（回答率 7.5%）、業種不明 9 社、合計 609 社であった。各設問の集計結果及び²検定が可能な設問項目について、関連分析を行った結果をそれぞれ添付資料 2 及び 3 に示す。

C-2. 製造販売業者の QMS 構築に資する品質マニュアルの構築事例の作成

主として医療機器産業連合会 QMS 委員会所属の研究協力者により、以下の手順を経て、今年度は輸入業者向けの品質マニュアルの構築事例を作成した。当該品質マニュアルの事例は、医療機器産業連合会主催の第 28 回医療機器・体外診断用医薬品 QMS 講習会（大阪会場：平成 26 年 11 月 7 日、東京会場：平成 26 年 11 月 13 日）にて公表した（添付資料 4）。また、当該品質マニュアルは平成 27 年 2 月 27 日に PMDA の HP に掲載し、厚生労働省に事務連絡としての発出を依頼した（添付資料 5）。

C-3. 改正 QMS 省令に基づく QMS 調査手法の検討

GHTF/SG4/N83:2010「医療機器製造業者の品質マネジメントシステムの法的監査のための指針」パート 4：複数施設の調査の和訳（添付資料 6）及び左記ガイドラインの考えを踏まえた新法下の QMS 調査の指針とすべく「QMS 調査の具体的手順」案（添付資料 7）を作成した。（本提案については、その後平成 26 年 10 月 24 日薬食監麻発第 1024 第 10 号「QMS 調査要領の制定について」（別添資料 8）に反映された。）

D．考察

QMS 省令は、工業製品の品質管理システムに関する国際規格（ISO 9001）に、医療機器固有の要求事項を付加して作られた医療機器の品質管理システムに関する国際規格（ISO 13485）に基づいて構成されている。それゆえ、我が国における医療機器製造販売業者の上記の国際規格の取得率を評価することで、改正 QMS 省令への円滑な移行が可能であるのかどうか、どのような措置をどの業種に講ずるのが有効であるのか等の知見が得られるものと考え、添付資料 1 に示すアンケート調査を実施、集計の上、²検定による関連分析を行った（添付資料 2 及び 3）。

第三種医療機器製造販売業者群は新法に対する理解が他の業種と比較して、低い傾向にあり、また ISO 13485 のベースとなる ISO 9001 も取得していない傾向にあることが明らかになった。第三種医療機器製造販売業からのアンケート回収率は、約 14%と他業種のそれよりも低かったにもかかわらず、このような関連が見られたことは、当該業種の改正 QMS 省令への対応は、必ずしも円滑にはいかないことを示唆しており、限定第三種医療機器製造販売業制度により、適用除外とする要求事項を設けたことは、初期の混乱を避けるための妥当な措置であったと思われる。

本アンケート調査では、限定第三種医療機器製造販売業以外の第三種医療機器製造販売業（限定一般医療機器以外の一般医療機器を扱う製造販売業）に特定した分析を行っておらず、今後はこれに該当する製造販売業の QMS への対応状況の調査を行うことで、さらなる手当の必要性の有無を議論できるものと考え。また、第一種及び第二種医

療機器製造販売業の回答者の中にも、新法の内容を「ほとんど知らない」とする者が10-20%、ISOを「両方取得していない」とする者が、30-50%程度を占めており、QMSの構築を製造業者任せになっていた背景が垣間見られる。製造販売業者として、一からのQMS構築を余儀なくされる業者も少なからず存在することも留意すべきであろう。

業種と従業員数、従業員数とQMSの構築の関連分析の結果より、第三種医療機器製造販売業は、従業員数10人以下の傾向があり、ISO13485にて規定するQMS要素のうち、設計開発プロセス、購買管理プロセス、監視測定プロセスに係る要求事項をその通りに実施してはいない、又は、それを適用外とする傾向にあった。このことは、第三種医療機器製造販売業の場合、国内の自社製造所にて組み立て工程を持たない、すなわち旧輸入販売業の業態が多いことを意味していると思われたが、他業種との間で関連分析を行った結果、第一種医療機器製造販売業が、むしろ他業種よりも、国内に組み立て工程を持たない傾向にあった。今回、第三種医療機器製造販売業からのアンケート回収率が極めて低いことは、考慮すべきではあるが、日本の高度管理医療機器が、輸入品に依存している現状にあることが、本分析結果からも理解できる。

輸入販売業を対象とする品質マニュアルの構築事例を先行させて検討したのも、上記のような背景を鑑みてのことである。

本検討にあたっては、改正QMS省令第3章に規定される旧GQP省令で規定されていた要求事項と国際規格であるISO13485の要求事項をどう関連付け融合させていくかが1つの課題であった。新法において、国際的なQMS規制の運用に近づけることが1つの目的であったことから、その目的を損ねることなく製造販売業者におけるQMS構築を推進する必要性があった。このため本研究ではISO13485に基づくQMS構築を骨格として、最も関連性の高い改正QMS省令第3章の要求事項を紐付けていくことでその課題を解決することとした。

この他、輸入販売業にQMS規格をどう適用させていくかについても様々な議論が繰り広げられた。ISO13485には、製造行為を行うことを前提とした要求事項が多く含まれていることから、ビジネスの実態とそれら要求事項をどう調和させていくかがもう1つの大きな課題であった。結論としては、輸入ビジネスを行う製造販売業者が実態として関与していないことが想定される製造管理及び品質管理工程については、製造販売業者から登録製造所等にアウトソースされた工程と位置づけることで、実態に見合ったQMSとなり得るものと考え、この方向で提案を行うこととした。

QMSは自らの組織ごとに違うことから、画一的なQMS構築を提案することは不可能であったが、上記議論を経て作成されたQMS構築事例は医療機器メーカーが自らの事業形態を鑑みて新法に対応したQMS構築を考える上で良い示唆を与えるものと期待する。

構築されたQMSに対して調査をどのように展開していけばいいか検討することも本研究班の課題であった。GHTF/SG4/N83:2010「医療機器製造業者の品質マネジメントシステムの法的監査のための指針」パート4：複数施設の調査では、調査前に事前に調査先から情報を入手し、調査先のQMS活動とその範囲を確認することを提唱している。調査対象施設に調査を実施するにあたり、調査対象施設のQMS全体からの位置づけを明確にした上で調査に臨むことの重要性を示唆するものであった。研究班ではこれを元に、実際にQMSごとの調査を実施している認証機関の意見や調査事例を参考にして作業を進めた。

研究班で提示した「QMS調査の具体的手順」案は組織ごとの調査を基本とする国際的な調査手法に出来るだけ近づけることを意図として作成したものである。法律の枠組みにおいて厳密さを求められるQMS調査に組織ごとといった概念的な要素を取り入れることは難しい状況であったが、先に示した事項を含め国際的な監査を実施している認証機関に依り必要な手順を盛り込んでいる。一方で個別具体的な事例については法改正前に想定することが難しく、本提案に細かく盛り込むことは出来ていない。法施行後、実際に事例を積み上げていく中で更に細かい気付きや経験が得られるものと思われるが、一

定期間経過後に再度見直し、調査の運用が本来の意図に沿って実施されているかどうかを検証した上、事例集等で適宜改善・補完されることを期待したい。

E. 結論

医療機器製造販売業全体から見た国際的な品質規格 ISO9001 又は ISO13485 の取得率は、必ずしも高いものではなく、改正 QMS 省令への移行には、何らかの手当てが必要であることが示された。特に輸入販売業の業態を有する業者や第三種医療機器製造販売業で顕著な従業員数が少ない業者については、該当する QMS 上の活動があったとしても、その要求事項通りに実施されていないか、それを適用除外と考えるケースもあり、業態に応じた各要求事項の適用の是非を示した星取表や品質マニュアルの構築事例の整備は不可欠であった。本研究班では、最も必要性が高い業態と思われた輸入販売業の業態を意図した品質マニュアルの構築事例等の作成を先行させ、公表を行うとともに、製造販売業者の関心事である改正 QMS 省令に基づく調査手法を、国際的に整合化された指針文書を基に作成した。

今後は、上記業態に関する指針文書に加え、次にニーズが高いと思われる保管製造業の業態を有する業者向けの品質マニュアルの構築事例の作成に着手し、さらに具体的な取扱いを示した事例集等を提供していく必要がある。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

1. 第 28 回医療機器・体外診断用医薬品 QMS 講習会（大阪会場：平成 26 年 11 月 7 日）（東京会場：平成 26 年 11 月 13 日）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

（参考資料）

1. 薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の改正について（平成 26 年 8 月 27 日 薬食監麻発 0827 第 4 号）
2. 医療機器及び体外診断用医薬品の製品群の該当性について（平成 26 年 9 月 11 日 薬食監麻発 0911 第 5 号）
3. 基準適合証及び QMS 適合性調査申請の取扱いにについて（平成 26 年 11 月 19 日 薬食監麻発 1119 第 7 号、薬食機参発 1119 第 3 号）
4. 医療機器及び体外診断用医薬品の製造業の取扱いについて（平成 26 年 10 月 3 日 薬食機参発 1003 第 1 号）
5. 医療機器及び体外診断用医薬品の製造業の取扱いに関する質疑応答集（Q & A）について（平成 26 年 10 月 20 日 薬食参発 1020 第 4 号）

添付資料

1. QMS 体制についての現状調査質問票
2. QMS 体制についての現状調査質問票（集計結果の概要）
3. QMS 体制についての現状調査質問票（関連分析結果の概要）
4. 第 28 回医療機器・体外診断用医薬品 QMS 講習会資料
5. 輸入製造販売業向け品質マニュアル
6. GHTF/SG4/N83:2010「医療機器製造業者の品質マネジメントシステムの法的監査のための指針」パート 4：複数施設の調査：和訳
7. QMS 調査の具体的手順
8. 平成 26 年 10 月 24 日薬食監麻発第 1024 第 10 号「QMS 調査要領の制定について」
9. 薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の改正について（平成 26 年 8 月 27 日 薬食監麻発 0827 第 4 号）
10. 医療機器及び体外診断用医薬品の製品群の該当性について（平成 26 年 9 月 11 日 薬食監麻発 0911 第 5 号）
11. 基準適合証及び QMS 適合性調査申請の取扱いにについて（平成 26 年 11 月 19 日 薬食監麻発 1119 第 7 号、薬食機参発 1119 第 3 号）
12. 医療機器及び体外診断用医薬品の製造業の取扱いについて（平成 26 年 10 月 3 日 薬食機参発 1003 第 1 号）
13. 医療機器及び体外診断用医薬品の製造業の取扱いに関する質疑応答集（Q & A）について（平成 26 年 10 月 20 日 薬食参発 1020 第 4 号）

厚生労働科学研究費補助金

地球規模保健課題解決推進のための行政施策に関する研究事業

GMP,QMS,GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 26 年度

分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構
研究分担者 檜山行雄 国立医薬品食品衛生研究所
研究分担者 坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨：本研究は医薬品に関する国際的な GMP ガイドラインを把握し、国内のガイドライン等において、統合化を図ることにより国内の製薬企業や GMP 調査員の質の向上に寄与するものである。

日本国内のGMPガイドラインの国際統合化を実現するためには、国内の医薬品製造所の品質基準と国際レベルのそれとのギャップを解析することとあわせて、国内の医薬品製造所が抱えている問題を具体的に把握し、問題を解決するための対応策を明確に示すことが必要である。同時に、日本国内のGMPガイドラインの理念を、効率的に医薬品製造所の製造管理及び品質管理の手法に取り込むことのできる系統的な仕組みを整備することも、国際統合化を実現するためには不可欠である。本研究では、将来PIC/S GMPガイドラインへ取り込まれることが予想される品質リスクマネジメント及びICH Q10の考え方に着目し、それらの理念が、医薬品製造所の知識管理及び知識の活用方法の中に広く取り込まれるよう、系統立った管理モデルを構築することを目的とした。その目的を達成するために、本年度は、国内の製造所が品質リスクマネジメント及びICH Q10の考え方をどのように理解し、どのような点について理解が困難と考えているのか把握するためのアンケートを作成し、国内の製造業者に配布した。アンケート調査における回答者の混乱を防ぐため、また結果の解析のし易さを考慮し、回答様式を基礎データ欄、Part 1～3と分割した様式で実施することとした。基礎データ欄では回答者の職務及び事業所の規模など回答者情報に関する設問とし、またPart 1では品質リスクマネジメントの活用状況について、Part 2では医薬品品質システムの取り組み状況に関する設問とした。さらにPart 3では、品質リスクマネジメントが日本薬局方の通則に取り入れられ、その概念が参考情報に収載される予定である点を考慮した設問ならびにサイトマスターファイルに関する設問を盛り込んだ。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本製薬団体連合会 品質委員会の方々

A . 研究目的 PIC/S加盟を見据え、平成25年8月30日に改定施行通知が厚生労働省から発出され、品質リスクマネジメント、製品品質の照査、参考品・保存品の保管、安定性モニタリング、原材料の製造業者管理及びバリデーション基準が新たに盛り込まれた。しかし、主に国内製造販売のみにたずさわる製造所では、品質リスクマネジメントの活用や品質システムの効率の良い運用方法に関してスムーズな取り込みが難しく困惑している状況があるという。ICH Q9及びQ10が日本国内に周知されてから様々な研究がなされてきたものの、今もなおその理念を具体的な製造管理及び品質管理の手法に反映することは困難であると受け止められている。PIC/S加盟を果たした今、国際基準のGMPの理念を国内製造所に定着させるための考え方を示すことは急務となっている。そこで本研究では、国内の製造所の実態を正確に把握し、問題点を洗い出した上で問題点を解決するために必要なGMP管理モデルを作成することを目的とした。

製品ライフサイクルを通じて研究開発及び実生産活動では様々な事象が発生する。それらの事象が持つ情報を製品品質の照査の中で解析・評価し、品質リスクマネジメントプロセスを通して体系的な知識に変換し、製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善策に反映させる必要がある。例えば、製品品質に影響を与えるパラメータの実測値を製品品質照査で照査した結果、想定外のトレンドが認められたとする。その場合はリスクに基づき新た

な管理基準を設けること等により、継続的な生産活動をスムーズに行うことが期待できる。このように、継続的改善を円滑に実現できるシステムを構築することが必要である。

以上のように、本研究では、改定施行通知に盛り込まれた品質リスクマネジメントが期待することを効率的に実現する手立てを研究し、本概念を取り入れたGMP管理モデルを作成することにより、広く周知することを目的とした。具体的には、アンケートを実施し、現在製造所が採用しているリスクマネジメントの手法、リスクマネジメントの概念を取り入れる際に発生している問題、課題等を広く収集した上で、それらの問題、課題等を解決するための実効性の高いGMP管理モデルを示し、製品品質の維持・向上のための継続的な改善活動を促進させることを目的とした。

B . 研究方法

B-1 品質リスクマネジメントや ICH Q10で提唱されている医薬品品質システムに関する概念の、国内製造所における理解度、実際の取り組み状況、取り込むにあたって困惑している状況等を情報収集し、その結果に基づき、国内製造所にて国際的 GMP 基準の取り込みをスムーズに行うために必要な系統だった GMP 管理のモデルを示すこととした。実態把握のための情報収集はアンケート形式にて行うこととした。研究全体を、アンケートの設問の作成及び選定を行うフェーズ、アンケート結果の解析を行うフェーズ、そして解析結果から系統だった GMP 管理のモデ

ルを作成し啓蒙するフェーズに分けて進めることとした。

本年度は、アンケート調査のための設問を作成し、国内の製造業者に配布した。アンケートの設問内容については、業界団体等として日本製薬団体連合会の品質委員会のメンバーを中心に検討を依頼した。あわせて、GMP 調査を行う側として、独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部のメンバーの協力を得た。

研究手法として、アンケート調査では、主にアンケートの回答者に関する情報、品質リスクマネジメントに関する理解度及び実際の運用実態について設問することとし、理解度及び運用実態を、製造所規模、業態(自社品の製造、製造の受託、自社品+受託製造等)及び回答者の職務ごとに場合分けして解析する計画である。運用実態としては、品質リスクマネジメントが既に導入されている範囲及び導入されていない範囲を具体的に把握したい。あわせて、品質リスクマネジメントの概念を導入するにあたり現時点でも解決出来ない問題点及びその理由も収集することにより、国内の医薬品製造所において品質リスクマネジメントが普及していない分野と、その理由の全貌が明確にできると考えている。

B-2 製品品質の照査の報告書の記載例の作成

製品品質の照査に関しては、中小の製薬企業にも参考となるような照査結果の報告書の記載例を作成することとした。既に平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金 地球規模保健課題推進研究事業「医

薬品・医薬品添加剤の GMP ガイドラインの国際統合化に関する研究(研究代表者 櫻井信豪)」においてモックが取り纏められたため、本年度に事務連絡として発出する。

B-3 欧州各国の GMP 査察当局が参加し GMP ガイドラインの作成等を行っている GMP inspectors working group に参加し、GMP ガイドライン作成及びその運用について把握した上で、ガイドラインの理念を実際の製造管理及び品質管理の手法へ取り込む手法の参考とする。

C . 研究結果

C-1 アンケートの作成及び配布

アンケート調査では、回答者の混乱を防ぐため、また結果の解析のし易さを考慮し、回答様式を基礎データ欄、Part 1～3 と分割した様式で実施することとした。基礎データ欄では回答者の職務及び事業所の規模など回答者情報に関する設問とし、また Part 1 では品質リスクマネジメントの活用状況について、Part 2 では医薬品品質システムの取り組み状況に関する設問とした。さらに Part 3 では、日本薬局方ならびにサイトマスターファイルに関する設問を盛り込んだ。また、製造所の実態を正確に把握するため、選択式の回答のみならず、記述式の回答欄も設けた¹⁾。

基本的に無記名方式を採用し、1 製造所につき 1 回答用紙の提出を求めることとした。

アンケートは平成 27 年 2 月 18 日に PRISE-NET

(<https://www.praise-net.jp/>) 上で公開し、アンケートの回答締め切り日は、平成 27 年 3 月 18 日とした。

C-2 製品品質の照査の報告書の記載例の作成

事務連絡「製品品質の照査報告書記載例について」²⁾として、平成 26 年 6 月 13 日付けで発出された。

C-3 GMP/GDP 査察官会議への参加 ロンドンの欧州医薬品庁 (EMA) で開催された第 77 回 GMP/GDP 査察官会議 (77th Meeting of GMP/GDP Inspectors Working Group) にオブザーバー参加し、EU レベルでの GMP 規制関連の項目の報告、質疑、その他実際の業務上発生する事例の取扱いについて情報収集した³⁾。

D . 考察

国内製造所では、これまでも変更管理や逸脱管理等の運用を通して、何らかのリスク評価を行っており、その結果を製造所内の関係部署間で共有している。このような実態を踏まえると、品質リスクマネジメント及び ICH Q10 の考え方について、国内製造所で全く取込みが進んでいない状況ではないと考えられる。しかしながら、主に国内製造販売のみにたずさわる製造所では、品質リスクマネジメントの活用や品質システムの効率の良い運用に関してスムーズな取り込みが難しく困惑している状況があるという。その要因として、既存の ICH Q9/Q10 ガイドラインが概念を述べるに留まっているためと想定された。ただし、この事は品質リスクマネジメント及び ICH Q10

の考え方が広く導入されないことの理由の一つに過ぎないと考えられる。そのため、本研究では、アンケートを通して、現在国内の医薬品製造所が抱える具体的な問題点を抽出し、その問題を解決した上で、品質リスクマネジメント及び ICH Q10 の概念の運用を実体化するための GMP 管理モデルを示すことが有用と考えた。アンケートの回答方法として、選択式の回答欄に加え、記述式の回答欄を設けた事により、より実態に近い製造所の問題点を数多く抽出できると考えている。このように、単にガイドラインの理念を説明することに留まらず、理念が浸透しない理由を明確にし、実際に発生している問題点を踏まえた GMP 管理モデルを示す手法は、これまで遅滞していた品質リスクマネジメント及び ICH Q10 の概念の運用を活性化させ、結果として GMP 管理水準の国際整合化を促進するものと考えられる。

E . 結論 考察したように、品質リスクマネジメント

の活用や品質システムの効率の良い運用に関してスムーズな取り込みが難しく困惑している実態を具体的に把握した上で GMP 管理モデルを作成することが有用と考えた。そのため、本年度は国内製造所の実態を把握するためのアンケートを作成し、国内の製造業者に配布した。

F . 健康危害情報 なし

G . 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

添付資料

1. 本研究に際して作成したアンケート（医薬品品質システムの取り組み状況及び品質リスクマネジメントの活用状況に関するアンケート）
2. 製品品質の照査報告書記載例について（平成 26 年 6 月 13 日付け事務連絡）
3. 欧州 GMP/GDP 査察官ワーキンググループ会議参加報告書

厚生労働科学研究費補助金 地球規模保健課題解決推進のための
行政施策に関する研究事業

GMP,QMS,GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合化に関する研究

平成 26 年度
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構

研究要旨：

平成 26 年に医薬品医療機器法及び再生新法が施行され、我が国において製造販売される再生医療等製品や再生医療で使用される特定細胞加工物の製造管理及び品質管理に対する規制が、新たに講じられることとなった。我々は、これらの法律に関する省令、施行通知等の作成に貢献すると共に、このうちの構造設備要件や製造管理及び品質管理に関する要件について、製造所等の対応が円滑に行われるべく研究を行った。

1 年目の研究として、本分野の海外規制当局による関連規制及び運用に係る知見等を検討し、医薬品医療機器法における GCTP 省令の作成に協力した。GCTP 省令は、医薬品 GMP 省令をベースにししながら、再生医療等製品特有の事情を踏まえ検討した。その結果、GCTP 省令は、GMP 省令ではカバーされていない、「品質リスクマネジメント」、「製品品質の照査」及び「ベリフィケーションの概念」を取り込むものとなった。さらに、GCTP 施行通知の Q&A 事務連絡案を策定し、上記通知の詳細な解説を行うと共に、調査当局が製造所の GCTP 省令への適合状況の確認をするための調査方法を定めた GCTP 調査要領を策定した。

我々はまた、再生新法下における構造設備要件や製造管理及び品質管理に関する要件について定めた省令の施行通知の策定に協力した。この再生新法省令の施行通知は、基本的には、GCTP 施行通知と同じ枠組みで策定された。このことは、医療として提供される再生医療等技術が、医薬品医療機器法下で承認を受ける再生医療等製品にスムーズに移行することを可能にするという政策の推進に非常に有用であると考えられる。さらに、この省令の具体的な解釈を提供する目的で、再生新法省令の定める細胞培養加工施設の構造設備要件に関するチェックリストを作成し、PMDA の HP に掲載した。

今後も引き続き、医薬品医療機器法の要件の実施に関する Q&A を策定し、具体的な解説を行う等の取り組みを行う予定である。同時に、PIC/S ガイドラインをはじめとする国際基準の改訂動向を踏まえた国際整合性確保に必要な知見等を提供し続けることも必要である。

本研究にご協力を得た方々及び団体 日本製薬
工業協会、MTJAPAN、FIRM の方々

A．研究目的

平成 26 年に医薬品医療機器法及び再生新法が施行され、我が国において製造販売される再生医療等製品や再生医療で使用される特定細胞加工物の製造管理及び品質管理に対する規制が、新たに講じられることとなった。これを踏まえ、櫻井班は、研究 1 年目においては、医薬品医療機器法及び再生新法に関する省令、施行通知等の作成に協力すると共に、このうちの構造設備要件や製造管理及び品質管理に関する要件について、製造所等の対応が円滑に行われるべく研究を行った。

B．研究方法

当研究班は、業界 3 団体(日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM)と、GCTP 調査当局である(独)医薬品医療機器総合機構及び国立医薬品食品衛生研究所の代表者から組織している。

研究 1 年目は、4 回の会議開催における討議及びメール等での意見交換を通じて、施行通知等の策定について検討した。

B-1 医薬品医療機器法における GCTP 省令、GCTP 施行通知、GCTP 施行通知の Q&A 事務連絡並びに調査要領

医薬品医療機器法に基づき、再生医療等製品の製造管理 / 品質管理に関する省令(GCTP 省令)の策定に協力する。また、GCTP 省令の要件を順守するための運用に関する解説を含む施行通知(GCTP 施行通知)を策定する。さらに、業界 3 団体より募集した意見を基に、GCTP 施行通知の Q&A

事務連絡案を策定する。また、GCTP 調査当局が、製造所の GCTP 省令への適合状況確認をするための調査方法を定めた、GCTP 調査要領を、GMP 調査要領(平成 24 年 2 月 16 日 薬食監麻発 0216 第 7 号)を基に、GCTP 特有の要素を勘案して策定する。

B-2 再生新法省令の施行通知

特定細胞加工物の製造における、構造設備並びに製造管理 / 品質管理に関する省令(再生新法省令)の運用について解説した施行通知を、GCTP 施行通知との一貫性を考慮しつつ、医師または歯科医師の監視下で実施される再生医療特有の事項を勘案して策定する。

B-3 再生新法省令の定める細胞培養加工施設の構造設備基準に関するチェックリスト

細胞培養加工施設の製造業許可を取得しようとする者及び取得した者が、細胞培養加工施設の適切な構造設備の構築及び運用を行うことができるように、再生新法の省令及び施行通知で規定される細胞加工施設の構造設備の各要件について理解を促進するため、各要件の主旨及び必要性について解説したチェックリストを作成し、さらに周知を図る。

C．研究結果

医薬品医療機器法における GCTP 省令、GCTP 施行通知、GCTP 施行通知の Q&A

事務連絡案及び GCTP 調査要領の策定並びに、再生新法の施行通知及び構造設備の要件に関するチェックリストの検討結果は以下のとおりである。

C-1 医薬品医療機器法における GCTP 省令、GCTP 施行通知、GCTP 施行通知の Q&A 事務連絡案並びに調査要領

GCTP 省令は、「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（厚生労働省令第 93 号）」として厚生労働省より発出された¹⁾。再生医療等製品は、製品固有の特性に応じて製造管理 / 品質管理の方法を具体的に特定・確立し、運用することが、製品品質を実現するために重要な要素である。そのような背景から、製造所の品質システムのみならず製品固有の管理方法を重要な観点とする GMP 省令をベースにして、GCTP 省令を策定した。同時に、PIC/S の GMP ガイドラインとの整合化を検討した結果、GCTP 省令は、GMP 省令ではカバーされていない、「品質リスクマネジメント」及び「製品品質の照査」を含むものとなった。さらに、承認前に十分な製造実績を集めるのが困難な場合があるという、再生医療等製品特有の事情を踏まえて製造の恒常性を確認するための、「ベリフィケーションの概念」を追加した。

GCTP 省令の施行通知²⁾は、この省令の要件を適切に実施するための逐条解説を含む厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知として、平成 26 年 10 月 9 日に発出された。

さらに、GCTP 施行通知に関して、業界 3 団体より意見を募集、検討した結果を、Q&A 事務連絡(案)³⁾としてまとめ、上記規

制の運用について、より詳細な運用や解釈について明示した。この事務連絡を、厚生労働省監視指導・麻薬対策課から発出する見込みである。

また、GCTP 調査当局が製造所の GCTP 省令への適合状況を確認するための調査方法を定めた GCTP 調査要領は、平成 26 年 10 月 9 日に厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知として発出された⁴⁾。

C-2 再生新法省令の施行通知

GCTP 施行通知との一貫性を考慮し、再生新法の下、医師または歯科医師の監視下で実施される特定細胞加工物の製造管理 / 品質管理に特有の事項を勘案し、再生新法省令の施行通知を作成した。その結果は、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」の取扱いについて（医政研発 1031 第 1 号 平成 26 年 10 月 31 日）として発出された⁵⁾。

C-3 再生新法省令の定める細胞培養加工施設の構造設備基準に関するチェックリスト

再生新法省令の定める細胞培養加工施設の構造設備の許可要件の規定に関する解釈を示したチェックリストを作成し、平成 26 年 11 月 21 日付で、(独)医薬品医療機器総合機構 HP に掲載した⁶⁾。このチェックリストは、細胞培養加工施設及び再生医療等の提供医療機関等にとって、構造設備の要件に適應するための理解を深めることに寄

与するものとなる。同時に、再生新法の要件の実施について、

理解を促すための講演を行った⁷⁸⁾。

D. 考察

平成 26 年に医薬品医療機器法及び再生新法が施行された。我々は、これらの法律の要件の適切な実施について解説する通知類が必要であると認識した。

我々はまず、医薬品医療機器法の定める、再生医療等製品の構造設備並びに製造管理/品質管理の基準に関する省令(GCTP 省令)の策定に協力した。この GCTP 省令は、医薬品の製造管理/品質管理の方法を規定した GMP 省令をベースに策定した。欧州 EMA では、再生医療等製品(欧州では「ATMP(Advanced Therapy Medicinal Products)」)の製造管理/品質管理の基準は GMP に含まれており、さらに、米国 FDA においても、GMP の基準に類似した GTP(Good Tissue Practice)が策定されている。本邦の GCTP 省令の策定方針はこれら国際的な概念と類似するものであるといえる。同時に、PIC/S との整合化及び再生医療等製品特有の事情を勘案し、GMP 省令ではカバーされていない、「品質リスクマネジメント」、「製品品質の照査」及び「ベリフィケーションの概念」を GCTP 省令に取り込んだ。

また、我々は、GCTP 省令の適切な運用方法を解説する施行通知(GCTP 施行通知)の策定を行うと共に、再生新法下の、特定細胞加工物の製造における構造設備並びに製造管理/品質管理に関する省令の具体的な運用を含む施行通知(再生新法省令の施行通知)を、GCTP 施行通知をベースに作成し

た。これら二つの施行通知は、医師または歯科医師の監視下で行われる再生医療等技術特有の事項を勘案しつつも、医薬品医療機器法の下で製造される再生医療等製品と再生新法下で製造される細胞加工物の製造管理及び品質管理の方法が、同じ枠組みの中で実施できるよう整合性を取った。そのことは、医療として提供される再生医療等技術が、医薬品医療機器法下で承認を受ける再生医療等製品にスムーズに移行することを可能にするという政策の推進に非常に有用であると考えられる。

GCTP 調査要領は、調査の具体的手法については GMP 調査要領と整合性をとりつつ、GCTP 特有の製造管理/品質管理の確認項目を含めるものとなった。

再生新法における再生新法省令の定める細胞培養加工施設の構造設備基準に関するチェックリストは、再生新法の施行に伴い、特定細胞加工物の製造に関する規制を新たに受ける再生医療の提供医療機関等に対して、構造設備基準の主旨及び必要性についての解説を提供するものとなった。

E. 結論

平成 26 年に医薬品医療機器法及び再生新法が施行され、我が国において製造販売・使用される再生医療等製品/特定細胞加工物の製造管理及び品質管理に対する規制が、新たに講じられることとなった。

研究 1 年目においては、GCTP 省令、施行通知等の作成に貢献すると共に、このうちの構造設備要件や製造管理及び品質管理に関する要件について、製造所等の対応が円滑に行われるべく研究を行った。その結果、計画どおり、施行までに通知類も含め

発出した。これらの通知類は、医薬品医療機器法及び再生新法の定める要件の具体的実施方法を解説したもので、再生医療等製品を製造・販売する業者及び再生医療等の提供医療機関等にとって大変有用なことでありと考える。今後も、医薬品医療機器法及び再生新法の要件の実施に関する Q&A を策定し、具体的な解説を行う等の取り組みが継続的に必要であると考え。同時に、PIC/S ガイドラインをはじめとする国際基準の改訂動向を踏まえた国際整合性確保に必要な知見等を提供し続けることも必要である。

F．健康危害情報
なし

G．研究発表 研究班の検討に基づき発出された省令、通知、その他発表資料

- 1) 再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (GCTP 省令)
(平成 26 年 8 月 6 日付け厚生労働省令第 93 号)
- 2) 再生医療等製品に係る「薬局等構造設備規則」、「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」及び「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」の取扱いについて(平成 26 年 10 月 9 日付け薬食監麻発 1009 第 1 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)
- 3) GCTP 施行通知の Q&A 事務連絡(案) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡(案)
- 4) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課

GCTP 調査要領について

(平成 26 年 10 月 9 日付け薬食監麻発 1009 第 4 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)

- 5) 「再生医療等の安全性確保に関する法律」、「再生医療等の安全性確保に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性確保に関する法律施行規則」の取扱いについて
(平成 26 年 10 月 31 日付け医政研発 1031 第 1 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)
- 6) 再生医療等の安全性確保法における細胞培養加工施設の構造設備基準チェックリスト
(平成 26 年 11 月 21 日付け独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部 HP 掲載)
- 7) 講演：(公財)先端医療振興財団主催セミナー 第 1 回PMDA薬事戦略相談連携センター セミナー
バイオ医薬品・再生医療等製品の製造管理・品質管理～再生医療等製品の新たな制度の状況～
(平成 26 年 7 月 4 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部)
- 8) 講演：英国総領事館主催 英国再生医療セミナー
日本での再生医療分野の新たな規制の状況について
(平成 26 年 7 月 10 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部)

添付資料

- 1) 再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (GCTP 省令)
(平成 26 年 8 月 6 日付け厚生労働省令第 93 号)
- 2) 再生医療等製品に係る「薬局等構造設備規則」

- 「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」及び「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」の取扱いについて(平成26年10月9日付け薬食監麻発1009第1号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)
- 3) GCTP 施行通知のQ&A 事務連絡(案) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡(案)
- 4) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 GCTP 調査要領について
(平成26年10月9日付け薬食監麻発1009第4号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)
- 5) 「再生医療等の安全性確保に関する法律」、「再生医療等の安全性確保に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性確保に関する法律施行規則」の取扱いについて
(平成26年10月31日付け医政研発1031第1号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)
- 6) 再生医療等の安全性確保法における細胞培養加工施設の構造設備基準チェックリスト
(平成26年11月21日付け独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部HP掲載)
- 7) 講演:(公財)先端医療振興財団主催セミナー 第1回PMDA薬事戦略相談連携センター セミナー バイオ医薬品・再生医療等製品の製造管理・品質管理～再生医療等製品の新たな制度の状況～(平成26年7月4日 独立行政法人医薬品 医療機器総合機構品質管理部)
- 8) 講演:英国総領事館主催 英国再生医療セミナー 日本での再生医療分野の新たな規制の状況について
(平成26年7月10日 独立行政法人医薬品 医療機器総合機構品質管理部)

分担報告書に記載。