

厚生労働科学研究費補助金

**医薬品・医療機器等レギュラトリー
サイエンス政策研究事業**

**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27年度総括・分担研究報告書

研究代表者 櫻井 信豪

平成28年(2016年) 3月

平成二十七年年度総括・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適合化に関する研究

櫻井 眞 檜山 行雄 坂本 知昭 木崎 敬一 高木 裕二

目 次

(分担報告書)

1 . GMP分野	1
2 . GCTP分野	17
3 . QMS 分野	24
4 . 添加剤分野	36

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

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 27 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。本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

（１）品質リスクマネジメント及び医薬品質システムの浸透について
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、「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への浸透度を把握すべくアンケート調査を実施した。その結果、品質リスクマネジメントの活用の際に、リスクの洗い出しや特定することが難しく、効率的な製品品質の改善に役立てることができない製造者がまだまだ多い現状が浮き彫りになった。また、ICH Q10 に代表されるような医薬品質システムの導入では各社の組織により品質マネジメントレビューの有効活用をするための仕組構築が課題となっていることが分かった。最終年である来年度はこれらの課題を克服するため、品質リスクマネジメントについては、具体例を示しながらリスク特定・評価のツールを提案すること、医薬品質システムについては具体的な運用事例を示すことを計画している。

（２）PIC/S ガイドライン（Annex1）の改訂作業について
PIC/S の無菌医薬品に関する GMP ガイドライン（Annex1）が、無菌性確保方法の技術的進歩に則した内容や品質リスクマネジメントの概念を入れた内容に改訂されることとなり、この作業に日本も参画することになった。このため、研究班では、日本としての意見を速やかに提示するべく、国内の業界団体との調整も図りつつ、現行ガイドラインの修正や追加すべき箇所の検討を行った。全体的な改訂事項の提案の他、特に、改訂事項として重要と考えられた環境モニタリング、最新技術であるシングルユースバッグ、ろ過滅菌の項について検討し、意見を取り纏めて PIC/S 側に提示した。来年度は PIC/S 側と調整を図りながらガイドラインを最終化させる予定。

○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改正 QMS 省令（以下、新 QMS）を関連業者に浸透させることが課題であるが、本年度はその浸透状況を把握するため、愛知県、埼玉県、静岡県にて許可を取得している製造販売業者を対象に新法への対応状況に関する実態調査を行った。その結果、特に第三種医療機器製造販売業や ISO13485 を取得していない中小企業を中心に、新 QMS 省令に対する理解が不足していること、品質管理監

督システムの構築に苦慮していること等が判明したことから、「保管向け製造業者の品質マニュアル」の作成に着手し完成させた。来年度は、既に公開している「輸入業者向け品質マニュアル」についても手直しが必要と思われる部分を改訂する予定である。また実態調査の結果から、新 QMS 省令の認識が低い輸入のみを行う製造販売業者等に対し、浸透が図れるような活動を検討する予定である。同時に、PMDA 及び登録認証機関の両調査実施者の指摘事例(平成 28 年 3 月 31 日まで)を収集し、業界全体に対して公開することで、新 QMS 省令の浸透に役立てるよう計画中である。

○再生医療等製品 GCTP (GTP) ガイドライン

平成 26 年度に医薬品医療機器法が施行され、製造販売や臨床研究等で使用される再生医療等製品 / 細胞加工物の製造管理及び品質管理に対する規制が、実際に運用されることになった。

GCTP 省令で新たに定義されたベリフィケーションについて、実際の運用方法を明確にするため、実行すべき事項をまとめ、平成 27 年 7 月 28 日に Q&A を発出した。これにより、再生医療等製品の恒常性を担保するために、管理戦略、製品品質の照査及び知識管理の重要性を明示し、具体的に製造所で活動すべき項目を提示できた。

また、PIC/S の再生医療等製品の査察の手引き書作成のための WG が立ち上がり、日本も参画することになった。日本の GCTP との整合性も図るべく、手引き書の一部の作成に貢献した。来年度は、引き続き本手引き書の作成に関与し、最終化を進める予定。さらに、再生医療製品については、英国の規制当局である MHRA が承認にかかる制度及び考え方の概要を公表したため、研究材料のひとつとして翻訳を進めた。

医薬品添加剤自主 GMP ガイドライン

PIC/S 加盟に関し平成 25 年度に GMP 上の要求事項を追加して、医薬品製造業者が原料等製造業者の委託先管理を実施することになった。特に医薬品添加剤は実質的な含有量が多いため、使用側(医薬品製造業者)と製造側(添加剤メーカー)が共有できる、しかもグローバルでも通用するガイドラインを作成することは極めて意義が大きい。本年度は、又、参考のため GDP も GMP と一体となって品質管理に役立つため、近い将来のため(USP General Information <1197>の翻訳及び今まで翻訳してきた IPEC-PQG GMP ガイド 2006 をベースに医薬品添加剤のグローバルな製造及び品質管理に関する基準を元に使用側と製造側の両者の意見を参考にしながら、自主的ガイドラインとその質疑応答集の作成に着手した。その結果、自主基準として確実に遵守すべき事項、今後のグローバル化を考えた場合、遵守が望まれる事項に分類し作業を進め、前者を自主基準に、後者を質疑応答集に取り入れる方針とした。更に NSF/IPEC/ANS/363-2014 等も必要に応じて参考にし、今年度は医薬品添加剤自主 GMP ガイドライン(案)が完成した。又、必要と考えられる Q&A の作成も行った。

分担研究者

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

(QMS 関連)

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

(GCTP 関連)

日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM のの方々

(医薬品添加剤関連)

日本医薬品添加剤協会、医薬品添加剤 GMP 自主基準適合審査会、日本製薬団体連合会品質委員会の方々 その他

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昨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調査実施者も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、昨年度、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。

以上のような急速な制度の変革が多かった平成26年度を振り返ると、それぞれの分野における企業における新制度の運用が、まだまだ浸透していないことが、実施したアンケート等で浮かび上がってきた。そのため、本年度は各分野とも新しい制度の運用を困難としている企業が活用しやすい管理モデルなどを作成し、提案することを目標とした。

具体的には、医薬品のGMPについては平成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認したうえで管理モデルの作成を検討した。また、PIC/Sで始まった無菌医薬品の製造に関するガイドライン(Annex1)の改訂作業に関与することで、国内の当該企業の実情を反映することに努めた。

一方、医療機器についても業界へのアンケートを通して要望が多かった、最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアルの構築事例を作成することを本年度の目標とした。

また、再生医療等製品については、平成27年度に2品目の承認審査が進んだこともあり、プロセスバリデーションが実施不可の場合のベリフィケーションの活用方法を提案することを目標とした。

医薬品添加剤については、業界団体が有する自主基準を改訂することを目標に挙げ、使用側(医薬品製造業者)と供給者(医薬品添加剤業者)の両者が活用可能な基準とすべく、それぞれの意見及びグローバルな基準を参考に基準改訂を試みた。

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実施

昨年度、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て作成した業界向けアンケートを日薬連経由で実施し、その結果を取りまとめた。アンケート内容については、一部、局方やサイトマスターファイル関連も追加して実施した。

B-2．PIC/S Annex1改訂作業への参加

本PIC/S GMPガイドラインの改訂に先立って、PIC/Sから提示されたコンセプトは、

ICH Q9及びQ10ガイドラインの考えを適用することを目指すこと及び品質リスクマネジメントの概念を取り入れることで患者へのリスクを最小限とすることを考慮しつつも、科学的に不必要な要求項目を極力少なくすることに重点をおいた改訂を目指すこととされた。そのため、本研究では、まず、上記コンセプトペーパーのAnnex1の改訂方針をもとに、現行のAnnex1を見直し、改訂事項として特に重要と考えられる項目について抽出し、各項目について分科会を設置し、現行のAnnex1と製造管理及び品質管理の実態について分析した。

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

(QMS)

B-4. 医療機器製造販売業の改正 QMS 省令 への対応状況の調査

小規模の医療機器製造販売業者に対する調査として、アンケート方式(愛知県、埼玉県及び静岡県にて許可を取得している医療機器製造販売業者)及びより詳細を把握するための訪問調査(限定第三種及び第三種医療機器製造販売業者、第二種さらには ISO 取得済みの第一種製造販売業者の 6 企業)を実施した。

B-5. 最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアルの構築事例の作成

業界からの要望が多かった最終製品の保管のみを実施している製造所の品質マニュアルのモデルを作成した。

B-6. QMS 調査での指摘事例について

第三者認証機関と PMDA が実施している QMS 調査について、指摘事項の比較及び考察を行い、公表することは企業での QMS 改善に有意義である。実際の情報収集を行うため、登録認証機関 (ARCB) への協力要請を行った。

(GCTP)

B-7. 再生医療等製品の製造に関するベリフィケーションについて

GCTP 省令で特徴的でかつ新しい“ベリフィケーション”は、従来の医薬品のバリデーションが製品製造の恒常性の確保を目的にしていたのと異なり、バリデーションが妥当な理由により実施できない場合に適用するものであるとされたが、その具体的な考え方が示されておらず、浸透していなかったことから、このベリフィケーションについての考え方について、業界団体(日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM) に対して意見募集を行い、そこで収集された意見を検討すると共に、ベリフィケーションに対する理解不足や疑問に答え、ベリフィケーションを実際に運用する際に必要となる要素を抽出した上で、重要な各項目を整理、検討した。

また、2015 年 3 月に英国で出された「Building on our own potential : a UK pathway for regenerative medicine」(我が国の潜在的可能性に基づく構築 : 英国が再生医療に向けて歩むべき道筋) の報

告書が発行されたため、研究材料として翻訳を実施した。

(医薬品添加剤)

B-8. 医薬品添加剤の GMP 自主基準改訂について

昨年度まで翻訳等を実施し、把握してきた海外ガイドラインを参考に、本年度は医薬品添加剤協会が 2014 年度に作成した自主基準の改訂に着手した。改訂作業は製造委託側である製薬企業と医薬品添加剤製造者及び医薬品添加剤 GMP 自主基準適合審査会の協力を得て実施した。

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結果

アンケートを集計した結果、多くの国内製造所では、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、国内製造所では、取込みがある程度進んでいる状況であると考えられる。しかしながら、主に国内製造販売のみに携わる製造所では、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にある理由が解析結果から浮き彫りになり、また、全体の 12%の製造所では品質リスクマネジメントを実施できていないことが判明した。その課題解

決のために、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。

C-2. PIC/S Annex1 改訂作業について

研究班では、Annex1 の改訂に関し、特に重要な項目として、環境モニタリング、シングルユースシステム、ろ過滅菌 の 3 点を抽出し、それぞれの分科会で検討した結果に基づき、PIC/S 側に改訂案を提示した。平成 28 年 2 月時点で、検討参加各国から提示された案文全体について開示されていないが、PIC/S 加盟国への案文の提示、パブリックコメント、総会での承認を経て改訂作業が終了する見込みである。

C-3. GMP/GDP inspectors working group への参加結果について

EU 内で行われている各種ガイドラインの作成及び改訂作業の最新動向を知ることができ、日本の GMP 調査方法等への応用を検討するのに有用な情報であった。また、PIC/S の動向や EMA 以外の当局の情報収集もできた。特に項目としては、

- ・ Guideline on GMP for IMPs
- ・ GMP for ATMPs and ATIMPs
- ・ Impacts of GMP on MAHs
- ・ EU GMP guide の Annex1 及び ISO14644 の改訂状況
- ・ Priority Medicines Scheme (PRIME) について
- ・ Data Integrity など

に関する情報であった。

(QMS)

C-4. 医療機器製造販売業の改正 QMS 省令への対応状況の調査について

アンケートの集計結果によれば、約 70% の事業者が旧法下で実施していた GQP に基づく体制を利用することで、今般の移行を終えたと回答していた。一方で回答者のうち 25% の事業者は、「改正 QMS 省令に対応した組織、人員を記載した組織図及び担当業務について定義し、品質マニュアルについては改訂作業中」あるいは「未対応」を選択しており、依然、小規模事業者にとっては改訂作業に苦慮していることを表す結果となった。特に苦慮している理由としては、改訂のための人員（リソース）不足、改訂に必要な情報不足（情報源が乏しい）が上げられた。

C-5. 最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアルの構築事例の作成について

特に最終製品の保管のみを行う製造所を対象とした品質マニュアルの構築事例を作成、完成し公開した。これによりこれらの企業も品質マニュアルの作成が可能になるが、QMS 本質的な理解については、引き続き課題が残る。

C-6. QMS 調査での指摘事例について

情報収集は平成 28 年 3 月末までとしているため、結果の集約は来年度に実施する予定である。

(GCTP)

C-7. 再生医療等製品のベリフィケーションについて

再生医療等製品は生きた細胞が製品となる特性上、承認前に十分な製造実績を積むことが困難な場合があり、プロセスのバリデーションが実施できないことがある。特に早期承認制度を設けた日本においては、そのような再生医療等製品特有の事情から、製造の恒常性を検証するためにベリフィケーションが適用できる場合がある。ベリフィケーションを適用する場合の留意点について、以下の項目について Q&A 形式にまとめて厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課の課長通知として発出した。

また、「Building on our own potential : a UK pathway for regenerative medicine」(我が国の潜在的可能性に基づく構築：英国が再生医療に向けて歩むべき道筋)の報告書を翻訳した結果、日本の規制上の課題がいくつか挙げられたが、今後も引き続き、海外規制文書の発出に注視してゆく。

(医薬品添加剤)

C-8. 医薬品添加剤の GMP 自主基準改訂について

2014 年に日本医薬品添加剤協会が作成した自主基準の改訂案及び Q&A 案を作成し、厚生労働省へ提示した。

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、本年度は現状把握のためのアンケートを実施し、その解析を行った。これによると「品質リスクマネジメント」及び「医薬品品質マネジメント」の実施について、特に「参考となる基準が無い場合、適切な評価方法・判断方法が分からず、潜在的なリスクの掘り起こしができていない」という意見が多かった。これは、厚生労働省から出された通知がいずれも概念的なものであり、実運用に結び付けにくいと考えられる。本研究の最終年である次年度には、実用面に配慮した管理モデルを提案することを検討したい。

一方、PIC/S ANNEX1 の改訂作業については、日本の意見を取りまとめ、PIC/S 側に提示し、最終的な ANNEX1 改訂案が作成される見込みである。その後、PIC/S 加盟国へのパブコメ及び来年度の PIC/S 総会での承認が得られれば、正式な PIC/S GMP ガイドラインとして発行される見込みである。

(QMS)

アンケートや訪問調査の結果、概ね、医療機器製造販売業等の実態を把握ができたと考えられた。そのため、特に最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアル事例構築を行い、厚生労働省から事務連絡として周知することができた。さらに次年度は、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の QMS 調査での指摘事例を検討・公表することで、両者の調査スキルの向上と医療機器製造業者への改善を促す予定であ

る。

(GCTP)

再生医療等製品の特性を考慮した製造管理・品質管理のあり方や品質確保については、使用する細胞自体が未知な部分が多いことからまだまだ課題が多い。引き続き、海外当局の動きに注意を払いながら国内ガイドラインの整備を進めていく予定である。

(医薬品添加剤)

医薬品添加剤の使用側である製薬企業と添加剤製造者の両者の意見を反映した自主基準案及びそれと補足する Q&A 案を作成完了した。今後、厚生労働省の確認を経て事務連絡として発出を検討する予定。また、今後は、作成した「医薬品添加剤 GMP 自主基準」(案)及びその「関連質疑応答集」(案)を厚労省からの事務連絡として確定させ、広く周知することで、医薬品添加剤の適切な製造・品質管理業務を遂行する環境を整えるとともに、自主基準の運用を行うことで生じる疑問等に応えるための質疑応答集の充実を図る必要があると考えている。

E. 結論

医薬品、医療機器、再生医療等製品、医薬品添加剤の製造は、いずれも世界各国で行われており、それぞれグローバルな製造管理及び品質管理の基準も作成されている。また製造に関する技術的進歩もあり、各基準の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

るんのこと、逆に我が国から諸外国へ基準案を提案しグローバル基準作成に貢献することも必要である。このような研究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。それぞれの製造者は様々な組織体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

特になし。

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

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 27 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：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体系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。本年度、本研究では、昨年より継続して取り組んでいる品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムに関する研究に加え、PIC/S の無菌医薬品に関する GMP ガイドライン（Annex1）に関する研究を追加した。

【品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムに関する研究】

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医薬品品質システム（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し、示すことを目的とした。その目的を達成するために、昨年度は、国内の製造所が品質リスクマネジメント及び医薬品品質システム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国内の製造業者を対象に実施した。本年度は、アンケート調査の結果を、主にアンケートの回答者に関する情報（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））と品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムに関する理解度及び実際の運用実態の関連性に着目し解析を行い、品質リスクマネジメントの活用のための課題、医薬品品質システムの取り組みへの課題を見出した。また、日本薬局方への品質リスクマネジメントの取り込み、「開発、規格設定、GMPが医薬品の品質保証の三方策」であるとする三位一体原則の概念に関する認識及び理解度、並びに代替試験の活用実態について解析し、効率的な薬局方医薬品の品質システムの取り組み

に向けた課題を抽出した。来年度は、これらの課題を克服し、製造所の製造管理及び品質管理に、品質リスクマネジメントの活用や医薬品品質システムの効率の良い運用方法を管理モデルで示すこととしている。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の整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。

【Annex1 に関する研究】

PIC/S GMP GuideのAnnex1（以下Annex1とする）が無菌性確保の方法の技術的進歩に則した内容や品質リスクマネジメントの概念を入れた内容に改訂されることとなり、PIC/SのAnnex1改訂WGに日本も参画することになった。このため、日本としての意見を速やかに提示するべく、国内の業界団体との調整も図りつつ、現行ガイドラインの修正や追加すべき箇所の検討を行い、全体的な改訂事項を検討することが喫緊の課題となったため、GMP分野における研究班としてAnnex1検討班を立ち上げた。この検討班では、現行のAnnex1から特に、改善が必要として重要と考えた環境モニタリング、最新技術であるシングルユースシステム、ろ過滅菌の項について検討した。本研究の成果として、我が国のGMP監視体制を強化すると共に、医薬品製造業者のGMP管理を通じた製品品質の向上を促進し、患者保護に寄与することが期待される。

本研究にご協力を得た方々及び団体

【品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムに関する研究】

日本製薬団体連合会 品質委員会の方々

【Annex1 に関する研究】

日本 PDA 製薬学会、日本製薬団体連合会（東京医薬品工業協会、大阪医薬品協会、日本製薬工業協会、日本家庭薬協会、OTC 医薬品協会及び日本ジェネリック製薬協会）、並びに ISPE 日本本部 無菌 COP 及びコンテイメント COP、東京都健康安全研究センター 広域監視部薬事監視指導課、大阪府健康医療部薬務課、厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課、独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部の方々

A．研究目的

平成 25 年 8 月 30 日に PIC/S 加盟を見据え、厚生労働省は GMP 施行通知を改訂した。この改訂には、品質リスクマネジメントの活用、製品品質の照査、製品以外の参考品・保存品の保管、安定性モニタリングの実施、原材料の供給者管理及び新しいバリデーション基準の考えが新たに盛り込まれた。我が国は平成 26 年に PIC/S 加盟を果たしたことから、国際基準のこのような GMP の考えを国内製造所にも定着させることが国内に流通する医薬品の品質を確保するうえでも重要な事項となっている。本研究では、昨年度より継続して品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムについて研究を行うとともに、Annex1 についての研究を追加した。

【品質リスクマネジメント及び医薬品品質システム】

GMP 施行通知に品質リスクマネジメントの活用が新たに取込まれたことに伴い、製造業者等が、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発生した様々な事象について、ICH Q9 のような品質リスクマネジメントを活用することや製品品質の照査を実施することで自らの製品品質等の理解を深めること、ICH Q10 のような医薬品品質システムを通し、経営陣が製品のライフサイクル全体に関与することの必要性が通知レベルで盛り込まれた。しかしながら、主に国内で製造販売される品目のみに携わる国内製造所では、品質リスクマネジメントの活用や医薬品品質シス

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。また、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現状がある。

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その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。

以上のように、本研究では、改訂した GMP 施行通知に盛り込まれた品質リスクマネジメントや医薬品品質システムにより期待されることを効率的に実現する手立てを研究し、これらの概念を取り入れた GMP 管理モデルを作成することにより、国内の製造所に広く周知することを目的としている。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品質リスクマネジメントや医薬品品質システムの手法及びそれらの手法を取り入れる際に発生している問題点や課題等を広く収集した上で、それらの問題点や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。

【Annex1】

Annex 1 は無菌医薬品の製造についてのガイドラインであり、医薬品製造業者等及び GMP 調査当局が無菌医薬品の品質確保の参考に活用してきたところである。平成 26 年 7 月 1 日付けで PIC/S に加盟して以来、我が国は本 Annex 改訂に係る WG に参加してき

たが、平成27年2月2日付けでEU GMP/GDP IWG及びPIC/S Committeeが共著で、Annex1の改訂についてのコンセプトペーパーを発売した。Annex1の改訂は、国内製造業者等の無菌医薬品の製造管理及び品質管理、ならびに国内調査当局の調査手法に対して大きな影響を与えることが予想される。従って、現行Annex1及びAnnex1の改訂案の課題について、国内の業界団体及び調査当局の間での意見交換及び情報共有によって国内の考え方を集約することが急務となった。そこで、本研究では、国内の業界団体及び調査当局と調整を図り、日本としての意見を改訂作業中に速やかに提示し、日本の意見を取り入れたPIC/S GMP Annex 1の改訂版の発出に貢献することを目的とした。

B . 研究方法

【品質リスクマネジメント及び医薬品品質システム】

B-1 品質リスクマネジメントや医薬品品質システムに関する概念について、国内製造所での理解度、実際の取り組み状況、取り込むにあたって発生した問題点や課題等を情報収集し、その結果に基づき、国内製造所にて国際的な 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 管理モデルを示すこととした。そのため、まずは実態把握のための情報収集をアンケート形式にて行うこととした。はじめにアンケートの作成、国内製造所への配布、アンケート内容の周知を行う段階、さらにそのアンケート結果を収集し、その解析を行う段階、そして解析結果から系統だった GMP 管理の

モデルを作成し啓発する段階に分けて進めることとした。

本年度は、実施したアンケート調査の結果を解析し、国内製造所の品質リスクマネジメントの活用の程度や医薬品品質システムを構築するための課題を抽出した。アンケート結果の解析については、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、アンケート調査の結果解析では、主にアンケートの回答者に関する情報（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）等）と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の関連性に着目した。医薬品品質システムについても、同様に解析を行った。

B-2 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 ガイドラインの作成及びその運用状況等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へ取り込む手法の参考にする。

【Annex1】

コンセプトペーパーによると、今般の改訂の概要は以下の通りであった。

- ・ 新たな規制を導入するのではなく、従来のAnnex1 で説明が不明瞭な点を明確にし、新たな技術に対応した記載を追加する

- ・ ICH Q9及びQ10ガイドラインの考えを適用することを目指す
- ・ 品質リスクマネジメントの概念を取り入れることで患者へのリスクを最小限とすることを考慮しつつも、科学的に不必要な要求項目を極力少なくすることに重点をおいた改訂を目指す

本研究では、まず、上記コンセプトペーパーの Annex1 の改訂方針をもとに、現行の Annex1 を見直し、改訂事項として特に重要と考えられる項目について抽出した。次に、重要と考えた項目について分科会を設置し、現行の Annex1 と製造管理及び品質管理の実態について分析した。

C . 研究結果

【品質リスクマネジメント及び医薬品品質システム】

C-1 アンケートの結果 (基礎データ)

アンケートの結果 400 件を超える回答が寄せられた。製造所の全体像を、基礎データとして、製造所の所属企業規模及び所属企業の事業構成、並びに、製造所の規模（従業員数）及び製造所が取扱う製品構成として取りまとめた。製造所の所属企業規模では、500 人未満の企業が全体の半数以上を占めており、事業構成は、新薬が 24%、ジェネリックが 17%、製造受託が 13%であった（図表-1）。製造所規模（従業員数）では 100 人未満の製造所が全体の約 50%という構成であった。また、製造所が取扱う製品構成は、経口固形製剤が 30%、次いで無菌製剤 18%という構成であった（図表-2）。

(品質リスクマネジメントの活用)

品質リスクマネジメントの活用状況を調査した。品質リスクマネジメントに関する手順書の作成状況について、74%の製造所が品質リスクマネジメントとしての手順書を作成していることが明らかとなった。なお、「品質マネジメントの手順書」を作成せず、変更管理等の個別の手順書に規定しているケースも 10%の製造所で認められた。層別では、企業規模及び製造所規模が大きいほど、品質リスクマネジメントの手順書を単独で作成し、概念を取り込んでいる割合が高いことが示された（図表-3）。手順書の作成は自主的に判断したとする企業が 70%を占め、その時期については、平成 25 年 8 月 30 日付けの施行通知の発出に合わせてという回答が最も多く寄せられた（図表-4）。品質マネジメントの手順書に ICH Q9 で規定された品質リスクマネジメントの各項目が、どの程度規定されているか確認したところ、リスクの特定から評価までのプロセスに比べ、リスク低減やリスクレビュー、リスクコミュニケーション等はあまり規定されていないことが明らかとなった。また、GMP 各手順書への品質リスクマネジメントの運用規定については、実際的な面からバリデーションや変更・逸脱管理の手順書に規定している製造所が多いことも明らかとなった（図表-5）。さらに、品質リスクマネジメントの実施状況について、66%の製造所が不定期に、13%の製造所が定期的に実施していることが明らかとなった一方で、依然として 12%の製造所で品質リスクマネジメントを実施していないことが明らかとなった（図表-6）。

品質リスクマネジメントを実施していない製造所が品質リスクマネジメントを活用して、実際の活動を進められるようにすることも、本研究の目的の一つであるため、来年度は、実際に現場で運用可能な、品質リスクマネジメント手法等を取り込んだ変更管理計画書等の様式を整備することを検討している。

品質リスクマネジメントについては、事案ごとに対応している場合と品質リスクマネジメントの実施状況を照査している場合に大別される。図表-7には、品質リスクマネジメントの実施状況全体を照査する頻度が示されており、年一回実施する場合が最も多いことが示された。また、図表-8には、事案ごとに実施するものが示されており、変更管理、逸脱・OOS、バリデーション、供給者管理等、実際的な運用に関わるものが多く挙げられている。その他、製造工程、品質管理、衛生管理をはじめとして、設備や環境関係、品質システムや技術移転等、更には製造活動以外の分野まで、広く品質リスクマネジメントが活用されていることが確認された（図表-20, 21）。

リスク受容の判断手順についてはリスクを数値化し手順書に規定しているとする回答と、会議等で決定しているとする回答が多い結果となった（図表-10）。

リスクレビューの実施状況については、品質リスクマネジメントの照査状況を反映した実施頻度となる傾向にあり、一年に一回が最も多くなっている（図表-11）。しかしながら、変更時やリスクが高い事象が発生した場合は、その都度リスクレビューを行っているなど、リスクに応じ

て適切に対応している事例が多く見られた（図表-12）。リスクレビューは工場長や製造管理者等の製造所のトップを交え、製造所内のメンバーで実施するものの、その結果については、リスクコミュニケーションの手法として報告書や会議体により社長や製造担当の役員など、場合によっては委託先等まで報告していることが明らかとなった。少数ではあるが、社内データベース等で共有化する事例も報告された。（図表-13, 14）

品質リスクマネジメントを実施するメリットについて、最も多い意見が「改善の優先順位の明確化」であり、それに続いて「工程の理解」、「査察時の合理的説明」、「ハザードの対応計画の策定」等が挙げられた。その他の意見として、「品質マインドの醸成」、「逸脱や苦情の予防」、「顧客満足や信頼性の確保」等の視点も挙げられ、幅広い目的で品質リスクマネジメントが活用されていることが推察された（図表-15）。

リスク特定では、特に「変更・逸脱管理」及び「供給者管理」でチェックシートが多く活用されており、「逸脱・OOS、品質情報」では特性要因図も活用されていることが明らかとなった。また、リスク評価では、ほとんどすべての分野で「欠陥モード影響解析(FMEA)」が使われていることが確認されたものの、供給者管理についてはFMEAよりもリスクランキングとフィルタリングの活用度が高いことが認められた。（図表-16から18）一方、ICH Q9のガイドラインに示されたこれらの方法以外にどのような方法でリスク抽出や評価を実施しているか調査したところ、

ブレインストーミング、なぜなぜ分析（5Why）等、種々のツールが活用されていることが明らかとなった（図表-19）。

（医薬品品質システムの取り組み状況）

医薬品品質システムの理解度と実施状況について、ガイドラインの大項目別に確認したところ、約70%が「理解している」、約30%が「実際に実施できるレベルではないが理解している」と回答し、ほとんどの回答者が理解していることが明らかとなった（図表-22, 25）。品質マニュアルの作成状況と品質目標の作成状況を基礎データに紐付けて解析した。品質マニュアルの作成については、ISO9000として作成している製造所も含めると、65%の製造所が作成していることが確認された。層別に見ると、所属企業や製造所の規模が大きくなるほど作成率が高くなる傾向が認められた。また、事業構成及び製品構成からみると、「OTC及び原薬」、「生薬・漢方製剤」の分野の製造所は、作成率が著しく低かった（図表-23）。品質目標では、約70%の製造所が品質目標を策定していると回答し、品質マニュアルと同様の傾向であったが、品質目標は品質マニュアルの一部として設定するケースも多く、同様の傾向を示したものと考えられる（図表-24）。

一方、医薬品品質システムを実施していない製造所に対し、実施しない理由を確認したところ、「資源不足」と回答した製造所が最も多く、次が「法的拘束力がない」との回答であった。その他には要員のレベル不足や他部門の理解不足等の特筆すべき要因も挙げられていた（図表-26）。医薬品製造所の厳しい資源を有効

に活用するためにも医薬品品質システムは有用であり、更なる経営者の理解や、啓発が必要であると考えられる。

医薬品品質システムの適用範囲については、本アンケートで回答対象を製造所としたこともあり、商業生産が最も多い結果となった。但し、開発や技術移転等、生産活動以外にも医薬品品質システムを活用しているとする回答も多く、今後適用を検討しているところも含めると、多数の企業が導入予定であることが分かった。また、医薬品品質システムの個々の活動については、変更やCAPA等、GMPと重複する部分も多くあるため、品質マニュアルにそれらの重複部分をどの程度規定しているか確認した結果、品質マニュアルには規定せず、GMPの手順書のみで規定している製造所と、品質マニュアルには概要のみ規定し、具体的な手順はGMPの手順書に規定している製造所が合計70%と大半を占める結果となった（図表-27）。社内又は製造所内の誰を経営陣として規定しているかについて確認したところ、社長、生産担当役員又は工場長と回答した製造所が最も多い結果となった。企業規模と製造所規模の層別解析の結果と比較してみると、企業規模が小さいほど社長の割合が大きく、企業規模が大きいほど工場長の割合が増加する傾向を示した。これは小規模の企業の場合、1社1製造所であるケースが多く、社長が直接製造所のマネジメントまで行っていることが多いこと、一方、企業規模が大きい場合、製造所を一事業主体として、経営を工場長に委任するケースが増加することに起因すると推察される（図表-28）。

医薬品品質システムのマネジメントレビューの実施状況について、定期的を実施している製造所が75%を占め、実施頻度としては年一回が57%と最も多かった。しかし、事業構成及び製品構成からみると、事業構成では「OTC」、製品構成では「生薬・漢方製剤」の分野の製造所は、作成率が低い状況が確認された。(図表-29, 30)

医薬品品質システムの中心的な取り組みの一つであるマネジメントレビューについて、実施の責任者とレビュー結果の報告先について調査したところ、マネジメントレビューの実施責任者は工場長又は製造管理者が最も多く、その報告先は社長が最も多い結果であった(図表-31)。具体的な品質マネジメントレビューを実施する際のインプット項目やアウトプット項目には、ICH Q10 に示された項目について概ね含まれていることが確認された。ICH Q10 に示された事項以外のインプット項目としては、規制関係、技術移転、教育訓練、契約や物流など幅広い範囲が含まれ、アウトプット項目については更に、業績評価指標、重要課題の特定等まで検討されていることが明らかとなった。(図表-32, 33)

最後に、各製造所で実際の医薬品品質システムの運用時に、知識管理及び品質リスクマネジメントをどのように活用しているか調査した。その結果、知識管理では、「外部委託作業及び購入原材料の管理」、「製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム」、「是正措置及び予防措置(CAPA)システム」、「変更マネジメントシステム」等に活用され

ていること、一方、品質リスクマネジメントでは、「外部委託作業及び購入原材料の管理」、「変更マネジメントシステム」、「是正措置及び予防措置(CAPA)システム」等に活用されていることが明らかとなった(図表-34)。

(日本薬局方に関して)

日本薬局方への品質リスクマネジメントの取り込み、「開発、規格設定、GMPが医薬品の品質保証の三方策」であるとする三位一体原則の概念に関する認識及び理解度、並びに代替試験の活用実態について調査した。日本薬局方に品質リスクマネジメントの概念を取り込むことについては、約40%の製造所が“影響がある”と回答し、所属する企業の規模による違いは認められなかった。一方で、参考情報に収載することについては、70%以上の製造所が“メリットがわからない”と回答した。(図表-35, 36) また、適用を進めることによって、代替試験法の採用が促進されるなど、柔軟な対応が期待されていることが明らかとなった(図表-37)。

意図的な混入物の管理要件に関する案文の参考情報への記載については、個別に管理法を規定することは困難である等の理由で、“規制すべきではない”との回答が製造所の20%から40%を占めたが、所属する企業の規模が3000人以上の製造所では、半数の製造所から“好例である”との回答が示された(図表-38, 39, 40)。三位一体原則に対しては、認識しているものの、連携は希薄であるとのことであり、これは導入品を多く扱っていること、受託メーカーなどで開発が他社で行われたこと、等に起因するものであった(図

表-41, 42)。

代替試験については、所属する企業の規模が大きいほど認識は高かったが、代替試験に関する技術的・薬事的懸念により活用を行わないケースが多いことが明らかとなった。特に代替試験が承認法と比較して同等であると判断する基準が難しいこと、また分析法バリデーション等の検証の労力が甚大であることから代替試験法の採用は現実的ではない、等の課題が見られた(図表-43, 44, 45, 46)。(サイトマスターファイルについて)

サイトマスターファイルを知っているか確認したところ、「知っている」と回答した製造所は全体の91%を占め、ほとんどの製造所がサイトマスターファイルを知っていることが確認された。一方、その作成状況については、「作成している」と回答した製造所が44%であったのに対し、「作成中または計画中」と回答した製造所が18%、「作成していない」と回答した製造所が38%であり、既に作成している製造所は半数以下であることが明らかとなった。なお、作成言語について、日本語と回答した製造所は35%、英語と回答した製造所は28%、日本語及び英語と回答した製造所は36%となっていた。(図表-47, 49)層別に見ると、所属企業や製造所の規模が大きくなるほど作成率が高くなる傾向が認められた(図表-48)。

C-2 アンケート結果の解析

アンケート調査の結果の内、「品質リスクマネジメントを活用するための障害となっている事例」及び「医薬品品質システムを活用するための障害となっている

事例」について寄せられたフリーコメントを対象として、基礎データ欄にある回答者の職務及び事業所の規模などの組合せを指標に解析を行った。回答内容については大きく7つの分類(aからg)に区分けした(図表-50)。

- a: 教育が徹底されておらず、ガイドラインの目的が理解されていない
- b: ガイドラインの目的は理解しているが、対象範囲が分からず有効な手順書が作れない。そのため、ガイドラインを応用できない
- c: リソース(時間・人)が足りない
- d: 参考となる基準がないため、適切な評価方法・判断方法が分からず、潜在的なリスクの掘り起こしができていない
- e: 経験不足、個人の技量が足りない
- f: 既存の手順書と手順書のリンクが上手くできない
- g: その他

まず、品質リスクマネジメントを活用するために障害となっている事例に関するコメントを分類した。寄せられたコメント全体のプロファイルを示したもの(図表-51 左図)、コメント全体を製造所の規模で分類してプロファイルを示したもの(図表-51 中央図、図表-51 右図)を得た。なお、製造所規模については、アンケート総数の内、100人未満の製造所が49%、100人以上の製造所が51%であったことから、中央値となった100人で分類した。その結果、「a」から「e」が主な問題点であることが判明した。更に、100人未満の製造所から寄せられたコメントと、100人以上から寄せられたコメントにあまり違いが認められないことから、品

質リスクマネジメントを活用するために障害となっている事例に関するコメントのプロファイルは、製造所の規模に依存しないことが示唆された(図表-51)。さらに、「a」から「e」の中でも最も多く寄せられた、「d」に着目し、その実例を図表-52に示した。続いて、「d」に分類される回答をした製造所が、同時にどのような問題を抱えているか検証した。その結果、「d」と回答した製造所は、あわせて「b」にも回答をする傾向が認められた。その傾向は、製造所の規模が大きいほど顕著であった。また、製造所の規模が小さいほど、「e」と回答した割合がやや高い傾向であった(図表-53)。なお、「b」に分類された具体的なコメントを図表-54に示した。

さらに、品質リスクマネジメントに関して製造所の業態に依存する傾向を検証した。その結果、製造を受託している製造所は、「b」「c」と回答したケースが多く、自社品を製造している製造所は「d」と回答するケースが多い傾向であった。「b」という回答が多かったことについては、製造を受託した際に、製造方法に関するリスクを含めた「知識」が適切に伝達されず、事実上、受託製造所側で品質リスクマネジメントを運用できない実態を示唆している(図表-55)。

次に、医薬品品質システムを活用するために障害となっている事例に関するコメントを分類した。全体を通して、「b」の回答が多かった。また、製造所の規模が大きいほど、「f」との回答が多くなる傾向がみられた。また、製造所の規模が小さいほど、「e」との回答が多くなる傾

向であった(図表-56)。「b」に分類された具体的なコメントを図表-57に示した。続いて、「b」に分類される回答をした製造所は、同時にどのような問題を抱えているか検証した。その結果、製造所の規模については、小さいほど、「e」及び「f」との回答が多くなる傾向が認められた。また、製造所の規模が大きくなるほど、「c」と回答する傾向が認められた(図表-58)。なお、全体を通して「a」との回答が多かったため、その具体的なコメントを図表-59に示す。

さらに、医薬品品質システムに関して、製造所の業態に依存する傾向を検証した。その結果、自社品を製造している製造所は「b」と回答をする割合が多い傾向が認められた。(図表-60)。

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81回GMP/GDP査察官会議(81th Meeting of GMP/GDP Inspectors Working Group)にオブザーバー参加した。EUレベルでのGMP関連の規制の動向についての報告、質疑、その他実際の業務で発生しうる事例の取扱い等について情報収集した。

【Annex1】

現行 Annex1 の課題及び Annex1 の改訂方針から、以下の3点を改訂事項のうち特に重要な項目として抽出した。

- ・ 環境モニタリング
 - ・ シングルユースシステム
 - ・ ろ過滅菌
- 環境モニタリング及びろ過滅菌につい

ては、無菌性保証のために重要であり、リスクベースでの運用実態があるにも関わらずその考え方が現行 Annex1 で示されていないため、重要な項目として抽出した。シングルユースシステムについては、導入する医薬品製造業者が増えている新技術であるにもかかわらず、現行 Annex1 に全く記載がない項目であるため、重要な項目として抽出した。これらの3項目を除いた現行 Annex1 を網羅的に検討する分科会を含め、合計4つの分科会を設け、現行ガイドラインについて修正や追加すべき箇所の検討を行った。

C-4 環境モニタリング

環境モニタリングでは、特に下記の2項目が焦点となったので、以下にその検討結果を記す。

(1) 5 μ mの微粒子の測定の必要性

現行の Annex1 ではグレードA及びグレードBにおける5 μ mの空中浮遊微粒子のモニタリングの重要性が述べられている。一方で、現行 Annex 1 の作成時から Clean rooms and associated controlled environments- Part 1 Classification of air (ISO 14644-1)が改訂され、ISO/FDIS 14644-1:2015 ではISOクラス5での5 μ mの空中浮遊微粒子は、必ずしも測定が必要ではない対象となった。また、5 μ mの空中浮遊微粒子数と微生物数は相関するのではないかという議論があるが、5 μ mの空中浮遊微粒子のモニタリングの意義について各種文献等を含めて検討した結果、5 μ mの空中浮遊微粒子数と微生物数は相関しない⁵⁾と報告があった。しかし、製造作業中に5 μ mの空中浮遊微粒子数の

トレンドからの逸脱が発生した場合、何らかの異常が発生していることは否定できない。これらの異常を早期に発見し、原因究明、是正措置を実施することは、製品品質の維持向上に有用であると考えられる。従って、5 μ mの空中浮遊微粒子を Classification として実施する必要はないが、環境モニタリングの指標として利用するのは有用であり、Annex1 の改訂案として適切であるとの結果に至った。

(2) 品質リスクマネジメントの適用の可能性

現行の Annex1 の他に、平成23年4月20日付け事務連絡⁷⁾「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」の改訂について⁸⁾(以下、無菌操作法指針とする)及び日本薬局方参考情報 無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法の表1等をはじめ、環境モニタリングの頻度、サンプリングポイント等は種々のガイドラインに規定もしくは例示されており、医薬品製造所では、これらを考慮してリスクに応じた環境モニタリングを実施してきた。近年は、アイソレータ、クローズド RABS 等のセットアップ中及び作業中に開口することがない設計である、さらに高度な無菌操作技術がますます多くの医薬品製造所で導入されている。

しかし、現行 Annex1 及び無菌操作法指針等では、アイソレータ、クローズド RABS 等の高度な無菌操作技術を考慮した場合の環境管理について特段の記載はない。

例えば、USP<1116>の記載では Suggested Initial Contamination Recovery Rates in Aseptic Environments が示されており、アイソレータ、クロー

ズド RABS 等については、「1000 回に 1 回微生物の検出が認められる程度」と規定されている。一方、一般的な ISO クラス 5 については、「100 回に 1 回微生物の検出が認められる程度」と規定されており、アイソレータ、クローズド RABS 等の高度な無菌操作技術を導入した場合について具体的なモニタリング方法は特定されていないものの、モニタリングの結果としてより厳しい期待値が求められている。

このように、環境モニタリングについて実態としてリスクベースで実施されていること、また、アイソレータ、クローズド RABS 等の高度な無菌操作技術を導入が進んでいることから、リスクベースで環境モニタリングを実施することが Annex1 改訂案の提案として適切であるという結果に至った。

C-5 シングルユースシステム

シングルユースシステムとは、再使用可能なステンレススチールの装置に代わる、バッグ、フィルター、チューブ、コネクタ、保存ボトル、センサーなどの構成部品から成るシステムである。シングルユースシステムの導入により、交叉汚染のリスクと同様に微生物とケミカルコンタミネーションのリスクを軽減することができるため、近年、無菌医薬品の製造工程にも広く利用されつつある。一方で、シングルユースシステムに特有のリスクがあるのも事実である。例えば、シングルユースシステムの素材は高分子部材であり、内容薬液に対する溶出物により、品質に影響を与えるリスクがある。また、シングルユースシステムのピンホ

ールもしくはリークも製品の無菌性に影響を与えるリスクがある。さらに、シングルユースシステムの操作には手作業が多いため、無菌性に影響を与える接合等の操作の適格性が検証されていない場合には製品の無菌性に影響を与えるリスクがある。

このように、シングルユースシステムは新技術として医薬品製造所で導入が進んでおり、特有の考慮すべきリスクがあるにも関わらず、現行の Annex 1 や無菌操作法指針にはシングルユースシステムを無菌医薬品の製造で使用する際に留意すべき点についての記述がない。本研究ではシングルユースシステムのリスク項目を明確にし、それらを適切に管理するために考慮すべき事項を検討した。その結果、シングルユースに特有のリスクは、シングルユースシステム完成品に対して是正することはできないため、設計に先立って予め適切に検討を行うことが重要であるという結果に至った。具体的には、以下の項目について管理戦略を構築し、この管理戦略に基づいて設計時に適格性確認 (DQ) を実施することが特に重要であると考えられた。

- ・ 使用意図の材質の薬品適合性
- ・ 溶出物及び抽出物
- ・ 無菌性保証
- ・ エンドトキシン
- ・ 異物
- ・ 凍結解凍を含む操作条件との適合性
- ・ 動物由来原料フリーである

また、設計時の DQ が重要であることから、供給者の適格性確認及び選定も、シングルユースシステム特有のリスクを低

減するために重要であると考えられた。更に、シングルユースシステムの組立てや接続などの操作の手順の適格性については、一般的な無菌操作と同等以上にプロセスシミュレーションでその適格性を確認することが重要であると考えられる。

これらのことから、Annex1 の改訂案でシングルユースシステムの項を新たに作成し、医薬品製造業者が製品品質を保証するために取り組むべきこととして、設計時の DQ、供給者の適格性確認及びプロセスシミュレーションでの操作の適格性確認の重要性について記載することが適切であるとの結果に至った。

C-6 ろ過滅菌

現行 Annex1 の 113 では、「The integrity of the sterilised filter should be verified before use and should be confirmed immediately after use by an appropriate method such as a bubble point, diffusive flow or pressure hold test.」とある。しかし、SIP などフィルターを滅菌後かつろ過前に完全性試験を実施した場合、フィルター二次側を大気開放にするため、再汚染のリスクがある。一方、無菌操作法指針では、「バリデートされたフィルターの完全性試験は、フィルターアッセンブリーを分解せずに、ろ過（使用）後に実施すること。工程のリスクを勘案し必要に応じて、（使用）前にも実施すること」とあり、リスクベースでの完全性試験の実施を許容している。コンセプトペーパーが示す改訂の方針に従い、使用前の滅菌フィルターの完全性試験はリスクに応じて実施し、使用後は

バブルポイント、ディフュシブ・フロー、プレッシャーホールド試験等の適切な方法を使用して、確認することが適切であると考えられる。この点について Annex1 の改訂案に盛り込むべきとの結論に至った。

D . 考察

【品質リスクマネジメント及び医薬品品質システム】

多くの国内製造所では、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医薬品品質システムの考え方について、国内製造所では、取込みがある程度進んでいる状況であるとされる。しかしながら、全体の 12% の製造所では品質リスクマネジメントを実施していないことが判明した（図表-6）。また、全体の 30% の製造所では医薬品品質システムを実施していないことが判明した（図表-25）。特に所属企業や製造所の規模に依存し、規模が小さいほど実施していない傾向にあった。

これらの課題を解決するために、実際に発生している問題点（図表-51 から 60）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医薬品品質システムの概念の運用を活性化させ、結果として、国内製造所、特に国内の製造販売のみに携わる製造所の GMP 管理水準の国際整合化を促進するものと考えられる。

来年度は、品質マネジメントシステム

を変更管理、逸脱管理等の実際の活動と連動させた活用例を示すと共に、リスクの特定方法、特定したリスクの評価方法を解説し、製品ライフサイクルを通じた改善活動への利用について管理モデルを示し、周知することとしている。

【Annex1】

本研究で現行の Annex1 の課題について検討し、改訂案として提案すべき点が明らかになった。本研究の検討結果を PIC/S Annex1 改訂 WG に提案することにより、環境モニタリング及びろ過滅菌については、現行の Annex1 改訂後の技術の発展及びリスクベースの考え方が取込まれ、ガイドラインの内容が最適化されると考えられる。また、シングルユースシステムについては、ガイドラインに新規の項目として盛り込まれ、医薬品製造業者の無菌医薬品の製造管理及び品質管理の参考となる手法がガイドラインとして初めて示されることになる。これらにより、国内の医薬品製造業者の製造管理及び品質管理も、海外当局を含めた GMP 調査当局の医薬品製造業者に対する指導も、最新の科学的知見に基づいてより合理的になることが期待される。

環境モニタリングについては、コンセプトペーパーに基づき、品質リスクマネジメントの概念を取り入れた運用をすることを全体的な要素に盛り込んだ。環境モニタリングの主な目的は、無菌医薬品に係る製品の製造環境の清浄度を維持する上で、無菌操作区域及びその他支援区域において、微生物数及び微粒子数が要求される基準を超えないよう管理するこ

と、環境の悪化を事前に把握し製品の汚染を防ぐこと、及び清浄度維持のための清浄化及び殺菌又は消毒の効果を継続的に評価することにある。特に環境モニタリングのうち、微生物管理は無菌医薬品に係る製品が適切な管理状態において製造されたことを保証するために非常に重要であり、リスクベースでの実施手法を検討するにあたり、医薬品製造業者は作業員による汚染リスクを考慮することになる。マニュアル操作もしくは半自動の製造設備の場合は、作業員による製造環境の汚染の潜在的なリスクがより高いため、より高頻度で環境モニタリングを実施する必要がある。一方で、アイソレータ、クローズド RABS 等の高度な無菌操作技術を利用した場合は、マニュアル操作もしくは半自動の製造設備の場合に比べ、作業員による製造環境の汚染の潜在的なリスクは低い。また、USP<1116>の Suggested Initial Contamination Recovery Rates in Aseptic Environments で一般的な ISO クラス 5 よりもアイソレータ、クローズド RABS 等により厳しい期待値が規定されていることから、これらの高度な無菌操作技術を導入した場合、環境モニタリングを実施してもその結果は 0CFU であることがほぼ明白であるとも考えられる。しかし、各製造所の実態に即した環境モニタリングの頻度、サンプリングポイント等を設定し、一定の頻度で環境モニタリングを実施しなければ、無菌医薬品に係る製品が適切な管理状態において製造されたことを恒常的に保証することができない。高度な無菌操作技術を利用した場合にも、机上のリスク分

析のみによって、製造環境が適切であると推定するのではなく、実際の測定結果により製造環境が適切であることを示すことが重要であると考える。

シングルユースシステムについては、DQ の際に考慮すべき抽出物や完全性について実質的にデータを取得するのは供給者であることが多い。また、シングルユースシステムは供給者が予め滅菌を行うことが一般的である。しかし、製品の品質や無菌性を保証する主体は医薬品の製造を行う医薬品製造業者にある。シングルユースシステムを導入する製品や製造工程についての知見に基づき、供給者と連携しながら、医薬品製造業者が主体的にリスク低減を図ることが重要であると考える。

今後、改訂版の Annex1 の発行に向けて PIC/S の Annex1 改訂 WG の活動がますます迅速になると考えられる。今後の Annex1 の改訂案に対する意見募集の機会等に、環境モニタリング、シングルユースシステム及びろ過滅菌以外の項目についても、国内の業界団体及び調査当局の間での意見交換及び情報共有によって国内の考え方を速やかに集約できるように、PIC/S の Annex1 改訂 WG の活動を注視しつつ、来年度も本研究を継続することが有用であると考える。更に、Annex1 改訂版が発行され次第、国内の医薬品製造業者及び GMP 調査当局に速やかに浸透するように、他の PIC/S GMP ガイド及びその Annex と同様に、事務連絡として和訳を速やかに発出する必要があると考える。

E . 結論

【品質リスクマネジメント及び医薬品品質システム】

アンケートの解析の結果から、品質リスクマネジメントの活用や医薬品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できない製造所の実態を具体的に把握することができた。考察したように、品質マネジメントシステムを変更管理、逸脱管理等の実際の活動と連動させた活用例や GMP 管理モデルを作成することが有用であることが示唆された。そのため、来年度は国内製造所の実態に即したこれらの活用例や管理モデルを提案し、製品ライフサイクルを通じた改善活動への利用を促したい。

【Annex1】

本研究により、特に環境モニタリング、シングルユースシステム及びろ過滅菌については重点的に現行 Annex1 の改善すべき事項について検討し、PIC/S の Annex 1 改訂 WG に提案すべき日本国内の意見を集約することが出来た。この成果をもとに PIC/S の Annex1 改訂 WG に適切な意見を提出することが可能となる。これらの研究を通じて、我が国の医薬品製造者の GMP 管理を通じた製品品質及び GMP 調査の質の向上を促進するとともに、患者保護に寄与することが期待される。

F . 健康危害情報

なし

G . 研究発表

1. 第 35 回 医薬品 GQP・GMP 研究会「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、解析状況及び今後の方針」

2. PHARM TECH JAPAN 2015 年 9 月臨時増刊号[Vol.31 No.13] 15-22

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. 本研究に際して実施したアンケート（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）の解析結果

2. 欧州 GMP/GDP 査察官ワーキンググループ会議参加報告書
3. Concept paper on the revision of annex 1 of the guidelines on good manufacturing practice - manufacture of sterile medicinal products
4. 平成 24 年 2 月 1 日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 事務連絡「PIC/S の GMP ガイドラインを活用する際の考え方について」
5. Whyte, W., and Hejab, M. (2007) Particle and microbial airborne dispersion from people. European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences, 12 (2). pp. 39-46.

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

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 27 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：再生医療等製品の製造管理・品質管理の法律については、医薬品に規定される GMP をベースとして GCTP 省令が制定されているが、生きた細胞が製品となる再生医療等製品の特性に対して、その製造過程で常に一定の品質を確保するための具体的な管理方法については、まだまだ知見が少ない分野である。GCTP 省令に新しく盛り込まれた“ベリフィケーション”は、恒常的な生産を検証するバリデーシオンの考え方とは異なり、実生産での経験が乏しい製品の適用される検証方法とされるが具体的な考え方が示されていなかった。このため、本研究では、ベリフィケーションを実際に運用する際に必要となる要素を抽出した上で、重要な各項目を整理し、その具体的な運用方法を明示して Q&A 形式にまとめ、最終的には厚労省から課長通知として発出した。また、今後、海外の規制情報の入手を継続的に実施しつつ、再生医療等製品特有の品質確保の方法について検討及び提案を行う予定である。

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、並びに FIRM 及び PMDA 品質管理部メンバー

A．研究目的

平成 26 年 11 月 27 日に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（以下、「医薬品医療機器法」）が施行され、薬事制度の中に再生医療等製品が新たな分野として構築された。再生医療分野の進展が加速化する中、2 つの再生医療等製品の承認申請がされた。

再生医療等製品の製造管理・品質管理の法律については、医薬品に規定される GMP をベースとして GCTP 省令が制定されている。しかし、生きた細胞が製品となる再生医療等製品の特性に対して、その製造過程で常に一定の品質を確保するための具体的な管理方法については、知見が少ない分野である。昨年度の研究では、GCTP 省令や施行通知等の再生医療等製品の新たな制度構築に協力し、製造所での製造管理・品質管理の考え方について実用的な事例を検討し、厚労省から Q&A として通知を発出した。

今年度は、さらに実際の製造における課題を取り上げ、追加の Q&A を作成することで、再生医療等製品の品質確保に貢献することを目標とした。

また、今後、日本の再生医療等製品の製造管理・品質管理のレベルがグローバルの水準と整合したものとなるように海外当局の再生医療分野の規制情報も随時入手していくことを予定している。

B．研究方法

B-1. 再生医療等製品の製造管理・品質管理のための Q&A の検討（ベリフィケーシ

ョンの運用について）

GCTP 省令で特徴的でかつ新しい“ベリフィケーション”は、従来の医薬品のバリデーションが製品製造の恒常性の確保を目的にしていたのと異なり、バリデーションが妥当な理由により実施できない場合に適用するものであるとされたが、その具体的な考え方が示されておらず、浸透していなかった。

このベリフィケーションについての考え方について、業界団体（日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM）に対して意見募集を行い、そこで収集された意見を検討すると共に、ベリフィケーションに対する理解不足や疑問に応え、ベリフィケーションを実際に運用する際に必要となる要素を抽出した上で、重要な各項目を整理、検討した。

B-2. 海外規制当局の情報入手

英国では、2013年7月のThe House of Lords Science and Technology Committee (英国貴族院・科学技術委員会)の“再生医療報告書”を受けて、再生医療エキスパート・ワーキング・グループが設置され、2015年3月に「Building on our own potential : a UK pathway for regenerative medicine」（我が国の潜在的可能性に基づく構築：英国が再生医療に向けて歩むべき道筋）の報告書が発行された。

英国において再生医療の普及を促進するため、再生医療分野の開発から薬事承認及び医療現場での適切な提供に至るまでの戦略が提言され、さらにEU全域に

同様のコンセンサスを得て再生医療がグローバルに展開しやすい環境となるよう提言している。本研究では、報告書を翻訳し、報告書の中で、特に ATMP(Advanced Therapy Medicinal Product：先端医療医薬品)の製造管理・品質管理の薬事規制に関する状況について、日本と英国の違いを検討した。

ここで、欧州で再生医療医薬品として規定している ATMP (Advanced Tissue Medicinal Product) の範囲には、体細胞治療製品、細胞工学製品、遺伝子治療製品が含まれる。

C. 研究結果

C-1. ベリフィケーションの運用するための Q&A 作成について

再生医療等製品は生きた細胞が製品となる特性上、承認前に十分な製造実績を積むことが困難な場合があり、プロセスのバリデーションが実施できないことがある。特に早期承認制度を設けた日本においては、そのような再生医療等製品特有の事情から、製造の恒常性を検証するためにベリフィケーションが適用できる場合がある。ベリフィケーションを適用する場合の留意点について、以下の項目について Q&A 形式にまとめて厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課の課長通知として発出した¹⁾。

1. ベリフィケーション適用時の留意点

(1)ベリフィケーションマスタープランの作成：ベリフィケーションは製品を製造するごとに実施するが、継続的に目的の品質の製品を一貫して製造

できることの確認を行うために、あらかじめ製品ごとにプランを文書化しておく必要がある。

(2)定期的な製品品質の照査と調査実施者への報告：製造における恒常性やトレンド等を評価するためにも、定期的に製品品質の照査を実施する必要がある。また、製品の特性上、承認前に十分な製造実績を積むことが出来ず、バリデーションによる恒常性の結果が担保できていないため、調査権者へ製品品質の照査結果の提出を求められる場合がある。

(3)知識管理の重要性：ベリフィケーションを適用した場合は、承認前までに変動要因の確定に至っていないということであるため、期待される結果に影響を与えうる変動要因及び品質リスクの特定を製造販売する製品の製造と併行して行っていくため、製品品質に関わる知識管理がより重要になってくる。再生医療の製造における細胞培養は、正確な細胞培養作業、細胞の状態把握、適格な分析機器操作及び判定などに加えて、作業員個人の技量や暗黙知が品質に大きく影響する場合がある。これらを文書化し標準作業手順書を作成することや、技術移管計画書・報告書の作成等が、目的とする品質達成に重要となる。また、これらの前段である開発段階で構築する製造管理や品質管理方法の管理戦略が重要であり、その構築のプロセスで得られた知識を共有することも重要である。さらに、市販製造開始後に起こる逸脱管理や変更管理及び製品品質の照査で得られた知

見も、品質の維持/改善のために重要な情報であり知識となる。すなわち開発段階から上市まで、再生医療等製品に特有の技術要件を適格に伝えて維持するための知識を一元的に管理することは、より重要となってくる。

2. ベリフィケーションマスタープランの詳細：最終的なベリフィケーションマスタープランの目的は、恒常性を担保する管理戦略の確定にいたることである。そのために以下の項目を含める必要がある。

(1) 管理戦略：出荷試験、工程内管理試験、製造の操作パラメータ等の評価及び確認が管理戦略の要素となりえる。

(2) 製品品質の照査

ア 評価頻度：トレンド解析を実施するためには十分な製造ロット数が必要であるため、製造ロット数が多い場合は1年より短い期間、製造ロット数が少ない場合は1年毎等の一定期間で照査を行うことが有効である。

イ 評価項目・評価方法：恒常的な製造をするための妥当な製造条件を設定していくことがベリフィケーションの目的でもあるため、それらを踏まえた項目を選択する必要がある。

ウ その他一般的な照査方法：GCTP省令第15条に示す製品の品質の照査については、平成25年12月19日付け事務連絡「GMP事例集（2013年版）」について」が参考になる。

(3) プロセスバリデーションとしての最終的な検証に関する事項：最終的に恒常性を担保する管理戦略の確定に

いたることであるため、継続的なベリフィケーション結果の蓄積に基づき、恒常性の評価ができるようになったと判断される時点でプロセスバリデーションとしての総合的評価・確認を行い、報告書を作成する必要がある。その際に、管理値のばらつきを確認し、実績の変動幅を反映し、より適切又は厳格な管理幅または規格幅の再設定を考慮する必要がある。

また、上記項目の理解を助けるために、ベリフィケーションに必要な各項目の製造所での実施段階とGCTP調査の関係を示す「再生医療等製品のベリフィケーションの概念図」も課長通知に合わせて掲載した。

再生医療等製品の製造にあたって、バリデーションが妥当な理由により実施できずベリフィケーションを採用する際は、製品の品質に係る変動要因は十分に特定されていないものの、製造工程の設計に関する理解を深める必要があるとともに、開発段階で管理戦略を十分に検討し確立することが前提である。その上で、ベリフィケーションマスタープランを作成し、定期的な製品品質の照査を実施し、変更や逸脱を適切に管理できる知識管理を実行することが求められる。

C-2. 海外の規制状況について

再生医療エキスパート・ワーキング・グループの報告書の中で、製造管理・品質管理に関連する薬事規制に関して主に以下の事項が述べられている。

2014年3月に欧州委員会は、ATMPの承認要件を改訂し、自己由来製品特

有の特性にも適合させるように勧告。病院免除規定と ATMP の境界の適用が EU 内の各国で異なっているため、統一すること。

ATMP 規制の改訂の際に、品質と非臨床のデータの承認要件の範囲を広げて、あらゆる ATMP の承認申請のタイプに適用させること。

科学的助言に対する相談費用や規制に対する申請費用について、申請者に手ごろな価格に設定できるような費用構造の再検討。

ATMP の品質管理とバリデーション要件について詳述し、実用的なケーススタディーを活用した解決策を提案する。製品を承認するにあたって、各製造現場間での製品の同等性を検証する必要があるが、開発者が開発の早期の段階でその課題を検討し、さらに規制当局にも助言を求めること。

ATMP の出発原料となる血液について、英国が EU 全域の既に認可されている施設から提供できるような制度とし施設への査察も行えるような規制に改善するよう提言している。

原料に関しては、さらにトレーサビリティの重要性が提言されている。

人由来出発原料や ATMP の製造工程で品質や安全性に影響を与える可能性のある原料について、トレーサビリティが確保できるよう法的要件が定められている。

以上の項目に対して、日本の規制上の課題について、以下のように考える。

(1) の承認要件に関し、の自己由来

製品については、自身の保有するウイルス感染に対するリスクを製品の規格としてどのように許容することができるか課題であると考え、その他特有な特性として、他家とは違う自己特有の特性としている要求項目として、どのように想定しているのか引き続き情報収集が必要である。

同様に の品質及び非臨床データについて具体的な評価データの要求項目として、どのようなアプローチを目指しているのか引き続き情報収集が必要である。

(2) の製造管理・品質管理に関しては、実用的なケーススタディーという点で、過去2年間の本研究成果で事例集(Q&A)として通知を発出しているが、これが同等のアプローチと考えられる。再生医療等製品における品質管理の方法は、工程管理や最終製品での試験項目について、その試験検査の原理とサンプリングのタイミングや量との関係性を考慮した組み立てが重要であると考え。さらに、特に の記述にあるバリデーションは、自己由来製品の場合に重要な課題であった。1. で述べたベリフィケーションの Q&A は、まさに自己由来の再生医療等製品に実用的なケーススタディーを示すものである。

(3) は、出発原料である血液や細胞の管理について言及している。

日本では、原料の調達工程となる血液採取は、一般的な病院で行うことが許容され許可や GCTP の適用はされない。製造販売業者や製造業者の責任において原料の品質を確保するためにサブラ

イヤ管理をすることが要求されるにとどまり、原料の品質を確保するために規制当局が査察を行うこととなっていない点は、今後検討の必要性があると考え。

(4)この他申請費用や規制当局への相談に関しても触れられているが、早期実用化を目指すために官民の相補的なアプローチは重要であると考え。再生医療等製品について、PMDA 審査部門の相談制度やGCTP相談が確立しているものの、より早期の開発者に幅広く相談対応ができる規制側の体制強化は必要であると考え。さらに、“費用構造の再検討”という表現にとどまり具体的な構造は解せないが、申請者の申請手数料や相談手数料以外に国費の投入などの補助対策が必要ではないかと考えられる。

D . 考察

再生医療等製品の特性を考慮した製造管理・品質管理のあり方や品質確保については、使用する細胞自体が未知な部分が多いことからまだまだ課題が多い。

これら未知なる細胞自体の品質確保を可能とするためには、製品のライフサイクル全体において得られる知識をしっかりと管理していくことも重要な要素である。

バリデーションができないことに対する課題を申請者が早期に認識し、開発段階で管理戦略を十分に検討しなければならないことは、英国の報告書の提言でも述べられており、類する考えであると思われる。

再生医療等製品の製造業者がベリフィケーションの理解を深めるとともに、ベリフィケーションが適切に運用され再生医療等製品の品質が確保されるよう、本研究のQ&Aの有効活用が期待される。

今後は、さらに多くの事例に照らした適切な運用方法の考え方を検討し、広く周知すること及び、複数の海外当局の規制状況の情報収集し比較することにより、より良い製造管理・品質管理の方法を検討する必要がある。

E . 結論

再生医療等製品の重要なポイントであるベリフィケーションについて、実用的な方法を解説し、課長通知として発出することにより広く周知することができた。

また、英国の「Building on our own potential: a UK pathway for regenerative medicine」の報告から、日本での再生医療等製品での製造管理・品質管理の方針や課題と考えている点については類似している状況であった。

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

6. 再生医療等製品の製造管理及び品質
管理の基準等に関する質疑応答集
(Q&A) について (その2) (薬食監
麻発 0728 第4号 平成27年7月28
日)

7. PHARM TECH JAPAN 2015年9月臨時増
刊号[Vol.31 No.13] 107-116
8. Building on our own potential: a UK
pathway for regenerative medicine
(A report from the Regenerative
Medicine Expert Group) (原文)
9. 3.の翻訳文

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

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 27 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、改正 QMS 省令の運用が、より円滑に行われるべく、以下の調査検討を行った。

(1) 医療機器製造販売業者の改正 QMS 省令への対応状況に関する実態調査

新法施行後、実際に医療機器製造販売業者がどのように改正 QMS 省令に対応し、新たな QMS を構築してきているのか、その現状を把握するため、愛知県、埼玉県、静岡県
の医療機器製造販売業者を対象にアンケート調査を実施した。また、具体的な情報を収集するため、回答を得た企業のうち、複数社に対する訪問調査を実施した。その結果、特に第三種医療機器製造販売業者や ISO13485 を取得していない小規模事業者を中心に改正 QMS 省令に対する理解が不足していること、品質管理監督システムの構築に苦慮していること等が判明した

(2) 最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアルの構築事例の作成

最終製品の保管のみを行う製造所については、旧 QMS 省令第 3 章で要求された手順書等による品質管理に代わり、QMS 省令第 83 条で準用する第 2 章から第 5 章までに基
づき、QMS による品質管理が求められることとされた。これにより、最終製品の保管のみを行う製造業者は、新たに QMS の計画となる品質マニュアルを作成することが必要となるため、その作成の一助とするために事例を作成した。当該マニュアル以外にも、限定第三種医療機器製造販売業者に対して要求される品質マニュアルモデルの作成に向け、改正法の要求事項の整理を行った。

(3) QMS 適合性調査における指摘事項の収集・分析

新法施行後一定期間が経過したにもかかわらず、改正 QMS 省令に対する理解が乏しい故に発生する指摘事項が多いことが、企業、調査実施者 (PMDA、医薬品医療機器法
登録認証機関協議会 (以下、「ARCB」という。)) から発せられた。そこで、QMS 省令に関する理解の乏しい企業の品質管理に関する理解の向上を通じて高品質な医療機器

の供給に貢献する事を目的とし、調査実施者の指摘事項を収集・分析し、結果を公表することとした。

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、医薬品医療機器法登録認証機関協議会の方々、東京都、埼玉県、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法は、医療機器及び体外診断用医薬品(以下、「医療機器」という。)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。医療機器の製造・品質管理方法の基準適合性調査(以下、「QMS 調査」という。)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一つのシステムと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。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 の構築のあり方を適切に認識し、何ら支障なく対応できているものとは考えにくい。

本研究の目的は、改正 QMS 省令施行後の現状において(1)医療機器製造販売業者が改正 QMS 省令をどのように理解し、どのように対応しているのかを調査、(2)今般の改正において、多くの製造販売業者が最も対応に苦慮していると思われる最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアルの構築事例の作成、(3) QMS 適合性調査における指摘事項の収集・分

析を行うことで、高品質な医療機器の供給の促進に寄与することにある。

B．研究方法

研究班は、医機連所属の業界団体と、実際に QMS 調査を実施する PMDA 及び ARCB 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の把握及び作成する品質マニュアルの構築事例の適切性を検証する意図から、東京都、埼玉県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 省令への対応状況の調査

愛知県、埼玉県及び静岡県にて許可を取得している医療機器製造販売業者に対し、各県薬務主管部の管理するメーリングリストを経由して、「改正 QMS 省令施行後の医療機器製造販売業者の現状調査質問票」を送付、電子メール又は FAX にて直接回答を得た(添付資料 1)。回答は設問ごとに集計、グラフ化した。

B-2. 医療機器製造販売業者への訪問調査

具体的な情報を収集するため、回答を得た企業のうち、複数社に対する訪問調査を実施、特に下記の点に着目した情報収集を行った。

(1) 医療機器製造販売業者の改正 QMS 省令への対応状況

(2) 改正 QMS 省令の運用上の問題点

(3) 円滑な運用のために必要な施策等
調査先の選定は、アンケート調査の際、訪問調査の受け入れをご快諾頂けた事業

者のうち、限定第三種及び第三種医療機器製造販売業者を優先した。また他業種、業態間の差異等をより明確にするため、第二種さらには ISO 取得済みの第一種製造販売業等も加えるものとした。訪問調査先は以下の通り。

SK 社（限定第三種製造販売業者、輸入販売） Y 社（限定第三種製造販売業者、国内自社一貫製造） TK 社（第三種製造販売業者、国内自社一貫製造） S 社（第二種製造販売業者、中間製品輸入後、国内組立て） A 社（第一種製造販売業者、海外および国内自社一貫製造） T 社（第二種製造販売業者、国内自社一貫製造（薬事行政下に新規参入））

B-3. 最終製品の保管のみを行う製造所の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最終製品の保管のみを行う製造業向けの品質マニュアルの事例の作成は、マニュアル作成の前提条件、保管工程の位置付け及び製造販売業者が保管業者を管理していることの明確化、具体的なマニュアル案の作成、当該マニュアル案の活用による問題点の確認作業等を経て行った。

また、改正 QMS 省令の理解に懸念のある限定第三種製造販売業者を対象とする品質マニュアルの事例作成のため、改正法の要求事項を整理し、課題を抽出した。

B-4. QMS 適合性調査における指摘事項の収集・分析

日本国内で調査実施者が行う QMS 適合性調査について、平成 27 年 11 月 1 日から平成 28 年 3 月 31 日までの期間を対象に、業態（製造販売業、登録製造所の区別）、指摘事項、指摘事項に関連す

る QMS 省令の条文の収集を行うこととし、ARCB 代表幹事あて、平成 27 年 10 月 27 日付けで事務連絡を発出した。（添付資料 2）

C. 研究結果

C-1. 医療機器製造販売業の改正 QMS 省令への対応状況の調査

アンケートは全 48 問のチェック式とした。業種や ISO 13485 取得別や、海外工程の有無等、製造販売業者の状況に応じた質問項目を複数設けるとともに、適宜コメント欄も設けた。全設問に対する集計結果は添付資料 3 に示した。

添付資料表 1 に所在地別に見たアンケート配布数と回答率を、添付資料表 2 に業種別に見たアンケート配布数と回答率を示す。配布対象業者総数の 28 %にあたる 85 社から回答を得た。

従業員数が 10 人以下の比較的規模小さい製造販売業者の多くは、ISO 13485 を取得していないが、従業員数の増加に伴い ISO 13485 の取得率は増加する傾向が見られた。予想されたことではあるが、ISO 13485 を取得、維持していくためには、ある程度の会社規模が必要であるものと思われる。ISO の初回取得時には、200 - 500 万円の費用を要したと回答した事業者が最も多く、その後もそれなりの維持費がかかることを考えると、資金力に余裕のない事業者が取得に消極的になるのも無理はない。

本アンケート調査の回答者の約 7 割が、何らかのかたちで自社組立工程を有するビジネス形態であった。これらの製造販売業者は国内自社で組立工程を経る製品を扱っているということから、製品実現プロセスに対する理解もあり、製造販売業者主導の QMS 構築時において、手も足も出なかったという事態は生じにくかったものと考えられる。未回答の製造販売業者のビジネス形態は不明であるが、昨年度のアンケート結果や輸入販売業向けの品質マニュアルの要望が多かった背景

を考慮すると、やはりその多くは組立工程を有していないビジネス形態と考えるのが妥当であり、改正省令に対応しきれないからこそ、未回答であったとも考えられる。

回答頂けた事業者の多くは、あらかじめ選択肢として設けていた業界団体に所属し、規制関連の情報を得ているようであるが、中部医療機器工業協会（製造販売業者所在地：愛知県）、埼玉県医療機器工業会（製造販売業者所在地：埼玉県）等の地域の業界団体への所属を明示される方も多く、これも貴重な情報源であることが窺える。ある訪問調査先のご担当者は、このような地域の機器工業会の役員を務めておられたが、その方によると当該地域でニーズの高いビジネス形態を想定した品質マニュアルのひな形を、別途作成中とのことであった。一方、業界団体に所属していないと回答された事業者は 25 社あったが、これらの事業者の方々であっても、厚労省、PMDA、都道府県の HP あるいは各種団体の主催する薬事研修会に参加する等、情報の入手には努力をされているようである。

「QMS 適合性調査実施者から都道府県が外れることに対して危惧されていることはあるか」については、今般の改正において小規模事業者がもっとも不安を覚えるポイントであるものと考えていたが、危惧されていることが「ある」と答えた事業者は、回答者全体の約 3 割にとどまった。アンケート実施段階において、QMS 調査実施実績が乏しく、具体的な弊害が想定しづらかったこと、最も関わりの深いと思われる第三種製造販売業者の回答率が低かったこと等の理由はあるにせよ、被調査者側はこのことについて意外にも冷静に捉えているようである。「ある」と答えた回答者は、やはり相談体制への不安を挙げる方が多く見られた。

「改正 QMS 省令への対応状況とその措置」の集計結果によれば、約 7 割の事業者が旧法下で実施していた GQP に基づく

体制を利用することで、今般の移行を終えたと回答している。すなわち GQP で整備した手順書を活用することで対応しており、一から QMS に係る手順を整備し直すようなことは行ってはいない。一方で回答者のうち 25%の事業者は、「改正 QMS 省令に対応した組織、人員を記載した組織図及び担当業務について定義した。品質マニュアルについては改訂作業中」あるいは「未対応」を選択しており、依然、改訂作業に苦慮していることを表す結果となった。

C-2. 医療機器製造販売業者への訪問調査

SK 社（限定第三種医療機器製造販売業者、輸入販売）

ビジネス形態と QMS 構築に至る背景：自社グループの海外製造所から完成品を輸入、国内自社で包装表示保管等を行い、製造販売している。検査機器の製造販売を実施するにあたり、第三種医療機器製造販売業を取得。台湾にある他社製造所から完成品を輸入、国内自社で包装表示を行い出荷。体外診断薬を取り扱っていたことから、医薬品 GQP を基に品質システムを構築することを試みたが、スムーズにはいかなかった。

規制変更に伴う苦慮点等：手順書の再整備に時間をとられた。医薬品 GQP から QMS への変更ということもあり、対応がとれない文書が多く、一から見直さざるを得ないものが半分以上あった。組織体制の整備においてリソース不足（人員不足）が浮き彫りになった。

情報源について：医機連加盟団体に所属している。規制関連情報は概ね入手できていると思う。PMDA の HP にて公開されている情報は今般提供されたひな形も含め、大変役に立っている。

QMS 省令に沿った品質管理監督システムの維持とその有用性と実効性について：弊社の業態のキープロセスは購買管理であると考えており、QMS もこれを軸

として整備してみたが、あまりうまくいっていない。苦情があがってきたときの変更管理に複数の部署が関わってくるが、それぞれの部署の担当役員が異なっているため、承認に時間がかかる。反面、以前よりも得られる情報が増えてきていることは実感している。

改正 QMS 省令の対応について：省令対応の組織図と担当業務の定義は終わっている。品質マニュアルは改訂作業中である。

ISO 取得について：現在は取得を考えていない。海外製造所に対して日本の規制を説明するために、ISO13485 の要求事項に沿って説明はしているが、相手の登録製造所は ISO を取得しているので相手の方がよくわかっている。

Y 社(限定第三種医療機器製造販売業者、国内自社一貫製造)

ビジネス形態と QMS 構築に至る背景：国内自社製造所で一貫製造したものを製造販売している。旧医療用具 GMP を出発点としており、ISO に係る用語になじみがない状態から構築を始めている。品質保証業務担当者(設計責任者も兼任)が、ISO9001、ISO13485 関連の一般書籍を参考にしつつ品質マニュアルを作成している。ISO13485 をベースとした参考文献が少なく、要求事項の考え方等は、ISO9001 をやさしく噛み砕いた一般書籍に頼ることが多かったとのこと。

規制変更に伴う苦慮点等：QMS 文書の整備には大変苦労した。弊社の業態にあったひな形が欲しい。取り扱う製品が多岐にわたっているため、製品標準書の整備には時間がかかった。また工員への教育訓練については、その難しさを実感している。いわゆる「職人」の人材が中心であるため、新たに手順書を作り、記録様式に規格・許容値等を載せて、チェックするだけでも嫌がる。(自らが規格・許容値に入っているかどうかを判断し、ダメなら次工程には回していないと言われる。いちいち記録をとっていられるかと

のこと。記録を残すことが手間だと考えている)。

情報源について：医療機器関連団体には所属していないが、県の HP にて提供される情報は得るようにしている。今般の改正も自力で対応するよう努力している。業界団体が主催する説明会等で配布される資料は、第一種、二種製販を想定したものが多く、三種が得られる情報は少ないように感じている。

QMS 省令に沿った品質管理監督システムの維持とその有用性と実効性について：構築はしてみたが、やはり手順が煩雑になり、実際の手順を遂行する者の理解が不十分となるため、形骸化しているようだ。弊社の製品は職人の経験に頼って成り立っているため、余計な手順が増えることで、かえって製品品質に影響が出るのではないかと危惧している。QMS 文書は社内で作成している。コンサルタントは費用の面も大きいですが、弊社の実情・実態に合わないような提案をしてくるコンサルタントではどうしようもない。定型文を売って終わりというコンサルタントも存在すると聞いている。弊社に合った仕組みを一緒に考えてくれるようなコンサルタントならば考えないでもない(型にはまった仕組みを押し付けられて、現状うまくいっている弊社のやり方をガタガタにされるリスクの方が怖いとのこと)。

改正 QMS 省令の対応について：省令対応の組織図と担当業務の定義は終わっている。品質マニュアルは作成途上と思っている。他社の方々がどう対応しているのかを参考にする機会がほしい。要求事項を満たすにはどう対応すればよいのか、自分たちの実施している方法以外のものを知りたい。また自分たちのレベルを把握しておきたい。そういった意味でも、要求事項に対する対応事例を公開してほしい。

ISO 取得について：海外で売るという意欲があまりないので、無理に取得する

ことは考えてはいない。(国内シェアが8-9割の製品を取り扱っている)。コスト的なことももちろんあるが、コンサルタントと同様、無理して取得してもシステムが会社に合わなかったときの損失の方が大きいと考えている。

その他(要求事項の解釈と対応方法): 監麻 0827号逐条通知を見て、初めて「こうやって考えるのか」と思った要求事項があった。定型運用法を全ての会社にあてはめるのではなく、その会社の実態実情に沿った対応方法を認めていくべきだと思う。

TK社(第三種医療機器製造販売業者、国内自社一貫製造)

ビジネス形態とQMS構築に至る背景・規制変更に伴う苦慮点等: 国内自社製造所で一貫製造しているものを製造販売している。本邦対応の規制対応については旧QMS/GQP省令に基づいたものが最初であるが、元々製販・製造一体の会社であり、担当者も兼務している状況。今般の改正について特段苦労した点もない(ISO13485取得済み)。

情報源について: 県の医療機器工業会に所属している。提供される情報は得るようにしているし、今般の改正に係る情報も問題なく得られていると思う。医機連の講習会には参加している。

QMS省令に沿った品質管理監督システムの維持とその有用性と実効性について: ISO9001を平成12年7月に、ISO13485を平成20年12月に取得し、現在はISO13485のみ更新している。10年以上にわたりISO規格に基づく品質管理監督システム下で現場を回しているため、それなりに実効性は伴っていると考えている。QMSの構築や関連文書の作成は社内ですべて実施している。

改正QMS省令の対応について: 省令対応の組織図と担当業務の定義は終わっている。改正対応の品質マニュアルは作業中ではあるが、ほぼ完成済している。ベースの品質マニュアルはすでにあるので

不安はない。

ISO取得について: ISO9001を経てISO13485を取得した。コンサルタントは使わず、マニュアル本を購入してきて社内に対応してきた。ISO初回取得時には200-500万円、維持に年間100万円程度かかる。メリットも感じているが、期待したほどの効果が得られていないとも思う。CEマーキングまではなかなかとれない。(一機種300万円で、モデルチェンジしたら、また新たに取得しなければならないため)

その他(要求事項の解釈と対応方法): 要求事項への対応は、基本的に認証機関の言うとおりにやってきている。どのようにすればよいのかを示してもらった方がよい。議論して納得してもらっても、おそらく次回似たようなことを言われるので、その都度時間がとられてしまう。そういった意味では、逐条解説通知の存在は、むしろありがたい。

S社(第二種医療機器製造販売業者、中間製品輸入後、国内組立て)

QMS構築に至る背景: 低周波治療器、超音波治療器の中間製品(回路基板やハウジング)を輸入(主にドイツ)、国内自社製造所にて組み立てをして製造販売している。(認証品のみ取り扱い)。平成17年以降に旧QMS省令に基づくQMSを構築しているが、取引先との関係もあり、ISO13485に基づく品質システムは有していた。

規制変更に伴う苦慮点等: 手順書の再整備、管理責任者の養成には多少苦労した。ISO13485は取得していたとはいえ、どちらかといえば輸入販売メインの業態であり、それなりに労力は費やした。現在は規定や手順書等の統合、社内取り決め書で回せるようになっており、今般の改正には支障なく対応できていると思う。

情報源について: 医機連加盟団体に所属している。QMSの管理責任者が中部医療機器工業協会の役員を務めている関係上、規制関連情報についてはほとんど入

手できていると思っている。PMDA の HP にて公開されている情報は、今般提供されたひな形も含め、大変役に立っている。中部医療機器工業会では、これをベースに現在、製造工程を有する製造販売業者向け（クラス、クラス製品を取り扱う業者）のひな形を作成している（製造工程をもっている業態が会員に多いため）。3月には完成予定。

QMS 省令に沿った品質管理監督システムの維持とその有用性と実効性について：品質マニュアルは ISO のベースがあったので社内で作成しており、維持管理も問題なく行えていると考えている。もちろん実効性は伴っていると思っている。

改正 QMS 省令の対応について：GQP 省令で利用していた規定や手順書を統合および社内取決め書を再構成する程度で済んだ。QMS をよく理解している人材が不足しているので、一人当たりの担当プロセスが多くなってしまったことに対して、多少の不安はある。設計管理に係る要求事項が適用となったことについては、（主力製品である治療機器を例に挙げて説明を受けた）ドイツの製造所から製品を輸入しているが、設計をアウトソースしている要素があったことが判明。その要素に関して当該事業者にお問い合わせでも、諸々の図面を提供してもらえなかった。とくに JIST0601-1 に係る資料が手に入らず、現状では監査に対応できないのではないかと危惧している。製品実現には影響はないと考えているので、少なくとも実績がある製品については考慮して欲しい。

ISO 取得について：更新費用の負担は大きいですが、効果も実感しているので、今後も更新していく予定である。

A社（第一種医療機器製造販売業者、海外および国内自社一貫製造）
ビジネス形態と QMS 構築に至る背景・規制変更に伴う苦慮点等：海外自社グループの製造所で一貫製造した完成品を輸入、製造販売しているが、一部国内自社一貫

製造品も取り扱っている。元々ワイヤロープ、メッシュロープ、ドライブケーブル等の工業製品を製造していたという背景から、初期の品質管理監督システムは ISO9001 に基づくものであった。欧州を中心に外国にも製品を販売しているため、ISO13485 への対応は必須であり、そのようにやってきていた。今般の改正は ISO 本来の考え方に寄っていったため弊社にとってはありがたい。

情報源について：医機連加盟団体に所属していることから情報は十分得られていると思っている。県の医療機器工業会にも所属しており、提供される情報は得るようにしている。国内規制関係は全く問題ないと考えているが、問題は ISO 改訂に関する情報である。弊社としては医機連の ISO 関連報告会で提供される改訂動向に関する情報が役立っている。

QMS 省令に沿った品質管理監督システムの維持とその有用性と実効性について：複数の監査を経験していく中で、その実効性も高まってきていると考えている。先だって PMDA の監査があり、文書間の整合性や更新の遅れ、内部監査のサンプリング方法の妥当性について口頭指導を受けた。以前から問題ではないかと考えてはいたが、優先事項とは捉えておらず、改善が完了していなかった。このような監査はプロセスを洗練させるための良い機会と考えている。

改正 QMS 省令の対応について：今までやってきたことを少し変える程度で対応できた。製販機能と製造機能を合わせる時、多少書類の整理が大変ではあった。責任技術者と管理責任者の責務の解釈についての指針が不十分ではないかと感じている。今回の改正もそうだが、パブコメの期間が短すぎるし、そもそも回答に目を通してきているのかどうか疑念をもっている（本質的なことを指摘しているのに、回答がスルーされている）。

ISO 取得について：ISO13485 を取得済み。認証の維持管理にかかる年間の費用

は、コンサルタント料を含め 500 万円以上（取得しないと始まらないので完全な必要経費として認識されている様子）。認証を維持していく上で問題となっていることは、ISO 規格の改訂動向についてタイムリーな情報収集ができていないということ（改訂を考慮した事前準備ができない。今回の改訂も通るか通らないかわからず、動きがとれなかった）。

T 社（第二種医療機器製造販売業者、国内自社一貫製造（新規参入））

ビジネス形態と QMS 構築に至る背景：医療機器製造業許可を 2014 年 2 月に、製造販売業許可を同年 11 月に取得したばかり。開発を進めていたロボット製品（能動型回転運動屈伸装置）が、リハビリに関係するものであったため、医療機器業界へと参入。民間のコンサルタント会社の指導を適宜受けつつ QMS を構築してきた。

情報源について：中部医療機器工業会からの情報がメインとなっている。とくに情報不足を感じることはない。QMS 関連の情報は、担当者を外資系の認証機関主催のセミナーに参加させることで、十分なものが得られている（コストパフォーマンスも良いと思う 4 - 5 万円/日）。

QMS を整備してみたと思うこと：無理な和訳が多いため現場に定着しづらいと感じた。実効性を持たせるということに意識を置いているので、組織内定着をはかる上で障害となっている。弊社とはベースが全く異なると感じた。弊社の場合、「現場レベル」で継続的な改善を実施していく文化であり、最終検査を重要視している。ISO の考え方はわかるが、プロセスをきちんと整備したところで、品質が良くなるとは思えない。QMS は証拠をきっちり残すための決まりごとだと思っている。QMS 関連文書等は整備することはできたが、支障なく運用していけるかどうかは不安がある。設計管理は適用されるものだと思っていたので、特にどうということはない。設計計画、図面、

リスクアナリシス、ユーザビリティ等、似たようなことはやってきているので、監査にも対応できると思う。

ISO 取得について：今は取得の意志はない。

その他（薬事規制全般に対する印象）：直接関係はないが、業許可の手続きが原始的に感じた。うちは代表取締役が複数人いるが、株主総会のたびに変わる可能性がある。この際、変更届けを出さなければいけないが、実務の面倒を見るわけでもない人の健康診断書など、これだけ組織が大きくなると取るのにも苦労する。せめて部長レベルにできないか。クラスまでは社員が行う耐久性試験等、人体に大きな影響がないものは臨床試験の括りからは外してほしい（相談に行ったら GCP になる可能性を示唆された）。

C-3. 最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアルの構築事例の作成

主として医機連 QMS 委員会所属の研究協力者によって作成され、東京都、埼玉県及び静岡県薬務主管部による照査等を経て完成に至った。当該品質マニュアルの事例は、品質マニュアル、製造販売業者との取り決め等により構成されており、自社の活動に即した QMS 構築のために、単純に使用すれば良いというものではなく、使用者自らが考えなければ運用出来ない内容となっている。また、昨年度公開した輸入製造販売業者向け品質マニュアルの構築事例と対をなすものであり、併せて活用してもらうことを想定している。

当該品質マニュアル事例（添付資料 4）は平成 28 年 2 月 29 日付け厚生労働省医薬・生活衛生食品局監視指導・麻薬対策課からの事務連絡（添付資料 5）により、全国薬務主管課長あて発出し、PMDA 品質管理部の HP に公開した。

また、限定第三種製造販売業を対象とした品質マニュアル事例作成のため、改正 QMS 省令の要求事項、課題等を抽出し

た。(添付資料6、添付資料7)

当該資料を基に限定第三種製造販売業を対象とした品質マニュアルの構築事例を作成中であり、平成28年度中の公開を目標としている。

C-4. QMS適合性調査における指摘事項の収集・分析

PMDA及びARCBの指摘事例を収集中である。平成28年4月1日以降、結果を分析し、講習会等を通じて周知を行う予定である。

また、上記で収集した調査実施者の指摘事例及び今年度和訳したGHTF/SG4/N84:2010(添付資料8)等を参考に、現在PMDAのHPに公開中の輸入製造販売業者向け品質マニュアルの構築事例を改定し、各事業者のより一層の品質向上を目的とした品質管理システムの構築に役立てるつもりである。

D. 考察

本アンケート調査の結果によれば、今般の改正において中心的な役割を果たしている製造販売業者は、旧GQP省令に基づくシステムを巧みに利用することで、改正QMS省令に対応しようとしており、一からQMSを構築するという多大な負荷は避けられたものと考えられる。特に対応への苦慮が懸念された旧輸入販売業の業態を持つ製造販売業者は、この傾向が強かったものと思われる。昨年度、当研究班から提供した品質マニュアルのひな形は、彼らを想定したものであるが、当該ひな形の存在は、あまり知られていなかったようではある。一方で存在を知っていた事業者のほとんどが、参考にはなったと考えていることから、今後このひな形が周知されるとともに、今回完成をみた最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアルの構築事例を参照することで、より質の高いQMSの構築が図られることが期待される。

現状における我が国の多くの製造販売

業者のQMSは、ISO 9001、13485の取得状況を鑑みれば、厳密に改正QMS省令に基づいたものになっているとは考えにくい。改正QMS省令は、旧QMS省令よりもさらにISO13485の要素や考え方が色濃く反映されている規格であることから、ISO13485をすでに取得し、海外への輸出も行っているような製造販売業者にとっては、改めて対応を求められるものが比較的少なく、そればかりか歓迎する意見もある。このような事業者の関心事は、さらなるプロセスの改善やISOの改定状況の把握等にあり、今般の改正対応など造作もなかったのではないかとさえ思える。

一方でISO13485未取得の製造販売業者は、事業規模が小さく(従業員数が少なく)、情報源が限られ、本改正により新たにQMSへの対応を求められるような第三種製造販売業者等にとっては、その対応が一大イベントであったことが推察される。このような第三種製造販売業者の多くを占める小規模業者が、ISO 13485を取得しにくい背景には、やはり金銭的な面が大きいようだ。顧客からブランド力の証明ともなるISOの取得を求められることは多々あるようだが、これが障壁となって断念しているケースが多い。本アンケートでISO 13485を取得している製造販売業者にISO 13485初回取得時の費用をお尋ねしたところ、200万円以上と答えた業者が38社中22社に上り、維持費もまた、12社が200万円以上と回答している。この額は小規模業者にとっては、決して安くはない金額であり、またそれなりのリソースも必要とされることから簡単に取得に踏み切れないのも理解できる。また小規模事業者の中には、金銭的な面よりもむしろ、現状、顧客からの評価も高く、うまく回っている自社の仕組みに対し、無理にISOをあてはめることで、そこにひずみが生じてしまい、逆に不具合品の発生頻度が上がってしまうことを危惧する意見もある。少なくと

も国内向けの製品を主力としている事業者に対しては、QMS 省令の要求事項を ISO の要求事項の解釈に準ずるものとして扱うのではなく、その事業者に合ったより柔軟な解釈を認めていく方向にはできないものだろうか。

本アンケート回答者の実に 4 割以上が比較的規模が大きいとされる第一種製造販売業者であり、残念ながら第三種製造販売業者の回答率が芳しくはなかった。小規模事業者の多い第三種製造販売業者の方々からの回答、およびそのコメント欄を吟味すると、従業員数、資金、情報および経験不足を読み取ることができ、訪問調査の結果もそのことを裏付けるような結果が得られた。また回答を寄せて頂けた第三種製造販売業者の方々は、おそらく積極的に改正 QMS 省令に対応しようとしている事業者であり、未回答の事業者では、上記で挙げた項目の不足がより顕著になっていることが推察される。

小規模業者が Made in JAPAN の医療機器の要でありながら、グローバル化によって強いられる国際整合された規制に対応しきれていないのも事実のようである。繊細で品質の良い Made in JAPAN の医療機器が国内外の臨床現場に流通し続けるよう、行政側の柔軟な運用とそれに資するガイドラインや事例集等を特に第三種製造販売業者に提供していくことが今後の課題であるものと考えている。

E. 結論

最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアルの構築事例については、研究班発足当初から業界のニーズが高い事案と認識しており、今回ようやく公表できる準備が整った。最終製品の保管のみを行う製造所は、旧 QMS 省令第三章の要求事項を落とし込めばよいのか、またはこれまで要求されていなかった項目（管理監督者、管理監督者照査、品質方針/目標、予防措置等）も適用させるべきなのか、判断材料が少なく対応が難しかった

たものと思われるが、これにより多くの製造販売業者に一定の対応指針を提供できたものとする。

昨年度実施した改正前のアンケート調査の結果では、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。この結果を受け、当研究班においては「輸入販売業者向けの品質マニュアルの構築事例(品質マニュアルのひな形)」、「QMS 調査の具体的手順」等を作成、公表することで製造販売業者の新法対応への不安を少しでも払拭できるよう活動してきた。とくに前者は、本アンケート調査にご協力頂けた製造販売業者の約 4 割が、当該ひな形が公表されていることを認知しており、またそのうちの 7 割以上が「参考にはなった」と回答しており、今般の改正にあたり、製造販売業者の一助にはなったものと考えている。一方で「利用できなかった」「参考にならなかった」と回答した製造販売業者もまた 2 割以上存在している。これらの製造販売業者は、いわゆる「輸入販売」のビジネス形態をとっていないものが大半であり、そのような回答も当然であろう。今回のアンケート調査及び訪問調査結果から考えると、ここに該当する事業者は、国内に何らかの組立工程を有する事業者であると推察されるが、さらに改正対応という観点から見れば、これらは大きく二つに分けられるものと思われる。一つは、ISO13485 を取得し、自社製品を輸出しているような製造販売業者であり、今般の改正にも比較的スムーズに対応できた大規模事業者、もう一つは、ISO 未取得あるいは取得の意志もない第三種製造販売業者に多く見られる小規模事業者である。前者については、訪問調査結果に示すように改正 QMS 省令の要求事項を言わば minimum requirements と捉え、さらなる高みを目指していく製造販売業者であり、

特段手当すべき必要性もないものと思われる。問題は後者であるが、調査で訪れた に代表されるような第三種製造販売業者は、人材、資金、情報不足の中、いかに自社にあった QMS を構築すべきか、日々試行錯誤を続け、懸命に規制に対応しようと努力している現状にある。彼らが QMS 省令の要求事項を満たすような手順を自らの手で確立したとしても、「それは要求事項の意図を汲み取っていない」と調査者に判断されては、彼らとしてもやりきれず、規制に対応していこうというモチベーションも維持していくことが難しいであろう。

今後は、上記の業態業種に特化した品質マニュアルの事例作成について、第三種製造販売業者の実態を最もよく把握されていると思われる都県薬務主管部の方々主導で検討するとともに、PMDA および登録認証機関によって実施された QMS 調査における不備事項（指摘事項）の整理・分類、さらには分析作業を実施し、その結果を公表していきたいと考えている。

F . 健康危害情報
なし

G . 研究発表

1. 第 29 回医療機器・体外診断用医薬品 QMS 講習会（東京会場：平成 27 年 10 月 2 日実施、講師：宮本裕一、澤田石勝也）（大阪会場：平成 27 年 10 月 20 日実施、講師：長澤良樹、塚田正諭）

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. 改正 QMS 省令施行後の医療機器製造販売業者の現状調査 質問票
2. 「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に関する省令」における不備事項の収集について（依頼）
3. 改正 QMS 省令施行後の医療機器製造販売業者の現状調査（集計結果の概要）
4. 国内で最終製品の保管のみを行う製造所（倉庫業）の品質マニュアル作成事例
別添 最終保管製造所との取り決め書
別添 最終保管製造所との覚書
5. 国内における最終製品の保管を行う製造所に係る品質管理監督システム基準書作成事例について（平成 28 年 2 月 29 日付け事務連絡）
6. 限定第三種製造販売業者に適用される QMS 省令の要求事項
7. 限定第三種製造販売業者の課題抽出
8. GHTF/SG4/N84:2010 医療機器製造業者の品質マネジメントシステムの法定監査のための指針 パート 5：製造業者によるサプライヤ管理の監査

厚生労働科学研究補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

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27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
分担研究者 木嶋 敬二 日本医薬品添加剤協会

研究要旨：日本では、平成 25 年 8 月 30 日付の GMP 施行通知¹に、「原料等の供給者管理」が「製品の品質管理のために必要な業務」として追加された。このことにより、医薬品添加剤の供給者を含めた原材料等の供給者を適切に管理することが、医薬品製造業者が製造する医薬品の品質確保に必要であることが示された。特に医薬品添加剤は実質的な含有量が多いため、使用側（医薬品製造業者）と製造側（医薬品添加剤製造業者）が共有できる、しかも国際標準と照らして同等の管理レベルを記載した「医薬品添加剤の製造に際して遵守すべき製造管理及び品質管理に関する基準」を作成し、それを適切に運用していくことは、我が国で製造販売される医薬品の品質を確保する上で極めて意義が大きい。

これまで、日本医薬品添加剤協会（以下「IPEC² Japan」という。）は、1996年に「医薬品添加剤の製造管理及び品質管理に関する自主基準（GMP ソフト）」を、1998年に「医薬品添加剤製造所の構造設備に関する自主基準（GMP ハード）」を作成し、2006年に医薬品 GMP 省令の改正に合わせてこれらの自主基準の改訂を行った。また、同年に、医薬品添加剤製造所のための国際的な医薬品添加剤 GMP 基準として、「IPEC-PQG³合同 GMP ガイド 2006」が提案されたため、IPEC Japan は、この国際的な基準と既存の国内の自主基準との統合化を図ることとし、「IPEC-PQG 合同 GMP ガイド 2006」と国内の自主基準との比較検討を行った。その結果を踏まえ、2014年に「医薬品添加剤 GMP 自主基準 2014年改訂版」（資料1）を発行した。しかし、この「医薬品添加剤 GMP 自主基準 2014年改訂版」は、IPEC Japan 及び医薬品添加剤製造業者が主体となって作成されたため、医薬品添加剤製造業者の立場で理解された製造管理及び品質管理の手法の範疇であった。そのため、医薬品添加剤を製造する医薬品添加剤製造業者と、医薬品添加剤を使用する医薬品製造業者の双方にとって有益であり、実効性のある自主基準を作成することが求められている。本研究では、医薬品添加剤に関する国内の既存の自主基準の内容について、医薬品添加剤製造業者及び医薬品製造業者の双方が照査し、国際標準と同等の内容に引き上げるとともに、双方にとって有益であり、実効性のある自主基準に改訂した上で、それを適切に運用することにより、医薬品の品質を確保することを目的とした。

本研究では、現在までに、「医薬品添加剤 GMP 自主基準 2014年改訂版」の内容について、医薬品添加剤製造業者及び医薬品製造業者の双方から意見を収集し、寄せられた意見に基づき「医薬品添加剤 GMP 自主基準」（案）及び「関連質疑応答集」（案）

¹ 平成 25 年 8 月 30 日付薬食監麻発 0830 第 1 号「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて」

² International Pharmaceutical Excipients Council（以下「IPEC」という。）

³ Pharmaceutical Quality Group

を作成した。これらの文書を作成する際は、医薬品添加剤の品質確保に関連するその他の国際的な基準（NSF/IPEC/ANSI 363-2014 及び EXCiPACT 2012）も参考とした。

今後は、本研究により作成した「医薬品添加剤 GMP 自主基準」(案)及び「関連質疑応答集」(案)を確定し、その内容を広く周知することにより、医薬品添加剤の適切な製造管理及び品質管理の業務に浸透させる。

一方、医薬品の製造に使用される医薬品添加剤の品質を確保するためには、医薬品製造所に受入れられるまでの製造所間の輸送ルートを含むサプライチェーン下での品質管理も重要となる。この点については、海外では、GDP 基準が設けられ運用されていることを、昨年度の分担報告書の中で紹介した。本年度は、USP に収載されている「Good Distribution Practices for Bulk Pharmaceutical Excipients」の翻訳を行い、その内容を考察した。

A. 研究目的

本研究は、「医薬品添加剤 GMP 自主基準 2014 年改訂版」を、医薬品添加剤製造業者及び医薬品製造業者の双方が照査し、国際標準と同等レベルの製造管理及び品質管理の内容に引き上げるとともに、双方にとって有益であり、実効性のある自主基準に改訂した上で、それを適切に運用することにより、医薬品の品質を確保することを目的としている。

一方、輸送ルートを含むサプライチェーン下における医薬品添加剤の品質管理の基準として、USP に収載されている「Good Distribution Practices for Bulk Pharmaceutical Excipients」を翻訳し、IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients と比較・考察することとした。

B. 研究方法

B-1. 研究班の構成

研究班は、IPEC-Japan、日本製薬団体連合会、医薬品添加剤 GMP 自主基準適合審査会（医薬品添加剤 GMP 自主基準の適合性を審査する第三者機関）、薬添 GMP 監査情報共有会（適合審査会の審査機関としての適格性を検討してきた医薬品製造業者の団体）、独立行政法人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によって構成する。

B-2. 「医薬品添加剤 GMP 自主基準 2014 年改訂版」についての意見収集

「医薬品添加剤 GMP 自主基準 2014 年改訂版」の内容について、医薬品添加剤製造業者及び医薬品製造業者から意見収集を行うこととした。具体的には、「医薬品添加剤 GMP 自主基準 2014 年改訂版」に対する意見収集の作業を、単に改訂を要する箇所を収集する作業に留めず、医薬品添加剤製造業者及び医薬品製造業者に自主基準の存在及びその内容を広く認識してもらう作業としても位置づけることとした。そのため、IPEC-Japan から医薬品添加剤製造業者に繰り返し広く声かけをすることに加え、医薬品添加剤製造業者に、過剰な規制が上乘せされるといった誤ったイメージが生じないように、以下の 2 点に留意して意見収集を行った。

- 1) 自主基準には、医薬品の品質を確保するために、医薬品添加剤の製造管理/品質管理にとって最低限必要な事項を分かりやすく記載すること。
- 2) 医薬品添加剤製造業者の製造管理/品質管理の実態を踏まえつつ、医薬品添加剤の品質保証レベルをより向上させるために必要な事項についても記載すること。

B-3. 医薬品添加剤 GMP 自主基準（案）及び関連質疑応答集（案）の作成

医薬品添加剤企業及び医薬品製造業者から寄せられた意見を研究班で共有し、医薬品添加剤の品質確保に関連するその他の国際的な基準（NSF/IPEC/ANSI 363-2014 及び EXCiPACT 2012）（資料 2）も参考に、「医薬品添加剤 GMP 自主基準 2014 年改訂版」の改訂作業を進めた。

改訂に際し、医薬品添加剤製造業者側に求められる事項（基準内の表現：～すること）求められる事項の内リスクに応じて判断できる事項（基準内の表現：原則として、～すること）推奨される事項（基準内の表現：～することが望ましい）は明確に区別した表現とすることとした。また、自主基準の適切な運用を促進するため、自主基準内で記載内容の意図を十分に周知することが難しいと思われる事項を抽出し、関連質疑応答集（案）を作成することとした。

B-4. 一方、USP に収載されている「Good Distribution Practices for Bulk Pharmaceutical Excipients」を翻訳して、IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients と比較・考察することとした。

C. 研究結果

C-1. 「医薬品添加剤 GMP 自主基準 2014 年改訂版」についての意見収集、医薬品添加剤 GMP 自主基準（案）及び関連質疑応答集（案）の作成

医薬品添加剤製造業者及び医薬品製造業者から寄せられた意見を項目ごとにまとめ、班会議で検討した。検討結果をとりまとめ、「医薬品添加剤 GMP 自主基準 2014 年改訂版」の改訂版となる医薬品添加剤 GMP 自主基準（案）及び関連質疑応答集（案）を作成した。

検討の際には、以下の点に留意した。

1) 全ての議論は、医薬品添加剤製造業者及び医薬品製造業者が同席する場で行うこと。

- 2) 医薬品添加剤製造業者側に求められる事項（基準内の表現：～すること）求められる事項の内リスクに応じて判断できる事項（基準内の表現：原則として、～すること）推奨される事項（基準内の表現：～することが望ましい）の区別を明確に表現して自主基準の改訂を行うこと。
- 3) 実質的に運用可能な自主基準とする観点から、関連質疑応答集内で説明を要する項目を絞り混むこと。

班会議を経て最終的に取りまとめられた「医薬品添加剤 GMP 自主基準」（案）を資料 3 に、「関連質疑応答集」（案）を資料 4 に示す。

D. 考察

平成 25 年 8 月 30 日付の GMP 省令施行通知では、PIC/S GMP ガイドラインとのギャップを埋めるために、グローバルな観点及び品質保証の充実の観点から新たに盛り込む 6 項目が示された。その内の一つとして、「原料等の供給者管理」が「製品の品質管理のために必要な業務」として記載され、医薬品添加剤の供給者を含めた原材料等の供給者を適切に管理することにより、医薬品製造業者が製造する医薬品の品質向上を図ることが求められた。

医薬品添加剤の製造業者の多くは、医薬品添加剤の専業ではなく、食品添加剤等その他の製品を当該企業の主力製品として製造していることから、医薬品添加剤としての品質保証レベルの向上には積極的ではない企業も多いと考えられる。

そのため、我が国の医薬品添加剤製造業者の実態を認識した上で、製造管理及び品質管理のレベルの向上を図ることが必要である。自主基準の適切な運用により、適切な品質の医薬品添加剤が安定的に供給される環境を整えることになり、結果的に医薬品の品質保証レベルの向上が期待できる。

本研究では、医薬品添加剤が最終製剤である医薬品の品質に与える影響を踏まえ、リスクに応じて医薬品添加剤の品質を管理していくべきであるという基本的な考え方にに基づき、「医薬品添加剤 GMP 自主基準」(案)及び「関連質疑応答集」(案)を作成した。これらの自主基準の内容、理念及び医薬品添加剤の品質を確保することの必要性が広く医薬品製造業者及び医薬品添加剤製造業者に浸透すれば、医薬品製造業者にとっては、医薬品添加剤製造業者の製造管理及び品質管理の実態を把握することが容易となる。その一方で、医薬品添加剤製造業者にとっては、医薬品製造業者からの要求事項が明確になる。結果的には、こうした双方にとってのメリットが、医薬品の品質向上に大きな寄与をもたらすものと考えられる。

一方、「Good Distribution Practices for Bulk Pharmaceutical Excipients」を翻訳した。翻訳資料として、パラグラフごとの英文を残し、この部分の訳文を記載する形とした。(資料5)

考察内容の概要を以下に示す。

- 1) 医薬品添加剤は、医薬品に使用する上で適切に、完璧な製造、包装、保管及び輸送されていることを担保す

る。米国食品・医薬品庁(FDA)は、添加剤が意図した用途に適していない場合は粗悪品の定義を適用する。

- 2) これを推進するための基本的なツールとして、品質マネジメントシステム(QMS)を、医薬品添加剤のサプライチェーンに関わるすべての当事者が医薬品添加剤の品質を維持するために遂行する必要がある。
- 3) さらに「建物、保管、再包装、安定性」に関する事項、「返品、発送、輸送、輸入、粗悪化、トレサビリティ」に関する事項、「薬局調剤で使用される添加剤」事項からなり、GMPで規定される品質管理の手法に「流通過程における管理」を付加したものを GDP の基本とする。

E . 結論

医薬品の品質向上を図るために、医薬品の原料として使用される医薬品添加剤の品質確保は重要な事項であるが、従来の医薬品添加剤 GMP 自主基準は、必ずしも広く認識され実践されてはいなかったと考えられる。本研究では、製造業者としての医薬品添加剤製造業者と、使用者としての医薬品製造業者が、国際標準や医薬品添加剤製造業者の実態を踏まえた上で必要と考えられる「医薬品添加剤 GMP 自主基準」(案)及びその「関連質疑応答集」(案)を作成した。

今後は、作成された「医薬品添加剤 GMP 自主基準」(案)及びその「関連質疑応答集」(案)を確定させ、広く周知することで、医薬品添加剤の適切な製造・品質管理業務を遂行する環境を整えるとともに、

自主基準の運用を行うことで生じる疑問等に応えるための質疑応答集の充実を図る必要がある。具体的には、必要に応じて「関連質疑応答集」の補足を行う。更に IPEC-PQG GMP ガイドの改訂状況を踏まえ、必要に応じて「医薬品添加剤 GMP 自主基準」(第2版)の参考となる情報も集積する。

一方、参考のため GDP Audit Guideline (IPEC-Europe)の翻訳も行う。

F . 健康被害情報
なし

G . 研究発表
なし

H . 知的財産権の出願・登録状況
なし

(参考資料)

1. The IPEC Good Distribution Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006
2. NSF/IPEC/ANSI 363-2014: Good Manufacturing Practices (GMP) for Pharmaceutical Excipients
3. Certification Standards Pharmaceutical Excipient Suppliers: Good Manufacturing Practices Good Distribution Practices
4. 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて(平成25年8月30

日 薬食監麻発 0830 第1号)

5. 原薬GMPのガイドラインについて(平成13年11月2日医薬発第1200号)
6. 製剤開発に関するガイドライン(平成18年9月1日薬食審査発第0901001号)
7. 品質リスクマネジメントに関するガイドライン(平成18年9月1日薬食審査発第0901004号 薬食監麻発第0901005号)
8. 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 薬食審査発 0219 第1号 薬食監麻発 0219 第1号)
9. 原薬の開発と製造(化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)ガイドラインについて(平成26年7月10日 薬食審査発 0710 第9号)

(添付資料)

1. 医薬品添加剤GMP自主基準 2014 改訂版
2. 医薬品添加剤GMPガイドに関する IPEC-PQG GMP ガイド 2006 の NSF/IPEC/ANSI 363-2014 及び EXCiPACT 2012 との対比
3. 医薬品添加剤 GMP 自主基準案
4. 関連質疑応答集案
5. 米国薬局方 一般情報<1197>バルク医薬品添加剤の物流に関する基準 (USP General Information<1197> Good Distribution Practices for Bulk Pharmaceutical Excipients)

分担報告書に記載。