

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26～28年度総合・分担研究報告書

研究代表者 櫻井 信豪

平成29年(2017年) 3月

平成26～28年度総合・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 櫻井眞景 檜山行雄 坂本知昭 木崎敦一 京裕一 木村和子

目 次

I 総合研究報告書

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

櫻井 信豪

II 分担研究報告書

1 . 医薬品GMP分野 (品質リスクマネジメント及び医薬品品質システム)

櫻井 信豪 檜山 行雄 坂本 知昭

2 . 医薬品GMP分野 (Annex1)

櫻井 信豪

3 . 医薬品GMP分野 (GMP省令改正)

櫻井 信豪 檜山 行雄 坂本 知昭

4 . 再生医療等製品 GCTP 分野

櫻井 信豪

5 . 医療機器QMS分野

櫻井 信豪 宮本 裕一

6 . 医薬品流通分野

櫻井 信豪 木村 和子

7 . 医薬品添加剤分野

櫻井 信豪 木嶋 敬二

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 26～28 年度
総合研究報告書

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（及び特定細胞加工物）、医薬品添加剤及び医薬品の流通規制の 5 つの分野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、流通関係者やそれぞれの当局調査員等の理解、浸透を促し、最終的に高品質の各製品を流通させることを目的とする。
研究の最終年度である本年度の各分野の取り組みは次のとおり。

○**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、初年度（平成 26 年度）は、品質リスクマネジメント（ICH Q9）の活用や医薬品品質システム（ICH Q10）の導入に関し、製造所で抱えている問題等の現状を把握するためのアンケートを実施した。

その後、2 年目（平成 27 年度）は、アンケート結果から、これらガイドラインの理解不足や、製造所への適用の困難さ等の問題点を理解した。

平成 28 年度は、抽出された問題点に対し、系統的な管理モデルを作成するとともに関連文書の参考事例を提案することを実施した。まずは、医薬品品質システムの導入と品質リスクマネジメントの活用を分かりやすく示した概念図である「管理モデル」を作成した。この「管理モデル」は、医薬品品質システムに製造所の既存の GMP システムに導入しやすいよう、製品品質の照査を鍵として作成している。また、この「管理モデル」を効果的に運用するための最小限の手順書を作成し提案したのが、「品質マニュアル」、「品質リスクマネジメント手順書」、「品質マネジメントレビュー手順書」そして「リスクアセスメントシート」である。実際の製造所で運用するにあたり、まず、「管理モデル」でシステム全体を理解し、その後、提案した「手順書類」を参照して所内の手順書の整備を行うことを推奨する。また、実際の運用にあたっては、リスクアセスメントシートの実例を確認することで改善の一助となる。

以上のように、作成したツールを利用することで、製造所における医薬品品質システムの導入や品質リスクマネジメントの活用がスムーズになることが期待される。特に 2 つの考え方の理解が不十分な中小の製造者が利用しやすいツール作成が完了したことから、さらなる国際整合性確保のため、これらの GMP 省令への導入等、新たな課題に取り組む予定である。

(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、初年度 (平成 26 年度) には、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。次年度 (平成 27 年度) には、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。平成 28 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計画であったが、PIC/S 側の作業の遅れも有り、最終化が出来なかった。引き続き、PIC/S との意見調整を図りながら最終化に向けての作業を実施する予定である。

(3) GMP 省令改正

GMP の国際整合化、品質保証体制のさらなる充実や最近の不正問題を受け、平成 28 年度より GMP 省令の改正案作成に着手した。改正のポイントは ICH Q10 で言われている「医薬品品質システム」の導入、「上級経営者の責務」を明確に規定すること、改訂 GMP 施行通知に追加した 6 項目 (品質リスクマネジメントの活用、製品品質の照査の実施、安定性モニタリングの実施、原料等の参考品保管、原料等の供給者管理、バリデーション基準改訂関連事項) などを挙げている。以上のように、議論や検討を開始したばかりであるが、引き続き、関係者間での意見調整を行い、省令改正案の作成、施行通知案、GMP 事例集案の改訂を順次行っていく予定。

○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 QMS 省令が平成 26 年度に改正されたが、関連業者に浸透させることが課題であった。

初年度 (平成 26 年度) は、改正 QMS 省令の対象となった製造販売業者への浸透度を確認するための現状調査を行った。また、業界のニーズが高いと思われる輸入業者向けの品質マニュアルの構築事例の作成を行った。

次年度 (平成 27 年度) はさらにその浸透状況を把握するため実態調査を行い、特に第三種医療機器製造販売業者や ISO13485 の認証を取得していない中小企業を中心に改正 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。そのため、「国内での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」の作成に着手し完成させた。

平成 28 年度は、PMDA 及び登録認証機関の両調査実施者の指摘事例を収集し、解説を含めた文書作成などを行った。

以上のように、改正 QMS 省令の浸透度の調査を行いながら、適宜、事例作成を実施してきた。今後は ISO13485 の改正等を踏まえた QMS 省令の改正や業界から検討要望がある「電磁的な記

録」の扱い等の検討を実施する予定である。

○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。

初年度 (平成 26 年度) は、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、実行すべき事項を取り纏めた。

次年度 (平成 27 年度) にはこのベリフィケーションについて、厚労省からの事務連絡として Q&A を発出した。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提案し、具体的に製造所で活動すべき項目を明示した。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。

平成 28 年度は、引き続き PIC/S の手引き書の作成に協力することや製造者が引き続き、懸案事項と考えている内容について抽出し、Q&A の作成に着手した。

以上のように、再生医療等製品の製造販売の経験は、まだ少ないことから、製造所における品質確保の手法について検討の余地が多い。医薬品とは異なる特性を勘案した品質確保の手法について、国際的な方向性を注視しつつ Q&A を継続的に検討する予定である。

○医薬品添加剤 GMP 自主基準について

平成 25 年度に GMP 施行通知が改訂され、医薬品製造者が原料等製造者を製造委託先として実地確認する等、管理を厳格に実施することが求められるようになった。特に医薬品添加剤は実質的な含有量が多いため、両者 (医薬品製造者と医薬品添加剤製造者) が共有でき、しかも国際的に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。

初年度 (平成 26 年度) は、国際的な医薬品添加剤の GMP 基準について広く調査を行った。

次年度 (平成 27 年度) は、医薬品製造者と医薬品添加剤製造者の両者が参加する研究班を発足させ、共有可能なガイドラインの開発に着手した。

平成 28 年度は、既にあった医薬品添加剤の GMP 自主基準を元に改訂作業を両者で継続検討し、最終的に合意した基準作成に至り、厚生労働省から事務連絡として発出した。さらにグローバルの観点から医薬品添加剤製造者が実施することが望ましい事項を集約した Q&A を作成し公表した。

今後、グローバル基準の改訂等、必要に応じ研究班を発足させ、上記 GMP 自主基準の改訂作業を実施する予定にしている。

○医薬品流通に関するガイドラインについて

平成 28 年度より、「医薬品産業強化総合戦略」の方針に基づき、新規に検討を開始した。

国際的な基準である PIC/S GDP (Good Distribution Practice) を先ず翻訳し、理解を深めた。

また、実際の欧州での実態を知るための訪問調査を行った。これらの検討結果から、グローバルにも通用する日本版 GDP ガイドライン素案を作成した。しかしながら、実際の国内運用には我

が国固有の課題もあるため、同時に整理をおこなった。

今後、関係者へ説明や実態把握を進めながら、日本版 GDP ガイドラインの実運用を図るための検討を行う予定である。

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

木村和子 金沢大学

本研究にご協力を得た方々及び団体

(GMP 関連)

(1) 品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムの浸透について

日本製薬団体連合会 品質常任委員会の方々

(2) PIC/S ガイドライン (Annex1) の改訂作業について

日本製薬団体連合会品質委員会、日本 PDA 製薬学会、ISPE 日本支部 無菌 COP 及びコンテイメント COP、武蔵野大学薬学部 佐々木次雄氏、東京都、大阪府、京都府の薬務主管部署の方々

(3) GMP 省令改正

日本 PDA 製薬学会、日本製薬団体連合会 (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、日本医薬品直販メーカー協議会、日本家庭薬協会、医薬品製剤協議会、全国配置薬協会、日本医薬品原薬工業会、日本漢方生薬製剤協会、日本ジェネリック製薬協会、日本 OTC 医薬品協会) 及び東京都、京都府、大阪府の薬務主管部署の方々

(QMS 関連)

日本医療機器産業連合会、医薬品医療機器法登録認証機関協議会の方々

(GCTP 関連)

日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM 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

A . 研究目的

研究代表者らは平成23年度から平成25年度まで「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)の研究を実施した。この3年間の研究成果として、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、我が国のPIC/S加盟の一助となった。

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、平成26年度から平成28年度の3年間は、「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」(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)の研究課題に、医療機器の製造管理及び品質管理に関する基準(QMS)と再生医療等製品(GTP: Good Tissue Practice、後にGCTP: Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice)の2分野を含めた。また、平成28年度は「医薬品流通」に関する国内ガイドライン作成も開始した。

このQMSとGTP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。

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医療等安全性確保法が公布され、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医療等安全性確保法に関する省令、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。

さらに平成28年度から開始した医薬品流通に関する基準作成は、「医薬品産業強化総合戦略」(平成27年9月厚生労働省)において、医薬品の安全性確保策として、PIC/S GDPに準拠した日本版GDP策定の検討を行うこととされたことが背景にある。

以上のような急速な制度の変革が多かった平成26年度以降を振り返ると、それぞれの分野での企業における新制度への対応が、まだまだ浸透していないことがアンケート等の実施で浮かび上がってきた。そのため、各分野とも国際整合を図る上で必要な施策

を提案するとともに、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や事例などを作成し、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た 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したうえで管理モデルの作成を行った。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。また、昨今の不正問題を鑑み、ICH Q10 の概念等を GMP 省令に取り込む検討も開始した。

一方、医療機器については、改正 QMS 省令施行後の QMS 実地調査における指摘事項の収集と分析を行い、業界団体の底上げに繋がるツール作成や ISO13485:2016 対応の QMS 省令逐条解説案作成などの国際整合化に関する検討を行った。

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についてより分かりやすい Q&A を提案することを行った。

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

を参考に従来からある自主基準改訂を行った。

最後に平成 28 年度から開始した医薬品の流通に関する基準作成は、国際的な基準である PIC/S GDP ガイドラインを把握するとともに EU の現状調査等を行い、基準案の作成を行った。

B．研究方法

当研究班は、5 つの分野からなることから、医薬品（GMP）、医療機器（QMS）、再生医療等製品（GTP）、医薬品添加剤、医薬品の流通基準（GDP）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及び医薬品品質システムの浸透について

日本製薬団体連合会の品質委員会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、問題点を分析した。その結果、系統的な管理モデルや関連文書の参考事例の作成を行った。

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 省令の改正について

平成 25 年に行った GMP 施行通知の改訂から 3 年が経過し、国際統合化に必須と考えた改訂事項について、製造所への浸透も着実に進んでいる。研究班では、公布後約 12 年が経過した GMP 省令を見直し、最新の国際標準を目指すとともに、昨今の不正問題や製造販売承認書と製造実態の相違の防止等を踏まえた改正案を策定し、医薬品製造所における品質保証体制の充実に資することを目的とし、平成 28 年度より検討を開始した。さらにサイトマスターファイルの導入を目指し、事例作成に着手した。

(QMS)

B-4. 改正 QMS 省令施行後の QMS 実地調査における指摘事項の収集と分析

平成 27 年 11 月 1 日から平成 28 年 3 月 31 日の間、第三者認証機関及び PMDA によって実施された QMS 適合性調査(国内における実地調査に限る)において、実際に製造販売業者に発出された指摘事例(総指摘件数 995 件)を収集し、省令の条文ごとに整理した。これにより製造販売業者が指摘を受けやすい条文が明らかとなったため、さらにそれらの指摘の内容を分析、製造販売業者が求めている QMS 上の対応事例を検討した。

B-5. ISO13485:2016 対応の QMS 省令逐条解説案作成

ISO13485 : 2016 と QMS 省令を比較・検討し、これから対応する業者向けに ISO13485 の主な改正点及びその改正点への対応の考え方の一例を作成した。

B-6. 輸入販売業者向けの品質マニュアル作成事例の修正

平成 27 年度の成果物「輸入販売業者向け品質管理監督システム基準書(品質マニュアル)」について、現時点での指導事例を踏まえ改訂することとした。

(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

ベリフィケーションの考え方について、平成 27 年 7 月 28 日付で Q&A (その 2) (第 14 条 バリデーション又はベリフィケーション関係)として、ベリフィケーションの基本的な考え方を通知した。しかしながら、その運用をさらに理解するために平成 28 年度は、さらに新たな Q&A を作成し、追加発出することを活動の目標とした。方法としては、平成 27 年度と同様に日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM の業界団体に依頼し、ベリフィケーションの理解に対する疑問点を意見募集し、これらの疑問点を個々に議論した。

(医薬品添加剤)

B-8. 「医薬品添加剤 GMP 自主基準(案)」及び「関連質疑応答集(案)」の最終化及び公表

平成 27 年度に引き続き、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

を得て議論を行い、自主基準の改訂作業と関連質疑応答集の作成作業を行った。

(医薬品の流通基準)

B-9. 日本版 GDP ガイドライン素案の作成
PIC/S GDP ガイドライン翻訳、EU 地域での運用に関するヒアリング等を実施し、日本版 GDP ガイドライン素案作成に平成 28 年度より着手した。

C. 研究結果

(GMP)

C-1. 品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムの浸透についての検討結果

平成 26 年実施したアンケートから、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た。しかしながら、主に国内製造販売のみに携わる製造所などでは、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 管理モデル等を示すこと検討した。

その結果、まず、医薬品品質システムを導入するための基盤を構築するための構成を検討した。既に製造所にて運用している GMP システムをなるべく変更することなく、スムーズな導入を可能にすることを主眼として、視覚的にも理解しやすい管理モデルの構成を作成した。この管理モデルで

は GMP システムのモニタリングシステムである「製品品質の照査」を活用することで既存の GMP システムと融合した医薬品品質システムを構築しやすくなるよう考慮した。また、これらの一連のプロセスを規定するものとして、「品質マニュアル」、「品質リスクマネジメント手順書」、品質マネジメントレビュー手順書」の事例を作成した。このように規定した文書により一連のプロセスが有効に機能することとなる。

一方、リスクアセスメントプロセスを容易に実施するツールとして、リスクアセスメントシートも作成した。このリスクアセスメントシートは製造所が品質リスクマネジメントを実行する際に、リスク抽出やリスク低減策の立案、リスク低減の評価等を実施する際の手引書として活用でき、品質リスクマネジメントへの取り組みの普及が期待できると考えている。

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。その後、PIC/S の Annex1 改訂作業班及び PIC/S 加盟当局内で Annex1 改訂案について議論を継続され、最終化の段階に入っている。

C-3. GMP 省令改正について

平成 28 年度は研究班で以下の議論を行った。

1) ICH Q10 に示される医薬品品質システ

ムや経営陣の責務など

2)改訂 GMP 施行通知 6 項目の導入に関する
こと

3)品質部門のうち品質保証に係る業務を担
う組織

4)製造販売承認書と製造実態の相違を防止
するための方策

引き続き、平成 29 年度は議論を集約させ
改正案を提示するとともに関連通知や事例
集の整備に着手する予定。

(QMS)

C-4. 改正 QMS 省令施行後の QMS 実地調
査における指摘事項の収集と分析

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として収集された
総指摘件数は 995 件から傾向分析などの解
析を行い、最終的に「QMS 適合性調査にお
ける指摘事例及び適合に向けての考え方
について」を作成した。

C-5. ISO13485:2016 対応の QMS 省令逐条
解説案作成

ISO13485 が改正されたことに伴い、そ
の主な改正点及びその改正点への対応の考
え方に関する解説書を完成させた。

C-6. 輸入販売業者向けの品質マニュアル
作成事例の修正

平成 27 年度の成果物「輸入販売業者向け
品質管理監督システム基準書(品質マニ
ュアル)」について、現時点での指導事例を踏
まえ改訂を完了した。

(GCTP)

C-7. 再生医療等製品の製造に関するペリ

フィケーションについて

ベリフィケーションを適用する場合の留
意点について、新たに疑問点を意見募集し
た結果、合計で 66 項目が挙げられた。これ
らの質問を検討し、12 項目を Q&A 候補と
して、最終的に 5 項目に整理、それらに関
する Q&A としてとりまとめて厚生労働省
医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課の課
長通知の原案として作成した。

さらに今後、Q&A 候補以外の事項につい
ても手引きとして解説書を作成する方針と
している。

(医薬品添加剤)

C-8. 「医薬品添加剤 GMP 自主基準(案)」
及び「関連質疑応答集(案)」の最終化及び
公表

研究班で最終化した成果物は、平成 28 年
8 月 2 日に、自主基準 2016 及び関連質疑応
答集が日本添加剤協会のホームページ
(<http://www.jpec.gr.jp/>)で公開された。ま
た、平成 28 年 8 月 24 日付け厚生労働省医
薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課事務
連絡として PMDA 及び各都道府県衛生主
管部(局)宛に発出され、業務の参考として
活用することとされた。

(医薬品の流通基準)

C-9. 日本版 GDP ガイドライン素案の作成

PIC/S GDP ガイドラインを参考にす
るとともに関係者間との協議を行い、日本版
GDP ガイドライン素案を完成させた。今後、
さらに EU での実態を調査する等により国
内運用を目指したガイドラインとなるよう、
内容の充実を図る予定である。

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、現状把握のためのアンケート及びその解析を行った。これによると「品質リスクマネジメント」及び「医薬品品質システム」の実施について、特に「参考となる基準が無い」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」という意見が多かったため、それぞれの理解を促す管理モデル概念図を作成した。さらに関連手順書の事例やリスクアセスメントシートを作成し、品質リスクマネジメントの実践に活用するツールも完成させた。

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、PIC/S 内で最終化作業が行われている。

最後に GMP 省令改正は平成 28 年度着手したばかりであるが、グローバル基準となった ICH Q10 の考えは、経営者の責務や医薬品品質システムの導入といった、最近の不正問題や承認書との相違の改善するための間接的な方策となり得ると考えている。さらに関係者との議論が必要である。

(QMS)

QMS 制度の改正に伴い、新制度下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 PMDA の QMS 調査での指摘事例を完成させた。これを公表することで、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ことができると考えている。

(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。新たに GCTP 省令に取り込まれた「ベリフィケーション」にフォーカスを当て、引き続き、Q&A の整備を議論している。

(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及びそれと補足する Q&A 案を作成完了した。今後はこれらを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たい。本研究班としては、ひとまずこの成果物の発行をもって終了とするが、国際的な動向については、日本医薬品添加剤協会を中心に継続的に監視してもらい、必要に応じ、研究班を結成することで対応したいと考える。

(医薬品の流通基準)

医薬品の流通段階の規制については、業界自主基準はあったものの、厚労省としての明確な基準はなかった。そのため、PIC/S ガイドラインを参考にしつつ日本版 GDP ガイドライン素案が完成したことは意義が大きい。最近の国内の偽造薬流通問題を勘案すると本ガイドラインの更なる充実が望まれるところであり、規制としての位置づけも早急に検討しなければならないと考える。

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や流通段階の品質確保の基準も作成されている。これらの基準の作成や改訂作業は、技術的な進歩と並行して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、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参画することも国際貢献という意味でも必要である。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り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 26～28 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進めるにあたっては、国際的なGMP基準を解析し提示することとあわせ、国内の医薬品製造所が抱えている問題点を具体的に把握し、問題を解決するための対応策を明示することが重要である。平成28年度は、平成26年度より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を継続して行なった。

平成29年1月にPIC/S GMPガイドラインPART1に医薬品品質システム（ICH Q10）の概念が新たに取り込まれた。国内ではすでに厚生労働省の課長通知にて示された内容であったが、この考え方と品質リスクマネジメント（ICH Q9）が医薬品製造所の知識管理及び知識として活用されるよう、系統立った管理モデルを構築し、製造所に明示することを目的とした。その目的を達成するため、本研究班では平成26年度に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理解度や運用状況、運用が困難と考えている理由等を把握するために国内の製造業者を対象にアンケートを実施した。平成27年度は、アンケート調査結果を解析し、品質リスクマネジメントの活用における課題や医薬品品質システムの取り組みへの課題を明らかにした。平成28年度は、製造所の製造管理及び品質管理において、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導入が可能となるよう、製品品質の照査を核とした継続的改善モデルの提案、及びこれを運用するための手順書やツールを開発し、提供することを目的とした。

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 品質常任委員会の方々

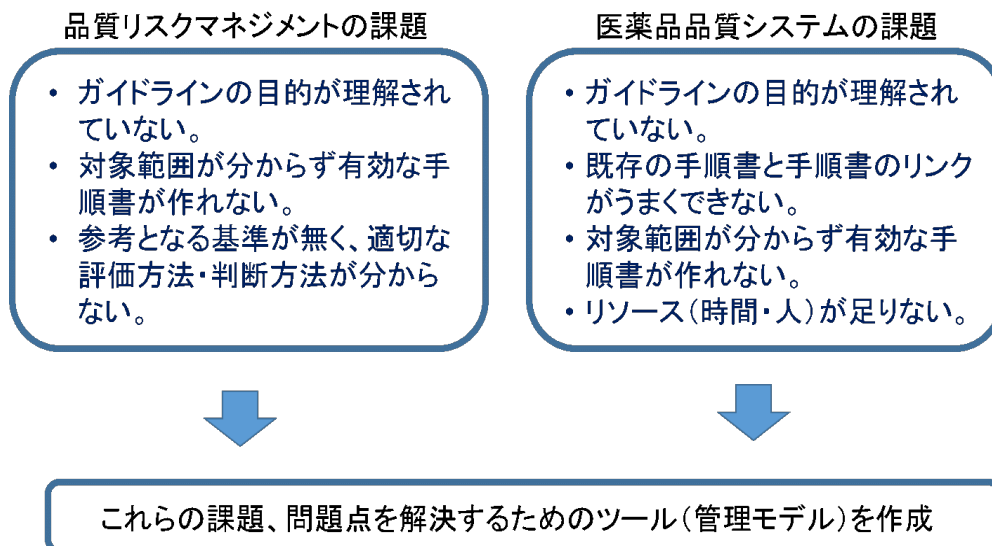
A . 研究目的

厚生労働省は、GMP の国際統合化を鑑み、平成 25 年 8 月 30 日に GMP 施行通知を改訂した。この改訂では、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、原料等の供給者管理が新たに盛り込まれ、バリデーション基準が全面的に改訂された。その後、我が国も平成 26 年に PIC/S 加盟を果たし、継続的に国際基準の GMP を国内製造所にも定着させる段階になった。本研究では、既に EU で規制要件となっていた医薬品品質システムの考えを導入すべく、平成 26 年度から医薬品品質システム及びその活動の実現のための重要な要素である品質リスクマネジメントの活用に関する研究を行ってきた。平成 26 年度は製造所でのこれらの理解度、活用状況を知るためのアンケートを実施し、平成 27 年度はアン

明らかとなった(図 1)。すなわち、品質リスクマネジメントを導入し実施する上での課題としては、「ガイドラインの目的が理解されていない。」「対象範囲が分からず有効な手順書が作れない。」「参考となる基準が無く、適切な評価方法・判断方法が分からない」といったことである。また、医薬品品質システムの課題としては、「ガイドラインの目的が理解されていない。」「既存の手順書と手順書のリンクがうまくできない。」「対象範囲が分からず有効な手順書が作れない。」「リソース(時間・人)が足りない」といったことが浮かび上がった。

そこで、平成 28 度はこれらの課題、問題点を解決するためのツールである「管理モデル」を作成することとした。

図 1 品質リスクマネジメント、医薬品品質システムの課題



ケート結果を解析し、幾つかの課題が

B . 研究方法

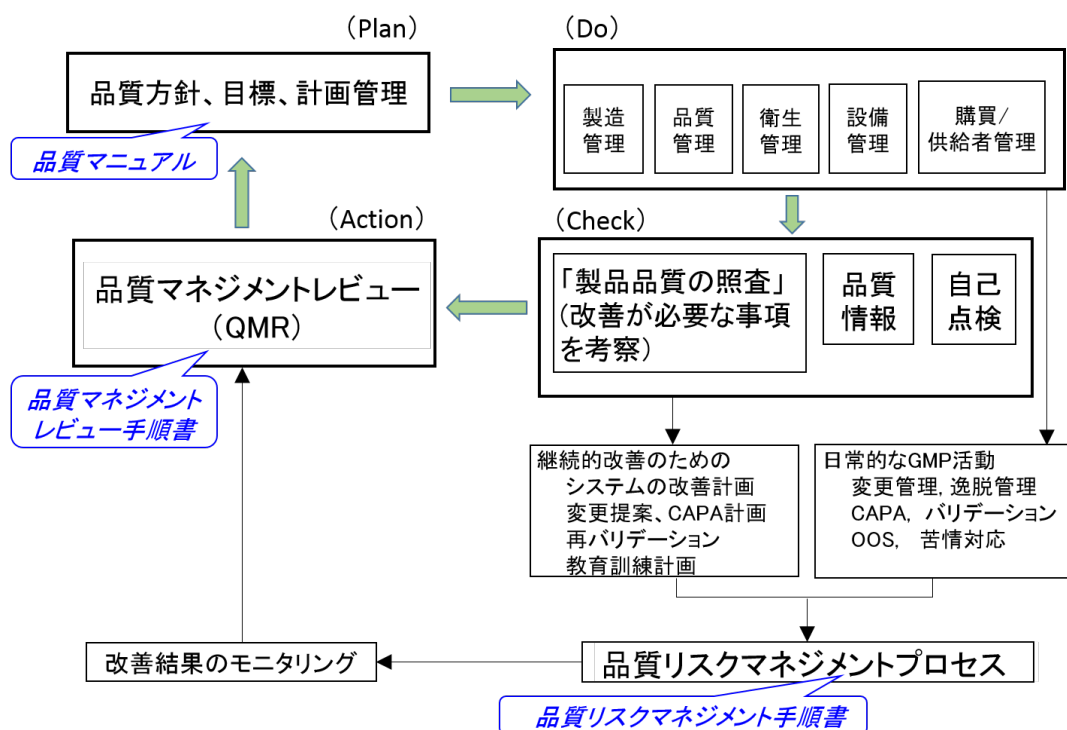
B - 1 平成 27 年度までに実施したアンケートの解析結果から、品質リスクマネジメントを活用した医薬品品質システムの管理モデルを提供することが、国内に広く医薬品品質システムを普及するために有用であると判断した。しかし、ICH Q9 や Q10 をそのままモデル化することにより、全ての製造所活動を網羅することは困難であることから、製造所活動の継続的改善の鍵となる「製品品質の照査」を核とした管理モデルを提唱することとした。すなわち、図 2 に示すように、医薬品品質システムのモニタリングシステムとして「製品品質の照査」を活用し、製造所が既に運用している GMP システムと融合することを意図した管理モデルの概念図を作成した。

本管理モデルの概念では、製造所の生

産活動をまとめた「製品品質の照査」の結果から改善の必要性について考察し、改善が必要と認められた事項について医薬品品質システム全体の改善計画や変更提案、CAPA 計画等を立案する。その立案において品質リスクマネジメントを活用し、リスクに応じた効果的・効率的な改善計画を策定することと、さらには改善効果のモニタリングをマネジメントレビューにインプットして改善措置の妥当性を評価することも含める。また、次回の製品品質の照査の対象として、その改善の効果を考察する。

一方、日常の生産活動や GMP 活動の結果として発生した逸脱、変更管理、CAPA 等の是正措置・改善措置の立案時にも、品質リスクマネジメントを活用する。その改善の効果については同様にモニタリ

図 2 医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントを活用した継続的改善



ングし、製品品質の照査の対象として取り込み、継続的改善のサイクルの一部とする。

このように、この管理モデル概念では、「製品品質の照査」を鍵として、品質リスクマネジメントを活用した効果的な継続的改善が可能のように考え提案している。併せて、この管理モデルの概念を考慮しつつ、逸脱管理、変更管理、CAPA 計画立案などの際に確実に品質リスクマネジメントを活用するシステムとなることを期待する。

これらのプロセスを規定するものとして、「品質マニュアル」(添付資料 1.)には「品質方針、目標、計画管理」をはじめとする本システム全体を、「品質リスクマネジメント手順書」(添付資料 1.)には「品質リスクマネジメントプロセス」を、「品質マネジメントレビュー手順書」(添付資料 1.)には「品質マネジメントレビュー」のプロセスの手順をそれぞれ規定した文書を提供することとした。

また、品質リスクマネジメントのプロセスを容易に実施するツールとして、設備機器管理、環境衛生管理、原材料・製品物流管理、製造管理、試験室管理、供給者管理及び漢方生薬製剤関連の 7 分類したリスクアセスメントシート(添付資料 2)を提供することとした。

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うえで、ガイドラインの概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。

C . 研究結果

C - 1 手順書

前述した「『製品品質の照査』を鍵として、品質リスクマネジメントを活用した効果的な継続的改善モデル」を製造所内に導入し、適切に構築するためには、医薬品品質システムとして、これらの活動を手順書に規定することが必要となる。

まず、医薬品品質システムを導入するための基盤を構築するための構成を検討した。既に製造所にて運用している GMP システムをなるべく変更することなく、スムーズな導入を可能にすることを主眼として、管理モデルの構成を作成した。

(1) 管理モデルの構成

本管理モデルも構成は、「医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントを活用した継続的改善の概念図」(図 2)に示すように、医薬品品質システムに必要な最低限の手順書として、「品質マニュアル」、「品質リスクマネジメント手順書」、「品質マネジメントレビュー手順書」の 3 手順書により、PDCA サイクルを廻し、製品ライフサイクルにわたって改善活動が効率的、効果的に実施できるように構築した。また、この研究成果となる管理モデルの鍵となる製品品質の照査にて検証する項目は、平成 25 年度厚生労働科学研究「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」にて示された「製品品質の照査の報告書の記載例の作成」に示された照査項目などに対して実施することになる。この際、個々のリスク要因に対するリスク評価、

そのリスク低減の具体的な方法を実用的、且つ実地的な手法として使用できる「リスクアセスメントシート」を提示する。

(2) 医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントを活用した継続的改善の概念

図2は、医薬品品質システムの継続的改善をPDCAサイクルによる処理手順と、製品品質の照査でのリスクの抽出に際して品質リスクマネジメントの活用する一つの方法を示している。このように、本モデルではGMPシステムのモニタリングシステムである「製品品質の照査」を活用することで既存のGMPシステムと融合した医薬品品質システムを構築しやすくなるよう考慮した。

具体的には、原材料の品質試験、工程管理及び品質管理の結果、逸脱処理、OOSの処理、苦情・回収処理、並びに実施済みのCAPAの有効性等、生産活動から得られた様々な情報を基に「製品品質の照査」の中で改善の必要性について考察する。この際、品質リスクマネジメントを活用して、リスクを考慮してリスクポイントを抽出し、改善が必要と認められた事項に対して、効果的・効率的な改善計画を策定し、医薬品品質システムの改善計画や変更提案、CAPA等に結び付けることとした。

更に、これら改善の効果についてはモニタリングし、その結果を次回の製品品質の照査の対象とし、その効果について考察し次の改善につなげるために、品質マネジメントレビューのインプットとしてその妥当性について評価することで、

PDCAサイクルによる継続的改善モデルとした。

このように継続的改善をモデル化することによって、変更やCAPA計画立案などの際に確実に品質リスクマネジメントを活用できるシステムとすることが期待できる。

また、これらのプロセスを規定するものとして、「品質マニュアル」は、医薬品品質システム全体の枠組みを提供し、「品質リスクマネジメント手順書」は「品質リスクマネジメントプロセス」を、「品質マネジメントレビュー手順書」が「品質マネジメントレビュー」のプロセスの手順をそれぞれ規定した文書として有効に機能することとなる。

(3) 品質マニュアル

品質マニュアルでは「品質方針」を策定し、また「上級経営陣と経営陣の責任」、「上級経営陣と経営陣の役割」を明確に示した。また、「医薬品品質システム」の各要素として、具体的には「品質計画の策定」や「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」、「品質マネジメントレビュー」等を定義した。併せて、本手順書にはそれらの「達成のための手法」として、「知識管理」及び「品質リスクマネジメント」を規定した。

具体的には、ICH Q10の基本的考え方として経営陣の関与が重要な要素となる。そのため、本品質マニュアルでは、モデル会社の組織図を示した上で、上級経営陣として「社長」及び「信頼性保証本部長」、経営陣として「工場長」と定義し、その具体的な責務、役割を示した。

また、医薬品品質システムの各要素である品質目標や計画管理を具体的に規定するとともに、「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」として「製品品質の照査」を活用する方法を規定した。一方、「製品品質の照査」の具体的な作成手順をはじめ、CAPAや変更管理、ベンダー管理、自己点検、及び教育訓練など、基本的にはすでにGMPの各手順書に記載されている事項については、本マニュアルには規定せず、「各GMPの手順書に基づいて実施する」とこととした。

さらに、本管理モデルを運用するために必要な「品質マネジメントレビュー手順書」と「品質リスクマネジメント手順書」を品質マニュアルの下位基準として制定し、具体的な手順については別途規

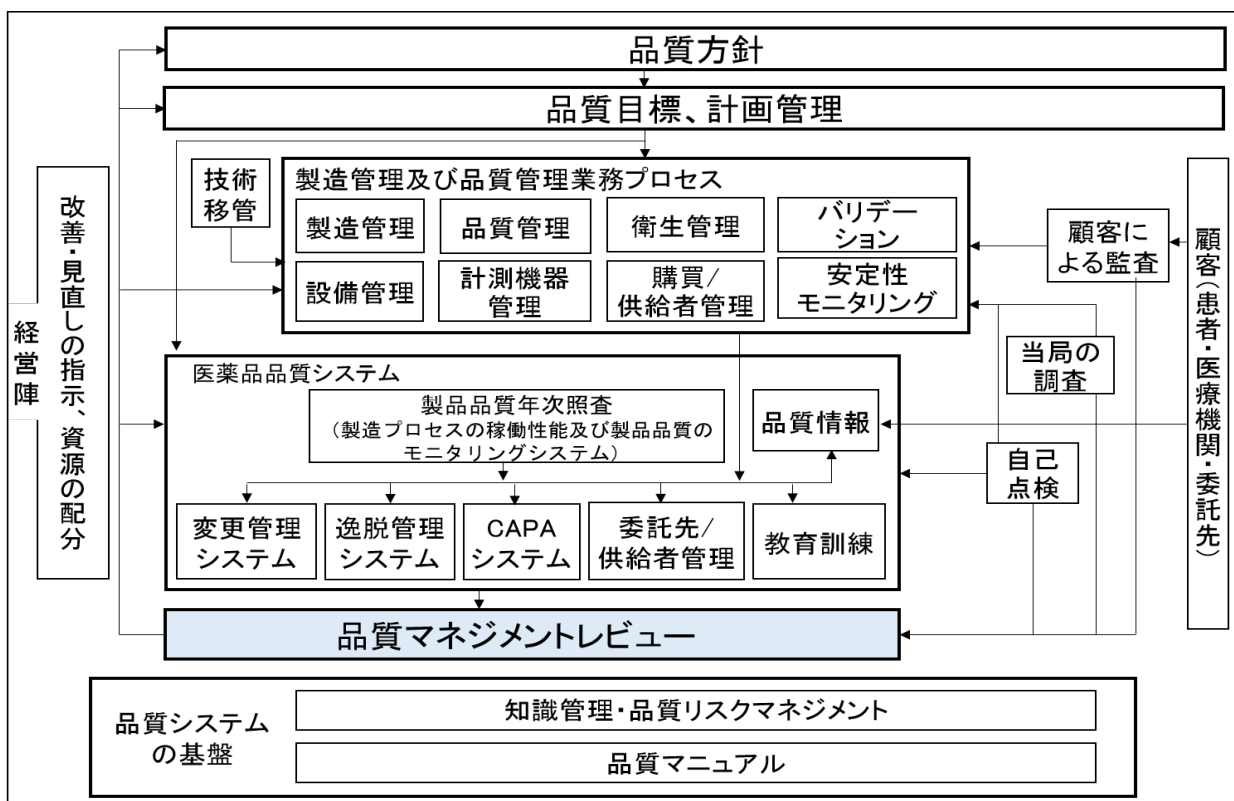
定することを示した。

医薬品品質システムの要素間の関連性を記載したプロセスマップは、ICH 10の1.8項の記載にあるように、医薬品品質システムのプロセスの視覚的な説明を容易にする有効なツールであり、品質マニュアルに示すことが推奨されていることから、本管理モデルのプロセスマップも品質マニュアルの付属文書として作成した（図3）。これにより、管理モデル全体のシステムを図示することで各プロセス間の関連が明確になり、医薬品品質システムの具体的なイメージが明確化できた。

（4）品質マネジメントレビュー手順書

品質マネジメントレビュー手順書は、まず目的、適用範囲を規定にした上で、責任体制を品質マニュアルに従って明確

図3 医薬品品質システムプロセスマップ



化し、品質マネジメントレビューの実施から品質目標の策定までの手順を示した。

本管理モデルでは上級経営陣として「社長」及び「信頼性保証本部長」、経営陣として「工場長」としているが、品質マネジメントレビューでも、それに基づいた責務を当てはめた。すなわち、社長（及び／又は）信頼性保証本部長は全社における「品質マネジメントレビュー」に責任を有すること、工場長は自工場の品質マネジメントレビューの責任者であるとともに、その結果を社長（及び／又は）信頼性保証本部長に報告することも責務とした。

品質マネジメントレビューの手順では、レビューの対象となるインプット項目と、上級経営陣からの改善方針の指示となるアウトプット項目について、具体的な事項として示した。

特に、「製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリング」は、本モデルでモニタリングシステムとした「製品品質照査の結果」の結果をインプットのの一つとしてとして定義した。また、アウトプットには具体的に、製造プロセス及び製品への改善指示、医薬品品質システムの改善指示、必要な知識の共有化、資源配分（見直し）及び教育訓練に関する指示、品質方針及び品質目標の改正の必要性を明示した。

本管理モデルでは、組織間にまたがる大規模な資源の配分等については、上級経営陣が改善の指示を行うことを想定している。そのため、製造所での品質マネジメントレビューの結果を工場長が上級経営陣に報告し、上級経営陣がそれをレ

ビューし、指示を追加するプロセスを設けた。また、これらの改善指示を確実に実行に移すための方策として、品質マネジメントレビューでの改善方針に、社長の指示を加えて、次年度の改善方針を決定し、それを基に次年度の品質目標を設定することも規定した。これにより、品質目標は工場各組織の運営方針等に反映されて、組織の業務目標等と連動させる効果的な運用につながることを期待できる。

（５）品質リスクマネジメントに関する手順書

本手順書には ICH Q9 品質リスクマネジメントに基づいた考え方を示した。すなわち品質リスクマネジメントの目的として「製品品質の維持向上を果たし、患者を保護すること」を定義した。また、「品質リスクマネジメントの原則」として、「科学的知見に基づき、最終的に患者保護に帰結すること」、「品質リスクマネジメントプロセスにおける労力、形式、文書化の程度は当該リスクの程度に相応していること」及び「品質リスクマネジメントプロセスの計画、結果は文書化すること、及び適切なレベルの承認を得ること」も規定した。

具体的な品質リスクマネジメントの手順については、ICH Q9 品質リスクマネジメントに沿って、リスクアセスメント、リスクコントロール、リスクコミュニケーション、リスクレビューのプロセスからなる骨格とし、個々のプロセスについても ICH Q9 に準じた内容としたが、極力簡素化してポイントのみとすることで、

品質リスクマネジメントを未だ有効に活用できていない製造所でも、導入しやすいものとなるよう配慮した。

C - 2 リスクアセスメントシート

リスクアセスメントプロセスを容易に実施するツールとして、リスクアセスメントシートを作成した。

品質リスクマネジメントのプロセスの中で、最も理解し難く、導入し難いプロセスがリスクアセスメント、及びリスクコントロールと考えられる。そこで、容易に品質リスクマネジメントのプロセスが実行できるよう、リスクアセスメントシートには、リスクアセスメント・リスクコントロールのプロセスを時系列的に1枚のシートに収めた。本シートを活用することで、リスク要因を細分化して「製品品質に影響を与えること/もの/事象」として個々のリスク因子を抽出し、更にこれらのリスク因子毎に製品品質に与える影響について考察し、その「リスク低減策」、及び「リスク低減策の有効性の評価方法」に至るプロセスをたどることが容易となる。

また、初めて有効な品質リスクマネジメントに取り組む製造所にも、容易に取り掛かれるように、製造所の GMP 活動を大きく、「設備機器管理」、「環境衛生管理」、「原材料・製品物流管理」、「製造管理」、「試験室管理」、「供給者管理」、及び「漢方生薬製剤関連」の7つのカテゴリーに分類した、リスクアセスメントシートを策定した。本リスクアセスメントシートではカテゴリー毎に、リスク要因を中分類・小分類した後、更に網羅的に細分化

して「製品品質に影響を与えること/もの/事象」として個々のリスク因子を明示し、更にこれらのリスク因子毎に、「リスク低減策」、及び「リスク低減策の有効性の評価方法」についての具体的な考え方を示した。これらの記載は典型的なもので、具体的なリスクアセスメントの手順の理解を進めることを意図した。

また、本シートには「製品品質への影響評価」の欄も設けたが、影響度は製品特性や不都合の具合や、その他の環境等にも影響することから、画一的な評価基準を示すことは困難なため、本欄は空欄とし、リスクアセスメントを実施する製造所が評価することとした。このリスクアセスメントシートは製造所が品質リスクマネジメントを実行する際に、リスク抽出やリスク低減策の立案、リスク低減の評価等を実施する際の手引書として活用でき、品質リスクマネジメントへの取り組みの普及が期待できる。

C - 3 事例

本項では、リスクアセスメントシートを活用した事例をいくつか紹介する。

それぞれの事例では想定した背景に基づき、「製品品質への影響評価」を行なった。

(1)「防虫防鼠」の実例

防虫防鼠のモニタリングポイントを年次照査した結果、倉庫 A のポイントでは、前年度よりも昆虫捕獲数が増加していることが判明し、次年度に更に昆虫捕獲数が増加する可能性、あるいは防虫管理方法やモニタリング管理基準等に問題がある可能性が示唆された。このような

不具合に対する、改善計画を策定する事例を示す。なお、本事例では、通常は月次モニタリング結果で異常と判断される場合は都度対応を図るが、月次の結果が管理基準内であったため特に対応をとらず、年次照査で対応の必要性を確認したことを想定した。

まず、リスク分解のためのツールとして特性要因図（フィッシュボーン）を用い、「昆虫捕獲数の増加」を特性として、要因を5M（構造設備 Machine、方法・手順 Method、原材料 Material、作業者 Man、測定 Measurement）に大別し（図4）、更にそれぞれについて具体的な要素を抽出して、リスクアセスメントシートによりリスク分析した。

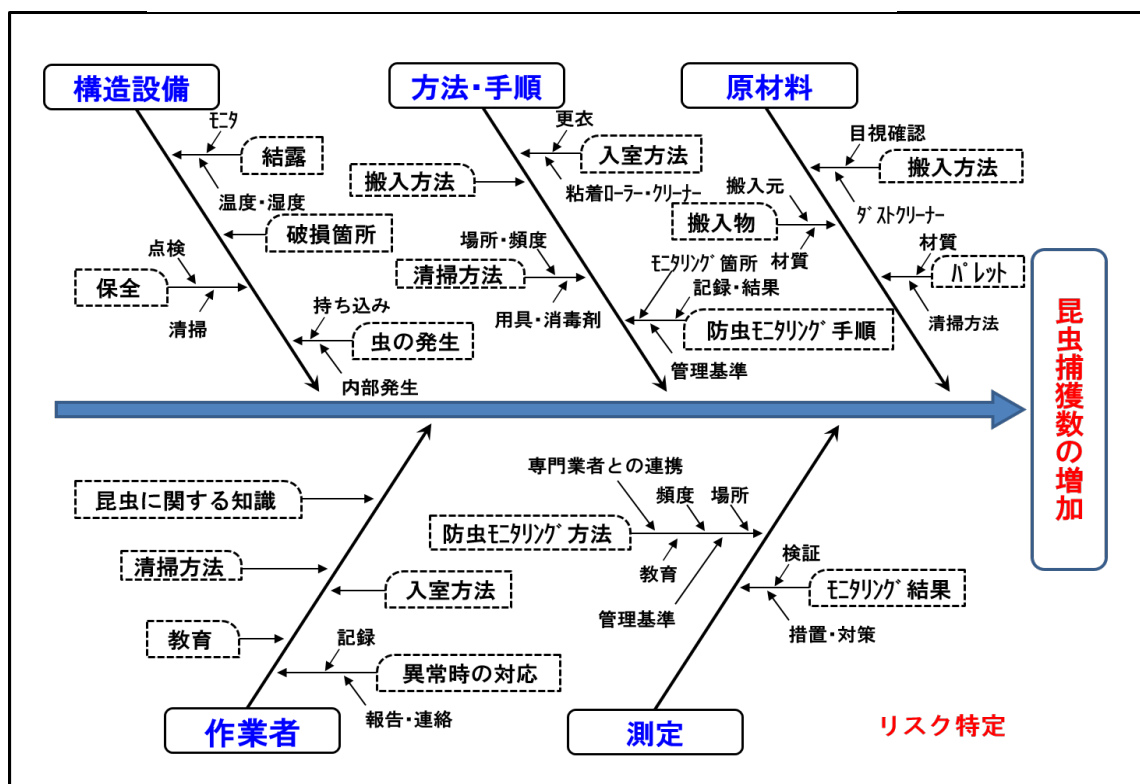
リスクカテゴリー及び要因は、リスクを特定するために用いた特性要因図から抽出したリスク因子をリスクアセスメン

トシートにより製品品質へ影響する内容及びその影響レベルについて分析した。

本事例では、「昆虫捕獲数の増加」すなわち特性に影響を与える要素のなかで、構造設備の要素からは（表1）特に「虫の侵入箇所となる隙間がある」が、リスクの程度がやや高いレベルの4と評価され、それに対するリスク低減策として、外部との気密性や床、壁等のクラックの有無について定期的確認が必要であることが示唆された。リスク低減策実行後の効果の確認については、モニタリング結果のレビュー等があげられた。

次に、方法・手順の要素からは（表2）「管理不足による汚染」と「モニタリングの管理基準が定められていない、もしくは不十分」に、やや高いレベルの4として評価され、モニタリングの方法や管理基準について見直す必要性も示唆され

図4 昆虫捕獲数の増加 <特性要因図>



た。これらのリスク低減策実行後の効果 レビュー等があげられた。
 の確認についても、モニタリング結果の

表1 昆虫捕獲数の増加 <リスクアセスメントシート >

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
構造設備	構造設備	室内の配管及びダクト等からの侵入・発生	3	<ul style="list-style-type: none"> 可能な限り清浄区域内に配管及びダクト等を設置しない。 設置する場合には露出部分を極力少なくする。 清掃が容易な構造とする。 清掃する場合には清掃手順、頻度等を手順に規定する。 	<ul style="list-style-type: none"> 清掃記録の確認 環境モニタリングによる傾向評価
		外部との気密性（バリア性）不良による昆虫の侵入	4	<ul style="list-style-type: none"> 天井、壁、床及び配管部等のシール性の確認 	<ul style="list-style-type: none"> 環境モニタリングによる傾向評価 シール部分の定期的な点検
		防虫防鼠に有効な構造設備を有していない	1	<ul style="list-style-type: none"> 防虫・防鼠対応に関する専門家の指導 防虫・防鼠構造への改修実施 	<ul style="list-style-type: none"> 対応が必要な構造設備リスト・改修計画の進捗確認
		虫の発生源、生息場所となるクラックがある	4	<ul style="list-style-type: none"> 定期的な補修の実施 	<ul style="list-style-type: none"> モニタリング結果の定期的なレビュー実施
	虫の侵入箇所となる隙間がある	4			
作業室環境	昆虫の持ち込み・内部発生	3	<ul style="list-style-type: none"> 清掃、消毒の実施 温度・湿度管理の見直し 副室（緩衝室）の設置要否の検討 	<ul style="list-style-type: none"> 環境モニタリング結果の確認 防虫・防鼠管理記録の確認 	

表2 昆虫捕獲数の増加 <リスクアセスメントシート >

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
方法・手順	防虫管理	管理不足による汚染	4	<ul style="list-style-type: none"> 管理手順書の作成・見直し 管理基準の設定・見直し モニタリング方法の見直し 改善措置方法・検証方法の見直し 	<ul style="list-style-type: none"> 環境モニタリング結果の確認及び照査
		モニタリングを実施していない。	1		
		モニタリング記録がない	1		
		モニタリングの管理基準が定められていない／不十分	4		
		モニタリング場所の妥当性が検証されていない。	1		
	清掃方法	清掃されていない。	3	<ul style="list-style-type: none"> 適切な清掃方法及び頻度等の手順を定め、清掃を実施し記録を残す。 	<ul style="list-style-type: none"> 自己点検の実施 環境モニタリング結果の確認
		清掃用具が不十分			
		清掃方法／清掃頻度が手順化されていない、あるいは不適切			
		清掃記録、清掃確認記録が整備されていない、あるいは不十分			
		清掃に関する教育が実施されていない。			

防虫管理の要素では、モニタリング自体は実施しており、記録もあるため、影響度はレベル1としたが、「管理不足による汚染」と「モニタリングの管理基準が定められていない、もしくは不十分」について、やや高いレベルの4として評価し、モニタリングの方法や管理基準について見直す必要があることが示唆された。

原材料及び作業員(表3)では、原材料等の持ち込み物やパレットの管理はできていることから、影響度はレベル1としたが、作業員の衛生管理の要素の中から「床、壁、天井の剥がれや傷に気付かないか、気付いても気にしない」について、やや高いレベルの4として評価され、破損箇所のチェック方法や発見時の処置方法について見直す必要が示唆された。

リスク低減策実行後の評価方法としては、自己点検による破損箇所のチェックや手順書に基づいた定期的な破損箇所の確認があげられた。

最後に、測定のカテゴリーでは(表4)モニタリングの要素の中から、「アラート、アクションレベルの設定とレベル逸脱時の対処方法がない、もしくは不適切」といった内容について、影響度がやや高いレベルの4と評価され、低減策として、モニタリングの管理基準、あるいは異常時の対処方法の見直しの必要性が示唆された。このリスク低減策の実行後の検証方法についても、モニタリング結果のレビューがあげられた。

表3 昆虫捕獲数の増加 <リスクアセスメントシート >

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
原材料	持ち込む物	原材料搬入の際に虫が侵入する	1	<ul style="list-style-type: none"> 搬入物動線の規定 搬入前に外装を清掃 専用パレットへの積み替え 外部環境との遮断 持ち込み禁止物の基準書への規定 	<ul style="list-style-type: none"> 環境モニタリング結果による傾向評価
		不適切なもの(木製品等)の持ち込みによる作業環境の汚染	1		
	パレット管理	パレットからの昆虫の持ち込み	1		
作業員	衛生管理	外部から作業服に付着していた虫を持ち込む	1	<ul style="list-style-type: none"> エアシャワーの設置 粘着ローラー・クリーナーの設置 	<ul style="list-style-type: none"> 環境モニタリング結果による傾向評価
		床、壁、天井の剥がれや傷に気付かないか、気付いても気にしない	4		
	行動管理	作業エリア内で虫を見つけても報告(処置)しない	1	<ul style="list-style-type: none"> 手順書の整備、教育訓練の実施 	<ul style="list-style-type: none"> 自己点検の実施

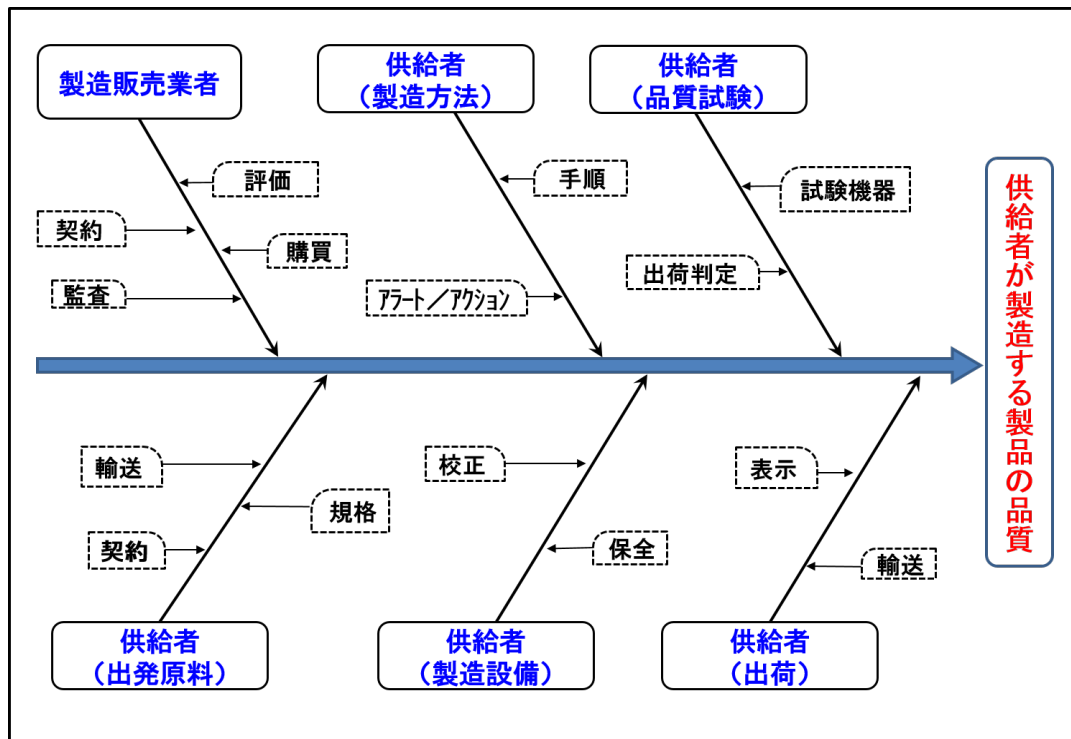
表 4 昆虫捕獲数の増加 <リスクアセスメントシート >

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
測定	モニタリング	モニタリングされていない	4	・製品リスクと工程リスクに応じて、また、科学的根拠に基づいて適切なモニタリング手順及び管理基準、異常時の対処方法を定め、モニタリングを実施する。	・防虫モニタリング結果をレビューする。
		モニタリング方法が不適切			
		モニタリング頻度、場所を定めた根拠がない			
測定	防虫管理	アラート、アクションのレベル設定とレベル逸脱時の対処方法がない/不適切/不十分	1	・モニタリングの範囲、方法、管理基準、是正措置及び予防措置等、防虫管理戦略について規定した防虫管理手順を規定し、製造所において防虫管理を実施する。	・定期的なモニタリングの傾向評価
		モニタリング教育が実施されていない			
		防虫管理を実施しておらず、環境及び製品が汚染される	3	・モニタリング結果、異常が認められた場合は原因を調査し、是正する。 ・モニタリングされた昆虫は可能な限り同定を行い、その結果を原因究明及び対策に有効利用する(内部発生型の昆虫の場合は清掃方法の見直し、外部からの侵入型の昆虫の場合には、ヒト、モノの動線の見直し等)。	・継続的なモニタリングによる傾向評価

(2) 「原薬の供給者管理」の実例
 原薬の供給者管理では、製剤開発段階で原薬の選定から原薬を受入れるまでの

過程でのリスク評価を行うために、原薬 GMP ガイドラインの各項目に沿った形で、特性要因図を用いてリスク要因を抽出し

図 5 供給者が製造する製品の品質 <特性要因図>



(図5) リスクアセスメントシートを用いて、品質への影響度やリスク低減策とその評価方法について検討した。

まず、原薬供給業者の出発原料および製造設備のリスク要因(表5)については、供給先の原薬メーカーと適切に取決めが締結されていない場合や、締結されていても実地の監査がされていない場合、リスクは高く評価された。これらの低減策としては、供給業者との取り決めに適切な内容で締結しておくことが挙げられ、その効果は実地監査時に確認することで評価することとした。

次に供給業者の製造方法、品質試験および出荷のリスク要因については(表6)「製造手順に問題があり、一定の品質の製品を製造できない場合」や、「規格ぎりぎりの製品が出荷されるような管理値設定や OOS 手順となっている場合」について、高リスクと評価された。この場合のリスク低減策として、関連する手順書や、規格および工程管理値の見直しが挙げられた。それらの改善効果は、実地監査時の見直し内容の確認や、工程管理値、規格試験結果値について製品品質の照査等で確認することとした。

表5 供給者が製造する製品の品質 <リスクアセスメントシート >

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること /もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
供給者 (出発原料)	契約	出発原料メーカーとの取り決めがなく、突然出発原料の入庫がストップ	5	同上	実地監査時の取り決め内容の確認
		出発原料メーカーの監査ができず、管理状況を把握できず、突然入庫が停止	5	出発原料メーカーと供給者間の取決め締結	実地監査時の取り決め内容の確認
	規格	出発原料の規格が緩く、受入試験不適になり、製品の供給が停止	5	同上	実地監査時の取り決め内容の確認
		出発原料に異種品、異物が混入しており、使用できず、製品の供給が停止	3	同上	実地監査時の取り決め内容の確認
	輸送	出発原料の輸送時に変質し、製造に使用できず、製品の供給が停止	3	同上	実地監査時の取り決め内容の確認
供給者 (製造設備)	保全	設備メンテナンス計画がなく、設備故障が発生し、納期遅延や供給停止が発生	2	実地監査時のメンテナンス計画の確認	実地監査による評価
		設備メンテナンスを行う技量がなく、設備故障が発生し、納期遅延や供給停止が発生	2	同上	実地監査による評価
		経営陣の理解が得られず老朽化した設備トラブルが発生し、納期遅延や供給停止が発生	1	購買部門や監査による協力要請	メーカーの反応を確認し、状況により他社探索
	校正	校正されていないため製品品質が一定せず規格を逸脱し、製品の供給が停止	3	実地監査による校正対象機器リストの記録の確認	実地監査

表6 供給者が製造する製品の品質 <リスクアセスメントシート >

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること /もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価 方法
供給者 (製造 方法)	手順	製造手順が不明確なため製造品質が一定せず、規格を逸脱し、製品の供給が停止	5	製造工程のレビュー確認	実地監査
	アラート/ アクション	製造工程(アラート/アクション)を設定していないため、製品品質が一定せず、規格を逸脱し、製品の供給が停止	2	製造工程管理記録の確認	実地監査
供給者 (品質 試験)	設備	試験機器のメンテナンス計画がなく、試験機器が故障し、試験ができなくなる	1	メンテナンス計画の確認	実地監査
		試験機器をメンテナンスする技量がなく、試験機器が故障し、試験ができなくなる	1	メンテナンス担当者の教育内容の確認	実地監査
		経営陣の理解が得られず、試験機器の更新ができず、出荷ができなくなる	1	購買部門や監査による協力要請	メーカーの反応を確認し、状況により他社探索
	出荷 判定	品質試験のOOS/OOTの手順が不十分のため、OOTの製品が出荷される	5	品質試験手順の確認	実地監査
		製造工程管理値、品質試験のトレンド分析が不十分のため、規格ぎりぎりの値の製品が出荷され、受入試験で不適となる	5	品質試験手順の確認	実地監査
供給者 (出荷)	輸送	輸送中に品質が劣化し、受入試験で不適となる	3	取り決め内容に輸送条件を明記	取決め書の定期的な見直し
	表示	取決めと異なる表示がされ、受入試験で不適となる	3	取り決め内容に明記	取決め書の定期的な見直し

(3) 「製造管理システム」の実例

製造管理システムでは医薬品製剤のうち最も物量が多い錠剤製造を選定し、錠剤の製造過程での異物混入を事例とした。

「錠剤への異物混入」の特性要因を 5M (構造及び設備 / Machine、製造方法 / Manufacturing method、従業員 / Man、原材料 / Materials 及び試験方法 /

Measurement) 及び「その他の要因」として、「中間体・原薬の再使用」に大別し、フィッシュボーンを用いてそれぞれの M に対する要因を抽出した(図6)。

ここでは、原材料のうち原薬にフォーカスして、「原薬由来の異物混入」に対する、リスクアセスメントシートを用いた事例を示した(表7)。

図6 錠剤への異物混入 <特性要因図>

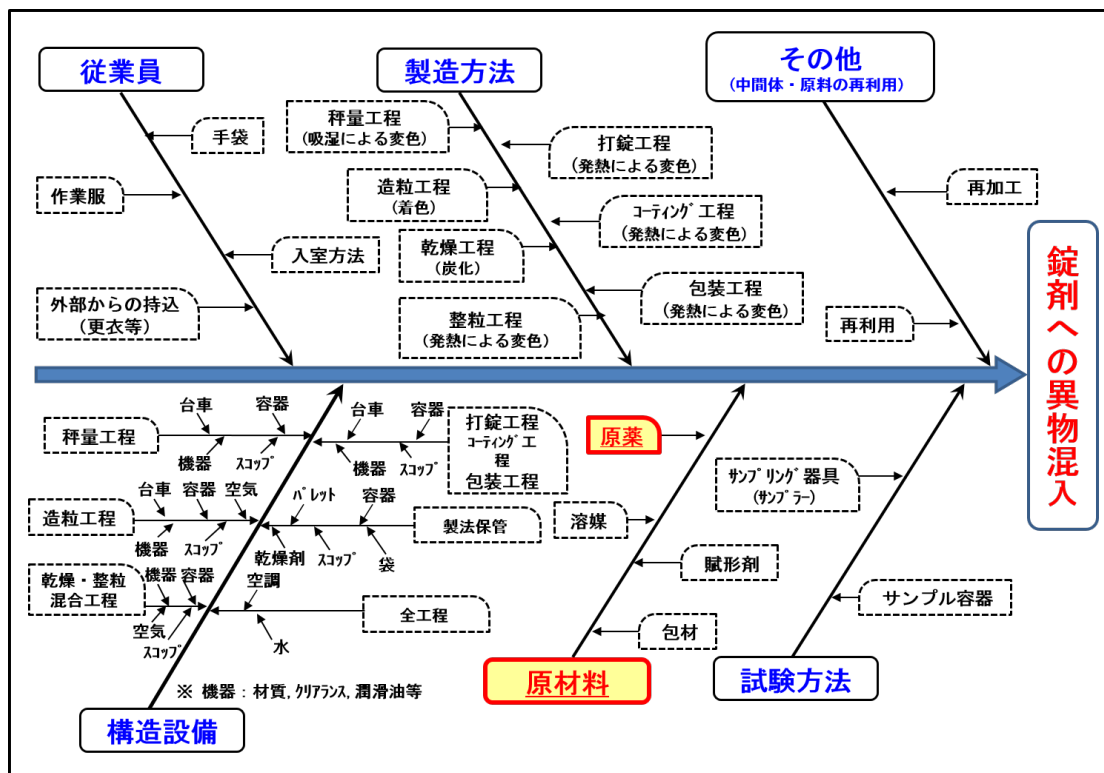


表7 錠剤への異物混入 <リスクアセスメントシート>

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	重要度 (小1,2,3,4,5大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
原材料	原薬(API)由来の異物が混入する	最終製品の外觀品質	3	APIの製造工程管理(異物管理の項の追加)	最終製品の外觀品質の確認
			4	APIの最終製造工程での篩過の付与	最終製品の外觀品質の確認
			4	製剤製造前のAPIの外觀確認	最終製品の外觀品質の確認
			5	製剤製造前のAPIの篩過の付与	最終製品の外觀品質の確認
				(最終製品の外觀品質の内容)	最終製品の外觀品質の確認
		交差汚染(の管理)	3	製品間のラインクリアランスの確保	構造設備の確認
			2	製品毎の製造日程(日程間隔)の確保	製造日程の確認
			4	工程間の差圧管理	構造設備、特に空調管理の確認
		製造機器の洗浄性(機器の清浄度)		(最終製品の外觀品質の内容)	最終製品の外觀品質の確認
			4	異物の混入(worst case)を想定した洗浄方法の確立	最終製品の外觀品質の確認、洗浄バリでの洗浄方法の妥当性確認
異物とAPIの相互作用による製品性能の変化(不純物の増加、安定性の低下等)	4	(最終製品の外觀検査の内容)	最終製品での理化学試験及び安定性試験での確認/評価		

今回の事例では製品品質への影響として、「最終製品の外観品質」、「交差汚染」、「製造機器の洗浄性」及び「異物と原薬の反応による製品性能の変化」を抽出し、製造実績や実際の製品苦情を鑑み、重大性を定量化した。その結果、最終製品の外観品質が最も重篤なリスクと評価され、このリスク低減策として「製剤製造前の原薬篩過の付与」が挙げられた。このリスク低減策の有効性の評価方法には、「最終製品の外観品質の確認」が挙げられた。

以上のように、本リスクアセスメントシートを活用することで、原薬由来の異物混入が製品品質に影響を与える事象について、その重要度、リスク低減策、評価方法につき、各事象を深厚させ、対応策の優先順位を明確にすることができた。

(4)「漢方生薬製剤」の実例

漢方生薬製剤の品質を確保するには、漢方生薬製剤の特殊性を考慮した製造管理及び品質管理が必要であるが、ここでは、「原料生薬」の管理についてリスクアセスメントシートを活用したリスク評価及びその低減策の事例を示す。

まず、特性要因図を用いて原料生薬に関するリスク要因を抽出し(図7、8)、リスクアセスメントシートにてリスク評価を実施した。

図7 漢方生薬製剤の品質 <特性要因図 >

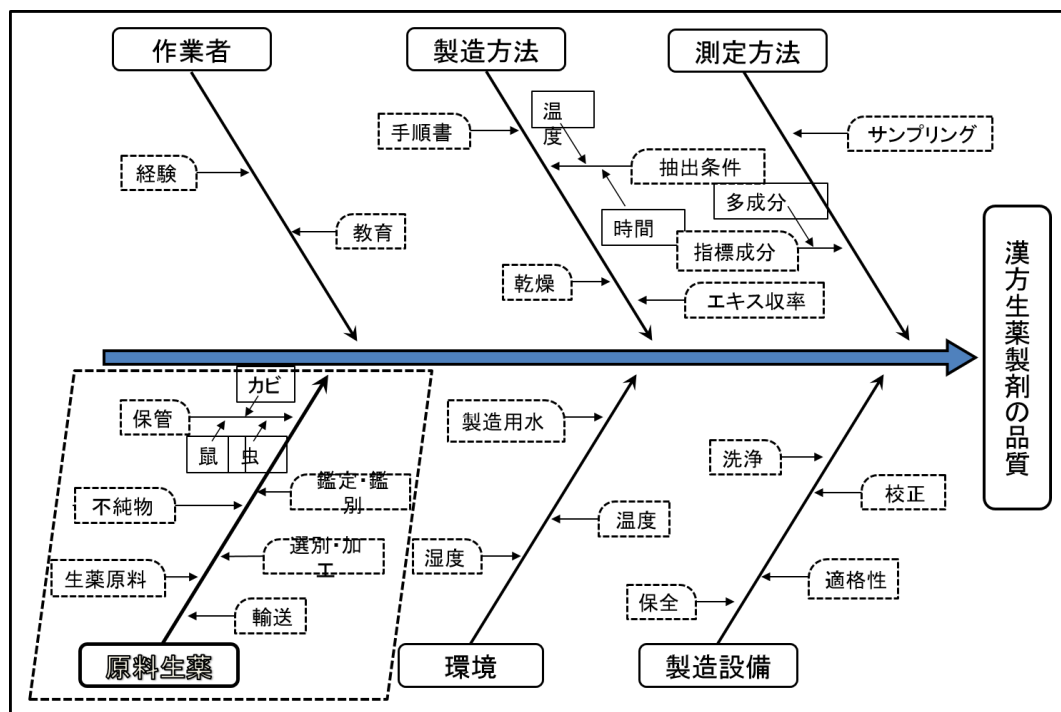
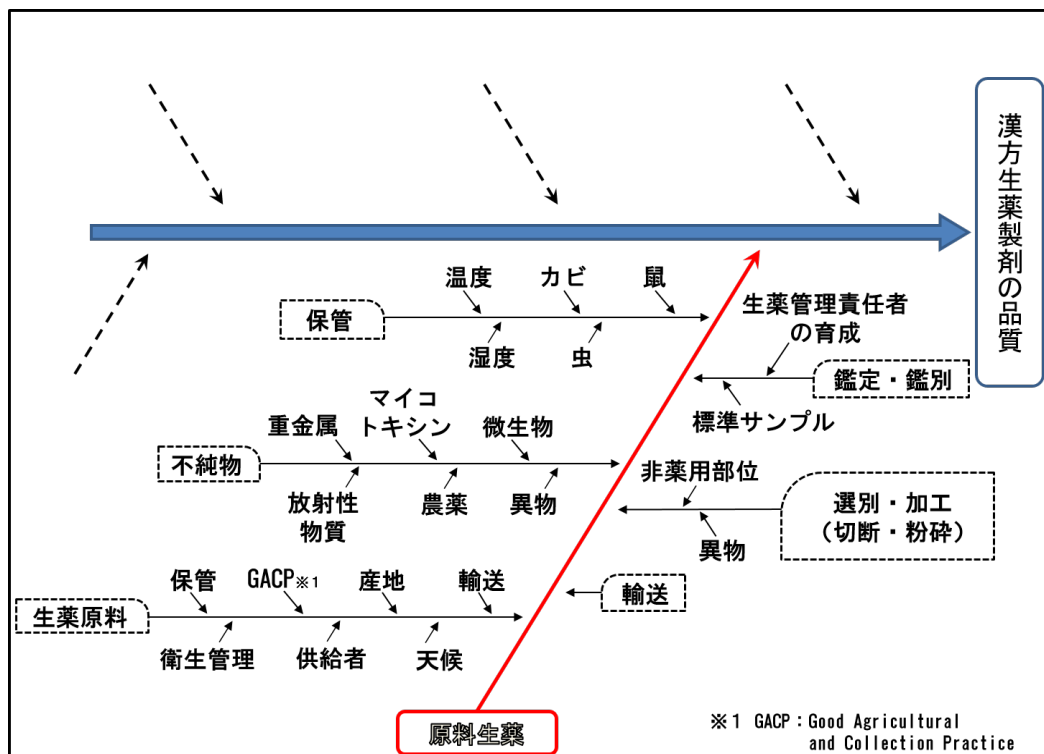


図8 漢方生薬製剤の品質 <特性要因図 >



まず、製品品質への影響度が比較的高い要素として原料生薬の管理について、やや高いレベルの4として評価し(表8)、原料生薬の供給者のGACP (Good Agricultural and Collection Practice) 関連事項の管理の改善が挙げられた。このリスク低減策として、例えば農薬の使用記録を確認することなどの産地の視察

等で産地や供給者の情報の集積を行うこと、供給者がGACPを遵守していることを確認すること、買い付け見本を入手して品質試験を行うことなどが挙げられ、これらのリスク低減策は定期的な照査、定期的な査察等で有効性を評価することとした。

表8 漢方生薬製剤の品質 <リスクアセスメントシート >

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
生薬の品質管理	原料生薬の管理	原料生薬の供給者のGACP関連事項(原産国・地域、該当する場合は栽培、収穫時期、採取手順、乾燥条件、使用農薬、放射性物質による汚染など)の管理。	4	産地視察等で産地、供給者情報の集積を行う。 (農薬の使用記録、産地の汚染(土壌、周囲環境、水など)、栽培状況等) 供給者がGACPを遵守しているか確認する。 買付け見本を入手して、品質評価を行う。 情報不足を補うために、必要な試験項目を設定する。	供給された原料生薬の品質について、定期照査を行う。 必要に応じて、供給者への指導、または再選定を行う。 定期的な査察。
	生薬品質のバラツキ	収穫年、産地、気象条件等による生薬品質のバラツキ。	3	買付け見本による確認。 供給者からの情報収集。 産地、供給者のバラエティの検討。	試験結果の確認と定期照査(品質の照査)。

次のリスク要素として、原料生薬の鑑定評価が適切に実施されていない場合、日局等の規格に不適合であっても適合とされる可能性が潜んでおり、品質に大きな影響を及ぼす可能性があることから、高いレベルの5として評価され、生薬の鑑定能力の改善の必要性が示唆された(表9)。このリスク低減策として、生薬の専門知識と鑑別能力を有する生薬管理責任者を設置することが挙げられ、鑑定方法の手順の整備や、継続的な生薬管理責任者の育成のための教育カリキュラムの整備が必要と考えられた。

C - 4 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85回GMP/GDP査察官会議(85th 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関連の規制の同行についての報告、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。

表9 漢方生薬製剤の品質 <リスクアセスメントシート >

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
生薬の品質管理	原料生薬の鑑定	原料生薬の鑑定評価が適切に実施されていない。	5	生薬の専門知識と鑑別能力を有する生薬管理責任者を設置する。	鑑定の実施記録の照査。 鑑定手順の照査。 教育記録の照査。
				鑑定の方法の手順を整備する。 他の評価系を検討する。	
	生薬管理責任者育成の教育カリキュラムの整備。	教育記録の照査。 指導内容の照査。 定期的な鑑別能力の検証の実施。			
加工	生薬原料の選別が不適切なため、非薬用部位や異物が混入している。	生薬原料の加工条件(洗浄、乾燥、刻み等)が不適切なため、原料生薬の品質に影響を与える。	3	生薬原料業者を含む供給者への教育供給業者との取決め。 外観検査の適正化。	性状確認や純度試験の実施。 定期的な査察。
				産地視察による確認。 加工方法の手順を明確にする。 採取、収穫物の洗浄に用いる水の管理方法を規定する。 洗浄後の乾燥までの時間とその方法を規定する。 加工場所の衛生管理方法を規定する。 供給者との取決めや教育。	供給された原料生薬の品質について、定期照査を行う。 必要に応じて、供給者への指導、または再選定を行う。 定期的な査察。

D．考察

本研究では、平成 26 年度より医薬品品質システム及びその活動の実現のための重要な要素である品質リスクマネジメントの活用を国内の製造所に導入できるような仕組みを提供することを目的とし、「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」を実施した。その解析結果から 12%の製造所では品質リスクマネジメントを実施しておらず、30%の製造所が ICH Q10 に示すような上級経営陣とのコミュニケーションを含む医薬品品質システムを導入していないことが明らかとなった。

そこで、平成 28 年度は、これらの課題及び問題点を解決するためのツールである「管理モデル」を作成した。「管理モデル」は医薬品品質システムを、製造所の既存の GMP システムに導入しやすいよう、製品品質の照査を鍵として、最小限の手順書を提案することにより、平成 27 年度実施した「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」の解析結果から明らかとなった課題を克服するという所期の目標を達成できたことから、多くの製造所でのスムーズな取込みが期待できる。また、品質リスクマネジメントの導入については、GMP 管理による日常モニタリングや製品品質の照査により抽出した問題点をリスク評価し、改善の方策、改善後の評価までを示唆したアセスメントシートを提供することで、製造所の日常の GMP 活動の中にスムーズに品質リスクマネジメントを取り込めるようにした。

講演会では、これらツールの説明に加え、事例を用いたツールの利用方法を示すことにより、目的とした、「管理モデル」を国内に十分に周知することができた。

E．結論

アンケートの解析結果をもとに、医薬品品質システムの導入のための基本的な手順書として品質マニュアル、品質マネジメントレビュー手順書、品質リスクマネジメント手順書といった基本的手順書を示し、品質リスクマネジメントの活用を促進させるためのツールとしてリスクアセスメントシートを用意した。これにより、品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムの導入に躊躇している製造所の問題を解決する「管理モデル」を示すことができた。あわせて、製品品質の照査を鍵としたリスクアセスメントシートを活用した製造所の実際の活動と連動させた医薬品品質システムの関連性を示す事例により、製品ライフサイクルを通じた改善活動への利用を促す事例を紹介した。

F．健康危害情報

なし

G．研究発表

1. 第 36 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並びに解析状況に基づく管理モデル」

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. 手順書
 - 品質マニュアル
 - 品質リスクマネジメント手順書
 - 品質マネジメントレビュー手順書
2. リスクアセスメントシート
3. 第 36 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並びに解析状況に基づく管理モデル」講演資料
4. 85th Meeting of GMP/GDP Inspectors Working Group 参加報告書

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 26～28 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：

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、平成26年度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及び平成27年度に追加したPIC/Sの無菌医薬品に関するGMPガイドライン（Annex1）に関する研究を行った。

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検討班を平成27年度に立ち上げた。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

日本製薬団体連合会品質委員会、日本 PDA 製薬学会、ISPE 日本支部 無菌 COP 及びコンテイメント COP、武蔵野大学薬学部 佐々木次雄氏、東京都、大阪府の薬務主管部署の方々

A．研究目的

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出した。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

PIC/S GMP Annex 1の改訂に関する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

平成 27 年度の検討結果をもとに、主に環境モニタリング及びシングルユースシステムについて Annex1 の改訂ドラフトを PIC/S Annex1 改訂 WG に提案した。また、ろ過滅菌については平成 27 年度の検討結果をもとに Annex1 の改訂ドラフトに対して意見を提出した。その後、平成 28 年度中は、PIC/S Annex1 改訂 WG 内及び PIC/S 加盟当局内で Annex1 改訂案について議論を継続していた。この議論は PIC/S 加盟当局内限りの取り扱いであったため、本報告書には掲載を差し控えた。

D．考察

本研究で平成 27 年度に検討した現行の Annex1 の課題及び改訂案として提案すべき点をもとに、平成 28 年度は PIC/S 加盟当局内で議論を行った。また、平成 28 年 7 月 4～5 日に英国マンチェスターで開催された PIC/S のプレスリリース (Geneva,

1 August 2016) では、今後公開意見募集 (public consultation) の実施が予定されていることが公表された。

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、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、平成 29 年度も本研究を継続することが有用であると考え。更に、Annex1 改訂版が最終化され、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 ガイド及びその他の 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

本研究により、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提出し、Annex1 改訂ドラフトについて PIC/S 加盟当局内で議論することが出来た。この研究を通じて、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、最終的には、患者保護に寄与することが期待される。このように引き続き、グローバル基準である PIC/S GMP ガイドラインの制定や改訂作業に関与する必要性は高いと考えている。

F . 健康危害情報

なし

G . 研究発表

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

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 28 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：

(1) GMP 省令改正案の検討

本研究班は、日本に流通する医薬品の製造業者における品質保証体制の強化に資することを目的として、公布後約 12 年が経過した GMP 省令を見直し、最新の国際標準としての水準を有する改正案を策定する。

研究 1 年目の平成 28 年度は、下記 1) ~ 3) に関する事項の GMP 省令への取り込みを検討した。それに加え、平成 28 年に実施した一斉点検で約 7 割の大臣承認品目の製造実態に製造販売承認事項との相違が認められたことを受け、この問題の再発防止のために、製造販売承認事項の遵守に係る事項を省令に導入することを検討した。

- 1) ICH Q10 ガイドラインに示される「医薬品品質システム」
- 2) 改訂 GMP 施行通知に追加した 6 項目
 - ・ 品質リスクマネジメント
 - ・ 製品品質の照査
 - ・ 安定性モニタリング
 - ・ 原料の参考品保管
 - ・ 原料等の供給者管理
 - ・ バリデーション基準改訂関連事項
- 3) 品質保証に係る業務を担う組織の設置

(2) サイトマスターファイル作成事例案の作成

サイトマスターファイルは、多くの PIC/S 加盟当局が査察時に活用している、医薬品製造所の GMP 活動を取りまとめた文書である。我々は、サイトマスターファイルを GMP 調査に必要な資料として位置づけることを提案すると共に、サイトマスターファ

イル事例案の策定を検討した。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本 PDA 製薬学会、日本製薬団体連合会（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、日本医薬品直販メーカー協議会、日本家庭薬協会、医薬品製剤協議会、全国配置薬協会、日本医薬品原薬工業会、日本漢方生薬製剤協会、日本ジェネリック製薬協会、日本 OTC 医薬品協会）並びに東京都、京都府及び大阪府の薬務主管部署の方々

A. 研究目的

A-1 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¹（以下、「GMP 省令」という。）改正案の検討

医薬品流通のグローバル化を背景に、欧米とその他主要国からなる査察協力機構である PIC/S を中心とした、医薬品製造の国際的な監視体制の整備・強化が進んでいる。我が国の GMP 調査当局も平成 26 年に PIC/S 加盟を果たし、国内の医薬品製造所は、国際標準の GMP の運用が求められるようになった。本研究班はこれを受けて、公布後約 12 年が経過した GMP 省令を見直し、最新の国際標準としての水準を有する改正案を策定し、医薬品製造所における品質保証体制の充実に資することを目的とする。

GMP 省令の国際統合化及び品質保証体制の充実を図るため、我々は、特に GMP 省令に盛り込むべき事項として、以下を提案した。

● ICH Q10 に示される医薬品品質システム

研究班発足当時、PIC/S GMP ガイドライン²に取り込まれることが予想されていた、ICH Q10 ガイドライン³に示される「医薬品品質システム」の構築・運用を（平成 29 年 1 月 1 日に正式導入）、法的に拘束力のある省令に明示することを提案した。「医薬品品質システム」は、平成 27 年に発覚した国内医薬品製造業者における不正製造問題に対する第三者委員会報告書⁴においても、上級経営陣の責任及び品質方針の策定、マネジメントレビューの実施、変更マネジメント体制の導入等、品質保証体制

の強化の観点から、その重要性が指摘されている。

● 改訂 GMP 施行通知⁵に追加した 6 項目

平成 23～25 年度の厚生労働科学研究⁶において、国内 GMP 要件の国際統合化を目的として、下記 6 項目を GMP 施行通知（以下、「改訂 GMP 施行通知」という。）に追加した（平成 25 年 8 月 30 日施行）。

- ・ 品質リスクマネジメント
- ・ 製品品質の照査
- ・ 安定性モニタリング
- ・ 原料の参考品保管
- ・ 原料等の供給者管理
- ・ バリデーション基準改訂関連事項

改訂 GMP 施行通知の施行から約 3 年が経過し、この 6 項目の理解と運用が浸透したことから、これらの事項を GMP 省令に明示することを提案した。

また、国際標準の GMP 要件に符合した要求事項とするため、GMP 省令の全面的な見直しも行うこととし、平成 28 年度は特に、「QA-品質保証に係る業務を担う組織」の設置を GMP 要件とすることを検討した。

さらに我々は、製造販売承認事項の遵守に係る事項を省令に明示することを提案した。この提案の背景には、昨今の不正製造問題を契機として行われた一斉点検の結果、厚生労働大臣による承認を得た医薬品の内、約 7 割において製造実態と製造販売承認事項との相違が認められたという問題の発生がある（平成 28 年 6 月 1 日の厚生労働省プレスリリース）。薬機法⁷は、製造販売承認事項の変更に伴う薬事手続きを、製造販売承認取得者である製造販売業者に課しているとはいうものの、適

切なタイミングでの薬事手続きには、製造及び試験方法に係る変更を、製造業者が製造販売業者へ適切に連絡することが不可欠である。しかしながら、現行省令には、製造業者における製造販売業者との連携・情報共有に関する要件の記述はない。そこで製造実態と製造販売承認事項との相違に関する問題の再発防止を目的として、製造販売承認事項の遵守における、製造業者の責任ある関与をGMP要件とすることを検討した。

A-2 SMF事例案の作成

同時に、我が国の調査当局がサイトマスターファイル(以下、「SMF」という。)を活用すること目的として、医薬品製造業者におけるSMF作成の要件化とSMF事例案の作成も検討することとした。SMFは、PIC/S GMPガイドラインで作成が求められている、医薬品製造所のGMP活動を取りまとめた文書で、既に多くのPIC/S加盟当局が査察時に活用している。

B. 研究方法

当研究班は、12業界団体、日本PDA製薬学会、独立行政法人医薬品医療機器総合機構及び都道府県の代表者から組織している。平成28年度は、計5回の会議開催における討議及び研究協力者からの意見提出を通じて、GMP省令改正案及びSMF事例案の策定を検討した。

B-1 GMP省令改正案の検討

1) ICH Q10 に示される医薬品品質システム

医薬品品質システムのGMP省令への導入に当たっては、元来のGMP省令の要件を実施している製薬企業にとって理解し易く、GMP省令への適合要件として、医薬品製造業者等が実施すべき事項が明確となる記載にする方針を進めることを考える。

2) 改訂GMP施行通知6項目

上記6項目のGMP省令への導入に当たっては、原則として、改訂GMP施行通知の記載を基に、GMP省令改正案文を策定することとした。なお、平成28年度は、品質リスクマネジメントと製品品質の照査について検討した。

3) 「品質保証に係る業務を担う組織」の設置

現行のGMP省令に示される「品質部門」においては、その機能として、「QC」と「QA」がある。そこで、品質保証の充実の観点から、「QC」と製造部門を第三者的立場から監督する「QA」の設置を要件化することを検討した。

4) 製造販売承認事項の遵守

製造業者が、主体的に、製造販売業者と連携及び情報共有することが明確となるよう、省令案文を検討した。

B-2 SMF事例案の作成

SMF事例案の策定に際しては、日本の追加要求事項は設けず、国内外の製薬企業がグローバルにも活用出来るような、SMF

に関する PIC/S ガイドライン⁸に準拠した SMF 事例となるべく留意することとした。

C . 研究結果

平成 28 年度、GMP 省令に取り込む方針が固まった事項は以下のとおりである。

C-1 GMP 省令改正案の検討

1) ICH Q10 に示される医薬品品質システム

医薬品品質システムの構築及び維持の最終責任は上級経営陣にあるとする ICH Q10 の原則に習い、「上級経営陣は、医薬品品質システムの確立及び実施並びにその実効性に責任を持つこと」として、医薬品品質システムに係る条項を新設した。さらに、上級経営陣が行うべき業務として、下記に関する事項を明示することとした。

- ・ 品質方針の確立
- ・ 医薬品品質システムの要素の文書化
- ・ 品質目標の規定及び周知
- ・ 資源の配分
- ・ マネジメントレビューの実施
- ・ 内部の情報伝達システムの構築及び維持

また、「上級経営陣」は、GMP 省令第二条(定義)に、ICH Q10 の用語説明を参考に定義することとした。

2) 改訂 GMP 施行通知 6 項目：品質リスクマネジメント及び製品品質の照査

- ・ 品質リスクマネジメント

GCTP 省令⁹の条文を参考に条項を新設した。なお、品質リスクマネジメントの対象範囲には、製造管理及び品質管理だけでなく、医薬品品質システムも含めることとした。

- ・ 製品品質の照査

GCTP 省令の条文を参考に条項を新設した。製品品質の照査の実施主体は、最終的な取りまとめ責任を負う組織として、「品質保証に係る業務を担う組織」とした。

3) 「品質保証に係る業務を担う組織」の設置

品質保証体制の強化のために、製造管理及び品質管理の業務を第三者的立場から監督する組織として、「QA」の設置を要件化する方針とした。省令では、QA を、「品質保証に係る業務を担う組織」と明示することとした。

4) 製造販売承認事項の遵守

製造業者が主体的に、製造販売業者と連携及び情報共有することを GMP 要件とするため、製造販売業者との取り決めに係る条項を新設した。

この新設条項は、GQP 省令¹⁰第七条(製造業者等との取り決め)の対として設置したもので、製造販売業者との取り決め内容は、GQP 省令第七条と同等の事項とした。

C-2 SMF 事例案の作成

SMF 作成事例の PMDA 案(添付資料 1)を策定した。

D . 考察

D-1 GMP 省令改正案の検討

平成 28 年度、GMP 省令に盛り込む方針を固めた下記 1)～4)について、今後の検討課題を以下に述べる。

1) ICH Q10 に示される医薬品品質システム

医薬品品質システムの構築及び維持は、上級経営陣の責務として GMP 省令に明示した。今後、この条項に係る案文の精査を行う他、以下について検討する必要がある。

- ・ 「上級経営陣」の使用には、法令用語としての精査が必要である。
- ・ 各企業が、規模等の実情に見合った形で医薬品品質システムを適切に構築・維持できるよう、GMP 施行通知や GMP 事例集で解説する必要がある。
- ・ ICH Q10 に示される変更マネジメントシステムや外部委託業者の管理について、省令での明示を検討する必要がある。

2) 改訂 GMP 施行通知 6 項目

品質リスクマネジメント及び製品品質の照査を GMP 省令に明示する方針となった。その他の項目についても、今後、GMP 省令への明示を検討する必要がある。

3) 「品質保証に係る業務を担う組織」の設置

「品質保証に係る業務を担う組織」の設置を、GMP 要件とした。今後、「品質保証に係る業務を担う組織」が行うべき業務を抽出し、省令案に反映する必要がある。

4) 製造販売承認事項の遵守

製造業者と製造販売業者間における連携の強化を目的として、製造販売業者との取り決めに係る条項を新設した。今後、変更の管理や品質情報等の処理といった、具体的な GMP 活動の中での製造業者-製造販売業者の連携に関する要件の明確化を検討する。

D-2 SMF 事例案等の作成

SMF 作成事例の PMDA 案を策定した。今後、我々の SMF 事例案が国内外の製薬企業にとって有用なものとなるよう、製薬業界の意見を反映し、SMF に関する PIC/S ガイドラインとの整合性を鑑み、GMP 活動に係る説明の詳細さに注意して検討を進める必要がある。

E . 結論

国際統合化と品質保証体制の充実を目的として、我々は、GMP 省令の改正案を検討した。平成 28 年度は、下記事項について、GMP 省令に取り込む方針を固めた。

- ・ 医薬品品質システム
- ・ 品質リスクマネジメント
- ・ 製品品質の照査
- ・ 品質保証の業務を担う組織の設置
- ・ 製造販売承認事項の遵守

今後、これらの事項に係る省令案文の精査を行うと共に、その他の条項についても、国際統合化の観点から見直し、最

新の国際標準としての水準を有する GMP 省令改正案を完成する。さらに、GMP 省令への追加事項に関して、GMP 施行通知や GMP 事例集で具体的な解説を行う等の取り組みが必要である。また、業界意見を反映し、SMF 事例を完成する。

F . 健康危害情報
なし

G . 研究発表
なし

添付資料

1 SMF 作成事例の PMDA 案

¹⁾ 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(2004/12/24,厚生労働省令第179号)

¹⁾ GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS PART I (2017/1/1, PE 009-13 (Part I))

¹⁾ 医薬品品質システムに関するガイドラインについて(2010/2/19, 薬食審査発0219第1号 薬食監麻発0219第1号)

¹⁾ 調査結果報告書(2015/11/25, 一般財団法人化学及血清療法研究所第三者委員会)

¹⁾ 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(2013/8/30, 薬食監麻発0830第1号)

¹⁾ 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整合化に関する研究 (H23-地球規模-指定-007 研究代表者 櫻井信豪)

¹⁾ 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 (1960/8/10, 法律第 145 号)

¹⁾ EXPLANATORY NOTES FOR PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS ON THE PREPARATION OF A SITE MASTER FILE(2011/1/1, PE008-4)

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(2014/8/6, 厚生労働省令第 93 号)

¹⁾ 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 (2004/9/22, 厚生労働省令第 136 号)

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 26～28 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 年度に医薬品、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。これまでの活動により、平成 27 年 3 月 17 日には「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」、平成 27 年 7 月 28 日には「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)」を発出した。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: Good Gene, Cellular and Tissue-based Products Manufacturing Practice) では、従来の「バリデーション」で製造における恒常性の妥当性を確認する方法があったが、再生医療等製品ではバリデーションが適用できない場合には「ベリフィケーション」を採用できるという新たな考えを導入している。しかし、現在、このベリフィケーションの実例がほぼないことから、認識を一層明確にするために、より具体的な実施方法に関する解説を提供する必要性が生じている。このような状況から、平成 28 年度には、既に発出した Q&A (その 2) に加えて、ベリフィケーションの実施方法をより明確にするための Q&A を作成した。更に、平成 28 年度の議論を踏まえて、今後はベリフィケーションの実施方法に対する理解を更に深めるために手引きとして解説書を作成することとし、今回 Q&A の対象としなかった事項からテーマを選定して、実施の仕方に関して手引きで解説することが必要であるとなった。

一方、平成 28 年度は European Medicines Agency (EMA) から Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products (Consultation Document) が発出される等、海外の動きも活発化してきており、こういった状況を踏まえて、今後は欧米の関連規制を GCTP 省令と比較しながら、GCTP 省令全般に対して、新たに Q&A や解説書についても検討が必要であると考えられる。

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

A. 研究目的

再生医療の分野では、平成 25 年に医薬品、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）並びに再生医療等の安全性の確保等に関する法律（以下、再生医療等安全性確保法）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、医薬品医療機器等法及び再生医療等安全性確保法に関する省令、施行通知等の作成に協力すると共に、構造設備並びに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てきた。

この中で、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：Good Gene, Cellular and Tissue-based Products Manufacturing Practice）第 14 条バリデーション又はベリフィケーションに規定されたベリフィケーションは、再生医療等製品の特性を踏まえた新たな品質保証の手法である。この新たなベリフィケーションの運用について解説をするために、これまでの活動により、平成 27 年 3 月 17 日に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(対

象：GCTP 省令全般) 平成 27 年 7 月 28 日には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)(対象：ベリフィケーション)を発売した。しかし、現在、ベリフィケーションの事例が少なく、バリデーション等基準で定義するプロセスバリデーションの位置付けとの違いを明確にするとともに、ベリフィケーションの運用に関する認識を一層明確にする必要があると考えられたことから、平成 28 年度、新たな Q&A を追加することを活動の目標とした。

B. 研究方法

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 省令の項目で、特徴的かつ新しい“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の恒常的な製造の確保を目的にしていたものとは異なり、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。しかし、その適用の可否と実施方法について具体的な考え方が示されておらず、浸透していなかった。平成 27 年度は、ベリフィケーションの考え方について、平成 27 年 7 月 28 日付で Q&A(その 2)(第 14 条 バリデーション又はベリフィケーション関係)として、ベリフィケーションの基本的な考え方を通知していた。

しかしながら、その運用を理解するために平成 28 年度は、さらに新たな Q&A を

作成し、追加発出することを活動の目標とした。方法としては、平成 27 年度と同様に日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM の業界団体に依頼し、ベリフィケーションの理解に対する疑問点を意見募集し、これらの疑問点を個々に議論しながら Q&A の候補として適切なものを選択するとともに、疑問に対する回答を検討していく研究方法をとった。

C. 研究結果

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、人から採取した細胞・組織を検体（原料）として製品となる特性上、製造販売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場合がある。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、新たに疑問点を意見募集した結果、合計で 66 項目が挙げられた。これらの質問を検討し、12 項目を Q&A 候補として、最終的に 5 項目に整理、それらに関する Q&A としてとりまとめて厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課の課長通知の原案として作成した。Q&A 候補とした 5 項目のテーマと基本的な考え方は以下のとおりとなった。

1. ベリフィケーション結果の当局への報告：ベリフィケーション実施中の製品品質のトレンドを調査実

施者が把握する必要性から、原則年次報告として提出する。

2. ベリフィケーション継続の期限：ベリフィケーションには継続期限の概念はなく、プロセスバリデーション（以下 PV）としての評価ができるまでの間実施する。
3. 工程内管理試験等の許容範囲の定め方：事前の知識や開発データ等をもとに設定し、ベリフィケーションマスタープランに規定し、ベリフィケーションを通じて許容範囲を確立する。
4. ベリフィケーションマスタープランの変更：製造販売承認書の記載事項に対する変更は審査部門に事前に相談し、軽微変更届出又は承認事項一部変更承認申請による対応を行う。製造販売承認書の記載事項ではない変更は、GCTP 省令の変更管理に準じて対応する。
5. 同種細胞で検体が十分に確保できる場合の対応：検体の量的制限がない場合は、原則 PV が求められるが、量的制限がない場合でも変動要因が特定されていない場合等はベリフィケーションを採用する。

また、Q&A 候補対象から外した 54 項目の内、22 項目（表 1）は、事例の提示や具体的な方法論の解説を要する項目であると判断し、これらについては、今後、手引きとして解説書を作成する方針とした。また、承認審査に関わる内容 8 項目、ベリフィケーションに直接関わらない内容であると判断した 24 項目、例えば技術

論の細部に関わる内容や、輸送に関わる内容等の併せて32項目は検討対象から除外した。

D. 考察

Q&A 候補を選定するために寄せられた質問は、ベリフィケーションの具体的な運用方法に関するものが多く、その内5件についてQ&A案を作成するに至った。それ以外に、細胞加工製品と遺伝子治療用製品に対する運用の違い、プロセスバリデーションレポートにする場合の十分なデータとはどの程度をいうか、研究用グレードの試薬を商業生産段階で用いる場合の留意事項等、Q&Aで簡潔に記載できずモデルケースをもって解説する必要のある問題も挙げられた。そのような状況から、今後も具体的解説を要する疑問点について、ベリフィケーションの実施方法に対する理解を更に深めるために「手引き」として解説書を作成することを検討する必要がある。

一方、平成28年度はEMAからGood Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products (Consultation Document)が発出される等、海外の動きも活発化してきており、こういった状況を踏まえて、欧米の関連規制をGACP省令と比較しながら、ベリフィケーション以外のGACP省令全般の理解に対して、新たにQ&Aや解説書の必要性についても検討すべきであると考えている。

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. ベリフィケーションの手引きによる解説事項の候補

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 26～28 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製造販売業者や QMS 調査実施者の質の向上に寄与すべく実施されている。平成 27 年度までは、主として改正 QMS 省令が製造販売業者や調査実施者にどのように理解され、運用されているのか、その現状を明らかにすることを目的に調査・検討を進めてきた。平成 28 年度はこれまでの調査・検討の結果を踏まえ、改正 QMS 省令の適切な理解と運用に資する具体的な情報を提供するという観点から、実際に QMS 調査実施者が製造販売業者に対して発出した指摘事例の収集・分析と以下の成果物の作成作業にあたった。

(1) 改正 QMS 省令施行後の QMS 実地調査における指摘事項の収集と分析

平成 27 年 11 月 1 日から平成 28 年 3 月 31 日の間、第三者認証機関及び医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA とする）によって実施された QMS 適合性調査（日本国内における実地調査に限る）において、実際に製造販売業者に発出された指摘事例（総指摘件数 995 件）を収集し、省令の条文ごとに整理した。これにより製造販売業者が指摘を受けやすい条文が明らかとなったため、さらにそれらの指摘の内容を分析、製造販売業者が求めている QMS 上の対応事例を検討した。

(2) 「QMS 適合性調査における指摘事例及び適合に向けての考え方について」の作成

上記(1)の検討結果に基づき、製造販売業者がその対応に苦慮している、あるいは調査実施者側との認識の差が大きいと判断した 5 つの QMS 省令条文（関連条文を含む）について、「要求事項の考え方」、「指摘事例」、「このような指摘を受けないためには」を作成した。

(3) 輸入販売業者向けの品質マニュアルの構築事例の修正

平成 27 年度の成果物「国内で最終製品の保管のみを行う製造所（倉庫業）の品質マニュアルモデル」の提供に伴い、内容を整合させるため医療機器の輸入を行う製造販売業者の品質マニュアルモデルを改訂、及び上記(1)で実施した指摘事項の収集・分析の結果を踏まえ、特に指摘が多い条項を中心に、品質マニュアル構築事例の内容

の修正、解説の追加を行った。

(4) ISO13485:2016 対応の QMS 省令逐条解説案作成

ISO13485 : 2016 と QMS 省令を比較・検討し、2016 年版で追加された要求事項等への対応について、厚生労働省に提案すると共に、QMS 省令の要求事項に 2016 年版の内容が盛り込まれることを想定し、これから対応する業者向けに ISO13485 の主な改正点及びその改正点への対応の考え方の一例を作成した。

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及び医薬品医療機器等法登録認証機関協議会の方々

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く、平成 27 年度までの調査研究の成果においても、(1) ISO13485 未取得、(2) 輸入販売の業態のみ、(3) 情報源が限られている事業規模が比較的小さい製造販売業者は、その QMS の構築や維持に苦慮している現状

が明らかとなった。本研究班では、研究開始当初から、こうした現状を見越し、

輸入販売業者向け品質マニュアル作成事例、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提供、改正当初における製造販売業者の負荷軽減に寄与できたものと考えているが、今後、製造販売業者が主体的に QMS 省令の意図する活動を維持し続けるためには、何らかの指針となる事例や QMS 省令の元となる ISO13485 の要求事項の解説は必須と思われる。

本研究班では平成28年度、上述する背景及び平成27年度までの研究成果を受け、(1)改正QMS省令施行後のQMS実地調査における指摘事項の収集と分析、(2)「QMS適合性調査における指摘事例及び適合に向けての考え方について」の作成、(3)輸入販売業者向けの品質マニュアルの構築事例の修正、(4)ISO13485:2016 対応のQMS省令逐条解説案作成に取り組んだ。これにより医療機器製造販売業者の国際規格に準じた規制に対する理解と対応の円滑化を促すことができるものとする。

B．研究方法

研究班は、医機連所属の業界団体と QMS 調査を実施する PMDA 及び医薬品医療機器等法登録認証機関協議会(以下、「ARCB」という。)の代表者によって組織されている。研究班は、目的欄に記述した 4 項目についての各種検討や文書作成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、複数の作業班へと分割された。

B-1. 改正 QMS 省令施行後の QMS 実地調査

における指摘事項の収集と分析

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。

収集した指摘事項に含まれる製品名、社名等は、被調査者が特定されないよう研究協力者のうち調査者側に属するメンバーによってマスキングされた後、QMS 省令の条文ごとに分類、これをグラフ化し、事例として取り上げるべき条文を選定した。

B-2. 「QMS 適合性調査における指摘事例及び適合に向けての考え方について」の作成

指摘事項の収集と分析作業の結果に基づき、製造販売業者がその対応に苦慮している、あるいは調査実施者側との認識の差が大きいと判断した 5 つの QMS 省令の条文（関連条文を含む）について、「要求事項の考え方」、「指摘事例」、「このような指摘を受けないためには」を作成した。作成作業は、研究協力者のうち、とくに該当条文への対応に実績のある製造販売業者に属する方に素案を作成してもらい、これを研究班全員で査読、追記修正を複数回繰り返すかたちで進められた。

B-3. 輸入販売業者向けの品質マニュアルの構築事例の修正

平成 27 年度の成果物「国内で最終製品

の保管のみを行う製造所（倉庫業）の品質マニュアルモデル」の提供に伴い、内容を整合させるため医療機器の輸入を行う製造販売業者の品質マニュアルモデルを改訂、及び指摘事項の収集・分析の結果を踏まえ、特に指摘が多い条項を中心に、品質マニュアル構築事例の内容の修正、解説の追加を行った。

B-4. ISO13485:2016 対応の QMS 省令逐条解説案作成

ISO13485 : 2016 と QMS 省令を研究班にて比較・検討し、QMS 省令の改正の要否等その対応を検討した。

C. 研究結果

C-1. 改正 QMS 省令施行後の QMS 実地調査における指摘事項の収集と分析

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として収集された総指摘件数は 995 件、対象とされた製造販売業者及び製造業者（以下、「製造販売業者等」という。）は 204 事業者であった。指摘件数の多い条文のうち、分析・検討の結果、調査者実施者が指摘しやすいと思われる第 23 条を除いた、上位 5 つの条文は以下のとおりとなった（添付資料 1 : QMS 適合性調査における指摘事例及び適合に向けての考え方について）。

1. 第 56 条 内部監査
2. 第 8 条 文書の管理
3. 第 26 条 製品実現計画
4. 第 37 条 購買工程
5. 第 62 条 改善

本研究班では、上記の条文群を製造販

売業者がその対応に苦慮している、あるいは調査実施者側との認識の差が大きい要求事項と捉え、さらにこれら各条文に関連が強いと思われる複数の条文を選定、考慮の上、以下のように5つにカテゴライズしたものを対応事例案が必要なQMS省令の条文群であると考えた。

第6条：品質システムの文書化、第8条：文書の管理、第9条：記録の管理

第26条：製品実現計画

第37条：購買工程、第38条：購買情報、第39条：購買物品の検証、第5条4項、5項、第65条

第56条：内部監査

第61条：データの分析、第62条：改善、第63条：是正措置、第64条：予防措置

C-2. 「QMS適合性調査における指摘事例及び適合に向けての考え方について」の作成

改正QMS省令施行後のQMS実地調査における指摘事項の収集と分析の結果に基づき、添付資料1：「QMS適合性調査における指摘事例及び適合に向けての考え方について」を作成した。

C-3. 輸入販売業者向けの品質マニュアルの構築事例の修正

指摘事項の収集と分析作業の結果に基づき、製造販売業者及び製造業者の理解が特に乏しいと思われる要求事項に解説を追記するとともに、他社に外部委託する業務を明確にし、輸入販売のみを行う

製造販売業者に即した形に修正した添付資料2：輸入販売業者向け品質管理監督システム基準書（品質マニュアル）作成事例を作成した。

C-4. ISO13485:2016対応のQMS省令逐条解説案作成

ISO13485の改定を基にQMS省令が改正された場合、特にISO13485の認証を取得していない事業者にとっては改定した要求事項への対応に苦慮することが考えられた。QMS省令改正への対応を円滑かつなるべく混乱が生じないようにするため、早い段階でISO13485:2016への対応の足掛かりとなる資料を提供することは有用であることから、ISO13485:2016の主な改定内容及びその対応への考え方の一例を添付資料3：ISO13485の主な改正点及びその改正点への対応の考え方の一例のとおりに作成した。

D. 考察

本研究の対象とした期間内において、指摘件数上位となった条文、その指摘内容を分析・整理してみる。

内部監査に係る条文では、その実施や判定基準、範囲、頻度及び方法の規定についての指摘が6割以上を占めていた。内部監査は実施しているが、QMS省令で要求される自社の該当プロセスに展開されていないケースが目立ち、特に内部監査の基準及び対象範囲の明確化について、理解不足あるいは調査実施者側との考え方の相違があることが推察された。

文書の管理については、その指摘の5割以上が品質管理監督文書の管理に関する

るものであった。版管理や識別に関するものが多く、製造販売業者によっては、維持管理する仕組みそのものが整っていないという印象を受けた。また外部文書の定義・明確化と管理、WEB システム等による電子文書での配布・閲覧・利用の管理方法等も指摘を受けやすいポイントであることが窺える。特に、コンピュータシステムを用いた文書管理（記録を含む）については、QMS 省令及び逐条解説で何が要求されているかの理解は乏しいものの、紙媒体の文書等の削減による省スペースや社内イントラを用いた手順書等の供覧に利便性を求め、積極的に文書管理等のコンピュータシステム導入を行っている事業者が増えてきた。国際的にデータの完全性が求められていることも踏まえ、電磁的な文書等の管理を行う上で必要な要求事項を記載したガイダンス等の作成が望まれる。

文書管理に関連する条文群では、該当する指摘の約 8 割が製品標準書に関するものであった。新法下の要求項目を網羅し、文書管理の一般的な承認、発行、配布、発効、改訂、廃止、保管、旧版及び最新版管理等の対応が求められるところであるが、運用で未だ混乱している製造販売業者が多いことが示唆される。

製品実現計画では、実に指摘の 9 割以上がリスクマネジメントに係るものであり、ISO13485 は理解しているが、ISO14971 については十分ではない可能性がある。また、「製品実現に係る全ての工程に係る製品のリスクマネジメント」を理解しておらず、設計管理でしかリスクマネジメントを実施していない組織は、注意が必

要である。設計プロセスを伴わない輸入販売業者では、その適用範囲や適用の程度の判断にも苦慮している実情も見える。法改正によって製造販売業者に適用が広がった設計開発管理に係る条文の指摘は、経過措置対象品目として調査されていない可能性が高く、今後も注視していく必要がある。

購買工程に関する条文については、供給者あるいは購買物品そのものの合否判定基準があいまいなことによる評価の不完全性（検証の未実施を含む）それに伴う記録の不備に対する指摘が多かった。とくに再評価に係る活動においてそれが認められる傾向にあり、他のプロセス同様、QMS をメンテナンスしていくという意識が低い製造販売業者も存在するようだ。

改善、データ分析、是正措置及び予防措置関連条文に係る指摘群においては、「何を分析するかを決める」、「決めたことに従って実施する」までは、ある程度対応が可能であるが、それを「記録」として整理することに難があることがわかる。不適合が発見されたとき、何らかの是正措置をとったことは確認できるが、どういった判断基準に基づいた措置であったのか、その措置をとった後の実効性の評価は適切であったのかどうかについて、その記録の確認がとれないという事象も多い。

E. 結論

対象とした指摘事項の収集時期は、新法施行後、約 1 年が経過したタイミングで実施している。これにより、たとえば「～が実施されていなかった」、「～を確

認することができなかつた」等、製造販売業者の明らかな準備不足、理解不足による指摘事項の多くを排除できるものと考えていたが、これに該当する指摘が、いずれの条文においても散見された。研究班では、当初条文で示される要求事項をどう解釈し、具体的にどのような対応をとればよいのか、その一例、あるいはヒントのみの提供を目的に据えていた。QMSとは本来、事業者自らが、その業態やリソース等に応じて、主体的に要求事項を捉え、構築していくものであり、その事業者の「適合のさせ方」を尊重せねばならないからである。しかしながら、指摘内容が二極化している現状においては、加えて要求事項の理解を助ける項目を盛り込んだ方がよいとの結論に達した。「QMS省令の要求事項の考え方」は、このような背景を受けての項目であり、当該条文への適合に向け、条文に直接的な言及はないものの、製造販売業者としてどのような取り組みが必要であるのか、逐条解説通知やISO/TR14969:2004に示される指針を踏まえ、必要に応じて研究班の見解を記述している。考察に記述してきた内容からもわかるように、条文をどう理解し、どのようにQMSの要素として展開すればよいのか分からない、あるいはこれで良いのかどうか不安に考えている製造販売業者は、指摘件数やその内容から推察すると、かなり多いのが現状のようだ。本事例集が、そういった製造販売業者のQMS構築の一助になれば幸いであるが、ここに記述されていることは、「このように適合させなさい」という言わば、QMS省令条文への適合に対する唯一の「答

え」ではなく、一つの例や考え方に過ぎないことをご留意頂きたいと思う。

ISO13485:2016への対応を検討するため、改定箇所について照査した。改定内容は、ISO13485:2003の要求事項を大幅に変更したのではなく、要求事項をより明確にしたものが主であった。これらの内容はQMS省令の逐条解説やISO/TR14969:2004等で実施することが望ましいとされてきたものが多く、QMSにおける管理としては望ましいものであり、国際整合上の観点からも日本の要求事項に盛り込むべき内容であると考えられた。

改訂内容を日本の要求事項に取り込むにあたり、QMS省令の逐条解説を改定することで対応可能であるかについて検討したが、次の理由から困難であるという結論に至った。

- ・ISO13485:2016のいくつかの要求事項については、明らかに現行省令では要求されているとは考えにくいものである。

- ・国際的にも、現在のQMS省令の第2章はISO13485:2003と整合していると説明している中で、QMS省令を改正せずに逐条解説の改定のみで要求事項を変更することは混乱を生じる。

以上より、本研究班としては、ISO13485:2016の要求事項を国内の要求事項に取り込むべく、QMS省令の改正を提案したい。

F．健康危害情報
なし

G．研究発表

1. 第30回医療機器・体外診断用医薬品

QMS 講習会（東京会場：平成 28 年 10 月 17 日実施、講師：宮本裕一）（大阪会場：平成 28 年 10 月 21 日実施、講師：宮本裕一）

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. QMS 適合性調査における指摘事例及び適合に向けての考え方について
2. 輸入販売業者向け品質管理監督システム基準書（品質マニュアル）作成事例
3. ISO13485 の主な改正点及びその改正点への対応の考え方の一例

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)
分担研究報告書

医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究

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 木村和子 金沢大学医薬保健研究域薬学系

【目的】

欧米をはじめ各国で GDP (医薬品流通基準) の整備・強化が進んでいるところ、日本でも「医薬品産業強化総合戦略」(平成 27 年 9 月厚生労働省)において、医療用医薬品の安全性確保策として、PIC/S GDP に準拠した日本版 GDP 策定の検討を行うこととされた。そこで、日本版 GDP 策定に資するべく、海外特に EU における流通規制の考え方や実態を調査しつつ、日本版 GDP ガイドライン素案を検討する。

【方法】

1. PIC/S GDP の日本語訳案を作成した。
2. PIC/S GDP に関する不明点、疑問点について欧州 EFPIA, GIRP 及び EMA に問合せた。
3. 欧州での GDP の運用実態を視察した。
4. 1~3 に基づいて日本版 GDP ガイドラインの素案を作成するとともに、今後の課題について検討を行った。

【結果】

1. PIC/S GDP に関し、現存する日本語訳の用語訳を再考し、研究班としての日本語訳案を作成した。
2. 質問に対する回答を EFPIA 及び GIRP から得た。EMA からの回答を待っている。
3. 欧州の医薬品流通に携わる会社の GDP 実施状況は、GDP の要求事項の理解の上に立ちつつ、現実的なものであった。
4. PIC/S GDP に準拠しつつ、我が国の法令、取引実態などを踏まえた日本版 GDP ガイドライン素案を作成した。併せて、今後我が国に流通規制が導入された場合を念頭に、課題のとりまとめを行った。

【考察】

日本の法制度や実態を踏まえ、PIC/S GDP に基づいて日本版 GDP ガイドライン素案を作成した。今後、現行法令における規制との関係を踏まえながら、GDP 規制の対象となる品目や業種、規制の内容についてさらなる検討が必要である。

【結論】

研究協力者

静岡県健康福祉部生活衛生局薬事課 大橋佳奈

日本製薬団体連合会 品質常任委員会 副委員長 松本欣也

日本医薬品卸売業連合会薬制委員会 委員長 一條宏

A . 研究目的

低温保管を必要とする医薬品の開発や保管・流通技術の進歩並びに偽造薬の正規流通網への侵入を背景に、欧米その他の主要国で GDP (Good Distribution Practice, 医薬品の流通に関する基準) の整備・強化が進んでいる。我が国も「医薬品産業強化総合戦略」(平成 27 年 9 月厚生労働省)において、医療用医薬品の安全性確保策として、PIC/S GDP に準拠した日本版 GDP 策定の検討を行うこととされた。本研究班はこれを受けて PIC/S GDP の理解を進め、日本版 GDP ガイドライン素案を作成し、今後の流通規制の整備に資することを目的とした。

B . 研究方法

B-1. PIC/S (The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme : 医薬品査定協定・医薬品査察協同スキーム) GDP の日本語訳案の作成 :

日本医薬品製薬団体連合会に加盟する日本製薬工業協会の品質委員会 GMP 部会で作成した翻訳に、日本医薬品卸売業連合会(以下、卸連)薬制委員会で作成した翻訳や、用語訳等を考慮し、研究班として統一した翻訳文案を作成した。

B-2. PIC/S GDP に関する不明点・疑問点の解消 :

PIC/S GDP の解釈や運用上の不明点・疑問点を研究班で収集し、EFPIA (欧州製薬団体連合、在ブリュッセル)、GIRP (欧州医薬品等流通連合 在ブリュッセル)及び EMA (欧州医薬品庁)にメールで送付した。EFPIA 及び GIRP から回答を得た。EFPIA とはさらにテレビ電話で質疑応答を行った(12/2)。EMA は回答待ちである。

B-3. 欧州関係各社の視察 :

PIC/S GDP の翻訳が概ね整い、質疑が出揃ったところで、訪問先に質問事項を予め送付のうえで、平成 28 年 9 月 19 日-23 日にフランス、スイス、イギリスで医薬品の運送、卸、製薬各社を訪問し、意見交換・質疑と視察を行った。

B-4. 日本版 GDP ガイドライン素案の作成 :

PIC/S GDP をもとに、日本の既存の法令や実態を踏まえながら、日本版 GDP 素案を作成するとともに、今後の課題をとりまとめた。

C . 研究結果

C-1. PIC/S GDP ガイドライン 日本語訳案	添付 1 (英日対訳)
C-2. PIC/S GDP の質疑応答	添付 2
C-3. 欧州 GDP 視察報告書	添付 3
C-4. 日本版 GDP ガイドライン 素案	添付 4
C-5. 今後の課題	添付 5

D . 考 察

1 .平成 29 年 1 月に C 型肝炎治療薬「ハーボニー[®]配合錠」の偽造品が流通し、薬局から患者に調剤された事件が発覚し、偽造医薬品が正規ルートに侵入した地点で、現行法令や GDP の基本的な要求が守られていなかったことが明らかになった。即ち、供給業者の資格の確認 (PIC/S GDP 5.2) や取引記録 (薬機法施行規則第 158 の 4 条、PIC/S GDP 5.1) の不足、箱、添付文書の

不帯葉の売買(薬機法第55条及びPIC/S GDP 5.4)などである。我が国でもGDP遵守の重要性が明らかになった事件であり、早急にGDPを整備・確立し、医薬品流通網を強化することが緊要と思われる。

2. GDP素案は研究グループ参加者が、日本の法令や流通実態に基づきPIC/S GDPを基に取捨選択や修正した部分がある。例えば、最終出荷判定試験が行われるまでは、製造販売業者の責任の下でGMP及びGQPにより医薬品の品質が担保されていることから、輸入に関する規定を除外した。また、輸出に関する規定は、輸出先の国における規定が適応されるため、除外した。

3. GDP素案の作成に併せて、今後我が国に流通規制が導入された場合を念頭に、課題のとりまとめを行った。

1) GDPの対象範囲(品目)について

品目について、我が国の医薬品医療機器等法では医薬品に含まれる体外診断用医薬品や輸血用血液製剤は、PIC/S GDP及びその元となったEU GDPでは医薬品GDPの対象範囲ではない。一方、我が国では医薬品に含まれない再生医療等製品は、PIC/S GDP及びEU GDPでは「advanced therapy medicinal products, ATMP」として対象に含まれている。また、医療用ガス、治験薬の取扱についても、検討する必要がある。

2) GDPの対象範囲(業態)について

GDPの対象となる業態については、今回検討に参加した製造販売業者又は卸売販売業者から販売する場合以外に、薬局間、薬局や店舗販売業者から卸売販売業者等への販売について、どこまでを対象とするか、また、それぞれの場合において、考慮すべき事項がないかを検討する必要がある。

3) 経営陣に対する要求事項の取扱い

許可業者ではなく、その経営陣に対する要求事項について、法令上どのように取扱

うか検討が必要である。

4) 営業所の管理者の資格について

GDP遵守のための責任者として、管理者の資格要件を検討する必要がある。

5) 我が国固有の流通実態に関する整理及びその取扱いについて

例えば、分割販売等、PIC/S GDPが想定していない我が国固有の流通/販売の方法について、その整理と取扱いの検討が必要である。

4. 上記の課題に加え、GDPの導入に向けては、日本版GDPの作成動向について、受託業者なども含め、関係業界に周知を図るとともに、現行の規制において既に求められている事項と新たな要求事項を整理し、追加の要求事項となる項目について、関係事業者における現状の実態や実施上の問題点を把握する必要がある。

5. PIC/S GDPの翻訳は関係者が内容の理解を共有できることを目的とした。一方、日本版GDPはPIC/S GDPから必要な要素の絞り込みと我が国の実態を反映した現実的なものを目指した。従って必ずしも法令用語として精査したものではないので、今後の整備にあたっては、用語についても考慮が必要である。

E. 結論

「PIC/S GDP日本語訳案」と「日本版GDPガイドライン素案」を作成した。今後、今回とりまとめた課題にも留意しながら、関連業界への周知や実態把握を経て、完成する。

F. 健康危険情報

なし

G. 参考文献

PIC/S PHARMACEUTICAL INSPECTION
CONVENTION PHARMACEUTICAL INSPECTION
CO-OPERATION SCHEME, PIC/S GUIDE TO GOOD
DISTRIBUTION PRACTICE FOR MEDICINAL
PRODUCTS, PE 011-1 1 June 2014,
[file:///C:/Users/KimuraKazuko/Downloa
s/pe_011_1_pics_gdp_guide_copy1%20\(4\)
.pdf](file:///C:/Users/KimuraKazuko/Downloads/pe_011_1_pics_gdp_guide_copy1%20(4).pdf) Accessed 11 Feb.2017

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26～28年度
分担研究報告

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 木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会

研究要旨： 我が国では、平成 25 年 8 月 30 日付の GMP 施行通知に、「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。医薬品製造業者と医薬品添加剤製造業者が共有でき、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。そのため本研究では、「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精査し、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。

平成 27 年度は、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て検討し、その結果に基づき「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）」を作成したが、平成 28 年度は、「医薬品添加剤 GMP 自主基準（案）」及び「関連質疑応答集（案）」の最終化作業を行い、「医薬品添加剤 GMP 自主基準 2016 年改訂版」（以下「自主基準 2016」という。）及び「関連質疑応答集」を作成した。この自主基準 2016 は、平成 28 年 8 月 24 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡「医薬品添加剤 GMP 自主基準について」として発出された。また、「関連質疑応答集」は、「医薬品添加剤 GMP 自主基準 Q&A」として、平成 29 年 8 月 23 日付で日本医薬品添加剤協会（以下、「日本添加剤協会」という。）のホームページ上に掲載された。その後、自主基準 2016 の考え方を広く周知するため、日本添加剤協会が「医薬品添加剤 GMP 自主基準及び関連質疑応答集に関する報告及び説明会」を実施したが、その説明会における質疑応答の内容に基づき、追加の「関連質疑応答集」を作成した。

さらに、医薬品及び医薬品添加剤が医薬品製造所に受入れられるまでのサプライチェーン下での品質管理も重要となることから、平成 27 年度は USP に収載されている「Good Distribution Practices for Bulk Pharmaceutical Excipients」の翻訳を行ったが、平成 28 年度は「IPEC-Europe

本研究にご協力を得た方々及び団体：

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、薬添 GMP 監査情報共有会、国立医薬品食品衛生研究所の方々

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、双方にとって有益かつ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。

平成 28 年度は、自主基準 2016 及び関連質疑応答集を最終化し公表すること、

公表した自主基準を広く周知し、自主基準 2016 の具体的な考え方を解説すること、自主基準 2016 を有用な基準として浸透させること、を具体的な目的として研究活動を推進することとした。

さらに、「The IPEC-Europe GDP Practices Audit Guideline (2011)」の翻訳を行い、その内容を考察することとした。このガイドラインは、医薬品添加剤の販売、保管、詰替えなどの流通業者の業務及び品質システムの評価を支援するための質問表として作成されたものである。

B. 研究方法

B-1. 「医薬品添加剤 GMP 自主基準（案）」及び「関連質疑応答集（案）」の最終化及び公表

研究班での議論に基づき、自主基準 2016 を公表する。公表の方法として、厚

生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡事務連絡等が望ましい。また、「関連質疑応答集」を日本添加剤協会のホームページ上に掲載する。

B-2. 自主基準 2016 及び関連質疑応答集の周知

自主基準 2016 及び関連質疑応答集に含まれる内容を解説するための説明会を実施し、その周知を図る。

B-3. 追加の質疑応答集（案）の作成

上記 B-2 の説明会では多くの質問が出されると想定される。質問の内容を分析し、追加の関連質疑応答集を作成する。追加の関連質疑応答集の作成作業は、実際に自主基準 2016 を利用する立場から出された質問に対して回答を提示する作業を行うことと等しいため、自主基準 2016 の考え方を広く周知することができる。

B-4. IPEC Europe 医薬品添加剤の適正流通基準監査ガイドライン「IPEC-Europe GDP Practices Audit Guide (2011)」の翻訳

翻訳することにより当該ガイドラインの理解を深め、医薬品添加剤の販売、保管、詰替えなどの流通業者の業務及び品質システムの評価を支援する際の参考とする。

C. 研究結果

C-1. 「医薬品添加剤 GMP 自主基準（案）」

及び「関連質疑応答集(案)」の最終化及び公表

研究班での議論に基づき、平成 28 年 8 月 2 日に、日本添加剤協会会長から厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課課長に医薬品添加剤 GMP 自主基準を改定した旨が連絡され、同日に自主基準 2016 及び関連質疑応答集が日本添加剤協会のホームページ (<http://www.jpec.gr.jp/>) で公開された(添付資料 1 及び 2)。この連絡を受けて平成 28 年 8 月 24 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課事務連絡が PMDA 及び各都道府県衛生主管部(局)宛に発出され、業務の参考として活用することとされた(添付資料 1)。

C-2. 及び C-3. 自主基準 2016、関連質疑応答集の周知及び追加の関連質疑応答集の作成

平成 28 年 10 月 6 日に、日本添加剤協会主催で「医薬品添加剤 GMP 自主基準及び関連質疑応答集に関する報告及び説明会」を実施し、自主基準 2016 及び関連質疑応答集を周知した(添付資料 3)。医薬品添加剤製造業者を中心とする 50 名以上の参加者により、盛んな質疑応答が行われた。説明会では、自主基準 2016 で求められている事項について、いつまでに自社の品質システムに取り込み、運用を開始しなければならないのか、また、自主基準 2016 を運用することの意義についての質問が相次いだ。自主基準 2016 には、添加剤製造業者が最低限実施すべきと考えられる事項が記載されている。これらの事項を自主的に運用することにより、結果として医薬品の品質が確

保されることから、添加剤製造業者が自主基準 2016 の目的を理解し、自社の品質システムに導入することが求められている。こうした質問をとりまとめ、改めて研究班で議論を行い、追加の関連質疑応答集を作成した(添付資料 4)。この追加の関連質疑応答集は、平成 28 年 2 月 20 日に日本添加剤協会のホームページで公開された。

C-4. IPEC Europe 医薬品添加剤の適正流通基準監査ガイドライン「IPEC-Europe GDP Practices Audit Guide (2011)」の翻訳

「IPEC-Europe GDP Practices Audit Guide (2011)」は次に示す項目から成り立っており、これらの項目の翻訳を行った(添付資料 5)。序文、適応範囲、医薬グレード添加剤、謝辞、品質マネジメント、組織及び従業員、施設、在庫及び保管、設備、文書管理、詰替え並びに再ラベリング、苦情、回収、返品、不適合品の取扱い、出荷と輸送、委託業務、付属書及び参考文献。

D. 考察

本研究で作成した自主基準 2016 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したのであれば、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になる。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、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。

自主基準 2016 が事務連絡として発出されたことは、自主基準 2016 を周知することに大きく寄与した。説明会では、添加剤製造業者のみならず、添加剤の輸入等を行う商社からも参加者が得られ、活発な議論が交わされた。当日の議論や質疑応答の内容を分析した上で、追加の関連質疑応答集を作成した。この追加の関連質疑応答集は、実際に自主基準 2016 を利用する立場から得られた声に対し、回答を示す役割も果たすことが期待される。

一方、「IPEC-Europe GDP Practices Audit Guide (2011)」は IPEC GDP Guide と併用されるべきものであり、監査者が利用する場合に最大の効果が得られることを支援するため提供されているものである。

E. 結論及び研究の総括

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った。自主基準 2016 が適切に運用された場合、適切な品質の医薬品添加剤が安定的に供給される環境が整うことになり、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、自主基準の改訂作業を推進してきた。

研究班には、医薬品製造業者、医薬品添加剤製造業者の両者が参加していたことから、研究班の議論を通して、我が国の添加剤製造業者の製造管理実態、医薬品製造業者との関係性が明らかとなった。双方が双方の意見を尊重し、自主基準の考え方に落とし込む作業を繰り返したことによって完成した自主基準 2016 は、医薬品製造業者、医薬品添加剤製造業者の共通の管理基準として広く利用されることが期待される。

また、自主基準 2016 が国際標準と同等レベルの基準であり続けるためには、今後も世界情勢にあわせて、継続的に改訂していくことが求められる。なお、今後の改訂作業にも、医薬品製造業者、医薬品添加剤製造業者の双方が参画することにより、より実効性のある基準として改訂されることを期待したい。

F. 健康被害情報

なし

G. 研究発表

1. 日本医薬品添加剤協会定時総会(表題: 医薬品添加剤 GMP 自主基準及び関連質疑応答集の作成状況について)平成 28 年 6 月 21 日、ホテルグランドパレス)
2. 医薬品添加剤 GMP 自主基準及び関連質疑応答集に関する報告及び説明会(平成 28 年 10 月 6 日、新霞が関ビル 14 階 PMDA 会議室 21, 22 及び 23)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

添付資料

1. 自主基準 2016：平成 28 年 8 月 24 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡「医薬品添加剤 GMP 自主基準について」
2. 医薬品添加剤 GMP 自主基準 Q&A
3. 医薬品添加剤 GMP 自主基準及び関連質疑応答集に関する報告及び説明会での説明資料
4. 医薬品添加剤 GMP 自主基準 Q&A(平成 29 年 2 月 15 日)
5. IPEC-Europe GDP Practices Audit Guide (2011)

以上

分担研究報告書に記載。