

厚生労働行政推進調査事業費補助金

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及びGCTPのガイドラインの  
国際統合化に関する研究  
(H29－医薬－指定－004)

令和 元年度 総合担研究報告書

研究代表者 櫻井 信豪

令和 二年(2020年) 3月

# 目 次

## I 総合研究報告書

GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究……………1

櫻井 信豪

## 厚生労働行政推進調査事業費補助金

### 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 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 29 年度～令和元年度

#### 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）及び医薬品の流通規制の 4 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。

研究の最終年度を含め、各分野の取り組みは次のとおりであった。

#### ○医薬品 GMP ガイドライン

##### （1）GMP 省令改正関連について

本研究班では平成 28 年度及び 29 年度は GMP 省令改正案及び GMP 施行通知の改訂案の策定を検討し、平成 29 年度末に厚生労働省へ研究班案として提出した。改正のポイントは、GMP の国際統合を考慮した結果、“医薬品品質システム（PQS：Pharmaceutical Quality System）”、“品質リスクマネジメント（QRM: Quality Management System）”の導入の他、製品品質の照査、品質保証に係る業務を担う組織（QA）の設置、製造販売業者との取決めや“上級経営者の責務”を明確に規定することのほか、製造管理者が担う業務や構造設備に関する要件の見直し、原料等の参考品保管の導入、安定性モニタリングの導入、原料等の供給者の管理、外部委託業者の管理の導入や変更の管理、逸脱の管理及び品質情報の処理等における製販との連携の導入、文書及び記録の完全性の確保の明示等であった。

厚生労働省で改正に向けての最終化作業が行われたため、それをサポートすることと並行し、研究班では、GMP 改正案及び施行通知案の周知活動として、数多くの講演会等を行った。とりわけ、製造業者が導入しにくいとアンケートでも示唆された“医薬品品質システム（PQS）”の理解を促進するため、平成 30 年度から令和元年にかけて、重点的な活動を行った。それらは、①PQS 運用の課題解決のための参考資料の開発、②「GMP 調査における PQS のチェックポイント」の作成、③ディスカッション形式かつ少人数によるワークショップ（PQS ワークショップ）の開催であった。特に PQS ワークショップは、平成 30 年度に富山県、令和元年は山口県、栃木県で開催し、製造業者の参加者から多大な好評を得るとともに、PQS の理解・浸透に貢献できた。本 PQS ワークショップは次年度も継続的に開催する予定である。なお、厚生労働省による GMP 省

令改正は、諸般の事情により令和元年度内に公布に至らなかったが、研究班では、引き続き、厚生労働省の最終化のサポート、関連する Q&A (GMP 事例集) の作成や講演等を行うなど、国内製造所の GMP レベルアップに資する活動を進める予定である。

#### (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、平成 26 年度に本研究班内に、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事項等の検討チームを発足させた。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。その後、平成 28 年度は PIC/S 側の作業の遅れがあったが、平成 29 年 12 月 20 日から平成 30 年 3 月 20 日までの間で、PIC/S 加盟当局内の議論を踏まえた Annex1 改訂案で Public Consultation が実施され、検討チームが国内意見を再度取り纏め提出した。令和元年度は提出された意見集約と改訂案への反映が PIC/S 側で行われた。次年度は、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引き続き実施する予定である。

#### (3) サイトマスターファイルの事例作成

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事前情報として活用している、医薬品製造所の GMP 活動を取りまとめた文書である。本研究班では、このサイトマスターファイルがアジアのいくつかの当局で書面調査資料として使用されている状況から、その記載の深さを一般化した記載事例案を平成 28 年度から作成に着手した。平成 29 年度はアジアの各規制当局や業界団体の意見の集約等を実施し、平成 30 年度にインドネシア、タイ、韓国、台湾、マレーシアの各規制当局と業界団体の協力・合意を得て最終化した。令和元年度の薬機法改正で GMP 調査制度も一部変更になったが、法施行後のサイトマスターファイルの採用に際し、本事例が大いに活用されることが期待される。

### ○医療機器 QMS ガイドライン

#### (1) ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説 (案) の作成

QMS 省令のベースとなっている ISO 13485:2003 が ISO 13485:2016 に完全移行されることから、現行の QMS 省令及びその逐条解説を改正し、ISO 13485:2016 に対応させる必要がある。本研究班では、平成 29 年度に ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令改正案の作成を行い、厚生労働省に提出した。厚生労働省では QMS 省令改正に向けた作業が開始されたものの、諸般の事情により令和元年度内に公布されなかった。本研究班では、QMS 省令改正後の適切な理解と調査実施者及び被調査者共に支障のない運用に資する情報の提供という観点から、①電磁的な文書及

び記録の管理に関するガイダンスの作成、②QMS 調査結果報告書の平準化の検討等を実施した。ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令の逐条解説（案）の作成は省令が確定していないことから、次年度に作成する予定である。

### （2）電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成

ISO 13485:2016 では電磁的に文書や記録を作成・管理するために用いるコンピュータソフトウェアに対して、その使用にあたりバリデーションが求められる等の要求事項が追加された。本研究班では、当該要求事項の意図する具体的な活動をガイドラインとして整備することを目標としてした。平成 29 年度は、医療機器製造販売業者等の電磁的な文書等の取り扱いの現状及び当該ガイドラインの必要性を把握するため、業界団体に所属する医療機器製造販売業者等を対象にアンケート調査を実施した。その結果、我が国の文書及び記録の保管形態は、紙媒体での保管が一般的であり、保管管理に多くのリソースが割かれていることがわかった。そのため、回答した事業者から、紙媒体の文書・記録を電子媒体に移行するためのガイダンス文書の作成を望む意見が多数あった。そこで、平成 30 年度は、電磁的な文書及び記録の保管形態を取り入れている先進的な外国医療機器製造業者を対象に、紙媒体で作成した文書及び記録の電磁的な記録媒体への移行、電磁的な管理の在り方について実態を把握すべく、米国企業への訪問調査を行った。この訪問調査では、離れた施設間での情報共有を目的として紙媒体で作成した過去の記録を電子媒体化していたが、この際、真正性、見読性、保存性を確保するための種々の措置を実施し、記録の信頼性を担保していることがわかった。QMS ソフトウェアバリデーションに際しても、米国 FDA が発行したガイドライン（「General Principles of Software Validation」）を主要な要求事項と捉えており、上記ガイドラインを参考にしつつ、リスクマネジメントと各 QMS ソフトウェアの特性に応じた形でバリデーション活動を実施していることがわかった。これらの結果を踏まえ、最終年の令和元年度に諸外国を含めた規制等を整理し、QMS 省令との関連から留意すべき事項をガイダンスとしてまとめた。

### （3）QMS 調査結果報告書の平準化の検討

調査実施者における QMS 調査結果報告書の記載要領については、平成 29 年 7 月 31 日付け薬生監麻発 0731 第 11 号「QMS 調査要領について」で明確にされているところであるが、調査実施者によって、QMS 調査結果報告書の記載内容に充足性の観点で差異が認められた。また、海外当局との二国間で QMS 調査結果報告書の相互受入が進められている状況もあり、本研究班では、PMDA や第三者認証機関が作成する QMS 調査結果報告書の平準化を促進するため、記載事例案の作成を行うこととした。平成 29 年度は、国内の調査権者に対するアンケート調査等を実施するとともに、QMS 調査結果報告書の記載内容の平準化に向けた記載事例案の充実・整備を行った。その後、平成 30 年度には、この記載事例案を完成させるとともに、これに関するアンケート調査を行い、その運用状況について確認を行った。さらに海外当局との 2 国間での調査報告書の相互受入に資すべく、本記載事例案の英訳作業を実施し、本検討を最終化した。

## ○再生医療等製品 GCTP ガイドライン

### (1) 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針等の作成について

再生医療等製品の無菌操作の指針については、平成 28 年度の研究班「特定細胞加工物／再生医療等製品の品質確保に関する研究」（研究代表者：新見伸吾）の成果として「再生医療等製品の無菌製造法に関する指針（案）」が作成されたが、最終化されていなかったことから、本研究班で引き続き、実施することとした。平成 29 年度は、既に発出されている医薬品のガイドラインである「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」（平成 23 年 4 月 20 日改訂）との比較を行い、再生医療等製品に特有な製造方法を考慮、抽出しつつ議論を深めた。平成 30 年度は、抽出した問題点を踏まえ、研究班内で議論を行った結果、「再生医療等製品の無菌操作指針（案）」を完成させ、また本指針案の英訳作業も行った。令和元年度は、完成した指針の Q&A も作成し、最終的に令和元年 11 月 28 日に厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課からの事務連絡として、再生医療等製品の無菌製造法に関する指針及び Q&A が発出された。また、それらについて広く周知すべく、PMDA の HP でも公開を行なった。再生医療等製品の無菌性確保の指針として製造者に資するものとする。次年度はこの指針案から派生する具体的な課題を考慮した事例集（Q&A）の作成等を行う予定である。

### (2) 治験製品 GCTP 案の作成について

再生医療等製品の治験に用いる細胞加工物（治験製品）の製造管理・品質管理に関するガイドラインは従来から作成されておらず、開発者から治験段階でのガイドライン作成が期待されていた。本研究班では令和元年度に作成に着手し、「治験製品 GCTP（案）」を取りまとめが完了した。次年度に厚生労働省にガイドライン原案として提案を予定している。

## ○医薬品流通に関するガイドラインについて

### (1) 医薬品流通に関するガイドラインの作成について

医薬品の品質は製造所から使用者までの流通段階でも適切に保持されなければならない。本研究班では平成 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、国際的な基準である PIC/S GDP（Good Distribution Practice）を参考にグローバルにも通用する日本版「医薬品の適正流通基準（GDP）ガイドライン素案」を作成した。平成 29 度は本ガイドラインの対象となる医薬品製造販売業者及び医薬品卸売販売業者に対してアンケート調査を実施し、運用実態等を調査したほか、素案に対する意見や提案を求めた。これら意見や提案を踏まえ、「医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン」を完成させ、最終的に厚生労働省から事務連絡として発出された。

### (2) 医薬品流通ガイドラインの普及活動等について

本研究班の成果物が平成 29 年 12 月 28 日に厚生労働省から事務連絡として最終化されたことから、平成 30 年度以降は、講演会等を通じ、本ガイドラインの普及活動を行うとともに、関係業者へのアンケートを行い、集まった意見等を検討し、特に温度管理を中心に技術情報として提供

した。今後、関係業者が GDP を実装するにあたり、本ガイドラインを十分に活用することを期待したい。

#### 研究分担者

坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

宮本裕一 埼玉医科大学

紀ノ岡正博 大阪大学

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) GMP 省令改正関連について

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、関西医薬品協会、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、大阪府の薬務主管部署の方々

##### (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、GMP テクニカルアドバイザー 佐々木次雄氏、東京都及び大阪府薬務主管部署の方々

##### (3) サイトマスターファイルの事例作成

日本製薬工業協会 APAC (Asia Partnership Conference of Pharmaceutical Associations) の関係者、インドネシア、タイ、韓国、台湾、マレーシアの各規制当局と業界団体の方々

#### (QMS 関連)

一般社団法人日本医療機器産業連合会、一般社団法人日本臨床検査薬協会、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会、医薬品関係者（日薬連品質委員会委員長）、医薬品医療機器等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 並びに日本 PDA 製薬学会の方々

#### (GDP 関連)

静岡県健康福祉部生活衛生局薬事課 大橋佳奈

金沢大学医薬保健学総合研究科 秋本義雄

日本製薬団体連合会品質常任委員会特別委員 松本欣也

並びに日本製薬団体連合会品質委員会、医薬品輸送事業者協議会、日本倉庫協会の方々



## 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の改訂を行った。

そして、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。

さて、平成 29 年度の研究活動において、医薬品添加剤 GMP 自主基準の改訂及び関連質疑応答集の作成が完了し、自主基準の運用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自発的な活動に移行したことから、本研究班の研究範囲を医薬品（GMP）、医療機器（QMS）、再生医療等製品（GCTP）及び医薬品の流通基準（GDP）の 4 分野に集中し、実施することとした。研究課題名は「GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際整合化に関する研究」とした。平成 29 年度からの本研究班の大きな目的は次のとおりであった。

医薬品（GMP）分野においては、平成 28 年度から着手した GMP 省令改正の完遂であった。さらに改正に伴い付随する施行通知改訂や GMP 事例集、その他の関連通知の改訂を進め、省令レベルで国際整合を取る必要があった。

医療機器（QMS）分野においても、QMS 省令のベースとなっている国際規格である ISO13485:2003 が ISO13485:2016 に完全移行されることから、現行の QMS 省令を改正し、ISO13485:2016 に対応させ、これも省令レベルで国際整合を取る必要がある。改正に付随する逐条解説等の改訂も進める必要がある。

再生医療等製品（GCTP）分野においては、

他の研究班（研究代表者：新見伸吾）で取り組んでいた再生医療等製品の無菌操作の指針（案）を最終的に厚労省から事務連絡として発出させることを目的とした。医薬品とは異なる特性（無菌ろ過ができない、手作業が多い等）を考慮しながらも、プロセスの無菌保証が達成可能な指針を目指した。併せて指針の意図を解説する Q&A の作成も必要であった。

そして、医薬品の流通規制に関するガイドライン（GDP）に関しては、国際的な基準である PIC/S GDP（Good Distribution Practice）を参考に作成した「医薬品の適正流通基準（GDP）ガイドライン素案」を練り上げ、行政文書として発出することを目的とした。これも付随する解説（Q&A）を作成する必要があった。

以上が本研究班で取り組む 4 つの分野の目的であるが、省令や通知、事務連絡といった行政文書作成が最終目的ではなく、実際の製造や流過程において、これらに準じた運用が図られ、良品質の医薬品等を使用者に提供できることが最大の目的である。そのために、製造業者等の関連する方々への周知とその方法が極めて重要であり、理解を深める方策に関しても並行して考えながら研究を進めた。

## 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（GMP）、医療機器（QMS）、再生医療等製品（GTP）、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. GMP 省令改正関連について

日本製薬団体連合会の品質委員会の方々などの協力を得て、GMP 省令改正案及び GMP 施行通知案の作成を行った。この案に関し、業界団体等の講演会で多数講演を行い、周知活動を行った。さらに、主に製造業者の実務担当者への理解を促すため、少人数によるディスカッション形式のワークショップを富山県、山口県及び栃木県で開催した。

#### B-2. PIC/S Annex1 改訂作業への参加

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 等の方々の協力を得て、平成 25 年から PIC/S の無菌医薬品に関する GMP ガイドライン（Annex1）の改訂作業に参加している。PIC/S 側で検討した改訂案に対し、日本側の意見を取り纏め、提出する等、最終化に向けた作業をおこなった。

#### B-3. サイトマスターファイルの事例作成について

日本製薬工業協会の APAC（Asia Partnership Conference of Pharmaceutical Associations）の関係者及びインドネシア、タイ、韓国、台湾、マレーシアの各規制当局と業界団体の方々と協力し、アジア域内で活用可能なサイトマスターファイルの事例作成を行った。

### （QMS）

#### B-4. ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説（案）の作成

一般社団法人日本医療機器産業連合会、一般社団法人日本臨床検査薬協会、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会、医薬品医療機器等法登録認証機関協議会の方々の協力を得て、国際規格である ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令改正案を作成した。逐条解説については、QMS 省令の改正とともに改訂を行う。

#### B-5. 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成

一般社団法人日本医療機器産業連合会、一般社団法人日本臨床検査薬協会、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会、医薬品医療機器等法登録認証機関協議会の方々及び日薬連品質委員会委員長の協力を得て、電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスを作成した。なお、作成にあたって、紙媒体で作成した文書及び記録の電磁的な記録媒体への移行、電磁的な管理の在り方について実態を把握すべく、米国企業への訪問調査も行った。

#### B-6. QMS 調査結果報告書の平準化の検討

一般社団法人日本医療機器産業連合会、一般社団法人日本臨床検査薬協会、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会、医薬品医療機器等法登録認証機関協議会の方々の協力を得て、PMDA や第三者認証機関が作成する QMS 調査結果報告書の平準化を促進するため、記載事例案の作成を行った。作成にあたっては、記載内容の充実を図るため、調査権者に対するアンケート調査も実

施した。

#### (GCTP)

#### B-7. 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針等の作成について

日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM 並びに日本 PDA 製薬学会の方々の協力を得て、再生医療等製品の無菌製造法に関する指針及び Q&A を作成した。

#### B-8. 治験製品 GCTP 案の作成について

日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM 並びに日本 PDA 製薬学会の方々の協力を得て、治験製品 GCTP 案の作成を実施した。

#### (医薬品の流通基準)

#### B-9. 医薬品流通に関するガイドラインの作成について

日本製薬団体連合会品質委員会、医薬品輸送事業者協議会、日本倉庫協会の方々及び静岡県協力を得て、医薬品の適正流通 (GDP) ガイドラインを作成した。

### C. 研究結果

#### (GMP)

#### C-1. GMP 省令改正関連について

改正のポイントは、GMP の国際整合を考慮した結果、“医薬品品質システム (PQS : Pharmaceutical Quality System) ”、“品質リスクマネジメント (QRM: Quality Management System) ”の導入の他、製品品質の照査、品質保証に係る業務を担う組織 (QA) の設置、製造販売業者との取決めや“上級経営者の責務”を明確に規定することのほか、製造管理者が担う業務や構造設備に関する要件の見直し、原料等の参考品

保管の導入、安定性モニタリングの導入、原料等の供給者の管理、外部委託業者の管理の導入や変更の管理、逸脱の管理及び品質情報の処理等における製販との連携の導入、文書及び記録の完全性の確保の明示等であった。

厚生労働省で改正に向けての最終化作業が行われたため、それをサポートすることと並行し、研究班では、GMP 改正案及び施行通知案の周知活動として、数多くの講演会等を行った。とりわけ、製造業者が導入しにくいとアンケートでも示唆された“医薬品品質システム (PQS)” の理解を促進するため、平成 30 年度から令和元年にかけて、重点的な活動を行った。それらは、①PQS 運用の課題解決のための参考資料の開発、②「GMP 調査における PQS のチェックポイント」の作成、③ディスカッション形式かつ少人数によるワークショップ (PQS ワークショップ) の開催であった。特に PQS ワークショップは、平成 30 年度に富山県、令和元年度は山口県、栃木県で開催し、製造業者の参加者から多大な好評を得るとともに、PQS の理解・浸透に貢献できた。本 PQS ワークショップは次年度も継続的に開催する予定である。

なお、厚生労働省による GMP 省令改正は、諸般の事情により令和元年度内に公布に至らなかったが、研究班では、引き続き、厚生労働省の最終化のサポート、関連する Q&A (GMP 事例集) の作成や講演等を行うなど、国内製造所の GMP レベルアップに資する活動を進める予定である。

## C-2. PIC/S Annex1 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、国内の業界団体との調整も図りつつ、PIC/S に我が国としての意見を速やかに提示するべく、現行ガイドラインの修正や追加すべき事項等の検討チームを平成 26 年度に本研究班内に発足させた。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システム、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。その後、平成 28 年度は PIC/S 側の作業の遅れがあったが、平成 29 年 12 月 20 日から平成 30 年 3 月 20 日までの間で、PIC/S 加盟当局内の議論を踏まえた Annex1 改訂案で Public Consultation が実施され、検討チームが国内意見を再度取り纏め提出した。令和元年度は提出された意見集約と改訂案への反映が PIC/S 側で行われた。次年度は、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引き続き実施する予定である。

## C-3. サイトマスターファイルの事例作成について

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事前情報として活用している、医薬品製造所の GMP 活動を取りまとめた文書である。本研究班では、このサイトマスターファイルがアジアのいくつかの当局で書面調査資料として使用されている状況から、平成 28 年度からその記載の詳細さを一般化した記載事例案の作成

に着手した。平成 29 年度はアジアの各規制当局や業界団体の意見の集約等を実施し、平成 30 年度にインドネシア、タイ、韓国、台湾、マレーシアの各規制当局と業界団体の協力・合意を得て最終化した。令和元年度の薬機法改正で GMP 調査制度も一部変更になったが、法施行後のサイトマスターファイルの採用に際し、本事例が大いに活用されることが期待される。

#### (QMS)

#### C-4. ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説（案）の作成

QMS 省令のベースとなっている ISO 13485:2003 が ISO 13485:2016 に完全移行されることから、現行の QMS 省令及びその逐条解説を改正し、ISO 13485:2016 に対応させる必要がある。本研究班では、平成 29 年度に ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令改正案の作成を行い、厚生労働省に提出した。厚生労働省では QMS 省令改正に向けた作業が開始されたものの、諸般の事情により令和元年度内に公布されなかった。本研究班では、QMS 省令改正後の適切な理解と調査実施者及び被調査者共に支障のない運用に資する情報の提供という観点から、①電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成、②QMS 調査結果報告書の平準化の検討等を実施した。ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令の逐条解説（案）の作成は省令が確定していないことから、次年度に作成する予定である。

#### C-5. 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成

ISO 13485:2016 では電磁的に文書や記録を作成・管理するために用いるコンピュータソフトウェアに対して、その使用にあたりバリデーションが求められる等の要求事項が追加された。本研究班では、当該要求事項の意図する具体的な活動をガイドラインとして整備することを目標としてした。平成 29 年度は、医療機器製造販売業者等の電磁的な文書等の取り扱いの現状及び当該ガイドラインの必要性を把握するため、業界団体に所属する医療機器製造販売業者等を対象にアンケート調査を実施した。その結果、我が国の文書及び記録の保管形態は、紙媒体での保管が一般的であり、保管管理に多くのリソースが割かれている。そのため、回答した事業者から、紙媒体の文書・記録を電子媒体に移行するためのガイダンス文書の作成を望む意見が多数あった。そこで、平成 30 年度は、電磁的な文書及び記録の保管形態を取り入れている先進的な海外医療機器製造業者を対象に、紙媒体で作成した文書及び記録の電磁的な記録媒体への移行、電磁的な管理の在り方について実態を把握すべく、米国企業への訪問調査を行った。この訪問調査では、離れた施設間での情報共有を目的として紙媒体で作成した過去の記録を電子媒体化していたが、この際、真正性、見読性、保存性を確保するための種々の措置を実施し、記録の信頼性を担保していることがわかった。QMS ソフトウェアバリデーションに際しても、米国 FDA が発行したガイドライン（「General Principles of Software Validation」）を主要な要求事項と捉えており、上記ガイドラインを参考にしつつ、リスクマネジメントと各 QMS ソフトウェアの特性に応じた形で

バリデーション活動を実施していることがわかった。これらの結果を踏まえ、最終年の令和元年度に諸外国を含めた規制等を整理し、QMS 省令との関連から留意すべき事項をガイダンスとしてまとめた。

#### C-6. QMS 調査結果報告書の平準化の検討

調査実施者における QMS 調査結果報告書の記載要領については、平成 29 年 7 月 31 日付け薬生監麻発 0731 第 11 号「QMS 調査要領について」で明確にされているところであるが、調査実施者によっては、QMS 調査結果報告書の内容にその充足性の観点で差異が認められる事例が散見されている。また、海外当局との二国間で QMS 調査結果報告書の相互受入が進められている状況もあり、本研究班では、PMDA や第三者認証機関が作成する QMS 調査結果報告書の平準化を促進する目的で、記載事例案の作成を行うこととした。平成 29 年度は、国内の調査権者に対するアンケート調査等を実施するとともに、QMS 調査結果報告書の記載内容の平準化に向けた記載事例案の充実・整備を行った。その後、平成 30 年度には、この記載事例案を完成させるとともに、これに関するアンケート調査を行い、その運用状況について確認を行った。さらに海外当局との 2 国間での調査報告書の相互受入に資するべく、本記載事例案の英訳作業を実施し、本検討を最終化した。

(GCTP)

#### C-7. 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針等の作成について

再生医療等製品の無菌操作の指針については、平成 28 年度の研究班「特定細胞加工

物／再生医療等製品の品質確保に関する研究」(研究代表者：新見伸吾)の成果として「再生医療等製品の無菌製造法に関する指針(案)」が作成されたが、最終化されていなかったことから、本研究班で引き続き、実施することとした。平成 29 年度は、既に発出されている医薬品のガイドラインである「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」(平成 23 年 4 月 20 日改訂)との比較を行い、再生医療等製品に特有な製造方法を考慮、抽出しつつ議論を深めた。平成 30 年度は、抽出した問題点を踏まえ、研究班内で議論を行った結果、「再生医療等製品の無菌操作指針(案)」を完成させ、また本指針案の英訳作業も行った。令和元年度は、完成した指針の Q&A も作成し、最終的に令和元年 11 月 28 日に厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課からの事務連絡として、再生医療等製品の無菌製造法に関する指針及び Q&A が発出された。また、それらについて広く周知すべく、PMDA の HP でも公開を行なった。再生医療等製品の無菌性確保の指針として製造者に資するものとする。次年度はこの指針案から派生する具体的な課題を考慮した事例集(Q&A)の作成等を行う予定である。

#### C-8. 治験製品 GCTP 案の作成について

再生医療等製品の治験に用いる細胞加工物(治験製品)の製造管理・品質管理に関するガイドラインは従来から作成されておらず、開発者から治験段階でのガイドライン作成が期待されていた。本研究班では令和元年度に作成に着手し、「治験製品 GCTP(案)」を取りまとめが完了した。次年度に厚生労働省にガイドライン原案として提案

を予定している。

(医薬品の流通基準)

#### C-9. 医薬品流通に関するガイドラインの作成について

医薬品の品質は製造所から使用者までの流通段階でも適切に保持されなければならない。本研究班では平成 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、国際的な基準である PIC/S GDP (Good Distribution Practice) を参考にグローバルにも通用する日本版「医薬品の適正流通基準 (GDP) ガイドライン素案」を作成した。平成 29 度は本ガイドラインの対象となる医薬品製造販売業者及び医薬品卸売販売業者に対してアンケート調査を実施し、運用実態等を調査したほか、素案に対する意見や提案を求めた。これら意見や提案を踏まえ、「医薬品の適正流通 (GDP) ガイドライン」を完成させ、最終的に厚生労働省から事務連絡として発出された。

さらに本研究班では平成 30 年度以降は、講演会等を通じ、本ガイドラインの普及活動を行うとともに、関係業者へのアンケートを行い、集まった意見等を検討し、特に温度管理を中心に技術情報として提供した。今後、関係業者が GDP を実装するにあたり、本ガイドラインを十分に活用することを期待したい。

#### D. 考察

(GMP)

本研究では、平成 28 年度より GMP 省令の国際統合化及び医薬品製造における品質保証体制の充実を図ることを目的として、

公布後約 13 年が経過した GMP 省令を見直し、最新の国際水準を有する GMP 省令改正案の検討に着手し、研究 2 年目となる平成 29 年度は、GMP 省令改正案を最終化し厚生労働省に提出した。諸般の事情により、厚生労働省での作業が遅れており、令和元年度に完遂しなかったが、研究班としては業界団体等の講演会にて十分な周知活動を行なうことが出来た。とりわけ、主要な改正事項の一つである医薬品品質システムの構築及び運用に関して少人数のディスカッション形式のワークショップを開催し、その理解と運用方法を周知したところ、参加者の多くから高い評価を得ることが出来た。今後も、多人数の講演会とディスカッション形式のワークショップを併用することにより、効果的に GMP 省令改正案の考え方を周知する予定である。

一方、PIC/S が改訂中である無菌医薬品の GMP ガイドラインである Annex1 に関しては、平成 29 年度から我が国も改訂作業に参画し、意見提出等を行ってきたが、令和元年度においても未完了である。研究班では引き続き、修正意見等のコメント提出を行い、最終化のための協力を行いたい。

サイトマスターファイルの記載事例案作成に関しては、平成 28 年度に着手し、平成 30 年度にインドネシア、タイ、韓国、台湾、マレーシアの各規制当局及び業界団体の協力・合意を得て最終化した。製薬協の依頼に基づき作成したが、アジア各国に新薬申請の際の書面調査資料として提出を要請されたサイトマスターファイルの記載事例が各国と調和できたことは極めて有意義であり、製薬協からの情報では、承認期間の短縮化にも貢献しているようである。



## (QMS)

本研究班では、平成 29 年度に ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令改正案の作成を行い、厚生労働省に提出した。厚生労働省では QMS 省令改正に向けた作業が開始されたものの、諸般の事情により令和元年度内に公布されなかった。引き続き、公布に向けて厚生労働省への協力を行うとともに、公布後の逐条解説作成を実施予定である。

その ISO 13485:2016 では、電磁的に文書や記録を作成・管理するために用いるコンピュータソフトウェアに対して、その使用にあたりバリデーションが求められる等の要求事項が追加されたため、本研究班では、当該要求事項の意図する具体的な活動をガイドラインとして整備に平成 29 年度に着手し、令和元年度に完遂した。今後、このガイドラインについて、講演会等で周知を行う予定である。

また、本研究班では、PMDA や第三者認証機関が作成する QMS 調査結果報告書の平準化を促進する目的で、記載事例案の作成を平成 29 年度に着手し、平成 30 年度に記載事例案を完成させた。この記載事例案を参考に PMDA や第三者認証機関で QMS 調査結果報告書を作成することで各調査権者のレベルアップが期待できる。また、本研究班ではこの記載事例案を英訳している。今後、諸外国の QMS 調査当局が本記載事例を参考に QMS 調査結果報告書を記載するにより、報告書の交換、活用の道が拓け、よりいっそうの国際協調が可能になると考えられる。

## (GCTP)

平成 29 年度に新見班から引き継いだ再生医療等製品の無菌製造指針を令和元年度に完成させ、最終的に厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課からの事務連絡として、再生医療等製品の無菌製造法に関する指針及び Q&A を発出した。しかしながら、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、使用する細胞自体に未知な部分が多いことからまだまだ課題が多いと認識している。治験製品 GCTP など、再生医療等製品を適切に製造しようとする者が参考とすべき指針作成等を引き続き実施する予定である。

### (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、本研究班では PIC/S ガイドラインを参考にし、医薬品の適正流通 (GDP) ガイドライン案作成し、最終的に平成 29 年 12 月に厚生労働省から事務連絡として発出した。今後、関係業者が GDP を実装するにあたり、本ガイドラインを十分に活用することを期待したい。

## E. 結論

医薬品、医療機器、再生医療等製品の製造は、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必要である。本研究班が担当する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。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、事例等の策定にも取り組んでいきたいと考える。さらに基準のポイントとなる重要事項（例えば改正 GMP 省令の医薬品品質システムなど）の周知方法も大規模な講演会より、小規模のディスカッション形式が効果的であることもわかった。今後、省令改正という製造者に大きな影響がある重要なポイントについては、このような手法も考慮し、確実に省令の運用が進むように取り組みたい。また、このような活動が業界全体の底上げを進めると共に、国内の良品質の製品の海外輸出にも貢献できることを期待したい。

#### F. 健康危害情報

なし

#### G. 研究発表

(GMP)

1. 寶田哲仁、櫻井信豪“経営者に向けた医薬品品質システム講座（その1）”、PHARM TECH JAPAN, 35, NO.5 (2019)
2. 寶田哲仁、櫻井信豪“経営者に向けた医薬品品質システム講座（その2）”、PHARM TECH JAPAN, 35, NO.9 (2019)
3. 寶田哲仁、櫻井信豪“経営者に向けた医薬品品質システム講座（その3）”、PHARM TECH JAPAN, 36, NO.4 (2020)
4. 櫻井信豪、「GMP 適合性調査に関する最近の指導状況と PMDA の活動について」、NPO-QA センター創立 14 周年セミナー、2018 年 2 月 18 日（大阪）、2018 年 3 月 7 日（東京）
5. 櫻井信豪、「最近の GMP 調査とこれからの GMP の方向性について」、富山県薬業連合会講演会、2018 年 3 月 23 日
6. 櫻井信豪、第 7 回アジア製薬団体連携会議、SMF（サイトマスターファイル）セッション（座長）、2018 年 4 月 10 日（東京）
7. 櫻井信豪、「GMP に関する最近の話題」、日薬連品質常任委員会全体会議講演会、2018 年 6 月 1 日
8. 櫻井信豪、「GMP 省令の改正について」、新製剤技術とエンジニアリングを考える会、第 16 回技術講演会、2018 年 7 月 18 日
9. 櫻井信豪、「製剤設計から技術移転（生産）、GMP～行政側の視点～」、東京理科大学医療薬学教育研究支援センター、第 1 回レギュラトリーサイエンス研修講座、2018 年 10 月 25 日
10. 櫻井信豪、「GMP 省令改正と最近の GMP 査察での指導事例」、NPO-QA センター創立 15 周年セミナー、2019 年 3 月 6 日
11. 櫻井信豪、「医薬品製造・品質管理分野

- における PMDA の国際戦略 (PIC/S 日本開催に向けて)」、CPhI Japan、2019 年 3 月 20 日
12. 櫻井信豪、「最近の GMDP を取り巻く状況」、じほうファームテクジャパンセミナー、2019 年 10 月 18 日
  13. 櫻井信豪、「GMP 省令改正と最近の GMP に関する話題」、Japan Pack 2019、2019 年 10 月 31 日
  14. 櫻井信豪、「GMP 省令改正案と最近の GMP 調査での指導事例」、東京理科大学医療薬学教育研究支援センター、レギュラトリーサイエンス研修講座、2019 年 12 月 18 日
  15. 「CPhI Japan 2018 原薬国際調達フォーラム」、2018 年 4 月 19 日
  16. 「関西医薬品協会品質委員会主催 第 1 回品質全体委員会特別講演」、2018 年 8 月 23 日
  17. 「第 45 回 2018 年度 GMP 事例研究会」、2018 年 9 月 10 日・14 日
  18. 「レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会 専門コース 医薬品品質システム構築・導入の実践」、2018 年 9 月 18 日
  19. 「日本 PDA 製薬学会 第 9 回富山県 GMP 講演会」、2018 年 11 月 12 日
  20. 「平成 30 年度 マスターファイル講習会」、2018 年 12 月 7 日
  21. 「平成 30 年度 くすり政策講習会 (富山県)」、2019 年 2 月 15 日
  22. 「第 5 回インターフェックス大阪」、2019 年 2 月 21 日
  23. 「第 34 回 GMP とバリデーションをめぐる諸問題に関するシンポジウム(防菌防黴学会)」、2019 年 3 月 7 日
  24. 「岐阜県医薬品等製造業講習会」、2019 年 3 月 22 日
  25. 公益社団法人 福岡県製薬工業協会薬事講習会、2019 年 5 月 23 日
  26. 2019 年度 GMP 事例研究会、2019 年 9 月 9 日、9 月 13 日
  27. 日本 PDA 製薬学会第 10 回富山県 GMP 講演会、2019 年 9 月 30 日
  28. 第 43 回日本血液事業学会総会、2019 年 10 月 3 日
  29. 一般社団法人 日本ワクチン産業協会、2019 年 10 月 10 日
  30. 第 39 回 医薬品 GQP・GMP 研究会、2019 年 10 月 29 日、11 月 6 日、11 月 19 日
  31. 令和元年度 マスターファイル講習会、2019 年 12 月 18 日
  32. 宮崎県医薬品 GMP 研修会、2020 年 1 月 29 日
  33. インターフェックス Week 大阪、2020 年 2 月 27 日
- (QMS)
1. 第 31 回医療機器・体外診断用医薬品 QMS 講習会 (東京会場：平成 29 年 10 月 31 日実施、講師：澤田石勝也)、(大阪会場：平成 29 年 11 月 10 日実施、講師：宮本裕一)
  2. 品質管理監督システム (QMS) に係るコンピュータソフトウェアの適用に関するバリデーション並びに電磁的な文書及び記録の管理に関するガイドダンス (2019 年版)
- (GCTP)
1. 令和元年 11 月 28 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡「GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際整合化に関する研究成果の配布について」(再生医療等製品の無菌製造法指針)

2. Toshimitsu Tanaka, Hideki Hanaoka, Shingou Sakurai  
 “Optimization of the quality by design approach for gene therapy products: a case study for adeno-associated viral vectors” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (Submitted)
- (GDP)
1. 櫻井信豪、木村和子、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班、厚生労働行政推進調査事業成果報告会、2019年1月18日
  2. 木村和子、厚生労働行政推進調査事業 GDP 研究班、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班の活動について、医薬品の適正流通基準(GDP)ガイドライン概要と解説 その1、その2、その3、並びに平成28年度医薬品の適正性流通基準(GDP)ガイドライン素案意見募集に対する質疑応答、日本製薬団体連合会及び日本製薬工業協会、「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班作成「医薬品の適正流通基準(GDP)ガイドライン」説明会 2018年7月19, 23, 31日
  3. 木村和子、GDP 世界の潮流と日本への導入、医薬品製造販売業における GDP 対応の現状と課題、医薬品品質フォーラム、2019年2月15日
  4. 松本欣也、GDPガイドライン素案(2016年度版)に対する製造販売業者の実施状況概要、第38回GMP-GQP研究会、2018年12月3日
  5. 伊井義則、GDP ガイドラインについて、NPO-QA センター創立 15 周年セミナー、平成30年2月15日
  6. 櫻井信豪、木村和子、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班、厚生労働行政推進調査事業成果報告会、2020年1月27日
  7. 松本欣也、医薬品の適正流通(GDP)ガイドライン解説について、医薬品GQP/GMP研究会、日本製薬団体連合会品質委員会、2019年10-11月
  8. 木村和子、GDP ガイドラインについて、国際物流総合展 2020年2月20日
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許出願  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
特になし。

総合研究報告書に記載。