

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

令和 2年度～4年度  
分担研究報告書(GMP)

研究代表者 櫻井信豪 東京理科大学  
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:

当研究班は、GMP の国際統合化に係る医薬品製造を取り巻く状況変化や平成 17 年に国内で発生した不正製造問題を受け、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に、医薬品品質システム<sup>1)</sup>(PQS<sup>※1</sup>)を含む最新の国際標準を取り込んだ GMP 改正省令案及び施行通知案を策定し、厚生労働省に提出した。さらに、改正省令の施行後を見据え、医薬品製造所での PQS の導入と運用がスムーズに行われるよう活動を行ってきた。具体的な活動として、当研究班は経営者の品質保証への関与及び責任を PQS として製造業者の実践レベルに広く確実に浸透させ、我が国に流通する医薬品の品質保証の確保に貢献することを目的に、3 箇年を通して下記の項目に対応してきた。

- 実効的な PQS の評価手法に関する検討
- 知識管理の手法に係る参考資料の作成
- クオリティカルチャー醸成への取組み状況の調査
- ワークショップによる教育活動(PQS ワークショップ)
- 海外製造所等への PQS 導入を促進する取組み

しかしながら、令和 2 年に新たに発生した不正製造問題により、健康被害が発生する事案や令和 3 年 8 月の改正 GMP 省令の施行前後にも GMP 違反による行政処分を受ける企業が多発したため、最終年度である令和 4 年度に「製造販売業者(以下、製販)のための GMP 監査マニュアルの作成」に着手し、各製販の監査手順の改善やそれを補完するためのマニュアル作成に至った。加えて、令和 4 年度には、生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティについて、WHO のガイドラインや国立感染症研究所の安全管理規程などの最新化や再生医療等製品への適用可否を踏まえ、平成 12 年度の通知の改定案作成にも着手した。

活動内容

1) 実効的な PQS の評価手法に関する検討:

「実効的な PQS」の条件とは、その主軸となる 4 要素(1.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、2.是正措置及び予防措置システム、3.変更マネジメントシステム、及び 4.マネジメントレビュー)が、各々及び相互に適切に機能していると考えられる状態である。さらに、PQS を通じて製造プロセス及び製品品質が高水準で安定している又は日々向上している状態であると考えられる。

本検討では、医薬品製造所が自社の PQS の実効性を適切に評価するためのポイント、実効的な PQS の維持や向上、弱点の補強に際し手助けとなる解説を目指した。本年度は、PQS の 4 要素について作成した模擬事例をもとに、原因及びその再発防止策を考察し、各要素を適切に運用するためのポイントを導いた。

2) 知識管理の手法に係る参考資料の作成:

まず、知識管理の運用状況を把握するため、令和 2 年度に関西医薬品協会、日本 PDA 製薬学会との意見交換を行いつつ、知識管理に係る国内製薬企業向けアンケート案に着

手し、翌年度アンケート調査を行った。集計結果は令和 4 年度に日本 PDA 製薬学会の論文に投稿した。一方、知識管理の手法に係る参考資料には、令和 4 年度に知識管理体制整備の指針をまとめるとともに、不正製造問題事例を踏まえて、実効的な知識管理のために部門間の知識の水平展開としての「知識コミュニケーション」の概念を提唱した。加えて、O'Donnell 氏が提唱する品質リスクマネジメントと知識管理の無限の相乗効果 (RKI Cycle: Risk-Knowledge Infinity Cycle) に係る研究活動との協働を提言して、氏が関わる Pharmaceutical Regulatory Science Team へ令和 5 年度に参画することとなった。

3) クオリティカルチャー醸成への取り組み状況の調査

実効的な PQS の前提となるクオリティカルチャーについて、その現状と課題を把握することを目的に、令和 3 年度に製薬企業に向けてアンケートを実施した。

4) ワークショップによる教育活動 (PQS ワークショップ)

実効的な PQS の理解と効果的な運用方法を国内の医薬品製造所に広く普及させるために、主に製薬企業の実務担当者を対象としたディスカッション形式のワークショップ (PQS ワークショップ) を、令和 4 年 5 月に、ウェブを併用して、京都府にて開催した。さらに令和 5 年 1 月には熊本保健科学大学の共催を得て熊本県で開催した。

5) 製販のための GMP 監査マニュアルの作成

昨今の医薬品製造業者の不正製造問題や品質問題による GMP 違反は、製造業者の法令遵守に係る理解の欠如が要因であるものの、日本の薬事制度においては、医薬品の製造販売承認を保有する製販が、製造業者等の製造管理及び品質管理の状況が GMP 省令の基準に適合しているかを確認し、かつ適正に管理させることが責務となっている。製販の遵守要件である GMP 省令の第 10 条では、適正な製造管理及び品質管理を確保するために製造業者等に対して実地で確認すること、すなわち“GMP 監査”を行うことが規定されている。そのため、これらの品質問題等は、製販による監査が適切に実施できていれば防止できた可能性があったとも考えられている。令和 3 年度に、不正事案の再発防止策の検討のために取り組まれた厚生労働科学特別研究事業の「医薬品の製造販売業者による品質管理の体制構築に向けた調査研究」では、挙げられた 11 項目の課題のうちの 1 つに、「製販業者による監査に実効性がない」と報告されている。

本研究では、有効的な監査の在り方を具体化し、製販が行う GMP 監査に実際に活用できるようにするため、日本製薬団体連合会及び日本医薬品原薬工業会等の協力を得て、監査の視点と方法を検討し、監査の手順に必要な要素や考え方の事例を示した GMP 監査マニュアル(案)を作成した。

6) 生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティ指針案の作成

バイオセーフティ指針案の作成(研究テーマ:生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティの取扱いに係る国際整合に関する研究)では、「生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティの取扱いについて」(医薬監第 14 号 平成 12 年 2 月 14 日 厚生省医薬安全局監視指導課長通知)に代わり、新たな指針案として検討した。指針案には、ワクチンとは異なりそれ自体は病原体とはならない再生医療等製品並びに血液及び血液製剤についてもリスクベースの管理を参考とする旨を追記した。

7) その他

PQS の基盤となる品質文化の醸成を目標として、日本ジェネリック製薬協会と協働で、品質文化醸成度を測る評価ツールの開発とともに、当協会加盟会社を対象に評価を行った。

平成 27 年度より継続して取り組んでいる PIC/S の無菌医薬品に関する GMP ガイドライン (Annex 1) に関する研究については、令和 2 年度に活動を行ったが、その後 Annex 1 改訂 WG からの意見照会等はなく特段の活動は行わなかった。なお、改訂 Annex 1 は令和 4 年 9 月 9 日付けで発行された。

(※1) PQS: Pharmaceutical Quality System の略。

本研究にご協力を得た方々及び団体

(監査マニュアル作成関連)

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、日本ジェネリック製薬協会、日本医薬品直販メーカー協議会、日本家庭薬協会、医薬品受託協会、全国配置薬協会、日本漢方生薬製剤協会、日本 OTC 医薬品協会)及び日本医薬品原薬工業会並びに東京都、京都府、山口県及び大阪府の薬務主管部署の方々、蛭田修氏(熊本保健科学大学・特命教授)、鳴瀬諒子氏(富山大学薬学部・教授)、東京理科大学薬学部薬学科、PMDA 医薬品品質管理部

(PQS ワークショップ関連)

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、日本ジェネリック製薬協会、日本医薬品直販メーカー協議会、日本家庭薬協会、医薬品受託協会、全国配置薬協会、日本漢方生薬製剤協会、日本 OTC 医薬品協会)及び日本医薬品原薬工業会並びに京都府、熊本県の薬務主管部署の方々、蛭田修氏(熊本保健科学大学)、鳴瀬諒子氏(富山県薬学部・教授)、東京理科大学薬学部薬学科、PMDA 医薬品品質管理部

(バイオセーフティ関連)

日本 PDA 製薬学会、佐々木次雄氏(大阪大学・招聘教授)、高橋元秀氏(熊本保健科学大学・特命教授)東京理科大学薬学部薬学科、PMDA 医薬品品質管理部

(その他の活動)

PQS の実効性評価、知識管理、品質文化醸成などの活動については、主に東京理科大学 薬学部薬学科、PMDA 医薬品品質管理部が担当した。

## A. 研究目的

当研究班は、GMP の国際統合化に係る医薬品製造を取り巻く状況変化や平成 27 年に発生した不正製造問題を受け、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に、医薬品品質システム(PQS<sup>\*1</sup>)を含む最新の国際標準を取り込んだ GMP 改正省令案及び施行通知案を策定した(平成 30 年)。さらに改正省令の施行後を見据え、医薬品製造所が PQS を稼働させるために必要な手順書等の参考資料を作成し、講演会等を通して PQS の普及活動に努めてきた。その結果、国内の医薬品製造所における PQS の取り込みが幾分か促進されたものの、依然として実効的な運用方法が広まったと言える状況には至っていないと考えられる。実際に、PMDA が実施している GMP 適合性調査での指導事例には製造所の PQS に起因する問題も散見される。そのため、研究班は、医薬品製造所での PQS の導入と運用がスムーズに行われるよう以下に説明する活動を行うこととした。

加えて、令和 4 年度には先般のジェネリック医薬品に係る不正製造問題を受けて、製販が効果的に GMP 監査を行うための監査マニュアルの作成を行った。また、改正 GMP 省令の施行等に際して、参照すべき適切なバイオセーフティ指針がない状況から、新たな指針案を検討した。

\*<sup>1</sup>PQS: Pharmaceutical Quality System の略。

### A-1 実効的な PQS の評価手法に関する検討

GMP に関する業界全体の管理水準を底上げし、我が国に流通する医薬品の品質を確保するため、医薬品製造業者等及び GMP 調査員が活用可能となる PQS の 4 要素を適切に運用する上でのポイントを解説する。

### A-2 知識管理の手法に係る参考資料の作成

PQS の実効的な運用には、達成のための手法と定義される品質リスクマネジメント(以下、QRM)及び知識管理が重要である。QRM には ICH Q9 のガイドラインが提供されているが、知識管理に対しては ICH Q8 から解釈する必要があり、その運用については不明確と評価されることがあることから、実践的な知識管理手法について考察する。

### A-3 クオリティカルチャー醸成への取り組み状況の調査

医薬品の不正製造に関する問題の頻発を受けて、実効的な PQS の前提となるクオリティカルチャーの醸成が重要であると考え、令和 3 年度に国内製薬企業におけるクオリティカルチャー醸成への取り組み状況や具体的な課題をアンケートにより抽出し、把握することとした。

### A-4 PQS ワークショップ

当研究班は令和元年より、医薬品製造所を始めとする製薬企業の実務担当者を対象に、ディスカッションを中心としたワークショップ(以下、PQS ワークショップ)を国内各地で以下のとおり実施してきた。

第 1 回 PQS ワークショップ富山(開催日:令和元年 3 月 14 日)参加者:57 名

第 2 回 PQS ワークショップ山口(開催日:令和元年 6 月 28 日)参加者:57 名

第 3 回 PQS ワークショップ栃木(開催日:令和元年 12 月 6 日)参加者:46 名

PQS ワークショップの目的は、以下の通りである。

①参加者が、ファシリテータ(理科大、日本製薬団体連合会品質委員会、PMDA から派遣)との議論や参加者間の情報交換を通じて実効的な PQS を実現するための理解とヒントを得る。

②研究班が、参加者と直接対話することを通じて、PQS の浸透度や実際の運用状況に関する情報を得る。

令和 2 年度～令和 3 年度は新型コロナウイルスの感染拡大により PQS ワークショップの開催を見送った。本ワークショップは PQS の浸透度や実際の運用状況に関する多くの情報を得る手段としても有効であることから、令和 4 年度はウェブを併用して開催することを検討し、令和 4 年 5 月 11 日に京都府、令和 5 年 1 月 30 日に熊本県にて実施する運びとなった。

### A-5 製販のための GMP 監査マニュアルの作成

令和 4 年度に追加した GMP 監査マニュアル作成について述べる。

製販が製造業者の製造管理及び品質管理の適切性を把握する手段は、日常的な品質情

報等の報告によるコミュニケーションや製造所の監査である。実際の現場の実態を確認するのは、実地監査しか機会がない。そのため、製販には、限られた時間で効果的かつ効率的な監査をするための能力が求められる。不正製造問題を踏まえて製販による監査の実効性が無いとの研究報告がされていることを受けて、製販がGMP監査手順の改善や監査能力の向上に活用できるように、GMP省令項目毎に求められる意義の解説や、監査ではどのような視点を持つことが必要であるのか及び監査の効率的な方法について、必要な要素や考え方を解説した監査マニュアルを作成する。さらに、監査マニュアルの活用を通して、製造業者に対する適切な管理監督ができる製販の人材育成も期待する。

#### **A-6 生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティ指針案の作成**

生物学的製剤の製造所におけるバイオセーフティ指針については、平成12年2月14日医薬監第14号厚生省医薬安全局監視指導課長通知「生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティの取扱いについて」で、指針として周知されていたところであるが、新たに指針案として検討することとした。作成に際して、GCTP省令が発出された状況等を踏まえ、再生医療等製品や血液／血液製剤にも基本思想を参照できる指針とする。

#### **A-7 Annex 1**

無菌医薬品の製造に関するガイドラインであるAnnex 1は、医薬品の製造業者等及び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。我が国は、平成26年7月1日付けでPIC/Sに加盟して以来、Annex 1改訂WGに参加しており、平成27年2月2日付けでEU GMP/GDP IWG及びPIC/S Committee 共著で、その改訂に係るコンセプトペーパーを発出した。本改訂が、国内製造業者の無菌医薬品の製造管理及び品質管理、並びに国内調査当局の調査方法に対して大きな影響を与えることが予測されたため、その改訂案の課題について、国内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必要となった。本研究では、その国内の考え方を調整、集約して、日本として意見を提示するこ

ととした。

#### **A-8 その他活動**

令和2年度はコロナ禍により活動の制限を余儀なくされたが、それ以降は各種講演会で改正GMP省令に関する実践的な解説や不備事例の紹介等に関する活動を行った。

また、ジェネリック医薬品の問題を踏まえて、クオリティカルチャー醸成に関する活動に、追加的に日本ジェネリック製薬協会と協働して、品質文化の醸成度の評価を行った。

### **B. 研究方法**

#### **B-1 実効的なPQSの評価手法に関する検討**

当研究班は、令和元年度にPQSの調査手法を整理・平準化することを目的に、PQSに関する調査事項を整理し、GMP調査員及び医薬品製造業者等向けに「調査におけるPQSのチェックポイント」を作成した。このチェックポイントは、PQSを構築するための体制が整っているかどうかの確認項目(例えば、必要な文書があるか、品質方針・品質目標が定められているか、上級経営陣にあたる役員が指定されているか、といった基礎的項目)に係る事項が主なものであった。

その後、令和3年8月に改正GMP省令が施行され、各医薬品製造所ではPQSが整備されてきているものの、PQSを効果的に機能させるためには、より深い知識や技術経験の蓄積が求められている。

上記を踏まえ、本研究班は、医薬品製造業者等及びGMP調査員向けに、医薬品製造所がPQSの実効性を評価し、改善すべき点を見直す際の参考資料として、PQSの4要素について作成した模擬事例をもとに、原因とその再発防止策を考察し、その結果から、各要素を適切に運用するためのポイントを検討した。

具体的には、以下に示す3ステップで検討を進めることとした。

##### **(1) 模擬事例の作成**

PQSの4つの要素に関する最も重要なポイントを抽出するにあたり、PMDAのGMP適合性調査等で見られた不備事例を参考に、具体的な問題を含む模擬事例の作成を行った。

模擬事例の作成に当たっては、再発防止策をより効果的に考察できるよう、問題が発生した背景、直接的な原因や根本原因が明らかとなる事例を中心に検討を行った。

## (2)原因の整理、再発防止策の考察

上記(1)で作成した各模擬事例について、問題発生に至る根本原因を整理・考察するとともに、諸問題への再発防止策が明らかとなるよう整理を行った。

## (3)各要素を適切に運用するためのポイントの抽出

上記(2)の整理結果を踏まえ、各要素の運用におけるポイントを抽出・整理した。

## B-2 知識管理の手法に係る参考資料の作成

知識管理に係るテーマは、大きく国内製薬企業へのアンケート調査とその結果や文献調査等を踏まえた参考資料の作成がある。

アンケートは令和3年度に関西医薬品協会品質委員会ソフト事例研究部会及び日本PDA製薬学会と意見交換した結果から、知識管理の実践例・成功／失敗例を示すものを目指したものとして、令和4年度に「ICH Q10 ガイドラインの知識管理に係る課題に対するアンケート」を「クオリティカルチャー醸成への取り組み状況に関するアンケート」と併せた3部構成(Part 1:基礎データ部分、Part 2:知識管理に関する部分、Part 3:クオリティカルチャー醸成に関する部分)として作成した。アンケート調査に際しては、その対象を国内の医薬品製造販売業又は医薬品製造業許可を有する企業に対するものとして、令和3年9月13日～10月18日の間に実施した。回答方式は、単一選択形式と複数選択方式及びフリーテキストを用いた。また、回答は、日本製薬団体連合会及び日本医薬品原薬工業会の協力を得て、PRAISE-NET を介して行う方式とした。解析したアンケート結果は、論文にまとめて投稿した。

知識管理の手法については、このアンケートの解析結果や不正製造問題を踏まえた知識創造のスパイラルについて行った文献調査<sup>2)</sup>の他、品質リスクマネジメントと知識管理の相乗効果を提唱した O'Donnell 氏との情報交換の場を設定(令和4年11月22日に東京理科大学神楽坂キャンパスにて対面で実施)して、総合的にその実効性について考察した。

## B-3 クオリティカルチャー醸成への取り組み状況の調査

クオリティカルチャー醸成の現状と課題を把

握することを目的に、アンケートを行った。アンケートの構成は B-2 で記載した方法及び期間で実施した。

## B-4 PQS ワークショップ

PQS ワークショップは以下の方法で、令和4年5月11日に京都府にて実施した。

- ①京都府・関西薬業協会と協力して製薬企業より参加者を募集する。
- ②参加者に事前アンケートを配布し、回収する。
- ③事前アンケートの結果を分析し、参加者のニーズを明確にする。
- ④参加者のニーズに応じたプログラムやグループディスカッションのテーマを決める。
- ⑤ワークショップ当日は、理科大及びPMDAによるPQSに係る基本の講義及びグループディスカッション並びに総合討論を行い、ファシリテータ(理科大、日本製薬団体連合会品質委員会、PMDA から派遣)が議論を適宜誘導、活性化する。
- ⑥ワークショップは対面だけでなくウェブを併用する。

さらに、令和5年1月30日には、同様に熊本県で、熊本保健科学大学の共催でワークショップを実施した。

## B-5 製販のための GMP 監査マニュアルの作成

製販が有効な監査ができない要因と監査を効果的なものとするために必要とする情報が何であるのかについて、日本製薬団体連合会、日本医薬品原薬工業会にヒアリングを行った。比較的規模が小さい製販では、監査手法への知識が不足しており監査手順が十分に確立していないことや、全般的に監査員がGMP省令で要求している項目の意義の理解に乏しいことにより、製品品質へのリスクが不明な指摘によって、返ってその対応に製造業者の負担が増大し、本来リソースを注ぐべき事に弊害が出る場合もあるなど、監査のスキル不足の問題にも言及された。

それらを踏まえて、以下の4つの要点について、班員で検討を分担し、マニュアルを作成した。

- ①監査の手順に必要な要素と考え方の解説
- ②監査の視点について、GMP 省令各項目

の意義と実地監査の際に監査員が確認すべきポイントの整理

③定期的な頻度の実施を考慮した監査手法の例示と解説

④製造所の GMP 運用状況の適切性を把握するための評価手法の例示と解説

## **B-6 生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティ指針案の作成**

指針案作成に際しては、佐々木次雄氏からの情報提供(医薬品製造現場における BS 対策(添付資料9)の他、生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティの取扱いについて(医薬監第 14 号 平成 12 年 2 月 14 日 厚生省医薬安全局監視指導課長通知)を参考にするとともに、国際整合の観点から以下の情報等を参照し、検討した。

- Laboratory Biosafety Manual, Fourth Edition, WHO, 2020
- WHO biosafety risk assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza pandemic vaccines, WHO Technical Report Series No 941, Annex 5, 2007
- Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 6<sup>th</sup> Edition, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute of Health, Revised June 2020

## **B-7 Annex 1**

令和 2 年度に、PIC/S GMP Annex 1 の改訂に関するコンセプトペーパーの方針(概要以下)をもとに、既存の版を見直し、改訂事項として特に重要と考えられる項目を抽出し、それら項目について分科会を設置して、無菌管理に係る製造管理及び品質管理の実態について分析した。

### **方針概要**

- ・新たな規制の追加ではなく、従来版の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。
- ・ICH Q9・Q10 の考えの適用を目指す。
- ・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置いた改訂を目指す。

その後、Annex 1 改訂 WG からの意見照会等はなく、特段の活動は行われないうまま、改訂 Annex 1 は令和 4 年 9 月 9 日付けで発行された。

## **B-8 その他活動**

令和 3 年度以降、各種講演会で改正 GMP 省令に関する実践的な解説や不備事項例の紹介等に関する活動を行った。

ジェネリック医薬品企業に対する品質文化醸成度の評価については、評価ツールを独自開発するとともに、それを用いて日本ジェネリック製薬協会加盟企業に評価していただいた。

## **C. 研究結果**

本年度の研究結果は、以下のとおり。

### **C-1 実効的な PQS の評価手法に関する検討**

令和 3 年度に作成した「(1) 模擬事例」を基に、令和 4 年度に各要素を適切に運用するためのポイントを導いた。

なお、作成した 4 事例は以下のとおり。

要素	事例概要
a. 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	類縁物質試験データの異常な挙動が評価及び考察されていなかった事例 未同定ピークが過小評価されていた事例
b. 変更マネジメントシステム	スケールアップに伴うプロセスバリデーションにおいて、評価が不十分であり、ロット内で偏析が疑われた事例
c. 是正措置及び予防措置システム	OOS 発生後の原因究明が不十分であり、類似の OOS が再発した事例
d. マネジメントレビュー	GMP 管理に必要な資源の配分が適切になされず、各システムの悪循環から品質問題が悪化、増大した事例

### **C-2 知識管理の手法に係る参考資料の作成**

知識管理のアンケートの結果を以下に示す。(Part 1: 基礎データ)

アンケートでは 395 件の回答が寄せられ、その内、未回答及び不適切な回答 27 件を無効として、製造販売業者 118 件、製造所 250 件

を得た。

(Part 2: 知識管理)

知識管理が ICH Q10 の達成のための手法であることは、94%が「知っている」と回答したことから、知識管理そのものの理解が浸透していることが推察された。

知識活用のための技術移転文書は 78%が「作成して」おり、その留意点では、「技術移転文書と根拠となる資料(申請資料)の紐づけ」や「文書の有効活用のための電子化及び指示管理」、「守秘義務と必要な品質情報とのバランス」等があった。技術移転文書の将来活用のためには 68%が「管理して」おり、その内の 21%は「電子的な保管方法として、自主的に長期保管を規定」したが、大半は紙ベースの保管だった。電子的な管理には課題があることが推察された。

技術移転に関して、移転先又は移転元が自社と他社で管理が異なるかという点については、42%が「同じ」と回答し、業種では、製販が 54%、製造業者が 34%であった。「受託製造」又は「自社品の製造+受託製造」の製造業者では、31%が委託元から製造条件の他に知識に相当する開発時の情報を「得ている」としたが、53%は「得られているが十分でない」、13%は「得られていない」と回答した。十分でない場合及び得られていないと回答したところでは、開発時の情報が十分でなかったがために課題が発生したと回答したものが 69%であった。その問題点は、「PQ、PV での逸脱」「当局査察等で、製造時の各工程パラメータ設定の根拠や開発の経緯を問われても適切に回答できなかった」等があった。技術移転において、移転先と移転元では、共有する知識の範囲が異なることも多く、また、十分な情報が得られなかったがために課題が発生することも多くあり、技術移転における知識管理の課題が伺えた。

製造管理及び品質管理に係る活動を通して、どのような情報を知識としてとらえて活用、保管しているか、複数選択形式で回答を求めたところ、「ロットごとの製造記録(設備の稼働状況含む)」、「ロットごとの試験結果(工程内管理含)」、「バリデーション計画書・報告書」、「変更管理」、「逸脱管理」、「安定性モニタリング結果」、「苦情処理」、「CAPA」といった回答が多数みられた。製品品質の照査を通して、どのような情報を知識としてとらえて活用、保管しているかという質問に対して、「ロットごとの

製造記録(設備の稼働状況含む)」、「ロットごとの試験結果(工程内管理含)」、「変更管理」、「逸脱管理」、「安定性モニタリング結果」、「苦情処理」といった回答が多数みられた。知識管理を実行するにあたって、解決できていない問題点について聞いたところ、知識管理の「あるべき姿がわからない」「実践方法がわからない」、「実効性のある手順書を作成することができない」、「業務量が大きく知識管理を実施できない」、「社内情報共有化と情報管理が難しい」といった回答が多数みられた。知識管理の成功例としては「データベースでの一元管理」など、失敗例は「異動・退職等により担当者が不在になった際、適切な対応ができなくなる」、「異動等によりメンバーが変わった際の引継ぎが思うように行かない」といった属人的な意見が多かった。暗黙知・形式知については、62%が個人の有している暗黙知を「形式知化していない」と回答した。暗黙知の形式知化は SOP の作成が多かった。

知識管理のアンケート結果から、知識管理自体に対する理解は進んでいるものの、その実施には課題が多く、事例紹介や手順書を求める声もみられ、成功/失敗事例等を含めた参考資料の必要性が考えられた。なお、このアンケート結果は、令和 4 年 12 月に日本 PDA 学術誌 24 巻 2 号に掲載されるに至った。さらに、知識管理体制の構築の指針を研究班としてまとめた。

ジェネリック医薬品に多発した不正製造問題事例の研究からは、技術移転を含めた部門間の知識共有(例えば、開発部門から生産部門への知識移転、問題発生時の生産部門から開発部門への提起、同様に問題発生時の生産部門から薬事部門への薬事対応相談)が十分でないと考えられたため、そのような部門間の知識としての共有の手段に対して知識コミュニケーション(© 2021 Sakurai & Takarada, Knowledge Communication: D-2 参照)を提言した。また、O'Donnell 氏が提唱する RKI Cycle(© Lipa & O'Donnell 2020, D-1 参照)と研究班から提唱する知識コミュニケーションについては、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構職員及び日本製薬団体連合会等の業界団体並びに製剤機械技術学会等の学会に向けて、オンラインにて情報公開した。この議論の成果の一つとしては、O'Donnell 氏らが活動している Pharmaceutical Regulatory Science



Teamに参加することの提案を受け、令和5年6月にアイルランドで開催されるチームミーティングで、知識管理体制に係る検討結果等を発表することで準備を行っている。

### **C-3 クオリティカルチャー醸成への取り組み状況の調査**

C-2に引き続きPart3の結果を紹介する。  
(Part3:クオリティカルチャー醸成)

クオリティカルチャーが醸成された「あるべき姿」については、「コンプライアンスの徹底」「高い企業倫理」、「風通しの良い職場環境」、「医薬品品質の恒常性」を選択した回答は約80～90%であったが、約55%が「指示系統が明確な組織管理体制」、「医薬品の安定供給」といった回答だった。昨今の不正事例からも、指示系統の問題や安定供給へ関連することが明らかであるが、これらをクオリティカルチャーが醸成されたあるべき姿として認識していない傾向が伺える結果となった。クオリティカルチャーが醸成された「あるべき姿」になることを目指し、所属する企業で行ってきた取り組み又はこれから計画している取り組みについては、「経営層からの啓発メッセージの発信」、「教育訓練や研修活動」、「定例会議等での意識づけ」といった回答が多数みられ、従業員による自発的な活動というよりは、会社側から提供されるプッシュ型での取り組みが多いことが伺える結果となった。取組みでの課題では、企業規模に依存せず、約80%が「リソース(人的及び/又は時間的)不足」を指摘した。製薬企業におけるクオリティカルチャーの醸成が不十分である場合、企業リスクを誘発すると思うかの質問には、98%が「思う」と回答した。企業リスクを誘発すると回答した388社に対して、企業リスクとして当てはまるものの回答を求めたところ、「製品品質の低下」、「不正の発生」、「不正や逸脱の隠蔽」については80～90%が企業リスクとして選択した。一方、「企業業績低下」、「離職率の増加」といった回答を選択したのは約50%、「安定供給への影響」を選択したのは約60%と低い結果となった。さらに、これらの回答から、責任役員が回答者に含まれる回答(23社)を抽出し、比較したところ、「企業業績低下」、「製品品質の低下」、「不正の発生」、「不正や逸脱の隠蔽」において、全体の結果に比べて、責任役員が含まれる回答が、より低い結果となった。これらのことから、特に品質や不正に関

して、経営陣と従業員の認識にギャップがあるのではないかと推察された。

所属する企業において、PQSを法令やガイドラインに従って構築すれば、クオリティカルチャーは醸成されると思うかという質問に対し、90%が「思わない」と回答した。これらに対して、PQSを法令やガイドラインに従って構築することに加え、クオリティカルチャーの醸成にさらに必要なこととして当てはまるものを聞いたところ、「リソースの拡充」、「コンプライアンス遵守の社内教育」といった回答が多数みられた(図25)。一方で、「適切な人事評価制度」、「トップダウンの仕組み」、「ボトムアップの働きかけ」といった回答は少なかった。これらのことから、クオリティカルチャーの醸成のためには、適切に時間を確保する必要がある、また、クオリティカルチャー醸成の仕組みづくりへの認識は低いことが推察された。所属する企業において、上級経営陣がGMPにどのように関与しているか/関与するかについて確認/検討をしたか、または、確認/検討する予定はあるかについて質問したところ、96%が「はい」と回答した。「いいえ」と回答した4%(17社)に対して、確認/検討する必要がない理由を求めたところ、「PQSの運用において、既に対応しているため」13社、「改正GMP省令において、PQSの内容が含まれたことを知らなかったため」0社、「その他」4社となった。

アンケートの結果、クオリティカルチャーの醸成の重要性は理解しているが、あるべき姿の認識に偏りがあること、その「あるべき姿」を目指して主体的に取り組んでいることも少ないことがわかった。一方で、クオリティカルチャーの醸成に取り組むためには、リソース不足が課題となっていることが明らかとなった。また、昨今の不正製造問題においては、クオリティカルチャーの醸成が不十分であったために生じたと考えられているが、クオリティカルチャーの醸成に必要なこと/クオリティカルチャーの醸成が不十分であった場合の企業リスクについて、経営陣と従業員の認識にギャップがあることが明らかとなった。

### **C-4 PQS ワークショップ**

令和4年5月11日に京都府、令和5年1月30日に熊本県にて実施した。

### **C-5 製販のための GMP 監査マニュアルの**

## 作成

研究班では、GMP 監査マニュアルを各製販がこのまま使用することを意図していない。既に、製販が制定している GMP 監査に関する手順書について、手順化されていない要素や改善の余地がある項目等の見直し、より効果的な実施方法のヒントに活用されるように、監査を行う際の視点や考え方を示し、注意点や要点、例示に留意しマニュアルを作成した。

GMP 監査マニュアルは次の 4 項目から構成される。

### ① 監査手順の要素とその考え方の解説文書

要素: 1. GMP 監査の組織体制、2. 監査員の認定、3. 監査の種類、4. 監査計画、5. 監査の方法、6. 監査後の指摘と製造所の評価、7. 監査自身のレビュー  
効率的に確認する方法の事例及び確認すべき事項の優先度の選定についても監査計画の要素で例示した。

### ② GMP 省令項目に関する監査の視点が学べるように、GMP 省令項目毎に意義を理解するための解説を作成し、それらの項目に対し監査時にはどのようなことを確認すべきかについて“監査における監査員の行動”について記載した一覧表

③ 限られた頻度とならざるを得ない実地監査の現状を考慮し、製造所のリスクを踏まえた監査計画と監査後の指摘事項や製造所の GMP 運用レベルの評価に関して、6つのサブシステム(品質、構造設備、保管、製造、包装表示、試験検査)による評価手法の様式。これは、監査の記録も併せて残せる様式とした。

### ④ 以下 3 点の参考様式

- (ア) 改善指摘事項書
- (イ) 監査報告書
- (ウ) 改善結果の評価報告書

## C-6 生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティ指針案の作成

従前の生物学的製剤等の製造所におけるバイオセキュリティに関する指針が参考とした WHO Laboratory Biosafety Manual (Second Edition, 1993) では取り扱う微生物のバイオセーフティレベル (BSL) に応じて管理すべき事項を定義することが基本思想となっていた。新たな WHO Laboratory Biosafety Manual

(Fourth Edition) はこれまでの考えから変更し、BSL によらずリスクベースで管理方法を決定することとなった。新たな指針案を作成するに当たり、研究班では、BSL をベースとした管理方法が国内では基本となっていることや、米国 CDC の最新のガイダンスでも BSL を基本としている状況から、従前どおり BSL をもととした指針案を作成する方向性とした。また、ワクチンだけでなく、再生医療等製品並びに血液及び血液製剤にも範囲を拡大するよう検討したが、これらのうち、細胞加工製品や血液、血液製剤そのものは病原体ではないことから、指針本文の考え方を参考するというスタンスとした。

## C-7 Annex 1

Annex 1 は令和 4 年 2 月 20 日に改定案が公開され、Public Consultation を経て、確定版として令和 4 年 9 月 9 日付けで発行されるに至った。

## C-8 その他活動

以下の講演会にて、GMP 省令の改正事項の考え方等を周知した。

- 1) 「改正 GMP 省令について」安定性試験研究会 第 34 回例会、令和 3 年 5 月 28 日
- 2) 「改正 GMP 省令について～信頼ある薬づくりのために～」富山県薬業連合会研修会、令和 3 年 5 月 28 日
- 3) 「経営者に求められること～品質重視の文化へ～」富山県薬業連合会研修会、令和 3 年 6 月 18 日
- 4) 「GMP 省令改正の経緯について～改正 GMP 省令が求めること～」立命館大学製剤技術研究コンソーシアム第 1 回研究会、令和 3 年 6 月 25 日
- 5) 「GMP の継続的改善に向けて」、日本 QA 研究会、令和 3 年 8 月 23 日
- 6) (RS 学会学術大会)「品質文化の醸成」座長、令和 3 年 9 月 18 日
- 7) 「GMP 省令、GCTP 省令の改正方向性」PDA・無菌委員会、令和 3 年 9 月 29 日
- 8) 「経営者に求めること」広島県薬務課主催講演会、令和 3 年 11 月 19 日
- 9) 「改正 GMP 省令とその課題」栃木県薬事工業会主催講演会、令和 3 年 11 月 24 日
- 10) 「改正 GMP 省令とその課題」製剤機械技術学会シンポジウム、令和 3 年 11 月 26 日
- 11) 「知識管理・クオリティカルチャーに関する

アンケート結果の解析の紹介」第 41 回医薬品 GQP・GMP 研究会、令和 3 年 11 月配信

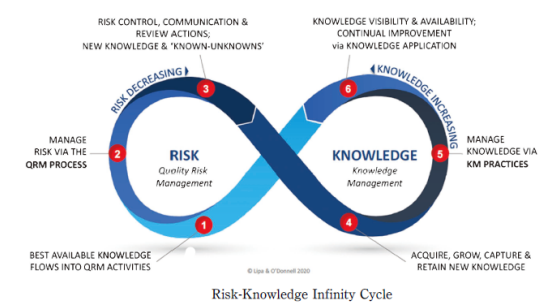
品質文化醸成度に関する調査は日本ジェネリック製薬協会の会員会社全社(回答回収率 100%)に対して実施した。評価結果から見えるものとしては、法令遵守及び内部通報制度の整備状況の評価が高く、人材配置/確保の面では管理体制が不十分であるといった評価結果が得られた。評価ツールの開発及び評価結果詳細は、海外論文に投稿中である。

## D. 考察

### D-1 実効的な PQS の評価手法に関する検討

最終年度となる令和 4 年度は、PQS の 4 つの要素の模擬事例をもとに、原因と再発防止策を考察し、各要素の運用におけるポイントを導くに至った。

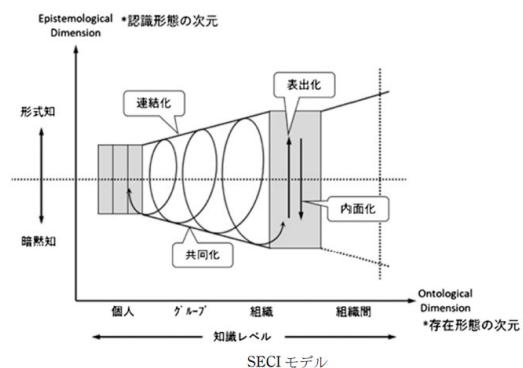
各要素の模擬事例の考察を通じ、各要素を有効的に運用するためのポイントには、共通して「知識管理」の適切な運用が必要であることが分かった。そもそも知識管理は、ICH Q10 ガイドライン<sup>1)</sup>において、4 要素を実効的かつ適切に実施することを可能とする「達成のための手法」として QRM と共に言及されているものである。O'Donnell 氏は、QRM と知識管理の相乗効果について RKI Cycle として提言している。QRM の運用により知識が増大し、知識が増大することによってより精度の高いリスクアセスメント・リスクコントロールが可能となり、無限の効果の循環が可能になる。この知識管理について、最低限の規制の枠を越えた自主的な管理として暗黙知の重要性についても言及しており、後述する知識管理手法の考察に至る。



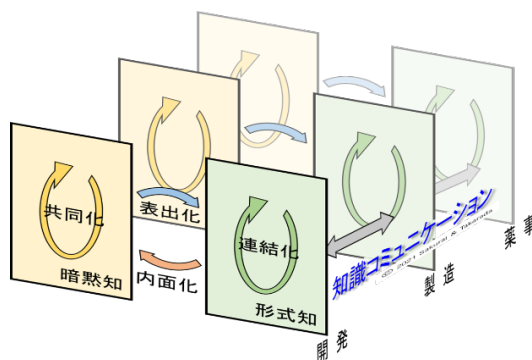
### D-2 知識管理の手法に係る参考資料の作成

ICH Q10 ガイドラインに示される知識管理は製品の開発から終結までを含む製品ライフサイ

クル全般に渡る情報に対するライフサイクルマネジメントを意味するが、本研究班では、さらに部門間の知識の共有化や相互連携を推進することの重要性を強調した。O'Donnell 氏が提唱する暗黙知の活用は、野中郁次郎氏が暗黙知と形式知のプロセス(共同化、表出化、連結化、内面化)を循環させることによって知識を増大させる知識創造のスパイラル(SECIモデル)を1990年代に提言している<sup>2)</sup>。



先般のジェネリック医薬品の不正製造問題では、医薬品開発部門での工程設計が十分でなかったこと、技術移転で十分な知識が移転されなかったこと、製造現場における潜在的な薬事問題に適切に対応できなかった(部門間で知識創造のスパイラルが分断している)ことから、そのようなケースのソリューションに、特に部門間の知識共有・相互連携を増強する概念として、知識コミュニケーションを提言した。



知識コミュニケーションは、リスクコミュニケーション同様、部門で得られた知識(ネガティブ情報を含む)を形式知化(文書化)して、関連部署と共有することによって必要な処理(工程設計改善や薬事対応等)を進めるよう働きかけることで、実効的な PQS の運用に資するものとなる。知識コミュニケーションの手段の例としては、開発部門から製造部門への頑健な工程設計を技術移転文書として提供する、製品品質の

照査結果を必要に応じて製造部門から開発部門に提供し、新たな工程設計に供する情報を共有する、変更マネジメント案件を薬事部門と共有し、適切な法的対応の判断／措置に繋げるといったことが挙げられる。

一方、昨年度のアンケート結果を論文としてまとめた際の考察として、既述の部門間の知識のコミュニケーションの他に知識管理の実践方法がわからないといった問題が明らかになったことから、知識管理体制の手法を簡潔な参考資料としてまとめた。知識管理体制の手法の重要な点としては、単に製品ライフサイクルにおける商業生産に限らず、医薬品開発及び技術移転といった商業生産を支えるべき段階の整備がキーとなる。

### **D-3 クオリティカルチャー醸成への取り組み状況の調査**

クオリティカルチャー醸成への取り組み状況に関するアンケートの結果について、講演会で周知した(C-8)。

### **D-4 製販のための GMP 監査マニュアルの作成**

製販は、本来 GMP 監査を製造業者等の GMP の運用実態を把握している状態を維持することが可能となる頻度で行うことを基本とするべきである。一方で、定期的な頻度にならざるを得ない現状であることから、一定の期間で製造所を網羅的に確認できるようにするために、製造所の委託業務内容や過去の監査情報などに基づいたリスクを勘案した監査や実施頻度が必要になる。そのためには、製造所のそれらの情報を適切に記録・保存し、製販の知識として管理することも重要である。

研究班では、そのための効果的で効率的な手段として、6つのサブシステム(品質、構造設備、保管、製造、包装表示、試験検査)を適用した手法を推奨した。サブシステムによる監査計画や監査後の評価は、製造所の組織面、管理面、技術面の弱点又は強みの考察や、GMP の適切性の総合的なレベルの考察及び今後の製造所に対する管理監督の方針を考察するために活用できる。

その監査や評価を行う前提として、GMP 省令の各項目の意義を理解し、GMP のあるべき製造管理・品質管理を熟知することが重要であり、その習得に研究班で作成した“GMP 省

令項目に関する監査の視点”が活用され、製造所の GMP の運用状況をサブシステムの視点で考察できることを期待する。

さらに、このような製造所のリスクを勘案した監査をするためには、監査計画が極めて重要である。研究班で作成した“監査計画・結果表”は、製造所の基礎情報等、過去の監査結果、計画段階で検討した確認事項、監査での確認事実や指摘事項、及び評価の記録を一体とすることにより、一見して製造所の状況を把握でき、かつ次の監査への申し送りとして情報も残すことができる様式であり、製造所の GMP 運用状況の推移を見極めて、監査計画を立てる手段として活用できる。その上、製造所に関する継続的な知識の蓄積にも有効と考える。また、限られた監査時間の中で確認するため、確認項目の優先度を設定する必要があり、この様式の活用でリスクに応じた優先順位の設定に役立てられると考える。

実際の監査時は、計画で検討した確認項目を順にチェックしたり、GMP 省令の条項毎に順に機械的にチェックしたりするのではなく、監査計画で挙げた確認項目を念頭に、製造所の GMP 活動の状況を観察しながらサブシステムに該当させることが必要である。

さらに、マニュアルの要素に指摘事項のレベル分けを定義しているが、製販のGMP監査は、製造業者等の GMP 体制や PQS 運営の継続的な改善を図らせることが目的であるため、最適な改善方法を見出し、その改善結果を確認することに重点をおくべきであり、指摘の厳密なレベル分けに拘る必要はないことに留意すべきである。

本マニュアルは、あくまで考え方や事例を示したものであり、このまま使用することは意図しておらず、既に各製販が作成している GMP 監査に関する手順の改善や実施方法のヒントに活用されることを期待している。このことから、この考え方や例示は、製造業者が行う GMP 省令に基づく自己点検や、原料等の供給者監査、外部委託業者に対する監査にも応用することができる。

本研究を通して、次の3点の課題が考えられた。

1 点目は、今後、監査マニュアルを、広くかつ十分に活用可能とするために、講演等による周知の他、活用方法の実践研修などの機会を業界に提供することが必要である。

2 点目に、受託製造業者側の GMP 監査を受ける頻度も多く、製造所では監査の対応に疲弊しているとも言われている。製販の監査を担う人材育成のために、本マニュアルが GMP の意義を熟知する学びに活用され、監査能力が向上することにより、将来的には複数の製販が同一の製造所に対し、合同で監査を行うことにより、製造業者の負担軽減と製販の監査のリソースの効率化に繋げることも目指すべきと考ええる。

3 点目に、GMP 監査は製造業者等の GMP の運用実態を製販が把握するための手段であるが、実態としては年 1 回未満などの定期的な頻度である。監査の他、製造業者等と品質情報や変更管理などの日常的なコミュニケーションにより運用状況を入手するものの、市場への出荷の責務を負う者において、製造所の GMP の運用状況を適切に把握する手段として、これらの手段のみで充足しているかについては、今後も検討が必要であると考えられる。

#### **D-5 生物学的製剤の製造所におけるバイオセーフティ指針案の作成**

平成 12 年に発出された指針は、「薬局等構造設備規則」及び「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則」である各省令が参照して活用するという位置付けにあった。本指針案もこれら省令に資するが、さらに「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)の支援となることや血液及び血液製剤に対しても適切な管理ができることを考慮した。しかしながら、再生医療等製品並びに血液及び血液製剤においては、ワクチンとは異なり、それ自体が病原体とはならないという特性から、直ちに BSL 分類を適用するという考え方には無理があるとの指摘があり、その品目のリスクに応じて指針の考え方を参照するという考え方を本文中に追記した。特に血液製剤においては、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」に血液製剤の安定供給が求められている中、指針案に示すような BSL 区分に分類されることの安

定供給への影響懸念もあり、リスクベネフィットを考慮することが課題であることが、血液製剤に専門的に係わる委員から指摘された。

#### **D-6 その他活動**

品質文化醸成度の評価に関して、評価が高かった法令遵守体制や内部通報制度の整備は、日本ジェネリック製薬協会全体として力を入れてきた成果が現れているもので、一方、人材配置／確保の評価が低かった点については、業界挙げての継続的課題となろう。評価項目をうまく自社の品質目標に取り込むことによって、PQS の実効性を測る業績評価指標になりうると考えられる。

#### **E. 結論**

研究班の活動の成果として、実効的な PQS の評価手法等及び知識管理手法の資料作成並びに PQS ワークショップにより、製造業者の実践レベルに広く浸透させ、製造業者の GMP レベルの向上そして我が国に流通する医薬品の品質保証の確保に貢献することができると考えられ、成果は、国内調査当局に有用な情報となり、GMP 監視強化も期待できる。加えて、監査マニュアルは製造販売業者の監査の水準を上げ、先般のような製造業者による不正製造問題の発生防止に貢献するものとする。

バイオセーフティ指針案は、WHO のマニュアルの改訂に伴い、グローバルの流れに対応するとともに、再生医療等製品並びに血液及び血液製剤に対応するための将来的な課題を提供するものとなった。

#### **F. 健康危害情報**

なし

#### **G. 研究発表**

なし

以上

- 1) 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 薬食監発 0219 第 1 号)
- 2) A Dynamic Theory of Organizational Knowledge Creation, Ikujiro Nonaka, Organization Science, Vol. 5, No. 1, pp. 14—37, 1994

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

令和 2 年度～4 年度  
分担研究報告書 (GCTP)

研究代表者 櫻井信豪 東京理科大学薬学部  
研究分担者 紀ノ岡正博 大阪大学大学院工学研究科

研究要旨：

(1) GCTP 省令改正に関する検討

近年、再生医療等製品の製造管理・品質管理に関連する国内外の規制に変化が生じている。我が国の医薬品の製造管理・品質管理の基準である GMP 省令については、令和 3 年に国際整合性、規制遵守等の諸課題を踏まえた改正が行われた。また、欧米とその他主要国からなる査察協力のスキームであり、我が国も参加する PIC/S においては、日本の再生医療等製品に相当する製品区分である ATMP を含む生物学的製剤の製造管理・品質管理に関するガイドラインの見直しが行われた。その結果、ATMP の製造管理・品質管理に特化したガイドライン（以下、「Annex 2A」という）が正式なガイドラインとして採択された。

これらの動きを踏まえて、再生医療等製品の製造管理・品質管理の基準である GCTP 省令についても、国際水準の変化に対応した基準とすることが必要と考えられたため、本研究班では一昨年度から改正 GCTP 省令案の検討を進めてきた。

GCTP の運用にあたっては、GMP 省令の改正において課題とされた ICH、PIC/S といった国際的な規制の動向、品質保証体制の更なる充実、及び製造所における不正製造問題や承認書との整合性確保等は、同様に考慮すべきであると考えられた。そのため、昨年度までに改正 GMP 省令における改正事項を取り込んだ改正 GCTP 省令案を作成し、さらに Annex 2A から改正 GCTP 省令案に取り込むべき事項について検討し、改正 GCTP 省令案を確定した。

今年度は、公布された改正 GMP 省令の具体的な運用等を示す令和 3 年 4 月 28 日付監視指導・麻薬対策課長通知（薬生監麻発第 0428 第 2 号）における改正事項を取り込んだ GCTP 課長通知改正案（課長通知案）を作成した上で、Annex 2A との比較、検討を加え、GCTP 課長通知案を確定した。

(2) 治験製品 GCTP 案に関する検討

治験製品について、これまでの研究において作成した、再生医療等製品の治験に使用される製品（治験製品）に関する製造管理及び品質管理に関する基準（治験製品 GCTP）について、本年度に発出された PIC/S ガイドラインの Annex 2A の記載の中から治験製品 GCTP にも取り込むべき事項が無いかを検討した。また、治験製品 GCTP 本文案に基づき、解説が必要と考えられる事項について、Q&A 案の検討を進め、それらを確定した。

本研究にご協力を得た方々及び団体

独立行政法人医薬品医療機器総合機構、日本製薬工業協会、日本医療機器テクノロジー協会（MTJAPAN）、再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）並びに日本 PDA 製薬学会

## A. 研究目的

### A-1. GCTP 省令改正に関する検討

令和 3 年に、医薬品の製造管理及び品質管理の基準である GMP 省令が十数年ぶりに改正された。また、我が国の GMP/GCTP 調査当局が加盟している PIC/S (医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム) において、ヒト用生物学的医薬品に関するガイドラインである Annex 2 が改定され、ATMP (日本の再生医療等製品に相当) に特化したガイドライン (Annex 2A) と、ATMP を含まないその他の生物学的医薬品に関するガイドライン (Annex 2B) に分離され、採択された。それらは、わが国でも令和 4 年 4 月 5 日付で厚生労働省 監視指導・麻薬対策課より事務連絡として周知された。

このように、再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関する国内外の規制に関する状況が大きく変化しており、我が国の再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関する基準 (GCTP 省令) についても、国際的な変化を考慮した基準への改正を検討することが求められていた。

本研究班ではそれらの状況を注視しつつ、昨年度までに GCTP 省令の改正案を作成しており、厚生労働省へ改正原案として報告した。今年度は、その解釈を示す GCTP 課長通知改正案を作成し、最終的に厚生労働省へ改正原案として報告することを目的として活動を行うこととした。

### A-2. 治験製品 GCTP 案に関する検討

医薬品の治験に使用する薬物の製造管理

及び品質管理の基準は、GCP 省令に紐づく「治験薬の製造管理及び品質管理等に関する基準 (治験薬 GMP)」(薬食発 0709004 号) として策定されているが、治験製品については相当する基準が存在しない。

そのため、これまでの活動では治験薬 GMP を参考に、治験製品の製造管理、品質管理等で遵守すべき基準として治験製品 GCTP 案を作成した。

令和 3 年度は、本年度に発出された PIC/S Annex 2A 等のガイドラインから、昨年度までに作成した治験製品 GCTP 案に取り入れるべき事項がないかを検討した。また、治験製品 GCTP 案を、適切に理解し、運用するうえで参考となる Q&A の完成を進めた。

## B. 研究方法

### B-1. GCTP 省令改正に関する検討

当研究班は、各業界団体 (日本製薬工業協会、日本医療機器テクノロジー協会

(MTJAPAN) 及び再生医療イノベーションフォーラム (FIRM)、日本 PDA 製薬学会、以下同じ)、アカデミア (大阪大学、国立医薬品食品衛生研究所、富山大学)、独立行政法人医薬品医療機器総合機構

(PMDA) の担当で構成している。本年度は計 2 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、GCTP 省令改正案を踏まえた課長通知案の検討を行った。なお、本年度も新型コロナウイルス感染症拡大防止の観点から、対面での会議ではなく、WEB 会議システムを利用し



たオンラインでの会議及び電子メールによる意見提出等を行った。

令和 2 年度の研究においては、GMP 省令の改正に関するパブリックコメント募集に際して令和 2 年 11 月 27 日に厚生労働省より公表された改正 GMP 省令案の内容を取り入れた改正 GCTP 省令案を作成した。

令和 3 年度の研究においては、令和 3 年 4 月 28 日に公布された改正 GMP 省令にあわせて、令和 2 年度に作成した改正 GCTP 省令案を修正した。その上で、修正した改正 GCTP 省令案と再生医療等製品の特性を考慮したガイドラインである Annex 2A とのギャップ分析を行うことで、Annex 2A から改正 GCTP 省令案に取り込むべき事項を検討し、改正 GCTP 省令案を確定した。

本年度（令和 4 年度）の研究においては改正 GMP 課長通知（令和 3 年 4 月 28 日付薬生監麻発第 0428 第 2 号）及び現行 GCTP 課長通知（平成 26 年 10 月 9 日薬食監麻発 1009 第 1 号）の内容を考慮して、GCTP 課長通知改正案（以下、「課長通知案」という）を作成し、検討を加えた。

その上で、Annex 2A のギャップ分析を行い、GCTP 課長通知案に取り込むべき事項を検討した。

## B-2. 治験製品 GCTP 案に関する検討

令和元年度までの研究において、治験薬 GMP 通知（薬食発 0709004 号）をベースに、治験製品 GCTP 案の原案を作成し、研究班において合意を得た。

令和 2 年度には、国際整合性を考慮し、これまでに作成した治験製品 GCTP 案に対して、PIC/S ガイドラインの Annex 2A 等に記載の考え方の中から治験製品に対しても適用が必要となる事項を抽出し、取り入れることを検討していたが、PIC/S ガイドラインの Annex 2A の発出が遅れ、十分な検討を行うことができなかった。

令和 3 年度には、PIC/S ガイドラインの Annex 2A が発出されたことから、当該ガイドラインに記載された考え方の中から治験製品 GCTP にも取り入れるべき事項がないかを、各業界団体に対して意見募集を行い、得られた意見に基づいて治験製品 GCTP へと取り入れる方針とした。

また、治験製品 GCTP を補足解説する Q&A の作成にあたり、各業界団体から得られた質問事項及びそれに対する回答の案を踏まえ、Q&A として記載すべき内容を検討した。

## C. 研究結果

### C-1. GCTP 省令改正に関する検討

研究計画の通り、GMP 課長通知及び現行の GCTP 課長通知の内容を考慮して、GCTP 課長通知の原案を作成し、課題の抽出を行った。その結果、以下の 2 点が、課題として挙げられ、議論を進めた。

- ① 交叉汚染の防止（第 10 条第 1 項第 8 号関係）
  - ② 参考品及び保存品（第 12 条第 1 項関係）
- ① 交叉汚染の防止（第 10 条第 1 項第 8 号

関係)

改正 GMP 課長通知の内容を取り入れて作成した課長通知原案では、交叉汚染防止について以下の記載としていた。

第 10 条第 1 項第 8 号関係

ア.交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等とは、例えば、ペニシリン類、セファロスポリン類等の強い感作性を有する成分を含有する製品等を指すものであること。

イ. 交叉汚染することにより他の製品等に重大な影響が及ぶ製品等として、例えば、細胞毒性を有する抗がん剤等の劇薬又は毒薬のように、強い薬理作用又は毒性を有する製品等を含むものであること。当該製品等を取り扱う作業室において、交叉汚染を防止する適切な措置をとることができない場合には、当該作業室を当該製品等に専用とするとともに、当該製品等の漏出を防止する措置（いわゆる封じ込め措置）を要するものであること。

当該記載に対して、再生医療等製品に特有の事例として、感作性の強い化学物質だけでなく、他製品製造に由来する感染性因子又は細胞の混入等についても言及すべきとの意見があり、イ項の 1 文目に下線部の通り追記することとした。

イ. 交叉汚染することにより他の製品等に重大な影響が及ぶ製品等として、感染性を有する製品等や、例えば、ある種のステロイド剤や細胞毒性を有する抗がん剤等の劇薬又は毒薬のように、強い薬理作用又は毒性を有する製品等を含むものであること。

② 参考品及び保存品（第 12 条第 1 項関係）  
課長通知原案では、参考品及び保存品について以下の記載としていた。

第 12 条第 1 項関係

最終製品の参考品及び保存品の保管について規定するものであること。

ア.（中略）適切な保管条件については、原則としてその最終製品が市場に出荷された形態（出荷時の包装単位が大容量である等、保管上やむを得ない場合には、市場に出荷されたものと同等の機能の包装がなされた形態）で、通常の流通状態における保管条件も勘案することが求められる。また、混同するおそれがなく、好ましくない保存状態を避ける方法によるほか、参考品を試験検査に用いた履歴（試験検査に用いた日付、数量等を記録したもの）とともに保管する等、適切な保管が求められる。

当該記載に対して、再生医療等製品の特性として、最終製品の貯法が凍結等の長期保存を想定した方法ではない場合を考慮した注釈等が必要ではないかとの意見があった。再生医療等製品の製品等の参考品の保管目的の一つにはウイルス等の感染性因子の遡求調査が有るが、通常の保管条件（例：室温）で保管し、保管期間が長期にわたった場合には、分解等により安定した検出力を維持することが難しくなる恐れが考えられることから、より安定な条件で保管することも考慮すべきとの趣旨であった。当該意見は妥当であると考えられたことから、有効期間を超過して保存する場合の保管条

件に関する注釈として、本項目の最後に以下の通り追記することとした。

なお、安定性の悪い製品については、有効期間を経過した後は、存在しうる感染性因子に対してより保護的な条件で保管することを考慮すること。

なお、当該議論の中で、業界団体より、再生医療等製品においてはロットを構成する製品であっても製造量が少ない場合が多く、必ずしも参考品や保存品の採取が難しい場合があることから、Annex 2A の 6.5 項、6.6 項及び 6.7 項の記載を参考として、製品特性を考慮して参考品や保存品を採取しないことを許容できる旨の追記を検討してはどうかとの意見があった。議論の結果、原則である GCTP 省令及び課長通知の中で、製品特性を考慮して参考品や保存品を採取しないことを許容する旨の記載をすることは困難であると結論した。しかし、この点について業界団体からは、今後、ロットを構成する製品であっても製品特性として参考品や保存品を採取できない場合の対応について整理し、Q&A 等で考え方が示されることが望ましいとの意見があった。

次に、再生医療等製品特有の事項について、製造管理・品質管理に関する国際整合を図ることを目的として、Annex 2A と改正 GCTP 省令案及び課長通知案とのギャップ分析を行った。

その結果、以下の 5 点が、検討すべき課題として挙げられた。

① 製造における交叉汚染の防止

② 微生物等の不慮の流出時の対策

③ 原材料の管理

④ 参考品の保管期間

⑤ 安定性モニタリング

この 5 点について、それぞれ以下の通り議論した。

① 製造における交叉汚染の防止

Annex 2A の 5.12 項には、「*An evidence-based QRM process should be used to assess and control the cross contamination risks presented by the products manufactured. Factors to take in account include:* (以下略)」と記載されており、再生医療等製品製造時の交叉汚染防止にあたり考慮に入れるべき要素を具体的に示している。

一方、課長通知案においては、再生医療等製品に係る製品の交叉汚染を防止するため、製造手順等について所要の措置を取り、その際にはリスクマネジメントの活用が必要である旨を記載していたが、再生医療等製品製造時の交叉汚染防止にあたり考慮に入れるべき要素について、具体的な言及がなかったため、課長通知案の中で言及する必要性がないか議論した。

議論の結果としては、以下の点を踏まえ、製造設備を共用する場合における交叉汚染の防止については Annex 2A が参考となる旨を課長通知案に追記することとした。

✓ 課長通知案の記載では、品質リスクマネジメントに基づいて検討するよう記載されていることから、実質的には包

含まれていると考えられるが、Annex 2A で示されるとおり、具体的な要素を踏まえたリスクベースによる汚染防止策を講じる重要性は高いと考えられる。

- ✓ しかしながら、例えば考慮すべき項目を具体的に列挙して課長通知案に記載した場合、当該項目に偏った検討がなされることで、本来実施されるべき製造品目のリスクに基づく考慮事項からの見落としが生じる可能性もある。
- ✓ Annex 2A には、考慮しなければならない視点が網羅的に示されているので、課長通知案に参考とするように記載することは有用であると考えられる。

## ② 微生物等の不慮の流出時の対策

Annex 2A の 5.14 項には、「An emergency plan for dealing with accidental release of viable organisms should be in place. This should address methods and procedures for containment, protection of operators, cleaning, decontamination and safe return to use. Accidental spillages, especially of live organisms, must be dealt with quickly and safely. Decontamination measures should be available for each organism or groups of related organisms in line with the QRM process. Decontamination measures should be validated for effectiveness.」と記載されており、再生医療等製品の製造に用いられる微生物等の不慮の流出時の対策について、予め定めてお

く必要があることが示されている。

この点について、課長通知案には言及がなかったことから、国際整合を図る必要性がないか議論した。

議論の結果としては、以下の点を踏まえ、病原性を持つ微生物等を取り扱う場合の交差汚染の防止については、Annex 2A、再生医療等製品の無菌製造法に関する指針に加えて現在、本研究班の別グループ進められている「生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティの取り扱いに係る国際整合に関する研究」で作成予定のバイオセーフティに関する指針が参考となる可能性があることから、指針が取りまとめられた際には、それらを参照し、漏洩防止対策をとるべきことを課長通知案に追記することも考慮すべきであるとした。

- ✓ 再生医療等製品の無菌製造法指針に、バイオセーフティ及びバイオセキュリティ対策 (A.11) については無菌医薬品製造指針 (A4 章) を参照するよう記載があり、無菌医薬品製造指針の A4 章では「A4.7 緊急時の対策」として、緊急時の対応方法をあらかじめ文書化しておくよう記載されている。
- ✓ 「生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティの取り扱いに係る国際整合に関する研究」に関するグループで研究が進められている生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティ指針については、生物学的製剤等の製造所がバイオセーフティの観点で留意すべき事項についてまとめられる予定

であり、製品品質への影響防止を主たる目的とした内容ではないものの、病原性を持つ微生物等を取り扱う場合の交差汚染の防止策としては参考になると考えられる。

- ✓ 除染方法を含む不慮の流出時の対応について、予め有効性を検証した上で規定しておくことは重要であるが、あらゆる不慮の事象を予め考慮して妥当性を検証することは困難である。検証方法や範囲等、具体的な内容については、検討が進められ、Q&A 等で対応されることが望まれるとの意見が業界団体よりあった。

### ③ 原材料の管理

Annex 2A の 5.20 項から 28 項にかけては、再生医療等製品における原料等の供給者の管理について、原料となる細胞に関するトレーサビリティ等、具体的な事項が示されている。

一方、課長通知案においては、改正 GMP 省令にあわせて第十二条の三（原料等の供給者の管理）を改正 GCTP 省令案に新設したことから、改正 GMP 課長通知の内容を引用することとしていた。

この点について、課長通知案においては、再生医療等製品に特有の事項を追記する必要性がないか議論した。

議論の結果としては、再生医療等製品の製造に使用する原料等については、製品ごとのリスクに応じた管理が必要となることから、具体的な項目としてはガイドライン

や事例集等で説明した方が広範囲の製品に対応しやすいと考えられたことも踏まえ、ヒト（自己）細胞加工製品の出発原料に関するトレーサビリティ等、再生医療等製品に特有の事項に係る供給者管理については Annex 2A が参考となる旨を課長通知案に追記することとした。

なお、当該議論の中で、業界団体より、出発原料となるヒト由来細胞等の供給者は、多くの場合で医療機関となるが、一般的な原料等の供給者と同様に取決めを締結すること及び監査を実施すること等が困難であることがあるとの意見があった。

原則である GCTP 省令及び課長通知の中で、医療機関に対する取決め及び監査を実施しないことを許容する旨の記載をすることは困難であると結論したが、医療機関と取決めが必要な内容の例示や、原料採取に関わる採取記録や運用管理についての監査が実施困難となった場合の対応方法等について、事例集やガイドライン等における明確化が期待されるとの意見があった。

### ④ 参考品の保管期間

Annex 2A の 6.8 項には、「*Shorter retention periods as mentioned in Section 6.6 and 6.7 might be justified based on the stability and shelf life of the product. In cases of short shelf life, the manufacturer should consider if the retention of the sample under conditions that prolong the shelf life (such as cryopreservation) is representative for the intended purpose.*

*For instance, cryopreservation of fresh-cells may render the sample inadequate for characterisation purposes but the sample may be adequate for sterility or viral safety controls (the volume of the samples can be reduced according to the intended purpose). When cryostorage of a sample is considered inadequate for the intended purpose, the manufacturer should consider alternative approaches that are scientifically justified.*」と記載されており、有効期間が短い製品については、原則として示される参考品の保管期間よりも保管期間を短く設定することが妥当な場合があることが示されている。

一方、課長通知案においては、参考品の保管期間については現行の課長通知における規定から変更しておらず、指定再生医療等製品に係る製品については有効期間に 10 年を加算した期間、指定再生医療等製品に該当しない再生医療等製品に係る製品については適切な期間を設定するよう、一律で記載していたことから、国際整合を図る必要性がないか議論した。

議論の結果としては、以下の点を踏まえ、現行の記載を維持することが適当と判断した。

- ✓ 指定再生医療等製品については、参考品の保管期間は「未知の感染症の発生を含む感染症に係る安全対策を実施する上での原因究明に供する」ことを意図して有効期間に 10 年を加算した期間と設定されたことを踏まえると、よ

り短い保管期間を設定する妥当性を説明することは困難と考えられる。

- ✓ 指定再生医療等製品に該当しない再生医療等製品については、参考品の保管期間は「市場に出荷後の再生医療等製品に不具合が見出された場合等将来において製品の品質を確認する必要がある場合に備える上で適切な期間として製造業者等の責任において製品ごとに定めたもの」とされており、製品ごとに妥当な期間を設定できると考えられる。
- ✓ Annex 2A の記載の本質は、製品の保管条件下で妥当な保管期間が、原則となる参考品の保管期間より短くなる場合において、参考品の使用目的を踏まえて、例えば凍結する等、保存期間を延長するための保存条件を検討することを求めるものと考えられたため、前述した課長通知案における第 12 条第 1 項関係での議論において追記した「なお、安定性の悪い製品については、有効期間を経過した後は、存在しうる感染性因子に対してより保護的な条件で保管することを考慮すること。」で留意点が述べられている。

なお、当該議論の中で、業界団体より、以下に示す参考品の保管期間の設定を行う場合の考え方については、具体的な事例等も含めて、事例集やガイドライン等における明確化を期待するとの意見があった。

- ✓ 指定再生医療等製品に該当しない再生医療等製品の参考品を保管する「適切

な期間」の設定

- ✓ 最終製品に代わり再生医療等製品生物由来原料を保管する場合における保管期間の設定

#### ⑤ 安定性モニタリング

Annex 2A の 6.9 項には「*The use of surrogate materials (i.e. material derived from healthy volunteers) or alternative scientifically sounds approaches are acceptable in case of autologous products (or matched donor scenario) where the entire batch needs to be administered to the patient.*」と記載されており、自家移植用製品の場合は、健康ボランティア由来等の代用原料を安定性モニタリングに使用する又は科学的に確固とした代替アプローチが許容されることが示されている。

一方、課長通知案においては、改正 GMP 課長通知の内容を引用することとしたため、ロットを構成するかに係らず、安定性モニタリングの実施を求めるよう記載していたことから、ロットを構成しない製品に対する補足を行う必要性がないか議論した。

議論の結果としては、以下の点を踏まえ、代用原料（健康ボランティア由来の原料、標準細胞等）から製造した製品を用いる等、科学的に必要な評価を行うことでも差し支えない旨を追記することとした。

- ✓ 自己細胞加工品等のロットを構成しない製品については、安定性モニタリング用の検体を採取できない場合が多い

と想定されることから、課長通知において、採取できない場合の安定性モニタリングの考え方を示すことが望ましい。

- ✓ Annex 2A で示される通り、実製品を用いた安定性モニタリングを実施できない場合において、健康成人由来細胞や市販の細胞株等の代替品を用いて、実製造と同様の設備、原材料、手順、作業員、包装等を用いて製造した製品を用いて安定性モニタリングを実施することで、実製品の保存安定性を評価することは可能と考えられる。
- ✓ なお、健康成人由来細胞や市販の細胞株等の代替品から製造した製品が、被験者由来の細胞から製造した実製品の安定性を反映しない場合には、別途の評価方法を検討する必要があるため、代用原料を用いる他にも、科学的に必要な評価により実製品の保存安定性を評価することを許容できるよう課長通知に記載するべきと考える。

なお、当該議論の中で、業界団体より、製品特性に従った科学的評価の考え方や事例について、事例集やガイドライン等における明確化を期待するとの意見があった。

上記の検討のほか、最終的な文言の調整を経て、添付資料の通り課長通知案を確定した。

#### C-2. 治験製品 GCTP 案に関する検討

- ① 治験製品 GCTP ガイドライン案の本

文について、本年度に発出された Annex 2A の記載の中から治験製品に対しても適用が必要となる事項を抽出するにあたって、各業界団体の意見を求めた。なお、治験製品に対しても適用が必要となる事項を抽出するにあたっては、GCTP 省令における Annex 2A の取り込みの検討結果を参考も参考に検討を行うこととした。その結果、治験製品に対しても適用が必要と考えられる事項についての特段の意見はなかった。

② 治験製品 GCTP を補足解説する Q&A については、各業界団体から提出された質問事項及び回答の案に対して、必要な製造管理及び品質管理が行われる内容であるか、また、実運用に則した内容であるかの意見を募集した。

提出された意見のうち、以下の事項にかかる意見が多くを占めた。

- ・ 治験製品の製造の範囲について
- ・ 治験製品のベリフィケーションの実施と出荷の可否の決定との因果関係について

#### 治験製品の製造の範囲について

治験製品 GCTP 案では、再生医療等製品 GCP 省令第 25 条第 1 項又は第 36 条第 1 項が適用となる治験に用いる治験製品の製造に適用することを定めているが、本ガイドラインの適用の対象となる「治験製品の製造」の範囲を整理することが有益と考えられ、検討を行った。

「再生医療等製品に係る「薬局等構造設備規則」、「再生医療等製品の製造管理及び

品質管理の基準に関する省令」及び「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」の取扱いについて」（薬食監麻発 1009 第 1 号）においては、ドナーから細胞又は組織を採取した医療施設等は、再生医療等製品の製造所の供給者として管理すべき旨が記載されている。そのため、本ガイドラインの適用の対象となる「治験製品の製造」の範囲は、市販後の製品と同様に、治験製品の製造施設における出発原料（細胞又は組織等）の受け入れから治験製品の完成までを指すこと、医療機関における原料となる細胞若しくは組織の採取や、製品の患者への移植、また原料組織や治験製品の医療機関への輸送については、再生医療等製品 GCP 省令第 24 条第 4 項又は第 35 条第 4 項の規定を満たすように、治験依頼者が適切な手順、方法を規定、検証する必要があるとすることが適切と考えた。

#### 治験製品のベリフィケーションと出荷の可否の決定との関係について

治験製品 GCTP 案では、製品の品質保証を適切に行うために、バリデーション又は治験製品のベリフィケーションの実施を求めている。治験製品のベリフィケーションはバリデーションを実施することが適切でない場合に実施すべきものであり、それらは定義を異にするものの、品質保証上の位置づけは同様であり、治験製品の出荷の可否の判定を行うにあたっては、バリデーションを実施する場合と同様に、治験製品の



ベリフィケーションの完了を確認する必要がある。

治験製品のベリフィケーションは、治験製品 GCTP 案に定義している通り、「当該治験製品に期待される品質が得られたことを手順書、計画書、記録、報告書等から確認し、これを文書化すること」であるため、全ての試験項目の結果を確認することが原則である。しかし、治験製品の性質によっては、有効期限または使用の期限が短いため、無菌試験のような実施に一定の時間を要する試験結果の判明を待たずに被験者に使用しなければならない場合があり、その場合の治験製品のベリフィケーションと出荷判定の関係について整理を行った。検討の結果、そのような場合の出荷判定に際しては、以下を含む対応を前提としたうえで、治験製品の出荷の可否の決定を行う際には、一部の試験結果の確認を除く治験製品のベリフィケーションが適切に完了していることの確認を行うべきことを Q&A 案に記載した。

- ・ 治験製品のベリフィケーション計画書に出荷判定後に確認を行うことで認められる試験項目を明記し治験製品品質部門の承認を得るとともに当該運用について治験依頼者の承諾を得ておくこと
- ・ 出荷後に判明する無菌試験等の結果が不適合となった場合に直ちに治験依頼者及び試験実施医療機関への連絡が行われる体制を構築すること。

上記の検討のほか、最終的な文言の調整

を経て、添付資料の通り治験製品 GCTP ガイドライン案及び同ガイドラインの Q&A 案を確定した。

## D. 考察

### D-1. GCTP 省令改正に関する検討

取りまとめた課長通知案については、令和 4 年度に厚生労働省へ報告した。

本研究においては、現行の GCTP 省令及び課長通知においても明確ではなく、事例集等で具体的な例示等を踏まえた解説が望まれるとの意見を、複数の事項で認めた。GCTP 省令の改正にあたっては、製造現場にて正しく運用されるよう、それらの解釈を示す事例集等の作成の必要性について検討が必要と考えられた。

### D-2. 治験製品 GCTP 案に関する検討

取りまとめた治験製品 GCTP ガイドライン案及び同ガイドラインの Q&A 案については、令和 4 年度に厚労省へ報告した。

## F. 健康危害情報

なし

## G. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1. 特許出願

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

以上

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

令和 2 年度～4 年度  
分担研究報告書 (QMS)

研究代表者 櫻井 信豪 東京理科大学

研究要旨：本研究は、医療機器及び体外診断用医薬品（以下「医療機器」という。）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及び製造業者（以下「医療機器製造販売業者等」という。）、QMS 調査実施者（以下「調査実施者」という。）の質の向上に寄与すべく実施している。本年度は、平成 31 年 3 月 1 日に完全移行された ISO 13485:2016 に準拠した QMS 省令の施行を踏まえ、そ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、以下の研究課題に取り組んだ。

(1) ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令の英訳版及び逐条解説（案）等の作成

令和 3 年 3 月 28 日に、ISO 13485:2016 に整合を図った改正 QMS 省令が公布、施行されたことに伴い、改正 QMS 省令の英訳版を作成し、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）のホームページに掲載することで、海外関係者に対して情報展開を図った。英訳版に先立ち、令和 2 年度は QMS 省令改正のパブリックコメントの実施に伴い、逐条解説（案）及び QMS 調査要領（案）を作成した。

(2) QMS 調査結果報告書の平準化

平成 29 年度の本研究において、調査実施者における QMS 調査結果報告書（以下「調査報告書」という。）の記載内容の平準化とその充実を図るため、調査報告書の記載事例案の作成を行った。本記載事例案は医薬品医療機器等法登録認証機関協議会（以下「ARCB」という。）に周知を行い、平成 30 年度はその運用状況について、アンケート調査により確認した。また、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た。それを踏まえて令和 2 年度は、改正された QMS 省令に基づきこれまで作成した成果物を最終化した。

(3) QMS 調査員の資格認定の平準化

QMS 調査員の資格認定に際しては、「ISO/IEC 17021-1 に従い国際的な調査実施者の要件を満たす」ことが QMS 調査要領において求められている。一方で、その方法については ISO/IEC 17021-1 には明確にされておらず、平準化のための指針が必要と考え

られた。本年度は、令和3年度に実施した医薬品医療機器等法登録認証機関（以下、単に「登録認証機関」という。）における QMS 調査員の資格認定に際した課題についてのアンケート調査の結果をもとに ISO/IEC 17021-1 に対応した QMS 調査員の資格認定の基準を作成した。

（4）電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの周知

ISO 13485:2016 への移行に伴い、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、令和元年度に、電磁的な文書等の取扱いについて、現状の法規制等から留意すべき事項について、ガイダンス文書をまとめた。

昨年度に引き続き、本年度はガイダンス文書の周知として、商工組合日本医療機器協会主催の「わかりやすい改正医薬品医療機器等法・QMS 省令講習会」、茨城県医薬工業会主催の「研修会」等において、当該ガイダンス文書について講演を行った。

（5）国際整合を踏まえた本邦により適した QMS 適合性調査制度の在り方

国際整合を踏まえた本邦により適した QMS 適合性調査制度の在り方を検討するため、本年度は旧 GHTF 加盟国（米国、カナダ、欧州及びオーストラリア）における QMS 調査制度の現状調査を実施し、提言の取りまとめを行った。

本研究にご協力を得た方々及び団体

一般社団法人日本医療機器産業連合会の方々、一般社団法人日本臨床検査薬協会の方々、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会の方々、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会の方々、医薬品医療機器等法登録認証機関協議会の方々、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の方々

## A. 研究目的

平成 26 年 11 月 25 日施行の医薬品医療機器法は、医療機器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。医療機器の製造管理及び品質管理に関する基準適合性調査（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、規制当局ともに、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。

本研究では、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、従来の ISO 13485 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、支障なく対応できるよう、各種ガイダンス文書を作成し、行政通知、事務連絡等を通して公表してきた。この間、ISO 13485:2016 が平成 28 年 3 月に発行され、ISO 13485:2003 と整合していた QMS 省令を、新たに一部の要求事項が強化された ISO 13485:2016 対応のものへと整合させる必要が生じてきた。平成 26 年の QMS 省令の制定からわずか 3 年程度しか経過していない状況において、これら要求事項を反映した QMS 省令に改正することは、被調査者である医療機器製造販売業者等はもとより、調査実施者にとっても混乱を生じかねず、改正 QMS 省令の運用指針を明確にする必要があった。

特に電磁的に文書や記録を作成・管理するために用いられ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を求める等の要求事項が追加されることについては、文書や記録を

電磁的に管理する医療機器製造販売業者等が増加傾向にあるにもかかわらず、既存の関係法令や通知を十分に理解しないまま運用している例も散見され、今般の追加要求事項に対応できる素地があるとは考えにくいことから、平成 30 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を把握するため、電磁的な文書及び記録の保管・管理を取り入れている先進的な海外企業を訪問し、実態について調査を行った。令和元年度の本研究においては、平成 30 年度の訪問調査の結果を踏まえ、電磁的な文書等の取扱いについて、現状の法規制等から留意すべき事項について、ガイダンス文書をまとめた。

上述の背景及び令和元年度までの研究成果を受け、本研究班では令和 2 年度から 4 年度にかけて、(1) ISO 13485:2016 に対応した改正 QMS 省令の英訳版の作成及び逐条解説（案）等の作成、(2) QMS 調査結果報告書の平準化、(3) QMS 調査員の資格認定の平準化、(4) 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの周知、(5) 国際整合を踏まえた本邦により適した QMS 適合性調査制度の在り方、以上の課題に取り組んだ。これにより医療機器製造販売業者等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とともに、調査実施者が作成する調査報告書の記載内容の平準化とその充実を図ることができると考える。

## B. 研究方法

研究班は、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の代表者によって構成されている。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. ISO 13485:2016に対応したQMS省令の英訳版の作成及び逐条解説(案)等の作成

ISO 13485:2016の制定及びJIS Q 13485:2018の作成に携わった専門家の方々、ISO 13485:2016を適用規格としてQMSを構築した企業の方々及び調査実施者を中心に、令和3年3月26日に公布施行された改正QMS省令の英訳版の作成を行った。また、この活動に先立ち、令和2年度にはISO 13485:2016の制定及びJIS Q 13485:2018の作成に携わった専門家の方々、ISO 13485:2016を適用規格としてQMSを構築した企業の方々及び調査実施者を中心に、QMS省令改正のパブリックコメントの実施に伴い、逐条解説(案)及びQMS調査要領(案)の作成を行った。

B-2. QMS調査結果報告書の平準化

令和2年度においては、それまで作成した成果物について、調査実施者間の議論により、改正されたQMS省令に準じたものとすべく修正し、最終化させた。

B-3. QMS調査員の資格認定の平準化

本年度の本研究においては、令和3年度に実施した登録認証機関を対象としたアンケート調査結果をもとに、登録印象機関及びPMDAの有識者における意見交換

を実施し、QMS調査員の資格認定のための基準を作成した。

B-4. 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの周知

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を把握するため、電磁的な文書及び記録の保管・管理を取り入れている先進的な海外企業を訪問し、その電磁的な文書及び記録の保管管理の実際について調査を行った。その結果、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する作業を実施していた施設では、当該作業に際しても真正性、見読性、保存性を確保するための種々の措置を実施しており、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。調査結果等から、現状の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。令和4年度は、令和3度に継続して、令和元年度に作成したガイダンス文書の周知を図ることとした。

B-5. 国際整合を踏まえた本邦により適したQMS適合性調査制度の在り方

国際整合を踏まえた本邦により適したQMS適合性調査制度の在り方を検討するため、令和4年度は旧GHTF加盟国(米国、カナダ、欧州及びオーストラリア)におけ

る QMS 調査制度について、各国の規制当局の公表情報よりデスクトップリサーチを実施し、研究協力者の加盟団体又は企業から各国の QMS 適合性調査の手法について聞き取り調査を行った。旧 GHTF 加盟国における QMS 調査制度と本邦における QMS 調査制度の比較、検討を行い、本邦における国際整合を踏まえたより適した QMS 調査制度の在り方に関する提言を取りまとめることとした。

### C. 研究結果

C-1. ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令の英訳版の作成及び逐条解説(案)等の作成

令和 2 年度には QMS 省令改正のパブリックコメントの実施に伴い、逐条解説(案)及び QMS 調査要領(案)を作成し、令和 4 年度において、令和 3 年 3 月 26 日に公布施行された改正 QMS 省令の英訳版を作成した。また、英訳版を PMDA のホームページに掲載することで、海外関係者に対して情報展開を図った。

C-2. QMS 調査結果報告書の平準化

令和 2 年度は、QMS 省令改正のパブリックコメントの実施に伴い、これまで作成した成果物である QMS 調査報告書の記載事例案及びその英訳の最終化を行った。

C-3. QMS 調査員の資格認定の平準化

令和 2 年度より検討を行い、令和 4 年度には、QMS 調査実施者たる登録認証機関及び PMDA の有識者による意見交換を実施し、ISO/IEC 17021-1 に対応した QMS 調査員の資格認定の基準を作成した。

C-4. 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの周知

令和元年度にまとめた「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に関するガイダンス」の周知として、商工組合日本医療機器協会主催の「わかりやすい改正医薬品医療機器等法・QMS 省令講習会」、茨城県医薬工業会主催の「研修会」等において、当該ガイダンス文書について講演を行った。

C-5. 国際整合を踏まえた本邦により適した QMS 適合性調査制度の在り方

国際整合を踏まえた本邦により適した QMS 適合性調査制度の在り方を検討するため、本年度は旧 GHTF 加盟国(米国、カナダ、欧州及びオーストラリア)における QMS 調査制度の現状調査を行った。

なお、オーストラリアの QMS 適合性調査制度については、規制制度切替の過渡期のため、公表情報が更新されていないことが確認された。そのため、今後の検討では、オーストラリアの QMS 適合性調査制度は参考とすることとした。

旧 GHTF 加盟国における QMS 調査制度と本邦における QMS 調査制度の比較、検討を行い、本邦における国際整合を踏まえたより適した QMS 調査制度の在り方に関する提言を取りまとめた。

### D. 考察

【ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令の英訳版の作成及び逐条解説(案)等の作成】

ISO 13485:2016 への対応は、欧州及びオーストラリアでは平成 31 年 3 月までに、カナダでは平成 31 年 2 月までに対応を完了している。また、米国でも ISO

13485:2016 への法規制上の対応を検討している。令和 3 年度は、特に日本から海外に医療機器を輸出する企業の観点で、日本の製造管理及び品質管理の水準を国際標準と同水準とするために、ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令改正を早期に完了させることを目的として活動した。一方で、海外において日本向けの製品を製造する事業者においても、今般の QMS 省令改正への対応が要されたところである。本研究においては、日本の新たな医療機器の製造管理及び品質管理に対する要求事項の英訳を行うことにより、海外事業者の改正 QMS 省令への円滑な移行に資するものとした。

また、施行後 7 年を経過した現行の QMS 省令への対応に苦慮している国内企業もまだまだ多いことから、新たに制定される QMS 省令への対応を滞りなく行うためには、分かりやすい解釈を示すと共に、講習会等を利用して積極的に周知を図るなど、国内企業に対する継続したフォローアップ活動も重要となる。QMS 省令、逐条解説及び QMS 調査要領を各関係者に浸透させるべく、施行後は講習会等で積極的に周知していく必要がある。

#### 【QMS 調査結果報告書の平準化】

平成 29 年度の本研究班においては、調査実施者間の議論により、調査報告書記載事例の作成を行った。平成 30 年度は、作成した調査報告書事例の運用状況についてアンケート調査を実施し、その利用実態について把握することができた。

今回の調査報告書事例は、調査実施者に対して法的な拘束力を持つものではないが、調査実施者がこれに準じて調査

報告書を作成することで国際的にも充分に受け入れられるものになると期待される。平成 30 年度に実施したアンケートでは、報告書事例の周知及び運用が進んでいることが確認できた。

同じく平成 30 年度には、本調査報告書事例の英訳作業を行った。近年、MDSAP や日本・台湾間の調査報告書の受け入れなど、実際に国を越えて相互に調査報告書を活用していく枠組みが具体的に提案若しくは実行されている状況であり、英訳された調査報告書記載事例はこれを後押しできるものとして今後活用されることを期待する。

令和 2 年度は、これまで作成した成果物を改正された QMS 省令に従って修正し、最終化させた。本研究の成果は多くの調査実施者において既に運用されているものである。今後は、QMS 省令の改正後も活用されるように PMDA のホームページへの掲載等により普及に取り組んでいく。

#### 【QMS 調査員の資格認定の平準化】

令和 4 年度は、令和 3 年度に実施した登録認証機関における QMS 調査員の資格認定に際した課題についてのアンケート調査の結果をもとに ISO/IEC 17021-1 に対応した QMS 調査員の資格認定の基準を作成した。課題となっていた医療機器の分野ごとの専門性については、医薬品医療機器等法登録認証機関協議会が従前開発・運用していた基準をもとに近年開発された国際的なガイダンス文書（IMDRF MDSAP N4、IAF MD9）などの要素を取り入れて、国際的整合された基準とすることが出来た。今後は、国内の委員会での周知活動や PMDA が実施する登録認証機関に対



する監督活動に関連した意見交換などを通じて、本基準の運用の浸透を図り、登録認証機関及びPMDAのQMS調査の品質の維持や国際化に大いに活用されることが期待される。

【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】

QMS省令で要求される文書、記録の電磁的管理については、「厚生労働省の所管する法令の規定に基づく民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する省令」（平成17年3月25日付け厚生労働省令第44号）、「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」（平成17年4月1日付け薬食発第0401022号厚生労働省医薬食品局長通知）（以下「ERES指針」という。）、「薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の改正について」（平成26年8月27日付け薬食監麻発0827第4号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）にて要求事項が示されているが、QMS調査実施時において、未だその「真正性」、「見読性」、「完全性」が不十分な電磁的文書、記録を提示されることも多く、適切な文書・記録の電磁的管理に着手しかねている医療機器製造販売業者等が存在するのが実状である。また、ISO 13485:2016の発行に伴いQMSソフトウェアの適用時のバリデーションに関する要求が強化されたことにより、改正QMS省令では、作成が求められる文書及び記録を電磁的に管理するために使用するソフトウェアに対してバリデーシ

ョンの実施が求められることから、これに対応するための何らかの指針の必要性も考慮しなければならないと考え、本研究班において現状の規制要求事項に則したガイダンス文書を作成した。

また、作成したガイダンス文書を各事業者に浸透させるべく、PMDAのホームページに掲載し、講習会等で積極的に周知した。

【国際整合を踏まえた本邦により適したQMS適合性調査制度の在り方】

米国を除く旧GHTF加盟国では、QMS適合性調査の基準としてISO 13485:2016に基づいた規制要求事項を制定している。米国においては、Code of Federal Regulations Title 21 Part 820 Quality System Regulationを基準としたQMS適合性調査が行われている。

一方で、MDSAP (Medical Devices Single Audit Program; 日本、米国、カナダ、オーストラリア及びブラジルの規制当局が参加し、当該5か国全てが適当と認定した調査機関の実施したQMS調査結果を各国で活用する取組みをいう。)の調査報告書は、旧GHTF加盟国を含む諸国で活用している実情を踏まえると、QMS適合性調査の基準の国際整合化は進展していると考えられる。

諸外国におけるQMS適合性調査に係る規制・制度を調査し、本邦により適したQMS適合性調査制度の在り方を取りまとめたことは、今後のQMS適合性調査制度及びその調査手法を検討する上で、非常に有益なものとなると考えている。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

1. 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

以上