

GMP省令とPIC/S GMPとの相違点ならびに 今後のGMP省令改正の動き

山崎晶次郎

GMP省令とPIC/S GMPとの相違点

PIC/Sの変遷については、EU法律改定によりEU域外の国が法的地位を有する欧州内の医薬品査察協定(Pharmaceutical Inspection Convention: PIC)に参加できなくなったことから、1995年にEU域外の国が参加可能な法的地位を有さない医薬品査察共同スキーム(Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme: PICS)が設立され、これらを合わせてPIC/Sとなった。

1995年以降、GMPの実施に関する国際整合性の観点等から、国際的な協力や情報交換等の必要性がますます高まり、PIC/Sが「規制当局間の国際協力の枠組み」として、PIC/Sが発行するGMPガイド(2009年)が世界標準となりつつある。日本も厚生労働省・医薬品医療機器総合機構(PMDA)・都道府県当局が2012年3月よりPIC/Sに加盟申請し、PIC/S GMPガイドを踏まえることとなった。そのため、日本国内では平成25年(2013年)8月30日付け薬食監麻発0830第1号厚生労働省医薬食品監視指導・麻薬対策課長通知、「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」(略称：施行通知とする)を発出し、PIC/S GMPガイドと国内GMPのギャップ(いわゆる6つのギャップ)を埋める対応がとられた。大幅な改定として6項目、①品質リスクマネジメントの活用、②製品品質の照査、③参考品等の保管、④安定性モニタリング、⑤原料等の供給者管理、⑥バリデーション基準の改正(マスタープラン、設備等の適格性評価、製品のライフサイクル、技術移転、プロセスバリデーションなど)がある。

以下にその詳細内容を示す。

①品質リスクマネジメントの活用

GMPの要求事項となった品質リスクマネジメ

ントは、製品のライフサイクルを通したリスクを分析、評価、管理する体系的な組織方針、手順および規範である。品質リスクマネジメントプロセスにおける取り組み、形式、文書化レベルは、リスクレベルに相応のものを採用することとなる。

頑健な品質システムの構築には、科学的かつリスクベースのアプローチが必要で、どのようにリスクベースアプローチに取り組みばよいのか、すなわち、複数の専門分野で構成されるチーム(特にファシリテーターが重要とされる)を起用し、合意された方法論に従い、知識と経験に基づいた判断を下すことによって、リスク軽減・回避の道を探ることとなる。当然こうした取り組みは文書化する必要がある。

②製品品質の照査

製品品質の照査は、定期的(米国は「少なくとも」年1回)または随時、製品品質に関する結果・状況等を照査・分析することにより、製品が適切に管理された状態で製造されているか、または改善の余地があるかを確認するために実施するものである。

「製品品質の照査」の対象として、次の12項目が示されている。

- 1) 出発原料および資材、特に新規品の受入時における試験検査の結果
- 2) 重要な工程内管理および最終製品の試験結果
- 3) 確立された規格に対し不合格であったバッチおよびそれらの調査
- 4) すべての重大な逸脱または不適合、それらに関連する調査、および結果として実施された是正措置、予防措置の有効性
- 5) 工程または分析方法に対し実施したすべての変更
- 6) 提出し、承認され、または承認されなかった製造販売承認事項の変更(輸出届事項の変更を含む)
- 7) 安定性モニタリングの結果およびすべての好

ましくない傾向の有無

- 8) 品質に関連するすべての返品、苦情などの品質情報および回収ならびにその当時実施された原因究明調査記録
- 9) 以前に実施した工程プロセスまたは装置に対して実施された是正の妥当性
- 10) 新規製造販売承認および製造販売承認事項一部変更に関しては、市販後の誓約(コンカレントバリデーションや安全性試験の継続等によるコミットメント)
- 11) 関連する装置およびユーティリティーの適格性評価状況
- 12) 委託している場合は、委託先/委託元との取り決め更新状況

厚生労働科学研究費による日本製薬団体連合会メンバーが、“製品品質の照査”に関する作成案を試作開始したとともに、今後のPMDAは定期調査(書面)においても“製品品質の照査”の関連概要を求める予定といわれる。この“製品品質の照査”に関する作成試作案などの項目としては、「品質マネジメントシステムの重要な要素」、「将来問題を起こしそうなことを早期に発見し、対応するためのツール(製造に係わるシステム全体が機能していることを確認)」、「逸脱が起きてから対応するのではなく、逸脱を未然に防ぐことが資源の節約となり、最終的には消費者の保護につながる」、そして「経営者関与の重要性」などが挙げられている。

③参考品等の保管

参考品(出発原料・資材または最終製品バッチのサンプル)と保存品(市場にある製品との同一性を確認するためのサンプル)が明確に定義された。参考品の保管の意義は、市場に出荷後の不具合や将来、品質を評価する必要性に備えると前述の施行通知には記載されている。

④安定性モニタリング

安定性モニタリングの目的は、製品を有効期限にわたりモニターすることであり、製品が表示された保管条件下で規格内に収まっており、製品規格内を維持することが期待できるかを決定することである。毎年製造される製品において、少なくとも1ロットがその計画に含まれ、温度、湿度等の影響を受けやすい測定項目を選定し、少なくとも12か月間隔で試験を行う。

⑤原料等の供給者管理

施行通知には以下のように記載されている。

- 1) 原料および資材は、品質部門によって承認された供給者から購入し、あらかじめ定められた規格に適合するものを受け入れることとし、これらが文書により規定されている。
- 2) 重要な原料および資材(品質確保のために「重要な原料および資材」を意味し、リスクに応じて品質部門によりあらかじめ定められたものを指す)は、供給者との間で製造および品質に関する取り決めを行う。
- 3) 供給者と取り決めた内容に従って製造および品質の管理ができていることをリスクに応じて適切に確認する。

※原料および資材の供給者を、製造販売業者が選定および評価している場合は、製造業者はその内容を確認し、承認することによい。

また、その供給者を変更する場合には、あらかじめ品質部門によって承認されている。

⑥バリデーション基準の改正

バリデーション基準改正のポイントは、製品ライフサイクル(製品品質の照査とバリデーション活動の関連、技術移転の有用性)、バリデーション活動(適格性評価の明確化、バリデーション全体を総括したマスタープランの有用性)、継続的工程確認等の採用である。

以上は、ICH(International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use、医薬品規制調和国際会議)の製剤開発に関するガイドライン(Q8, 2010)、品質リスクマネジメントに関するガイドライン(Q9, 2006)、医薬品品質システムに関するガイドライン(Q10, 2010)を組み込んだ内容となっている。

適格性評価は、新規に据付けまたは改良した設備、システムまたは装置に対し、原則、以下の適格性評価を段階的に実施する。

- 1) 設計時適格性評価
(Design Qualification: DQ)：提案された設計が初期の目的に適することを文書で検証することで、通常は、要求事項がメーカー設計文書に記載されていることを確認する。
- 2) 据付時適格性評価
(Installation Qualification: IQ)：施設、シ

システムおよび装置が据付時または改変時に、承認された設計および製造者の勧奨に適合することを文書で検証することで、通常は、書類検査、型式、外観、寸法、材料、据付検査、部品員数検査、校正を確認する。

3) 運転時適格性確認

(Operational Qualification: OQ)：施設、システムおよび装置が据付時または改変時に、予想された運転範囲で意図した通りに作動することを文書で検証することで、通常は、動作検査(各スイッチ操作)、性能検査(性能検査項目の誤差が判定基準内)であることを確認する。

4) 稼働性能適格性確認

(Performance Qualification: PQ)：設備、システムまたは装置が、承認された製造方法および規格に基づき、効果的かつ再現性のある形で機能することを確認し文書化する。

PIC/S GMPガイドが発出されてから約9年が経過し、GMPを取り巻く状況も変化しており、今後のGMPは、リスクベースの考え方が重要となる。すなわち、ワーストケースを想定したリスクの洗い出し、合理的なリスクベースの考え方、変化するリスクに対応する予見の必要性、他者に対する理路整然とした説明が重要となる。

一方、品質保証の充実では、「製造所の品質マネジメントシステム」が品質保証の原点であり、堅牢なシステムが品質保証を高めることとなる。

2. 国内GMP省令改正に向けての議論の方向性

国内GMP省令については、グローバルな観点、国際的にも通用する製造管理、品質管理(企業の製品輸出への対応)、品質保証の充実、また、日本国内独自の考えや国内で発生した問題(化学及療法研究所(化血研)問題、ヘパリン問題など)から、「患者保護第一」などを踏まえ、施行通知の6つのギャップに加えて、①製品品質システム(PQS)、②経営者の関与(マネジメントレビュー等)、③サイトマスターファイル(SMF)を組み込んだ改正案が検討されている。

以下に具体的な内容を記載する。

①製品品質システム(PQS)

PIC/S GMPガイドにICHの医薬品品質システ

ムガイドラインを導入することが示唆されている。医薬品品質システムの取り組みおよび品質リスクマネジメントの活用を促進させるためのGMP管理モデルが提言されている。

②経営者の関与

(マネジメントレビュー／製品品質の照査の活用)

医薬品企業経営者に対して、タイムリーに情報が伝達できるか、その情報は適切であるか(正確さ、深さ)、経営者は遅滞なく判断ができているか(品質重視)、経営者はリソースの配分を適切にできているか、行政へのアクセスの決断、などが必要である。

③サイトマスターファイル(SMF)

サイトマスターファイルとは、医薬品製造所が作成するものであり、医薬品製造に関する品質マネジメントの方針、活動、プロセス等に関する情報をまとめたものである。文章の代わりに簡単な平面図や概略図または表を活用し、理解しやすいように工夫するべきといわれる。また、GMP管理文書として管理され、定期的なレビュー、バージョン管理、発効日、見直し期限などが重要とされる。

サイトマスターファイルは、製造所の品質システムを含む活動概要を端的に示した文書であり、査察調査員が事前に製造所のGMP関連活動を理解するために有用であり、効率的な調査実施に効果がある。

3. まとめ

PMDA内部評価データ(参考資料等12)によると、世界の主な地域での製造所評価(S, A, B, C, D)におけるC, D率(%)を見ると、EUは5%、北米は9%、中南米は6%、日本は24%、日本を除くアジアは27%となっている。特に不適合と判定された日本のD件数は、6件/486件(1.2%)あり、その5件は更新調査においても改善はされずDのままである。EUにおけるD判定が0件であることと比較すると、日本のGMP体制は不十分であり、「患者保護第一」を考えると、今後さらに当局の管理体制の強化が必須条件となるであろう。

参考資料等

- 1) 平成25年8月30日付け薬食監麻発0830第1号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「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」
- 2) GMP事例集(2013年版)
 - 3) 「GMP省令の取扱いに係る通知への対応について」富山県厚生部くすり政策課松井秀樹氏講演資料
 - 4) 「PIC/S GMPの最新動向とPMDAの指摘事例について」PMDA品質管理部2016年9月東京及び大阪会場講演資料
 - 5) 「PIC/S GMP当局の考え方」業界トピックス(株式会社シー・キャスト 代表 萩原健一)
 - 6) 「PIC/S GMP加盟後の医薬品規制の変化と課題」第17回医薬品品質フォーラム(平成27年2月9日)小池紘一郎講演
 - 7) 「PIC/S加盟の状況と課題・展望について」ISPE
- 日本支部年次大会(2012年)(平成24年4月12日)
PMDA品質管理部 櫻井信豪講演
- 8) 「GMPチェックリスト(6つのギャップ)について」奈良県医療政策部薬務課振興係
 - 9) 「PIC/Sを踏まえた今後のGMPの動向」PMDA品質管理部特別講演(2014年)
 - 10) 「PIC/S GMPガイドに沿った医薬品品質システム」株式会社シーエムプラス 高橋 治
 - 11) 「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日付け課長通知)
 - 12) 「PMDAのGMP調査における最近の指導事例等」PMDA講演(原賢太郎)平成28年度第2回京都府薬事講習会(平成29年3月8日)