

# PIC/Sの動向とGMP調査の現状

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
品質管理部

2015年度・GMP事例研究会  
2015年9月15日 東京 原 賢太郎  
2015年9月18日 大阪 薮木 真美

# 本日の講演内容

## P I C / S の動向と G M P の活動

- 加盟後の日本の役割

- G M P 調査における指導事例

- 今後の G M P の考え方

# Press release: PIC/S meetings in Rome (Italy)

## Japan's Accession to PIC/S

Japan applied for membership in March 2012. A paper assessment was conducted in view of its accession to PIC/S, followed by an on-site visit on 9-13 September 2013. Due to the size of the assessment and the workload involved, the assessment of Japan implied a larger than usual audit team composed of seven PIC/S experts. At the Committee meeting of 15-16 May 2014, the audit team recommended to the Committee to accept the PIC/S membership

application of Japan. The accession of Japan was welcomed by Mr Haruo Akagawa, Director of Compliance and Narcotics Division (MHLW), who thanked PIC/S on behalf of MHLW, PMDA and the Prefectures Inspectorates. He expressed his appreciation for the hard work carried out by the audit team and welcomed the fact that accession to PIC/S had conferred an international recognition to the Japanese GMP regulation system. He reiterated the Japanese authorities' commitment to PIC/S objectives and expressed their willingness to promote and contribute to PIC/S activities.



2012年3月9日 PIC/S加盟申請  
2014年7月1日 PIC/S加盟

# P I C / S 加盟を踏まえて

## ◆見えてきた課題事項

### 1. 使用者のリスク回避のための情報共有の構築

#### ①ラピッドアラート

医薬品（原薬・製剤）について、欧州連合（M R A加盟国）に加えて、  
P I C / S加盟国の輸出国に回収情報を発出する

（平成26年7月1日付 薬食発0701 第2号 厚生労働省医薬食品局長通知 医薬品・医療機器等の回収について」の一部改正について）

●都道府県 → 監麻課 ⇒ 輸出先国 の情報提供ルート／カウンターパートの構築



#### ●ネットワークングの構築

⇒ 査察計画、査察報告書 等々の情報交換ルートの構築

（PIC/S Sub Committee Communication で一部検討課題）

⇒ グローバルでの情報共有の構造の構築

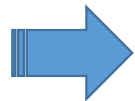
リスクへの迅速・的確な対応、リソースの削減

# P I C / S 加盟を踏まえて

## ◆見えてきた課題事項

### 2. 品質システムのレベルの継続的な平準化、維持改善

P M D A が 47 都道府県の G M P 査察当局及び  
公的試験検査機関の品質システムの確認、オブザーブドインスペクション  
による査察レベルの確認を行う



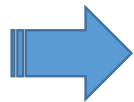
効果的な査察レベルの平準化の活動が維持されていくことが重要

# PIC/S加盟を踏まえて

## ◆見えてきた課題事項

### 3. リスクベースの調査

- 調査の頻度
- 調査の範囲
- 調査日数
- 調査手法に品質リスクマネジメントを活用  
(調査前の事前情報・事前計画の充実)
- 製造所の品質リスクマネジメントの評価能力の向上



- 査察計画の考え方の整理 (製造所の規模、工程、過去の実績等によるリスク分類)
- 調査前の製造所事前情報と査察スケジュールの立案に、サイトマスターファイルの情報を活用
- GMP調査員のトレーニングの開発・実施
- 製造所での品質リスクマネジメントの浸透

### 1～3を念頭に今後の活動を検討

# 日本の役割

## ●サブコミッティーへの参加

サブコミッティーの数は前総会にて4→7分野に増加

1. Training (SCT)
2. Expert Circles (SCEC)
3. Strategic Development (SCSD)
4. Assessment and Reassessment (SC on Compliance – SCC)
5. GM(D)P Harmonization(GMDP SC)
6. Risk, Audit and Budget (RA&B SC)
7. **Communication (COM SC)**

各サブコミッティーは4～12名で構成

加盟当局より1名以上のメンバーを出す事が求められる

# 国際貢献

## ● 日本での会議開催

- QRM (Quality Risk Management)エキスパートサークルの開催
- サブコミッティーへの参加協力

## ● 加盟審査、加盟国の再審査

- ラポータやコラポータとして、書面審査及び実地審査を行う立場に

## ● 査察情報の交換

- ラピッドアラート
- 海外製造所への調査計画の提出
- アジア圏の査察情報の提供が期待されている

## ● アジア地域での役割

- 近隣国との情報共有、トレーニング等



# QRM Expert Circle の開催

## 第1回 QRM (Quality Risk Management) Advanced Training Course

開催日 : 2014年12月8日～10日

開催場所 : P M D A

参加者 : PIC/S加盟国 および 加盟申請 (予定) 国の査察官  
約50名

### 目的 :

- ① 査察官が製造所の品質リスクマネジメントを適切に評価する能力の習得
- ② リスクベースに基づいた査察計画と査察手法の習得

(過去3回のQRM Expert Circle で、PIC/S QRMチームがトレーニングツールを開発)

※<http://www.picscheme.org/news.php#n68>

The overall goal is the development and provision of an **advanced QRM training course** for GMP Inspectors.

This will enable Inspectors to effectively inspect Quality Risk Management activities and decisions on site at an advanced level and to also effectively use the 2012 PIC/S Recommendation in relation to risk-based GMP inspection planning (PI 037/1).

## Recent PIC/S Training

- Advanced Training Course by PIC/S Expert Circle on QRM, hosted by PMDA, in Tokyo (Japan) on 8-10 December 2014 ;
- PIC/S-PDA ICH Q7 Training by Expert Circle on API and PDA, in co-operation with MFDS, with the support of the EU Commission, in Seoul (Republic of Korea) on 22-23 January 2015 ;
- PIC/S-PDA ICH Q7 Training by Expert Circle on API and PDA, in co-operation with ANVISA with the support of the EU Commission, in Brasilia (Brazil) on 10-12 February 2015 ;
- PIC/S Expert Circle on GDP, hosted by TFDA, in Taipei (Chinese Taipei) on 24-26 March 2015.



Advanced Training Course by Expert Circle on QRM, hosted by PMDA, in Tokyo (Japan) on 8-10 December 2014.  
Dr Shingou Sakurai, Director Office of Manufacturing/Quality and Compliance (Japan / PMDA), Dr Kevin O'Donnell, Chair of the PIC/S Expert Circle on QRM (Ireland / HPRA), Dr Tawaragi, Safety Officer (Japan / PMDA), Dr Tatsuya Kondo, Chief Executive (Japan / PMDA)

# 現在PIC/Sで改訂中のガイドライン

## ● EU GMPガイドとのハーモナイゼーション

- ◆ PART 1 Chapter 3 建物と設備機器  
Chapter 5 製造  
Chapter 8 苦情と回収
- ◆ ANNEX 3 放射性医薬品

## ● 改訂

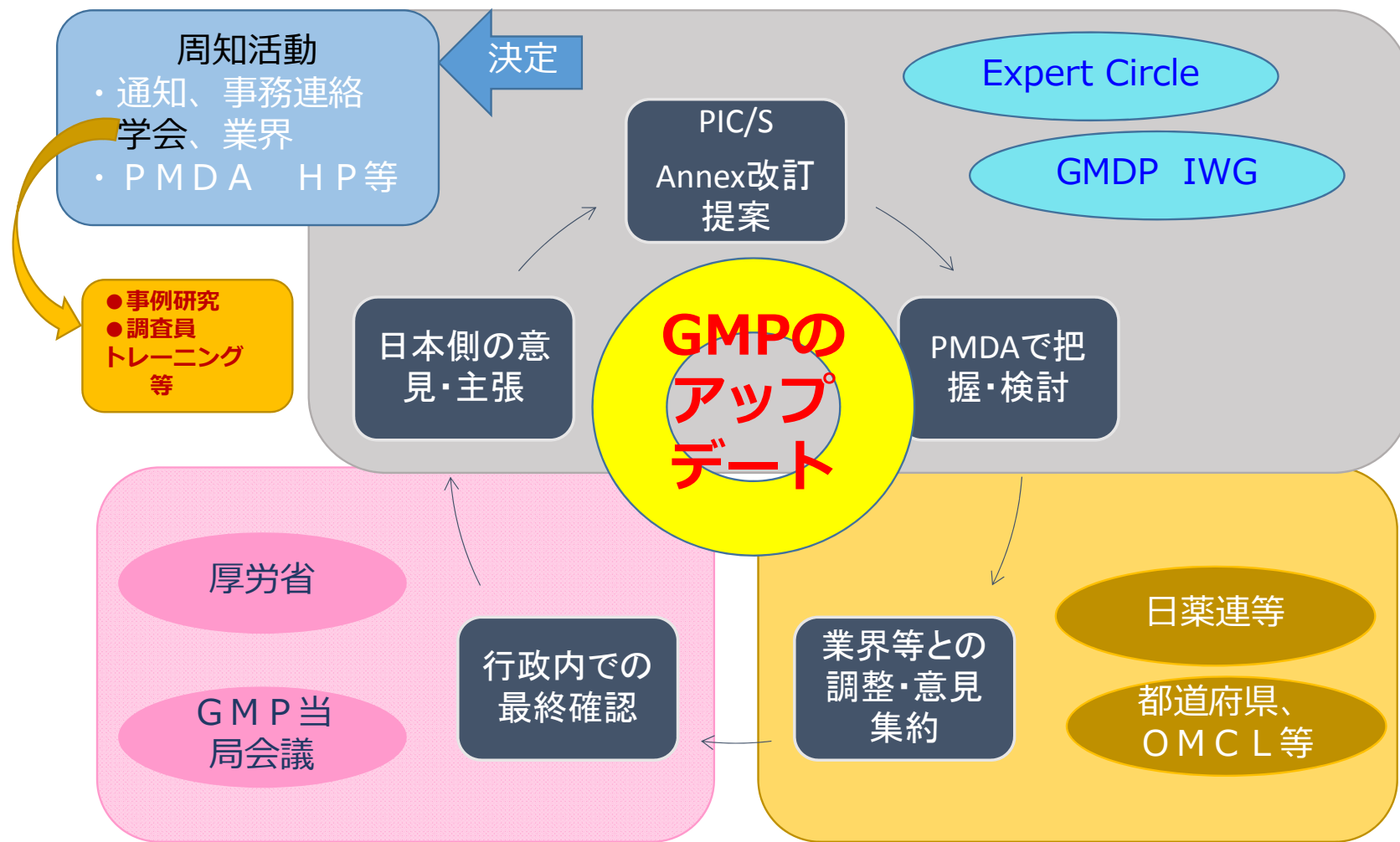
- ◆ ANNEX 15 バリデーション (2015.4.1発出 10.1施行)

## ● 改訂の提案中

- ◆ ANNEX 1 無菌医薬品の製造
- ◆ ANNEX 17 パラメトリックリリース
- ◆ ATMP (先進医療医薬品) の Aide-memoire の開発  
※赤字はPMDAが改訂作業参加をPIC/Sに表明したもの

ANNEX 2、14、15 事務連絡(「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」の一部改正について (2015. 7. 8発出))

# ガイドラインのアップデートへの対応



# 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

**研究の目的：** 医薬品（GMP）、医療機器（QMS）及び再生医療等製品（GTP）の3つの分野の製造管理及び品質管理に関するガイドライン等について、国際的な状況を調査し、国内のガイドライン等に取り込み、明示することで、各製造者の理解、浸透を促し、それぞれの高品質の製品を流通させることを目的とする

## 方法と期待される効果



**高品質の医薬品、医療機器、再生医療等製品、医薬品添加剤の流通を促進**

# ANNEX1改訂関連

## 研究の背景

1. PIC/S GMP GuideのAnnex 1は、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するガイドラインであり、我が国は本Annex改訂に係るWGに参加してきた
2. EU GMP/GDP IWG及びPIC/S Committee共著のコンセプトペーパーにより本Annexの改訂方針及びスケジュールが示されたが、本Annexの改訂作業及び改訂内容は、国内製造業者等の無菌医薬品の製造管理及び品質管理、ならびに調査員の調査手法に大きく影響を与えるものである

# 今後のAnnex1 改訂スケジュール

2015.02.05 PS/W 1/2015

Concept paper on the revision of annex 1 of the guidelines on good manufacturing practice – manufacture of sterile medicinal products の'4. Proposed timetable' より

2015年3月31日：パブリックコメント期限

2015年5月：PIC/S Committee でのディスカッション

2015年6月：GMDP IWG でのディスカッション

2015年6月～9月：他のIWGでのディスカッション

2015年10月：ドラフトガイドライン発行

2016年4月：パブリックコメント期限

2016年6月：GMDP IWG でのディスカッション

2016年7月：PIC/S Committee でのディスカッション

## 研究骨子、研究方針等

- 現行のAnnex1についての課題の解析及び本Annexの改訂案について、日本製薬団体連合会、日本PDA製薬学会及びISPE日本本部無菌COPの担当者、都道府県のGMP調査担当者、及びPMDA品質管理部が連携しての理解、分析、協議を行う
- PIC/S加盟当局として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



## 今後の活動について

- 平成27年5月20日の第1回 Annex1検討班会議の結果、今後以下の4つの分科会に分かれて活動することになった
  - A:環境管理
  - B:シングルユース
  - C:ろ過滅菌
  - D:全体
- 各分科会の活動を通して、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
  - 分科会A(環境管理)及び分科会B(シングルユース)  
Annex1改訂案文を作成し、PIC/S Annex 1改訂WGに提案
  - 分科会C(ろ過滅菌)及び分科会D(全体)  
PIC/S Annex 1改訂WG作成のAnnex1改訂案文に意見提出

# 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

(薬食監麻発0830第1号 平成25年8月30日)

GMP省令の実施において、次の項目を盛り込むことで、国際的な整合性を明確化した。

- 品質リスクマネジメントの活用について
- 製品品質の照査
- 参考品等の保管
- 安定性モニタリング
- 原料等の供給者管理
- バリデーション基準の改訂

# GMP調査の指導事例

～GMP施行通知の追加項目に関するPMDAの調査における指導事例～

# 品質リスクマネジメントの活用

- ICHQ9ガイドライン（企業、行政双方へのガイドライン）に記載されているプロセスの導入

## <通知本文 記 第1>

**品質リスクマネジメント**は医薬品又は医薬部外品を適切に製造する品質システムであるGMPの製造・品質管理を構成する要素であるとともに、品質に対する潜在リスクの特定、製造プロセスに対する科学的な評価及び管理を確立するための**主体的な取り組み**である。製造業者等は**品質リスクマネジメント**が製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善を促進する**有効な評価手法**となることを考慮すること。

[問] GMP 0-11（品質リスクマネジメント）  
品質リスクマネジメントの活用について事例を示してほしい。

[答] ICHQ9を参照すること。品質リスクマネジメントを用いて、製品及び工程の品質特性及び工程パラメータをランク付けする場合や逸脱、OOS、品質情報（苦情等）及び回収等発生時の原因調査及び是正予防措置の実施、変更管理並びにバリデーション実施時のリスク評価などが該当する。

# 製品品質の照査

## 製品ライフサイクルを通じた管理

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  
(薬食監麻発0830第1号)

### 第2 製造・品質管理業務について

『GMP省令第5条に規定する**製造・品質管理業務は、製品品質の照査を含むこと**。製品品質の照査は、定期的又は随時、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、又は改善の余地があるか確認するために実施するものであること**』

### 第3章 医薬品・医薬部外品GMP省令 第4バリデーション基準

#### 2. バリデーション基準 (5) バリデーションの実施 エ. 再バリデーション

『実施対象となる・・・(略)・・・妥当であること検証することをいう。実施の必要性、**実施時期及び実施項目は、製造頻度、製品品質の照査結果等を考慮して決定する。**(無菌性保証に関する事項は略)』

## 製品品質の照査と再バリデーションをリンク

# 製品品質の照査

- 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、逸脱を起こさないようにすることが資源の節約となり、最終的には患者の保護につながる
- 経営者の関与が必要

# 製品品質の照査について

## 事例集で示した12項目の例示

1. 原料及び資材の受入時における試験検査の結果の照査
2. 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査
3. 確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査
4. すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査、及び結果として実施された是正措置、予防措置の有効性についての照査
5. 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更の照査
6. 提出し、承認され、又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。）についての照査
7. 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査
8. 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査
9. 工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査
10. 新規製造販売承認及び製造販売承認事項一部変更に関しては、市販後の誓約についての照査
11. 関連する装置及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、委託先に対する管理についての照査

※なお、6.及び10.は、製造販売業者が主体的となる事項であるが、GMPの適正かつ円滑な実施のため、GQP省令第7条の取決めに基づき、製造業者が関与するものをいう

# 製品品質の照査について

- 平成26年度の大更新を踏まえ、PMDAの定期調査（書面）で概要を求める（品質管理部事務連絡、平成25年12月2日）
- 厚労科研（櫻井班）で“製品品質の照査”に関するモック作成  
（協力者：日薬連：製薬協、大薬協、日漢協、原薬工、直販協、製剤協、東京都、大阪府）
- 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡 「製品品質の照査報告書記載例について」（平成26年6月13日）



# 今後のGMPの考え方

## ● リスクベースの考え

- ワーストケースを想定したリスクの洗い出し
- リスクベースの考えにより合理性を求める
- 変化するリスクに対応する予見性が必要
- 他者に理路整然と説明ができる

## ● 品質保証の充実

- 製造所の品質マネジメントシステムは、品質保証の原点である  
堅牢なシステムが品質保証を高める

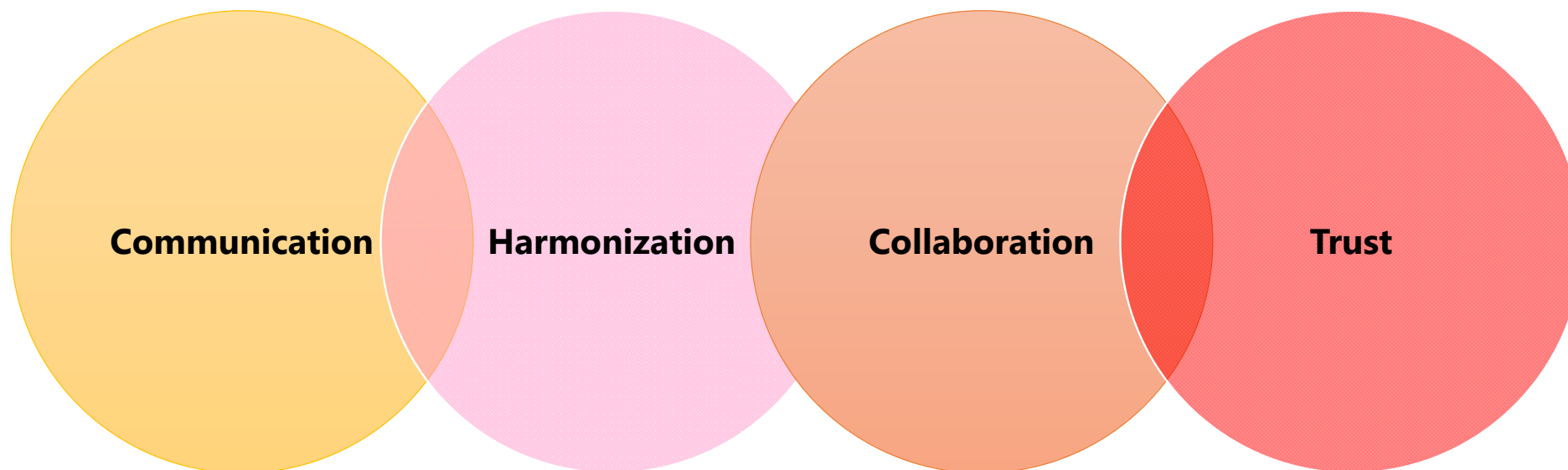
1. “製品品質の照査”をしっかりと運用
2. 品質リスクマネジメント
3. 医薬品品質システム (ICH Q10)

# P I C / S 加盟の意義

目的は、国民の安心・安全の確保

→世界標準のGMPをクリアした医薬品（国内・輸入）を日本国内に流通させる

※PIC/S加盟は、**国際整合の通過点です**  
**（決してゴールや最終目的ではありません）**



# ご清聴ありがとうございました。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 品質管理部

〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル  
TEL : 03-3506-9446 FAX : 03-3506-9465

PMDAホームページ : <http://www.pmda.go.jp/>

品質管理部の調査業務(GMP,QMS,GCTP,特定細胞加工物許可要件調査)に関する苦情は、品質管理部・調査品質保証G(担当:本間)までお願いします。  
TEL,FAXは上記と同じです。