

平成28年4月21日 ICH Q7 原薬GMP Q&A説明会

原薬の品質確保への取組み

～ICH Q7Q&A日本語版の発出に寄せて～

厚生労働省 医薬・生活衛生局

監視指導・麻薬対策課

工藤 俊明

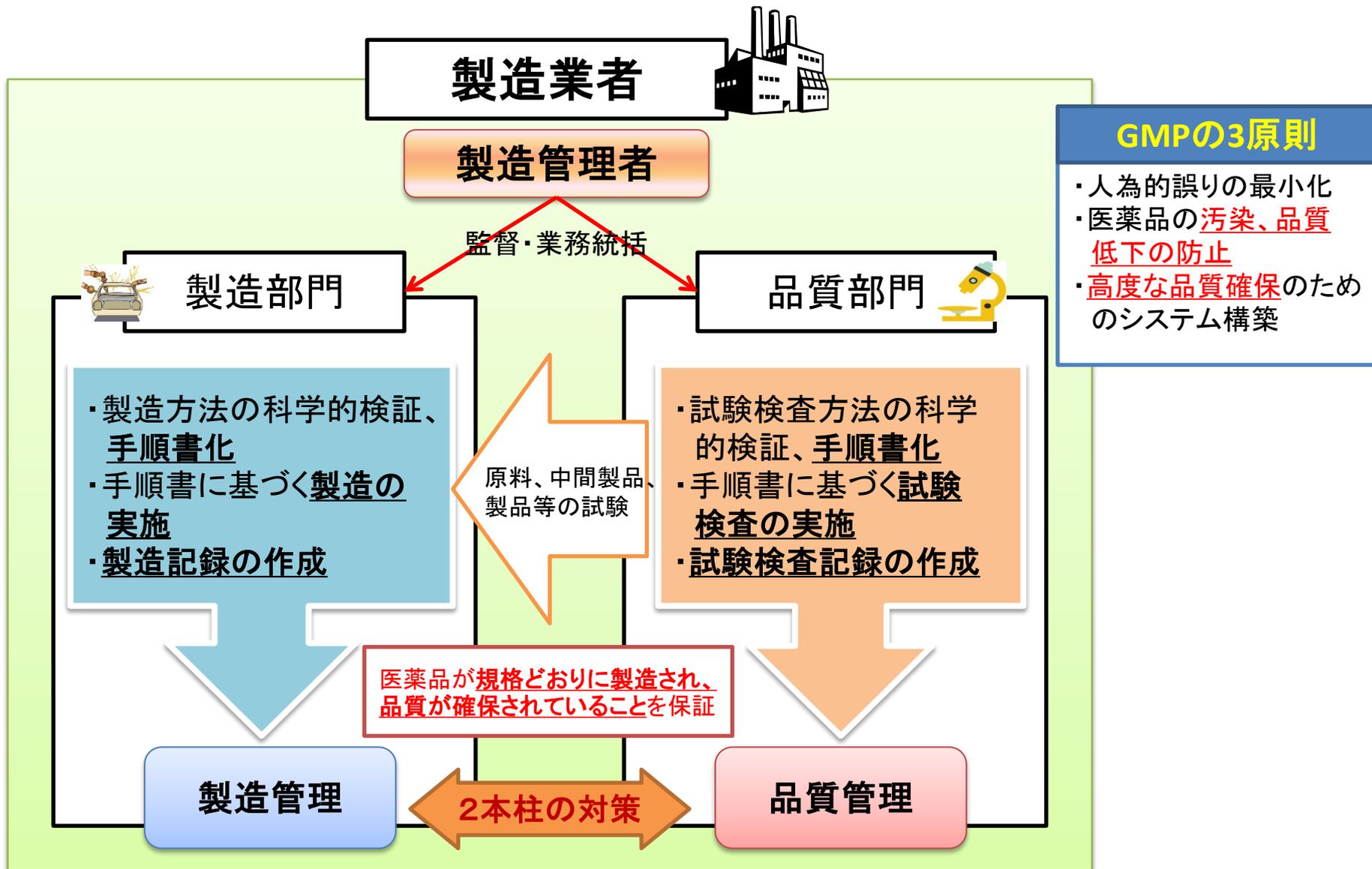
本日のお話

- 原薬の製造業者 (manufacturer) による
製造管理・品質管理
- 製剤の製造販売業者 (Marketing Authorization
Holder) による品質管理
- PMDA・都道府県 (Competent Authority) による
GMP調査・適合性確認

原薬の製造業者 (manufacturer) による 製造管理・品質管理

- 製造専用の原薬も「医薬品」であり、基本的に、**GMP省令**＝「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」
(平成16年厚生労働省令第179号)の適用を受ける。
 - 日本国内の製造業者のみならず、**外国製造業者にも適用**。
- 現行のGMP省令は、**ICH Q7ガイドライン**(原薬GMPのガイドライン:平成13年11月2日付け医薬発第1200号)等を踏まえ、旧GMP省令(平成11年厚生労働省令第16号)を全部改正したもの。

GMP省令の定める製造管理・品質管理体制



原薬の製造管理・品質管理

- 初期の製造段階から最終段階、精製及び包装に向け工程が進行するに従って段階的に管理し、原薬に係る製品の品質に重大な影響を与える工程以降から重点的に行う。

- 管理を行う時点を(予め)規定しておく。

- ICH Q7ガイドラインを、業務の参考として活用

◆ PIC/SのGMPガイドライン

GMPを運用する上で参考となる品質確保のための様々な具体的手法が示されている。

- 製造業者において主体的に判断して、適宜、参考として活用

PIC/S

Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム)



◆ 薬事行政に関する査察当局間の協力の枠組み

- EU加盟国を中心に米国FDAなど、世界48の当局が加盟（2016年1月現在）
- 日本（厚生労働省、PMDA、47都道府県）は、平成26年7月に加盟

◆ 具体的には、以下を実施

① 医薬品GMPの国際調和

- ② 査察業務の実施等に係る国際協力
(情報共有、トレーニング等)

PIC/S GMPガイドライン関係の監麻課事務連絡(1)

■ PIC/S GMPガイドラインの活用

- PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について

(平成24年2月1日、平成25年3月28日一部改定)

- 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質疑応答(Q&A)

(平成24年2月1日、平成27年7月8日一部改定)

PIC/S GMPガイドライン関係の監麻課事務連絡(2)

■ PIC/S GMPガイドライン ANNEX 1: 無菌医薬品

ANNEX 12: 電離放射線の使用

- 「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」の改訂について
(平成24年11月9日)

■ PIC/S GMPガイドライン ANNEX 6: 医療用ガス

- 医療用ガスに関する製造管理及び品質管理の基準(自主基準)の改訂について
(平成28年3月22日)

■ PIC/S GMPガイドライン ANNEX 7: 植物性医薬品

- 生薬及び漢方生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する基準(日本製薬団体連合会自主基準)について
(平成24年2月16日)

原薬の製造業者 (manufacturer) の責務

- 日常的な製造管理・品質管理のほか、製造業者が自らの品質マネジメント体制※の下、製造する原薬の品質確保のため実施する定期的な取組み

- 自己点検 (GMP省令第18条、ICH Q7 2.4章)
- 教育訓練 (GMP省令第20条、ICH Q7 3.1章)
- 製品品質の照査 (GMP省令第5条、ICH Q7 2.5章)
- 再バリデーション: 検証したシステムの定期的照査 (GMP省令第13条及びバリデーション基準(5)エ、ICH Q7 12.6章)

※ICH Q7 2.11

「**製造業者は、効果的な品質マネジメント体制を確立し、それを文書化し、実施すること。なお、この品質マネジメント体制は、経営者及び製造に従事する者が積極的に関与すべきものであること。**」

原薬の製造業者 (manufacturer) の責務

◆品質リスクマネジメント

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**主体的な取組み**

- 製造業者は、**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が求められている。**
- ICH Q9: 品質リスクマネジメントに関するガイドライン
 - 医薬品の品質の様々な側面に適用できるリスクマネジメントの原則及び手法の具体例を示したもの

■ 製剤の製造販売業者 (Marketing Authorization Holder) による品質管理

製剤の製造販売業者 (Marketing Authorization Holder) による品質管理

- ◆ 原薬GMPを含め、製造所における製造管理・品質管理の方法は、一部例外指定品目を除いて、製剤の**製造販売承認の要件**。
 - 製造所における製造管理・品質管理は、製造業者自らによるほか、製造等を委託した**製造販売業者による管理監督**の下で行われる。
 - **原薬の製造**は、当該原薬を用いる製剤の製造販売業者でなく、**別企業によって行われる場合が多い**。

製剤の製造販売業者 (Marketing Authorization Holder) による品質管理

- ◆ **原薬の製造管理・品質管理の不備に起因した製剤の回収事例が、依然として少なからず発生している。**
 - 回収に伴うコストは、一義的に製造販売業者が負う。
(**製剤を市場へ出荷することに対する責任**)

製剤の製造販売業者 (Marketing Authorization Holder) の責務

- 製造販売業者の**許可要件**のひとつとして、**GQP省令**＝「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」(平成16年厚生労働省令第136号)が定められている。
 - 第5条: 品質標準書
 - 第7条: **製造業者等との取決め**
 - 第9条: 市場への出荷の管理
 - 第10条: **適正な製造管理及び品質管理の確保**
 - 第11条: 品質等に関する情報及び品質不良等の処理
 - 第12条: 回収処理
 - 第13条: 自己点検
 - 第14条: 教育訓練

製剤の製造販売業者 (Marketing Authorization Holder) の責務

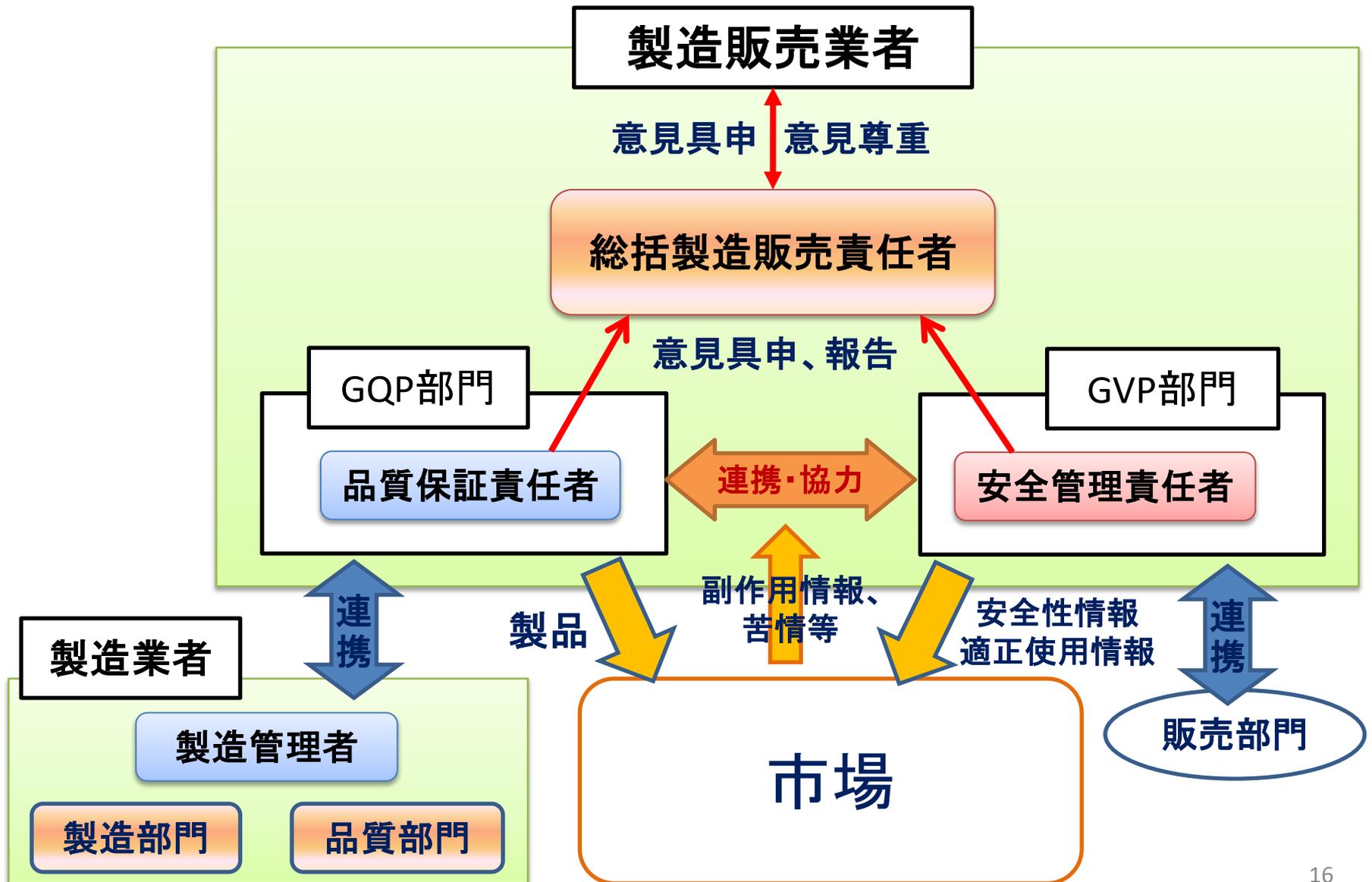
◆ 製造業者等との取決め

- 製造方法、試験検査方法等についての変更が当該製品の品質に影響を及ぼすと思われる場合の**製造販売業者に対しての事前の連絡の方法及び責任者**

◆ 適正な製造管理及び品質管理の確保

- 製造販売業者は、原薬の製造業者等(外国製造業者を含む。)からも**情報を適切に入手**するとともに、その**製造管理・品質管理の状況について定期的に(必要に応じ、実地に)確認**する必要がある。
 - ✓ 原薬等登録原簿(MF)に登録を受けた原薬等登録業者についても、製造販売業者による管理監督の対象。

製造販売業者 (Marketing Authorization Holder) における責任体制



ICH Q10

(医薬品品質システムに関するガイドライン)

- 医薬品の**原薬**及び製剤の開発及び**製造**を支持するシステムについて、製品のライフサイクル全期間にわたり適用
- ISOの品質概念に基づき、**GQP省令**及び**GMP省令**を包含し、ICH Q8「製剤開発」及び**Q9「品質リスクマネジメント」**を補完する、実効的な医薬品品質システムに対する一つの包括的なモデルを記述

ICH Q10

(医薬品品質システムに関するガイドライン)

■ 3つの主要目的

- 製品実現の達成
- 管理できた状態の確立及び維持
- 継続的改善の促進

■ 経営陣の責任

- **経営陣のコミットメント**
- 品質方針
- 品質計画
- 資源管理
- 内部の情報伝達
- マネジメントレビュー
- **外部委託作業及び購入原材料の管理**
- 製品所有権における変更の管理

ICH Q10 医薬品品質システムモデル



経営陣の責任

医薬品品質システム要素

- 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
 - 是正措置及び予防措置 (CAPA) システム
 - 変更マネジメントシステム
 - マネジメントレビュー

達成のための手法

知識管理

品質リスクマネジメント

■ PMDA・都道府県 (Competent Authority)
によるGMP調査・適合性確認

PMDA・都道府県 (Competent Authority) による GMP調査・適合性確認

◆ 調査当局

- PMDA (品質管理部)
- 47都道府県のGMP調査実施部局

◆ GMP調査要領

- 平成24年2月16日付け薬食監麻発0216第7号
- PIC/Sにおける調査協力等を見据え、国際整合性の一層の確保等の観点からGMP調査の体制や業務の要領を整理し、全部改正したもの。

調査権者による区分け (demarcation)

◆ PMDAによるGMP調査・適合性確認

- 製造管理・品質管理に特別の注意を要する品目に係るGMP調査
 - 新医薬品
 - 生物学的製剤
 - 遺伝子組換え技術応用医薬品
 - 細胞培養技術応用医薬品
 - 放射性医薬品 等
- 外国製造所に係るGMP調査

◆ 都道府県によるGMP調査・適合性確認

- 上記以外の品目・製造所に係るGMP調査

PMDA・都道府県 (Competent Authority) による GMP調査・適合性確認

◆ GMP調査の種類(1)

● 適合性調査

各品目につき、製造販売業者・製造業者の申請を受けて実施

- 製造販売承認(含む承認事項一部変更承認)前の適合性確認
- 製造販売承認後の定期的な適合性確認(承認維持要件)
承認取得後、**少なくとも5年に一度は適合性確認を受ける**
- 輸出品製造に係る適合性確認
国内製造品目・製造所に関して、外国政府・国際機関からGMP証明が求められる場合

PMDA・都道府県 (Competent Authority) による GMP調査・適合性確認

◆ GMP調査の種類(2)

● 立入検査等

製造販売業者・製造業者の申請がなくても、
PMDA、都道府県が必要と認める場合に実施

➤ 通常調査:

製造管理・品質管理に注意を要する程度や過去の不適合の有無等を踏まえ、**無通告での実施を考慮**

➤ 特別調査:

法令等の違反(疑いを含む。)に係る場合は、**原則として無通告で実施**

- 企業から申請を受けて実施する適合性調査の中で、**企業が想定していない部分を無通告で調査することもあり得る。**

PMDA・都道府県 (Competent Authority) による GMP調査・適合性確認

◆ GMP調査の実施

各製造所に対して、おおむね2年に一度

➤ 原則として、実地調査(2日以上)

➤ リスク評価に基づいて、書面調査

● 調査の内容、頻度、手法及び期間の決定にあたって考慮する事項

✓ 製造品目

✓ 製造工程

✓ 製造所の規模

✓ 変更履歴

✓ 過去の調査履歴 等

GMP調査・適合性確認に関する国際協力(1)

◆ PIC/S

Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

(医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム)

- GMP査察に係る情報や経験を共有 (Voluntary basis)
- **外国当局による査察情報の通報に係る手順書**
(2015年11月～)
 - 査察対象製造所に係る、現地当局による直近のGMP査察実施日
 - 当該製造所に係る査察報告書の提供の可否
 - 事前通報のあった外国当局によるGMP査察への、現地当局からの同行の有無

日本のGMP当局（厚労省、PMDA、47都道府県）の PIC/S加盟

- 平成24年3月： 加盟申請書類を事務局へ送付
- 同年5月： PIC/S総会で加盟申請が受理される。
- 平成25年9月： 加盟審査の現地アセスメント
加盟に向けた対応として、担当職員の教育訓練を含め、
PMDA及び47都道府県のGMP調査体制の一層の充実を図った。
- 平成26年5月： PIC/S総会で加盟が承認される。
- 同年7月：
日本のGMP当局（厚労省、PMDA、47都道府県）が、
45番目の加盟当局となる。

- ◆ PIC/Sは、加盟当局が一定水準のGMP査察体制を有することを裏付けるが、加盟当局間のGMP査察の同等性を保証するものではない。

GMP調査・適合性確認に関する国際協力(2)

◆オーストラリアとの情報交換に関する覚書き

(MOU: Memorandum of Understanding) 1993年5月～

- 原薬も含め、**両国のGMP査察体制が同等と認めた上で**、基本的に、オーストラリア製の医薬品には、オーストラリア当局TGAのGMP査察結果をもって、PMDAでGMP適合性確認を行う。

◆EUとの相互承認協定

(MRA: Mutual Recognition Agreement) 2004年5月～

- **原薬に係るGMP相互承認に関しては、今のところ合意に至っておらず**、EU加盟国で製造された原薬を用いる品目の製造販売承認に関して、PMDAによるGMP調査が行われる。

※ 本協定とは別途に、**日本は、EUの確認書発給免除国リストに掲載**されており(2013年6月～)、日本製の原薬は、GMP確認書がなくてもEU加盟国へ輸出することができる。

PMDA・都道府県 (Competent Authority) による GMP調査・適合性確認

- ◆ PMDA、都道府県によるGMP調査では、特定の時期における一部の製造品目・工程等をサンプリング
 - 製造所に常駐するわけではなく、実際に確認するのは、その製造所における製造管理・品質管理の一部分
- ◆ 当事者（製造業者、製造販売業者）が自ら、必要かつ適切な品質確保を講じることが前提。

PMDA・都道府県 (Competent Authority) による GMP調査・適合性確認

- ◆ とはいえ、当事者（製造業者、製造販売業者）による取組みだけでは、国内のユーザー、外国政府等の信頼を得るには、必ずしも十分でない。
 - PMDA・都道府県によるGMP調査・適合性確認は、**医薬品の品質確保に真摯に取り組む企業をサポート。**
 - 日本で製造される医薬品の海外展開
 - 外国当局によるGMP査察を受けるのに比べて、企業側の負担（翻訳、通訳等）が少ない 等
 - 製薬団体も参画して取り決めた**ルールを守らない企業には行政処分等を行うことで、業界全体への信頼の維持・向上につながる。**

ご清聴ありがとうございました。