

ICH品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項についての研修会

Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

Points to Consider

GMP施行通知の改訂 の背景と論点

平成25年2月15日(金)

森末 政利

(医薬品医療機器総合機構)

目次

- PIC/S加盟審査状況について
- ガイドライン関係の最近の動き
- 施行通知改訂(案)の背景
- 施行通知改訂(案)の概要
- 事例集改訂(案)の概要(バリデーション)



PIC/S加盟審査状況について

PIC/S加盟審査状況について

- ✓ 平成24年3月9日 加盟申請書提出
- ✓ 平成24年5月7, 8日 PIC/S総会(ジュネーブ)
審査国: スウェーデン、アイルランド、スペイン、オーストリア、オーストラリア、シンガポール、スイス
- ✓ 平成24年10月1, 2日 PIC/S総会(キエフ)
申請書の審査中であることがラポーターから報告
- ✓ 現在 申請書に関する質問待ち
- ✓ 平成25年5月28, 29日 PIC/S総会(ジュネーブ)
- ✓ 平成25年10月7, 8日 PIC/S総会(オタワ)
来年5月以降にPIC/S側のオンサイトアセスメントが計画される見込み。

ガイドライン関係の最近の動き

ガイドライン関係の最近の動き(1)

- **PIC/S GMPガイドラインの活用事務連絡:**

- ・PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について
(平成24年2月1日事務連絡)

- ・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質疑応答
(Q&A)について (平成24年2月1日事務連絡)

- **医療用ガスのガイドライン:**

- ・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)について
(平成24年2月13日事務連絡)

ガイドライン関係の最近の動き(2)

- **植物性医薬品のガイドライン:**

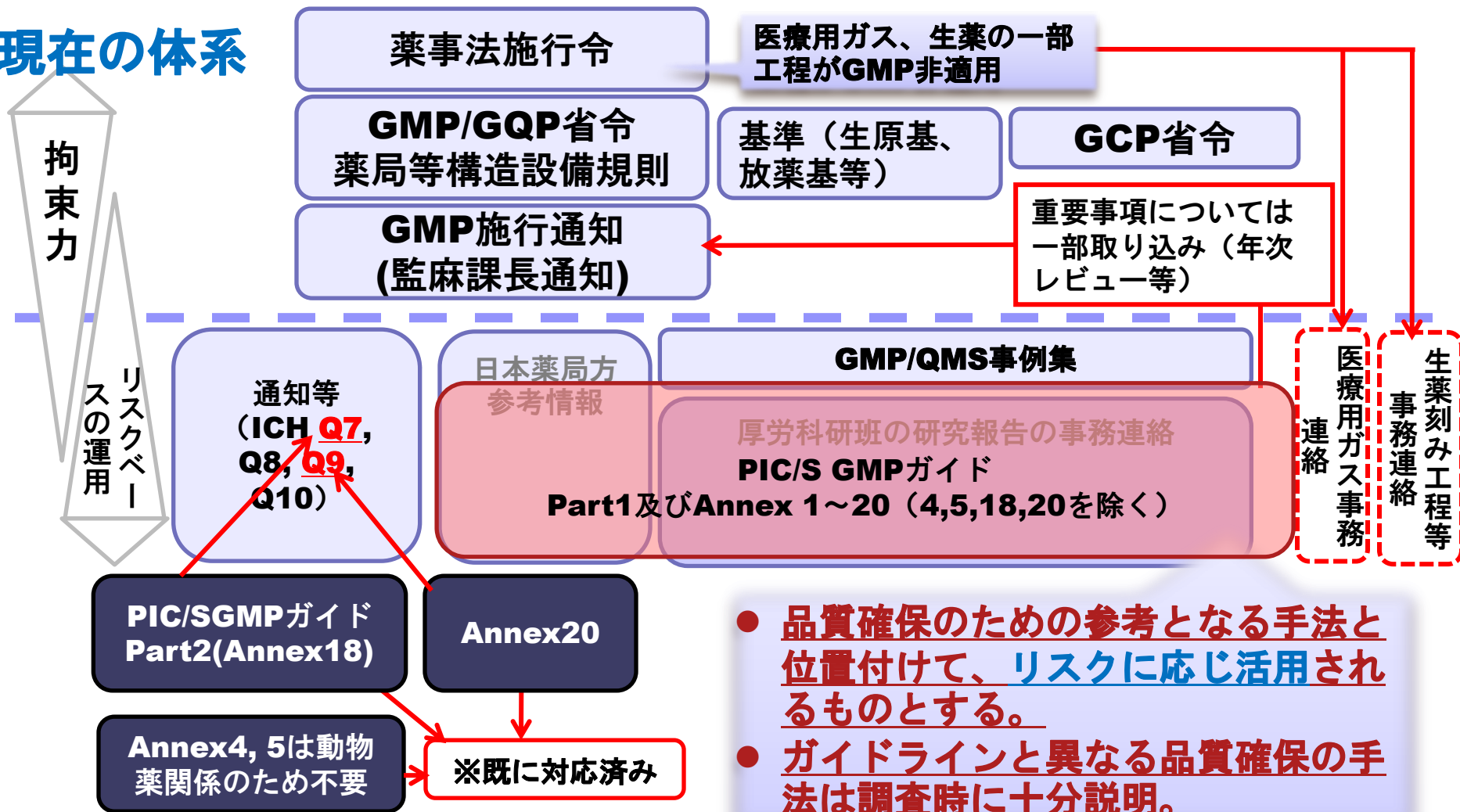
- ・生薬及び漢方生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する基準
(日本製薬団体連合会自主基準)について(平成24年2月16日事務
連絡)

- **最終滅菌法の指針改訂:**

- 「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日事務連絡)

PIC/S GMPガイドライン取り込み

現在の体系





施行通知改訂(案)の背景

施行通知改訂(案)の背景

- 全般的事項
 - 国際整合性
 - PIC/S加盟に向けたGMP基準の整合性
 - ICH Q8/Q9/Q10の実施
 - > リスクベース、サイエンスベース
- バリデーション基準
 - FDAのプロセスバリデーション
 - EMAのプロセスバリデーション
 - Continued/Continuous Process Verification

GMP施行通知へ盛り込む事項(案)

- グローバルな観点
- 品質保証の充実の観点から以下の6点を盛り込む

1. リスクマネジメントの概念を通知全体に反映
2. 製品品質の照査(年次レビュー)の実施
3. 原材料メーカー(サプライヤー)の管理
4. 製品、原薬の安定性モニタリングの実施
5. 参考品(製品だけでなく必要と考える原材料も保管)
6. バリデーション基準の全面改訂(マスタープラン、DQ/IQ/OQ/PQ、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)

拘束性の高い“施行通知”に盛り込むことで国際標準のGMP準拠を促す

GMP施行通知へ盛り込む事項(案)の検討状況

医薬品・医薬品添加剤のGMPガイドラインの国際整合化に関する研究
(研究代表者: 櫻井信豪、分担研究者: 檜山行雄、木嶋敬二、坂本知昭)

1. 品質リスクマネジメント
2. 製品品質の照査(年次レビュー)
3. 原材料メーカー管理
4. 安定性モニタリング
5. 参考品
6. バリデーション

日本製薬連合団体 品質委員会

- ・日本製薬工業協会
- ・日本医薬品直販メーカー協議会
- ・全国家庭薬協議会
- ・日本ジェネリック製薬協会
- ・全国配置薬協会
- ・医薬品製剤協議会
- ・日本漢方生薬製剤協会
- ・日本OTC医薬品協会
- ・東京医薬品工業協会
- ・大阪医薬品協会

分科会1

分科会2

分科会3

日本医薬品原薬工業会

11月末

・ 研究班として原案作成済

11月末～1月

・ 都道府県へ確認

1月末～2月初旬

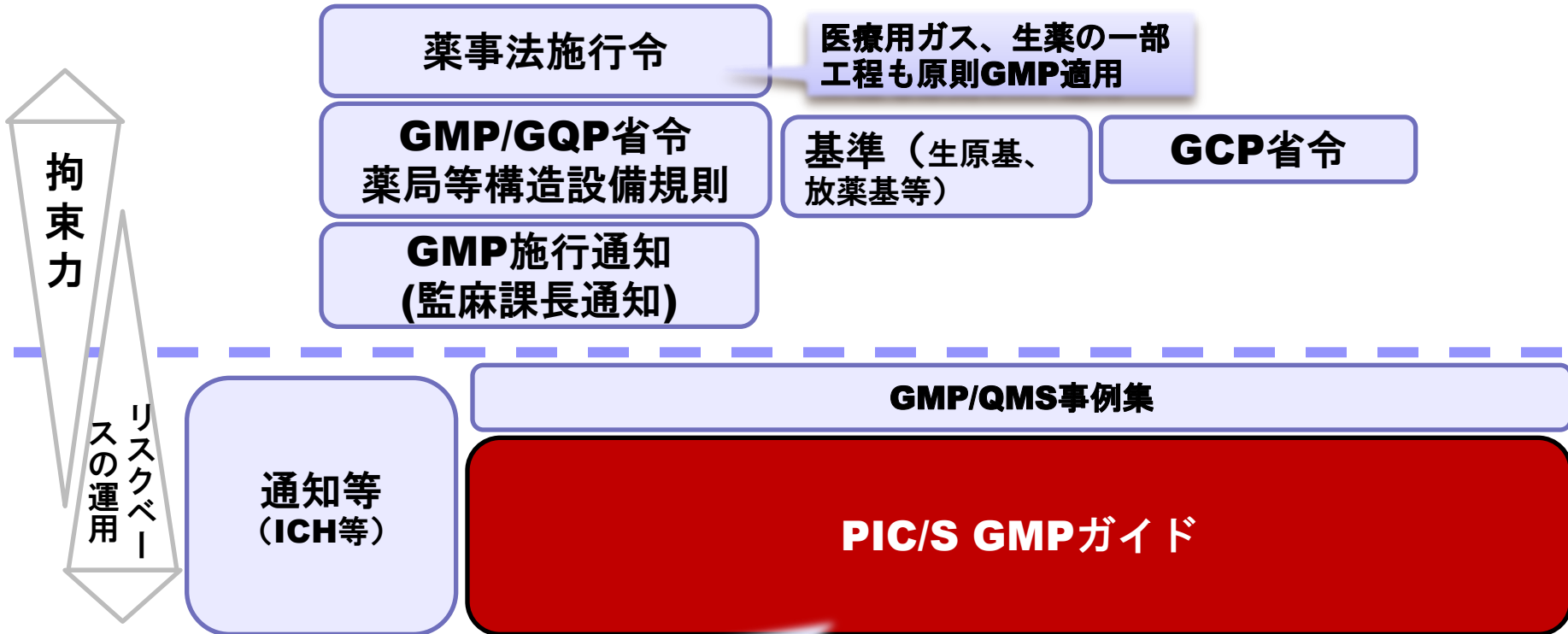
・ パブリックコメント

3月末

・ 施行通知改訂の通知発出

事例集作成

最終的な体系（見通し）



- 国内の指針を整理、段階的に順次統合。
- 日本特有な取扱いは事例集に記載。
- (加盟後) PIC/S GMPガイドライン作成に参画

施行通知改訂(案)の概要

品質リスクマネジメントの取込み(案)

- 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

第3章第3 第3条(適用の範囲)関係

『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に不可欠であり、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。』

製品品質の照査(案)(年次レビュー)

第3章第3 第5条(製造管理者)関係

(4)製造・品質管理業務には、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、または改善の余地があるか確認するため実施するものである。

- 製品品質の照査と再バリデーションをリンク
- 照査の項目などは事例集に解説予定
- 現行バリデーション基準にある『工程管理の定期照査』は削除し、『製品品質の照査』に含め、事例集で解説する

参考品(案)ー1

・第3章第3 第11条(品質管理)関係 (8)ア として規定

(8) 第1項第6号の「その他品質管理のために必要な業務」とは、例えば次の事項のうち該当するものであること

ア. 参考品等の保管

(ア)第1項第3号の「参考品」については、「製品(GQP省令第九条第二項の市場への出荷の可否の決定に供されるものに限る。)(以下、「最終製品」という。)」以外に、原料及び市場に出荷された製品の品質に影響を及ぼすと考えられる資材等の内、品質を保証する手段として適切なものも参考品として保管が必要があること。なお、参考品は、市場へ出荷後の不具合等、将来、品質を評価する可能性に備えるための分析試験用のサンプルとして保管すること。

また、最終製品以外の参考品として保管すべきものについては、保健衛生上のリスクを考慮し、製造業者等が自ら決定し、保管条件、保管数量等を含め製品標準書等に記載しておくこと

(イ)最終製品については、参考品のほかに保存品を保管すること。なお、保存品とは、市場にある製品との同一性を確認するためのサンプルで、最終製品のロットから採取したものであること。保存品の包装形態及び保存条件が参考品と同等の場合は、参考品と区別して保存する必要はない

参考品(案)－2

- 施行通知改訂案のポイント
 1. 対象範囲の拡大: 最終製品以外に、参考品として原料・資材も対象とした。
 2. 保管の意義を記載: 市場へ出荷後の不具合や将来、品質を評価する可能性に備える。
 3. 保存品の保管を規定: 市場にある製品との同一性を確認するためのサンプル。包装形態・保管条件が参考品と同等の場合は、参考品で代用できる。
- 参考品の対象、保管期間、保管条件等を事例集で解説予定。

安定性モニタリング(案)

- 第3章第3 第11条(品質管理)関係 (8)イ として規定

イ. 安定性モニタリング

(ア)製造業者等は、最終製品及びこれら用いられた原薬（両品とも輸出用に出荷されたものも含む。）が定められた保管条件下で、有効期間、リテスト期間又は使用の期限にわたり、保存により影響を受け易い測定項目及び品質、安全性又は有効性に影響を与えるような測定項目が規格内に留まっており、また留まり続けることが期待できることを、適切な継続的プログラムに従った安定性モニタリングにより監視し、その結果を記録し保管する必要があること。

(イ)安定性モニタリングを行う必要がある場合において、対象とする製品、ロットの選択は製造業者等が自ら決定し、その必要量を採取しておくこと。

- 安定性モニタリングの目的、実施条件、実施頻度、実施項目、グルーピング等を事例集で解説。

原材料メーカーの管理(案)

- 第3章第3 第11条(品質管理)関係 (8)ウ として規定

ウ. 原材料等の供給者管理

(ア) 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こと。

(イ) 重要な原料及び資材は、供給者との間で製造及び品質に関する取り決めを行うこと。

(ウ) 供給者と取り決めた内容に準じて製造管理・品質管理が出来ていることを定期的に確認すること。

- 対象の原材料や供給者、取り決め等は事例集で解説。

バリデーション基準の改訂(案)の主要部分 — 施行通知第3章第4 —

- 『品質リスクを考慮し、実施すること』(追加分)
- (バリデーションの目的)

『期待される結果を与えることを検証し、文書化することにより、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造する』(変更無し)

『目的を達成するために、医薬品開発および日常的な工程確認、定期的な製品品質照査を含む製品ライフサイクルを通じて集積した知識や情報を活用すること。必要な技術移転を実施。』(追加分)

- (実施対象)

設備、システム又は装置

製造工程

洗浄作業

バリデーション基準の改訂(案)の主要部分-2

- (手順書)

『バリデーションが必要な設備等、製造工程及び洗浄工程は製品の剤形、品質特性、工業化研究や類似製品に対する過去の製造実績等の結果から品質リスクを考慮した、製造業者等が自ら特定する』

『製造業者等の全体的なバリデーションの方針』などの項目を追加

- (バリデーション責任者の責務)

『大規模プロジェクトにおいてはマスタープランが有用』

『発生した全ての逸脱、指図の変更などを記録し、バリデーション結果に与える影響を考察すること』

などの項目を追加

バリデーション基準の改訂(案)の主要部分-3

- (バリデーションの実施)

『適格性評価(DQ,IQ,OQ,PQ)』—追加(Q7の表現を採用)

『プロセスバリデーション(PV)』—表記変更

“検証の方法は原則、実生産規模での製造スケールとし、3ロットの繰り返しまたはそれと同等以上の手法とする”などの項目

* 予測的バリデーション、コンカレントバリデーションの記載は残り、回顧的バリデーションは削除

『洗浄バリデーション』

『再バリデーション』

“バリデートされた状態が維持されていることを定期的に再確認するため。その必要性、時期・項目は製品品質の照査又は製造の結果などを考慮し決定。無菌性保証に関わるバリデーションは製品品質の照査の結果にかかわらず実施”

『変更時のバリデーション』

バリデーション基準の改訂(案)ポイント

- 製品ライフサイクル: **Q10**
 - 製品の品質照査とバリデーション活動の関連
 - 回顧的バリデーションの削除
 - 技術移転の有用性
- バリデーション活動
 - 品質リスクに基づき実施: **Q9**
 - 適格性評価(DQ/IQ/OQ/PQ)の明確化
 - バリデーションの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: **Q8, FDA, EMA**



事例集改訂の概要(案) (バリデーション)

バリデーシヨンの目的(案)

- 製品ライフサイクルの定義
- 技術移転
 - 開発部門と生産部門、製造サイト内、又は製造サイト間の製品及び製造プロセスの知識の移転
 - 知識
 - 製造プロセス、管理戦略、プロセスバリデーシヨンの取組み、継続的改善の基礎
 - > 製造技術
 - > 分析技術

バリデーションに関する基準書(案)

- PIC/Sのバリデーションプランとの関連
 - バリデーション基準の『バリデーションに関する基準書』と同義
 - バリデーション基準の『バリデーション全体を総括したマスタープラン』は従来の国内運用のとおり
- バリデーション手順書において定める事項
 - リスク評価方法
 - 製品ライフサイクルを通じて集積した知識の活用

バリデーション実施計画書(案)

- 製品品質の照査
 - 製品品質の照査の手順書
 - 照査対象: 製品標準書に規定
 - 工程管理の定期照査を一部として引用可能
- バリデーションの検証の方法
 - 分析法バリデーション
 - 程度: 分析の目的、適用する工程の段階を反映
 - 装置の適格性確認の実施

プロセスバリデーション(案)

- グループ化
 - 製剤特性が類似
 - 各工程での製品品質への影響が類似
 - グループ化の範囲と根拠を実施計画書に明記
 - 工程管理に不確定要素がある場合は製品ごとに実施
- 実生産規模での3ロットの繰返し
 - 継続的工程確認(Q8)が規定された工程はリスクに基づく
- 実施対象
 - 品質リスクに応じて実施する(Q9)

継続的工程確認(案)

- 『同等以上の手法』として解説
- 製品ライフサイクルを通じたプロセスバリデーションの実施
- 継続的モニタリング結果
 - ライフサイクルを通じたプロセスバリデーションの一貫性の検証に利用
- 実生産規模での3ロットの繰返し
 - 必ずしも、必要ない
 - 品質リスク評価の結果に基づき、決定
 - バリデーション計画書に明記



ご清聴
ありがとうございました