

EU & PIC/Sを中心としたグローバルな GMPの最新状況およびトレンド

製薬協 GMP 事例研究会、東京、大阪、2012 年9月

Dr.-Ing. S. Rönninger

*Pharma Medicines Technical Operations Global Quality & Compliance,
F. Hoffmann-La Roche Ltd*



PIC/SおよびEUのGMP

GMP査察のトレンド

GDP(医薬品の適正流通基準)

結論

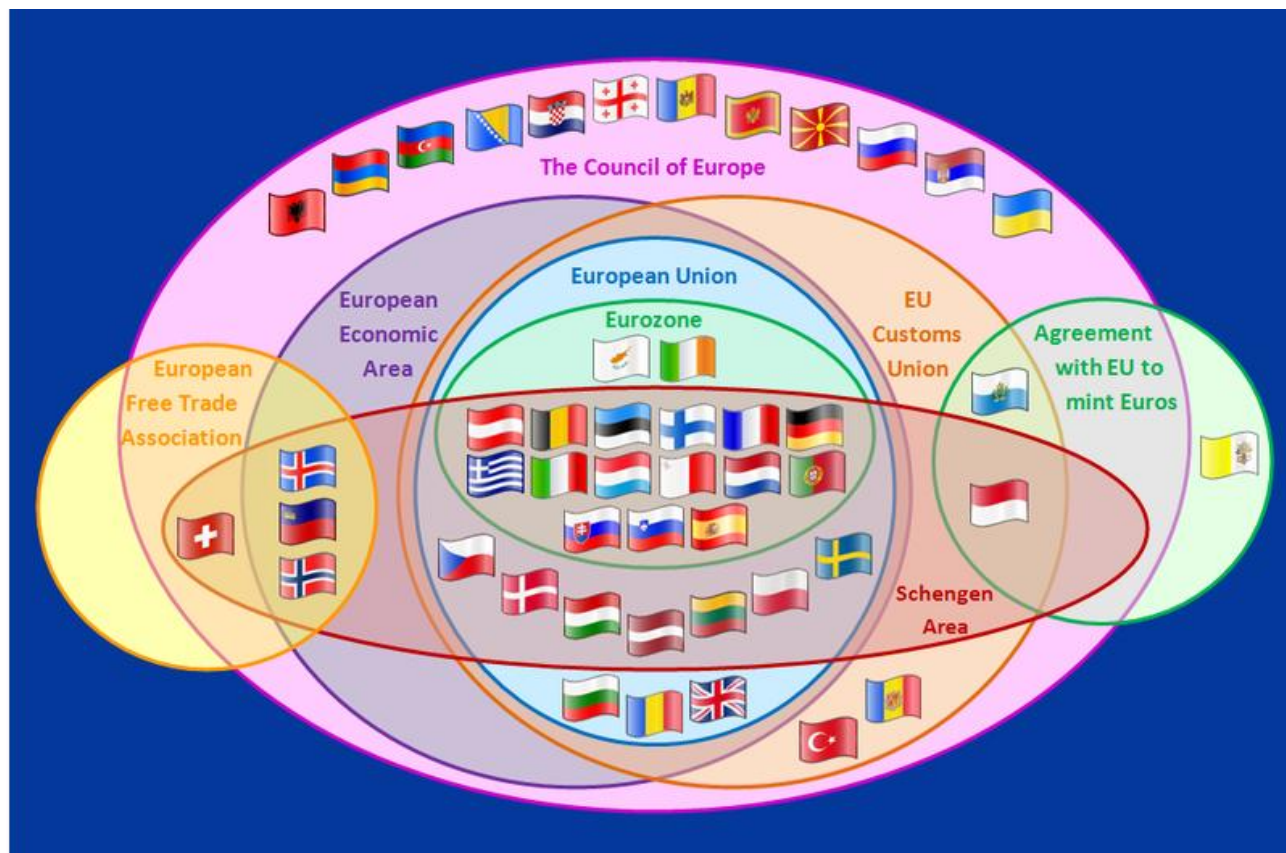
PIC/SおよびEUのGMP

GMP査察のトレンド

GDP(医薬品の適正流通基準)

結論

EUは、‘Union’と同義語ではない



© http://en.wikipedia.org/wiki/File:Supranational_European_Bodies.png

方針決定

進行役

意思決定者

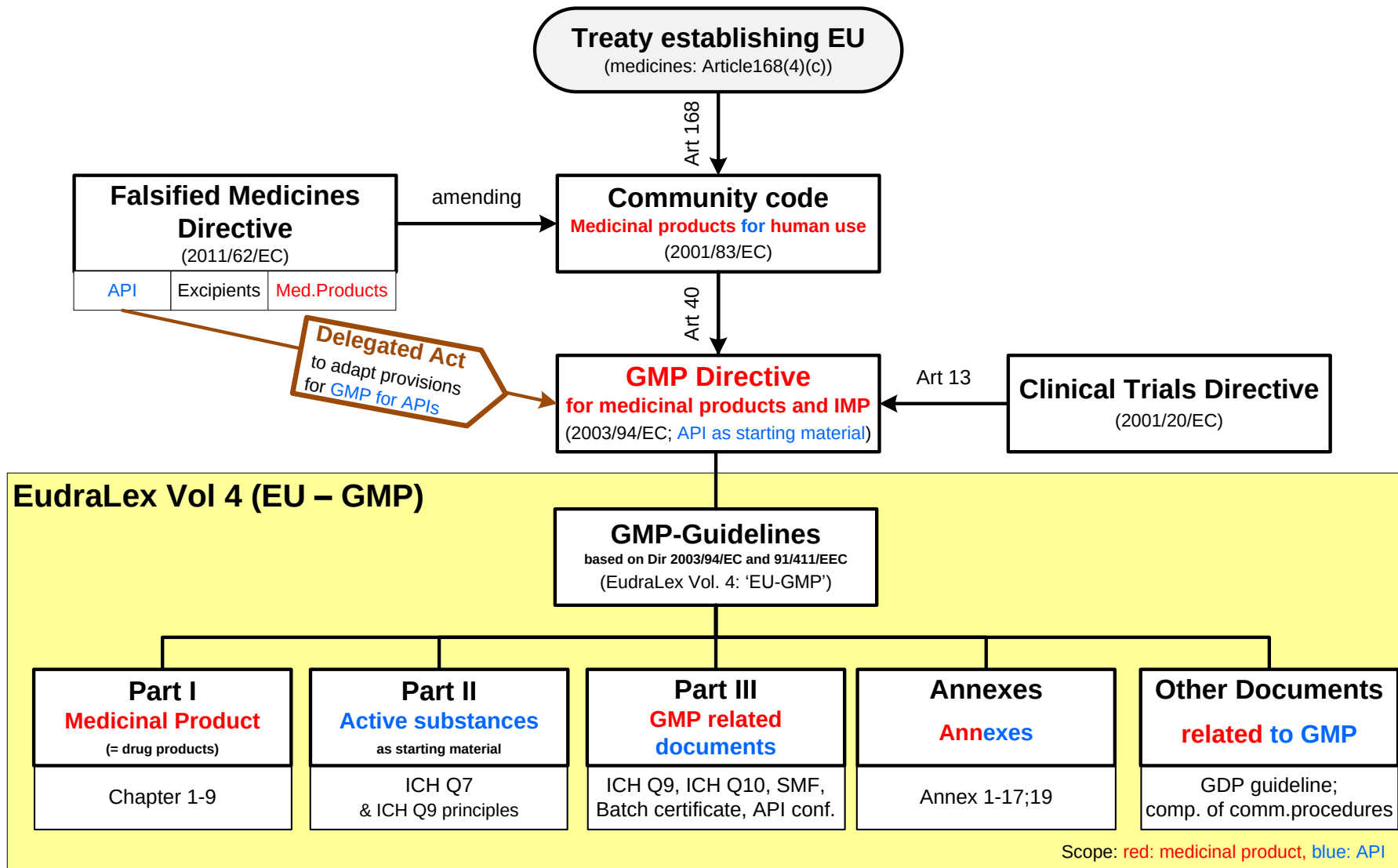
諮問機関

EUにおけるGMPの法的根拠

Primary Law

Secondary Law

Regulatory statutes

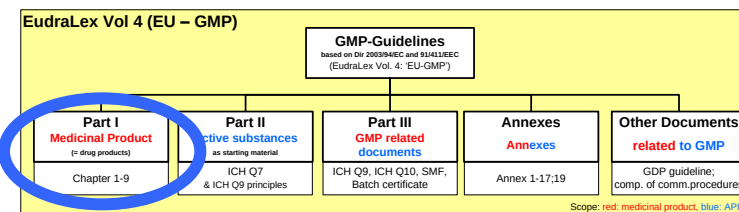


EudraLex Vol. 4: EU-GMP

第I部

医薬品の基本的要件

- 第1章 医薬品品質システム
- 第2章 人員
- 第3章 建物および設備
- 第4章 文書化
- 第5章 製造
- 第6章 品質管理
- 第7章 外部委託作業 (旧：委託製造および分析)
- 第8章 苦情および製品回収
- 第9章 自己点検



一般：

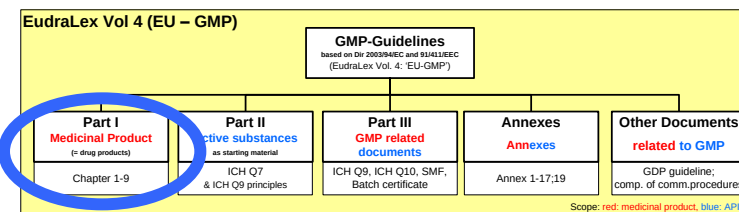
ICH Q8/11, Q9, Q10の原則を導入

個別：

- QRMの原則 (Ch 1)
- 専用の施設 (Ch 3/5)
- 委託製造 (Ch 5)
- QbDおよびQRM (Ch 5)
- 分析法の移転 (Ch 6)
- サプライヤーの監査 (Ch 9)

EudraLex Vol. 4: EU-GMP

第I部



第1章 医薬品品質システム

(2013年1月31日発効)

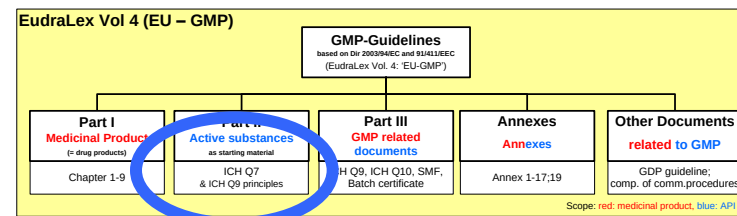
- 変更は、ICH Q10に合わせ、QRMの原則を実施するため
- GMPを管理するためのPQSの推進要因
 - 適切に認定されかつ訓練された従業員
 - 適切な建物と空間
 - 適切な装置とサービス
 - 正しい原料
 - 容器とラベル
 - 承認された手順と指図
 - 適切な保管と輸送
 - 品質管理
 - 製品品質照査
- Q10以上

ICH Q10: 医薬品品質マネジメント

- 経営陣の責任
- 製造プロセスの稼動性能と製品品質の継続的改善
- 医薬品品質システムの要素
 - 製造プロセスの稼動性能と製品品質モニタリングシステム
 - 是正措置および予防措置 (CAPA) システム
 - 変更管理システム
 - 製造プロセスの稼動性能と製品品質のマネジメントレビュー
- PQSの継続的改善

EudraLex Vol. 4: EU-GMP

第II部



出発物質として使用する活性物質の基本的要件

= ICH Q7およびICH Q9の原則（第2章2項として追加）

• 原薬に関連する他のICH文書

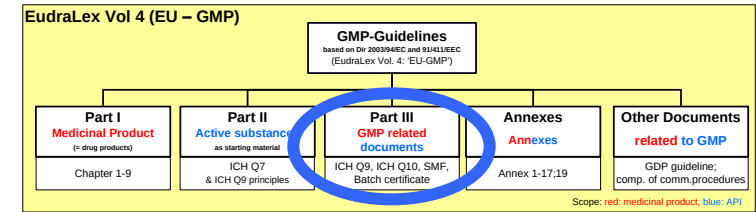
- ICH Q 9: 原薬も適用範囲
- ICH Q10: 骨格部分としてICH Q7を参照
- ICH Q8(R2) : ICH Q8のパート2に記述されている開発原理
- ICH Q11: 原薬出発物質および起源となる原材料の選択
(第5章1項) : 承認された規制上の届け出によってGMPを開始すべき時期が決まる
- Q7に関するQ&A: ICH において協議中

EudraLex Vol. 4: EU-GMP

第III部

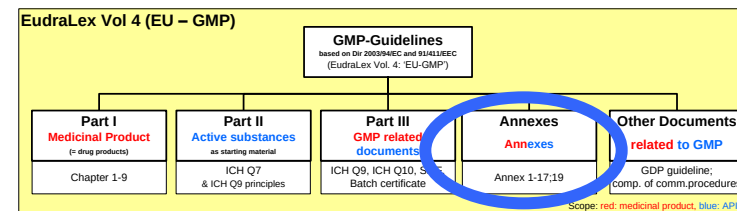
GMP関連文書

- サイトマスターファイル（SMF）
- ICH Q9 品質リスクマネジメント
- ICH Q10 医薬品品質システムに関するガイドラインの通知
- バッチに関する国際的な規制調和（MRAバッチ証明書）
- ヒト用医薬品に用いる原薬をEUに輸出する際の確認書のテンプレート



EudraLex Vol. 4: EU-GMP

ヒト用医薬品を対象とした付属文書



- 付属文書1 無菌医薬品の製造
-  付属文書2 生物学的製剤の製造
- 付属文書3 放射性医薬品の製造
- 付属文書7 植物性医薬品の製造
- 付属文書8 原料および包材のサンプリング
- 付属文書9 液剤、クリーム剤および軟膏剤の製造
- 付属文書10 定量噴霧式吸入剤の製造
- 付属文書11 コンピューター化システム
- 付属文書12 医薬品製造における電離放射線の利用
- 付属文書13 治験薬の製造
- 付属文書14 ヒト血液およびヒト血漿由来製品の製造
-  付属文書15 適格性評価およびバリデーション
-  付属文書16 QPによる証明およびバッチリリース
-  付属文書17 パラメトリックリリース
-  付属文書19 参考品および保存品
- ~~付属文書20 品質リスクマネジメント~~

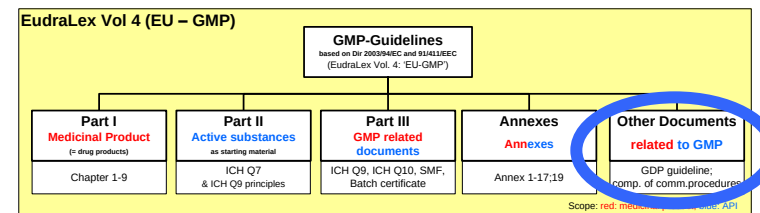


ICH Q8/11,9,10 の原則を導入
例 : CPV(15), RTRT (17), PAT (19)

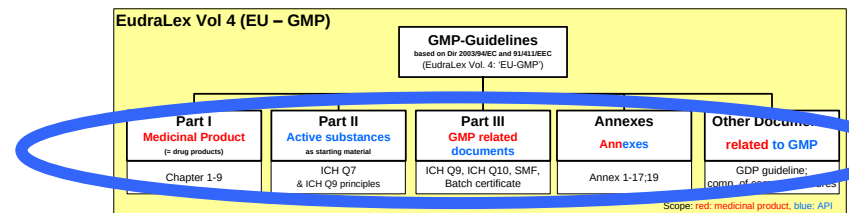
PIC/S GMPsに含まれる。

EudraLex Vol. 4: EU-GMP

GMPと関連した他の文書



- 査察、ならびに新しいEUの書式および手順を含む最新情報の交換に関する域内の手順を集めたもの
 - 一連のGMP/GDP査察と関連した手順
 - GMP & GDPの査察
 - 即時警告システム：品質欠陥、回収、欠陥の疑い
 - 査察当局間の情報交換
 - 査察当局内の品質システム
 - 査察報告書の書式
 - 品質欠陥の追跡調査
- ヒト用医薬品の適正流通基準（94/C 63/03）



EU GMPs = PIC/S GMP

Annex 16 (バッチリリリース) & GDPsを除く

- バッチリリリースを除外する理由
 - 国内法による規制と導入に相違
- GDPsを除外する理由
 - いくつかのEUの国での法的な責任の相違

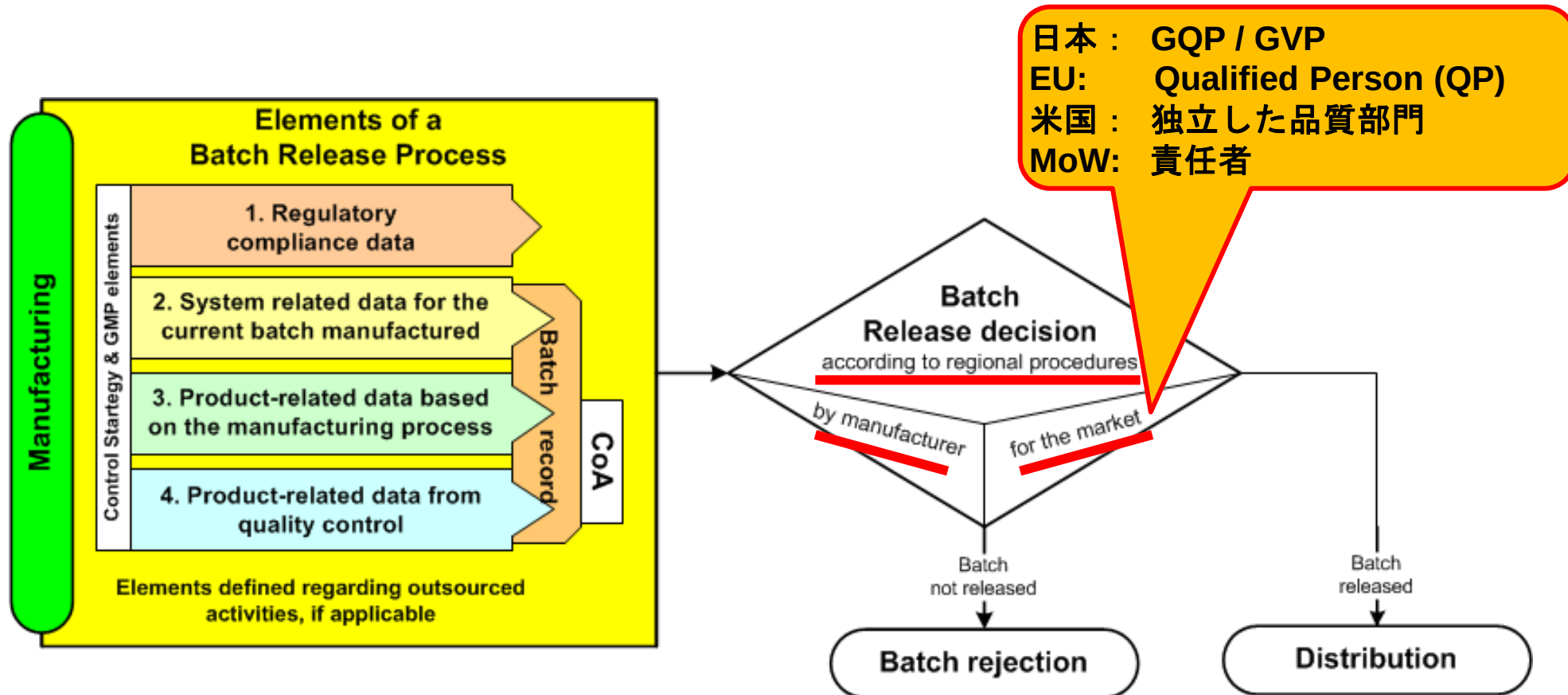
結論

- 査察当局が同等のGMPsを実施しているとみなすことが可能

GMPsの調和

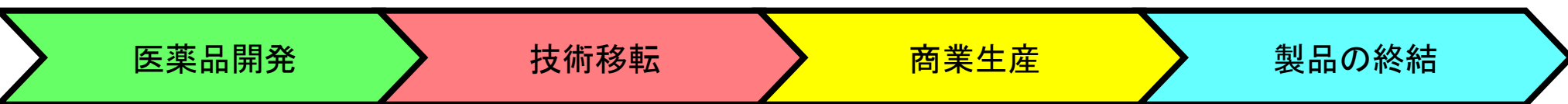
バッチリリース

- コンセプトは同等であるが、責任は異なる。



コンセプトについて語るときは、
正しい用語を使用する必要がある

- ライフサイクル (例 : Q10)



- End-to-Endの品質 (例 : 事業の開始／規制)



PIC/SおよびEUのGMP

GMP 査察のトレンド

GDP(医薬品の適正流通基準)

結論

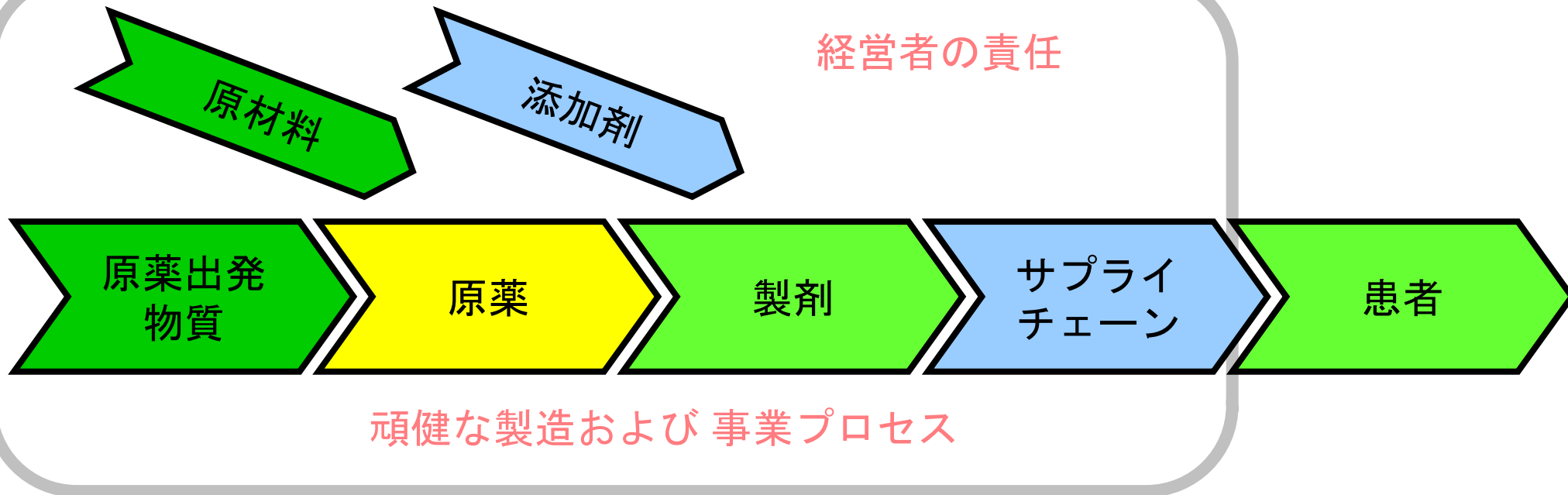
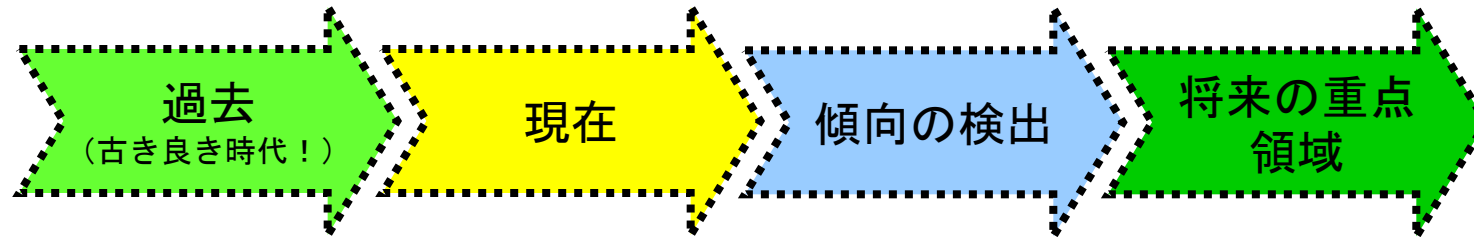
査察の目的

論証する (Make a 'CASE')

- 査察は、全体的な管理状態を保証する際、以下の点を評価するために必須である。
 - Capability :
能力
 - Adequacy of production and control procedures :
妥当性（生産および管理手順の妥当性）
 - Suitability of equipment and facilities :
適格性（装置および施設の適格性）
 - Effectiveness of the quality management system :
有効性（品質マネジメントシステムの有効性）
- 提出されたデータの信頼性、ならびに申請資料とのつながりの評価
（承認前の査察）



査察の重点領域の推移



PIC/Sによる査察の傾向

査察官の基準

- 2012年第1四半期に、PIC/Sに参加するすべての規制当局および申請者にデータを提供するアンケートを送付した。
- アンケートでは、次の情報を求めた。
 1. 最も頻度の高いGMPの欠陥のカテゴリー
 2. 最も重大なGMPの欠陥（極めて重大および／または重大）

PIC/Sによる査察の傾向

最も頻度の高い欠陥 vs. 最も重大な欠陥

最も頻度の高い欠陥

製造	24%
品質システム	20%
品質管理	14%
施設＋装置	14%
バリデーション	12%
従業員の問題	8%
原材料の管理	7%
規制上の問題	1%

最も重大な欠陥

製造	27%
品質システム	20%
施設＋装置	17%
バリデーション	14%
品質管理	9%
規制上の問題	6%
原材料の管理	5%
従業員の問題	3%

詳細は次の文書を参照：Hans Smallenbroek , Boon Meow Hoe, *Top GMP Deficiencies*, **Pharm. Tech. Europe**, May, **2012**, 42-44

PIC/Sによる査察の傾向

最も頻度の高い欠陥 vs. 最も重大な欠陥

- 類似点

- 地域間で有意な差はない。
- 最も頻度の高いGMP欠陥群と最も重大なGMP欠陥群に相関がある。

- 査察官は、業界に対し、それらの欠点についてより効果的および効率的に伝えるべきである。

- 最も頻度の高いGMPの欠陥の一部は、文書化－製造等の査察プロセスの一部として容易に検出されることが原因と考えられる。
- 施設の設計およびメンテナンスは、老朽化した建物あるいはメンテナンス費用の節約と関連している場合がある。（これは、PIC/Sの査察官によって実施された査察において、極めて重大な欠陥の2番目にランクされている）

- PIC/Sは一般的なGMP欠陥分類モデルを作成することができる。

- 何が「極めて重大」、「重大」、「軽微」な所見であるか定義する必要がある。

査察の中で期待するものを管理する

- 査察管が見たいと思うもの

- 操業中のすべてのプロセス、すべての影響を受ける区域および装置
- 整備されている、すべての品質システムの要素の例
(教育訓練、メンテナンス、モニタリング、洗浄バリデーション等)
- 逸脱および変更

- 企業が見せたがるもの

- ルーチンのプロセスおよび職務遂行能力の水準
- 改善および開発事項、確立した基準およびイノベーション
- プレゼンテーションによるシステム設計 (QA、QC、製造)

企業は何を所有しているか？

査察官は何を探しているか？

- **サイトマスターファイル**
 - 非常に有用である。常に目次を参照できるようにしておくこと。
- **品質マニュアル**
 - ISO 9001の型は、十分な構造であるように思われる。
- **「品質マネジメントシステム」**
 - QMSと呼ばれるものは何であれネットワークである。
 - 選択したQMS（定義を含む）を実行することが期待されている。
 - 産業界と国の監督官庁（NCA）間で共通言語を使用する義務がある。
 - 経営レベル、グローバルレベル、国内レベルを区別すること。

査察における不備（欠陥）の回避

品質マネジメントシステム (QMS)

- 査察では、業界は以下の点を実証すべきである。
 - 関係するすべての職務の担当者および社員による‘QMS’へのコミットメントおよび意欲
 - ‘QMS’の所有者であること。
 - 上級管理者の関与
 - 各地域のQMS’およびグローバルな‘QMS’を定義し、それらのinterphasesおよび実施状態を含め、説明すべきである。
 - ‘QMS’に記載されているプロセスおよびシステムの頑健性
 - ‘QMS’のモニタリング、一貫性、ならびに有効性

査察における不備（欠陥）の回避

根本原因の分析および是正措置

- 根本原因

- 範囲を定め、他のプロセスおよびバッチへの影響がある場合、その影響を特定する。
- 潜在的要因を調査し、可能な場合、データ／傾向により裏づける。
- 可能な場合、根本原因を確認する。

- 是正措置

- 必要に応じて、暫定的な対策をとる。
- 予期せぬ結果および隣接する区域への影響を評価する。
- 現実的なスケジュールを設定し、それに従う。

- 取り組む方法は？

- 異なる知識およびスキルを持つワーキングチームを編成する。
- 責任を明確にした上で、有効性のチェックを含む積極的な追跡調査を行う。
- 経験および学んだことを共有する。

査察における欠陥の回避

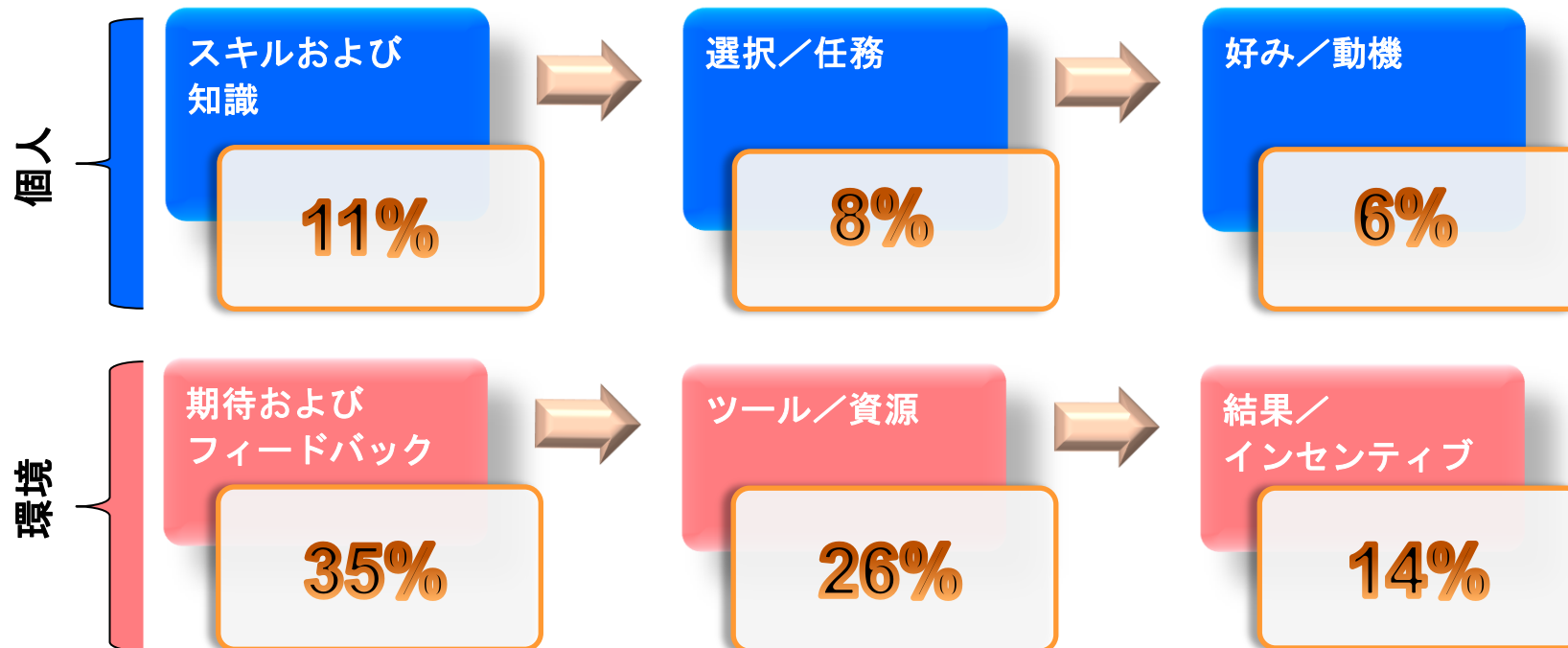
個人／教育訓練

- 期待を管理する。
 - 関連するタスクおよびGMP要件との関連づけの教育訓練を行う。
 - 資格のあるトレーナーを活用する。教育訓練すべき様々な技術を含める。
 - 教育訓練の有効性を検証する。
 - 頻度等、教育訓練を継続的に評価する。
 - 記録を保管する。
- ヒューマンエラーの場合
 - 「真の根本原因」およびギャップを探す。
 - 「不十分な教育訓練」を前提としない。
 - 是正策は、単なる「SOPの変更およびスタッフの再教育訓練」ではない。

査察における欠陥の回避

個人／教育訓練

- 能力ギャップを調べることを検討する。
- 潜在的な寄与因子



70～80%の人々にとっては、これらが、より良い業績をあげられない原因となっている。

査察における欠陥の回避

文書化およびバッチリリースの決定

- 製造に関する文書化

- 手順、SOP、テンプレートに従って実施する。
- モニタリング、QC試験、逸脱、環境モニタリングデータ、関連する警告の処理等のQMSの要素を実施する。
- 機器のパラメーターのリアルタイム文書化

- 品質管理および出荷

- 輸入製品の場合のバッチリリース
- バッチ記録におけるLIMSシステム入力と照合したマニュアルデータの処理
- バッチリリースの決定における情報の利用
- 他国での製造の場合のバッチリリース手順の特異性

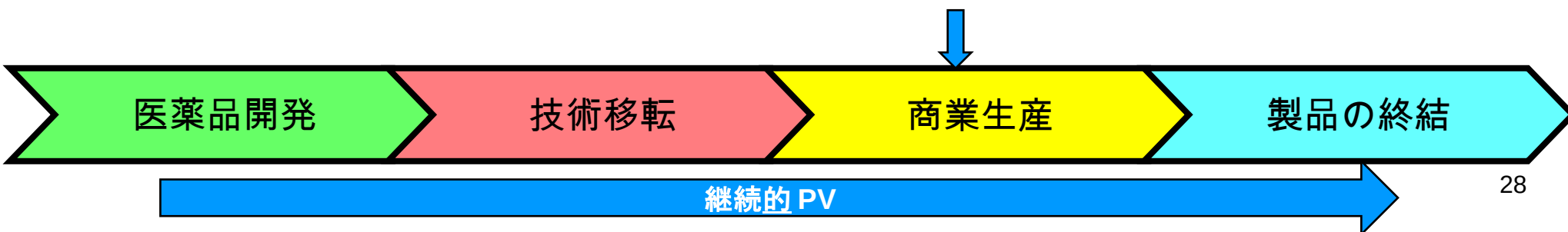
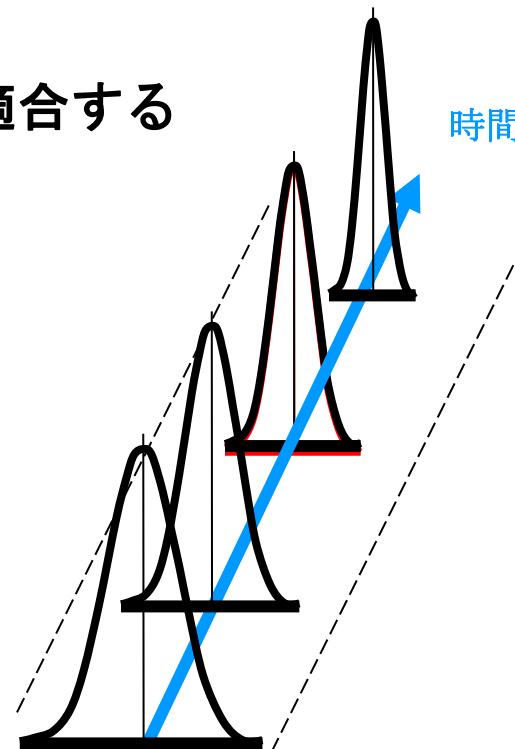
- 規制遵守データ

- 製造施設に存在する文書類の文章と規制当局への提出資料の相違点

誤解の回避

プロセスバリデーション

- プロセスデザインは、事前に定めた品質基準に適合する製品を生み出す。
- プロセスまたは分析法の頑健性を実証する。
- 継続的工程確認 (CPV)
 - 「プロセスバリデーション」の法的義務に対するアプローチ
 - コンセプト (ICHにより定義)
FDAにて「stage 3」(商業生産)に使用されている
「継続的工程確認」は、EUと同様のコンセプト。



プロセスバリデーションについて

伝統的な プロセスバリデーション

結果：
再現性がある。

次の方法で達成される：

- + 通常は 3 バリデーションバッチ
- + 追加のサンプリング

継続的工程確認

結果：
頑健なプロセスが機能している。

次の方法で達成される：

- + 継続的なモニタリング
- + 該当する場合はリスク管理対策

「プロセスバリデーション」の法的責任を遂行する。

バリデーションおよびQRM

- 以下の目的にQRMの原則を使用すべきである。

1. バリデーションの範囲、程度、対象の特定

- A) パラメーターの決定（例：リスクランキングとフィルタリング／特性要因図／FMEA）
- B) 範囲の決定（例：モデリング／実験計画法 (DoE)）

システムアプローチ

2. 継続的工程確認の裏づけ

- A) 伝統的方法（例：X-bar管理図、ヒストグラム）を用いた回顧的検証および傾向の検出
- B) 工程性能の予測的モニタリング
（例：工程能力評価または指数加重移動平均 (EWMA)、累積集計（CuSum）図）

製品アプローチ

欠陥の回避

QRM の実施

- **不確定要素を管理する。**
 - プロセスに関する完全な知識
 - 予想された、あるいは予想外のばらつき
 - 極めて主観的なリスク採点法
- **異なる利害関係者間で共通の理解に達する。**
 - リスクの推定に使用する採点法の性質
 - 各利害関係者が、異なる潜在的危害を認識している可能性がある。
 - 各危害が発生する様々な確率
 - 異なる人々がどのようにリスクを認識しているかを考慮する。
- **利用できる科学的根拠**
 - 製品と接触する施設は常に「極めて重大」である。
 - リスクに基づいた装置の適格性評価に関連した管理項目および活動
 - 「極めて重大」と特定された場合、装置コンポーネントの適格性評価、校正、あるいはモニタリングを行う必要がある。

査察の実施

要約

- グローバル企業は、1カ所の製造所に対して複数の当局による査察を受ける（EFPIAのデータによれば最大で32の査察当局）。
- ほとんどの査察は製品のフローに沿って行われる。
 - 査察時間の30%は、プラントツアーに使用される。
 - 査察時間の30%では、品質マネジメントの項目を扱う。
 - 査察時間の20%では、品質管理の項目を扱う。
 - 査察時間の20%は、例えば、最新の申請資料、ある国特有の文書およびプロセス（バッチリリース、委託等）の提示などの明確化に使用される。
- 外国の当局は、査察時間の80%において重複するGMP項目を査察する。

査察の実施

査察の潜在的対象の検出

- 査察官の国内環境

- 政府協議

- 例：透明性を確保するための取り組み、治療薬不足、偽造品

- 公式の協力関係に関する懸案の決定事項

- 例：相互承認協定（MRA）

- 特有の国内規制および期待

- 例：粒子、安定性（気候区域II/IV）

- 特有の状況

- 例：電力供給、セキュリティ、盗難、不法侵入

- 規制当局が関心を持っていることに注意する

- 規制およびガイドラインの次の更新

- 公表されている社内の教育訓練

- 個人の経歴

査察中に指摘された欠陥（見解の相違）に どのように対処できるか？

- 相互理解が鍵である。
 - 国家間で異なる規制を特定する。
 - 企業と規制当局による知見の解釈の違いを特定する。
 - 規制当局内の査察官間または規制当局間の解釈の不一致を分析する。
 - 翻訳の問題
- リスクに基づいた決定を下す。
 - リスクとは何か？
 - リスクはどの領域に関連しているか？(ICH Q9は患者に対するリスクに関連している)
- 率直に話し合い、妥協する。

PIC/SおよびEUのGMP

GMP査察におけるトレンド

GDP(医薬品の適正流通基準)

結論

GDP (医薬品の適正流通基準)

企業、受託業者

原薬製造

製剤製造

サプライチェーン

薬局患者

再包装業者、再表示業者

大量の
単一製品
ドラム、容器

代理店、
仲介業者、
貿易業者、
流通業者

物流

倉庫保管

発送

輸送

少量の
複数製品
異なる包装

アウト
ソーシング

規制の枠組み 製剤



ガイドラインは1999年から存在する。

医薬品流通経路の査察

付属文書6、WHO技術報告書1999年度第885号

規制の状況



WHO技術報告書2010年度第957号、付属文書 5

WHOの医薬品の適正流通基準

標準的なGMP

1. 趣旨
 2. 本ガイドラインの適用範囲
 3. 用語集
 4. 一般原則
 5. 医薬品流通の規制
 6. 組織および管理
 7. 従業員
 8. 品質システム
 9. 施設、倉庫および保管
 10. 車両および設備
 11. 輸送用容器および容器のラベル表示
 12. 発送と受領
 13. 輸送および輸送中の製品
 14. 文書
 15. パッケージングおよびラベル貼替え
 16. 苦情
 17. 回収
 18. 返品された製品
 19. 偽造医薬品
 20. 輸入
 21. 委受託活動
 22. 自己点検
- 参考文献

偽造品の防止

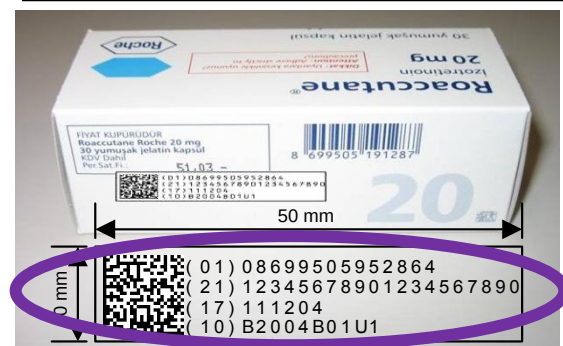
コード化／シリアルライゼーション／
改ざん明示／集約

コード化
一次／二次包装

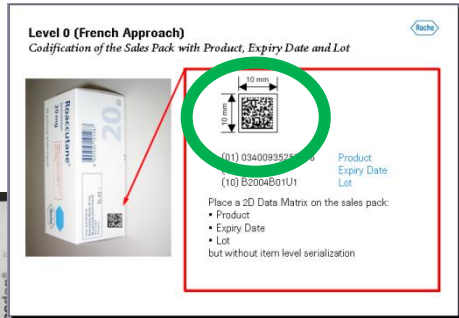
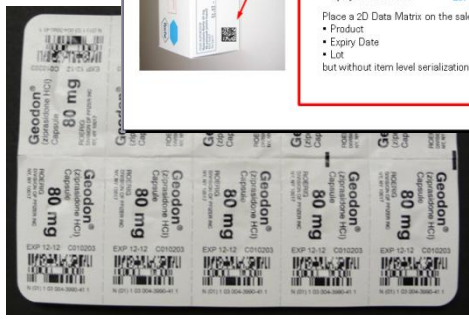
製品番号
任意でバッチ番号および有効期限

シリアルライゼーション
二次包装

+ 品目上の固有の識別子

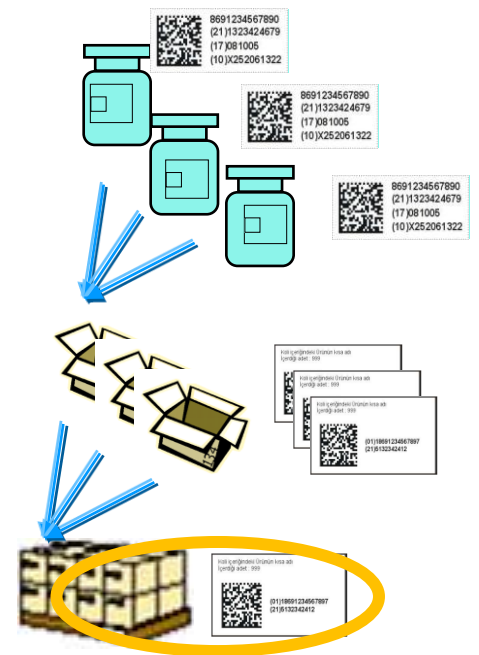


および
改ざん明示
二次包装



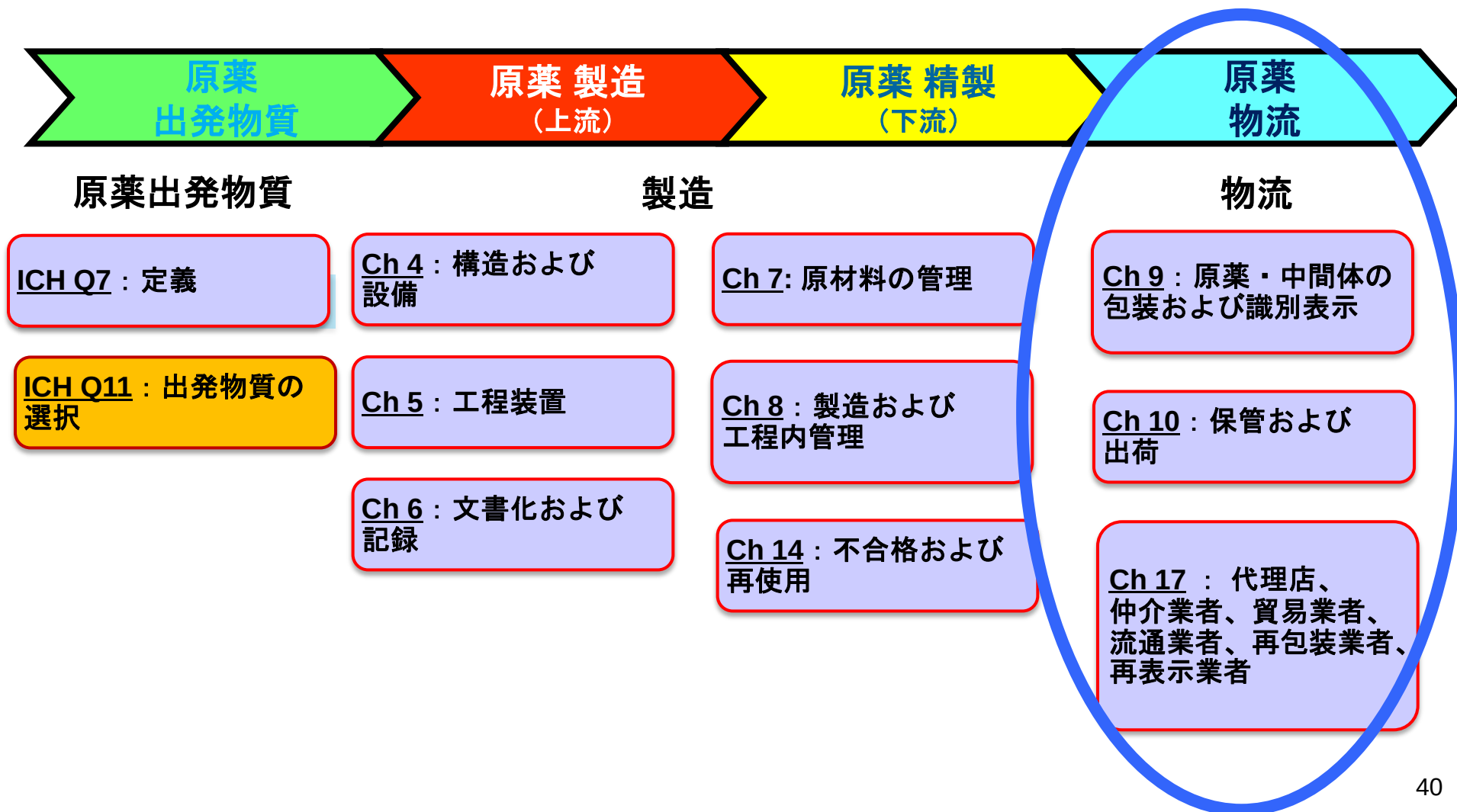
集約
出荷単位

+ 束、ケース、パレット上の固有の識別子



規制の枠組み

例：原薬のGMP (ICH Q7)





- 医薬品製造承認取得者
 - 事業所において適合製品を製造する。
- 医薬品市販承認取得者
 - GMP遵守を保証する。
 - 製品の所有者（ICH Q10を参照）
 - 品質および規制遵守の法的責任

PIC/SおよびEUのGMP

GMP査察のトレンド

GDP(医薬品の適正流通基準)

結論

結論

- 製品およびプロセスが用途に適している。
 - 調和したGMPs／GDPsを実行することで保証される。
- 予想外のことがない。
 - 「設計による品質の作り込み（QbD）」の考え方を実行することで保証される。
- 新たな規制の制定を防止する。
 - 既存の要件の精神を実行することにより保証される。



我々は何をより良い方法で行うことができるか？

コミュニケーション、
調和、
協調、
信頼



私たちはヘルスケアを革新します。