

# 製造販売承認制度の導入と その後のGQP/GMP動向

平成23年2月3日  
医薬品品質フォーラム

厚生労働省医薬食品局  
監視指導・麻薬対策課  
國枝 卓

# 本日のお話

- 製造販売承認制度の導入
- 製造販売承認制度とGQP/GMP
- GQP/GMPの動向
  - \* 問題事例からの検討
  - \* GMPの今後の方向性
- まとめ

# 製造販売承認制度の導入

# 平成14年改正薬事法 ～ 品質の観点から～

## ○全般

- (1) 販売 (Marketing) と製造 (Manufacturing)。全面委託の実現  
品質管理に関する基準 (GQP) に基づく品質マネジメントシステム

 **製造販売承認制度の導入**

## ○GMPと承認

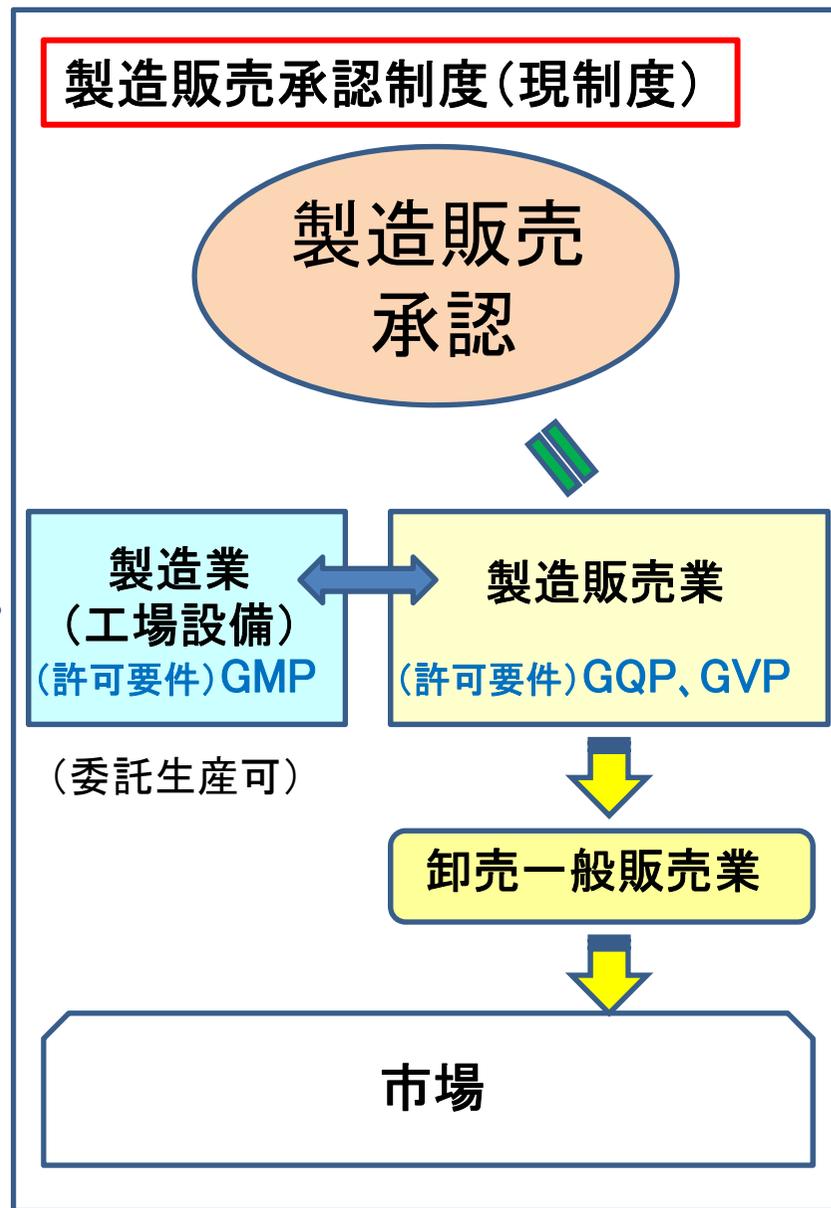
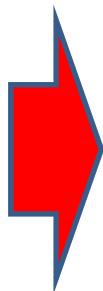
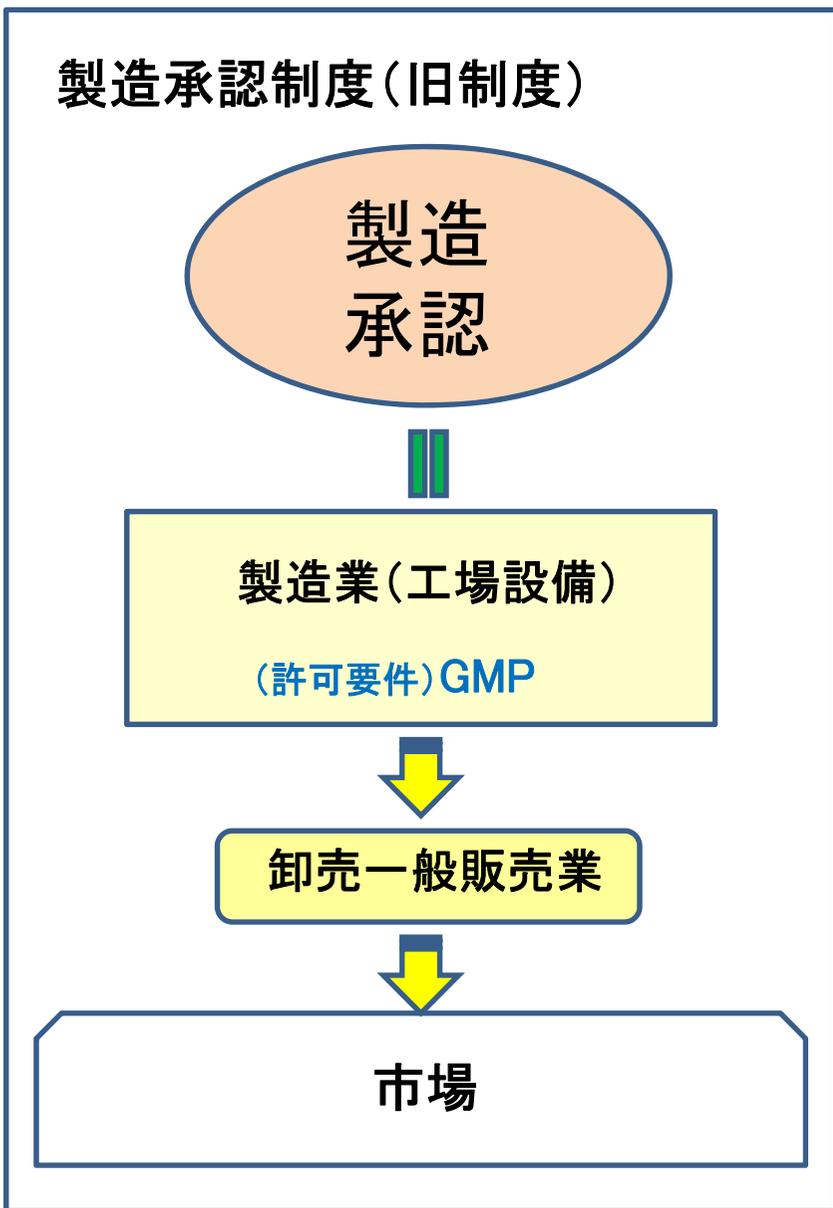
- (1) GMPの承認要件化。審査時のGMP調査
- (2) 一部変更承認におけるGMP要件化。審査時のGMP調査
- (3) 海外製造所の認定制度とGMP適用
- (4) GMP基準の改正、変更管理や逸脱管理の導入
- (5) 製造関連の承認書記載の充実化
- (6) マスターファイル制度の導入
- (7) 承認事項の軽微変更システム導入

## ○規制実施体制の整備

- (1) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の設立
- (2) 審査と市販後安全対策、審査とGMPの連携強化、市販後安全対策/GVPとGMP/GQP

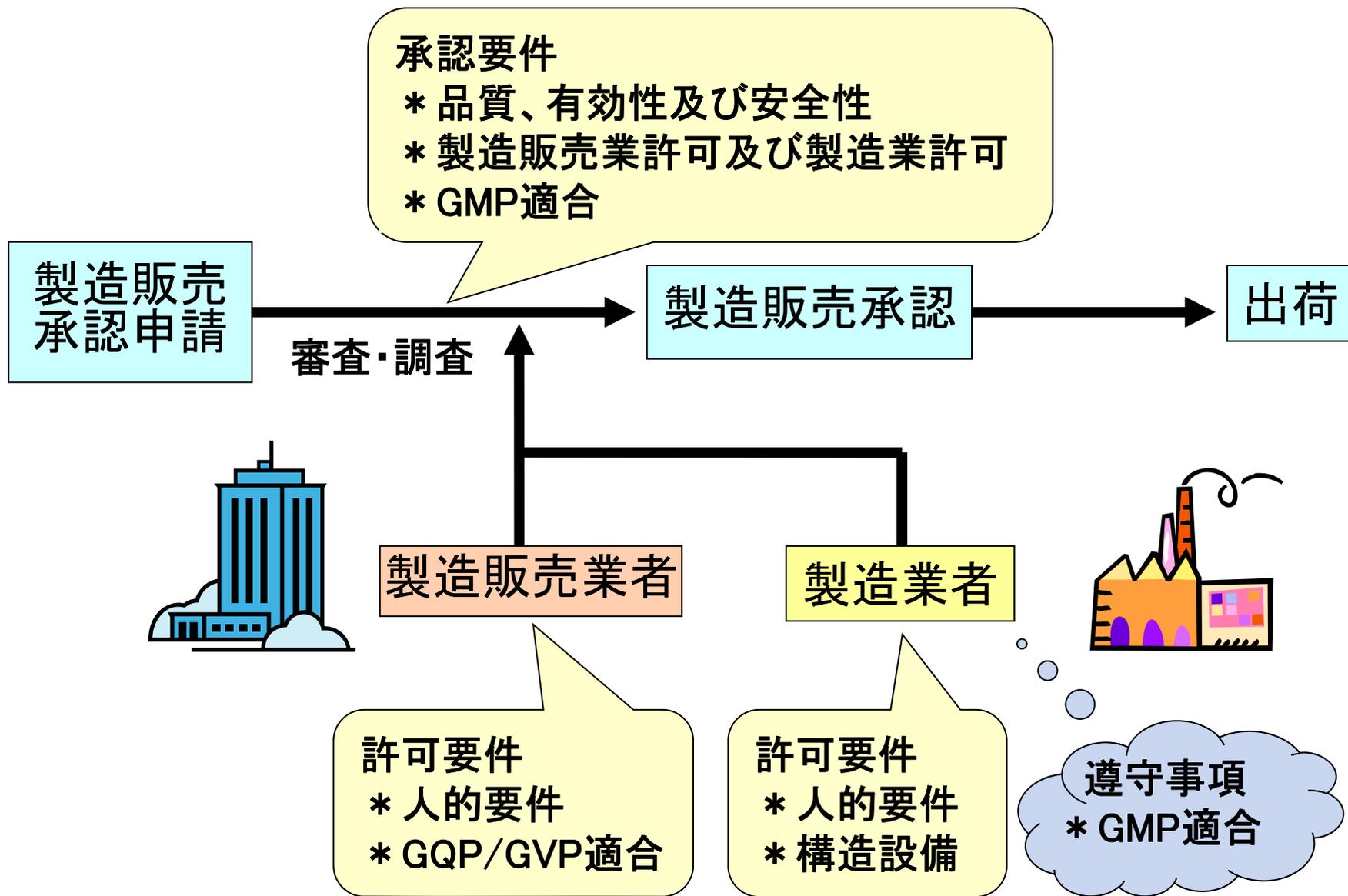
## ○その他 生物由来製品

# 改正薬事法での承認制度

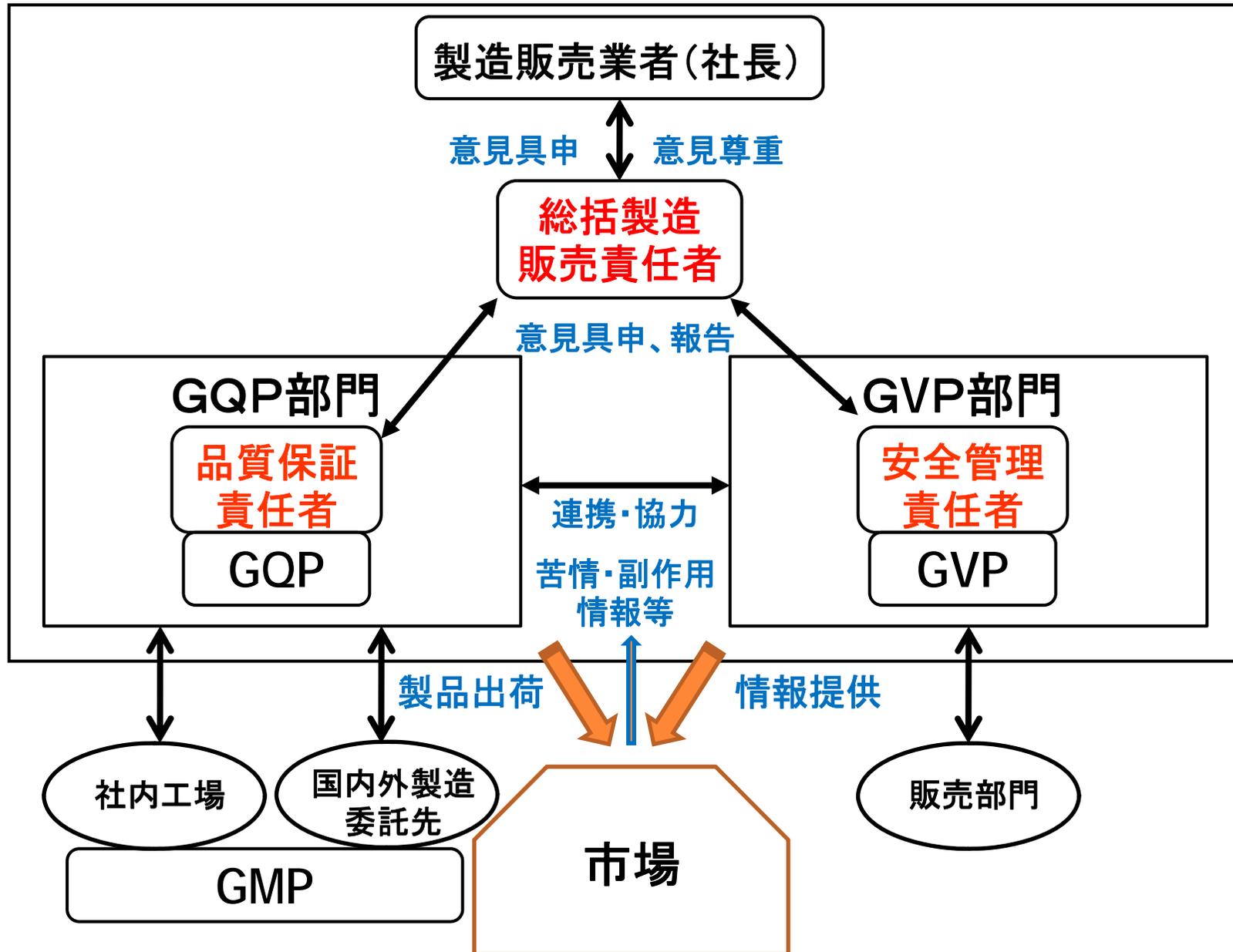


# 製造販売承認制度とGQP/GMP

# 製造販売承認とその要件



# 製造販売業における責任体制



# GQP省令

## —GQP体制

総括製造販売責任者

品質保証責任者

安全管理責任者

## —品質標準書

## —市場への出荷の管理

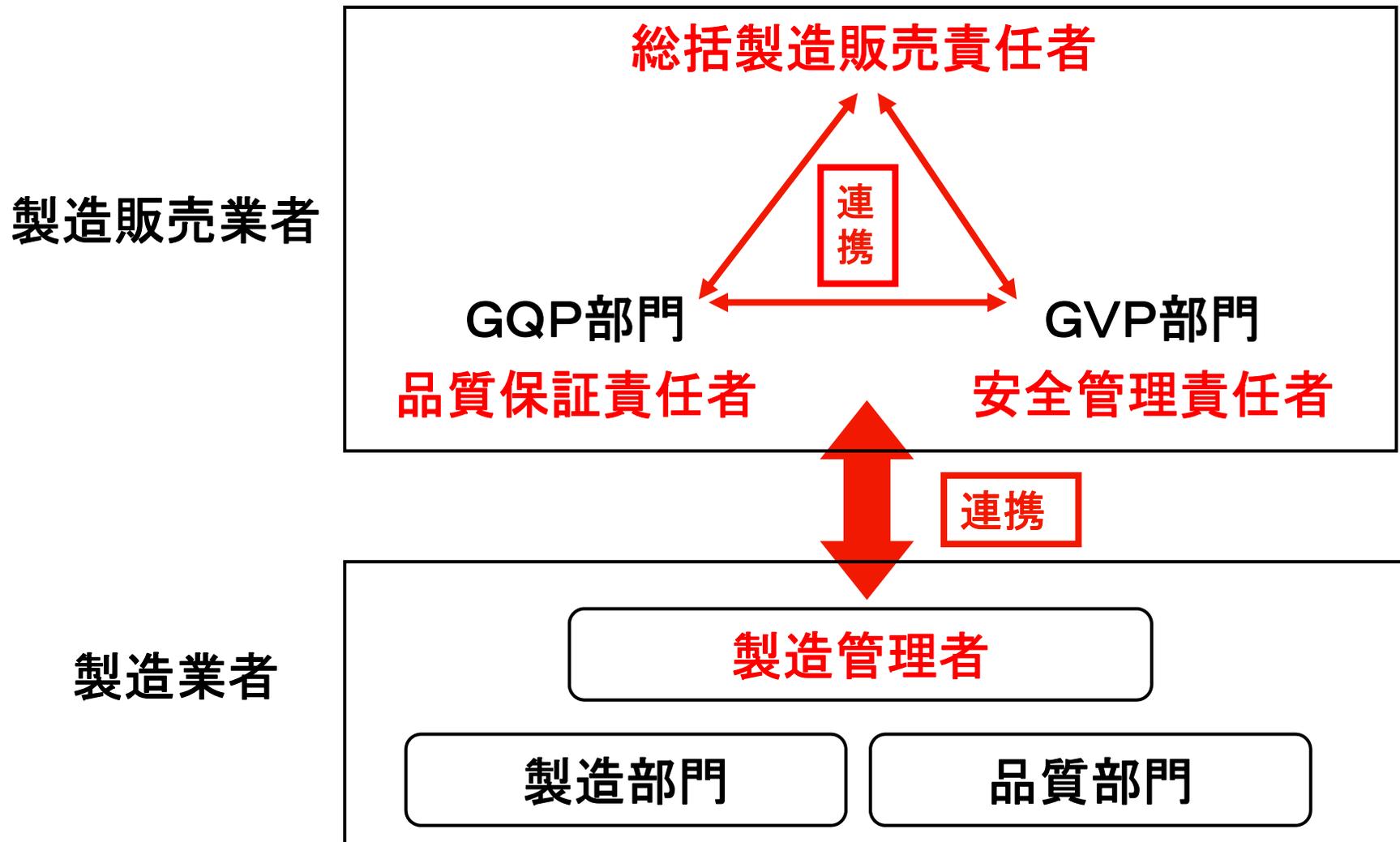
## —製造業者等との取決め

## —適正な製造管理及び品質管理(GMP)の確保 (製造所監査)

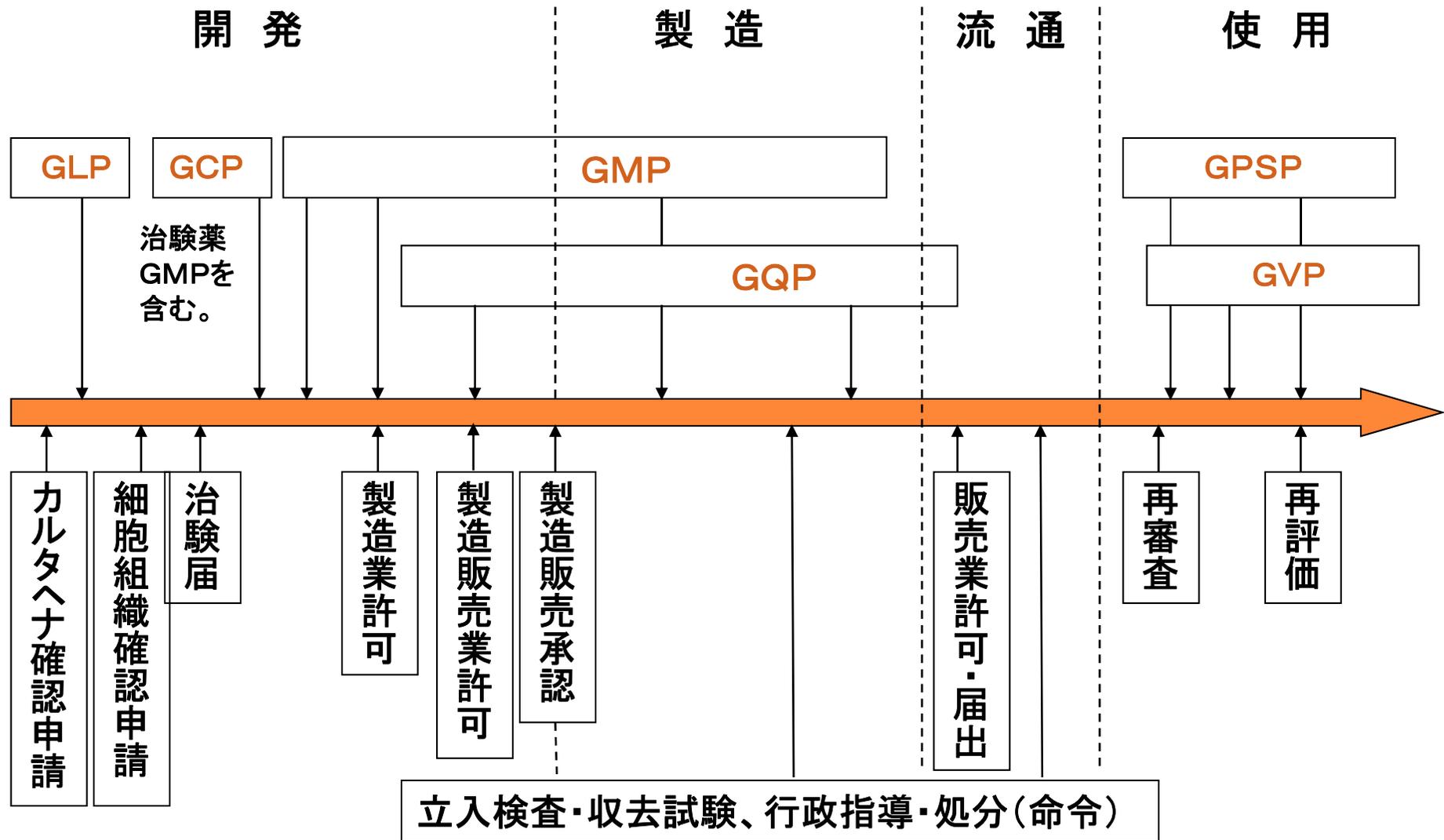
## —品質等に関する情報及び品質不良等の処理

# GQP体制

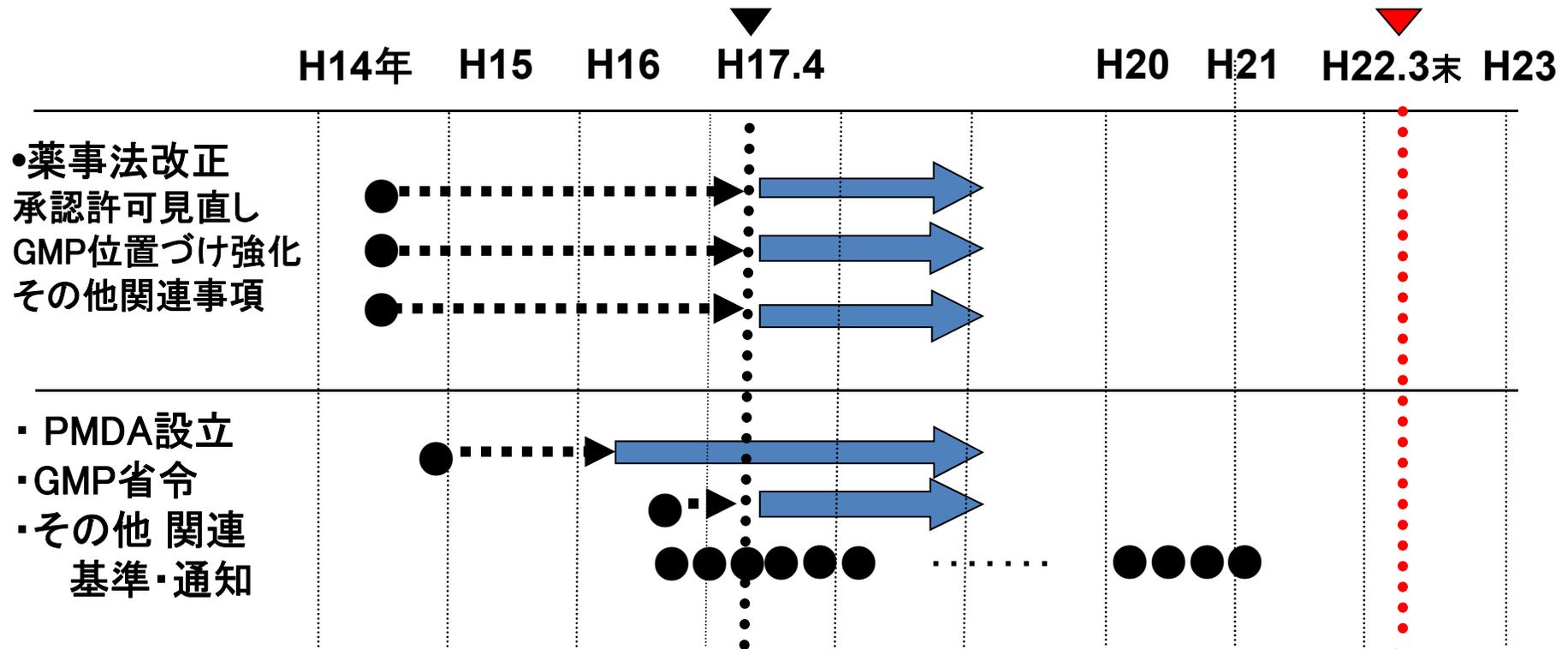
(市場へ出荷することに対する責任の強化)



# 医薬品ライフサイクルにおける 薬事規制とGMP・GQPの位置づけ



# 改正薬事法施行に伴う経過措置



● : 公布・発出  
➡ : 施行

## 経過措置が終了

- ・みなし承認の製造方法欄整備
- ・簡易登録MFの本登録
- ・みなしの外国製造業者認定更新
- ・みなし許可終了までの定期GMP調査)

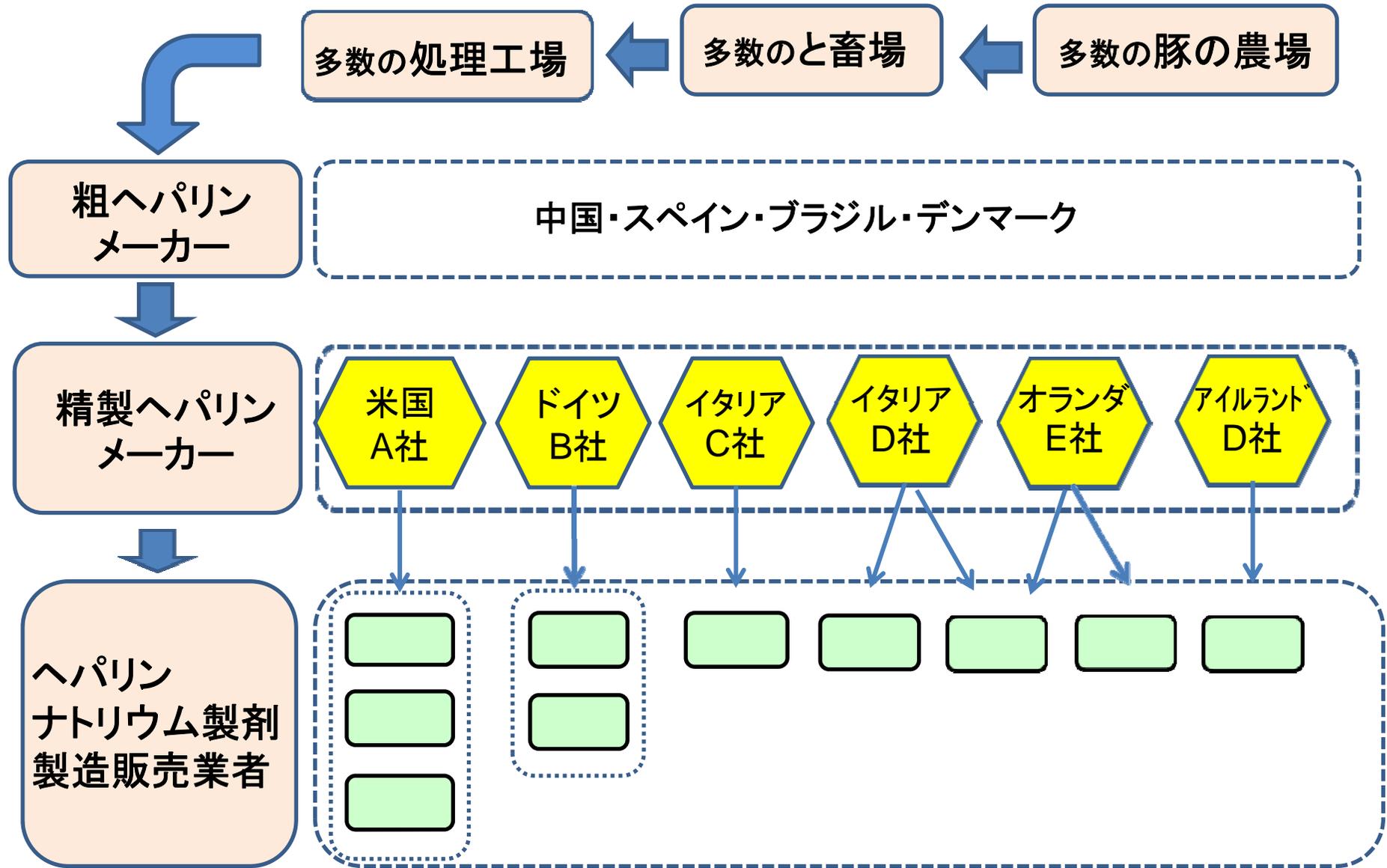
問題事例からの検討(その1)  
＜ヘパリンの汚染問題＞

# 問題事例からの検討(その1)

## <ヘパリンの汚染問題>

- 米国で、B社製ヘパリン製剤で、投与後にアレルギー反応等の副作用症例が増加。2008年1月以降自主回収。その後中国産原料中の不純物(過硫酸化コンドロイチン硫酸)によるものであることが判明。国際的に大きな問題。
- 医薬品等原材料の品質再点検、ヘパリンの不純物規格設定が国際的に実施。我が国でも、再点検などの要請の通知発出および局方で不純物規格設定の改正を実施。

# ヘパリンナトリウム製剤の製造の流れ



# 医薬品等及びその原材料の品質再点検など

## 1. 医薬品等及びその原材料の品質の再点検について

品質に問題がある医薬品等によって健康被害が発生することを防ぐため、医薬品等の製造販売業者は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器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)等に基づき、品質管理業務を実施することとされているが、改めて、その取り扱っている医薬品等及びその原材料について、安全性確保の観点から品質に問題がないかを、その製造業務が適正な製造管理及び品質管理の下で行われていることの確認を行うこと等により、速やかに点検すること。なお、薬事法(昭和35年法律第145号)第14条の11第1項に規定する原薬等登録原簿に登録を受けた原薬等登録業者についても、その他の製造業者等と同様に、製造販売業者による管理監督の対象であることに留意すること。

## 2. 医薬品及び医療機器の安定供給について

医薬品及び医療機器の安定供給の確保の観点から、その製造に使用する原材料につき、調達先の複数確保、備蓄の推進等の必要な対応を講じることにより、緊急の場合においても、医療現場への供給が滞る事態が生じることがないよう適切に対処すること。

〔「医薬品等の品質の確保及び安定供給について」  
平成20年4月14日医政発第0414006号医薬発第0414001号 より〕

# Global Supply Chainにおける品質管理

- 医薬品製剤が最終製品となるには、ヘパリン製剤の例でも明らかのように、多数の原材料、製造・加工の工程、業者が関与。
- 医薬品製剤の原材料調達、製造・加工、販売・流通の流れがグローバル化し、国境を越えた様々な国の様々な業者が関与。
- Global Supply Chainにおける品質管理で、製造業者だけでなく製造販売業者の責任が大(安全性情報のフィードバックも含め)。品質に関するリスクへの適切な対応(粗原料まで追跡した品質保証など)が必要。

# 製販業者と(外国)製造業者との連携

- ・製造販売業者は、情報を適切に入手すると共に、取引先の状況について(必要に応じ、実地に)定期的な確認をする必要がある。
- ・自社製造、他社への委託製造、どちらでも、同じレベルの品質保証が実現されるべき。
- ・「海外企業なので、十分に情報が入手できない」、「委託製造だから品質対策が十分に出来ない」というのは、本末転倒。

## ※ GQP省令(第7条 製造業者等との取決め)

医薬品の製造販売業者は、製造業者等における製造管理及び品質管理の適正かつ円滑な実施を確保するため、製品の製造業者等と次に掲げる事項を取り決め、これを品質管理業務手順書等に記載しなければならない。

一～二 略

三 当該製造業務が適正かつ円滑な製造管理及び品質管理の下で行われていることについての製造販売業者による定期的な確認

問題事例からの検討(その2)  
<改正薬事法対応の中で明らかになったこと>

## 問題事例からの検討(その2)

＜改正薬事法対応の中で明らかになったこと＞

- 製造販売業者が、外国から輸入する医薬品(特に原薬)の製造方法や製造場所などの情報を十分に把握していなかった事例があったこと。
- 外国製造業者(特に原薬)が、改正薬事法を十分理解しておらず、定期GMP適合性調査実施や製造方法欄整備に支障を生じた事例があったこと。
- 原薬等登録原簿国内管理人が、改正薬事法を十分理解しておらず、外国製造業者への適切な情報伝達がなされなかった事例があったこと。

# 定期GMP適合性(PMDA)調査結果(その1)

平成21年9月～平成22年3月に申請のあった750件。  
このうち原薬等(外国製造所)が全体の93%。原薬等のうちMF利用が64%、未利用が29%。

承認書(MFを含む)の記載内容とに齟齬24%(180件)

- ・製造記録等の写しの確認を行ったところ、承認書(MFを含む)との齟齬が多数見つかった。(記載整備時に適切な製造方法等の確認が行われていなかったなど。)
- ・製造方法等が無届けで変更されていた。(重要パラメーターとされたものを、製造所でマイナーチェンジとして変更されていた。製造方法や規格などが変更されていたが製販業者への連絡もされていなかった。)

## 定期GMP適合性(PMDA)調査結果(その2)

- ・製造所追加に係る一変申請もされておらず、調査申請もされていなかった。製造所の追加の事実について製販業者が認識していない場合もあった。(委託先、商社、MF国内管理人から適切な情報を得ていなかった。)
- ・経過措置終了までに承認書及びMFの記載整備がなされていない(または記載整備が不適當な)事例が多数あった。
- ・製剤の承認書のMFに関する記載内容が、間違っていた、もしくは不適切であった。
- ・MFの国内管理人自身が、日本の法的要件を認識していなかった。(外国製造業者への適切な情報伝達できていなかった。)製販業者が、MFの中身については、完全なブラックボックスなので、何もわからないと答えるケースもあった。

# 定期GMP適合性(PMDA)調査結果その3

## <問題点>

- ・製造販売業者・製造所、  
製造販売業者・MF管理人・製造所間  
での連絡体制・コミュニケーション不足
- ・製造販売業者のMF利用時の情報入手不足

# 外国製造業者(特に原薬)への情報発信

**Regulatory requirements with regard to APIs in Japan**

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency  
Yoshikazu HAYASHI  
MHLW/PMDA Liaison Official at EMA

Emphasis on

1. Marketing license/ approval system under Pharmaceutical Affairs Law
2. Drug master file system
3. GMP compliance inspection by PMDA (Site inspection & Desktop inspection)
4. Points to remember when you receive GMP compliance inspection by PMDA

Points to remember on MF system in Japan

**④ Notes for changing information registered in MF**

- When manufacturing methods in MF are partially changed, a MF registrant is required to **obtain approval for partial change or to submit minor change notification.**
- The concepts of “partial change approval application” and “minor change notification” are described in PFSB/ELD Notification No. 0210001, Feb 10, 2005. etc.

**Point 5**

A MF registrant (an in-country caretaker for the overseas manufacturer of APIs) should **notify any change to the registered information (which includes minor change notification) to the marketing approval applicant and marketing approval holder of the relevant pharmaceutical product.**

15

Example of description (a part of the process)

**Step 1 (Critical process)**

Mix 2-(1-(triphenylmethyl-1H-tetrazole-5-yl)-4'-bromomethylbiphenyl [1] [(21.6 kg)], 2-formyl-5-[(1E,3E)-1,3-pentadienyl]-1H-imidazole [2] [(6.9 kg)], potassium carbonate [(11.8 kg)], and dimethylformaldehyde [(60 L)] at [25°C for 24 hours]. Add sodium borohydride [(3.2 kg)], and mix further at [25°C for 24 hours]. Filter the reaction mixture, and remove the insoluble matter. Concentrate the filtrate under vacuum. Add water [(50 L)] to the residue, and extract it with ethyl acetate [(50 L)]. Wash the organic layer with water [(50 L)] and “10%” saline solution [(30 L)]. Concentrate the organic layer under vacuum until it is reduced by approximately one-half. Stir the residue at [5°C for 3 hours]. Centrifuge the precipitated crystals, and wash them with ethyl acetate [(10L)]. Dry the crystals under vacuum at [40°C] for 8 to 10 hours, and obtain tetrazole-5-yl)-4-biphenylmethyl]- 5-[(1E,3E)-1,3-pentadienyl]-2-hydroxyimino

Scope of minor change notification  
→ [ ] , “ ”

**Step 2**

Mix the [3] approximately [(22 kg)] obtained in Step 1, “10%” hydrochloric acid [(200 L)], and tetrahydrofuran [(400 L)] at [25°C for 4 hours]. Add “10%” sodium hydroxide aqueous solution [(200 L)] to the reaction mixture. Concentrate the mixed liquid under vacuum. Add water [(100 L)] to the residue. Filter it and remove insoluble matter. Adjust the pH of the filtrate to pH 3 ± 0.5 with “35%” hydrochloric acid. Centrifuge the precipitated crystals, and wash them with water. Dry the crystals under vacuum at [40°C], and obtain crude crystals of 1-[2'-(1H-tetrazole-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]- 5-[(1E,3E)-1,3-pentadienyl]-2-hydroxymethyl-1H-imidazole [4].

Scope of partial change approval application  
→ 《 》

**Step 3** .....

17

Common issues experienced in overseas GMP inspections

- Insufficient commitment by Japanese marketing authorization holders to supervise and manage manufacturers
- Lack of knowledge in some ‘MF in-country caretakers’ about pharmaceutical regulation in Japan under the PAL. Due to this, they sometimes fail to provide adequate information to overseas manufacturers/ MF holders, which makes them difficult to take appropriate actions
- Lack of good communication among Japanese marketing authorization holders, overseas manufacturers and MF in-country caretakers based on the relations of trust

41

# 問題事例からの検討(その2)

## <薬事法違反となった不祥事>

## 問題事例からの検討(その3)

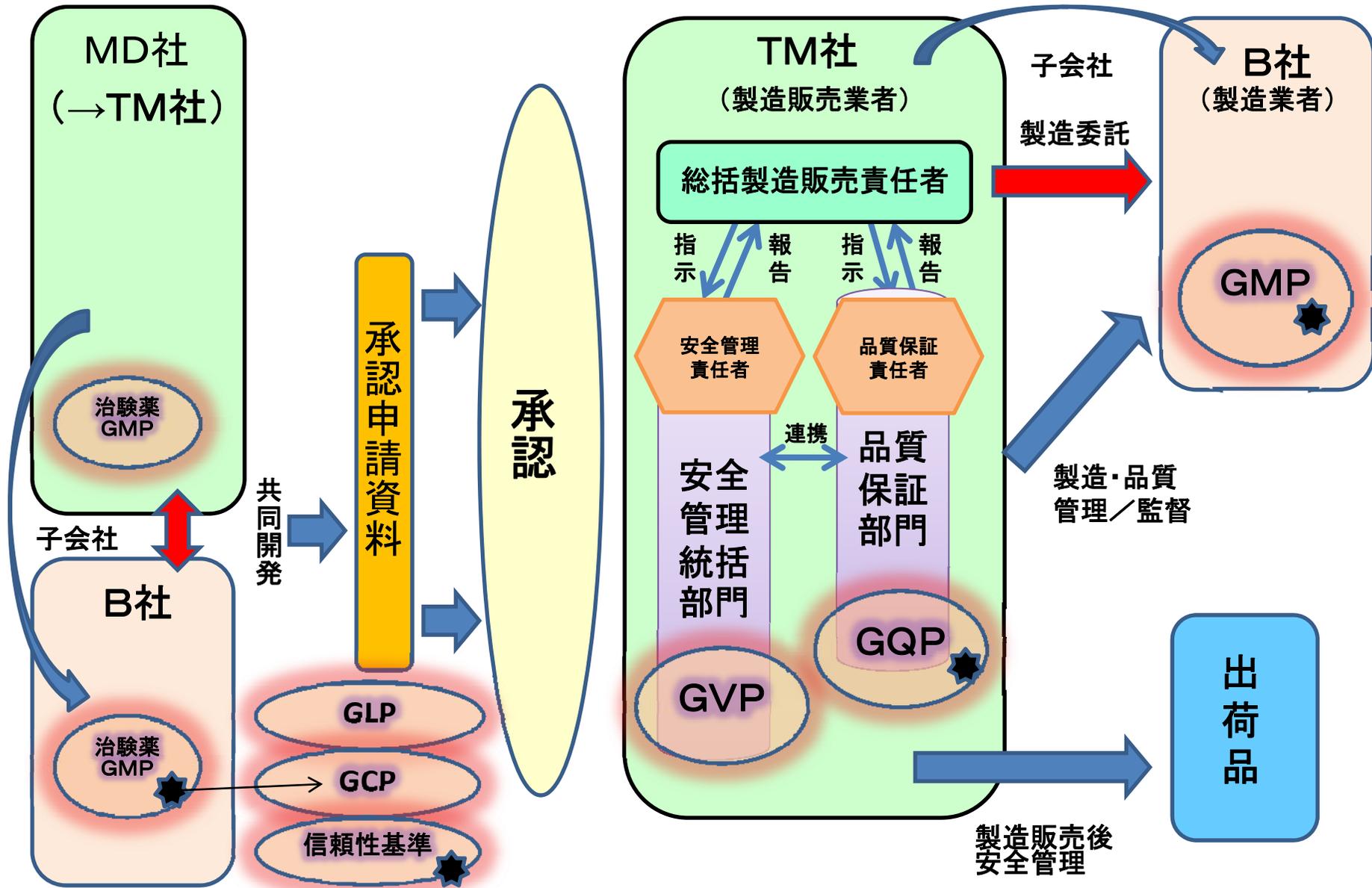
### ＜薬事法違反となった不祥事＞

- 製薬トップクラス大手TM社とその子会社B社における遺伝子組換え製剤の承認申請資料作成段階及び実生産・販売段階でデータ差し替え等にかかる薬事法違反
- ジェネリック製薬大手TY社におけるジェネリック製剤製造工程での品質管理用サンプル差し替えにかかる薬事法違反

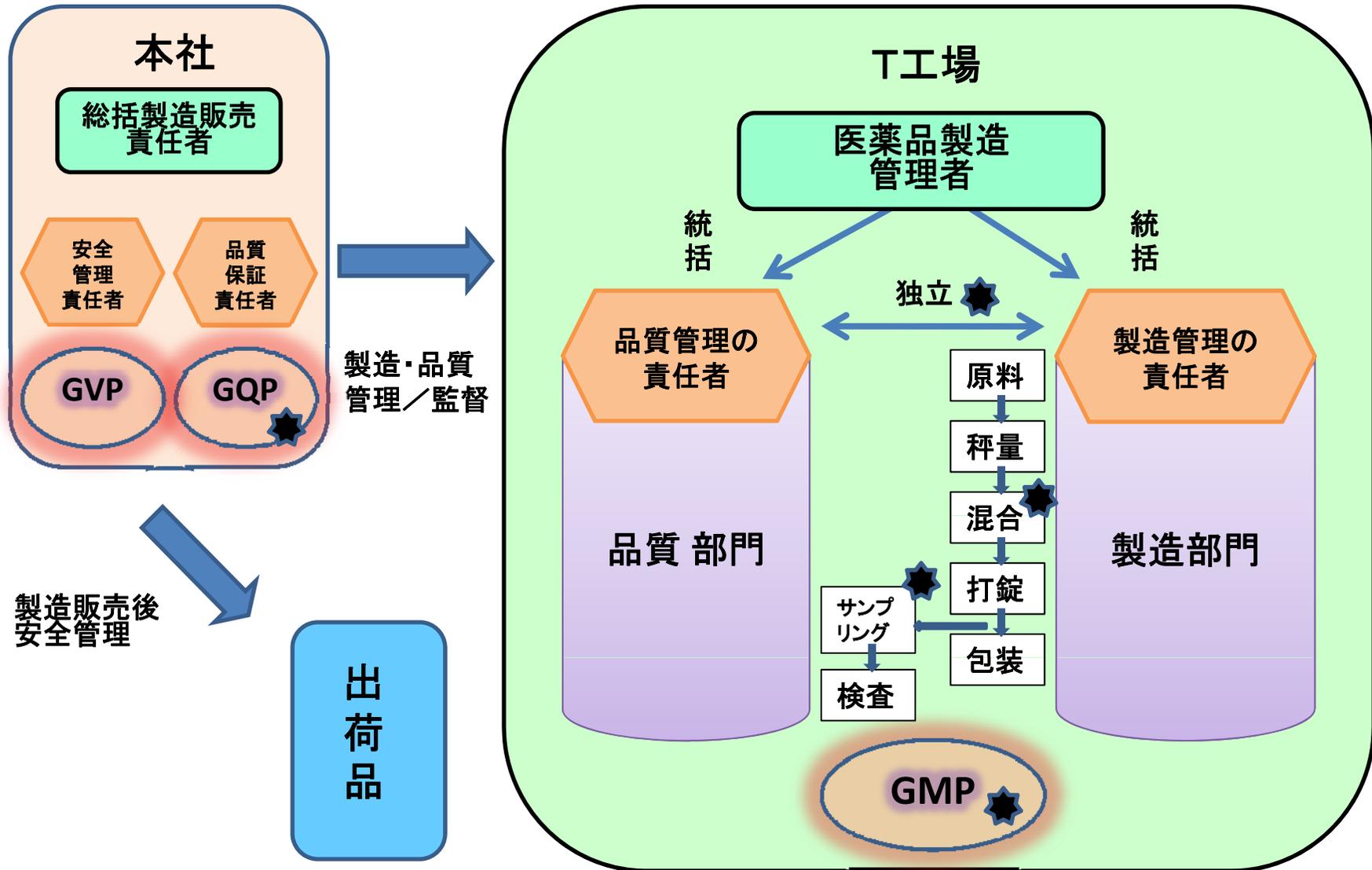
# TM社・B社の場合

開発段階

実生産・販売段階



# TY社の場合



## 不祥事から学ぶべきこと\*

○ 経営陣を含むすべて従業員が、薬事法及び関連法令(GMP, GQP, GVP等)、団体等で定める企業倫理要領やプロモーションコード等の遵守を徹底すること。

○ ミス・不正を見逃さず、起こさせないシステムになっているかを点検し、改善すること。

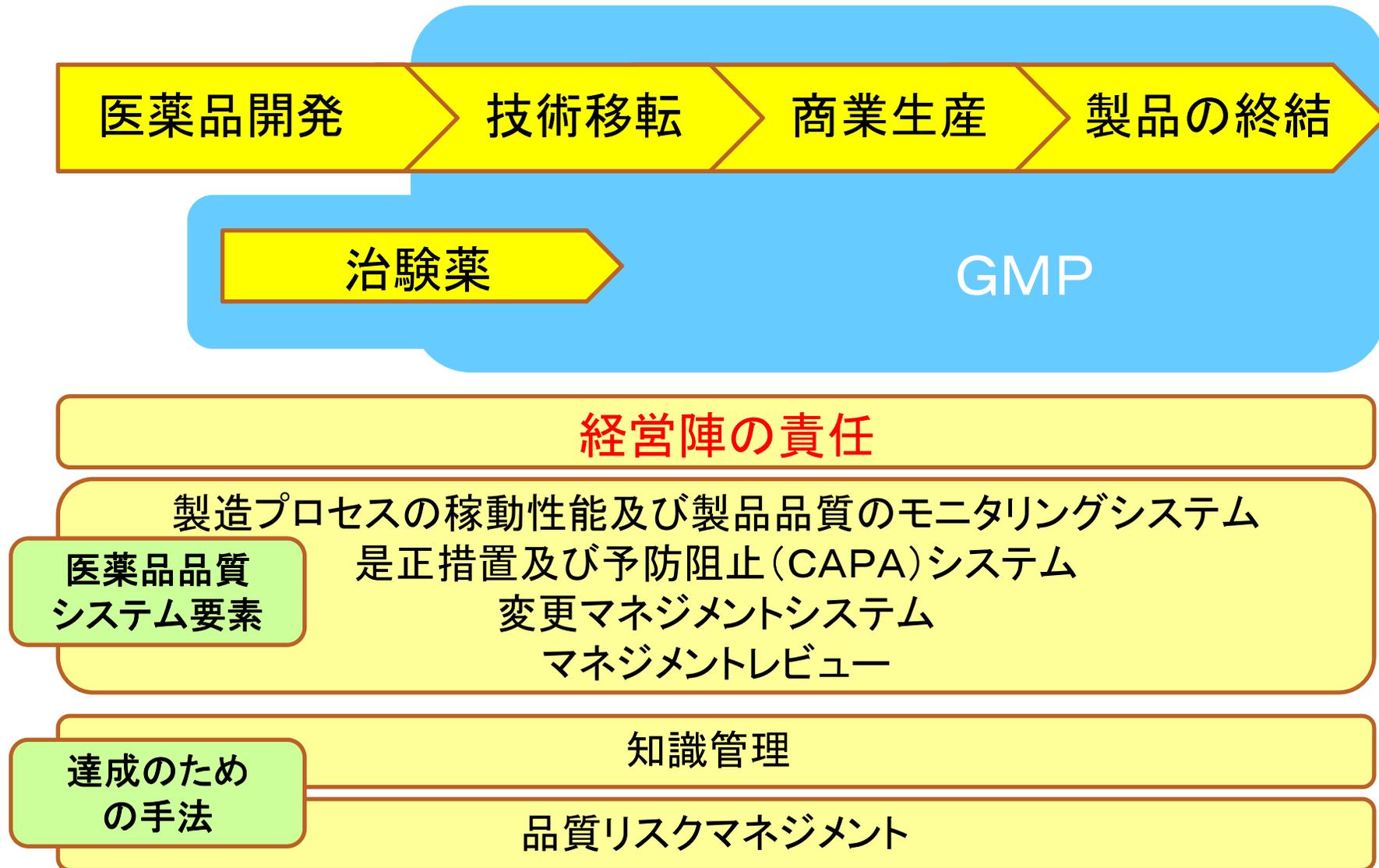
- ・ヒヤリ・ハット事例や不平不満や指摘等の収集・評価・対応体制の構築
- ・製造と品質管理部門等の独立性・相互チェック体制確保
- ・経営陣による製造・品質管理への関与強化(業務計画、資源分配、人事などによる影響大のため)

○ 製造販売業者(GQPに従い製造業者のGMP遵守を確認する必要)の責任が極めて重いこと。

○ 不幸にして不祥事が生じた場合、速やかな対応(行政への報告を含む)。問題究明・責任明確化による問題是正と再発防止。

\* 演者の個人としての見解

# ICH Q10の概念図



「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)

# GMPの今後の方向性

# GMPの今後の方向性

## 影響を与える要因

GMP国際整合化  
に関して  
業界・海外当局  
からの要望

肝炎検証会議  
からのGMP調査  
体制強化に  
ついての提言

GMP実地調査  
が必要な  
海外製造所  
の増加

新医薬品GMP  
調査権限の  
都道府県移管に  
関する特区要望



PIC/S 加盟

EU とのMRA  
対象拡大

ICHのQトリオ  
啓発・普及

国際的レベル  
で整合性ある  
ガイドライン・基準  
の整備

リスクに応じた  
効率的な実施  
を通じた  
海外製造所  
GMP実地調査  
の充実

新医薬品GMP  
調査権限の  
都道府県  
一部移管

都道府県・機構  
GMP調査  
レベル向上

# GMPに関する国際協力の枠組み

- 相互承認協定 (MRA: Mutual Recognition Agreement)  
日・EC相互承認協定
- 覚書 (MOU: Memorandum of Understanding)  
ドイツ、スウェーデン、スイス、オーストラリア
- ICH  
最近の合意に至った例  
Q8 (製剤開発に関するガイドライン)  
Q9 (品質リスクマネジメントに関するガイドライン)  
Q10 (医薬品品質管理システムに関するガイドライン)
- PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention and  
Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme)
- その他の活動 (ISPEなど)

# PIC/Sの目的・活動と今後の対応

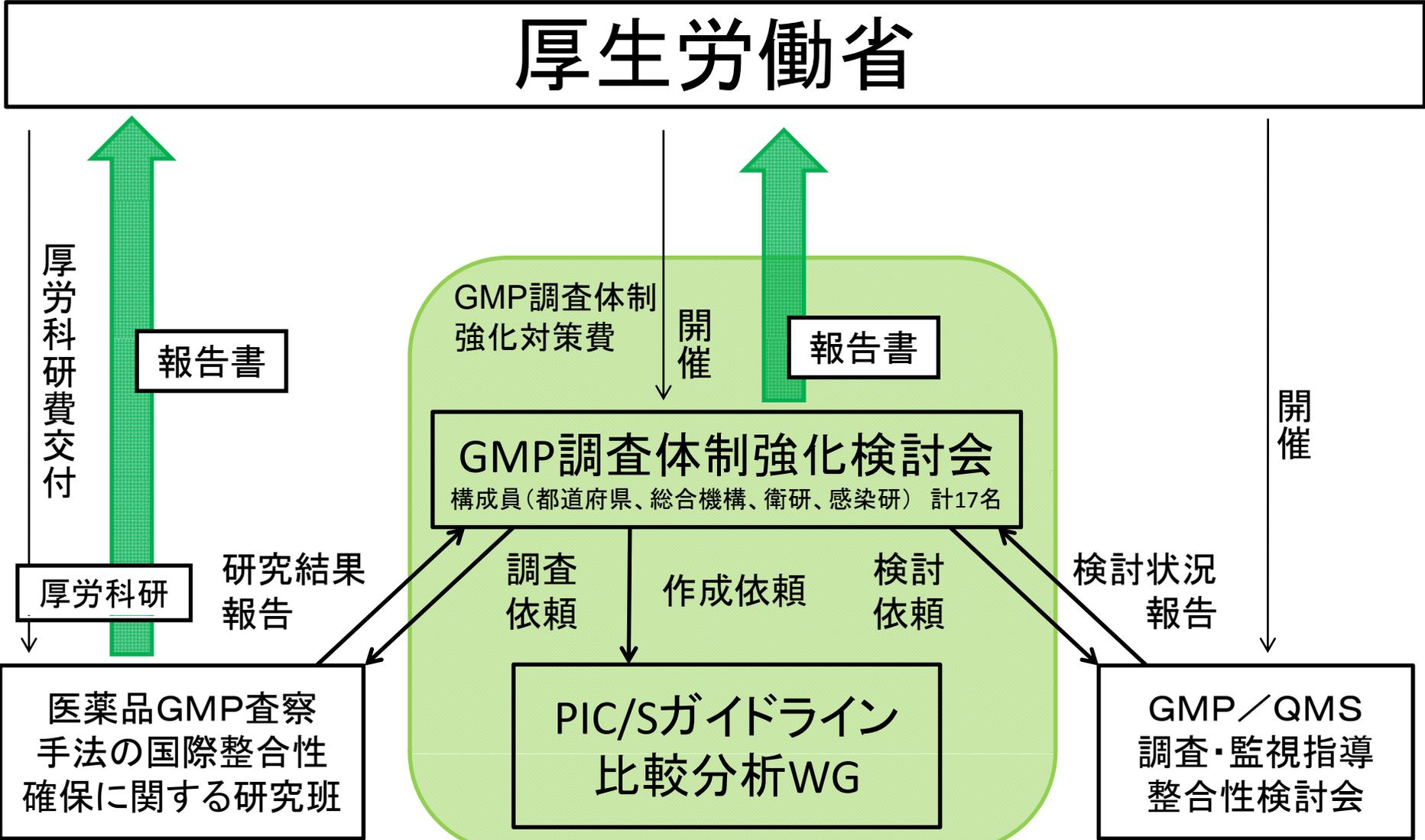
## 今後の対応：

GMP調査体制強化検討会を開催（第1回平成22年8月）し、機構及び都道府県の査察レベル向上の検討や、PIC/Sガイドラインとの比較分析による国内の基準・ガイドライン整備の検討などにより、PIC/S加盟にあたっての問題点等を整理し、PIC/S加盟を推進する。

## PIC/Sの目的・活動：

PIC/Sとは、各国・地域の薬事行政当局等がボランティアに集まり、GMP基準のハーモナイズに向け、各種ガイダンスを発行するとともに、各国のGMP査察官の教育や認証を行うことにより、実質的に相互査察が進むよう、1995年から活動を続けている団体である。現在、39規制当局（37カ国）がメンバー、EDQM、EMA、UNICEF、WHOがパートナーとして参加している。

# GMP調査体制強化検討会の位置づけ



# ガイドラインWG その1

グループ	担当
WG1	<p>PIC/S GMP ガイド(パートI:医薬品の必須要件)</p> <p>Annex8:原料及び最終製品のサンプリング</p> <p>Annex9:液剤、クリーム(乳化)剤、軟膏の製造</p> <p>Annex10:吸入剤(エアゾール剤)の製造</p> <p>Annex12:医薬品製造での放射線の使用について</p> <p>Annex15:クオリフィケーション及びバリデーション</p> <p>Annex19:参考品</p> <p>Recommendation:バリデーションマスタープラン、IQ、OQ及び非無菌医薬品のプロセスバリデーション、洗浄バリデーション</p>
WG2	<p>Annex1:無菌医薬品の製造</p> <p>Annex17:パラメトリックリリース</p> <p>Recommendation:パラメトリックリリースのガイダンス</p> <p>Recommendation:無菌製造法に係るバリデーション</p> <p>Recommendation:無菌試験での推奨</p> <p>Recommendation:無菌製造及び無菌試験でのアイソレーターの使用について</p>

# ガイドラインWG その2

グループ	担 当
WG3	Annex2: 生物由来医薬品の製造
WG4	Annex3: 放射性医薬品の製造
WG5	Annex6: 医療用ガスの製造
WG6	Annex7: 漢方薬の製造
WG7	Annex11: コンピューターシステム Recommendation: 規制されたGXP環境でのコンピューターシステムの管理
WG8	Annex13: 治験薬の製造
WG9	Annex14: 人由来の血液、プラズマから製造する医薬品の製造 Recommendation: 血液施設のためのPIC/S GMP ガイド Recommendation: プラズマ施設及び保管施設のためのPIC/S査察ガイド

# 医薬品・医薬部外品製造販売業者等における コンピュータ化システム適正管理ガイドライン

(平成22年10月21日薬監麻発1021第11号)

## 目的：

GMPが適用される医薬品、医薬部外品を製造販売する製造販売業び製造業に使用されるコンピュータ化システムの信頼性を確保することにより、GQP/GMPの適正な実施を確保。

## 適用の範囲：

GQP/GMP省令の業務に使用されるコンピュータ化システム

## 新ガイドラインにおけるコンピュータ化システムの運用：

国際的に広く使用されているGAMPの概念の一部を導入。システムの複雑さに応じたカテゴリ分類を設定し、その分類に応じ、開発から検証、運用管理が行われるようガイドラインを整備。

## 新ガイドラインの大きな変更点：

- ・「システムの開発、検証、運用管理に関する文書の作成」を規定し、「システム台帳」作成等を追加
- ・新たに「検証業務」を追加
- ・「運用管理業務」において統一した運用管理すべき事項を「運用管理基準書」に規定し、各コンピュータ化システムの運用については「標準操作手順書」規定するよう明確化した。

## 本ガイドラインの適用日：

平成24年4月1日

# 日EC MRAの仕組みと今後の対応

## 日EC MRAの仕組み：

MRA対象医薬品について、我が国は、欧州15カ国による製造施設の確認を受け入れるとともに、欧州における承認又は仕様に適合していることについて、当該製造施設がバッチごとに発行する証明書を受け入れている。

欧州共同体においても、我が国規制当局における確認及びバッチ証明書を受け入れている。

## 今後の対応：

現在、固形製剤に限定されているMRA対象医薬品の拡大（無菌医薬品等）と欧州15カ国以外のEU加盟国への拡大について検討する。

そのほか、輸出証明データの相互利用等を進めることについても要請がある。

# ICH Q10(医薬品品質管理システム)

- 平成22年2月19日付薬食審査発0219第1号、監麻発0219第1号審査管理課長、監視指導・麻薬対策課長通知「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」
- ISOの概念に基づき、GMPを包含し、ICH Q8及びQ9を補完する、実効的な医薬品品質システムに対する包括的な取り組みの一つを記載したもの
- ICH Q10は、現行の規制要件を超えて新たな期待を創出する意図はない。したがって、現行のGMP要件に対して付加的な部分の実施は任意

# 最近のICH Qトリオ関連の動向

- ICH Qトリオに関するQ&A
  - 事務連絡の発出(9/17付け)
- ICH Qトリオの実践を目的としたトレーニングの開催
  - 10/25~27 東京で開催
  - EU、米国、日本の3極で同じ内容での開催
  - 業界・行政の両者がワークショップ形式での議論を実施
- ICH Q-IWGの開催
  - 11/7~11 福岡会合
  - 来年6月(米国)、11月(EU)の会合で終了
  - 6つの事項に関する補足資料(Point to Consider)を作成予定

まとめ

# まとめ

- 製造販売業者の責任が大であること。一方、全面委託も可能である製造形態の多様化、原材料調達、製造・加工、販売・流通のグローバル化の中で、品質管理が難しいこと。
- 製造販売業者には、品質関連で次のことが求められること。
  - \*製品の特性やリスクを十分把握し、これに対応した品質保証対策を講じること。
  - \*製造業者、特に原薬製造業者(MF登録業者)や外国製造業者との連携・コミュニケーションの強化を図ること。
- 経営陣を含むすべての従業員が、コンプライアンスを徹底すること。ミス・不正を見逃さず、起こさせないシステムになっているかを点検し、改善すること。
- GMPの今後の方向性(行政側)としては、都道府県・機構のGMP調査レベルの向上、国際的レベルで整合性あるガイドライン・基準の整備を進め、PIC/S加盟などを果たすとともに、リスクに応じた効率的な実施を通じた海外製造所実地調査の充実を進めていくこと。