

第17回医薬品品質フォーラム

日本のPIC/S加盟によるインパクト
—企業および規制当局に求められる変化—
GMP査察のグローバル化に伴うインパクト
ジェネリック医薬品メーカーの立場から

日医工株式会社

信頼性保証本部 品質保証部

中川 涼

本日の内容

1. 調査員へのインパクト
2. 査察へのインパクト
3. 問題点
4. まとめ



1. 調査員へのインパクト



- 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」
の質疑応答集(Q&A)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」
の一部改正について(平成25年3月8日 事務連絡)
- 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
(平成25年8月30日 薬食監麻発0830第1号)
- GMP事例集(2013年版)について
(平成25年12月19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(平成24年2月1日 事務連絡)

PMDA及び都道府県のGMP調査に係る業務等に
あたっては、PIC/SのGMPガイドラインを品質確保
のための参考となる手法とする。

⇒GMP省令を踏まえた上で必要に応じPIC/Sの
GMPガイドラインにある手法を活用するよう指導
する可能性がある。



○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
(平成25年8月30日 薬食監麻発0830第1号)

PIC/SのGMPガイドラインを踏まえ、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
関する省令の実施等において、その取扱いの国
際的な整合性を明確にしている。

⇒PIC/SのGMPガイドラインとのギャップを埋める。



○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
(平成25年8月30日 薬食監麻発0830第1号)

ギャップとして挙げられる内容

- ①品質リスクマネジメントの活用
- ②製品品質の照査の実施
- ③参考品等の保管
- ④安定性モニタリングの実施
- ⑤原料等の供給者管理
- ⑥バリデーション基準の改正



2. 査察へのインパクト



PIC/S加盟に伴う変更点

- ◆ GMP調査員の認定
- ◆ GMP調査の確認事項



GMP調査員の認定

◆主担当調査員

◆調査員

◆補助調査員

☞主担当調査員が含まれていない
とGMP調査は成立しない。



GMP調査の確認事項

- ①品質リスクマネジメント
- ②製品品質の照査
- ③参考品等の保管
- ④安定性モニタリング
- ⑤原料等の供給者管理
- ⑥バリデーション
- ⑦その他



①品質リスクマネジメント

◆文書

制定状況

◆運用

・ランク付け

製品及び工程の品質特性、工程パラメーター

・逸脱管理、OOS、品質情報、回収

発生時の原因調査及びCAPAの実施

・変更管理、バリデーション



調査側のリスクマネジメント

◆製造所のランク付け

GMP調査は、6つのシステムによる評価

- ・管理監督システム
- ・製品原料資材保管システム
- ・構造設備システム
- ・包装・表示システム
- ・試験検査システム
- ・製造システム



調査側のリスクマネジメント

◆製造所のランク付け

それぞれのシステムにて評価点を算出し、
製造所の評価ランクを決定。

☞ 次回のGMP調査の判断基準となる。



②製品品質の照査

◆文書

- ・制定状況
- ・実施方法

年1回、対象時期、作成及び承認期限を規定して実施

年間製造回数のない製品の取扱い

☞ 照査を行うロット数やロット数に満たない場合、照査を行う年数を規定



②製品品質の照査

◆文書

・製品品質の照査項目

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照査
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処置、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）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



②製品品質の照査

◆運用

- ・実施状況
- ・照査後の対応
製造条件の変更
異常・逸脱の傾向又は好ましくない傾向等



③参考品等の保管

◆保管対象

最終製品

原料及び品質に影響を及ぼす資材

◆保管条件

最終製品：貯蔵方法欄に明記された条件

成り行き室温

原料資材：製品標準書の記載条件



③参考品等の保管

◆保管量

最終製品:試験検査に必要な量の2倍以上の量

原料資材:製品標準書の記載条件



③参考品等の保管

◆保管期間

・製剤製造所

最終製品：有効期間又は使用の期限＋1年

原料：最後に使用した製品の出荷判定後2年

資材：使用した最終製品の参考品と同じ期間

・原薬製造所

原薬：有効期間＋1年又は最終出荷後3年間

出荷が完了した日から3年間



④安定性モニタリング

◆実施頻度

年1ロットは少なくとも実施
変更や逸脱処理したロットも対象

◆保管条件

定められた保管条件下

◆測定項目

保存により影響を受けやすい測定項目
安全性又は有効性に影響を与える測定項目

◆測定結果



⑤原料等の供給者管理

- ◆取決め書の締結状況
製造及び品質に関する取決め書を締結
- ◆購入先管理
品質部門によって承認された供給者から購入
- ◆受入管理
定められた規格に適合するもの
- ◆GMP調査の実施状況
定められた時期に実施



⑥バリデーション

◆手順書

『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り扱いについて
(平成25年8月30日 薬食監麻発0830第1号)』
を考慮して改訂



⑥バリデーション

◆運用

- プロセスバリデーション

使用する設備、システム又は装置の適格性評価が完了していることを確認

評価に用いる試験方法の妥当性を評価

- 洗浄バリデーション

採取方法は、スワブ法を採用



⑦その他

- ◆ β ラクタム構造を持つ抗生物質の封じ込め
- ◆ 製薬用水
- ◆ 無菌操作
- ◆ 環境管理



β ラクタム構造を持つ抗生物質の封じ込め

◆ハード的な封じ込め

作業室の専用化や空調の別系統化

◆ソフト的な封じ込め

モニタリング

文書や記録の持ち出し管理

作業服の洗浄・不活化

教育訓練



製薬用水

- ◆全てのユースポイントを保証
- ◆季節変動を考慮した評価
- ◆原水の評価



無菌操作

- ◆『無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針』
を参考に調査
- ◆グレードAに作業員が介在する場合の無菌保証
- ◆作業中のラミナーフローの確保



環境管理

- ◆環境測定の頻度、測定場所、根拠
- ◆アラートレベル、アクションレベル
- ◆空調設備のフィルターの交換頻度、日常点検記録
- ◆差圧管理



実際に確認された事例

◆製品品質の照査

- 安定性モニタリングが照査項目に含まれていない。

◆参考品等の保管

- リテスト日が設定されている原薬にも関わらず、有効期間+1年を保管期間としている。



実際に確認された事例

- ◆安定性モニタリング
 - ・手順書に保管条件が規定されていない。

- ◆原料等の供給者管理
 - ・変更に関する評価記録を残していない。
 - ・サプライヤーの評価を行っていない。



実際に確認された事例

- ◆ β ラクタム構造を持つ抗生物質の封じ込め
 - ・漏れ出したときを想定した除染の手順がない。
 - ・記録の持ち出しを制限していない。

- ◆ 製薬用水
 - ・原水の評価を行っていない。
 - ・全てのユースポイントでの評価を行っていない。



実際に確認された事例

◇環境管理

- 差圧計が校正対象となっていない。
- 空調設備のフィルターの日常点検記録を残していない。



3. 問題点



GMP調査の問題点

- ◆GMP調査対象の製造所数
- ◆GMP調査員の育成



GMP調査の問題点

- ◆製造所のGMP調査の受入体制
- ◆製造所とのコミュニケーション
- ◆製造所の改善対応



4. まとめ

- ◆事務連絡、薬食監麻発0830第一号、PIC/S加盟は、少なからずGMP調査員の意識変化を与えている。
- ◆GMP調査の内容にも変化が生じている。
新たに確認するようになった項目とより細かく確認するようになった項目がある。
- ◆GMP調査の問題点をなくし、いかに適切なGMP調査を実施していくか。



ご清聴有難うございました。

