

企業におけるGMP査察のグローバル化に伴うインパクト 原薬製造業者の立場から

平成27年2月9日

日本医薬品原薬工業会 GMP委員会
田澤信之介(白鳥製薬株式会社)

発表内容

1. **日本医薬品原薬工業会の紹介**
2. PIC/S加盟による改正GMP施行通知
3. 原薬工の取り組みについて
4. 今後への期待

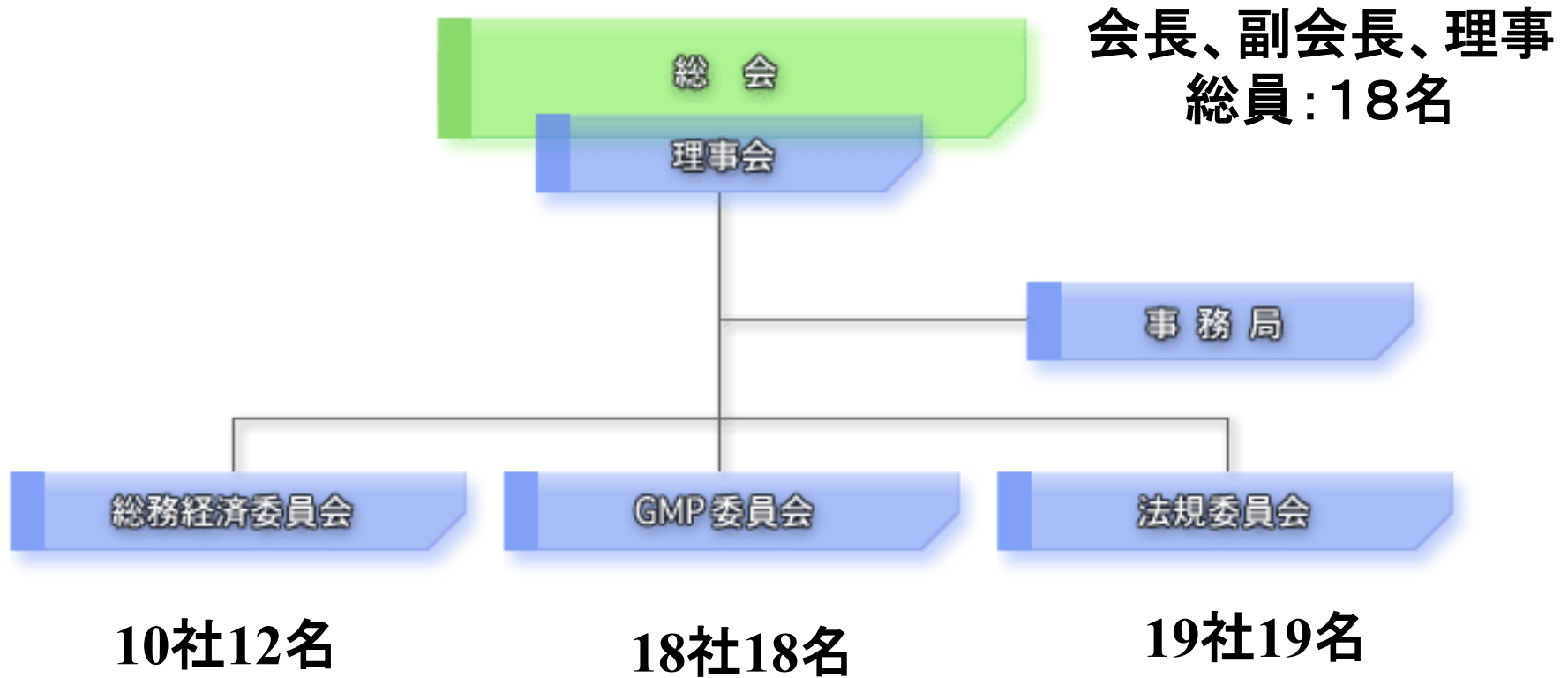
日本医薬品原薬工業会について

- 昭和50(1975)年8月29日発足
- 日本医薬品原薬工業会(原薬工)は、原薬製造業者を主体にして、製薬メーカー及び大手化学メーカーを含む大中小の製造業者が会員会社として加盟
- 会員会社数:101社(平成26年6月現在)

原薬工の目的

原薬工は、医薬品の製造原料たる原薬に関する法的諸問題の調査研究、並びに医薬品原薬の有効性、安全性及び品質確保を図るために、原薬GMPを初めとした調査研究を通じて原薬の品質保証体制の確立を旨とすると共に、国民の健康の保持増進及び福祉の向上に貢献することを目的とする。

原薬工の組織



原薬工の活動と業界各団体との連携

原薬GMP基準と改正GMPに関する日薬連との連携

- 1987(昭和62)年
原薬工は策定した原薬GMP自主基準案を当時の厚生省に提出
- 1989(平成元年)年
日薬連との協議を経て、原薬GMP基準(局長通知)として発出
- 1992(平成4)年
厚生省はGMP改正に向けたWGを発足させ、原薬工は日薬連とともに参加した。
- 1994(平成6)年
WHOのGMPに準じ、製剤及び原薬を合わせた「医薬品の製造管理及び品質管理規則(医薬品GMP)」が製造業の許可要件として施行された。

原薬工の活動と業界各団体との連携

ICHQ7aからの取り組みに関する製薬協との連携

- 1998(平成10)年
製薬協からの呼掛けに応じ、日米EU三極によるICHQ7aの検討を開始、国際会議に専門委員を派遣するとともにEWGサポートグループにも参画
- 2000(平成12)年
ICHQ7aがステップ4として調印
- 2001(平成13)年
医薬発第1200号「原薬GMPのガイドライン」が発出
- ICHに係る連携はその後の、ICHQ11に関する取り組みへと繋がった。

発表内容

1. 日本医薬品原薬工業会の紹介
2. **PIC/S加盟による改正GMP施行通知**
3. 原薬工の取り組みについて
4. 今後への期待

施行通知の改正と新たな項目

一部改正施行通知では、グローバル及び品質保証の充実の観点から、以下の6項目が改正された。

- i .品質リスクマネジメントの活用
- ii .製品品質の照査
- iii .参考品等の保管
- iv .安定性モニタリング
- v .原料等の供給者管理
- vi .バリデーション基準

通知本文で
取扱いを明示

施行通知の改正

GMP省令・通知と原薬GMPのガイドライン

2004年 GMP省令

2005年 GMP施行通知

PIC/S加盟への取り組み

2012年 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」

品質リスクマネジメント
製品品質の照査
参考品等の保管
安定性モニタリング

原料等の供給者管理
バリデーション基準

2013年8月 一部改正施行通知

2013年12月 GMP事例集（2013年版）

2001年
原薬GMPのガイドライン

- 2.5 製品品質の照査
- 11.5 原薬の安定性モニタリング
- 11.7 参考品・保存品
- 7. 原材料等の管理
- 12. バリデーション

2006年 品質リスクマネジメントに関するガイドライン

ICH Q7-EWGによるQ7のQ&A検討中

発表内容

1. 日本医薬品原薬工業会の紹介
2. PIC/S加盟による改正GMP施行通知
- 3. 原薬工の取り組みについて**
4. 今後への期待

GMP施行通知改正に係る6項目に対して
会員企業への周知徹底に向けた取り組み

第22回実務担当者研修会（2013年4月24日）

- i .品質リスクマネジメントの活用
- ii .製品品質の照査

第23回実務担当者研修会（2014年4月10日）

- iii .参考品等の保管
- iv .安定性モニタリング
- v .原料等の供給者管理
- vi .バリデーション基準

i. 品質リスクマネジメントの活用

➤ **現場も参加！品質リスクマネジメント**
～ICH Q9の理解と現場適応例の紹介～

➤ **解析手法を用いたGMP管理**
～ICH Q9品質リスクマネジメントを

実践する具体的方法の提案～

ii. 製品品質の照査

➤ **GMP施行通知改訂に備えた製品品質の照査**
～PIC/SのGMPガイドラインを

活用する際の品質照査の実施方法について～

iii. 参考品等の保管

iv. 安定性モニタリング

- 改正GMP施行通知発出後の品質部門の取り組み
～参考品・安定性モニタリング～

洗浄バリデーション・製品品質の照査～

v. 原料等の供給者管理

- 改正GMP施行通知を踏まえた原料等の供給者管理
～具体的な管理手法の提案と事例研究～

vi. バリデーション基準

- 改正バリデーション基準に対応した

バリデーションの進め方

i. 品質リスクマネジメント

- ICHQ9ガイドラインの難解な用語に対しては、野球の試合が行われているグラウンドにおける状況に例え、作業現場における全員参加のリスクマネジメントについての検討及び事例紹介。
- リスク分析の結果に基づき、重要度や対策の優先順位を付けてQRM活動を系統立てて行なう方法を紹介。
- 品質リスクマネジメントに関するガイドラインの「付属書 I: リスクマネジメントの方法と手法」を用いFMEA/FMECAを活用したリスクの重要度・対策の優先順位を明確にする書式の検討、各種の事例を紹介。
- 製造工程のリスクを細大漏らさず拾い上げる手法としてHAZOPを推奨。対策の優先順位も加味すれば、HAZOPとFMEA/FMECAの組み合わせ等について紹介。

ii. 製品品質の照査

- 製品品質の照査の具体的実施方法について解説。
- 製品品質照査実施のための書式、様式例を提示、照査対象項目を明確化することにより効率的製品品質照査の提案。
- 適合性調査や他の監査の際、有用となる製品品質照査資料作成のための手法の提案。
- 品質管理上の問題点の把握や、リスク低減のための方策を提示。

iii. 参考品等の保管

iv. 安定性モニタリング

- GMP事例集(2013年版)、安定性試験に関するICHのガイドライン等を参考に理解を促す。

実務担当者研修会での取り組み概要

v. 原料等の供給者管理

- 重要な原料については供給者との取決めならびにそれに基づいた確認に関する留意点を指摘。
- その一方、原料等の供給者も一企業法人であり、一方的に思い通りに管理することは困難である。
- 原料等の供給者に理解を求めながら、最終的にはお互いの相互理解の促進を基本とし対応する。
- 最終的には当局のGMP適合性調査等に適応できる根拠を明確にし、製造および品質に関する取決め書等の文書類を含め、供給者の理解を得る。

実務担当者研修会での取り組み概要

vi. バリデーション基準

- バリデーション基準は、本質的な部分においては改正前と相違がない。
- 但し、バリデーションの考え方の中にICHQトリオの概念が導入や、製品のライフサイクル(医薬品開発、日常的な工程確認、製品品質の照査)を通じて集積した知識や情報の活用など、バリデーションに関する概念が変化していることに留意し、対応することを求めた。
- 重要品質特性、重要工程パラメータの科学的な設定根拠も考慮した上での医薬品開発、及びそれに基づくプロセスバリデーションの実施について新たな取り組みを要請。
- 加えて、原薬の製造及び品質に関する知識管理を補完する上でもバリデーションデータの重要性が高まることを周知。

発表内容

1. 日本医薬品原薬工業会の紹介
2. PIC/S加盟による改正GMP施行通知
3. 原薬工の取り組みについて
4. **今後への期待**

- 原薬製造業者は、製造販売業者と一体となって法律を遵守し、対応していくことが求められている。
- 原薬製造業者は製造販売業者と連携し、行政を含めた三者で協調して取り組んでいる。

調査権者

製造販売業者

原薬製造業者

三者の協調が必要な事項

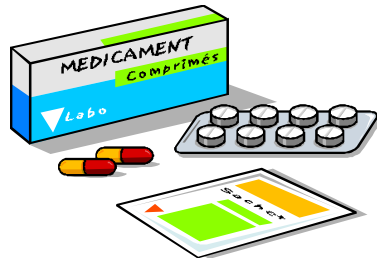
- ・医薬品の申請
- ・MF登録とその利用
- ・GMP適合性調査
- ・製造所の業許可更新

製造販売業者との間で実施する事項

- ・品質取決め
- ・GMPの定期的な確認
- ・申請に係る原薬情報の開示
- ・変更、逸脱の連絡

期待される原薬製造業者との協力関係

製造販売業者1



包装・表示・保管
製造所C



製剤製造所B

複数の製造販売業者による監査の実施

原薬(粉体物性)の
CQAに関する情報



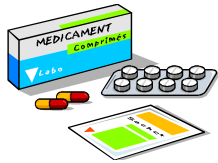
原薬製造所A

監査／不純物・溶媒等の情報

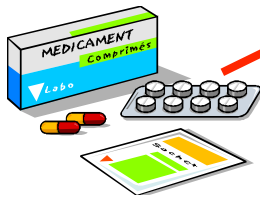


原料供給業者

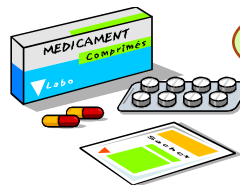
製造販売業者2



製造販売業者3

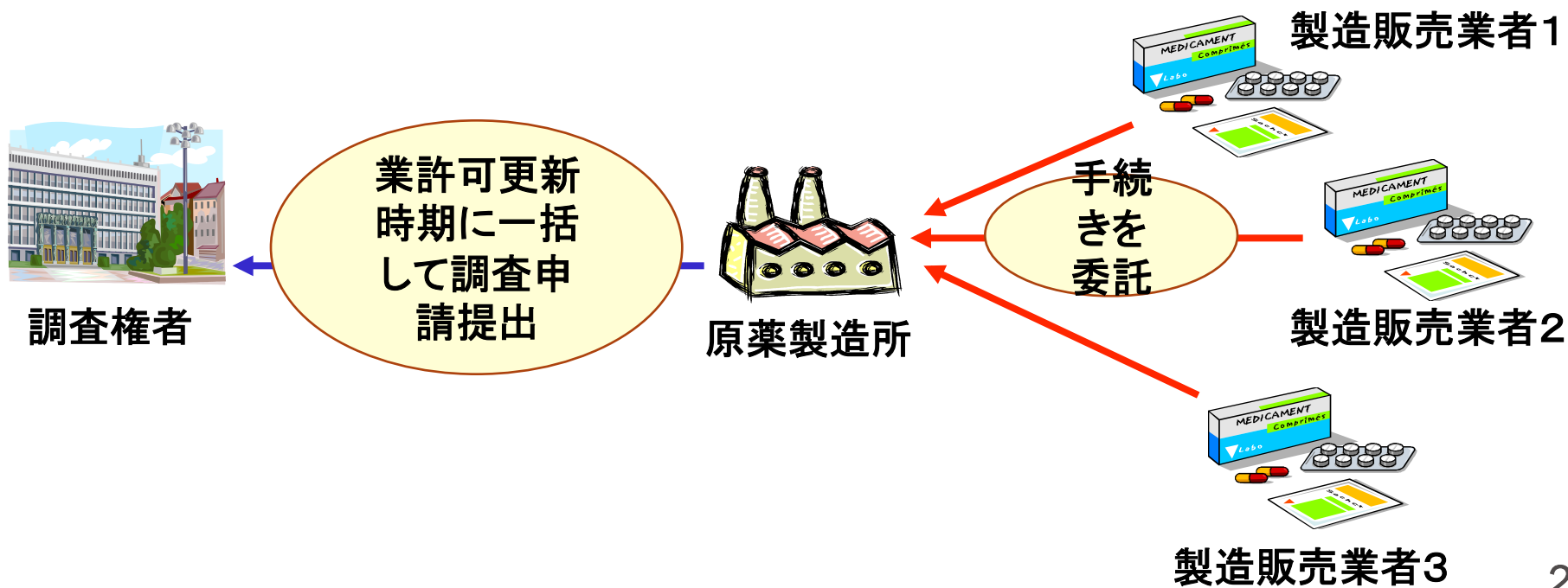


製造販売業者4

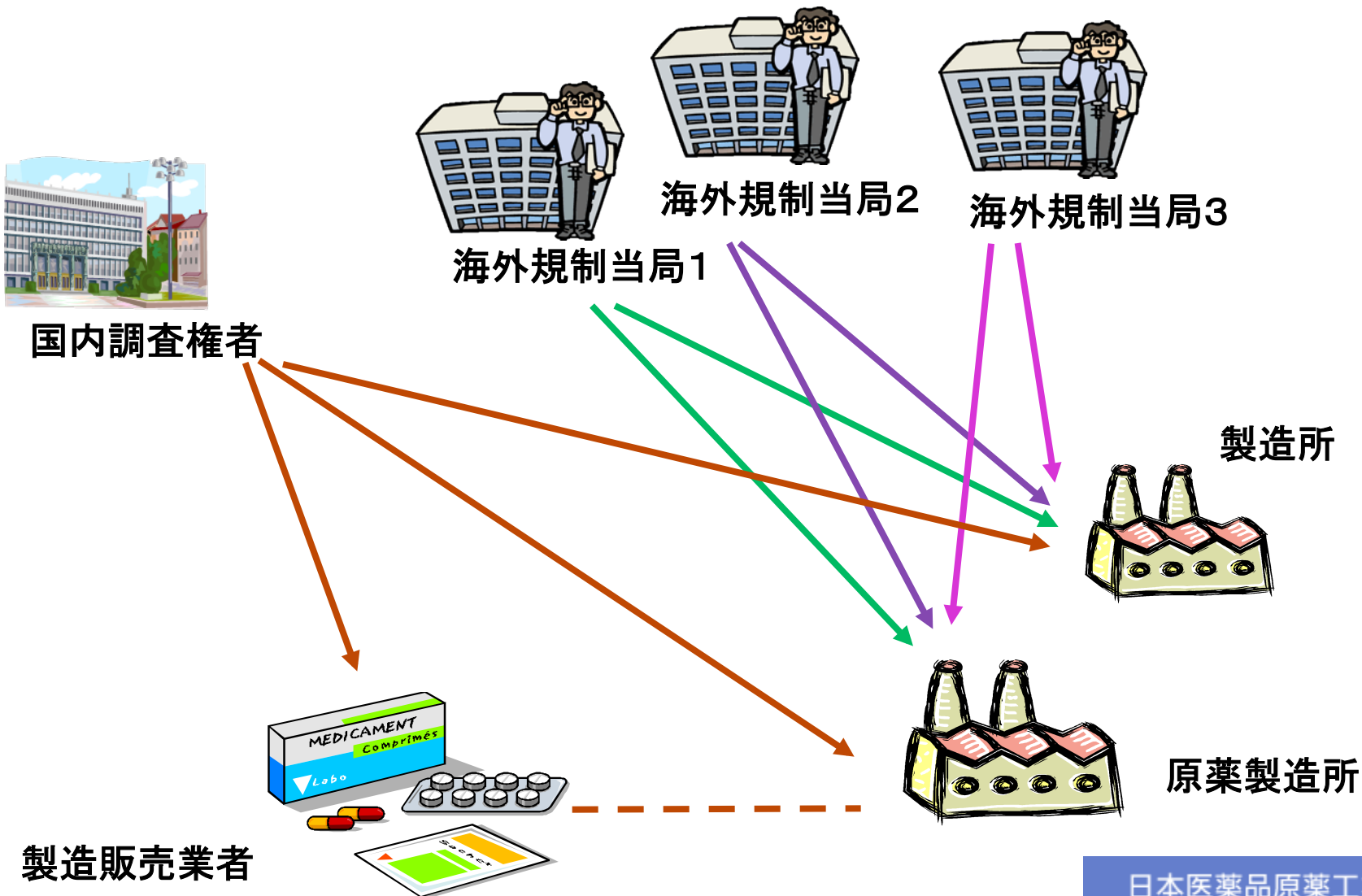


[問]GMP0-8 5年ごとの製造業の許可更新は、製造業者が申請し更新するが、品目ごとの承認維持のためのGMP適合性調査については、例えば複数の製造販売業者から委託を受けている製造業者が、当該製造販売業者の申請を一括して提出することは認められるか。

[答]設問の事例におけるGMP適合性調査については、その品目の製造販売承認を取得している製造販売業者が申請する。品目ごとの承認維持のためのGMP適合性調査は、承認後5年ごとに製造販売業者が申請することとなるが、製造販売承認の時期に関わらず**製造業許可更新のタイミング**(当該品目の製造販売承認日から5年ごとのGMP適合性調査を受けなければならない期限日より前)に合わせて、**当該製造業者等が複数の製造販売業者の申請を一括して提出しても差し支えない。**



国内外規制当局による査察の増加



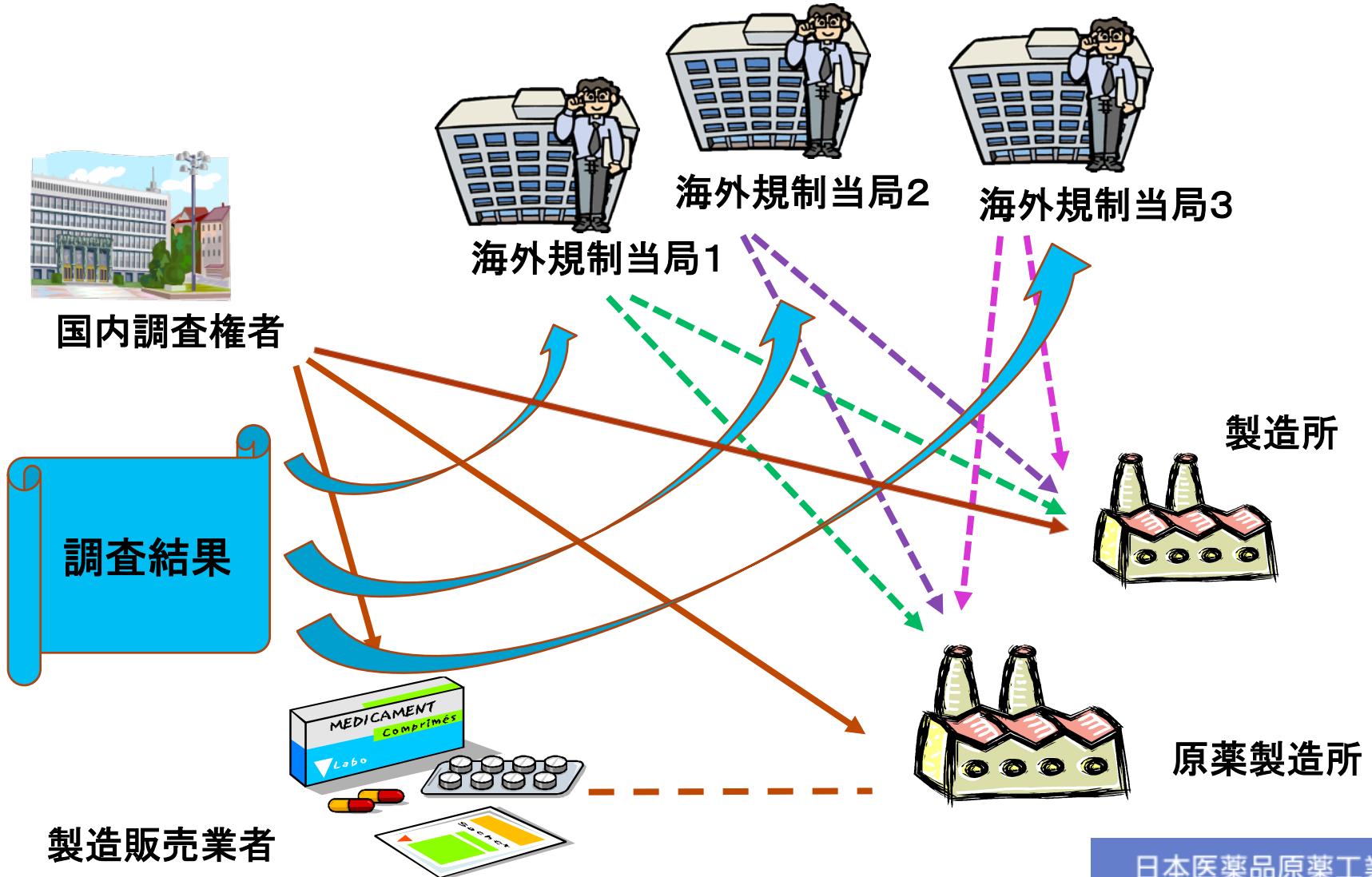
PIC/Sの目的

PIC/S 1/95 3.より

PIC/S の目的は、公衆衛生を尊重し、以下の事項を実現することにある。

- (a) GMP査察分野における相互信頼の維持と査察品質の向上をはかるため、加盟当局の協力関係を推進・強化する
- (b) 情報や経験を共有する枠組みを提供する (Voluntary basis)
- (c) 査察官や関連の技術専門家を対象とする相互トレーニングを開催する
- (d) 製造所の査察及び公的試験機関で実施する試験に関する技術的な基準と手順の改善、調和を図る為、共同の取り組みを継続する
(査察手順及び衛研の試験手順の確立)
- (e) GMP基準の作成、調和、維持を目的とした共同の取り組みを継続する
(共通のガイドライン作り)
- (f) グローバルハーモナイゼーションを実現する為に、共通の基準と手順を採用する為の国家協定を締結した他の規制当局との協力関係を拡大する
(MRAとのリンク等を想定)

当局間の調査結果の共有による査察回数の低減



原薬製造業者はPIC/S加盟以前から、ICH3極で合意された原薬GMPのガイドラインを遵守してきており、基盤は構築されている。

PIC/S加盟による国内規制動向に合わせた、実務担当者研修会にて周知を図っているが、6項目を主体とした体制整備を行っていく必要がある。

顧客の信頼を得られる、より良い原薬を供給するとともに、医薬品品質システムの更なる強化により、医薬品原薬の有効性、安全性及び品質確保に今後も寄与していきたいと考えております。

ご清聴ありがとうございました。

