

Q12の運用に期待される PQS

(独)医薬品医療機器総合機構

品質管理部 森末 政利

目次

- ▶ Q12の背景・前提
- ▶ 製造販売業者による製造所の管理(GQP)
- ▶ GMP調査時に見られた製造販売承認書との齟齬の事例
- ▶ 厚生労働科学研究を通じた取組み
- ▶ まとめ

Q12の背景

ICH Quality Vision 2003

科学とリスクマネジメントに基づく医薬品のライフサイクル(開発から市販後)全般に適用可能な調和された医薬品品質システムの構築

➡ ICH Q8～Q11, Points to Consider, Q&As

＜今後見込まれる機会＞(ICH Q10 付属書1)

科学及びリスクに基づく承認後変更プロセスを最適化し、
イノベーション及び継続的改善から得られる利点を最大化する

【現状の課題】

- これまでライフサイクルの早期(開発から承認まで)に焦点が当たり、承認後の変更に関する柔軟な運用は実現されていない
- 承認後の変更に関して要求される資料や薬事手続きが調和されていない
- 変更によるイノベーションや継続的改善の妨げ



ICH Q12(医薬品のライフサイクルマネジメント)

目的を達成するための手法／前提

- 製品ライフサイクルを通じて、より予測可能かつ効率的な方法でCMCに関する変更を行うことが可能となる枠組みの構築

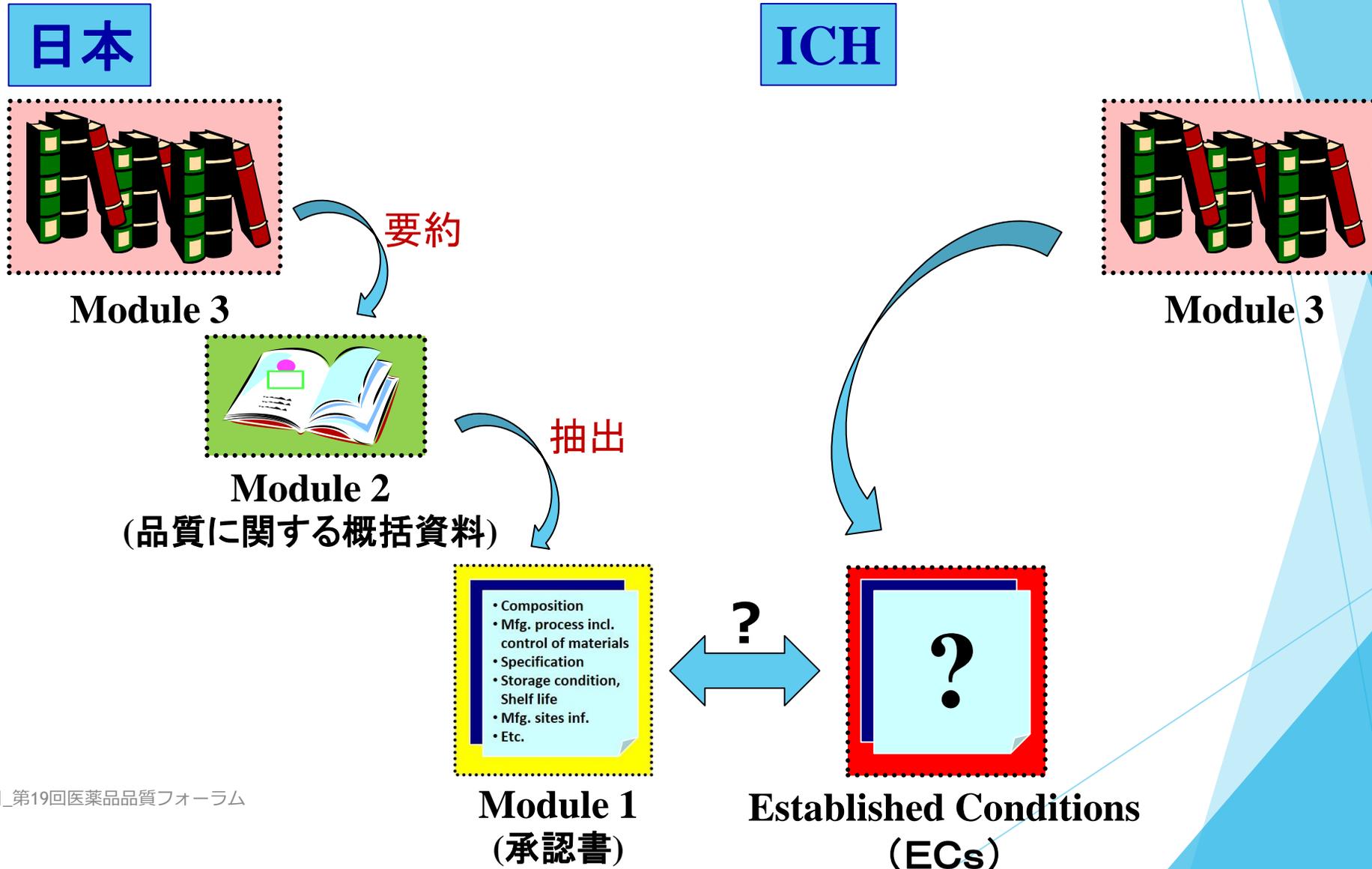
目的を達成するための手法

- 変更の分類化 (Categorization of Changes)
- 承認事項 (Established Conditions)
- 承認後変更管理実施計画書 (Post-Approval Change Management Protocols)
- 個別製品のライフサイクルマネジメント戦略 (Product Specific Lifecycle Management Strategy)
- 市販製品の変更を合理化するための方法 (Approaches to Streamline Changes to Marketed Products)

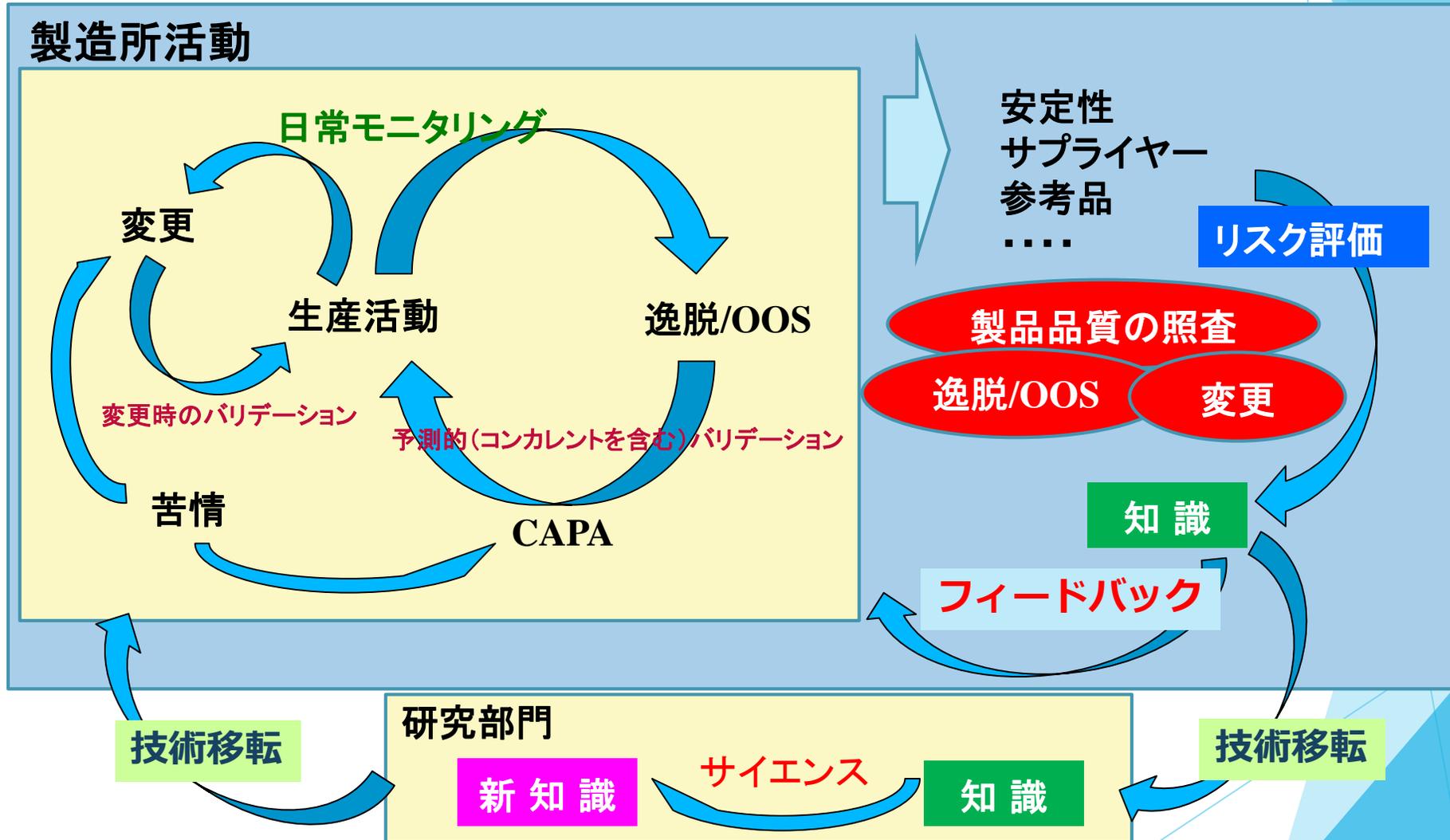
前提

- 医薬品品質システム (変更マネジメント)
- 審査と調査の連携

製造販売承認書(承認書)とECs



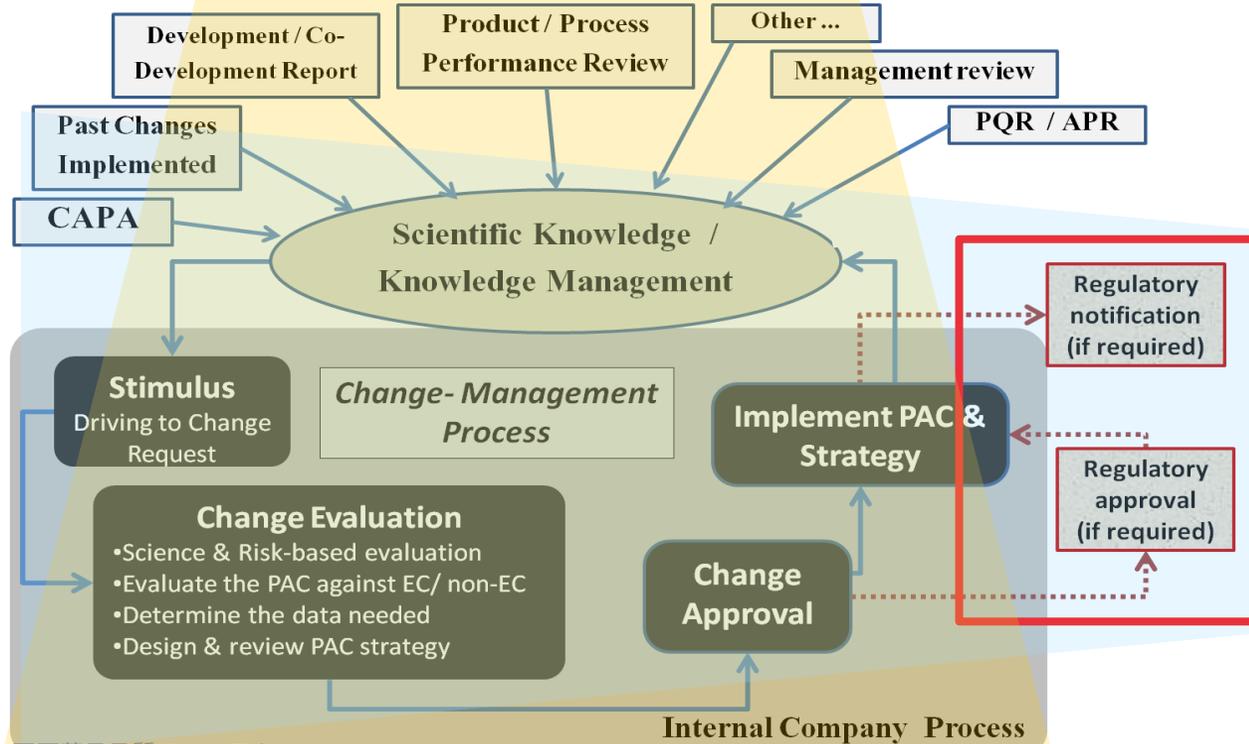
医薬品品質システムと製品ライフサイクル



承認書と審査／調査



-承認後変更管理の観点から-



目次

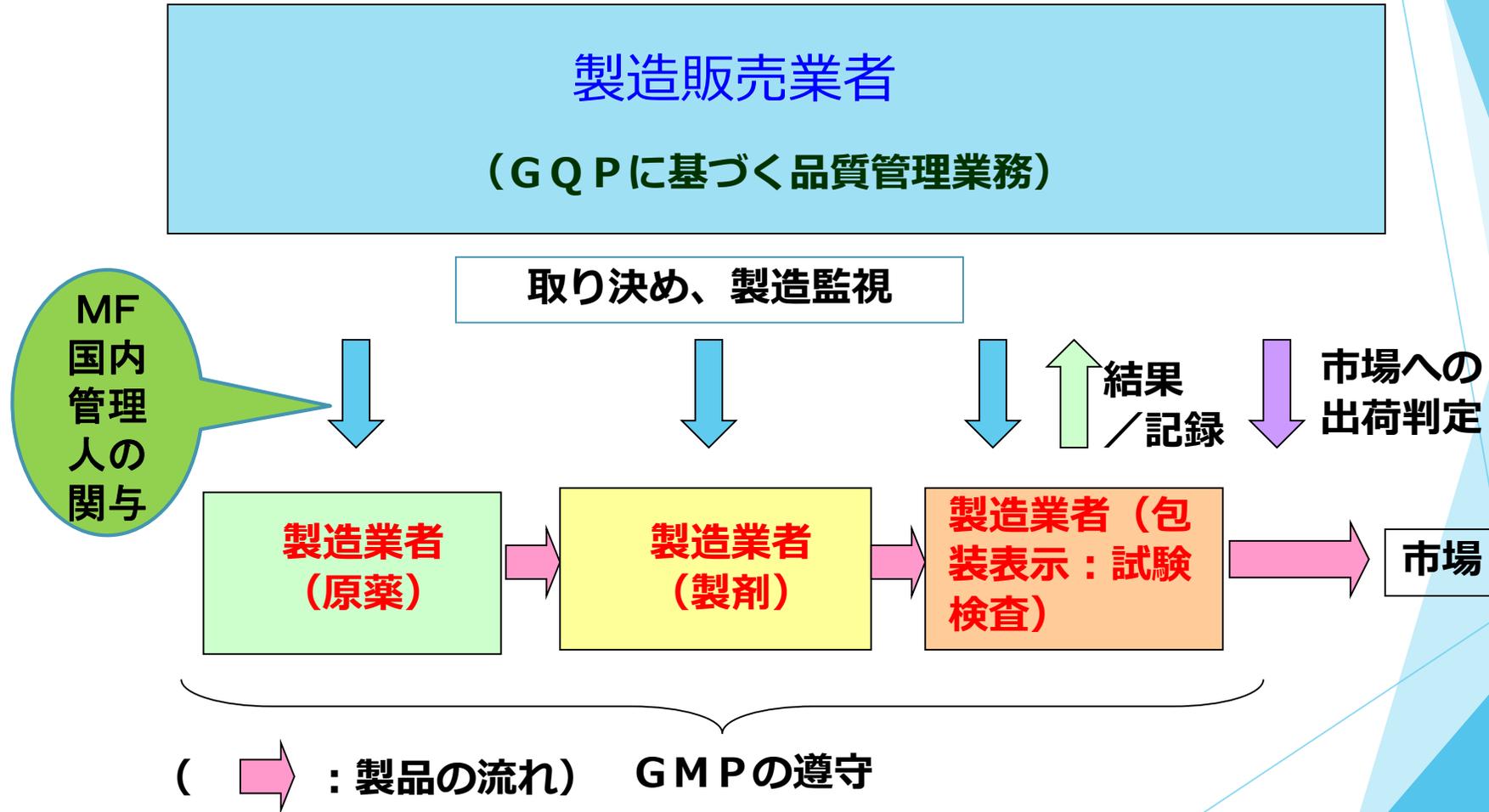
- ▶ Q12の背景・前提
- ▶ **製造販売業者による製造所の管理(GQP)**
- ▶ GMP調査時に見られた製造販売承認書との齟齬の事例
- ▶ 厚生労働科学研究を通じた取組み
- ▶ まとめ

GQP省令第7条（製造業者等との取決め）

第七条 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 当該製造業者等における製造及びその他の製造に係る業務（以下この条において「製造業務」という。）の範囲並びに当該製造業務に係る製造管理及び品質管理並びに出荷に関する手順
- 二 **製造方法、試験検査方法等に関する技術的条件**
- 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
- 四 当該製品の運搬及び受渡し時における品質管理の方法
- 五 **製造方法、試験検査方法等についての変更が当該製品の品質に影響を及ぼすと思われる場合の製造販売業者に対する事前連絡の方法及び責任者**
- 六 当該製品について得た情報のうち次に掲げるものについての製造販売業者に対する速やかな連絡の方法及び責任者
 - イ 当該製品に係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために講ぜられた措置に関する情報
 - ロ その他当該製品の品質等に関する情報
- 七 その他必要な事項

GQPと品質取決め



施行規則第72条(原薬等登録原簿の登録の申請)

第72条 法第14条の11第1項の規定による**原薬等登録原簿への登録の申請**は、様式第42による申請書(正副2通)を厚生労働大臣に提出することによって行うものとする。

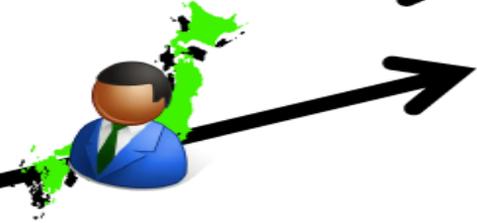
- 2 外国において原薬等を製造する者であって前項の登録の申請をしようとするものは、本邦内において当該登録等に係る事務を行う者(以下「**原薬等国内管理人**」という。)を、本邦内に住所を有する者(外国法人で本邦内に事務所を有する者の当該事務所の代表者を含む。)のうちから、当該登録の申請の際選任しなければならない。
- 3 法第14条の11第1項の厚生労働省令で定める事項は、次に掲げるものとする。
 - 一 当該品目を製造する製造所の名称及び所在地
 - 二 当該品目の安全性に関する情報
 - 三 当該登録を受けようとする者の氏名及び住所
 - 四 当該登録を受けようとする者が当該品目に係る製造業の許可又は外国製造業者の認定を受けているときは、当該の許可の区分及び許可番号又は認定の区分及び認定番号
 - 五 外国において原薬等を製造する者にあつては、原薬等国内管理人の氏名及び住所
- 4 第1項の申請書には、前項各号に掲げる事項に関する書類を添えなければならない。
- 5 厚生労働大臣が法第16条第1項の規定により機構に登録等を行わせることとした場合における第1項の規定の適用については、同項中「(正副2通)を厚生労働大臣」とあるのは、「を機構」とする。

外国製造業者の場合、日本在住の国内管理人を経由する。

申請者



知的財産の保護と、
承認審査の両立

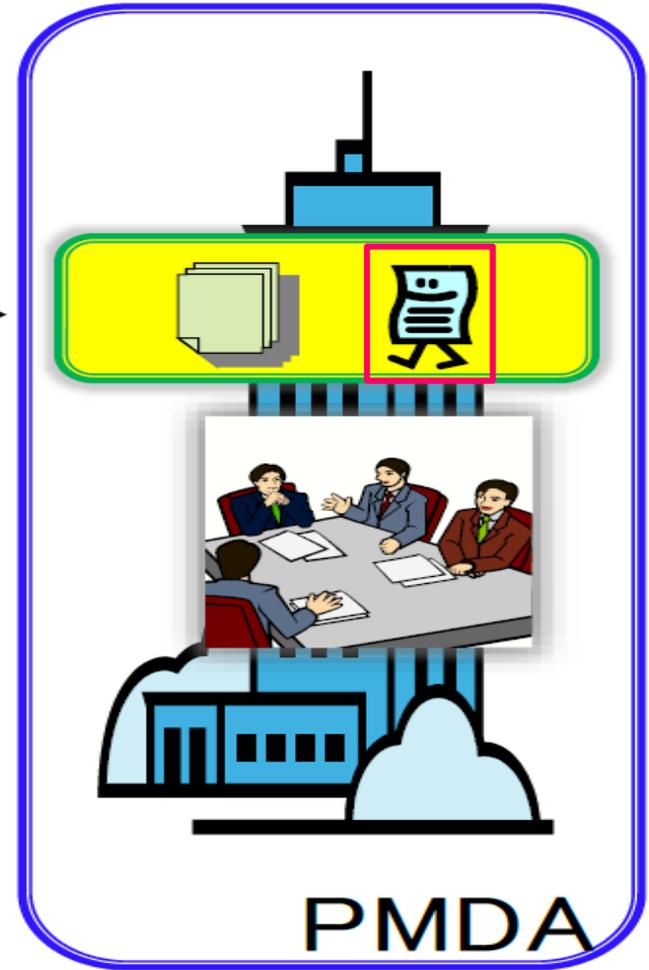


国内管理人

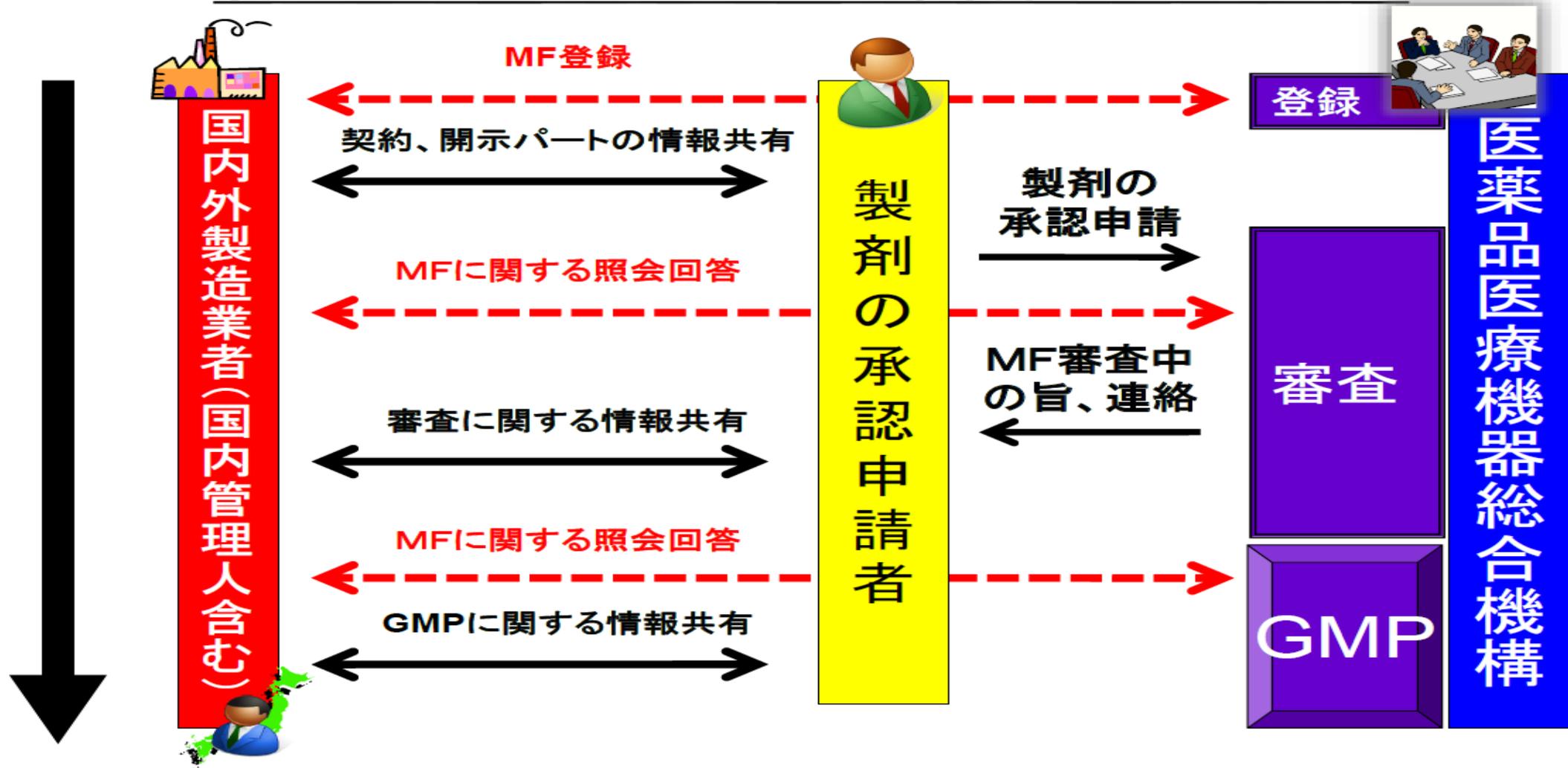
日本国内に住所を有する
当該登録申請等に係る事務を行う者



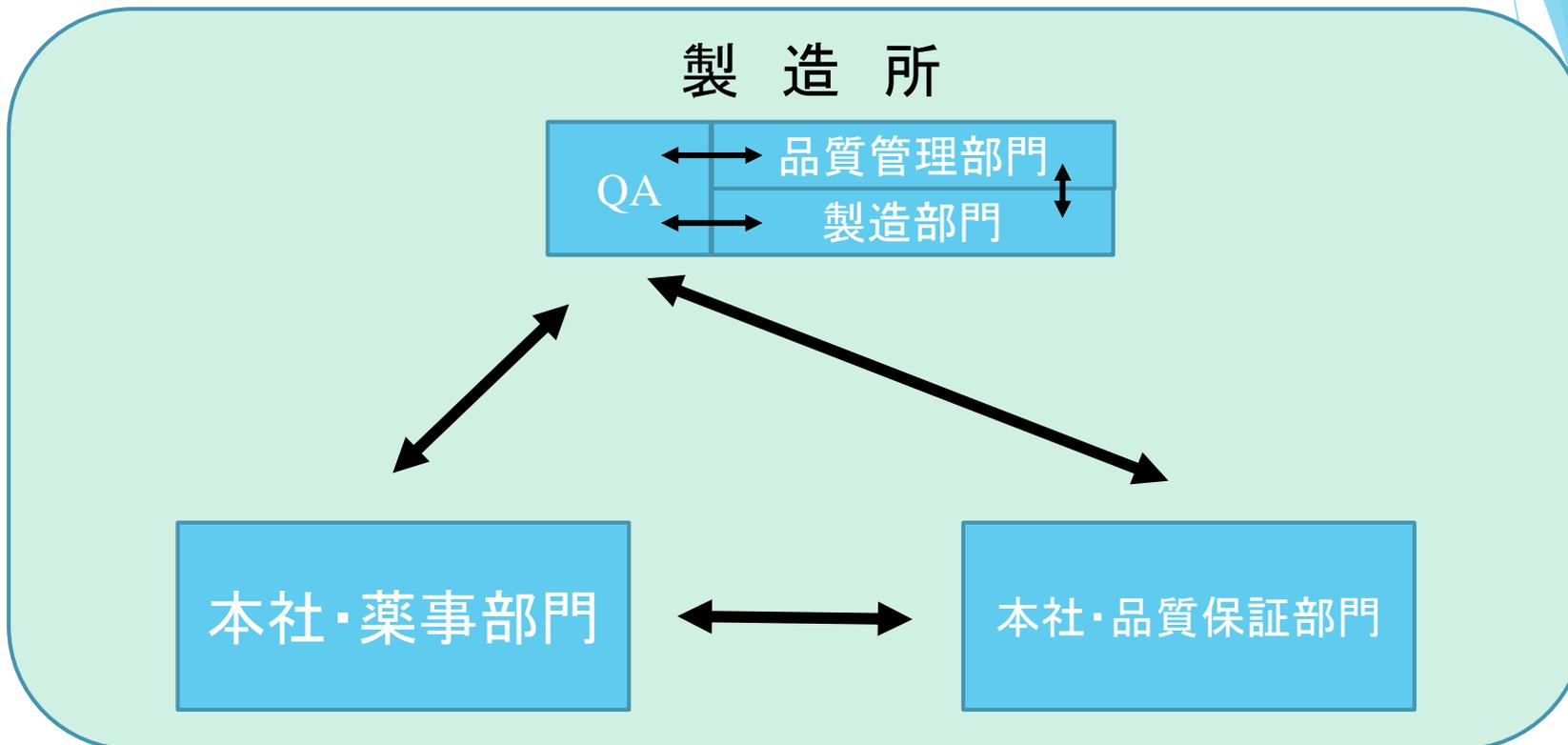
外国製造業者



各ステークホルダーの関係性について



部門間の連携の必要性



※同一業者の例

- ◆ 製造所QAは製造部門、品質管理部門をしっかり把握しているか？
- ◆ 製造所QAは承認内容を把握しているか？
- ◆ 対行政窓口である本社・薬事部門は製造所の変更等の把握をしているか？
- ◆ 本社・品質保証部門は製造所のGMP管理状況を把握しているか？

各部門は独立しながら、それぞれの役割を発揮することが必要

承認書遵守の製造の徹底について

平成28年6月1日薬生審査発0601第3号 / 薬生監麻発0601第2号
厚生労働省医薬・生活衛生局 審査管理課長 / 監視指導・麻薬対策課長
「医薬品の製造販売承認書に則した製造等の徹底について」

1. 承認書と製造実態の定期的な整合の確認

- 品質部門 ⇒ 製造部門、QA部門 ⇒ 試験検査部門 など、第三者による定期的な確認の徹底
- 製造販売業者が製造業者を監督し、徹底すること。

2. 変更管理の適切な実施体制の確保

- 製造販売業者は、製造業者から製造方法等の変更に関する情報入手し、
薬機法上の手続を適切に行う組織体制を構築すること。
- 製造部門、薬事部門、製造販売業者と変更情報について連携すること。

3. 再発防止の徹底

- 承認書と製造実態の相違や薬機法上の手続き不備があった場合、当局に速やかに報告
- 原因究明、再発防止対策

製造販売業者の責務

- ◆ 製造販売業者は各製造所の状況について情報を適切に入手すると共に、(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。

※医薬品医療機器法 (第18条 医薬品等の製造販売業者等の遵守事項等)
GQP省令 (第7条 製造業者等との取決め)
(第10条 適正な製造管理及び品質管理の確保)

製造業者に期待すること

1. 製造販売業者/MF国内管理人への緊密な情報提供

▶ 初回のGMP調査の準備

- ✓ プロセスバリデーションは終了していますか？
- ✓ 分析法の技術移転は完了していますか？
- ✓ 審査中の承認書/MFの内容と製造所の製造管理・品質管理の実態に整合性はありますか？

▶ 逸脱、変更、OOS等発生時

- ✓ 適切な品質の医薬品を出荷できていますか？
- ✓ 審査中の最新の承認書/MFの記載内容に影響は与えませんか？

▶ 定期のGMP調査の準備

- ✓ 調査資料はすぐに提出できますか？

<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0001.html>

2. 製造販売業者/MF国内管理人による監査の受入れ

製造販売業者のGMP調査対応には
各製造所の協力が必要不可欠

目次

- ▶ Q12の背景・前提
- ▶ 製造販売業者による製造所の管理(GQP)
- ▶ **GMP調査時に見られた製造販売承認書との齟齬の事例**
- ▶ 厚生労働科学研究を通じた取組み
- ▶ まとめ

製販業者の事前調査から

- ▶ 製造管理及び品質管理に関する記録がない
- ▶ 調査対象品目の製造に必要な製造設備がない
- ▶ 調査対象製造所では製造を行っていない
- ▶ GMP管理が不適切である

主なMF記載内容の不備

- ▶ **実際の製造方法・規格等の齟齬**
- ▶ **製造施設等の記載漏れ**
 - ▶ 原薬中間体及び粗原薬の製造所
 - ▶ 外部試験機関、粉碎工程のみの施設
- ▶ **製造方法が変更されていた**
 - ▶ **変更登録/軽微変更届出を怠った**

主なMF記載内容の不備の原因

- ▶ PMDAからの照会内容が、MF登録者(製造所)に正確に伝わらない
 - ▶ MF国内管理人が照会事項を正しく理解していない
 - ▶ 照会事項を製造所に連絡せず、MF国内管理人が自己判断により回答
 - ▶ MF国内管理人と製造所の間、複数海外エージェントが関与しているため、MF国内管理人が製造所と直接コミュニケーションが取れない
- ▶ MF国内管理人がMFのメンテナンス(記載整備・変更登録・軽微変更届出)を過去の情報を基に実施
- ▶ 医薬品製造販売承認申請書に不適切なMF番号の引用

承認書遵守の製造の徹底について

平成28年6月1日 薬生審査発0601第3号 / 薬生監麻発0601第2号
厚生労働省医薬・生活衛生局 審査管理課長 / 監視指導・麻薬対策課長
「医薬品の製造販売承認書に則した製造等の徹底について」

1. 承認書と製造実態の定期的な整合の確認

- 品質部門 ⇒ 製造部門、QA部門 ⇒ 試験検査部門 など、第三者による定期的な確認を徹底すること
- 製造販売業者が製造業者を監督し、徹底すること

2. 変更管理の適切な実施体制の確保

- 製造販売業者は、製造業者から製造方法等の変更に関する情報を入手し、薬機法上の手続を適切に行う組織体制を構築すること
- 製造部門、薬事部門、製造販売業者と変更情報について連携すること

3. 再発防止の徹底

- 承認書と製造実態の相違や薬機法上の手続き不備があった場合、当局に速やかに報告
- 原因究明、再発防止対策

目次

- ▶ Q12の背景・前提
- ▶ 製造販売業者による製造所の管理(GQP)
- ▶ GMP調査時に見られた製造販売承認書との齟齬の事例
- ▶ **厚生労働科学研究を通じた取組み**
- ▶ まとめ

GMP/QMS/GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際 統合化に関する研究(研究代表者; 櫻井信豪)

研究の目的:

医薬品(GMP)、医療機器(QMS)及び再生医療等製品(GCTP)の3つの分野の製造及び品質管理に関するガイドライン等や医薬品の流通規制(GDP)について、国際的な状況を調査し、国内のガイドライン等に取り込み、明示することで、各製造者の理解、浸透を促し、それぞれの高品質の製品を流通させることを目的とする。

方法と期待される効果

PIC/S GMP
ガイドライン

MDSAPの
文書等

WHO, EU
ガイドライン

その他有用な
ガイドライン

GMP, 医薬品添加剤:

- ・PIC/S ガイドライン等との整合
- ・GMP省令改正の検討 等

QMS:

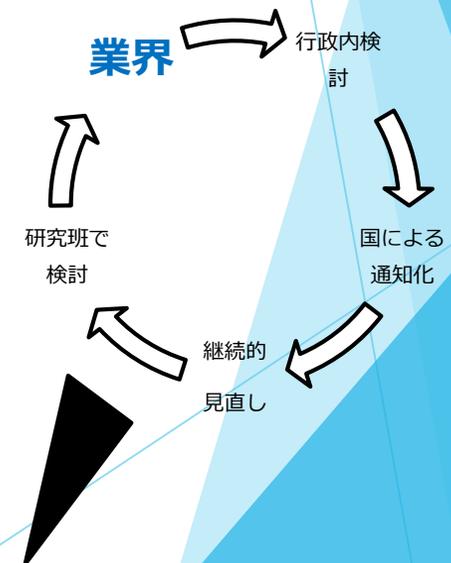
- ・制度改訂に伴う省令解釈 等

GTP:

- ・新制度の運用開始のための検討 等

GDP:

- ・PIC/Sガイドライン等との整合 等



GMP省令の改正に向けての検討班

施行通知レベルから省令レベルへ

- 品質保証の充実の観点
- グローバルな観点
- 最近の不正問題も意識

- ◆患者保護を第一
- ◆国際的にも通用する製造管理、品質管理
(企業の製品輸出への対応)

GMP省令改正に向けての議論の方向性

- GMP施行通知改訂時の6項目
 - 1)品質リスクマネジメント
 - 2)製品品質照査
 - 3)安定性モニタリング
 - 4)原料の参考品保管
 - 5)供給者管理
 - 6)バリデーション基準関連
- 製品品質システム(PQS)
- 経営者の関与(マネジメントレビュー等)
- サイトマスターファイル
- その他

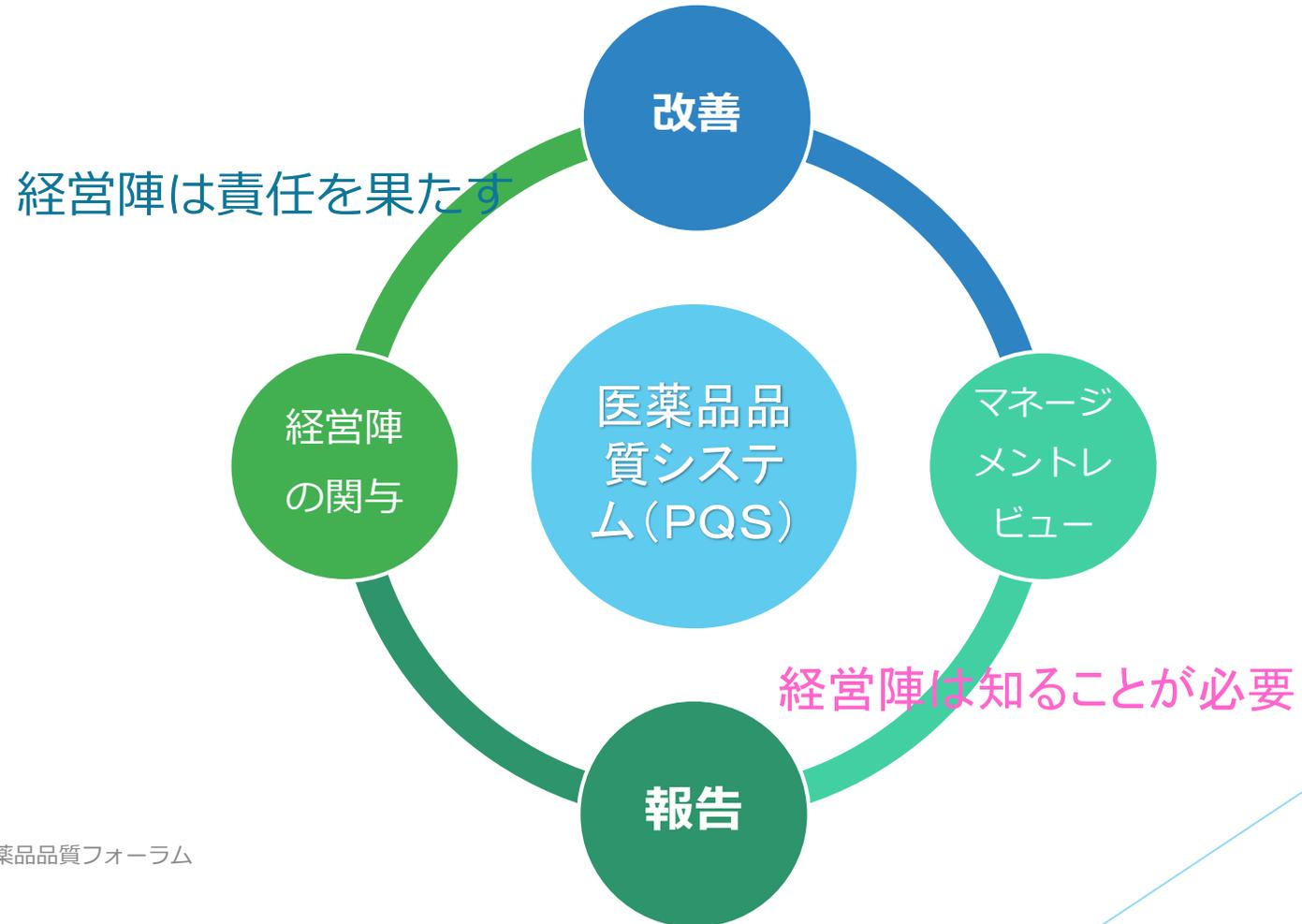
経営層の関与 マネジメントレビュー／製品品質の照査の活用

- ▶ 経営層にタイムリーに情報が伝達できるか？
- ▶ その情報は適切であるか？（正確さ、深さ）
- ▶ 経営層は遅滞なく判断が出来ているか？（品質重視）
- ▶ 経営層はリソースの配分を適切にできているか？
- ▶ 行政へのアクセスの決断



ICH Q10のさらなる浸透を

法遵守を促進するには



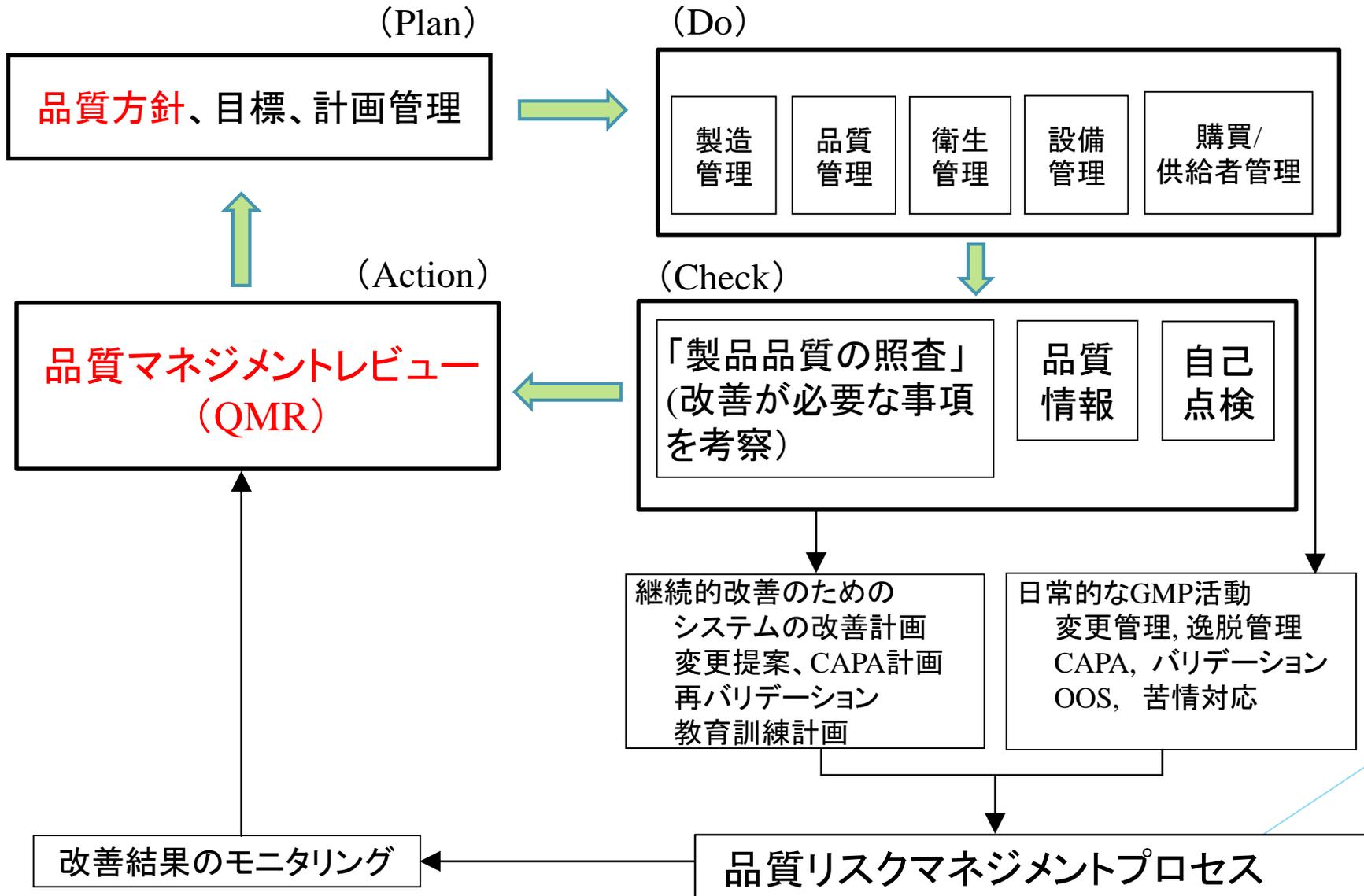
法遵守の状況把握

- ▶ 品質方針の有無と遵守
- ▶ 設定した品質目標の達成
 - ▶ 生産目標ではない
- ▶ 適切な資源管理の実現
 - ▶ 人、もの、金・・・資源の活用
 - ▶ 必要な資源の提供
- ▶ 効果的な内部情報伝達の実効性



マネージメントレビュー

医薬品品質システムにおけるリスクマネジメントを活用した継続的改善



目次

- ▶ Q12の背景・前提
- ▶ 製造販売業者による製造所の管理(GQP)
- ▶ GMP調査時に見られた製造販売承認書との齟齬の事例
- ▶ 厚生労働科学研究を通じた取組み
- ▶ **まとめ**

規制の手前にあるもの

- ▶ 企業全体のコンプライアンス意識
- ▶ 経営者が自社をしっかり把握
- ▶ 従業員への啓蒙活動
- ▶ 全社員が“生命関連品”を製造しているという責任感
- ▶ 企業の強固な品質マネジメントシステムで対処
品質方針→品質目標→マネジメントレビュー

企業が法を遵守し、自社製品を市場に供給

**ご清聴
ありがとうございました。**