

医薬品の試験室管理に関する指針の比較表 1

*管理上の項目を黄色で示した

項目	PIC/S、公的認定 試験検査機関	登録検査機関制 度	GMP-試験室 管理	WHO
目的	×	○	○	概論
1. 適用範囲	○	○	○	
2. 定義	○	×	×	用語の定義
3. 組織	○	○	○	1. 組織と管理
4. 職員	○	○	×	6. 職員
責任者の業務	×	○	×	
5. 構造設備	○	○	○	5. データ処理機器 8. 設備、装置及びその他の機器
施設及び環境	×	○	○	7. 施設
有毒な又は有害な物質及び廃 棄物の管理	×	○	×	21. 一般的原則（安全性）
6. 手順書等	○	○	×	3. 文書管理
7. 取り決め	○	×	×	9. 契約
委受託における確認事項	×	×	○	
8. 試験検査	○	○	○	17. 試験の実施
規格・基準の把握	×	○	○	15. 分析ワークシート
試験検査の計画	×	×	○	17. 試験の実施
試薬・試液	×	○	○	10. 試薬
標準物質	×	×	○	11. 標準物質及び参照品
検体採取	×	×	○	
検体の管理	×	○	○	14. 分析試料の受領
機械器具の管理	×	○	×	12. 設備、装置、その他機器の校正と 性能の検証及び適格性
動物の飼育管理	×	○	×	
データ等の作成	×	○	×	15. 分析ワークシート
データ等の保管	×	○	×	15. 分析ワークシート

15

医薬品の試験室管理に関する指針の比較表 2

*管理上の項目を黄色で示した

項目	PIC/S、公的試験 機関	登録検査機関制 度	GMP-試験室管 理	WHO
9. 試験検査の成績書の発行	○	○	○	19. 分析証明書
試験検査結果の保証	×	○	○	18. 試験結果の評価
10. 試験方法の妥当性確認	○	×	○	16. 分析手順のバリデーション
11. 変更の管理	○	×	○	
12. 逸脱の管理	○	×	○	
13. 試験検査結果等の妥当性に 関する情報及び不良等の処理	○	×	×	
14. 自己点検	○	○	○	
15. 教育訓練	○	×	○	
研修	×	○	×	
16. 文書および記録の管理	○	×	○	4. 記録
17. 監督	○	×	×	
精度管理	×	○	×	
外部精度管理	×	○	×	
品質管理監督システム	×	×	○	2. 品質マネジメントシステム
参考品管理	×	×	○	20. 分析試料の保存
安定性モニタリング	×	×	○	
				13. トレーサビリティ

16

2. 登録検査機関制度 策定の経緯

それまでは「指定検査機関」が制度として存在していたが、平成14年3月29日付け閣議決定で平成16年度から指定制から登録制に変更することが決定された。

- ・「指定検査機関」で試験実施に関する処分があった。
- ・食品衛生法には既に登録検査機関制度(食品GLP)があった。

平成16年1月14日に「第1回医薬品の試験検査機関における試験検査の実施の基準に関する検討会」が開かれた。

- ・検討会当初は試験対象に「医薬部外品、化粧品及び医療用具等」が含まれていたが、後に削除された。

平成16年3月30日から施行(薬食発第0330023号厚生労働省医薬食品局長通知)

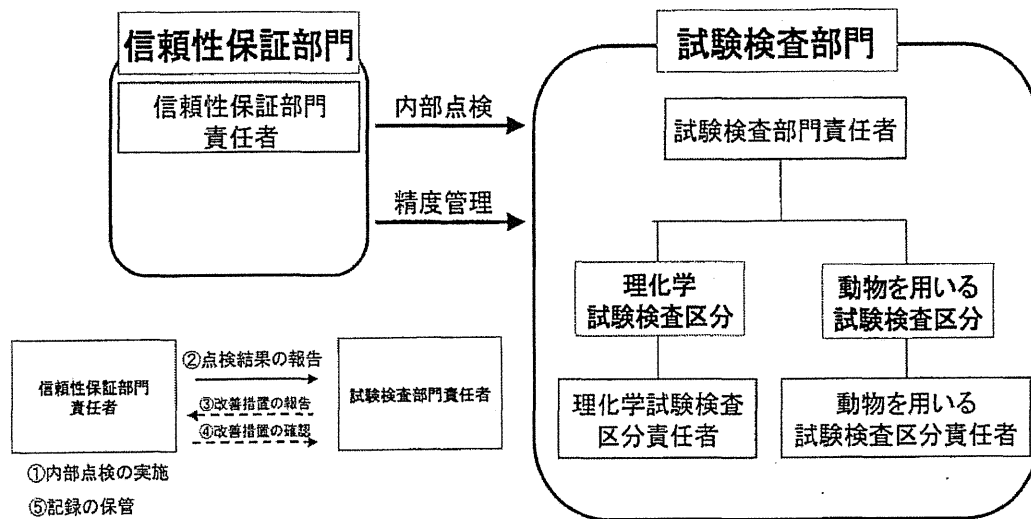
医薬品に関する登録検査機関の制定後、それまでの指定検査機関(主に地衛研)に5年間の猶予期間が設けられた。

2. 登録検査機関制度

医薬品の試験検査機関における試験検査の実施の基準

- | | |
|------------------|------------------------|
| 1. 目的 | 12. 有毒な又は有害な物質及び廃棄物の管理 |
| 2. 適用範囲 | 13. 試験検査法 |
| 3. 組織 | 14. 試験検査の実施 |
| 4. 責任者の業務 | 15. 試験検査の結果の処理 |
| 1) 試験検査部門責任者の業務 | 16. 試験検査成績書 |
| 2) 試験検査区分責任者の業務 | 17. データ等の作成 |
| 3) 信頼性保証部門責任者の業務 | 18. データ等の保管 |
| 5. 職員 | 19. 内部点検 |
| 6. 標準操作手順書 | 20. 精度管理 |
| 7. 施設 | 21. 外部精度管理 |
| 8. 機械器具の管理 | 22. 研修 |
| 9. 試薬等の管理 | |
| 10. 動物の飼育管理 | |
| 11. 試験検査品の取扱いの管理 | |

2. 登録検査機関制度 試験検査機関の組織と内部点検



2. 登録検査機関制度 外部精度管理事業

毎年、登録試験検査機関から参加希望を募り、
国立衛研薬品部において実施している。

- 平成17年度
含量均一性試験(マレイン酸クロルフェニラミン錠)
- 平成18年度
溶出試験(プレドニゾン錠、USP標準錠)
- 平成19年度
定量法(トラネキサム酸錠)
製剤均一性試験質量偏差試験(トラネキサム酸錠)
- 平成20年度
定量法(エナラプリルマレイン酸塩錠)
製剤均一性試験(エナラプリルマレイン酸塩錠)
- 平成21年度
定量法(トラネキサム酸錠)
製剤均一性試験含量均一性試験(トラネキサム酸錠)
- 平成22年度
定量法(ファモチジン錠)
製剤均一性試験(ファモチジン酸塩錠)

年度	地衛研*	薬剤師 センター	その他の 公益法人	株式会社	各年度総 計
H17	8	24	7	1	40
H18	13	16	9	3	41
H19	15	30	16	4	65
H20	18	37	16	3	74
H21	15	40	16	5	76
H22	4	42	17	7	70

3. GMP試験検査室管理指針(QC指針)

医薬品の最新の品質管理システムのあり方手法に関する研究

(厚生労働科学研究医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業、主任研究者：檜山行雄，国立衛研薬品部)

- ◆ 医薬品製剤GMP指針(座長：小山靖人)
- ◆ 技術移転指針(座長：齋藤 泉)
- ◆ 試験検査室管理指針(座長：只木晋一)
- ◆ (変更管理の基本要件に関する考察(座長：秋元雅裕))

3. GMP試験検査室管理指針(QC指針)

医薬品医薬部外品GMP試験検査室管理指針作成メンバー

分科会座長

只木晋一：埼玉県衛生研究所

分科会メンバー(五十音順)

生藤正敏：参天製薬株式会社

井崎正夫：三菱ウェルファーマ株式会社

香取典子：国立医薬品食品衛生研究所薬品部

坂本知昭：国立医薬品食品衛生研究所薬品部

佐川智子：帝人ファーマ株式会社

出口収平：大日本住友製薬株式会社

畑田幸栄：株式会社住化分析センター

濱地洋三：株式会社応用医学研究所(現：株式会社住化分析センター)

檜山行雄：国立医薬品食品衛生研究所薬品部

3. GMP試験検査室管理指針(QC指針)

管理上の推奨事項

試験検査室におけるGMP運用を適切に管理するための推奨事項

- 組織
- 品質管理監督システム
- 文書記録逸脱変更管理
- 自己点検内部監査
- 委受託関連

3. GMP試験検査室管理指針(QC指針)

技術的推奨事項

GMP運用を適切に行うための推奨事項

(試験検査の運用の流れに応じて代表的な項目ごとにまとめてある)

- | | |
|-----------------|-----------------|
| ➤ 職員及び教育訓練 | ➤ 検体採取 |
| ➤ 施設及び環境 | ➤ 検体の管理 |
| ➤ 規格基準の把握 | ➤ 試験検査の実施 |
| ➤ 試験検査の方法の適格性評価 | ➤ 試験検査結果の保証 |
| ➤ 設備器具及び校正 | ➤ 試験検査結果の判定及び報告 |
| ➤ 試薬試液, 標準物質 | ➤ 参考品管理 |
| ➤ 試験検査の計画 | ➤ 安定性モニタリング |

平成23年度 製薬協GMP事例研究会

グローバルに通用する GMP査察システムを目指して —GMP査察システム調査研究から—

厚生労働科学研究班

貞徳 奈美子（大阪府 健康医療部 薬務課）

木納 康博（PMDA 品質管理部）

本日の内容

- 1、GMPを取り巻く状況の説明（PIC/Sの説明含む）
- 2、PIC/Sガイドとのギャップ分析結果について
 - 国際整合性確保にかかる活動1
- 3、厚生労働科学研究班（医薬品GMP査察手法の国際整合性確保に関する研究班）活動報告
 - 国際整合性確保にかかる活動2
- 4、まとめ、その他

GMP査察手法国際統合化研究班概要

平成21年度～(3年間)

課題：GMP査察手法等の国際統合性確保に関する研究

(主任研究者)国衛研 四方田千佳子

(分担研究者)国衛研 檜山行雄

PMDA 櫻井信豪、木納康博

(研究協力者)

日本製薬団体連合会：寺藺隆、山本栄治

日本医薬品原薬工業会：常松隆男

PMDA：清原孝雄、佐々木次雄、長嶋孝司

大阪府 健康医療部薬務課：貞徳奈美子

静岡県 健康福祉部薬務課：大橋佳奈(H22～)

福島県 保健福祉部薬務課：新妻亮直(H22～)

神奈川県 保健福祉部薬務課：中川原慎也(H21～H22)

研究目的

- 欧米諸国及び国際団体の医薬品GMP査察手法並びに査察管理手法の調査・分析等を行い、国際調和された医薬品GMP査察手法を開発するとともに、我が国における査察管理体制の提案を行うことを目的とする。

→PIC/S加盟、MRA適用範囲拡大が可能となるよう日本のGMP調査の質を確保したい。

PIC/Sとは？

**PIC/S: Pharmaceutical Inspection Convention and
Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme** 

★査察当局間の非公式(法的効力なし)な協力の枠組み

★PIC/Sの目標:

“医薬品分野での調和されたGMP基準及び査察当局の品質システムの国際的な開発・実施・保守”

★EUを中心に、米国FDAも含め、全世界37カ国(39当局)が加盟。PIC/Sが世界標準となりつつある状況。

PIC/Sに加盟申請中の国

- インドネシア
- タイ
- イラン
- ブラジル
- フィリピン
- 台湾
- スロベニア
- ニュージーランド

加盟に興味を示している国

- 中国
- ロシア
- 日本
- サウジアラビア
- 韓国
- トルコ
- 香港

PIC/Sの目的

PIC/S 1/95 3.より

PIC/S の目的は、公衆衛生の実現の為、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 (査察手順及び公的試験機関での試験の調和)
- (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)

目的達成のために行われている活動

- ★調和されたGMP基準とガイダンス文書の開発および推進
- ★特にGMP査察官をはじめとする管轄官庁のトレーニング
- ★GMP査察業務の評価(および再評価)
- ★管轄官庁および国際組織の協力とネットワーク化の推進

PIC/S加盟の必要性

①使用者の保護(国民の安心・安全確保)

→世界標準のGMPをクリアした医薬品を日本国内に流通させる必要がある。

②リソースの有効活用

→適切で効率のよいGMP調査を実施する必要がある。税金や企業からの拠出金、手数料を無駄遣いしてはならない。企業側がGMP査察にかかる人、コストも考慮する必要がある。

③日本の製薬業界の地位確保・サポート

→PIC/S GMP準拠が流通規制の例(台湾)。

加盟にかかるアセスメントの概略

- 1 申請書類(質問票、チェックリスト、サポートドキュメント)を提出する。(すべて英語、電子媒体)
- 2 事務局にて申請資料が完全かチェックされ、完全な場合には各加盟国に送付される。(申請費用を納付。現在8100スイスフラン。)
- 3 委員会によりラポータ(審査担当国)とコラポータ(1~数国)が指定
- 4 ラポータによる申請資料の内容のアセスメント
- 5 委員会に出席し、質疑/説明を行う(必要に応じ複数回の会議)
- 6 on-siteアセスメントの実施(通例申請から1, 2年後)
 - ★調査権者のいくつかを訪問し品質システムの確認
 - ★オブザーブドインスペクション(2-3)の実施
 - ★改善要望事項の通達、Follow-up visit →改善報告の提出と確認
- 7 報告書がまとめられ、委員会に提出。委員会にて全加盟国の合意

⇒加盟

※本年7月25日の改定版で、Pre-Accession Procedureが正式導入。

加盟申請時に提出する資料

PS W/ 1/2011のANNEX2に規定(次の①～⑫)

- ① 査察、許可、収去、試験、回収にかかる法律
- ② GMP査察実施前に要求する情報(サイトマスターファイル等)
- ③ GMP基準(PIC/S, EU, WHOのGMPガイドと異なる場合)
- ④ 許可製造所／卸売業者一覧(査察され許可されたもの。製造する製品の種類も示す。)
- ⑤ 品質マニュアル
- ⑥ SOPの一覧
- ⑦ 査察官の導入時と継続的な教育のプログラム
- ⑧ 査察官の名前(常勤、パート両方。スペシャリストも含む)
- ⑨ 査察官、上級査察官、主査察官(chief inspector)の主な技術的要件(査察官の履歴書はオンサイトで確認に変更(2011.7.22版))
- ⑩ 査察をどのように行うかのSOP
- ⑪ 報告書様式(PIC/Sフォーマットと異なる場合)
- ⑫ 査察実施件数(統計情報)

PIC/S加盟にあつたての課題

(1) GMP調査当局(PMDAと都道府県(収去品の試験施設含む))の品質システムの整備、連携

→国内調査権者が同一の品質システムで動いていることを示す必要あり。

(2) 個々のGMP調査員の質の確保(査察のパフォーマンスが国際レベルである必要がある)

→調査員の資格要件の設定、教育訓練プログラム

→3年に一度人事異動があっても査察レベルが維持できるシステム/制度(国際的に納得が得られる説明)

(3) 国内GMP関連規制とPIC/S GMPガイドの同等性確保

本日の内容

- 1、GMPを取り巻く状況の説明(PIC/Sの説明含む)
- 2、PIC/Sガイドとのギャップ分析結果について
 - 国際整合性確保にかかる活動1
- 3、厚生労働科学研究班(医薬品GMP査察手法の国際整合性確保に関する研究班)活動報告
 - 国際整合性確保にかかる活動2
- 4、まとめ、その他

PIC/Sガイドライン比較分析WG

国際的なガイドラインとしてPIC/SのGMPガイド及びアネックスを対象とし、日本国内のGMP関連の通知等との比較分析を業界有識者に依頼。

国内通知等:本省通知、事務連絡、GMP/QMS事例集、生物由来原料基準等の法第42条基準、局方参考情報、厚生労働科学研究(製剤GMP指針、試験室管理指針、技術移転、変更管理、無菌操作法、最終滅菌法)、一部業界自主基準

背景:

★加盟に際して、国内規制とPIC/Sガイドとの同等性を示す必要がある。

→比較し、ギャップがあれば埋める(もしくは、同等であることの理論構築をする)。

参考：GAP分析表

ガイドラインギャップ分析表(例)

比較対象とする国内ガイドライン：
通知、事務連絡、GMP/QMS事例集、生物由来原料基準等、局方参考情報、
厚労科学研究報告(製剤GMP指針、試験室管理指針、技術移転、変更管理、
無菌操作法、最終滅菌法)、業界自主基準

GAPに対するWGの見解や、仮にGAPに対応する場合の困難さ等について、記載願います。

本報告受領後、行政サイドで対応案を考えます。WGでは、**コラムの作成・記入は不要です。**

ガイドライン名：PIC/S (ANNEX 1)		国内通知等該当部分		GAP	その他コメント	(対応案)
	内容	種類	内容			
principle						
general	1 無菌製品の製造は、人及び又は設備及び原材料がエアロックを通して入るクリーンエアで行うこと。	無菌操作法ガイドライン	6.1.13) XXXXX	なし		
	2 XXXXX					
	3 XXXXX					
clean room	4 グレードA区域のクラス確認のためには、サンプリング場所毎に最低1m3のサンプル採取を行うこと。グレードAの浮遊塵のクラスは5.0 μm以上の粒子で規定されるISO4. 8である。グレードBのat rest状態での浮遊塵のクラスは、規定されている両方の粒子サイズについて、ISO5である。グレードCの浮遊塵のクラスは、at restでISO7、in operationでISO8である。グレードDのat rest状態での浮遊塵のクラスはISO8である。クラス分けの目的のために、EN/ISO14644-1の方法は、考慮される最大の粒子サイズについてのクラス毎の限度値に基づいたサンプル採取場所の必要最低数とサンプル量、およびデータの計測方法を規定している。	無菌操作法ガイドライン	7.1 XXXXX... 7.1.1 XXXXX... XXXXX	国内では5.0 μm以上の粒子の規定なし	(例)5.0 μm以上の規定がなくとも、0.5 μmの規定があるので、品質担保上大きな問題にならないと考える。余分な計測の義務化は業界として負担になるため、5.0の規定は不要と考える。→対応の必要なし	無菌操作法ガイドラインの位置付けの見直し(通知化)
	6 XXXXX	XXX	XXX			
X	XXXXX	XXX	XXX			
X	XXXXX	XXX	XXX	例) 該当なし		どこかに規定が必要
X	XXXXX	バリデーション基準	XXX XXXXX	例) 本項目は国内通知等にはない。但し、教育・訓練や責任範囲の文書化など一部はバリデーション基準に含まれている		アセスメント時に措置されれば対応 バリデーション基準の改定

PIC/Sガイドラインの記載をお願いします。

内容の転記をお願いします。

PIC/Sガイドと国内通知のGAPを詳細に記載願います。

作業全体を通して、今後ギャップを埋める上で、特に問題となりそうな点等、特記事項を最後の部分に文章で記載願います。

特記事項：

ギャップ分析の結果

①GMPの対象範囲が異なる。医療用ガス及び生薬の刻み工程がGMP適用となっている。

②GMPの基本的な考え方にはギャップはないが、各論的(特定の設備に対する要件等)な部分で、具体的な記載がない部分がある。また、事務連絡、自主基準等、その位置付けが曖昧なものに要件が記載されている。

★分析に多大なリソースの投入が必要であった。
→どこに何が書いてあるか把握しにくく、規制要件なのかどうか等の位置付けが不明瞭なことに起因。

ギャップを埋めるための方策

必要な手当て

- ①国内通知類の体系化(位置付けの明確化、すっきりさせる)
- ②埋める必要のあるギャップは作成し通知等で発出

★PIC/Sガイドとのギャップを埋め、体系化するため

⇒PIC/Sガイドラインを取り込む(GMP省令要求事項の達成手法の一例として)

⇒重要項目は施行通知へ取り込む。また、GMP適用除外部分については、段階的に整合化していくことを目的に、自主基準レベルから手当てしていく。

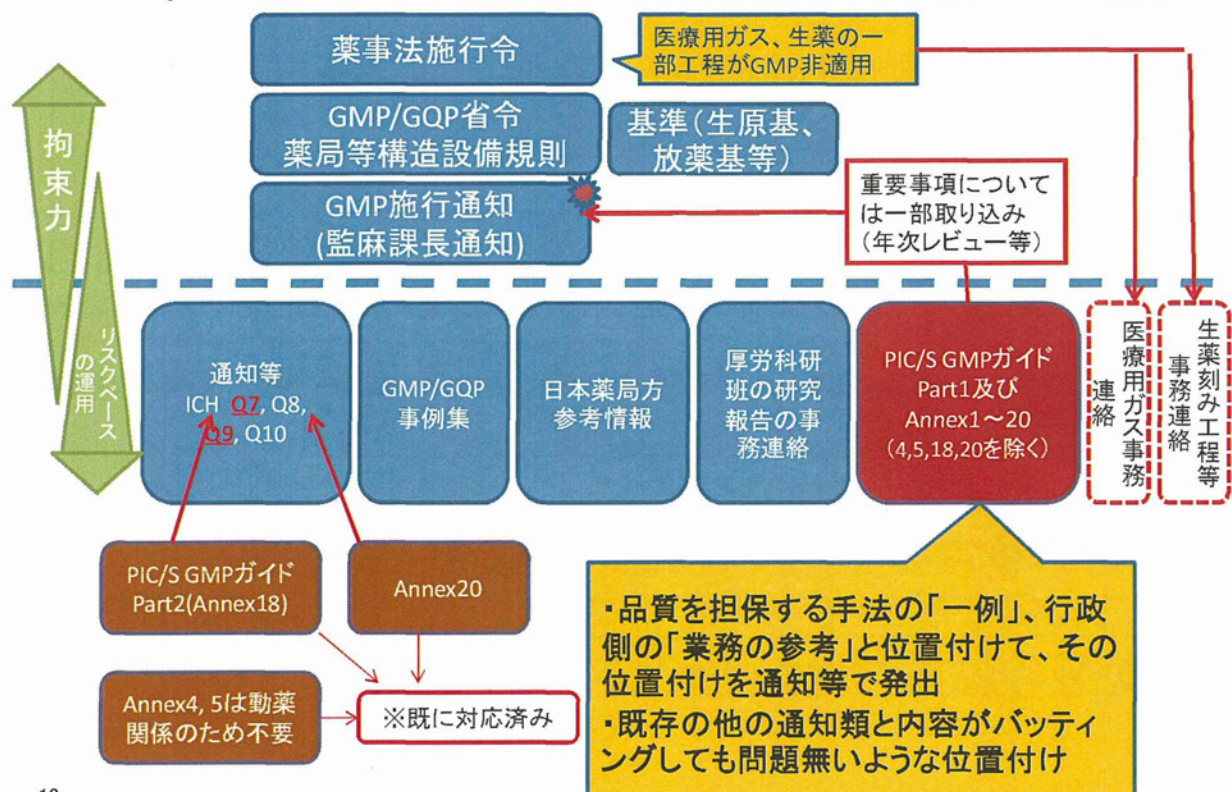
GMPガイドライン取り込みにかかる行政側ポリシー

- ◎業界サイドの現状を大幅に変える事態は避けたい。
- ◎ただし、最終的には世界共通のGMPを目指したい。規制要件で変える必要のあるものは、段階的に整合化していきたい。

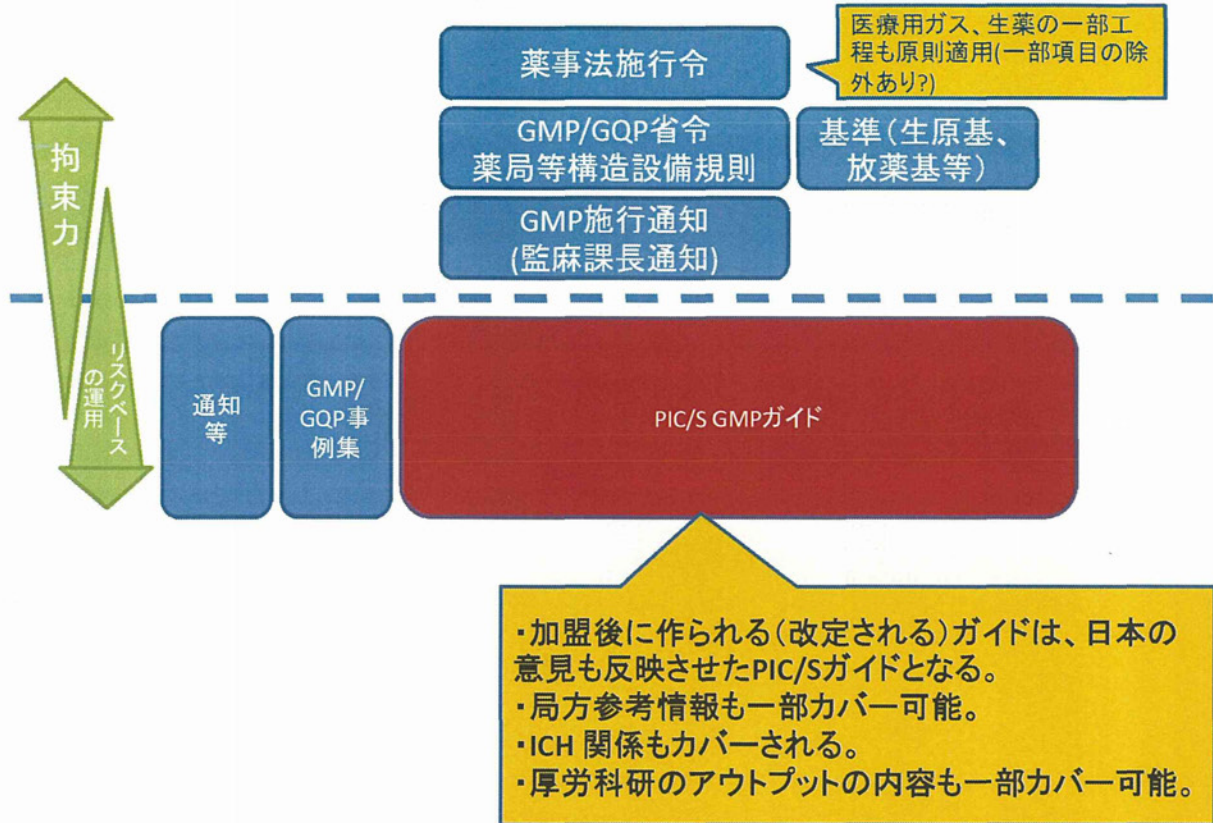
当面

PIC/Sガイドライン取り込み案

PIC/Sガイドラインを国内ガイドラインに一例として追加



PIC/S加盟後の最終的な体系



補足説明

- ・ GMPガイドラインは、製品品質担保のための一例を示すものであり、それ以外の担保の仕方については、従来どおり、調査時に提示して頂きたい。
- ・ GMP調査時の「リスクベースの運用」に関する疑義等については、「調整組織」で受付け、判断の標準化を行う。

※「調整組織」: 国内7ブロックの代表とPMDAからなる調査権者間の連携体制を促進する組織。PMDA品質管理部に事務局を設置。

本日の内容

- 1、GMPを取り巻く状況の説明(PIC/Sの説明含む)
- 2、PIC/Sガイドとのギャップ分析結果について
 - －国際整合性確保にかかる活動1
- 3、厚生労働科学研究班(医薬品GMP査察手法の国際整合性確保に関する研究班)活動報告
 - －国際整合性確保にかかる活動2
- 4、まとめ、その他

平成21年度及び22年度の研究班活動内容

21年度

- ①PIC/S及びWHOの推奨する査察当局の品質システムの調査
- ②欧州当局(EMA,ZLG等)の品質システムについての調査(22年度も継続)
- ③GMP査察にかかる実態調査(企業へのアンケート)

22年度

- ④GMP査察にかかる実態調査(国内調査権者へのアンケート)
- ⑤アンケート結果を受けての提案
(調査員の資格要件の提案、国内調査権者間の調整機能の提案)

①PIC/S及びWHOの推奨する査察当局の品質システムの調査

PIC/Sの推奨する 査察当局の品質システムについて

PI002-3 Quality system requirements for pharmaceutical inspectoratesの抜粋

- ・品質マニュアルの作成(上級管理者のコミットが必要)
- ・組織の公正性、公平性
- ・技術的職務を適切に実施する能力を維持することが可能な組織体制の確保(十分な資源の確保)
- ・関連する他の組織との関係の明確化(厚労省等との連携)
- ・マネジメントレビューの実施
- ・文書を管理するシステムの維持(最新の手順書のみが全ての査察官に利用できる)
- ・記録の適切な保管(査察計画、査察結果等の記録だけでなく査察官の教育訓練、資格認定等にかかる記録も含む)

PIC/Sの推奨する 査察当局の品質システムについて(続き)

- ・査察官は適切な資格、経験、知識を有している事
- ・査察官の教育訓練の実施とその評価の実施
- ・自己点検の実施
- ・査察業務に係る品質指標(Quality Indicator)の確立及びCAPAの実施
- ・製造所等からの苦情を処理する手順の確立維持
- ・業許可及びGMP証明の発行及び取消しシステムの確立維持
- ・医薬品の品質不適合が疑われる場合の処置と回収にかかる手順の確立維持(ラピッドアラートシステム等)
- ・公的試験機関との連携

WHOの査察当局の品質システム

WHO Technical Report Series, No.902,2002 Annex8

★PIC/Sの要求事項と同様であるが、WHOには推奨手順としてより詳細な記載内容があり、査察官の要件として、年間10日以上研修を受けることや査察官の個人的資質として、誠実さ、機転、品性を有する事等も記載されている。また、査察頻度も2年に1回以上等も具体的に記載されている。

②欧州当局(EMA,ZLG等)の品質システムについての調査

欧州当局(EMA, ZLG)の品質システム についての調査

○欧州医薬品庁(EMA)及びドイツ当局(ZLG)を訪問し担当者にヒアリングを実施。

○EMAのGMP/GDP査察官会議にオブザーバ参加(2回)

※EUやドイツと日本の共通点は、1つの国内(団体内)に複数の当局が存在すること。1つにまとめるシステムが参考になる。

参考までに・・・PIC/Sには、ドイツは、1つの「ドイツ当局」として、BMG(国)とZLG(州)の2つが登録されている。BMGの管轄は、BfArMとPaul-Ehrlich-Institutの2つの機関。ZLGの管轄は、16州にある、27のGMP査察機関と9の公的試験機関である。