

欧州当局(EMA, ZLG)の品質システム についての調査

ZLGの品質システム

- ZLGは、EU内でドイツが1つの国として活動するために、16州の同等性を示すために設立された機関である(カナダ-EU MRAの締結にかかるアセスメント時)。
- ZLGの医薬品部門の職員は6名。タスクとしては、大きく4つ。①各当局の品質システムの維持、②情報マネージメントと教育訓練、③コーディネーション、④国際的な窓口。
- 品質システム維持にかかる主な業務は手順書の維持と内部監査。内部監査は2つの州からチームを編成して他の州の監査を行う。
- この他、GMP関連情報の国際的な交換窓口、EMAのGMP Inspectors Working GroupやPIC/Sへの州の代表としての参加、州の代表者の選出等がある。
- ZLGは、27のGMP査察機関と9の公的試験機関(OMCL)を1つの品質システムのもとにコントロールしており、これら全ての機関で共通の手順書が用いられている(差分がある場合はZLGで把握しておく)。
- ZLGにぶら下がる組織として各州の代表者からなる13のエキスパートグループがあり、これらの専門家グループでガイドラインの作成や手順書の作成、事例報告、情報共有等が行われている。

欧州当局(EMA, ZLG)の品質システム についての調査

EMAのGMP/GDP 査察官会議

EU各国の査察官代表(各国2名程度)が集まり、EU各国のGMP査察レベルの標準化/維持のために、

- GMP関係ガイドラインの検討
- EU査察当局内の共通手順書の検討
- 査察事例の紹介
- 国際的な査察協力にかかる案件等

について議論が行われる会議であり、状況の異なる国が1つになって動くための会議である。

当該会議で検討されたガイドライン等はEC(European Commission)にあげられ、ECから発行される。年4回程度開催。議長はEMAのDavid Cockburn氏。

→日本の調査権者の品質システムの構築、ネットワーキングのよいモデルになる。

※運営方法等はEMAの手順書に規定され公開されています。21年度、22年度の
研究班報告書を参照してください。

③GMP査察にかかる実態調査 製薬企業へのアンケート

実態調査：製薬企業へのアンケート

- 目的：国内製造所における欧米査察当局と日本国内査察当局の査察手法の差異について調査を行う。
- 対象：2009年9月に、日薬連品質委員会を通じ、製薬協品質委員会及び原薬工GMP委員会の会員企業の中で2006年4月以降に欧米当局からGMP査察を受けた経験がある企業を対象とし、各企業の製造所毎にアンケート調査を実施した。

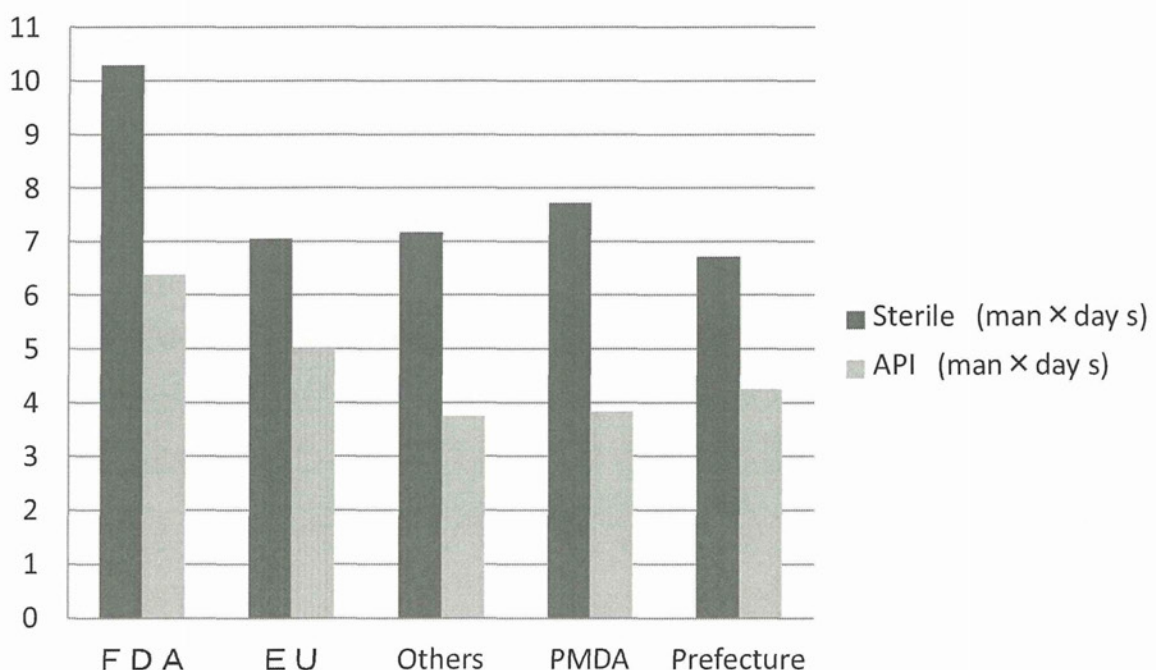
実態調査：製薬企業へのアンケート

- 原薬工から13製造所、製薬協から20製造所のデータを収集。
無菌医薬品(無菌製剤、バイテク原薬、ワクチン)、非無菌医薬品(固形製剤、外用液剤等)、非無菌原薬に区分した結果、無菌医薬品39件、非無菌医薬品19件、非無菌原薬43件のデータ。
- 査察当局については、米国FDA、欧州(EU)、その他海外当局(オーストラリア、ブラジル、中国、韓国等)、PMDA及び都道府県の5つに分類した。

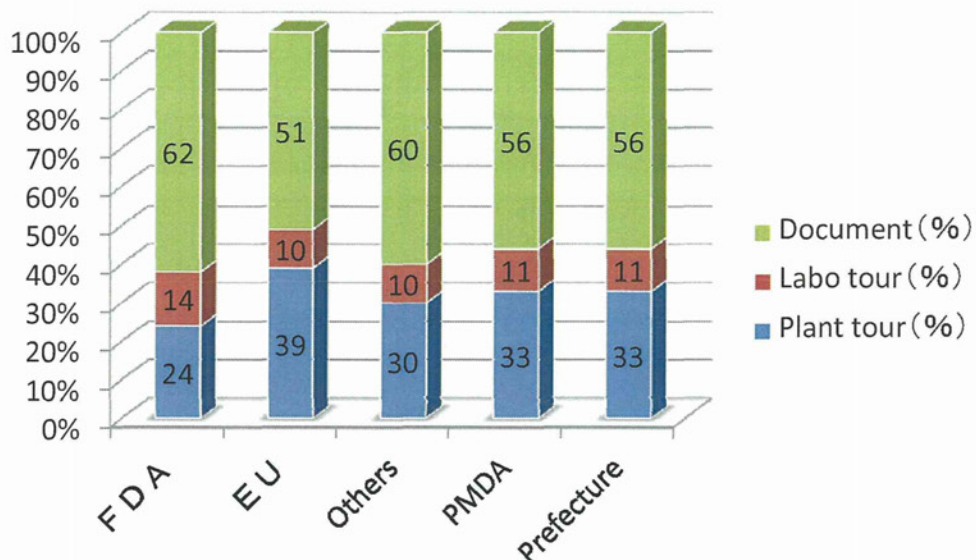
※一部にデータ数が少ない部分があるため注意が必要。例えば、非無菌医薬品については、欧州は1事例、FDAも2事例のみ。報告書を見られる際にもご注意願います。

※無菌医薬品については、各当局ともに事例数がほぼ同じ(FDA=8、EU=10、その他=6、PMDA=7、県=7)であるため、今回は、無菌医薬品を中心に解析結果を示します。

1回の査察工数(人×日)の比較



無菌医薬品のGMP調査にかかる各査察団体のプラントツアー／ラボツアー／書面調査の比率比較



調査内容についての比較(無菌医薬品)

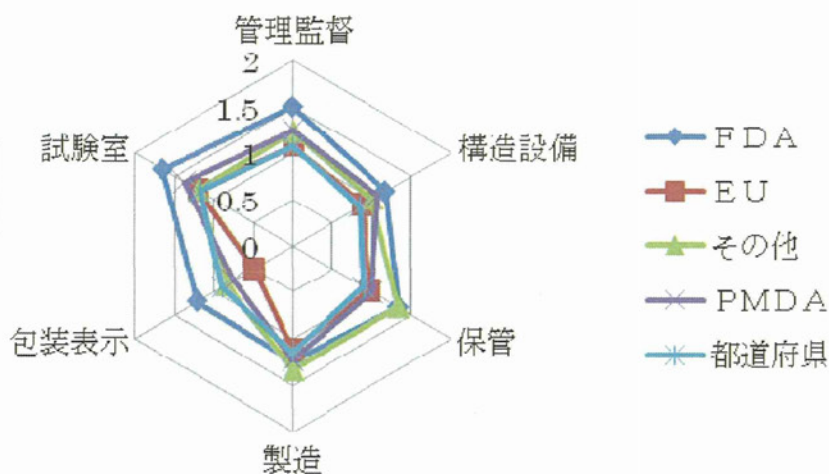
査察の確認の度合いについては、以下の重み付けを行った。

A: 十分確認した 2点

B: 確認した 1

C: 確認しなかった0

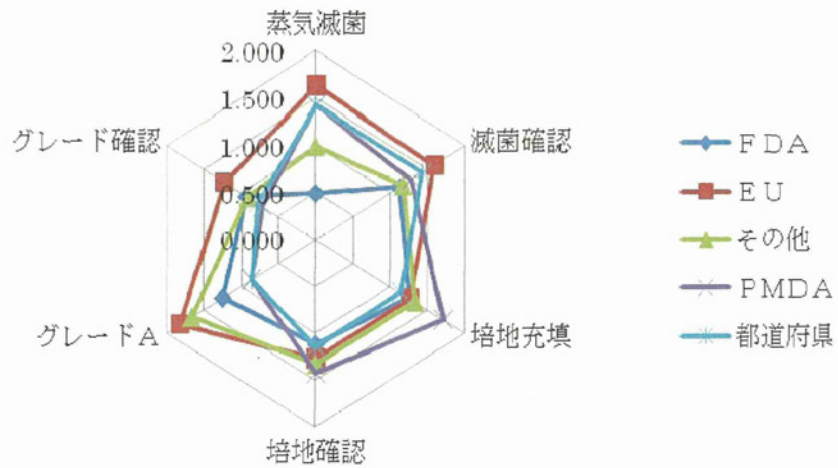
6つのサブシステムの総合評価



○各当局顕著な差はない。

調査内容についての比較(無菌医薬品)

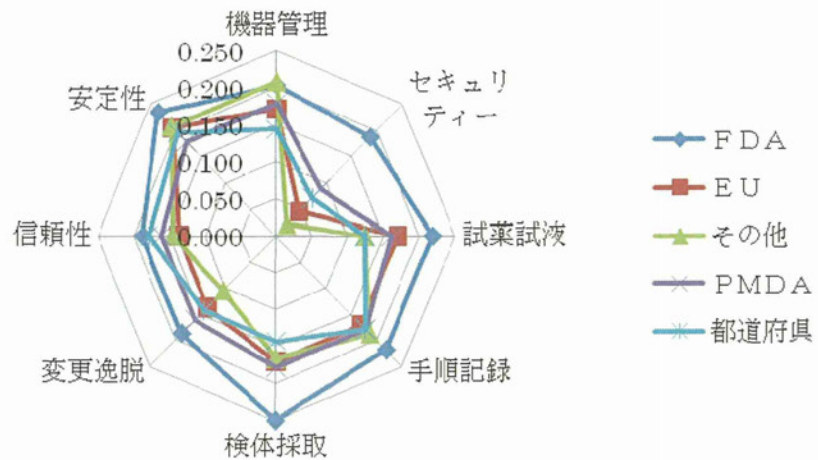
無菌性保証 の確認



○EUの無菌保証を見る目は厳しい。

調査内容についての比較(無菌医薬品)

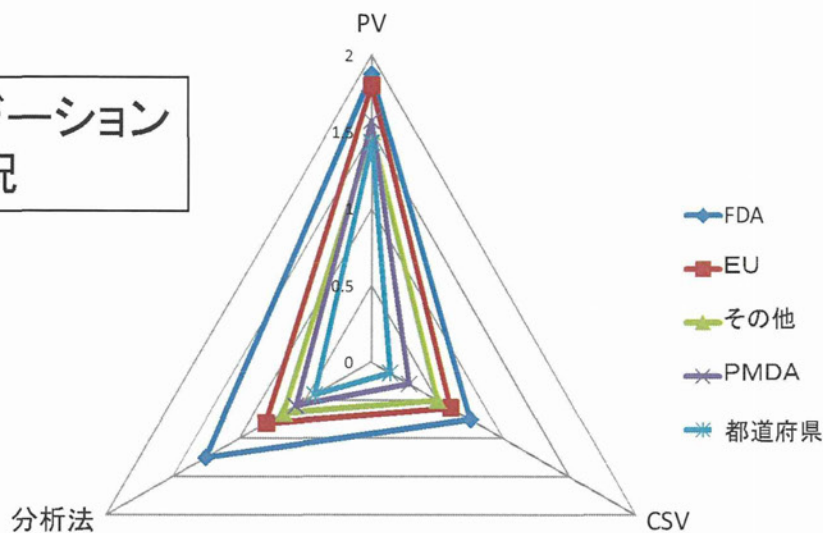
試験室管理



○FDAのラボを見る目は厳しい。

調査内容についての比較(無菌医薬品)

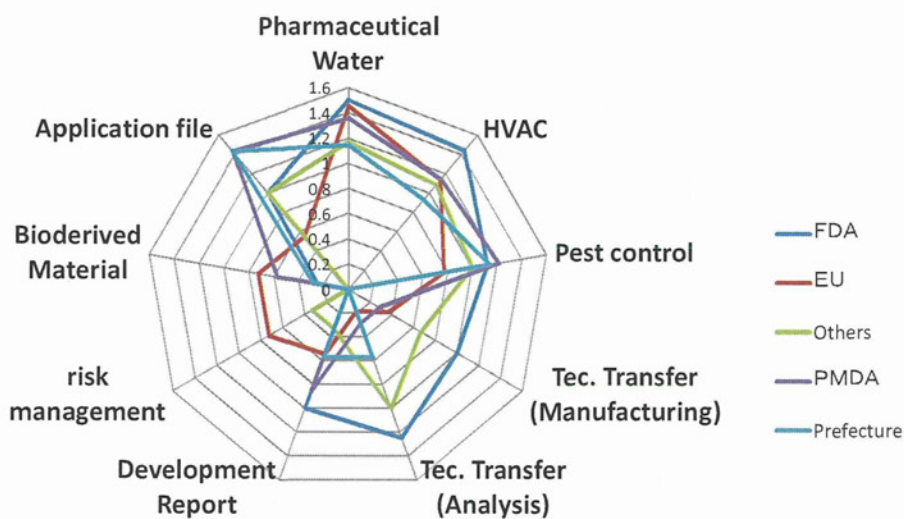
各種バリデーション
の調査状況



○国内当局は、CSV、分析法バリデーションが見れていない。

調査内容についての比較(無菌医薬品)

その他の
確認項目



○各当局特徴がでている。

④GMP査察にかかる実態調査 国内調査権者へのアンケート

実態調査：国内調査権者へのアンケート

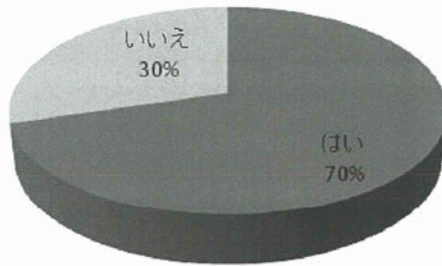
- ・目的：GMP調査の実態について、国内調査権者側からの状況を把握する。
- ・調査対象期間：平成21年4月～12月の3四半期
- ・回答期間：平成22年3月18日～1カ月
(ただし、平成23年2月3日回答が最終)
- ・回答：全48調査権者(47都道府県＋PMDA)
- ・アンケート対象期間中に調査に携わった全査察官数：
264名

品質システムに関するアンケート結果(抜粋)

* H22アンケート回答時点の結果

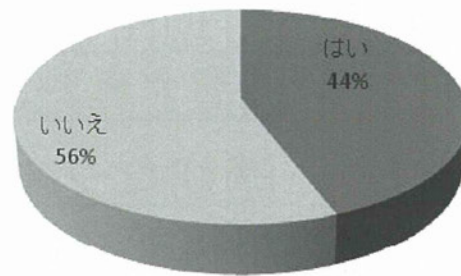
4.品質管理監督システム基準書があるか？

■はい ■いいえ

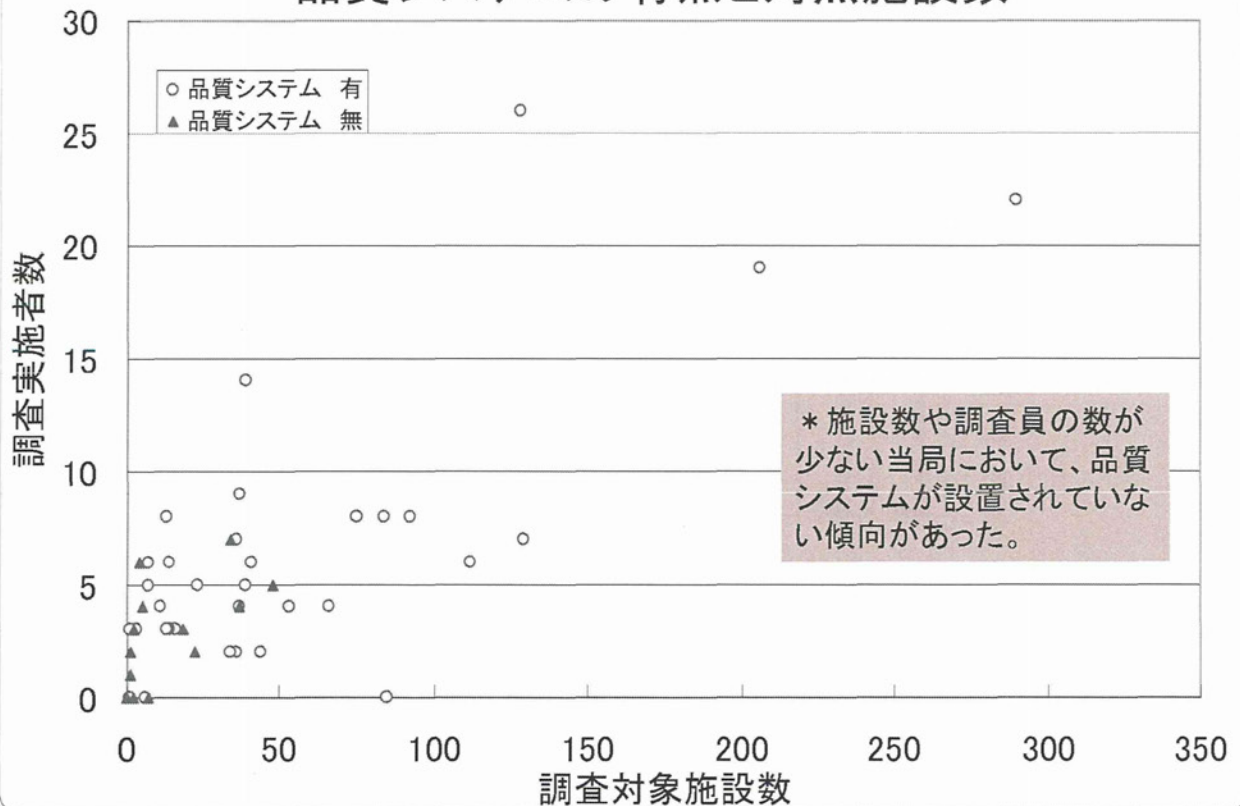


11.品質システムを定期的に確認しているか？

■はい ■いいえ



品質システムの有無と対照施設数



アンケート結果を受けて 品質システム設置に向けてとったアクション

- 2010年10月1日

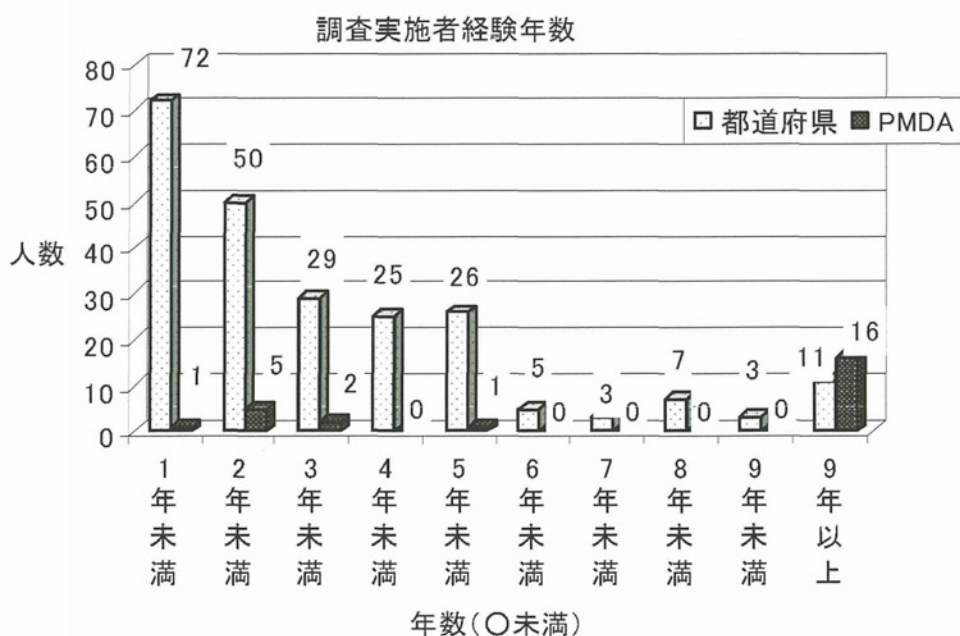
厚生労働省 医薬食品局 監・麻薬課より、11月末までに品質システム(基準書等)を設置するよう課長通知を発出した。また、同時に11月末までに設置が難しい場合は支援するので連絡するよう事務連絡を発出した。

→この結果、現時点では、全ての都道府県に基準書等が設置されたことが確認できた。

⇒ただし、適切なシステム(日本として1つの共通システム)が構築されているか、適切に運用されているか?の確認が必要。

調査員にかかるアンケート結果(抜粋1)

経験年数

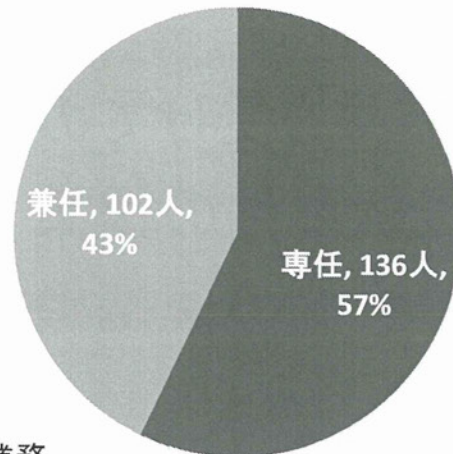


○都道府県調査員のうち経験年数3年未満が66%を占める。

○都道府県調査員の平均経験年数は、主担当3.12年、副担当2.89年

調査員にかかるアンケート結果(抜粋2)

都道府県調査員の兼務状況



兼任の43%は以下の業務。

- 1: 医薬品・医療機器・医薬部外品・化粧品製造／製造販売業の審査業務
- 2: 医薬品・医療機器・医薬部外品・化粧品製造／製造販売業新規・許可更新調査
- 3: QMS調査
- 4: 医薬部外品(GMP対象外)・化粧品の通常調査
- 5: その他

行政アンケート結果から見た問題点

☆ GMP調査員の経験年数が短い(異動が多い)場合でも適切なGMP調査が実施可能となるシステムを構築する必要がある。

⇒ 調査員の資格要件の提案

⇒ 調査権者間の連携機能の提案

☆ 国内共通の品質システム構築の必要性

○ 施設数が少ない当局での品質システムの構築。

○ 国内48権者を同じ品質システムにするスキームの構築。

⇒ 調査権者間の連携機能の提案

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

☆ 国内調査権者間の連携機能の提案

調査員の資格要件(案)

※ 研究班からの提案

- ◎ EMAやFDAの資格要件を参考に、ISO 19011をベースにして策定。
- ◎ 日本の行政の人事異動の慣習も考慮し、調査チーム(2名)で、国際的に通用するレベルを担保できるように配慮。

資格要件として、以下の4つの要素について規定

1. 学歴、トレーニング、業務の経験※リーダーのみ
2. GMP関連の知識
3. 個人的資質
4. 特定分野の要件(無菌、バイオ)

調査員の資格要件案(抜粋)

1. 学歴、トレーニング、業務経験

1-1 学歴:知識及び技能を身に付けるのに十分な教育を終了(理科系大卒相当)

1-2 トレーニング:40時間の研修(GMPガイドライン等調査に必要な最低知識の講義)
5回の調査経験(サブ(同行者)として、5回)

1-3 業務の経験※リーダーのみ:4年(うち2年はGMP調査業務)

※業務とは、薬事関係業務、QMS調査、GQP調査、承認審査、企業での医薬品品質保証業務、開発業務等を含む。また、国立保健医療科学院(和光)の5週間の研修に参加した場合は、GMP調査業務の経験1年とみなす。

1-4 資格継続のための要件:年間10日以上教育及び年間5回程度の調査

1-5 業務復帰のための要件:最低限、離職の間に変更のあった法令、ガイドライン等についての教育。なお、5回の実施調査を経ないとリーダーにはなれない。

2. GMP関連の知識 及び 3. 個人的資質 ※幅広い知識と適切な人格を規定

4. 分野別要件

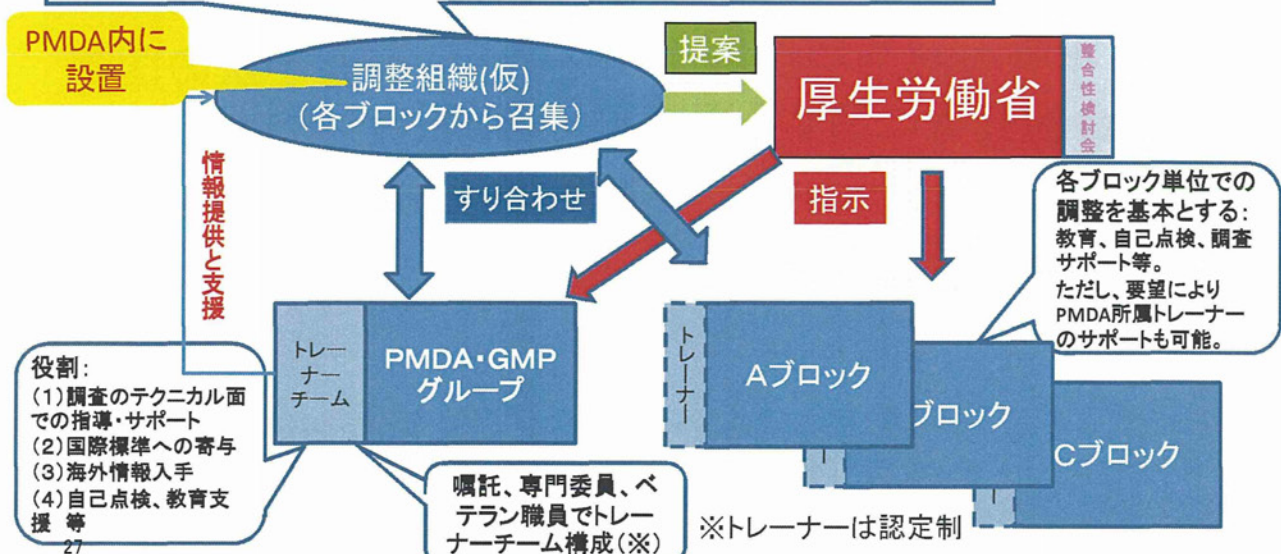
無菌:①無菌操作の実技研修、②無菌施設への調査にサブとして5回同行

バイオ:①バイオ関連技術研修(タンパク精製、ウィルス不活化、培養等)、②バイオ関連施設への調査にサブとして5回同行

当局間の連携機能の提案(案)

役割:

- (1) 調査権者間の品質システムの共通化(SOP改訂作業、自己点検実施等)
- (2) GMPガイドラインの継続的アップデート
- (3) 継続的トレーニングの立案、教育資料提供
- (4) 国際整合性に関する情報入手と調査権者への情報提供
- (5) 全体会議の開催
- (6) PIC/S申請資料作成 等



調整組織(調査権者間連携)の機能・役割

★日本として1つの品質システムであることを対外的に示す。

→品質システム(SOP)の共通化

→PIC/S等アセスメント時のコンタクトポイントの役割

★GMP調査の質を確保する。

→他調査権者のトレーナー(ベテラン調査員)の利用制度

→継続的トレーニングの立案、教育資料提供

→指導内容の調整・均一化(調査時のサポートと被査察者からの苦情受付/検証)

☆調整組織については、MHLW監・麻課、PMDA品質管理部、各ブロック代表県(福島、群馬、東京、富山、静岡、愛知、大阪、奈良、広島、山口、高知、福岡、宮崎)をメンバーとして、7月にキックオフ。

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

国際整合性確保にあたっての課題と 取り組み(案含む)

- (1) GMP調査当局(PMDAと都道府県)の品質システムの整備、連携(国内調査権者の同一の品質システムで動いていることを示す)
→調整組織の構築
- (2) 個々のGMP調査員の質の確保
→調査員の資格要件の設定
→調査をサポートするシステム(調整組織)
→教育訓練ツールの提供(調整組織)
- (3) 国内GMPガイドラインとPIC/S GMPの整合性確保
→施行通知の整備と位置付けを明確にしPIC/Sガイドの取り込み

★国民の安心・安全の確保のため、オールジャパン体制で、GMP査察の品質確保及びレベルアップを目指していきたいと考えております。

何卒、ご協力をお願いいたします。

ご清聴有難うございました。

平成 23 年度 分担研究報告書

経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保に関する研究

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 四方田 千佳子

研究要旨 溶出試験器のメカニカルキャリブレーションのガイドラインの検討では、溶出試験に対する、GMP での溶出試験器のメカニカルキャリブレーションのガイダンスに対応する我が国での文書作成を試み、昨年度に作成した FDA あるいは ASTM に準じたガイドライン案を、我が国の溶出試験機器メーカーの対応状況を調査の上、実情にあわせて改訂した。さらに、USP のプレドニゾン標準錠剤の有用性確認のため、今年度新たに改訂された新規ロットを用いて、地方衛生研究所 15 機関で共同実験を実施し、結果を解析した。

研究協力者：

西條雅明 千葉県衛生研究所
千葉雄介 埼玉県衛生研究所
岸本清子 東京都健康安全研究センター
熊坂謙一 神奈川県衛生研究所
前田有美恵 静岡県環境衛生科学研究所
寺崎さち子 富山県薬事研究所
棚橋高志 愛知県衛生研究所
竹内 浩 三重県保健環境研究所
鳥居南豊 京都府保健環境研究所
川口正美 大阪府立公衆衛生研究所
抜井啓二 奈良県薬事研究センター
小林直子 兵庫県立健康生活科学研究所
豊成美香 徳島県立保健製薬環境センター
堀就英 福岡県保健環境研究所
原口那津美 佐賀県衛生薬業センター
吉田寛幸 国立医薬品食品衛生研究所薬品部
保立仁美 国立医薬品食品衛生研究所薬品部

A. 研究目的

FDA は 2010 年 1 月に、溶出試験器の機械的校正のためのガイダンスを通知した。2007 年に出されていたガイダンス案では、USP のプレドニゾン錠の安定性等に懸念を示した上で、機械的校正を推奨するとし、医薬品評価研究センター（DPA）が作成した、溶出試験器のパドル法と回転バスケット法に対する機械的校正の手順書を引用していた。FDA のガイダンスは、現行の局方収載溶出試験法に記載されている装置校正法の

代わりに用いられることを推奨しており、溶出試験法に記載された方法よりもより厳密なものとなっている。FDA と USP の検討により、溶出試験の変動要因は機械的校正により低減できることが示唆されている。また、USP のキャリブレーターを用いた溶出試験結果は、溶出の再現性が悪く、不確かさが大きい。また、キャリブレーターは、変動要因への感度の悪さと、大きな不確かさから、適切に校正された溶出試験器に対する標準物質としての能力を有していない。

現在、USP のキャリブレーターは標準錠剤という名称になり、キャリブレーターとしては使用されないことが表明され、標準錠剤のみを単独で用いる校正手法は推奨されていない。

また、溶出試験器の最適化に際しては、機械的校正のみでは担保しにくい、脱気状態（溶存ガス濃度）の確認、振動の除外、ベッセル形状の確認が推奨されている。溶存ガスでは、溶存ガスの飽和度 60%以下が推奨されている。

そこで、我が国に置いて、溶出試験器の機械的校正手法を示す文書の提案を目指し、昨年度に提案した文書を、さらに溶出試験機器メーカーの実情を調査の上、若干改訂した。

さらに、2011 年 10 月 26 日付で改訂された USP プレドニゾン標準錠剤（Lot Q0H398）は、その性能が改善されていることも考えられたため、我が国における有用性の再確認を行うこととし、地方衛生研究所 15 機関との共同検討を実施した。

B. 研究方法

機械的校正文書に関しては、我が国の溶出試験器メーカーに、校正用ツールの有無等、実情を調査して、改訂した。

プレドニゾン標準錠剤を用いる共同検定では、地方衛生研究所 15 機関の参加により、パドル法と回転バスケット法について検討することとした。プレドニゾン錠溶出試験実施方法にしたがって試験を実施し、試験結果の記載用フォーマットに試験結果を記載し集約することとした。

C. 研究結果／考察

昨年度、FDA、ASTM の二つのガイドラインをベースとして作成した機械的校正の標準的方法案を、溶出試験機器メーカーに提示して、さらに不明点等を修正し、改訂した。

各溶出試験機器メーカーでは、その装置の特性に応じて、ベッセルセンタリングの評価等に必要な治具を自主的に製作しているところもあり (Fig. 1)、十分な対応が可能と判断された。

回転軸の偏心度の測定箇所では、ダイヤルゲージの指針がわずかに 0 を越えるように調整するようになっていたが、指針が揺れる場合にはどうするかという疑問が呈された。そこで、振幅がある場合には、中心がわずかに 0 を越えるようにと記載した。

我が国では従来から、パドルやバスケットの底部からの高さを決めるために、規格の定まった交差ボール (Fig. 2) を用いて来た経緯があり、デプスゲージのみでなく、交差ボールの使用を可能とする記載を追加した。

最終案を添付文書 1 に示した。

ASTM の標準的方法は、機械的な規格に適合すると、その装置は校正されたとみなされ、USP プレドニゾン錠のような溶出試験用の標準錠剤を用いた校正は必要ないことが明記されている。

しかし、従来から、我が国では医療用医薬品の品質再評価時にプレドニゾンのキャリブレーターの使用を推奨したこともあり、現在でもかなりの試験が行われていると考えられる。

FDA の機器校正のガイダンス案で、キャリブレーターに対する不信感が明確に記載されたことで、キャリブレーターはここ数年頻繁に Lot の更新

が行われ、その適合性評価法も複雑になっている。2011 年 10 月に公開された新規ロットの性能評価の限度値は、添付文書 2 に示すように、12 ベッセルの試験結果から判定する単段階評価と、6 ベッセルずつの判定を行う二段階評価の二つが設定されている。

今回は、6 ベッセルの測定を、日を変えて 2 回行うこととしたため、二段階評価法を用いた。

まず、パドル法における試験結果を Fig. 3、Fig. 4 に示した。複数の溶出試験器を用いた機関があり、のべ 19 機関として表した。一段階目では、適合溶出率範囲は幾何平均で 27~36%、CV 値は 4.9%以下である。溶出率でも、CV 値でも半数以上が適合しなかった。次に、12 ベッセルでの二段階評価では、適合溶出率範囲は幾何平均で 26~38%、CV 値は 6.5%以下であり、Fig. 5、Fig. 6 に示すように、溶出率ではすべてが適合し、CV 値では、0 と S が不適合となった。Fig. 7 では、各判定基準ごとに、溶出率に対して CV 値を図示し、それぞれの許容範囲を点線示した。一段階 (A) では多くが溶出率、CV 値共に許容範囲からはずれており、二段階目 (B) では 2 機関が CV 値で適合範囲から外れた。

回転バスケット法における試験結果を同様に Fig. 8~Fig. 11 に示した。判定基準の一段階目では、適合溶出率範囲は幾何平均で 57~69%、CV 値は 9.2%以下であり、溶出試験を行ったのべ 13 機関では、溶出率でも、CV 値でも半数以上が適合しなかった。次に、Fig. 10、Fig. 11 の 12 ベッセルでの評価では、適合溶出率範囲は幾何平均で 54~72%、CV 値は 12%以下であり、溶出率ではすべてが適合したが、CV 値では機関 i が大きく外れ、l、m ではぎりぎり適合しない結果となった。Fig. 12 には、溶出率と CV 値をプロットし、それぞれの判定値を点線で示した。

プレドニゾン錠の前ロットの適切にバリデートされている溶出試験器を用いた試験結果において、パドル法では適合の評価が得られるものの、回転バスケット法では、測定のために値の変動が大きく、変動要因が特定できなかった。

今回のロットでは、回転バスケット法における試験結果はかなり妥当な範囲に収まるように修正されたものと思われた。

D. 結論／まとめ

我が国における、溶出試験器の機械的校正の標準的方法案を作成し、溶出試験機器メーカーへ提示後、さらに実際の測定状況に整合するような修正を加えて最終案とした。今後、日局参考情報などへ掲載することとしたい。

新たに設定された USP プレドニゾン標準錠剤を使用して、地方衛生研究所 15 機関と共同検討を行ったところ、二段階評価では、パドル法、回転バスケット法ともに 1 機関が適合しなかったが、他機関では適合した。しかし、各機関のデータは許容範囲に広範囲に広がっており、必ずしも装置の校正の状態を適切に反映するものではなく、溶出率のばらつきの原因は装置の状態のみに起因しているとは考えにくい。

次年度は、今回許容範囲に入らなかった、2 つの測定機関に関しては、機械的校正を再度実施し、その影響を明らかにする予定である。

E. 添付資料

添付資料 1 溶出試験器の機械的校正の標準的方法案

添付資料 2 USP CERTIFICATE, USP prednisone tablets RS Lot Q0H398 for dissolution performance verification test (PVT)

添付資料 3 プレドニゾン錠溶出試験実施方法

F. 健康危険情報

該当する情報なし。

2. 学会発表

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況

なし。

2. 実用新案登録

なし。

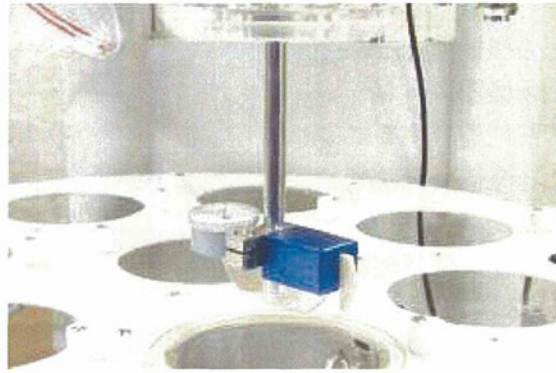


Fig. 1 容器の中心度の測定用治具

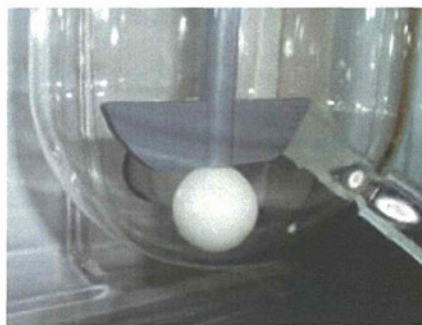


Fig. 2 交差ボール

表1 パドル法による新規プレドニゾン標準製剤(Lot Q0H398)の試験結果

機関No.	一回目幾何 平均	一回目 %CV	二回目幾何 平均	二回目 CV	%	12ベッセル 幾何平均	12ベッセル %CV
A	32.4	2	32.6	5		32.5	3
B	32.2	6	32.2	4		32.2	5
C	37.1	7	38.6	5		37.8	6
D	35.1	6	35.2	6		35.1	5
E	34.1	6	33.1	4		33.6	5
F	34.5	5	33.4	5		33.9	5
G	36.5	4	35.1	5		35.8	5
H	37.0	5	36.3	4		36.6	4
I	36.7	3	36.2	6		36.5	4
J	34.2	4	34.6	6		34.4	5
K	34.0	5	34.9	5		34.5	5
L	38.3	3	37.9	3		38.1	3
M	33.7	5	33.8	3		33.8	4
N	32.2	2	31.9	4		32.0	3
O	32.1	7	34.3	8		33.2	8
P	31.1	4	33.0	1		32.0	4
Q	32.0	5	32.0	5		32.0	5
R	31.4	3	30.3	2		30.8	3
S	33.9	8	34.7	6		34.3	7

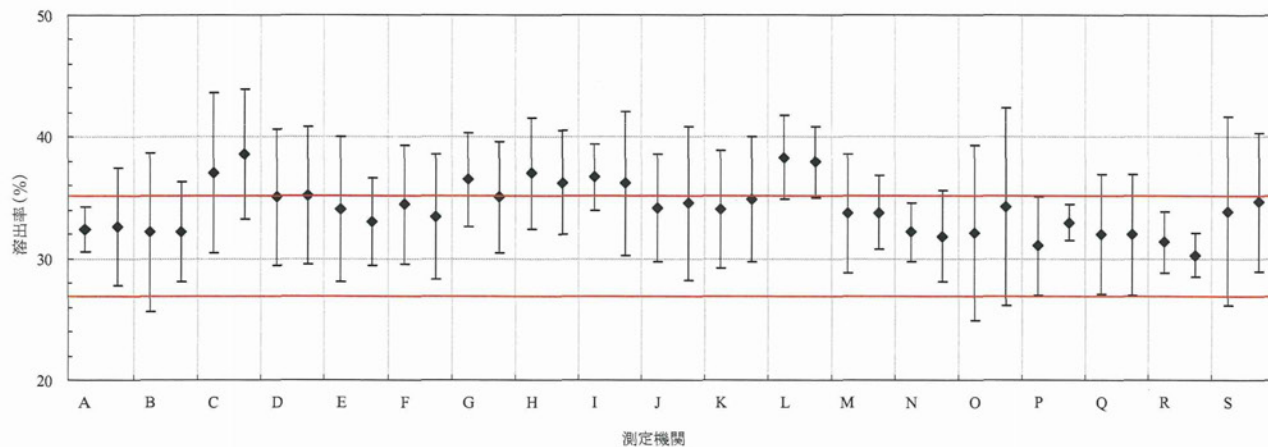


Fig. 3 パドル法による各機関の装置での 6 回ずつの溶出率 (幾何平均)

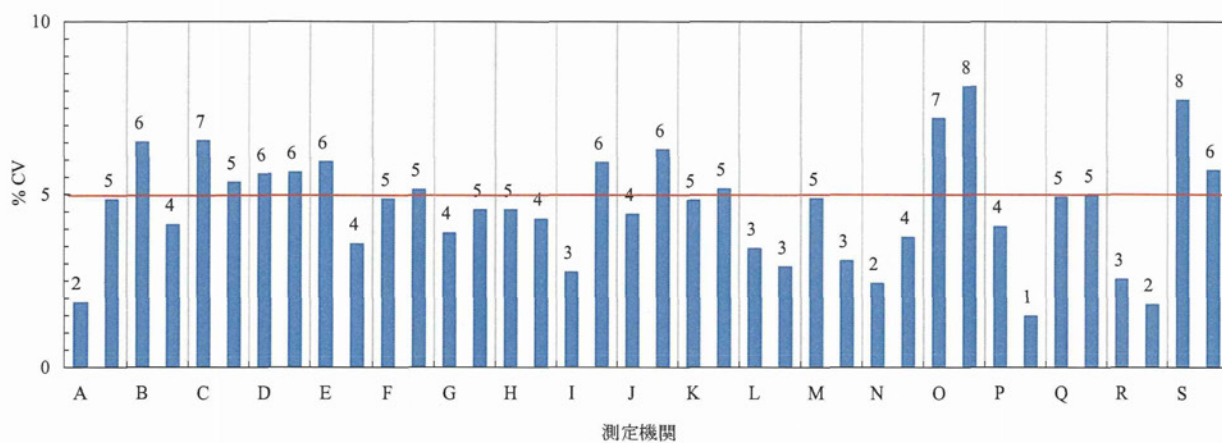


Fig. 4 パドル法による各機関の装置での 6 回ずつの溶出率の CV 値

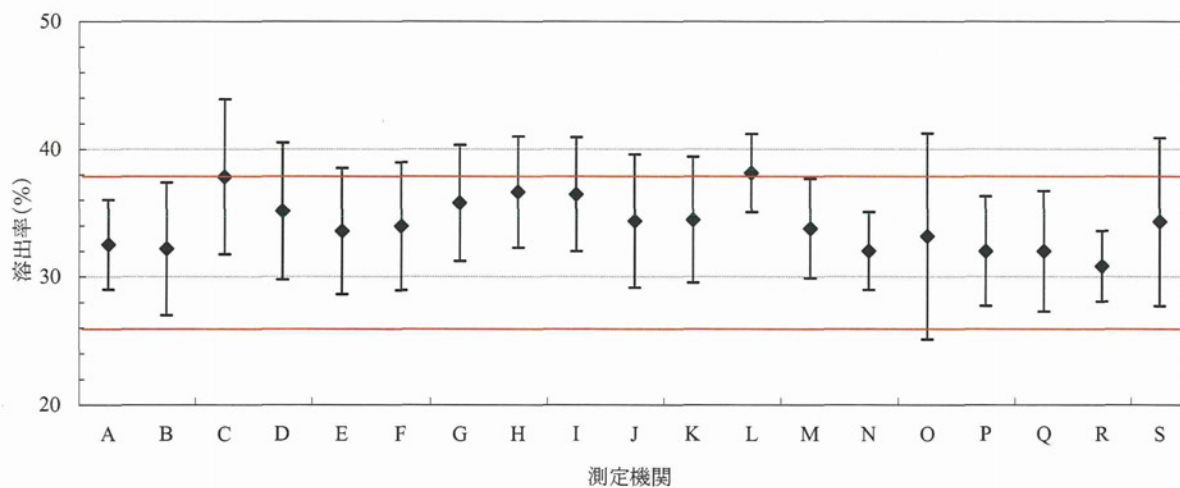


Fig. 5 パドル法による各機関の装置での 12 回ずつの溶出率 (幾何平均)

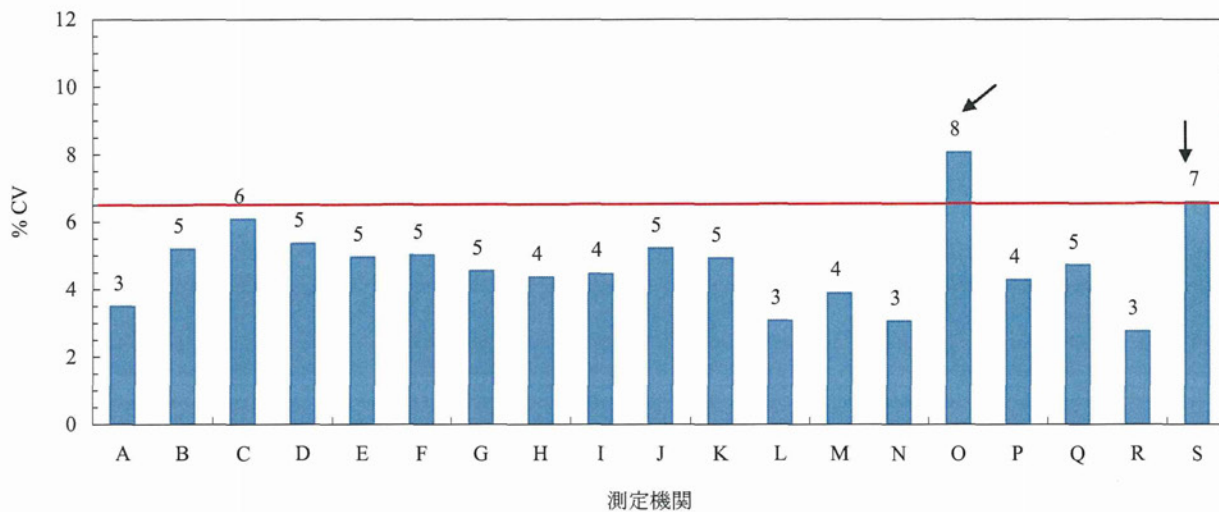


Fig. 6 パドル法による各機関の装置での 12 回ずつの溶出率の CV 値

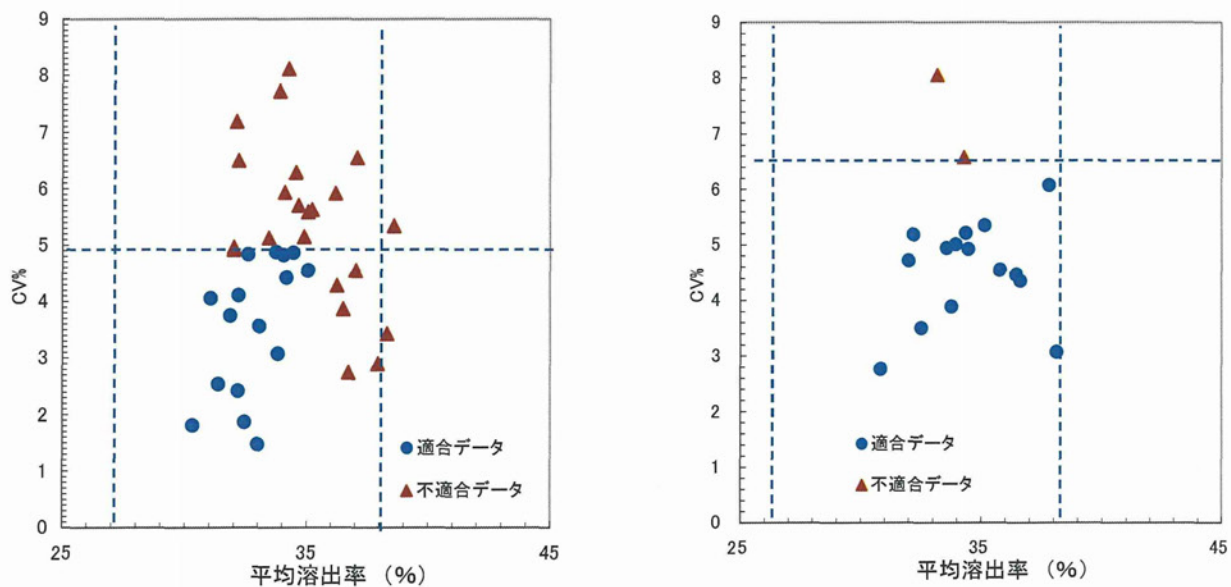


Fig. 7 パドル法による溶出試験の一段目、二段目の適合データと不適合データの関係