

はじめに

本項では、PIC/S加盟の意義、PIC/S加盟申請にあたり発出されたGMP調査要領通知、PIC/S GMPガイドラインの活用に関する事務連絡について、GMPガイドラインの系統化、GMP施行通知の改訂の論点について述べる。

なお、本項は厚生労働科学研究班の検討の結果に基づいているが、筆者個人の解釈によるもので、研究班の提案そのものがそのまま施行通知の改訂に反映されるものではないことに留意いただきたい。

『平成25年8月30日に「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」(薬食監麻発0830第1号)(以下、GMP施行通知)が発出された。本講演内容からの主要な変更点を『 』内に追記した。』

1. PIC/S加盟の意義・課題

PIC/S加盟の意義としては、①使用者の保護(国民の安心・安全確保)、②リソースの有効活用、③日本の製薬業界の地位確保・サポート——である。①については、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ということで第一義の目的となっている。また②については、税金や企業からの拠出金、手数料を無駄遣いしないため、また企業側のGMP査察に関わる人、コストを考慮する上で、適切で効率のよいGMP調査を実施する必要がある。③については必ずしも製薬企業だけではなく、国としての制度を認めてもらうことは非常に重要である。

PIC/S加盟にあたっての課題は、①GMP調査当局〔PMDAと47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、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)、③国内GMP関連規制とPIC/S GMPガイドの同等性確保——である。

①については、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がある。そこで議論を重ねた結果、通知として「GMP調査要領の制定について」(薬食監麻発0216第7号、平成24年2月6日)(以下、GMP調査要領)を発出し、調査権者が同一の品質システムの下で査察することを求めた。

また②については、査察官の質を国際レベルに維持する必要がある。そのためには資格の要件設定や教育訓練プログラムの構築が求められることになる。しかし、わが国の行政当局の多くでは2～3年ごとの人事異動が行われていることから、異動が行われても査察のレベルが維持できるシステムが必要である。また、そのようなシステムを構築した場合には、国際的に納得が得られる説明も必要になる。そこで本件について調査要領の中に資格要件およびシステムの要件を記述することとなった。さらに、調査当局間の連携のためにGMP当局会議を2011年

夏からスタートさせている。

③については、PIC/S GMPガイドと同等のガイド・規制を日本国内で使用することが求められる。これについては事務連絡「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方」（平成24年2月1日）（以下、PIC/S GMPガイド活用に関する事務連絡）の中に記載されている。また、GMP省令の施行通知の改訂が現在行われている。

2. PIC/S申請への経緯

PIC/S申請への経緯の私観を表1に示す。個人的には、約10年前から加盟の勧めを聞いていた。

2005年に米国FDAが加盟申請し、米国へのPIC/Sによる現地評価が2009年、2010年に2回行われ、米国FDAが加盟する方向性が決まったところから、急激に日本国内からPIC/Sに加盟すべきだという意見が強くなり、準備を加速させ、2012年2月にGMP調査要領を改訂し、PIC/S GMPガイド活用に関する事務連絡を発出し、同年3月に加盟申請をした。

図1に当局間の連携機能について示す。日本にはPMDAと47都道府県の48の調査権者が存在するため、その間での連携の機能が不可欠であることを提案したことから、PMDA内に事務局を置き、「GMP当局会議」の活動を始めている。

役割としては、①調査権者間の品質システムの共通化、②GMP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、⑥PIC/S申請資料作成——などである。

表1 PIC/S申請への経緯（私観）

- PIC/Sメンバーからの個人的な推奨（2003年ころ～）
- 製薬協の加盟提案（2004年ころ～）
- 米国の加盟申請（2005年）
- 情報収集の開始（2008年）
- 研究班による活動（2009年～）
- 米国申請へのPIC/Sによる現地評価（2009～2010年）
- GMP調査強化体制検討会（2010年～）
- GMP当局会議の開催（2011年～）
- GMP調査要領の改訂、PIC/S GMPガイド活用の考え方（2012年2月）
- 申請準備の完了・申請（2012年3月）

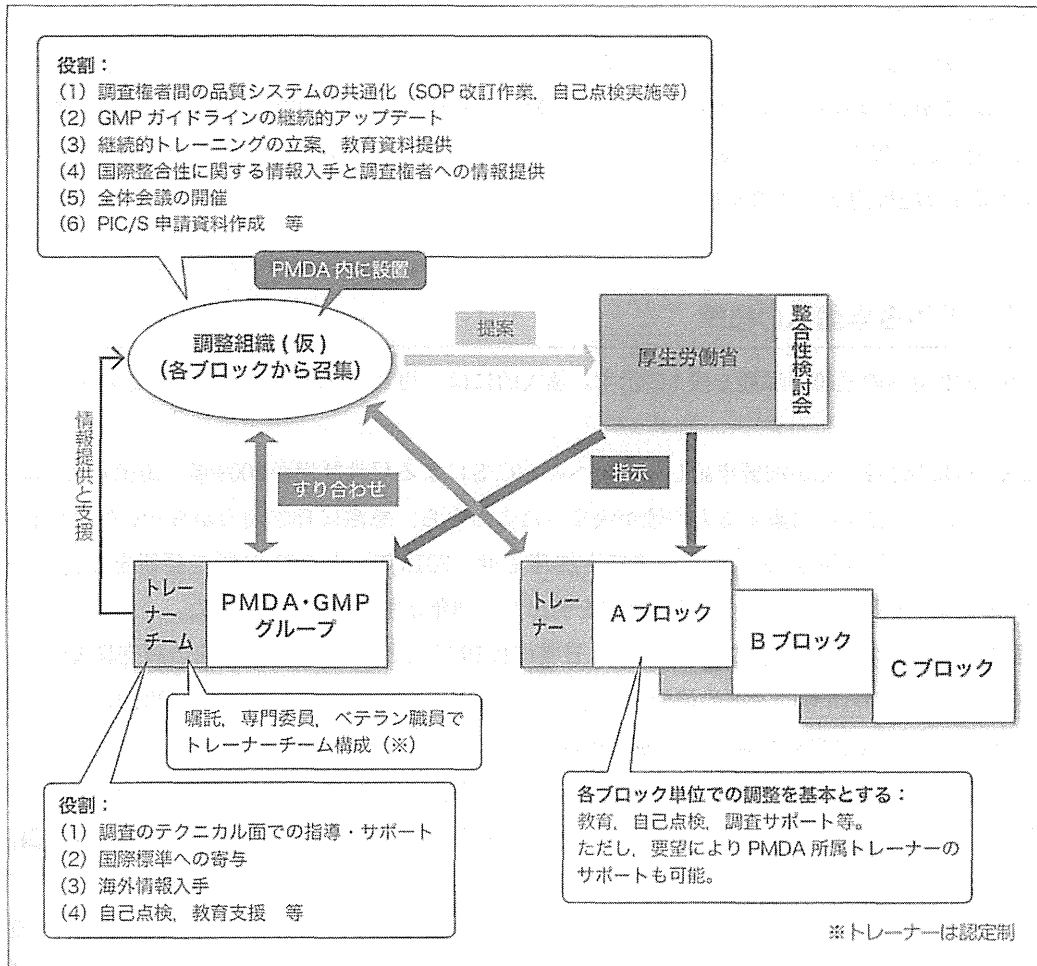


図1 GMP当局会議—当局間の連携機能

3. GMP調査要領

GMP調査要領は、GMP調査を適切に実施できるように、調査権者の品質管理監督システムに関連した事項を規定している。調査要領の分類および法的な位置づけは、調査要領の2ページ目に書かれている。なお、今回の調査要領の中で大きく変更があったのは、「品質マニュアル」の設定である。約7ページを割いて記載されている。続いて、従来からあったGMP調査の実施に関する手順に約30ページが割かれている。「調査員の資格要件」、「公的試験機関の要件」がそれぞれ別添1、別添2に新規に示された。

調査要領の本文の中には、従来は記載がなかった用語として「マネジメントレビュー」などが使われており、それらの用語の定義はICH Q10を参照のこととされている。

「品質マニュアル」は、行政側が保有しなければならない業務上の上位方針を整理したもの

- 目的
- 適用範囲
- 参照規格
- 調査当局の長の責任（コミットメント、品質方針、品質システムの構築）
- 管理体制
- 人員（資源の確保、調査員の要件、教育訓練）
- 文書管理
- 調査の実施
- 自己点検
- 苦情処理
- 行政措置
- 品質不良が疑われる場合の処置と緊急通報システム
- 試験検査機関との連携
- 改訂履歴

図2 GMP調査要領の品質マニュアルの項目

であるが、企業向けのガイドラインであるICH Q10を参照して理解するようにとの趣旨が込められているようだ。

図2にGMP調査要領の品質マニュアルの項目を示す。これらの項目は、おそらくは企業が保有している品質マニュアルの項目と比べ、対象とする業務は異なるもののほとんど同じものではないであろうか。なお、行政に対しては要件化されたもののICH Q10で推奨されている企業向けの品質マニュアルは、現在は要件化されていない。

4. ガイドラインの整備について

PIC/S申請にあたりガイドラインの整備を2010年ころから行っているが、それ以前の2002～2007年の研究班の成果として、①製剤GMP指針、②試験室管理指針、③技術移転指針、④変更管理システムガイドライン——がある。

2010年7月からPMDAが事務局となって、PIC/S GMPと日本国内にある通知、事務連絡、研究班が作成した指針、日本薬局方の参考情報等とのギャップ分析を行った。ギャップ分析の背景には、加盟申請に際して国内のガイド・規制とPIC/Sガイドとの同等性を示す必要があり、ギャップがあれば埋める必要があること、またPIC/Sからのアセスメント時に活用したいということがあった。結果として、GMPについては基本的なことに关しては大きなギャップはなかった。しかし、医療用ガスおよび生薬のきざみ工程に関してはGMPの適用外であるため、適用範囲としてのギャップであることがわかった。また、他の項目でも指針等に記載はあるが、

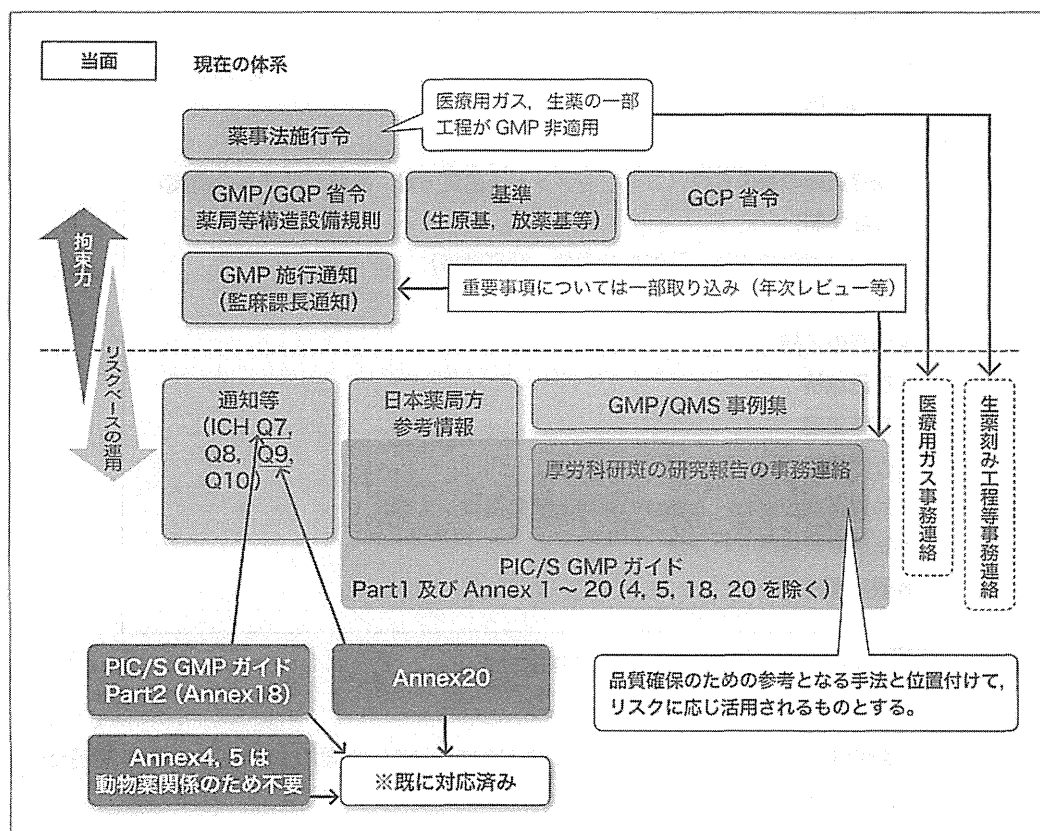


図3 PIC/Sガイドライン取り込み案（当面）

施行通知に記載されていないなど、文書レベルが違うなどというギャップも出てきた。その結果を受けて、PIC/S GMPガイド活用に関する事務連絡とその質疑応答集（Q&A）が2012年2月1日付けで、また「医療用ガスに関する製造管理及び品質管理の基準（自主基準）について」が2012年2月13日付け、「生薬及び漢方生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する基準（日本製薬団体連合会自主基準）について」が2012年2月16日付けで事務連絡として発出された。

図3に示す中央の点線より上の部分のGMP/GQP省令、施行通知などは拘束力がある。点線より下の部分はICHの通知や日本薬局方の参考情報、事例集は「品質確保のための参考となる手法と位置付けてリスクに応じて活用されるもの」である。この部分にPIC/S GMPガイド、Part1およびAnnex 1～20（4, 5, 18, 20を除く）が2012年2月のPIC/S GMPガイド活用に関する事務連絡によって示された。図3の右端に記載されている「生薬の刻み工程」と「医療用ガス」については、まずガイドラインを作成し、点線の下の部分に位置させている。今後、この下の部分にある施行通知に記載されていない重要な事項、後述の6項目に取り組んでいくことになる。

図4は将来的な最終的な体系であり、GMP適用外であった生薬の一部の工程、医療用ガス

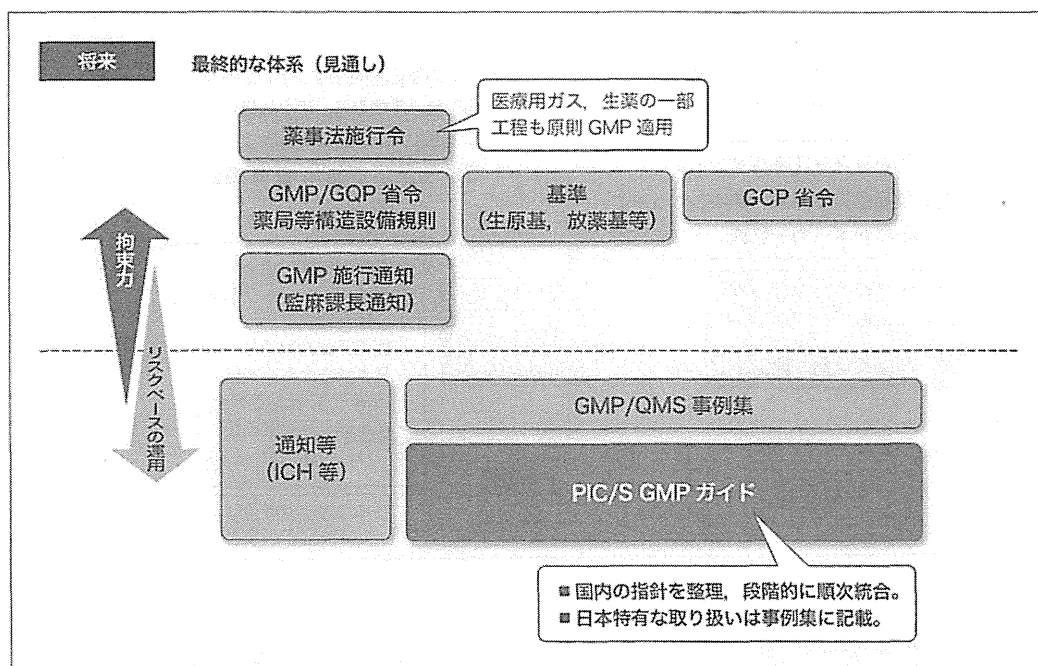


図4 GMP関連の規制、ガイドラインの将来像

も法的要件とする。また、指針等も日本がPIC/S加盟後は整理し、段階的に順次統合し、日本特有な取り扱いは事例集に記載することを目指している。

5. GMP 施行通知に盛り込む事項

具体的にGMP施行通知に盛り込む事項を解説する。GMP施行通知に盛り込む方針としては、世界基準のGMPを持ってくるということが大事なところであり、具体的には以下の6項目が現在の施行通知には記載がないものである。

- ① リスクマネジメントの概念の取り込み
- ② 年次レビュー（製品品質の照査）の導入
- ③ 原材料メーカー（サプライヤー）の管理
- ④ 経時安定性（オンゴーイングでの安定性モニタリング）
- ⑤ 参考品（製品だけでなく原材料も保管）
- ⑥ バリデーション基準の全面改訂（バリデーションマスタープラン、IQ/OQ/PQ、プロセスバリデーション、回顧的バリデーション等）

なお、施行通知の改訂にあたっては事例集での解説も含め、同時期の発出を目指している。

図5に盛り込み事項案の検討状況を示す。研究班は、2012年11月初めごろに原案を作成しており、2013年3月末には発出したいと考えている。

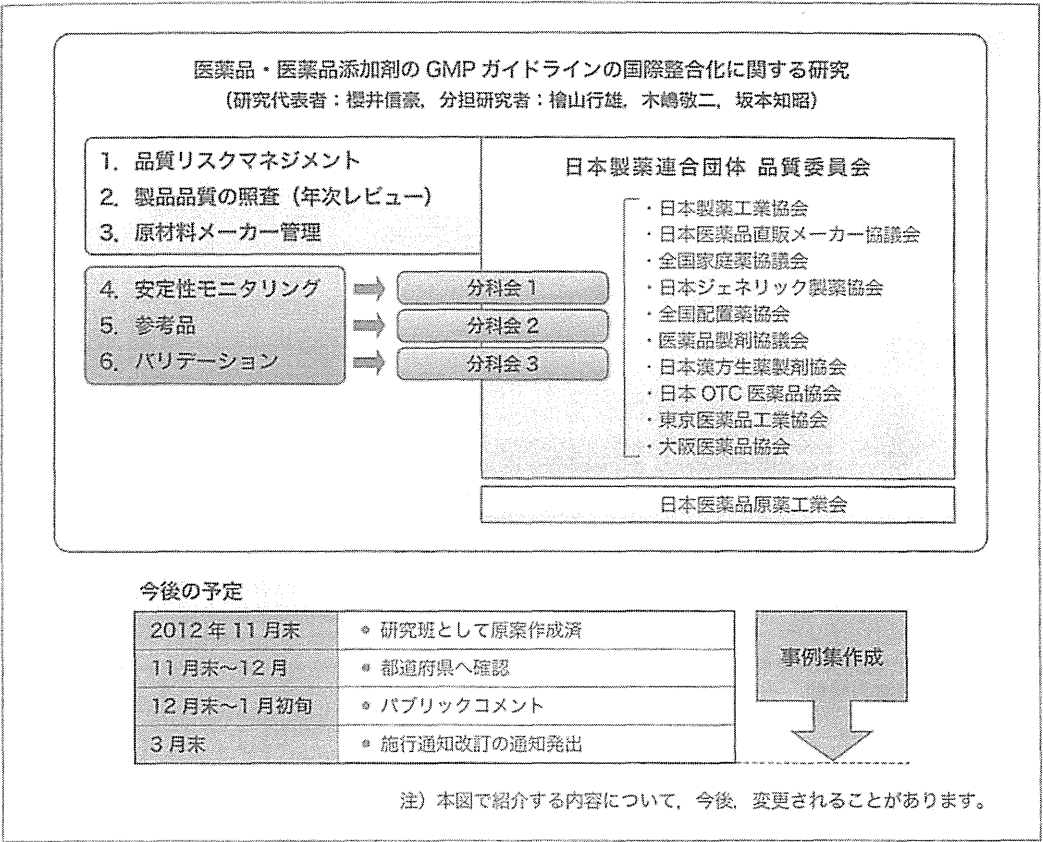


図5 GMP施行通知へ盛り込む事項（案）の検討状況

1.6.2 品質リスクマネジメント

品質リスクマネジメントは実効的な医薬品品質システムに不可欠である。品質リスクマネジメントは、品質に対する潜在リスクの特定、科学的な評価及びコントロールに対して、主体的な取り組みを提供し得る。それは製品ライフサイクル全期間にわたり製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善を促進する。ICH Q9は、医薬品品質の様々な側面に適用可能な品質リスクマネジメントのための原則及び手法の例を提供している。

（薬食審査発0219第1号、薬食監麻発0219第1号、平成22年2月19日）

図6 ICH Q10 1.6.2 品質リスクマネジメント

(1) 品質リスクマネジメント

「品質リスクマネジメント」のGMP施行通知への記載案としては「第3章第3 第3条（適用の範囲）関係」として「品質リスクマネジメントは医薬品又は医薬部外品を適切に製造する品質システムに不可欠であり、品質に対する潜在リスクの特定、製造プロセスに対する科学的な

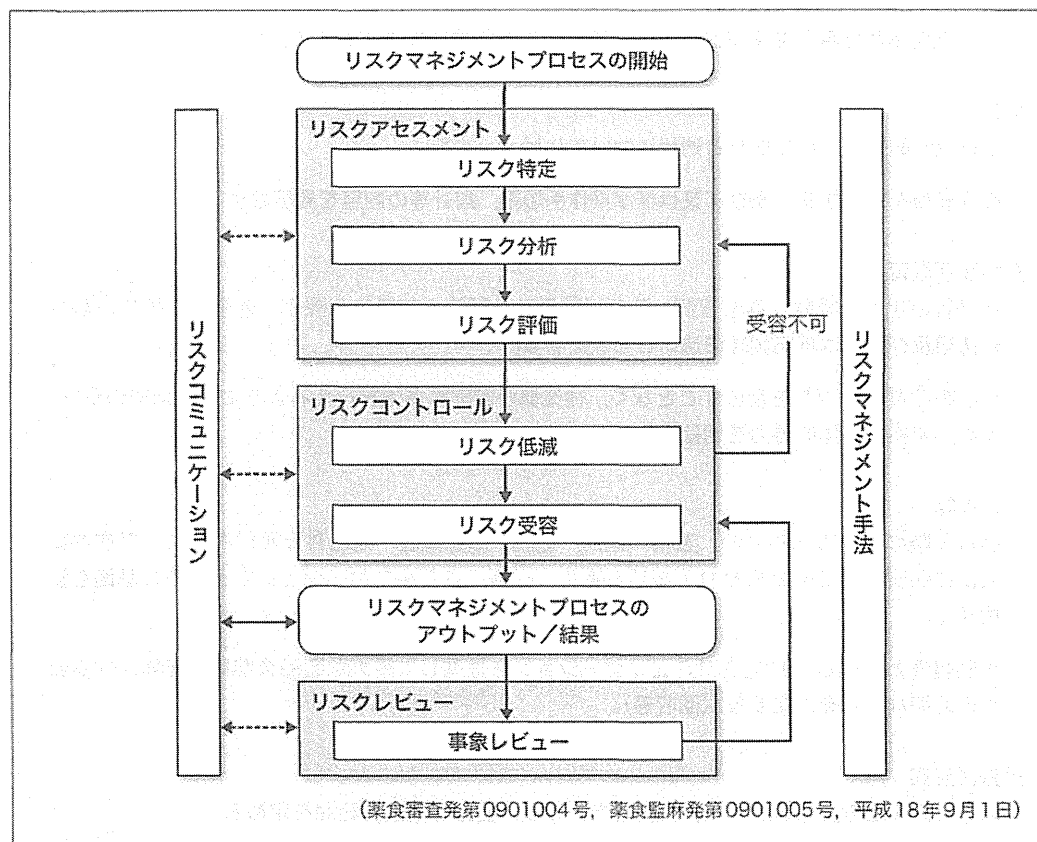


図7 品質リスクマネジメント (Q9) ガイドラインのおさらいー1

評価及び管理を確立するための主体的な取り組みである。製造業者等は品質リスクマネジメントが製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善を促進する有効な評価手法となることを考慮すること」となっている。特に強調したいのは「主体的な取り組み」であり、どこかでやっていることを右から左にコピーしてくるというのではなく、自ら構築したやり方であればならないということである。

『GMP省令全般において品質リスクマネジメントの概念を反映すべきであるため、本講演時に示したような各条の解説としてではなく、GMP施行通知の「第1」に「品質リスクマネジメントの活用について」という項を起し、文言の修正を行い記載された。』

図6はICH Q10の中の品質リスクマネジメントに関する記載である。これを見ると、GMP施行通知案がICH Q10のガイドラインの内容をGMPに導入してきたということがわかると思う。Q10ではQ9のガイドラインがさまざまな側面に適用可能な原則および手法の例を提供しているという説明ある。注意いただきたいことは、Q10はGMPだけではなく製剤開発、組織の運営も含まれているため、対象範囲が広いことである。

図7、8にQ9に記載されている典型的な品質リスクマネジメントプロセスの概要などについて

Ⅱ.1 統合された品質マネジメントの一環としての品質リスクマネジメント

文書化

現行の法的要求事項の解釈と適用についてレビューする。

必要事項を決定する、及び／又は標準操作手順書、指針等の内容を発展させる。

訓練及び教育

担当者の学歴、経験、作業習慣、及び以前受けた訓練の定期的な評価（効果判定等）に基づく初期及び／又は継続訓練の適切さを決定する。

製品の品質に悪影響を及ぼすことなく、従業員が確実な操作を行えるようにするための訓練、経験、資格、身体的能力を明確化する。

品質欠陥

品質欠陥の疑いのあるもの、苦情、傾向、逸脱、原因調査、規格外試験値等から、潜在的に品質に影響を及ぼすと思われる事項を特定、評価、コミュニケーションするための基礎を提供する。

規制当局と共同し、リスクコミュニケーションを推進して重大な製品欠陥問題を解決するための適切な行動を決定する（回収等）。

監査／査察

以下の因子を考慮に入れ、内部、外部を問わず、監査の頻度と範囲を定める。

- ・既存の法的要求事項
- ・その企業又は施設の過去の総合的な法令遵守の状況
- ・企業の品質リスクマネジメント活動の頑健性
- ・工場の複雑さ
- ・製造工程の複雑さ
- ・製品とその治療上の重大性の複雑さ
- ・不良品の数と重大さ（回収等）
- ・これまでの監査／査察の結果
- ・建物、装置、工程、主担当者の大きな変更
- ・製品の製造の経験（生産頻度、量、バッチ数等）
- ・監督をする公的な試験所での検査結果

定期的なレビュー

製品品質の照査の中で、データの経時的結果を選び、評価、解釈する。

モニターした（再バリデーションやサンプリング方法変更のための評価の元となる）データを判断する。

（薬食審査発第0901004号、薬食監麻発第0901005号、平成18年9月1日）

図8 品質リスクマネジメント（Q9）ガイドラインのおさらいー2

表Ⅰ：製品ライフサイクル全期間にわたる製造プロセスの稼働性能及び製品品質モニタリングシステムの適用			
医薬品開発	技術移転	商業生産	製品の終結
開発の全期間を通じて生成される製造プロセス及び製品の知識並びにそれらの期間を通じて実施される製造プロセス及び製品のモニタリングは、製造における管理戦略の確立に用いられる。	スケールアップ活動の間のモニタリングは、製造プロセスの稼働性能及び製造へ成功裏に統合することの予備的な目安を与え得る。 移転及びスケールアップ活動の間に得られる知識は、管理戦略をさらに開発する上で役立ち得る。	管理できた状態での稼働性能を保証し、及び改善すべき分野を特定するために、製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングに対する十分に規定されたシステムが適用されなければならない。	一旦、生産が終了しても、安定性試験のようなモニタリングは試験終了まで継続しなければならない。市場にある製品に対する適切な措置が、各極法規に従い、継続して取られなければならない。

(薬食審査発0219第1号，薬食監麻発0219第1号，平成22年2月19日)

図9 ICH Q10 3.2.1 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム

て示す。図8の下に「定期的なレビュー」として、製品品質の照査の中で、データの経時的結果を選び、評価、解釈する、とあり、定期的なレビューをリスクマネジメントのプロセスを使うと効率的に行えることが記載されている。

(2) 製品品質の照査（年次レビュー）

製品品質の照査（年次レビュー）のGMP施行通知への記載案は「第3章第3 第5条（製造管理者）関係」で「製造品質管理業務には製品品質の照査を含むこと。製品品質の照査は、定期的又は随時、製品品質に関する結果・状況等を照査・分析することにより、製品が適切に管理された状態で製造されているか、または改善の余地があるか確認するため実施するものである。」と記載される予定である。

『上記の記載は、本講演で示したような省令第5条の各条解説に含めるのではなく、GMP施行通知の「第2 製造・品質管理業務について」に示された。』

また、後述するように製品品質の照査と再バリデーションをリンクさせた。

照査の項目などは事例集に解説を予定しており、現行のバリデーション基準にある「工程管理の定期照査」は削除し、「製品品質の照査」を含めることとしている。

ICH Q10ガイドラインの表Ⅰ（図9）には、製品ライフサイクル全期間にわたる製造プロセスの稼働性能と製品品質モニタリングの適用について書かれている。商業生産段階においては、製品品質モニタリングに対して十分規定されたシステムが適用されなければならないとしている。また、同ガイドライン2.6の「マネジメントレビュー」の項では、「製造プロセスの稼働性能及び製品品質並びに医薬品品質システムの定期的なレビュー結果を評価しなければならない

2.7 外部委託作業及び購入原材料の管理

医薬品品質システムは、本章で記述されている経営陣の責任も含め、あらゆる外部委託作業並びに購入原材料の質の監督及びレビューにまで及ぶものである。製薬企業は、外部委託作業及び購入原材料の質の監督を保証するためのプロセスが実施されていることを確実とする最終的な責任を負う。これらのプロセスは品質リスクマネジメントを取り入れ、以下のことを含まなければならない

- (a) 外部委託の運用又は原材料供給者の決定に先立ち、相手方の業務を遂行する適性及び能力又は規定されたサプライチェーンを用いて原材料を供給する適性及び能力についても審査すること（例えば、監査、原材料の評価及び適格性確認）
- (b) 関与する当事者の品質関連活動に対する責任及び情報伝達プロセスを規定すること。外部委託作業については、このことは委託者と受託者間の契約書に含まれること
- (c) 受託者の業務遂行能力又は供給者からの原材料の品質をモニタリングし、及びレビューすること、また、あらゆる必要とされる改善を特定し、及び実施すること
- (d) 入荷した成分及び原材料について、それらが合意されたサプライチェーンを用い、承認された供給源からのものであることを確実とするためにモニタリングを実施すること。

（薬食審査発0219第1号，薬食監麻発0219第1号，平成22年2月19日）

図10 ICH Q10 2.7 外部委託作業及び購入原材料の管理

い。」としている。施行通知の改訂案では、「製品品質の照査」(Q10の製品品質モニタリングとはほぼ同義)を製造品質管理業務に含めることで十分規定されたシステムを適用することを求めた。また、「製品品質の照査」の結果の評価がマネジメントレビューの重要な要素となることがわかる。具体的には、この後の2つの項で詳細に解説される。

(3) 原材料メーカーの管理

原材料メーカーの管理について、GMP施行通知記載案のポイントは、①原料および資材は、品質部門によって承認された者から購入し、あらかじめ定められた規格に適合するものを受け入れることとし、文書に規定、②購入先と製造、品質に関する取り決めを行う、③取り決めた内容をもとに製造管理・品質管理ができていることを定期的に確認すること——である。

『③において「定期的に」とされた部分は、GMP施行通知では「リスクに応じて適切に」と記載された。』

これらポイントに関して、図10に示したICH Q10のガイドラインの2.7「外部委託作業及び購入原材料の管理」にも規定されている。

(4) 安定性モニタリング

安定性モニタリングはGMP省令第11条（品質管理）関係として規定される。具体的には「製

剤（最終製品）及び原薬が定められた保管条件下で、有効期間、リテスト期間又は使用の期限にわたり、規格内に留まっており、また留まり続けることが期待できることを、適切な継続的プログラムに従った安定性モニタリングにより監視し、その結果を記録し保管する」、「安定性モニタリングを行う必要がある場合において、対象とする製品、ロットの選択は製造業者等が自ら決定」としている。

具体的な保存の条件やグルーピング等は課題が多いところだと思う。今後、事例集で解説する予定である。

(5) 参考品

参考品に関する施行通知改訂案のポイントを以下に示す。

- ①対象範囲の拡大：最終製品以外に、参考品として原料・資材も対象とした。
- ②保管の意義を記載：市場へ出荷後の不具合や、将来、品質を評価する可能性に備える。
- ③保存品の保管を規定：市場にある製品との同一性を確認するためのサンプル。包装形態・保管条件が参考品と同等の場合は、参考品で代用できる。

なお、参考品の対象、保管期間、保管条件などは、事例集で解説する予定である。

(6) バリデーション基準改訂

バリデーション基準の改訂の主要部分について述べる。

まず、施行通知第3章第4に「品質リスクを考慮し、実行すること」が追加される。バリデーションの目的については変更ないが、「目的を達成するために、医薬品開発及び日常的な工程確認、製品品質の照査を含む製品ライフサイクルを通じて集積した知識や情報を活用すること。必要な技術移転を実施。」が追加され、製品ライフサイクルの考え方が入る予定である。

手順書については「バリデーションが必要な設備等、製造工程および洗浄工程は製品の剤形、品質特性、工業化研究や類似製品に対する過去の製造実績等の結果から品質リスクを考慮した、製造業者等が自ら特定する」と記載されるほか、「製造業者等の全体的なバリデーションの方針」などの項目が追加される。またバリデーション責任者の責務として、「大規模プロジェクトにおいてはマスタープランが有用」「発生した全ての逸脱、指図の変更などを記録し、バリデーション結果に与える影響を考察すること」などの項目が追加される。

バリデーションの実施についてはQ7の表現を採用して、「適格性評価（DQ、IQ、OQ、PQ）」が追加されるとともに、「プロセスバリデーション（PV）」は表記が変更になる。

「検証の方法は原則、実生産規模での製造スケールとし、3ロットの繰り返し、またはそれと同等以上の手法とする」などが追加される。これは継続的工程確認などICH Q8、Q10で議論されている手法を反映している。これらについても事例集で解説する予定である。

予測的バリデーション、コンカレントバリデーションの項目は存続する一方、回顧的バリデーションは削除される。洗浄バリデーション、再バリデーションは、バリデートされた状態が維

持されていることを定期的に確認するという目的をはっきりと記載した。再バリデーションにおいては必要性も含めて、実施方法は、製品品質の照査または製造の結果などを考慮して決定することとした。自動的に必ず、再バリデーションを実行するという現基準からは大きな変更である。これが前述した製品品質の照査と再バリデーションのリンクである。ただし、無菌保証にかかわるバリデーションは、照査の結果にかかわらず実施する。

現基準にある重要工程の例示表は、「品質リスクを考慮し実施する」という大前提に反するため削除予定である。

おわりに

以上がGMP施行通知で新たに取り込まれる6項目の解説である。

この中の製品品質の照査、安定性モニター、プロセスバリデーションは8年以上前の研究班の検討により提案され製剤GMP指針として事務連絡されているものの、2005年には要件化（施行通知レベル）されなかった。その結果、それらの導入は断片的となっているものと思われる。したがって、特にこれらに対する事例研究が必要と考える。

本項では、国際的視点および基準を取り入れたGMP施行通知の案文を提案した。この中で最も重要な点は、自ら行うリスクベースの「主体的な取り組み」であろう。今後の事例研究・議論の積み重ねを通し「科学とリスクマネジメントに基礎をおいたGMP」の発展が期待される。

