

PIC/Sの動向とGMPの活動

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
品質管理部

H27年2月10日（大阪）、2月24日（東京）
NPO-QAセンター 創立11周年セミナー

本日の講演内容

1. P I C / S の動向と G M P の活動

- P I C / S 加盟を振り返って
- 日本の役割
- G M P の強化
- G M P 調査における指導事例
- 今後の G M P

2. P M D A 品質管理部に関わる最近のトピックス

加盟審査の履歴

2012.3.9	MHLWが（都道府県とPMDAの）代表としてPIC/S加盟申請
2012.3.26	PIC/S事務局に申請が正式受理される
2012.5.7-8	PIC/S総会（ジュネーブ）で審査国が決定 スウェーデン,アイルランド,スペイン,オーストリア, オーストラリア,シンガポール,スイス
2013.04.15-22	EU原薬輸出規制に係る実地審査 ※PIC/S加盟申請に係る原薬関係の実地査察も兼ねて実施。 平成25年6月5日付でEUに対する原薬輸出発給免除国のリストに 日本が収載された。
2013.5.28-29	PIC/S総会（ジュネーブ） 書面審査を問題なく終了することをラポーターから報告。
2013.09.09-13	PIC/Sによる実地査察
2013.11.04	PIC/Sのプレスリリース：上記の実地査察は‘successful outcome’ であったとCommitteeで口頭で報告された。
2014.05.15-16	PIC/S Committee meetings（イタリア）。 日本当局の加盟承認が報告された。
2014.7.1	PIC/S加盟 45番目の加盟当局となった。

Press release: PIC/S meetings in Rome (Italy)

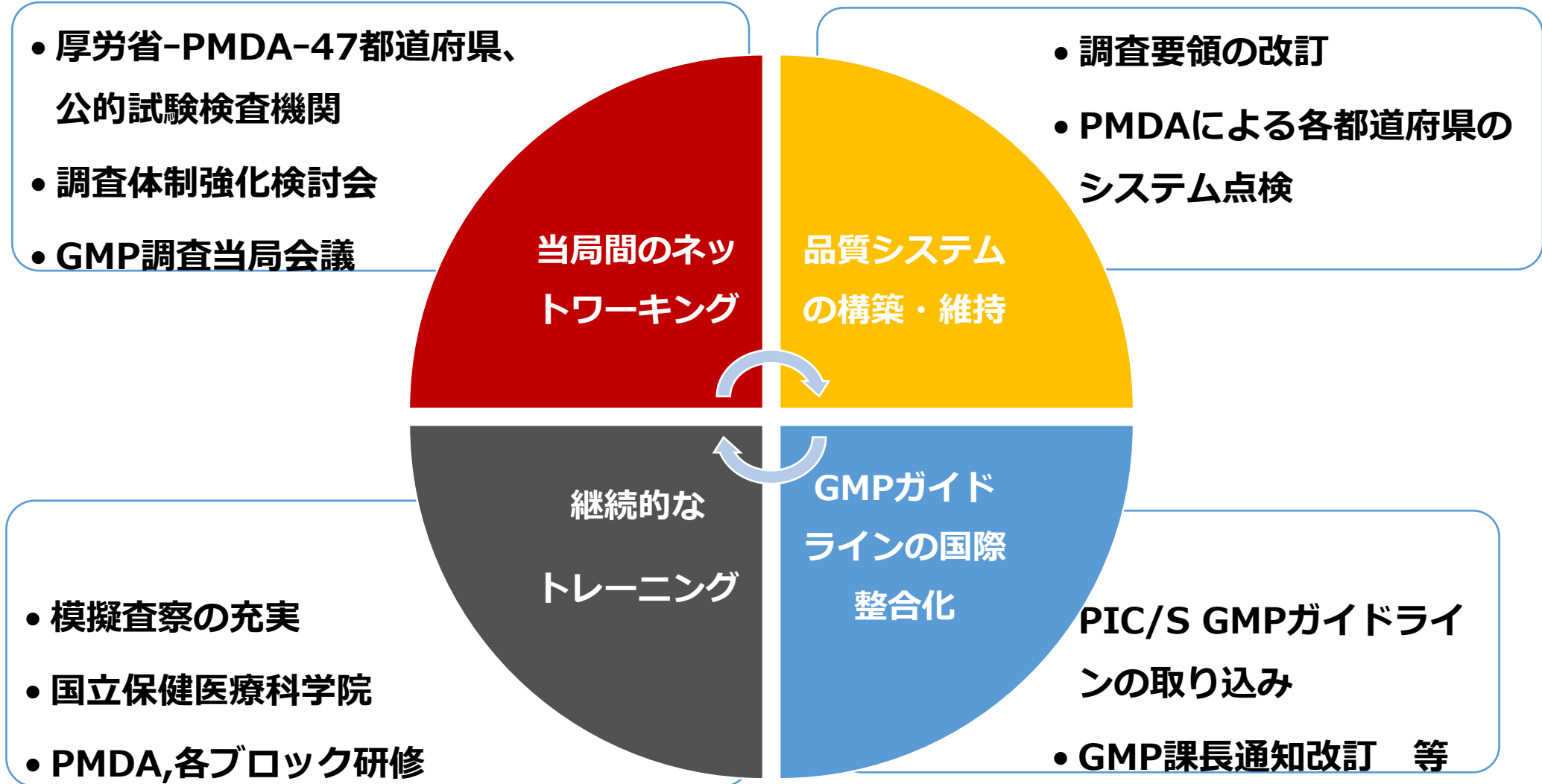
Japan's Accession to PIC/S

Japan applied for membership in March 2012. A paper assessment was conducted in view of its accession to PIC/S, followed by an on-site visit on 9-13 September 2013. Due to the size of the assessment and the workload involved, the assessment of Japan implied a larger than usual audit team composed of seven PIC/S experts. At the Committee meeting of 15-16 May 2014, the audit team recommended to the Committee to accept the PIC/S membership

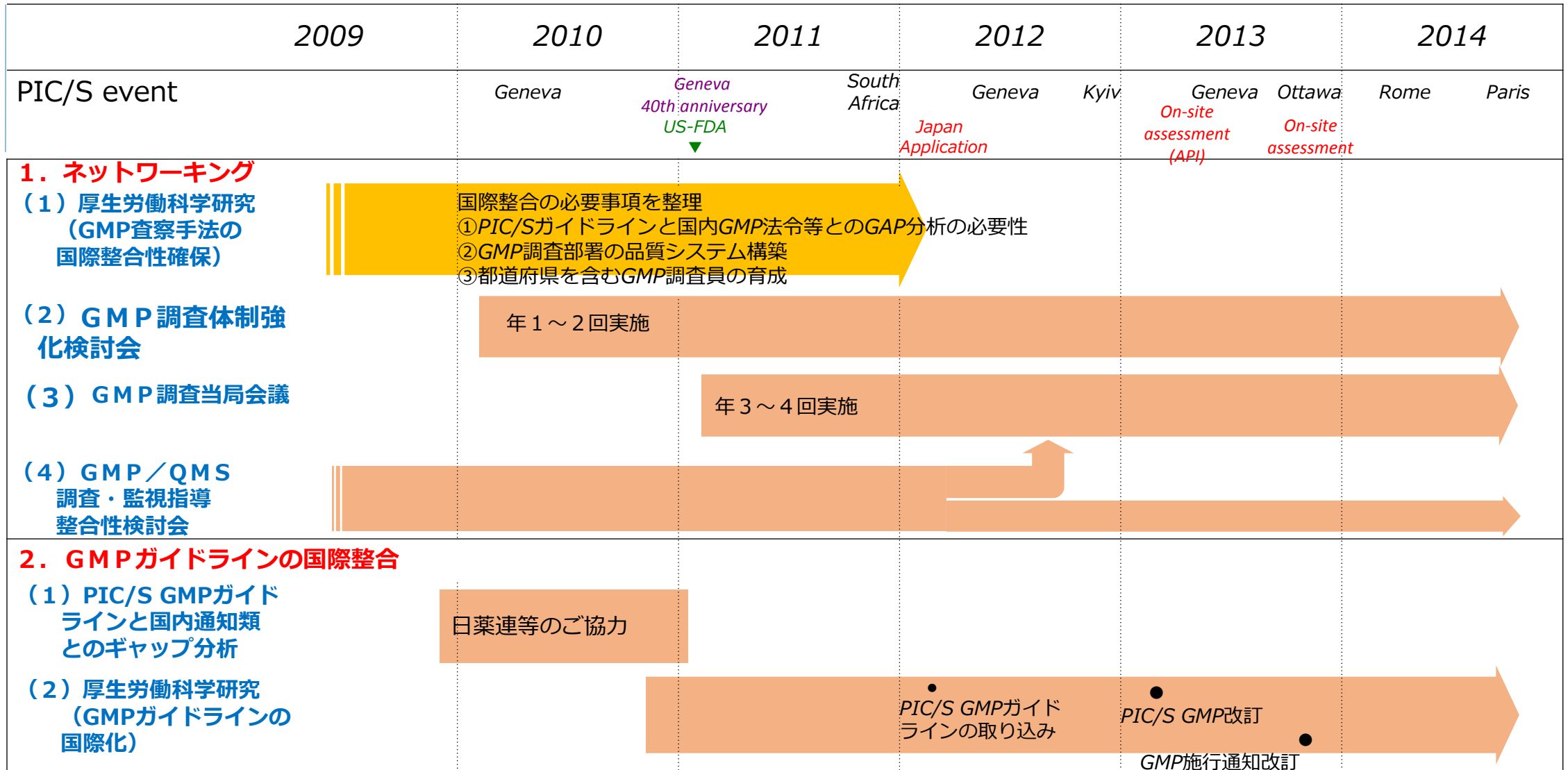
application of Japan. The accession of Japan was welcomed by Mr Haruo Akagawa, Director of Compliance and Narcotics Division (MHLW), who thanked PIC/S on behalf of MHLW, PMDA and the Prefectures Inspectorates. He expressed his appreciation for the hard work carried out by the audit team and welcomed the fact that accession to PIC/S had conferred an international recognition to the Japanese GMP regulation system. He reiterated the Japanese authorities' commitment to PIC/S objectives and expressed their willingness to promote and contribute to PIC/S activities.



行政側の取り組みの全体像



日本のGMP国際整合の歩み



日本のGMP国際整合の歩み

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
PIC/S event		Geneva	Geneva 40th anniversary US-FDA ▼	South Africa Japan Application	Geneva Kyiv	Geneva Ottawa On-site assessment (API) On-site assessment	Rome Paris
3. 品質システム構築・維持							
(1) GMP調査要領		調査権者へ品質システム構築の通知 *			①共通のQMSの導入 ②GMP調査当局会議の設置 ③GMP調査員の認定要件 ④公的試験検査機関の認定要件		
(2) PMDAによる都道府県の体制確認 (OMCLを含む)							
4. 継続的トレーニング							
(1) 国主催 合同模擬査察		年1回の開催					
(2) ブロック主催 合同模擬査察							
(3) PMDA主催研修 (都道府県の参加も可能)		年4回、計12日間実施					
(4) 国立保健医療科学院の研修		年1回実施					

早期加盟が実現できた背景

- ▶ 早期加盟のメリットを業界、行政ともに共有できたこと。
- PIC/S GMPガイドラインとのGAP分析とリスクベースの運用としての導入、施行通知改訂、事例集の作成に日薬連を中心とする業界団体の多大な協力を頂いた。
- （加盟に関する予算手当もない状況下にて） 47都道府県の薬務主管部署、公的試験検査機関（国衛研、感染研含む）の各部署がそれぞれの品質システムを一気に構築した。
- 特に実地審査対応となった企業、薬務主管部署、公的試験検査機関の方々が適切に対応した。

PIC/S加盟におけるGMPの強化

- 各企業におかれても規制動向の把握と強化されたGMPに対応されたことが業界全体の底上げになった。
- PIC/S GMPガイドラインを“参考”と位置付け
- GMP施行通知の改訂

P I C / S 加盟を踏まえて

◆今後の課題事項

1. ラピッドアラート

医薬品（原薬・製剤）について、欧州連合（M R A）に加えて、P I C / S加盟国の輸出国に回収情報を発出する。

（平成26年7月1日付 薬食発0701 第2号 厚生労働省医薬食品局長通知 医薬品・医療機器等の回収について」の一部改正について）

2. 品質システムのレベルの継続的な平準化、維持改善

H 3 0年度までに、P M D Aが47都道府県のG M P査察当局及び公的試験検査機関の品質システムの確認、オブザーブドインスペクションによる査察レベルの確認を行う。

3. リスクベースの調査

- 調査の頻度
- 調査の範囲
- 調査日数
- 調査手法に品質リスクマネジメントを活用
（調査前の事前情報・事前計画の充実）
- 製造所の品質リスクマネジメントの評価能力の向上

日本の役割

Sub-committeeへの参加

サブコミッティーの数は前総会にて 4 → 7 分野に増加。

1. Training (SCT)
2. Expert Circles (SCEC)
3. Strategic Development (SCSD)
4. Assessment and Reassessment (SC on Compliance – SCC)
5. GM(D)P Harmonization(GMDP SC)
6. Risk, Audit and Budget (RA&B SC)
7. **Communication (COM SC)**

各サブコミッティーは4～12名で構成。加盟当局より1名以上のメンバーを出す事が求められる。

国際貢献

日本での会議開催

- QRM (Quality Risk Management)エキスパートサークルの開催。
- サブコミッティーへの参加協力。

加盟審査、加盟国の再審査

- ラポータやコラポータとして、書面審査及び実地審査を行う立場に。

査察情報の交換

- ラピッドアラート
- 海外製造所への調査計画の提出
- アジア圏の査察情報の提供が期待されている

アジア地域での役割

- 近隣国との情報共有、トレーニング等。

QRM Expert Circle の開催

第1回 QRM (Quality Risk Management) Advanced Training Course

開催日 : 2014年12月8日～10日

開催場所 : P M D A

参加者 : PIC/S加盟国 および 加盟申請 (予定) 国の査察官
約50名

目的 :

- ① 査察官が製造所の品質リスクマネジメントを適切に評価する能力の習得
- ② リスクベースに基づいた査察計画と査察手法の習得

(過去3回のQRM Expert Circle で、P I C / S Q R Mチームがトレーニングツールを開発)

※<http://www.picscheme.org/news.php#n68>

The overall goal is the development and provision of an **advanced QRM training course** for GMP Inspectors.

This will enable Inspectors to effectively inspect Quality Risk Management activities and decisions on site at an advanced level and to also effectively use the 2012 PIC/S Recommendation in relation to risk-based GMP inspection planning (PI 037/1).

現在PIC/Sで改訂中のガイドライン

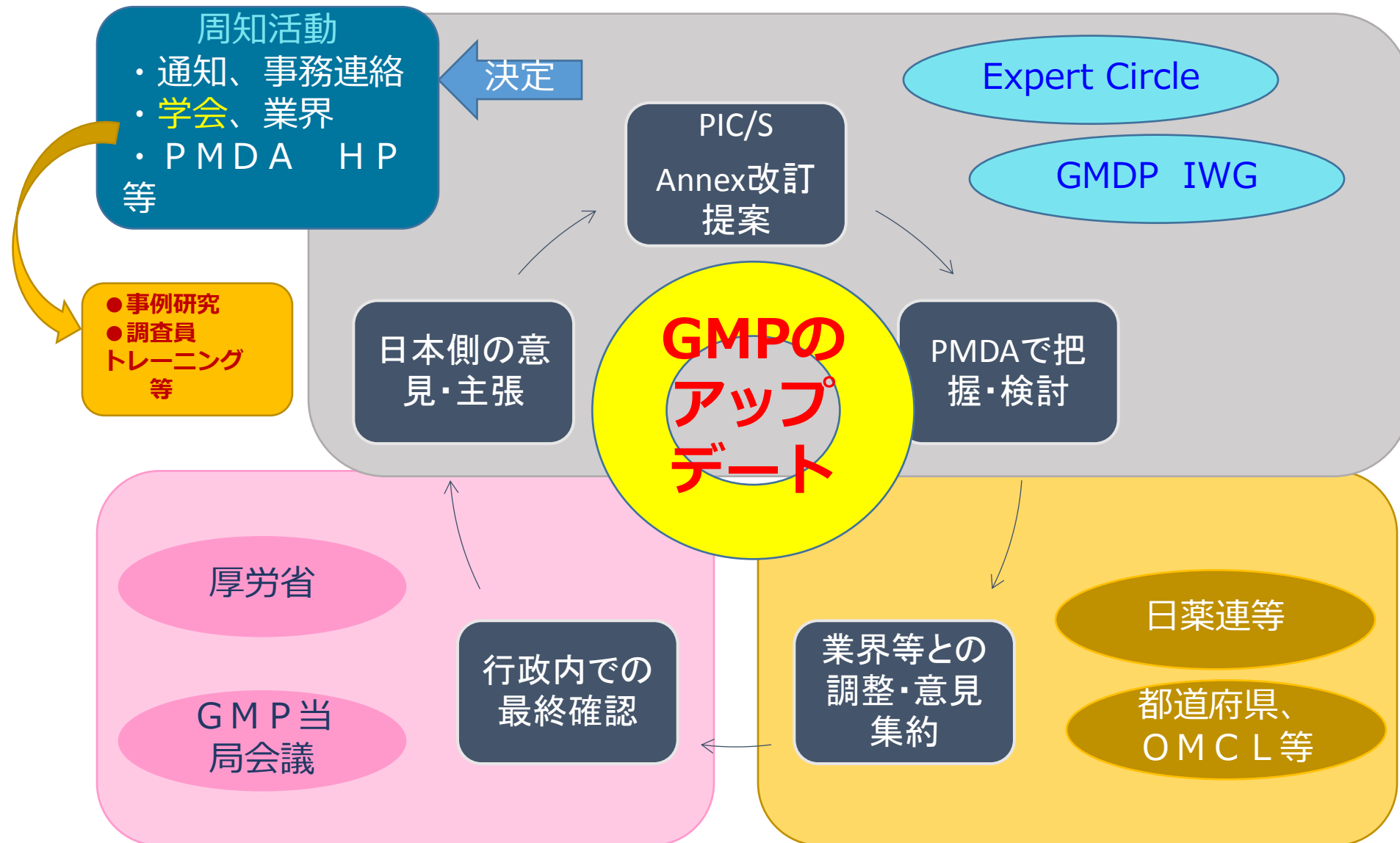
EU GMPガイドとのハーモナイゼーション

- ◆PART 1 Chapter 3 建物と設備機器
- Chapter 5 製造
- Chapter 8 苦情と回収
- ◆ANNEX 3 放射性医薬品

改訂の提案中

- ◆ANNEX 1 無菌医薬品の製造
 - ◆ANNEX 15 バリデーション
 - ◆ANNEX 17 パラメトリックリリース
 - ◆ATMP (先進医療医薬品) のA i d e -memoireの開発
- ※赤字はPMDAが改訂作業参加をPIC/Sに表明したものの。

ガイドラインのアップデートへの対応



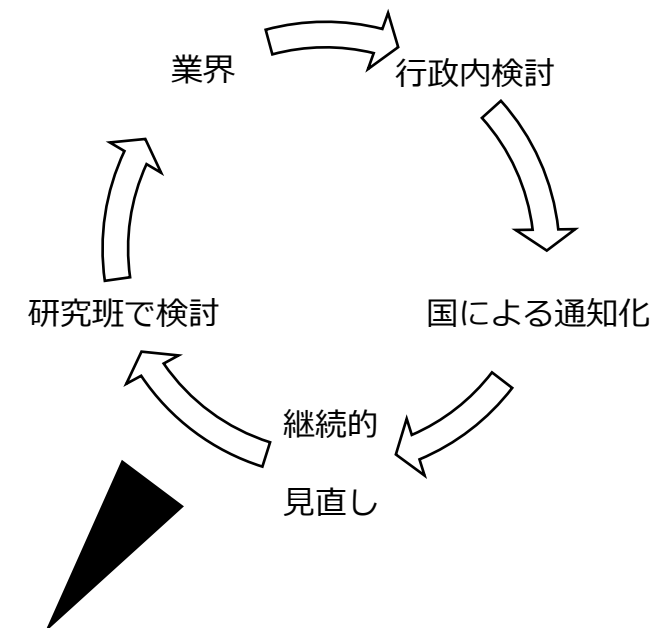
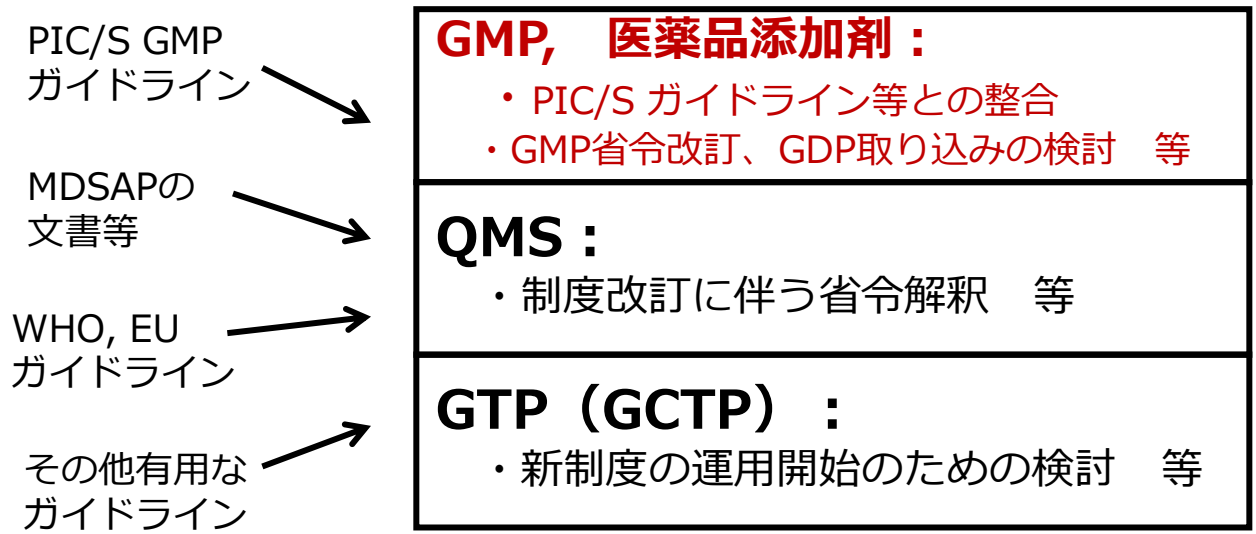


GMP/QMS/GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究（H26年度～3年間の予定）

継続して実施

研究の目的： 医薬品（GMP）、医療機器（QMS）及び再生医療等製品（GTP）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



高品質の医薬品、医療機器、再生医療等製品、医薬品添加剤の流通を促進



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 平成25年8月30日)

GMP省令の実施において、次の項目を盛り込むことで、国際的な整合性を明確化した。

- 品質リスクマネジメントの活用について
- 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の改訂

GMP調査の指導事例

～GMP施行通知の追加項目に関するPMDAの調査における指導事例～

品質リスクマネジメントの活用

- ICHQ9ガイドライン（企業、行政双方へのガイドライン）に記載されているプロセスの導入

<通知本文 記 第1>

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である**GMPの製造・品質管理を構成する要素**であるとともに、**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。

[問] GMP 0-11（品質リスクマネジメント）
品質リスクマネジメントの活用について事例を示してほしい。

[答] ICHQ9を参照すること。品質リスクマネジメントを用いて、製品及び工程の品質特性及び工程パラメータをランク付けする場合や逸脱、OOS、品質情報（苦情等）及び回収等発生時の原因調査及び是正予防措置の実施、変更管理並びにバリデーション実施時のリスク評価などが該当する。

製品品質の照査

製品ライフサイクルを通じた管理

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)

第2

『GMP省令第5条に規定する製造・品質管理業務は、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、又は改善の余地があるか確認するために実施するものであること』

第3章 医薬品・医薬部外品GMP省令 第4バリデーション基準

2. バリデーション基準 (5) バリデーションの実施 Ⅰ. 再バリデーション

『実施対象となる・・・(略)・・・妥当であること検証することをいう。実施の必要性、実施時期及び実施項目は、製造頻度、製品品質の照査結果等を考慮して決定する。(無菌性保証に関する事項は略)』

製品品質の照査と再バリデーションをリンク

製品品質の照査

- 品質マネジメントシステムの重要な要素
- 将来問題を起こしそうなことを早期に発見し、対応するためのツール（製造に係わるシステム全体が機能していることを確認）
- 逸脱が起きてから対応するのではなく、逸脱を起こさないようにすることが資源の節約となり、最終的には消費者の保護につながる
- 経営者の関与が必要

製品品質の照査について

事例集で示した12項目の例示

1. 原料及び資材の受入時における試験検査の結果の照査
2. 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査
3. 確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査
4. すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査、及び結果として実施された是正措置、予防措置の有効性についての照査
5. 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更の照査
6. 提出し、承認され、又は承認されなかった製造販売承認事項の変更（輸出届事項の変更を含む。）についての照査
7. 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査
8. 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査
9. 工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査
10. 新規製造販売承認及び製造販売承認事項一部変更に関しては、市販後の誓約についての照査
11. 関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況
12. 委託している場合は、委託先に対する管理についての照査

※なお、6.及び10.は、製造販売業者が主体的となる事項であるが、GMPの適正かつ円滑な実施のため、GQP省令第7条の取決めに基づき、製造業者が関与するものをいう。

製品品質の照査について

- 平成26年度の大更新を踏まえ、PMDAの定期調査（書面）で概要を求める（品質管理部事務連絡、平成25年12月2日）。
- 厚労科研（櫻井班）で“製品品質の照査”に関するモック作成。
（協力者：日薬連：製薬協、大薬協、日漢協、原薬工、直販協、製剤協、東京都、大阪府）
- 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡 「製品品質の照査報告書記載例について」（平成26年6月13日）

バリデーション基準改正のポイント

● 製品ライフサイクル： Q10

- ・ 製品の品質照査とバリデーション活動の関連
- ・ 回顧的バリデーションの削除
- ・ 技術移転の有用性

● バリデーション活動

- ・ 品質リスクに基づき実施： Q9
- ・ 適格性評価（DQ/IQ/OQ/PQ）の明確化
- ・ バリデーション全体を総括したマスタープランの有用性

● 継続的工程確認等の採用： Q8, FDA, EMA

今後のGMPの考え方

リスクベースの考え

- ワーストケースを想定したリスクの洗い出し。
- リスクベースの考えにより合理性を求める。
- 変化するリスクに対応する予見性が必要。
- 他者に理路整然と説明ができる。

品質保証の充実

- 製造所の品質マネジメントシステムは、品質保証の原点である。
堅牢なシステムが品質保証を高める。

今後のGMPの方向性

1. “製品品質の照査”をしっかりと運用
2. 品質リスクマネジメント
3. ICH Q10
4. “サイトマスターファイル”の活用

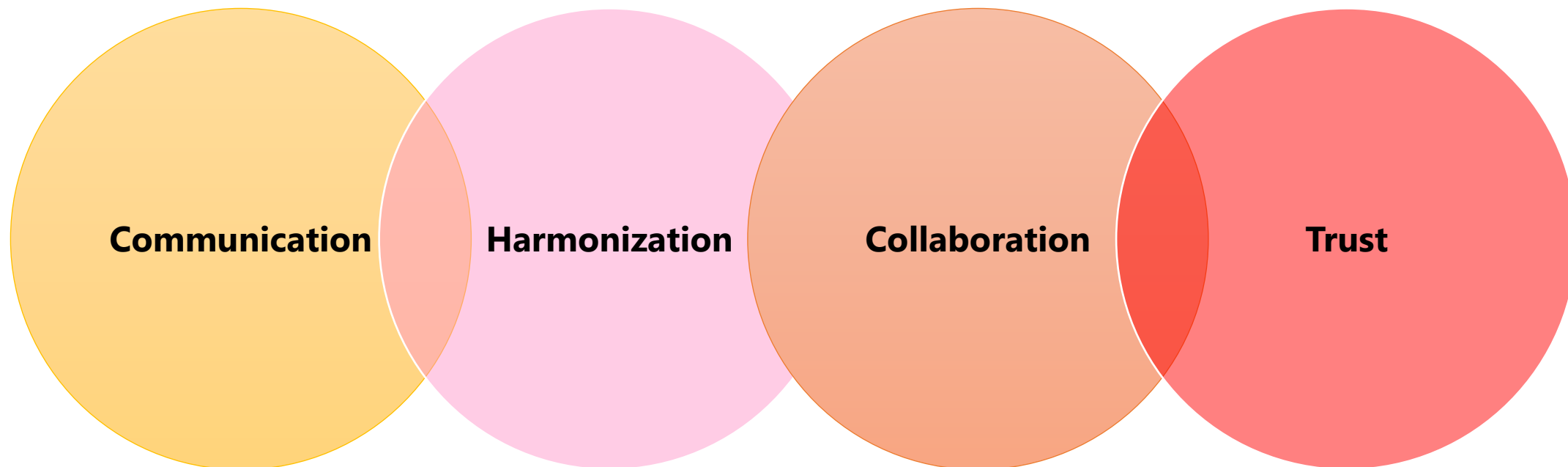
2, 3の浸透度に関し、厚労科研（櫻井班）では日薬連を通じてアンケートを実施予定。

PI C / S 加盟の意義

目的は、国民の安心・安全の確保です。

→世界標準のGMPをクリアした医薬品（国内・輸入）を日本国内に流通させる。

※PIC/S加盟は、国際整合の通過点です。
（決してゴールや最終目的ではありません）

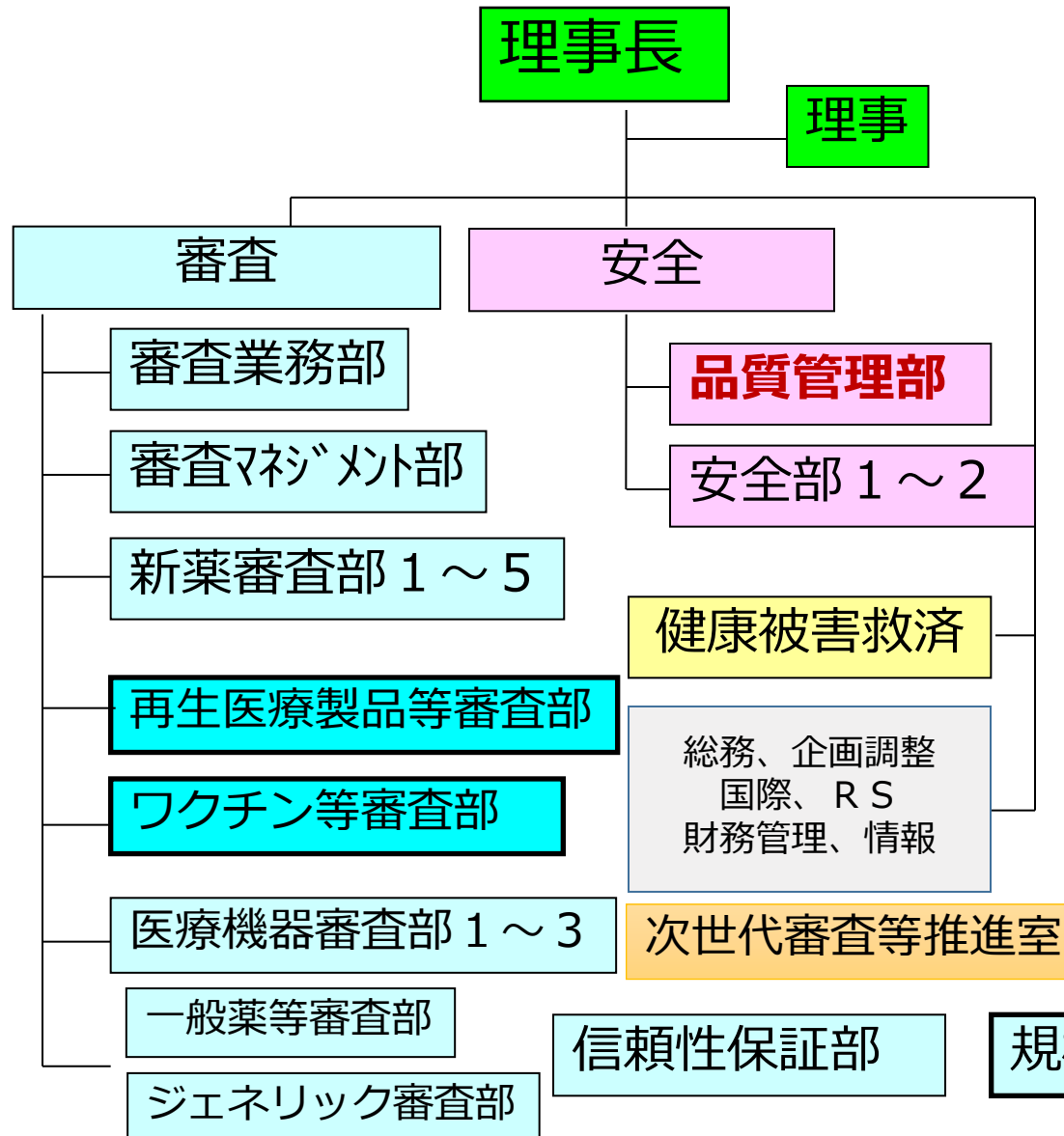


品質管理部に関わる最近のトピックス

1. 関西支部 調査課の設置（本年4月1日）。
2. 医薬品医療機器等法対応
11月の法施行に向けて準備中
 - 再生医療等製品の新しい制度の導入
 - 医療機器の制度改正／QMS調査の制度の改正
 - 登録認証機関への監督業務の開始
(認証機関監督部署設置準備室の設置：4月)
3. 再生新法に関する調査業務の開始（11月）
4. GMP更新調査



医薬品医療機器総合機構 (PMDA)について



総合機構・品質管理部の調査体制

安全管理監

調査品質保証担当

調査部門とは独立した組織

品質管理部長

職員	36名
嘱託	15名
事務補助員	36名
計	87名

専門委員：3名

関西支部長

企画管理課長

品質管理部の庶務及び管理業務

調査役（調査企画管理担当）

GMP/QMS/GCTP調査の企画及び管理業務

調査役(GMPケミカル担当)

調査役(GMPバイオ・再生医療等製品等担当)

医薬品等の製造所等に対するGMP/GCTP調査等

調査役(QMS担当)

医療機器等の製造所等に対するQMS調査等

登録認証機関監督課

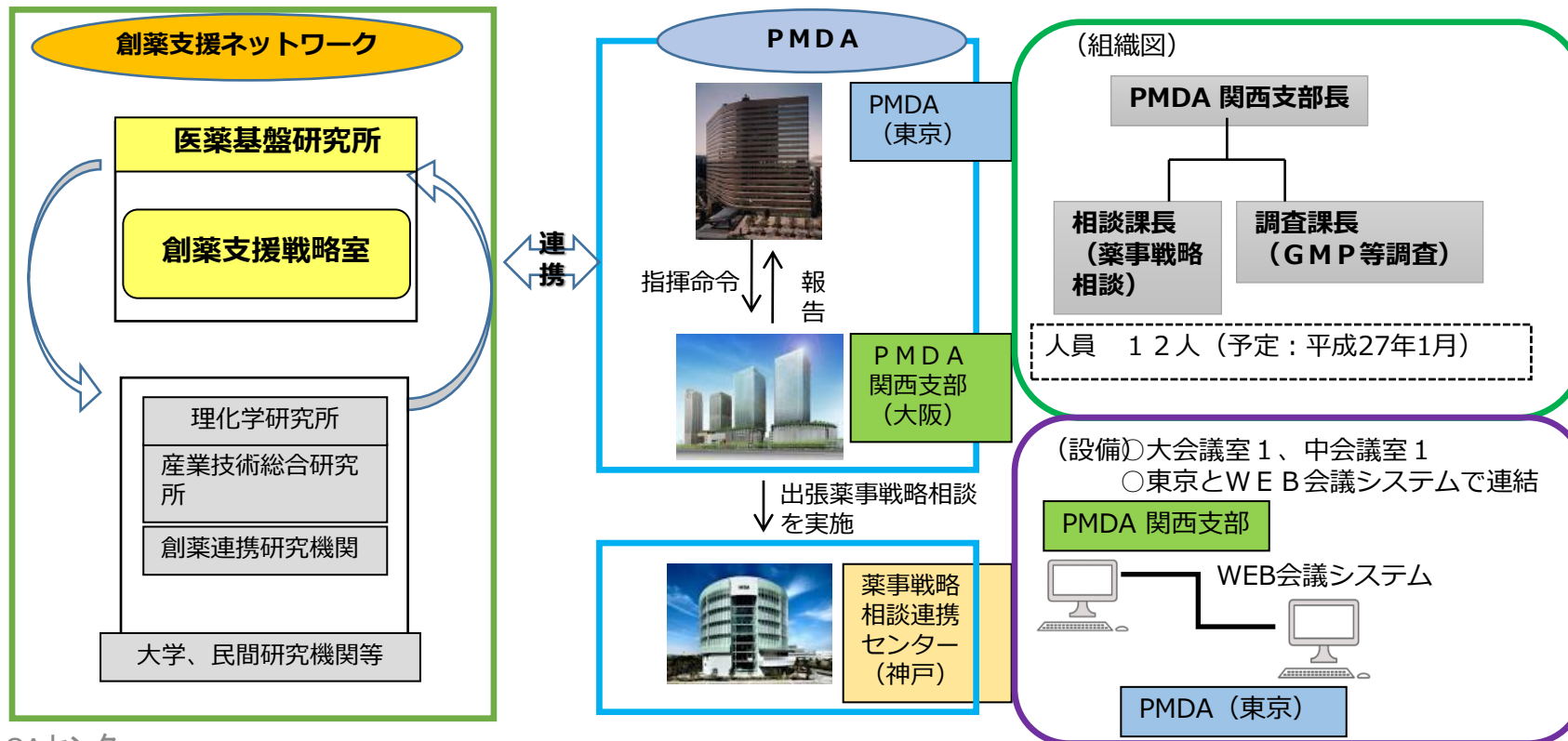
登録認証機関に対する基準適合性調査等

関西支部調査課長

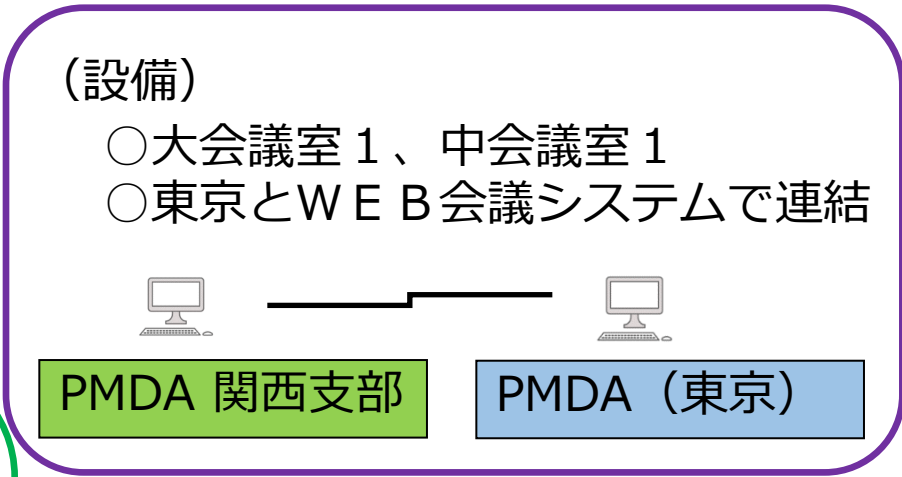
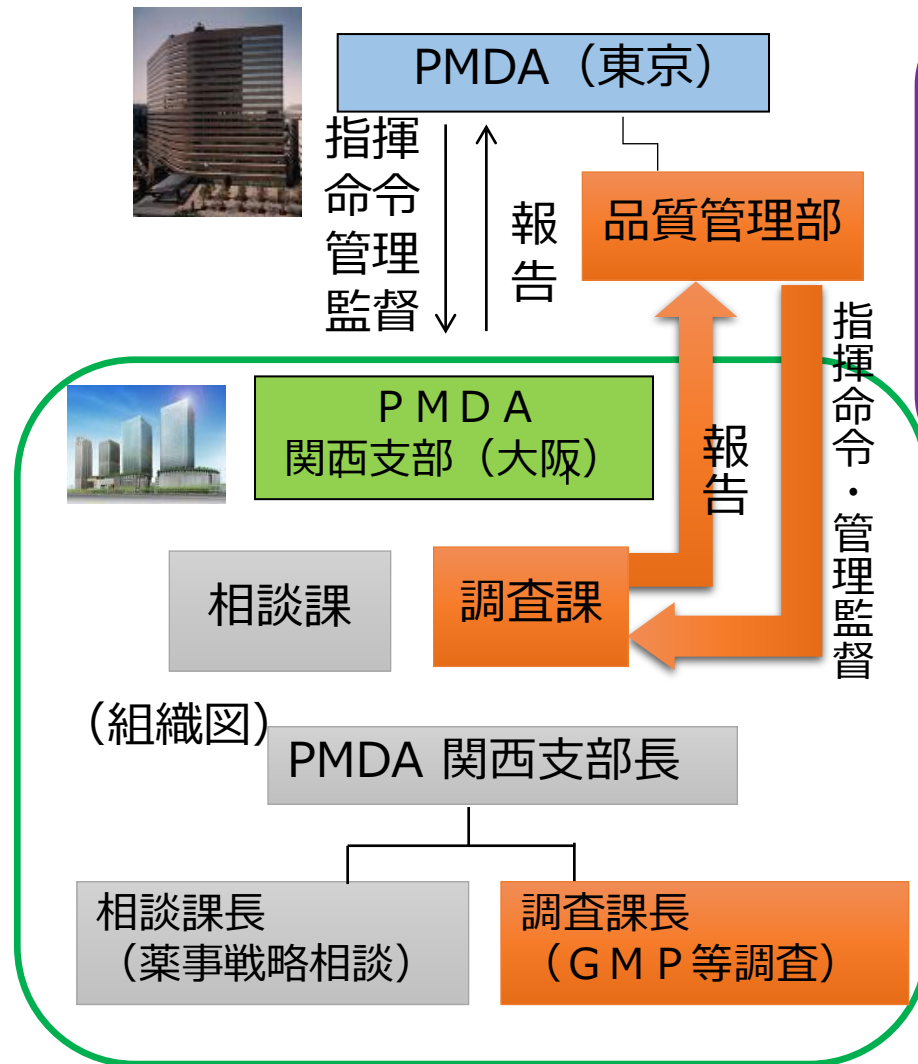


PMDA 関西支部の設置について

- 【設置場所】 **うめきた・グランフロント大阪ナレッジキャピタル9F** (大阪市北区大深町3-1)
 「薬事戦略相談連携センター」 (神戸市内のIMDA: 国際医療開発センター内) においても出張薬事戦略相談を実施。
- 【設置時期】 平成25年10月1日
- 【実施業務】 ① **薬事戦略相談** (個別面談・事前面談。平成25年10月1日開始)
 ② **GMP実地調査** (平成26年4月1日開始)



関西支部調査課の設置 (平成26年4月～)

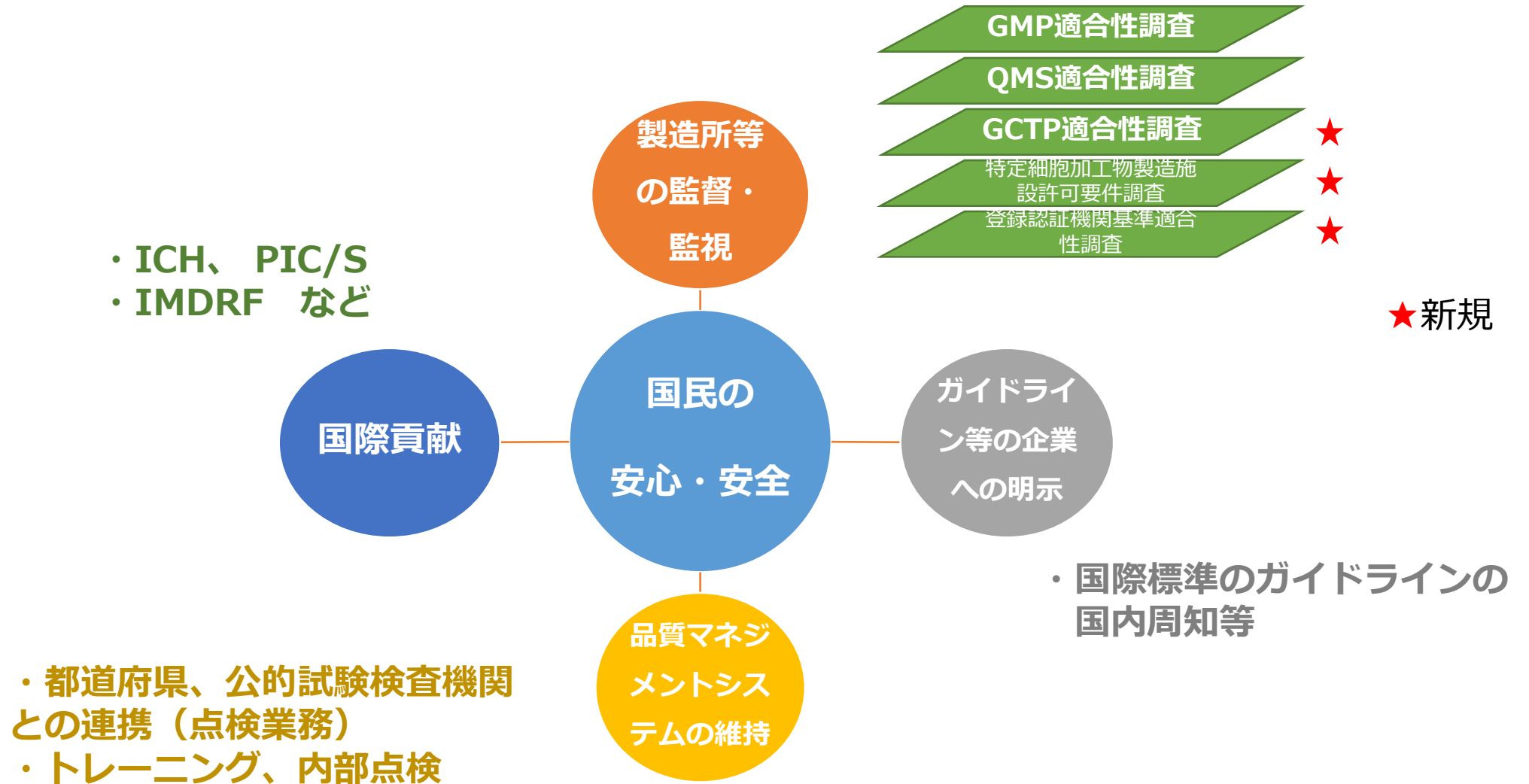


PMDA 関西支部調査課 担当業務

- GMP/QMS 実地調査 (秋以降、再生医療等製品の実地調査も導入)
- 構造設備基準適合性調査
- 立入検査
- 簡易相談
- 薬事戦略相談

★ 1 / 1 ~ 調査課 課長 1 名、職員 2 名、嘱託 3 名

品質管理部の業務

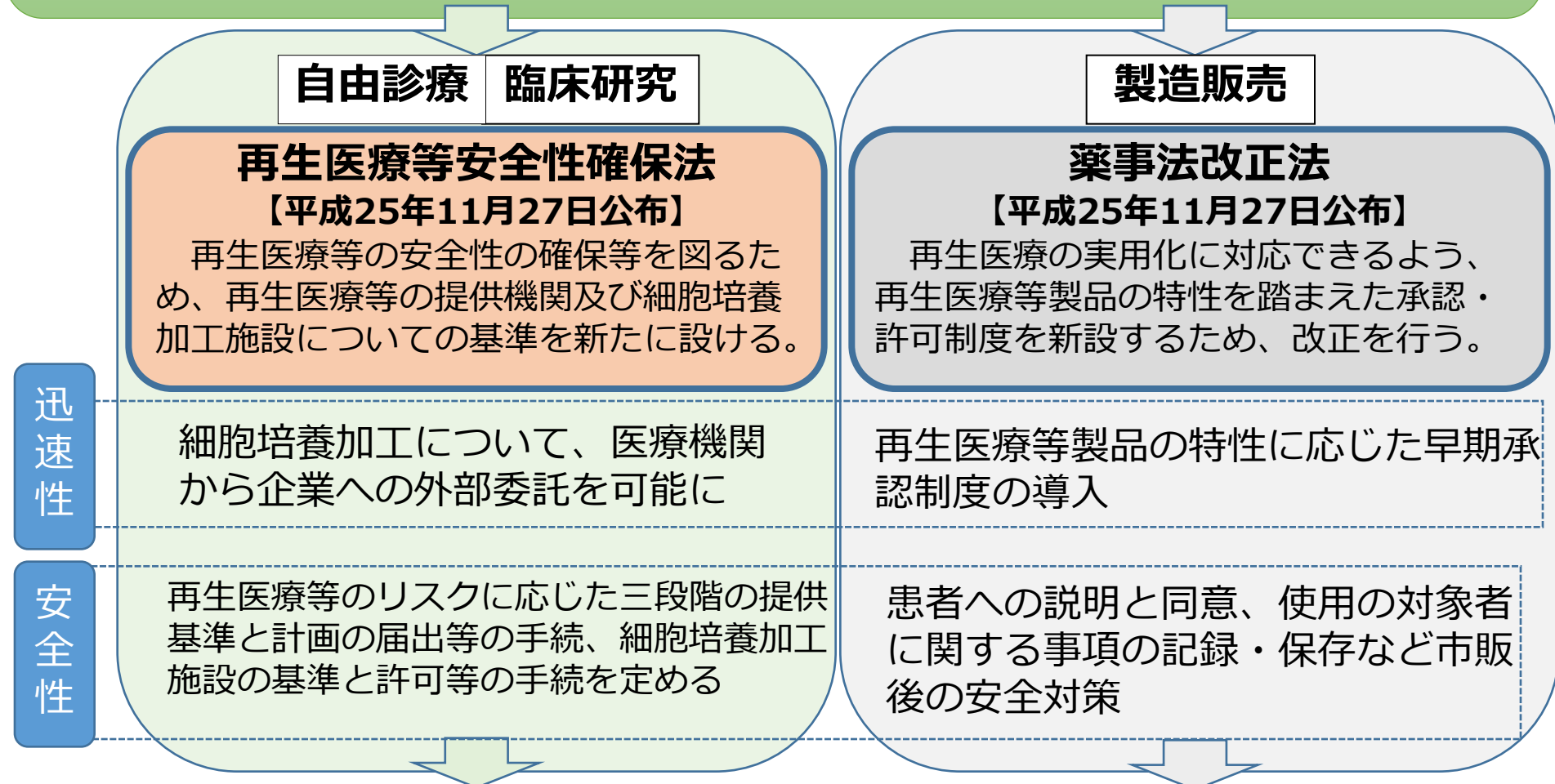




今後の再生医療の実用化を促進する制度的枠組みのイメージ

再生医療を国民が迅速かつ安全に受けるための総合的な施策の推進に関する法律
【議員立法】平成25年5月10日公布

再生医療の研究開発から実用化までの施策の総合的な推進を図る



安全な再生医療を迅速かつ円滑に

多くの製品を、より早く



医薬品医療機器等法と再生医療等安全性確保法に関するPMDAの調査対象について

臨床研究・自由診療

再生医療等安全性確保法

医療として提供される再生医療等について、採取等の実施手続き、再生医療等を提供する医療機関の基準、細胞を培養・加工する施設の基準等を規定し、安全性等を確保。

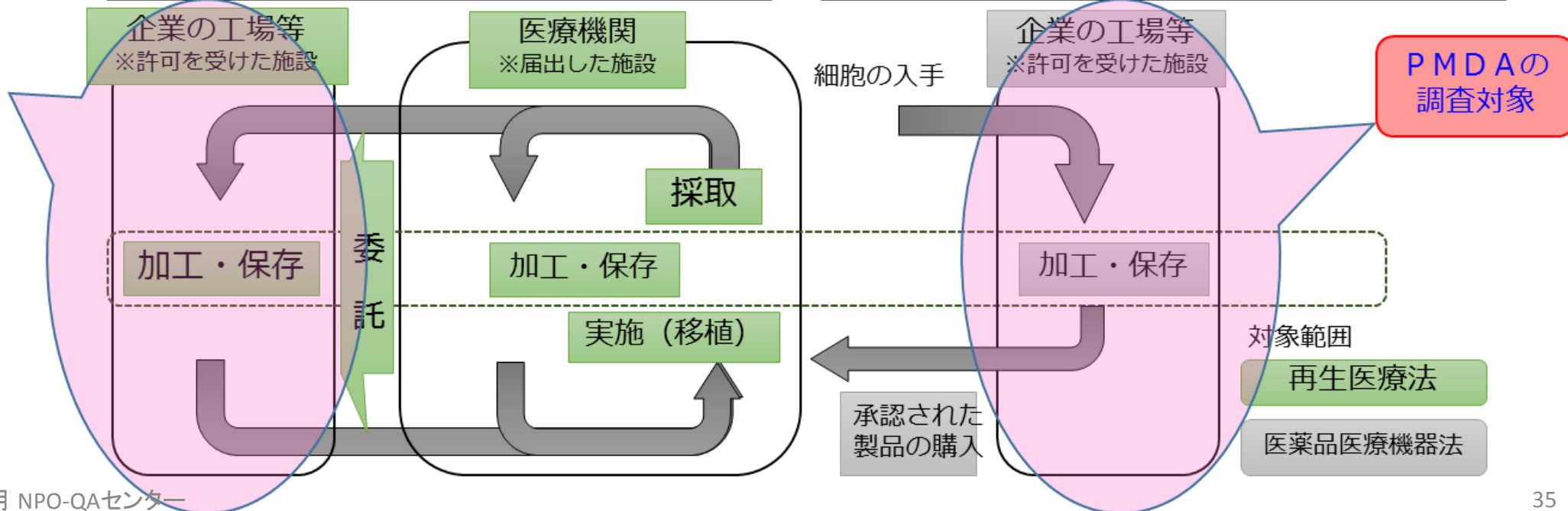
再生医療等製品

医薬品医療機器等法

再生医療等製品の製造所の基準等を規定し、再生医療製品の有効性、安全性を確保。

※ 再生医療等安全性確保法に基づき医師の責任の下で実施される細胞の培養・加工の委託については、医薬品医療機器等法の適用外。

PMDAの調査対象



再生医療等製品の品質管理に関する省令

医薬品規制と同様に3省令が規定

- 構造設備規則：
製造業の許可要件、製造所の構造設備に関する規定
- 製造管理及び品質管理の基準：
再生医療等製品の承認要件
製造所の製造工程における製造・品質管理の方法に関する規定
- 品質管理の基準：
製造販売業の許可要件、製造販売業者の再生医療等製品に対する品質管理の基準

構造設備規則

- 従来の「薬局等構造設備規則」中に再生医療等製品の製造業に係る規定を追加
- 区分は一般と包装等の2種類
- 内容は、医薬品・医療機器の無菌医薬品区分・滅菌医療機器区分、特定生物由来医薬品・医療機器等の製造業の規定を参照しつつ、必要な項目を整備
- 再生医療等安全性確保法における特定細胞加工物の製造施設も同様の基準を適用
※再生医療等製品の販売業についても、採光、照明、換気、不潔な場所からの区別等に係る構造設備基準を追加



GCTP省令について

Good Gene, Cellular and Tissue-based products Manufacturing Practice

市販用の製造管理、品質管理を適切に実施するための運用方法の枠組みを示したもの

再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (平成26年厚生労働省令第93号)

- 第1条 趣旨
- 第2条 定義
- 第3条 適用の範囲
- 第4条 品質リスクマネジメント
- 第5条 製造部門及び品質部門
- 第6条 製造管理者
- 第7条 職員
- 第8条 製品標準書
- 第9条 手順書
- 第10条 構造設備
- 第11条 製造管理
- 第12条 品質管理
- 第13条 製造所からの出荷の管理
- 第14条 バリテーション又はバリフィケーション
- 第15条 製品の品質の照査
- 第16条 変更の管理
- 第17条 逸脱の管理
- 第18条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理
- 第19条 回収処理
- 第20条 自己点検
- 第21条 教育訓練
- 第22条 文書及び記録の管理
- 第23条 記録の保管の特例

※下線 : GMP省令との違い、GCTPで新たに規定された事項、二重波線 : 再生医療等製品の特性を踏まえた事項を考慮

✚ GCTP省令のポイント – GMP省令との比較 –

	GCTP省令	GMP省令
1. 品質リスクマネジメント 第4条	製造管理・品質管理を行うにあたって、品質リスクマネジメントの活用を考慮するよう、省令に新規記載。	平成25年8月30日付改訂の施行通知に新規記載
2. バリデーション又はベリフィケーション 第14条	再生医療等製品の承認審査の特性を踏まえ、ベリフィケーションを新規記載	バリデーション
3. 製品の品質の照査 第15条	製品の品質の継続的な改善を図るため、省令に新規記載	平成25年8月30日付改訂の施行通知に新規記載
4. 採取した細胞又は組織の輸送の経過の確認 第11条第24項 へ	再生医療等製品の特性を踏まえ、新規記載	

ご清聴ありがとうございました。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 品質管理部

〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル

TEL : 03-3506-9446 FAX : 03-3506-9465

PMDAホームページ : <http://www.pmda.go.jp/>