

平成24年度第2回 京都府薬事講習会

# GMPの進歩とPIC/S GMP

2013年3月12日

ジーエムピーコンサルティング(有)  
榊原敏之

E-mail: [tsakakiba@aol.com](mailto:tsakakiba@aol.com)

*GMP Consulting, Inc.*

---

---

# 今日のお話

1. GMPとは
  - \* ISOとGMP
2. GMP等は進歩している
3. PIC/S GMP
4. 今後への提案

# GMPとは

Good Manufacturing Practice

何に関する

製造管理および品質管理に関する基準  
（「GMP」の日本における本名）

目的は

製品品質の確保

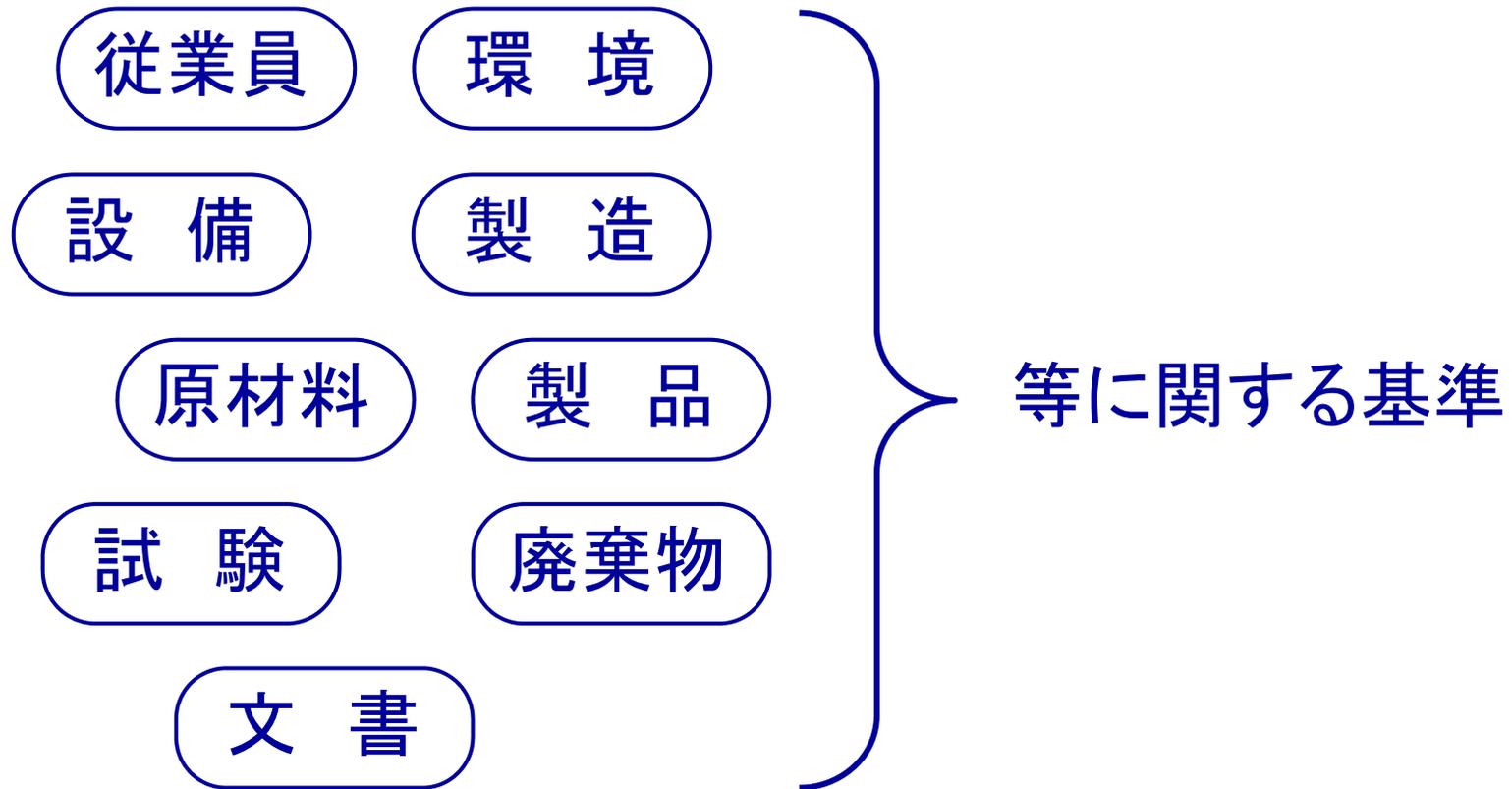
●そのために

- ①汚染防止
- ②間違い防止
- ③品質システム

●手段の中心は

- ①手順書
- ②記録書
- ③品質保証体制

## 具体的には



## 異なる、変わる

- 国によって異なる
- 会社によって異なる
- 製剤と原薬で異なる
- 時代とともに変化する

# 歴史は

医薬品

1962年、1978年

米国cGMP

- 医療機器GMP
- 医薬品添加剤GMP
- 化粧品GMP
- 食品GMP
- 医薬部外品GMP

1980年代紹介  
1994年法令要件～

日本GMP

2005年～

改正GMP  
新規GQP

欧州各国GMP

1989年～

EU GMP

ICH 1990年～

ICH GMP(原薬) 2000年  
2001年(日本)

PIC/S 1995年～

PIC/S GMP 1972年～

1969年～

WHO GMP

GCP  
GLP  
GQP  
GVP  
GPSP  
GRP  
GDP  
GSP  
GPP  
GEP  
GAMP

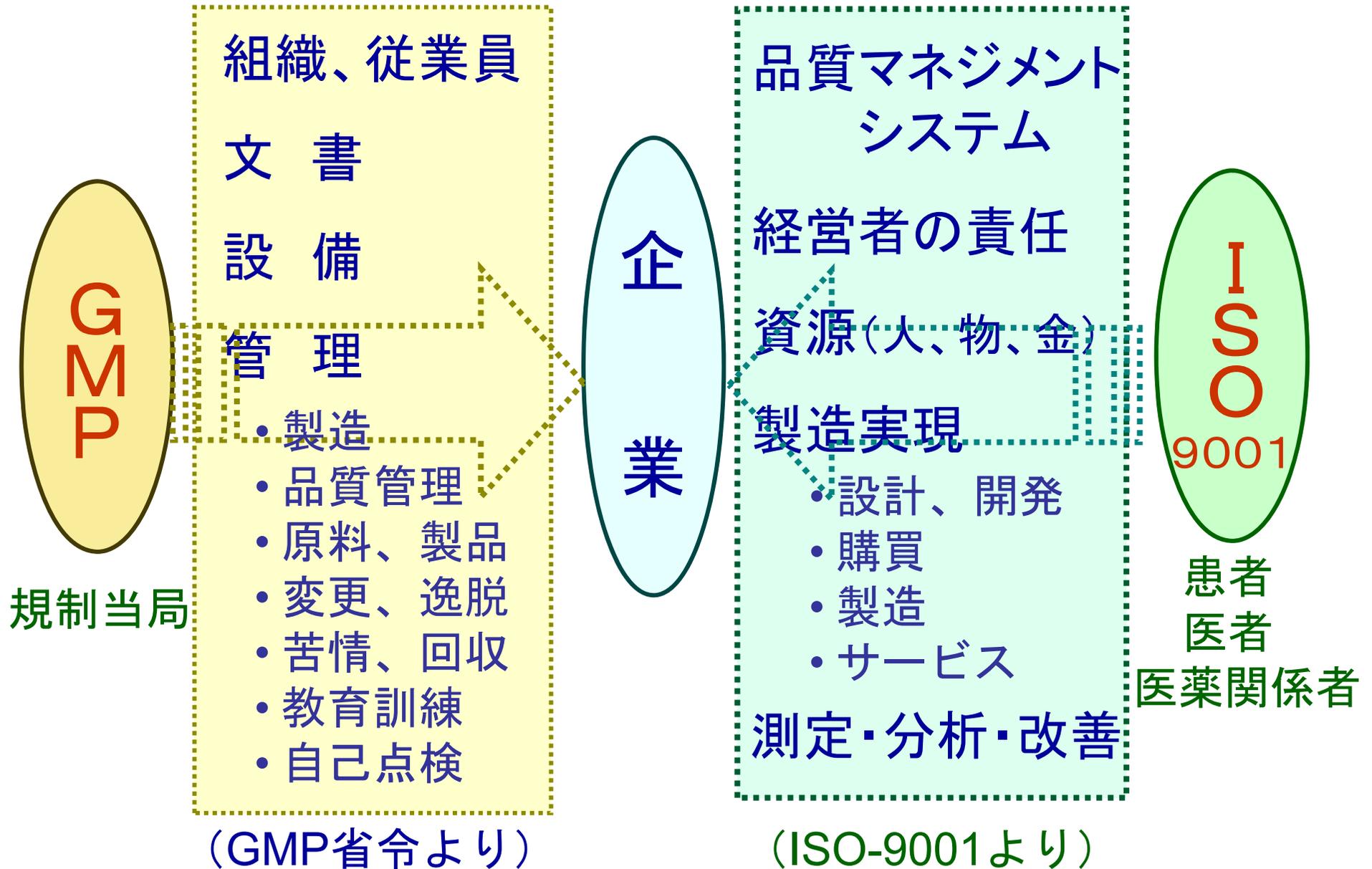
医薬品



製造時にGMP遵守(法令)

大半はGMP遵守の義務なし  
…医薬品会社の責任で展開されている

# GMPとISOが企業に求めるもの



# GMPは

異なる、変わる

- 国によって異なる
- 会社によって異なる
- 製剤と原薬で異なる
- 時代とともに変化する

# GMP等を統一しようの動き

- 医薬品および医薬品製造のグローバル課題
  - ① 医薬品承認申請が国ごとに異なる
    - 申請書の書式や内容を統一できないか？
    - ICHの活動で統一化が進んでいる
  - ② GMPが国によって異なる
    - GMP基準を統一できないか？
    - 原薬GMPは統一できた
      - ・・・ICH Q7(原薬GMPガイドライン)
    - 製剤GMPも統一できないか？
      - ・・・PIC/Sが活動している
  - ③ 各国がGMP査察を行っている
    - 合同査察実施や他国の査察報告書採用は？
      - ・・・PIC/Sが活動している

# ICHとは

**ICH**(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use):

＜日米EU医薬品規制調和国際会議＞

- 日米EUの新薬承認審査の基準を統一し、医薬品開発・承認申請の非効率を減らし、医薬品をより早く患者のもとへ届ける。
- 数多くのガイドラインを公表している。

# **P I C / S – G M P とは**

*GMP Consulting, Inc.*

---

---

---

# P I C / S とは

- 「PIC/S」はPICとPIC Schemeを一緒にした略称
  - \* PIC: 医薬品査察協定  
(Pharmaceutical Inspection Convention)  
1970年創設の国家間協定・・・EU/ECにおける
  - \* PIC Scheme: 医薬品査察共同機構  
(Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme)  
1995年から活動

	PIC	PIC Scheme
全体像	協定 (convention)	機構 (scheme)
結びつき	正式な条約	非公式な組織
法的根拠は	法的根拠あり	法的位置づけなし
参加者	国家	公的機関
目的	相互査察承認	情報交換

- 事務局はスイスのジュネーブにある

- PICへの当初の加盟は10か国  
(英、ポルトガル、スイス、スウェーデン、デンマーク、ノルウェイ、フィンランド、オーストリア、アイスランド、リヒテンシュテイン)
- 2012年11月現在のPIC/Sへの加盟は41の公的機関と4パートナー機関である
- 日本も2012年5月に厚生労働省が加盟申請した  
(加盟を認められるのは2017年ごろか)
- PIC/Sの目的
  - ①医薬品GMP査察の世界調和
  - ②GMPの世界共通化
  - ③GMP査察官の育成
- PIC/Sの活動
  - ①情報発信、ガイド発表、教育セミナー等
  - ②共同査察

PIC/S 発表の文書<Websiteより得た>より(2012年11月)

# P I C / S - G M P は

- WHO GMPガイドをもとにPIC/S GMPガイドができた  
(1972年に“PIC Basic Standard”として)
- PIC協定およびPIC Schemeの動向に沿って、次々と改訂が加えられてきた
- EU GMPガイドラインとPIC/S GMPガイドは並行の関係  
(in parallel)にあり、本質的に同一である
- 世界各国が、PIC/S GMPを自国GMPに取り入れている  
→ 世界のGMPが一つになりつつある

# PIC/S GMP ガイド

序文 (Introduction)

Part I 製剤のGMP

(Basic Requirements for medical Products)

Part II 原薬用のGMP

(Basic Requirements for Active  
Pharmaceutical Ingredients)

# 追補 (Annexes)

- 1 無菌医薬品の製造
- 2 ヒト用生物学的製剤の製造
- 3 放射性医薬品の製造
- 4 動物医薬品の製造 (ただし免疫関係の医薬品を除く)
- 5 免疫関係の動物医薬品
- 6 医療用ガスの製造
- 7 植物性医薬品の製造
- 8 原料および包装材料のサンプリング
- 9 液状剤、クリーム剤および軟膏剤の製造
- 10 定量噴霧式吸入剤の製造
- 11 コンピューター化システム
- 12 医薬品製造における電離放射線の使用
- 13 治験薬の製造

14 ヒト血液およびヒト血漿由来製品の製造

15 適格性評価およびバリデーション

(16 欠番、EUでは有資格者(Qualified Person)およびバッチ承認)

17 パラメトリックリリース

(18 欠番、Part II 原薬用の基本的要件<原薬GMPガイド>に移行)

19 参考品および保存サンプル(2005年追加)

20 品質リスクマネジメント

# PIC/S GMPガイド（製剤） と日本の省令GMPの比較

## PIC/S GMPガイド（製剤）

A4-43頁(2009年1月)

- 第1章 品質マネジメント  
(Quality Management)
- 第2章 職員  
(Personnel)
- 第3章 建物及び設備  
(Premise and Equipment)
- 第4章 文書化  
(Documentation)
- 第5章 製造  
(Production)

## 日本のGMP省令

A4-5頁 (GMP省令第2章第1節、2004年)

- 第4条 製造部門および品質部門
- 第5条 製造管理者
- 第6条 職員
- 第7条 製品標準書
- 第8条 手順書等
- 第9条 構造設備
- 第10条 製造管理
- 第11条 品質管理
- 第12条 製造所からの出荷の管理

- 第6章 品質管理  
(Quality Control)
- 第7章 委託製造及び分析
- 第8章 苦情及び製品回収
- 第9章 自己点検

- 第13条 バリデーション
- 第14条 変更の管理
- 第15条 逸脱の管理
- 第16条 品質等に関する情報  
及び品質不良等の処理
- 第17条 回収処理
- 第18条 自己点検
- 第19条 教育訓練
- 第20条 文書及び記録の管理

## 薬局等構造設備規則

A4-1頁 (第2章第1節、2005年)

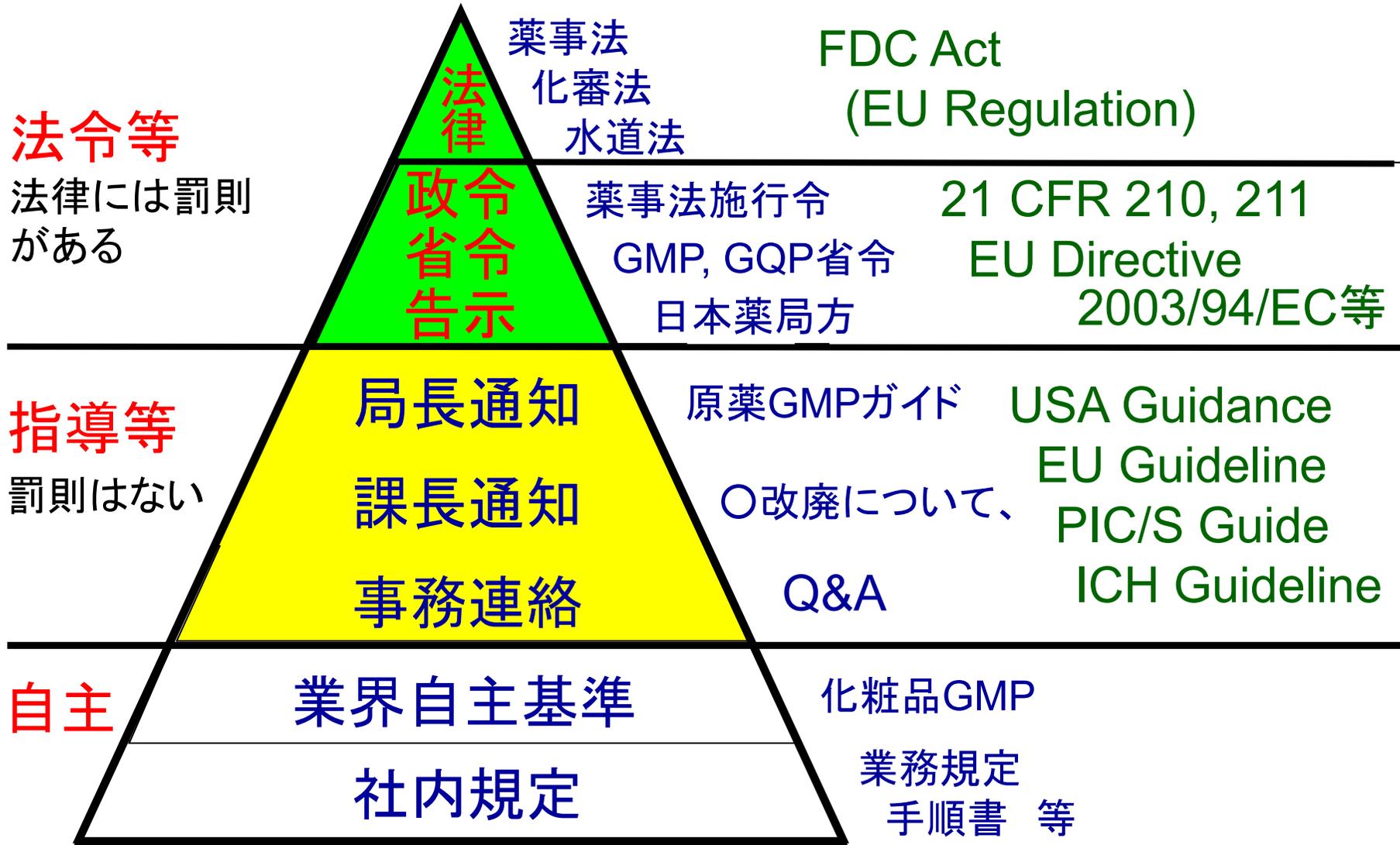
- 第6条 一般区分の医薬品製造業  
者等の製造所の構造設備

## 日本のGQP省令

A4-5頁 (GQP省令第2章、2004年)

- PIC/S GMPガイドと日本の省令GMPの間には品質マネジメント(経営者の責任、品質の照査等)以外に項目差はない
- しかし細かいところで差がある
- 日本では、GMP施行通知を出してこの差を埋めようとしている

# 法令、通知、自主基準



# GMP

## 法令とガイドライン

	法令	ガイドライン、ガイダンス、ガイド、通知、指針
日本	簡単な記載 * GMP省令 * 薬局等構造設備規則 * GQP省令	通知がそろっていない (法令の解釈や事例紹介の通知はある) * GMP・薬局等構造設備規則等に関する課長通知 * 原薬GMPガイドライン
EU	簡単な記載 * 欧州指令 Directive 2003/94/EC	詳細な記載 * EU GMPガイドライン
米国	詳細な記載 * 21 CFR 210、211	さらに詳細な記載 * FDA ガイダンス

# 医薬品等の製造所の構造設備

## 第二章 第一節 医薬品等の製造業

### 第六条 一般区分の医薬品製造業者等の製造所の構造設備

- 一 製品製造に必要な設備及び器具を備える。
- 二 製品、原料、資材の混同および汚染を防止でき、円滑な作業が可能で、清掃とメンテナンスが容易であること。
- 三 手洗設備、便所、更衣場所を有する。
- 四 作業所は次の内容に適合させる。
  - イ 適切に照明し、換気し、清潔に保つ
  - ロ 居住場所、不潔な場所から明確に区分する
  - ハ 作業を行うのに支障のない面積を設ける
  - ニ 防じん、防虫、防その構造又は設備を設ける  
(原薬製造所が密閉構造なら必要ない)

- ホ 廃水及び廃棄物処理の設備又は器具を設置する
- へ 有毒ガスを使用する場合は、その処理設備または器具を備える

五 最終精製した原薬を容器に充填する作業室は次の内容に適合させる。

- イ 屋外に直接面する出入口がない(非常口を除く)
- ロ 出入口および窓は閉鎖することができる
- ハ 室内の排水設備には汚染防止対策をする
- ニ 天井は、ごみの落ちるおそれのない構造にする
- ホ 室内のパイプ、ダクト等は、表面にごみが溜らない構造にする

六 製品、原料、資材を衛生的かつ安全に貯蔵する設備を設ける

七 製品、原料、資材の試験検査設備・器具を備える

第七条 無菌医薬品区分の医薬品製造業者等の製造所の構造設備

第八条 特定生物由来医薬品等に製造業者等の製造所の構造設備

第九条 放射性医薬品区分の医薬品製造業者等の製造所の構造設備

# EUでは

欧州指令 Directive 2003/94/EC (ヒト用医薬品および治験医薬品に関するGMP規定) Article 8 <施設と設備> の内容

## 施設と設備

(Premises and equipment)

1. 施設および製造設備は目的とする作業に適した配置、設計、建設、選定、メンテナンスを実施する。
2. 施設および製造設備は、ミス発生リスクを最小限に抑え、効果的な洗浄とメンテナンスが行えるように設計し、使用する。  
汚染、交差汚染、および製品の品質への悪影響を防止するためである。
3. 製品の品質に重大な影響を与える作業を実施する製造用施設および設備には、適切な適格性評価とバリデーションを実施する。

# EU GMPガイドライン第3章 施設および設備より (PIC/S GMPガイドと同じ内容)

## <製造区域(Production Area)>

- 3.6 \* 高感作性物質(例えばペニシリン)や生物学的製剤(例えば微生物生菌由来物)のような特殊医薬品の製造には専用または封じ込め方式の施設を使用しなければならない。交差汚染による重篤な医学的危機リスクを最小限にするためである。
- \* ある種の抗生物質、ある種のホルモン、ある種の細胞毒、ある種の高活性薬物、非医薬品のような物質の製造を医薬品と同一の施設内で実施しない。  
例外的措置として、特異的な予防策が講じられ、必要なバリデーションが行われている場合には、期間限定製造を行うことができる。
- \* 殺虫剤や除草剤のような毒性物質の製造を医薬品製造施設で行わない。

- 3.7 作業の連続性と必要な清浄度レベルを考慮し、論理的に組み立てた環境下で医薬品製造ができるように施設を設計する。
- 3.8 作業場所および工程内保管場所は、
- \* 異なる医薬品や異なる原材料の混同リスクを最小限にできる
  - \* 交差汚染を回避できる
  - \* 製造、管理の実施漏れや誤適用のリスクを最小限にできる
- スペースを持たせて適切に設備や原材料を配置する。
- 3.9 出発物質、一次包装材料、中間体、バルク製品が環境に暴露される建物内部の表面(壁、床、天井)は、
- \* 平滑で、
  - \* ひび割れや開放接合部がなく
  - \* 微粒子物質の脱落落下がなく
  - \* 効果的は清掃と消毒(必要なら)が容易に行えるようにする。
- 3.10 配管、照明器具、換気口、その他用具類は清掃が困難なくぼみを避けて設計し、配置する。可能な限り、これらのメンテナンスを製造区域外から行えるようにする。

- 3.11 排水溝は適切なサイズにする。  
トラップ付きの落とし込みを設置する。  
開放式排水溝はできる限り避ける。  
できる限り浅くして、掃除と消毒を行い易くする。
- 3.12 取り扱う製品、実施作業、外部環境への対応を考慮して、適切な空調施設を設置する。  
効果的な換気、温度、湿度(必要に応じて)、ろ過を行う。
- 3.13 出発原料の秤量は、通常、適切に設計した秤量室で行う。
- 3.14 サンプルング、秤量、混合、加工作業のような、塵埃が発生する作業を行う場所には、交差汚染を避ける工夫および清掃を容易に行える工夫をする。
- 3.15 医薬品を包装する施設は、混同防止と交差汚染防止のための特別な配慮をした設計をし、設置する。
- 3.16 製造区域は十分な照度を有すること。  
特に目視による監視を行う個所の照度に配慮する。
- 3.17 リスクがない限り、工程管理を製造区域内で行ってもよい。

# PIC/S GMPガイドの内容が施行通知に採用されると

- 日本のGMPがグローバル基準と同等になる  
(GMPの全体像)
- 「日本のGMP」そのものは変わらない  
(GMP省令は変わらないのだから)
- 「通知」の重みが増す
- 海外向け医薬品の製造時はPIC/S GMP遵守が必要になる

# 今後への提案

- 日本のGMP施行通知の変化に注意する
  1. バリデーションおよび適格性評価
  2. 年次レビュー(製品品質の照査)
  3. 安定性モニタリング
  4. 参考品
  5. 原料メーカー(サプライヤー)の管理
  6. リスクマネジメントの概念
- 地道にPIC/S GMPを勉強する(議論する)
- できる項目から取り掛かる

## 年次レビューの具体的確認項目

- ①原料および包装材料の品質および供給網
- ②工程管理数値および最終製品の品質試験数値
- ③不合格バッチの調査結果
- ④重大な逸脱および不合格品の調査結果  
行った是正措置と予防措置の追跡(有効性調査)
- ⑤工程および試験方法に行った変更のその後
- ⑥販売承認変更申請書のその後
- ⑦安定性試験の結果およびトレンド
- ⑧返品、苦情、回収処理のその後
- ⑨是正措置(工程および設備に)のその後
- ⑩市販後の約束事項
- ⑪設備およびユーティリティ(空調、水等)の機能評価結果
- ⑫委託製造および委託分析の契約書更新状況

# 品質リスクマネジメント

## 位置づけ

- 医薬品製造に必須の概念である

## 内 容

- 「リスク」を見つけだし、評価し、管理し、伝え、見直すこと
- 予測的でも、回顧的でも実施できる
- リスク評価は、経験的にも、科学的(手法を駆使して)にも実施できる
- 実施の労力、形式、文書化はリスクの重大さのよって異なる
- 詳細はICH Q9ガイドラインにある

# 今日のお話

## 1. GMPとは

- \* ISOとGMP

## 2. GMP等は進歩している

- \* 申請、GMP、査察の統一化

- \* ICH、PIC/S

- \* 法令とガイドライン

## 3. PIC/S GMP

## 4. 今後への提案