

資料集


医薬品の製造管理&品質管理における GMPガイドラインの改定 と医薬品製造ビジネス

(株)日本科学技術研修所 数理事業部

2010.8

GMPガイドラインの改定

- 今般、2003年のICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)における合意に基づき、関連するガイドラインが続々と改訂されている。
- 原薬GMPガイドラインは2001年11月2日改訂



ICH GMPワークショップ
(2003年7月ブリュッセル)

- “科学とリスク管理に基づく医薬品のライフサイクル(開発から市販後)全般に適用可能な調和された品質システム”の構築
ICHビジョンの採択
- まず、製剤開発(Q8)およびリスクマネジメント(Q9)のガイドラインを作成し、その後、品質システム(Q10)に関するガイドラインを作成するという段階的な取り組みを採択

日本のGMPガイドラインの改訂状況

製剤開発(2010年6月28日), 品質リスクマネジメント(2006年9月1日), 品質システム(継続的改善)(2010年2月19日)など厚労省からガイドラインの改訂がなされている。

GMP(医薬品の製造管理および品質管理に関する基準)

<http://www.pmda.go.jp/ich/quality.htm>

Q7	Q7A	<u>原薬GMPのガイドライン</u> (原文) Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients	2001.11.2
----	-----	---	-----------

製剤開発

Q8		<u>製剤開発に関するガイドライン</u> (原文) Pharmaceutical Development	2006.9.1
Q8(R2)		<u>製剤開発に関するガイドラインの改定</u> (原文) Pharmaceutical Development 過去の通知	2010.6.28

品質リスクマネジメント

Q9		<u>品質リスクマネジメントに関するガイドライン</u> (原文) Quality Risk Management 品質リスクマネジメント ICH Q9 ブリーフィング・パック (原文) Quality Risk Management ICH Q9 Briefing Pack	2006.9.1
----	--	---	----------

品質システム

Q10		<u>医薬品品質システムに関するガイドライン</u> (原文) Pharmaceutical Quality System	2010.2.19
-----	--	--	-----------

ICHガイドラインの進捗状況2010.6.25現在

2010年6月25日現在

	品質 Quality			安全性 Safety			有効性 Efficacy			複合領域 Multidisciplinary		
	コード	IDコード	内容	コード	IDコード	内容	コード	IDコード	内容	コード	IDコード	内容
Step 5*	Q1A(R2)		安定性試験法: 新有効成分含有医薬品	Q1A		がん原性試験を必要とする条件	E1		慢性疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の臨床試験段階において必要な症例数と投与期間	M1		ICH国際医薬用語集 (MedDRA)
	Q1B		安定性試験法: 光安定性	Q1B		医薬品のがん原性の評価方法				M2		緊急安全性情報等の電子媒体による伝達
	Q1C		安定性試験法: 新剤型及び一部変更	Q1C(R2)	91C, 91CR	医薬品のがん原性試験のための用量選択						電子化申請様式
	Q1D		安定性試験法: プラッキング&マリッジング	Q2A		遺伝毒性試験: 変異原性試験	E2A		臨床試験段階における安全性データの取扱い: 定義と緊急報告の基準			
	Q1E		安定性試験法: 安定性データの評価	Q2B		遺伝毒性試験: 標準的組合せ				M2(e-CTD)		
	Q2(R1)	Q2A, Q2B	分析法バリデーション: 実施項目&実施方法	Q3A		トキシコキネティクス: 毒性試験における全体的暴露の評価	E2B(M)		臨床安全性データの取扱い: 報告様式	M3(R2)	M3(M)	非臨床試験の実施時期
	Q3A(R2)		原薬の不純物				E2C(R1)	E2C	臨床安全性データの取扱い: 定期報告	M4		モンテカルロシミュレーション
	Q3B(R2)		製剤の不純物	Q3B		薬物動態試験: 反復投与組織分布試験	E2D		承認後の安全性データの取扱い			
	Q3C(R3)	Q3C, Q3C2	残留溶媒	Q4	Q4, Q4A	単回及び反復投与毒性試験	E2E		ファーマコジネティクス・フリンクティング (PvP)			
	Q4B		薬局方針のICH地域における相互利用	Q5(R2)	Q5A, Q5B	医薬品の生殖毒性試験法	E3		治験の総括報告書の構成と内容			
	Q4B(Annex1)		強熱液分試験法	Q6		バイオ医薬品の安全性試験	E4		新医薬品の承認に必要な用量反応関係の検討方法			
	Q4B(Annex2)		注射剤の採取容量試験法									
	Q4B(Annex3)		注射剤の不溶性微粒子試験法									
	Q5A(R1)	Q5A	バイオ医薬品の品質: ウィルスバリデーション	Q7A		安全性薬理試験	E5(R1)	E5	外国臨床データ受入れの際に考慮すべき人種・民族的要因			
	Q5B		バイオ医薬品の品質: 遺伝的安定性	Q7B		QT延長の非臨床評価						
	Q5C		バイオ医薬品の品質: 製品の安定性	Q8		免疫毒性試験	E6(R1)	E6	GCP			
	Q5D		バイオ医薬品の品質: 細胞株管理 (セルサブストレート)	Q9		抗がん剤の非臨床安全性試験	E7		高齢者に使用する医薬品の臨床評価			
	Q5E		バイオ医薬品の品質: 同等性比較				E8		臨床試験の一般指針			
	Q6A		医薬品の規格及び試験方法 (化学物質 / 3局方との調和を継続)				E9		臨床試験の統計的原則			
	Q6B		バイオ医薬品の規格及び試験方法				E10		臨床試験における対照群選定			
Q7	Q7A	原薬GMP				E11		小児の臨床試験				
Q8		製剤開発				E12	E12A	降圧薬の臨床評価				
Q9		品質リスクマネジメント				E14		QT延長及び重篤な不整脈の臨床評価				
Q10		医薬品品質システム				E15		ゲノム薬理学における用語集				
Step 4*	Q4B(Annex4a, 4b, 4c)		微生物限度試験法									
	Q4B(Annex5)		崩壊試験法									
	Q4B(Annex7)		溶出試験法									
	Q4B(Annex8)		無菌試験法									
	Q4B(Annex9)		薬機度試験法									
	Q4B(Annex10)		ポリアクリルアミドゲル電気泳動法									
	Q4B(Annex11)		キャピラリー電気泳動法									
	Q4B(Annex12)		粒度測定法 (ふるい分け法)									
	Q8(R2)		製剤開発 (補遺)									
	Step 3*	Q4B(Annex6)		製剤均一性試験法	Q2(R1)		遺伝毒性試験 (見直し)	E2B(R3)		臨床安全性データの報告様式 (見直し)	M5	
				Q6(R1)		バイオ医薬品の安全性試験	E2F		開発段階における定期的安全性報告 (DSUR)			
Step 2*	Q4B(Annex13)		かさ密度及びタップ密度測定法									
	Q4B(Annex14)		エンドトキシン試験法									
	Q3C(R5)		残留溶媒									
Step 1*	Q11		原薬の製造と開発	Q10		光安全性の評価				M6		ウィルス/遺伝子治療ベクター接種
	Q3D		金属不純物							M7		遺伝毒性不純物

* Step 1: トピックの選定・問題点の分析、EWGの設置、ICH調和ガイドライン案の起草 Step 2: ICH調和ガイドライン案の決定・承認
 Step 3: 各種におけるガイドライン案に対する意見聴取、寄せられた意見に基づくガイドライン案の修正 Step 4: ICH調和ガイドライン最終合意 Step 5: 各種における国内規制への取入れ

http://www.pmda.go.jp/ich/w/topics_10_6_25.pdfより引用

Q8製剤開発のガイドライン方針

品質は製品になってから検証するものではなく、製品設計の段階で製品に組み込まれるべきである。

- デザインスペースを用い変更管理を容易にする

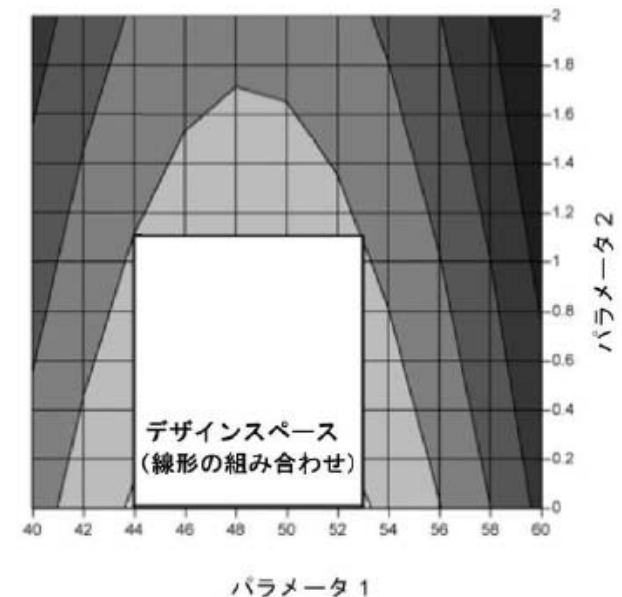
追加の審査をうけることなく、承認書に記載されたデザインスペース内であれば製造工程を改善できる

- プロセス解析工学(PAT)の活用

最終製品の品質を保証するために、
原材料や中間体の重要な品質や工程
などを瞬時に計測することで製造の
設計、解析、管理を行うシステム

コメント

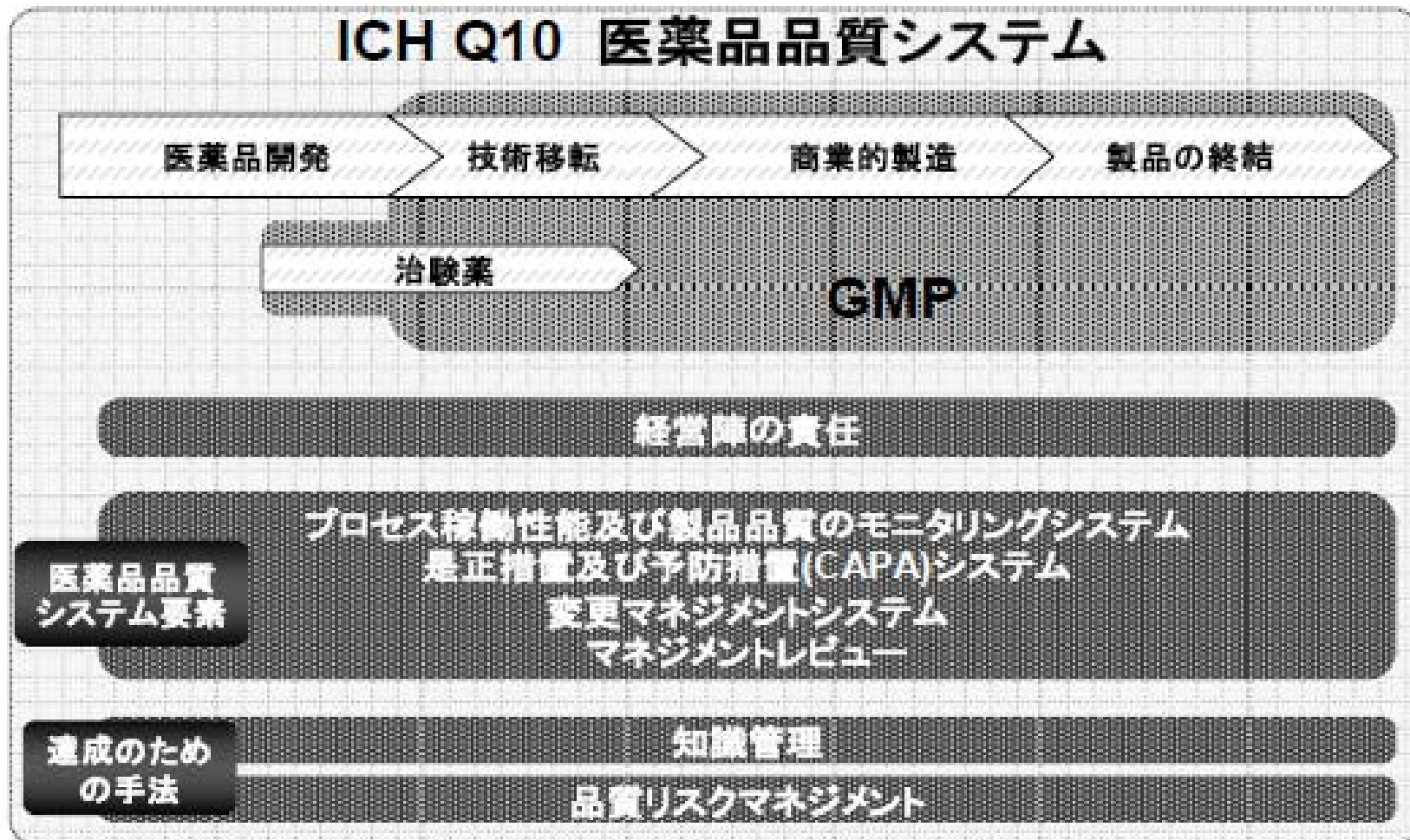
Q8は申請添付書類P2に対するガイドラインでありますので、Q8で定義されているデザインスペースは、最終製剤、最終製造工程を対象にしております。端的に言いますと、日本の承認書の製造法欄内に書かれる内容が対象です。又、デザインスペースを設定するか否かは企業側の戦略に拠りますので、設定は必須ではありません。



Q10 医薬品品質システムの構築, 継続的改善を推奨

付属書2

ICH Q10 医薬品品質システムモデルの図解



「医薬品品質システムに関するガイドライン」より

GMP・バリデーション管理にみる統計的手法の活用

GMPの適用範囲

医薬品や治験薬の製造段階
工業化研究（スケールアップ）

* 初期の基礎開発は適用外

適用対象	適用統計手法
工程の安定性や異常値チェック	管理図 ヒストグラム（工程能力）
試験精度の分析	計測器のキャリブレーション, 精度分析, ゲージR&R, 検定と推定
要因分析（重要特性, 要因, 予測）	回帰分析, 分散分析, 応答曲面法, パラ メータ設計, 検定と推定, 特性要因図
リスクマネジメント	FMEA, HAZOP

バリデーシヨンの種類と時系列利用

“プロセスバリデーシヨン” 設定した条件で製造した場合，設定通りの規格・品質・収量の医薬品が再現よく得られるかを検証する

予測的バリデーシヨン：開発段階で製造プロセスの危険度を解析
(重要特性，工程，品質パラメータの特定と要因分析)

コンカレントバリデーシヨン：日常的工程管理，定期照査

回顧的バリデーシヨン：過去製造データに基づく統計解析
(管理図，試験精度分析，単回帰分析)

再バリデーシヨン：定期的な影響調査(保守点検，校正等)
：プロセス変更時の影響評価

その他 計測器の校正(キャリブレーション)とバリデーシヨン
クリーニング・バリデーシヨン
試験法・検査法・サンプリングのバリデーシヨン
コンピュータバリデーシヨン など



ISOにおける品質保証とGMPとは、 どこが違うのでしょうか。

A: 基本的にISO9001:2000は品質マネジメントシステムに対する自主的な基準であり、それに従わなくても罰則はありません。それに対してGMPは、医薬品医療器具等の製造における製品の品質保証のための法律的な要求事項になります。

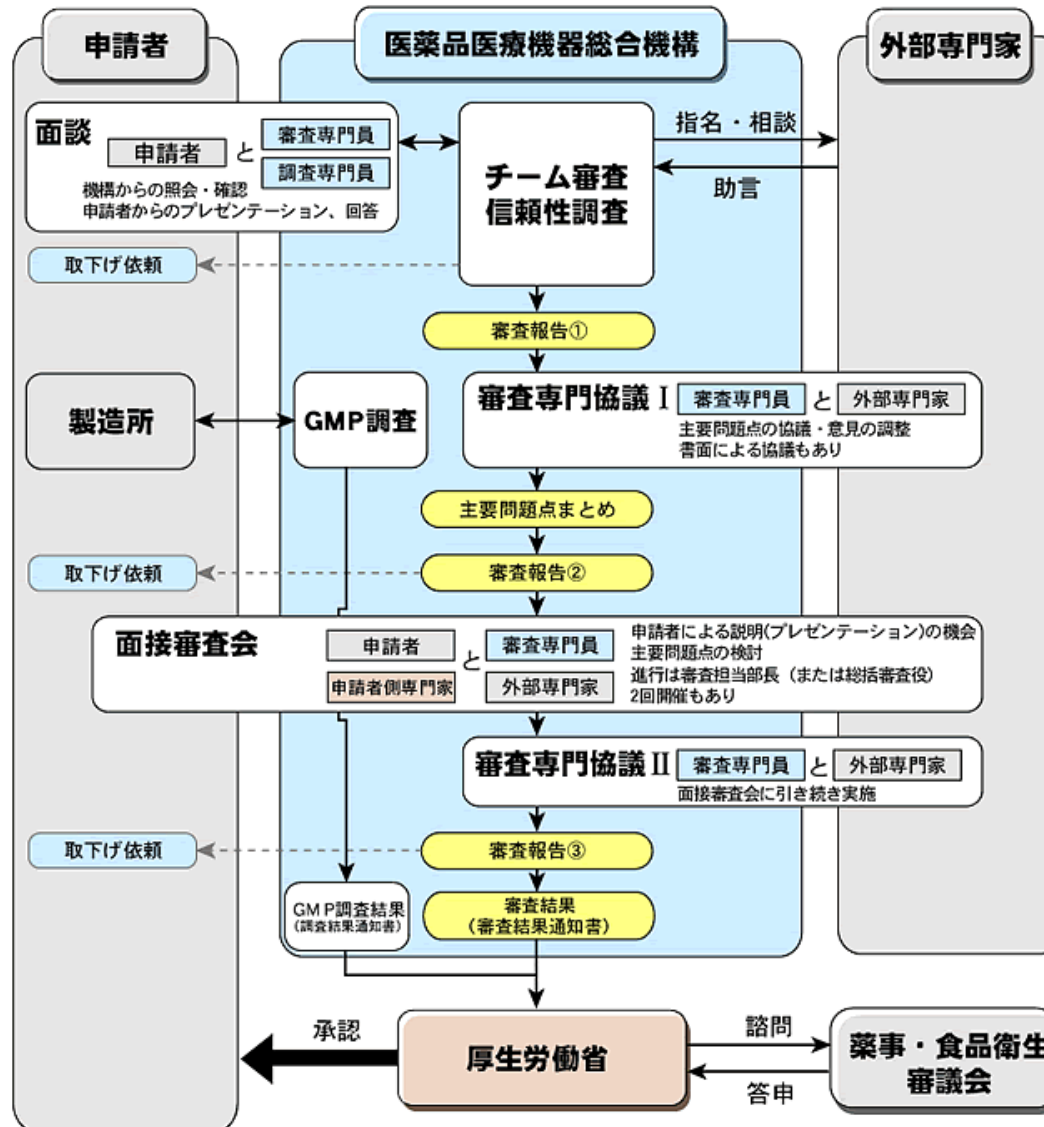
ここで、医薬品製造については、直接ISOとGMPは結びついていません。経営者の責任を製造業者の責任、文書の作成、記録の保存など項目ごとに対比することは可能ですが、基本的な考え方としてISO9001は医薬品及び医療機器等(これに特定されないが)の製造販売後の品質保証システムを含む広い範囲を包含する概念であり、その製造に関する具体的な要求事項は記載されていません。

これに対してGMPは医薬品及び医療機器等の製造に関わる品質システムの要求事項と考えるべきで、製造に対する品質システム構築のための具体的な規制事項が記載されています。医薬品製造業で医薬品GMPを実施している上に、ISO9001の認証をとることは会社としての品質マネジメントシステムを構築し顧客に対してより良い品質を提供することでは意味がありますが、法規制とは別の話になります。

一般社団法人製剤機械技術学会国際委員会の回答を転載

GMP: 審査認証のための手順と準備

[医薬品・医療機器の審査プロセス]



独立行政法人
医薬品医療機器総合機構

GMP適合性調査業務

独立行政法人
医薬品医療機器総合機構

GMP/QMS適合性調査業務

GMP/QMS適合性調査とは、医薬品、医薬部外品又は医療機器を製造している製造所が適正な管理の下にこれら医薬品等を製造しているかどうかを調査するものです。

機構が行う業務の範囲

日本でGMP/QMS適合性調査を実施している機関としては、当機構のほか、都道府県、第三者認証機関があり、その範囲は概ね以下のとおりです。

1. 総合機構

GMP省令:

- (1) 新医薬品、生物学的製剤、国家検定医薬品、放射性医薬品、遺伝子組換え技術応用医薬品、細胞培養技術応用医薬品、細胞組織医薬品、特定生物由来医薬品を製造する国内製造所
- (2) 医薬品及び医薬部外品の海外製造所

QMS省令:

- (1) 新医療機器、国家検定医療機器、細胞組織医療機器、特定生物由来医療機器、クラスⅣ医療機器を製造する国内製造所
- (2) 医療機器及び体外診断用医薬品の海外製造所(第三者認証機関で実施する製造所を除く。)

2. 都道府県

GMP省令: 総合機構で実施する製造所以外の国内製造所

QMS省令: 総合機構及び第三者認証機関で実施する製造所以外の国内製造所

3. 第三者認証機関

QMS省令: 指定された医療機器及び体外診断用医薬品を製造する国内及び海外の製造所

許可・認定関連調査業務

独立行政法人
医薬品医療機器総合機構

許可・認定関連調査業務

許可・認定要件調査業務とは、医薬品、医薬部外品又は医療機器を業として製造する場合に国内の製造所は製造業の許可を取得し、海外の製造所は製造所の認定を受ける必要がありますが、その許可・認定を受けるために必要な構造設備を備えているかどうかを調査するものです。

当機構では、生物学的製剤等を製造している製造所に対して、薬局等構造設備規則に基づいて、許可・認定を受けるために必要な構造設備を備えているかどうかを調査します。この調査は製造所に赴き実地に調査するほか、書面により調査を行います。

機構が行う業務の範囲

日本で製造業の許可に関する調査を実施している機関は、当機構のほかは都道府県であり、その範囲は概ね以下のとおりです。

1. 総合機構

国内の生物学的製剤、国家検定医薬品、放射性医薬品、遺伝子組換え技術応用医薬品、細胞培養技術応用医薬品、細胞組織医薬品、特定生物由来医薬品、国家検定医療機器、特定生物由来医療機器、細胞組織医療機器を製造する製造所の許可要件調査海外の製造所の認定要件調査

2. 都道府県

総合機構で実施する製造所以外の国内製造所の許可要件調査

申請の受付

当機構で行う製造業許可要件調査の申請は製造業の許可申請書に添付して都道府県の薬務主管課に提出して下さい。提出された申請書は、許可書を実際に発行する地方厚生局を経由して総合機構に送付されます。海外で製造するための製造業の認定要件調査の申請書は、当機構6階の審査業務部にて直接受け付けるほか、郵送での申請も受け付けています。

製薬は日本の薬事法上は、医薬品製造業に分類され、医薬品の製造にあたっては医薬品製造業の許可が必要である。また、製造した医薬品を発売する際には医薬品製造販売業の許可が必要である。

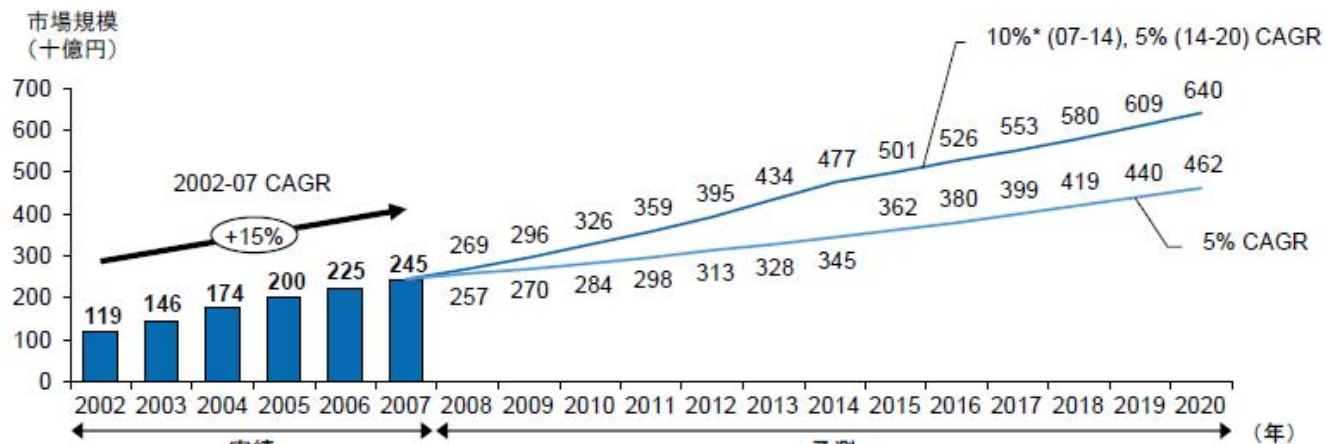
医薬製造ビジネスの動向

成長著しい医薬品製造受託業

(PCMO=Pharmaceutical Contract Manufacturing Organization)

日本では、医薬品製造の受託製造は、医薬品製造に関する規制緩和(特に、2005年の改正薬事法施行)を契機として、主として新薬メーカーや後発医薬品メーカーが自社の余剰生産能力を活用する形で実質的なスタートを切った。医薬品製造ビジネスは着実に成長している。

図表3 日本のPCMO市場規模推移と主要成長ドライバー



市場成長
ドライバー

- 2007年まで**
- 新薬メーカーの製造拠点統廃合および製造外部委託化の推進
 - 医薬品製造外部委託に関する規制緩和(2005年改正薬事法施行)に伴う、PCMO業界への新規参入

- 2008年以降**
- 新薬メーカーの製品ライフサイクルマネジメント強化(剤型追加等)および設備投資抑制のため製造外部委託を推進
 - PCMOのケイバセリティおよび信頼性の向上

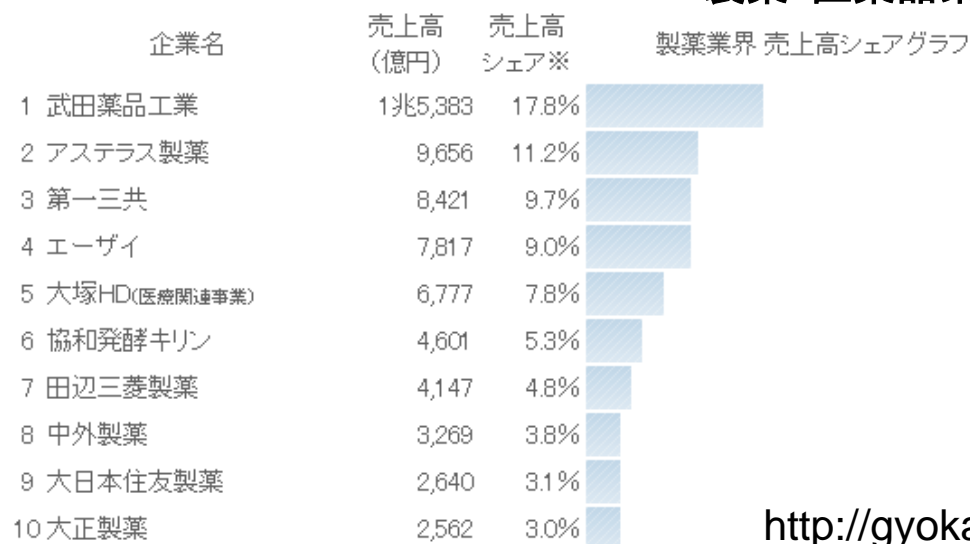
<http://www.booz.com/media/file/1002HealthcareBrochure.pdf>

図表4 国内大手新薬メーカーの主な生産拠点集約の動き

<http://www.booz.com/media/file/1002HealthcareBrochure.pdf>

新薬メーカー	生産拠点統廃合の動き	
武田薬品工業	2006年3月	湘南工場を閉鎖し、光工場と大阪工場に集約
第一三共製薬	2003年3月 2005年4月	野洲川工場、田無工場を閉鎖(旧三共製薬) 静岡工場、大阪工場、秋田工場を分社化(旧第一製薬)
アステラス製薬	2002年3月 2003年10月 2005年4月	小豆沢工場、開成工場を閉鎖(旧山之内製薬) 富山工場、高岡工場、大阪工場、富士工場を分社化(旧藤沢薬品工業) 焼津工場、西根工場を分社化(旧山之内製薬)
塩野義製薬	2004年3月	赤穂工場を閉鎖
中外製薬	2005年6月	鏡石工場をニプロに譲渡
田辺三菱製薬	2005年4月 2005年10月	吉富工場、足利工場を分社化(旧三菱ウェルファーマ) 小野田工場を分社化

製薬・医薬品会社 売上高&シェアランキング TOP10 **製薬・医薬品業界 売上高ランキング (平成20年)**



<http://gyokai-search.com/4-iyaku-uriage.htm>

[製薬業界 売上高ランキングはこちら>>](#)

製薬会社の売上高ランキングを見ますと、ランキング首位の武田薬品工業が一步リード。2以下は混戦状態となっています。

前年に比べ業績を伸ばした製薬会社はランキング首位の武田薬品工業、2位のアステラス製薬、3位の第一三共で、それぞれ売上高前年比+17.8%、+11.2%、+9.7%の増加となっています。

医薬品製造工場のGMP対応

医薬品製造も可能なGMP対応工場を実現

- 高度な品質管理体制の確立・製造環境の構築、すなわちGMPへの対応が最重要項目となる。
 - ①製造エリア・包装エリア・一般エリアの明確なゾーニング、機能的・合理的な動線計画により虫の侵入やクロスコンタミネーションを防止
 - ②製造室内の清浄度管理や室間差圧の制御による空調を採用することで、高度な品質・衛生管理が可能な製造環境を実現

ご清聴ありがとうございました.

お問い合わせ先
(株)日本科学技術研修所パッケージサポート係
<http://www.i-juse.co.jp/contact.html>