

PIC/S GMP インスペクションセミナーに参加して

Participation in PIC/S GMP Inspection Training



株式会社 野村総合研究所 ヘルスケイノベーション事業部
内藤理佳

RIKA NAITO

*Nomura Research Institute, Ltd. (NRI)
Healthcare Innovation Department*

はじめに

2010年3月1, 2日にISPE日本本部主催のPIC/S GMP*インスペクションセミナーが東京都江戸川区のタワーホール船堀にて開催された。

本セミナー講師のRobert W Tribe氏は、オーストラリア政府(TGA)のチーフGMP査察官を務めながら、1998年から2001年の間、PIC/S運営組織の会長／副会長も務められ、その後、2004年にISPEに参加、アジアパシフィックリージョン レギュラトリーアフェラーのアドバイザーに就任されている。またこの年、Q7Aワーキンググループへの貢献を評価され、FDAから表彰された経歴をお持ちである。

*PIC/S, Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme : 医薬品製造査察共同機構

1. セミナー概要

2日間のセミナーは、グループワークのアシスタント(ISPE日本本部の理事)を含む101人の参加者が13のグループに分かれ、円卓に着席したスタイルで行われた。セミナーの概要を以下に示すが、講習の合間に3つのグループワークがあり、知識の習得に加えてRisk Managementを取り入れた実用的で実践的な内容であった。

- PIC/Sの概要
- PIC/S GMPガイドの理解
 - ・ 非無菌製剤と無菌製剤に対するPIC/S要件
 - ・ 査察時に頻発する問題
 - ・ PIC/Sと日本のGMP要件の違い
- PIC/S査察の実施方法についての理解
- 日本、FDA、PIC/Sの査察の違い

- GMP査察への対処方法
- ケーススタディとグループワーク

2. PIC/Sの概要

PIC/Sは、1995年11月に活動を開始し、2010年1月現在、加盟国は37カ国であるが、現在加盟申請中の規制当局はFDAをはじめ7カ国あり、また、加盟への関心を表明している機関は韓国や香港などのアジア諸国を含め10カ国となっている。

PIC/Sの特徴は、法的な協定ではないGMP規制当局間の「相互協力協定」であり、すなわちメンバーである規制当局は、他のメンバー当局のInspection Reportに従うという義務はない。例えば、日本がPIC/Sに加盟すると、薬事法を改正する必要があるのか?という疑問に対しては、日本の薬事法がPIC/Sで求められる要件と同等であれば改正の必要ないと考えられる。オーストラリアやアジア諸国(フィリピン等)は、自国の法律にPIC/Sを取り込んだが、おそらくこれが一番シンプルであろうとのことである。

3. PIC/S GMPガイドの理解

PIC/Sの活動のひとつとして、PIC/S GMPガイド・ガイダンス文書の発行がある。PIC/S GMPガイドの現行版は、2009年9月1日付で発行されたものである(PIC/S Document PE009-9)。実質的にはEU GMPガイドと同一の内容であるが、主な相違点は、EUの「Qualified Person(有資格者)」に対して「Authorised Person(認証された者)」という責任者がいることである。ガイドは以下の3部構成で、すべてPIC/SのURLからダウンロードが可能となっている(www.picscheme.org)。

- ・ Part I : PIC/S GMP Guide(General)
- ・ Part II : GMP Guide for APIs(ICH Q7Aと同じ内容)
- ・ Annexes 1 to 20

セミナーの1日目は、このPIC/S GMPガイドの要求事項(非無菌製剤と無菌製剤に対するPIC/S要件)、PIC/Sと日本のGMP要件の違いなどの解説と1つのグループワークおよびケーススタディが行われた。グループワークは、リスクマネジメントゲームと題して、「与えられた材料を使用し、あらかじめ決めたタイムラインに

従って構造物を作る」という内容であった。

ケーススタディは、PIC/Sに加盟を申請する規制当局に対するPIC/Sの評価として、評価対象の査察中に査察チーム(評価対象の規制当局)が見逃した欠陥の事例があげられ、解説された。

事例の一部を抜粋して以下にあげる。

- QCラボのコンピュータにアクセスするためのパスワードが定期的に変更されていない。
- システム故障後のデータ回復のための正式な手順が用意されていない。
- 冷蔵庫を開け、食品や飲料が保管されていないかを確認しなかった。
- 窒素ガス(充填で利用)、食用油(打錠機杵臼の潤滑油)が原材料管理されていない。
- QC用の錠剤がQCチェックのために打錠室から持ち出され、また打錠室に戻された。
- 契約スタッフ、購買スタッフ、技術スタッフがGMP教育の対象になっていない。
- 規格外(OOS)手順がない。
- キャリブレーションが基準外になった際にそれ以前に生産されたバッチを点検するキャリブレーション手順がない。
- 作業着を着たまま帰宅し、家で洗濯されることが奨励されていた。
- 作業スタッフがクリーンルーム以外でもクリーンルーム用の作業着を着ていた。さらに、新しいものに着替えずにクリーンルームに戻ってきた。

4. PIC/S査察の実施方法についての理解

セミナー2日目は、査察前、査察中、査察後の各段階で査察がどのように行われるか、また査察官が実際に利用する文書(計画書や報告書)の例などがあげられ解説された。

PIC/Sでは、GMP逸脱事項を3つに分類して報告されることの解説があり、その後、2つ目のグループワーク「GMP逸脱事項の分類」を実施した。具体的には、非無菌製剤の製造業者および無菌製剤の製造業者に対するGMP逸脱事項を「クリティカル」、「メジャー」、「その他」に分類する、という内容であった。余談だがこのグループワークでは、最も正解の多かったグループメンバーに講師からコアラのマスコットがプレゼントされ、記

念撮影が行われた(筆者はこのグループのメンバーであった)。

GMP逸脱事項の3つの分類を以下に記載する。

クリティカル(深刻)

ユーザにとって有害な製品をすでに製造した、あるいはそのような製品を製造するリスクが極めて高い。

- 空気中の汚染物質を最低限に抑えるための空気ろ過が行われていないか、極めて不十分(非無菌)。
- 減菌バリデーションの欠如(無菌)

メジャー(重度)

クリティカルな逸脱ではないが

- ・ 販売承認書に準拠しない製品を製造
 - ・ GMPからの大きな逸脱
 - ・ パッチリリース手順の不備
 - ・ QA/QC担当者が責務を果たしていない。
 - ・ 1つひとつではメジャーではないが、複数の逸脱の組み合わせでメジャーとなる可能性がある。
- 製品品質レビューの欠落
 - 保管されている設備(非無菌)に対して汚染防止していない。

その他(またはマイナー(軽度))

クリティカル、メジャーではないが、GMPから外れている。

通常は、軽度の過失や重要度の低い問題は正式書類には含まれないが、製造業者には注意が与えられる。

- パッチ変更に対して、変更者がサイン(イニシャル)を記入しなかった。
- 設備のキャリブレーションを期限までに実施しなかった。

そして、英国、欧州、米国、オーストラリアの査察時によく指摘される逸脱事項の比較も行われた。以下に査察時に指摘される逸脱事項(よく指摘される上位の項目)をあげる。

PIC/S GMP インスペクションセミナーに参加して

■英国医薬品庁(MHRA, UK)の場合

(2004/05年)

- 品質管理
- 品質システム文書
- 建物の設計と保守
- 環境モニタリング
- プロセスバリデーション
- 洗浄バリデーション

■米国食品医薬品庁(FDA)の場合

(2004会計年度国外製造業者)

- 不適合/OOS調査
- 試験室管理
- 設備／洗浄バリデーション
- 不十分なSOP
- 水関連システム
- 製造管理／プロセス管理, 環境管理

■欧州医薬品庁(EMA)の場合

(2006年EUの当局がEMAの代理で実施した査察)

- 品質システム文書
- 製造関連文書
- 建物の設計と保守
- 仕様書および試験関連文書
- 状態表示ラベル
- 汚染(微生物汚染)

■オーストラリア政府医薬品行政局(TGA)の場合

(2008年国内および国外)

- 変更管理
- サプライヤの認証
- 設備／施設
- 出発原料のサンプリング
- 水関連システム
- コンピュータシステム
- 試験室管理

と、査察の事前連絡の有無やその事前日数、査察官の経験値、査察日数、文書レビューと施設ツアーの割合、チェックリスト使用の有無、査察の頻度などがあった。回答数が少なかったものの、それぞれの規制当局の特徴が表れていると思われた。

6. GMP査察への対処方法

このセッションでは、規制当局のGMP査察を受入れる企業側の準備や戦略、査察中、査察後に注意すべきことや回答の提出手法などの説明があった。

最後のグループワークでは、「品質に関する警告と当局とのコミュニケーション」として、セミナーの2日間で習得した内容を総合的に実践したものであった。これは、消費者のクレームから発生した情報、調査で明らかになった事実からどのような是正措置を行うか、また、2日後に迫った規制当局の調査に対してどのようなコミュニケーションを行うか、をリスクアセスメントで決定する、というものであった。

おわりに

2日間のセミナーを終了して、最後にISPE日本部より受講証明書をいただいた。

会場からの発言や質問も多く、また、休憩時間に質問メモを会場正面のボードに提示するなどして、積極的に参加できるセミナーであった。また、概論だけでなく、多くの事例をあげて解説がされたことから、当局査察への対処や委託先の監査等といった実務で、このトレーニングの成果が活かされるものであると感じている。そして、このようなトレーニングの継続的な実施が日本の医薬品製造における技術レベルの向上につながっていくことを信じている。

最後に、今回、本セミナーを企画し運営してくださったISPE日本本部に感謝申し上げる。

5. 日本, FDA, PIC/Sの査察の違い

セミナー2日の午後は、2009年10月にISPE日本本部が日本の大手製薬企業に対して実施したアンケートの回答を参照して、日本、FDA、PIC/SのGMP査察の手法や手順を比較した。アンケートの内容の一例をあげる