

ワークショップ3

GMP 適合性調査の指摘事項を踏まえて

池上正純(日本赤十字社血液事業本部)

【医薬品品質システム】

平成22年2月19日付薬食審査発0219第1号、薬食監麻発0219第1号「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」が発出され、製薬企業のための品質マネジメントシステムのモデルが示された。

本ガイドラインは、「ICH Q10」を基に作られており、ICH Q10は、製品ライフサイクルの異なる段階にわたり実施し得る医薬品品質システムの一つのモデルとされている。

ICH Q10の目的は次の3つである。

1. 製品実現の達成
2. 管理できた状態の確立および維持
3. 継続的改善の促進

これら3つの目的を達成させることで、GMPの向上が期待できる。

【製品品質照査とは】

平成25年8月30日付薬食監麻発0803第1号「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」により、【GMP省令】第5条に規定する製造所の製造及び品質管理業務において、製品品質照査の実施が求められた。

製品品質照査は、定期的または随時に製品品質に関する試験の成績、データおよび情報等の分析を行い、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を確認することである。

製品品質照査の結果は、GMP適合性調査において、重要な資料の一つとされているため、単なる数字や表の羅列ではなく、計測値をグラフ化し、トレンド(傾向)を見やすくするよう、第三者に対しても理解しやすい形でまとめる必要がある。

【GMP 適合性調査の指摘事項】

洗浄血小板製剤の製造販売承認申請に係るGMP適合性調査の照査に関する指摘事項は以下のとお

りである。

〈中程度の不備事項〉

- ①製品品質照査マニュアルの実施にあたっては、以前の調査で指摘されているにもかかわらず、製造所への導入・対応が遅れているため、すみやかに施行して運用すること。2013年版GMP事例集等を参考にマニュアルを整備し、速やかに改訂すること。

〈軽度の不備事項〉

- ②平成26年度の製品品質照査報告書を確認したところ、原料血液受入における重量入力ミスが繰り返し発生している事例があった。この件に関して、根本原因の考察が行われず、改善の提案等もなされていなかった。実際には翌年度に再発防止策が施され、現在、その効果を確認中とのことであった。製品品質照査時には、逸脱等の品質情報に関してもトレンド解析を行い、適切に記録した上で管理すること。

- ③製品品質照査で、委託に関する事項が照査対象項目になっていたが、委託先となる外部試験機関の評価を実施していなかった。本社が管理する同じ社内の組織であっても製造所としての評価を行う必要がある。

〈口頭指導〉

- ④試験検査施設で年次照査が行われていなかった。
- ⑤年度の照査は原則3カ月以内に完了させる旨の記載があったが、規定していた3カ月を超過したにもかかわらずとくに遅延した理由も記載されておらず、照査結果に基づく対応が適切な時期に実施できない恐れがある。

【指摘の原因】

上述①～⑤の指摘事項については、以下の原因が推察された。

- ①製品品質照査マニュアルを作成して照査していたが、GMP事例集等の内容が的確に反映されていなかった。また、原料等の供給者管理の照査

および照査結果に対するリスクアセスメントが実施されていなかった。

- ②逸脱等の根本原因の究明考察の仕方がわからなかったため、改善の提案等ができなかった。また、製品品質照査マニュアルには、トレンド解析を行うことが記載されていたが、逸脱等の品質情報に関して実施していなかった。
- ③日本赤十字社内の施設へ試験検査を委託する場合は、統一した手順で実施され、その日常的な業務が他の照査項目で確認できることから、委託先となる中央血液研究所の評価は実施しなくてよいと考えていた。
- ④まずは製造所での照査を運用するために、試験検査施設への導入が遅れてしまい、また、製造業関連施設という位置付けから、照査をすぐに実施しなくてもよいと考えていた。
- ⑤3カ月以内に完了させることは、「原則」であるため、遅延しても問題ないと考えていた。

【製造所の課題および解決策】

GMP適合性調査での指摘の原因は、製品品質照査はGMP省令の取扱いにも規定されており、全社的な是正措置および予防措置に繋がることから、本部および製造所が一体となり目的や内容を理解したうえで進める必要があったが、その連携や理解が不十分であったこと、また、製品品質照査が求めている、照査からの改善やリスクベースの考えが導入されていなかったことが考えられる。

これらを解決するためには、製造所において以下の点を留意し、照査を実施することが望まれる。

- ①本部および製造所が連携し、製品品質照査の目的や内容を理解したうえで照査を実施する必要がある。
- ②製品品質照査については、必要に応じてトレンド分析し、好ましくない傾向がある場合は、リスクマネジメントを行い、リスクベースの考え方から、改善措置または予防措置の是非を検討する必要がある。

【本部の課題および解決策】

全国の製造所で実施した製品品質照査の結果は、血液事業本部へ報告されるが、本部においては以下の課題がある。

- ①各製造所の照査の結果(運用状況)を容易に把握することができない。

- ②照査項目が統一されていないため、同一の方法で確認・評価することができない。

- ③解析するべき情報が整理されておらず、また、その評価・解析方法も定められていない。

- ④全社的な是正措置および予防措置(CAPA)を実施するための手順が確立していない。

上述①～④の課題を解決するためには、本部内で以下のことを行う必要がある。

- ①評価・解析するべき情報(項目および内容)を整理する。また、その評価方法および解析方法を検討する。

- ②①で整理した内容を踏まえて、全国的に統一された様式を作成する。また、各製造所での運用状況が容易にわかるよう、各製造所では的確かつ簡潔な報告書になるよう、フォーマットを作成する。

- ③②の結果に基づき全社的な是正措置および予防措置(CAPA)を実施するための手順を作成する。

【まとめ】

医薬品品質システムを定着させるためには、製品品質照査を適切に実施することが必要不可欠である。

製品品質照査を適切に実施するためには、医薬品の開発から製品の終結にわたる製品ライフサイクルで得られた情報や知識〔重要な製品の品質特性、CPP(重要な工程のパラメータ)、製品の品質に影響を及ぼす事項等〕を踏まえ、照査項目を設定する必要がある。

設定された照査項目については、モニタリングを行い、トレンド分析した上で、好ましくない傾向があれば、リスクマネジメントを行い、必要に応じて是正措置および予防措置(CAPA)を実施する必要がある。

医薬品品質システムの目的である「1. 製品実現の達成」のためには、患者等のニーズに適合した品質の製品が提供されていることを定期的に確認する必要がある。日本赤十字社としては、製品である輸血用血液製剤が「2. 管理できた状態の確立および維持」されていることを定期的に評価するため、製造に係る工程管理等の適切性をモニタリングする必要がある。これらの確認が製品品質照査であり、照査を適切に実施し、好ましくない傾向がある場合は、リスクベースでの考え方から是正措置および予防措置(CAPA)を実施することで、「3. 継続的改善の促進」に繋がると考える。