

GMP符合性调查的整改事项及问题点

(制造商 / 制造销售商 / MF国内管理人等)

独立行政法人 医药品医疗器械综合机构 品质管理部

C P h I China 2013
平成25年6月26日
上海新国际博览中心



今日内容

2

1. 前言（主要内容）
2. PMDA实施的GMP现场调查概要
3. 最近的GMP符合性调查结果“不符合”事例
4. GMP现场调查中的整改事例
5. GMP管理的问题点
（制造销售商 / MF国内管理人）
6. 有关加入PIC/S的审查情况

今日内容

3

1. 前言（主要内容）
2. PMDA实施的GMP现场调查概要
3. 最近的GMP符合性调查结果“不符合”事例
4. GMP现场调查中的整改事例
5. GMP管理的问题点
(制造销售商 / MF国内管理人)
6. 有关加入PIC/S的审查情况

1. 前言（主要内容）

4

～将高品质的医药品送至患者手中～
（安全药品 稳定供应）

- 制造销售商、制造商（制造工厂）、制造商代理人（商社、外国制造商认定申请的代理申请者、MF国内管理人等）、管理机构…
 - 妥善的GMP管理（GQP管理）
 - 顺利的GMP符合性调查
- 接受调查方、调查当局都希望合理地展开调查

为此 → 制造销售商—MF国内管理人/制造商的紧密配合、
沟通、药事法制度的理解、
知识的提高

- ★最近的GMP符合性调查「不符合」事例 / 整改事例
- ★制造商・制造销售商・MF国内管理人的职责



今日内容

5

1. 前言（主要内容）
2. PMDA实施的GMP现场调查概要
3. 最近的GMP符合性调查结果“不符合”事例
4. GMP现场调查中的整改事例
5. GMP管理的问题点
（制造销售商 / MF国内管理人）
6. 有关加入PIC/S的审查情况

2 . PMDA实施的GMP现场调查概要

6

P M D A 实施的调查

结构设备调查

- 国内大臣许可设施（生物制剂等）的许可
- 外国制造商的认定

G M P 符合性 调查

- 新医药品
- 生物制剂等
- 外国制造工厂的生产品种

外国制造商认定总数中

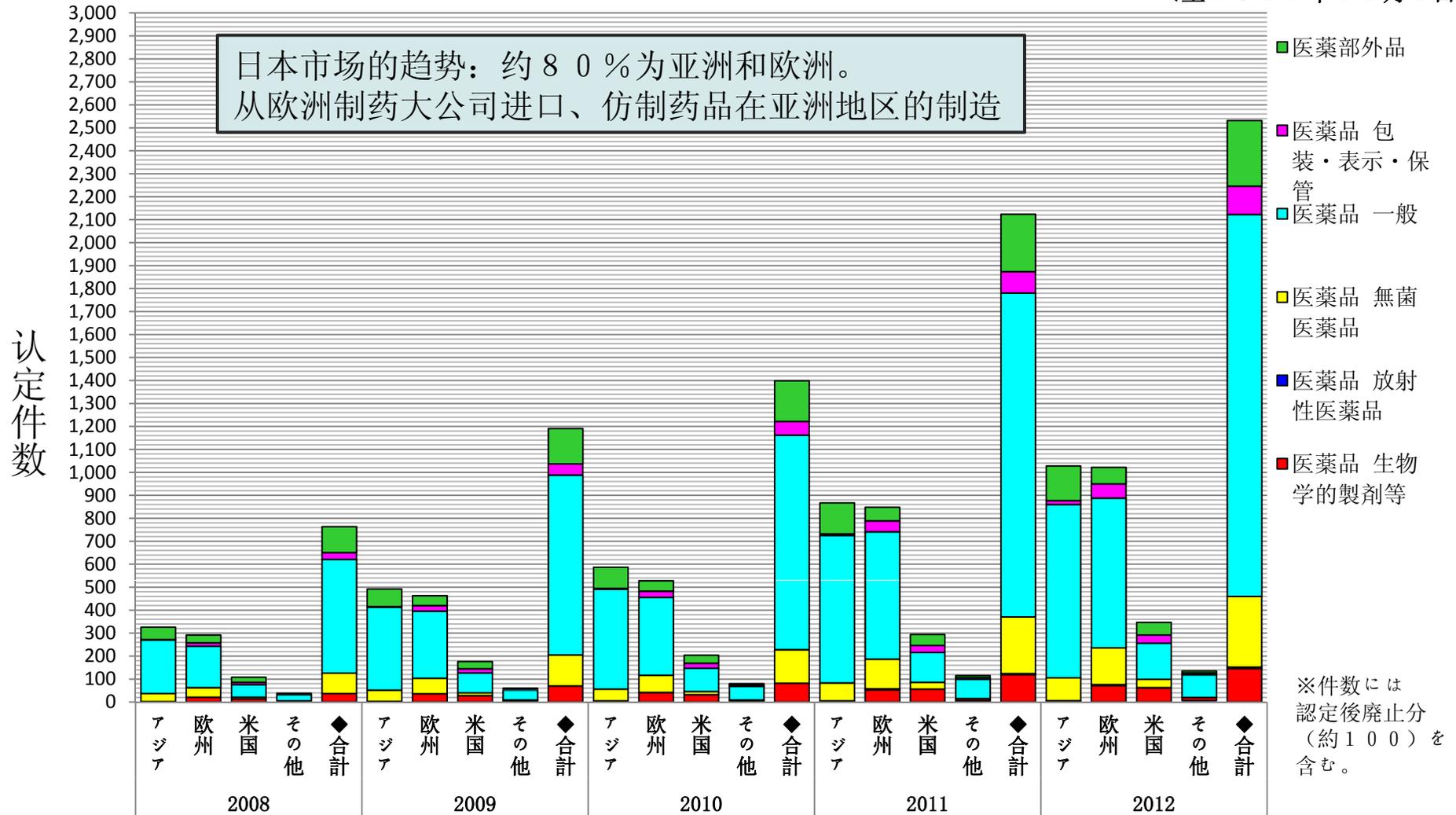
- 日本市场的趋势：约 8 0 % 是亚洲和欧洲。
- 从欧洲制药大公司进口
- 仿制药在亚洲地区的制造

2. PMDA实施的GMP现场调查概要

<外国制造商认定 各年度及地区累计情况>

2008~2012年度

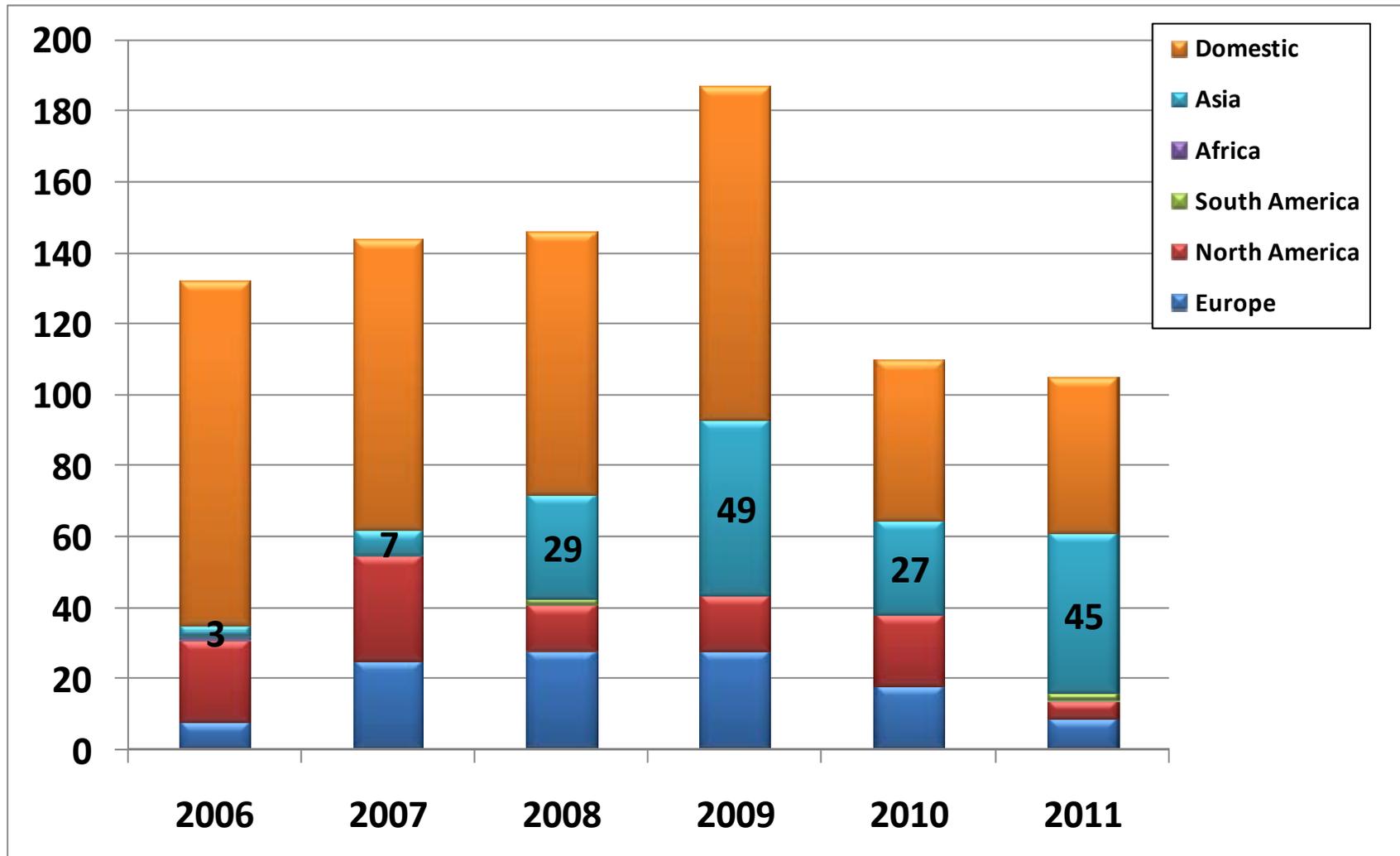
(至2012年11月1日)



2. PMDA实施的GMP现场调查概要

<国内・海外现场调查件数 各地区逐年变化情况> (2006年4月-2012年3月)

8



2. PMDA实施的GMP现场调查概要 决定实施现场调查的程序

9

从申请调查至开始调查



- 有关该制造工厂内调查对象品种概要：格式1
- 医药品制造工厂概要（外国制造工厂用）：格式3

- 风险评估
- 决定调查方法

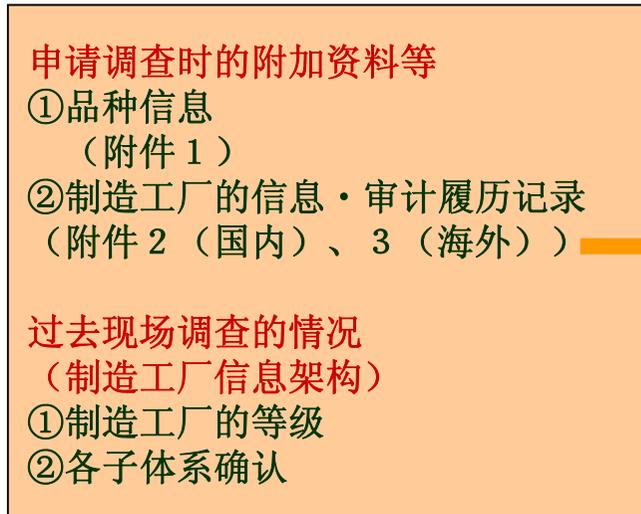
- 现场调查：日程调整 → 事前资料
- 书面调查：调查资料

- 确认GMP的遵守情况
- 有无不一致之处

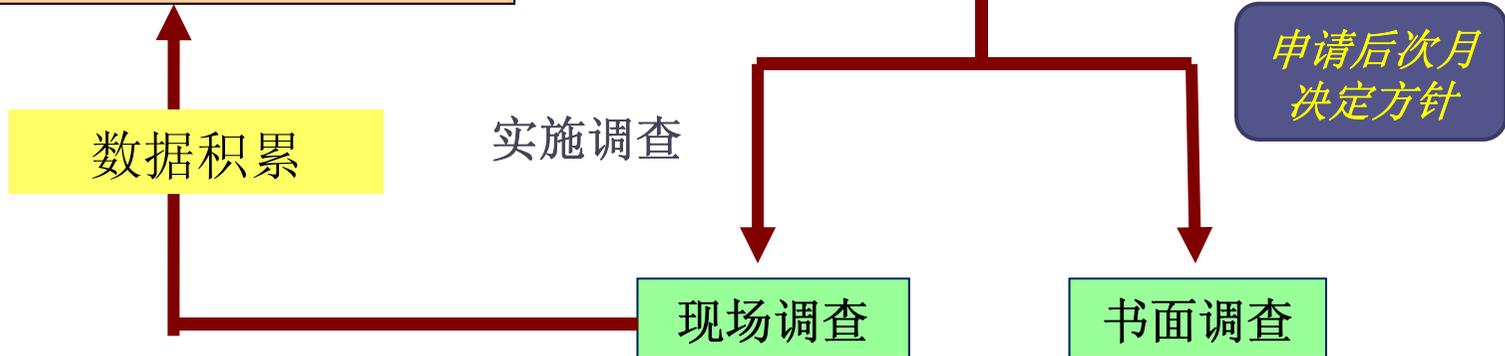
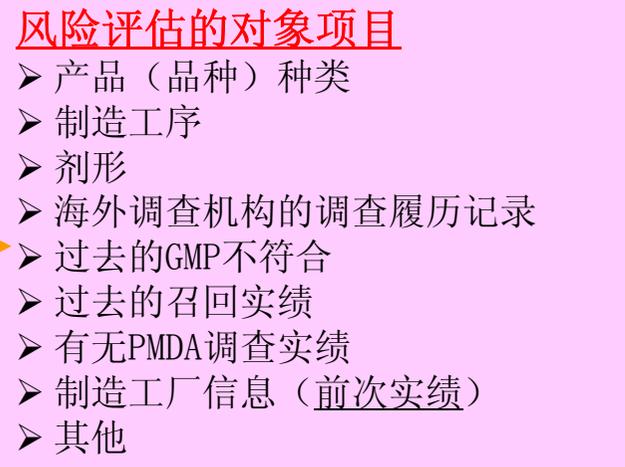
- 现场调查：整改事项、制造工厂的等级评定
- 书面调查：通过函询文件确认
- 有无不一致之处

根据风险情况选定现场调查对象

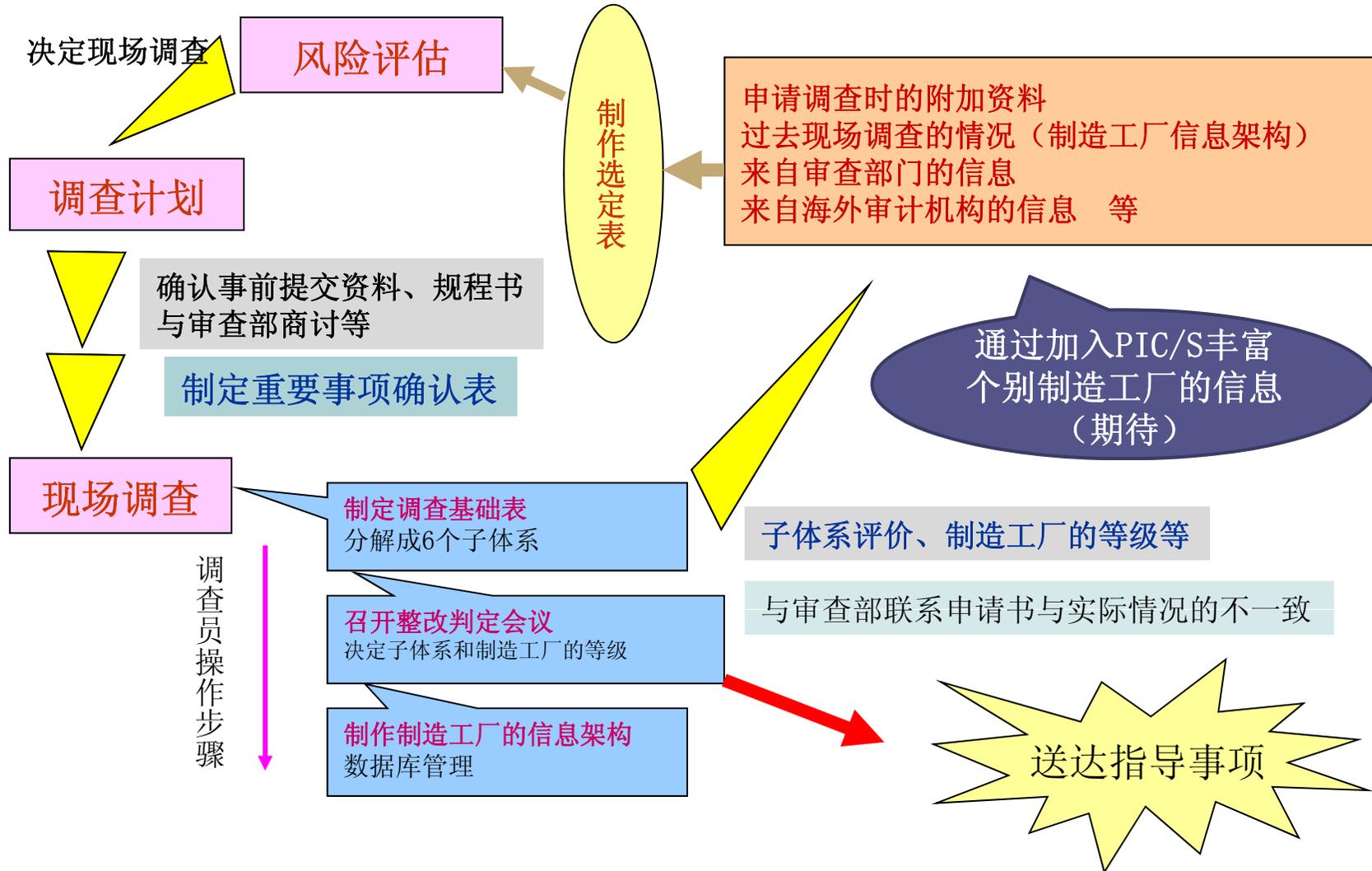
事前信息



风险评估



决定调查方针的过程



2. PMDA实施的GMP现场调查概要

12

PMDA内部评价数据：制造工厂的等级

- ◆根据PMDA实施的调查结果（评价内容），将制造工厂评为S, A, B, C, D等级（最终评价问题程度、数量及各子体系，评定等级）

D: 不符合制造商 C: 虽然符合但需要持续指导的制造商

主要地区	实地调查件数 2007.12-2012.10	制造工厂等级		合计	C,D率%
		C	D		
亚洲(日本除外)	181	50(12)	5(3)	55	30%
EU	102	4(2)	0	4	4%
北美	66	5(1)	1(1)	6	9%
中南美	13	2(1)	0	2	15%
日本	348	58(19)	5(5*)	63	18%

- 亚洲地区的C, D率仍然很高。
- 更新调查（定期调查）中的D是问题。

* 等级S, A, B, C均为「符合」

() 内为更新调查的件数 (*: 包括实地调查)

加强监督体制

今日内容

13

1. 前言（主要内容）
2. PMDA实施的GMP现场调查概要
3. 最近的GMP符合性调查结果“不符合”事例
4. GMP现场调查中的整改事例
5. GMP管理的问题点
(制造销售商 / MF国内管理人)
6. 有关加入PIC/S的审查情况

3. 最近的GMP符合性调查结果「不符合」事例

14

不符合事例（之1）

1. 调查对象

海外无菌制剂制造工厂（冻干制剂）。定期调查

2. 违反条项 省令第23条第1项 第24条第1项

无菌区域（A级）生产环境问题造成缺乏无菌保证。

（1）灭菌后的玻璃瓶及橡胶栓在保护不完善情况下保管在B级区域，再拿到A级区域使用。并且冻干品全部封盖后未确认充分的密封性在保护不完善的情况下，经过B区走廊移送到封合室

（2）操作人员经常（生产时、频繁地）出入A级区域进行无菌灌装作业或把药水瓶搬入冻干机内。

（3）已经发现上述制剂化工序中，没有在确保A级区域内气流呈单向流动情况下进行生产，但没有实施改进。

*虽然无菌以外的生产管理没发现重大缺陷，但作为制造工厂整体品质体系（管理监督体系），不能说不影响到无菌生产以外的管理。

3. 最近的GMP符合性调查结果「不符合」事例

15

不符合事例（之2）

1. 内容

海外制造工厂（原药）。定期调查。

2. 违反条项

省令第6条、第10条第1项第3号・5号、第11条第1项第1号・2号、第14条第1项1号・2号、第15条、第16条第1项第2号・3号、第19条第1项第3号
各种记录几乎没有。

（1）管理监督体系没有得到运用。

虽然有偏差管理、投诉管理（品质信息管理）等规程书，但没有任何记录。

操作人员不知道什么叫“偏差”（能力、教育培训不足）。

（2）无法确保检验数据的可靠性。

仅有检验结果，没有任何检验记录，因此不清楚是否真做过检验。

（3）没有实际的生产量记录。

收量、收率不明。余数怎样处置无法追溯。

3. 最近的GMP符合性调查结果「不符合」事例

16

不符合事例（之3）

1. 内容

国内制造工厂（生物医药品）。特别调查。

2. 违反条项

省令第6条第1项、第10条第1项第9号、第12条第1项、第15条第1项第1号

（1）制造工厂已判定出货放行的产品，因为发生偏差，经常有开封、再封装的包装行为，但是这些偏差都记载在非GMP文件的“操作记录”上，**GMP要求的生产记录上未保留任何记录。**

（2）品质部门未掌握上述偏差，**没有重新进行出货判定就出货。**

（3）上述处理虽然按负责人的指示进行，但具体经办者未认识到将偏差记载到GMP文件中的必要性。

3. 最近的GMP符合性调查结果「不符合」事例

17

不符合事例（之4）

1. 内容

海外制造工厂（无菌原药）。定期调查

→有产品在国内不经过无菌化工序就直接制剂化（灌装）向市场出货。

2. 违反条项

违反省令第23条第1项第1号、第24条第1项第1号・3号・7号。

设备・操作两方面都缺乏无菌性保证、微生物污染风险极高。

（1）灭菌后的直接接触容器的操作

灭菌后的容器由于在10,000级环境下使用，虽然得到了改进，但设置的洁净台缺乏合格性。

（2）应无菌性投入原料的投入环境问题。

应该在无菌区域内的投料实际在10,000级环境中进行了操作。为了改进虽然设置了洁净台，但洁净台设计不合理，无法确认其达到了无菌性环境。

（3）线上操作的作业者没有实施无菌操作

⇒实施无菌操作方面，没有接受足够的培训。

今日内容

18

1. 前言（主要内容）
2. PMDA实施的GMP现场调查概要
3. 最近的GMP符合性调查结果“不符合”事例
4. GMP现场调查中的整改事例
5. GMP管理的问题点
(制造销售商 / MF国内管理人)
6. 有关加入PIC/S的审查情况

品质体系

19

- 没有变更管理、偏差管理、文件管理规程。
（正在制定中）
- 出货判定时，没有形成确认有无偏差·内容的规程。

变更管理

20

- 有关变更评价的问题
 - 没有记录由谁、怎样决定了变更的重要程度。
 - 品质部门审批变更实施时，仅确认计划内容，没有评价对品质产生的影响和各种研讨结果。
 - 没有形成由品质部门确认变更实施结果合适性的规程

- 不遵从变更管理的事例
 - 中控管理检验项目只进行规程书变更就实施。
 - 放宽中间体规格值的变更未作记录就实施。

设备·仪器管理

21

- 没有制定校验、维护计划书、记录表。
- 制造用水的问题（对微生物污染管理的问题）
 - 精制水的管道为单方向管线，除每月使用1次外，精制水呈停滞状态放置，也没有进行定期杀菌处理，没有对用水点进行微生物性评价
- 反应釜锈多，担心有杂质混入。

清洗验证

22

- 反应釜清洗验证中，擦拭法的结果虽然在检出限以下，但没有规定手法（擦拭部位、擦拭面积、擦拭方法），目视确认擦拭后的棉棒，评价检出限。
- 公用的柜式干燥机没有实施清洗验证。

- 因检验记录问题造成的检验数据缺乏可靠性

- ① 没有显示在合适条件下实施检验的信息记录

记录上只记载滴定试验的结果数值。

没有滴定量、滴定试剂因素及试剂批次、结果计算的计算过程。

（没有试剂配制记录。原始数据也没有保管）

- ② 检验记录表的发放没有进行管理

（有涂改数据、重做检验的可疑）

检验记录表虽然由QA发放，但是无限制地发放，实验室里的垃圾箱内有大量的记录表废纸。

实验室管理

24

- 中控管理检验规程的问题
 - 没有设定系统符合性
 - 没有色谱柱的更换条件
 - 没有色谱柱的使用记录
 - 没有流动相的配制记录

生产管理

25

- 生产指令没有作为文件记载
(口头实施)
- 生产指令记录的问题点
 - 没有原料批次的记录
 - 针对称量结果没有称量对象物的记录
- 混批时，混合前的检验项目不足

今日内容

26

1. 前言（主要内容）
2. PMDA实施的GMP现场调查概要
3. 最近的GMP符合性调查结果“不符合”事例
4. GMP现场调查中的整改事例
5. GMP管理的问题点
(制造销售商 / MF国内管理人)
6. 有关加入PIC/S的审查情况

5. GMP管理的问题点 (制造销售商/MF国内管理人)

27

PMDA调查对象制造工厂的数量

至平成24年3月

- 海外制造工厂

- 已取得认定： 2385

- 亚洲·中东： 941 (医药品：801、医药部外品：140)

- 欧洲： 983 (医药品：914、医药部外品：69)

- 北美、中南美、非洲、大洋洲： 461 (医药品：398、医药部外品：63)

海外制造工厂：
约2,700处

- 不需要认定的制造工厂

- (原药中间体、转用原药等)：约300 (概数)

- 国内制造工厂

- PMDA为调查权者 (大臣许可设施)：135

- 生物制剂等：116

- 放射性医药品：19

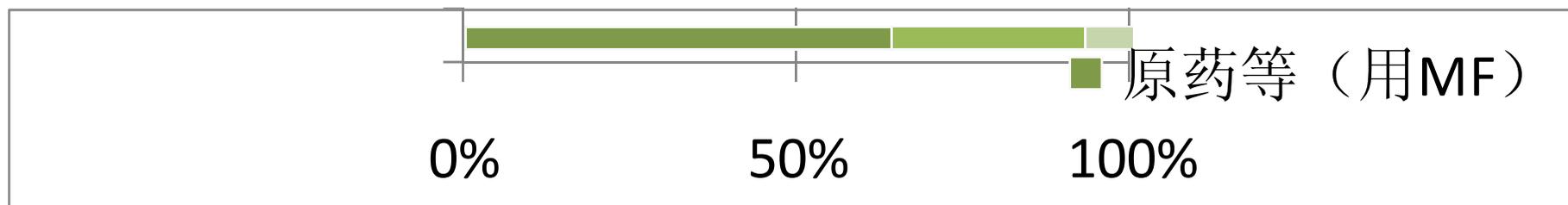
- 新药方面 (知事许可的无菌、一般等)：约350 (概数)

国内制造工厂：
约500处

5. GMP管理的问题点 (制造销售商/MF国内管理人)

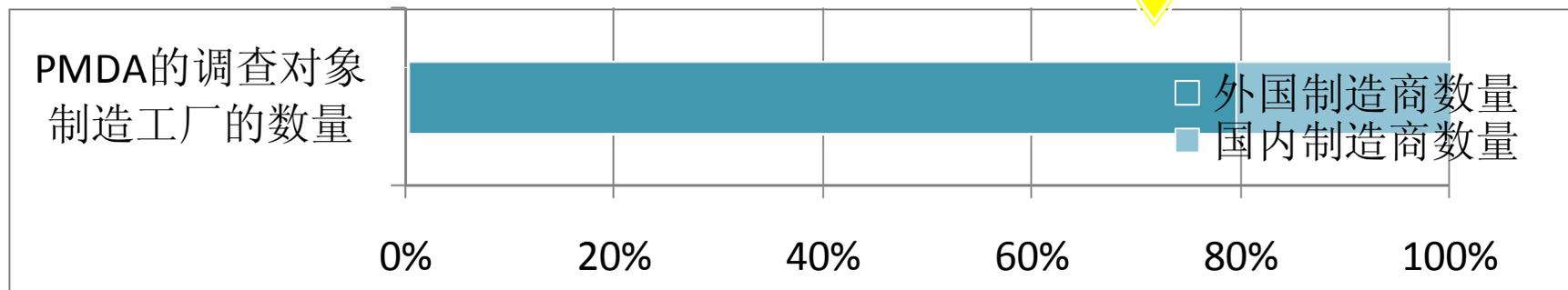
28

PMDA 实施的GMP更新（定期）调查中原药等的所占比例



半数以上通过MF国内管理人实施调查

根据前一页：PMDA实施的GMP调查中外国制造工厂的比例



5. GMP管理的问题点 (制造销售商/MF国内管理人)

29

MF国内管理人的问题点

- 沟通不足
 - 由于没有把握制造工厂的生产管理、品质管理实际状况，所以没有正确反映到MF中。
 - 制造工厂的变更事项没有及时与管理人联系。
 - 没有向制造工厂充分说明日本的药事制度。
- 有关药事法规及GMP管理、生产技术的知识不足、科学性知识不足。

5. GMP管理的问题点 (制造销售商/MF国内管理人)

30

制造销售商的问题点

● 供应商管理能力不足

- 没掌握制造工厂的GMP管理状况。
自己没有对制造工厂进行GMP监查。全部委托给MF国内管理人。
- 对制造工厂进行GMP监查者，其药事法规或GMP管理知识不足，生产技术知识、科学性知识不足。
- 也存在没有从GMP方面选择合适制造工厂的情况
- 通过供应商监查对制造工厂进行GMP管理的指导不足。

5. GMP管理的问题点 (制造销售商/MF国内管理人)

31

请思考内容

- 构建供应链
 - ✓ 制造工厂、MF国内管理人、制造销售商、其他商社等、与医药品的生产～销售相关的所有成员的协作
 - ✓ 促使制造工厂提高GMP管理的持续性活动必不可少，更进一步，充实制造销售商对制造工厂的监督、指导
- 提高科学性知识
 - ✓ 科学地、正确地理解有关生产管理・品质管理方法的状况，提出问题点，与适当的改进活动相结合。

★法律性责任及行政处分对象为『制造销售商』和『制造商』

但是



要将合适品质的医药品送至患者手中，

与供应链相关的所有成员都必须具备相应的意识

5. GMP管理的问题点 (制造销售商/MF国内管理人)

32

~将高品质的医药品送至患者手中（安全・稳定供应）~

供应链 各自职责很重要。

医药品制造——委托生产的全面解禁. 流通的国际化

全面统管的制造销售商其责任及作用非常重要。

再次要求制造销售商，不能只委托MF国内管理人或制造工厂，应根据GQP省令，与制造商签订协议（第7条），直接对制造商进行审计等，以确保合适的生产管理及品质管理（第10条），努力对制造商等进行管理监督。

希望由制造销售商主导，对供应链进行管理，选择合适的制造商。

今日内容

33

1. 前言（主要内容）
2. PMDA实施的GMP现场调查概要
3. 最近的GMP符合性调查结果“不符合”事例
4. GMP现场调查中的整改事例
5. GMP管理的问题点
(制造销售商 / MF国内管理人)
6. 有关加入PIC/S的审查情况

6. 有关加入PIC/S的审查情况

- ✓ 平成24年3月9日 提交加盟申请书
- ✓ 平成24年5月7, 8日 PIC/S总会（日内瓦）
审查国：定为瑞典、爱尔兰、西班牙、奥地利、澳大利亚、新加坡、瑞士。
- ✓ 平成24年10月1, 2日 PIC/S总会（基辅）
大会起草人报告申请书在审查之中
- ✓ 平成25年5月28, 29日 PIC/S总会（日内瓦）
大会起草人报告书面审查顺利结束。
预定平成25年9月实施联网
- ✓ 平成25年10月7, 8日 PIC/S总会（渥太华）

谢谢大家

独立行政法人医薬品医療器械総合機構 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

品質管理部 TEL: 03-3506-9446 FAX: 03-3506-9465

PMDA ホームページ: <http://www.pmda.go.jp/>

