PMDA实施的GMP审计的概要

独立行政法人医药品医疗器械综合机构
质量管理部　上田博文

CPhI China 2014
平成26年6月27日
上海新国际博览中心

今日演讲内容

1. GMP审计的概要

2. GMP施行通知的修订

3. GMP审计结果的概要

为何需要GMP？

GMP是包括医药品安全性在内的质量保证手段，是对工厂等的生产设备(**硬件**)及其质量管理･生产管理(**软件**)，明确要求生产商必须要严格遵守，执行管理的标准。

WHO（世界卫生组织）对GMP的定义是：确保产品按照适合使用目的的质量标准进行一致性生产和质量控制，并且满足市场许可的要求，是质量保证的一部分。

GMP是为了保证每一个产品的有效性、**安全性**而详细制定了所设定的质量标准，并且完成所有相关质量控制的活动。由于生产每个产品的
(1)设备･仪器(Machine) (2)原料･资材(Material) (3)标准･程序(Method) (4)操作者･管理者(Man) 不同，所以<u>必须对各个产品(&各个制造所)进行审核批准</u>。
不仅局限于批准当时，恒常、稳定的质量保证也是非常重要的，所以制造所自行开展自检是基本。另外，政府部门也会进行<u>**定期的GMP**审计。</u>

GMPの基本要素・出发点

三大原则

- 将人为失误降低到最低限度。
- 防止对药品的污染以及质量低下。
- 设计能够保证更高质量的管理体系。

防止不良药品等流通到消费者手中

将人为失误降低到最低限度

人是会犯错的

操作的稳定性	→操作的标准化·文件化、实**施**相应程序的定期教育、培训
产品和环境的微生物污染来源于人	→设定消毒和灭菌的方法，确立无菌衣(**更衣方法**也要规定)、**确**实**的**无菌操作方法
不介入人员	→讨论尽量利用机器和电脑软件
准确的记录	→直接记录、复核、使用圆珠笔

防止对药品的污染以及质量低下

若不控制，则污染和质量恶化会自然而然产生

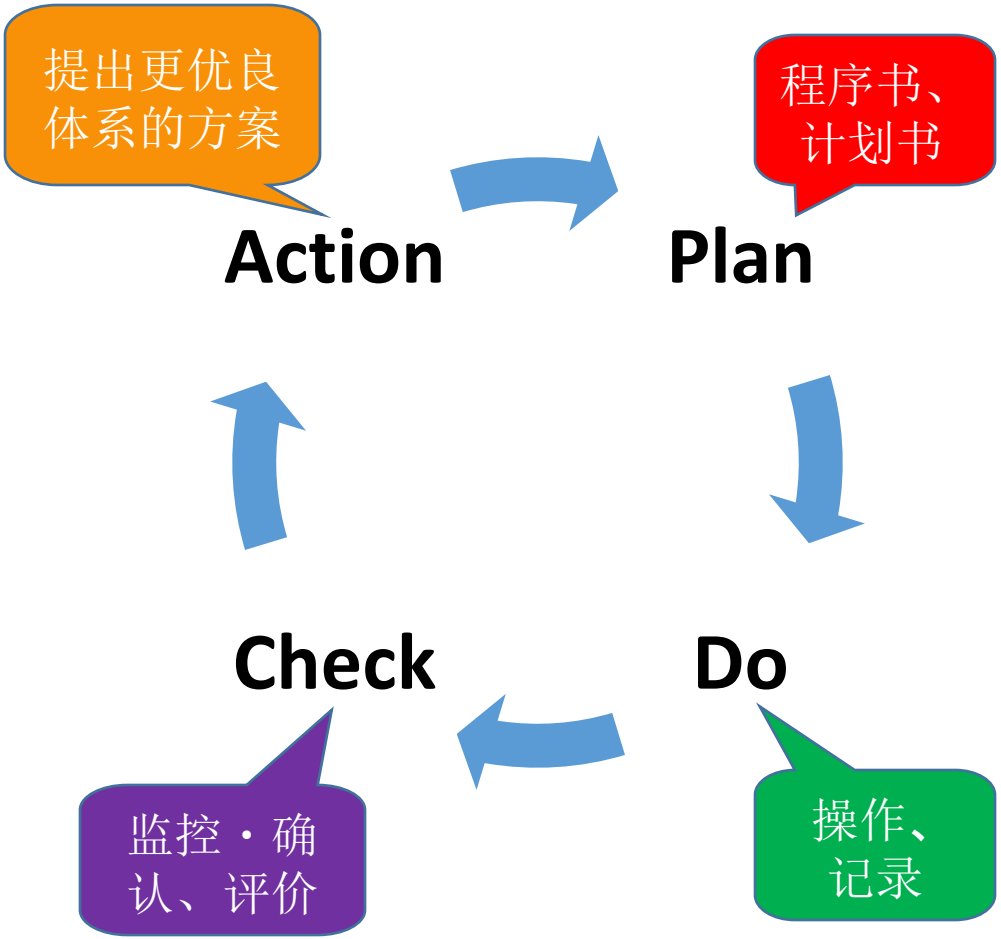
微生物	→洁净区的保持・管理、微生物清理（消毒、灭菌）、介入人的操作等
异物	→洁净区、洁净服，使用合适的原材料等
杂质	→保持生产工序（培养、合成、精制**等**）的稳定性，要使用合适的原材料等
稳定性保持	→严格遵守保存条件（温湿度、容器）、设定时间限制等

设计能够保证更高质量的管理体系

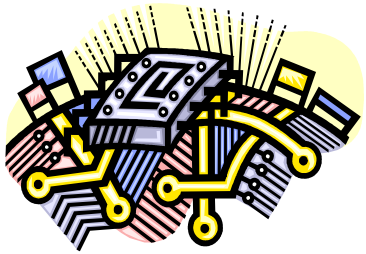
质量管理体系

- 〇组织管理
- 〇文件管理
- 〇自检
- 〇教育培训
- 〇卫生管理
- 〇投诉·回收
- 〇验证
- 〇变更管理
- 〇偏差管理
- 〇放行管理
- 〇设备·仪器管理
- 〇供应商管理

等



制造销售审批及其要素



审批要素
＊质量、有效性以及安全性←审查
＊制造销售叶许可以及制造业许可←许可要素调查
＊GMP符合←对工厂进行GMP调查

制造销售
审批申请

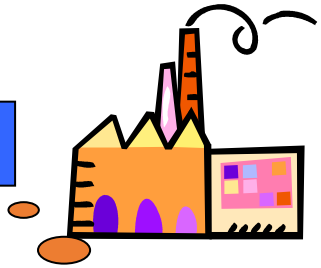
审查·调查

制造销售审批

可以销售

制造销售厂商

制造厂商



许可要素
＊人的要素
＊GQP/GVP符合

许可要素
＊人的要素
＊构造设备

遵守事项
＊GMP符合

日本的GMP调查体制

厚生劳动省

↓

医药品医疗器械综合机构(PMDA)

都道府县（４７）

		国内製造所	海外製造所
医薬品	新医薬品、 生物学的製剤、 放射性医薬品	PMDA	PMDA
	その他の医薬品	都道府県	PMDA

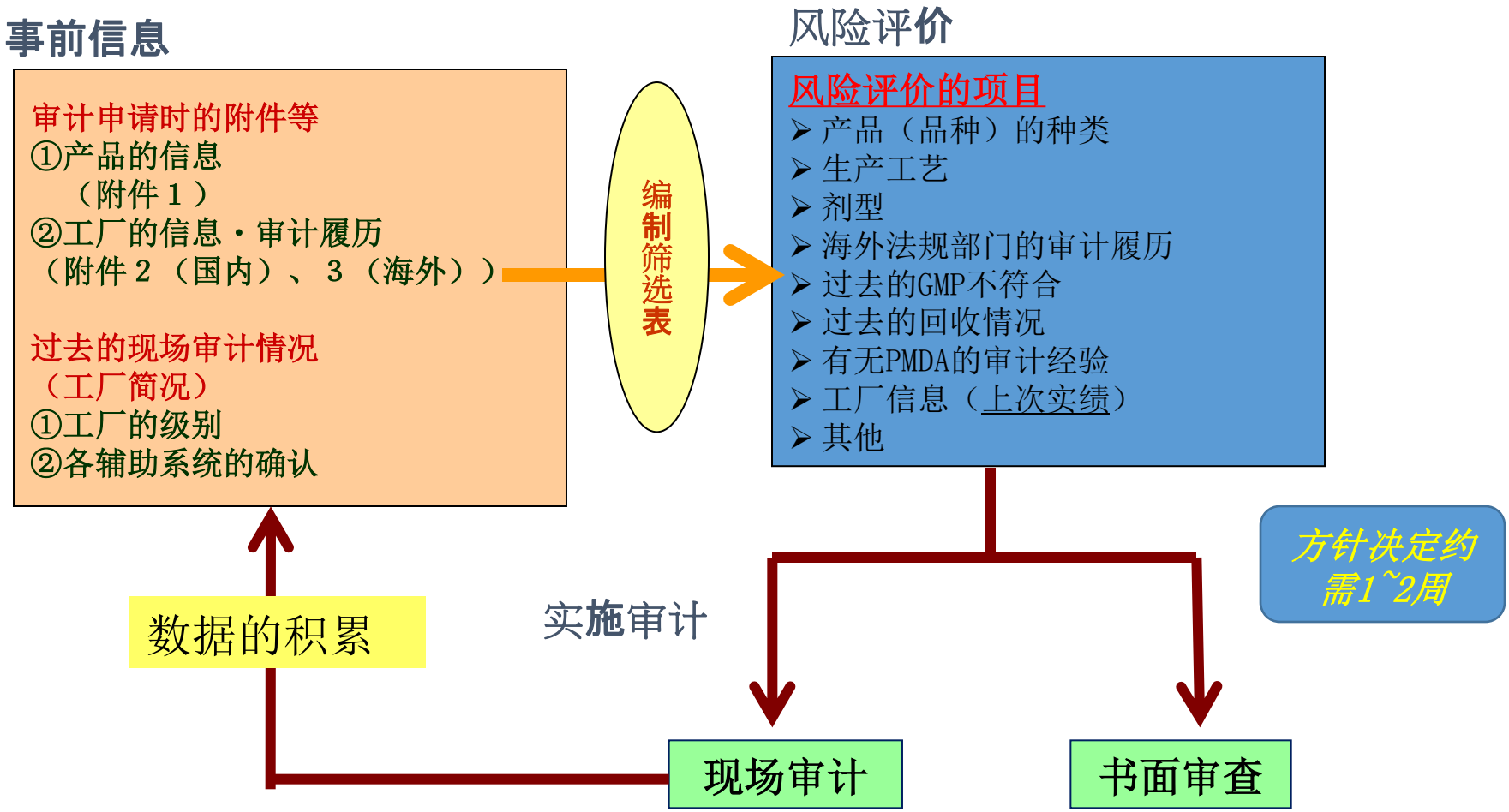
现场审计和书面审查

- GMP/QMS调查基本以现场审计为主。但是，由于受到人为因素的制约，根据产品的风险程度不同来扩大进行现场审计的范围。而且，还要根据过去的审计结果等来确定审计对象。
- 与更新等定期审计相关的内容

  → （例如）生物学制剂等、医疗器械classⅣ、医疗用药品、医疗器械classⅢ　等
- 有关批准（重大变更）的审计

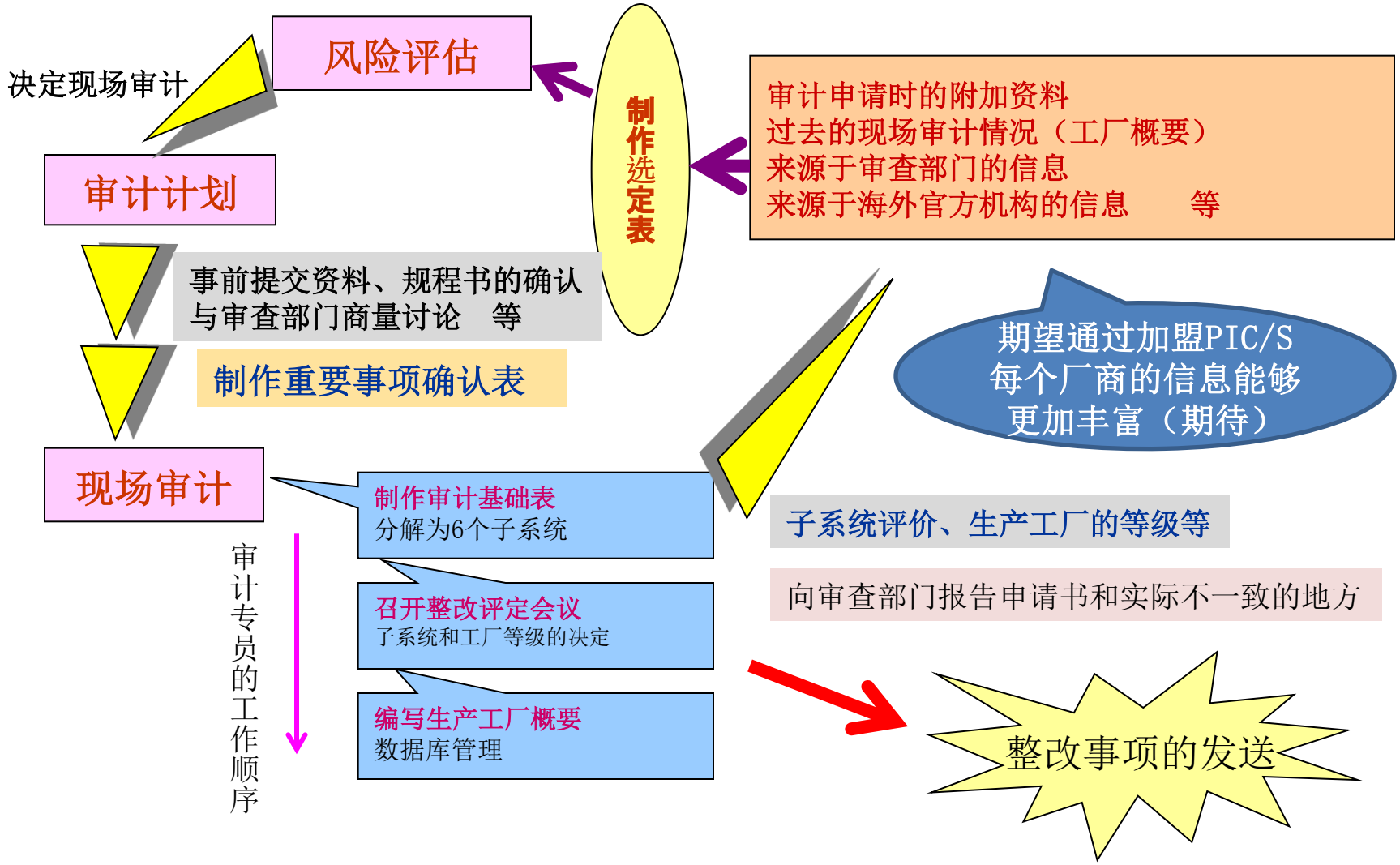
  → （例如、）新药品・新医疗器械、生物学制剂等、医疗器械classⅣ、新体外诊断药、医疗用药品医、医疗器械classⅢ　等基本内容

按风险性筛选现场审计对象



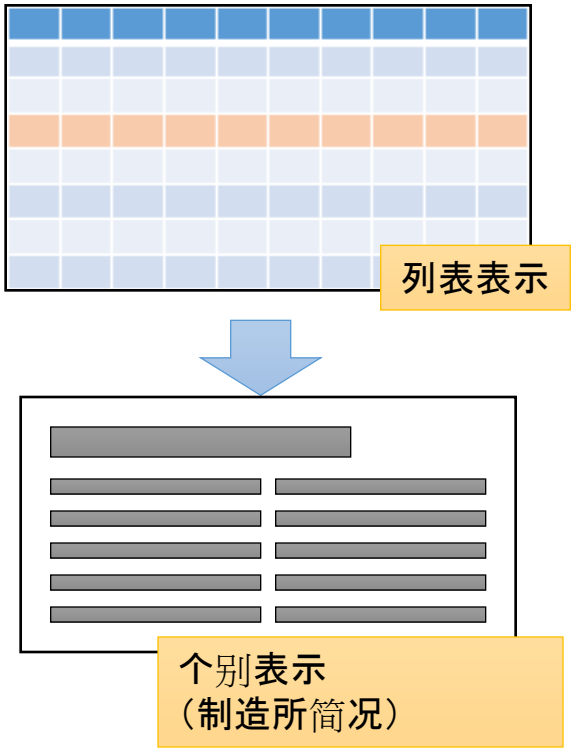
（注意）附件是平成２５年１２月２日的事务联络内容，部分已经有所修改。

审计方针决定的循环


风险评估
决定现场审计
审计计划
制作选定表
审计申请时的附加资料
过去的现场审计情况（工厂概要）
来源于审查部门的信息
来源于海外官方机构的信息　　等
事前提交资料、规程书的确认
与审查部门商量讨论　等
制作重要事项确认表
期望通过加盟PIC/S
每个厂商的信息能够
更加丰富（期待）
现场审计
制作审计基础表
分解为6个子系统
子系统评价、生产工厂的等级等
召开整改评定会议
子系统和工厂等级的决定
向审查部门报告申请书和实际不一致的地方
编写生产工厂概要
数据库管理
审计专员的工作顺序
整改事项的发送

工厂数据库

- 从工厂许可台账和外国制造业者认定台账数据中获取的信息
  - 制造所**名**、国家编号、**国名**、**所在地**
  - 许可／认定信息
  - 申请/申请日、变更/废止日期

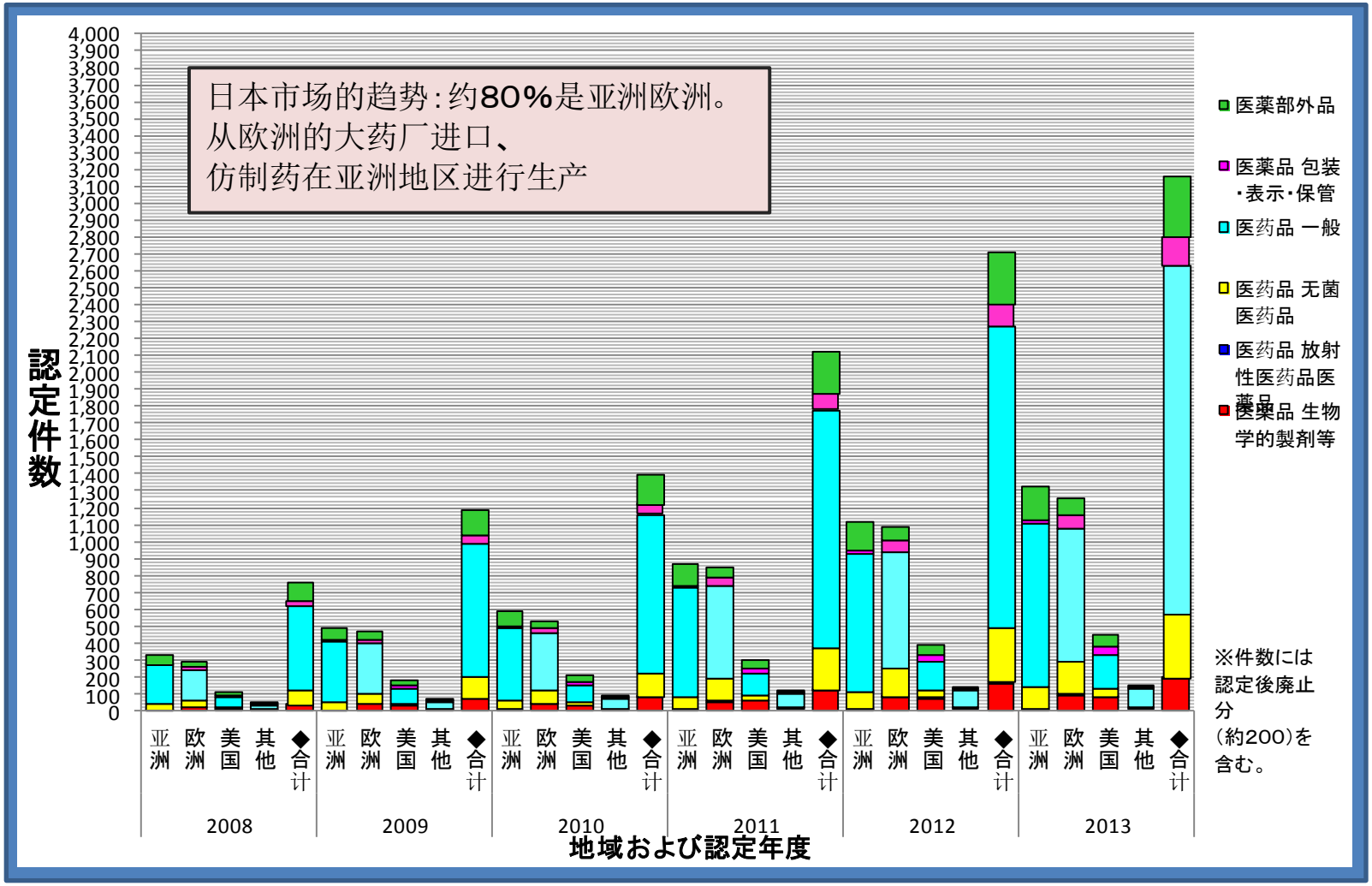


- 综合机构进行调查的信息
  - 现场审计中工厂评级
    以及各系统的评价
  - 获取过去的调查记录
  - 每个工厂的信息(工厂简况)

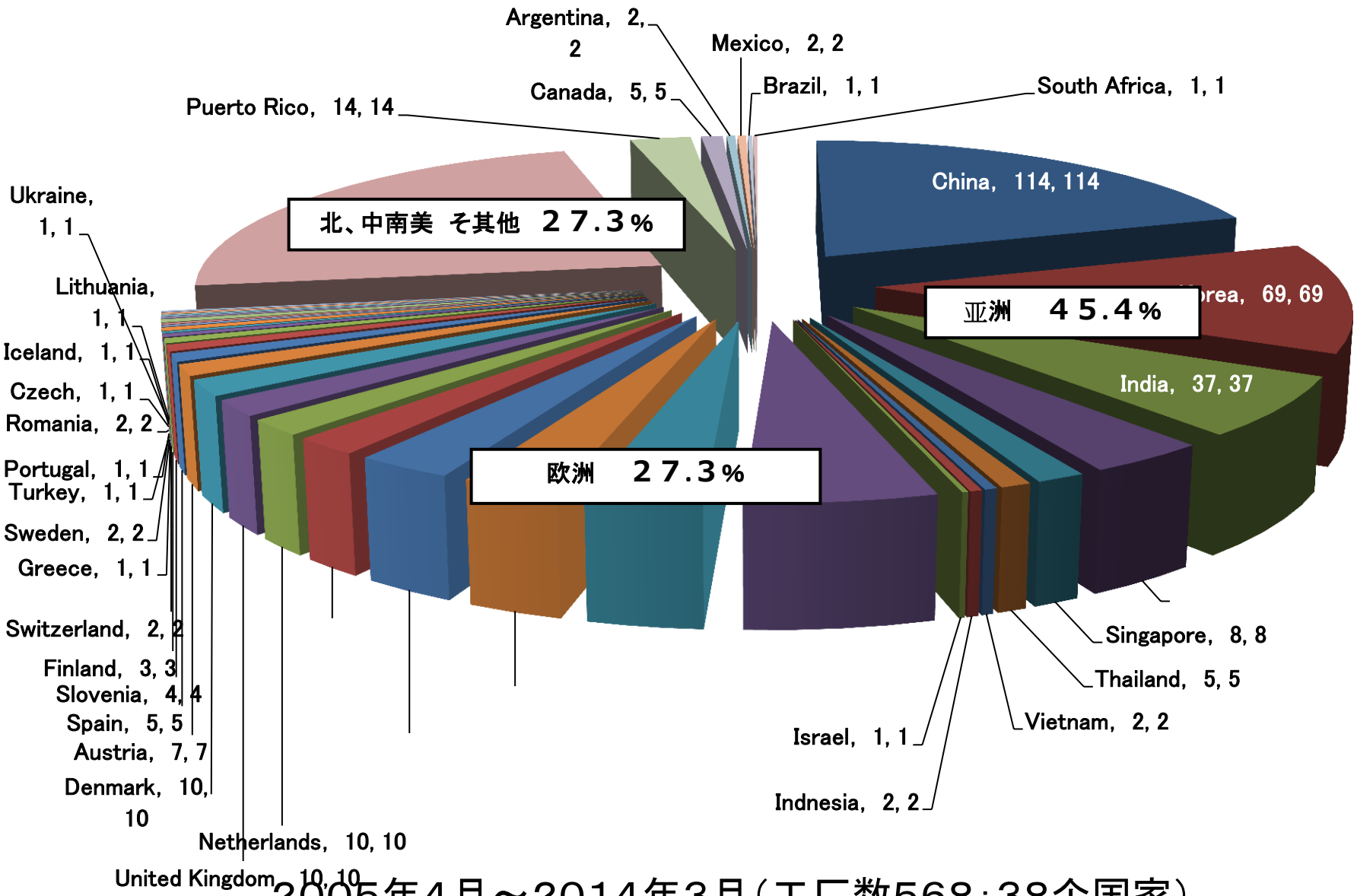
＜外国制造业者认定　各地区的逐年变化＞

2008～2013年度

（2014年3月31日現在）



各国海外现场审计件数

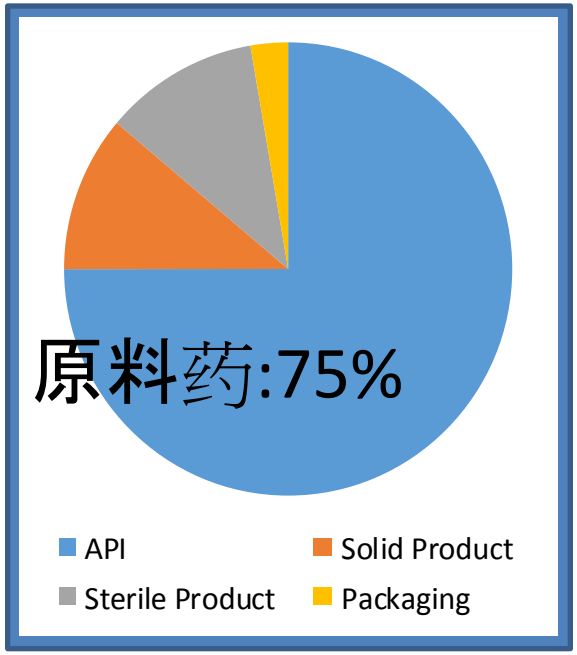


2005年4月～2014年3月（工厂数568：38个国家）

关于医疗用仿制药的各地区、各领域GMP审计概要

(2006年4月 -2014年3月)

领域	EU	北美	中南美	亚洲	其他	合计
无菌药品 生物制品	89	8	4	65	16	182
固形制剂	46	4	1	128	3	182
原料药(化成品)	371	42	8	800	2	1223
包装，分析实验室	19	7	5	10	3	44
合计	525	61	18	1003	24	1631



总体的75％是原料药，其中的65%多是亚洲地区

GMP省令实施过程中，需要将如下内容融入贯彻其中，并与国际标准保持一致。

- 质量风险管理的运用
- 产品质量的审查
- 留样等的保管
- 稳定性监控
- 原料等供应商管理
- 验证标准的修改

质量风险管理的运用

质量风险管理，是进行药品或医药部外品生产时的质量系统—GMP的生产管理、质量管理的构成要素，是对潜在风险的特定、生产工艺的科学评价以及对确立管理的主要过程。

为了使质量风险管理能够成为促进生产工艺运行性能以及产品质量持续改善的有效方法，生厂商等需要对其进行考虑评价。

成品质量审查的实施

ＧＭＰ省令第５条中规定：生产・管理工作包括对产品质量的审查。产品质量审查是指定期或不定时的对有关产品质量的结果、情况等进行回顾审查、分析，来确认产品是否是在合理的管理情况下进行生产的，或者是否有改善的余地。

是一种在早期发现可能导致将来问题发生、采取相应对策的工具。（确认所有和生产有关的体系都发挥了应有的作用）并不是在偏差发生后才开始采取措施，而是要通过防止发生偏差来节约资源，以致最终保护消费者。

留样等的保管

（1）有关第1项第3号「留样」，除了「成品（仅限于ＧＱＰ省令第9条第2项的供于判定是否可以放行到市场的商品。）（以下称「最终产品」。）」之外，考虑到可能会影响到原料以及放行到市场上的产品质量的资材等，为了确保质量需要保管相应的留样。而且，以后产品销售到市场后出现不合格等情况、日后对产品质量进行评价时，该留样可以作为分析检测用的样品。另外，除了最终产品之外应保存的的留样，从保健卫生上的风险考虑，由生产商等自行决定，要把包括保管条件、保管数等内容在内的信息规定到产品标准书中。

（2）最终产品除了要留样，最终产品的样品也要和留样的保存时间一致。产品样品是指为了确认和市场上流通的产品质量一致性的样品，是从最终成品批号中采集的样品。产样品样的包装形态和保存条件和留样相同的情况下，不需要和留样区分开保管。

稳定性监控

（1）生产的最终产品或原料药在规定的保存条件下，经过有效期、复验期或使用的期限的保存，容易受影响的检测项目和对质量、安全性或有效性有影响的检测项目一直保持在规格范围内，并且可能会继续保持该趋势的情况，生产商必须按照合理的、持续的计划进行稳定性监控，记录并保管其结果。

（2）生产商自行选择稳定性监控的产品、批次，采集需要的数量。

原料等供应商管理

（1）原料和资材从经过质量部门批准核实的供应商处采购，接收的产品必须要符合事先规定好的质量规格，并将这些内容都规定到文件中。。

（2）关键原料和资材，需要和供应商之间签订有关生产和质量的协议。

（3）根据和供应商的协议内容，根据风险情况来对供应商的生产和质量管理是否执行到位进行相应的确认。

验证标准的修改

●新概念的引入

・质量风险的寄出

风险管理

・产品的生命周期

通过审查产品质量等对积累的知识和信息进行运用

技术转移

・新验证方法

统括验证整体的总规划

Ｃｏｎｔｉｎｕｏｓ/Continued Process Verification

制造所（生产商）的级别划分

◆从PMDA湿湿的现场审计结果来看，将生产商评价分为S,A,B,C,D5个级别。
（对缺陷事项的程度、件数和各个辅助系统的评价进行最终评判并划分级别）

主要地区	现场审计件数 2007.12-2014.3	生产商级别		合计	C,D比率（%）
		C	D		
亚洲（除日本）	229	56 #####	6 （3）	62	27%
EU	114	4 （2）	0	4	4%
北美	73	5 （1）	1 （1）	6	8%
中南美	33	2 （1）	0	2	6%
日本	419	69 #####	5 （5*）	74	18%

（)内は更新調査での件数（＊:立ち入り調査を含む）

亚洲地区的C,D率依然较高。
●更新审计中的D是大问题。

监视体制的强化

不符合事例 1

1．审计对象

海外无菌制造工厂(冻干制剂)。定期审计。

2. 违反条例条 省令第23条第1项 第24条第1项

无菌区（A级)的生产环境存在缺陷，故无菌保证方面欠妥。

(1)在A级区域内，装瓶、打拴、将填装品移至托盘的操作、确认填装量的取样、reject品的排除、填装品移至冻干机的操作过程中，是由人一个一个用手搬运，人为介入的操作比较多、而且，**A级区域内发现气流不是朝着一个方向的，但是在没有实施任何整改的情况下继续了生产。**

(2)灭菌后的装瓶·打拴在B级暂时保存后、从级别B→A→B→A→B→到A流程的投料为止，横穿了洁净级别不同的区域。会对A级区域造成污染。

不符合事例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”（教育培训不充分）。

（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。

不符合事例3

1. 内容： 海外制造工厂(粗原料药)。重大变更(制造所追加)调查。

2. 违反和可能触犯条款　　质量确保上、必须要对精制钱的粗原料药(中间体)进行管理

ＧＭＰ省令第６条、第９条１号、第１０条、第１２条４号、第１５条、第２０条等

ＩＣＨ原料药ＧＭＰ（Ｑ７Ａ）

文件管理、偏差管理、放行管理、厂房设备的持续管理等质量体系整体上运用的都不妥当，可能会导致不良品质的药品被放行。

（１）质量体系的不妥当运用

・制造工厂的各负责人未理解其相应职责，没有尽到应尽的责任。

・指定各负责人，在应该规定其职责内容的各文件中并没有各写明　等

（２）偏差管理の不妥当运用

・没有偏差管理负责人通过相应的审查来进行合理判断的体系。

（３） 放行程序的不妥当运用

・没有放行判定负责人的确认（偏差和边等等的情况）就将产品放行了。

（４）厂房设备的不妥当运用

・没有对生产等所使用到的设备仪器进行定期的维护保养。

（５）生产管理的不妥当运用

・没有实施公司内部管理规格的检验，填写了虚假的记录。

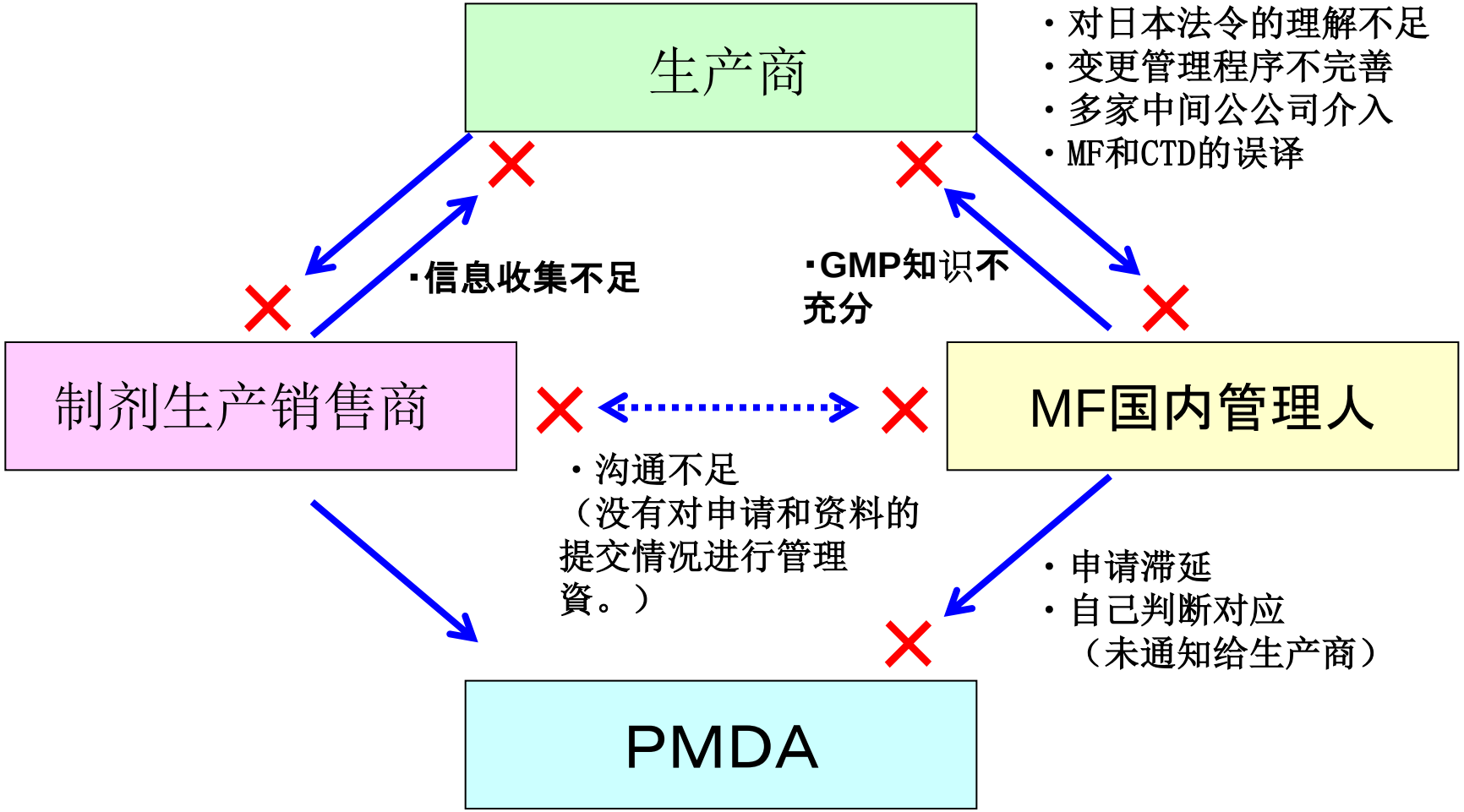
常见问题事例1

- 我们确认了生产工厂所提供的生产记录等复印件，发现和报批资料（包括MF）的内容存在很多不一致的地方。
  - 申报资料整理时，没有对确切的生产方法等进行确认。
  - 报批资料中所记载的中控管理规格等厂方没有进行确认。而且，规格・控制值和实际不一致。
  - 粉碎步骤漏申报了。
    （尤其是委托外部进行粉碎时，没有对该外部工厂进行申报。）

常见问题事例 2

- 生产方法等没有递交申请就直接变更了。
  - 报批资料（包括MF）申报整理时，被定为关键参数的内容厂方当成轻微变更进行了变更处理。
    （制剂生产销售商或MF国内管理人等整理申报内容，生产商没有了解日本报批（包括MF）的内容。）
  - 生产工厂对生产方法和规格等进行了变更，但是并没有提交轻微变更申请和重大变更申请。
    →对该变更内容，也没有通知制剂生产销售商。

不符合事例的原因、问题点总结



谢谢。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構　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

TEL：03-3506-9446　FAX：03-3506-9465

PMDAホームページ：　http://www.pmda.go.jp/