

PMDAが実施するGMP調査の概要

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

品質管理部 上田博文

CPhI China 2014

平成26年6月27日

上海新国際博覧センター



本日の講演内容

1. GMP調査の概要
2. GMP施行通知の改訂
3. GMP調査結果の概要

GMPはなぜ必要か？

医薬品の安全性を含む品質保証の手段として、工場などの製造設備(ハード)およびその品質管理・製造管理(ソフト)について、事業者が遵守しなければならないことを明確にした基準のこと。

WHO(世界保健機構)では、「製品が一貫して生産され、その使用目的に適合し、製造承認によって求められるような品質規格に統制されていることを保証する品質保証の一部」と定義している。

GMPは、個々の製品の有効性・安全性を担保するために設定される品質を作りこみ、それを維持するための活動である。従って、個々の製品を製造する(1)設備・機器(Machine) (2)原料・資材(Material) (3)基準・手順(Method) (4)作業員・管理者(Man) により異なるため、品目ごと(&製造所ごと)の承認要件になっている。

承認時だけでなく、恒常的に品質を維持することが重要で、製造所自らが点検することが基本であるが、行政側も定期的なGMP調査を実施する仕組みになっている。

GMPの基本要件・考え方

三大原則

- 人為的な誤りを最小限にする。
- 医薬品に対する汚染及び品質低下を防止する。
- より高度な品質を保証するシステムを設計する。

**消費者に不良医薬品等が渡ることを
防止する**

人為的な誤いを最小限にする

人は過ちを犯すもの

作業の一定性

→作業の標準化・文書化し、それらの定期的な教育・訓練を実施して下さい

製品や環境の
微生物汚染は
人が原因

→消毒や滅菌方法を設定し、無菌衣(更衣方法も規定)、確実な無菌的操作法を設定して下さい

人を介さない

→なるべく機械やPCソフトの活用を検討して下さい

正確な記録

→直ちに記録、ダブルチェック、ボールペン使用

製品に対する汚染及び品質低下を防止すること

制御しなければ汚染や品質劣化は自然におこる

微生物

→クリーンルームの維持・管理、微生物排除（消毒、滅菌）、人の介在作業など

異物

→クリーンルーム、無塵衣、適切な原材料使用など

不純物

→製造工程（培養、合成、精製等）の一定性、適切な原材料使用など

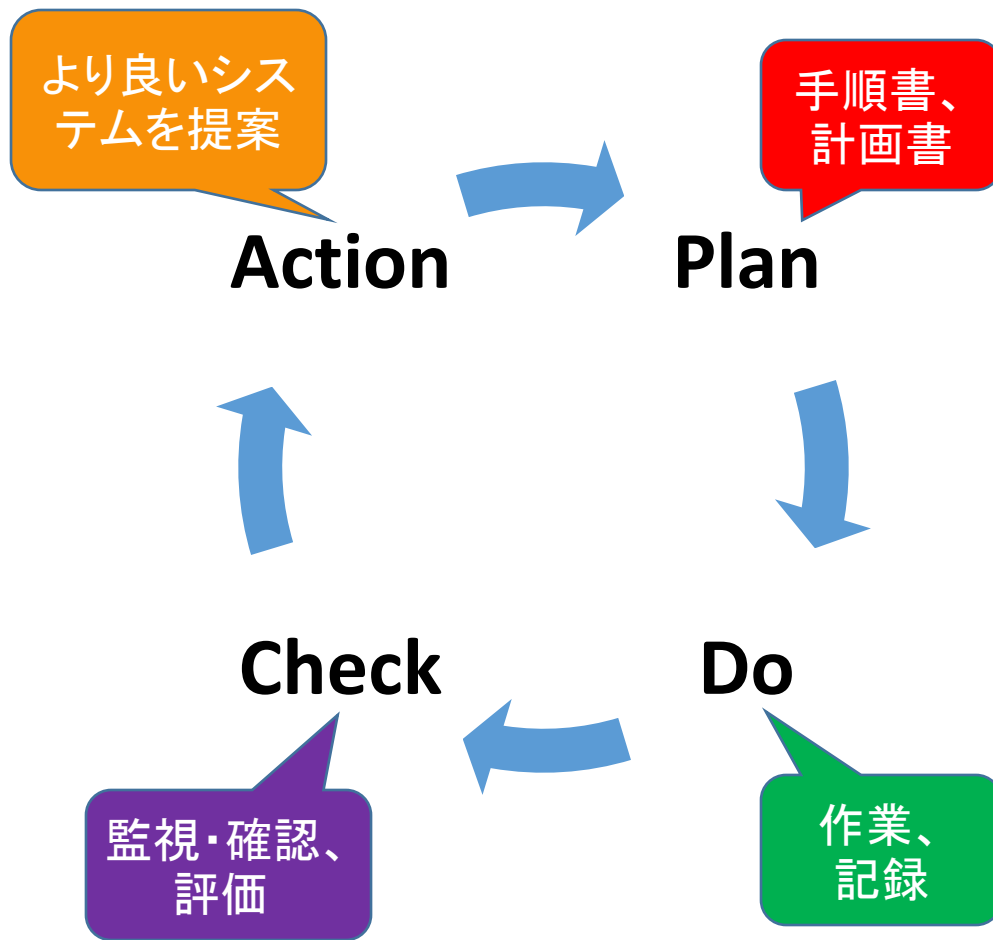
安定性保持

→保管条件（温湿度、容器）の厳守、時間制限の設定など

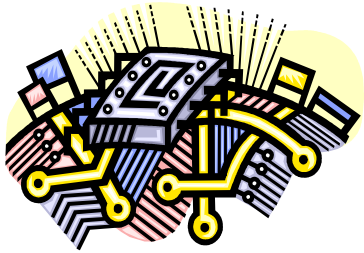
より高度な品質を保証するシステムの設計

品質マネジメントシステム

- 組織管理
- 文書管理
- 自己点検
- 教育訓練
- 衛生管理
- 苦情・回収
- バリデーション
- 変更管理
- 逸脱管理
- 出荷管理
- 設備・機器管理
- 委託先管理
- など



製造販売承認とその要件



承認要件

- * 品質、有効性及び安全性 ← 審査
- * 製造販売業許可及び製造業許可 ← 許可要件調査
- * GMP適合 ← 工場に対するGMP調査

製造販売
承認申請

審査・調査

製造販売承認

出荷可能



製造販売業者

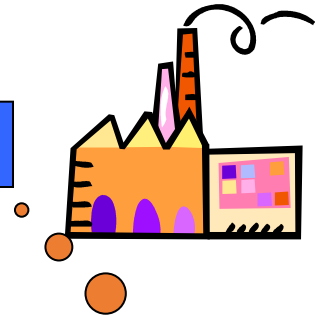
許可要件

- * 人的要件
- * **GQP/GVP適合**

製造業者

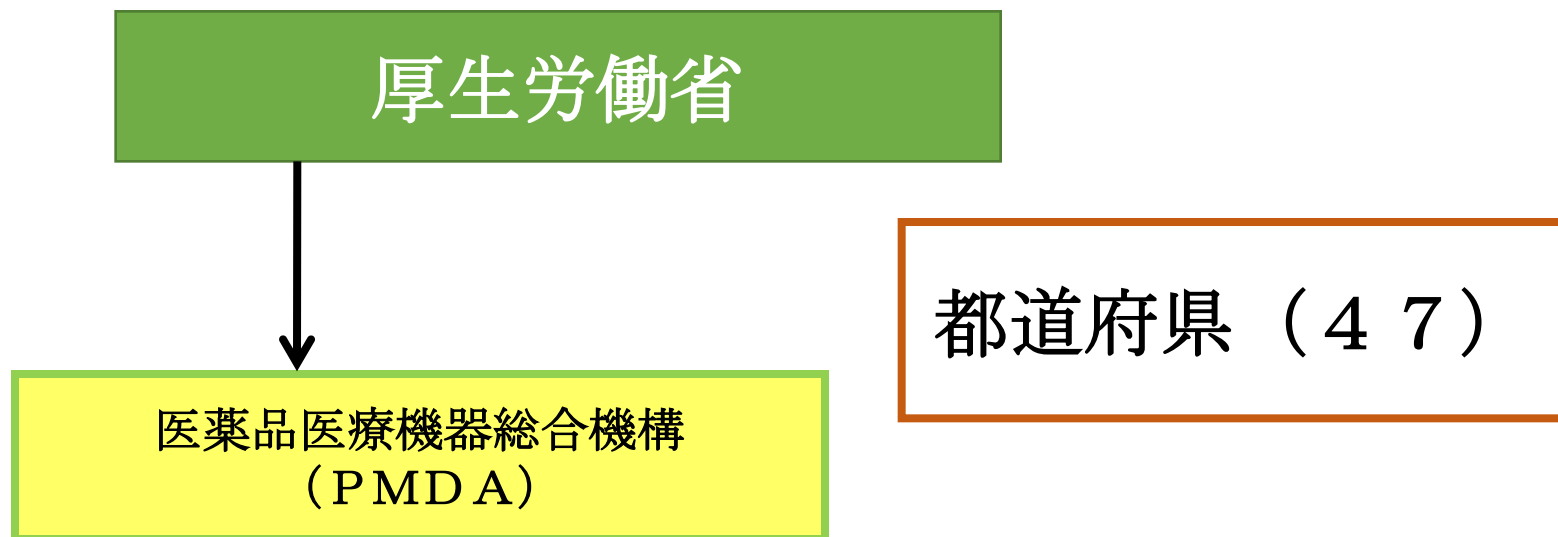
許可要件

- * 人的要件
- * **構造設備**



遵守事項
* **GMP適合**

日本のGMP調査体制



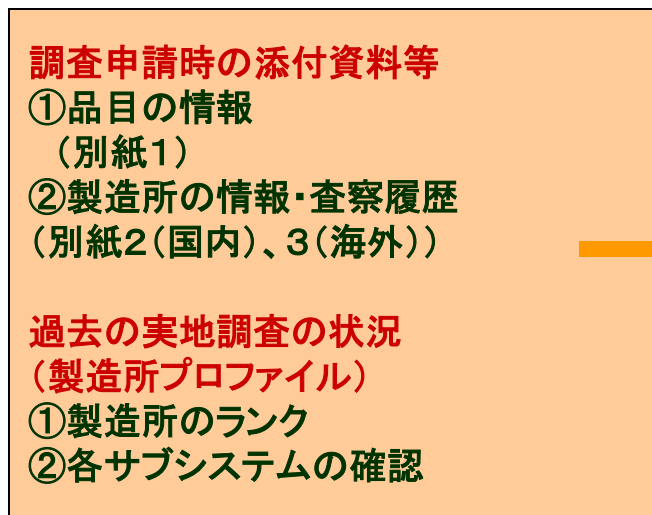
		国内製造所	海外製造所
医薬品	新医薬品、 生物学的製剤、 放射性医薬品	PMDA	PMDA
	その他の医薬品	都道府県	PMDA

実地調査と書面調査

- GMP/QMS調査は**実地調査が基本**。しかし、人的制約もあることから、製品のリスクに応じて**実地調査**を行う範囲を広げていく。なお、過去の調査結果等を加味して対象を決める。
- 更新等の定期的な調査関連
→ (例えば、)**生物学的製剤等、医療機器クラスIV、医療用医薬品、医療機器クラスIII** 等
- 承認(一変)に係る調査
→ (例えば、)**新医薬品・新医療機器、生物学的製剤等、医療機器クラスIV、新体外診断薬、医療用医薬品、医療機器クラスIII** 等

リスクに応じた実地調査先の選定

事前情報



選定シートの作成

リスク評価

リスク評価の対象項目

- 製品(品目)の種類
- 製造工程
- 剤形
- 海外規制当局の調査履歴
- 過去のGMP不適合
- 過去の回収実績
- PMDAの調査実績の有無
- 製造所情報(前回実績)
- その他

データの蓄積

調査実施

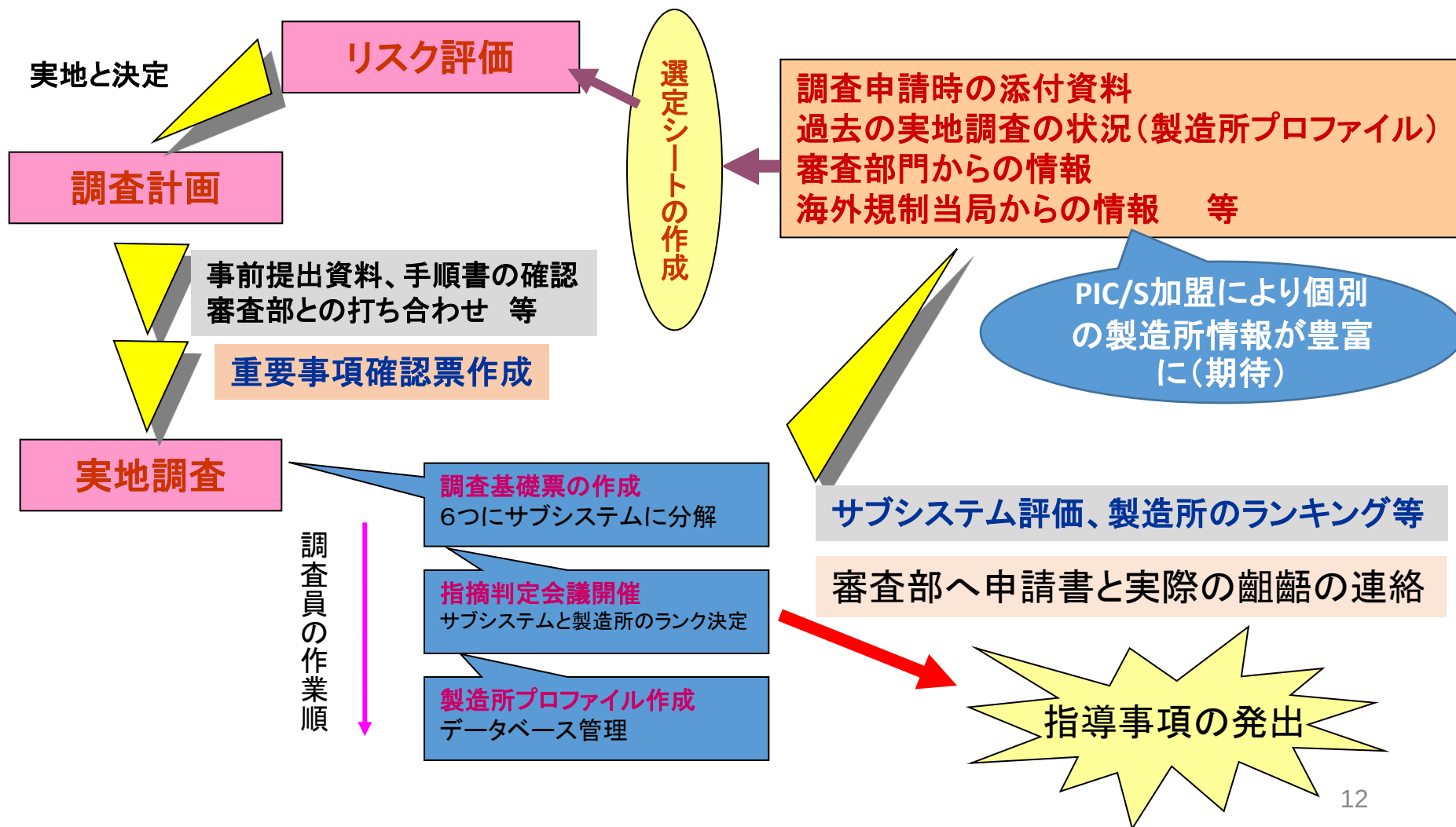
実地調査

書面調査

方針決定は
1~2週間で

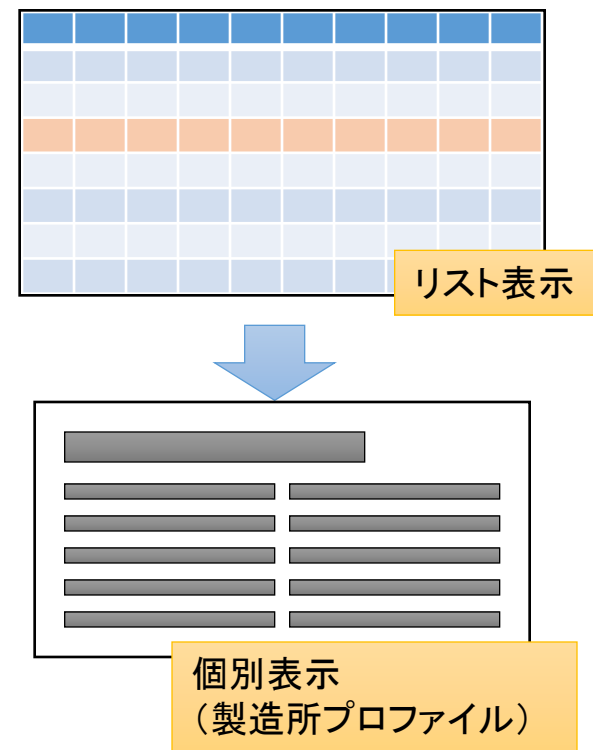
(注意) 添付資料は平成25年12月2日付事務連絡で一部改訂しています。

調査方針決定のサイクル



製造所データベース

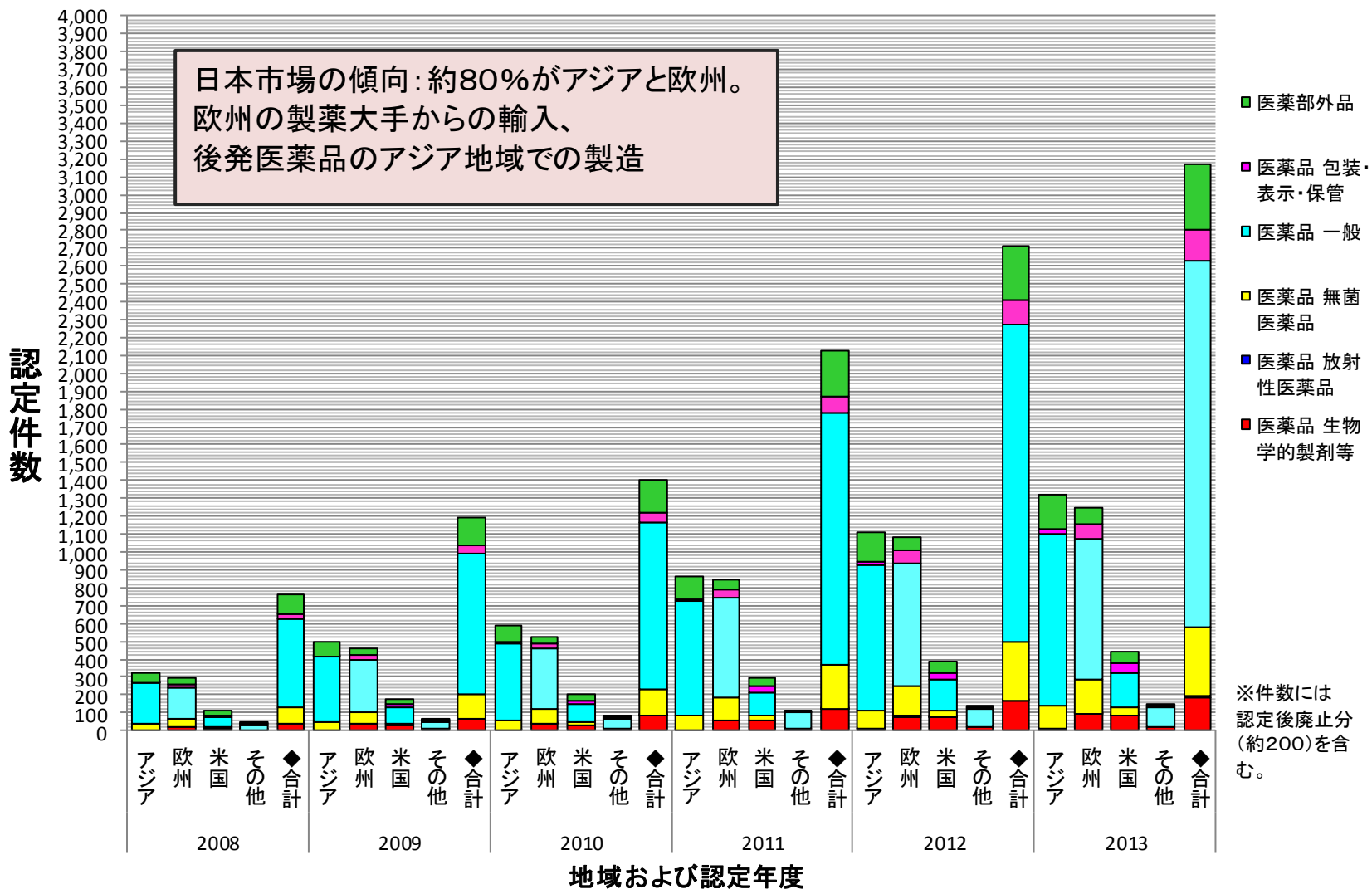
- 製造所許可台帳と外国製造業者認定台帳からの情報
 - 製造所名、国番号、国名、所在地
 - 許可／認定情報
 - 申請/届日、変更/廃止日
- 総合機構による調査の情報
 - 実地調査での製造所格付け
および各システムの評価
 - 過去の調査記録へのアクセス
 - 製造所毎の情報(製造所プロフィール)



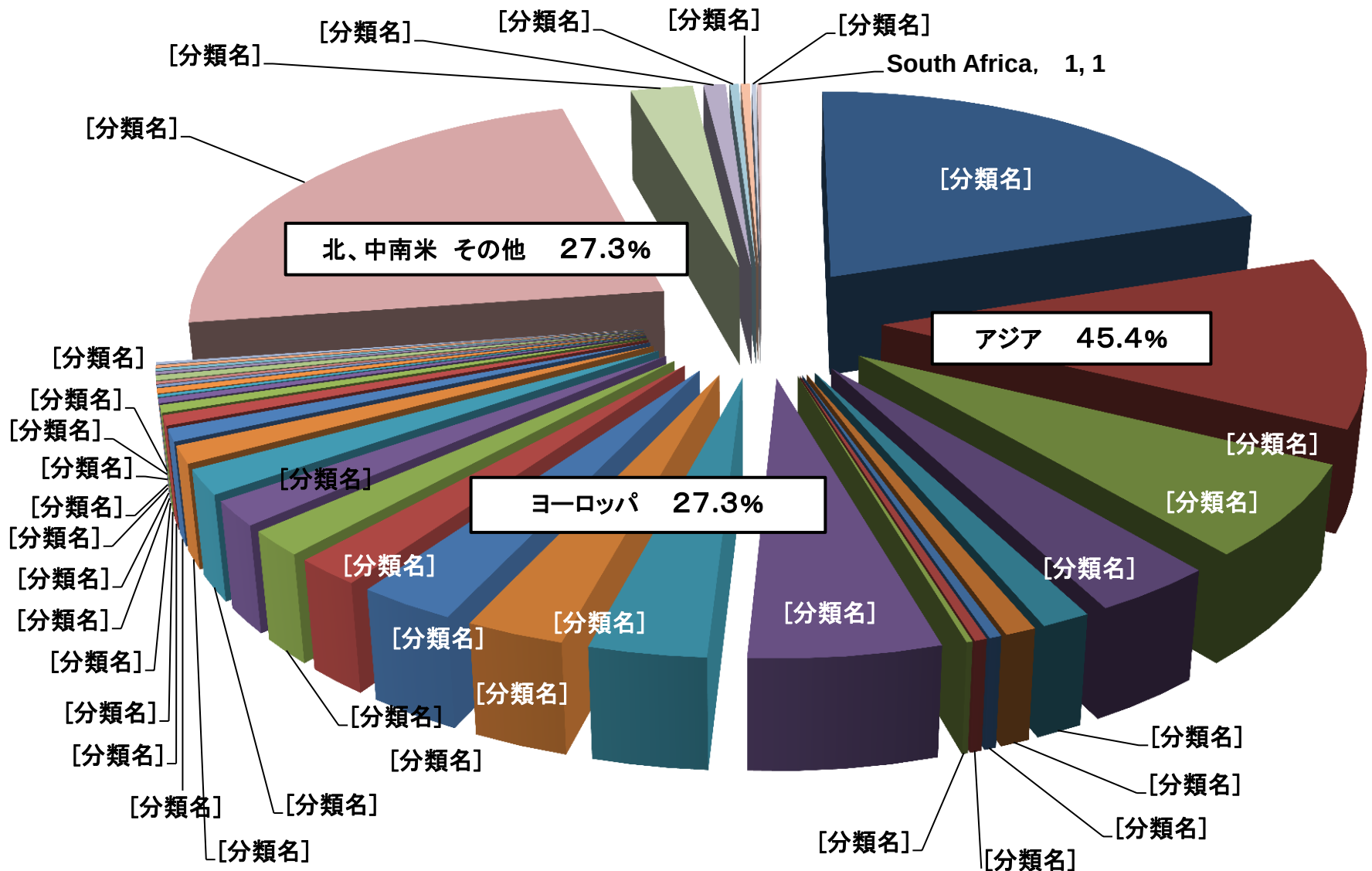
＜外国製造業者認定 年度及び地域別の累積＞

2008～2013年度

(2014年3月31日現在)



国別の海外実地調査数

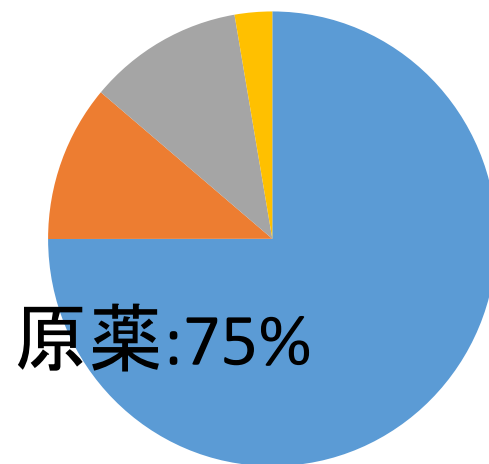


2005年4月～2014年3月（製造所数568：38力国）

医療用後発医薬品に関する地域別、分野別 GMP調査概要

(2006年4月 -2014年3月)

分野	EU	北米	中南米	アジア	その他	合計
無菌医薬品, 生物医薬品	89	8	4	65	16	182
固形製剤	46	4	1	128	3	182
原薬(化成品)	371	42	8	800	2	1223
包装, 試験ラボ	19	7	5	10	3	44
合計	525	61	18	1003	24	1631



■ API ■ Solid Product
■ Sterile Product ■ Packaging

全体の75%が原薬でそのうち65%以上がアジア地域

GMP省令の実施において、次の項目を盛り込むこととで、国際的な整合性を明確化した。

- **品質リスクマネジメントの活用について**
- **製品品質の照査**
- **参考品等の保管**
- **安定性モニタリング**
- **原料等の供給者管理**
- **バリデーション基準の改訂**

品質リスクマネジメントの活用

品質リスクマネジメントは、医薬品又は医薬部外品を適切に製造する品質システムであるGMPの製造・品質管理を構成する要素であるとともに、品質に対する潜在リスクの特定、製造プロセスに対する科学的な評価及び管理を確立するための主体的な取り組みである。製造業者等は品質リスクマネジメントが製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善を促進する有効な評価手法となることを考慮すること。

製品品質の照査の実施

GMP省令第5条に規定する製造・品質管理業務は、製品品質の照査を含むこと。製品品質の照査は、定期的又は随時、製品品質に関する結果・状況等を照査・分析することにより、製品が適切に管理された状態で製造されているか、又は改善の余地があるか確認するために実施するものであること。

将来問題を起こしそうなことを早期に発見し、対応するためのツール（製造に係わるシステム全体が機能していることを確認）

逸脱が起きてから対応するのではなく、逸脱を起こさないようにすることが資源の節約となり、最終的には消費者の保護につながる

参 考 品 等 の 保 管

- (ア) 第1項第3号の「参考品」については、「製品(GQP省令第9条第2項の市場への出荷の可否の決定に供されるものに限る。)(以下「最終製品」という。)」以外に、原料及び市場に出荷された製品の品質に影響を及ぼすと考えられる資材等のうち、品質を確保する手段として適切なものも参考品として保管する必要があること。なお、参考品は、市場に出荷後の不具合等、将来品質を評価することとなった場合に備えるための分析試験用のサンプルとして保管すること。また、最終製品以外の参考品として保管すべきものについては、保健衛生上のリスクを考慮し、製造業者等が自ら決定し、保管条件、保管数等を含め製品標準書等に記載しておくこと。
- (イ) 最終製品については、参考品のほかに保存品を参考品と同期間保管すること。なお、保存品とは、市場にある製品との同一性を確認するためのサンプルで、最終製品のロットから採取したものであること。保存品の包装形態及び保存条件が参考品と同等の場合は、参考品と区別して保管する必要はない。

安定性モニタリング

- (ア) 製造業者等は、製造した最終製品あるいは原薬が定められた保管条件下で、有効期間、リテスト期間又は使用の期限にわたり、保存により影響を受け易い測定項目及び品質、安全性又は有効性に影響を与えるような測定項目が規格内に留まっており、また留まり続けることが期待できることを、適切な継続的プログラムに従った安定性モニタリングによって監視し、その結果を記録し保管する必要があること。
- (イ) 製造業者等は、安定性モニタリングの対象とする製品、ロットを自ら選択し、その必要量を採取しておくこと。

原料等の供給者管理

- (ア) 原料及び資材は、品質部門によって承認された供給者から購入し、あらかじめ定められた規格に適合するものを受け入れることとし、これらが文書により、規定されていること。
- (イ) 重要な原料及び資材は、供給者との間で製造及び品質に関する取決めを行うこと。
- (ウ) 供給者と取り決めた内容に従って製造及び品質の管理ができていることをリスクに応じて適切に確認すること。

バリデーション基準の改定

●新たな概念の導入

- ・品質リスクベース
リスクマネジメント
- ・製品ライフサイクル
製品品質照査等を通じて集積した知識や情報の活用
技術移転
- ・新しいバリデーション手法
バリデーション全体を統括したマスタープラン
Continuos/Continued Process Verification

製造所の格付けについて

- ◆PMDAにおける実地調査結果から、製造所評価をS,A,B,C,Dに格付け
(不備事項の程度、数やサブシステム毎の評価を最終的に評価し格付け)
D:不適合製造業者 C:適合だが継続的な指導が必要な製造業者

主な地域	実地調査件数 2007.12-2014.3	製造所格付		合計	C,Dの率 (%)
		C	D		
アジア(日本を除く)	229	56 (13)	6 (3)	62	27%
EU	114	4 (2)	0	4	4%
北米	73	5 (1)	1 (1)	6	8%
中南米	33	2 (1)	0	2	6%
日本	419	69 (20)	5 (5*)	74	18%

()内は更新調査での件数(*:立ち入り調査を含む)

- アジア地域のC,D率は依然として高い。
- 更新調査におけるDは問題。

監視体制の強化

不適合事例1

1. 調査対象

海外無菌製剤製造所(凍結乾燥製剤)。定期調査。

2. 違反条項 省令第23条第1項 第24条第1項

無菌区域(グレードA)の製造環境の不備による無菌保証の欠如。

(1)グレードAエリア内において、バイアル投入、ゴム栓投入、充てん品をトレイへ移す作業、充てん量確認のためのサンプリング、reject品の排除、充てん品の凍結乾燥機への移送作業についてヒトがトレイを一枚一枚手で運ぶなど、ヒトの介在する作業が多い上、さらに、グレードAエリア内が、

一方向気流を確保していない状態に気づきながら改善を実施せず、製造を継続していた。

(2)滅菌後のバイアル・ゴム栓をグレードBで一次保管後、グレードB→A→B→A→B→Aとラインへの投入に至るまで クラスの異なるエリアを横断していた。グレードAエリアへの汚染の影響がある。

不適合事例2

1. 内容

海外製造所(原薬)。定期調査。

2. 違反条項

省令第6条、第10条第1項第3号・5号、第11条第1項第1号・2号、第14条第1項第1号・2号、第15条、第16条第1項第2号・3号、第19条第1項第3号
種々の記録がほとんどない。

(1) 管理監督システムが運用されていない。

逸脱、苦情等の手順書はあるが、記録が全くなかった。

逸脱自体の認識が作業者にされていない(トレーニング不足)。

(2) 試験データの信頼性を確保できない。

試験結果のみで試験記録が全くないため、実際に行われたか不明。

(3) 実際の製造出来高量の記録がない。

収量、収率が不明。余剰分がどのような処置がされたのか追跡不可能。

不適合事例3

1. 内容： 海外製造所(粗原薬)。一変(製造所追加)調査。

2. 違反と疑われる条項 **品質確保上、精製前の粗原薬（中間体）の管理も必須**

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原薬GMP(Q7A)

文書管理、逸脱管理、出荷管理、構造設備の維持管理など品質システム全般に
不適切な運用がなされ、品質不良の医薬品が出荷される恐れがある。

(1) 品質システムの不適切な運用

- ・製造所の各責任者がその職責を理解せず、責務を果たしていなかった。
- ・各責任者を指名し、その責務を各文書に規定すべきところを記載していなかった 等

(2) 逸脱管理の不適切な運用

- ・逸脱管理責任者が適切な照査を行い適切な判断が出来るシステムがなかった。

(3) 出荷手順の不適切な運用

- ・出荷判定責任者による確認(逸脱や変更などの状況)なく製品が出荷されていた。

(4) 構造設備の不適切な運用

- ・製造等に使用する設備機器の定期的なメンテナンスが未実施であった。

(5) 製造管理の不適切な運用

- ・社内管理規格の試験を実施せず、虚偽の記録を作成していた。

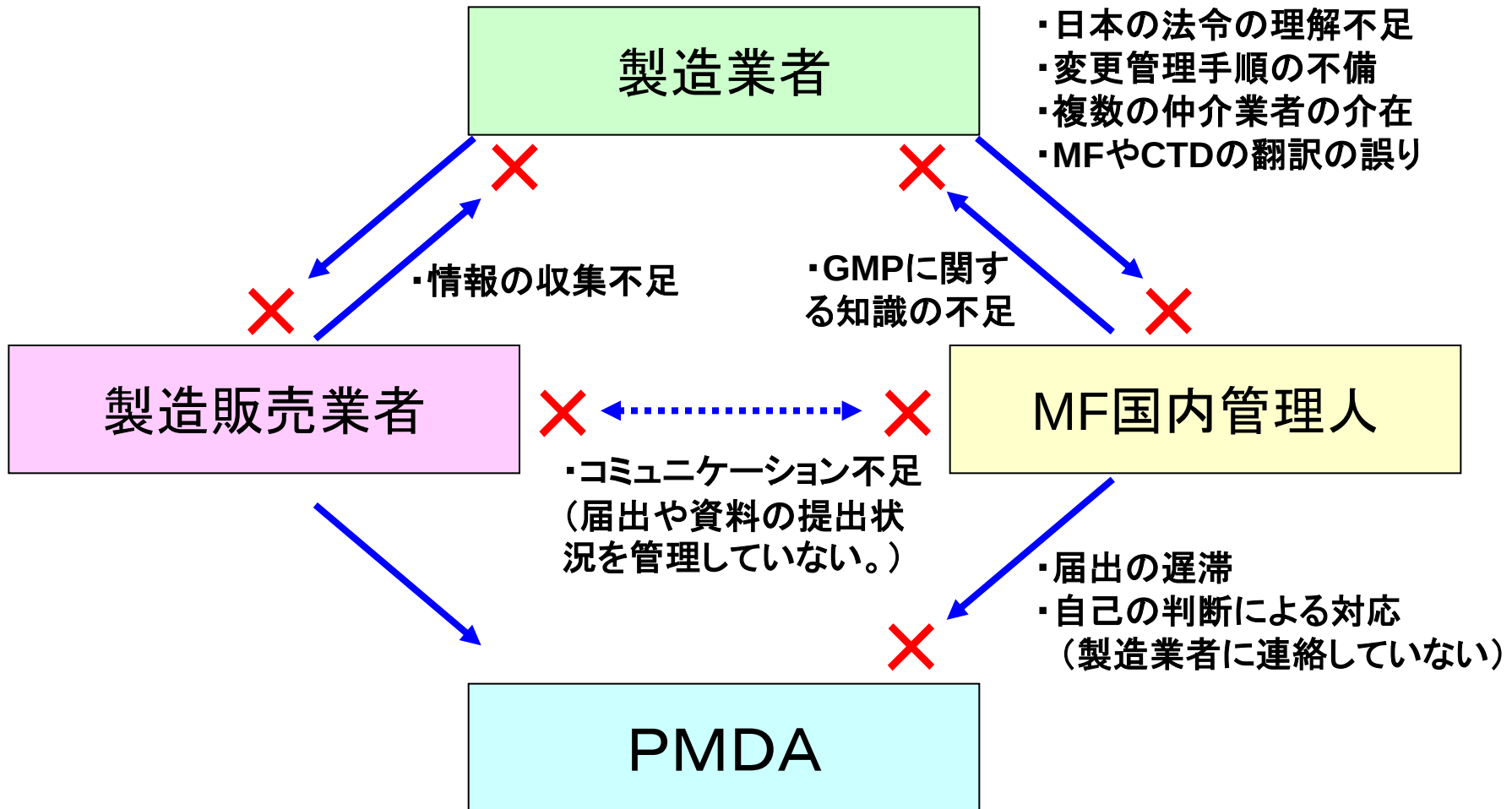
よくある不具合事例1

- 製造所から提出された製造記録等の写しの確認を行ったところ、承認書(MFを含む)との齟齬が多数見つかった。
 - 記載整備時に、適切な製造方法等の確認が行われていなかった。
 - 承認書に記載の工程管理規格等について、製造所で確認がされていなかった。または、規格・管理値が実際と一致しなかった。
 - 粉碎工程が記載されていなかった。
(特に、粉碎を外部委託している場合、当該製造所の記載がなかった。)

よくある不具合事例2

- 製造方法等が無届けで変更されていた。
 - 承認書(MFを含む)の記載整備において、重要パラメーターとされたものを、製造所において、マイナーチェンジとして、変更されていた。
(製販業者またはMF国内管理人等が記載整備をし、製造所が日本承認(MFを含む)の内容を把握していなかった。)
 - 製造所において、製造方法や規格等が変更されていたが、軽微変更届出や一変申請がされていなかった。
→当該変更内容について、製販業者への連絡もされていなかった。

不適切事例の原因、問題点、まとめ



ご清聴ありがとうございました。

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/>