

PMDAのGMP調査における不適合事例 と製造所クオリティカルチャー

(独)医薬品医療機器総合機構
品質管理部 森末 政利

本日の内容

- ▶ 製造所格付け
- ▶ 国際整合の時代に向けた調査
- ▶ 調査時の不備事項と不適合事例
 - ▶ 実地調査前の製販による確認
 - ▶ 実地調査時の重大な不備事項
 - ▶ GMP不適合事例
- ▶ 事例から見えてくるもの
- ▶ まとめ

本日の内容

- ▶ **製造所格付け**
- ▶ 国際整合の時代に向けた調査
- ▶ 調査時の不備事項と不適合事例
 - ▶ 実地調査前の製販による確認
 - ▶ 実地調査時の重大な不備事項
 - ▶ GMP不適合事例
- ▶ 事例から見えてくるもの
- ▶ まとめ

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	実地調査回数 2007.12-2014.10	製造所格付		合計	C,Dの率 (%)
		C	D		
アジア(日本を除く)	273	80 (19)	7 (3)	87	32%
EU	127	7 (2)	0 (0)	7	6%
北米	88	8 (0)	1 (1)	9	10%
中南米	6	1 (1)	0 (0)	1	17%
日本	485	100 (28)	5 (5)	105	22%

()内は更新調査での回数 (* : 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

本日の内容

- ▶ 製造所格付け
- ▶ **国際整合の時代に向けた調査**
- ▶ 調査時の不備事項と不適合事例
 - ▶ 実地調査前の製販による確認
 - ▶ 実地調査時の重大な不備事項
 - ▶ GMP不適合事例
- ▶ 事例から見えてくるもの
- ▶ まとめ

「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」の背景

全般的事項

- ▶ 国際整合性
 - ▶ PIC/S加盟に向けたGMP基準の整合性
 - ▶ ICH Q8/Q9/Q10の実施
 - ▶ リスクベース、サイエンスベース

バリデーション基準

- ▶ ICH／他国ガイダンスに見られる新たなプロセスバリデーション手法
 - ▶ Continued/Continuous Process Verification

品質確保の上で考慮すべき事項への対応

GMP施行通知へ盛り込むべき事項

● グローバルな観点、品質保証の充実の観点

1. リスクマネジメントの概念を通知全体に反映
2. 製品品質の照査(年次レビュー)の実施
3. 原材料メーカー(サプライヤー)の管理
4. 製品、原薬の安定性モニタリングの実施
5. 参考品(製品だけでなく必要と考える原材料も保管)
6. バリデーション基準の全面改訂(マスタープラン、DQ/IQ/OQ/PQ、製品のライフサイクル、技術移転、プロセスバリデーションなど)

◎ 拘束性の高い“施行通知”に盛り込むことで国際標準のGMP準拠を促す

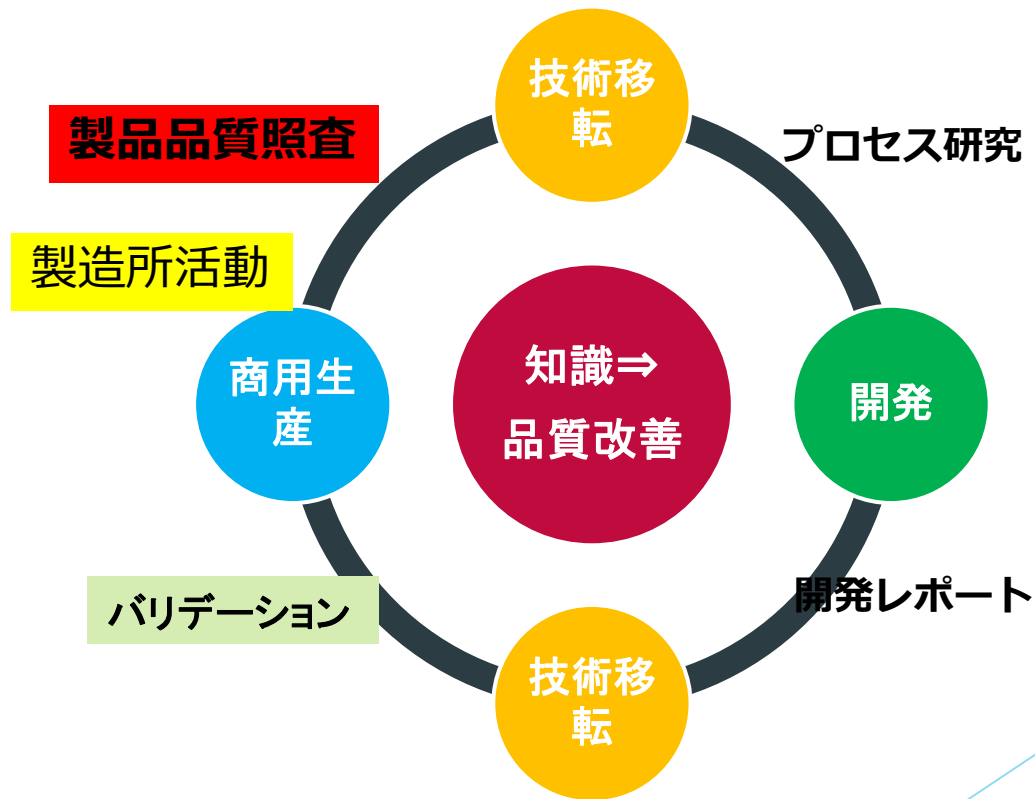
品質リスクマネジメントの活用

＜通知本文 記 第1＞

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。

品質リスクマネジメントの活用

製品ライフサイクル



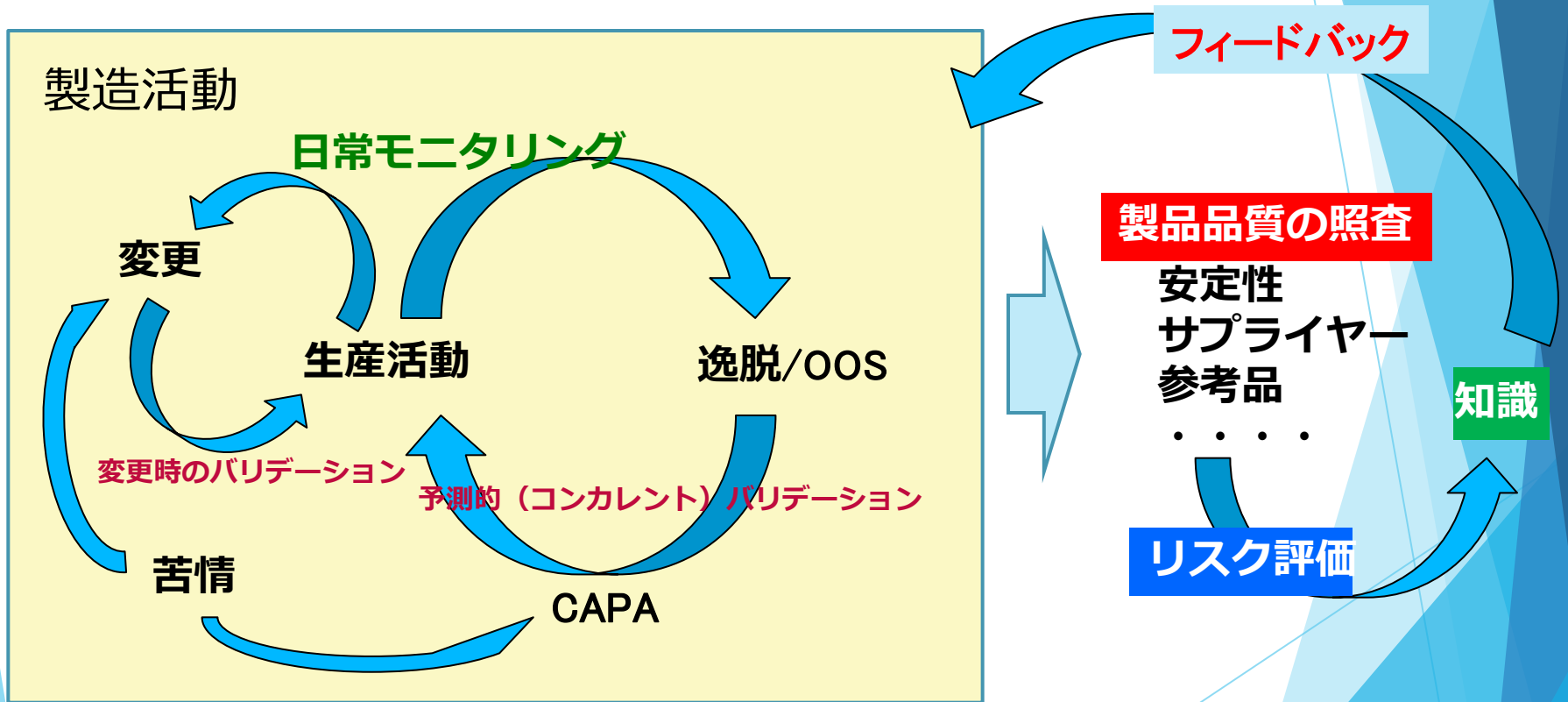
製品品質の照査

<通知本文 記 第2>

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実施するものであること。**

品質リスクマネジメントの活用

～製造活動とリスクマネジメント～



GMP 適合施設

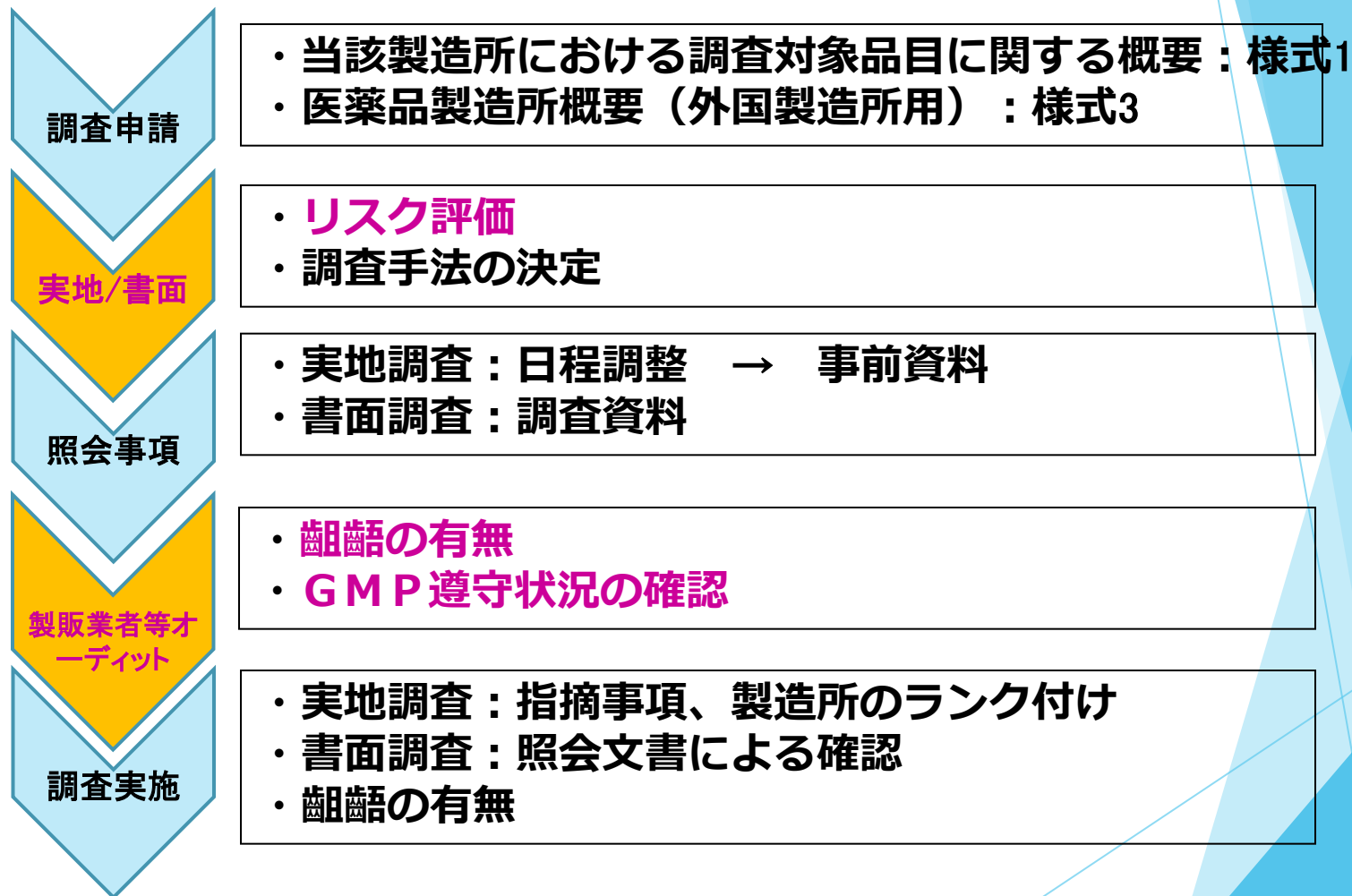


リスクベースに基づき管理されたサイエンスに
裏付けられた製造所運営

本日の内容

- ▶ 製造所格付け
- ▶ 国際整合の時代に向けた調査
- ▶ **調査時の不備事項と不適合事例**
 - ▶ **実地調査前の製販による確認**
 - ▶ 実地調査時の重大な不備事項
 - ▶ GMP不適合事例
- ▶ 事例から見えてくるもの
- ▶ まとめ

調査申請から調査開始まで



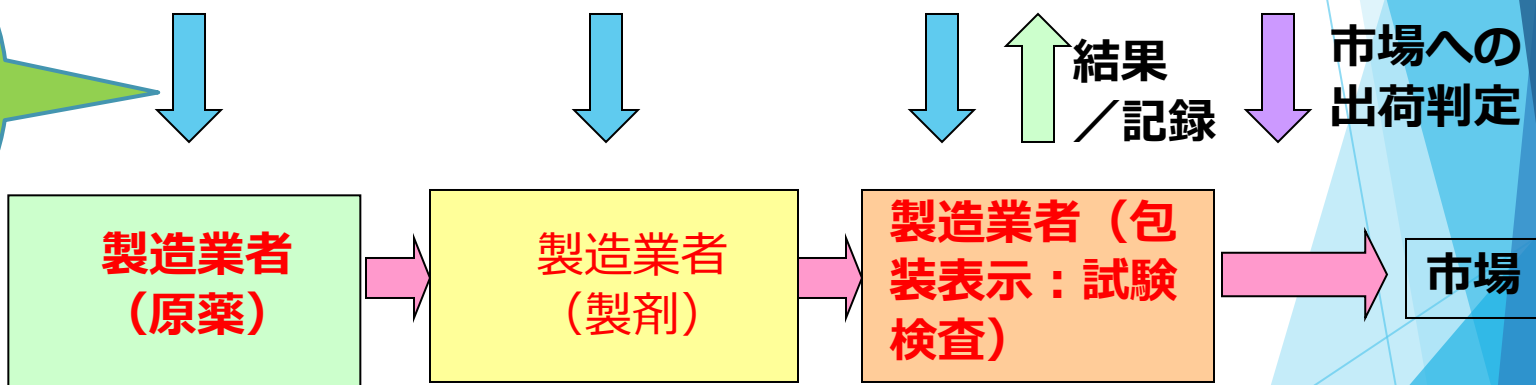
GQPと品質取決め

製造販売業者

(GQPに基づく品質管理業務)

取り決め、製造監視

MF
国内
管理人の
関与



( : 製品の流れ)

GMPの遵守

製販業者の事前調査から

- ▶ 製造管理及び品質管理に関する記録がない
- ▶ 調査対象品目の製造に必要な製造設備がない
- ▶ 調査対象製造所では製造を行っていない
- ▶ GMP管理が不適切である

本日の内容

- ▶ 製造所格付け
- ▶ 国際整合の時代に向けた調査
- ▶ **調査時の不備事項と不適合事例**
 - ▶ 実地調査前の製販による確認
 - ▶ **実地調査時の重大な不備事項**
 - ▶ GMP不適合事例
- ▶ 事例から見えてくるもの
- ▶ まとめ

重大な不備事例(1)

1. 内容

国内注射剤製造所(生物医薬品)。特別調査。

2. 違反と疑われる条項

省令第12条、第15条、第21条

使用期限切れの原薬を使用した製品の出荷を把握後も、漫然と出荷を継続。

(1) **出荷判定** **出荷判定時の重要事項の照査が不十分**で、出荷責任者が**使用期限切れ原薬の使用**を把握していなかった。さらに、問題把握後、原薬の品質確認など製品品質への十分な影響調査を行わず、在庫製品の再評価も不十分であった。

(2) 逸脱後の対応

① 原薬の使用期限設定の間違いの原因となった品質部門の**再作業指図を逸脱と捉えず、指図者の判断により通常とは異なる措置**をとった。

② 原薬の品質確認のために、**転用原薬のため測定法を持たないことを理由に、必要な安定性試験の実施や不純物プロファイル測定等の調査**を行っていないかった。

(3) 参考品の保管

平成27年6月25日、CPhI China 2015
原薬の参考品を保管していなかった。

重大な不備事例（2）

1. 内容

国内注射剤製造所（化学医薬品）。承認前調査。

2. 違反と疑われる条項

省令第13条、第20条

設備機器性能を維持するためにロットごとに実施するメンテナンスを故意に怠り、重大な逸脱が発生するもPVを成立と判断していた。

- (1) 製造機器の特性として攪拌機部分と容器をつないでいるところにある**メカニカルシールから薬液が流出することを把握**していた。適切な製造をするために、**ロットごとにこのシール部分をメーカーメンテナンス（キャッピング）しなければならなかった**。しかし、**手順に組み込まず、追加指図により対応**していた。
- (2) PQ、異なる薬液での知見からメカニカルシールの構造を持つ機器に問題があり、シールレス機器の導入の必要性を検討していたにもかかわらず、問題が残る機器を使用にPVを実施していた。
- (3) PV時に18-50%の薬液の流出を発生していながら、品質部門は**機器の適格性に問題があるにも関わらず、故障によりPVは成立すると判断**していた。

重大な不備事例（3）

1. 内容

海外原薬製造所（化学医薬品）。特別調査。

2. 違反と疑われる条項

省令第10条、第11条、第12条、第13条、第15条

製造所に課せられた生産要求を満たすために、製造所幹部の指示により、逸脱事例について適切に対応せず、原薬を出荷していた。

- (1) 品質管理責任者は、外観試験で見つかった**黒色異物を、十分な調査をすることなく、原薬の凝集物であると判定し、製剤化工場に出荷していた。**
- (2) 製造工程にて、生成物が入った反応液を洗浄確認ができていない廃棄用タンクに流出する**逸脱をしたにも関わらず、十分な逸脱調査を行わず、通常の製品試験のみにて出荷可能と判定していた。**
- (3) **中間体の不純物規格が不適合にもかかわらず、最終製品規格を満たすため問題がないと品質部門が判定していた。**
- (4) 洗浄方法をバリデートすることなく、**毎回、合格するまで洗浄を実施していた。**
- (5) 反応釜の手順に従った定期点検をしていない。
- (6) 重要装置である温度計が**校正不適にもかかわらず、適と判定していた。**

本日の内容

- ▶ 製造所格付け
- ▶ 国際整合の時代に向けた調査
- ▶ **調査時の不備事項と不適合事例**
 - ▶ 実地調査前の製販による確認
 - ▶ 実地調査時の重大な不備事項
 - ▶ **GMP不適合事例**
- ▶ 事例から見えてくるもの
- ▶ まとめ

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、充てん品をトレーへ移す作業、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ー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

国内製造所(生物医薬品)。特別調査。

2. 違反条項

省令第6条第1項、第10条第1項第9号、第12条第1項、第15条第1項第1号

- (1) 製造所出荷判定済み製品について、逸脱発生により、開封・再封緘の包装行為を常習的に行っていたが、これら逸脱はGMP文書ではない“作業メモ”に記載し、**GMP上の製造記録に一切記録を残していなかった。**
- (2) 上記の逸脱は品質部門で把握しておらず、**改めて出荷判定をすることなく出荷されていた。**
- (3) 上記処理は、責任者の指示のもとで行われたが、これら逸脱をGMP文書に記載する必要性について、担当者は認識がなかった。

不適合事例(4)

1. 内容

海外製造所(無菌原薬)。定期調査。国内で無菌化工程なしで充填される製品もあり。

2. 違反条項

省令第23条第1項第1号、第24条第1項第1号・3号・7号 イ違反。

設備面と操作面の両面で無菌性保証が欠如しており、微生物汚染リスクが極めて高い。

(1) 滅菌後の一次容器の取扱い

滅菌後の容器は**クラス10,000の環境下**で取り扱われていたため、改善したが、設置したクリーンブースの適格性が得られなかった。

(2) 無菌的に投入されるべき原料の投入環境の不備

無菌区域で実施されるべき投入が**クラス10,000の環境下**で取り扱われていたため、改善のためにクリーンブースを設置したが、そのデザインが不適切なため、無菌的環境が得られていない。

(3) 一連の作業を行う作業者は無菌操作が実施されていない

平成27年6月25日_CPhI China 2015

⇒無菌操作を実施する上で、十分な教育を受けていない。

不適合事例(5)

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

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
文書管理、逸脱管理、出荷管理など品質システムの全般、及び構造設備の維持管理に
不適切な運用がなされ、品質不良の医薬品が出荷されるリスクがある

(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い

(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い**

(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)なく製品を出荷**

(4) 構造設備の不適切な運用

・製造等に使用する**主要な設備機器のメンテナンスが未実施**

(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

不適合事例(6)

1. 内容:

海外製造所(粗原薬)。特別調査、更新調査。

2. 違反と疑われる条項

GMP省令第6条第3項、第14条第1項第1号及び第19条1項第1号 等
能力を有する職員の適切な配置、変更管理、手順書に基づく業務など

(1) GMP規則への遵守意識の欠如

- ・**個人の資質**で判断・実施するGMP業務が散見
- ・**管理責任者**による基準書の承認日の**バックデート**や**COAの誤記**の見逃しな
- ・**管理責任者**による**不適切なGMP業務の照査**や**承認**

(2) 教育訓練

- ・個人が主体
- ・GMP**組織として機能**できるような教育訓練ではない

(3) 不適切な変更管理

- ・試験法の変更や再解析処理を**担当者レベルの判断**で実施
- ・責任者への**報告・承認の必要のないSOP**

本日の内容

- ▶ 製造所格付け
- ▶ 国際整合の時代に向けた調査
- ▶ 調査時の不備事項と不適合事例
 - ▶ 実地調査前の製販による確認
 - ▶ 実地調査時の重大な不備事項
 - ▶ GMP不適合事例
- ▶ **事例からみえてくるもの**
- ▶ **まとめ**

製造所の意識

製造機器が不適切な状態

測定装置(温度計など)の校正が不適合

洗浄方法が不適切

製造所幹部のGMP遵守意識の欠如

.....

製品の規格試験に適合

問題はない

GMPとは

受動的活動

製造所における製造管理又は品質管理の方法の基準であり、薬事法によって遵守を求められるもの。

主体的活動

製造する製品の品質を保証する手段

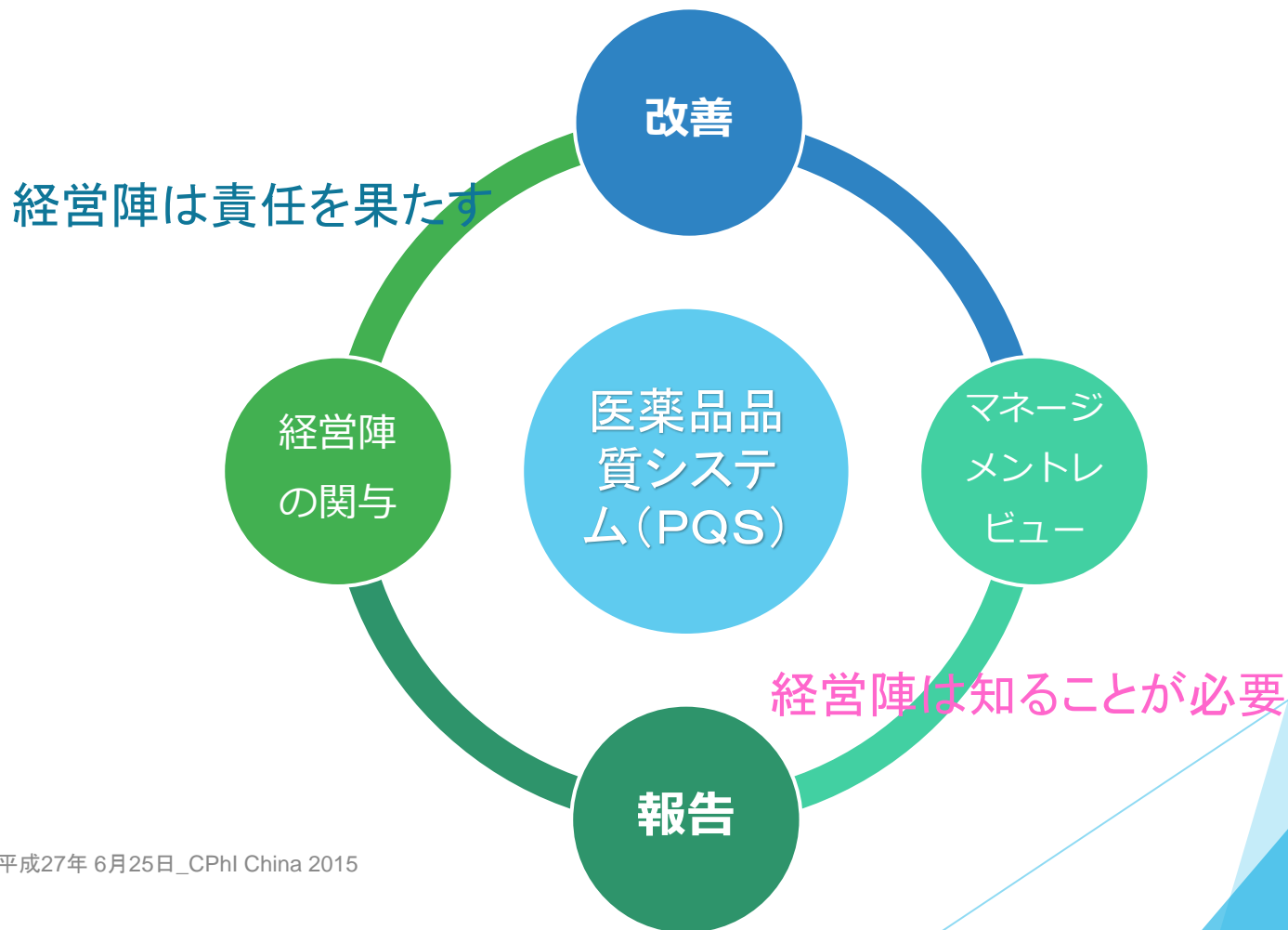
GMP遵守の状況把握

- ▶ 品質方針の有無と遵守
- ▶ 設定した品質目標の達成
 - ▶ 生産目標ではない
- ▶ 適切な資源管理の実現
 - ▶ 人、もの、金・・・資源の活用
 - ▶ 必要な資源の提供
- ▶ 効果的な内部情報伝達の実効性



マネージメントレビュー

GMP遵守を促進するには



本日の内容

- ▶ 製造所格付け
- ▶ 国際整合の時代に向けた調査
- ▶ 調査時の不備事項と不適合事例
 - ▶ 実地調査前の製販による確認
 - ▶ 実地調査時の重大な不備事項
 - ▶ GMP不適合事例
- ▶ 事例から見えてくるもの
- ▶ **まとめ**

規制の手前にあるもの

- ▶ 企業全体のコンプライアンス意識
 - ▶ 経営者が自社をしっかり把握
 - ▶ 従業員への啓蒙活動
 - ▶ 全社員が“生命関連品”を製造しているという責任感
 - ▶ 企業の強固な品質マネジメントシステムで対処
- 品質方針→品質目標→マネジメントレビュー

行政の査察はサンプリングでしかない。企業が責任をもって自社製品の品質を作りこむのが基本。

トレーニングの重要性

- 定期的なGMP教育は常に品質確保の重要性を認識できる。
- 新しい要件、新しい手順書等はタイムリーに教育しなければ意味が無い。
- 必要な従業員にもれなく実施しているか？ 教育記録で実施者、未実施者を把握。
- GMP上の重大な判断を実施する幹部もトレーニングの対象としているか？

GMP活動の原点

・ リスクベースの考え

- ・ ワーストケースを想定したリスクの洗い出し。
- ・ リスクベースの考えにより合理性を求める。
- ・ 変化するリスクに対応する予見性が必要。
- ・ 他者に理路整然と説明ができる。

・ 品質保証の充実

- ・ 製造所の品質マネジメントシステムは、**品質保証の原点**である。堅牢なシステムが品質保証を高める。

・ 品質教育の充実

- ・ **人が製造所のカルチャーを作り出す**

ご清聴
ありがとうございました。