

PMDAのGMP調査の状況 とGMPの今後

PMDA

品質管理部 医薬品品質管理課長

鳴瀬 諒子

2018.4.19 東京ビッグサイト

本日の内容

- P M D A の G M P 調査状況
(調査実績、指導事例)
- G M P の今後の動向
(厚労科研 GMP省令改正)

PMDAのGMP調査状況

○調査実績

○指導事例

海外医薬品製造所数

- 認定製造所 **約2800** (2018年3月時点*)
(* PDMA HP 外国製造業者認定・登録一覧 H30.3.16時点より)
- 5年間(2012年-2016年)の
原薬製造所のGMP適合性調査申請数

	①EU域 (MRA締結国)	② ①以外の PIC/S加盟国	③その他の 地域	合計
バイオ原薬	44	65	7	116
ケミカル原薬	296	186	341	823

GMP調査の最近の実施状況について

- インドを含むアジア諸国を生産拠点とした原薬製造所の増加に対応し、これら地域の製造所への実地調査を強化

実地調査件数からの抽出データ

地域	日本	アジア	欧州	北米	中南米	その他	合計
原薬製造所調査件数	24	130	7	4	3	0	168



実地調査全388施設のうち約40%（168施設）を原薬製造所が占める
 そのうち、約77%がインドを含むアジアの製造所

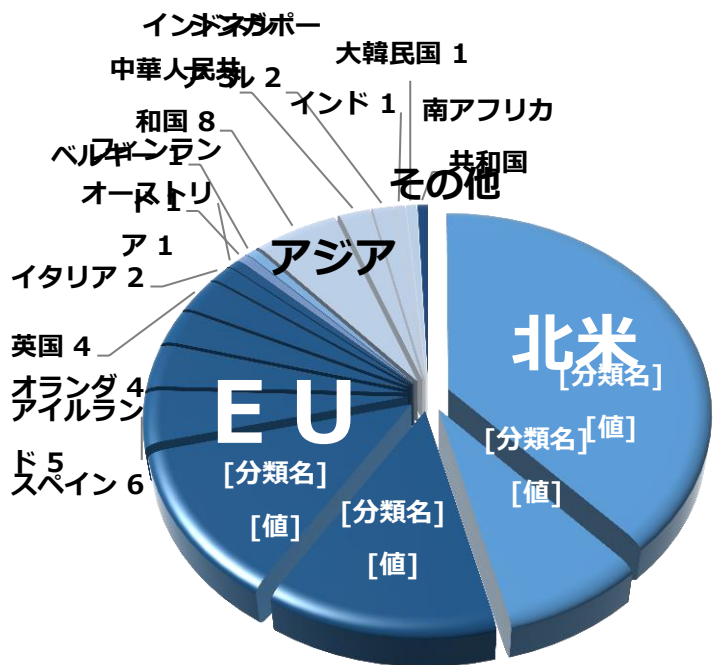
分野	一般	無菌	生物	放射	包装	試験	合計
件数	232	62	72	7	8	7	388
割合(%)	60	16	19	2	2	2	100

(2015年4月～2017年3月)

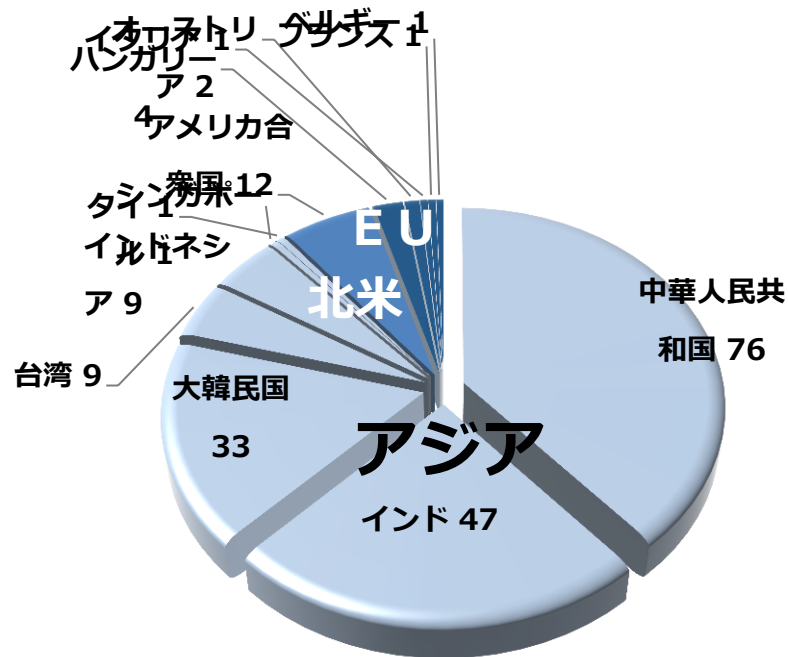
【参考】区分による分類では、全体の約60%が一般区分

GMP実地調査国の変化

- 医薬品業界のグローバル化、後発医薬品の普及による医薬品の流通、調達の変化が、GMP実地調査状況に顕著に反映



※2006年4月～2008年3月（海外139申請の内訳）



※2015年4月～2017年3月（海外197申請の内訳）

製造所の格付けについて

【PMDAによる評価データ】

製造所ランクがCもしくははDの比率 (%)

地域	国内	アジア	欧米
2014～2015年	50	34	18
2016年	32	40	0

※製造所ランク：前頁記載の6つのサブシステムの結果を総合的に評価

S：適合（指導事項なし）

A：適合（指導事項あり。軽度の不備のみ）

B：適合（指導事項あり。中程度の不備あり。）

C：適合だが継続的な指導が必要。

D：重度の不備あり。不適合も含まれる。

実地調査の傾向

1. 調査申請ごとのリスク評価に従って実地調査先を選定。
2. 国内企業の他、アジア地域に注力。
3. PIC/S加盟（2014年7月～）国間の査察報告書を入手し、適切と判断とされれば 実地→書面 と変更する運用。
4. MRAの拡大（2016年4月～）（国：15カ国→28カ国）による査察の簡略。
5. APIプログラムへの参加（2016年11月～）：（医薬品原薬製造業者に対する国際的なGMP 調査合理化プログラム：EU,FDA,HC,TGA,WHO）での情報も加味して判断。
6. 無通告査察の実施。（海外の場合は、立入検査を強化）

PMDA は医薬品原薬製造業者に対する 国際的なGMP 調査合理化プログラムに参加



参加国以外の第三国にある原薬製造所のGMP調査に係る国際協力

抜粋

平成28年11月25日 ニュースリリース

PMDA は、平成28年11月24日から本プログラムに参加することを決めました。本プログラムへの参加により、守秘取り決めの下、他に**参加する各国規制当局から調査計画・調査結果等のGMP 調査関連情報を入手することができること**になります。PMDA はこれらの情報を活用することで、より質の高いGMP 調査を効果的かつ合理的に実施することが可能となります。
また、**PMDA からも、同様の情報を参加する各国規制当局に提供**する予定です。

- 医薬品原薬が様々な国々で製造されている中、GMP 調査の効率性・効果の向上を目指した規制当局間の国際協力
 - ✓ 査察リソースの適正配分
- 欧州（EMA, EDQM）、米国、オーストラリア、カナダ、WHOが参加
- PMDA 国際戦略2015 に沿うもの

PMDAのGMP調査状況

- 調査実績
- 指導事例

PMDAが実施したGMP調査における指摘事項の紹介

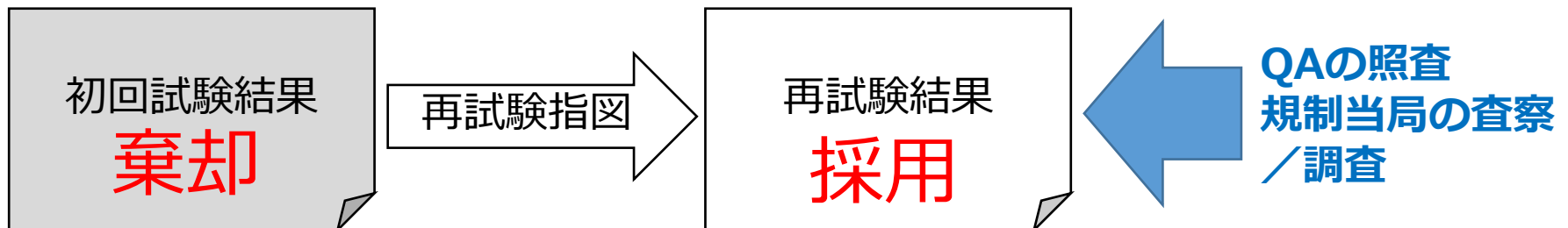
順位	2014年		2015年		2016年	
	項目	件数	項目	件数	項目	件数
1	バリデーション	35	バリデーション	33	文書管理・記録	41
2	文書管理・記録	34	文書管理・記録	25	製品の汚染防止	18
3	製品の汚染防止	24	逸脱管理	19	バリデーション	15
4	逸脱管理	18	製品の汚染防止	13	変更管理	13
5	原材料・中間体の保管管理	10	変更管理	11	逸脱管理	10
6	品質リスクマネジメント	9	製造手順	7	施設設備の管理 (IQ,OQ,PQ.日常点検、校正)	8
7	施設設備の管理 (IQ,OQ,PQ.日常点検、校正)	7	施設設備の管理 (IQ,OQ,PQ.日常点検、校正)	5	品質リスクマネジメント	7
8	教育訓練	5	教育訓練	5	原材料や中間体の保管管理	6
9	出荷判定	5	洗浄バリデーション	5	洗浄バリデーション	6
10	供給者管理	4	製品品質の照査	5	出荷判定	4
	安定性モニタリング	4				

GMP調査(海外原薬製造所)における指摘事項の紹介

事例1：文書管理（データの信頼性）

<不備事項の内容>

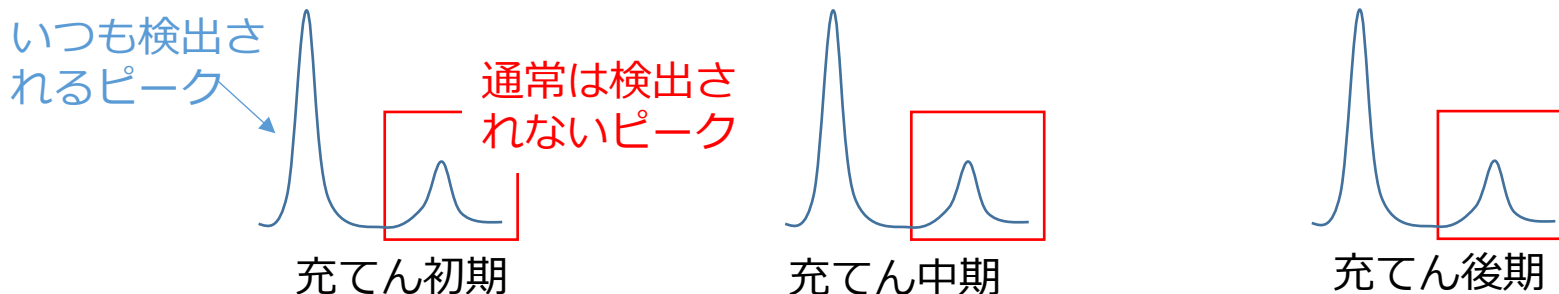
- ✓ PV 1ロット目の原薬の類縁物質試験（HPLC）について、初回試験結果を科学的かつ合理的な根拠なしに棄却し、再試験結果を正式に採用していた。
- ✓ その“初回試験の記録”、“初回試験結果を棄却した判断・考察について言及された文書”を作成していなかった。
- ✓ さらに、QA責任者は、製品品質への影響も評価せずに採用した再試験結果のみが記載されたPV報告書を承認していた。



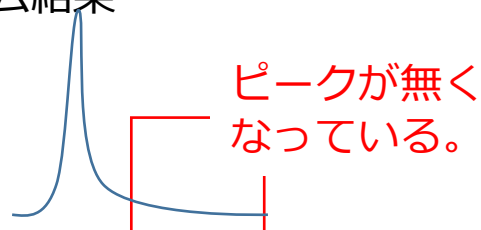
- 初回試験の記録が無い。
- 棄却した判断、考察に関する文書が無い。

事例 1 : 文書管理 (データの信頼性)

1月1日: **初回試験**のクロマトグラム結果 (PVの1ロット目)
(充てん: 原薬の1次容器への充てん)

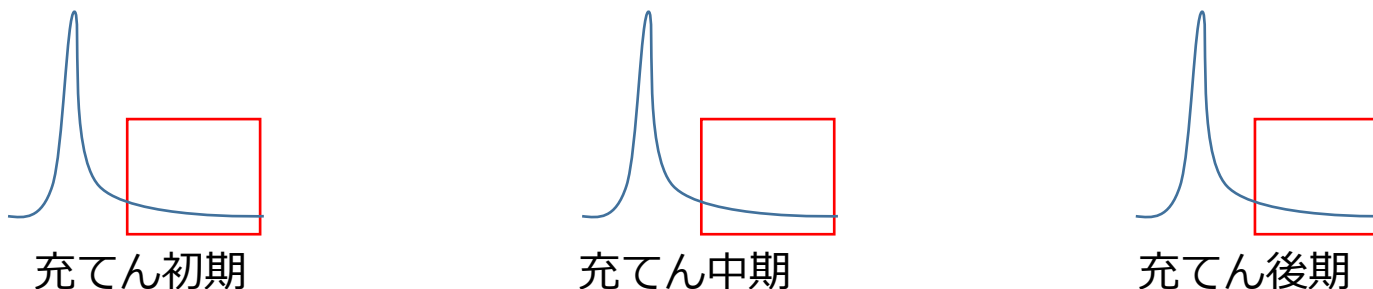


1月2日: **再試験 1**のクロマトグラム結果



充てん初期、中期、後期の検体をコンポジット

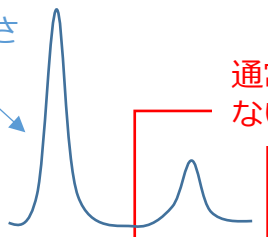
1月3日: **再試験 2**のクロマトグラム結果



事例1：文書管理（データの信頼性）

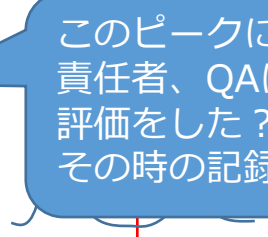
1月1日： 初回試験のクロマトグラム結果（PVの1ロット）

いつも検出されるピーク

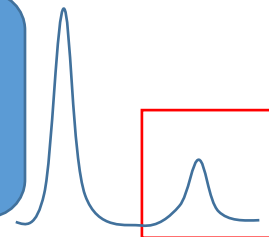


充てん初期

通常は検出されないピーク



充てん中期



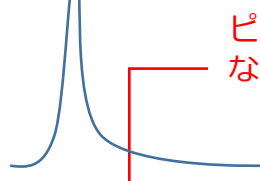
充てん後期

このピークについて、試験責任者、QAはどのような評価をした？
その時の記録は？

2ロット目、3ロット目の結果は？

1月2日： 再試験1のクロマトグラム結果

誰が、どのような理由からコンポジット検体の再試験を指図した？



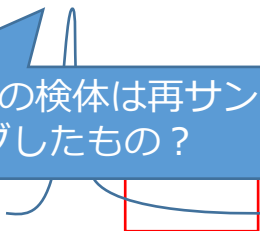
ピークが無く
なっている。

充てん初期、中期、後期の検体をコンポジット

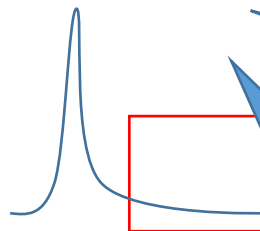
ピークの消失について、試験責任者、QAはどのような評価をした？
その時の記録は？

1月3日： 再試験2のクロマトグラム結果（！採用！）

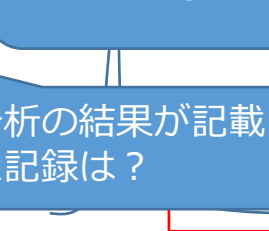
再試験2の検体は再サンプリングしたもの？



充てん初期



充てん中期



充てん後期

初回試験検査を棄却した判断、考察についての記録は？

原因分析の結果が記載された記録は？

再発防止策は講じられている？

事例1：文書管理（データの信頼性）

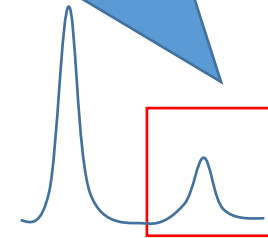
1月1日：初回試験のクロマトグラム結果（PVの1ロット目）

いつも検出されるピーク

通常は検出されないピーク

このピークについて、試験責任者、QAはどのような評価をした？その時の記録は？

2ロット目、3ロット目にこのピークは認められなかった。



充てん初期

充てん中期

充てん後期

1月2日：再試験1のクロマトグラム結果

ピークが無くなっている。

誰が、どのような理由からコンポジット検体の再試験を指図した？

ピークの消失について、試験責任者、QAはどのような評価をした？その時の記録は？

充てん初期、中期、後期の検体をコンポジット

初回試験検査を棄却した判断、考察についての記録は？

1月3日：再試験2のクロマトグラム結果（！採用！）

再試験2の検体は、初回試験と同一。

原因分析の結果が記載された記録は？

充てん初期

充てん中期

充てん後期

再発防止策は講じられている？

記録が無し！！

GMP調査(海外原薬製造所)における指摘事項の紹介

事例2：交叉汚染

製造品目：注射剤用の化成品非無菌原薬

＜不備事項の内容＞

- 製造設備に洗浄済みの表示及び洗浄後であるとの説明もあったが、下記のような表面に目に見える明らかな残留物を調査中に確認した。
 - 複数の製造タンクの白色の残留物
 - 洗浄済みの遠心機内のジェル状の残留物
 - 配管やバルブから液漏れ、結晶の付着

洗浄工程がバリデートされていることを保証できず、製造設備を共有する原薬間の交差汚染の可能性が否定できない。

GMPの今後の動向

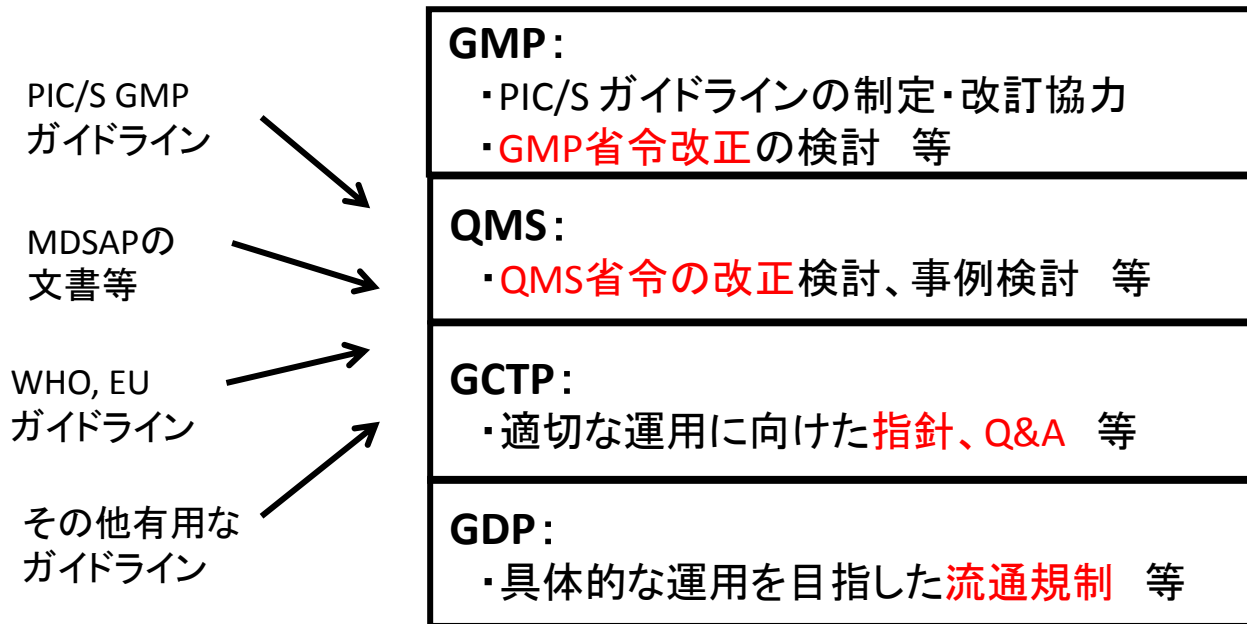
○厚労科研 GMP省令改正

GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際統合化に関する研究

研究の目的:

医薬品 (GMP)、医療機器 (QMS) 及び再生医療等製品 (GCTP) の3つの分野の製造及び品質管理に関するガイドライン等や医薬品の流通規制 (GDP) や医薬品添加剤について、国際的な状況を調査し、国内のガイドライン等に取り込み、明示することで、各製造者の理解、浸透を促し、それぞれの高品質の製品を流通させることを目的とする。

方法と期待される効果



研究代表者: 櫻井信豪

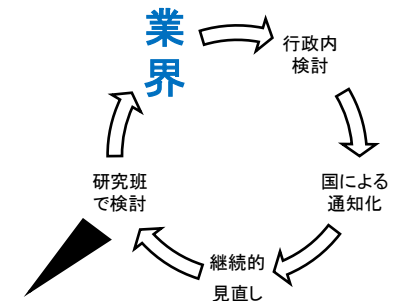
分担研究者

GMP: 坂本知昭 (国衛研)

QMS: 宮本裕一 (埼玉医大)

GCTP: 紀ノ岡正博 (大阪大)

GDP: 木村和子 (金沢大)



高品質の医薬品、医療機器、再生医療等製品、医薬品添加剤の流通を促進

厚労科研（櫻井班）の研究 （GMP関連分野）

「GMP省令改正の検討」

【目的】

公布後約12年が経過したGMP省令を見直し、最新の国際標準としての水準を有する改正案を策定すること。

厚労科研（櫻井班）の研究 （GMP関連分野）

【班メンバー】

研究代表者 櫻井 信豪（PMDA品質管理部）

研究分担者 坂本 知昭（国立医薬品食品衛生研究所）

研究協力者

日本PDA製薬学会、日本製薬団体連合会（日本製薬団体連合会、東京医薬品工業協会、大阪医薬品協会、日本製薬工業協会、日本医薬品直販メーカー協議会、日本家庭薬協会、医薬品製剤協議会、全国配置薬協会、日本医薬品原薬工業会、日本漢方生薬製剤協会、日本ジェネリック製薬協会、日本OTC医薬品協会）並びに東京都、京都府及び大阪府の薬務主管部署の方々

PMDA品質管理部

オブザーバー 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課

【背景】

医薬品GMPをとりまく環境の変化 年表

2005	2010	2015	2020
<ul style="list-style-type: none">●GMP省令改正('04/12)	<ul style="list-style-type: none">●ICHQ9(品質リスクマネジメント)通知('06/9)●ICH Q10(医薬品品質システム:PQS)通知('10/2)	<ul style="list-style-type: none">●改訂GMP施行通知('13/8)●日本のPIC/S加盟('14/7)●PQRモック('14)●化血研問題→一斉点検('15~'16)	<ul style="list-style-type: none">●データ完全性ガイドライン(MHRA他'16)●添加剤自主('16)●PIC/SガイドラインにPQS導入('17/1)●QRM他モック('17)●SMFモック('18予定)

【背景】

医薬品GMPをとりまく環境の変化 年表

2005

2010

2015

2020

●GMP省令改正('04/12)

●ICHQ9(品質リスクマネジメント)通知('06/9)

●ICH Q10(医薬品品質システム:PQS)通知('10/2)

●改訂GMP施行通知('13/8)

●日本のPIC/S加盟('14/7)

最新の国際標準としての
水準を有する改正案を策定

●データ完全性がドライン
(MHRA他'16)

●添加剤自主('16)

●PIC/Sガイドラインに
PQS導入('17/1)

●QRM他モック('17)

●SMFモック('18予定)

時代の変化を反映した施策も必要

青字:厚労科研成果物

GMP省令改正の方向性

患者の保護
国際標準のGMP基準を有する省令を策定

【見直しの観点】

- ◆品質保証体制の充実の観点
- ◆グローバルな観点
- ◆最近の不正製造問題や承認書との整合性確保も意識

- ✓ ICH Q10がトライン（医薬品品質システム）を省令に導入
- ✓ GMP施行通知（2013/8/30）追加項目を省令に引き上げ
- ✓ 製造業者と製販業者の情報共有・連携の強化
- ✓ GMP活動における必須プロセス・事項を省令に明示
- ✓ その他

GMP改正省令案の紹介 (厚労科研 櫻井班)

【主な改正提案事項】

- ◆ 医薬品品質システム
- ◆ GMP施行通知（平成25年8月30日付）に追加した、PIC/S GMPガイドライン重要項目
- ◆ 承認書遵守の徹底
- ◆ 品質保証（QA）部署/担当の設置
- ◆ 製販への連絡・製販との連携
- ◆ 設備共用に関する規定
- ◆ Data Integrity

※ あくまで研究班の提案

医薬品品質システム

- ◆ 上級経営陣の責任ある関与
- ◆ 品質方針・品質目標に沿った活動
- ◆ マネジメントレビューの実施

- タイムリーな情報伝達（上申）
- 上級経営陣による品質重視の経営判断
- 適切なリソースの配分



医薬品品質システムのさらなる浸透を

GMP施行通知（平成25年8月30日付）に追加した PIC/S GMPガイドライン重要項目

1. 品質リスクマネジメント
2. 製品品質の照査
3. 安定性モニタリング
4. 原料・資材の参考品保管
5. 原料等の供給者管理

施行通知レベルから省令レベルへ



確実な実施を

品質保証（QA）部署/担当の設置

【QA部署の機能】

- ◆製造部門・QCを、第3者的立場から評価する。
- ◆変更管理など品質管理監督システム活動の責任を負う。
- ◆承認書との整合性確保においても、重要な役割。
 - 変更の承認書への影響評価

承認書遵守の徹底

【背景】

- 不正製造問題・一斉点検により7割の品目で承認書との相違
⇒製造所も自社の責任として、承認書遵守の活動が必要。
⇒製造業者－製販業者の連絡体制の強化。

◆変更管理

- QAの責任の下「承認書への影響評価」
- 製造販売業者への連絡
→適切な行政アクセス（薬事手続き含む。）

◆外部委託業者の管理（ICH Q10がトライン）

- 外部試験検査機関などの変更管理も把握

製販への連絡・製販との連携

◆ 製造販売業者との取決め

GQP省令第7条（製造業者との取決め）を、GMP省令要求事項としても明記。

◆ 取決めに基づいた連絡・連携の実施

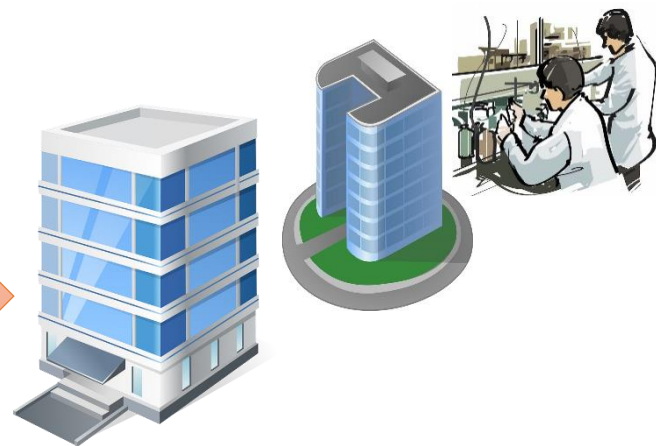
- 品質に影響の恐れのある事案の発見・情報入手
 - ✓ 安定性モニタリング結果の異常値
 - ✓ 重大な逸脱
 - ✓ 品質・承認書に影響のある変更
 - ✓ 品質情報



製造業者／製造所

- ◆ 品質に関わる情報
- ◆ 薬事制度に関わる情報

双方向のアクセス



製造販売業者

設備共用の禁止規定

【背景】

- ◆GMP設備の、GMP省令が適用されない製品との共用に関する考え方は、事例集でしか明示されていない。

事例集9-28：

- ✓ 除草剤、殺虫剤等強い毒性のある物は共用禁止。
- ✓ その他の製品（GMP省令が適用されない医薬品、医薬部外品、医療機器、化粧品、動物用医薬品、食品等）は別の設備使用が望ましいが、やむを得ず兼用の場合は、GMP適用医薬品と同一レベルの管理を・・・。

- ◆国内製造所で、農薬の設備共用による不適合事例。

設備共用の禁止規定

GMP設備共用の禁止規定を整理の上、省令に明示。

【整理案】

- ◆ GMP適用の構造設備の共用を禁止するもの。
「除草剤」、「殺虫剤」、「農薬」などの
毒性があるもの
- ◆ 人への安全性を考慮した残留許容値を設定・
交叉汚染防止対策を講じる場合に限り、共用を
許容するもの。
「治験薬」、「化粧品」・・・

Data Integrity

◆ 「文書及び記録の完全性」の確保を省令に明示。

Data Integrityの確保は、GMP活動の基本。

※Data Integrityは新しい規制要件ではない。



自社におけるData Integrity確保体制の見直しを！

厚労科研（櫻井班）が提供したサポートツール

□製品品質の照査の事例

平成26年6月13日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡 「製品品質の照査報告書記載例について」

<http://www.pmda.go.jp/files/000202986.pdf>

□医薬品品質システム、品質リスクマネジメント、品質マニュアル、 マネジメントレビュー

平成29年7月7日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡 「医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントの活用について」

<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0001.html>

□医薬品添加剤GMP自主基準2016版

平成28年8月24日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡 「医薬品添加剤GMP自主基準について」

<http://www.jpec.gr.jp/gmpguide/gmp2016.pdf>

□サイトマスターファイル（準備中）

製薬協・APAC（Asia Partnership Conference of Pharmaceutical Associations）での課題としてアジア規制当局、業界団体も調整して作成中。

ご清聴ありがとうございました。

<http://www.pmda.go.jp/>

