



CPhI China 2017

PMDAのGMP調査の指導事例 と今後の動向

(GMP inspection experience of PMDA and
future perspective of GMP in Japan)

PMDA 品質管理部 医薬品品質管理課

課長 鳴瀬諒子

2017. 6. 20

Shanghai New International Expo Center

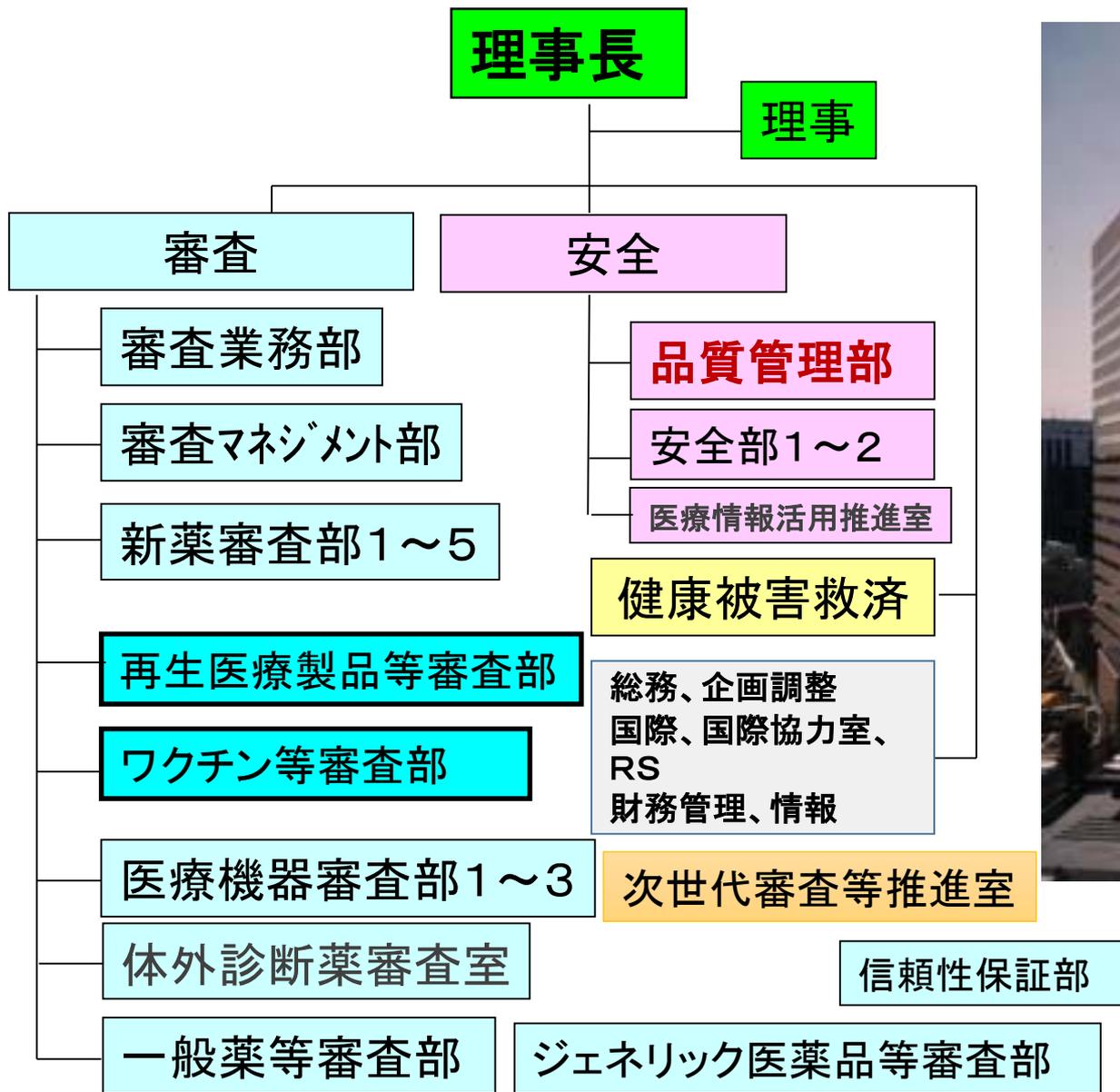
本日の内容

1. PMDAのGMP調査状況
2. 最近のGMP調査の指導事例
(データインテグリティの観点で)
3. 日本のGMPの動向 (GMP省令改正)
4. アジア医薬品・医療機器トレーニングセンターでの活動
5. まとめ

本日の内容

1. PMDAのGMP調査状況
2. 最近のGMP調査の指導事例
(データインテグリティの観点で)
3. 日本のGMPの動向 (GMP省令改正)
4. アジア医薬品・医療機器トレーニングセンターでの活動
5. まとめ

医薬品医療機器総合機構(PMDA)について



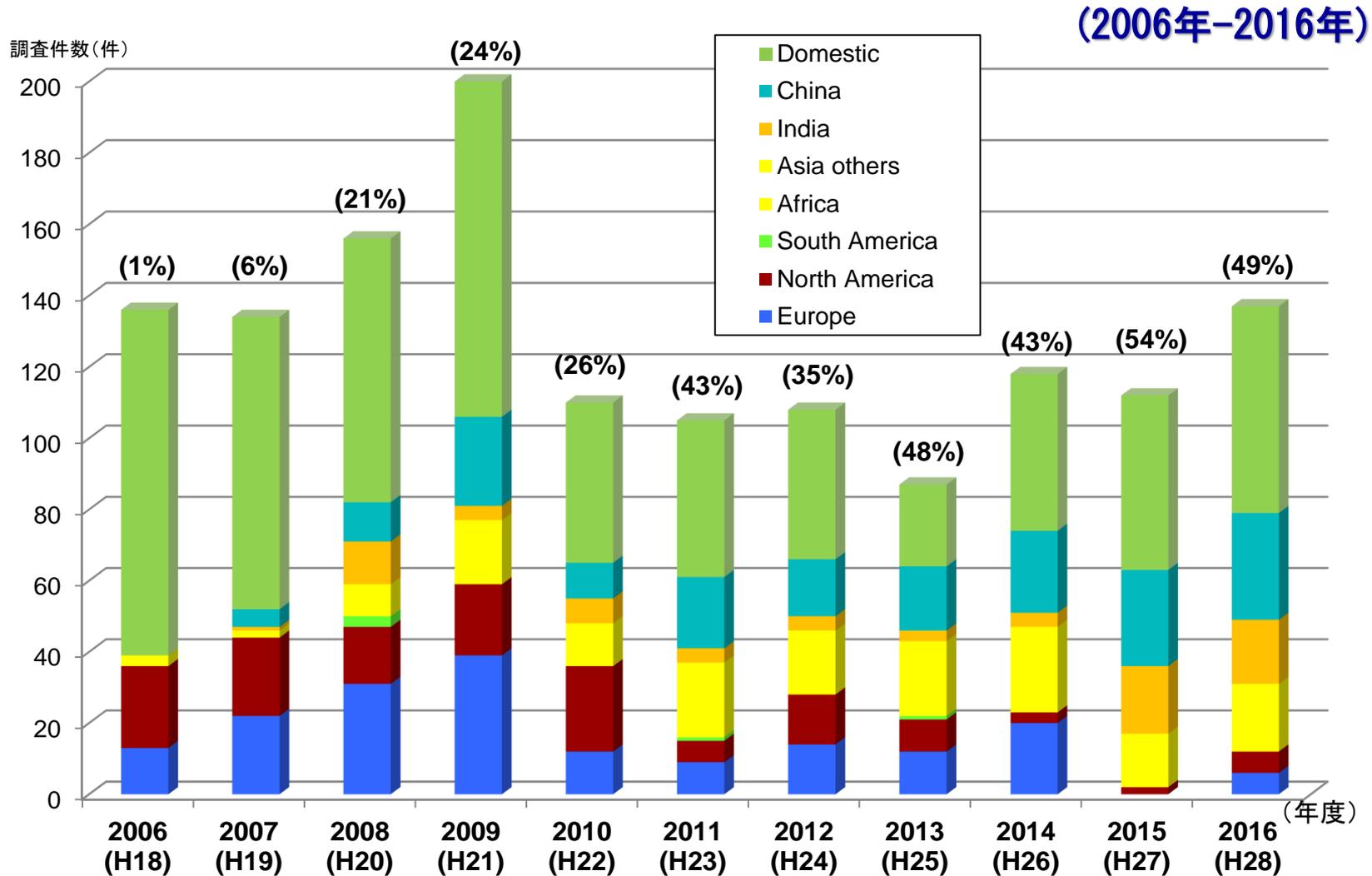
規格基準部

関西支部

北陸支部

※平成29年1月現在

国内・海外実地調査件数 地域別年次推移



%は全体に対するアジアの比率

実地調査の傾向

- ◆ 調査申請ごとのリスク評価に従って実地調査先を選定。（調査実績、海外当局の調査情報等）
- ◆ 国内製造所の他、アジア地域に注力。
- ◆ PIC/S加盟国間の査察報告書を手に入れ、適切と判断とされれば 実地→書面 と変更する運用。
- ◆ MRAの拡大（国）による査察の簡略。
- ◆ 国内製造所に対しては無通告査察の開始。

【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。

中程度以上の不備事項の傾向

- 2016年は**文書管理及び記録**に関する中程度以上の不備が目立って増加

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				

本日の内容

1. PMDAのGMP調査状況
2. 最近のGMP調査の指導事例
(データインテグリティの観点で)
3. 日本のGMPの動向^{まとめ}(GMP省令改正)
4. アジア医薬品・医療機器トレーニングセンターでの活動
5. まとめ

PIC/S DIガイドライン (案)

(DRAFT PIC/S GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS)

査察当局に向けたガイダンス

目的

- ・ データ完全性に関する要素を、調査に効果的に組み込むことを促進。
 - ・ データ完全性に関して、調査のハーモナイズ・質の確保。
 - ・ データ完全性に関するリスクベースの査察計画作成。 etc.
- ・ **GMP・GDP施設を対象。**
 - ・ 本ガイドは規制を受ける側に追加の薬事的負荷をかけることを意図していない。
 - ・ 現行の業界標準(Industry Practice)に関連した既存のPIC/S要求事項の解釈についてのガイダンスを提供することを目的としている。

PIC/S DIガイドライン（案）

(DRAFT PIC/S GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS)

データ管理

『データのライフサイクルにわたって、
完全で、一貫し、正確な記録を保証すること。』

・ リスクに比例した管理対策

データの重要性

- ・ データは何の決定に対して影響するか?(出荷判定≫倉庫の清掃記録)
- ・ データの製品品質への影響は?(有効成分の含量≫摩損度)

データに対するリスク

- ・ (無意識・故意に依らず)変更・ねつ造・削除・紛失への脆弱性と検出可能性
- ・ 結果の主観性
- ・ 手順の複雑さ etc.

PIC/S DIガイドライン（案）

(DRAFT PIC/S GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS)

データ管理における、経営陣・上級経営陣の責任

- ✓ 経営陣のデータ完全性に対する知識・理解が、組織のデータ管理の成功にとって重要。
- ✓ 上級経営陣: ICHQ9の原則を用いて、データ完全性に関するリスクを最小限に抑えること。
- ✓ 残存リスクを特定するためのシステムの実践をすること。
- ✓ データ管理に、適切な資源配分を行うこと。
- ✓ Quality Culture: オープンな職場環境を目指すこと。
逸脱と失敗を伝達・共有⇒CAPA

etc.

PIC/Sガイドライン案からの抜粋

- Good Documentation Practices (ALCOA+)
- 紙記録に関して期待される項目
- コンピュータ化システムで扱う記録に関して期待される項目

Good Documentation Practices (GDocPs)

ALCOA+

- Attributable(帰属)
- Legible(判読可能)
- Contemporaneous(同時)
- Original(オリジナル)
- Accurate(正確)
- Complete(完全)
- Consistent(整合)
- Enduring(耐久)
- Available(入手可能)

Attributable(帰属)	記録されたタスクの <u>実行者が特定</u> できる
Legible(判読可能)	全ての記録は <u>保存期間中いつでも判読可能</u> 。電子データの検索、抽出。
Contemporaneous (同時)	アクション、事象、決定の証拠はそれらが <u>発生したその時に記録</u> しなければならない。決定の際に何が影響したかを正確に証明する。
Original(オリジナル)	紙(通常静的)の場合も電子的(通常動的)な場合も <u>情報を最初に取り込んだものがオリジナル記録</u> である
Accurate(正確)	正確性を達成するために 設備の適格性、データ照査手順、従業員の教育

<p>Complete (完全であること)</p>	<p><u>事象を再現できるだけの記録</u> 電子的に生成されたデータが完全であるためには関連するメタデータ*も含まれていなければならない。 (* : データのデータ(作成日時、作成者、データタイトルなど))</p>
<p>Consistent (一貫していること)</p>	<p>Good Documentation Practiceはいかなるプロセスにも例外なく適用される。</p>

紙記録に関して期待される項目

- 記録用紙(原本)の作成
- 記録用紙の配布および管理
- 記録の記入
- 記録の訂正
- 記録の確認
- 記録の保管
- 記録原本の廃棄

コンピュータ化システムで扱う記録に関して期待される項目

- ✓ コンピュータ化システムの適格性確認及びバリデーション
- ✓ コンピュータ化システムのセキュリティ
- ✓ オーディットトレイル
- ✓ データの取得/入力
- ✓ コンピュータ化システムの中でのデータ照査
- ✓ 電子データの保存と廃棄

本日の内容

- PMDAのGMP調査状況
- 最近のGMP調査の指導事例
(データインテグリティの観点で)
- **日本のGMPの動向(GMP省令改正)**
- アジア医薬品・医療機器トレーニング
センターでの活動
- まとめ

GMP省令の改正の検討

施行通知レベルから省令レベルへ

- 品質保証の充実の観点
- グローバルな観点
- 最近の不正問題も意識

- ◆患者保護を第一
- ◆国際的にも通用する製造管理、品質管理（企業の製品輸出への対応）

GMP省令改正に向けて、医薬品品質システムの導入を議論中

1) 品質リスクマネジメント

2) 製品品質照査

3) 安定性モニタリング

4) 原料の参考品保管

5) 供給者管理

6) バリデーション基準関連

● 医薬品品質システム(PQS)

● 経営者の関与(マネジメントレビュー等)

● サイトマスターファイル 他

厚生労働行政推進調査事業費補助金

平成28年度 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

「GMP, QMS, GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究」

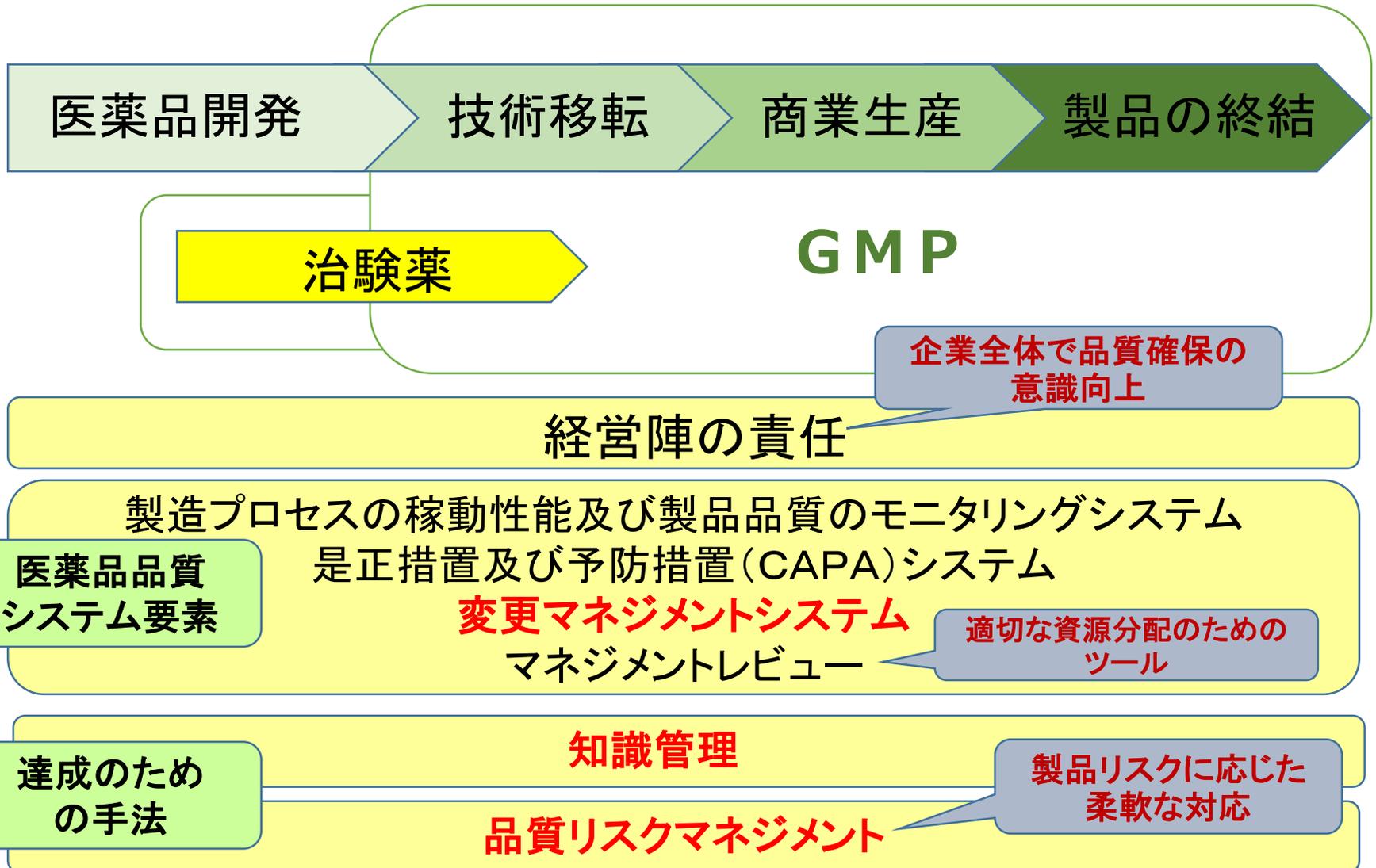
研究代表者 PMDA品質管理部 部長 櫻井信豪

経営層の関与 マネジメントレビュー／製品品質の照査の活用

- 経営層にタイムリーに情報が伝達できるか？
- その情報は適切であるか？（正確さ、深さ）
- 経営層は遅滞なく判断が出来ているか？（品質重視）
- 経営層はリソースの配分を適切にできているか？
- 行政へのアクセスの決断

ICH Q10のさらなる浸透を

製品のライフサイクル (ICH Q10の概念)



「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」(平成22年2月19日付け課長通知)

承認書遵守の製造の徹底について

平成28年6月1日 薬生審査発0601第3号 / 薬生監麻発0601第2号

厚生労働省医薬・生活衛生局 審査管理課長 / 監視指導・麻薬対策課長

「医薬品の製造販売承認書に則した製造等の徹底について」

1. 承認書と製造実態の定期的な整合の確認

- 品質部門 ⇒ 製造部門、QA部門 ⇒ 試験検査部門 など、第3者による定期的な確認の徹底
- 製造販売業者が製造業者を監督し、徹底すること。

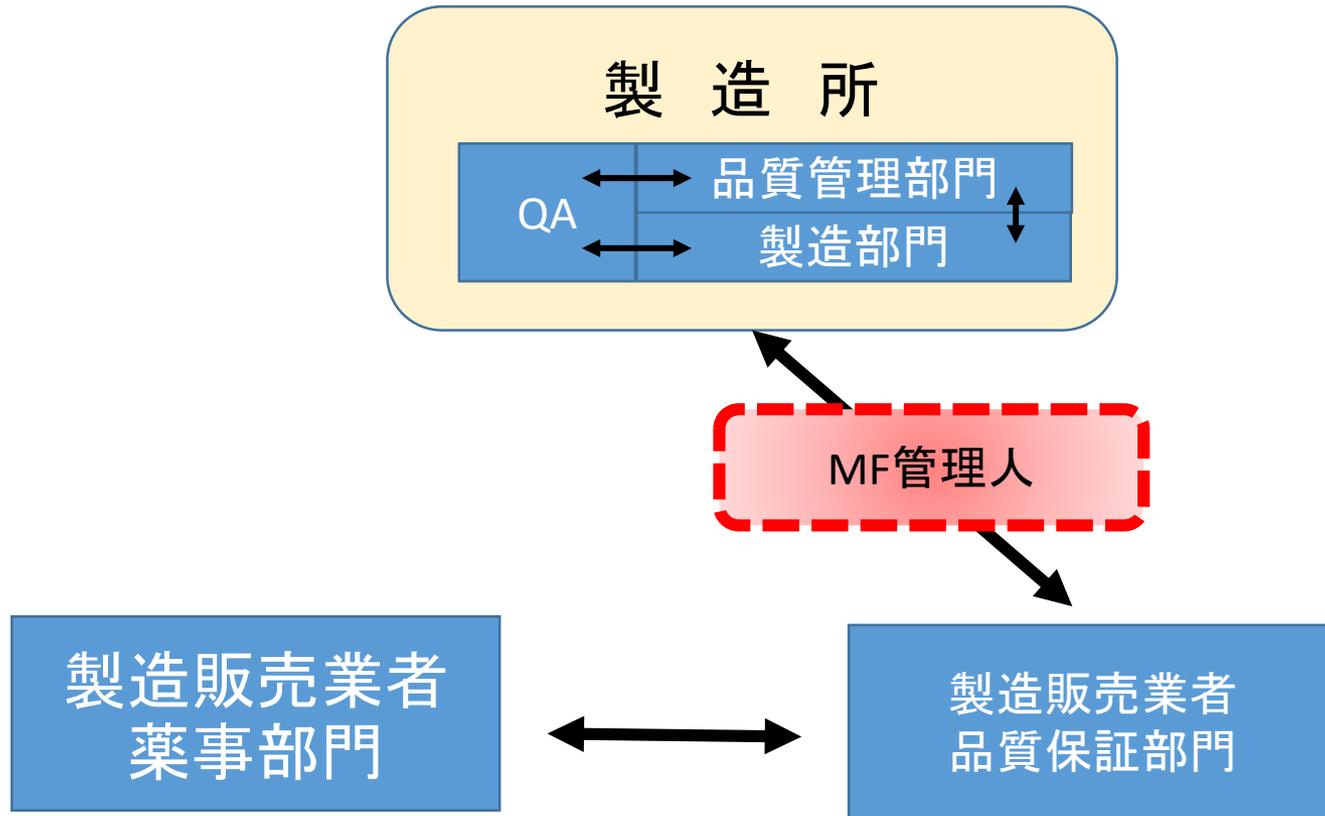
2. 変更管理の適切な実施体制の確保

- 製造販売業者は、製造業者から製造方法等の変更に関する情報入手し、薬機法上の手続を適切に行う組織体制を構築すること。
- 製造部門、薬事部門、製造販売業者と変更情報について連携すること。

3. 再発防止の徹底

- 承認書と製造実態の相違や薬機法上の手続き不備があった場合、当局に速やかに報告
- 原因究明、再発防止対策

各組織間の連携の必要性



- ◆ 製造所QAは製造部門、品質管理部門をしっかり把握しているか？
- ◆ 製造所QAは承認内容を把握しているか？
- ◆ 対行政窓口である製造販売業者の薬事部門は製造所の変更等の把握をしているか？
- ◆ 製造販売業者・品質保証部門は製造所のGMP管理状況を把握しているか？

製造販売業者の責務

- ◆ 製造販売業者は各製造所の状況について情報を適切に入手すると共に、(必要に応じ、実地に)定期的な確認をする必要がある。
- ◆ 自社製造、他社への委託製造、どちらでも、同じレベルの品質保証が実現されるべき。
- ◆ 「海外企業なので、十分に情報が入手できない」、「委託製造だから品質対策が十分に出来ない」というのは、本末転倒。

※医薬品医療機器法(第18条 医薬品等の製造販売業者等の遵守事項等)
GQP省令(第7条 製造業者等との取決め)
(第10条 適正な製造管理及び品質管理の確保)

本日の内容

- PMDAのGMP調査状況
- 最近のGMP調査の指導事例
(データインテグリティの観点で)
- 日本のGMPの動向(GMP省令改正)
- **アジア医薬品・医療機器トレーニング
センターでの活動**
- まとめ



アジア医薬品・医療機器トレーニングセンター 設立記念会 平成28年4月7日開催

PMDA アジア医薬品・医療機器トレーニングセンター

GMP分野のトレーニング

日本製薬工業協会の協力の元 模擬査察によるGMP査察官のトレーニング

リスクベースの査察計画

製品品質リスクの理解

データの完全性

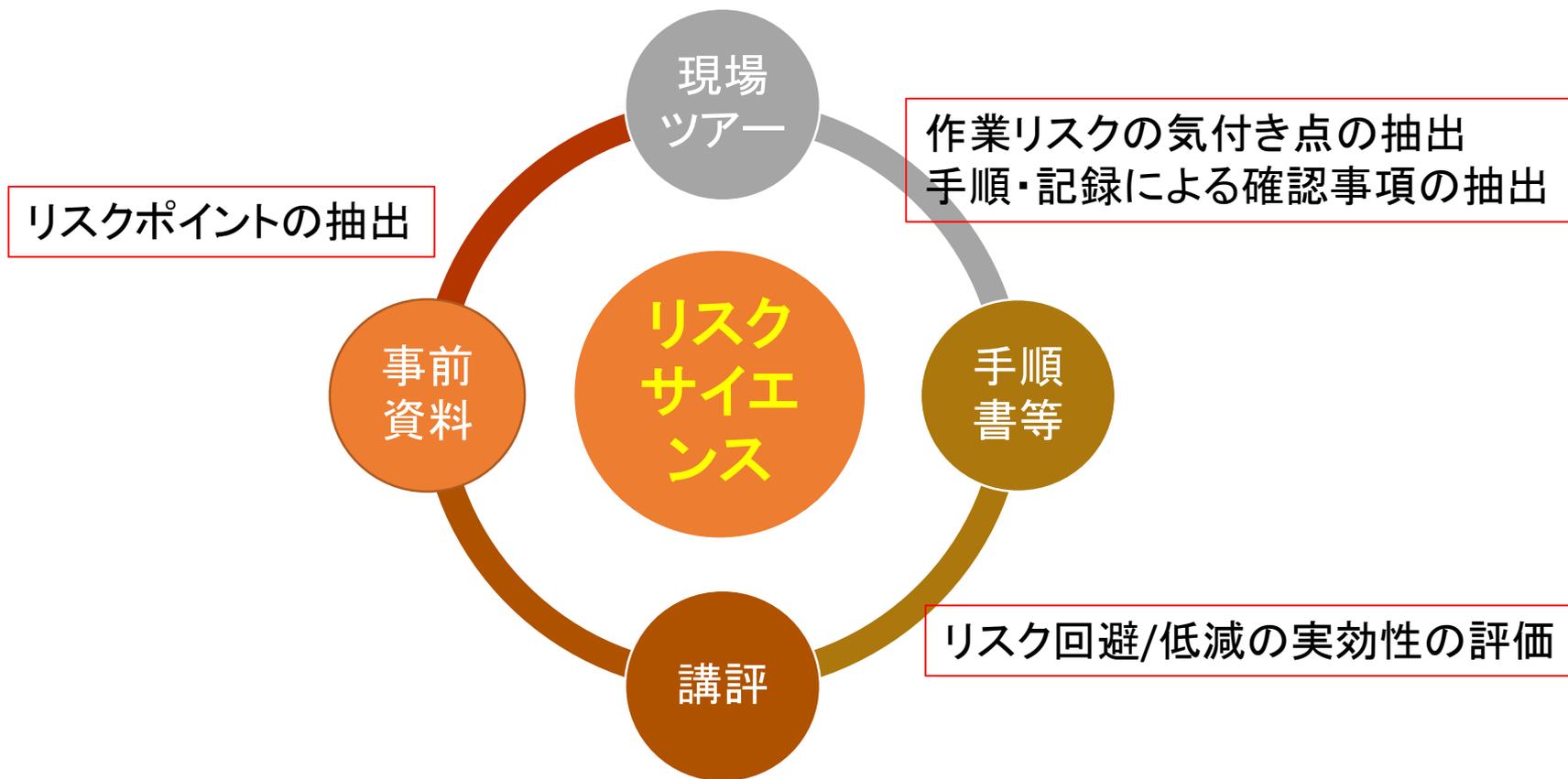
特にアジア地域のGMP査察官の
スキルアップ・平準化



アジア地域の医薬品製造所の
GMPレベルの向上

2016年12月 固形製剤工場で実施し高い評価を得た
2017年7月 ワクチン工場で（特に無菌分野） 予定

PMDAが実施するGMP模擬調査



所定の様式を使用することにより研修生間での同一理解

本日の内容

- PMDAのGMP調査状況
- 最近のGMP調査の指導事例
（データインテグリティの観点で）
- 日本のGMPの動向（GMP省令改正）
- アジア医薬品・医療機器トレーニング
センターでの活動
- まとめ

●GMP省令改正

- 1) 品質リスクマネジメント →品質リスクの洗い出し、文書化
- 2) 製品品質照査 →定期的に必ず実施
- 3) 安定性モニタリング
- 4) 原料の参考品保管
- 5) 供給者管理 →リスクに応じた定期的な確認を
- 6) バリデーション基準関連

- 経営者の関与(マネジメントレビュー等)
- 製品品質システム(PQS)の導入
- サイトマスターファイル 他

●その他(データの信頼性の確保など)

GMP調査の課題

- データの完全性、信頼性の確認（不正？誤り？）
- “不正”に対応する方策は？そもそもの企業風土？
 - 風土・文化の改善は経営者の責務
- “相違”の確認。→ 製造販売業者の責務
- 国内製造所への調査も充実。
- そもそも「実地調査率」の向上。
 - 制度上の問題も。品目確認よりシステム確認へ。

ご清聴ありがとうございました。

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

