



CPhI China 2017

PMDA的GMP调查指导案例及 今后的动向

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

PMDA 品质管理部 医药品质管理课

课长 鸣濑凉子

2017. 6. 20

Shanghai New International Expo Center

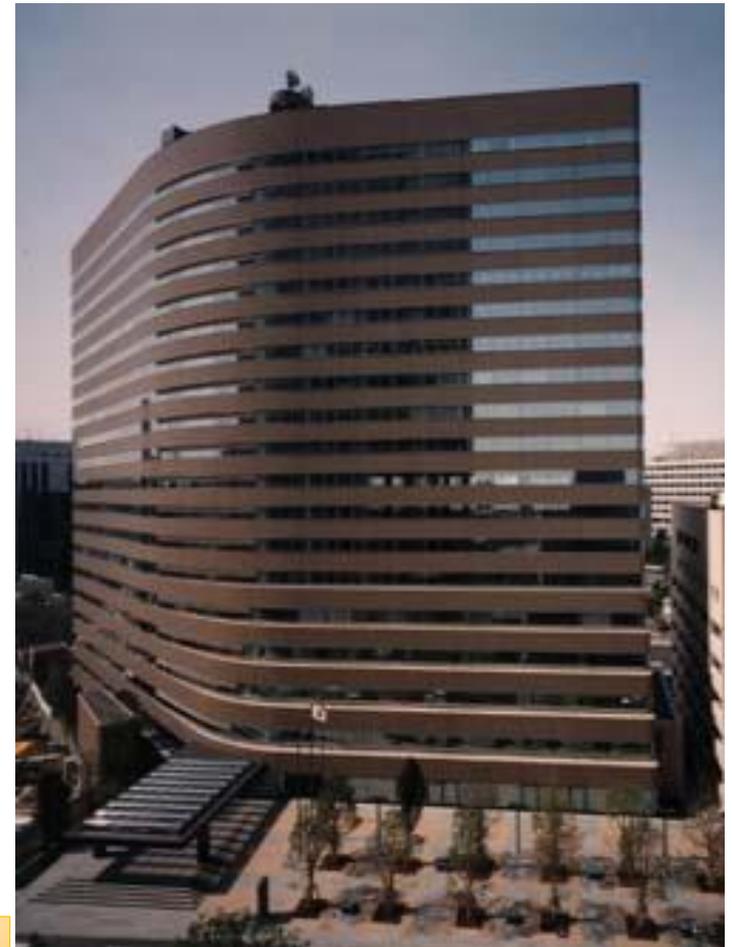
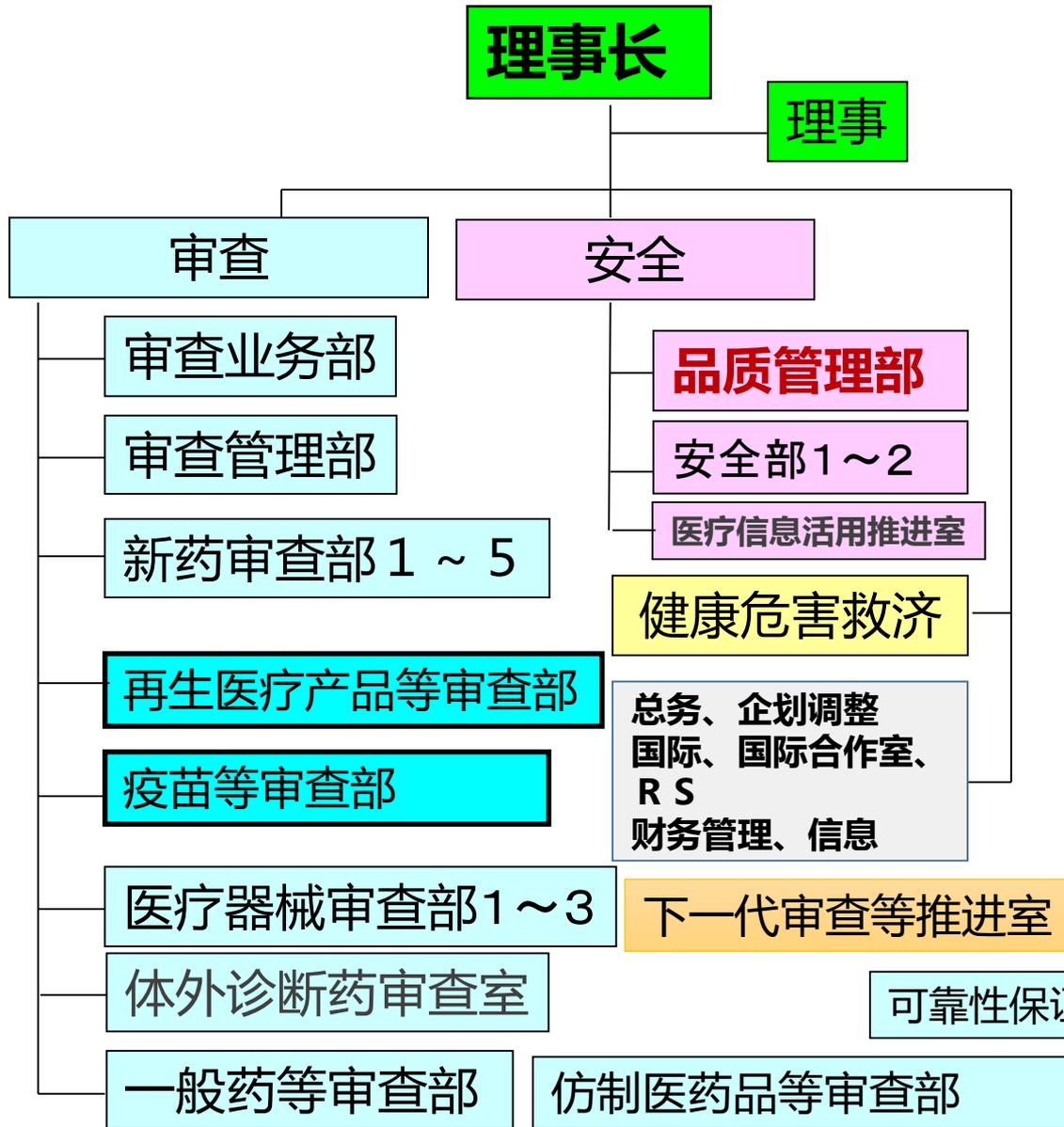
今天的内容

1. PMDA的GMP调查情况
2. 最近GMP调查的指导案例（从数据完整性的角度）
3. 日本GMP的动向（GMP 规章修改）
4. 在亚洲医药品、医疗器械研修中心的活动
5. 总结

今天的内容

1. PMDA的GMP调查情况
2. 最近GMP调查的指导案例（从数据完整性的角度）
3. 日本GMP的动向（GMP 规章修改）
4. 在亚洲医药品、医疗器械研修中心的活动
5. 总结

医药品医疗器械综合机构 (PMDA)

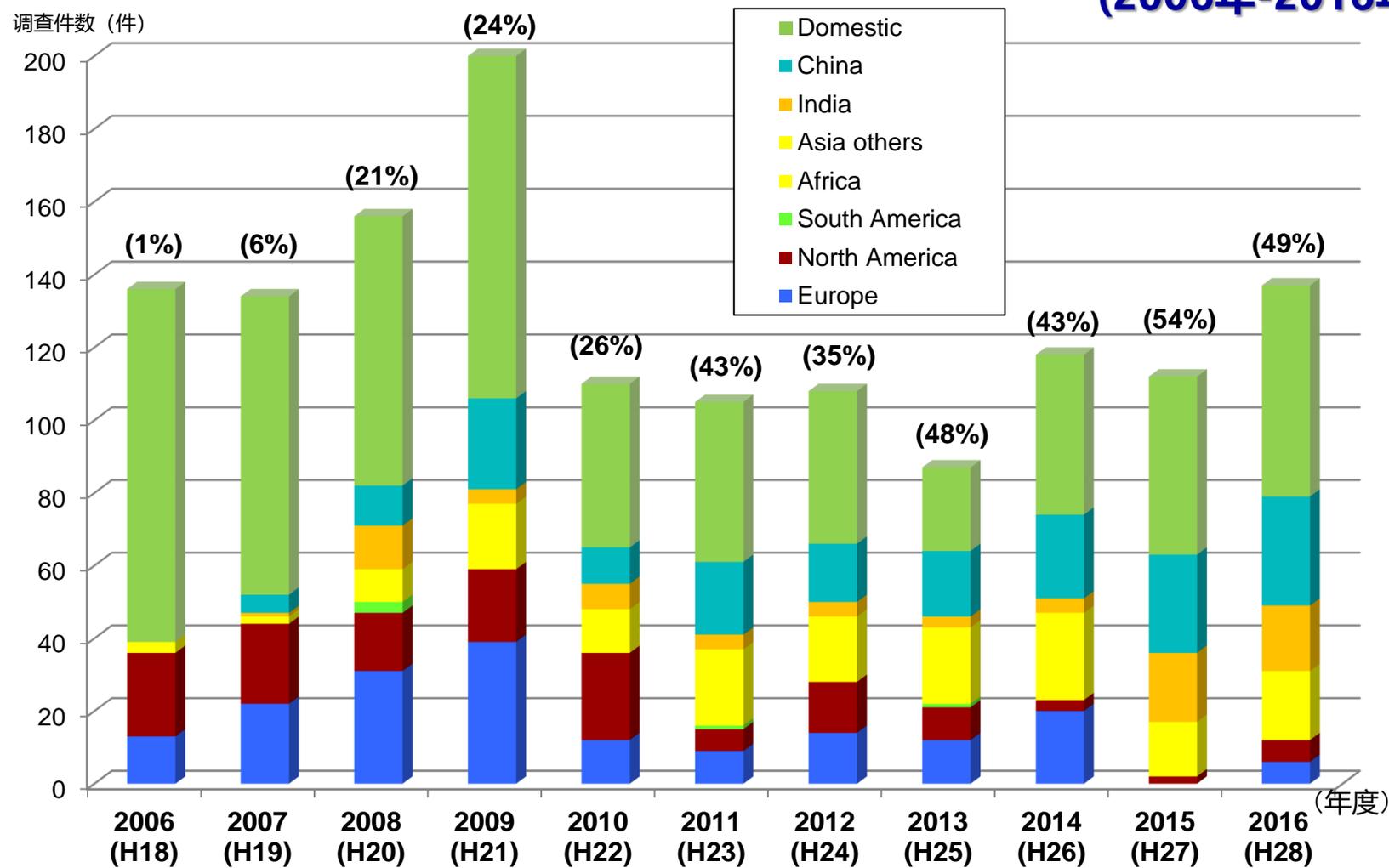


关西支部
北陆支部

※2017年1月现在

日本国内、海外实地调查件数 各地区的年度推移

(2006年-2016年)



%为亚洲所占的比例

实地调查的动向

- ◆根据每一调查申请的风险评估，选定实地调查对象单位。（调查实绩、海外部门的调查信息等）
- ◆不仅对日本国内的厂家，还倾力于亚洲地区。
- ◆获取PIC/S加盟国间的稽查报告，如果判断为恰当，就由实地调查→变更为书面审核。
- ◆通过MRA的扩大（国），对稽查进行简化。
- ◆开始对日本国内制造厂实施无事先通知的稽查。

制造厂的评级

【PMDA的评估数据】

制造厂等级为C或者D的比例 (%)

地区	日本国内	亚洲	欧美
2014 ~ 2015年	50	34	18
2016年	32	40	0

※制造厂等级：对上一页记载的6个子系统的结果进行综合评估

S：适合（无指导事项）

A：适合（有指导事项。只有轻度的缺陷）

B：适合（有指导事项。有中度缺陷。）

C：虽然是适合，但是需要持续指导。

D：有重度缺陷。包括不适合。

中度以上缺陷事项的动向

- 2016年**文件管理及记录**方面的中度以上的缺陷显着增加

顺序	2014年		2015年		2016年	
	项目	件数	项目	件数	项目	件数
1	验证	35	验证	33	文件管理、记录	41
2	文件管理、记录	34	文件管理、记录	25	防止产品污染	18
3	防止产品污染	24	稳定性管理	19	验证	15
4	偏差管理	18	防止产品污染	13	变更管理	13
5	原材料、中间体的保管管理	10	变更管理	11	偏差管理	10
6	品质管理	9	制造程序	7	设施设备的管理 (IQ, OQ, PQ, 日常点检、校正)	8
7	设施设备的管理 (IQ, OQ, PQ, 日常点检、校正)	7	设施设备的管理 (IQ, OQ, PQ, 日常点检、校正)	5	品质管理	7
8	教育训练	5	教育训练	5	原材料和中间体的保管管理	6
9	出货判定	5	洗净验证	5	洗净验证	6
10	供给侧管理	4	产品品质的检验	5	出货判定	4
	稳定性监测	4				

今天的内容

1. PMDA的GMP调查情况
2. 最近GMP调查的指导案例（从数据完整性的角度）
3. 日本GMP的动向（GMP 规章修改）
4. 在亚洲医药品、医疗器械研修中心的活动
5. 总结

PIC/S DI指南 (案)

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

对稽查部门的指导意见

目的

- 、 促进有效地把数据完整性方面的要素纳入调查中。
- 、 确保数据完整性调查的协调和质量。
- 、 制定基于风险的数据完整性稽查计划。 etc.

- 以**GMP、GDP设施**为对象。
- 本指导意见并不意图增加受监管方所承受的药政负担。
- 目的是对现行行业标准(Industry Practice)相关的既有PIC/S要求事项的解释，提供指导意见。

PIC/S DI指南 (案)

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

数据管理

“在整个生命周期，
保证完整、一贯、正确的数据记录。”

• 与风险成比例的管理对策

数据的重要性

- 数据对何种决定产生影响？（出货判定» 仓库的清扫记录）
- 数据对产品质量的影响？（有效成分的含量» 磨损度）

针对数据的风险

- （不管有意还是无意）导致变更、捏造、删除、遗失的漏洞及检出可能性
- 结果的主观性
- 程序的复杂度 etc.

PIC/S D指南 (案)

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

管理层、上级管理层的数据管理责任

- ✓ 管理层对数据完整性的知识和理解，对单位的数据管理成功极为重要。
- ✓ 上级管理层：使用ICHQ9的原则，将数据完整性的相关风险降到最低。
- ✓ 应用识别残存风险的系统。
- ✓ 恰当地为数据管理分配资源。
- ✓ Quality Culture：营造开放的职场环境。

传达、共享偏差和失败⇒CAPA

etc.

摘自PIC/S指南（案）

- Good Documentation Practices (ALCOA+)
- 纸质记录的预期项目
- 电脑系统处理的记录的预期项目

Good Documentation Practices (GDocPs)

ALCOA+

- Attributable(归属)
- Legible(可读取)
- Contemporaneous(同时)
- Original(原始)
- Accurate(正确)
- Complete(完全)
- Consistent(一致性)
- Enduring(耐久)
- Available(可获取)

ALCOA+

Attributable(归属)	可识别所记录任务的 <u>实行者</u> 。
Legible(可读取)	所有记录在 <u>保存期间</u> ， <u>随时可以读取</u> 。电子数据的检索、提取。
Contemporaneous(同时)	行为、现象、决定的证据，必须在 <u>其发生时进行记录</u> 。正确证明在做出决定时，受到何种影响。
Original(原始)	不管是纸质（通常为静态）还是数码（通常为动态）， <u>最早捕捉到信息的就是原始记录</u> 。
Accurate(正确)	为了做到正确性 设备的合格性、数据检验程序、员工的培训

<p>Complete (完整)</p>	<p>足够重现现象的记录 为了使电子生成的数据完整，必须包括相关的元数据*。 (*：数据的数据（创建日期和时间、创建者、数据标题等）</p>
<p>Consistent (一贯)</p>	<p>Good Documentation Practice无一例外地可适用于任何过程。</p>

纸质记录的预期项目

- 记录纸(原件)的制作
- 记录纸的配发及管理
- 记录的填写
- 记录的订正
- 记录的确认
- 记录的保管
- 记录原件的废弃

电脑系统处理的记录的预期项目

- ✓ 电脑系统的合格性确认及验证
- ✓ 电脑系统的安全
- ✓ 审计追踪
- ✓ 数据的获取/输入
- ✓ 电脑系统中的数据检验
- ✓ 电子数据的保存及废弃



今天的内容

- PMDA的GMP调查情况
- 最近GMP调查的指导案例
(从数据完整性的角度)
- **日本GMP的动向 (GMP 规章修改)**
- 在亚洲医药品、医疗器械研修中心的活动
- 总结

修改GMP规章的研讨

施行通知水平 ⇒ 规章水平

- 从充实质量保证的角度
- 从全球的角度
- 也意识到最近的不正当问题

- ◆保护患者第一
- ◆国际上通用的生产管理、质量管理（应对企业产品出口）

应对GMP规章修订，正讨论导入医药品质量系统

- 1) 质量风险管理
- 2) 产品质量检验
- 3) 稳定性监测
- 4) 原料的参考品保管
- 5) 供给侧管理
- 6) 验证标准相关

- 医药品质量系统 (PQS)
- 经营者的参与 (管理评审等)
- 中心主文件 等

厚生劳动行政推进调查事业费补助金

2016年度 医药品、医疗器械等监管科学政策研究事业

“关于GMP, QMS, GTP及医药品添加剂指南的国际整合化研究”

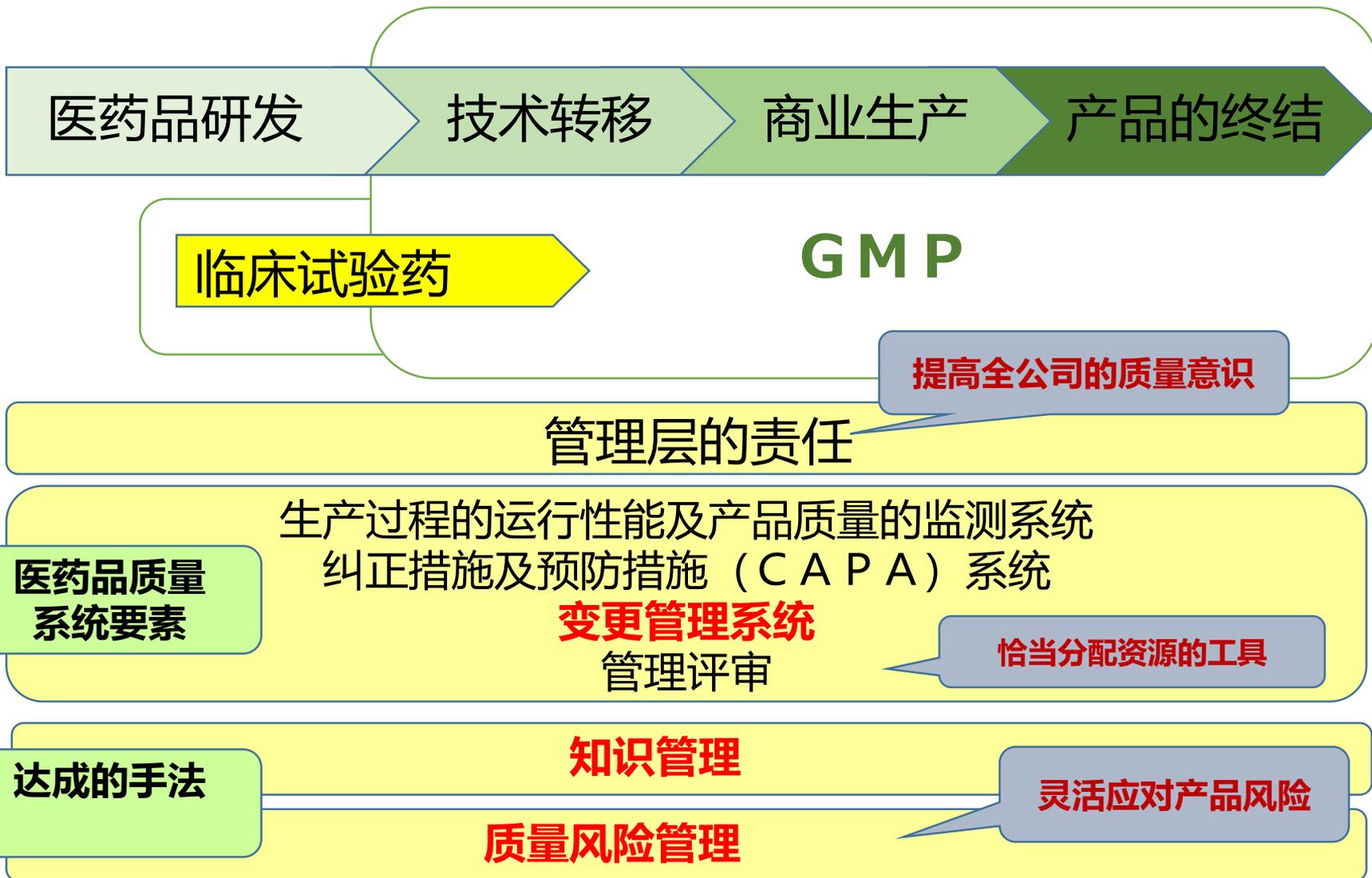
研究代表者 PMDA质量管理部 部长 樱井信豪

经营层的参与 管理评审 / 产品质量检验的活用

- 信息能够及时传达给经营层吗？
- 该信息是否适当？（正确度、深度）
- 经营层能够及时做出判断吗？（重视质量）
- 经营层能够恰当地分配资源吗？
- 做出联系行政当局的决断

ICH Q10的进一步渗透

产品的生命周期 (ICH Q10的概念)



“关于医药品质量系统指南” (2010年2月19日课长通知)

彻底遵守批准书进行生产

2016年6月1日药生审查发0601第3号 / 药生监麻发0601第2号
厚生劳动省医药、生活卫生局 审查管理课长 / 监视指导、麻药对策课长
“关于彻底按照医药品的生产销售批准书来进行生产等”

1. 定期确认批准书及生产实情的一致性

- 质量部门 ⇒ 生产部门、QA部门 ⇒ 试验检查部门 等，彻底做到由第3方进行定期确认
- 生产销售业者彻底监督生产业者。

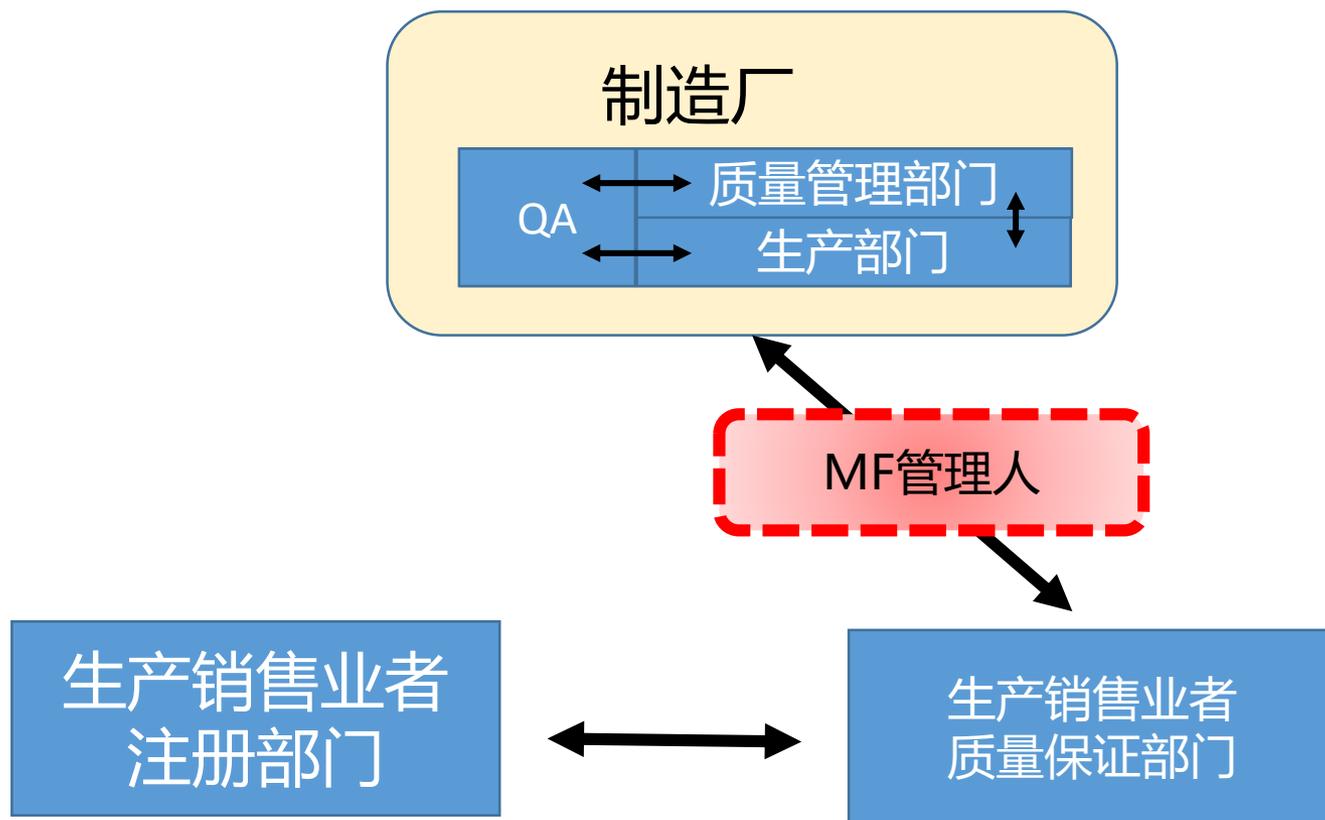
2. 确保恰当实施变更管理的体制

- 生产销售业者应该构建从生产业者处获取制造工艺变更等相关信息，正确办理药机法相关手续的组织体制。
- 就变更信息与生产部门、注册部门、生产销售业者进行合作。

3. 彻底防止再次发生

- 如果批准书与生产实情不符，或者出现药机法上的手续缺陷，应该迅速向行政当局报告
- 查明原因、采取防止再次发生的对策

各组织间合作的必要性



- ◆ 制造厂QA是否对生产部门、质量管理部门了解透彻?
- ◆ 制造厂QA是否掌握批准内容?
- ◆ 作为对行政当局的窗口, 生产销售业者的注册部门是否了解制造厂的变更等情况?
- ◆ 生产销售业者、质量保证部门是否掌握制造厂的GMP管理情况?

生产销售业者的职责

- ◆ 生产销售业者应该恰当地获取各制造厂的相关情况信息，同时（根据需要到实地）进行定期确认。
- ◆ 不管是自家生产、还是委托其他公司生产，都应该实现同等水平的质量保证。
- ◆ “因为是海外企业，所以不能充分获取信息”、“因为是委托生产，所以不能充分采取质量对策”这么说就是本末倒置。

※医药品医疗器械法（第18条 医药品等的生产销售业者等的遵守事项等）
GQP规章（第7条 与生产者等的协定）
（第10条 确保正确的生产管理及质量管理）

今天的内容

- PMDA的GMP调查情况
- 最近GMP调查的指导案例
(从数据完整性的角度)
- 日本GMP的动向 (GMP 规章修改)
- 在亚洲医药品、医疗器械研修中心的活动
 - 总结



亚洲医药品、医疗器械研修中心成立纪念会 2016年4月7日召开

PMDA 亚洲医药品、医疗器械研修中心

GMP领域的研修

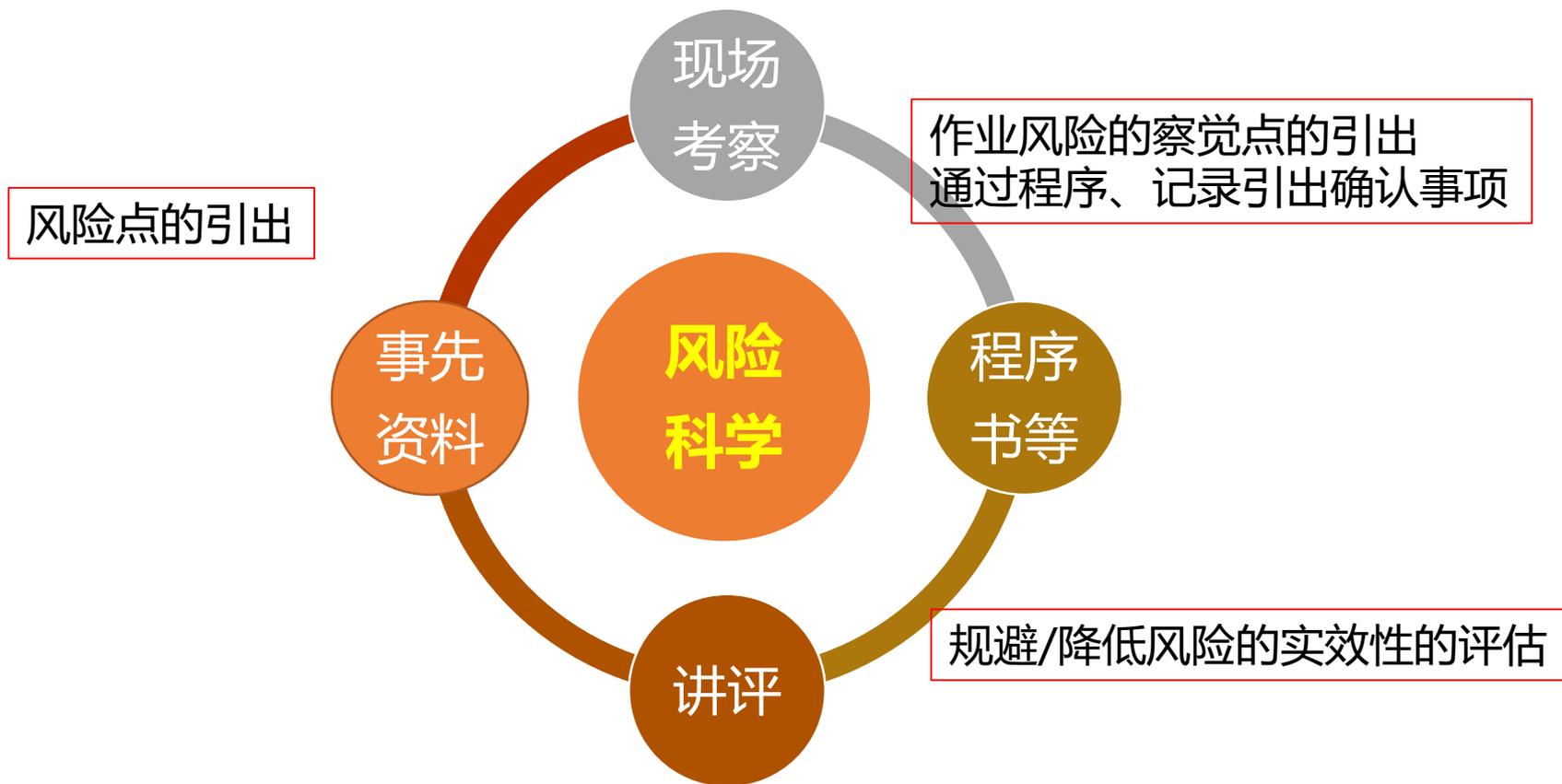
在日本制药工业协会的协助下 通过模拟稽查来培训GMP稽查官



2016年12月
2017年7月

在固体制剂厂实施，获得好评
预定到疫苗工厂（特别是无菌领域）

PMDA实施的GMP模拟调查



使用规定的范本，使研修生的理解统一

今天的内容

- PMDA的GMP调查情况
- 最近GMP调查的指导案例
(从数据完整性的角度)
- 日本GMP的动向 (GMP 规章修改)
- 在亚洲医药品、医疗器械研修中心的活动

总结

今后GMP的方向性（总结）

●GMP规章修改

- 1) 质量风险管理 →质量风险的甄别、文件化
- 2) 产品质量检验 →必须定期实施
- 3) 稳定性监测
- 4) 原料的参考品保管
- 5) 供给侧管理 →根据风险情况, 进行定期确认
- 6) 验证标准相关

• 经营者的参与（管理评审等）

• 产品质量系统（PQS）的导入

• 中心主文件 等

●其他（确保数据可靠性等）

GMP 调查的课题

- 数据的完整性、可靠性的确认（不正当？ 失误？）
- 应对“不正当”的计策？ 本来的企业风气？
→ 风气、文化的改善是经营者的职责
- “差异”的确认。 → 生产销售业者的职责
- 充实对日本国内制造厂的调查。
- 首先提高“实地调查率”。
→ 包括制度上的问题。 由品目确认转向系统确认。

谢谢聆听

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

