



PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独) 医薬品医療機器総合機構
品質管理部 藤野隆介

本日の内容

- 海外実地調査の概要
- 調査手法決定の手順
- 書面調査時の齟齬
- 実地調査時の不適合事例
- 実地調査時の指摘事例
- 実地調査に関する留意事項

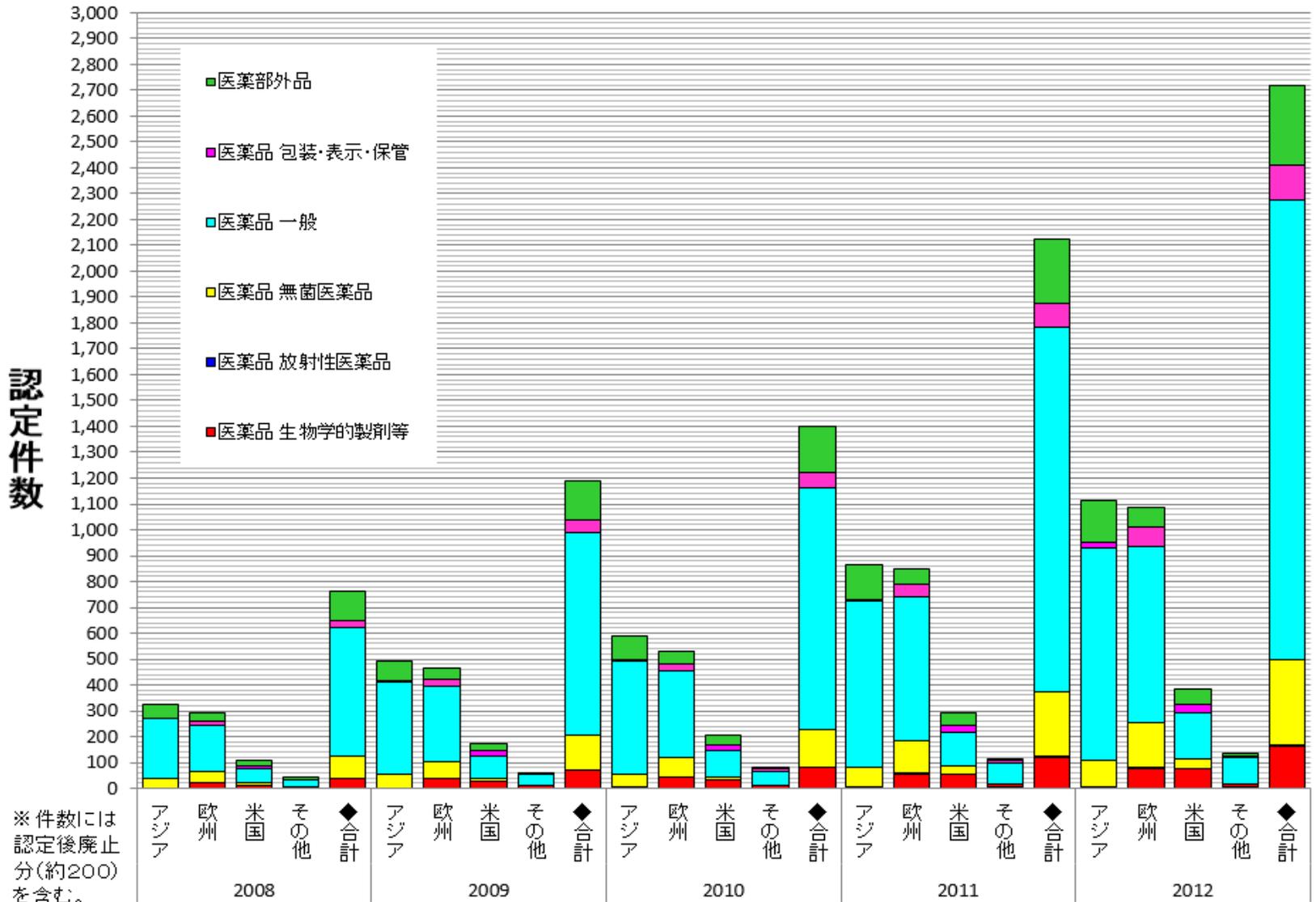


海外実地調査の概要

外国製造業者認定 年度及び地域別の累積

2008～2012年度

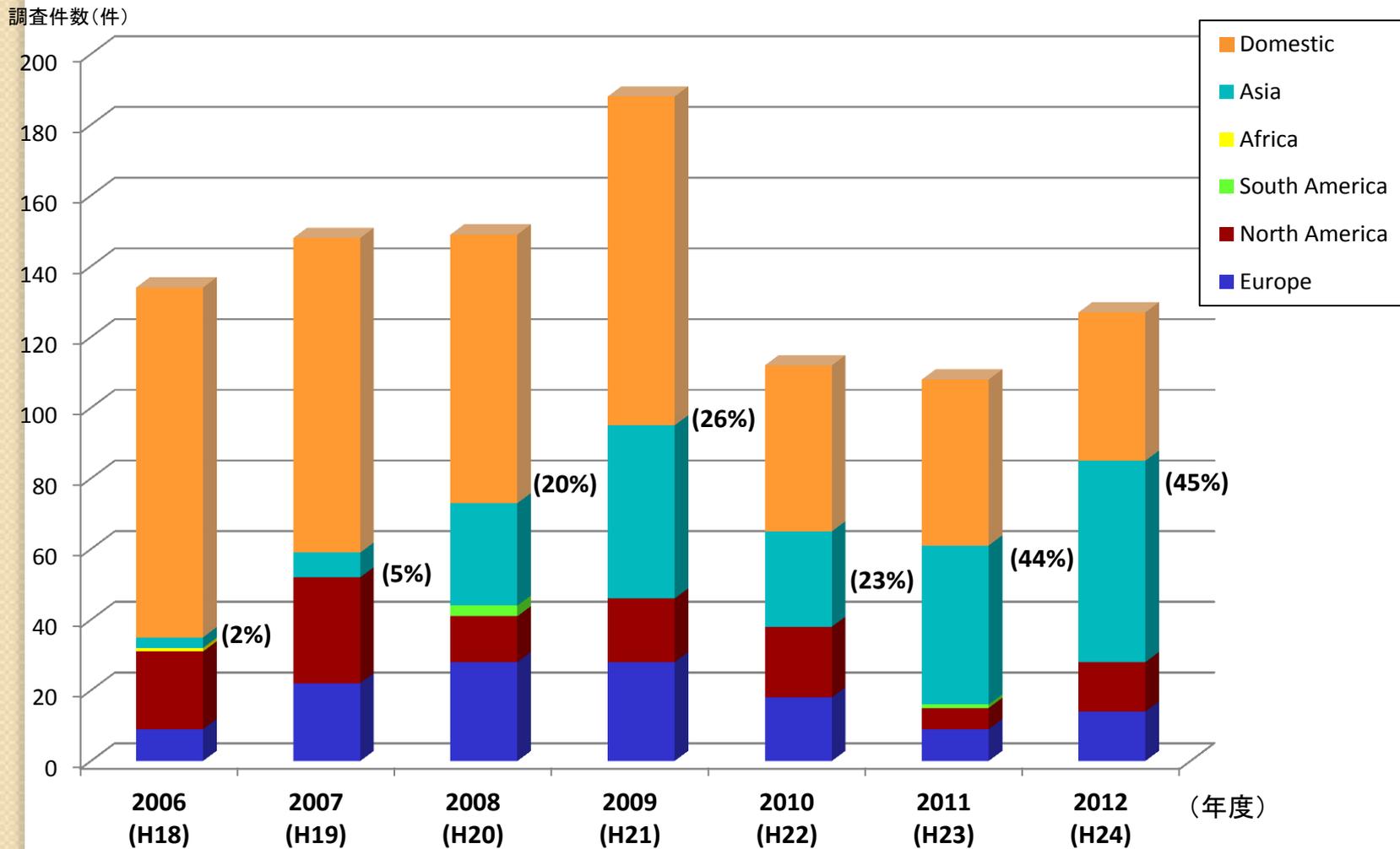
(2013年3月31日現在)



地域及び認定年度

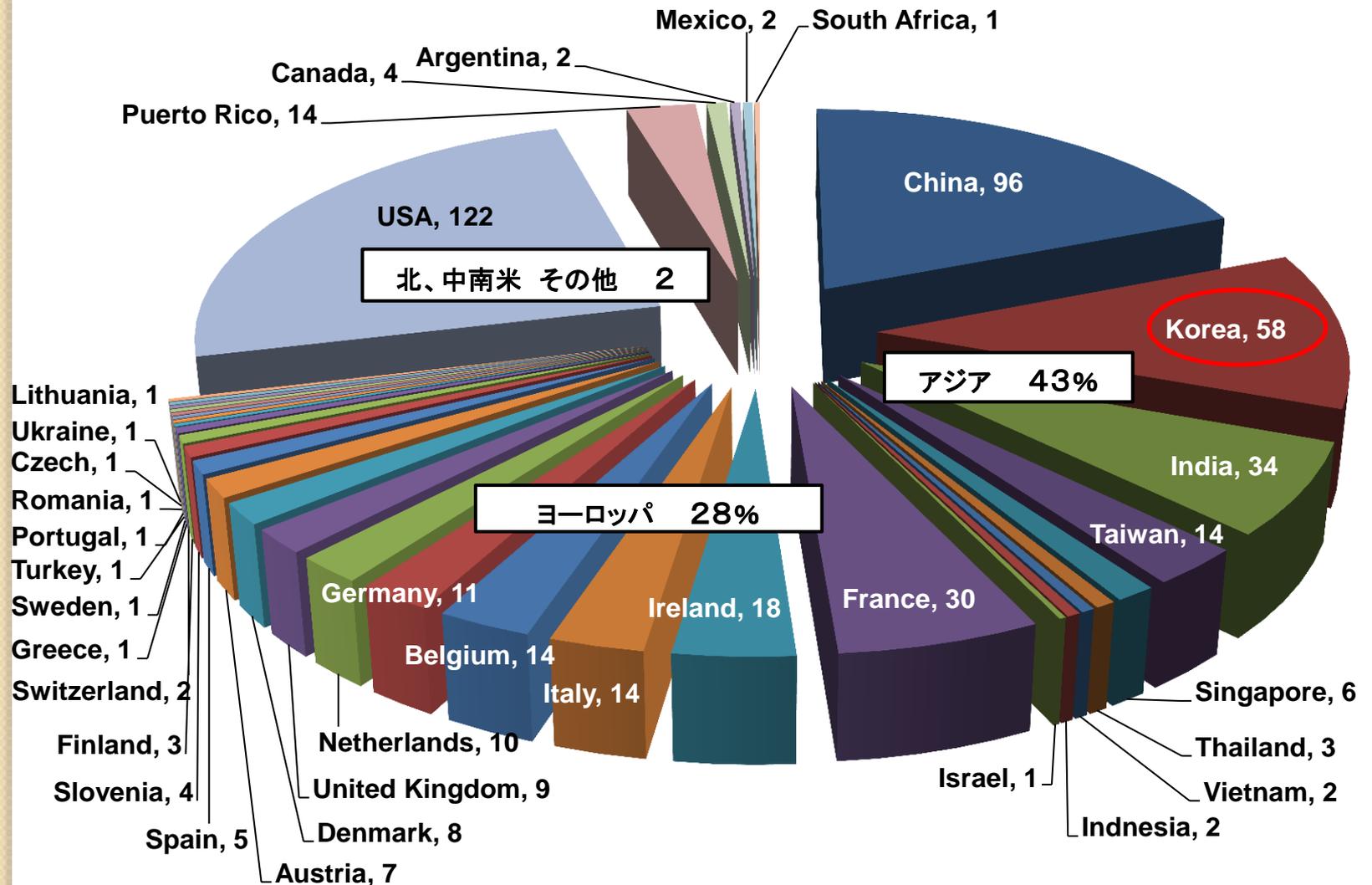
国内・海外実地調査件数 地域別年次推移

(2006年4月-2013年3月)



%は全体に対するアジアの比率 5

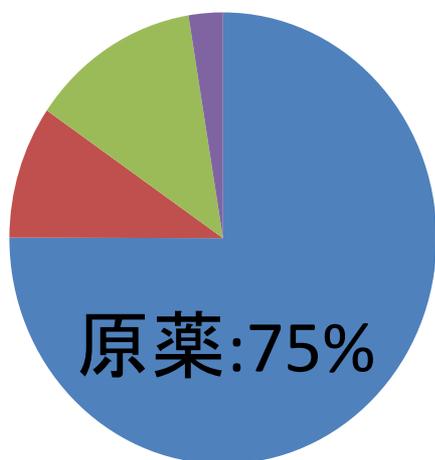
国別の海外実施調査数



2005年4月～2013年3月(製造所数504:36カ国)

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 -2013年3月)

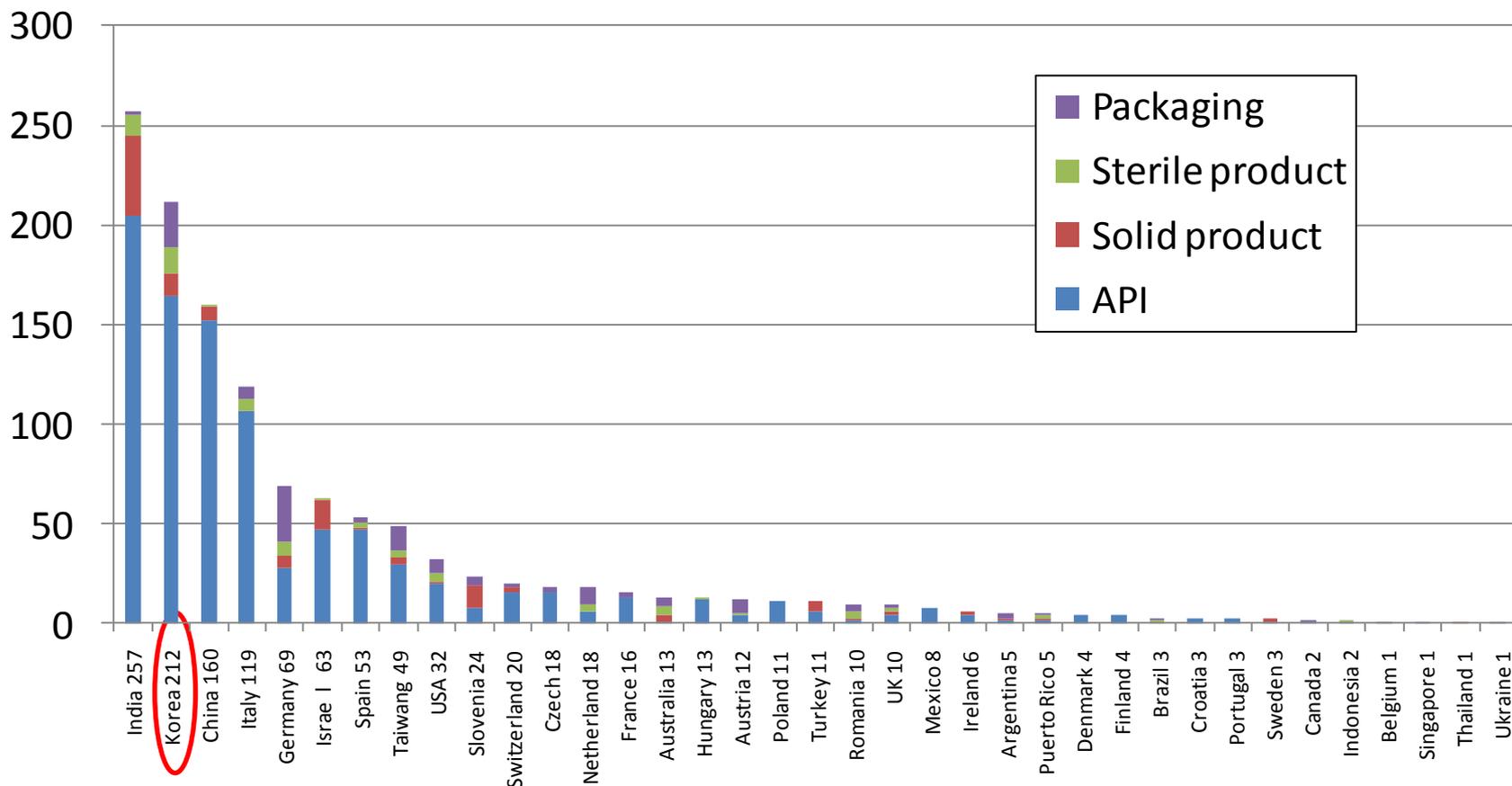


■ API ■ Solid Product
■ Sterile Product ■ Packaging

	EU	北米	中南米	アジア	その他	合計
分野						
無菌医薬品, 生物医薬品	81	8	4	53	13	159
固形製剤	32	1	1	81	3	118
原薬 (化成品)	300	29	4	594	2	929
包装 試験ラボ	16	4	3	7	2	32
合計	429	42	12	735	20	1238

全体の75%が原薬でそのうち約64%がアジア地域の製造所

医療用後発品に関するGMP調査（国別） （2006年4月～2013年3月）



原薬 : インド、**韓国**、中国、イタリア



調査手法決定の手順

調査申請から調査開始まで



- 当該製造所における調査対象品目に関する概要：様式1
- 医薬品製造所概要（外国製造所用）：様式3

- **リスク評価**
- 調査手法の決定

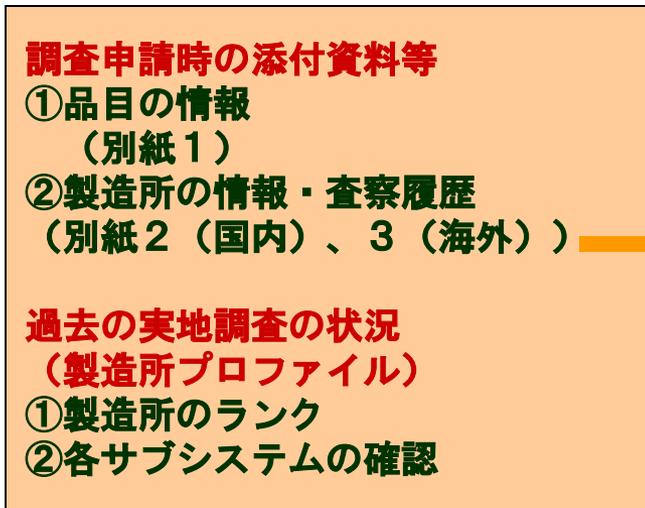
- 実地調査：日程調整 → 事前資料
- 書面調査：調査資料

- **齟齬の有無**
- **GMP 遵守状況の確認**

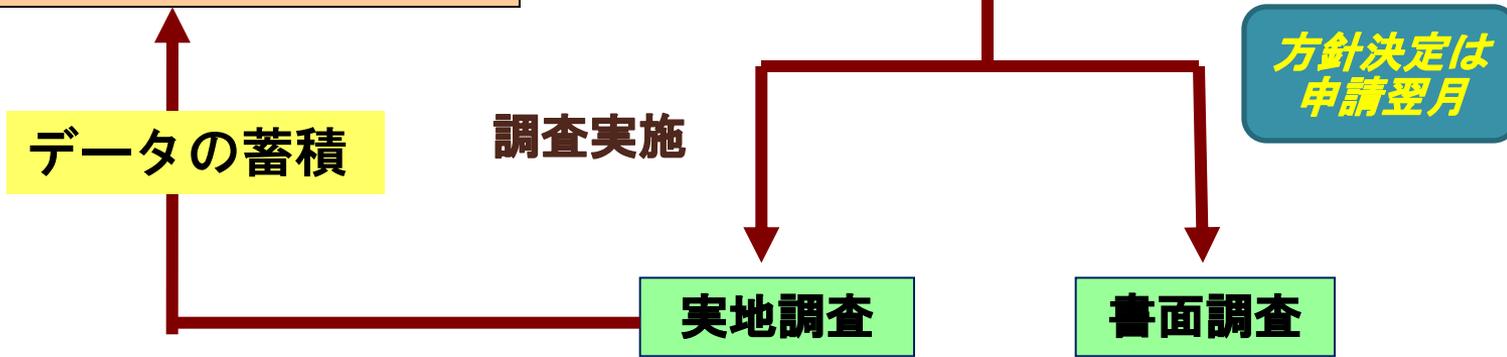
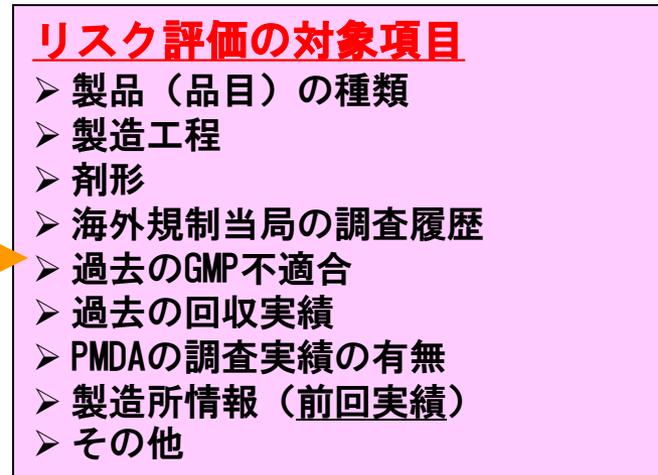
- 実地調査：指摘事項、製造所のランク付け
- 書面調査：照会文書による確認
- 齟齬の有無

リスクに応じた実地調査先の選定

事前情報



リスク評価



注意) 添付資料は2013年12月2日付事務連絡参照

医薬品製造所概要(2013年12月2日付事務連絡)

様式 3
Form 3

医薬品製造所概要 (外国製造所用)
Outline of Drug Manufacturing Site
(Foreign Manufacturing Site)

平成 年 月 日現在
As of DD/MM/YYYY

製造所の名称 Name of manufacturing site			
製造所の所在地 Address of manufacturing site			
国内連絡先 Contacts in Japan	業者名 Name of the company _____		
	担当者 Contact person _____		
	電話 Phone _____	FAX _____	
	E-mail _____		
認定番号 Accreditation No.	当初認定年月日 Date of initial accreditation		
認定の期限 Expiry date	認定の区分 Accreditation category		

従業員数 (パート社員等を含む。)

Numbers of employees (including part-time employees)

全従業員数 Total	製造部門 Manufacturing department	QC 部門 QC department	QA 部門 QA department
人	人	人	人

製造所の責任者

Responsible person of the site

(Qualified person in the EU, or head of quality unit in other countries)

氏名 Name	職名 Job title
電話 Phone _____	FAX _____
E-mail _____	

医薬品製造所概要(続き)

製造品目数 (日本への輸出品目数は () で記載。)

Number of manufactured products (Number of products exported to Japan should be described in parenthesis.)

	原薬・中間体 Manufacturing of APIs/Intermediates	製剤化工程 Manufacturing of drug Products	一次包装工程以降 After primary packaging	二次包装工程以降・表示・保管のみ Secondary packaging・Labeling・Storage
製造品目数 Number of products				
高生理活性物質 Highly bioactive substances				
ペニシリン系抗生物質 Penicillin antibiotics				
βラクタム系抗生物質 β-lactam antibiotics				

注) 1. 高生理活性物質とは、ある種のステロイド類 (性ホルモン、活性の強いステロイド等) や細胞毒性のある抗がん剤のように強い薬理作用又は毒性を有する物質等をいう。

2. 原薬の小分けに関しては、「原薬・中間体」の欄に記載。

Note)

1. "Highly bioactive substances" include strong pharmacological and/or toxic substances such as some sorts of steroids (e.g. sex hormones, and strong steroids) or cytotoxic anticarcinogens.

2. In cases of subdividing manufacture of APIs, please fill in the Manufacturing of API/Intermediate column.

医薬品製造所概要(続き)

調査対象品目の状況

Information of the products subject to the inspection

品目名 (英語名も併記のこと) Names of the products (Please specify English names as well)	当該製造所での製造開始時期 Commercial manufacture started from (MM/YY)	当該製造所製造品の欧米流通開始時期 Marketing in EU and US started from (MM/YY)	当該製造所製造品の国内流通開始時期 Marketing in Japan started from (MM/YY)

施設情報 ①

Information of the manufacturing site I

製造所敷地面積 Area of the site	倉庫面積 Area of the warehouse
製造施設面積 Area of the manufacturing facilities	試験検査施設面積 Area of the testing laboratory

施設情報② (使用している重要なコンピュータ化システム)

Information of the manufacturing site II

(Overall function of major computer system adopted in the manufacturing site)

重要なコンピュータ化システムの名称 Name of major computer system	<input type="checkbox"/> ERP <input type="checkbox"/> MES <input type="checkbox"/> LIMS <input type="checkbox"/> DCS <input type="checkbox"/> その他 Others () <input type="checkbox"/> 使用なし(N/A)
--	--

過去5年間の行政機関からの査察の有無

History of GMP inspections by regulatory authorities over the past 5 years.

行政機関名 Name of regulatory authorities	時期 Inspection date	対象品目名 Name of inspected products	結果 Inspection results	実地か書面かの別 Type of inspection (On-site/Desk-top)

過去5年間の回収、GMP不適合の有無 (有の場合には概要を記載。)

History of product recall or GMP non-compliance over the past 5 years (Please specify details.)

--

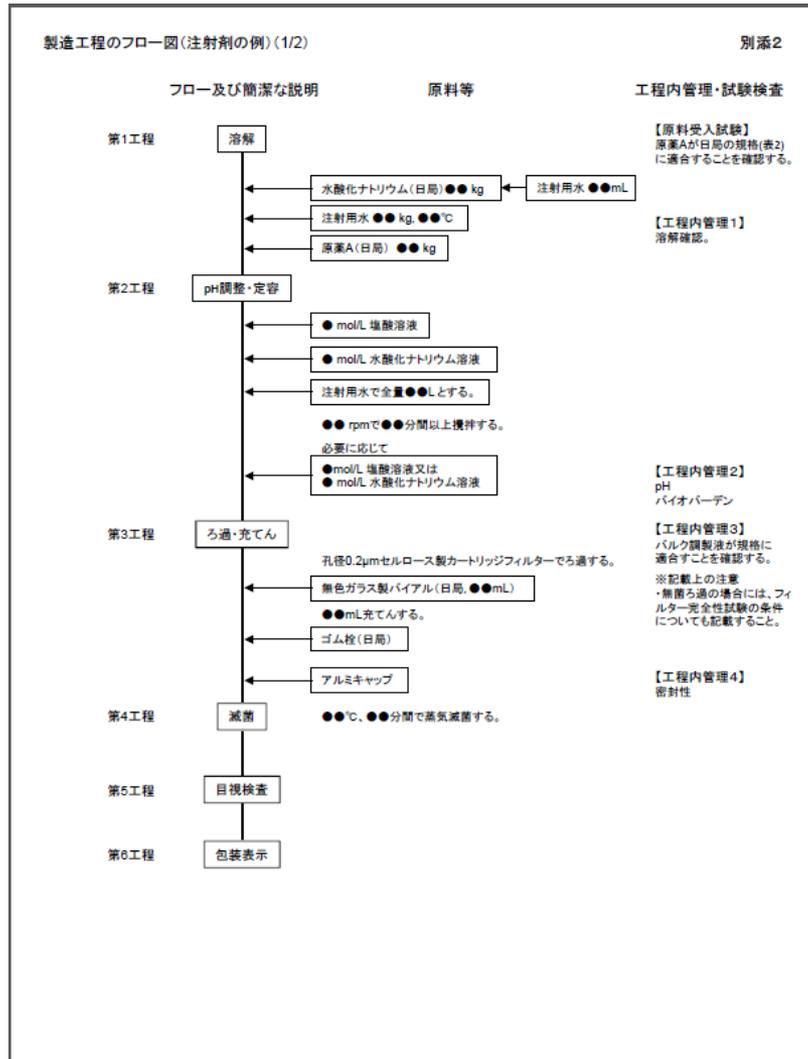
定期調査時の提出資料

(2013年12月2日付事務連絡)

1. 調査対象品目等概要及び製造所概要
2. 製造所の配置図
3. 製造所の構造設備に関する資料
4. GMP組織図及び品質保証体制に関する資料
5. GMP文書体系に関する資料
6. 製造工程に関する資料
7. 製造実績
8. 製品品質の照査に関する資料
9. バリデーシヨンの実施状況に関する資料
10. 生物由来原料基準への対応状況に関する資料

製造工程の流れ図（1）

承認書又はMFに記載された管理項目が確認できる資料をご提出下さい。



製造工程のフロー図(注射剤の例) (2/2)

承認書又はMFに記載の管理項目

表1. 各工程内管理試験及び判定基準

工程内管理	管理項目	試験方法	判定基準
工程内管理1	溶解確認	目視確認	原料が完全に溶解していること。
工程内管理2	pH	pH測定法	●●~●●
工程内管理3	性状	目視確認	無色澄明であること。
	類縁物質	HPLC	類縁物質Aは●%以下
工程内管理4	微生物限度	微生物限度試験法	●●cfu/mL以下
	密封性	自動リーク試験機	漏れのないこと。

表2. 各原料の規格

原料	管理項目	試験方法	管理規格
原薬A(日局)	外観	外観確認	●●色の粉末結晶である。
	確認試験	IR	参照スペクトルと一致する。
	含量	HPLC	●●%~●●%
	類縁物質A	HPLC	●●%以下
	類縁物質B	HPLC	●●%以下
	その他の類縁物質	HPLC	●●%以下
	重金属	日局の手順に準ずる。	●●ppm以下
	乾燥減量	日局の手順に準ずる。	●●%以下

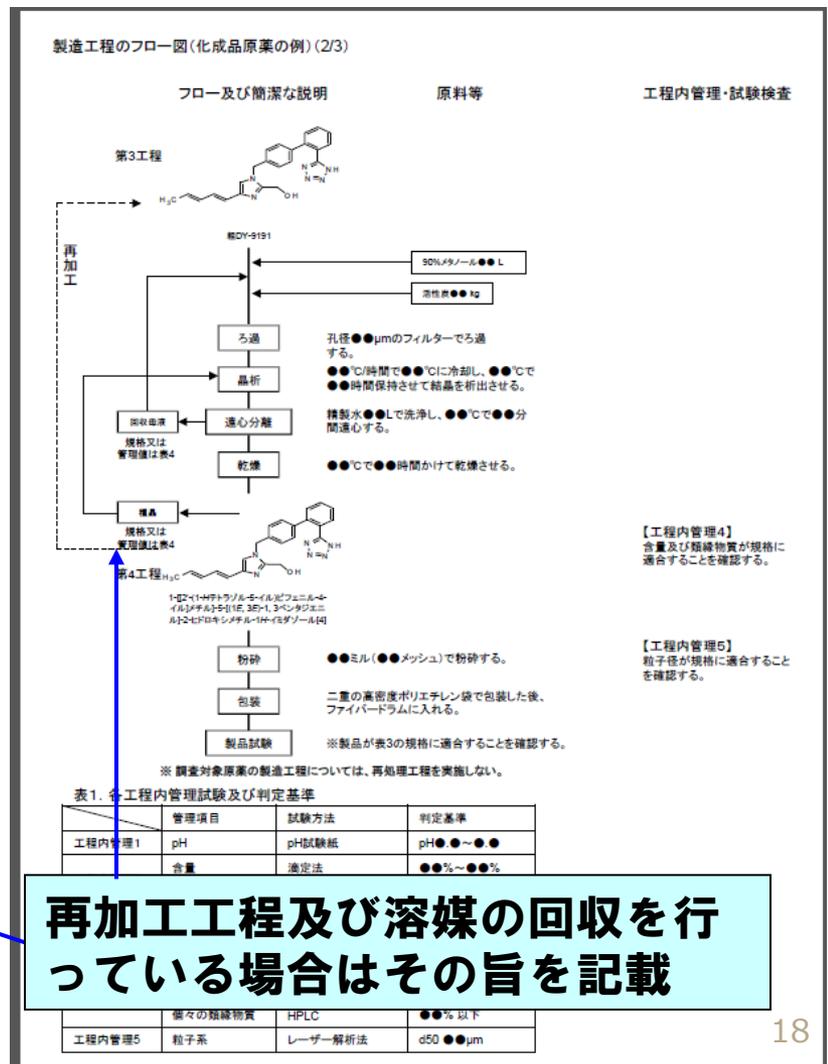
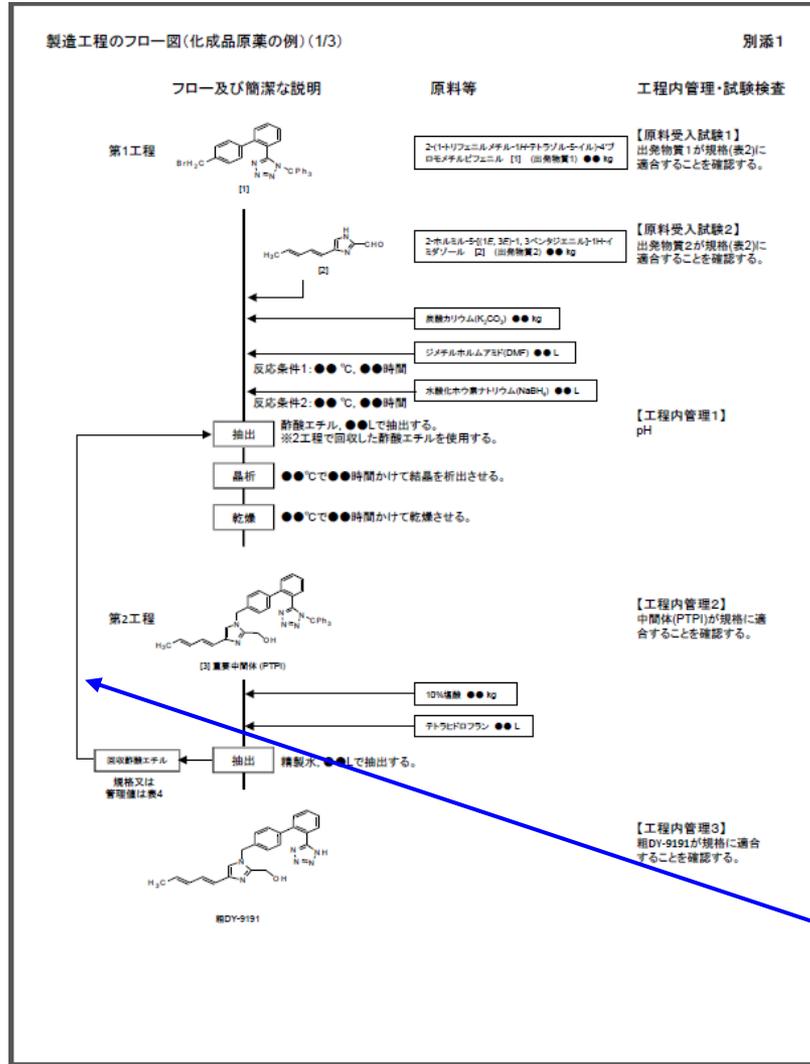
製造所の責任者の署名（原本）

本フロー図は、「●●(調査申請品日名)」の実際の製造工程と相違ないものであり、かつ、製造販売承認書の内容と齟齬がないものです。

製造管理者 署名・日付

製造工程の流れ図（2）

【注意事項】溶媒、母液、結晶等の再利用、再加工、再処理の有無について記載してください（溶媒及び結晶の再利用、再加工工程及び再処理工程を実施していない場合はその旨を記載して下さい。）。



製造工程の流れ図（3）

【注意事項】回収溶媒、回収結晶、回収母液の管理規格も記載して下さい。

製造工程のフロー図(化成品原薬の例)(3/3)

表2. 各出発物質の規格

	管理項目	試験方法	規格
出発物質1	含量	滴定法	●●%~●●%
	乾燥減量	日局の手順に準ずる。	●●%以下
出発物質2	含量	滴定法	●●%~●●%
	重金属	日局の手順に準ずる。	●●ppm以下

表3. 製品規格

	管理項目	試験方法	規格
製品	含量	HPLC	●●%~●●%
	類縁物質A	HPLC	●●%以下
	類縁物質B	HPLC	●●%以下
	その他の類縁物質	HPLC	●●%以下
	重金属	日局の手順に準ずる。	●●ppm以下
	乾燥減量	日局の手順に準ずる。	●●%以下
	残留メタノール	GC	●●ppm以下
	残留THF	GC	●●ppm以下

回収溶媒、回収結晶、
回収母液の管理規格

表4. 回収酢酸エチル、種晶及び回収母液の規格又は管理値

	管理項目	試験方法	規格又は管理値
回収酢酸エチル	含量	GC	●●%以上
	水分	KF	●●%以下
種晶	表3の製品の規格に準ずる。		
回収母液	類縁物質A	HPLC	●●%以下
	類縁物質B	HPLC	●●%以下
	その他の類縁物質	HPLC	●●%以下

本フロー図は、「●●●(調査申請品目名)」の実際の製造工程と相違ないものであり、かつ、製造販売承認書及び登録MFの内容と齟齬がないものです。

製造管理者 署名・日付

本フロー図は、「●●●(調査申請品目名)」の実際の製造工程と相違ないものであり、かつ、登録MFの内容と齟齬がないものです。

原薬等国内管理人 署名・日付

製造所の責任者及びMF国内管理人(MFを使用している場合)の署名(原本)

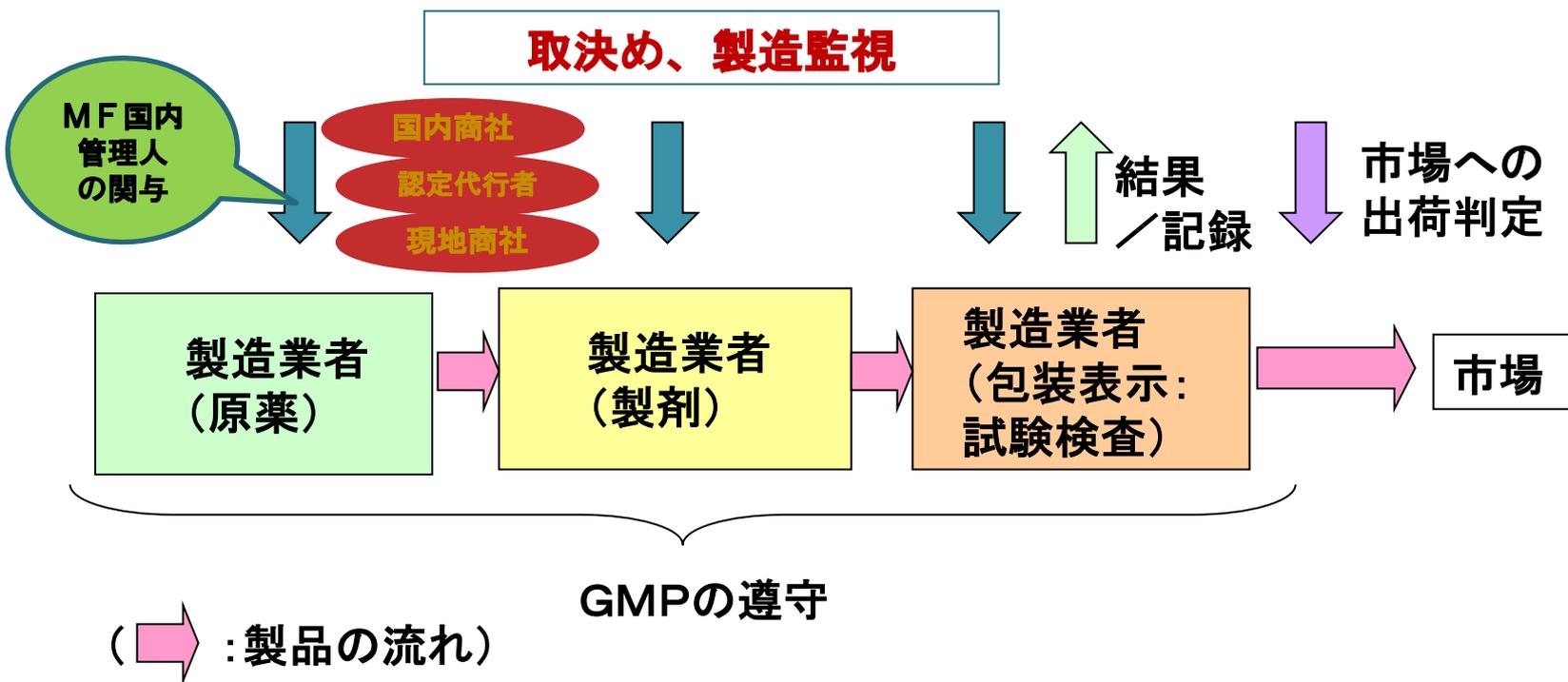
※注意事項

・無菌原薬の場合には、承認書に記載されている無菌ろ過に使用するフィルター孔径、フィルター完全性試験等の管理値及び規格についてもフロー図に記載して下さい。

GQP省令に基づく製造所監視システム

製造販売業者

(GQP省令に基づく品質管理業務)



製造販売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

書面調査時の齟齬

主な承認書・MF記載内容の不備

- 実際の製造方法・規格等の齟齬
- 製造施設等の記載漏れ
 - 原薬中間体及び粗原薬が別の製造所で製造
 - 外部試験機関、粉碎工程のみの施設
- 製造方法が変更されていた
 - 変更登録/軽微変更届出を怠った

【事例 1】

照会事項を製造所には連絡せず、MF国内管理人が自己判断により回答していた

【問題点】

- ・ 製造販売業者も製造所（MF登録者）も状況を把握していない
- ・ 提出文書に正確性を欠き、差換え・訂正を繰り返す

【対応】

- ・ 製造販売業者に状況説明
- ・ 製造販売業者から外国製造業者へ適切な対応を促した
- ・ 外国製造業者の責任者がPMDAと直接面談

【事例 2】

MF 国内管理人と製造所の間、複数海外エージェントが関与しているため、MF 国内管理人が製造所と直接コミュニケーションが取れない

【問題点】

- ・ 製造管理・品質管理の実状を確認・把握できない
実際の製造所の管理も不十分
製造所には問題意識がない
- ・ 照会内容が製造所に正しく伝わらない

【対応】

- ・ 書面調査から実地調査へ切換え
- ・ 実地調査時に、MF登録者の義務を説明
- ・ 全ての仲介者を含む連絡体制の整備を指導

【事例3】

MF国内管理人がMFのメンテナンス（記載整備・変更登録・軽微変更届出）を過去に入手した古い情報を基に行っていた。

【問題点】

- ・ MF登録内容が現行の製造方法、規格及び試験法と異なる
- ・ 一変に相当するMF登録内容の変更を軽微変更届出で実施

【対応】

- ・ PMDA品質管理部から厚生労働省へ報告
- ・ 製造販売業者、製造所（MF登録者）、MF国内管理人が流通品の安全性を確認
- ・ MFの変更登録、及び承認申請書の一変を実施
=>自主的な一時出荷停止、自主回収、行政処分に至った例も

【事例 4】

(製剤の) 医薬品製造販売承認申請書に引用したMF番号が間違っていた、もしくは不適切であった。

【問題点】

- ・ 使用している原薬とは、無関係のMF番号を記載
- ・ 承認書に記載されるべきMFの登録日及びバージョン情報が不適切：平成●●年●月●日（第●回）
 - － 製造販売業者が承認書の変更を怠っていた
 - － 製造販売業者が製造所等から正確な情報を得ていない
 - － 承認申請書にMF登録日ではなく、MF提出日を記載
- ・ 当該製剤に使用されている原薬のものではないMF番号を引用

【対応】

- ・ 承認書の不備として、PMDAから厚生労働省へ報告
 - － 厚労省の指導に従い製造販売業者が不備を是正

医薬品適合性調査結果通知書（例）

(製剤の) 名称	一般的名称	
	販売名	●●錠 10mg
申請者名	●●製薬株式会社	
承認申請年月日又は承認年月日	平成23年●●月●●日	
適合性調査申請年月日	平成23年●●月●●日	
調査を行った製造所の名称	●●製造所 ●●工場	
調査を行った製造所の所在地	●●Street, 国名	
製造業者の氏名（法人にあつては、名称及び代表者の氏名）	●●製造所	
製造業者の住所（法人にあつては、主たる事務所の所在地）	●●Street, 国名	
製造業の許可区分又は外国製造業者の認定区分	薬事法施行規則第36条第1項第4号	
製造業の許可番号又は外国製造業者の認定番号及び年月日	AG●●●●●●●● 平成23年●●月●●日	
調査結果	医薬品医療機器総合機構における薬事法第14条第6項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならない事項はないと判断する。	
備考	<p>システム受付番号：51223*****</p> <ul style="list-style-type: none"> ・原薬「～一般名～」(MF登録番号○○○) についての適合性調査 ・原薬「～一般名～」の中間体 (MF登録番号○○○) についての適合性調査 ・(後発品の場合) 平成 年 月 日付差換えの申請書記載内容により GMP 適合性調査を実施 	

参考：最近のGMP適合性調査結果通知書には、備考欄にMF番号が記載されています。

* 同じ製造所、同じ一般名の原薬の調査で、MF番号が違う、グレードが違うなどのトラブルを防ぐため

【事例5】

PMDAからの照会内容が、MF登録者（製造所）に正確に伝わらない。

【問題点】

- ・ MF国内管理人が照会内容を理解できない
- ・ 薬事関連知識の不足、科学に関する知識の不足

【対応】

- ・ MF国内管理人の責務を理解した上で、当該業務を請け負うようにして頂きたい。
- ・ MF国内管理人にも、最低限の科学的知識と薬事規制に関する理解をお願いしたい。

【事例6】

MF国内管理人が適合性調査に対応できず、急きょMF国内管理人が変更された。

【問題点】

- ・ MF国内管理人は、果たすべき役割を認識していない
- ・ 新：MF国内管理人は、過去の経緯を把握できないまま対応
- ・ 製造販売業者が当局調査まで製造所の管理監督を怠っていた

【対応】

- ・ 新MF国内管理人の能力に依存

【事例7】

MFの記載内容が簡略すぎるなど、不適切であった

【問題点】

- ・ MF記載方法が平成17年2月10日課長通知の指針に従っていない
- ・ 平成23年3月末までに記載整備が適切にされていない

【対応】

- ・ MF登録者が自主的に改善するよう指導
- ・ MF国内管理人のMF記載事項に関連する情報の把握・理解

実地調査時の不適合事例

GMP適合性調査結果「不適合」の事例1

1. 調査対象

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) 滅菌後のバイアル及びゴム栓の**保護が不完全なまま**でグレードBで保管され、Aに持ち込まれ使用される。また、凍結乾燥品が、全打栓後、**十分な密封性の確認を行わず保護が不完全なまま**に、巻締め室まで**Bの廊下を**経由し移送される。
- (2) 無菌充填作業やバイアルの凍結乾燥機への搬入等、グレードA要求エリア内に作業員が**常時**立入り作業しなければ製造ができない。
- (3) 上記の製剤化工程において、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で製造が行われていることに**気づきながら改善を実施していない**。

GMP適合性調査結果「不適合」の事例2

1. 調査対象

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。

逸脱管理、苦情処理(品質情報管理)等の手順書はあったが、記録が
全くなかった。

作業者が「逸脱」とは何か認識していなかった(能力、教育訓練の不足)。

(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かった。

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。

GMP適合性調査結果「不適合」の事例3

1. 調査対象

製造所（無菌原薬）。定期調査。

→国内で無菌化工程無しで製剤化（充填）され市場出荷される製品も有り。

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 設備・操作の両面で無菌性保証が欠如、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、改善されたが、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。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であり、無菌的環境が得られているとは認められなかった。

(3) 一連の作業を行う作業者が無菌操作を実施していなかった

⇒無菌操作を実施する上で、十分な教育を受けていなかった。



実地調査時の指摘事例

品質システム

- 品質部門が製造部門から独立していない
- 外部試験検査機関、製造委託先、主要な原料のサプライヤーより、速やかに逸脱・変更の連絡等が得られるように品質取り決め等を結んでいない
- 外部試験検査機関、製造委託先、主要な原料のサプライヤーへの監査を、原料の種類、受け入れ試験結果の恒常性、過去の監査結果を基にした評価等により実施する手順がない

文書管理

- GMP文書の保管期間が、GMP省令に規定されたとおり、製品の有効期間に一年を加算した期間となっていない
- 品質管理部門や製造部門へ配布されたGMP文書は、作業者が自由にコピーできるなど、管理された状況ではない
- 最新の文書が必要とされる部門に配布されていない
- 最新の製造所図面を管理していない

＜参考＞

GMP省令で規定されている文書保管期間

- 一般医薬品：文書作成から5年間、もしくは有効期限に一年を加算した期間（長くなる保管期間の方を採用する）
- 特定生物由来医薬品（人血液由来等）：有効期限に30年を加算した期間
- その他生物由来・細胞組織医薬品：有効期限に10年を加算した期間

自己点検

- 自己点検実施者の資格要件がない
- 点検実施者が自己の所属する部署を点検している
- 定められた期間内にGMP課長通知に示された全点検項目について、自己点検が実施されていない
- 自己点検の結果に基づく改善を、担当部署が報告をする手順がない

衛生管理

- 製造エリアの清掃手順を文書化していない
- 倉庫（製品倉庫）の清掃確認が不十分で、ゴミが集積していたり、製品ラベルが剥がれて落ちていた
- 製造エリアへの入室前の手指洗淨石鹼の使用期限がない
- 製造エリアへの入室前の手指消毒では、複数の人間が洗面器に溜めたエタノールを繰返し使用していた
- 作業台にこぼれた原薬等を再利用している

防虫防鼠

- 製造エリアの防虫防鼠管理に関するモニタリング箇所が、データに基づき設定されていない（調査時に虫の死骸や飛翔を確認）
- 歩行虫や鼠等に対するトラップモニタリング箇所が不十分であり、適切な防虫対策（傾向対策、防止策等）が実施されていない

教育訓練

- 教育計画書が全ての部署を対象に作成されていない
- 対象者が全員教育を受けていることが確認できるよう対象者リストを作成し、毎回確認をしていないため、欠席者へのフォローができていない
- 教育結果を客観的に評価していない
- 教育訓練で実施した教育訓練内容が記録に残っていない

バリデーション

- 製造施設、機器の一部変更に伴うバリデーションが行われていない
- バリデーション計画書及び報告書が、責任者が承認（確認等のサイン、署名日等を明記）したGMP文書と位置付けられていない
- プロセスバリデーション時の逸脱について、遡及調査を含め、具体的な処理の内容を記録し、バリデーション成立要件に影響がないことをバリデーション結果報告書で考察していない

定期的照査

- 工程管理及び製品品質の照査を定期的に行っていない
- 工程パラメーターの年次照査時にトレンド解析が実施されていなかったため、解析結果を工程管理の改善に役立てていなかった
- 試験結果の照査のみで、クリティカルプロセスパラメータですら照査項目に含まれていない

洗淨バリデーション

- 機器の洗淨方法をバリデートしていない
- 研究開発段階の品目など洗淨方法が確立されていない品目に使用した機器の清淨度確認の方法がない

変更管理

- 変更管理記録には文書管理番号がなく、変更管理責任者の照査もないなど、変更管理手順に従っていない
- 変更管理をレベル分けしているケースで、製品品質への影響を適切に反映した分類を行っていないため、バリデーションを含めた検証が行われていない
- 製造方法の変更について、変更管理手順に従い、バリデーションを含めた検証が行われていない

逸脱管理（1）

- 逸脱管理手順に従い対応されていない逸脱事例があった
- 再発防止のために、逸脱の種類及び発生頻度等を分析していない
- 逸脱処理の調査時に、品質への影響の評価がない
- 機器の定期点検で異常が認められた場合に、試験・製造された品目への影響評価を行う手順がない

逸脱管理（2）

- 逸脱の改善措置が確実に終了するまで進捗を確認していない
- 機器異常など、危険回避のための緊急処置について規定がない
- OOSの処理の過程でラボエラーが否定された後、製造状況等を十分に調査することなく再試験を行っている

苦情・回収処理

- 苦情処理作業が、品質部門の管理下で行われていない
- 再発防止措置の可否について、販売部門の意見が重視され、GMP文書に販売部門が最終承認を行っている
- 苦情処理手順に従って実施した作業の記録様式がなく記録が保管されていない

出荷管理

- 出荷判定の時までに、生データに基づき試験記録を照査した記録がない
- 出荷判定を実施する上で評価すべき項目（変更管理、逸脱管理等）が規定されていない

原材料・中間体・製品の管理

- 原材料の受入時に、検収作業をしていない
- 原材料の受入試験を、供給業者の適格性評価をすることなく省略している
- 原材料の受入れ試験を適正な手順により省略しているが、供給業者の試験成績書の確認をしていない
- 原料の使用期限、及び再試験後の有効期限を科学的根拠に基づき設定していない
- 回収溶媒の規格及び試験方法、並びに繰り返し使用回数について、科学的根拠に基づき、設定していない

施設・機器の管理

- 施設の保全・修理に関する手順がない
- 対象設備全体のメンテナンス実施計画書が作成されていないため、期限内に完了できる手順ではない
- 外部に委託して行う設備機器の維持管理では、実施項目の事前確認と報告書の内容を確認していない

製造管理

- 承認規格を遵守した原料を使用していない
- 原材料の秤量記録が製造記録にない
- 製造に使用する試液に個別ロット番号の付番がなく、調製記録も作成していない
- 製造指図書が製造指図者により発行されていない
- 承認申請書の製造条件に規定したパラメータの管理記録がない

製造管理

- 承認申請書に規定した工程管理の実施記録がない
- バッチ混合に際し、混合前のバッチすべてが対象工程の原料規格に合格していることを確認していない
- 包装工程の作業記録がない
- 包装工程で表示ラベルの収支記録がなく、使用した表示ラベル見本も製造記録に残されていない
- 最終出荷ラベルの発行は、製造部門が行い、品質部門が内容の適切さを確認していない

保管・区分

- 試験中、合格、不合格等の状態がわかるステータス管理となっていない
- 不合格品、リテスト品に表示がなく区別できない
- 原料をロットごとに付番していない
- 原材料をロット単位、または管理単位ごとに、明確に区分して保管していない
- 冷蔵室内の温度マッピング（ワーストケースとして、夏・冬）の結果に基づき、室温の測定位置を設定していない

試験室管理（1）

- 天秤の日常点検に用いる標準分銅を定期的に校正していない
- HPLC試験開始前にシステム適合性を評価していない
- 試験記録書及び試液調製記録は、操作手順に沿っておらず、結果の記録しかない
- 回収溶媒の規格、試験方法、使用回数について検討していない
- 温度管理が必要な試薬の保管エリアの温度管理をしていない

試験室管理（2）

- 粉末のpH標準試薬の使用期限に根拠がない
- 受け入れ試験、工程管理試験、製品試験および参考品のサンプリング手順と記録がない
- 外部委託試験の結果報告書を照査、保管していない
- 試験結果に異常の原因が明らかに標準品の品質にあったにも拘わらず、標準品の品質確認をしていない
- OOS発生時の再サンプリング方法、及び試験結果の取扱い手順を規定していない

製造用水管理

- 品質試験のサンプリングをユースポイントで実施していない
- 採取した水の試験までの保管期間等が規定されていない
- 精製水のモニタリング時にアラートレベルを超えたにもかかわらず、調査し、記録を残していない
- 定期的な滅菌に使用する蒸気の品質確認をしていない

空調管理

- 定期的なリーク試験の結果を反映したHEPAフィルターの交換頻度を設定していない
- 差圧管理しているフィルターについて、アラートレベル、アクションレベル等が設定されていない
- 空調排気側に設置された外部集塵機と、空調の吸気口がとなり合わせに配置されている

無菌性保証（1）

- 無菌製造エリアの環境モニタリングが作業時に行われていない
- クラス100のブース内環境を適切に評価していない
- 生菌数試験の培養期間が公定書で規定されている期間より短く、その妥当性が示されなかった
- 無菌エリアで使用する着衣では、顔面の露出部分が多く、汚染が否定できない
- 無菌ろ過工程後に使用する製造ライン内を蒸気滅菌しているが、外気が侵入する経路がある

無菌性保証（２）

- 製品の製造記録に、一次容器のロット番号の記録がなく、滅菌記録もない
- 薬液の無菌ろ過フィルターの性能試験を実施していない
- 無菌化された原薬を扱うエリアのラミナーフローの確認をしていない
- 充てん室のクリーンブース内に、汚染原因となる記録用紙等を持ち込んでいた
- 輸送バリデーション時に使用する容器の気密性を確認していない

無菌性保証（3）

- 無菌製剤の外観目視検査員の教育に使用されている不良品見本について、品質管理部門の承認を得ていない
- 高圧蒸気滅菌機の滅菌検証では製造所内で検出された環境菌をBIとしていたが、その熱抵抗性が考慮されていなかった
- トンネル滅菌器内部に錆が認められたが対処されていなかった

汚染防止：封じ込め

- β ラクタム系抗生物質の製造棟から別の製造品目への汚染の可能性がある
 - 各作業室の排気口にフィルターが設置されていない
 - 集塵機のバグフィルター交換時及び空調機HEPAフィルター交換時に β ラクタム系抗生物質の散防止策を講じていない
 - β ラクタム系抗生物質の製造所内の飛散モニタリングを実施していない
 - β ラクタム系抗生物質製造棟の入退室の動線が着・脱衣室で交差している

等

汚染防止：封じ込め

- β ラクタム原薬及び製剤が共用製造棟内で取り扱われる非 β ラクタム原薬／原料／直接資材／製剤を汚染する可能性がある
 - 倉庫が非 β ラクタム系原薬/製剤と共有であり、製造エリアへの原薬搬入ルート（廊下）も共通
 - β ラクタム製造エリアで取り扱う製造記録等のGMP文書を β ラクタム製造エリアからそのまま搬出し、一般エリアで保管しており、文書の適切な取扱い方法を規定していない
 - β ラクタム製造エリアから充填バイアルを搬出した後、二次包装を行うまでの間にバイアル破損が発生した場合の対応を規定していない
 - 試験室での β ラクタム系物質の飛散防止策を講じていない
- 等

その他

- 製造指図書のパラメーターの許容値と、MFのパラメーターとに齟齬がある
- 製造・品質管理に使用しているシステムへのアクセス制限がない



実地調査に関する留意事項

実地調査前・調査中の留意事項

- 製造所の設備等が通常と異なる状況である場合には、事前に状況をお知らせください。
 - 例えば、調査対象の製品に関わるエリアの工事や、移設中の設備があったにも関わらず、事前に状況説明がなく、調査開始時に説明を受けた事例があります。
- 立入制限や人数制限があるエリアがある場合には予めご連絡ください。
 - 調査開始時に理由の説明なく製造エリアに入室できない旨の説明を受けた事例があります。場合によっては、調査継続が困難になるケースもあります。

実地調査後の留意事項（１）

- 実地調査では、調査中に気づいた点を講評事項として述べます。講評事項は、PMDAに持ち帰り協議した上で、改善を確認すべきと判断した事項について、指摘事項として文書にて通知いたします。指摘事項通知後、速やかに改善報告を提出できるよう、準備を進めておいてください。
- 講評事項の意図を適切に理解した上で、改善措置を実施してください。
- 改善報告は、具体的な資料を提出してください。
 - 改善が完了した事項については、導入時期、改訂した手順書類の写しや、その運用状況を撮影した写真等
 - 関連する教育訓練結果等も提出してください。

実地調査後の留意事項（２）

- 提出期限に改善が間に合わない場合は、具体的な改善計画をご提示ください。ただし、不備事項のリスクの大きさによっては、計画のみでは、適合と判定できない場合があります。
- 改善計画は、改善完了までの対処の方法、計画の内容（手順書の改訂案等）、完了予定日に関する情報を含むように作成してください。
- 改善計画を提出した場合、改善が完了した際に、改善が完了したことを証明する報告書を必ずご提出ください。



ご静聴
ありがとうございました