

# GMP適合性調査の指摘事例と問題点 (製造業者／製造販売業者／MF国内管理人等)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 品質管理部

CPhI China 2013  
平成25年6月26日  
上海新国際博覧中心



# 本日の内容

2

1. はじめに(本日の趣旨)
2. PMDAによるGMP実地調査の概要
3. 最近のGMP適合性調査結果「不適合」の事例
4. GMP実地調査での指摘事例
5. GMP管理の問題点  
(製造販売業者/MF国内管理人)
6. PIC/S加盟審査状況について

# 本日の内容

3

1. はじめに(本日の趣旨)
2. PMDAによるGMP実地調査の概要
3. 最近のGMP適合性調査結果「不適合」の事例
4. GMP実地調査での指摘事例
5. GMP管理の問題点  
(製造販売業者/MF国内管理人)
6. PIC/S加盟審査状況について

# 1. はじめに(本日の趣旨)

4

## ～高品質の医薬品を患者のもとへ～ (安全なもの 安定供給)

- ・製造販売業者、製造業者(製造所)、製造業者の代理人(商社、外国製造業者認定申請の代行申請者、MF国内管理人等)、規制当局…
    - 適切なGMP管理(GQP管理)
    - 円滑なGMP適合性調査
- 調査を受ける側も、調査当局側も、合理的に進めたい

そのためには➡ **製販業者－MF国内管理人/製造業者の密接な連携・コミュニケーション、薬事法制度の理解知識の向上**

- ★最近のGMP適合性調査「不適合」の事例／指摘事例
- ★製造業者・製造販売業者・MF国内管理人の責務

# 本日の内容

5

1. はじめに(本日の趣旨)
2. PMDAによるGMP実地調査の概要
3. 最近のGMP適合性調査結果「不適合」の事例
4. GMP実地調査での指摘事例
5. GMP管理の問題点  
(製造販売業者/MF国内管理人)
6. PIC/S加盟審査状況について

## 2. PMDAによるGMP実地調査の概要

6

### PMDAが実施する調査

#### 構造設備調査

- ・国内大臣許可施設(生物学的製剤など)の許可
- ・外国製造業者の認定

#### GMP適合性 調査

- ・新医薬品
- ・生物学的製剤など
- ・外国製造所の製造品目

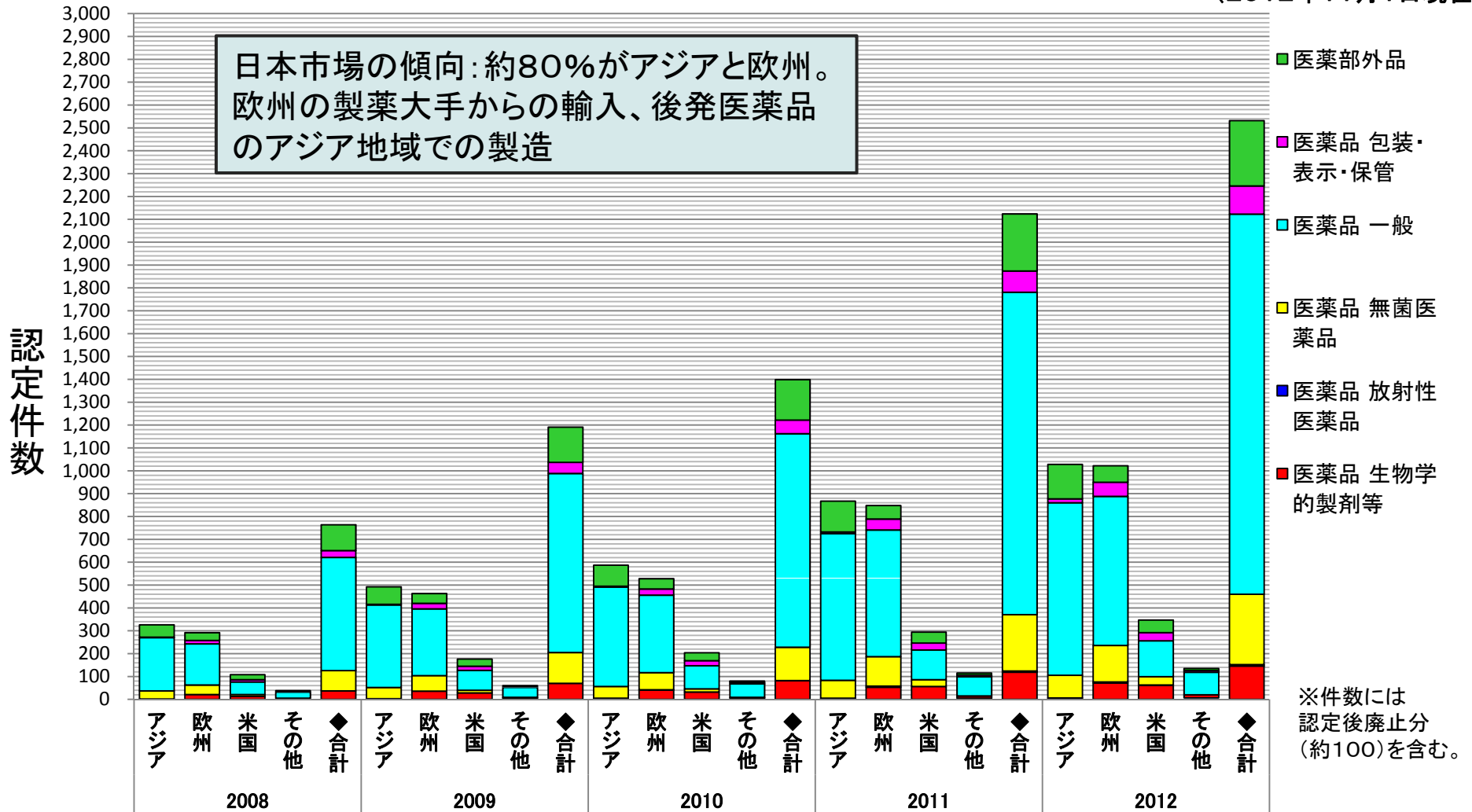
#### 外国製造業者認定の総数のうち

- 日本市場の傾向: 約80%がアジアと欧州。
- 欧州の製薬大手からの輸入
- 後発医薬品のアジア地域での製造

# 2. PMDAによるGMP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

(2012年11月1日現在)

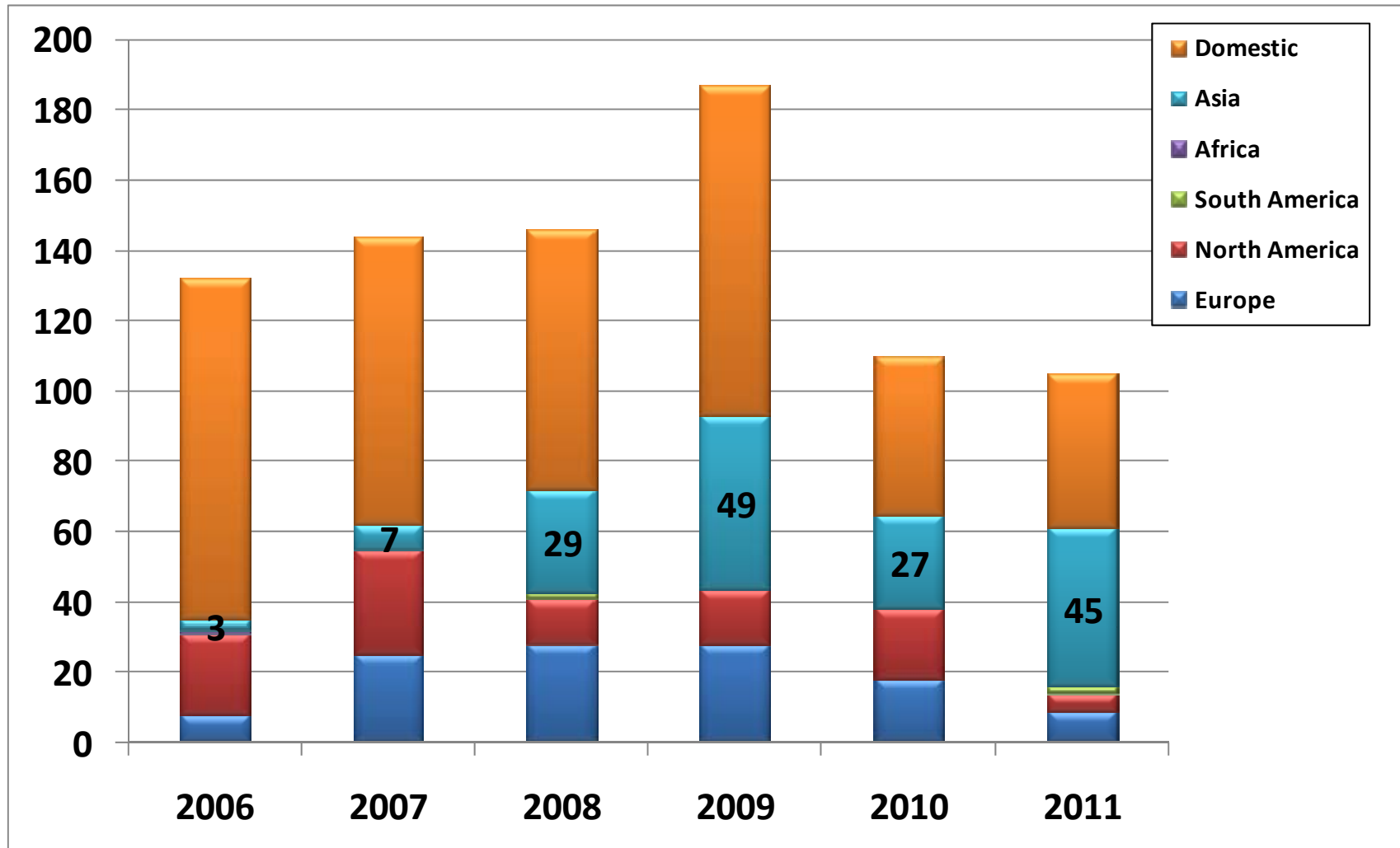


## 2. PMDAによるGMP実地調査の概要

＜国内・海外実地調査件数 地域別年次推移＞

(2006年4月-2012年3月)

8





## 2. PMDAによるGMP実地調査の概要 実地調査の決定手順

9

### 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

- ・**GMP遵守状況の確認**
- ・**齟齬の有無**

- ・**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

- 調査申請時の添付資料等
- ①品目の情報  
(別紙1)
  - ②製造所の情報・査察履歴  
(別紙2(国内)、3(海外))
- 過去の実地調査の状況  
(製造所プロフィール)
- ①製造所のランク
  - ②各サブシステムの確認

選定シートの作成

## リスク評価

### リスク評価の対象項目

- 製品(品目)の種類
- 製造工程
- 剤形
- 海外規制当局の調査履歴
- 過去のGMP不適合
- 過去の回収実績
- PMDAの調査実績の有無
- 製造所情報(前回実績)
- その他

データの蓄積

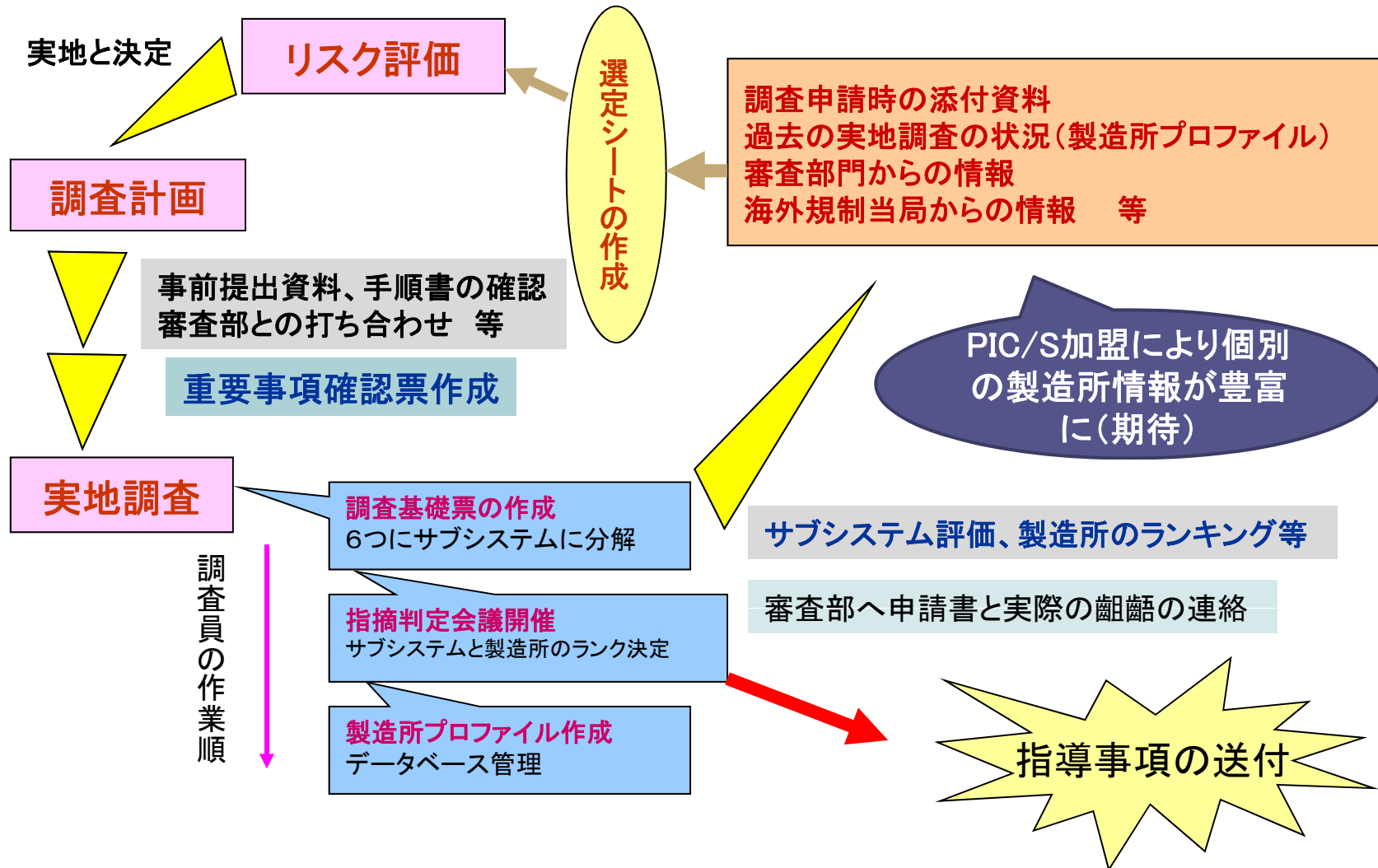
調査実施

方針決定は  
申請翌月

実地調査

書面調査

# 調査方針決定のサイクル



## 2. PMDAによるGMP実地調査の概要

12

### PMDA内部評価データ：製造所の格付け

- ◆PMDAによる実地調査結果(評価内容)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	実地調査件数 2007.12-2012.10	製造所格付		合計	C,Dの 率%
		C	D		
アジア(日本を除く)	181	50(12)	5(3)	55	30%
EU	102	4(2)	0	4	4%
北米	66	5(1)	1(1)	6	9%
中南米	13	2(1)	0	2	15%
日本	348	58(19)	5(5*)	63	18%

- アジア地域のC,D率は依然として高い。
- 更新調査(定期調査)におけるDは問題。

\*格付けS,A,B,Cは、いずれも「適合」

( )内は更新調査での件数(\*:立ち入り調査を含む)

**監視体制の強化**

# 本日の内容

13

1. はじめに(本日の趣旨)
2. PMDAによるGMP実地調査の概要
- 3. 最近のGMP適合性調査結果「不適合」の事例**
4. GMP実地調査での指摘事例
5. GMP管理の問題点  
(製造販売業者/MF国内管理人)
6. PIC/S加盟審査状況について

# 3. 最近のGMP適合性調査結果「不適合」の事例

14

## 不適合事例(その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)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**経由し移送されていた。

(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(製造時・頻繁に)**立入り作業が行われる状況であった。

(3)上記の製剤化工程にて、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かった**。

\*無菌以外の製造管理には重大な欠陥は認められなかったが、製造所全体の品質システム(管理監督システム)としては、無菌製造以外の管理にも全く影響が無いとは言えない。

# 3. 最近のGMP適合性調査結果「不適合」の事例

15

## 不適合事例(その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。

# 3. 最近のGMP適合性調査結果「不適合」の事例

16

## 不適合事例(その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。



# 3. 最近のGMP適合性調査結果「不適合」の事例

17

## 不適合事例(その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 イ違反。

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。

# 本日の内容

18

1. はじめに(本日の趣旨)
2. PMDAによるGMP実地調査の概要
3. 最近のGMP適合性調査結果「不適合」の事例
- 4. GMP実地調査での指摘事例**
5. GMP管理の問題点  
(製造販売業者/MF国内管理人)
6. PIC/S加盟審査状況について

# 品質システム

19

- 変更管理、逸脱管理、文書管理の手順書がなかった。  
(制定作業中であった)
- 出荷判定の際に、逸脱の有無・内容を確認する手順になっていなかった。

# 変更管理

20

- 変更の評価に関する不備
  - 変更の重要度の決定を、誰がどのように決定したのか記録がない
  - 品質部門が変更の実施を承認する際に、計画内容の確認のみで、品質への影響評価と種々の検討結果を評価していない。
  - 変更実施後の結果の適切性について、品質部門が確認する手順になっていない
- 変更管理手順に従わない事例
  - 工程管理試験項目を、手順書の変更のみで実施。
  - 中間体の規格値を緩める変更を記録をせずに実施。

# 設備・機器管理

21

- 校正、メンテナンスの計画書、記録書が作成されていなかった。
- 製造用水管理の不備（微生物汚染に対する管理の不備）
  - 精製水の配管は一方向のラインで、月1回の使用以外は、精製水が滞留した状態で放置。定期的な殺菌処理も行われていない。ユースポイントでの微生物学的評価が行われていない。
- 反応機の錆が多く、異物混入の恐れがある。

# 洗浄バリデーション

- 反応機の洗浄バリデーションで、スワブ法の結果が検出限界以下とされていたが、手法（拭き取り箇所、拭き取り面積、拭き取り方法）が規定されておらず、拭き取った綿棒を目視で確認し、検出限界と評価していた。
- 共用の棚式乾燥機の洗浄バリデーションが実施されていなかった。

# 試験室管理

23

- 試験記録の不備による試験データの信頼性の欠如

- ① 試験が適切な条件で実施されたかを示す情報の記録がない

滴定試験で記録に結果の数値しか記載していなかった。  
滴定量、滴定試薬のファクターや試薬ロット、結果算出の  
計算の過程などが無い。

(試薬調製記録がない。生データの保管もない。)

- ② 試験記録用紙の発行管理がされていない。

(データの改ざん、試験のやり直しの疑い)

試験記録用紙はQAが発行しているが、制限なく発行できる  
ようになっており、試験室のごみ箱に記録用紙が大量に廃棄  
されていた。

# 試験室管理

24

## ● 工程管理試験の手順の不備

- システム適合性が設定されていない
- カラムの交換条件がない
- カラムの使用記録がない
- 移動相の調製記録がない



# 製造管理

25

- 製造指図が文書として記載されていない  
(口頭で実施していた)
- 製造指図記録の不備
  - 原料ロットの記録がない
  - 秤量結果に対する秤量対象物の記録がない
- ロット混合において、混合前の試験項目が不十分

# 本日の内容

26

1. はじめに(本日の趣旨)
2. PMDAによるGMP実地調査の概要
3. 最近のGMP適合性調査結果「不適合」の事例
4. GMP実地調査での指摘事例
- 5. GMP管理の問題点  
(製造販売業者/MF国内管理人)**
6. PIC/S加盟審査状況について

# 5. GMP管理の問題点 (製造販売業者／MF国内管理人)

27

## PMDAが調査対象とする製造所の数

平成24年3月現在

### ● 海外製造所

#### ・認定取得済み：2385

アジア・中東： 941 (医薬品:801、医薬部外品:140)

ヨーロッパ： 983 (医薬品:914、医薬部外品: 69)

北米、中南米、アフリカ、オセアニア： 461 (医薬品:398、医薬部外: 63)

海外製造所：  
約2,700サイト

#### ・認定が不要とされる製造所

(原薬中間体、転用原薬等)：約300(概数)

### ● 国内製造所

#### ・PMDAが調査権者(大臣許可施設)：135

生物学的製剤等：116

放射性医薬品：19

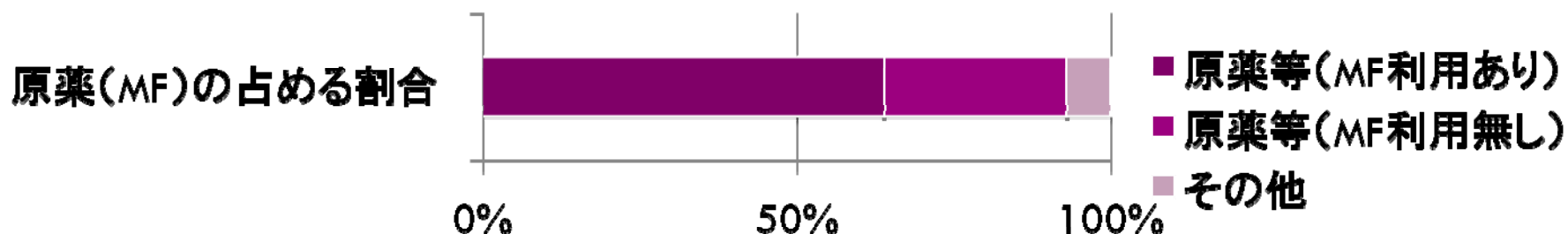
国内製造所：  
約500サイト

#### ・新薬関連(知事許可の無菌、一般等)：約350(概数)

# 5. GMP管理の問題点 (製造販売業者／MF国内管理人)

28

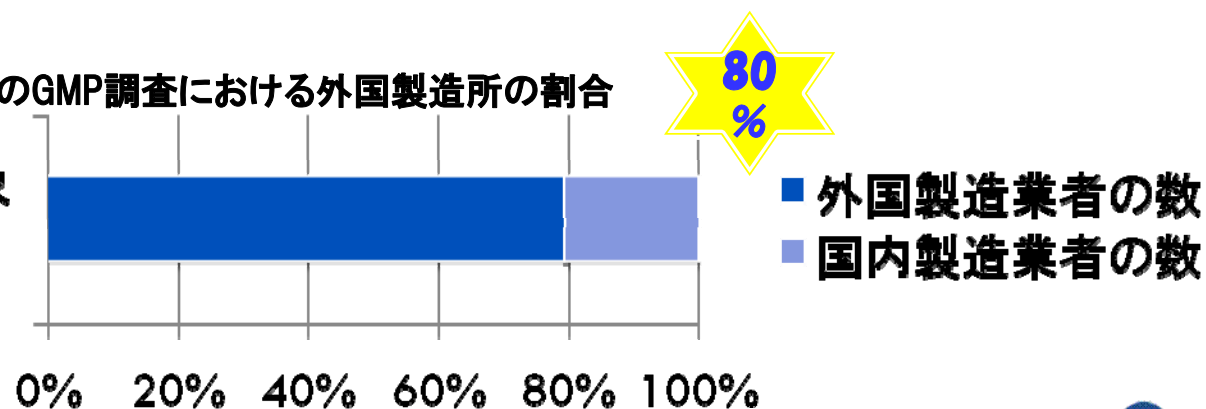
## PMDA によるGMP更新(定期)調査における原薬等の占める割合



**半数以上がMF国内管理人を介する調査**

前のスライドより: PMDAのGMP調査における外国製造所の割合

PMDAによる調査対象  
製造所の数



# 5. GMP管理の問題点 (製造販売業者／MF国内管理人)

29

## MF国内管理人の問題点

- **コミュニケーション不足**
  - ・製造所の製造管理・品質管理の実態を把握していないため、MFに正確に反映できていない。
  - ・製造所での変更事項がタイムリーにMF管理人に連絡されない。
  - ・製造所に対して、日本の薬事制度に関する説明の不足。
- **薬事規制やGMP管理・製造技術に関する知識不足、科学的知識の不足**

# 5. GMP管理の問題点 (製造販売業者／MF国内管理人)

30

## 製造販売業者の問題点

### ● サプライヤー管理能力の不足

- ・製造所のGMP管理の状態を把握していない。  
製造所のGMP監査を自ら行っていない。MF国内管理人に任せている。
- ・製造所のGMP監査を行う者が、薬事規制やGMP管理に対する知識不足、製造技術に関する知識、科学的知識の不足。
- ・GMP上、適正な製造業者の選定ができていないケースもある。
- ・サプライヤー監査等による製造所へのGMP管理の指導不足。

# 5. GMP管理の問題点 (製造販売業者／MF国内管理人)

31

## 考慮していただきたいこと

- サプライチェーンの構築
  - ✓ 製造所、MF国内管理人、製造販売業者、その他商社等、医薬品の製造～販売に関わる全ての者の連携
  - ✓ 製造所のGMP管理を向上させる継続的な活動は必然的で、さらに、製造販売業者の製造所への監督、指導を充実
- 科学的知識の向上
  - ✓ 製造管理・品質管理の方法に関する状況を科学的に的確に理解し、問題点を抽出し、適切な改善活動へ繋げる

★法的責任及び行政処分の対象は『製造販売業者』と『製造業者』

しかし



**患者さんへ適正な品質の医薬品を届けるには、  
サプライチェーンに関わる全ての者の意識が必要**

# 5. GMP管理の問題点 (製造販売業者/MF国内管理人)

32

～高品質の医薬品を患者のもとへ(安全・安定供給)～

サプライチェーン それぞれの役割は重要。

医薬品製造—製造委託の全面解禁.  
流通の国際化.

それらを統括する製造販売業者の責任と役割は非常に重要。

製造販売業者は、MF国内管理人や製造所のみならず、GQP省令に基づき、製造業者と取決めを交わし(第7条)、直接、製造業者を査察する等の適正な製造管理及び品質管理の確保(第10条)を行い、製造業者等の管理監督に努めることを改めて求めたい。

製造販売業者による主導、サプライチェーンの管理、適正な業者の選択をお願いしたい。



# 本日の内容

33

1. はじめに(本日の趣旨)
2. PMDAによるGMP実地調査の概要
3. 最近のGMP適合性調査結果「不適合」の事例
4. GMP実地調査での指摘事例
5. GMP管理の問題点  
(製造販売業者/MF国内管理人)
6. PIC/S加盟審査状況について

## 6. PIC/S加盟審査状況について

- ✓ 平成24年3月9日 加盟申請書提出
- ✓ 平成24年5月7, 8日 PIC/S総会(ジュネーブ)  
審査国:スウェーデン、アイルランド、スペイン、オーストリア、オーストラリア、シンガポール、スイスと決定。
- ✓ 平成24年10月1, 2日 PIC/S総会(キエフ)  
申請書の審査中であることがラポーターから報告。
- ✓ 平成25年5月28, 29日 PIC/S総会(ジュネーブ)  
書面審査を問題なく終了することをラポーターから報告。  
平成25年9月にオン・サイトを実施予定
- ✓ 平成25年10月7, 8日 PIC/S総会(オタワ)

ご清聴ありがとうございました。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 品質管理部

〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル  
品質管理部 TEL: 03-3506-9446 FAX: 03-3506-9465  
PMDAホームページ: <http://www.pmda.go.jp/>

