

Experience of GMP inspection at PMDA and future perspective of GMP in Japan

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency(PMDA)

Yuki Katoh, Inspector
Division of Pharmaceuticals
Office of Manufacturing/Quality and Compliance

2018.8.28

1. PMDAの紹介
2. PMDAによるGMP適合性調査
3. GMP適合性調査の指導事例
4. GMP省令改正案
5. その他

- 1. PMDAの紹介**
2. PMDAによるGMP適合性調査
3. GMP適合性調査の指導事例
4. GMP省令改正案
5. その他

医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)

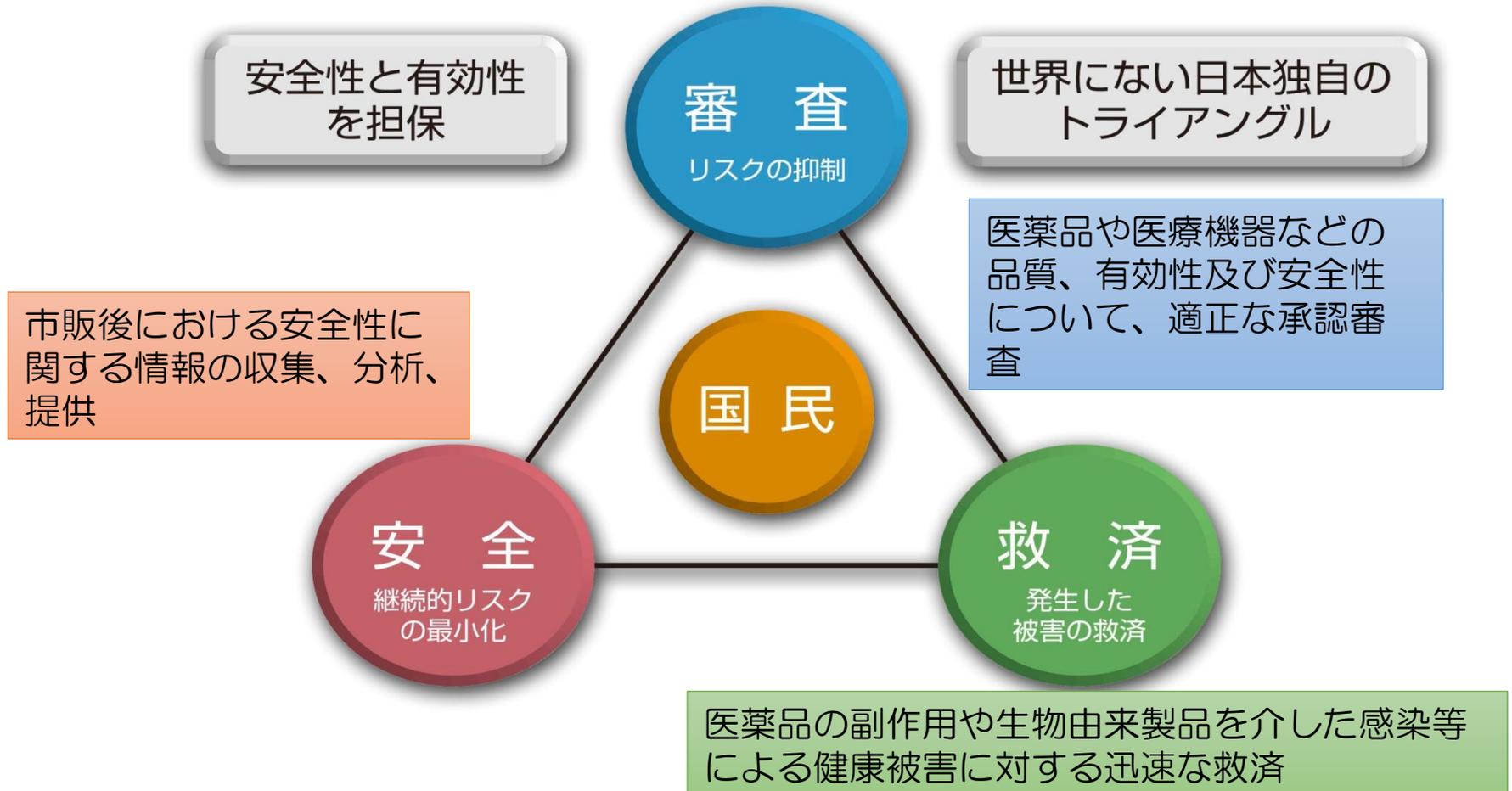
- 平成16年(2004年)4月設立
- 業務としては、
 - ① 医薬品等の承認審査と開発にあたっての助言
 - ② 市販後の安全対策
 - ③ 医薬品の副作用等による健康被害の救済
を通じ、国民の皆様の保健衛生の向上に貢献。



所在地：
東京都千代田区霞が関3-3-2
新霞が関ビル

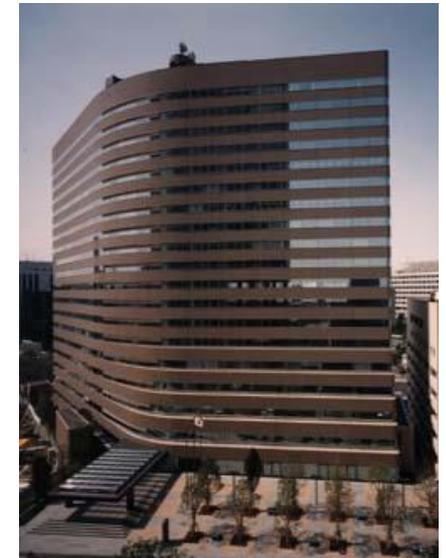
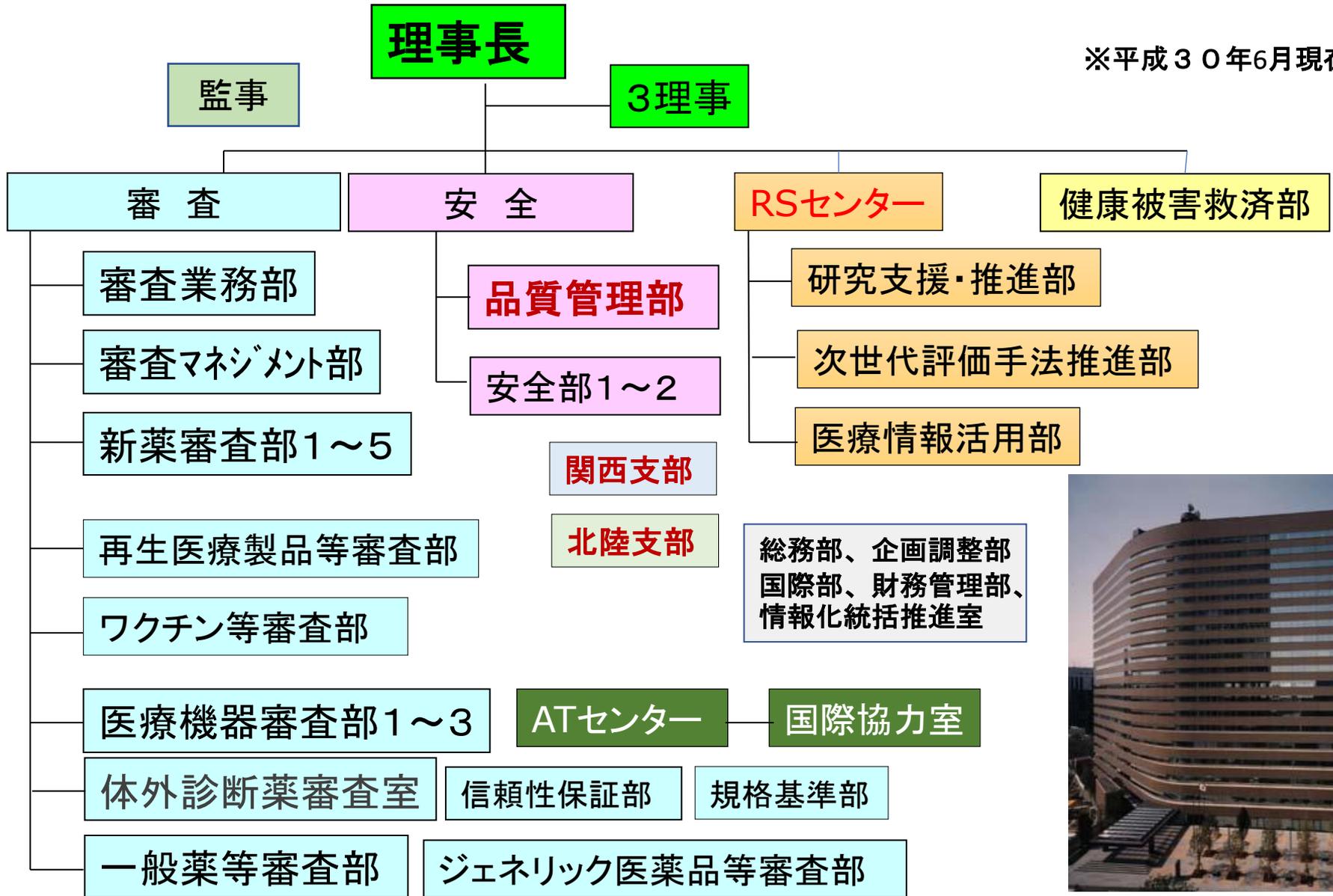
日本独自のセーフティ・トライアングル

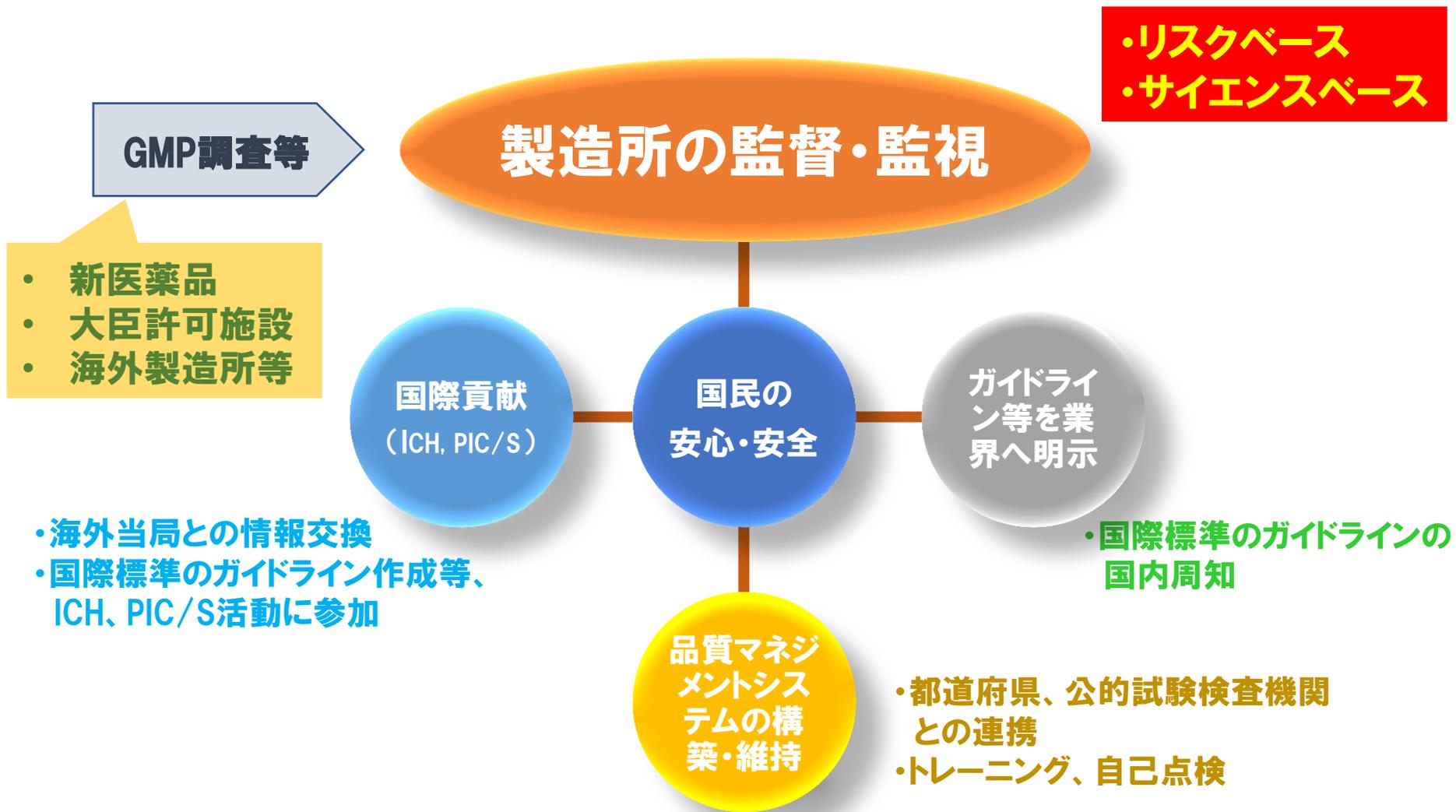
3つの業務による総合的なリスクマネジメント



PMDAは、3つの役割を一体として行う**世界で唯一の公的機関**として、**レギュラトリーサイエンス**に基づき、より安全でより品質のよい製品をより早く医療現場に届け、**医療水準の向上に貢献**しています。

※平成30年6月現在





● 日本での会議開催

- 2014年12月 QRM(Quality Risk Management)Expert Circleの開催。
- 2019年11月 PIC/S総会&セミナー開催決定
 - 無菌医薬品の品質保証をテーマとするワークショップを実施予定

● PIC/SガイドラインWGへの参画

- ANNEX1(無菌医薬品)WG
- Data Integrity WG
- 指摘事項のクラス分けWG
- ANNEX2(生物学的医薬品)WG

● アジア地域での役割

- PMDAアジア医薬品・医療機器トレーニングセンターでの、査察官のトレーニング。

● APIプログラムへの参加

- 海外製造所への調査計画の提出。
- 査察報告書の入手と提供。
- 海外当局との合同査察の実施。

1. PMDAの紹介
- 2. PMDAによるGMP適合性調査**
3. GMP適合性調査の指導事例
4. GMP省令改正案
5. その他

医薬品医療機器法第14条第6項

第一項の承認を受けようとする者又は同項の承認を受けた者は、(中略)その物の製造所における製造管理又は品質管理の方法が第二項第四号に規定する厚生労働省令で定める基準(GMP省令)に適合しているかどうかについて、当該承認を受けようとするとき、及び当該承認の取得後三年を下らない政令で定める期間(5年間)を経過するごとに、厚生労働大臣の書面による調査又は実地の調査を受けなければならない。

- 承認書に記載された全製造所(原薬の製造所を含む。)がGMP省令に適合していることが日本で医薬品を製造販売するための要件の一つ
- 海外の製造所に対するGMP適合性調査は以下のタイミングで実施
 - 新規の製造販売承認申請時又は承認された事項の一部変更に係る承認申請時
 - 製造販売承認の取得後5年を経過するごと

- 認定製造所 約2900 (2018年7月時点*)

(* PMDA HP 認定・登録外国製造業者リスト H30.7.2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

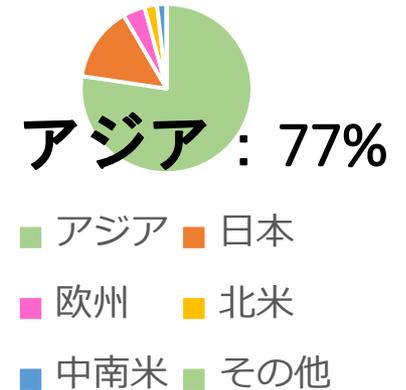
- インドを含むアジア諸国を生産拠点とした原薬製造所の増加に対応し、これら地域の製造所への実地調査を強化

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

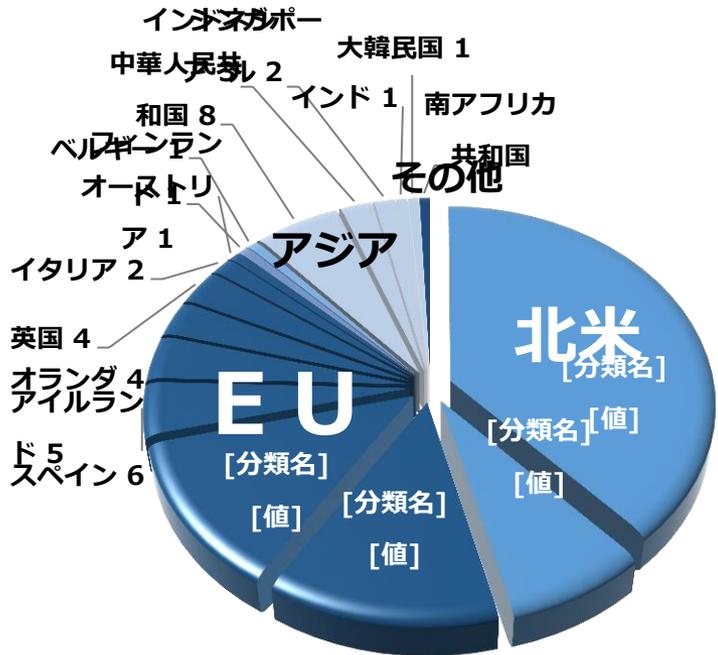


(2015年4月～2017年3月)

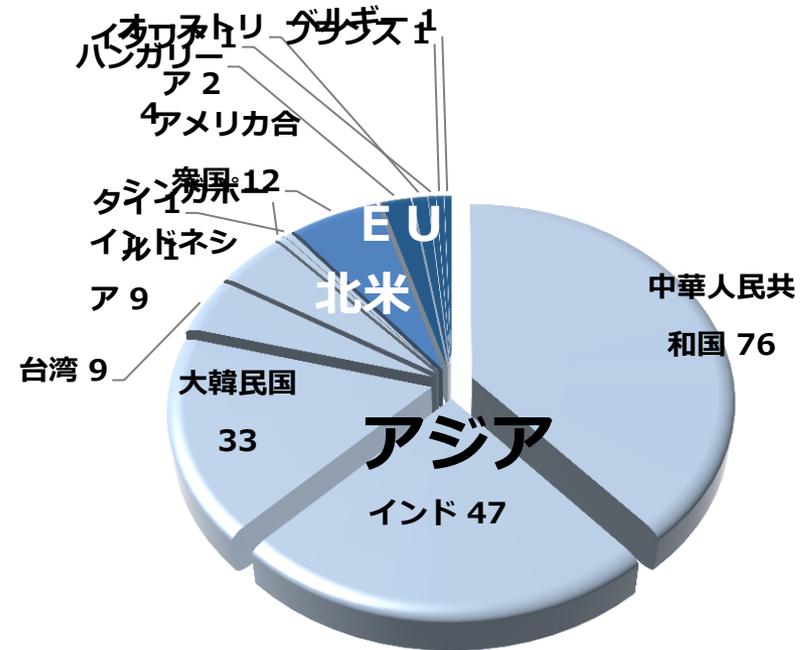
【参考】区分による分類では、全体の約60%が一般区分

実地調査対象国の変化

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)

【PMDAによる評価データ】

製造所ランクがCもしくはDの比率 (%)

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



アジア地域のC,D率は高い傾向

※製造所ランク：PMDAによる実地調査結果から、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もとに総合的に評価）

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。

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（対象国：15ヶ国→28ヶ国（2016年4月～）、対象製品：化学的医薬品（原薬及び無菌製剤を除く）→全ての化学的医薬品、生物学的医薬品（ヒト血液由来医薬品等を除く）（2018年7月～））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等）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となります。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)・デンマーク・フランス・アイルランド・イギリス・イタリア・米国・オーストラリア・カナダ・WHOが参加。
- PMDA 国際戦略2015 に沿うものである。

1. PMDAの紹介
2. PMDAによるGMP適合性調査
- 3. GMP適合性調査の指導事例**
4. GMP省令改正案
5. その他

指摘事項の傾向

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				

「文書管理・記録」（データインテグリティを含む）の指摘事項が増加傾向



GMP適合性調査等における指導事例

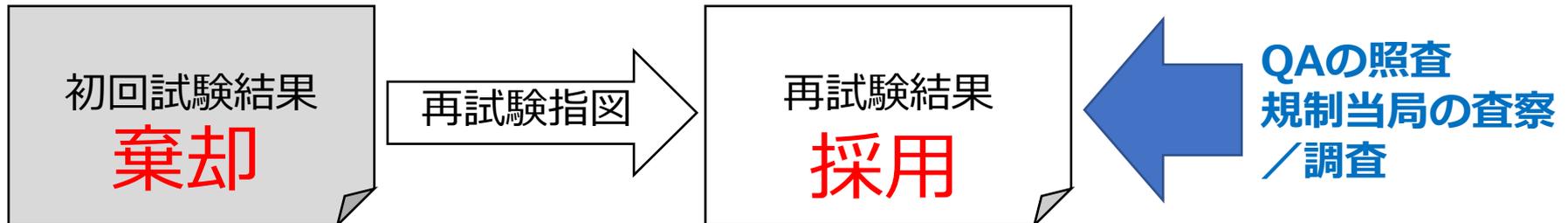
これより本スライドで示す事例は、各々の製造所における製造管理や品質管理の状況を総合的に評価し、改善が必要であると判断した事項です。必ずしも全ての製造所に対して同様の指導になるものではないことにご留意下さい。

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>

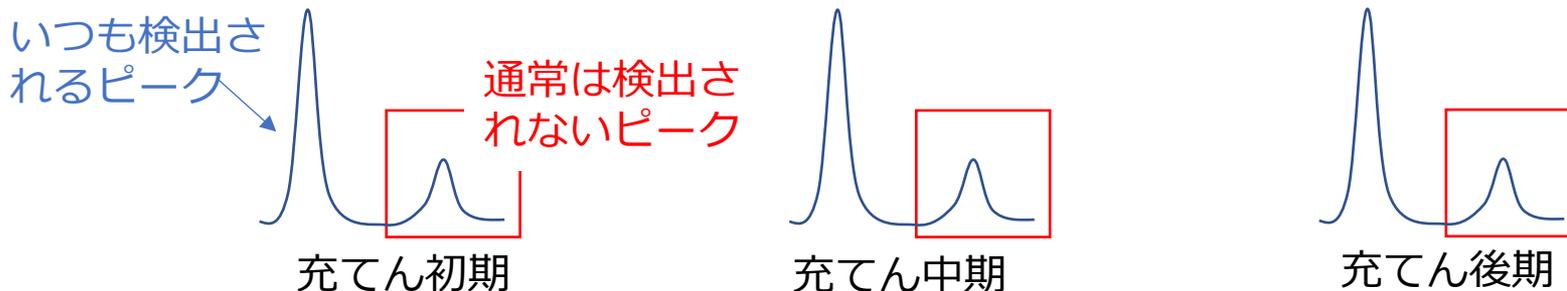
- ✓ PV 1ロット目の原薬の類縁物質試験（HPLC）について、初回試験結果を科学的かつ合理的な根拠なしに棄却し、再試験結果を正式に採用していた。
- ✓ その“初回試験の記録”、“初回試験結果を棄却した判断・考察について言及された文書”を作成していなかった。
- ✓ さらに、QA責任者は、製品品質への影響も評価せずに採用した再試験結果のみが記載されたPV報告書を承認していた。



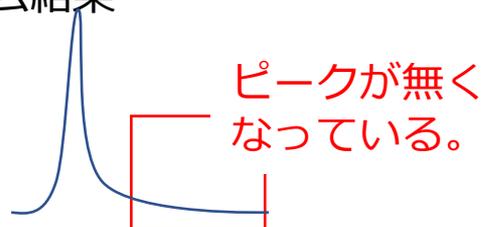
- 初回試験の記録が無い。
- 棄却した判断、考察に関する文書が無い。

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)

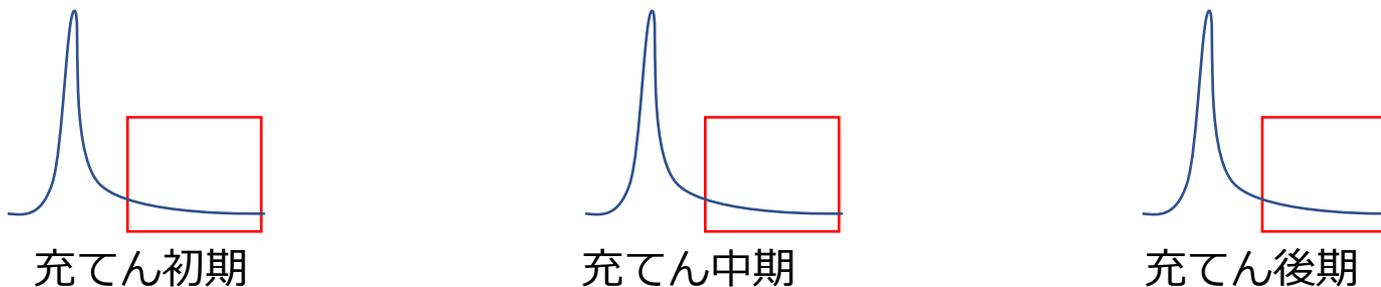


1月2日: **再試験 1**のクロマトグラム結果



充てん初期、中期、後期の検体をコンポジット

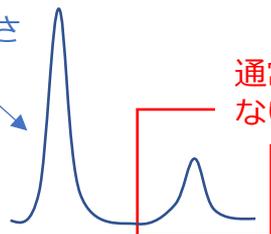
1月3日: **再試験 2**のクロマトグラム結果



事例 1 : 文書管理 (データの信頼性)

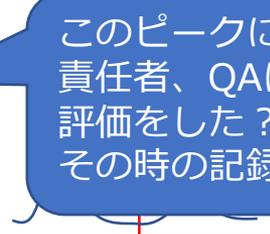
1月1日: 初回試験のクロマトグラム結果 (PVの1ロット目)

いつも検出されるピーク



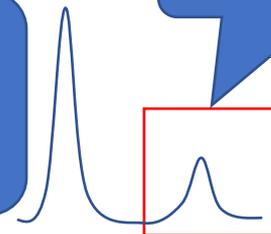
充てん初期

通常は検出されないピーク



充てん中期

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？

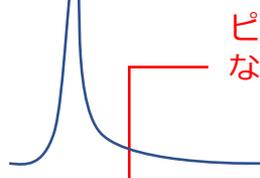


充てん後期

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？



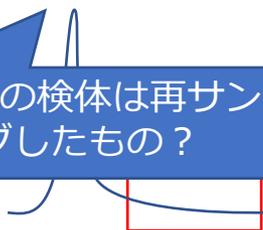
ピークが無く
なっている。

充てん初期、中期、後期の検体をコンポジット

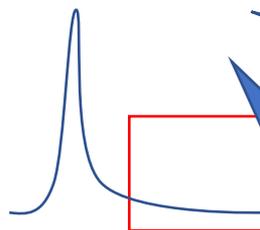
ピークの消失について、試験責任者、QAはどのような評価をした？
その時の記録は？

1月3日: 再試験2のクロマトグラム結果 (!採用)

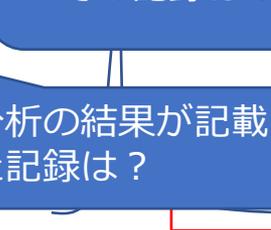
再試験2の検体は再サンプリングしたもの？



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

充てん初期

充てん中期

充てん後期

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？

GMP調査(海外原薬製造所) における指摘事項の紹介

事例 2 : 承認規格不適合

<不備事項の内容>

- ✓ MF規格の含量規格に適合しない出発原料及び不純物の規格に適合しない中間体が一部の商業生産ロットに使用され、当該ロットが既に出荷されていた。
- ✓ 担当者が各試験結果の判定に用いるべき規格の選択を誤り、MF規格よりも緩い自国向けの規格及び他の原薬向けの規格を判定に用いたことが原因であった。
- ✓ さらに、当該製造所では正しい規格で判定されたことを確認するシステムが構築されていなかった。

- 原料及び中間体の規格値を上回る不純物が製造工程中で除去されず、製品試験で検出できるか不明であり、当該不純物が日本向け製品に残留する可能性が否定できない

- MFとの齟齬が生じた場合、製品品質の保証が困難
- 特に出荷先国ごとに異なる原料規格等を設定している場合は要注意！



回収

GMP調査(海外原薬製造所)における指摘事項の紹介

事例3：交叉汚染

<不備事項の内容>

- ✓ 洗浄済みの製造設備に以下に示す明らかな残留物が認められた。
 - 晶析槽と遠心機を繋ぐホース内に変色した大量の液体の滞留
 - 洗浄後の反応槽下の配管及びボールバルブ内部に汚れの残留
 - 一部のサイトグラスの内面に褐色物質の残留
 - 純水の供給ラインに大量の液体が滞留
- ✓ 当該設備について、ロット毎に洗浄しているとの説明であったが、洗浄記録がなかった
- ✓ さらに、当該製造設備は複数品目で共用していたが、洗浄バリデーションを実施していなかった

- 残留物及び長期残留によって変質した物質の次ロットへの持ち越しや、設備を共用している他品目への交叉汚染が過去に生じていた可能性が否定できない

1. PMDAの紹介
2. PMDAによるGMP適合性調査
3. GMP適合性調査の指導事例
- 4. GMP省令改正案**
5. その他

日本のGMPをとりまく環境を振り返る

2005

2010

2015

2020

●GMP省令改正('04/12)

●ICHQ9(品質リスクマネジメント:QRM)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)

●不正製造問題→一斉点検
('15~'16)

●データ完全性ガイドライン
(MHRA他'16)

●PIC/Sガイドラインに
PQS導入('17/1)

日本のGMPをとりまく環境を振り返る

2005

2010

2015

2020

●GMP省令改正('04/12)

●ICHQ9(品質リスクマネジメント:QRM)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)

最新の国際標準を有する
改正案を策定

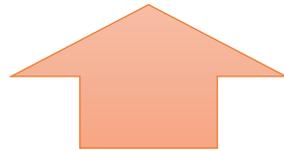
●データ完全性ガイドライン
(MHRA他'16)

●PIC/Sガイドラインに
PQS導入('17/1)

時代の変化を反映した施策も必要

GMP省令改正の見直しの方針

国際標準のGMP基準



- 品質保証体制の更なる充実
- ICH, PIC/S等グローバルな動き
- 最近の不正製造問題や承認書との整合性確保も意識

GMP改正省令案の具体的内容

【主な改正提案事項】

- ◆ 医薬品品質システム
- ◆ GMP施行通知(2013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
- ◆ 製販業者への連絡・連携
- ◆ 設備共用に関する規定
- ◆ Data Integrity

【注意事項】

これから説明するGMP省令改正案はあくまで研究班から厚労省へ提出した研究成果物です。今後、厚生労働省内での検討により、変更等される可能性があります。

※ 「GMP,QMS及びGCTPのガイドラインの国際統合化に関する研究」
研究代表者：櫻井信豪（PMDA品質管理部）

GMP省令改正案の構成

第一章 総則

第一条 趣旨

第二条 定義

第三条 適用の範囲

第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

第一節 通則

第四条 上級経営陣の責任

第五条 品質リスクマネジメント

第六条 製造販売業者との取り決め

第七条 製造部門、品質部門

第八条 製造管理者

第九条 職員

第十条 製品標準書

第十一条 手順書

第十二条 構造設備

第十三条 製造管理

第十四条 品質管理

第十五条 製品品質の照査

第十六条 安定性モニタリング

第十七条 原料等の供給者管理

第十八条 外部委託業者の管理

赤字：新設した条文

青字：追記修正した条文

第十九条 製造所からの出荷の管理

第二十条 バリデーション

第二十一条 変更の管理

第二十二条 逸脱の管理

第二十三条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

第二十四条 回収処理

第二十五条 自己点検

第二十六条 教育訓練

第二十七条 文書及び記録の管理

第二節 原薬の製造管理及び品質管理

第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

第五節 雑則

第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

コンセプト

- ICH Q10(医薬品品質システムガイドラインについて(2010/2/19 薬食審査発0219 第1号 薬食監麻発0219第1号))の考えを導入。
 - 医薬品のライフサイクル全期間での継続的改善を促進する。
 - 医薬品製造のための近代的な品質システムを作成し、既存のGMPを増強する。
- 海外での導入状況等
 - EU GMPに導入(2013/1)
 - PIC/S GMPに導入(2017/1)
- 国内事情
 - 国内医薬品製造業者における不正製造問題に対する第三者委員会報告書(2015/11)

コンセプトの詳細

- 上級経営陣が、医薬品品質システムの確立と実施の責任を持つとした。
- 省令には、上級経営陣が責任を負うべき業務として、医薬品品質システムに係る重要事項を明示。
 - 一. 品質方針の確立
 - 二. 品質目標の設定と周知及び評価
 - 三. 適切な資源配分及び従業員への教育訓練の提供
 - 四. マネジメントレビューの実施
 - 五. 情報伝達の仕組みの構築/維持

省令案文

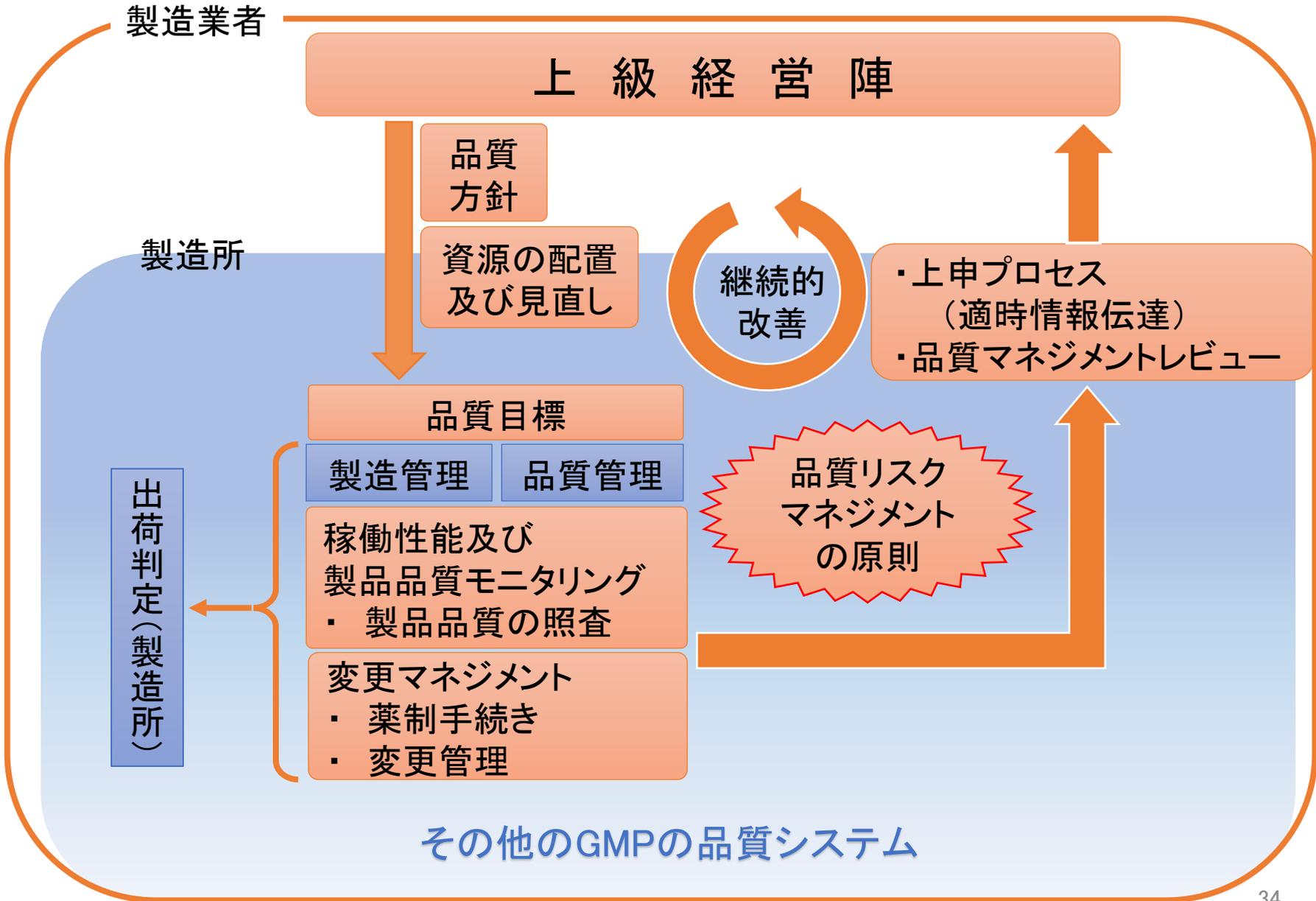
(上級経営陣の責任)

第四条

上級経営陣は、医薬品品質システムの確立及び実施並びにその実効性に責任を持ち、次に掲げる業務を行うこと。

- 一. 品質方針を確立し、医薬品品質システムの要素を文書化すること。
- 二. 製造所ごとに、品質目標を定め、医薬品品質システムに関連する全ての職員及び組織全体にそれを周知し、実効性を評価すること。
- 三. 品質方針および品質目標を達成するために、必要な資源を配分するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。
- 四. 製造所ごとにマネジメントレビューを定期的実施し、必要に応じて、品質方針と品質目標を達成するための資源を配分すること。
- 五. 製造所ごとに、製品品質及び医薬品品質システムの問題等に係る情報を、すべての職員から適時に上げるための情報伝達の仕組みを、構築、維持すること。

● 用語は、ICH Q10の用語をできる限りそのまま用いた。



第四条 上級経営陣の責任 用語の定義

研究班案

コンセプト

●「医薬品品質システム」、「上級経営陣」、「是正措置」、「予防措置」、「品質」を第2条(定義)に追加。ICH Q10の用語をできる限りそのまま用いた。

省令案文

(定義)第二条

- この省令で「**医薬品品質システム**」とは、品質に関して製薬企業を指揮及び管理するマネジメントシステムをいう。
- この省令で「**上級経営陣**」とは、製造所に対して、資源を配分する責任と権限を持ち、最高レベルで指揮し、及び管理する人(々)。
- この省令で「**品質**」とは、製品、システム又は工程に係る本質的性質の組合せが要求事項を満たす程度をいう。
- この省令で「**是正措置**」とは、検知された不適合又は他の望ましくない状況の再発を防止するために、その原因を除去する措置をいう。
- この省令で「**予防措置**」とは、起こり得る不適合又は他の望ましくない起こり得る状況の発生を防止するために、その原因を除去する措置をいう。

省令案文

第四条

上級経営陣は、医薬品品質システムの確立及び実施並びにその実効性に責任を持ち、次に掲げる業務を行うこと。

GMP施行通知案で、上記事項を構築・実施する上で必要な事項を解説。

- 上級経営陣の責任について解説。

施行通知案文

- 製造業者等の上級経営陣は、医薬品等を使用する患者を保護するという使命の認識のもと、自らの責任において医薬品品質システムを適切に確立し、実施する必要がある。
- 企業規模に応じて、医薬品品質システムの構築の形態に自由度を持たせた。

施行通知案文

- 医薬品品質システムは製造所ごとに独立したシステムとしてもよいし、複数の製造所又は製造販売業者を含めた会社全体を一つのシステムとして確立してもよい。なお、その適用範囲を明確にしておくこと。

第四条 上級経営陣の責任 解説

研究班案

省令案文

第四条 <略>

- 一. **品質方針**を確立し、医薬品品質システムの要素を文書化すること。
- 二. 製造所ごとに、品質目標を定め、医薬品品質システムに関連する全ての職員及び組織全体にそれを周知し、実効性を評価すること。
- 三. 品質方針および品質目標を達成するために、必要な資源を配分するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。

● 品質方針が含むべき事項を解説。

施行通知案文

- 第1号の「**品質方針**」とは、医薬品品質システムの「2.2品質方針」に相当するものであり、次の通りであること。なお、品質方針は、原則として医薬品品質システムの適用範囲ごとに1つ定めること。
 - ア. **企業の品質に関する全体的な意図及び方向を示す**ものであること。
 - イ. **適用される規制要件に適合**することを求めるものであること。
 - ウ. 医薬品品質システムの**継続的改善を促進**するものであること。

第四条 上級経営陣の責任 解説

研究班案

省令案文

第四条 <略>

- 一. 品質方針を確立し、医薬品品質システムの要素を文書化すること。
- 二. 製造所ごとに、**品質目標**を定め、医薬品品質システムに関連する全ての職員及び組織全体にそれを周知し、実効性を評価すること。
- 三. 品質方針および品質目標を達成するために、**必要な資源を配分**するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。

- 品質方針・品質目標は、職員への周知を十分に行う必要がある。
- 定期的に、品質方針の有効性をレビューすること。

施行通知案文

- **品質方針**は医薬品品質システムの適用を受ける全ての部門の**人員に伝達され、理解**されなければならない。また、その有効性については**定期的にレビュー**されなければならない。
- 第2号の「**品質目標**」とは、医薬品品質システムの「2.3品質計画」中の品質目標に相当するものであり、上級経営陣が品質方針を実施するため必要とされる事項を規定し、**組織内に伝達**されることを確実にするものであること。

省令案文

第四条 <略>

- 一. 品質方針を確立し、医薬品品質システムの要素を文書化すること。
- 二. 製造所ごとに、品質目標を定め、医薬品品質システムに関連する全ての職員及び組織全体にそれを周知し、実効性を評価すること。
- 三. 品質方針および品質目標を達成するために、**必要な資源を配分**するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。

- 品質方針・品質目標の達成のため、必要な資源配分を行うこと。

施行通知案文

- 第3号は、**品質目標を達成するため、製造所に対して適切な資源並びに従業員に対して適切な訓練を提供**することを求めるものであること。なお、企業の規模に応じて、上級経営陣の元で管理業務を行う経営陣が行うことでもよい。

省令案文

第四条 <略>

- 一. 品質方針を確立し、**医薬品品質システムの要素**を文書化すること。
- 二. 製造所ごとに、品質目標を定め、医薬品品質システムに関連する全ての職員及び組織全体にそれを周知し、実効性を評価すること。
- 三. 品質方針および品質目標を達成するために、必要な資源を配分するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。

- ICHQ10に示す**医薬品品質システムの要素**(*Pharmaceutical Quality System Elements*)を実施事項として省令に明示。要素(4項目)を施行通知にて解説。

施行通知案文

- 第1号の「医薬品品質システムの要素」とは、医薬品品質システムの「3.2 医薬品品質システムの要素」に相当するものであり、次に示すものであること。
 - ア. 製造プロセスの稼働性能及び製品品質の**モニタリングシステム**
 - イ. 是正措置及び予防措置(**CAPA**)システム
 - ウ. **変更マネジメントシステム**
 - エ. 製造プロセスの稼働性能及び製品品質の**マネジメントレビュー**

省令案文

第四条 <略>

- 一. 品質方針を確立し、医薬品品質システムの要素を**文書化**すること。
- 二. 製造所ごとに、品質目標を定め、医薬品品質システムに関連する全ての職員及び組織全体にそれを周知し、実効性を評価すること。
- 三. 品質方針および品質目標を達成するために、必要な資源を配分するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。

- ICHQ10に示す「品質マニュアル」に相当する文書であることを解説。

施行通知案文

- 第1号の「文書化」とは、医薬品品質システムの「1.8 **品質マニュアル**」に相当する**文書**を作成することが求められているものであること。

第四条 上級経営陣の責任 解説

省令案文

第四条 <略>

四. 製造所ごとにマネジメントレビューを定期的を実施し、必要に応じて、品質方針と品質目標を達成するための資源を配分すること。

- マネジメントレビューの実施単位及び実務者は、企業規模に応じて自由度を持たせた。
- 複数の製造所を一括してマネジメントレビューする場合においても、全ての製造所を対象とする必要があるとした。

施行通知案文

- 企業の規模に応じて、上級経営陣がマネジメントレビューし、必要な資源を配分する。企業の規模に応じて、経営陣がレビューを行い、上級経営陣に上申し、必要な資源を配分することでもよい。
- 複数の製造所を一つの医薬品品質システムで管理する場合には、上級経営陣が各製造所を対象として一括してマネジメントレビューを実施することでもよいが、その場合、全ての製造所を対象とし、レビューされない製造所がないよう留意すること。
- マネジメントレビューの結果に基づき、製造所ごとに品質目標を定めること⁴²

省令案文

第四条 <略>

五. 製造所ごとに、製品品質及び医薬品品質システムの問題等に係る情報を、すべての職員から適時に上げるための情報伝達の仕組みを、構築、維持すること。

- 情報伝達について、ICHQ10に則した解説を行うこととした。

施行通知案文

- 第5号の「情報伝達」とは、医薬品品質システムの「2.5内部の情報伝達」に相当するものであり、上級経営陣は、医薬品品質システムが有効に機能するために、組織内に適切に情報の伝達が行われる仕組みを確立し、製品品質及び医薬品品質システムの問題について、適切かつ適時に情報交換が行われることを担保すること。

GMP施行通知(2013/8/30)に追加した事項を省令へ

- 品質リスクマネジメント(第五条)
- 原料及び資材の参考品保管・製品の保存品保管(第十四条に追加)
- 製品品質の照査(第十五条)
- 安定性モニタリング(第十六条)
- 原料等の供給者管理(第十七条)

GMP施行通知の施行から5年近く経過し、
製薬企業における運用が浸透。

第五条 品質リスクマネジメント

コンセプト

●品質リスクマネジメントの適用範囲として、「製品の製造管理及び品質管理」だけでなく、「製造所における医薬品品質システム(PQS)」も対象とする。

省令案文

(品質リスクマネジメント)

第五条 製造業者等は、品質リスクマネジメントを活用し、製造所における医薬品品質システムの構築及び運用並びに製品の製造管理及び品質管理を行うこと。

省令案文

(定義)

第二条

●この省令で「品質リスクマネジメント」とは、医薬品又は医薬部外品の製造管理及び品質管理並びに医薬品品質システムを構成する要素であるとともに、品質に対する潜在リスクの特定、製造プロセスに対する科学的な評価及び管理を確立するための主体的な取り組みである。

●適切に品質リスクマネジメントが活用されるよう、ICHQ9の原則に則して運用を!

省令案文

第五条 製造業者等は、品質リスクマネジメントを活用し、製造所における医薬品品質システムの構築及び運用並びに製品の製造管理及び品質管理を行うこと。

- 適切に品質リスクマネジメントが活用されるよう、ICHQ9の原則に則して解説。

施行通知案文

- 製造業者等は、品質リスクマネジメントを活用し、製造所における医薬品品質システムの構築及び運用並びに製品の製造管理及び品質管理を行うこと。また、製品の品質に対するリスクの評価は、科学的知見に基づき、かつ最終的に患者保護に帰結するようにすること。
- 製造業者等はICHQ9品質リスクマネジメントガイドライン等の手法により、それが製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善を促進する有効な評価手法となることを考慮すること。
- 品質リスクマネジメントの結果、適切な資源及び訓練を提供する必要がある場合は、上級経営陣が適切に行うことを求めるものである。

背景

- 製造販売承認書と製造所の製造実態の相違に関する一斉点検
⇒厚生労働大臣により承認を得た医薬品の内、約7割において相違
(2016/6)。
- 法令上の規定
製造販売承認事項の変更に伴う薬事手続きは、製販業者が主体だが、製造業者が製造・試験方法の変更を製販へ適切に連絡することが不可欠。
- 製造拠点のグローバル化
製販業者→製造業者（GQP省令）

「製造業者－製販の連携・情報共有」及び「製造販売承認事項の遵守」における、
製造業者の責任ある関与をGMP省令に明示することを検討。

省令案文

第六条 製造業者等は、製品の製造販売業者と次に掲げる事項を**取り決め**、これを第十条に規定する文書又は第十一条に規定する文書に記載しなければならない。

一～四 <略>

五. 製造・品質関連業務についての**変更が当該製品の品質又は製造販売承認事項に影響を及ぼすと思われる場合**の製造販売業者に対しての事前連絡の方法及び責任者

六. 当該製品について得た情報のうち次に掲げるものについての**製造販売業者に対する速やかな連絡**の方法及び責任者

イ 当該製品に係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために講ぜられた措置に関する情報

ロ その他当該製品の品質等に関する情報

七. その他必要な事項

省令案文

(製造販売業者との取決め)

第六条 製造業者等は、製品の製造販売業者と次に掲げる事項を取り決め、これを第十条に規定する文書又は第十一条に規定する文書に記載しなければならない。

- 本条文の目的は、「製造販売承認事項の遵守」を含む。

施行通知案文

- 製造管理及び品質管理の適正かつ円滑な実施及び製造販売承認事項の遵守のために、製造販売業者との取決めについて規定したものであること。

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

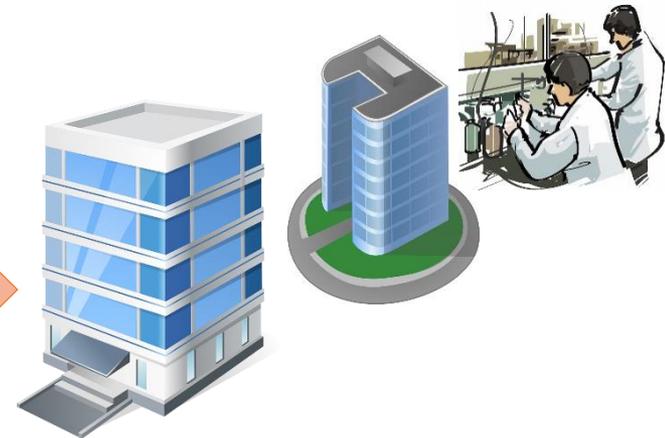
- ✓ 安定性モニタリング結果の異常値
- ✓ 重大な逸脱
- ✓ 品質・承認書に影響のある変更
- ✓ 品質情報



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

第七条 製造部門、品質部門

コンセプト

- ◆ 従来の品質部門に品質保証に係る業務を担う組織(いわゆるQA)の設置を規定。
- ◆ 製造管理者の管理監督の下、品質保証に係わる業務を実際に遂行する組織。

省令案文

第七条

製造業者等は、製造所ごとに、法第十七条第四項に規定する医薬品製造管理者及び法第六十八条の十六第一項に規定する生物由来製品(法第二条第十項に規定する生物由来製品をいう。以下同じ。)の製造を管理する者(医薬品等外国製造業者にあつては、法第十三条の三第一項の認定を受けた製造所の責任者又は当該医薬品等外国製造業者があらかじめ指定した者)(以下「製造管理者」と総称する。)の監督の下に、製造部門及び品質部門を置かなければならない。

2 品質部門は、品質保証に係る業務を担う組織及び品質管理に係る業務を担う組織を含むこと。

3 品質部門は、製造部門から独立していなければならない。

第七条 製造部門、品質部門

省令案文 第七条 〈略〉

2 品質部門は、品質保証に係る業務を担う組織及び品質管理に係る業務を担う組織を含むこと。

3 品質部門は、製造部門から独立していなければならない。

● QA業務の趣旨について施行通知に記載。

施行通知案文

第2項の「品質保証に係る業務を担う組織」とは、製造所における製造手順等が適切であることを管理するために、製造部門及び品質管理に係る業務を担う組織が行う業務を保証する組織の設置を求めているものである。

“品質保証に係る業務を担う組織”が管理するとした業務

● 製造販売承認事項の遵守

◆ 省令案文 第8条 製造管理者

◆ **製造販売承認事項と製造所における製造手順等に相違が生じないように、品質保証に係る業務を担う組織に管理させること。**

● 製造管理

◆ 省令案文 第13条 製造管理

◆ 製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により**製造管理が適切に行われていることを確認**し、その結果を品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告すること。

● 製品品質の照査

◆ 省令案文 第15条 製品品質の照査

◆ 製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない：**製品品質の照査を行うこと** 等。

● 原料等の供給者の管理

◆ 省令案文 第17条 原料等の供給者管理

製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない：**原料等の供給者を承認**すること等

“品質保証に係る業務を担う組織”が管理するとした業務

(続き)

● 出荷判定

省令案文 第19条 出荷の管理

第製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、(中略)製品の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせなければならない。

● バリデーション

省令案文 第20条 バリデーション

バリデーションの計画及び結果を品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告し、承認を受けること。

● 変更の管理

省令案文 第21条 変更の管理

変更による製品品質及び製造販売承認事項への影響評価、変更の承認

● その他、GMP上の重要なシステムを文書にて報告を受け確認する

◆ 逸脱管理の結果

◆ 回収に係る記録

◆ 自己点検結果

◆ 品質情報の処理結果

第十一条 手順書

コンセプト

- 省令案への追加事項に関する手順を追加。
- 従来の「基準書」については「手順書」の一つとした。
- 手順書を作成する際に、「文書及び記録の完全性を確保」するよう作成することを明記。←

Data Integrityの観点

省令案文

(手順書)

第十一条 製造業者等は、製造所ごとに、次に掲げる手順に関する文書(以下「手順書」という。)を作成し、これを保管しなければならない。

- 一 衛生管理に関する手順
- 二 製造工程、製造設備及び資材並びに製品等の管理に関する手順
- 三 試験検査設備及び検体等の管理、その他適切な試験検査の実施に関する手順
- 四 製品品質の照査に関する手順
- 五 安定性モニタリングに関する手順
- 六 原料等の供給者管理に関する手順
- 七 外部委託業者の管理に関する手順
- 八 製造所からの出荷の管理に関する手順
- 九 ~十七 <略>

2 製造業者等は、文書及び記録の完全性を確保するよう、第一項の手順書を作成すること。

第十二条 構造設備

コンセプト

- 現在、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。
- 国内製造所で、農薬の設備共用による不適合事例あり。グローバルでも共用を禁止としている農薬等の強い毒性を有する物質の共用を禁止を明記。
- GMP省令適用外の物質について条件付きの共用規定を記載することに。

省令案文

第十二条

<略>

2 製品の製造所の構造設備を、除草剤、殺虫剤、殺そ剤、農薬等の強い毒性のある物の製造に使用してはならない。

3 製品の製造所の構造設備を、この省令が適用されない物質の製造に使用してはならない。ただし、検証された当該物質の不活化又は除去する工程もしくは構造設備の清浄化による他の製品への交叉汚染の防止策を講じる場合においては、この限りではない。

第二十一条 変更の管理

コンセプト

- 製造業者は製販と連携し、製造所の手順等と製造販売承認事項の間に相違が生じないように管理。
- 変更後に行う、製品品質への影響評価及び変更の目的が達成されたことの確認のための評価を追加。(ICHQ10ガイドラインの変更マネジメントに相当。)
- 変更管理の実施状況を製造管理者に報告することとした。
- 変更管理業務の実施主体を“品質保証に係る業務を担う組織(QA)”とした。

省令案文

第二十一条 製造業者等は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更又は製造販売承認事項に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、品質保証に係る業務を担う組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 当該変更による製品の品質及び製造販売承認事項への影響を評価すること。
- 二 当該変更により製品の品質に影響を及ぼすおそれのある場合又は製造販売承認事項に影響を及ぼすおそれのある場合においては、取り決めに従い、第一号の評価の結果を製造販売業者に連絡し、確認を受けること。
- 三 第一号の評価の結果及び第二号の確認の結果をもとに変更を行うことについて承認すること。
- 四 前第一～三号の実施状況を製造管理者に報告すること。
- 五 第二号に係る変更を実施した場合は、製造販売業者に報告すること。
- 六 当該変更を実施した後に、製品の品質への影響及び変更の目的が達成されたことを確認するための評価を行うこと。

変更管理のフローについて

(改正省令案:一般的な変更管理フロー例)

赤字:追加事項

変更提案

QAは

製品品質への影響を評価

製造販売承認事項に関わるか評価

品質又は製造販売承認事項に影響の恐れが
なし

あり

Q10の、変更マネジメントに相当。

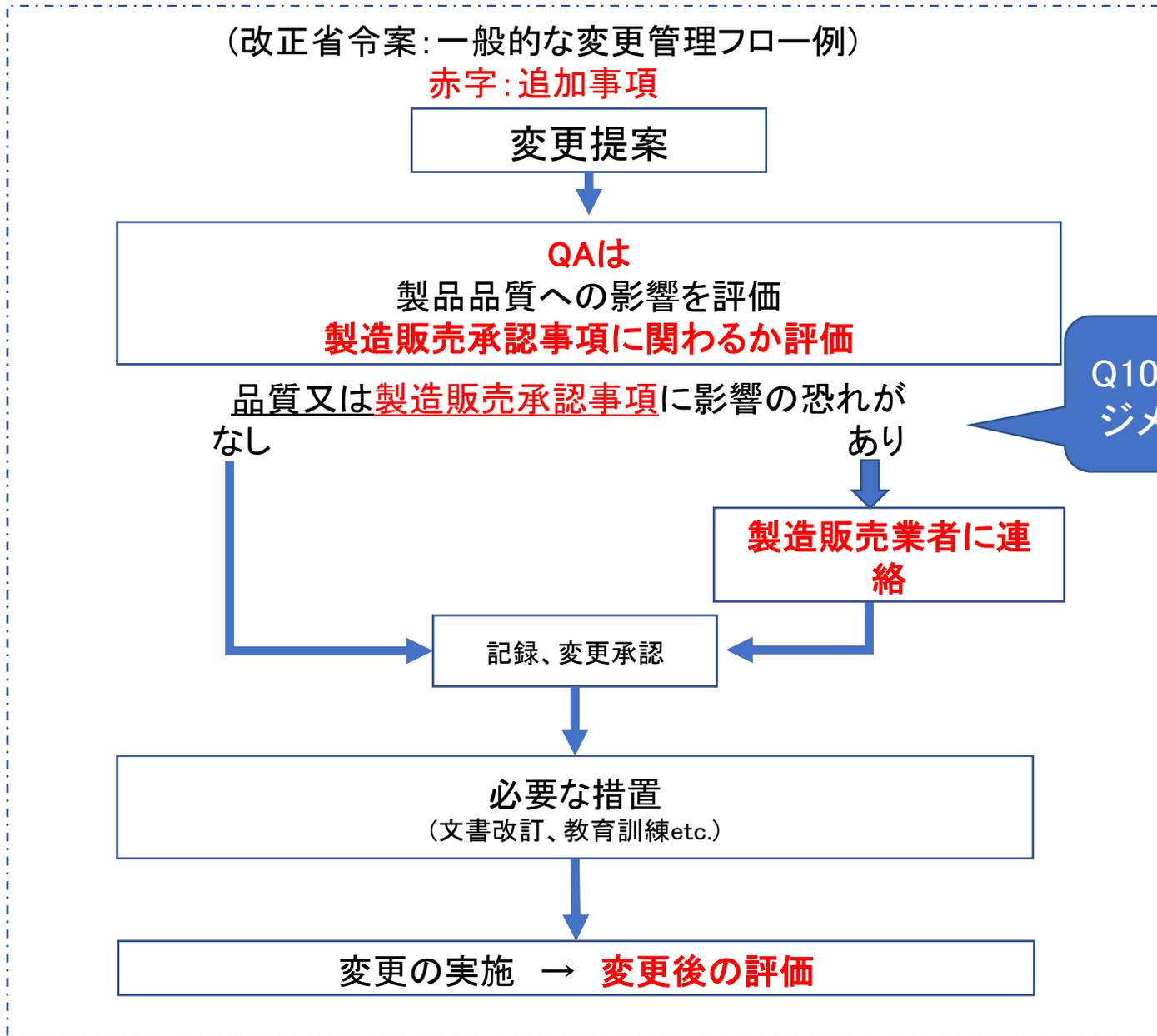
製造販売業者に連絡

記録、変更承認

必要な措置

(文書改訂、教育訓練etc.)

変更の実施 → 変更後の評価



第二十二條 逸脱の管理

コンセプト

- 重大な逸脱であるかどうかの判断のための、逸脱の影響調査を明示。
- 逸脱の原因究明を明示。

- 逸脱の影響の範囲・程度を評価。
- その結果に基づき逸脱の重大性を決定。

省令案文

第二十二條 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 製造手順等からの逸脱(以下単に「逸脱」という。)の内容を記録し、影響調査して記録を作成し、保管するとともに、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告し、確認を受けること。

二 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。

イ 逸脱の原因究明を行うこと。

現行省令に明示なし。

ロ 製造販売業者に報告すること。

ハ 是正措置及び予防措置を採ること。

ニ イ～ハに係る内容について記録を作成し、保管するとともに、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告すること。

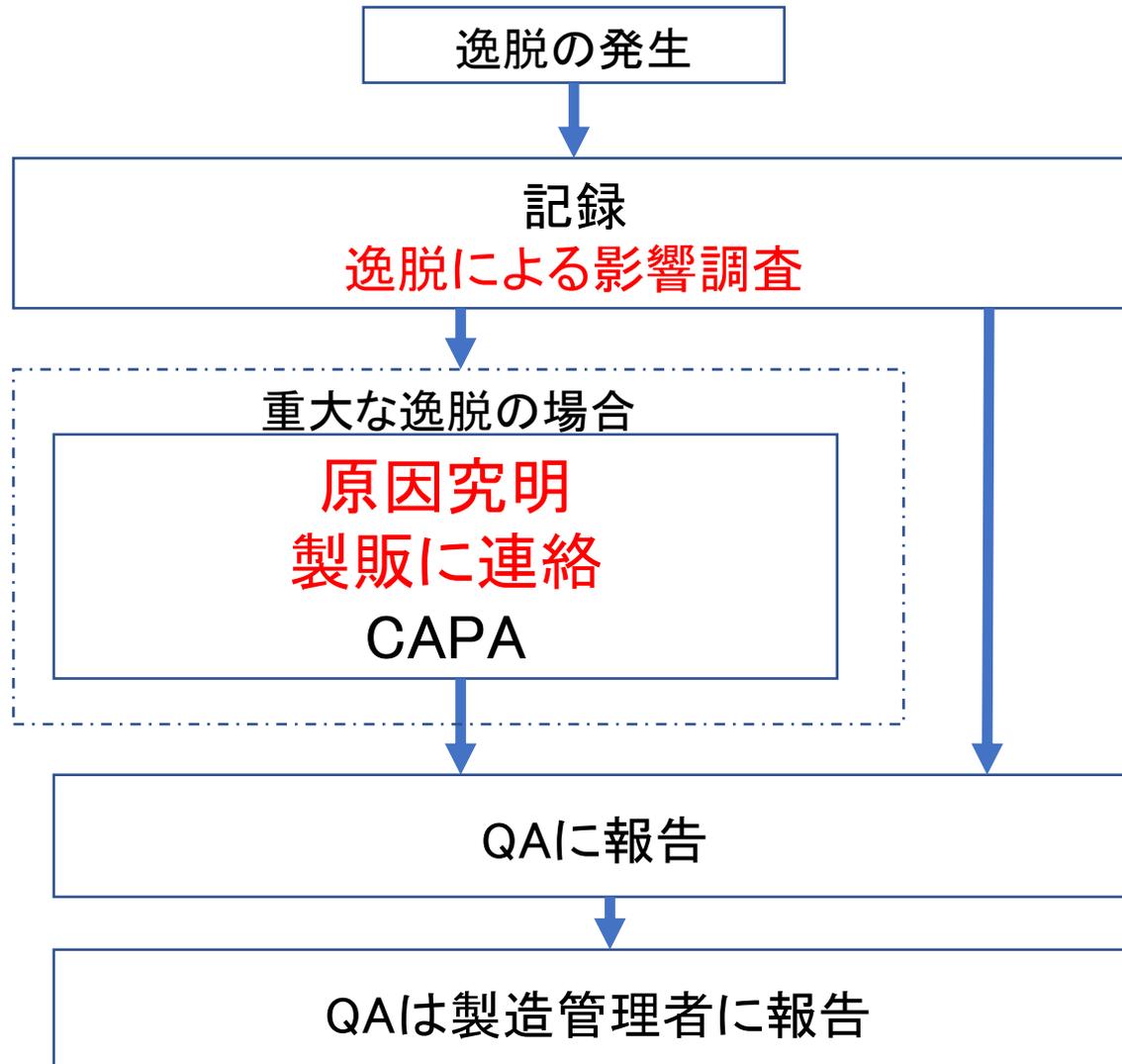
ホ ニの規定により報告された評価の結果及び措置について、品質保証に係る業務を担う組織の確認を受けること。

2 製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、手順書等に基づき、前項第一号及び第二号ニにより確認した記録を作成させ、保管させるとともに、前項第二号の確認結果の記録を製造管理者に対して文書により適切に報告させなければならない。

逸脱管理のフローについて

(改正省令案:一般的な逸脱管理フロー例)

赤字:追加/変更した事項



省令案文

第二十二條 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 製造手順等からの逸脱(以下単に「逸脱」という。)の内容を記録し、影響調査して記録を作成し、保管するとともに、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告し、確認を受けること。

二 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。

<略>

● 「影響調査」を解説。

施行通知案文

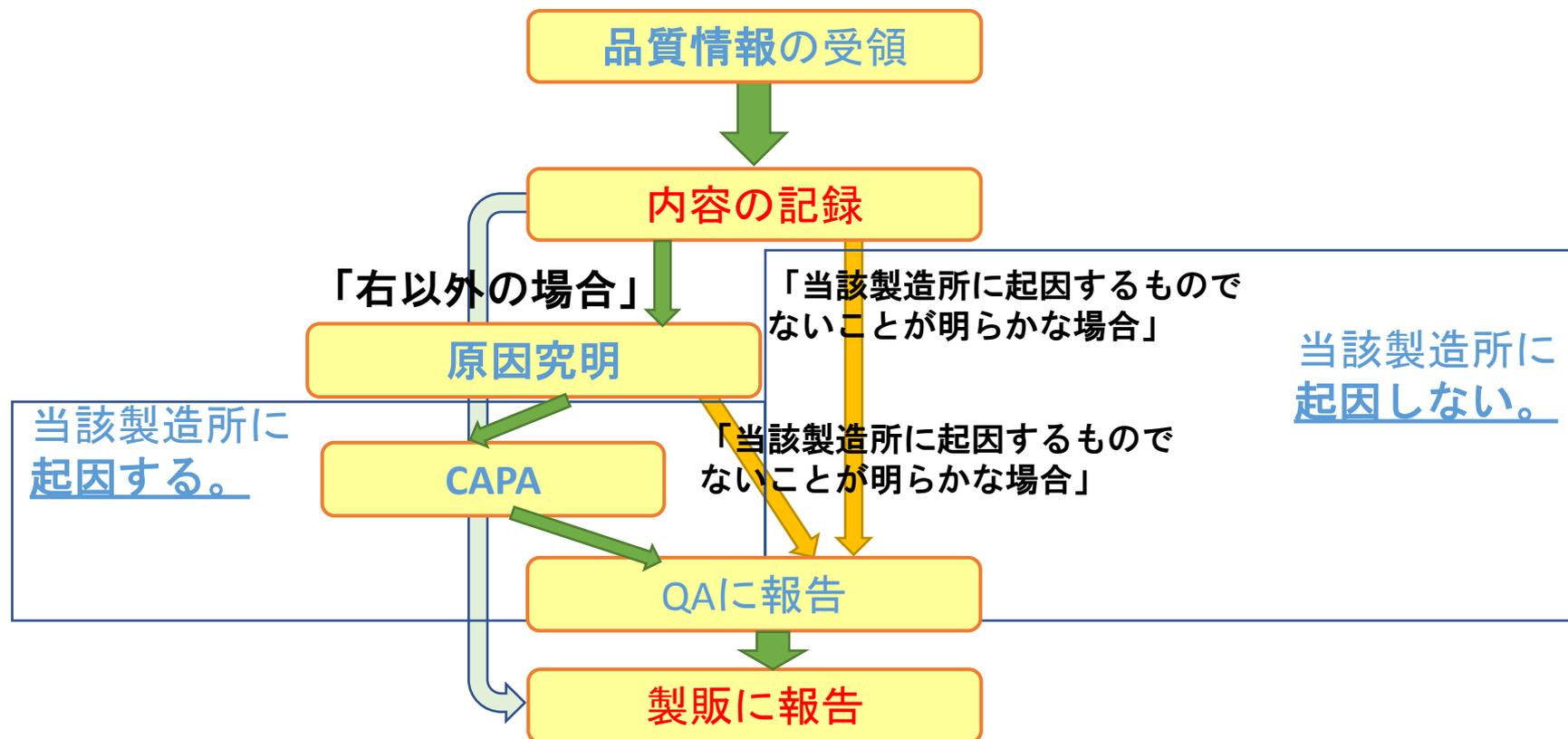
- 第1項第1号の「影響調査」とは、発生したすべての逸脱に対して、製造管理及び品質管理の状況に基づいて、製品品質への影響の他、製造管理及び品質管理の方法にも与える影響の範囲や程度について評価を行い、その結果に基づき逸脱の重大性を決定すること。

コンセプト

- 入手した全ての品質情報の記録を明示。
- 製販への報告を明示。

(改正省令案：一般的な変更管理フロー例)

赤字：追加事項



省令案文

第二十三条 製造業者等は、製品に係る品質等に関する情報(以下「品質情報」という。)を得たときは、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一. 当該品質情報の内容を記録すること。
- 二. 当該品質情報に係る事項の原因が当該製造所に起因するものでないことが明らかでない場合を除き、当該品質情報に係る事項の原因を究明すること。
- 三. 前号の原因の究明の結果、製造管理及び品質管理に関し改善が必要な場合においては、是正措置及び予防措置を採ること。
- 四. 第一号から第三号に係る事項を記載した記録を作成し、保管するとともに、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により速やかに報告すること。
- 五. 前号の報告により、品質保証に係る業務を担う組織の確認を受けること。
- 六. 製造販売業者との取決めに基づき、当該品質情報に係る製造販売業者に対して前号の確認を受けた内容について、文書により報告すること。

2 製造業者等は、前項第五号の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合には、品質保証に係る業務を担う組織に、手順書に基づき、当該事項を製造管理者に対して文書により報告させなければならない。

第二十五条 自己点検

コンセプト

- 自己点検の結果をQAに報告し、確認を受けることとした。
- (施行通知)改正省令案の追加事項を、自己点検の確認事項に追加。

省令案文

第二十五条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 当該製造所における製品の製造・品質関連業務について定期的に自己点検を行うこと。

二 自己点検の結果を、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告し、確認を受けること。

三 自己点検の結果を製造管理者に対して文書により報告すること。

四 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。

2 製造業者等は、前項第一号の自己点検の結果に基づき、製造・品質関連業務に関し改善が必要な場合においては、是正措置及び予防措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。

- (施行通知)改正省令案の追加事項を、自己点検の確認事項に追加。

施行通知案文

- 第1項第1号の「当該製造所における製品の製造・品質関連業務について定期的に自己点検を行うこと。」とは、当該製造所において製品の製造・品質関連業務が適切かつ実効性をもって行われているかについて評価するために、次の事項について定期的に自己点検されていなければならないものであること。なお、これら事項の確認には、文書及び記録の完全性の確保状況の確認並びに、製造販売承認事項の遵守状況の確認を含むこと。

ア ～カ <略>

キ 製造管理に関する業務

ク 品質管理に関する業務

ケ 品質保証に関する業務

コ 製品品質の照査に関する業務

サ 安定性モニタリングに関する業務

シ 原料等の供給者管理に関する業務

ス 外部委託業者の管理に関する業務

<略>

第二十六条 教育訓練

研究班案

コンセプト

●教育訓練システムが有効に機能していることを確認するため、教育訓練の実効性評価を追加。

省令案文

第二十六条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 製造・品質関連業務に従事する職員に対して、必要な教育訓練を計画的に実施すること。
- 二 教育訓練の実施状況を製造管理者に対して文書により報告すること。
- 三 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。

四 定期的に教育訓練の実効性を評価し、必要な改善措置を採るとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

施行通知案文

- 第1項第4号の「定期的に教育訓練の実効性を評価」するとは、従業員が担当の業務や職責を熟知し、遂行する能力があるかの評価並びにその実態等から、現在の教育訓練システムが有効なものとなっているかを、予め定めた期間で評価することによって、必要に応じ教育訓練システムを改善することである。

1. PMDAの紹介
2. PMDAによるGMP適合性調査
3. GMP適合性調査の指導事例
4. GMP省令改正案
- 5. その他**

1. 製造販売業者/MF国内管理人への緊密な情報提供

• 初回のGMP調査の準備

- ✓ プロセスバリデーションは終了していますか？
- ✓ 分析法の技術移転は完了していますか？
- ✓ 審査中の承認書/MFの内容と製造所の製造管理・品質管理の実態に整合性はありますか？

• 逸脱、変更、OOS等発生時

- ✓ 適切な品質の医薬品を出荷できていますか？
- ✓ 最新の承認書/MFの記載内容に影響は与えませんか？

• 定期のGMP調査の準備

- ✓ 調査資料はすぐに提出できますか？

2. 製造販売業者/MF国内管理人による監査の受入れ

- ✓ 製造販売業者には製造所におけるGMP管理状況、取り決めの遵守状況を定期的に確認する義務が課せられています

製造販売業者のGMP調査対応・承認書と
実態の整合性の確保には
各製造所の協力が必要不可欠

指摘事項に対する改善報告書の提出について

指摘事項によっては、改善完了までに時間がかかるものについて、改善計画書の提出にて結果を判断。

1. 改善計画書において、以下を回答してください。
 - ・ 実施する具体的な改善内容（改善の方向性の確認）
 - ・ 改善完了予定日
2. 回答いただいた改善完了期限がきたら、速やかに改善完了報告書を提出してください。

★改善計画書で記載された改善が実施されることを前提として結果を出しています。やむを得ず改善計画内容を変更する場合は速やかに調査担当者に連絡してください。

サイトマスターファイル（SMF）の活用推進

SMF: Site Master File

実地調査前に調査当局に最新情報にアップデートして提出する文書

- ◇ 昨年から製薬協APACの枠組みでSMFの記載事例を作成
⇒本年4月のAPACで確定した。
(APAC: Asian Partnership Conference of Pharmaceutical Associations)
- ◇ オリジナルは国内の中小の製造所でも作成できるようにと、PMDA/研究班が作成⇒韓国、インドネシア、マレーシア、台湾、タイの当局とそれぞれの業界団体が参加して内容を充実させたもの。
- ◇ SMFは実地調査時に調査当局に提出する“単なる製造所情報”ではあるが、アジア各国では書面調査として利用。記載内容への照会が多く発生し、新薬承認が遅れるケースあり。参加国で記載の深さを統一することで、照会が少なくなることを期待。
- ◇ 本年のPIC/S総会では、アジアでの活動ということで、本SMFを紹介。
- ◇ **PMDAのHPに掲載。** (<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0001.html>)

SMFの記載事例

目次:

1. 製造所の一般情報

- 1.1 製造所との連絡のための情報
- 1.2 医薬品製造業許可情報及び外国規制当局よりの医薬品製造に関する登録等の取得状況。
- 1.3 当該製造所において行われている医薬品以外の製造行為

2. 品質マネジメントシステム

- 2.1 当該製造所の品質マネジメントシステム
- 2.2 最終製品の出荷判定手順
- 2.3 供給業者及び委託業者の管理
- 2.4 品質リスクマネジメント(QRM)
- 2.5 製品品質の照査

3. 従業員

- 3.1 製造所の組織図
- 3.2 当該製造所の従業員数

4. 施設及び設備

- 4.1 施設
- 4.2 設備

5. 文書管理

- 5.1 文書管理システムの概要

6. 製造

- 6.1 製品の種類
- 6.2 工程バリデーション
- 6.3 原材料、製品の管理及び倉庫業務

7. 品質管理

- 7.1 当該製造所で行っている品質管理業務

8. 配送、品質情報処理、製品回収

- 8.1 配送(当該製造所の担当している範囲)
- 8.2 品質情報及び製品回収

9. 自己点検

ご清聴ありがとうございました。

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

