

GMP/GCTP調査制度の改正と GMP調査に関する話題について

CPhI Japan 2022, 2022年4月21日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

医薬品品質管理部 品質管理第二課

調査専門員 高橋 正史



- 製造販売業者からの申請に基づき、製造所に対し、品目の新規承認時、一部変更時、及び品目の承認後5年ごとにGMP/GCTP調査を実施
- 多くの製造所では複数の製造販売業者の品目を製造しており、また、品目毎に承認日も異なることから、1つの製造所に対し、5年間の間で頻回の調査(※)が発生
- ※ 1製造所あたりの定期GMP調査申請数：平均 約3.2申請/5年

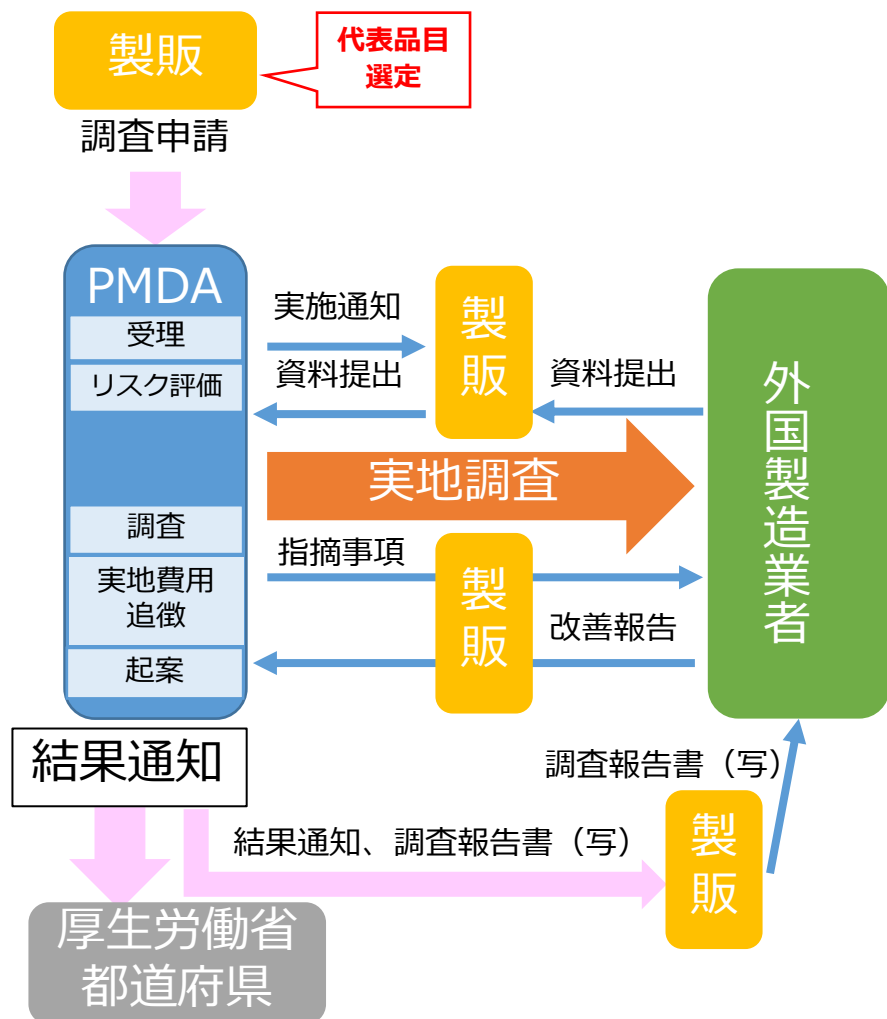
- 製造販売業者からの申請に基づく品目の新規承認時、一部変更時の調査は維持しつつ、**国際整合の観点から**、製造販売業者による品目の承認後5年ごとの定期調査に代えて、**製造業者からの申請に基づく製造所単位でのGMP/GCTP調査(区分適合性調査)を選択できる仕組み**を導入【法第14条の2第1項/法第23条の25の2】
- 具体的には**製造業者からの任意の申請に基づき**、工程の技術特性等を踏まえた製造工程の区分ごとにGMP調査を行い、製造業者に対し、**製造工程の区分ごとに3年間の有効期間を有する「基準確認証」を交付**【法第14条の2第3項/法第23条の25の2】
- 「基準確認証」の有効期間の間、当該区分に属する品目を製造する製造所について、製造販売業者からの申請に基づく**品目ごとの定期調査の省略が可能**【法第14条第8項/法第23条の25第7項】

定期適合性調査と区分適合性調査の比較

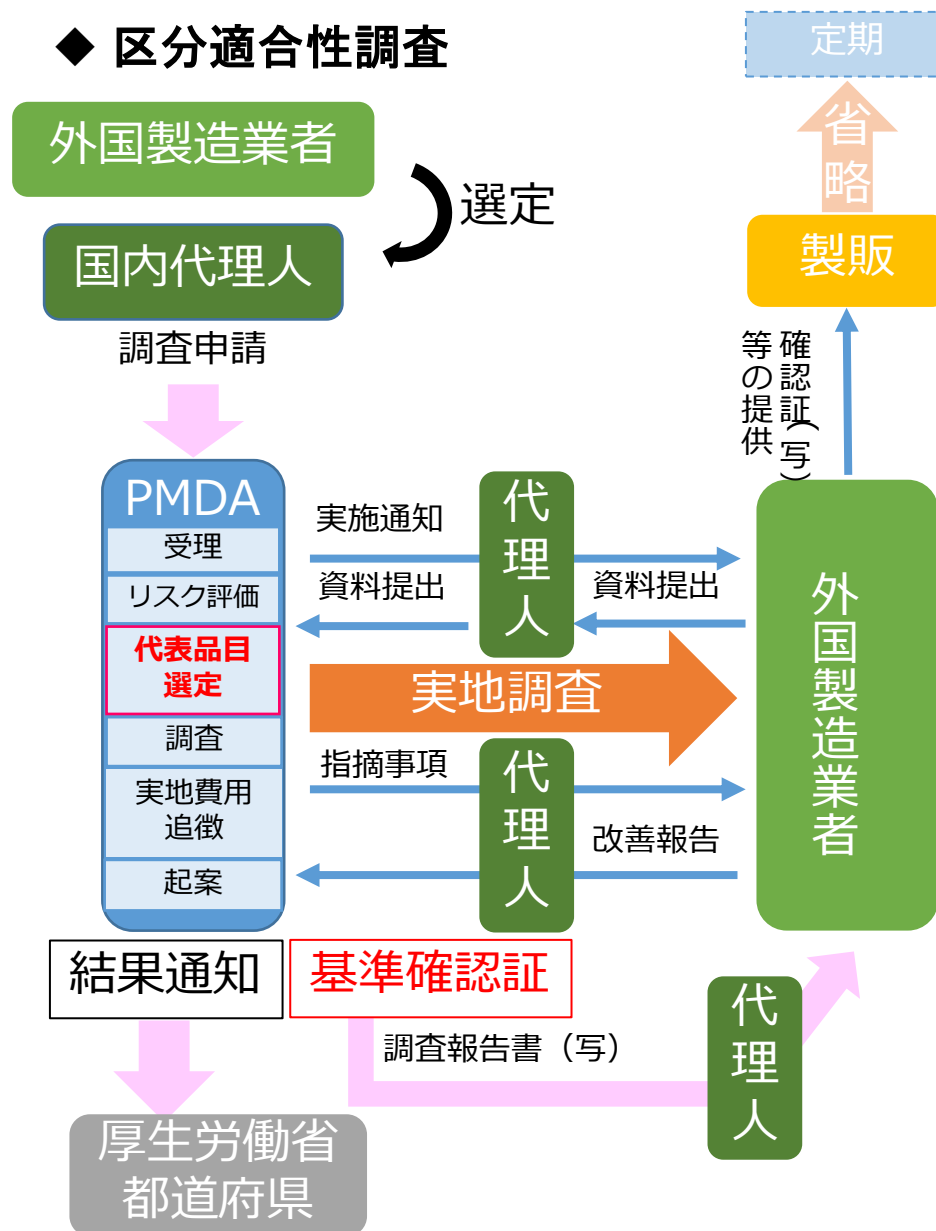
定期適合性調査	区分適合性調査
申請者	
製造販売業者	製造業者* *法第13条等の規定による許可・認定・登録を有する製造所。 許可等を有さない原薬中間体製造所、外部試験検査機関等は対象外
申請の単位	
品目ごと(製販ごと・製造所ごと一括申請可)	製造工程の区分ごと
申請の時期	
承認の取得後5年ごと(業許可等の更新時期に合わせて前倒し可。)	任意(定期を省略しようとする品目の承認後5年ごとの時点で有効な基準確認証の交付を受けるよう、計画的に申請。)
申請の懈怠による措置	
法的義務が課せられており、法第14条第7項違反に該当(承認取消し、改善命令等)	任意の制度であり、法令違反には問わない(ただし、定期調査の省略ができず、結果的に左記の違反に該当する可能性あり。)
調査結果の通知	
適合性調査結果通知の交付(有効期限の概念なし)	基準確認証 の交付(有効期限: 3年間)

区分適合性調査フロー(定期調査との比較)

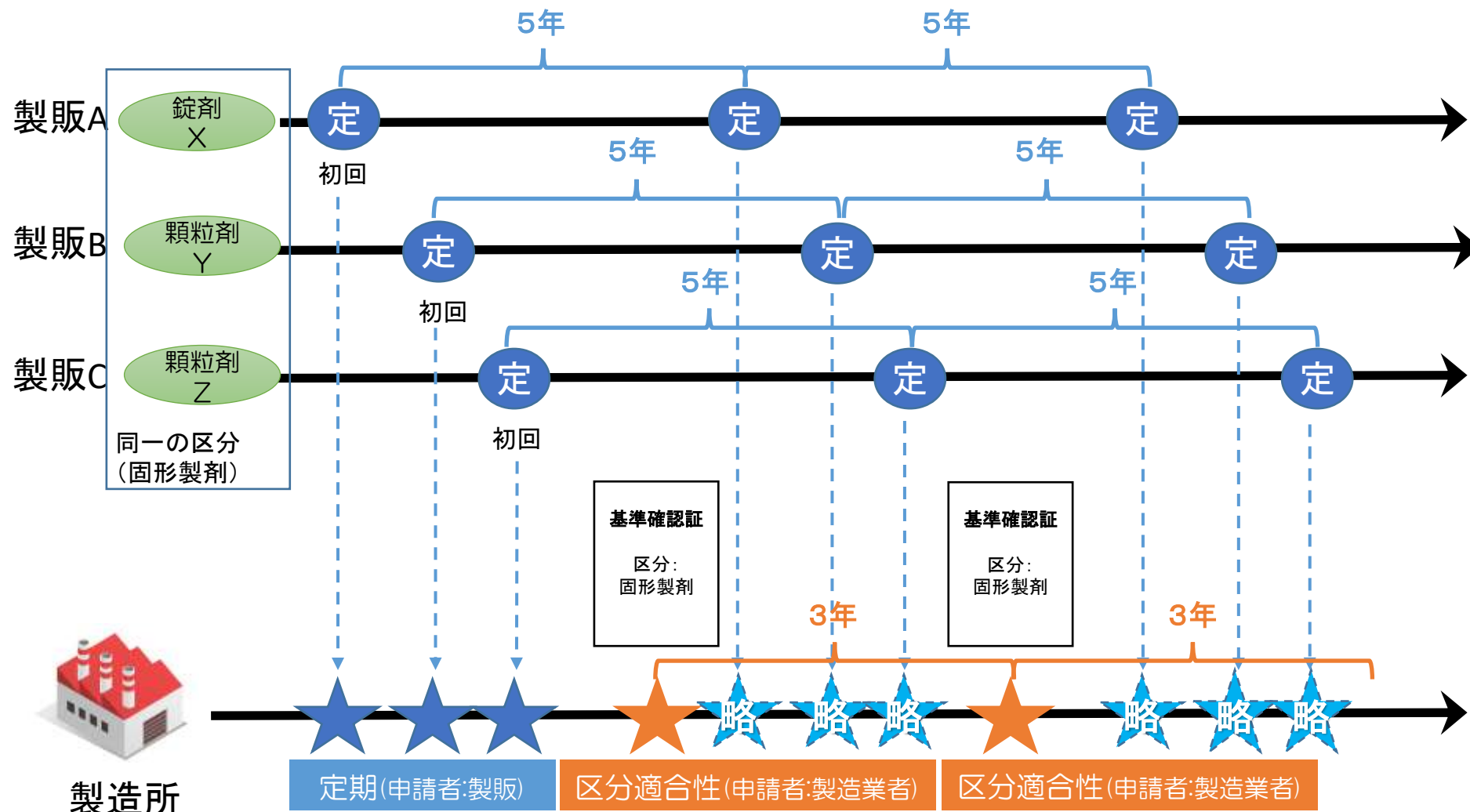
◆ 定期適合性調査



◆ 区分適合性調査

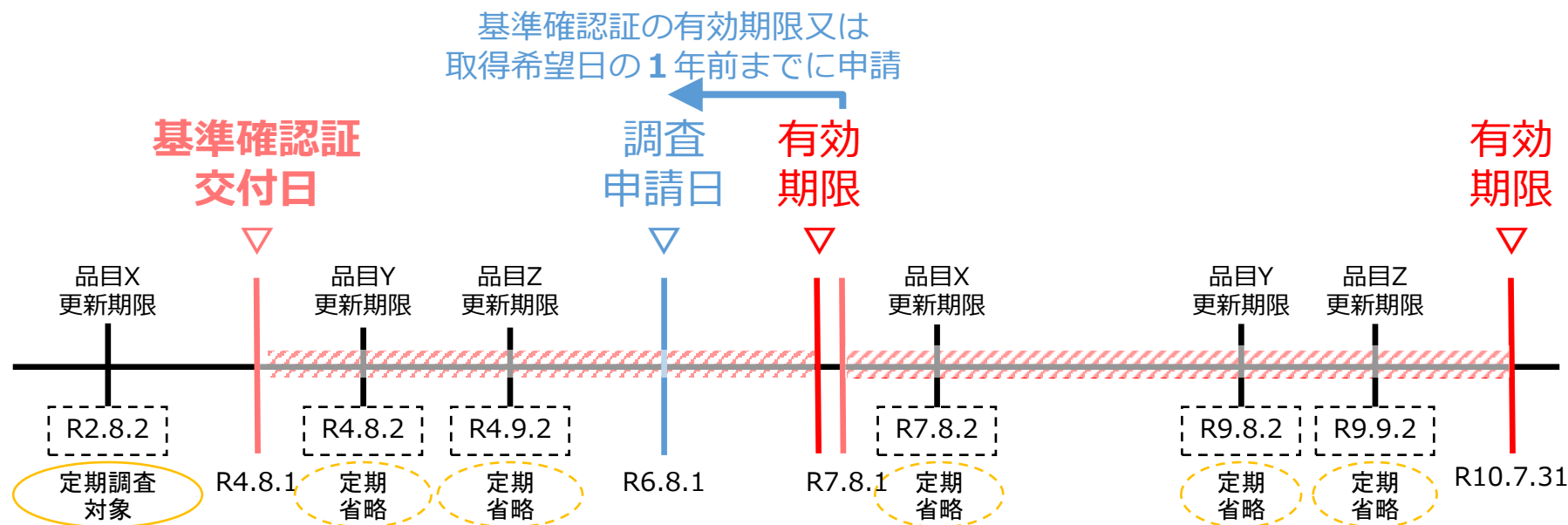


基準確認証による定期調査の省略の例



区分適合性調査の標準的事務処理期間等

- 区分適合性調査にかかるPMDAの調査に要する期間(標準的事務処理期間)は1年(新規・定期・一変は6か月)。
- 基準確認証の有効期限又は取得希望日から、1年を遡った日までにPMDAに調査申請が必要。



- ◆ 区分適合性調査を申請した場合であっても、品目の更新期限までに基準確認証が交付されない場合、定期調査の省略ができず、別途定期調査を受けることとなります。
- ◆ 基準確認証による定期調査の省略を行う場合は、適切な時期に基準確認証が取得できるよう、品目の更新期限を踏まえ、計画的に申請をお願いします。

区分適合性調査における留意事項

- 当該製造所で製造している、製造工程の区分に該当する**全ての製造販売業者の品目を対象に申請**すること。(定期調査を選択する品目を含む)。
- 有効な基準確認証が交付されている場合であっても、製造工程の区分に含まれる品目のうち、**法第14条の4第1項第1号に規定する新医薬品**(承認取得後、初めて行われる定期調査を受けていないもの)、**法第14条第9項に掲げるもの***及び**輸出用医薬品の定期調査の省略はできないこと**。 *現時点で適用の想定なし
- 原薬の製造から製剤の製造まで一貫して行っている場合、**該当する製剤区分と原薬区分の2種類の申請が必要**であること。
- 許可等を有する原薬中間体の製造所(GMP調査を受ける必要があるもの)が、原薬の製造工程区分に係る申請を行う際には、**当該原薬中間体も調査の対象**とすること。
- 外国製造業者が選定する**国内代理人は**、PMDAによる調査に必要な質問への回答能力を含む、**基準確認証を取得可能な能力を有するもの**であること。

GMP調査手法

On-site inspection; takes place in manufacturing sites

Desktop inspection; takes place in the PMDA using pre-submitted documents from applicants

Type of Inspection	利点	課題
On-site	<ul style="list-style-type: none">製造所の状態を、現地で確認できる必要な設備、資料にすぐにアクセスできる製造所の担当者と直接議論できる など	<ul style="list-style-type: none">調査員、製造所側の拘束時間が長い など
Desktop	<ul style="list-style-type: none">資料を必要な時間をかけて確認することができる。 など	<ul style="list-style-type: none">製造所の実態はわからない。 など

リスク評価

Risk assessment:

- Product characteristics
- Process characteristics
- Dosage form
- Inspection history by other authorities
- Inspection report from PIC/S members
- Recall history

Database:
PMDA inspection history

Decision:

On-site inspection or desktop (paper-based) inspection

Update:
Internal database

Risk High →
On-site Inspection

Risk Low →
Desktop Inspection

Inspection:

Rating based on assessment of 6 subsystems: S, A, B, C and D

- 1) Quality systems
- 2) Facilities & equipment
- 3) Materials control
- 4) Production control
- 5) Packaging & labelling; and
- 6) Quality control

2020年度より導入の検討・運用を開始した調査手法

調査手法		具体的な調査方法
書面調査	1. 書面調査 (Advanced)	<ul style="list-style-type: none">● 従来の書面調査での要求事項に加え、重点的な確認が必要である事項について、十分な書類の提出を求める● 必要に応じ、特定の事項に限定して電話会議等を実施● 実地調査時の書類調査に準じたものとして運用する
	2. 遠隔調査※	<ul style="list-style-type: none">● 製造所に赴くことなく、製造現場を遠隔的に確認● 製造現場の確認方法としては、以下を想定<ul style="list-style-type: none">・Webカメラを用いて、リアルタイムに確認・事前に収録された動画を視聴 等● 文書及び記録に関する質疑応答をオンラインで実施

※ 現在、遠隔調査は書面調査の手法の一つとして区分している。

遠隔調査の流れ

2

当日の対応

- 製造所と申請者のオフィスの2拠点をICTツールで接続し、調査員が申請者のオフィスを訪問し調査を実施



3

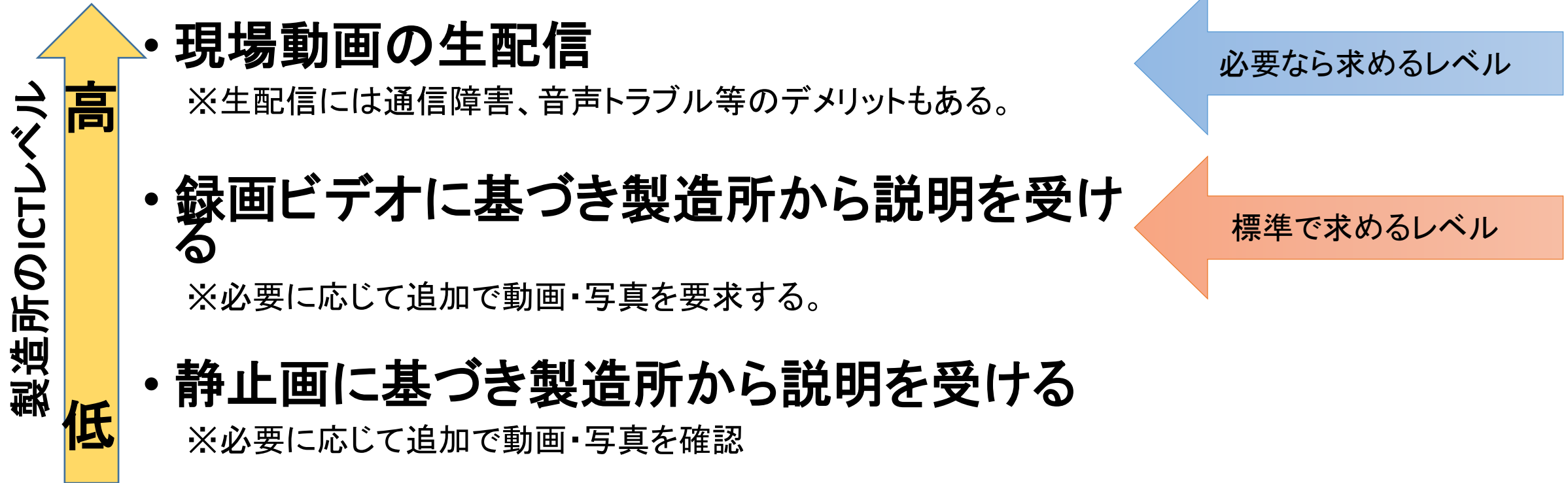
調査実施後の対応

- 調査期間中に認められた不備事項、懸念事項等について、追加の資料や回答の提出や改善を依頼

遠隔調査のスケジュール例 米国の製造所のケース

1日目	項目	詳細
日本時間 7:00-13:00 米国時間 17:00-23:00	オープニングミーティング・製造所からのプレゼンテーション	<ul style="list-style-type: none"> 調査目的の説明・出席者紹介等 スケジュールの確認 製造所による説明(製造所概要・品目概要等)
	製造現場の確認	<ul style="list-style-type: none"> 原料の受入から製品出荷までの一連の流れに沿ってリアルタイムで撮影した動画により確認
	書類調査	<ul style="list-style-type: none"> 製造記録、試験記録の確認等
	ラップアップミーティング	<ul style="list-style-type: none"> 翌日の確認事項・依頼資料の確認
2日目	項目	詳細
日本時間 7:00-13:00 米国時間 17:00-23:00	製造現場の確認(追加)	<ul style="list-style-type: none"> 調査員から追加依頼がある場合。
	書類調査	<ul style="list-style-type: none"> プロセスバリデーション、逸脱管理、OOS管理、変更管理、教育訓練、品質情報等
	ラップアップミーティング	<ul style="list-style-type: none"> 翌日の確認事項・依頼資料の確認
3日目	項目	詳細
日本時間 7:00-13:00 米国時間 17:00-23:00	書類調査(続き)	<ul style="list-style-type: none"> 1日目の続き／追加の確認事項
	調査員の検討時間	<ul style="list-style-type: none"> クロージングミーティングに向けての検討時間(closed)
	クロージングミーティング	<ul style="list-style-type: none"> 講評事項の伝達、意見交換等

遠隔調査におけるプラントツアー



※ 調査中に確認できなかった事項は、調査後に写真及び映像を提出いただき、確認することもある。

課題

- 安定したICTツールの確保が必要（製造所によっては、対応不可）
- データ通信に係るセキュリティの確保が必要
- ITトラブルを想定しておく必要がある
- 時差を考慮したスケジュール調整（稼働時間内の調査の実施が困難）
- ICTツールや通訳を介したコミュニケーション
 - 質疑応答、資料の確認により時間を要する。
 - 実地調査に比べ、得られる情報が限定的。
不正の検知やData Integrityについて掘り下げた調査は困難

遠隔調査は実地調査を完全に代替することはできない。

“改正GMP省令”と“公布通知”

【改正GMP省令】

医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令

(平成16年12月24日 厚生労働省令第179号)

(最終改正 令和3年4月28日 厚生労働省令第90号)⇒ **令和3年8月1日施行**

【公布通知】

医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の一部改正について

(令和3年4月28日付け 薬生監麻発0428第2号)

- ◆ GMP省令の逐条解説
- ◆ バリデーション指針

- 国際整合(PIC/Sガイドラインとの整合化)
- 国内制度の整理(通知等で示してきた内容の法制化)
- その他(用語の整理等)

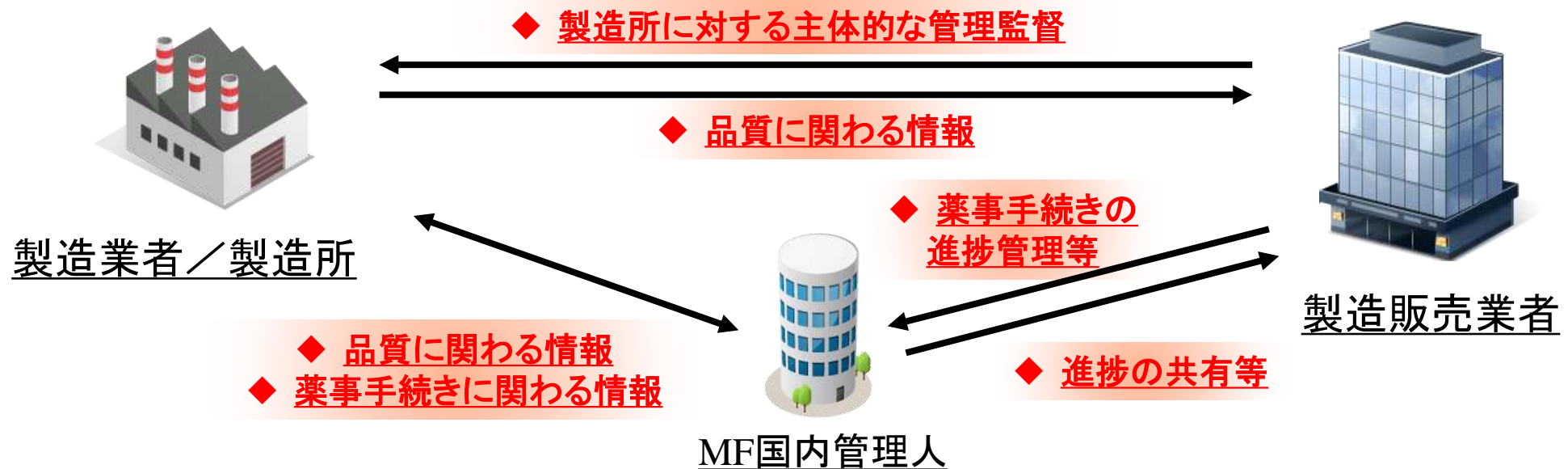


製造業者/製造所と製造販売業者・MF国内管理人との連携

《“取決め”に基づいた連絡・連携の実施》

品質に影響するおそ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【省令第11条の2】
- ◆ 品質・承認書に影響のある変更【省令第14条】
- ◆ 重大な逸脱【省令第15条】
- ◆ 品質情報【省令第16条】



GMP調査における指導事例の公表を開始します

令和4年3月22日 医薬品品質管理部からのお知らせ より



- ◆ 各製造所における品質向上のための自主的な改善
- ◆ 製造販売業者による管理監督の強化
- ◆ PMDAによる調査業務の透明性・予見可能性の向上



GMP ATTN!



- 〔新着情報〕
- (1) 4月 Orange Letterの発出・・・
 - (2) ………



これまで・・・

- ◆ GMP調査における指摘事項については、調査対象施設にのみ交付
- ◆ 指摘事項は講演会等で紹介しているが、自らの製造所以外のGMPの状況を知らない場合も多い
指摘事項を積極的・定期的に公表し、製造所の品質向上の機会とする