

# PMDA's GMP Compliance Inspection

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 品質管理部

*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)*



Kumiko Shiki, Inspector

Division of Pharmaceuticals

Office of Manufacturing/Quality and Compliance

2016.08.23 CPhI Korea

# 本日の内容

1. PMDAの紹介
2. PMDAの海外製造所に対するGMP適合性調査
3. リスクに基づいたGMP適合性調査の実施
4. GMP適合性調査の指導事例
5. 医薬品の使用者の安心・安全を守るために

# 1. PMDAの紹介

# PMDAとは

## 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、  
通じ、国民の皆様の保健衛生の向上に貢献



東京都千代田区霞が関3-3-2  
新霞が関ビル

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

# PMDAの理念 (2008年9月公表)

わたしたちは、以下の行動理念のもと、医薬品、医療機器等の審査及び安全対策、並びに健康被害救済の三業務を公正に遂行し、国民の健康・安全の向上に積極的に貢献します。

㊦ 国民の命と健康を守るという絶対的な使命感に基づき、医療の進歩を目指して、判断の遅滞なく、高い透明性の下で業務を遂行します。

㊦ より有効で、より安全な医薬品・医療機器をより早く医療現場に届けることにより、患者にとっての希望の架け橋となるよう努めます。

㊦ 最新の専門知識と叡智をもった人材を育みながら、その力を結集して、有効性、安全性について科学的視点での確な判断を行います。

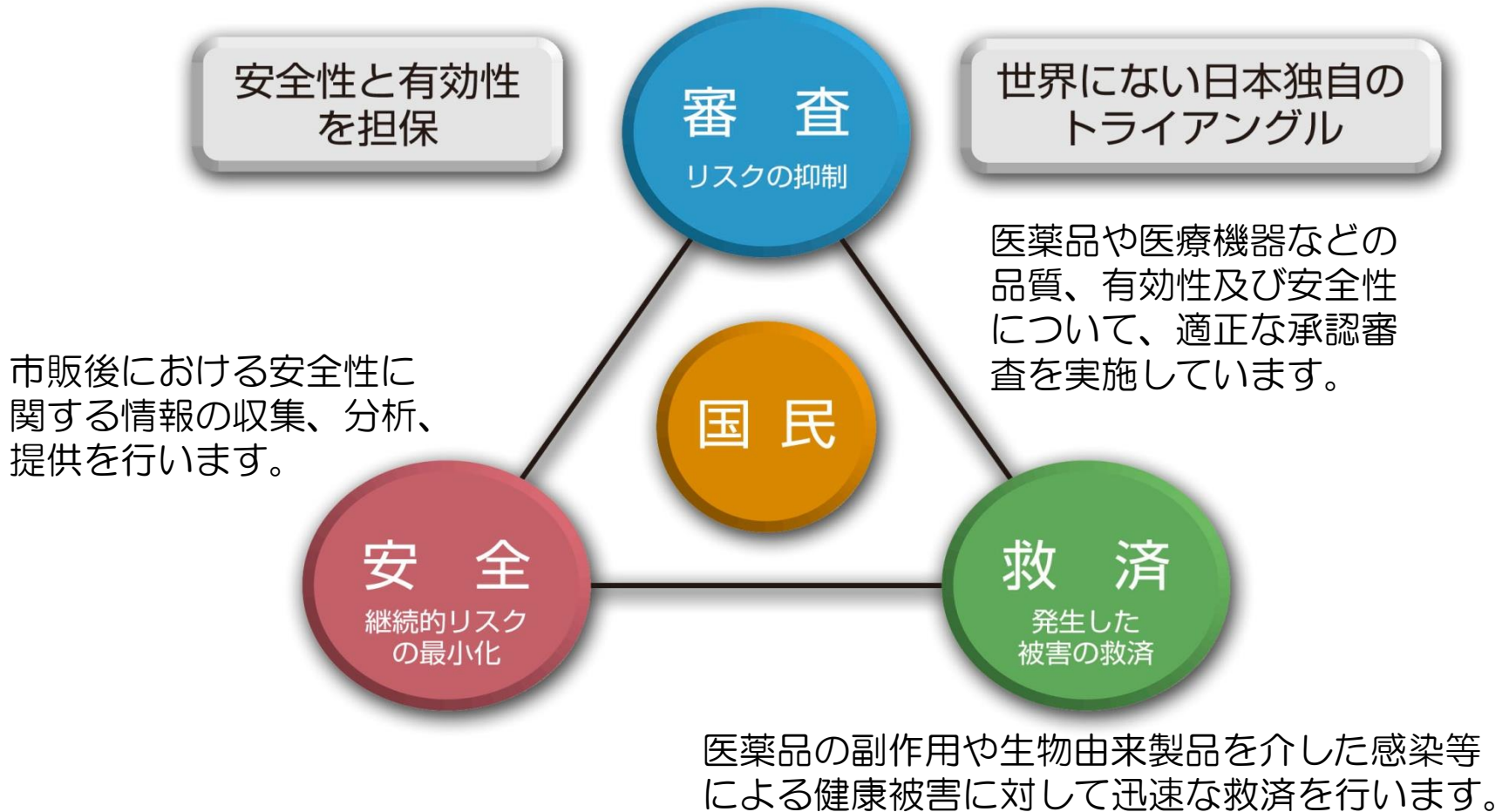
㊦ 国際調和を推進し、積極的に世界に向かって期待される役割を果たします。

㊦ 過去の多くの教訓を生かし、社会に信頼される事業運営を行います。

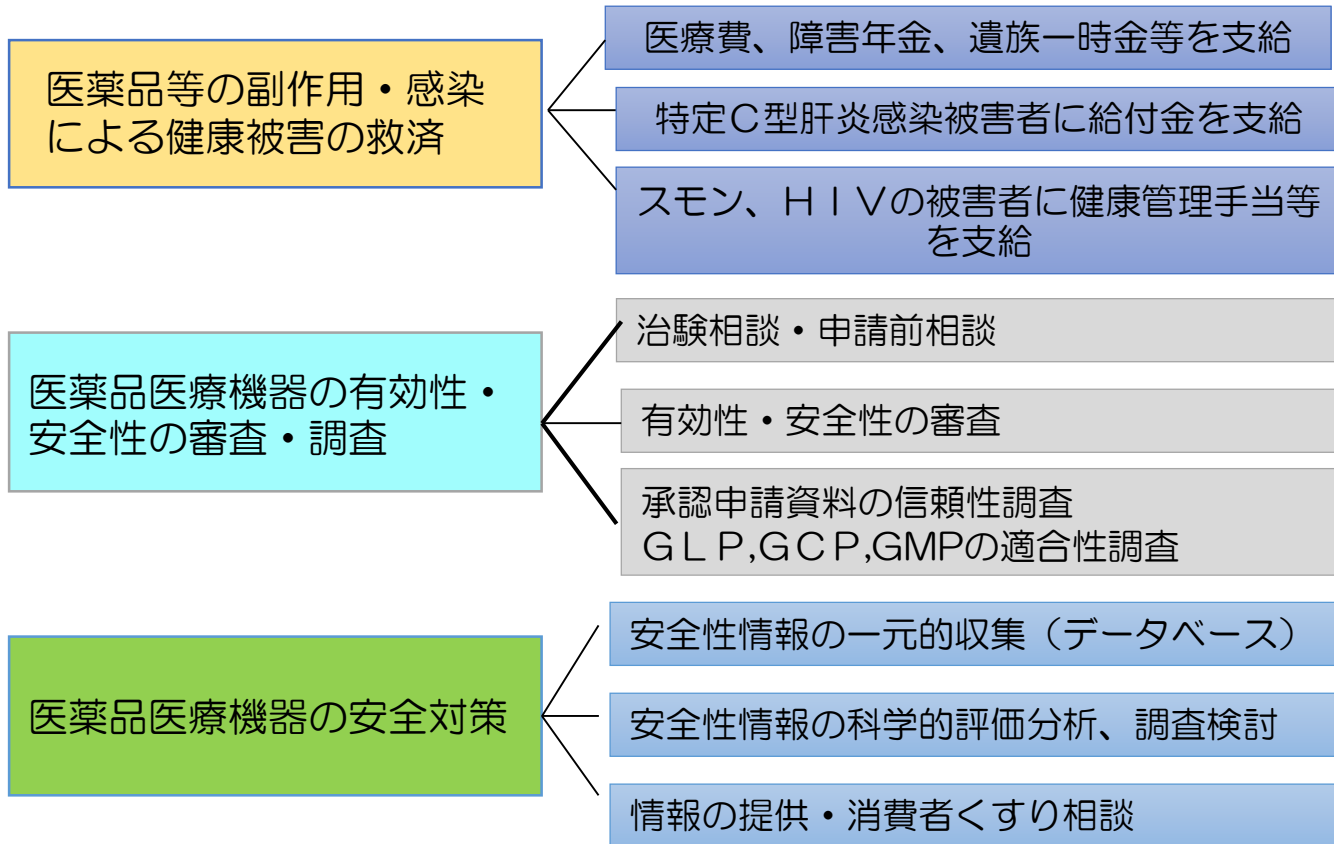
# 日本独自のセーフティ・トライアングル

## 3つの業務による総合的なリスクマネジメント

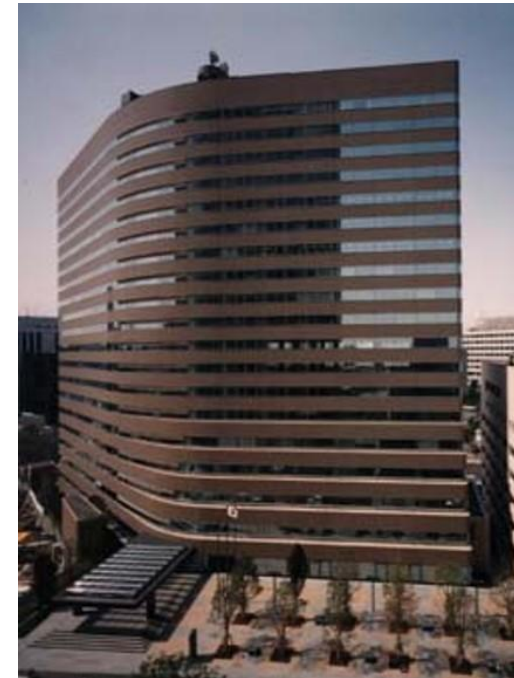
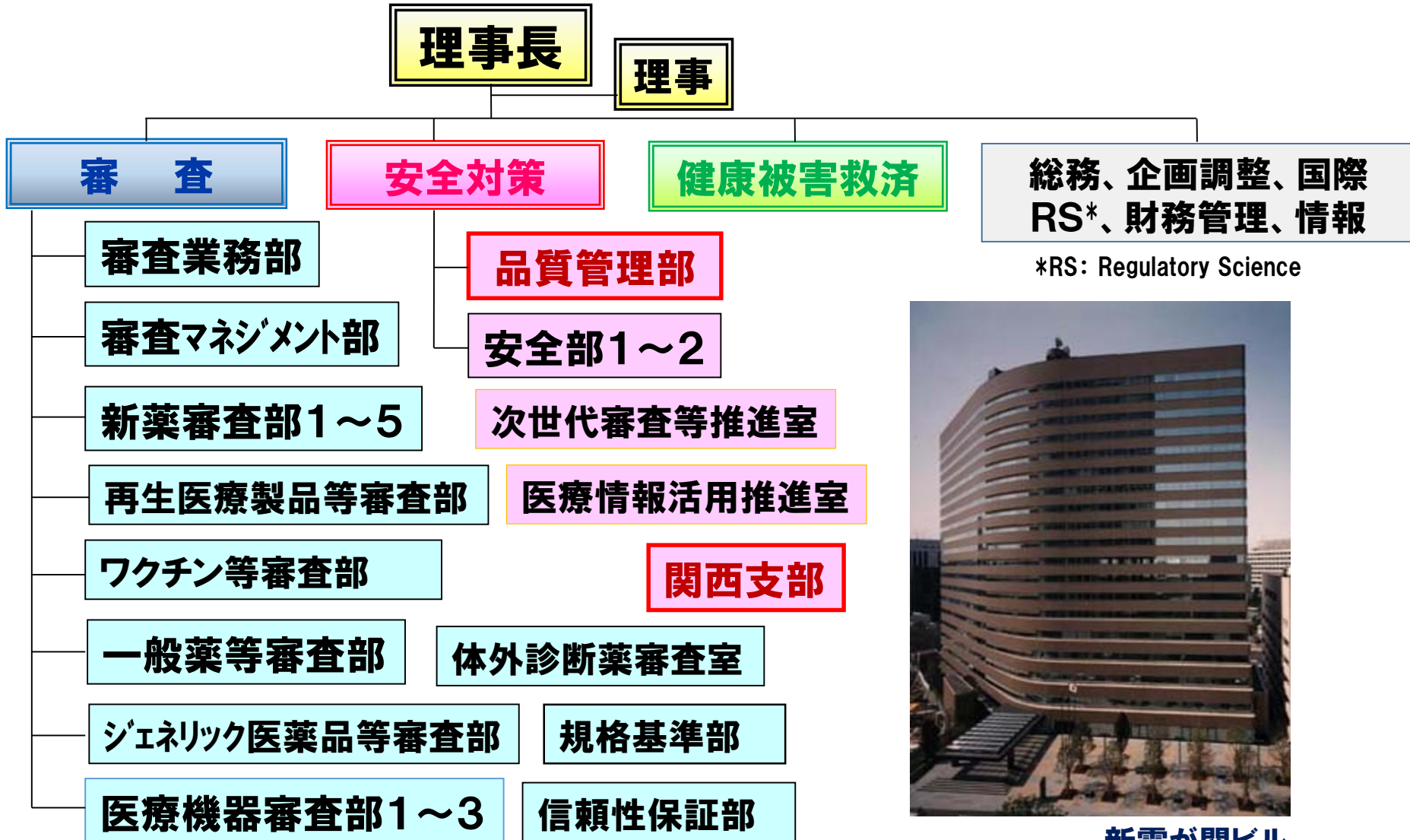
PMDAとは医薬品、医療機器等の審査及び安全対策、並びに健康被害救済の三業務を公正に遂行し、国民の健康・安全の向上に取り組む機関です。



# PMDAの3大業務



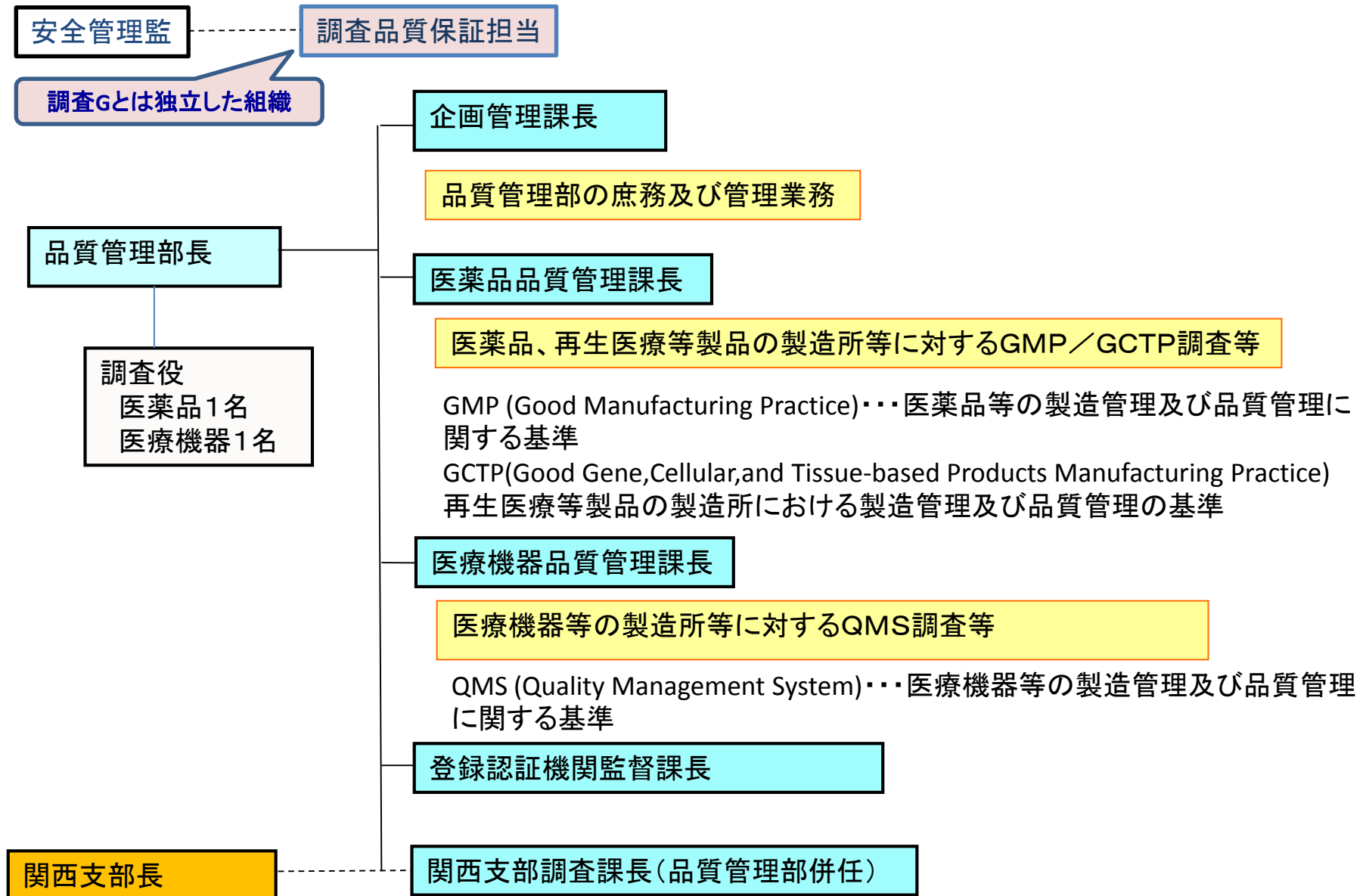
# PMDAの業務と組織図



新霞が関ビル



# PMDA品質管理部の調査体制



## 2. PMDAの海外製造所に対するGMP適合性調査

# PMDAのGMP適合性調査の背景

- 法的根拠： 医薬品医療機器法第14条第6項
- 海外製造所に対するGMP適合性調査の種類
  - ✓ 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において行う調査
  - ✓ 製造販売承認の取得後5年を経過するごとに行う調査
- 調査の基準： GMP省令
- GMP調査の対象施設  
製造販売承認申請書又は製造販売承認書に記載のある  
全ての製造所

各製造所がGMPに適合していることが  
品目の製造販売承認の要件

詳細はこちらをご覧ください(英語) <https://www.pmda.go.jp/files/000152964.pdf>

# PMDAが調査対象とする製造所の数

平成28年8月現在

## • 海外製造所

### ・認定取得済み: 2,621

アジア・中東: 1,103 (医薬品: 944、医薬部外品: 159)

ヨーロッパ: 1,009 (医薬品: 945、医薬部外品: 64)

北米、中南米、アフリカ、オセアニア: 509 (医薬品: 461、医薬部外品: 48)

海外製造所:  
約2,850サイト

### ・認定が不要とされる製造所

(原薬中間体): 約200(概数)

## • 国内製造所

### ・PMDAが調査権者(大臣許可施設): 85

生物学的製剤等: 66

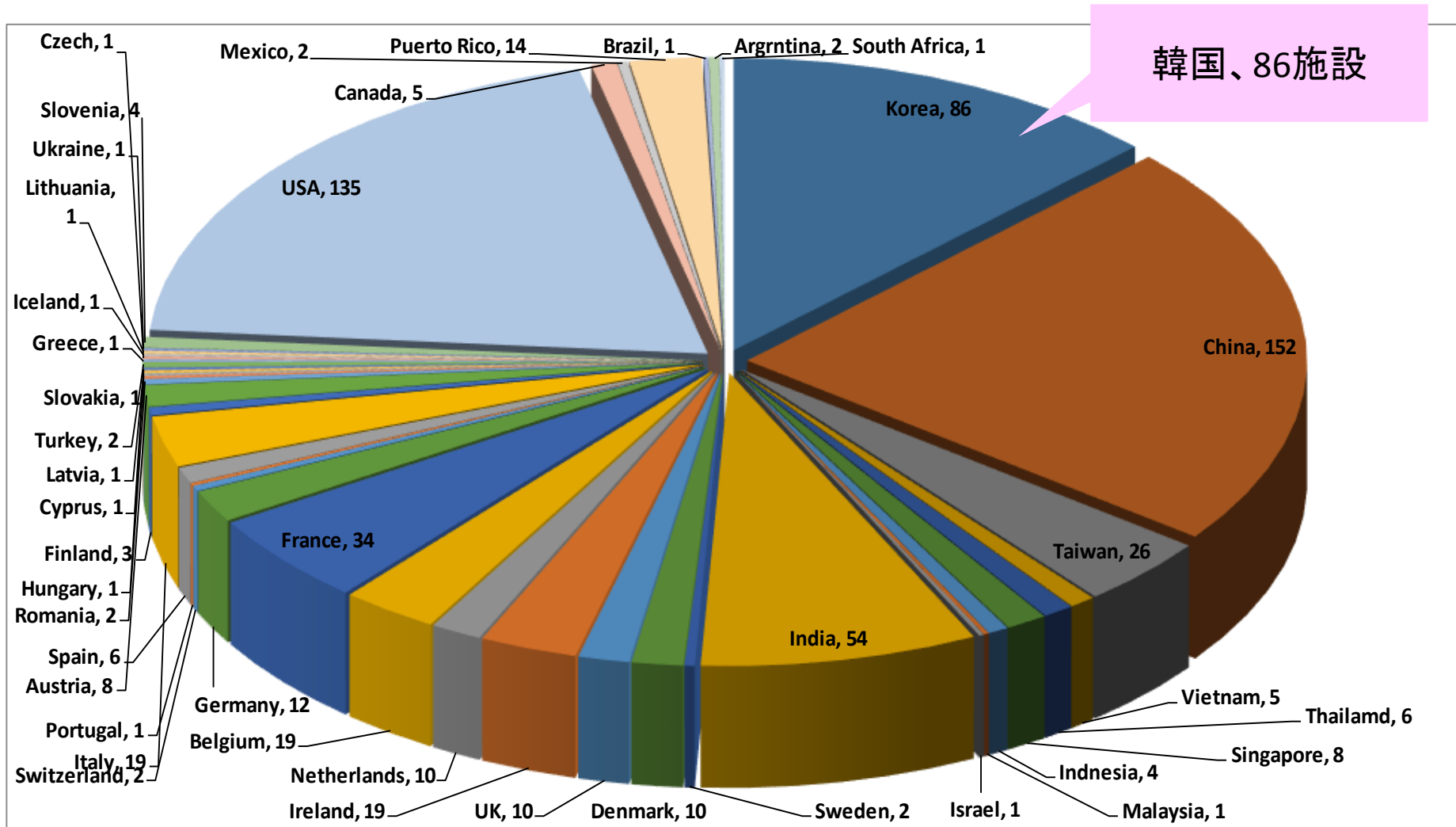
放射性医薬品: 19

国内製造所:  
約440サイト

### ・新薬関連(知事許可の無菌、一般等): 約350(概数)

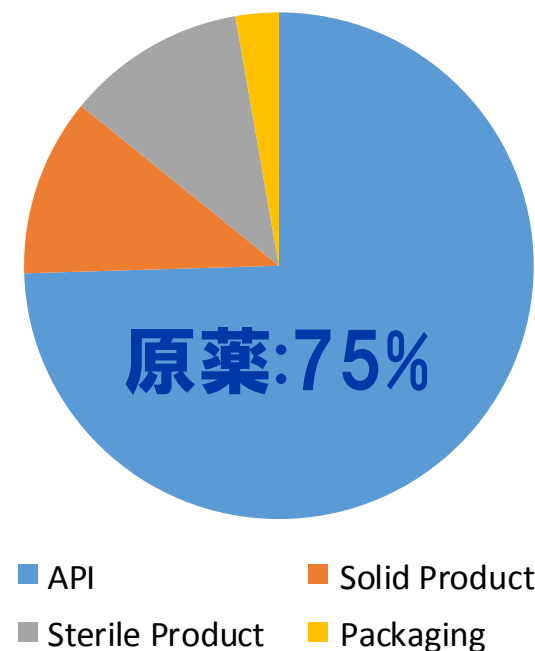
# 海外実地調査実績(国別、施設ベース)

2005年4月～2016年3月(675施設, 43カ国)



# 医療用後発医薬品の国内外実地調査実績

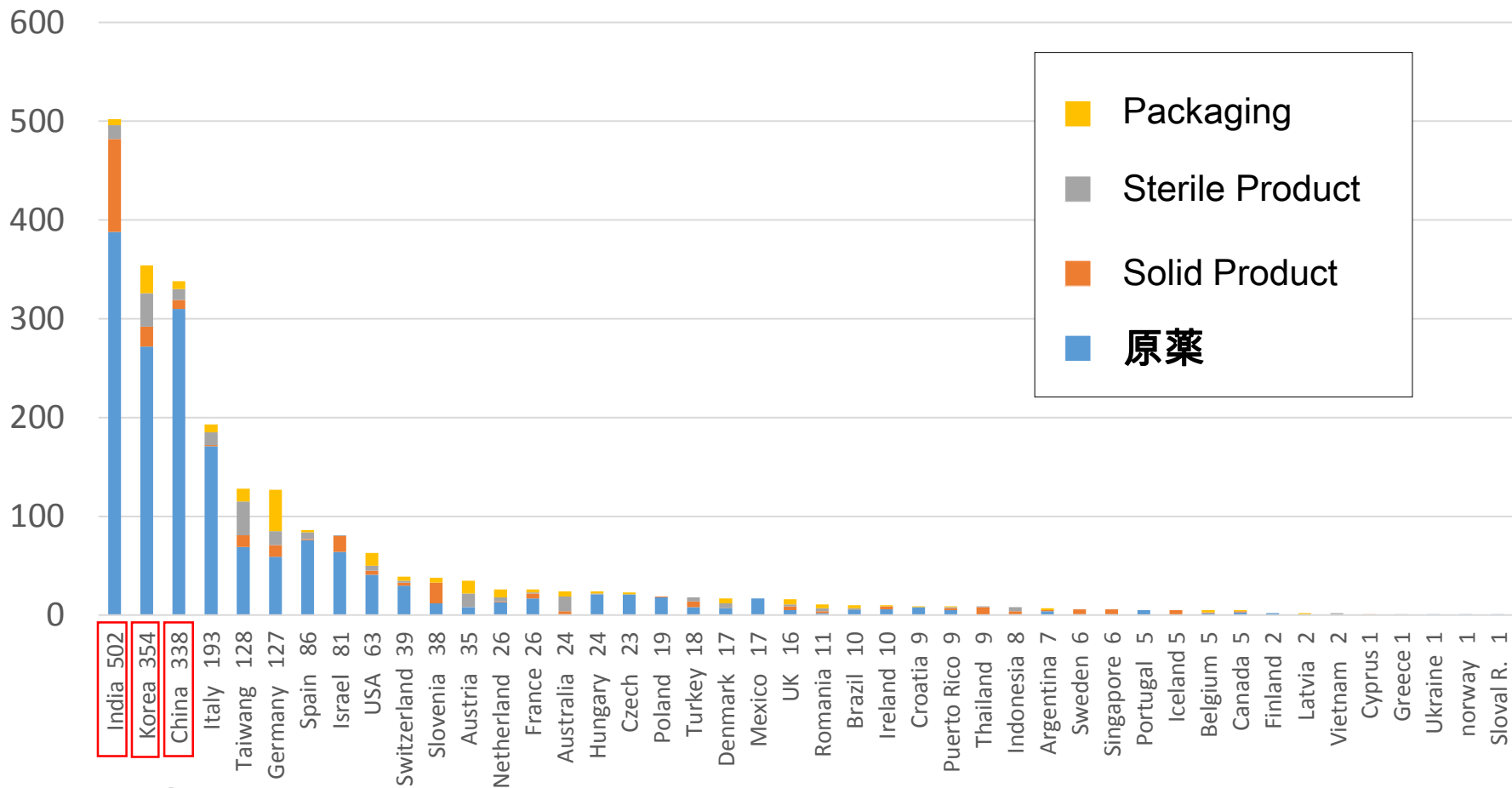
分野	EU	北米	中南米	アジア	その他	合計
無菌医薬品, 生物医薬品	94	8	4	74	16	196
固形製剤	51	4	1	136	3	195
原薬(化成品)	386	42	8	<b>843</b>	2	1281
包装, 試験ラボ	19	7	5	13	3	47
合計	550	61	18	1066	24	1719



全体の75%が原薬で、そのうち65%強がアジア地域

(2006年4月～2015年3月データ)

# 医療用後発品に関するGMP調査(国別) (2006年4月～2015年9月)

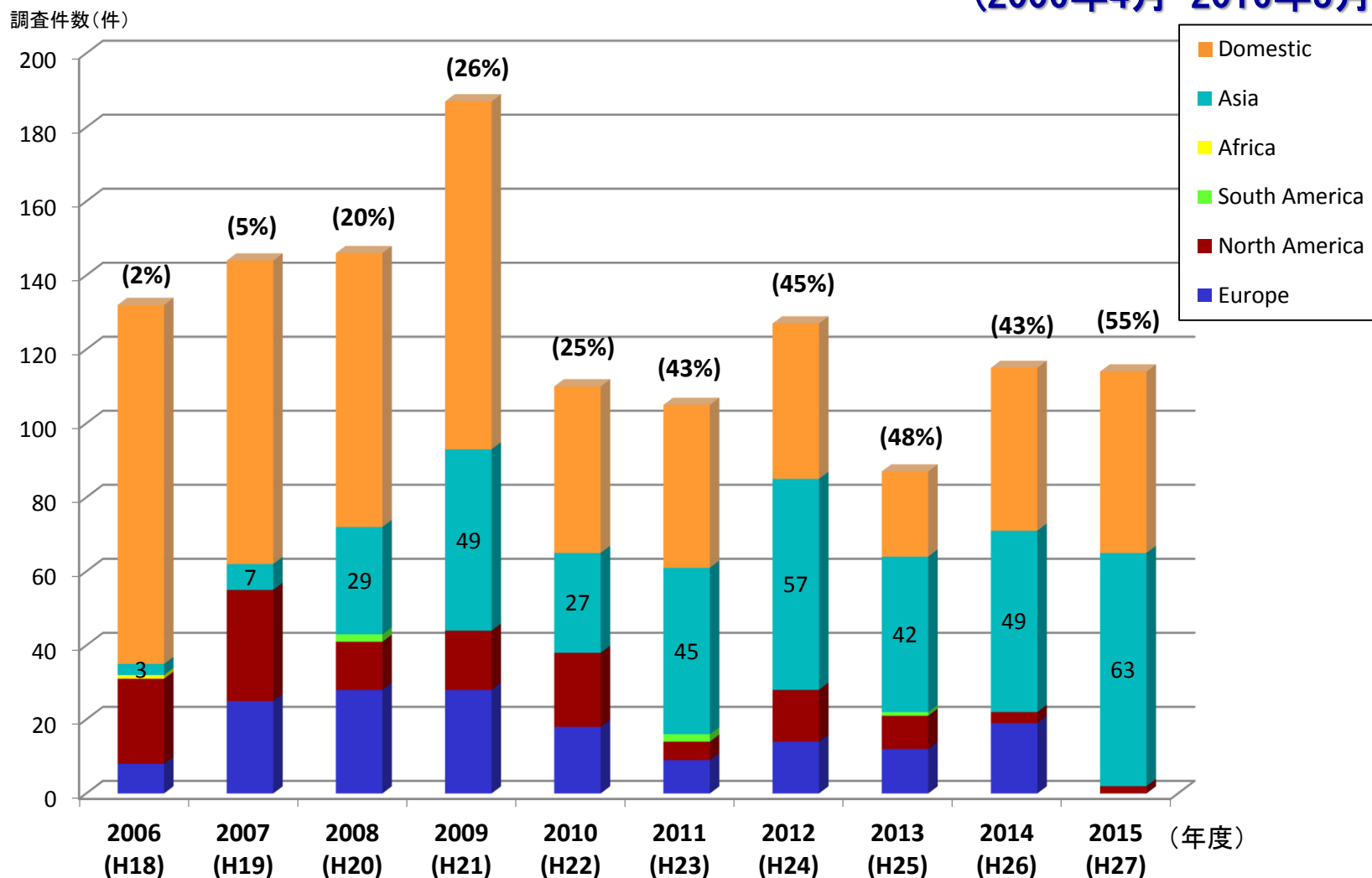


- ①インド : 502件
- ②韓国 : 354件
- ③中国 : 338件

◆書面／実地および新規・一変・更新を含む。

# 国内・海外実地調査件数 地域別年次推移

(2006年4月-2016年3月)

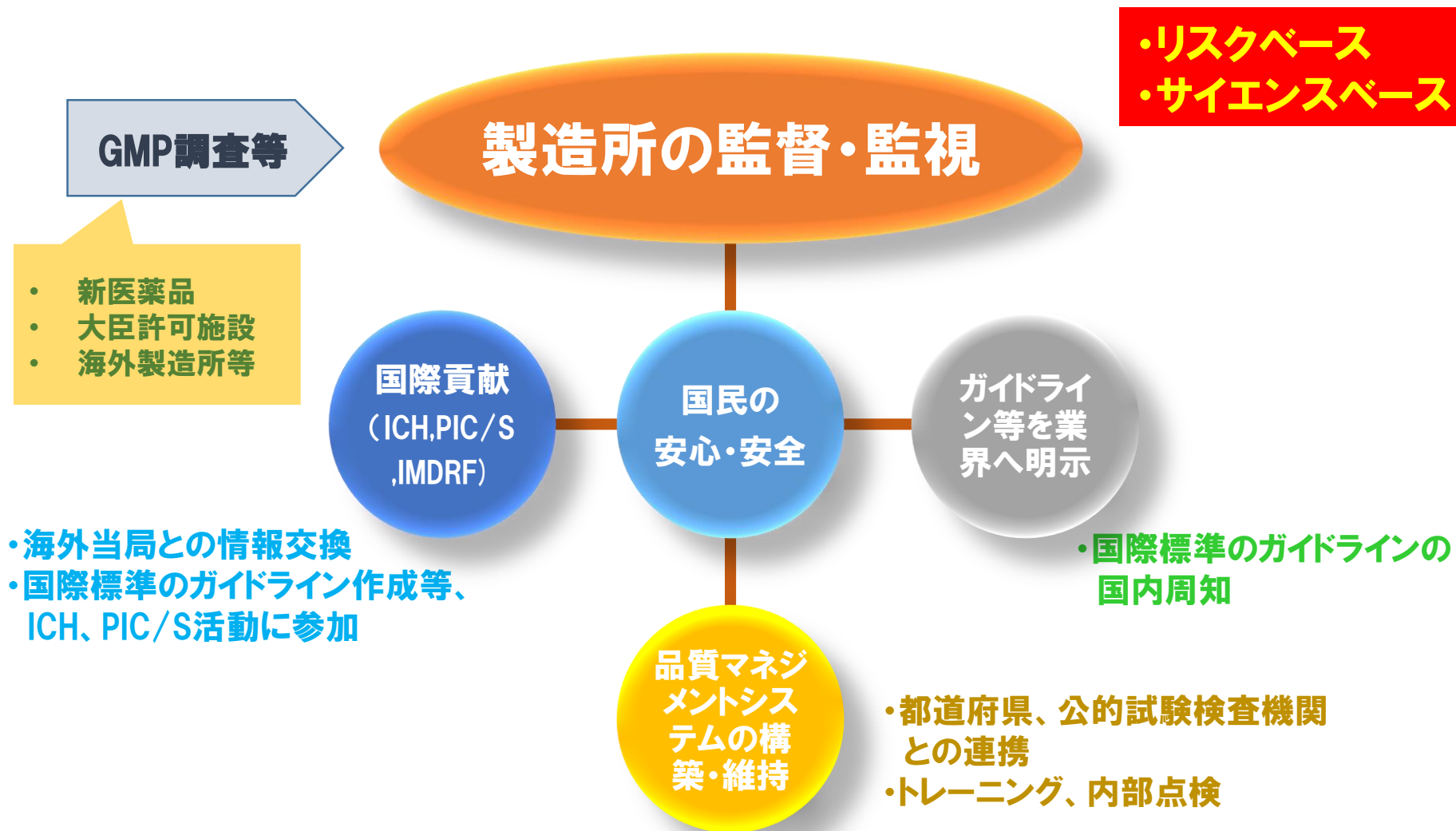


%は全体に対するアジアの比率



### 3. リスクに基づいたGMP適合性調査の実施について

# PMDA品質管理部のGMP調査当局としての役割



# PMDAのPIC/S活動

## ● 日本での会議開催

- 2014年12月 QRM(Quality Risk Management)Expert Circleの開催。

## ● PIC/SガイドラインWGへの参画

- ANNEX1 2015.3～
- Data Integrity
- 指摘事項の分類
- ATMP Aidememoire(査察の手引き)

## ● アジア地域での役割

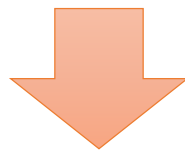
- PMDAアジア医薬品・医療機器トレーニングセンターでの、査察官のトレーニング。

## ● 査察情報の交換

- 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。

# 実地調査先選定にリスク評価手法を導入

調査申請数は年間1500件程度であり、全ての申請に対して実地調査を行うことは困難。



申請された製造所のリスク評価(実地か書面か)

⇒限られたリソースを有効に活用し、高リスクの製造所を抽出し、実地調査を行っているところ。

リスクは、製造している医薬品の品目、剤型、製造方法、他国の当局による査察実績などを総合して評価している。

# リスクに基づいたGMP調査手法の選定

## 事前情報

### 調査申請時の添付資料※

- 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

データの蓄積

## 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

選定シートの作成

調査実施

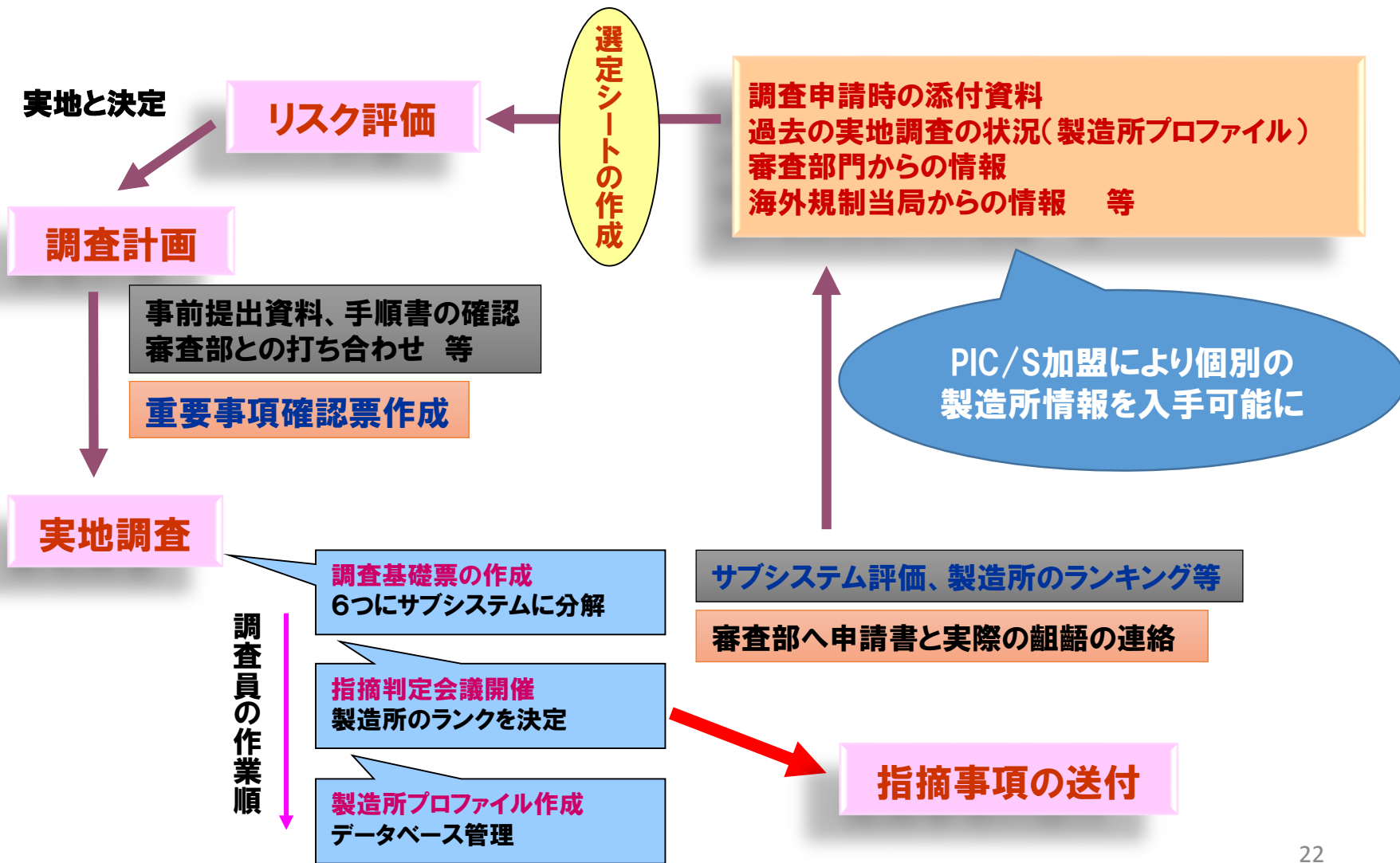
実地調査

書面調査

方針決定は  
申請翌月

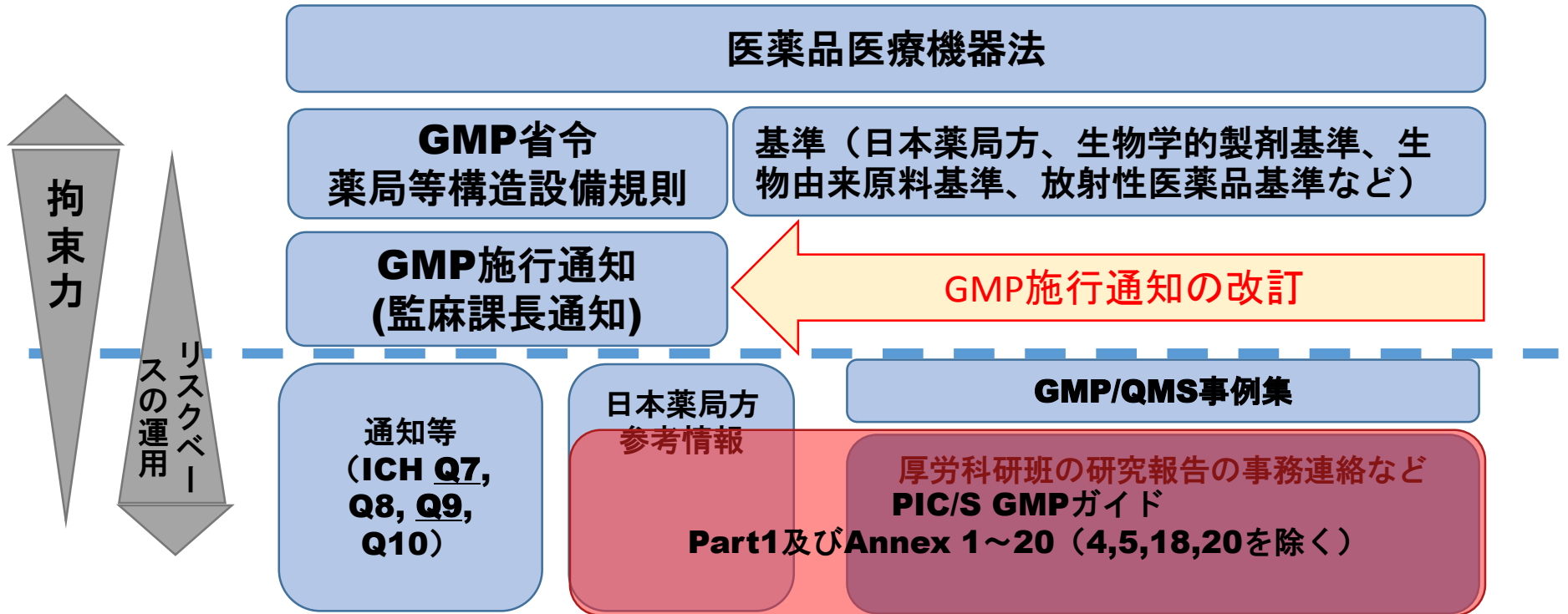
※添付資料は平成27年6月18日付け事務連絡を参照

# 製造所情報のライフサイクルマネジメント



# リスクに基づいたガイドラインの活用

GAP分析から日本とPIC/SのGMPは同等と判明したが、さらなる品質保証充実のための手当



## GMP施行通知の改訂(2013年8月30日)

1. 品質リスクマネジメントの概念を通知全体に反映
2. **製品品質の照査の実施**
3. 原材料メーカー(サプライヤー)の管理
4. 製品、原薬の安定性モニタリングの実施
5. 参考品(製品だけでなく必要と考える原材料も保管)
6. バリデーション基準の全面改訂

# 製品品質の照査について

## GMP事例集で示した12項目の例示

1. 原料及び資材の受入時における試験検査の結果の照査
  2. 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査
  3. 確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査
  4. すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査、及び結果として実施された是正措置、予防措置の有効性についての照査
  5. 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更の照査
  6. 提出し、承認され、又は承認されなかった製造販売承認事項の変更（輸出届事項の変更を含む。）についての照査（※）
  7. 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査
  8. 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査
  9. 工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査
  10. 新規製造販売承認及び製造販売承認事項一部変更に関しては、市販後の誓約についての照査（※）
  11. 関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況
  12. 委託している場合は、委託先に対する管理についての照査
- ※製造販売業者が主体的となる事項であるが、製造業者も関与するものをいう。

「医薬品等適合性調査の申請に当って提出すべき資料について」(2015年6月18日、PMDA事務連絡)にて定期調査で求める資料として“製品品質の照査に関する資料”を求めることとしています。<http://www.pmda.go.jp/files/000205694.pdf>（英文準備中）



# 製造所の格付けについて

(PMDA内部評価データ)

◆PMDAにおけ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評価で格付け)

**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**

\* 格付けS,A,B,Cは、いずれも「適合」

主な地域	実地調査件数 2007.12-2015.12	製造所格付		合計	C, Dの 率%
		C	D		
アジア(日本を除く)	291	74(14)	7(4)	80	27%
EU	128	7(2)	0	7	5%
北米	75	6(1)	1(1)	7	9%
中南米	33	2(1)	0	2	6%
日本	486	109(30)	6(5*)	115	24%

( )内は更新調査での件数( \* 立ち入り調査を含む)

- アジア地域のC,D率は依然として高い。
- 更新調査におけるDは問題。

監視体制の強化

適合性調査のほか、リスクに応じ、立入検査等(無通告の場合あり)も実施。

## 4. GMP不適合につながった指導事例 等

# 中程度以上の指摘事項の傾向(2014年度)

項目	件数
文書管理及びSOP・記録	29
製品の汚染防止(交差汚染、微生物汚染、高生理活性物質や $\beta$ ラクタム系抗生物質による汚染)	27
バリデーション(製造工程・試験方法)	26
逸脱管理	14
原材料や中間体の保管	9
品質マネジメント全般	7
施設・機器の管理(IQ、OQ、PQ、日常点検・校正)	7
教育訓練	5

# 製造所ランクがCもしくはDの比率

(単位：%)

地域	国内	アジア	欧州	北中南米
2013～ 2014年度	39	36	11	8

- 指導事例の詳細については講演当日に紹介することとし、事前配付資料からは割愛します。

# 信頼できる記録-データの完全性の保証

データの完全性 (Data Integrity\*) は新しい概念ではない

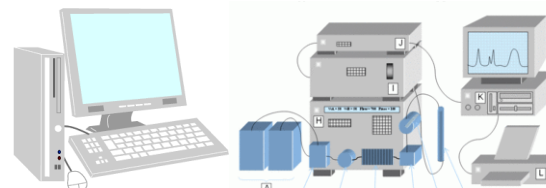
\* The degree to which a collection of data is complete, consistent and accurate

(FDA Glossary of computer System Software Development Terminology (8/95))

手書き・電子記録ともに保証すべきデータの完全性は同じ

*NaHCO<sub>3</sub> X.XXXX g*  
*Lot 39450*  
*Lot 39451*  
*誤記修正 2016.02.16 S.S.*

誰が、いつ、何を記録したか？  
修正した記録は適切に残っているか？  
改ざんの余地がないか？  
生データが適切に保存されているか？



アクセス制限・パスワード管理

Audit trail

使用目的に適うURSの設定

使用目的に適うCSVの実施



担当者: user



QA: reviewer



経営陣



PHIAID - 7506007

SOP、教育訓練、自己点検……

# データの完全性を適切に

現場で、こんなことが行われてないですよね？

- 試験記録用紙を適切な理由無く、責任者の承認を得ずに幾度も再発行。
- 過去のIR試験結果のPDFファイルを加工して、印刷。  
→試験結果の使い回し。
- パスワード無し、もしくはIDを共有して、誰もがデータを修正・削除できる状態となっている。
- Softwareをアップデートしたら、過去の電子データを見ることができなくなった。
- 重要な試験の電子データのバックアップを取っていない。

## 5. 医薬品の使用者の安心・安全を守るために



# 承認書遵守の製造の徹底について

平成28年6月1日 薬生審査発0601第3号 / 薬生監麻発0601第2号

厚生労働省医薬・生活衛生局 審査管理課長 / 監視指導・麻薬対策課長

「医薬品の製造販売承認書に則した製造等の徹底について」

## 1. 承認書と製造実態の定期的な整合の確認

- 品質部門 ⇒ 製造部門、QA部門 ⇒ 試験検査部門 など、第3者による定期的な確認の徹底
- 製造販売業者が製造業者を監督し、徹底すること。

## 2. 変更管理の適切な実施体制の確保

- 製造販売業者は、製造業者から製造方法等の変更に関する情報入手し、薬機法上の手続を適切に行う組織体制を構築すること。
- 製造部門、薬事部門、製造販売業者と変更情報について連携すること。

## 3. 再発防止の徹底

- 承認書と製造実態の相違や薬機法上の手続き不備があった場合、当局に速やかに報告
- 原因究明、再発防止対策

# 日本の製造販売業者の責務

- ◆ 製造販売業者は各製造所の状況について情報を適切に入手すると共に、(必要に応じ、実地に)定期的な確認をする必要がある。
- ◆ 自社製造、他社への委託製造、どちらでも、同じレベルの品質保証が実現されるべき。
- ◆ 「海外企業なので、十分に情報が入手できない」、「委託製造だから品質対策が十分に出来ない」というのは、本末転倒。

※医薬品医療機器法(第18条 医薬品等の製造販売業者等の遵守事項等)  
GQP省令(第7条 製造業者等との取決め)  
(第10条 適正な製造管理及び品質管理の確保)

# 外国製造業者に期待すること

## 1. 製造販売業者/MF国内管理人への緊密な情報提供

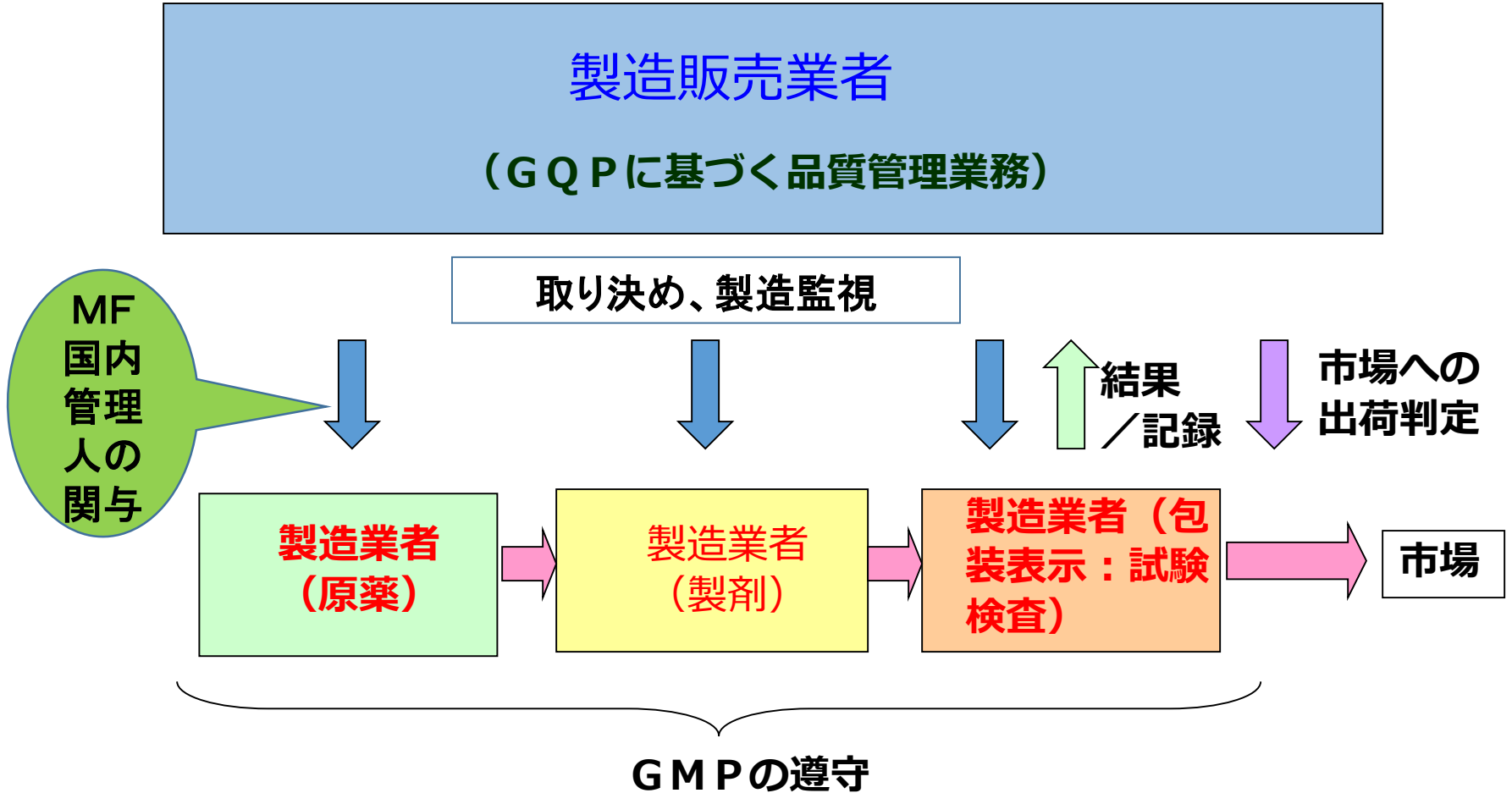
- 初回のGMP調査の準備
  - ✓ プロセスバリデーションは終了していますか？
  - ✓ 分析法の技術移転は完了していますか？
  - ✓ 審査中の承認書/MFの内容と製造所の製造管理・品質管理の実態に整合性はありますか？
- 逸脱、変更、OOS等発生時
  - ✓ 適切な品質の医薬品を出荷できていますか？
  - ✓ 審査中の最新の承認書/MFの記載内容に影響は与えませんか？
- 定期のGMP調査の準備
  - ✓ 調査資料はすぐに提出できますか？

<https://www.pmda.go.jp/files/000208354.pdf>

## 2. 製造販売業者/MF国内管理人による監査の受入れ

製造販売業者のGMP調査対応には  
各製造所の協力が必要不可欠

# GQPと品質取決め



(  : 製品の流れ )

# コンプライアンスを遵守しないと……

- ルールを破ると品質不良の可能性が増大。  
最悪、健康被害へ。
- 個人の問題が企業の問題・信頼性の失墜、  
社会の問題へと。
- ルール(法令)はあなたを守る最低限の決まりでもある。

# コンプライアンス遵守のもととなる Quality Cultureの醸成

- 企業全体のコンプライアンス意識  
→コンプライアンス意識のある企業文化が作られているか？
- 経営者が自社をしっかり把握
- 従業員への啓発活動
- 全社員が“生命関連品”を製造しているという責任感
- 企業の強固な品質マネジメントシステムで対処  
品質方針→品質目標→マネジメントレビュー

行政の査察はサンプリングでしかない。

企業が責任をもって自社製品の品質を作りこむことが基本。

# トレーニングの重要性

- 定期的なGMP教育は常に品質確保の重要性を認識できる。
- 新しい要件、新しい手順書等はタイムリーに教育しなければ意味が無い。
- 必要な従業員にもれなく実施しているか？ 教育記録で実施者、未実施者を把握。
- GMP上の重大な判断を実施する幹部もトレーニングの対象としているか？

# GMP活動の原点

## ・リスクベースの考え

- ・ワーストケースを想定したリスクの洗い出し。
- ・リスクベースの考えにより合理性を求める。
- ・変化するリスクに対応する予見性が必要。
- ・他者に理路整然と説明ができる。

## ・品質保証の充実

- ・製造所の品質マネジメントシステムは、**品質保証の原点**である。堅牢なシステムが品質保証を高める。

## ・品質教育の充実

- ・人が製造所の**Quality Culture**を作り出す



# Thank you for listening



Font size A A A > 日本語 > English

Site map

Search within PMDA site Search

Favorite pages

Contact us

Formats DL

Access / Map

About PMDA

Find Review reports, PI

Navigation for each of you

Our recommended contents

Navigation of each product type

for Regulatory authorities

for Healthcare professionals

for Academia

for Business

Home

Reviews

Post-marketing Safety Measures

Relief Services for Adverse Health Effects

Regulatory Science(RS) - Standard Development(JP,GL)

International Activities

Add this page to "Favorite pages"

Print the text

Home > Reviews and Related Services > GMP / QMS / GCTP Inspections > GMP

Reviews and Related Services

Outline

Consultations

Reviews

GLP / GCP / GPSP Compliance Assessments

GMP / QMS / GCTP Inspections

GMP

## GMP

- Overview Guidance of GMP compliance Inspection for Foreign Manufacturers
- Document for application of GMP inspection
- Guideline on Management of Computerized systems
- Guidance on the Manufacture of Sterile Pharmaceutical products
- Regulations