

PMDAのGMP調査における 最近の指摘事例等

原 賢太郎

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
品質管理部 医薬品品質管理課 主任専門員



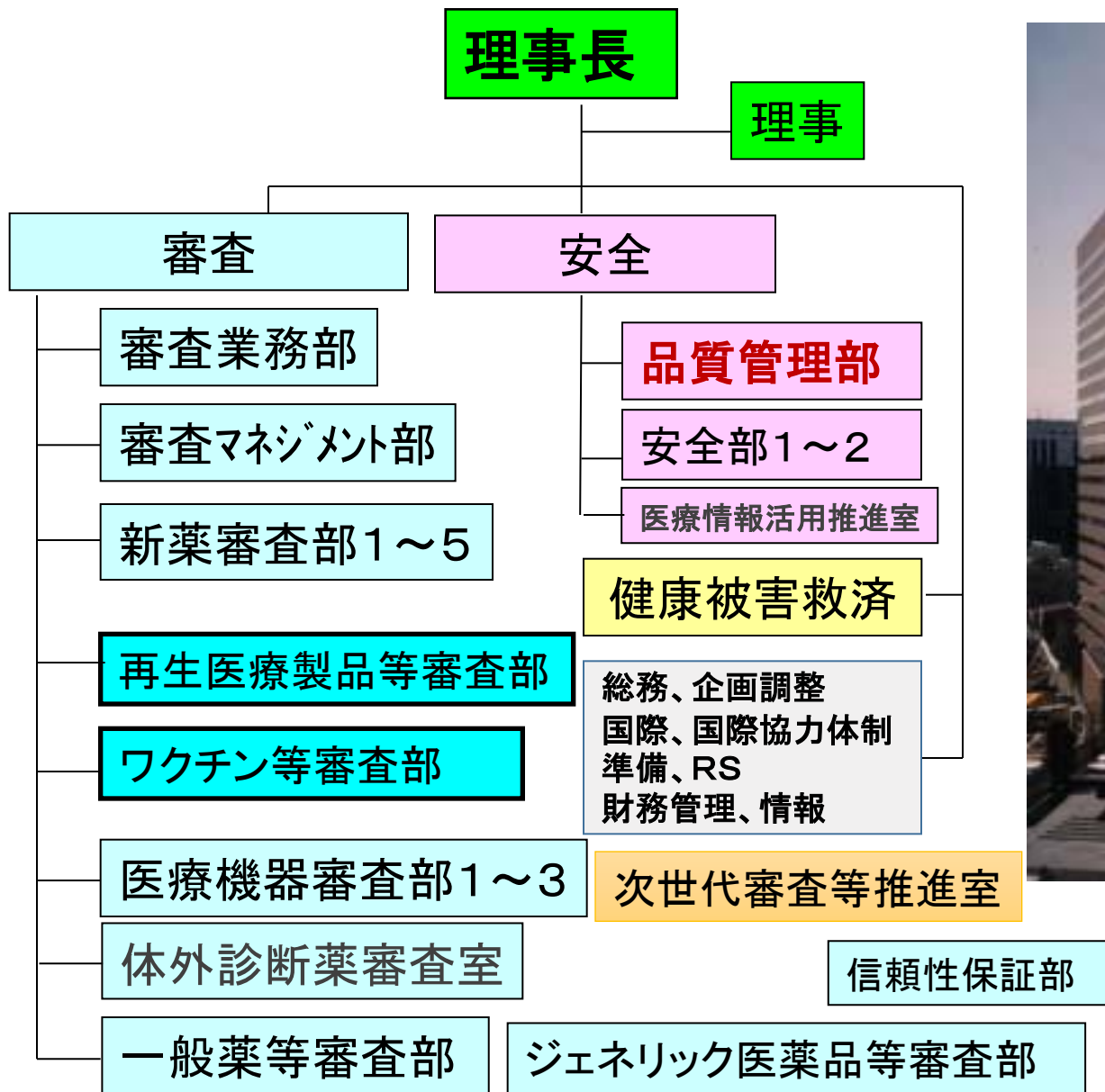
本日も説明する内容

1. 品質管理部の業務について
2. 品質管理部のGMP調査状況
3. 無通告調査として実施した立入検査等
4. 指摘事項の傾向
5. データの完全性
6. 国際貢献・国際連携
7. PIC/S GMP ガイドライン改訂について
8. 厚労科研(櫻井班)の研究内容の紹介
9. 承認書遵守の製造の徹底について
10. これからのGMPの方向性(まとめ)

本日も説明する内容

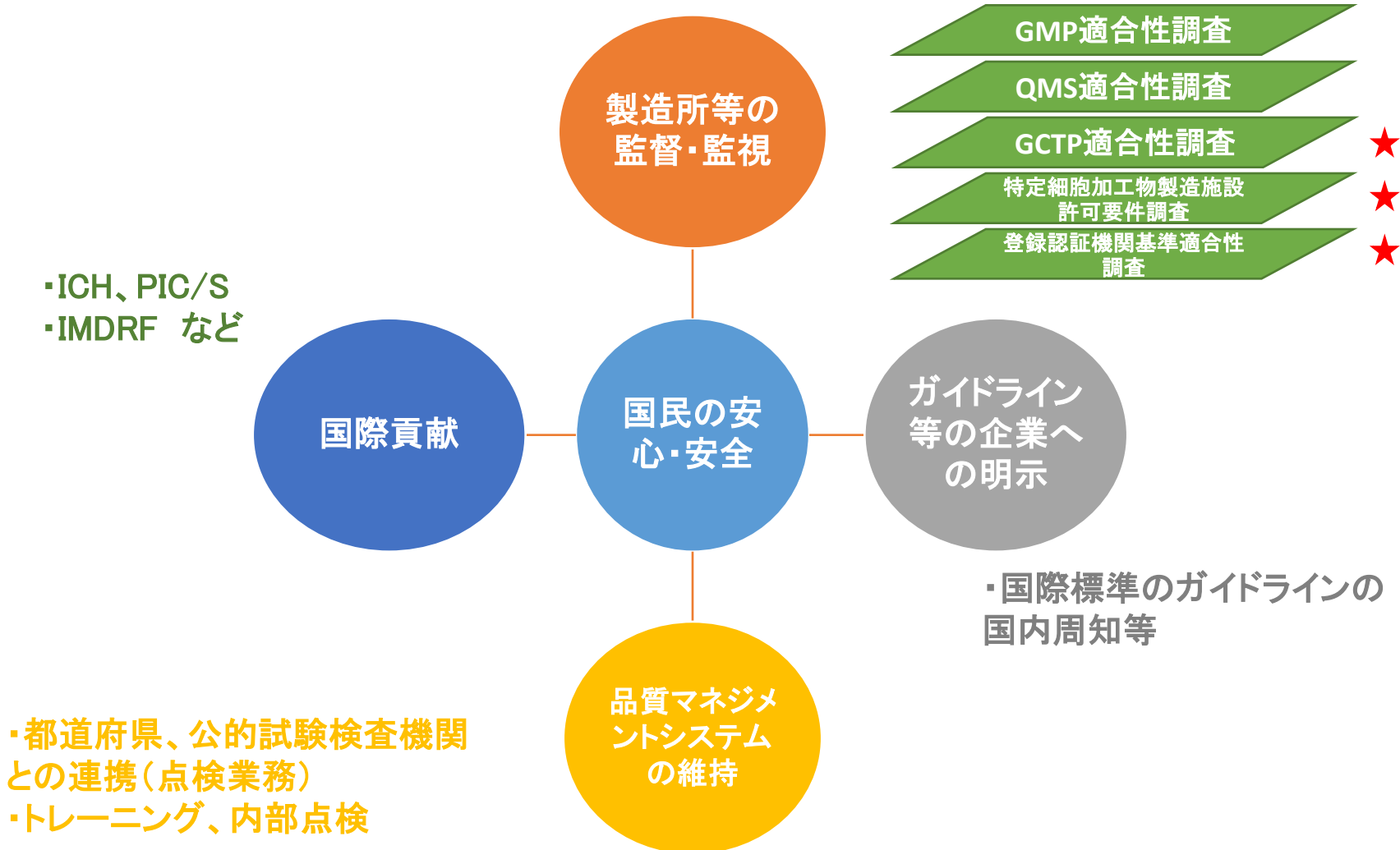
1. **品質管理部の業務について**
2. 品質管理部のGMP調査状況
3. 無通告調査として実施した立入検査等
4. 指摘事項の傾向
5. データの完全性
6. 国際貢献・国際連携
7. PIC/S GMP ガイドライン改訂について
8. 厚労科研(櫻井班)の研究内容の紹介
9. 承認書遵守の製造の徹底について
10. これからのGMPの方向性(まとめ)

医薬品医療機器総合機構(PMDA)について

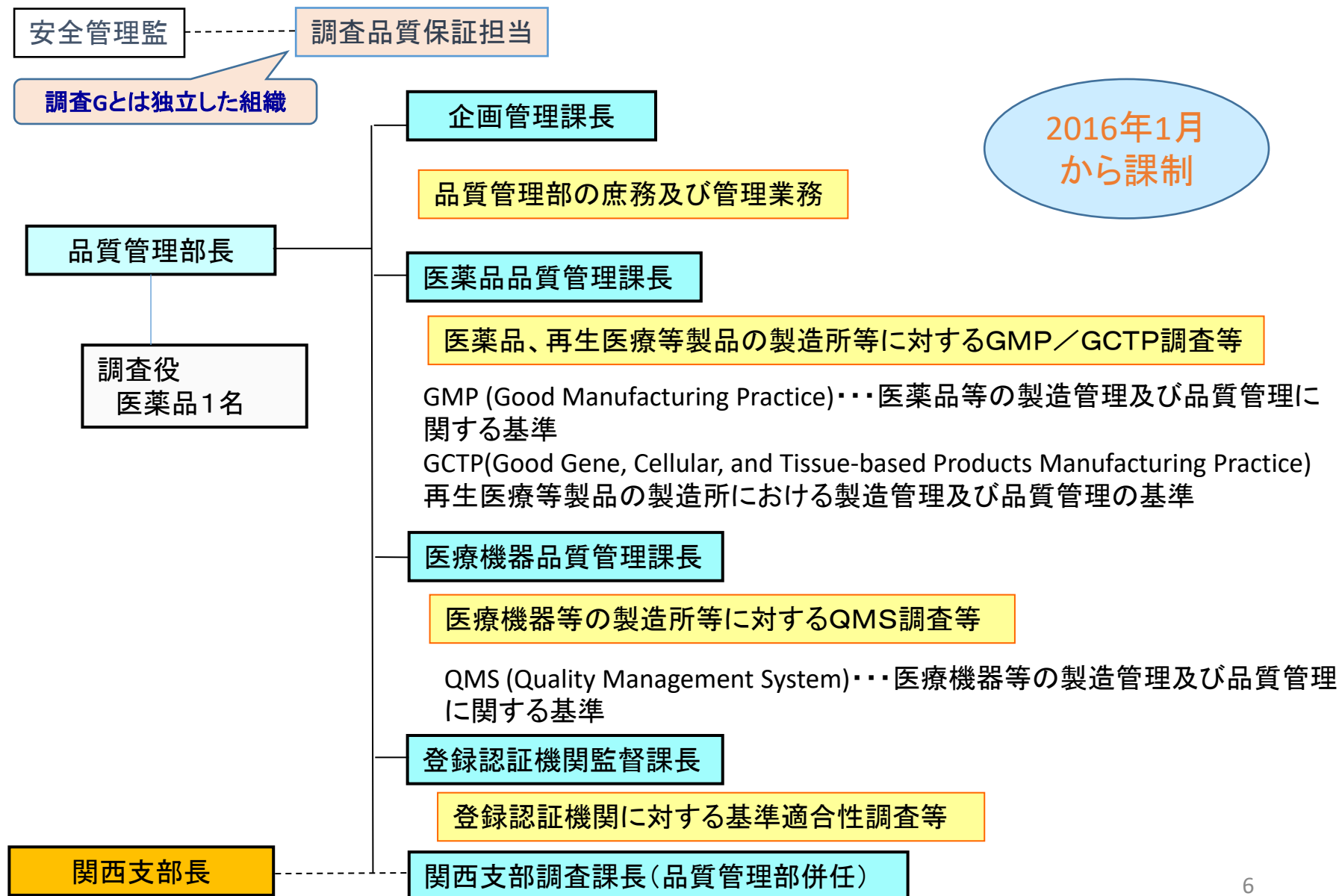


規格基準部
関西支部
北陸支部

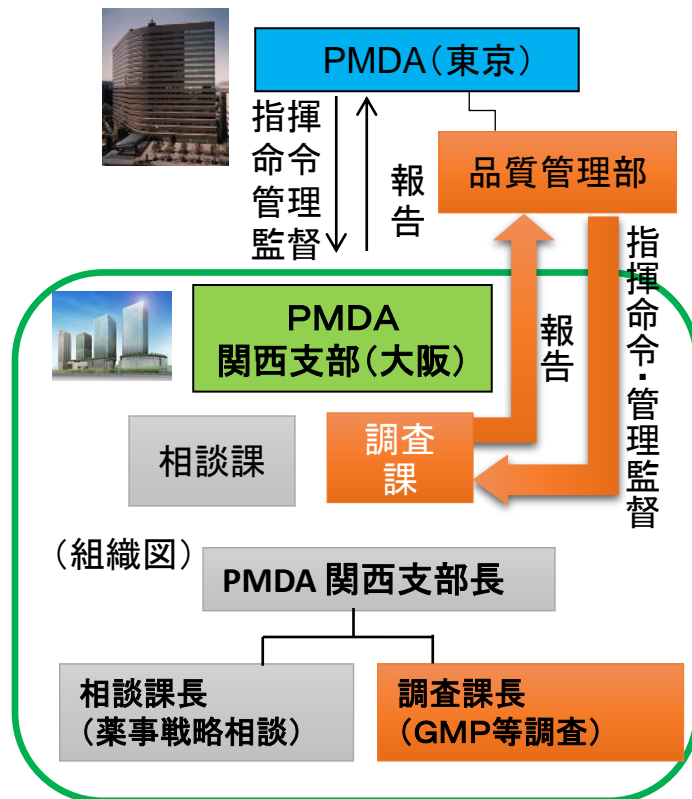
品質管理部の業務



PMDA品質管理部の調査体制



PMDA 関西支部 調査課



(設備)

- テレビ会議室2、会議室2
- 東京とテレビ会議システム、WEB会議システムで連結



PMDA 関西支部

PMDA(東京)

PMDA関西支部調査課 担当業務

- GMP/QMS実地調査
- 構造設備基準適合性調査
- 立入検査
- 簡易相談
- 薬事戦略相談

★調査課 課長1名、職員1名、嘱託3名

PMDA北陸支部及び アジア医薬品・医療機器トレーニングセンター研修所について

(概要)

【設置場所】 富山県庁くすり政策課内

【設置時期】 平成28年6月9日

【実施業務】 富山県を拠点とする医薬品の製造所において、アジア医薬品・医療機器トレーニングセンターが行うGMP調査に関する研修の実施等

平成28年3月に策定された政府関係機関移転基本方針に基づき設置

○政府関係機関移転基本方針～抜粋～

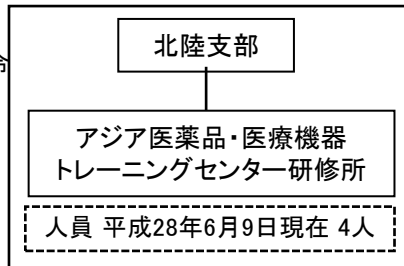
(富山県) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構の支部を設置し、同支部に設置されるアジア医薬品・医療機器トレーニングセンター研修所において、アジアの規制当局担当者に対し、GMP調査に関する研修を実施する。

【PMDA】



指揮命令

報告



- ・アジア規制当局の要望のある分野や審査・査察等の能力に応じた効果的なトレーニング機会の提供等。
- ・日本の規制等について、アジア規制当局等担当者に積極的に発信して理解を促進。

連携

【富山県】



国内有数の医薬品
製造業の集積地

- ・PMDA北陸支部の施設の確保、円滑な運営のための人員の確保等に関して協力。
- ＜富山県におけるメリット＞
- ・アジア諸国の規制当局等の担当者が、研修に伴い富山県を訪問することにより、医薬品の生産拠点としての富山県の知名度を高めることができる。
- ・知名度を高めることで、県内製薬企業等の国際展開の推進に寄与。

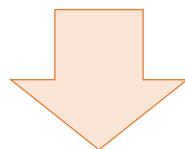
アジア全体の医薬品・医療機器等の規制のレベルアップに貢献

本日も説明する内容

1. 品質管理部の業務について
2. **品質管理部のGMP調査状況**
3. 無通告調査として実施した立入検査等
4. 指摘事項の傾向
5. データの完全性
6. 国際貢献・国際連携
7. PIC/S GMP ガイドライン改訂について
8. 厚労科研(櫻井班)の研究内容の紹介
9. 承認書遵守の製造の徹底について
10. これからのGMPの方向性(まとめ)

実地調査先選定にリスク評価手法を適用

調査申請数は年間1700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、過去の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

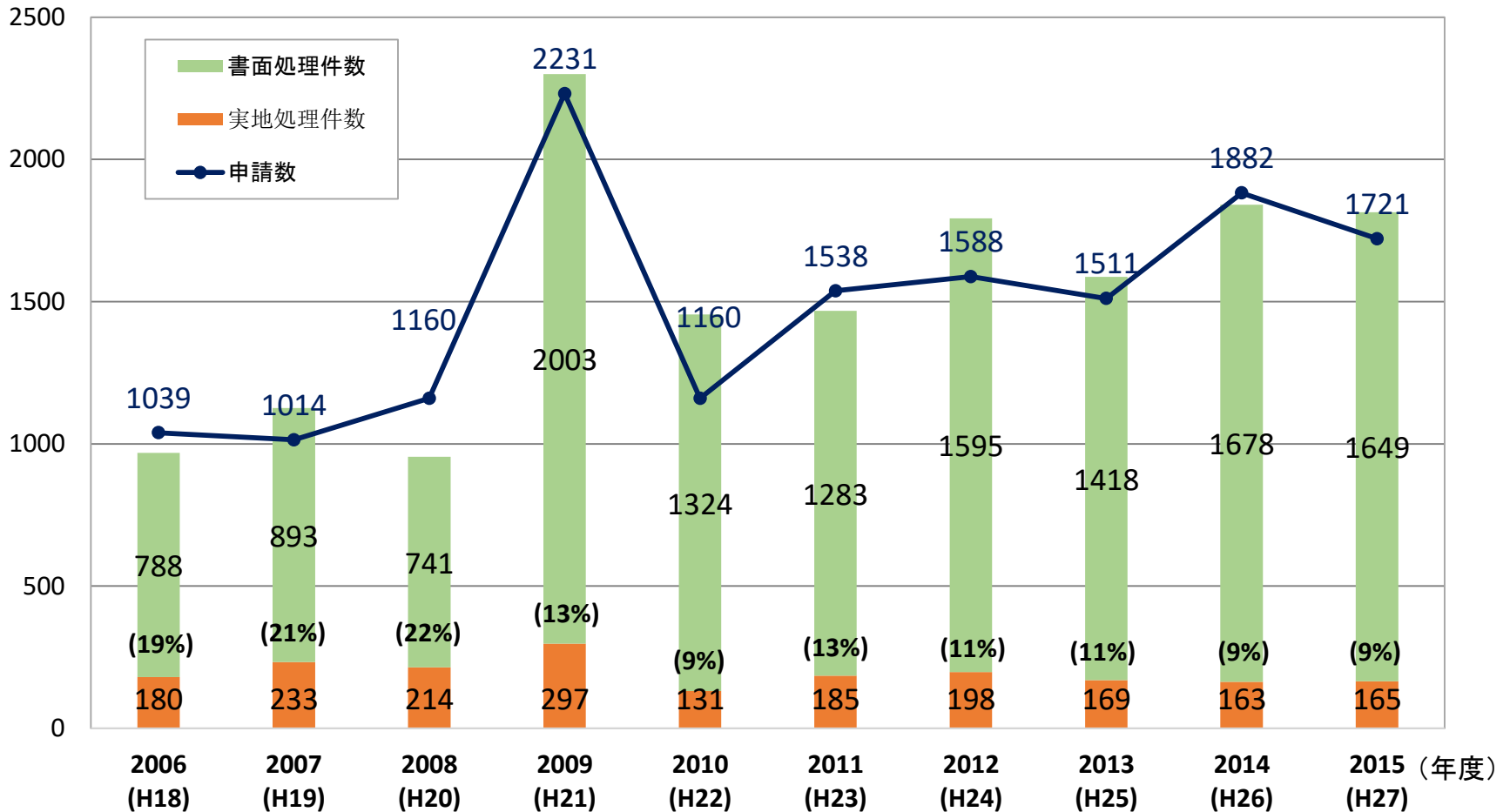
方針決定は
申請翌月

※添付資料は平成27年6月18日付け事務連絡を参照

調査申請数の推移と実地件数、書面件数

(2006年～2015年)

申請件数(件)

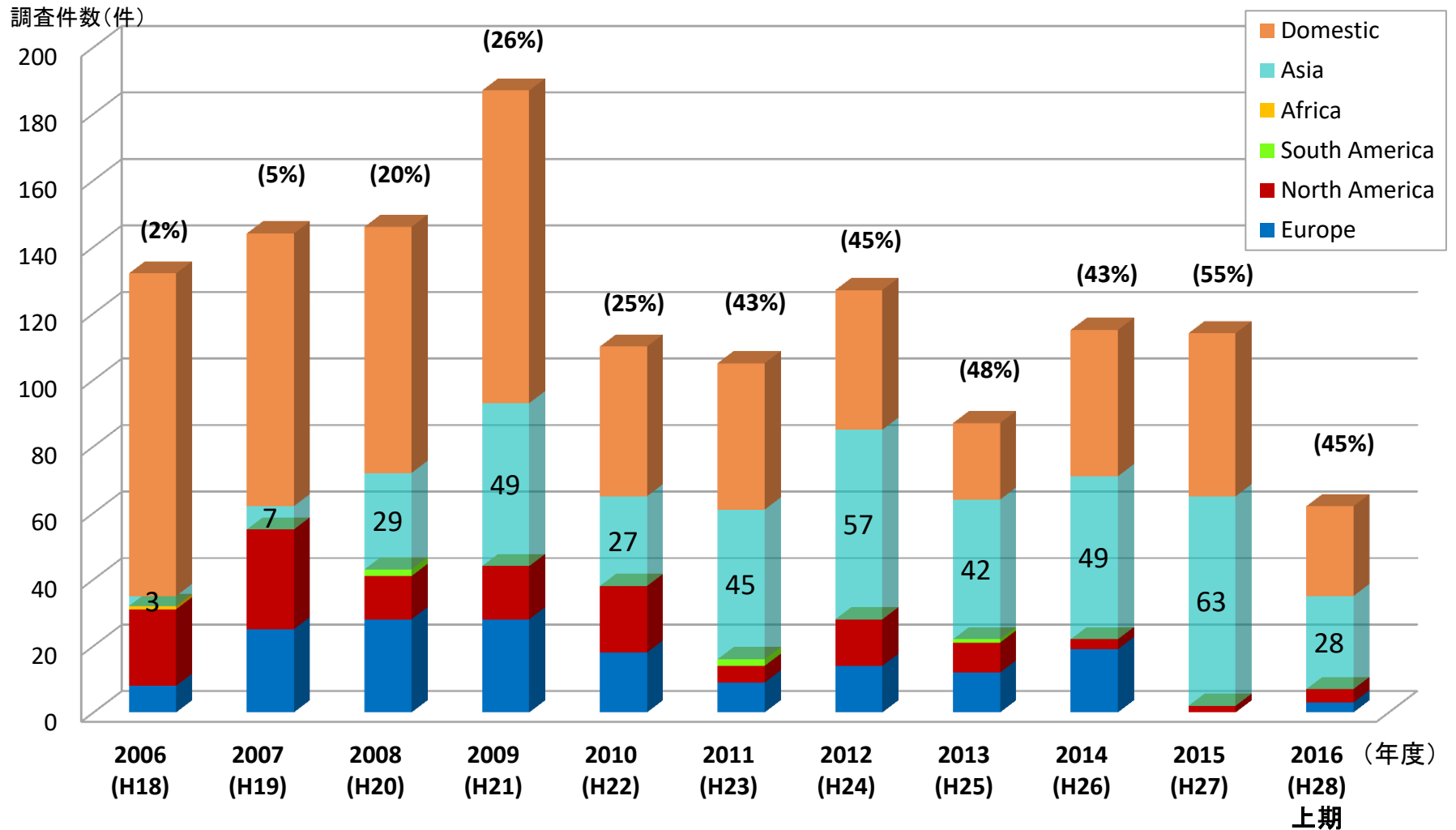


%は総処理数に対する実地率

国内・海外実地調査件数

地域別年次推移

(2006年4月-2016年9月)



%は全体に対するアジアの比率

実地調査の傾向

- 調査申請ごとのリスク評価に従って実地調査先を選定。
- 国内企業その他、アジア地域に注力。
- PIC/S加盟国間の査察報告書入手し、適切と判断とされれば 実地→書面 と変更する運用。
- MRAの拡大(国)による査察の簡略。
- 無通告査察の開始。

本日も説明する内容

1. 品質管理部の業務について
2. 品質管理部のGMP調査状況
3. **無通告調査として実施した立入検査等**
4. 指摘事項の傾向
5. データの完全性
6. 国際貢献・国際連携
7. PIC/S GMP ガイドライン改訂について
8. 厚労科研(櫻井班)の研究内容の紹介
9. 承認書遵守の製造の徹底について
10. これからのGMPの方向性(まとめ)

立入検査の徹底について(無通告調査)

平成28年1月15日 薬生監麻発0115第2号

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長

「医薬品に係る立入検査等の徹底について」(PMDA宛通知)

目的：不正行為の防止 と GMP省令への遵守状況の確認

対象施設：薬局等構造設備規則 第8条 特定生物由来医薬品等の
許可区分の対象となる国内の製造施設（包装・表示・保管のみの施設は除く）

⇒ 血漿分画製剤

ワクチン

遺伝子組換え及び細胞培養技術応用医薬品、

胎盤製剤

調査方法：◆第69条に基づく立入検査(立入検査のうちの通常調査)

◆PMDAが行う全ての通常調査は、無通告で行う。

◆その他の医薬品の通常調査も、必要に応じて無通告で行う。

無通告の立入検査等を実施する際に、 調査対象製造業者のご担当者をお願いしたいこと

1. 無通告の立入検査等のためにPMDAの職員が来訪する可能性があることを、主な出入り口の**守衛担当の方に周知**してください。
2. PMDAの職員が来訪した際の**対応窓口となる部署、担当者等をあらかじめ設定**した上で、**守衛担当の方に周知**してください。
3. 立入検査等を実施することが可能な会議室 及び 調査員が打合せを行うための**会議室をすみやかに確保**できる体制を整えてください。
4. 立入検査等にご対応いただくため、製造所内で予定していた**会議等の中止や延期をお願いする可能性**があります。
5. 万一、PIC/S加盟当局以外の海外当局による実地調査と、PMDAによる立入検査等が同一期間に重複した場合、立入検査等を実施することが可能であるか、ご相談をさせていただきます。

無通告査察で見えてきた製造所の姿

データの信頼性、作業の信頼性を上げる活動が必要！

1. 製造作業担当者は、実際の作業時に個人用メモを見て作業している。
⇒ 作業手順書、記録書では、実際の作業ができない。
作業を担当するまでのOJTが不足している。
2. 試験のやり直しを逸脱としてあげていないケースがある。従って初回の試験記録を保管しておらず、やり直した理由の妥当性が不明。
⇒ 不適合結果が、適合となっている恐れ。
3. 用途不明で出納管理されていない検体が、管理されていない冷蔵庫に置かれている。
⇒ 再試験に勝手に使用されるリスク。
4. 生の記録を照査や査察対応のため、別の記録様式に清書している。
⇒ 生の記録が廃棄されてしまう(生データ保管の必要性)。
⇒ 記録用紙の発行管理が不徹底。

無通告査察で見えてきた製造所の姿

基本的な工場管理の必要性を再認識を！

5. 表示のない(さらに管理者が不明の)記録書ファイルや文書が、居室や倉庫に散在している。
⇒文書及び記録が管理されていない。
⇒トレーサビリティが取れない。
⇒法令で規定された記録の保管期間の完了前に廃棄されるリスク。
6. 廃棄品がずっと放置されている。

これらの不備の
根本の原因！？

★医薬品の製造工場として基本的な
整理・整頓・清掃・清潔・しつけ という活動の必要性。
☞ GMP管理を行う以前の基本的な活動として、
責任者による日常的な点検やパトロールなどの活動も重要

本日も説明する内容

1. 品質管理部の業務について
2. 品質管理部のGMP調査状況
3. 無通告調査として実施した立入検査等
4. **指摘事項の傾向**
5. データの完全性
6. 国際貢献・国際連携
7. PIC/S GMP ガイドライン改訂について
8. 厚労科研(櫻井班)の研究内容の紹介
9. 承認書遵守の製造の徹底について
10. これからのGMPの方向性(まとめ)

製造所の格付けについて (PMDAによる評価データ)

- ◆ 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。

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。

監視体制の強化

指摘事項の傾向

中程度以上の指摘事項の多い項目(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 β 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

不備事項の傾向

6つのサブシステムの不備事項(口頭指導含む)の比率(%)

サブシステム	2014年	2015年
[1]品質管理監督システム	34	33
[2]設備構造システム	15	16
[3]製品原材料等保管システム	11	11
[4]製造システム	19	18
[5]包装・表示システム	3	2
[6]試験室管理システム	19	20

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

不備事項の傾向

中程度以上の不備事項の多い項目(2014年・2015年)

2014年		2015年	
項目	件数	項目	件数
バリデーション	35	バリデーション	33
文書管理・記録	34	文書管理・記録	25
製品の汚染防止	24	逸脱管理	19
逸脱管理	18	製品の汚染防止	13
原材料・中間体の保管管理	10	変更管理	11
品質マネジメント	9	製造手順	7
施設設備の管理 (IQ, OQ, PQ, 日常点検、校正)	7	施設設備の管理 (IQ, OQ, PQ, 日常点検、校正)	5
教育訓練	5	教育訓練	5
出荷判定	5	洗浄バリデーション	5
供給者管理	4	製品品質の照査	5
安定性モニタリング	4		

重度の不備事例 1

当日のスライドにてご説明いたします。

委託先(原薬の製造所)管理の留意点①

様々なリスクが存在することを前提に、委託先管理を行うことが重要です。

製造所の リスク

- 品質管理監督システムは充実しているか。
- 放置されている逸脱事例は無いか。
- データの信頼性は確保されているか。

製品の リスク

プロセスの リスク

- 技術移管の過程で必要な検討がされているか。
- PVは成立しているか。
- PV中に発生した逸脱事例が適切に改善されているか。

注目



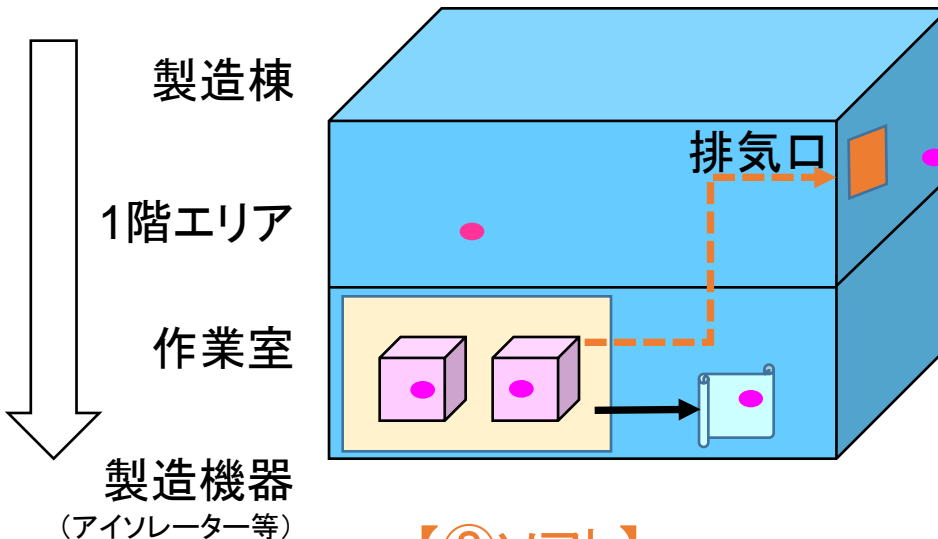
- ペニシリン、βラクタム等と製造設備を共用していないか。
- 封じ込め対策は十分なものか。
- 交叉汚染防止対策は十分なものか。

委託先(原薬の製造所)管理の留意点②

封じ込め対策が十分であるかどうかは、多角的に評価する必要があります。

【①ハード】

- どのレベルで封じ込めを実現する製造設備、構造設備であるか。
- 封じ込めるための機能を有しているか。
- 排気ラインから漏れ出るリスクはないか。



【③モニタリング】

- 製造棟内外に拡散していないことを定期的にモニタリングしているか。
- モニタリングの手法、検出方法等は適切か。
- 結果として、封じ込められているか。

【②ソフト】

- 製造記録、一次容器、作業員に付着した物質が製造棟内外に拡散するリスクはないか。
- 除去手順、更衣手順は適切か。

委託先(原薬の製造所)管理の留意点②

交叉汚染対策が十分であるかどうかを評価するために、
①事実を正確に把握し、②交叉汚染のリスクを適切に抽出し、③製品品質への影響を評価することが必要です。

①【事実】 何を、どこで製造／保管しているか？

- ・どのような物質と、どの設備を共有しているか。
- ・粉体が作業室に拡散する可能性があるか。
- ・ヒト、モノの導線が交叉する可能性があるか。

②【リスク】 交叉汚染が起こる要因は何か？

- ・製造設備からの交叉汚染
- ・原材料からの交叉汚染
- ・作業員からの交叉汚染

③【製品品質への影響】

- 更衣手順は適切であるか。

③【製品品質への影響】

- 洗浄バリデーションはワーストケースを想定して実施されているか。
- 分析方法は適切であるか。

③【製品品質への影響】

- サンプリングの方法は適切であるか。
- 原材料の保管状況は適切であるか。

重度の不備事例 2

当日のスライドにてご説明いたします。

重度の不備事例 3

当日のスライドにてご説明いたします。

本日も説明する内容

1. 品質管理部の業務について
2. 品質管理部のGMP調査状況
3. 無通告調査として実施した立入検査等
4. 指摘事項の傾向
5. **データの完全性**
6. 国際貢献・国際連携
7. PIC/S GMP ガイドライン改訂について
8. 厚労科研(櫻井班)の研究内容の紹介
9. 承認書遵守の製造の徹底について
10. これからのGMPの方向性(まとめ)

データ完全性に関するガイドライン

MHRA

MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry March 2015 (2016/3)

FDA

Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE
(2016/4)

EMA

Good manufacturing practice (GMP) guidance to ensure the integrity of data (2016/8)

PIC/S (案)

GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS (2017/2末まで 当局内にドラフト意見募集中)

信 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

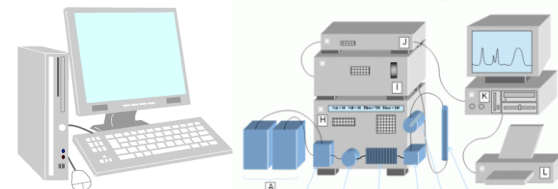
* The degree to which a collection of data is complete, consistent and accurate

(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



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……

データの完全性に関する不備事項

当日のスライドにてご説明いたします。

製造所で記録を作成する際に、データの信頼性が確保されているかご確認ください。

- 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？

PIC/Sガイドライン（案）

(DRAFT PIC/S GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS)

査察当局に向けたガイダンス

目的

- ・ データ完全性に関する要素を、調査に効果的に組み込むことを促進。
- ・ データ完全性に関して、調査のハーモナイズ・質の確保。
- ・ データ完全性に関するリスクベースの査察計画作成。 etc.

- ・ GMP・GDP施設を対象。
- ・ 電子的に作成されたものと紙ベースで作成されたものに等しく適用。
- ・ 現在、PIC/S加盟当局内で意見募集中。
- ・ PIC/S HPで公開中。

PIC/Sガイドライン（案）

(DRAFT PIC/S GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS)

データ管理

『データのライフサイクルにわたって、
完全で、一貫し、正確な記録を保証すること。』

- リスクに比例した管理対策

- データの重要性

- データは何の決定に対して影響するか?(出荷判定≫倉庫の清掃記録)
 - データの製品品質への影響は?(有効成分の含量≫摩損度)

- データに対するリスク

- (無意識・故意に依らず)変更・ねつ造・削除・紛失への脆弱性と検出可能性
 - 結果の主観性
 - 手順の複雑さ etc.

PIC/Sガイドライン（案）

(DRAFT PIC/S GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS)

データ管理における、経営陣・上級経営陣の責任

- ✓ 経営陣のデータ完全性に対する知識・理解が、組織のデータ管理の成功にとって重要。
- ✓ 上級経営陣: ICHQ9の原則を用いて、データ完全性に関するリスクを最小限に抑えること。
- ✓ 残存リスクを特定するためのシステムを実践すること。
- ✓ データ管理に、適切な資源配分を行うこと。
- ✓ Quality Culture: オープンな職場環境を目指すこと。
逸脱と失敗を伝達・共有⇒CAPA

etc.

本日も説明する内容

1. 品質管理部の業務について
2. 品質管理部のGMP調査状況
3. 無通告調査として実施した立入検査等
4. 指摘事項の傾向
5. データの完全性
6. **国際貢献・国際連携**
7. PIC/S GMP ガイドライン改訂について
8. 厚労科研(櫻井班)の研究内容の紹介
9. 承認書遵守の製造の徹底について
10. これからのGMPの方向性(まとめ)

国際的連携・貢献

● 日本での会議開催

- PIC/S QRM (Quality Risk Management) エキスパートサークルの開催 (2014年12月)。
- PIC/S、製薬協の協力を得て、アジア医薬品・医療機器トレーニングセンター (PMDA) のGMPトレーニングを富山県で開催 (2016年12月)。

● 当局間の査察情報の交換

- 加盟国間でのラピッドアラート (MRA対象国→PIC/S加盟国。製剤だけでなく原薬に対しても対象)
- 厚労省に協力してMRA拡大 (対象国の拡大、2016年4月)
- 海外製造所への調査計画の提出 (PIC/S)
- GMPに関する協力体制の構築 (ブラジルなど)

● PIC/S GMP ガイドライン改訂

- Annex1 (無菌医薬品の製造) の改訂
- Data Integrity ガイドライン作成



PIC/S加盟後に初めてPMDAで開催した 第1回PIC/S QRMトレーニングについて

First PIC/S QRM Training Event held at PMDA after Accession

医薬品医療機器総合機構¹⁾, HPRA²⁾

櫻井信豪, 長嶋孝司, 山下晃枝, ケビン・オドネル²⁾

SHINGO SAKURAI¹⁾, TAKASHI NAGASHIMA¹⁾, AKIE YAMASHITA¹⁾, KEVIN O' DONNELL²⁾

Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA)¹⁾, Health Products Regulatory Authority (HPRA)²⁾



▲ケビン・オドネル氏



▲ワークショップ開催前に



▲ワークショップ会場

Abstract

In December 2014, the PIC/S Expert Circle ran a QRM training event at PMDA. This was the first major PIC/S training event for regulators hosted by PMDA following Japan's joining PIC/S in July 2014. It was also the first of three such events being run for GMP inspectors (in Japan, US and Europe) and it focused on moderately advanced QRM. The 64 participants were regulators from almost 20 countries, including trainers, and all of them were involved in GMP inspection. From Japan, staffs from MHLW, PMDA and prefectural governments were participated. The training was a great success and much sharing of knowledge occurred. This event illustrates the leading role Japan is taking in

世界の多くの地域において、リスクベースのアプローチの適用がますます増加していることを反映しGMPが変化しているという事実を認識したPIC/Sは、QRMに関するエキスパートサークルを設立し、2006年から2011年に活動を行った。このエキスパートサークルはGMP査察官のトレーニング資料とともに査察業務をサポートするためのリスクベースのアプローチを開発した。その後、QRMの分野における査察官への上級トレーニングの提供のため、第2次QRMエキスパートサークルを2012年に設立した。

GMP inspection work has also become increasingly

Menu for each of you
Our recommended contents

Menu of each product type

for Regulatory authorities

for Healthcare professionals

for Academia

for Business

PMDA's International Strategic Plan 2015



Reviews

Post-marketing Safety

2015年06月26日

Relief Services for Adverse Health Effects

Regulatory Science (RS) · Standard Management (JP, GL)

International Activities

PMDA 国際戦略 2015

PMDAの第一の責務は、レギュラトリーサイエンスに基づき、よりよい医薬品・医療機器・再生医療等製品などが、より早く、より安心して使用できる環境を日本国民のために創出することである。グローバル化が進展し、医薬品・医療機器・再生医療等製品などが国、地域を越えて世界規模で開発・製造・流通するようになった今日、日本国民の保健衛生・健康寿命の更なる向上を図るためには、我が国自らが努力することが不可欠なこと、他の国・地域の規制当局、企業、アカデミアと緊密に協力をすることが不可欠である。このように共通の課題に向けた国際的な協力関係の構築は、我が国のみならず世界の保健衛生の向上にも大きく貢献することになる。

このような状況の下、PMDAは、厚生労働省の国際薬事規制調和戦略（平成27年6月）も踏まえ、おおむね第3期・第4期中期計画期間中（2014年度～2023年度）に取り組むべき国際活動を以下のように定める。これに基づき、PMDAが有する科学的知見、人的資源、電子的情報等を最大限に有効活用しつつ、日本を含む世界共通の利益の最大化に向けて積極的に取り組んでいく。

ビジョンI. 先駆的な取組みによる世界への貢献
レギュラトリーサイエンスに基づき、世界に先駆けた承認審査、安全対策の結果を世界に発信することにより、世界の人々の

Back number

International Activities

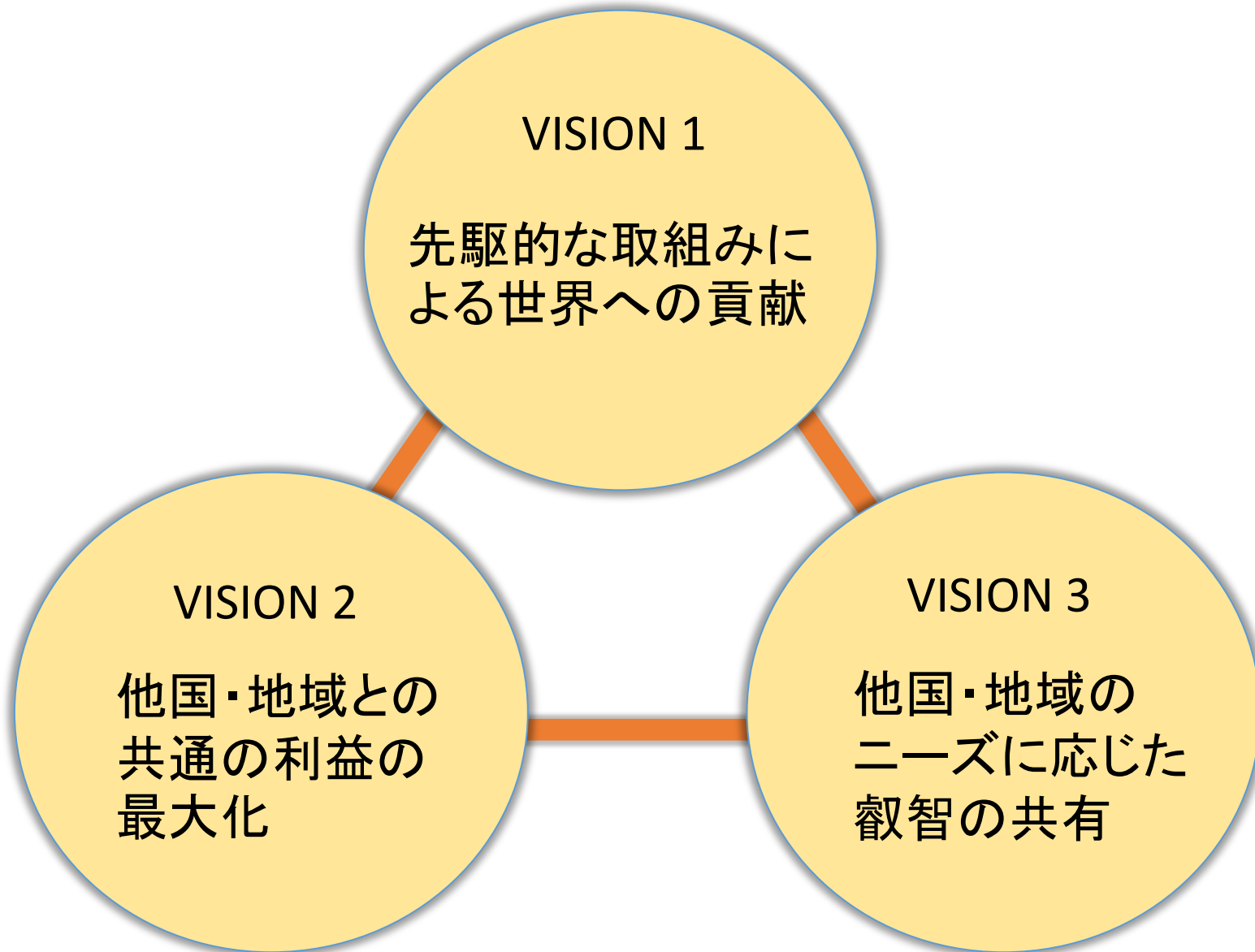
2015 announce

PMDA International Strategic Plan 2015

The primary responsibility of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) is to provide a reliable regulatory environment that enables quicker access to more effective and safer medical products including pharmaceuticals, medical devices, and cellular and tissue-based products for the people of Japan. Regulatory science forms the basis of PMDA's activities. As the development, manufacture, and distribution of products are becoming increasingly globalized, PMDA must increase its efforts to cooperate closely with foreign regulatory authorities, as well as industry and academia, in order to meaningfully contribute to the health and healthy life expectancy of the people in Japan. Such collaboration to overcome common public health issues will greatly promote public health in Japan and globally.

In view of the abovementioned situation as well as the Regulatory Strategy Initiative set forth by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) in June 2015, PMDA has established the following strategic plan on international activities that will be conducted in the period defined in the 3rd Mid-term Plans (FY 2014–2023). PMDA will strive to implement the strategy to maximize the health benefits to Japan and the world, by effectively utilizing its scientific knowledge, electronic information, and by

国際戦略の構造



PMDA International Strategic Plan 2015

Introduction

- **PMDA's primary responsibility:** Providing a reliable environment which affords quicker access to more effective and safer medical products
- **Change of environment surrounding PMDA:** Globalization of research, development, manufacture, and distribution of the products, Expectation to PMDA for International Contribution

VISION I To contribute to the world through regulatory innovation

3 Visions

Vision II To maximize the common health benefits to other countries/regions

Vision III To share the wisdom with other countries/regions

Strategy 1: Taking the lead, and disseminating the information around the globe

→ With be Established **"Regulatory Science Center"**

Strategy 2: Promotion of international regulatory harmonization and global cooperation

Strategy 3: Increase efficiency of inspections that may lead to future international work-sharing

Strategy 4: Contribution to international regulatory harmonization activities

Strategy 5: Provision of information and training programs that are essential for building regulatory capacity in partner countries

→ With be established **"Asian Training Center"**

5 Strategies

- Cultivation of human resources
- Strengthening of translation, dissemination of information, and information analysis

Solid basis to implement strategies

Roadmaps to implement Strategy 3

		3 rd Mid-term Plan				4 th Mid-term Plan		
				In 3 yrs		In 5 yrs		
		FY 2015	FY 2016	FY 2017	FY 2018	FY 2019	~	FY 2023
Increase efficiency of inspections	GMP	Strengthen PIC/S activity						
		Conduct co-trainings and inspections with Asian Regulatory Authorities				Review report exchanges		
		Take steps towards MRA sign-offs						
Increase efficiency of inspections	QMS					Review report exchanges		
		Promote up-skilling of inspections / conduct of co-inspections						
		Strengthen MDSAP activity						
Increase efficiency of inspections	GLP	Actively lead OECD/GLP as a chair						
		Promote equalization of inspection skills within OECD						
Increase efficiency of inspections	GCP					Plan a model for mutual use of US/EU/Japan inspection results		Set up a platform for GCP cooperation
		Conduct workshops in emerging countries, and promote mutual acceptance of inspection results						

アジア地域での役割(トレーニング)

PMDAアジア医薬品・医療機器トレーニングセンター

日本製薬工業協会の御協力の元 模擬査察によるGMP査察トレーニング

リスクベースの査察計画

製品品質リスクの理解

データの完全性

特にアジア地域のGMP査察官の
スキルアップ・平準化

アジア地域の医薬品製造所の
GMPレベルの向上

**北陸支部(富山県)で、昨年12月に実施し、
高い評価を得た。**

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します

平成28年11月25日 ニュースリリース

抜粋

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々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、米国、オーストラリア、カナダ、世界保健機関が参加
- PMDA 国際戦略2015 に沿うもの

本日も説明する内容

1. 品質管理部の業務について
2. 品質管理部のGMP調査状況
3. 無通告調査として実施した立入検査等
4. 指摘事項の傾向
5. データの完全性
6. 国際貢献・国際連携
7. **PIC/S GMP ガイドライン改訂について**
8. 厚労科研(櫻井班)の研究内容の紹介
9. 承認書遵守の製造の徹底について
10. これからのGMPの方向性(まとめ)

PMDAが参加しているPIC/S GMPガイドライン制改訂作業

- Annex1 (無菌医薬品製造)
従来のガイドラインの改訂
- 指摘事項のクラス分け WG:
ガイドラインを作成するために、検討中
- ATMP WG:
Aide-Memoireのドラフト作成中
ATMP: Advanced Therapy Medicinal Product
- Data Integrity WG:
WGが立ち上がり、ガイドラインの検討が開始

Annex1改訂の概要

2015.02.05 PS/W 1/2015

Concept paper on the revision of annex 1 of the guidelines on good manufacturing practice – manufacture of sterile medicinal products の'4. Proposed timetable' より

- 改訂方針

無菌性確保方法の技術的進歩に則した内容や品質リスクマネジメントの概念
入れる

- スケジュール

2015年3月31日:パブリックコメント期限

2015年5月:PIC/S Committee でのディスカッション

2015年6月:GMMP IWG でのディスカッション


2015年6月～9月:他のIWGでのディスカッション

2015年10月:ドラフトガイドライン発行

2016年4月:パブリックコメント期限

2016年6月:GMMP IWG でのディスカッション

2016年7月:PIC/S Committee でのディスカッション



アイソレーター
シングルユースシステム
など

※現時点で2015年10月発行予定のドラフトガイドラインは示されていない

Annex1 検討班の議論の内容

- 改訂事項として特に重要と考えられた環境モニタリング及びろ過滅菌、最新技術であるシングルユースシステムを含め、ANNEX 1検討班内に4つの分科会を設け、現行ガイドラインの修正や追加すべき箇所の検討を行った。
- 主な論点は次の通り。
 - **分科会A(環境管理)**
 - ✓ USP<1116>に記載された汚染回収率の考え方の導入の有用性
 - ✓ 5 μ mの微粒子の測定の必要性
 - **分科会B(シングルユース)**
 - ✓ SUSの使用に特有のリスク及びガイドラインとして記載すべき内容；DQ及び供給者管理の重要性、接続・組み立て等の手作業が多い
 - **分科会C(ろ過滅菌)**
 - ✓ ろ過前のフィルター完全性試験はリスクベースでの実施
 - **分科会D(Annex1の全体レビュー)**

指摘事項分類WG 発足の背景

- 現在、指摘事項分類(Critical, Major and Other)の定義は'SOP for PIC/S Inspection Report Format'(PI013-3)の'DEFINITION OF DEFICIENCIES TO BE USED IN PIC/S INSPECTION REPORT'に定められている
- PIC/S加盟当局間での指摘事項の分類を平準化するために、Classification of DeficiencyのWGが発足し、'PIC/S Guidance of Classification of Deficiencies'の発行に向けて議論を進めている
- 日本がPIC/Sに加盟して以来、当該WGにメンバー国として参加している

DRAFT PIC/S GUIDANCE

GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS

2017/2/28 PIC/S加盟各当局からの意見徴取終了

本日も説明する内容

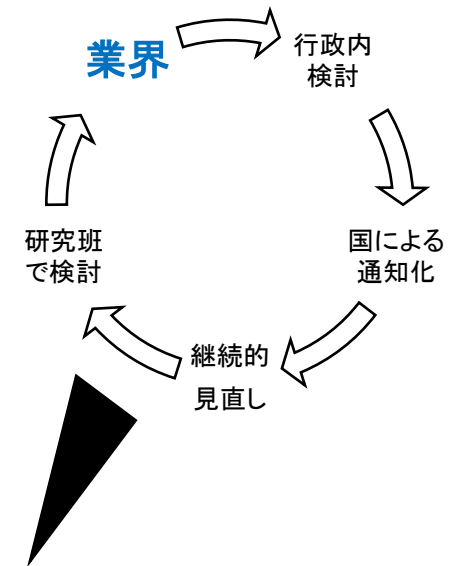
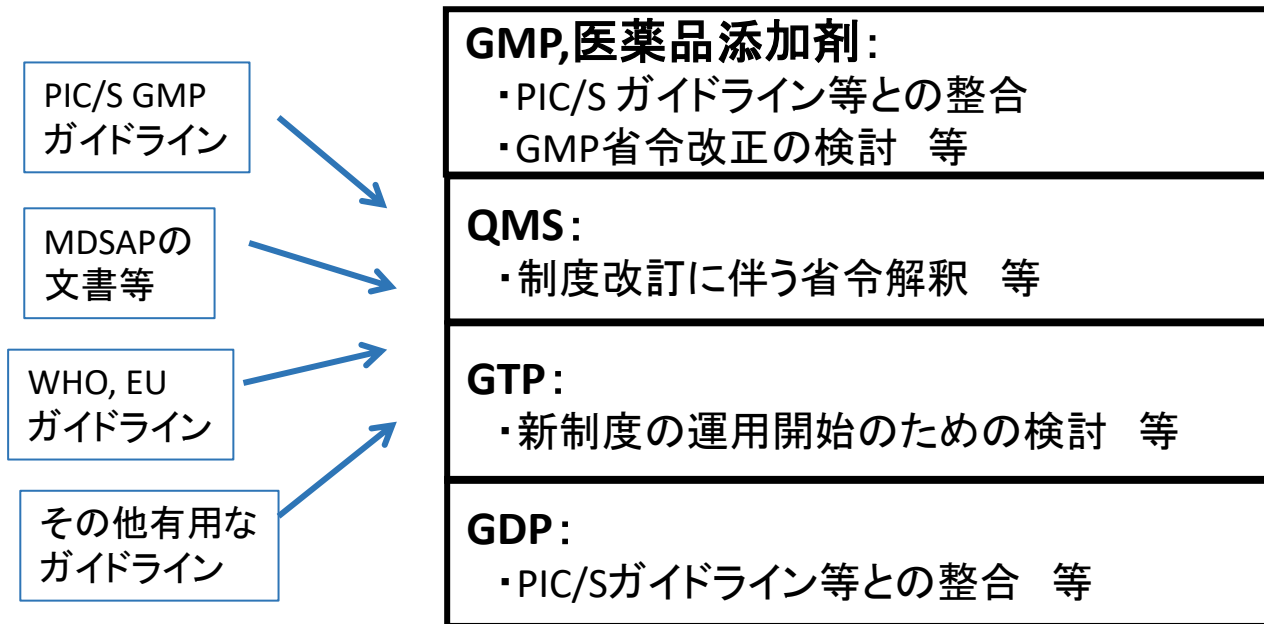
1. 品質管理部の業務について
2. 品質管理部のGMP調査状況
3. 無通告調査として実施した立入検査等
4. 指摘事項の傾向
5. データの完全性
6. 国際貢献・国際連携
7. PIC/S GMP ガイドライン改訂について
8. 厚労科研(櫻井班)の研究内容の紹介
9. 承認書遵守の製造の徹底について
10. これからのGMPの方向性(まとめ)

GMP/QMS/GTP及び医薬品添加剤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)

研究の目的:

医薬品(GMP)、医療機器(QMS)及び再生医療等製品(GCTP)の3つの分野の製造及び品質管理に関するガイドライン等や医薬品の流通規制(GDP)について、国際的な状況を調査し、国内のガイドライン等に取り込み、明示することで、各製造者の理解、浸透を促し、それぞれの高品質の製品を流通させることを目的とする。

方法と期待される効果



高品質の医薬品、医療機器、再生医療等製品、医薬品添加剤の流通を促進

具体的な研究課題(医薬品関連)

(医薬品関連)

1. GMP省令改正
2. 医薬品品質システム及び品質リスクマネジメントを取り入れた管理モデルの作成
3. 医薬品添加剤GMP自主基準の改訂

GMP省令の改正

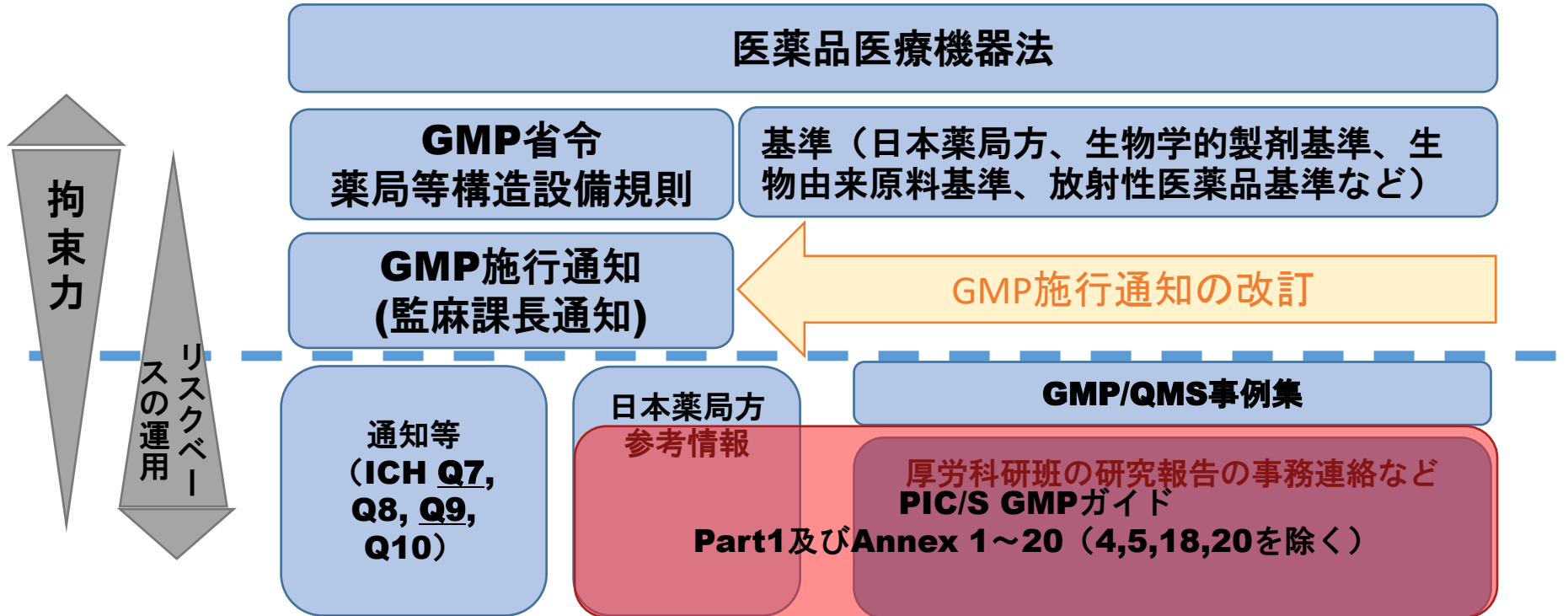
施行通知レベルから省令レベルへ

- 品質保証の充実の観点
- グローバルな観点
- 最近の不正問題も意識

- ◆患者保護を第一
- ◆国際的にも通用する製造管理、品質管理
(企業の製品輸出への対応)

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

GMP省令改正に向けて、医薬品品質システムの導入を議論中

1) 品質リスクマネジメント

2) 製品品質照査

3) 安定性モニタリング

4) 原料の参考品保管

5) 供給者管理

6) バリデーション基準関連

● 医薬品品質システム(PQS)

● 経営者の関与(マネジメントレビュー等)

● サイトマスターファイル 他

厚生労働行政推進調査事業費補助金

平成28年度 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

「GMP, QMS, GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合化に関する研究」

研究代表者 PMDA品質管理部 部長 櫻井信豪

経営層の関与 マネジメントレビュー／製品品質の照査の活用

- 経営層にタイムリーに情報が伝達できるか？
- その情報は適切であるか？（正確さ、深さ）
- 経営層は遅滞なく判断が出来ているか？（品質重視）
- 経営層はリソースの配分を適切にできているか？
- 行政へのアクセスの決断

ICH Q10のさらなる浸透を

製品のライフサイクル (ICH Q10の概念)

医薬品開発

技術移転

商業生産

製品の終結

治験薬

GMP

企業全体で品質確保の
意識向上

経営陣の責任

製造プロセスの稼動性能及び製品品質のモニタリングシステム
是正措置及び予防措置(CAPA)システム

医薬品品質
システム要素

変更マネジメントシステム
マネジメントレビュー

適切な資源分配のための
ツール

達成のため
の手法

知識管理

品質リスクマネジメント

製品リスクに応じた
柔軟な対応

「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」(平成22年2月19日付け課長通知)

医薬品品質システム及び品質リスクマネジメントを取り入れた管理モデルの作成

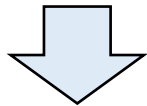
- 平成25年8月30日付のGMP課長通知の改訂により、品質リスクマネジメントの活用が広く求められるようになった。
- PIC/Sガイドラインに対して医薬品品質システムの導入が示唆されている。



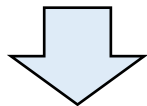
- これらの概念を取り入れたGMP管理モデルを提言することにより、国内製造所への取り込みを促進することを目的として研究を行った。

医薬品品質システム及び品質リスクマネジメントを取り入れた管理モデルの作成

アンケート
(2015年2月から4月)



アンケート結果の解析
(2015年5月から)



GMP管理モデルの作成
(2015年7月から)

国内の製造所の実態を把握するためのアンケートを実施した。

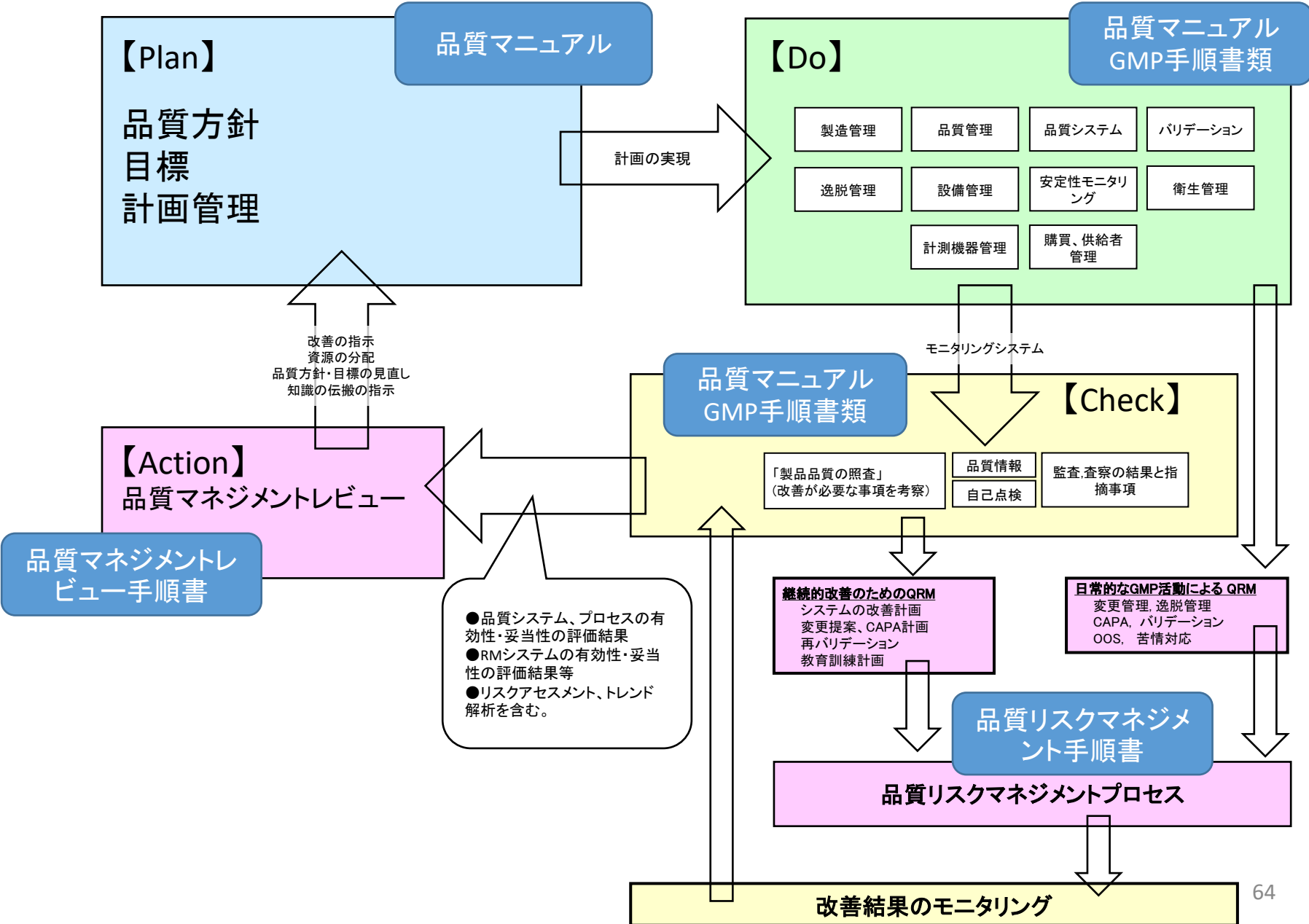
- ①品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムをどのように理解し、運用しているか。
- ②どのような点について理解が困難と考えているか。

国内の製造所の実態を把握した。

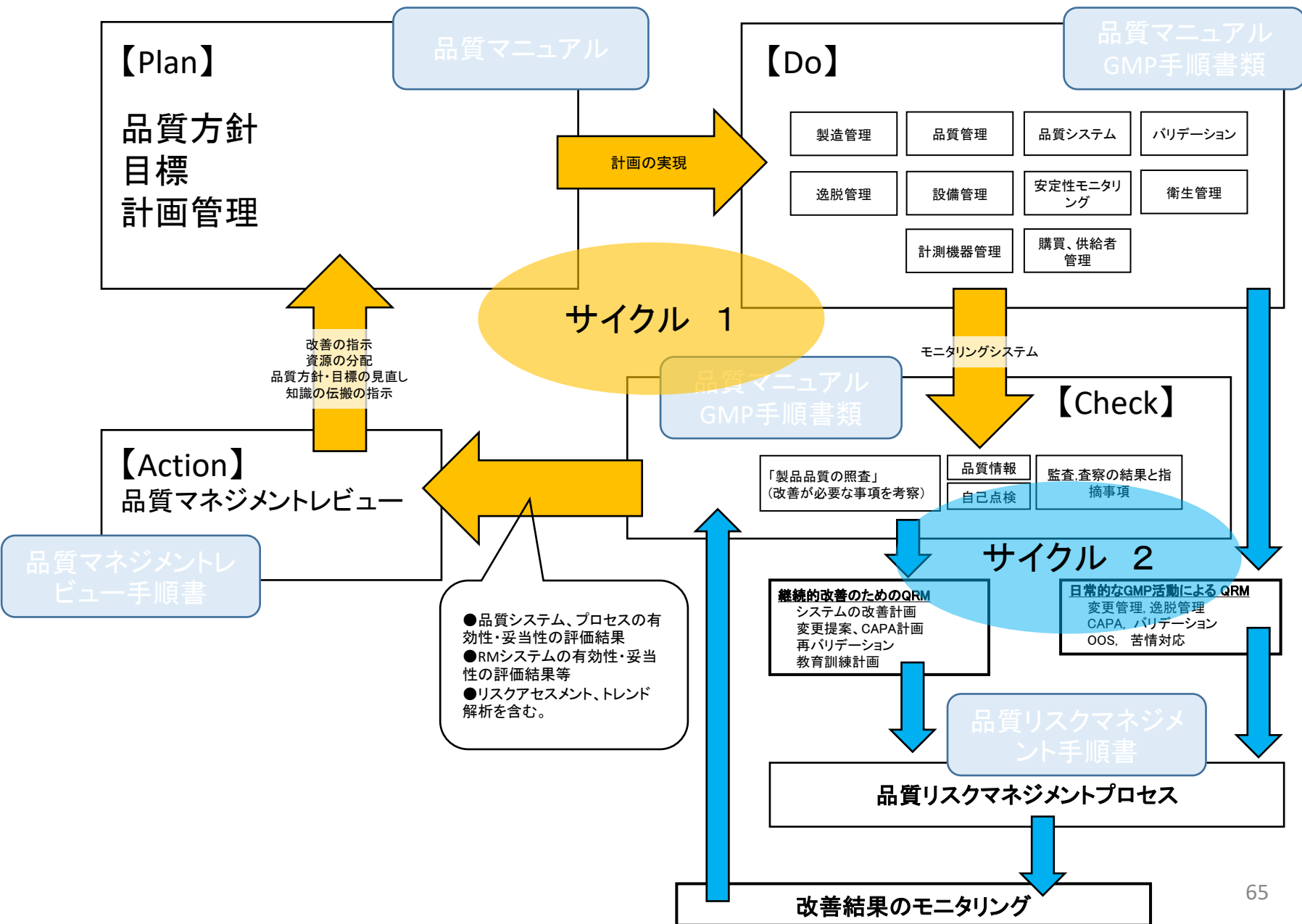
- ①品質リスクマネジメントの活用状況
- ②品質システムの導入状況
- ③品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムを導入するにあたっての問題点、課題

課題に基づき、医薬品品質システムの取り組み及び品質リスクマネジメントの活用を促進させるためのGMP管理モデルを作成した。

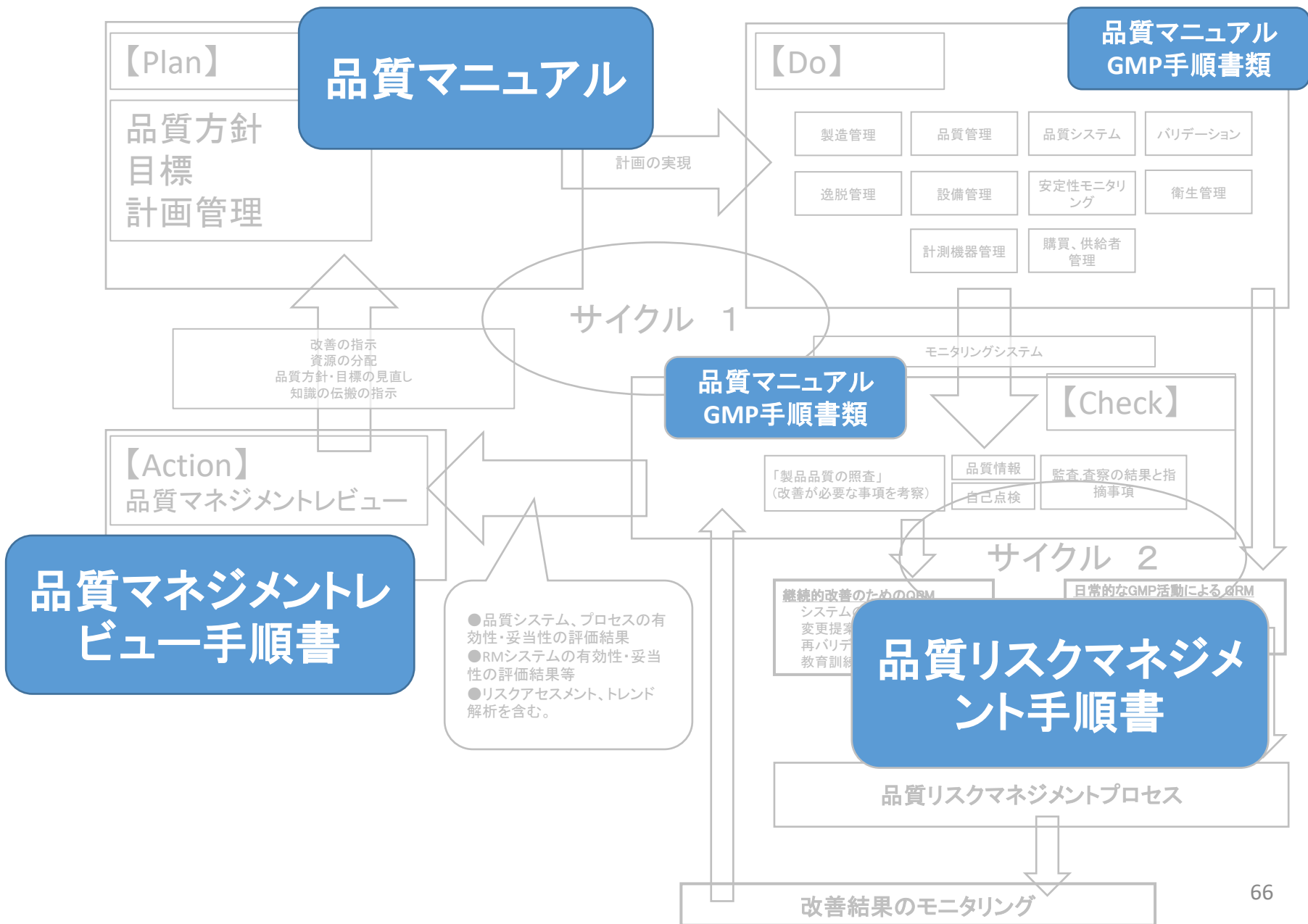
医薬品品質システムにおけるリスクマネジメントを活用した継続的改善



医薬品品質システムにおけるリスクマネジメントを活用した継続的改善



管理モデルを構成する主なツール



医薬品品質システム及び品質リスクマネジメントを活用した継続的改善モデルを構成する主なツール

- ①品質マニュアル
- ②品質マニュアルの下位手順書
 - 1)品質マネジメントレビュー手順書
 - 2)品質リスクマネジメント手順書

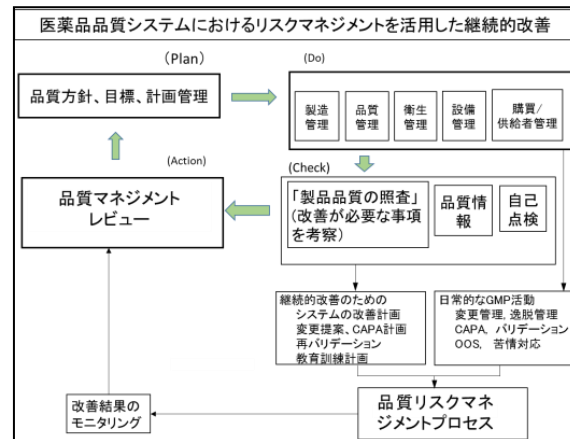
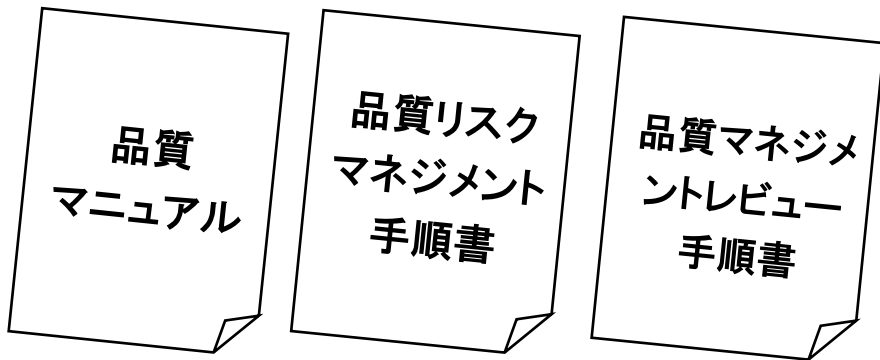
【参考資料】

リスクアセスメント事例
(リスクアセスメントシート)

医薬品品質システム及び品質リスクマネジメントを活用した継続的改善モデルを構成する主なツール

品質システム手順書案

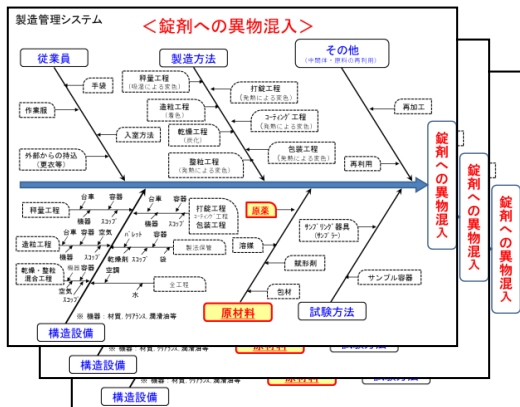
品質リスクマネジメント概念図



品質リスクマネジメント事例

リスクマネジメント対象

リスクアセスメント事例(リスクアセスメントシート)



品質リスクアセスメントシート (製品品質への影響、リスク低減策、有効性評価)

<例 原材料(原薬由来の異物が混入する)>

リスクのカテゴリー	現象	発生頻度 (年々発生頻度を考慮)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
原料材料 (Materials)	錠剤製品の包装品質	3	APIの製造工程管理、異物管理の追加	錠剤製品の包装品質の確認
	錠剤製品の包装品質	4	APIの最終製造工程での確認	錠剤製品の包装品質の確認
		4	錠剤製造前のAPIの外観確認	錠剤製品の包装品質の確認
	錠剤製品の包装品質	5	錠剤製造前のAPIの除去の付与	錠剤製品の包装品質の確認
		4	錠剤製品の包装品質の内装検査	錠剤製品の包装品質の確認
製造機器の洗浄性 (機器の洗浄)	錠剤製品のタンク/リアラの管理	3	製造日程の確認	構造設備の確認
	錠剤製品の包装品質	2	製造日程の管理	製造日程の確認
		4	工業用の洗浄管理	構造設備、特に空調管理の確認
	錠剤製品の包装品質	4	異物の混入 (worst case) 増加した洗浄頻度の確認	錠剤製品の包装品質の確認
錠剤製品の包装品質	錠剤製品の包装品質	4	錠剤製品での物理化学試験及び安定性試験での確認/評価	錠剤製品の包装品質の確認
	錠剤製品の包装品質	4	錠剤製品での物理化学試験及び安定性試験での確認/評価	錠剤製品の包装品質の確認

リスクカテゴリー	現象	製品品質に影響を及ぼすことのある事象	製品品質への影響評価	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
原材料	原材料の持ち込み	原材料搬入の際に袋が破入する	1	・搬入物の搬入の管理 ・搬入前に外装を清掃	構造モニタリング結果による傾向評価
	パレット管理	パレットからの異物の持ち込み	1	・パレットからの異物の持ち込み ・パレットの定期的な洗浄	構造モニタリング結果による傾向評価
作業室	衛生管理	外部から作業室に付着していた袋を持ち込む	1	・エアロックへの設置 ・結果ローラー/クレーナーの設置	構造モニタリング結果による傾向評価
	行動管理	錠剤、錠剤の割れの際に気付かないか、気付いても気づかない	3	・錠剤の有無のチェック方法 ・補修要旨 (硬膜剥離時の確認方法等) の手帳化	自己点検の実施
行動管理	行動管理	作業エリア内で袋を空けても報告 (発見) しない	1	・手帳での教育、教育訓練の実施	自己点検の実施
	行動管理	作業エリア内で袋を空けても報告 (発見) しない	1	・手帳での教育、教育訓練の実施	自己点検の実施

医薬品添加剤GMP自主基準の改訂

1996年

日本医薬品添加剤協会が、「医薬品添加剤の製造管理及び品質管理に関する自主基準(GMPソフト)」を作成。

1998年

日本医薬品添加剤協会が、「医薬品添加剤製造所の構造設備に関する自主基準 (GMPハード)」を作成。

2006年

医薬品GMP省令の改正に合わせて、上記の自主基準の改訂を行った。

国際的な医薬品添加剤GMP基準として、「IPEC-PQG合同GMPガイド2006」が提案されたため、国内の自主基準との比較検討を行った。

2014年

上記の比較検討結果に基づき、「医薬品添加剤GMP自主基準 2014年改訂版」を発行した。

医薬品添加剤を製造する医薬品添加剤製造業者と、医薬品添加剤を使用する医薬品製造業者の双方にとって有益であり、実効性のある自主基準を作成することが求められていた。

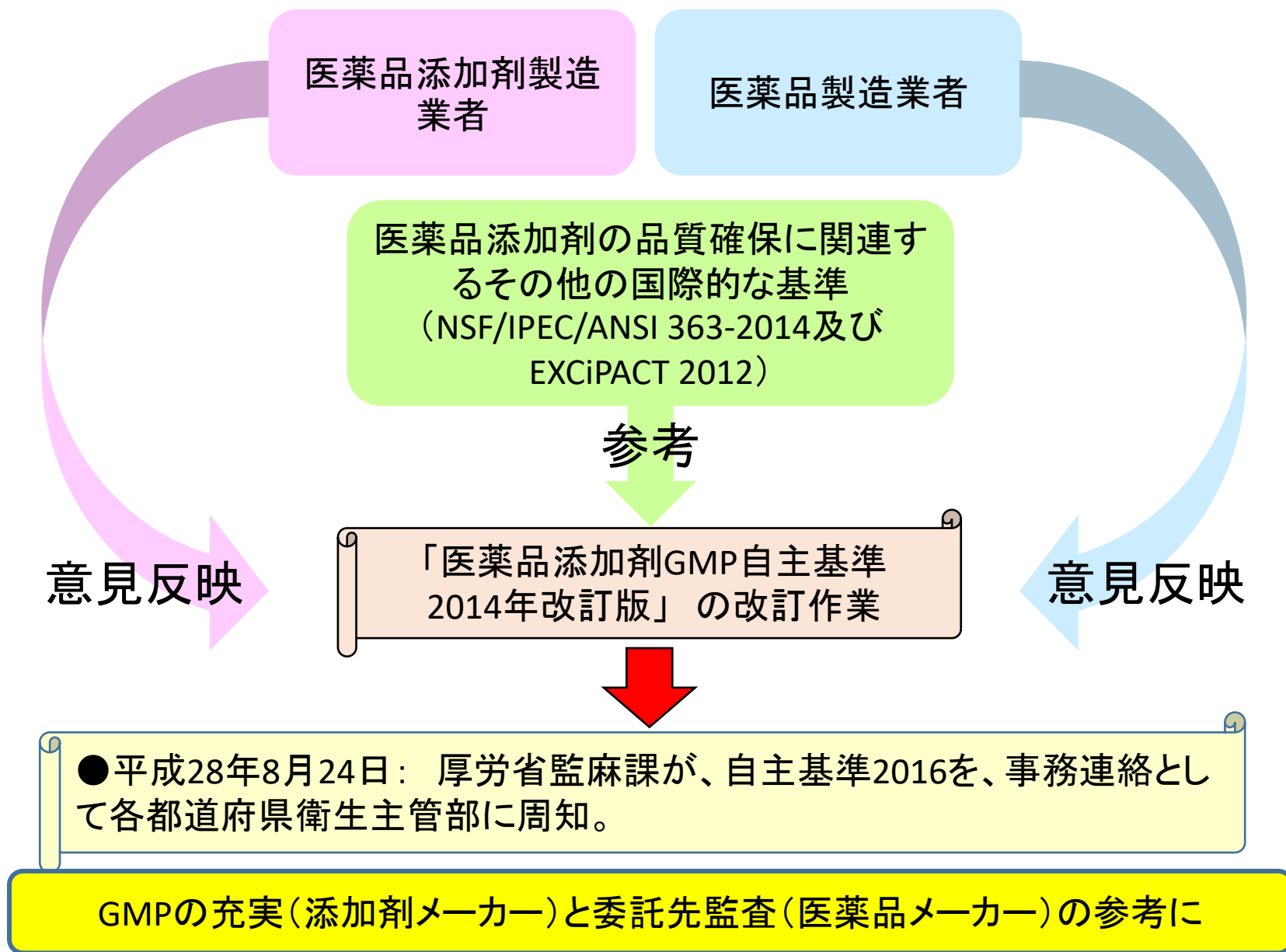
【添加剤製造業者の立場からの声】

- 添加剤が最終製品に与えるリスクに応じて、誰が、何を、どこまで管理する必要があるのか、添加剤製造業者と医薬品製造業者の間で考え方を擦り合わせていきたい。

【医薬品製造業者の立場からの声】

- 具体的な事例も示しながら、医薬品添加剤のGMP自主基準の考え方を広く浸透させ、有用な自主基準としていきたい。

医薬品添加剤GMP自主基準の改訂



本日も説明する内容

1. 品質管理部の業務について
2. 品質管理部のGMP調査状況
3. 無通告調査として実施した立入検査等
4. 指摘事項の傾向
5. データの完全性
6. 国際貢献・国際連携
7. PIC/S GMP ガイドライン改訂について
8. 厚労科研(櫻井班)の研究内容の紹介
9. **承認書遵守の製造の徹底について**
10. これからのGMPの方向性(まとめ)

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。

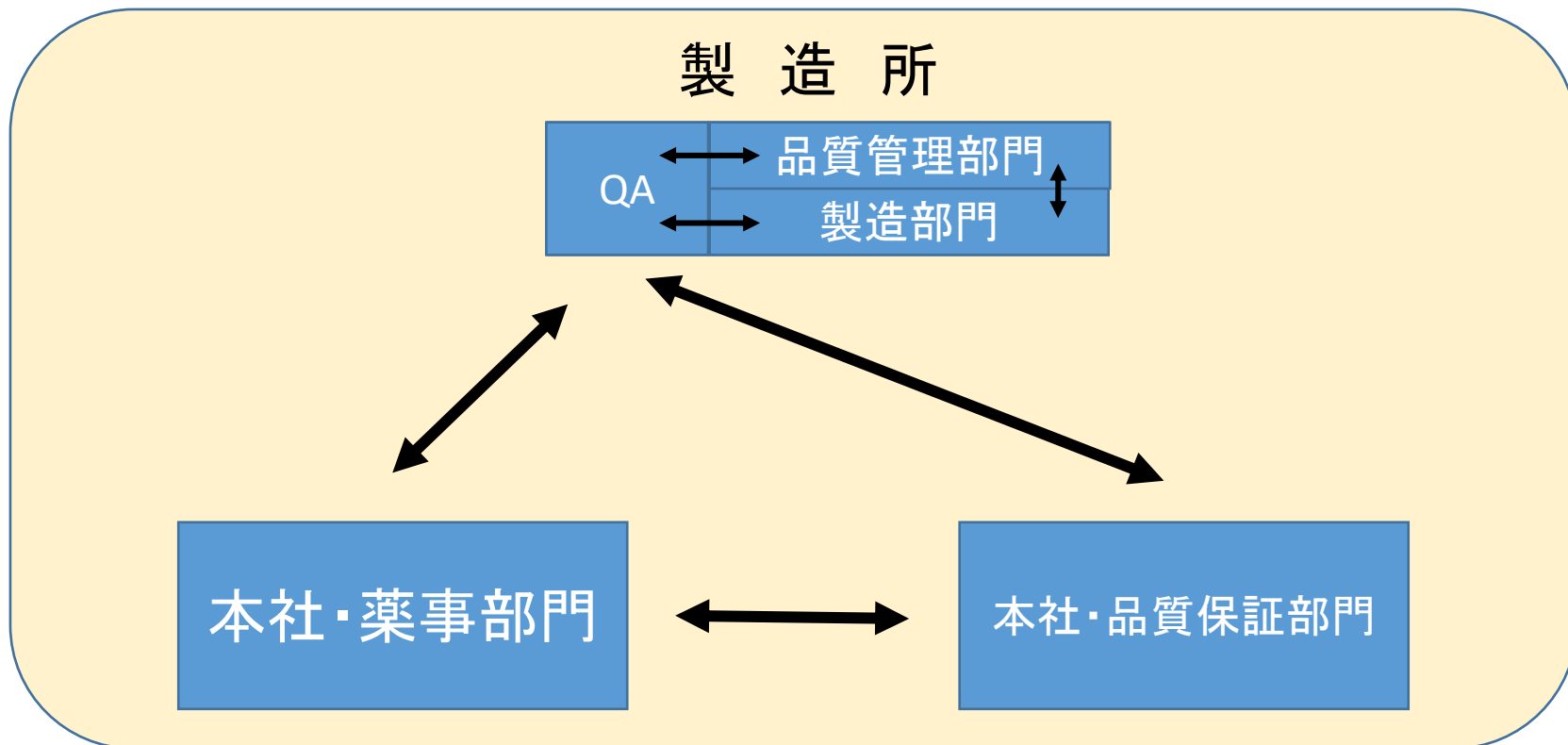
2. 変更管理の適切な実施体制の確保

- 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

部門間の連携の必要性



※同一業者の例

- ◆ 製造所QAは製造部門、品質管理部門をしっかり把握しているか？
- ◆ 製造所QAは承認内容を把握しているか？
- ◆ 対行政窓口である本社・薬事部門は製造所の変更等の把握をしているか？
- ◆ 本社・品質保証部門は製造所のGMP管理状況を把握しているか？

各部門は独立しながら、それぞれの役割を発揮することが必要

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)

本日も説明する内容

1. 品質管理部の業務について
2. 品質管理部のGMP調査状況
3. 無通告調査として実施した立入検査等
4. 指摘事項の傾向
5. データの完全性
6. 国際貢献・国際連携
7. PIC/S GMP ガイドライン改訂について
8. 厚労科研(櫻井班)の研究内容の紹介
9. 承認書遵守の製造の徹底について
10. **これからのGMPの方向性(まとめ)**

これからのGMPの方向性(まとめ)

●GMP省令改正

- 1) 品質リスクマネジメント (品質リスクの洗い出しが必要。)
 - 2) 製品品質照査 (定期的に必ず実施することが必要。)
 - 3) 安定性モニタリング
 - 4) 原料の参考品保管
 - 5) 供給者管理 (リスクに応じて定期的に確認することが必要。)
 - 6) バリデーション基準関連
 - 経営者の関与 (マネジメントレビュー等が有用。)
 - 製品品質システム(PQS)の導入
 - サイトマスターファイル 他
- ## ●その他(データの信頼性の確保など)

GMP調査の課題

- ①データの完全性、信頼性の確認。
- ②“不正”に対応する有効な方策は講じられているか？
- ③企業風土が“不正”を誘発していないか？
(風土・文化を改善することは経営者の責務である。)
- ④承認事項と製造実態の“相違”の確認。
(承認事項を遵守することは、製造販売業者の責務である。)
- ⑤国内製造所への調査を充実させる。(無通告調査等)
- ⑥「書面調査率」を減少させなければならない。
(品目毎にGMP調査申請が求められている現行の制度上の問題もある。品目確認より製造所のシステム確認へ。)

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

TEL: 03-3506-9446 FAX: 03-3506-9465

ホームページ: <http://www.pmda.go.jp/>

