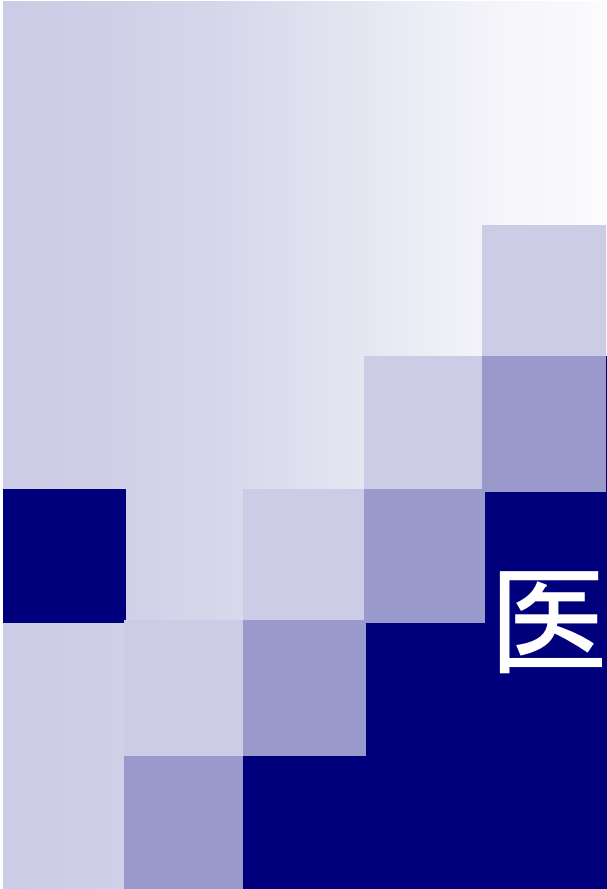




東京都が実施する 医薬品GMP適合性調査等 について

東京都健康安全研究センター
広域監視部薬事監視指導課

平成20年9月17日 日本製薬工業協会 GMP事例研究会



本日の内容

- 1 東京都が行うGMP適合性調査の概要
- 2 適合性調査における指摘事例等
- 3 製造販売業者との連携



1 東京都が行う GMP適合性調査の概要



GMP適合性調査権者

医薬品医療機器総合機構	都道府県
◆ 新医薬品 (再審査を受けたものを除く) ◆ 生物学的製剤 ◆ 放射性医薬品 等	◆ その他の医薬品 (国内の製造所に限る)

＜根拠条文＞

薬事法第14条の2

薬事法施行令第80条第2項第7号

適合性調査担当部署

- ◆ 適合性調査申請受付
 - ◆ 適合性調査結果通知書交付
- 健康安全部薬務課
医薬品審査係(21階)

	書面	実地
承認時	21階	40階
一変時	21階	40階
定期	40階	40階
輸出用製造時	21階	40階
輸出用定期	40階	40階

21階⇒
健康安全部薬事監視課
医薬品指導係

40階⇒
健康安全研究センター
広域監視部薬事監視指導課
医薬品監視第1～3係
(地区担当制)

※外部試験検査機関については書面・実地を問わず21階が担当



書面調査と実地調査

【以下のいずれにも該当する場合は書面調査】

- ◆ 2年以内の実地調査による評価が「適合」又は「概ね適合」であること。
- ◆ 2年以内の実地調査後、品質に影響を及ぼす構造設備の変更について確認済みであること。

※上記はあくまで原則であり、状況に応じて異なる場合があります。
書面又は実地のどちらになるかは、申請後、担当部署からご連絡いたします。

適合性調査申請手数料

平成20年7月現在

申請区分			手数料	備考
当初	無菌		47,700	品目、製造所、申請区分ごとに申請してください。 (一物多名称の場合は複数品目の一括申請が可能です。) 手数料は承認申請書に記載された製造工程に対応する申請区分の手数料になります。 複数品目の一括申請が可能(同一機関に限る。)
	一般		28,100	
	包装等		13,100	
	体外診(一般)		28,100	
	体外診(包装等)		13,100	
	外部試験機関		13,100	
定期	無菌	基本	101,800	製造所ごとに申請してください。 手数料は承認書に記載された製造工程に対応する申請区分の手数料になります。 複数区分を申請する場合は、基本料金は上位の区分の手数料(基本料金は合算ではありません。)、品目料金はそれぞれの品目の製造工程に対応する手数料になります。(一物多名称の品目は1品目とします。)
		品目	2,050	
	一般	基本	71,100	
		品目	1,020	
	包装等	基本	38,300	
		品目	340	
	体外診(一般)	基本	71,100	
		品目	1,020	
	体外診(包装等)	基本	38,300	
		品目	340	
	外部試験機関	基本	38,300	
		品目	340	



GMP適合性調査の流れ

約1ヶ月前※

① 日程調整等

約2週間前※

② 事前資料提出

調査当日

③ 基本事項の確認

④ 構造設備調査(実地調査のみ)

⑤ 書類調査

⑥ 講評

調査後

⑦ 改善確認

⑧ 調査結果通知書等交付

※ 日程調整及び事前資料提出の時期は状況により前後することもあります。



事前提出資料(例)

◆ 調査対象品目の概要

(製品の効能効果又は性能、製造方法、原料・資材・中間製品・製品の規格及び試験方法、原料規格及びその配合目的と配合量、保管条件等のわかるもの)

◆ 製造所の概要

(製造品目数、製造所の使用年数、従業員数(製造所全体人数、医薬品製造部門人数、医薬品品質管理部門人数)、原薬製造の有無、他の保管設備の利用の有無、他の試験検査設備の利用の有無、輸出の有無、GMP適合性調査状況、ISO認証等の取得状況 他)

◆ 製造所のGMP組織図

◆ 製造所のGMP関係書類の体系図

◆ 調査対象品目の製造に使用する構造設備の図面

(◆施設全体の配置図

◆製造機器等の設置状況、他の品目との設備共用状況、空調管理、製造用水管理、排水管理、人・物の動線、清浄度等がわかるもの

◆試験機器等の設置状況、標準品・参考品の保管場所等がわかるもの)

◆ 調査対象品目に対して実施したバリデーションの概要一覧

◆ 製造販売業者との取決め内容

※状況により、提出資料が異なる場合もあります。提出資料は申請後、担当部署からご連絡いたします。



構造設備調査

◆作業室

- ・更衣室、手洗い設備
- ・製造機械器具
- ・製造環境 など

◆保管設備

- ・原料、資材
- ・中間製品、最終製品
- ・保管環境 など

◆試験検査設備

- ・試験検査器具
- ・試験環境 など

◆その他

- ・製造支援システム
(製造用水供給設備、空調設備) など



講評

- ◆ 調査結果の概要
- ◆ 指摘事項の再確認
(改善を要する事項等の確認)
- ◆ 質疑応答



2 適合性調査における 指摘事例等



規定(ルール)と運用の相違 1/2

規定(ルール)⇒各種基準書、手順書、SOP 等
(文書化されたもの)

Q: 規定(ルール)はなぜ必要なのか？

A: 製造業者としての方針、作業手順等を規定することにより、製造に係わる誰もが
⇒同じ考え方、同じ手順で作業を行う。
⇒一定の品質の医薬品を恒常的に製造することができる。

規定(ルール)と運用の相違 2/2

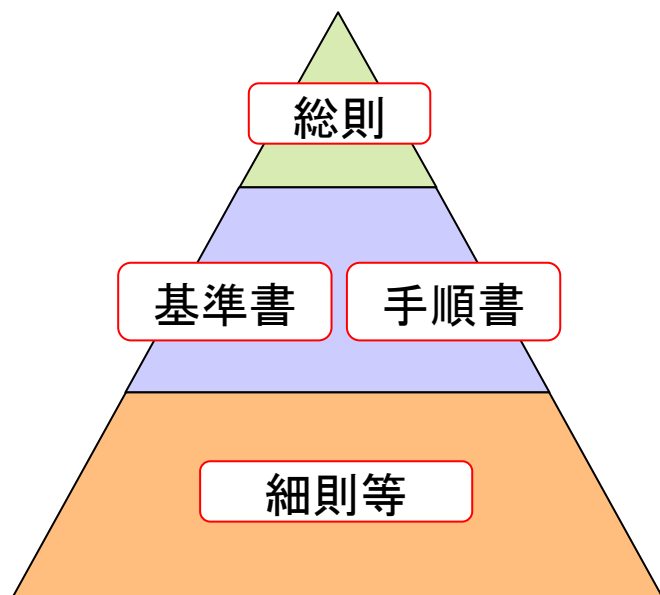
<指摘事例>

- ◆一変や公定書の改定等にもかかわらず、規定が改訂されていない。
ex.)原料規格が第14改正日本薬局方のままであった。
- ◆実際に行っている作業や試験が作業標準等に記載されていない。
ex.)屋外を経由して運搬された中間製品容器を管理区域内に持ち込む時にアルコール清拭を実施しているにもかかわらずその旨の規定がなかった。
- ◆基準書等に規定された内容と運用状況が異なる。
ex.) 規定した洗浄剤と異なるものを使用していた。
- ◆記録様式が定められていない。
- ◆製品標準書と記録様式とで記載されている規格値が異なる。

文書類の関連付け

<指摘事例>

基準書及び手順書等の上位文書の内容を細則等の下位文書に詳細に記載しているが、下位文書のどの項目に記載されているか不明確



参照する文書名及び項目を明記
⇒改訂漏れのリスクが軽減

自己点検等の機会にご確認を！

承認内容との^そご^ご齟齬？

＜指摘事例1＞

承認書には「微量」と記載されている成分が0.1%を越えて配合されていた。

⇒「微量」成分は配合量が0.1%以下でなければならない。

（平成12年2月8日 医薬審第39号）

＜指摘事例2＞

承認された配合比と、仕込み量の配合比とに^そご^ご齟齬があった。

承認内容との^そご^ご齟齬は要注意！
増量仕込み等については製品標準書に根拠を明確に記載



原料及び製造用物質の記載

<指摘事例1>

製品標準書の原料成分名が原料商品名で記載されていた。

原料商品名と承認された成分名との対応表等を作成すること。

<指摘事例2>

精製水・エタノール・イソプロパノール等を使用しているにもかかわらず製品標準書の原料欄に記載していなかった。

最終製品に残らないものであっても、製造に用いるものは記載すること。



要冷蔵品の取扱い

<指摘事例1>

要冷蔵原料の受入れ時に、輸送中の温度が適切に管理されていたことを確認していなかった。

輸送中の温度が適切に管理されていたことを確認すること。

<指摘事例2>

「輸送中にX℃を超える時間が1時間以内であること」との規定にもかかわらずデータロガーの測定間隔が1時間であった。

測定間隔は逸脱を確実に検出できるように設定すること。

洗淨バリデーション 1/2

<指摘事例>

◆あるGE薬について、HPLCを用いた試験の結果、先発品には見られないピーク(不純物ピーク)が検出された。

⇒不純物は当該品製造前に同一ラインで製造した製品由来のものであり、充填機の洗淨が不十分であったことが判明した。

<原因>

◆洗淨確認指標成分は「易溶性添加物」のみだった。

◆充填機の洗淨における「ワースト」箇所が特定できていなかった。

洗浄バリデーション 2/2

◆洗浄方法は？

- ①溶媒、洗浄剤
 - ②温度、流量、圧力
 - ③洗浄時間
- など

◆何を指標成分とするか？

- ①有効成分
 - ②添加物
 - ③洗浄剤
- など

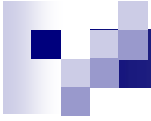
◆サンプリング箇所は？

- ①洗浄しにくい箇所
 - ②残存しやすい箇所
- など

◆サンプリング方法は？

- ①スワブ法
 - ②リンス法
 - ③溶媒抽出法
- など

製品特性を考慮し、バリデーションを実施すること。



更衣室

＜指摘事例＞

- ◆手洗い後に靴を触っていた。
- ◆消毒液が出口から離れた場所に設置されていた。
- ◆脱衣エリアと着衣エリアが明確に区分されていなかった。
- ◆脱靴エリアが明示されていなかった。
- ◆鏡が更衣の確認を十分に行える大きさではなかった。

廊下を介した汚染の可能性



調製室専用の靴を設けるなどの対策を講じること。



防虫防鼠対策の措置記録

＜指摘事例＞

ある月に、捕捉された昆虫の数が限度値から逸脱していた。
対策を講じ再度モニタしたところ、限度値を下回った。

しかし、記録には「限度値以下」としか記載されておらず、
原因究明結果及び措置が記載されていなかった。

原因究明結果及び講じた措置を具体的に記載した
記録を作成すること。



参考品の保存条件

＜指摘事例＞

承認上、保存条件が付与されていない医薬品について、参考品が常時20℃以下に管理された室で保存されていた。

⇒参考品の保存条件は成り行き管理が原則

参考品は上市後の保存条件と同等の条件で保存すること。

製造専用医薬品の表示

<指摘事例>

製造販売業及び製造業の両方の許可を受けている事業者が原薬（製造専用医薬品）に、製造販売業の主たる事業所の所在地を表示していた。

登記上の本店所在地を表示すること。

製造専用医薬品の表示事項

- ◆ 薬事法第50条（第7号から第9号は適用しない）
- ◆ 薬事法第52条（第1号は適用しない）
- ◆ 「製造専用」の文字 -薬事法施行規則第210条第1号-
- ◆ **製造業者の氏名又は名称及び住所** -薬事法施行規則第214条第1号-



3 製造販売業者との連携

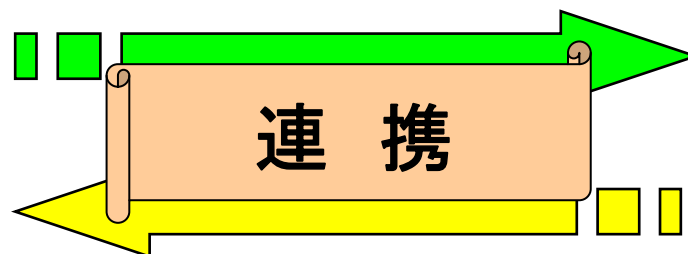
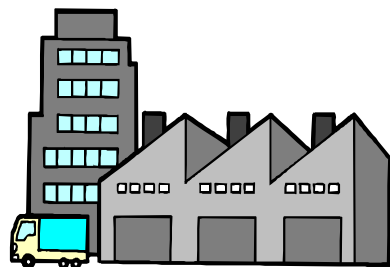
GQP省令

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

第11条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

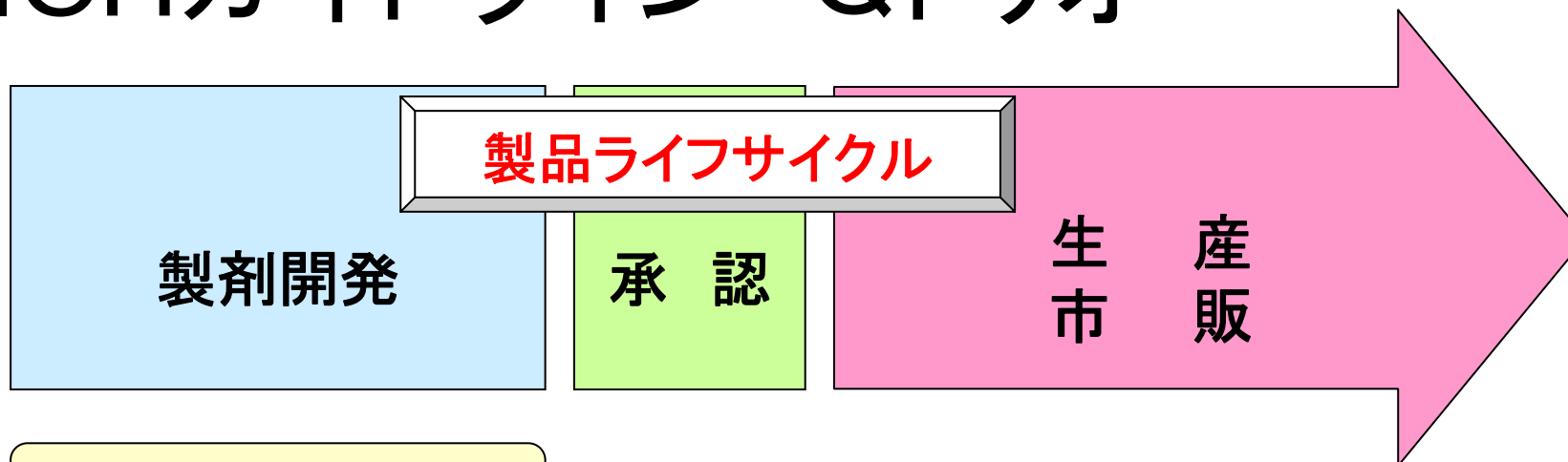
製造業



製造販売業



ICHガイドライン Qトリオ



Q8 (製剤開発)

Q9 (品質リスクマネジメント)

Q10 (医薬品品質システム)

製品ライフサイクルの中で得られた品質情報を
製造業と製造販売業との間で共有することが必要



連携の不適事例(変更管理) ①

取決めにおいて、「製造販売業者への連絡を要する事項」として「製品の品質に影響を及ぼす変更」と規定しているが、連絡要否に関する判断基準を製造販売業者と製造業者とで共有しておらず、必要な変更情報を製造販売業者が入手しているのかが不明であった。

製造業者と判断基準を共有し、製造販売業者として必要な変更情報を適切に入手できる体制を構築すること。



連携の不適事例(変更管理) ②

製造業者から検証が不十分な変更提案がなされたが、製造販売業者は適切な評価及び必要な改善措置等をせずに当該変更提案を受け入れた。

その結果、変更後の製品において規格値からの逸脱が発生し、自主回収することとなった。

製造販売業者として入手した情報の評価を適切に行い、チェック機能を果たすこと。



連携の不適事例(逸脱管理) ①

取決めの中に、「製造業者は逸脱管理を実施した内容を製造販売業者に連絡する」旨の記載がなかった。

GQP省令第7条第6号ロの「その他当該製品の品質等に関する情報」には、製造所において逸脱管理を実施した内容も含まれるので、取決めにこの旨を規定し、製造業者から適切に逸脱管理情報を入手すること。

平成16年9月22日 薬食発第0922001号 第2 5.(11)



連携の不適事例(逸脱管理) ②

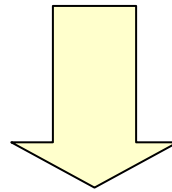
包装工程の工程検査において、外観検査の不良率が通常より高いとの報告を受けたが、当該ロットの品質評価の指示しか行わず、原因究明及び改善措置を講じるよう指示しなかった。

逸脱が発生した場合には、当該ロットの評価だけではなく、逸脱の原因を究明し、改善措置を講じる必要がある。
製造業者が原因究明等を行っていない、あるいは原因究明等が不十分な場合には、製造販売業者は所要の措置を行うよう指示すること。



変更管理・逸脱管理

製造販売業者は製造業者から必要な情報を適切に入手することが必要。



提供すべき情報（製造業）と入手すべき情報（製造販売業者）との認識の整合が図られていなければならない。



ご清聴ありがとうございました

＜東京都における医薬品GQP指摘事例集＞

http://www.tokyo-eiken.go.jp/pharma/hinshitu/gqp_jirei.html

＜健康安全部薬務課「薬の小窓」＞

<http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/jiho/soshiki/anzen/yakumu/index.html>

＜健康安全部薬事監視課「東京薬事インデックス」＞

<http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/jiho/soshiki/anzen/yakuji/index.html>

＜健康安全研究センター広域監視部「薬事衛生のページ」＞

<http://www.tokyo-eiken.go.jp/pharma/index-j.html>