

PIC/S GMPの最新動向と PMDAの指摘事例について

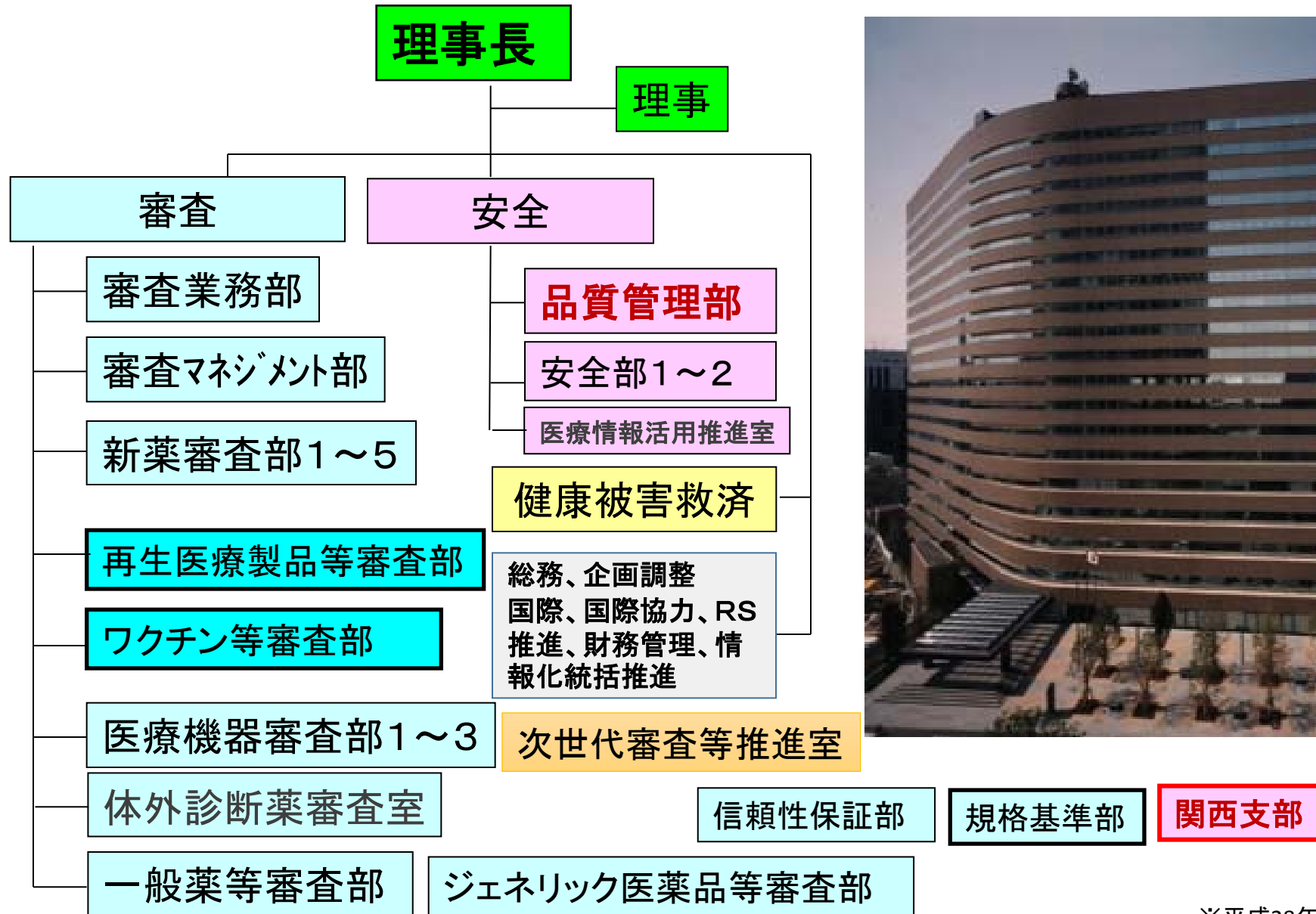
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
品質管理部

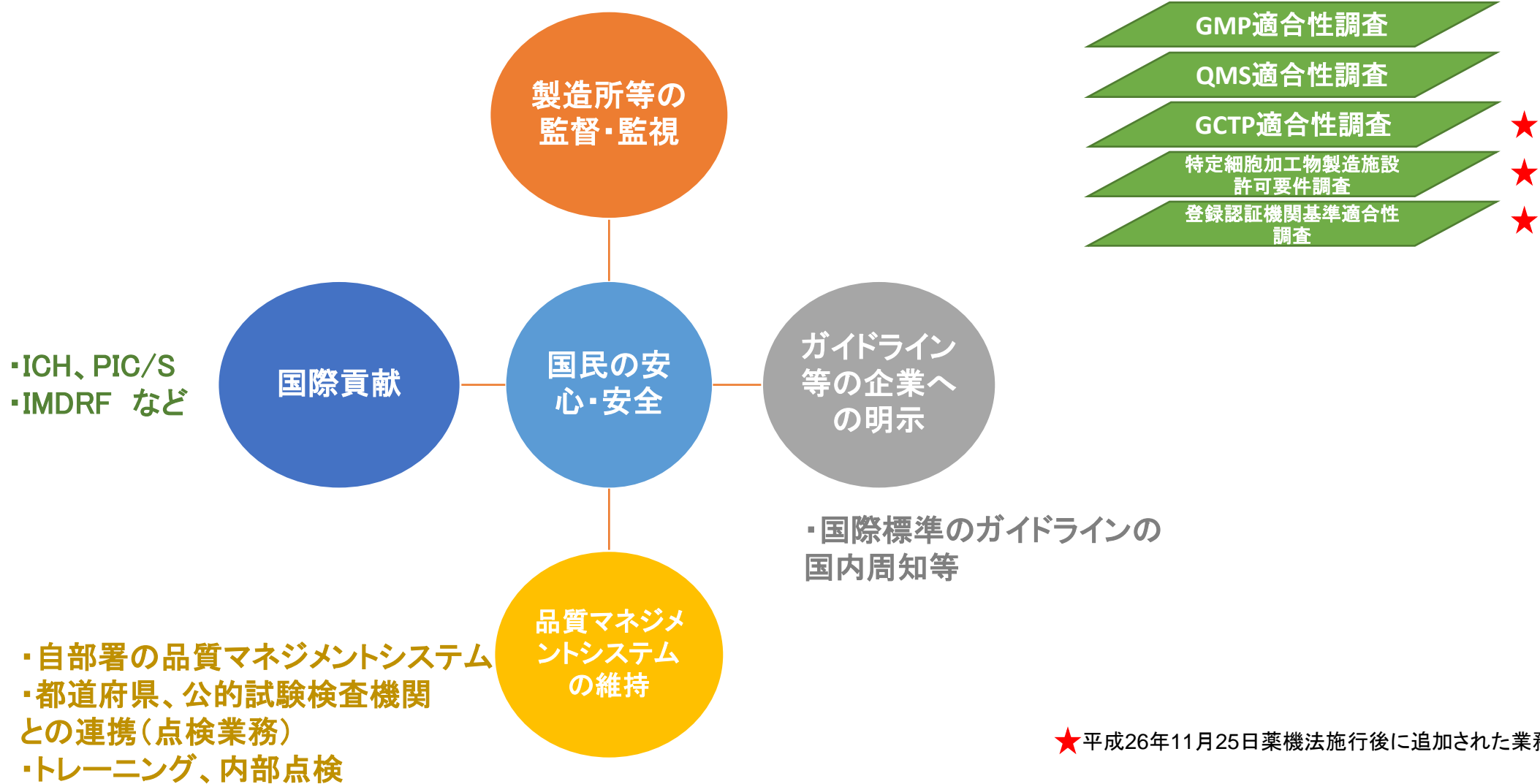
第43回2016年度GMP事例研究会（日本製薬工業協会）
2016年9月12日 東京会場
2016年9月16日 大阪会場

1. はじめに
2. PIC/S 加盟後のPMDAの活動
 - PIC/S活動
 - 厚生労働科学研究
3. P M D A の指摘事例
4. 薬事規制の手前にあるもの

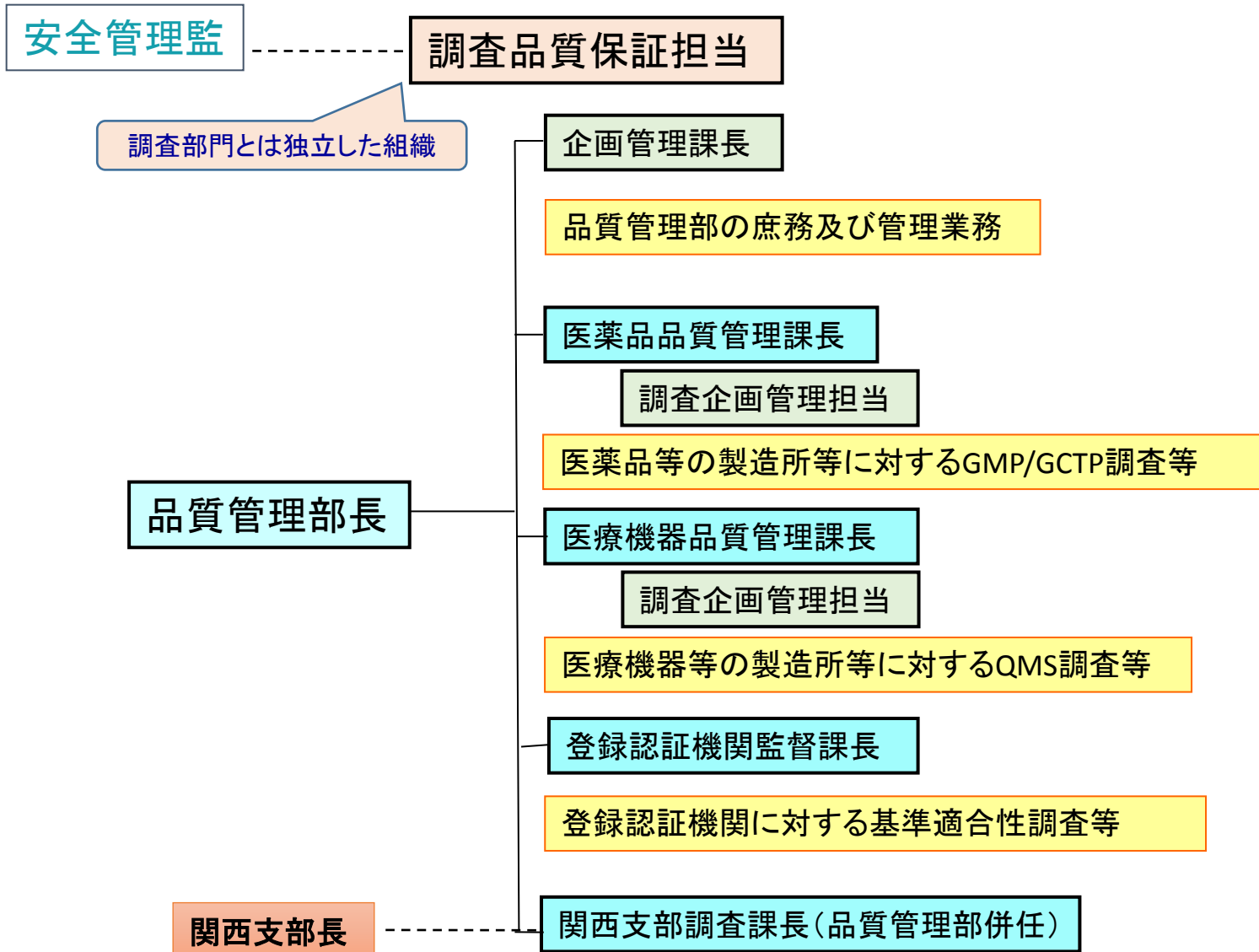
1. はじめに
2. PIC/S 加盟後のPMDAの活動
 - PIC/S活動
 - 厚生労働科学研究
3. PMDAの指摘事例
4. 薬事規制の手前にあるもの

医薬品医療機器総合機構(PMDA)について



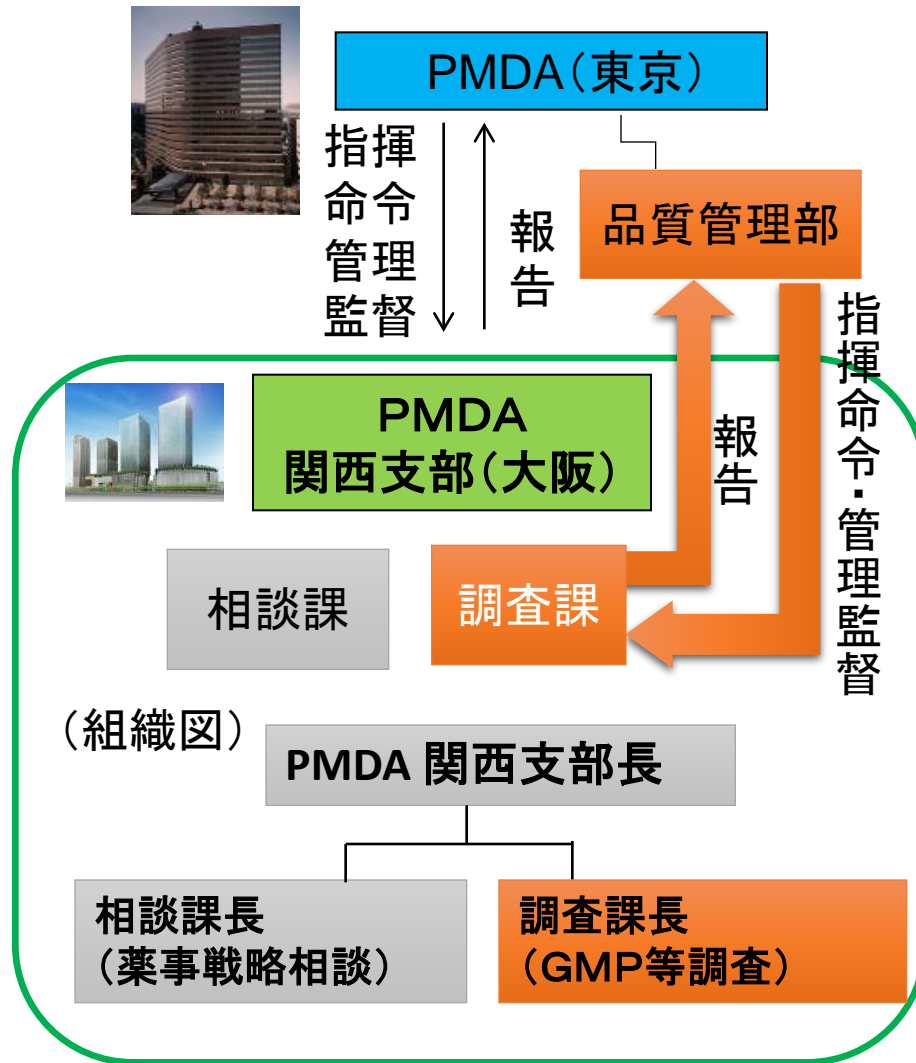


PMDA・品質管理部の調査体制



※調査企画管理担当:実地/書面のリスク評価

(平成28年5月現在)



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

PMDA関西支部テレビ会議システム開通式(平成28年6月15日)



1. はじめに
2. PIC/S 加盟後のPMDAの活動
 - PIC/S活動
 - 厚生労働科学研究
3. PMDAの指摘事例
4. 薬事規制の手前にあるもの

GMPのグローバル化、PIC/S加盟

- ▶ 2014年7月に我が国もPIC/Sに加盟
- PIC/S GMPガイドラインを“参考”と位置付け
- GMP施行通知の改訂



PIC/S: Pharmaceutical
Inspection Co-operation Scheme
(医薬品査察協同スキーム)

Japan's Accession to PIC/S

Japan applied for membership in March 2012. A paper assessment was conducted in view of its accession to PIC/S, followed by an on-site visit on 9-13 September 2013. Due to the size of the assessment and the workload involved, the assessment of Japan implied a larger than usual audit team composed of seven PIC/S experts. At the Committee meeting of 15-16 May 2014, the audit team recommended to the Committee to accept the PIC/S membership

application of Japan. The accession of Japan was welcomed by Mr Haruo Akagawa, Director of Compliance and Narcotics Division (MHLW), who thanked PIC/S on behalf of MHLW, PMDA and the Prefectures Inspectorates. He expressed his appreciation for the hard work carried out by the audit team and welcomed the fact that accession to PIC/S had conferred an international recognition to the Japanese GMP regulation system. He reiterated the Japanese authorities' commitment to PIC/S objectives and expressed their willingness to promote and contribute to PIC/S activities.



46 の加盟国 (49当局)

2016.8.1現在

	加盟国	加盟申請中
欧州	オーストリア、ベルギー、キプロス、チェコ、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス(ANSM, ANSES)、ドイツ(BMG, ZLG)、ギリシャ、ハンガリー、アイスランド、アイルランド、イスラエル、イタリア、ラトビア、リヒテンシュタイン、リトアニア、マルタ、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、スイス、イギリス、ウクライナ、イギリス(VMD)、クロアチア	アルメニア、ベラルーシ
北米	カナダ、米国	
中南米	アルゼンチン	ブラジル、メキシコ、チリ
アジア	マレーシア、シンガポール、インドネシア、台湾 日本、韓国、香港、 タイ(2016.8.1)	イラン、トルコ、フィリピン(再申請予定)
オセアニア	オーストラリア、ニュージーランド	
アフリカ	南アフリカ	ウガンダ

(パートナー組織: EMA, EDQM, UNICEF, WHO)

● 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。

● EU GMPガイドとのハーモナイゼーション

◆ P A R T 1

Chapter1（品質マネジメント）、2（人員）、3（建物と設備機器）、5（製造）、6（QC）、7（外部委託）、8（苦情と回収）

◆ A N N E X 1 無菌医薬品の製造

◆ A N N E X 13 治験薬製造

◆ A N N E X 17 パラメトリックリリース

◆ A N N E X 21 医薬品のImporterのGMP

◆ GDP Guide

◆ Recommendations : Validation Master Plan

◆ ATMP GMPガイドライン

● 制定の提案中

◆ Guidance on Data Integrity

◆ Guidance on Classification of Deficiencies

- PIC/S GMP GuideのAnnex 1は無菌医薬品の製造についてのガイドラインであり、製造業者等及びGMP調査当局が無菌医薬品の品質確保の参考に活用してきたところ。
- EU GMP/GDP IWG及びPIC/S Committeeが共著で、Annex1の改訂についてのコンセプトペーパーを、2015年2月2日に発出した。

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：GMDP 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：GMDP 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

※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。

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

北陸支部域で、本年12月頃の開催予定

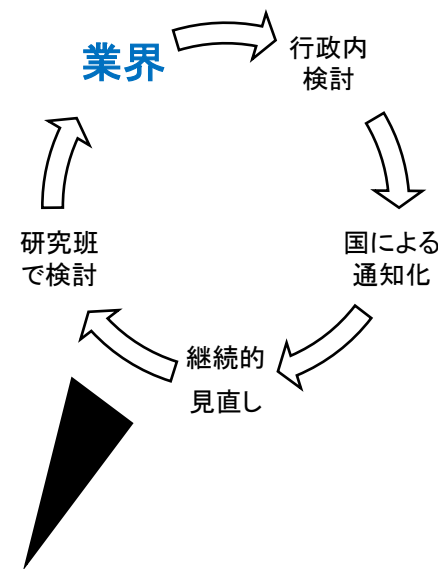
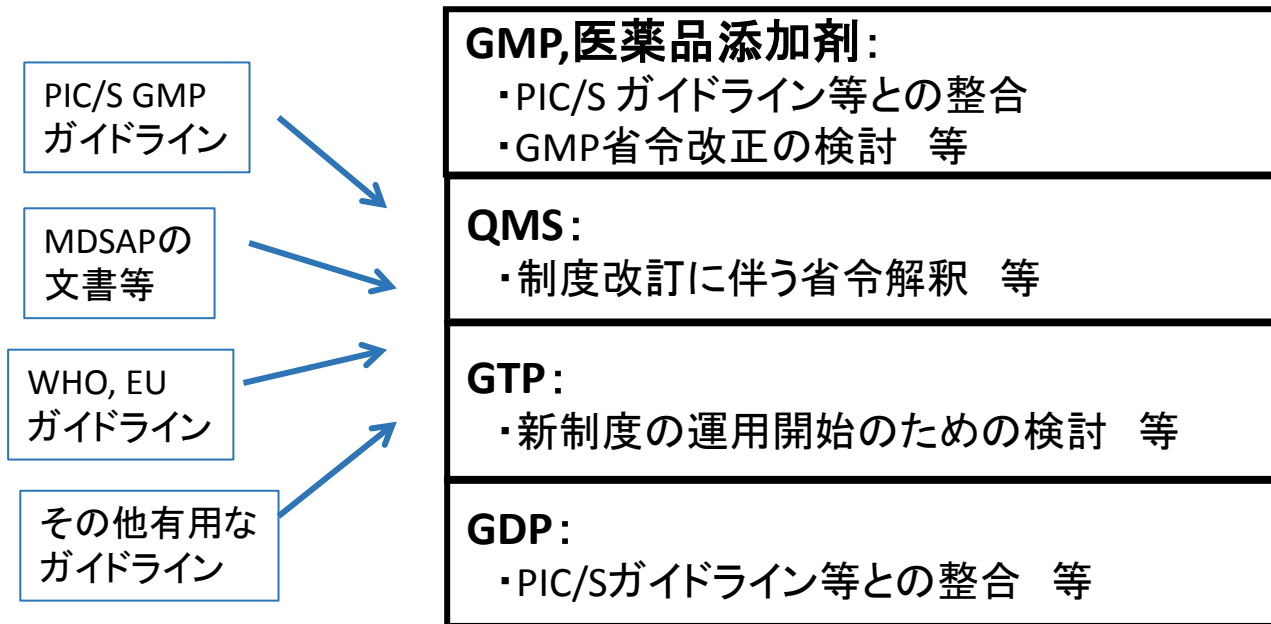


GMP/QMS/GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究（研究代表者；櫻井信豪）

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

- Annex1の改訂は、国内製造業者等の無菌医薬品の製造管理及び品質管理、ならびに国内調査権者の調査手法に対して大きな影響を与える。
- 国内の業界団体及び調査権者と調整を図り、日本としての意見を改訂作業中に速やかに提示し、日本の意見を取り入れたPIC/S GMP Annex 1の改訂版の発出に貢献することを目的として、Annex1 検討班を発足した。（H27.4～）

研究ファシリテーター：

武蔵野大学薬学部 客員教授 佐々木次雄

研究班メンバー：

日薬連・品質委員会、日本PDA製薬学会、
ISPE 日本本部 無菌COP及びコンテイメントCOP
厚生労働省監視指導・麻薬対策課、東京都、大阪府、PMDA品質管理部

研究の目的

H26年4月から検討開始

1. 医薬品品質システム(PQS)の取り込み、品質リスクマネジメント(QRM)の活用の促進
2. QRM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。

内容

平成27年度

1. 【アンケート】 PQSの取り込み状況、QRMの活用状況についての問題点及び課題についてアンケートを行った。
→→→ 合計438製造所(国内)から回答をいただいた。
2. 【解析】 国内の製造所が抱える主要な課題を抽出した。
→→→ 12%の製造所が品質リスクマネジメントを実施していない。

平成28年度

1. 【モック作成】 QRMの活用ツールのモック作成
→→→ 新規にQRMを導入する製造所のための有用なツール(GMP管理モデル)を作成して、研究班の成果物として公表したい。

研究の目的

H27年4月から検討開始

1. 「**医薬品添加剤GMP自主基準 2014年改訂版**」(日本医薬品添加剤協会作成)を改訂
2. **医薬品添加剤製造業者及び医薬品製造業者の双方が照査し、国際標準と同等レベルの製造管理及び品質管理の内容に引き上げる。**

有益であり、実効性のある自主基準にしたい。

内容

品質マネジメントシステム、経営陣の責任、顧客とのコミュニケーション、資源の運用管理(人的、構造設備、環境)、製品実現(設計開発、購買、製造、PV)、評価・分析・改善(モニタリング、不合格品管理、継続的改善、CAPA)・・・

医薬品添加剤の製造に適用するGMPを明確化し、実践する。

今後の予定

1. 事務連絡として自主基準改訂版を発出。
2. 説明会等を通じ、自主基準改訂版を浸透。
3. 追加の質疑応答集の作成。

医薬品添加剤の品質を確保することにより、医薬品の品質向上を図る。

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

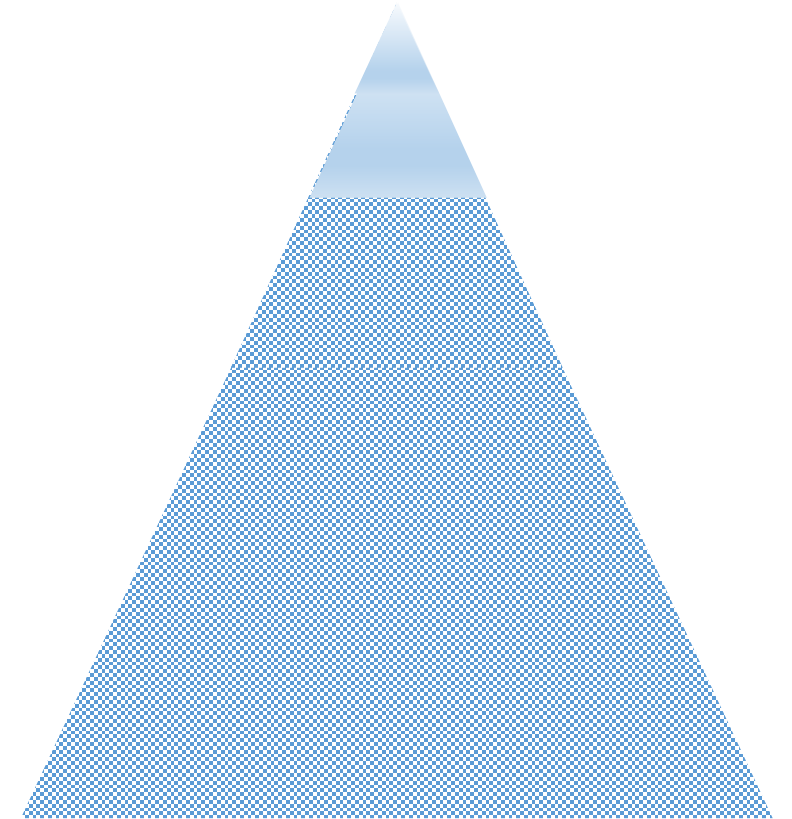
- ◆患者保護を第一
- ◆国際的にも通用する製造管理、品質管理
(企業の製品輸出への対応)

- GMP施行通知改訂時の6項目
 - 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
- 製品品質システム(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
- その他

1. はじめに
2. PIC/S 加盟後のPMDAの活動
 - PIC/S活動
 - 厚生労働科学研究
3. PMDAの指摘事例
4. 薬事規制の手前にあるもの

3. PMDAの指摘事例

- 1 最近の重度の不備事例
- 2 その他の不備事例

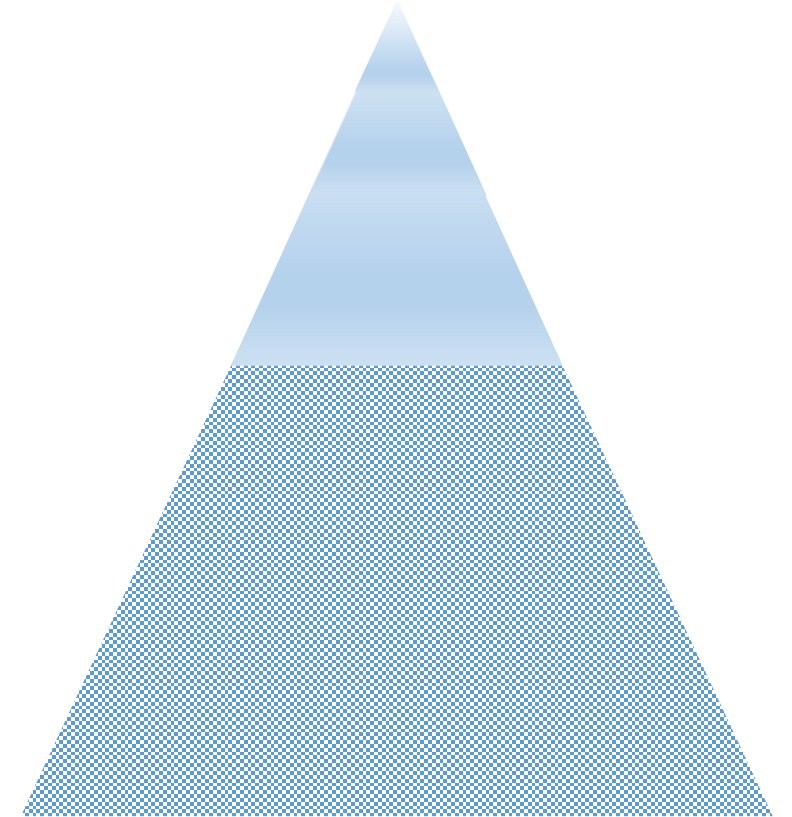


GMP適合性調査等における指導事例

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。

3. PMDAの指摘事例

- 1 最近の重度の不備事例
- 2 その他の不備事例



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

製造所ランクがCもしくはDの比率

(単位:%)

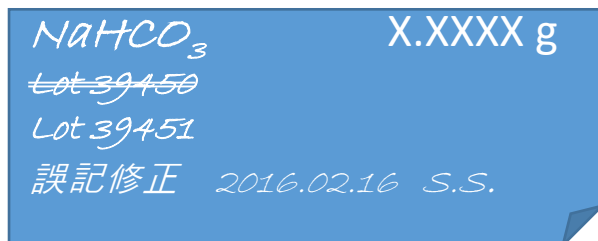
地域	国内	アジア	欧州	北中南米
2013～ 2014年度	39	36	11	8

データの完全性 (Data Integrity*) は新しい概念ではない

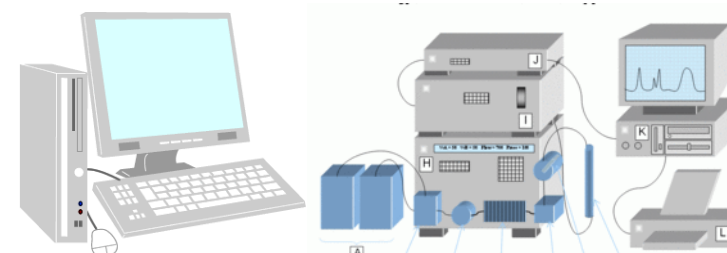
* The degree to which a collection of data is complete, consistent and accurate

(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



SOP、教育訓練、自己点検……

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。
- きれいな記録を残そうと新しい用紙に書き換えし、元の記録用紙（原本）を破棄。⇒ 作業のありのままの記録となっていない。
- 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。

1. はじめに
2. PIC/S 加盟後のPMDAの活動
 - －PIC/S活動
 - －厚生労働科学研究
3. P M D A の指摘事例
4. 薬事規制の手前にあるもの

薬事規制の手前にあるもの

そもそもこの気持ちがないと

あなたが製造した医薬品をあなた自身やあなたの家族に
自信を持って使用することができますか？

過去のコンプライアンス違反事例について振り返ってみましょう

2007年～2008年

- 1 コンプライアンス意識の欠如がもたらした健康被害 & 品質問題(ヘパリン問題)

2015年

- 2 化血研問題

2016年

- 3 最近の行政処分(業務改善命令)事例

2007年～2008年

1 コンプライアンス意識の欠如がもたらした健康被害 & 品質問題

◆ヘパリン問題

- ・2007年～2008年米独で使用したヘパリン製剤で約90名の死亡事故発生。
- ・ヘパリンの原料は中国産の豚由来。
- ・豚腸粘膜→粗ヘパリン→ヘパリンと数カ所の加工施設を経たどこかで「過硫酸化コンドロイチン硫酸」(ヘパリン様の生物活性、安価)が混入。
- ・日本は米国からの情報により、出荷直前でストップできた。
- ・USP,EP,JPに本物質に関する2試験を導入することで世界的な対応。
- ・混入の特定は結局できていないが、利潤追求と考えられる。

2015年

2 化血研問題

平成27年12月3日



組織的隠蔽
利益重視

コンプライアンス欠落
ガバナンスの崩壊

2016年

3 最近の行政処分(業務改善命令)事例

平成28年4月26日付けで厚生労働省医薬・生活衛生局長からPMDA理事長に対して、「ワクチンの製造販売業者・製造業者に対して行政処分を行ったので今後の立入調査時に格別の配慮をするよう」通知があった事例

1. 違反内容

- ① 届出エリア外での製造
- ② 製造工程及び品質検査に係る承認書との相違
- ③ 輸出用医薬品について
- ④ 医薬品等総括製造販売責任者の適格性等

※ 違反内容②の詳細

② 製造工程及び品質検査に係る承認書との相違

ワクチンAにおいて、以前は菌を培養するために、水道水を精製したものをを用いていたが、より高純度の水を用いるよう変更した際、不足していたミネラル類(カルシウム等)を補充したことについて、当該工程の記録、製品標準書等への記載及び変更届が不十分であったこと。

ワクチンAにおいて、製剤中に外部から不溶性の微粒子が混入していないかを確認する試験(不溶性微粒子試験)を、標準的な試験法(日本薬局方に規定)に準じて実施しているものの、当該試験工程の記録、製品標準書等への記載及び変更届が不十分であったこと。

ワクチンAにおいて、製品を溶かして注射液にする際に用いる溶解液の無菌試験について、承認書上では製造の中間段階と最終段階の両方について検査を実施することとされているが、記録、製品標準書等への記載及び変更届が未整備のまま中間段階での試験を行っていなかったこと。

違反条文(GMP省令 第3条第1項から第3項まで(適用範囲)、第7条第3号(製品標準書)、第10条第1号から第3号まで(製造管理)並びに第11条第1項第1号及び第2号(品質管理))

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3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。

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を入手し、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

✚ ルールを守らないと

- 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。

薬事規制の手前にあるもの

- 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と把握
- 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。

- ♣ 製造販売業者さんへのお願い。
 - 1 製造所の製造管理・品質管理の実態を把握し、指導していただきたい。
また、変更事項をタイムリーに把握できるよう製造所とのコミュニケーションを図っていただきたい。
 - 2 MF管理人が製造販売業者に代わり製造所とコミュニケーションをとる場合は、製造販売業者はMF管理人の役割を明確にした上で、MF管理人がその役割を適切に果たしていることを確認していただきたい。
 - 3 照会事項への回答の進捗管理をしっかりと行い、回答が遅れる際には事前に調査員に遅れている理由と回答予定時期を連絡していただきたい。MF管理人が回答を担当する場合であっても、製造販売業者は回答状況を把握し、遅れがある場合には適切な処置をとるようMF管理人に促すなど申請者として主体的な進捗管理を行っていただきたい。
- ♣ 製造販売業者又はMF国内管理人は、更新の調査申請に備えて、申請前までに製造所の提出資料の内容の確認を徹底いただきたい。
- ♣ 製造所から直接資料を提出する場合は、十分に資料の説明をする等の連絡を取り、提出漏れ及び不備の無いようご配慮ください。

調査資料の提出方法・資料に関しては、平成27年6月18日付けPMDA品質管理部事務連絡の記載内容にご留意ください。

NEW !

在宅嘱託職員（GMP/QMS調査担当）募集中



職務内容

医薬品GMP調査、医療機器QMS調査等に関する実地調査業務

- （1）自宅から直接調査目的の施設に赴き実地調査を行うほか、調査計画の立案、調査報告書の作成等の業務に従事する。
- （2）調査対象施設に赴く実地調査のため、月の半分程度は出張していただく。
- （3）導入研修（OJTを含む）として、東京（PMDA他）において、約6ヶ月間の研修を受講していただく。
- （4）原則、自宅での勤務ですが、年に数回程度行う定期研修の他、必要に応じて打合せ等のためにPMDAへ出張していただく。

応募資格

医薬品又は医療機器の製造管理及び品質管理を評価するのに必要な知識及び5年以上の実務経験を有する方であって、大学卒以上の方

「技術専門職職員（GMP/QMS担当）」、「嘱託職員（GMP/GCTP/QMS担当）」も 随時募集中！

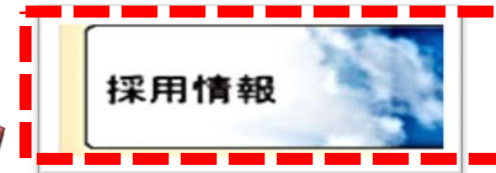
NEW !

在宅嘱託職員（GMP/QMS調査担当）募集中



応募方法の詳細は！

① PMDA HP トップページから
「採用情報」を**クリック**



② 募集情報 嘱託職員を**クリック**し



③ 在宅嘱託職員（GMP/QMS調査担当）
の募集について **を確認**

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

PMDAホームページ : <http://www.pmda.go.jp/>