

最近の指導事例と規制の動向

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

令和元年9月 9日(月) 中村 俊貴

令和元年9月13日(金) 高橋 正史



1. PMDAのGMP調査体制
2. GMP省令改正案(厚生労働行政推進調査事業)
3. GMP調査における指導事例
4. 品質リスクマネジメントの活用及び
医薬品品質システムの取り込みに関する研究
5. GMP調査に関する事務連絡



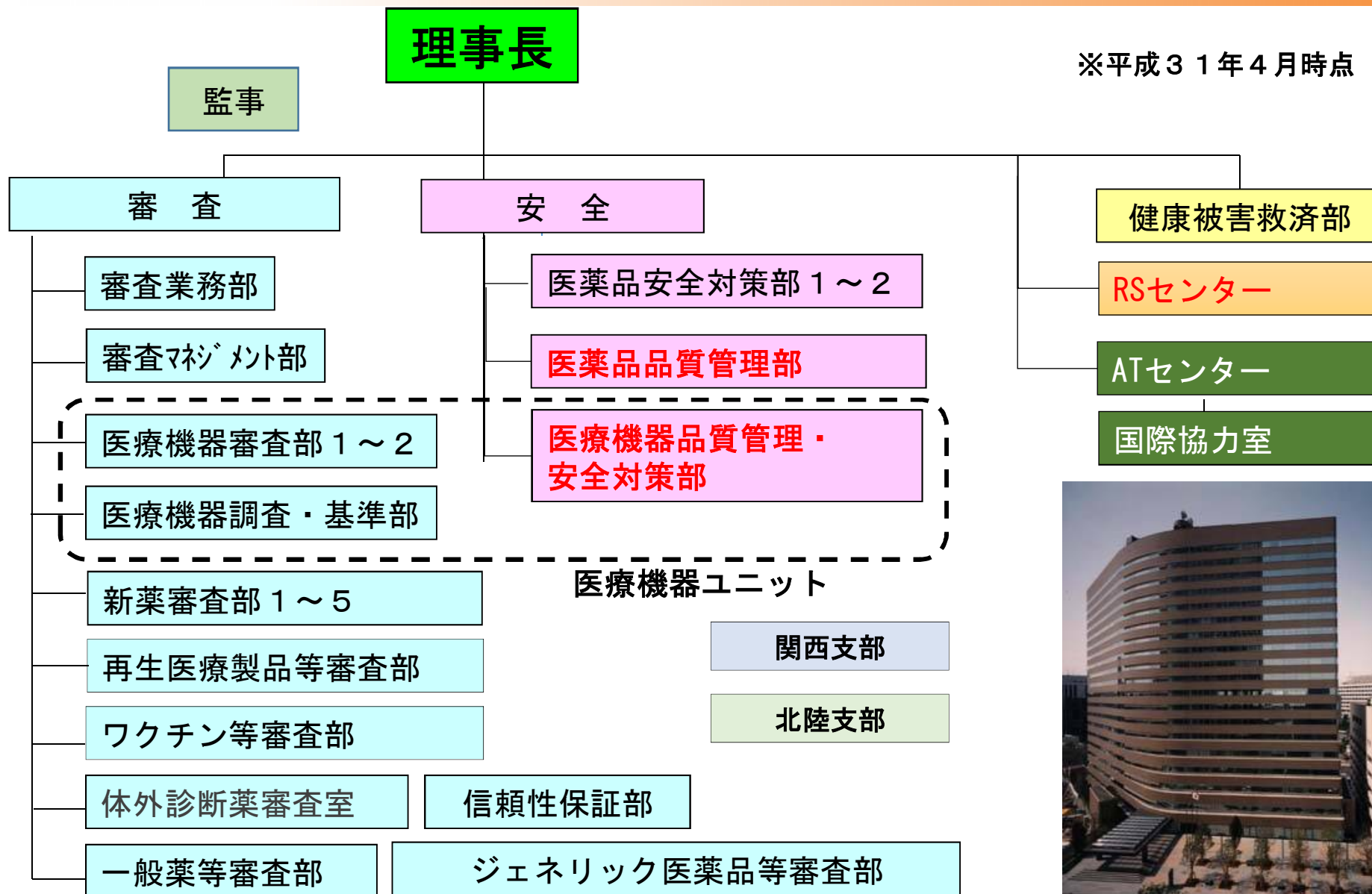
セイフティ・トライアングル ～3つの業務による総合的なリスクマネジメント～



3つの業務を一体として行う世界で唯一の公的機関として、レギュラトリーサイエンスに基づき、より安全でより品質のよい製品をより早く医療現場に届け、医療水準の向上に貢献する

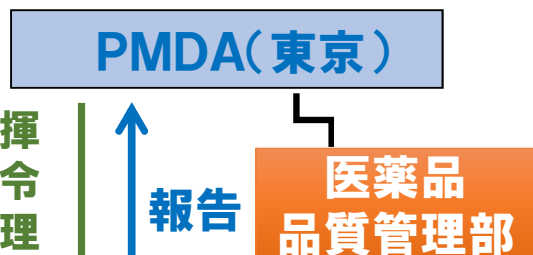
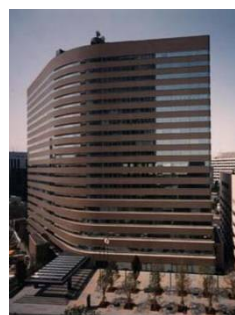


PMDA組織図





PMDA関西支部について



PMDA
関西支部(大阪)

相談課

調査課

報告

指揮命令・管理監督

(組織図)

PMDA 関西支部長

相談課長
(RS戦略相談)

調査課長
(GMP調査等)

(設備)

- テレビ会議室2、会議室2
- 東京とWEB会議システムで連結



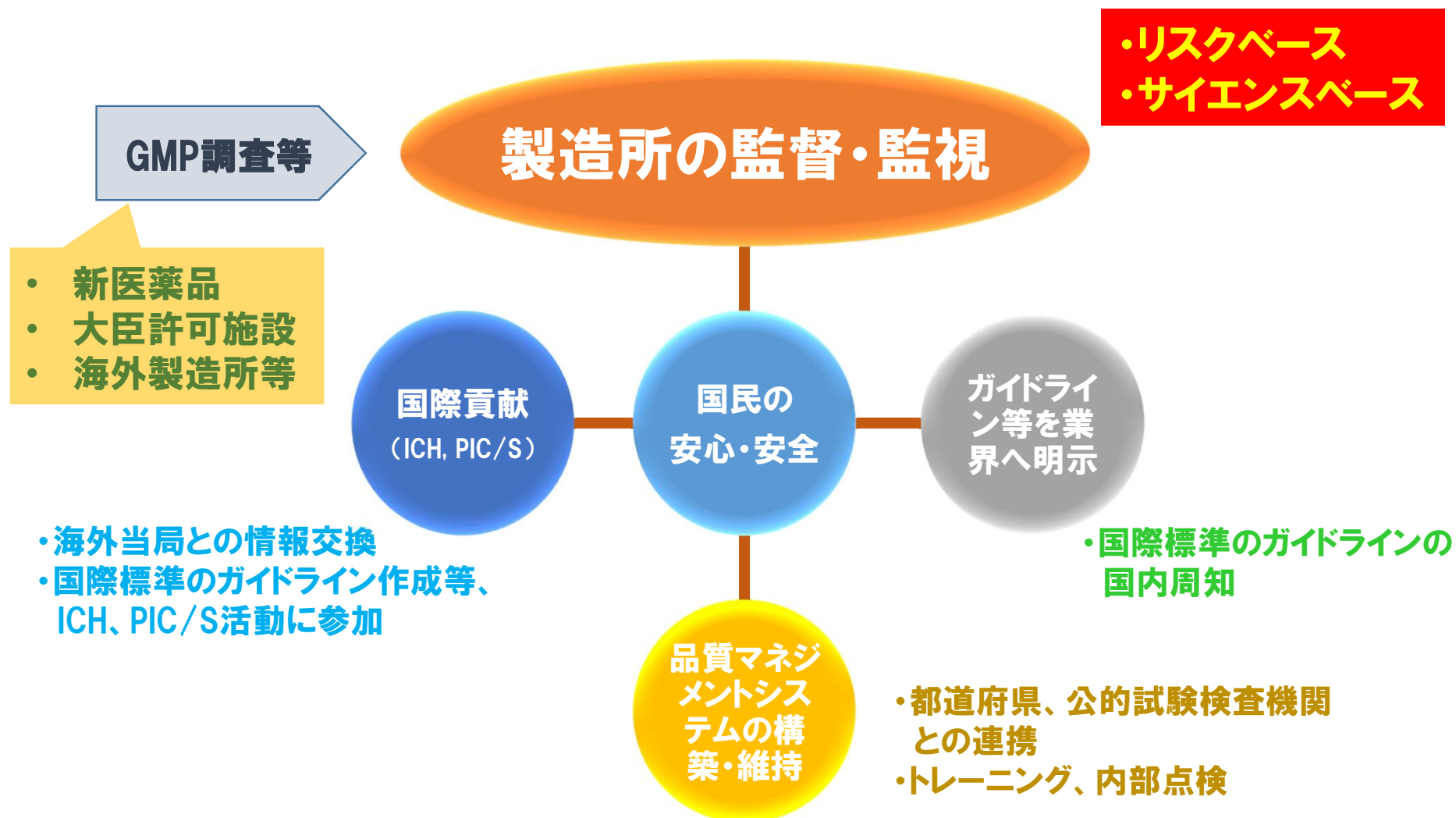
PMDA関西支部



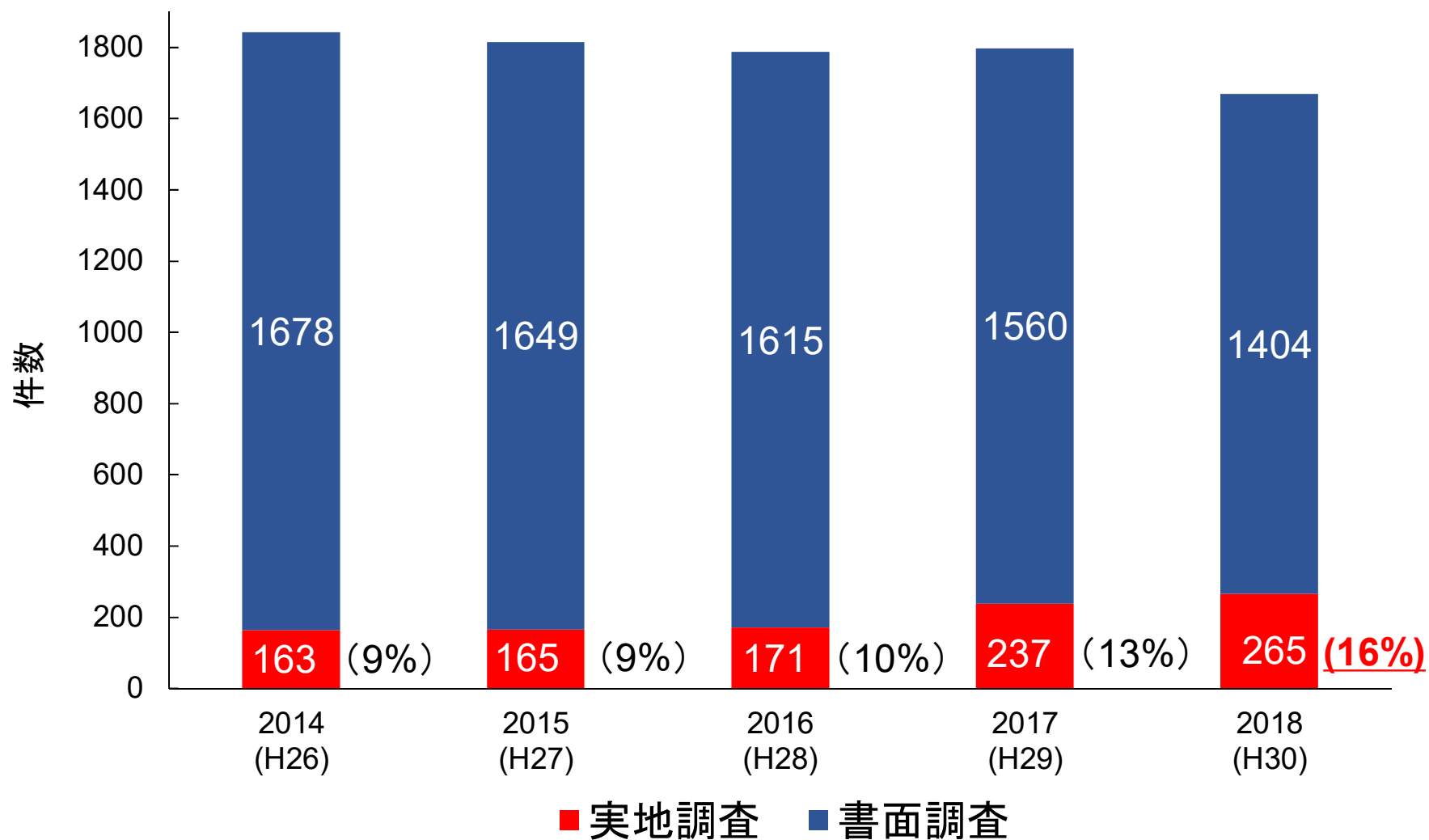
PMDA(東京)

★PMDA関西支部調査課 担当業務★

- GMP・GCTP実地調査
- 構造設備規則適合性調査
- 立入検査
- 簡易相談
- 薬事戦略相談

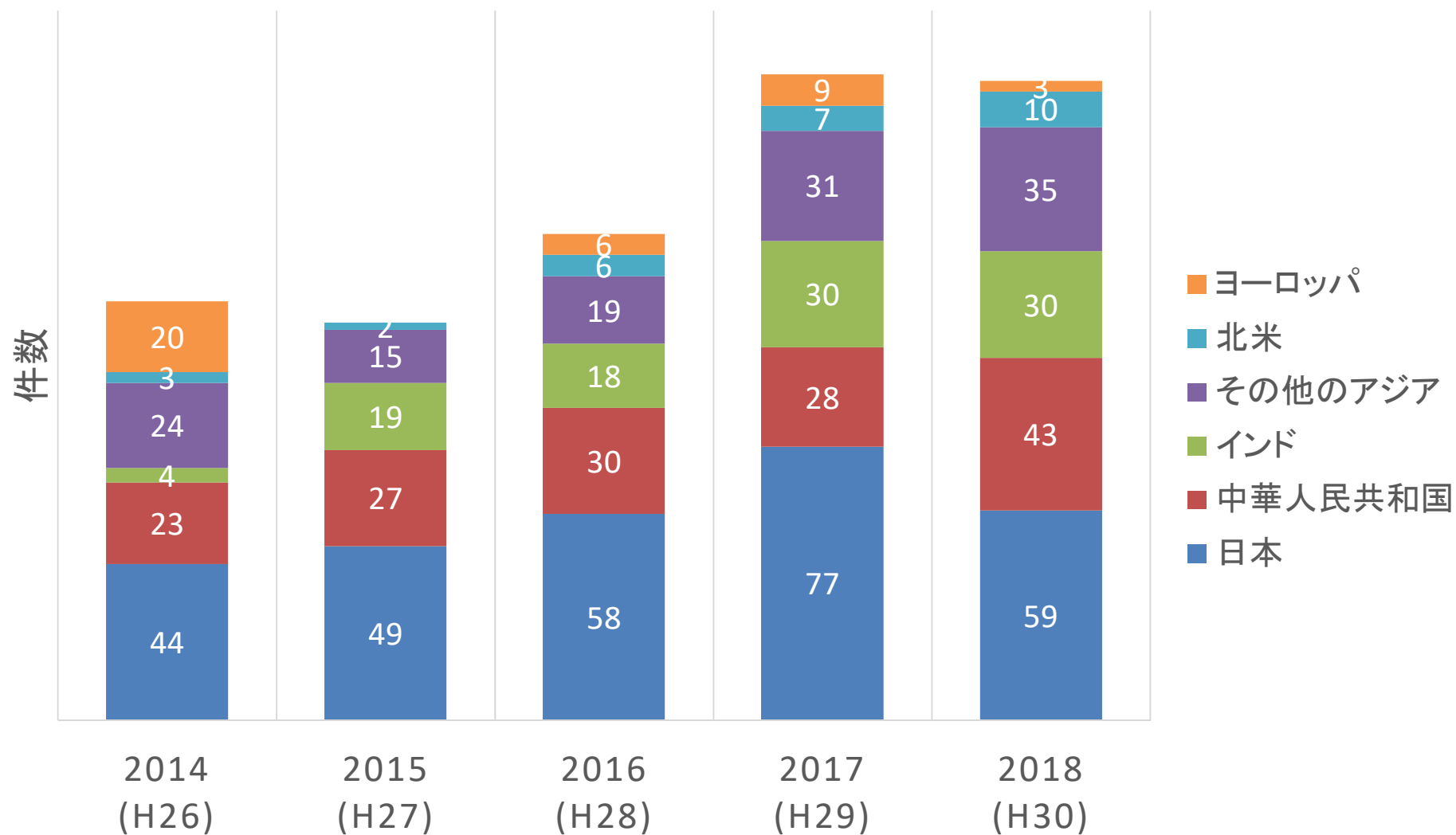


GMP適合性調査件数と調査方法の内訳



※申請ベースで集計、医薬部外品を含む(H31.4. 時点)

実地調査先について



※製造所ベースで集計(立入検査は含まず)

- 本日よりご紹介する指導事例は、実際の指摘事項文を一部編集したものです。指摘にあたっては、問題の背景やリスク等に応じて検討を行っており、お示しした内容のみによって必ず不備と判断されるとは限りません。
- 本日よりご紹介するGMP省令改正案は、研究班から厚生労働省へ提出した研究成果物です。今後の検討により変更が生じる可能性があります。

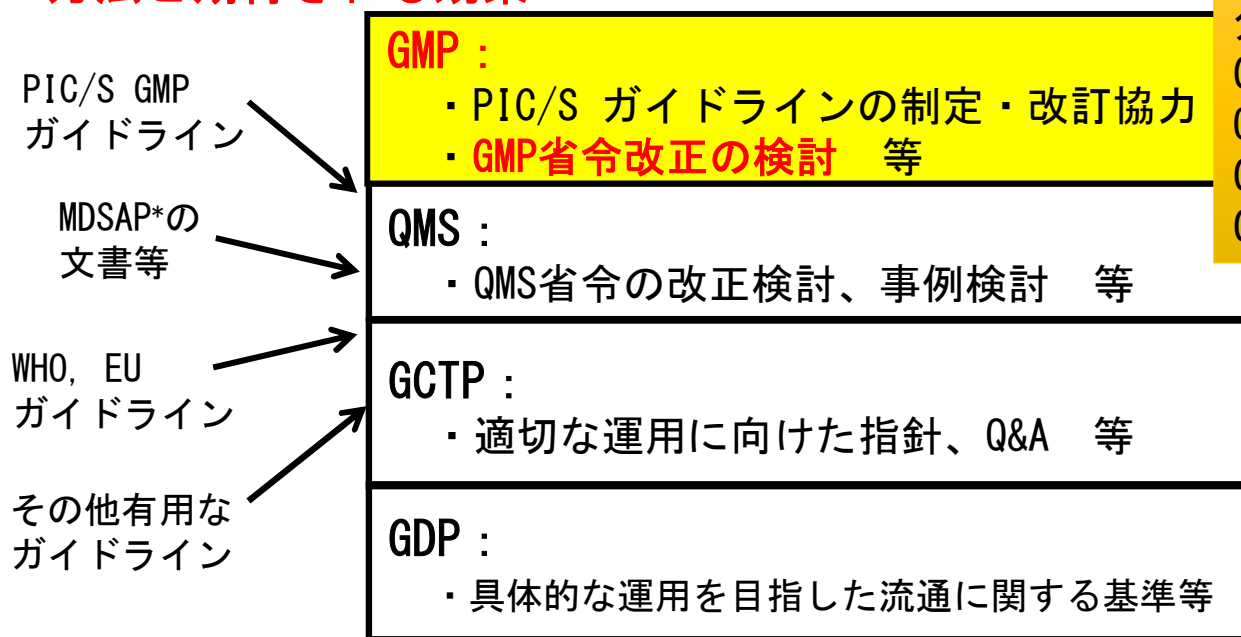


GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの 国際整合化に関する研究

研究の目的：

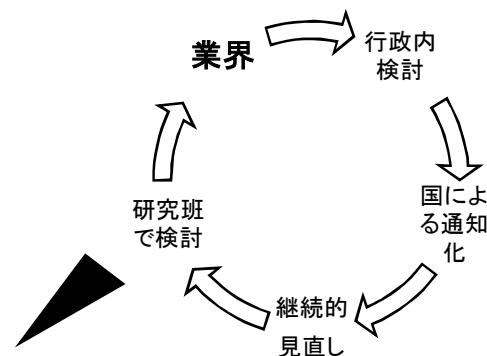
医薬品（GMP）、医療機器（QMS）及び再生医療等製品（GCTP）の3つの分野の製造及び品質管理に関するガイドライン等や医薬品の流通に関する基準（GDP）や医薬品添加剤について、国際的な状況を調査し、国内のガイドライン等に取り込み、明示することで、各製造者の理解、浸透を促し、それぞれの高品質の製品を流通させることを目的とする。

方法と期待される効果



研究代表者：櫻井信豪
分担研究者

GMP：坂本知昭（国衛研）
QMS：宮本裕一（埼玉医大）
GCTP：紀ノ岡正博（大阪大）
GDP：木村和子（金沢大）



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



厚生労働行政推進調査事業(櫻井班) の研究(GMP関連分野 GMP省令改正)

【研究班メンバー】

研究代表者 櫻井 信豪 (PMDA医薬品品質管理部)

研究分担者 坂本 知昭 (国立医薬品食品衛生研究所)

研究協力者

日本PDA製薬学会、日本製薬団体連合会（東京医薬品工業協会、関西医薬品協会、日本製薬工業協会、日本医薬品直販メーカー協議会、日本家庭薬協会、医薬品製剤協議会、全国配置薬協会、日本医薬品原薬工業会、日本漢方生薬製剤協会、日本ジェネリック製薬協会、日本OTC医薬品協会）並びに東京都、京都府及び大阪府の薬務主管部署の方々

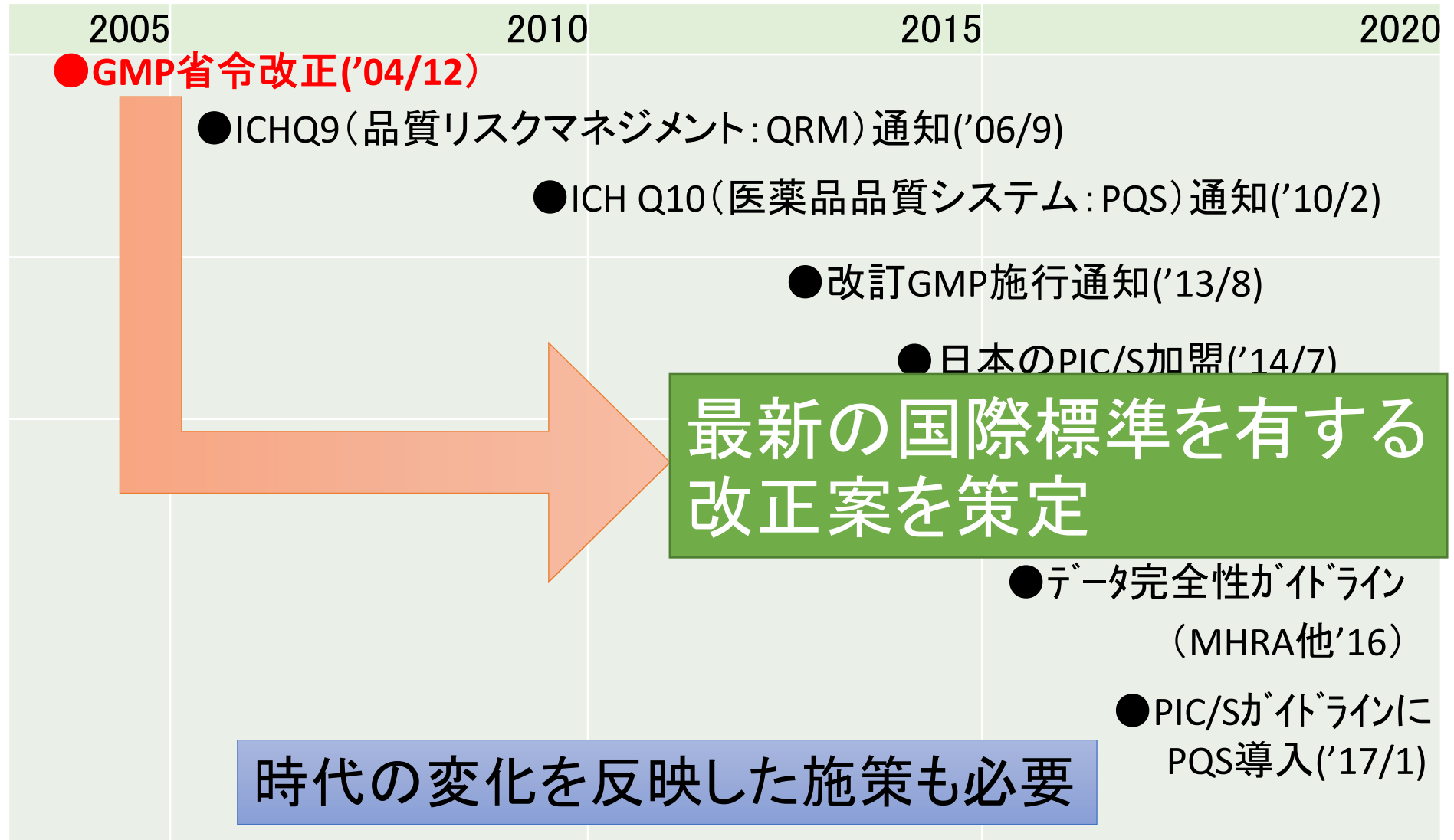
PMDA医薬品品質管理部

オブザーバー 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課

GMPをとりまく環境を振り返る

2005	2010	2015	2020
●GMP省令改正('04/12)	●ICHQ9(品質リスクマネジメント:QRM)通知('06/9) ●ICH Q10(医薬品品質システム:PQS)通知('10/2)	●改訂GMP施行通知('13/8) ●日本のPIC/S加盟('14/7)	●不正製造問題→一斉点検('15~'16) ●データ完全性ガイドライン(MHRA他'16) ●PIC/SガイドラインにPQS導入('17/1)

GMPをとりまく環境を振り返る



国際標準のGMP基準



- 品質保証体制の更なる充実
- ICH、PIC/S等グローバルな動き
- 最近の不正製造問題や承認書との整合性確保も意識

【主な改正提案事項】

- 医薬品品質システム
- 承認書遵守の徹底
- GMP省令施行通知（2013年8月30日付）に追加した、PIC/S GMPガイドライン重要項目
- 品質保証（QA）業務担当の設置
- 製造販売業者への連絡・連携
- 設備共用に関する規定
- Data Integrity

※ あくまで研究班の提案



GMP省令改正案の構成

研究班案

赤字: 新設した条文
青字: 追記修正した条文

第一章 総則

第一条 趣旨

第二条 定義

第三条 適用の範囲

第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

第一節 通則

第四条 上級経営陣の責任

第五条 品質リスクマネジメント

第六条 製造販売業者との取決め

第七条 製造部門、品質部門

第八条 製造管理者

第九条 職員

第十条 製品標準書

第十一条 手順書

第十二条 構造設備

第十三条 製造管理

第十四条 品質管理

第十五条 製品品質の照査

第十六条 安定性モニタリング

第十七条 原料等の供給者管理

第十八条 外部委託業者の管理

第十九条 製造所からの出荷の管理

第二十条 バリデーション

第二十一条 変更の管理

第二十二条 逸脱の管理

第二十三条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

第二十四条 回収処理

第二十五条 自己点検

第二十六条 教育訓練

第二十七条 文書及び記録の管理

第二節 原薬の製造管理及び品質管理

第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

第五節 雑則

第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

注) 条の並びは変更しています。



GMP省令改正案の構成

研究班案

赤字: 新設した条文
青字: 追記修正した条文

第一章 総則

第一条 趣旨

第二条 定義

第三条 適用の範囲

第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

第一節 通則

第四条 上級経営陣の責任

第五条 品質リスクマネジメント

第六条 製造販売業者との取決め

第七条 製造部門、品質部門

第八条 製造管理者

第九条 職員

第十条 製品標準書

第十一条 手順書

第十二条 構造設備

第十三条 製造管理

第十四条 品質管理

第十五条 製品品質の照査

第十六条 安定性モニタリング

第十七条 原料等の供給者管理

第十八条 外部委託業者の管理

第十九条 製造所からの出荷の管理

第二十条 バリデーション

第二十一条 変更の管理

第二十二条 逸脱の管理

第二十三条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

第二十四条 回収処理

第二十五条 自己点検

第二十六条 教育訓練

第二十七条 文書及び記録の管理

第二節 原薬の製造管理及び品質管理

第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

第五節 雑則

第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

注) 条の並びは変更しています。



第十二条 構造設備

コンセプト

- 現在、GMP省令が適用される製品の設備に関し、GMP省令が適用されない製品との設備共用についての考え方は、事例集でしか明示されていない。
- GMP省令改正案において、除草剤等の強い毒性のある物質との設備共有の禁止を明記（過去に国内製造所で農薬との設備共有の事例あり）。
- GMP省令改正案において、GMP省令が適用されない製品と設備共有する際の条件規定を明記。



第十二条 構造設備

省令案文

第十二条

<略>

2 製品の製造所の構造設備を、除草剤、殺虫剤、殺そ剤、農薬等の強い毒性のある物の製造に使用してはならない。

3 製品の製造所の構造設備を、この省令が適用されない物質の製造に使用してはならない。ただし、検証された当該物質の不活化又は除去する工程もしくは構造設備の清浄化による他の製品への交叉汚染の防止策を講じる場合においては、この限りではない。

1. 設備の共用（GMP省令適用外の物質）

・人に適用しない工業用製品の製造設備で医薬品原薬を製造していた。しかし、工業用製品と設備を共用することによる、医薬品原薬の品質及び安全性への影響を評価をしていなかった。さらに、設備を共用できることの妥当性を示す洗浄バリデーション等を実施していなかった。

事例集では、

- ・除草剤、殺虫剤等強い毒性のある物に係る製品等との共用は禁止。
- ・GMP省令が適用されない製品と設備を共用することは望ましくない。
- ・やむを得ず兼用する場合は、その他の製品もGMP省令適用医薬品と同一レベルの製造管理、品質管理下で製造する必要がある。
- ・医薬品に係る製品等との混同並びに汚染及び交叉汚染のない状態を示す合理的な根拠（洗浄バリデーションデータ等）を文書化しておく必要がある。



Check
Point

また、製造委託先に任せるだけでなく、製造販売業者も設備共用に関して把握しておくことが望ましい。

2. 設備の共用（開発品や受託製造品）

- R&D部門がGMP適用外の試製のために設備共有を行っていたが、製造設備の使用記録は残されていなかった。（問題が発生した場合、原因究明ができないリスクがあった。）
- 新たな化合物の製造を受託し、設備共有を行う場合における、当該化合物に関する情報（治療領域、生理活性、毒性等）の収集手順、当該情報を踏まえた設備共の可否の判断基準等が定められていなかった。



Check
Point

- 受託等で通常とは異なる使用を行う場合でも、設備共用による交叉汚染防止対策を行っているか？

3. 洗浄バリデーション

- ・ 結晶スラリーの通るボールバルブ等、洗浄が困難な箇所の分解洗浄を実施していなかった。実際にバルブを分解したところ、残留物が認められた。
- ・ キャンペーン生産を行っていたが、キャンペーン後の洗浄バリデーションについて、キャンペーン期間や最大製造バッチ数を考慮しておらず、ワースト条件で検討が実施されていなかった。
- ・ 残留許容値を設定し、スワブ法にて評価を実施していたが、残留許容値付近で測定対象物質を検出可能であることを検証していなかった。



Check
Point

- ・ 洗浄後の確認は適切に実施されているか？
- ・ 定期的な分解洗浄の必要性はないか？
- ・ 洗浄バリデーションにおける検討内容は適切か？
(条件、測定方法、対象品目等)



GMP省令改正案の構成

研究班案

赤字: 新設した条文
青字: 追記修正した条文

第一章 総則

第一条 趣旨

第二条 定義

第三条 適用の範囲

第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

第一節 通則

第四条 上級経営陣の責任

第五条 品質リスクマネジメント

第六条 製造販売業者との取決め

第七条 製造部門、品質部門

第八条 製造管理者

第九条 職員

第十条 製品標準書

第十一条 手順書

第十二条 構造設備

第十三条 製造管理

第十四条 品質管理

第十五条 製品品質の照査

第十六条 安定性モニタリング

第十七条 原料等の供給者管理

第十八条 外部委託業者の管理

第十九条 製造所からの出荷の管理

第二十条 バリデーション

第二十一条 変更の管理

第二十二条 逸脱の管理

第二十三条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

第二十四条 回収処理

第二十五条 自己点検

第二十六条 教育訓練

第二十七条 文書及び記録の管理

第二節 原薬の製造管理及び品質管理

第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

第五節 雑則

第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

注) 条の並びは変更しています。



第四条 上級経営陣の責任

コンセプト・背景

ICH Q10(医薬品品質システムガイドラインについて(2010/2/19 薬食審査発0219第1号 薬食監麻発0219第1号))の考えを導入

- 医薬品のライフサイクル全期間での継続的改善を促進する。
- 医薬品製造のための近代的な品質システムを作成し、既存のGMPを増強する。

海外での導入状況

- EU GMPに導入(2013/1)
- PIC/S GMPに導入(2017/1)

国内事情

- 国内医薬品製造業者における不正製造問題に対する第三者委員会報告書(2015/11)



第四条 上級経営陣の責任

コンセプト

- 上級経営陣が、医薬品品質システムの確立と実施の責任を持つとした。
- 省令には、上級経営陣が責任を負うべき業務として、医薬品品質システムに係る重要事項を明示。
 - 一. 品質方針の確立
 - 二. 品質目標の設定と周知及び評価
 - 三. 適切な資源配分及び従業員への教育訓練の提供
 - 四. マネジメントレビューの実施
 - 五. 情報伝達の仕組みの構築/維持

第四条 上級経営陣の責任

省令案文

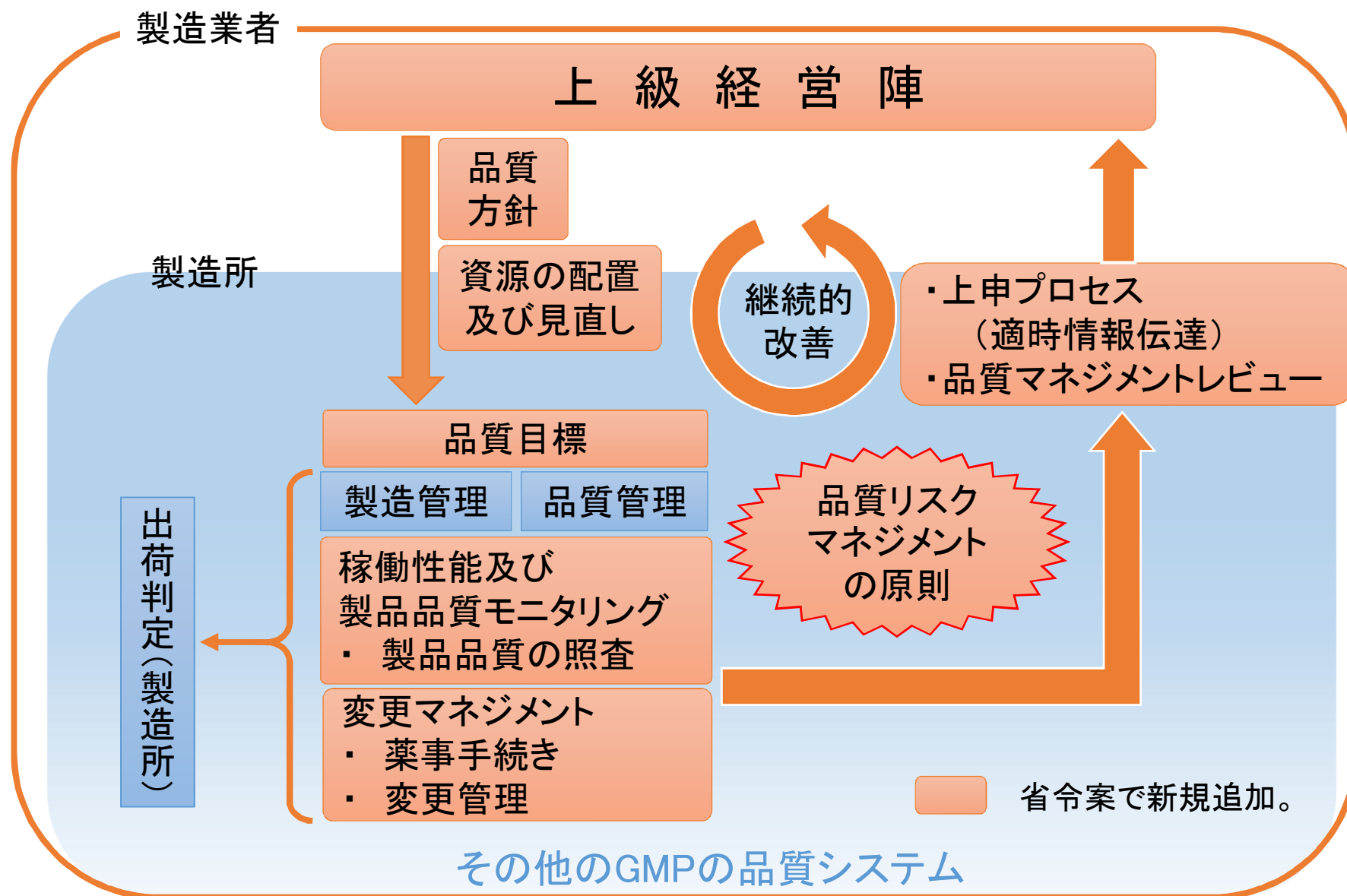
(上級経営陣の責任)

第四条

上級経営陣は、医薬品品質システムの確立及び実施並びにその実効性に責任を持ち、次に掲げる業務を行うこと。

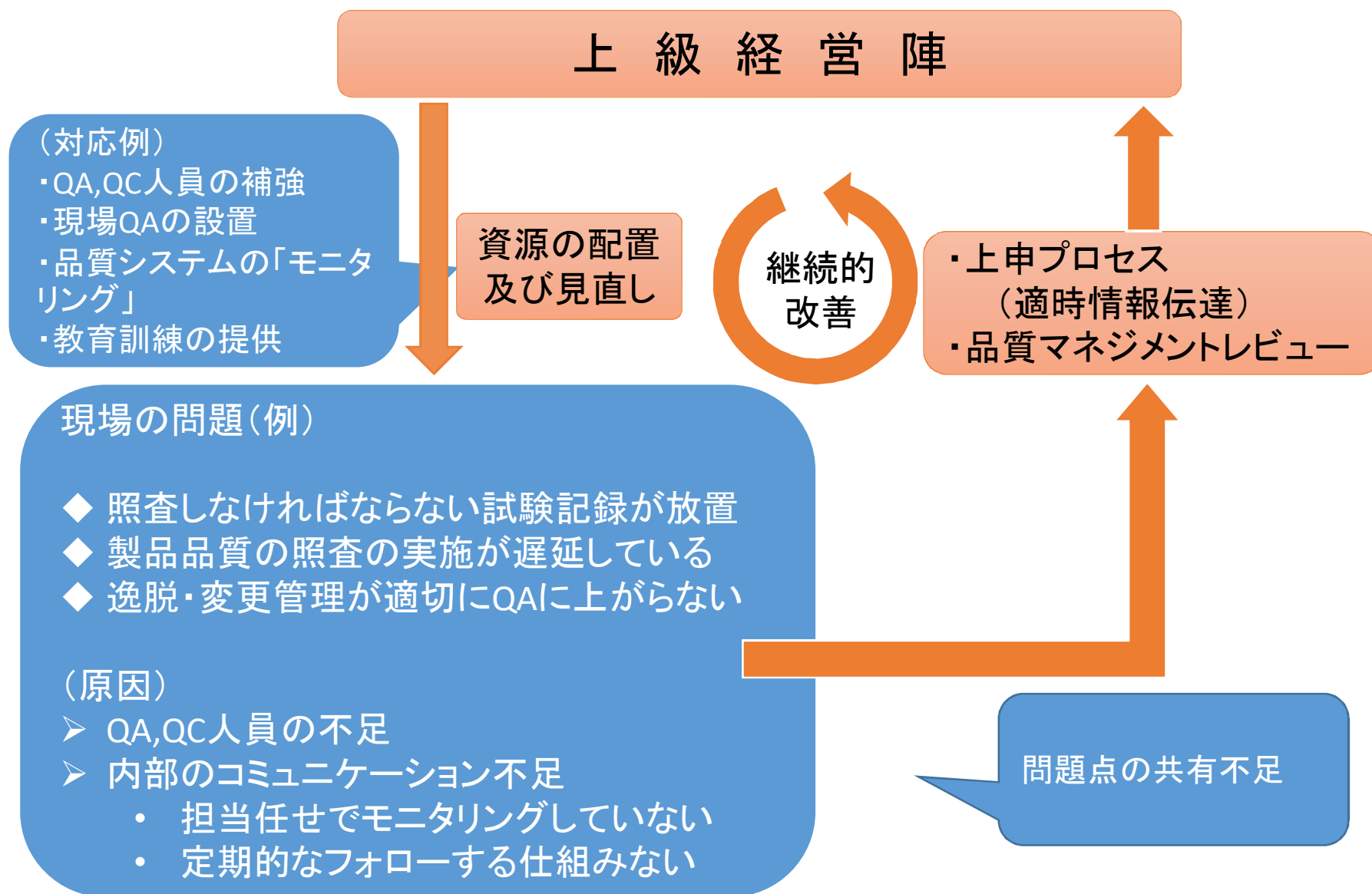
- 一. 品質方針を確立し、医薬品品質システムの要素を文書化すること。
- 二. 製造所ごとに、品質目標を定め、医薬品品質システムに関連する全ての職員及び組織全体にそれを周知し、実効性を評価すること。
- 三. 品質方針および品質目標を達成するために、必要な資源を配分するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。
- 四. 製造所ごとにマネジメントレビューを定期的実施し、必要に応じて、品質方針と品質目標を達成するための資源を配分すること。
- 五. 製造所ごとに、製品品質及び医薬品品質システムの問題等に係る情報を、すべての職員から適時に上げるための情報伝達の仕組みを、構築、維持すること。

● 用語は、ICH Q10の用語をできる限りそのまま用いた。





マネジメントレビューの活用（例）



組織管理

- 特定の1名が主要なGMPの責任者を兼任して、業務が集中していたことにより、製品品質の照査が実施できていなかった。OOSの試験結果が照査で見過ごされ適合と判定されており、最悪の場合、回収が必要となる可能性があった。さらに、逸脱発生時の原因調査が不十分で、CAPAが実施されていなかった。

組織管理

- 企業買収や競争激化による、経営状態の悪化で人員減少から以下の不備が確認された。
 - ✓ 設備のメンテナンスや補修が適切に実施されておらず、製造の用途に適さない状態であった。
 - ✓ 洗浄が手順書どおり作業が実施されておらず、洗浄不十分の状態であった。
- 担当者への教育訓練不足により、作業担当者が逸脱やOOSの発生に気付かず、責任者へ報告していなかった。



Check
Point

- 経営層は製造所の状態を把握できているか？そのための報告のシステムが整備されているか？
- 問題が認められる場合に、適正なリソース配分等の必要な措置を行っているか？



医薬品製造所における品質リスクマネジメントの活用 及び医薬品品質システムを取り込みに関する研究

- 対象：国内の医薬品製造所
- 期間：2019年4月～5月にかけて
- 目的：厚労科研班及び厚労行政推進調査事業（櫻井班）の活動の一環として、製薬企業がPQSを導入・運用するにあたって直面している課題等を明らかにし、その課題解決のヒントとなるような参考資料の作成を検討する。

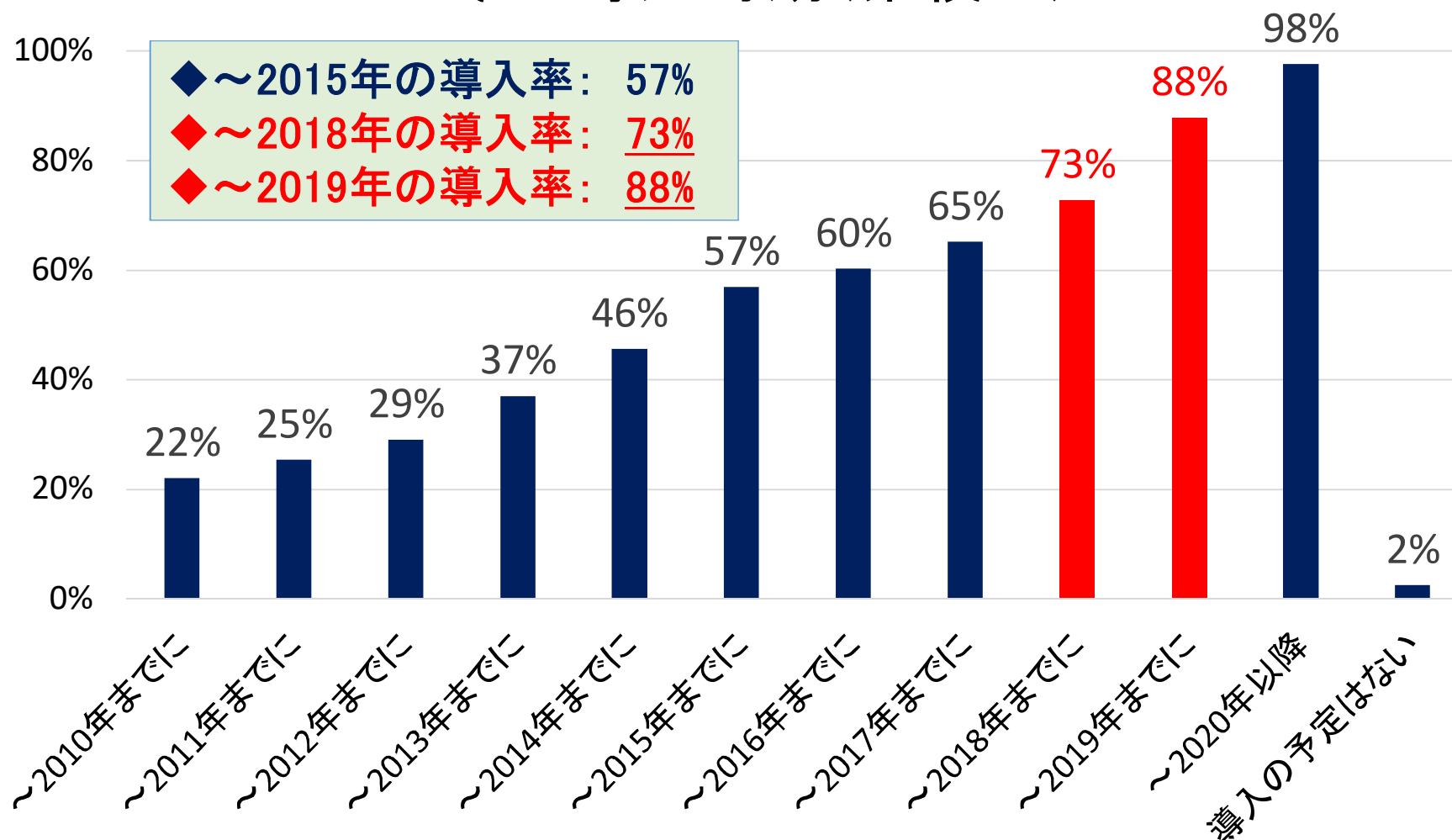
（質問項目）

- ・ PQSの導入時期
- ・ PQSを導入しない理由
- ・ PQSの導入における課題
- ・ 研究班が過去に作成した手順書事例の活用状況
- ・ 研究班に作成してほしい手順書事例
- ・ 研究班が作成する手順書事例に対する要望

日本製薬団体連合会（日薬連）の協力を得て、アンケートを実施

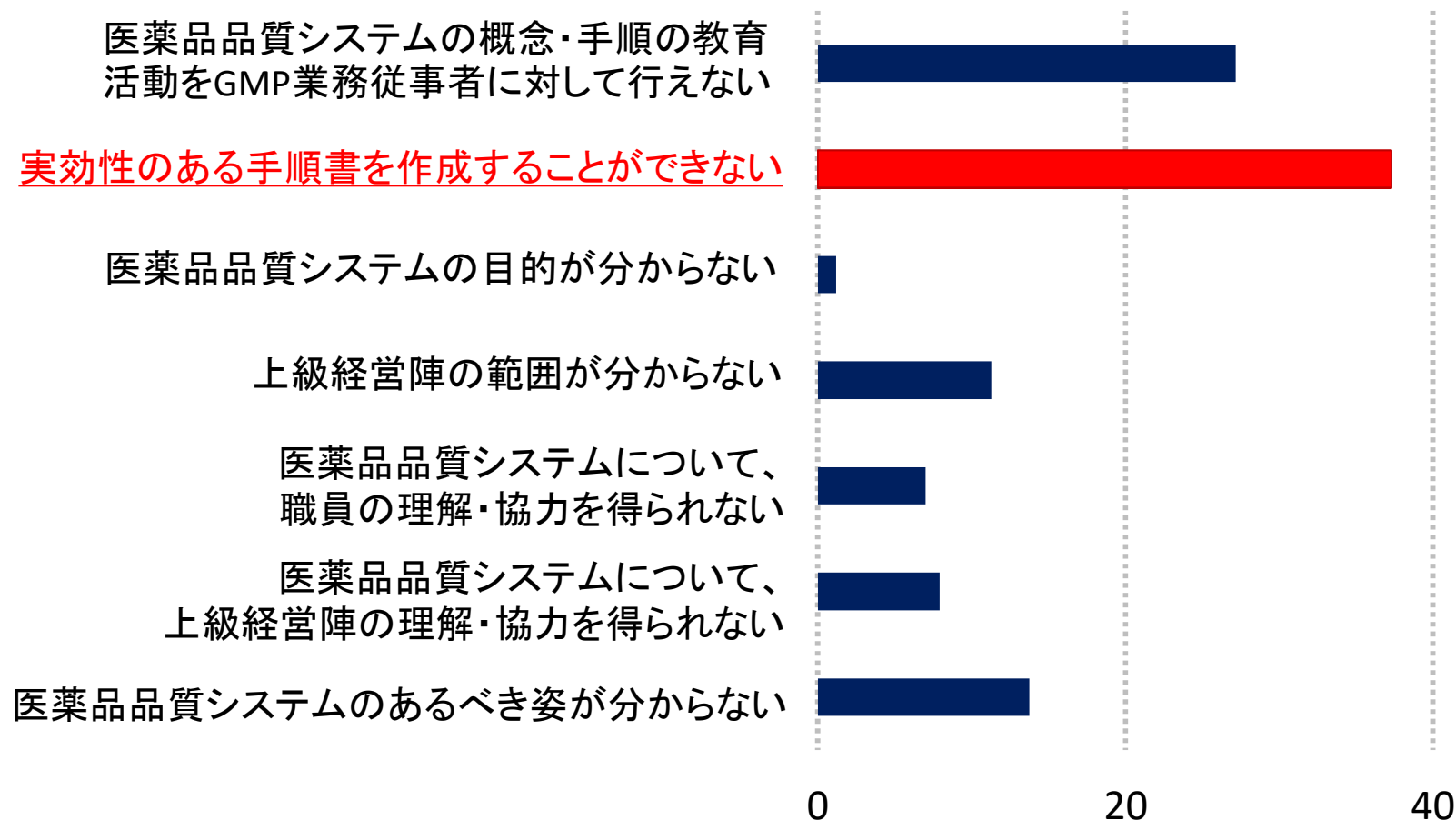
⇒ 327製造所から回答

PQSの導入時期（累積％）



解決できていない問題点 その1

【医薬品品質システム】（複数回答可、%）



解決できていない問題点 その2

【品質方針・品質目標の構築】(複数回答可、%)

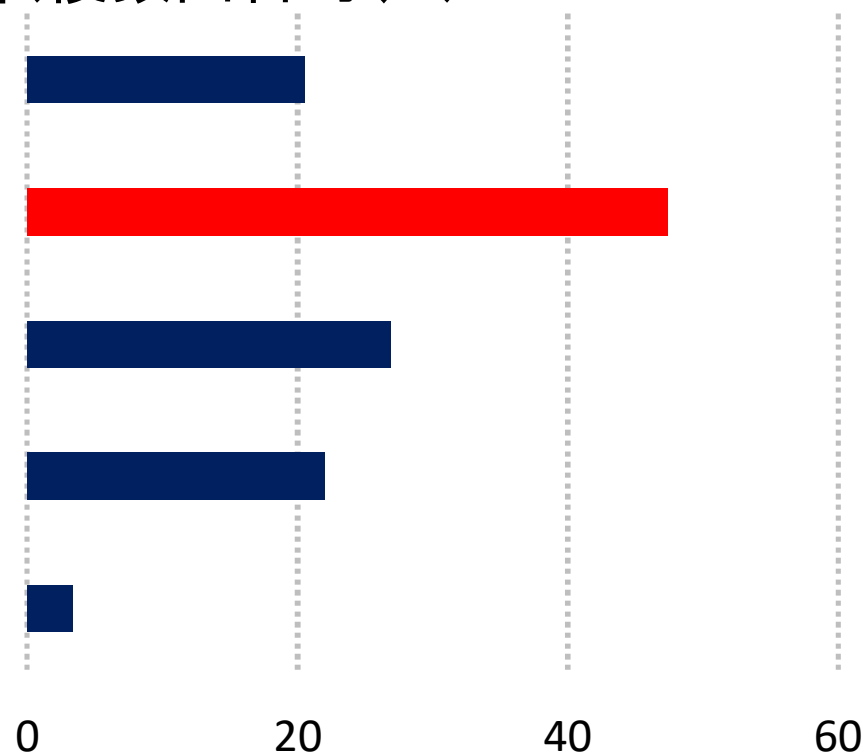
品質方針・品質目標を現場の従業員に伝
対する方法が難しい

有効かつ効果的な業績評価指標(KPI)の
設定方法が分からない

実効性のある手順書を作成することがで
きない

実効性のある品質計画(品質目標)の決
め方が分からない

品質方針の決め方が分からない

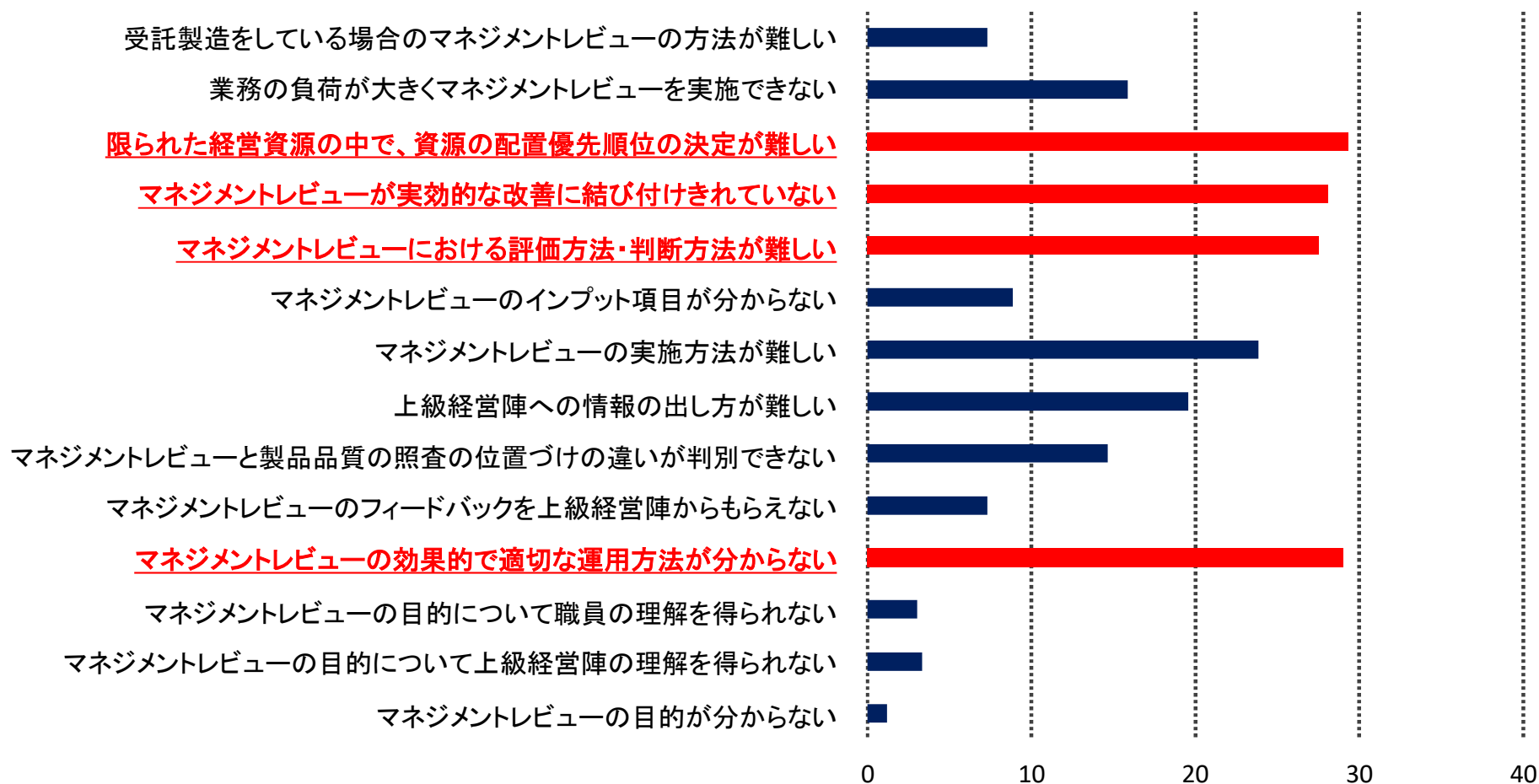


【医薬品品質システム】：「PQSの目的の理解」や「上級経営陣・職員の理解」は進んでいる。しかし、運用面で課題がある。

【品質方針・品質目標】：有効・効果的な業績評価指標(KPI)の設定に課題がある。

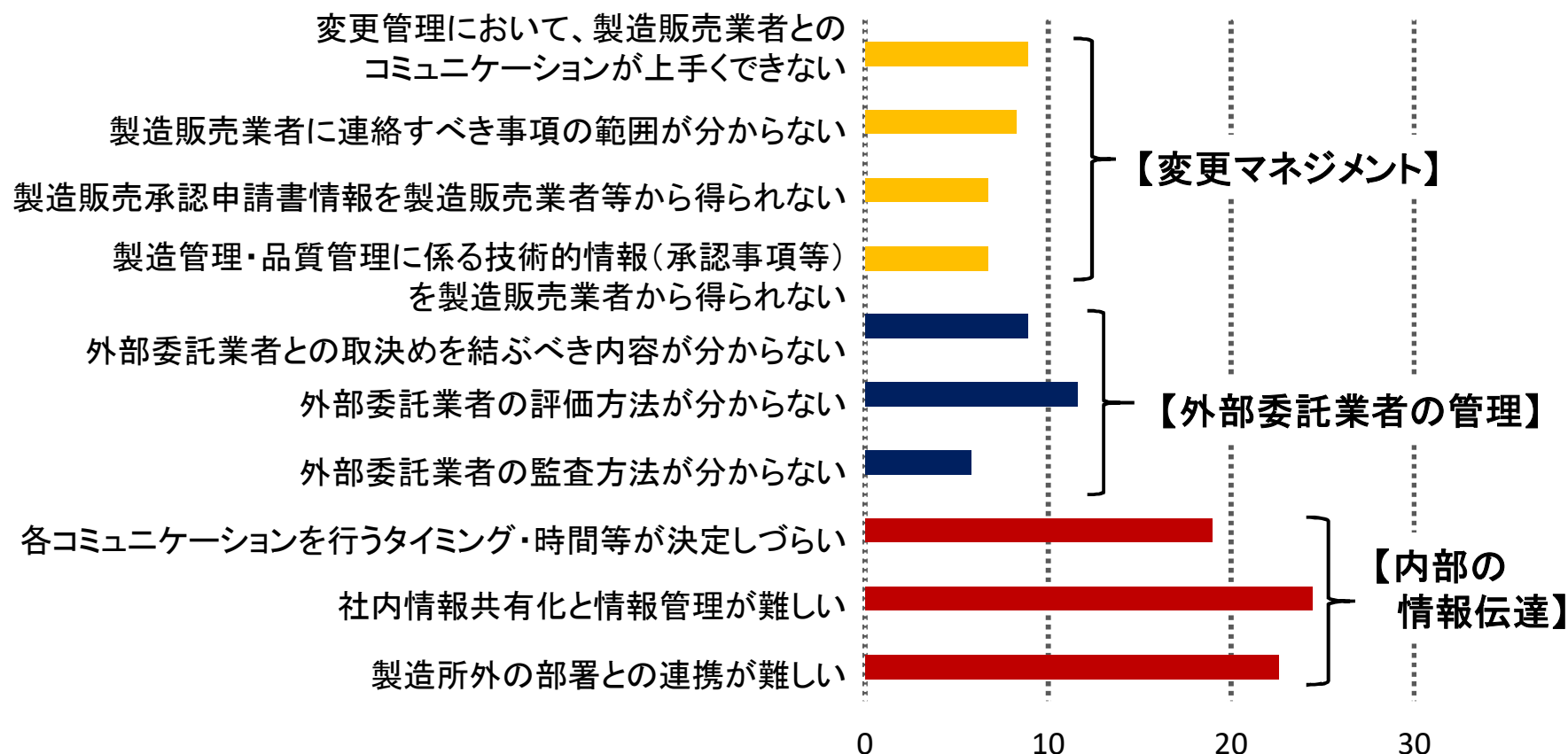
解決できていない問題点 その3

【マネジメントレビュー】(複数回答可、%)



解決できていない問題点 その4

【変更マネジメント】【外部委託業者の管理】【内部の情報伝達】 (複数回答可、%)



解決できていない問題点 その5

【その他】(複数回答可、%)

部門毎に、医薬品品質システムの重要性の認識が異なる

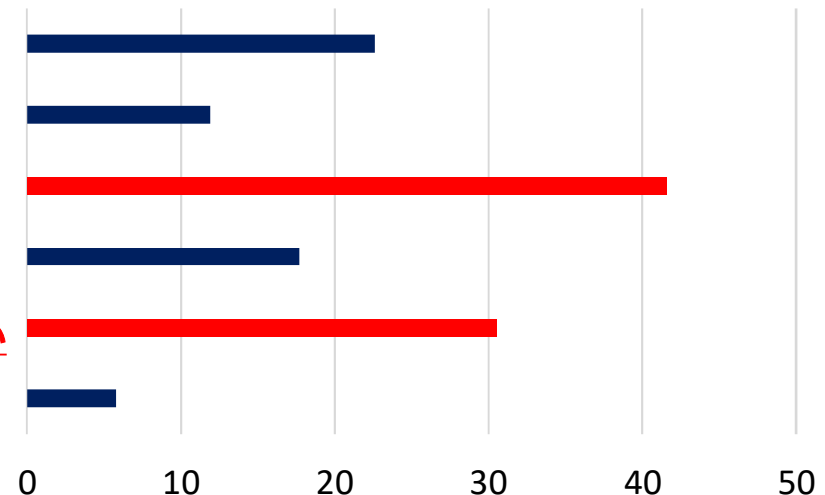
開発から商用の技術移転の適切に受けられない

知識管理の実施方法が分からない

リスクマネジメントの取組み方法が分からない

CAPAにおける予防措置まで行くことが中々できない

CAPAの取組み方法が分からない



【解決できていない問題点のまとめ】

- 多く（3割以上）の企業が課題として挙げている項目
- ① 医薬品品質システムに関する実効性のある手順書の作成
- ② 有効・効果的な業績評価指標（KPI）の設定
- ③ 知識管理の実践方法
- ④ 十分なCAPAの実施



厚労科研(櫻井班)が提供したサポートツール

■ 製品品質の照査の事例

平成26年6月13日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡「製品品質の照査報告書記載例について」

<http://www.pmda.go.jp/files/000202986.pdf>

■ 医薬品品質システム、品質リスクマネジメント、品質マニュアル、マネジメントレビューの手順書見本

平成29年7月7日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡「医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントの活用について」

<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0001.html>

■ サイトマスターファイル事例

製薬協・APAC (Asia Partnership Conference of Pharmaceutical Associations) での課題としてアジア規制当局、業界団体も調整して作成した。

<https://www.pmda.go.jp/files/000224441.pdf>

PQSワークショップの開催について

- GMP省令改正案では、上級経営陣の責務等、PQS に関連する新たな要求事項となる。
- PQS に関する要求事項の理解を深め、適切な運用を実現しておく必要がある。
- 医薬品の品質保証業務を担っている実務担当者を参加者に迎え、ディスカッションを中心としたワークショップを実施（第1回富山県2019年3月、第2回山口県2019年6月）。

PQSワークショップ(富山)



**参加者:57名
8グループに分割
ファシリテータ7名**



「新医薬品承認審査予定事前面談におけるGMP調査申請・調査実施スケジュールの確認」

《新医薬品承認審査予定事前面談》

※GMP調査申請・調査実施スケジュール等に関する質問については、「**新規GMP適合性調査のスケジュールに関する説明**」を参照してください。



(<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0017.html>)

「新医薬品の承認審査におけるGMP適合性調査のスケジュールに関する説明」

新医薬品の承認審査における GMP 適合性調査の
スケジュールに関する説明

平成 31 年 4 月 5 日

(独) 医薬品医療機器総合機構

医薬品品質管理部

① GMP 適合性調査申請の時期について

- 総合機構の GMP 適合性調査に要する標準的事務処理期間は 6 ヶ月としております。

表 1 に GMP 適合性調査申請時期、調査の実施時期（実施）等を示す。



(<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0017.html>)



表1 新医薬品の承認審査時における
GMP適合性調査のスケジュール

調査申請時期	調査時期(実地)(※2)	面談時に伝達された 部会開催時期	承認の目安時期 ※場合により、前 後の月に変動する 可能性があります。
8月下旬～ 9月上旬	12月上旬～中旬	1月または2月	3月承認
11月下旬～ 12月上旬	3月上旬～中旬	4月または5月	6月承認
2月下旬～ 3月上旬	6月上旬～中旬	7月または8月	9月承認
5月下旬～ 6月上旬	9月上旬～中旬	10月または11月	12月承認

「新医薬品の承認審査時におけるGMP適合性調査のスケジュールに関する説明」

新医薬品の承認審査時における GMP 適合性調査の
スケジュールに関する説明

平成 31 年 4 月 5 日

<お願い>

- ◆この  以外の、GMP調査スケジュールに関する質問がある場合
→別紙様式7（医薬品事前面談質問申込書）に質問を記入。
- ◆この  以外の、GMP調査スケジュールに関する質問がない場合
→別紙様式7にGMP調査に関する確認の記載は行わない。



(<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0017.html>)



GMP調査に関する事務連絡

「医薬品等適合性調査の申請に当たって提出すべき資料について」 令和元年6月17日 一部改訂

事 務 連 絡

平成31年 2月 7日

令和元年 5月 22日 一部改訂

令和元年 6月 17日 一部改訂

(別記) 御中

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

医薬品等適合性調査の申請に当たって提出すべき資料について

別紙1 新規適合性調査申請に当たって提出すべき資料

洗浄バリデーションの実施状況に関する資料

- 洗浄バリデーションの基準書(または手順書)の写し、又はその概要が分かる資料を提出してください。
- 調査対象品目と設備を共用する、全ての製品並びに全てのGMP省令が適用されない物品の成分が、適切に洗浄等できることが検証されていることを示す、直近の洗浄バリデーションの報告書の写しを提出してください。この資料は、対象機器、洗浄方法、評価項目、基準値が分かるものとしてください。

(留意事項)

設備を共用している製品及び物品をグルーピングして洗浄バリデーションを実施している場合は、グルーピングの根拠の分かる資料を提出してください。

<ご注意>

対象品目と設備を共用する製品等が、適切に洗浄されていることを検証した報告書。対象品目が適切に洗浄されていることを検証した報告書ではありません。



GMP調査に関する事務連絡

「書面調査における回答の電子メールによる提出方法について」

事 務 連 絡

平成30年11月16日

(別記) 御中

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、医薬部外品及び再生医療等製品適合性調査の書面調査における

回答の電子メールによる提出方法について



GMP調査に関する事務連絡

◆回答資料は、全てPDF形式の添付ファイルとしてください。

◆メールの件名

調査担当者名

(13桁のシステム受付番号)

提出社名

メール連番／総メール数

(例) Subject: 機構花子 (5123999999999) 未来製薬株式会社 1/2

半角スペース

システム受付番号の、
() は、半角

◆メールの容量上限: 10MB

◆メールアドレス: hinkan-gmpdesktop@pmda.go.jp

◆回答提出後1時間以内に、PMDAより自動返信。→受信の成功・失敗をご確認ください。

<ご注意>

1つのメールに、複数の調査申請に係る資料を添付しないようにしてください。
(システム受付番号ごとに回答メールを作成してください。)

- ✓ 技術専門職職員（GMP担当）
- ✓ 嘱託職員（GMP/GCTP担当）
- ✓ 在宅嘱託職員（GMP調査担当）

➤ 原則在宅勤務であり、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していただきます。

海外での実地調査や国際業務（PIC/S, ICH）等、国際的な活動を通して国民の健康と安全を守るという、使命感と意義に共感いただける方をお待ちしております!!

採用情報の詳細は以下のURLへ
(<http://www.pmda.go.jp/recruit/0001.html>)





ご清聴ありがとうございました。

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

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
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency(PMDA)



〒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