



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

品質確保に関するPMDAの取組と 最近の指導事例について

GMP事例研究会
2024年 9月20日

PMDA医薬品品質管理部 本間ひとみ

本日の内容

1. PMDA、医薬品品質管理部の紹介

2. PMDA医薬品品質管理部の取組

- GMP適合性等調査、不備事例
- PIC/S、国際活動
- リスクコミュニケーションの推進
- 都道府県との連携、GMPトレーニング支援

3. 連絡事項

おことわり

本日も話す内容には、演者の見解、考察も含まれています。すべてがPMDAの公式見解を示すものではありません。

PMDAの業務

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

承認審査

医薬品等の品質・有効性・安全性について助言、承認審査

安全対策

市販後の安全性情報の収集、分析、提供

健康被害救済

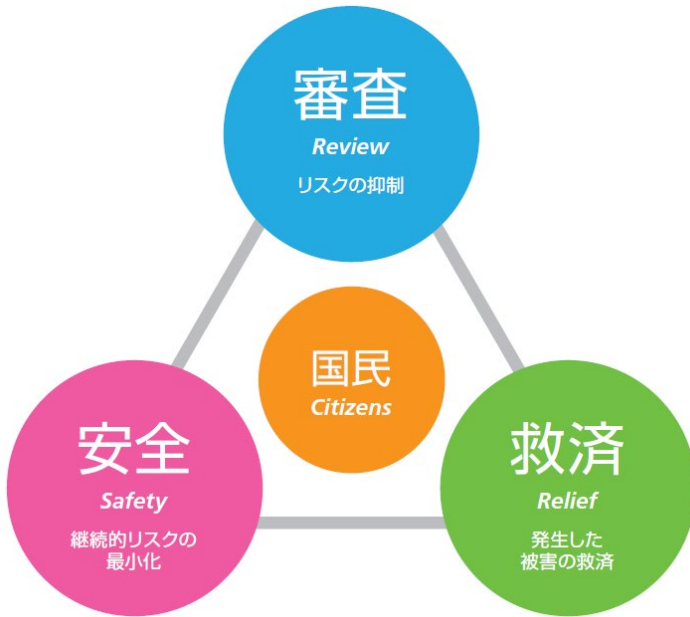
医薬品等による健康被害の迅速な救済



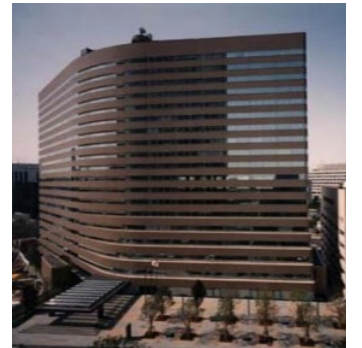
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

組織図(概略)



新霞が関ビル



| PMDAの理念

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かな判断を行います。
- 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。

PMDAパーパス

医薬品・医療機器等を取り巻く環境は日々変化しています。PMDAもこの変化に柔軟に対応していくために、更に成長し、皆さまとともに、皆さま一人ひとりが生き生きと健やかに生きることができる世界を作りたい、パーパスにはそのような思いが込められています。全役職員一人ひとりがパーパスを向き合い業務にあたることで、世界中の皆さまとつながりながら、「明日のあたりまえ」をつくり続けます。

健やかに生きる世界を、ともに、明日へつなぐ

私たち PMDA は、科学と情報を駆使する「知」の技術と、
世界と未来を見据え、寄り添い、調和させる「人」の力、
審査・安全・救済の「セイフティ・トライアングル」で、
誰もが安心でき、一人ひとりが健やかに生き生きと輝く、
そんな日常を支える“ライフ・プラットフォーム”として、
ともに、「明日のあたりまえ」をつくり続けていきます。

第4期中期計画から第5期中期計画へ

【第4期中期計画】（R1～R5年度）

＜品質管理関係＞

ア GMP実地調査の充実

- ・GMP実地調査体制の拡充を図り、製造管理又は品質管理に注意を要する程度、過去の調査実績、国際連携等を総合的に考慮しつつ、製造所への実地調査をより充実させる。

イ 無通告査察の着実な実施

- ・製造所のGMPレベルの向上を図るため、無通告査察を着実に実施する。

ウ 連続生産等新しい製造技術への的確な対応

- ・連続生産等の新しい製造技術に関し、審査部門との連携の推進等により、情報収集、ガイドラインの作成協力を行うなどの的確な対応を図るとともに、必要な相談体制を構築する。

エ 都道府県等の職員の資質向上への貢献

- ・合同調査等の実施の促進を図り、都道府県等の職員の資質向上に貢献する。



【第5期中期計画】（R6～R10年度）

＜品質管理関係＞

ア GMP実地調査の充実

- ・製造所における製造管理・品質管理のさらなる徹底及び安定供給の確保を図るため、製造管理・品質管理に注意を要する程度、過去の調査実績、国際連携等を総合的に考慮しつつ、製造所への実地調査をより充実させる。

イ 無通告査察の着実な実施

- ・製造所のGMPレベルの向上を図るため、無通告査察を着実に実施する。

ウ 新しい製造技術への的確な対応

- ・連続生産等の新しい製造技術に関し、審査部門との連携の推進等により、情報収集、ガイドラインの作成協力を行うなどの的確な対応を図るとともに、ニーズに即した相談体制を充実させる。

エ 都道府県等の職員への教育支援の充実

- ・都道府県等の職員の資質向上に資するため、合同調査等の実施などGMP教育に係る支援を充実させる。

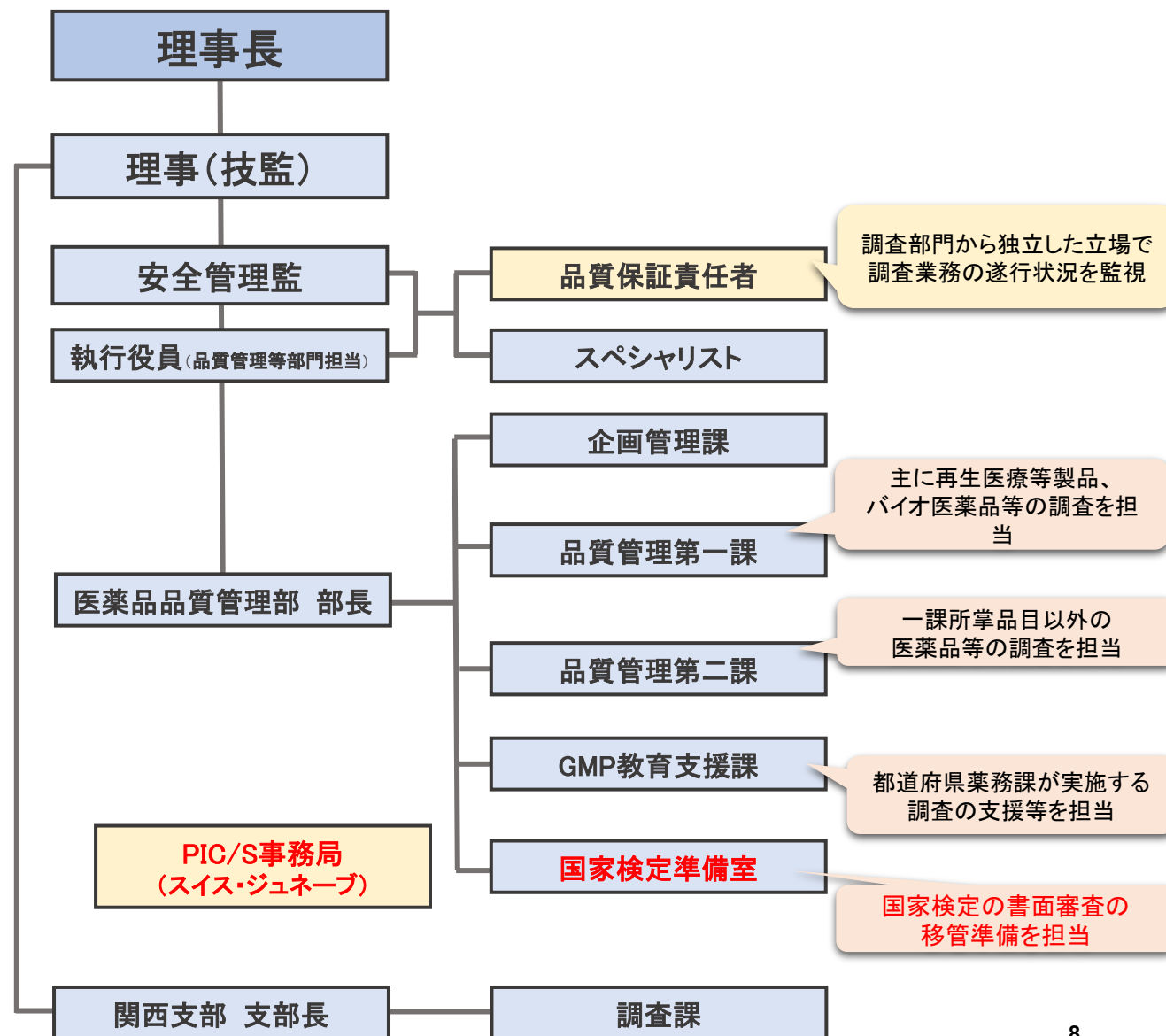
オ 医薬品品質にかかるリスクコミュニケーションの促進

- ・GMP適合性調査における指摘事例の公表などを通じ、医薬品品質にかかる関係者間のリスクコミュニケーションを促進する。

PMDA医薬品品質管理部

2024年 4月～

- 国家検定準備室を設置
- PIC/S事務局に職員を派遣



国家検定（書面審査）のPMDAへの移管

【2024年6月6日厚生科学審議会 医薬品医療機器制度部会 厚生労働省資料より抜粋】

（7）国家検定制度の見直しについて①（検定手法の合理化）

背景・課題

- 厚生労働大臣が指定する医薬品等（ワクチン、血液製剤等）は、検定を受け、かつ、これに合格したものでなければ販売、授与等をしてはならないとされている（医薬品医療機器等法第43条）。そのため、これらの医薬品の製造時には、企業が全てのロットの試験検査（自家試験）を実施するとともに、国家検定として、国立感染症研究所が試験検査及び書面審査（自家試験の確認を含む。）を実施している。
- 検定制度が創設された1940年代とは状況が異なり、現在、医薬品の製造過程における品質確保の行政による監督として、GMP省令の策定及びGMP調査が行われており、企業の品質管理・試験技術も大幅に向上し、国の機関により重ねて実地試験を実施せずとも、品質の確認・確保が可能となっている。
- そのため、これまでも、検定手法の合理化を進めており、厚生労働科学研究班による科学的な検討を踏まえ、書面審査を中心とした審査手法で評価が可能と考えられる品目※については、当該手法への移行や承認当初から当該手法で検定を行っている。
※ ワクチン67品目中5品目（組織培養不活化ダニ媒介性脳炎ワクチン、20価肺炎球菌ワクチン、23価肺炎球菌ワクチン、コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチン、組換えコロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン；2024年5月末時点）
- 一方で、書面審査のみで検定が可能と考えられる品目であっても、同法上の「検定」の文言については、法令上現物を検査するものと解されることから、現状、試験品を採取し、現物を確認することが必要となっている。

検討の方向性（案）

- 厚生労働科学研究班による科学的な検討の結果、書面審査で検定が可能と考えられる品目に対しては、順次実地試験を不要とする※。また、書面審査が可能となったものから順次検定機関をPMDAに移管する。
※ ただし、製品の品質や安全性が疑われる場合など必要時には、実地試験をJIHSに委託し実施する予定。
- 検定手法の更なる合理化を図るため、同法上の「検定」の文言の見直しを行い、書面審査のみでの検定手法も可能となる文言に改める。

【独立行政法人医薬品医療機器総合機構 令和6年度計画より抜粋】

ワクチン等国家検定業務の適切な実施

- 国家検定業務に係る関連規程・手順の整備等を行う。
- 令和7年度以降の国家検定業務移管に備え、国立感染症研究所への派遣等を通じた国家検定の審査技能の習得・向上により国家検定業務担当者の育成を図る

<https://www.pmda.go.jp/files/000267757.pdf>

|PIC/S事務局(ジュネーブ)への職員の派遣



派遣期間 : 2024年4月1日～2026年3月31日(2年間)

担当業務 : PIC/S加盟当局のGMP基準の国際調和、GMP調査員のトレーニングに関する業務

- GMPの国際調和を促進するための、PIC/S加盟当局による新たな国際貢献の形
- PMDAは、オンタイムで世界のGMPの変化に関する情報を収集することが可能
→得られた情報を活用して、PMDAのGMP調査能力の向上に繋げる
- WHOとの協力関係の強化のための活動も実施

本日の内容

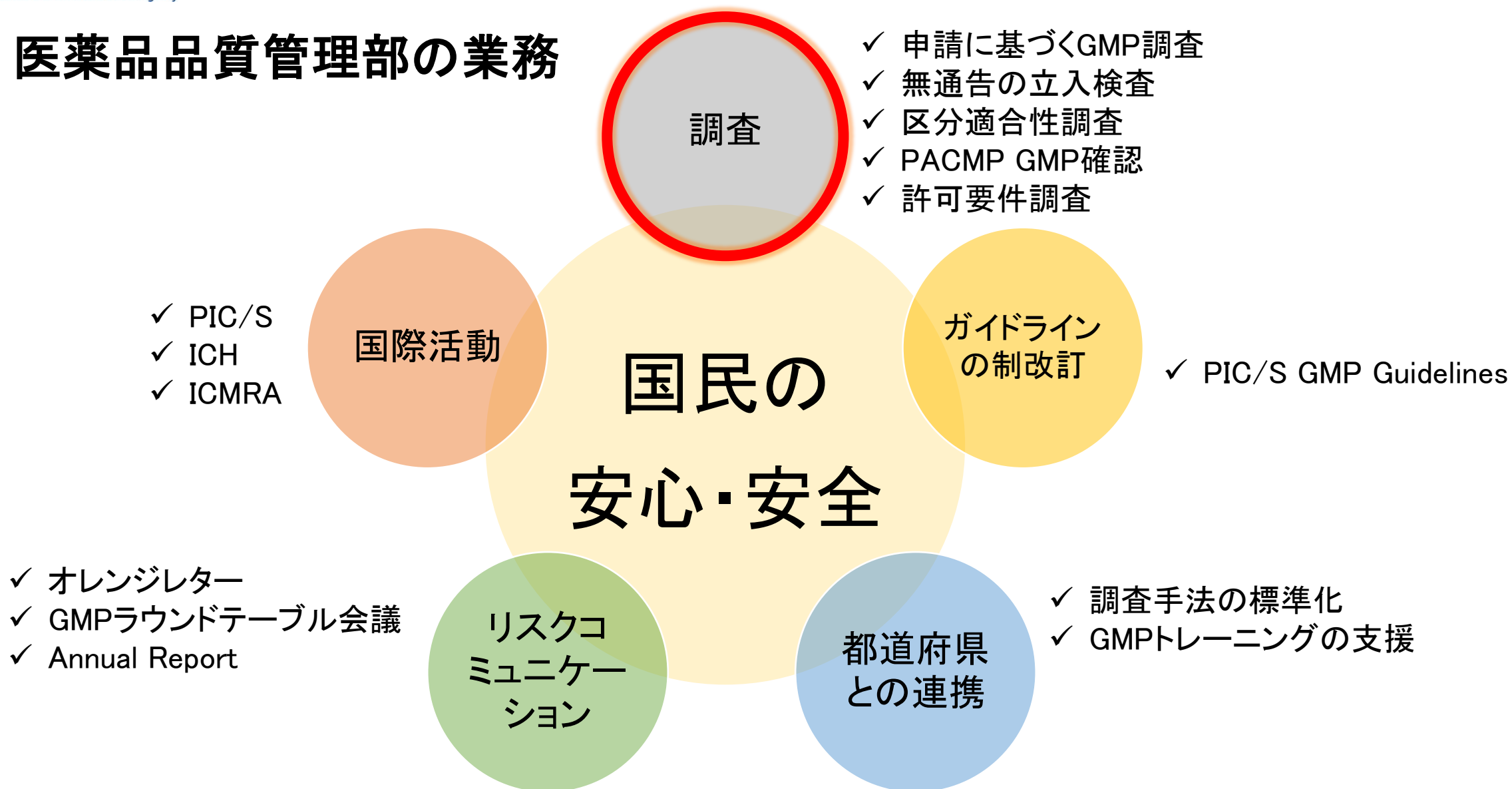
1. PMDA、医薬品品質管理部の紹介

2. PMDA医薬品品質管理部の取組

- GMP適合性等調査、不備事例
- PIC/S、国際活動
- リスクコミュニケーションの推進
- 都道府県との連携、教育支援

3. 連絡事項

医薬品品質管理部の業務



実施調査（GMP調査）の傾向

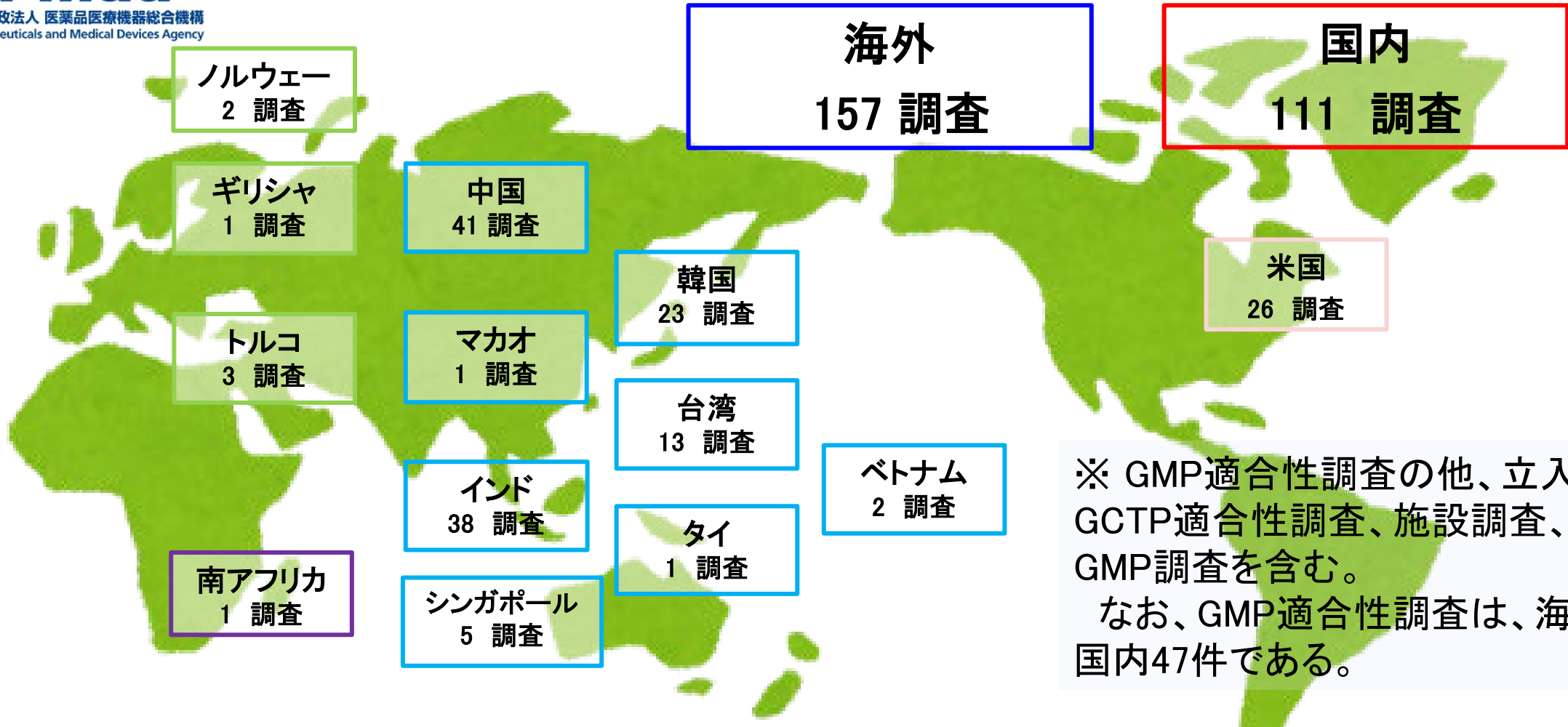
GMP適合性調査

- 調査申請ごとのリスク評価に従って実地調査先を選定
- 国内の他、アジア地域に注力
- PIC/S加盟当局の査察報告書等を入手し、適切と判断されれば
実地→書面 と変更する運用

立入検査

- 大臣許可製造所に加え、知事許可製造所に対する調査の増加
（都道府県との合同の無通告による立入検査）

GMP等実地調査※実績 《2023年度》



※ GMP適合性調査の他、立入検査、GCTP適合性調査、施設調査、治験薬GMP調査を含む。
なお、GMP適合性調査は、海外152件、国内47件である。

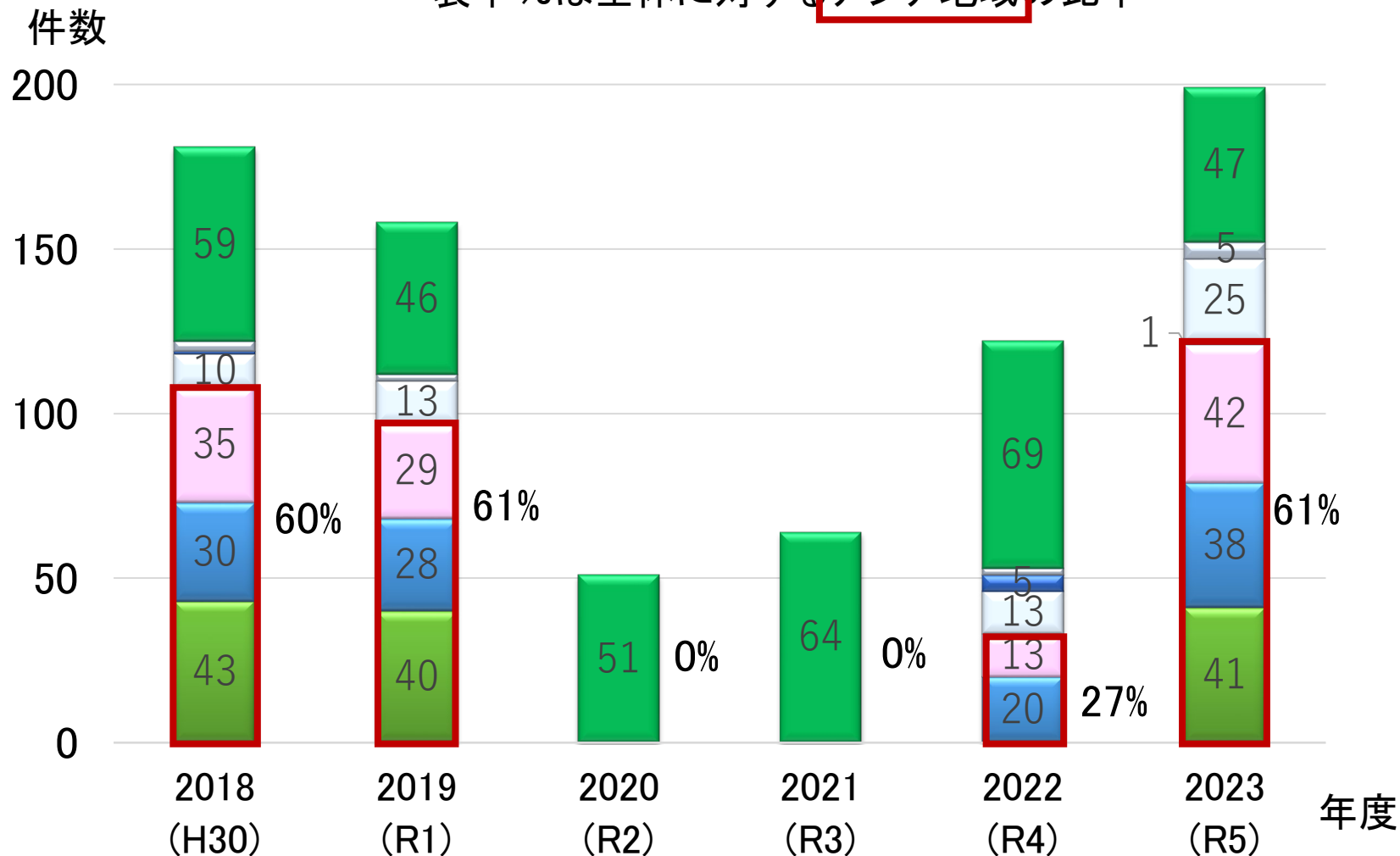
中国の調査を2023年5月に再開
2023年度は、アジア地域を中心に海外13か国にて157調査を実施（海外調査数がコロナ前の水準に戻った）

上記に加え、約2,000件/年の書面調査を実施

GMP適合性調査の実地調査件数(国内・海外) 地域別年次推移〔2018-2023年度〕

■ 中華人民共和国 ■ インド ■ その他のアジア ■ アフリカ ■ 北米 ■ 中南米 ■ ヨーロッパ ■ 日本

表中%は全体に対する **アジア地域** の比率



品質問題事案の再発防止に向けた取り組み

後発医薬品の安定供給等の実現に向けた産業構造のあり方に関する検討会 報告書 要約版 (2 / 6)

対策の方向性 1 製造管理・品質管理体制の確保

課題

- 品質が確保された後発医薬品を安定的に供給し続けるに当たり、製造管理及び品質管理の徹底は当然の前提
- 後発医薬品企業においては自らの襟を正し、産業全体が一丸となって信頼回復と供給不安の解消、再発防止に取り組むべき

具体策

徹底した自主点検の実施

- JGA会員企業以外も含めた全企業で、徹底した自主点検を早急に実施
- 第三者である外部機関の活用も推奨 ● 書面点検と従業員ヒアリング
- 点検結果を公表、所管都道府県・厚生労働省へ確実に報告

ガバナンスの強化

- 法令遵守を含むガバナンスの強化や人材育成を推進
- 各社のクオリティ・カルチャーの醸成、OJT・座学によるGMP教育だけでなくクオリティ・カルチャーの醸成を踏まえた人材育成、
- 業界団体を中心に、外部研修や、品質管理を重視した人事評価、ベストプラクティスの共有、企業間での知識・技能の伝達等により自らの長い風土改善を推進

薬事監視の向上

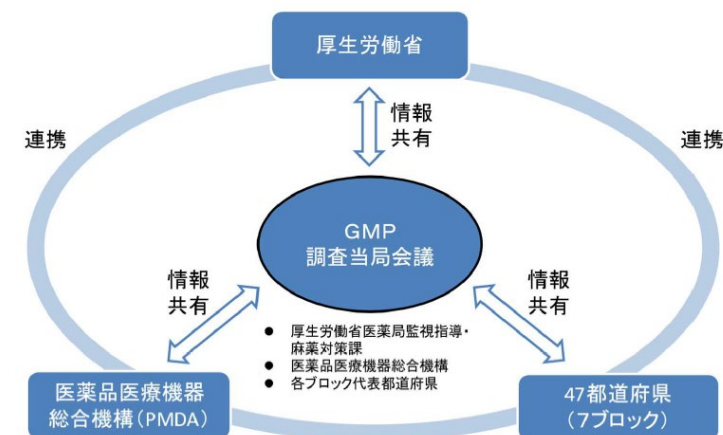
- 都道府県とPMDAが連携して高リスク製造所への無通告立入検査を行う取組の開始
- 国と都道府県の薬事監視の速やかな情報共有を含めた連携体制の整備

◆ 都道府県との合同の無通告査察

- 監麻課主導のリスク評価に基づく、対象製造所の選定
- 自主点検に続く無通告立入検査
 - 求めに応じてPMDAが支援等を実施

◆ 都道府県へのGMPトレーニング支援の充実

- 都道府県調査へPMDA調査員の派遣(求めに応じて) 等



連携・支援強化

後発医薬品の安定供給等の実現に向けた産業構造のあり方に関する検討会報告書(令和6年5月22 日)要約版より

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

GMP省令(令和3年8月1日改正)の構成 第二章まで



赤字: 新設された条文
青字: 追記・削除を含む条文
青字: 修正された条文

第一章 総則

第一条 趣旨

第二条 定義

第三条 適用の範囲

第三条の二 承認事項の遵守

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

第三条の三 医薬品品質システム

第三条の四 品質リスクマネジメント

第四条 製造部門及び品質部門

第五条 製造管理者

第六条 職員

第七条 医薬品製品標準書

第八条 手順書等

第八条の二 交叉汚染の防止

第九条 構造設備

第十条 製造管理

第十一条 品質管理

第十一条の二 安定性モニタリング

第十一条の三 製品品質の照査

第十一条の四 原料等の供給者の管理

第十一条の五 外部委託業者の管理

第十二条 製造所からの出荷の管理

第十三条 バリデーション

第十四条 変更の管理

第十五条 逸脱の管理

第十六条 品質情報及び品質不良等の処理

第十七条 回収等の処理

第十八条 自己点検

第十九条 教育訓練

第二十条 文書及び記録の管理

第二節 原薬たる医薬品の製造管理及び品質管理

第二十一条 品質管理

第二十一条の二 安定性モニタリング

第二十二条 文書及び記録の保管

第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

第二十三条 無菌医薬品の構造設備

第二十四条 製造管理

第二十五条 教育訓練

第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

第二十五条の二 生物由来医薬品等に係る医薬品製品標準書

第二十六条 生物由来医薬品等の製造所の構造設備

第二十七条 製造管理

第二十八条 品質管理

第二十九条 教育訓練

第三十条 文書及び記録の保管

第三十一条 記録の保管の特例

指摘事項のトレンド: 中程度以上の不備事項

	2019年度	2020年度	2021年度	2022年度	2023年度
1	DI関連	バリデーション	逸脱処理	組織管理、品質マネジメント	逸脱処理
2	バリデーション	逸脱処理	DI関連	バリデーション	バリデーション
	製造指図記録、手順			供給者管理	文書管理 DI関連 試験室異常、OOS、OOT処理
3	洗浄・洗浄バリデーション	試験記録、試験手順	試験記録、試験手順	文書管理	他8項目
		試験室異常、OOS、OOT処理	無菌性保証	DI関連	
4	試験記録、試験手順	組織管理、品質マネジメント	他5項目	無菌性保証	
		施設、設備機器の管理		製品品質の照査	
5	逸脱処理	他6項目		他5項目	2023年度の中程度の不備事項 → Annual Report FY2023にて公表
	文書管理				

指摘事項のトレンド:軽度の不備事項

	2019年度		2020年度		2021年度		2022年度		2023年度	
1	製造指図記録、手順	53	製造指図記録、手順 原材料・中間体の管理	48	原材料・中間体の管理	49	製造指図記録、手順	49	製造指図記録、手順	43
2	施設、設備機器の管理	48	施設、設備機器の管理	40	製造指図記録、手順	48	原材料・中間体の管理	44	原材料・中間体の管理	36
3	衛生管理、ユーティリティ	43	試験記録、試験手順	36	施設、設備機器の管理	43	文書管理	43	施設、設備機器の管理	33
4	原材料・中間体の管理	42	DI関連	34	文書管理	41	施設、設備機器の管理	38	文書管理	30
5	洗浄・洗浄バリデーション	35	バリデーション	31	試験記録、試験手順	36	試験記録、試験手順	30	逸脱管理	27
6	サンプリング、サンプル管理	34	逸脱処理	30	衛生管理、ユーティリティ 逸脱処理	33	サンプリング、サンプル管理	29	サンプリング、サンプル管理	24
7	文書管理	33	サンプリング、サンプル管理	29	サンプリング、サンプル管理	30	DI関連	26	試験記録、試験手順	23
8	製品の汚染・混同防止	33	文書管理	27	バリデーション DI関連	27	試薬・試液・標準品管理 衛生管理、ユーティリティ 逸脱処理	25	変更管理 組織管理、品質マネジメント	23
9	試験記録、試験手順 DI関連	32	衛生管理、ユーティリティ 製品の汚染・混同防止	26	洗浄・洗浄バリデーション 供給者管理	24	製品の汚染・混同防止	25	洗浄・洗浄バリデーション	22
10	バリデーション	30	試薬・試液・標準品管理	23	試験室異常、 OOS、OOT処理	22	供給者管理	21	衛生管理、ユーティリティ	22

注)本スライド以降で紹介する事例は実際の指摘事項を編集したものです。
実際の指摘に当たっては問題の背景や製品品質への影響を踏まえ発出をしております。
従って、ここに示した記載内容のみによって不備と判断されとは限らない旨ご留意ください。

最近の不備事例

- 製造所が改正GMP省令の内容を把握していなかった(複数あり、主に海外)
 - × 医薬品品質システムの構築・運用
 - × 製造販売業者等との連絡体制、取り決めの改訂 他

【英語版】

- 改正GMP省令
 - ・ 令和6年6月21日PMDAホームページ掲載
- 公布通知(逐条解説)
 - ・ 準備でき次第、PMDAホームページに掲載予定

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

GMP省令

- [医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 \[356KB\]](#) 
(平成十六年十二月二十四日厚生労働省令第百七十九号)
[令和三年四月二十八日厚生労働省令第九十号 一部改正]
- [Ministerial Order on the Standard of Manufacturing Control and Quality Control for Pharmaceuticals and Quasi-Pharmaceuticals\(Tentative Translation\).\[309KB\]](#) 
(Order of the Ministry of Health, Labour and Welfare No. 179 of December 24, 2004)
[Latest amendment: Order of the Ministry of Health, Labour and Welfare No. 90 of April 28, 2021]
(2024年6月21日掲載) 本英訳版は、日本製薬団体連合会 品質委員会のご協力の下、厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課が作成したものです。なお、逐語訳、直訳した箇所に加え、原文の解釈を分かりやすく示すために意訳した箇所があることに留意してください。

【お願い】

- ・ 海外製造所への改正GMP省令の共有にお役立てください
- ・ 日本の規制に関する情報を、製造所が把握できる体制を整えててください
- ・ 製造所との連絡体制の整備をお願いします

最近の不備事例 医薬品品質システムの構築・運用(1)

- 品質方針及び品質目標を定めていたが、職員に周知していなかった
- 品質方針は定めていたが、品質目標を定めていなかった

GMP省令 第三条の三(医薬品品質システム)

製造業者等は、実効性のある医薬品品質システムを構築するとともに、次に掲げる業務を行わなければならない。

一 製品品質を確保するための基本的な方針(以下「品質方針」という。)を文書により定め、当該文書に医薬品品質システムの手続等の構成要素を示すこと。

二 法第十七条第六項に規定する医薬品製造管理者及び法第六十八条の十六第一項に規定する生物由来製品の製造を管理する者(外国製造業者にあつては、法第十三条の三第一項の認定を受けた製造所の責任者又は当該外国製造業者があらかじめ指定した者)(以下「製造管理者」と総称する。)又は第四条第三項第一号に規定する品質保証に係る業務を担当する組織に、品質方針に基づいた製造所における品質目標を、文書により定めさせること。

三 製造所において医薬品品質システムに関わる全ての組織及び職員に対し、品質方針及び品質目標を周知すること。

〈略〉

最近の不備事例 医薬品品質システムの構築・運用(2)

- ・ マネジメントレビューの実施者・実施頻度・対象期間を規定していなかった
- ・ 上級経営陣がマネジメントレビューに関与したことの分かる記録がなかった
- ・ 上級経営陣からのアウトプットの有無やその内容の記録がなかった
- ・ 人的資源の配置の適切性を評価の対象外としていた

GMP省令 第三条の三(医薬品品質システム)

製造業者等は、実効性のある医薬品品質システムを構築するとともに、次に掲げる業務を行わなければならない。

一 ～ 二 <略>

三 製造所において医薬品品質システムに関わる全ての組織及び職員に対し、品質方針及び品質目標を周知すること。

四 品質方針及び品質目標を達成するため、必要な資源(個人の有する知識及び技能並びに技術、設備その他の製造所における製造管理及び品質管理に活用される資源をいう。)を配分するとともに、定期的に医薬品品質システムを照査し、その結果に基づいて所要の措置を講ずること。

五 前二号の業務に係る記録を、あらかじめ指定した者に作成させ、これを保管させること。

| 最近の不備事例 製造販売業者等との連絡体制(1)

・ 安定性モニタリング

規格に適合しなかった場合は製販への連絡が必要としていた。しかし、有効期間中に規格に適合しないおそれがある場合について製販へ連絡することとしていなかった

類似事例: ORANGE Letter No.9 [000263226.pdf \(pmda.go.jp\)](https://www.pmda.go.jp/000263226.pdf)

GMP省令 第十一条の二 (安定性モニタリング)

最終製品たる医薬品の製造業者等は、当該医薬品について、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる安定性モニタリングに係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。

一 ～ 五 <略>

2 最終製品たる医薬品の製造業者等は、前項第四号の評価の結果から、**当該医薬品の規格に適合しない場合又はそのおそれがある場合においては、当該医薬品に係る製造販売業者に対する速やかな連絡、医薬品の回収の判断に必要な情報の提供等、所要の措置をとるとともに、当該措置に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。**

GMP省令 第二十一条の二 (安定性モニタリング) ※第二節 原薬たる医薬品の製造管理及び品質管理 <略>

2 原薬たる医薬品の製造業者等は、前項第四号の評価の結果から、**当該医薬品の規格に適合しない場合又はそのおそれがある場合においては、当該医薬品に係る製造販売業者に対する速やかな連絡、医薬品の回収の判断に必要な情報の提供等、所要の措置をとるとともに、当該措置に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。**

最近の不備事例 製造販売業者等との連絡体制(2)

・ 変更の管理

- 再処理の追加等の変更について、製品品質に影響を及ぼす又はそのおそれがあるにも関わらず、製販や国内管理人に連絡していなかった
- 製販との取決めは2007年以降改訂していなかった。例えば、承認事項への影響の可能性がある変更管理について、製販に連絡すべき事項としていなかった。実際にMFと製造実態の間で相違が多数認められた

GMP省令 第十四条 (変更の管理)

製造業者等は、原料、資材若しくは製品の規格又は製造手順等について変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 当該変更による製品品質及び承認事項への影響を評価すること。

二 前号の評価の結果から、当該変更が製品品質若しくは承認事項に影響を及ぼす場合又はそのおそれがある場合には、当該変更に関連する製品に係る製造販売業者及び法第十九条の二第一項の承認を受けた者に対して連絡し、確認を受けること。

〈略〉

公布通知(逐条解説) ② 第14条第1項第2号関係

上記①の評価の結果から、当該変更が製品品質若しくは承認事項に影響を及ぼす場合又はそのおそれがある場合には、当該変更に関連する製品に係る製造販売業者及び外国製造医薬品等特例承認取得者への事前の連絡及び確認を要するものであること。なお、当該製造販売業者への事前の連絡及び確認については、GQP省令第7条第5号の規定により当該製造販売業者が製造業者又は外国製造業者と取り決めた事項に照らして適切なものであることが求められる。

最近の不備事例 製造販売業者等との連絡体制(3)

・ 逸脱の管理

- 製品品質への影響を評価する手順であったが、承認事項への影響を考慮していなかった。したがって、承認事項に従っていない若しくはそのおそれがある逸脱について、製販等に連絡する体制となっていなかった
- 製品品質又は承認事項に影響するものは重度、影響する可能性があるものは中程度、影響がないものは軽度と分類される手順であった。しかし、製造販売業者に連絡する分類は重度のみと規定していた。

GMP省令 第十五条（逸脱の管理）

製造業者等は、製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。）が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。

- 一 逸脱の内容を記録するとともに、逸脱したことによる影響を調査し、その結果について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、確認を受けること。
- 二 重大な逸脱が生じた場合においては、前号に定めるもののほか、次に掲げる業務を行うとともに、その内容について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、確認を受けること。
- イ 当該逸脱に関連する製品に係る製造販売業者に対して速やかに連絡すること。
- ロ 当該逸脱の原因を究明すること。
- ハ 所要の是正措置及び予防措置をとること。〈略〉

公布通知（逐条解説）② 第15条第1項第2号関係

重大な逸脱が生じた場合において追加的に必要となる業務について規定するものであること。重大な逸脱であるかどうかについては、製造業者等において当該逸脱による品質リスクを特定し、評価した結果に基づいて判断されるべきものであるが、例えば、当該逸脱により製品品質に影響を及ぼす又はそのおそれがある場合、承認事項に従っていない又はそのおそれがある場合等は、重大な逸脱と考えるものであること。〈略〉

最近の不備事例 製造管理に関する事項(1)

製造指図記録・手順

- 高温環境下で不安定な原薬中間体を、開発部門から指示された温度で管理していなかった
- 原薬中間体の保管条件・保管期限を規定していなかった
- 原料の端数を次回製造に使用する際に、使用期限を確認していなかった
- 製造指図の指示通りに実施したことを、記録していなかった
(例:pH調整、水等の投入量、温度、溶液の澄明の目視確認)
- 手順書・製造指図記録書に、品質に影響を及ぼす可能性のある製造作業の指示事項の記載がなかった
(例:練合手順、打錠機の停止判断の基準)
- 工程管理試験の乾燥減量の規格について、承認書「2.0%以下」に対し指図記録書は「約2%以下」であった
- 無菌操作:充填の準備～開始までの通常の介在作業や、充填中の介在作業を記録していなかった
- 無菌操作:グレードA環境への介在作業について、その時刻・内容を記録していたが、実施した介在作業がAPSで検証した範囲内のものであったことについて根拠が示されなかった
- 打錠工程の金属検出機で排除された錠剤の取扱いが不明確であった
(指図は廃棄のみ。原因調査の要/不要判断は作業者次第)
- 包装材の理論的な残量と製造終了後の実際の残量に差が無いことを確認した記録がなかった

| 最近の不備事例 製造管理に関する事項(2)

DI

- 原料等の秤量結果を記録した一次記録を、GMP記録として保管せずに廃棄していた
- 一連の複数作業を終えた後に、記憶に基づき作業結果を記録していた
(多くが単独での作業。適切に作業を行ったのか確認困難)
- 製造記録の訂正理由の記載がなかった / 記載されていた訂正理由が、実際の訂正理由と異なっていた
- 時刻の記録が適時にできない状況だった
(廊下に設置された時計を、作業室から容易に確認できなかった)
- 製造指図記録書が容易に複写できる管理状況だった
(先頭ページに責任者が押印等するが、2ページ目以降はなし)
- 製造指図記録書について、責任者のサインがないページが複数あったことから、差換えが起こった可能性が否定できなかった(本来は全ページにサインがある)

GMP省令 第二十条(文書及び記録の管理)

〈略〉

2 製造業者等は、手順書等及びこの章に規定する記録について、あらかじめ指定した者に、第八条第二項に規定する文書に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 作成及び保管すべき手順書等並びに記録に欠落がないよう、継続的に管理すること。

二 作成された手順書等及び記録が正確な内容であるよう、継続的に管理すること。

三 他の手順書等及び記録の内容との不整合がないよう、継続的に管理すること。

四 手順書等若しくは記録に欠落があった場合又はその内容に不正確若しくは不整合な点が判明した場合においては、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとること。〈略〉

| 最近の不備事例 交叉汚染・異物混入の防止等に関する事項

交叉汚染の防止

- 共用設備の一部について、洗浄バリデーションの対象としていなかった
(例: 送液ラインで使用するシリコーン素材のチューブ、粉体移送で使用するテフロン素材チューブ)
- 洗浄バリデーションにおいて、サンプリングポイントの妥当性を示す文書がなかった
- 洗浄済/清掃済の状態にもかかわらず、調査中に明らかな汚れが認められた
(例: 反応釜、篩機、粉碎機のホッパー他)
- 反応釜の底部にあるボールバルブを過去に一度も分解しておらず、洗浄性はリンス法のみで検証していた。しかし、ボールバルブを分解して洗浄性を検証しなくてもよいとする根拠が示されなかった

GMP省令 第八条の二(交叉汚染の防止)

製造業者等は、医薬品に係る製品の交叉汚染を防止するため、製造手順等について所要の措置をとらなければならない。

最近の不備事例 品質管理 に関する事項(1)

参考品

- 最終製品のロットごとの保管量が、試験検査に必要な量の2倍に満たなかった
- (原料として扱う)原薬を参考品として保管していなかったが、保管を不要とする妥当な理由が示されなかった
- 原料の参考品の保管期間を、購入した日から1年間としていた
- 原薬の参考品の包装形態が出荷用の包装形態より簡易であったが、その妥当性が示されなかった
(例: 出荷形態「乾燥剤を入れた二重のポリ袋に封入の上ドラム容器」に対し、参考品は「ドラム容器に直接封入」)

GMP省令 第十一条(品質管理)

〈略〉

五 最終製品(ロットを構成するものに限る。)について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から当該製品の有効期間に一年(放射性医薬品の最終製品にあっては、六月又は品質リスクマネジメントに基づく適切な日数)を加算した期間適切な保管条件の下で保管すること。また、その保存品を当該参考品と同期間保管すること。

六 医薬品に係る製品の製造に使用した原料等のうち当該製品の品質に影響を及ぼすものについて、原料にあってはロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を、資材にあっては管理単位ごとに所定の試験検査に必要な量を、それぞれ参考品として、当該製品の出荷を判定した日から二年間(放射性医薬品に係る製品の原料にあっては当該原料の安定性に基づく適切な期間)適切な保管条件の下で保管すること。〈略〉

GMP省令 第二十一条(品質管理)

原薬たる医薬品の製造業者等は、当該医薬品について、品質部門に、手順書等に基づき、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から、次の各号に掲げる期間適切な保管条件の下で保管させなければならない。

一 有効期間に代えてリテスト日が設定されている医薬品(原薬たる放射性医薬品を除く。)にあっては、そのリテスト日までの期間又はその製造所からの出荷が完了した日以後三年間のいずれか長い期間 〈略〉

| 最近の不備事例 品質管理 に関する事項(2)

OOS

- 繰り返し発生したラボエラー(試験者の操作ミスが原因)に対して、是正措置を講じていなかった
- 出荷試験のOOSに対する拡大調査の記録がなかった
- 再試験の実施・初回結果の棄却に関する合理的な根拠の記録がなかった
- 是正措置及び再試験に関して、確実に記録できる様式がなかった

GMP省令 第十一条(品質管理)

〈略〉

八 第四号の試験検査の結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告すること。また、当該試験検査について、規格に適合しない結果となった場合においては、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。〈略〉

公布通知(逐条解説) ⑧ 第11 条第1項第8号関係

〈略〉

イ. 上記④の試験検査についてOOSとなった場合には、あらかじめGMP省令第8条第1項の手順書に定めた手順に従って、当該OOSの原因を究明し、その原因を解消してOOSの再発を防止するため所要の是正措置及び予防措置をとるとともに、その記録の作成及び保管を要するものであること。是正措置及び予防措置の記録については、当該措置の進捗スケジュールに沿って漸次に作成することが求められる。

(ア) 上記イ. の原因の究明に関して、製品(中間製品を含む。)の試験検査のOOSについて製造部門における製造工程(保管を含む。)、製造作業等に起因する場合のほか、原料又は資材の試験検査のOOSについて当該原料又は資材の供給者に起因する場合、試験検査に係る業務を担当する組織又は外部試験検査機関における検体の取扱い、試験検査の方法等に起因する場合等があり得るものであること。

(イ) 上記イ. の是正措置及び予防措置をとった上でなおも同様のOOSとなることが頻発する場合には、GMP省令第11 条の3第1項第1号の規定による製品品質の照査を行うことが考慮されるものであること。

| 最近の不備事例 品質管理 に関する事項(3)

試験指図記録、手順、DI

- 重要な試験作業について、作業を確実に実施したことが追跡できない状況だった
(例 試験値を算出するための計算方法、試薬の管理番号、無菌試験の培養温度の確認結果、無菌試験の培養開始時刻・終了時刻、試薬の調製記録、標準品のロット番号 等)
- ダブルチェック者による確認結果や使用した試液の濃度等を、欄外の余白に記入していた
- 発行管理された白紙の試験記録用紙を使用していたが、記録すべき事項を規定した手順がなかった
- 管理外のメモ用紙を使用していた

GMP省令 第二十条(文書及び記録の管理)

〈略〉

2 製造業者等は、手順書等及びこの章に規定する記録について、あらかじめ指定した者に、第八条第二項に規定する文書に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 作成及び保管すべき手順書等並びに記録に欠落がないよう、継続的に管理すること。

二 作成された手順書等及び記録が正確な内容であるよう、継続的に管理すること。

三 他の手順書等及び記録の内容との不整合がないよう、継続的に管理すること。

四 手順書等若しくは記録に欠落があった場合又はその内容に不正確若しくは不整合な点が判明した場合においては、その原因を究明し、必要の是正措置及び予防措置をとること。 〈略〉

最近の不備事例 製品品質の照査 に関する事項

- 精製水設備にて継続して高い微生物数が認められていたが、考察していなかった
- 安定性モニタリングの試験項目で、有効期限内に規格外となるおそれを示す低下傾向が認められていたが、考察していなかった
- 外部試験機関が実施した、製品試験の結果/安定性モニタリングの試験結果が照査の対象外であった
- 製品の試験結果等の傾向の評価を、照査の対象期間に製造した2ロットのみで行っていた
- 逸脱に対して実施したCAPAの適切性の評価が、年度を跨いで行われる仕組みになっていなかった
(照査対象は年次照査の対象期間中に発生した逸脱に対するCAPAのみ。次年度以降にCAPAが行われた場合、評価されていなかった)
- 照査の対象期間に製造が無い場合は、当該製品に関する製品品質の照査を実施していなかった

GMP省令 第十一条の三(製品品質の照査)

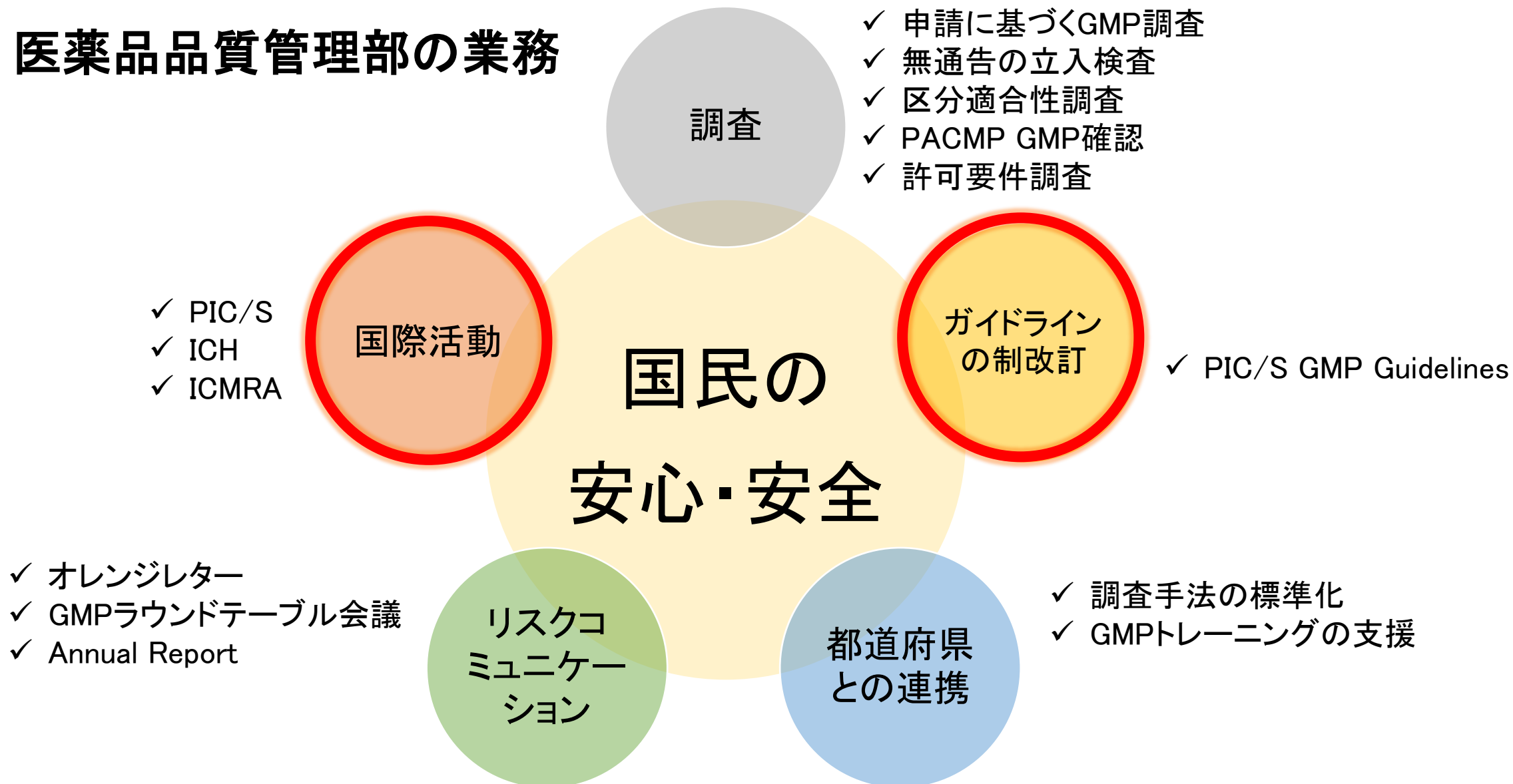
製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。

一 製造工程並びに原料、資材及び製品の規格の妥当性を検証することを目的として、定期的又は随時に、製品品質の照査を行うこと。

二 前号の照査の結果を製造管理者に対して文書により報告すること。

2 製造業者等は、前項第一号の照査の結果に基づき、製造管理若しくは品質管理に関して改善を要する場合又はバリデーションを行うことを要する場合においては、所要の措置をとるとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管しなければならない。

医薬品品質管理部の業務



PIC/S (Pharmaceutical Co-operation scheme)

- 規制当局(56当局)により構成(2024年6月時点)
- 条約による法的な縛りがない、非公式な(法的効力がない)協力の枠組
- 日本のGMP調査当局(MHLW/47都道府県/PMDA)は2014年に加盟
- パートナー組織にEMA、EDQM、UNICEF及びWHO



PIC/S の目的

公衆衛生の実現の為、以下の事項を実現すること

- GMP査察分野における相互信頼の維持と査察品質の向上をはかるため、加盟当局の協力関係を推進・強化する
- **情報や経験を共有する**枠組みを提供する
- 査察官や関連の技術専門家を対象とする**相互トレーニング**を開催する
- 製造所の査察及び公的試験機関で実施する試験に関する技術的な基準と手順の改善、調和を図る為、共同の取り組みを継続する
- GMP基準の作成、調和、維持を目的とした共同の取り組みを継続する(**共通のガイドライン作り**)
- グローバル ハーモナイゼーションを実現する為に、共通の基準と手順を採用する為の国家協定を締結した他の規制当局との協力関係を拡大する

PIC/S加盟国としてのGMP基準の国際調和の推進

PIC/Sの組織
運営に参画

PIC/S事務局に職員(1名)を派遣

PIC/S執行部メンバーに再任

PIC/S情報共有委員会 議長に再任

PIC/S 査察チームに参画し、加盟国の再評価活動に従事

PIC/S執行部メンバーに就任

PIC/S情報共有委員会 議長に就任



<https://picscheme.org/en/executive-bureau>

PIC/Sに加盟

2014

2019

2020

2021

2022

2023

2024



PIC/Sセミナーや
ガイドラインの作
成に参画

PIC/S Seminar 2024
に講師を派遣

Implementation Working Group
on Annex 1に参画

PIC/S Seminar 2023に講師を派遣

PIC/S Seminar 2022に講師を派遣

PIC/S EXPERT CIRCLE on QUALITY RISK
MANAGEMENT 2022に講師を派遣

Working Group on Remote Assessmentに参画

Working Group on ICH Q12 Training Materialに参画

Working Group on Control of Cross-Contamination in Shared Facilities (WG-
CCCISF)に参画

PIC/S 総会及びセミナー開催(厚生労働省及びPMDA:@富山県)

PIC/S GMP Guide Annex 1 ※の改訂(振り返り)

※ PIC/S GMP Guide Annex 1 (Manufacture of sterile medicinal products)
PE 009-17 (Annexes), 25 August 2023

改訂の経緯

Time	Event
2009.3	旧Annex 1 発効(entry into force)
2014.8	Annex 1改訂 WG 始動
2015.3.	Annex 1 改訂 コンセプトペーパー 発表
2017.12	第1回 Annex 1 Public Consultation 開始
2020.2	第2回 Annex 1 Public Consultation 開始
2022.1	Annex 1改訂WG議論 終了
2022.8	改訂Annex 1の公表
2024.1	Annex 1 Implementation WG始動
2024.8	施行

改訂Annex1の翻訳版 準備中

改訂のポイント

1. QRMの導入

QRMは本文書の全てに適用し、通常、特定の項について参照しない。特定の限度値や頻度あるいは範囲が指定(又は規定)されている場合は、これらは最低限の要求事項とみなすこと。… (Scopeより)

2. 技術進歩に即した内容の追加

- Blow-Fill-Seal、Form-Fill-Seal (FFS)
- Isolator、Rapid Transfer System/Port (RTP)、Restricted Access Barrier System (RABS)
- Single Use Systems (SUS)

3. Contamination Control Strategy(CCS)の導入

プロセス性能と製品品質を保証する、最新の製品と工程理解から導き出された、微生物、エンドトキシン/発熱性物質および粒子の一連の計画された管理。その管理には原薬、添加剤、及び医薬製品の原材料、成分、施設、設備、操作条件、工程内管理、最終製品の規格、及び付随する方法及びモニタリング及び管理の頻度に関するパラメータ及び特性を含み得る。(Glossaryより)

Annex1 Implementation WG 活動

主なタスク

- Q&Aを作成
 - Swiss MedicのQ&Aをベースとする
- トレーニングマテリアル作成
- トレーニングイベント開催

PMDAのコミットメント

- **Q&A検討チームに参画**
 - 日本の業界等要望を聴取・反映の提案
- **PIC/Sセミナーに講師派遣(2024.11)**
 - 日本の製薬産業におけるPIC/S Annex1の改訂後の運用状況と課題を紹介
”Global Perspectives On Annex 1: Trends And Issues In Sterile Manufacturing“



<https://picscheme.org/en/events/pics-seminar-2024-in-brasilia-brazil>

Q&A案に対する意見アンケート(2024.4)
改訂Annex 1の運用に関する課題アンケート(2024.8)
ご協力くださった皆様、大変ありがとうございました。

その他の国際活動

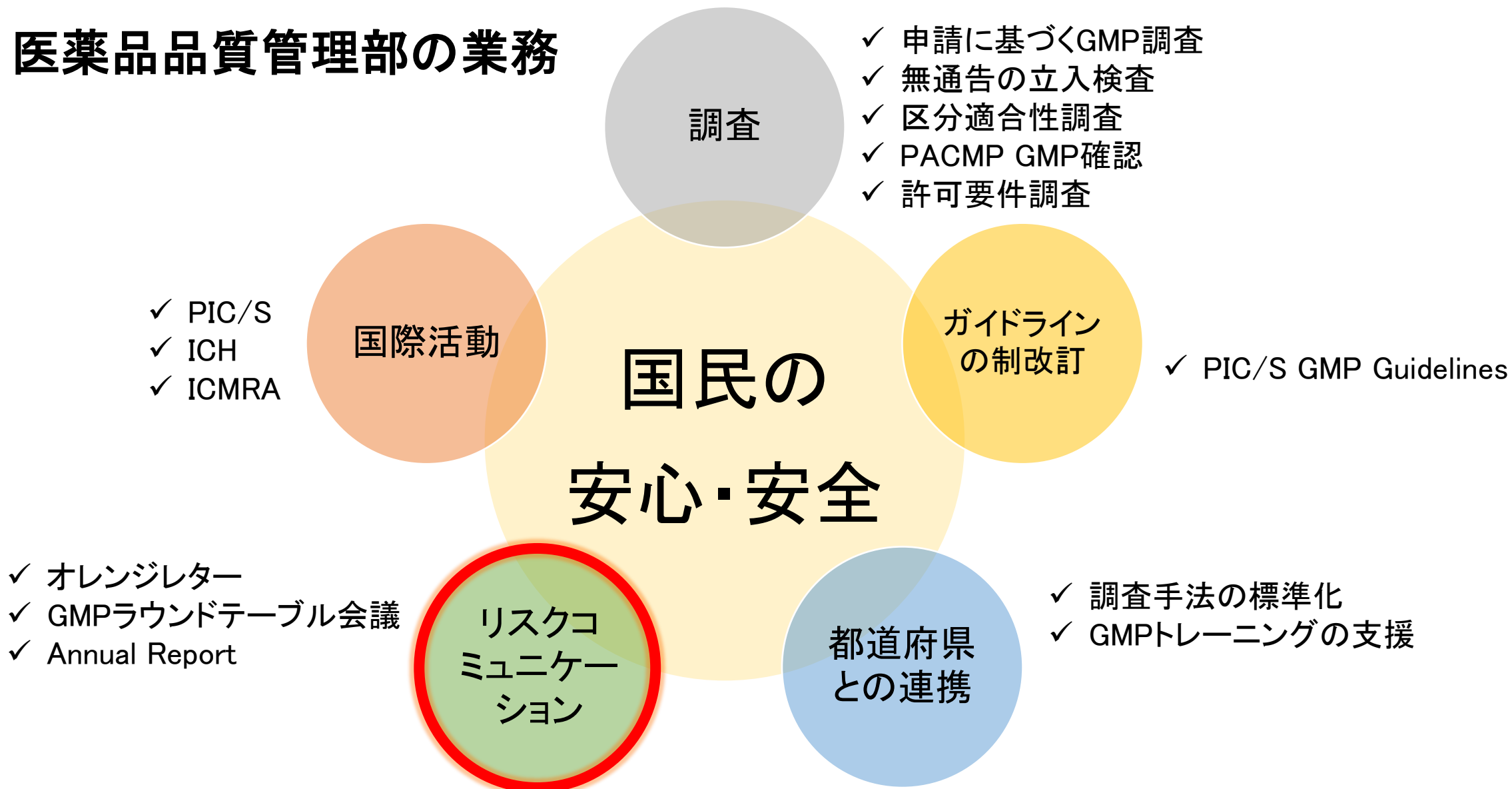
● 海外GMP当局との情報交換

- 海外GMP当局の査察情報を積極的に活用することにより、高リスク製造所に調査リソースを集中
- 最新のGMPに関する情報を取り入れ、調査手法に反映
 - PIC/S加盟国との査察情報の交換(随時)
 - API Programmeへの参加(主要13か国と毎月1回のWeb会議)→調査情報の共有
 - EMA GMDP Inspectors Working Groupへの参加(年間4回、EMA各国と対面／Web会議)
 - EMA Quality Innovation Groupへの参加(随時。最新の生産技術に関する産官学の勉強会)

● 海外GMP当局との合同調査

- GMP調査における手法等の共有を通じ、リライアンスの向上に繋げる
- 調査にかかる製造所リソースの省力化
 - ICMRA Collaborative Hybrid Inspection Pilotへのオブザーバー参加(2023年9月)
 - EDQM との合同調査(2023年10月)

医薬品品質管理部の業務



PMDA医薬品品質管理部の取組み

関係者間の
対話促進

企業情報の
可視化

教育訓練

リスクコミュニケーション

(1) 対話・相談

- ① GMPラウンドテーブル会議の開催
- ② 実地相談(医薬品革新的製造技術相談)の拡充

(2) 広報・リスクマネジメント

- ① オレンジレター(指摘事項の公表)
- ② GMP/GCTP Annual Report
- ③ 【課題】医薬品品質関連情報の公開
- ④ 【課題】日本版Warning Letter

(3) 監視・調査

- ① GMP教育支援課の設置
- ② 無通告の通常調査の強化
- ③ 調査日数、調査手法等の見直し



品質向上

国民と医薬品業界への貢献を目指すPMDAの取組

PMDA医薬品品質管理部の使命は、医薬品製造所に対するGMP調査等を通じて、
保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止に寄与すること

ではあるが、PIC/S加盟当局として国際潮流の最先端に立ち、世界中の医薬品製造所を俯瞰している
PMDAだからこそできる品質向上のための取組は何か？



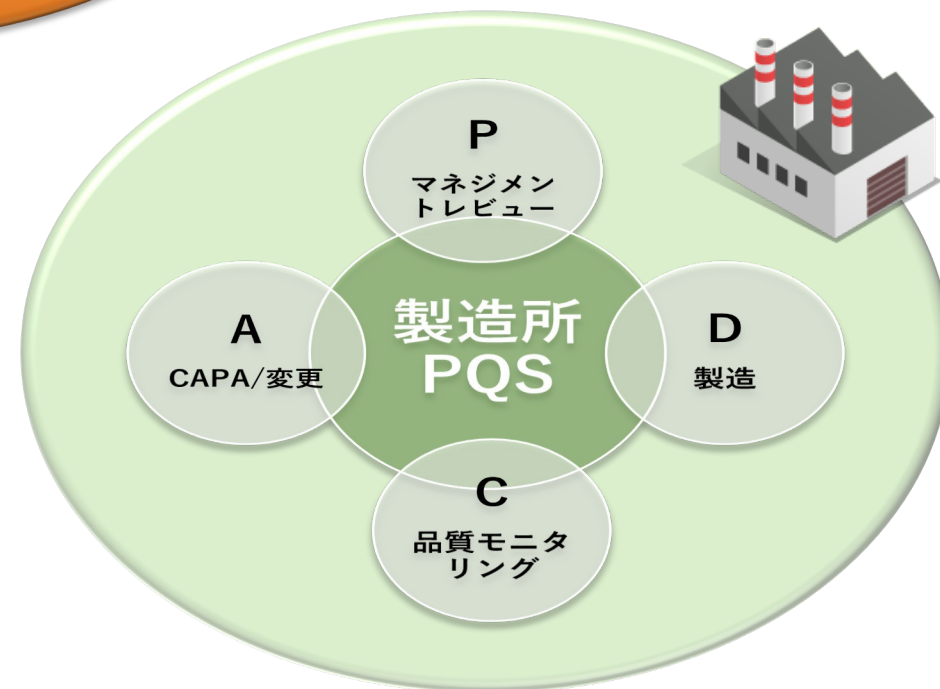
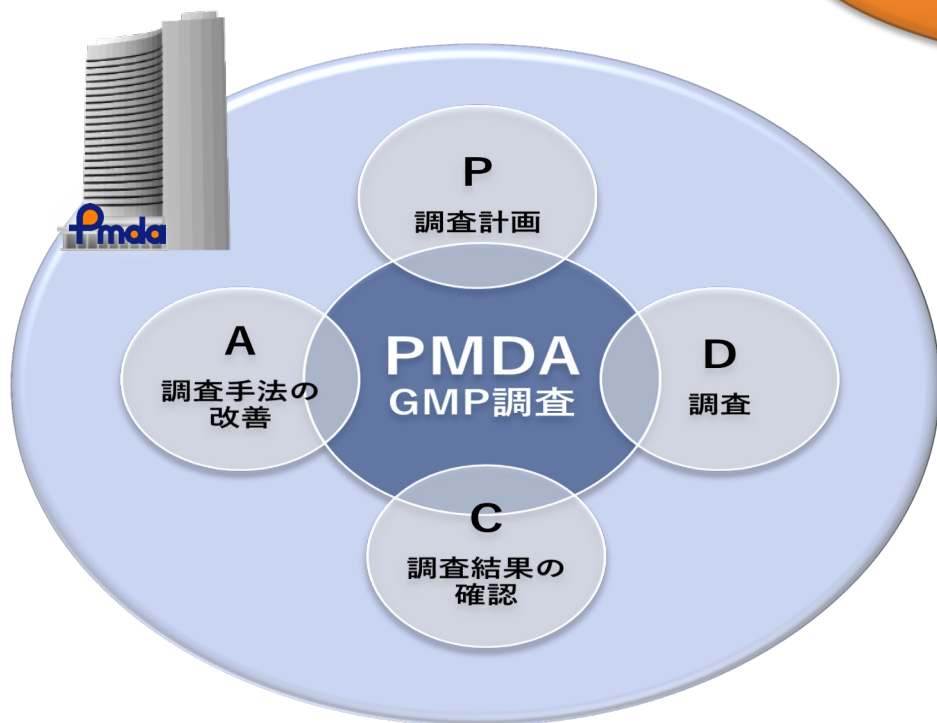
“事業者と当局間のコミュニケーションの深化”



- ✓ 世界の製造所の好事例や他社の教訓となる事例等の情報、知識を広く業界に還元する。
- ✓ 視点が異なる複数の見解をアウフヘーベンすることで、正解のない領域での解決策を生み出す。
- ✓ GMP調査においては、表層の不備に焦点を当てるのではなく、品質問題を引き起こす構造、品質リスクを追究し、国民と事業者の利益となる効果的な調査を実施する。

国民と医薬品業界への貢献を目指すPMDAの取組

高品質な医薬品の安定供給と
国民の安心・安全の確保



同じ方向を見て、ともに歩む、スパイラルアップを目指す

GMPラウンドテーブル会議

〔課題〕

- 近年、GMP省令違反等に伴う不利益処分などを契機に、医薬品の安定供給に影響を及ぼす事案が相次いでおり、GMP省令の適切な理解・運用の浸透や、製造管理・品質管理上の課題の把握・解決を図る必要に迫られている。
- しかしながら、個々の製造業者と調査当局とのコミュニケーションの機会はGMP調査の場面等に限定されており、調査当局と製造業者間で製造管理・品質管理上の課題に関する十分な意見交換の機会が乏しい状況にある。



- 医薬品等の品質確保に向けた関係者間の課題解決・意見交換の場として、令和4年度より、「GMP ラウンドテーブル会議*」を開催（主催:PMDA）。
- 製薬企業、規制当局、アカデミアの三者の参加により、GMP/GCTPに関する
①課題抽出、②解決策の検討、③コミュニケーションの醸成による制度の浸透を図る

* ラウンドテーブル会議:

立場、役職等の異なる数名が円卓を囲み、上下関係や立場を気にせず、自由に意見交換を行う形式の会議のこと。



GMP調査当局
(都道府県、PMDA)

企業

アカデミア

企業担当者と都道府県/PMDA調査員がフラットな場で議論を行う

第4回GMPラウンドテーブル会議(速報) 「ともに学び、ともに育むクオリティカルチャー」

開催日時: 令和6年9月3日(火)

会 場: 東京会場: 日本橋ライフサイエンスハブ
静岡会場: クーポール会館
(講演・パネルディスカッションはWEB配信)

参 加 者: 会場参加者

東京会場

企業担当者 - 58名

都道府県GMP調査員 - 10 名

PMDA GMP調査員 - 22名

静岡会場

企業担当者 - 32 名

都道府県GMP調査員 - 3名

PMDA GMP調査員 - 16名

WEB聴講者(申込数)

- 約420アカウント

プログラム

<AM>

- 講演①: クオリティカルチャーの背景と業界の現状
- 講演②: クオリティカルチャー醸成の大局と本質
- ショートディスカッション: 各社の取組状況に関する情報交換

<PM>

- メイン ディスカッション
 - ・製薬企業が目指すクオリティカルチャーの理想像
 - ・製薬企業が取り組むクオリティカルチャー醸成活動の現実
 - ・クオリティカルチャー醸成の課題
- パネルディスカッション

- 東京会場をメインに、静岡会場をサテライトとして両会場を中継。グループディスカッションでは双方向でコミュニケーション。
- 当日の議論内容等を含む開催報告は、後日、PMDAホームページにて公開予定

ORANGE Letter(Observed Regulatory Attention/Notification of GMP Elements) GMP指摘事例速報を掲載

2024年9月11日時点 **2024年度も、継続発行**

No.	発行年月	タイトル
8	2023/6	無菌操作区域での環境モニタリングについて
9	2023/7	安定性モニタリングに関する試験結果の取扱いについて
10	2023/10	組織内のコミュニケーションについて（製造現場から経営陣）
11	2023/10	組織内のコミュニケーションについて（経営陣から製造現場）
12	2024/1	リスクに応じたバリデーション計画の立案について
13	2024/3	使用又は出荷に不適とされた製品等の取扱いについて
14	2024/6	変更管理の要否の判断について
15	2024/9	後発医薬品関連製造所で最近認められた不備事例

- 海外当局や海外製造業者向けに、英語版を公開
[Quality Assurance Activities | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency \(pmda.go.jp\)](https://www.pmda.go.jp/quality-assurance-activities/)
- 業界紙に指摘事例の解説記事を掲載(不定期)

Office of Manufacturing Quality for Drugs, PMDA No. 9 July 2023

Rapid announcement of inspectional observations
<ORANGE* Letter>
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

* Observed Regulatory Attention / Notification of GMP Elements

Handling of stability monitoring results

<< Related GMP Ministerial Ordinance* Clause: Article 11, Paragraph (2) and Article 21, Paragraph (2) >>
* GMP Ministerial Ordinance, Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Drugs and Quasi-Drugs (GMP-UN Ministerial Ordinance No. 173 dated December 24, 2004)

Observation Adverse trends of stability monitoring were overlooked, and no action was taken.

< Background >

- The GMP Ministerial Ordinance stipulates the following requirements regarding stability monitoring.
 - Select the lot and the package form of the drug to be placed in the stability monitoring, based on the results of the assessment of identified risks to the product quality.
 - Select stability test items among the product specifications related to the characteristics of the product vulnerability during storage, or characteristics considered to have an impact on efficacy or safety of the product in the event of out of specification test results.
 - When out of specification test results are obtained or suspected during the stability test, prompt actions should be taken including notification and supplying information necessary for product recall to the marketing authorization holder of the product.
- The manufacturer placed the "reprocessed" lot of the drug substance with a retest period of 5 years into the stability monitoring.
- It is known that the value (related substance A) of impurity tends to increase with time from the beginning.

< Actually observed situation >

- The test result of related substance A reached near the upper limit of the specification at 48 months. Unlike the usual trend, there was a rapid increase in related substance A in the past 12 months.
- The manufacturer neither conducted cause investigation, risk assessment, communication with the marketing authorization holder, nor other actions, because the test results were within the specification.

< Possible problem and risk >

- There is a potential risk that the drug substance does not conform to the specification throughout the assigned re-test period because deterioration of the quality due to the factors besides the temporal change could not be denied.
- There is a risk that the drug products containing out of specification drug substance might be distributed and used by the patients if no actions are taken until OOS events occur.

(observed at foreign drug substance manufacturing site)

Points to be Checked

- Does the procedure specify not only confirming test results but also evaluating and examining any adverse trends?
- Is cause investigation conducted when a potential future OOS result is obtained?
- When adverse trend is detected, is there a system in place to manage it and to promptly notify it to the marketing authorization holder?

Recognizing signs of unusual changes will help protect patients!!

- Recently, there have been several product recalls due to the deviation of the test results from specifications before the expiration date or retest period.
- If an adverse trend is observed in a stability monitoring lot, it is necessary to evaluate its impact on the quality not only of the lot but also of other relevant lots, such as those manufactured at the same time period and those manufactured by the same process. Additionally, it is important to address such situations proactively, that may include checking trends ahead of the planned time schedule of the next test, before an OOS occurs!
- Such activities contribute to a stable supply of the product to the market by identifying the products which may be affected by the above situation.

<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-gms-gctp/gmp/0011.html>

変更管理の要否の判断について

** GMP省令: 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令
(平成16年12月24日 厚生労働省令第179号)

《関連するGMP省令**条項: 第十四条第一項第一号》

指摘事例

担当部門のみで、変更管理を不要と判断した事例

<背景>

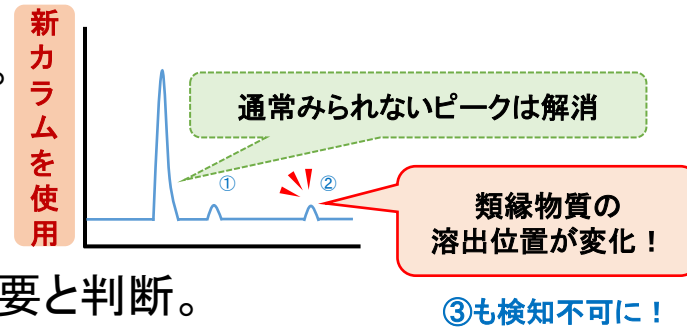
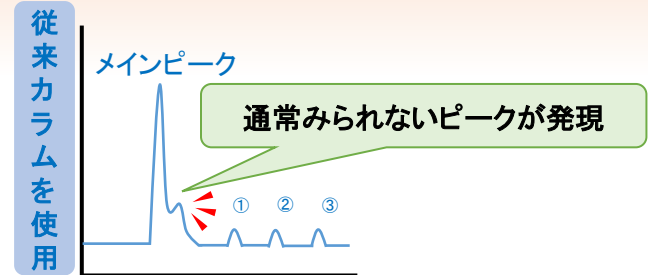
【GMP省令】

原料、資材若しくは製品の規格又は製造手順等について変更を行う場合、当該変更による製品品質及び承認事項への影響を評価することを要求。

◆ 当該製造所の変更管理の手順では、適用範囲の一つとして、試験方法の変更が該当。

<確認された事例>

- ◆ 製品の純度試験(HPLC)にて、メインピークの直後に、通常は見られないピークが発現。
 - OOS(Out of Specification)調査により、カラムの不具合と推定。
 - 別メーカーの新しいカラムを使用したところ、当該ピークが解消
 - 従来のカラムに代えて、新カラムを当該試験方法に採用。
- ◆ 変更前後のカラムの充填剤は、同じ分類の基剤であるとして、QC部門が変更管理を不要と判断。
 - 製品品質及び承認事項への影響評価が未実施。
- ◆ 新カラムの充填剤は置換基が異なっており、承認事項と相違。
- ◆ 新カラムを使用した試験では、類縁物質の溶出位置が大きく変化した。分析バリデーション等の検討が未実施。



指摘事例

担当部門のみで、変更管理を不要と判断した事例(つづき)

<問題点・リスク>

- ◆ 試験方法の変更で、分析法バリデーションの必要性が未検討等、
分析性能(特異性、真度、精度、定量限界、検出限界等)が保証できていない場合、
適切な試験結果が得られないリスクが存在。
- ◆ 不適切な試験結果に基づき、医薬品の出荷判定等が行われ、
本来目的とする品質を満たしていない不良な医薬品が流通するリスクが存在。

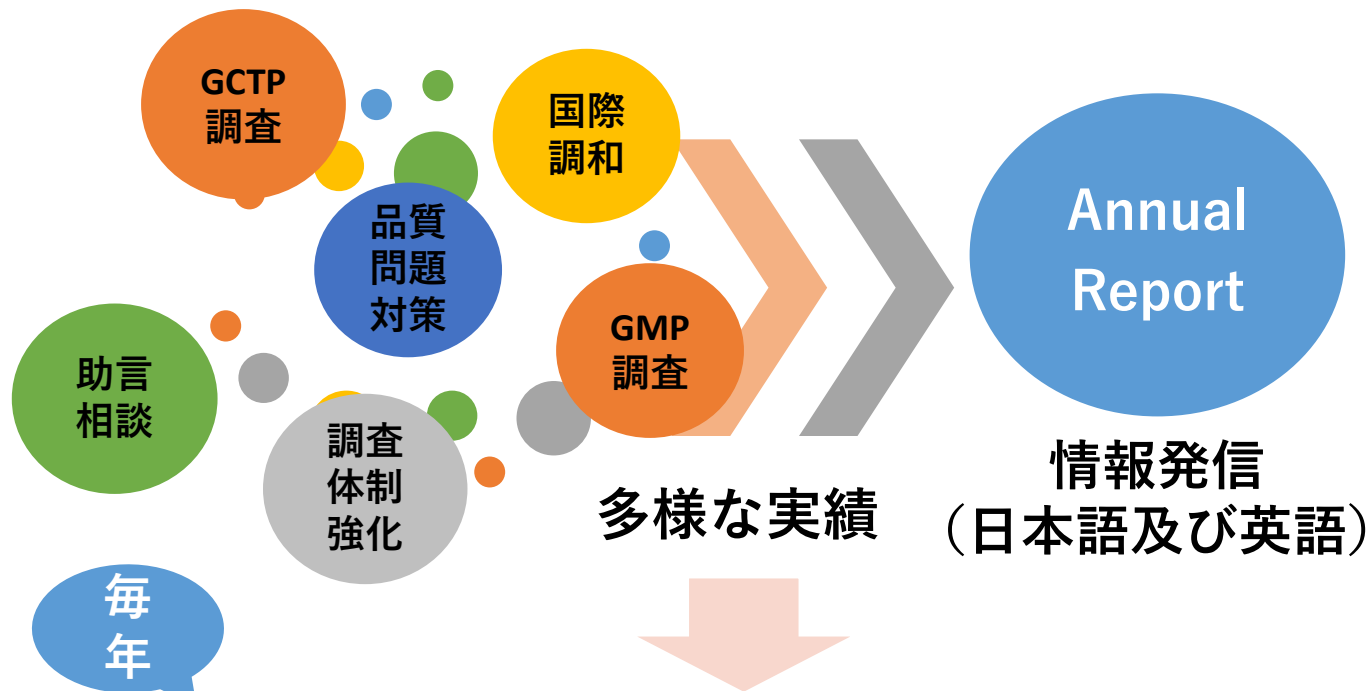
Check Point



- 変更管理の要否>担当部門のみで判断せず、変更管理責任者等の熟知している職員に相談しているか
- 承認事項に関連する変更を実施する場合、製販(MF国内管理人)に連絡しているか

- 変更が目的とは異なる部分に影響を及ぼしている可能性が存在
→ 考慮すべきリスクを漏れなく評価できるよう、変更内容や製品の特性等に応じた十分な検討が必要。
- 製造所、製販(MF国内管理人)十分なコミュニケーション
→ 連絡体制(窓口)、承認事項の把握、変更内容の把握

GMP/GCTP Annual Reportによる情報発信



GMP分野の業務実績や今後の展望等を分かりやすく公表

(<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0011.html>)

国内外の医薬品企業及び規制当局との相互理解の促進

3. 2022年度の実績概要

医薬品品質管理部の2022年度の主な実績は、以下のとおりです。

115件 適合性実地調査	1,845件 適合性書面調査	614件 施設調査
48件 立入検査	23件 企業相談	
4件 新規プロジェクト	7件 オレンシレーター	1件 GMPラウンド テーブル会議

4-7-3 指摘事項の発出状況

PMDAが発出した指摘事項はその内容に応じて分類し、年度ごとに集計しています。軽度の不備事項及び中程度以上の不備事項の発出頻度の順は、それぞれ以下のとおりです。なお、指摘事項の内容については、国内外問わず同様の傾向を示していました。

中程度以上の不備事項に関し、2022年度において、組織管理、品質マネジメントに関する指摘が増加しました。これは、2021年のGMP省令改正において、経営陣の責任や、法令遵守体制といった組織管理、品質マネジメントに関する規定が明文化されたことで、確認する機会が増加したことに加え、明確に省令に抵触したと判断できる不備事例が増加したことが原因と考えられます。

	2018	2019	2020	2021	2022
1	製造指図記録、手順	製造指図記録、手順	製造指図記録、手順 原材料・中間体の管理	原材料・中間体の管理	製造指図記録、手順
2	施設、設備機器の管理	施設、設備機器の管理	施設、設備機器の管理	製造指図記録、手順	原材料・中間体の管理
3	原材料・中間体の管理	衛生管理、ユーティリティ	試験記録、試験手順	施設、設備機器の管理	文書管理
4	サンプリング、サンプル管理	原材料・中間体の管理	DI関連	文書管理	施設、設備機器の管理
5	試験記録、試験手順	洗浄・洗浄バリデーション	バリデーション	試験記録、試験手順	試験記録、試験手順
6	衛生管理、ユーティリティ	サンプリング、サンプル管理	造錠処理	衛生管理、ユーティリティ 造錠処理	サンプリング、サンプル管理
7	文書管理	文書管理	サンプリング、サンプル管理	サンプリング、サンプル管理	DI関連
8	洗浄・洗浄バリデーション	製品の汚染・混同防止	文書管理	バリデーション	試験・試験・標準品管理
9	製品の汚染・混同防止	試験記録、試験手順	衛生管理、ユーティリティ	洗浄・洗浄バリデーション	衛生管理、ユーティリティ 造錠処理
10	DI関連	バリデーション	試験・試験・標準品管理	試験室管理、OOS、OOT処理	供給者管理

Annual Report FY2023の紹介(2024年9月24日 PMDAのHPで公表予定)

● GMP適合性調査においてPMDAが発出した中程度の不備事項一覧の公表を開始

- ・ 指摘事項文について、以下の情報をマスキング
 - 特定の個人を識別することができる情報
 - 公表することにより個人の権利利益を害するおそれがある個人に関する情報
 - 公表することにより法人の権利、競争上の地位その他正当な利益を害するおそれがある法人に関する情報

【背景】

＜これまで＞

- ・ GMP調査における指摘事項については、調査対象施設にのみ交付
- ・ 指摘事項は講演会等で紹介しているが数が限られ、自らの製造所以外のGMPの状況を知らない場合も多い



指摘事項を積極的・定期的に公表し、製造所の品質向上の機会とする

- ・ 各製造所における品質向上のための自主的な改善
- ・ 製造販売業者による管理監督の強化
- ・ PMDAによる調査業務の透明性・予見可能性の向上

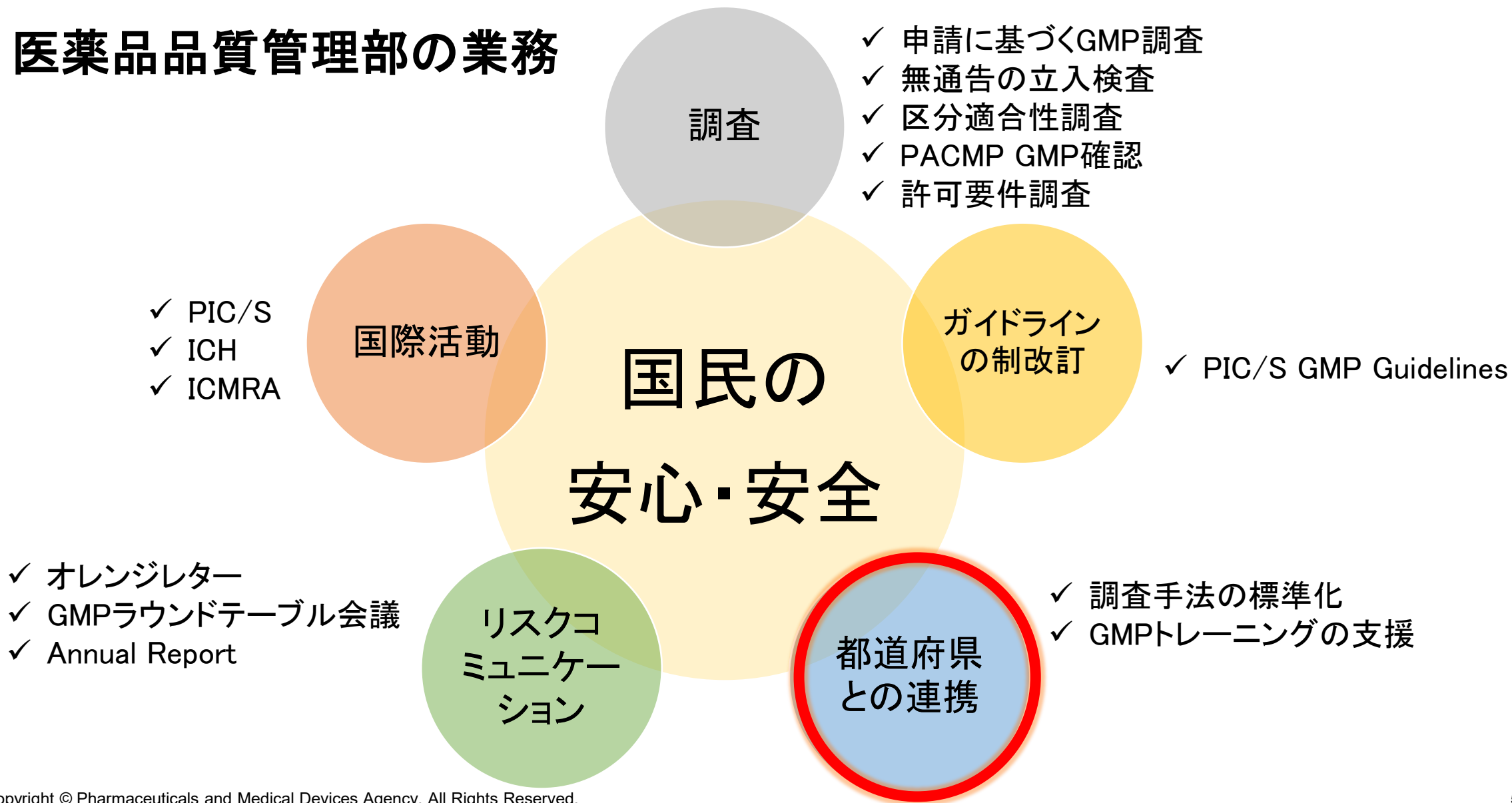
指摘事項の公表 ～定期公表(Annual Report)・臨時公表(Orange Letter)～

公表の種類	定期公表 Annual Report	臨時公表
頻度	1回／年	随時
概要	その年に発出した指摘事項 (Annual Reportの一部として)	早急に業界全体への周知・注意喚起が必要と判断した指摘事項 (組織的な不正が認められたものや、品質への影響が高いもの等)
公表事項	中程度以上、軽度の不備事項を総括 (内容が被るものは一つにまとめる)	個社に限定される事案ではなく、業界全体で参考となる事案 (指摘事項発出時に選定)
公表開始時期	初回公表は2023年11月 (指摘事項の内容に応じて分類した項目を発出頻度の順にランキング形式で公表開始)	2022年4月より、順次 (指摘発出後、速やかに)



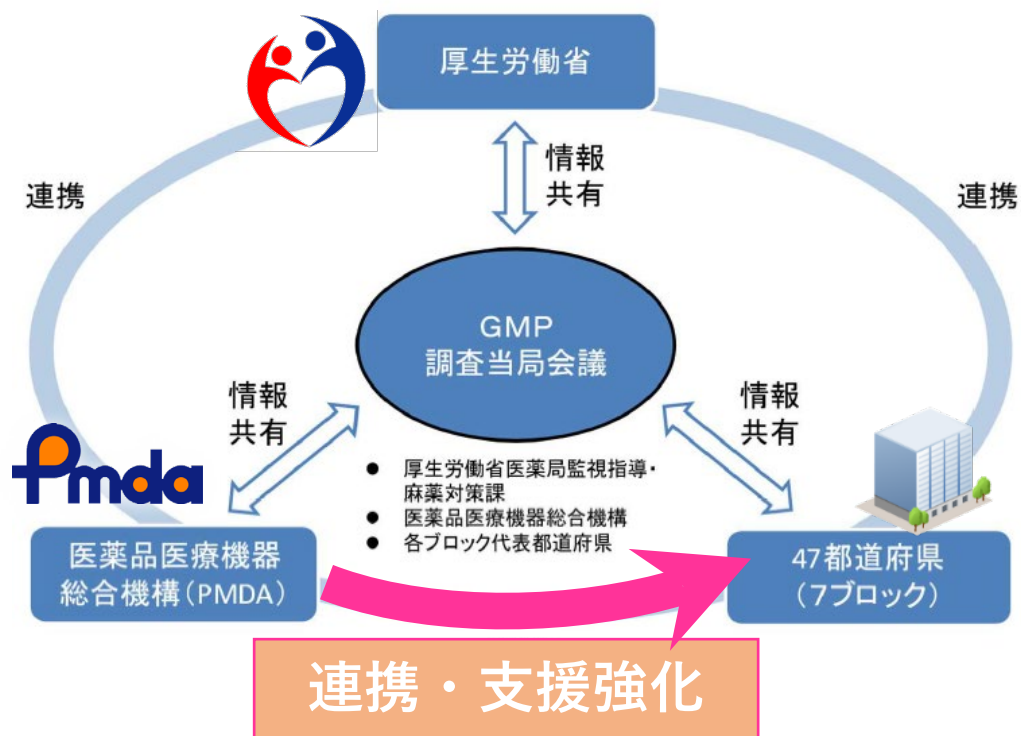
GMP/GCTP Annual Report 2023の別紙として
中程度の指摘事項集を公開予定

医薬品品質管理部の業務



GMP管理体制強化等事業

- 調査員のGMPトレーニング支援
- 都道府県による調査への同行等



教育支援概要	具体的活動
実地調査の支援	- PMDA調査への参加 - 合同調査の実施 - 都道府県調査へのPMDA調査員派遣
PMDAの研修資料等の提供	- PMDA主催の研修のマテリアル提供 - PMDAでの研修への参加機会の提供
都道府県主催講演会の講師派遣・相談支援	- 県・ブロック主催の講習会への講師派遣 - 調査における疑義事項の相談受付
【2024年度 開始】 調査結果報告書・不備事項の収集・蓄積・分析等	GMP 調査員の査察能力の維持・向上を目的に、PMDAが都道府県・PMDAのGMP 調査結果報告書情報の蓄積・分析を実施 【成果物とその活用方針】 - 重要な指摘事項(調査当局間で対応に差異が見られる事例、新たに判明した事例又は共有すべき好事例など調査当局間での議論・調整・共有が必要な指摘事項等)の抽出・調査当局への共有 - GMP 調査の経時的な動向把握 - GMP 調査業務に係る企画立案のための基礎資料

令和6年3月29日 GMP調査要領等へ反映 GMP 調査結果報告書情報を用いた情報収集・蓄積・分析・共有等

【第5回 創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会 資料 より抜粋】

有識者会議の議論への対応案②

薬事監視の質の向上を図るための課題

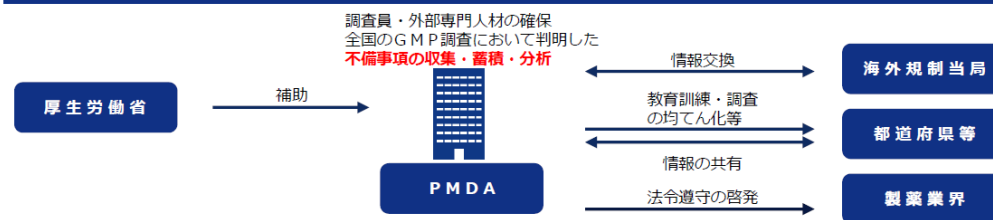
- ① 製造所における管理体制に係る評価項目の見直し
- ② 都道府県における薬事監視の体制の強化
- ③ 国と都道府県の薬事監視の速やかな情報共有を含めた連携体制の整備

対応

③国と都道府県の薬事監視の速やかな情報共有を含めた連携体制の整備

- ✓ 令和4年度から、国内のGMP査察能力を向上させるため、PMDAにおいて、都道府県調査員の教育訓練や都道府県による査察への同行による知識共有等を行うとともに、PMDAの調査員及び外部専門人材の確保を行う、「GMP管理体制強化等事業」を実施。
- ✓ 令和6年度からは、本事業を拡充し、国と都道府県の薬事監視の速やかな情報共有を含めた連携体制の整備を行い、薬事監視の質的な向上を図るため、PMDAにおいて、全国のGMP調査において判明した不備事項を収集・蓄積・共有・分析等を行う体制の検討・構築を行う。

事業スキーム



- GMP調査要領の制定について(医薬監麻発0329 第9号厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課長通知 令和6年3月29日)
- GMP調査結果報告書情報を用いた情報収集・蓄積・分析・共有等事業実施要領(厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課事務連絡 令和6年3月29日)



医薬監麻発 0329 第9号
令和6年3月29日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬局
監視指導・麻薬対策課長
(公印省略)

GMP調査要領の制定について

GMP調査については、「GMP調査要領の制定について」(令和4年3月17日付け薬生監麻発0317第5号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長との調査権者間に共通の調査体制、(平成16年厚生労働省令第179号)における調査権者間のGMP関連業務

事務連絡
令和6年3月29日

各都道府県衛生主管部(局) 御中

厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課

GMP調査結果報告書情報を用いた
情報収集・蓄積・分析・共有等事業実施要領の策定について

令和3年の後発医薬品製造業者への行政処分以降、医薬品製造業者等による、承認書と異なる製造・試験方法の実施といったGMPに係る不正事案については、様々な観点から対策を講じてきたところですが、依然として不正事案の発生が続いております。このような状況を受け、「医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会」や「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」において、薬事監視の更なる強化が議論されたところです。

本日の内容

1. PMDA、医薬品品質管理部の紹介

2. PMDA医薬品品質管理部の取組

- GMP適合性等調査、不備事例
- PIC/S、国際活動
- リスクコミュニケーションの推進
- 都道府県との連携、教育支援

3. 連絡事項

｜ GMP簡易相談に関する留意事項をHPに掲載(2024年8月)

今般、簡易相談を申し込んでいただいたものの、取下げとなる案件等が増加



PMDAのHPにて事例を紹介

- ・ 取下げになった事例

(例) 都道府県が調査権者となるもの、承認申請に伴うGMP適合性調査の要否に関するもの、承認書の記載と製造実態との相違に関するもの 他

- ・ 相談内容に係る情報が不足している事例

承認審査関連業務

GMP調査に係る簡易相談の申込みにあたっての留意事項について

[GMP調査に係る簡易相談の申込みにあたっての留意事項について | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 \(pmda.go.jp\)](https://pmda.go.jp)

調査員等の募集について

- ◆ 嘱託職員（GMP／GCTP担当）
- ◆ 事務補助員（技術系）（GMP調査等補助業務）

医薬品品質管理部の調査員
のうち、およそ1/3は
企業出身者です。



海外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PMDAのHPへ
(<https://www.pmda.go.jp/recruit/0001.html>)

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
医薬品品質管理部

〒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

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

