

GMP適合性調査とMFの適正管理について

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)



令和2年度 マスターファイル講習会

本日の内容

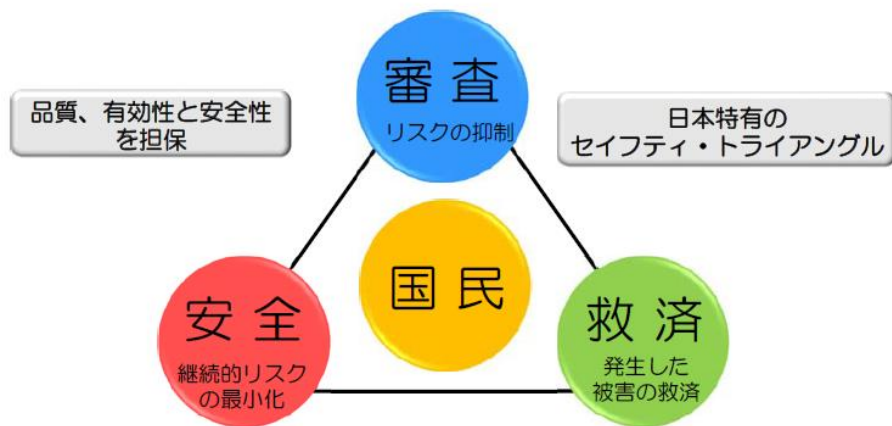
1. 総合機構のGMP適合性調査体制
2. 新型コロナウイルス感染症の流行下における調査
3. GMP適合性調査における不備事例
4. 総合機構からのお願い
5. GMP適合性調査に関する事務連絡
6. その他

本日の内容

1. **総合機構のGMP適合性調査体制**
2. 新型コロナウイルス感染症流行下における調査
3. GMP適合性調査における不備事例
4. 総合機構からのお願い
5. GMP適合性調査に関する事務連絡
6. その他

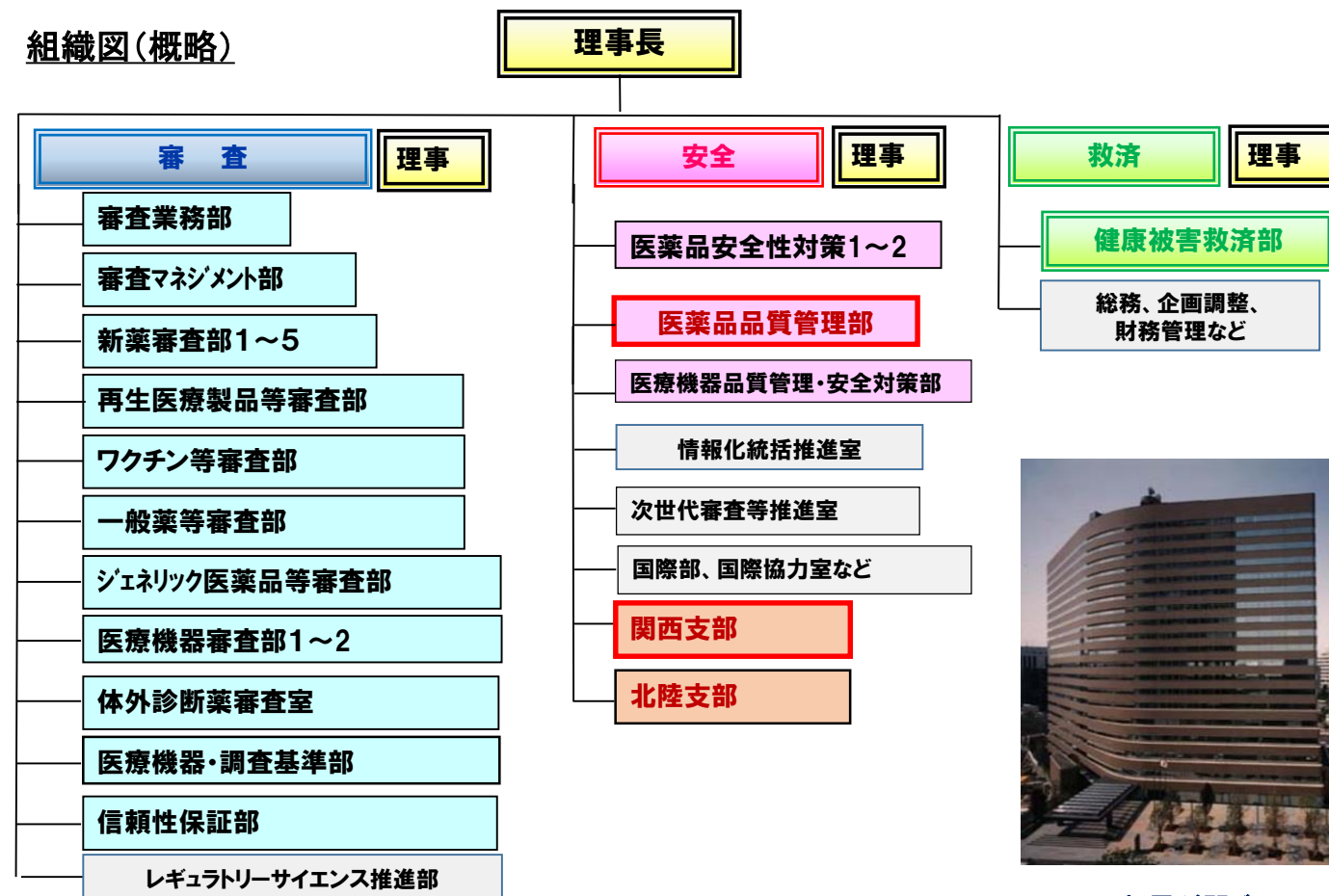
PMDAについて

- PMDAは医薬品等の健康被害救済、承認審査、安全対策の3つの役割を担う
- 医薬品品質管理部は安全部門に属す



PMDAの果たす3つの役割

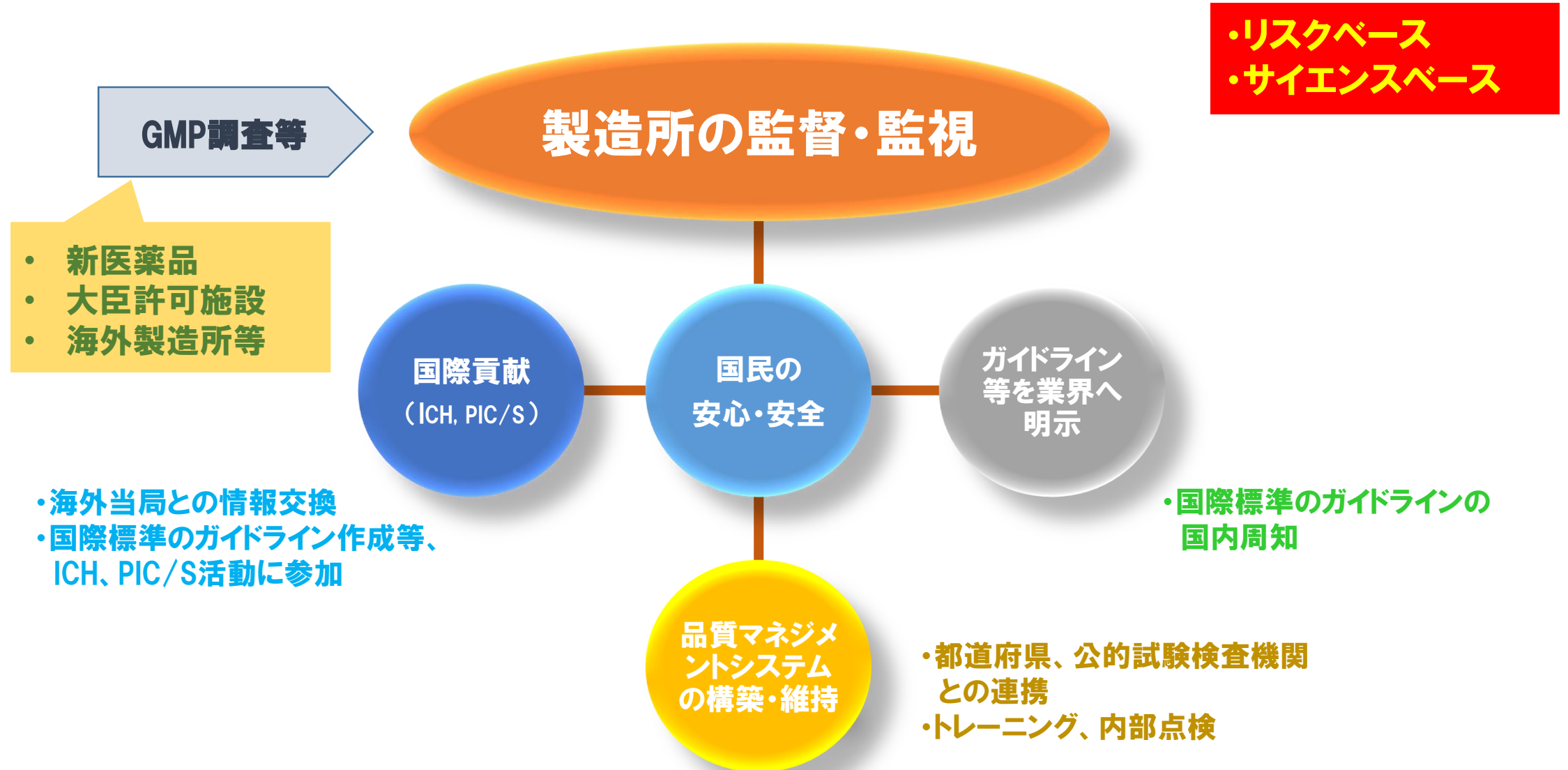
組織図(概略)



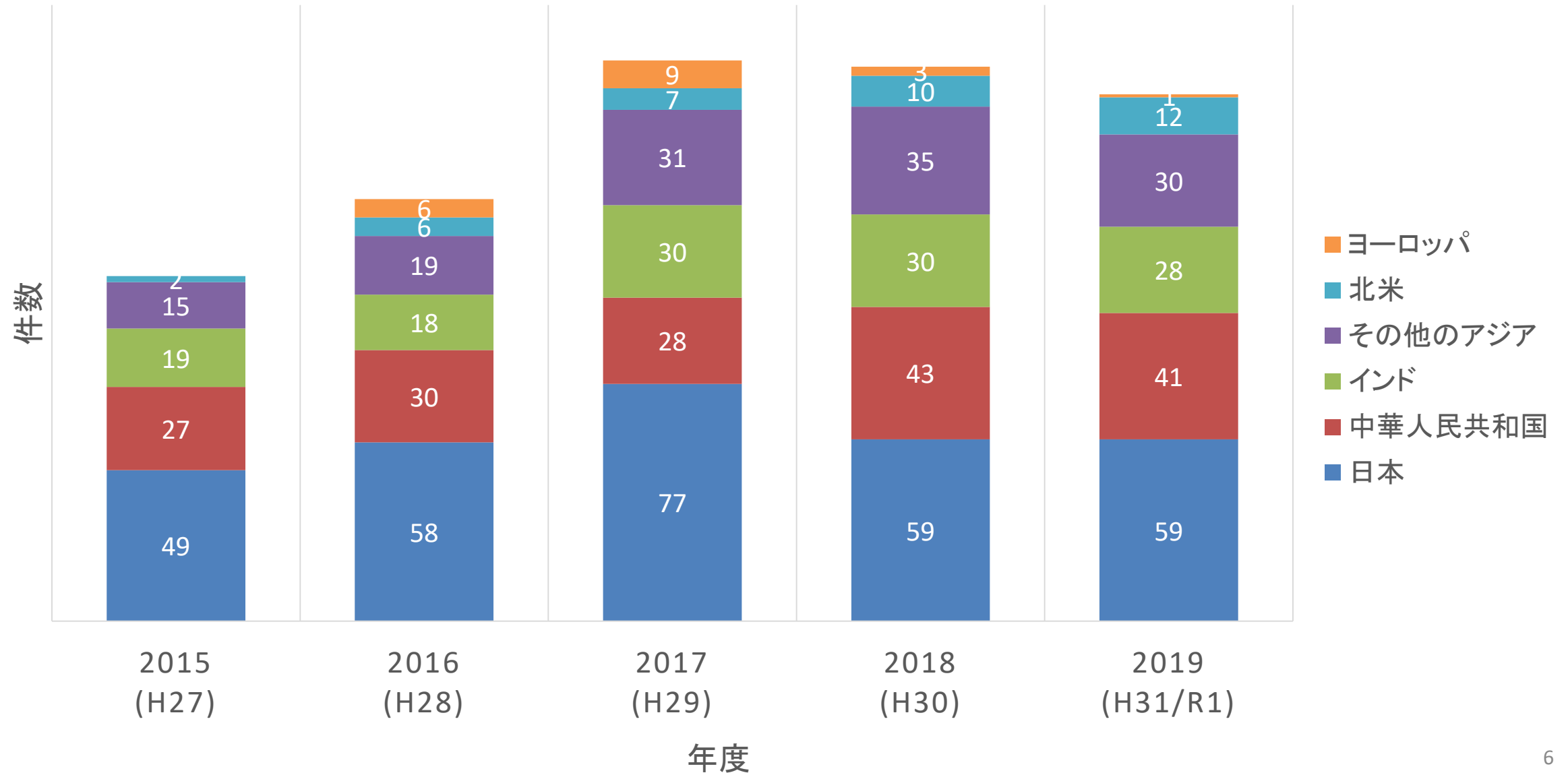
新霞が関ビル

※2020年1月現在

医薬品品質管理部の業務方針



実地調査の実績について



本日の内容

1. 総合機構のGMP適合性調査体制
- 2. 新型コロナウイルス感染症の流行下における調査**
3. GMP適合性調査における不備事例
4. 総合機構からのお願い
5. GMP適合性調査に関する事務連絡
6. その他

新型コロナウイルス感染症の流行下における調査

- 海外渡航制限等により、2020年10月現在、PMDAによる海外製造所に対する実地調査は行われていない。
 - ➡ 書面調査にて対応している。
- しかし、リスク評価の結果、実地調査の必要性が高いと判断された海外製造所については、当該製造所・品目固有のリスクに応じた書面調査を実施している。
 - ➡ 調査資料には、通常の書面調査で求める内容 + α を要求する。
 - ➡ **各種手順書や関連記録**をもとに、製造所でのGMPの運用実態を確認する。
 - ➡ 必要に応じて、説明を求める。
- なお、今後は**遠隔調査**の実施も検討しています。

ご準備いただく調査資料や照会等のやり取りが増えることから、製造所との連携をより強化していただき、調査を円滑に進められるようご協力いただきますようお願いいたします。

新型コロナウイルス感染症の流行下における調査

実地調査時の感染予防対策

- 国内製造所に対する適合性調査及び許可調査では、実地調査を再開している。
- 実地調査決定時には、事前に各製造所で定める入室要件(体温、体調、渡航履歴等)を確認する。
- 調査担当者は、調査前および調査期間中を含め、検温および体調確認を行っており、少しでも異常がある場合には調査に参加しないこととしている。また、調査期間中は、必ずマスクを着用することとしている。

調査時には、いわゆる三密にならないよう必要最低限の人数で対応する等、感染防止対策の徹底をお願いいたします。

本日の内容

1. 総合機構のGMP適合性調査体制
2. 新型コロナウイルス感染症の流行下における調査
3. **GMP適合性調査における不備事例**
4. 総合機構からのお願い
5. GMP適合性調査に関する事務連絡
6. その他

最近の不備事項の動向

中程度以上の不備事項の傾向(2017年～2019年)

- 近年、DI関連及び洗浄バリデーション関連の不備事項の割合が多い。

	2017	2018	2019
1	逸脱処理	逸脱処理	DI関連
2	バリデーション	DI関連	バリデーション
3	製品の汚染・混同防止	洗浄・洗浄バリデーション	変更管理
4	製造指図記録, 手順	変更管理	洗浄・洗浄バリデーション
5	文書管理	施設, 設備機器の管理	試験記録, 試験手順
6	洗浄・洗浄バリデーション	ラボエラー, OOS, OOT処理	製品の汚染・混同防止
7	試験記録, 試験手順	試験記録, 試験手順	製造指図記録, 手順
8	変更管理	文書管理	原材料・中間体の管理
9	出荷判定	組織管理, 品質マネジメント	文書管理
10	DI関連	製品の汚染・混同防止	組織管理, 品質マネジメント
			無菌性保証

おことわり

ご紹介する不備事例は、実際の不備事例を一部編集したものです。

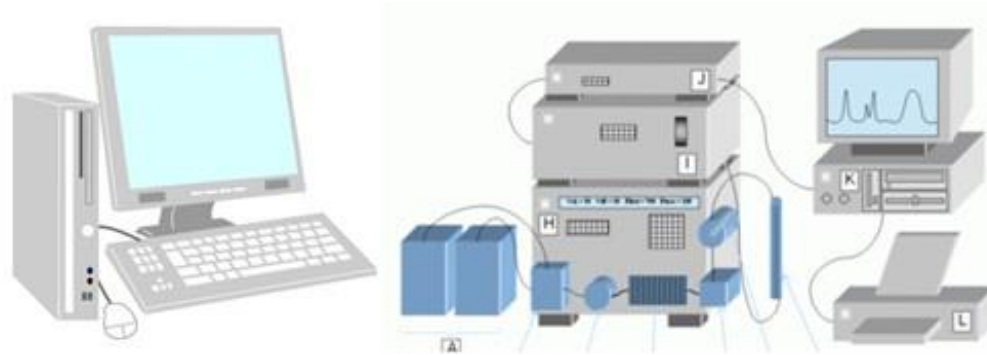
不備事例にあたっては、問題の背景やリスク等に応じて検討を行っており、

お示した内容のみによって、必ずしも不備と判断されるとは限りません。

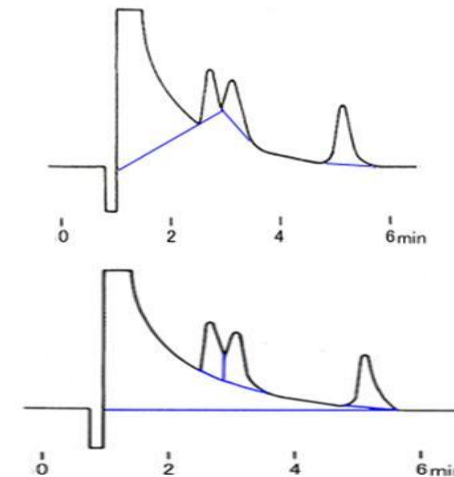
事例：HPLCチャートの不適切な解析と原薬管理の不備

端緒

- HPLCチャートの不適切な解析を皮切りに、様々な問題が浮上した。
- 拡大したHPLCチャートを確認したところ、明らかに過小評価と思われるピーク処理の痕跡が見つかった。
- 再解析を指示した結果、**類縁物質試験の規格上限を超過することが判明**した。
- 出荷試験のほか、安定性モニタリングでも同様の問題が見つかった。



参考イメージ



事例：HPLCチャートの不適切な解析と原薬管理の不備

原因その①：なぜ不適切な解析がなされていたのか？

- ベースラインが不安定であり、自動解析によりうまくピーク処理できていなかった。
- 解析条件が定められておらず、開発当時からの一貫性もなかった。
- 試験担当者が自由に再解析を実施することが可能な運用であった。
- さらに、責任者によるレビューにおいて、再解析の有無やピーク処理の状態等を確認しておらず、不適切な解析が発生していることを把握できていなかった。



Check
Point

**HPLCによる解析条件は確立されたものか？
不適切な再解析の発生を防ぎ、また、発生しても確実に発見することができる体制か？**

事例：HPLCチャートの不適切な解析と原薬管理の不備

原因その②：そもそもなぜ規格上限を超える不純物が生じたのか？

- 正式にSOPで規定されていないリテスト期間を運用していた。
- 変更管理を実施せず、有効期限をリテスト期間に変更していた他、リテスト期間を延長していた。
- さらに、リテスト期間の延長については、安定性データ等の根拠データがなく、推測によって決定していた。
- 経時劣化した原薬バッチを再加工して、使用していた。



Check
Point

リテスト期間や有効期限は適切に設定されているか？
品質の劣化した原薬が使用されない体制となっているか？

事例：HPLCチャートの不適切な解析と原薬管理の不備

原因その③：なぜ安定性モニタリングで早期検知できなかったのか？

- 規格値内のデータであれば、経時的な傾向について評価していなかった。
- 規格値付近を示したデータについて、原因調査やリスク評価を実施していなかった。
- 上記について、製造販売業者へ連絡していなかった。



Check
Point

安定性モニタリング結果の傾向を評価しているか？
規格を逸脱する悪化傾向を見逃さない体制か？

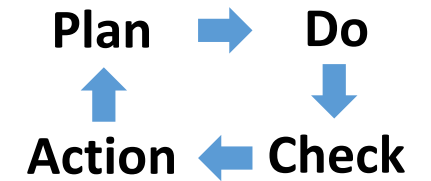
補足：原薬のリテスト期間の考え方

- ✓ 安定であることが大前提
- ✓ リテスト期間は安定性データに基づいて設定
- ✓ 変更管理を実施せずに、また、科学的根拠を有せずに延長しない
- ✓ リテスト期間を超過した原薬は、使用の都度試験し、試験後から製造に使用するまでの使用可能期間も定めておく

再確認

GMPの3原則

- ① 人為的な誤りを最小限にする。
- ② 医薬品に対する汚染及び品質低下を防止する。
- ③ より高度な品質を保証するシステムを設計する。



GMP適合性調査時の調査員の視点

製造管理、試験管理の中に潜む品質リスクを低減できているか。
製造工程の中で「次工程」に不良品を流さない仕組みがあるか。

不良医薬品等の流通を防止し、国民の安全、安心の確保に繋がる。

本日の内容

1. 総合機構のGMP適合性調査体制
2. 新型コロナウイルス感染症の流行に伴う当部の対応
3. GMP適合性調査における不備事例
- 4. 総合機構からのお願い**
5. GMP適合性調査に関する事務連絡
6. その他

製造販売業者・MF 管理人との連携

◆取決めに基づいた連絡・連携の実施

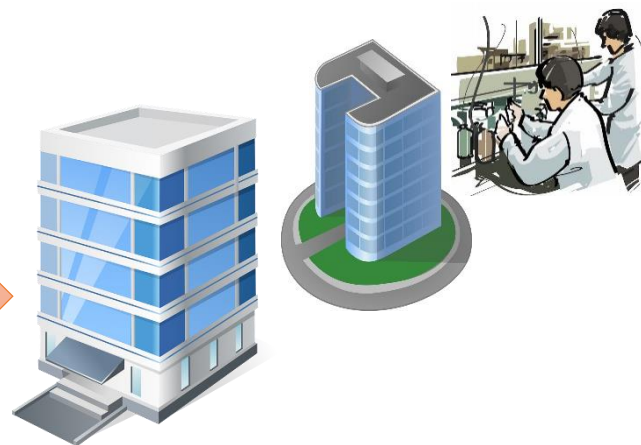
- 品質に影響するおそれのある事案の発見・情報入手
 - ✓ 安定性モニタリング結果の異常値
 - ✓ 重大な逸脱
 - ✓ 品質・承認書に影響のある変更（製造方法・規格等）
 - ✓ 品質情報



製造業者／製造所

◆ 品質に関わる情報
◆ 薬事制度に関わる情報

双方向のアクセス



製造販売業者、MF管理人

製造販売業者・MF 管理人との連携

以下の理由で調査の進行が停滞する事例が発生しています。

- 照会に対する回答提出が遅れる。
例1) 海外製造所から日本の調査申請者に資料が迅速に届かない。
例2) 海外製造所からPMDAに資料が直送される場合も資料が迅速に届かない。
- 承認申請書／MF記載内容との相違が見つかる。
- 照会事項として要求された資料が添付されていない。
- 照会事項として要求された様式(ハイライト、英訳または日本語訳等)で資料が提出されない。



- 照会事項の内容を正確に製造所へ伝えてください。
- 照会に対する回答書は期限内に提出してください。なお、遅れる場合にはその旨をご一報ください。
- 製造所から提出された資料に不足がないことを確認してください。
- 承認申請書／MF記載内容と製造指図記録書等の内容に相違がないことを確認した上で、必要な資料を提出してください。

製造販売業者・MF 管理人との連携

- 製造所の製造管理・品質管理の実態を把握してください。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ください。
- 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管理人がその役割を適切に果たしていることを確認してください。
- 照会事項への回答の進捗管理をしっかりと行い、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の提出状況を把握してください。MF管理人に対し適切な処置をとるように促すなど申請者として主体的な進捗管理を行ってください。

本日の内容

1. 総合機構のGMP適合性調査体制
2. 新型コロナウイルス感染症の流行に伴う当部の対応
3. GMP適合性調査における不備事例
4. 総合機構からのお願い
5. **GMP適合性調査に関する事務連絡**
6. その他

GMP適合性調査に関する事務連絡

「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>)

GMP適合性調査に関する事務連絡

「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

(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>)

GMP適合性調査に関する事務連絡



表1 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

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

GMP適合性調査に関する事務連絡

「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。

①

◆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適合性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

GMP適合性調査に関する事務連絡

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適合性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適合性調査に関する事務連絡

「医薬品、医薬部外品及び再生医療等製品適合性調査における
回答書等の電子メールによる提出方法について」

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、医薬部外品及び再生医療等製品適合性調査における
回答書等の電子メールによる提出方法について

実地調査の回答書等についても、従来の紙資料での提出に加え、
電子メールによる提出が可能となります。

事務連絡の詳細は以下のURLへ

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

GMP適合性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。)

本日の内容

1. 総合機構のGMP適合性調査体制
2. 新型コロナウイルス感染症の流行に伴う当部の対応
3. GMP適合性調査における不備事例
4. 総合機構からのお願い
5. GMP適合性調査に関する事務連絡
6. その他

調査員の募集について

随時募集中

- ✓ 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
(<https://www.pmda.go.jp/recruit/0001.html>)





<https://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

