

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4年度 マスターファイル講習会

令和4年12月13日（火）

本日の内容

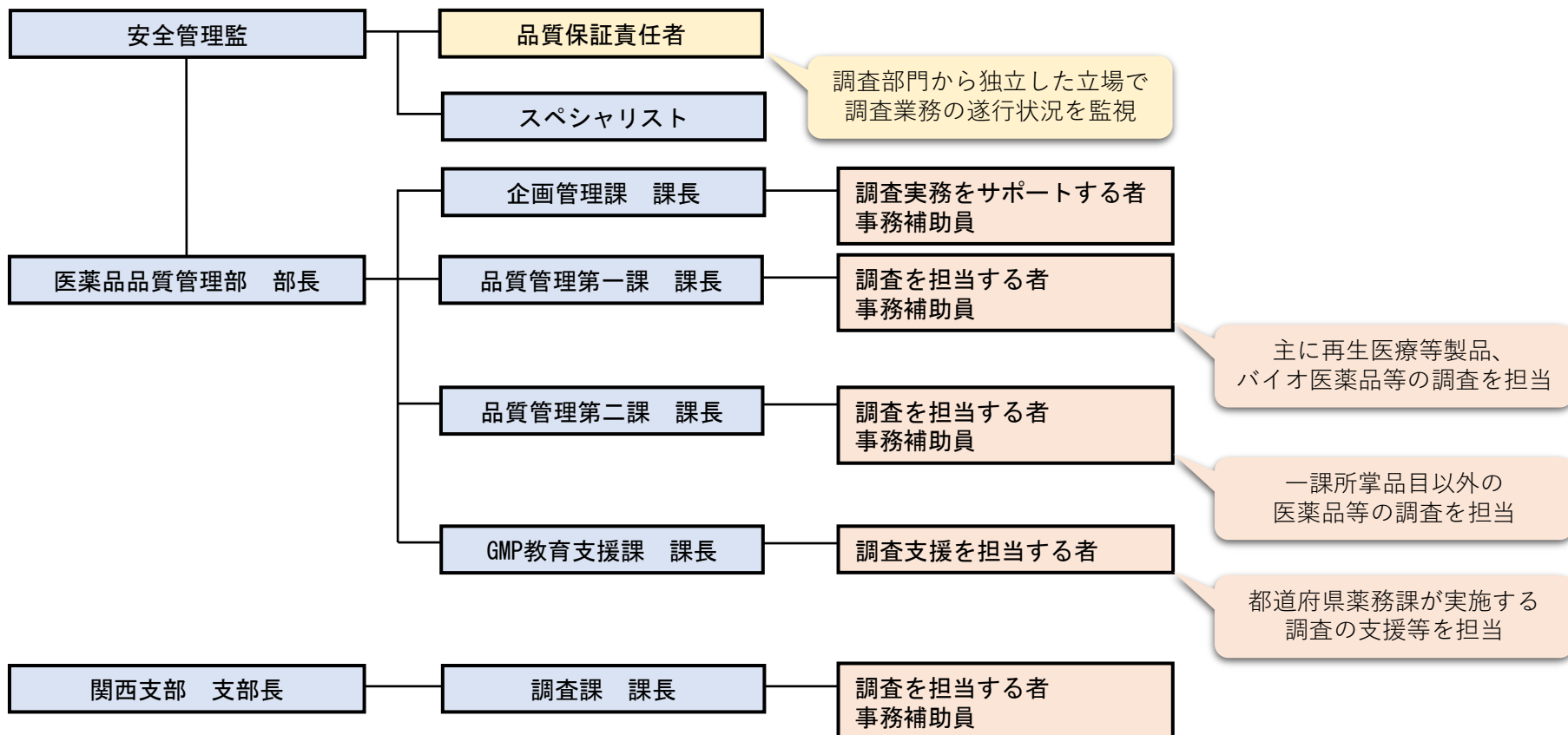
1. **総合機構のGMP適合性調査体制**
2. **新型コロナウイルス感染症の流行に伴う当部の対応**
3. **昨今の品質問題に対するPMDAの取り組み**
4. **総合機構からのお願い**
5. **その他**

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に伴う当部の対応
3. 昨今の品質問題に対するPMDAの取り組み
4. 総合機構からのお願い
5. その他

医薬品品質管理部の組織

- 医薬品品質管理部の主な業務は、国内外の医薬品/再生医療等製品の製造所に対するGMP/GCTP調査である。



医薬品品質管理部の業務方針

GMP調査等※

- ・ 新医薬品製造所
- ・ 大臣許可施設
- ・ 海外製造所等

製造所の製造管理・品質管理の調査

- ・ GMP適合性調査の実施
- ・ 基準適合証(CC-D)の発給
- ・ オレンジレター
- ・ GMPラウンドテーブル会議

2021年8月1日

- ・ 変更計画適合性確認
- ・ 区分適合性調査

国際貢献 (ICH, PIC/S)

- ・ 海外当局との情報交換
- ・ 国際標準のガイドライン作成、ICH、PIC/S活動等に参加

国民の 安心・安全

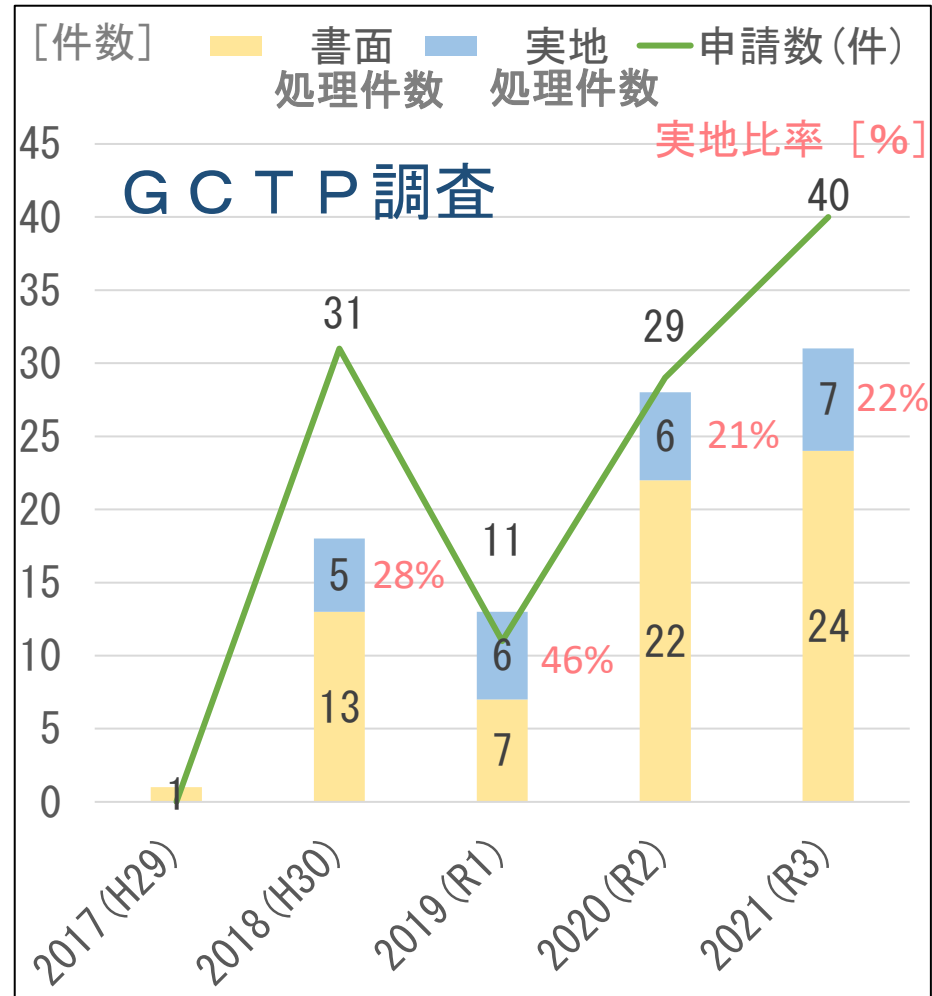
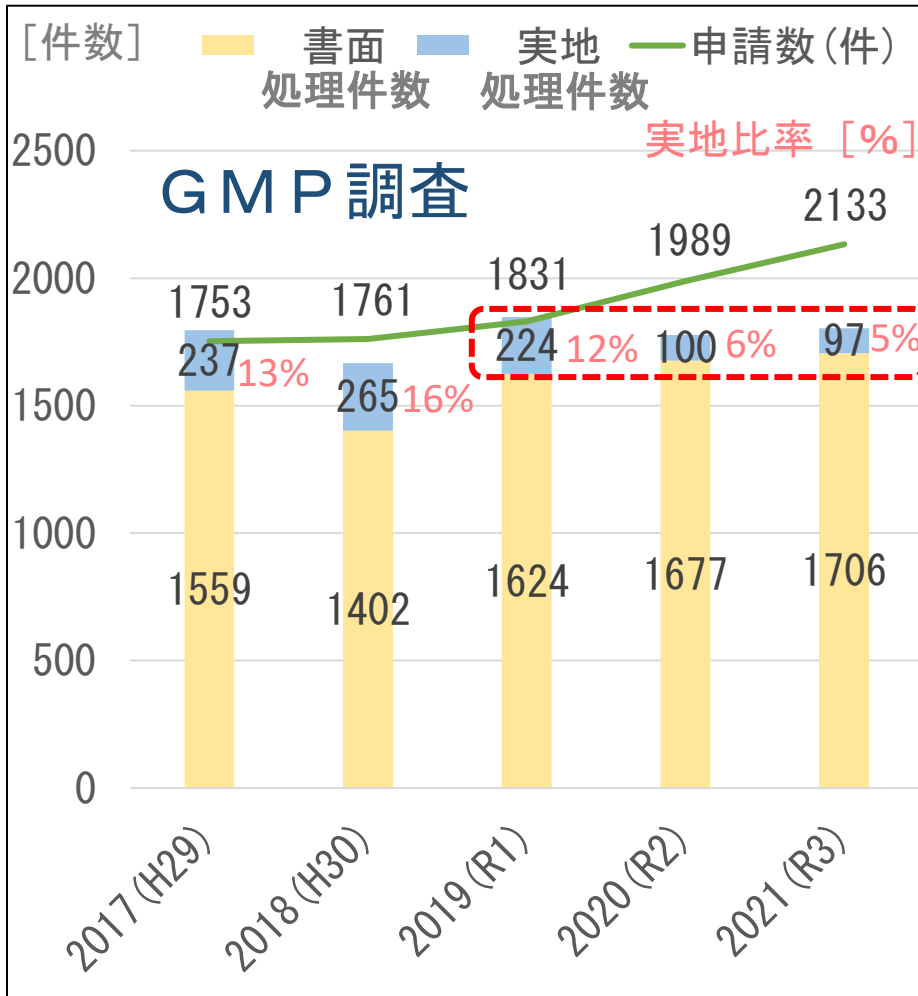
ガイドライン等を 業界へ明示

- ・ 国際標準のガイドラインの国内周知

品質マネジメントシステム (QMS)の構築・維持

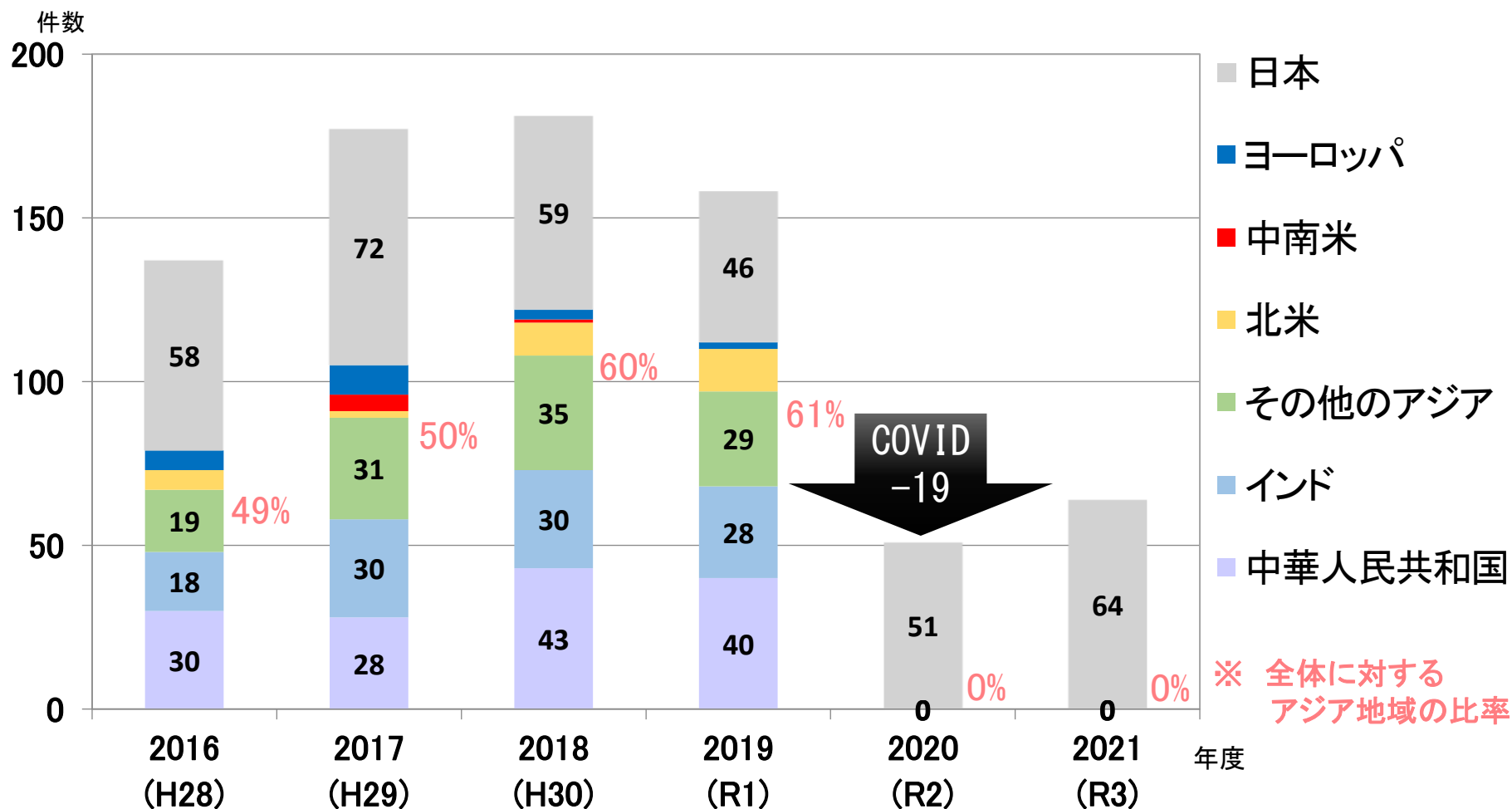
- ・ 都道府県、公的試験検査機関との連携
- ・ トレーニング、自己点検

GMP/GCTP調査申請数と処理件数について（2017～2021年度）



2020年度～：新型コロナウイルス感染症蔓延に伴う渡航制限のため、海外の実地調査を停止
 2022年度～：5月から海外の実地調査を再開（中国等、一部の国又は地域を除く）

GMP調査の地域別実地調査実績について（2016～2021年度）



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. 昨今の品質問題に対するPMDAの取り組み
4. 総合機構からのお願い
5. その他

GMP 適合性調査の実施状況

- 書面調査（国内・海外）：平常通り実施中
- 実地調査（国内）：平常通り実施中
- 実地調査（海外）：2022年5月から再開
（中国等、一部の国又は地域を除く）

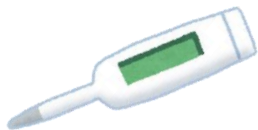


リスク評価の結果、実地調査の必要性が高いと判断された製造所については、当該製造所・品目固有のリスクに応じた書面調査を実施している。

- ➡ 調査資料として、通常の書面調査で求める資料 + α を要求している。
- ➡ 各種手順書や関連記録をもとに、製造管理及び品質管理の実態を確認する。
- ➡ 遠隔調査を実施する場合もある。

実地調査における感染防止対策について

PMDAにおける取り組み



検温・体調確認の実施



マスク着用の徹底



製造所・地域のルールの遵守

申請者・製造所へのお願い

- 製造所が規定している入室要件（体温、体調、渡航履歴、検査の要否等）や調査員に求める対応をご連絡ください。
- 実地調査中に調査員が感染した場合に備え、以下の情報をご提供ください。
 - 最寄りの薬局及び受診可能な病院（所在地、移動方法、営業日、営業時間、連絡先、病院については通訳サービスの有無）
 - 感染者及び濃厚接触者に求められる対応及び留意事項（行動制限を含む当該国・地域のルール等）
 - 感染者及び濃厚接触者が宿泊可能なホテル（所在地、移動方法、連絡先、おおよその宿泊料金）（事前の予約は不要）
- 実地調査期間中は、調査員・製造所の方の安全を確保するため、必要な感染防止策（調査対応者のマスク着用、会議室の定期的な換気、その他三密を避けるための配慮等）を講じてください。また、調査対応者（通訳を含む。）の体調確認を行い、体調が優れない方におかれましては、調査への同席をご遠慮いただく、または別室でご対応いただくようお願いいたします。
- 上記について、特に海外製造所に対しては、申請者より事前に協力依頼をお願いいたします。

製薬企業の皆様と調査員の安全確保及び円滑な実地調査の遂行のため、皆様のご理解とご協力を賜りますよう、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に伴う当部の対応
- 3. 昨今の品質問題に対するPMDAの取り組み**
4. 総合機構からのお願い
5. その他

中程度以上の不備事項の傾向（2019年～2021年）

- 1年間（1月～12月）に実施した実地調査における指摘事項を集計した。
- 近年では、不適切な逸脱処理に関連する不備事項の割合が多い。

	2019	2020	2021
1	DI関連	試験記録、試験手順	逸脱処理
2	バリデーション	逸脱処理	無菌性保証
	変更管理	バリデーション	
3	洗浄・洗浄バリデーション	製造指図記録、手順	バリデーション
	試験記録、試験手順		試験室異常、 OOS、OOT処理
	製品の汚染・混同防止		DI関連
4	原材料・中間体の管理	無菌性保証	-
	製造指図記録、手順	試験室異常、 OOS、OOT処理	
	文書管理	文書管理	
5	組織管理、品質マネジメント	洗浄・洗浄バリデーション	-
	無菌性保証	安定性モニタリング	

軽度の不備事項の傾向（2019年～2021年）

- 1年間（1月～12月）に実施した実地調査における指摘事項を集計した。
- 製造指図記録、手順、原材料・中間体の管理、施設、設備機器の管理が多い。

	2019	2020	2021
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
2	施設、設備機器の管理 衛生管理、ユーティリティ	原材料・中間体の管理	原材料・中間体の管理
3	原材料・中間体の管理	施設、設備機器の管理	施設、設備機器の管理
4	洗浄・洗浄バリデーション	DI関連	文書管理
5	サンプリング、サンプル管理	試験記録、試験手順	試験記録、試験手順
6	試験記録、試験手順	サンプリング、サンプル管理	衛生管理、ユーティリティ 逸脱処理
7	バリデーション	逸脱処理	DI関連
8	DI関連 文書管理	製品の汚染・混同防止	バリデーション
9	製品の汚染・混同防止	文書管理	サンプリング、サンプル管理
10	製品品質の照査	衛生管理、ユーティリティ バリデーション	供給業者管理 試験室異常、OOS、OOT処理

近年のGMP違反による行政処分（令和3年以降）

- 近年、立て続けにGMP違反による行政処分が行われた。
- 医薬品品質の信頼回復に向けた取組みが進められている。

時期	企業名	処分内容（医薬品製造業）
令和3年2月	小林化工株式会社	業務停止命令（116日間（矢地工場）、60日間（清間工場））、業務改善命令
令和3年3月	日医工株式会社	業務停止命令（32日間）
令和3年3月	岡見化学工業株式会社	業務停止命令（12日間）、業務改善命令
令和3年8月	久光製薬株式会社	業務停止命令（8日間）
令和3年9月	北日本製薬株式会社	業務停止命令（26日間）、業務改善命令
令和3年10月	長生堂製薬株式会社	業務停止命令（31日間（本社工場）、29日間（本社第二工場））、業務改善命令
令和3年11月	松田薬品工業株式会社	業務停止命令（60日間）、業務改善命令
令和3年12月	日新製薬株式会社	業務停止命令（70日間）、業務改善命令
令和4年1月	富士製薬工業株式会社	業務改善命令
令和4年3月	共和薬品工業株式会社	業務停止処分（33日間）、業務改善命令
令和4年3月	中新薬業株式会社	業務停止処分（36日間）、業務改善命令
令和4年9月	辰巳化学株式会社	業務改善命令

主なGMP違反の内容

- 令和3年以降に行政処分を受けた多くの製造業者において、以下のようなGMP違反が共通して認められた。

主な違反の種類	違反事例
承認書・MFの製造方法・成分分量と異なる製品の製造	<ul style="list-style-type: none">承認書に記載のない原薬の追加投入承認書に記載のない添加剤の使用
虚偽の製造指図記録等の作成	<ul style="list-style-type: none">承認書と異なる量の添加剤を使用しているにもかかわらず、製造指図記録には承認書どおりの分量を記録
不適切な試験の実施	<ul style="list-style-type: none">承認書に記載された一部試験項目の未実施承認書と異なる方法（試験原理・試験器具等）による試験の実施規格逸脱時、正当な根拠なく再試験の結果を採用
変更時の変更管理、バリデーションの未実施	<ul style="list-style-type: none">必要な承認事項変更手続きを経ずに製造に使用する添加物の量を増減スケールアップ時に規格逸脱が生じ、必要な変更手続きやバリデーションによる検証を行わないまま、製造方法を変更
逸脱内容の記録及び製品品質への影響評価の未実施	<ul style="list-style-type: none">承認書・手順書と異なる製造を行っていることに関する逸脱処理の未実施
安定性モニタリングにおける規格逸脱時の必要な措置の未実施	<ul style="list-style-type: none">規格逸脱時、OOS処理や製販への報告の未実施妥当な根拠なく、室温参考品による試験結果のみにより適合と評価

PMDAの取組み

① 対話・相談

1. GMPラウンドテーブル会議の開催（PMDA主催）
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. 指摘事項の公表（PMDA HP上）
2. 関連製販業者への指摘事項の連絡
3. 日本版Warning Letter制度の検討

③ 監視・調査

1. 無通告の通常調査の強化
2. 調査日数、調査手法等の見直し



品質向上

① 対話・相談：GMPラウンドテーブル会議の開催

〔課題〕

- 近年、後発医薬品製造業者を中心に、GMP省令違反等による業務停止処分と同時に、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等の適切な理解・運用の浸透や、品質管理上の課題の把握・解決を図る必要がある。
- 個々の製造業者のGMP等の製造管理・品質管理に関する課題に関するコミュニケーションの機会は、これまでGMP調査の場面等に限定されており、GMP基準等への適合性の確認に調査リソースを集約せざるを得ない状況であった。

令和4年11月2日に
第1回会議を開催

- ◆ 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。

②広報・リスクマネジメント：指摘事項の公表（GMP ATTN!）

【課題】

- 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される。
- 指摘事項は講演会等で紹介しているが、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



PMDA HP 企業向け

GMP/QMS/GCTP適合性調査業務

品質確保に関する取り組み

GMP 指摘事例速報 <ORANGE Letter>

ORANGE Letter

(Observed Regulatory Attention/Notification of GMP Elements)

No.	発行 年月日	タイトル
1	2022/4	<u>医薬品の原料が適正であることの確認の重要性について</u>
2	2022/5	<u>薬理作用・毒性が不明な物品を取り扱うリスクについて</u>
3	2022/7	<u>不十分なCAPAによる品質リスクの見落としについて</u>
4	2022/9	<u>外部委託する際の委託管理の徹底について</u>

※2022年10月現在

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

PMDA 医薬品品質管理部 No. 1 2022年 4月

GMP 指摘事例速報
< ORANGE* Letter >
(独) 医薬品医療機器総合機構
* Observed Regulatory Attention / Notification of GMP Elements

医薬品の原料が適正であることの確認の重要性について

《関連するGMP省令**条項：第十条第五号》

** 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）

指摘事例 原料の受入時に供給元の確認を行わなかった事例

<背景>

- ◆ GMP省令では、原料について、ロットごとに適正である旨を確認し、その結果に関する記録を作成することを要求。
- ◆ 当該製造所の手順では、原料の受入時に、容器に貼付されたラベルにより、供給元のメーカー名を確認し、その記録を残すことを規定。



<確認された事例>

- ◆ 原料Aの容器に貼付されたラベルには、メーカー名が未記載。
- ◆ しかし、受入記録では、容器に貼付されたラベルにより、メーカー名を確認したように記録。
- ◆ 実際には、受入担当者は容器に貼付されたラベルを直接確認せず、原料Aの試験成績書により、メーカー名を確認。

<問題点・リスク>

- ◆ 容器に貼付されたラベルの確認を怠った場合、本来入荷すべき原料と異なる原料が入荷されたとしても、検知できないリスクが存在。
 - ◆ 本来入荷すべき原料と異なる原料を使用した場合、当該原料を使用した製品の品質に、重大な影響を及ぼす危険性が存在。
- (国内/原薬製造所)

Check Point



- 手順どおりにラベルの確認、記録を行っているか(行っていない場合、原因調査、適切な改善、影響評価が必要)
- 作業者は、自らが行っている業務の意味(ラベルの確認を徹底する意味)を理解しているか
- 製造所全体に、手順を遵守する意識(コンプライアンス)が浸透しているか

あなたの、その一つの“カクニン”が、品質を創る!!

- ✓ 近年、原料の取り換えにより、経口抗菌剤に睡眠導入剤が混入し、服用した患者が死亡する事案が発生。
- ✓ 原料の取り換えのリスク低減のため、原料の受入～製造工程での仕込みまでの間、複数部署によるラベルの確認等を経ることが必要。一方、ラベルの表示内容や入荷した原料がそもそも適正でなければ、こうしたリスク低減策はその意義を喪失。
- ✓ 従って、原料の受入れ時に、ラベルの表示内容を徹底して確認することは極めて重要であり、原料の取り換え防止のための基本中の基本!



No. 1 医薬品の原料が適正であることの確認の重要性について

指摘事例 原料の受入時に供給元の確認を適切に行わなかった事例

<背景>

- ◆ GMP省令では、原料について、ロットごとに適正である旨を確認し、その結果に関する記録を作成することを要求。
- ◆ 当該製造所の手順では、原料の受入時に、容器に貼付されたラベルにより、供給元のメーカー名を確認し、その記録を残すことを規定。

<確認された事例>

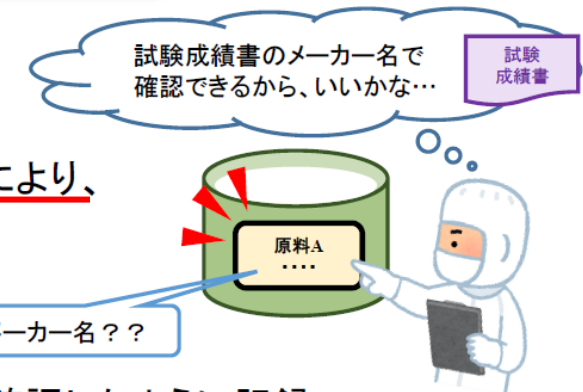
- ◆ 原料Aの容器に貼付されたラベルには、メーカー名が未記載。
- ◆ しかし、受入記録では、容器に貼付されたラベルにより、メーカー名を確認したように記録。
- ◆ 実際には、受入担当者は容器に貼付されたラベルを直接確認せず、原料Aの試験成績書により、メーカー名を確認。

<問題点・リスク>

- ◆ 容器に貼付されたラベルの確認を怠った場合、本来入荷すべき原料と異なる原料が入荷されたとしても、検知できないリスクが存在。
- ◆ 本来入荷すべき原料と異なる原料を使用した場合、当該原料を使用した製品の品質に、重大な影響を及ぼす危険性が存在。

手順に従っているかのようにみせかけた記録を作成＝捏造

(国内／原薬製造所)



No. 1 医薬品の原料が適正であることの確認の重要性について



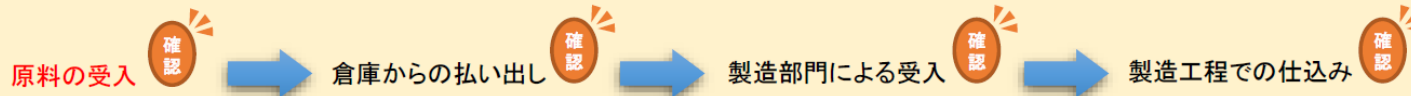
Check Point



- ❑ 手順どおりにラベルの確認、記録を行っているか(行っていない場合、原因調査、適切な改善、影響評価が必要)
- ❑ 作業者は、自らが行っている業務の意味(ラベルの確認を徹底する意味)を理解しているか
- ❑ 製造所全体に、手順を遵守する意識(コンプライアンス)が浸透しているか

あなたの、その一つの“カクニン”が、品質を創る！！

- ✓ 近年、原料の取り違えにより、経口抗真菌剤に睡眠導入剤が混入し、服用した患者が死亡する事案が発生。
- ✓ 原料の取り違えのリスク低減のため、原料の受入～製造工程での仕込みまでの間、複数部署によるラベルの確認等を経ることが必要。一方、ラベルの表示内容や入荷した原料がそもそも適正でなければ、こうしたリスク低減策はその意義を喪失。
- ✓ 従って、原料の受入れ時に、ラベルの表示内容を徹底して確認することは極めて重要であり、原料の取り違え防止のための基本中の基本！



No. 2 薬理作用・毒性が不明な物品を取り扱うリスクについて

指摘事例

医薬品を製造する作業室で、薬理作用・毒性が不明な治験薬を製造していた事例

<背景>

- ◆ GMP省令では、医薬品を取り扱う作業室で、GMP省令が「適用されない」物品の製造作業を、原則禁止。
- ◆ 例外として、①科学的データ(薬理学的・毒性学的評価)に基づく残留管理のための限度値の設定、②交叉汚染を防止する適切な措置(検証された工程又は清浄化の実施等)がとられている場合に限り、作業室の共用を認めることを規定。
- ◆ 当該製造所は受託製造メーカーであり、医薬品を製造する作業室内の同一設備で、製造委託を受けた治験薬(GMP省令適用外)も製造。

<確認された事例>

- ◆ 委託元から製造委託を受けた治験薬が、どのような薬理作用・毒性を有する物品であるか、情報を未入手。
- ◆ 科学的データに基づく残留管理のための限度値を未設定。

科学的データがないので
残留管理もできない



製造委託を受けた治験薬

科学的データを
未入手のまま共用

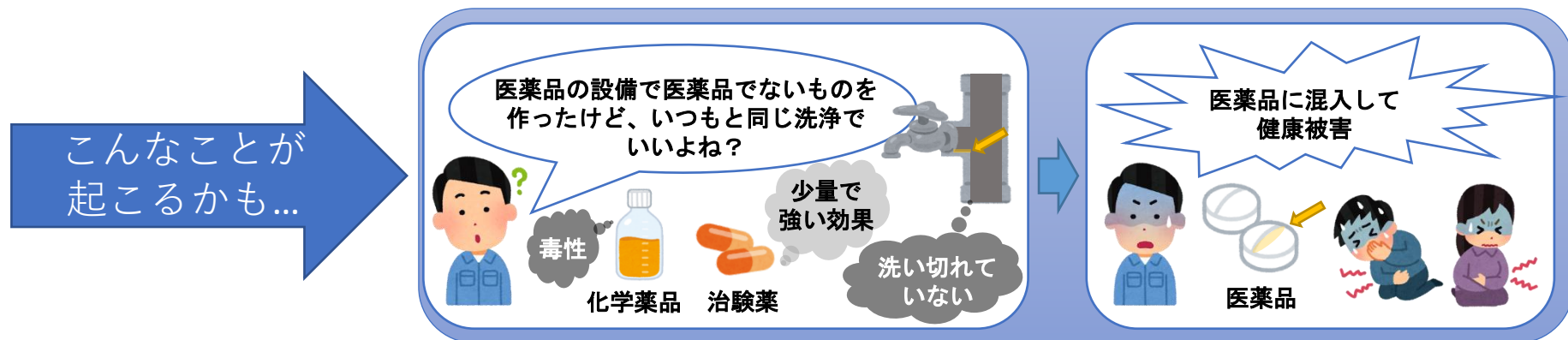


<問題点・リスク>

- ◆ 作業室や設備を共用する物品の毒性等が不明である場合、残留管理のための適切な限度値が設定されず、交叉汚染を防止する適切な措置がとられていないリスクが存在。
- ◆ 共用する物品により医薬品が汚染され、物品の毒性等によっては、その医薬品を服用する患者さんへの健康被害が発生する危険性が存在。

(国内／原薬製造所)

No. 2 薬理作用・毒性が不明な物品を取り扱うリスクについて



Check Point



- ❑ 新たに製品の製造を開始する場合、取り扱う物品がどのようなものであるかの情報を入手しているか
- ❑ 適切な交叉汚染防止の対策を実施しているか(洗浄方法、除去方法等の確立)
- ❑ 製造所として、作業室等を共用している物品の“モノの特性を理解”し、“十分に取り除ける”対応ができているか

“管理できていないリスクは、最終的に医薬品を服用する患者さんが負う”ことを認識！！

- ✓ 受託製造であっても、自らの製造所から出荷する製品の有効性、安全性に対する責任を持つことが大切。委託元からの情報不足に起因するリスクを患者さんに転嫁することは不可！
- ✓ 意図していない物品が、医薬品に混入しないような取り組みの徹底が重要。
- ✓ 特に、作業室や設備を他の物品と共用する際は、その物品の残留リスクが適切に管理できていることを科学的な根拠をもって説明できるかが重要。



No. 3 不十分なCAPAによる品質リスクの見落としについて

指摘事例

OOS処理において他のロットへの影響評価が不十分であった事例

<背景>

- ◆ GMP省令では、試験検査が規格に適合しない結果(OOS: Out of Specification)となった場合、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置(CAPA: Corrective Action / Preventive Action)をとることを規定。
- ◆ 当該製造所の手順では、OOS発生時、まず品質管理部門においてラボエラーの有無を調査し、ラボエラーの原因が特定できた場合、初回のOOS結果を棄却し、再試験等を実施することを規定。

<確認された事例>

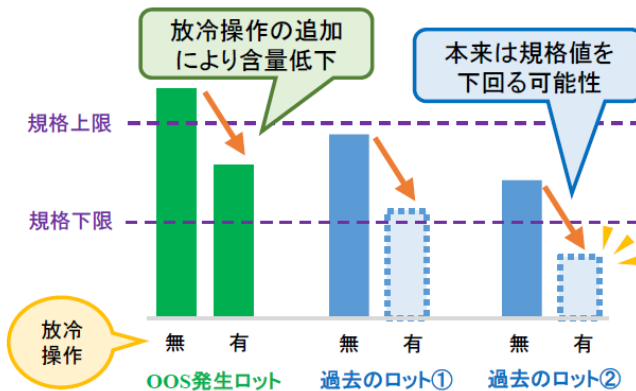
出荷済みロットへの影響を評価していない

- ◆ 原薬 X の滴定法(日本薬局方)による含量測定において、規格値上限を超過するOOSが発生。
- ◆ ブランク溶液の調製時に、試料溶液の調製時に実施する放冷操作を実施していなかったことが原因と特定。ブランク溶液の調製方法を変更した上で再試験を実施した結果、規格内となったことから、初回結果を棄却し、適合と判定。また、是正措置として、試験手順にブランク溶液の調製時の放冷操作を規定。
- ◆ 放冷操作の追加により、測定値が低値にシフトする状態となったが、当該操作を実施せずに試験を行っていた他のロットの試験結果への影響評価を未実施。

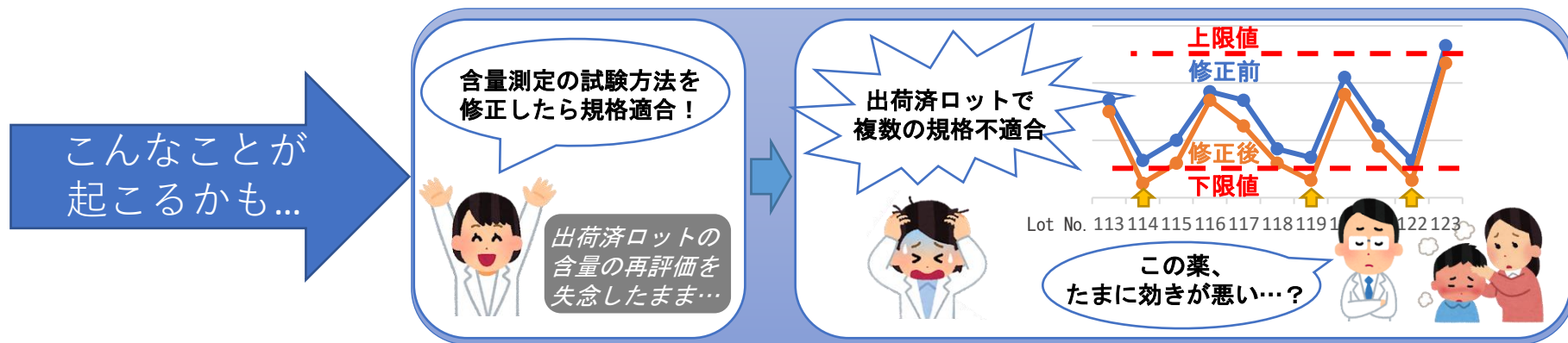
<問題点・リスク>

- ◆ 過去の試験において、ブランク溶液の調製時に放冷操作を行っていない場合、測定値が高く見積もられ、本来は規格値を下回る原薬ロットを適合と判定しているリスクが存在。
- ◆ 本来不適合とすべき原薬ロットが製造所より出荷され、当該ロットを使用した製品の品質に影響を及ぼすリスクが存在。

(国内/原薬製造所)



No. 3 不十分なCAPAによる品質リスクの見落としについて



Check Point



- ❑ OOSの原因究明が適切にできているか(安易な原因に落とし込んでいないか)
- ❑ 究明した根本原因を踏まえ、適切なCAPAをとっているか
- ❑ OOSが発生したロットのみならず、他のロットや他の製品への影響評価を行っているか

OOSの適切な対応が、“恒常的な市場流通品の品質確保”につながる！！

- ✓ OOS発生時には、適切なリスク分析に基づいた論理的な原因調査並びにCAPAの実施が極めて重要。試験操作等に起因するOOSの場合は、同じ方法により試験された他のロットへの影響の考慮が必要。
- ✓ 上記の対応が不適切であれば、本来規格外として取り扱うべきロットの市場流通等、患者さんにも影響！
- ✓ 試験操作に起因するOOSを生じさせないためには、日本薬局方等の確立された試験法であっても、製造所における技術移転時に試験に影響する操作を考慮して、適切な試験手順を作成することも重要。



No. 4 外部委託する際の委託管理の徹底について

指摘事例

試験業務の委託に際し、外部試験検査機関の適正・能力の確認が不十分であった事例

<背景>

- ◆ GMP省令では、製造業者等が“試験検査その他製造・品質管理業務の一部”を委託するにあたり、外部委託業者の適正及び能力を確認した上で、取決めの締結を要する旨規定。
- ◆ 当該製造所は、外部試験検査機関と取決めに締結の上、医薬品に係る試験検査の一部を委託。

<確認された事例>

- ◆ 試験検査の委託にあたり、外部試験検査機関に対して十分な技術移転を実施しておらず、委託予定の試験検査が適切に実施可能か未確認。
- ◆ 外部試験検査機関の適正及び能力が確認されていない状況にも関わらず、取決めに締結の上、試験業務の委託を開始。
- ◆ 委託予定の試験検査のみならず、既に委託済みの試験検査でも、同様な事例が散見。

試験結果が信頼できない

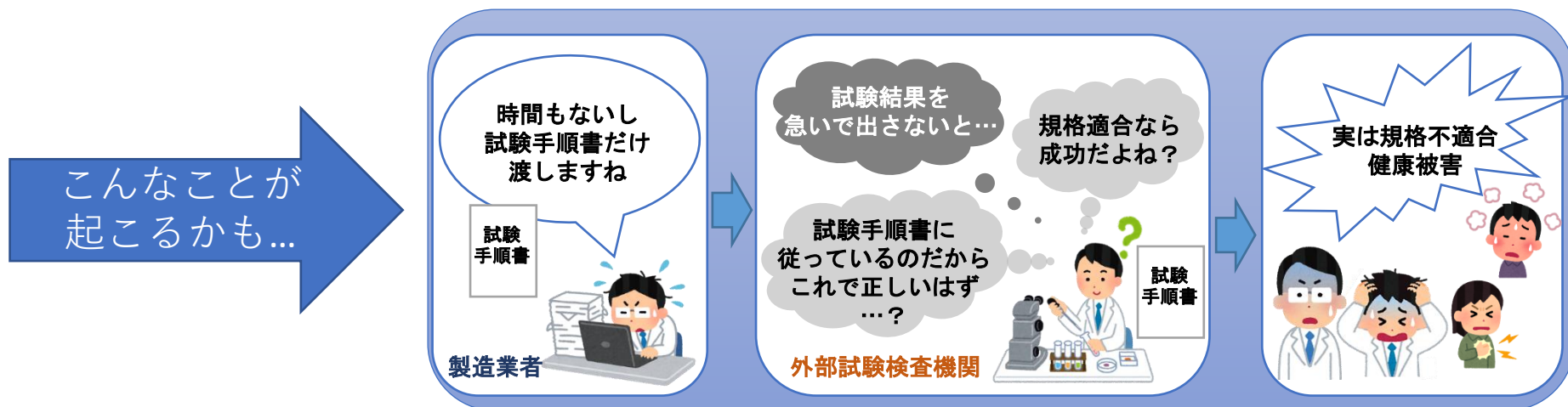


<問題点・リスク>

- ◆ 外部試験検査機関は、委託元と同じ試験法で試験を行っていたとしても、試験環境(分析機器、試薬メーカー、試験用水、試験室の温湿度等)、組織体制(試験担当者の習熟度、分析機器の管理体制等)等の状況が委託元と異なるため、技術移転が不十分な場合、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。

(国内/包装・表示・保管製造所)

No. 4 外部委託する際の委託管理の徹底について



Check Point



- ❑ 外部委託業者に対する監査、技術移転等を行い、外部委託業者において適切に業務が実施できる体制であることや、試験の分析性能、同等性等が適正であることの確認、保証を行っているか
- ❑ GMP省令の規定を含め、外部委託業者が遵守すべき事項を明確にした上で、必要な取決めを行っているか
- ❑ 委託した製造・品質管理業務について、外部委託業者が適正かつ円滑に実施しているかを定期的に確認し、不備がある場合には改善を求めているか

業務は委託できても、“責務”は委託できない！！

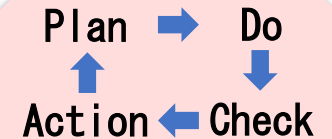
- ✓ 取決めの締結に先立ち、委託元は委託業務に関する外部委託業者の適格性及び能力の評価を行うことが必要。
- ✓ 委託元である製造業者の責任の下、①委託業務の適正な実施にあたって必要となる情報・知識の提供、②定期的な外部委託業者の業務遂行能力及び委託業務の実施状況の確認、③改善指示 など、徹底した管理を行うことが重要。
- ✓ 適切に業務が遂行できるよう、外部委託業者も、主体的に、委託元より技術情報等を入手することが大切！



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

製造管理及び品質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、安心の確保に繋げる。

③ 監視・調査：GMP教育支援課の設置

〔課題〕

- 後発医薬品メーカーにおいて製造工程中の原料混入・健康被害事例が発生した。
- その後複数企業において、GMP違反等が報告され、医薬品の安定供給にも影響した。



- ◆ 都道府県GMP調査当局等へのGMP教育支援
- ◆ 製薬業界の品質保証の意識向上
→ 製造不正事案の防止、GMP管理体制の強化



各課	業務内容
企画管理課	品質管理部の業務に係る企画・立案 等
品質管理第一課	医薬品（血液製剤、ワクチン、その他バイオ医薬品）及び再生医療等製品のGMP/GCTP調査及びこれらに係る相談 等
品質管理第二課	医薬品（化学合成医薬品）のGMP調査及びこれらに係る相談 等
GMP教育支援課	教育支援に関する企画・立案、教育支援プログラムの策定・実施、海外GMP当局に関する情報収集 等

R4.4～
新設

③ 監視・調査：GMP管理体制強化等事業 支援メニュー

【1】 実地調査の支援

1. PMDA調査への参加

- ・ 県調査員がPMDA実地調査に参加

2. 合同調査の実施

- ・ 県、PMDA調査員が合同調査を実施

3. 都道府県調査へのPMDA調査員派遣

- ・ PMDA調査員が県の調査に参加

【2】 PMDAの 研修資料等の提供

1. GMP導入研修

- ・ 薬機法、GMP省令、PIC/S、調査概論 等

2. GMP技術研修

- ・ 原薬、無菌、非無菌 等

3. PMDA専門教育

(3~4回/年実施)

4. 教育マテリアル

- ・ 動画・音声付スライド・スライド
- ・ 調査方針の作成方法指摘事項の分類
検討方法、ガイドライン解説等
- ・ 自習後、質問受付、Webにて回答

【3】 講習会等

1. BCRET

2. 製薬工場の設備見学

3. 外部講師による講義

4. 無菌操作施設の実技

5. 講習会

6. 国立保健医療科学院 研修（和光研修）

【4】 講師派遣・相談支援

1. 県・ブロック主催の講習会・模擬査察への講師派遣

2. 調査における疑義事項の相談窓口の設置

- ・ 調査等で認められた具体的事例の考察。県・PMDAの意見交換（ウェブ会議等）を通じて解決を図る
- ・ 調査で相談を受けた疑義事例共有・解説

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. 昨今の品質問題に対するPMDAの取り組み
- 4. 総合機構からのお願い**
5. その他

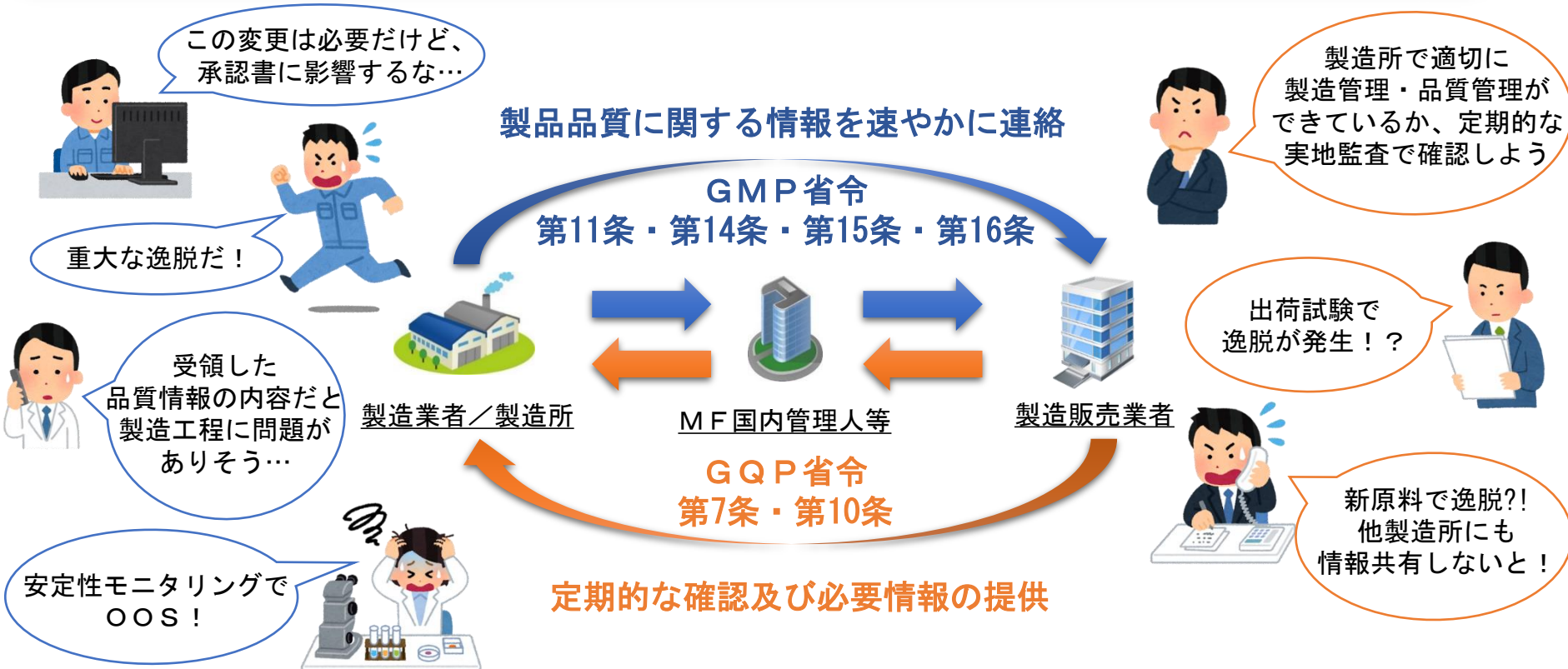
製造業者から製造販売業者に対して速やかに連絡する事項

- 改正GMP省令においては、製造業者から製造販売業者に対して製品品質に関する情報を速やかに連絡するよう、以下の通り明確に規定されている。

GMP省令	連絡すべき情報の内容	参照条文
第11条の2 第2項	安定性モニタリング 結果の異常値	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。
第14条 第1項第2号	製品品質・承認事項 に影響のある変更	(変更適用前) 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。
第14条 第2項第2号		(変更適用後) 製品品質又は承認事項に影響を及ぼす変更を行った場合においては、当該製品に係る 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する こと。
第15条 第1項第2号	重大な逸脱	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。
第16条 第2項	品質情報	製造業者等は、前項第三号の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合には、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、当該事項を製造管理者に対して文書により報告させなければならない。また、当該品質情報に関連する製品に係る 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。

製造販売業者・MF 管理人との連携

MF 国内管理人が製造業者と製造販売業者の仲介を行う場合には、製造業者と製造販売業者が密に連携できるように、双方と密に連絡をとることを心掛けてください。



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. 昨今の品質問題に対するPMDAの取り組み
4. 総合機構からのお願い
5. **その他**

調査員（GMP/GCTP担当）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>



ご清聴ありがとうございました。

<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

