

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



2024年度 マスターファイル講習会

2024年12月3日

本日の内容

1. 医薬品品質管理部（以下、「当部」）について
2. 当部の取り組みについて
 - ◆ GMP調査業務
 - ◆ リスクコミュニケーション活動
3. PMDAからのお願い
 - ◆ 製造業者から製造販売業者に対する速やかな連絡について
 - ◆ GMP適合性調査提出資料の注意点

おことわり

本日お話する内容には、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。

本日の内容

1. 医薬品品質管理部（以下、「当部」）について

2. 当部の取り組みについて

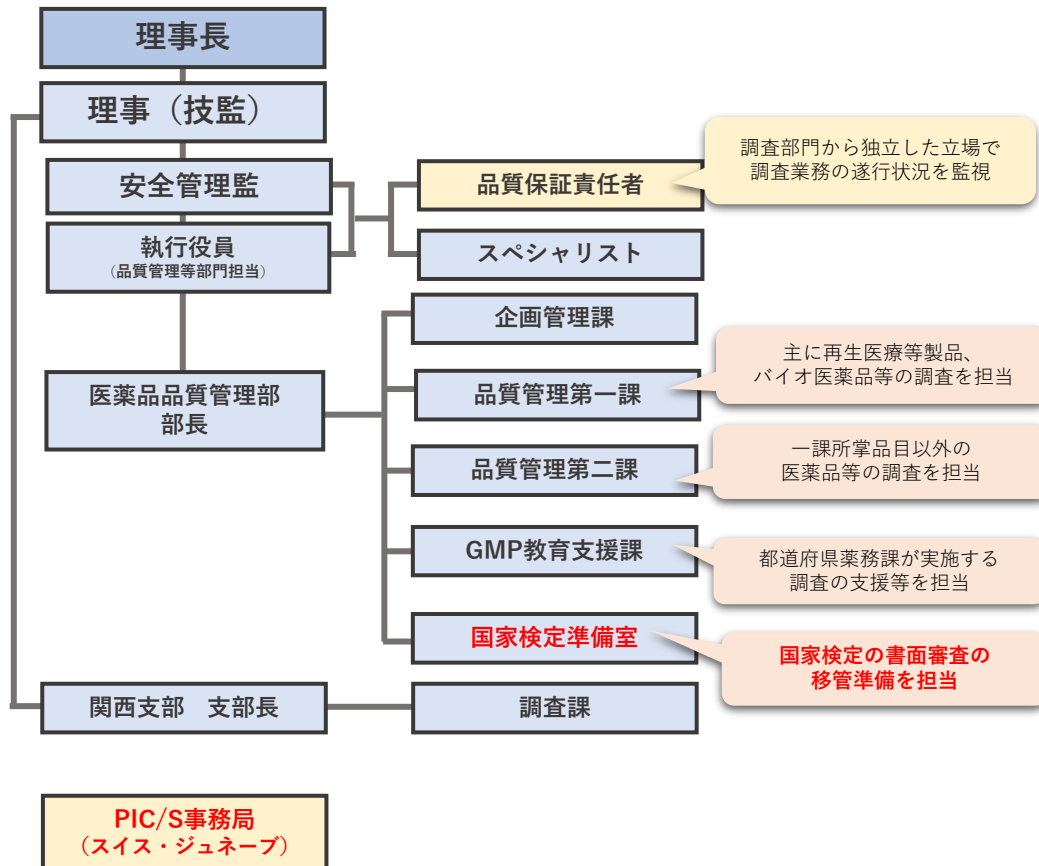
- ◆ GMP調査業務
- ◆ リスクコミュニケーション活動

3. PMDAからのお願い

- ◆ 製造業者から製造販売業者に対する速やかな連絡について
- ◆ GMP適合性調査提出資料の注意点

医薬品品質管理部の組織

- 医薬品品質管理部は、国内外の医薬品・医薬部外品・再生医療等製品の製造所に対するGMP・GCTP調査を通じて国内に流通する医薬品等の品質確保に努めています。



- 【TOPIC】**
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JHS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。

31

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

PMDA 第5期中期計画(R6～R10年度)

【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

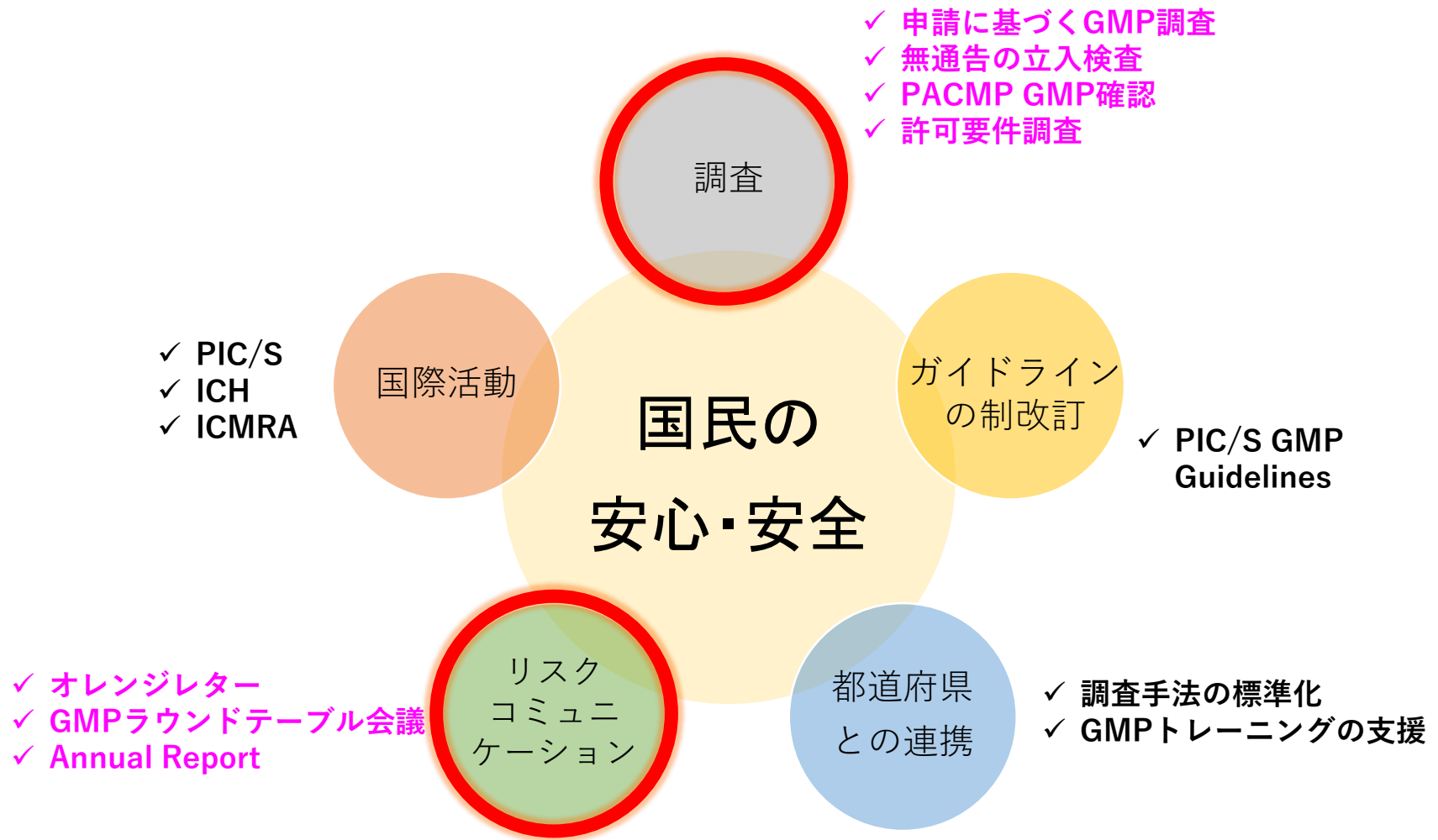
都道府県等の職員の資質向上に資するため、合同調査等の実施などGMP教育に係る支援を充実させる。

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

New !

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。

医薬品品質管理部の業務



本日の内容

1. 医薬品品質管理部（以下、「当部」）について
2. 当部の取り組みについて
 - ◆ GMP調査業務
 - ◆ リスクコミュニケーション活動
3. PMDAからのお願い
 - ◆ 製造業者から製造販売業者に対する速やかな連絡について
 - ◆ GMP適合性調査提出資料の注意点

実地調査の傾向について

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

主なリスク評価項目

- 過去の調査実施履歴（PMDA及び海外GMP当局）
- 過去の調査結果（PMDA及び海外GMP当局）
- 調査対象品目の製造方法、品質特性
- 調査対象製造設備の他品目との共用状況 等

立入検査

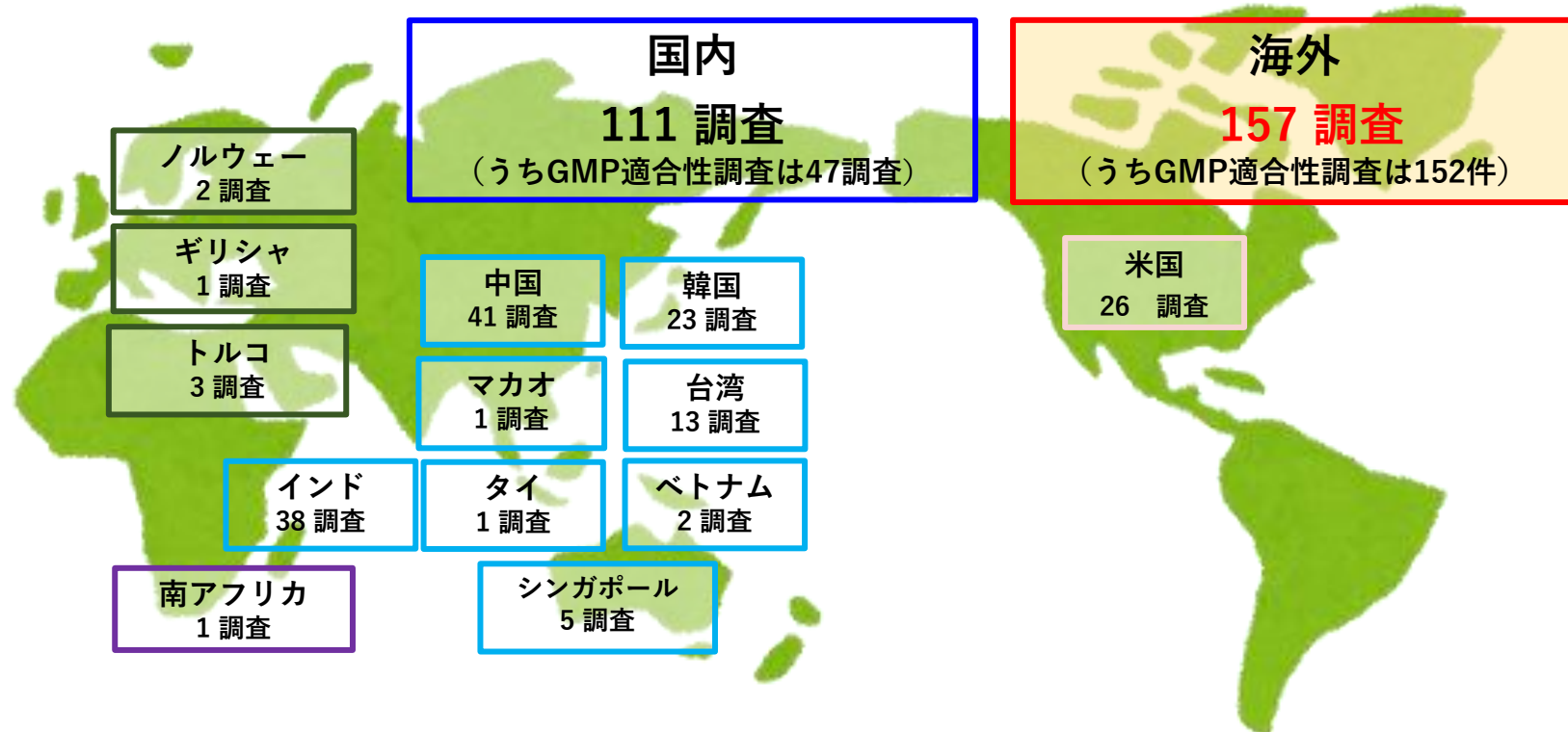
- 大臣許可製造所に加え、知事許可製造所に対する調査の増加（都道府県との合同の無通告による立入検査）
 - 監麻課主導のリスク評価に基づく、対象製造所の選定

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

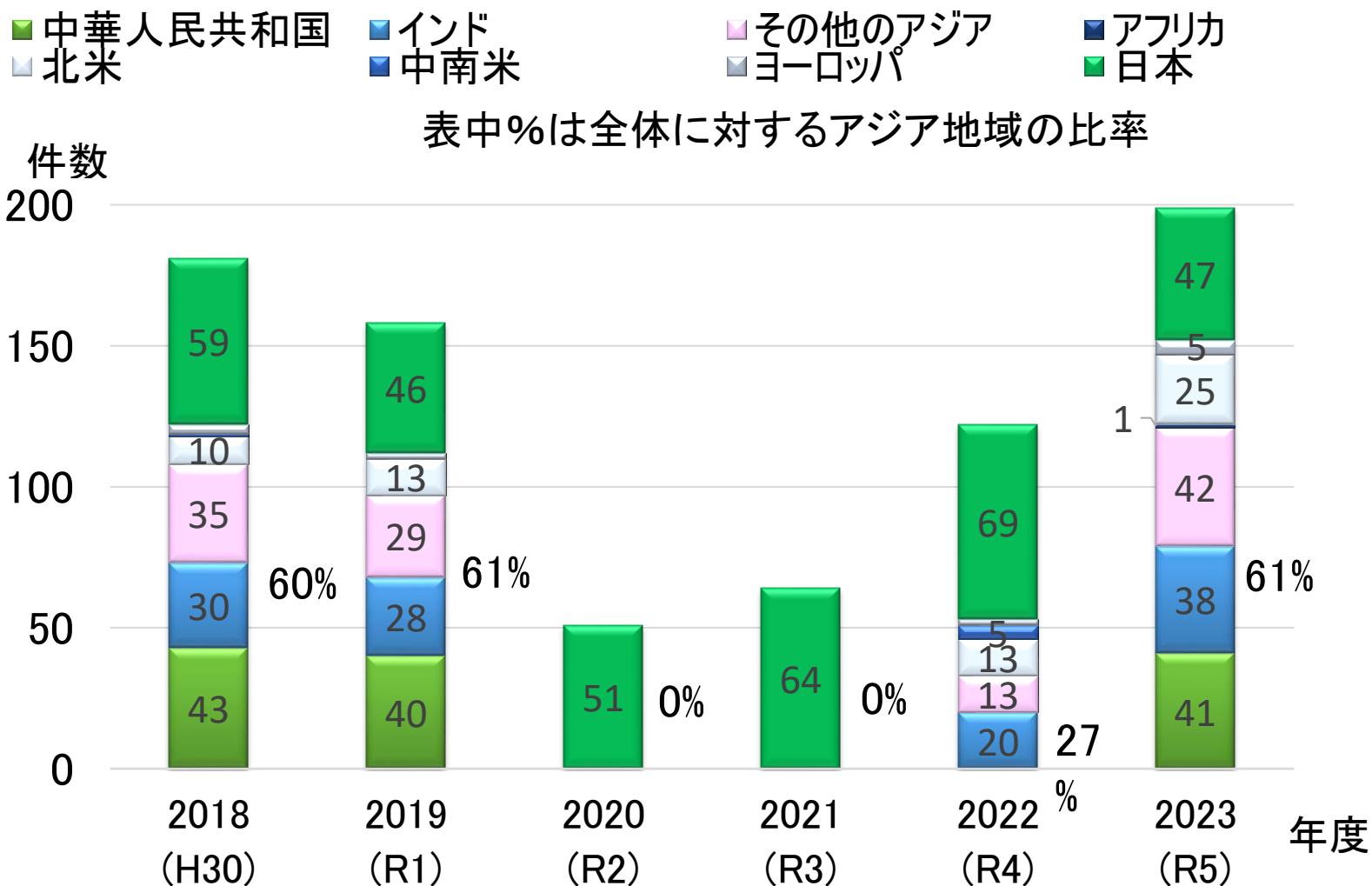
中国の調査を2023年5月に再開

アジア地域を中心に海外13か国にて157調査を実施（海外調査数はコロナ前の水準に戻る。）



この他、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（年次推移）



中程度以上の不備事項の傾向

	2019	2020	2021	2022	2023
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 製造指図記録、手順	逸脱処理	DI関連	バリデーション 供給者管理	バリデーション DI関連 文書管理 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 試験室異常、 OOS、OOT処理	試験記録、試験手順 無菌性保証	文書管理 DI関連	他8項目
4	試験記録、試験手順	組織管理、品質マネジメント 施設、設備機器の管理	他5項目	無菌性保証 製品品質の照査	
5	逸脱処理 文書管理	他6項目		他5項目	

2022年度には組織管理・品質マネジメントに関する指摘が多かったが、2023年度ではそれらは大きく減少した。改正GMP省令に対する製造所の対応が進んだ結果と考えられる。

軽度の不備事項の傾向

	2019	2020	2021	2022	2023
1	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	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	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
3	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	施設、設備機器の管理
4	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	文書管理
5	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	逸脱管理
6	サンプリング、 サンプル管理	逸脱処理	衛生管理、ユーティリティ 逸脱処理	サンプリング、 サンプル管理	サンプリング、 サンプル管理
7	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	試験記録、試験手順
8	製品の汚染・混同防止	文書管理	バリデーション DI関連	試験・試液・標準品管理 衛生管理、ユーティリティ 逸脱処理	変更管理 組織管理、 品質マネジメント
9	試験記録、試験手順 DI関連	衛生管理、ユーティリティ 製品の汚染・混同防止	洗浄・洗浄バリデーション 供給者管理	製品の汚染・混同防止	洗浄・洗浄バリデーション
10	バリデーション	試験・試液・標準品管理	試験室異常、 OOS、OOT処理	供給者管理	衛生管理、ユーティリティ

リスクコミュニケーション活動について

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 調査手法等の見直し

関係者間の
対話促進

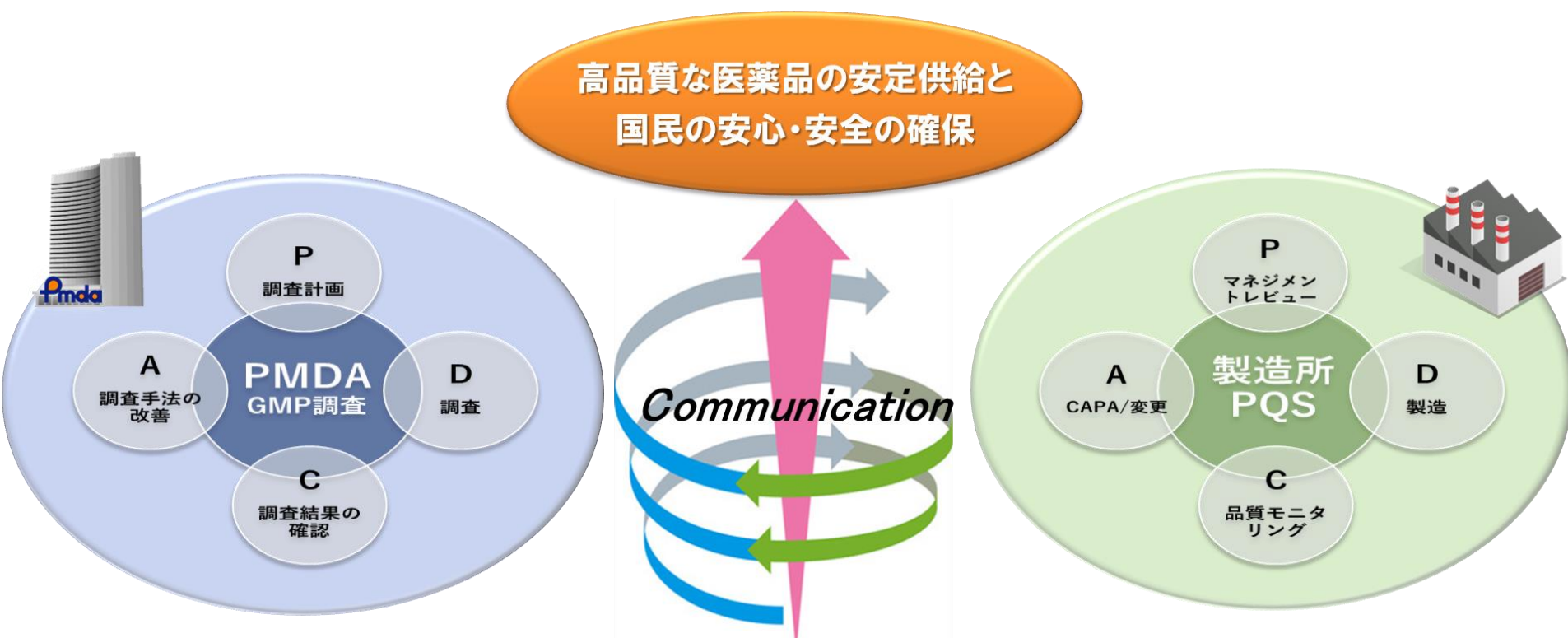
企業情報の
可視化

調査当局
連携



品質向上

リスクコミュニケーション活動について



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

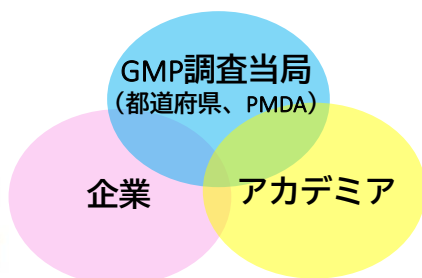
〔課題〕

- 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認識・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）。令和6年度は9月に実施
- 製薬企業、調査当局、アカデミアの三者間における、GMP/GCTPに関する①課題抽出②解決策の検討を行うことにより、より一層の③コミュニケーションの深化を図る

*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。



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

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)

メインテーマ: 「ともに学び、ともに育むクオリティカルチャー」

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

参加者: 会場参加者

東京会場

企業担当者 - 59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

ORANGE Letter

(Observed Regulatory Attention/Notification of GMP Elements)

No.	発行年月	タイトル
8	2023/6	<u>無菌操作区域での環境モニタリングについて</u>
9	2023/7	<u>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</u>
10	2023/10	<u>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）</u>
11	2023/10	<u>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）</u>
12	2024/1	<u>リスクに応じたバリデーション計画の立案について</u>
13	2024/3	<u>使用又は出荷に不適とされた製品等の取扱いについて</u>
14	2024/6	<u>変更管理の要否の判断について</u>
15	2024/9	<u>後発医薬品関連製造所で最近認められた不備事例</u>
16	2024/10	<u>承認事項等の不遵守及び虚偽の記録作成に関する事例</u>

2024年も引き続き、適時に発行していきます。

ORANGE Letter No. 14

変更管理の要否の判断について

指摘事例

<背景>

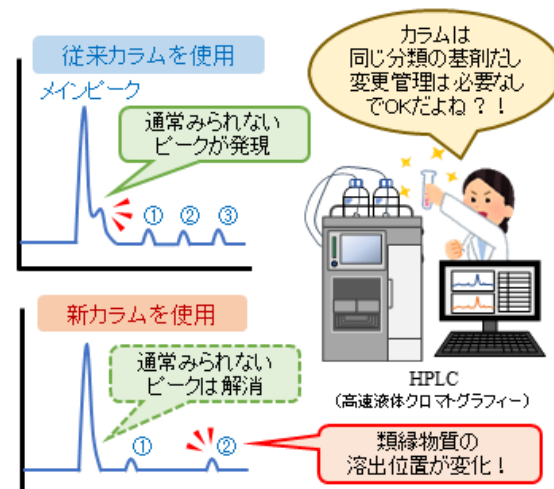
- ◆ GMP省令では、原料、資材若しくは製品の規格又は製造手順等について変更を行う場合、当該変更による製品品質及び承認事項への影響を評価することを要求。
- ◆ 当該製造所の変更管理の手順では、適用範囲の一つとして、試験方法の変更が該当。

<確認された事例>

- ◆ HPLCを用いた製品の純度試験において、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、当該ピークが解消されたことから、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、いずれもフェニル系であったため、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。その結果、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、承認書の規定と相違。
- ◆ 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ていたにもかかわらず、分析法バリデーション等の検討が未実施。

<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。



ORANGE Letter No. 14

変更管理の要否の判断について

Check Point

- ❑ 変更管理の要否について、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
- ❑ 承認事項を把握した上で、関連する変更を実施する場合、製造販売業者（及びMF国内管理人）に連絡しているか

形だけの変更管理になっていませんか？

- ✓ 変更により目的に適う結果を得たとしても、当該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。
変更にあたり、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。
- ✓ 製造所が承認書や原薬等登録原簿（MF）の記載内容を理解し、変更すべき内容を把握することが必須！
そのためには、製造所が製造販売業者やMF国内管理人と、普段より**十分なコミュニケーション**を取ることが必要。
- ✓ 一方、製造販売業者やMF国内管理人が、製造所で行われた変更内容を把握しておらず、製造所の実態と承認書／MFの相違も散発！製販販売業者やMF国内管理人から、**製造所への積極的なコミュニケーション**も必要。



ORANGE Letter No. 15

後発医薬品関連製造所で最近認められた不備事例

指摘事例

<指摘事例①:規格外処理、出荷判定> (GMP省令第十一条第一項第八号 並びに 第十二条第一項及び第四項)

- 錠剤の含量の試験において、規格に適合しない結果(OOS: Out of Specification)が発生していた。当該製造所は、サンプリング方法に原因があると判断し、再サンプリング及び再試験を行っていた。再試験の結果は適合であったため、当該製造所は当該ロットを適合と最終判定し、出荷していた。
- しかし、再サンプリングを行った合理的な根拠は示されなかった。また、本製剤は打錠時に含量がばらつきやすい特性があったが、OOSの発生に伴う原因究明において、そのような特性による影響を調査していなかった。
- あらためてOOSの原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとるよう指導した。

(国内／非無菌製剤製造所)

<指摘事例②:出荷判定> (GMP省令第十二条第一項及び第四項)

- 再加工した原薬の出荷管理について、当該製造所の手順書には、安定性試験(加速試験条件で3か月時点)の結果が通常品と同等であることを確認してから出荷する旨が規定されていた。
- しかし、金属異物を認めた原薬を再加工したロットについて、加速安定性試験の結果を待たずに出荷した事例があることを確認した。
- 手順書の規定に反する出荷判定がなされた原因を明らかにし、再発防止策を講じるよう指導した。

(国内／原薬製造所)

ORANGE Letter No. 15

後発医薬品関連製造所で最近認められた不備事例

指摘事例

<指摘事例③:安定性モニタリング、出荷判定> (GMP省令第十一条の二 並びに 第十二条第一項及び第四項)

- 注射剤の安定性モニタリングの純度試験(HPLC)において、不明ピークを検出する事象が発生していた。原因調査の結果、ラボエラーが認められなかったことから、当該製造所は、本注射剤の製剤化を行っている上流の製造所に対して原因調査を依頼していた。
- しかし、当該製造所は、上流の製造所から回答が得られていない状況で、本事象発生後のロットも出荷していた。なお、不明ピークの原因が明らかでない状況にもかかわらず、出荷判定書には、「特記事項なし」と記載していた。また、不明ピークの原因物質の同定も未完了であり、過去に出荷したロットへの影響も不明な状況であった。
- 速やかに原因を究明し、他のロットを含む影響評価を行うよう指導した。

(国内／無菌製剤製造所)

“品質ファースト”の価値観の下で、意思決定していますか？

- ✓ 適合性調査での議論にて、「出荷優先ではなく、常に品質を第一に考えている」と多くの製造所が回答される一方、原因究明が不十分であったり、影響範囲が過小評価され、実質的に出荷優先の処理となっている事例が散発。
- ✓ 当てはめやすい原因に落とし込むのは簡単。十分な原因究明こそ、品質、患者、製造所自身を守る第一歩！



ORANGE Letter No. 16

承認事項等の不遵守 及び 虚偽の記録作成 に関する事例

指摘事例

<不備の概要>

- ◆製造部門が承認事項や手順書を遵守せずに作業し、虚偽の記録を作成(以下「不適切行為」という。)していた事実が確認された。さらに、一部の不適切行為に、工場長や責任者が関与していたことも発覚した。
- ◆不適切行為は、品質部門や製造管理者へ報告されておらず、製品品質への影響評価は未実施であった。
- ◆当該製造所は、過去に製造管理及び品質管理について総点検を実施していたが、一部見逃されていた。

<GMP省令への抵触事項>

- ◆主な不適切行為は、次のとおり。【GMP省令第十条第三号、第四号及び第十号 並びに 第二十条第二項 に抵触】
 - ✓ 正規の製造指図に基づかない、複数ロットの残粉末を用いた製造や追加乾燥を実施。適切な記録もなし。
 - ✓ 追加発行した製造指図記録書の発行日時について、過去の日時になるようバックデートして発行。 など
- ◆本来必要となる逸脱管理や変更管理が行われておらず、製品品質への影響評価、原因究明並びに是正措置及び予防措置が未実施であった。【GMP省令第十四条 及び 第十五条 に抵触】
- ◆品質保証部門による適切な出荷の可否判断が不可能な状況であった。【GMP省令第十二条 に抵触】
- ◆マネジメントレビューにおいて、結果的に上級経営陣へ虚偽の報告がなされた。よって、上級経営陣は 医薬品品質システムの照査及びその結果に基づく所要の措置を講ずることが不可能な状況であった。【GMP省令第三条の三第一項第四号 に抵触】

<改善指示の概要>

- ◆上記以外にも不適切行為が潜在している可能性があるため、次の3点を含め、不適切行為に至った原因の調査及び製品品質への影響評価を行うとともに、必要な措置を講じるよう指示した。
 - ✓ 責任役員が、製造所における医薬品品質システムの機能不全を検知できなかった原因の調査
 - ✓ 手順書、製造指図記録書と実態の整合性の評価
 - ✓ 手順書、製造指図記録書における記載内容の適切性の評価

(国内／非無菌製剤製造所)

ORANGE Letter No. 16

承認事項等の不遵守 及び 虚偽の記録作成 に関する事例

Check Point



経営陣

- ❑ 自らが法令を適切に理解し遵守するとともに、従業員に対してあるべき姿を明確に示しているか
- ❑ 必要なリソースを配分し、従業員の意欲の足かせとなる要因を排除しているか
- ❑ 従業員がネガティブな情報を迅速に上申できる社内の信頼関係を築いているか



責任者

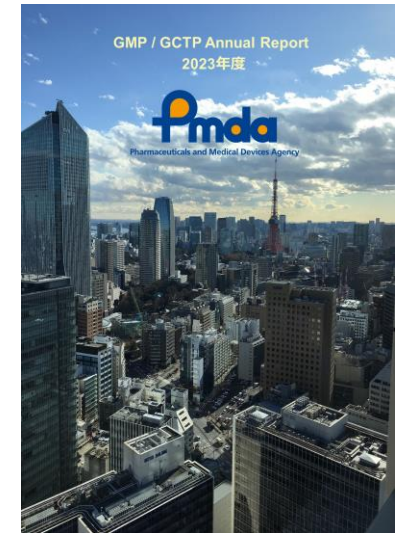
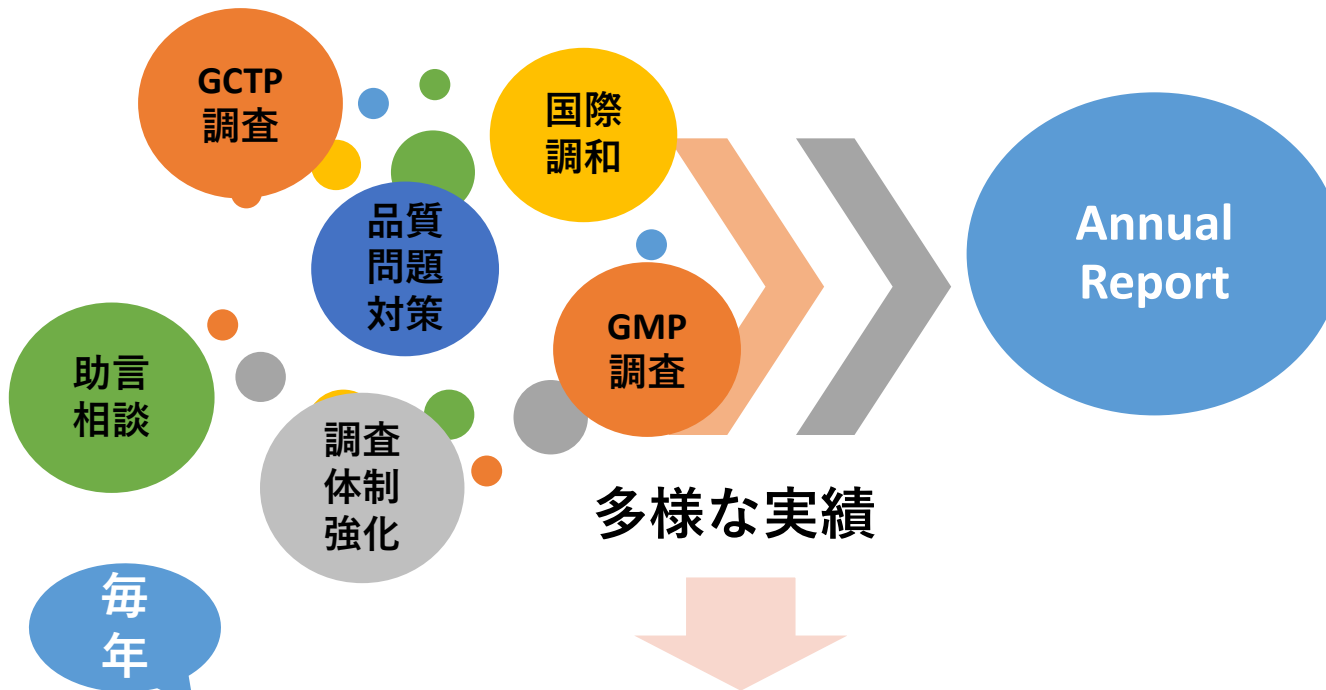
- ❑ マネジメントレビュー等により、製造所のありのままの状況や課題を経営陣に報告しているか
- ❑ 承認書や原薬等登録原簿(MF)のみならず、手順書や指図書と、実際の作業が整合していることを Line by Lineで確認し、記載不足や相違がある部分について、早急に手当てを行っているか



作業者

- ❑ 自身の作業が医薬品の品質、ひいては患者の生命・健康に直結していることを理解しているか
(業務遂行中、常に意識することは非現実的であるが、随時でも意識する瞬間を持っているか)
- ❑ 実際に行った作業や意思決定を“ありのまま”に記録する習慣が身に付いているか

GMP/GCTP Annual Report



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

GMP/GCTP Annual Report

3. 2023年度の実績概要

医薬品品質管理部の2023年度の主な実績は、以下のとおりです。

233件

適合性実地調査

1,884件

適合性書面調査

528件

施設調査

41件

立入検査

14件

企業相談

6件

オレンジレター

2件

GMPラウンド
テーブル会議

4-7-3 指摘事項の傾向

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、2023年度は、逸脱処理、バリデーション、DI関連といった項目の割合が多く見受けられました。なお、2022年度に増加した組織管理、品質マネジメントに関する指摘は大きく減少しました。組織管理、品質マネジメントに関する指摘は、2021年のGMP省令改正において、経営陣の責任や、法令順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、これらを実地調査で確認する機会が増加したことがきっかけで増加したと考えられます。今般、これらが減少したことは、改正GMP省令への製造所の対応が進んだ結果であると考えられます。

軽度の不備事項

	2019	2020	2021	2022	2023
1	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	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	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
3	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	施設、設備機器の管理
4	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	文書管理
5	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	逸脱処理
6	サンプリング、サンプル管理	逸脱処理	衛生管理、ユーティリティ 逸脱処理	サンプリング、サンプル管理	サンプリング、サンプル管理
7	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 バリデーション	DI関連	試験記録、試験手順
8	製品の汚染・混同防止	文書管理	DI関連	試案・試液・標準品管理 衛生管理、ユーティリティ 逸脱処理	変更管理 組織管理、品質マネジメント
9	試験記録、試験手順 DI関連	衛生管理、ユーティリティ 製品の汚染・混同防止	洗浄・洗浄バリデーション 供給者管理	製品の汚染・混同防止	洗浄・洗浄バリデーション
10	バリデーション	試案・試液・標準品管理	試験室異常、OOS、OOT処理	供給者管理	衛生管理、ユーティリティ

中程度の不備事項

	2019	2020	2021	2022	2023
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 製造指図記録、手順	逸脱処理	DI関連	バリデーション 供給者管理	バリデーション DI関連 文書管理 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 試験室異常、OOS、OOT処理	試験記録、試験手順 無菌性保証	文書管理 DI関連	他8項目
4	試験記録、試験手順	組織管理、品質マネジメント 施設、設備機器の管理	他5項目	無菌性保証 製品品質の調査	
5	逸脱処理 文書管理	他6項目		他5項目	

● 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

中程度の不備事項の公表

Annual Report 2023 別紙

No.	システム	指摘分類	指摘事項	許可/認定区分
1	品質システム	組織管理、品質マネジメント	以下のように、GMP省令を遵守していない事例を複数認めた。製造所の現行の手順とGMP省令のギャップについて評価を行い、その結果を報告すること。また、GMP省令を遵守できるような手順に改善すること。 (1)製品品質の照査項目に原料、資材等の照査を含んでおらず、定期的な評価が行われていなかった。GMP省令第11条の4第1項第3号に定めるとおり、原料等の製造管理及び品質管理が適切かつ円滑に行われていることを定期的に評価すること。 (2)調査対象製造所が、「製品品質に影響を及ぼすもの」と定めた原料等について、当該原料等の製造管理及び品質管理の方法に関してその供給者と文書により必要な取決めを締結していなかった。GMP省令第11の4第2項に定めるとおり、原料等のうち製品品質に影響を及ぼすものについて、供給者と文書により必要な取決めを締結し、管理すること。 (3)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、製造販売業者及び原薬等登録原簿に登録された国内管理人に対して連絡する手順がなかった。GMP省令第14条第2項第2号に定めるとおり、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19条の2第1項の承認を受けた者に対して連絡すること。また、連絡したことが分かるよう記録する手順を定め、適切に実施すること。	医薬品 一般
2	品質システム	組織管理、品質マネジメント	1. 以下に示すとおり、製造管理者が適切に業務を遂行していない事象を確認した。当該事象が発生した原因を調査し、製造管理者が業務を行うに当たって支障を生ずることがないよう、必要な対策を講じること。なお、(2)については、相違が生じた原因究明と改善した方法での再点検をすみやかに実施すること。 (1) 令和3年のGMP省令改正によって、新たな要求事項となった業務に対応する手順書である「●」及び「●」は、令和●年●月まで制定されていなかった。製造所の品質方針では「●」とされているが、製造管理者は、省令違反が2年間解消されていない状態に対して適切な統括業務を行っていなかった。（省令第五条第一項第一号） (2) ●錠●及び同錠●の原薬●について、承認書では、受入試験工程として「●粒子径が●～●μm」であることを確認することが規定されている。しかし、当該確認を実施し記録することが手順化されておらず、確認の根拠となる文書も保管されていないことが、20●●年●月に実施した製造販売業者の依頼に基づく相違点検で判明していた。本件が逸脱処理された際、過去に実施した相違点検の方法では不足があることを認識していたにもかかわらず、他の製品に関して再点検の指示を行っていなかった。（省令第五条第一項第三号） (3) 軽度の不備事項1にある品質情報の発生原因については、製造を停止させて機器を分解して確認するなど十分な原因調査を行う必要性が品質保証部門から上申されていたが、製造管理者を含むマネジメント層からの指示は行われていなかった。（省令第五条第一項第三号）	医薬品 一般
3	品質システム	DI関連	2. 「●手順書」には、手順書等並びにGMP省令に基づく記録について、その信頼性を継続的に確保するために実施する具体的な活動内容を記載していなかった。また、当該業務に係る責任者をあらかじめ指定した文書もなかった。すみやかに責任者を定めたいうで手順書を整備すること。また、製造所全体でデータインテグリティに関するリスクアセスメントを行い、リスク低減に係る対策を計画的に実施すること。（省令第八条第二項及び第二十条第二項）	医薬品 一般
4	品質システム	組織管理、品質マネジメント	3. 上記、中程度の不備事項1、2に示す以外にも外部委託業者管理の責任者をあらかじめ指定した文書がない（省令第十一条の五第二項）、品質情報の原因究明の記録がない（省令第十六条第一項第三号）など手順書等及び記録がGMP省令に従って作成されていない事例が認められた。GMP省令及び公布通知と製造所で管理している手順書及や記録書の間で相違がないかどうかギャップ分析を行い、必要な措置を取ること。	医薬品 一般

24	試験室管理システム	DI関連	試験担当者個人のデスクに置かれていた●のプロセスバリデーション（以下「PV」という。）に係る定量試験の試験指図・記録について、以下の不備を認めた。 A. 試験指図・記録の発行管理について (1)PV時の試験指図・記録や試液調製等の一部の試験指図・記録は、様式を試験担当者が印刷し、試験責任者が印刷物にサインを行うことで、記録様式の発行及び試験の指図とする手順であった。しかし、当該試験指図・記録には試験責任者のサインがなく、指図前に試験を実施していた。 (2)上記のような事例は過去にも認められており、少なくとも2回は逸脱として処理し、是正措置を講じていたにもかかわらず、再発していた。 (3)担当者へのヒアリングの結果、逸脱処理が行われていない類似の事例が存在した。その中には指図を受けないまま試験し、試験完了後に試験責任者が日付をバックデートした上で、試験指図・記録のサインを行い、発行及び指図を行っていた事例も存在した。 B. 記録内容について (1)標準品を使用した調製は開始していなかったとの説明であったが、使用のタイミングで記載する標準品の管理番号をあらかじめ記載していた。 (2)定量用●溶液の調製指図に対して、指図通りの調製がされたか判断できる記録ではなかった。担当者は調製記録欄が不適切であることを認識していたが、記録欄の修正をせず、本来記録すべき事項を適切に記録することもしていなかった。 (3)当該試験指図・記録は同日に記録されていると史料されるものが2組あったが、2組目の調製記録があることについて明確な説明は得られなかった。 (4)秤量した際に発行されるレシートには、秤量した物質、秤量者名及び使用した機器管理番号を記載することとしていたが、当該試験指図・記録に貼付されたレシートにはこれらの記載がなかった。 試験指図・記録の発行管理及び上記の不備の状況を踏まえると、試験の種類によらず責任者の指図前に試験が実施されていること、及び責任者が把握していない再試験が実施されていることを否定できなかった。また、責任者がバックデートして試験指図・記録を発行していた行為は、責任者としての適格性を有しているとは言えないものであった。 以上の状況を踏まえ、GMP省令第11条第1項第3号及び同第20条第2項に従った措置を講じること。その際、少なくとも以下について、実施すること。 a.上記のようにQCが行う試験指図・記録の発行手順のみならず、その他の試験指図・記録の発行手順も含めて、試験記録の信頼性確認を行うとともに、製品品質への影響の有無を評価すること。 b.本事例において、不適切な事象が発生した根本原因を調査すること。 c.責任者がバックデートして指図を行うに至った根本原因を調査すること。また、適格性のある責任者が十分に配置できているのか確認すること。 d.過去に指図書に基づかず試験が実施された逸脱事例において、適切な予防措置及び効果確認が行われていたのか調査すること。 e.上記a.からd.の調査等を踏まえ、必要となった改善措置を計画的に講じること。 f.再発防止策が完了するまでの間、試験記録の信頼性を確保するために必要な措置を講じること。	医薬品 一般
25	試験室管理システム	安定性モニタリング	安定性モニタリングにおいて、以下の通りGMP省令第11条の2第2項の要求事項に抵触している状況を認めた。軽度の不備事項12に示すとおり、安定性モニタリングにおいて規格外の試験結果（以下「OOS」という。）となった際、再試験の結果から適合と判断したことの妥当性が不明であった。また、軽度の不備事項1(2)及び14に示すとおり、製品の安定性モニタリングの結果からOOSとなるおそれを示す低下傾向が認められた際に、所要の措置を講じていなかった。 以上より、使用期限内の規格外品が市場流通している可能性を否定できない状態であった。●を含む全ての調査対象品目について、以下の対応を行うこと。 (1)安定性モニタリングの報告値の妥当性を確認し、確認した結果を報告すること。なお、OOSとなる結果が得られていた場合、並びに再解析を行い、再解析結果を報告値として採用していた場合には、OOS処理の妥当性、並びに再解析の理由、その妥当性及び解析前の結果について報告に含めること。 (2)安定性モニタリングの結果について傾向分析を行い、また、必要に応じて追加の試験を行い、使用期限内に規格不適合になるおそれがないか評価すること。なお、そのおそれがある場合、製造販売業者（以下「製販」という。）に連絡を取るなどして、適切に対応すること。 (3)上記（1）及び（2）の対応の結果並びに製造された全てのロットの品質を基に設定された有効期間の妥当性等を評価し、製造管理の改善並びに原料及び中間体の規格を見直し、工程を再検証する必要があるか検討すること。	医薬品 一般

本日の内容

1. 医薬品品質管理部（以下、「当部」）について
2. 当部の取り組みについて
 - ◆ GMP調査業務
 - ◆ リスクコミュニケーション活動
3. **PMDAからのお願い**
 - ◆ **製造業者から製造販売業者に対する速やかな連絡について**
 - ◆ **GMP適合性調査提出資料の注意点**

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 <u>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</u> 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	(変更実施前の対応) 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 <u>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</u> こと。
第14条 第2項第2号		(変更実施後の対応) 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 <u>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</u> 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 <u>製造販売業者に対して速やかに連絡する</u> 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 <u>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</u> 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

◆ 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。

◆ 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の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。

◆ 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、製販に連絡する分類は重度のみと規定していた。

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。



GMP 適合性調査提出資料の注意点

- チェックリストに従って申請時に資料を提出してください。
- 申請の別によりチェックリスト（1～3）は異なります。

チェックリスト 1

新規・一変・変更計画確認

チェックリスト 2

定期

チェックリスト 3

区分

【新規】、【一変】又は【変更計画確認】
適合性調査申請時に添付した資料のリスト

調査申請者名	調査対象品目	調査申請日	年 月 日
調査対象製造所等の名称	調査対象となる原薬等登録原薬(MP)の登録番号		
【新規】、【一変】又は【変更計画確認】 適合性調査申請に当たって提出すべき資料			
1. 過去2年間の GMP 適合性調査結果通知書/報告書の写し	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
2. 当該国の適合性証明書等(有効期限内のものであること。) ※3	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
3. 製造販売承認申請書(輸出入医薬品製造届出書)の写し ・【一変】の場合は、一変承認申請書の写し ・【変更計画確認】の場合は、変更計画の内容を反映した承認書の 変更案及び変更前後の比較表	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
4. 製造販売承認申請書(輸出入医薬品製造届出書)の写し	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
1. 調査対象品目等概要及び製造所概要(1)様式 1	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
(2)様式 2又は様式 3	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
2. 手順書等に関する資料(別添5) ※1	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
3. 医薬品品質システムに関する資料 マネジメントレビュー概要 ※1	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
4. 製造工程に関する資料	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
5. 試験検査に関する資料	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
6. 原材料の管理に関する資料	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
7. 製造実施あるいは年間予定日数 ※1	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
8. プロセスリレーションの実施状況に関する資料	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
9. PESTの実施状況に関する資料(無害操作工程が含まれる場合のみ)	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		

【定期】
適合性調査申請時に添付した資料のリスト

調査申請者名	調査対象品目	調査申請日	年 月 日
調査対象製造所等の名称	調査対象となる原薬等登録原薬(MP)の登録番号		
【定期】: 適合性調査申請に当たって提出すべき資料			
様式 4 GMP/GOTP 調査手続料内訳書	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
1. 過去2年間の GMP 適合性調査結果通知書/報告書の写し	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
2. 当該国の適合性証明書等(有効期限内のものであること。) ※3	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
3. 製造販売承認申請書(輸出入医薬品製造届出書)の写し	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
4. 過去2年間の一変承認申請書の写し及び変更計画に従った変更に係る届出書の写し	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
5. 過去5年間の経営変更届書の写し及び変更計画に従った変更に係る届出書の写し	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
6. 代表製品の選定の根拠を示した資料	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
7. 過去5年間の申請品目に係る回収の有無(有の場合は、その概要)	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
8. 営業報告(様式は施行通知 別添1-2)	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
1. 調査対象品目等概要及び製造所概要(1)様式 1	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
(2)様式 2又は様式 3	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
2. 製造工程に関する資料 ※1	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
3. 医薬品品質システムに関する資料 マネジメントレビュー概要 ※1	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
4. 製品品質の概要に関する資料 ※1	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
5. プロセスリレーションの実施状況に関する資料	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		

【区分】
適合性調査申請時に添付した資料のリスト

調査申請者名	調査対象品目	調査申請日	年 月 日
調査対象製造工程の区分	調査対象製造所等の名称		
【区分】: 適合性調査申請に当たって提出すべき資料			
様式 4 GMP/GOTP 調査手続料内訳書	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
1. 過去2年間の GMP 適合性調査報告書の写し	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
2. 当該国の適合性証明書等(有効期限内のものであること。) ※3	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
3. 品目リスト及び変更履歴 (様式は施行通知 別添3-1及び別添3-2)	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
4. 当該製造所の製品に該当する過去3年間の品目(日本向け以外のものも含む。)に係る回収等、GMP 不適合、ワーニングレター、インポートアラート(海外規制当局によるものを含む。)等の有無(有の場合は、その概要)	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
5. 宣誓書(様式は施行通知 別添1-2)	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
6. サイトマスターファイル又は同等の資料	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		
7. 医薬品品質システムに関する資料 マネジメントレビュー概要 ※4	☐ 有 ☐ 無 (理由:)		

施行通知で定められた提出資料

適合性調査権者が必要とする提出資料

■ チェックリスト1～3を含め、必要な様式は下記URLからダウンロードできます。

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

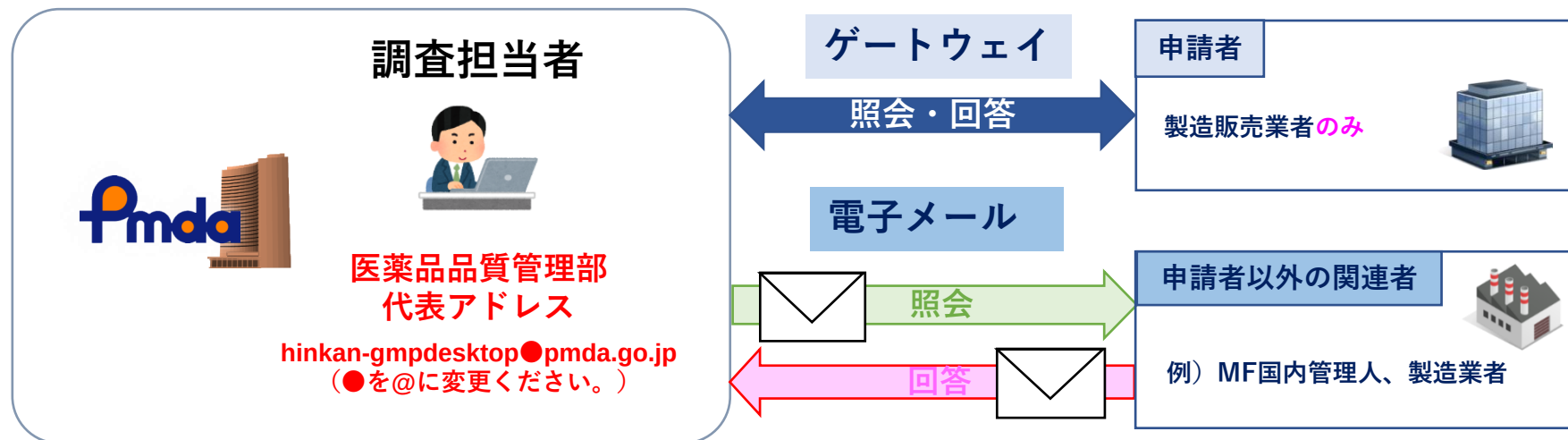
GMP適合性調査提出資料の注意点

- ゲートウェイによる申請者⇔PMDA
 - ゲートウェイで照会・回答
- ゲートウェイによる申請者以外の関連者（MF国内管理人、製造業者）⇔PMDA
 - 電子メールで照会・回答（回答…従来通り郵送も可）

電子メールによる回答の提出方法は、下記URLにてご案内

<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0019.html>

■照会-回答のイメージ（オンライン申請の場合）



※外国の製造業者が回答書等を電子メールでPMDAに直接提出することを希望される場合は、事前に製販等から担当調査員までお問い合わせください。

GMP適合性調査提出資料の注意点 等

- GMP適合性調査に必要とする資料については、下記URLにてご案内しております。

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

- GCTP適合性調査に必要とする資料については、下記URLにてご案内しております。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gctp/0002.html>

- 提出資料の注意点については、「2023年度 マスターファイル講習会」資料にて詳しく解説しております。是非、ご参考にしてください。

2022年度：<https://www.pmda.go.jp/files/000251580.pdf>

2023年度：<https://www.pmda.go.jp/files/000266304.pdf>

おすすめ！

- GMP省令の英訳版を下記URLにてご案内しております。海外の製造所にご案内いただけますと幸いです。

<https://www.pmda.go.jp/files/000269146.pdf>