

原薬製造所に対するGMP調査と問題点

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
品質管理部 齊藤幸夫

平成21年1月26日 第8回医薬品品質フォーラムシンポジウム

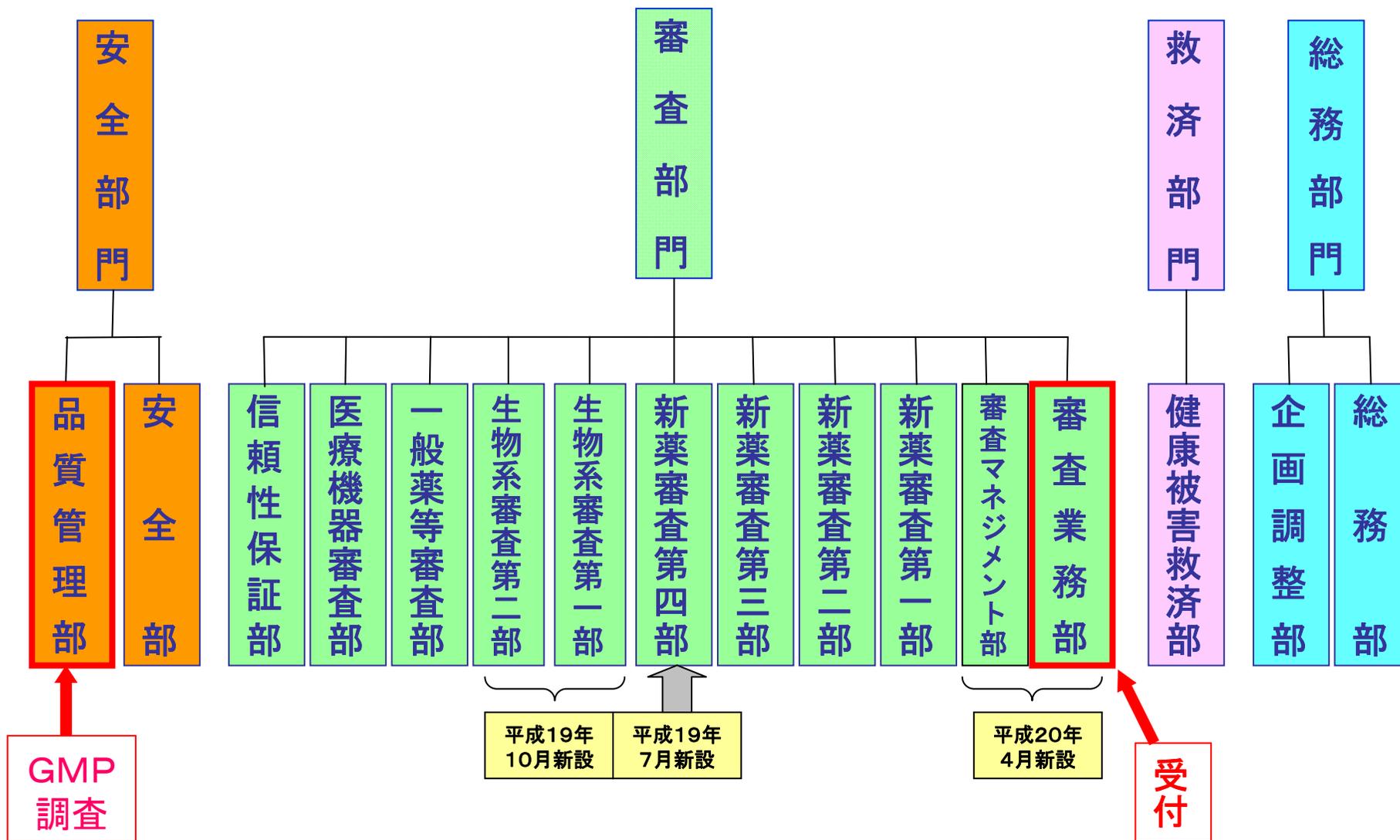
講演内容について

1. 品質管理部によるGMP調査方針
2. 品質管理部によるGMP調査実績
3. 原薬製造所に対するGMP調査と問題点

1. 品質管理部によるGMP調査方針
2. 品質管理部によるGMP調査実績
3. 原薬製造所に対するGMP調査と
問題点

医薬品医療機器総合機構(PMDA) 業務体系概要図

平成21年1月現在



品質管理部のGMP/QMS調査体制

GMP/QMS調査担当者人数の変化

平成16年4月・・・6名

平成17年4月・・・18名

平成18年4月・・・26名

平成19年4月・・・30名

平成20年4月・・・37名

平成21年1月現在・・・38名

- ✿ GMP/QMS調査担当者の継続的増員として、公募により職員・嘱託を採用（例えば、民間企業からの受入れや在宅勤務の活用）。

GMP/QMS調査権者

		国内製造所	海外製造所
医薬品	新医薬品、生物学的製剤、放射性医薬品等	 総合機構	 総合機構
	その他の医薬品	 都道府県	 総合機構
医療機器	新医療機器、細胞組織医療機器、クラスIV	 総合機構	 総合機構
	クラスIII、クラスII（認証基準の無いもの）	 都道府県	 総合機構
	クラスII（認証基準の有るもの）	 登録認証 機関	 登録認証 機関

GMP調査対象の医薬品(PMDA)

① 以下の品目の製造に関する国内施設

- 新医薬品(* 再審査結果が出るまでの新医薬品)
- 生物学的製剤
- 検定医薬品
- 放射性医薬品
- 遺伝子組換え技術応用医薬品
- 細胞培養技術応用医薬品
- 特定生物由来製品
- 細胞組織医薬品

② 全ての品目の製造に関する海外施設

PMDAにおけるGMP関連調査業務

- **GMP適合性調査業務(承認要件調査)**
法第14条第6項: GMP/QMS基準への適合性調査
- **輸出用医薬品に対するGMP適合性調査業務**
法第80条第1項: GMP/QMS基準への適合性調査
- **構造設備適合性調査業務(許可要件調査)**
法第13条第5項: 薬局等構造設備規則への適合性調査
- **海外製造所認定に係る調査業務(認定要件調査)**
法第13条の3第3項: 薬局等構造設備規則への適合性調査
- **その他の調査業務(立入検査等)**
法第69条の2第1項: 製造業者等に対する立入検査等
法第75条の2第3項: 外国特例承認取得者に対する立入検査等
法第75条の4第3項: 外国製造業者に対する立入検査等

実地調査と書面調査

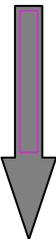
- GMP調査は実地調査が基本。
しかし、人的制約もあることから、製品のリスクに応じて実地調査を行う範囲を広げていく。
なお、過去の調査結果等を加味して対象を決める。
- 実地調査優先①「承認(一変)に係る調査」
→ (例えば、) 新医薬品・新医療機器、生物学的製剤等
医療用医薬品 等
- 実地調査優先②「更新等の定期的な調査等」
→ (例えば、) 生物学的製剤等、医療用医薬品 等

実地調査あるいは書面調査判断に係わる 基本的考え方

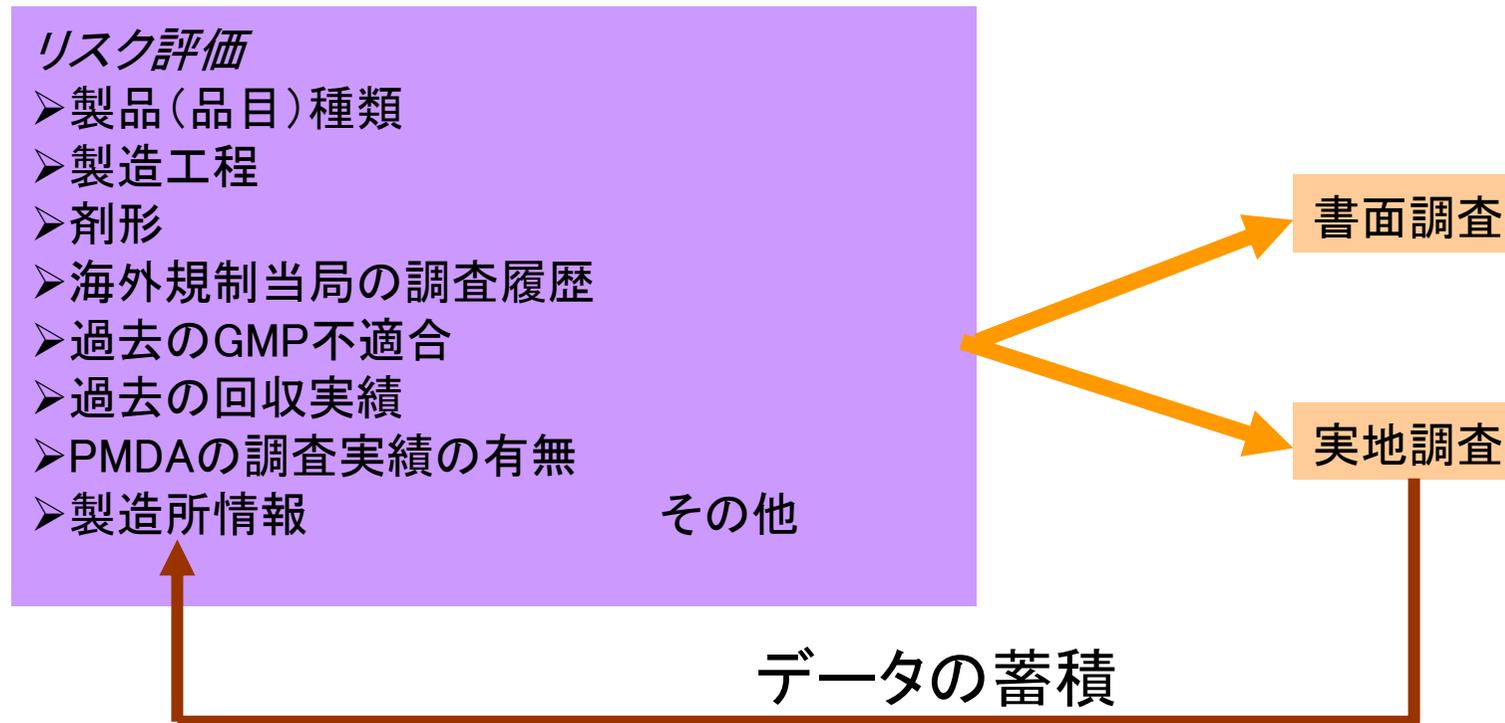
製造所に係る各種リスク等を総合考慮して優先順位の高いものを
実地調査

実地調査の優先順位 = 製品リスク + 工程リスク + カントリーリスク + α

α : 過去の調査履歴等に基づくコーポレートリスク等

リスク	製品リスク	工程リスク	カントリーリスク
低  高	一般用医薬品 一般後発 無菌後発 一般新薬 無菌新薬 放射性 バイオ	包装・表示・保管工程 試験検査 一般製造工程 無菌製造工程 バイオ（原液製造工程）	MRA対象国 MOU対象国 米国 PIC/S加盟国 上記以外の国

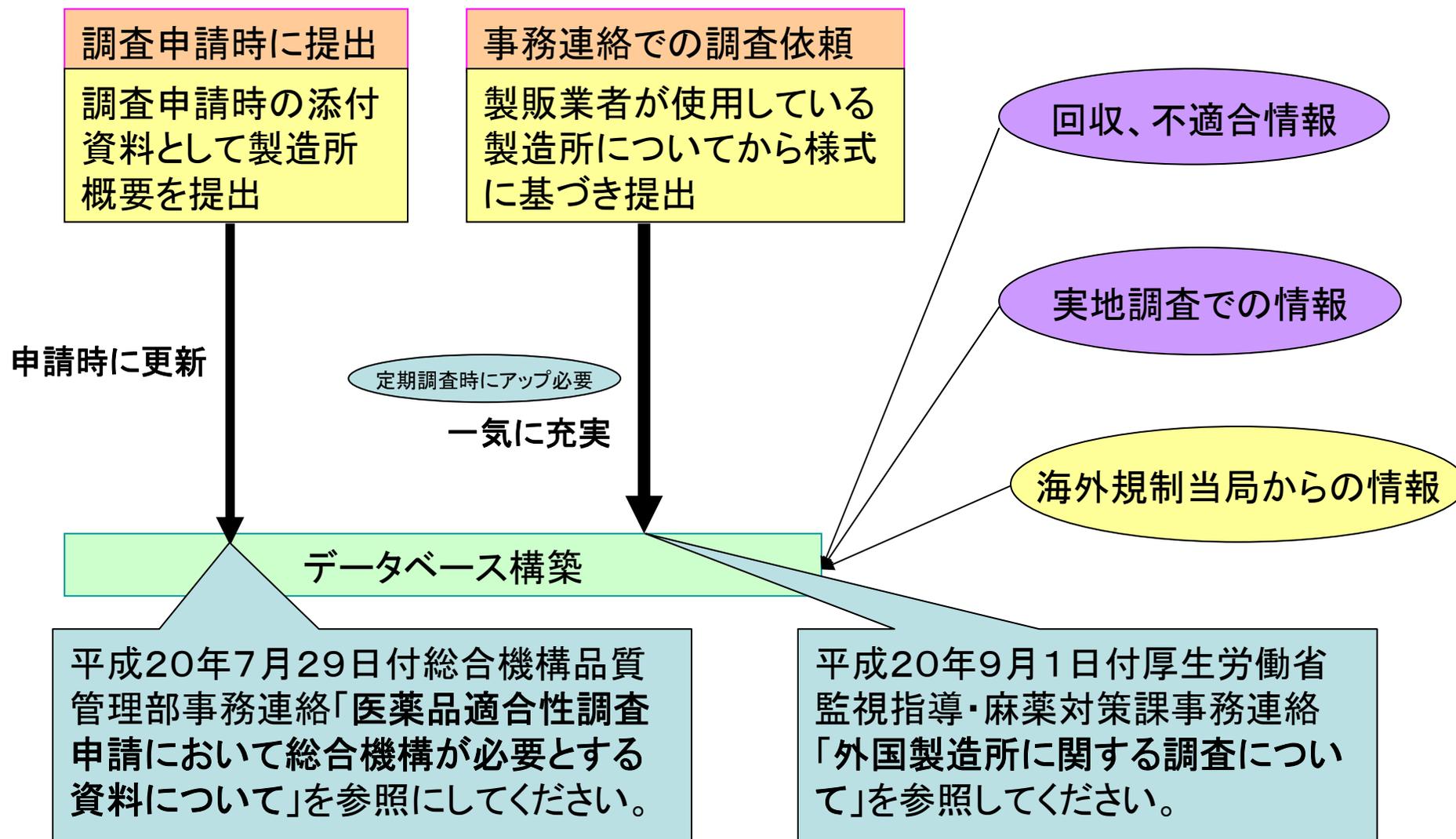
リスク評価に基づく実地調査施設の選定



6つのサブシステム*の評価により製造所全体の評価を実施

* 管理監督、構造設備、製品原料資材保管等、製造、包装表示、試験検査

リスク評価のための情報収集



実地調査での指摘事項のランク分け

平成20年1月から指摘事項をランク分けし、通知

ランクB: 軽度の不備

(製品の品質への影響はほとんど問題にならないが
基準の運用上、完全を期すための改善が必要な場合)

ランクC: 中程度の不備

(製品の品質への影響を否定できず、基準の運用上、
改善が必要)

ランクD: 重度の不備

(明らかに基準に抵触する場合)

注: 口頭指導内容については、調査対象製造所に送付される
報告書(写し)を確認し、必要に応じて、適宜、対応すること。

ランクDの指導事項について

重度の不備(D)の指導事項については、薬食監麻第1130004号(平成17年11月30日)に従い、以下のように取り扱うため、注意すること。

- ・ 重度の不備(D)は直ちに改善を行い詳細な改善結果報告を提出すること。
- ・ 指摘事項の交付日から15日以内に速やかな改善を行い、詳細な改善結果報告書を提出し確認を受けないときは「重度の不備」として確定する
- ・ 15日以内に改善を行い確認を受けた場合であっても、不備の内容等により「重度の不備」として確定することがある。
- ・ 既に該当の品目について自主回収に着手していたことをもって直ちに重度の不備の指摘が撤回されるものではないこと。

1. 品質管理部によるGMP調査方針
2. 品質管理部によるGMP調査実績
3. 原薬製造所に対するGMP調査と
問題点

平成19事業年度の新薬事法に基づく
GMP/QMS調査申請に係る処理件数

	18年 度か らの 繰り 越し	申請	取 下 げ	調査処理数					調査中 のもの
				実地調査			書 面 調 査	計	
				国内	海外	小計			
医薬品（体 外診断用医 薬品を除 く。）	381	1011	55	142	91	233	660	893	444
体外診断用 医薬品	43	85	0	1	0	1	83	84	44
医薬部外品	0	3	0	0	0	0	0	0	3
医療機器	378	1006	15	1	11	12	1009	1021	348
計	802	2105	70	144	102	246	1752	1998	839

平成20事業年度上半期（4月～9月）における
新薬事法に基づくGMP/QMS調査申請に係る処理件数（速報値）

	19年度からの繰り越し	申請	取下げ	調査処理数					調査中のもの
				実地調査			書面調査	計	
				国内	海外	小計			
医薬品（体外診断用医薬品を除く。）	444	478	23	73	24	97	232	329	570
体外診断用医薬品	44	42	0	1	0	1	49	50	36
医薬部外品	3	1	0	0	0	0	3	3	1
医療機器	348	495	5	8	6	14	533	547	291
計	839	1016	28	82	30	112	817	929	898

海外製造所に対する実地調査の実績(1)

平成17年4月から海外製造所に対するGMP
実地調査を開始

✿ 実際には、製剤：平成17年10月から調査開始
原薬：平成17年11月から調査開始

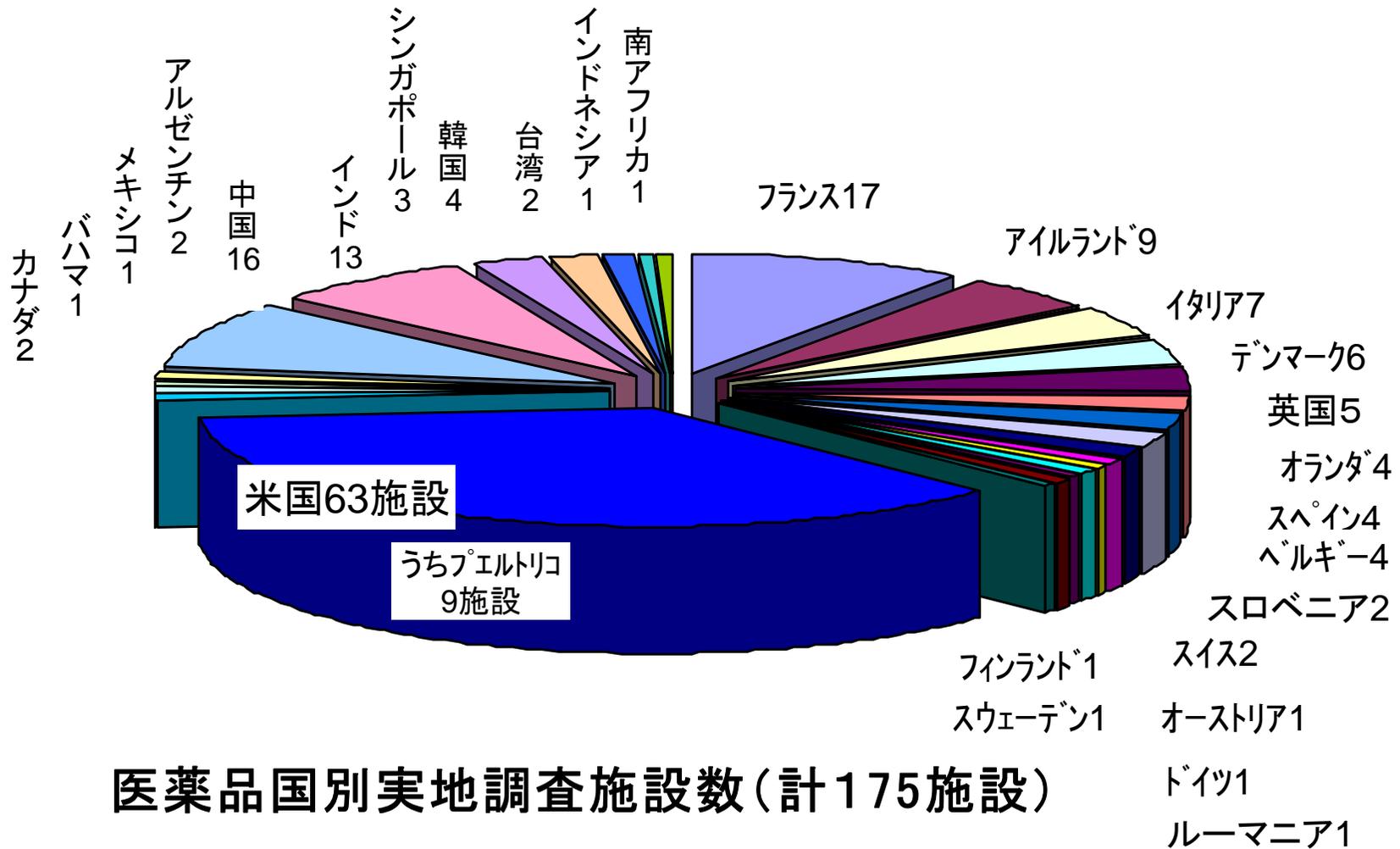
✿ 平成20年12月末までに175施設に対して
実施

海外製造所に対する実地調査の実績(2)

○調査対象施設の所在地の分布

	欧州	北米	中南米	アジア	その他	計
医薬品	65	66	4	39	1	175
	(37%)	(38%)	(2%)	(22%)	(1%)	(100%)

海外製造所に対する実地調査の実績(3)

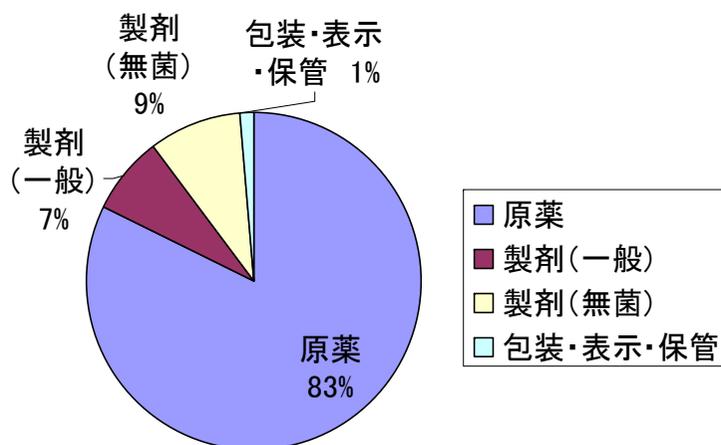


海外製造所に対する実地調査の実績(4)

○医薬品の調査対象施設の種類の種類(平成17年4月～20年12月)

施設の種類の種類	欧州	北米	中南米	アジア	その他	計
無菌医薬品・ 生物製剤製造	37	35	1	4	0	77
固形製剤製造	1	10	0	3	0	14
原薬製造 (化成品)	26	10	3	32	1	72
包装表示保管 施設・試験検 査施設	1	11	0	0	0	12
計	65	66	4	39	1	175

平成18～20年度 医療用後発品の承認申請に係る海外GMP調査の内訳

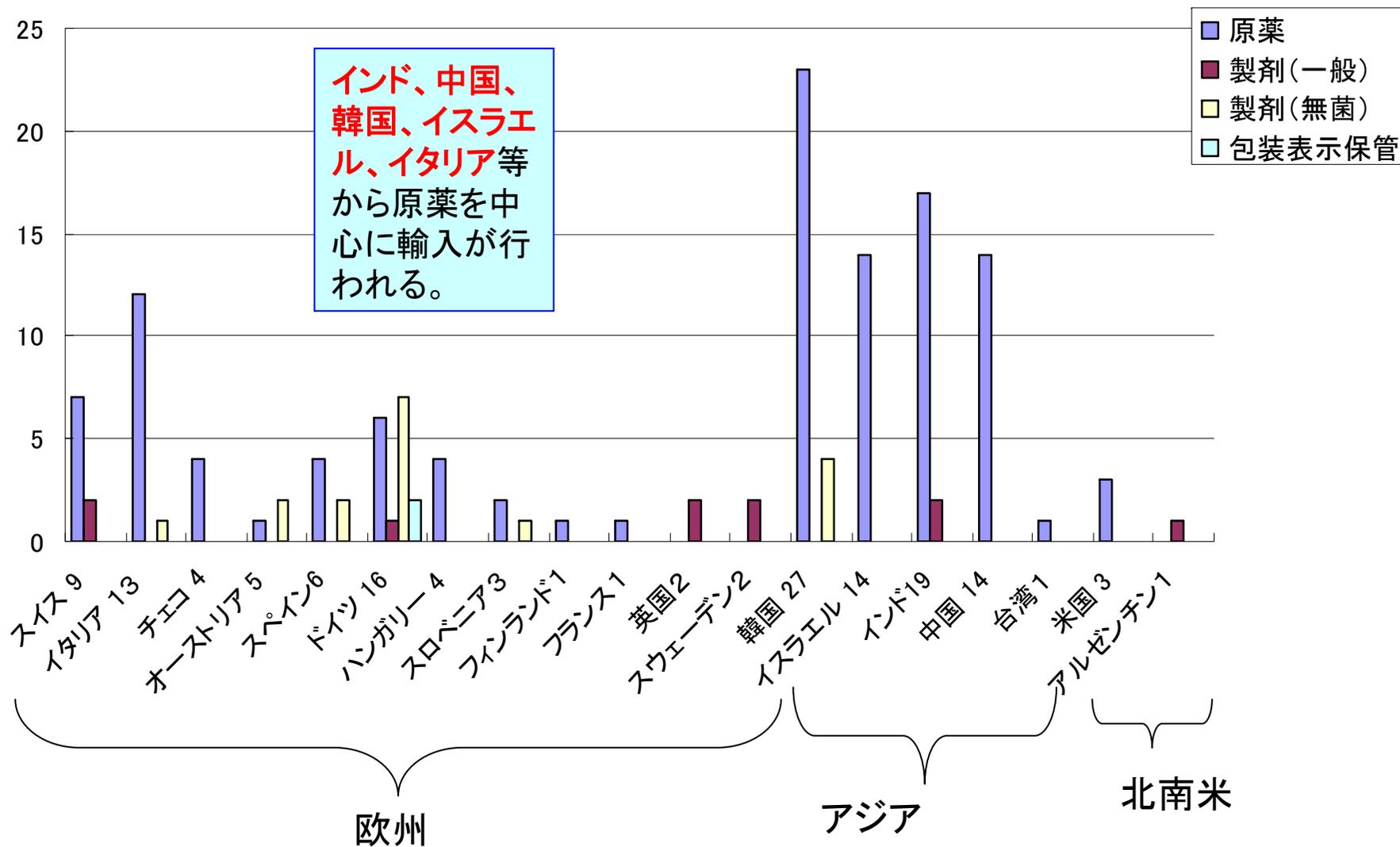


平成18～20年度に医療用後発品の海外GMP調査申請があったもののうち、審査が進み調査結果を出したものは232件。

うち、約83%の191件は**原薬**の調査申請。

区分	件数	地域	件数
原薬	191	欧州	64
		アジア	119
		米州	8
製剤(一般)	17	欧州	7
		アジア	9
		南米	1
製剤(無菌)	21	欧州	17
		アジア	4
包装・表示・保管	3	欧州	3

平成18～20年度に承認された後発品を製造している製造所の国別件数



1. 品質管理部によるGMP調査方針
2. 品質管理部によるGMP調査実績
3. 原薬製造所に対するGMP調査と
問題点

原薬製造所の調査に係わる主な問題点

- ★ 製造方法に係わる承認(申請)書と実際の製造方法の乖離
- ★ 日本のGMP関連規定への海外製造所の理解

製造方法の整合性

- ・ 製造販売承認申請書あるいはMFと実際の製造方法が大きく異なる。

特にMFとの齟齬、一変事項と軽微変更届出事項への海外製造所の理解及びMF記載内容に対する海外製造所の把握が不十分である。

⇒ 今後、実地調査時にあまりにも多くの齟齬が認められた場合は、調査中止もありうる。CMC審査が終了してから、GMP調査に入ることを十分考慮すること。

日本のGMP関連規定への理解

- ・ 製造所が日本のGMP関連規定（GMP省令、薬局等構造設備規則、GQP省令、製品回収通知など）を理解していない。
 - ➡ GMP省令、薬局等構造設備規則及びGQP省令は英語版もあるので情報として製造所に提供すること。
 - ➡ 薬食発第0331021号局長通知（平成17年3月31日）「医薬品等の回収について」の内容を製造所に把握させること。



Home > Services of PMDA > Reviews and Related Services > Regulation Ministerial Ordinances

- About PMDA
- Services of PMDA
- Contact
- Access
- Site Map
- Links
- Home

Ministerial Ordinances

- Ministerial Ordinance on Standards for Quality Assurance for Drugs, Quasi-drugs, Cosmetics and Medical Devices (Tentative Translation VER. 09092005) [GQP] (PDF)
- Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Drugs and Quasi-Drugs (Tentative Translation VER. 09092005) [GMP] (PDF)
- Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Medical Devices and In-vitro Diagnostic Reagents (Tentative Translation VER. 09092005) [QMS] (PDF)
- Regulations for Buildings and Facilities of Pharmacies, etc. (Tentative Translation VER. 09092005) (PDF)

GQP
省令
(英文)

GMP
省令
(英文)

QMS
省令
(英文)

構造設
備規則
(英文)

実地調査時の指摘を行う上での留意点 (1)

- ・ 原薬製造と製剤製造との差異の理解

<原薬工程>

Scienceそのもので、non-Scienceでは成立しない。
原薬製造には精製工程があり、時として大胆な
チャレンジが行われる。どのステップで何が除去
できるかが重要になる。

<製剤工程>

時にnon-Scienceがある。品質が確認された構成物
を組み立てて品質の高い物を作り上げる。

(精製工程がない)

実地調査時の指摘を行う上での留意点 (2)

- ・ 原薬製造に特有な製造工程の理解
 - ☆再加工・再処理が容易
 - ☆ロット／バッチの均一性
 - ☆種晶の投入
 - ☆溶媒／母液などの再利用
 - ☆不純物プロファイル
 - ☆原料の品質要求度
 - ☆小スケール製造設備の使用
 - ☆製造コストの低減(スケールアップ、触媒添加など)

実地調査時の指摘を行う上での留意点 (3)

- ・ 原薬と原薬中間体に対するICH Q7要求事項に若干差がある。
 - ☆定期的な内部監査の実施
 - ☆定期的な品質照査の実施
 - ☆安定性試験の実施
 - ☆参考品・保存品の保管
 - ☆洗浄バリデーション

実地調査時の指摘を行う上での留意点 (4)

- ・ インドや中国で製造される原薬が、多数の製造販売業者の多数の品目に使われていることから
 - ➡ GMP調査でGMP不適合と判断された場合、全ての品目が製品回収に繋がるリスクがある。したがって、GQP7条(取り決め)とGQP10条(定期的な監査)が非常に大事になる。

実地調査時の指摘を行う上での留意点 (5)

- ・ 欧米の規制当局(FDAやEMAなど)によるGMP調査でフォーム483など重大なGMP違反が認められた場合は
 - ⇒ 日本国内に流通している当該製造所で製造した製品に対する品質担保をあらためて求める場合がある。

原薬製造に係わる実地調査指摘事項例

- ① 再加工の繰り返し回数制限管理
- ② 製造機器の洗浄頻度の根拠
- ③ 再利用する溶媒などの品質管理
- ④ ロット混合手順
- ⑤ 精製工程以降の清浄度管理
- ⑥ 種晶管理

再加工の繰り返し回数制限管理

- ・ 対象原薬が非常に安定であることを理由に最終精製・乾燥工程などにおける再加工の回数制限を定めていない。
 - ➡ 再加工の繰り返しによって製品品質に経時的な劣化等が生じないことを安定性試験データによって担保し、必要に応じて、再加工の繰り返し可能な回数制限を設けること。

製造機器の洗浄頻度の根拠

- ・ 専用製造設備であり、非常に安定なものであることから、年1回しか洗浄していない。
 - ➡ 製造機器の洗浄頻度が年1回である場合、年1回の洗浄で十分であることを微生物汚染の観点などから検証し、必要に応じて対策を講じること。

再利用する溶媒などの品質管理

- ・ 再利用する溶媒や母液などの規格が設定されていなかったり、品質試験が行われていない。
- ⇒ 再使用する上で品質に問題ないことが担保できるよう、適正に規格を設定するとともに、品質試験を行い使用すること。

ロット混合手順の標準化

- ・ 合成工程後の乾燥工程時のロット混合するかどうかの判断基準がなく、製造部門がその場で判断し決めている。
 - ➡ ロット混合においては、適切な判断の下に実施されたことが分かる手順・指図・記録書とすること。

精製工程以降の清浄度管理

- ・ 最終減圧乾燥工程時の復圧に、作業室床付近から直接室内空気を吸入している。
 - ⇒ 復圧用空気で乾燥物が汚染されないよう必要に応じて対策を講じること。(例:空気のろ過など)

種晶管理

- ・ 再結晶工程で用いる種晶の規格、保管条件などが設定されていない。
 - ➡ 規格及び保管条件などを設定し、適正に管理し使用すること。

原薬製造に係わる実地調査指摘事項 事例

- 製造方法の整合性
- 再加工の繰り返し回数制限管理
- 製造機器の洗浄頻度の根拠
- 再利用する溶媒などの規格管理
- ロット混合手順
- 精製工程以降の清浄度管理
- 種晶管理
- その他

社内規格（自主規格）の取扱い

- ・ 社内規格（自主規格）の逸脱が発生しても何らアクションを取らず、通常の最終製品試験のみで出荷していた。
 - ⇒ 社内規格逸脱の処理において、当該ロットの品質に問題がないことをサポートデータなどで適正に検証すること。

製造記録及び試験記録の保管管理

- ・ 製造記録及び試験記録などが複数の場所で保管されているとともに、保管場所ごとの文書保管台帳がない。
 - ➡ 文書の紛失及び必要に応じて過去の文書を探し出す場合に文書が探し出せないリスクがないように適正に文書保管管理すること。

防虫対策の見直し

- ・ クリーンルーム、特に精製工程以降で製品が環境に暴露される場所、例えば、粉碎／篩過／HDPE容器への充填など、の防虫対策が施されていない。
 - ➡ 基準及び基準を逸脱した場合の対応方法を含め、防虫モニタリング適正に実施すること。

小分け包装の取扱い

- ・ 製造所出荷のための小分け再包装を品質部門が主導的に管理していて、製造部門の責任者が小分け再包装工程に対して管理監督していない。
 - ➡ 製造エリアで行う小分け再包装も製造行為になるため、製造部門が管理するシステムを構築すること。

改竄防止対策の見直し

- ・ 製造所からの出荷時の容器封緘方法において、改竄防止対策が講じられていない。
 - ➡ 製造所から出荷後の輸送工程で改竄が行われていないことが担保できる手段を講じること。
 - ➡ 輸送荷姿等を受入れ側との取決めに盛り込むこと。

試験データワークシートの取扱い

- ・ 試験データワークシートが誰でも発行できるシステムとなっている。
 - ⇒ 作業員が勝手に試験を繰り返し、再試験したことが分からなくなることをないように試験データワークシートの発行は予め決められたもののみ行えるシステムとすること。

最後に

PMDAによるGMP調査スタンス（1）

- ・ PMDAのミッションである、より有効で、より安全な医薬品を、より早く患者に届けるために
 - 医薬品と医療そのもののベネフィットの最大化、リスクの最小化、コストの最適化の3つのバランスがキーワードとして調査を実施しています。

PMDAによるGMP調査スタンス（2）

- ・ 常に同じ目線で話し合えるよう、フェアな調査を心がけています。
- ・ 調査員のコメントなどで納得しにくい、あるいは理解できない点があれば、製造所側に反論（討議）させる機会を与えています。

PMDAによるGMP調査スタンス（3）

- ・ 海外製造所に対する調査の場合は、文化や規制の異なる国で行われるので調査チームの見解を押しつけないよう配慮しています。

海外GMP調査時の注意点(1) (製造販売業者へのお願い)

- ・ 事前に対象製造所を十分把握していただきたい
 - ↳ 一度も行ったことも見たこともない？
(保証できますか？)
- ・ 対象製造所に対して日本のGMP調査規定への理解を促すこと
 - ↳ MFが日本で審査されていることを知らない？

海外GMP調査時の注意点(2) (製造販売業者へのお願い)

- ・ 調査時に同行される製販業者からの発言
 - ↳ 被調査施設のサポートはかまわないが、調査内容に異論を示すなど調査に支障をきたす発言が続く場合は退席指示もある。
- ・ 通訳として適格性に問題のある人の採用
 - ↳ 十分プロとして行動するよう、調査の目的等を事前に説明する。

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
品質管理部

TEL; 03-3506-9446

FAX; 03-3506-9465

Home page; <http://www.pmda.go.jp/>