

品質確保に関するPMDAの取り組みと 最近の指摘事例について

令和6年3月1日(金) 第8回京都府薬事支援セミナー
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
関西支部 調査課 三嶋克彦

おことわり

- 本日本話する内容には、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。
- 本スライドでは、英文のガイドラインを仮訳しています。原文(英文)も併せてご参照ください。
- 当講演でご紹介する指摘事項は、実際の指摘事項の要点を編集したものです。
- 指摘事項について、指摘事項書の発出にあたっては、問題の背景、製品リスク等に応じて、総合的に検討を行っております。お示しする内容のみによって、必ず不備と判断されるとは限りません。



本日の内容

- PMDAのGMP調査体制
- 品質確保に関するPMDAの取り組み
 - (1) 対話・相談
 - (2) 広報・リスクマネジメント
 - (3) 監視・調査
- 最近の指摘事例
- おわりに

2

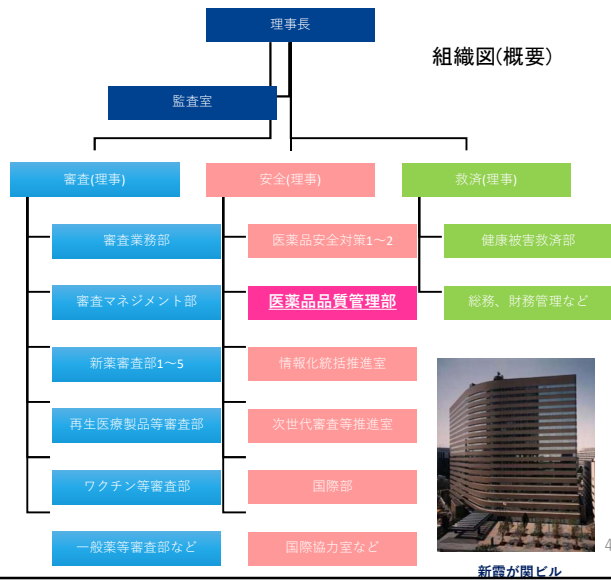
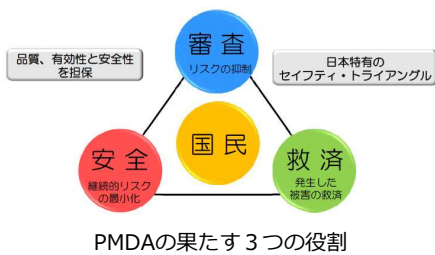
本日の内容

- PMDAのGMP調査体制
- 品質確保に関するPMDAの取り組み
 - (1) 対話・相談
 - (2) 広報・リスクマネジメント
 - (3) 監視・調査
- 最近の指摘事例
- おわりに

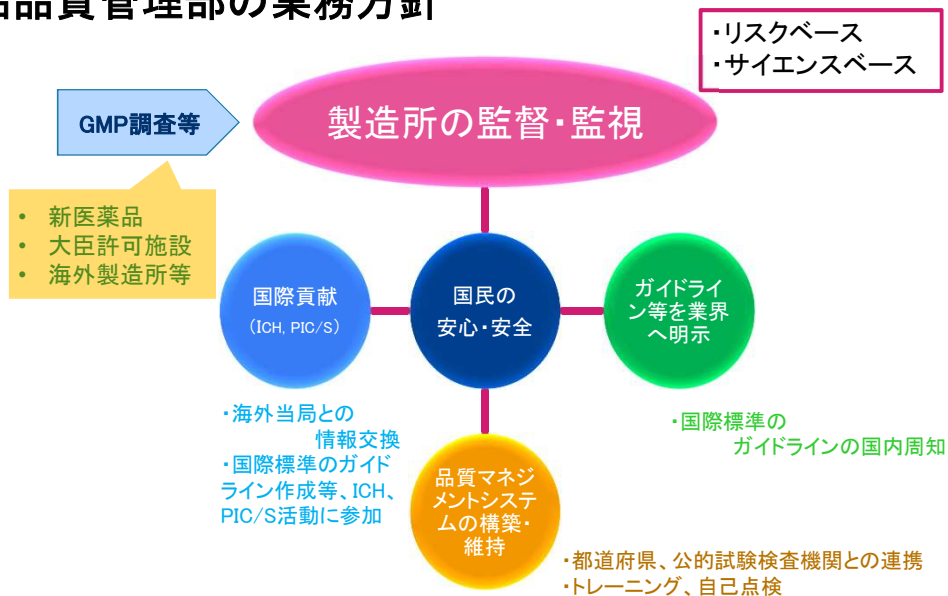
3

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している。



医薬品品質管理部の業務方針



本日の内容

- PMDAのGMP調査体制
- 品質確保に関するPMDAの取り組み
 - (1) 対話・相談
 - (2) 広報・リスクマネジメント
 - (3) 監視・調査
- 最近の指摘事例
- おわりに

医薬品の品質問題

日医工 富山第一工場における製造管理・品質管理の調査報告を公表 企業風土改革に努める

公開日時 2021/01/14 04:52

日医工は1月13日、富山第一工場における製造管理及び品質管理に関する調査概要を公表した。調査は2020年3月から実施。不適切なOOS処理（規格外試験）については、主に富山第一工場で製造した使用期限内の438品目、1万7038ロットの製造記録並びに電子的に記録した試験記録を調べた。一方、安定性試験の未実施および安定性試験の不適合結果についての処理に関する調査では、未実施だった製剤への安定性試験を順次実施した。その結果、疑義の生じた製品は外部弁護士の見解を踏まえ、「随時市場から回収する措置」を実施。その結果、昨年4月以降、7回におよぶ自主回収を行った。なお、1月13日も38製品自主回収（クラスII）を発表している。（関連記事）

あり得ない事態がなぜ起きた

「小林化工」の製造現場で、別の成分が混入し、使用したことが判明した。原因は、製造現場で、別の成分が混入し、使用したことが判明した。原因は、製造現場で、別の成分が混入し、使用したことが判明した。原因は、製造現場で、別の成分が混入し、使用したことが判明した。

小林化工側を聴取 福井県警 水虫薬睡眠剤混入で

製薬会社「小林化工」は後述の通り、1錠あたり0.5mgの「水虫薬」が製造された。水虫薬の混入は、睡眠剤の製造工程で、水虫薬の原料が混入したことが判明した。原因は、製造現場で、別の成分が混入し、使用したことが判明した。原因は、製造現場で、別の成分が混入し、使用したことが判明した。

血液製剤不正製造40年

化血研 組織的に記録偽造。血液製剤の不正製造が40年続いたことが明らかになった。化血研は、組織的に記録を偽造し、不正製造を行っていたことが判明した。原因は、製造現場で、別の成分が混入し、使用したことが判明した。

医薬品の品質問題

他成分の混入、承認書の不遵守等の医薬品品質問題




8

医薬品品質問題の改善に向けて


監視・調査の強化

だけではなく・・・

規制当局(PMDA)だからこそ実施できる取り組みは何か？



“事業者－規制当局間のコミュニケーション強化”



fmda

- ✓ ただ「手順を守る」のではなく、品質確保のために必要なことは何かを議論し、理解し、納得感を持つことにより、適切なGMP管理が恒常的にできるのではないか。
- ✓ 他社のGMP管理方法を参考にすることで、各社のGMPの更なるレベルアップにつなげられるのではないか。

リスクコミュニケーション

9

品質確保に関するPMDAの取り組み

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 GMP/GCTP Annual Report
- ② 指摘事項の公表（GMP ATTN!）
- ③ 関連製販業者への指摘事項の連絡

(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

10

品質確保に関するPMDAの取り組み

(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 GMP/GCTP Annual Report
- ② 指摘事項の公表（GMP ATTN!）
- ③ 関連製販業者への指摘事項の連絡

(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

11

GMPラウンドテーブル会議

〔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
- ◆ 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



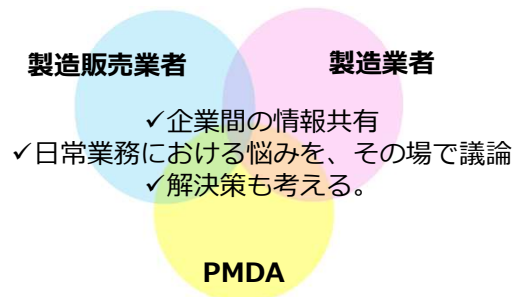
- ◆ 医薬品等の品質確保に向けた関係者間の課題解決・意見交換の場として、令和4年度より、「**GMPラウンドテーブル会議***」を開催（主催：PMDA）
- ◆ **製薬企業、規制当局、アカデミアの三者の参加**により、GMP/GCTPIに関する①課題抽出、②解決策の検討、③コミュニケーションの醸成による制度の浸透を図る

*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。¹²

GMPラウンドテーブル会議

製造管理/品質管理教育を目的としたシンポジウム（年1～2回程度）



【参加者】

- ◆ GMPラウンドテーブルで得られた情報を、所属企業に持ち帰ってPQSの適切な運用に応用する。

【PMDA】

- ◆ GMP省令の考え方の浸透をはかる。
- ◆ 企業が苦勞していることや、上手く機能していない事例等を収集。
- ◆ 収集した情報に基づき、問題を解決するための有用な対策（調査手法の改善）を継続的に実行。

今年度開催のGMPラウンドテーブル会議

第2回

開催日 : 2023年11月2日(木)
 開催場所: サンライズビル大阪(大阪府)
 参加方法: 会場参加+Web参加
 テーマ : 先行サンプル及び試験検査の一部省略

第3回

開催日 : 2024年2月16日(金)
 開催場所: 日本橋ライフサイエンスハブ(東京都)、ボルファート富山(富山県)
 参加方法: 会場参加+Web参加
 主テーマ: 製造記録の適切な作成(DI関連)、製造技術の知識管理・伝承(教育・人材育成)

詳細はPMDAのWebサイトにてご確認ください。
<https://www.pmda.go.jp/review-services/symposia/0159.html>

※昨年度は責任者クラスの方を対象としておりましたが、
 今年度は参加条件を設けず、各回のテーマに沿った方の参加を募っております。

14

GMPラウンドテーブル会議 第1回アンケート結果

主な参加目的

- ▶ 医薬品GMPのあるべき姿や実際の運用について直接話し合い、今後の日本の医薬品製造について考えたい。
- ▶ 評価手法/考え方について、他社とどう違うのか、同じなのかを議論を通じて確認したい。

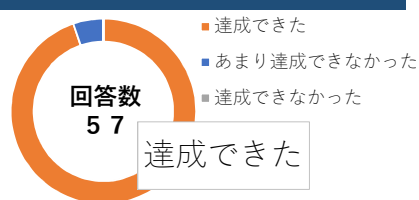
参加後の感想コメント

- ▶ 多くのPMDA調査員・各社の異なる立場からの生の本音の意見が聴けた。
- ▶ 各社の運用、方針の情報収集やPMDAと同じ目線で議論ができ、自社でのGMP体制構築のヒントが多く得られた。

次回以降の題材として要望が多かったテーマ

- ▶ Quality Cultureの醸成、変更管理、教育・人材育成など

A. 参加目的の達成度



15

品質確保に関するPMDAの取り組み



(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 GMP/GCTP Annual Report
- ② 指摘事項の公表（GMP ATTN!）
- ③ 関連製販業者への指摘事項の連絡



(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

16

GMP/GCTP Annual Reportによる情報発信



17

GMP/GCTP Annual Reportから

過去5年度間にわたる、よく認められる軽度の不備事項のランキング

	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	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
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 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
9	製品の汚染・混同防止	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
10	DI関連 製品品質の照査	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

18

GMP/GCTP Annual Reportから

過去5年度間にわたる、よく認められる中程度の不備事項のランキング

	2018	2019	2020	2021	2022
1	逸脱処理	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
2	DI関連	バリデーション	逸脱処理	DI関連	バリデーション
	洗浄・洗浄バリデーション	製造指図記録、手順			供給者管理
3	変更管理	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
			試験室異常、 OOS、OOT処理	無菌性保証	DI関連
4	施設、設備機器の管理	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	試験室異常、 OOS、OOT処理	逸脱処理 文書管理	他6項目		他5項目

19

品質確保に関するPMDAの取り組み



(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 GMP/GCTP Annual Report
- ② 指摘事項の公表（GMP ATTN!）
- ③ 関連製販業者への指摘事項の連絡



(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

20

アテンション

指摘事項の公表（GMP ATTN!）

<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、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

21

指摘事項の公表 (GMP ATTN !)

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



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

指摘事項の公表 (GMP ATTN !)

GMP指摘事例速報 (ORANGE Letter)

(Observed Regulatory Attention / Notification of GMP Elements)

No.	発行年月日	タイトル
1	2022/4	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
2	2022/5	薬理作用・毒性が不明な物品を取り扱うリスクについて
・	・	・
・	・	・
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

指摘事項の公表 (GMP ATTN !)

アテンション

fmda
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

指図に沿った記録とするための不適切な修正について

◀ 関連するGMP省令「条項：第十象第三号及び第四号」 ▶

指摘事例 指図書との整合を図るために記録を修正した事例

<背景>

- ◆ GMP省令では、製造指図書に基づき、製造作業を行うこと及びその記録を残すことを規定。
- ◆ 原薬の粉碎工程において、当該製造所の製造指図書では、粉碎机の供給ホッパーが空になったことを確認してから“30分後”に粉碎机を停止することを指示。
- ◆ 当該作業の記録として、製造記録書には「ホッパー空確認時刻」及び「粉碎終了時刻」を記載。

<確認された事例>

- ◆ 担当者は、「ホッパー空確認時刻」を記録。その後、15分後に“誤って”粉碎机を停止し、「粉碎終了時刻」を記録。“15分後”に粉碎机を停止する製品が他に複数あったため、それらの作業と混同。
- ◆ 担当者は、製造指図書からの逸脱に気づき、「ホッパー空確認時刻」を“記入ミス”として、「粉碎終了時刻」から“30分”遡った時刻に修正。
- ◆ 上記のような不適切な修正が別ロットでも行われていたが、責任者は未検知。

<問題点・リスク>

- ◆ 指図と実際の作業内容に乖離がある場合、決められた製造方法で製造されていることが保証できず、製品の品質に重大な影響を及ぼすリスクが存在。
- ◆ 製品品質に問題があった場合、適切な原因究明が行えない問題が発生。

製造指図記録書

○ ホッパー空確認時刻	15:08	2022.12.21 XX	記入ミス
○ 粉碎終了時刻 (ホッパー空確認から30分後)	15:38		

本当に記入ミス？

(国内/原薬製造所)

Check Point

- 作業工程の作業内容に適合する記録管理があるか
- 指図に基づいた作業を行う際に、逸脱を指摘する仕組みはあるか
- 修正理由の妥当性を認め、記録の調査を適切に行っているか(不自然な修正を検知できるか)

ミスを正確に報告することが、次の改善活動の第一歩！

- ✓ 正確に、多くの事実を記録することがGMPの基盤。ミスが発生した際に、記録を修正することは不適切。
- ✓ 適切な記録がなかったり不正な記録がなされた場合、その原因を究明し、改善策に活かす。改善策に活かすことで同様の問題を防止。
- ✓ 誤りや品質問題などが起らないよう、誤りや品質問題が起きた際に、品質管理部門と連携して原因を究明し、改善策を講ずることが重要。
- ✓ 品質管理部門との連携、記録の正確性、記録の透明性、記録の信頼性、記録の検閲性、記録の検閲性、記録の検閲性。

指摘事項の公表 (GMP ATTN !)

アテンション

fmda
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

指図に沿った記録とするための不適切な修正について

◀ 関連するGMP省令「条項：第十象第三号及び第四号」 ▶

指摘事例 指図書との整合を図るために記録を修正した事例

<背景>

- ◆ GMP省令では、製造指図書に基づき、製造作業を行うこと及びその記録を残すことを規定。
- ◆ 原薬の粉碎工程において、当該製造所の製造指図書では、粉碎机の供給ホッパーが空になったことを確認してから“30分後”に粉碎机を停止することを指示。
- ◆ 当該作業の記録として、製造記録書には「ホッパー空確認時刻」及び「粉碎終了時刻」を記載。

<確認された事例>

- ◆ 担当者は、「ホッパー空確認時刻」を記録。その後、15分後に“誤って”粉碎机を停止し、「粉碎終了時刻」を記録。“15分後”に粉碎机を停止する製品が他に複数あったため、それらの作業と混同。
- ◆ 担当者は、製造指図書からの逸脱に気づき、「ホッパー空確認時刻」を“記入ミス”として、「粉碎終了時刻」から“30分”遡った時刻に修正。
- ◆ 上記のような不適切な修正が別ロットでも行われていたが、責任者は未検知。

<問題点・リスク>

- ◆ 指図と実際の作業内容に乖離がある場合、決められた製造方法で製造されていることが保証できず、製品の品質に重大な影響を及ぼすリスクが存在。
- ◆ 製品品質に問題があった場合、適切な原因究明が行えない問題が発生。

製造指図記録書

○ ホッパー空確認時刻	15:08	2022.12.21 XX	記入ミス
○ 粉碎終了時刻 (ホッパー空確認から30分後)	15:38		

本当に記入ミス？

(国内/原薬製造所)

指摘事項の公表 (GMP ATTN!)

Check Point



- ヒューマンエラーを正直に報告できる職場環境であるか
- 指図と異なる作業を行った際に、逸脱処理する仕組みはあるか
- 修正理由の妥当性を含め、記録の照査を適切に行っているか (不自然な修正を検知できるか)

ミスを正直に報告することが、次の改善活動の第一歩!

- ✓ 正直に、ありのままの事実を記載することがGMPの基本。ミスが発生した際に、記録を取り繕うことは不適切。
- ✓ 適切に記録されなかった状況が確認された場合、その事象に限らず、製造所における全ての記録の信頼性を損失。
- ✓ 個々では品質リスクが低い事象でも、積み重ねにより、品質に重大な影響を及ぼす大きな不備を誘発する可能性あり。
- ✓ ミス自体を含めるのではなく、適切に拾い上げ、原因究明・再発防止につなげる仕組みの構築・風土の醸成が重要!



(誰にも見られていなかったからバレないはず・・・)
(怒られるから、黙っていよう・・・)
(みんなやってるし・・・)



後ほど、指導事例にて類例を取り上げます

品質確保に関するPMDAの取り組み



(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 GMP/GCTP Annual Report
- ② 指摘事項の公表 (GMP ATTN!)
- ③ 関連製販業者への指摘事項の連絡



(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

GMP教育支援課の設置

- ◆ 都道府県職員等へのGMP教育支援
- ◆ 製造不正事案の防止、GMP管理体制の強化

【旧体制】 <3課体制>

- 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
・上記に係る相談 等〕
- 品質管理第二課**
〔・医薬品（化学合成医薬品）のGMP調査
・上記に係る相談 等〕



【新体制】 <4課体制>

- 企画管理課**
- 品質管理第一課**
- 品質管理第二課**
- 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〕

2022年4月
新設

GMP管理体制強化等事業 支援メニュー

【1】 実地調査の支援

- PMDA調査への参加**
・ 県調査員がPMDA実地調査に参加
- 合同調査の実施**
・ 県、PMDA調査員が合同調査を実施
- 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

- GMP導入研修**
・ 業機法、GMP省令、PIC/S、調査概論 等
- GMP技術研修**
・ 原薬、無菌、非無菌等
- PMDA専門教育**
(3~4回/年実施)
- 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

- BCRET
- 製薬工場の設備見学
- 外部講師による講義
- 無菌操作施設の実技
- 講習会
- 国立保健医療科学院研修(和光研修)

【4】 講師派遣・相談支援

- 県・ブロック主催の講習会・模擬査察への講師派遣
- 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

- PMDAのGMP調査体制
- 品質確保に関するPMDAの取り組み
 - (1) 対話・相談
 - (2) 広報・リスクマネジメント
 - (3) 監視・調査
- 最近の指摘事例
- おわりに

30

■ 最近の指摘事例

【承認事項の遵守】省令第3条の2

承認事項にない製造工程を追加していた。
変更に伴う薬事手続きの要否等について、製造販売業者への連絡も行っていなかった。
その結果、必要な薬事手続き等が行われないうまま、承認事項と異なる製造が継続されていた。

- (背景)
- ・原薬の製造工程において、承認書の製造方法では規格に適合する原薬を製造することができなくなってしまっていた(製法設計時の製造方法の頑健性が不十分であった)。
 - ・規格に適合する原薬を製造するために、製造工程を追加した(精製工程の追加、成分の添加)。
 - ・追加工程について必要な変更管理を行っておらず、逸脱管理も実施していなかった。変更実施の可否、変更に伴う薬事手続きの要否等について、製造販売業者に連絡していなかった。
 - ・追加工程について必要なバリデーションを実施しておらず、求められる品質の製品が恒常的に得られることを確認していなかった。
 - ・追加工程について製造記録が適切に作成・保管されていなかった。

31

最近の指摘事例

【承認事項の遵守】省令第3条の2

承認事項にない製造工程を追加していた。
変更に伴う薬事手続きの要否等について、製造販売業者への連絡も行っていなかった。
その結果、必要な薬事手続き等が行われないうちに、承認事項と異なる製造が継続されていた。

- ・追加工程の指図記録の作成、改訂、承認は製造部門内で完結しており、品質保証部門は関与していなかった。
- ・品質保証部門では追加工程を実施していることを認識していたが、逸脱処理、変更管理とも対処していなかった。
- ・組織全体として遵法意識が低下していた。



Check
Point

- ✓ 不適切な行為が発見された際に当事者を咎めるような組織風土では、不適切な行為を重ねてしまう危険性がある。
- ✓ 正直にミスを報告できる職場環境であることが重要。

32

最近の指摘事例

【承認事項との相違】

調査対象品目に関する製品品質の照査において承認書の整合性確認を実施していたが、調査において相違と思われる事項を複数確認した。
承認事項と製造記録の内容を確認するなど、実効性のある点検を実施すること。



Check
Point

- ✓ 製造所側は、品質リスクや承認事項を考慮したうえで、現場の改善活動を行うことが重要。
- ✓ 薬事部門の担当者等は、審査の過程で発生した変更点について、正確にさらにタイムリーに製造所へ伝えることが重要。

33

最近の指摘事例

【変更管理】

製造販売業者に連絡すべき変更管理について、取決めでは製品品質への影響の可能性がある変更管理については規定していたが、承認事項への影響の可能性がある変更管理について規定していなかった。



Check
Point

✓ 製造業者等は、変更を行う前に、製品品質への影響はもちろんのこと、承認事項への影響も評価する必要がある。

✓ 手順として規定することで漏れなく連絡し、製造販売業者から了解を得ることが重要。

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MF国内管理人に対して連絡する手順がなかった。



Check
Point

✓ 変更後の場合も、製造販売業者に確実に連絡することが重要。

34

最近の指摘事例

【不適切な記録】

乾燥開始時刻を14時間以上あとの時刻に修正していた。製造機器のトラブルが発生したため機器を停止して調整後に再開したとの説明があったが、修正理由は「誤記」と記録されており、不正確であった。

また、製造記録の特記事項欄には「なし」と記録されており、異常報告もなされていなかった。



Check
Point

✓ 単純な「誤記」と判断した場合、品質リスクを見逃す可能性がある。
✓ 例えば上記のケースでは、プロセス中間体が未乾燥状態で不安定な場合、不純物の増加などのリスクが想定される。

✓ 「誤記」や「記入ミス」などの修正理由の記載とせず、できるだけ具体的に修正の経緯や理由を記録として残すことが望ましい。

35

最近の指摘事例

【不適切な記録】

6月3日に行われた作業の確認者欄は、当初は作業員A(6月4日付け)が記名していたが、作業員B(6月3日付け)に訂正されていた。作業員へのヒアリングの結果、経緯は以下のとおりであった。

- ① 当該確認者欄が空欄であったことに気が付いた作業員Aが、作業が実際に実施されていたことを設備の運転記録で確認し、確認者欄にその時点の日付で記名した。
- ② 6月6日に、当該作業を本来確認する役割であった作業員Bが、作業実施日に遡って訂正した。



Check
Point

- ✓ 誰が、いつどこで、何をしたのかをトレースできる記録としていない場合、**記録の信頼性**が疑われるリスクが想定される。
- ✓ また、**トラブル発生時の原因究明の妨げ**になるリスクも想定される。
- ✓ **記録の残し方を具体的に定めておくことが重要。**

36

最近の指摘事例

【不適切な記録】

MESによる指図内容を確認せずに作業を行い、一連の作業を終えたのちに、記憶に基づき作業結果を記録している事例が散見された。作業の多くが一人作業であり、実際に適切に作業を行ったのか確認が困難な状況であった。

- ① MESに入力された作業開始時刻が、作業の流れと逆転している事例を多数認めた。
- ② 温度チャートや天秤から出力されたプリントアウトのような客観的な一次記録が無いにも関わらず、計測もしくは観察した時点でその結果をMESに記録していない項目を多数認めた。



Check
Point

- ✓ 記録の同時性を確保することは、データインテグリティの要件。
- ✓ 記憶をもとに記録を作成した場合、**記憶違いにより、意図しなくともデータが改ざん**されてしまう可能性がある。

37

最近の指摘事例

【医薬品品質システム関係】

品質目標を策定する旨手順書に規定していたが、実際に品質目標を定めた実績がなかった。

年1回の頻度でマネジメントレビューを実施する旨手順書に規定していたが、これまでマネジメントレビューを実施した実績がなかった。

年次のマネジメントレビューにおける、インプット項目及びアウトプット項目を手順に規定していなかった。また、品質目標の達成状況の評価や、次年度の品質目標への経営陣からの指示事項の反映を行っていなかった。

資源の配分が適切でなく、人員不足に起因する不備が発生していた。

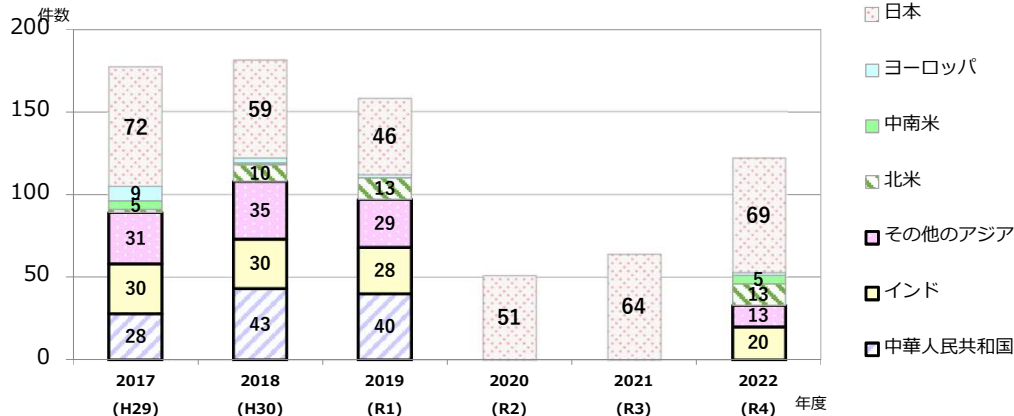
- ✓ 製品品質の照査を所定の期間内に完了していなかった。
- ✓ 試験の結果OOSが発生していたが、照査で見過ごされ、根拠なく適合と判定していた。
- ✓ 逸脱発生時の原因調査が不十分で、CAPAを実施していなかった。
- ✓ 変更に伴う手続きを手順書通りに行っていなかった。
- ✓ 自己点検の実施から1年経過後も改善指示書を発出していなかった。
- ✓ 供給者の再評価が所定の期限を超過しても実施していなかった。

本日の内容

- PMDAのGMP調査体制
- 品質確保に関するPMDAの取り組み
 - (1) 対話・相談
 - (2) 広報・リスクマネジメント
 - (3) 監視・調査
- 最近の指摘事例
- おわりに

GMP実地調査の実施状況

- 2022年5月より、海外への実地調査を再開しています。
- 2023年5月からは、中国への実地調査も再開しました。



ご理解ご協力のほど、よろしくお願いいたします。

40

当部発出の事務連絡

「医薬品等適合性調査申請時の提出資料について」（令和5年8月2日付改訂）

【主要な変更点】

- ・「品質方針を定めた文書（品質マニュアル）」については、**提出を要しない**こととします。
- ・「生物由来原料基準への対応状況に関する資料」については、**提出を要しない**こととします。
- ・以下の様式について、上記の変更点も反映させて**改訂しています**。
 - ✓ チェックリスト
 - ✓ 文書及び手順書リスト（別紙5）

【適用】

- ・令和5年8月3日以降の申請分から

【経過措置】

- ・令和5年10月27日までは、従前の事務連絡により示された方法及び様式により引き続き申請を行うことができます。

※「再生医療等製品適合性調査申請時の提出資料について」の事務連絡も同日付で改訂していますが、上記事務連絡変更に伴う改訂で**再生医療等製品適合性調査申請時に提出する資料の変更はありません**。

詳細はPMDAのWebサイトにてご確認ください。

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

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

41

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/>