



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

GMP / GCTP Annual Report 2022

Office of Manufacturing Quality for Drugs
30 November 2023

目次

	はじめに		
1.	Annual Report	…	4
2.	About us (PMDA)	…	4
3.	2022年度の実績概要	…	8
4.	調査実績等	…	9
5.	2022年度新規プロジェクト概要	…	19
6.	相談業務	…	22
7.	国際業務	…	24
8.	今後の展望	…	27

はじめに

GMP/GCTP Annual Report 2022 の発刊に寄せて

～PMDAからのメッセージ～



私は、医師としてGMP違反に端を発した医薬品の供給不安に幾度となく苦勞をしてきました。患者に適切な医療を提供することは、医薬品製造所による品質保証と市場への安定供給が実現して初めて達成されます。そのために、医薬品企業、規制当局を含む医薬品に関わるすべての関係者が自らに課せられた社会的責務を認識することが必要だと考えています。

PMDAでは、GMP監視指導の柱である医薬品GMP適合性調査に加え、品質に関する情報を広く公表し、「品質」に新たな価値を与える取組みである「リスクコミュニケーション」を開始しました。リスクコミュニケーションに係る取組みは、以下の4つの要素で構成されています。

- | | | |
|---------------------------|---|--|
| 1) オレンジレター | ： | GMP適合性調査における不備事項の公表 |
| 2) 医薬品品質関連情報 | ： | GMP適合性調査の結果、医薬品製造所の格付け等を含む品質関連情報の公表（開発中） |
| 3) GMPラウンドテーブル会議 | ： | 産官学の継続的な対話 |
| 4) GMP/GCTP Annual Report | ： | PMDA医薬品品質管理部の実績の公表 |

GMP/GCTP Annual Report 2022の発刊に寄せて私が期待することは、リスクコミュニケーションを通して、PMDAが運用する日本のGMP制度の透明性を確保するとともに、『良い製品を安定的に製造し供給する製造所が、国内外の関係者から高く評価される』、そうした品質文化が醸成されることです。一方で、多様な情報を公表することにより、PMDAが、GMP適合性調査手法に関する批判を受けることもあるかもしれません。PMDAはそうした声を真摯に受け止め、継続的な改善を図って参ります。

PMDAは、日本の医薬品市場やGMP制度が世界の医薬品企業から魅力あるものと認識されるよう、積極的にリスクコミュニケーションに係る取組みを推進して参ります。あわせて、日本のみならず世界の医薬品企業、世界のGMP規制当局と協力し、市場に流通する医薬品の品質確保と安定供給に貢献して参ります。

令和5年11月30日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事長

藤原 康弘

1. Annual Report

PMDAでは、GMP適合性調査（実地調査）の件数等を、GMP分野の事業年度ごとの業務実績として公表^{※1}しています。

PMDA医薬品品質管理部（以下「医薬品品質管理部」という。）では、GMP適合性調査に係る業務実績、調査体制、国際活動、現在の課題、将来の展望等を取りまとめ、GMP/GCTP Annual Reportとして発行することとしました。医薬品品質管理部では、医薬品の品質管理に関する情報発信を積極的に行うことにより、規制の透明性を確保するとともに、PMDAと企業間の相互信頼を確実にする取組みを強化していく予定です。また、英語版を作成することにより、海外製薬企業や医薬品製造施設、規制当局への情報提供を通じ、海外からの批評や助言を集め、医薬品品質管理部の業務のさらなる強化に繋げる予定です。

※1 <https://www.pmda.go.jp/about-pmda/annual-reports/0001.html>

2. About us (PMDA)

2-1 PMDAについて

PMDAは、医薬品の副作用や生物由来製品を介した感染等による健康被害に対して、迅速な救済を図り（健康被害救済）、医薬品や医療機器、再生医療等製品などの品質、有効性及び安全性について、治験前から承認までを一貫した体制で指導・審査し（承認審査）、市販後における安全性に関する情報の収集、分析、提供を行う（安全対策）ことを通じて、国民保健の向上に貢献することを目的^{※2}としています。

※2 <https://www.pmda.go.jp/files/000219906.pdf>

2-2 医薬品品質管理部のミッション

医薬品品質管理部のミッションは、国民の命と健康を守るという絶対的な使命感に基づき、純良な医薬品、医薬部外品及び再生医療等製品の流通を目指して、判断の遅滞なく、高い透明性の下で業務を遂行することです。

このミッションを達成するため、医薬品品質管理部では品質方針の策定を含め、GMP/GCTP調査業務を適切かつ効果的に行うための品質管理監督システムを構築しています。これに加え、調査当局長（PMDA理事長）は、マネジメントレビューを実施し、品質管理監督システムを適切に維持すること、生じた問題に対して改善を図ること、品質方針の妥当性の評価を行うこととしています。

医薬品品質管理部の品質方針

調査当局長（PMDA理事長）は、品質方針について次の事項を確実にする。

- 総合機構医薬品品質管理部の品質方針は、国民の命と健康を守るという絶対的な使命感に基づき、純良な医薬品、医薬部外品及び再生医療等製品の流通を目指して、判断の遅滞なく、高い透明性の下で業務を遂行することとする。
- 総合機構医薬品品質管理部内のすべての調査員に上記の品質方針を伝達し、理解を得る。
- 上記の品質方針の継続的な有効性について定期的にレビューする。

2-3 日本のGMP調査当局と調査範囲

医薬品

海外の製造所： 医薬品品質管理部
 国内の製造所： 医薬品品質管理部（以下に限る。）及び都道府県

- A) 新医薬品の製造を行う製造所に対する承認前のGMP適合性調査
- B) 以下の医薬品の製造を行う製造所に対する承認前のGMP適合性調査
 - ✓ 抗体製剤等を含む遺伝子組換え技術を用いた医薬品
 - ✓ 輸血製剤等、ヒトやその他の生物を原料として製造される医薬品のうち、特別に注意が必要として厚生労働大臣が指定する医薬品
 - ✓ 造影剤等を含む放射性医薬品
- C) 医薬品の承認後3年を下らない政令で定める期間（5年）を経過するごとに実施する定期のGMP適合性調査（以下「定期調査」という。）
 - ✓ B)に示された医薬品の定期調査は、医薬品品質管理部が実施
 - ✓ B)以外の医薬品の定期調査は、初回の調査を医薬品品質管理部が、2回目以降の調査を都道府県（製造所の所在する県）が実施

再生医療等製品

全ての製造所： 医薬品品質管理部

調査の対象		国内の製造所	海外の製造所
医薬品	主に新医薬品	PMDA	PMDA
	主に後発医薬品	都道府県	PMDA
再生医療等製品		PMDA	PMDA

2-4 医薬品品質管理部の組織構成

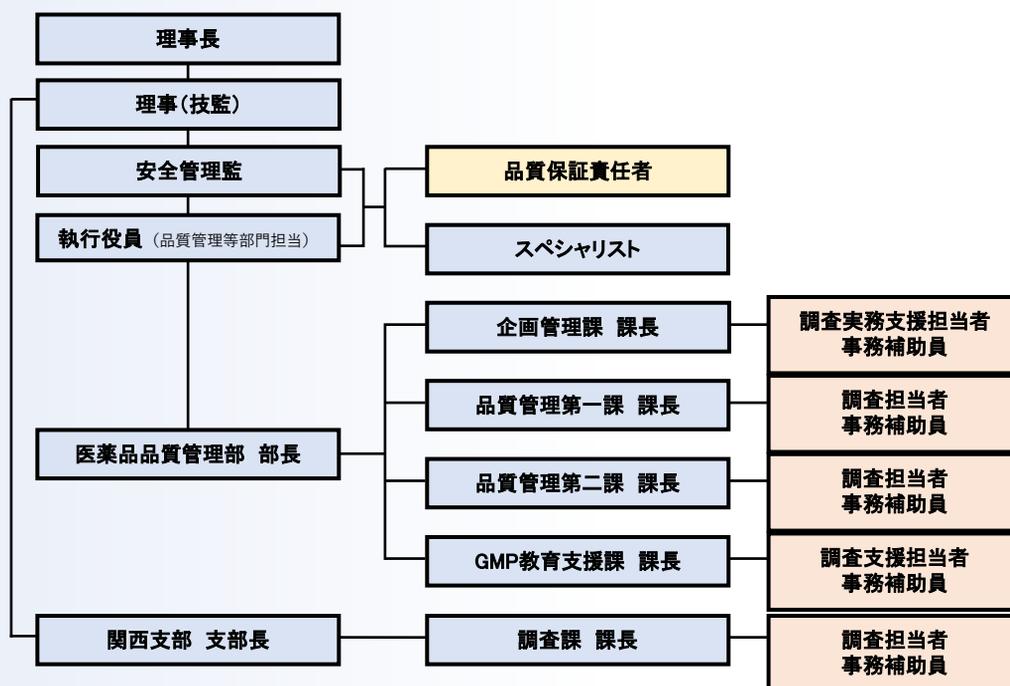
医薬品品質管理部は、以下の4課から構成されます（2023年3月31日時点）。

- ・ 企画管理課 : 調査受付、調査実務の支援等
- ・ 品質管理第一課 : 主にバイオ医薬品、再生医療等製品の調査を担当
- ・ 品質管理第二課 : 主に化成品、一課所掌品目以外の医薬品の調査を担当
- ・ GMP教育支援課 : 都道府県薬務課や海外GMP当局が実施する調査の支援等

上記に加え、関西支部に調査課を設置し、医薬品品質管理部と連携し、海外及び国内（主として西日本地域）のGMP適合性調査を担当しています。

また、審査部門との連携のため医薬品品質管理部長のもとに調査役を、医薬品の安全対策及び医薬品及び医療機器の品質管理等の担当である安全管理監／執行役員（品質管理等部門担当）のもと、品質保証責任者（調査部門から独立し、調査業務の進捗状況の監視及びコンプライアンスの監視を担当）及びスペシャリスト（調査業務の技術的専門家）を配置し、業務を遂行しています。

品質管理第一課、品質管理第二課、関西支部調査課には医薬品の製造経験等を有する企業出身者が在籍しており、若手調査員や都道府県調査員への教育支援等の業務を行っています。なお、企業出身者については、内部監査等を通してPMDAの就業制限ルールを遵守していることを定期的に確認しています。



2-5 利益相反への対応

PMDAに在籍する企業出身者は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構職員就業規則（平成16年規程第2号）及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構職員の業務の従事制限に関する実施細則（平成17年細則第1号）に規定されている就業制限ルールが適用されます。

就業制限ルールでは、機構における職務が出身企業における業務と密接な関係にあるか否かにかかわらず、機構採用後5年間、出身企業の医薬品等に係る業務に従事させないことが定められており、医薬品品質管理部では、出身企業を含め利害関係のあった製造所の調査に従事させない取扱いとしています。

医薬品品質管理部における就業制限ルールの運用状況は、定期的に品質保証責任者が確認するとともに、PMDA監査室が実施する内部監査（年2回（半期毎）実施）によって確認されています。

2-6 医薬品品質管理部の業務

医薬品品質管理部は、PMDAが担う業務のうち国内外の医薬品製造所に対するGMP適合性調査、国内外の再生医療等製品製造所に対するGCTP適合性調査等を行っています。（詳細は「5.調査業務の実施状況」に示す）。

適合性調査の他、医薬品業界に向けての情報発信やガイドラインの作成、都道府県との連携による品質マネジメントシステムの構築及び維持、ICH^{※3}やPIC/S^{※4}等への参画を通じ、医薬品規制の国際調和を目的とした活動にも取り組んでいます（詳細は「9.海外規制当局、国際機関とのコラボレーション」に示す）。

※3 医薬品規制調和国際会議 <https://www.ich.org/>

※4 医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム <https://picscheme.org/>



3. 2022年度の実績概要

医薬品品質管理部の2022年度の主な実績は、以下のとおりです。



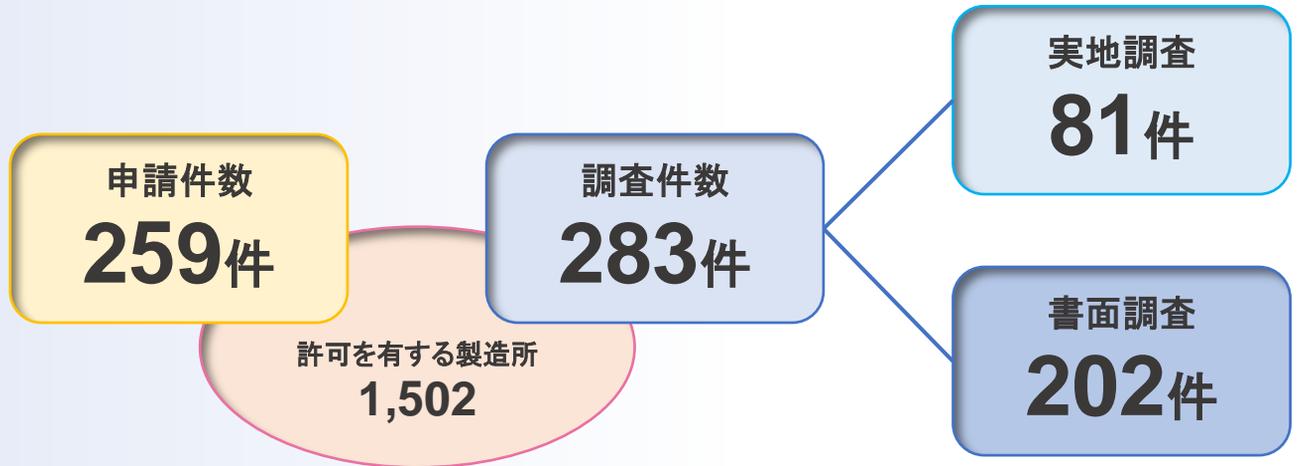
品質確保に向けた取り組みとして、2022年度から4件の新規プロジェクトを開始しました。第4章で、調査実績の詳細を、第5章で、新規プロジェクトの概要を、それぞれ説明します。



4. 調査実績等

4-1 調査実施状況（2022年度）

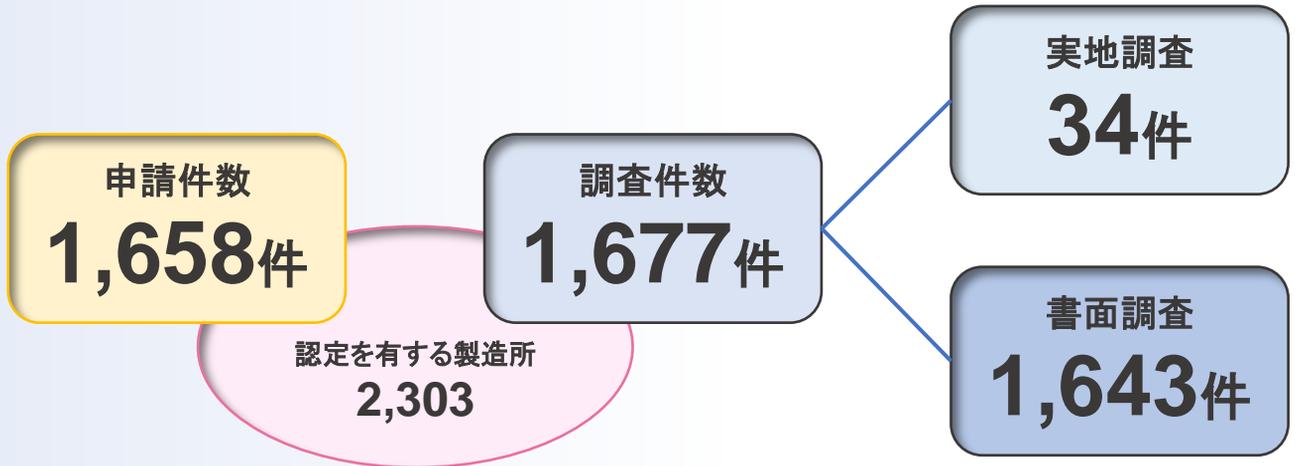
4-1-1 GMP適合性調査（医薬品製造所(国内)）



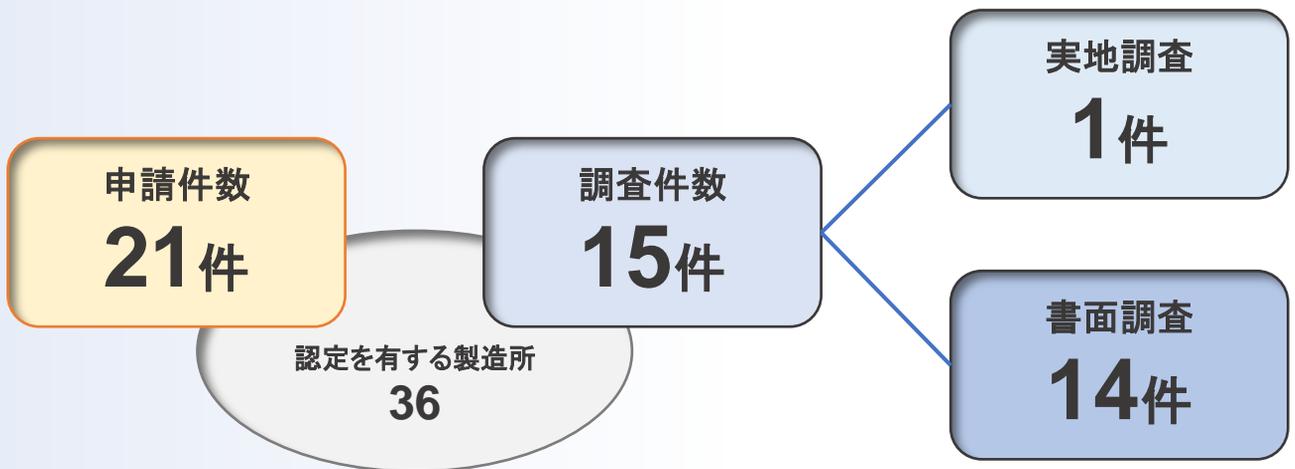
4-1-2 GCTP適合性調査（再生医療等製品製造所(国内)）



4-1-3 GMP適合性調査（医薬品製造所(海外)）



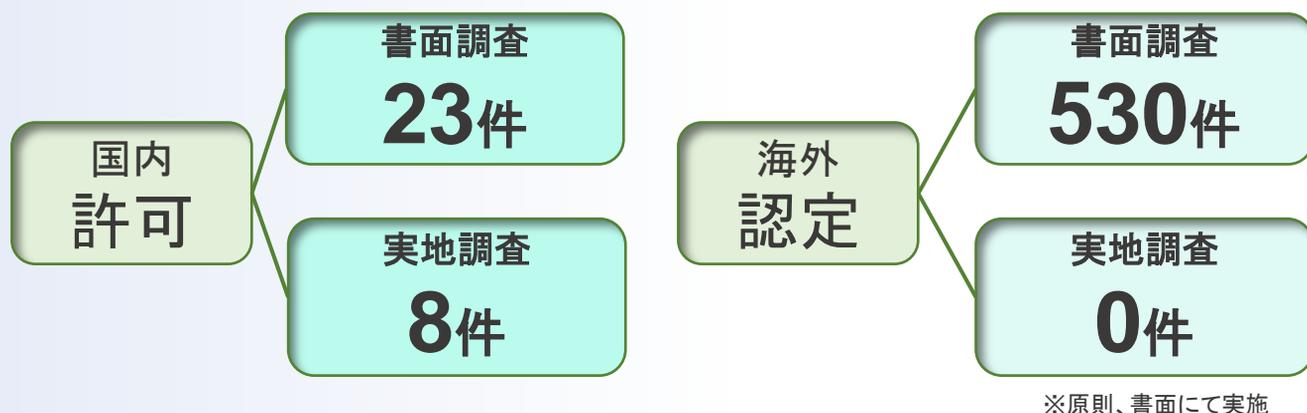
4-1-4 GCTP適合性調査（再生医療等製品製造所(海外)）



4-1-5 立入検査、その他の調査実施数(実地)



4-1-6 施設調査



2022年度の適合性調査に関する実績及び各数値の算出方法は、以下のとおり。

- 申請件数 : 2022年度中、申請を受理した件数
- 調査件数 (実地調査) : 2022年度中、実地調査を実施した件数
- 調査件数 (書面調査) : 2022年度中、調査を終了した件数
 なお、同一施設に対し、別に調査を行った場合は各々集計
- 許可/認定を有する製造所 : 許可/認定保有製造所数 (2022年3月31日時点)
 なお、1つの製造所で複数の許可/認定区分 (一般、包装・表示・保管) を持つ施設がある

年度内に申請を受理した調査であっても、調査に要する期間との関係で、当該年度内に全て調査を終了することはできないため、申請件数と調査件数は一致しない。

4-2 GMP適合性調査

GMP調査の分類及び法的根拠

1. GMP調査は、適合性調査・確認及び立入検査等に分類されます。
2. 適合性調査・確認は、当該施設における製造管理・品質管理の実態がGMP省令に適合していると認められるかを確認するものであり、(1)製造販売承認前適合性調査、(2)製造販売承認後等適合性調査、(3)区分適合性調査、(4)変更計画適合性確認、及び(5)輸出用医薬品等の製造に係る適合性調査に、それぞれ分類されます。
 - (1) 製造販売承認前適合性調査
 - ア. 製造販売承認申請に係る適合性調査（法第14条第7項）
 - イ. 製造販売承認事項一部変更承認申請に係る適合性調査（法第14条第15項において準用する第14条第7項）
 - ウ. 外国特例承認申請に係る適合性調査（法第19条の2第5項において準用する第14条第7項）
 - エ. 外国特例承認事項一部変更承認申請に係る適合性調査（法第19条の2第5項において準用する第14条第15項において準用する第14条第7項）
 - (2) 製造販売承認後等適合性調査
 - ア. 既存承認に係る定期適合性調査（法第14条第7項）
 - イ. 既存承認に係る品目毎の適合性調査（法第14条第9項）
 - ウ. 既存外国特例承認に係る定期適合性調査（法第19条の2第5項において準用する第14条第7項）
 - エ. 既存外国特例承認に係る品目毎の適合性調査（法第19条の2第5項において準用する法第14条第9項）
 - (3) 区分適合性調査（法第14条の2第2項）
 - (4) 変更計画に係る適合性確認（法第14条の7の2第3項）
 - (5) 輸出用医薬品等の製造に係る適合性調査（法第80条第1項）
3. 立入検査等は、その目的等により(1)通常調査及び(2)特別調査に分類されます。立入検査等は、法第69条に基づき実施し、薬事監視員又は法第69条の2第4項の政令で定める資格を有する医薬品品質管理部の職員等が行います。
 - (1) 通常調査

GMP省令の規定を遵守していることを確認するために行う定期的な調査
 - (2) 特別調査

GMP省令違反等に関する調査など主として以下の目的のために特別に実施する調査

 - ア. 改善内容確認（適合性調査・確認として行うものを除く。）
 - イ. 回収、検定不合格及び苦情等のあった品目（製品）に係る製造所におけるGMP省令の遵守状況の確認
 - ウ. その他

4-3 区分適合性調査等

(1) 区分適合性調査

GMP適合性調査は、品目ごと／製造所ごとに調査申請を求めています。

複数の企業から委託を受けて多数の品目を製造する製造所は、複数回のGMP適合性調査を受ける場合がある。短期間のうちに複数回のGMP適合性調査を受けることは、申請する製造販売業者に加え、調査を受ける製造所にとって大きな負担となります。

製造販売業者、製造所の負担を軽減し、効率的なGMP適合性調査を行うため、2021年の医薬品医療機器等法改正により、製造管理又は品質管理の方法が基準に適合しているかどうかについて、製造工程の区分ごとに確認する区分適合性調査が新たに導入されました。

区分適合性調査は、製造所の申請に基づいて実施され、製造工程の区分は、特定生物由来製品を製造する工程、放射性医薬品を製造する工程、無菌原薬を製造する工程など、製造工程に基づき17種類に分類されています。

調査権者が区分適合性調査結果に基づき適合と判断した場合は、基準確認証を製造所に対して交付される。基準確認証は3年の有効期限が設定されており、期間内であれば、基準確認証に示される製造区分の品目について、2回目以降の定期調査を省略することが可能となります。

(2) 変更計画に係る適合性確認

ICHで合意されたガイドラインである「ICH Q12医薬品のライフサイクルマネジメント」において示された考え方に基づき、承認を受けた品目について、承認された事項の一部の変更に係る計画（変更計画）を用いた承認事項の変更制度を運用しています。

製造販売業者とPMDAが、予め製造方法等の変更内容、変更内容に対する評価方法及び判定基準、品質に係る承認事項の変更案、医薬品等適合性確認（GMP省令に定められた基準への適合性を確認）の可否等について合意しておき、合意された評価方法に従い予定された結果が得られた場合、品質に係る承認事項を、届出により迅速に変更することが可能となります。

4-4 調査員の要件

4-4-1 GMP / GCTP適合性調査

医薬品品質管理部では、GMP調査要領^{※5}及びGCTP調査要領^{※6}に基づき、調査員の資格要件を定めています。調査員には3つの階級があり、一般調査員、リーダー調査員、シニア調査員について、それぞれ資格を設定しています。医薬品分野においては、原薬、非無菌製剤、無菌製剤、生物由来医薬品/再生医療等製品の4分野に、各調査員の資格要件を設定しています。

一般調査員は、関連する法規制、基本的な調査手法に関する講義、OJT教育（実地調査に同行）を受けたうえで、これらの教育訓練の状況と理解度を踏まえ、医薬品品質管理部の責任者による認定が行われます。

リーダー調査員は、一般調査員資格を有する者のうち各分野の専門性や調査経験等を踏まえ、さらに、シニア調査員は、リーダー調査員資格を有する者のうち調査員に対する教育者としての能力も評価した上で、医薬品品質管理部の責任者による認定が行われます。

調査チームを編成する際は、調査実施者間の専門性・経験の相互補完、調査実施者の安全確保の観点から、原則、2名以上のチームとしています。調査員の中から調査実施責任者が指名され、調査の実施全般のほか、講評、指摘事項の伝達、調査結果報告書の作成が行われます。また、調査チームは、調査ごとにリーダー調査員又はシニア調査員の資格要件を満たす者を1名以上確保することとしています。

※5 令和4年3月17日付け薬生監麻発0317第5号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知「GMP調査要領の制定について」

※6 令和3年7月30日付け薬生監麻発0730第3号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知「GCTP調査要領の制定について」

4-4-2 立入検査

医薬品医療機器等法第69条の2に基づく調査（適合性調査申請によらない立入検査等）を実施する者は、政令で定める資格を有することが定められており、医薬品医療機器等法の施行令にて、以下のいずれかに該当することが要件として定められています。

- ・ 薬剤師、医師、歯科医師又は獣医師
- ・ 大学、高等専門学校において、薬学、医学、歯学、獣医学、理学又は工学に関する専門の課程を修了した者であって、薬事監視について十分な知識経験を有するもの
- ・ 1年以上薬事に関する行政事務に従事した者であって、薬事監視について十分な知識経験を有するもの

4-5 リスク評価による調査手法の選定

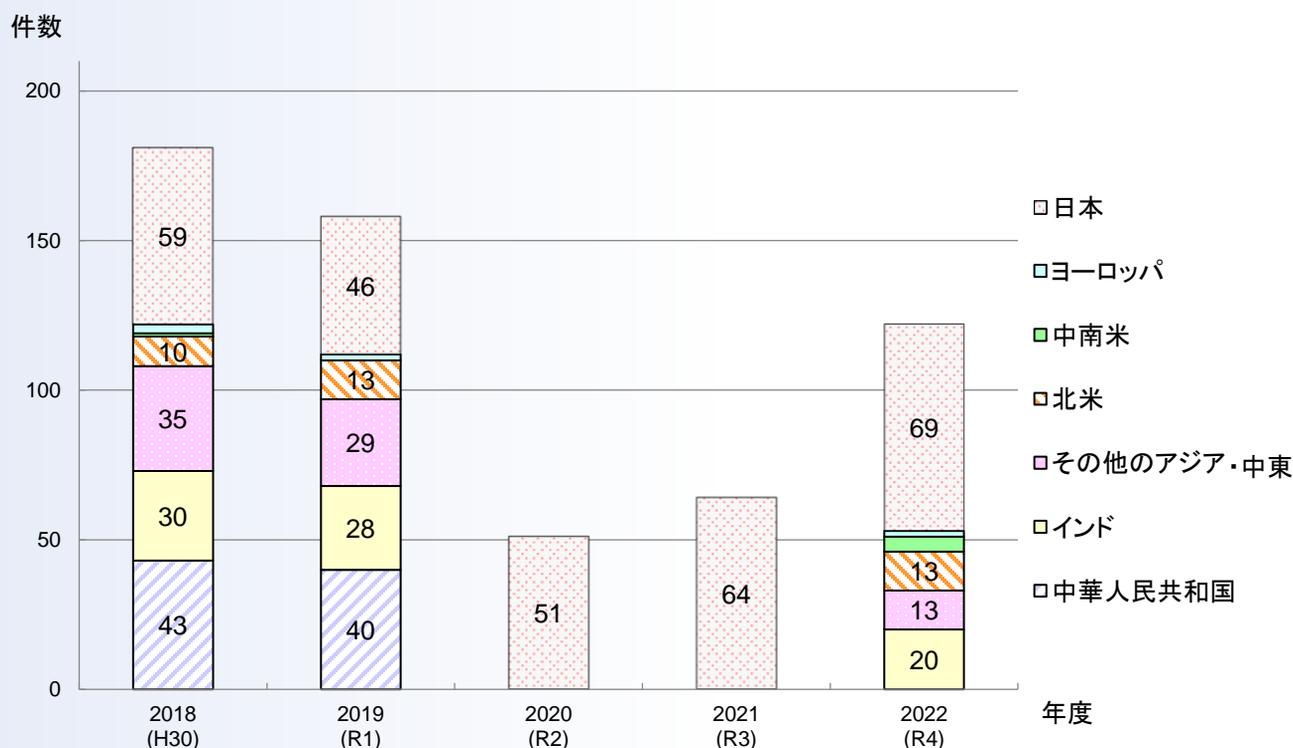
医薬品品質管理部は、申請された調査対象製造所に対してリスク評価を行い、その結果に基づき調査手法（実地調査又は書面調査）を選定しています。主なリスク評価項目は、以下のとおりです。

- ・ 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

4-6 実地調査の実施先

GMP適合性調査の実地調査先について、調査施設の所在する国／地域別に集計した結果は、以下のとおりです。（過去5年間）

なお、集計結果は調査申請に基づくGMP適合性調査に限ったものであり、立入検査の実施数（例年30～40件）は含めていません。



2020年度及び2021年度は、新型コロナウイルスのパンデミックの影響により各国で渡航制限が敷かれたため、国内の製造所に対する調査のみを実施しています。

2022年度は、渡航制限が緩和された国/地域から実地調査を再開しました。

北米では、米国（10件）、プエルトリコ（2件）、カナダ（1件）の製造所に対し、中南米では、メキシコ（3件）、アルゼンチン（2件）の製造所に対し、インド、中国を除くアジア・中東地域については、韓国（5件）、ベトナム（3件）、台湾（2件）、シンガポール（2件）及びイスラエル（1件）の製造所に対し、欧州については、オーストリア（1件）、イタリア（1件）の製造所（MRA対象外の製造所）に対し、GMP適合性調査を実施しました。

4-7 指摘事項の交付等

4-7-1 指摘事項の分類

GMP適合性調査（実地調査）において、調査対象製造業者等の理解を深めるため、調査結果等の講評を行い、調査全体を概括します。これに加え、調査においてGMP省令への抵触その他指摘事項について伝達するとともに、当該事項について、調査員と調査対象製造業者等の責任者との間で意見交換を行っています。

調査終了後、改めて調査員が指摘事項の内容を精査し、GMP適合性評価基準に従って指摘事項の分類（不備事項及びその分類並びに口頭指導事項）を行った後に、GMP調査指摘事項書を作成し、確認された不備事項（以下「認められた不備事項」という。）について、調査対象製造業者等の責任者に対し交付します。

指摘事項はその内容に応じて重度、中程度、軽度に分類され、各分類の基準はGMP調査要領^{※7}に、以下のように定められています。

- ・ 重度（Critical）
 - 認められた不備事項が、GMP省令に規定されている条項に抵触しており、以下のいずれかに該当する場合
 - ✓ 患者に有害な医薬品を製造した、あるいは製品の製造につながる明確なリスクとなる場合
 - ✓ 製品あるいは記録について、製造業者による欺罔、虚偽の報告あるいは改竄が認められた場合
- ・ 中程度（Major）
 - 認められた不備事項が、GMP省令に規定されている条項に抵触しており、「重度の不備事項」に該当しない場合
- ・ 軽度（Other）
 - 認められた不備事項が、GMP省令に規定されている条項に抵触することが明らかとまでは言えないが、製造管理・品質管理の運用上、完全を期すためより適切な運用への改善が必要な事項である場合

※7 令和4年3月17日付け薬生監麻発0317第5号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知「GMP調査要領の制定について」

4-7-2 改善状況の確認

調査対象製造業者等に対してGMP 調査指摘事項書により不備事項が交付された場合、GMP 調査指摘事項の交付日からそれぞれ、「重度の不備事項」がある場合は15営業日以内に、「中程度の不備事項」がある場合は30営業日以内に、医薬品品質管理部に対し詳細な改善結果報告書又は具体的な改善計画書を提出し、改善状況を報告する必要があります。

(1) 「軽度の不備事項」のみの場合

医薬品品質管理部は、提出された改善結果報告書又は改善計画書の内容を確認後、各不備事項が適切に改善した場合、あるいはすみやかに改善することが推定される場合にあっては、調査結果を「適合」として、調査対象製造業者に結果を通知します。

なお、改善計画書が提出された場合は、調査結果を「適合」と通知した後であったとしても、改善報告書の提出を求め、所要の改善措置が完了したことを確認します。またこの場合、次回の定期調査等の際に、改善状況について確認を行います。

(2) 「中程度の不備事項」がある場合

医薬品品質管理部は、改善結果報告書又は改善計画書の内容が妥当と判断できた場合には、適合状況を「適合」として、調査対象製造業者に結果を通知します。

なお、改善計画書が提出された場合は、調査結果を「適合」と通知した後であったとしても、改善報告書の提出を求め、所要の改善措置が完了したことを確認します。またこの場合、次回の定期調査等の際に、改善状況について確認を行います。

改善内容について、調査当局が妥当と判断できない場合、原則、適合状況を「不適合」として、調査対象製造業者に結果を通知します。

(3) 「重度の不備事項」がある場合

医薬品品質管理部は、15営業日以内に妥当と判断する改善措置を完了したと判断できた場合には、適合状況を「適合」として、調査対象製造業者に結果を通知します。

改善内容について、15営業日以内に調査当局が妥当と判断する改善措置を完了できない場合、原則、適合状況を「不適合」として、調査対象製造業者に結果を通知します。

また、「重度の不備事項」の内容は厚生労働省と共有し、市場流通品の品質への影響の有無、製造所に対する指導内容等の必要十分性についてすみやかに検討します。

4-7-3 指摘事項の発出状況

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、国内海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、2022年度において、組織管理、品質マネジメントに関する指摘が増加しました。これは、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、確認する機会が増加したことに加え、明確に省令に抵触したと判断できる不備事例が増加したことが原因と考えられます。

	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・洗淨バリデーション	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・洗淨バリデーション	製品の汚染・混同防止	文書管理	バリデーション DI関連	試薬・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・洗淨バリデーション 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	試薬・試液・標準品管理	試験室異常、 OOS、OOT処理	供給者管理

	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 洗浄・洗淨バリデーション	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
3	変更管理	洗浄・洗淨バリデーション	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
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 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	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

5. 2022年度新規プロジェクト概要

5-1 GMPラウンドテーブル会議

GMP等の製造管理・品質管理に関する課題に関し、これまでPMDAと製造業者が個々にコミュニケーションを図る機会は、GMP適合性調査（実地調査）の場に限定されていた。GMP適合性調査の目的は、製造所における製造管理等の方法がGMP省令に適合しているか調査することであり、GMP適合性調査（実地調査）期間中、PMDAと製造所が、日々のGMP活動において生じる多様な問題に関する議論などのコミュニケーションを図る時間は限られています。

これらの課題を踏まえ、PMDAは、医薬品等の品質確保に向けた製薬企業、規制当局、アカデミアの三者による関係者間の課題解決・意見交換の場として、PMDA主催のGMPラウンドテーブル会議を開催しました。

第1回GMPラウンドテーブル会議の概要は、以下のとおりです。なお、2023年度以降、アンケート等により議論テーマを募集するなど、課題解決に向けた取り組みを継続する予定です。

日時 : 2022年11月2日（金）
 場所 : 灘尾ホール
 参加者 : 約70名（Web参加者約280名）
 テーマ : 逸脱管理、安定性モニタリング



写真：第1回GMPラウンドテーブル会議

5-2 GMP指摘事例速報（オレンジレター）

医薬品品質管理部では、GMP適合性調査（実地調査）等において見出された製品品質に大きな影響を及ぼすことが推定された事項や、広く注意喚起することが有益と考えられた事項について、その概要を講演会等において紹介してきました。

リスクコミュニケーション促進の一環として、従来の取組みに加え、GMP 適合性調査における指摘事項のうち、業界への早急な周知が特に有用と考えられる事例について、2022年度より「GMP指摘事例速報（ORANGE Letter：Observed Regulatory Attention/Notification of GMP Elements Letter。以下「オレンジレター」という。）」を発出し、PMDAのホームページ上での公開を開始しました。

オレンジレターは、医薬品等製造所における品質向上のための自主的な改善の促進等を促すため、注意喚起や技術的な参考として公表することとしたものです。そのため、指摘事例の公表は、特定の企業の知的財産を侵害する恐れのある情報を削除したものとしています。

2022年3月31日までに発出したオレンジレターの一覧は、以下のとおりです。

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
3	2022/7	不十分なCAPAによる品質リスクの見落としについて
4	2022/9	外部委託する際の委託管理の徹底について
5	2022/12	不適切な記録の作成について
6	2022/12	指図に沿った記録とするための不適切な修正について
7	2023/3	手順書の不遵守によるリスクについて

5-3 Annual Report

医薬品品質管理部は、GMP適合性調査等に係る業務実績、国際活動、現在の課題、将来の展望等を取りまとめ、GMP/GCTP Annual Reportとして公表することとしました。

日本のGMP適合性調査等に係る状況を公表することにより、製造所における製造管理、品質管理の状況等について詳らかにし、規制の透明性確保、PMDAと企業間の相互信頼、PMDAと海外GMP当局間の相互信頼の確保を図ることとしています。

5-4 GMP教育支援

5-4-1 国内規制当局

2020年、後発医薬品製造所において、製造工程中の原料混入及び健康被害事例が発生しました。その後も複数の企業においてGMP省令違反等が報告され、医薬品の安定供給にも大きな影響を及ぼしました。

医薬品品質管理部では、2022年に都道府県当局のGMP教育支援及び製造所における製造管理、品質管理の徹底を図る観点から、GMP教育支援課を設置し、都道府県のGMP調査当局に対する教育支援に関する企画・立案、教育支援プログラムの策定及び実施に加え、海外GMP当局に関する教育支援を開始しました。

2022年度に行われた支援業務の実施状況は、以下のとおりです。

【1】 実地調査の支援	【2】 PMDAの 研修資料等の提供	【3】 講習会等
PMDA調査への参加 <ul style="list-style-type: none"> 5件(国内4件、海外1件) 	GMP導入研修 <ul style="list-style-type: none"> 4月 :118名参加 	外部講師による講義 <ul style="list-style-type: none"> 7月(DI講習):104名参加
合同調査の実施 <ul style="list-style-type: none"> 11件 	PMDA専門教育 <ul style="list-style-type: none"> 7月(第一回): 32名参加 10月(第二回): 51名参加 3月(第三回): 46名参加 	国立保健医療科学院 研修(和光研修) <ul style="list-style-type: none"> 5~6月: 5名講師派遣
都道府県調査へのPMDA調査員 派遣 <ul style="list-style-type: none"> 4件 	教育マテリアル <ul style="list-style-type: none"> GMP導入研修動画を、都道府県に提供 	
【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 <ul style="list-style-type: none"> 18件 		
調査における疑義事項の相談受付 <ul style="list-style-type: none"> 3件 		
【5】 海外(特にアジア地域)当局への教育支援		
<ul style="list-style-type: none"> 9月 再生医療等製品適合性調査にアジアGMP当局者(マレーシア)の同行(2名) 10月 PMDA-ATC GMP Inspection Webinar2022を開催(19ヶ国・地域から計25名がWeb参加) 		

5-4-2 海外規制当局

PMDAは、新たな国際戦略として2015年6月に公表した「PMDA国際戦略2015」に基づき、2016年4月1日に「アジア医薬品・医療機器トレーニングセンター(略称:PMDA-ATC)」を新設しました。PMDA-ATCは、PMDAがこれまでに培った知識・経験を活用し、アジア諸国の規制当局の要望に応じて、規制当局の担当者向けの研修を提供しています。研修の対象範囲にはGMP分野も含まれており、PMDA医薬品品質管理部は、PMDA-ATCのトレーニングの一環として、アジア諸国のGMP調査員に対してトレーニングの機会を定期的に提供しています^{※8}。

また、PIC/Sのトレーニングイベントでの講演も積極的に担当しています。2022年度には、ブラジルで開催されたPIC/S Expert Circle on Quality Risk Managementやダブリンにて開催されたPIC/S Seminar 2022において講師を派遣し、講義を行いました^{※9}。

※8 <https://www.pmda.go.jp/int-activities/training-center/seminar/0001.html>

※9 <https://picscheme.org/>

6. 相談業務

6-1 簡易相談

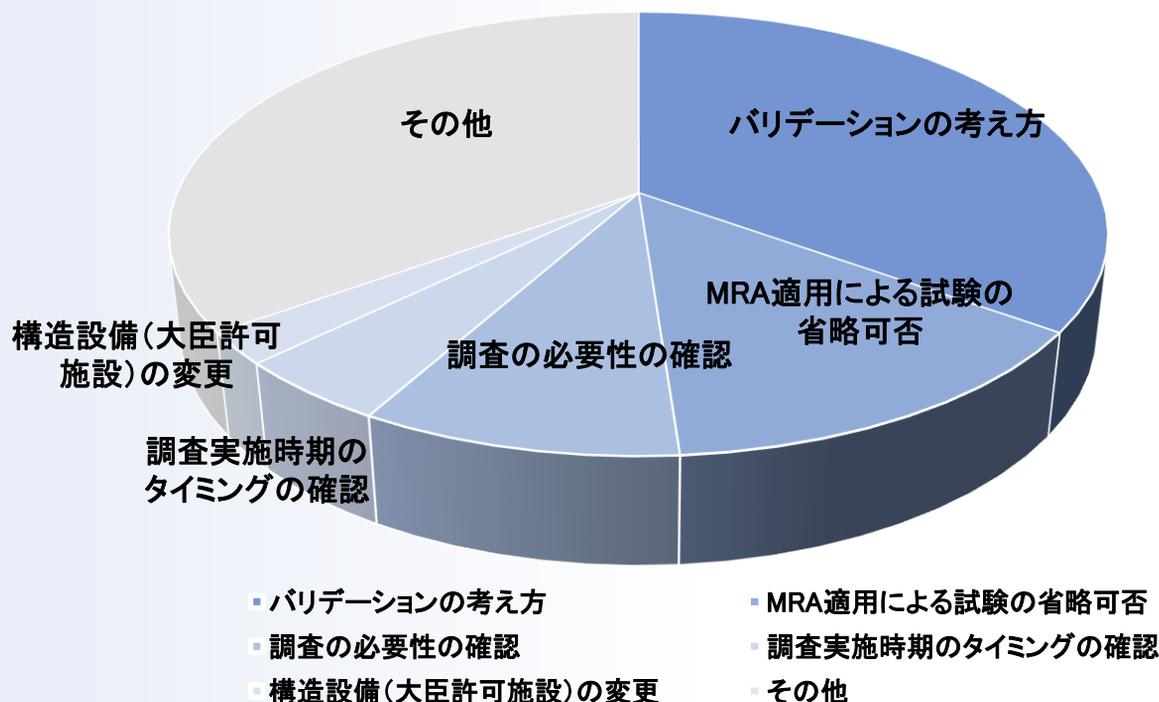
医薬品品質管理部は、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要綱等について」（平成24年3月2日薬機発第0302070号。以下「実施要綱」という。）に基づく簡易相談のうち、GMP及びGCTP調査に関する相談を担当しています。

GMP及びGCTP調査に関する過去3年度分の受付件数及び簡易相談件数は、以下のとおりです。

年度	受付件数 ¹	簡易相談件数 ²
2020	54	29
2021	46	20
2022	43	20

- 1) 簡易相談を受付けた件数
2) 簡易相談(面談)を実施した件数

相談内容の内訳は、「バリデーションの考え方」に関する相談が最も多く、コンカレントバリデーションの可否、濃度（又は含量）や容量が異なる製品のグループ化に関する相談が含まれます。なお、個別のプロセスバリデーションの適否に関する相談については、GMP適合性調査で確認する必要があることから、簡易相談の対象外としています。



6-2 その他の相談

2022年度における簡易相談以外の各種相談の概要及び実績については、以下のとおりです。

2022年度 実施件数

※2022年度に完了した相談件数を集計



(1) PACMP相談

医薬品品質管理部は、承認後変更管理実施計画書（Post-Approval Change Management Protocol：PACMP）を用いた承認事項の変更手続き制度の利用を希望する場合における、品質相談及びGMP相談を担当しています。

(2) 先駆け総合評価相談

先駆け総合評価相談は、革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品の開発を促進するため、先駆的医薬品又は先駆的再生医療等製品として指定された品目について行われる相談です。

2022年度における先駆け総合評価相談（GMP）及び先駆け総合評価相談（GCTP）の相談申込みはありませんでした。なお、2022年度以前に申し込まれた相談について、先駆け総合評価相談（GCTP）について、1件が相談業務を継続中です。

(3) 医薬品革新的製造技術相談

医薬品革新的製造技術相談は、医薬品の将来的な商業生産に向けて新たな革新的製造技術及び製造設備等の導入を行う場合に、将来的な商業生産を見据えた開発戦略、製品品質の管理戦略の策定及びその検証方法等について行われる相談です。

本相談は、2020年度から2023年9月現在に至るまで試行的に実施しており、「連続生産」を対象として年2件（上半期1件、下半期1件）受付けています。新薬、後発医薬品ともに相談可能であり、医薬品品質管理部が担当しています。

本相談では、PMDAのGMP調査員及び審査員が製造所等へ直接訪問し、実際の設備等を確認しながら、議論を行います。また、対象となる製造所のGMP調査権者が都道府県の場合には、担当の都道府県の調査員が同行する場合があります。

2022年度の相談実績は1件でした。

(4) 信頼性基準適合性調査相談

信頼性基準適合性調査相談は、医薬品又は再生医療等製品の承認申請時に添付する予定の資料について、信頼性基準への適合性に関する指導及び助言を行う相談です。

2022年度の相談実績は1件でした。

7. 国際業務

7-1 海外規制当局、国際機関との連携

(1) 国際活動の重要性

医薬品のサプライチェーンの複雑化が進んでおり、世界各地に日本に供給する医薬品を製造する製造所が存在しています。それらの医薬品製造所の製造管理及び品質管理の状況を各国の規制当局がそれぞれ実地調査を行うことは極めて困難です。

医薬品品質管理部では、海外規制当局が実施する査察情報を積極的に収集し、製造所のリスク評価を高い精度で行うことにより、リスクの高い製造所に対してGMP調査のリソースを集中させています。

なお、海外規制当局の査察情報を活用するにあたっては、参照する海外当局のGMP調査の基準や調査能力が標準化されていることが必要です。そのため、医薬品品質管理部はPIC/SにおけるGMP基準の国際調和に関する活動に積極的に取り組むことにより、海外当局との協力関係の推進を精力的に進めています。

(2) PIC/S活動

PIC/Sは、主にGMP基準の国際調和と調査員の調査能力の向上を目的とした国際的な組織です。日本のGMP規制当局（PMDA、厚生労働省、都道府県）は、2014年にPIC/Sに加盟し、PIC/S活動を主軸とした国際活動を行っています。その主な活動内容は、以下のとおりです。

1) PIC/S執行部への参加

PIC/Sは最終意思決定機関である総会の下に、6つのサブコミティを設置し、運営されています。医薬品品質管理部職員は、サブコミティ（SC）議長選に立候補/当選し、SC議長及び執行部（EB）メンバーを務めています（任期：2022年1月～2023年12月）。

本SC（コミュニケーション）では、主にPIC/S加盟当局間及びPIC/Sと他組織の連携を推進する活動を行っており、PIC/S内外の情報共有の推進や広報活動の中核的な役割を果たしています。

2) PIC/Sサブコミティへの参加

SC（コミュニケーション）での活動のほか、医薬品品質管理部ではSC（トレーニング）に職員が参加し、PIC/S教育資料のレビュー、PIC/Sセミナー及びPIC/S Expert Circleの開催等を実施しました。

3) PIC/Sセミナー

PIC/Sセミナーは、有志の加盟当局の主催によって年1回開催されるトレーニングイベントです。PIC/Sのトレーニングの中で最も重要なイベントであり、ほぼ全てのPIC/S加盟当局が参加しています。医薬品品質管理部では、2014年のPIC/S加盟以降、全てのPIC/Sセミナーに継続的に参加してトレーニングを受けるとともに、積極的に講師派遣を行っています。

PMDAは、2019年に医薬品の無菌性保証をテーマとし、PIC/Sセミナーを富山で開催し、PIC/S加盟当局職員のトレーニングに大きな貢献を果たしました。

4) PIC/S Expert Circle

PIC/S Expert Circleは、特定の専門領域におけるトレーニングを推進するグループであり、主な活動内容として、Expert Circle Meetingの開催やトレーニング資材の開発を行っています。

Expert Circle Meetingは、PIC/Sにおける技術的専門知識の情報交換の場であり、PIC/Sの主要イベントのひとつとして挙げられます。日本はPIC/S加盟した2014年にQuality Risk Management (QRM)をテーマとして、PIC/S Expert Circle Meetingを東京で開催しました。

現在、多数の専門領域においてExpert Circleが設立されており、最近の活動実績として、PMDAは以下の活動に参加しています。

- Quality Risk Management (QRM)
2022年11月29日～12月2日にブラジル当局（ANVISA）主催
Expert Circle Meetingに講師を派遣
- Control of Cross-Contamination in Shared Facilities (CCCISF)
Aide Memoire on Cross-Contamination in Shared Facilities (PIC/S
Document PI 043-1)の改訂作業に参加
- Human Blood, Tissues, Cells & ATMPs
2023年3月14日～3月16日にイタリア当局（AIFA）及びオーストリア当局
（AGES）主催
PIC/S GMP Guide Annex 2Aに関する教育訓練に参加

5) PIC/S加盟当局との情報共有（2022年4月～2023年3月）

GMP調査報告書や指摘事項の海外当局への情報提供を、以下のとおり行っています。

米国（US FDA）2件、欧州医薬品局（EMA）2件、
欧州医薬品品質管理局（EDQM）1件、カナダ（Health Canada）1件、
ドイツ（BfArM）1件、ウクライナ（SMDC）1件、シンガポール（HSA）1件、
アルゼンチン（ANMAT）1件

GMP調査報告書や指摘事項の海外当局からの情報提供を、以下のとおり受けています。

米国（US FDA）12件、欧州医薬品局（EMA）1件、カナダ（Health Canada）1件、
ドイツ（BfArM）1件、アルゼンチン（ANMAT）1件、シンガポール（HSA）1件

6) 調査同行（2022年4月～2023年3月）

PMDAが行うGMP適合性調査（実地調査）への海外当局職員の同行を、以下のとおり受けています。

国内実地調査への同行：マレーシア（NPRA）1件
海外実地調査への同行：シンガポール（HSA）1件、台湾（TFDA）2件

海外当局が行う実地調査へのPMDA職員の同行を、以下のとおり行っています。

海外当局の日本国内実地調査にPMDA職員が同行：米国（US FDA）8件

7-2 その他の国際活動

(1) PMDA-ATC GMPセミナー

アジア医薬品・医療機器トレーニングセンター（略称：PMDA-ATC）では、PMDAが培った知識・経験を活用し、アジア諸国の規制当局の要望に応じ、規制当局担当者向けの研修を提供しています。

医薬品品質管理部では、医薬品の製造管理・品質管理に関する調査に係る各国の規制の整備に必要な情報に関する講義や、実際の製造施設の協力を得て、模擬的な立入検査を経験するプログラム等を担当しています。

最新のセミナー情報は、以下のとおりです。

- PMDA-ATC GMP Inspection Webinar 2022（2022年10月25日～26日）
海外当局のGMP調査員（19か国／25名）へのトレーニング
- PMDA-ATC GMP Inspection Webinar 2023（2024年2月5日～9日）（開催予定）

(2) APIプログラム

医薬品原薬製造業者に対する国際的なGMP調査合理化プログラムであるAPIプログラム「Programme to rationalise international GMP inspections of active pharmaceutical ingredients/active substances manufacturers」は、2012年より実施され、PMDAは2016年から同プログラムに参加しています。現在の参加当局は13当局（AIFA、ANSM、ANVISA、DKMA、US FDA、Health Canada、HPRA、MHRA、PMDA、TGA、EDQM、EMA、WHO）です。

APIプログラムでは、参加当局間で共通の原薬製造所のGMP調査情報のデータベース（マスターリスト）を作成し定期的にアップデートを行っており、GMP調査の計画や結果等を迅速に共有するシステムを確立しています。APIプログラムの参加当局は、守秘取決めの下、GMP調査の計画や結果等を入手し活用することが可能です。

PMDAは、APIプログラムを通じて得た他当局の調査結果などの情報を活用し、調査対象製造所の課題事前確認により重点確認事項を絞込み、他当局とのジョイント査察の計画を立案するなどGMP調査の効率化や質の向上を図っています。APIプログラムを通じた当局間の情報共有は、組織間の相互信頼の基礎となる各当局のGMP調査能力の確認にも寄与しています。

(3) GMDP-IWG国際会議

EU諸国とそのMRA締結国を中心に作成されたグループであるGMDP-IWGは、3か月に1回、参加国間の情報共有を目的に開催されています。医薬品品質管理部は、日EUMRAに基づきオブザーバーとして会議に参加しています。

GMDP-IWG国際会議では、EUにおける医薬品の製造管理・品質管理に係る規制情報の最新の情報を入手するとともに、日本の医薬品規制を周知するなどの取組みを行っています。

8. 今後の展望

近年、後発医薬品製造所における法令違反等を端緒とし多くの医薬品が出荷停止となることなどにより、医薬品の安定供給に影響を及ぼす事態が生じています。背景として少量多品目生産や新しい後発医薬品の承認取得と販売を繰り返すことによる収益化構造など後発医薬品の製造・流通に関する様々な問題が指摘されており、現在、国の検討会において対策が検討されているところである。

医薬品品質管理部では、医薬品の品質に関する情報の公表、関係者との対話を通じ納得感のある規制の追求、開発から製造への橋渡し支援などを含めたリスクコミュニケーションの強化等を図ることにより、日本で流通する医薬品の品質向上と安定供給の確保に向けた以下の取組みを強化していく予定である。

(1) 関係者間のコミュニケーション強化

生命関連製品である医薬品の品質向上に向け、患者、医療関係者、製造業者、行政など全ての関係者間のコミュニケーション強化の取組みの強化を図る。具体的には、GMPラウンドテーブル会議、GMP指摘事例速報（オレンジレター）、年次報告の公表などの機会を通じ、医薬品の品質確保に向け医薬品品質関連情報を広く活用するための基盤的取組みを推進する。

なお、これらの情報については、PMDAホームページなどから入手可能とし、行政当局を含む関係者が可能な限り容易に利用可能なものとすることを目指す。

(2) 国際的連携の取組み強化

教育訓練やセミナーへの講師派遣などPIC/Sの行う活動に引き続き積極的に関与するとともに、製造管理、品質管理に関する最新の情報やGMP分野の国際情勢に関する知見を入手する。また、世界中に存在する医薬品製造所の製造管理、品質管理に関するリスク評価を効率的に行うため、PIC/S加盟国との間の情報共有を深化させ、査察／調査情報の相互活用を推進するなど調査リソースの選択と集中を図るとともに、国際調和活動を推進する。

PMDA GMP / GCTP Annual Report 2022

2023年11月30日発行

《おことわり》

本紙に含まれる情報、写真、図表等について、PMDA医薬品品質管理部の許諾なく転載等を行うことを禁じます。

《本レポートに関するお問い合わせ先》

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）
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
<https://www.pmda.go.jp/>



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

