

兵庫県における GMP調査の 動向について

令和3年3月8日(火)

兵庫県健康福祉部健康局薬務課 畑



※研修会当日と一部内容を変更しています

- **改正GMP省令について**
- 省令改正後の主な指摘事項について
- 後発医薬品の今後の品質確保に関する取り組みについて
- 全国一斉無通告調査について
- 人員確保に関する通知について
- その他薬事関連ニュース

改正GMP省令について

◆ 第2条関係

6つのギャップに対応するため、安定性モニタリング等が定義に新設。

◆ 新設された主な定義

- 参考品、保存品
- リテスト日
- 医薬品品質システム
- 品質リスクマネジメント
- 安定性モニタリング
- 照査
など

改正GMP省令について

◆ 第3条の2(承認事項の遵守)

法第十四条第一項に規定する医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造業者等は、当該製品を法第十四条第一項若しくは同条第十五項(法第十九条の二第五項において準用する場合を含む。以下この条において同じ。)又は法第十九条の二第一項の承認を受けた事項(以下「承認事項」という。)に従って製造しなければならない。(略)

改正GMP省令について

◆ 第3条の2(承認事項の遵守)

新逐条解説

(1)「承認事項」とは、医薬品又は医薬部外品について、法第14条第1項若しくは第15項(法第19条の2第5項において準用する場合を含む。以下同じ。)又は法第19条の2第1項の承認を受けた事項をいうものであること。なお、**成分及び分量又は本質、製造方法、規格及び試験方法等について、日本薬局方等の公定書、原薬等登録原簿等が参照されている場合には、それらの内容も承認事項に含まれることから、当該公定書、原薬等登録原簿等の改正、変更等について留意が必要**であること。

(2)上記の承認を受けた医薬品又は医薬部外品に係る製品は、その承認事項に従って製造することを要するものであること。なお、承認事項のうち、製品の成分若しくは分量(成分が不明なものにあつては、本質又は製造方法)又は性状若しくは品質が異なる場合には、**法第56条**(医薬部外品について、法第60条において準用する場合を含む。)の**規定に違反**することになりうるものであること。

(3)(略)

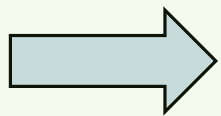
改正GMP省令について

◆ 第3条の3（医薬品品質システム）

製造業者等は、**実効性のある**医薬品品質システムを構築するとともに、次に掲げる業務を行わなければならない。

新逐条解説

（略）法人たる製造業者等の代表者を含む**薬事に関する業務に責任を有する役員は**、ICHのQ10ガイドライン及びPIC/SのGMPガイドラインにおける**上級経営陣（Senior Management）に相当し**、実効性のある医薬品品質システムの構築及び実施に関しても責任を負うものであること。



資源の分配権限をもつ役員がアウトプットを行うことが重要

改正GMP省令について

◆ 第3条の3（医薬品品質システム）

- 一 製品品質を確保するための**基本的な方針**（以下「品質方針」という。）を文書により定め、当該文書に医薬品品質システムの手続等の構成要素を示すこと。

新逐条解説

（略）品質方針を定め、医薬品品質システムの手続き等の構成要素を示す文書は、**ICHのQ10 ガイドライン及びPIC/SのGMPガイドラインにおける品質マニュアル(Quality Manual)**に相当するものであること。（略）

※記載必須項目についてはICH Q10を参照してください。

改正GMP省令について

◆ 第3条の3（医薬品品質システム）

四（製造業者等は）品質方針及び品質目標を達成するため、必要な資源（個人の有する知識及び技能並びに技術、設備その他の製造所における製造管理及び品質管理に活用される資源をいう。）を配分するとともに、定期的に医薬品品質システムを照査し、その結果に基づいて所要の措置を講ずること。

新逐条解説

品質方針及び品質目標を達成するため、法人たる製造業者等の代表者を含む**薬事に関する業務に責任を有する役員**の**主導により**、製造所における製造管理及び品質管理に要する**人材、設備、物品その他の資源を配分する**とともに、定期的な**医薬品品質システムの照査**（その製造業者等の医薬品品質システムについて、品質目標を達成する上での妥当性及び有効性を判定することを指し、ICHのQ10ガイドライン及びPIC/SのGMPガイドラインにおける**マネジメントレビュー**（Management Review）に相当するもの。）を要するものであること。また、当該照査の結果に基づいて所要の措置（GMP省令第6条第2項に規定する責任者の適切な配置、同条第3項に規定する人員の十分な確保、同条第4項に規定する管理体制の整備、その他必要な資源の配分等）を要するものであること。

改正GMP省令について

◆ 第4条（製造部門及び品質部門）

3 品質部門は、次に掲げる組織を置かなければならない。

一 品質保証に係る業務を担当する組織

二 試験検査（製造業者等の他の試験検査設備を利用し又は第十一条の五の規定に従って他に委託して自己の責任において行う試験検査であって、当該利用又は委託につき支障がないと認められるものを含む。以下この章において同じ。）に係る業務を担当する組織。

※一号の規定は第三者的立場で品質保証する組織の設置を求めるものであり、必ずしも当該組織の名称を品質保証部門にしなければならないわけではありません。

改正GMP省令について

◆ 第5条（製造管理者）

製造管理者は、次に掲げる業務を行わなければならない。

- 一 品質方針及び品質目標を達成するため、製造所において、製造管理、品質保証及び試験検査に係る業務（以下「製造・品質関連業務」という。）が適正かつ円滑に行われるよう統括するとともに、**医薬品品質システムが適切に運用されるよう管理すること。**
- 二 **医薬品品質システムの運用状況を確認する**とともに、その改善を要するかどうかについて製造業者等に対して文書により報告すること。
- 三 原料、資材及び製品の規格並びに製造手順等が**承認事項と相違することのないよう、品質保証に係る業務を担当する組織に管理させること。**



医薬品品質システムの適正な運用、及び承認書齟齬発生防止に関与しなければならないことが明記された。

改正GMP省令について

◆ 第8条（手順書等）

製造業者等は、製造所ごとに、次に掲げる手順について記載した文書（以下「手順書」という。）を作成し、これを当該製造所に適切に備え置かなければならない。

一（略）

二 製造工程、製造設備、原料、資材及び製品の管理に関する手順

新逐条解説

（略）

（キ）原料、資材及び製品（中間製品を含む。）が適正である旨の確認等に関する手順

㊦ 重要な秤量、計量及び小分け作業については、**作業員以外の職員の立会又はそれと同等以上の管理**に関する手順を含むものであること。

改正GMP省令について

◆ 第8条(手順書等)

新逐条解説(続き)

(ク)原料、資材及び製品(中間製品を含む。)の保管、出納等に関する手順

㊦原料、資材及び製品(中間製品を含む。)の**バーコード管理システム又はそれと同等以上の管理**に関する手順

㊧原料、資材及び製品(中間製品を含む。)の**取違い防止のための手順**

改正GMP省令について

◆ 第8条(手順書等)

三 試験検査設備及び検体の管理その他適切な試験検査の実施に必要な手順

新逐条解説

(コ) 試験検査について、規格に適合しない結果(いわゆる“Out of Specification”。以下「OOS」という。)となった場合における原因の究明、是正措置及び予防措置等に関する手順

(ソ) その他適切な試験検査の実施に必要な手順

㊦ 試験検査用の標準品、試薬試液及び試験用水等の管理に関する手順

㊧ 再度の試験検査を行う場合の取扱いに関する手順

 OOS発生時における原因究明から再試験の実施の条件等について規定する必要がある。

改正GMP省令について

◆ 第8条（手順書等）

2 製造業者等は、医薬品製品標準書及び手順書（以下この章において「手順書等」と総称する。）並びにこの章に規定する記録について、その信頼性を継続的に確保するため、第二十条第二項各号に掲げる業務の方法に関する事項を、文書により定めなければならない。

新逐条解説

(2) 医薬品製品標準書及びGMP省令第8条第1項の手順書並びに同令第2章に規定する記録について、**継続的に信頼性(いわゆるデータ・インテグリティ)を確保**するため、同令第20条第2項各号の業務の方法に関する事項を文書により定めることを要するものであること。この場合の継続的とは、それらの文書及び記録の**作成時から保管期間が満了するまでの期間にわたって継続**するとの趣旨であること。

改正GMP省令について

◆ 第10条（製造管理）

製造業者等は、製造部門に、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。

一 製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項を記載した文書（以下「製造指図書」という。）を作成し、これを保管すること。

新逐条解説

（1）第10条第1号関係

製造工程（保管を含む。）における指示事項、注意事項その他必要な事項には、その製造工程に応じて、次に掲げる事項のうち該当するものを含むものであること。それらの事項を記載した文書（以下「製造指図書」という。）を作成し、承認を行う業務については、**製造部門の職員のうち、当該製造指図書による作業内容を熟知している職員を作成及び承認の責任者に選任し、その職責及び権限を含め、GMP省令第6条第4項の規定による文書に適切に定めておくことが求められる。**承認医薬品に係る製品を製造する場合において、**製造指図書の内容が当該医薬品の承認事項と相違することのないよう管理することは、その製造管理に係る重要な業務のひとつであること。**

改正GMP省令について

◆ 第10条(製造管理)

(新逐条解説 続き)

製造工程(保管を含む。)における指示事項、注意事項その他必要な事項には、その製造工程に応じて、次に掲げる事項のうち該当するものを含むものであること。(略)

- ① 製造指図書を作成及び承認の日付、製造指図書の管理番号
- ② **製造指図書の作成及び承認の責任者**(GMP省令第20条第1項第1号の規定による承認を行った者)の氏名並びに配付先
- ③ 製造工程の製造作業を指示する責任者の氏名、製造作業を行うべき日付及び(必要に応じて)時刻
- ④ 製品(中間製品を含む。)の名称(又は製品の規格に関連付ける参照番号)及び性状又は剤形

改正GMP省令について

(続き)

- ⑤ **製造工程で使用する原料等の名称**(又は原料等の規格に関連付ける参照番号)、GMP省令第11条第1項第8号の規定による品質部門からの文書による報告(原料等について試験検査の結果を判定した結果の報告)に基づく**ロット番号**(ロットを構成しない原料については製造番号)及び管理単位番号の指定、使用数量、使用順序、取扱い上の注意事項等
- ⑥ 製造工程における製品(中間製品を含む。)のバッチサイズ、**期待される収量**(期待される収量を求めることが困難な場合には標準的な収量)及び収量の許容限度値
- ⑦ 製造工程における温度、時間その他の工程内管理値等の重要な工程パラメータ、作業所及び設備器具の清浄に関する指示事項及び注意事項(交叉汚染を防止するための注意事項を含む。)等
- ⑧ その他製造作業に必要な事項(例えば、作業所内における原料、資材及び製品(中間製品を含む。)の運搬及び一時保管の条件、製造作業の時間的間隔等)

※原料等＝原料、資材であることに注意が必要
(新逐条解説第7条)

改正GMP省令について

◆ 第10条（製造管理）

二 **製造部門の責任者**が、製造指図書に基づき、製品の製造作業に従事する職員に対して当該作業を指示すること。

新逐条解説

製造部門の責任者により、製造指図書に基づいて、製品の製造作業に従事する職員に対する当該作業の指示を要するものであること。**当該責任者については、その職責及び権限を含め、GMP省令第6条第4項の規定による文書に適切に定めておくことが求められる。**

改正GMP省令について

◆ 第10条(製造管理)(続き)

四 製造に関する記録をロットごと(ロットを構成しない製品等については製造番号ごと。第二十八条第一項を除き、以下同じ。)に作成し、これを保管すること。

新逐条解説

ロットごと(ロットを構成しない製品等については製造番号ごと)に製造に関する記録(以下「製造記録」という。)の作成及び保管を要するものであること。製造記録には、その製造工程等に応じて、次に掲げる事項のうち該当するものについて記載するものであること。

- ① 製造記録を作成した日付、製造記録の管理番号及び作成の責任者の氏名
- ② 製品(中間製品を含む。)の名称(又は製品の規格に関連付ける参照番号)及びロット番号(ロットを構成しない製品については製造番号)

改正GMP省令について

新逐条解説(続き)

- ③ 製造指図書の写真又はその参照番号
- ④ 製造作業の期間(作業期間)、製造作業の開始、重要な中間段階及び完了の**日時**、製造作業に従事した職員及び作業主任の氏名又はイニシャル
- ⑤ 製造工程で使用した原料等の名称、ロット番号(ロットを構成しない原料については製造番号)及び管理単位番号、使用数量(実測値)

改正GMP省令について

新逐条解説(続き)

- ⑥ 製造工程を経た製品(中間製品を含む。)の**出来高数量**、期待される収量又は標準的な収量に対する**収率**
- ⑦ 工程内検査の結果及び工程内管理値に適合しない結果となった場合に**とられた措置**
- ⑧ 製造作業が製造指図書に従って行われた旨の確認及び確認を行った職員の氏名又はイニシャル
- ⑨ 製造作業において製造手順等からの逸脱(以下単に「逸脱」という。)が生じた場合における、**逸脱の内容及び製造部門においてとられた措置**
- ⑩ その他製造工程で生じた事象、製造工程で用いた製造設備及び器具に関する記録等

改正GMP省令について

◆ 第10条（製造管理）（続き）

六 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

新逐条解説

- ① 製品等についてはロットごと（ロットを構成しない製品等については製造番号ごと）に、資材については管理単位ごとに、それぞれ適正に保管し、出納を行うとともに、その記録の作成及び保管を要するものであること。
- ② 原料、資材及び製品（中間製品を含む。）の適正な保管及び出納並びにそれらに関する記録については、その原料、資材及び製品に応じて、次に掲げる対応が求められる。
 - ア. 製品等の保管についてはロットごと（ロットを構成しない製品等の保管については製造番号ごと）に、資材の保管については管理単位ごとに、それぞれ明確に標識、区分等がなされ、取違え等を防止する措置がとられていること。
 - イ. 原料、資材及び製品（中間製品を含む。）ごとに、品質部門においてGMP省令第11条第1項第4号に規定する試験検査が行われる前後で標識、区分等がなされ、取違え等を防止する措置がとられていること。

改正GMP省令について

新逐条解説(続き)

ウ. 法第50条から第52条までの規定による事項が記載されている資材の保管にあつては、品目別に区分されるとともに、それぞれの保管場所に当該資材の品目名又は品目記号の標識がなされ、**取違え等を防止する措置がとられていること。**

エ. 製品等の保管に関して、その品質に影響のないよう適切な保管条件の下で行われていること。関係法令による保管条件が定められている場合には、当該保管条件によること。

オ. 原料等の保管及び出納に関する記録には、原料についてはロットごと(ロットを構成しない原料については製造番号ごと)に、資材については管理単位ごとに、入庫した日付及び数量、保管中にとられた措置、出庫した日付及び数量が記載されていること。

カ. 製品(中間製品を含む。)の保管及び出納に関する記録には、各製品のロットごと(ロットを構成しない製品については製造番号ごと)に入庫した日付及び数量、保管中にとられた措置、出庫した日付及び数量並びに当該製造所からの出荷先が記載されていること。

改正GMP省令について

◆ 第11条(品質管理)

製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる品質保証及び試験検査に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。

一 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

新逐条解説

第11条第1項第1号関係

製品等についてはロットごと(ロットを構成しない製品等については製造番号ごと)に、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取するとともに、その記録の作成及び保管を要するものであること。

ア. 検体を採取する業務は、**原則として品質部門の職員が行う**ものであること。ただし、GMP省令第10条第6号の規定により製造部門が保管している原料、資材及び製品(中間製品を含む。)から検体を採取する業務について、同令第4条第2項に規定する**品質部門の独立性が保たれる限りにおいて、品質部門の監督指示の下、当該原料、資材及び製品を取り扱う製造部門の職員に行わせることは差し支えない**ものであること。なお、**採取された検体たる原料、資材及び製品についても、GMP省令第10条第6号の規定による出納の対象**となるものであること。

改正GMP省令について

新逐条解説(続き)

イ. 検体の採取に関する記録(以下「**検体採取記録**」という。)には、採取した検体に応じて、次に掲げる事項のうち該当するものについて記載するものであること。なお、下記④ア. の試験検査記録に検体の採取に関する事項が記載される場合には、検体採取記録を別途作成することを要しないものであること。

(ア) 検体採取記録を作成した日付、検体採取記録の管理番号及び作成の責任者の氏名

(イ) 検体の名称(又は検体たる原料、資材若しくは製品の規格に関連付ける参照番号)及び検体識別番号

(ウ) 原料等の検体にあつては原料等の供給者の名称

(エ) 上記(イ)の検体が採取された製品等のロット番号(ロットを構成しない製品等については製造番号)又は資材の管理単位番号

(オ) 上記(イ)の検体の採取方法(採取に用いた器具、容器等)及び採取数量

(カ) 上記(イ)の**検体を採取した場所及び日時**並びに採取の責任者の氏名

改正GMP省令について

◆ 第11条(品質管理)

二 採取した検体及びその試験検査用の標準品を適切に保管すること。

新逐条解説

採取した検体及びその試験検査用の標準品について、外部試験検査機関で保管する場合を含めて、適切な保管(混同するおそれがなく、好ましくない保存状態を避ける方法によるほか、当該**検体及び標準品**を試験検査に用いた**履歴(試験検査に用いた日付、数量等を記録したもの)**とともに**保管する**等)を要するものであること。

改正GMP省令について

◆ 第11条（品質管理）

四 採取した検体について、前号の文書に基づき、製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

新逐条解説

採取した検体について、試験検査指示書に基づき、製品等についてはロットごと（ロットを構成しない製品等については製造番号ごと）に、資材については管理単位ごとに試験検査を行うとともに、その記録の作成及び保管を要するものであること。

ア. 試験検査に関する記録（以下「試験検査記録」という。）には、その試験検査に応じて、次に掲げる事項のうち該当するものについて記載するものであること。

（ア）試験検査記録を作成した日付、試験検査記録の管理番号及び作成の責任者の氏名

（イ）試験検査を行った検体の名称（又は検体たる原料、資材若しくは製品の規格に関連付ける参照番号）及び検体識別番号

（ウ）上記（イ）の検体の採取場所、性状又は剤形、原料等の検体にあつては原料等の供給者の名称等

改正GMP省令について

新逐条解説(続き)

(エ) 上記(イ)の検体が採取された製品等のロット番号(ロットを構成しない製品等については製造番号)又は資材の管理単位番号

(オ) 試験検査指示書の写し又はその参照番号

(カ) 試験検査の項目及び検体たる原料、資材又は製品の規格

(キ) **試験検査を行った日時**、試験検査に用いた設備、器具、計器等及び試験検査に従事した職員の氏名又はイニシャル(外部試験検査機関の場合には、外部試験検査機関の名称及び担当者の氏名又はイニシャル)

(ク) 試験検査で得られた数値(**その算出式を含む**)、観察された事象等

(ケ) GMP省令第11条第1項第8号の規定による判定の結果、当該判定を行った日付及び当該判定の責任者の氏名

イ. 試験検査記録については、試験検査に係る業務の一部を外部試験検査機関に依頼して行う場合にあっても、試験検査を依頼した製造所の品質部門において作成することが求められる。

改正GMP省令について

◆ 第11条(品質管理)

五 最終製品(ロットを構成するものに限る。)について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から当該製品の有効期間に一年(略)を加算した期間適切な保管条件の下で保管すること。また、その保存品を当該参考品と同期間保管すること。

新逐条解説

最終製品(ロットを構成するものに限る。)の参考品及び保存品の保管について規定するものであること。

ア. 所定の試験検査とは、医薬品製品標準書(承認事項、法第42条第1項の規定により定められた基準その他薬事に関する法令又はこれに基づく命令若しくは処分のうち試験検査に関する事項を含む。)及びGMP省令第8条第1項の手順書に基づく試験検査を指すものであること。

適切な保管条件については、原則としてその最終製品が市場に出荷された形態(出荷時の包装単位が大容量である等、保管上やむを得ない場合には、市場に出荷されたものと同等の機能の包装がなされた形態)で、通常の流通状態における保管条件も勘案することが求められる。また、混同するおそれがなく、好ましくない保存状態を避ける方法によるほか、参考品を試験検査に用いた履歴(試験検査に用いた日付、数量等を記録したもの)とともに保管する等、適切な保管が求められる。

イ. 最終製品の保存品について、当該参考品と同期間の保管を要するものであること。保存品の包装形態及び保管条件が参考品と同等の場合には、必ずしも参考品と区別して保管することを要しないものであること。

(略)

改正GMP省令について

◆ 第21条 (品質管理)

原薬たる医薬品の製造業者等は、当該医薬品について、品質部門に、手順書等に基づき、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から、次の各号に掲げる期間適切な保管条件の下で保管させなければならない。

新逐条解説

(略)

(1) (略)

(2) 原薬たる医薬品の参考品の適切な保管条件については、原則として**当該医薬品(原薬たる医薬品)が出荷された形態と同等の機能の包装がなされた形態**で、通常の輸送状態における保管条件も勘案することが求められる。また、混同するおそれがなく、好ましくない保存状態を避ける方法によるほか、当該参考品を試験検査に用いた履歴(試験検査に用いた日付、数量等を記録したもの)とともに保管する等、適切な保管が求められる。保管期間については、それぞれ製造された日から、次に掲げるとおりとするものであること。

改正GMP省令について

◆ 第11条(品質管理)(続き)

六 医薬品に係る製品の製造に使用した原料等のうち当該製品の品質に影響を及ぼすものについて、**原料**にあつてはロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を、**資材**にあつては管理単位ごとに所定の試験検査に必要な量を、それぞれ**参考品として、当該製品の出荷を判定した日から二年間**(放射性医薬品に係る製品の原料にあつては当該原料の安定性に基づく適切な期間)適切な保管条件の下で保管すること。

新逐条解説

医薬品に係る製品の製造に使用した原料等のうち当該製品の品質に影響を及ぼすものについて、参考品の保管を規定するものであること。

ア. 各原料等が製品品質に影響を及ぼすものかどうかについては、製造業者等において各原料等の**品質リスクを特定し、評価した結果に基づいて判断されるべき**ものであること。

イ. 当該原料等について、原料にあつては当該原料のロットごと(ロットを構成しない原料については製造番号ごと)に所定の試験検査(当該原料の試験検査)に必要な量の2倍以上の量の、資材にあつては当該資材の管理単位ごとに所定の試験検査(当該資材の試験検査)に必要な量の参考品の保管を要するものであること。

改正GMP省令について

新逐条解説(続き)

ウ. 所定の試験検査とは、医薬品製品標準書(承認事項、法第42条第1項の規定により定められた基準その他薬事に関する法令又はこれに基づく命令若しくは処分のうち試験検査に関する事項を含む。)及びGMP省令第8条第1項の手順書に基づく試験検査を指すものであること。

適切な保管条件については、当該原料等の供給者によって設定された保管条件を考慮の上、製造業者等において当該原料等の品質リスクを特定し、評価した結果に基づいて設定することが求められる。また、混同するおそれがなく、好ましくない保存状態を避ける方法によるほか、当該参考品を試験検査に用いた履歴(試験検査に用いた日付、数量等を記録したもの)とともに保管する等、適切な保管が求められる。

エ. 当該原料等の参考品の保管期間については、それぞれ当該原料等が使用された製品についてGMP省令第12条第1項の規定による出荷判定が行われた日から、放射性医薬品に係る製品の原料にあつては当該原料の安定性に基づく適切な期間、その他の原料等にあつては2年間とするものであること。

オ. 当該原料等の供給者については、GMP省令第11条の4第2項の規定による適切な管理を要するものであること。

改正GMP省令について

◆品質管理（第11条関係）

八 第四号の試験検査の結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告すること。また、当該試験検査について、規格に適合しない結果となった場合には、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

新逐条解説

ア. 上記④の試験検査（外部試験検査機関に依頼して行う場合のほか、GMP省令第11条第2項の規定により外国製造業者が行った試験検査の記録を確認することをもって代える場合を含む。）の結果の判定を行い、当該判定の結果について、製造部門への文書による報告を要するものであること。

（略）

改正GMP省令について

新逐条解説(続き)

(ウ) 同じ検体について行われた試験検査において**複数回の測定等の一部がOOSとなった場合の判定に当たっては、当該データの適切な取扱いが求められる。**

イ. 上記④の試験検査についてOOSとなった場合には、あらかじめGMP省令第8条第1項の手順書に定めた**手順に従って、当該OOSの原因を究明し、その原因を解消してOOSの再発を防止するため所要の是正措置及び予防措置をとるとともに、その記録の作成及び保管を要するものであること。**是正措置及び予防措置の記録については、当該措置の進捗スケジュールに沿って漸次に作成することが求められる。

(略)

(イ) 上記イ. の是正措置及び予防措置をとった上でなおも**同様のOOSとなることが頻発する場合には、GMP省令第11条の3第1項第1号の規定による製品品質の照査を行うことが考慮されるものであること。**

改正GMP省令について

◆第14条(変更管理)

製造業者等は、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においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 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。

改正GMP省令について

◆ 第14条(変更管理)

二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。

新逐条解説

上記①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外国製造医薬品等特例承認取得者への**事前の連絡及び確認を要する**ものであること。なお、当該製造販売業者への事前の連絡及び確認については、GQP省令第7条第5号の規定により当該製造販売業者が製造業者又は外国製造業者と取り決めた事項に照らして適切なものであることが求められる。

改正GMP省令について

◆ 第14条(変更管理)(続き)

三 前二号の評価及び確認の結果に基づき、当該変更を行うことについて品質保証に係る業務を担当する組織の承認を受けること。

四(略)

五 前各号の業務の実施状況を、品質保証に係る業務を担当する組織及び**製造管理者**に対して文書により報告すること。

六 (略)

改正GMP省令について

◆ 第14条（変更管理）（続き）

2 前項の変更を行った製造業者等は、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、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 製品品質への影響を再確認し、当該変更の**目的が達成されていることを確認するための評価を行う**こと。

新逐条解説

(略)製品品質への影響(製品品質に好ましくない又は**意図しない影響が生じていないかどうか等**)を再確認し、当該変更の目的(GMP省令第3条の3第2号の品質目標を含む。)が達成されていることを確認するための評価を要するものであること。

ア. 製造業者等において当該変更の品質リスクを特定し、評価した結果に基づいて、**当該変更の目的が達成されていることを確認するための評価に要する製品のロット数、製造期間等をあらかじめ定めた上で、当該評価を行うことが可能となり次第、遅滞なく製品品質への影響を再確認することが求められる。**

イ. (略)

改正GMP省令について

◆ 第15条（逸脱管理）

製造業者等は、製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。）が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。

一 逸脱の内容を記録するとともに、逸脱したことによる**影響を調査し、その結果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**

新逐条解説

第15条第1項第1号関係

医薬品製品標準書及びGMP省令第8条第1項の**手順書に定められている事項に限らず**、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法に期待される状態が保たれていない場合には逸脱として、その内容を記録するとともに、当該逸脱による影響を調査し、その結果について、**品質保証に係る業務を担当する組織への文書による報告及び確認を要する**ものであること。

改正GMP省令について

◆ 第15条関係(続き)

ニ 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。

ロ 当該逸脱の原因を究明すること。

ハ 所要の是正措置及び予防措置をとること。

改正GMP省令について

新逐条解説

第15条第1項第2号関係

重大な逸脱が生じた場合において追加的に必要となる業務について規定するものであること。重大な逸脱であるかどうかについては、製造業者等において当該逸脱による**品質リスクを特定し、評価した結果に基づいて判断されるべき**ものであるが、例えば、当該逸脱により製品品質に影響を及ぼす又はそのおそれがある場合、承認事項に従っていない又はそのおそれがある場合等は、重大な逸脱と考えるものであること。

ア. 当該逸脱に関連する製品に係る製造販売業者への**速やかな連絡を要する**ものであること。なお、当該製造販売業者への連絡については、GQP省令第7条第6号の規定により当該製造販売業者が製造業者又は外国製造業者と取り決めた事項に照らして適切なものであることが求められる。

イ. ウ. エ(略)

なお、重大な逸脱と判断しなかった場合にあっては、当該逸脱に起因して**最終製品又は原薬たる医薬品の有効期間又はリテスト日までの期間中にOOSを生じる可能性が否定できないときは、該当する製品ロットについて、当該逸脱による影響の程度を評価することを目的として、GMP省令第11条の2又は第21条の2の規定による安定性モニタリングを行うこと等が望ましい**ものであること。

改正GMP省令について

◆ 第20条（文書及び記録の管理）

製造業者等は、この章に規定する文書及び記録について、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

（略）

2 製造業者等は、手順書等及びこの章に規定する記録について、あらかじめ指定した者に、第八条第二項に規定する文書に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 作成及び保管すべき手順書等並びに記録に**欠落がないよう、継続的に管理**すること。
- 二 作成された手順書等及び記録が**正確な内容であるよう、継続的に管理**すること。
- 三 他の手順書等及び記録の内容との**不整合がないよう、継続的に管理**すること。



データインテグリティの確保が求められる

- 改正GMP省令について
- 省令改正後の主な指摘事項について
- 後発医薬品の今後の品質確保に関する取り組みについて
- 全国一斉無通告調査について
- 人員確保に関する通知について
- その他薬事関連ニュース

省令改正後の主な指摘事項について

- 承認事項との整合性に関する事項
- 製造指図記録に係る指図内容に関する事項
- サンプリング記録に関する事項
- 試験検査記録に係る記載事項に関する事項
- 変更管理及び逸脱管理事例に係る取り扱いに関する事項
- 文書及び記録の管理に関する事項

省令改正後の主な指摘事項について

◆承認事項との整合性に関する事項

➤下記のような不備(疑い含む)を確認した事例があります

- ✓製造スケールについて承認書と実生産スケール間で整合が図られているか
- ✓工程管理値は承認書に記載のある時点で行われ、管理範囲内の値が得られているか
- ✓品質試験について承認書と実試験で手法等に齟齬がないか

省令改正後の主な指摘事項について

◆ 製造指図記録に係る指図内容に関する事項

- ✓ 製造に使用する原料や資材の**ロットの指図**が行えているか
- ✓ 重要工程作業を行った**日時**を記録しているか

◆ サンプルング記録に関する事項

- ✓ 検体を採取した**日時**を記録しているか

省令改正後の主な指摘事項について

◆ 試験検査記録に係る記載事項に関する事項

■ 下記のような事例を確認しました

- 試験成績書はロットごとに作成しているが、試験検査記録を複数ロットまとめて作成している。
- 当該試験検査記録には、検体の秤取量などロット間で共通となる値について、ロットごとに記録していなかった。

□ 下記について留意し、試験検査記録様式を制定してください

- ✓ OOSが発生した場合に、原因究明が適正に行える記載内容となっているか
- ✓ 試験検査指図どおりに試験を実施したことを担保できる記録になっているか

省令改正後の主な指摘事項について

◆ 変更管理及び逸脱管理事例に係る取り扱いに関する事項

□ 旧GMP省令

第14条(変更管理)

- ・ 製造業者等は、製造手順等について、**製品の品質に影響を及ぼすおそれのある**変更を行う場合においては、(略)

□ 改正GMP省令

第14条(変更管理)

- ・ 製造業者等は、**原料、資材若しくは製品の規格又は製造手順等について**変更を行う場合においては、(略)

省令改正後の主な指摘事項について

◆ 変更管理及び逸脱管理事例に係る取り扱いに関する事項

□ 旧GMP省令

第15条(逸脱管理)

製造業者等は、製造手順等からの逸脱(以下単に「逸脱」という。)が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 逸脱の内容を記録すること。

□ 改正GMP省令

第15条(逸脱管理)

製造業者等は、製造手順等からの逸脱(以下単に「逸脱」という。)が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。

- 一 逸脱の内容を記録するとともに、逸脱したことによる影響を調査し、その結果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。

省令改正後の主な指摘事項について

◆ 変更管理及び逸脱管理事例に係る取り扱いに関する事項

□ 旧GMP省令逐条解説

第15条(逸脱管理)

(略)

(3) 第1項第1号の規定は、製造所の構造設備並びに手順、**工程その他の製造管理及び品質管理の方法に係るすべての逸脱**について適用されるものであること。

□ 改正GMP省令逐条解説

第15条(逸脱管理)

(略)

医薬品製品標準書及びGMP省令第8条第1項の**手順書に定められている事項に限らず**、製造所の構造設備並びに手順、**工程その他の製造管理及び品質管理の方法に期待される状態が保たれていない場合には逸脱として**、その内容を記録するとともに、当該逸脱による影響を調査し、その結果について、品質保証に係る業務を担当する組織への文書による報告及び確認を要するものであること。

省令改正後の主な指摘事項について

◆ 変更管理及び逸脱管理事例に係る取り扱いに関する事項

● 変更管理

- ✓ 製品の品質に影響を及ぼす変更のみではなく、GMPに関連する全ての変更を評価し、記録しているか

● 逸脱管理

- ✓ 手順書からの逸脱に限らず、通常と異なる状態となれば逸脱に準じた管理を行っているか

省令改正後の主な指摘事項について

◆ 文書及び記録の管理に関する事項

- ✓ 文書及び記録について保管場所を定めているか
- ✓ 規定した保管場所に保管すべき文書及び記録類が保管されていることを定期的に確認しているか

その他確認事項

- ✓ バリデーション関連文書(PVや変更時バリデーションなど)は永年保存としているか
- ✓ 文書の貸し出し、持ち出し記録は作成しているか

代替試験法について

Q-2

承認事項となっている試験検査の方法について、同等以上の精度の試験法（いわゆる代替試験法）で試験検査を行ってよいか。

A-2

公布通知p16に示すように、承認事項として日本薬局方等の公定書又は規格集を参照している試験検査については、当該公定書又は規格集の規定に基づき、規定の試験法に代わる試験検査の方法が規定の試験法以上の真度及び精度がある場合には、その方法で試験検査を行うことができる。

なお、当該試験検査の方法、及び品質リスクを特定し、評価した結果に基づいて当該試験検査の方法の妥当性を示す根拠を、医薬品製品標準書に記載しておくこと。

代替試験法について

A-2(続き)

日本薬局方等の公定書又は規格集を参照していない試験検査を承認事項の方法から別の方法とする場合は、第14条第1項の規定による適切な変更の管理(当該試験検査が行われる製品に係る製造販売業者への事前の連絡及び確認を含む。)を行い、それを踏まえて当該製造販売業者において承認事項一部変更承認の申請、又は承認事項の軽微変更届出がなされることとなる。

そうした必要な手続きがなされることなく、承認事項に従っていない方法で試験検査を行うことは、第3条の2の規定に違反するおそれがある。なお、試験検査の方法についても、製品品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合には、第13条のバリデーションを行う必要がある。

- 改正GMP省令について
- 省令改正後の主な指摘事項について
- 後発医薬品の今後の品質確保に関する取り組みについて
- 全国一斉無通告調査について
- 人員確保に関する通知について
- その他薬事関連ニュース

後発医薬品の品質確保に関する今後の取組みについて

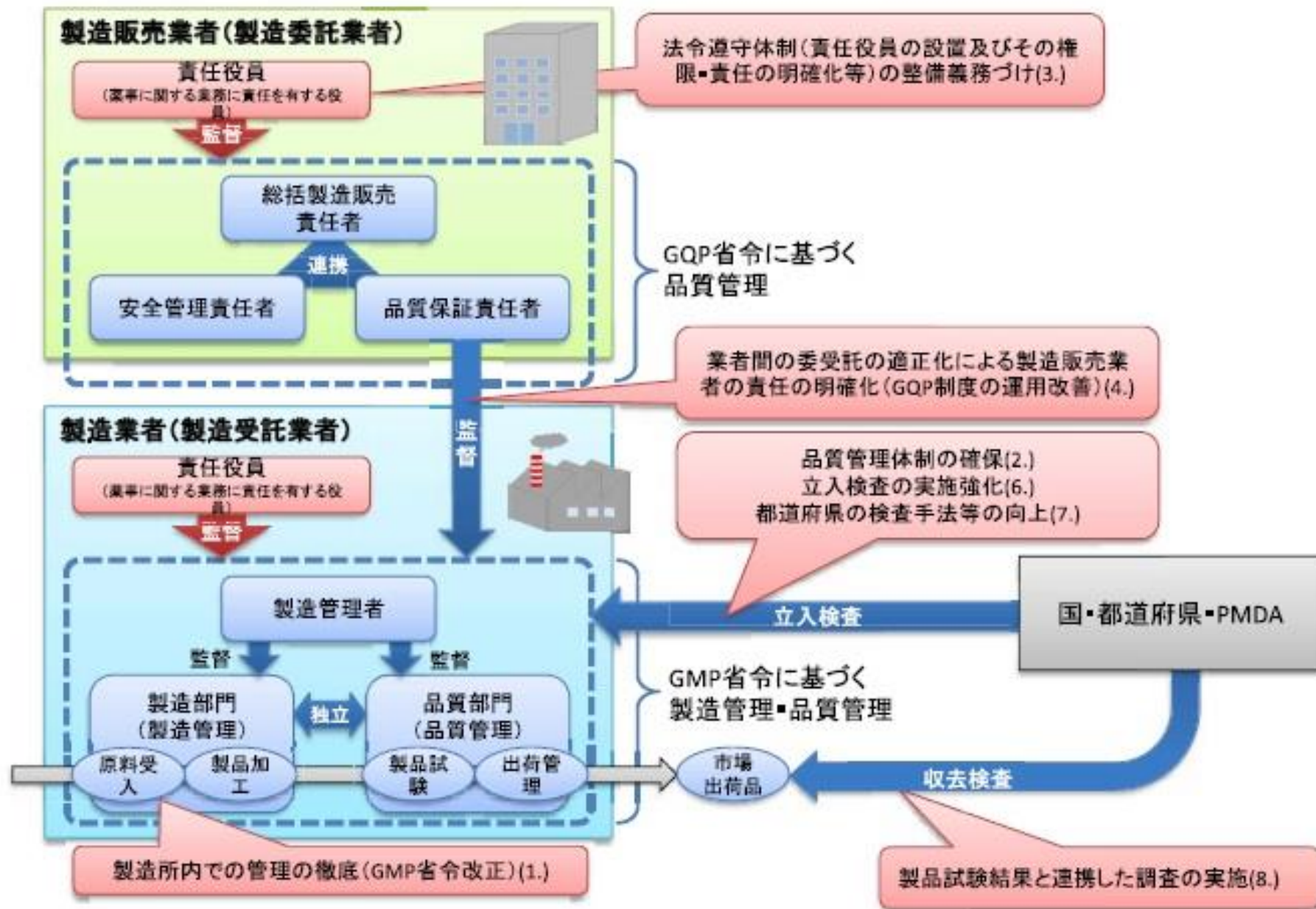
➢ 新たに下記の取組みの実施により、適切な品質管理体制を確保し再発防止を図る。(下線:直近に進捗があったもの)

	対応方針	具体的対応・進捗状況
(1) 製造業 関係	1. 製造業者における管理の徹底 (直接の原因への対応)	<ul style="list-style-type: none"> 2月9日通知により原薬管理の徹底を指導 4月28日のGMP省令改正により、安定性モニタリングの実施や記録の信頼性確保等を明記
	2. 製造業者における品質管理に係る 人員体制の確保	<ul style="list-style-type: none"> 7月2日通知により、製造所への立入検査時に、製造規模に応じた品質管理体制が確保されているか確認を依頼
	3. 製造業者及び製造販売業者におけ る品質に対する企業経営層の責任 の明確化	<ul style="list-style-type: none"> 改正薬機法により法令遵守体制(責任役員の設置及びその権限・責任の明確化等)の整備義務づけ(8月施行、2月9日通知により可能な限り前倒しての実施を要請)
(2) 製造販売 業関係	4. 製造所に対する製造販売業者の管 理監督の徹底	<ul style="list-style-type: none"> 業者間の委受託の適正化による製造販売業者の責任の明確化(GQP制度の運用改善)に向けて、<u>研究班において検討開始</u>
	5. 製造販売業者による製造業者等 に関する情報の公開	<ul style="list-style-type: none"> 製造業者等に関する情報を製造販売業者ウェブサイトで公開
	6. 都道府県による立入検査の実施強 化	<ul style="list-style-type: none"> 2月9日通知により無通告立入検査の回数増加を依頼 7月上旬に後発医薬品製造所への一斉無通告立入検査を実施
(3) 行政関係	7. 都道府県の検査手法等の向上	<ul style="list-style-type: none"> 無通告立入検査ガイドラインの作成・周知(12月7日) 各種研修や模擬査察などの教育機会を充実 PMDAとの合同立入検査回数の増加
	8. 行政による製品試験結果と連携し た調査の実施	<ul style="list-style-type: none"> 「後発医薬品品質確保対策事業」等による製品試験結果を踏まえた立入検査を実施(令和2年度事業分について調査中)
	9. 行政処分 ¹⁾ の厳格化	<ul style="list-style-type: none"> 行政処分基準の改正及び全国統一化(8月施行)

➢ その他、上記の取組全体について、企業向け講習などの機会を通じて周知・啓発を実施し、業界全体の継続的な意識向上を推進。

※一部の対応はR4.3月時点で実施済み

製造管理・品質管理に係る各種制度と強化ポイント(イメージ)



- 改正GMP省令について
- 省令改正後の主な指摘事項について
- 後発医薬品の今後の品質確保に関する取り組みについて
- 全国一斉無通告調査について**
- 人員確保に関する通知について
- その他薬事関連ニュース

全国一斉無通告調査の結果について

令和3年7月に全国一斉無通告調査を行いました。

●対象施設:

46施設(うち後発医薬品製造所32施設。その他原薬製造所、一般用医薬品製造所14施設。)

●検査項目:

GMP省令への適合状況(特に、製造販売承認書に従った製造の実施、規格外試験結果(OOS)への措置の妥当性、安定性モニタリングの実施状況、人員不測の懸念を重点的に確認)

全国一斉無通告調査の結果について

- 46施設中1施設（一般用医薬品製造所）において、医薬品医療機器等法^{※1}違反（製造販売承認書に記載された製造方法とは異なる方法で製造した品目^{※2}）が確認された。（図1参照）

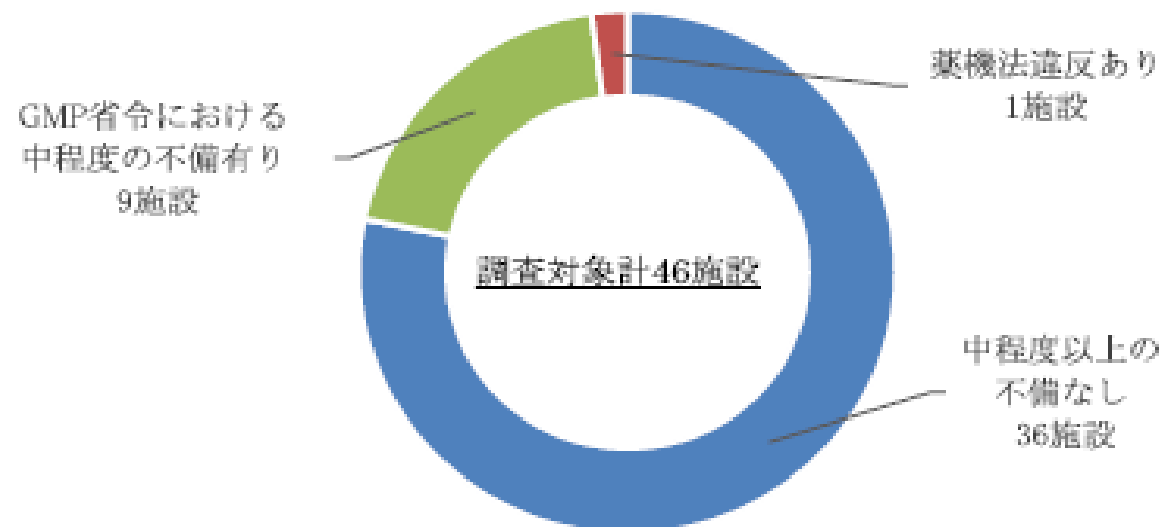
※1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）

※2 医薬品医療機器等法第14条第15項及び法第55条第2項違反

- 上記1施設を除く45施設中9施設において、GMP省令における中程度[※]の不備が確認された。

※ 「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について」（平成17年3月30日付け薬食監麻発第0330001号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）第3章の第5「適合性評価基準」に基づく分類であり、中程度の不備は「品目の品質への影響を否定できず、基準の運用上、改善が必要な場合をいうもの」としている。

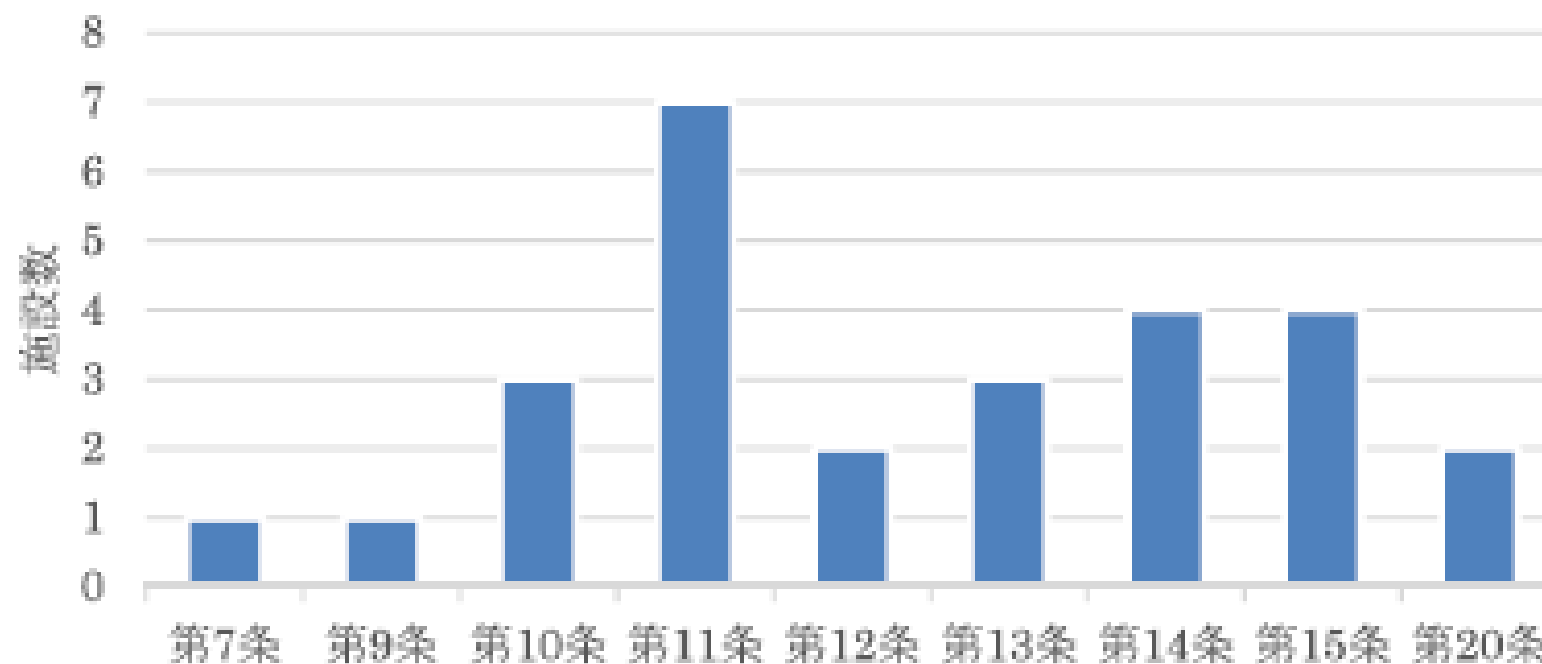
図1 違反等が確認された施設数



全国一斉無通告調査の結果について

- 確認されたGMP省令上の中程度以上の不備の内容は、第11条（品質管理（試験検査））に係るものが7件、次いで第14条（変更管理）及び第15条（逸脱管理）に関連するものが4件確認された。（図2参照）

図2 GMP省令の条文ごとの不備(中程度以上)が確認された施設数



全国一斉無通告調査の結果について

(2) 重点確認項目

- 昨今の後発医薬品製造所における品質問題を踏まえ、今回の調査において重点的に確認を行った4項目（重点確認項目）の確認結果は表1のとおり。確認事項のうち①承認書齟齬や②規格外試験結果の取扱いについては指摘が少なかった一方、③安定性モニタリングや④人員不足については比較的多くの施設において指摘がなされた。

表1 重点確認項目の結果まとめ

確認事項	指摘件数*
①承認書からの齟齬	1件
②規格外試験結果（OOS）への措置の妥当性	0件
③安定性モニタリングの実施状況	10件
④人員不足の懸念	8件

*軽微な不備を含めた全ての指摘件数を計上

全国一斉無通告調査の結果について

【結果を踏まえた今後の対応】

- 医薬品医療機器等法違反が確認されている1施設については、所管する都道府県において行政処分を含めた対応の検討を行っている。なお、当該法違反に係る品目は既に自主回収を開始している。
- GMP省令における中程度の不備が確認された9施設については、通常のGMP調査と同様に都道府県から必要な改善指導が行われている。また、併せて製品品質への影響評価を行っており、これまでに品質への影響は確認されていない。
- 調査後に報告された各都道府県からの意見等を踏まえ、調査対象施設の選定方法や調査時に確認すべき項目等を記載した無通告立入検査ガイドラインを作成、共有し、立入検査の調査手法の高度化に取り組むとともに、今後も無通告立入検査を継続するなど、監視指導の強化を図っていく。

- 改正GMP省令について
- 省令改正後の主な指摘事項について
- 後発医薬品の今後の品質確保に関する取り組みについて
- 全国一斉無通告調査について
- 人員確保に関する通知について
- その他薬事関連ニュース

医薬品の製造業者における製造・品質管理体制について

- 昨今の医薬品品質問題の原因の一つとして、製造所において適正な人員配置がなされていなかったことが挙げられていた。
- 令和4年1月31日付けで、日本製薬団体連合会から令和3年7月に実施された人員状況に関するアンケートの結果を基に作成された製造所における人員確保の考え方が会員向けに通知された。

医薬品の製造業者における製造・品質管理体制について

【医薬品製造所における人員確保の考え方】

《前提条件》

- ・本考え方の対象となる人員は、製造・品質関連業務に従事する人員（非正規社員を含む）であり、製造所の実作業に従事しない総務管理部門等の人員は除く。
- ・部門（業務）については、以下の4つに分類。
①製造部門、②品質保証（QA）部門、③試験検査（QC）部門、④技術担当（製造、試験、設備の変更及び設備の維持管理に関わる担当等）業務
- ・各部門の人員数は、総労働時間として労働基準法、36協定等が遵守されていることを基本とする。

《考え方》

1. 一人当たりの年間品目数、ロット数を対象として、下表に示す数値を参考に人員数を考慮する。

部門	一人当たりの参考年間品目数	一人当たりの参考年間ロット数
製造部門	2.0 品目未満	26 ロット未満
QA 部門	18 品目未満	331 ロット未満
品質(QA+QC)部門	5.0 品目未満	91 ロット未満
技術担当業務	19 品目未満	301 ロット未満

(別紙 図 17～24 参照)

医薬品の製造業者における製造・品質管理体制について

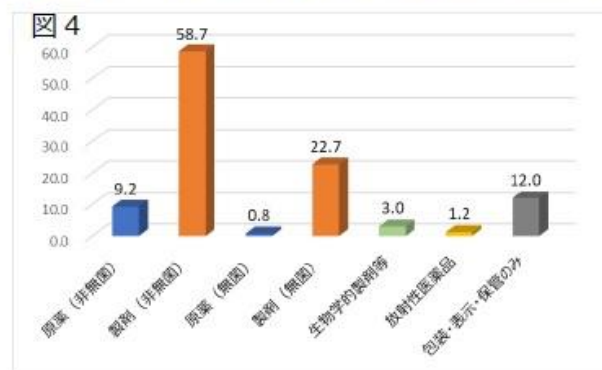
2. 上記①～④に関わる総人員数に占める品質部門（QA+QC）及びQA部門の各比率を対象として、下表に示す「参考比率」を参考に人員数を考慮する。

項目	参考比率
品質部門人員比率	20%以上
QA部門人員比率	5%以上

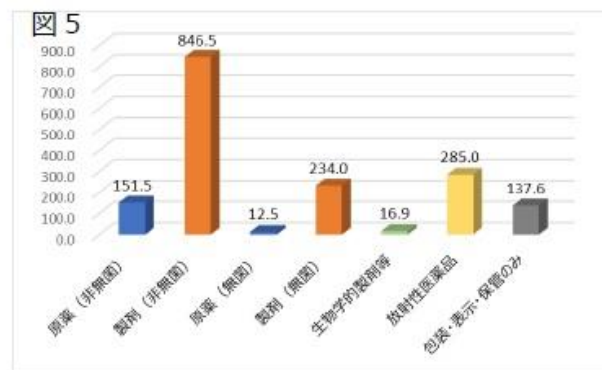
(別紙 図 16 参照)

医薬品の製造業者における製造・品質管理体制について

【問4】 業許可区分別の年間製造品目数をお答えください（GMP 出荷製品の品目数の平均値）。

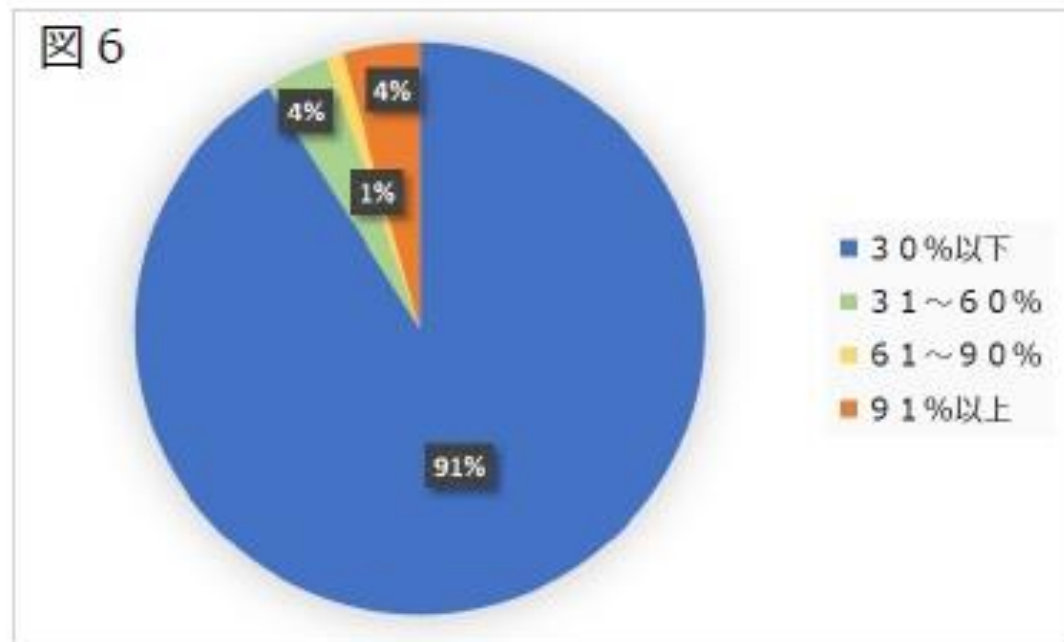


【問5】 業許可区分別の年間総製造ロット数をお答えください（GMP 出荷製品のロット数の平均値）。



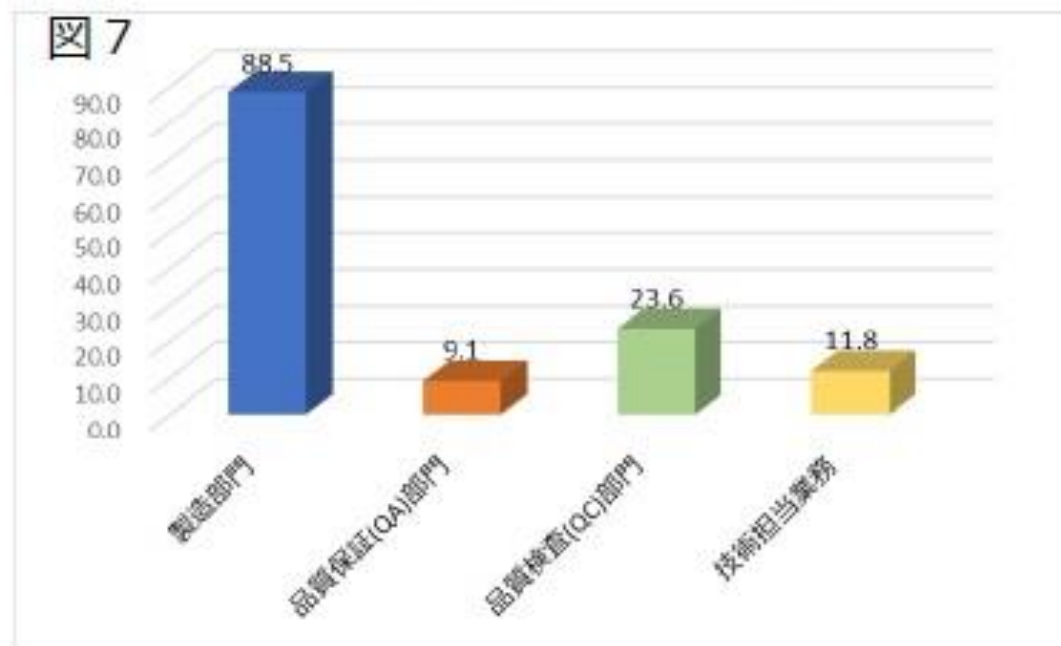
医薬品の製造業者における製造・品質管理体制について

【問8】 製造所で実施する、出荷される製品、原材料、中間製品に対する総試験（安定性モニタリング、参考品試験を含む）に対する外部試験機関使用率を概算でお答えください（一つ選択）。



医薬品の製造業者における製造・品質管理体制について

【問9】 製造所における各業務担当の人員数をお答えください（2020年度末時点、非正規社員含む）。



医薬品の製造業者における製造・品質管理体制について

【問10】 自動化システムの導入状況（全作業に対し、人がマニュアルで実施する作業以外の割合）を概算でお答えください（一つ選択）。

製造



QA

QC



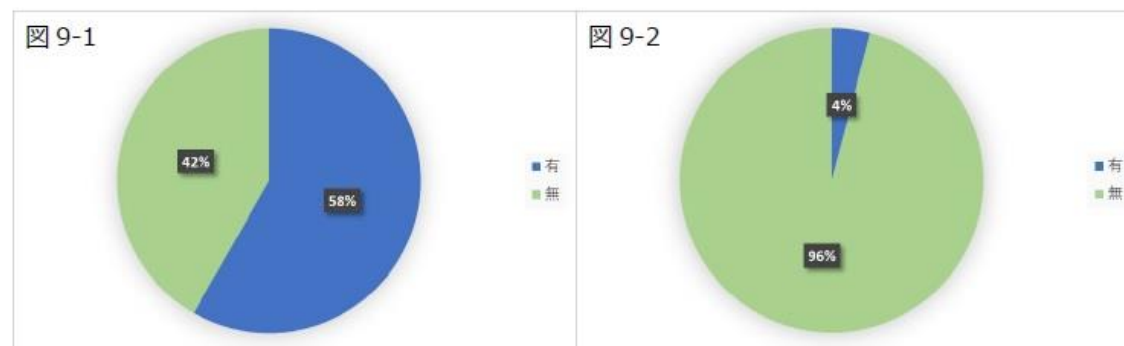
技術担当

医薬品の製造業者における製造・品質管理体制について

【問 1 1】 勤務形態としてシフト制実施の有無をお答えください。

製造

QA



QC

技術担当



医薬品の製造業者における製造・品質管理体制について

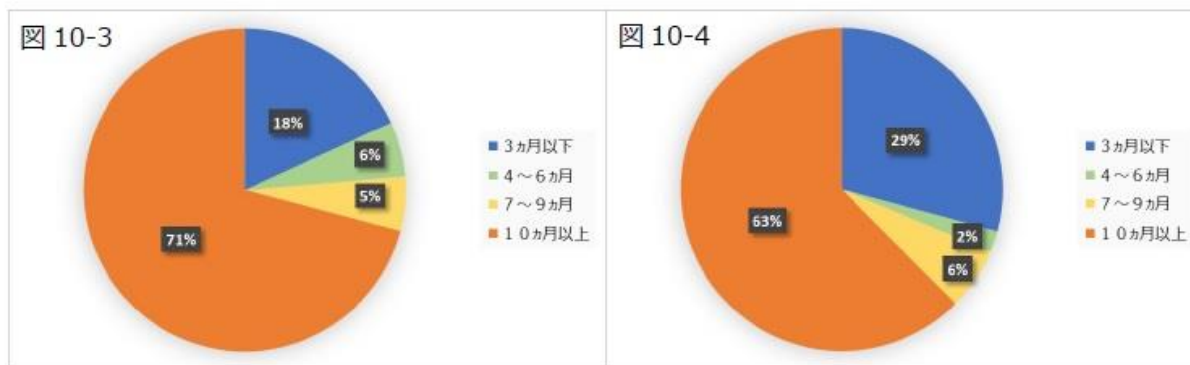
【問12】【問11】で「有」と回答された部門での年間のシフト制実施期間をお答えください。

製造



QA

QC

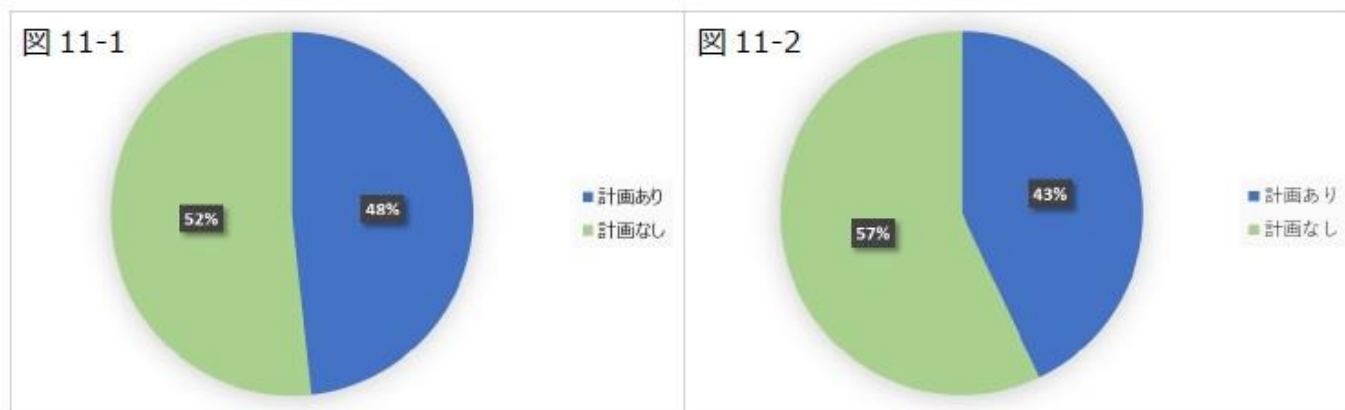


技術担当

医薬品の製造業者における製造・品質管理体制について

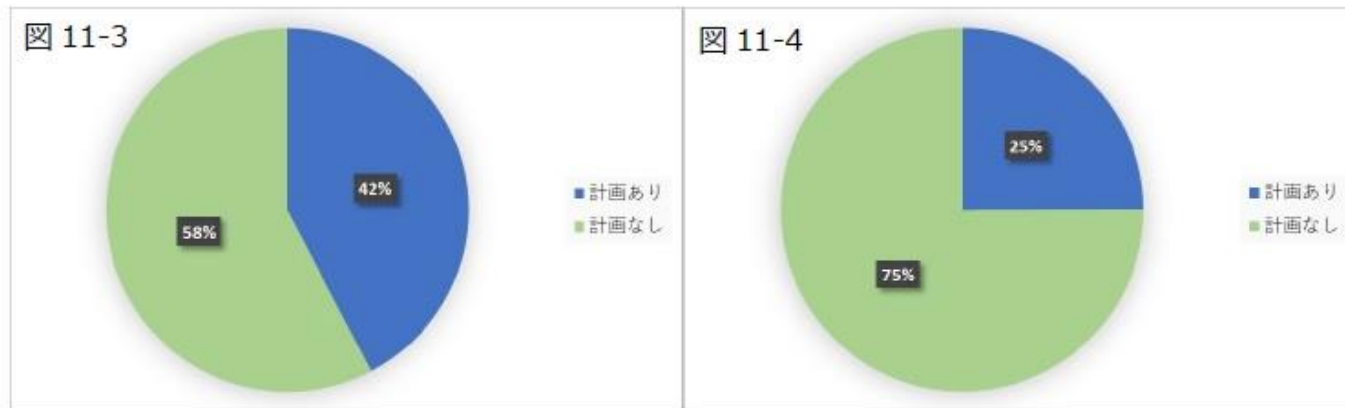
【問13】 現状人員に対する増員の計画について、お答えください。

製造



QA

QC



技術担当

- 改正GMP省令について
- 省令改正後の主な指摘事項について
- 後発医薬品の今後の品質確保に関する取り組みについて
- 全国一斉無通告調査について
- 人員確保に関する通知について
- その他薬事関連ニュース

睡眠導入剤原料の模造品販売 容疑で医薬品卸摘発—警視庁

2022年02月17日12時28分



押収された睡眠導入剤「トリアゾラム」の原薬の模造品
= 17日午前、警視庁原宿署

不眠症の人などに処方される睡眠導入剤「トリアゾラム」の原薬について、輸入した模造品を販売したとして、警視庁は17日までに、医薬品医療機器法違反容疑で、医薬品卸売会社「ライフ・エヌ・ピー」（東京都千代田区鍛冶町）元副社長の舩木肇容疑者（51）=港区六本木=ら3人を逮捕した。法人としての同社も同日、書類送検。認否は明らかにしていない。

伝統医学で「コロナに効く」 未承認薬販売容疑で女送検—警視庁

同庁生活環境課は、同社が2019年に少なくとも1億円分を製薬会社に販売したとみて調べる。品質に問題はなく、これを使ったトリアゾラムで健康被害も確認されていない。

逮捕容疑は同年7月、トリアゾラムの原薬の模造品を輸入し、製薬会社に計約5300万円で販売した疑い。