

令和4年度医薬品に関する 研修会

兵庫県保健医療部薬務課

本日の内容

I. 令和4年度に発出された主な通知について

II. 電子申請に関するお知らせ

III. 前倒し調査御協力をお願い

IV. 最近のGMP調査指摘事項について

I. 令和4年度に発出された主な通知について

I. 令和4年度に発出された主な通知について

- ① 医療用医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検後の手続きについて
- ② ニトロソアミン関連通知
- ③ 医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について
- ④ 医薬品製造販売業者及び医薬品製造業者に対する調査への責任役員と同席について
- ⑤ 第十八改正日本薬局方第一追補の制定等について
- ⑥ 要指導・一般用医薬品に係る元素不純物の取り扱いについて (Q&A)

1.医療用医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検後の手続きについて

令和4年4月1日付け審査管理課長通知

対応が確定した品目から遅滞なく必要な手続きを実施してください。

- 製品の品質、有効性、安全性に影響を与えるおそれがあると判断したものは速やかに一部変更承認申請を行うこと
- 一変申請を要する事項がないと判断したものは整備届書を提出すること
- 点検時にPMDAと承認事項の変更について対面助言を受けている(た)製品については、本通知に基づき整備届書を提出した場合であっても対面助言の結果に従い、必要な手続きを行うこと。

2. ニトロソアミン関連通知

関連通知

- 医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について(令和3年10月8日付 審査管理課・安対・監麻課3課長通知)
- アモキサピン製剤におけるニトロソアミン類の検出への対応について(令和4年9月1日付 安対・監麻課事務連絡)
- シタグリプチン酸塩水和物製剤におけるニトロソアミン類の検出への対応について(令和4年9月1日付 安対・監麻課事務連絡)
- N-ニトロソアモキサピンが検出されたアモキサピン製剤の使用による健康影響評価の結果等について(令和4年11月9日付 安対・監麻課事務連絡)
- 「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」に関する質疑応答集(Q&A)について(令和4年12月22日付 審査管理課・安対・監麻課 事務連絡)

3. 医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について（1）

令和4年4月28日付 薬生監麻発0428第2号

■行政処分事案の背景

- 製造業者：基本的な製造管理、品質管理が行えていない
- 製造販売業者：主体的に品質管理を行っておらず管理が不十分



製造販売業者と製造業者間のコミュニケーションを密にし、相互連携が行える体制の構築が重要

3. 医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について（2）

●3.製造販売業者と製造業者等の適正な委受託関係の構築

□取決めを締結すべき対象業者

- ✓製造業者
- ✓外国製造業者
- ✓試験検査業務を行う者等
- ✓原薬を製造業者に販売する卸売一般販売業者

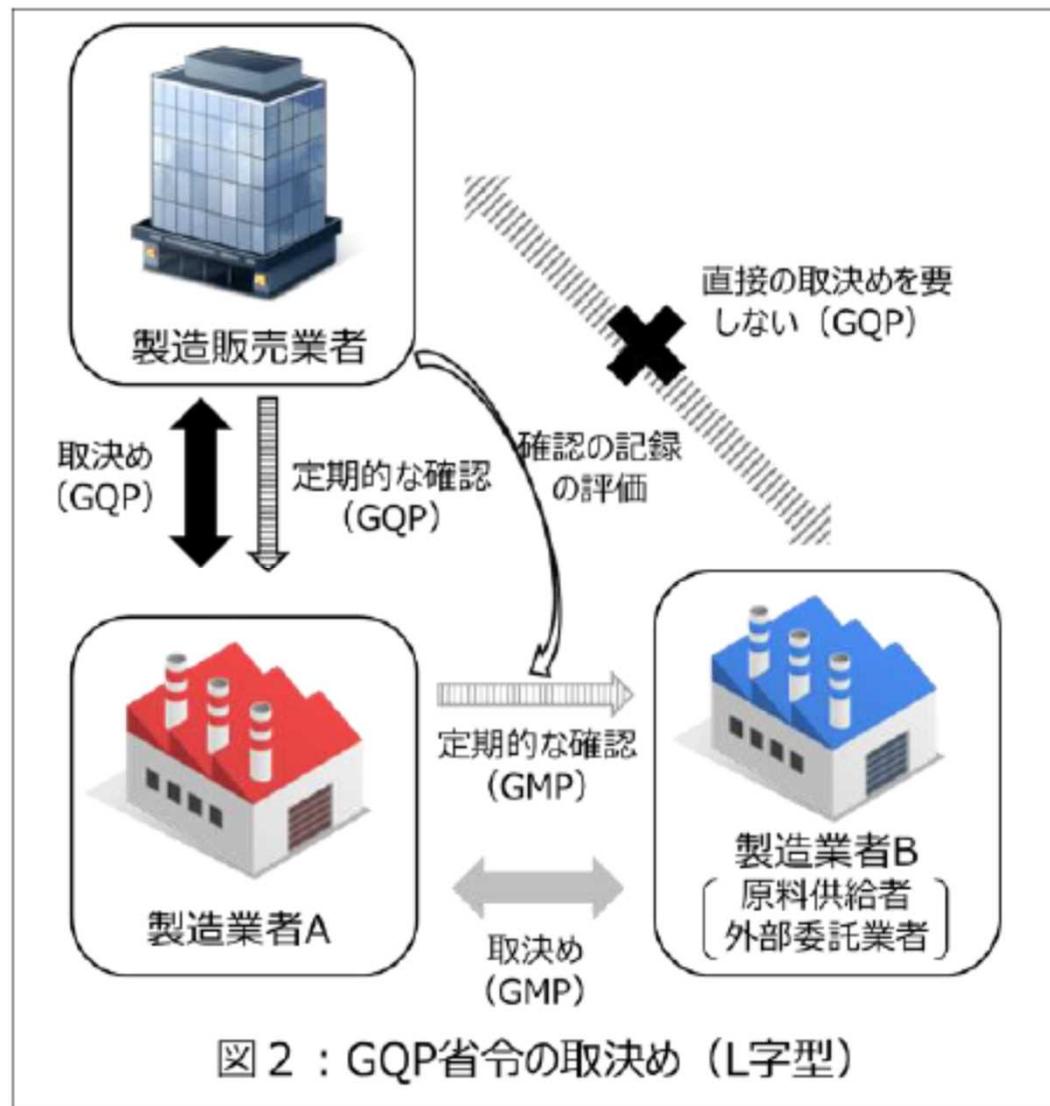
3. 医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について（3）

●3.製造販売業者と製造業者等の適正な委受託関係の構築

□製造販売業者による直接の取決めの締結を要しないもの（L字型）

なお、L字型の取決めであっても製造管理及び品質管理の適正かつ円滑な実施を確保する責任は製造販売業者が負う

- ✓製造業者Aにより管理がなされている製造業者Bの業務の範囲が明確であること
- ✓製造業者Aにより製造業者Bの確認が1～3年ごとに行われること。
- ✓確認記録を製造業者Aから入手すること



3. 医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について（4）

●3.製造販売業者と製造業者等の適正な委受託関係の構築

■ 取決めにより情報提供の対象とすべき項目

- ✓ 重要業績評価指数(KPI)(KPI項目がない場合は(ア)から(ク)の項目
- ✓ 製造所全体の製造管理及び品質管理に関わる情報のうち、**重大な事象**(逸脱、CAPA、GMP調査指摘事項など)
- ✓ 回収情報

3. 医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について（5）

●3.製造販売業者と製造業者等の適正な委受託関係の構築

■ その他留意事項

- 製造販売業者は製造業者との**委託契約前であっても**、通知3.（4）アの情報を確認したうえで製造を委託する製造所を選定することが望ましい。
- 原料の供給者や外部委託業者が製造販売業者と取決めし、製造業者と直接取決めを締結していない場合は、製造販売業者と製造業者の間の取決めにより原料の供給者や外部委託業者の**管理に必要な事項に関する情報が提供されるようにすること。**

3. 医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について（6）

●5. 製造販売業者による製造業者等の定期的な確認

■ 製造業者等のリスクに応じて1年～3年ごとに確認を行うこと

□ リスクとは

- 製造管理、品質管理における不備発生の蓋然性、不備の重大性など
- 不備のある体制で製造された製品の品質不良及び当該製品による公衆衛生上の危害発生の蓋然性とその危害の重大性など

3. 医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について（7）

- 5. 製造販売業者による製造業者等の定期的な確認
 - 他の製造販売業者や監査業務を受託する者等による実地の確認の内容及びその結果を**評価**することにより代えられる
 - 製造管理及び品質管理の不備に起因する品質情報を得た際には（必要に応じて）**実地の確認**を実施すること
 - 製造業者との取決めの際し、必要な場合に実地で監査を行えるようにしておくこと

3. 医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について（8）

5. 製造販売業者による製造業者等の定期的な確認

● 毎回の確認事項

- ✓ OOSの処理の内容
- ✓ バリデーションの内容
- ✓ 変更管理の内容
- ✓ 逸脱管理の内容
- ✓ 品質情報等の処理の内容

✓ 承認事項、取決め事項の遵守状況

- ✓ 変更、安定性モニタリング、逸脱、品質情報に関する連絡の実施状況
- ✓ L字型取決めであれば、製造業者Aによる供給者等の確認状況

3. 医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について（9）

- 5. 製造販売業者による製造業者等の定期的な確認
 - 製品品質の照査の結果
 - 照査の結果により所要の措置を取った場合の記録

4. 医薬品製造販売業者及び医薬品製造業者に対する調査への責任役員の同席について

令和4年4月28日付 薬生監麻発0428第9号 薬生安発0428第3号

- 医薬品製造販売業者等において、責任役員は法令遵守のために主体的に行動することが求められ、遵守状況として下記調査の実施状況及び結果を把握する必要があり、各調査に同席することは有用な手段であると考えられる。
- 法令順守のための指針の設定、必要な人員確保及び配置、業務のモニタリング体制、その他の各省令を遵守して業務を行う体制の整備について主導して取り組んでいただきたい。
 - ✓ GQP、GVP調査
 - ✓ GMP調査

5.第十八改正日本薬局方第一追補の制定等について（1）

令和4年12月12日付 薬生発1212第2号

□主な改正点

- ✓医薬品各条(863品目)の重金属試験及び個別金属不純物試験の削除
- 令和6年7月1日以降、医療用医薬品製剤及びその構成成分(原薬、添加剤など)は一般試験法「2.66 元素不純物」が適用されるため
- ✓抗酸化剤を加えた「黄色ワセリン」又は「白色ワセリン」を添加剤として含有する製剤は承認書の「成分及び分量又は本質」のテキスト欄に抗酸化剤の名称及び配合量の記載が必要となる。

5.第十八改正日本薬局方第一追補の制定等について（2）

□主な改正点

- ✓アナストロゾール錠とビカルタミド錠の溶出試験の試験液量を1000mlと規定した（日局で初のケース：通常は900ml）
- ✓製薬用水の品質管理の実態を踏まえ導電率を指標とする品質管理の記載内容が見直された（GZ.製薬用水の品質管理＜GZ-2-181＞）

6.要指導・一般用医薬品に係る元素不純物の 取り扱いについて（Q&A）（1）

令和4年12月12日付 薬生薬審発1212第5号

■適用範囲

➤日本薬局方収載の要指導医薬品及び一般用医薬品（以下「日局品」という。）製剤及び日本薬局方に収載されていない要指導医薬品及び一般用医薬品（以下「局外品」という。）製剤に対する適用範囲を以下のとおりとする。

①日局品製剤

第十八改正日本薬局方（以下「薬局方」という。）の一般試験法<2.66>元素不純物 I .2.で規定される範囲とする。

②局外品製剤のうち、課長通知※が既に適用されている医療用医薬品製剤と同一の製剤①と同じ範囲とする。なお、同一の製剤とは、製造所、製造方法、製造工程、製造設備、規格等が同一であり、以降もそれらが同一である製剤をいう。

③②以外の局外品製剤
適用しない。

※課長通知⇒令和2年12月28日付薬生薬審発1228第7号審査管理課長通知

6.要指導・一般用医薬品に係る元素不純物の 取り扱いについて（Q&A）（2）

Q10

Q: 医薬品の安全性確保と医療への円滑な医薬品供給に資するため、元素不純物のリスクアセスメントにおいて、医薬品製造販売業者（以下「製販業者」という。）と、医薬品（製剤）の製造業者、並びに原薬、添加剤及び容器施栓等の供給業者（以下「製販以外の業者」という。）それぞれに望まれることは何か。

A: 製販業者と製販以外の業者が歩み寄ることによって元素不純物を管理する上で必要な情報が相互に得やすくなり、その質及び実効性が高まることが望まれる。例えば、製造販売業者が所有する最終製品の使用用途や投与量等の情報は、製販以外の業者の最終製品への正しい理解につながることから、製販業者には、製販以外の業者に対してこれらの情報を提供することが望まれる。一方、製販以外の業者により入手又は実施された供給製品の元素不純物のリスクアセスメント概要や結果等は、製販業者による最終製品のリスクアセスメントを適切に実施する上で必要となることから、製販以外の業者には、製販業者にこれらの情報を提供することが望まれる。上記のような医薬品における元素不純物の管理に関する両者の協力関係により、医薬品の安全性確保と医療への円滑な医薬品供給を適切に両立することが期待される。

Ⅱ.電子申請に関するお知らせ

Ⅱ.電子申請に関するお知らせ（１）

■オンライン提出できる資料について

- オンラインによる提出が可能な書類は、「申請書等のオンライン提出に係る取扱い等について（令和4年11月11日付け四課長通知）」の別表1及び別表3をご確認ください。申請書等のオンライン提出は、申請電子データシステム（ゲートウェイシステム）を利用して行います。オンライン提出を行うためには、事前にゲートウェイシステムへのユーザー登録や電子証明書の取得が必要です。

■手数料の納付方法について

- 原則、電子納付**により対応願います（収入証紙による納付を希望される場合は、別途ご相談ください）。

Ⅱ.電子申請に関するお知らせ（２）

■申請等の添付書類について

➤オンライン提出可能

✓PDF形式であること

✓文字認識ソフトの使用に御協力お願いします（GMP提出資料）

※文字化け、図面の詳細が確認しづらいなどの不具合があれば紙媒体による提出をお願いすることがあります。

Ⅲ.前倒し調査御協力をお願い

Ⅲ.前倒し調査ご協力のお願い

■令和6年度大更新について

令和6年(2024年)度中(R6.4.1～R7.3.31)に許可満了(約280許可数)

- 効率的な更新処理のため、**事前調査(69条調査)を行う。**
- 令和5年度下期**から、事前連絡のもと調査時期を設定
- GMP適合性調査が必要な場合は、製販から申請が必要なためご協力をお願いします。

参考:令和8年度(約220許可数)GMP対象製造所 多
令和7年度下期から計画的なGMP適合性調査が必要

IV.最近の**GMP**調査指摘事項について

IV.最近の**GMP**調査指摘事項について

- 1回目の試験結果を不採用とし、再試験を実施していたが、1回目の秤量記録が保管されていなかった。
- 再試験を実施後、再試験の結果を採用する場合であっても、**再試験前に実施した試験に係る記録も適切に保管しておく必要がある。**

IV.最近の**GMP**調査指摘事項について

- 参考品は製造された日から、次の掲げる期間適切な保管条件の下で保管する必要がある旨改正GMP省令で改正されたことから、必要に応じて手順書を改訂するとともに、次の掲げる期間適切に参考品を保管していることを確認すること。
 - ・有効期間に代えてリテスト日が設定されている医薬品にあっては、その**リテスト日までの期間**又はその製造所からの出荷が完了した日以後3年間のいずれか長い期間
 - ・前号に掲げるもの以外の医薬品にあっては、その有効期間に1年を加算した期間

IV.最近のGMP調査指摘事項について

- 出荷判定時において、品質部門で発生した逸脱についても適正に処理が終了したことを確認する手順とすること。
- 手順上、製造部門で発生した逸脱は処理が完了したことを出荷判定において確認することとしていた。しかし、品質部門で発生した逸脱について、処理完了を確認する手順としていなかった。

IV.最近のGMP調査指摘事項について

- 保管している文書及び記録類について一覧を作成すること。
- 定期的なロケーション確認を行い、保管すべき期間中に文書等の欠落が発生しないシステムを構築すること。

(GMP省令第20条第2項第1号)

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。

IV.最近のGMP調査指摘事項について

- 試験に使用する標準物質について、性状と定量試験のみ実施しており、一部の試験項目を省略していた。
 - 標準物質としての規格を満たしていることの確認が必要

- 受入試験合格後の有効期間を超過した場合、再サンプリングを実施し、規格に合格していることを確認後、製造に使用することとしていたが、再試験の実施上限が定まっておらず、原料メーカーの使用期限を超過して使用されるおそれがあった。
 - 無制限に原料が使用されるおそれがある

IV.最近のGMP調査指摘事項について

- 試験検体及び標準品を廃棄する際には廃棄量の実数確認を行い、確認した記録を作成すること。また、実数確認は適正に実施すること。

GMP省令	逐条解説
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。	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。

IV.最近のGMP調査指摘事項について

- 定量試験で発生したOOSに係る対応について、下記の不備を確認したため調査結果及び改善結果を報告すること。
 1. **原因が明らかになっていない**にも関わらず再試験の結果を採用し、出荷判定は合格と判断していた。当該事例について原因を調査するとともに、OOS発生時に原因が明らかになっていないにも関わらず試験合格と判断した事例が他にないか確認し、その結果を報告すること。
 2. 再試験を実施していたが、**再試験を実施した背景**が記録されていなかった。当該事象が起こった具体的な経緯を含む根本原因及び同様事例の有無を調査し、所要の是正措置及び予防措置をとること。

IV.最近の**GMP**調査指摘事項について

■標準物質の使用期限を設定すること。

➤試験結果の妥当性に疑義が生じるおそれ

■試験後の製品試験検体を正当な理由なく長期間保管しないこと。

■試験室及び参考品保管室で保管している試験検体を施錠管理すること。

➤不正な試験に利用されるおそれ

IV.最近のGMP調査指摘事項について

- 秤量後の工程は作業員1名の確認となっているため、取違え等のリスクが潜在しており、実際に誤った原料ロットを作業室に持ち込んだ逸脱が発生していた。従業員教育の徹底や取違え等のリスク軽減措置をとること。

逐条解説(第8条第1項第2号関係)

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

複数ロットを同時に製造(又は秤量した原料を保管)できる製造所にあつては先の工程だけでなく、必要に応じてダブルチェックや引き渡し、引き受けの記録が必要。

IV.最近の**GMP**調査指摘事項について

- 作業台付近のデスクにメモ帳が置いてあった。メモ帳、付箋は製造現場から排除し、必要な情報は製造記録に記録すること。また、教育訓練を行い、水平展開すること。
- メモの利用は製造記録書のオリジナル性・正確性の保証ができなくなるおそれ

ALCOA原則

Attributable (帰属性)

誰が作成した記録か識別できるか

Legible (判読性)

読み取り可能であること(保管期間中も)

Contemporaneous (同時性)

データの発生、事象を確認した時点で記録しているか

Original (オリジナル性)

記録の原本であるか(又は真性コピー)

Accurate (正確性)

記録の内容は正確か

IV.最近のGMP調査指摘事項について

- 有効成分の定量値について、 $X+3\sigma$ が判定基準を上回り、経過観察することとしていた。次年度の照査でフォローできる手順を確認したところ、手順化に至っていないとのことであったため、**フォローアップ漏れがないように手順等を規定**すること。
- 原料試験におけるHPLCを使用した定量試験について、定量試験のシステム再現性確認の分析チャートを試験成績書に添付しておらず、システム適合性が確認されたか不明瞭であったため、分析チャートを添付すること。

IV.最近のGMP調査指摘事項について

- 教育訓練の年間計画は品質保証責任者及び製造管理者が確認する手順としていたが、2022年度の教育訓練計画は製造管理者のみが確認を行っていた。計画立案時に古い様式を使用したことが原因とのことであるが、改訂され使用しなくなった様式について、電子ファイルも適正に管理し、誤って使用することがないようにすること。

IV.最近の**GMP**調査指摘事項について

- バリデーションに関する文書については、6年間保管することとしていたが、永久保管とし、廃棄しないこと。
- 製品標準書でリーク試験を行うこととしていたが、手順書に試験条件が規定されていなかった。口伝で試験条件の教育を行っていたとのことであった。

IV.最近のGMP調査指摘事項について

- 製品標準書やMFで重要工程や一変相当の管理値については、当該数値を確認した時間を記録すること。

GMP省令逐条解説第10条第4号関係

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。

(中略)

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

IV.最近のGMP調査指摘事項について

- 試験検体が同送サンプル(他社作成の表示ラベルあり)であったため、受領後、自社の手順に基づく表示ラベルを作成していなかった。また、他社作成の表示ラベルには質量(数量)が欠落しており、受領時も質量(数量)を測定していなかった。
 - 残検体に係る質量の妥当性を評価できないおそれ
- 充填包装工程における系外排出品については、生産終了後、廃棄するため、不良品入れに封入し、廃棄物置場または自動倉庫等へ移動させることとしていたが、封入する不良品入れには不良品である旨の識別表示がされていなかった。
 - 混同及び交叉汚染防止のため、不良品入れにも識別表示が必要

IV.最近のGMP調査指摘事項について

- 製造エリアに廃止されたマニュアルの写しが保管されていた。
- 製造エリアの執務室に設置されたPCのデスクトップ上に、旧版の製造記録様式のエクセルファイル、製造作業中の質量等を検算するための計算ファイル等が、アクセス制限や編集権限等をすることなく保存されていた。
 - アクセス制限、編集権限の付与、CSV等の評価が必要
- 無菌性保証のための培地充填試験(プロセスシミュレーション)の際、工程検査用検体の採取に係るグレードA下での介入作業(グローブを使用)を含めていなかった。
 - 汚染リスクは低減しているが、グレードAへの介入作業としてPSTに組み込む必要がある

IV.最近のGMP調査指摘事項について

- 製品等が接触するすべての設備器具を洗浄バリデーションの対象としていなかった。
 - 製品等が接触する全ての設備器具について実施できていない
- 打錠工程において、工程中の運転条件の変更の記録や複数日生産した際の立上げ時の運転条件を記載していなかった。
 - 試打も含め、過去を振り返った際に説明できる記録が望ましい
- 測定機器の表示時刻に15分程度のずれが生じていた。記録の正確性確保のために製造部門を含むGMP管理機器等に時刻のずれがないか確認すること。
 - GMP管理区域の時刻の統一を図る必要がある