

Hyogo Prefecture

兵庫県

兵庫県製薬協会 講習会

(2024.6.20)

兵庫県保健医療部薬務課

Hyogo Prefecture

Contents

Chapter 01

兵庫県のGMP調査体制 03

Chapter 02

兵庫県からの伝達事項 09

Hyogo Prefecture

03 兵庫県のGMP調査体制

- 組織体制

調査部門	保健医療部薬務課
調査当局の長	薬務課長
調査部門の長	薬務課副課長（技術）
調査品質管理責任者	薬務指導班長
教育訓練責任者	同上
苦情処理責任者	同上
自己点検責任者	同上
文書管理責任者	同上
調査員	6名（うちリーダー調査員 4名）

Hyogo Prefecture

04 兵庫県のGMP調査体制

- 調査期間

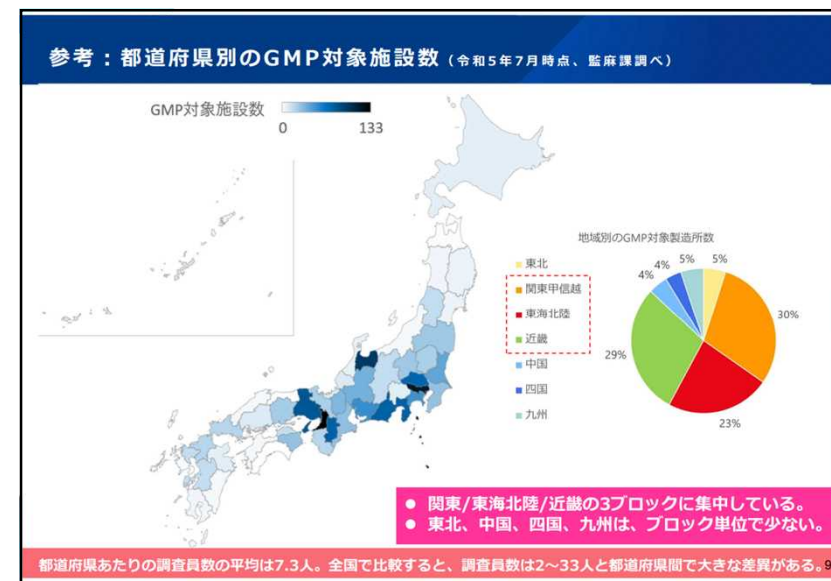
原則として2日以上
 ※調査内容、製造工程等を勘案し、決定する。

- 調査の手法

実地または書面
 ※書面とは、必要な資料を調査当局に提出し、メールや電話等で質疑応答を行う。

- 調査チーム（調査員）

リーダー調査員を含む原則、2名以上

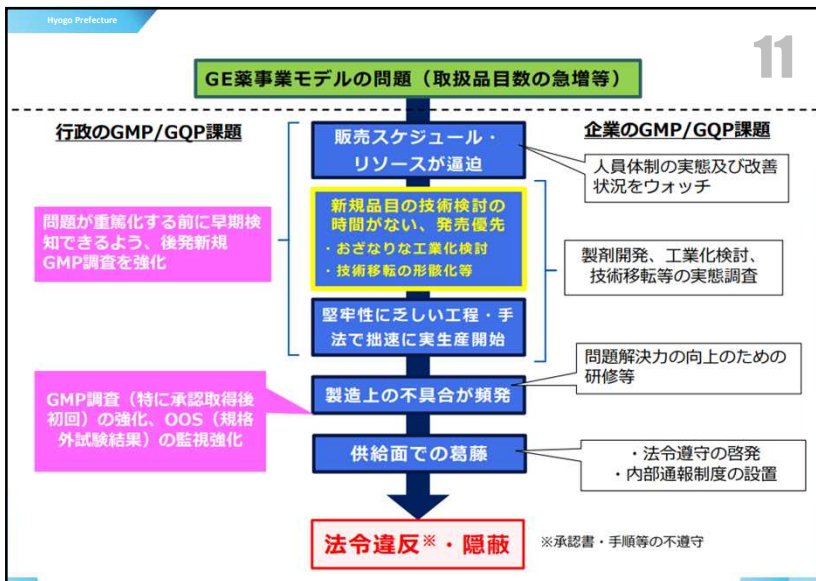


1 兵庫県からの伝達事項

- 最近の行政処分事例
- 後発医薬品の安定供給等の実現に向けた産業構造のあり方に関する検討会報告書（後発医薬品の自主点検等）
- 無通告査察に関する依頼事項
- 合同模擬査察に関する依頼事項
- 外部委託先の管理
- 輸出用医薬品の証明書の発給
- ニトロソアミン類の混入リスクへの対応
- 医薬品製造業者の製造管理及び品質管理に係る実態調査
- 要指導・一般用医薬品に係る元素不純物の取扱いについて
- 令和6年度の更新調査

10 ● 最近の行政処分事例

企業名（処分庁）【青字：後発医薬品関連事業者】	処分日
令和3年 小林化工株式会社（福井県）	2021年2月9日（業務停止、業務改善）
日医工株式会社（富山県）	2021年3月5日（業務停止）
岡見化学工業株式会社（京都府）	2021年3月27日（業務停止、業務改善）
久光製薬株式会社（佐賀県）	2021年8月12日（業務停止）
北日本製薬株式会社（富山県）	2021年9月14日（業務停止、業務改善）
長生堂製薬株式会社（徳島県）	2021年10月11日（業務停止、業務改善）
松田薬品工業株式会社（愛媛県）	2021年11月12日（業務停止、業務改善）
日新製薬株式会社（滋賀県）	2021年12月24日（業務停止、業務改善）
令和4年 富士製薬工業株式会社（富山県）	2022年1月19日（業務改善）
共和薬品工業株式会社（大阪府・兵庫県・鳥取県）	2022年3月28日（業務停止、業務改善）
中新薬業株式会社（富山県）	2022年3月30日（業務停止、業務改善）
辰巴化学株式会社（石川県）	2022年9月2日（業務改善）
株式会社廣賢堂（富山県）	2022年11月11日（業務停止、業務改善）
令和5年 ニプロファーマ株式会社（秋田県）	2023年2月24日（業務改善）
フェロング・ファーマ株式会社*（厚労省） ※海外の原薬製造所のGMP違反	2023年4月28日（業務改善）
小城製薬株式会社（京都府）	2023年12月13日（業務停止、業務改善）
沢井製薬株式会社（厚労省・大阪府・福岡県） ※医薬品等総括製造販売責任者	2023年12月22日（責任者 ^① の変更、業務改善）
カイゲンファーマ株式会社（大阪府・北海道）	2023年12月22日（業務停止、業務改善）
令和6年 株式会社タキザワ漢方（埼玉県）	2024年1月25日（業務停止、業務改善）
アクティブファーマ株式会社（富山県）	2024年2月9日（業務改善）



12 ● 最近の行政処分事例

医薬品の品質確保に関するこれまでの取り組み

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"> 令和3年2月9日通知により、原薬管理の徹底を指導 GMP省令改正により、記録の信頼性確保等を明記（令和3年8月施行） GMPの留意事項に係る業界自主ガイドランスの周知（令和4年3月29日） GMP調査の指摘事例をPMDAウェブサイトで公開（令和4年4月～） GMPの運用に関するQ&A（GMP事例集）の見直し（令和4年4月28日） GMPの適用に関するQ&A（GMP事例集）の見直し（令和4年4月28日） 承認書に規定された試験方法に代用しうる試験方法について、要件等の取扱いの明確化（令和5年6月21日）
	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"> 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（令和3年7月2日） 日業連による品質管理体制の考え方を周知（令和4年1月31日）
	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（令和3年8月施行） 責任役員に対し、GMP調査等への同席による法令遵守状況の把握を指導（令和4年4月28日）
(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）について、通知により指導（令和4年4月28日） GMP監査マニュアルの作成・周知（厚生労働科学研研班による成果）（令和5年9月1日）
	5. 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
(3) 行政関係	6. 都道府県による立入検査の実施強化	<ul style="list-style-type: none"> 令和3年2月9日通知により無通告立入検査の回数増加を依頼 令和3年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
	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（令和3年12月7日） 各種研修や模擬査察、PMDAとの合同立入検査等の教育機会を充実（令和4年4月よりPMDAに「GMP教育支援課」を設置）
	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3年度事業分について実施済）
	9. 行政処分の厳格化	<ul style="list-style-type: none"> 行政処分基準の改正及び全国統一化（令和3年8月施行）

Hyogo Prefecture

13

兵庫県からの伝達事項

- 後発医薬品の安定供給等の実現に向けた 産業構造のあり方に関する検討会

R6.5.22に計13回の議論が報告書としてとりまとめられた

検討会についての詳細は厚生労働省HP
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei_ryutsu-yakka_00002.html

Hyogo Prefecture

14

兵庫県からの伝達事項

- 後発医薬品の安定供給等の実現に向けた 産業構造のあり方に関する検討会

現状・課題

- ・後発医薬品の使用割合は過去15年間で約35%から80%に拡大
- ・新規上市を繰り返し、少量多品目生産・・・品質不良リスク、生産効率、収益の低下
- ・流通慣行等により薬価が下落
- ・品質管理に係る不適切事案が続いている
- ・製造ラインに余力がなく、増産対応困難
- ・一社が供給停止になると、一定の在庫を確保するため同効薬に限定出荷が拡大

↓

在るべき姿

- ・真摯に信頼回復と供給不安の解消、再発防止に取り組む

製造管理・品質管理体制の確保

安定供給能力の確保

↓

持続可能な産業構造

Hyogo Prefecture

15

兵庫県からの伝達事項

- 後発医薬品の安定供給等の実現に向けた 産業構造のあり方に関する検討会

対策の方向性（製造管理・品質管理体制の確保）

（課題）

- ・製造管理及び品質管理の徹底は当然の前提
- ・産業全体が一丸となって信頼回復と供給不安の解消、再発防止に取り組むべき

（具体策）

- 1 徹底した自主点検の実施
- 2 ガバナンスの強化
- 3 薬事監視の強化・向上

Hyogo Prefecture

16

兵庫県からの伝達事項

- 後発医薬品の安定供給等の実現に向けた 産業構造のあり方に関する検討会

対策の方向性（製造管理・品質管理体制の確保）

- 1 徹底した自主点検の実施

- ・後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性にかかる点検の実施について（R6.4.5付け3課長通知）
（兵庫県からは4月10日付で全製造販売・製造業者あて通知）

- ・自主点検範囲の拡大
- ・不適切事案に基づく項目の追加
- ・炙り出せない不適切事案への対応

Hyogo Prefecture

17

兵庫県からの伝達事項

- 後発医薬品の安定供給等の実現に向けた 産業構造のあり方に関する検討会

後発医薬品の自主点検

- ・実施対象企業：後発医薬品の製造販売承認を有する
全ての製造販売業者
- ・対象品目：全ての後発医薬品
(薬価基準収載されているもの。バイオシミラー除く。)
- ・実施範囲：「製造方法欄」、「規格及び試験方法欄」、「別紙規格欄」
- ・実施期間：2024年4月5日～2024年10月31日

Hyogo Prefecture

18

兵庫県からの伝達事項

- 後発医薬品の安定供給等の実現に向けた 産業構造のあり方に関する検討会

自主点検の留意点

- ・GMP文書が使用されていることを確認すること
- ・「Line by line」で確認すること
- ・承認書を基準として、製品標準書、指示・記録書等を確認
- ・抽出された相違内容は異なる部門が確認・評価し、QAが最終評価
- ・日薬連の相談窓口も活用
- ・実施済みの点検結果も不足や訂正がないか再確認

Hyogo Prefecture

19

兵庫県からの伝達事項

- 後発医薬品の安定供給等の実現に向けた 産業構造のあり方に関する検討会

自主点検の留意点

- ・実製造時にあわせてヒアリング実施が望ましい
(期限まで製造がない場合は一旦ヒアリング後、以降初回製造時に)
- ・業務に精通し、独立性が担保され、客観的に判断できる者
- ・ヒアリングの実施前に公益通報制度を伝達
- ・公益通報窓口
→薬務課 (yakumuka@pref.hyogo.lg.jp)
<https://web.pref.hyogo.lg.jp/kf18/seizou/kyoka.html>
- ・ヒアリング結果は文書化（立入検査で確認する場合がある）

Hyogo Prefecture

19

兵庫県からの伝達事項

- 後発医薬品の安定供給等の実現に向けた 産業構造のあり方に関する検討会

公益通報窓口

- 1.通報は、電子メール又は郵送で受付しています
- 2.氏名、住所、連絡先を明記してください
(通報の内容について、照会する場合があります。取得した個人情報、公益通報に係る事務にのみ使用いたします。)
- 3.通報者の氏名等の秘密は保持しますが、内容によっては、通報者が特定される可能性があります。
- 4.公益通報としての要件を満たさない場合であっても、必要に応じて組織内で情報共有させていただく場合があります。

Hyogo Prefecture

20

兵庫県からの伝達事項

● 後発医薬品の安定供給等の実現に向けた 産業構造のあり方に関する検討会

公益通報者保護法

消費者庁 公益通報者保護法(平成16年法律第122号)の概要 令和2年改正後(令和4年6月1日施行)

1 目的

公益通報者の保護を図るとともに、国民の生命、身体、財産その他の利益の保護に関わる法令の規定の遵守を図り、もって国民生活の安定及び社会経済の健全な発展に資すること

2 公益通報

- 労働者・退職者・役員が
- 不正の目的でなく
- 勤務先における^(※1)
- 刑事罰・過料の対象となる不正を^(※2)
- 通報すること

※1 勤務先自体・勤務先の役員・従業員等についての
※2 国民の生命・身体・財産等の保護に関する法令(第500条)に規定する
① 事故・災害等又は過料が科せられる行為
② 最終的に刑事罰又は過料が科せられることとなる行為

3 保護の内容

- 解雇は無効^(※3)
- 降格・減給その他の不利益な取扱い^(※4)は禁止
- 損害賠償請求の制限

⇓

- 公益通報をしたことを理由として解雇や降格・減給をされた者は、裁判で争うことができる

※3 役員について、解雇は無効とならないが、損害賠償請求が可能
※4 配置転換や権限なども禁止される

Hyogo Prefecture

21

兵庫県からの伝達事項

● 後発医薬品の安定供給等の実現に向けた 産業構造のあり方に関する検討会

公益通報者保護法

4 通報先と保護の条件

①事業者

自浄作用

内部通報

労働者等

中国・地方公共団体も含む。

上司に報告することも内部通報となる

②行政機関

③報道機関等

外部通報

是正

【保護の条件】 通報先により異なる

- ① 事業者(内部通報) ※国・地方公共団体も含む。
不正があると思料すること
- ② 行政機関
不正があると信ずるに足りる相当の理由があること (例: 目撃した場合、証状がある場合 など)
又は
不正があると思料し、氏名などを記載した書面を提出すること
- ③ 報道機関等 (通報対象事実の発生・被害の拡大を防止するために必要であると認められる者)
不正があると信ずるに足りる相当の理由があること
及び
次のような事由があること (例: 内部通報では解雇されそうな事由、生命・身体への危害、財産への重大な損害が発生する事由 など)

5 事業者の体制整備義務

- 事業者^(※5)に、内部通報に適切に対応するために必要な体制の整備等(窓口設置、「従事者」の指定、内部規程の策定等)を義務付け
- 体制整備義務違反等の事業者には行政措置(助言・指導、勧告及び勧告に従わない場合の公表)
- 内部調査等の従事者に対し、通報者を特定させる情報の守秘を義務付け(違反した場合には30万円以下の罰金)

※5 常時使用する労働者の数が300人以下の事業者については努力義務

Hyogo Prefecture

22

兵庫県からの伝達事項

● 後発医薬品の安定供給等の実現に向けた 産業構造のあり方に関する検討会

再発防止策の策定

- ①公益通報制度の社内周知、コンプライアンス教育とガバナンス体制の充実
- ②承認書記載事項と製造/試験実態の整合性調査の手順化
- ③製造/試験実態の承認書との不整合が判明した際の対応手順の設定
- ④変更管理検討時に承認書の変更手続きの必要性を検討・実施する体制の構築
- ⑤委託先への承認書記載事項変更連絡や受託先からの製造方法等の変更連絡の手順化
- ⑥統一手順方法に準拠した点検項目の標準化

Hyogo Prefecture

23

兵庫県からの伝達事項

● 後発医薬品の安定供給等の実現に向けた 産業構造のあり方に関する検討会

1 徹底した自主点検の実施

- ・ 後発医薬品：10月31日までに実施・報告
(報告先)
製造所：製造販売業者、県
製造販売業者：県、日薬連
- ・ 後発医薬品以外：報告不要(次回調査時の参考)

※品質・安全性等に影響をあたえる恐れがある相違は速やかに報告

兵庫県からの伝達事項

- 後発医薬品の安定供給等の実現に向けた 産業構造のあり方に関する検討会

2 ガバナンスの強化

- ・クオリティカルチャーの醸成
- ・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薬品への同席について（R4.4.28付け連名通知）
- ・業界団体を中心とした企業間の連携

兵庫県からの伝達事項

- 後発医薬品の安定供給等の実現に向けた 産業構造のあり方に関する検討会

3 薬事監視の強化・向上

- ・製造所における管理体制に係る評価項目の見直し
「医療用後発医薬品の承認審査時における新たな対応について」（R3.7.2付け連名通知）により、製造品目数、製造量等に見合った製造・品質管理体制が確保されていることを確認
- ・都道府県における薬事監視の体制の強化
PMDAとの合同無通告査察（R5から）
- ・国、都道府県の連携体制の整備
GMP調査で判明した不備事項の共有（R6から）

兵庫県からの伝達事項

● 無通告査察に関する依頼事項

1. GMP組織内で、無通告査察への対応部署（担当者）の決定をお願いします。
2. 製造所受付（守衛など）の方へ、周知をお願いします。
3. 対応する場所（会議室等）の想定をお願いします。
4. 調査員のための更衣の準備をお願いします。
5. 無通告調査にご対応頂くため、予定していた業務（会議室等を含む）の中止や延期をお願いする可能性があります。
6. 製造所内で写真撮影を依頼する場合があります。

H29医薬品に関する研修会より

兵庫県からの伝達事項

● 無通告査察に関する依頼事項

無通告査察において、準備していただきたい書類等

- ・GMP組織図
- ・品目一覧
- ・変更/逸脱/品質情報/OOS/バリデーション処理一覧
- ・製造所平面図
- ・立入日前後1週間程度の製造/試験計画（製造工程情報含む。）
- ・カメラ

兵庫県からの伝達事項

29

● 合同模擬査察に関する依頼事項

GMP合同模擬査察研修

・ 目的
複数当局の薬事監視員が合同で模擬査察を実施し、実施結果について意見交換を行うことにより、GMP調査の実施方法について相互に研鑽し、調査技術の向上を図る。

・ 開催主体
厚生労働省・近畿ブロック

・ 日程
事前研修1日、現地3日

・ 参加者
都道府県、厚生労働省、PMDA
10数名程度

次回兵庫県開催
令和7年度

兵庫県からの伝達事項

30

● 合同模擬査察に関する依頼事項

GQP/QMS体制・GVP合同模擬査察について

・ 目的
複数当局の薬事監視員が合同で模擬査察に参加し、実施結果について意見交換等を行うことにより、GQP/QMS体制及びGVPの適合性評価及び査察の実施方法について、各都道府県間の整合を図るとともに、担当者が相互に研鑽し、査察技術の向上を図る。

・ 開催主体
厚生労働省
・ 日程
現地2日
・ 参加者
都道府県、厚生労働省、PMDA
10～20名程度

兵庫県からの伝達事項

31

● 外部委託先の管理

- ・ 試験検査記録の捏造をしていた製造所が行政処分
- ・ 当該製造所を外部試験検査機関としていた事例

第11条の5（外部委託業者の管理）

1. 製造業者等は**外部委託業者**に委託する場合、文書により必要な**取決めを締結しなければならない**。ただし、当該取決めが、当該製造・品質関連業務が行われる製品に係る**製造販売業者**又は法第十九条の二第一項の承認を受けた者と**当該外部委託業者との間において締結されている場合**においては、この限りでない（次項第一号において同じ。）。
2. 製造業者等は、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、外部委託業者との取決めの締結に際して、**当該外部委託業者の適性及び能力について確認**すること。
 - 二、外部委託業者が当該委託に係る製造・品質関連業務を適正かつ円滑に行っているかどうかについて**定期的に確認**するとともに、必要に応じて**改善を求め**ること。
 - 三、前二号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

兵庫県からの伝達事項

32

● 外部委託先の管理

GMP 11の5-3（外部委託業者の管理）

〔問〕外部委託業者に委託できる業務は、GMP省令第11条の5第1項において、他の事業者に行わせることにつき支障がないと認められるものに限るとされているが、試験検査を外部委託業者（外部試験検査機関）に委託する場合、どのような者を選定すべきか。

〔答〕外部試験検査機関においても、品質保証及び試験検査に係る業務が、製造所と同程度の水準で管理されることが重要である。従って、GMP省令を理解し、品質システム等、試験検査業務を適正かつ円滑に行うる仕組みを構築し、**GMP省令の各条への対応が十分になしうる者を選定**すべきである。なお、品質システムは、ICH Q10はもとより、ISO 9001（品質マネジメントシステム-要求事項）又はISO/IEC 17025（試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項）を参考に構築されていてもよい。また、厚生労働省や日本薬剤師会が実施している精度管理試験への参加や、当局によるGMP適合性調査の有無と、それらの結果を確認することも参考になる。

Hyogo Prefecture

兵庫県からの伝達事項

33

● 外部委託先の管理

(逐条解説)

- ・ 構造設備の清掃及び保守
- ・ 検体及び試験検査用標準品の保管
- ・ 参考品の保管及び試験検査
- ・ 設備及び器具の点検整備
- ・ 計器の校正
- ・ 安定性モニタリング検体の保管及び試験検査
- ・ 自己点検
- ・ GMP文書及び記録の保管
- ・ 原薬たる医薬品の参考品の保管及び試験検査

(GMP事例集11の5-1)

- ・ 試験検査業務
- ・ 構造設備の点検整備
- ・ 作業衣の消毒滅菌
- ・ 回収で不適とされた原料等の保管・処理

Hyogo Prefecture

兵庫県からの伝達事項

34

● 外部委託先の管理

(製造業者等との取決め) GQP省令第7条

第七条 医薬品の製造販売業者は、製造業者等における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ため、**製品の製造業者等と次に掲げる事項を取り決め**、これを品質管理業務手順書等に記載しなければならない。

- 一 当該製造業者等における製造及びその他の製造に関する業務（以下この条において「製造販売業者による定期的な確認」という。）の範囲並びに当該製造業務に係る製造管理及び品質管理並びに出荷に関する手順
- 二 製造方法、試験検査方法等に関する技術的条件
- 三 当該製造業務が適正かつ円滑な製造管理及び品質管理の下で行われていることについての製造販売業者による定期的な確認
- 四 当該製品の運搬及び受渡し時における品質管理の方法
- 五 製造方法、試験検査方法等についての変更が当該製品の品質に影響を及ぼすと思われる場合の製造販売業者に対する事前連絡の方法及び責任者
- 六 当該製品について得た情報のうち次に掲げるものについての製造販売業者に対する速やかな連絡の方法及び責任者
 - 一 当該製品に係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために講ぜられた措置に関する情報
 - 二 その他当該製品の品質等に関する情報
- 七 その他必要な事項

Hyogo Prefecture

兵庫県からの伝達事項

35

● 外部委託先の管理

取決めを実施する製造業者

- ・ 承認書の製造方法欄に記載されている者
(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販売業者
(平成15年政令附則第7条)
- ・ その他の者（品質管理のため管理監督を行う必要がある者）
(例) 一時包材メーカー、添加剤メーカーなど

→ **取り決めは完了していますか？**

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（令和4年4月28日付け薬生監麻発0428 第2号）

Hyogo Prefecture

兵庫県からの伝達事項

36

● 外部委託先の管理

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（令和4年4月28日付け薬生監麻発0428 第2号）

図1：GQP省令の取決め

図2：GQP省令の取決め（L字型）

Hyogo Prefecture

兵庫県からの伝達事項

37

● 外部委託先の管理

(L字型取り決めの条件)

- ・ 製造業者Aとの取決めで製造業者Bの業務の範囲を明確にすること
- ・ 製造業者Aによる製造業者Bの確認は、リスクに応じて1年～3年ごとに行われること
- ・ 製造業者Bの確認の記録を評価すること
(品質管理の不備に起因する品質情報を得た場合の実地確認含む)

※製造業者等における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医薬品の製造販売業者が負うものである。

Hyogo Prefecture

兵庫県からの伝達事項

38

● 外部委託先の管理

その他必要な事項

- ・ KPI (重要業績評価指標)
- ・ KPIがない場合
 - (ア) 製造品目数、出荷ロット数、出荷不可となったロット数
 - (イ) 回収品目数及びロット数
 - (ウ) 製造所起因の品質情報の件数
 - (エ) 逸脱の件数
 - (オ) OOSの件数
 - (カ) 変更案件数 (処理中/完了済)
 - (キ) GMP調査、定期的な確認の履歴
 - (ク) CAPA
- ・ 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

Hyogo Prefecture

兵庫県からの伝達事項

39

● 輸出用医薬品の証明書の発給

- ①輸出用の医薬品等を製造する場合
製造開始時及び5年ごとに輸出用医薬品適合性調査申請
(MRA締結国への輸出、GMP証明の発給を申請しない品目を除く)
- ②輸出用医薬品等の証明書の発給を申請する場合
2年以内に、同等の製造工程で実地によるGMP調査が実施されている
→申請等は不要

2年以内に、同等の製造工程で実地によるGMP調査が実施されていない
→**輸出用医薬品適合性調査申請 (手数料あり)**

(令和3年7月13日付け薬生薬審発0713第1号・薬生監麻発0713第8号 記5(2))

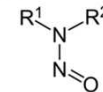
Hyogo Prefecture

兵庫県からの伝達事項

40

● ニトロソアミン類の混入リスクへの対応

- ・ 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
(R3.10.8付け3課長通知)
- ・ 「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」に関する 質疑応答集 (Q&A) について
(R4.12.22付け事務連絡)
- ・ 「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」の一部改正について
(R5.8.4付け事務連絡)



ニトロソ基がアミンに結合した化学構造を有する一群の化合物を指す。(上記参照)
主にアミンと亜硝酸のニトロ化反応により生成する。

Hyogo Prefecture

41 兵庫県からの伝達事項

● ニトロソアミン類の混入リスクへの対応

- 対象医薬品
 - 化学合成された医療用医薬品、要指導医薬品、一般用医薬品
 - 生物製剤等の一部（ニトロソアミン類混入リスクの高いもの）
※人の身体に直接使用されない医薬品等は対象外
- 確認事項
 - ニトロソアミン類の混入リスクを評価（R5.4.30まで）
 - 混入リスクのある品目の混入量を適切なロット数にて測定
（限度値を超える場合は、速やかに監視指導・麻薬対策課に報告）
 - 限度値を超えるニトロソアミン類の混入が確認された品目については、リスク低減措置を講じること（R6.10.31まで）

※知事承認品目も同様の措置が必要です

Hyogo Prefecture

42 兵庫県からの伝達事項

● 医薬品製造業者の製造管理及び品質管理に係る実態調査

令和6年3月7日付け薬第1959号
目的：各製造所の状況を把握し、今後のGMP調査計画の参考情報とする。

- 製造品目名称、ロット数、GMP適用の有無
- 重大な逸脱又は不適合の有無と概要
- 製造工程の改良やスケールアップの有無と概要
- 製造所に起因する回収の有無と概要
- 従業員数（製造部門： QC部門： QA部門： ）

※ 2023年1月1日から2023年12月31日までの事象

※ 回答期限 **令和6年5月31日（金）**

※ 回答様式は定めていません。

Hyogo Prefecture

43 兵庫県からの伝達事項

● 要指導・一般用医薬品に係る元素不純物の取扱い

日局17-2

一般試験法
2.66 元素不純物試験法

参考情報

G1 製剤中の元素不純物の管理
(ICH-Q3Dガイドラインに相当)

↓

日局18

一般試験法
2.66 元素不純物

+

新規通則34

(通則34)
日本薬局方の製剤は、原則として一般試験法の元素不純物に係る規定に従って適切に管理を行う。また、製剤、原薬及び添加剤などにおいて、当該管理を行った場合には、医薬品各条などで規定された重金属、ヒ素など元素不純物の管理は要しない。

Hyogo Prefecture

44 兵庫県からの伝達事項

● 要指導・一般用医薬品に係る元素不純物の取扱い

- 要指導・一般用医薬品に係る元素不純物の取扱いについて
(R4.12.12付け薬生薬審発1212第5号)
- 要指導・一般用医薬品に係る元素不純物の取扱いに関する質疑応答集（Q & A）について（R4.12.12付け事務連絡）

(適用範囲)

- 日局品製剤
第十八改正日本薬局方の一般試験法<2.66>元素不純物 I.2.で規定される範囲
- 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。
- ②以外の局外品製剤
適用しない。

兵庫県からの伝達事項

● 要指導・一般用医薬品に係る元素不純物の取扱い

(適用時期)

- ①で示す製剤のうち薬局方の通則34を適用する製剤
- ・令和6年6月30日まで
- ・「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」H27.9.30付け薬食審査発0930第4号)
- ・薬局方の規定に基づき、ICH-Q3Dを踏まえた元素不純物の管理

(既承認品目の取扱い)

- ・目的が重複する「規格及び試験方法」欄のみ削除
→軽微変更届
- ・「製造方法」欄の変更が生じる場合は承認事項一部変更承認申請
- ・管理閾値を超える場合
→添加剤の変更や製造工程等の見直し等を行う
- または潜在するリスクに応じて、規格及び試験方法を設定した上で一変申請
- ・設定PDE値を超える場合
→令和6年6月30日までに改正後の基準に改めて管理

兵庫県からの伝達事項

● 要指導・一般用医薬品に係る元素不純物の取扱い

Q29：令和4年12月12日付け薬生薬審発1212第5号医薬品審査課長通知「要指導・一般用医薬品に係る元素不純物の取扱いについて」別添1(1)①で示す日局品製剤のうち別添2(1)～(3)による対応が令和6年6月30日までに完了しない品目の対応はどのようにすれば良いか。

A29：薬局方の通則33に基づく管理が必要である。
薬局方の通則33に係る規定に基づき、薬局方の医薬品各条で規定する重金属の規格(以下「重金属規格」という。)やヒ素等の個別金属規格(以下「個別金属規格」という。)に従い管理することとし、令和6年6月30日までに【規格及び試験方法】欄の備考欄に「第十八改正日本薬局方の医薬品各条に基づく重金属規格及び個別金属規格試験を実施する」旨を記載する軽微変更届出を行うこと。なお、その場合も、引き続き別添2(1)～(3)による対応の検討を行うこと。対応の検討の結果、期限後に元素不純物管理を行うこととした場合、対応方法については、当局に事前に相談すること。

Q33：「判断に迷う場合は審査当局に相談の上で対応すること。」とあるが、相談を希望する場合、どの相談区分で申し込むことが可能か。

A33：当面の間、新一般用医薬品開発妥当性相談で対応するため、事前相談を申し込むこと。

兵庫県からの伝達事項

● 令和6年度の更新調査

令和6年(2024年)度中(R6.4.1～R7.3.31)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。

兵庫県からの伝達事項

● 令和6年度の更新調査について

共通

- ・調査時期の依頼は個別に電話連絡します。
- ・調査日が決まり次第、更新申請書を提出してください。
- ・**令和3年8月1日以降に責任役員に変更がなく**、変更届を提出していない場合は、明示化(=台帳整備)するための変更届を合わせて提出してください。
- ※令和3年8月17日事務連絡

例：変更事項 薬事に関する業務に責任を有する役員
申請者の欠格条項

変更前 記載不要
変更後 **要記載**
変更年月日 令和3年8月1日

Hyogo Prefecture

49

兵庫県からの伝達事項

- 令和6年度の更新調査について

必要な書類

◎ 製造販売業

- ・更新申請書（鑑+入力データ）1部
- ・申請データ
- ・事務所の付近の略図*
- ・事務所敷地内の建物の配置図*
- ・許可証
- ・手数料（兵庫県証紙または電子納付）
- ・（必要に応じて）控え用返信用封筒、許可証用返信用封筒

* 紙と電子データを提出してください。

Hyogo Prefecture

50

兵庫県からの伝達事項

- 令和6年度の更新調査について

必要な書類

◎ 製造業

- ・更新申請書（鑑+入力データ）1部
- ・申請データ
- ・構造設備の概要一覧表*
- ・製造所の付近の略図*
- ・製造所敷地内の建物の配置図*
- ・製造所の平面図*
- ・製造設備器具の一覧表*

Hyogo Prefecture

51

兵庫県からの伝達事項

- 令和6年度の更新調査について

必要な書類

◎ 製造業

- ・試験検査設備器具の一覧表*
- ・他の機関等の利用概要*
- ・他の試験検査設備を利用する場合は利用関係を証する書類*
- ・品目の一覧表及び製造工程に関する書類*
- ・許可証
- ・手数料（兵庫県証紙または電子納付）
- ・（必要に応じて）控え用返信用封筒、許可証用返信用封筒

* 紙と電子データを提出してください。

Hyogo Prefecture

52

兵庫県からの伝達事項

- 令和6年度の更新調査について

必要な書類

◎ GMP調査（定期）

- ・申請書（鑑+入力データ）1部
- ・申請データ
- ・手数料（兵庫県証紙または電子納付）
- ・宣誓書
- ・（必要に応じて）控え用返信用封筒、許可証用返信用封筒
- ・代表品目の承認書（一変・軽変等を含む。）の写し*

※対象製造所での最新の製造方法、規格及び試験方法等を含むこと

兵庫県からの伝達事項

● 令和6年度の更新調査について

必要な書類

◎GMP調査（定期）

- ・医薬品等適合性調査 製造所概要（定期）*
- ・代表品目の選定理由書*

●GMP組織図*

- ・代表品目の製造工程に関する資料*
 - ①申請品目に係る製造工程のフロー図
 - ②工程内試験検査項目及び工程管理値
 - ③承認書に記載していないAPI、中間製品及び製品の規格
 - ④製造記録の写し（1ロット分）
 - ⑤試験記録の写し（1ロット分）
 - ⑥標準的仕込量が分かる資料（医薬品製品標準書）

兵庫県からの伝達事項

● 令和6年度の更新調査について

必要な書類

◎GMP調査（定期）

- ・文書管理一覧（文書体系図）*
- ・代表品目に係るバリデーション一覧（空調・製造用水設備等を含む。）*
- ・変更・逸脱・品質情報処理一覧（概ね2年分）*
 - ※ 重大な逸脱については、代表品目以外の場合であっても記載してください。
- ・空調・製造用水配管図（模式図）*
- ・製造所平面図（人・資材等の各種動線、環境管理の区分、室間差圧の状況がそれぞれ明らかなもの）*

兵庫県からの伝達事項

● 令和6年度の更新調査について

必要な書類

◎GMP調査（定期）

- ・医薬品品質システムに関する資料*
 - ・マネジメントレビュー概要が分かる資料*

（①直近の実施日、②実施頻度、③照査者、④照査項目の内容を少なくとも含むこと。）
 - ・製品品質の照査に関する資料*
 - ※ 代表品目について、直近2回分の製品品質の照査の報告書の概要部分の写しを提出してください。
 - ・（該当製品の場合）プロセスシミュレーションテストに関する資料*
 - ・過去のGMP調査時に改善計画として提出していた事項の改善結果と根拠資料*
- *電子データを提出してください。

兵庫県からの伝達事項

● 申請等手続きについて

今後の申請・届出等の際には、添付資料（紙）と添付資料（電子データ：ワード形式、エクセル形式、PDF形式等）を合わせて提出してください。

申請データを格納する電磁的記録媒体はフロッピーディスクからCD-ROM（JIS X 6281号に適合する120ミリメートル再生専用形光ディスク）に移行してください。

電子納付については、兵庫県HPにてご確認ください。

<https://web.pref.hyogo.lg.jp/kf18/yakumuka/tesuuryouden/sinouhu.html>