

最近の薬事行政について

-兵庫県におけるGMP調査の現状-

医薬品に関する研修会
令和7年3月7日

兵庫県保健医療部薬務課

齊藤 翔太

Contents

兵庫県のGMP調査体制	01
兵庫県の医薬品製造業業態数等	03
兵庫県からの伝達事項	06
兵庫県のGMP調査時の指導事例	33

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 5名）

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

実施または書面

※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

兵庫県の医薬品製造業業態数等

● 医薬品製造業 推移

	2023	2024	2025
医薬品製造業	127	125	122
(GMP 該当施設)	84	85	85

※2023、2024は4月1日現在値 2025は2月1日現在値

2025.2.1の内訳（重複あり）

無菌 6施設 一般 85施設 包装・表示・保管 39施設

兵庫県の医薬品製造業業態数等

● GMP調査 推移

	2022年度	2023年度	2024年度
GMP調査件数	60	44	53
(実地)	36	23	39
(書面)	24	21	14

※2024年度は令和7年2月1日現在値

兵庫県の医薬品製造業業態数等

● 医薬品製造販売業 推移

	2023	2024	2025
第1種 (処方せん医薬品)	7	7	7
第2種 (処方せん以外医薬品)	23	22	22

※2023、2024は4月1日現在値 2025は2月1日現在値

兵庫県からの伝達事項

- ・医薬品医療機器等法等の一部改正
- ・第十八改正日本薬局方第二追補
- ・輸出用医薬品の証明書の発給
- ・OTC医薬品の原薬のうち、
GMP省令適用医薬品を製造する製造所への依頼事項
- ・無通告査察に関する依頼事項
- ・後発医薬品製造販売業者等における自主点検
- ・合同模擬査察に関する依頼事項
- ・ニトロソアミン類の混入リスクへの対応

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等の一部を改正する法律案の概要

第217回国会（令和7年常会）

厚労省提出法律案より抜粋

改正の趣旨

不正事案の発生等に伴う医薬品の供給不足や創薬環境の変化等の状況に対応し、引き続き品質の確保された医薬品等を国民に迅速かつ適正に提供していくため、医薬品等の品質及び安全性の確保の強化、医療用医薬品等の安定供給体制の強化等、より活発な創薬が行われる環境の整備、国民への医薬品の適正な提供のための薬局機能の強化等の必要な措置を講ずる。

改正の概要

1. 医薬品等の品質及び安全性の確保の強化【医薬品医療機器等法】

- ① 製造販売業者における医薬品品質保証責任者及び医薬品安全管理責任者の設置を法定化する。
- ② 指定する医薬品の製造販売業者に対して、副作用に係る情報収集等に関する計画の作成、実施を義務付ける。
- ③ 法令違反等があった場合に、製造販売業者等の薬事に関する業務に責任を有する役員の変更命令を可能とする。

2. 医療用医薬品等の安定供給体制の強化等【医薬品医療機器等法、医薬基盤・健康・栄養研究所法、麻向法、医療法】

- ① 医療用医薬品の供給体制管理責任者の設置、出荷停止時の届出義務付け、供給不足時の増産等の必要な協力の要請等を法定化する。また、電子処方箋管理サービスのデータを活用し、需給状況のモニタリングを行う。
- ② 製造販売承認を一部変更する場合の手続について、変更が中程度である場合の類型等を設ける。
- ③ 品質の確保された後発医薬品の安定供給の確保のための基金を設置する。

3. より活発な創薬が行われる環境の整備【医薬品医療機器等法、医薬基盤・健康・栄養研究所法】

- ① 条件付き承認制度を見直し、臨床的有効性が合理的に予測可能である場合等の承認を可能とする。
- ② 医薬品の製造販売業者に対して、小児用医薬品開発の計画策定を努力義務化する。
- ③ 革新的な新薬の実用化を支援するための基金を設置する。

4. 国民への医薬品の適正な提供のための薬局機能の強化等【医薬品医療機器等法、薬剤師法】

- ① 薬局の所在地の都道府県知事等の許可により、調剤業務の一部の外部委託を可能とする。
- ② 濫用のおそれのある医薬品の販売について、販売方法を見直し、若年者に対しては適正量に限って販売すること等を義務付ける。
- ③ 薬剤師等による遠隔での管理の下で、薬剤師等が常駐しない店舗における一般用医薬品の販売を可能とする。

施行期日

公布後6月以内に政令で定める日（ただし、3①②及び4②は公布後1年以内に政令で定める日、1①②③、2①の一部及び4①③は公布後2年以内に政令で定める日、2②は公布後3年以内に政令で定める日）

安定供給確保マネジメントシステムの構築について

～これまでの議論を踏まえた整理～

- 医療用医薬品の安定供給体制の確保に向けて、次のような取組みを検討することとしてはどうか。

平時：供給不安発生前

有事：供給不安発生後

個々の企業における
安定供給確保

需給状況の把握・調整

供給不安解消策

製薬企業における
安定供給確保に
向けた体制整備

- 安定供給の確保のため、製薬企業に対し、手順書等の整備や、一定の在庫や生産管理等(安定供給確保措置)を、法令上の遵守事項とする。

- 特に、安定供給確保措置の遵守を徹底とともに、厚生労働省からの要請等への適切な対応を担保する観点から、安定供給責任者の設置については、法令上の義務とする。

供給不安の迅速な把握／報告徴収／協力要請

- 供給不安報告・供給状況報告を法令に位置づけ、その徹底を求める。
- 現在、供給不安報告・供給状況報告等を受けた厚生労働省は、
 - ・ 製薬企業、卸等に、供給状況に関する報告徴収を求めるとともに、
 - ・ 製薬企業、卸、医療機関、薬局等に必要な協力要請を行っているが、こうした対応も法令に位置づけることとする。

安定確保医薬品の供給確保要請

- 安定確保医薬品を法令に位置づけることとする。※指定時からの状況を踏まえ必要な見直しを行う。
- 安定確保医薬品について、供給不足のおそれがある場合、法令上、感染症対策物資と同様に、次のような措置を講ずることができるようとともに、サプライチェーン強靭化の観点から必要な要請を行えることとする。
 - ・ 生産促進等の要請 (A・Bを想定)
 - ・ 報告徴収 (平時からのモニタリング) (A・B・Cを想定) ※実際の対象医薬品は、おって検討。

需給データを活用したモニタリングの実施

- 電子処方箋システムや平時からのモニタリングのデータを活用し、費用対効果も踏まえつつ供給不安の兆候や市場全体の供給状況を把握する取組を検証・実施する。

17	第二条	(定義)
16	(略)	
15		この法律で「特定医薬品」とは、医薬品のうち、次に掲げる医薬品以外の医薬品（専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。）をいう。
14	第四条第五項第三号に規定する要指導医薬品	
13	第四条第五項第四号に規定する一般用医薬品	
12	三	薬局開設者が当該薬局における設備及び器具をもつて製造し、当該薬局において直接需要者に販売し、又は授与する医薬品（体外診断用医薬品を除き、厚生労働大臣の指定する有効成分以外の有効成分を含有しない医薬品に限る。）
11	四	その他製造販売又は販売の状況を把握する必要がないものとして厚生労働省令で定める医薬品

特定医薬品（≠医療用医薬品）の定義に関する条文が新設（予定）

(特定医薬品供給体制管理責任者の設置及び遵守事項)

第十八条の二の二 特定医薬品の製造販売業者は、厚生労働省令で定めるところにより、その製造販売をする特定医薬品に関する製造販売の計画の策定、当該特定医薬品の供給状況の調査並びに製造業者及び第三十四条第五項に規定する卸販売業者その他の当該特定医薬品の供給に係る関係者との連絡体制の整備その他の当該特定医薬品の供給体制の管理（以下「供給体制の管理」という。）の統括を行わせるために、特定医薬品供給体制管理責任者を置かなければならない。

2 特定医薬品供給体制管理責任者は、特定医薬品の供給体制の管理の統括を公正かつ適正に行うために必要があるときは、製造販売業者に対し、意見を書面により述べなければならない。

3 特定医薬品供給体制管理責任者が行う特定医薬品の供給体制の管理の統括のために必要な業務及び特定医薬品供給体制管理責任者が遵守すべき事項については、厚生労働省令で定める。

4 特定医薬品供給体制管理責任者は、第二項に規定する義務及び前項に規定する厚生労働省令で定める業務を遂行し、並びに同項に規定する厚生労働省令で定める事項を遵守するために必要な能力及び経験を有する者でなければならない。

(特定医薬品の製造販売業者の遵守事項等)

第十八条の二の三 厚生労働大臣は、厚生労働省令で、特定医薬品

の供給体制の管理の実施方法、特定医薬品供給体制管理責任者の義務の遂行のための配慮事項その他特定医薬品の製造販売業者が供給体制の管理に関する業務に関し遵守すべき事項を定めることができる。

2 特定医薬品の製造販売業者は、前条第二項の規定により述べられた特定医薬品供給体制管理責任者の意見を尊重するとともに、法令遵守のために措置を講ずる必要があるときは、当該措置を講じ、かつ、講じた措置の内容（措置を講じない場合にあつては、その旨及びその理由）を記録し、これを適切に保存しなければならない。

特定医薬品の
製造販売業者の遵守事項等
に関する条文が新設（予定）

特定医薬品供給体制管理責任者の
設置及び遵守事項
に関する条文が新設（予定）

(特定医薬品の製造販売業者の法令遵守体制)

第十八条の二の四 特定医薬品の製造販売業者は、特定医薬品の供給体制の管理に関する業務を適正に遂行することにより、薬事に関する法令の規定の遵守を確保するために、厚生労働省令で定めることにより、次に掲げる措置を講じなければならない。

- 一 特定医薬品の供給体制の管理に関する業務について、特定医薬品供給体制管理責任者が有する権限を明らかにすること。
- 二 特定医薬品の供給体制の管理に関する業務の遂行が法令に適合することを確保するための体制、当該製造販売業者の薬事に関する業務に責任を有する役員及び従業者の業務の監督に係る体制その他の製造販売業者の供給体制の管理に関する業務の適正を確保するために必要なものとして厚生労働省令で定める体制を整備すること。

- 三 特定医薬品供給体制管理責任者その他の厚生労働省令で定める者に特定医薬品の供給体制の管理を行わせるために必要な権限の付与及びこれらの者が行う業務の監督その他の措置
 - 四 前三号に掲げるもののほか、特定医薬品の製造販売業者の従業者に対して法令遵守のための指針を示すことその他の製造販売業者の供給体制の管理に関する業務の適正な遂行に必要なものとして厚生労働省令で定める措置
- 特定医薬品の製造販売業者は、前項各号に掲げる措置の内容を記録し、これを適切に保存しなければならない。

背景等

令和元年改正医薬品医療機器等法の検討規定に基づき、改正法の施行状況を踏まえた更なる制度改善に加え、人口構造の変化や技術革新等により新たに求められる対応を実現する観点から、令和6年4月以降、関係業界へのヒアリングを含め計10回にわたり検討を行い、令和7年1月10日にとりまとめを公表。

具体的な方策

①医薬品等の品質確保及び安全対策の強化、②品質の確保された医療用医薬品等の供給、③ドラッグ・ラグやドラッグ・ロス解消に向けた創薬環境・規制環境の整備、④薬局機能・薬剤師業務のあり方の見直し及び医薬品の適正使用の推進について、それぞれ次のような見直しを行うことが必要。

①医薬品等の品質確保及び安全対策の強化

※法改正事項以外のものを除く。以下同じ。

1. 製造販売業者等による品質保証責任の明確化等

- 医薬品等の製造販売業者等に対し、責任役員が原因で薬事に関する法令違反が生じた場合等、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために特に必要な場合には、当該責任役員の変更を命じることができるようとする。
- 医薬品製造販売業者に対し、製造所における製造管理及び品質管理の定期的な確認及び情報の収集や、品質保証責任者の設置を義務付ける。
- 医薬品製造業者に対し、承認申請時に限らず製造管理・品質管理上の基準の遵守を義務付ける。

2. 医薬品安全管理責任者の設置その他の製造販売後安全管理

- 医薬品製造販売業者に対し、医薬品リスク管理計画の作成及び当該計画に基づくリスク管理の実施や、安全管理責任者の設置を義務付ける。
- リアルワールドデータのみによる再審査又は使用成績評価の申請が可能であることを明確化する。

3. GMP適合性調査の見直し

- 製造所のリスク評価を行い、低リスクと評価された場合は調査不要とし、製造管理・品質管理上のリスクの高い製造所に対しては高頻度で実地調査を行えるようにする。

4. 国家検定制度の合理化

- 実地試験によらずに、書面審査のみによる検査に合格した場合であっても医薬品等の販売等を可能とする。

5. 感染症定期報告制度の見直し

- 定期的な報告ではなく、再生医療等製品又は生物由来製品のリスクが高い場合に速やかに評価・検討結果の報告を求めるとともに、報告対象がない場合は報告を不要とする。

6. 体外診断用医薬品の特性を踏まえた性能評価

- 体外診断用医薬品の市販後の性能担保のため、製造販売業者に対し、情報収集、評価、報告を義務付けるとともに、市販後の性能が担保されない場合には承認を取り消す仕組みを導入する。

7. 医薬品製造管理者等の要件の見直し

- 医薬品及び体外診断用医薬品の製造管理者について、薬剤師を置くことが著しく困難であると認められる場合は薬剤師以外の技術者をもって代えることができる特例を設ける。

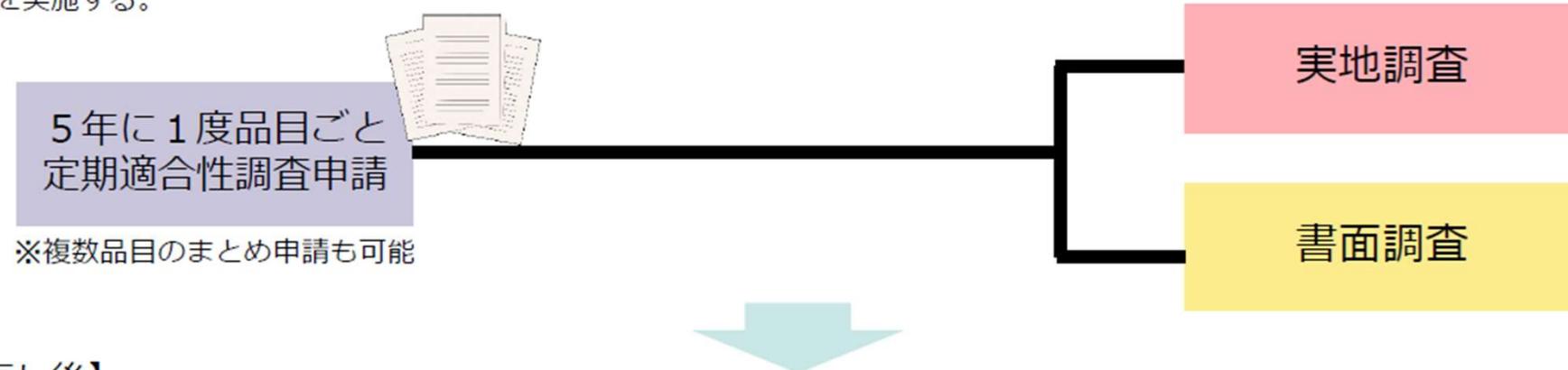
8. 登録認証制度の安定的な運用に向けた制度の見直し

- 登録認証機関が製造販売業者に対して行う実地調査にPMDAが立ち会って助言を行えるようにするとともに、業務の休廃止に関する規定を整備する。

定期適合性調査の見直しイメージ①

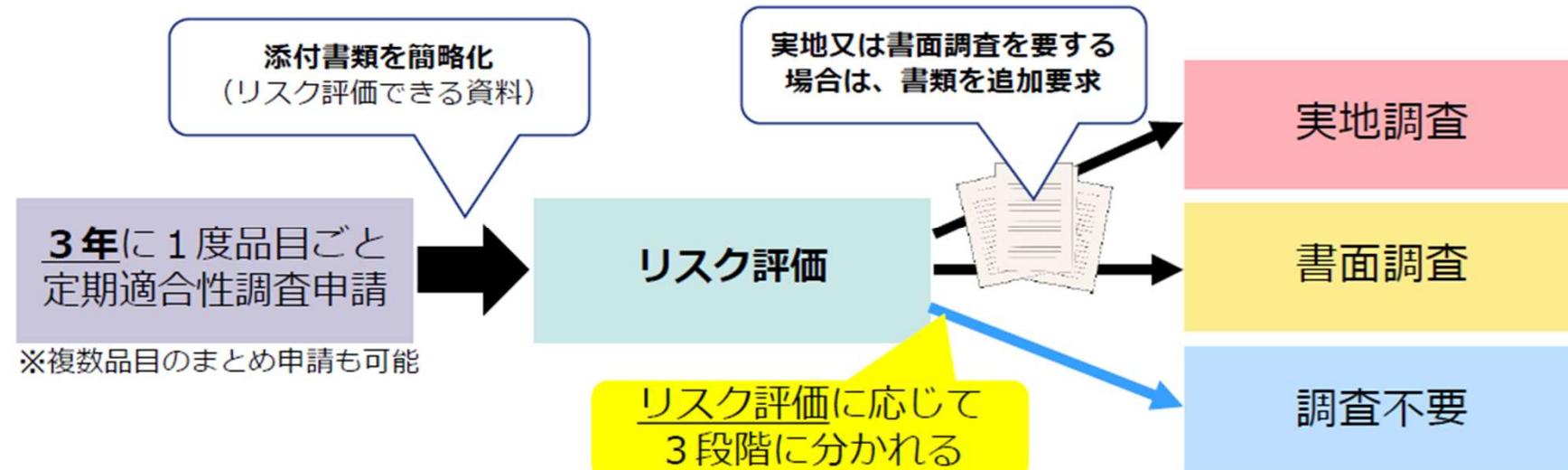
【現行】

- 現行の定期GMP適合性調査制度においては、医薬品等の製造販売業者は、品目毎に定期的（5年に1度）に、書面又は実地の調査を受けなければならない（法第14条第7項）とされており、行政は製造販売業者からの定期適合性調査申請を受けて、書面又は実地の調査を実施する。



【見直し後】

- 調査頻度を3年に1度に変更するとともに、定期適合性調査申請時に企業が提出する資料を簡略化した上で、行政は、申請資料に基づき高リスクと評価した製造所から優先的に、実地調査を実施する。低リスクと評価した製造所で製造される品目については、当該申請に基づく調査（実地・書面）は不要とする。



兵庫県からの伝達事項

・第十八改正日本薬局方第二追補

【主な改正点】

- 一般試験法（新たな試験法の追加及び試験法の改正、標準品の追加と削除並びに製造期間の変更、試薬・試液の新規収載と改正、クロマトグラフィー用担体／充填剤の新規収載）
- 医薬品各条の新規収載、削除及び改正
- 参照紫外可視吸収スペクトルの追加
- 参照赤外吸収スペクトルの追加と削除

（令和6年6月28日付け医薬発0628第7号を参照）

兵庫県からの伝達事項

・第十八改正日本薬局方第二追補

一般試験法<2.46>残留溶媒の一部改正

- ・クラス2の溶媒にシクロペンチルメチルエーテル、*t*-ブチルアルコールが追加された
- ・クラス3の溶媒に2-メチルテトラヒドロフランが追加された
- ・「II 残留溶媒の確認、定量法」において、上記の溶媒追加に伴い残留溶媒クラス2D標準品、クラス2E標準品がそれぞれ追加された

(経過措置)

令和7年12月31日まで → 今年中の対応が必要

兵庫県からの伝達事項

・第十八改正日本薬局方第二追補

一般試験法<2.66>元素不純物の一部改正

- ・経口製剤、注射剤及び吸入剤のPDE値に加え、皮膚に適応する製剤（皮膚適用製剤）のPDE値及びCTCL（皮膚及び経皮濃度限度値）が追加された
- ・金、銀及びニッケルのPDE値が修正された
- ・「表2.66-2 リスクアセスメントにおいて考慮すべき元素」及び「表2.66-3 オプション1についての元素不純物許容濃度」が改正された

（経過措置）

新薬局方に収められている医薬品については、令和9年6月30日までの間は、新薬局方一般試験法の部2.66元素不純物の条の規定にかかわらず、なお従前の例によることができる。

兵庫県からの伝達事項

・第十八改正日本薬局方第二追補

一般試験法<9.62>計量器・用器の一部改正

- ・はかり（天秤）の定義が「各桁までの読み取りが可能なもの」であることが明確になった
- ・はかり（天秤）の要件として、国際単位系（SI）トレーサブルな校正が実施されていること、及び、性能に関する要件（繰返し性及び正確さ（真度））を満たすことが規定された
- ・最小計量値が定義された
- ・性能に関する要件（繰返し性及び正確さ（真度））の確認を「定期的」に行うことになった
- ・分銅の要件が追加された

（経過措置）

令和7年12月31日まで → 今年中の対応が必要

兵庫県からの伝達事項

・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))

兵庫県からの伝達事項

- OTC医薬品の原薬のうち、
GMP省令適用医薬品を製造する製造所への依頼事項

標記の製造所については、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(1)において、適合性調査又は適合性確認に係る申請を要しないことが示されています。

本県ではそのような製造所においても、積極的にGMP適合性調査を実施しています。

該当する場合は、製造業許可更新申請時に申し出ください。事前資料は実地調査2週間前までに電子データで提出いただくようお願いします。

兵庫県からの伝達事項

- ・ OTC医薬品の原薬のうち、
GMP省令適用医薬品を製造する製造所への依頼事項

【事前資料】

- ・ 医薬品等適合性調査 製造所概要（定期）*
- ・ 代表品目の承認書（一変・軽変等を含む。）の写し*
※製造販売業者から入手できれば。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。
- ・ 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

- ・ OTC医薬品の原薬のうち、
GMP省令適用医薬品を製造する製造所への依頼事項

【事前資料】

- ・ 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

- ・ OTC医薬品の原薬のうち、
GMP省令適用医薬品を製造する製造所への依頼事項

【事前資料】

- ・ 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。
- ・ 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

・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。

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あらかじめ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

● 後発医薬品製造販売業者等における自主点検

経緯

令和3年に発生した後発医薬品を製造する医薬品製造業者への行政処分以降

- ・医薬品製造業者等に対する法令遵守体制の義務付け
- ・無通告立入検査の強化等の行政による対応
- ・日本ジェネリック製薬協会傘下企業等による自主点検
→ 後発医薬品製造業者等における不正製造に係る行政処分が令和3年以降も複数発生

令和6年4月5日付け3課長通知

後発医薬品への信頼性確保を図るため、後発医薬品製造販売業者等に対し、製造方法及び試験方法の実態が承認書の内容等に即したものとなっているか令和6年10月31日までに点検し所管する都道府県と日本製薬団体連合会へ報告すること

兵庫県からの伝達事項

- 後発医薬品製造販売業者等における自主点検



第18回医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議

令和6年11月18日

資料
2

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
実態の整合性に係る自主点検取組み結果について

2024年11月18日

日本製薬団体連合会 安定確保委員会

委員長 梶山健一

自主点検の結果①



- 対象企業172社全社が自主点検を完了。品目数ベースでは、点検対象の8,734品目全品目で自主点検を完了。

○自主点検を完了した8,734品目の承認書と実態との整合/不整合の結果（2024年11月18日現在）

品目数 (割合)	(1) 承認書と製造等実態との相違なし、 として報告された品目数	(2) 承認書と製造等実態との相違あり、 として報告された品目数	
		(2) のうち、重大な相違（品質、安全性等への影響から、回収対応も検討する必要がある相違）として報告された品目数	(2) のうち、重大な相違以外の相違として報告された品目数
①薬事対応不要の品目数	4,938品目	-	-
②必要な薬事対応が終了した品目数	-	0品目	184品目
③必要な薬事対応を実施中の品目数	-	0品目	3,272品目
④薬事対応が必要か否か行政に相談中の品目数	-	0品目	340品目
①～④計	4,938品目 (56.5%)	0品目 (0.0%)	3,796品目 (43.5%)

兵庫県からの伝達事項

● 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

兵庫県
令和7年度開催

兵庫県からの伝達事項

● 合同模擬査察に関する依頼事項

G Q P/Q M S 体制・G V P 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、G Q P/Q M S 体制及びG V P 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

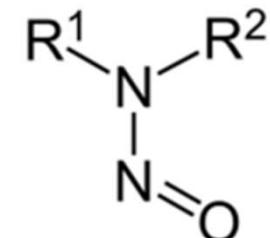
都道府県、厚生労働省、PMDA

10～20名程度

兵庫県からの伝達事項

● 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。(上図参照)

主にアミンと亜硝酸のニトロソ化反応により生成する。

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
 - (1) 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
 - (2) 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
 - (1) ニトロソアミン類の混入リスクを評価（R5.4.30まで）
 - (2) 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)
 - (3) 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、リスク低減措置を講じること—~~(R6.10.31まで)~~
(R7.8.1まで)

※知事承認品目も同様の措置が必要です

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

- ・「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」の実施期限延長について
(R6.7.30付け3課長通知)
- ・ニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検に基づくリスク管理措置に係る薬事手続について
(R6.12.26付け3課通知)
- ・「ニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検に基づくリスク管理措置に係る薬事手続について」に関する質疑応答集（Q & A）について
(R6.12.26付け事務連絡)

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● はじめに

GMP調査の中で気がついた点について、演者の見解に基づきご紹介するものです。

指摘事項とするかは製造所の管理体制や製品品質への影響等を踏まえて判断するため、ご紹介した内容が一律に指摘事項となるものではありません。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● 判断基準等

GMP省令

医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令
(H16年厚生労働省令第179号)

公布通知

医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令
の一部改正について (R3.4.28 薬生監麻発0428第2号)

GMP事例集

GMP事例集 (2022年版) について (R4.4.28 事務連絡)

品質管理運用通知

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 (R4.4.28 薬生監麻発0428第2号)

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● 判断基準等

ICH-Qシリーズ

原薬GMPのガイドラインについて(H13.11.2医薬発第1200号) 等

PIC/S GMPガイドライン

PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について (H24.2.1事務連絡)

無菌操作法指針

「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」の改訂について(H23.4.20
事務連絡)

最終滅菌法指針

「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」の改訂について(H24.11.9
事務連絡)

生薬及び漢方生薬製剤自主基準

生薬及び漢方生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する基準 (日本製薬団体連
合会自主基準) について(H24.2.16事務連絡)

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● 製造管理（第10条関係）

温度計の校正を自社で購入した標準温度計を用いて実施していたが、標準温度計の校正を購入以降実施していなかった。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● 製造管理（第10条関係）指導根拠 公布通知

製造工程（保管を含む。）に係る計器について、校正を適切に行う（当該製造業者等の責任の下、適切な認証機関等に依頼して行う場合を含む。）とともに、当該校正に関する記録の作成及び保管を要するものであること。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● 製造管理（第10条関係）参考 GMP事例集10-34

〔問〕 GMP省令第10条第9号の「計器の校正」については、どの計器を
どのような方法により校正すればよいのか。また、国家標準が存在する計
量に係るものについては、当該標準への追跡可能性（トレーサビリティ）
の確保がすべて必要なのか。

〔答〕 以下の点を確実にすること。

1. 計器のリストを作成し、校正の必要な計器、校正方法、校正頻度等について、計器の種類、特性、使用目的、使用頻度により、**製品の品質確保への悪影響に起因するリスクを勘案**し、製造業者等として定め、少なくとも**製品の品質に影響を及ぼしうる計器については校正を実施**すること。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● 製造管理（第10条関係）参考 GMP事例集10-34

- 重要な計器については、校正の状態が明らかになるように（例：次回校正実施予定年月日等を記載したラベルの貼付等）すること。校正基準に適合しない計器及び次回校正実施予定年月日を超過した計器には「使用不可」の表示等を行うこと。
- 重要な計器が、その校正において、あらかじめ定められた標準（限界）値から逸脱していた場合には、**前回校正以降に当該計器を用いて製造された製品の品質への影響を評価**し、判定を行い、所要の措置をとること。
- いわゆる国家標準が存在する場合には、当該標準まで追跡することが可能な方法により校正がなされていることが必要であり、いわゆる国家標準が存在しない場合には、校正の根拠について記録すること。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

- 品質管理（第11条関係）

参考品の廃棄時に実残量を確認することなく廃棄していた。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● 品質管理（第11条関係）指導根拠 GMP事例集11-57

[問] GMP省令第11条第1項第5号及び6号において参考品及び保存品の適切な保管が求められるが、管理上留意すべき事項は何か。

[答] 適正な管理状況を客観的に保証するため、次の点などを考慮して、管理の内容について、あらかじめ、手順書等に規定しておくこと。

1. 出納管理を行うこと。使用の都度、**使用年月日、使用者、使用目的、使用量等を記録**し、トレーサビリティを確保すること。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

- 品質管理（第11条関係）指導根拠 GMP事例集11-57
2. 使用後の実際の残量と理論的な残量を比較し、説明できない過不足のないことを確認すること。
 3. 保管期間を経過した残量について適切に廃棄したことを記録すること。

適正な管理状況を客観的に保証できていることを示せることが
できるのか

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● 安定性モニタリング（第11条の2関係）

安定性モニタリングの12箇月時点の結果から、含量については12箇月から24箇月の間に、溶出性については24箇月から36箇月の間に、規格を外れる可能性が認められたにも関わらず、当該医薬品の品質への影響評価やモニタリングポイントを増やす等の措置を実施していなかった。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

- 安定性モニタリング（第11条の2関係）指導根拠 GMP省令第2条第11項

この省令で「安定性モニタリング」とは、定められた保管条件の下で、**製品が有効期間若しくは使用の期限**（以下単に「有効期間」という。）又は**リテスト日までの期間**にわたって**規格に適合しているかどうか**について、継続的に確認することをいう。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● 安定性モニタリング（第11条の2関係）指導根拠 公布通知

上記①の検体を保管し、上記②の試験検査の項目について、適切な間隔で試験検査（外部試験検査機関に依頼して行う場合を含む。）を要するものであること。当該**試験検査を行う間隔**については、その医薬品（最終製品たる医薬品）が**有効期間にわたりて規格に適合しているかどうかを継続的に確認できる**よう適切に設定することが求められる。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● 製品品質の照査（第11条の3関係）

製品品質照査について、手順書に規定された頻度である年1回の実施ができていない状況であった。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

- 製品品質の照査（第11条の3関係）指導根拠 GMP事例集GMP 11の3-3

〔問〕 製品品質の照査結果は、いつまでに製造管理者に報告する必要があるか。

〔答〕 製品品質の照査の目的を果たす上で、支障のない日までに照査を完了し、製造管理者に報告すること。対象品目の製造スケジュールによっても状況は異なるので、一概に期限を想定することはできないが、**製造所において適切に期限を設定**し、当該期日までに照査を完了すること。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● 製品品質の照査（第11条の3関係）参考

製品品質の照査は、なぜ必要なのか？

- ・原料物性の変化等により製造条件等を変更することが望ましい場合があるため。
- ・異常・逸脱の傾向又は好ましくない傾向等が認められた場合には、所要の措置をとる必要性があるため。

→バリデーションにより構造設備、手順、工程等が適切であり、求められる品質の製品が恒常的に得られることを検証した後、**バリデータトされた状態を維持できているかを客観的に保証**するため。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● 製品品質の照査（第11条の3関係）参考

照査の結果・評価

是正措置、予防措置又は再バリデーションの実施の必要性を検討すること。是正措置又は再バリデーションが必要であるとされた場合には、その理由及び内容について記録を作成すること。

→CAPA、変更管理により**バリデートされた状態に改善**するため。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

- 原料等の供給者の管理（第11条の4 関係）

製造販売業者が実施した供給者管理の確認結果を入手しておらず、製造所としての評価も行っていなかった。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● 原料等の供給者の管理（第11条の4 関係）指導根拠 公布通知

原料等の製造管理及び品質管理が適切かつ円滑に行われているかどうかについて**定期的な確認**を要するものであること。

承認医薬品に係る製品の原料等について、その原料等の製造所が承認事項となっている場合には、その製造所が承認事項に従っている旨の確認を含むものであること。

その原料等を使用する製品に係る**製造販売業者との取決め**に基づき、当該製造販売業者がGQP省令第10条第1項第1号の規定により**定期的に確認した結果を共有**することは差し支えないものであること。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

- 原料等の供給者の管理（第11条の4関係）指導根拠 GMP事例集 11の4-6

〔問〕改正省令公布通知第3の18（1）③に「その原料等を使用する製品に係る製造販売業者との取決めに基づき、当該製造販売業者がGQP省令第10条第1号の規定により定期的に確認した結果を共有することは差し支えない」とあるが、製造販売業者より定期的な確認結果の共有を受けた場合にも製造業者等が重複してGMP省令第11条の4第1項第3号の確認を行う必要があるか。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

- 原料等の供給者の管理（第11条の4 関係）指導根拠 GMP事例集 11の4-6

[答] その場合は、製造業者等が自ら確認を行う必要はないが、
製造販売業者より共有された、確認の**記録**及び**製造販売業者が得た必要な品質情報の写し**等の**内容を確認**の上、その**記録を残す**こと。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

- 外部委託業者の管理（第11条の5関係）

外部試験検査機関へ試験委託を行う際、試験委託先としての適正及び能力を確認していなかった。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● 外部委託業者の管理（第11条の5関係）指導根拠 公布通知

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
適性及び能力の確認を要するものであること。

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外国製造医薬品等特例承認取得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は、この限りでないものであること。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

- 外部委託業者の管理（第11条の5関係）指導根拠 GMP事例集 11の5-4

〔問〕 GMP省令第11条の5第2項第1号に外部委託業者との取決めの際、その適性及び能力について確認するとあるが、どのようなことをいうか。

〔答〕 外部委託業務の製品品質への影響の程度等に応じて、**監査（実地又は書面）**、**業者との面談**、又は**業者資料の確認**等を行い、その**結果を文書として残す**等の対応がある。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● バリデーション（第13条関係）

品温確認に使用している温度計について、他製品の製造時にも使用するとのことであったが、温度計の洗浄方法が適正であることを評価していなかった。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● バリデーション（第13条関係）指導根拠 バリデーション指針

洗浄バリデーション製造設備の洗浄作業が、その製造設備で取り扱った製品等の成分残留、その洗浄作業に用いた洗浄剤等の除去について、期待される効果を与えること検証し、文書とする。製品等の成分残留等の限度値については、その製造設備の材質、当該成分の薬理学的・毒性学的評価等の科学的な根拠に基づく設定が求められる。また、洗浄バリデーションで用いる試験方法については、当該成分残量等を適切に検出し又は定量することができる十分な感度及び特異性が求められる。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● バリデーション（第13条関係）指導根拠 GMP事例集13-55

〔問〕 バリデーション指針でいう洗浄バリデーションに関しては、どの程度の範囲まで実施すればよいか。

〔答〕 洗浄バリデーションについては、以下の点に留意して実施すること。

1. **製品等が接触するすべての設備器具について実施すること。**
専用設備においては、製品等の分解物等の生成やキャリーオーバーが否定できない製造工程については、分解物等劣化した残留物等を考慮すること。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● バリデーション（第13条関係）参照 GMP事例集13-55

2. バリデーションの対象となる洗浄方法について、残留物の量が以降に製造する製品のロットサイズを考慮した汚染の限度値以下となることを保証し、バリデートされた洗浄方法を手順書等に反映すること。

3. 洗浄バリデーションに係るバリデーション計画書には、対象とする設備、手順、当該設備に係る製品等、許容水準、モニタリング及び管理を行うためのパラメータ、試験方法、採取する検体の態様並びに当該検体の採取及び表示の方法を記載すること。手順にはサンプル採取箇所、設備洗浄の時間制限（データホールドタイム及びクリーンホールドタイム）を記載すること。バッチごとに洗浄を実施せずにキャンペーン製造を行う場合はその最大長（時間及び／又はバッチ数）を考慮すること。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● バリデーション（第13条関係）参照 GMP事例集13-55

4. 試験方法は、限度値相当の量の残留物を十分に検出することができるよう、分析法バリデーションにより、特異性及び感度を有する妥当なものとすること。

5. 採取方法については、不溶性及び溶解性残留物の両方を検出するために、スワブ法、リンス法又は代替方法(例えば、直接抽出)を適切に含めること。使用する検体採取方法は、洗浄後の設備表面上に残留する残留物の水準を定量的に測定できる方法にすること。

6. 残留物又は汚染物（洗浄剤を含む）の限度値（残留許容限度値）は、次に製造する製品の安全性に基づく基準から設定すること。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● バリデーション（第13条関係）参照 GMP事例集13-55

7. 設備の洗浄作業及び殺菌消毒作業（サニタイゼーション）の手順等の検討に当たっては、当該作業が製品中の微生物数若しくはエンドトキシン量を管理する必要がある場合、又は微生物若しくはエンドトキシンによる汚染が問題となりうる場合には、これらを勘案したものとすること。
8. 洗浄バリデーションを行った洗浄手順は、当該洗浄手順が通常の製造時に有効であることを保証するために、バリデーション後適切な間隔でモニタリングを行うこと。
9. 原薬のように、原料等の残留物や汚染物のキャリーオーバーが精製工程で除去される場合は、原薬の品質への影響をリスク評価した上で、洗浄バリデーションの対象工程を判断すること。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

- 文書及び記録の管理（第20条関係）

自動滴定装置からプリントされた記録紙及び比重計からプリントされた記録紙をクリップに挟んで保管していた。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● 文書及び記録の管理（第20条関係）指導根拠 GMP省令

- 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。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● 文書及び記録の管理（第20条関係）参考 公布通知

欠落がないようとは？

- ・作成段階において欠落がないよう必要なチェックを行う。
- ・作成後において消失、読み取り不能等が生じないよう適切なバックアップを行う。

兵庫県のGMP調査時の指導事例

● 文書及び記録の管理（第20条関係）参考 公布通知

正確な内容であるよう とは？

- ・（作成段階）正確な内容となるよう必要なチェックを行う。
- ・（作成後）内容に不正確な点が判明した場合に必要な訂正を行う。→具体的な訂正理由、訂正日、訂正者（責任の所在）は記載する必要あり。
- ・不正な改変等が生じないよう適切な保全措置をとる。
→例えば、データの上書き及び改ざんを防止する機能

