



平成19年9月25日(火)
日本製薬工業協会・品質委員会
平成19年度GMP事例研究会
大阪会場・メルパルク大阪

改正GMPにおける指摘事項の情報共有化について 「大阪府におけるGMP指摘事項ノート」



大阪府健康福祉部薬務課
医薬品生産グループ
嶋田 慎一

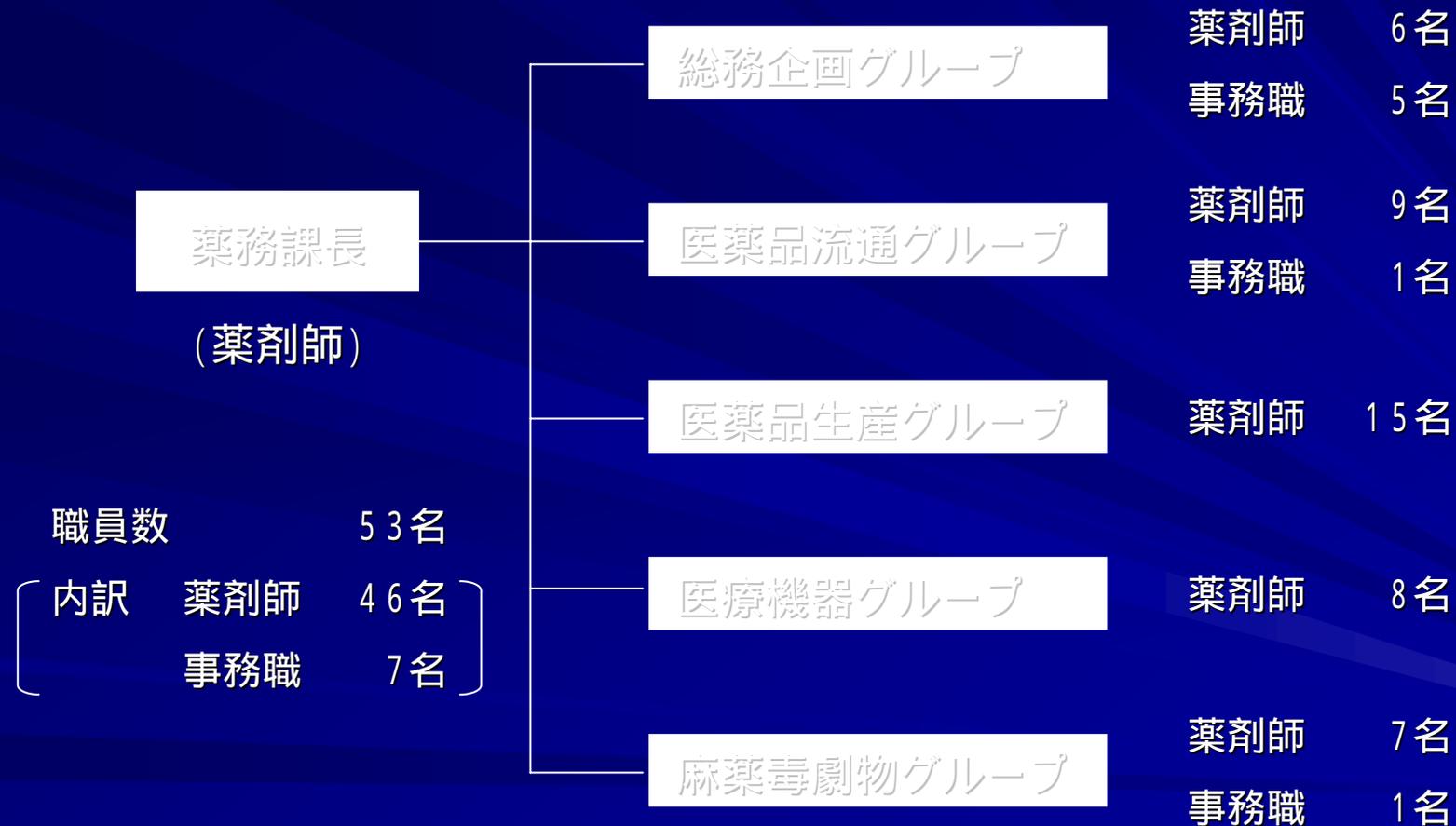
本日の内容

- 1 . 大阪府のGMP行政
- 2 . 大阪府におけるGMP指摘事項ノートについて

1 . 大阪府のGMP行政

薬務課組織図

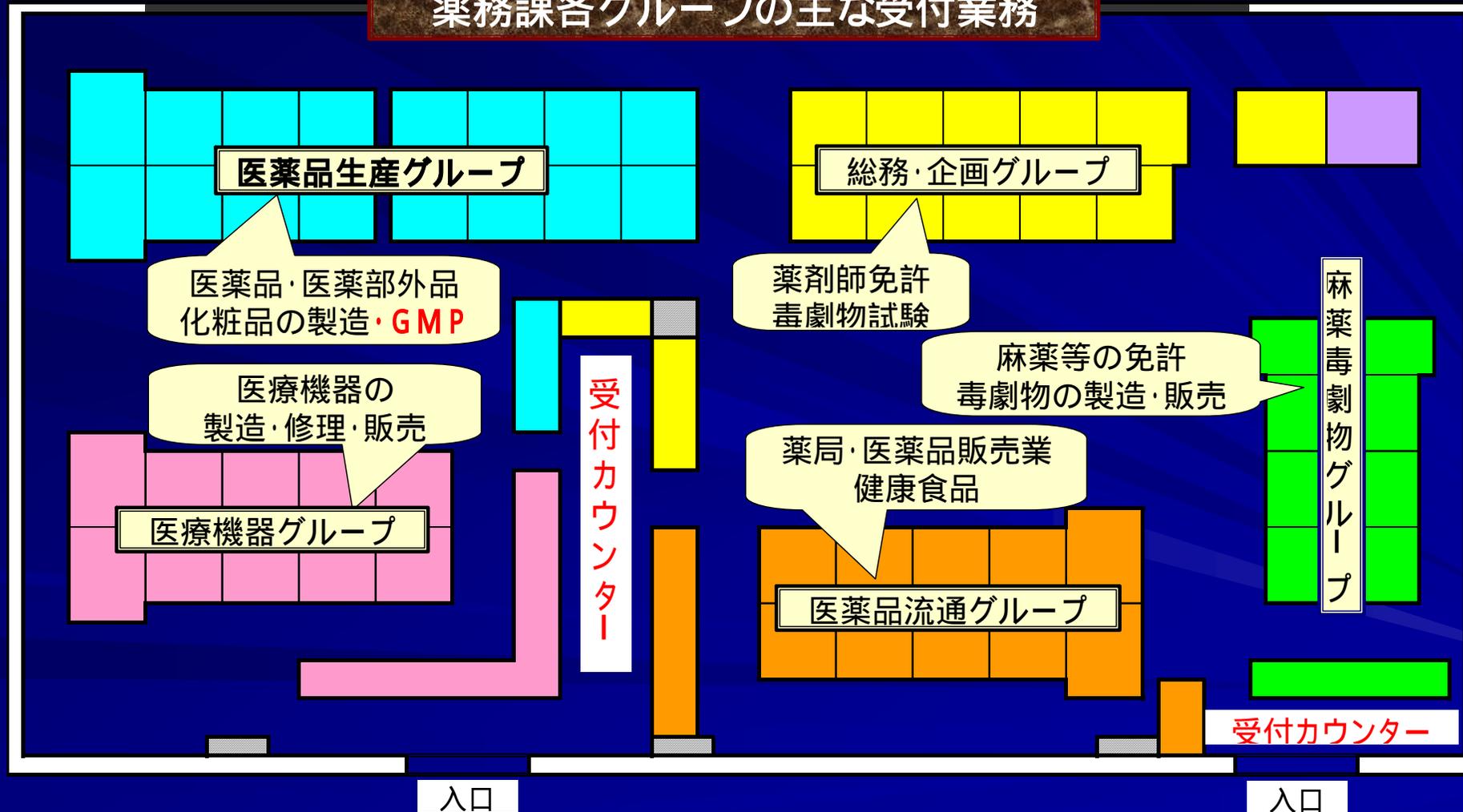
2007.4.1現在



薬務課の配席図

平成19年4月1日現在

薬務課各グループの主な受付業務



製造關係業態数

2007.4.1現在

製造販売業	第1種医薬品	40
	第2種医薬品	160
	医薬部外品	230
	化粧品	481
	第1種医療機器	62
	第2種医療機器	115
	第3種医療機器	146

製造業	医薬品	318
	医薬部外品	260
	化粧品	557
	医療機器	489

改正GMP関連経過

- 平成16年12月24日 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（以下「改正GMP省令」という。）公布（ ）
- 平成17年3月30日 GMP運用通知（ 1 ）
- 平成17年4月1日 改正GMP省令施行
【医薬品GMP承認要件化】
- 平成17年11月30日 GMP / QMS調査要領（ 2 ）
- 平成18年3月28日 大阪府GMP調査品質管理基準の作成
【GMP調査品質管理監督システム指針】
- 平成18年10月13日 GMP / QMS事例集・2006年版（ 3 ）

厚生労働省令第179号

- 1 薬食監麻発第0330001号 厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知
- 2 薬食監麻発第1130002号 厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知
- 3 事務連絡（厚生労働省監視指導・麻薬対策課長）

大阪府GMP調査品質管理基準

(平成18年3月28日制定)

■ 目的

GMP調査の質、透明性、合理性の向上を図り、GMP調査業務の適正かつ円滑な実施を確保するために厚生労働省通知(H17.11.30薬食監視麻薬発第1130002号)に基づき、大阪府のGMP調査部門(本庁及び各生活衛生室設置保健所の5組織)が実施するGMP調査の品質管理基準を定める。

GMP調査の手順に関する文書

GMP調査部門において、GMP調査を適正かつ円滑に実施するため、次に掲げる手順を遵守する。

適合・不適合とすることの可否の決定、GMP調査結果通知に関する手順

GMP調査の実施に関する手順

苦情等の処理に関する手順

自己点検に関する手順

教育訓練に関する手順

文書及び記録の管理に関する手順

回収処理に関する手順

収去に関する手順

監視指導部門その他のGMP調査業務に係る部門との

連携に関する手順

その他GMP調査業務を適正かつ円滑に実施するために必要な手順

大阪府におけるGMP行政の方向性

過去より大阪府医薬品等基準評価検討会（旧・大阪府GMP基準評価検討会）との密接な連携を図ることにより業界団体からの意見（**現場の生の声**）を集約し、合理性及び科学的な根拠のもとに現場の実態及び製剤特性等に則したメリハリを付けた上で、GMPに関するガイドライン等を作成し、関係団体に通知として発出し、許可要件やGMP指摘事項の内容を公表することで、大阪府におけるGMP調査の質、透明性及び合理性の向上を図りGMP調査業務の適正かつ円滑な実施に努めてきた。

成果物

【GMP関連】

- ・「グループ別バリデーションガイドライン」（平成11年4月）
- ・「GMP査察対応事例集《行政査察指摘事項への各企業の対応》」（平成15年4月）

2 . 大阪府におけるGMP指摘事項ノートについて

(1) 作成趣旨

(2) 概要

(3) 事例集

共通

原薬

無菌

製造販売業との連携

(4) 用語集

(5) 今後の課題

(6) 大阪府基準評価検討会委員名簿

(1) 作成趣旨

- 本府では、GMP適合性調査等を実施した際に、改善を指示する場合には、GMP調査指摘事項書を調査対象の医薬品製造業者（以下「製造業者」という。）に交付している。個々の製造業者にはその都度、GMP調査指摘事項書又は調査結果報告書の写しが交付されることで情報が蓄積される。
- 特に平成18年末に医薬品製造業許可更新が集中し、GMP指摘事項の事例が集約される。

検討

有益な情報を行政と企業の双方で共有できないか！

平成18年度の検討事項 (大阪府医薬品等基準評価検討会)

- 行政側と企業側の双方でのGMP情報の共有化に関する検討を行い、他の製造業者及び製造販売業者にも参考となるような指摘事項の事例を匿名化した上で集約し、指摘の背景、根拠及び技術情報等を加味し、「大阪府におけるGMP指摘事項ノート」として、大阪府医薬品等基準評価検討会の審議を経て、情報共有化のためのツールを作成した。

期待する結果

府内製造業者全体の指導内容の更なる整合性を図ること。
同様な指摘を無くすこと。

【補足】大阪府医薬品等基準評価検討会

- 大阪府におけるGQP、GVP、GMP等に関する事項について協議するため、大阪医薬品協会、大阪家庭薬協会、大阪製薬企業会、大阪生薬協会等の関係団体のGQP、GVP及びGMPの専門家8名の委員で構成され、大阪府健康福祉部薬務課の附属機関として事務局を医薬品生産グループに置いている。
- 各種ガイドラインや事例集等を作成し、関係団体へ通知として発出することで許可要件を明確にし、各製造業者等のレベルアップを図っている。

成果物

【改正薬事法関連】

- ・「医薬品製造販売業GQP / GVP手順書モデル」（平成16年11月）
- ・「GQP / GVP事例集」（平成18年5月）

「大阪府における指摘事項ノート」 検討作業の経過

平成18年 7月 7日	第1回検討会開催
(平成18年12月6日	平成18年末医薬品製造業許可更新の 実地調査終了)
平成19年 2月 7日	第2回検討会開催
平成19年 3月20日	第3回検討会開催
平成19年 3月28日	ワーキンググループ会合開催
平成19年 6月 1日	大阪府健康福祉部薬務課ホームページにて 「大阪府におけるGMP指摘事項ノート」 掲載
	http://www.pref.osaka.jp/yakumu/seisan/GMP/summary.html
平成19年 6月12日	関係団体等へ通知(本府ホームページへの 掲載)発出

(2) 概要

- 「大阪府におけるGMP指摘事項ノート」は、1. 目次、2. 要旨、3. 事例集、4. 用語集、5. 委員名簿等により構成する。
- 「3. 事例集」とは、1 共通、2 原薬、3 無菌、4 製造販売業者との連携の区分ごとの事例を集約したものであるが、事例集における記載項目は、上から順番に区分、指摘のランク、指摘事項、指摘の背景、根拠省令及び通知等、参考となる技術情報、補足資料とした。
特に「指摘の背景」において、行政としての改正GMP施行後の製造業者に対する指導のあり方を記載している。
なお、「補足資料」には、参考となる資料を提示する場合に活用する。
- 「4. 用語集」とは、事例集で使用する略語の解説である。

「大阪府におけるGMP指摘事項ノート」 の事例集様式の説明

区分	共通 - 「各事例タイトル」 (共通、原薬、無菌、製造販売業者との連携)
指摘のランク	重度の不備事項 (critical)、中程度の不備事項 (major)、軽度の不備事項 (minor) 及び推奨事項 (recommend) の別
指摘事項	GMP調査指摘事項書の指摘事項
指摘の背景	改正GMP施行後の製造業者に対しての、行政(大阪府)としてのGMP監視指導のあり方
根拠省令 及び通知等	GMP省令、施行通知、無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針等の抜粋
参考となる 技術情報	日局参考情報、ICHガイドライン通知等の名称 例・原薬GMPのガイドライン(平成13年11月2日、医薬発第1200号)
補足資料	「バリデーション基準の新旧対比表」等

指摘のランク

- 指摘のランクについては、指摘事項の軽重を3段階のランクで評価することとした。また、指摘事項にまでは至らないが、アドバイスの指導として伝えるべき内容を推奨事項（recommend）としてGMP調査結果報告書に記載し、すべての調査が終了した後にその写しを交付することとし、その対応については製造業者の自主性にまかせた。

1) 重度の不備事項（critical）

薬事法違反の事実又は製品の品質に影響がある場合には、薬事監視指導要領（平成17年3月31日付け薬食発第0331006号厚生労働省医薬食品局長通知）に従い報告書を徴取すること等で適切な改善指導を実施する。

2) 中程度の不備事項 (major)

製品の品質への影響を否定できず、**GMP 課長通知**の第3章第5「医薬品・医薬部外品GMP省令条項別適合性評価基準」(以下「適合性評価基準」という。)の運用上、改善が必要な場合については、GMP調査指摘事項書を交付のうえ改善を求め、原則2週間以内にGMP調査指摘事項改善計画書の提出を求めたうえで改善指導を実施し、改善整備が完了し改善状況の確認を行った後に、GMP調査指摘事項改善結果報告書の提出を受けることにより本調査は完了する。

3) 軽度の不備事項 (minor)

製品の品質への影響はほとんど問題とならないが、適合性評価基準の運用上、完全を期すため改善が必要な場合については、GMP調査指摘事項書を交付のうえ改善を求め、原則2週間以内にGMP調査指摘事項改善計画書の提出を受け、改善結果の確認は次回の実地調査時等に実施する。

【補足】GMP課長通知

「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）

指摘の背景（重要事項！）

- 平成18年末業許可更新の前倒し調査は、改正GMP施行後の初めての大更新調査（定期）ということもあり、改正部分と製造販売業者との連携に焦点を当てて、調査したところ、今までに無い指摘事項が多く見受けられたことから、その内容を明確にし、改正GMP施行後の製造業者に対しての、行政（大阪府）としてのGMP監視指導のあり方を記載している。
- 「～する必要がある。」及び「～を求めている。」と記載があれば指摘事項（不備事項）に該当し、「～を推奨する。」と記載があれば自主的な対応を勧告している。

根拠省令及び通知等

- 指摘事項の根拠又は指摘事項に関連のあるGMP省令、通知、ガイドライン等の該当部分を抜粋して引用している。

【例示】共通 - 1 「改正GMPでの職員の責務等の文書化」

GMP省令第6条(職員)

4 製造業者等は、製造・品質管理業務に従事する職員(製造管理者及び責任者を含む。)の責務及び管理体制を文書により適切に定めなければならない。

施行通知(薬食監麻発第0330001号)第3章 第3 逐条解説 6.第6条(職員)関係

(4) 第4項の「文書により適切に定め」とは、製造・品質管理業務に従事する職員の責任及び権限並びに管理体制が適切に記載された組織図等を策定することによっても差し支えないものであること。また、当該文書を作成したときは作成した日付を、改訂した場合においては改訂した日付、改訂した事項及び改訂の理由を併せて記載する必要があること。

参考となる技術情報

区分	参考となる具体的なガイドライン等名称
共通 - 2	・生物由来原料基準(平成15年5月20日、厚生労働省告示210号)
共通 - 13 ~ 16	・原薬GMPのガイドライン(平成13年11月2日、医薬発第1200号)
共通 - 14 ~ 16	・内服固形製剤等におけるグループ別バリデーションガイドライン(平成10年6月22日、薬第253号・大阪府保健衛生部長通知)
原薬 - 1	・JP15 参考情報5 . 医薬品の残留溶媒ガイドライン等(平成18年3月31日、厚生労働省告示第285号)、 ・医薬品の残留溶媒ガイドライン(平成10年3月30日、医薬審第307号)
無菌 - 1	・無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針(平成18年7月4日、事務連絡) ・JP15 参考情報21 . 培地充てん試験法(平成18年3月31日、厚生労働省告示第285号)

(3) 事例集

- 1 共通 (2 3 事例)
- 2 原薬 (1 事例)
- 3 無菌 (1 事例)
- 4 製造販売業者との連携 (1 事例)

合計 26 事例

具体的に 15 事例 (目次の下線部分) を説明

目次

1 共通

- 1) 改正GMPでの職員の責務等の文書化
- 2) 使用原料の生物由来原料基準との整合
- 3) 自主的に設定した規格及び試験検査の方法の文書化
- 4) 試験検査業務に係る衛生管理（製造区域）
- 5) 試験検査業務に係る衛生管理（試験区域）
- 6) 改正GMPでの上乗せ手順の作成
- 7) 製造区域における蛍光灯の衛生管理
- 8) 改正GMPでの製造記録の確認者、記録様式の最新版管理
- 9) 改正GMPでの参考品の保管期間
- 10) 改正GMPでの輸入に関する特例

1 共通

11) 製造業者が市場への出荷の可否を決定する記録様式

12) 逸脱処理がある場合の製造所からの出荷の管理

13) 改正GMPでのバリデーション手順書

14) 工程管理の定期照査の実施頻度

15) 生産数量の少ない品目での工程管理の定期照査の対応

16) 工程管理の定期照査の評価方法

17) 変更の管理におけるランク分け定義

18) 変更の管理における進捗管理

19) 逸脱処理に伴う手順改訂及び変更管理

20) 製造業者の品質等に関する情報及び品質不良等の処理の
業務分担

1 共通

21) 改正GMPでの製造業者の回収処理業務

22) 変更の管理に伴う教育訓練実施記録

23) 生物由来製品に係る自己点検記録の保管期間

2 原薬

1) 残留溶媒のクラス分類及びその管理

3 無菌

1) 培地充てん試験におけるデータ管理

4 製造販売業者との連携

1) 変更の管理に係る製造販売業者への報告

共通 - 1 「改正GMPでの職員の責務等の文書化」

指摘のランク	中程度の不備事項 (major)
指摘事項	製造及び品質管理業務に従事する責任者の責務及び管理体制を文書化すること。
指摘の背景	<p>旧GMPでは一律に製造管理者・製造管理責任者・品質管理責任者の設置を求めていたが、改正GMPでは製造所の規模・業務の種類により責任者を適切に配置するように求めている。</p> <p>当該事例では、製造業者は責任者等を決めてはいたが、旧GMPの組織図を用いていたため、改正GMPで新たに求められている各責任者の責務及び管理体制が文書化されていなかった。</p> <p>製造業者はあらかじめ指定した者として、出荷判定者等()の責務及び管理体制等をGMP組織図等に文書化しておく必要がある。</p> <p>出荷判定者、バリデーション、変更管理、逸脱管理、品質等に関する情報及び品質不良等の処理、回収処理、自己点検、教育訓練、文書及び記録の管理の責任者</p>
根拠省令及び通知等	GMP省令第6条(職員)、施行通知(薬食監麻発第0330001号)第3章 第3 逐条解説 6.第6条(職員)関係

共通 - 4 「試験検査業務に係る衛生管理（製造区域）」

指摘のランク	軽度の不備事項（minor）
指摘事項	試験検査室の衛生管理について、製造区域内に位置することからも、当該検査室の清掃手順を衛生管理基準書に規定して下さい。
指摘の背景	<p>改正GMPでは、衛生管理基準書については当該基準書の名称から「製造」の文言が消え、試験検査業務にも必要に応じた衛生管理が求められることとなった。</p> <p>当該事例では、試験検査室が2次更衣後の製造作業区域内に所在するため、製造管理及び品質管理に係る業務が適切に遂行できるように清掃等の衛生管理の徹底を求めたものである。</p>
根拠省令 及び通知等	GMP省令第8条(手順書等)、施行通知（薬食監麻発第0330001号）第3章 第3 逐条解説 8.第8条（手順書等）関係

共通 - 6 「改正GMPでの上乘せ手順の作成」

指摘のランク	中程度の不備事項 (major)
指摘事項	変更の管理に関する手順、逸脱の管理に関する手順を作成し、保管すること。
指摘の背景	改正GMPでは、「変更の管理」と「逸脱の管理」が製造業者の実施すべき事項として追加された。当該事例では、製造業者は変更の管理等の事例がないので手順を作成していなかったが、当該事例の有無に関わらず、当該手順を作成する必要がある。
根拠省令 及び通知等	GMP省令第8条(手順書等)

共通 - 10 「改正GMPでの輸入に関する特例」

指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	品質管理基準書において、MRA、MOU対象の海外製造所から製品を輸入し、当該試験検査を省略する場合の手順（定期的な確認を含む。）を規定して下さい。
指摘の背景	輸入先の外国製造業者に対する定期的な確認については、旧輸入販売業者の責務であったが、平成17年3月31日限りでGMP I省令は廃止されたところであるが、MRA、MOUの対象国より医薬品を輸入し、当該輸入先外国製造業者の試験検査結果を利用する場合には、改正GMPにおいて、製造業者が定期的な確認を実施する必要がある。当該事例では、製造業者はGMP I省令の廃止に伴い、GMP I文書を廃棄手続きとした際に、併せて、輸入に関する特例の規定をGMP文書へ取り込むことが求められる。
根拠省令及び通知等	GMP省令第11条(品質管理)、施行通知（薬食監麻発第0330001号）第3章 第3 逐条解説 11.第11条（品質管理）関係

【参考】MRA・MOU

MRA（日本 - EC相互承認協定）

- 輸入特例対象国；ベルギー、デンマーク、ドイツ、ギリシャ、スペイン、フランス、アイルランド、イタリア、ルクセンブルグ、オランダ、オーストリア、ポルトガル、フィンランド、スウェーデン、英国の15ヶ国のみである。（ ）
- 対象医薬品；医薬品全般（ただし、現時点では、無菌医薬品、バイオ関連医薬品、原薬等は運用上で対象外である。）

2004年5月1日加盟10ヶ国（エストニア、ポーランド、チェコ、スロベニア、ハンガリー、キプロス、ラトビア、リトアニア、スロバキア、マルタ）及び2007年1月1日加盟2ヶ国（ブルガリア、ルーマニア）については、輸入に関する特例の規定の対象外であるが、日本のGMP対象製造所の輸出製品の試験結果の特例は、EU全加盟27ヶ国に適用される。

MOU（法的拘束力を持たないGMP調査等協力覚書）

- 輸入特例対象国；スイス、スウェーデン、ドイツ及びオーストラリア
- 対象医薬品；医薬品全般（原薬、治験薬も含む。）

共通 - 11 「製造業者が市場への出荷の可否を決定する記録様式」

指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	製造業と製造販売業の出荷判定の記録様式を一枚の用紙で規定している場合であっても、製造業としての出荷判定を行ったことが確認できる様式に変更して下さい。
指摘の背景	当該事例では、製造業の製造所からの出荷可否と製造販売業の市場へ出荷可否の記録様式を一枚で規定しているが、製造業としての製造所からの出荷の可否決定の記録が残されていない。この場合に、製品の品質が製造販売承認規格に合致し、製造所からの出荷の可否の結果が適合であったとしても、その際に製品等の品質情報や製品による重篤な副作用及び有害事象情報を入手している場合には市場への出荷を見合わせることもあり、出荷の記録に関して、製造販売業と製造業とで責任の所在を明確にし、出荷可否記録を一枚の様式で規定する場合であっても、市場への出荷可否の結果と、併せて製造所からの出荷可否の結果も記録する必要がある。
根拠省令及び通知等	GMP省令第12条(製造所からの出荷の管理)、施行通知(薬食監麻発第0330001号)第3章 第3 逐条解説 12.第12条(製造所からの出荷の管理)関係

共通 - 12 「逸脱処理がある場合の製造所からの出荷の管理」

指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	製造所からの出荷手順において、判定基準には逸脱に係る逸脱報告書の確認も追加して下さい。
指摘の背景	<p>改正GMPでは、重大な逸脱が発生した場合には製品の品質への影響を評価した上で、品質に問題がなければ出荷することになる。</p> <p>当該事例では、「出荷の管理の担当者（品質部門）」と「逸脱の管理の担当者（あらかじめ指定した者）」が異なる場合には両者の連携にも留意し、製造業者は製造所からの出荷判定の際に重大な逸脱に関する所要の措置が実施済みであることを確実に確認することを出荷手順等に明記することを求めている。また、重大でない逸脱についても、製造所からの出荷判定時に品質への影響が無いことが担保されていることを確認することが推奨される。</p>
根拠省令及び通知等	<p>GMP省令第12条(製造所からの出荷の管理)、施行通知（薬食監麻発第0330001号）第3章 第3逐条解説 12.第12条（製造所からの出荷の管理）関係、</p> <p>GMP省令第15条(逸脱の管理)、施行通知（薬食監麻発第0330001号）第3章 第3逐条解説 15.第15条（逸脱の管理）関係</p>

共通 - 13 「改正GMPでのバリデーション手順書」

指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	バリデーションに関する手順を新しいバリデーション基準 (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章第4) に合うように見直して下さい。
指摘の背景	<p>改正バリデーション基準では、国際整合化の観点から、ICHで合意された原薬GMPガイドラインに近い内容となった。特に定義が変更され、「工程管理の定期照査」及び「コンカレントバリデーション」が追加され、従来の「同時的バリデーション」は削除されている。</p> <p>当該事例では、製造業者は旧GMPの手順をそのまま利用していることから、工程管理の定期照査の実施内容を回顧的バリデーションとして運用していたため、改正基準の定義との整合を求めている。</p>
根拠省令 及び通知等	GMP省令第13条(バリデーション)、施行通知 (薬食監麻発第0330001号) 第3章 第4バリデーション基準 2.バリデーション基準 (2) 定義

共通 - 15 「生産数量の少ない品目での工程管理の定期照査の対応」

指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	工程管理の定期照査のうち、生産数量の比較的少ない品目において、どの程度データが蓄積されると実施されるのか明確にして下さい。
指摘の背景	<p>工程管理の定期照査の対応改正バリデーション基準では、5年ごとの適合性調査の要件として、「工程管理の定期照査」を要求しているが、本府のグループ別バリデーションガイドラインでは、生産頻度の少ない品目は、10～20ロットのデータを収集した時点で「工程管理の定期照査」を行う計画、また、2～3年に一度しか製造しない品目については、製造する際に実生産規模での確認を行う計画をそれぞれ定めておくことを求めている。当該事例では、製造業者は生産数量の比較的少ない品目が今年の「工程管理の定期照査」の実施対象外であるという理由で計画を作成していなかったため、どのタイミングで実施されるのか不明であった。少なくとも、製造業者は具体的に何ロットのデータ蓄積で実施するかを計画か手順で明確にする必要がある。</p>
根拠省令及び通知等	GMP省令第13条(バリデーション)、施行通知(薬食監麻発第0330001号)第3章 第4バリデーション基準 2.バリデーション基準 (2) 定義

共通 - 18 「変更の管理における進捗管理」

指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	変更管理に係る変更申請書の記録において、他社製造販売業者との一部の記録がファイルに保存されていませんでした。当該記録がどの段階の処理なのかわかるように進捗管理をして下さい。
指摘の背景	<p>当該事例では、製造業者は変更管理の一部の文書()が製造販売業者の事前承認処理中で査察時に記録を提示できず、かつ、その状況を裏付ける資料も所持していなかった。このため、変更管理を適切に実施しているのか記録上で確認できないため、例えば、当該申請書の写しを保管する等の工夫を求めている。</p> <p>医薬品の品質、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性があると考えられる変更を行う場合に、事前に変更の目的、内容を記載した文書(連絡経路；製造所の担当者 品質保証責任者)</p>
根拠省令 及び通知等	GMP省令第14条(変更の管理)

共通 - 19 「逸脱処理に伴う手順改訂及び変更管理」

指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	オートチェッカーによる計量が済んでいないピロー包装品が、製品に混入していた逸脱事例において、今後の対策として、計量済み品・未計量品を区別する手順を定めているため、製品標準書に添付している旧版の作業手順を最新版に改訂して下さい。また、変更内容が品質に影響を及ぼす場合には、必要に応じて教育訓練も含めて変更管理も実施して下さい。
指摘の背景	当該事例では、製造業者は所要の措置として現場の作業手順書を改訂していたが、製品標準書には反映していなかったため、当該内容の改訂を求めている。また、変更内容が品質に影響を及ぼす場合には、教育訓練も含めて変更の管理を適切に実施することを求めている。
根拠省令 及び通知等	GMP省令第15条(逸脱の管理)、 GMP省令第14条(変更の管理)

共通 - 22 「変更の管理に伴う教育訓練実施記録」

指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	変更の管理に伴う教育訓練については、当該実施記録を作成して下さい。
指摘の背景	<p>改正GMPでは、品質部門の承認を受けて、変更を行うときは、関連する文書の改訂と併せて、職員の教育訓練も求めており、その結果、教育訓練実施記録の作成と保管等が必要となる。</p> <p>当該事例では、製造業者は変更管理に係る当該文書を改訂すると共に、担当職員に対する教育訓練を実施していたが、当該実施記録を作成していなかった。このため、当該実施記録の作成を求めている。</p>
根拠省令 及び通知等	GMP省令第19条(教育訓練)、 GMP省令第14条(変更の管理)、施行通知(薬食監麻発第0330001号)第3章 第3逐条解説 14.第14条(変更の管理)関係

共通 - 23 「生物由来製品に係る自己点検記録の保管期間」

指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	文書及び記録の管理に関する手順において、自己点検記録を一律に5年保管と規定しているが、生物由来製品Aが含まれる当該記録については、生物由来製品としての記録の保管期間を満たせるように当該手順を改訂して下さい。
指摘の背景	<p>改正GMPでは、自己点検記録については、製造する医薬品の種類によって保管期間が異なる場合がある。</p> <p>当該事例では、生物由来医薬品（知事許可区分）の製造所において、製造業者は自己点検記録を教育訓練記録と同様に作成の日から5年間保管と規定していたが、自己点検にAが包括される場合には当該記録の保管期間として、Aの有効期間 + 10年を満たすように手順の改訂を求めている。</p>
根拠省令及び通知等	GMP省令第30条(文書及び記録の管理)、施行通知（薬食監麻発第0330001号）第3章 第3逐条解説 30.第30条（文書及び記録の管理）関係

原薬 - 1 「残留溶媒のクラス分類及びその管理」～その1～

指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	「原薬 A」の残留溶媒試験において、アセトンのみで実施し、クロロホルム等他の残留溶媒の確認を省略している根拠を製品標準書等に追記して下さい。
指摘の背景	<p>当該事例では、製造業者は原薬の製造工程において、アセトン（クラス3）、クロロホルム（クラス2）等の溶媒を使用しているが、アセトンの残留溶媒試験のみで残留溶媒を確認しており、使用量や製造工程の違いにより一概には判断できないが、溶媒リスクの観点からも、自主的な試験項目の設定について、その根拠の記載を求めたものである。</p> <p>なお、ロットごとに残留溶媒試験を実施する場合もあれば、予測的バリデーション等で残留溶媒が検証済みの場合には、定期的な確認によることも認められる場合もある。</p> <p>【次のスライドに続く】</p>

原薬 - 1 「残留溶媒のクラス分類及びその管理」～その2～

指摘の背景	<p>一方、残留溶媒の検証については、新医薬品（平成12年4月1日以降に承認申請されるもの）を対象とした通知事項（医薬品の残留溶媒ガイドライン）であるが、残留溶媒は治療に役立つことはないので、すべての残留溶媒は、製品規格、GMP又はその他の品質基準に適合し得るようなレベル以下に減らすべきで、製剤又は精製の工程の後にも溶媒が残留するような場合には、その溶媒の試験を行う必要があるとの記載もあり、必要に応じて、製造業者は残留溶媒を管理することが推奨される。</p> <p>また、溶媒がヒトの健康に及ぼし得るリスク評価の分類によると「クラス1の溶媒（医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒）」、「クラス2の溶媒（医薬品中の残留量を規制すべき溶媒）」及び「クラス3の溶媒（低毒性の溶媒）」の3つに分類されており、医薬品の製造の際には低毒性のクラス3の溶媒を使用することが推奨される。</p>
根拠省令 及び通知等	GMP省令第7条(製品標準書)、施行通知（薬食監麻発第0330001号）第3章 第3逐条解説 7.第7条（製品標準書）関係

無菌 - 1 「培地充てん試験におけるデータ管理」

指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	「凍結乾燥注射剤」の培地充てん試験において、通常製造工程に準じたシミュレーションを実施することから、その作業が適切に実施されたことを確認できるような作業記録を作成して下さい。
指摘の背景	<p>無菌操作指針によると、無菌操作法で製造される医薬品の無菌性保証の適切性を検証するためには、無菌操作で行う全工程についてプロセスバリデーションを行わなければならないという記載がある。</p> <p>当該事例では、製造業者は培地充てんの作業記録を作成していなかったため、当該作業のシミュレーションが最大作業人数等のワーストケースも包含して適切に実施された記録（凍結乾燥製品の場合は模擬凍結乾燥条件であること等）の作成を求めたものである。特に、充てん容器数、培養容器数、培養しなかった充てん容器数（理由も付記）、陽性容器数については、一連の記録での整合性が重要となる。</p>
根拠省令及び通知等	GMP省令第13条(バリデーション)、無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 21 プロセスシミュレーション

製販連携 - 1 「変更の管理に係る製造販売業者への報告」

指摘のランク	推奨事項 (recommend)
指摘事項	変更管理において、変更時の再バリデーションを実施し製造販売業者に報告しているが、報告した事実が分かる記録がないので、報告日を記載する等、報告の事実が分かるような記録を検討して下さい。
指摘の背景	当該事例では、製造業者は変更管理の報告事実が確認できない記録であったため、変更管理処理記録等に製造販売業者への報告日を記載できる様式への改訂を推奨している。なお、製造販売業者はGQP省令第10条第3項の規定では品質に影響を与えるおそれのある製造方法等の変更について製造業者等から連絡を受けたときは、連絡の内容を評価し、当該変更が製品の品質に重大な影響を与えないことを確認する必要がある。
根拠省令 及び通知等	GMP省令第14条(変更の管理)、 GQP省令第10条(適正な製造管理及び品質管理の確保)

(4)用語集 ~ その1 ~

改正GMP	【 Good Manufacturing Practice 】 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 (平成16年 厚生労働省令第179号) 平成17年4月1日施行の旧GMPの全部を改正する省令である。
旧GMP	【 Good Manufacturing Practice 】 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則 (平成11年 厚生省令第16号) 平成17年3月31日限りで改正されている。
GMP I	【 Good Manufacturing Practice for Imported Drugs 】 医薬品及び医薬部外品の輸入販売管理及び品質管理規則 (平成11年 厚生省令第62号) 平成17年3月31日限りで廃止されている。
GQP	【 Good Quality Practice 】 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令 (平成16年 厚生労働省令第136号) 平成17年4月1日施行の省令である。

(4)用語集 ~ その2 ~

M R A	<p>【 Mutual Recognition Agreement 】</p> <p>日本 - E C 相互承認協定</p> <p>平成16年5月29日より、医薬品 G M P 分野では、無菌医薬品、バイオ関連医薬品、原薬等を除き、G M P 査察結果等の相互受け入れが適用されている。</p>
M O U	<p>【 Memorandum of Understanding 】</p> <p>法的拘束力を持たない G M P 調査等協力覚書</p> <p>日本と医薬品製造所への G M P 査察結果等の相互受け入れに関する政府間覚書である。</p>
I C H	<p>【 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 】</p> <p>日米 E U 医薬品規制調和国际会議</p> <p>ICHの目的は、各地域の規制当局（日本では厚生労働省）による新薬承認審査の基準を国際的に統一し、医薬品の特性を検討するための非臨床試験・臨床試験の実施方法やルール、提出書類のフォーマットなどを標準化することにより、製薬企業による各種試験の不必要な繰り返しを防いで医薬品開発・承認申請の非効率を減らし、結果としてよりよい医薬品をより早く患者のもとへ届けることである。</p>

(5) 今後の課題

- 今後も定期的に事例追加（原薬、無菌、包装等の事例）や必要に応じて事例の修正を実施するものとする。
- GMPだけでなく、GQP / GVPの指摘事項の情報共有化も、本府としての今後の課題と考えている。（平成20年3月末、医薬品としては、平成18・19年度の第2クール目の製造販売業立入調査が終了見込みである。）

(6) 大阪府基準評価検討会委員名簿 謝辞

伊井 義則	小野薬品工業株式会社
徳永 大輔	参天製薬株式会社
河野 容介	丹平製薬株式会社
山本 豊	株式会社栃本天海堂
西山 謙一	健栄製薬株式会社
有田 昌彦	藤本製薬株式会社
下温湯 勇	扶桑薬品工業株式会社
宮井 信嘉	ニプロファーマ株式会社
(敬称略・順不同)	

これにて本日の内容
すべて終了でございます。
皆様、ご静聴いただき
ありがとうございました。