

GMP省令改正案とPMDA査察の事例及び今後の方向性について

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

品質管理部

平成30年9月10日(月) 本間ひとみ

平成30年9月14日(金) 益山 麻貴



1. PMDAのGMP調査体制
2. 国際活動
3. GMP省令改正案(厚生労働行政推進調査事業)
4. サイトマスターファイル
5. 実地調査の傾向
6. 無通告の立入検査
7. 指摘事項の事例
8. お願い・まとめ

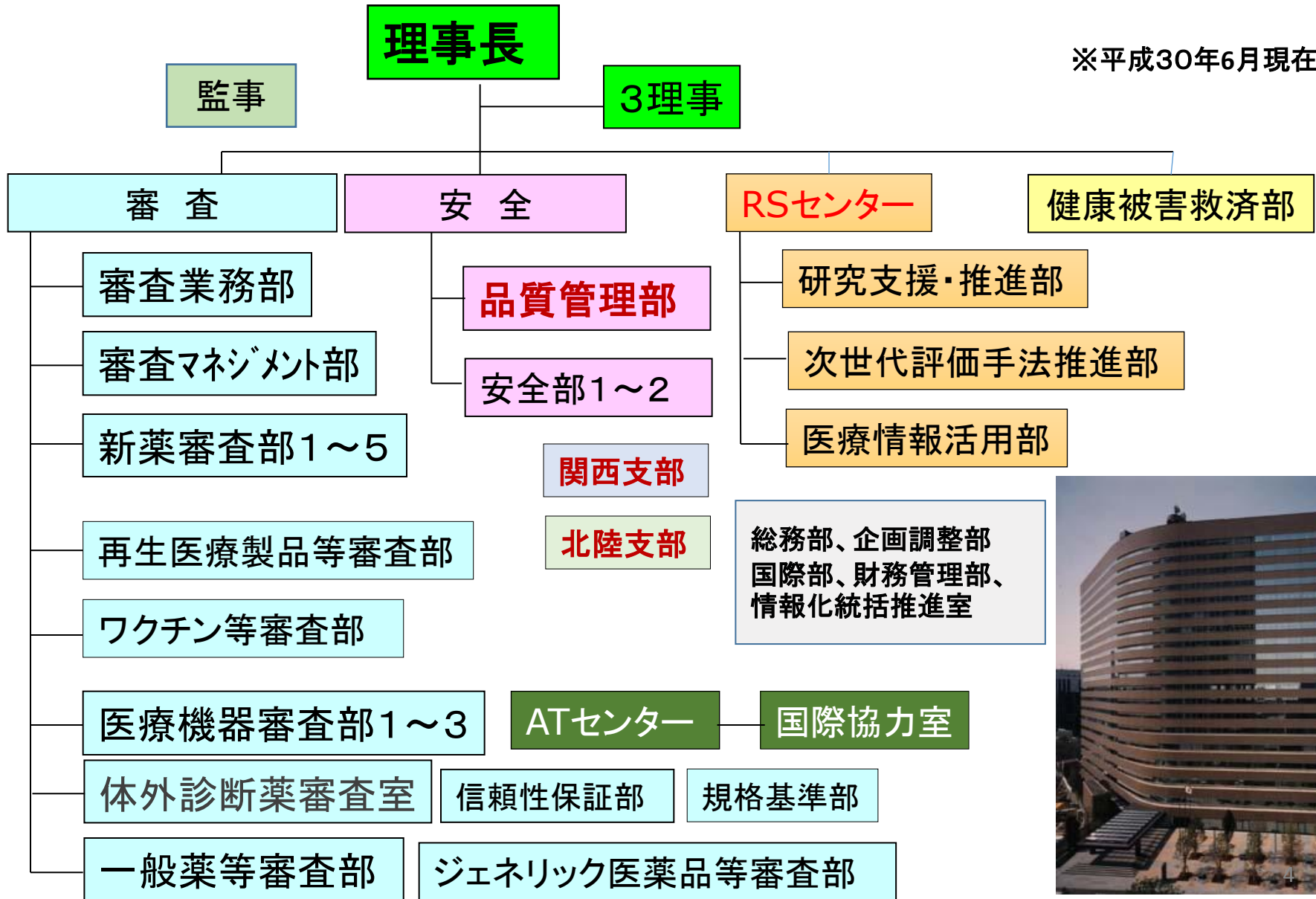
セイフティ・トライアングル ～3つの業務による総合的なリスクマネジメント～

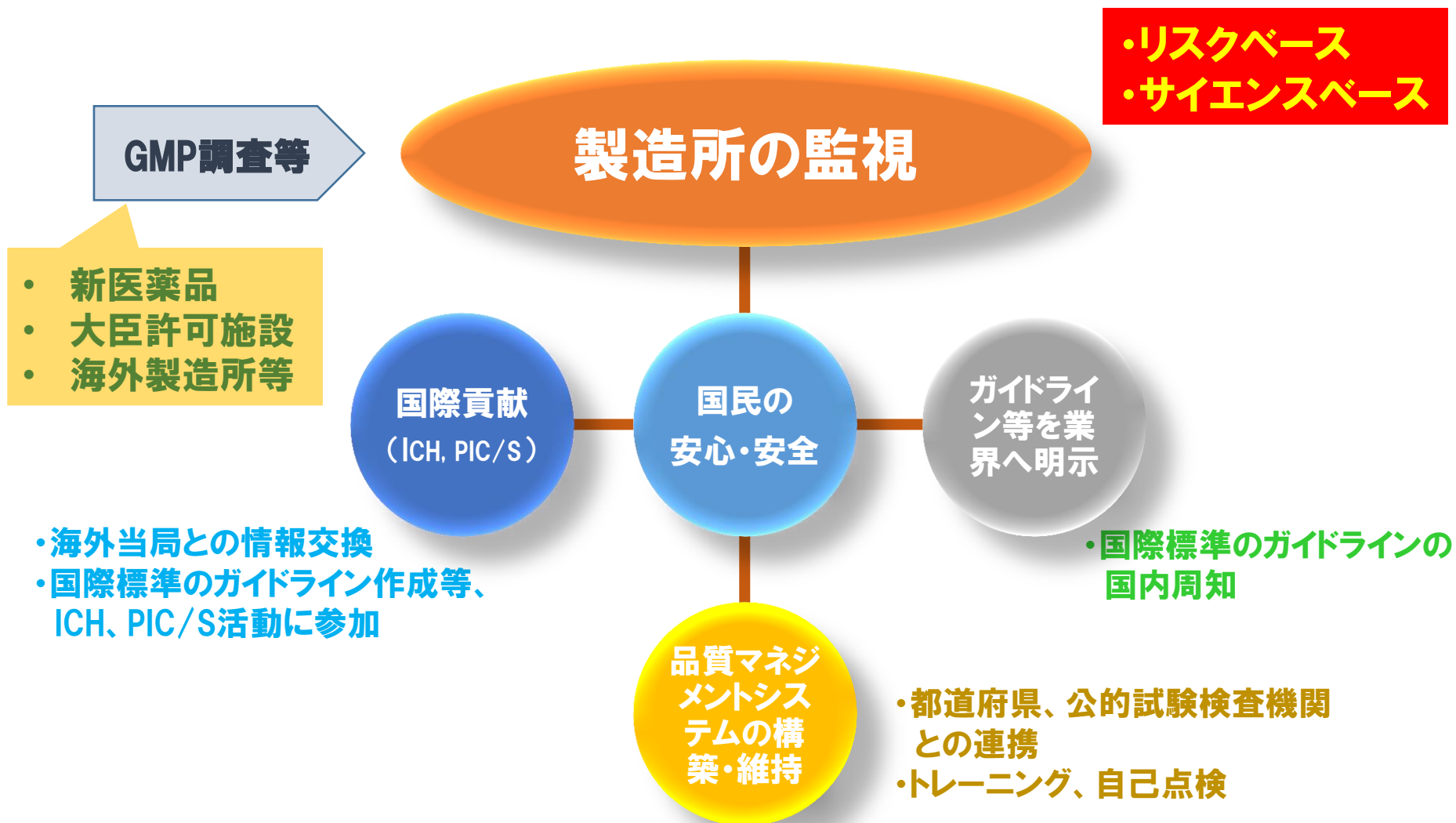


3つの業務を一体として行う世界で唯一の公的機関として、レギュラトリーサイエンスに基づき、より安全でより品質のよい製品をより早く医療現場に届け、医療水準の向上に貢献する

医薬品医療機器総合機構(PMDA)について

※平成30年6月現在





2. 国際活動

- アジア医薬品・医療機器トレーニングセンター
- PIC/S GMPガイドライン制定・改訂への関与
- 2019年 PIC/S総会・セミナーの日本での開催

(概要)

【設置場所】 富山県庁くすり政策課内

【設置時期】 平成28年6月9日

【実施業務】 富山県を拠点とする医薬品の製造所において、アジア医薬品・医療機器トレーニングセンターが行うGMP調査に関する研修の実施等

平成28年3月に策定された政府関係機関移転基本方針に基づき設置

○政府関係機関移転基本方針～抜粋～

(富山県) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構の支部を設置し、同支部に設置されるアジア医薬品・医療機器トレーニングセンター研修所において、アジアの規制当局担当者に対し、GMP調査に関する研修を実施する。

【PMDA】



指揮命令

報告

北陸支部

アジア医薬品・医療機器
トレーニングセンター研修所

人員 平成29年5月1日現在 5人

- ・アジア規制当局の要望のある分野や審査・査察等の能力に応じた効果的なトレーニング機会の提供等。
- ・日本の規制等について、アジア規制当局等担当者に積極的に発信して理解を促進。

連携

【富山県】



国内有数の医薬品
製造業の集積地

- ・PMDA北陸支部の施設の確保、円滑な運営のための人員の確保等に関して協力。
- ＜富山県におけるメリット＞
- ・アジア諸国の規制当局等の担当者が、研修に伴い富山県を訪問することにより、医薬品の生産拠点としての富山県の知名度を高めることができる。
 - ・知名度を高めることで、県内製薬企業等の国際展開の推進に寄与。

アジア全体の医薬品・医療機器等の規制のレベルアップに貢献

アジア医薬品・医療機器トレーニングセンター研修

アジア医薬品・医療機器トレーニングセンター
(PMDA-ATC)

GMP査察官に対するトレーニング

日本製薬工業協会の皆様のご協力の下で
模擬査察によるGMP査察トレーニングを実施

リスクベースの査察計画

製品品質リスクの理解

データの完全性

特にアジア地域のGMP査察官
のスキルアップ



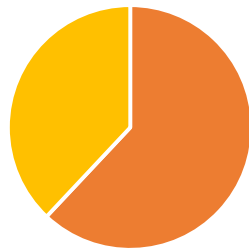
アジア地域の医薬品製造所の
GMPレベルの向上

トレーニングの実績

開催年	開催場所	トレーニング分野	参加人数
2016年	北陸支部 (富山県)	固形製剤	19名 (12ヶ国)
2017年	山口県	ワクチン (無菌性保証)	13名 (13ヶ国)

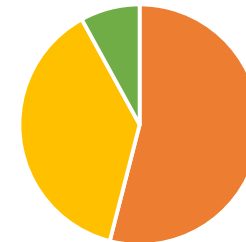
1回目・2回目ともに、参加者から高い評価を頂きました。

期待した知識が得られたか？



- More than expected 62%
- As expected 38%

講義全体の評価



- Excellent 54%
- Very good 38%
- Good 8%

2017年トレーニング報告書(PMDA作成)

今後とも、御協力を賜りますようお願い申し上げます。 9

PMDAが参加しているPIC/S GMPガイドライン制改訂作業

- Annex1(無菌医薬品製造)

従来のガイドラインの改訂。

- 指摘事項のクラス分け WG:

新規作成。ドラフト内容を確認中。

- Annex 2(生物学的医薬品) WG:

ATMP (Advanced Therapy Medicinal Product: 再生医療等製品) にも対応出来るように従来のガイドラインを改訂。

- Data Integrity WG:

ドラフト改訂版を公開予定。

お知らせ

PIC/S総会とセミナーが、2019年11月に日本で初めて開催されます。
～ 開催地は富山県富山市に決定しました。 ～

医薬品査察当局の国際的な団体である、**PIC/S総会とセミナー**が、2019年11月11日(月)から15日(金)にかけて、**富山県富山市**で開催されることが決まりましたのでお知らせします。

これは、先日(4月17日～18日)、スイス・ジュネーブで開催されたPIC/S総会です。承されたものです。PIC/S総会とセミナーが日本で開催されるのは、今回が初めてとなります。国内外の「医薬品の製造及び品質管理(GMP)査察担当者」が集まるこのセミナーでは、**無菌医薬品の品質保証をテーマ**とするワークショップなどを予定しており、国際的なGMP査察能力の向上、日本の医薬品GMPに対する信頼性などにつながることを期待されます。

※日本がPIC/S 加盟して以降の総会・セミナーの開催地

2014年10月 フランス(パリ)
2015年10月 インドネシア(ヌサ・ドゥア)
2016年 7月 英国(マンチェスター)

2017年9月 台湾(台北)
2018年9月 米国(シカゴ)

3. GMP省令改正案

厚生労働行政推進調査事業

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの 国際整合化に関する研究

【注意事項】

これから説明するGMP省令改正案はあくまで研究班から厚生労働省へ提出した研究成果物です。今後、厚生労働省内での検討により、変更等される可能性があります。

GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際統合化に関する研究

研究の目的:

医薬品(GMP)、医療機器(QMS)及び再生医療等製品(GCTP)の3つの分野の製造及び品質管理に関するガイドライン等や医薬品の流通に関する基準(GDP)や医薬品添加剤について、国際的な状況を調査し、国内のガイドライン等に取り込み、明示することで、各製造者の理解、浸透を促し、それぞれの高品質の製品を流通させることを目的とする。

方法と期待される効果

PIC/S GMP
ガイドライン

MDSAPの
文書等

WHO, EU
ガイドライン

その他有用な
ガイドライン

GMP:

- ・PIC/S ガイドラインの制定・改訂協力
- ・**GMP省令改正の検討** 等

QMS:

- ・QMS省令の改正検討、事例検討 等

GCTP:

- ・適切な運用に向けた指針、Q&A 等

GDP:

- ・具体的な運用を目指した流通に関する基準 等

研究代表者: 櫻井信豪

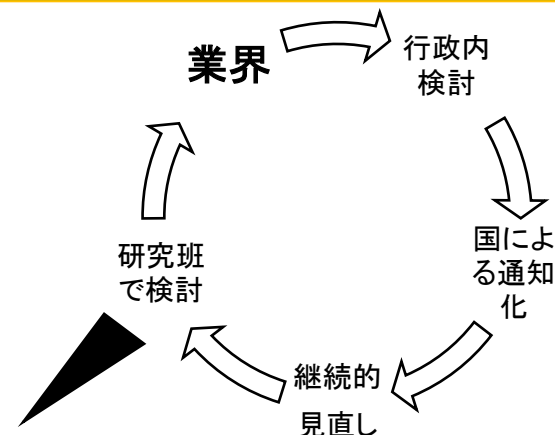
分担研究者

GMP: 坂本知昭(国衛研)

QMS: 宮本裕一(埼玉医大)

GCTP: 紀ノ岡正博(大阪大)

GDP: 木村和子(金沢大)



高品質の医薬品、医療機器、再生医療等製品、医薬品添加剤の流通を促進

厚生労働行政推進調査事業(櫻井班)の研究 (GMP関連分野 GMP省令改正)

【研究班メンバー】

研究代表者 櫻井 信豪(PMDA品質管理部)

研究分担者 坂本 知昭(国立医薬品食品衛生研究所)

研究協力者

日本PDA製薬学会、日本製薬団体連合会(日本製薬団体連合会、東京医薬品工業協会、関西医薬品協会、日本製薬工業協会、日本医薬品直販メーカー協議会、日本家庭薬協会、医薬品製剤協議会、全国配置薬協会、日本医薬品原薬工業会、日本漢方生薬製剤協会、日本ジェネリック製薬協会、日本OTC医薬品協会)並びに東京都、京都府及び大阪府の薬務主管部署の方々

PMDA品質管理部

オブザーバー 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課

GMPをとりまく環境を振り返る

2005	2010	2015	2020
●GMP省令改正('04/12)	●ICHQ9(品質リスクマネジメント:QRM)通知('06/9) ●ICH Q10(医薬品品質システム:PQS)通知('10/2)	●改訂GMP施行通知('13/8) ●日本のPIC/S加盟('14/7)	●不正製造問題→一斉点検('15~'16) ●データ完全性ガイドライン(MHRA他'16) ●PIC/SガイドラインにPQS導入('17/1)

GMPをとりまく環境を振り返る

2005

2010

2015

2020

●GMP省令改正('04/12)

●ICHQ9(品質リスクマネジメント:QRM)通知('06/9)

●ICH Q10(医薬品品質システム:PQS)通知('10/2)

●改訂GMP施行通知('13/8)

●日本のPIC/S加盟('14/7)

最新の国際標準を有する
改正案を策定

●データ完全性ガイドライン
(MHRA他'16)

●PIC/Sガイドラインに
PQS導入('17/1)

時代の変化を反映した施策も必要

不正製造問題

組織的隠蔽
利益重視

コンプライアンス欠落
ガバナンスの崩壊

血液製剤不正製造40年

組織的に記録偽造

元東京臨海副都心 1974年、調査報告を公表した。北田研が40年間にわたる血液製剤の製造過程を、偽造を免れるために虚偽の製造記録などの作成を続けていたと、(単大産産)が偽造、常軌を逸した隠蔽体質と指摘した。厚生労働省は、医薬品医療機器法(旧薬事法)違反で行政処分を科す方針で、業務改善命令などを検討している。

第三者委「常軌を逸した隠蔽体質」

調査結果は同日開かれた同省の専門家部会で報告された。化血研の資本額(理事長(65)は理事長の場で同日付で自身は辞任する旨を、

理事全員が辞任が降格処分になると明らかにした。報告によると、化血研は1974年以降、血液製剤の一部の製造過程で、生産がスムーズに進むように添加物を入れるなど、固から承認された手順とは異なる製法を採用。製品化を急いでいたことから、改めて承認を申請することもなかった。こうした不正製造は、内閣府発で今年5月(第3)回調査結果は同日開かれた同省の専門家部会で報告された。化血研の資本額(理事長(65)は理事長の場で同日付で自身は辞任する旨を、

調査報告書のポイント
▽血液製剤の不正製造は1974〜2014年に31件
▽20年以上、虚偽の製造記録の作成などの極めて顕著な違法行為を組織的に隠蔽した
▽化血研の閉鎖性、独断性が最大の要因で、患者を犠牲にし、企業利益を優先させる姿勢がうかがえる
▽製品には致命的な安全上の問題は確認されなかった

確認された。報告では、化血研が国の直轄強化に備えるため、95年から実際の製造記録と別に、承認内容に沿った虚偽の製造記録を作成したこと、指摘その際、過去の記録を見せかけるために海外製を溶かして着色させたり、添加物の在庫をこまかくため、虚偽の出納記録を作成したりしており、報告は「極めて悪質な方法で組織的に隠し通した」と断じた。

経営層の関与

- 経営層にタイムリーに情報が伝達できるか？
- その情報は適切であるか？（正確さ、深さ）
- 経営層は遅滞なく判断が出来ているか？（品質重視）
- 経営層はリソースの配分を適切にできているか？
- 行政へのアクセスの決断。

ICH Q10(医薬品品質システム)のさらなる浸透を。

ICH Q10の取り込みはグローバルな流れでもある。

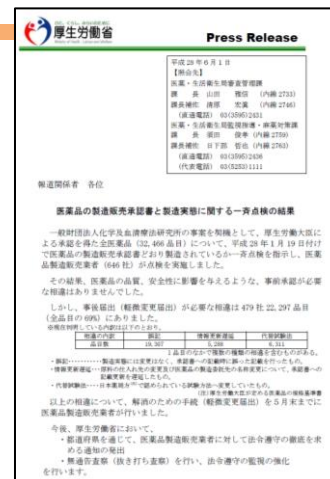
「製造実態と製造販売承認書との整合の確保」

国内製造販売品目の約7割で
製造販売承認書との相違*（一斉点検）

↓
再発防止のため、

製造実態と承認書との整合性を確保するための活動
を確実に行う必要がある。

- 製造手順等の変更時
 - 承認事項の変更手続き（変更届・一変申請）の必要性を評価。
 - 必要な場合は製販に連絡・連携。
- 取りこぼしがないか監視する活動も必要（自己点検）。



GMP省令改正の見直しの方針

国際標準のGMP基準



- 品質保証体制の更なる充実
- ICH, PIC/S等グローバルな動き
- 最近の不正製造問題や承認書との整合性確保も意識

GMP省令改正案の具体的内容

【主な改正提案事項】

- ◆ 医薬品品質システム
- ◆ 承認書遵守の徹底
- ◆ GMP施行通知(2013年8月30日付)に追加した、PIC/S GMPガイドライン重要項目
- ◆ 品質保証(QA)業務担当の設置
- ◆ 製販業者への連絡・連携
- ◆ 設備共用に関する規定
- ◆ Data Integrity

※ あくまで研究班の提案

GMP省令改正案の構成

研究班案

赤字: 新設した条文
青字: 追記修正した条文

第一章 総則

第一条 趣旨

第二条 定義

第三条 適用の範囲

第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

第一節 通則

第四条 上級経営陣の責任

第五条 品質リスクマネジメント

第六条 製造販売業者との取り決め

第七条 製造部門、品質部門

第八条 製造管理者

第九条 職員

第十条 製品標準書

第十一条 手順書

第十二条 構造設備

第十三条 製造管理

第十四条 品質管理

第十五条 製品品質の照査

第十六条 安定性モニタリング

第十七条 原料等の供給者管理

第十八条 外部委託業者の管理

第十九条 製造所からの出荷の管理

第二十条 バリデーション

第二十一条 変更の管理

第二十二条 逸脱の管理

第二十三条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

第二十四条 回収処理

第二十五条 自己点検

第二十六条 教育訓練

第二十七条 文書及び記録の管理

第二節 原薬の製造管理及び品質管理

第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

第五節 雑則

第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

注) 条の並びは変更しています。

コンセプト・背景

ICH Q10(医薬品品質システムガイドラインについて(2010/2/19 薬食審査発0219第1号 薬食監麻発0219第1号))の考えを導入。

- 医薬品のライフサイクル全期間での継続的改善を促進する。
- 医薬品製造のための近代的な品質システムを作成し、既存のGMPを増強する。

海外での導入状況

- EU GMPに導入(2013/1)
- PIC/S GMPに導入(2017/1)

国内事情

- 国内医薬品製造業者における不正製造問題に対する第三者委員会報告書(2015/11)

コンセプトの詳細

- 上級経営陣が、医薬品品質システムの確立と実施の責任を持つとした。
- 省令には、上級経営陣が責任を負うべき業務として、医薬品品質システムに係る重要事項を明示。
 - 一. 品質方針の確立
 - 二. 品質目標の設定と周知及び評価
 - 三. 適切な資源配分及び従業員への教育訓練の提供
 - 四. マネジメントレビューの実施
 - 五. 情報伝達の仕組みの構築/維持

省令案文

(上級経営陣の責任)

第四条

上級経営陣は、医薬品品質システムの確立及び実施並びにその実効性に責任を持ち、次に掲げる業務を行うこと。

- 一. 品質方針を確立し、医薬品品質システムの要素を文書化すること。
- 二. 製造所ごとに、品質目標を定め、医薬品品質システムに関連する全ての職員及び組織全体にそれを周知し、実効性を評価すること。
- 三. 品質方針および品質目標を達成するために、必要な資源を配分するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。
- 四. 製造所ごとにマネジメントレビューを定期的実施し、必要に応じて、品質方針と品質目標を達成するための資源を配分すること。
- 五. 製造所ごとに、製品品質及び医薬品品質システムの問題等に係る情報を、すべての職員から適時に上げるための情報伝達の仕組みを、構築、維持すること。

ICH Q10(医薬品品質システム)とGMPの関連

省令に新規追加。

製造業者

上級経営陣

品質方針

資源の配置
及び見直し

継続的
改善

・上申プロセス
(適時情報伝達)
・品質マネジメントレビュー

品質目標

製造管理

品質管理

稼働性能及び
製品品質モニタリング
・製品品質の照査

変更マネジメント
・薬制手続き
・変更管理

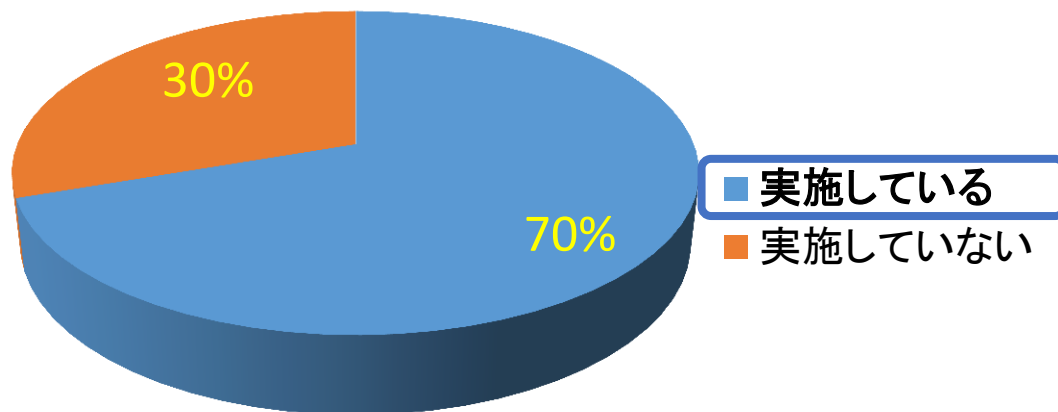
品質リスク
マネジメント
の原則

出荷判定(製造所)

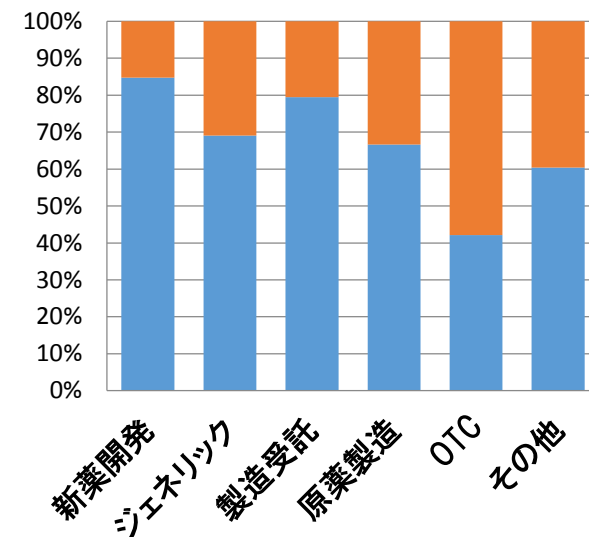
その他のGMPの品質システム

ICH Q10の浸透状況： 医薬品品質システムの導入状況

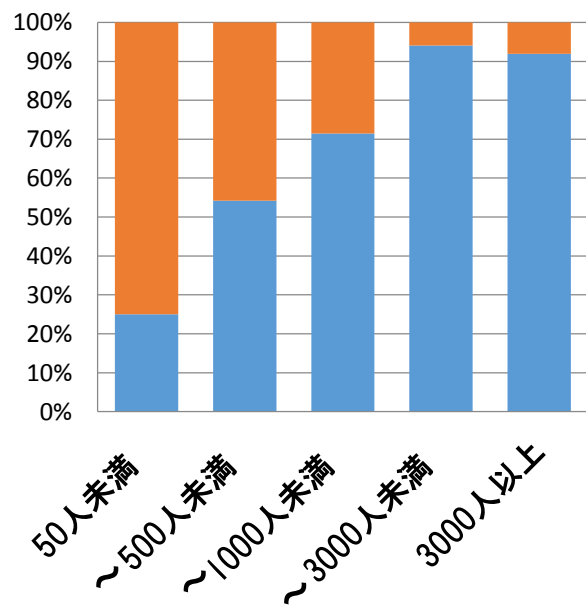
アンケート期間： 2015年2月13日から4月17日
アンケートにご協力いただいた製造所： 438製造所



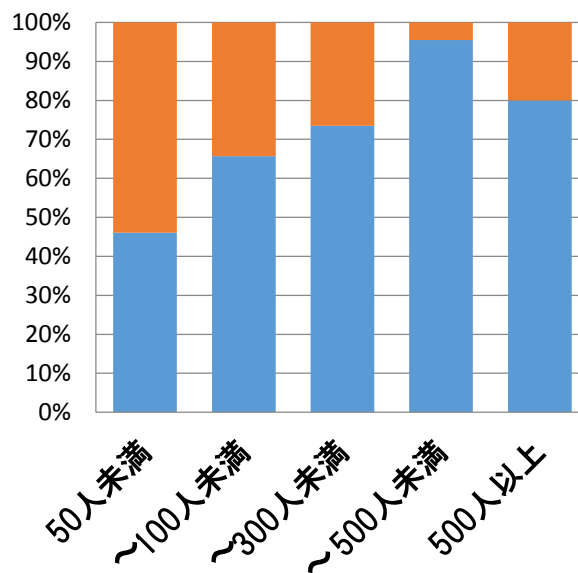
企業の事業構成



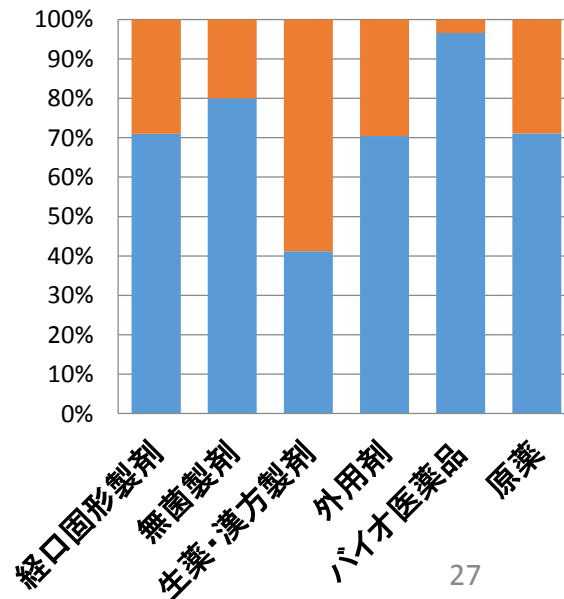
企業規模(従業員数)



製造所の規模



製造所の製品構成



厚労科研(櫻井班)が作成したサポートツール

2005

2010

2015

2020

● GMP省令改正('04/12)

● ICHQ9(品質リスクマネジメント)通知('06/9)

● ICH Q10(医薬品品質システム:PQS)通知('10/2)

● 改訂GMP施行通知('13/8)

● 日本のPIC/S加盟('14/7)

● 製品品質の照査(モック)('14)

● 不正製造問題→一斉点検
('15~'16)

● データ完全性ガイドライン
(MHRA他'16)

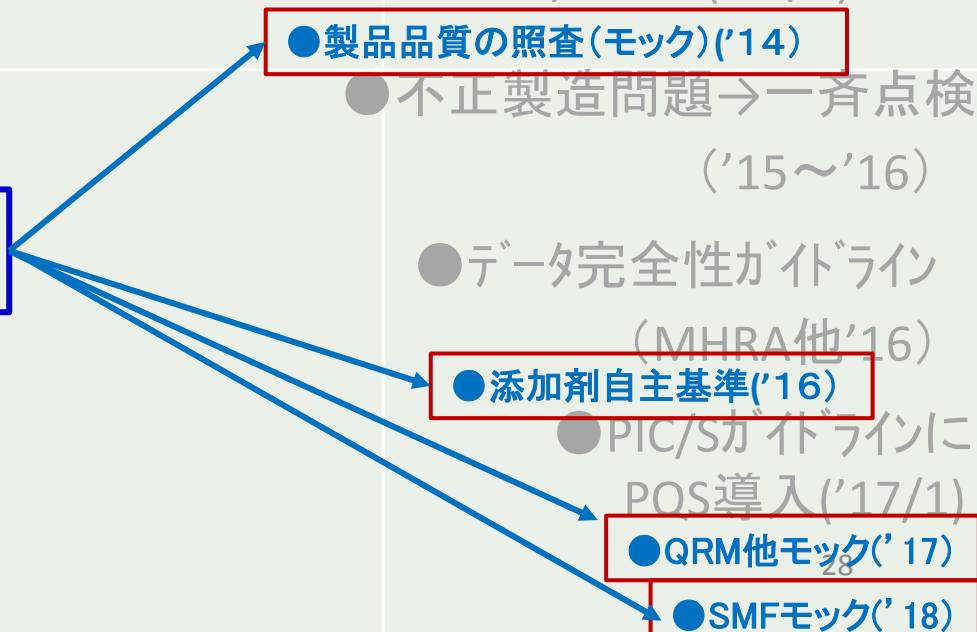
● 添加剤自主基準('16)

● PIC/Sガイドラインに
PQS導入('17/1)

● QRM他モック('17)

● SMFモック('18)

青字: 厚労科研成果物



厚労科研(櫻井班)が提供したサポートツール

■ 製品品質の照査の事例

平成26年6月13日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡「製品品質の照査報告書記載例について」

<http://www.pmda.go.jp/files/000202986.pdf>

■ 医薬品品質システム、品質リスクマネジメント、品質マニュアル、マネジメントレビュー

平成29年7月7日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡「医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントの活用について」

<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0001.html>

■ 医薬品添加剤GMP自主基準2016版

平成28年8月24日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡「医薬品添加剤GMP自主基準について」

<http://www.jpec.gr.jp/gmpguide/gmp2016.pdf>

■ サイトマスターファイル

製薬協・APAC (Asia Partnership Conference of Pharmaceutical Associations) での課題としてアジア規制当局、業界団体も調整して作成した。

<https://www.pmda.go.jp/files/000224441.pdf>

第四条 上級経営陣の責任 用語の定義

研究班案

コンセプト

- 医薬品品質システム、上級経営陣、是正措置、予防措置、品質を第2条(定義)に追加。
- ICH Q10の用語をできる限りそのまま用いた。

省令案文

(定義)第二条

- この省令で「医薬品品質システム」とは、品質に関して製薬企業を指揮及び管理するマネジメントシステムをいう。
- この省令で「上級経営陣」とは、製造所に対して、資源を配分する責任と権限を持ち、最高レベルで指揮し、及び管理する人(々)。
- この省令で「品質」とは、製品、システム又は工程に係る本質的性質の組合せが要求事項を満たす程度をいう。
- この省令で「是正措置」とは、検知された不適合又は他の望ましくない状況の再発を防止するために、その原因を除去する措置をいう。
- この省令で「予防措置」とは、起こり得る不適合又は他の望ましくない起こり得る状況の発生を防止するために、その原因を除去する措置をいう。

第四条 上級経営陣の責任 解説

研究班案

省令案文

第四条

上級経営陣は、医薬品品質システムの確立及び実施並びにその実効性に責任を持ち、次に掲げる業務を行うこと。

施行通知案文

GMP施行通知案で、上記事項を構築・実施する上で必要な事項を、ICH Q10の記載に則して解説。

● 上級経営陣の責任について解説。

- 製造業者等の上級経営陣は、医薬品等を使用する患者を保護するという使命の認識のもと、自らの責任において医薬品品質システムを適切に確立し、実施する必要がある。
- 企業規模に応じて、医薬品品質システムの構築の形態に自由度を持たせた。
- 医薬品品質システムは製造所ごとに独立したシステムとしてもよいし、複数の製造所又は製造販売業者を含めた会社全体を一つのシステムとして確立してもよい。なお、その適用範囲を明確にしておくこと。

第四条 上級経営陣の責任 解説

研究班案

省令案文

第四条 <略>

- 一. 品質方針を確立し、医薬品品質システムの要素を文書化すること。
- 二. 製造所ごとに、品質目標を定め、医薬品品質システムに関連する全ての職員及び組織全体にそれを周知し、実効性を評価すること。
- 三. 品質方針および品質目標を達成するために、必要な資源を配分するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。

- 品質方針が含むべき事項を解説。

施行通知案文

- ・ 第1号の「品質方針」とは、医薬品品質システムの「2.2品質方針」に相当するものであり、次の通りであること。なお、品質方針は、原則として医薬品品質システムの適用範囲ごとに1つ定めること。
 - ア. 企業の品質に関する全体的な意図及び方向を示すものであること。
 - イ. 適用される規制要件に適合することを求めるものであること。
 - ウ. 医薬品品質システムの継続的改善を促進するものであること。

第四条 上級経営陣の責任 解説

研究班案

省令案文

第四条 <略>

- 一. 品質方針を確立し、医薬品品質システムの要素を文書化すること。
- 二. 製造所ごとに、**品質目標**を定め、医薬品品質システムに関連する全ての職員及び組織全体にそれを周知し、実効性を評価すること。
- 三. 品質方針および品質目標を達成するために、**必要な資源を配分**するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。

- 品質方針・品質目標は、職員への周知を十分に行う必要がある。
- 定期的に、品質方針の有効性をレビューすること。

施行通知案文

- **品質方針**は医薬品品質システムの適用を受ける全ての部門の**人員に伝達され、理解**されなければならない、また、その有効性については**定期的にレビュー**されなければならない。
- 第2号の「**品質目標**」とは、医薬品品質システムの「2.3品質計画」中の品質目標に相当するものであり、上級経営陣が品質方針を実施するため必要とされる事項を規定し、**組織内に伝達**されることを確実にすること。

省令案文

第四条 <略>

- 一. 品質方針を確立し、医薬品品質システムの要素を文書化すること。
- 二. 製造所ごとに、品質目標を定め、医薬品品質システムに関連する全ての職員及び組織全体にそれを周知し、実効性を評価すること。
- 三. 品質方針および品質目標を達成するために、必要な資源を配分するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。

- 品質方針・品質目標の達成のため、必要な資源配分を行うこと。

施行通知案文

- ・ 第3号は、品質目標を達成するため、製造所に対して適切な資源並びに従業員に対して適切な訓練を提供することを求めるものであること。なお、企業の規模に応じて、上級経営陣の元で管理業務を行う経営陣が行うことでもよい。

第四条 上級経営陣の責任 解説

研究班案

省令案文

第四条 <略>

- 一. 品質方針を確立し、医薬品品質システムの要素を文書化すること。
- 二. 製造所ごとに、品質目標を定め、医薬品品質システムに関連する全ての職員及び組織全体にそれを周知し、実効性を評価すること。
- 三. 品質方針および品質目標を達成するために、必要な資源を配分するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。

- ICHQ10に示す 医薬品品質システムの要素 (Pharmaceutical Quality System Elements) を実施事項として省令に明示。要素(4項目)を施行通知にて解説。

施行通知案文

- ・ 第1号の「医薬品品質システムの要素」とは、医薬品品質システムの「3.2 医薬品品質システムの要素」に相当するものであり、次に示すものであること。
 - ア. 製造プロセスの稼働性能及び製品品質の モニタリングシステム
 - イ. 是正措置及び予防措置(CAPA)システム
 - ウ. 変更マネジメントシステム
 - エ. 製造プロセスの稼働性能及び製品品質の マネジメントレビュー

第四条 上級経営陣の責任 解説

省令案文

第四条 <略>

四. 製造所ごとにマネジメントレビューを定期的を実施し、必要に応じて、品質方針と品質目標を達成するための資源を配分すること。

- マネジメントレビューの実施単位及び実務者は、企業規模に応じて自由度を持たせた。
- 複数の製造所を一括してマネジメントレビューする場合においても、全ての製造所を対象とする必要があるとした。

施行通知案文

- 企業の規模に応じて、上級経営陣がマネジメントレビューし、必要な資源を配分する。企業の規模に応じて、経営陣がレビューを行い、上級経営陣に上申し、必要な資源を配分することでもよい。
- 複数の製造所を一つの医薬品品質システムで管理する場合においては、上級経営陣が各製造所を対象として一括してマネジメントレビューを実施することでもよいが、その場合、全ての製造所を対象とし、レビューされない製造所がないよう留意すること。
- マネジメントレビューの結果に基づき、製造所ごとに品質目標を定めること³⁶

第四条 上級経営陣の責任 解説

研究班案

省令案文

第四条 <略>

五. 製造所ごとに、製品品質及び医薬品品質システムの問題等に係る情報を、すべての職員から適時に上げるための情報伝達の仕組みを、構築、維持すること。

●情報伝達について、ICHQ10に則した解説を行うこととした。

施行通知案文

- 第5号の「情報伝達」とは、医薬品品質システムの「2.5内部の情報伝達」に相当するものであり、上級経営陣は、医薬品品質システムが有効に機能するために、組織内に適切に情報の伝達が行われる仕組みを確立し、製品品質及び医薬品品質システムの問題について、適切かつ適時に情報交換が行われることを担保すること。

第四条 上級経営陣の責任 解説

研究班案

省令案文

第四条 <略>

- 一. 品質方針を確立し、医薬品品質システムの要素を文書化すること。
- 二. 製造所ごとに、品質目標を定め、医薬品品質システムに関連する全ての職員及び組織全体にそれを周知し、実効性を評価すること。
- 三. 品質方針および品質目標を達成するために、必要な資源を配分するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。

●ICHQ10に示す「品質マニュアル」に相当する文書であることを解説。

施行通知案文

- ・第1号の「文書化」とは、医薬品品質システムの「1.8 品質マニュアル」に相当する文書を作成することが求められているものであること。

GMP施行通知(2013/8/30)に追加した事項を省令へ

- 品質リスクマネジメント(第五条)
- 原料及び資材の参考品保管・製品の保存品保管
(第十四条に追加)
- 製品品質の照査(第十五条)
- 安定性モニタリング(第十六条)
- 原料等の供給者管理(第十七条)

GMP施行通知の施行から5年近く経過し、
製薬企業における運用が浸透。

2017年の実地調査における指摘事項例

以下の項目に関する不備事項の例をご紹介します。

- 原料及び資材の参考品保管・製品の保存品保管
- 製品品質の照査
- 安定性モニタリング
- 原料等の供給者管理

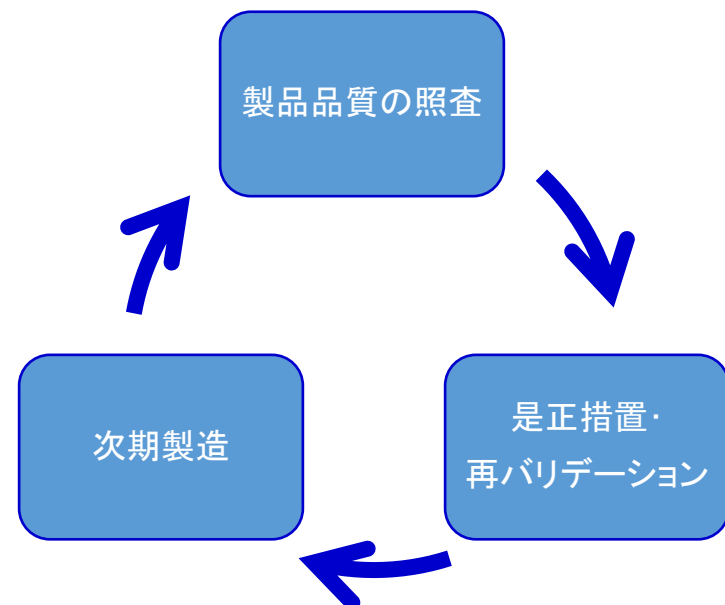
注）事例は実際の指摘事項文を編集したものです。実際の指摘に当たっては問題の背景や製品品質への影響を踏まえ発出をしております。従って、ここに示した記載内容のみによって不備と判断されとは限らない旨ご留意ください。

参考品保管に関する指摘事項例

- ◆原料の参考品について、保管している参考品の出納記録を作成していなかった。
- ◆原薬の参考品の保管期間の起点を、出発原料の仕込み日としていた。リテスト日が設定されている製品は、当該ロットの当該製造所からの出荷が完了した日から少なくとも3年以上は保管するよう手順を見直すよう指導。なお、リテスト期間が3年を超える等の場合は、原薬が市場で入手できる全期間にわたり参考品が保管されるよう規定する必要がある。
- ◆参考品として、試験必要量の2倍量以上の量を保管していなかった。

製品品質の照査に関する指摘事項例

- ◆製品品質の照査の報告書の作成期限が「最終ロットの製造から6ヶ月以内」と規定されており、タイムリーに製品品質照査が行われる手順となっていなかった。製品品質の照査の結果を翌年以降の製造に適切に反映できるような仕組みとするよう指摘。
- ◆製品品質の照査の評価結果が、次の活動に繋がっていなかった事例。
収率の基準値を設定する必要があると考察されていたが、製品品質照査が実施されてから半年以上経過しているにも関わらず、考察に対する措置が講じられていなかった。



安定性モニタリングに関する指摘事項例

- ◆安定性モニタリング用チャンバーに保管している検体のリスト及び保管検体の出納記録がなかった。安定性モニタリングに係る試験が適切な時期に実施され、かつ終了後は検体が適切に廃棄され、不要な検体が安定性チャンバーに残っていて不正に使用されること等が無いよう、保管検体のリスト及び出納記録を作成するよう指摘。

原料等の供給者管理に関する指摘事項例

- ◆製販が行っている原薬の供給者管理について監査結果を得ていなかったもので、手順に規定するよう指摘。
- ◆受入試験の結果等を指標として供給者を定期的に評価し供給者管理にフィードバックするシステムが無く、問題のある供給者に対して監査頻度を見直す等の措置をとる体制となっていなかった。
- ◆年間計画を作成していたが、計画どおり監査を実施したかを確認しておらず、計画どおり監査できなかった供給者が、翌年度の計画の対象に含まれていなかった。監査対象の供給者を漏らすことなく計画的に監査を実施できるよう指摘。

第五条 品質リスクマネジメント

コンセプト

●品質リスクマネジメントの適用範囲として、「製品の製造管理及び品質管理」だけでなく、「製造所における医薬品品質システム(PQS)」も対象とする。

省令案文

(品質リスクマネジメント)

第五条 製造業者等は、品質リスクマネジメントを活用し、製造所における医薬品品質システムの構築及び運用並びに製品の製造管理及び品質管理を行うこと。

省令案文

(定義)

第二条

●この省令で「品質リスクマネジメント」とは、医薬品又は医薬部外品の製造管理及び品質管理並びに医薬品品質システムを構成する要素であるとともに、品質に対する潜在リスクの特定、製造プロセスに対する科学的な評価及び管理を確立するための主体的な取り組みである。

●適切に品質リスクマネジメントが活用されるよう、ICHQ9の原則に則して運用を。

第五条 品質リスクマネジメント 解説

研究班案

省令案文

第五条 製造業者等は、品質リスクマネジメントを活用し、製造所における医薬品品質システムの構築及び運用並びに製品の製造管理及び品質管理を行うこと。

- 適切に品質リスクマネジメントが活用されるよう、ICHQ9の原則に則して解説。

施行通知案文

- ・ 製造業者等は、品質リスクマネジメントを活用し、製造所における医薬品品質システムの構築及び運用並びに製品の製造管理及び品質管理を行うこと。また、製品の品質に対するリスクの評価は、科学的知見に基づき、かつ最終的に患者保護に帰結するようにすること。
- ・ 製造業者等はICHQ9品質リスクマネジメントガイドライン等の手法により、それが製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善を促進する有効な評価手法となることを考慮すること。
- ・ 品質リスクマネジメントの結果、適切な資源及び訓練を提供する必要がある場合は、上級経営陣が適切に行うことを求めるものである。

背景

- 製造販売承認書と製造所の製造実態の相違に関する一斉点検
厚生労働大臣により承認を得た医薬品の内、約7割において相違。
(2016/6)
 - 法令上の規定
製造販売承認事項の変更に伴う薬事手続きは、製販業者が主体だが、製造業者が製造・試験方法の変更を製販へ適切に連絡することが不可欠。
 - 製造拠点のグローバル化
製販業者→製造業者（GQP省令）
- 「製造業者－製販の連携・情報共有」及び「製造販売承認事項の遵守」
における、
製造業者の責任ある関与をGMP省令に明示。

コンセプト

- GQP省令 第7条(製造業者等との取決め)を基に、
条文(製造販売業者等との取決め)を新設。
- GQP省令関連通知を参考に、この条文の解説案
(施行通知)を作成。

省令案文

第六条 製造業者等は、製品の製造販売業者と次に掲げる事項を取り決め、これを第十条に規定する文書又は第十一条に規定する文書に記載しなければならない。

一～四 <略>

五. 製造・品質関連業務についての変更が当該製品の品質又は製造販売承認事項に影響を及ぼすと思われる場合の製造販売業者に対しての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

イ 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

ロ 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

製販への連絡・製販との連携

◆ 製造販売業者との取決め

GQP省令第7条(製造業者との取決め)を、GMP省令要求事項としても明記。

◆ 取決めに基づいた連絡・連携の実施

● 品質に影響するおそれのある事案の発見・情報入手

- ✓ 安定性モニタリング結果の異常値
- ✓ 重大な逸脱
- ✓ 品質・承認書に影響のある変更
- ✓ 品質情報



製造業者／製造所

◆ 品質に関わる情報
◆ 薬事制度に関わる情報

双方向のアクセス



製造販売業者



第十八条 外部委託業者の管理

背景

一斉点検で見つかった承認書との相違に、
外部試験検査機関における試験方法の変更が多く含まれていた。

- ✓製造業者は、外部試験検査機関における変更管理も把握する必要がある。
- ✓その他に、製品品質に影響のある業務を委託する業者の管理も必要である。



「ICH Q10ガイドライン」に示される、
「外部委託作業(2.7)」を基に条文を新設。

第十八条 外部委託業者の管理

コンセプト

- ICHQ10に示される外部委託作業(2.7)を参考に条文を新設。
- 原料等の供給者は、原料等の供給者管理(案第17条)で規定。本条項の対象外と整理。

省令案文

(外部委託業者の管理) 第十八条

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、次に掲げる外部委託業者の管理に係る業務を適切に行わせなければならない。

- 一. 外部委託業者の適性や能力を監査などにより確認したうえで、承認すること。
- 二. 外部委託業者と、取決めに締結すること。
- 三. 前号の取決めを行った外部委託業者における外部委託作業が、適正かつ円滑に行われていることを適切に確認すること。必要に応じて改善の指示をすること。

第七条 製造部門、品質部門

コンセプト

- ◆ 従来の品質部門に 品質保証に係る業務を担う組織 (QA) の設置を規定。
- ◆ 製造管理者の管理監督の下、品質保証に係わる業務を実際に遂行する組織。

省令案文

第七条

製造業者等は、製造所ごとに、法第十七条第四項に規定する医薬品製造管理者及び法第六十八条の十六第一項に規定する生物由来製品(法第二条第十項に規定する生物由来製品をいう。以下同じ。)の製造を管理する者(医薬品等外国製造業者にあつては、法第十三条の三第一項の認定を受けた製造所の責任者又は当該医薬品等外国製造業者があらかじめ指定した者)(以下「製造管理者」と総称する。)の監督の下に、製造部門及び品質部門を置かなければならない。

2 品質部門は、品質保証に係る業務を担う組織及び品質管理に係る業務を担う組織を含むこと。

3 品質部門は、製造部門から独立していなければならない。

第七条 製造部門、品質部門

省令案文

第七条 <略>

2 品質部門は、品質保証に係る業務を担う組織及び品質管理に係る業務を担う組織を含むこと。

3 品質部門は、製造部門から独立していなければならない。

● QA業務の趣旨について施行通知に記載。

施行通知案文

第2項の「品質保証に係る業務を担う組織」とは、製造所における製造手順等が適切であることを管理するために、製造部門及び品質管理に係る業務を担う組織が行う業務を保証する組織の設置を求めているものである。

“品質保証に係る業務を担う組織”が管理するとした業務

● 製造販売承認事項の遵守

◆ 省令案文 第8条 製造管理者

◆ 製造販売承認事項と製造所における製造手順等に相違が生じないように、品質保証に係る業務を担う組織に管理させること。

● 製造管理

◆ 省令案文 第13条 製造管理

◆ 製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告すること。

● 製品品質の照査

◆ 省令案文 第15条 製品品質の照査

◆ 製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、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：製品品質の照査を行うこと 等。

● 原料等の供給者の管理

◆ 省令案文 第17条 原料等の供給者管理

製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、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：原料等の供給者を承認すること等

“品質保証に係る業務を担う組織”が管理するとした業務

(続き)

● 出荷判定

省令案文 第19条 出荷の管理

第製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、(中略)製品の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせなければならない。

● バリデーション

省令案文 第20条 バリデーション

バリデーションの計画及び結果を品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告し、承認を受けること。

● 変更の管理

省令案文 第21条 変更の管理

変更による製品品質及び製造販売承認事項への影響評価、変更の承認

● その他、GMP上の重要なシステムを文書にて報告を受け確認する

- ◆ 逸脱管理の結果
- ◆ 回収に係る記録
- ◆ 自己点検結果
- ◆ 品質情報の処理結果

“品質保証に係る業務を担う組織”が管理するとした業務(解説)

事例集で解説予定の考え方 一変更の管理における、QA業務のあり方一

変更の管理の実施責任者は、「品質保証の業務を担う組織」である。品質保証の業務を担う組織の指示の下に、個々の担当者(実務担当者)が行った評価や製販連絡に対しても、品質保証の業務を担う組織は、最終的な責任を負う必要があり、確認及び承認を行わなければならない。

第八条 製造管理者

コンセプト

- ◆ 医薬品品質システム(PQS)の導入に伴い、製造管理者の責務を見直した。
- ◆ 品質部門に「品質保証に係る業務を担う組織」を設置し、製造管理者がその組織を管理するイメージ。
 - (1) PQSの運用を管理。
 - (2) PQSの改善の必要性を上申。
 - (3) 製造販売承認事項と製造実態に相違が生じないよう管理。

省令案文

(製造管理者)

第八条 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. 製造管理、品質管理及び品質保証に係る業務(以下「製造・品質関連業務」という。)を統括し、その適正かつ円滑な実施が図られ、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実施状況を確認し、改善の必要性を上級経営陣に報告すること。
- 三. 製造販売承認事項と製造所における製造手順等に相違が生じないよう、品質保証に係る業務を担う組織に管理させること。

省令案文

(製造管理者)

第八条 製造管理者は、次に掲げる業務を行わなければならない。

＜略＞

三 製造販売承認事項と製造所における製造手順等に相違が生じないように、品質保証に係る業務を担う組織に管理させること。

● 製造販承認事項遵守に係る製造管理者の責務を、施行通知で解説。

施行通知案文

第3号は、品質保証に係る業務を担う組織が、製造販売承認事項と製造所における製造手順等に相違が生じないように変更管理、逸脱管理、自己点検等の業務を適切に行っていることを管理することを求めるものであること。

第十一条 手順書

コンセプト

- 省令案への追加事項に関する手順を追加。
- 従来の「基準書」については、「手順書」の一つとした。
- Data Integrityの確保
手順書を作成する際に、「文書及び記録の完全性を確保」するよう作成することを明記。

第十一条 手順書

省令案文

(手順書)

第十一条 製造業者等は、製造所ごとに、次に掲げる手順に関する文書(以下「手順書」という。)を作成し、これを保管しなければならない。

- 一 衛生管理に関する手順
- 二 製造工程、製造設備及び資材並びに製品等の管理に関する手順
- 三 試験検査設備及び検体等の管理、その他適切な試験検査の実施に関する手順
- 四 製品品質の照査に関する手順
- 五 安定性モニタリングに関する手順
- 六 原料等の供給者管理に関する手順
- 七 外部委託業者の管理に関する手順
- 八 製造所からの出荷の管理に関する手順
- 九 ～十七 <略>

2 製造業者等は、文書及び記録の完全性を確保するよう、第一項の手順書を作成すること。

Data Integrity

省令案のコンセプト

文書及び記録の完全性(Data Integrity)の確保は、
GMP活動の基本。

※Data Integrityは新しい規制要件ではない。

文書及び記録の完全性確保のための仕組み作り。

⇒Data Integrityのための要素を手順書に落とし込む。

PIC/S DIガイドライン(案)

(DRAFT PIC/S GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS)

Good Documentation Practices (GDocPs)

- ALCOA +**
- Attributable(帰属)
 - Available(入手可能)
 - Legible(判読可能)
 - Contemporaneous(同時)
 - Original(オリジナル)
 - Accurate(正確)
 - Complete(完全)
 - Consistent(整合)
 - Enduring(耐久)

特に説明をしておきたいポイントを以降3点示します。

Attributable(帰属)

- 記録されたタスクの実行者が特定できる。
 - 教育訓練を受け認定された従業員によって行われたことの証明になる。
- 記録の変更、訂正、削除を行った場合も同様。
 - 適切な人が変更、訂正、削除を行っているか？

Contemporaneous(同時的)

- アクション、事象、決定の証拠はそれらが発生したその時に記録しなければならない。
- この文書化は、何が行われ、何がどういう理由で決定されたか、即ち決定の際に何が影響したかを正確に証明するものとして役立つ。

Complete(完全であること)

- 事象を再現できるだけの記録があること。
- 詳細さのレベルはデータの重要性による。
- 電子的に生成されたデータが完全であるためには関連するメタデータ*も含まれていなければならない。

* : データのデータ(作成日時、作成者、データタイトルなど)

Data Integrity要素の手順書への落とし込みが不十分だった事例

注) 事例は実際の指摘事項文を編集したものです。実際の指摘に当たっては問題の背景や製品品質への影響を踏まえ発出をしております。従って、ここに示した記載内容のみによって不備と判断されるとは限らない旨ご留意ください。

Data Integrity要素の手順書への落とし込みが不十分だった事例

× Attributable(帰属)

- 製品試験の記録書には各試験項目について実際に試験を行った日付と試験者の署名が無かった。

× Contemporaneous(同時的)

- 試薬の調製時に、試験者は手順書を見ながら作業を行っていたが、記録が必要な事項について、作業の都度記録していなかった。

× Complete(完全であること)

- 試験記録書には「手順書の通りに実施した」の項目にチェックを付ける様式としており、実際の操作の具体的な記録がなかった。

第二十七条 文書及び記録の管理

コンセプト

- 第十一条の手順書に基づき、文書及び記録の完全性を確保。

省令案文

(文書及び記録の管理)

第二十七条 製造業者等は、この省令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、手順書に基づき、次に掲げる事項を行わせなければならない。

一 文書を作成し、又は改訂する場合においては、承認、配付、保管等を行うこと。

二 手順書等を作成し、又は改訂するときは、当該手順書等にその日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管すること。

三 この省令に規定する文書及び記録を、作成の日(手順書等については使用しなくなった日)から五年間(ただし、当該記録等に係る製品の有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合においては、教育訓練に係る記録を除き、その有効期間に一年を加算した期間)保管すること。

2 製造業者等は、手順書に基づき、文書及び記録の完全性を確保すること。

コンセプト

- 現在、GMP設備の、GMP省令が適用されない製品との共用に関する考え方は、事例集でしか明示されていない。
- 国内製造所で、農薬の設備共用による不適合事例あり。グローバルでも共用を禁止としている農薬等の強い毒性を有する物質の共用を禁止を明記。
- GMP省令適用外の物質について条件付きの共用規定を記載。

省令案文

第十二条

<略>

2 製品の製造所の構造設備を、除草剤、殺虫剤、殺そ剤、農薬等の強い毒性のある物の製造に使用してはならない。

3 製品の製造所の構造設備を、この省令が適用されない物質の製造に使用してはならない。ただし、検証された当該物質の不活化又は除去する工程もしくは構造設備の清浄化による他の製品への交叉汚染の防止策を講じる場合においては、この限りではない。

コンセプト

- 製造業者は製販と連携し、製造所の手順等と製造販売承認事項の間に相違が生じないように管理。
- 変更後に行う、製品品質への影響評価及び変更の目的が達成されたことの確認のための評価を追加。(ICHQ10ガイドラインの変更マネジメントに相当。)
- 変更管理の実施状況を製造管理者に報告することとした。
- “品質保証に係る業務を担う組織(QA)”が変更管理業務を管理することとした。

(改正省令案:一般的な変更管理フロー例)

赤字:追加事項

変更提案

QAは

製品品質への影響を評価

製造販売承認事項に関わるか評価

品質又は製造販売承認事項に影響の恐れが
なし

あり

製造販売業者に
連絡

記録、
変更承認

必要な措置

(文書改訂、教育訓練etc.)

変更の実施 → 変更後の評価

Q10の変更マネジメントに相当。

第二十一条 変更の管理

省令案文

第二十一条 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又は製造販売承認事項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、品質保証に係る業務を担う組織に、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。

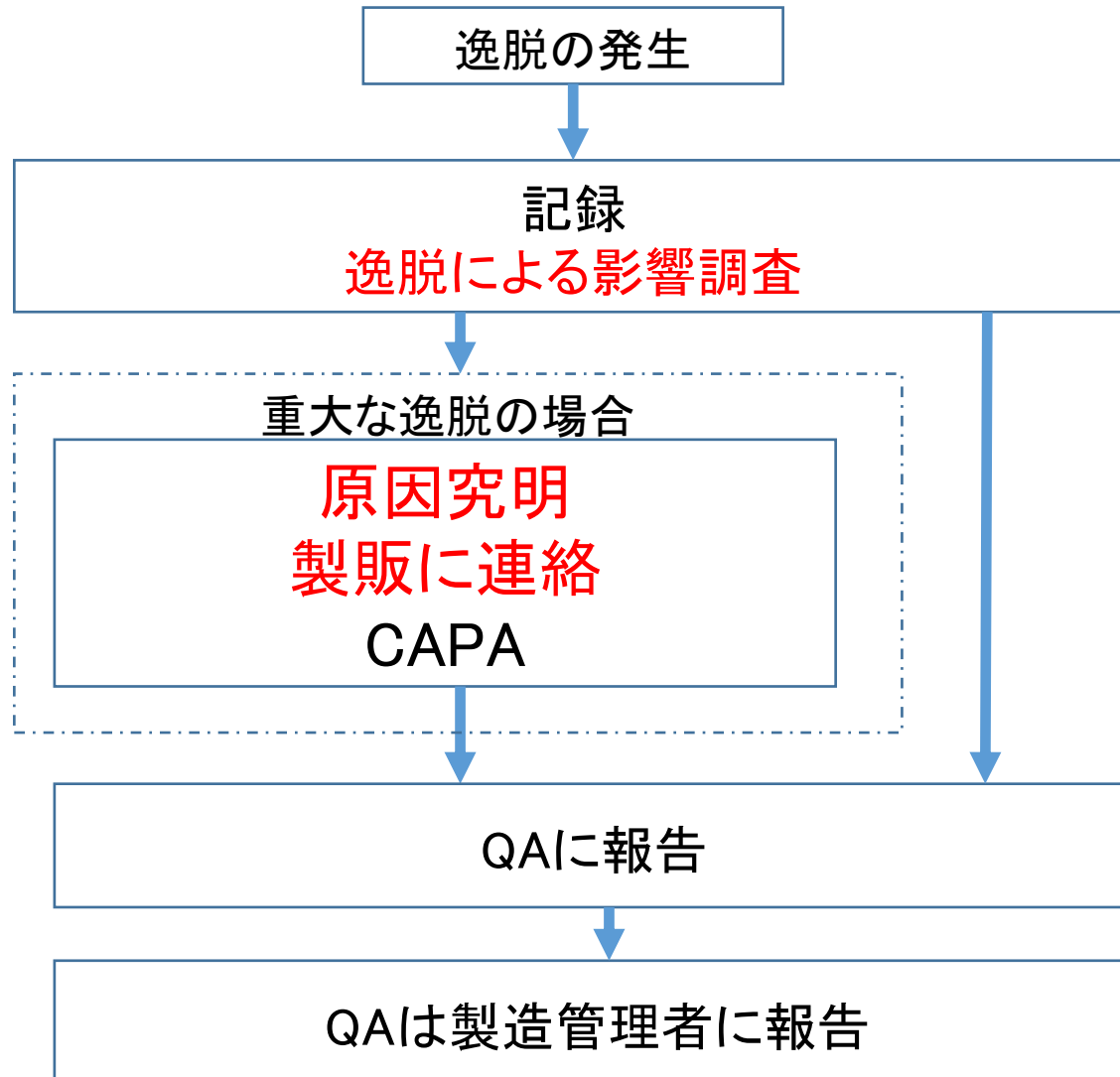
- 一. 当該変更による製品の品質及び製造販売承認事項への影響を評価すること。
- 二. 当該変更により製品の品質に影響を及ぼすおそれのある場合又は製造販売承認事項に影響を及ぼすおそれのある場合においては、取り決めに従い、第一号の評価の結果を製造販売業者に連絡し、確認を受けること。
- 三. 第一号の評価の結果及び第二号の確認の結果をもとに変更を行うことについて承認すること。
- 四. 前第一～三号の実施状況を製造管理者に報告すること。
- 五. 第二号に係る変更を実施した場合は、製造販売業者に報告すること。
- 六. 当該変更を実施した後に、製品の品質への影響及び変更の目的が達成されたことを確認するための評価を行うこと。

コンセプト

- 重大な逸脱であるかどうかの判断のための、逸脱の影響調査を明示。
- 逸脱の原因究明を明示。

(改正省令案：一般的な逸脱管理フロー例)

赤字：追加/変更した事項



省令案文

第二十二條 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、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 製造手順等からの逸脱(以下単に「逸脱」という。)の内容を記録し、影響調査して記録を作成し、保管するとともに、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告し、確認を受けること。

二 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。

イ 逸脱の原因究明を行うこと。

現行省令に
明示なし。

- 逸脱の影響の範囲・程度を評価。
- その結果に基づき逸脱の重大性を決定。

ロ 製造販売業者に報告すること。

ハ 是正措置及び予防措置を採ること。

ニ イ～ハに係る内容について記録を作成し、保管するとともに、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告すること。

ホ ニの規定により報告された評価の結果及び措置について、品質保証に係る業務を担う組織の確認を受けること。

2 製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、手順書等に基づき、前項第一号及び第二号ニにより確認した記録を作成させ、保管させるとともに、前項第二号の確認結果の記録を製造管理者に対して文書により適切に報告させなければならない。

省令案文

第二十二條 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、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 製造手順等からの逸脱(以下単に「逸脱」という。)の内容を記録し、影響調査して記録を作成し、保管するとともに、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告し、確認を受けること。

二 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。

＜略＞

● 「影響調査」を解説。

施行通知案文

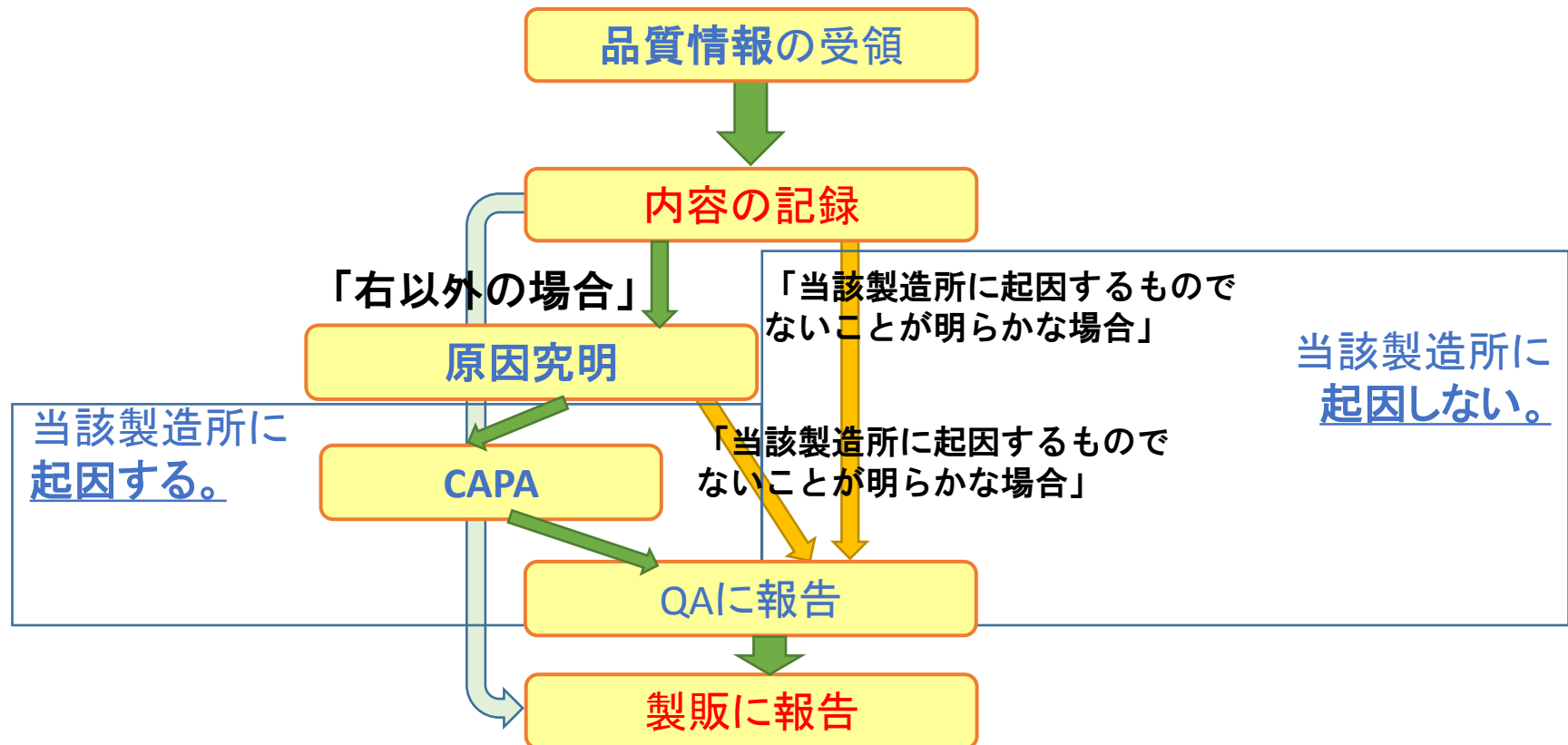
- 第1項第1号の「影響調査」とは、発生したすべての逸脱に対して、製造管理及び品質管理の状況に基づいて、製品品質への影響の他、製造管理及び品質管理の方法にも与える影響の範囲や程度について評価を行い、その結果に基づき逸脱の重大性を決定すること。

コンセプト

- 入手した全ての品質情報の記録を明示。
- 製販への報告を明示。

(改正省令案：一般的な変更管理フロー例)

赤字：追加事項



省令案文

第二十三条 製造業者等は、製品に係る品質等に関する情報(以下「品質情報」という。)を得たときは、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. 当該品質情報の内容を記録すること。
- 二. 当該品質情報に係る事項の原因が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、当該品質情報に係る事項の原因を究明すること。
- 三. 前号の原因の究明の結果、製造管理及び品質管理に関し改善が必要な場合においては、是正措置及び予防措置を採ること。
- 四. 第一号から第三号に係る事項を記載した記録を作成し、保管するとともに、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により速やかに報告すること。
- 五. 前号の報告により、品質保証に係る業務を担う組織の確認を受けること。
- 六. 製造販売業者との取決めにに基づき、当該品質情報に係る製造販売業者に対して前号の確認を受けた内容について、文書により報告すること。

2 製造業者等は、前項第五号の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合には、品質保証に係る業務を担う組織に、手順書に基づき、当該事項を製造管理者に対して文書により報告させなければならない。

コンセプト

- 自己点検の結果をQAに報告し、確認を受けることとした。
- (施行通知)改正省令案の追加事項を、自己点検の確認事項に追加。

省令案文

第二十五条 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、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一. 当該製造所における製品の製造・品質関連業務について定期的に自己点検を行うこと。
- 二. 自己点検の結果を、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告し、確認を受けること。
- 三. 自己点検の結果を製造管理者に対して文書により報告すること。
- 四. 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。

2 製造業者等は、前項第一号の自己点検の結果に基づき、製造・品質関連業務に関し改善が必要な場合においては、是正措置及び予防措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。

- （施行通知）改正省令案の追加事項を、自己点検の確認事項に追加。

施行通知案文

- ・第1項第1号の「当該製造所における製品の製造・品質関連業務について定期的に自己点検を行うこと。」とは、当該製造所において製品の製造・品質関連業務が適切かつ実効性をもって行われているかについて評価するために、次の事項について定期的に自己点検されていなければならないものであること。なお、これら事項の確認には、文書及び記録の完全性の確保状況の確認並びに、製造販売承認事項の遵守状況の確認を含むこと。

ア ～カ <略>

キ 製造管理に関する業務

ク 品質管理に関する業務

ケ 品質保証に関する業務

コ 製品品質の照査に関する業務

サ 安定性モニタリングに関する業務

シ 原料等の供給者管理に関する業務

ス 外部委託業者の管理に関する業務

<略>

第二十六条 教育訓練

研究班案

コンセプト

●教育訓練システムが有効に機能していることを確認するため、教育訓練の実効性評価を追加。

省令案文

第二十六条 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、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 製造・品質関連業務に従事する職員に対して、必要な教育訓練を計画的に実施すること。
- 二 教育訓練の実施状況を製造管理者に対して文書により報告すること。
- 三 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。

四 定期的に教育訓練の実効性を評価し、必要な改善措置を採るとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

施行通知案文

- ・第1項第4号の「定期的に教育訓練の実効性を評価」するとは、従業員が担当の業務や職責を熟知し、遂行する能力があるかの評価並びにその実態等から、現在の教育訓練システムが有効なものとなっているかを、予め定めた期間で評価することによって、必要に応じ教育訓練システムを改善することである。

1. PMDAのGMP調査体制
2. 国際活動
3. GMP省令改正案(厚生労働行政推進調査事業)
4. サイトマスターファイル
5. 実地調査の傾向
6. 無通告の立入検査
7. 指摘事項の事例
8. お願い・まとめ

サイトマスターファイル(SMF)の活用推進

SMF: Site Master File

実地調査前に調査当局に最新情報にアップデートして提出する文書

- ◇ 昨年から製薬協APACの枠組みで**SMFの記載事例**を作成
⇒本年4月のAPACで確定した。
(APAC: Asian Partnership Conference of Pharmaceutical Associations)
- ◇ オリジナルは国内の中小の製造所でも作成できるようにと、PMDA/研究班が作成⇒韓国、インドネシア、マレーシア、台湾、タイの当局とそれぞれの業界団体が参加して内容を充実させたもの。
- ◇ SMFは実地調査時に調査当局に提出する“単なる製造所情報”ではあるが、アジア各国では書面調査として利用。記載内容への照会が多く発生し、新薬承認が遅れるケースあり。参加国で記載の深さを統一することで、照会が少なくなることを期待。
- ◇ 本年のPIC/S総会では、アジアでの活動ということで、本SMFを紹介。
- ◇ **PMDAのHPに掲載(日・英)**。<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0001.html>

SMFの活用推進

SMFの記載事例

目次:

1. 製造所の一般情報

- 1.1 製造所との連絡のための情報
- 1.2 医薬品製造業許可情報及び外国規制当局よりの医薬品製造に関する登録等の取得状況。
- 1.3 当該製造所において行われている医薬品以外の製造行為

2. 品質マネジメントシステム

- 2.1 当該製造所の品質マネジメントシステム
- 2.2 最終製品の出荷判定手順
- 2.3 供給業者及び委託業者の管理
- 2.4 品質リスクマネジメント(QRM)
- 2.5 製品品質の照査

3. 従業員

- 3.1 製造所の組織図
- 3.2 当該製造所の従業員数

4. 施設及び設備

- 4.1 施設
- 4.2 設備

5. 文書管理

- 5.1 文書管理システムの概要

6. 製造

- 6.1 製品の種類
- 6.2 工程バリデーション
- 6.3 原材料、製品の管理及び倉庫業務

7. 品質管理

- 7.1 当該製造所で行っている品質管理業務

8. 配送、品質情報処理、製品回収

- 8.1 配送(当該製造所の担当している範囲)
- 8.2 品質情報及び製品回収

9. 自己点検

1. PMDAのGMP調査体制
2. 国際活動
3. GMP省令改正案(厚生労働行政推進調査事業)
4. サイトマスターファイル
5. 実地調査の傾向
6. 無通告の立入検査
7. 指摘事項の事例
8. お願い・まとめ

実地調査の傾向

- ◆医薬品の品目、剤形、製造方法によるリスク評価
- ◆PIC/S加盟国間の査察報告書に基づく評価
- ◆GMP調査合理化プログラムに基づく評価
- ◆MRAの締結による査察の簡略



★アジア地域の製造所に注力

★国内製造所に対する実地調査の充実



立入検査の徹底

PMDA は医薬品原薬製造業者に対する、 国際的なGMP調査合理化プログラムに参加

参加国以外の第三国にある原薬製造所のGMP調査に係る国際協力

抜粋

平成28年11月25日 ニュースリリース

PMDA は、平成28 年11 月24 日から本プログラムに参加することを決めました。本プログラムへの参加により、守秘取り決めの下、他に参加する各国規制当局から調査計画・調査結果等のGMP 調査関連情報を入手することができることになります。PMDA はこれらの情報を活用することで、より質の高いGMP 調査を効果的かつ合理的に実施することが可能となります。また、PMDA からも、同様の情報を参加する各国規制当局に提供する予定です。

- 医薬品原薬が様々な国で製造されている中、GMP調査の効率性・効果の向上を目指した規制当局間の国際協力。
 - ✓ 査察リソースの適正配分
- 欧州(EMA, EDQM)・米国・オーストラリア・カナダ・WHOが参加。
- PMDA 国際戦略2015 に沿うものである。

医薬品に係る立入検査等の徹底について

「医薬品に係る立入検査等の徹底について」

H28/1/15 薬生監麻発0115第3号

【目的】 不正行為の防止とGMP省令の遵守状況の確認

【対象施設】 薬局等構造設備規則 第8条

特定生物由来医薬品等の許可区分の対象となる国内製造施設

【調査方法】

- 第69条に基づく立入検査等(立入検査等のうち通常調査)PMDAが行う全ての通常調査は、**無通告**で行う。
- 法令等の違反(疑いを含む。)に係る**特別調査については、原則として無通告**で立入検査等を行う。

「医薬品に係る立入検査等の徹底について」の一部改正について

H29/6/29 薬生監麻発0629第14号

【改正点】

特定生物由来医薬品等以外であっても、不正が発覚した場合の影響範囲等の状況を踏まえ、**リスクの高いものから優先して無通告で立入検査等**を行うこと。

無通告による立入検査等を実施する際に、 担当者様にお願いしたいこと

1. 無通告の立入検査等のためにPMDAの職員が来訪する可能性があることを、主な出入り口の守衛担当の方に周知してください。
2. PMDAの職員が来訪した際の対応窓口となる部署、担当者等をあらかじめ設定した上で、守衛担当の方に周知してください。
3. 立入検査等を実施することが可能な会議室 及び 調査員が打合せを行うための会議室をすみやかに確保できる体制を整えてください。
4. 立入検査等にご対応いただくため、製造所内で予定していた会議等の中止や延期をお願いする可能性があります。
5. 万一、PIC/S加盟当局以外の海外当局による実地調査と、PMDAによる立入検査等が同一期間に重複した場合、立入検査等を実施することが可能であるか、ご相談をさせていただきます。
6. 製造品目の収去を実施する可能性があります。すみやかに実施できるよう対応者に周知してください。その際に輸送容器の保管、保冷剤等の保冷・保管・提供依頼、作業員以外ではサンプリングが困難な場合はサンプリングのお願いをする可能性があります。

1. PMDAのGMP調査体制
2. 国際活動
3. GMP省令改正案(厚生労働行政推進調査事業)
4. サイトマスターファイル
5. 実地調査の傾向
6. 無通告の立入検査
7. 指摘事項の事例
8. お願い・まとめ

PMDAが実施したGMP調査における指摘事項の紹介

順位	2015年		2016年	
	項目	件数	項目	件数
1	バリデーション	33	文書管理・記録	41
2	文書管理・記録	25	製品の汚染防止	18
3	逸脱管理	19	バリデーション	15
4	製品の汚染防止	13	変更管理	13
5	変更管理	11	逸脱管理	10
6	製造手順	7	施設設備の管理 (IQ,OQ,PQ.日常点検、校正)	8
7	施設設備の管理 (IQ,OQ,PQ.日常点検、校正)	5	品質マネジメント	7
8	教育訓練	5	原材料や中間体の保管管理	6
9	洗浄バリデーション	5	洗浄バリデーション	6
10	製品品質の照査	5	出荷判定	4

「文書管理・記録」の指摘事項が増加傾向

※次のスライドからPMDAの实地調査で確認された具体的な事例を紹介

PMDAの实地調査で確認された指摘事項

注) 事例は実際の指摘事項文を基に作成したものです。実際の指摘に当たっては問題の背景や製品品質への影響を踏まえ発出をしております。従って、ここに示した記載内容のみによって不備と判断されるとは限らない旨ご留意ください。

GMP調査(海外原薬製造所)における指摘事項の紹介

事例1:承認規格不適合

<不備事項の内容>

- ✓ MF規格の含量規格に適合しない出発原料及び不純物の規格に適合しない中間体の一部の商業生産ロットに使用され、当該ロットが既に出荷されていた。
- ✓ 担当者が各試験結果の判定に用いるべき規格の選択を誤り、MF規格よりも緩い自国向けの規格及び他の原薬向けの規格を判定に用いたことが原因であった。
- ✓ さらに、当該製造所では正しい規格で判定されたことを確認するシステムが構築されていなかった。
- 原料及び中間体の規格値を上回る不純物が製造工程中で除去されず、製品試験で検出できるか不明であり、当該不純物が日本向け製品に残留する可能性が否定できない。
- MFとの齟齬が生じた場合、製品品質の保証が困難。
- 特に出荷先国ごとに異なる原料規格等を設定している場合は要注意！



回収

GMP調査(海外原薬製造所)における指摘事項の紹介

事例2: 交叉汚染

<不備事項の内容>

- ✓ 洗浄済みの製造設備に以下に示す明らかな残留物が認められた。
 - 晶析槽と遠心機を繋ぐホース内に変色した大量の液体の滞留
 - 洗浄後の反応槽下の配管及びボールバルブ内部に汚れの残留
 - 一部のサイトグラスの内面に褐色物質の残留
 - 純水の供給ラインに大量の液体が滞留
- ✓ 当該設備について、ロット毎に洗浄しているとの説明であったが、洗浄記録がなかった。
- ✓ さらに、当該製造設備は複数品目で共用していたが、洗浄バリデーションを実施していなかった。
- 残留物及び長期残留によって変質した物質の次ロットへの持ち越しや、設備を共用している他品目への交叉汚染が過去に生じていた可能性が否定できない。

本日の内容

1. PMDAのGMP調査体制
2. 国際活動
3. GMP省令改正案(厚生労働行政推進調査事業)
4. サイトマスターファイル
5. 実地調査の傾向
6. 無通告の立入検査
7. 指摘事項の事例
8. お願い・ご連絡

【お願い】承認事項と製造実態の整合性の確保

◆承認事項と製造実態の整合を維持管理。

- ✓変更管理
- ✓製造所-MF管理人-製販の情報共有
- ✓適切な薬事手続き
- ✓自己点検 等

◆承認事項と製造実態の間に相違が見つかった場合の対応。

✓必要な薬事手続き等を行い、整合を確保。

参考：

「医薬品の品質に係わる承認事項の変更に係る取扱い等について」(薬生薬審発0309第1号、薬生監麻発0309第1号) 第3 承認事項と製造実態の整合性に係る点検後の手続きについて

承認事項と製造実態の整合を確実にして、
定期のGMP調査申請を行ってください。

※注意：定期の調査申請が遅れないよう、適切に維持管理を。

【お願い】適合性調査の提出資料

「医薬品等適合性調査の申請に当たって提出すべき資料について」

平成29年9月15日 PMDA品質管理部 事務連絡

<https://www.pmda.go.jp/files/000220227.pdf>

- 手順書等に関する資料(別紙)の追加
- 各項目に対する「留意事項」の追加

- ◆ 「留意事項」およびその他の追記事項は、調査において、頻繁に照会事項が発生した事項を記載。
- ◆ 申請時の提出資料は、事務連絡に規定のチェックリスト1又はチェックリスト2に従い、申請書に添付してください。
- ◆ 照会-回答のやり取りの低減にご協力をお願いします。

【お願い】適合性調査の申請書(FD)

適合性調査申請書(FD申請書)の差換え

誤字・脱字に伴うFD申請書の差換えが、非常に多くなっております。

提出前に十分な確認をお願いいたします。

①修正頻度の高い入力事項

- 【製造業者の住所】(旧住所、製造所の住所を記載。認定の登録台帳と異なる。)
- 【認定年月日】(更新されてない。)
- 【業者コード】(下1桁のミスが多い。【提出者】と【主たる機能を有する事務所の名称】の業者コードが別であるにも関わらず同じ記載となっている。)
- 【手数料】、【手数料コード】
- 申請品目の情報(結果通知書の記載内容に影響します。)
 - ・【申請品目】の【名称】・【販売名】・【承認申請年月日又は承認年月日】

②FD差し換え時のお願い

差換え指示書における、修正の対象項目以外の項目の変更の必要がある場合は、先ずは調査担当者にお知らせください。(こちらに知らせる事なく変更しないよう、お願いいたします。)

【お願い】指摘事項に対する改善報告書の提出

【運用】

改善完了までに時間が掛かる指摘事項は、「改善計画書」の提出にて調査結果を判断(※)。

【お願い】

1. 「改善計画書」では、以下を回答してください。
 - ◆ 実施する具体的な改善内容(改善の方向性の確認)。
 - ◆ 改善完了予定日。
2. 回答した改善完了 期限までに、「改善完了報告書」を提出してください。

※改善計画書で記載された改善が実施されることを前提として、適合結果を出しています。やむを得ず改善計画内容を変更する場合は、速やかに調査担当者に連絡してください。

【ご連絡】GMP適合性調査の進捗状況の確認

「新医薬品の承認審査時におけるGMP適合性調査の
進捗状況の確認等について」

H29/9/19 事務連絡

<https://www.pmda.go.jp/files/000220216.pdf>

- 新規適合性調査の標準的なタイムラインの共有。
- 進捗確認に伴う問い合わせの留意事項。
- 製造販売承認申請時に「調査対象品目等概要及び製造所概要（様式1～3）」が添付されている場合、より早いタイミングで実地/書面の判断を受けられる運用の追加（※最終確定ではない）。

本日のまとめ

- GMP省令が14年ぶりに改正。
 - 運用に当っては厚労科研で作成したツールを参考にして頂きたい。
- PMDAの調査傾向
 - アジア地域の製造所に注力。
 - 国内の製造所には、無通告による立入検査。
- 2019年11月に富山県でPIC/S総会・セミナー開催。

その他

随時募集中

★調査員の募集について★

- ✓ 技術専門職職員（GMP担当）
- ✓ 嘱託職員（GMP/GCTP担当）
- ✓ 在宅嘱託職員（GMP調査担当）

➤ 原則在宅勤務であり、自宅から直接調査目的の施設に赴き実地調査を行うほか、調査計画の立案、調査報告書の作成等の業務に従事していただきます。

海外での実地調査や国際業務（PIC/S, ICH）等、国際的な活動を通して国民の健康と安全を守るという、使命感と意義に共感いただける方をお待ちしております!!

採用情報の詳細は以下のURLへ

(<http://www.pmda.go.jp/recruit/0001.html>)



ご清聴ありがとうございました。

<http://www.pmda.go.jp/>

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 品質管理部
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency(PMDA)



〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル
TEL：03-3506-9446 FAX：03-3506-9465