

薬機法改正、GMP省令改正を踏まえた運用や 京都府の指導方針等について

令和3年3月12日（金）
京都府健康福祉部薬務課
審査係 主任 長澤朋史

内 容

1、法改正に係る案内事項等について

- (1) 保管のみを行う製造所の移行手続き
- (2) 薬事に関する業務に責任を有する役員
- (3) 添付文書情報の電子的な方法による提供

2、GMP省令改正に係る監視指導について

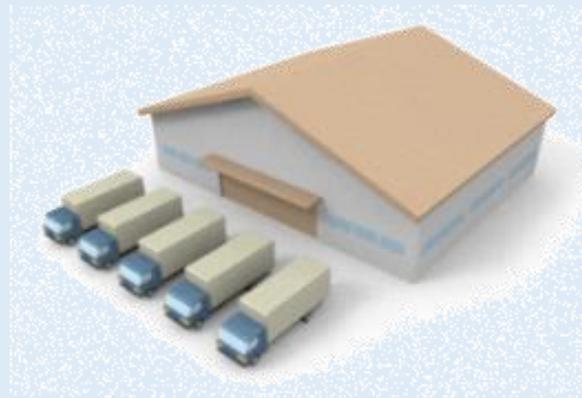
- (1) GMP省令改正に係る確認ポイント
- (2) 京都府における改正GMP省令に関する不備事項

3、法改正及び最近の行政処分等を踏まえた監視指導について

- (1) 最近の行政処分の事例
- (2) 小林化工（株）の事例を踏まえた監視指導
- (3) その他

1、法改正に係る案内事項等について

(1) 保管のみを行う製造所の移行手続き



～R3.7.31
医薬品等製造業許可
(包装等区分)



R3.8.1～
医薬品等製造業登録
(保管のみ)

今後、厚生労働省から現在の製造業許可（包装等区分）から、みなし登録に移行する
場合について、通知が発出される予定です。

製造業許可（包装等区分）から登録へ移行をお考えの方は、事前に薬務課審査係まで
ご相談ください。

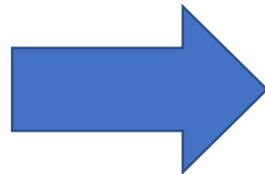
(2) 薬事に関する業務に責任を有する役員

法改正により「業務を行う役員」より広義の責任を有する「薬事に関する業務に責任を有する役員（責任役員）」が創設されます。

責任役員の定義

- ・各役員が分掌する業務の範囲を決定した結果、その分掌する業務の範囲に、薬事に関する法令に関する業務（薬事に関する法令を遵守して行わなければならない業務）が含まれる役員
- ・新たに指名又は専任を要する性質のものではない。

業務を行う役員：
薬機法の許可に係る業務
を担当する役員



責任役員：
薬事に関する法令に関する業務
を担当する役員

※令和3年1月29日付け薬生総発0129第1号等厚生労働省医薬品・生活衛生局総務課長等「薬事に関する業務に責任を有する役員の定義について」より

「薬事に関する法令に関する業務」とは、医薬品等に係る申請・届出、製造販売・品質管理・製造販売後安全管理及び広告等、薬機法の規制対象となる事項に係る業務並びにその他の薬事に関する法令の規制対象となる事項に係る業務

(2) 薬事に関する業務に責任を有する役員

法改正により「業務を行う役員」より広義の責任を有する「薬事に関する業務に責任を有する役員（責任役員）」が創設されます。

責任役員の範囲

- ・株式会社：会社を代表する取締役及び薬事に関する法令に関する業務を担当する取締役
- ・指名委員会等設置会社：会社を代表する執行役及び薬事に関する法令に関する業務を担当する執行役
- ・持分会社：会社を代表する社員及び薬事に関する法令に関する業務を担当する社員
- ・その他の法人：上記に準ずる者

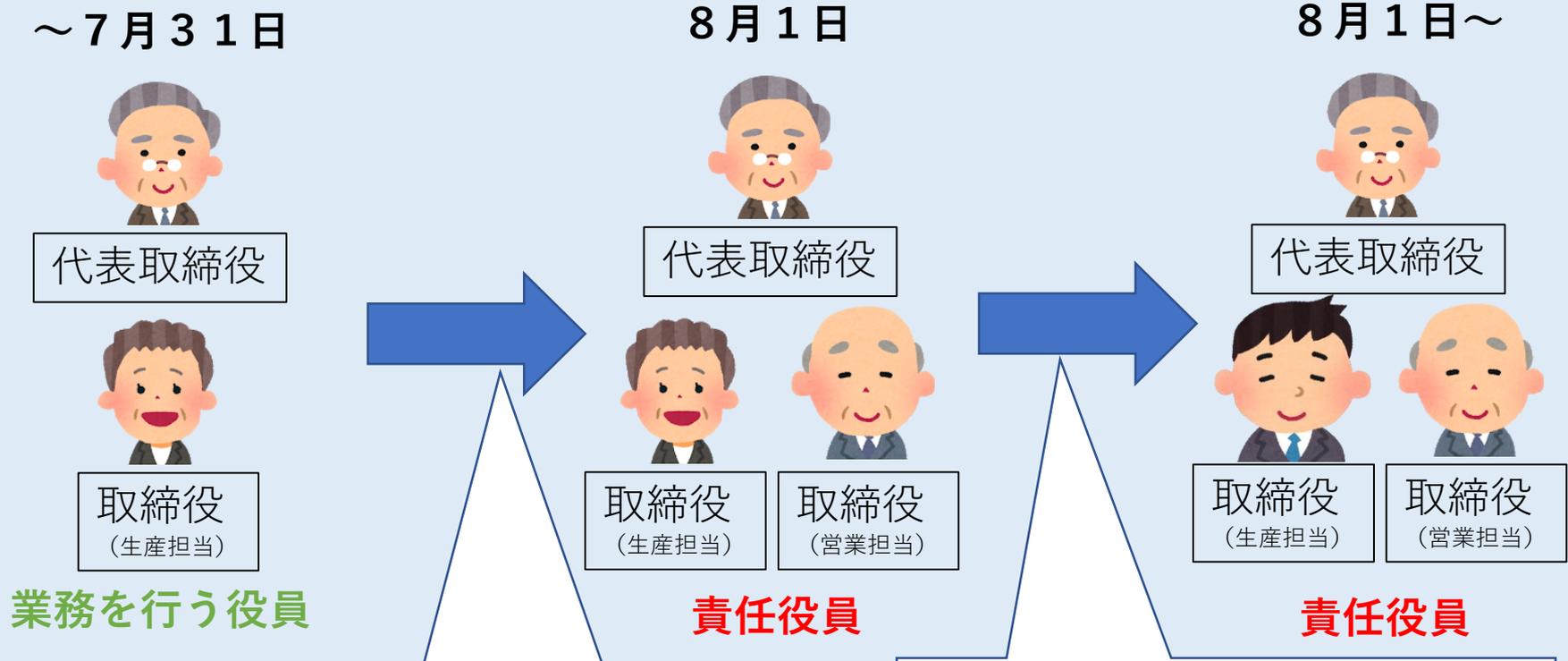
※令和3年1月29日付け薬生総発0129第1号等厚生労働省医薬品・生活衛生局総務課長等「薬事に関する業務に責任を有する役員の定義について」より



取締役ではない執行役員は責任役員には該当しません。

ただし、責任役員が、自らの責任及び管理の下で、いわゆる執行役員に、製造販売業者等の法令遵守を確保するための措置を行わせる体制とすることを否定するものではありません。

(2) 薬事に関する業務に責任を有する役員

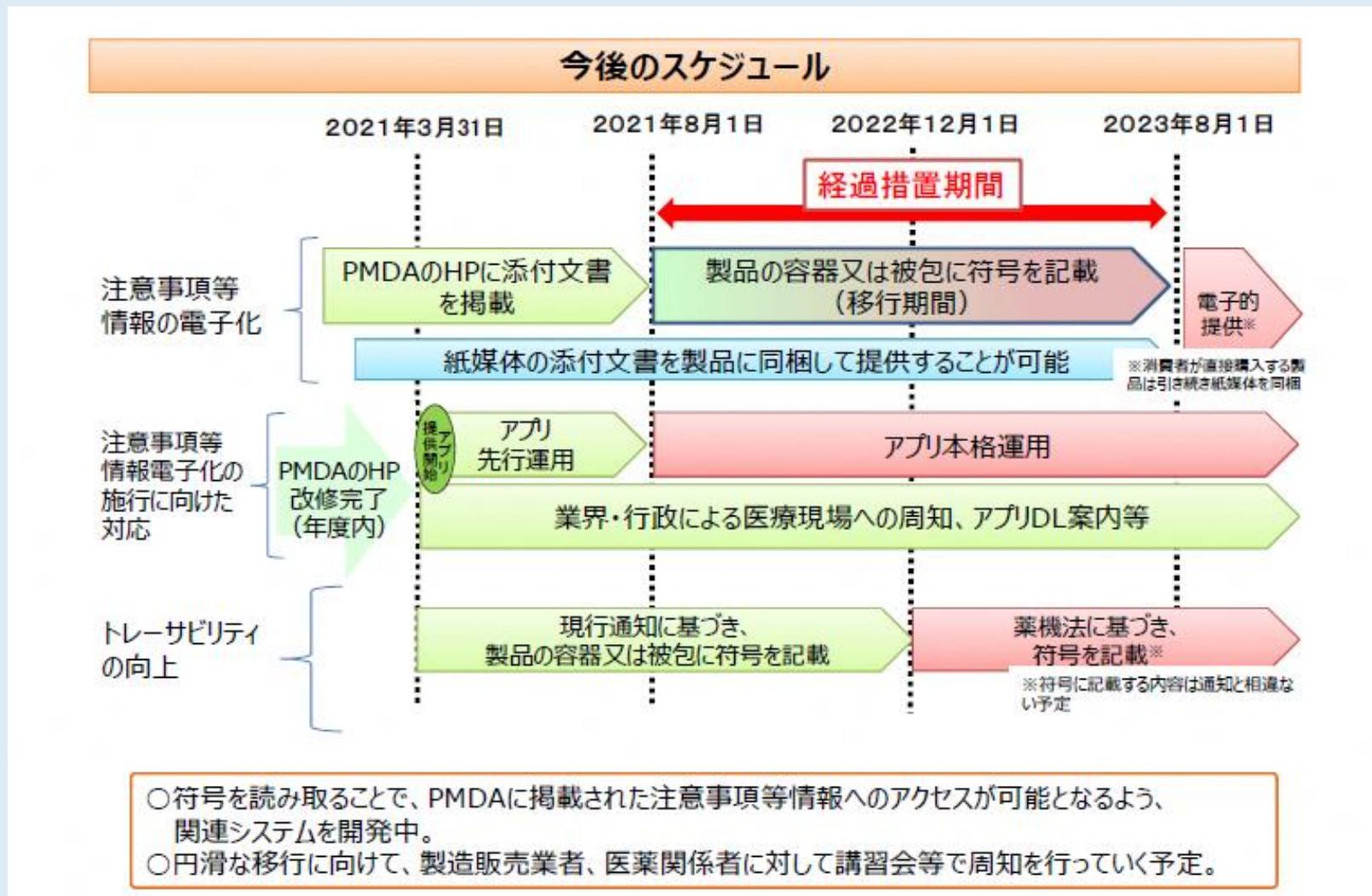


8月1日になった時点で、業務を行う役員と責任役員に変更があった場合に、それを明確にする目的に届出を8月1日に提出することまでは不要です。

新規・更新許可等申請時や変更届の提出時に責任役員の氏名を記載して提出してください。

8月1日以降に責任役員が変更された場合は責任役員に係る変更届を提出してください。

(3) 添付文書情報の電子的な方法による提供について



対応方法については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）のHPに通知等を含め、掲載されていますので、確認し、計画的に対応をお願いします。

2、GMP省令改正に係る監視指導について

(1) GMP 省令改正に係る確認ポイント

医薬品品質システム (PQS)

Pharmaceutical Quality System (PQS) : 医薬品品質システム
いわゆる Quality Management System

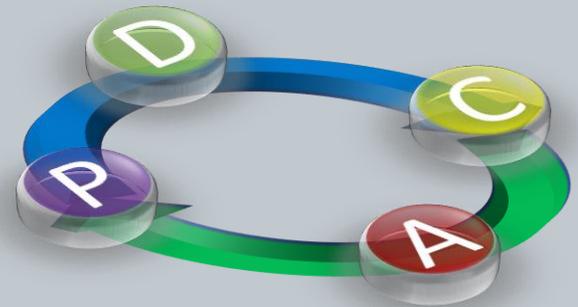
『品質』をマネジメント (管理監督) する仕組み

マネジメントとは？

Plan (計画) ⇒ Do (実行)

⇒ Check (評価) ⇒ Act (改善)

というPDCAサイクルを回すこと (で継続的に改善していくこと)



品質目標
品質

品質目標



品質目標
方針

品質目標

(1) GMP省令改正に係る確認ポイント

医薬品品質システム (PQS)

- PQSに関する文書（いわゆる品質マニュアル）の作成（内容例）
 - ・ 品質方針が記載されていること。
 - ・ PQSの適用範囲が記載されていること。
（A社本社、A社第1工場及びA社第2工場など）
 - ・ PQSのプロセス並びにそれらの順序、関連性及び相互依存性の特定。
 - ・ PQSにおける製造業者（経営陣）の責任が記載されていること。
 - ・ PQSの手続き等の構成要素の考え方が記載されていること。
- ①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
- ②是正措置及び予防措置（CAPA）システム
 - 品質情報、製品不合格、回収、逸脱、調査当局の指摘事項
- ③変更マネジメントシステム
 - 改正GMP省令の変更管理が適切に運用されていること。
- ④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

(1) GMP省令改正に係る確認ポイント

医薬品品質システム (PQS)

□品質方針

- ・ 経営陣の責任の下で規定されていること。
- ・ 企業の品質に関する全体的な意図及び方向が含まれていること。
- ・ 法令の規制要件に適合していること。
- ・ PQSの継続的改善を促進する内容であること。

□品質目標

- ・ 品質方針に基づいた品質目標を定めていること。
- ・ 品質目標は、達成状況を客観的に評価できるもの (KPI) であること。
- ・ 品質目標の進捗度を定期的にモニターし、評価していること。

□品質方針と品質目標の周知

- ・ P Q Sに係る全従業員に周知するための取組み等を行っていること。
(製造所内に掲示、ミーティング等での周知、HPに品質方針を掲載など)

(1) GMP省令改正に係る確認ポイント

医薬品品質システム (PQS)

□資源配分

- ・品質方針及び品質目標を達成するために、必要な資源（人的、財政的、物的、構造設備等）を適切に配分していること。

□マネジメントレビュー（製造業者（経営陣）による照査）

→品質方針及び品質目標を達成するために、PQSの実効性等を製造業者が定期的に照査する活動のこと。

- ・製造業者（経営陣）にインプットする情報は適切であること。
- ・マネジメントレビューの対象期間及び実施頻度が規定されていること。
- ・マネジメントレビューのアウトプットとして、品質目標（場合によっては、品質方針も）の改訂を行っていること。
- ・アウトプット情報が文書化されていること。
- ・アウトプット情報が現場に伝達し、改善活動を行っていること。
- ・必要に応じて、資源を配分すること。

□情報伝達

- ・製造業者（経営陣）は、組織内で適切な情報伝達プロセスの確立と実施を確実にすること。（全階層での適切な情報の流れを確保し、製品品質やPQS上で問題発生時には、製造業者（経営陣）にその問題があがる仕組みになっていること。）

(1) GMP省令改正に係る確認ポイント

医薬品品質システム (PQS)

【参考】 マネジメントレビューのインプット項目 (例)

① 製品品質の照査結果

- ・ 製品品質に関する苦情、回収等
- ・ 工程管理、製品品質管理 (トレンド解析を含む) の結果及び考察
- ・ 変更の有効性評価の結果

② PQSの有効性評価

- ・ 苦情管理、逸脱管理、CAPA及び変更管理の状況
- ・ 外部委託作業の状況
- ・ リスクアセスメントの状況

③ PQSに影響を与える要因

- ・ 新たな法令規制やガイドラインへの対応 など

④ 規制当局の調査結果及び回答の状況、自己点検の結果

⑤ 前回のマネジメントレビューからのフォローアップ

(1) GMP 省令改正に係る確認ポイント

安定性モニタリング

製造業者等は、製造した最終製品あるいは原薬が定められた保管条件下で、有効期間、リテスト期間又は使用の期限にわたり、保存により影響を受け易い測定項目及び品質、安全性又は有効性に影響を与えるような測定項目が規格内に留まっており、また留まり続けることが期待できることを、適切な継続的プログラムに従った安定性モニタリングによって監視し、その結果を記録し保管する必要があること。

製造業者等は、安定性モニタリングの対象とする製品、ロットを自ら選択し、その必要量を採取しておくこと。

平成25年8月30日付け薬食監麻発0830台第1号

「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取扱いについて」より



製造した時点が大丈夫だけではいけない。

また、最初（又は変更等）に安定性試験をしたから大丈夫というだけではなく、常に製造している医薬品が使用期限内も承認規格等を満たすことを確認することが目的。

(1) GMP 省令改正に係る確認ポイント

安定性モニタリング

□計画

- ・少なくとも、年1ロットを対象にしていること。
- ・少なくとも12ヶ月間隔に試験を行うこと。
- ・ただし、定期的な計画ロットではなかったが、逸脱や変更などにより、今後の製品の経時的な品質等に懸念の可能性がある場合は、安定性モニタリングの対象として、実施すること。**→計画したものだけではなく、安定性モニタリングの必要性を検討して実施してください。**

□検体保存

- ・一般的な原薬、製剤については、原則として、 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $60\% \pm 5\% \text{RH}$ の条件で保存すること。
- 承認条件等による保存も場合によっては認められます。（GMP事例集2013年版より）**

□実施

- ・漏れなく実施できるように、計画を管理すること。
- 担当者個人での管理では漏れる可能性があるため、組織として管理できる体制としてください。**

□試験結果の取り扱い

- ・安定性モニタリングの結果より、規格に適合しない場合やその恐れがある場合に速やかに製造販売業者に連絡する体制が構築されていること。
- 結果を最初に把握する品質管理部門の能力・体制も重要です。**

(1) GMP 省令改正に係る確認ポイント

製品品質の照査

バリデートされた工程であっても、製造実績を積み上げるに従って、より製品品質を向上させるために改善すべき事項が見出される場合がある。

例えば、次のような場合が考えられる。

1. 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。
2. 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、所要の措置を採る必要性があるため。

GMP 事例集 (2013年版) より

(1) GMP省令改正に係る確認ポイント

製品品質の照査

●GMP事例集 5-14 (照査の項目)

照査の対象には、少なくとも以下の事項が含まれると考えられるが、**製造所の実情に応じて製造業者が適切な項目を設定して実施すること。**

1. 原料及び資材の受入時における試験検査の結果の照査
2. 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査
3. 確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査
4. すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査、及び結果として実施された是正処置、予防措置の有効性についての照査
5. 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更の照査
6. 提出し、承認され、又は承認されなかった製造販売承認事項の変更（輸出届事項の変更を含む。）についての照査
7. 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査
8. 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査
9. 工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査
10. 新規製造販売承認及び製造販売承認事項一部変更に関しては、市販後の誓約についての照査
11. 関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況
12. 委託している場合は、委託先に対する管理についての照査

なお、6. 及び10. は、製造販売業者が主体的となる事項であるが、GMPの適正かつ円滑な実施のため、GQP省令第7条の取決めに基づき、製造業者が関与するものをいう。

(1) GMP 省令改正に係る確認ポイント

製品品質の照査

- ・ 通例、年1回は実施していること。
- ・ 照査の結果を評価し、是正措置や再バリデーションの必要性を検討していること。
- ・ 品目をグループ化して実施する場合は、科学的な妥当性を示すこと。

GMP 事例集 (2013年版) より



データ等を記録としてまとめたということだけではなく、
そのデータからどのような傾向等があり、その傾向が品質等への影響を
与えるものなのかを考察しているかを調査で確認します。

(1) GMP 省令改正に係る確認ポイント

品質リスクマネジメント

- ・ 製造業者は品質リスクマネジメントを活用して、PQSを構築する必要がある。
- ・ リスクを評価し、将来起りうるリスクを回避・低減する活動。

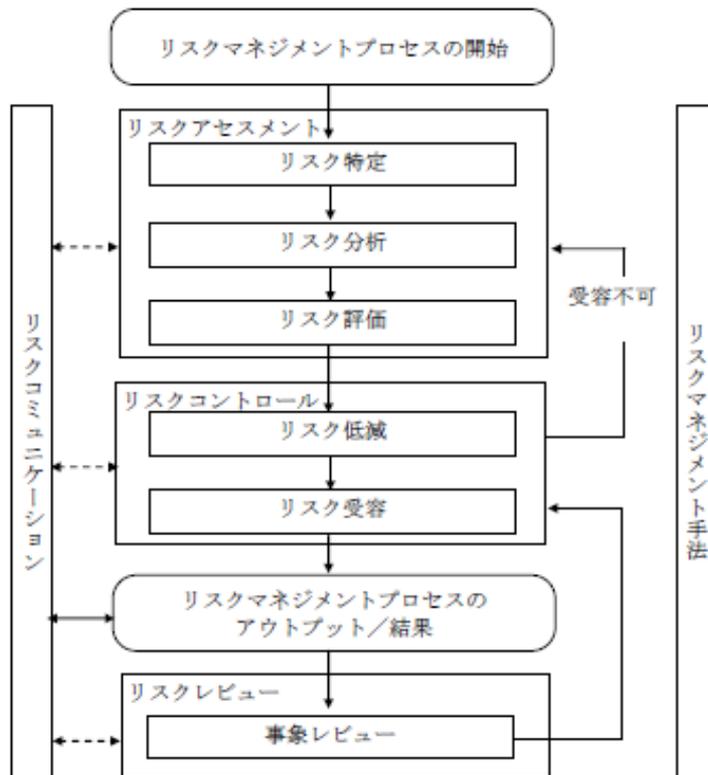


図1 典型的な品質リスクマネジメントプロセスの概要

□適用範囲

- ・ 逸脱、変更管理
- ・ 是正措置及び予防措置
- ・ 品質情報処理
- ・ 供給者管理
- ・ 製品品質の照査
- ・ 規格外試験結果の処理
- ・ 苦情、回収処理、
- ・ 自己点検 など

(1) GMP 省令改正に係る確認ポイント

品質リスクマネジメント

□手法

- リスクマネジメントは、様々な手法がある。それぞれの手法で得意分野がある。
- リスクの分析方法、評価方法等は製造業者が決定すること。

• 故障の木解析 (FTA)

- 故障モードの樹状図と論理記号の組合せ
(製品品質の異常から、原因を探っていく方法。)
- ⇒ 逸脱分析、品質情報分析向き

• 欠陥モード影響解析 (FMEA)

- 大規模で複雑なプロセスを管理可能なステップに分解
(工程の逸脱や設備の故障などから、製品品質への影響を評価する。)
- ⇒ 新規製造工程の確立、変更管理向き
- ⇒ ICH Q 9 と手法がほぼ同等であることから、Q 9 に適合させやすい

• ハザード分析と重要管理点 (HACCP)

- 重要事象に対する系統的、予見的、かつ予防的な手法
(物理、化学、生物的なハザードを拾い上げ、重要管理点を探り、重点的に管理していく方法。)
- ⇒ 工程全体に適用しやすい
- ⇒ 完成度の高いリスクマネジメント手法であるが、Q 9 と手法が異なるため、記録 (アウトプット) 方法に工夫が必要

• その他 (フィッシュボーン、ブレインストーミング等々)

(1) GMP省令改正に係る確認ポイント

原料等の供給者の管理

□確認のタイミング

- ・初回確認を行うこと。
- ・原料及び資材が製品品質に及ぼす影響の程度、製品品質の照査における原料及び資材に関する照査結果、変更管理や逸脱管理の状況に応じて、定期又は臨時に確認を行うこと。

□確認方法等

- ・確認を行う実施頻度等が規定されていること。
- ・確認方法（書面又は実地）が規定されていること。

□供給者の適格性評価

- ・供給業者の適格性を評価・選定する基準を決められていること。
- ・製品品質に影響を及ぼす原料及び資材は、供給者との間で製造及び品質に関する取決めがされていること。

製造販売業者と連携して、GQPで確認した情報入手する場合は、可否の結果だけでなく、内容についても把握をし、製造業者として確認が必要です。

(1) GMP省令改正に係る確認ポイント

データインテグリティ

A L O C A原則

Attributable	帰属性	記録・作業者、装置等が特定できること。
Legible	判読性	保存期間を通して読めること。
Contemporaneous	同時性	観測された時点で記録すること。
Original	原本性	最初の情報源が補足されること。
Accurate	正確性	正しく、信用できること。

A L O C A +

Complete	完全性	事象を再現できるデータが揃っていること。
Consistent	一貫性	全てのデータに矛盾がないこと。
Enduring	永続性	保存期間に耐えうること。
Available	利便性	保存期間内は利用できること。

(2) 京都府における改正GMP省令に関する不備事項

注意事項

改正GMP省令に盛り込まれる内容は、これまでGMP施行通知やガイドライン等において示されており、京都府においても調査の中で確認を行ってまいりました。

これまでの調査において、改正GMP省令に関する不備事項とした事例等を紹介しますが、製造所の背景等を考慮した上で不備事項としておりますので、必ずしも一律で全ての製造所に該当する訳ではございません。

今後のGMP業務の参考にしていただければ幸いです。

安定性モニタリングに関する不備事項（1）

不備事項

安定性モニタリングにより確認された製品品質への影響等が考えられる情報については、適切に当製造所の品質保証部門や製造販売業者に対して報告を行い、製造販売業者とともに、適切な措置を速やかに講じられるような体制とすること。

背景

過去の安定性モニタリング結果において、有効成分の含量値の低下傾向が他のロットより顕著であり、次回の安定性モニタリング時に規格を逸脱する可能性が高いと考えられるロットが確認されていた。

当該安定性モニタリングの情報は、品質管理部門から当製造所の品質保証部門や製造販売業者に対して報告が行われていなかった。



安定性モニタリングの結果、規格に適合しない場合又はそのおそれがある場合においては、製造業者内の必要な部門に連絡を行い、その後製造販売業者に速やかに情報を提供し、必要な措置をとる必要があります。

製品品質の照査に関する不備事項（1）

不備事項

製品品質の照査やその他からの品質等に関する情報や、その中でも品質不良のおそれがある情報については、当該情報を得た時点で速やかに必要な措置講じられるような体制とすること。

背景

前スライドの安定性モニタリングの結果は、製品品質の照査により当製造所の品質保証部門に報告されていたが、低下傾向に注視するという評価とし、措置等は実施していなかった。



製品の妥当性を適切に検証を行い、製品品質の照査の結果に基づき、所要の措置をとる必要があります。

製品品質の照査に関する不備事項（２）

不備事項

製品品質照査において、重大な逸脱や、頻発する逸脱等については、それらを含めて適切に照査し、その対策前後等の傾向を確認した上で、品質等への影響がないか、改善状況等を確認し、記録できる体制とする必要がある。

背景

製剤 A で過量充填が発生した前後の傾向評価や、製剤 B で水濡れ錠が頻発していることについては、当該照査の中ではコメントは特にされていなかった。



発生した重大な逸脱又は不適合については、照査を行う必要があり、対策として実施した是正処置又は予防措置の有効性についても照査を行う必要があります。

原料等供給業者の管理に関する不備事項（１）

不備事項

供給者管理計画は書面調査についても年間計画を作成し、計画終了時に結果等の照査を行うこと。

背景

供給者を、高リスク（実地調査）、中リスク（書面調査）、低リスク（必要に応じて調査）に分類していたが、中リスクについては、年間計画は作成しておらず、結果の照査も行っていなかった。



供給者のリスクや調査方法によらず、調査結果については、適切に照査する必要があります。

外部委託業者管理に関する不備事項（1）

不備事項

外部試験検査機関について、取決めに基づき実施した調査結果の記録を作成し、適切に評価を行うこと。

背景

外部試験検査機関については、個別に取決めを締結していた。取決めに基づき、書面調査を行っているとのことであったが、書面調査結果及び評価結果について記録が作成されていなかった。



外部委託業者が委託に係る製造・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・評価するとともに、必要に応じて改善を求める必要があります。

データインテグリティに関する不備事項（1）

不備事項

製造指図書及び記録書において、指図どおりに製造作業が実施されていないこと、記録の同時性が確保されていないこと等が確認され、作業及び記録の信頼性が担保されないと考えられた。

については、確認された不備事項について原因究明等を行い、適切な指図及び記録の作成並びに指図に従った製造が確実に実施される体制とすること。

背景

- ・ 製造において、事後にその指図や記録が修正されたにも関わらず、指図時や工程作業時に修正したかのような記録が作成されており、実際の作業を反映したものとなっていなかった。
- ・ 作業担当者が設備機器番号等について指図書の誤記載と考えた部分について、誤記載を伝えるために付箋が複数貼付されていた。なお、指図書には、特記事項欄があるにも関わらず、その欄の使用もされておらず、事後に指図を修正しようとしていたことがうかがわれた。



同時性や正確性を担保しなければ、記録の信頼性がなくなります。

3、法改正及び最近の行政処分等を踏まえた監視指導について

(1) 最近の行政処分の事例～小林化工～

(製造業)

- ☑ **承認書と異なる方法により、医薬品を製造**
- ☑ 虚偽の製造指図書、製造記録、品質試験記録の作成
- ☑ 製造・品質管理の結果を適正な評価せずに出荷
- ☑ 品質影響が大きい製造手順等の変更時の変更管理やバリデーションがされていない
- ☑ 逸脱の記録や評価せず、所要の措置を採っていない
- ☑ 製造管理者は、上記の事実を認識していたが、適切な監督、必要な注意を怠った
- ☑ 承認事項と異なる成分の混入した医薬品の製造
- ☑ 薬事監視員への虚偽報告

(製造販売業)

- ☑ 承認書と異なる方法による医薬品の製造実態を認識していたが、変更手続きをしていない
- ☑ 総責の品責監督、品責の品管業務の統括、適正・円滑実施の確認、総責報告が行われていない
- ☑ 市場への出荷判定の適正・円滑実施が確保されていない
- ☑ 製造所の改善が必要であることを認識していたが、品責に措置指示をせず、総責へ報告せず
- ☑ 総責は、事実を認識していたが、品管業務を適切に行わず、製造販売業者に対し意見述べず
- ☑ 承認事項と異なる成分の混入した医薬品の製造

福井県は業務改善命令及び業務停止命令（第1種&矢地工場 116日、第2種&清間工場 60日）

(1) 最近の行政処分の事例～日医工～

(製造業)

- ☑ 品質試験で不適合の結果がでた初回試験結果（OOS）を棄却し、再試験の適合結果を採用
- ☑ 品質試験不適合品を製造販売承認書と異なる製造方法で適合品となるように処理
- ☑ 社内規格に不適合であるにもかかわらず、出荷試験合格として出荷
- ☑ 大量の安定性試験が未実施
- ☑ 製造管理者は、医薬品の適切な製造管理及び品質管理を行うよう管理監督しなかった

(製造販売業)

- ☑ 製品の適正な製造販売を行うために必要な配慮を怠り、かつ、製造販売しようとする製品に品質管理を適正に行わなかった
- ☑ 総括製造販売責任者は、必要な品質管理業務を実施しなかった。

富山県は業務停止命令（第1種&第2種 24日間、富山第一工場 32日）

(2) 小林化工の事例を踏まえた監視指導

国（厚生労働省）が発出した通知

- 『医薬品の適切な製造管理等の徹底について』（令和2年12月15日付け薬生監麻発1215第1号）
- 『医薬品の製造業者におけるGMP省令違反等を踏まえた無通告立入検査の徹底強化等について』（令和3年2月9日付け薬生監麻発0209第1号）

京都府が発出した通知

- 『医薬品の適切な製造管理等の徹底について』（令和2年12月15日付け2薬第1123号）
- 『医薬品等の製造販売承認書等と製造及び試験検査実態の整合性の確認について』（令和3年1月15日付け2薬第449号）
- 『医薬品の製造業者におけるGMP省令違反等を踏まえた無通告立入検査の徹底強化等について』（令和3年2月19日付け3薬第530号）
- 『製造販売業者及び製造業者の法令遵守に関する京都府の指導方針等について』（令和3年2月19日付け3薬第542号）

 適正な製造管理及び品質管理の徹底、製造販売承認書との齟齬の確認、法令遵守体制の整備に係る監視指導について通知

R2.12.15監麻課長通知

～医薬品の適切な製造管理等の徹底について～

製造過程において、

承認書に記載のない成分が混入、**死亡の原因**に

基本的な

製造管理のミスやチェック体制の不備から生じた

我が国の医薬品の適切な**品質**と**安全性**に対する

信頼を揺るがせる事態

⇒ 法律の目的が達成できない = 国民を守れない

R2.12.15監麻課長通知に基づき、すべきこと

製造業者

定期的な自己点検、教育訓練の実施を通じ適切な製造管理体制の確保の取り組みを
適正な情報提供体制の確保、有事の際のリスクマネジメント体制の確認を

上記を含め薬事に関する法令に適合することが確保される体制を整備すること

製造販売業者

改正法の施行を待たず、法令遵守（適合確保）
体制の整備を

製造業者に対する管理監督の徹底と製造業者との緊密な連絡を
適正な情報提供体制の確保、有事の際のリスクマネジメント体制の確認を

上記を含め薬事に関する法令に適合することが確保される体制を整備すること

⇒法律の目的が達成できているか＝国民を守れているか
確認を

R3.2.9 監麻課長通知

医薬品の製造業者におけるGMP省令違反等を踏まえた 無通告立入検査の徹底強化等について

(通知抜粋)

当該事案においては、

当該医薬品を含めた複数の医薬品において、承認内容と異なる方法での製造
製造実態を隠蔽するための行政提出用帳簿（いわゆる二重帳簿）の作成
品質試験結果のねつ造等

の不正行為が認められ

組織ぐるみで医薬品医療機器等法をはじめとする関係法令に違反していた

このような事案の発生は、

医薬品の品質や安全性に対する国民の信頼を失墜させるものであり、類似事案の再発を防止し

医薬品の適切な品質と安全性を確保するため、…立入検査を徹底強化するとともに、

医薬品の製造販売業者及び製造業者における

法令遵守体制及び製造管理体制の整備の徹底強化について、…指導をお願いします。

1 無通告立入検査の徹底強化について

(1) 無通告立入検査の徹底強化

- 不正行為が判明した場合の影響が大きい製造所及び製造管理が適切に実施されていない可能性が考えられる製造所として、次の製造所を優先
 - 原薬製造所 受託製造所 多数の後発医薬品製造所
 - 過去に無通告立入検査を実施していない製造所
 - 新たな剤形の医薬品の製造を開始した製造所
 - 多数の自主回収が行われた医薬品の製造所
- 過去に無通告…を実施した製造所であっても、…再度の無通告…を検討

2 法令遵守体制の整備について

医薬品の製造販売業者及び製造業者は…保健衛生上の危害を発生・拡大させることのないよう、…高い倫理観をもち、関係法令を遵守して業務を行う責務を有している。

当該事案が生じた原因については、役職員（※役員と従業員）において…当然に有すべき遵法意識が欠如していたこと、…品質確保のための体制整備や教育訓練が十分になされていないこと等がみられたこと等を踏まえ、…本年8月1日に施行される…一部改正に先立ち、薬事に関する業務に責任を有する役員の責任の下、社内における法令遵守体制の**確認**及び**整備**の対応を早急に行うよう指導すること。

3 製造管理体制の整備について

…GMP省令…において、原料の取違いや品質が確認されていない原料の誤った使用など、製品品質に影響を及ぼす事態を未然に防ぐ観点から、原料の適切な保管管理、出納管理等の製造管理に係る基準が規定されている。

当該事案における医薬品原薬の混入については、製造所における原料の保管管理及び出納管理が適切にされておらず、原薬の取違いが発生し、更に品質試験において取違いを検知できない体制であった等の不備が見られている。

上記を踏まえ、原料の保管管理等の徹底を含め、GMP省令における原料の取り扱いについては、次のとおりにすること。

➤ 原料の保管、製造工程の管理について (GMP省令第8条第2項)

重要な秤量・計量・小分け作業は、**作業員以外の者の立会のもとでの実施等原料の使用前に…指図書に記載されたものであることを確認**

➤ 製造指図書作成、指図書に基づく製造等記録について (GMP省令第10条第1号から第3号)

使用された原料、中間体等のロット番号からなら固有識別情報を記載

➤ 適正な原料（小分け、粉碎等加工原料も含む）の保管について (GMP省令第10条第5号)

原料出庫時に誤った原料が引き出されないよう、バーコード管理システムの導入等取り違い手順の製造管理基準書等への規定、教育訓練

➤ 適正な原料の出納について (GMP省令第10条第5号)

ロットごとに、入出庫年月日、保管中の措置、出庫数量等を記録

➤ 製造管理の結果の適切な評価について (GMP省令第12条第1項)

出荷の可否決定時、使用された原料の確認等、他の原料の混入確認・評価

R3.2.9監麻課長通知を受けての京都府の指導方針（1）

令和3年2月19日付け3薬第530号

「医薬品の製造業者におけるGMP省令違反等を踏まえた無通告立入検査の徹底強化等について」を発出。

既に通知済の製造販売承認書との齟齬確認に加えて、法令遵守体制及び製造管理体制の整備について早急に対応を行うよう求めています。

1 法令遵守体制の整備について

国通知によるほか、「製造販売業者及び製造業者の法令遵守に関する京都府の指導方針等について」の内容を確認の上、対応を行うこと。

2 製造管理体制の整備について

当該事案における医薬品原薬の混入については、製造所における原料の保管管理及び出納管理が適切に実施されておらず、原薬の取違いが発生し、更に品質試験において取違いを検知できない体制であった等の不備が認められていることから、医薬品製造過程における原料の取扱いについては、その保管管理等の徹底を含め、前スライドのとおり対応を行うこと。

なお、本府においても、GMPに関する適合性調査等（新規又は定期申請に係る調査及び無通告査察等の立入検査を含む）の際に、製造手順等どおりの作業が行われているか、製造工程中の原料の取扱いが適切に行われているか等について重点的に確認することとしているため、今一度、社内の製造管理体制について確認すること。

製造販売業及び製造業の法令遵守体制の整備に係る監視指導について（1）

令和3年2月19日付け3薬第542号

『製造販売業者及び製造業者の法令遵守に関する京都府の指導方針等について』を発出。

医薬品のみならず、医療機器、医薬部外品、化粧品、再生医療等製品製造販売業者及び製造業者は、改正法において、事業者に整備が必要とされている法令遵守体制について、現時点での体制確保状況を早急に確認してください。

なお、確認に当たっては、以下の改正法、改正法施行規則及びガイドラインに記載されている事項について十分留意してください。

- (1) 改正法（公布日から2年以内に政令で定める日（令和3年8月1日）に施行分）
- (2) 改正法施行規則（令和3年厚生労働省令第15号）
- (3) 法令遵守体制のガイドライン（令和3年1月29日付け薬生発0129第5号）
- (4) (3)のQ&A（令和3年2月8日付け（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）

※ 上記の内容は厚生労働省ホームページ（以下URL）等に掲載されています。

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000179749_00001.html

現行の法令遵守体制の整備状況の確認の結果、不足している事項については、令和3年8月1日を待たず、早急に整備を始めてください。

また、確認された不足事項により、組織においての法令遵守に支障が生じないように、実効的な対策を行い、改正法施行前であっても、法令を遵守して業務を行う責務が果たされるようにしてください。

製造販売業及び製造業の法令遵守体制の整備に係る監視指導について（２）

以下のとおり法令遵守体制の整備に係る監視指導を行うため、調査に際しては、必要な記録等を提示するなど、調査へ協力をお願いします。

令和３年７月末まで

法令遵守体制の整備についての早急な確認及びその確認の結果に基づく体制の整備が行われているかについて、GQP、GVP、GMP、QMS又はQMS体制（GxP等）に関する適合性調査等（新規又は許可更新申請に係る調査及び無通告査察等の立入検査）の際に、確認する。

GxP等に関する適合性調査等については、過去の違反事例等やその組織の規模、様態、取扱い製品数等を踏まえて、優先順位を決定し行う。

これら体制の確認及び整備等の対応に不足があると考えられる場合は、積極的な行政指導を行う。また、上記確認等に関して法令遵守が為されていないことが発見された場合は、必要な行政処分等を含めた対応を検討する。

令和３年８月１日以降

原則として、GxP等に関する適合性調査等において、法令遵守体制の整備状況が、改正法等に適合しているかを併せて確認することとする。

法令遵守体制整備の不足が確認された場合、必要な行政指導又は改正法第72条の2の2等に基づく行政処分（改善命令）を行う。

また、その体制整備の不足等により法令が遵守されていない場合は、違反行為の重大さや健康被害の発生（その恐れを含む。）等、社会的な影響の程度に応じ、行政処分（業務停止命令等）を併せて行うことを検討する。

R3.2.9 監麻課長通知を受けての京都府の指導方針（2）

医薬品製造業者への無通告立入検査は、製造している製品リスク等を鑑み、以下の確認内容を含め、製造管理体制等の確認を順次実施していく方針です。

- ・ 製造管理体制の整備状況の確認
- ・ 製造販売承認書との齟齬の確認
- ・ 法令遵守体制の整備状況の確認

その際には、スムーズな記録の提示や製造現場への案内等、調査への協力をお願いいたします。

なお、これら整備状況に不備や違反等が確認された場合、必要な行政指導又は行政処分等を含めた対応を検討することとしています。

**なお、全ての事業者の方に、無通告調査を行われる可能性があります。
（一度で終わりではありません。）**

R3.2.9監麻課長通知を受けての京都府の指導方針（3）

なお、医薬品製造業者以外の製造業者の方も本事例等を参考に製造管理及び品質管理の徹底をお願いします。



- ・ 製造工程で、原材料や部品、中間製品の取り間違いや混同が発生するリスクはありませんか？また、そのリスクをどのように低減していますか？
- ・ 責任者層の把握していないところで、承認書のみならず、製造指図等と違う方法で製造行為等を行われていませんか？（従業員に悪意がなくても、工夫をしている場合などがあります。）
- ・ 製品を出荷するときに、製造記録や試験記録等から、適切に製造がされたことを評価できていますか？どこを、どのように確認して、評価していますか？

製造販売承認書との齟齬の確認について（1）

令和3年1月15日付け2薬第449号 京都府健康福祉部薬務課長
『医薬品等の製造販売承認書等と製造及び試験検査実態の整合性の確認について』
を発出。

これまで製造販売承認書等（原薬登録原簿（MF）を含む）と製造実態等との齟齬による違反で他県においても行政処分がされているところだが、京都府内においても、いまだに齟齬が確認されています。

京都府において、製造販売承認書等と異なる製造実態等が確認された事例

- 1 特に、原薬等登録原簿（以下「MF」という。）を取得している製造業者（原薬中間体製造業者を含む。）において、MFと異なる製造実態が散見されている。
- 2 製造のみならず試験検査においても製造販売承認内容と異なる試験検査方法（試験検査結果の取扱い等も含む）への変更が品質管理部門の単独判断により実施されていた事案も確認されている。

これらの違反において悪質性や故意又は過失性が確認された場合や、重大な健康被害が発生又はそのおそれがある場合は、薬機法の規定に基づき、行政処分（許可取消、業務停止命令、改善命令）が行われることになる。

製造販売承認書との齟齬の確認について（２）

各医薬品等製造業者は、業務を行う役員の管理監督の下、製造している製品等の製造及び試験検査の実態について、製造販売承認書等の内容に即したものとなっているか、今一度必要な確認（GMP省令に基づく自己点検）を早急を実施をお願いします。

当該確認状況及びその記録については、今後のGMP調査等において確認します。

確認は下記の事項にも留意して、実施をお願いします。

- 1 製造販売承認書やMFと製品標準書、製造・指図記録書、試験検査記録書、標準作業手順書（SOP）等の**文書との整合を確認するのみではなく、必ず実態との確認**（例えば、SOP等の文書どおりの製造又は試験検査が行われているか、作成されている記録類についても実際の製造又は試験検査行為が適切に記載されているか等）**を行うこと。**
- 2 製品のリスク等を考慮し、**優先順位を付けつつ確認を実施する**とともに、その判断理由及び確認内容（いつ、誰が、どこで、何を、どのように確認行ったか等）を記録すること。
- 3 現在、**製造が行われていない製品であっても、最終製品が使用期限を満了せず、いまだに市場に存在する可能性がある場合は、当然確認対象となる**べきものであること。
- 4 実態がMFを含む製造販売承認書の内容と**異なることが判明した場合は、速やかに薬務課担当者あて一報すること。**

製造販売承認書等との齟齬の確認について（3）

製造販売承認書との齟齬は医薬品製造業で多発していますが、当然ながら、

- 医薬品でも、製造販売届
- 医療機器なら、承認書、認証書、製造販売届
- 医薬部外品なら、承認書
- 化粧品なら、製造販売届

に記載されている内容と異なる方法等で製造をすれば、薬機法違反になる可能性がありますので、そのようなことがないように、適切な管理及び手続き等をお願いします。

QMS調査の実施について

令和2年10月22日付け2薬第1038号

「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の遵守状況の確認について」を発出。

令和2年度から令和4年度の間、
府内の全医療機器及び体外診断用医薬品製造販売業者に対して
QMS省令の遵守状況を確認するために、
法第69条に基づくQMS調査を順次しています。

QMS調査のみを実施する場合や、製造販売業の許可更新等と併せて実施する場合などがあります。

なお、法令遵守体制の整備状況についても確認いたします。

調査を行う場合は、予め御連絡させていただきますので、
調査に御協力をお願いいたします。

改正法等の対応でお困りの場合は…

法令遵守を含めた改正法等の対応において、運用面で相談等がある場合は、京都府薬事支援センターが相談に応じています。積極的にご活用ください。



<http://www.mayumaro.jp/>

アクセス 竹田街道大手筋下る

- 電車でお越しの場合
近鉄京都線「桃山御陵前駅」、
京阪本線「伏見桃山駅」下車徒歩約15分
- バスでお越しの場合
市営バス「西大手筋」下車徒歩約3分
- ランドマーク
伏見桃山総合病院の向かい京都西大手郵便局の南側

【京都府薬事支援センター】

〒612-8369 京都府京都市伏見区村上町395
TEL: 075-621-4162 FAX: 075-621-4169
Email: yakuji-sien@pref.kyoto.lg.jp

京都府広報監

まゆまる

将来のことを考える

無駄のように、遠回りのように見えて…

経営陣は、

責任を持った薬事への理解

製造所等へのリソース配分（ヒト、モノ、カネ）が必要

適切に製造等されているか、管理監督する必要性

中間層も、

計画的な育成プログラムが必要（特に品質保証（QA）の強化が必要）

上と下の橋渡しにより風通しの良い環境を構築する能力が必要

経営陣へ問題があることは適切に報告をしていくことが重要

従業員層も、

医薬品等の製造・試験検査の目的を理解することが必要

間違いの少ない、間違えた場合は、間違えたことを言えることが必要

まずは、PQS・QMSや法令遵守体制の整備を通じて

**医薬品、医療機器などは、
良いものであれば患者や使用者の方々を幸福に、
一歩間違えれば、不幸にもしてしまうものです。**

**今後は、より経営陣の方が中心となり、
製造販売業者の方も製造業者の方も
そして我々、行政も協力し合いながら、
適切な医薬品などを供給していきましょう。**

ご清聴ありがとうございました。