



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

2021年10月29日(金)
於： 京都府保健環境研究所 + Web

第3回京都府医薬品・医療機器等関連事業者サポートセミナー
(薬事支援セミナー)

改正GMP省令と 最近のGMP調査における 指摘事例



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
医薬品品質管理部 石井 隆聖

おことわり

- 本日本話する内容には、演者の見解、考察も含まれています。すべてがPMDAの公式見解を示すものではありません。
- 本スライドでは、英文のガイドラインを仮訳しています。原文（英文）も併せてご参照ください。
- 当講演でご紹介する指摘事項は、実際の指摘事項の要点を編集したものです。
- 指摘事項について、指摘事項書の発出にあたっては、問題の背景、製品リスク等に応じて、総合的に検討を行っております。お示しする内容のみによって、必ず不備と判断されるとは限りません。



参考

この印のあるスライドは、
参考情報です！

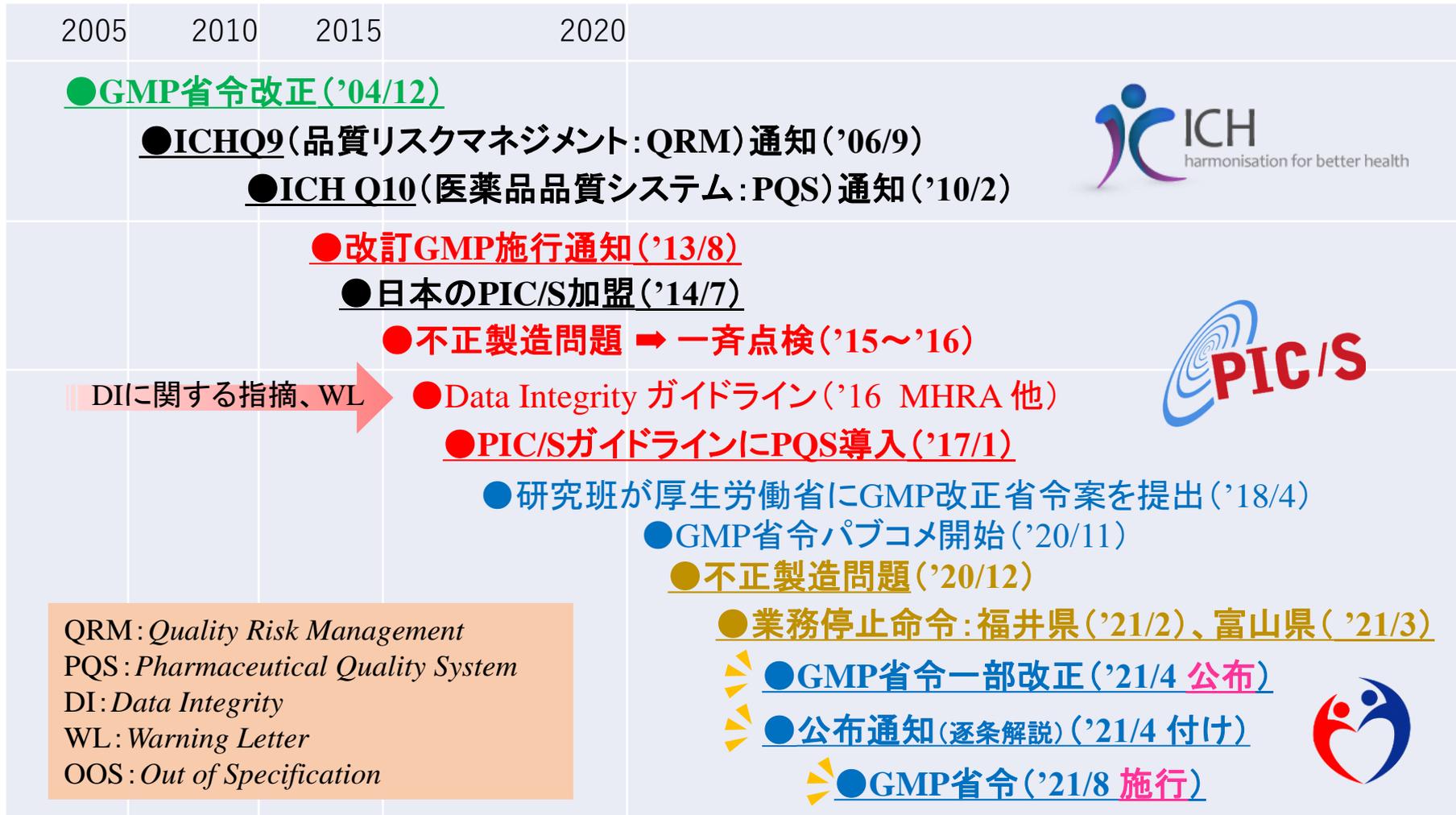
本日の内容

1. はじめに(GMP省令の改正の経緯・趣旨)
2. GMP省令の全体像
3. GMP省令の改正のポイント
4. 今後のGMP調査について
5. 最近のGMP調査における指摘事例
6. おわりに

本日の内容

1. はじめに(GMP省令の改正の経緯・趣旨)
2. GMP省令の全体像
3. GMP省令の改正のポイント
4. 今後のGMP調査について
5. 最近のGMP調査における指摘事例
6. おわりに

これまでの歩み（前回のGMP省令改正以降）



QRM: *Quality Risk Management*
PQS: *Pharmaceutical Quality System*
DI: *Data Integrity*
WL: *Warning Letter*
OOS: *Out of Specification*

“改正GMP省令”と“公布通知”



【改正GMP省令】 ⇒ 令和3年8月1日施行

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12月24日 厚生労働省令第179号)

(最終改正 令和3年4月28日 厚生労働省令第90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

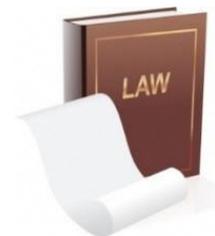
(令和3年4月28日付け 薬生監麻発0428第2号)

* GMP省令の改正の趣旨、主な内容及び具体的運用等について記載した通知

- ◆ GMP省令の逐条解説
- ◆ バリデーション指針 (←「バリデーション基準」からの名称変更)

GMP省令の改正の趣旨

- 国際整合 (PIC/Sガイドラインとの整合化)
- 国内制度の整理 (通知等で示してきた内容の法制化)
- その他 (用語の整理等)



- ✓ 品質保証の充実の観点(不正製造問題)
- ✓ グローバルな観点



- ◆ 「患者保護」を第一
- ◆ 国際的にも通用する製造管理、品質管理 (企業の製品輸出への対応)

公布通知に基づき、令和3年8月1日付けで廃止された箇所



平成17年施行通知

第1章 一般的事項	
第1 総論的事項	
第2 製造販売承認関係	※第2は、5のみ廃止
第3 適合性調査	
第4 製造販売業許可関係	
第5 製造業許可・外国製造業認定関係	
第6 輸出用医薬品等の特例	
第2章 薬局等構造設備規則（GMP/QMS関連）	
第1 一部改正の趣旨	
第2 逐条解説	
第3 適合性評価基準	
第3章 医薬品・医薬部外品GMP省令	
第1 全部改正の趣旨	
第2 医薬品・医薬部外品GMP省令を適用する医薬品及び医薬部外品	
第3 逐条解説	
第4 バリデーション基準	
第5 適合性評価基準	
第4章 機器・体外診断QMS省令	
第1 制定の趣旨	
第2 機器・体外診断QMS省令を適用する医療機器及び体外診断用医薬品	
第3 逐条解説	
第4 滅菌バリデーション基準	
第5 適合性評価基準	
別添1 GQP省令条項別適合性評価基準	
別添2 薬局等構造設備規則（GMP/QMS関連）条項別適合性評価基準	
別添3 医薬品・医薬部外品GMP省令条項別適合性評価基準	
別添4 機器・体外診断QMS省令条項別適合性評価基準	

令和3年7月13日付け
課長通知(薬生監麻
発0713第12号)により、
第1章の第2及び第3
も廃止。

平成25年改正通知

第1 品質リスクマネジメントの活用について
品質リスクマネジメントは、医薬品又は医薬部外品を適切に製造する品質システムであるGMPの製造・品質管理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。製造業者等は品質リスクマネジメント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。
第2 製造・品質管理業務について
GMP省令第5条に規定する製造・品質管理業務は、製品品質の照査を含むこと。製品品質の照査は、定期的又は随時、製品品質に関する結果・状況等を照査・分析することにより、製品が適切に管理された状態で製造されているか、又は改善の余地があるか確認するために実施するものであること。
第3 平成17年3月30日付け薬食監麻発第030001号「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公布に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令の制定及び改廃について」（以下「施行通知」という。）の改正に

平成25年改正通知の第1及び第2を廃止

《平成17年施行通知 第3章について》

- 第2～第4は、更新された内容が令和3年公布通知に示された。
- 第5 適合性評価基準については、PIC/Sガイドライン等を踏まえて改正され、「調査要領」（令和3年7月28日付け課長通知(薬生監麻発0728第5号)）に盛り込まれた。

本日の内容

1. はじめに(GMP省令の改正の経緯・趣旨)
2. **GMP省令の全体像**
3. GMP省令の改正のポイント
4. 今後のGMP調査について
5. 最近のGMP調査における指摘事例
6. おわりに

改正GMP省令(2021年4月28日公布)の全体像(第二章まで)



第一章 総則

- 第一条 趣旨
- 第二条 定義
- 第三条 適用の範囲
- 第三条の二 承認事項の遵守

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

- 第三条の三 医薬品品質システム
- 第三条の四 品質リスクマネジメント
- 第四条 製造部門及び品質部門
- 第五条 製造管理者
- 第六条 職員
- 第七条 医薬品製品標準書
- 第八条 手順書等
- 第八条の二 交叉汚染の防止
- 第九条 構造設備
- 第十条 製造管理
- 第十一条 品質管理
- 第十一条の二 安定性モニタリング
- 第十一条の三 製品品質の照査
- 第十一条の四 原料等の供給者の管理
- 第十一条の五 外部委託業者の管理
- 第十二条 製造所からの出荷の管理

- 第十三条 バリデーション
- 第十四条 変更の管理
- 第十五条 逸脱の管理
- 第十六条 品質情報及び品質不良等の処理
- 第十七条 回収等の処理
- 第十八条 自己点検
- 第十九条 教育訓練
- 第二十条 文書及び記録の管理

第二節 原薬たる医薬品の製造管理及び品質管理

- 第二十一条 品質管理
- 第二十一条の二 安定性モニタリング
- 第二十二条 文書及び記録の保管

第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

- 第二十三条 無菌医薬品の構造設備
- 第二十四条 製造管理
- 第二十五条 教育訓練

第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

- 第二十五条の二 生物由来医薬品等に係る医薬品製品標準書
- 第二十六条 生物由来医薬品等の製造所の構造設備
- 第二十七条 製造管理
- 第二十八条 品質管理
- 第二十九条 教育訓練
- 第三十条 文書及び記録の保管
- 第三十一条 記録の保管の特例

改正GMP省令(2021年4月28日公布)の全体像(第二章まで)



赤字: 新設された条文
青字: 追記・削除を含む条文
青字: 修正された条文

第一章 総則

第一条 趣旨

第二条 定義

第三条 適用の範囲

第三条の二 承認事項の遵守

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

第三条の三 医薬品品質システム

第三条の四 品質リスクマネジメント

第四条 製造部門及び品質部門

第五条 製造管理者

第六条 職員

第七条 医薬品製品標準書

第八条 手順書等

第八条の二 交叉汚染の防止

第九条 構造設備

第十条 製造管理

第十一条 品質管理

第十一条の二 安定性モニタリング

第十一条の三 製品品質の照査

第十一条の四 原料等の供給者の管理

第十一条の五 外部委託業者の管理

第十二条 製造所からの出荷の管理

第十三条 バリデーション

第十四条 変更の管理

第十五条 逸脱の管理

第十六条 品質情報及び品質不良等の処理

第十七条 回収等の処理

第十八条 自己点検

第十九条 教育訓練

第二十条 文書及び記録の管理

第二節 原薬たる医薬品の製造管理及び品質管理

第二十一条 品質管理

第二十一条の二 安定性モニタリング

第二十二条 文書及び記録の保管

第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

第二十三条 無菌医薬品の構造設備

第二十四条 製造管理

第二十五条 教育訓練

第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

第二十五条の二 生物由来医薬品等に係る医薬品製品標準書

第二十六条 生物由来医薬品等の製造所の構造設備

第二十七条 製造管理

第二十八条 品質管理

第二十九条 教育訓練

第三十条 文書及び記録の保管

第三十一条 記録の保管の特例

GMP省令の主な改正事項(まとめ) 【省令】

条 項	内 容	背 景	
第3条の2 (総則)	承認事項の遵守 に係る条文の新設 (注)総則に追加	昨今の国内の不正製造問題等を受け、承認事項の遵守を 省令に明示	
第3条の3	医薬品品質システム の導入 ・システム全体を統括する概念 ・上級経営陣のコミットメント	ICH Q10の「医薬品品質システム(PQS)」を導入	国際整合
第3条の4	品質リスクマネジメント の省令化★	ICH Q9の「品質リスクマネジメント(QRM)」の概念を導入	国際整合
第4条	QA部門 の設置の義務化		国際整合
第8条 第20条	データインテグリティ 概念の導入	昨今のData Integrity問題を背景に明示	国際整合
第8条の2	交叉汚染防止 管理の新設		
第9条	構造設備の共用 等の管理の明確化 ・リスクベースドアプローチの導入 ・省令適用外品と原則共用禁止	人用医薬品以外との設備共用の考え方を整理	
第11条	参考品、保存品 管理の省令化★		国際整合
第11条の2 第21条の2	安定性モニタリング の省令化★	★国内GMP要件の国際整合化を目的として、GMP 施行通知(「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取扱いについて」 薬食監麻発0830第1号)に追加されたもの。	国際整合
第11条の3	製品品質の照査 の省令化★		国際整合
第11条の4	原料等の供給者管理 の省令化★		国際整合
第11条の5	外部委託業者の管理 の新設		国際整合

GMP省令の改正事項(その他) 【省令】

条 項	内 容	背 景	
第2条	定義の増設	<p>条項の新設に伴う用語の他、以下を増設 最終製品、リテスト日、是正措置、予防措置、作業管理区域、生物由来原料、ドナースクリーニング、ドナー動物スクリーニング</p> <p>公布通知(逐条解説)において、ロットの定義の中の原料の解釈として、「上流の製造所の製品は、下流の製造所の原料であること」が追加</p>	国際整合
第5条	製造管理者の業務の追加	PQSの導入に伴う、責務範囲の拡大	
第8条	従来の3基準書を手順書へ変更		国際整合
第14条	<p>変更マネジメント概念の導入</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造販売業者等への連絡の徹底 ・ 変更後の確認 	PQS、QRM導入に伴う変化	国際整合
第15条	<p>逸脱管理の強化</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 影響調査範囲の拡大 ・ 製造販売業者等への連絡の徹底 	<p>重要な業務の明示</p> <p>品質保証体制の一層の充実</p>	
第19条	教育訓練の実効性評価 を要求		国際整合
その他	是正措置、予防措置(CAPA)の導入	PQS導入に伴う変化	国際整合

公布通知(2021年4月28日付け)に新たに登場した用語 【公布通知】

例えば・・・

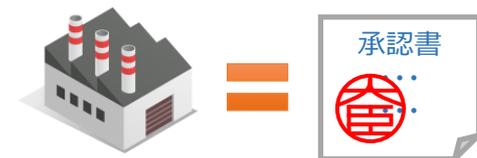
用語	登場する場所
上級経営陣 (Senior Management)	5. 第3条の3(医薬品品質システム)関係 柱書部分
品質マニュアル (Quality Manual)	5. 第3条の3(医薬品品質システム)関係 (1) 第3条の3第1号関係
マネジメントレビュー (Management Review)	5. 第3条の3(医薬品品質システム)関係 (4) 第3条の3第4号関係
Out of Specification (OOS)	11. 第8条(手順書等)関係 (1) ③第8条第1項第3号関係 イ. (コ)
データ・インテグリティ	28. 第20条(文書及び記録の管理)関係 (2) 柱書部分

・・・等

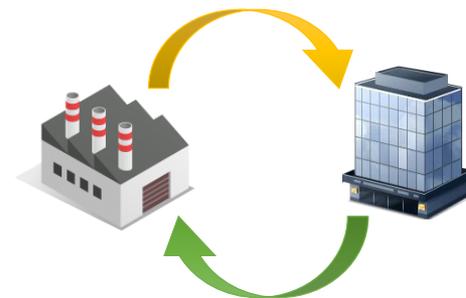
本日の内容

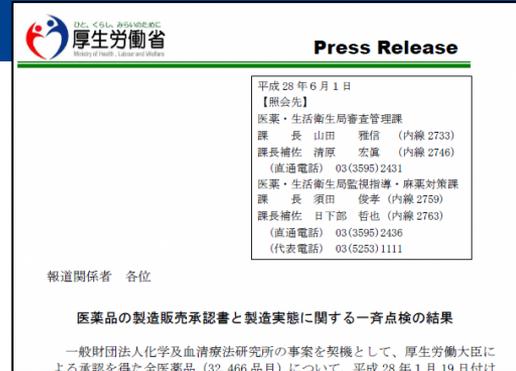
1. はじめに(GMP省令の改正の経緯・趣旨)
2. GMP省令の全体像
3. **GMP省令の改正のポイント**
4. 今後のGMP調査について
5. 最近のGMP調査における指摘事例
6. おわりに

承認書との整合性



製造業者と製造販売業者の連携





承認事項の遵守

《GMP省令への導入の背景》

- 国内血液製剤メーカーによる不正製造問題(2015年)
- 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年6月)*
- 法令上の規定
承認事項の変更に伴う薬事手続きは、製造販売業者が主体であるが、
“製造業者”が承認事項を把握し、製造・試験方法の変更による承認事項への影響評価・製造販売業者への連絡は不可欠!
- 製造拠点のグローバル化によるサプライチェーンの複雑化
製造販売業者 ⇒ 製造業者 (GQP省令)

「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!

第3条の2 承認事項の遵守 【省令】 【公布通知】

第一章 総則

(承認事項の遵守)

第三条の二 法第十四条第一項に規定する医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造業者等は、当該製品を法第十四条第一項若しくは同条第十五項（法第十九条の二第五項において準用する場合を含む。以下この条において同じ。）又は法第十九条の二第一項の承認を受けた事項（以下「承認事項」という。）に従って製造しなければならない。ただし、法第十四条第十五項の軽微な変更を行う場合においては、同条第十六項（法第十九条の二第五項において準用する場合を含む。）の規定による届出が行われるまでの間は、この限りでない。

《公布通知(逐条解説)》

4. 第3条の2(承認事項の遵守)関係

(1)「承認事項」とは、…(略)…承認を受けた事項をいうものであること。なお、成分及び分量又は本質、製造方法、規格及び試験方法等について、日本薬局方等の公定書、原薬等登録原簿等が参照されている場合には、それらの内容も承認事項に含まれることから、当該公定書、原薬等登録原簿等の改正、変更等について留意が必要であること。

(2)上記の承認を受けた医薬品又は医薬部外品に係る製品は、その承認事項に従って製造することを要するものであること。なお、承認事項のうち、製品の成分若しくは分量（成分が不明なものにあっては、本質又は製造方法）又は性状若しくは品質が異なる場合には、法第56条（医薬部外品について、法第60条において準用する場合を含む。）の規定に違反することになりうるものであること。

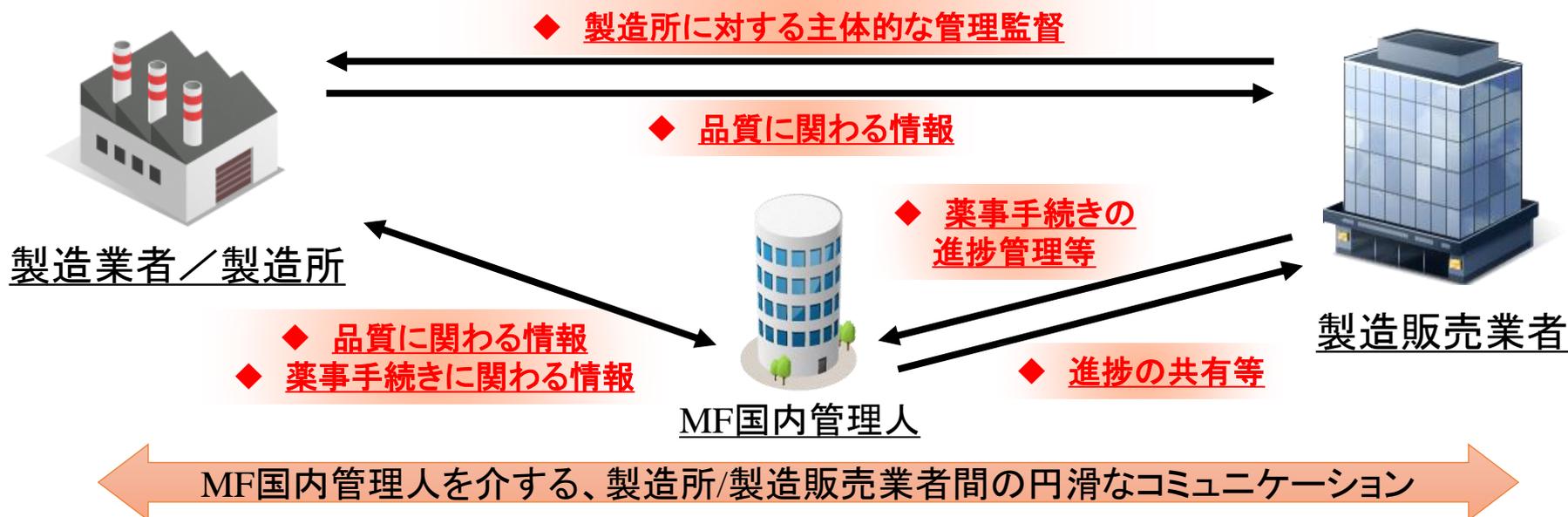
(3) (略)

製造販売業者・MF管理人との連携

《“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

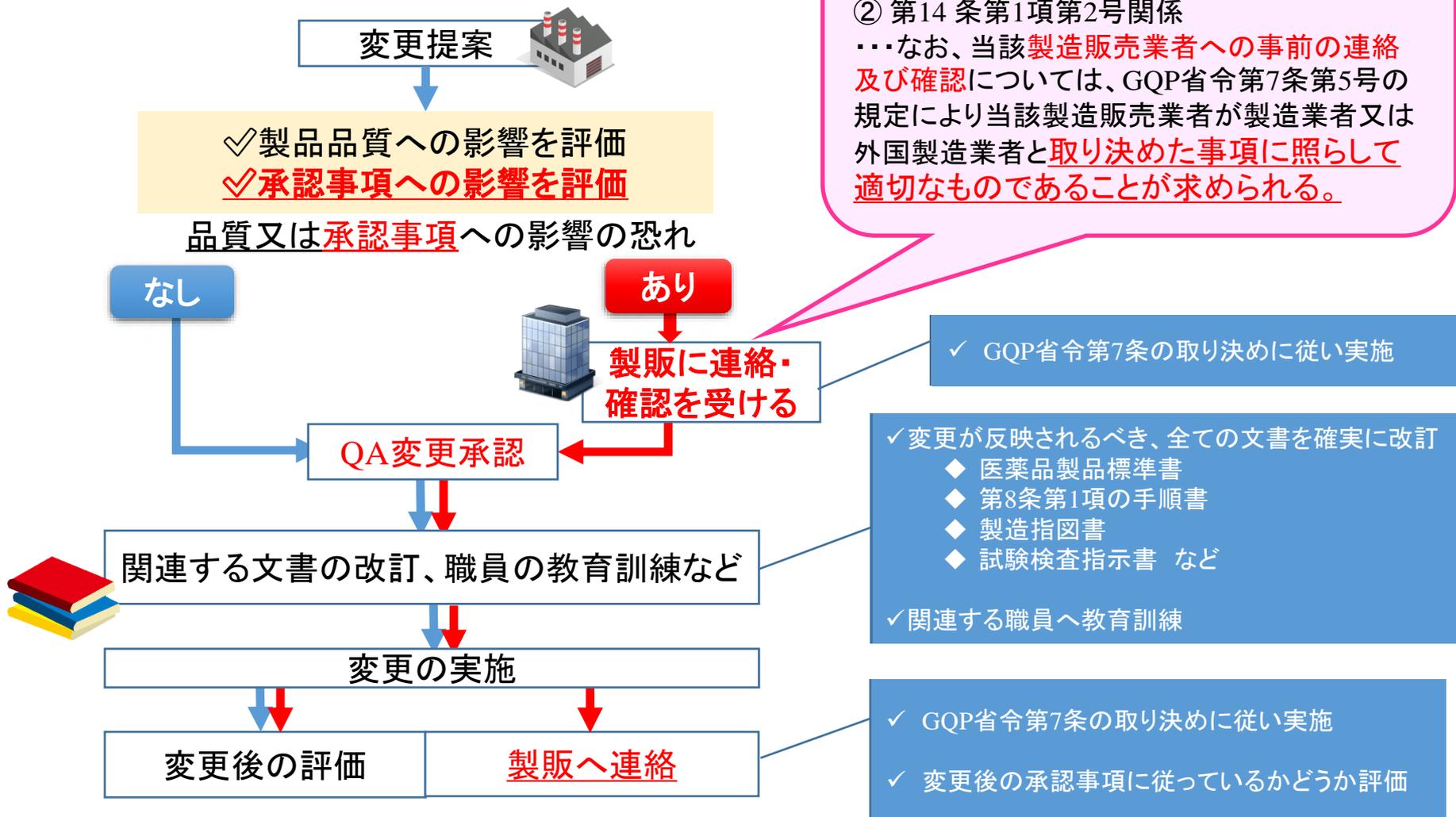
- ◆ 安定性モニタリング結果の異常値【省令第11条の2】
- ◆ 品質・承認書に影響のある変更【省令第14条】
- ◆ 重大な逸脱【省令第15条】
- ◆ 品質情報【省令第16条】



製造販売業者への適時の連絡が必要な事項【省令】

条 項	連絡すべき情報の内容	参照条文
第11条の2 第2項	安定性モニタリング 結果の異常値	最終製品たる医薬品の製造業者等は、前項第四号の評価の結果から、当該医薬品の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、当該医薬品に係る製造販売業者に対する速やかな連絡、医薬品の回収の判断に必要な情報の提供等、所要の措置をとるとともに、当該措置に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。
第14条 第1項第2号 第14条 第2項第2号	製品品質・承認事項 に影響のある変更	(変更適用前) 前号の評価の結果から、当該変更が製品品質若しくは承認事項に影響を及ぼす場合又はそのおそれがある場合には、当該変更に関連する製品に係る製造販売業者及び法第十九条の二第一項の承認を受けた者に対して連絡し、確認を受けること。 (変更適用後) 製品品質又は承認事項に影響を及ぼす変更を行った場合においては、当該製品に係る製造販売業者及び法第十九条の二第一項の承認を受けた者に対して連絡すること。
第15条 第1項第2号	重大な逸脱	重大な逸脱が生じた場合においては、前号に定めるもののほか、次に掲げる業務を行うとともに、その内容について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、確認を受けること。 イ 当該逸脱に関連する製品に係る製造販売業者に対して速やかに連絡すること。
第16条 第2項	品質情報	製造業者等は、前項第三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当する組織に、手順書等に基づき、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。また、当該品質情報に関連する製品に係る製造販売業者に対する速やかな連絡、医薬品の回収の判断に必要な情報の提供等、所要の措置をとるとともに、当該措置に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。

第14条(変更の管理)のフロー一例



《公布通知》
 ② 第14条第1項第2号関係
 ……なお、当該製造販売業者への事前の連絡及び確認については、GQP省令第7条第5号の規定により当該製造販売業者が製造業者又は外国製造業者と取り決めた事項に照らして適切なものであることが求められる。

✓ GQP省令第7条の取り決めに従い実施

✓ 変更が反映されるべき、全ての文書を確実に改訂

- ◆ 医薬品製品標準書
- ◆ 第8条第1項の手順書
- ◆ 製造指図書
- ◆ 試験検査指示書 など

✓ 関連する職員へ教育訓練

✓ GQP省令第7条の取り決めに従い実施

✓ 変更後の承認事項に従っているかどうか評価

医薬品品質システム (PQS)

ICH Q10 *Pharmaceutical Quality System*



医薬品品質システム (PQS) (ICH Q10)



★ICH Q10の目的 (1.5 ICH Q10 Objectives)

- ◆ *Achieve Product Realisation* (製品実現の達成)
- ◆ *Establish and Maintain a State of Control* (管理できた状態の確立及び維持)
- ◆ *Facilitate Continual Improvement* (継続的改善の促進)

★品質マニュアル (1.8 Quality Manual)

A Quality Manual or equivalent documentation approach should be established and **should contain the description of the pharmaceutical quality system**. The description should include:

- The *quality policy* (see Section 2);
- The scope of the pharmaceutical quality system;
- Identification of the pharmaceutical quality system processes, as well as their sequences, linkages and interdependencies. Process maps and flow charts can be useful tools to facilitate depicting pharmaceutical quality system processes in a visual manner;
- Management responsibilities** within the pharmaceutical quality system (see Section 2).

品質マニュアルには、品質方針、PQSの範囲、PQSにおける経営陣の責任などを記載

医薬品品質システム (PQS) (ICH Q10)



★ICH Q10に示される経営陣の責任 (2. MANAGEMENT RESPONSIBILITY)

Leadership is essential to establish and maintain a company-wide commitment to quality and for the performance of the pharmaceutical quality system.

2.1 Management Commitment

- (a) *Senior management* has the ultimate responsibility to ensure an effective pharmaceutical quality system is in place to achieve the quality objectives, and that roles, responsibilities, and authorities are defined, communicated and implemented throughout the company.
- (b) **Management should:**
- (1) Participate in the design, implementation, monitoring and maintenance of an effective pharmaceutical quality system;
 - (2) Demonstrate strong and visible support for the pharmaceutical quality system and ensure its implementation throughout their organisation;
 - (3) Ensure a timely and effective communication and escalation process exists to raise quality issues to the appropriate levels of management;
 - (4) Define individual and collective roles, responsibilities, authorities and inter-relationships of all organisational units related to the pharmaceutical quality system. Ensure these interactions are communicated and understood at all levels of the organisation. An independent quality unit/structure with authority to fulfil certain pharmaceutical quality system responsibilities is required by regional regulations;
 - (5) Conduct **management reviews** of process performance and product quality and of the pharmaceutical quality system;
 - (6) Advocate **continual improvement**;
 - (7) Commit **appropriate resources**.

医薬品品質システムの構築は、「上級経営陣」に責任がある！

第3条の3 医薬品品質システム 【省令】 【公布通知】

(医薬品品質システム)

第三条の三 **製造業者等は**、実効性のある医薬品品質システムを構築するとともに、次に掲げる業務を行わなければならない。

一 製品品質を確保するための**基本的な方針**(以下「**品質方針**」という。)を**文書により定め**、当該文書に医薬品品質システムの手続等の構成要素を示すこと。

二 法第十七条第六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の製造を管理する者(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。)又は第四条第三項第一号に規定する品質保証に係る業務を担当する組織に、品質方針に基づいた製造所における品質目標を、文書により定めさせること。

三 製造所において医薬品品質システムに関わる全ての組織及び職員に対し、品質方針及び品質目標を周知すること。

四 品質方針及び品質目標を達成するため、**必要な資源**(個人の有する知識及び技能並びに技術、設備その他の製造所における製造管理及び品質管理に活用される資源をいう。)を**配分**するとともに、**定期的に医薬品品質システムを照査し**、その結果に基づいて所要の措置を講ずること。

五 前二号の業務に係る記録を、あらかじめ指定した者に作成させ、これを保管させること。

《公布通知(逐条解説)》

5. 第3条の3(医薬品品質システム)関係

製造業者等は、実効性のある医薬品品質システムの構築を要するものであること。第3条の3各号は、医薬品品質システムの実施に必要な業務を規定するものであること。

医薬品規制調和国際会議(以下「ICH」という。)との整合性を考慮して、PIC/SのGMPガイドラインにおいて「医薬品品質システム(Pharmaceutical Quality System)」という用語が使われているところであり、**ICHの医薬品品質システムに関するガイドライン(以下「ICHのQ10ガイドライン」という。)**(**「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」(平成22年2月19日付け薬食審査発0219第1号、薬食監麻発0219第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長、監視指導・麻薬対策課長連名通知)参照。)**は、**そのQ&A(「製剤開発に関するガイドライン」、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」及び「医薬品品質システムに関するガイドライン」に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成22年9月17日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課、監視指導・麻薬対策課事務連絡)参照。)**等とともに、**実効性のある医薬品品質システムの構築において参考になるものであること。**

法人たる製造業者等の代表者を含む薬事に関する業務に責任を有する役員は、ICHのQ10ガイドライン及びPIC/SのGMPガイドラインにおける上級経営陣(Senior Management)に相当し、実効性のある医薬品品質システムの構築及び実施に関しても責任を負うものであること。

厚労研究(櫻井班)が提供したサポートツール(1)

《医薬品品質システム(PQS)のチェックポイント》

- ◆ PQSの調査手法を整理・平準化することを目的とし、国内GMP調査当局にとって参考となる「調査におけるPQSのチェックポイント」を作成した。
- ◆ 医薬品製造所においては、本チェックポイントに記載されたPQSの基本的な要求事項の運用状況確認の参考になる。

<https://www.pmda.go.jp/files/000239233.pdf>

省令案(研究班案)	Open Part チェックポイント 【P】・・・チェックポイント、【参考】・・・参考情報	ICHQ10 ガイドライン (*1)
<p>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。</p>	<p>●品質目標と品質方針の周知</p> <p>●品質目標と品質方針の周知</p> <p>【P】品質方針・品質目標を周知するための取り組み・体制はあるか？</p> <p>【P】実際に、品質方針・品質目標の周知はされているか？</p> <p>【参考】品質方針・品質目標の周知方法例。</p> <p>(例) 掲示。</p> <p>(例) ミーティング等での周知。</p> <p>(例) 定期的な教育。</p> <p>(例) 品質方針の記載されたカードを配布。</p> <p>(例) HP に品質方針を掲載。</p>	<p>2.3 品質計画</p> <p>(a) 上級経営陣は品質方針を実施し。</p> <p>(b) 品質目標は企業の関与する全</p> <p>(c) 品質目標は企業の戦略に合致</p> <p>(d) 経営陣は品質目標を達成する</p> <p>(e) 品質目標に対する進捗度を測</p> <p>4.1章に記述されているように、</p> <p>2.2 品質方針</p> <p>(a) 上級経営陣は、企業の品質に</p> <p>(b) 品質方針は、適用される規制</p> <p>(c) 品質方針は、企業の全ての階</p> <p>(d) 品質方針は、継続的な有効性</p>



いずれの資料についても、網羅性を目的に作成したものではありません。参考にされる際には、自社のPQSの向上に資するか検討したうえで、利用してください。

目的はGMPの適切な運用・向上！

厚労研究(櫻井班)が提供したサポートツール(2)

参考

《知識管理に関する解説資料》

医薬品製造所での医薬品品質システム(PQS)の適切な導入・運用に寄与することを目的として、医薬品品質システムガイドライン(ICH Q10)に示される**知識管理の解説**を示したもの

<https://www.pmda.go.jp/files/000239231.pdf>

1. 知識管理及びその体制について
「知識」の由来から知識管理実装のポイントまで—

知識管理は、医薬品品質システムガイドラインには、品質リスクマネジメントと並べて、「達成のための手法」(Enablers)として定義されている(図1)。

ICH Q-Trioといわれる製剤開発に関するガイドライン(以下、Q8)、品質リスクマネジメントに関するガイドライン(以下、Q9)、医薬品品質システムに関するガイドライン(以下、Q10)を検討することとなったのは、2003年のICH会議での非公式会議の場で、立てられたビジョンは、「リスク及び科学に基づく品質システムの確立」というものであった。ここで、「リスクに基づく」とは、今のQ9に規定するレベルのものであり、品質システムを運用する上での基本的思想となるのが、リスクベースの判断だといわれていた。

一方、「科学に基づく」とは、即ち、Q8に規定する開発段階を経るクオリティ・バイ・デザインを取り組むことを意図する。Q8は、「製剤学と製造科学の観点から理解が進んだことを証明できる場合に、規制の強力的な取り組みを行うための基礎となる領域を示す」役割であることが冒頭に記載されており、その規制の強力的な程度は、提示した「科学的知識」のレベルによって決まるとされている。従って、品質マネジメントシステムを運用する上での一つ一つの基本的思想となるのが、科学的手法に裏打ちされた製造管理及び品質管理であり、

の手法のもととなる「知識」は、製剤開発の過程で得られるものであり、製品ライフサイクルの段階が進み、商業生産に至った時には、通常の生産工程を経て新たに得られたものも含まれる(図2)。

図2 知識のライフサイクル

Q8で規定する製剤開発(医薬品開発)プロセスでは(図3)、まず、開発しようとする製品の目標品質プロファイル(安全性及び有効性を考慮した場合に要求されるべき製品の品質特性)を規定する。その後、重要な品質特性の定義から、製造工程開発へと進み、最終的に管理戦略として完成させるものである。Q8に述べた目標品質プロファイルの定義は、「品質」の役割を理解するのに適したものである。即ち、安全性及び有効性が所期の期待どおりに発揮できるようにすることが、医薬品における品質の最大の位置付けである。Q8では、設計段階でこの品質を作り込むことを目

《マネジメントレビューに関する資料》

(マネジメントレビュー報告事項例)

医薬品製造所での医薬品品質システム(PQS)の適切な導入・運用に寄与することを目的として、医薬品品質システムガイドライン(ICH Q10)に示される**マネジメントレビューの報告事例を一覧表**として示したもの

<https://www.pmda.go.jp/files/000239234.pdf>

マネジメントレビュー報告事項例 一覧表

No.	実施項目*1	指標*2	業績評価指標(KPI)-評価項目	結果及び考察
3, 4	(1) 当局の査察及び指摘事項、監査並びに他の評価の結果並びに規制当局及び規制当局に対して行われたコメント	1. 当局査察及び外部監査における指摘事項の対応状況	当局査察及び外部監査における、重要及び中程度の指摘0件で達成率100%、指摘1件ごとに-10%	当局による適合性調査1件提出して了解された。製造委託元による監査1件を待たず。
		2. 当局査察における指摘事項の対応状況	重要又は中程度の指摘事項なしで、達成率100% 軽微度の指摘は-30%/件 中程度の指摘は-10%/件	重要事項において、前年事項は全て、全て軽微な指摘はなし。 過去の過誤処理や投訴に関する対応その他の事項が継続、継続を待機し、Data Integrity 対応 2019年度末までに完了し対応を完了した。
	(2) 定期的な品質レビュー	3. 指標の対応状況	製造に起因する指標: 出荷率に対して10ppm以下(工場ごと、製品の製造工程ごとに目標ppmを定める)	A工場について 当該工場生産の品目が、製造/設計に該当9件、0.46ppm=0.06ppm B工場について 対前年指標改善率: 1
		4. 指標の対応状況	製造に起因する指標: 出荷率に対して10ppm以下(工場ごと、製品の製造工程ごとに目標ppmを定める)	製品Aについて 評価を比較して、製剤的に増加した薬剤(昨年度: 34件/12ppm)

厚労研究(櫻井班)が提供したサポートツール(3)

参考

◆ 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」

<https://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の手順書見本

平成29年7月7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
「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/0010.html>

◆ サイトマスターファイル事例

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。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0010.html>

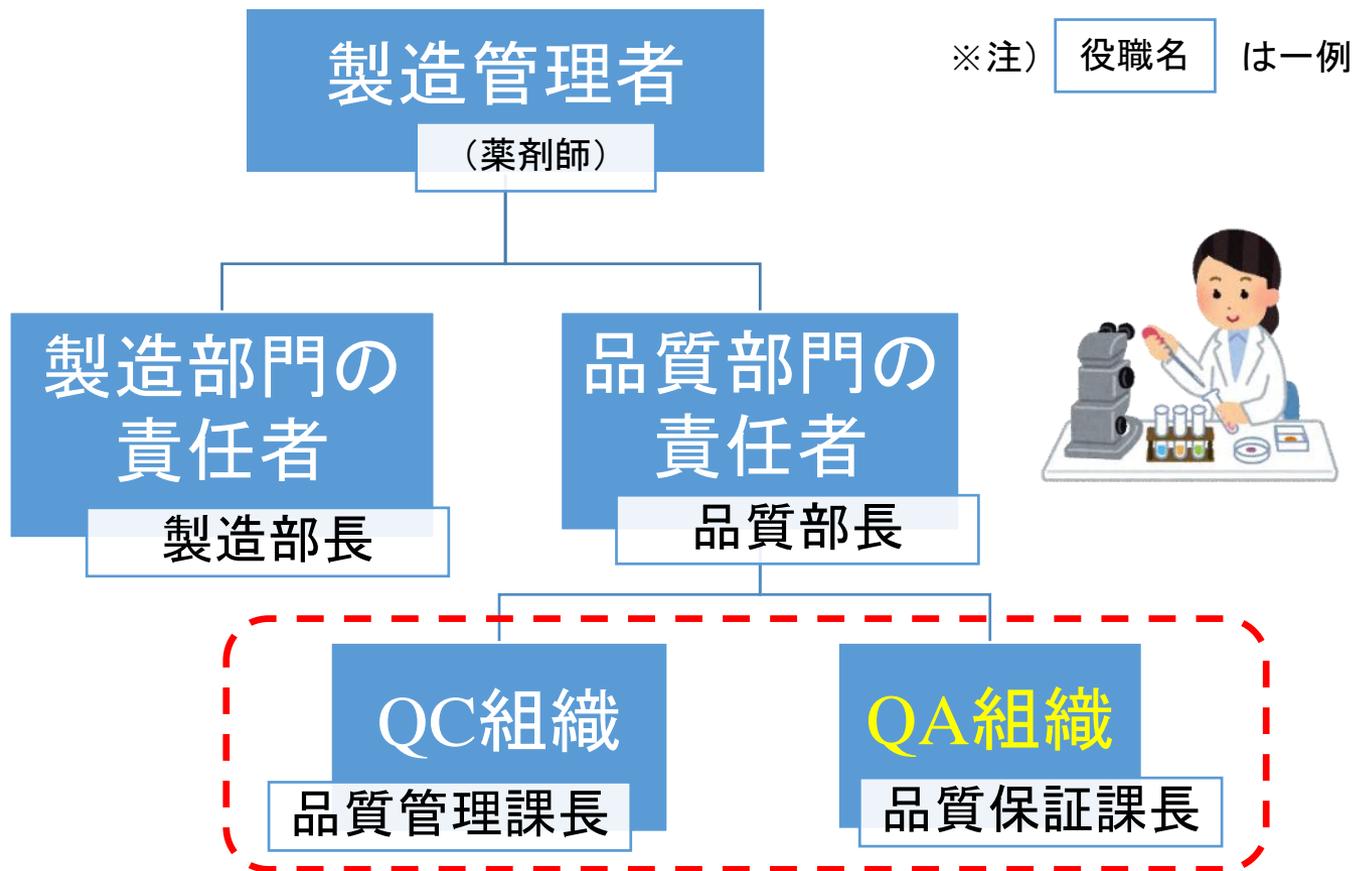
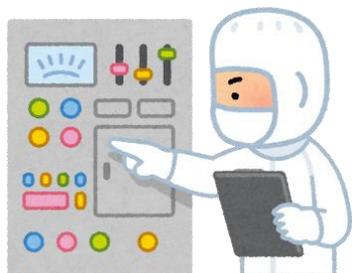
組織の変化

手順書の変化



第4条 GMP組織の変化【省令】

製造所の
責任者
工場長



- ◆ 品質部門に、「品質保証に係る業務を担当する組織」を置かねばならない。
- ◆ 小規模な製造所等ではQCとQAを兼任せざるを得ないケースが想定される。

「品質保証に係る業務を担当する組織(QA組織)」の業務【省令】

条 項	業 務 内 容
第3条の3第2号	品質目標の設定
第5条第1項第3号	承認書相違防止管理
第11条第2項	輸入製品の試験省略の管理
第11条第3項	製造管理に係る確認の結果の確認
第11条の3第1項	製品品質の照査の実施及び製造管理者への報告
第11条の4第1項	原料等の供給者の管理
第12条第1項、第2項	出荷の管理
第13条第1項第2号	バリデーションの計画及び結果の確認
第14条第1項	変更管理の事前承認
第14条第2項	変更後の評価及び製販等への連絡
第15条第1項、第2項	逸脱管理の確認及び製造管理者への報告
第16条第1項、第2項	品質情報処理結果の確認及び製造管理者への報告
第17条第1項、第2項	回収処理記録の確認
第18条第1項第2号	自己点検結果の確認
第19条第1項第2号他	教育訓練の実施状況の確認

旧省令には存在しない新設の業務
旧省令でいう「品質部門」の業務

QA組織には、客観的な視点で
GMP管理全般を保証する能力
が求められる！

← これまでは製造管理者のみに課される責務であった

上位の責任者とその責務【省令】

改正ポイント

部門	責任者	責務	条項
製造部門 及び 品質部門	製造管理者	GMP業務全体の統括	第5条第1項第1号
		PQS運用の管理	第5条第1項第1号
		製造業者へのPQS改善要否の報告	第5条第1項第2号
		承認書相違防止管理の監督	第5条第1項第3号
		重大な品質問題の管理と改善指示	第5条第1項第4号
製造部門	製造部門の責任者	製造作業の指図	第10条第1項第2号
品質部門	品質部門の責任者	医薬品製品標準書の承認	第7条第1項
		試験検査作業の指図	第11条第1項第3号

製造指図、試験指図に関する「指図責任」については、従前から各部門の責任者にあることが多かったと思われるが、今回の改正により、明文化された。

製造業者等が「あらかじめ指定する責任者」【省令】

条 項	責任者 ※名称は一例	配置部門	新たな責務
第4条	製造管理者	製造所ごと	前スライド参照
第10条第1項第2号	製造部門の責任者	製造部門	前スライド参照
第11条第1項第3号	品質部門の責任者	品質部門	前スライド参照
第3条の3第5号	PQS管理責任者	—	記録の作成・保管
第3条の4第2項	QRM管理責任者		文書及び記録の作成・保管
第11条の5第2項	外部委託業者管理責任者		外部委託業者管理に係る業務
第13条第1項	バリデーション責任者		
第14条第1項	変更管理責任者		
第15条第1項	逸脱管理責任者		
第16条第1項	品質情報管理責任者		
第17条第1項	回収品等処理責任者		
第17条第2項	不適品等処理責任者 (回収品等処理責任者)		不適品等の保管・処理
第18条第1項	自己点検責任者		
第19条第1項他	教育訓練責任者		
第20条第1項	文書管理責任者		
第20条第2項	データ・インテグリティ管理責任者		記録の信頼性の確保

改正ポイント

選任すべき責任者 【公布通知】

改正ポイント

条 項	責任者 ※名称は一例	配置部門	新たな責務
第10条第1号	製造指図責任者	製造部門	製造指図書を作成・承認
第10条第10号	製造管理責任者	製造部門	製造管理確認報告書を作成・承認
第11条第1項第8号	試験判定責任者	品質部門	試験結果の判定、判定報告書を作成・承認
第11条の3第1項第2号	製品品質照査責任者	QA組織	報告書を作成・承認
第12条第2項	出荷判定者	QA組織	
第14条第1項第3号	変更管理責任者	QA組織	変更の事前承認
第15条第2項	逸脱管理責任者	QA組織	製造管理者宛報告書を作成・承認
第16条第2項	品質情報管理責任者	QA組織	製造管理者宛報告書を作成・承認

- ◆ 前スライド及び本スライドに列挙した責任者は、当該業務に「熟知している職員」であることが公布通知で求められている（製造管理者と出荷判定者を除く）。
- ◆ いずれの責任者においても、その職責及び権限を含め、責務及び管理体制を定めた文書に適切に定めておくことが必要である（GMP省令第6条第4項）。

第8条 手順書の構成の変化 【省令】

改正前	改正後	
—	品質マニュアル(品質方針を含む) ※製造業者等が作成!	新設
製品標準書	医薬品製品標準書	
衛生管理基準書	構造設備及び職員の衛生管理に関する手順	
製造管理基準書	製造工程、製造設備、原料、資材及び製品の管理に関する手順	
品質管理基準書	試験検査設備及び検体の管理その他適切な試験検査の実施に必要な手順	
—	安定性モニタリングに関する手順	新設
—	製品品質の照査に関する手順	
—	原料等の供給者の管理に関する手順	
—	外部委託業者の管理に関する手順	
製造所からの出荷の管理に関する手順	製造所からの出荷の管理に関する手順	
バリデーションに関する手順	バリデーションに関する手順	
変更の管理に関する手順	変更の管理に関する手順	
逸脱の管理に関する手順	逸脱の管理に関する手順	
品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順	品質情報及び品質不良等の処理に関する手順	
回収処理に関する手順	回収等の処理に関する手順	
自己点検に関する手順	自己点検に関する手順	
教育訓練に関する手順	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	文書及び記録の作成、改訂及び保管に関する手順	
その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順	その他適正かつ円滑な製造・品質関連業務に必要な手順	
—	医薬品品質システムの照査(マネジメントレビュー)に関する手順	← 明記はない

改正ポイント

手順書全般に必要な要素

- 品質リスクマネジメントの実施の手続
- データ・インテグリティ関連業務の方法

手順書の作成及び
配備は、製造業者等
に課せられている!



交叉汚染の防止

構造設備の共用



製造における交叉汚染の防止に係る条文の整備

国際整合（主にPIC/Sガイドラインとの整合）



GMP省令適用の製品を製造する設備において、
GMP省令が適用されない物品との設備共用についての考え方は、これまでGMP事例集にのみ明示。



- 交叉汚染を防止するための措置をとることを明示。（第8条の2）
- 製品等を取り扱う作業室の専用化や、空調システムを別システムにする等の製品等の漏出防止措置をとる場合について、より明確な表現となるように記載整備。（第9条第1項第5号）
- 医薬品製造設備で、GMP省令が適用されない物品を製造することを原則禁止。同時に、GMP省令が適用されない物品と設備共有する際の条件規定を整理。（第9条第2項）

交叉汚染防止の基本的な考え方



PIC/S 健康ベース曝露限界値ガイドライン(PI 046-1)のINTRODUCTIONには・・・

When different medicinal products are produced in shared facilities, the potential for cross-contamination is a concern. Medicinal products provide a benefit to the intended patient or target animal; however as a cross contaminant, they provide no benefit to the patient or target animal and may even pose a risk. Hence, the presence of such contaminants should be managed according to the risk posed which in turn are related to levels that can be considered safe for all populations. To this end, **health based limits through the derivation of a safe threshold value** should be employed to identify the risks posed. The derivation of such a threshold value (e.g. **permitted daily exposure (PDE)** or **threshold of toxicological concern (TTC)**) should be the result of a structured **scientific evaluation of all available pharmacological and toxicological data** including both non-clinical and clinical data.

- 交叉汚染物質は、患者又は対象の動物に、リスクを呈する可能性あり。
- あらゆる対象群で安全と考えられるレベルに基づいて管理すべき。
- **健康への影響に基づく安全閾値の算出による曝露限度値を採用すべき**
- その閾値は、**薬理学的及び毒性学的データの科学的評価の結果として算出されるべき。**

Risk Based Approach による交叉汚染管理



- ◆ ハザードの規模は連続して変化し、大中小を明確に区分する境界はなく、**リスクはその大きさに比例して管理すべき。**
- ◆ 大まかな仮説的モデルとして、下図が製品により示されるハザードのレベルの増加の状況（赤が最大のハザード）を示していると考えることができる。共用設備における交叉汚染の可能性を防止するために、相応の管理のレベルの増強を行うべき。
- ◆ **健康に基づく曝露限界値 (Health-Based Exposure Limits (HBEL))**は、**実際に必要な管理を決定する為の品質リスクマネジメントの検討**において用いること。

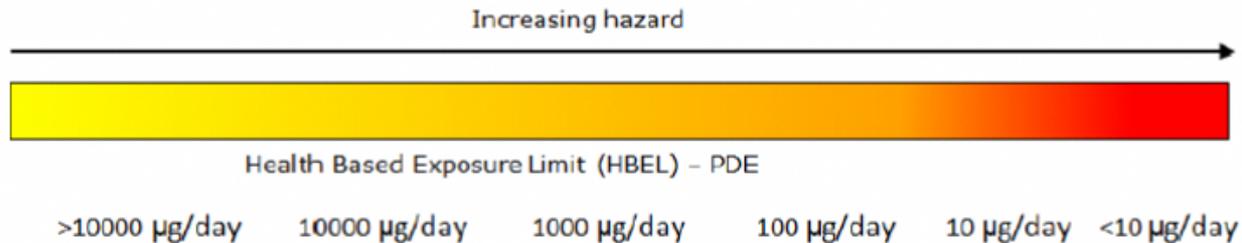


Diagram developed from an original concept published by ISPE. Source: ISPE Baseline® Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 7 – Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), Second Edition, July 2017.

設備の専用化（PIC/S GMP Guide:PE 009）



PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I (PE 009-15) によると・・・

3.6 Cross-contamination should be prevented for all products by appropriate design and operation of manufacturing facilities. The measures to prevent cross-contamination should be commensurate with the risks. **Quality Risk Management principles should be used to assess and control the risks.**

Depending of the level of risk, it **may be necessary to dedicate premises and equipment** for manufacturing and/or packaging operations to control the risk presented by some medicinal products.

Dedicated facilities are required for manufacturing when a medicinal product presents a risk because:

- i. the risk cannot be adequately controlled by operational and / or technical measures,
- ii. scientific data from the **toxicological evaluation does not support a controllable risk** (e.g. allergenic potential from highly sensitising materials such as beta-lactams) or
- iii. **relevant residue limits, derived from the toxicological evaluation**, cannot be satisfactorily determined by a validated analytical method.

- 交叉汚染に対する手段は、リスクに応じて実施。
- 基本的には、リスクが制御できない状況については、『**専用化**』。

(例えば・・・)

- ✓ 運用上と技術的な対応で、交叉汚染のリスクが制御できない場合
- ✓ **毒性学的評価由来の科学的データによって、リスクを制御可能であることが示されない場合**
- ✓ **毒性学的評価から導かれた残留許容限度値が、検証済みの分析方法では満足に決定できない場合**

第8条の2 交叉汚染の防止【省令】

(交叉汚染の防止)

第八条の二 製造業者等は、医薬品に係る製品の**交叉汚染を防止**するため、製造手順等*について所要の措置をとらなければならない。

* 製造手順等：製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法



第9条 構造設備： 第9条第1項第5号関係 【省令】

(構造設備)

第九条 医薬品に係る製品の製造所の構造設備は、次に定めるところに適合するものでなければならない。

…(中略)…

五 次に掲げる場合においては、製品等を取り扱う作業室(密閉容器に収められた製品等のみを取り扱う作業室及び製品等から採取された検体のみを取り扱う作業室を除く。次項において同じ。)を専用とし、かつ、空気処理システムを別系統にする等の当該製品等の漏出を防止する適切な措置がとられていること。

イ 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等を取り扱う場合

ロ 交叉汚染することにより他の製品等に重大な影響が及ぶおそれのある製品等(強い薬理作用又は毒性を有するものを含む。)を取り扱う場合であって、交叉汚染を防止する適切な措置をとることができない場合

《参考》PIC/S GMP Guide (PE 009) ; Part I
Chapter 5; 5.20



A Quality Risk Management process, which includes a potency and toxicological evaluation, should be used to **assess and control the cross-contamination risks** presented by the products manufactured... It may be acceptable **to confine manufacturing activities to a segregated**, self-contained production area within a multiproduct facility, where justified.

第9条 構造設備： 第9条第1項第5号関係 【公布通知】

(第9条(構造設備)関係： 第9条第1項第5号関係)

エ. 交叉汚染を防止する適切な措置に関しては、次に掲げる内容であることが求められる。

(ア) 薬理的・毒性学的評価による科学的データに基づいて、当該製品等の成分の残留管理が可能である旨が裏付けられること。また、当該成分の残留管理のための限度値について、薬理的・毒性学的評価に基づいて設定され、検証された分析法により適切に定量することができること。

(イ) 上記(ア)を踏まえ、当該成分の不活化又は製造設備の清浄化(洗浄)について、GMP省令第13条に規定するバリデーションが適切に行われること。

(ウ) その他当該作業室における医薬品に係る製品への交叉汚染の防止に関して、品質リスクマネジメントを活用して製品の製造管理及び品質管理(上記(イ)の不活化又は清浄化が行われた後の再汚染を防止する必要な措置をとることを含む。)が行われること。

製造設備を共用する場合における交叉汚染の防止については、PIC/Sの関連ガイダンス文書

PI 043 “CROSS-CONTAMINATION IN SHARED FACILITIES”、PI 046 Annex “GUIDELINE ON SETTING HEALTH BASED EXPOSURE LIMITS FOR USE IN RISK IDENTIFICATION IN THE MANUFACTURE OF DIFFERENT MEDICINAL PRODUCTS IN SHARED FACILITIES”、PI 009 “INSPECTION OF UTILITIES” 等が参考になるものであること。

オ. 当該製品等の漏出を防止する措置に関して、空気処理システムを別系統にする場合には、作業室内の空気が当該システムを通して外気中へ放出されるまでに終末処理を要するものであること。

第9条 構造設備： 第9条第2項 【省令】

(構造設備)

- 2 製品等を取り扱う作業室で、この省令が適用されない物品の製造作業を行ってはならない。ただし、あらかじめ検証された工程又は清浄化によって当該物品の成分を適切に不活化又は除去し、医薬品に係る製品との交叉汚染を防止する適切な措置をとる場合(次に掲げる場合を除く。)においては、この限りでない。
- 一 当該物品の製造作業において、飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す物質を取り扱う場合
 - 二 当該物品が人の身体に使用されることが目的とされていないものであって、かつ、その成分が強い薬理作用及び毒性を有しないことが明らかでない場合

《参考》 PIC/S GMP Guide (PE 009); Part I
Chapter 5; 5.17



Normally, **the production of non-medicinal products should be avoided in areas** and with equipment destined for the production of medicinal products but, where justified, **could be allowed where the measures to prevent cross-contamination** with medicinal products....

GMP省令が適用されない物品とは？

参考

例えば・・・

動物用医薬品、治験の対象とされる薬物、
医薬品添加物、医療機器、化粧品、食品、洗剤、
GMP省令適用外の医薬品* 等



*(参考)GMPを適用する医薬品に関する条文

《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施行令》

第二十条 法第十四条第二項第四号及び第七項(これらの規定を同条第十三項(法第十九条の二第五項において準用する場合を含む。))及び法第十九条の二第五項において準用する場合を含む。次項において同じ。)の政令で定める医薬品は、法第十四条第一項に規定する医薬品のうち、次に掲げる医薬品以外のものとする。

- 一 専らねずみ、はえ、蚊、のみその他これらに類する生物の防除のために使用されることが目的とされている医薬品のうち、人又は動物の身体に直接使用されることのないもの
- 二 専ら殺菌又は消毒に使用されることが目的とされている医薬品のうち、人又は動物の身体に直接使用されることのないもの
- 三 専ら前二号に掲げる医薬品の製造の用に供されることが目的とされている原薬たる医薬品
- 四 生薬を粉末にし、又は刻む工程のみを行う製造所において製造される医薬品
- 五 薬局製造販売医薬品
- 六 医療又は獣医療の用に供するガス類のうち、厚生労働大臣が指定するもの
- 七 前各号に掲げるもののほか、日本薬局方に収められている物のうち、人体に対する作用が緩和なものとして厚生労働大臣が指定するもの
- 八 専ら動物のために使用されることが目的とされているカルシウム剤のうち、石灰岩又は貝殻その他のカルシウム化合物を物理的に粉碎選別して製造されるもの

第9条 構造設備： 第9条第2項 【公布通知】

(第9条(構造設備)関係:第9条第2項関係)

- ① GMP省令第9条第2項ただし書に関して、同令が適用されない物品と医薬品に係る製品との交叉汚染を防止する適切な措置については、次に掲げる対応が求められる。
- ア. 薬理的・毒性学的評価による科学的データに基づいて、当該物品の成分の残留管理が可能である旨が裏付けられること。また、当該成分の残留管理のための限度値について、薬理的・毒性学的評価に基づいて設定され、検証された分析法により適切に定量することができること。
- イ. 当該成分を不活化又は除去するため、上記ア. を踏まえ、あらかじめ検証された工程又は清浄化が適切に行われること。
- ウ. 当該作業室における医薬品に係る製品への交叉汚染の防止（GMP省令第8条の2参照。）に関して、品質リスクマネジメントを活用して、製造管理及び品質管理（上記イ. の不活化又は清浄化が行われた後の再汚染を防止する必要な措置をとることを含む。）が行われること。



設備共用に関するDecision Tree

作業室の共用を検討している製品

密閉容器に納められた製品等のみを取り扱う場合
製品等から採取された検体のみを取り扱う場合

第9条第1項
第5号

Yes

◎ 設備の
共用可

No

GMP省令が適用される製品か

Yes

飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す物質か

第9条第1項
第5号イ

No

No

交叉汚染することにより他の製品等に
重大な影響が及ぶ製品等(強い薬理作用又は毒性を有する
製品等を含む)を取り扱う場合であって、交叉汚染を防止する
適切な措置をとっている場合

第9条第1項
第5号ロ

Yes

Yes

○ 設備を共用できる
可能性あり

No

× 設備の専用化が必要

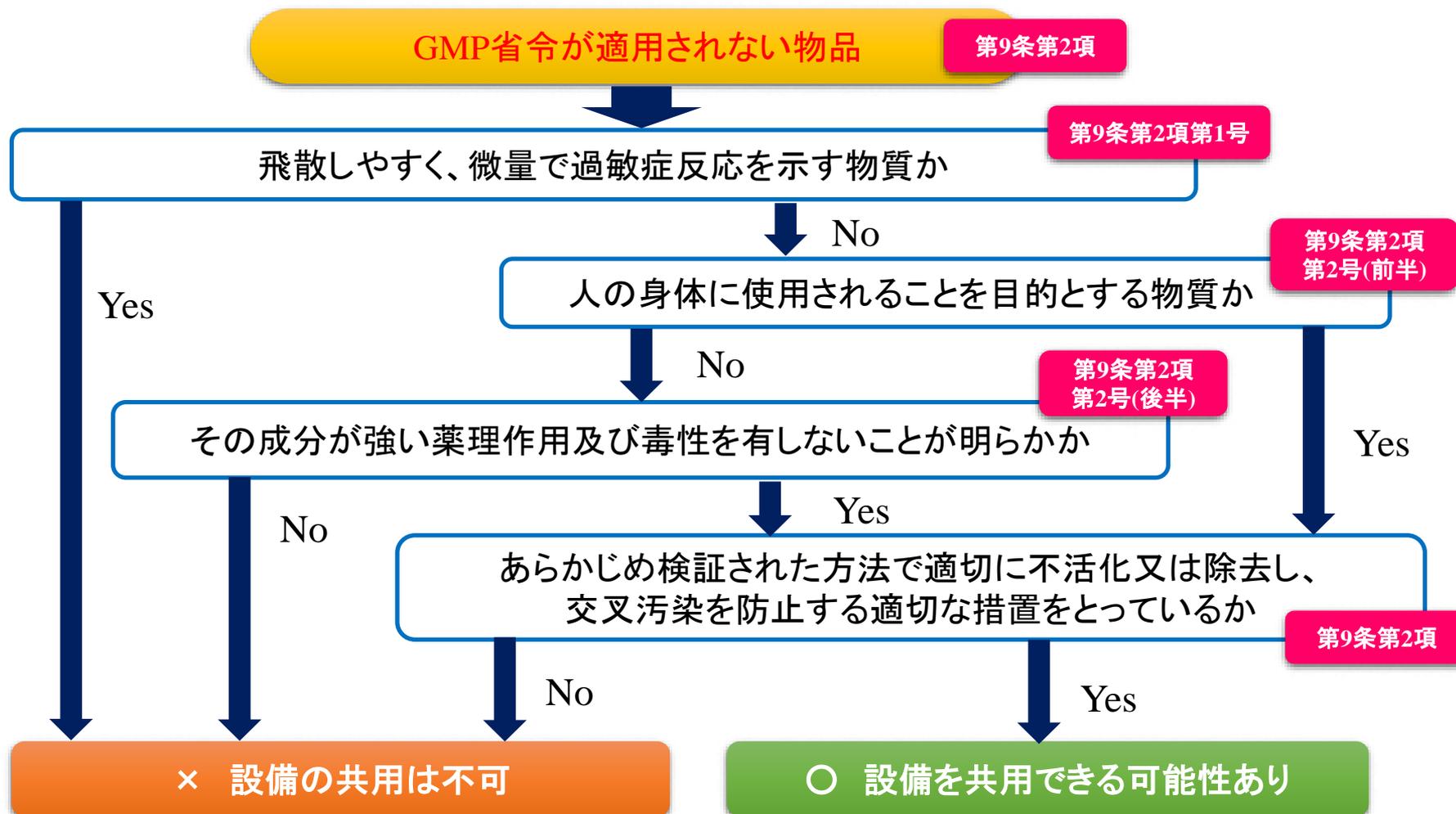
(空気処理システムを別系統にする等、当該製品等の漏出を防止する適切な措置(いわゆる封じ込め措置)がとられていること。)

Yes

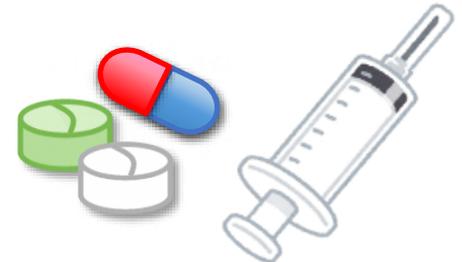
第9条
第2項

GMP省令が
適用されない
物品に対する
Decision Treeへ

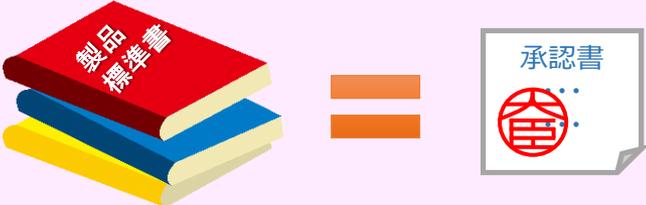
「GMP省令が適用されない物品」の設備共用に関するDecision Tree



昨今の品質不良問題を受けて



昨今の品質不良問題に係る公布通知(1)

条項	省令	公布通知
第7条	<p>製造業者等は、医薬品に係る製品(中間製品を除く。)に関して次に掲げる事項について記載した文書(以下「医薬品製品標準書」という。)を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成し、品質部門の承認を受け、当該製造所に適切に備え置かなければならない。</p> <p>一 承認事項のうち、当該製造所における製造方法、規格及び試験方法その他の必要な事項</p> <p>二 法第四十二条第一項の規定により定められた基準その他薬事に関する法令又はこれに基づく命令若しくは処分のうち品質に関する事項</p> <p>三 製造手順(第一号の事項を除く。)</p> <p>四 その他所要の事項</p>	<p>10. 第7条(医薬品製品標準書)関係</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) 医薬品製品標準書の内容は、GQP省令第10条第5項の規定により医薬品の製造販売業者から製造業者等に提供される、適正かつ円滑な製造管理及び品質管理の実施に必要な品質に関する情報に則したものであること。</p> <p><u>法第14条第1項に規定する医薬品(以下「承認医薬品」という。)に係る製品を製造する場合において、医薬品製品標準書の内容が当該医薬品の承認事項と相違することのないよう管理することは、その品質保証に係る重要な業務のひとつであること。(略)</u></p> <div style="text-align: center;">  </div>

昨今の品質不良問題に係る公布通知(2)

条項	省令	公布通知
<p>第8条 第1項 第2号</p>	<p>製造業者等は、製造所ごとに、次に掲げる手順について記載した文書(以下「手順書」という。)を作成し、これを当該製造所に適切に備え置かなければならない。</p> <p>一 (略)</p> <p><u>二 製造工程、製造設備、原料、資材及び製品の管理に関する手順</u></p> <p>三～(以下略)</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;"> <p>作業者</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>作業者以外の職員</p>  </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  </div> </div>	<p>11. 第8条(手順書等)関係</p> <p>② 第8条第1項第2号関係</p> <p>ア. (略)</p> <p>イ. 製造工程(保管を含む。)、製造設備、原料、資材及び製品(中間製品を含む。)の管理に関する手順として、その製造所における製造工程等に応じて、次に掲げる手順のうち該当するものについて記載するものであること。</p> <p>(ア)～(カ) (略)</p> <p>(キ)原料、資材及び製品(中間製品を含む。)が適正である旨の確認等に関する手順</p> <p><u>㊦ 重要な秤量、計量及び小分け作業については、作業者以外の職員の立会又はそれと同等以上の管理に関する手順を含むものであること。</u></p> <p>① 法第50条から第52条までの規定による事項が記載されている資材及び製品については、当該記載が適正である旨の確認に関する手順を含むものであること。</p> <p>⑤ 人又は動物由来の原料を使用して医薬品に係る製品を製造する場合には、当該原料が生物由来原料基準の該当する規定に照らして適正である旨の確認に関する手順を含むものであること。</p> <p>(ク)原料、資材及び製品(中間製品を含む。)の保管、出納等に関する手順</p> <p><u>㊦ 原料、資材及び製品(中間製品を含む。)のバーコード管理システム又はそれと同等以上の管理に関する手順</u></p> <p><u>① 原料、資材及び製品(中間製品を含む。)の取違い防止のための手順</u></p> <p>(以下略)</p>

昨今の品質不良問題に係る公布通知(3)

条項	省令	公布通知
<p>第10条 第3号</p>	<p>製造業者等は、製造部門に、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。 …(中略)…</p> <p><u>三 製造指図書に基づき、製品の製造作業を行うこと。また、ロットを構成する製品については、原則として、一の製造指図書に基づいて製造された製品の一群が一のロットとなるよう製造作業を行うこと</u> (以下略)</p>	<p>14. 第10条(製造管理)関係 (3)第10条第3号関係</p> <p>① 製品の製造作業は、製造指図書に基づく指示を受けて行うことを趣旨とするものであること。<u>製造指図書に基づかない製造作業が故意に行われることのないよう</u>厳重な手順を定めるとともに、製造指図書からの逸脱が判明したときはGMP省令第15条の逸脱として速やかに所定の対応を要するものであること。</p> <p>② (略)</p> <div data-bbox="1155 675 1547 868" style="border: 1px solid gray; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">製造指図書 A→B</p> <p style="text-align: center;">秘 SOP A→”C”→B</p> </div>
<p>第10条 第6号</p>	<p>六 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p>	<p>14. 第10条(製造管理)関係 (6)第10条第6号関係 (省略)</p> <p>ア. 製品等の保管についてはロットごと(ロットを構成しない製品等の保管については製造番号ごと)に、資材の保管については管理単位ごとに、それぞれ明確に標識、区分等がなされ、<u>取違え等を防止する措置がとられていること。</u></p> <p>イ. 原料、資材及び製品(中間製品を含む。)ごとに、品質部門においてGMP省令第11条第1項第4号に規定する試験検査が行われる前後で標識、区分等がなされ、<u>取違え等を防止する措置がとられていること。</u></p> <p>ウ. 法第50条から第52条までの規定による事項が記載されている資材の保管にあつては、品目別に区分されるとともに、それぞれの保管場所に当該資材の品目名又は品目記号の標識がなされ、<u>取違え等を防止する措置がとられていること。</u></p>

昨今の品質不良問題に係る公布通知(4)

条項	省令	公布通知
第8条 第2項	2 製造業者等は、医薬品製品標準書及び手順書並びにこの章に規定する記録について、 その信頼性を継続的に確保するため、第二十条第二項各号に掲げる業務の方法に関する事項を、文書により定めなければならない。	<p>11. 第8条(手順書等)関係</p> <p>(2) 医薬品製品標準書及びGMP省令第8条第1項の手順書並びに同令第2章に規定する記録について、継続的に信頼性(いわゆるデータ・インテグリティ)を確保するため、同令第20条第2項各号の業務の方法に関する事項を文書により定めることを要するものであること。この場合の継続的とは、それらの文書及び記録の作成時から保管期間が満了するまでの期間にわたって継続するとの趣旨であること。</p>
第20条 第2項	<p>2 製造業者等は、手順書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。</p> <p>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</p> <p>二 作成された手順書等及び記録が正確な内容であるよう、継続的に管理すること</p> <p>三 他の手順書等及び記録の内容との不整合がないよう、継続的に管理すること。</p> <p>四 手順書若しくは記録に欠落があった場合又はその内容に不正確若しくは不整合な点が判明した場合においては、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとること</p> <p>五 その他手順書等及び記録の信頼性を確保するために必要な業務</p> <p>六 前各号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。</p>	<p>28. 第20条(文書及び記録の管理)関係</p> <p>(2) 医薬品の製造業者等があらかじめ指定した者に行わせる医薬品製品標準書及びGMP省令第8条第1項の手順書並びに同令第2章に規定する記録の信頼性(いわゆるデータ・インテグリティ)の確保に係る業務について規定するものであること。</p> <p>……(中略)……</p> <p>いわゆる裏マニュアル、二重記録等の不正な文書及び記録はもとより以ての外であるが、医薬品の製造関連の文書及び記録の信頼性の確保については、PIC/Sの関連ガイダンス文書PI 041 “GOOD PRACTICE FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS”等が参考になるものであること。</p>



本日の内容

1. はじめに(GMP省令の改正の経緯・趣旨)
2. GMP省令の全体像
3. GMP省令の改正のポイント
4. **今後のGMP調査について**
5. 最近のGMP調査における指摘事例
6. おわりに

GMP調査要領通知（令和3年7月28日付け）



- ◆ すべての調査権者間（PMDA・47都道府県）に共通の調査体制、業務の根拠及び業務の要領を示し、調査権者間のGMP関連業務の標準化を図るもの。
- ◆ 本通知の発出に伴い、GMP調査要領の制定について（平成24年2月16日付け薬食監麻発0216第7号）を廃止。



（目次）

- 第1. 調査要領について
- 第2. GMP調査の分類及び法的根拠
- 第3. 品質マニュアル
- 第4. GMP調査の実施に関する手順
 - 別紙1 GMP調査の事前資料
 - 別紙2 調査報告書様式
 - 別紙3 GMP調査通知書様式
 - 別紙4 指摘事項書様式
 - 別紙5 改善結果報告書様式
 - 別紙6 改善計画書様式
 - 別添1 調査員の要件
 - 別添2 公的認定試験検査機関の要件
 - 別添3 GMP適合性評価基準

- 調査の分類に、区分適合性調査、変更計画に係る適合性確認等を追加 等

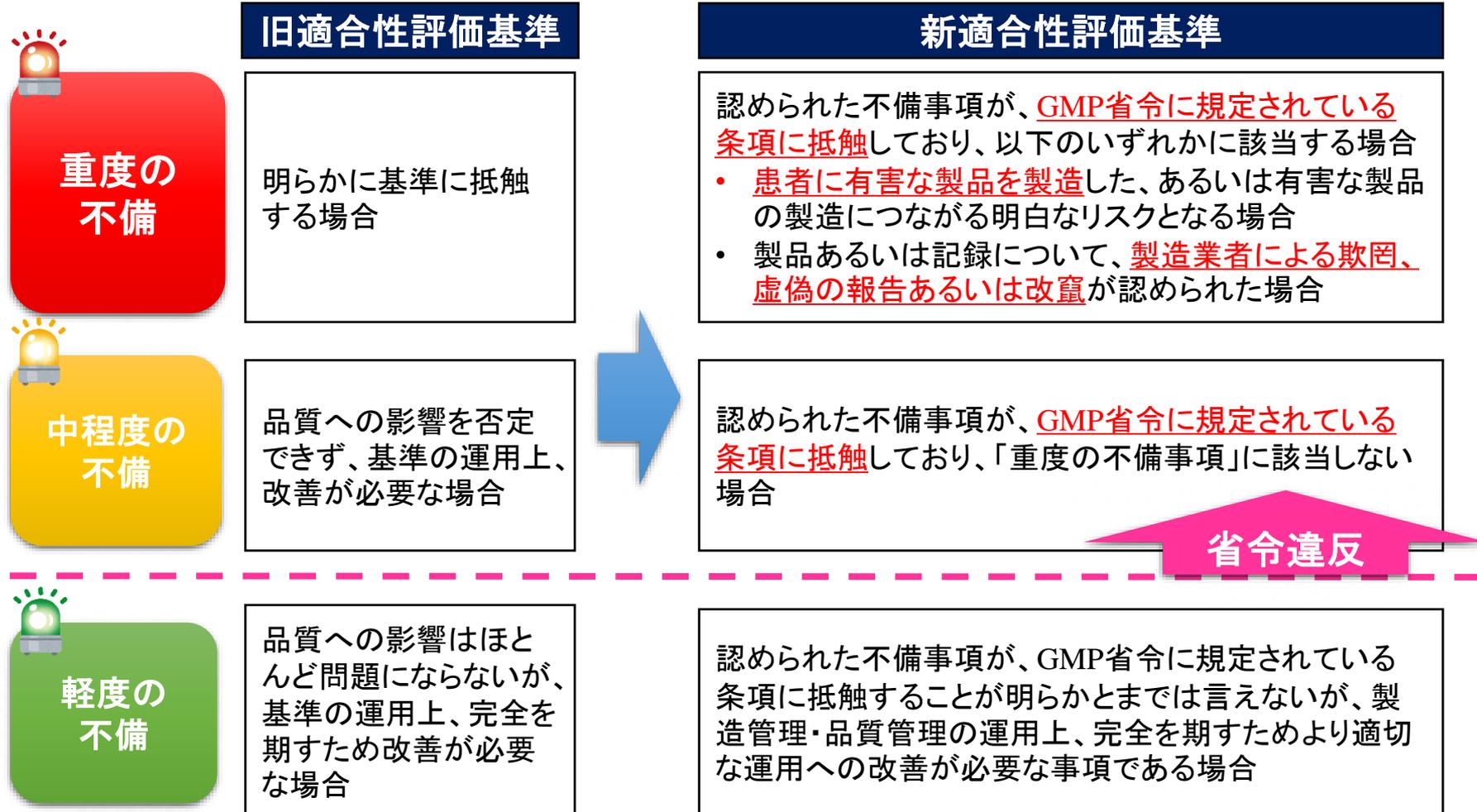
- 調査頻度の変更（概ね2年ごと→1～3年ごと）等

- 区分適合性調査に係る具体的運用の追記（複数区分の調査を同時に行う際、区分ごとに代表製品を選定する、調査時間の増加を考慮する等）
- 省令改正を踏まえた、サブシステムの調査事項の整備（マネジメントレビューの追加等）
- 立入検査等について原則無通告で実施する旨明記 等

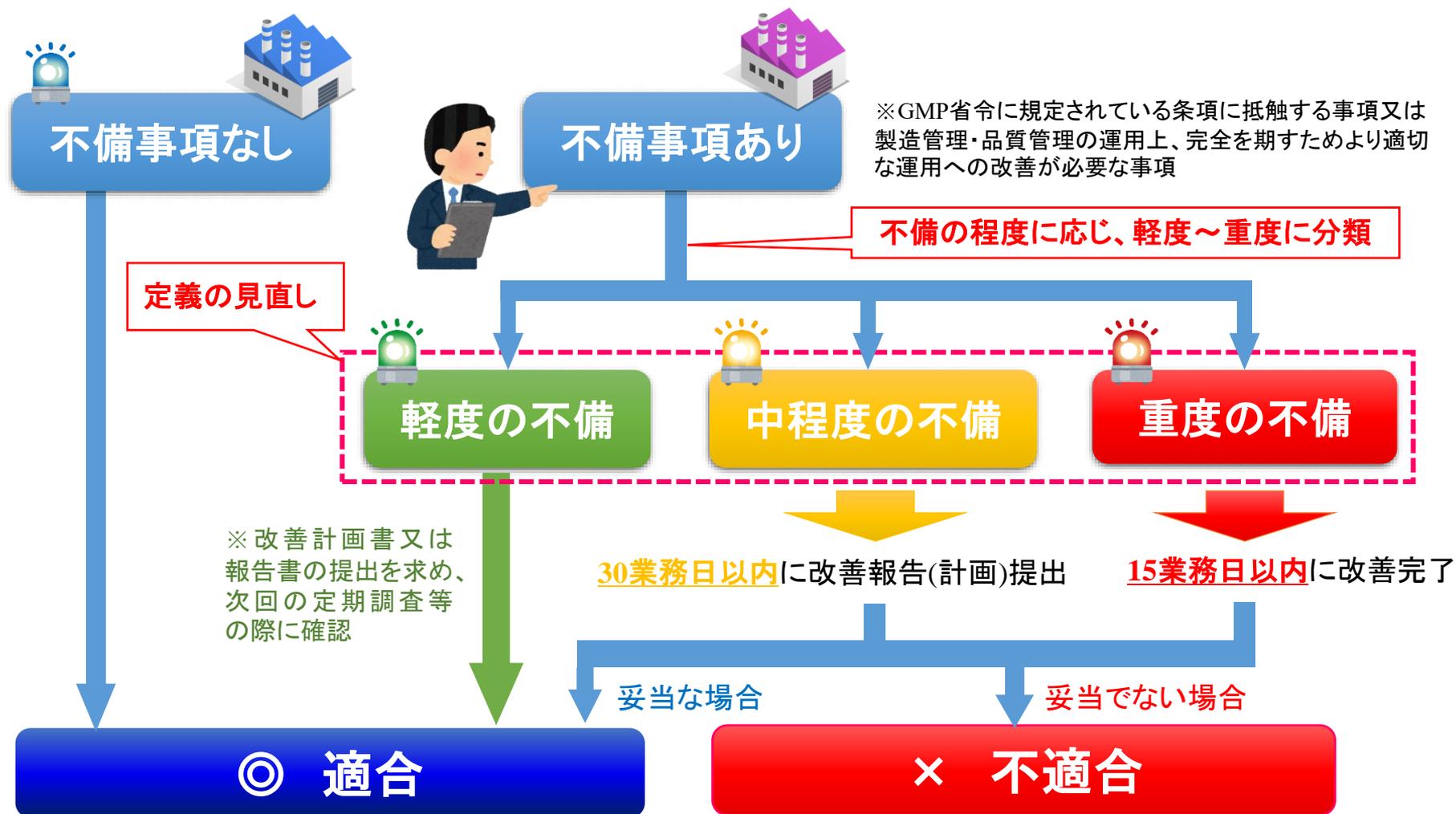
- マネジメントレビュー、利益相反に係る要件の追加（PIC/S対応）

- 平成17年3月30日付け施行通知（薬食監麻発第0330001号）より移動
- PIC/Sガイドライン等を踏まえて改正

不備事項の定義の変更



GMP適合性評価基準の運用イメージ(新基準)



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 (薬生監麻発0209第1号(令和3年2月9日付け)、抜粋)

- ◆ 今般、医薬品の製造過程において、承認書に記載のない医薬品原薬が混入し、当該医薬品を服用した患者に、重大な健康被害が多数生じる事案が発生し、本日、福井県が医薬品、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に基づく業務停止命令及び業務改善命令を行いました。
- ◆ 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事実が判明しております。
- ◆ 無通告立入検査について、過去の立入検査結果等を踏まえ、検査対象施設を計画的に選定するとともに、外部からの情報提供に応じた実施や検査頻度の増加を行うこと等により、不適切な製造実態等の把握に努めること。
- ◆ 近隣の都道府県と共同で実施する研修会や、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との合同での立入検査等を活用し、無通告立入検査における検査手法の向上に努めること。
 なお、今後、当該事案を検証し、実効的な立入検査手法を検討した上で立入検査通知を全面的に見直す予定であること。



本日の内容

1. はじめに(GMP省令の改正の経緯・趣旨)
2. GMP省令の全体像
3. GMP省令の改正のポイント
4. 今後のGMP調査について
5. **最近のGMP調査における指摘事例**
6. おわりに

中程度以上の不備事項の推移 (2017～2020年)



	2017	2018	2019	2020
1	逸脱処理	逸脱処理	Data Integrity 関連	試験記録、試験手順
2	バリデーション	Data Integrity 関連	バリデーション	逸脱処理
3	製品の汚染・混同防止	洗浄 洗浄バリデーション	変更管理	バリデーション
4	製造指図記録、手順	変更管理	洗浄 洗浄バリデーション	製造指図記録・手順
5	文書管理	施設、設備機器の管理	試験記録、試験手順	無菌性保証
6	洗浄 洗浄バリデーション	試験室異常、 OOS、OOT処理	製品の汚染・混同防止	試験室異常、 OOS、OOT処理
7	試験記録、試験手順	試験記録、試験手順	製造指図記録、手順	文書管理
8	変更管理	文書管理	原材料・中間体の管理	洗浄 洗浄バリデーション
9	出荷判定	組織管理 品質マネジメント	文書管理	安定性モニタリング
10	Data Integrity (データの完全性) 関連	製品の汚染・混同防止	組織管理 品質マネジメント	
			無菌性保証	

※1年間(1月～12月)に実施したPMDAの実地調査における指摘事項を集計

軽度の不備事項の推移 (2017~2020年)



	2017	2018	2019	2020
1	施設、設備機器の管理	施設、設備機器の管理	製造指図記録、手順	製造指図記録、手順
2	製造指図記録、手順	原材料・中間体の管理	衛生管理 ユーティリティ	原材料・中間体の管理
3	衛生管理 ユーティリティ	製造指図記録、手順	施設、設備機器の管理	施設、設備機器の管理
4	原材料・中間体の管理	サンプリング サンプル管理	原材料・中間体の管理	Data Integrity 関連
5	サンプリング サンプル管理	試験記録、試験手順	洗浄 洗浄バリデーション	試験記録、試験手順
6	文書管理	文書管理	サンプリング サンプル管理	サンプリング サンプル管理
7	Data Integrity 関連	衛生管理 ユーティリティ	試験記録、試験手順	逸脱処理
8	試験記録、試験手順	洗浄 洗浄バリデーション	バリデーション	製品の汚染・混同防止
9	バリデーション	Data Integrity 関連	Data Integrity 関連	文書管理
10	製品の汚染・混同防止	製品の汚染・混同防止	文書管理	衛生管理 ユーティリティ
				バリデーション

※1年間(1月~12月)に実施したPMDAの実地調査における指摘事項を集計

指摘事項例（品質部門における組織：第4条第3項関係）

当該製造所では、●名の出荷判定者のうち、○名が試験検査に係る業務を行う組織の人員であり、試験検査の実施者自らが出荷判定できる可能性があった。また、△名のうち、試験検査に係る業務に携わらない1名が優先的に出荷判定を行っている、との説明であったが、手順化された運用ではなかった。

現状の手順を改訂し、常時、出荷判定結果の客観性が損なわれない運用に見直すこと。



Check Point

- 品質部門の人数が少ない製造所に対する指導例（●○△：1桁の数字）。
- 品質部門における品質保証に係る業務及び試験検査に係る業務について、それぞれ業務に支障がない限りにおいて、従事する職員の兼任は差し支えない。（公布通知（逐条解説）7.（3））。
- 品質部門の人数が少ないからこそ、「出荷判定の客観性」が損なわれないような手順の制定がより重要。

指摘事項例（交叉汚染防止の管理・設備共用：第8条の2、第9条関係）

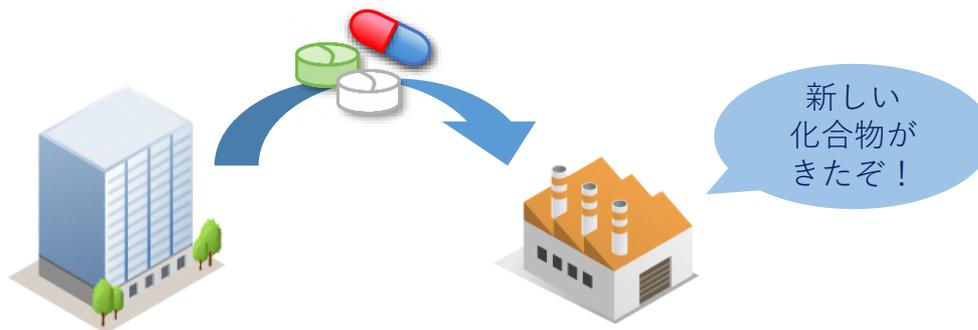
新規化合物の受託製造を行う場合には、事前にその化合物の対象となる治療領域や生理活性、毒性等の情報を入手し、製造の可否を判断することとしていた。

しかし、情報を踏まえた設備共用の可否の判断に関する記録等がなく、適切な判断を実施しているかが不明であった。



*Check
Point*

新たに製品の受託製造を開始する場合でも、
設備共用による交叉汚染防止対策を行っているか？



指摘事項例（回収原料に由来する汚染の防止：第8条の2関係）

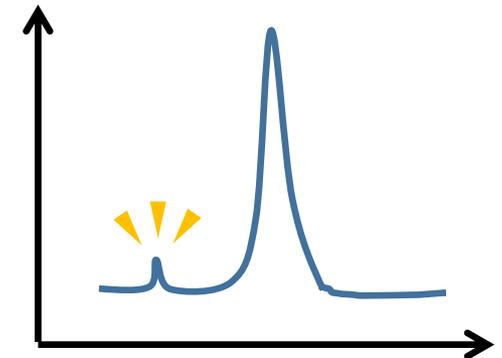
ある原料を回収し、再利用していた。再利用回数を規定していたため、再利用回数が上限付近の回収品の純度試験の結果を確認したところ、規格は満たしていたが、特定の不純物が購入時と比較して20倍以上に増加していた。

また、購入時に確認されていない未知の不純物が検出されていた。しかし、これらの不純物について調査を行っておらず、製品品質への影響を評価していなかった。



*Check
Point*

回収溶媒や回収原料を製造に使用している場合には、**不純物が蓄積**される可能性がある。



指摘事項例（安定性モニタリング：第11条の2、第21条の2 関係）

製剤（有効期間3年）のプロセスバリデーション（以下「PV」という。）ロットの安定性モニタリングデータを確認したところ、PV 1ロット目は他の2ロットと比較して含量が低い傾向にあり、2年6か月の時点で下限値付近まで低下していた。

しかし、規格内であることを理由に、リスク評価や製造販売業者への連絡を行っていなかった。また、含量が低下した原因の調査も行われていなかった。



*Check
Point*

- 安定性モニタリングでは、測定項目が規格内に留まっていることだけでなく、規格を超過する恐れのある悪化傾向がないかを、適切な継続的プログラムに従って監視する必要がある。
- 必要に応じて、過去のデータを再確認し、安定性への影響を評価することも重要。



指摘事項例（記録の信頼性：第8条第2項、第20条第2項関係）

HPLCの試験データの取り扱いやコンピュータシステムへのアクセス制限について、以下の不備を認めた。

- ◆ コンピュータシステムへのアクセス制限について、試験管理責任者にデータ削除ができる権限が付与されていた。
- ◆ コンピュータの時刻の修正を試験担当者が行える状態であった。
- ◆ 監査証跡について、該当ロットに関する情報をコンピュータから紙に打ち出して確認していたが、該当ロット以外の範囲や紙には記載されない全ての分析データを確認していなかった。
- ◆ 試験管理責任者に承認を得た上で、試験担当者が再解析を実施していた。しかし、再解析したデータは、再解析前の元データに上書きしており、さらに再解析前の元データを試験記録に添付していなかった。
- ◆ データのバックアップを取っていなかった。



Check Point

- データの削除、時刻の修正等が行われないような管理とすべき。
- 試験記録について、元データ及び再解析データを含め、**全てのデータを残す**必要がある。
- 不慮の事象が起こった場合にデータを紛失しないよう、バックアップを行う等、**継続的な管理**を行う必要がある（公布通知（逐条解説）28.(2)①）。

指摘事項例（記録の信頼性：第8条第2項、第20条第2項関係）

- ◆ 製品の包装試験にて、ラベルの付着状態、カートリッジの状態、添付文書の有無等、個装を開封しなければ確認できない複数の検査項目があった。しかし、包装試験が終了していた試験検体のうち、複数ロットで未開封であった。実際、未検査にもかかわらず、試験に適合した記録を作成していた。
- ◆ たん白窒素定量のための煮沸作業において、煮沸作業が未完了にもかかわらず、煮沸の開始時刻と終了時刻を記載していた。終了時刻は約15分間煮沸するという指図に合わせ、開始時刻から15分後の時刻を記載していた。



Check Point

- 記録においては、実際に行った事象を**同時的に**、また、**正確に**記録する必要がある（公布通知（逐条解説）28.(2)②）。
- 適切に記録されなかった状況が確認された場合、当該事象に限らず、製造所における記録の信頼性が揺らいでしまう。

本日の内容

1. はじめに(GMP省令の改正の経緯・趣旨)
2. GMP省令の全体像
3. GMP省令の改正のポイント
4. 今後のGMP調査について
5. 最近のGMP調査における指摘事例
6. **おわりに**

今一度、GMPを振り返ってみましょう・・・達成できていますか？

Good Manufacturing Practice

医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準

いつ、誰が作業を行っても、
必ず同じ品質・高い品質の医薬品が製造できるように、
医薬品製造所が守るべき法的な要件のこと。



《GMPの3原則》

- (1) 人為的な誤りを最小限にすること。
- (2) 医薬品の汚染及び品質低下を防止すること。
- (3) 高い品質を保証するシステムを設計すること。

GMP

ハード
(構造設備)

ソフト
(文書／記録)



GMPの2大要件



おわりに

同じ品質の医薬品等を常に安定して世に出していくことが容易ではないことは、特に、現場にいらっしゃる皆様は、常に実感されていることと思います。

我々、製薬業界の責務は...

**医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保
保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止**

これらの目的を達成することです。



どのようなルールを守らねばならないのか、法令、省令、通知、各種ガイドライン等の内容を認識した上で、患者さんにとって、安心・安全で、より良い品質の医薬品を届けるための方策を皆さんと共に考え続けていければと思います。

引き続き、ご協力をよろしくお願い致します！

随時募集中



調査員の募集について

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

医薬品品質管理部の調査員のうち、およそ1/3は企業出身者です。



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



ご清聴ありがとうございました



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
医薬品品質管理部

〒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
<http://www.pmda.go.jp/>

