

平成30年10月24日(水)

平成30年度広島県医薬品等製造販売(製造)業管理者等講習会

# 最近の医薬品関連業務の動向等について



Press Release

報道関係者 各位

医薬品の製造販売承認書と製造実態に関する一斉点検の結果



医薬品品質リスクマネジメント

広島県健康福祉局薬務課

# 本日の内容

1 医薬品の製造販売業者における三役の要件・責任の明確化



2 立入検査における確認事項について



3 立入検査の手法の見直しについて



4 GMP省令改正について



# 品質管理，安全管理の責任者

医薬品等の品質管理，安全管理を適正に行うために，製造販売業者に責任者として，総括製造販売責任者，品質保証責任者及び安全管理責任者（いわゆる「三役」）の設置が義務付けられた。

## 医薬品の場合の体制

### 総括製造販売責任者（薬機法第17条第1項）

（品質管理及び製造販売後安全管理の総括的な責任を負う者）

- ①品質保証責任者，安全管理責任者を監督
- ②品質保証責任者，安全管理責任者の報告に基づき措置を決定
- ③決定した措置の実施を品質保証責任者等に指示
- ④必要があると認める場合，製造販売業者へ意見を述べる

措置案の報告 ↑      ↓ 指示      ↓ 指示      ↑ 措置案の報告

### 品質保証責任者

（GQP省令第4条第3項）

（品質管理業務について一義的に責任を有する者）

- ・市場への出荷管理
- ・製造業者等との取り決め
- ・適正な製造管理及び品質管理の確保（製造所監査）
- ・品質等に関する情報及び品質不良等の処理

相互に連携

### 安全管理責任者

（GVP省令第4条第2項）

（製造販売後安全管理業務について責任を有する者）

- ・安全管理情報の収集
- ・安全性確保措置の立案・実施
- ・教育訓練，自己点検の実施
- ・業務の記録及び保管

# 三役留意事項通知について

三役制度により体制が強化されたにもかかわらず、依然として、法令遵守に問題のある事例が散見されており、機能が十分に果たしていない。

## (1) 副作用報告の報告遅延等

- ✓ 報告義務の対象となる副作用を把握していたにもかかわらず、定められた期限内に報告されていなかった。

各製薬企業に対して、製造販売後安全管理業務に関する社内体制、未報告の副作用情報の有無について自主点検を依頼

※平成27年2月24日付け安全対策課長通知(「製造販売後安全管理業務に係る社内体制等に関する自主点検について(依頼)」)

## (2) 承認書との齟齬

- ✓ 承認書上の製造工程と異なる製造方法で製造が行われていた。

製薬企業に対して、承認書と製造実態の整合性についての点検を依頼

※平成28年1月19日付け審査管理課長通知(「医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検の実施について」)

企業の自主点検等により行政が指導は行っているが、法令遵守の確保のためには、三役制度の運用に関し、問題点の洗い出しや改善方策の検討が必要。

# 三役留意事項通知

## 1 総括製造販売責任者に関する事項

### (1) 職位等

**適切に職務上の位置付けを行うこと。**

### (2) 総括製造販売責任者の経営会議等への参加

**原則として総括製造販売責任者を経営会議等に直接出席させること。**

### (3) 総括製造販売責任者の要件

**第一種製造販売業**にあつては、**医薬品の製造販売業に係る薬事業務、開発業務、品質管理業務又は安全確保業務に3年以上従事した者**であること。⇒**法的要件化も検討中**

### (4) 三役会議等の開催

**総括製造販売責任者は、三役会議の定期的な開催等を通じて、品質管理業務及び安全確保業務等の監督が円滑に行えるよう努めること。**

#### (背景・補足)

(1) 製造販売業者への意見等を行う上では、総責に職務上の適切な職位が必要。

(2) 回収や医療機関等への情報提供等、三役の行う品質管理、安全確保業務には、リソースの確保等、経営陣を含む社内全体の理解が必要であり、経営会議等の機会を活用すべき。経営会議等への参加以外の対応として、別途意見交換の場を持つという対応もあり得る。

(3) 品責、安責経験者が総責に就く場合、薬事部門経験者が総責に就く場合等、様々な実態があることを踏まえ、従事経験として、品質管理業務、安全確保業務に加え、「薬事業務」、「開発業務」を加えた(トータルの従事経験として3年以上)

(4) 三役会議の目的は、三役の連携や総責の監督を円滑に行うことであり、その開催方法は、テレビ会議、電話会議その他手法による弾力的な対応は当然あり得る。

# 三役留意事項通知

## 2 三役体制に関する事項

### (1) 三役の指揮命令

組織内の三役の指揮命令が機能する社内体制の整備に努めること。

### (2) 三役の役割等の社内理解

三役の役割や権限を明確化し、社内に周知すること。

## 3 品質業務に関する事項

### (1) 製造業者の職員個人の意図的な不正行為を想定した対応

定期的な人事異動、内部通報制度の整備、製造区域への入退室管理、定期的なコンプライアンス(法令遵守)研修及び医薬品品質システムの積極的な活用等。

### (2) 製造所への定期的監査

## 4 安全確保業務等に関する事項

### (1) 安全管理情報の収集の範囲等(業務手順書関係)

安全管理情報を収集しうる関係者からの報告。アンケート結果。

### (2) 営業所等の点検

安全管理統括部門等の職員を営業所等に直接訪問させること。

# 立入検査における確認事項について(1)

## 医薬品の製造販売承認書に則した製造等の徹底について

平成28年6月1日付け薬生審査発0601第3号・薬生監麻発0601第2号厚生労働省審査管理課長・監視指導・麻薬対策課長連名通知

### 各製造販売業者に対して

- 承認書と製造実態の定期的な照合
- 変更管理の適切な実施体制の確保
- 再発防止の徹底

## 医薬品に係る立入検査等の徹底について(一部改正)

(平成29年6月29日付け薬生監麻発0629第15号厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知)

### 各都道府県に対して

- 製造販売業者のGQP省令への遵守状況(製造業者の監督, 総括製造販売責任者, 品質保証責任者の責務の適切な実施)の監視の徹底
- 製造業者への計画的な通常調査(リスクの高いものから優先して無通告調査)の実施

 本県においても、立入検査時に確認  
(製造販売業者, 製造業者(通常調査, 適合性調査))



# 立入検査における確認事項について(2)



## 製造販売業者に対して(1)

- 製造業者に対する監督が適切に実施されているか。
  - 承認書と製造実態の照合はどのように行われるか。  
(体制(製造部門以外の者が実施), 頻度)
  - 必要な製造方法等の変更に関する情報を製造業者からどのように入手しているか。また, 製造業者の当該連絡行為の実行性を適切に確認しているか。

### (GQP省令第10条第1項抜粋)

製造業者における製造管理及び品質管理が、省令及び製造業者との取決めに基  
づき適正かつ円滑に実施されていることを定期的に確認し、その結果に関する記録を  
作成すること。

### (GMP省令第3条第1項抜粋)

製造販売業者は、製造業者に製造所における製品の製造管理及び品質管理を行  
わせなければならない。

### (医薬品医療機器法施行規則第92条抜粋)

製造販売業者が遵守すべき事項は、次のとおりとする。

- 一 薬事法令に従い適正に製造販売が行われるよう必要な配慮をすること。
- 二 製造販売しようとする製品の品質管理を適正に行うこと。

# 立入検査における確認事項について(3)



## 製造販売業者に対して(2)

- 総括製造販売責任者及び品質保証責任者は、業務を適切に遂行しているか。

(総括製造販売責任者の業務)

### (GQP省令第3条抜粋)

製造販売業者は、次の業務を総括製造販売責任者に行わせなければならない。

- 一 品質保証責任者を監督すること。
- 二 品質保証責任者からの報告等に基づき、所要の措置を決定し、その実施を指示すること。

(品質保証責任者の業務)

### (GQP省令第8条抜粋)

製造販売業者は、次の業務を品質保証責任者に行わせなければならない。

- 一 品質管理業務を統括すること。
- 二 品質管理業務が適正かつ円滑に行われていることを確認すること。
- 三 必要があると認めるときは、総括製造販売責任者に文書により報告すること。
- 四 必要に応じ、製造業者等に対し、文書による連絡又は指示を行うこと。

# 立入検査における確認事項について(4)



## 製造販売業者に対して(3)

- 総括製造販売責任者の職位は適切か。  
⇒ 製造販売業者へ意見等を行える適切な職位が必要
- 総括製造販売責任者の経営会議への参加状況はどうか。
- 三役体制は適切か。  
⇒ 職務上の位置付けを適切に行い、総責を中心とした三役体制が適切に機能
- 三役会議を開催し、重要事項について共有を図っているか。  
⇒ 重大な逸脱や重要な副作用報告等
- 職員個人の意図的な不正行為を防止するための対策を検討しているか。  
⇒ 特定の専門性を持つ職員が同一の作業を長期間担当し、かつ、適切チェックが働かないなど、ブラックボックス化している事例はないか。
- 安全管理情報の収集範囲は適切か。  
⇒ アンケート結果等から得られた安全管理情報についても考慮  
(三役留意事項通知参照)

# 立入検査における確認事項について(5)



## 製造業者(GMP適用医薬品)に対して

- 製品標準書やマスターファイルと製造実態に相違はないか。  
⇒ 県薬務課が作成する「適合性調査結果報告書」には、「承認申請書等  
内容との整合性」についても記載することとしている。
- 変更管理において、製造販売業者と連携を図っているか。
  - 「手順書」及び「取決め」に基づき、必要な製造方法等の変更に関する情報を製造販売業者に連絡しているか。

### (GMP省令第3条2項抜粋)

製造業者は、本規定に基づき、製品の製造管理及び品質管理を行わなければならない。

### (GMP省令第7条抜粋)

製造業者は、製品ごとに、次の事項について記載した製品標準書を製造所ごとに作成し、保管するとともに、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。

- 一 製造販売承認事項
- 二 基準その他薬事法令に基づく品質に関する事項
- 三 製造手順

# 立入検査の手法の見直しについて

## 本県の方針

○ 本県においても今年度から無通告調査を実施する。

①公益通報

②予め指定した範囲とは別の範囲を急遽調査する

③査察日のみをお知らせして、調査する 等



## PMDA, 都道府県(一部)

○ 無通告調査を実施中。

⇒ 普段の様子が確認できる(個人用作業手順メモを現場で見ながら作業)。

# 立入検査の手法の見直しについて

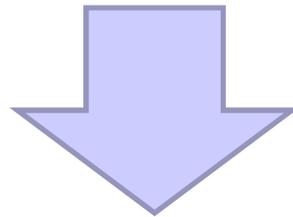
## 無通告査察で確認された事例

- 1. 製造作業担当者は、実際の作業時に個人用メモを見て作業している。**  
⇒ 作業手順書，記録書では，実際の作業ができない，作業を担当するまでのOJTが不足している。
- 2. 試験室に正式なGMP記録とは別の実験ノートがあった。**  
⇒ ノートの使用方法や目的が製造所内で標準化されておらず，オリジナルデータの記録に使われ，適切なレビューを受けないなどの恐れ。
- 3. 用途不明で出納管理されていないサンプルが，管理されていない冷蔵庫に置かれている。**  
⇒ 再試験に勝手に使用されるリスク。
- 4. 記録を照査や査察対応のために清書して書き換えてしまう。**  
⇒ 生データでない記録となっている。GMPの記録をする意味の理解不足。  
⇒ 記録用紙の発行管理の徹底不足。
- 5. 製造室内に製造設備に関する部品が多数置かれていた。また，洗浄済部品の保管棚はカバー等による保護もされていない状態であった。さらに，タンクの上等保管棚以外にも部品や工具が置かれていた。**  
⇒ 製品の汚染につながる恐れがあるほか，作業員の動線が確保されず誤操作につながる危険。

# GMP省令の改正について(背景)

## 医薬品GMPをとりまく環境変化

- ・GMP省令改正(平成16年12月)
- ・ICHQ9(品質リスクマネジメント)通知(平成18年9月)
- ・ICHQ10(医薬品品質システム:PQS)通知(平成22年2月)
- ・改訂GMP施行通知(平成25年8月)
- ・日本のPIC/S加盟(平成26年7月)
- ・化血研問題に関連した一斉点検(平成27~28年)
- ・データ完全性ガイドライン(MHRA他, 平成27~28年)
- ・PIC/SガイドラインにPQS導入(平成29年1月)

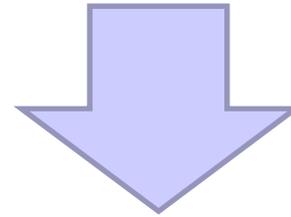


GMP省令においても最新の国際標準としての水準を有する改正を行う必要がある。  
(厚生労働科学研究の研究班が改正案について現在検討中)

# GMP省令の改正について(背景)

## 見直しの観点

- ・品質保証充実の観点
- ・グローバルな観点
- ・最近の不正製造問題や承認書との整合性確保を意識



## 研究班による改正提案事項

- ◎医薬品品質システム(上位経営陣の責任ある関与等)
- ◎GMP施行通知(平成25年8月30日付け)に追加したPIC/SGMPガイドラインの重要項目の省令への引き上げ
- ◎承認書の遵守の徹底
- ◎品質保証(QA)部署/担当の設置
- ◎製造販売業者への連絡・製造販売業者との連携強化
- ◎共用設備に関する規定
- ◎Data Integrityに関する規定

# 改正省令(案)第4条関係

## (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。

※このスライド以降の内容では、現時点での案ですので内容に変更が生じる可能性があることに十分ご注意ください。

# 施行通知(案)第4条関係

## (上級経営陣の責任)

- (1)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。
- (2) 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。
- (3)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。
- (4)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。
- (5)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。
  - 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
  - 是正措置及び予防措置(CAPA)システム
  - 変更マネジメントシステム
  - 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
- (6)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。

# 施行通知(案)第4条関係

## (上級経営陣の責任)

- (7)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であること。
- (8)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。
- (9)第4号の「マネジメントレビュー」とは、医薬品品質システムの「2.6マネジメントレビュー」に相当するものであり、上級経営陣及び経営陣が、製品品質や製造・品質関連業務が適切に管理されていること、及び医薬品品質システムが有効に機能していることを定期的に評価することである。
- (10)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。
- (11)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。
- (12)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。
- (13)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。

# 改正省令(案)及び施行通知(案)第5条関係

## (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。

## (施行通知(案))

- (1)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。
- (2)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。
- (3)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。

# 改正省令(案)第6条関係

## (製造販売業者との取決め)

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 製造所における製造・品質関連業務の範囲並びに当該業務に関する手順
- 二 製造方法、試験検査方法等に関する技術的情報
- 三 当該製造・品質関連業務が適正かつ円滑な製造手順等の下で行われていることについての製造販売業者による定期的な確認
- 四 当該製品の運搬及び受渡し時における品質管理の方法
- 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

# 施行通知(案)第6条関係

## (製造販売業者との取決め)

- (1)製造管理及び品質管理の適正かつ円滑な実施及び製造販売承認事項の遵守のために、製造販売業者との取決めについて規定したものであること。
- (2)取決めの方法については、契約書本体で取決め内容を明らかにする形式の他、取決め内容が外部に明らかとなる形式で定めることとしてもよいこと。
- (3)製造業者等と製造販売業者が同一法人である場合においては、当該法人としての管理規定において、製造業者等、製造販売業者としての関係が適切に規定されていればよいこと。
- (4)取決めは、製造販売業者と製造業者の二者間において個々に行うことを基本とするが、製造業者間において取り決められている内容に製造販売業者を含む三者により取決めを行うことでもよいこと。
- (5)取決めは、製造販売業者と製造業者等が二者間において個々に行なうことを基本とするが、原薬等登録原簿(以下、「MF」という。)が当該承認に引用されている外国製造業者の場合、当該外国製造業者と本邦内において当該登録等に係る事務を行う者(以下「原薬等国内管理人」という。)において取り決められている内容に、製造販売業者を含む三者により取決めを行うことでもよいこと。
- (6)「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」とは、単に取決め事項を記載した契約書等を保管するのではなく、第1号から第7号までの取決め事項の、手順書、製品標準書又は同等の文書への記載を通じ、製造・品質関連業務に適切に反映される必要があること。
- (7)第1号の「製造所における製造・品質管理関連業務の範囲」には、製造販売承認書及びMFに記載されている、当該製造所に係る記載内容を含むものであること。

# 施行通知(案)第6条関係

## (製造販売業者との取決め)

(8)第2号の「技術的情報」とは、当該製造所において第1号の製造・品質関連業務を適切かつ円滑に実施するために必要な情報をいうものであり、技術移転に関する文書等により入手し、適切に手順書、製品標準書又は同等の文書等への反映や技術移転に関する文書の保管等を通じ、製造・品質関連業務に適切に反映される必要があること。

(9)第3号の「定期的な確認」とは、GQP省令に基づく、製造開始前の確認及びその後の定期的な確認をいうこと。

(10)第4号の「運搬及び受渡し時における品質管理の方法」とは、その条件、輸送形態及びそれらの表示の確認等、受渡し時における外装の汚染及び破損の有無の確認等が含まれること。また、温度管理の必要な製品については輸送・保管時の温度記録の確認等が含まれること。

(11)第5号は、第二十一条第一項第一号の評価の結果、第二十一条第一項第二号に該当する場合にあらかじめ行う製造販売業者への連絡について規定したものであること。

(12)第5号の事前連絡の方法等については、手順書、製品標準書又は同等の文書等への記載を通じ、製造・品質関連業務に適切に反映される必要があること。

(13)第6号口の「その他当該製品の品質等に関する情報」には、品質に関する情報の疑い又はおそれがある情報も含まれること。また、製造所において逸脱管理を実施した内容も含まれること。

(14)第5号及び第6号の規定は、MFが当該承認に引用されている外国製造業者の場合、当該外国製造業者と原薬等国内管理人の相互の連絡、原薬等国内管理人と製造販売業者の相互の連絡が速やかに実施されるために必要な連絡の体制を含むものであること。

(15)第7号の「その他必要な事項」とは、参考品・保存品の保管に関する事、安定性モニタリングの実施に関する事及び供給者管理の実施に関する事等が含まれること。

# 改正省令(案)及び施行通知(案)第7条関係

## (製造部門, 品質部門)

### 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。

(略)

## (施行通知(案))

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。

# 改正省令(案)及び施行通知(案)第8条関係

## (製造管理者)

### 第八条

(略)

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。

## (施行通知(案))

(1) 第2号の「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」とは、製造所において医薬品品質システムが適切に運用されていることの確認を行うことをいうものであり、その運用が適切に行われていない場合には、改善の必要性を上級経営陣に報告する権限と責任を有すること。

(2) 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監督することを求めるものであること。

# 改正省令(案)第11条関係

## (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 バリデーションに関する手順

十 変更の管理に関する手順

十一 逸脱の管理に関する手順

十二 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

十三 回収処理に関する手順

十四 自己点検に関する手順

十五 教育訓練に関する手順

十六 文書及び記録の管理に関する手順

十七 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

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。

# 施行通知(案)第11条関係

## (手順書)

(1) 製造・品質管理業務を適正かつ円滑に実施するため、手順書の製造所ごとの作成及び保管並びに製造所での備付けを規定したものであること。なお、各手順の表題を付した手順書を作成することを要求することを意図しているものではない。

(2) 第1項第一号の「衛生管理に関する手順」とは、製造管理及び品質管理に係る業務が適切に遂行できるように作成した、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項に関する手順であること。また、この手順は、製造衛生に係る内容に限らず、試験検査業務等においても衛生管理が必要な場合においてはその内容についても含むものであること。

(3) 構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項とは、次の事項のうち該当するものであること。

ア. 構造設備の衛生管理に関する次の事項

(ア) 清浄を確保すべき構造設備に関する事項

(イ) 構造設備の清浄の間隔に関する事項

(ウ) 構造設備の清浄作業の手順に関する事項

(エ) 構造設備の清浄の確認に関する事項

(オ) 防虫防そに関する事項

(カ) その他構造設備の衛生管理に必要な事項

イ. 職員が微生物等により製品等を汚染することを防止することを目的とした、職員の衛生管理に関する次の事項

(ア) 職員の更衣等に関する事項

(イ) 職員の健康状態の把握に関する事項

(ウ) 手洗い方法に関する事項

(エ) その他職員の衛生管理に必要な事項

ウ. その他衛生管理に必要な事項

# 施行通知(案)第11条関係

## (手順書)

(略)

(8) 第1項第三号の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は、第14条、第28条(第39条において準用する場合を含む。)及び第35条に規定する業務を適切に遂行することができるよう作成した、検体の採取方法、試験検査結果の判定方法その他必要な事項に関する手順であること。

(略)

(24) 文書及び記録の完全性とは、そこに記載される内容が、文書や記録の作成から廃棄までのライフサイクルにわたって、漏れがなく、一貫性があり、正確で、信頼性が高い状態が維持されることをいい、紙媒体及び電子媒体に適用される。

(25) 第2項の「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。」とは、文書及び記録の完全性の確保のための必要事項を、各手順書に取り込むことを求めるものであること。

# 改正省令(案)第12条関係

## (構造設備)

### 第十二条

(略)

五 次に掲げる場合にあつては、当該製品等の関連する作業室を専用とし、かつ、空気処理システムを別系統にするほか、適切な封じ込めを実施していること。

イ 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等を製造する場合

ロ 強い薬理作用又は毒性を有する製品等、交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等を製造する場合であつて、適切な交叉汚染の防止対策が実施されていない場合

六 製品の製造に必要な質及び量の水(設備及び器具並びに容器の洗浄水を含む。)を供給する設備を有すること。

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質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。

# 施行通知(案)第12条関係

## (構造設備)

(略)

(10)第1項第5号は、飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等や、強い薬理作用又は毒性を有する製品等を製造する場合について規定したものであること。

(11)第1項第5号の「封じ込め」とは、交叉汚染することにより他の製品等に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等を、作業室や作業区域から外部に漏洩、拡散させないことをいうものであること。封じ込め管理の適格性は、当該製品等が作業室や作業区域から外部に漏洩、拡散していないことをモニタリングにより確認し、漏洩を確認した場合には他の製品等への必要な措置及び封じ込め管理に関する改善措置を講じなければならないこと。

(12)第1項第5号イの「飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等」には、例えばペニシリン類やセファロスポリン類のような強い感作性を有する物質が含まれるものであること。

(13)第1項第5号イの規定は、当該製品等に関連する作業室を専用とし、かつ空気処理システムを別系統にしなければならないものであること。

(14)第1項第5号ロの「強い薬理作用又は毒性を有する製品等、交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等」には、例えばある種のステロイド剤や細胞毒性のある抗がん剤など、強い生理活性を有する物質が含まれるものであること。

(15)第1項第5号ロの規定は、他の製品等への適切な交叉汚染の防止対策が講じられていない場合には、当該製品等に関連する作業室を専用とし、かつ空気処理システムを別系統にしなければならないものであること。

# 施行通知(案)第12条関係

## (構造設備)

(16)第1項第5号口の「適切な交叉汚染の防止対策」とは、次の事項による他の製品等への交叉汚染のリスクに応じた管理手法が含まれるものであること。

ア.製造工程及び作業手順

イ.製造設備及び作業室への当該物質の残留の状況

ウ.資材、製品等、作業者など、当該作業室又は作業区域において出入りが発生する物品や作業者の動線

エ.当該作業室又は作業区域の気流方向

(17)第1項5号イ及びロの関連する作業室について、そこを通した空気を大気中に放出する場合には、終末処理を行なった後に行なわなければならないこと。

(18)第1項第6号の規定は、例えば、製品の製造に必要な質及び量の水(設備及び器具並びに容器の洗浄水を含む。)を購入する等により、製造・品質関連業務に支障がなく、当該製造所等において製造しない場合においては、この限りでないこと。

(19)第2項の規定は、当該省令が適用される製品の製造のための構造設備を、除草剤、殺虫剤、殺そ剤、農薬等の強い毒性のある物質の製造に使用してはならないものであること。

(20)第3項の規定は、当該省令が適用される製品の製造のための構造設備を、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ものであること。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。

# 改正省令(案)第14条関係

## (品質管理)

第十四条 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる製品の品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。

一 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試験検査を行うのに必要な検体を採取するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

二 前号の検体及び試験検査に用いられる標準品を適正に保管し、重要な検体等については、出納の記録を作成し、これを保管すること。

(略)

四 製品(医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令(平成十六年厚生労働省令第百三十六号)第九条第二項の市場への出荷の可否の決定に供されるものに限る。第二十八条第一項において同じ。)について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から当該製品の有効期間又は使用の期限(以下単に「有効期間」という。)に一年(放射性医薬品に係る製品にあっては一月)を加算した期間適切な保管条件の下で保管し、出納の記録を作成し、これを保管すること。また、参考品と同期間、保存品を保管し、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。ただし、ロットを構成しない製品については、この限りでない。

(略)

七 製品の製造に使用した重要な原料及び資材について、原料についてはロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量、資材については管理単位毎に所定の試験検査に必要な量を参考品として、製品の有効期間に一年(放射性医薬品に係る製品にあっては一月)を加算した期間、適切な保管条件の下で保管し、出納その記録を作成し、これを保管すること。ただし、ロットを構成しない製品については、この限りでない。

# 施行通知(案)第14条関係

## (品質管理)

(略)

(4) 第1項第2号の重要な検体等とは、検体のうち重要なもの及び標準品のことをいう。重要な検体については、当該検体等の製品の品質保証上の重要性を考慮のうえ、製造業者等が適切に決定すること。

(略)

(9) 第1項第7号は、原料及び資材の内、市場に出荷された製品の品質に影響を及ぼすと考えられるものを参考品として保管する必要があることを規定したものであること。

(10) 重要な原料についてはロットごとに所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量を保管することとし、重要な資材については管理単位ごとに所定の試験検査に必要な量を参考品として保管すること。

# 改正省令(案)及び施行通知(案)第15条関係

## (製品品質の照査)

第十五条 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。

一 製造工程の一貫性及び製品等の規格の妥当性について検証することを目的として、定期的に又は随時、製品品質の照査を行うこと。

二 前号の照査の結果を製造管理者に対して文書により報告し、確認を受けること。

2 製造業者等は、第一項第一号の照査の結果に基づき、製造管理もしくは品質管理に関し改善が必要な場合又はバリデーションを行うことが必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置に関する記録を作成し、これを保管しなければならない。

## (施行通知(案))

(略)

(2) 製品品質の照査は、通例、年1回は実施すること。

(3) 製品品質の照査の結果必要と判断した再バリデーションを適時に実施し、また、次期製造に是正措置の結果を適切に反映するために、製品品質の照査は対象期間の終了後、速やかに実施し完了すること。

(略)

# 改正省令(案)第16条関係

## (安定性モニタリング)

### 第十六条

製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる安定性モニタリングに係る業務を行わせなければならない。

- 一 対象とする製品及びロットを選定し、その必要量を採取すること。
  - 二 保存により影響を受けやすい測定項目及び品質、安全性又は有効性に影響を与えうる測定項目を選定し試験検査を行うこと。
  - 三 第一項第二号の結果に基づき、製品の品質への影響を評価すること。
  - 四 同項第一号から第三号により実施した記録を作成し保管すること。
- 2 製造業者等は、前項第三号の評価の結果、測定項目が規格を逸脱した又は逸脱するおそれがあると判明した場合には、取決めに従い、製造販売業者に対して速やかな連絡を実施する等、所要の措置を採るとともに、当該措置に関する記録を作成しこれを保管すること。

# 施行通知(案)第16条関係

## (安定性モニタリング)

製造業者等が、品質部門に、安定性モニタリングに関する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。

第1項第1号の「対象とする製品及びロット」並びに「必要量及び採取の方法は、あらかじめ手順書、製品標準書又は同等の文書等に規定しておくこと。

第1項第1号の規定は、毎年製造される製品については、少なくとも1ロット(その年に製造がない場合を除く。)が含まれること。また、製品品質に影響を及ぼす変更や逸脱の発生したロットも含まれること。

第1項第2号の測定項目は、開発段階で実施された設計、試作検討や安定性試験等から得られた知見をもとに選定し、あらかじめ手順書、製品標準書等に規定しておくこと。

第1項第2号の試験検査は、少なくとも12ヶ月間隔で実施すること。ただし、安定性モニタリングの目的から考え、有効期間が3年に満たない製品については、上記の頻度によらず、適切な間隔で試験検査を実施すること。

第1項第3号は、第1項第2号の試験検査の結果、測定項目が規格内で留まっているか又は留まり続けるかどうかを評価することを求めているものであること。

第1項第3号の評価結果については、品質部門のうち、品質保証に係る業務を担う組織が確認すること。

第2項は、第1項第3号の結果、有効期間又はリテスト期間にわたって製品が規格内に留まっていないこと又は留まらないおそれがあると判明した際の、製造販売業者への連絡について規定したものであること。

安定性モニタリングを他の試験検査機関や外部委託業者を利用して自己の責任において行う場合、採取した検体の保存及び試験検査の実施を委託することはできるが、安定性モニタリングの適切な実施に関する責務は製造業者等が有するものであること。

(10)上記(9)の場合、省令第18条に従い、あらかじめ他の試験検査機関や外部委託業者と、相互の連絡方法、安定性モニタリングの委託に関し必要な技術的条件及び採取した検体の運搬時における品質管理の方法等、必要な事項について取り決めておくこと。

# 改正省令(案)第17条関係

## (原料等の供給者の管理)

第十七条 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、次に掲げる原料及び資材等(以下「原料等」という。)の供給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 原料等の供給者を承認すること。
  - 二 原料等の規格を定めること。
  - 三 第2項の取決めを行った供給者における製造及び品質の管理が、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。
- 2 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、重要な原料等の供給者と製造及び品質に関する取決めを締結させなければならない。

# 施行通知(案)第17条関係

## (原料等の供給者の管理)

- (1) 製造業者等が、品質保証に係る業務を担う組織及びあらかじめ指定した者に、適切に、原料及び資材等(以下「原料等」という。)の供給者の管理に係る業務を行わせなければならないことを規定したものであること。
- (2) 第1項第3号の「適切に確認する」とは、原料等が製品品質に及ぼす影響の程度並びに供給者のリスクに応じて計画的かつ適切に、書面による確認又は実地による監査を実施するものであること。
- (3) 第2項の「取決め」において、供給者における変更に関する連絡方法等の品質に関する事項については、品質保証に係る業務を担う組織が確認する必要がある。
- (4) 第2項の「重要な原料等」とは、品質確保のために重要な原料及び資材を意味し、リスクに応じて品質部門によりあらかじめ定められたものを指す。

# 改正省令(案)第18条関係

## (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、取決めを締結すること。
- 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。

## (施行通知(案))

- (1)製品品質に影響する作業を外部委託業者に委託する際に必要な業務について規定したものであること。
- (2)「製品品質に影響する作業」とは、製品の品質確保のために重要な作業を意味し、リスクに応じて品質部門によりあらかじめ定められたものを指す。これには、外部試験検査機関が含まれる。
- (3)第1号は外部委託業者の承認に先立ち、その業者の適格性を書面又は実地による監査などにより確認することを規定しているものであること。
- (4)第2号の取決めに、以下を含むこと。
  - ア. 委託作業内容に関する事項
  - イ. 委託した作業に対する委託者及び受託者の責任の範囲に関する事項
  - ウ. 連絡の方法(連絡の担当者に関する情報を含む)に関する事項
  - エ. 委託した作業に関する変更又は逸脱の連絡に関する事項
  - オ. 委託する作業に関する技術的要件に関する事項、外部試験機関にあっては、当該試験検査の委託に関し必要な技術的条件、検体の運搬時における品質管理の方法等必要な事項及び製造業者等から当該外部試験機関への技術移転に関する事項
  - カ. その他必要な事項
- (5)第3号は外部委託業者の実施する業務が適切に行われていることを、委託作業内容の製品品質への影響を考慮し、定期的及び必要な場合には随時確認し、必要に応じて改善を指示するほか、その結果を確認すべきことを規定しているものであること。

# ご質問いただいた事項について

①安定性モニタリングを外部委託業者を利用して実施する場合、委託先はGMPの適合が必要か。

製品の品質確保へのリスクに応じて判断すべき(現時点での厚労省見解)。

②マネジメントレビューの実施項目は省令化はされないのか。

省令化はされない見込み。施行通知にて運用は示される予定であるが、具体的実施項目までは、定める予定はない。(現時点での情報)

③品質方針・品質目標の違いは。

「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。

「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ものであること。

医薬品の品質，有効性及び安全性の確保のため，  
製造販売業者及び製造業者に対する調査の品質確保  
並びにレベルアップを目指していきたいと考えております。

何卒，ご協力をお願いいたします。



ご清聴ありがとうございました。



広島県健康福祉局薬務課製薬振興グループ

☎ 082-513-3223(ダイヤルイン)

fuyakumu@pref.hiroshima.lg.jp