

薬機法及びGMP省令改正と昨今の品質事案

厚生労働省 医薬・生活衛生局
監視指導・麻薬対策課

Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

1. 法令改正関係

- ①区分適合性調査
- ②GMP省令改正

2. 最近の薬機法違反事例と対応

- ①小林化工事案
- ②日医工事案
- ③後発医薬品に係る今後の取組

3. その他

1. 法令改正関係

- ①区分適合性調査
- ②GMP省令改正

2. 最近の薬機法違反事例と対応

- ①小林化工事案
- ②日医工事案
- ③後発医薬品に係る今後の取組

3. その他

①区分適合性調査（国際統合化に向けたGMP/GCTP調査制度の見直し）

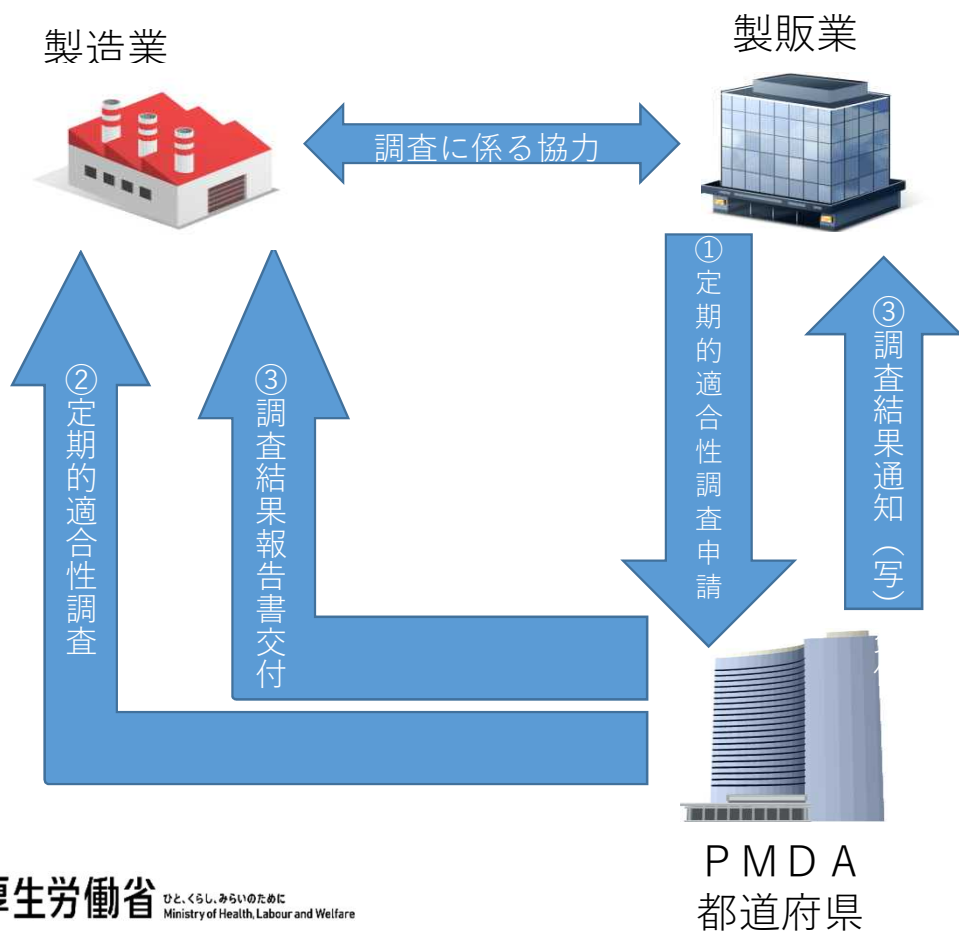
- 国際統合性の観点から、承認後は製造業者からの申請に基づき、製造所ごとに、当該製造所における**製造工程の区分ごと**の調査を受けられることを選択できるようにする。【14条の2第1項 / 23条の25の2】*
- 上記の調査を行い、GMP省令/GCTP省令に適合していることが確認された場合は、当該製造業者に対して、その製造工程の区分ごとに**基準確認証**を交付する。【14条の2第3項 / 23条の25の2】*
- 基準確認証の有効期限は、国際統合性の観点から、政令で3年とする。【14条の2第4項 / 23条の25の2】*
- 製造販売業者は、製造業者に基準確認証が交付されている場合、その製造所の製造工程の区分に含まれる品目について、原則、定期調査を受ける必要はない。【14条第8項及び第9項 / 23条の25第7項及び8項】*

法改正前後での承認後の定期的調査制度の比較

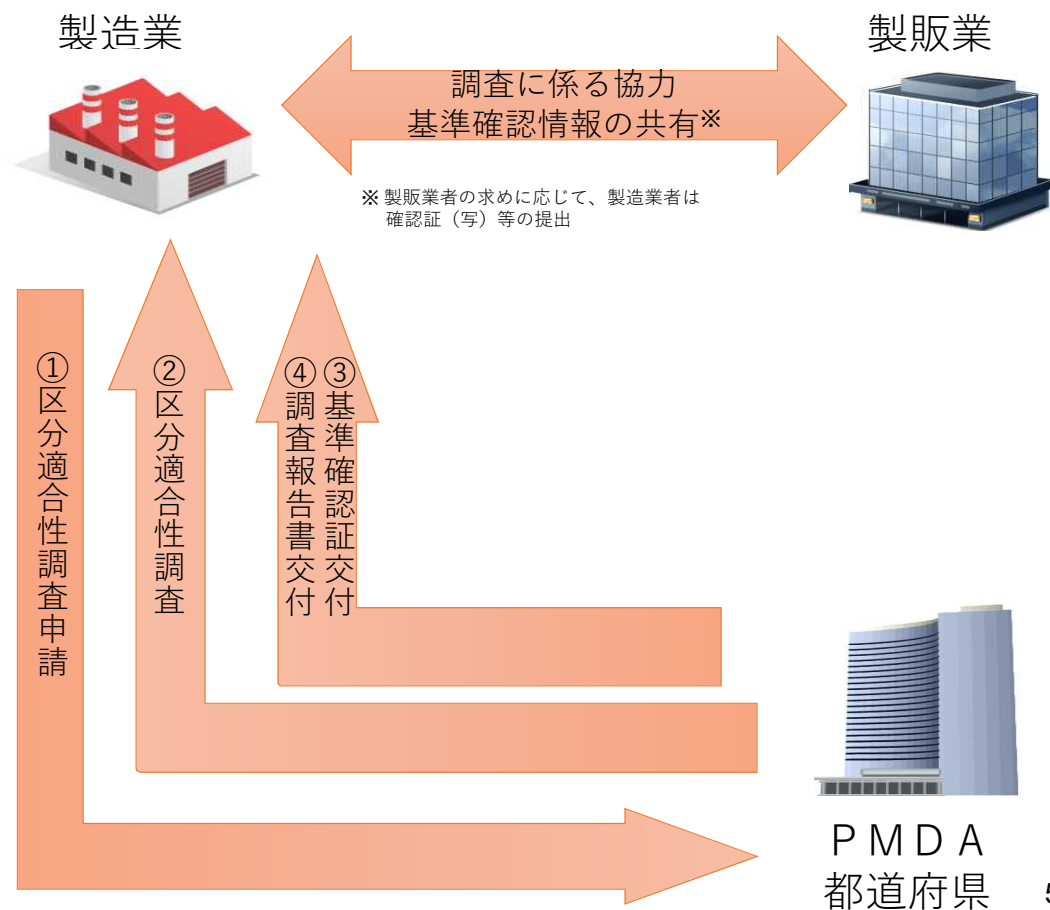
	現行	改正後（任意選択）	
申請種類	定期的適合性調査申請	定期的適合性調査申請	区分適合性調査申請
定期的調査の単位	承認品目ごと	承認品目ごと	製造工程の区分ごと
申請者	製造販売業者	製造販売業者	製造業者
頻度	5年ごと	5年ごと (基準確認証により省略可能)	有効期間3年間

①区分適合性調査（区分適合性調査の流れ）

定期的適合性調査申請（従来の申請）を利用する場合

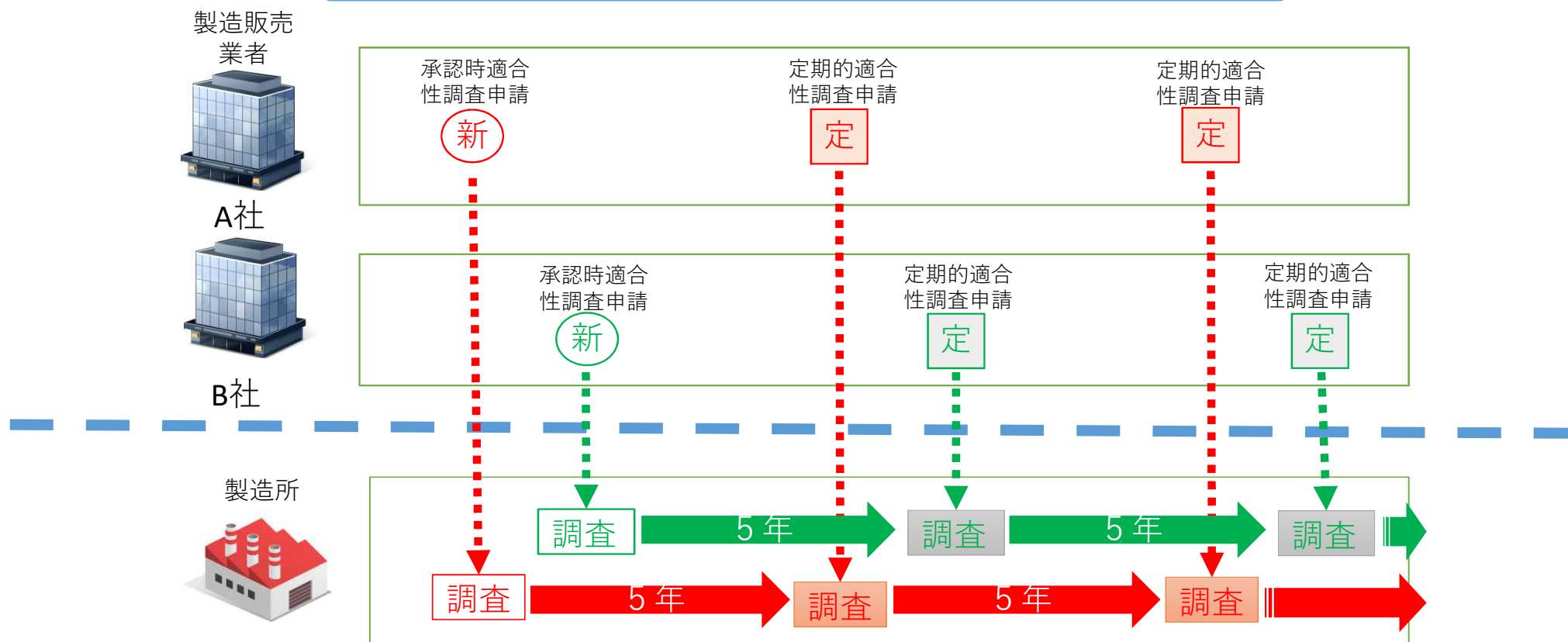


区分適合性調査申請を利用する場合



①区分適合性調査（区分適合性調査のメリット1）

定期的適合性調査申請（従来の申請）のみの場合



(参考) 1 製造所あたりの定期的 GMP 適合性調査申請数 平均 約3.2申請 /5年
 (5年間で5回以上、上記調査申請された製造所も約16%存在)

(参考) 定期的適合性調査の調査項目概要



製造所

品目特有の調査内容

品目ア

製造記録・試験記録・
バリデーション※結果 等

品目イ

製造記録・試験記録・
バリデーション※結果 等

品目特有でない調査内容が、調査の多くを占めている。

品目特有でない調査内容 (6つのサブシステム)

★品質システム

(文書管理、教育訓練、製品品質の照査、
変更管理、逸脱管理、回収処理、自己点検、
衛生管理、出荷判定、供給者管理 等)



★製造システム

(手順書、工程管理、交叉汚染防止
等)



★試験室管理システム

(標準品管理、サンプル管理、生データ
の信頼性、安定性モニタリング、参考品
等)



★構造設備システム

(校正、メンテナンス、水・
空調管理等)



★包装・表示システム

(ラベル検査、発行管理
等)



★製品原材料等 保管システム

(受入・出荷管理、
出納管理、
不合格品
管理 等)

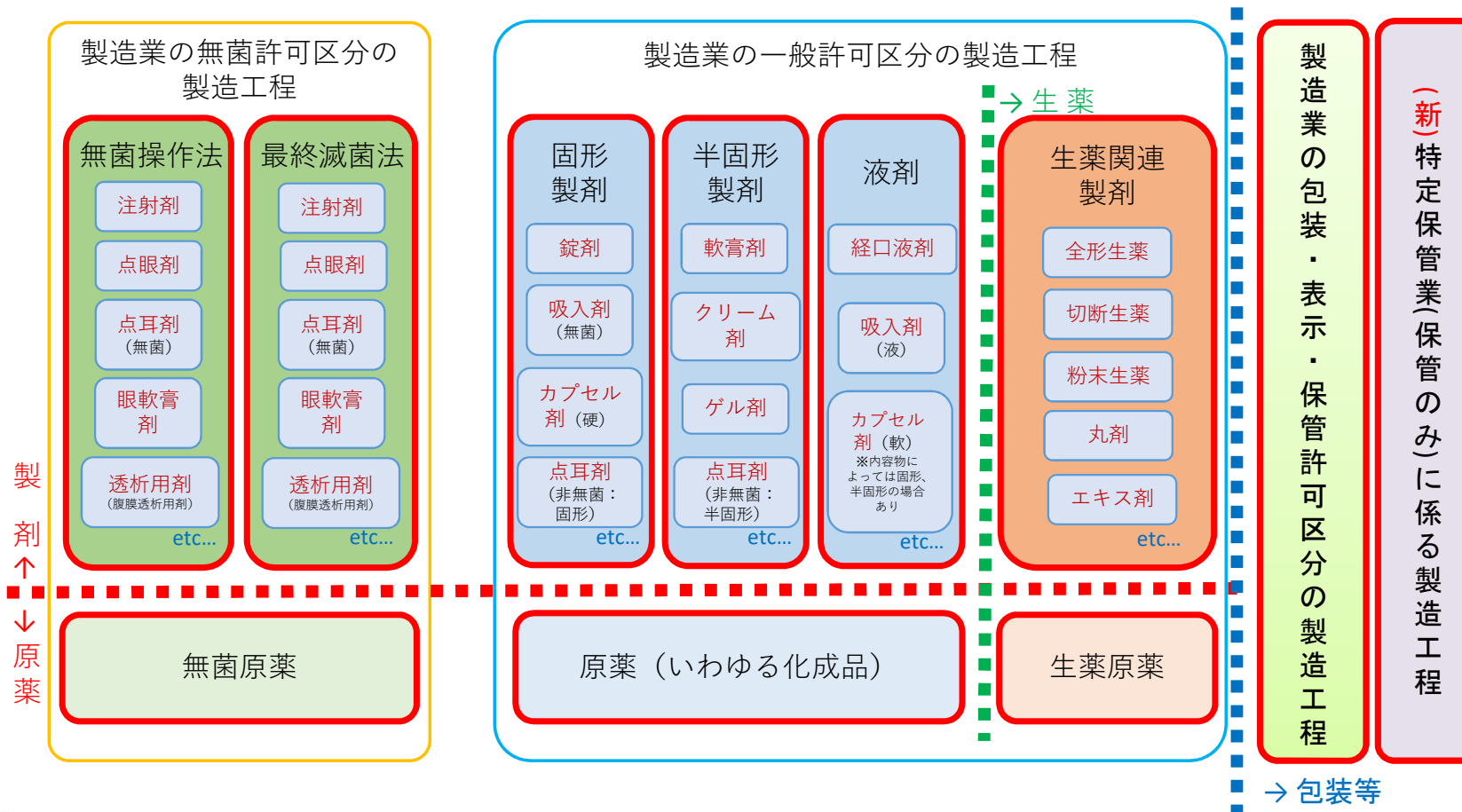


品目アにおけるGMP調査の範囲

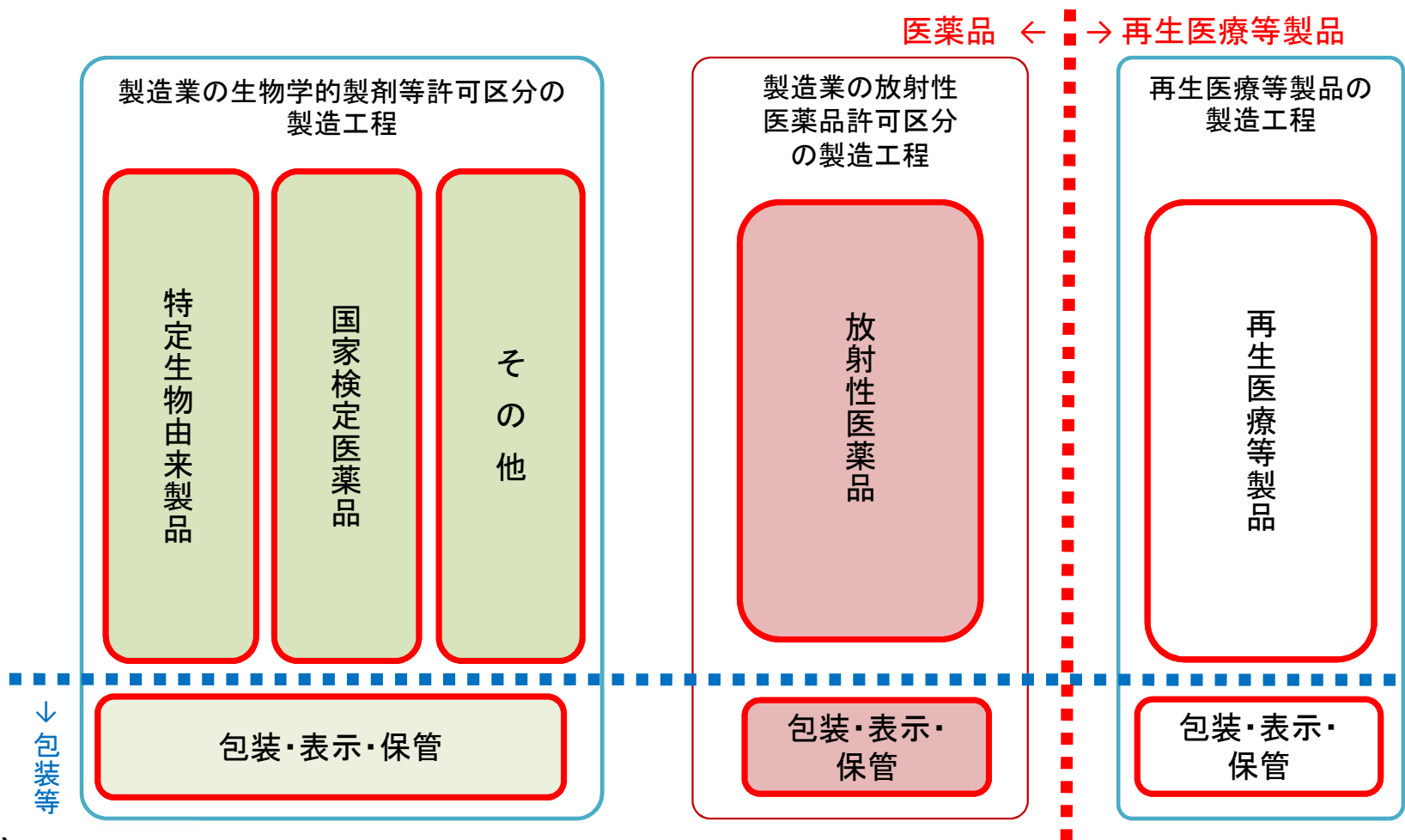
※製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を
もたらすか検証すること。

①区分適合性調査（製造工程の区分1）

○医薬品・医薬部外品は、以下の考え方で、別の製造工程の区分となる。



①区分適合性調査（製造工程の区分2 〈PMDA調査権限〉）



①区分適合性調査（留意事項1）

(1)製造工程の区分については、**製造業の許可区分**に属するものを選択。

例：

製造する製剤（工程）		必要な製造業の許可区分		該当する製造工程の区分
経口液剤	⇒	一般	⇒	液剤
注射剤 （包装等のみ）	⇒	包装・表示・保管	⇒	包装・表示・保管

(2)「原薬」若しくは「製剤」に係る製造工程の区分のいずれの基準確認証が必要であるか迷う場合は、**製造販売承認書を確認**。

例：

製造する製剤（工程）		承認書の記載事項		該当する製造工程の区分
全形生薬	⇒	原薬の製造所	⇒	生薬原薬
全形生薬	⇒	製造販売する品目の製造所	⇒	生薬関連製剤

①区分適合性調査（留意事項2）

- (3) 同一の製造工程の区分に属する**医薬品と医薬部外品**を製造している製造所において、どちらも基準確認証を利用する場合は、**それぞれ別の区分適合性確認申請をし、それぞれの基準確認証が必要**。
- (4) **複数の**製造工程の区分の**確認を同時に受けたい場合は**、確認範囲が広くなり、確認期間も長くなることも想定されるため、**確認の方法やスケジュールについて調査権者と調整**。
- (5) **品目毎に定期的適合性調査を受ける義務は、製造販売業者に課せられるものである**。基準確認証を利用して、定期的適合性調査を省略する場合、製造所が基準確認証を取得しているか（区分適合性調査をうけているか）等、**製造販売業者が主体的に確認**。
- (6) 輸出用医薬品については、今回の法改正の対象外であるため、基準確認証を取得している場合であっても、**輸出用医薬品に係る定期的適合性調査の省略不可**。

②GMP省令改正（趣旨）

改正の趣旨

- **国際整合**
PIC/Sを中心とした国際的な監視体制の連携が進んできており、PIC/S加盟国として、**国際標準となっているPIC/Sガイドライン等との一層の整合化を図る。**
- **国内制度整理**
近年、国内外の製造所において発生した医薬品の品質に係る種々の事案（※）を踏まえ、これまで通知等で示してきた内容をGMP省令に規定し、明確化することにより、**GMP適用の厳格化を図り、医薬品の品質の確保を進める。**
（※）承認内容と製造実態との相違、製品の交叉汚染、製造記録の信頼性問題、等
- **その他**
現行GMP省令中にある用語の整理等

（参考）厚生労働科学研究

GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際整合化に関する研究（櫻井班）

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。

②GMP省令改正（改正ポイント1）

医薬品品質システム（第三条の三）¹⁾

〈新設〉

製造業者等に対し、**実効性のある医薬品品質システム※¹**を構築することを義務づけるとともに、

- ・ 製品品質を確保するための基本的方針（**品質方針**）を定めること
- ・ 品質方針に基づいた製造所における**品質目標**を定めること
- ・ 品質方針及び品質目標を達成するため、**必要な資源の配分や定期的な医薬品品質システムの照査※²**を実施すること

等の業務を行うことを義務づけた。

※¹ 医薬品品質システム：医薬品に係る製品の製造業者等が当該製品の品質に関して管理監督を行うためのシステムをいう。

※² 照査：設定された目標（規格等）を達成する上での妥当性や有効性を判定することを指す。

品質リスクマネジメント（第三条の四）^{2,3)}

〈新設〉

製造業者等に対し、**品質リスクマネジメント※³**を活用して医薬品品質システムを構築した上で製造管理及び品質管理を行うこと、品質リスクマネジメントの実施の**手続等**に関する文書及び記録を作成し保管すること等を義務づけた。

※³ 品質リスクマネジメント：医薬品に係る製品について、品質リスクの特定、評価及び管理等を継続的に行うことをいう。

【参考文献】

- 1) 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）
- 2) 品質リスクマネジメントに関するガイドライン（平成18年9月1日付け薬食審査発0901004号、薬食監麻発0901005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）
- 3) PI 038 “ASSESSMENT OF QUALITY RISK MANAGEMENT IMPLEMENTATION ”

②GMP省令改正（改正ポイント2）

交叉汚染の防止（第八条の二、第九条）^{4~6}

〈一部改正〉

改正前のGMP省令においても、第9条「構造設備」の規定に基づき、飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等については、作業室の専用化及び漏出防止措置を義務づけていたため、部分的に交叉汚染の防止を規定していたが、今般の改正により、**どのような医薬品に対しても、交叉汚染を防止するための所要の措置をとることを義務づけ、交叉汚染の防止の規定を明確化した。**なお、この交叉汚染防止措置の規定は、**適切な交叉汚染防止のための措置がとられれば、作業室の専用化及び漏出防止措置は必ずしも要しない**ことを意味している。

安定性モニタリング（第十一条の二、第二十一条の二）

〈新設〉

最終製品たる医薬品の製造業者等に対し、当該医薬品について安定性モニタリング^{※4}に係る業務を計画的かつ適切に行うことを義務づけた。なお、安定性モニタリングに係る具体的な業務としては、

- ・品質リスク評価の結果に基づき、安定性モニタリングを行う医薬品を適切に選定すること
- ・当該医薬品の有効性又は安全性に影響を及ぼすと考えられる項目を、試験検査の項目として選定すること
- ・これらの試験検査を適切な間隔で実施し、品質への影響を評価すること

等が挙げられる。また、安定性モニタリングによる品質への影響評価の結果、規格に適合しない（又はそのおそれがある）場合には、製造販売業者に対する速やかな連絡等、所要の措置を講ずる必要がある。

なお、**原薬たる医薬品**についても、最終製品と同様に**安定性モニタリングの実施を義務づけた。**

※4 安定性モニタリング：医薬品が定められた保管条件の下で、当該医薬品の有効期間若しくは使用の期限又はリテスト日までの期間にわたって規格に適合しているかどうかについて、継続的に確認することをいう。

【参考文献】

- 4) PI 043 “CROSS CONTAMINATION IN SHARED FACILITIES”
- 5) 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”
- 6) PI 009 INSPECTION OF UTILITIES

②GMP省令改正（改正ポイント3）

製品品質の照査（第十一条の三）

〈新設〉

製造業者等に対し、製造工程、原料、資材及び製品の現行規格の妥当性を検証することを目的として、定期的又は随時に、製品品質の照査を行うとともに、医薬品品質システムの下で、前述の照査結果を評価し、必要に応じて人員の十分な確保や再バリデーション等の所要の措置を講ずることを義務づけた。

原料等の供給者の管理（第十一条の四）^{7, 8)}

〈新設〉

製造業者等に対し、

- ・原料等の品質の確保のために適切な規格を定めること
- ・原料等の供給者について、適格性を評価し、選定すること
- ・原料等の製造管理及び品質管理が適切かつ円滑に行われているかどうかを定期的に確認すること

等の業務を適切に行うことを義務づけた。

また、原料等の製造管理及び品質管理の方法に関して、その供給者と必要な取決めを締結することを義務づけた。

【参考文献】

- 7) PI 047 Annex “GUIDELINE ON THE PRINCIPLES OF GOOD DISTRIBUTION PRACTICE OF ACTIVE SUBSTANCES FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
- 8) PI 045 “GUIDELINES ON THE FORMALISED RISK ASSESSMENT FOR ASCERTAINING THE APPROPRIATE GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR EXCIPIENTS OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE

②GMP省令改正（改正ポイント4）

外部委託業者の管理（第十一条の五）

〈新設〉

製造業者等に対し、試験検査その他の製造・品質関連業務の一部を外部委託業者に委託する場合には、当該外部委託業者と文書により必要な取決めを締結するとともに、

- ・外部委託業者との取決めの締結に際して、当該外部委託業者の適性及び能力について確認すること
- ・外部委託業者が当該委託業務を適正かつ円滑に行っているかどうかを定期的に確認するとともに、必要に応じて改善を求めること

等の業務を適切に行うことを義務づけた。

データインテグリティ（第八条第2項、第二十条第2項）⁹⁾

〈新設〉

今般の改正により、データインテグリティ（手順書や記録等の信頼性）を確保するための措置について新たに規定した。具体的には、製造業者に対し、

- ・作成及び保管すべき手順書や記録等に欠落がないこと
- ・作成された手順書や記録等が正確な内容であること
- ・他の手順書や記録等の内容との不整合がないこと

といった観点を担保できるよう、継続的な管理を行うとともに、手順書や記録等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を義務づけた。

【参考文献】

- 9) PI 041 “GOOD PRACTICE FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS

1. 法令改正関係

- ①区分適合性調査
- ②GMP省令改正

2. 最近の薬機法違反事例と対応

- ①小林化工事案
- ②日医工事案
- ③後発医薬品に係る今後の取組

3. その他

①小林化工事案（小林化工（株）における睡眠導入剤混入事案概要）

事案概要

- 令和2年12月、小林化工(株)が製造販売する抗真菌剤※に、睡眠導入剤の混入事案が発生
※ 「イトラコナゾール錠50「MEEK」1ロット（100錠包装929箱）。納入医療機関・薬局数、237施設（39都道府県）。
- 事案確認後、当該ロットを処方・調剤された患者344人に対し、直ちに服用中止の連絡を行い、該当ロットの回収に着手。3月29日時点で、245人から健康被害※の報告
※ ふらつき、めまい、意識消失、強い眠気等のほか、これに伴う自動車事故や転倒（車両運転時の事故38人、救急搬送・入院41人）。また、因果関係不明であるが、2人の死亡事例が報告されている。
- 12月21～22日、医薬品医療機器等法違反の疑いで、厚生労働省、福井県、PMDAによる立入検査を実施
※令和3年1月20日までに、上記含めた計4回の立入検査が福井県によって実施されている。

〈参考〉会社概要

小林化工株式会社（福井県あわら市）

- | | |
|------------|-------------------------------|
| (1) 設立 | 1961年(昭和36年)4月 |
| (2) 医薬品売上高 | 370億円（令和元年度） |
| (3) 従業員数 | 796人（令和2年10月） |
| (4) 業許可 | 第一種及び第二種医薬品製造販売業
並びに医薬品製造業 |

①小林化工事案（小林化工（株）に対する行政処分）

違反実態等

- 今回の事案は、小林化工が医薬品の製造企業として当然に有すべき、**法令遵守への意識の欠如**が主たる原因であり、品質確保のための体制整備が不十分であったことにある。
- 具体的には、医薬品事業を統括すべき責任者が社内の監督を適切に行わない、品質管理部門が製造部門に対して適切な確認を行わないなどであり、これに加えて、**経営層がこれら法令違反を把握していながら改善策を講じなかった**点が最大の問題である。
- 上記の結果、睡眠導入剤が混入した医薬品以外にも、**①承認内容と異なる医薬品の製造、②二重帳簿の作成、③品質試験結果のねつ造**、等の関係法令違反事項が、**長年にわたり**行われていたことが確認された。

処 分

- 同社における、**関係法令を遵守する意識が欠如した業務体制を早期に是正**させること、更に、**長期間にわたる法違反行為等への処分**として、福井県が以下の行政処分を2月9日付けで実施。
 - ① 業務停止処分（116日※）
 - ※ 過去最長の処分は、化学及血清療法研究所（現、KMバイオロジクス(株)）に対する110日間の業務停止処分。
また、同社の他工場（清間工場）に対しても、60日間の業務停止処分
 - ② 業務改善命令※
 - ※ 薬機法及び関係法令の遵守、役職員への教育、製造・販売に係る業務体制の見直し・整備 等
- 同社における事業再開時期については、おって提出される業務改善計画の内容を踏まえ、検討する予定。（業務改善が完了しなければ出荷再開はできない。）

①小林化工事案（イトラコナゾール錠の製造実態）

出荷までに発生した問題やミス

本来使用するはずの原薬と
睡眠導入剤の原薬を
取り違える



取り違えた原薬を
工程の途中で継ぎ足して使用



品質試験において異常が
みられたが、検証をせず出荷

一般的な医薬品の製造

イトラコナゾール錠の製造

- 重要な工程は二人体制で作業を実施
- 二人で行うべき原料の取り出し作業を、人員不足により一人で作業を実施

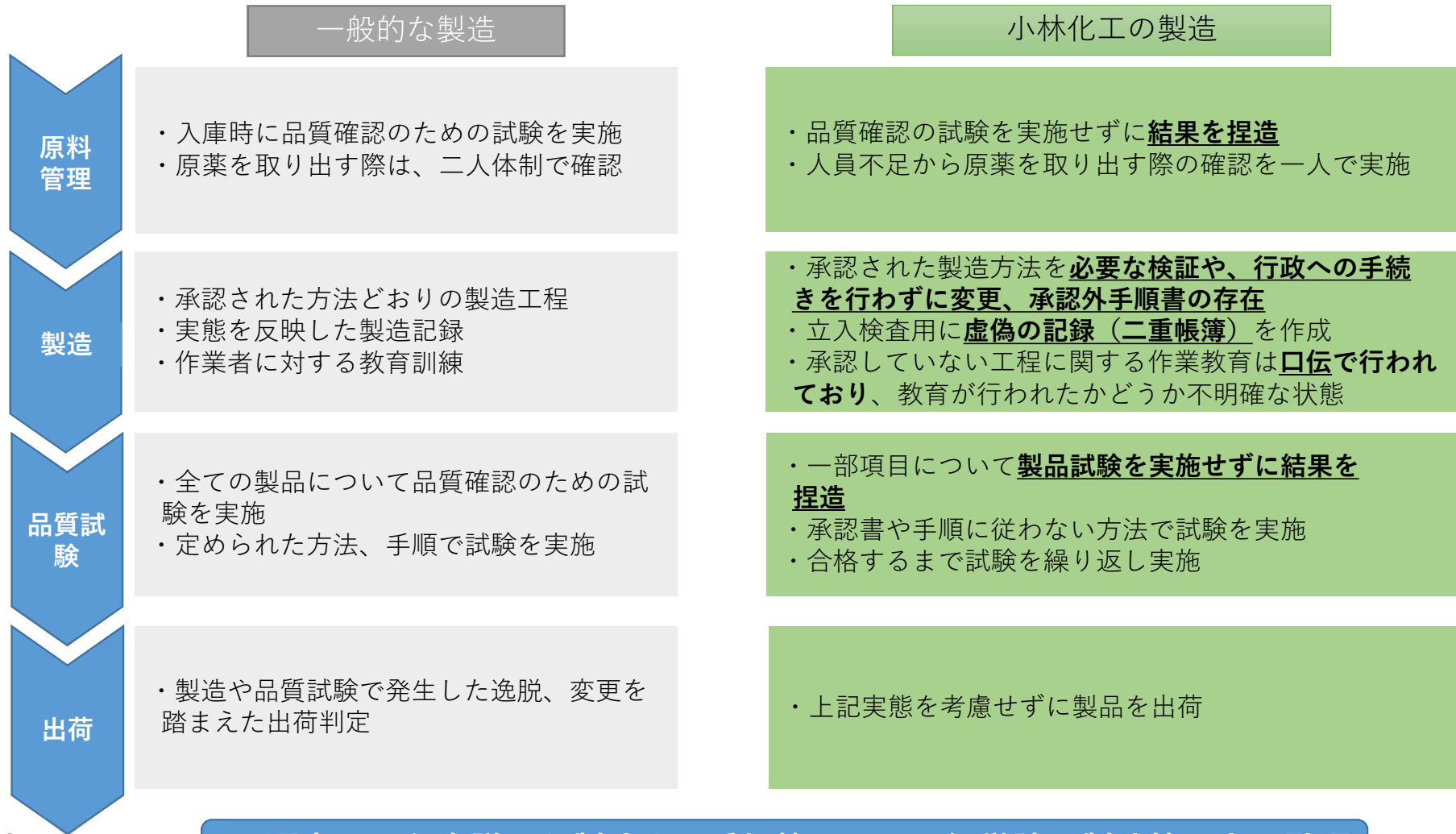
- 承認された工程通りに製造
- 作業を正確に反映した製造記録の作成
- 十分な作業教育の実施、適切な教育記録を保管

- 承認外手順書の存在
- 途中の継ぎ足しは厚労省が承認していない工程
- 立入検査用に、虚偽の記録（二重帳簿）を作成
- 承認していない工程に関する作業教育は口伝のみ（教育記録も残していない）

- 定められた全ての試験項目を実施
- 異常データの検出に対し、原因究明を実施

- 一部試験の未実施（試験結果を捏造）
- 異常データの検出に対し、原因究明が未実施

①小林化工事案（その他の品目における製造実態）



承認事項から逸脱した製造や二重帳簿について経営陣、製造管理者は黙認

②日医工事案（日医工（株）に対する行政処分）

事案概要

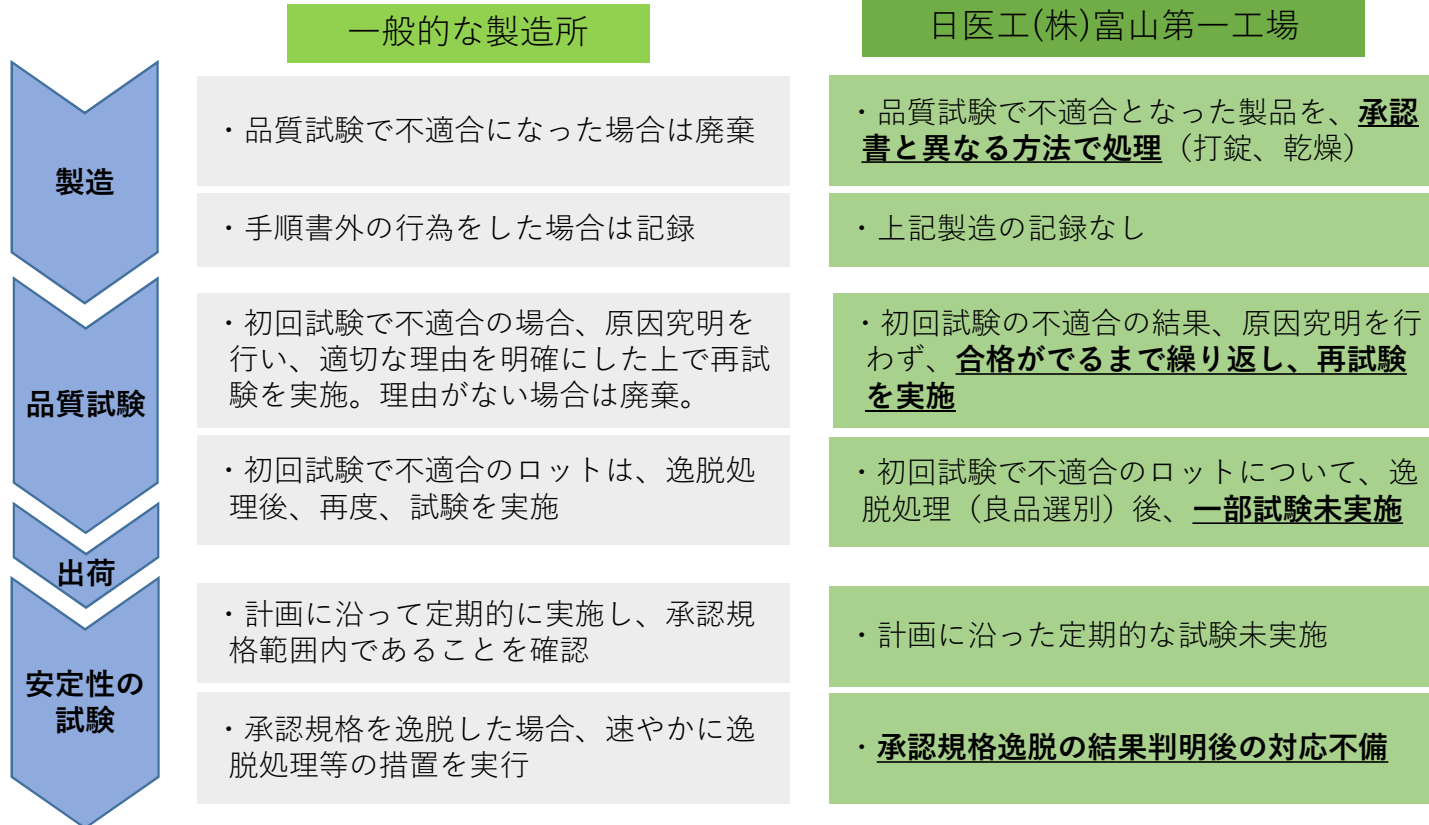
- 令和2年2月に富山第一工場について、県及びPMDAの合同による無通告査察を実施したところ、GMP違反の疑いが判明。
 - その後の調査で、次のような薬機法違反が確認された。
 - ①承認書で規定された製造方法と異なる方法で製造・出荷
 - ②不適切な手順に基づき品質試験を実施
- ※ 当該違反による健康被害の発生はなし

処 分

- 富山県が日医工に対し以下の行政処分を3月5日付けで実施。

医薬品製造業（富山第一工場）	32日間の業務停止
第一種及び第二種医薬品製造販売業	24日間の業務停止

②日医工事案（日医工（株）における製造実態）



GMP遵守に対する意識不足があり、会社全体として品質管理を考慮した体制整備が必要

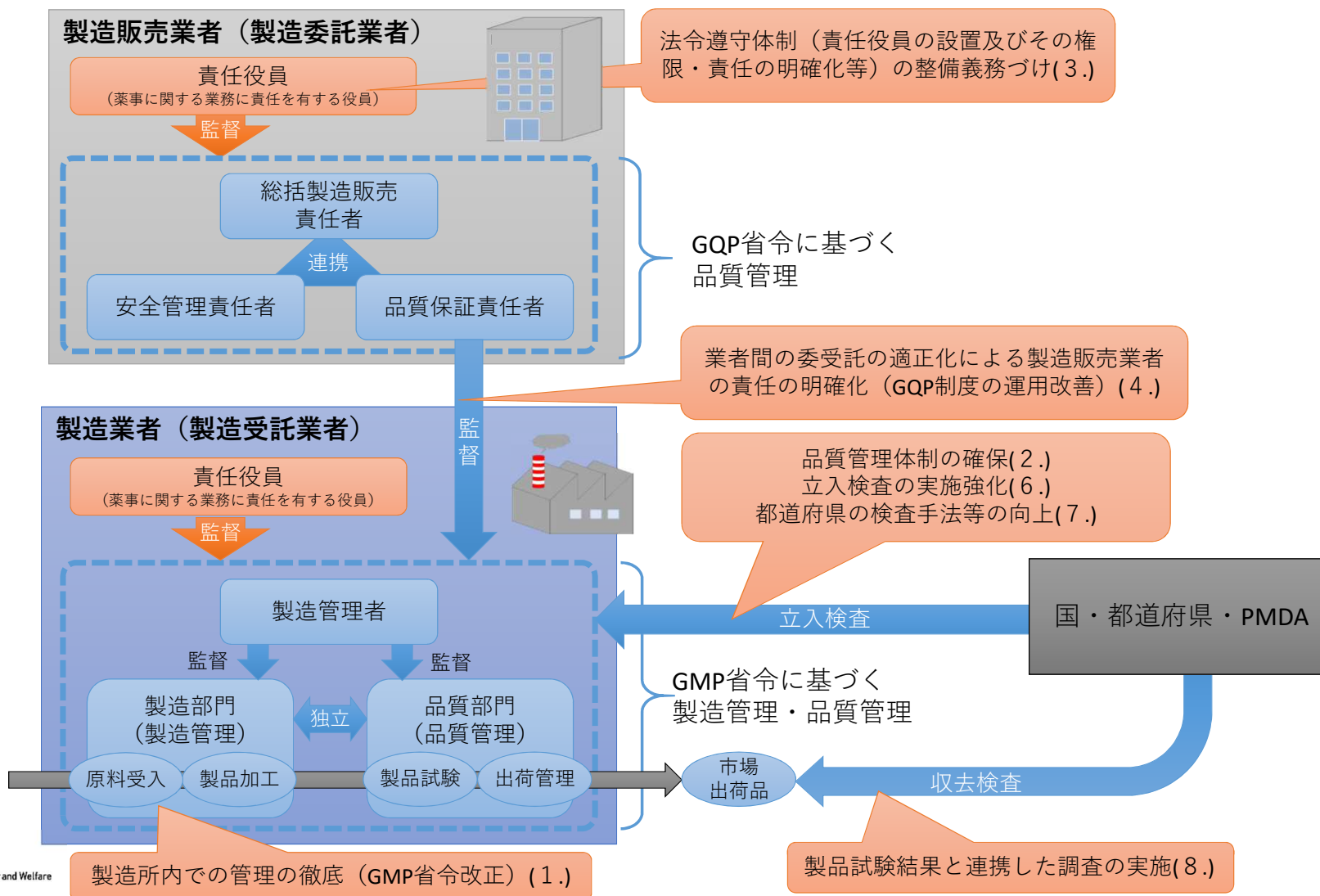
③後発医薬品に係る今後の取組（後発医薬品の品質確保に関する今後の取組み）

➤ 新たに下記の取組みの実施により、適切な品質管理体制を確保し再発防止を図る。（下線：一部は先行して実施中）

	対応方針	具体的対応
(1) 製造業 関係	1. 製造業者における管理の徹底 (直接の原因への対応)	<ul style="list-style-type: none"> 2月9日通知により原薬管理の徹底を指導 4月28日のGMP省令改正により、安定性モニタリングの実施や記録の信頼性確保等を明記
	2. 製造業者における品質管理に係る 人員体制の確保	<ul style="list-style-type: none"> 製造所への立入検査時に、製造規模に応じた品質管理体制が確保されているか確認
	3. 製造業者及び製造販売業者における品質に対する 企業経営層の責任の明確化	<ul style="list-style-type: none"> 改正薬機法により法令遵守体制（責任役員の設置及びその権限・責任の明確化等）の整備義務づけ（8月施行、<u>2月9日通知により可能な限り前倒しての実施を要請</u>）
(2) 製造販売業 関係	4. 製造所に対する製造販売業者の管理監督の徹底	<ul style="list-style-type: none"> 業者間の委受託の適正化による製造販売業者の責任の明確化（GQP制度の運用改善）を実施
	5. 製造販売業者による製造業者等に関する情報の 公開	<ul style="list-style-type: none"> 企業ウェブサイトや医療関係者向け資料等で公開
	6. 都道府県による立入検査の実施強化	<ul style="list-style-type: none"> 2月9日通知により無通告立入検査の回数増加を依頼 7月上旬に後発医薬品製造所への一斉無通告立入検査を実施
(3) 行政関係	7. 都道府県の検査手法等の向上	<ul style="list-style-type: none"> 無通告立入検査マニュアルの作成・周知 各種研修や模擬査察などの教育機会の充実 PMDAとの合同立入検査回数の増加
	8. 行政による製品試験結果と連携した調査の実施	<ul style="list-style-type: none"> 「後発医薬品品質確保対策事業」等による製品試験結果を踏まえた立入検査を実施
	9. 行政処分の厳格化	<ul style="list-style-type: none"> 行政処分基準の改正及び全国統一化（8月施行）

➤ その他、上記の取組全体について、企業向け講習などの機会を通じて周知・啓発を実施し、業界全体の継続的な意識向上を推進。

③後発医薬品に係る今後の取組 (製造管理・品質管理に係る各種制度と強化のポイント) (イメージ)



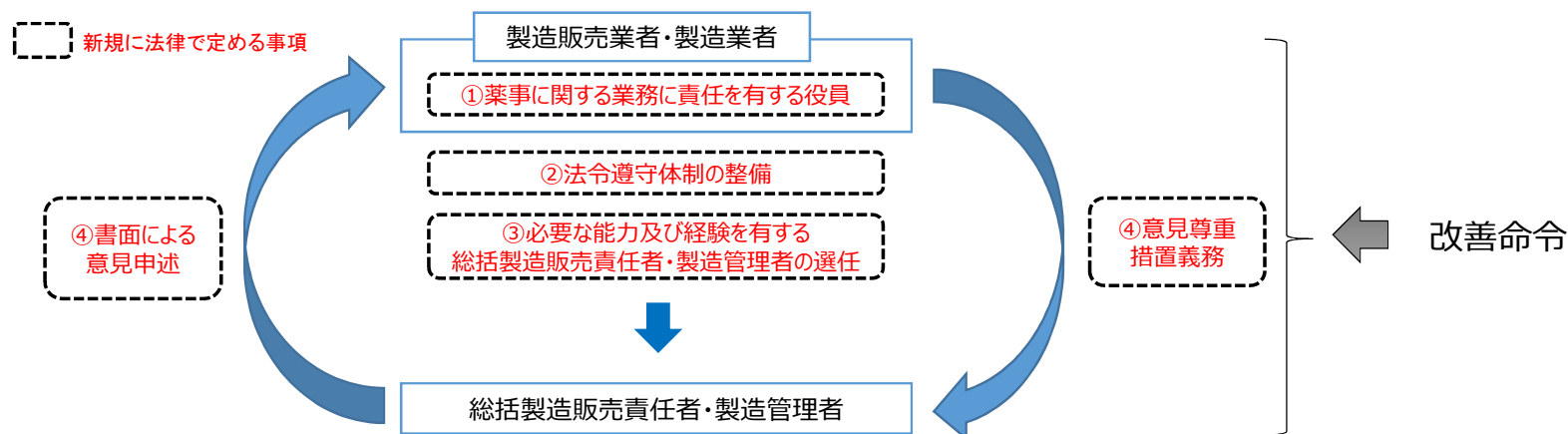
③後発医薬品に係る今後の取組 (2月9日付通知：劇薬を含めた原料管理の徹底)

GMP省令における原料の取り扱い

- ①製造工程の管理（第8条第2項関係）
 - ・重要な秤量等の作業について、作業員以外の者の立会のもとで実施又はそれと同等以上の管理
 - ・原料の使用前における、製造指図書に記載されたものであることの確認
- ②製造に関する記録（第10条第1号から第3号関係）
 - ・主要な工程の記録として、使用された原料等の固有識別情報を記載
- ③適正な原料の保管（第10条第5号関係）
 - ・原料の出庫時において、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又はそれと同等以上の管理方法の構築
 - ・製造管理基準書等に取り違い防止のための手順を規定（職員に対する教育訓練の実施）
- ④適正な原料の出納（第10条第5号関係）
 - ・ロットごとの入庫年月日、保管中に取られた措置、出庫年月日、出庫数量等の記録
- ⑤製造管理の結果の適切な評価（第12条第1項関係）
 - ・出荷の可否を決定する際における、使用された原料の確認等、他の原料の混入がないことを確認した上での評価

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ために、上記取り扱いを徹底すること。

③後発医薬品に係る今後の取組（法令遵守体制の整備〈令和3年8月1日施行〉）



- ① **責任役員**：法令遵守及び法令遵守体制の整備に責任を有する者を明確にするため、薬事に関する業務に責任を有する役員（責任役員）を法律上位置づけ、許可申請書に記載すること
- ② **法令遵守体制**：法令遵守上の問題点を把握し解決のための措置を行うことができる体制を含めた法令遵守体制を整備すること
- ③ **責任者の選任義務**：製造販売業者及び製造業者の業務が法令を遵守して適正に行われるために、必要な能力及び経験を有する総括製造販売責任者・製造管理者を選任すること
- ④ **意見申述**：総括製造販売責任者・製造管理者による製造販売業者・製造業者に対する書面での意見申述義務
 製造販売業者及び製造業者は、当該意見を尊重し、法令遵守のために措置講じる必要があるときは、当該措置を講じる義務

上記規定は令和3年8月1日施行であるものの、今般生じた医薬品医療機器等法違反事案に鑑み、施行日を待たず前倒しで社内の法令遵守体制について早急に確認及び整備の対応を行うよう要請。

③後発医薬品に係る今後の取組（後発医薬品の承認審査時における新たな対応）

- 後発医薬品の承認審査時において、新たに以下の事項について確認する。
（7月2日付け通知「医療用後発医薬品の承認審査時における新たな対応について」）
- また、承認申請資料の信頼性確保を目的として、調査対象品目を増やすなど、承認申請資料適合性調査の体制を強化する予定。

新 製造管理体制の確認

- 製造品目数、製造量等に見合った管理体制が確保されているか確認する。
 - ・承認時のGMP調査において、当該申請品目の製造所における、製造品目数、製造量等に見合った製造管理体制が確保されていることを確認する。

新 承認申請者の責任の確認

- 共同開発であっても自社開発と同様に製品データ（承認申請資料）を作成・把握する責任があることから、それが担保されているか確認する。
 - ・承認申請時の添付資料として、製品データへ実際にアクセスでき、信頼性を確認できる規定が盛り込まれている共同開発契約書、さらには、実際にどのように製品データを確認したかを説明する資料の提出を求める。
 - ・承認審査において、当該資料を厳格に確認・評価する。

③後発医薬品に係る今後の取組 (一斉無通告立入検査)

【概要】

- 実施時期：令和3年7月1日～13日 ※一部都道府県は当該期間以外に実施
- 対象施設：46施設（うち後発医薬品製造所32施設。その他原薬製造所、一般用医薬品製造所等14施設。）
 ※沖縄県を除く各都道府県にて後発医薬品製造所を中心に各1カ所を選定して実施

【結果】

- ・ 医薬品医療機器等法違反：1施設（一般用医薬品製造所）
- ・ GMP省令における中程度の不備：9施設 ※右図参照
 （重点確認項目）

確認事項	指摘件数※
①承認書からの齟齬	1件
②規格外試験結果（oos）への措置の妥当性	0件
③安定性モニタリングの実施状況	10件
④人員不足の懸念	8件

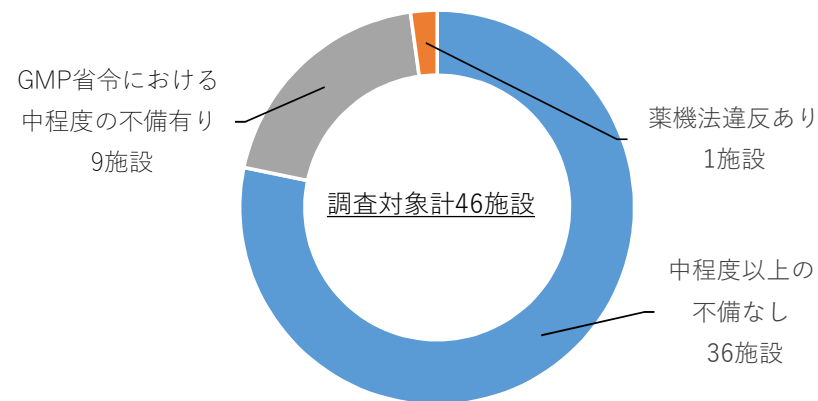


図 違反等が確認された施設数

※軽微な不備を含めた全ての指摘件数を計上



調査結果及び各都道府県からの意見等を踏まえ、調査対象施設の選定方法や調査時に確認すべき項目等を記載した無通告立入検査ガイドラインを作成、共有し、立入検査の調査手法の高度化を進める。

③後発医薬品に係る今後の取組 (「医薬品医療機器等法に基づく業務停止命令等取り扱い規則」の制定①)

I. 旧行政処分基準の課題

- 近年、小林化工や日医工等、医薬品等の製造販売業者又は製造業者による薬機法違反事例において、
 - ・ 上層部が関与した上での組織的な違反行為や隠ぺいを行った事例
 - ・ 違反行為により健康被害が発生した事例
 - ・ 医薬品の品質や安全性に関する国民からの信頼を失墜させた事例など、製販業者等のコンプライアンス、ガバナンスが欠如したと言わざるをえない極めて悪質な事例が発生。

- 旧処分基準については、
 - ①平成23年の最終改正以降、社会情勢の変化による企業のコンプライアンスに対する国民意識の変容に必ずしも対応しきれていない。
 - ②製造販売業者等による違反行為に対して、業務停止命令日数が十分ではないのではないか、との意見がある。
 - ③行政処分に至る判断要素が不明確であったことにより、製造販売業者等として、留意すべき事項や違反行為を行った場合のリスクを十分に認識できていなかった側面がある。
 - ④国及び都道府県ごとに基準が規定されており、処分者によって処分内容が異なる場合がありうる状況。医薬品等製造販売業者及び製造業者に対する行政処分が法定受託事務であることに鑑み、処分内容の公平性担保の観点からも、その平準化を行う必要。
といった問題点があった。

- 上記を踏まえ、
 - ①行政処分基準の要件の**明確化及び厳格化。**
 - ②国及び都道府県の**処分基準の統一**を実施。

③後発医薬品に係る今後の取組

(「医薬品医療機器等法に基づく業務停止命令等取り扱い規則」の制定②)

II. 処分基準改正のポイント

1. 行政処分の実施にあたり、以下の要素を基本事項として判断。

- ①違反態様→違反態様の悪質性を違反事実ごとに検討。
- ②結果の重大性→保健衛生上の危害発生、医療機関の診療行為への影響の程度。
- ③有責性→役員又は責任者による違反行為への認識、組織的な行為か、隠蔽の有無等。

2. 上記の基本事項に加え、以下の要素を考慮。

- ①主たる違反以外にも複数の法令違反があるか。
- ②医薬品の品質、安全性に対する国民からの信頼が失墜させられたか。
- ③違反内容の医療機関等への情報提供や、回収等措置が適切であったか。
- ④過去に薬機法違反による処分歴があったか。

※社内における自己点検の結果、違反内容を把握し、自主申告を行った場合、軽減措置を講ずることができる。

3. 上記1及び2に掲げる要素について医薬品等製造販売業者等に対して明確にし、違反を行ったことによるリスクを認識することによる違反事案の再発抑止の観点から、業務停止日数の上限を、**概ね110日から180日に引き上げる。**

4. 改正処分基準については、地方自治法第245条の9に基づき、都道府県が法定受託事務の処理に当たりよるべき基準として定め、**全ての都道府県において本基準を適用**※することとする。

※本規則は、令和3年8月1日から施行。ただし、令和3年7月31日以前に弁明の機会の付与又は聴聞を実施している取消し等処分、及び令和3年6月24日以前に国又は都道府県が既に把握していた違反事実に対する取消し等処分については、なお従前の例による。

1. 法令改正関係

- ①区分適合性調査
- ②GMP省令改正

2. 最近の薬機法違反事例と対応

- ①小林化工事案
- ②日医工事案
- ③後発医薬品に係る今後の取組

3. その他

P I C / S とは

PIC/S: Pharmaceutical Inspection Convention and
Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
(医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム)

- ◆ 薬事行政に関する査察当局間の協力の枠組み
 - ◆ **具体的には以下を実施**
 - ①医薬品の製造及び品質管理の基準（GMP※）の国際調和
 - ②査察業務の実施等に係る国際協力（情報共有、トレーニング等）
 - ◆ EUを中心に、米国FDAに加え、全世界54当局が加盟（2021年1月1日時点）。
- ※ 日本（厚生労働省、PMDA、都道府県）は、平成24年3月に加盟申請を行い、平成26年7月に加盟

日欧相互承認協定〈MRA〉

日欧相互承認認定（MRA）について

- ◆ 日本にとって初の二国間協定であり、通信機器、電気製品、化学品GLP、医薬品GMPの4分野が対象
- ◆ 平成14年1月1日に協定自体が発効され、医薬品GMPに係る規定は、分野別附属書に基づく準備作業が終了した平成16年5月29日から、化学的医薬品（原薬及び無菌製剤を除く）を対象医薬品として適用開始
- ◆ 平成28年4月に、MRA対象国が15カ国から28カ国（全EU加盟国）に拡大
- ◆ 平成30年7月から、対象が化学合成品のみから無菌、原薬、生物製剤にも拡大された。