

第3回京都府GxPセミナー

改正GMP省令と 最近のGMPに関する話題について



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 品質管理第二課
調査専門員 藤原 桜子

本日のトピック

1. 改正GMP省令の概要

2. 事例集2022の解説

事例集のQ&Aに加え、関連する省令条文、公布通知及びPMDA調査の不備を合わせて紹介

3. 品質問題に対するPMDAの取組み

- 本日も話する内容には、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。
- 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。



本日のトピック

1. 改正GMP省令の概要

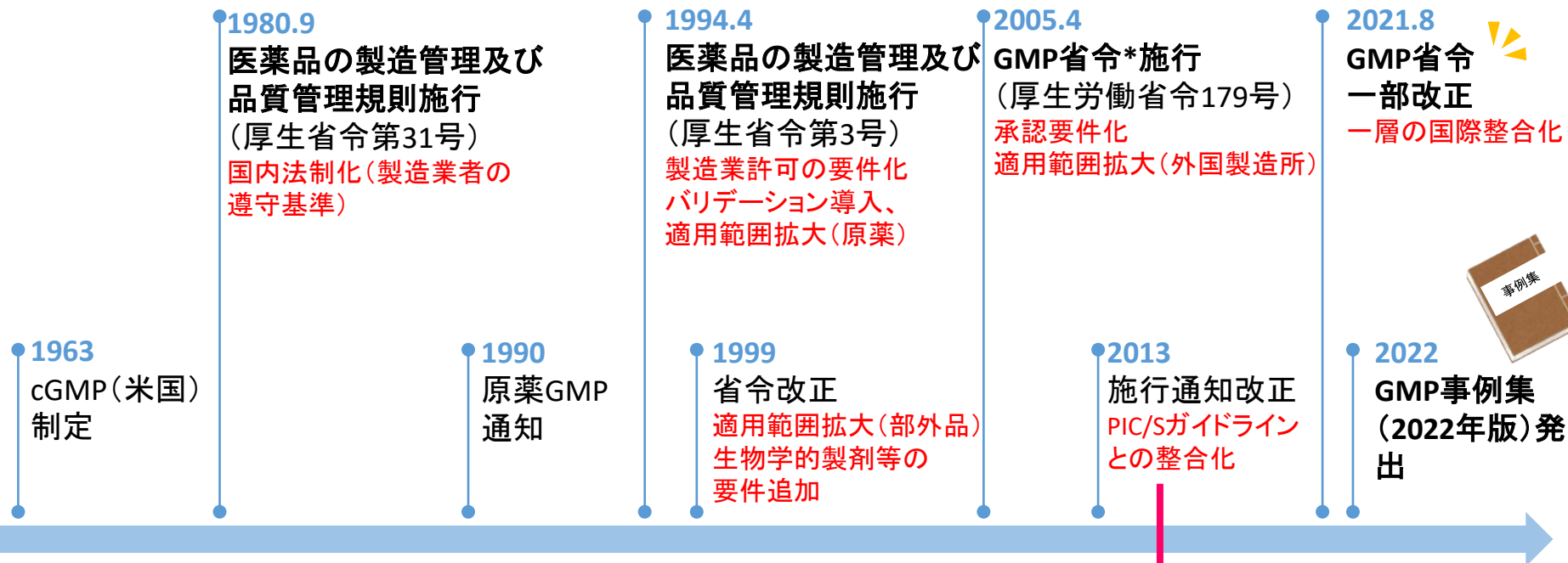
2. 事例集2022の解説

事例集のQ&Aに加え、関連する省令条文、公布通知及びPMDA調査の不備を合わせて紹介

3. 品質問題に対するPMDAの取組み



GMPの主な経緯



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 平成25年8月30日)

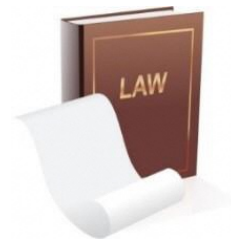
本通知により、平成17年3月30日付薬食監麻発第0330001号 (いわゆる施行通知) が改正され、GMP省令の実施において、次の項目が盛り込まれた

- 品質リスクマネジメントの活用について
- 製品品質の照査
- 参考品等の保管
- 安定性モニタリング
- 原料等の供給者管理
- バリデーション基準の改訂

*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

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
- ✓ 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)

改正GMP省令の全体像(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

条 項	内 容	背 景
第3条の2	承認事項の遵守に係る条文の新設	国際整合、不正問題の対応
第3条の3	医薬品品質システムの導入 <ul style="list-style-type: none"> 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
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
第4条	QA部門の設置の義務化	国際整合
第8/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
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 <ul style="list-style-type: none"> 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★ OOS処理の明確化	<p>★・・・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。 本省令改正において、GMP省令に明示された。</p>
第11条の2 第21条の2	安定性モニタリングの省令化★	
第11条の3	製品品質の照査の省令化★	
第11条の4	原料等の供給者管理の省令化★	
第11条の5	外部委託業者の管理の新設	国際整合
第14条	変更マネジメント概念の導入 <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
第15条	逸脱管理の強化 <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 	重要な業務の明示 品質保証体制の一層の充実

本日のトピック

1. 改正GMP省令の概要

2. 事例集2022の解説

事例集のQ&Aに加え、関連する省令条文、公布通知及びPMDA調査の不備を合わせて紹介

3. 品質問題に対するPMDAの取組み



GMP事例集の改定について

【GMP事例集(2022年版)】

令和4年4月28日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡

- 製造業者等がGMPを適正に運用するにあたって、**参考となる具体的な事例**をQ&A形式で示したもの
- 公布通知と同様、製薬メーカーにおけるGMP活動、当局による調査等においても活用される
- 事務連絡として発出されるものであり、企業に対する**直接的な法的拘束力はない**

■ 総則 *New*

- 本事例集は、あくまでも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及び薬局等構造設備規則(GMP関連)に関する具体的な運用を取りまとめたものであり、本事例集に記載された運用を参考にすることで、**製造販売承認に関する事項、製造販売業許可、製造業許可(認定)・登録等において必要とされる申請や、届け出等、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(昭和35年法律第145号)及びその他法令に規定された諸所の手続きを要さないとは解せないことに留意すること。**

■ 一般的留意事項

- 製造販売業許可、製造業許可(認定)・登録及び製造販売承認に関する事項(薬事手続きの要否等を含む)と、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及び薬局等構造設備規則(GMP関連)以外の事項については、それぞれの通知等を参照すること。
- 本事例集に掲げる事例はGMPに係るものではあるが、特に定めのない限り、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の規定に基づく取決め等を行って、製造販売業者(法第19条の2第4項に規定する専任外国製造医薬品等製造販売業者を含む。以下同じ。)と、製造業者及び外国製造業者(以下「製造業者等」という。)が適切に連携して対処することを前提としているものであること。
- 本事例集に掲げる事例はGMPの運用上の参考事例を示したものであり、実際の運用においては、各社主体的に判断しリスクに応じて対応するべきであること。
- なお、国際整合性の観点、今後新たに得られる知見及び通知の発出等により、適宜見直されるものであること。

近時のGMP事例集改定内容

2006年版

平成18年10月13日発出

- 平成17年4月の改正薬事法施行に伴うGMP省令(全部改正)施行を踏まえ作成

2013年版

平成25年12月19日発出

- PIC/Sガイドラインとの整合を図る目的で平成25年8月30日付で改正されたGMP省令施行通知を踏まえ改定(品質リスクマネジメント、製品品質の照査、安定性モニタリングに関する事例の追加等)

2022年版

令和4年4月28日発出

- 令和3年8月1日施行の改正GMP省令を踏まえ改定
- PQS等の省令改正関連事例に関するQ&Aの新設に加え、既存のQ&Aについても一部整備

GMP事例集の「問答数」の変化の概要【全体像】

単位:件

項目	旧	新	項目	旧	新
一般事項	14	8	第十四条(変更の管理)関係	2	5
第二条(定義)関係	44	44	第十五条(逸脱の管理)関係	2	4
第三条(適用の範囲)関係	—	—	第十六条(品質情報・品質不良等の処理)関係	5	8
第三条の二(承認事項の遵守)関係	—	1	第十七条(回収等の処理)関係	3	3
第三条の三(医薬品品質システム)関係	—	13	第十八条(自己点検)関係	3	4
第三条の四(品質リスクマネジメント)関係	(4)	3	第十九条(教育訓練)関係	5	6
第四条(製造部門及び品質部門)関係	—	4	第二十条(文書及び記録の管理)関係	13	13
第五条(製造管理者)関係	20	7	第二十一条(原薬たる医薬品品質管理)関係	4	5
第六条(職員)関係	2	3	第二十一条の二(安定性モニタリング)関係	(2)	5
第七条(医薬品製品標準書)関係	51	30	第二十二条(文書及び記録の保管)関係	—	1
第八条(手順書等)関係	24	18	第二十三条(無菌医薬品の製造所の構造設備)関係	13	12
第八条の二(交叉汚染の防止)関係	—	—	第二十四条(無菌製造管理)関係	16	15
第九条(構造設備)関係	32	35	第二十五条(無菌教育訓練)関係	—	—
第十条(製造管理)関係	37	36	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)関係	(5)	5
第十一条(品質管理)関係	87	71	第二十六条(生物由来医薬品等の製造所の構造設備)関係	5	5
第十一条の二(安定性モニタリング)関係	(15)	13	第二十七条(生物製造管理)関係	7	8
第十一条の三(製品品質の照査)関係	(11)	12	第二十八条(生物品質管理)関係	5	5
第十一条の四(原料等の供給者の管理)関係	(7)	8	第二十九条(生物教育訓練)関係	2	2
第十一条の五(外部委託業者の管理)関係	—	6	第三十条(生物文書及び記録の保管)関係	3	3
第十二条(製造所からの出荷の管理)関係	5	4	第三十一条(記録の保管の特例)関係	—	—
第十三条(バリデーション)関係	88	90	第三十二条以降(医薬部外品)関係	2	1

太青字:比較的件数が多い箇所。

():他の条項の部分に存在していたもの(旧省令には条項がない)

旧:計494件 ⇒ 新:計516件

追加・削除の結果、22件増

GMP事例集問答数の変化の概要【省令改正対応】

項目	旧	新	項目	旧	新
一般事項	14	8	第十四条(変更の管理)関係	2	5
第二条(定義)関係	44	44	第十五条(逸脱の管理)関係	2	4
第三条(適用の範囲)関係	—	—	第十六条(品質情報・品質不良等の処理)関係	5	8
第三条の二(承認事項の遵守)関係	—	1	第十七条(回収等の処理)関係	3	3
第三条の三(医薬品品質システム)関係				3	4
第三条の四(品質リスクマネジメント)関係				5	6
第四条(製造部門及び品質部門)関係				13	13
第五条(製造管理者)関係	20	7	第二十一条(原薬たる医薬品品質管理)関係	4	5
第六条(職員)関係	2	3	第二十一条の二(安定性モニタリング)関係	(2)	5
第七条(医薬品製品標準書)関係	51	30	第二十二条(文書及び記録の保管)関係	—	1
第八条(手順書等)関係	24	18	第二十三条(無菌医薬品の製造所の構造設備)関係	13	12
第八条の二(交叉汚染の防止)関係	—	—	第二十四条(無菌製造管理)関係	16	15
第九条(構造設備)関係	32	35	第二十五条(無菌教育訓練)関係	—	—
第十条(製造管理)関係	37	36	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)関係	(5)	5
第十一条(品質管理)関係	87	71	第二十六条(生物由来医薬品等の製造所の構造設備)関係	5	5
第十一条の二(安定性モニタリング)関係	(15)	13	第二十七条(生物製造管理)関係	7	8
第十一条の三(製品品質の照査)関係	(11)	12	第二十八条(生物品質管理)関係	5	5
第十一条の四(原料等の供給者の管理)関係	(7)	8	第二十九条(生物教育訓練)関係	2	2
第十一条の五(外部委託業者の管理)関係	—	6	第三十条(生物文書及び記録の保管)関係	3	3
第十二条(製造所からの出荷の管理)関係	5	4	第三十一条(記録の保管の特例)関係	—	—
第十三条(バリデーション)関係	88	90	第三十二条以降(医薬部外品)関係	2	1

改正GMP省令において、
新設された条文

青字：省令改正対応として追加・修正等が行われた項目
 ()：他の条項の部分に存在していたもの(旧省令には条項がない)

第3条の2 承認事項の遵守

改正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

【省令】

第三条の二(承認事項の遵守)

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。

4. 第3条の2(承認事項の遵守)関係

【公布通知】

(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)

法第56条の規定に違反、すなわち「販売、製造等の禁止」

第3条の2 承認事項の遵守 【事例集】

問 GMP3の2-1（承認事項の遵守）
承認事項に従って製造するにあたり、どのようなことに留意する必要があるか。

答 製造業者等は、当該製品の製造販売承認(届出)書の製造方法及び試験方法に関する情報を当該製品の製造販売業者より入手し、承認内容と製造実態に相違が生じないようにすること。なお、製造販売業者は、GQP省令第10条第5項の規定により、製造販売承認(届出)書の内容を含む、適正かつ円滑な製造管理及び品質に関する情報を、製造業者等に提供する必要があるがあり、製造業者等としても、常に最新情報を入手できるよう製造販売業者と密接に連携すること。特に、製造販売承認時、製造販売承認事項一部変更承認及び製造販売承認事項に係る変更計画の確認（以下「一部変更承認等」という。）時並びに軽微変更届出時には確実に情報を入手すること。また、原薬等登録原簿（以下、「MF」という。）登録を受けている場合、製造販売業者とのMF利用契約に基づき、自らMF登録内容と製造実態に相違が生じないようにすること。具体的には、製造業者等は、最新のMF登録内容を把握し、MF登録内容へ影響を及ぼす又はそのおそれのある変更を行おうとする場合は、適切なタイミングで製造販売業者に連絡（製造販売業者との取決めによるMF国内管理人等を通じた連絡を含む。）し、製造販売業者の確認を得たうえで、変更を実施する必要がある。

第3条の2 承認事項の遵守 【事例集】

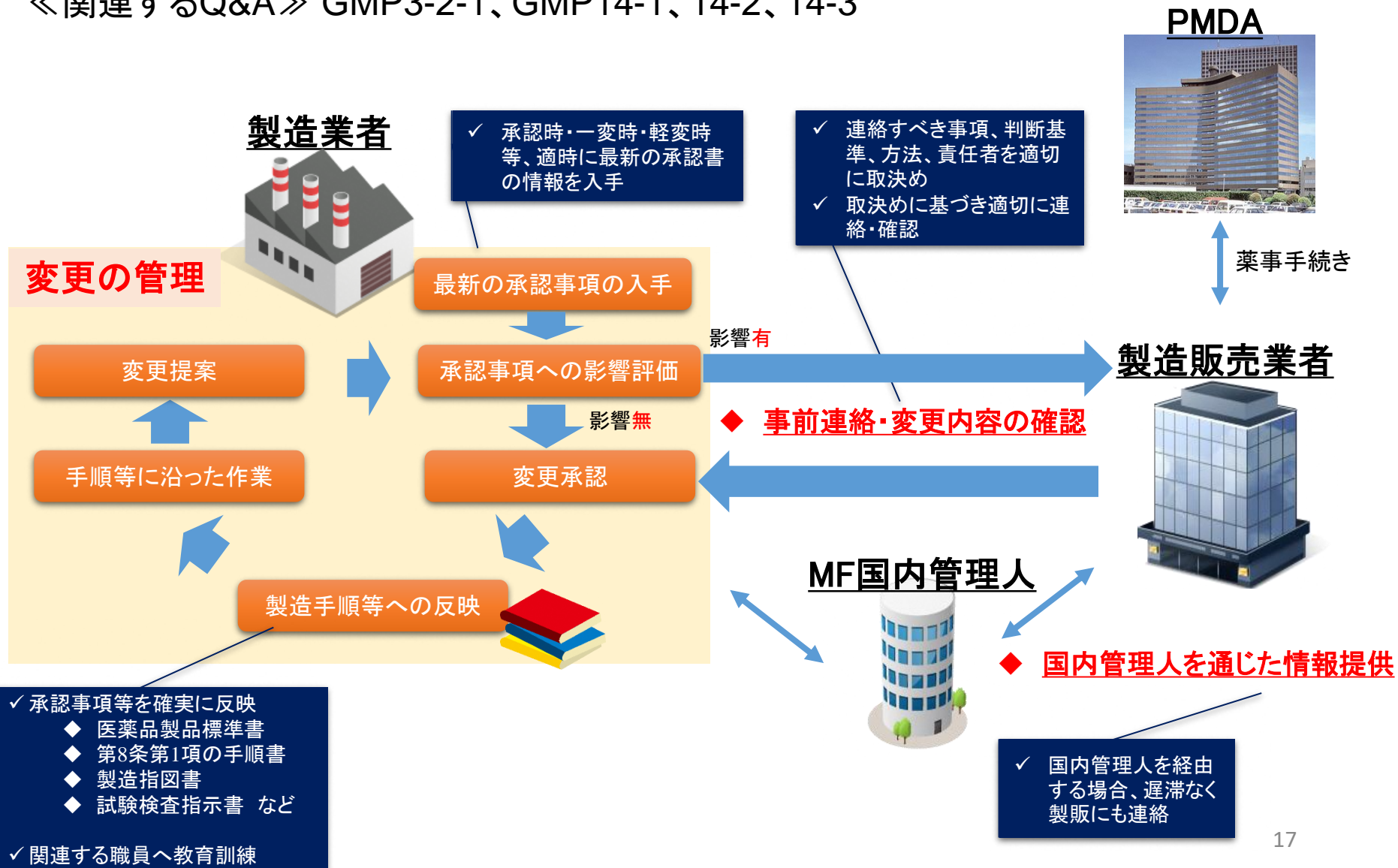
問 GMP3の2-1（承認事項の遵守）
承認事項に従って製造するにあたり、どのようなことに留意する必要があるか。

【ポイント】

- ◆ 承認内容と製造実態の相違を生じさせないように、承認情報入手を含む製販との連携や、MF利用時の留意点を明示
- ◆ 製造所における承認事項の遵守体制の構築にあたっては、製造業者が**最新の承認事項を把握し、医薬品製品標準書等に適切に反映する仕組みの構築、承認事項に影響を及ぼす可能性のある変更を行う際に、事前に製造販売業者の確認を得る仕組みの構築が重要**

承認事項の遵守のための仕組み

《関連するQ&A》 GMP3-2-1、GMP14-1、14-2、14-3



不備事例（第3条の2 承認事項の遵守 関係 その1）

- 原薬等登録原簿(以下、MF)の管理と実態に以下の相違が認められた。製造所において最新のMFの情報を適切に管理・把握していなかった。
 - 定量法及び純度試験で使用するHPLCのカラムの内径がMFと異なっていた。
 - 重金属の試験法がMFの情報と異なっていた。
- 原薬のリテスト期間を24か月間から36か月間に変更していたが、MFに反映されていなかった。変更管理の手順では、薬事手続き完了後に変更を完結する手順となっていたが、当該手順を遵守していなかった。

不備事例（第3条の2 承認事項の遵守 関係 その2）

- 精製水の規格の変更について、事前にMF国内管理人へ連絡しておらず、MFと実態との間に相違が生じていた。事前に薬事部門から変更の許可を得る手順としていたが、変更管理の記録上、薬事担当者の入力欄にはN/Aと記載されており、薬事部門からの変更の許可を得たことを示す記録はなかった。



Check
Point

- 製造所においても、当該製造所に係る**最新の承認事項を適切に把握・入手**しておく必要がある
- 承認事項の遵守にあたっては、承認事項に影響する変更を行う際の手順等を適切に規定する他、それを**実効的に機能する体制を構築**する必要がある

GMP事例集問答数の変化の概要【省令改正対応】

項目	旧	新	項目	旧	新
一般事項	14	8	第十四条(変更の管理)関係	2	5
第二条(定義)関係	44	44	第十五条(逸脱の管理)関係	2	4
第三条(適用の範囲)関係	—	—	第十六条(品質情報・品質不良等の処理)関係	5	8
第三条の二(承認事項の遵守)関係	—	1	第十七条(回収等の処理)関係	3	3
第三条の三(医薬品品質システム)関係	—	13	第十八条(自己点検)関係	3	4
第三条の四(品質リスクマネジメント)関係				5	6
第四条(製造部門及び品質部門)関係				13	13
第五条(製造管理者)関係				4	5
第六条(職員)関係	2	3	第二十一条の二(安定性モニタリング)関係	(2)	5
第七条(医薬品製品標準書)関係	51	30	第二十二条(文書及び記録の保管)関係	—	1
第八条(手順書等)関係	24	18	第二十三条(無菌医薬品の製造所の構造設備)関係	13	12
第八条の二(交叉汚染の防止)関係	—	—	第二十四条(無菌製造管理)関係	16	15
第九条(構造設備)関係	32	35	第二十五条(無菌教育訓練)関係	—	—
第十条(製造管理)関係	37	36	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)関係	(5)	5
第十一条(品質管理)関係	87	71	第二十六条(生物由来医薬品等の製造所の構造設備)関係	5	5
第十一条の二(安定性モニタリング)関係	(15)	13	第二十七条(生物製造管理)関係	7	8
第十一条の三(製品品質の照査)関係	(11)	12	第二十八条(生物品質管理)関係	5	5
第十一条の四(原料等の供給者の管理)関係	(7)	8	第二十九条(生物教育訓練)関係	2	2
第十一条の五(外部委託業者の管理)関係	—	6	第三十条(生物文書及び記録の保管)関係	3	3
第十二条(製造所からの出荷の管理)関係	5	4	第三十一条(記録の保管の特例)関係	—	—
第十三条(バリデーション)関係	88	90	第三十二条以降(医薬部外品)関係	2	1

改正GMP省令において、
新設された条文

青字: 省令改正対応として追加・修正等が行われた項目

(): 他の条項の部分に存在していたもの(旧省令には条項がない)

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)

【省令】

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。

第3条の3 医薬品品質システム【省令】【公布通知】

5. 第3条の3(医薬品品質システム)関係

【公布通知】

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。

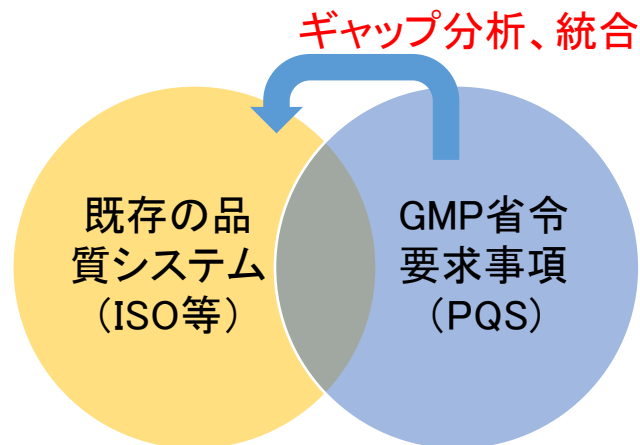
第3条の3 医薬品品質システム 【事例集】

PQSの構築関係～その1

問 GMP 3の3-1 (医薬品品質システム)

既にISO9001等に基づく品質マネジメントシステムを構築している場合、改めてGMP省令に基づいた医薬品品質システムを構築する必要があるか。

答 ISO9001等に基づいた「品質マネジメントシステム」を既に構築、運用している場合においては、その品質マネジメントシステムがGMP省令に規定された医薬品品質システムと比較して十分なものであれば、それを継続することで良い。



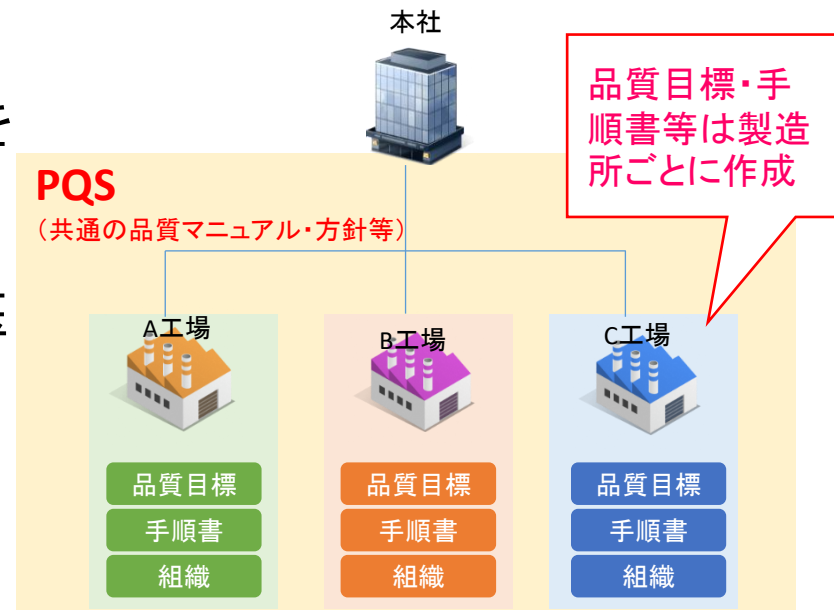
第3条の3 医薬品品質システム 【事例集】

PQSの構築関係～その2

問 GMP 3の3-2 (製造業者等の責務)

複数の製造所を持つ会社においては、製造所ごとに各々の医薬品品質システムを構築する必要があるのか、それとも製薬会社として一つの医薬品品質システムを構築、運用することでもよいか。

答 医薬品品質システムの構築は、会社規模に応じて柔軟に対応することが可能である。製造所として独立した医薬品品質システムを確立してもよいし、複数の製造所を含めて一つの医薬品品質システムとして構築してもよい。ただし、複数の製造所を含めて一つの医薬品品質システムを構築する場合は、製造所毎に定めるGMP組織図等の他に、全社の医薬品品質システムとしての責任を明確に定める必要がある。



第3条の3 医薬品品質システム 【事例集】

品質マニュアル関係

問 GMP3の3-4(医薬品品質システム)

「品質方針を文書により定め、当該文書に医薬品品質システムの手続き等の構成要素を示すこと。」とあるが、どのような項目を文書により定める必要があるのか。

答 当該文書は、「医薬品品質システムに関するガイドライン」(平成22年2月19日 薬食審査発0219第1号/薬食監麻発0219第1号)(以下、Q10ガイドラインという。)及びPIC/SのGMPガイドラインにおける品質マニュアルに相当し、以下の項目を含む医薬品品質システムを記述したものである。

- ・品質方針
- ・医薬品品質システムの適用範囲
- ・医薬品品質システム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
- ・医薬品品質システムの中での製造業者等の責任(以下略)

★品質マニュアル関連の記載(ICH Q10ガイドライン)

品質マニュアルは又は同等の文書化された取組みが確立され、その中には医薬品品質システムの記述を含まなければならない。それらの記述には以下のことを含まなければならない:

- (a) 品質方針(第2章参照);
- (b) 医薬品品質システムの適用範囲;
- (c) 医薬品品質システム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。プロセスマップ及びフローチャートは、医薬品品質システムのプロセスの視覚的な説明を容易にする有効なツールとなり得る;
- (d) 医薬品品質システムの中での経営陣の責任。(第2章参照).

第3条の3 医薬品品質システム 【事例集】

品質方針・品質目標関係

問 GMP3の3－5(医薬品品質システム)
品質方針について説明してほしい。

答 改正省令公布通知第3の5(1)のほか、策定した品質方針は医薬品に関わる全ての階層の人員に伝達され、理解されなければならないため、**掲示、配布、教育等により全員に周知する必要がある。また、品質方針の継続的な有効性について、マネジメントレビュー時等において定期的にレビューし、必要に応じて見直されなければならない。**

問 GMP3の3－9(医薬品品質システム)
GMP省令に「品質目標を達成する」とあるが、品質目標を達成しているかはどのように判断すればよいか。

答 品質目標の達成度を評価するための一つの手法として、GMP省令の医薬品品質システムの参考となるQ10ガイドラインに「**品質目標に対する進捗度を測る業績評価指標**」が記載されている。業績評価指標は、KPI(Key Performance Indicator)ともいわれ、品質目標に対する進捗度のモニタリングを目的に設定するものであり、**品質目標設定時等に達成度の評価基準を定め、定期的に確認し、マネジメントレビューで報告することになる。**KPIに基づき評価した結果、達成できなかった内容とその理由、水平展開が行われていることをマネジメントレビューにて確認、検証し、そこでのコミットメントに基づき、システム及び製品品質を継続的に高めていく**PDCAサイクルを回す**ことである。なお、KPIは可能であれば数値化することにより評価の客観性を増すことができる。

第3条の3 医薬品品質システム 【事例集】

品質方針・品質目標関係

★品質方針・品質目標関連の記載(ICH Q10ガイドライン)

2.2 品質方針

- (a)上級経営陣は、企業の品質に関する全体的な意図及び方向を記述する品質方針を確立しなければならない。
- (b)品質方針は、適用される規制要件に適合することを求め、また、医薬品品質システムの継続的改善を促進しなければならない。
- (c)品質方針は、企業の**全ての階層の人員に伝達され、理解されなければならない。**
- (d)品質方針は、**継続的な有効性について定期的にレビューされなければならない。**

2.3 品質計画

- (a)上級経営陣は品質方針を実施するため必要とされる品質目標が規定され、及び伝達されることを確実にしなければならない。
- (b)品質目標は企業の関与する全ての階層から支持されなければならない。
- (c)品質目標は企業の戦略に合致し、品質方針と整合していなければならない。
- (d)経営陣は品質目標を達成するため、適切な資源及び教育訓練を提供しなければならない。
- (e)**品質目標に対する進捗度を測る業績評価指標が確立され、モニターされ、定期的に伝達され、及び必要に応じて本文書の第4.1章に記述されているように、対応が行われなければならない。**

4.3 マネジメントレビュー及びモニタリングの成果

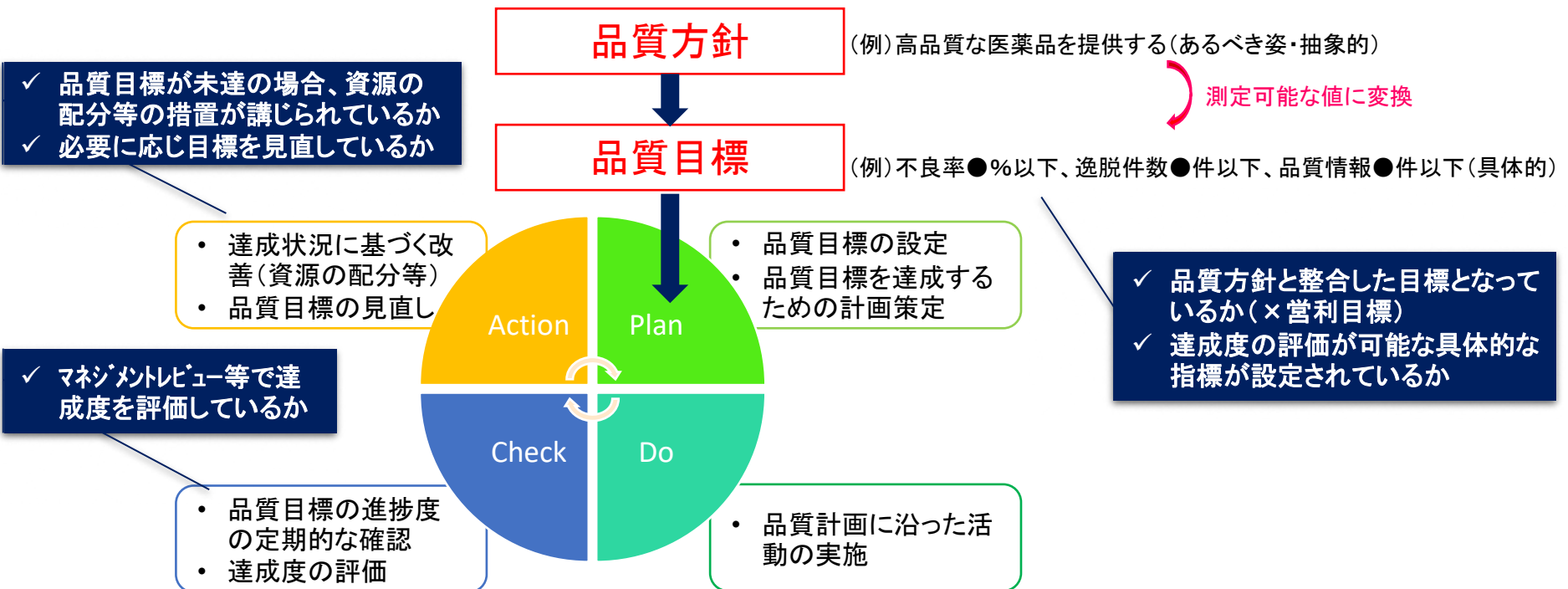
医薬品品質システム並びに内的及び外的要因のモニタリングについての**マネジメントレビューの成果には以下が含まれ得る:**

- (a)～(b)(略)
- (c)**品質方針及び品質目標の改訂**

品質方針・品質目標について

- ◆ 品質方針は、「企業の品質に関する全体的な意図及び方向を記述するもの」(ICHQ10)
- ◆ 一方、品質目標は、「品質方針及び戦略を測定可能な活動に変換するための手段」(ICHQ10)であり、組織が品質に対して具体的に達成すべき目標のこと
- ◆ GMP省令においては、品質方針に基づき作成され、全ての職員に周知される必要があり、また、品質目標を達成するために、必要な資源を提供することが求められている。
- ◆ そのため、品質目標は達成度の評価が可能となるよう、測定可能なものとする必要があり、ICHQ10においては、業績評価指標の確立が求められている。

■ 品質方針・目標に関するPDCAサイクルの例



第3条の3 医薬品品質システム 【事例集】

マネジメントレビュー関係

問 GMP3の3-11（医薬品品質システム）

「定期的に医薬品品質システムを照査し」とは、具体的に何を指すのか。

答 「定期的に医薬品品質システムを照査し」とは、Q10ガイドライン及びPIC/SのGMPガイドラインにおけるマネジメントレビューのことをいう。マネジメントレビューとは、医薬品品質システムが継続して適切かつ実効的であることを確認するために定期的に行うものである。製造業者等が製造プロセスの稼働性能及び製品品質並びに医薬品品質システムの定期的なレビュー結果を評価することになる。品質マニュアルにマネジメントレビュー会議の開催頻度、情報のインプット、製造業者等からのアウトプットについて記述すること。マネジメントレビューを確実に実施することも製造業者等の責務である。
(以下略)

マネジメントレビューについて

★ICH Q10ガイドラインに示されるマネジメントレビューのインプット、アウトプットの例

製品品質のマネジメントレビュー

目的: 製品品質等がライフサイクルにわたり管理されていることの保証

インプット:

- 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に対するコミットメント
- 以下を含む定期的な品質レビュー
- 製品品質に関する苦情および回収のような顧客満足度の計測
- 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングの結論
- 是正措置及び予防措置から生じる変更を含む、製造プロセス及び製品の変更の有効性
- 前回のマネジメントレビューのフォローアップ

アウトプット:

- 製造プロセス及び製品への改善
- 資源の提供、訓練及び/又は再配置
- 知識の獲得及び伝搬

PQSのマネジメントレビュー

目的: 医薬品品質システムの管理及び継続的な改善

インプット:

- 医薬品品質システムの目的の達成に関する評価
- 以下のような業績指標の評価
- 苦情、逸脱、CAPA及び変更マネジメントプロセス
- 外部委託作業のフィードバック
- リスクアセスメント、トレンド解析及び監査を含む自己評価
- 当局の査察及び指摘事項並びに顧客監査などの外部評価
- 経営陣がモニターする要因（医薬品品質システムに影響する規制、ガイダンス、品質問題、イノベーション、所有権の変更等）

アウトプット:

- 医薬品品質システム及び関連するプロセスへの改善
- 資源の配分若しくは再配置及び/又は人員の訓練
- 品質方針及び品質目標の改訂
- 適切な問題を上級経営陣へ上申することを含む、マネジメントレビューの結果及び措置に関する文書記録並びに適時で実行体な情報伝達

第3条の3 医薬品品質システム 【事例集】

上級経営陣の責務関係

問 GMP0-6(一般的事項)

GMP省令に規定された「製造業者等」の責務について、その製造業者等があらかじめ指定する者に行わせることは可能か。

答 少なくとも、GMP省令第3条の3、第5条第2項及び第6条第1項～第3項に規定された製造業者等の業務についてはその製造業者等が法人である場合には、当該法人の代表者を含む薬事に関する業務に責任を有する役員が主体となって行うこと。これら以外の業務について、その製造業者等があらかじめ指定する者に行わせる場合は、当該業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する適切な責任者を選任し、当該業務の内容・範囲をGMP省令第6条第4項の文書で明確にし、当該文書をGMP省令第20条に従い保管すること。なお、製造業者等の業務をその製造業者等があらかじめ指定する者に行わせる場合であっても、当該業務の最終的な責任は、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が負う。

薬事に関する業務に責任を有する役員が主体となって行う業務

条項	概要
第3条の3	医薬品品質システム(PQS)確立
第5条第2項	製造管理者からのPQSに係る改善の要否の報告の受理
第6条第1項～第3項	責任者の配置(人材資源の配分)

第3条の3 医薬品品質システム 【事例集】

上級経営陣の責務関係

【ポイント】

- 「法人たる製造業者等の代表者を含む薬事に関する業務を有する役員」は、ICHQ10ガイドラインの「上級経営陣」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責任を負う
- 一方、省令上は「上級経営陣」という文言は登場せず、各業務について、「製造業者等」が行うか、「あらかじめ指定した者」や組織に行わせることを規定
 - (例)
 - 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。
 - 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。
- 「製造業者等」が自ら行うこととされている要求事項について、製造業者等が法人である場合に、必ずしも上級経営陣が自ら行う必要はなく、**上級経営陣が自ら主体的に行うべき業務**(第3条の3(医薬品品質システムの確立)、第5条(製造管理者からの医薬品品質システムに係る改善の要否の報告の受理)、第6条(責任者の配置(人材資源の配分))を除き、上級経営陣以外の適切な者に行わせることが可能

不備事例(医薬品品質システム関係 その1)

- 資源の配分が適切でなく、人員不足に起因する不備が発生していた。
 - 製造所で定めた手順を遵守していない事象を多数認めた。また、手順書を改訂しないまま、現場の判断で運用の変更を行っている事例もあった。以前の調査でも同様の不備が指摘されていたが、再発防止策が講じられていなかった。
 - 設備のメンテナンスや補修が適切に実施されておらず、製造の用途に適さない状態であった。
 - 洗浄が手順書どおり作業が実施されておらず、洗浄不十分の状態であった。
 - 製品品質の照査を所定の期間内に完了していなかった。
 - 試験の結果OOSが発生していたが、照査で見過ごされ、根拠なく適合と判定していた。
 - 逸脱発生時の原因調査が不十分で、CAPAを実施していなかった。
 - 変更に伴う手続きを手順書通りに行っていなかった。
 - 自己点検の実施から1年経過後も改善指示書を発出していなかった。
 - 供給者の再評価が所定の期限を超過しても実施していなかった。

不備事例(医薬品品質システム関係 その2)

- 品質目標を策定する旨手順書に規定していたが、実際に品質目標を定めた実績がなかった。
- 年1回の頻度でマネジメントレビューを実施する旨手順書に規定していたが、これまでマネジメントレビューを実施した実績がなかった。
- 年次のマネジメントレビューにおける、インプット項目及びアウトプット項目を手順に規定していなかった。また、品質目標の達成状況の評価や、次年度の品質目標への経営陣からの指示事項の反映を行っていない。
- 担当者への教育訓練不足により、作業担当者が逸脱やOOSの発生に気付かず、責任者へ報告していなかった。



Check
Point

上級経営陣に相当する役員の皆様は、

- 製造所の製造所の製造及び品質管理の状態を把握できていますか？
- 製造所の状態を把握するための報告システム(マネジメントレビュー等)は整備されていますか？⇒適切な業績評価指標(KPI)
- 不備事例に挙げたような事例は、現場への資源配分が適正に行われていないことを示唆しています。このような事例が認められる場合は、適正な資源配分等の必要な措置をとることが、重要です。

GMP事例集問答数の変化の概要【省令改正対応】

項目	旧	新	項目	旧	新
一般事項	14	8	第十四条(変更の管理)関係	2	5
第二条(定義)関係	44	44	第十五条(逸脱の管理)関係	2	4
第三条(適用の範囲)関係	—	—	第十六条(品質情報・品質不良等の処理)関係	5	8
第三条の二(承認事項の遵守)関係	—	1	第十七条(回収等の処理)関係	3	3
第三条の三(医薬品品質システム)関係	—	13	第十八条(自己点検)関係	3	4
第三条の四(品質リスクマネジメント)関係	(4)	3	第十九条(教育訓練)関係	5	6
第四条(製造部門及び品質部門)関係	—	4	第二十条(文書及び記録の管理)関係	13	13
第五条(製造管理者)関係	—	—	第二十一条(医薬品品質管理)関係	4	5
第六条(職員)関係	—	—	第二十二条(モニタリング)関係	(2)	5
第七条(医薬品製品標準書)関係	—	—	第二十三条(記録の保管)関係	—	1
第八条(手順書等)関係	24	18	第二十三条(無菌医薬品の製造所の構造設備)関係	13	12
第八条の二(交叉汚染の防止)関係	—	—	第二十四条(無菌製造管理)関係	16	15
第九条(構造設備)関係	32	35	第二十五条(無菌教育訓練)関係	—	—
第十条(製造管理)関係	37	36	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)関係	(5)	5
第十一条(品質管理)関係	87	71	第二十六条(生物由来医薬品等の製造所の構造設備)関係	5	5
第十一条の二(安定性モニタリング)関係	(15)	13	第二十七条(生物製造管理)関係	7	8
第十一条の三(製品品質の照査)関係	(11)	12	第二十八条(生物品質管理)関係	5	5
第十一条の四(原料等の供給者の管理)関係	(7)	8	第二十九条(生物教育訓練)関係	2	2
第十一条の五(外部委託業者の管理)関係	—	6	第三十条(生物文書及び記録の保管)関係	3	3
第十二条(製造所からの出荷の管理)関係	5	4	第三十一条(記録の保管の特例)関係	—	—
第十三条(バリデーション)関係	88	90	第三十二条以降(医薬部外品)関係	2	1

改正GMP省令において、
項(号)が新設された

青字: 省令改正対応として追加・修正等が行われた項目

(): 他の条項の部分に存在していたもの(旧省令には条項がない)

第4条 製造部門及び品質部門【省令】

【省令】

(製造部門及び品質部門)

第四条 製造業者等は、製造所ごとに、製造管理者の監督の下に、製造管理に係る部門(以下「製造部門」という。)及び品質管理に係る部門(以下「品質部門」という。)を置かなければならない。

- 2 品質部門は、製造部門から独立していなければならない。
- 3 品質部門は、次に掲げる組織を置かなければならない。

一. 品質保証に係る業務を担当する組織

- 二. 試験検査(製造業者等の他の試験検査設備を利用し又は第十一条の五の規定に従って他に委託して自己の責任において行う試験検査であって、当該利用又は委託につき支障がないと認められるものを含む。以下この章において同じ。)に係る業務を担当する組織。

第4条 製造部門及び品質部門【事例集】

QA組織関係

問 GMP4-1 (品質部門)

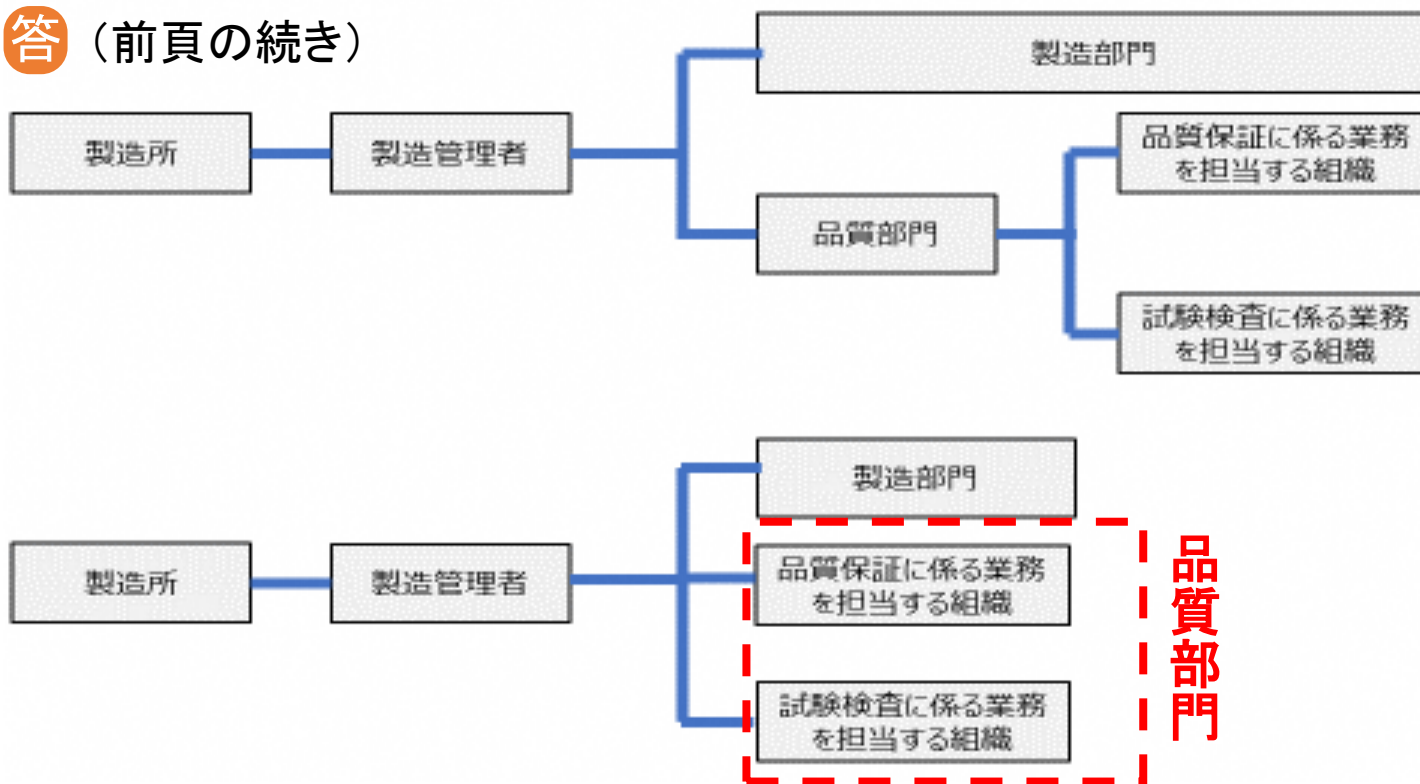
GMP省令第4条第3項第1号に規定する品質部門が掲げる「**品質保証に係る業務を担当する組織**」とは具体的にどのような組織でなければならないか。

答 「品質保証に係る業務を担当する組織」は、**品質保証を担う機能として客観性を有し、製造部門からは独立した組織であることが求められる**。また、「品質部門」においては、組織の規模及び構造によって、**「品質保証に係る業務を担当する組織」と「試験検査に係る業務を担当する組織」とが別々の形態をとる場合や、両組織が単一組織又はグループの形態をとる場合もある**。なお、試験検査に係る業務を担当する組織の職員との兼任については、改正省令公布通知第3の7(3)を参照すること。また、その名称については各会社が適切に定めることによい。組織図については一例を下図に示す。

第4条 製造部門及び品質部門【事例集】

QA組織関係

答 (前頁の続き)



ポイント

- 製造部門との独立性が確保される限りにおいて、上記の例の他、QA組織をQC組織より上位の組織とすることや、製造部門より上位の組織と定めることも想定
- 客観性の確保の観点から、QA組織の責任者とQC組織の責任者の兼務は避けることが望ましいが、会社の規模等により兼務せざるを得ない場合は、その責務等を文書に明記の上、各組織の責任者としての業務を明確に区別して実施（GMP4-3参照）

第4条 製造部門及び品質部門【事例集】

QA組織関係

問 GMP4-2(品質部門)

「品質保証に係る業務を担当する組織」として、本社品質保証部門等をもって代えることは可能か。

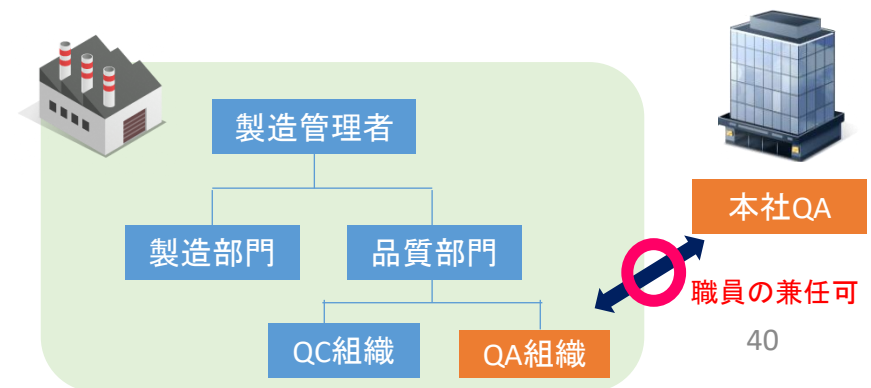
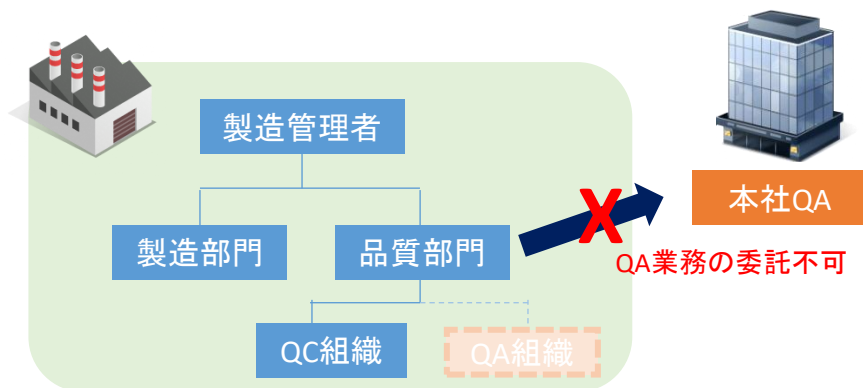
答 製造所の組織の中に「品質保証に係る業務を担当する組織」を構成せずに、「品質保証に係る業務を担当する組織」が行うべき業務を本社品質保証部門等に委託することは認められない。ただし、品質保証に係る業務に支障がない限りにおいて、本社品質保証部門等に所属する職員による、製造所の「品質保証に係る業務を担当する組織」の業務の兼任は差し支えない。この場合、本社品質保証部門等に所属する職員の責務等をGMP省令第6条第4項の文書に明記しておくこと。

第4条 製造部門及び品質部門【事例集】

QA組織関係

ポイント

- GMP省令第4条において、「**製造所ごとに**」品質部門(QC組織・QA組織)を置くことを規定
- QA組織を製造所に構成しており、かつ責務等が適切に文書化されている場合は、業務に支障がない限りにおいて、本社QA等の職員が製造所のQA業務を兼任することは可能



不備事例（QA組織関係）

- 品質保証業務を担当する組織として品質保証部門を置いていたが、出荷判定業務等の一部の品質保証業務について、品質保証部門に属さない、品質管理部門の職員が実施していた。品質保証業務と試験検査業務の兼任を認めているとの説明であったが、その旨手順に規定しておらず、妥当性が確認できなかった。
- 原材料等の受入時に外観等に異常が認められた場合は供給元に返品していたが、品質保証部門がその情報を把握する仕組みとなっていなかった。
- 品質保証部門責任者の責務として、「製造管理及び品質管理上の妥当性及び関連法令への適合性について確認し、承認する」旨規定していたが、製造指図原本を品質保証部門が確認していなかった。
- 手順書違反に係る逸脱事例の再発防止策として講じた措置が文書化されておらず、品質保証部門がその内容を把握していなかった。



Check
Point

品質保証に係る業務を担当する組織には、原料、製品等の規格や、製造手順等が承認事項と相違することなく、一貫して製品の品質が確保されていることを、客観的立場から保証することが求められる

GMP事例集問答数の変化の概要【省令改正対応】

項目	旧	新	項目	旧	新
一般事項	14	8	第十四条(変更の管理)関係	2	5
第二条(定義)関係	44	44	第十五条(逸脱の管理)関係	2	4
第三条(適用の範囲)関係	—	—	第十六条(品質情報・品質不良等の処理)関係	5	8
第三条の二(承認事項の遵守)関係	—	1	第十七条(回収等の処理)関係	3	3
第三条の三(医薬品品質システム)関係	—	13	第十八条(自己点検)関係	3	4
第三条の四(品質リスクマネジメント)関係	(4)	3	第十九条(教育訓練)関係	5	6
第四条(製造部門及び品質部門)関係	—	4	第二十条(文書及び記録の管理)関係	13	13
第五条(製造管理者)関係	20	7	第二十一条(原薬たる医薬品品質管理)関係	4	5
第六条(職員)関係	2	3	第二十一条の二(安定性モニタリング)関係	(2)	5
第七条(医薬品製品標準書)関係	51	30	第二十二条(文書及び記録の保管)関係	—	1
第八条(手順書等)関係	24	18	第二十三条(無菌医薬品の製造所の構造設備)関係	13	12
第八条の二(交叉汚染の防止)関係	—	—	第二十四条(生物製造管理)関係	16	15
第九条(構造設備)関係	32	35	第二十五条(生物品質管理)関係	—	—
第十条(製造管理)関係	37	36	第二十六条(生物製品標準書)関係	(5)	5
第十一条(品質管理)関係	87	71	第二十七条(生物製造管理)関係	5	5
第十一条の二(安定性モニタリング)関係	(15)	13	第二十七条(生物製造管理)関係	7	8
第十一条の三(製品品質の照査)関係	(11)	12	第二十八条(生物品質管理)関係	5	5
第十一条の四(原料等の供給者の管理)関係	(7)	8	第二十九条(生物教育訓練)関係	2	2
第十一条の五(外部委託業者の管理)関係	—	6	第三十条(生物文書及び記録の保管)関係	3	3
第十二条(製造所からの出荷の管理)関係	5	4	第三十一条(記録の保管の特例)関係	—	—
第十三条(バリデーション)関係	88	90	第三十二条以降(医薬部外品)関係	2	1

DIで新設等

青字: 省令改正対応として追加・修正等が行われた項目

(): 他の条項の部分に存在していたもの(旧省令には条項がない)

データ・インテグリティに関する改正GMP省令での記載

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

Data Integrityは新しい規制要件ではない。



《GMP省令 第八条》

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。**



《GMP省令 第二十条》

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。**

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

一. 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

二. 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。

三. 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**

四. 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**

五. 前各号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。



データ・インテグリティ関係【事例集】

問 GMP8-18(文書及び記録の信頼性(完全性)の確保)

GMP省令第8条第2項で求められる「手順書等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」ためにどのようなことに留意すればよいか。

答 本項はデータ・インテグリティの確保に関する規定であり、記録されたデータがそのデータのライフサイクル※を通して正しいデータであることを保証することが求められる。そのためには、そのデータが正しく採取され、改変されていないこと、修正した場合はその修正が妥当であること、責任の所在が明らかであること、正しい記録が維持されていること、記録が正しく再現可能であることが求められる。

データ・インテグリティに関する要件としては、一般的にはALCOA+の原則(以下の1~9)が知られている。これらの要件は、紙媒体、電子的な媒体のいずれの文書及び記録にも適用される。

また、電子的な媒体を用いた文書及び記録(以下当該項において「電子データ」という。)を用いる際には、当該電子データを生成するコンピュータ化システムについて、ALCOA+の原則に示す要件を満たせる機能を有し、かつ適切に稼働できるかについて「医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドラインについて」(薬食監麻発1021第11号平成22年10月21日)に示された手法に則り、コンピュータ化システムバリデーションを実施し検証すること。なお、ALCOA+の原則に示す要件を満たせる機能には、監査証跡機能、データの上書き及び改ざんを防止する機能、ユーザーごとに操作権限を設定する機能等があげられるが、いずれの機能を有する必要があるのか及びどの程度のコンピュータ化システムバリデーションを要するのかについては、生成されるデータの製品品質における重要性、システムの複雑さ等を考慮したリスクアセスメントを行った上で判断すること。

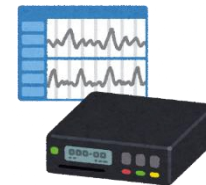
※:データのライフサイクルとは、データの採取、記録、照査、承認、意思決定(出荷判定、バリデーションの判定、逸脱調査等)の根拠としての使用、保存、廃棄等のデータの保存期間のすべての段階をいう。

PI 041 : GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS (<https://picscheme.org/docview/4234>)

7.5 Basic data integrity Principles applicable to both paper and electronic systems (i.e. ALCOA+)

性質	要求事項の概要
Attributable 帰属性	記録を行った個人又はシステムが特定できること。記録の修正、削除、変更等が、誰によって、いつ、なぜ実施されたのか特定できるようにすることも重要。
Legible 判読性	すべての記録を、読み取りやすく、理解でき、利用可能となるように明確に行うこと。
Contemporaneous 同時性	行動、イベント、意思決定を、実施した時点で記録を行うこと。
Original 原本性	記録が動的に得られる情報が、オリジナルの状態継続的に利用可能であること。
Accurate 正確性	事実を正確に記録すること。記録が正確であることを保証することは、医薬品品質システムの各要素により達成される。
Complete 完全性	情報が失われたり、削除されたりしないようにして、完全な状態を保つこと。
Consistent 一貫性	一貫性をもつ論理的な方法で情報の作成、加工、保管を行うこと(桁数の処理等)。
Enduring 永続性	記録をその保管期間の間、必要な時にアクセスできるように、消えず、耐久性がある状態で保持すること。
Available 可用性	記録をその保管期間の間、調査やトレンド分析等の担当者がいつでもアクセスできるようにすること。

不備事例（データ・インテグリティ関係 その1）



電子データに関するDI

- 共有サーバーに保管された製造指図記録書の原本ファイルは上書き制限がかけられておらず、内容を書き換えることのできる状況であった。
- 電子的に得られたデータは印刷した紙媒体のデータを「生データ」と定義していた。「生データ」に関する管理手順は定められていたが、「生データ」の根拠となる電子データについては管理手順を定めていなかった。
- HPLCシステムの監査証跡において、データ削除を示唆するログが残っていたことを調査で認めたが、それらのデータが削除された理由及び妥当性が確認できなかった。（その後の社内調査の結果、不適切なデータ削除、複数回分析・解析、時刻の操作等、不適切な取り扱いが多数の品目で判明）
- 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。
 - 試験データの削除が可能な権限を試験管理責任者に与えていた。また、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。
 - 再解析を行う際、再解析前の元データに上書きをしており、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。

不備事例（データ・インテグリティ関係 その2）



紙媒体に関するDI

- 製造指図記録書原本の写しを現場に複数保管しており、記録後に廃棄して容易に差換えることが出来る状態であった。
- 工程で発生した異常の内容を正式な記録用紙とは別に用意した記録用紙に下書きし、その内容を編集して製造記録に転記していた。オリジナルの下書きは廃棄していた。
- 複数日にまたがる作業を実施中の作業室で記録を確認したところ、前日分の作業について記録用紙は空欄のままであった。
- 作業中であるにもかかわらず、当該作業終了後の点検記録が記入済みであり、作業責任者も確認印を押していた。
- 原料の受入れ指図として、責任者が記録用紙に指図印を押印して作業者に渡すことになっていたが、実際には受入担当者が記録用紙を印刷し指図印を受けるとなく受入れ作業を行い、作業の終了後に責任者が指図印を遡って押印することが常態化していた。
- 環境モニタリングでの基準逸脱時、担当者は上長に報告せずに再測定し、当初の測定データ(チャート紙)をゴミ箱に廃棄していた。

GMP事例集問答数の変化の概要【省令改正対応】

項目	旧	新	項目	旧	新
一般事項	14	8	第十四条(変更の管理)関係	2	5
第二条(定義)関係	44	44	第十五条(逸脱の管理)関係	2	4
第三条(適用の範囲)関係	—	—	第十六条(品質情報・品質不良等の処理)関係	5	8
第三条の二(承認事項の遵守)関係	—	1	第十七条(回収等の処理)関係	3	3
第三条の三(医薬品品質システム)関係	—	13	第十八条(自己点検)関係	3	4
第三条の四(品質リスクマネジメント)関係	(4)	3	第十九条(教育訓練)関係	5	6
第四条(製造部門及び品質部門)関係	—	4	第二十条(文書及び記録の管理)関係	13	13
第五条(製造管理者)関係	20	7	第二十一条(原薬たる医薬品品質管理)関係	4	5
第六条(職員)関係	2	3	第二十一条の二(安定性モニタリング)関係	(2)	5
第七条(医薬品製品標準書)関係	51	30	第二十二条(文書及び記録の保管)関係	—	1
第八条(手順書等)関係	24	18	第二十三条(無菌医薬品の製造所の構造設備)関係	13	12
第八条の二(交叉汚染の防止)関係	—	—	第二十四条(無菌製造管理)関係	16	15
第九条(構造設備)関係	32	35	第二十五条(無菌教育訓練)関係	—	—
第十条(製造管理)関係			第二十六条(非由来医薬品等に係る医薬品製品標準書)関係	(5)	5
第十一条(品質管理)関係			第二十六条の二(非由来医薬品等の製造所の構造設備)関係	5	5
第十一条の二(安定性モニタリング)関係	(15)	13	第二十七条(生物製造管理)関係	7	8
第十一条の三(製品品質の照査)関係	(11)	12	第二十八条(生物品質管理)関係	5	5
第十一条の四(原料等の供給者の管理)関係	(7)	8	第二十九条(生物教育訓練)関係	2	2
第十一条の五(外部委託業者の管理)関係	—	6	第三十条(生物文書及び記録の保管)関係	3	3
第十二条(製造所からの出荷の管理)関係	5	4	第三十一条(記録の保管の特例)関係	—	—
第十三条(バリデーション)関係	88	90	第三十二条以降(医薬部外品)関係	2	1

設備の共用で新設

青字: 省令改正対応として追加・修正等が行われた項目

(): 他の条項の部分に存在していたもの(旧省令には条項がない)

第9条 構造設備【省令】 【公布通知】

改正GMP省令への導入の背景

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）

第9条 構造設備（第1項第5号）【省令】 【公布通知】

（構造設備）

【省令】

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

第9条 構造設備（第1項第5号）【省令】【公布通知】

第9条第1項第5号関係

【公布通知】

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システムにする場合には、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2項）【省令】 【公布通知】

（構造設備）

【省令】

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）…

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

第9条 構造設備 (第2項)【省令】 【公布通知】

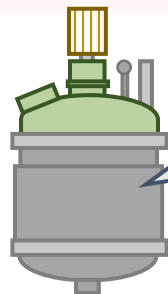
第9条第2項関係

【公布通知】

- 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. 薬理学的・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、薬理学的・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。



薬理学的・毒性学的評価による科学的データ



残留管理のための限度値
〇〇 $\mu\text{g}/\text{Day}$

あらかじめ検証された不活化又は清浄化



適切に定量できる検証された分析法

設備の共用の判断のためのディシジョンツリー【事例集】

● GMP9-18(設備の共用)別紙

作業室の共用を検討している製品

*密閉容器とは通常の取扱いにおいて内容物の漏出及び汚染を生じない容器を指す。この要件を満たす場合、日局の気密容器又は密封容器を用いることも可能。

密閉容器*に納められた製品等を取り扱う場合

Yes

共用可

No

GMP省令が適用される製品か

No

飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す物質か

Yes

No

人の身体に使用されることが目的とされている物質か

No

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あるか

No

Yes

飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す物質か

Yes

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が講じられていない場合

Yes

設備の専用化が必要
(作業室の空気処理システムを別系統とする、装置の封じ込め等、当該製品等の漏出を防止する適切な措置が講じられていることが必要)

No

共用可

成分を適切に不活化若しくは除去することができる検証された工程又は洗浄化により、医薬品に係る製品との交叉汚染を防止する適切な措置が講じられているか

Yes

共用可

No

共用不可

GMPが適用されない製品のケース

不備事例 (設備共用関係)

- 調査対象品目の設備を人に適用しない工業用製品と共用していた。しかし、工業用製品と設備を共用することによる調査対象品目の品質及び安全性への影響を評価をしておらず、設備を共用することの妥当性が示されなかった。
- 調査対象品目の製造設備を開発品や医療機器原料と共用していたが、毒性学的な評価を実施しておらず、現在の品目切替洗浄の残留許容限度値が妥当であることを評価していなかった。
- 市販品の製造設備を開発品と共用していたが、次の不備が確認された。
 - 開発部門などのGMP組織外の部門の者が製造設備を使用する際に教育訓練を行う手順がなかった。
 - 開発部門が使用した際に、設備の使用記録を残していなかった。そのため、問題発生時の原因の特定が困難になる恐れがあった。



Check
Point

- GMP省令が適用されない物品との設備共用は原則禁止
- やむを得ず設備共用する場合は、医薬品に係る製品等との混同がなく、また交叉汚染を防止する措置がとられている状態を示す合理的な根拠(洗浄バリデーションデータ等)を文書化しておく必要がある
- 合理的な根拠は、科学的な評価に基づく必要がある
- 製造設備をGMP組織外の部門の者が使用する場合でも、製造設備はGMP部門と同じレベルで管理する必要がある

GMP事例集問答数の変化の概要【省令改正対応】

項目	旧	新	項目	旧	新
一般事項	14	8	第十四条(変更の管理)関係	2	5
第二条(定義)関係	44	44	第十五条(逸脱の管理)関係	2	4
第三条(適用の範囲)関係	—	—	第十六条(品質情報・品質不良等の処理)関係	5	8
第三条の二(承認事項の遵守)関係	—	1	第十七条(回収等の処理)関係	3	3
第三条の三(医薬品品質システム)関係	—	13	第十八条(自己点検)関係	3	4
第三条の四(品質リスクマネジメント)関係	(4)	3	第十九条(教育訓練)関係	5	6
第四条(製造部門及び品質部門)関係	—	4	第二十条(文書及び記録の管理)関係	13	13
第五条(製造管理者)関係	20	7	第二十一条(原薬たる医薬品品質管理)関係	4	5
第六条(職員)関係	2	3	第二十一条の二(安定性モニタリング)関係	(2)	5
第七条(医薬品製品標準書)関係	51	30	第二十二条(文書及び記録の保管)関係	—	1
第八条(手順書等)関係	24	18	第二十三条(無菌医薬品の製造所の構造設備)関係	13	12
第八条の二(交叉汚染の防止)関係	—	—	第二十四条(無菌製造管理)関係	16	15
第九条(構造設備)関係	32	35	第二十五条(無菌教育訓練)関係	—	—
第十条(製造管理)関係	37	36	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)関係	(5)	5
第十一条(品質管理)関係	87	71	第二十六条(生物由来医薬品等の製造所の構造設備)関係	5	5
第十一条の二(安定性モニタリング)関係			生物製造管理)関係	7	8
第十一条の三(製品品質の照査)関係			生物品質管理)関係	5	5
第十一条の四(原料等の供給者の管理)関係	(7)	8	第二十九条(生物教育訓練)関係	2	2
第十一条の五(外部委託業者の管理)関係	—	6	第三十条(生物文書及び記録の保管)関係	3	3
第十二条(製造所からの出荷の管理)関係	5	4	第三十一条(記録の保管の特例)関係	—	—
第十三条(バリデーション)関係	88	90	第三十二条以降(医薬部外品)関係	2	1

OOS処理を新設

青字: 省令改正対応として追加・修正等が行われた項目

(): 他の条項の部分に存在していたもの(旧省令には条項がない)

第11条 品質管理【省令】 【公布通知】

(品質管理)

【省令】

第十一条 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる品質保証及び試験検査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。(略)

……(中略)……

八 第四号の試験検査の結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告すること。また、当該試験検査について、規格に適合しない結果となった場合においては、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

第11条第1項第8号関係(OOS管理)

【公布通知】

ア.(略)

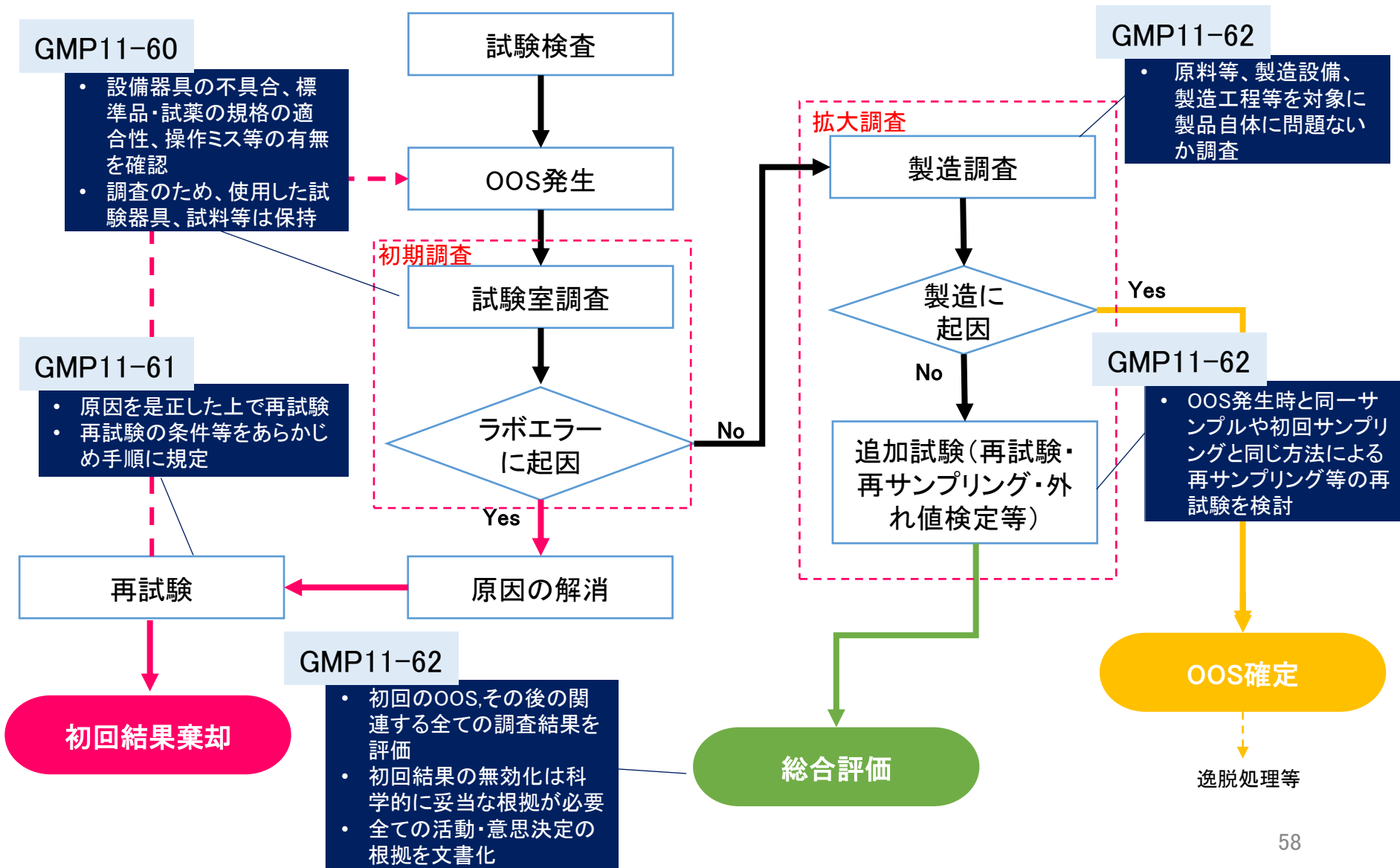
イ. 上記④の試験検査についてOOSとなった場合には、あらかじめGMP省令第8条第1項の手順書に定めた手順に従って、当該OOSの原因を究明し、その原因を解消してOOSの再発を防止するため所要の是正措置及び予防措置をとるとともに、その記録の作成及び保管を要するものであること。是正措置及び予防措置の記録については、当該措置の進捗スケジュールに沿って漸次に作成することが求められる。

(ア)上記イ.の原因の究明に関して、製品(中間製品を含む。)の試験検査のOOSについて製造部門における製造工程(保管を含む。)、製造作業等に起因する場合のほか、原料又は資材の試験検査のOOSについて当該原料又は資材の供給者に起因する場合、試験検査に係る業務を担当する組織又は外部試験検査機関における検体の取扱い、試験検査の方法等に起因する場合等があり得るものであること。

(イ)上記イ.の是正措置及び予防措置をとった上でなおも同様のOOSとなることが頻発する場合には、GMP省令第11条の3第1項第1号の規定による製品品質の照査を行うことが考慮されるものであること。

(ウ)同じ検体について行われた試験検査において複数回の測定等の一部がOOSとなった場合の判定に当たっては、当該データの適切な取扱いが求められる。

OOS処理のフロー一例 【事例集】



不備事例 (OOS関係)

- 初回試験結果が規格不適合となった後、原因調査等を行うことなく、追加で試験を実施し、この試験結果をもとに規格への適合を判定していた。追加で実施した試験は再試験ではなく、初回試験と位置付けていた。
- 含量のOOS発生時、再調製した試料液を用いた再試験の結果、規格を満たした結果が得られたことをもって、初回の試験は標準液又は試料液の調製が不適切であったと結論付け、再試験の結果を採用して適合と判定していた。しかし、具体的に調製作業のどの操作が不適切であったのか、また、それが試験結果にどのように影響したのかを論理的に説明できる根拠は示されなかった。
- 定量値のOOSの原因として、試料溶液の調製の際に錠剤からの抽出が不足していたと結論づけていたが、抽出不足に係る再発防止策がとられていなかった。



Check
Point

- OOSにおいて、科学的に妥当な根拠なしに初回の結果を棄却し、再試験の結果を採用するのは適切でない
- OOSの原因を究明し、適切に再発防止策を講じる必要がある

GMP事例集問答数の変化の概要【その他】

項目	旧	新	項目	旧	新
一般事項	14	8	第十四条(変更の管理)関係	2	5
第二条(定義)関係	44	44	第十五条(逸脱の管理)関係	2	4
第三条(適用の範囲)関係	—	—	第十六条(品質情報・品質不良等の処理)関係	5	8
第三条の二(承認事項の遵守)関係	—	1	第十七条(回収等の処理)関係	3	3
第三条の三(医薬品品質システム)関係	—	13	第十八条(自己点検)関係	3	4
第三条の四(品質リスクマネジメント)関係	(4)	3	第十九条(教育訓練)関係	5	6
第四条(製造部門及び品質部門)関係	—	4	第二十条(文書及び記録の管理)関係	13	13
第五条(製造管理者)関係	20	7	第二十一条(原薬たる医薬品品質管理)関係	4	5
第六条(職員)関係	2	3	第二十一条の二(安定性モニタリング)関係	(2)	5
第七条(医薬品製品標準書)関係	51	30	第二十二条(文書及び記録の保管)関係	—	1
第八条(手順書等)関係	24	18	第二十三条(無菌医薬品の製造所の構造設備)関係	13	12
第八条の二(交叉汚染の防止)関係	—	—	第二十四条(無菌製造管理)関係	16	15
第九条(構造設備)関係	32	35	第二十五条(無菌教育訓練)関係	—	—
第十条(製造管理)関係	37	36	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)関係	(5)	5
第十一条(品質管理)関係	87	71	第二十六条(生物由来医薬品等の製造所の構造設備)関係	5	5
第十一条の二(安定性モニタリング)関係				7	8
第十一条の三(製品品質の照査)関係				5	5
第十一条の四(原料等の供給者の管理)関係	(7)	8	第二十九条(生物教育訓練)関係	2	2
第十一条の五(外部委託業者の管理)関係	—	6	第三十条(生物文書及び記録の保管)関係	3	3
第十二条(製造所からの出荷の管理)関係	5	4	第三十一条(記録の保管の特例)関係	—	—
第十三条(バリデーション)関係	88	90	第三十二条以降(医薬部外品)関係	2	1

参考品保管の特例に関する整理

():他の条項の部分に存在していたもの(旧省令には条項がない)

参考品の保管数量【事例集】

問

参考品の保管数量は所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量とされているが、全ての試験検査に必要な量の2倍量を保管する必要があるか

2013年度版

採取容量試験、無菌試験、**エンドキシン試験**及び**マイコプラズマ試験**を除くその他の試験検査に必要な量の2倍以上を保管することで差し支えない(GMP11-49)

2022年度版

答 無菌試験及び**発熱性物質試験**を除くその他の試験検査に必要な量の2倍以上を保管することで差し支えない(GMP11-46)

- GMP省令上、参考品について全ての試験検査に必要な2倍量を保存することを要求
- 諸外国の規制(米国cGMP等)において、無菌試験及び発熱性物質試験については2倍量の保管が求められていないこと、PIC/Sガイドラインにおいても当局が同意の上、例外が認められる旨の規定があること等を踏まえ、**無菌試験及び発熱性物質試験に限り、GMP省令の規定によらず2倍量の保存が不要と規定**

CFR21 Part211 Subpart1 sec.211.170 Reserve sample

The reserve sample consists of at least twice the quantity necessary for all tests required to determine whether the active ingredient meets its established specifications, except for sterility and pyrogen testing.

PIC/S Guideline Annex19 4.SIZE OF REFERENCE AND RETENTION SAMPLES

4.1 The reference sample should be of sufficient size to permit the carrying out, on, at least, two occasions, of the full analytical controls on the batch in accordance with the Marketing Authorisation.(略)

Any proposed exception to this should be justified to, and agreed with, the relevant competent authority.

GMP事例集問答数の変化の概要【その他】

項目	旧	新	項目	旧	新
一般事項	14	8	第十四条(変更の管理)関係	2	5
第二条(定義)関係	44	44	第十五条(逸脱の管理)関係	2	4
第三条(適用の範囲)関係	—	—	第十六条(品質情報・品質不良等の処理)関係	5	8
第三条の二(承認事項の遵守)関係	—	1	第十七条(回収等の処理)関係	3	3
第三条の三(医薬品品質システム)関係	—	13	第十八条(自己点検)関係	3	4
第三条の四(品質リスクマネジメント)関係	(4)	3	第十九条(教育訓練)関係	5	6
第四条(製造部門及び品質部門)関係	—	4	第二十条(文書及び記録の管理)関係	13	13
第五条(製造管理者)関係	20	7	第二十一条(原薬たる医薬品品質管理)関係	4	5
第六条(職員)関係	2	3	第二十一条の二(安定性モニタリング)関係	(2)	5
第七条(医薬品製品標準書)関係	51	30	第二十二条(文書及び記録の保管)関係	—	1
第八条(手順書等)関係	—	—	第二十三条(無菌医薬品の製造所の構造設備)関係	13	12
第八条の二(交叉汚染)関係	—	—	第二十四条(無菌製造管理)関係	16	15
第九条(構造設備)関係	—	—	第二十五条(無菌教育訓練)関係	—	—
第十条(製造管理)関係	37	36	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)関係	(5)	5
第十一条(品質管理)関係	87	71	第二十六条(生物由来医薬品等の製造所の構造設備)関係	5	5
第十一条の二(安定性モニタリング)関係	(15)	13	第二十七条(生物製造管理)関係	7	8
第十一条の三(製品品質の照査)関係	(11)	12	第二十八条(生物品質管理)関係	5	5
第十一条の四(原料等の供給者の管理)関係	(7)	8	第二十九条(生物教育訓練)関係	2	2
第十一条の五(外部委託業者の管理)関係	—	6	第三十条(生物文書及び記録の保管)関係	3	3
第十二条(製造所からの出荷の管理)関係	5	4	第三十一条(記録の保管の特例)関係	—	—
第十三条(バリデーション)関係	88	90	第三十二条以降(医薬部外品)関係	2	1

改正GMP省令において、
新設された条文

():他の条項の部分に存在していたもの(旧省令には条項がない)

安定性モニタリングの保存条件【事例集】

問 安定性モニタリングはどのような保存条件で行えばよいのか

2013年度版

ICH Q1A(R2)に述べられている一般的な原薬、製剤においては原則として25°C±2°C、60%RH±5%RHの条件で保存する。ただし、当面の間は承認条件による保存を認めるが、温湿度のモニタリングを行うこと(GMP11-69)

2022年度版

答 有効期間又はリテスト期間にわたって規格に適合していることを評価する観点から、ICH Q1A(R2)に述べられている長期保存試験の保存で保存することが望ましいが、製造販売承認申請時に有効期間又はリテスト期間の設定に関する根拠資料や陳述書として提出した長期保存試験の保存条件がICH Q1A(R2)で述べられている条件から異なる場合には、当該保存条件でも差し支えない。上記の保存条件のいずれとも異なる保存条件とする場合には、その妥当性について、品質部門が確認するとともに、手順書等にあらかじめ明記しておくこと。(GMP11の2-5)

- ◆PIC/Sガイドラインとの整合の観点や、安定性モニタリングがGMP省令の規定に追加されたこと等を踏まえ、「当面の間は承認条件による保存を認める」旨が削除され、ICHQ1A(R2)の長期保存試験の保存条件又は承認申請時に有効期間等の設定にあたり実施・陳述した長期保存試験条件での実施が求められる旨明記
- ◆上記と異なる保存条件を採用する場合は、その妥当性を示す根拠(当該条件で適切に有効期間にわたって規格に適合していることを評価できる根拠等)が必要

PIC/S Guideline Part1 Chapter6 Quality Control

6.30 The protocol for an on-going stability programme should extend to the end of the shelf life period and should include, but not be limited to, the following parameters (略)

(vii)Description of the conditions of storage (standardized ICH/VICH conditions for long term testing, consistent with the product labelling, should be used);

6.31 The protocol for the on-going stability programme can be different from that of the initial long term stability study as submitted in the Marketing Authorisation dossier provided that this is justified and documented in the protocol (for example the frequency of testing, or when updating to ICH/VICH recommendations.)

GMP事例集問答数の変化の概要【その他】

項目	旧	新	項目	旧	新
一般事項	14	8	第十四条(変更の管理)関係	2	5
第二条(定義)関係	44	44	第十五条(逸脱の管理)関係	2	4
第三条(適用の範囲)関係	—	—	第十六条(品質情報・品質不良等の処理)関係	5	8
第三条の二(承認事項の遵守)関係	—	1	第十七条(回収等の処理)関係	3	3
第三条の三(医薬品品質システム)関係	—	13	第十八条(自己点検)関係	3	4
第三条の四(品質リスクマネジメント)関係	(4)	3	第十九条(教育訓練)関係	5	6
第四条(製造部門及び品質部門)関係	—	4	第二十条(文書及び記録の管理)関係	13	13
第五条(製造管理者)関係	20	7	第二十一条(原薬たる医薬品品質管理)関係	4	5
第六条(職員)関係	2	3	第二十一条の二(安定性モニタリング)関係	(2)	5
第七条(医薬品製品標準書)関係	51	30	第二十二条(文書及び記録の保管)関係	—	1
第八条(手順書等)関係			第二十三条(製造所の構造設備)関係	13	12
第八条の二(交叉汚染の防止)関係			第二十四条(製造所の構造設備)関係	16	15
第九条(構造設備)関係	32	35	第二十五条(無菌教育訓練)関係	—	—
第十条(製造管理)関係	37	36	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)関係	(5)	5
第十一条(品質管理)関係	87	71	第二十六条(生物由来医薬品等の製造所の構造設備)関係	5	5
第十一条の二(安定性モニタリング)関係	(15)	13	第二十七条(生物製造管理)関係	7	8
第十一条の三(製品品質の照査)関係	(11)	12	第二十八条(生物品質管理)関係	5	5
第十一条の四(原料等の供給者の管理)関係	(7)	8	第二十九条(生物教育訓練)関係	2	2
第十一条の五(外部委託業者の管理)関係	—	6	第三十条(生物文書及び記録の保管)関係	3	3
第十二条(製造所からの出荷の管理)関係	5	4	第三十一条(記録の保管の特例)関係	—	—
第十三条(バリデーション)関係	88	90	第三十二条以降(医薬部外品)関係	2	1

製造業許可関係のQ&Aの削除
(医薬品審査管理課通知に移行)

(): 他の条項の部分に存在していたもの(旧省令には条項がない)

許可要件に関するQ&Aの移行

GMP事例集(2013年版)に掲載されていた製造業許可関連のQ&A

- ◆分置倉庫と同一製造業者の主たる製造所の製造管理者の兼務に関するQ&A 【旧GMP0-6】
- ◆同一製造所で複数の区分の製造業許可を有する場合の製造設備等の兼用に関するQ&A 【旧GMP0-7】
- ◆生物由来医薬品の製造所における製造管理者の設置に関するQ&A 【旧GMP5-1】
- ◆生物由来医薬品とその他の医薬品の両方を取り扱う場合の製造管理者の兼務に関するQ&A 【旧GMP5-4】
- ◆原料、製品等の保管場所の一時的な変更に関するQ&A 【旧GMP10-21】
- ◆医薬品と医薬部外品の両方を取り扱う場合の製造管理者/責任技術者の兼務に関するQ&A 【旧GMP32-2】



**「医薬品等の製造業許可、外国製造業者認定等に関する質疑応答集(Q&A)について
(その2)(令和4年4月28日医薬品審査管理課事務連絡)」
に移行(一部記載整備)**

本日のトピック

1. 改正GMP省令の概要

2. 事例集2022の解説

事例集のQ&Aに加え、関連する省令条文、公布通知及びPMDA調査の不備を合わせて紹介

3. 品質問題に対するPMDAの取組み

- GMPラウンドテーブル
- 指摘事項の公表
- GMP教育支援課の設置



GMPラウンドテーブル会議の開催

- ◆ 医薬品等の品質確保に向けた関係者間の課題解決・意見交換の場として、令和4年度より、「GMP ラウンドテーブル会議*」を開催（主催:PMDA）
- ◆ 製薬企業、規制当局、アカデミアの三者の参加により、GMP/GCTPに関する
①課題抽出、②解決策の検討、③コミュニケーションの醸成による制度の浸透を図る

第一回:11月2日
開催

*新型コロナウイルス感染拡大を受け、
9月2日の開催は中止



*ラウンドテーブル会議:

立場、役職等の異なる数名が円卓を囲み、上下関係や立場を気にせず、自由に意見交換を行う形式の会議のこと。



〔課題〕

- 近年、後発医薬品製造業者を中心に、GMP省令違反等による業務停止処分と同時に、医薬品の安定供給に影響を及ぼす事案が相次いでおり、GMP等の適切な理解・運用の浸透や、品質管理上の課題の把握・解決を図る必要
- 個々の製造業者のGMP等の製造管理・品質管理に関する課題に関するコミュニケーションの機会は、これまで、GMP調査の場面等に限定されており、GMP基準等への適合性の確認に調査リソースを集約せざるを得ない状況

指摘事項の公表 ～GMP ATTN!～



- ◆ 各製造所における品質向上のための自主的な改善
- ◆ 製造販売業者による管理監督の強化
- ◆ PMDAによる調査業務の透明性・予見可能性の向上



PMDA
HP

GMP ATTN!
PMDA

〔新着情報〕

- (1) 4月 Orange Letterの発出・・・
- (2)



これまで・・・

- ◆ GMP調査における指摘事項については、調査対象施設にのみ交付
- ◆ 指摘事項は講演会等で紹介しているが、自らの製造所以外のGMPの状況を知らない場合も多い

指摘事項を積極的・定期的に公表し、製造所の
品質向上の機会とする

GMP指摘事例速報

オレンジレター

ORANGE Letter

(Observed Regulatory Attention /
Notification of GMP Elements)

2022.4.28 (No.1)

2022.5.31 (No.2)

2022. 7. 4 (No.3)

2022.9.21 (No.4)

<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0011.html>



* Observed Regulatory Attention / Notification of GMP Elements

医薬品の原料が適正であることの確認の重要性について

《関連するGMP省令**条項：第十条第五号》

** GMP省令：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）

指摘事例 原料の受入時に供給元の確認を行わなかった事例

<背景>

- ◆ GMP省令では、原料について、ロットごとに適正である旨を確認し、その結果に関する記録を作成することを要求。
- ◆ 当該製造所の手順では、原料の受入時に、容器に貼付されたラベルにより、供給元のメーカー名を確認し、その記録を残すことを規定。



<確認された事例>

- ◆ 原料Aの容器に貼付されたラベルには、メーカー名が未記載。しかし、受入記録では、容器に貼付されたラベルにより、メーカー名を確認したように記録。
- ◆ 実際には、受入担当者は容器に貼付されたラベルを直接確認せず、原料Aの試験成績書により、メーカー名を確認。

<問題点・リスク>

- ◆ 容器に貼付されたラベルの確認を怠った場合、本来入荷すべき原料と異なる原料が入荷されたとしても、検知できないリスクが存在。
- ◆ 本来入荷すべき原料と異なる原料を使用した場合、当該原料を使用した製品の品質に、重大な影響を及ぼす危険性が存在。

(国内/原薬製造所)

Check Point



- 手順どおりにラベルの確認、記録を行っているか(行っていない場合、原因調査、適切な改善、影響評価が必要)
- 作業者は、自らが行っている業務の意味(ラベルの確認を徹底する意味)を理解しているか
- 製造所全体に、手順を遵守する意識(コンプライアンス)が浸透しているか

あなたの、その一つの“カクニン”が、品質を創る！！

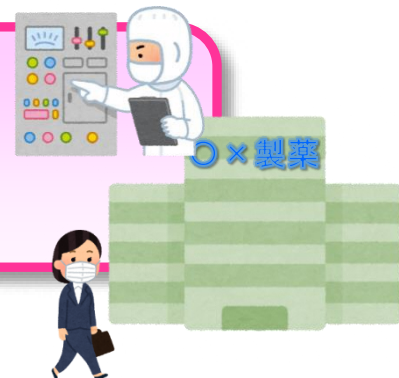
- ✓ 近年、原料の取り違えにより、経口抗真菌剤に睡眠導入剤が混入し、服用した患者が死亡する事案が発生。
- ✓ 原料の取り違えのリスク低減のため、原料の受入～製造工程での仕込みまでの間、複数部署によるラベルの確認等を経ることが必要。一方、ラベルの表示内容や入荷した原料がそもそも適正でなければ、こうしたリスク低減策はその意義を喪失。
- ✓ 従って、原料の受入れ時に、ラベルの表示内容を徹底して確認することは極めて重要であり、原料の取り違え防止のための基本中の基本！



GMP教育支援課の設置



- ◆ 都道府県職員等へのGMP教育支援
- ◆ 製造不正事案の防止、GMP管理体制の強化



【現行】 <3課体制>

企画管理課

- ・ 品質管理部の業務に係る企画・立案 等

品質管理第一課

- ・ 医薬品（血液製剤、ワクチン、その他バイオ医薬品）及び再生医療等製品のGMP/GCTP 調査
- ・ 上記に係る相談 等

品質管理第二課

- ・ 医薬品（化学合成医薬品）のGMP 調査
- ・ 上記に係る相談 等

○ 後発医薬品メーカーにおいて、製造工程中の原料混入・健康被害事例が発生。その後複数企業において、GMP違反等が報告され、医薬品の安定供給にも影響

- (1)都道府県GMP調査当局への支援 と、
- (2)製薬業界の品質保証の意識向上 を図る必要

【改編後】 <4課体制>

企画管理課

品質管理第一課

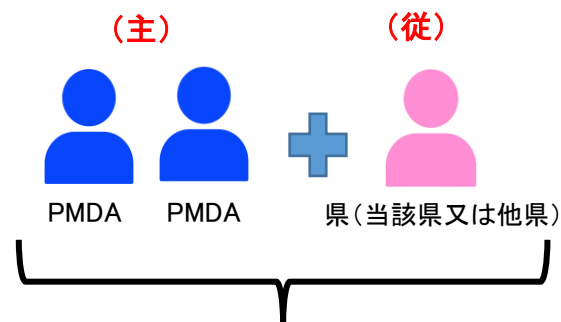
品質管理第二課

GMP教育支援課

- ・ 教育支援に関する企画・立案
- ・ 教育支援プログラムの策定、実施
- ・ 海外GMP当局に関する情報収集 等

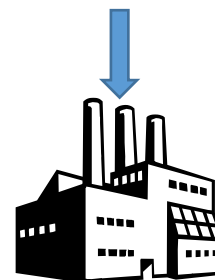
PMDA実地調査への県調査員の同行について

○ 都道府県当局の査察能力の向上等を目的として、令和4年4月以降、「GMP管理体制強化事業」に基づき、PMDAが実施するGMP適合性調査(実地調査)に、都道府県のGMP調査員が参加(同行)する取組みを開始



【留意事項】

- ・ 県調査員が、PMDA実地調査に「同行調査員」として参加
- ・ PMDA調査員と同様、県調査員も調査(質問や確認)を実施
- ・ 指摘・講評事項等に関する最終的な責任は、PMDAが負う
- ・ 県調査員がPMDA実地調査に参加する場合は、事前に、PMDAより申請者又は製造業者に連絡・確認(同意が得られた施設で、実施)



(参考)

- ・ 同事業の支援の一つとして、都道府県当局が実施する実地調査に、PMDAのリーダー/シニア調査員を派遣する取組みも実施

医薬品の製造業者等における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 (薬生監麻発0209第2号)

- ◆ 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。



実地調査時の感染予防対策

- 申請に基づく調査では、事前に調査対象製造所が規定している入室要件（体温、体調、渡航履歴等）を確認
- 調査担当者は、実地調査前及び実地調査期間中に、検温及び体調確認を実施。また、調査期間中は必ずマスクを着用するなど、感染予防策を講じたうえで実地調査を実施
- 実地調査を行う際の特別な制限等がある場合、事前に調査担当者まで情報提供を依頼

海外製造所に対する実地調査についても、各国の感染状況等を踏まえ、
本年5月より順次再開中

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/>