

# 業許可更新に向けて

令和5年8月7日

GMP省令改正等に関する説明会  
奈良県薬務課

- GMP省令の改正について
- 不適正事案の防止について
- 手数料改定について
- その他

# 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省令改正の主な改正事項

\*いわゆる6つのギャップ（H25.8.30付け薬食監麻発0830第1号通知対応。）

奈良県では通知やガイドライン等に沿って、説明会の開催や調査の中で確認を行ってきた。

詳細については、過去の資料等を参考にしていきたい。

条項	内容	改正ポイント
第三条の二	承認事項の遵守	不正問題を受け、省令に明示
第三条の三	医薬品品質システム	ICH Q10のPQSを導入（国際整合化）
第三条の四	品質リスクマネジメント*	ICH Q10のQRMを導入（国際整合化）
第四条	製造部門及び品質部門	品質保証部の設置（国際整合化）
第八条	手順書等	3基準書10手順書を17手順書へ変更。DI概念を導入。
第八条の二	交叉汚染の防止	交叉汚染防止管理について明示
第九条	構造設備	設備共用の可否を整理
第十一条	品質管理*	参考品、保存品管理（国際整合化）
第十一条の二	安定性モニタリング*	（国際整合化）
第十一条の三	製品品質の照査*	（国際整合化）
第十一条の四	原料等の供給者の管理*	（国際整合化）
第十一条の五	外部委託業者の管理	（国際整合化）
第十四条	変更の管理	製販への連絡の徹底、変更後の確認。PQS、QRMを導入
第十五条	逸脱の管理	影響調査範囲の拡大、製販への連絡の徹底
第二十条	文書及び記録の管理	DI概念を導入。

# 承認事項の遵守

## 第3条の2（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。

### ○逐条解説

#### 第3条の2（承認事項の遵守）関係

（2）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。**

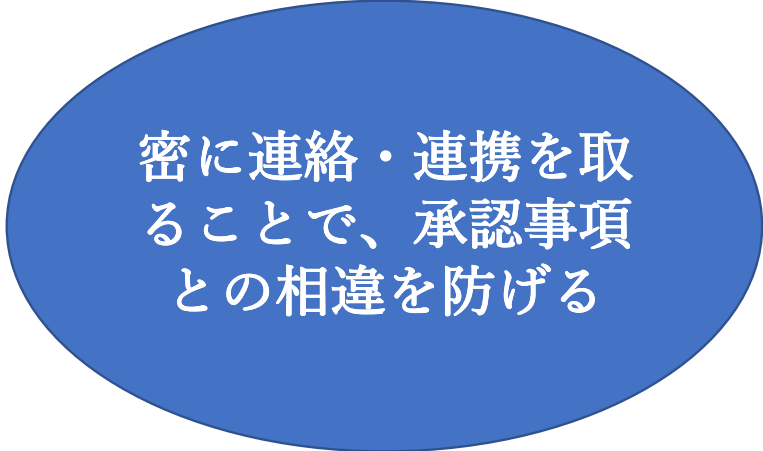
承認事項と相違することのないよう品質保証部門に管理させることは製造管理者の業務  
（第5条第1項第3号）

# 承認事項の遵守

- 製造販売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だが、製造業者は製造・試験方法等の変更による承認事項への影響評価、製造販売業者との取り決めに基づく連絡・連携を徹底する。

- ・ 製造販売業者と適時連絡が必要な事項

- 第11条 安定性モニタリング結果の異常値
- 第14条 製品品質・承認事項に影響のある変更
- 第15条 重大な逸脱
- 第16条 品質情報



密に連絡・連携を取  
ることで、承認事項  
との相違を防げる

# 承認事項の遵守

<県内で確認された事例>

- ① 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\*を実施したが、判断基準の社内統一が出来ていない、又は点検者が法令等の規制内容を理解していない等の理由により十分でなかった。  
\* H28.1.19付け薬生審査発0119第1号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知  
H28.1.29付け薬第549号奈良県薬務課長通知
- ② 試験者の思い込みにより規定の試験手順と異なる手順で試験を実施していた。
- ③ 開発、製造、品質の各部門の連携ミスや確認ミスにより、承認書の製品規格や成分分量が実態と異なっていた。

# 承認事項の遵守

## 取り組み体制の強化を

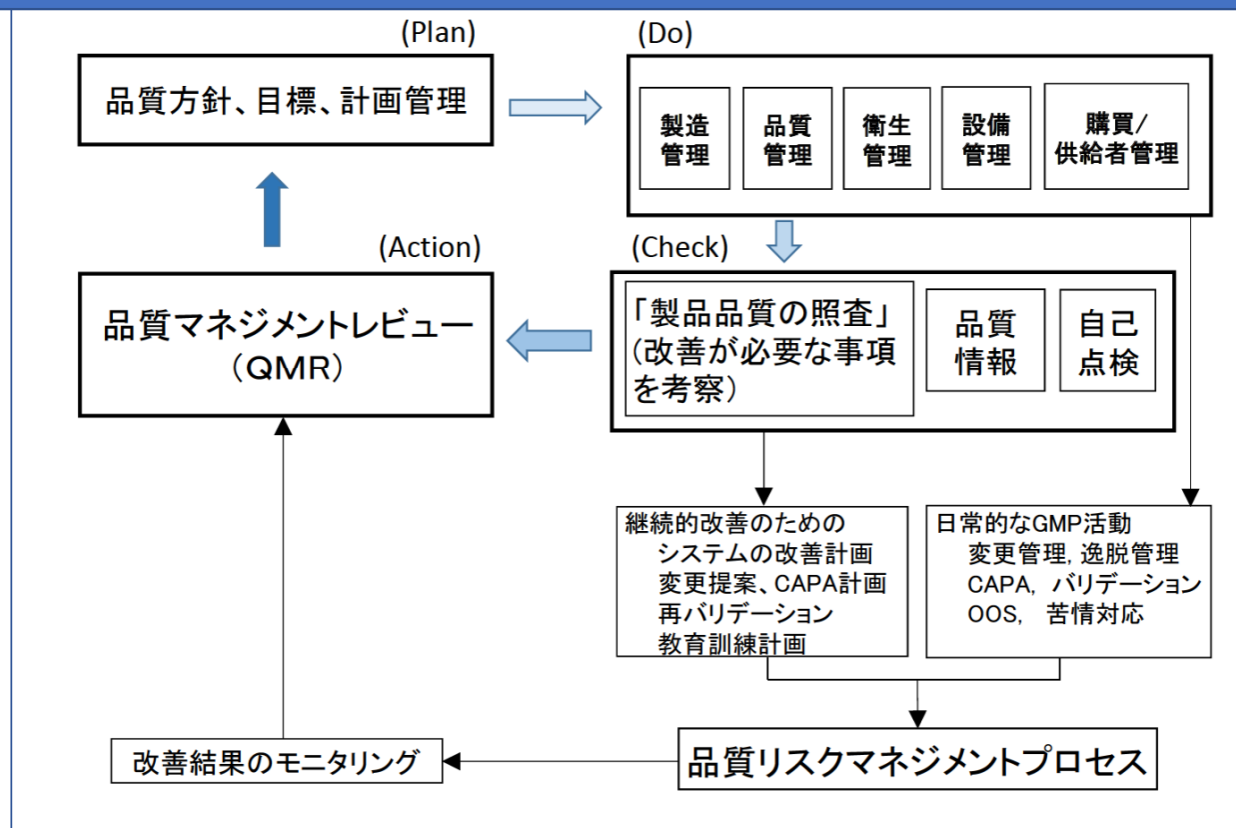
<取り組みの例>

- 承認事項の遵守意識を徹底するため、継続的な教育訓練を行う。
- 各部門の連携を密に行う。（重要な連絡はメールや口頭だけで済ませない等）
- 定期的に承認事項と相違がないか手順や記録等を点検する。
- 判断基準や点検方法等を明確にし、統一された点検を実施するとともに、確認内容（実施日、実施者、点検箇所等）を記録する。
- 作業等者の思い込みによる手順との相違がある可能性も踏まえ、承認書と製品標準書、製造記録、試験記録及び、各手順書等の確認のみではなく、実態との確認（手順どおりに製造又は試験が実施されているか、実態が適切に記録されているか等）を行う。



# 医薬品品質システム (PQS) とは

Pharmaceutical Quality System (PQS) : 医薬品品質システム  
『品質』をマネジメント (管理監督) する仕組み



### 第3条の3（医薬品品質システム）

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。

#### ○逐条解説

#### 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

品質方針は、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による全社的なコミットメントとして、製品品質に関する取組み姿勢及び方向性を記述するものであり、その製造所における製造工程等に応じてGMP省令の要求事項等を満たすとともに、その製造業者等における医薬品品質システムの継続的な改善を推進する内容であることが求められる。**品質方針を定め、医薬品品質システムの手続き等の構成要素を示す文書は、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品質マニュアル（Quality Manual）に相当するものであること。**なお、当該文書について、必ずしも1つの文書ファイルに収められていることを要するものでなく、例えば、複数の文書ファイルで構成する等は差し支えないものであること。

### 第3条の3（医薬品品質システム）

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。

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（外国製造業者にあっては、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。

○逐条解説

第3条の3第4号関係

**品質方針及び品質目標を達成するため、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的主导により、製造所における製造管理及び品質管理に要する人材、設備、物品その他の資源を配分するとともに、定期的な医薬品品質システムの照査（その製造業者等の医薬品品質システムについて、品質目標を達成する上での妥当性及び有効性を判定することを指し、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マネジメントレビュー（Management Review）に相当するもの。）を要するものであること。**また、当該**照査の結果に基づいて所要の措置**（GMP省令第6条第2項に規定する責任者の適切な配置、同条第3項に規定する人員の十分な確保、同条第4項に規定する管理体制の整備、その他必要な資源の配分等）**を要する**ものであること。

■ 品質方針・目標に関するPDCAサイクルの例



# 医薬品品質システム（PQS）

## ○品質目標の設定

- ✓ 品質方針に基づいた品質目標を定めていること。
- ✓ 品質目標の達成状況の評価のための KPI が設定されていること。
- ✓ 必要に応じて品質目標の進捗度を測りモニターしていること。

## ○品質方針及び品質目標の周知

- ✓ 品質方針・品質目標を周知するための取り組み・体制をとっていること。

### （周知方法の例）

- ・ 掲示
- ・ ミーティング等での周知
- ・ 定期的な教育
- ・ 品質方針の記載されたカードを配布
- ・ HP に品質方針を掲載

### **周知に関する記録**

周知の方法、対象者、担当した職員、周知されていることの確認方法・結果等  
（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を  
改正する省令（案）パブコメ）

# 医薬品品質システム（PQS）

## ○資源配分

- ✓ 品質方針及び品質目標を達成するために、十分でかつ適切な資源（人的、財政的、物的、装置及び設備上のもの）を配分していること。

## ○マネジメントレビュー

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

## ○情報伝達

- ✓ 緊急の対応を要するような問題が発生した時、上級経営陣にその問題が上がるような仕組みがあること。

# 医薬品品質システム（PQS）

## マネジメントレビューのインプット項目（例）

1. 製品品質の照査結果
  - ・製品品質に関する情報（苦情、回収等）
  - ・工程管理、製品品質管理（トレンド解析を含む）の結果と考察
  - ・変更の有効性評価の結果
2. 医薬品品質システムの有効性評価
  - ・苦情管理、逸脱管理、CAPA並びに変更管理の状況
  - ・外部委託作業の状況
  - ・リスクアセスメントの状況
  - ・品質保証に係る業務の適切性
3. 医薬品品質システムに影響を与える要因
  - ・新たな規制やガイドラインへの対応
  - ・品質問題（自社内、外部環境）の状況
  - ・ビジネス環境の変化
  - ・開発の状況、技術革新の状況
  - ・承継や特許・商標に関する課題
4. 当局の査察結果及び回答の状況、社外監査
  - ・自己点検の結果
5. 前回のマネジメントレビューからのフォローアップ

## マネジメントレビューのアウトプット項目（例）

1. 製造プロセス及び製品の改善指示
2. 医薬品品質システムの改善指示
3. 必要な知識の共有化指示
4. 資源配分（見直し）、教育訓練の指示
5. 品質目標の改訂指示
6. マネジメントレビュー結果の共有化  
（効果的な水平展開）

\* 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。

## 第4条（製造部門及び品質部門）

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。

### ○逐条解説

#### 第4条（製造部門及び品質部門）関係

（3）品質部門の各組織には、その製造所における製造工程等に応じて、適切な人数の職員の配置を要するものであること。なお、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ものであること（ただし、GMP省令第6条の規定により、業務を適切に実施しうる人員を十分に確保しなければならないものであること）。



## 第5条（製造管理者）

製造管理者は、次に掲げる業務を行わなければならない。

- 一 品質方針及び品質目標を達成するため、製造所において、製造管理、品質保証及び試験検査に係る業務（以下「製造・品質関連業務」という。）が適正かつ円滑に行われるよう統括するとともに、医薬品品質システムが適切に運用されるよう管理すること。
- 二 医薬品品質システムの運用状況を確認するとともに、その改善を要するかどうかについて製造業者等に対して文書により報告すること。
- 三 原料、資材及び製品の規格並びに製造手順等が承認事項と相違することのないよう、品質保証に係る業務を担当する組織に管理させること。
- 四 品質不良その他製品品質に重大な影響が及ぶおそれがある場合においては、所要の措置が速やかにとられていること及びその進捗状況を確認し、必要に応じ、改善等所要の措置をとるよう指示すること。

### 製造管理者の責務（改正前）

- ・ 製造・品質管理業務の統括及び円滑に業務を実施するための管理監督
- ・ 製品品質に重大な影響が及ぶおそれがある場合の措置対応



### 以下の3点が追加

- ・ PQS運用の管理
- ・ 製造業者へのPQS改善要否の報告
- ・ 承認書相違防止管理の監督

# 責任者について

## あらかじめ指定する責任者【省令】

条項	責任者
第4条	製造管理者
第10条第1項第2号	製造部門の責任者
第11条第1項第3号	品質部門の責任者
第3条の3第5号	PQS管理責任者
第3条の4第2項	QRM管理責任者
第11条の5第2項	外部委託業者管理責任者
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）
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	DI管理責任者

## 選任すべき責任者【逐条解説】

条項	責任者
第10条第1号	製造指図書管理責任者
第10条第10号	製造管理責任者
第11条第1項第8号	試験判定責任者
第11条の3第1項第2号	製品品質照査責任者（QA）
第12条第2項	出荷判定者（QA）
第14条第1項第3号	変更管理承認者（QA）
第15条第2項	逸脱管理承認者（QA）
第16条第2項	品質情報管理承認者（QA）

\* 名称は一例。赤字は改正事項。

- 各責任者は、当該業務を「適正かつ円滑に実施しうる能力を有する者」であること
- 各責任者は、当該業務に「熟知している職員」であること
- 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（GMP省令第6条第4項）

# 第8条手順書

6つのギャップ対応★

改正前	改正後
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
(新設 ★)	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★
(新設 ★)	原料および資材の供給者の管理に関する手順★
(新設)	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
第十四条の変更の管理に関する手順	第十四条の変更の管理に関する手順
第十五条の逸脱の管理に関する手順	第十五条の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	第十六条の品質情報に関する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	文書及び記録の管理に関する手順
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

改正前の基準書は改正後の手順書にみなされるため、当該文書の名称等を形式的に変更するための改廃等は要しない。

明記は無いが必要な手順書 : 品質マニュアル、マネジメントレビューに関する手順書 (第3条の3)

独立した手順書は求められていないが、文書化は必要 : 品質リスクマネジメント (★)、DI

## GMP事例集2022

### GMP 4 - 4 (品質部門)

[問] 医薬品製品標準書及び手順書の作成にあたり、その内容について品質保証に係る業務を担当する組織の確認を受ける必要があるか。

[答] 必ずしも品質保証に係る業務を担当する組織の確認を受けることは要しないが、GMP省令第5条第1項第3号において、製造手順等が承認事項と相違することがないよう、品質保証に係る業務を担当する組織に管理させることが求められていること等を踏まえ、医薬品製品標準書及び手順書の作成にあたっては、その内容について、品質保証に係る業務を担当する組織の確認を受けることが望ましい。

医薬品製品標準書は、品質部門の責任者の承認を受けること。  
(GMP省令第7条、逐条解説第7条第4号関係)

## 第8条の2（交叉汚染の防止）

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。

### ○逐条解説

#### 第8条の2（交叉汚染の防止）関係

（1）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ものであること。当該措置をとるに当たっても、GMP省令第3条の4第1項の規定による品質リスクマネジメントの活用を要するものであること。

第9条（構造設備）

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。

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

**GMP省令が適用されない物品**

食品、化粧品、動物用医薬品、治験の対象とされる薬物 など

## 第11条（品質管理）

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。

二 **採取した検体及びその試験検査用の標準品を適切に保管すること。**

○逐条解説

② 第11条第1項第2号関係

採取した検体及びその試験検査用の標準品について、外部試験検査機関で保管する場合を含めて、適切な保管（混同するおそれがなく、好ましくない保存状態を避ける方法によるほか、当該検体及び標準品を試験検査に用いた履歴（試験検査に用いた日付、数量等を記録したもの）とともに保管する等）を要するものであること。

## 第11条（品質管理）

三 **品質部門の責任者が**、原料、資材及び製品の試験検査に従事する職員に対して、**当該作業につき文書により指示すること。**

四 採取した検体について、前号の文書に基づき、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とともに、その記録を作成し、これを保管すること。

### ○逐条解説

#### 第11条第1項第3号関係

品質部門の責任者により、原料、資材及び製品の試験検査に従事する職員に対して、当該作業につき文書による指示を要するものであること。

### ○試験検査指示書

- ア. 試験検査指示書の作成及び承認の日付、試験検査指示書の管理番号
- イ. 試験検査指示書の作成及び承認の責任者の氏名並びに配付先
- ウ. 検体の名称及び検体識別番号
- エ. 試験検査の項目及び試験検査を行うべき日付
- オ. 試験検査に用いる設備、器具、計器等の指定
- カ. 試験検査における検体の取扱いその他の指示事項及び注意事項



## 指図について

製造作業の指図 . . . 製造部門の責任者  
(第10条第1項第2号)

試験検査作業の指図 . . . 品質部門の責任者

責任者は指図書の作成に係る内容の承認を行うのみでなく、作業員へ指図内容が確実に伝達され、指図に基づいて作業が行われるようにする必要がある。

(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を改正する省令 (案) パブコメ)

## 第11条（品質管理）

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。

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。**

- OOSが省令化。
- OOSに対する手順は「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」に記載が必要。
- 手順に沿って実施すること。

## 第11条の5（外部委託業者の管理）

製造業者等は、**試験検査その他の製造・品質関連業務の一部（他の事業者に行わせることにつき支障がないと認められるものに限る。）**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しなければならない。**ただし、当該取決めが、当該製造・品質関連業務が行われる製品に係る製造販売業者又は法第十九条の二第一項の承認を受けた者と当該外部委託業者との間において締結されている場合においては、この限りでない（次項第一号において同じ。）。

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、次に掲げ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。**

二 外部委託業者が当該委託に係る**製造・品質関連業務を適正かつ円滑に行っているかどうかについて定期的に確認するとともに、必要に応じて改善を求めること。**

三 前二号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

# 外部委託業者の管理

## 委託しうる製造・品質関連業務の例

- 構造設備の清掃及び保守
- 原料等の参考品の保管及び試験検査
- 設備及び器具の点検整備並びに計器の校正
- 安定性モニタリングに係る検体の保管及び試験検査
- 自己点検
- 文書及び記録の保管

(逐条解説 第11条の5 (外部委託業者の管理) 関係)

# 外部委託業者の管理

## 外部委託業者に委託する場合

- ✓ 当該外部委託業者と文書により必要な取決めを締結しなければならない。
- ✓ 取決めに際しては、外部委託業者の適正及び能力を確認すること。
- ✓ 外部委託業者が当該委託に係る製造・品質関連業務を適正かつ円滑に行っていることを定期的を確認し、必要に応じて改善を求めること。

## 第14条（変更の管理）

製造業者等は、**原料、資材若しくは製品の規格又は製造手順等について変更を行う場合**においては、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。

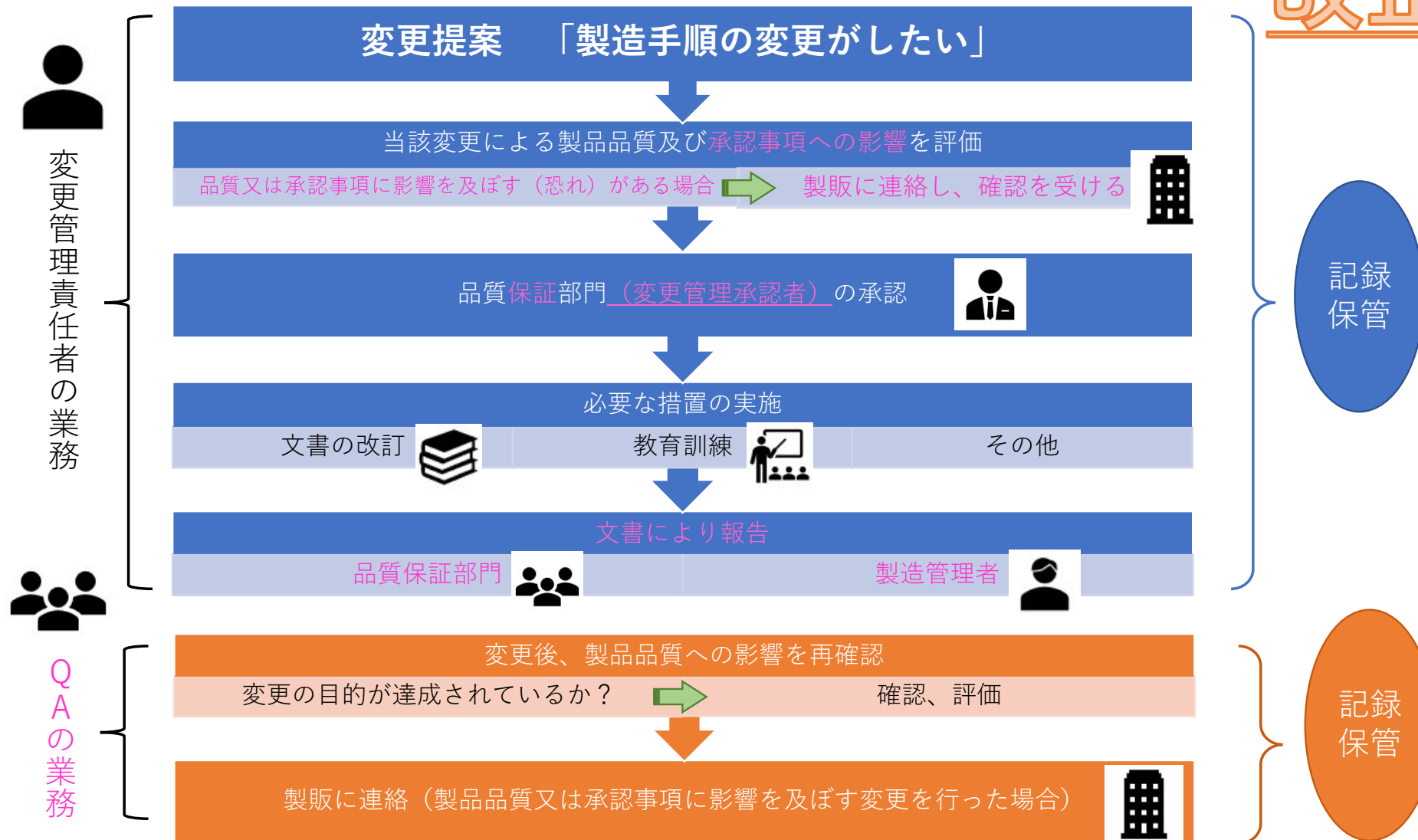
- 一 当該変更による製品品質及び**承認事項への影響**を評価すること。
- 二 前号の評価の結果から、当該変更が製品品質若しくは承認事項に影響を及ぼす場合又はそのおそれがある場合には、当該変更に関連する製品に係る**製造販売業者及び法第十九条の二第一項の承認を受けた者に対して連絡し、確認を受けること。**
- 三 前二号の評価及び確認の結果に基づき、当該変更を行うことについて**品質保証に係る業務を担当する組織の承認を受けること。**
- 四 前号の承認を受けて変更を行うに際して、関連する文書の改訂、職員の教育訓練その他所要の措置をとること。
- 五 前各号の業務の実施状況を、**品質保証に係る業務を担当する組織及び製造管理者に対して文書により報告すること。**
- 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。

2 前項の変更を行った製造業者等は、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、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 **製品品質への影響を再確認**し、当該変更の目的が達成されていることを確認するための評価を行うこと。
- 二 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。**
- 三 前二号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

# 変更の管理

\* 赤字箇所及びQAの業務が追加



## 改正後

## 第15条（逸脱の管理）

製造業者等は、製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。）が生じた場合においては、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**適切**に行わせなければならない。

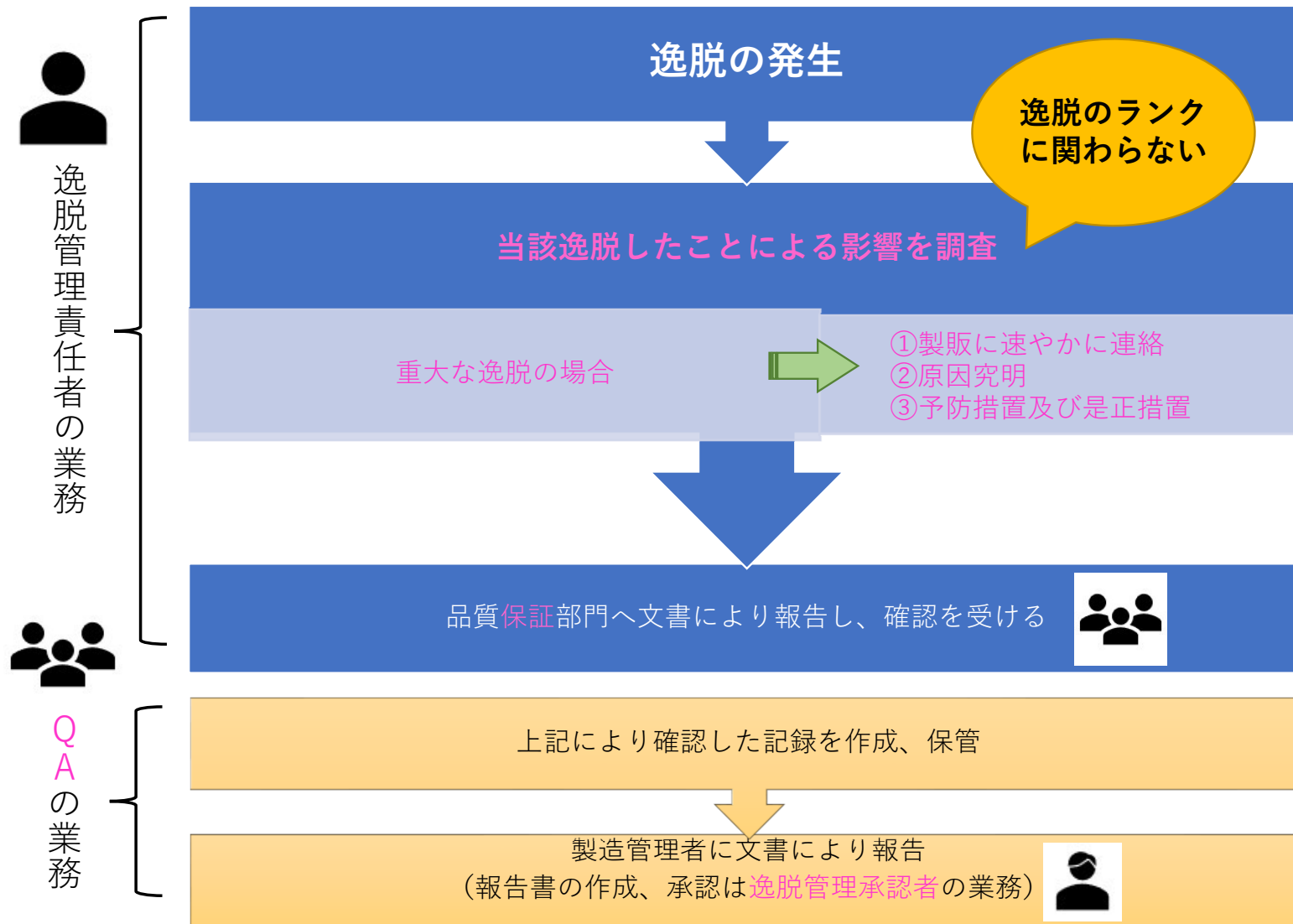
- 一 逸脱の内容を記録するとともに、**逸脱したことによる影響を調査し、その結果について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、確認を受けること。**
- 二 **重大な逸脱が生じた場合においては、前号に定めるもののほか、次に掲げる業務を行うとともに、その内容について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、確認を受けること。**
  - イ **当該逸脱に関連する製品に係る製造販売業者に対して速やかに連絡すること。**
  - ロ **当該逸脱の原因を究明すること。**
  - ハ **所要の是正措置及び予防措置をとること。**
- 三 **前二号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。**

2 製造業者等は、**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、前項第一号及び第二号により確認した記録を作成させ、保管させるとともに、製造管理者に対して文書により適切に報告させなければならない。



# 逸脱の管理

\*赤字箇所が追加



## 改正後

記録  
保管

OOSが生じた場合は、GMP省令第11条第1項第8号の規定に従う

## 第16条（品質情報及び品質不良等の処理）

製造業者等は、**製品に係る品質等に関する情報（以下「品質情報」という。）を得たときは**、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。

- 一 **当該品質情報の内容を記載した記録を作成**し、これを保管すること。
- 二 当該品質情報に係る事項がその製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、その原因を究明し、製造・品質関連業務に関し改善が必要な場合においては、所要の是正措置及び予防措置をとること。
- 三 前号の原因究明の結果並びに是正措置及び予防措置の記録を作成し、これを保管するとともに、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速やかに報告し、確認を受けること。
- 四 前二号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

### ○逐条解説

#### 第16条（品質情報及び品質不良等の処理）関係

- (1) 製品に係る品質情報として、**製品の製造に使用した原料等の品質に関する情報も含まれる**ものであること。

第16条（品質情報及び品質不良等の処理）

2 **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。**

**所要の措置（当該品質情報に関連する製品に係る製造販売業者への速やかな連絡、製品回収の判断に必要な情報の提供等）をとるとともに、当該措置の記録の作成及び保管は製造業者等に課せられており、責任役員が知らないということは認められない。**

# 品質情報



QA  
の  
業  
務

報告内容を確認する

品質不良又はそのおそれが判明した場合

- ・ 製造管理者に文書により報告
- ・ 所要の措置（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）の実施及び措置に係る記録、保管



製造管理者  
の  
業  
務

所要の措置が速やかにとられていること及びその進捗状況を確認し、必要に応じ、改善等所要の措置をとるよう指示する（第5条第1項第4号）

## 第18条（自己点検）

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。

一 製造・品質関連業務について定期的に自己点検を行うこと。  
二 自己点検の結果を**品質保証に係る業務を担当する組織**及び製造管理者に対して文書により報告すること。

2 製造業者等は、前項第一号の自己点検の結果に基づき、製造・品質関連業務に関し**改善が必要な場合においては、所要の措置をとる**とともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。

- 自己点検結果の報告先に、QAが追加
- 所要の措置（GMP省令第6条第1項に規定する責任者の適切な配置、同条第3項に規定する人員の十分な確保、同条第4項に規定する管理体制の整備、その他必要な資源の配分、同令第19条、第25条及び第29条に規定する教育訓練等）の内容が例示された。

逐条解説 第18条（自己点検）関係

## 第19条（教育訓練）

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。

- 一 製造・品質関連業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。
- 二 教育訓練の実施状況を**品質保証に係る業務を担当する組織**及び製造管理者に対して文書により報告すること。
- 三 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。
- 四 **教育訓練の実効性を定期的に評価し、必要に応じて改善を図るとともに、その記録を作成し、これを保管すること。**

➤ 実施状況の報告先に、QAが追加

➤ 教育訓練の実効性\*を定期的に評価し、必要に応じて改善（例えば、教育訓練プログラムの改訂、拡充等）を図る必要がある

\*その教育訓練を受けた職員、組織、部門等ごとに業務の種類、内容等に応じて、必要な知識並びに技能及び技術の習熟度を踏まえ、その業務を適切に遂行できるかどうか、教育訓練の頻度及び内容が適切であるかどうか等を定期的に評価する仕組みが求められる。

逐条解説 第19条（教育訓練）関係、第19条第4号関係

## 第8条（手順書等）

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。

2 製造業者等は、**医薬品製品標準書及び手順書**（以下この章において「手順書等」と総称する。）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。**

### ○逐条解説

#### 第8条第1項第17号関係

（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。

## 第20条（文書及び記録の管理）

- 2 製造業者等は、手順書等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。
- 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。**
  - 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。**
  - 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。**
  - 四 手順書等若しくは記録に**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。**
  - 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
  - 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。

### ○逐条解説

#### 第20条（文書及び記録の管理）関係

（2）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、**PI C/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。



# D I

- ▶ 文書に定めた上で規定に基づき、あらかじめ指定した者に手順書等及び記録の信頼性の確保に関する業務を行わせる必要がある。
- ▶ また、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。

※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。（GMP事例集2022 GMP8-18）

P I C / 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。

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

### 7. GENERAL DATA INTEGRITY PRINCIPLES AND ENABLERS

#### 7 一般的なデータインテグリティの原則と実践者

#### 7.5紙媒体と電子システムの両方に適用されるデータインテグリティの基本原則 ALCOA+

性質	要求事項
<b>A</b> ttributable 帰属性	文書及び記録の作成者、記録者、確認者、承認者等が特定できること。
<b>L</b> egible 判読性	読めて、理解できること。
<b>C</b> ontemporaneous 同時性	事項が実施された際に、即時に記録されること。
<b>O</b> riginal 原本性	最初の状態であること。
<b>A</b> ccurate 正確性	誤りがないこと。
<b>C</b> omplete 完全性	必要な情報が全て存在すること。
<b>C</b> onsistent 一貫性	矛盾しないこと。
<b>E</b> nduring 永続性	紛失、破棄、棄損されることなく利用が可能であること。
<b>A</b> vailable 可用性	随時取り出せること。

# 不適正事案

- 平成27年に起きた化学及血清療法研究所による不正製造事案を受け、承認書と製造実態に関する一斉点検の実施や医薬品製造販売業者に対して法令遵守の徹底を求める通知の発出等がなされたところ。
- しかしながら、昨今、後発医薬品メーカーを中心に、製造記録の捏造や承認事項から逸脱した製造方法による医薬品の製造といった不正製造事案が連続して発生。



- 医薬品の品質や安全性に対する国民の信頼を失墜させるもの

# 抗真菌薬への睡眠薬混入事件

- 令和2年12月、A社が製造販売する経口抗真菌薬イトラコナゾール錠50mgの製造工程において睡眠薬であるリルマザホン塩酸塩水和物が混入し、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といった健康被害が発生した。
- また、因果関係は不明であるが2例の死亡事例も報告されている。



健康被害の発生

# A社調査結果報告書

- (A社の状況) 逸脱報告の件数が極めて少ない(年に1件から数件の逸脱)。
- (原因) サイト QA の人員体制が不十分で、QCがQAを業務を兼任していたものの実質的には機能していなかった。逸脱・異常が発生しても、GMPの手順に則って逸脱・異常として適切に報告されず、製造部門や品質管理部門との間で相談の上、内々に処理する運用が常態化。
- 製造過程において逸脱が発生することは、製造業である以上当然であり、逸脱自体は悪ではない。むしろ、逸脱を確実に把握し、それに対して適切な対応を取ることで、早期に問題の芽を潰し、安全な品質の医薬品を製造することが可能となる。逸脱報告が異常に少ないという事実は、製造工程において逸脱が発生していないということの意味するのではなく、発生した逸脱が適切に報告されていないことを示唆する事実である。

皆様の製造所では、どうでしょうか？

# 無通告査察について

「医薬品の製造業者におけるGMP省令違反等を踏まえた無通告立入検査の徹底強化等について」（令和3年2月9日付け薬生監麻発0209第1号）

## ●無通告立入検査の徹底強化

⇒小林化工によるGMP違反の問題を受け、このような事案の再発を防止し、医薬品の適切な品質と安全性を確保するため、「無通告立入検査」の徹底を図り、不適切な製造実態等の把握及び必要な指導を行うよう通知

# 規制の手前にあるもの

- ▶ 企業全体のコンプライアンス意識
  - ▶ 経営者が自社をしっかりと把握
  - ▶ 従業員への啓蒙活動
  - ▶ 全社員が“生命関連品”を製造しているという責任感
  - ▶ 企業の強固な品質マネジメントシステムで対処
- 品質方針→品質目標→マネジメントレビュー

**行政の査察はサンプリングでしかない。企業が責任をもって自社製品の品質を作りこむのが基本。**

## 法令遵守体制の整備についての考え方

- 組織における法令遵守を確保するためには、**責任役員及び従業者（役職員）**により、法令を遵守して適正に業務が行われるための**仕組みを構築し運用する必要がある。**
- 責任役員は法令遵守について責任を負う立場にあり、**法令遵守体制の構築及び運用は責任役員の責務**である。
- 法令遵守体制の基礎となるのは、全ての役職員に**法令遵守を最優先して業務を行うという意識**が根付いていることである。
- 意識を浸透させるためには、責任役員があらゆる機会に**法令遵守を最優先した経営を行うというメッセージ**を発信するとともに、**自ら法令遵守を徹底する姿勢**を示すことが重要
- 責任役員は法令遵守体制の構築及び適切な運用のために**リーダーシップ**を発揮することが求められる。



# 責任役員の皆様へ

- ▶不正防止のための投資（品質管理・品質保証への投資）については、直接的に利益を生む投資でないことから、経営層の理解が得られにくい傾向にあるように思われます。
- ▶しかしながら、品質管理・品質保証への投資を怠った結果、品質不良や不正が明るみとなり莫大な経済的損失が生じる可能性も踏まえ、計画的な対応を図っていただきますようお願いいたします。

# 手数料の改定について

令和3年8月1日より、医薬品適合性調査の手数料が変更になっています。

医薬品適合性調査手数料（その他）

基本131,800円

品目加算2,500円

医薬品適合性調査手数料（包装等）

基本70,300円

品目加算620円

# 手数料の改定について

輸出用医薬品適合性調査手数料（その他）

基本131,800円

品目加算2,500円

輸出用医薬品適合性調査手数料（包装等）

基本70,300円

品目加算620円

# 定期適合性調査申請手数料計算例

例 製造所 A (一般区分)

医薬品30品目、輸出用医薬品10品目、医薬部外品10品目

医薬品30品目 (一般区分)

$$131,800 + (30-1) \times 2,500 = 204,300 \text{円}$$

輸出用医薬品10品目 (一般区分)

$$131,800 + (10-1) \times 2,500 = 154,300 \text{円}$$

医薬部外品10品目 (一般区分)

$$72,800 + (10-1) \times 1,000 = 81,800 \text{円}$$

$$\text{合計} \quad 440,400 \text{円}$$

# 定期適合性調査申請手数料計算例

例 製造所B（包装等区分）

医薬品30品目、輸出用医薬品10品目、医薬部外品10品目

医薬品30品目（包装等区分）

$$70,300 + (30-1) \times 620 = 88,280\text{円}$$

輸出用医薬品10品目（包装等区分）

$$70,300 + (10-1) \times 620 = 75,880\text{円}$$

医薬品部外品10品目（包装等区分）

$$39,200 + (10-1) \times 290 = 41,810\text{円}$$

合計 205,970円

# 業許可更新手数料

例 製造販売業（第2種医薬品、医薬部外品）

製造業（一般区分、包装等区分）（医薬品、医薬部外品）

第2種医薬品製造販売業 115,500円

医薬部外品製造販売業(GMP対象) 115,500円

医薬品製造業(一般区分) 48,100円

医薬部外品製造業（一般区分） 25,200円

医薬品製造業（包装等区分） 24,100円

医薬部外品製造業（包装等区分） 24,100円

合計 352,500円

# 手数料表について

手数料表については  
下記ホームページに掲載しています。

<https://www.pref.nara.jp/22113.htm>

# その他

## 更新時にあった相談事項

Q：更新を行わず製造販売業及び製造業を廃止するA社から承認（一貫製造）を承継したいがどのような手続きが必要か。

A：承継届については、製造販売指針を参考にされたいが、承認申請書に記載の製造所が廃止されるため、廃止日以降製造所がなくなる。



## その他

更新しない製造業の許可期限までに一変により製造所変更が必要。

バリデーションの実施が必要であり、また一変審査にも時間が必要であることから、そろそろ準備が必要な時期が来ています。

許可更新申請の時期に、廃止について相談を受けた際、承認整理を指導したタイミングで承継の相談を受けますが、すでに間に合わない時期となっています。