

最近の薬事行政の動向等について

香川県健康福祉部薬務課
(令和4年12月15日)

* 一部、構成を修正 (令和4年12月16日)

1

■本日の内容

- 1 近年の行政処分事例
- 2 法令遵守体制について
- 3 監視指導に関する最近の話題

2

近年の行政処分事例

- ・福井県の製薬企業が製造販売した抗真菌剤に睡眠導入剤の成分が混入した事案を発端に、医薬品製造販売業者・製造業者に対する行政処分が続いています。
- ・処分事例の多くは、長年にわたり継続されてきた不適切な管理が、外部監査や自己点検によって明るみになったものです。
- ・行政処分事例に学び、自社での発生防止に取り組んでください。

CHECK!

各行政処分の背景・原因は各業種で起こり得るものです。
医薬品以外の企業の方も参考にしてください。

3

○見つかった事実(承認書との齟齬)

- ・承認書に記載のない工程(原薬の追加投入等)を行っていた。
- ・承認書と異なる製造条件で製造を行った(乾燥条件、篩のメッシュサイズなど)
- ・承認書と異なる分量の添加剤を配合した。また、規定の添加剤を配合していない例や、規定されていない添加物を配合した例もあった。
- ・承認書と異なる試験方法を行っていた。
- ・承認書と異なる試験器具を使用していた。
- ・承認書に規定された含量規格を下回る標準物質を使用して、原薬及び製品の定量試験を行った。

4

○見つかった事実(試験)

- ・承認書と異なる試験方法を行っていた。
- ・原料の受入試験において、規定されている試験の一部を実施していなかった。
- ・製品について、ロットごとに試験を行わず、虚偽の試験記録を作成した。
- ・承認書に規定された製品試験のうち、純度試験の一部(複数ある純度試験のうち一つ)を実施していなかった。
- ・製品の試験結果に、異常なピークやこれまでのトレンドから外れた値がでているにもかかわらず製品を合格とした。

5

○見つかった事実(記録)

- ・実際の製造作業を反映していない虚偽の製造指図書、製造記録等を作成していた。
- ・製品等のロットごとに試験業務を適切に行わず、虚偽の試験記録を作成した。

複数の処分事例で有り

6

○見つかった事実(変更管理)

- ・製造方法の変更に関する必要な薬事手続きを行っていなかった。
- ・製品の品質に影響を及ぼすおそれのある製造手順等の変更について、必要な変更管理を行わず、必要なバリデーションを適切に実施しなかった。

複数の処分事例で有り

7

○見つかった事実(逸脱・OOS)

- ・製造手順等から逸脱が発生した場合において、その内容の記録、逸脱による品質への影響評価等、所要の措置を行わなかった。
- ・規格外試験結果(OOS)について、根拠に乏しいまま、試験手順のミスがあったと判断し、初回の試験結果を棄却、再試験の結果を採用した。
- ・OOSについて、手順書に基づいた処理を行わずに、初回の試験結果を棄却、再試験の結果を採用した。
- ・承認書の規格には適合しているが、社内で設定した規格に適合しなかったロットを、手順書では認められていないにもかかわらず合格とした。
- ・医薬品等に使用することができるタール色素を定める省令(昭和41年厚生省令第30号)の規格に適合しなかったタール色素を、適合しているものとして扱い、製品の製造販売・製造を行った。

8

○見つかった事実(安定性モニタリング)

- ・安定性試験等で発生した規格外試験結果(OOS)を、手順書の基づく逸脱処理の対象としていなかった。また、規格外となった旨を製造販売業者に報告していなかった。
- ・安定性試験等で発生したOOSを、安定性モニタリング用の検体ではなく、保管条件が異なる別の検体を使用して再試験を行い、その結果をもって合格として取り扱った。
- ・製造販売業者は、安定性モニタリングの結果が規格を逸脱していることを認識しながら、回収等の必要な措置を講じなかった。

○見つかった事実(責任役員・責任者の責務)

- ・責任役員、総括製造販売責任者、製造管理者は、製造方法の承認書との齟齬や製造管理の不備について認識しつつも、積極的に解消を図らずに放置していた。
- ・経営陣が製造管理者等を介さずに、製造部門へ直接業務の指示を出していた。
- ・不適切な対応を製造管理者が発見し、意見した際も、経営陣は製造管理者の意見を尊重しなかった。
- ・品質管理に重要な情報を、総括製造販売責任者に意図的に与えていなかった。

○見つかった事実(資源)

- ・生産が拡大する一方、十分な人員配置、教育を行っていなかった
- ・生産品目数に対して、人員及び設備が不足しており、必要な試験が全て実施できない状態となっていた。品質管理部では試験に優先順位をつけ、安定性試験等は後回しにしていた。
- ・品目増加に伴い、製造販売業における品質管理業務の負荷が増えているにも関わらず、品質管理業務を適切かつ円滑に遂行する能力をもつ人員を十分に有していなかった。
- ・生産計画が作業時間等を考慮しない過密なものであったうえ、人員の確保、適切な能力を有する責任者の配置をしていなかった。

○見つかった事実(その他)

- ・秤量時のダブルチェックの未実施などにより原料を取り違えた
- ・試験が規格外となったロットに、製造指図書に記載のない再加工処理を施した。
- ・薬機法69条第1項の規定による当局の立ち入り検査において虚偽の報告をした。
- ・使用期限を過ぎた原料を使用していた
- ・製品の参考品及び保存品を所定の期間保管していなかった。
- ・承認書の試験方法に誤記があったが、訂正する薬事手続きを行っていなかった。
- ・構造設備に不適切な補修や錆等があり、製品を汚染する可能性を否定できなかった。

処分事例で見られた不備 **—承認書との齟齬、変更管理—**

1. 承認書どおりに製造・試験を行っていない。責任者や製造販売業者は、齟齬を認識しつつも必要な措置(是正措置、薬事手続き)を行っていない。

- ・添加剤やその分量の変更
- ・承認書と異なる製造方法・製造条件 など

<考えられる背景・原因>

- ・製品設計時の検証が不十分だった、製造販売業者から製造業者への技術移転が適切に行われていなかった等によって、実製造時に問題が生じた。
- ・製造を継続する中で生じた問題を、製造部門内で解決しようとした。
- ・製造販売業者と製造業者の間で、製造方法等の変更に関する情報共有が十分にできていなかった。

CHECK!

製造所に求められる変更管理とは？

製造所での製造手順、試験手順、原料・資材、構造設備等に関する変更は以下の点に留意する。

- ・変更は、**組織として変更管理のプロセスを経て行う必要があることを理解・周知する。**
- ・変更前に、変更が「製品の品質」と「承認書(又は認証書・届書)」に及ぼす影響を評価する。影響するおそれがある場合、**製造業者は製造販売業者へ連絡し、確認を受ける。**
- ・**必要な措置(薬事手続き、バリデーション、文書改訂、教育等)を計画的に実施する。**
- ・**変更管理は、品質部門の確認のもとで進める。**
- ・変更後、変更の目的が達成されたかの評価を行う。また、**製造販売業者に連絡する。**

CHECK!

承認書との齟齬を起こさないために製造販売業者はどうする？

- ・**実製造が安定して可能な条件を十分に検討し、承認書等に記載する内容は一言一句、慎重に決定する。**
- ・承認書等に記載されている製造方法、試験方法等に関する情報を、製造所に**正確かつ速やかに提供する。**
- ・**製造所から変更に関する連絡がなされる**ようにする(取り決めの締結等。)
- ・製造所において承認書等と製造・試験の実態に齟齬が生じていないか、**随時確認する。**
- ・薬事手続きの可否の判断は正確かつ慎重に行わなければならない。**薬事規制に関する情報を十分に収集し、必要に応じて承認権者に相談を行う。**

処分事例で多く見られた不備 **—逸脱管理—**

2. 発生した逸脱に対して、適切な逸脱管理(影響評価、措置、記録等)を行っていない。また、試験結果が規格外になった際、科学的根拠が乏しいまま、自社の都合の良いように原因を推定し、規格外の結果を棄却している。

<考えられる背景・原因>

- ・生産を遅らせることができない、ロットアウトにできないという意識から逸脱管理を避けていた。
- ・承認書や手順書の内容についての教育訓練が不十分であり、作業者は逸脱していることを認識していなかった。

CHECK!

規格外試験結果(OOS)の処理について

- ・OOSが発生した際には、あらかじめ定めた手順に従って速やかな調査を行い、**発生原因を究明する**必要がある。調査に当たっては、まず**ラボエラー**(設備器具の不具合、標準品及び試薬試液の規格の不適合、操作ミス等)の有無について確認するのが一般的である。**ラボエラーが認められなかった場合は、製品そのものに問題が生じた可能性がある**ため、原料等、製造設備、製造工程等を対象とした拡大調査が必要になる。
- ・**OOSの原因がラボエラーであると判明した場合は、ラボエラーの原因を是正したうえで試験を行い、その結果をもって試験結果として採用することができる。**
- ・**科学的に妥当な根拠なしに初回の結果を無効化し、再試験の結果を採用してはならない。**

GMP事例集(2022年版)より抜粋

処分事例で多く見られた不備 -虚偽の記録-

3. 承認書との齟齬等を隠すために、実態とは異なる虚偽の指図書、記録を作成した。

<考えられる背景・原因>

- ・事実をありのままに記録する意識が浸透していなかった。承認書・手順書どおりの結果“ありき”で記録を作成していた。
- ・上司、先輩作業員にそのように記録するよう指導されてきた。疑問を感じても意見できない、意見が尊重されない環境であった。

CHECK!

- ・製造・品質管理の大前提は、**信頼できる記録が作成されていること。**

ALCOAの5原則(データ完全性に関する原則)

- A Attributable(帰属性): **記録(修正、削除、承認)した人が明確**である。
- L Legible(判読性): 保存期間中**いつでも判読可能**である。
- C Contemporaneous(同時性): 事象等が**発生したその時に記録**されたものである。
- O Original(原本性): **原本**(最初に作成された記録)であること。
- A Accurate(正確性): **正確**であること。

加えて・・・

- C Complete(完全性): 必要な情報が全て存在すること。
- C Consistent(一貫性): 矛盾しないこと。
- E Enduring(耐久性): 紛失、破棄、棄損されないこと。
- A Available(入手可能性): 随時取り出せること。

ALCOA+

- ・発生した事象が**ありのままに記録されるよう、継続的な教育訓練、記録様式・管理システムの整備**などを実施してください。

処分事例で多く見られた不備 -資源不足-

4. 生産量の増加に比して、十分な資源(人数、能力のある責任者、設備・機器など)を投入しなかった結果、承認書との齟齬、変更管理・逸脱管理の未実施、試験の未実施、虚偽の記録の作成などを誘発させた。

CHECK!

- ・多くの不正行為の根幹にある問題。資源が不足し、業務に追われると不正行為を行うリスクが高まる。
- ・責任者は、普段の業務から資源不足に気を配る。自己点検も利用。(試験の遅延、変更・逸脱管理の遅延、過剰な残業など)
- ・工夫・効率化によって対応できない資源不足を認知した際は、速やかに上級の責任者・責任役員に意見申述を。(製品品質の照査、マネジメントレビュー、役員会議の場も利用)

■本日の内容

1 近年の行政処分事例

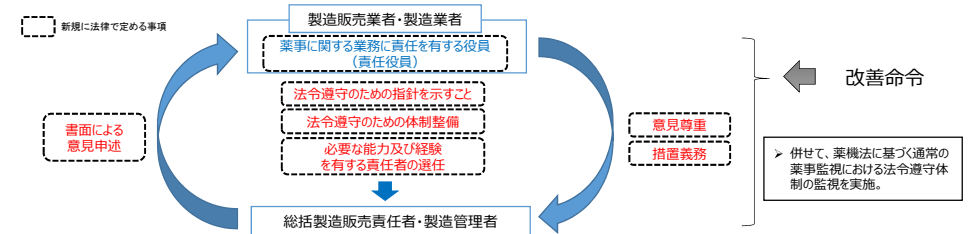
2 法令遵守体制について

CHECK!
全業種 対応要

3 監視指導に関する最近の話題

製造販売業者・製造業者における法令遵守体制の整備 (R3.8~)

- 製造販売業者・製造業者の法令遵守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（※）こととする。
（※）現行法においては、「業務を行う役員」が欠格事由に該当しないことについて、許可申請書に記載することを求めている。
- 製造販売業者・製造業者の遵守事項として、以下を規定する。
 - 従業者に対して法令遵守のための指針を示すこと
 - 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、法令遵守のための体制（※）を整備すること
（※）法令を遵守して業務を行うための社内規程の整備や教育訓練等について規定
- 総括製造販売責任者・製造管理者により述べられた意見を尊重し、法令遵守のために措置を講じる必要があるときは、当該措置を講じること
- 総括製造販売責任者・製造管理者による、製造販売業者・製造業者に対する意見申述義務を法律上規定する



※医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器、体外診断用医薬品及び再生医療等製品の製造販売業者及び製造業者について、同様の改正を行う。

製造販売業者・製造業者が遵守すべき薬事に関する法令

- 1 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）
- 2 麻薬及び向精神薬取締法（昭和28年法律第14号）
- 3 毒物及び劇物取締法（昭和25年法律第303号）
- 4 大麻取締法（昭和23年法律第124号）
- 5 覚醒剤取締法（昭和26年法律第252号）
- 6 あへん法（昭和29年法律第71号）
- 7 安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（昭和31年法律第160号）
- 8 薬剤師法（昭和35年法律第146号）
- 9 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（昭和48年法律第112号）
- 10 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（昭和48年法律第117号）
- 11 国際的な協力の下に規制薬物に係る不正行為を助長する行為等の防止を図るための麻薬及び向精神薬取締法等の特例等に関する法律（平成3年法律第94号）
- 12 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法（平成14年法律第192号）
- 13 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）
- 14 再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成25年法律第85号）
- 15 臨床研究法（平成29年法律第16号）

【法律】

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（薬機法）

【政令】

薬機法施行令

【省令・告示】

薬機法施行規則、日本薬局方

（医薬品関係）GQP省令、GVP省令、GMP省令、構造設備規則

（医薬部外品関係）GQP省令、GVP省令、GMP省令、構造設備規則

（化粧品関係）GQP省令、GVP省令、構造設備規則、化粧品基準

（医療機器・体外診断用医薬品関係）QMS省令、QMS体制省令、GVP省令

【通知・事務連絡】

法律・政令・省令の逐条解説、Q&A

ガイドライン

各種通知、事務連絡等

より具体的・
詳細に記載

- 法令遵守体制の整備とは、各法令で定められた遵守事項・義務を、**継続的に**遂行し、かつ、法令違反疑いを**速やかに探知・是正できる組織**を作ること。

遵守事項・義務とは、薬機法であれば・・・

- ・医薬品を製造販売するにあたっては承認を受けること。
- ・適切な製造記録・試験記録を作成すること。
- ・虚偽誇大広告を行わないこと。
- ・副作用等報告を適切に行うこと。 など

- そのために業務指針・規範の作成、教育訓練、業務の監督、責任役員への意見申述などを義務付け。

詳細は「「製造販売業者及び製造業者の法令遵守に関するガイドライン」について(令和3年1月29日付け薬生発0129第5号)」を確認。

1. 総括製造販売責任者・製造管理者・責任技術者等に法令を遵守するための権限を付与する。また、その権限を明らかにし、社内で周知する。
- ・業務の指示及び監督に関する権限
 - ・品質管理・製造販売後安全管理に関する措置(回収、販売停止、副作用等報告など)の決定、実施に関する権限(製販のみ)
 - ・製造業務を行う者に対する管理監督に関する権限(製販のみ)

CHECK!

- ・**責任者が自身の責務に基づき、必要な権限を行使することができる環境を作る。また、責任者に責務・権限を自覚させ、適切な遂行を促す。**
- ・付与された権限が不十分であることにより業務に支障が生じないように注意。いかなる権限を付与するかは検討が必要。

2. 責任役員及び従業員(あわせて以下「役職員」という。)が遵守すべき規範(社内規定)を策定する。

CHECK!

- ・**意思決定の手続き、意思決定の権限を持つ者、権限の範囲、意思決定に必要な判断基準を定める。**例えば、製品の出荷を決定するプロセスにおいては、出荷判定に合格した製品のみ出荷できること、出荷判定の手順、出荷判定にあたって評価する事項、出荷判定の権限を持つ者など。
- ・**業務の指揮命令の権限を有する者、権限の範囲、指揮命令の方法、業務の手順を定める。**例えば、製造業務においては、製造指図書を発行すること、製造指図書を発行する者、製造指図書で指図する事項、作業の際に参照すべき手順書、逸脱発生時の対応など。
- ・**規範は法令の改正、業務の監督の結果等に応じて、随時見直す。**ルールの形骸化(こんなルールきっちり守れない、実態とあっていない等)は後の大きな不祥事に繋がる。

3. 教育訓練の実施及び評価

CHECK!

- ・関係法令の要点、責任役員からの法令遵守に関するメッセージ、他社の違反事例、社内規定等を**継続的に教育する。**
- ・社内で講師の用意が難しければ、外部講師等を取り入れることも検討。
- ・従業員だけでなく、**責任役員にも教育訓練を実施。**行政処分を受けた企業においては、責任役員への教育訓練がまったく実施されていなかった例もあり。
- ・OJT教育に十分な時間を確保する。
- ・**各業務の意図を理解させ、指示や前例に盲目的に従って業務を行わないよう教育する**(不適切な習慣・手順が引き継がれないようにする。)
- ・**定期的に理解度や遵守状況を確認して、評価することも重要。**評価されることは、各員が法令を遵守して業務を行うことの動機づけとなる。

4. 業務記録の作成、管理及び保存

CHECK!

- ・意思決定、業務遂行が適正に行われたかを事後確認できるようにする。
- ・実態をありのまま記録する重要性を周知する。虚偽の記録が作成されると、不適切な行為の是正、原因分析、再発防止等の重要な措置を講じる機会が失われる。
- ・記録の作成に関する手順書の作成、ALCOAに関する継続的な教育訓練、改ざんを防ぐために削除・修正履歴が記録されるシステムの導入など。

5. 役職員の業務の監督に係る体制を整備する。

CHECK!

- ・内部監査を実施。法令遵守上の重大な問題が見つければ、責任役員に報告し、是正措置の実施、法令遵守体制・運用の見直しを検討する。
- ・内部監査は対象業務を行う者以外が行うことが基本（別部門、別事業所の者に依頼。）
- ・法令遵守上のリスクを考慮した内部監査計画を策定。毎回、全ての業務をチェックする必要はない。広く浅くにならないように。
- ・内部監査の実効性を確保するために、監査役への権限付与・教育訓練を行う。
- ・責任役員に対する監視体制も検討する必要がある（例えば、取締役会、他の役員による監督、監査役による監査等）。
- ・その他、匿名で通報できる内部通報制度、コンプライアンス担当の役員・部署・職員の設置、社外取締役による監督体制なども有用。

6. 法令遵守のための指針を示す。責任役員の権限・分掌業務を周知する。

CHECK!

- ・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。処分を受けた企業では、生産計画どおりに製造する、納期を守る事が優先となっているケースが多い。
- ・責任役員は、法令遵守を最優先した経営を行うというメッセージを継続的に発信することが重要。品質方針・企業規範等に法令遵守のメッセージを盛り込み、定期的に教育訓練を行う、頻繁に目に留まるように社内に掲示するなど。
- ・責任役員は、自身が法令遵守のために主導的な役割を果たす責務があることを自覚し、その姿勢を従業員に示す必要がある。そのために、責任役員の権限・分掌する業務を明確に定め、社内に周知する。

7. 承認等の内容と齟齬する製品の製造販売・製造が行われなかったための措置を行う。

CHECK!

- ・製造販売業者は、製造方法、試験方法その他製品の品質に影響するおそれのある事項の変更に関する情報を収集する（製造所との取り決めの締結、製造所への実地監査等。）。
- ・齟齬が生じている場合には、是正措置、当局への相談、必要な薬事手続き等を速やかに行う必要がある。
- ・製造業者は、社内の変更管理プロセスを確実に機能させ、必要な情報は製造販売業者に速やかに報告する。

8. 副作用等報告が適切に行われるための措置を行う。(製販のみ)

CHECK!

- ・副作用等報告の漏れや遅延があったとして行政処分となった過去事例あり。
 - ・原因不明の死亡例を副作用等報告の対象として認識できていなかった。
 - ・営業担当が入手した副作用の情報が安全管理部門に報告されていなかった。
 - ・副作用等報告を管理する社内のシステムに不具合があった。など
- ・安全管理情報を入手する可能性のある部門には、副作用等報告の対象・期限等を教育。
- ・その他、人員の確保、進捗管理、部門ごとの報告期限の設定、管理システムの整備、システム障害発生時の手順の作成、自己点検など。

9. 医薬品等の情報提供が適切に行われるための措置を行う。(製販のみ)

CHECK!

- ・科学的及び客観的な根拠に基づく正確な情報が提供されるようにする。
- ・広告違反、表示違反が発生しないよう、教育訓練、チェックリストの作成、複層的なチェック体制の構築など。新規だけでなく現行の広告等も再点検することも重要。

33

10. 総括製造販売責任者等の選任

CHECK!

- ・総括製造販売責任者、製造管理者、責任技術者は、法令を遵守した製造管理・品質管理・製造販売後安全管理が遂行されるために重要な役割を有している。
- ・法定の資格要件を満たすだけでなく、知識、判断力、理解力、経験値を考慮して選任する。
- ・長期的な視点で責任者となりうる人材を採用・育成する。
- ・他の責任者の監督や責任役員への意見申述を行うことができる立場や職務上の位置づけを有していることも重要。
- ・選任後も継続的に教育訓練を受ける(法令の改正、発出された通知、他社の処分・回収・指導事例等の学習。)

34

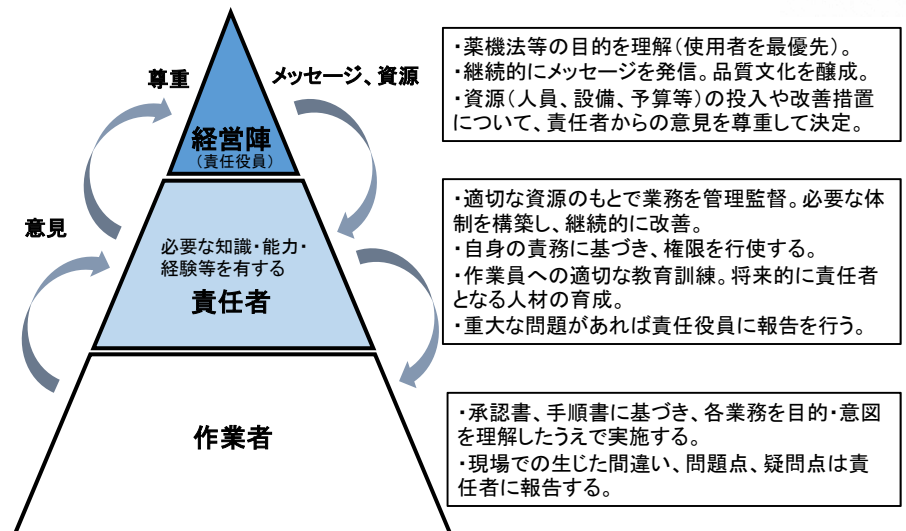
11. 総括製造販売責任者等の意見申述

12. 製造販売業者等の意見の尊重及び措置

CHECK!

- ・総括製造販売責任者、製造管理者、責任技術者は、各部門での問題点を把握し、法令遵守上の問題(例:承認書等との齟齬、人員不足による業務の遅れ等)について、責任役員に対して報告するとともに、必要な改善のための措置を含む意見を述べる必要がある(書面で行う必要がある。)
- ・責任役員への報告・意見が適時、適切に実施できるようにする(経営者会議に参加する、要時の連絡方法を決めておく等。)
- ・責任役員は、総括製造販売責任者等の意見を尊重して、措置を検討しなければならない。講じた措置の内容、措置を講じない理由は記録し、保存する必要がある。
- ・意見を受け、速やかに必要な措置を講じることができる体制を構築しておく(措置を検討し、決定する責任役員や会議体を明確にしておくなど。)

35



扱う製品の種類や会社の規模によって、どのような体制を構築すべきかは異なる。
自社でどのような法令違反が生じ得るかをリスク評価し、ガイドライン等を参考に対策を講じることが重要。

■本日の内容

- 1 近年の行政処分事例
- 2 法令遵守体制について
- 3 監視指導に関する最近の話題

監視指導(主に医薬品)に関する最近の話題

1. 後発医薬品製造所等に対する無通告立入検査(令和3年7月)
2. 改正薬機法により、法令遵守体制を義務付け(令和3年8月1日)*
3. GMP省令の改正により、記録の信頼性確保等を明記(令和3年8月1日)
4. 行政処分基準の全国統一化(令和3年8月1日)*
5. 製造所における人員確保の考え方についての通知発出(日薬連)(令和4年1月31日)
6. 品質問題事案の再発防止に向けた取組みについての通知発出(日薬連)(令和4年3月29日)
7. GMP事例集の改正(令和4年4月28日)
8. 責任役員のGMP調査等への同席についての通知発出(令和4年4月28日)
9. GQP制度の運用改善についての通知発出(令和4年4月28日)

* 全ての製造販売業者、製造業者に関係

CHECK!

医薬品以外の企業の方も参考にしてください。

1. 後発医薬品製造所等に対する無通告立入検査(令和3年7月)

昨今の後発医薬品メーカーにおける品質問題を受け、医薬品製造所の製造管理、品質管理の実態把握及び各都道府県による調査手法の改善を目的として、都道府県が通常行う定期的な立入検査に加え、期間を定めて全国一斉での無通告立入検査を実施したものの。

○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。)

○検査項目: GMP省令への適合状況(特に、製造販売承認書に従った製造の実施、規格外試験結果(OOS)への措置の妥当性、安定性モニタリングの実施状況、人員不足の懸念を重点的に確認)

図2 GMP省令の条文ごとの不備(中程度以上)が確認された施設数

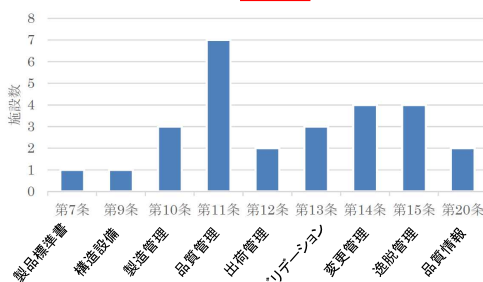


表1 重点確認項目の結果まとめ

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

* 軽微な不備を含めた全ての指摘件数を計上

無通告立入検査について

- 全国的に無通告立入検査の強化が進められており、香川県でも継続的に実施しています。
- 完全無通告、一部無通告(調査時に、当初予定していなかった範囲を確認すること。)があります。
- 当日は、**突然**、香川県の薬事監視員が受付部門・守衛部門に接触することになります。**法に基づく無通告立入検査がありえることを受付部門・守衛部門にあらかじめ周知をお願いします。**
- 担当調査員は、薬事監視員身分証明書を携帯しますので、必要な場合は遠慮なく提示を求めてください。
- 無通告立入検査にご対応いただくため、予定していた会議等は中断や延期をお願いする場合があります。

- 円滑に調査を進めるため、無通告立入検査への対応を調整する担当部署・担当者を予め決めておいてください(担当者が不在とならないよう複数名お願いします。)。
- 無通告立入検査のために必要な会議室の確保にご協力をお願いします。
- 無通告立入検査は、ありのままの製造実態の確認、不正行為(承認書からの逸脱、裏マニュアル、裏記録など)が行われていないかの確認に重点を置きます。
- 薬事監視員の権限を逸脱しないことを前提に、製造部門・品質部門以外の場所(他部門の執務室、書庫など)も確認対象とします。
- 無通告立入検査は、調査範囲が限定的となるため、GMP調査結果報告書(写)の交付は行いません。

5. 製造所における人員確保の考え方についての通知発出(日薬連)(令和4年1月31日)

「医薬品の製造業者における製造・品質管理体制について」
令和4年1月31日付け事務連絡
厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

昨今の品質問題の原因の一つとして、製造所において適正な人員配置がなされていなかったことが挙げられていることも踏まえ、今般、日本製薬団体連合会から、別添のとおり、「製造所における人員確保の考え方について」を作成し、傘下の会員企業に対し、この考え方を参照し、人員が確保されているかどうかの確認、必要な人員計画の見直し、継続的な人員の確保等に向けた計画的対応を依頼する旨の報告がありました

以下の内容は元の通知等を抜粋したものです。詳細は原文をご確認ください。

- 一人当たりの年間品目数、ロット数を対象として、下表に示す数値を参考に人員数を考慮する。
 - 総人員数に占める品質部門(QA+QC)及びQA部門の各比率を対象として、下表に示す「参考比率」を参考に人員数を考慮する。
- 自製造所の人員が確保されているのかの参考値として使用すること。なお、数値を満たさない場合も、製造所によって状況は様々なため、一律に人員が確保されていないと判断されるものではない。

部門	一人当たりの年間品目数	一人当たりの年間ロット数
製造部門	2.0品目未満	26ロット未満
QA部門	18品目未満	331ロット未満
品質(QA+QC)部門	5.0品目未満	91ロット未満
技術担当業務*	19品目未満	301ロット未満

* 製造、試験、設備の変更及び設備の維持管理に関わる担当等

項目	参考比率
品質部門人員比率	20%以上
QA部門人員比率	5%以上

・本考え方の対象となる人員は、製造・品質関連業務に従事する人員(非正規社員を含む)であり、製造所の実作業に従事しない総務管理部門等の人員は除く。
・各部門の人員数は、総労働時間として労働基準法、36協定等が遵守されていることを基本とする。

6. 品質問題事案の再発防止に向けた取組みについての通知発出(日薬連)(令和4年3月29日)

「品質問題事案の再発防止に向けた取組みについて」
令和4年3月29日付け事務連絡
厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

今般、日本製薬団体連合会が、昨今の品質問題の原因究明と課題の洗い出しを踏まえた再発防止策について、「品質問題事案の再発防止に向けた取組みの周知徹底について」として作成しました。これらも参考に日頃から実施している製造管理・品質管理等について再確認してください。

品質問題事案を発生させた個々の企業に関する第三者委員会の調査報告書から再発防止策を検討し、特に留意が必要な点をまとめたものです。

以下の内容は元の通知等を抜粋したものです。詳細は原文をご確認ください。

(製造管理者関連)

・製造管理者が、責任役員に意見申述を直接可能とするレポートライン(責任役員には重要な意思決定を求めたり、業務報告を行い、各責任者には業務の遂行の指示や進捗報告を求めるといった指揮命令系統)を構築し、社内に周知する。

(GMP職員関連)

- ・品質保証業務に必要な知識経験を修得するには時間がかかることを考慮し、中長期的な具体的人員計画を作成し、計画に基づいた職員の育成を図る。
- ・人員の確保にあたっては、「製造所における人員確保の考え方」について(令和4年1月31日・日薬連発第70号)で示した考え方も参考に、十分な人員が継続して確保されるよう、計画的に対応する。
- ・GMP組織における職責と権限の範囲を明確にし、職務記述書等の文書に明記する。そして個々の職員が自身及び他の職員の責任と権限の範囲を理解でき、職員間及び職員と責任者間のコミュニケーションが適切かつ円滑に行われる職場環境の整備に努める。

以下の内容は元の通知等を抜粋したものです。詳細は原文をご確認ください。

(製品標準書・手順書等関連)

- ・承認書と整合し、実際の業務を反映させた製品標準書・手順書等を作成した上で、定期的に確認して最新の情報が反映されている状態を維持する。
- ・執筆者の要件として、当該作業及び関連ガイドラインを熟知していることに加え、必要に応じて技術的な内容を目的や読み手に合わせて分かりやすく記述する能力を含める。

(製造管理・品質管理関連)

- ・品質保証部門の職員が、定期的及び随時に製造現場・試験現場等の巡回を行い、管理が適切に実施されていることを確認する。

以下の内容は元の通知等を抜粋したものです。詳細は原文をご確認ください。

(製造所からの出荷の管理関連)

- ・品質保証部門の職員が、製造及び試験が適切に実施されていることを製造記録及び試験記録等の照査により確認し、変更管理、逸脱管理が適切であることを記録等の照査により確認することができる時間及び人員を確保する。

(教育訓練関連)

- ・役員及びすべての職員を対象に、品質の確保が優先されること、内部及び外部講師によるコンプライアンス、データインテグリティ、GMPに関する基本的考え方について教育する。
- ・決まっている手順だからとか、上司や先輩に指導されたからというだけでやみくもにそれに従うのではなく、問題意識を持ち、疑問があれば上司等に確認して自立的に仕事に取り組むよう職員を育成し、業務の様々な場面において、常に患者さんの利益を最優先として考える習慣を身につけさせるとともに、科学的な理解やリスクに基づく思考ができるようにすることを目指す。

以下の内容は元の通知等を抜粋したものです。詳細は原文をご確認ください。

(変更の管理関連)

- ・時間、人、設備の観点から余裕をもって変更計画(GMP省令第14条に規定された業務が適切に実施できる日数の確保を含む)を立案し、周知する。
- ・ヒューマンエラーによる期限超過及び抜け漏れを防止するために、必要であればEvent管理システム(業務プロセスをワークフロー化し、Web上で部門間連携をスムーズに行うことができるシステム)の導入も含めて効率的に管理システムを構築する。(逸脱管理においても同様)

(GQP関連)

- ・GQP組織の役割を明確にし、品質保証業務に必要な知識経験をj得るには時間がかかることを考慮し、中長期的な具体的人員計画を作成し、計画に基づいた職員の育成、さらに、経験者を有する者の社内ローテーション(製造部、品質管理部の経験者の異動)及びキャリア採用による人員確保をさせるなど計画的な人員計画を作成し、実施する。

7. GMP事例集の改正（令和4年4月28日）

主な変更点

・新たにGMP省令に加わった条項の要求事項に関して、模範的な運用方法等を解説
医薬品品質システム、品質リスクマネジメント、外部業者の管理等、新たな要求事項
についての基本的な運用方法を例示。

・製造販売承認書との齟齬の判断に影響し得る記載の見直し

標準的仕込量や代替試験の考え方については、近年発生し続けている承認書齟齬
問題との関連があり、個別品目の特性や承認審査過程の判断の確認を要するもので
あるため、事例集に記載可能な範囲を改めて整理し、記載を整備。

・時代の変化に伴う見直し、根拠が不明確な記載事項の見直し

事例集の中には、原則から外れる例外的運用の許容に関するものも含まれているた
め、作成当時と現在の方針・考え方にギャップが認められたものについては、記載を
最新（最適）化。

・その他

GMP省令の逐条解説等、他の文書のとの重複を避けることを考慮。
細かい文言の修正等。

49

8. 責任役員のGMP調査等への同席についての通知発出（令和4年4月28日）

「医薬品製造販売業者及び医薬品製造業者に対する調査への責任役員の同席について」
令和4年4月28日付け薬生監麻発0428第8号、薬生安発0428第2号
厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長、医薬安全対策課長

責任役員は、医薬品製造販売業者等において法令遵守のために主体的に行動することが
求められ、GQP省令、GVP省令、GMP省令を遵守して適正に業務が行われる体制を構築及
び運用する責務があるところ、その遵守状況として、都道府県が実施する医薬品製造販
売業者におけるGQP省令の適合状況に係る調査及びGVP省令の適合状況に係る調査、都道
府県及びPMDAが実施する医薬品製造業者におけるGMP省令の適合状況に係る調査の実
施状況や結果について把握する必要があり、そのためには、当該業務を分掌する責任役員
が各調査に同席することが、有用な手段の一つであると考えられます。

50

つきましては、各調査の直近の実施状況や各省令の遵守状況等を考慮しつつ、可能な限
り、各調査に責任役員が同席（部分的な同席またはオンラインによる同席を含む。）するよう
お願いいたします。また、同席しない場合であっても、各調査の実施状況や結果について適
切に把握するようお願いいたします。

当該業務を分掌する責任役員に対しては、法令遵守のための指針の設定、必要な人員の
確保及び配置、業務のモニタリング体制、その他の各省令を遵守して業務を行う体制（GMP
省令に関しては、品質方針の設定、十分な人員の確保を含めた必要な資源の配分及び定
期的な医薬品品質システムの照査を含む。）の整備について、主導して取り組むとともに、そ
れらの実施状況に関して、必要に応じて調査時に都道府県又はPMDAに対し、説明するよう
お願いいたします。

51

9. GQP制度の運用改善についての通知発出（令和4年4月28日）

「医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運
用について」
令和4年4月28日付け薬生監麻発0428第2号
厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長

以下の内容は元の通知等を抜粋したものです。詳細は原文をご確認ください。

1. 製造販売業者における組織及び人員体制の整備

・責任役員の主導により、品質管理業務等に必要な人員、予算等の確保を行えるよう体制を
整備するとともに、必要な人員、予算等が確保されていることを定期的に確認すること。
・製造販売業者は、教育訓練の場等において、自己点検（GQP省令13条）の意義や方法、
結果等について、品質管理業務に携わる役員及び職員への周知徹底を行うこと。 など

52

以下の内容は元の通知等を抜粋したものです。詳細は原文をご確認ください。

3. 製造販売業者と製造業者等の適正な委委託関係の構築

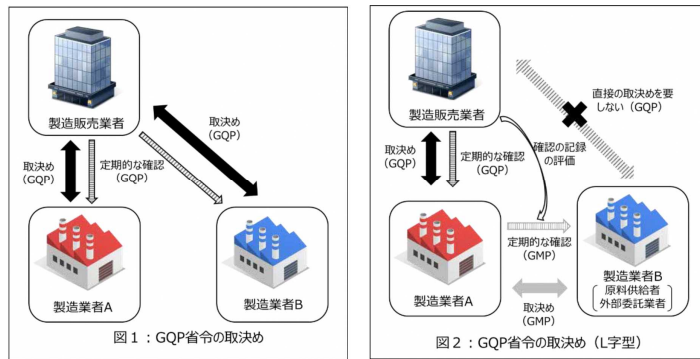
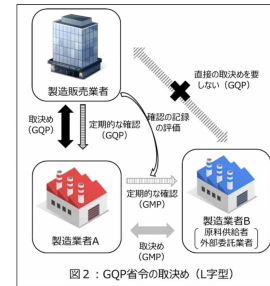


図2の場合、次のスライド掲げる要件を満たす場合には、製造販売業者による直接の取決めの締結は要しない。その場合も、製造業者等における適正な管理を確保する責任は製造販売業者が負う。

53

以下の内容は元の通知等を抜粋したものです。詳細は原文をご確認ください。



ア. 製造販売業者は、製造業者Aとの取決めにおいて、製造業者Aにより管理がなされている製造業者Bの業務の範囲を明確にすること。

イ. 製造業者Aにより、製造業者Bの確認がリスクに応じて1年～3年ごとに行われること。ただし、製造販売業者において、製造業者Bのリスクが非常に低いことを確認している場合にはこの限りでないが、その場合であっても5年を超えない範囲で確認を行うこと。また、確認の頻度は製造業者Bのリスクに応じて随時見直されるとともに、確認は原則実地で行われること。

ウ. 製造販売業者は、製造業者Aによる製造業者Bの確認について、その記録を入手し、評価すること。

製造業者Aは必要な情報を製造販売業者に提供すること。また、製造業者Aは、製造業者Bの製造管理及び品質管理の不備に起因する品質情報を得た際には、必要に応じて製造業者Bに対する実地の確認を実施し、製造販売業者は製造業者Bの確認について、その記録を入手し、評価すること。

54

以下の内容は元の通知等を抜粋したものです。詳細は原文をご確認ください。

・医薬品の製造販売業者が製造業者等と取り決めるべき事項については、GQP省令第7条第1号～第7号に規定しているとおりであるが、それ以外に次に掲げる項目についても、必要な際に製造業者等から適切な情報提供がなされるよう、あらかじめ取決めに締結しておくこと（製造業者側は情報を提供すること。）。なお、製造業者等から情報提供する際には、個別の製造販売業者名や品目名は匿名化して差し支えない。

- ア. 製造所全体の製造管理及び品質管理に関わる重要業績評価指標(KPI)の情報又は製造所に設定しているKPI項目がない場合には以下のような項目の情報。
製造品目数、出荷ロット数及び出荷の可否の決定により出荷不可となったロット数、回収品目数及びロット数、逸脱の件数、OOSの件数、変更案件数(処理中/完了済)、当局によるGMP調査や製造販売業者による定期的な確認の履歴(調査者の種別と指摘の数)、是正措置及び予防措置の件数(処理中/完了済)
- イ. 製造所全体の製造管理及び品質管理に関わる情報(逸脱、CAPA、GMP調査の指摘事項と改善策等)のうち、**重大な事象(法令違反、不正行為、複数の品目・ロットの品質に影響のある事象、GMPが有効に機能していないことが判明した事象)** *
- ウ. **製造所に起因する回収の情報及びその理由** *。

* 事象が特定の製造棟などに固有の問題である場合など、自社品目に影響がないことが明らかなるものを除く。

55

以下の内容は元の通知等を抜粋したものです。詳細は原文をご確認ください。

4. 品質情報等に関する情報提供及び措置

・製造販売業者は、GQP省令第10条第1項に基づき、品質保証部門のあらかじめ指定した者に、GMP省令各条の規定及び取決めに基づき**適正かつ円滑に製造業者等から以下の情報が提供されているかどうかについて、製造業者等を定期的に確認**させ、その結果に関する記録を作成させること。

- ・製品の試験結果及び安定性モニタリングにおけるOOS(おそれを含む。)
- ・品質に影響する変更・逸脱
- ・品質情報 など

56

以下の内容は元の通知等を抜粋したものです。詳細は原文をご確認ください。

5. 製造販売業者による製造業者等の定期的な確認

・製造業者等の定期的な確認は、リスクに応じて、1年～3年ごとに、原則として実地で行うこと。リスクが非常に低い場合は、5年を超えない範囲。(再掲)

・**製造業者等の定期的な確認にあたっては、製造所の特性及びKPI等に応じて確認事項を選定するものであるが、次に掲げる項目については毎回確認すること。**

ア. 製造業者等の管理及び品質管理の適切性を評価できる事項

(ア)GMP省令第11条第1項8号のOOS処理の内容

(イ)GMP省令第13条のバリデーション内容

(ウ)GMP省令第14条の変更の管理内容

(エ)GMP省令第15条の逸脱の管理内容

(オ)GMP省令第16条の品質情報等処理内容

イ. 製造業者等による取決め事項の実施状況適切性を評価できる事項

(ア)承認事項及び取決めに従った製造や試験検査等の実施状況

(イ)GMP省令各条に規定する、変更、安定性モニタリング、逸脱、品質情報に関する連絡の実施状況

(ウ)本通知3.(2)に掲げる取決めの特例(L字型)により、直接の取決めを締結していない対象業者(製造業者B)が存在する場合には、**製造業者Aによる製造業者Bの確認記録**

ウ. 本通知3.(4)イ及びウに掲げる製造所全体の製造管理及び品質管理に関わる情報及び回収

ご清聴ありがとうございました。

最後に、合同模擬査察の実施について

- GMP、GQP、GVP、QMS調査については、全国の製造販売業者・製造業者様にご協力いただき、監視員の研修を目的とした模擬査察を毎年度実施しています。
- 模擬査察では、実際の査察を模し、現場確認・書面確認を行います。
- 模擬査察には他県の監視員、PMDA職員等が参加することから、意見交換によって、新たな知見をご提供できる場合があります。
- 企業側の調査対応の訓練の場として活用していただくことも可能です。
- **模擬査察は企業の皆様のご協力なしには実現できません。何卒、受け入れにご協力をお願い致します。**

令和4年度の医薬品等製造関係薬事講習会は終了しました。

- 講習会の内容に関するご質問がありましたら、薬務課あてにメール又は電話でお問合せください。
- 後日、講習会に関するアンケート調査を行います。講習会お申込み時のメールアドレスあてにお知らせしますので、ご協力をお願いいたします。

ご参加いただきありがとうございました。

Webexから退室してください。