

GMP省令の改正骨子とその対応

2018年11月9日

【特集】GMP省令改正の動向

<https://ptj.jiho.jp/special/>【特集】gmp省令改正の動向

GMP省令改正案、今夏にもパブコメ募集へ —PMDA櫻井
審議役がコンセプトと改正点を発表 2018/07/25

GMPを取り巻く環境の変化と省令改正案の特徴 —PMDA
鳴瀬医薬品品質管理課長が解説 2018/04/02

GMP省令改正に向けた厚生労働科学研究の成果物等を紹
介 2018/03/06

改正GMP省令、年内発出を目標に—PMDA・櫻井信豪審議
役 2018/02/19

GMP省令改正のポイントは？ 2017/10/31

GMP省令改正の方向性 2017/10/02

国際標準ガイドラインとしての基準に
GMP省令改正案、今夏にもパブコメ募集へ
—PMDA櫻井審議役がコンセプトと改正点を発表

直近の省令改正となった2004年以降、ICHガイドラインの進展やサプライチェーンのグローバル化、日本当局のPIC/S加盟などGMPを取り巻く環境は大きく変化している。その間に施行通知の改正など時代に合わせた見直しが順次行われてきたが、「品質保証のさらなる充実と国際標準ガイドラインとしての基準にする」という観点から議論されているのが今回のGMP省令改正案になる。すでに櫻井氏が研究代表者を務める厚労科研の研究班でまとめた改正案が厚労省に提出されており、現在は厚労省が最終案をまとめている段階だ。研究班が作成したGMP省令改正案の構成（櫻井氏発表資料を参考に作成）。赤字は新設した条文、青字は追記修正された条文）

●改正案の具体的内容

「医薬品品質システム」、「改正GMP施行通知で追加したPIC/S GMPの重要項目」、「承認書遵守の徹底」、「品質保証(QA)部署／担当の設置」、「製造業者から製販業者への連絡・連携」、「設備共用に関する規定」、「データインテグリティ」

「医薬品品質システム」

「上級経営陣が医薬品品質システムの確立と実施の責任を持つ」としており、案では「責任を負うべき業務として医薬品品質システムに係る重要事項」を明示している。具体的には、

- ①品質方針の確立、
- ②品質目標の設定と周知及び評価、
- ③適切な資源配分及び従業員への教育訓練の提供、
- ④マネジメントレビューの実施、
- ⑤情報伝達の仕組みの構築／維持、などがある。これらはICH Q10で示されているものであるが、研究班による改正案の条文では「可能な限りICH Q10の用語をそのまま用いた」という。

●改正案の具体的内容

「医薬品品質システム」、「改正GMP施行通知で追加したPIC/S GMPの重要項目」、「承認書遵守の徹底」、「品質保証(QA)部署／担当の設置」、「製造業者から製販業者への連絡・連携」、「設備共用に関する規定」、「データインテグリティ」

6つのギャップについて

2013年8月30日付での改正GMP施行通知では、PIC/S GMPガイドラインでの重要項目とされている品質リスクマネジメントや製品品質の照査、原料及び資材の参考品ならびに製品の保存品の保管、安定性モニタリング、原料等の供給者管理が追加されていたが、今回はそれぞれ条文として省令内に盛り込む案になっている。櫻井氏は「これらは業界でも徐々に運用が浸透してきているのではないか」と述べるとともに、「品質リスクマネジメントについては、製造管理および品質管理のみならず、PQS(医薬品品質システム)の中にも取り入れていただきたい」といった留意点も付言した。

●製造実態と承認事項の乖離防止へ 製販と製造業者の連携を求める

第六条に新設となる「製造販売業者との取り決め」は、製造販売承認書と製造所の実態の相違に関する一斉点検において約7割に相違がみられたということが背景にある。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、

そのためには「製造業者が製造・試験方法の変更を製造販売業者に適切に連絡することが不可欠」であるため、「製造業者の責任ある関与をGMP省令に明示することを検討する」というコンセプトのもとに案が作成されたという。

櫻井氏は、「製造販売業者が製造業者を適切に管理・監督することは重要だが、製造業者からも速やかに連絡するという体制を整えることが必要」と述べ、特に海外の製造所など管理が難しくなりがちなケースでも、製造方法等品質に影響を与えるような情報を共有することの必要性を指摘した。

●品質活動を担う組織の設置を明文化

品質保証にかかわる業務を担う組織、いわゆるQAの設置を規定することも新たに条文として盛り込まれる。

第七条の「製造部門、品質部門」に、「品質部門は、品質保証に係る業務を担う組織及び品質管理に係る業務を担う組織を含むこと」および

「品質部門は、製造部門から独立していなければならない」と記載する案となっており、具体的に"品質保証に係る業務を担う組織"に割り当てた業務としては

製造販売承認事項の遵守、

製造管理、製品品質の照査、

原料等の供給者の管理、

出荷判定、バリデーション、

変更の管理などがあげられ、「その他GMP上の重要なシステムを文書にて報告を受け確認する」とされている。

●データインテグリティに関する記載

MHRAやFDA等海外当局からガイダンスが発出され、業界内でトピックとなっているデータインテグリティに関する記載は、
第十一条「手順書」の中に含まれる案となった。

「製造業者は、文書及び記録の完全性を確保するよう、第一項の手順書を作成すること」との記載案を研究班が作成している。
「監査証跡やセキュリティなどがデータインテグリティ確保で必要になると思うが、これらにかかわる行為を手順書で規定するよう求めるというのが趣旨」と櫻井氏は説明した。なお、従来の“基準書”は、手順書の1つとされている。

前述の製販業者と製造業者の連携にも関連するが、製造実態と承認事項の整合を徹底する意味で、

第二十一条「変更の管理」も改正案では記載整備されている。
「変更後に行う製品品質への影響評価と、変更の目的が達成されたことの確認をするための評価を追加するというのがコンセプト。これはICH Q10の変更マネジメントシステムに相当する」という。

● 研究班では業界へのサポートツールも作成

製品品質の照査の事例や、医薬品品質システム、品質リスクマネジメント、品質マニュアル、マネジメントレビューなど、具体性をもった種々のツールがWEB上で公開されている※。

※「[GMP省令改正に向けた厚生労働科学研究の成果物等を紹介](#)」参照

また、医薬品品質システムおよび品質リスクマネジメントを活用した継続的改善管理として、PDCAによるモデルが示された。品質方針や管理計画などを品質マニュアルで規定する「P」、製造管理や品質管理などGMP手順書類に基づき計画を実行に移す「D」、自己点検や製品品質照査で改善が必要な事項を考察する「C」を経て、最終的に品質マネジメントレビューでリソース分配や「A」を見直す。そしてこのうち「C」の中で、品質リスクマネジメント手法を用いてCAPAや改善結果のモニタリングを随時行うもう1つのサイクルを組み込むといった形のものだ。

GMP省令を時代に即した最新の国際水準へ GMPを取り巻く環境の変化と省令改正案の特徴 —PMDA鳴瀬医薬品品質管理課長が解説

①品質保証の充実、②グローバル対応、③昨今の不正製造問題や承認書との整合性確保の3つの観点

「品質リスクマネジメント」および「医薬品品質システム」が明示されることや、製造販売業者と製造業者の連携、施行通知の内容が省令レベルへ引き上げられることなど、多くの事項が改正案として練られている

「上級経営陣の責任ある関与、品質方針・目標に沿った活動、マネジメントレビューの実施などを省令に盛り込み、“医薬品品質システム”をより浸透させるという点が特徴」とした。また、“品質保証(QA)部署を設置”するという案について、「製造部門・QCを第三者的立場で評価するとともに、変更管理などシステム活動の責任を負い、承認書との整合性確保においても“変更による影響評価”などで重要な役割を担うこととなる」と述べ、製造実態と承認事項の整合性に関する一斉点検において約7割の品目で相違がみられたこと

GMP省令を時代に即した最新の国際水準へ GMPを取り巻く環境の変化と省令改正案の特徴

も踏まえ、承認書遵守の徹底を図るための体制についても改正案にあがっていることを示した。 "GMP設備をGMP省令が適用されない製品と共用すること"についても、禁止規定の記載を整理して改正案に盛り込む方向性であるという。この点については、現状GMP事例集でのみ触れられているが、国内製造所で農薬の設備共用を行っていたという不適合事例が一昨年見られたことを受け、より理解しやすいように省令に明示することが議論されている。

具体的には、「除草剤、殺虫剤、農薬、いわゆる人に使用されることを念頭にしていない工業用製品」を共用禁止とし、「人への安全性を考慮した残留許容値を設定・交叉汚染防止対策を講じる場合に限り」共用を許容する(治験薬や化粧品が該当する想定)という案が検討されていることが紹介された。

この他、データインテグリティについても、「文書および記録の完全性確保」を省令に明示する方向であることなどを紹介し、講演を終えた。¹¹

GMP省令改正に向けた厚生労働科学研究の成果物等を紹介

「GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際統合化に関する研究」(研究代表者: 櫻井信豪)で、平成27年に国内製造所に対してアンケート調査を実施し、医薬品品質システムの導入(ICH Q10)が未実施の製造所が全体の30%、品質リスクマネジメント(ICH Q9)活用が未実施の製造所が12%であることが判明。特に規模の小さい製造所に浸透していないことがわかった。

成果物として、医薬品品質システムの導入のための基本的な手順書である“品質マニュアル”、“品質マネジメントレビュー手順書”及び“品質リスクマネジメント手順書”を、また、品質リスクマネジメントの活用を促進させるためのツールとして“リスクアセスメントシート”を作成した。

(<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0001.html>)。また、研究班では“製品品質の照査の記載例”を平成26年度に(<https://www.pmda.go.jp/files/000202986.pdf>)、平成28年には医薬品添加剤GMP自主基準の改訂版(<http://www.jpec.gr.jp/gmpguide/gmp2016.pdf>)を作成しているので、いずれも参考にしてほしいと述べた。

GMP省令改正に向けた厚生労働科学研究の成果物等を紹介

■製品品質の照査の事例 平成26年6月13日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡「製品品質の照査報告書記載例について」<http://www.pmda.go.jp/files/000202986.pdf>

■医薬品品質システム、品質リスクマネジメント、品質マニュアル、マネジメントレビュー 平成29年7月7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「医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントの活用について」<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0001.html>

■医薬品添加剤GMP自主基準2016版 平成28年8月24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「医薬品添加剤GMP自主基準について」
<http://www.jpec.gr.jp/gmpguide/gmp2016.pdf>

■サイトマスターファイル 製薬協・APAC (Asia Partnership Conference of Pharmaceutical Associations) での課題としてアジア規制当局、業界団体も調整して作成した。
<https://www.pmda.go.jp/files/000224441.pdf>

公布後約13年、最新国際標準としての水準へ 改正GMP省令、年内発出を目標に – PMDA・櫻井信豪審議役

櫻井氏は最近のGMP調査状況における指導事例として、

- ①変更管理システムに記載されていない変更を数多く実施しているケースや、
- ②MFに記載された製造方法で製造した結果、不純物が発生し、MFに記載されていない工程を追加している事例、
- ③HPLC用のパソコンでQC職員全員がデータ削除を行うことができる権限を持つなどのアクセス制限の不備、
- ④1名の試験者が無菌試験の結果判定を行うなどダブルチェック体制が敷かれていないもの、
- ⑤GMP文書の保管管理や紛失防止、原本管理、発行管理等の不備

などを紹介し、現状の手順書や記録類についてデータ完全性確保の観点でリスク評価し、改善を進めることが重要と述べた。

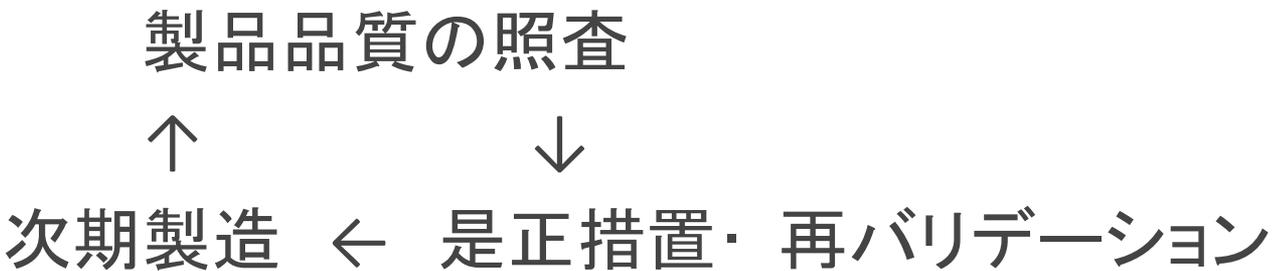
参考品保管に関する指摘事項例

- ◆原料の参考品について、保管している参考品の出納記録を作成していなかった。
- ◆原薬の参考品の保管期間の起点を、出発原料の仕込み日としていた。リテスト日が設定されている製品は、当該ロットの当該製造所からの出荷が完了した日から少なくとも3年以上は保管するよう手順を見直すよう指導。なお、リテスト期間が3年を超える等の場合は、原薬が市場で入手できる全期間にわたり参考品が保管されるよう規定する必要がある。
- ◆参考品として、試験必要量の2倍量以上の量を保管していなかった。

製品品質の照査に関する指摘事項例

◆製品品質の照査の報告書の作成期限が「最終ロットの製造から6ヶ月以内」と規定されており、タイムリーに製品品質照査が行われる手順となっていなかった。製品品質の照査の結果を翌年以降の製造に適切に反映できるような仕組みとするよう指摘。

◆製品品質の照査の評価結果が、次の活動に繋がっていなかった事例。収率の基準値を設定する必要があると考察されていたが、製品品質照査が実施されてから半年以上経過しているにも関わらず、考察に対する措置が講じられていなかった。



安定性モニタリングに関する指摘事項例

◆安定性モニタリング用チャンバーに保管している検体のリスト及び保管検体の出納記録がなかった。安定性モニタリングに係る試験が適切な時期に実施され、かつ終了後は検体が適切に廃棄され、不要な検体が安定性チャンバーに残っていて不正に使用されること等が無いよう、保管検体のリスト及び出納記録を作成するよう指摘。

原料等の供給者管理に関する指摘事項例

◆製販が行っている原薬の供給者管理について監査結果を得ていなかったため、手順に規定するよう指摘。

◆受入試験の結果等を指標として供給者を定期的に評価し供給者管理にフィードバックするシステムが無く、問題のある供給者に対して監査頻度を見直す等の措置をとる体制となっていなかった。

◆年間計画を作成していたが、計画どおり監査を実施したかを確認しておらず、計画どおり監査できなかった供給者が、翌年度の計画の対象に含まれていなかった。監査対象の供給者を漏らすことなく計画的に監査を実施できるよう指摘。

GMP省令改正案と施行通知案でのポイントを探る 本間ひとみ氏 —企業規模に応じた自由度も <https://ptj.jiho.jp/article/132368>

●品質システム構築は企業規模に応じて柔軟に

「医薬品品質システムの導入」、「承認書遵守の徹底」、「2013年に施行通知に追加されたPIC/S GMP重要事項の省令への取り込み」、「品質保証部署の設置」、「製販業者への連絡・連携」、「設備共用に関する規定」、「データインテグリティに関する記載」など「上級経営陣の責任」については、省令案文において『医薬品品質システムの確立及び実施並びにその実効性に責任を持ち、次に掲げる業務を行うこと』とされており、必要な業務はQ10の記載に即したものが求められる。

「企業規模に応じて、医薬品品質システムの構築形態に自由度をもたせた」とし、施行通知案文の『製造所ごとに独立したシステムとしてもよいし、複数の製造所又は製造販売業者を含めた会社全体を一つのシステムとして確立してもよい』との表現を紹介。

GMP省令改正案、上級経営陣の責務等規定

厚労省・飯野氏が概要解説 <https://ptj.jiho.jp/article/132842>

●“上級経営陣”、省令では“管理監督者”との表記に

これまでも当サイトの「【特集】GMP省令改正の動向」で紹介してきたとおり、改正案ではICH Q10の品質システム導入や、上級経営陣の責務を盛り込むことが大きなポイントとしてあげられる。ここでいう“上級経営陣”という表記に関しては、「法令上の用例がないため、“管理監督者”という表現に修正される予定」であるという。

上級経営陣の責務はPIC/S ガイドラインへの準拠を目的として取り込まれるもので、特に十分かつ適切なリソース（人材、財源、物品、施設及び設備）を決定して配分するという役割を明示することとなる。さらに、品質目標を達成する効果的な医薬品品質システムの整備や全社的な品質方針を確立し、マネジメントレビューへの参画を通じてGMP遵守を保証することが求められる。

GMP省令改正案、上級経営陣の責務等規定

厚労省・飯野氏が概要解説 <https://ptj.jiho.jp/article/132842>

飯野氏は、「一個人に課せられる責務は、品質にリスクをもたらすほど広範なものであってはならない」とのPIC/Sガイドラインの記載も抜粋しながら、責務の範囲についても触れた。

●品質保証体制の強化へ

上級経営陣の責務等に関連する改正部分として、「製造管理者の責務」があげられる。製造販売承認書と製造実態の乖離がみられる事例が発生したことなども踏まえ、「承認要件の遵守を明確にする」というもので、PIC/S GMPで「販売承認の要求事項に従って製造され、チェックされていることを、オーソライズドパーソンは保証しなければならない」という事項を準用した改正案となる。また、「品質部門」の構成についても、「いわゆるQAといわれる部署とQCとよばれる部署を改めて明確にする」という改正案。それぞれ役割が異なっているので、役割に応じた責務を明示する」方向性であることも飯野氏は解説した。

GMP省令改正案、上級経営陣の責務等規定

厚労省・飯野氏が概要解説 <https://ptj.jiho.jp/article/132842>

このように、品質方針を定めて効果的な医薬品品質システムを整備するとともに、必要なリソース配分などを実行して最終的な責任をもつ上級経営陣(管理監督者)の下、製造管理者や明確な役割を担う品質部門の設定等により、承認事項の遵守徹底と品質保証強化の必要性が色濃く表れているのが、今般のGMP省令改正案となっている。

●新たな条文追加も踏まえて手順書についても改正

飯野氏は、施行通知から省令に移行する事項となる安定性モニタリング、製品品質の照査などについての要件も、以下のとおり解説した。

安定性モニタリング:「施行通知等で示しているが、PIC/Sガイドラインの要求に沿ったもので、継続的プログラムに従って医薬品の安定性のモニタリングを要求するもの」。

GMP省令改正案、上級経営陣の責務等規定 10月30日

厚労省・飯野氏が概要解説 <https://ptj.jiho.jp/article/132842>

製品品質の照査:「省令に入る新しい用語。“照査”というものが意味するところも条文で規定する予定。PIC/Sのガイドラインを引用すると、既存の工程の一貫性並びに出発原料及び最終製品双方の現行規格の適切性を検証する目的で実施し、いかなる傾向についても明らかにし、製品及び工程の改善の余地を確認すること」。

このように新たな項目が追加されるため、手順書でも安定性モニタリング等の項目が新設される。また、これまでの「基準書」が廃止されることや、データインテグリティに関する記載が盛り込まれることも予定されており、手順書についても見直しが行われる。

飯野氏はこの他に、「品質等に関する情報及び品質不良等の処理」や「教育訓練」などについても解説を加え、GMP省令改正案の全体概要を示した。

●品質システム要素の記載は施行通知に

Q10に示されている医薬品品質システムの要素については、省令に“実施事項”として明示したうえで、施行通知に下記4項目をあげて補完する案となっている。

ア. 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム

イ. 是正措置及び予防措置(CAPA)システム

ウ. 変更マネジメントシステム

エ. 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー

定期的なマネジメントレビューの実施と、品質方針・目標達成のための資源配分も省令案に明示されているが、施行通知においてはここでも企業規模を考慮した柔軟な対応について触れられており、『企業の規模に応じて、上級経営陣がマネジメントレビューし、必要な資源を配分する。企業の希望に応じて、経営陣がレビューを行い、上級経営陣に上申し、必要な資源を配分することでもよい』とされている。

●施行通知追加項目関連の査察指摘事例に

◆参考品保管に関する事例

- ・原料の参考品について、保管している参考品の出納記録を作成していなかった。
- ・原薬の参考品の保管期間の起点を、出発原料の仕込み日としていた。リテスト日が設定されている製品は、当該ロットの当該製造所からの出荷が完了した日から少なくとも3年以上は保管するよう手順を見直すよう指導。なお、リテスト期間が3年を超える等の場合は、原薬が市場で入手できる全期間にわたり参考品が保管されるよう規定する必要がある。

◆製品品質照査に関する事例

- ・製品品質の照査の報告書作成期限が「最終ロットの製造から6カ月以内」と規定されており、タイムリーに製品品質照査が行われる手順となっていなかった。製品品質の照査の結果を翌年以降の製造に適切に反映できるような仕組みとするよう指摘。

- ・製品品質照査の評価結果で、収率の基準値を設定する必要があると考察されていたが、製品品質照査が実施されてから半年以上経過しているにも関わらず、考察に対する措置が講じられていなかった。

◆安定性モニタリングに関する事例

- ・安定性モニタリング用チャンバーに保管している検体のリスト及び保管検体の出納記録がなかった。安定性モニタリングに係る試験が適切な時期に実施され、かつ終了後は検体が適切に廃棄され、不要な検体が安定性チャンバーに残っていて不正に使用されること等が無いよう、保管検体のリスト及び出納記録を作成するよう指摘。

◆原料等の供給者管理に関する事例

- ・製販が行っている原薬の供給者管理について監査結果を得ていなかったもので、手順に規定するよう指摘。
- ・受入試験の結果等を指標として供給者を定期的に評価し供給者管理にフィードバックするシステムが無く、問題のある供給者に対して監査頻度を見直す等の措置をとる体制となっていなかった。

GMP調査(海外原薬製造所)における指摘事項の紹介

事例1:承認規格不適合

<不備事項の内容>

- ・ MF規格の含量規格に適合しない出発原料及び不純物の規格に適合しない中間体の一部の商業生産ロットに使用され、当該ロットが既に出荷されていた。
- ・ 担当者が各試験結果の判定に用いるべき規格の選択を誤り、MF規格よりも緩い自国向けの規格及び他の原薬向けの規格を判定に用いたことが原因であった。
- ・ さらに、当該製造所では正しい規格で判定されたことを確認するシステムが構築されていなかった。

GMP調査(海外原薬製造所)における指摘事項の紹介

- 原料及び中間体の規格値を上回る不純物が製造工程中で除去されず、製品試験で検出できるか不明であり、当該不純物が日本向け製品に残留する可能性が否定できない。
- MFとの齟齬が生じた場合、製品品質の保証が困難。
- 特に出荷先国ごとに異なる原料規格等を設定している場合は要注意！

⇒ 回収

GMP調査(海外原薬製造所)における指摘事項の紹介

事例2: 交叉汚染

- ＜不備事項の内容＞
- 洗浄済みの製造設備に以下に示す明らかに残留物が認められた。
 - 晶析槽と遠心機を繋ぐホース内に変色した大量の液体の滞留
 - 洗浄後の反応槽下の配管及びボールバルブ内部に汚れの残留
 - 一部のサイトグラスの内面に褐色物質の残留
 - 純水の供給ラインに大量の液体が滞留
- 当該設備について、ロット毎に洗浄しているとの説明であったが、洗浄記録がなかった。
- さらに、当該製造設備は複数品目で共用していたが、洗浄バリデーションを実施していなかった。
- 残留物及び長期残留によって変質した物質の次ロットへの持ち越しや、設備を共用している他品目への交叉汚染が過去に生じていた可能性が否定できない。

●委託先の管理を適切に

承認事項と製造実態に関する一斉点検で見つかった相違点の中で、外部試験検査機関における試験方法の変更が多く含まれていたことを受け、省令改案第十八条で、「外部委託業者の管理」が設けられている。これは、外部試験検査機関での変更管理の把握に限らず、製品品質に影響のある業務を委託する業者の管理を適切に行うことを求めるという趣旨のもので、Q10ガイドラインの2.7「外部委託作業」を基に新設された条文となる。

改正案条文では『製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる外部委託業者の管理に係る業務を適切に行わせなければならない』との記載がなされており、

- ①監査等によって委託先能力等を確認したうえで委託を承認すること、
- ②取決めを締結すること、
- ③取決め事項が適切に行われていることを確認すること、などが『管理に係る業務』として掲げられている。

●品質保証部署が担うべき業務

◆製造販売承認事項の遵守

製造販売承認事項と製造所における製造手順等に相違が生じないように、品質保証に係る業務を担う組織に管理させること(省令案第八条)

◆製造管理

製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告すること(省令案第十三条)

◆製品品質の照査

品質保証に係る業務を担う組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない:製品品質の照査を行うこと...等(省令案第十五条)

●品質保証部署が担うべき業務

◆原料等の供給者の管理

品質保証に係る業務を担う組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない:原料等の供給者を承認すること...等(省令案第十七条)

◆出荷判定

品質保証に係る業務を担う組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない:原料等の供給者を管理すること...等(省令案第十九条)

◆バリデーション

バリデーションの計画及び結果を、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告し、承認を受けること(省令案第二十条)

●品質保証部署が担うべき業務

◆変更の管理

変更による製品品質及び製造販売承認事項への影響評価、変更の承認(省令案第二十一条)

◆その他、GMP上の重要なシステムを文書で報告を受け確認する

- ・逸脱管理の結果
- ・回収に係る記録
- ・自己点検結果
- ・品質情報の処理結果

【お願い】承認事項と製造実態の整合性の確保

□承認事項と製造実態の整合を維持管理。

- ・変更管理
- ・製造所-MF管理人-製販の情報共有
- ・適切な薬事手続き
- ・自己点検 等

□承認事項と製造実態の間に相違が見つかった場合の対応。

- ・必要な薬事手続き等を行い、整合を確保。参考：「医薬品の品質に係わる承認事項の変更に係る取扱い等について」（薬生薬 審発0309第1号、薬生監麻発0309第1号）第3 承認事項と製造実態の整合性に係る点検後の手続きについて

承認事項と製造実態の整合を確実にして、定期のGMP調査申請を行ってください。

※注意：定期の調査申請が遅れないよう、適切に維持管理を

第一章 通則

第一条 趣旨

第二条 定義

第三条 適用の範囲

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

第四条 上級経営陣の責任

第五条 品質リスクマネジメント

第六条 製造販売業者との取り決め

第七条 製造部門、品質部門

第八条 製造管理者

第九条 職員

第十条 製品標準書

第十一条 手順書

- 第十二条 構造設備
- 第十三条 製造管理
- 第十四条 品質管理
- 第十五条 製品品質の照査
- 第十六条 安定性モニタリング
- 第十七条 原料等の供給者管理
- 第十八条 外部委託業者の管理
- 第十九条 製造所からの出荷の管理
- 第二十条 バリデーション
- 第二十一条 変更の管理
- 第二十二条 逸脱の管理
- 第二十三条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理
- 第二十四条 回収処理
- 第二十五条 自己点検
- 第二十六条 教育訓練

第二十七条 文書及び記録の管理

第二節 原薬の製造管理及び品質管理

第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

第五節 雑則

第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

(上級経営陣の責任)

第四条

上級経営陣は、医薬品品質システムの確立及び実施並びにその実効性に責任を持ち、次に掲げる業務を行うこと。

一. **品質方針**を確立し、医薬品品質システムの要素を文書化すること。

二. 製造所ごとに、**品質目標**を定め、医薬品品質システムに関連する全ての職員及び組織 全体にそれを周知し、実効性を評価すること。

三. 品質方針および品質目標を達成するために、必要な資源を配分するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。

●改正案の具体的内容

四. 製造所ごとに**マネジメントレビュー**を定期的に実施し、必要に応じて、品質方針と品質目標を達成するための資源を配分すること。

五. 製造所ごとに、製品品質及び医薬品品質システムの問題等に係る情報を、すべての職員から適時に上げるための**情報伝達**の仕組みを、構築、維持すること。

(定義)第二条

- この省令で「**医薬品品質システム**」とは、品質に関して製薬企業を指揮及び管理するマネジメントシステムをいう。
- この省令で「**上級経営陣**」とは、製造所に対して、資源を配分する責任と権限を持ち、最高レベルで指揮し、及び管理する人(々)。
- この省令で「**品質**」とは、製品、システム又は工程に係る本質的性質の組合せが要求事項を満たす程度をいう。
- この省令で「**是正措置**」とは、検知された不適合又は他の望ましくない状況の再発を防止するために、その原因を除去する措置をいう。
- この省令で「**予防措置**」とは、起こり得る不適合又は他の望ましくない起こり得る状況の発生を防止するために、その原因を除去する措置をいう

施行通知案文

上級経営陣は、医薬品品質システムの確立及び実施並びにその実効性に責任を持ち、次に掲げる業務を行うこと。

GMP施行通知案で、上記事項を構築・実施する上で必要な事項を、ICH Q10の記載に則して解説。

□上級経営陣の責任について解説。

• 製造業者等の上級経営陣は、**医薬品等を使用する患者を保護するという使命の認識のもと、自らの責任において医薬品品質システムを適切に確立し、実施する必要がある。**

□企業規模に応じて、医薬品品質システムの構築の形態に自由度を持たせた。

• 医薬品品質システムは**製造所ごとに独立したシステムとしてもよいし、複数の製造所又は製造販売業者を含めた会社全体を一つのシステムとして確立してもよい。**なお、その適用範囲を明確にしておくこと。

施行通知案文

□品質方針が含むべき事項を解説。

施行通知案文

• 第1号の「**品質方針**」とは、医薬品品質システムの「2.2品質方針」に相当するものであり、次の通りであること。なお、品質方針は、原則として医薬品品質システムの適用範囲ごとに1つ定めること。

ア. **企業の品質に関する全体的な意図及び方向を示すもの**であること。

イ. **適用される規制要件に適合**することを求めるものであること。

ウ. 医薬品品質システムの**継続的改善を促進**するものであること。

施行通知案文

□品質方針・品質目標は、職員への周知を十分に行う必要がある。

□定期的に、品質方針の有効性をレビューすること。

• **品質方針**は医薬品品質システムの適用を受ける全ての部門の**人員に伝達され、理解**されなければならない。また、その有効性については**定期的にレビュー**されなければならない。

• 第2号の「**品質目標**」とは、医薬品品質システムの「2.3品質計画」中の品質目標に相当するものであり、上級経営陣が品質方針を実施するため必要とされる事項を規定し、**組織内に伝達**されることを確実にするものであること。

施行通知案文

□品質方針・品質目標の達成のため、必要な資源配分を行うこと。

• 第3号は、品質目標を達成するため、製造所に対して適切な資源並びに従業員に対して適切な訓練を提供することを求めるものであること。なお、企業の規模に応じて、上級経営陣の元で管理業務を行う経営陣が行うことでもよい。

施行通知案文

□ICHQ10に示す **医薬品品質システムの要素 (Pharmaceutical Quality System Elements)** を実施事項として省令に明示。要素(4項目)を施行通知にて解説。

施行通知案文・第1号の「医薬品品質システムの要素」とは、医薬品品質システムの「3.2 医薬品 品質システムの要素」に相当するものであり、次に示すものであること。

ア. 製造プロセスの稼働性能及び製品品質の **モニタリングシステム**

イ. 是正措置及び予防措置(**CAPA**)システム

ウ. **変更マネジメントシステム**

エ. 製造プロセスの稼働性能及び製品品質の **マネジメントレビュー**

- マネジメントレビューの実施単位及び実務者は、企業規模に応じて自由度を持たせた。
- 複数の製造所を一括してマネジメントレビューする場合においても、全ての製造所を対象とする必要があるとした。
- 企業の規模に応じて、上級経営陣がマネジメントレビューし、必要な資源を配分する。**企業の規模に応じて、経営陣がレビューを行い、上級経営陣に上申し、必要な資源を配分することでもよい。**
- 複数の製造所を一つの医薬品品質システムで管理する場合においては、上級経営陣が各製造所を対象として一括してマネジメントレビューを実施することでもよいが、その場合、**全ての製造所を対象とし、レビューされない製造所がないよう留意すること。**
- マネジメントレビューの結果に基づき、製造所ごとに品質目標を定めること。

施行通知案文

□ 情報伝達について、ICHQ10に則した解説を行うこととした

・ 第5号の「情報伝達」とは、**医薬品品質システムの「2.5内部の情報伝達」に相当**するものであり、上級経営陣は、**医薬品品質システムが有効に機能するために、組織内に適切に情報の伝達が行われる仕組みを確立し、製品品質及び医薬品品質システムの問題について、適切かつ適時に情報交換が行われることを担保すること。**

施行通知案文

□ICHQ10に示す「品質マニュアル」に相当する文書であることを解説。

・第1号の「文書化」とは、医薬品品質システムの「1.8 **品質マニュアル**」に相当する**文書**を作成することが求められているものであること。

第五条 品質リスクマネジメント

コンセプト ●品質リスクマネジメントの適用範囲として、「製品の製造管理及び品質管理」だけでなく、「製造所における医薬品品質システム(PQS)」も対象とする。

(品質リスクマネジメント)

第五条 製造業者等は、品質リスクマネジメントを活用し、製造所における**医薬品品質システムの構築及び運用**並びに製品の**製造管理及び品質管理**を行うこと。

(定義)

第二条 □この省令で「品質リスクマネジメント」とは、医薬品又は医薬部外品の**製造管理及び品質管理並びに医薬品品質システムを構成する要素であるとともに、品質に対する潜在リスクの特定、製造プロセスに対する科学的な評価及び管理を確立するための主体的な取り組み**である。

適切に品質リスクマネジメントが活用されるよう、ICHQ9の原則に則して運用を

施行通知案文

□適切に品質リスクマネジメントが活用されるよう、**ICHQ9の原則に則して解説。**

- 製造業者等は、品質リスクマネジメントを活用し、製造所における医薬品品質システムの構築及び運用並びに製品の製造管理及び品質管理を行うこと。また、**製品の品質に対するリスクの評価は、科学的知見に基づき、かつ最終的に患者保護に帰結**するようにすること。
- 製造業者等はICHQ9品質リスクマネジメントガイドライン等の手法により、それが製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善を促進する有効な評価手法となることを考慮すること。
- 品質リスクマネジメントの結果、適切な資源及び訓練を提供する必要がある場合は、**上級経営陣が適切に行うことを求める**ものである。

第六条 製造販売業者との取決め

背景

●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**。(2016/6)

●法令上の規定

製造販売承認事項の変更に伴う薬事手続きは、製販業者が主体だが、**製造業者が製造・試験方法の変更を製販へ適切に連絡することが不可欠**。

●製造拠点のグローバル化

製販業者→製造業者（GQP省令）

「製造業者－製販の連携・情報共有」及び「製造販売承認事項の遵守」における、**製造業者の責任ある関与をGMP省令に明示**。

第六条 製造販売業者との取決め

コンセプト

- GQP省令 第7条(製造業者等との取決め)を基に、条文(製造販売業者等との取決め)を新設。
- GQP省令関連通知を参考に、この条文の解説案(施行通知)を作成。

第六条 製造業者等は、製品の製造販売業者と次に掲げる事項を取り決め、これを第十条に規定する文書又は第十一条に規定する文書に記載しなければならない。

一～四 <略>

五. 製造・品質関連業務についての変更が**当該製品の品質又は製造販売承認事項に影響を及ぼすと思われる場合の製造販売業者に対しての事前連絡**の方法及び責任者

六. 当該製品について得た情報のうち次に掲げるものについての**製造販売業者に対する速やかな連絡**の方法及び責任者

イ 当該製品に係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために講ぜられた措置に関する情報

ロ その他当該製品の品質等に関する情報

七. その他必要な事項

製販への連絡・製販との連携

□ 製造販売業者との取決め

GQP省令第7条(製造業者との取決め)を、GMP省令要求事項としても明記。

□ 取決めに基づいた連絡・連携の実施

● 品質に影響するおそれのある事案の発見・情報入手

□ 安定性モニタリング結果の異常値

□ 重大な逸脱

□ 品質・承認書に影響のある変更

□ 品質情報

製造所 ⇔ (双方向のアクセス) ⇔ 製造販売業者

□ 品質に関わる情報

□ 薬事制度に関わる情報

第十八条 外部委託業者の管理

背景

一斉点検で見つかった承認書との相違に、外部試験検査機関における試験方法の変更が多く含まれていた。

□製造業者は、外部試験検査機関における変更管理も把握する必要がある。

□その他に、製品品質に影響のある業務を委託する業者の管理も必要である。



「ICH Q10ガイドライン」に示される、
「外部委託作業(2.7)」を基に条文を新設。

第十八条 外部委託業者の管理

コンセプト □ICHQ10に示される外部委託作業(2.7)を参考に条文を新設。□原料等の供給者は、原料等の供給者管理(案第17条)で規定。本条項の対象外と整理。

省令案文(外部委託業者の管理)第十八条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる外部委託業者の管理に係る業務を適切に行わせなければならない。

- 一. 外部委託業者の適性や能力を**監査などにより確認**したうえで、承認すること。
- 二. 外部委託業者と、**取決めを締結**すること。
- 三. 前号の取決めを行った外部委託業者における外部委託作業が、適正かつ円滑に行われていることを**適切に確認**すること。必要に応じて改善の指示をすること。

第七条 製造部門、品質部門

コンセプト

- 従来の品質部門に品質保証に係る業務を担う組織(QA)の設置を規定。
- 製造管理者の管理監督の下、品質保証に係わる業務を実際に遂行する組織。

第七条 製造業者等は、製造所ごとに、法第十七条第四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(法第二条第十項に規定する生物由来製品をいう。以下同じ。)の製造を管理する者(医薬品等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医薬品等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。)の監督の下に、製造部門及び品質部門を置かなければならない。

第七条 製造部門、品質部門

2 品質部門は、品質保証に係る業務を担う組織及び品質管理に係る業務を担う組織を含むこと。

3 品質部門は、製造部門から独立していなければならない。

● **QA業務**の趣旨について施行通知に記載。

施行通知案文

第2項の「品質保証に係る業務を担う組織」とは、組織の設置を求め製造所における製造手順等が適切であることを管理するために、製造部門及び品質管理に係る業務を担う組織する組織の設置をもとめているものである。

“品質保証に係る業務を担う組織”が管理するとした業務

● 製造販売承認事項の遵守

□ 省令案文 第8条 製造管理者

□ **製造販売承認事項と製造所における製造手順等に相違**が生じないように、品質保証に係る業務を担う組織に管理させること。

● 製造管理

□ 省令案文 第13条 製造管理

□ 製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告すること。

“品質保証に係る業務を担う組織”が管理するとした業務

● 製品品質の照査

□ 省令案文 第15条 製品品質の照査

□ 製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない：**製品品質の照査を行うこと**等。

● 原料等の供給者の管理 □ 省令案文 第17条 原料等の供給者管理 製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない：**原料等の供給者を承認**すること等

“品質保証に係る業務を担う組織”が管理するとした業務

● 製品品質の照査

□ 省令案文 第15条 製品品質の照査

□ 製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない：**製品品質の照査を行うこと**等。

● 原料等の供給者の管理 □ 省令案文 第17条 原料等の供給者管理 製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない：**原料等の供給者を承認**すること等

● 出荷判定 省令案文 第19条 出荷の管理 第製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、(中略)製品の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせなければならない。

“品質保証に係る業務を担う組織”が管理するとした業務

● バリデーション

省令案文 第20条 バリデーション バリデーションの計画及び結果を**品質保証に係る業務を担う組織**に対して文書により報告し、承認を受けること。

● 変更の管理

省令案文 第21条 変更の管理

変更による製品品質及び製造販売承認事項への影響評価、変更の承認

● その他、GMP上の重要なシステムを文書にて報告を受け確認する

逸脱管理の結果

回収に係る記録

自己点検結果

品質情報の処理結果

“品質保証に係る業務を担う組織”が管理するとした業務

事例集で解説予定の考え方

—変更の管理における、QA業務のあり方—

変更の管理の実施責任者は、「品質保証の業務を担う組織」である。**品質保証の業務を担う組織の指示の下に、個々の担当者(実務担当者)が行った評価や製販連絡に対しても、品質保証の業務を担う組織は、最終的な責任を負う必要があり、確認及び承認を行わなければならない。**

第八条 製造管理者

コンセプト

- 医薬品品質システム(PQS)の導入に伴い、製造管理者の責務を見直した。
- 品質部門に「品質保証に係る業務を担う組織」を設置し、製造管理者がその組織を管理するイメージ。
 - (1) PQSの運用を管理。
 - (2) PQSの改善の必要性を上申。
 - (3) 製造販売承認事項と製造実態に相違が生じないように管理。

第八条 製造管理者

(製造管理者)

第八条 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. 製造管理、品質管理及び品質保証に係る業務(以下「製造・品質関連業務」という。)を**統括**し、その適正かつ円滑な実施が図られ、**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実施状況を確認し、改善の必要性を上級経営陣に報告すること。**
- 三. **製造販売承認事項と製造所における製造手順等に相違が生じないように、品質保証に係る業務を担う組織に管理させること。**

第八条 製造管理者

● 製造販売承認事項遵守に係る製造管理者の責務を、施行通知で解説。

施行通知案文

第3号は、品質保証に係る業務を担う組織が、製造販売承認事項と製造所における製造手順等に相違が生じないように変更管理、逸脱管理、自己点検等の業務を適切に行っていることを管理することを求めるものであること。

第十一条 手順書

コンセプト

- 省令案への追加事項に関する手順を追加。
- 従来の「基準書」については、「手順書」の一つとした。
- **Data Integrityの確保**
手順書を作成する際に、「文書及び記録の完全性を確保」
するよう作成することを明記。

第十一条 手順書

(手順書) 第十一条 製造業者等は、製造所ごとに、次に掲げる手順に関する文書 (以下「手順書」という。)を作成し、これを保管しなければならない。

一 衛生管理に関する手順

二 製造工程、製造設備及び資材並びに製品等の管理に関する手順

三 試験検査設備及び検体等の管理、その他適切な試験検査の実施に関する手順

四 製品品質の照査に関する手順

五 安定性モニタリングに関する手順

六 原料等の供給者管理に関する手順

七 外部委託業者の管理に関する手順

八 製造所からの出荷の管理に関する手順

第十一条 手順書

九 ～十七 <略>

**2 製造業者等は、文書及び記録の完全性を確保するよう、
第一項の手 順書を作成すること**

Data Integrity

省令案のコンセプト

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。

文書及び記録の完全性確保のための**仕組み作り**。

⇒Data Integrityのための要素を**手順書に落とし込む**。

PIC/S DIガイドライン(案) (DRAFT PIC/S GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS)

Good Documentation Practices (GDocPs)

ALCOA + • Attributable(帰属)

- Legible(判読可能)

- Contemporaneous(同時)

- Original(オリジナル)

- Accurate(正確)

- Complete(完全)

- Consistent(整合)

- Enduring(耐久)

- Available(入手可能)

特に説明をしておきたいポイントを以降3点示します。

Attributable(帰属)

- 記録されたタスクの**実行者が特定できる。**
 - 教育訓練を受け認定された従業員によって行われたことの証明になる。
- 記録の変更、訂正、削除を行った場合も同様。
 - 適切な人が変更、訂正、削除を行っているか？

Contemporaneous(同時的)

- アクション、事象、決定の証拠はそれらが発生した**その時**に記録しなければならない。
- この文書化は、何が行われ、何がどういう理由で決定されたか、即ち決定の際に何が影響したかを正確に証明するものとして役立つ。

Complete(完全であること)

- **事象を再現できる**だけの記録があること。
- 詳細さのレベルはデータの重要性による。
- 電子的に生成されたデータが完全であるためには関連するメタデータ*も含まれていなければならない。

* : データのデータ(作成日時、作成者、データタイトルなど)

Data Integrity要素の手順書への落とし込みが不十分だった事例

注) 事例は実際の指摘事項文を編集したものです。実際の指摘に当たっては問題の背景や製品品質への影響を踏まえ発出をしております。従って、ここに示した記載内容のみによって不備と判断されるとは限らない旨ご留意ください。

Data Integrity要素の手順書への落とし込みが不十分だった事例

注) 事例は実際の指摘事項文を編集したものです。実際の指摘に当たっては問題の背景や製品品質への影響を踏まえ発出をしております。従って、ここに示した記載内容のみによって不備と判断されるとは限らない旨ご注意ください。

× **Attributable(帰属)**

- 製品試験の記録書には各試験項目について実際に試験を行った日付と試験者の署名が無かった。

× **Contemporaneous(同時的)**

- 試薬の調製時に、試験者は手順書を見ながら作業を行っていたが、記録が必要な事項について、作業の都度記録していなかった。

× **Complete(完全であること)**

- 試験記録書には「手順書の通りに実施した」の項目にチェックを付ける様式としており、実際の操作の具体的な記録がなかった。

第二十七条 文書及び記録の管理

コンセプト

- 第十一条の手順書に基づき、文書及び記録の完全性を確保。

(文書及び記録の管理) 第二十七条 製造業者等は、この省令に規定する文書及び記録について、あらかじめ指定した者に、手順書に基づき、次に掲げる事項を行わせなければならない。

- 一 文書を作成し、又は改訂する場合においては、承認、配付、保管等を行うこと。
- 二 手順書等を作成し、又は改訂するときは、当該手順書等にその日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管すること。

第二十七条 文書及び記録の管理

三 この省令に規定する文書及び記録を、作成の日(手順書等については使用しなくなった日)から五年間(ただし、当該記録等に係る製品の有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合においては、教育訓練に係る記録を除き、その有効期間に一年を加算した期間)保管すること。

2 製造業者等は、手順書に基づき、文書及び記録の完全性を確保すること。

第十二条 構造設備

コンセプト

- 現在、GMP設備の、GMP省令が適用されない製品との共用に関する考え方は、事例集でしか明示されていない。
- 国内製造所で、農薬の設備共用による不適合事例あり。グローバルでも共用を禁止としている農薬等の強い毒性を有する物質の共用を禁止を明記。
- GMP省令適用外の物質について条件付きの共用規定を記載。

第十二条 構造設備

第十二条

＜略＞

2 製品の製造所の構造設備を、除草剤、殺虫剤、殺そ剤、農薬等の強い毒性のある物の製造に使用してはならない。

3 製品の製造所の構造設備を、この省令が適用されない物質の製造に使用してはならない。ただし、検証された当該物質の不活化 又は除去する工程もしくは構造設備の清浄化による他の製品への 交叉汚染の防止策を講じる場合においては、この限りではない。

第二十一条 変更の管理

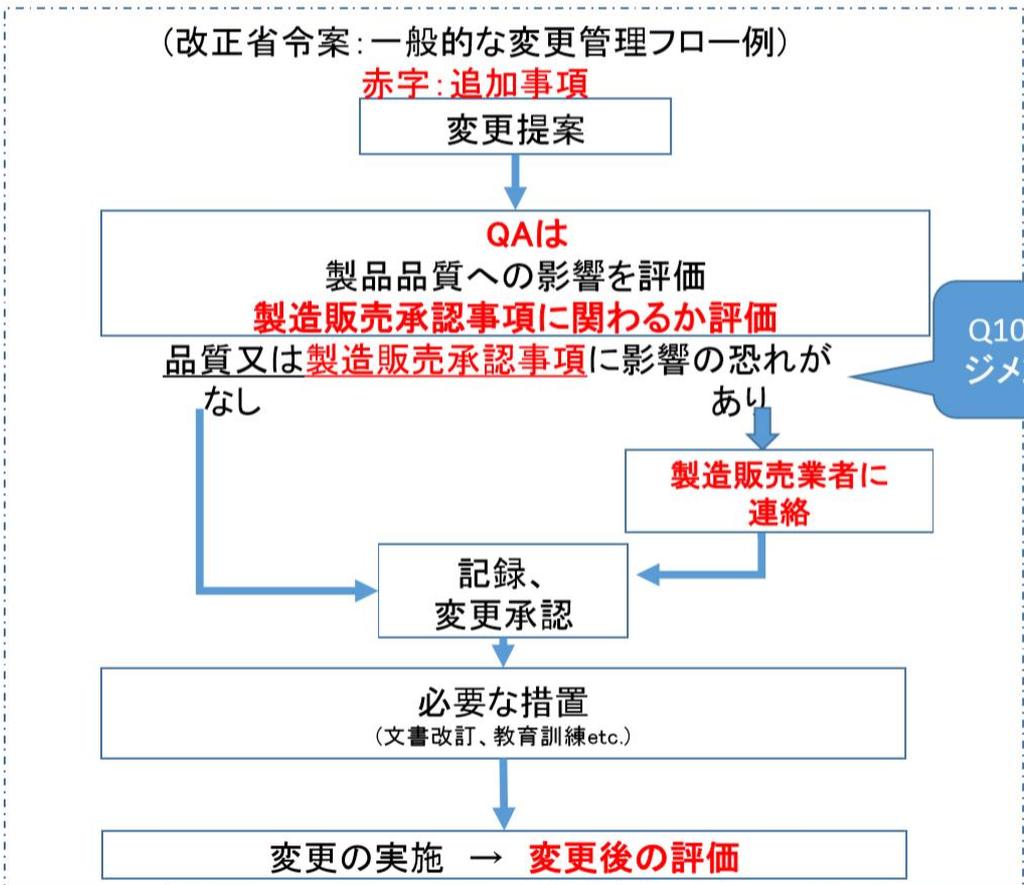
コンセプト

- 製造業者は製販と連携し、**製造所の手順等と製造販売承認事項の間に相違が生じないように管理。**
- **変更後に行う、製品品質への影響評価及び変更の目的が達成されたことの確認のための評価**を追加。(ICHQ10ガイドラインの変更マネジメントに相当。)
- 変更管理の実施状況を製造管理者に報告することとした
- “品質保証に係る業務を担う組織(QA)”が変更管理業務を管理することとした。

第二十一条 変更の管理

変更管理のフローについて

研究班案



Q10の変更マネジメントに相当。

第二十一条 変更の管理

第二十一条 製造業者等は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更又は**製造販売承認事項に影響を及ぼすおそれのある変更**を行う場合においては、**品質保証に係る業務を担う組織**に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一. 当該変更による製品の品質及び**製造販売承認事項への影響を評価**すること。

二. 当該変更により**製品の品質に影響を及ぼすおそれのある場合又は製造販売承認事項に影響を及ぼすおそれのある場合**においては、**取り決めに従い、第一号の評価の結果を製造販売業者に連絡し、確認を受けること。**

第二十一条 変更の管理

- 三. 第一号の評価の結果及び第二号の確認の結果をもとに変更を行うことについて承認すること。
- 四. 前第一～三号の実施状況を製造管理者に報告すること
- 五. 第二号に係る変更を実施した場合は、製造販売業者に報告すること。
- 六. 当該変更を実施した後に、製品の品質への影響及び変更の目的が達成されたことを確認するための評価を行うこと。

第二十二條 逸脱の管理

コンセプト

- 重大な逸脱であるかどうかの判断のための、逸脱の**影響調査**を明示。
- 逸脱の**原因究明**を明示。

第二十二條 逸脱の管理

goo 次回事業委員会2月2日です 祈りの品質/人が創る品質 PMDA講習会 GMP省令改正

file:///C:/Users/inoru/Documents/サイエンステクノロジー/2018年12月17日 (GMP省令改正) /PMDA講習会 GMP省令改正.pdf

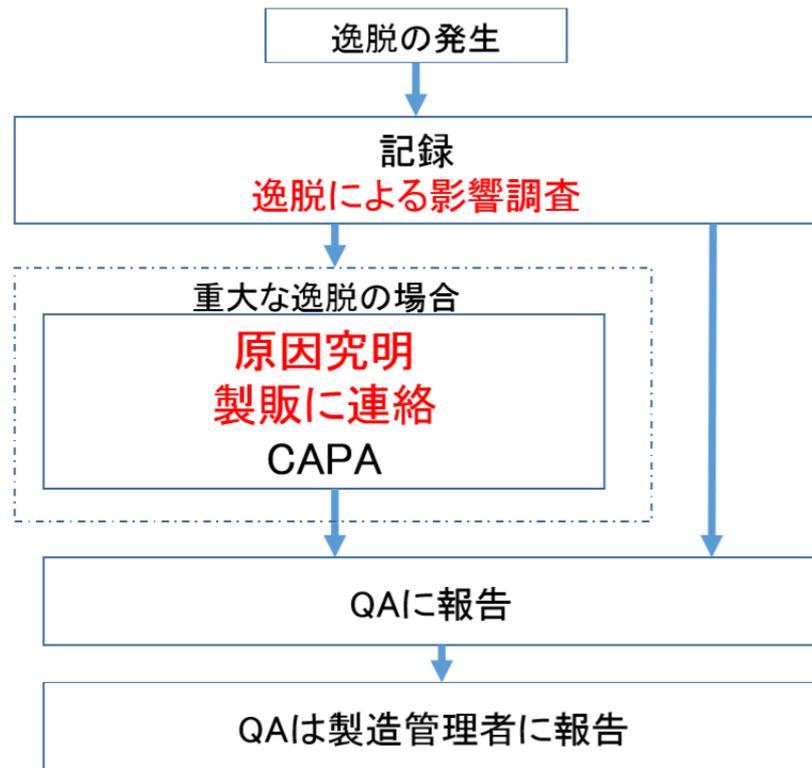
幸せに生きる (笑顔の) 受信トレイ (1) - inorinc ワクチン等生物学的医薬品 さくらインターネットサーバ ファイル送信 | 無料大容量 2016年度GMP事例研究 My SoftBank | ソフトバンク

逸脱管理のフローについて

研究班案

(改正省令案：一般的な逸脱管理フロー例)

赤字：追加/変更した事項



第二十二條 逸脱の管理

第二十二條 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 製造手順等からの**逸脱(以下単に「逸脱」という。)**の内容を記録し、**影響調査**して記録を作成し、保管するとともに、品質保証に係る業務を担う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、次に掲げる業務を行うこと。

イ **逸脱の原因究明**を行うこと。

ロ 製造販売業者に報告すること。

ハ 是正措置及び予防措置を採ること。

第二十二條 逸脱の管理

ニ イ～ハに係る内容について記録を作成し、保管するとともに、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告すること。

ホ 二の規定により報告された評価の結果及び措置について、品質保証に係る業務を担う組織の確認を受けること。

2 製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、手順書等に基づき、前項 第一号及び第二号二により確認した記録を作成させ、保管させるとともに、前項 第二号の確認結果の記録を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。

第二十二條 逸脱の管理

● 「影響調査」を解説。

施行通知案文

- 第1項第1号の「影響調査」とは、発生したすべての逸脱に対して、製造管理及び品質管理の状況に基づいて、製品品質への影響の他、製造管理及び品質管理の方法にも与える影響の範囲や程度について評価を行い、その結果に基づき逸脱の重大性を決定すること。

第二十三条 品質情報の処理

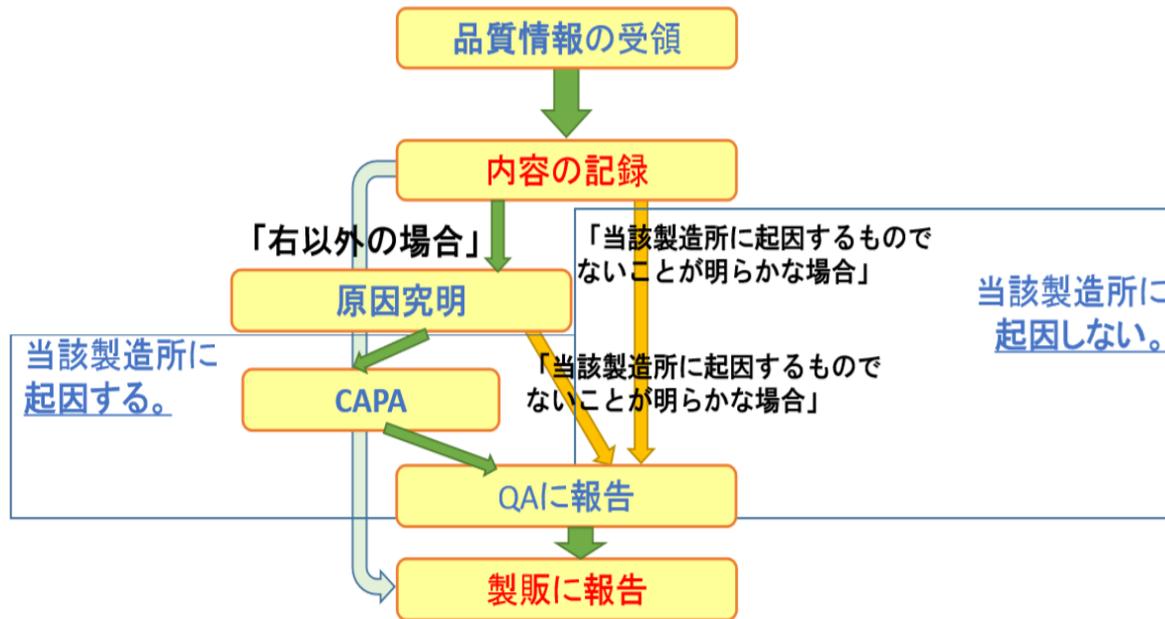
研究班案

コンセプト

- 入手した全ての品質情報の記録を明示。
- 製販への報告を明示。

(改正省令案：一般的な変更管理フロー例)

赤字：追加事項



第二十三条 品質情報の処理

第二十三条 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録すること。**
- 二. 当該品質情報に係る事項の原因が当該製造所に起因するものでないことが明らかでない場合を除き、当該品質情報に係る事項の原因を究明すること。
- 三. 前号の原因の究明の結果、製造管理及び品質管理に関し改善が必要な場合においては、是正措置及び予防措置を採ること。
- 四. 第一号から第三号に係る事項を記載した記録を作成し、保管するとともに、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により速やかに報告すること。

第二十三条 品質情報の処理

五. 前号の報告により、品質保証に係る業務を担う組織の確認を受けること。

六. 製造販売業者との取決めに基づき、**当該品質情報に係る製造販売業者に対して 前号の確認を受けた内容について、文書により報告すること。**

2 製造業者等は、前項第五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う組織に、手順書に基づき、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。

第二十五条 自己点検

コンセプト

- 自己点検の結果をQAに報告し、確認を受けることとした。
- (施行通知)改正省令案の追加事項を、自己点検の確認事項に追加。

第二十五条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一. 当該製造所における製品の製造・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う組織に対して文書により報告し、確認を受けること。

第二十五条 自己点検

三. 自己点検の結果を製造管理者に対して文書により報告すること。

四. 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。

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、是正措置及び予防措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。

第二十五条 自己点検

三. 自己点検の結果を製造管理者に対して文書により報告すること。

四. 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。

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、是正措置及び予防措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。

施行通知案文

●（施行通知）改正省令案の追加事項を、自己点検の確認事項に追加。

・第1項第1号の「当該製造所における製品の製造・品質関連業務について定期的に自己点検を行うこと。」とは、当該製造所において製品の製造・品質関連業務が適切かつ実効性をもって行われているかについて評価するために、次の事項について定期的に自己点検されていなければならないものであること。なお、これら事項の確認には、文書及び記録の完全性の確保状況の確認並びに、製造販売承認事項の遵守状況の確認を含むこと。

施行通知案文

ア ～カ <略>

キ 製造管理に関する業務

ク 品質管理に関する業務

ケ 品質保証に関する業務

コ 製品品質の照査に関する業務

サ 安定性モニタリングに関する業務

シ 原料等の供給者管理に関する業務

ス 外部委託業者の管理に関する業務

<略>

第二十六条 教育訓練

コンセプト

●教育訓練システムが有効に機能していることを確認するため、教育訓練の実効性評価を追加。

第二十六条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる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、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 定期的に教育訓練の実効性を評価し、必要な改善措置を採るとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

施行通知案文

施行通知案文・第1項第4号の「定期的に教育訓練の実効性を評価」するとは、**従業員が担当の業務や 職責を熟知し、遂行する能力があるかの評価並びにその実態等から、現在の教育訓練 システムが有効なものとなっているかを、予め定めた期間で評価することによって、必要 に応じ教育訓練システムを改善することである。**

対応案

- 基本はPIC/S GMPガイドラインの通知で出された6つのギャップが省令に格上げされたので、これまでに以上に確実に実施すること
- ICH Q9, Q10が盛り込まれた。
Q9のリスクについては6つのギャップに入っていることから特段の手当は必要ないかと思われる。
- 基準書が手順書になったことで、SOPの見直しが生じる。
- 追記された項目についての新規SOP作成または見直しが必要になる。

対応案

一方、Q10の品質マネジメントでは

- ①品質方針の確立、
- ②品質目標の設定と周知及び評価、
- ③適切な資源配分及び従業員への教育訓練の提供、
- ④マネジメントレビューの実施、
- ⑤情報伝達の仕組みの構築／維持

が盛り込まれるため、手当が必要になる。

まさにISO9001の世界である。品質目標は毎年になる。

マネジメントレビューの仕組みも必要になる。

既にQ10を実施している製造所は手当はSOPの手直しで仕組み構築は不要かと思われる

対応案(データインテグリティに関して)

ア. 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム

イ. 是正措置及び予防措置(CAPA)システム

ウ. 変更マネジメントシステム

エ. 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー

⇒

CAPAが要求事項になった。

CAPAを明確にしたSOPを作成して実施することになる。

また、製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステムはQAが製造と品質管理が適切に行えていることの確認と思われ、QAによる記録のレビューが問われているのではないだろうか？

対応案(CAPAに関して)

「製造業者は、文書及び記録の完全性を確保するよう、第一項の手順書を作成すること」との記載案を研究班が作成している。「監査証跡やセキュリティなどがデータインテグリティ確保で必要になると思うが、これらにかかわる行為を手順書で規定するよう求める

ガイドラインが提示されずに求められることになる。

それはPMDAの査察官の考え方次第ということになる。

日本のレギュレーションの良く行う手法である。

先ずは以下のことを行うことであろう！

- ・今後購入する設備はデータインテグリティ対応
- ・これまでのPMDAとこれからのPMDAの指摘事項に注目
- ・欧米のガイドラインとFDAの指摘事項を参考にする

対応案(QA組織について)

いわゆるQAの設置を規定することも新たに条文として盛り込まれる。具体的に"品質保証に係る業務を担う組織"に割り当てた業務としては

製造販売承認事項の遵守、製造管理、製品品質の照査、原料等の供給者の管理、出荷判定、バリデーション、変更の管理など

「製造部門・QCを第三者的立場で評価するとともに、変更管理などシステム活動の責任を負い、承認書との整合性確保においても"変更による影響評価"などで重要な役割を担うこととなる

⇒

QA組織の独立、QAによる記録のレビュー、製造販売承認書との齟齬確認の手当が必要になる。

対応案(製販と製造の強化について)

「製造業者が製造・試験方法の変更を製造販売業者に適切に連絡することが不可欠」であるため、「製造業者の責任ある関与をGMP省令に明示することを検討する」というコンセプトのもとに案が作成されたという。

⇒

- ・製販と製造所との取り決めをGMPにも明記
- ・海外製造所との関係を強化？ どのような文言か？
- ・製販から製造所に製造販売承認書のその製造所に係る記載内容の提供も盛り込まれているのかも？

パブリックコメントを見て、疑問点は明確にしておくこと、そうしないと曖昧な箇所はPMDAの判断になる！

人が創る
品質

一九九九年九月
宇佐野建設
宇佐野建設