

医薬品GMP調査の 指摘事例について

平成23年3月11日
京都府健康福祉部薬務課



1

GMPとは

Good Manufacturing Practice



2

医薬品の品質を守るための 製造管理

- ハード面

製造業の許可(薬事法第13条)

4 次の各号のいずれかに該当するときは第1項の許可を与えないことができる。

一 その製造所の構造設備が、厚生労働省令で定める基準に適合しないとき

薬局等構造設備規則

- ソフト面

医薬品等の製造販売の承認(薬事法第14条)

2 次の各号のいずれかに該当するときは、前項の承認は、与えない

四 (略)その物の製造所における製造管理又は品質管理の方法が、厚生労働省令で定める基準に適合していると認められないとき

GMP省令

3

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年厚生労働省令第179号)

原料の保管

品質のチェック

製造工程途中の中間製品の品質検査による工程管理

最終製品の品質検査・保管

作業の標準化、マニュアル化が行われていること

4

薬局等構造設備規則

(昭和36年厚生省令第2号)

製造所の建物

構造設備

構造機器

保管設備

試験検査設備

等が適切であること



5

京都府での調査体制等



6

調査体制

- 調査員 2～3名
- 調査日数 承認、一変時調査 半日～1日
定期 2～3日

京都府GMP/QMS調査品質管理監督システム基準書に基づき調査を実施

(目的)

本基準書は、「GMP/QMS調査要領について」(平成17年11月30日薬食監麻発第1130002号)に規定される、GMP/QMS調査関連業務を適正かつ円滑に実施するために必要な事項について定めるものである。

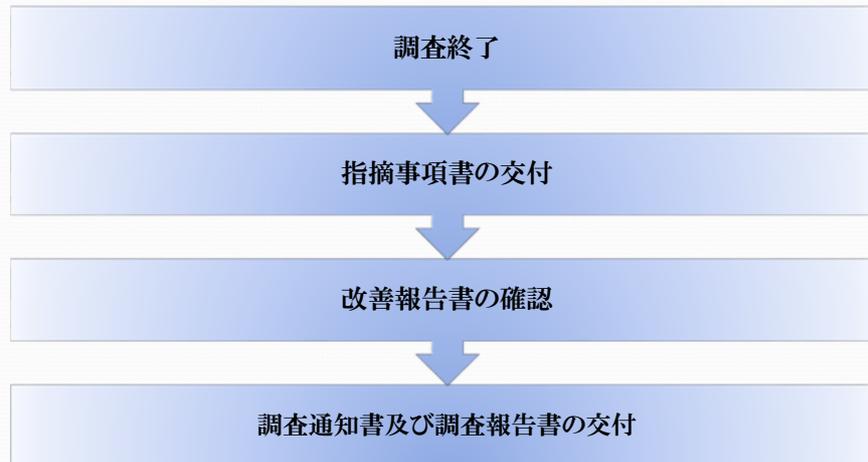
7

GMP調査の流れ(その1)



8

GMP調査の流れ(その2)



9

調査内容、頻度、手法及び期間の決定に 当たって考慮すべき事項

- 品目(製品)種類・・・剤形、品目数
- 工程内容
- 変更履歴
- 製造所履歴等

実地によるか**書面**によるか調査の基本方針を決定

10

適合性評価基準

平成17年3月30日付け薬食監麻発第0330001号

- **重度の不備事項(ランクD)**
明らかに基準に抵触する場合
- **中程度の不備事項(ランクC)**
品目の品質への影響を否定できず、基準の運用上改善が必要な場合
- **軽度の不備事項(ランクB)**
品目への影響はほとんど問題とならないが
基準の運用上、完全を期すために改善が必要な場合

ランクA:指摘事項として通知しない

11

適合性評価

平成17年3月30日付け薬食監麻発第0330001号

適合

- ・ Aのみの場合

概ね適合

- ・ AとB又はBのみの場合

要改善

- ・ Cが全項目数の半分以下であり、かつ、Dが全くない場合

不適合

- ・ 上記のいずれにも該当しない場合

12

薬事法第56条

次の各号のいずれかに該当する医薬品は、販売し、又は販売若しくは授与の目的で製造し、輸入し、貯蔵し、若しくは陳列してはならない。

- 局方に収められている医薬品であって、その性状又は品質が局方で定める**基準に適合しないもの**
- 承認を受けた医薬品であって、その成分若しくは分量（成分が不明のものにあつては、その本質又は製造方法）又は性状若しくは品質が**承認内容と異なるもの**
- 厚生労働大臣が基準を定めて指定した医薬品であつて、その成分若しくは分量（成分が不明なものにあつては、その本質又は製造方法）又は性状若しくは品質がその**基準に適合しないもの**
- 第42条第1項の規定により基準が定められた医薬品であつて、その基準に**適合しないもの**
- 全部又は一部が不潔な物質・変質・変敗した物質から成っている医薬品
- 異物が混入し、又は付着している医薬品
- 病原微生物その他疾病の原因となるものにより汚染されている医薬品（おそれがある場合を含む。）
- 着色のみを目的として、厚生労働省令で定めるタール色素以外のタール色素が使用されている医薬品（一部省略等しています。）

13

GMPサブシステム

6つのサブシステムで構成

- 管理監督
- 構造設備
- 製品原料資材保管等
- 製造
- 包装表示
- 試験検査



14

京都府での指摘事項例

最近の事例から



15

申請件数(2009年3月～2011年2月)

承認申請に係る適合性調査申請	22件
承認事項一部変更承認申請に係る適合性調査申請	8件
既存承認に係る定期適合性調査申請	72件
輸出品製造に係る適合性調査申請	14件

16

関係通知等

- **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)

- **施行通知 第3章第3 逐条解説**

薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理(GMP/QMS)に係る省令及び告示の制定及び改廃について

(平成17年3月30日薬食監麻発第0330001号)

- **GMP〇〇-〇**

GMP/QMS事例集(2006年版)について

(平成18年10月13日事務連絡)

17

指摘事項(職員)

- 責任者の任命要件及び責務について文書化すること。
- 副責任者、代行者に関する責務及び管理体制を文書化すること。

GMP省令第6条第4項 製造業者等は、製造・品質管理業務に従事する職員(製造管理者及び責任技術者を含む。)の責務及び管理体制を**文書により適切**に定めなければならない。

18

指摘事項(製品標準書)その1

- 承認書と同等又はより厳密な方法で試験を行う場合は、製品標準書にその内容及び根拠を記載すること

GMP省令第7条

施行通知7(4)なお書のア. 製造販売承認書又は公定書において定められている規格及び試験方法に比してより厳格な規格及びより精度の高い試験検査の方法を用いている場合においては、その規格及び試験検査の方法並びにその根拠(参考GMP7-51)

- 製造販売業者との取り決め事項を記載すること

施行通知7(4)(5)シ. 製造販売業との取決めの内容がわかる書類

19

指摘事項(製品標準書)その2

- 受入れ試験を省略する根拠を記載すること
- 表示材料及び包装材料の規格を記載すること

GMP省令第7条 五 その他所要の事項

施行通知7(4)(5)

エ. 製品等の規格及び試験検査の方法

オ. 容器の規格及び試験検査の方法

カ. 表示材料及び包装材料の規格



20

指摘事項(衛生管理)その1

- 製造用水の配管の清掃について、方法及び頻度を規定すること
- 更衣服を適切に清浄、保管する手順を定めること
- 外部専門業者からの提案に対する措置を行うこと
- 防虫防鼠対策は、年間計画を立て、実施すること
- 試験検査室もGMPの管理とすること

GMP省令第8条 製造業者等は、製造所ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項について記載した**衛生管理基準書**を作成し保管しなければならない

(参考GMP8-6)

21

指摘事項(衛生管理)その2

- 作業者が適切に更衣等を行えるよう、必要な場所に入室手順及び更衣手順の掲示や姿見の設置を行うこと。
- 作業員の衛生管理の確認は、作業開始前に行い、記録すること
- 更衣服を適切に清浄、保管する手順を定めること
- 製造所内の靴の履き替えについて、異なる清浄度区分間で交差が生じないように措置すること

施行通知8.(4) 構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項

22

指摘事項(製造管理)

- 資材・製品に貼付するラベルの取扱い方法、数量管理等手順に定めること
- 製造設備又は工程の状態表示について手順に定め実施すること
- 要冷蔵の原料及び試薬を保管している冷蔵庫に温度計を設置して管理し、結果を記録すること

GMP省令第8条第2項 製造業者等は、製品等の保管、製造工程の管理その他必要な事項について記載した**製造管理基準書**を作成し、これを保管しなければならない

23

指摘事項(製造指図・記録書)その1

- 実測値がある場合には、その数値を記録すること
- 異常・逸脱があった場合、その内容を記録できる様式とすること
- 製造指図書において使用するべき設備を指図し、製造記録には、使用した設備を記録すること
- 工程上、時間を管理する必要がある場合には、開始時刻及び終了時刻を記録すること

GMP省令第10条 製造業者等は、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない

- 一 製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項を記載した製造指図書を作成し、これを保管すること
- 二 製造指図書に基づき製品を製造すること(略)

24

指摘事項(製造指図・記録書)その2

- 個別のチェック項目毎に結果を記録すること
- ボールペン等、消すことができない筆記具を使用すること
- 記録の訂正時は、訂正者、訂正年月日、訂正理由を付すこと
- 訂正時は、訂正前が分かる様に二重線等で抹消してから正しい結果を記入すること。(修正液等は使用しないこと)
- 記入不要の欄には、斜線で該当欄を抹消する等して、記録もれの状態ではないことを明らかにすること

文書管理

25

指摘事項(品質管理)その1

- 試験記録について、実測値が測定できるものは、数値を記録すること
- 外部試験検査機関に委託している検査等について、自社として結果の評価を行うこと

GMP省令第11条第1項第2号
(参考GMP11-3)



26

指摘事項(品質管理)その2

- 原料等の受入試験を省略する場合は、供給者の品質管理システムの確認等、試験の省略が品質に影響しないとした根拠を製品標準書等に記載しておくこと

GMP省令第11号

(参考GMP11-7)

- 改訂前の製造指図書及び記録書様式は改廃を適切に管理し、正式な文書と混同しないよう対応すること
文書管理

27

指摘事項(品質管理)その3

- 参考品は、GMP省令で定められた期間は保管すること
GMP省令第11条第1項第3号
- 試験検査に使用する水の製造装置について、導電率の測定結果及びフィルター類の交換に関する記録を作成すること
- 調製試薬について、調整日や使用期限等を適切に表示すること

GMP省令第11条第1項第4項

28

指摘事項(バリデーション)

- バリデーションの内容を新バリデーション基準に合致したものとすること
- 工程管理の定期照査を実施すること
- バリデーションの際に行う検体のサンプリングは、具体的な手順を定めて実施すること
- 洗浄バリデーション時のスワブ法については、作業者によるバラツキを防ぐため、手順を定め、教育訓練等を行った上で実施すること
- バリデーション計画書には、検証の実施時期を記載すること

29

バリデーション基準

GMP省令第13条

施行通知第3章第4バリデーション基準

2(1)バリデーションの目的

バリデーションは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が**期待される結果**を与えることを検証し、これを文書とすることによって、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できるようにすることを目的とする。

旧バリデーション基準

平成7年3月1日 薬発第158号

平成12年6月30日 医薬発第660号一部改正)

30

指摘事項(変更管理)

- 変更管理の実施にあたっては、品質部門の承認を得ること
- 関係文書の改訂や作業員への教育訓練等、必要な対応が完了したことの確認を行うこと
- 製造販売業者への通知及びその指示に関する手順を規定すること
- 軽微な変更であっても、変更管理措置に係る記録を作成すること

GMP省令第14条

一 当該変更による製品の品質への影響を評価し、その評価結果をもとに変更を行うことについて品質部門の承認を受けるとともにその記録を作成し、これを保存すること

二 前号の規定により品質部門の承認を受けて変更を行うときは、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採ること

GMP省令第19条(教育訓練)

31

指摘事項(逸脱管理)

- 逸脱発生時には、軽微なものであっても手順により製品への影響を判断の上、適切に措置し、影響がない場合にも記録を保存すること
- 責任者は実施計画の進捗を定期的に確認する等、早期に改善が完了するよう指導すること
- 逸脱事例等について、品質への影響度等に応じたランク分けの考え方を導入した手順を検討すること

GMP省令第15条 製造業者等は、製造手順等からの逸脱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、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 逸脱の内容を記録すること

32

指摘事項(自己点検)その1

- 自己点検実施者の要件を整理すること
- 実施計画の作成に係る手順を定めること

GMP省令第18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管理及び品質管理について定期的に自己点検を行うこと

施行通知18(2)「あらかじめ指定した者」とは、業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第6条第4項の規定に基づく文書において適切に規定しておくこと(GMP18-2)

33

指摘事項(自己点検)その2

- 改善の結果を確認できる手順及び記録とすること
- 判定基準を明確にすること

施行通知18(5) 自己点検の結果には、次の事項を含むものであること

- ア 実施年月日
- イ 自己点検の結果に基づく判定
- ウ 改善が必要な場合の改善勧告

34

指摘事項(教育訓練)

- 作業従事者の可否の判断根拠となる教育訓練等については、あらかじめ適切な評価方法を定めること
- 年次計画は、具体的なものを設定し、効果的に実施すること
- 口頭で実施した教育訓練の記録を作成すること
- 臨時の教育訓練の手順を定めること
- 教育訓練の結果については、適切に評価し、不適の場合のフォローアップが適正に実施できる手順とすること

GMP省令第19条

一 製造・品質管理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

施行通知19(7)「計画的に実行すること」とは、**教育訓練の実効性を定期的に評価**したうえで計画的に実施するとの趣旨であること

(参考GMP19-4)

35

指摘事項(文書及び記録の管理)

- 廃止文書、記録書等が誤って使用されない手順を定めること
- 製造現場でGMP管理上必要な掲示物は、適切な承認手続きを経たものとする
- 文書・記録の承認者は適切に内容を照査すること
- 記録の修正方法を手順化すること

GMP省令第20条

一文書を作成し、又は改訂する場合においては、手順書等に基づき、承認、配布、保管等を行うこと

手順書には、改訂前文書の回収の手順や文書類の定期的な見直しや確認についても規定すること

36

まとめ



37

ご静聴ありがとうございました



38