

# 製造販売における薬機法上の留意点

平成28年11月2日

京都府健康福祉部薬務課

審査担当 副課長 橘昌利

# 薬機法の目的と事業者の責務

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)

(目的)

第一条 この法律は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品（以下「医薬品等」という。）の品質、有効性及び安全性の確保並びにこれらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために必要な規制を行うとともに、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、医療上特にその必要性が高い医薬品、医療機器及び再生医療等製品の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。

(医薬品等関連事業者等の責務)

第一条の四 医薬品等の製造販売、製造（小分けを含む。以下同じ。）、販売、貸与若しくは修理を業として行う者、第四条第一項の許可を受けた者（以下「薬局開設者」という。）又は病院、診療所若しくは飼育動物診療施設（獣医療法（平成四年法律第四十六号）第二条第二項に規定する診療施設をいい、往診のみによつて獣医師に飼育動物の診療業務を行わせる者の住所を含む。以下同じ。）の開設者は、その相互間の情報交換を行うことその他の必要な措置を講ずることにより、医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保並びにこれらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止に努めなければならない。

# 製品の承認等 と事業者の許可等

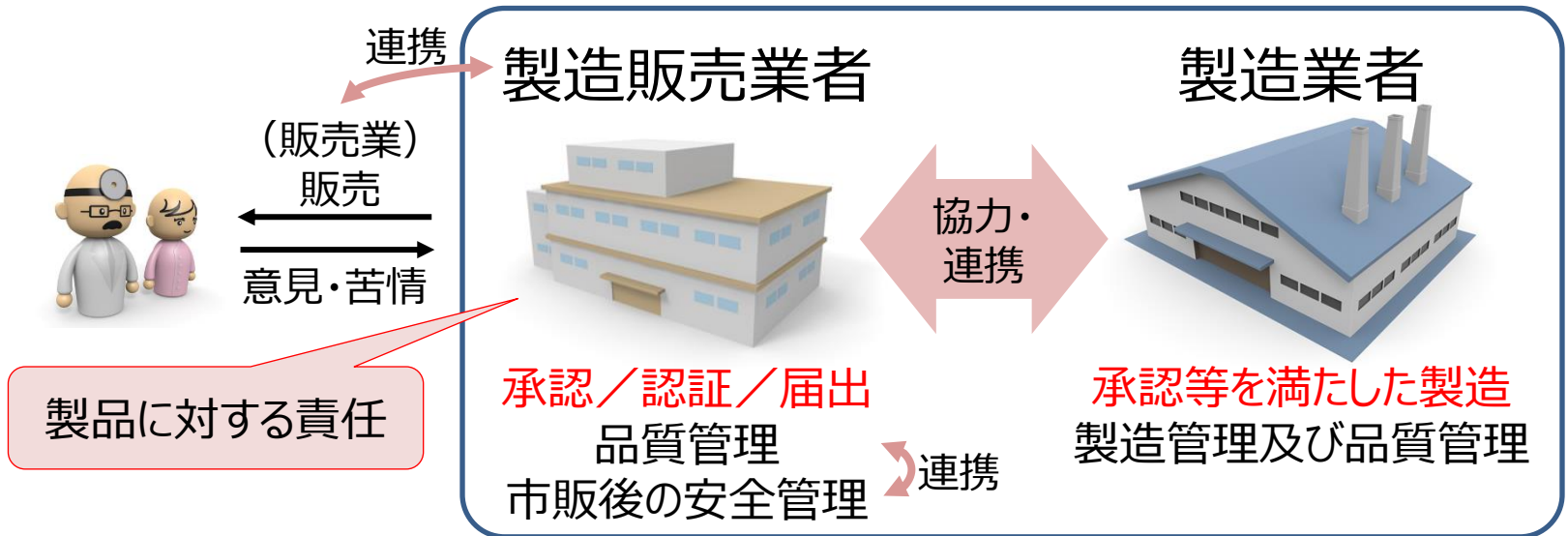
	製品	製造販売業者	製造業者
医薬品	承認（一部届出）	許可	許可
医薬部外品	承認	許可	許可
化粧品	届出	許可	許可
再生医療等製品	承認	許可	許可
医療機器	承認／認証／届出	許可	登録

※ 承認／認証は適合性調査要

※ 国内の事業者

- 品質、有効性及び安全性が確保されたもの（＝承認等）を
- 適切に製造販売又は製造することができると認められた者（＝許可等）が
- 常に適切な手順で品質管理を行っている（＝適合性調査）ことをもって、保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止等を図る。

# 製造販売業者と製造業者の順守事項



基準等	品質管理／安全管理	製造管理及び品質管理
医薬品	GQP/GVP	GMP（一部ガイドライン）
医薬部外品	GQP/GVP	GMP
		ISO 22716 （ガイドライン）
化粧品	GQP/GVP	
再生医療等製品	GQP/GVP	GCTP
医療機器	QMS/GVP	QMS


# 法令／通知／ガイドライン

- 薬機法（法律）・・・ 処分／罰則
  - 薬機法施行令（政令）
  - 薬機法施行規則（厚生労働省令）
  - 各種省令（厚生労働省令）
  - 施行通知（局長、課長等）
  - 各種通知（局長、課長等）
  - Q&A
  - ガイドライン
  - ISO等認証規格
- 法令
- 法令の解釈、補完
- 自主的な取組み


- 法令は最低限守るべきもの ⇒ 「法令だけ守っていれば大丈夫」ではない。
- ガイドライン等を参考にしながら、より高い水準を目指すことが必要  
⇒ 法令を遵守した上で、組織に適した管理手法を用いることが重要

# 最近の行政処分事例とその対応

# GMP省令等違反による行政処分の事例（1）

項目	内容
1. 公表日：	平成28年1月8日
2. 違反条文：	GMP省令第3条第1項及び第2項、第7条第1項第1号から第3号及び第10条第1項第1号から第3号及び第5号、規則第92条及び第96条、法第69条第4項、第69条の2第1項
3. 厚生労働省のプレスリリースの概要： (抜粋、一部改変)	<p>(1) 違反行為</p> <ul style="list-style-type: none"><li>① 査察に対する組織的欺罔、隠蔽 承認書の製造方法と整合させた虚偽の製造指図書及び製造記録等を作成し、厚生労働省等の査察に対して、組織的欺罔及び隠蔽を図ってきたこと。</li><li>② 報告命令違反、立入調査への不適切な対応 ワクチン等に関する報告命令に対して、適切な報告を行わなかったこと。PMDAによる立入調査において、虚偽の製造記録等を提出する等、適切な対応を行わなかったこと。</li></ul> <p>(2) 処分内容</p> <p> 第一種医薬品製造販売業の業務停止 110日間 (医薬品医療機器法第75条第1項)</p>

# GMP省令等違反による行政処分の事例（2）

項目	内容
1. 公表日：	平成28年4月26日
2. 違反条文：	規則第100条第1項第4号、法第14条第10項、GMP省令第3条第1項から第3項まで、第7条第3号、第10条第1号から第3号まで並びに第11条第1項第1号及び第2号、規則第92条及び第96条、規則第265条、GQP省令第3条第1項から第4号まで
3. 厚生労働省のプレスリリースの概要： (抜粋、一部改変)	<p>(1) 違反行為</p> <ul style="list-style-type: none"><li>① 届出エリア外での製造</li><li>② 製造工程及び品質検査に係る承認書との相違</li><li>③ 輸出用医薬品の製造方法及び試験方法</li><li>④ 医薬品等総括製造販売責任者の適格性</li></ul> <p>(2) 処分内容</p> <p> 第一種医薬品製造販売業及び医薬品製造業の業務改善命令 (医薬品医療機器法第72条第1項及び第72条の4第1項)</p>



# 改善命令の内容

- ① 今般の業務改善命令に至るようになった問題等の原因となった経営陣の責任を明確化すること。
- ② 品質管理及び製造販売後安全管理の責任者たる医薬品等総括製造販売責任者は、今般明らかとなった違反につき適切な是正措置を講じなかった責任があり、適正に業務を遂行しうる者を任命するとともに、その職務上の地位を品質保証責任者及び医薬品製造管理者よりも上位とすること。
- ③ 医薬品等総括製造販売責任者等の医薬品医療機器法に係る責任者に適切に業務を統括させるべく、各責任者については兼任しない体制にするとともに、社内での内部統制を強化すること。また、監査役等の経営陣以外の者による統制についても実効的かつ的確に実施すること
- ④ 品質保証における製造販売承認事項の位置づけを改めて認識した上で、医薬品医療機器法をはじめとする関係法令を遵守し、手続等を適切に実施できるよう、品質保証部門の人員を拡充し、製造部門への監督機能を強化するとともに、薬事部門との連携を図ること。
- ⑤ 全社員に対して、継続的に法令遵守等の教育訓練を実施すること。

# 改善命令のポイント

## ① 経営陣の責任

GQP/GMP省令には明記がないが

## ② 各責任者の責務と適切な配置

## ③ ガバナンスの強化

## ④ 製造販売承認事項の重要性

薬機法の根幹

## ⑤ 品質部門の独立性と連携の強化

## ⑥ 社内全体のコンプライアンス向上

⇒ これらは事例 1 にも共通の事項

# 無通告立入検査

「医薬品に係る立入検査の徹底について」（H28.1.15 薬生監麻発0115第4号）

・・・再発防止の観点からは、立入検査等の手法を見直す必要があるところです。  
については、今後実施する医薬品の製造販売業者及び所へ立入検査等について、  
下記により実効性のある手法での実施について御配慮をお願いいたします。

## 記

1. 製造販売業者に対しては、GQP省令の遵守状況について計画的に監視指導を実施すること。なお、・・・
2. 製造業者に対しては、GMP調査要領に規定する通常調査を計画的に実施し、GMP省令の遵守状況等について、監視指導を実施すること。
3. 前2項の調査については、組織的隠蔽等を防止する観点から、・・・必要に応じ無通告での立入検査等の実施を考慮すること。
4. 調査にあたっては、不正行為の防止、発見等の観点から、特に承認書、手順書等の規程及び実際の作業との整合性について、作業者の観察、聞き取り、一次記録の確認等、作業に係る直接の証拠に基づき検査を実施すること。

監視指導・麻薬対策課コメント

通告調査であっても、調査目的以外の事項を調査するなどの方法も考えられる。

# 承認書と製造実態の整合性確認

「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の実施について」  
(H28.1.19 薬生審査発0119第1号)

・・・医薬品は国民の健康維持向上に必要な重要な製品であることに鑑み、貴管下の医薬品製造販売業者に対して、下記のとおり製造実態が承認書の内容等に即したものであるか速やかに点検するよう、ご指導お願いいたします。

## 記

1. 医薬品製造販売業者は、製造記録や製造現場の職員のヒアリング等により、製造実態が承認書に即したものであるか、当該業者が国の承認を受けて、現在製造販売を行っているすべての医薬品について速やかに点検を行うこと。なお、点検の客観性を確保する観点から、品質管理部など必ず製造部門以外のものが点検を行うこと。  
(以下略)

# 承認書と製造実態に関する一斉点検の結果

全医薬品（32,466品目）について医薬品製造販売業者（646社）が点検を実施

- その結果、医薬品の品質、安全性に影響を与えるような、事前承認が必要な相違はなし
- しかし、事後届出（軽微変更届出）が必要な相違は 479社 22,297品目（全品目の69%）

相違の内訳	誤記	情報更新遅延	代替試験法
品目数	19,307	5,288	6,311

- ・誤記 承認書への記載時に誤った記載を行ったもの。
- ・情報更新遅延 原料の仕入れ先の変更及び医薬品の製造委託先の名称変更について、承認書への記載更新を遅延したもの。
- ・代替試験法 日本薬局方（注）で認められている試験方法へ変更していたもの。

# 承認書に則した製造等の徹底

「医薬品の製造販売承認書に則した製造等の徹底について」  
(H28.6.1 薬生審査発0601第3号、薬生監麻発0601第2号)

医薬品以外も  
考え方は同じです

## 1. 承認書と製造実態との照合の徹底

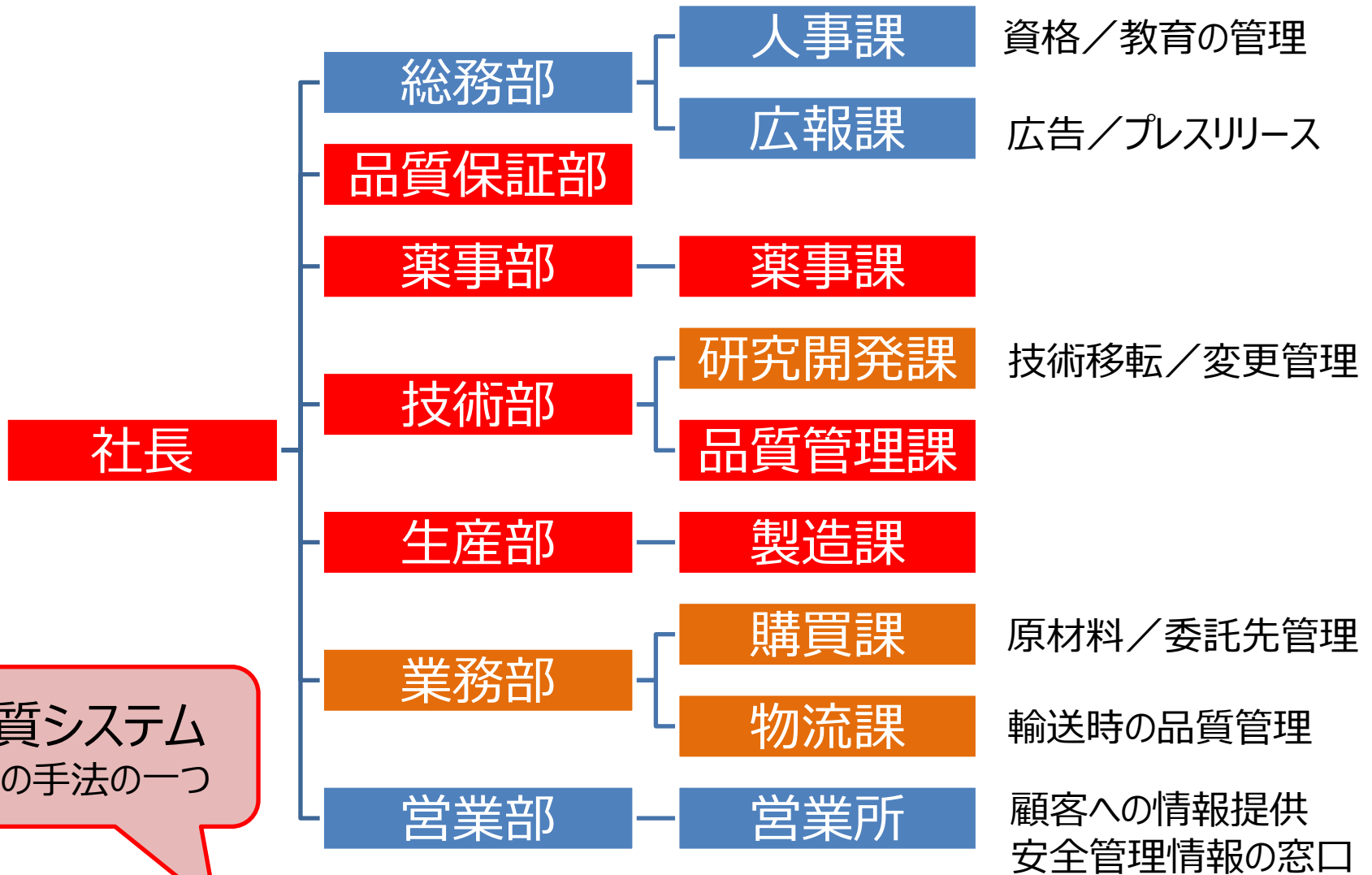
承認書と製造実態との相違を再発させないためには、医薬品製造販売業者による医薬品製造業者に対する監督が適切に実施されていることが必要である。  
医薬品製造業者の品質管理部等の製造部門以外の者が、定期的に製造部門に対し、承認書と製造実態に相違がないか確認すること。

## 2. 変更管理の適切な実施体制の確保

医薬品製造販売業者は、医薬品等総括製造販売責任者、品質保証責任者等に対し、薬機法の規定により求められている業務を適切に遂行するよう配慮及び監督するとともに、医薬品製造業者等から必要な製造方法等の変更に関する情報を入手し、必要な薬機法令上の手続等を迅速かつ的確に進めることができる組織体制を構築すること。

特に、製造方法の変更等、品質に影響を与えるおそれがある変更の実施に際して、医薬品製造業者の製造部門は薬事部門その他医薬品製造業者の関連する部門と連携を図り、製品の特性などを勘案の上、変更内容について適切に評価を行うこと。さらに、医薬品製造販売業者は、製造販売承認事項に係る一部変更の承認申請又は軽微変更の届出の必要性を検討し、適切に対処すること。

# 薬事に関連する部門とは



品質システム  
はその手法の一つ

ほとんどの部門が薬事に関連し、医薬品等に対する会社の方針、部門の役割を理解している必要がある。

# GMP省令改正の検討



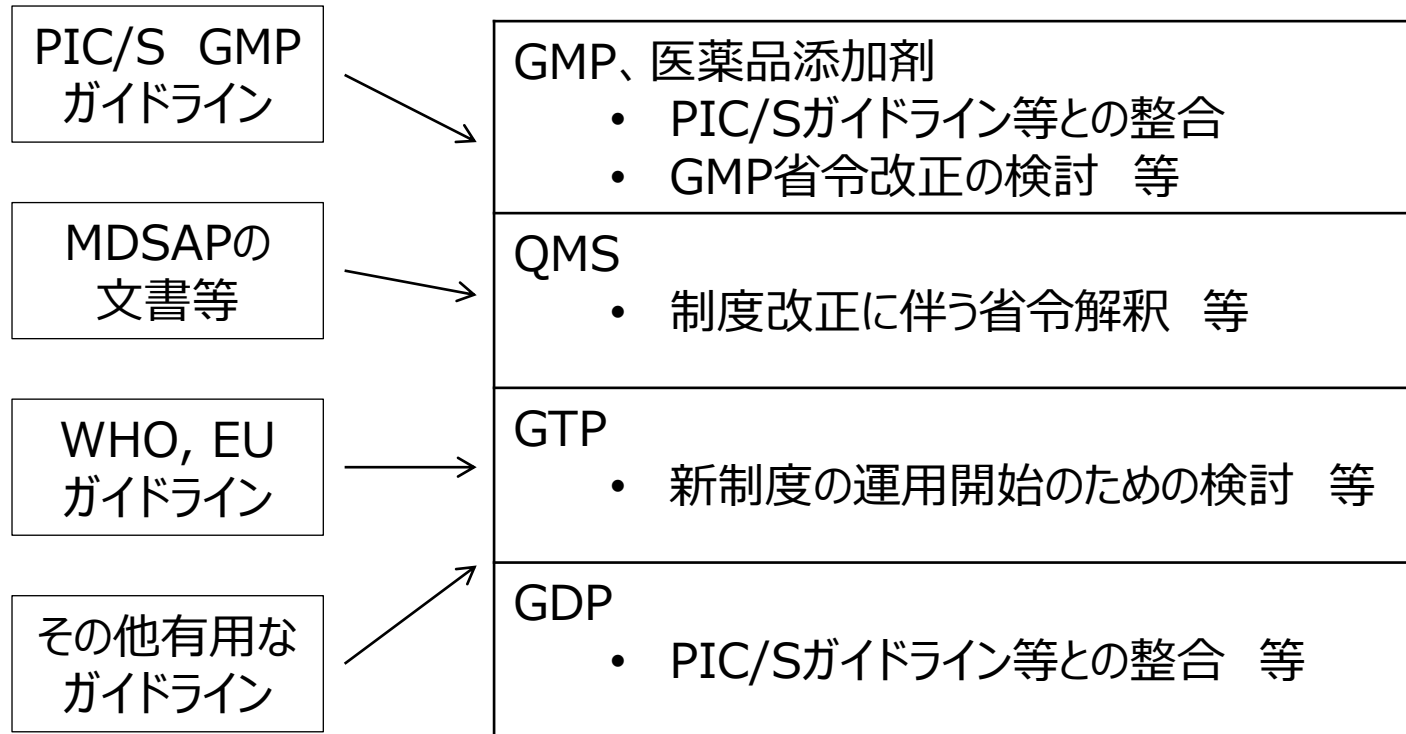
## GMP, QMS, GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際 整合化に関する研究

研究代表者：独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
品質管理部長 櫻井 信豪

### 【研究の目的】

医薬品（GMP）、医療機器（QMS）及び再生医療等製品（GCTP）の3つの分野の製造及び品質管理に関するガイドライン等や医薬品の流通規制（GDP）について、国際的な状況を調査し、国内のガイドライン等に取り込み、明示することで、各製造者の理解、浸透を促し、それぞれの高品質の製品を流通させることを目的とする。

# 厚生労働科学研究における検討



アウトプットは、

- ガイドライン/モデル手順書等として公表（事務連絡）されたり、
- 行政で検討の上、通知化されたりする

# GMP省令改正に向けての検討班

- 品質保証の充実の観点
- 国際整合等グローバルな観点
- 最近の不正問題も意識



- 患者保護を第一
- 国際的にも通用する製造管理、品質管理

通知レベルから省令レベルへ

## 【議論の方向性】

- GMP施行通知改訂時のいわゆる6つのギャップの省令化の検討
  1. 品質リスクマネジメント
  2. 製品品質の照査
  3. 安定性モニタリング
  4. 原料の参考品保管
  5. 供給者管理
  6. バリデーション基準関係
- 医薬品品質システム (PQS) の導入の検討
- 経営者の責任・関与の明確化の検討
- サイトマスターファイルの作成義務化の検討

# ICH Q10

## PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM (2008.6 Step4)

日本では、「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日薬食審査発0219第1号、薬食監麻発0219第1号)

### 1. 本ガイドラインの要点

本ガイドラインは、医薬品品質システムと称される、製薬企業のための実効的な品質マネジメントシステムのモデルを記載したものである。



# ICH Q10 = (GQP + GMP)

## 2. 留意事項

(1) 本ガイドラインは、バイオテクノロジー技術応用医薬品及び生物起源由来製品を含む医薬品の原薬及び製剤の開発及び製造を支持するシステムについて、製品のライフサイクル全期間を通じて適用されること。

(2) 本ガイドラインは、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第136号。以下「GQP省令」という。）及び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。以下「GMP省令」という。）を包含し、平成18年9月1日付け薬食審査発第0901001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「製剤開発に関するガイドライン」及び平成18年9月1日付け薬食審査発第0901004号、薬食監麻発第0901005号厚生労働省医薬食品局審査管理課長、監視指導・麻薬対策課長通知「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」を補完する、実効的な医薬品品質システムに対する一つの包括的なモデルであること。

(3) 本ガイドラインのうち、現行の規制要件に対し付加的な部分の実施は任意であること。

(4) 本ガイドラインにおいて、「GMP要件」とあるのは「GMP省令及び医薬品に係るGQP省令に規定する要件」と、「査察」とあるのは「GMP又はGQPに関する調査」と読み替えて適用すること。

検討はまだ始まったばかりで、具体的にどうなるのかはまだ見えません。

例えば…

- 製造販売業と製造業を両方行っている事業者にはなじむが、製造業のみの事業者は？
- 体外診断用医薬品と医薬品を両方製造している事業者はどのように品質システムを構築すればよいのか？

(周知事項)

薬用石けんの成分の切り替えについて

# トリクロサン等を含む薬用石けんの切替えを促します

- 本年9月2日、米国食品医薬品局（FDA）が、トリクロサン等19成分を含有する抗菌石けんを米国において1年以内に販売を停止する措置を発表しました。
- 米国での措置を踏まえ、日本化粧品工業連合会及び日本石鹸洗剤工業会は、これらの成分を含有する薬用石けん※に関し、これらの成分を含有しない製品への切替えに取り組むよう会員会社に要請しました。
  - ※ 国内ではこれらの成分を含有する薬用石けんがこれまで約800品目承認されています（注：現在流通していない製品も含む。）が、これらの製品に関連した医薬品医療機器法上の健康被害は報告されていません。
- これを受けて、厚生労働省としても、この切替えの取組みを促すため、別添のとおり、製造販売業者に対して、流通する製品の把握と、製品を1年以内に代替製品に切替えるための承認申請を求めるとともに、その際の承認審査を迅速に行うことを通知しました。

（厚生労働省プレスリリース抜粋）



# 「薬用石けんに関する取扱い等について」

(平成28年9月30日薬生薬審発0930第4号、薬生安発0930第1号)

## 【対象成分】

トリクロサン 他 計19品目

## 【対象製品】

薬用石けん

(薬用ハンドソープ、薬用ボディソープ及び薬用洗顔料を含み、法に基づく医薬部外品の承認を受けたものをいう。)

# 対象成分(1)

	成分名	
1	Cloflucarban (クロフルカルバン、ハロカルバン)	
2	Fluorosalan (フルオロサラン)	
3	Hexachlorophene (ヘキサクロロフェン)	
4	Hexylresorcinol (ヘキシルレゾルシノール)	
5	Iodophors (Iodine-containing ingredients)	Iodine complex (ammonium ether sulfate and polyoxyethylene sorbitan monolaurate)
6		Iodine complex (phosphate ester of alkylaryloxy polyethylene glycol)
7		Nonylphenoxypoly (ethyleneoxy) ethanoliiodine
8		Poloxamer-iodine complex
9		Povidone-iodine 5 to 10 percent
10		Undecoylium chloride iodine complex

## 対象成分(2)

	成分名
11	Methylbenzethonium chloride (メチルベンゼトニウムクロリド、塩化メチルベンゼトニウム)
12	Phenol (greater than 1.5 percent) (フェノール)
13	Phenol (less than 1.5 percent) (フェノール)
14	Secondary amylicresols
15	Sodium oxychlorosene
16	Tribromsalan (トリブロムサラン)
17	Triclocarban (トリクロカルバン、トリクロロカルバニリド)
18	Triclosan (トリクロサン、トリクロロヒドロキシジフェニルエーテル)
19	Triple dye

# 変更等の手続き

## 【対象成分を含有する既承認の薬用石けんに係る対応】

(有効成分として含有)

- **平成29年9月30日までに**代替新規申請又は承認整理

(添加物として含有)

- **同日までに**一部変更承認申請による変更又は承認整理

代替新規申請又は一部変更承認申請に際しては、原則として対象成分のみの変更とすること。ただし、特段の事情がある場合に限り、最小限の範囲で対象成分以外の添加剤を変更することは差し支えない。変更の際し、有効成分、添加剤の規格、種類、配合量及び組み合わせは、前例の範囲内とすること。

(迅速審査及びその具体的な申請方法については通知参照)

# 点検の実施、化粧品の対応

## 【点検の実施】

医薬部外品製造販売業者は、対象成分を含有する既承認の薬用石けんに関し、流通の有無等の点検を速やかに実施

その結果を厚生労働省ホームページ掲載のExcel様式に従い、平成28年10月28日までに厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課（[yakuyousekken@mhlw.go.jp](mailto:yakuyousekken@mhlw.go.jp)）まで、電子メールで報告

期限までに点検が完了しない場合には途中経過、完了しない理由及び完了見込み期日を報告

## 【化粧品たる石けん対応】

対象成分を含有する石けん（薬用石けんを除く。）も、同様に対象成分を含有しない製品への切替えを検討されたいこと。

御清聴ありがとうございました。