
改正GMP省令対応

QA(品質保証)実務ノウハウ集

～QAが知っておくべきこと、心がけるべきこと～

新井一彦
(C&J代表)

SAMPLE

SAMPLE

はじめに

改正GMP省令（厚生労働省令第179号）が2021年4月28日に公布され、同8月1日に施行となり、GMP施行通知（薬生監麻発0428第2号、2021年4月28日付）も発出された。日本が、2014年7月にPIC/Sに加盟以降、グローバルGMPが押し寄せている。今般の改正GMP省令は、日本がPIC/S加盟（2014年7月1日）に際し実施したPIC/S-GMPガイドラインとのギャップ分析で判明し、GMP施行通知（薬食監麻発0830第1号、2013年8月30日付）によりGMP省令（2004年公布）を補完した「6つのギャップ」項目が正式に法制化されたことがトピックスである。また、改正GMP省令には、国際整合の観点から、医薬品品質システム（ICH-Q10）、品質リスクマネジメント（ICH-Q9）、データインテグリティ（データの完全性）、品質保証部門の設置や品質保証部門の業務の規定などが盛り込まれている。

参照：ICH-Q10 (<https://www.pmda.go.jp/files/000156141.pdf>)

ICH-Q9 (<https://www.pmda.go.jp/files/000155974.pdf>)

近年、急増している不正製造問題は、日本のみならず世界的に医薬品製造データ、臨床データ、ラボデータの改ざん、あるいは手入力や取扱不良によるデータの間違いや欠落、システムトラブルによるデータの喪失など、悪意によるものだけではなく、作業ミスなどによる「データの完全性」に関する問題として認識されている。

このような不正製造（GMP違反）の事例を分析することは、“他山の石”として自社のシステムを見直す良い機会だろう。

日本製薬団体連合会では、これら不正製造（GMP違反）問題の裏側にある、適切な製造管理、品質管理を担うQAやQCの適正要員人数が配置されていない問題から、会員各社の要員数の現況調査を行なっている。

製造所の人員確保状況、各社に聞き取り開始

日薬連がアンケート

日本製薬団体連合会は19日、加盟団体に所属する企業の製造所を対象に、人員確保の状況などを聞き取るアンケートを始めた。後発医薬品企業のGMP違反を受け、厚生労働省は製造品目数に対する適切な人員配置の「目安」について検討中。厚生労働省、医薬品医療機器総合機構（PMDA）と再発防止策を話し合う日薬連は、今回のアンケートを通じて現場の取り組みの現状を正しく把握したい考え。

アンケートは各社の製造所単位で実施。先発、後発などの医薬品分類や業許可の区分、区分別の年間製造品目数、業務ごとの人員数や勤務形態、今後の増員計画などを聞き取る。

日刊薬業、第15669号、じほう社、p.8（2021年7月20日）より引用、抜粋

QA部門（工場、本社）に配属になった担当者は、初級教育を受け、実務経験を経ると、さまざまなGMP責任者の責務を負うことになり、GMP推進や教育、行政によるGMP適合性調査への対応を任されることになる。

本書は、初級教育が完了したQA担当者や、さらにGMPの理解レベルの向上を目指す人を対象に、多面的なQA業務の何を理解し、どのようにQA業務に取り組んだらよいかを整理した、「QA実務ノウハウ集」として活用いただきたい。

C&J代表
新井一彦

目次

はじめに	3
第1章 最低限知っておくべき関連規制動向	13
1 薬機法改正からGMP省令改正まで	13
1.1 薬機法改正	13
2 改正薬機法のポイント（GMP、GQP関連）	13
2.1 製造販売業者および製造業者における法令遵守 （第2弾：2021年8月1日施行）	13
2.1.1 責任役員	14
2.1.2 法令遵守ガイドライン	14
2.2 国際的な整合性のある品質管理手法の導入（第2弾：2021年8月1日施行）	15
2.2.1 基準確認証制度	15
2.2.2 保管のみを行なう製造所にかかわる登録	18
3 改正GMP省令のポイント	19
3.1 GMP省令改正（経緯と概要）	19
3.2 条文構成とその意味	22
3.2.1 一部改正とは	22
3.2.2 医薬部外品の扱い	24
3.3 改正GMP省令のポイント	25
第2章 改正GMP省令における重要三大要素	26
1 医薬品品質システム（ICH-Q10）	26
1.1 医薬品品質システムとは	26
1.2 医薬品品質システムに関するガイドライン（ICH-Q10）	26
1.3 医薬品品質システムの基本的な考え方	28
1.4 医薬品品質システムの構築	29
1.5 作成すべき文書類	30
1.5.1 品質マニュアル	30
1.5.2 品質マネジメントレビュー手順書	35
1.5.3 品質リスクマネジメント手順書	38
2 品質リスクマネジメント（ICH-Q9）	40
2.1 品質リスクマネジメントとは	40

2.2	品質リスクマネジメントの基本的な考え方	41
2.3	品質リスクマネジメントプロセス	42
2.3.1	品質リスクマネジメントの方法と手法	44
3	データインテグリティ	45
3.1	データインテグリティとは	45
3.2	データインテグリティに関する規制	45
3.3	PIC/Sのデータインテグリティガイドライン	48
3.3.1	紙ベース記録でデータインテグリティを確保するために	49
3.4	改正GMP省令における記載	50
3.5	FDAによるデータインテグリティに関する指摘事例	52
3.6	製薬協DIツール	54
3.7	製薬協DIマテリアル	56
第3章 法改正につながった不正製造問題と今後の規制当局の方針		61
1	熊本県財団法人Kによる不正製造問題	61
1.1	不正内容と行政処分	61
1.2	第三者委員会報告書	62
2	福井県K社のGMP違反	62
2.1	不正内容と行政処分	62
2.2	特別調査委員会報告書	63
2.3	特別調査委員会提言	64
3	行政の動き	64
3.1	製造販売承認書と製造実態の一致性点検	65
3.1.1	点検結果	65
3.1.2	行政の対抗策として	66
3.2	無通告査察の徹底強化	68
3.3	無通告査察の強化	68
3.4	無通告査察で見えてきたもの	69
4	GMP調査要領改正	70
4.1	立入検査を原則も通告に	70
4.2	全国一斉無通告検査の実施とその結果	70
4.3	無通告査察ガイドライン	72
4.4	麻取捜査手法	72

第4章 改正GMP省令で規定されたQA業務とその責任	73
1 品質方針と品質目標	73
2 承認書内容の管理	74
3 製造管理と品質管理	75
3.1 製造管理	75
3.2 品質管理	77
4 製品品質照査	78
4.1 製品品質照査の目的	79
4.2 照査すべき項目	79
4.3 製品品質照査実施の基本的な考え方	80
5 供給者管理	80
5.1 供給者の適格性審査の手順とポイント	81
6 出荷管理	81
6.1 工場からの出荷	81
6.2 市場出荷	82
7 変更管理	82
7.1 銘柄変更	82
7.2 製造方法の変更	83
7.3 分析方法の変更	83
7.4 製造施設の変更	83
8 逸脱の管理とCAPA	84
8.1 逸脱処理	84
8.2 CAPA	85
第5章 QAによる各種文書、記録管理の注意点	86
1 製品標準書	86
1.1 医薬品製品標準書	86
2 基準書について	90
2.1 基準書から手順書へ	90
2.2 バリデーション基準はバリデーション指針へ	90
3 手順書類	91
3.1 改正GMP省令により作成すべき手順書類	91
4 文書管理規定	93
4.1 文書管理責任者	96
4.2 文書体系	97

4.3	文書の制定と改訂	98
4.4	文書の定期的見直し	98
4.5	最新版管理	99
4.6	配付管理	99
4.7	文書、記録の保管	100
5	標準作業手順書 (SOP)	100
5.1	GMP 手順書は誰が作成するのか	100
5.2	GMP 手順書は、誰が確認・承認するのか?	100
5.3	SOP for SOP という考え方	101
第6章 QAによる製造記録&試験検査記録のチェックのポイント		102
1	GMP 記録の記録方法と訂正方法	102
1.1	記録方法	102
1.2	訂正方法	103
2	指図記録書の工夫	103
2.1	見やすい製造指図記録書とは	105
2.2	間違えのない製造指図書とは	106
3	各種製造記録、試験検査記録のレビューのポイント	106
第7章 GMP監査実施の留意点		108
1	監査手順と着眼点	108
1.1	GMP 監査の種類と手順書	108
1.2	GMP 監査の立案と調整	109
1.3	監査員認定	109
1.4	現場監査の着眼点	110
1.4.1	保管施設の確認	110
1.4.2	異物・防虫対策の確認	111
1.4.3	秤量からバルク製造までの工程の確認	111
1.4.4	製造支援設備	112
1.5	書面監査の着眼点	113
2	監査報告書の作成	113
2.1	監査フォローアップ	113
2.2	より良いチェックリストとは?	113
2.3	リモート監査実施の留意事項	114
2.4	PMDAによるリモート査察	115

第8章 GMP 適合性調査実施例と対応ポイント	117
1 GMP 調査の種類	117
1.1 GMP 適合性調査、立入検査の法的根拠	117
2 規制当局による GMP 適合性調査	118
2.1 調査権者	119
2.2 GMP 適合性調査の目的	119
2.3 PMDA の調査方針	119
2.3.1 システム査察	120
2.3.2 6つのサブシステム	121
2.3.3 6つのサブシステムにもとづく査察基準	122
2.4 実地調査の日程（標準）	122
2.5 調査当日の対応（留意点）	123
2.6 海外規制当局による指摘事例	123
2.6.1 管理監督サブシステムに関する項目	123
2.6.2 構造設備サブシステムに関する項目	124
2.6.3 製品原料資材保管等サブシステムに関する項目	124
2.6.4 製造サブシステムに関する項目	125
2.6.5 包装表示サブシステムに関する項目	126
2.6.6 試験検査サブシステムに関する項目	126
2.7 PMDA 調査員の着眼点	126
3 GMP 適合性調査で QA が心掛けるべきこと	127
3.1 質問に対する簡潔明瞭な回答	128
3.2 証拠としての記録の適切な提示	128
3.3 約束したことの確実な実施	128
第9章 QA 業務の実務でよくある Q&A	129
おわりに	138
参照法令&ガイドライン	139

SAMPLE

複製・再配布などの二次利用はご遠慮ください

QA (品質保証) 実務ノウハウ集

SAMPLE

SAMPLE

第1章 最低限知っておくべき関連規制動向

【POINT】

第1章では、本書籍の主テーマである「改正GMP省令」につき、QAが理解しておくべき条文構成や、改正の経緯と背景を整理した。

「改正薬機法」にも、「法令遵守」「国際的な整合性のある品質管理手法の導入」が盛り込まれており、「改正GMP省令」との連携についても留意したい。

1 薬機法改正からGMP省令改正まで

1.1 薬機法改正

改正GMP省令の公布（2021年4月28日）に先立ち、2019年12月4日に「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」（医薬品医療機器等法、薬機法）が公布されており、3段階（2020年9月1日、2021年8月1日、2022年12月1日）で施行することが政令で定められている。今回の医薬品などに関する薬機法改正のポイントは以下の通りであるが、法令遵守に関する事項は、不正製造問題も大きく影響している。

- ①医薬品などへのアクセスの迅速化
- ②安全対策の充実
- ③国際的な整合性のある品質管理手法の導入
- ④薬剤師薬局のあり方の見直し
- ⑤信頼確保のための法令遵守体制の整備
- ⑥医薬品等行政評価、監視委員会の設置

2 改正薬機法のポイント（GMP、GQP関連）

2.1 製造販売業者および製造業者における法令遵守

（第2弾：2021年8月1日施行）

近年のGMP省令などに対する違反事例について「2種類に類型化される」と指摘されている。ひとつは役員が違法行為を認識しながら改善されなかったもの。もうひとつは適切な業務運営体制や管理・監査体制が構築されていないことである。

第1章 最低限知っておくべき関連規制動向

これらは、製造業者の経営陣が、現場における法令遵守の問題を把握していないことや、許可業者としての適切な対応を行なっておらず、責任技術者など、経営陣、それぞれの責務や相互関係、法令遵守やそのための社内整備などに責任を有する者が許可業者において不明確であることに問題があったと考えられる。

2.1.1 責任役員

医薬品、医療機器などの製造販売業者、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を法律上位置付けるとともに、許可申請書に記載することとなった。

2.1.2 法令遵守ガイドライン

上記責任役員の設置も含め、薬機法第2弾施行前に、「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」及び「質疑応答集（Q&A）」が以下の通り発出されている。

「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」
(令和3年1月29日付け薬生発0129第5号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)
(<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000731129.pdf>)

「製造販売業者及び製造業者の法令遵守に関する質疑応答集（Q&A）」
(令和3年2月8日付け厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)
(<https://www.pref.shiga.lg.jp/file/attachment/5226130.pdf>)

〈法令遵守ガイドラインの目次構成〉

- | |
|---------------------------------------|
| 第1 基本的考え方 |
| 1 許可等業者の責務 |
| 2 法令違反の発生と法令遵守に向けた課題 |
| 3 薬機法が求める法令遵守体制 |
| 第2 製造販売業者等の法令遵守体制 |
| 1 法令遵守体制の整備についての考え方 |
| 2 製造販売業者等の業務の適正を確保するための体制の整備 |
| (1) 製造販売業者等の業務の遂行が法令に適合することを確保するための体制 |
| ① 役職員が遵守すべき規範の策定 |

- ② 役職員に対する教育訓練及び評価
- ③ 業務記録の作成、管理及び保存
- (2) 役職員の業務の監督に係る体制
- (3) その他の体制
- 3 総括製造販売責任者等が有する権限を明らかにすること
- 4 GQP省令等を遵守するための措置
 - (1) 総括製造販売責任者等に対する必要な権限の付与
 - (2) 総括製造販売責任者等の業務の監督
- 5 その他の製造販売業者等の業務の適正な遂行に必要な措置
 - (1) 承認書の内容と齟齬する医薬品等の製造販売が行われないための措置
 - (2) 副作用等報告が適正に行われるための措置
 - (3) 医薬品等に関する適正な情報提供が行われるための措置
- 第3 薬事に関する業務に責任を有する役員
 - 1 責任役員の意義
 - 2 責任役員の範囲
- 第4 総括製造販売責任者等
 - 1 総括製造販売責任者等の選任
 - 2 総括製造販売責任者等による意見申述義務
 - 3 製造販売業者等による総括製造販売責任者等の意見尊重及び措置義務

「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」
(令和3年1月29日付薬生発0129第5号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)より

2.2 国際的な整合性のある品質管理手法の導入

(第2弾：2021年8月1日施行)

2.2.1 基準確認証制度

GMP適合性調査で適合が確認された場合、当該製造業者に対し、その製造工程区分ごとに基準確認証を交付する。製造販売業者は、製造所に基準確認証が交付されている場合、その製造所の製造工程の区分品目について、原則、定期調査を受ける必要はない。