

## 特集：最近の薬事行政の話題と改正 GMP 省令について

### <総説>

## 改正 GMP 省令のポイント

三嶋克彦

独立行政法人医薬品医療機器総合機構関西支部

## Points of the revised GMP Ministerial Ordinance with reference to its expected roles in prevention of recently arising pharmaceutical quality issues

MISHIMA Katsuhiko

Kansai Branch, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

### 抄録

近年、GMP管理の重大な不備や組織的な不正による製品回収が後を絶たない。品質問題の再発を防止し、医薬品業界全体に対する国民の信頼を取り戻すことは、製造販売業者、製造業者、行政当局が最優先で果たすべき責務であり、継続的な対応が必要不可欠である。

一方、改正医薬品医療機器等法が2021年8月1日付けで施行され、法令遵守体制の整備等が製薬企業の義務として規定された。

また、同日付けで施行された改正GMP省令においては、製造所における医薬品品質システムの導入等により、更なる国際整合が図られるとともに、昨今の品質問題の再発防止の要素が随所に盛り込まれた。

本稿では、品質問題の再発の防止を見据え、改正GMP省令で新たに追加された項目及びその背景について、関連通知にも触れながら紹介する。

キーワード：GMP、医薬品品質システム、品質問題

### Abstract

Recently, product recalls have been repeatedly reported owing to quality issues caused by critical failures of GMP control and organizational fraud. Preventing recurrence of quality issues to regain public trust in the pharmaceutical industry is a top-priority duty of marketing authorization holders, manufacturers, and regulatory authorities.

Meanwhile, the revised Act on Securing Quality, Efficacy, and Safety of Pharmaceuticals, Medical Devices, Regenerative, and Cellular Therapy Products (PMD Act) was enforced on August 1, 2021, by which the establishment of a legal compliance system was stipulated as a duty for pharmaceutical industries.

On the same day, the revised GMP Ministerial Ordinance (GMP-MO) was also enforced to introduce the Pharmaceutical Quality System in manufacturing sites, aiming for the international harmonization of GMP standards as well as prevention of the recurrence of quality issues.

連絡先：三嶋克彦

〒530-0011 大阪府大阪市北区大深町3-1 グランフロント大阪タワー B, 12F

Grand Front Osaka Tower-B, 3-1, ofuka-cho, kita-ku, Osaka-shi, Osaka 530-001, Japan.

Tel: 06-6374-6825

E-mail: Mishima-katsuhiko2@pmda.go.jp

[令和4年3月15日受理]

In this paper, I outline the expected roles of the revised GMP-MO in the prevention of quality issues, focusing on its revisions and the background of the revisions, with reference to relevant notifications.

**keywords:** GMP, PQS, quality issues

(accepted for publication, March 15, 2022)

## I. はじめに

製造所における医薬品（体外診断用医薬品を除く。以下、同じ）の製造管理及び品質管理の方法については、「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。以下「法」という。）」の規定に基づき、「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。）」を定めている。

2021年（令和3年）8月には、一層の国際整合を図る観点等から所要の改正を行ったGMP省令が施行されている。本稿では、改正の内容及びその背景について、関連通知にも触れながら紹介する。

## II. 製造所における医薬品の製造管理及び品質管理について

医薬品の品質を保証するために、製造所における適正な製造管理及び品質管理が求められる。「医薬品品質システムに関するガイドライン（以下「ICH Q10」という。）」[1]では、品質とは製品、システム又は工程に係る本質的な組み合わせが要求事項を満たす程度と定義されている。ここで言う要求事項とは、狭義では医薬品の製造販売承認書（以下「承認書」という。）に規定された規格及び試験法に適合することを、広義では製造所における適正な製造管理及び品質管理によって、臨床試験と同等の効果が得られる医薬品を供給すること指すであろう。

なお、医薬品の品質を保証しなければならない最大の理由は、品質不良の医薬品による健康被害の発生及び拡大を防止するためであることから、患者が医薬品にアクセスするまでの間、すなわち安定供給や適正な流通も広義の要求事項に含めるべきであるとの考えもあろう。一方で、例えば、利益を追求するあまり、承認書に規定された製造方法以外での製造などの不正行為により、患者を危険に晒すことなどは当然認められるものではない。

もとより、製造所における適正な製造管理及び品質管理は、GMP省令への適合によるのみでなく、製造業の許可または認定の要件たる「薬局等構造設備規則（昭和36年厚生省令第2号）」への適合及び法第18条第3項の規定に基づく製造業者の遵守事項の遵守に加えて、製造販売業者における「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品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。）」への適合等が相俟って達成されるものであることに留意

する必要がある。

## III. 日本のGMPの経緯

### 1. 2004年12月のGMP省令の一部改正まで

日本のGMPの歴史[2]は比較的浅い。米国FDAが1963年（昭和38年）に医薬品を製造するために必要な設備構造、生産管理、品質管理等を薬品の製造規範に関する事項として法制化した。その後、1969年（昭和44年）に世界保健機関がWHO-GMPを作成し、その実施が加盟国に勧告された。日本ではこの勧告を受け、1974年（昭和49年）に「医薬品の製造及び品質管理に関する基準」を公表し、運用を開始した。その後、1979年（昭和54年）に薬事法を改正し、翌1980年（昭和55年）にGMPのいわゆるソフト要件を規定する「医薬品の製造管理及び品質管理規則（厚生省令第31号）」及びハード要件を規定する「薬局等構造設備規則（厚生省令第32号をもって一部改正）」を併せて公布、施行した。1994年（平成6年）の薬事法改正では、「医薬品の製造管理及び品質管理規則（厚生省令第3号）」への適合が医薬品製造業の許可要件となり、さらに2005年（平成17年）には製造販売承認の要件となった。

### 2. 2004年12月のGMP省令の一部改正から現在まで

2004年12月のGMP省令の一部改正以降の日本のGMPの歩みを図1に示す。

医薬品の流通のグローバル化や製造コストの安価な国・地域への製造委託が進むにつれ、欧米とその他主要国からなる査察協力のスキームであるPIC/Sを中心とした、医薬品製造の国際的な監視体制の連携や査察官の能力強化が求められるようになった。我が国でも国内のGMPの要件の国際整合化を目的として、「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の取扱いについて（以下「旧省令施行通知」という。）」[3]において品質リスクマネジメント、製品品質の照査、安定性モニタリングなどを整理する等の措置を取り、2014年（平成26年）7月にPIC/S加盟を果たしている。

2015年（平成27年）に発覚した国内医薬品製造業者における不正製造問題を契機に、「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（以下「一斉点検通知」という。）」[4]等が発出され、製造所において医薬品が製造販売承認書どおりに製造されているか点検が行われた。その結果は、2016年（平成28年）6月1日に発表され、医薬品の品質、安全性に影響を与えるような相違はない一方で、製造販売承認事項軽

## 改正 GMP 省令のポイント

これまでの歩み (2004年12月のGMP省令の一部改正以降)

2005	2010	2015	2020
●GMP省令改正('04/12)			
●ICHQ9(品質リスクマネジメント:QRM)通知('06/9)			
●ICH Q10(医薬品品質システム:PQS)通知('10/2)			
●改訂GMP施行通知('13/8)			
●日本のPIC/S加盟('14/7)			
●不正製造問題 → 一斉点検('15~'16)			
●Data Integrity ガイドライン('16 MHRA 他)			
●PIC/SガイドラインにPQS導入('17/1)			
●研究班が厚生労働省にGMP改正省令案を提出('18/4)			
●GMP省令パブコメ開始('20/11)			
●不正製造問題('20/12)			
●業務停止命令:福井県('21/2)、富山県('21/3)			
●GMP省令一部改正('21/4 公布)			
●公布通知(逐条解説)('21/4 付け)			
●GMP省令('21/8 施行)			

図1 これまでの日本のGMPの歩み

微変更届の届出等が必要な相違が全品目の約7割に及んでおり、同日付で「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」[5]が発出された。しかし、その後も不正製造問題が発覚するなど医薬品の品質不良に係る問題は根絶に至っていない。

これらの品質不良に係る問題、PIC/S加盟以降のPIC/SのGMPガイドラインの改訂及びGMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際整合化に関する研究(平成29年度医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)の研究成果を踏まえて、「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の一部を改正する省令(令和3年厚生労働省令第90号。以下「改正省令」という。)」が2021年(令和3年)4月28日に公布され、同年8月1日に施行された。また、改正省令の

公布に合わせて逐条解説を含む「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の一部改正について(以下「公布通知」という。)」[6]が発出されている。

## IV. 改正省令の概要

### 1. 全体の構成

改正省令による改正後のGMP省令の第2章までの構成は図2のとおりである。新設された条文を太字で、追記・削除を含む条文を下線部付き斜体で、修正を含むものを斜体で示している。

医薬品に係る製品の製造における基本的な要求事項をGMP省令第2章第1節に、原薬たる医薬品に係る製品

## 改正後のGMP省令の全体像(第二章まで)

<p>第一章 総則</p> <p>第一条 趣旨</p> <p>第二条 定義</p> <p>第三条 適用の範囲</p> <p>第三条の二 承認事項の遵守</p> <p>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</p> <p>第一節 通則</p> <p>第三条の三 医薬品品質システム</p> <p>第三条の四 品質リスクマネジメント</p> <p>第四条 製造部門及び品質部門</p> <p>第五条 製造管理者</p> <p>第六条 職員</p> <p>第七条 医薬品製品標準書</p> <p>第八条 手順書等</p> <p>第八条の二 交叉汚染の防止</p> <p>第九条 構造設備</p> <p>第十条 製造管理</p> <p>第十一条 品質管理</p> <p>第十一条の二 安定性モニタリング</p> <p>第十一条の三 製品品質の照査</p> <p>第十一条の四 原料等の供給者の管理</p> <p>第十一条の五 外部委託業者の管理</p> <p>第十二条 製造所からの出荷の管理</p>	<p>第十三条 <i>バリデーション</i></p> <p>第十四条 <i>変更の管理</i></p> <p>第十五条 <i>逸脱の管理</i></p> <p>第十六条 <i>品質情報及び品質不良等の処理</i></p> <p>第十七条 <i>回収等の処理</i></p> <p>第十八条 <i>自己点検</i></p> <p>第十九条 <i>教育訓練</i></p> <p>第二十条 <i>文書及び記録の管理</i></p> <p>第二節 原薬たる医薬品の製造管理及び品質管理</p> <p>第二十一条 <i>品質管理</i></p> <p>第二十一条の二 <i>安定性モニタリング</i></p> <p>第二十二条 <i>文書及び記録の保管</i></p> <p>第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理</p> <p>第二十三条 <i>無菌医薬品の構造設備</i></p> <p>第二十四条 <i>製造管理</i></p> <p>第二十五条 <i>教育訓練</i></p> <p>第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理</p> <p>第二十五条の二 <i>生物由来医薬品等に係る医薬品製品標準書</i></p> <p>第二十六条 <i>生物由来医薬品等の製造所の構造設備</i></p> <p>第二十七条 <i>製造管理</i></p> <p>第二十八条 <i>品質管理</i></p> <p>第二十九条 <i>教育訓練</i></p> <p>第三十条 <i>文書及び記録の保管</i></p> <p>第三十一条 <i>記録の保管の特例</i></p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

太字:新設された条文  
 斜体:追記・削除を含む条文  
 斜体:修正された条文

図2 改正後のGMP省令の第2章までの構成

を製造する場合の追加的な要求事項を同章第2節に、無菌医薬品に係る製品を製造する場合の追加的な要求事項を同章第3節に、生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合の追加的な要求事項を同章第4節に、生物由来医薬品のうち厚生労働大臣が指定するものに関する記録の保管の特例を同章第5節に、それぞれ規定している。

医薬部外品に係る製品の製造所における製造管理及び品質管理に関しては、改正前のGMP省令第32条において準用していた第2章の各規定の内容を踏襲することを基本として、改正後のGMP省令第3章の各規定を整備している。なお、本稿では第3章の解説は割愛する。

## 2. 改正の主な内容

### 1) 第3条の2(承認事項の遵守)関係(新設)

製造業者及び外国製造業者(以下「製造業者等」という。)は、承認事項に従って製造しなければならない。ここでいう承認事項とは、法第14条第1項もしくは第15項(第19条の2第5項において準用する場合を含む。)または第19条の2第1項の承認を受けた事項をいう。また、成分及び分量又は本質、製造方法、規格及び試験方法等について、日本薬局方等の公定書、原薬等登録原簿等が参照されている場合には、それらの内容も承認事項に含まれる。

一斉点検通知に基づく点検により発覚した承認書と製造実態等との齟齬を踏まえ、承認書に則した製造等の徹底が明記された。承認事項の変更に伴う薬事手続きは、当該変更に関連する製品の製造販売業者及び法19条の2第1項の承認を受けた者(以下「製造販売業者等」という。)が主体に行うこととされているが、製造業者等も承認事項を把握した上で、変更を行う場合の承認事項への影響の評価、適時の製造販売業者への連絡等が必要となった。

なお、承認事項のうち、製品の成分もしくは分量、または性状もしくは品質が異なる場合には、法第56条の規定に違反することになりうる旨が公布通知で示されている。

### 2) 第3条の3(医薬品品質システム)関係(新設)

製造業者等は、実効性のある医薬品品質システムを構築しなければならない。医薬品品質システムとは、ICH Q10で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、GMP省令第2条では医薬品に係る製品の製造業者及び法第13条の3第1項に規定する医薬品等外国製造業者が当該製品の品質に関して管理監督を行うためのシステムと定義されている。

2015年に発覚した国内医薬品製造業者における不正製造問題により取りまとめられた第三者委員会報告書[7]においても、品質保証体制の強化の観点から、医薬品品質システムの重要性が指摘された。また、2017年には、PIC/S GMPガイドラインに正式に導入されている。

公布通知では、ICH Q10はそのQ&A[8]等とともに、実効性のある医薬品品質システムの構築において参考にな

るものであるとしている。また、法人たる製造業者等の代表者を含む薬事に関する業務に責任を有する役員は、ICH Q10における上級経営陣に相当し、実効性のある医薬品品質システムの構築及び実施に関して責任を負う旨示されている。

医薬品品質システムの目的としては、1.製品実現(顧客の要求事項を満たす適切な品質特性を有する製品の達成)、2.管理できた状態(ICH Q10におけるState of Control)の確立・維持、3.継続的改善(製造工程、製品品質もしくは医薬品品質システムの改善)の3点が挙げられる。そのために、上級経営陣は、①品質方針の確立、②医薬品品質システムの要素の文書化(ICH Q10における品質マニュアルの作成)、③品質目標の設定と周知及び評価、④適切な資源配分及び従業員への教育訓練の提供、⑤マネジメントレビューの実施、⑥情報伝達の仕組みの構築/維持の6点をその責任のもと達成する必要がある。

### 3) 第3条の4(品質リスクマネジメント)関係(新設)

製造業者等は、品質リスクマネジメントを活用して医薬品品質システムを構築した上で、医薬品に係る製品について、製造所における製造管理及び品質管理を行わなければならない。品質リスクマネジメントとは、GMP省令第2条では、医薬品に係る製品について、品質に好ましくない影響を及ぼす事象及びその発生確率(以下、「品質リスク」という。)の特定、評価及び管理等を継続的に行うことと定義されている。

公布通知では、品質リスクマネジメントは、医薬品品質システムを構成する要素であり、製造所において製品の品質リスクを特定し、製造手順等に対する科学的な評価及び管理を確立するために、製造業者等が主体的に取り組むものであるとしている。また、製造工程の稼働性能及び製品品質の継続的な改善を促進するため、品質リスクマネジメントが有効な手法であることを考慮するよう促している。「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」[9]は、PIC/S GMPガイドラインにアネックス20として組み入れられているところであり、そのQ&A[8]等とともに、品質リスクマネジメントの活用において参考になるものであるとしている。

また、第2項で製造業者等は、あらかじめ指定した者に品質リスクマネジメントの実施の手続その他の必要な事項に係る文書及び記録を作成させ、これらを保管させなければならないと規定している。ここで言う、あらかじめ指定した者については、品質リスクマネジメントに関して熟知している職員を当該文書及び記録の作成及び保管の責任者としてあらかじめ指定し、その職責及び権限を含め、GMP省令第6条第4項の規定による文書に適切に定めておくことが求められる。

### 4) 第4条(製造部門及び品質部門)関係(追記・削除)

品質保証の充実の観点から、品質保証に係る業務を担当する組織(以下「QA」という。)を品質部門に設置することが必要とされた。公布通知では、QAと品質部門の試験検査に係る業務を担当する組織(以下「QC」と

## 改正 GMP 省令のポイント

いう.) とは、それぞれ業務に支障がない限りにおいて、職員の兼任は差支えないとされている。一方で、GMP 省令第6条の規定により、製造業者等は業務を適切に実施しうる人員を十分に確保しなければならないとされており、製造部門とQCを客観的に評価することが求められるQAの業務の重要性を鑑みても、兼務に依らない体制の構築を検討すべきであろう。

### 5) 第5条（製造管理者）関係（追記・削除）

GMP省令では、法第17条第6項に規定する医薬品製造管理者、第68条の16第1項に規定する生物由来製品の製造を管理する者、外国製造業者にあつては、医薬品医療機器等法13条の3第1項の認定を受けた製造所の責任者又は当該外国製造業者があらかじめ指定した者を製造管理者と総称することとしている。この製造管理者の業務に、製造所の品質保証体制の充実のための業務が追加された。特に、GMP省令第3条の2で規定した承認事項と製造実態との相違発生の防止と第3条の3で規定した医薬品品質システムの適切な構築・運用において、製造管理者の業務が重要となった。

### 6) 第6条（職員）関係（修正）

製造業者等は、製造所における製造・品質関連業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者を配置し、業務を適切に実施しうる能力を有する人員を十分に確保しなければならない。改正省令による改正は用語の整理のみである。一方で、GMP省令第3条の3第4号には、品質方針及び品質目標を達成するため、必要な資源を配分するとともに、定期的に医薬品品質システムを照査し、その結果に基づいて所要の措置を講ずるよう規定されている。ここでいう所要の措置には、本条に適合することも含まれ、その重要性が増している。

### 7) 第8条の2（交叉汚染の防止）関係（新設）及び第9条（構造設備）関係（追記・削除）

GMP省令適用の製品を製造する設備において、GMP省令が適用されない物品との設備共用についての考え方は、これまでGMP事例集にのみ示されていた。主にPIC/Sガイドラインとの整合を図る観点も踏まえ、製造における交叉汚染の防止に係る条文が整備された。第8条の2により交叉汚染を防止するための措置をとる

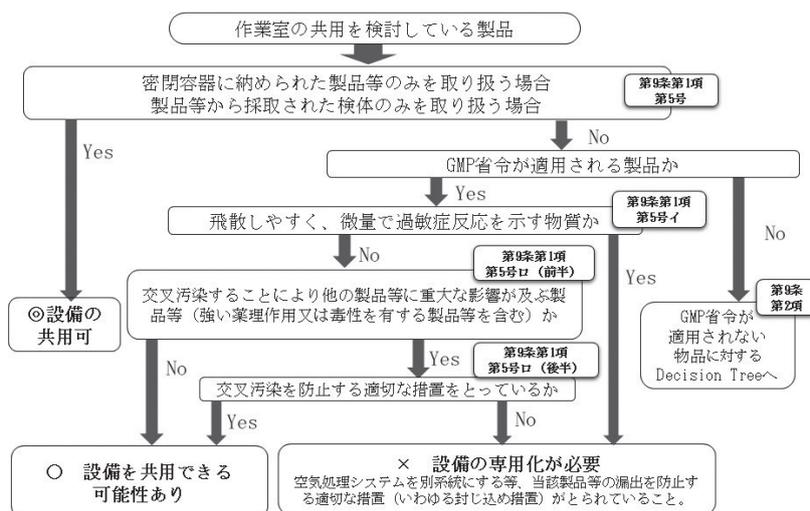


図3 設備共用に関するDecision Tree

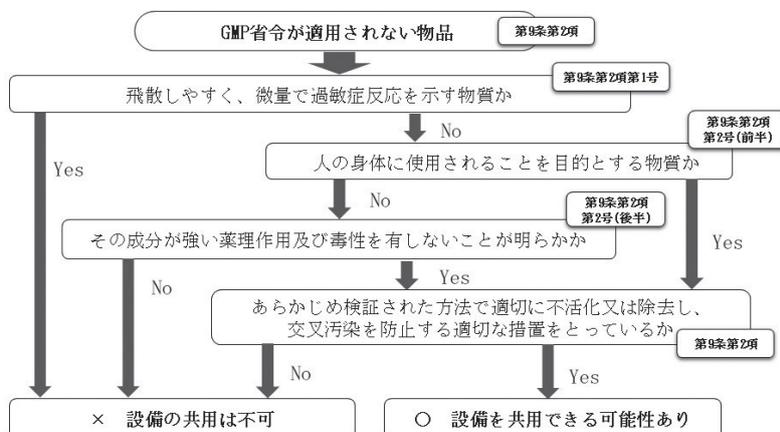


図4 「GMP省令が適用されない物品」の設備共用に関するDecision Tree

こととしたほか、第9条第1項第5号により製品等を取り扱う作業室の専用化や、空調システムを別系統にする等の製品等の漏出防止措置をとる場合についても明記された。また、第9条第2項により医薬品製造設備で、「GMP省令が適用されない物品」を製造することを原則禁止し、同時にGMP省令が適用されない物品と設備共有する際の条件規定が整理されている。設備共用に関するDecision Treeを図3で、「GMP省令が適用されない物品」の設備共用に関するDecision Treeを図4でそれぞれ示す。

#### 8) 第10条 (製造管理) 関係 (追記・削除)

改正前のGMP省令では、製造管理に係る業務として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文書である製造指図書を作成し、これを保管することを要件としていた。改正省令による改正後のGMP省令では、製造作業は、製造指図書に基づく指示を受けて行う旨追記された。

なお、公布通知では、製造指図書に基づかない製造作業が故意に行われることのないよう厳重な手順を定めるとともに、製造指図書からの逸脱が判明したときはGMP省令第15条に規定する逸脱として速やかに所定の対応を要する旨示されている。

#### 9) 第11条 (品質管理) 関係 (追記・削除)

改正省令による改正後のGMP省令では、採取した検体及びその試験検査用の標準品を適切に保管すること及び製造作業における製造指図書と同様に試験検査も試験検査指図書により指示することが追記された。

なお、公布通知では、試験検査指示書の内容が当該医薬品の承認事項と相違することのないよう管理することは、その試験検査に係る重要な業務のひとつである旨示されている。

本条では、最終製品及び当該製品の原料及び資材（以下「原料等」という。）の参考品を所定の期間にわたり保管する旨追記された。旧省令施行通知にて参考品の取扱いが示されており、新たなに要求される事項はない一方で、第6号にある「製造に使用した原料等のうち当該製品の品質に影響を及ぼすもの」の該当性については、製造業者等が各原料等の品質リスクを特定し、製品品質に影響を及ぼすかどうか評価した結果に基づいて判断する必要がある。

また、試験検査について、規格に適合しない結果（以下「OOS」という。）となった場合の対応は改正前のGMP省令では明確に記載されていなかったが、改正省令による改正後のGMP省令では、OOSの原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとるとともに、その記録を作成し、これを保管する旨追記された。

#### 10) 第11条の2 (安定性モニタリング) 関係 (新設)

安定性モニタリングとは、GMP省令第2条第11項にて、定められた保管条件の下で、製品が有効期間若しくは使用の期限又はリテスト日までの期間にわたって規格に適合しているかどうかについて、継続的に確認するこ

とと定義されている。第11条の2では、その適切な実施を求めている。旧省令施行通知にて安定性モニタリングの取扱いは示されており、製造業者等での運用が浸透したことから、GMP省令に明記された。

また、本条第2項では、評価の結果からOOSまたはそのおそれがある場合には、最終製品たる医薬品の製造業者等は、当該医薬品に係る製造販売業者への速やかな連絡、回収の判断に必要な情報の提供等などの所要の措置をとるとともに、当該措置に係る記録の作成及び保管を要するとされている。

なお、第21条の2で原薬たる医薬品についても、安定性モニタリングの実施が求められている。

#### 11) 第11条の3 (製品品質の照査) 関係 (新設)

照査とは、GMP省令第2条第12項にて、設定された目標を達成する上での妥当性及び有効性を判定することと定義されている。第11条の3では、定期的又は随時に、製品品質の照査を行うことを求めている。製品品質の照査の対象または方法などについては、GMP事例集でも例示されており、新たなに要求される事項はない一方で、照査結果に基づく所要の措置を行うべき対象が拡大されている。公布通知では、製造業者等は製造管理者からの報告を踏まえ、責任者の適切な配置、人員の十分な確保、管理体制の整備など製造所全体の管理体制の改善を行う旨示されている。

#### 12) 第11条の4 (原料等の供給者の管理) 関係 (新設)

製造業者等は、原料等の品質の確保のために適切な規格を定めること、原料等の供給者について、適格性を評価した上で選定すること、原料等の製造管理及び品質管理が適切かつ円滑に行われているかどうかについて定期的に確認すること及び業務に係る記録を作成し、これを保管することが求められる。原料等の供給者の管理については、旧省令施行通知にて示されており、製造業者等での運用が浸透したことから、GMP省令に明記された。

また、原料等のうち製品品質に影響を及ぼすものについて、当該原料等の製造管理及び品質管理の方法に関してその供給者と文書により必要な取決めを締結することが求められる。そのためには、原料等の製品品質への影響をあらかじめ評価し、その品質リスクに応じて、例えば輸送に関する事項や受入試験の試験項目などを取決めの内容に含ませることを考慮する必要がある。

#### 13) 第11条の5 (外部委託業者の管理) 関係 (新設)

外部試験検査機関を含む製品の品質に影響する業務を委託する外部委託業者を、委託元である製造業者が適切に管理することが求められる。なお、本条はICH Q10に示される外部委託作業を参考に条文が整備されている。外部委託業者の管理の要求事項については、前条で示された原料等の供給者の管理に係る事項と同様であるが、本条第2項第2号で、「必要に応じて改善を求めること」が追記されている。このことは、委託業務の結果については、委託元の製造業者等が責務を負うものであり、例えば外部試験検査機関における変更を把握せぬまま、規

## 改正 GMP 省令のポイント

格及び試験方法について承認書との齟齬が生じたなどの事態は避けなければならないことを意味する。

### 14) 第13条 (バリデーション) 関係 (修正)

バリデーションの計画及び結果の報告先がQAであることを明記したほか用語の整理が行われている。また、公布通知では、従前のバリデーション基準をバリデーション指針と改め、バリデーションを行う際は、品質リスクマネジメントの活用及び製品品質の照査とともに、本指針またはこれと同等以上の海外のガイドラインの参照が求められることとされた。なお、バリデーション指針では、試験検査の方法の適切な移行に関することや洗浄バリデーションの際に薬理活性・毒性を考慮することなどが追加されている。

### 15) 第14条 (変更の管理) 関係 (追記・削除)

原料、資材または製品の規格などを変更する際には、変更による製品品質及び承認事項への影響を評価し、その結果から当該変更が影響を及ぼす場合またそのおそれがある場合には、製造販売業者等に対して連絡し、確認を受けることが求められる。これらの措置について、文書でQA及び製造管理者に報告することも追記された。

また、変更後には、製品品質への影響を再確認し、当該変更の目的が達成されていることを確認するための評価を行い、製品品質又は承認事項に影響を及ぼす変更を行った場合においては、変更前と同様に当該製品に係る製造販売業者等に対して連絡することなども明記された。

### 16) 第15条 (逸脱の管理) 関係 (追記・削除)

製造指図書からの逸脱などが判明した場合は、その内容を記録するとともに、逸脱したことによる影響を調査し、その結果についてQAに対して文書により報告し、確認を受けることが求められる。また、重大な逸脱が生じた場合には、当該逸脱に関連する製品に係る製造販売業者等に対して速やかに連絡することなども明記された。

### 17) 第16条 (品質情報及び品質不良等の処理) 関係 (追記・削除)

製品に係る品質等に関する情報(以下「品質情報」という。)に係る事項がその製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、その原因を究明し、製造・品質関連業務に関し改善が必要な場合においては、所要の是正措置及び予防措置をとることが求められる。また、原因究明の結果並びに是正措置及び予防措置の記録を作成し、これを保管するとともに、QAに対して文書により速やかに報告し、確認を受けることも明記された。

さらに、品質不良またはそのおそれが判明した場合には、当該医薬品に係る製造販売業者等への速やかな連絡、回収の判断に必要な情報の提供等などの所要の措置をとるとともに、当該措置に係る記録の作成及び保管を要するとされている。なお、当該製造販売業者への連絡、情報の提供等については、GQP省令第7条第6号の規定により当該製造販売業者等が製造業者又は外国製造業者と取り決めた事項に照らして適切なものであることが求められる。

### 18) 第19条 (教育訓練) 関係 (追記・削除)

教育訓練の実効性を定期的に評価し、必要に応じて改善を図ることなどが追記された。教育訓練の実効性の評価では、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を定期的に評価するだけでなく、教育訓練の資料、講師の質及び教育の頻度といった教育訓練のシステムの有効性を評価する体制を構築することが必要であろう。

### 19) 第20条 (文書及び記録の管理) 関係 (追記・削除)

文書及び記録の信頼性(いわゆるデータ・インテグリティ)の確保について追記された。製造業者等は、作成及び保管すべき手順書や記録等に欠落がないこと、作成された手順書や記録等が正確な内容であること、他の手順書や記録等の内容との不整合がないことといった観点を担保できるよう継続的な管理を行うとともに、手順書や記録等に欠落があった場合またはその内容に不正確もしくは不整合な点が判明した場合には、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとることが求められる。

データ・インテグリティを確保すべきという考えはGMPの基本であり、新しい概念でないものの、電子化されたデータが汎用されるなどによりその重要性が増している。公布通知では、PIC/Sの関連ガイダンス文書[10]を参照するよう示されている。なお、公布通知では、裏マニュアル、二重記録等の不正な文書及び記録については、「もとより以ての外である」と強い表現で否定している。

## V. 製造販売業者・原薬等登録原簿管理人との連携等

製造業者と製造販売業者、原薬等登録原簿(以下「MF」という。)管理人との連携について、図5で示す。

製造販売業者は、GQP省令等に基づき、製造業者等に対して主体的な管理監督を行い、MF管理人に対しても、薬事手続きの進捗管理等を行うことが求められる。改正後のGMP省令では、安定性モニタリング、承認事項等に影響のある変更、重大な逸脱及び品質情報について、製造販売業者への適時の連絡が追記されている。

MF管理人を介する場合を含め、製造業者等と製造販売業者間の円滑なコミュニケーションが非常に重要なことは、従前から変わらない。一方で、一斉点検通知に基づく点検により発覚した承認書と製造実態等との齟齬を踏まえ、製造所業者等が承認事項を把握した上で、製造販売業者と適切に連携することが求められる。

## VI. おわりに

改正後のGMP省令について、その内容等を概説した。

今般の改正は、PIC/S加盟国として国際基準となるPIC/Sガイドライン等との一層の整合化を図ること及び

製造販売業者・MF管理人との連携

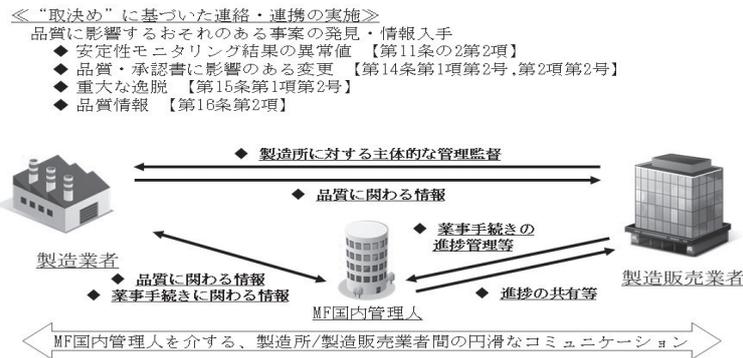


図5 製造販売業者・MF管理人との連携

患者保護を第一とした品質保証を充実させることを目的に行われている。特に、医薬品品質システムは「このような体制を構築すれば十分」とされるテンプレートはなく、それぞれの製薬企業に合わせた体制の整備が必要となった。相次ぐ品質問題により低下してしまった製薬企業への信頼を回復するためにも、製造所における製造管理及び品質管理を見直す必要がある。

なお、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医薬品品質管理部では、GMPに関する研究活動の成果物をホームページ[11]に掲載している。本稿と合わせて日々の業務の参考とされたい。

引用文献

[1] 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．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日付け薬食審査発0219第1号，薬食監麻発0219第1号）．  
Chief of Pharmaceutical Evaluation Division / Chief of Compliance and Narcotics Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. [Iyakuhin hinshitsu system ni kansuru guideline (Heisei 22 nen 2 gatsu 19 nichi tsuke yakushoku shinsa hatsu 0219 dai 1 go, yakushoku kanma hatsu 0219 dai 1 go).] [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00t-b5873&dataType=1&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00t-b5873&dataType=1&pageNo=1) (accessed 2022-02-09) (in Japanese)

[2] 厚生労働省．GMP省令の沿革（第3回医療用医薬品の偽造品流通防止のための施策のあり方に関する検討会 参考資料1（平成29年5月18日開催分））．  
Ministry of Health, Labour and Welfare. [GMP shorei no enkaku (Dai 3 kai iyryoyo iyakuhiin no gizohin ryutsu boshi no tamenno shisaku no arikata ni kansuru kentokai sanko shiryo 1 (Heisei 29 nen 5 gatsu 18 nichi kaisaibun)).] <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shin-gikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/iryoyu-ouiyakuhinngiuhinnryuutuubousi3-1sannkou.pdf> (ac-

cessed 2022-02-09) (in Japanese)

[3] 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長．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の取扱いについて（平成25年8月30日付け薬食監麻発0830第1号）．  
Chief of Compliance and Narcotics Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. [Iyakuhin oyobi iyaku bugaihin no seizo kanri oyobi hinshitsu kanri no kijun ni kansuru shorei no toriatsukai ni tsuite (Heisei 25 nen 8 gatsu 30 nichi tsuke yakushoku kanma hatsu 0830 dai 1 go).] [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00tb9580&dataType=1&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb9580&dataType=1&pageNo=1) (accessed 2022-02-09) (in Japanese)

[4] 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長．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（平成28年1月19日付け薬生審査発0119第1号）．  
Chief of Compliance and Narcotics Division, Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. [Iyakuhin no seizo hanbai shoninsho to seizo jittai no seigosei ni kakawaru tenken no jisshi ni tsuite (Heisei 28 nen 1 gatsu 19 nichi tsuke yakusei shinsa hatsu 0119 dai 1 go).] [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00tc1544&dataType=1&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc1544&dataType=1&pageNo=1) (accessed 2022-02-09) (in Japanese)

[5] 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長，監視指導・麻薬対策課長．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（平成28年6月1日付け薬生審査発0601第3号，薬生監麻発0601第2号）．  
Chief of Pharmaceutical Evaluation Division / Chief of Compliance and Narcotics Division, Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. [Iyakuhin no seizo hambai shoninsho ni sokushita seizo to no tettei ni tsuite (Heisei 28 nen 6 gatsu 1 nichi tsuke yakusei shinsa hatsu 0601 dai 3 go, yakusei kanma hatsu 0601 dai 2 go).] <https://www.pmda.go.jp/files/000213485.pdf> (accessed 2022-02-09) (in Japa-

