

令和2年度医薬品等生産技術振興研修会

医薬品等製造販売業・製造業の 許認可等について

令和2年11月25日

長野県健康福祉部薬事管理課



本日の内容

- **最近のトピックス**
医薬品医療機器等法改正(GMP調査関係)
- **調査での指摘事例について**
- **参考情報・お知らせ**



国際統合化に向けたGMP／GCTP調査の見直し

法改正前後での承認後の定期調査制度の比較

	現行	改正後（選択）	
定期調査の単位	承認品目ごと	承認品目ごと	製造所の製造工程の区分ごと
申請者	製造販売業者	製造販売業者	製造業者
頻度	5年ごと	5年ごと (基準確認証により省略可能)	有効期間3年

- 医薬品、医薬部外品及び再生医療等製品の製造販売業者は、当該医薬品等の承認後、品目毎に定期的（5年ごと）に、製造所における製造管理・品質管理の方法に関する基準（GMP省令/GCTP省令）に適合しているかどうかの調査（定期調査）を受ける必要がある。

GMP : Good Manufacturing Practice（医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準）

GCTP : Good Gene, Cellular and Tissue-based Products Manufacturing Practice（再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準）

- 国際統合性の観点から、承認後は製造業者からの申請に基づき、製造所ごとに、当該製造所における製造工程の区分※ごとの調査を受けられることを選択できるようにする。

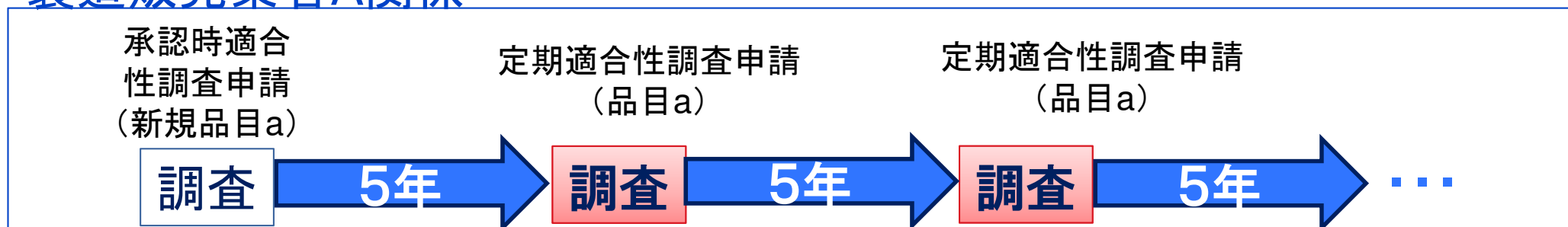
※ 「有効成分を製造する工程」、「圧縮成形、又は粒状、粉末状にして製剤を製造する工程」、「最終的に滅菌して無菌製剤を製造する工程」等、製造工程の違いにより区分を設定

- 上記の調査を行い、GMP省令/GCTP省令に適合していることが確認された場合は、当該製造業者に対して、その製造工程の区分ごとに<基準確認証>を交付する。
- 基準確認証の有効期限は、国際統合性の観点から、政令で3年とすることを検討。
- 製造販売業者は、製造業者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に含まれる品目について、原則、定期調査を受ける必要はない。

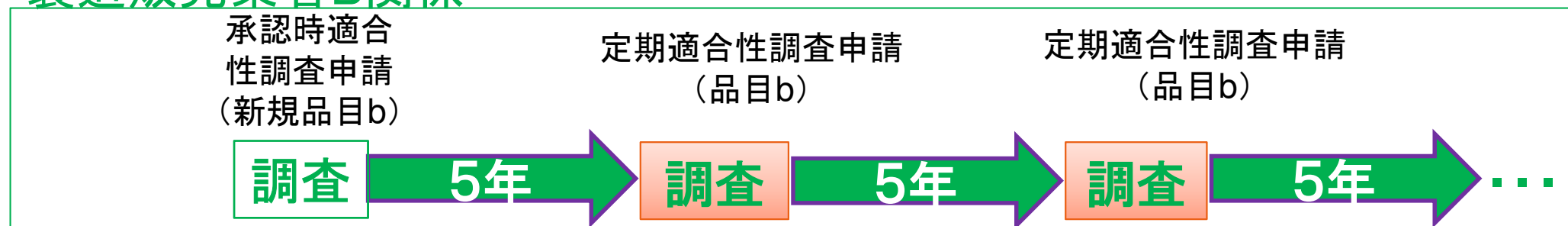
定期的適合性調査申請(現行の申請)の場合

製造所A

製造販売業者A関係



製造販売業者B関係

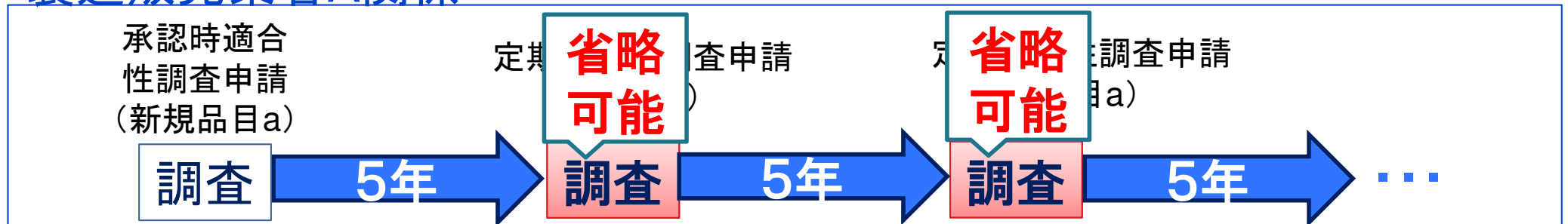


区分適合性調査申請を利用する場合(予定)

製造所A



製造販売業者A関係



製造販売業者B関係



無菌医薬品の 工程区分

無菌操作法

注射剤

点眼剤

etc...

最終滅菌法

注射剤

点眼剤

etc...

無菌原薬

無菌医薬品以外の工程区分

固形製剤

錠剤

吸入剤
(固形)

etc...

半固形製剤

軟膏剤

クリーム剤

ゲル剤

etc...

液剤

経口
液剤

etc...

生薬製剤

全形

切断

粉末

etc...

原薬(化成品)

生薬原薬

包装・表示・保管許可区分の製造工程区分

特定保管製造所※に係る製造工程区分



※保管のみを行う(特定保管)製造所に係る登録が可能となります。

本日の内容

- 最近のトピックス
医薬品医療機器等法改正(GMP調査関係)
- **調査での指摘事例について**
- 参考情報・お知らせ



調査での指示事例について

○化粧品、医薬部外品製造業関係

製造関係

○不良品発生時に製品と不良品を明確に区別ができるよう保管等する方法について、手順化されていなかった。

→その方法について手順化することが望ましい。

○製造エリアに原料が保管されていた。

→原料は原料保管庫に保管することが望ましい。

○製品充填後の包装待ち製品について、製品名、ロット番号、ステータス等の表示がなかった。

→包装時の取り違え等を防ぐため、その製品名等を表示することが望ましい。



調査での指示事例について

○化粧品、医薬部外品製造業関係

製造関係

- 製造記録について、添加する水の量を計算するために必要な原料の水分量の記載がないものや、添加する水の量の計算が間違っているものが確認された。
→適切な製造のため、記録のダブルチェックなどのチェック体制を整備することが望ましい。

- 床や壁の塗装が部分的に剥がれていた。
→塗装の破片が製品に混入しないよう、再塗装等の対応をすることが望ましい。



調査での指示事例について

○化粧品、医薬部外品製造業関係

試験関係

○試験で用いる電子天秤について、内部分銅による校正のみで、定期点検を実施していなかった。

→定期的に外部機関による校正又は校正を行った分銅による校正を行うことが望ましい。

○pH計について、標準液による校正を月1回のみ行っていた。

→校正は測定時ごとに行うことが望ましい。

○固形石鹼については製品サンプルを保管していたが、美容クリームについては保管していなかった。

→品質に関する情報等を得た際に対応できるよう、製品サンプルを保管することが望ましい。



調査での指摘事例について

OGMP関係

表示管理

- 中間製品倉庫において、安定性確認用の中間製品が保管されていたが、ステータス表示がされておらず、中間製品としての使用期限が切れている状態であった。
 - 予備室において、ガムテープでロット及び連番が表示された中間製品が保管されていた。廃棄する予定の中間製品とのことだったが、手順に規定されるステータス表示はされていなかった。
- 適切に表示を行うとともに、製造に使用することができない製品については明確に区分された場所で保管されたい。



調査での指摘事例について

OGMP関係

製造機器管理

- 部品庫において、流動層乾燥機に使用するシリコン製パッキンが破損のある状態で保管されていた。新たなものを購入するまでに期間を要し、破損がある状態で使用していたとのことだった。
- 経時的に劣化消耗する製造機器の部品については、破損個所が異物となる可能性があるため、定期的な交換頻度を設定する等し、適切に管理されたい。



調査での指摘事例について

OGMP関係

製造機器管理

○拡散混合機の回転数について、指図はされておらず混合機を設置した後、回転数等の設定は変更していないとのことであったが、適切な設定値(5 rpm)となっているか確認できない状態であった。また、製造手順書にも回転数の記載はなかった。

→手順書等に製造に必要な事項を記載の上、適切に製造を行われたい。

機器点検

○自社で点検を実施することとしている製造機器等に関する点検手順を確認したところ、具体的な補修や交換が必要な消耗品等について、記載がされていないかった。

→製造機器等の校正及び点検について、適切に項目を設定の上、実施し記録されたい。



調査での指摘事例について

OGMP関係

洗浄バリデーション

○加熱攪拌工程で使用する加熱攪拌タンクについて、水等による洗浄ができないこと及び専用設備であるとの理由から洗浄バリデーションは不要と考えていたが、不要とした理由等は記録されていなかった。

→有効成分の分解物等が次に製造されるロットへ混入する可能性があることから、洗浄方法等を適切に評価し記録されたい。

○対象となる製造機器は200L反応釜、50L反応槽、棚型乾燥機とされていたが、製造に使用する一部の機器(遠心機等)については、専用設備である等の理由から洗浄バリデーションの対象とされておらず、そのことは「バリデーション報告書」等に記録がされていなかった。

→製造に使用する全ての設備機器について、洗浄バリデーションの対象として評価した結果を記録されたい。



調査での指摘事例について

OGMP関係

バリデーション

○「バリデーション基準書」を確認したところ、バリデーション実施計画書作成時に、GMP委員会を開催し、品質リスクを考慮してバリデーションの実施項目、重要パラメータ及び実施の要否等について検討することとされていたが、GMP委員会が開催されていなかった。

→手順に則り適切にバリデーションを実施されたい。

原料等管理

○充填室のロッカーに、製造に使用しないPTPシートがロールの状態で保管されていた。

→製造に不要なものは作業室等に保管しないよう適切に管理されたい。



調査での指摘事例について

OGMP関係

試薬・試液管理

○調整工程におけるpH測定時に、3種類の標準液により使用前の校正が行われていたが、標準液の使用期限等の管理は行われていなかった。

→測定を適正に行うため、標準液の管理を行われたい。



調査での指摘事例について

OGMP関係

製造・試験機器管理

○包装工程の工程管理に使用するリーク試験機について、GMP管理外の試験検査用機械器具であった。

→製造等に使用する機器類については、GMP管理の上、適切に校正等を行い使用されたい。

変更管理

○「変更管理基準書」を確認したところ、GMP委員会により変更クラス、審査結果を決定した後、変更提案書を起案することとされていたが、確認した記録では変更提案書が作成された後、GMP委員会が実施されており、変更管理基準書の手順からの逸脱が確認された。

→手順に則り適切に変更管理を実施されたい。



調査での指摘事例について

○化粧品、医薬部外品製造販売業関係(GVP)

資格者業務管理

○総括製造販売責任者、安全管理責任者の業務が手順書に規定されていなかった。

→必要な事項を規定すること。

安全管理情報の収集

○安全管理情報の収集に関する手順について、収集先、収集頻度を定め計画的に実施するとなっているが、手順書の「収集先一覧」に収集頻度の記載がなかった。

→手順書に従い、収集頻度を定めておくことが望ましい。



調査での指摘事例について

○化粧品、医薬部外品製造販売業関係(GQP)

市場への出荷管理

○市場への出荷の適否の判定を製造業者へ委託していたが、その場合の判定者が「品質管理業務手順書」に規定されていなかった。

→必要な事項を規定すること。

○「品質管理業務手順書」において、品質保証責任者が市場への出荷の適否を判定することとなっているが、品質保証責任者以外の者が判定していた。

→手順書の規定に従い判定すること。

○市場への出荷の判定について、“当該製品の製造所の中からあらかじめ指定した者が行う”とされていたが、一部製品について製造販売業者が出荷判定を行っていた。

→手順を見直した上、適切に市場への出荷判定を行う必要がある。



調査での指摘事例について

○化粧品、医薬部外品製造販売業関係(GQP)

適正な製造及び品質管理の確保

○「品質管理業務手順書」において、製造業者等における製造管理及び品質管理の確保にかかることが手順化されていなかった。

→製造業者等における製造管理及び品質管理が適正かつ円滑に実施されていることを定期的に確認し、記録することを手順書に規定するとともに、手順書に従い実施すること。



調査での指摘事例について

○医薬品製造販売業関係(GVP)

安全管理情報の収集

○「副作用・感染症症例の対応連絡票」等、MRと安全管理室との間で行う情報交換に関する方法、使用する様式は手順化されていなかった。

→手順化の上、適切に運用されたい。

安全確保措置の立案

○副作用等の情報について、“重篤性”、“因果関係”等の判定が行われ「評価・分析・対応 通知書」に記録されていた。“重篤性”、“因果関係”については、「製造販売後安全管理業務手順書」に記載された方法により判定されていなかった。

→副作用等の情報について、手順に従い適切に判定し、適切に検討及び措置の立案を行われたい。



調査での指摘事例について

○医薬品製造販売業関係(GQP)

適正な製造管理及び出荷管理の確保

○製造業者の製造管理及び品質管理の確認方法について、表が作成され原薬供給者や添加剤供給者等に関するリスク分類、取決め書の要否、確認頻度、調査方法が記載されていたが、医薬品製造委託先に関する記載がなかった。

→医薬品の製造業者を表に追加の上、定期的な確認を実施されたい。



調査での指摘事例について

○医療機器製造販売業関係(GVP)

回収処理

○「医療機器の回収・改修処理規定」では総括から品責への指示の後、医療機関、販売業者等へ連絡(情報提供)する手順となっていたが、回収・改修指示が行われる前に品質保証部から販売業等へ情報提供を行っていた。

→手順に基づき適切に回収処理を行うこと。

○回収・改修処理手順において、品責は回収決定の内容(結果)を総括に報告することとなっていたが、報告していなかった。また、品責は製造業責任技術者に必要事項を指示する手順となっていたが、指示した記録がなかった。

→指示、報告した記録を残すこと。



調査での指摘事例について

○医療機器製造販売業関係(GVP)

教育訓練

- 安全管理責任者が教育訓練の対象者に含まれていなかった。
→安全管理責任者に対して計画的に教育訓練を実施すること。



調査での指摘事例について

○医療機器製造販売業関係(GQP)

文書管理

○製造販売する医療機器の耐用期間が5年間であるが、品質管理監督文書の保管期限も5年間に設定されていた。

→製造販売する医療機器の耐用期間を考慮した文書の保管期限を設定すること。

管理監督者照査

○管理監督照査の実施頻度が手順書等に規定されておらず、不定期に開催していた。

→管理監督照査の実施頻度をあらかじめ手順書等で定めること。



本日の内容

- 最近のトピックス
医薬品医療機器等法改正(GMP調査関係)
- 調査での指摘事例について
- **参考情報・お知らせ**



参考情報・お知らせ

○県内の業態数(製造販売業)

R2.11.18現在

		施設数	前年同時期からの増減
医薬品 製造販売業	第一種	3	+1
	第二種	12	0
医薬部外品製造販売業		16	+1
化粧品製造販売業		29	-1
医療機器 製造販売業	第一種	11	+1
	第二種	27	0
	第三種	11	0
体外診断用医薬品製造販売業		1	0
計		111	+3



参考情報・お知らせ

○県内の業態数(製造業)

R2.11.18現在

	施設数	前年同時期からの増減
医薬品製造業	30	0
医薬部外品製造業	20	0
化粧品製造業	40	+1
医療機器製造業	121	-1
体外診断用医薬品製造業	1	0
計	212	0



参考情報・お知らせ

○無通告での調査について

血液製剤製造業者において、不正の組織的な隠蔽等が行われていたが、立入検査等で発見できなかったことを受けて、医薬品の製造所等に対する無通告での立入検査等の実施について通知された。



- ・医薬品に係る立入検査等の徹底について
(H28.1.15 薬生監麻発0115第4号)
- ・「医薬品に係る立入検査等の徹底について」の一部改正について
(H29.6.29 薬生監麻発0629第15号)



参考情報・お知らせ

○無通告での調査について

無通告調査についてのお願い

- 1 無通告の調査への対応部署(担当者)を決めておいてください。
 - 担当者は、調査対応等に対して一定の決定権を持っている方としてください。
 - 担当者不在時を想定した体制の構築(副担当者の設置等)をお願いします。
- 2 守衛、受付の方へ下記事項の周知をお願いします。
 - 県の調査員がアポイント無く来訪する可能性があること。
 - その場合の連絡先(上記1の担当者等)



参考情報・お知らせ

○無通告での調査について

無通告調査についてのお願い

3 調査に対応するための下記のような場所(会議室等)を想定しておいてください。

- 県から、無通告の調査の趣旨説明を行う場所
(この段階では会議室を必須としません)
- 記録等の確認や質疑を行うための場所
- 調査員のみで協議が可能な場所



参考情報・お知らせ

○無通告での調査について

無通告調査についてのお願い

- 4 調査員の更衣と最新の製造所等の図面の準備をお願いします。
 - 更衣は一般的なサイズ(衣服:L、靴:26cm前後)のもので構いません。
 - 2名分以上の準備をお願いします。
- 5 優先的に無通告調査への対応をお願いします。
 - 予定していた業務の中止や延期をお願いする可能性があります。



参考情報・お知らせ

○製造販売業・製造業の許可更新について

1 申請書提出期限

有効期間満了日より**10週間前**

2 提出先及び提出部数

事業所を管轄する**保健福祉事務所あて2部**

3 手数料

定められた金額を、長野県証紙により納付

※業務を行う役員、管理者(責任技術者)等に変更があった場合は、別途変更届書の提出が必要



参考情報・お知らせ

○製造販売業・製造業の許可更新について

4 提出書類

<製造販売業>

- (1) 製造販売業許可更新申請書(FD含む)
- (2) 品質管理・製造販売後安全管理に係る体制に関する書類
(組織図、文書体系図(概要、目次等)、マニュアル等)
- (3) 製造販売業許可証原本



参考情報・お知らせ

○製造販売業・製造業の許可更新について

4 提出書類

<製造業>

- (1) 製造業許可更新申請書(FD含む)
- (2) 構造設備の概要一覧表
- (3) 平面図
- (4) 製造用機械器具一覧表



参考情報・お知らせ

○製造販売業・製造業の許可更新について

4 提出書類

＜製造業＞(つづき)

- (5) 試験検査用器具一覧表
- (6) 他の試験検査機関を利用する場合、契約書の写し
- (7) 製造業許可証原本
- (8) 製造品目一覧表及び製造工程に関する書類
(販売名、製造販売業者名、承認(届出)番号、承認(届出)年月日、当該製造所で行う工程(秤量、調製、混合、試験検査、包装・表示、保管など)等を記載)



参考情報・お知らせ

OGMP適合性調査申請について

1 申請書提出期限

＜定期＞有効期間満了日より**10週間前**

＜新規＞調査結果通知書の交付希望日より**10週間前**

(ただし、申請書提出前の承認審査終了の見通しが立った段階で、早めにご相談ください。)

2 提出先及び提出部数

事業所を管轄する**保健福祉事務所あて2部**

3 手数料

定められた金額を、長野県証紙により納付



参考情報・お知らせ

OGMP適合性調査申請について

4 提出書類

<定期>

- (1) 医薬品適合性調査申請書(FD含む)
(輸出用医薬品の場合は、輸出用医薬品適合性調査申請書)
- (2) 最新の承認内容がわかる製造販売承認書(輸出用医薬品等の輸出届に基づく場合は、その届出書及び変更届出書)の写し
- (3) 過去5年間の一変承認書の写し
- (4) 過去5年間の軽微変更届書の写し



参考情報・お知らせ

OGMP適合性調査申請について

4 提出書類

<定期>(つづき)

(5) 過去5年間の申請品目に係る回収の有無
(有の場合は、その概要)

(6) 宣誓書

(H17.3.30付薬食監麻発第0330001号の別紙1-3-1の
様式による)

*申請品目が複数ある場合は、代表品目の選定について事前に
相談させていただきます。



参考情報・お知らせ

OGMP適合性調査申請について

4 提出書類

<新規>

- (1) 医薬品適合性調査申請書(FD含む)
(輸出用医薬品の場合は、輸出用医薬品適合性調査申請書)
- (2) 申請品目の製造販売承認申請書(輸出用医薬品の輸出届に基づく場合は、その届出書)の写し



参考情報・お知らせ

○申請等の手数料について

			新規	更新	区分変更・追加
製造販売業許可	医薬品	第一種	147,600	118,000	
		第二種	138,400	110,700	
	医薬部外品	大臣指定品目あり	90,100	72,100	
		大臣指定品目なし	71,500	57,200	
	化粧品		71,500	57,200	
	医療機器	第一種	147,600	118,000	
		第二種	138,400	110,700	
		第三種	90,700	72,600	
体外診断用医薬品		138,400	110,700		
再生医療等製品		147,600	118,000		
製造業許可	医薬品	無菌医薬品の製造工程の全部または一部	82,600	55,300	75,800
		その他の医薬品の製造工程の全部または一部	72,100	49,400	65,100
		包装・表示・保管のみを行うもの	47,700	35,700	40,600
	医薬部外品	無菌医薬部外品の製造工程の全部または一部	82,600	55,300	75,800
		その他の医薬部外品の製造工程の全部または一部	36,000	22,900	34,100
		包装・表示・保管のみを行うもの	29,400	20,800	27,400
	化粧品	化粧品の製造工程の全部または一部	36,000	22,900	34,100
包装・表示・保管のみを行うもの		29,400	20,800	27,400	
製造業登録	医療機器		38,400	28,600	
	体外診断用医薬品		38,400	28,600	
医療機器修理業許可			72,000	49,300	18,200
* 医薬品製造業のうち、放射性医薬品・生物学的製剤等の製造に係る区分は大臣許可					
			手数料		
許可証・登録証書換え交付申請			2,000		
許可証・登録証再交付申請			2,900		



参考情報・お知らせ

○申請等の手数料について

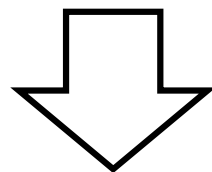
			承認	一変
製造販売承認	医薬品	医療用医薬品	204,000	97,900
		日本薬局方医薬品	36,100	21,200
		上記以外の医薬品	72,400	31,400
	医薬部外品	35,500	21,200	
*ほとんどの製造販売承認は、厚生労働大臣承認(「医薬品医療機器総合機構」あて直接申請)				
			1品目 (基本料)	2品目以上 1品目につき (加算料)
GMP 適合性調査 新規	医薬品	無菌医薬品区分の許可に係るもの	55,000	/
		無菌医薬品以外の区分の許可に係るもの	48,100	
		包装・表示・保管の区分の許可に係るもの	31,200	
	医薬部外品	無菌医薬部外品区分の許可に係るもの	55,000	
		無菌医薬部外品以外の区分の許可に係るもの	48,100	
		包装・表示・保管の区分の許可に係るもの	31,200	
GMP 適合性調査 定期	医薬品	無菌医薬品区分の許可に係るもの	104,300	2,600
		無菌医薬品以外の区分の許可に係るもの	74,900	1,300
		包装・表示・保管の区分の許可に係るもの	40,300	300
	医薬部外品	無菌医薬部外品区分の許可に係るもの	104,300	2,600
		無菌医薬部外品以外の区分の許可に係るもの	74,900	1,300
		包装・表示・保管の区分の許可に係るもの	40,300	300



参考情報・お知らせ

○通知の発出に使用するメールアドレスについて

これまで紙媒体で郵送していた通知について、電子メールで配信することとしました。（平成29年6月20日付け通知）



報告していただいたメールアドレス等に変更があった場合には、速やかな報告をお願いします。（様式は任意です）



参考情報・お知らせ

○製造販売業・製造業関係の情報について

・長野県ホームページでは、医薬品等の製造販売・製造に関する情報を掲載しています。

<https://www.pref.nagano.lg.jp/yakuji/kenko/iryo/iyakuhin/seizo/seihan-seizo.html>

・製造販売業、製造業に関するご質問、お問い合わせ等は、下記にお願いします。

長野県庁健康福祉部薬事管理課

電話:026-235-7157 FAX:026-235-7398

電子メール:yakuji@pref.nagano.lg.jp



**That's all.
Thank you for your attention!!**



©長野県アルクマ

