

# 動物用医薬品の製造管理及び 品質管理について

1

農林水産省動物医薬品検査所  
2017.5

# 目次

1. GMPとは
2. GMP適合性調査
3. GMP適合性調査の指導事例及び課題
4. 適合性調査申請書の作成のポイント

# 1. GMPとは

- GMP (=Good Manufacturing Practice)
- GMPとは、優良かつ均一な品質の製品を製造するための活動
- 医薬品の品質管理の手段として、製造所等の構造設備（ハード）並びにその製造管理及び品質管理（ソフト）について、**製造業者が遵守しなければならない事項を明確化**する

- ・ **遵守しなければならない事項→動物用医薬品等の場合、まずは承認内容、許可内容**
- ・ **GMP管理を適切に行うための組織全体の連携に留意**

## GMPの理念

最終製品の品質検査に重点を置いた品質管理だけでは、製造の過程で起こりうる様々な出来事や製品に生じうる欠陥をすべてチェックすることは困難である



原料の受入れから最終製品の出荷に至るまでの全製造工程にわたって、

- **組織的な製造管理**
- **製造計画に対応する試験実施計画に基づいた**
- **組織的な品質管理**

が行われるべきであるという考えが、GMPの理念。

## GMPの原則

- 1. 人為的な誤りを最小限にする
- 2. 汚染及び品質低下を防止する
- 3. 高度な品質を保証する**システムを設計**する(設計どおりの製品を作り続ける)



承認内容との整合性確認、  
開発部門、薬事部門との  
連携にも留意

- ①手順書を作る
- ②手順書通りに仕事をする
- ③記録する

# GMP管理をシステムとして機能させる ための職員の責任

## ○ 経営者の責任：

- GMP組織は、経営者によって支えられなければならない。
- **GMPの実施は経営者の責任。社内すべての部門及びすべての職員に対し、参加と積極的関与、連携を求めること。**
- **法律遵守は当然しなければならないこと（特に承認内容、許可内容の遵守←必要あれば事項変更申請手続、軽微変更の届出を行う）。**

# GMP管理をシステムとして機能させる ための職員の責任

## ○ 経営者の責任：

- GMPが適切に実施されるよう、GMPに関係する者に求められる権限を保証すること。

## ● 人員の確保と教育訓練

→特に、動物用医薬品等に関する法律上の要求について、組織全体の教育研修は必須。

## GMP管理をシステムとして機能させる ための職員の責任

- **従業員の責任：**

- 組織における自分の位置、自分の所定の責任及び活動を理解する。
- 自分の責任の範囲内の文書を確認し、その手順に従う。 ※

**※従業員自らが文書(手順)の妥当性、承認内容との整合性について常日頃から確認し、必要があれば改善する意識を持つ。**

- 個人に求められている衛生管理や健康管理等の要求事項に従う。

# GMP管理をシステムとして機能させるための 職員の責任

## ● 従業員の責任：

- 自分の責任のレベルで生じる異常その他の不適合を報告する。※

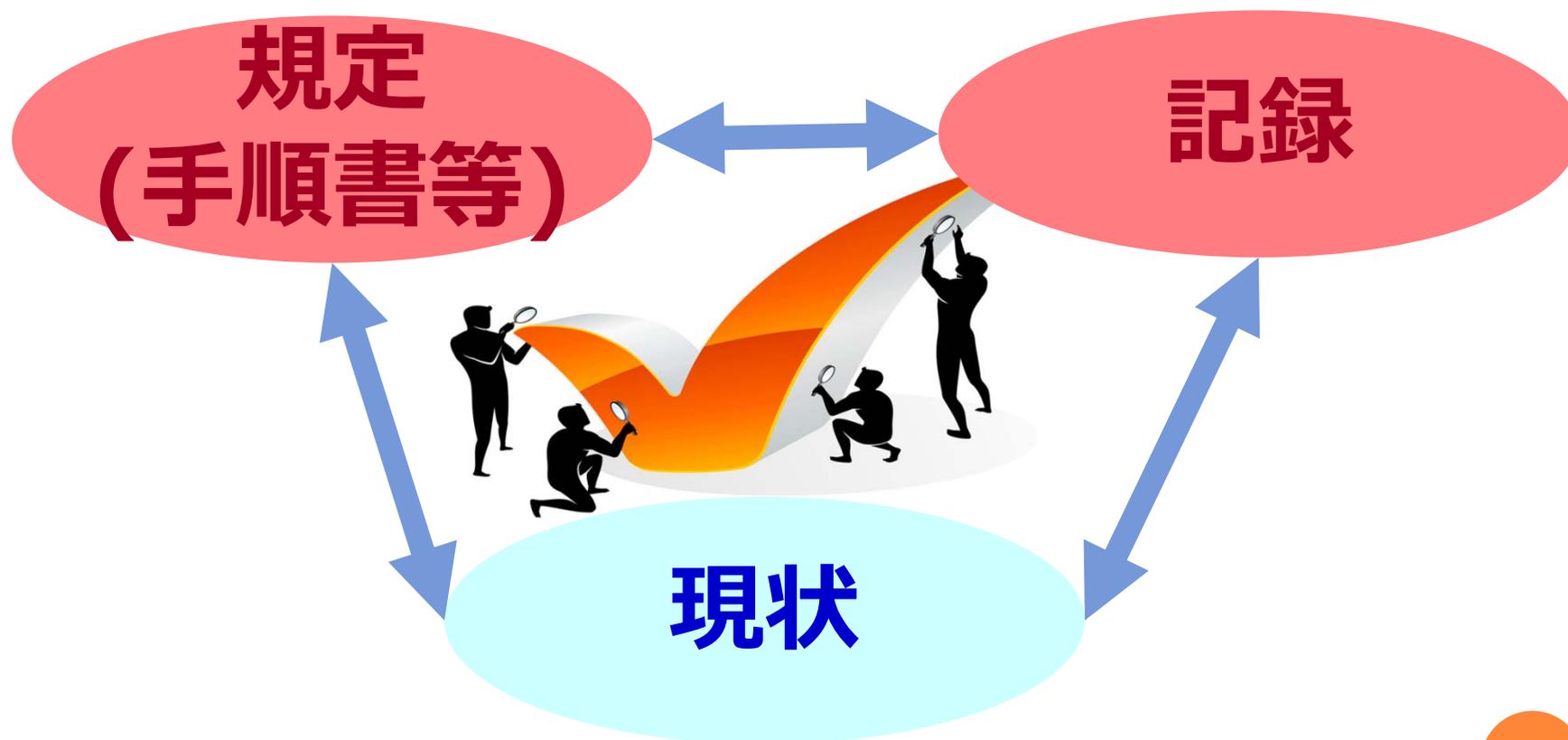
**※場合によっては幅広く情報共有することが必要**

- 割り当てられた責任及び活動を行うスキルを有し、教育訓練を受けている。

規定された手順に従えない状況が起こった場合、  
どうしたらよいですか？

ただちに上司や関係者に報告し、対応の指示をおおぎ  
ましょう。逸脱や変更の手順を日頃から確認しておき  
ましょう。

# 適合性確認のポイント



## 2. GMP適合性調査

### (1) 適合性調査が必要となる申請

- 新規承認申請の場合
- 事項変更承認申請の場合で、「当該品目の用法若しくは用量又は効能若しくは効果に関する追加、変更又は削除その他の当該品目の製造管理又は品質管理の方法に影響を与えない変更」以外の事項変更の場合
  - 薬事法第14条第9項→薬事法施行令第25条  
→動物用医薬品等取締規則第38条
  - **製造所あるいは製造工程に関する変更が対象**
- 5年ごとの定期調査

## (2) 定期GMP適合性調査

- GMP対象の医薬品は、その承認後、**5年ごと**に定期的に適合性調査を受ける必要があります。
- 製造や販売の有無にかかわらず、承認を持つ医薬品のうち、**GMP対象のものは、すべて定期調査の対象**となります。

また定期調査であっても、各製剤ごとに申請が必要です。

# 3. GMP適合性調査の指導事例及び 課題

## Disclaimer

- お示しする指導事例は、いずれも実際にあった所見を集約し匿名化したもので、個別の具体的な事例を示したものではありません。
- 2016年3月現在の基本的な指導事例をまとめています。これ以外の指導事例、法令等の変更により、新たな指導事例が発生することがあります。

## 指導事例（組織・人員）

- 各種責任者・管理者等に、必要とされる権限が付与されていない。（ex. 代理者の要件や具体的な代理の期間が決まっていない等）
- GMPの組織と製造所全体の組織が乖離している等、組織が複雑で人員配置がよく分からない/よく分かっていない。

→全体の組織とGMP組織の間での齟齬発生



**トップマネジメントがGMPを理解していないと、結果として様々な不備が発生する。**

## 指導事例（組織・人員）

- GMP管理を行う上で十分な人員がいない。
- 人員に必要なとされる要件が不足している、若しくは規定されていない。
- GMPに関わる人員が、十分な教育や研修を受ける機会を持っていない。その結果として十分な教育や研修がなされていない。
- 任命の手順が不十分である。任命の記録がない。



**立派な設備や手順書があっても、教育研修が不十分だとそれを使いこなすことはできない**

## 指導事例（基準等）

### 基本的な事柄

- 法令に基づく要求事項（承認内容等）との整合性が確認されていない。
- 必要と考えられる製造管理/品質管理上の指標/工程についての根拠が整理されていない。
- 衛生区分、動線、気圧管理等の設定根拠が整理されていない。
- GMP上の管理をするべき設備/機器の設定根拠が整理されていない。

←目的を果たせるだけの基準となっているか、科学的根拠をもって説明できることが必要。

## 指導事例（基準等）

- 基準書等の記載が不整合・不十分
  - 現状として行っている手順が文書のどこにも規定されていない。
  - 実際の手順と違うことが文書に書いてある。
  - 上位文書、各種基準書、下位文書のSOP、記録様式などのつながりが悪い。整合性がない。記載漏れ。名称、用語等の表記ゆれ。
  - 手順書のほかにちょっとしたメモやノートがある※

### ※手順書類による管理が出来ていない証左

→メモやノートの内容を手順書類に盛り込むようにする。言語的記述でわかりにくいのであればチャートやまとめ図等を別紙として利用するのも良い。

## 指導事例（基準等）

- SOPが多すぎて、把握できていない。
- 回収や苦情処理の手順がGQPに規定されており、GMPの規定にない。
- 貼付物等の設置→製造管理及び品質管理上必要なものであるならば、該当する手順書等の抜粋、別紙のような形とし、手順書にひもづける。バージョン管理も同様に行う。



**記載内容の妥当性、文書内/文書間の整合性**

## 指導事例（記録等）

- 規定や現状から必要と考えられる記録が十分に残っていない。
- 規定されている記録様式と実際に使用している様式が違ふ。
- 記録の不備（誤記の訂正、記録方法）
  - **ないことではないと書く。~~見え消し~~。鉛筆書き/フリクションペン不可。**
- 記録や保管品の保存期間や保管方法があいまい。記録が残っていない。
  - 生物由来製品：**有効期間又は使用期限 + 3年間**
  - 生物由来製品以外：**3年間（有効期間又は使用期限のあるものはその期間 + 1年間）**

## 指導事例（記録等）

- 処分の記録が廃棄物回収業者のマニフェスト→必要に応じて廃棄する製品のロット番号等を備考欄に記載して保存する。
- 定期健康診断の記録→健康状態の把握の上ではGMP上の記録でもある。人事部等の保管で構わないので、GMP文書としても管理する。
- オンラインのデータであっても、GMPに関するものはGMP管理文書。GMP管理のシステムとして重要であれば、その管理方法もSOPの中に入ってくる。



**記録内容の妥当性、整合性（データの完全性\*）**

## \* データの完全性 (DATA INTEGRITY)

データのライフサイクルにおいて、データが完全で、一貫し、正確であること

- FDAの定義 (FDA Glossary of Computer Systems Software Development Terminology(8/1995))

*"The degree to which a collection of data is complete, consistent, and accurate"*

- MHRAの定義 (MHRA Data Integrity Definitions and Guidance(3/2015))

*"The extent to which all data are complete, consistent and accurate throughout the **data lifecycle**."*

近年、データの完全性に関する指摘事項が世界的に多発。国際的にも重要なトピックとなっている。

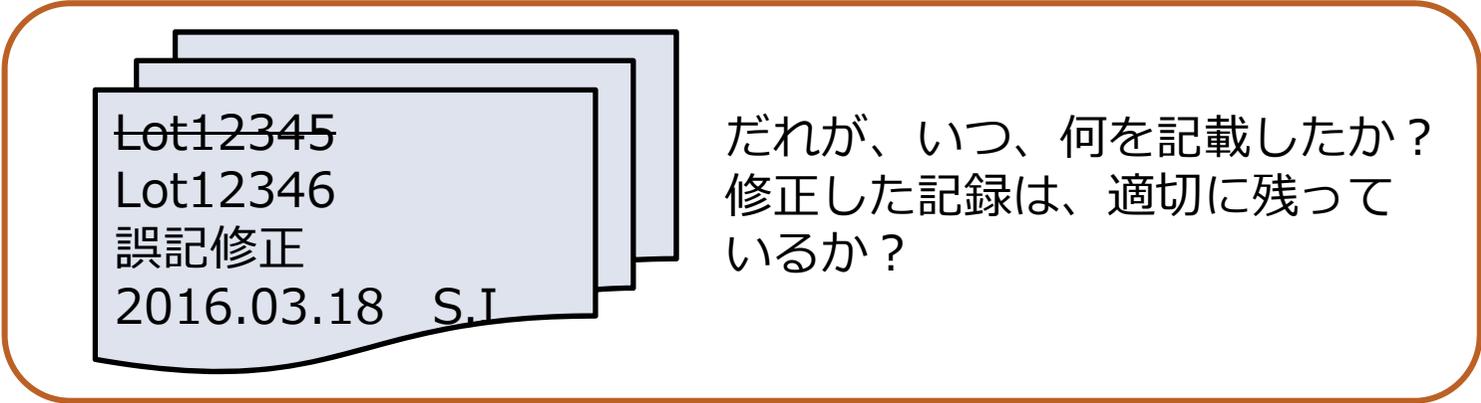
# データのライフサイクル

- どこからどこまでを、 complete, consistent, and accurate にする必要があるのか？

“All phases in the life of the data (including raw data) from initial generation and recording through processing (including transformation or migration), use, data retention, archive / retrieval and destruction. ”

*MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry March 2015*

→最初に発生したデータが廃棄されるまでのすべての過程において



Lot12345  
Lot12346  
誤記修正  
2016.03.18 S.I

だれが、いつ、何を記載したか？  
修正した記録は、適切に残っているか？

# データの完全性の保証

- データの完全性の基本：ALCOA（アルコア）

**A** : Attributable（帰属性）

誰が、いつ、何を記録したか？データの変更は履歴が残る形で、いつ、だれが、どのような理由で変更したか？

**L** : Legible（読みやすさ）

判る、読める、消えない（上書き×、消去×、アーカイブ化、変更履歴を残す）

**C** : Contemporaneous（即時性）

リアルタイムでの記録（さかのぼり・後で記録×）

**O** : Original（原型の保持）

最初に発生したデータが適切な場所に適切な形で残ること  
データ移行の際に起源がたどれ、移行の正確性が保証されること

**A** : Accurate（正確性）

データが発生したまま、完全であること  
観察された事実が正確に反映されていること

## 指摘事例（機器・設備）

- 構造的な問題（設備、衛生区分等）
- GMP管理をすべき機器の多寡
- GMP管理をすべき機器が不明確
- 機器の管理の手順(点検、修理、校正等)とその記録が整備されていない
- 機器や設備の手順書の不備・不足



**どんな機器について、誰が、どういうことについて管理するのか？(GMPの観点から)**

## 指導事例(自己点検表)

### 医薬品（医療機器）GMP省令点検表

- 自己点検は、**1年ごとに実施する(局長通知に規定されている要求事項)**。
- 申請書には1年以内に実施された最新の点検表を添付する。
- 複数の品目について、まとめて自己点検をした結果として記入しても差し支えない。
- 製造所に該当しない項目については、備考欄に該当しない旨を記載する(チェック欄、備考欄共に空欄としない)。

## 指導事例(自己点検表)

### 医薬品（医療機器）GMP省令点検表

- GMP省令点検表と自所の点検手順との整合性



### **「適」ありきの点検表にしないための 自己点検の手順**

- 何についてどう点検すると、自己点検表に「適/不適」が記載できるのかを考える。
- 業務の内容を熟知した職員が自己点検にあたる。
- 原則として、自己点検を行う職員は、自らが従事している業務に係る自己点検を担当しないようにする。 Etc…

## 4. 動物用医薬品適合性調査申請書の作成のポイント

### GMP 適合性調査申請書類

- (1) 動物用医薬品適合性調査申請書
- (2) 品目の製造管理及び品質管理に関する資料
- (3) 製造所の製造管理及び品質管理に関する資料
- (4) 動物用医薬品GMP適用報告書
- (5) GMP適用報告書に添付する資料

## (1) 適合性調査申請書について

- ✓ 申請品目はスペースやハイフンも含め、**正確**に記入してください。
- ✓ 適合性調査申請書は、品目ごとに作成してください。
- ✓ 一物多名称や含量違いなどの製剤も**すべて品目ごとに適合性調査申請書が必要**です。
- ✓ 定期適合性調査の場合に限り、一物多名称や含量違いの製剤など、製造所、製造工程、製造管理及び品質管理の具体的方法が同一のものに限り、1通の申請書にまとめて申請できます。

## 申請書「4 承認申請年月日又は承認年月日及び承認番号」の記載

### ①製造販売承認申請の場合

製造販売承認申請年月日と「承認申請中」

### ②承認事項変更承認申請の場合

直近の承認番号と承認年月日  
事項変更承認申請年月日と、「事項変更承認申請中」

### ③定期調査の場合

直近の承認番号と承認年月日

## 申請書「5 調査を受けようとする製造所の名称及び所在地」の記載

- 製造業者許可証あるいは外国製造業者認定証に記載されている製造所の名称や住所を正確に記入してください(特に外国製造業者の場合)。
- 適合性調査の対象は、原薬の製造所、製剤の製造所、及び保管等の製造所です。
- 事項変更承認申請に係るGMP適合性調査の場合で、一部の製造所に関する変更事項あっても、すべての製造所について、申請書及び適用報告書に記載してください。

申請書「6 製造業者の許可年月日及び許可番号又は認定医薬品等外国製造業者の認定年月日及び認定番号」の記載

- 製造業許可もしくは外国製造業者認定を申請中の場合は、申請年月日と「許可申請中」あるいは「外国製造業者認定申請中」と記載してください。許可あるいは認定が下りた後、差し替えにより、申請書などを整備してください。
- 許可年月日もしくは認定年月日は、許可期間もしくは認定期間の最初の日となります。
- 確認のため、許可証もしくは認定証の写しを添付してください。

## 申請書「8 参考事項」の記載

- 担当者の氏名、連絡先、メールアドレス等を記載してください。
  - ✓ 実際にご対応いただける方について、記入してください。
- その他特記事項がある場合は、こちらに記入してください。

## その他

- 農林水産大臣名はその時点での大臣の氏名を記載して下さい。  
(「農林水産大臣殿」と記載されているものがあります。)
- 収入印紙は必ず貼付した状態で提出して下さい。  
(別添された収入印紙を当所職員が貼付することはできません。)
- 収入印紙の貼付場所は、所定の位置に貼れない場合には申請書の空きスペースのどこでもかまいません。
- 収入印紙は絶対に消印をしないでください。

## (2) 品目の製造管理及び品質管理に関する資料について

### ①製造販売承認申請及び事項変更承認申請に係る適合性調査の場合

- 同時に申請された製造販売(承認事項変更)承認申請書の写し

### ②定期適合性調査の場合

- 直近の製造販売承認申請書または事項変更承認申請書、もしくは軽微変更により整備された承認申請書

- ✓ 製品標準書など、追加資料をいただく場合があります。
- ✓ 承認申請書本体及び別紙や別紙規格なども添付が必要です。
- ✓ **参考資料ではなく、正式な添付資料です。必ず添付してください。**

### (3) 製造所の製造管理及び品質管理に関する資料について

- 申請品目が受けた過去の適合性調査結果通知書
  - 調査実績がない場合には必要ありません。
- ✓ 参考資料ではなく、正式な添付資料です。必ず添付してください。

## (4) 動物用医薬品GMP適用報告書について

- 申請品目の製造に関与する製造所でGMPが適用されるすべての製造所を記入してください。
- 事項変更承認申請に係る適合性調査の場合で、  
前回の適合性調査申請時から、責任者や組織などの変更がない製造所については、「○年○月○日提出の資料と変更がないため資料を添付しない」旨、製造所の資料欄に記入することで、添付を省略できます。
- 複数の含量違いの品目を同時に申請される場合には、「同時に申請の○○(○mg錠)と同一のため省略する。」旨、製造所の資料欄に記入することで、資料の添付を省略することができます。

## (5) GMP適用報告書に添付する資料について

- ①製造所の名称及び住所、製造業者の名称及び住所、許可若しくは認定番号、許可若しくは認定年月日、製造工程を記載した資料
- ②製造管理者、製造管理責任者及び品質管理責任者の関係がわかる組織図及び責任者の職歴、所属がわかる資料
- ③医薬品GMP省令点検表
- ④認定外国製造業者の場合、製造所がある国の政府が発行したGMP適合性調査結果通知書に該当する書類又は、それに代わる書類

①製造所の名称及び住所、製造業者の名称及び住所、許可若しくは認定番号、許可若しくは認定年月日、製造工程を記載した資料

- 製造工程はブロックフローチャートで、どの工程をどの製造所が担当しているかがわかる資料としてください。

②製造管理者、製造管理責任者及び品質管理責任者  
(医薬品) の関係がわかる組織図及び責任者の職歴、  
所属がわかる資料

- 組織図は、製造管理者、製造管理責任者及び品質管理責任者の関係がわかるような図としてください。
- 職歴とは、その役職を遂行するのに足りる要件と考えられる経歴(職歴及び学歴)を記載してください。
  - 社内での任命基準と重なるもの。
  - 薬剤師の資格など。

### ③医薬品GMP省令点検表

- 自己点検は、省令により製造所ごとに少なくとも年1回は実施することとされているため、適合性調査申請の際には、1年以内に実施された最新の点検表を添付してください。
- 複数の品目について、まとめて自己点検をしていただいた結果として記入いただいても差し支えありません。
- 製造所に該当しない項目につきましては、備考欄に該当しない旨を記載して下さい。
- チェック欄、備考欄共に空欄としないでください。特に7-2-チ及び9-1-ホについては、空欄での回答が目立ちます。チェック項目に該当しない場合には、備考欄に該当しない旨を記載してください。

④ 認定外国製造業者の場合、製造所がある国の政府が発行したGMP適合性調査結果通知書に該当する書類

- 外国製造所については、所在国におけるGMP適合性調査結果通知書に該当する資料の添付が必要です。
- 政府による証明書がない場合は、外国製造所の長の方によるGMPを遵守して製造を行っている旨の誓約書を添付してください。