

会員各社 代表者 各位

日本ジェネリック製薬協会

ジェネリック医薬品の信頼性確保に関する対応について

平素は協会運営に関しご協力をいただき厚く御礼申し上げます。

さて、直近のジェネリック医薬品においては、原薬取違による回収や製造販売承認書に記載されていない製造等に起因する回収に端を発する安定供給問題など、医療関係者の信頼を大きく棄損する問題に発展しております。

一方、昨年 12 月 28 日には会長通知により会員各社の取り組み等を報告頂くとともに、本年 1 月 26 日、27 日には第 1 回 総括製造販売責任者会議を開催し、今後の信頼性確保に関する意見交換が行われたところです。

当該会議では当面の対応として、製造販売承認書に記載されている製造方法等が確実に行われていることを自主的に確認する「製造販売承認書チェック」を行うことが決定しております。当協会 薬制委員会 運営幹事会において検討致しました下記の手順及び別紙のチェックリストをご参照のうえ、各社でチェック手順を工夫いただき、「製造販売承認書チェック」のスケジュールを立案したうえで実施下さい。

会員各社におかれましては、対外的にも今回の「製造販売承認書チェック」が適切に実施されていることを公表できる体制を検討頂き、定期的実施状況及び実施結果を自社ホームページ上で公開する等の透明性を確保した対応が行われるようご検討下さい。なお、各社のホームページで公開される情報については、GE 薬協ホームページから各社の当該情報にリンクできる一括表示等を行うことを予定しています。

記

【「製造販売承認書チェックの手順」】

1. 今回の「製造販売承認書チェック」において使用する製品標準書、製造指図書、記録については、異なるバージョンは存在せず、現時点で正式に GMP

書類として登録されていることを確認する。

2. 「製造販売承認書チェック」は、製造に係る下記の①から③の記載内容を比較・チェックし、相違が無いことを確認する。
 - ① 製造販売承認書の製造方法欄の記載
 - ② 実際に製造を行っている工場で参照している製品標準書（製造実態が把握できる書類であれば、作業マニュアル、SOP も含む）の記載
 - ③ 実際の製造現場の製造指示書及び製造記録書の記載
3. 実施手順としては、別紙のチェックリストの通り、①を基準として、②、③の記載との相違を確認のうえ、当該相違部分を抽出する。
4. 抽出された相違内容については、製造部門とは独立した各社の担当部門（例えば、薬事・薬制部門、開発部門、品質保証部門等）が個別に評価を行い当該相違が齟齬か、製品品質上は問題のない単なる記載上の相違かを判断し、品質保証を担当する部門（例えば、品質保証部）が最終判断を行う。
5. 最終判断により、薬事対応（一部変更申請あるいは軽微変更届）が必要なものについては、薬事・薬制部門が厚生労働省医薬品審査管理課への相談又は医薬品医療機器総合機構（PMDA）の「後発医薬品軽微変更届出事前確認簡易相談」を行い、対応する。

製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検は、平成 28 年 1 月 19 日付通知（薬生審査発 0119 第 1 号）により各社実施されており、製造販売承認書に即した製造の徹底については、平成 28 年 6 月 1 日付通知（薬生審査発 0601 第 3 号、薬生監麻発 0601 第 2 号）により、定期的に相違が無いことを確認することになっています。

今回の「製造販売承認書チェック」手順は、各社上記手順に統一して実施する事といたしますが、平成 28 年に実施された一斉点検において、上記手順と同じ内容・方法で点検が行われており、以後定期的（概ね 1 年毎）に適切な確認が行われている会社については、こうした実績を踏まえ念のためにこれまで実施した点検内容の再確認を行うことを検討下さい。

なお、今回の自主的な確認を行った後には、製造販売承認書と製造実態の齟齬は無いということを十分ご留意ください。

【各社での確認状況の公表方法の留意点】

今回の「製造販売承認書チェック」は、製品毎に相違の確認・評価を行う方法の他、一旦全製品の確認後に全体的に相違の評価を行い、その評価に基づき個別の製品について見直しを行う方法など、単にチェックを行った製品数をもって進捗状況を示すことが困難な場合も考えられます。

そのため、全ての確認チェックが終了するまでのスケジュールを立て、進捗状況をパーセンテージで公表する方法もありますので、ご検討下さい。

【相違が齟齬か相違かの判断基準の概念】

齟齬とは

- ・ 製造実態が製造販売承認書に反映されておらず、反映しようとした場合に一変申請が必要と考えられるもの。即ち、品質、安全性に影響を与える可能性が大であり、事前承認が必要な相違であるもの。

相違（誤記を含む）とは

- ・ 製造実態と製造販売承認書の工程・操作に本質的な差はなく、製造販売承認申請書の作成時に不明確な記載や、誤った記載を行ったものの等であり、品質、安全性には影響するリスクが低いことが確認されており、軽微変更届出（SOP の整備を含む）で修正対応が可能と考えられる相違であるもの。
- ・ 製造所からの変更情報遅延のため、承認内容の更新に遅延が生じてしまったもの。

以上

承認書点検確認チェックリスト

別紙

確認事項：承認書とGMP文書との記載差異
記載箇所：【製造所】列B～K

【製造所】列B～K ★記載方法等注意事項を示しました。下記の点を含め、承認書との差異を確認してください。

項目(数字は表中※印)	注意事項など
【厳禁事項】	一旦差異として報告された事項は対応終了するまでは、行や列の入れ替え等の操作は禁止とする
0: 入力者	・半角数字で入力。 製造所名も記載すること。
1: 対象品目	・全角/半角は承認書の記載に従う。
1: 対象品目	・確認結果が全く同じ場合は、用量違い and/or 剤型違いを複数記載可。
2: 原薬・製剤	・原薬/製剤どちらかを入力。
3: 対象項目	・「成分及び分量又は本質」、「規格及び試験法」、「製造方法」、「別紙規格」等、承認書の項目を入力。
3: 対象項目	・「規格及び試験法」: 承認書に記載の項目が漏れなく記載されているか確認。上乘せ規格は差異(分類:D)として記載。
3: 対象項目	・「規格及び試験法」: 計算式、操作順序も含めた差異を確認。
3: 対象項目	・「製造方法」: 承認書に記載の物質が漏れなく記載されているか確認。
3: 対象項目	・「製造方法」: 承認書に記載の単位操作が順序の差異無く且つ漏れなく記載されているか確認。
3: 対象項目	・「製造方法」: 製造装置名(容量、スクリーン径、スクリーンサイズ等)や包装資材名の記載の差異を確認。
3: 対象項目	・「製造方法」: 自製造所の前/後工程を実施する製造所名は正しいか(自製造所の上下連番・製造所名の確認)。
4: 発生時期	・年月日が明確な場合「YYYYMMDD」: 半角数字で西暦年4桁、月日各2桁を連続入力。年-月、月-日間のピリオドやスペースは不要。
5: 分類	・以下A～Dの内1つを選択。 A: 誤字・脱字／B: 記載漏れ記載省略もしくは簡略／C: 変更手続きの不備／D: その他
6: その他・コメント	・分類(※5)で「D」を選択した場合【D】としてその他内容を記載。
6: その他・コメント	・承認書との記載差異が製造所の意図したものである場合、その根拠や正当な理由を【コメント】として記載。抽出した差異に関する見解(問題の有無など)は不要。
7:	・差異の抽出結果のみを客観的に入力する。主観的な文言の入力はしない。

その他ご案内

- 1. 差異確認結果報告は、指定のスプレッドシートに入力願います(入力のタイミングは任意です)。
- 2. 2週間毎に差異確認結果報告の進捗確認を行います(計画的な点検実施にご協力願います)。

覧表

工場名： 提出日：

		各製造所記入												本社QA記入(1)			開発部記入		本社QA記入(2)					
ID (通番)	ID (工場通番)	入力者 (工場No.) (※0)	入力者 (社員ID) (※0)	対象品目 (※1)	原薬・製剤 (※2)	対象項目 (※3)	発生時期 (※4)	確認された差異 (※7)	承認書の記載 (※7)	製品標準書の記載 (※7)	指図書・記録書(製造・試験)の記載 (※7)	分類 (※5)	その他・コメント (※6)	分類	対応方法等(案)	薬事対応の必要性(案)	左記対応に対するコメント 原案通りで良い場合は○	薬事対応	品質保証部 見解	品証担当 者	確認終了 日	最終結論	薬事対応の時期等	
1				AAAA錠1g 「〇〇〇」			20150603	ジクロロメタンの投入方法が承認書と異なる	[1]『(3. 5kg)』をジクロロメタン『(63kg)』に溶解したものを加え、かき混ぜる。	[1]『(3. 5kg)』をジクロロメタン『(28kg)』に溶解したものを加え、さらにジクロロメタン『(35kg)』を加え、かき混ぜる。		A												
2				BBB錠10mg「〇〇〇」 BBB錠20mg「〇〇〇」			201412頃					D	【D】●●●●											
3				CCC錠100mg「〇〇〇」								B	【コメント】 〇〇〇〇〇											
4																								
5																								
6																								
7																								

承認書（含軽微変更届書）点検結果まとめ

工場名 又は 部門名 を記載

(作成日)

(作成者)

印

販売名	
-----	--

<点検結果まとめ>

対象項目	点検結果		
成分及び分量又は本質	問題なし	要検討	問題あり
製造方法（製剤）	問題なし	要検討	問題あり
製造方法（原薬）	問題なし	要検討	問題あり
貯法及び有効期間	問題なし	要検討	問題あり
製造販売する品目の製造所	問題なし	要検討	問題あり
原薬の製造所	問題なし	要検討	問題あり
特記事項			

<確認>

確認日		確認者	印
特記事項			

承認書（含軽微変更届書）点検チェックリスト

工場名 又は 部門名 を記載

販売名：

【成分及び分量又は本質】

対象資料：最新の承認書 / 軽微変更届出書（平成 年 月 日）

根拠資料：

点検者	所属：		確認者	所属：	
	氏名：			氏名：	
点検日			確認日		
チェック項目			問題なし	問題あり	コメント又は該当箇所
最新の軽微変更届書において、下記項目は直近の承認書と同一の記載であるか（又は整合があるか） 1. 基本単位 2. 分量（単位） 3. 成分（1）配合目的 （2）成分名 （3）分量（単位） （4）規格					
誤字、脱字はないか					
承認書に記載していない添加剤を使用していないか（印刷前下掛け操作を含む）					
製品標準書の成分、標準的仕込量（1 製剤単位当り）及び1 製剤単位量は、承認書と一致しているか					
使用する原薬及び添加剤の規格（テキスト欄等に記載のグレードを含む）は、承認書と一致しているか					
その他気づいた点					
特記事項					

※全体が 1 枚に収まるように印刷して使用して下さい。

承認書（含軽微変更届書）点検チェックリスト

工場名 又は 部門名 を記載

販売名：

【製造方法（製剤）】

対象資料：最新の承認書 / 軽微変更届出書（平成 年 月 日）

根拠資料：

点検者	所属：		確認者	所属：	
	氏名：			氏名：	
点検日			確認日		
チェック項目			問題なし	問題あり	コメント又は該当箇所
製造所名が正しく記載されているか（外部試験機関を含む）					
製造工程の範囲は承認書と一致しているか					
「製造工程の範囲」の下行に記載の製品名は正しいか					
製品標準書、指図書は承認書に記載の成分・標準的仕込み量どおり作成されているか					
承認書に記載の単位操作と製品標準書、指図書に記載の単位操作は一致しているか					
承認書どおりの操作順序か					
承認書どおり製造装置（機器名、容量、スクリーン径、スクリーンサイズ等）を使用しているか					
承認書どおりパラメーター管理（温度、硬度、時間等）を行っているか					
承認書どおり工程管理（項目、機器、範囲等）を行っているか					
承認書どおり包装資材を使用しているか					
製造方法参考資料と承認書本文の記載は同じか					
製造方法参考資料の注釈が適切に記載されているか					
製造工程流れ図は承認書本文と整合しているか					
誤字・脱字はないか					
その他気づいた点					
特記事項					

承認書（含軽微変更届書）点検チェックリスト

工場名 又は 部門名 を記載

販売名：

【製造方法（原薬）】

対象資料：最新の承認書 / 軽微変更届出書（平成 年 月 日）

根拠資料：

点検者	所属：		確認者	所属：	
	氏名：			氏名：	
点検日			確認日		
チェック項目			問題なし	問題あり	コメント又は該当箇所
①全般的事項 ・製造所名が正しく記載されているか（外部試験機関を含む） ・製造所のルートは正しいか ・誤字・脱字はないか					
②MFを引用している製造所 ・MF登録情報は正しく記載されているか ・製造方法欄に記載されているMF番号情報は成分及び分量又は本質欄、原薬の製造所欄と整合があるか					
③MFを引用していない製造所					
製造工程の範囲は承認書と一致しているか					
「製造工程の範囲」の下行に記載の原薬名は正しいか					
製品標準書、指図書は承認書に記載の成分・標準的仕込み量どおり作成されているか					
承認書に記載の単位操作と製品標準書、指図書に記載の単位操作は一致しているか					
承認書どおりの操作順序か					
承認書どおり製造装置（機器名、容量、スクリーン径、スクリーンサイズ等）を使用しているか					
承認書どおりパラメーター管理（温度、硬度、時間等）を行っているか					
承認書どおり工程管理（項目、機器、範囲等）、原料管理を行っているか					
承認書どおり包装資材を使用しているか					
製造方法参考資料と承認書本文の記載は同じか					
製造方法参考資料の注釈が適切に記載されているか					
製造工程流れ図は承認書本文と整合しているか					
その他気づいた点					
特記事項					

※全体が1枚に収まるように印刷して使用して下さい。

承認書（含軽微変更届書）点検チェックリスト

工場名 又は 部門名 を記載

販売名：

【貯蔵方法及び有効期間】

対象資料：最新の承認書 / 軽微変更届出書（平成 年 月 日）

根拠資料：

点検者	所属：		確認者	所属：	
	氏名：			氏名：	
点検日			確認日		
チェック項目			問題なし	問題あり	コメント又は該当箇所
誤字、脱字はないか。					
承認書に規定されている「貯蔵方法」と製造実態に齟齬がないか。					
承認書に規定されている「有効期間」と製造実態に齟齬がないか。					
その他気づいた点					
特記事項					

※貯蔵方法及び有効期間欄が空欄の場合、「貯法：室温保存、有効期間：3年（以上）」に読み替えてチェックを行う。

承認書（含軽微変更届書）点検チェックリスト

工場名 又は 部門名 を記載

販売名：

【製造販売する品目の製造所】

対象資料：最新の承認書 / 軽微変更届出書（平成 年 月 日）

根拠資料：

点検者	所属：		確認者	所属：	
	氏名：			氏名：	
点検日			確認日		
チェック項目			問題なし	問題あり	コメント又は該当箇所
製造方法欄に記載されている製造所と比較して過不足はないか（外部試験機関を含む）					
下記項目は製造業許可証（又は外国製造業者認定証）の記載と整合があるか。※1 1. 名称 2. 国名コード 3. 所在地 4. 許可番号又は認定番号 5. 許可年月日又は認定年月日※2					
「許可区分又は認定区分」は正しく選択されているか					
その他気づいた点					
特記事項					

※1 製造業許可・外国製造業者認定がない場合、自社記載ルールに基づき記載されているか。
 ※2 最新の許可年月日又は認定年月日に更新されているかどうかは問わない。

承認書（含軽微変更届書）点検チェックリスト

工場名 又は 部門名 を記載

販売名：

【原薬の製造所】

対象資料：最新の承認書 / 軽微変更届出書（平成 年 月 日）

根拠資料：

点検者	所属：		確認者	所属：	
	氏名：			氏名：	
点検日			確認日		
チェック項目			問題なし	問題あり	コメント又は該当箇所
製造方法欄に記載されている製造所と比較して過不足はないか（外部試験機関を含む）					
下記項目は製造業許可証（又は外国製造業者認定証）の記載と整合があるか。※ ¹ 1. 名称 2. 国名コード 3. 所在地 4. 許可番号又は認定番号 5. 許可年月日又は認定年月日※ ²					
「許可区分又は認定区分」は正しく選択されているか					
その他気づいた点					
特記事項					

※¹ 製造業許可・外国製造業者認定がない場合、自社記載ルールに基づき記載されているか。
 ※² 最新の許可年月日又は認定年月日に更新されているかどうかは問わない。

購入原薬に関する調査票(ルート確認用)

以下の情報のご提供に関し、ご協力の程よろしくお願い致します。(1 原薬に付き 1 シートで作成下さい、複数頁になっても構いません)。正確にご記入ください。

1. 名称等

原薬名称(一般名)	例) 2xxMFxxxxxxxx(Hx.x.x 登録、x 回目)		
販売名(MF 登録名)			
MF 情報	登録番号、登録日、何回目登録、MF の記載範囲		
製造メーカ 正式名称*1	①	どの製造所が MF 内に記載されているか下記 2. の実施工程と併せご記入下さい*3	MF に記載されているか否か
	②		
	③		
	④		
	⑤		
	⑥		
試験依頼施設*2 名称	a)		
	b)		
	c)		
納品ルート	例)①→②→①→自社、①→②→④→⑤→自社、①又は②→③→自社 等		
MF 国内管理人			
上記製造所以外の場合で包装・表示等の製造行為を行っていますか?		行っていない	行っている

2. メーカ情報(製造所関係): 1. の番号と合せてご記入ください

No.	許可(認定)証番号	区分	発効日	記載*3	備考
①				実際の工程をご記入下さい、MF 外の製造所については許可(認定)区分ではなく実際の工程を記載して下さい。 記載*3 例)表示、小分け、保管、試験等	
②					
③					
④					
⑤	どの製造所(番号)の外部試験施設かもご記入下さい				
⑥					
No.	委託内容	関連		記載*3	備考
a)					
b)					
c)					

*1: 工程の一部委託等で製造に関与している、及び販路上通過する製造(保管)場所全てを御記載下さい(卸免許の場合その旨記載下さい)。
 *2: 試験施設等、御社・上流工場外に外注分であれば併せて記載願います。
 *3: MF 外の製造所は許可(認定)区分ではなく実際の工程を記載してください。MF の中に含まれるか(記載されているか)否か等もご記入下さい。

以上の情報を提示いたします。

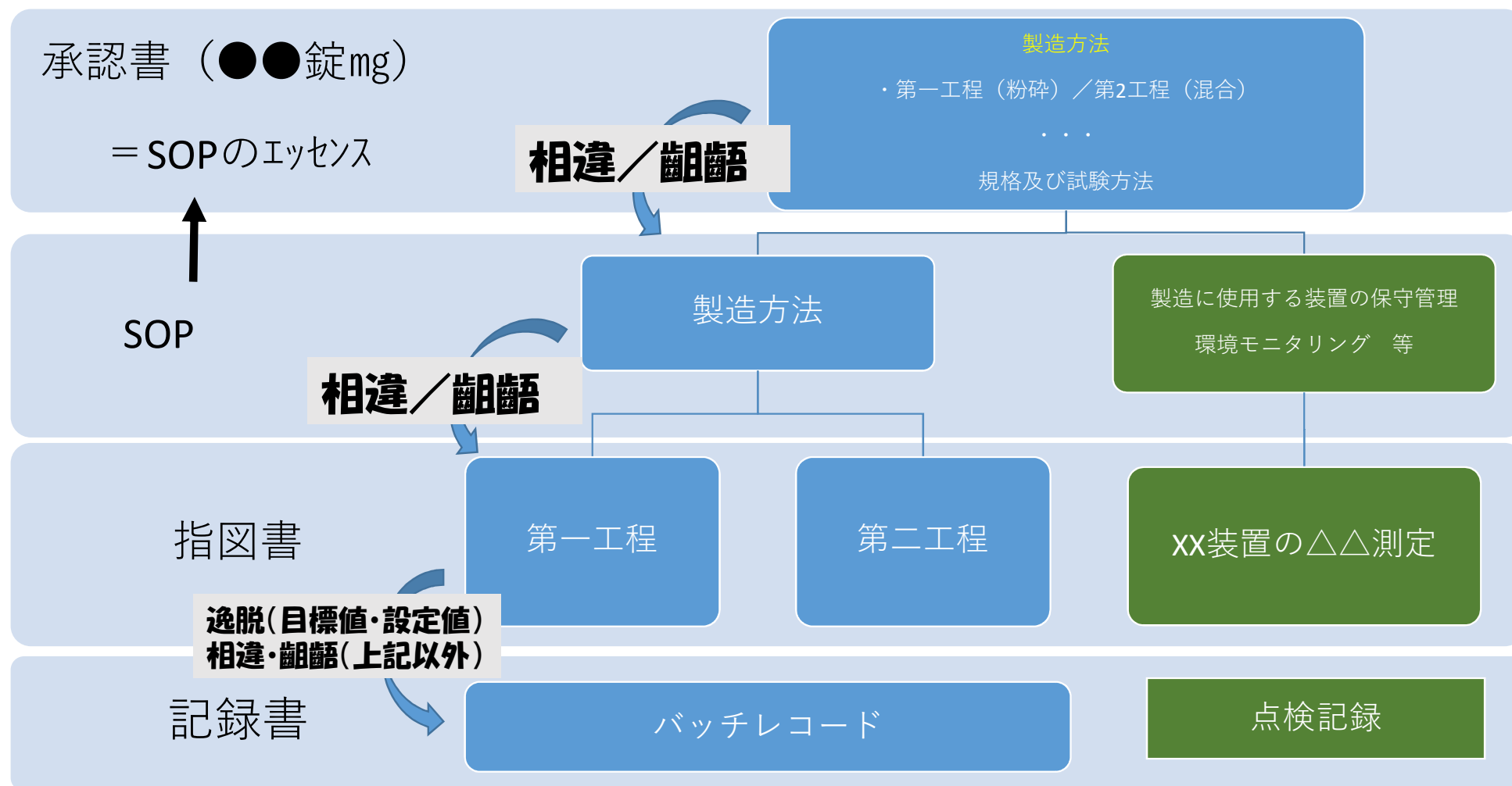
連絡先:

年月日 (御社名)

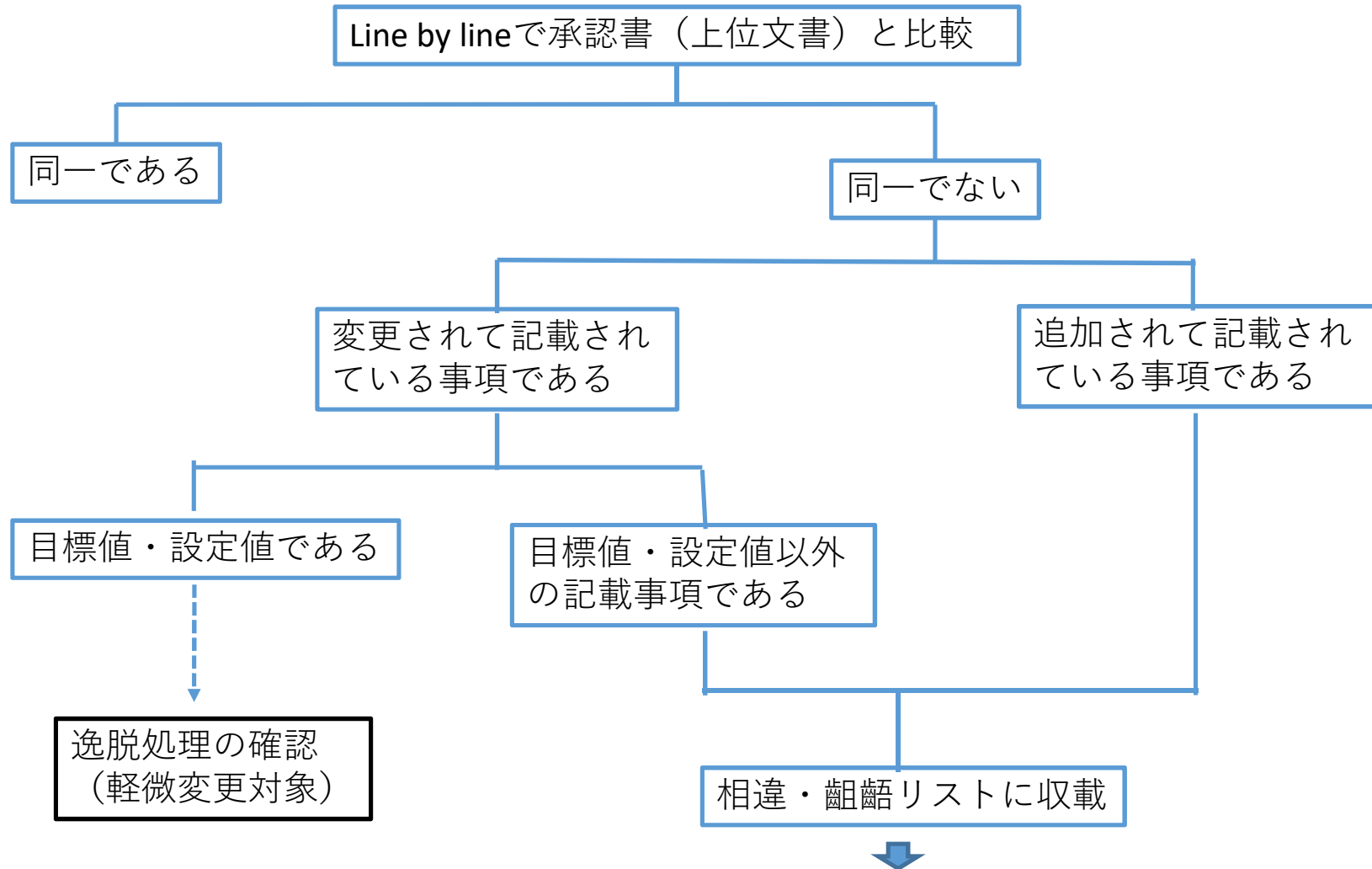
作成者:

印

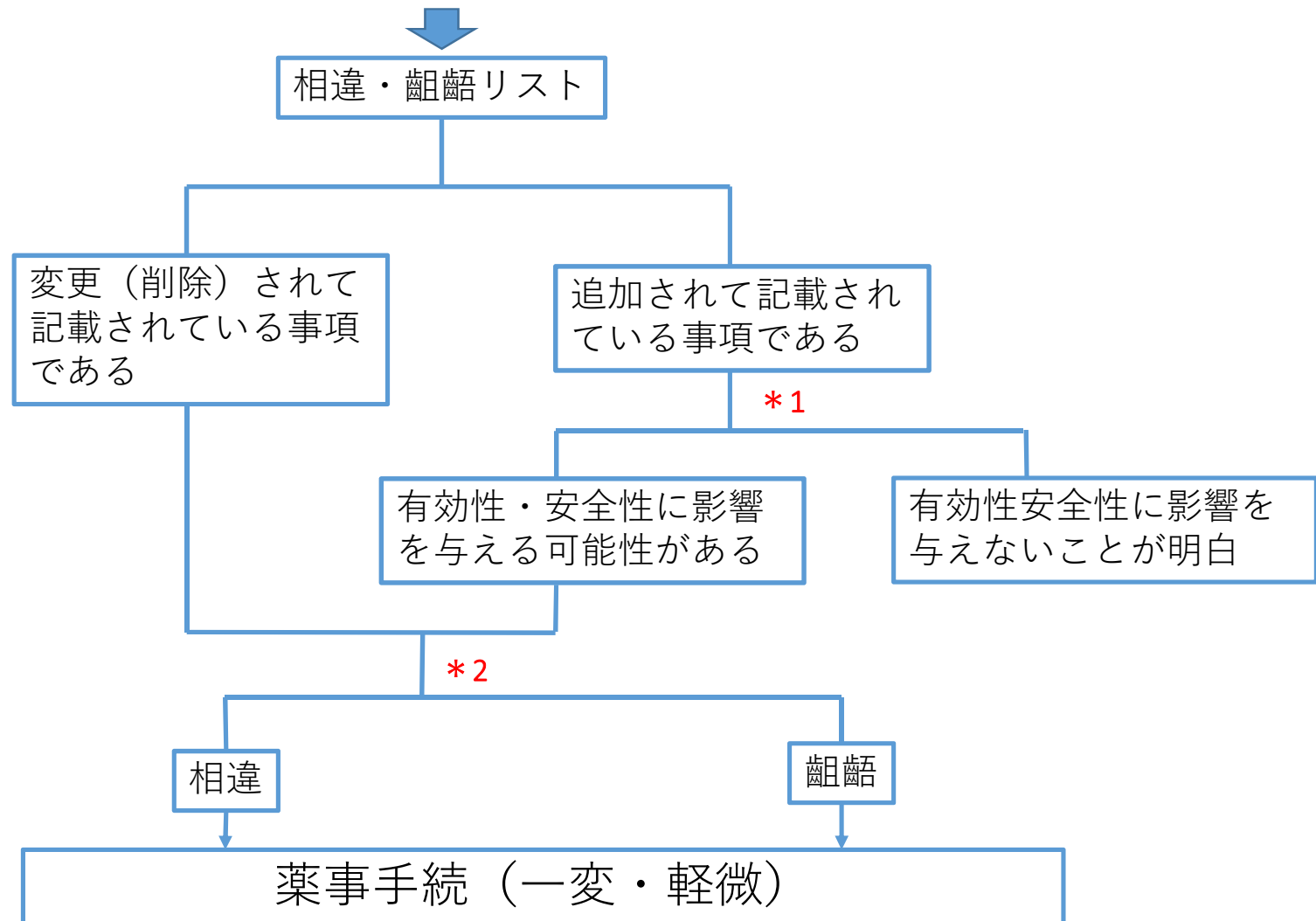
品質文書体系と相違・齟齬・逸脱



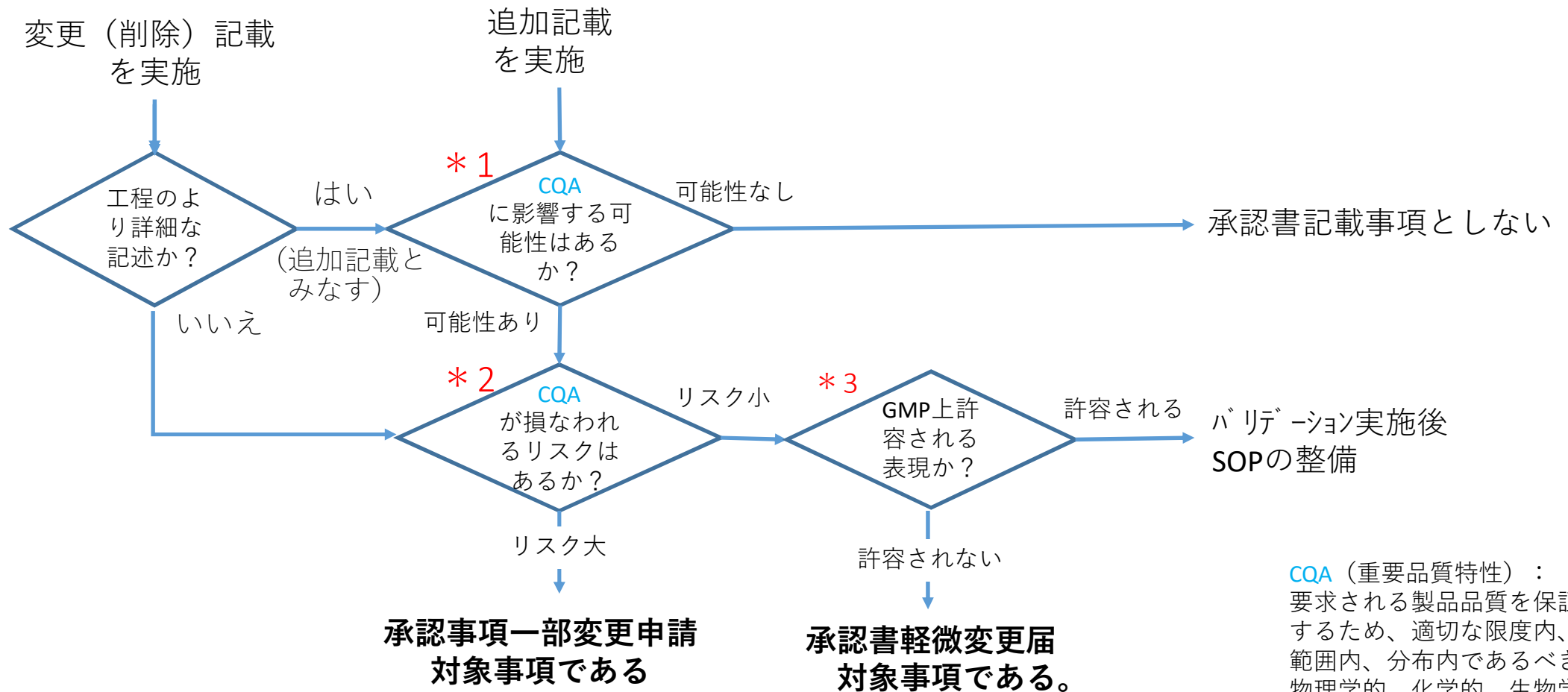
実施手順 1 リスト収載



実施手順 2 「相違」・「齟齬」の判断



相違・齟齬リスト記載事項の取扱い



*3：GMP事例集

CQA（重要品質特性）：
要求される製品品質を保証するため、適切な限度内、範囲内、分布内であるべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質（ICH Q8）