

平成23年2月3日（木）
第11回医薬品品質フォーラムシンポジウム
ヤクルトホール

GQP調査の概要と今後の課題について
「大阪府におけるGQP指導について」

大阪府健康医療部薬務課
医薬品生産グループ
嶋田 慎一

本日の内容

1. 大阪府のGQP指導行政の概要
2. 改正薬事法施行後5年間のGQP調査の概要及び指摘事項
3. 平成22年以降の新たなGQP調査の概要
4. 今後の課題

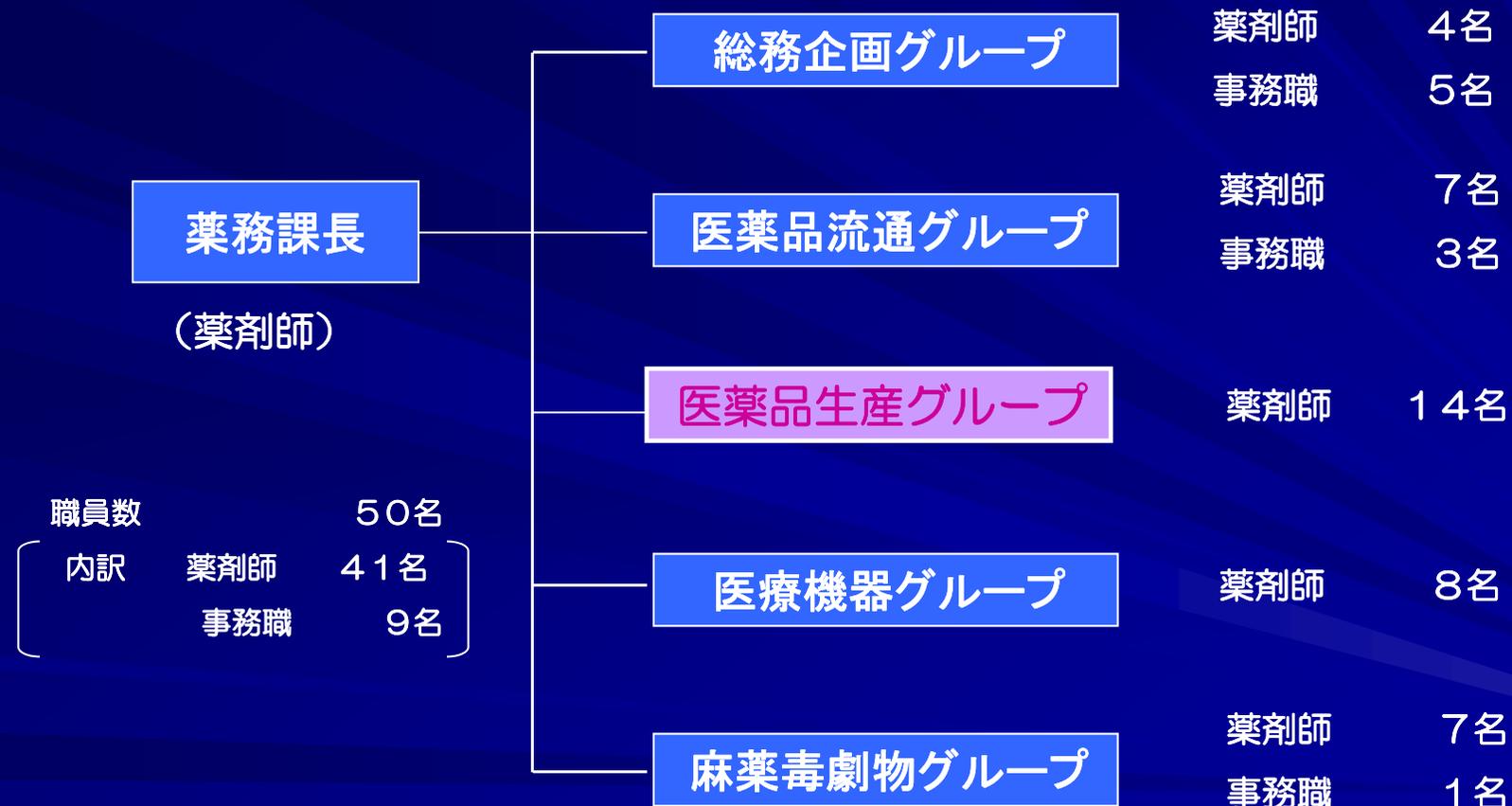
1. 大阪府のGQP指導行政の概要

大阪府のGQP/QVP調査体制

調査実施部署名称	医薬品・ 医薬部外品 ・化粧品	医療機器・ 体外診断薬
健康医療部薬務課医薬品生産G	14名 (専従6名)	—
健康医療部薬務課医療機器G	—	8名 (専従3名)
茨木保健所生活衛生室薬事課	6名	
四條畷保健所生活衛生室薬事課	5名	
藤井寺保健所生活衛生室薬事課	5名	
泉佐野保健所生活衛生室薬事課	4名	

「大阪府健康医療部薬務課」組織図

平成22年4月1日現在



GQP関連経過

- 平成16年9月22日 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令
(以下「GQP省令」という。)公布(※)
- 平成16年9月22日 GQP省令施行通知(※1)
- 平成17年3月17日 GQP事例集≪2005年3月≫(※2)
- 平成17年3月30日 改正GMP省令運用通知(※3)
(「GQP省令条項別適合性評価基準」を含む。)
- 平成17年4月1日 GQP省令施行【製造販売業の許可要件】
- 平成17年6月** **大阪府のGQP/GVP調査の開始**
【製造販売業立入調査計画・平成17~21年度】
- 平成22年8月** **新たな大阪府のGQP/GVP調査の開始**
【製造販売業立入調査計画・平成22~26年度】
- 平成22年10月21日 コンピュータ化システム適正管理ガイドライン通知(※4)
(GMPの適用される医薬品等の品目に平成24年4月1日から適用)

- ※ 厚生労働省令第136号
- ※1 薬食発第0922001号 厚生労働省医薬食品局長通知
- ※2 事務連絡(厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課)
- ※3 薬食監麻発第0330001号 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知
- ※4 薬食監麻発1021第11号 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知

大阪府内の製造販売業の業態数

(平成22年4月1日現在)

業 態	件 数
第1種医薬品製造販売業	38
第2種医薬品製造販売業	138
医薬部外品製造販売業	237
化粧品製造販売業	518
第1種医療機器製造販売業	60
第2種医療機器製造販売業	117
第3種医療機器製造販売業	136
合 計	1,244

【参考】大阪府ホームページ掲載

「大阪府におけるGQP／GVP指摘事項ノート」

<http://www.pref.osaka.jp/yakumu/gvpgqp/index.html>

医薬品・医薬部外品・化粧品のGVP・GQPについて

(4) 大阪府におけるGQP/GVP指摘事項ノート

行政側と企業側の双方でのGQP／GVP情報の共有化に関する検討を行い、他の製造販売業者にも参考となるような指摘事項の事例を匿名化した上で集約し、指摘の背景、根拠等を加味し、情報共有化のためのツールを作成した。

2. 改正薬事法施行後5年間のGQP調査 の概要及び指摘事項 【製造販売業立入調査計画・平成17～21年度】

大阪府における改正薬事法施行後5年間の 医薬品等製造販売業立入調査の状況

項目	17年度	18年度	19年度	20年度	21年度
医薬品製造販売業 実地調査	 全施設調査	 2年間で全施設調査	 2年間で全施設調査		
医薬部外品製造販売業 実地調査	 2年間で全施設調査	 3年間で全施設調査	 3年間で全施設調査		
化粧品製造販売業 実地調査	 2年間で全施設調査	 3年間で全施設調査	 3年間で全施設調査		

調査目的の変遷

平成17年度【1巡目】 医薬品等製造販売業の立入調査要領	平成18・19年度【2巡目】 医薬品製造販売業の立入調査要領	平成20・21年度【3巡目】 医薬品製造販売業の立入調査要領
1. 目的 薬事法改正により新たに創設された製造販売業の許可要件である「品質管理(GQP)」及び「製造販売後安全管理(GVP)」が適切に実施されるよう推進し、 実施状況の把握を行うために立入調査を行う 。以下略	1. 目的 平成17年度の調査結果を基に、製造販売業の許可要件である「品質管理(GQP)」及び「製造販売後安全管理(GVP)」の運用状況の確認を行うことにより、医薬品製造販売業の制度の定着の促進を図るとともに、 適正かつ円滑な運用の確保を図る 。以下略	1. 目的 平成18・19年度の調査結果を踏まえ、製造販売業者における「品質管理(GQP)」及び「製造販売後安全管理(GVP)」の運用について、引き続き適正かつ円滑に実施されていることの確認を行うとともに、 その継続的な運用の促進を図る 。以下略
<h2>体制面</h2>	<h2>運用面(連携)</h2>	<h2>継続性</h2>

調査内容の変遷

平成17年度【1巡目】 調査方針	平成18・19年度【2巡目】 調査品目の選定方針の導入	平成20・21年度【3巡目】 MF登録製造業者に対する管理 監督状況の確認
<ul style="list-style-type: none"> ■ GQP/GVP省令の各条項に基づく調査が基本であるが、重点的に調査すべき項目を設定した。(※調査の効率性と透明性の確保の観点から、その後の調査でも踏襲している。) ■ 調査項目のうち、手順書等は整備されているものの実績がないために、実施結果や記録の確認ができない項目については、平成18年度以降の調査において、フォローアップする。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 製造販売品目の中から、品質上でのリスクの高い品目(以下「調査品目1」という。)と平成17年度の立入調査以降にあらたに取決めを締結した品目(以下「調査品目2」という。)の中からそれぞれ1品目、合計2品目を選定することを原則とする。 ■ 調査品目1の選定にあたっては、原則は次の選定基準の最上位ランクの品目を選定する。 <p style="text-align: center;">【※次のスライド参照】</p>	<p>～調査票より～</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 定期的な確認が未実施のMF登録製造業者に対し、製造方法等のMF登録事項に係る変更の連絡を受ける手順となっているか。(はい/いいえ) ■ MF登録事項に係る変更の連絡を受けた事例がある場合、その対応は適切か。(はい/いいえ/事例なし) ■ 製造販売業者自らが実施している、当該業者に対する管理監督方法を確認し、下記にその内容を記載すること。 <p>回答例) 定期的に連絡を取り、変更のないことを確認している。</p>

【参考】製造販売品目の調査における選定基準【2巡目】

- ・ 第1種医薬品製造販売業者の場合
 - ①生物由来医薬品 > ②無菌 > ③一般（新医薬品） > ④一般（③以外のもの）
- ・ 第2種医薬品製造販売業者の場合
 - ⑤スイッチOTC > ⑥無菌（点眼剤等） > ⑦一般（⑤以外のもの）
- ・ 共通
 - ⑧その他（重篤な健康被害の発生があった品目等）

注）「無菌」とは、薬事法施行規則第26条第1項第3号の医薬品、「一般」とは同条第1項第4号及び第5号の医薬品が該当する。

※リスクベースの観点から、調査品目を選定する。

GQP指摘事項の傾向

平成17年度 【1巡目】	平成18・19年度 【2巡目】	平成20・21年度【3巡目】
<ul style="list-style-type: none"> ■ 手順の整備を中心に確認したため、実際の業務内容を手順へ規定してもらうことや、新制度と整合させるために記録様式を変更してもらう内容が多かった。(6条関係) ■ 品質標準書の未作成、取決めの未締結の内容が多かった。(5条・7条関係) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 手順書と実際の記録との整合性を確認したことから、品質保証部門の本質部分の「適正な製造管理及び品質管理の確保」や「市場への出荷の管理」に関する内容が多かった。(9条・10条関係) ■ 前回に引き続き、一部の製造業者等との取決めの未締結の内容が多かった。(7条関係) ■ 出荷先等の市場への出荷に関する記録の記載不備の内容が多かった。(9条関係) ■ 定期的な確認が未実施の内容が多かった。(10条関係) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 定依然、取決めの未締結によるものが多かった。(7条関係) ■ 市場への出荷の可否の決定を行う製造業者への定期的な確認の実施が不明確な事例が多く見られた。(9条関係) ■ 適正な製造管理及び品質管理の確保については、主にMF関連及び変更連絡関連の指摘が多かった。(10条関係) ■ 重点監視項目とした教育訓練、自己点検に関する指摘事項も見られた。(13条・14条関係) ■ 文書管理(特に配布管理)の運用に関する指摘事項が多かった。(16条関係)

1巡目・指摘事項の具体事例

GQP16条関係（文書及び記録の管理）

- 自己点検記録の保存期限について、一律に5年間と規定しているが、生物由来製品の製剤については、10年間＋有効期間の保存を満たすように規定を改定してください。

※自己点検記録は品目の別（生物由来製品等）により保存期間が異なる。

自己点検については、運用面を中心に確認する！

2巡目・指摘事項の具体事例

GQP7条関係（製造業者等との取決め）

- 製造業者との取決めのうち、未締結のものは早急に締結してください。（※1）
- 製造業者等との取決めのうち、自社製造所についても取決めに準ずる形で文書を規定してください。（※2）

※1 一部の製造業者等との取決めが未締結の場合がある。
（特に海外の原薬製造業者等）

※2 同一法人の製造所は管理規定で対応しているが、当該製造所が実施すべき内容（改善対応の方法等）が規定されていない等の場合がある。

2巡目・指摘事項の具体事例

GQP9条関係（市場への出荷の管理）

- 市場への出荷の可否の決定業務を委託する製造業者に対しては、定期的な確認のためのチェックリスト(GMP自己点検)に確認項目を設ける等、当該業務を定期的に確認できるようにしてください。
- 出荷先等市場への出荷に関する記録において、出荷先・所在地を明確にしてください。(※)

※遡及可能なシステムがあり、手順化がされていれば、「所在地」の記録を省略できる場合がある。(顧客名簿等の活用)

2巡目・指摘事項の具体事例

GQP10条関係

(適正な製造管理及び品質管理の確保)

- 定期的な確認については、実地調査で行うことを手順書に規定しているが、現状は書面調査も実施していることから、その旨を手順書に規定してください。
- 書面調査の場合においても、品質保証責任者等の評価結果の記録を残してください。(※)

※書面(GMP証明書、第3者の監査結果、GMP自己点検結果等)入手のみをもって完結しないこと。

2巡目・指摘事項の具体事例

GQP14条関係（教育訓練）

- 総括製造販売責任者の教育訓練記録を作成してください。
- 教育訓練について、講習会に参加する等外部においても教育訓練を実施した際は記録を作成してください。

3巡目・指摘事項の具体事例

GQP10条関係

(適正な製造管理及び品質管理の確保)

- MF登録原薬の製造業者における変更事項の把握について、契約に基づく受動的な姿勢に留まらず、能動的・定期的に変更の有無を確認することを推奨します。**【推奨事項】**

※MF登録原薬は、製造方法の詳細事項が製造販売業者に明らかにされていないため、手違い等により、過去には変更があっても製造販売業者にその事実が知らされなかった事例があった。

3巡目・指摘事項の具体事例

GQP13条関係（自己点検）

- 自己点検において、「適・要改善」として記載している各項目について、その評価の対象とした業務記録等を明記することを推奨します。**【推奨事項】**

※自己点検記録のチェックリスト中に対象となる法令条文とそれに対する適否判定のみが記載されており、その判断の根拠について全く触れられていない記録となっていた。

3巡目・指摘事項の具体事例

GQP14条関係（教育訓練）

- 教育訓練において、その実施結果について評価を行い、その記録に残すことを推奨します。**【推奨事項】**

※教育訓練は、記録の作成だけでなく、その実施結果における参加者の理解度等を評価（必要な再教育措置を含む）し、記録することを推奨します。

3. 平成22年以降の新たなGQP調査の概要 【製造販売業立入調査計画・平成22～26年度】

平成22年度以降の調査方針

- 製造販売業者に対する立入調査については、業許可更新時に実施する。ただし、第1種医薬品については、リスクベースの観点から、2年間ごとに立入調査を実施する。

	22年度	23年度	24年度	25年度	26年度
第1種医薬品製造販売業の立入調査	2年に一度		2年に一度		
第2種医薬品・医薬部外品・化粧品製造販売業の立入調査(許可更新)	許可更新の際に調査(5年間で全施設調査)				

平成22～26年度 医薬品製造販売業の立入調査要領

目的	重点確認内容
<p>平成20・21年度の調査結果を踏まえ、製造販売業者における「品質管理(GQP)」及び「製造販売後安全管理(GVP)」の運用について、<u>引き続き適正かつ円滑に実施されていることの確認を行い、GQP及びGVPに係る各省令への適合性を評価する。</u></p>	<p>1)平成20・21年度に実施した医薬品製造販売業の立入調査における指摘事項の改善状況等を確認する。</p> <p>2)品質管理業務及び製造販売後安全管理業務について、総括製造販売責任者、品質保証部門(品質保証責任者)及び安全管理統括部門(安全管理責任者)が適正かつ円滑に連携を図り、各手順書等に従い、適切に実施していることを記録等より確認する。<u>特に第1種の記録等については、GQP省令では、いわゆるバイオ製剤等の製造工程でのリスクの高い品目、GVP省令では、安全確保措置を実施した品目を優先する。</u></p>

【新たな調査内容】

「品質システムに対しての経営陣のコミットメント」及び「薬害教育等」の取り組み状況を確認し、製造販売業者が前向きに取り組むべき内容として奨励する。

2. 品質システムに対しての経営陣のコミットメントの確認

■ 経営陣は以下のことを実施しているか。(はい/いいえ)

ICH Q10

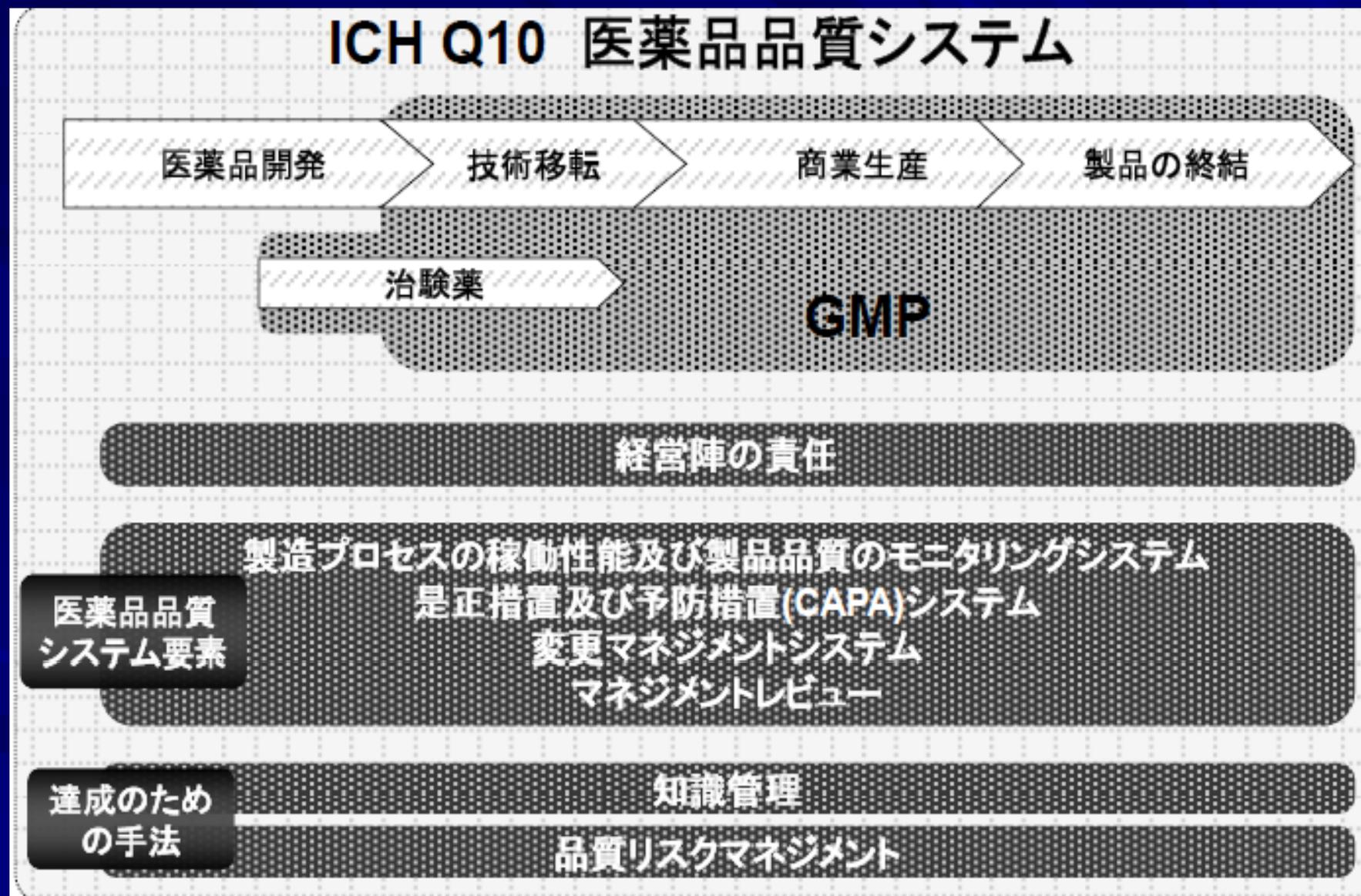
- (1) 実効性のある医薬品品質システムの設計、実施、モニタリング及び維持に参画すること
- (2) 医薬品品質システムに対する、強力で目に見える形の支持を明確に示し、組織全体における実施を確実にすること
- (3) 品質に関する問題を適切な役職の経営陣に上げるために、適時で有効な情報伝達及び上申プロセスを、確実に存在させること
- (4) 医薬品品質システムに関連する全ての組織ユニットの個々人及び組織全体の役割、責任、権限及び相互関係を規定すること。これらの相互のやりとりが組織の全階層に確実に伝達され、理解されるようにすること。医薬品品質システムのある種の責務を満たす権限を有している独立した品質ユニット／部門は、各極の規制により要件化されている
- (5) 製造プロセスの稼働性能及び製品品質並びに医薬品品質システムに対するマネジメントレビューを実行すること;
- (6) 継続的改善を推奨すること
- (7) 適切な資源をコミットすること

【平成22～26年度 医薬品GQP/GVP調査票(医薬品)より抜粋】

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0129第1号・薬食監麻発0219第1号)

【付属書2 医薬品品質システムモデルの図解】引用



評価・改善指導

【 GQP (GVP) 調査項目を次の4段階に評価し、指導する。】

	調査項目の評価方法	改善方法
1. 評価ランクA (適合)	適切に実施されている場合(現場で直ちに改善される場合を含む。)	指導なし
2. 評価ランクB (軽度の不備)	品質への影響はほとんど問題とならないが、又は、製造販売後安全管理を適切に行う上での支障はまずないと考えられるものの、万全を期すため改善が必要な場合	製造販売業者に対して改善指示書を交付し、原則、2週間以内に改善計画書の提出を求める。
3. 評価ランクC (中程度の不備)	品質への影響を否定できず、基準の運用上、又は、製造販売後安全管理を適切に行う上で支障が生じるおそれがあり、改善が必要な場合	製造販売業者に対して改善指示書を交付し、原則、2週間以内に改善計画書の提出を求め、改善終了後に改善結果報告書の提出を求める。なお、改善結果報告書の受理に際しては改善内容の確認を行う。
4. 評価ランクD (重度の不備)	明らかに基準を満たさない場合	薬事法第12条の2第1号又は同条第2号に該当するものと判断し、「薬事監視指導要領(平成19年3月30日付け薬食発第0330020号厚生労働省医薬食品局長通知)」中の別紙様式1による報告書を徴収し、同要領に基づいて適切な措置又は改善指導を行う。ただし、すみやかに改善が完了する見込みのある場合に限り、上記3. に準じることとする。

適合性評価

- 各項目の評価結果を用いて、以下の判定基準により調査時点における適合状況を分類評価する。
- なお、「要改善」の場合には業許可の有効期間内に改善が完了しない場合においては、適合状況を「不適合」として評価する。

適合	Aのみの場合。
概ね適合	AとB又はBのみの場合。
要改善	Cが全項目数の半分以下であり、かつ、Dが全くない場合。
不適合	上記のいずれにも該当しない場合。

4. 今後の課題

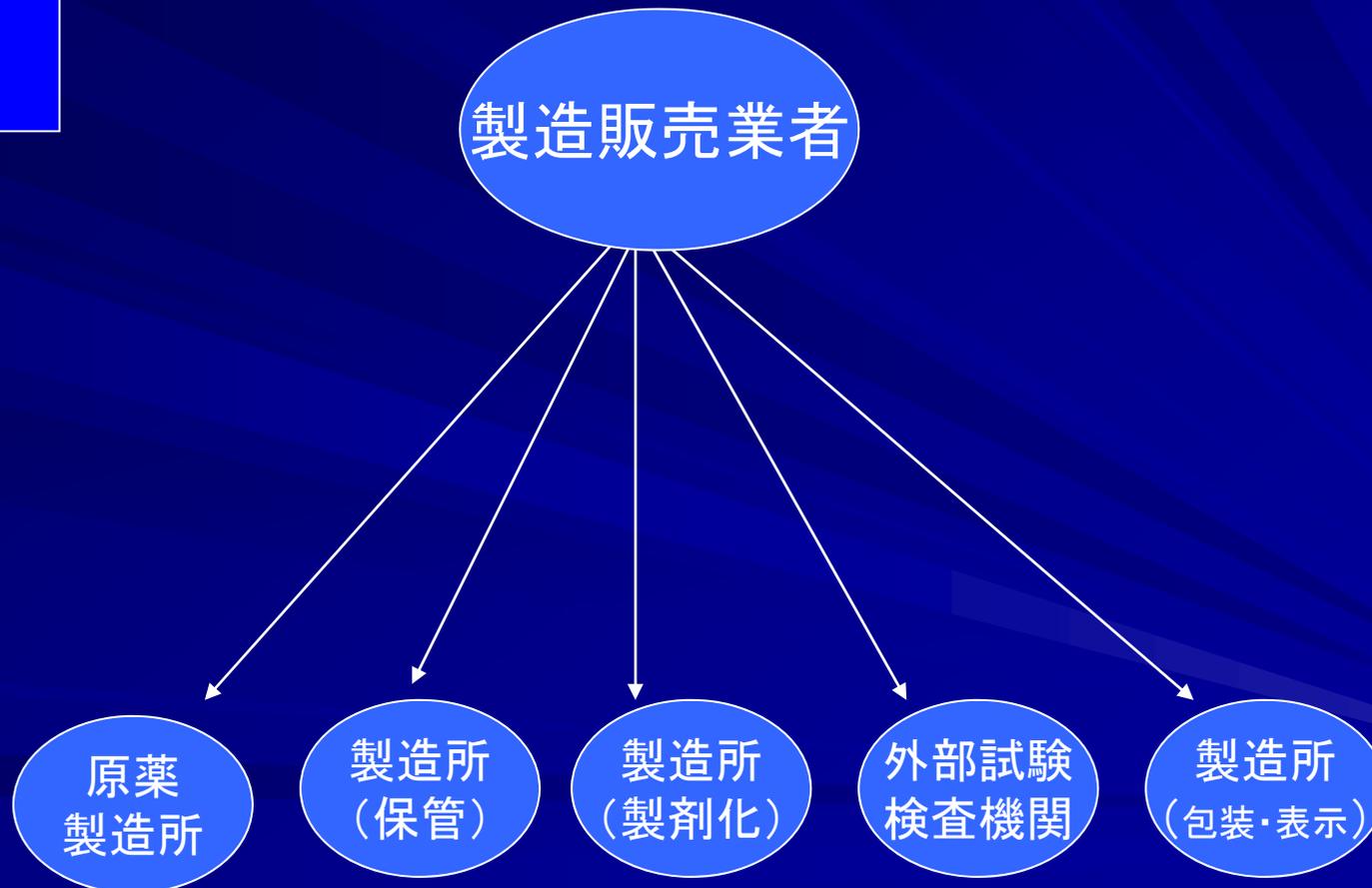
- 全ての対象製造業者等において、取決め締結ができていない。(※特に海外の原薬製造業者、供給契約外の製造業者等)
- 製造業者等との取決めが未締結の場合に、定期的な確認が実施できない。
- 特にバイオ製剤(記録の期間)において、国内GMPと海外GMPとのギャップがあるので、定期的な確認ではその部分にも注意する必要がある。

対応困難な指摘事項の検証が必要！

製造業者等との取決め

原則

→ 取決め



【参考】GQP取決めの要求事項(※対象範囲の拡大)

【H19.6.19事務連絡Q&A2】:原薬の中間体、最終中間体の許可又は認定は不要であるが、取決めは？

Q 化学薬品原薬に関して、承認申請書の製造方法に原薬の製造方法を記載しているが、原薬の中間体や最終中間体を製造する施設は、製造業の許可又は外国製造業者の認定を取得する必要があるか。

A 承認申請書に原薬の中間体や最終中間体の製造方法を記載していても、原薬の中間体や最終中間体を製造し、出荷する施設については、製造業の許可又は外国製造業者の認定は必要ない。

承認書にはこれらの施設を記載することとし、許可(認定)番号は「99AZ666666」、許可(認定)年月日は「平成17年4月1日」とすること。(以下略)

(参考)

【H17.2.10薬食審査発第0210001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 別添1のAの「用語」より】

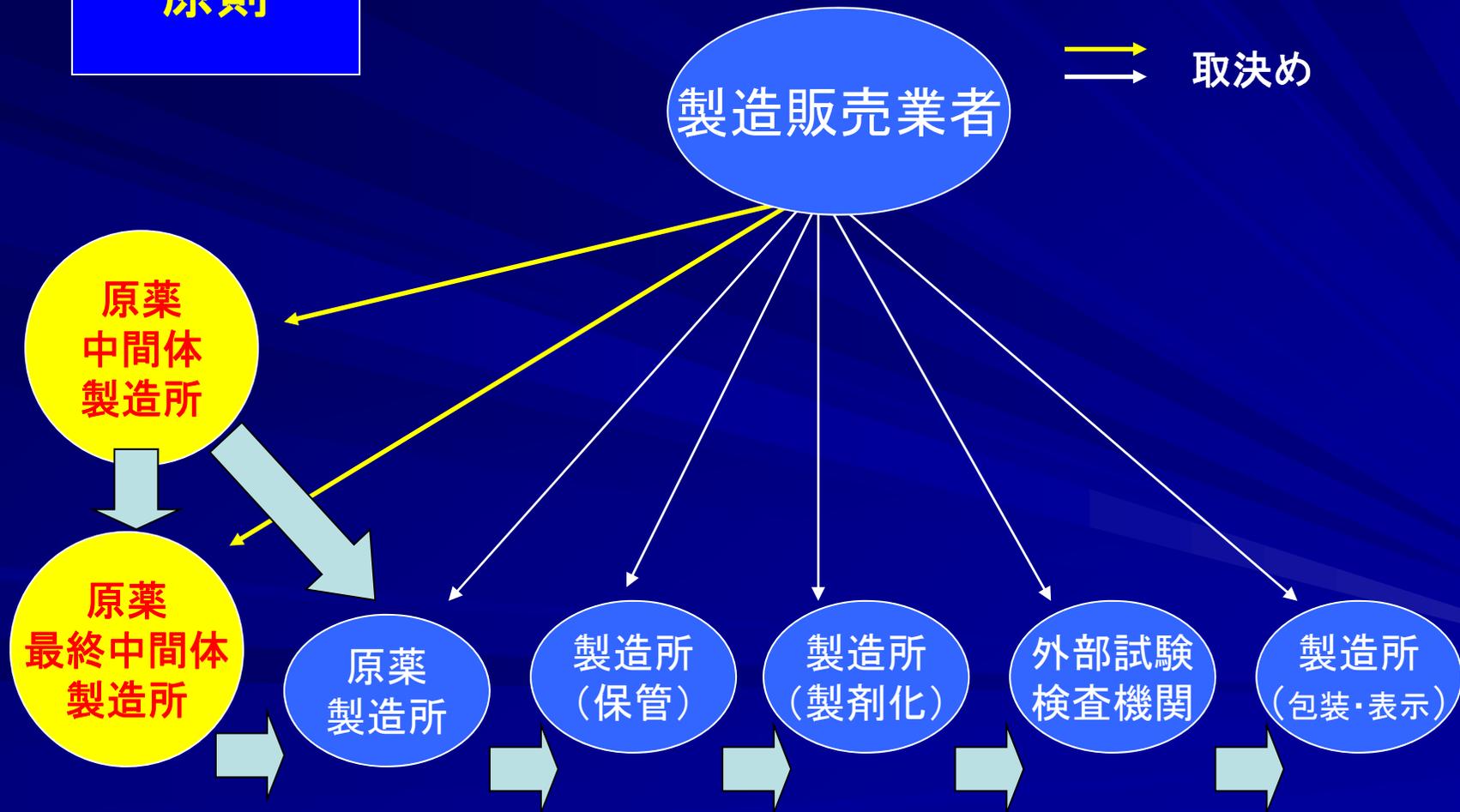
中間体: 化学合成原薬については、原薬合成工程において製造される物質で、原薬になるまでに、分子的な変化を受ける物質。単離される場合、単離されない場合がある。

最終中間体: あと1反応行うことにより原薬が生成される化合物。反応工程は共有結合が形成あるいは切断する反応とし、塩交換反応は含まれない。

製造業者等との取決め

原則

物・情報の流れ
取決め



【参考】GQP取決めの要求事項(※対象範囲の拡大)

【H17.3.17事務連絡・「GQP事例集」】

〔問〕Q7-01 製造業者等と取決めを行わなければならないとあるが、GQP省令の要件としては、市場へ出荷されるもの（いわゆる最終製品）を製造する業者との取決めを求めているのか。また、製造業者等の等には、原薬の製造及び保管業者を含むすべての製造業者も含むのか。

〔答〕 取決めを実施する製造業者等とは、最終製品を製造する製造業者だけではなく、製造業者、外国製造業者、試験検査業務を行う者、設計管理を行う施設（QMS省令第4条第1項の規定に基づく設計管理医療機器に限る。）等製造販売承認書の製造方法欄に記載された者と取決めを行うことを許可要件として求めている。その他の者との取決めの有無については、品質管理のために管理監督を行う必要性を考慮したうえで、製造販売業者として適切に判断すること。

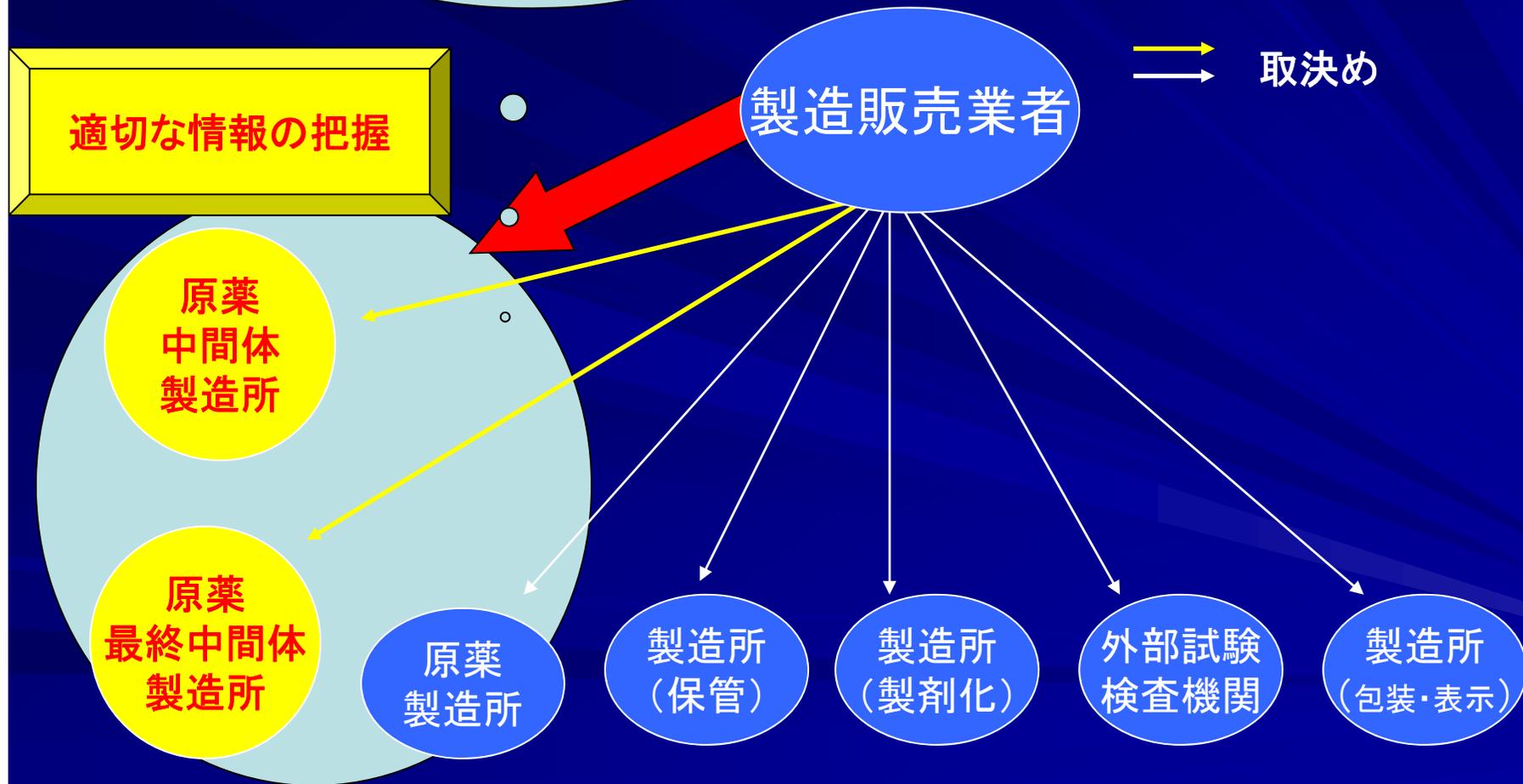
〔問〕Q7-02 原薬の製造業者が、小分けもしくは最終精製のみを行っている業者の場合、その前の工程を行う原料の製造業者とも取決めを行う必要があるか。

〔答〕 当該製品に係る製造販売承認事項としてその製造所が記載されていれば、製造販売業者は取決めを行う必要がある。製造販売承認事項とされていない製造所にあつては、製造販売業者が品質管理のために管理監督を行う必要性を考慮したうえで、取決めの有無を適切に判断すること。

※製造販売承認書に「原薬の中間体や最終中間体を製造し、出荷する施設」を記載すると、結果として、当該製造業者等と取決めを行う必要性が生じる。

製造業者等との取決め

代替的な品質保証の方策の検討
(包括的な取決め?)



ご清聴いただき
ありがとうございました。