

前回のGQP・GVPフォローアップ調査の 指摘事項等

奈良県薬務課振興係

講習目的

平成26年度に実施した製造販売業許可更新
フォローアップ調査で、指摘が多かった事項。
整合性点検結果から求められる法令遵守体制。



再確認

GQP・GVPの現状と改善状況の確認を行う。

講習内容

◆GQPに関すること

1. 整合性点検
2. 前回指摘事項

◆GVPに関すること

3. 副作用報告
4. 前回指摘事項

◆調査実施に当たって

2～4 は、平成28年度製薬セミナーで説明した内容から抜粋。

◆GQP

1. 整合性点検

背景

- 血液製剤及びワクチン製剤の製造に係る事業所が製造する医薬品について、長年承認書と異なる製造方法での製造が行われてきたことが発覚。
- 大臣承認品目について、製造実態が承認書の内容等に即したものとなっているか点検を実施。
- 合わせて、県知事承認品目についても点検を実施。

(平成28年1月29日付け薬第549号奈良県薬務課長通知)

背景

- 点検の結果、一部の品目について承認書と製造実態の相違が認められた。
- 以下の通知が発出され、GMP省令の遵守が求められている。
 - 「医薬品に係る立入検査等の徹底について」
(平成28年 1月15日付け薬生監麻発0115第4号)
 - 「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)

「医薬品に係る立入検査等の徹底について」

(平成28年 1月15日付け薬生監麻発0115第4号)

(一部改正：平成29年 6月29日付け薬生監麻発0629第15号)

各都道府県に対し、以下の監視徹底を通知。

- (1) 医薬品等総括製造販売責任者及び品質保証責任者がその職責を全うできる体制が整えられており、かつ、その業務を適切に実施していること。
- (2) 製造販売業者による製造業者等に対する定期的な確認の方法が適切か、特に以下の観点から、確認を行うこと。
 - ① 確認にあたって、実地又は書面のどちらの手法によるかを適切に判断しているか。
 - ② 適切な頻度で定期的な確認を行っているか。
 - ③ 製品の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある製造方法、試験検査方法等の変更に係る事前連絡が、製造業者から製造販売業者に遅滞なく報告されていることを確認しているか。

「医薬品に係る立入検査等の徹底について」

(平成28年 1月15日付け薬生監麻発0115第4号)

(一部改正：平成29年 6月29日付け薬生監麻発0629第15号)

各都道府県に対し、以下の監視徹底を通知。

- (3) (2) ③の事前連絡に対して、製造販売業者が適切に評価、指示していること。
- (4) 適正かつ円滑な製造管理及び品質管理の実施に必要な品質に関する情報を適時製造業者等に提供していること。

「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)

各製造販売業者に対し、以下の徹底を通知。

1 承認書と製造実態との照合の徹底

承認書と製造実態との相違を再発させないためには、医薬品製造販売業者による医薬品製造業者に対する監督が適切に実施されていることが必要である。

医薬品製造業者の品質管理部等の製造部門以外の者が、定期的に製造部門に対し、承認書と製造実態に相違がないか確認すること。

「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)
各製造販売業者に対し、以下の徹底を通知。

2 変更管理の適切な実施体制の確保

医薬品製造販売業者は、医薬品医療機器法の規定により求められている業務を適切に遂行するよう配慮及び監督するとともに、医薬品製造業者等から必要な製造方法等の変更に関する情報を入手し、必要な医薬品医療機器法令上の手続等を迅速かつ的確に進めることができる組織体制を構築すること。

特に、製造方法の変更等、品質に影響を与えるおそれがある変更の実施に際して、医薬品製造業者の製造部門は薬事部門その他医薬品製造販売業者の関連する部門と連携を図り、製品の特性などを勘案の上、変更内容について適切に評価を行うこと。

さらに、医薬品製造販売業者は、製造販売承認事項に係る一部変更の承認申請又は軽微変更の届出の必要性を検討し、適切に対処すること。

「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)

各製造販売業者に対し、以下の徹底を通知。

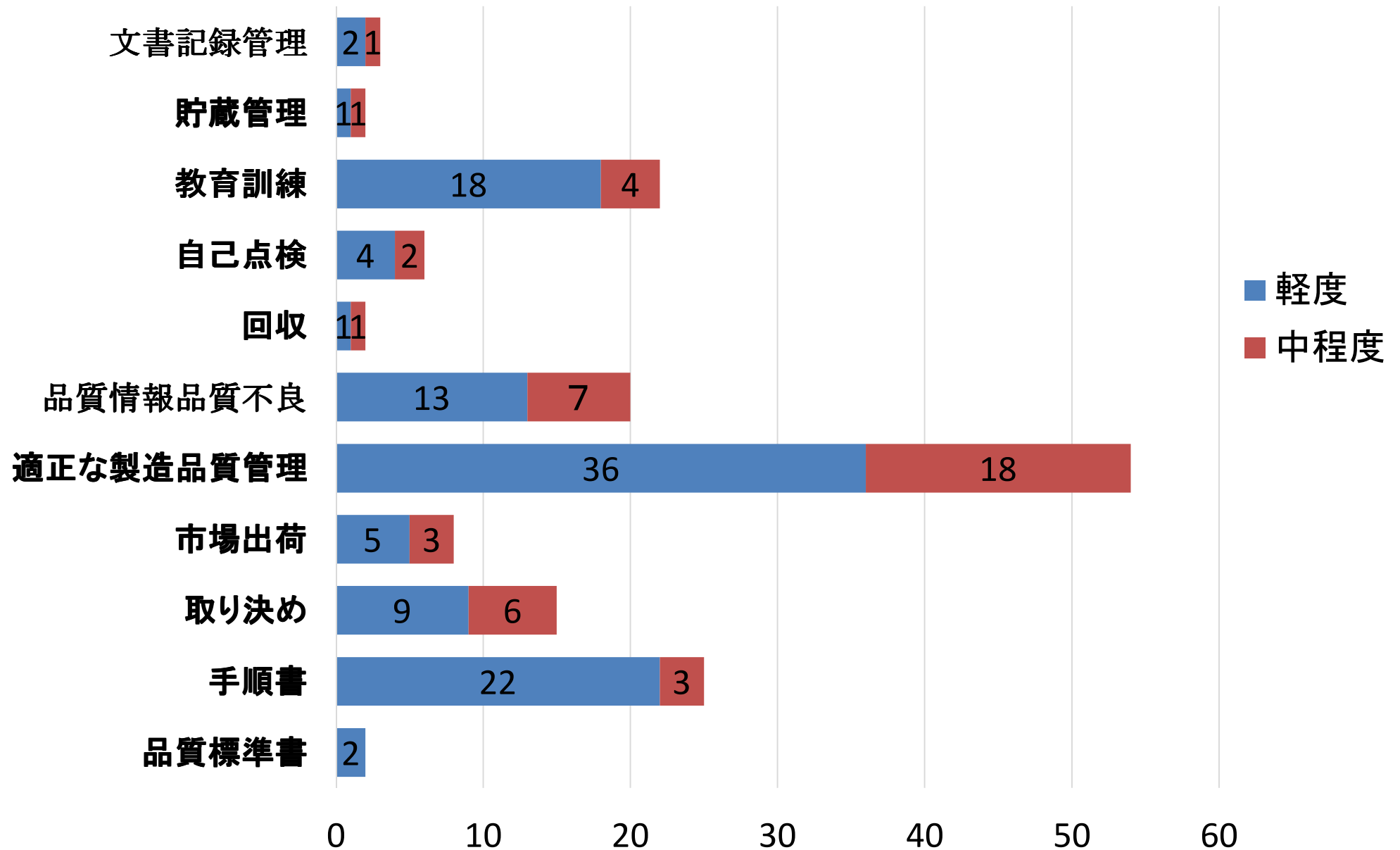
3 再発防止の徹底

医薬品の承認書と製造実態の相違その他の医薬品医療機器法令上の
手続の不備が判明した場合には、速やかに当局に報告するとともに、
不備の解消と不備が発生した原因究明を行い、再発防止のための対
策を直ちに講じ、その徹底に努めること。

◆GQP

2. 前回指摘事項

前回調査におけるGQP指摘事項



適正な製造管理及び品質管理の
確保に関する手順
GQP第10条

適正な製造管理及び品質管理の確保に関する手順①

適正な製造管理及び品質管理の確保に係る定期的な確認について、取決めに基づき適切に実施されたい。
(軽度の不備)

- 原薬製造業者、製剤製造業者に対する製造管理及び品質管理の確保に係る定期的な確認について、取決めで規定された頻度で実施されていなかったため指示した。
定期的な実施することが求められていますので、適切に実施して下さい。

適正な製造管理及び品質管理の確保に関する手順②

適正な製造管理及び品質管理の確保について、製造業者から入手した情報を適切に評価し、対応したことがわかるように記録管理を適切にされたい。(軽度の不備)

→原薬製造業者、製剤製造業者に対する製造管理及び品質管理の確保に係る定期的な確認について、自己点検結果を入手しているだけで、評価を行っていなかったため指示した。

また、改善等措置の評価及び必要に応じて実施する実地の確認の結果は総括製造販売責任者に報告が必要です。

適正な製造管理及び品質管理の確保に関する手順③

品質に影響を与えるおそれのある製造・試験方法等の変更について製造業者から連絡を受けた際、必要な措置を実施すること。 (中程度の不備)

- 原薬製造業者、製剤製造業者から連絡を受けて記録を保管しているだけで、内容について評価確認せず、連絡内容を綴じているだけなので、指示した。品質保証部門の責任者の業務として規定されている内容であるため、適切に実施して下さい。

取決め書 GQP第7条

取決め書

原薬メーカーとの取り決めにおいて、製造管理及び品質管理の定期的な確認の頻度を規定されたい。

(軽度の不備)

→定期的な確認の頻度を明確に規定していなかったの
で指示した。

定期的な確認を実施できる体制を整備するために頻
度を規定してください。

市場への出荷の管理

GQP第9条

市場への出荷の管理①

市場への出荷判定について、包装工程を複数回に分けて実施されることに伴い出荷判定も複数回に分けて行う必要がある場合においても製造販売業者として適切に出荷判定を実施すること。

(中程度の不備)

→市場への出荷判定を委託していない場合において、製造販売業者がその都度出荷判定をしていなかったため指示した。

包装工程における製造管理等も確認する必要があるため、その都度出荷判定が必要。

市場への出荷の管理②

市場出荷判定記録において、出荷判定日が包装工程が完了する以前の年月日となっているが、市場への出荷判定は、全ての製造工程が完了した後に行うこと。 (中程度の不備)

→包装工程が完了する前に出荷判定を行っていたため指示した。

包装工程における製造管理等も確認した上で、出荷判定が必要。

◆GVP

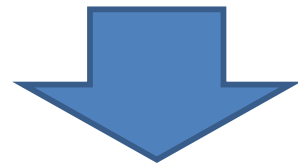
3. 副作用報告

製造販売後安全管理業務における現状

ノバルティス社やファイザー社等で、安全管理情報（副作用等）の処理や国報告に問題があったことが判明。



当県でも、GQP・GVPフォローアップ調査で安全管理情報が適切に処理されているかを重点的に確認。



副作用報告漏れや安全管理情報の処理が適切でない事例が見られた。

安全管理情報

- 医療関係者からの情報
- 学会報告、文献報告その他研究報告に関する情報
(日本薬剤師会雑誌)
- 厚生労働省その他政府機関、都道府県及び(独)医薬品医療機器総合機構からの情報
- 外国政府、外国法人等からの情報
- 他の製造販売業者からの情報
- その他安全管理情報

※使用者から寄せられる情報(医薬品を服用後に発生した軽度な症状に関する相談等)も安全管理情報です。

副作用報告の期限（法施行規則第228条）

			重篤性等	国内医薬品	外国医薬品	
副作用 症例報告 (*1)	副作用症例 の発生	発生が使用上の 注意から予測で きない	死亡	15日+FAX 等	15日	
			重篤	15日	15日	
			非重篤	医薬品未 知・非重篤 副作用定 期報告	—	
		発生が使用上の 注意から予測で きる	死亡	15日	—	
			重篤 (外国医薬 品は死亡 含む)	発生傾向が使用 上の注意から予 測することができ ないもの	15日	15日
				発生傾向の変化 が保健衛生上の 危害の発生又は 拡大のおそれを 示すもの	15日	15日
			上記以外の重篤	30日	—	
			非重篤	—	—	

報告期限等の注意点

- 報告入手日を0日として報告期限を設定してください。
- 報告期限日が、機構営業外日に当たる場合は、その翌営業日が報告期限日となる。

<参照通知>

副作用等報告に関するQ&Aについての改訂について
(平成26年2月26日付事務連絡)

安全管理情報の収集（GVP省令第7条）

- ・安全管理情報を**安全管理責任者**が収集し記録する必要がある。

<手順書に規定しておくべきこと>

○安全管理責任者以外の者が情報を入手した場合の安全管理責任者への報告に関する手順。

→迅速な情報伝達のため、また副作用等報告期限に遅れないよう情報の伝達期限を規定する。

○入手した情報を確認する手順

- 1)入手した情報が十分か、追加の情報が必要か否か
- 2)詳細調査が必要か否か。

○入手した情報の確認を行った結果、追加の情報が必要となった
場合の詳細調査の手順

詳細調査確認項目は、平成26年10月2日付け薬食発第1002第20号厚生労働省医薬食品局長通知の医薬品副作用・感染症症例報告書に記載が必要な事項と考えられる。

<例>

・患者背景(既往歴、副作用歴)、治療内容(投与期間併用薬)、
医師の重篤性の判断等

※詳細調査の収集期限の記載は必要。

安全管理情報の検討（GVP省令第8条）

・安全管理責任者は、収集した情報を遅滞なく検討し記録すること。

＜副作用によるものと疑われる情報の場合＞

因果関係の有無、重篤性、既知・未知等を検討し記録する必要がある。

重篤性の判断

- 重篤性の判断は、医薬品医療機器等法施行規則第253条、ICHにより評価する。(副作用等報告に関するQ&Aについての改訂について参照)
- ①死亡
 - ②障害
→日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現を示すもの。
 - ③死亡につながるおそれのある症例
→その事象の発現時点において患者が死の危険にさらされている場合をいう。

④障害につながるおそれのある症例

→その副作用が起こった際に日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現の危険にさらされていた場合をいう。

⑤治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例(③に掲げる事項を除く)

→副作用治療のために入院又は入院期間が延長になった場合であり、副作用治療のために入院したが特に処置を行っていない場合(安静治療)も該当する。なお、検査を行うための入院又はその期間の延長、副作用が治癒又は軽快しているものの経過観察のための入院は含まれない。

⑥死亡又は②から④までに掲げる症例に準じて重篤である症例
→②から④のような結果に至らないように処置や治療が必要となるような重篤な医学的事象（集中治療を必要とするアレルギー性気管支痙攣⑦後世代における先天性の疾病又は異常）
→妊娠前又は妊娠中の医薬品による暴露により出生児に異常を来したと疑われる場合。

副作用等報告に関するQ&Aについての改訂について (平成26年2月26日付事務連絡)

○副作用が「重篤」な症例に該当するかの判断は、誰が行うのか。
→医師等からの副作用報告書に記載された重篤性の評価内容に基づき、報告企業の責任において判断する。

○重篤性を評価できる情報が得られない場合は、どのように対応したらよいか。
→重篤性の評価ができるよう、詳細情報の収集に努め、入手できた情報から、生じた副作用ごとに、その重篤性を評価すること。

未知・既知の判断

- ・当該副作用が使用上の注意事項から予測可能か否か。
（未知／既知）

＜予測できない事象の例＞

使用上の注意に肝炎と記載されている医薬品により、劇症肝炎を発症した場合。

→重篤度や発現機序が異なる副作用が発現した場合は、予測できない事象として扱う。

因果関係の判定

「因果関係を否定できるもの」以外のものは報告対象

→ 詳細調査等を実施して因果関係を否定できないもの
及び不明なものは、報告対象として取り扱う。

因果関係の判定

- (1) 当該医薬品との因果関係の判定、記録及び保存に関する手順を規定する。
- (2) 迅速な安全確保のため、また副作用等報告期限に遅れないよう因果関係の判定に要する期限を規定する必要がある。

- (3) 因果関係の判定にあたっては、判定者を規定する方法や委員会を設置して判定する方法が考えられる。
- (4) 因果関係の判定には、医師の診断結果や診察医以外の他の医師の意見を聴取する方法や専門医への受診を依頼することが考えられる。

安全確保措置の立案（GVP省令第8条）

- ・安全確保措置の立案

安全管理責任者は、安全管理情報を検討した結果、必要があると認めるときは、安全確保措置を立案すること。

- ・安全管理責任者は、安全確保措置の案を総括製造販売責任者に文書により報告し、その写しを保存すること。

- ・迅速な安全確保のため、また副作用等報告期限に遅れないよう総括製造販売責任者への報告期限を規定する必要がある。

医薬品製造販売業者におけるGVP 省令の遵守について

平成25年12月2日付け薬食安発1202第1号厚生労働省
医薬食品局安全対策課長通知による副作用報告遅延事
例の情報提供。



定期報告漏れの事例で県内業者でも厚生労働省より情
報提供事例がある。

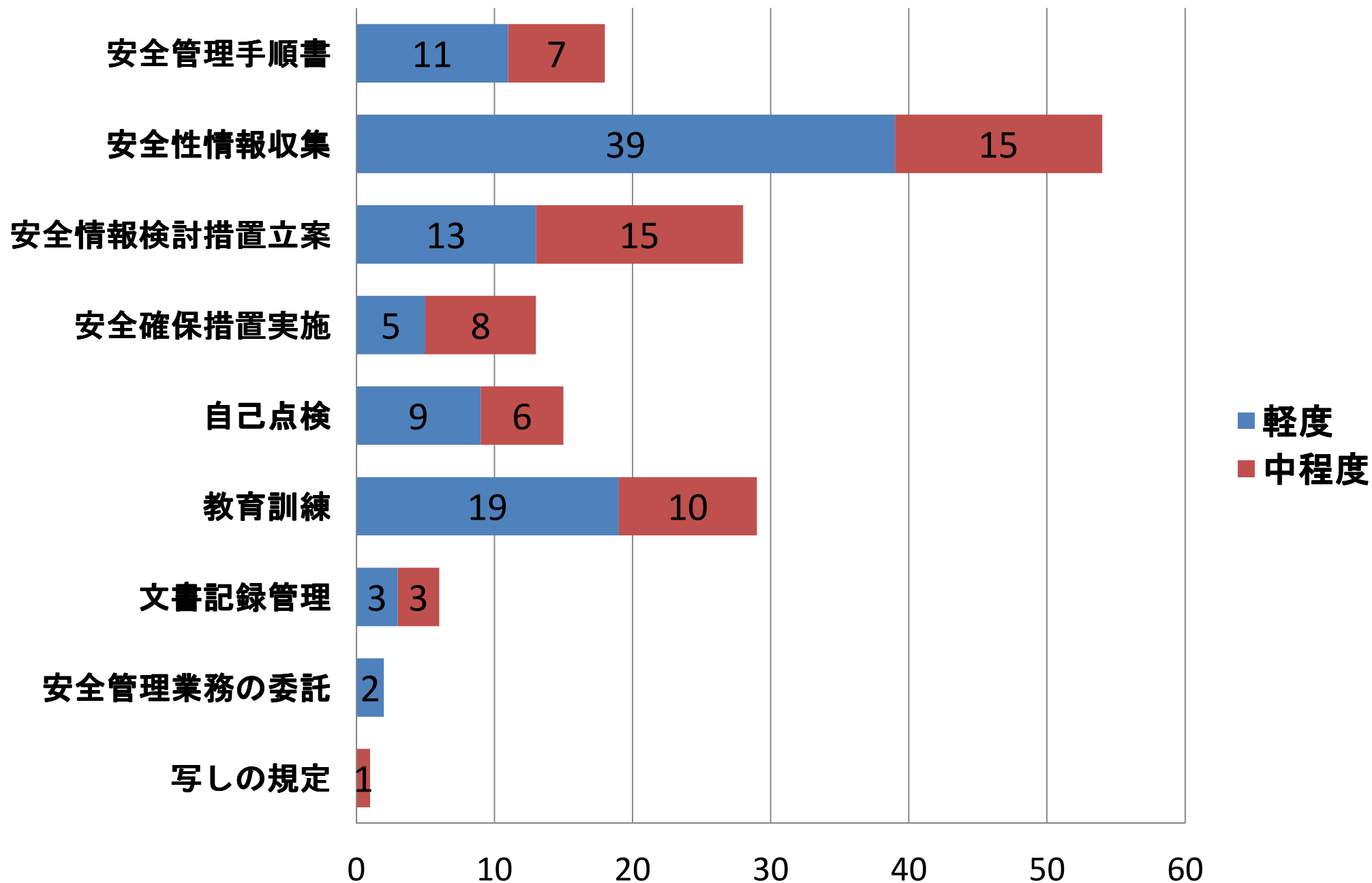


定期調査は、承認日等を報告起算日として、1年ごとにそ
の期間の副作用事例を報告する必要があるため、**漏れ
ないような社内体制が必要**。

◆GVP

4. 前回指摘事項

前回調査におけるGVP指摘事項



安全管理手順書

GVP第7条～第9条

安全管理手順書①

安全確保業務において使用する様式について、手順書に規定すること。
(中程度の不備)

→安全管理情報収集、自己点検、教育訓練について、使用されている様式については、手順書として様式定めを行っていないため指示。

手順書に様式を規定の上業務を実施すること。

安全管理手順書②

安全管理責任者から総括製造販売責任者への報告に関する手順において、報告の期限を明記すること。
(中程度の不備)

→前回指示未対応のため再指示

省令に基づき総括製造販売責任者へ報告すべき事項については、報告の時期、報告方法、報告期限、報告文書または記録の保存を規定することが考えられる。

安全管理手順書③

安全確保措置の実施に関する手順において、措置の種類毎の実施方法、措置の完了すべきおおよその期間、措置完了の確認手順を明記すること。

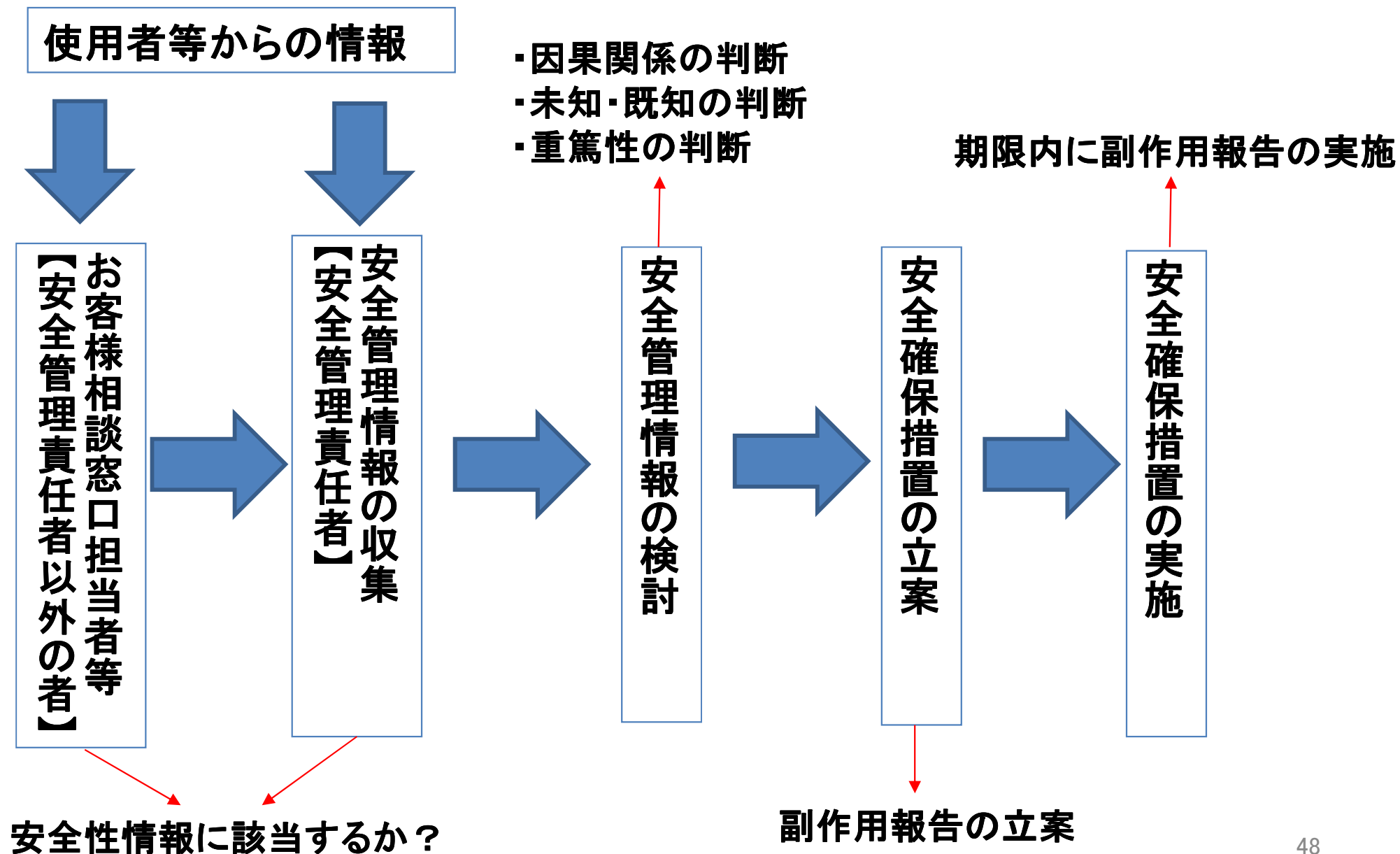
(中程度の不備)

→前回指示未対応のため再指示

迅速な安全確保のため、また、副作用等報告期限に遅れないよう期限を設定する必要がある。

安全管理情報の収集 GVP第7条

安全確保業務の流れ



重要

安全管理責任者から総括製造販売責任者への報告

- 安全確保措置案
- 安全確保措置の実施結果等
- 自己点検の結果
- 教育訓練の結果
- その他(自社で規定している内容)

重要

総括製造販売責任者は

- 安全確保措置案の評価を行うこと。
- 安全確保措置を決定すること。(記録作成保存)
- 決定した安全確保措置を安全管理責任者へ文書により指示を行うこと。

注意

安全管理情報収集①

消費者からの副作用と考えられる情報について、必要に応じ、再調査、詳細調査を実施すること。(中程度の不備)

→服用した消費者から湿疹等症状について問い合わせあり。過去に同様の副作用はなし。情報入手時点で、回復傾向であったので、経過観察で報告完了とされていた。症状としては重篤なものであり、手順に基づく医療機関への詳細調査を実施すべき事例と考えられることから指示。副作用によるものと疑われる情報の場合、因果関係の有無、重篤性、既知・未知等を検討し、記録する必要がある。不明な点あれば、再調査、詳細調査を実施すること。機構への報告の必要の有無の判断が必要。

安全確保措置の立案 GVP第8条

注意

安全確保措置立案①

お客様相談窓口寄せられた情報で、安全管理情報に該当するものについて、手順書に基づき、検討、措置の実施など適切に対応し、その結果を報告すること。なお、未報告の副作用情報がある場合は、速やかにPMDAへ報告すること。
(中程度の不備)

→お客様相談窓口寄せられた情報のうち、安全管理情報に該当するものについて、お客様相談窓口での対応は行っているが、GVP手順に基づく対応を行っていない。そのため、必要な安全確保措置(副作用報告など)が適切に実施されていない可能性もあるため指示。安全管理情報の収集に関する手順に基づき収集した安全管理情報を遅滞なく検討し、その結果を記録する。必要であると認められるときは安全確保措置の立案を行う。(副作用報告を行うケースもあり)

安全確保措置立案②

副作用報告を行うべき事例について、安全管理責任者は立案した安全確保措置案を総括製造販売責任者に文書で報告すること。（中程度の不備）

→副作用報告として、薬疹の事例を確認。重篤、既知の判定。30日期限のため一旦、PMDAへ報告。本事例について、安責から総括への措置案の文書による報告がなされておらず、以降のGVPに規定された業務が実施されていなかったため指示した。

安全確保措置案について、総括製造販売責任者に文書により報告し、その写しを保存する。措置に基づく対応実施を行う。

安全確保措置立案③

安全管理情報の検討について、重篤性の判断及び検討の結果についても記録すること。

(中程度の不備)

→副作用に関する安全管理情報の検討において、因果関係、新規性の判断結果は記録していたが、重篤性の判断記録および、検討の結果の記録がなかったため、記録するよう指示。

入手した情報について、重篤性、新規性等の評価、記録および保存に関する手順を規定し評価を行い記録管理する。

自己点検 GVP第11条

自己点検（GQP・GVP共通）①

自己点検にかかる実施計画書を作成し、自己点検を実施すること。
（中程度の不備）

→直近1回のみの実施であるため指示

手順書に規定している定期的に行う自己点検、
教育訓練を実施時期に適切に実施すること。

自己点検②

安全管理責任者は自己点検にかかる結果を製造販売業者及び総括製造販売責任者に文書により報告を行うこと。
(中程度の不備)

→自己点検結果の製造販売業及び総括製造販売責任者への文書報告がなかったので指示した。
自己点検の結果は製造販売業者および総括製造販売責任者への文書による報告が必要。

教育訓練

GVP第12条

教育訓練①

製造販売後安全管理に関する業務に従事する全ての者（情報収集担当者、安全確保措置実施担当者等）に対して、必要な教育訓練を計画的に実施すること。
（中程度の不備）

→教育訓練については、計画書が作成され、各教育訓練の報告書及び個人履歴が作成されていたが、計画での対象者は安全管理責任者のみで、収集担当者（文献調査、お客様相談窓口）、実施担当者が対象となっていなかったため、安全管理業務に従事する全ての者を対象として実施するよう指示。

情報の初期分類を担う担当者（お客様相談窓口等）は、GQP、GVPの教育訓練が必要である。

教育訓練の内容を明確にし、記録管理すること。

○調査実施に当たって

- 前回の指示事項を確認し、改善されているか
必ず確認してください。

調査の際に改善状況を確認します。

- 調査を円滑に進めるため、調査の際は手順書及び過去5年間の記録書類を速やかに提示できるようご準備をお願いします。