

最近の薬事監視指導行政について

厚生労働省医薬食品局
監視指導・麻薬対策課

平成21年9月14日

本日の内容

- 医薬品等を取りまく環境
- 薬事監視指導全般について
- GMP／GQP関連について

医薬品等を取りまく環境

➤ グローバル化

開発・製造・流通の各段階で国境を越えた、グローバルな展開

→ 企業の経営戦略の多様化

➤ 技術の進歩

有効成分、処方、製剤設計、工程管理、流通管理等
バイオテクノロジー、ゲノム、再生医療 等

→ 製品やプロセスの高度化・多様化

本来の医薬品・医療機器の役割を果たし、
使用者、さらには社会全体の益を獲得するため、

製品の特性やリスクに応じた対策が必要
(製品のライフサイクルを通して)
国際調和や国際協力が一層重要

制度の見直し

- 医薬品・医療機器をとりまく環境を踏まえ、
- 21世紀に求められる薬事行政への転換を図るため、
- 抜本的に制度を改正（2002年）。

施行



H14年 H15 H16 H17.4

H21.9

H22.3

薬事法改正

- 承認許可の見直し
- GMPの位置づけ強化
- その他関連事項

PMDA設立

GMP省令

その他関連基準・通知

● : 公布

➡ : 施行

薬事法改正 - “品質”の観点から

➤ 全般

- (1) 販売 (Marketing) と製造 (Manufacturing)。全面委託の実現
品質管理に関する基準 (GQP) に基づく品質マネジメントシステム

➤ GMPと承認

- (1) GMPの承認要件化。審査時のGMP調査
- (2) 一部変更承認におけるGMP要件化。審査時のGMP調査
- (3) 海外製造所の認定制度とGMP適用
- (4) GMP基準の改正、変更管理や逸脱管理の導入
- (5) 製造関連の承認書記載の充実化
- (6) マスターファイル制度の導入
- (7) 承認事項の軽微変更システム導入

➤ 規制実施体制の整備

- (1) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の設立
- (2) 審査と市販後安全対策、審査とGMPの連携強化、市販後安全対策/GVPとGMP/GQP

➤ その他 生物由来製品

施行後の課題：品質関連の例

- 原薬の製造方法や製造場所に関する情報が十分入手できない。
- 原薬製造業者のマスターファイル登録が思うように進まない。
- 外国製造業者認定の取得が思うように進まない。
- 製造方法についてどの程度記載すればいいのかわからない。
- 製造場所が速やかに変更することができない。
- 新規又は一変申請時の添付資料がわからない。
- 承認後の変更手続(軽微or一変)がわからない。

など

この機会に、

企業も、行政も、

- これまでに蓄積した科学的知見を活用しつつ、
- 新たな視点から工程や製造を再点検しながら、
- 製品・工程を一層知ることで、リスクを見直したり、新たなリスクの発見につなげ、
- よりよい品質確保を図る。

今までの方策で十分か？
より適した方法はないか？
これまでに見落としていたところは？
これまでに知らなかったことは？



企業において求められること

➤ 製造販売業者としての責務

- 製品の特性やリスクを把握して品質保証対策を講じること
- 製造業者、特に原薬製造業者（マスターファイル登録業者）や外国製造業者との連携・コミュニケーションの強化

- 承認書に記載しないからといって、情報を把握しなくてよいということではない。
- むしろ、重要工程等を適切に判断・特定できるように、情報を把握すべき。

→承認書に何を記載すべきか、という問の答となる。

- 委託の場合でも、自社製造の場合でも、同じレベルでの製品の品質保証が担保されるべき。

14年改正薬事法の経過措置に関する注意喚起

- ◆ **承認書の記載整備** →みなしの製造販売業許可更新日まで
- ◆ **簡易登録したMFの記載整備** →平成22年3月末まで
- ◆ **みなしの外国製造業者認定の更新** →旧法下の輸入販売業許可更新日まで

- 平成22年4月には、すべての経過措置期間が終了。
- これらの対応について、改めて自社の承認品目を確認し、期限に間に合うよう余裕をもって作業を進めることが必要。
- 特に外国企業との連携に困難が生じるケースあり。
 - 上記の記載整備・認定更新対応、製造方法変更時の速やかな連絡、承認審査時における照会事項のやりとり等
- 製造販売業者は、製造業者等から品質確保に必要な情報を確実に入手することが必要。(MF登録原薬であっても、入手すべき情報はある)
- GQPに基づく製造業者等との取決めも適切に行うこと。

医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて、外国製造業者認定、MFの制度概要、各種通知等の英文翻訳資料を掲載しているので活用していただきたい。(順次掲載中)

経過措置に係る注意喚起

- ▶ 製造販売業者として、製造業者が、GMP適合性調査を受けているかどうかの確認。

時間的に余裕をもって、
確認やGMP調査申請を。



本日の内容

- 医薬品等を取りまく環境
- 薬事監視指導全般について
- GMP／GQP関連について

監視指導事務

- 一 不良な医薬品等又は不正な表示のされた医薬品等の取締りに関すること。
- 二 医薬品等の広告に関すること。
- 三 医薬品等の検査及び検定に関すること。
- 四 薬事監視員に関すること。
- 五 毒物劇物監視員に関すること。

(厚生労働省組織令第五十四条)

監視項目

- 無許可・無届業
- 無許可品
- 不良品
- 不正表示品
- 虚偽・誇大広告
- 毒劇薬の譲渡
- 毒劇薬の貯蔵陳列
- 処方箋薬の譲渡記録
- 薬種商・特例販売業制限品目の販売
- 構造設備の不備
- 製造販売後安全管理の不備
- 品質管理の不備
- その他

GMP適用施設数／監視員数

➤ 施設数： 医薬品・医薬部外品 約2000施設
(機器・体外診 約3000施設)

➤ 薬事監視員数： 3845名

GMP等立入調査に従事する人数：
約630名

(平成21年4月1日現在)

薬事監視業務

- 無承認無許可医薬品等に関する業務
 - 外部からの情報提供に基づく調査・指導
 - 広告監視(雑誌、新聞、ちらし、インターネット等)
 - いわゆる健康食品や違法ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ)の試買調査 他
- 不良医薬品等に関する業務
 - 医薬品等一斉監視指導
 - 不良医薬品等の回収報告処理
 - 外部からの情報提供に基づく調査・指導 他

不良医薬品等の監視指導

○医薬品等一斉監視指導

医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保を目的とし、製造管理、品質管理、販売管理体制等に関する統一的な監視指導を行うため、例年、地方自治体の協力のもと、薬局・医薬品販売業者、医薬品製造業者等に対する一斉監視指導を実施。

製品の収去試験 }
立入検査 } → 不良品の発見や品質管理、販売方法の不備があれば、改善指導

無承認無許可医薬品の種類

① 専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)を含有

- ・ イチイ、ヨヒンベ、エフェドリン など311成分

薬事監視の必要性 → **医薬品成分による健康被害の発生のおそれ**

② 医薬品的な形状、効能効果の標榜等

- ・ 「癌が治る奇跡の水」、「血糖値を下げる」等の効能・効果の標榜

- ・ アンプル形状

- ・ 成人1回2～3錠、1日3回、適宜増減 等の用法・用量の標榜 など

薬事監視の必要性 → **適切な医療を受ける機会の喪失のおそれ**

参考 医薬品の範囲に関する基準(食薬区分通知(46通知))

③ 未承認医薬品(治験薬、研究用試薬を除く)

④ 無許可製造業者により製造された医薬品

⑤ 承認取得製販業者以外の者が輸入し販売する外国製医薬品

⑥ 模造医薬品

⑦ 違法ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ) など

(参考 <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet.html>)

広告規制

法第66条の概要

① 医薬品等の名称、製造方法、効能・効果、性能に関する虚偽・誇大な記事の広告・記述・流布の禁止、② 医師等が保証したと誤解を与えるおそれのある記事の広告・記述・流布の禁止、③ 墮胎暗示、わいせつ文書・図画の使用禁止

法第68条の概要

がん等の特定疾病に使用する医薬品で医師等の指導の下に使用しなければ危害を生ずるおそれが特に大きいものについては、政令で指定して、一般人対象の広告制限等を行うことができる。特定の疾病を定める政令の制定・改廃に関する閣議を求めるには、予め薬食審の意見をきかなければならない。

法第69条の概要

未承認・未認証の薬・機器の名称、製造方法、効能・効果、性能に関する広告の禁止

自主回収報告

➤ 法第77条の4の3の概要

製販業者、外国特例承認取得者、輸出用医薬品等製造業者は、回収に着手した時は、大臣に報告しなければならない。
(命令を受けて回収に着手した時を除く。)

➤ 規則254条の概要

回収着手後速やかに次の事項を大臣(又は知事)に報告しなければならない。

①回収者氏名・住所、②回収対象品の名称・許可番号・許可年月日・承認番号・承認年月日、③回収数量、製造番号(又は記号)、製造販売・製造又は輸入年月日、④製造所(又は主たる機能を有する事務所)の名称・所在地、⑤輸出先国名、⑥回収着手年月日、⑦回収方法、⑧その他の措置

自主回収のクラス分類

クラスⅠ：重篤な健康被害又は死亡の原因となり得る状況をいう。

クラスⅡ：一時的な若しくは医学的に治癒可能な健康被害の原因となる可能性があるか又は重篤な健康被害のおそれはまず考えられない状況をいう。

クラスⅢ：健康被害の原因となるとはまず考えられない状況をいう。

医薬品等の自主回収報告件数

	平成 13年度		平成 14年度		平成 15年度		平成 16年度		平成 17年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度
	計		計		計		計					
	製 造	輸 入	製 造	輸 入	製 造	輸 入	製 造	輸 入				
医薬品	134		402		255		199		416	184	162	153
	98	36	374	28	224	31	172	27				
医療 機器	244		308		292		370		322	365	360	396
	101	143	131	177	126	166	195	175				
医薬 部外品	14		12		24		15		9	23	28	29
	12	2	10	2	20	4	14	1				
化粧品	34		52		72		60		62	103	100	92
	10	24	23	29	42	30	28	32				
計	426		774		643		644		809	675	650	670
	221	205	538	236	412	231	409	235				

平成20年度の回収クラス分類

	クラスⅠ	クラスⅡ	クラスⅢ	合計
医薬品	57*1	57	39	153
医療機器	9	333	54	396
医薬部外品	0	22	7	29
化粧品	0	46	46	92
合計	66	458	146	670

*1:医薬品のクラスⅠ回収54件は、全てロットを構成しない医薬品であって同種他製品に不良が及ばず、かつ、当該医薬品が使用されないことが確実なもの(血液製剤の献血後情報等に基づく投与前の事前回収)。

品質不良等を理由とした自主回収事例

■ 異物の混入等

- ・ガラス片、金属片、毛髪、虫、カビ様浮遊物等が混入していた

■ ラベルの表示ミス、取り違え等

- ・使用期限を表示間違い(使用期限を2年とすべきところを3年で表示)した
- ・別の製品の外箱、ラベルを使用して出荷した
- ・検査用キットについて、別製品の相関表を添付した

■ 製造時の検査ミス等

- ・バイアル製品の充てん量が不足していた
- ・有効成分の定量値が、一部の製品で承認規格に不適であった

■ 承認書からの逸脱等

- ・変更管理の不備により、承認書未記載の添加物を使用していた

■ 保存サンプルの規格逸脱

- ・長期保存中のサンプルについて、含有量が承認規格を下回った
- ・長期保存中のサンプルについて、溶出試験の結果が承認規格に適合しなかった

■ (通常の検査等では発見しにくい) 異物の混入等

- ・練り歯磨きから、ジエチレングリコールが検出された
- ・ヘパリンから、ヘパリン類似物質が検出された

本日の内容

医薬品等を取りまく環境

薬事監視指導全般について

GMP／GQP関連について

治験薬GMPについて

○薬事法(昭和35年法律第145号)(抜粋)

(治験の取扱い)

第80条の2 治験の依頼をしようとする者は、治験を依頼するに当たっては、厚生労働省令で定める基準に従ってこれを行わなければならない。

4 治験の依頼を受けた者又は自ら治験を実施しようとする者は、厚生労働省令で定める基準に従って、治験をしなければならない。

5 治験の依頼をした者は、厚生労働省令で定める基準に従って、治験を管理しなければならない。

○医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP省令) (平成9年厚生省令第28号)(抜粋)

(治験薬の交付)

第17条 治験依頼者は、治験薬の品質の確保のために必要な構造設備を備え、かつ、適切な製造管理及び品質管理の方法が採られている製造所において製造された治験薬を、治験依頼者の責任のもと実施医療機関に交付しなければならない。

※ 医師主導治験についても第26条の3において同旨の条文を規定

○治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準(治験薬GMP)について (平成20年7月9日付薬食発第0709002号)

早期探索的段階を含め、治験の特性を考慮し、治験の各段階に応じた治験薬の品質保証が可能となるよう、平成20年7月に改正。

旧治験薬GMPの主な課題と 改正後の治験薬GMPのポイントについて

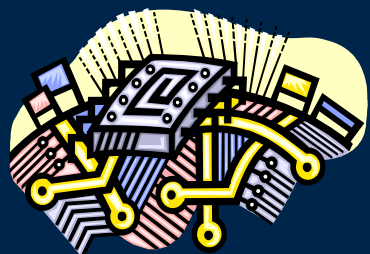
(主な課題)

- 開発の進展状況に関わらない一律的な要件
- 欧米の治験薬GMPや現行の医薬品GMP省令等との整合化

(改正のポイント)

- 要件を一律的に規定することは困難であるため、開発に伴う段階的な状況やリスクを考慮して適切だと思われる要件については柔軟に運用することとしたこと
- 製造施設の構造設備については、開発の進展状況を考慮しない一律な基準に代えて、構造設備として留意すべき点等について列記したこと
- 各種管理者の設置規定に代えて、品質部門を主にした責任体制の構築を求めたこと
- 品質部門の主たる責任業務として治験薬の出荷の管理を明確化したこと
- 変更及び逸脱に関する項目を追加したこと
- 文書及び記録の管理の期間について、GCP省令の規定と整合させたこと
- これらの改訂の趣旨が明確になるよう、Q&Aを作成したこと

製造販売承認(認証)とその要件



承認要件

- * 品質、有効性及び安全性
- * 製造販売業許可及び製造業許可
- * GMP・QMS適合

製造販売
承認申請

審査・調査

製造販売承認

出荷

製造販売業者

製造業者

許可要件

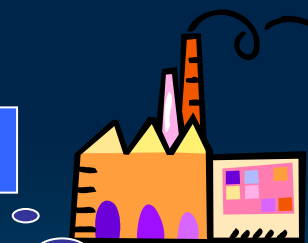
- * 人的要件
- * GQP/GVP適合

許可要件

- * 人的要件
- * 構造設備

遵守事項

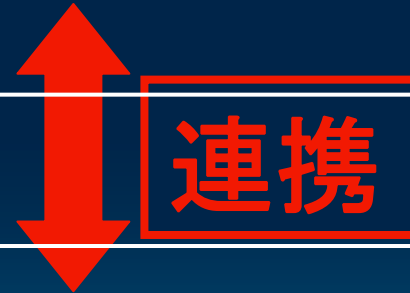
- * GMP・QMS
適合



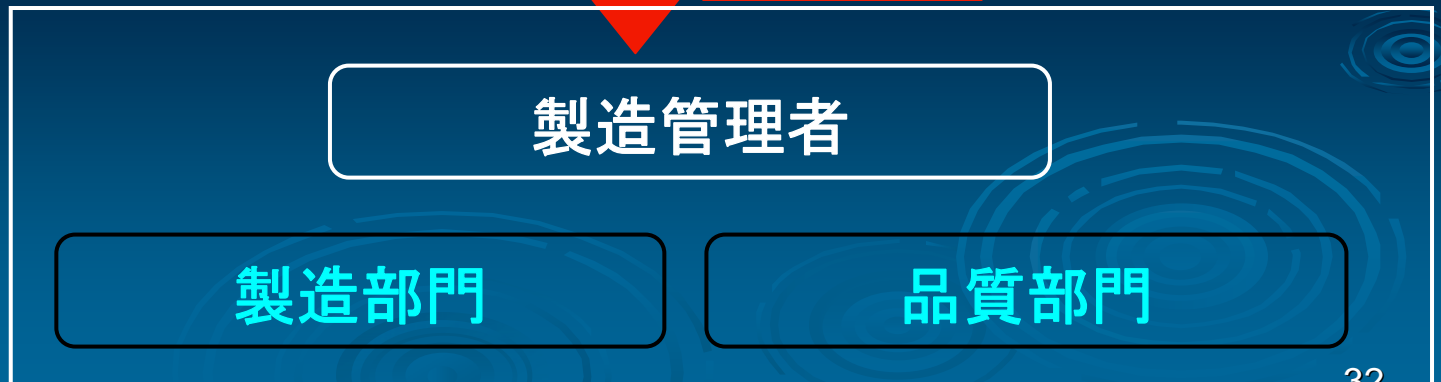
GQP体制

(市場へ出荷することに対する責任の強化)

製造販売業者



製造業者



GQP省令

－GQP体制

総括製造販売責任者・品質保証責任者・安全管理責任者

－品質標準書

－市場への出荷の管理

－製造業者等との取決め

－適正な製造管理及び品質管理の確保（製造所監査）

－品質等に関する情報及び品質不良等の処理

GQP省令

(第7条 製造業者等との取決め)

医薬品の製造販売業者は、製造業者等における製造管理及び品質管理の適正かつ円滑な実施を確保するため、製品の製造業者等と次に掲げる事項を取り決め、これを品質管理業務手順書等に記載しなければならない。

- 一 当該製造業者等における製造及びその他の製造に関する業務の範囲並びに当該製造業務に係る製造管理及び品質管理並びに出荷に関する手順
- 二 製造方法、試験検査方法等に関する技術的条件
- 三 当該製造業務が適正かつ円滑な製造管理及び品質管理の下で行われていることについての製造販売業者による定期的な確認
- 四 当該製品の運搬及び受け渡し時における品質管理の方法
- 五 製造方法、試験検査方法等についての**変更が当該製品の品質に影響を及ぼすと思われる場合**の製造販売業者に対しての事前連絡の方法及び責任者
- 六 当該製品について得た情報のうち次に掲げるものについての製造販売業者に対する速やかな連絡の方法及び責任者
 - イ 当該製品に係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために講ぜられた措置に関する情報
 - ロ その他当該製品の品質等に関する情報
- 七 その他必要な事項

GQP省令

(第10条 適正な製造管理及び品質管理の確保)

- 1 医薬品の製造販売業者は、品質管理業務手順書に基づき、品質保証部門のあらかじめ指定した者に、次に掲げる業務を行わせなければならない。
 - 一 当該製造業者等における製造管理及び品質管理が、法第14条第2項第4号及び第18条第2項の規定に基づき厚生労働省令で定める基準及び事項並びに第7条に規定する取決めに基づき適正かつ円滑に実施されていることを定期的に確認し、その結果に関する記録を作成すること。
 - 二 品質保証責任者以外のものが前号に規定する確認及び記録の作成を行う場合においては、その結果を品質保証責任者に対して文書により報告すること。

- 2 医薬品の製造販売業者は、製造業者等の製造管理及び品質管理に関し、改善が必要な場合には、品質管理業務手順書に基づき、品質保証責任者に、次に掲げる業務を行わせなければならない。
 - 一 当該製造業者等に対して所要の措置を講じるよう文書により指示すること。
 - 二 当該製造業者等に対して当該措置の実施結果の報告を求め、その報告を適正に評価し、必要に応じてその製造所等を実地に確認し、その結果に関する記録を作成すること。
 - 三 前号の評価及び確認の結果を総括製造販売責任者に対して文書により報告すること。

第10条第1項第1号では！

- 当該製造業者等における製造管理及び品質管理が、法第14条第2項第4号及び第18条第2項の規定に基づき厚生労働省令で定める基準及び事項並びに第7条に規定する取決めに基づき適正かつ円滑に実施されていることを**定期的**に**確認**し、その結果に関する記録を作成すること。



取決めに基づき、GMPが適切に運用されていることを定期的**に確認**する必要がある！

GQP省令

(第10条 適正な製造管理及び品質管理の確保)

- 3 医薬品の製造販売業者は、品質に影響を与えるおそれのある製造方法、試験検査方法等の変更について**製造業者等から連絡を受けたときは**、品質管理業務手順書等に基づき、品質保証部門のあらかじめ指定した者に次に掲げる業務を行わせなければならない。
 - 一 製造業者等からの連絡の内容を評価し、当該変更が製品の品質に重大な影響を与えないことを確認し、必要に応じてその製造所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実地に確認し、その結果に関する記録を作成すること。
 - 二 品質保証責任者以外の者が前号に規定する評価及び確認を行う場合には、その結果を品質保証責任者に対して文書により報告すること。
- 4 医薬品の製造販売業者は、前項1号に規定する評価の結果、当該変更が製品の品質に重大な影響を与えるおそれがある場合には、品質管理業務手順書等に基づき、品質保証責任者に速やかに当該製造業者等に対して改善等所要の措置を講じるよう文書により指示させなければならない。
- 5 **医薬品の製造販売業者は、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製造業者等に提供しなければならない。**

GQP・GMPにおける 外国製造業者との連携

■ 製造販売業者と製造業者の取り決めが適切になされていない？

- 対グローバル企業の場合、傘下の1工場との取り決めを拒否される？
- 購入量が少ないため、相手企業にとって余分な取り決めを拒否される？
- 1社しか製造していない原薬のため、相手企業が優位な立場にあり、先に進まない？

■ 輸入業者(商社等)が、情報を独占し製造販売業者等への情報提供を怠っている？

- ヘパリンの不純物混入問題の場合、一部の製造販売業者を除き多くは、法定で把握すべき原薬の情報を入手していなかった？(取り決め上、情報入手できることになっていたが、現実には情報入手に手間取った。)

※ GQP省令(第7条 製造業者等との取り決め)

医薬品の製造販売業者は、製造業者等における製造管理及び品質管理の適正かつ円滑な実施を確保するため、製品の製造業者等と次に掲げる事項を取り決め、これを品質管理業務手順書等に記載しなければならない。

一～二 略

三 当該製造業務が適正かつ円滑な製造管理及び品質管理の下で行われていることについての製造販売業者による定期的な確認

- 製造販売業者は、情報を適切に入手すると共に、取引先の状況について(必要に応じ、実地に)定期的な確認をする必要がある。
- 自社製造、他社への委託製造、どちらでも、同じレベルの品質保証が実現されるべき。
- 「海外企業なので、十分に情報が入手できない」、「委託製造だから品質対策が十分に出来ない」というのは、本末転倒。

医薬品等の品質の確保及び安定供給について

平成20年4月14日医政発第0414006号医薬発第0414001号

■ 1. 医薬品等及びその原材料の品質の再点検について

品質に問題がある医薬品等によって健康被害が発生することを防ぐため、医薬品等の製造販売業者は、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(平成16年厚生労働省令第136号)等に基づき、品質管理業務を実施することとされているが、改めて、その取り扱っている医薬品等及びその原材料について、安全性確保の観点から品質に問題がないかを、その製造業務が適正な製造管理及び品質管理の下で行われていることの確認を行うこと等により、速やかに点検すること。なお、薬事法(昭和35年法律第145号)第14条の11第1項に規定する原薬等登録原簿に登録を受けた原薬等登録業者についても、その他の製造業者等と同様に、製造販売業者による管理監督の対象であることに留意すること。

■ 2. 医薬品及び医療機器の安定供給について

医薬品及び医療機器の安定供給の確保の観点から、その製造に使用する原材料につき、調達先の複数確保、備蓄の推進等の必要な対応を講じることにより、緊急の場合においても、医療現場への供給が滞る事態が生じることがないように適切に対処すること。