

大阪府における 薬事監視指導について

大阪府健康医療部薬務課
医薬品生産グループ
貞徳 奈美子

本日の内容

- 大阪府の医薬品等製造業許可状況
- 平成21年度末医薬品等製造業許可更新に係る前倒し調査について
- GQP／GVP指摘事項ノートから
～製造業に係る事例紹介～

大阪府の医薬品等製造業許可状況

大阪府の薬事関連業態数①

		薬務課	茨木HC	四條畷 HC	藤井寺 HC	泉佐野 HC	合計
医薬品 製造業	(小計)	212	51	18	30	18	329
	生物学	1	2	0	0	0	3
	無菌	7	4	1	1	1	14
	一般	87	19	11	16	10	143
	包装	99	18	6	8	3	134
	体外診放射	0	1	0	0	0	1
	体外診一般	2	4	0	1	0	7
	体外診包装	4	2	0	0	0	6
	未入力	12	1	0	4	4	21

大阪府の薬事関連業態数②

	薬務課	茨木HC	四條畷 HC	藤井寺 HC	泉佐野 HC	合計	
部外品 製造業	(小計)	136	43	12	49	16	256
	無菌	0	0	0	0	0	0
	一般	91	24	10	35	12	172
	包装	45	19	2	14	4	84

平成21年3月31日現在

大阪府の薬事関連業態数③

	薬務課	茨木HC	四條畷 HC	藤井寺 HC	泉佐野 HC	合計	
化粧品製造業	(小計)	320	61	27	67	28	503
	一般	159	33	15	47	11	265
	包装	161	28	12	20	17	238

平成21年3月31日現在

大阪府の薬事関連業態数④

- 平成21年4月1日～平成22年3月31日に業許可更新を迎えるGMP対象の製造業者数
 - 医薬品※製造業(一般区分): 3件
 - 医薬部外品製造業(一般区分): 7件
 - 医薬品※製造業(包装等区分): 60件
 - 医薬部外品製造業(包装等区分): 2件

大阪府の薬事関連業態数⑤

- 平成21年4月1日～平成22年3月31日に業許可更新を迎えるGMP対象外製造業者数
 - 医薬品※製造業：12件
 - 医薬部外品製造業：102件
 - 化粧品製造業：208件

業更新調査の前倒し

- GMP対象外調査は、昨年度から弾力的に実施。
- GMP調査は人と時間が必要。
 - GMP調査：調査員2～3名、1～2日。
 - GMP対象外調査：調査員1名、数時間～半日



- GMP対象となる品目を製造する製造所に対する更新調査を前倒して実施することに。

平成21年度末医薬品等製造業 許可更新に係る前倒し調査について

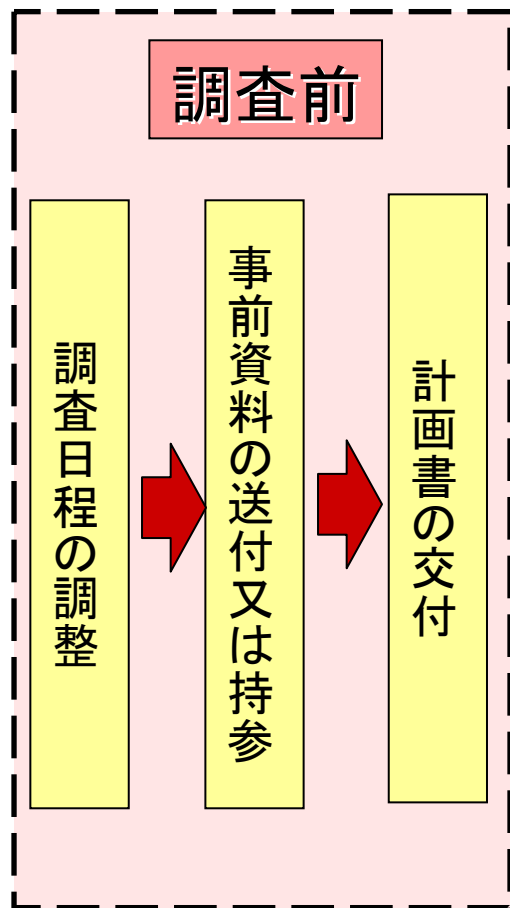
前倒し調査実施にかかる通知の発出

- 平成21年4月10日付け薬第1079号
「平成21年度末医薬品等製造業許可更新の前倒し調査について」発出
- 対象は、平成22年3月末までに更新を迎える包装・表示・保管区分のGMP対象医薬品等製造業者に限る。

調査の目的

- GMPが適用される医薬品（体外診断用医薬品を除く。）又は医薬部外品（以下「医薬品等」という。）の製造業（包装・表示・保管区分に限る。以下同じ。）の許可更新が平成21年12月末～平成22年3月末に集中するため、当該時期に許可更新を迎える医薬品等製造業者に対して、前倒しで許可更新の実地調査を実施し、許可更新事務の円滑な運用を図る。

調査の流れ



調査日程の調整

□ 受付期間

平成21年4月20日～平成21年11月30日

□ 調査実施期間

平成21年5月1日～平成21年12月末まで

《電話連絡先》

☆ 薬務課管内（大阪市、堺市、東大阪市）

大阪府健康医療部薬務課 医薬品生産グループ

（平成21年4月1日から、「健康福祉部」は「健康医療部」に変わりました。）

：06-6941-0351 内線：4554, 4555

☆ 茨木保健所管内（池田市、箕面市、能勢町、豊能町、豊中市、吹田市、摂津市、茨木市、高槻市）

大阪府茨木保健所 生活衛生室薬事課：072-620-6706

☆ 四條畷保健所管内（枚方市、寝屋川市、門真市、守口市、四條畷市、交野市、大東市）

大阪府四條畷保健所 生活衛生室薬事課：072-878-4480

☆ 藤井寺保健所管内（八尾市、柏原市、藤井寺市、羽曳野市、松原市、大阪狭山市、富田林市、河内長野市、太子町、河南町、千早赤阪村）

大阪府藤井寺保健所 生活衛生室薬事課：0729-52-6165

☆ 泉佐野保健所管内（和泉市、高石市、泉大津市、忠岡町、岸和田市、貝塚市、泉佐野市、熊取町、田尻町、泉南市、阪南市、岬町）

大阪府泉佐野保健所 生活衛生室薬事課：0724-64-9688

事前資料の送付又は持参

□ 必ず調査実施日の1週間前までにお願いします。
す。

《事前資料》(例)

- 製造所の平面図
- 製造品目一覧表※
- 製造所における更衣・入室に関する注意事項に関する資料
- その他

※ 調査品目一覧表

□ グループ化による調査

複数の医薬品を製造している製造所において、合理的な根拠に基づき、類似製品ごとに代表する品目を選定し、これら代表品目を通じて類似製品群全体の管理状況を評価する。

グループ化による調査の実施を希望する場合には、電話連絡時に調査実施者と相談の上、代表品目選定の根拠となる資料を提出すること。

なお、当該資料若しくは調査時においてグループ化に疑義がある場合には個別の確認を実施する。

計画書の送付

- 調査実施者から、「GMP調査(実地)計画書兼記録書」がメール又はFAXで送付される。

- 調査実施者
- 調査日時
- スケジュール(予定)
- 調査対象品目 等

GMP調査(実地)
計画書 兼 記録書

GMP調査（実地）計画書 兼 記録書

計画：平成 年 月 日

記録：平成 年 月 日

大阪府健康医療部薬務課 保健所（ 茨木 四條畷 藤井寺 泉佐野）

1) GMP調査実施責任者 職 氏名

GMP調査実施者 職 氏名

GMP調査実施者 職 氏名

2) GMP調査の目的 医薬品 医薬部外品
GMP適合性調査
（承認 / 一変 / 更新 / 輸出 / 輸出更新 / 任意）
製造業（許可 / 更新 / 区分追加 / 区分変更）
その他（ ）

3) GMP調査日時 平成 年 月 日(00:00~00:00)

4) GMP調査対象製造所

5) GMP調査の具体的な内容 下記1. ~24. のとおり

6) 調査内容ごとの所要時間 上記3) の時間内に下記1. ~24. の調査を適時行う

7) 講評の時間 上記3) の時間内の最終に行う

8) 調査結果報告書の交付日 改善確認を含み当該調査のすべてが終了した後

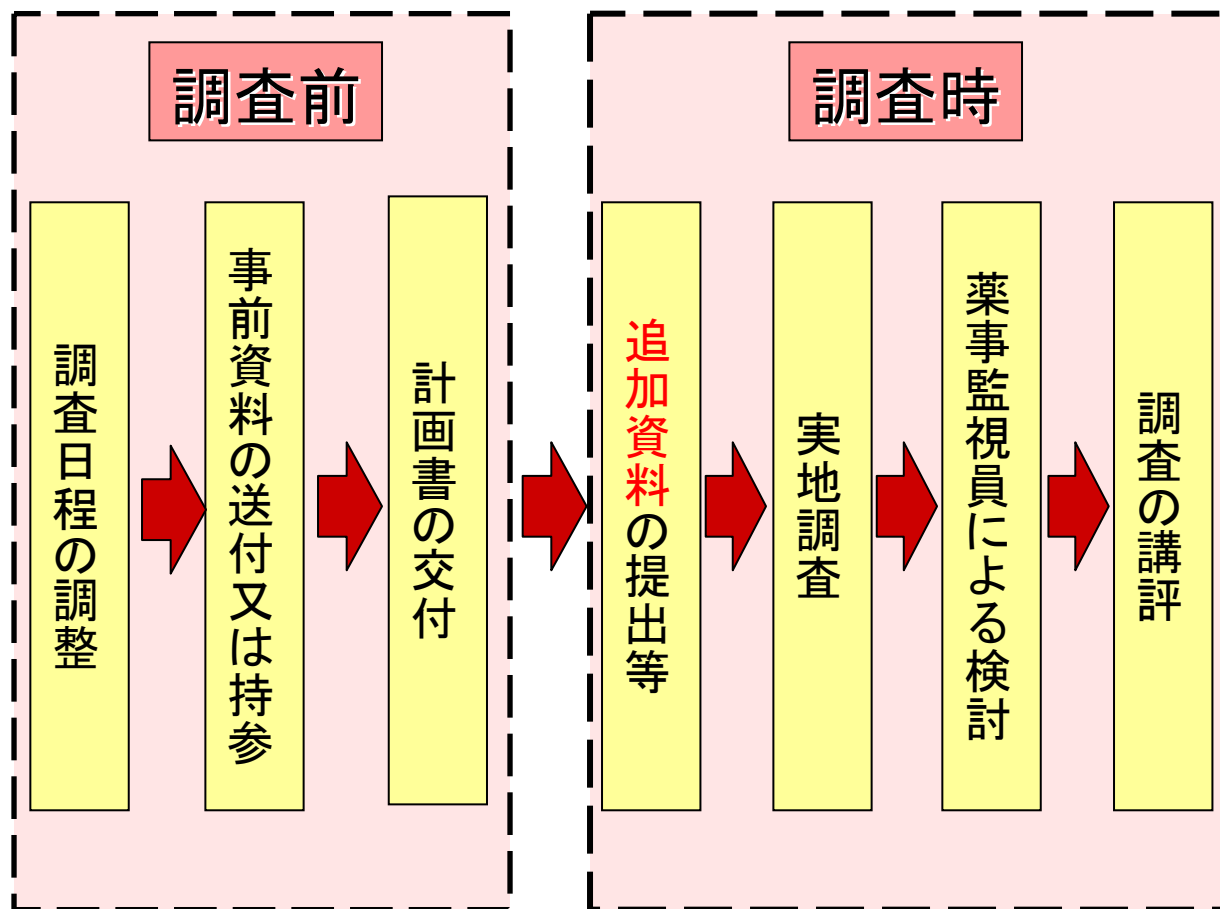
調査前に

- 「GMP調査(実地)計画書 兼 記録書」を確認し、調査品目に関係する追加資料を作成する。

《追加資料》(例)

- GMP組織図・業務分掌表
- 調査対象品目の製造方法に関する資料
- 調査対象品目の製造販売承認規格(原薬にあつては、その試験規格。自主規格を含む。)に関する資料
- バリデーションを実施している場合は、調査対象品目のバリデーション実施状況に関する資料
- 輸出の実績がある場合は、輸出用医薬品の製造の実績に関する資料
- 一部変更承認書の写し若しくは概要(当該製造所にかかる部分に限る)
- 現在までに調査で確認を受けていない、軽微変更届の写し若しくはその概要
- 過去5年間の回収の有無
- その他

調査の流れ



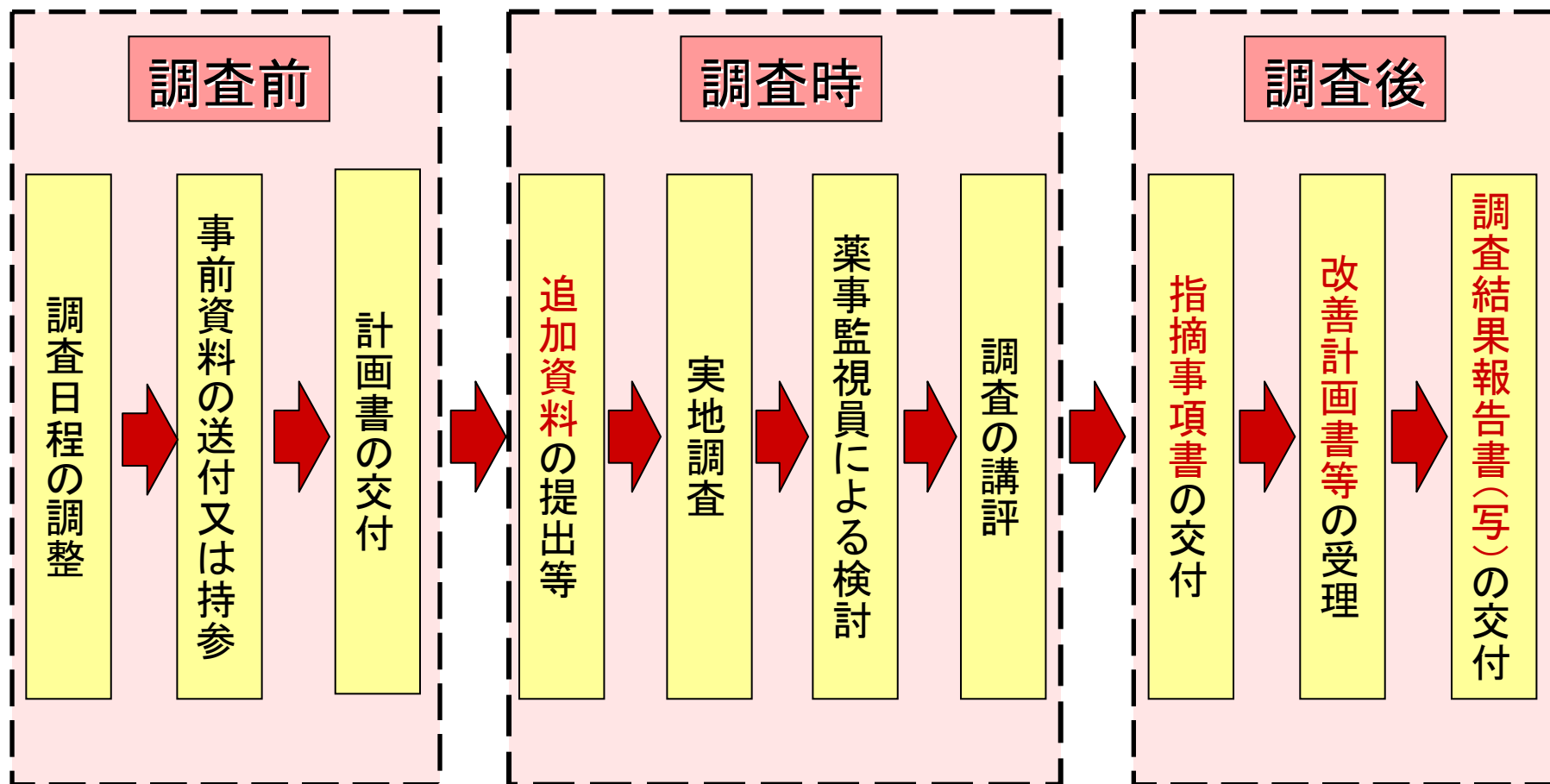
追加資料の提出等

- 当日のスケジュールを再確認する。
- 調査品目のグループ化について、疑義があれば質疑応答を実施する。
- 入室にかかる教育訓練及び説明が必要な場合は実施する。
- 追加資料を調査実施者に提出する。

実地調査

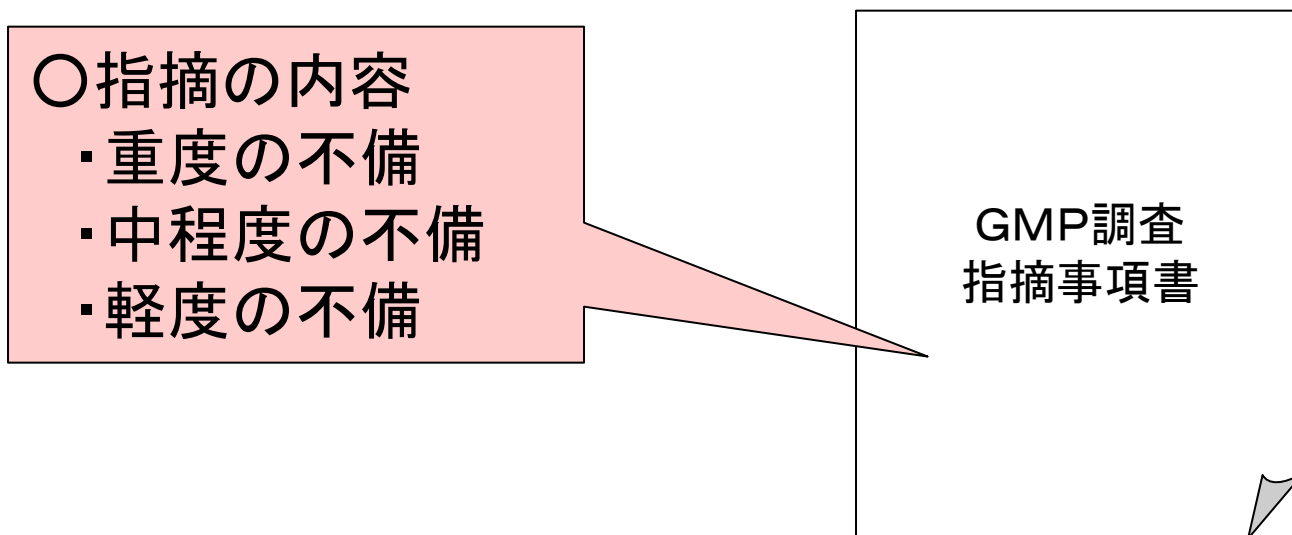
- 今までに調査を実施していない構造設備がある場合、優先的に調査する。
- GMP管理としては、変更の管理、逸脱の管理、工程管理の定期照査、製造販売業者との連携にかかるところを、特に重点的に調査する。

調査の流れ



指摘事項書の交付

- 調査の結果、不備（指摘）事項が判明した場合は、その軽重により次のとおり改善指導を実施する。



平成 年 月 日

GMP 調査指摘事項書

調査対象の製造業者等の氏名（法人にあつては名称）

調査対象製造業者の責任者の職名及び氏名 様

大阪府健康医療部業務課 保健所（ 茨木 四條畷 藤井寺 泉佐野）

GMP 調査実施責任者 職・氏名（記名押印又は署名）

GMP 調査実施者 職・氏名（記名押印又は署名）

GMP 調査実施者 職・氏名（記名押印又は署名）

平成 年 月 日にGMP調査を実施したところ、下記のような不備事項が観察されましたので指摘いたします。

軽度の不備事項（minor）については、原則、2週間以内に本府あて改善計画書を提出し改善してください。なお、中程度の不備事項（major）については、原則、2週間以内に本府あて改善計画書を提出し、改善後、速やかに本府あて改善結果報告書を提出してください。また、重度の不備事項（critical）については、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）に基づき指導しますので、本府あて同通知中の別紙様式1による報告書を提出してください。

記

1. 文書管理番号
2. 調査対象の製造業者等の氏名（法人にあつては名称）
3. 調査対象の製造業者等の住所（法人にあつては、主たる事務所の所在地）
4. 調査対象の製造所等の名称
5. 調査対象の製造所等の所在地
6. 調査対象の製造所の許可番号
7. 指摘事項
 - (1) 重度の不備事項（critical）
 - (2) 中程度の不備事項（major）
 - (3) 軽度の不備事項（minor）

交付年月日：平成 年 月 日

受領者：（記名押印又は署名）

重度の不備

- 薬事法違反の事実又は製品の品質に影響がある場合をいうものであること。
- 「薬事監視指導要領（平成19年3月30日付薬食発第0330020号厚生労働省医薬食品局長通知）」中の別紙様式1による報告書を徴取するなど、同要領に基づいて適切な措置又は改善指導を行う。

中程度の不備

- 製品の品質への影響を否定できず、GMP課長通知※の第3章第5「医薬品・医薬部外品GMP省令条項別適合性評価基準」(以下「適合性評価基準」という。)の運用上、改善が必要な場合をいうものであること。
- GMP調査指摘事項書を医薬品等製造業者へ交付のうえ改善を求め、原則2週間以内にGMP調査指摘事項改善計画書の提出を求めたうえで改善指導を実施する。なお、改善が完了し改善状況の確認を行った後には、GMP調査指摘事項改善結果報告書の提出を求める。

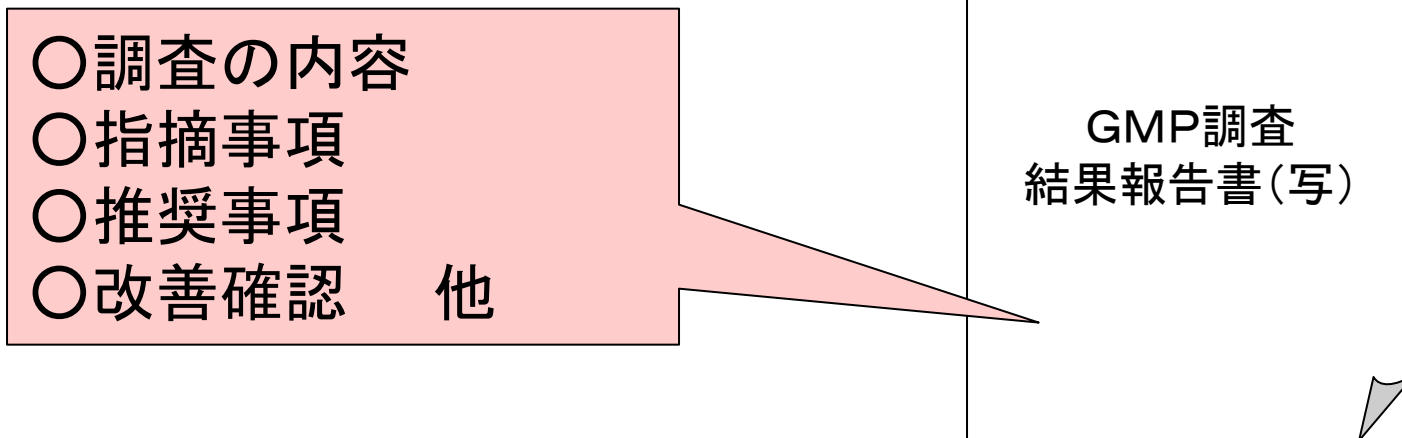
※「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理(GMP/QMS)に係る省令及び告示の制定及び改廃について」(平成17年3月30日付け薬食監麻発第0330001号厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課長通知)

軽度の不備

- 品目の品質への影響はほとんど問題とならないが、適合性評価基準の運用上、完全を期するため改善が必要な場合をいうものであること。
- GMP調査指摘事項書を医薬品等製造業者へ交付のうえ改善を求め、原則2週間以内にGMP調査指摘事項改善計画書の提出を求める。なお、原則として当該不備に係る改善結果の確認は、次回以降の实地調査時等に実施することとする。

調査結果報告書(写)の交付

- 調査(調査当日の指摘事項に対する後日の改善確認を含む。)が全て終了した後、GMP調査結果報告書の写しを調査対象となった医薬品等製造業者へ交付する。





平成 年 月 日

GMP 調査結果報告書

大阪府知事 様

大阪府健康医療部薬務課 保健所 (茨木 四條畷 藤井寺 泉佐野)

調査実施責任者 職・氏名

調査実施者 職・氏名

調査実施者 職・氏名

1 対象業者（製造業者等）：氏 名 _____

住 所 _____

2 対象施設（製造所等）：名 称 _____

所在地 _____

3 調 査 場 所： 上記製造所（実地調査） 薬務課 保健所（書面調査）

書面調査の理由： _____

4 許 可 番 号：第 _____ 号 （許可年月日：平成 年 月 日）

（医薬品：無菌・一般・包装等）、（医薬部外品：一般・包装等）

前倒し調査にあたって

- 年末は調査希望者が集中し、希望どおりの日時に調査を実施できない可能性が高いことが想定されます。
- 通常、日程調整から調査日まで、概ね1ヶ月程度を要します。また、更新申請の審査にかかる事務処理時間も考慮してください。

GQP／GVP指摘事項ノートから ～製造業に関する事例紹介～

医薬品生産グループ中期運営方針

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	←→		←→ 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		←→ 2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		←→ 2年間で全施設調査		←→	
医薬品製造業大更新 前倒し調査	●	←→●	●	●	●	●
	案内通知	調査希望施設を優先調査		許可証交付	案内通知	優先調査
講習会 (団体講習会に出席)	●	●	●	●	●	●
	H17 方針	結果 報告	H18 方針	結果 報告	H19 方針	結果 報告
			H20 方針	結果 報告	H21 方針	結果 報告

GQP/GVP指摘事項ノート作成趣旨①

- 平成17年4月の改正薬事法の施行以降、医薬品製造販売業者（以下「製販業者」という。）への特別調査を実施しており、改善を指示する場合には、改善指示書を調査対象の製販業者に交付している。
 - 個々の製販業者にはその都度、改善指示書又はGQP/GVP調査結果報告書の写しが交付されることで情報が蓄積されるが、これらの情報の中には、他の製販業者にとっても参考となる情報が含まれる場合がある。
- これらの情報を、他の製販業者の業務改善の参考とすることは業界全体のレベルアップに繋がり、最終的に府民・国民の保健衛生の向上に寄与するのでは？

GQP/GVP指摘事項ノート作成趣旨②

- 大阪府医薬品等基準評価検討会※を活用し、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、他の製販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。

《期待される結果》

- 府内製販業者全体の指導内容の整合性を図る
- 同様な指摘をなくす
- 更に、このツールを有効活用する方策として、指摘事項に関する事例を本府薬務課のホームページに掲載することとする。なお、今後必要に応じて事例の修正を実施するものとする。

※大阪府におけるGQP、GVP、GMP等に関する事項について協議するため、大阪医薬品協会、大阪家庭薬協会、大阪製薬企業会、大阪生薬協会、大阪府家庭薬工業協同組合等の関係団体のGQP、GVP及びGMPの専門家8名の委員で構成され、事務局を大阪府健康医療部薬務課医薬品生産グループに置く。

GQP/GVP指摘事項ノートの概要

□ 構成内容

1.目次／2.要旨／3.事例集／4.用語集／5.委員名簿

□ 「3. 事例集」とは、(1)GQP／GVP共通(連携事例も含む。)、 (2)GQP、(3)GVPの区分ごとの事例を集約したもの。

■ 「3. 事例集」における記載項目

区分／指摘のランク／指摘事項／指摘の背景／根拠省令及び
通知等／補足資料／類似事例等

□ 「指摘の背景」において、行政としての製販業者に対する指導のあり方を記載。

□ 「4. 用語集」とは、事例集で使用する略語の解説である。

「3. 事例集」の様式

区分	共通 — ●「各事例タイトル」 (1. GQP / GVP 共通 (連携事例も含む。)、 2. GQP、3. GVP)
指摘のランク	重度 / 中程度 / 軽度の不備事項及び推奨事項の別
指摘事項	GQP / GVP 改善指示書の指摘事項
指摘の背景	製造販売業者に対しての、行政 (大阪府) としての GQP / GVP 監視指導のあり方
根拠省令 及び通知等	GQP 省令、GVP 省令、施行通知、Q & A 等の抜粋
補足資料	
類似事例等	

「指摘のランク」

- 各ランクに振り分ける考え方は、基本的にGM Pと同一。
 - 重度の不備
 - 中程度の不備
 - 軽度の不備
 - 推奨事項

重度の不備

- 明らかに基準を満たさない場合。
- 薬事監視指導要領(平成19年3月30日付け薬食発第0330022号厚生労働省医薬食品局長通知)に従い報告書を徴取すること等で適切な措置または改善指導を行う。

中程度の不備

- 製品の品質への影響を否定できず、又は、製造販売後安全管理を適切に行う上で支障が生ずるおそれがあり、基準の運用上、改善が必要な場合。
- 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。

軽度の不備

- 製品の品質への影響はほとんど問題とならないか、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。
- 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受け、改善結果の確認は次回の実地調査時等に実施する。

「類似事例等」

- GQP／GVP省令の各項目について、製造販売業者の取り組み状況や代替方策等により、指摘のランクに差が生じることがある。
- 各指摘の背景が異なると、どのように変わるか、類似事例を記載。

GQP-3 自社製造所との取決め

指摘のランク	軽度の不備事項
指摘事項	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基づる形で文書を規定してください。
指摘の背景	<p>製造業者等との取決めの内容はGQP省令第7条に記載されているが、自社製造所であり、製品標準書を共有できる等の理由により、取決めを締結していない事例が見受けられた。</p> <p>しかし、製品標準書のみではGQP省令に規定された取決めの内容を満たしているとは解しがたいことが多く、当該事例においても指摘に至ったものである。</p> <p>なお、自社製造所の場合、取決めの形式にはこだわらず、自社の管理規定において、両者の関係が適切に規定されていればよい。</p>
根拠省令 及び通知等	GQP省令 第7条(製造業者等との取決め) GQP施行通知 5. 製造業者等との取決め(第7条関係) GQP事例集[問]Q7-04

GQP-10 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する定期的な確認

指摘のランク	軽度の不備事項
指摘事項	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、当該業務を定期的に確認してください。
指摘の背景	<p>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する定期的な確認はGQP省令第9条第5項第2号に規定されているところであるが、GQP省令第10条第1項において規定されている定期的な確認を実施する際に同時に確認するとしている製造販売業者が多い。</p> <p>当該事例の製造販売業者も、手順書において、GQP省令第9条第5項第2号及び第10条第1項に規定された定期的な確認を同時に行うことと規定していた。しかし、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GQP省令第10条第1項に規定された定期的な確認を行った際、GQP省令第9条第5項第2号の確認を同時に行っていなかったため、指摘に至ったものである。</p> <p>なお、当該業務が適正かつ円滑に実施されていることを確認した際は、その内容が明確となるよう、調査実施通知書や調査票等に必要項目を盛り込み、調査結果を報告書等に反映する等の対応が必要である。</p>
根拠省令及び通知等	GQP省令 第9条(市場への出荷の管理)

GQP-14

製造業者等に対する定期的な確認の実施

指摘のランク	軽度の不備事項
指摘事項	原薬製造業者に対する適正な製造管理及び品質管理の定期的な確認を実施してください。
指摘の背景	<p>製造業者等における製造管理及び品質管理が、GMP省令で定める基準及び事項並びにGQP省令第7条に規定する取決めに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必要がある。</p> <p>当該事例では、製剤化工程の製造所に対しては、上記について定期的に確認していたが、原薬製造業者に対しては未実施であったため指摘に至ったものである。</p> <p>なお、定期的な確認は実地調査を基本とするが、長期の納入実績によりその製造管理及び品質管理が適正であることが確認できる場合等については、書面を利用した調査も認められる。具体的には、製造業者の実施するGMP自己点検結果、第三者の立入調査結果、行政のGMP調査結果報告書等の入手が考えられるが、これらを利用する際には、書面調査の実施についてあらかじめ手順書に規定し、入手した書面を製造販売業者側で適切に評価する必要がある。</p>

GQP-14

製造業者等に対する定期的な確認の実施

根拠省令 及び通知等	GQP省令 第10条(適正な製造管理及び品質管理の確保) GQP施行通知 8. 適正な製造管理及び品質管理の確保(第10条 関係)
補足資料	GQP事例集[問]Q10-02
類似事例等	<推奨事項> 「定期的な確認について、実地により行うことも検討してください。」

(4)用語集(抜粋)

- 法:薬事法(昭和35年年8月10日付け法律第145号)
- 施行令:薬事法施行令(昭和36年1月26日付け 政令第11号)
- 施行規則:薬事法施行規則(昭和36年2月1日付け厚生労働省令第1号)
- 施行通知:薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律等の施行について(平成16年7月9日付け薬食発第0709004号)

ご清聴ありがとうございました。
