

第13期 日本QA研究会製造販売後部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)

分科会	第1分科会：GVP
グループ	P-1-A
テーマ	Risk-based Audit の考え方に基づく品質保証の検討

JSQA では、過去に GCP 部会や GLP 部会で Risk-based Approach に基づいた品質保証の検討が行われました (No.131、No.13C11、No.15C11、No.15L05) が、製造販売後部会では検討されていませんでした。国際的に PV 規制が強化される中で急増する GVP 業務において、限られた資源の中で GVP 業務をより効率的で的確に遂行する必要性が高まっています。

そこで、製造販売後部会第1分科会 A グループ (以下、P-1-A) では、GVP 業務の自己点検に Risk-based Audit の考え方 (全項目を一通り点検する手法ではなく、リスクの低い項目は労力を省き、リスクのある項目をより重点的に確認する手法) を取り入れて、GVP 業務の効果的な品質向上を実現することはできないかを検討しました。具体的には、仮想のモデル会社に設定した株式会社 P-1-A が抱えるリスクを、過去の成果物に記載されている GVP (／GPSP) に係る指摘事例とグループメンバーから集めた発生の可能性が高い問題事例と仮定し、リスクアセスメントを実施しました。その結果、高リスクは「収集」と「立案」に集中しており、低リスクは「手順書」「立案」に多く見られました。次に、このリスクアセスメント結果を反映させた監査計画を策定しました。監査計画は Risk-based Approach に基づいた監査方針の下、中長期計画、年度監査計画及び個別監査計画の三つを策定しました。

リスクの捉え方は薬剤の特性や会社規模により大きく左右されます。当グループの成果物は、読者の皆様、各社の実情に合わせて本結果を参考にできるよう、リスクを検出するための監査手法を決定するまでの検討プロセスを提示し、個別監査計画では具体例として安全管理統括部門でリスクが最も高かった「収集」を例にとり、その監査手法を活用すべくチェックリストに落とし込みました。自己点検は、「監査」として実施される会社もあれば、あくまで「自己点検」として実施する会社もあります。株式会社 P-1-A では、GVP の自己点検計画を「監査計画」として表記しました。

**第13期 日本QA研究会製造販売後部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)**

分科会	第1分科会：GVP
グループ	P-1-B
テーマ	海外当局のPV査察、PV監査における指摘リスクの分析 —欧州規制を基準にした日本・米国・アジアの比較—

医薬品市場のグローバル化に伴い、欧州のGVPガイドラインに基づくPharmacovigilance (PV) 監査の実施が必要な製薬会社、PV監査やPV査察を受ける製薬会社が増えています。これらグローバルでのPV監査やPV査察に関する体制は、ワールドワイドでの一貫した医薬品の安全性監視や安全確保措置の推進には不可欠であり、グローバル市場に展開した製薬会社が整備すべきものとして早急に確立されることが期待されています。しかしながら、国内を拠点とする医薬品製造販売承認取得者(MAH)の中には、これらの体制が十分に整備されていない会社もあり、PV監査実施時に着目すべき事項や、PV監査やPV査察を受ける際に焦点となる事項、各地域特有の規制や業務が、必ずしも十分把握されていない状況です。

そこで、製造販売後部会第1分科会Bグループ(P-1-B)では、欧州規制を基準にした日本、米国およびアジア諸国の規制やPV業務の実態との差異に基づき、PV監査やPV査察の際に指摘事項となりえるリスクを下記の項目毎に評価し、その特徴や留意事項等の情報をまとめて「海外当局のPV査察、PV監査における指摘リスクの分析」を作成しました。

評価項目

- ・PV部門以外からの安全性情報収集／コールセンター ・Reference Safety Information (RSI)
- ・Qualified Person for Pharmacovigilance (QPPV) ・Signal Management ・Special Situations
- ・Quality Management System (QMS) ・External Service Providers (ESP) ・Compassionate Use
- ・Clinical Research ・市販後における個別症例報告 ・Aggregate Report (PSUR)
- ・Risk minimization and PV planning ・文献情報／文献検索 ・Annual Reports

調査／評価内容

- ・リスク：PV監査／査察を受ける際に指摘をうける可能性を大中小で評価
- ・欧州の実態・規制：欧州のEU GVPガイドラインとそれに基づく活動
- ・日本、米国、アジア諸国の実態・規制：関連法とそれに基づく活動
- ・特徴：欧州と各地域の差の概要
- ・留意事項：項目毎に差を検討した結果に基づく、PV監査／査察を受ける際の留意事項
- ・指摘事例（参考）：PV監査／査察で経験した事例
- ・考察：PV監査／査察を受ける際の心得等

本成果物が、欧州のGVPガイドラインに基づくPV監査やPV査察に関する体制整備のための基礎情報として活用され、さらには、欧州のみならず米国、アジア諸国の子会社／提携会社へのPV監査や海外規制当局によるPV査察対応等への一助となれば幸いです。

第13期 日本QA研究会製造販売後部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)

分科会	第1分科会：GVP
グループ	P-1-D
テーマ	安全性管理実施部門等に対する自己点検技法の検討

今期、第1分科会Dグループ（以下、本グループ）では、「安全管理実施部門等に対する自己点検技法の検討」をテーマとし、安全管理実施部門等において実施される業務の正確性、完全性及び保存性を担保するための監査／自己点検の方法を確立し提言を行うため、4班に分かれ、以下の検討を行った。

- I. MR（支店・営業所）に対する自己点検技法の検討（A班）
- II. コールセンター（問合せ窓口）に対する自己点検技法の検討（B班）
- III. MR、コールセンター以外の部門に対する自己点検技法の検討（C班）
- IV. 委託先と再委託先に対する自己点検技法の検討（D班）

昨今、安全管理実施部門による安全管理情報の報告漏れを起因とする不祥事が発生していることを受け、点検対象業務を安全管理情報の収集として、安全管理実施部門（業務の委託先及び再委託先を含む）に対し、品質保証の手法を検討し成果物の作成を行った。

検討を行うにあたり、本グループのメンバーに対して安全管理実施部門の対象範囲をどこまでとするか調査を実施した。調査の結果、対象範囲に関して、各メンバー所属会社の組織（名称）や安全管理実施部門の設定が異なることから、次の3種類の切り口を想定して網羅的に把握した。

- 対象となる情報：文献、研究、措置、自発、その他
- 入手チャネル（経路）：一般的な実施部門（支店（営業所）MR、コールセンター、臨床試験・調査等）、会社により異なる実施部門（学術、マーケティング等）、実施部門ではないが有害事象が集まる部門（広報、マーケットリサーチ等）、委託先と再委託先、その他
- 入手・安全管理統括部門への報告方法：入手から報告までのフロー・手順、登場人物の洗い出し、原資料となりうるもの（メモ、音声）、報告様式（紙、電子）、管理データベース

3種類の切り口のうち、「入手チャネル」に基づき実施部門（委託先等を含む）を分けた上で、自己点検技法の検討を行えば、効率よく提言することができるのではないかという意見から上述の4班に分けて検討を行った。各班の主な提言は以下である。

A班：MRへの自己点検は、AE連絡票の点検に加え、自己点検担当者又は管理部門担当者が実施部門に対してインタビュー又はアンケートを実施し、AEの報告状況を確認することが好ましい。

B班：コールセンターにおける点検技法として、SOP等の内容を確認する「適合性」というマニュアルの観点と業務記録文書を確認する「妥当性」というシステムの二つの観点が重要である。

C班：自己点検対象部門の把握と共に、どの部門において報告が漏れやすいか、重大なリスクが生じる可能性があるか等を検討し、自己点検を実施すべき優先順位を決めておくことが望ましい。

D班：受託者への自己点検は、委受託契約による制限を受けるため、予め受託者の問題点、収集漏れのリスク等を把握し、自社と同等レベルの点検ができるよう確認しておくことが必要である。

全体として、自己点検は規制・手順の遵守状況の点検により、安全管理業務の信頼性を保証するのみならず、実施部門での業務改善の契機になるとの認識を関係者が持つことが大切と考える。

本グループで作成した成果物は、安全管理実施部門に従事する者への品質確保及び、業務の委託先への品質保証の手法に寄与できることを期待している。安全管理実施部門に従事している者か否かに関わらず、安全管理情報の収集に関わる方々に対して、安全確保業務の品質保証のための一助になれば幸いである。

第13期 日本QA研究会製造販売後部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)

分科会	第2分科会：GPSP
グループ	P-2-A
テーマ	GPSP 基本的自己点検技法 —製造販売後調査等に関する自己点検の検討—

製造販売後部会第2分科会では、製造販売後調査等業務に係る信頼性保証という観点から自己点検技法に関する種々の検討活動を行い、これまでその結果をまとめた成果物を作成してきました。これら過去の成果物の多くは今でも十分に活用できるものですが、一部には、時代に合わせた見直しが必要と考えられる成果物があることから、当グループでは2006年度から2007年度にかけて当時の製造販売後部会第2分科会Aグループが検討した成果物「GPSP 自己点検技法 -使用成績調査に関する自己点検の検討-」(資料No. 07X02) (以下、07X02) を主として更新検討しました。

07X02の作成からすでに10年が経過し、その間に各社の自己点検に対する考え方、点検技法も徐々に変化を遂げ、会社間の認識にも大きな相違がなくなったと考えられる現在、改めてこれを見直し更新することに意義を見出すとともに、当時は十分に議論できなかった以下の検討に取り組むことで今回作成した成果物(以下、本成果物)の内容の充実化を図りました。

- ・ 点検対象に「自己点検業務」を新たに加える
- ・ 症例登録以降の業務をCROに委託する場合の委託者としての自己点検のあり方が重視されていること、PMDAの適合性調査において委受託関連の指摘や指導が増加傾向にあることをふまえ、「委託業務」の確認事項は、過去の成果物「GPSP 業務委託に関する自己点検技法の検討 -CROに使用成績調査の業務の一部を委託した場合を想定して- (P-2-D)」(資料No. 11X06)や「委託業務(販社、CRO等)に係る自己点検技法(P-2-A)」(資料No. 15X04)を参照し、更新する
- ・ 「再審査申請資料」の確認事項は、過去の成果物「GPSP 自己点検技法 -再審査申請資料に関する自己点検の検討-」(資料No. 11X03)を参照し、更新する

本成果物は、製造販売後調査等業務の初心者、あるいは製造販売後調査等業務に比較的経験の浅い自己点検業務の担当者が利用することを想定し作成しました。

各業務の確認事項の冒頭に「自己点検の考え方」、「自己点検の頻度・タイミング」を示しました。「チェックリスト」は、確認項目、チェック事項に確認の対象となる資料、確認の根拠となる関連法規を加えた表形式とし、各社で自己点検チェックリストとして用いる場合に加工しやすいよう工夫を施しました。また近年の行政・業界動向に係る情報共有ツールともなるよう、講演会等でPMDAから公表された資料(対象期間：2014年-2017年)を改めて確認し、その抜粋を「PMDA等指摘事項及び留意事項」として関係する各項目に分類し追記しました。末項に「再審査申請資料に関する自己点検の考え方、実施方法」についてまとめたことも本成果物の特長の1つです。

なお、当グループの活動期間の終盤、2017年10月には「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令」の発出、その後、再審査申請、安全性定期報告等に係る通知の発出がありました。これら業務環境の変化を当グループの検討に反映する時間は残念ながら確保できませんでしたが、今後のJSQAにおける検討に繋がるものと考えています。当グループの成果物が、皆様方、各社における製造販売後調査等の更なる信頼性向上に寄与できれば幸いです。

**第13期 日本QA研究会製造販売後部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)**

分科会	<b>第2分科会：GPSP</b>
グループ	<b>P-2-B</b>
テーマ	<b>再審査申請資料適合性調査の事例検討</b>

新医薬品等は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（以下、薬機法）第14条の4の規定に基づき、再審査を受けることが義務付けられております。再審査申請資料には、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」、「医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（GPSP省令）、「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令」（GVP省令）及び「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則」（以下、薬機法施行規則）の一部並びに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」、「医療機器の臨床試験の実施に関する省令」（GCP省令）に従って収集され、かつ、作成された資料を添付する必要があります。

そこで、製造販売業者等はこれら薬機法施行規則や省令を遵守すべく組織体制を構築し、また製造販売後調査等業務の手順及び製造販売後安全管理業務の手順を定めて、再審査申請資料の信頼性の確保に努めております。このようにして作成された再審査申請資料は医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）による適合性調査結果「適合」の通知を受けて、初めて再審査申請資料の審査に進むことができます。したがって、適合性調査における具体的な総合機構の指摘事例を知ることは、客観的に自らの業務を評価して、より信頼性の高い業務を行う上で参考になるとともにスムーズに審査へ移行するために有用なことと考えます。

これまで、製造販売後部会第2分科会Bグループでは、製造販売後部会所属法人を対象としてアンケート調査を行い、適合性調査での指摘事例等を収集し、フィードバックしてまいりました。今期は2016年9月と2017年5月にアンケート調査を行い、2015年4月～2017年3月の間に実施された適合性調査での指摘事例等を収集し、事例毎に当グループで細分類（1.GVP、2.委託管理、3.自己点検、4.教育訓練、5.資料保存、6.再調査、7.手順書、8.手順の逸脱、9.DM・集計解析、10.CSV、11.ライティング、12.製造販売後調査等基本計画書等、13.製造販売業者等への報告、14.その他）を行い、その背景や傾向、留意点等を検討しました。指摘事例とあわせてご確認いただき、日々の業務の参考としていただければ幸いです。

また、今回、「委託管理、DM・集計解析、製造販売業者等への報告・その他」の項目については、「再審査申請適合性調査事例検討会」（2018年3月2日開催）において、パネルディスカッションを行いました。

**第13期 日本QA研究会製造販売後部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)**

分科会	<b>第2分科会：GPSP</b>
グループ	<b>P-2-C</b>
テーマ	<b>EDC を用いた使用成績調査の信頼性保証技法 —ASP 型 EDC の立ち上げ～クロージングまで—</b>

現在、EDC システムを用いた製造販売後調査（以下、EDC 調査）が増加してきていますが、そのシステムの多くはベンダーによるパッケージであり、システムライフサイクルの多くの部分をベンダーに委託しています。

EDC 調査を実施する際には、ユーザーである製薬企業（以下、メーカー）の要求事項が EDC システムに反映されていなければなりません。そのためには、要求事項をユーザー要求仕様書（URS）として文書化し、EDC システムがその要求事項を満たしていることを「コンピュータ化システムバリデーション（CSV）」によって検証する必要があります。

しかしながら、EDC システムを導入する製造販売後調査担当部署には、必ずしもシステムに精通している人員が確保されている訳ではありません。また、製造販売承認から調査実施までの期間が短いという時間的制約もあります。これらの制約により、URS の作成をベンダーに委託し、協議の中で要求事項を確定・承認しているケースも見られます。

このような状況に基づき、前期は適合性調査時の指摘事項、各種通知や EDC 管理シート等を参考とし、現在主流となっている ASP 型 EDC システムにおける“立ち上げから運用まで”を中心に、必要な自己点検項目及び点検技法を抽出し留意点等を取りまとめてきました。

今期では、前期のテーマである「EDC を用いた使用成績調査の信頼性保証技法」を継続し、前期では触れられなかった EDC システムのクロージングについて検討するとともに、各社における CSV の実態把握を目的とした「EDC を用いた使用成績調査の信頼性保証に関する実態調査アンケート」を製造販売後部会会員会社に対し実施しました。これらの結果を基に、ASP 型 EDC システムの“立ち上げからクロージングまで”において、ER/ES 指針での要求事項である CSV を如何に担保すべきなのか、また GPSP 省令で求められている委託者であるメーカーの責務を如何にして果たすべきなのか等の検討を行い、前期成果物の改訂に取り組みました。

本成果物が会員各社の EDC システム利用時の自己点検における一助となり、EDC システムそのものの信頼性確保に役立つことを期待しています。

第13期 日本QA研究会製造販売後部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)

分科会	第3分科会：GQP
グループ	P-3-A
テーマ	製造所監査員への教育訓練について —固形製剤の製造所監査員の育成—

第13期製造販売後部会第3分科会Aグループは、前期のテーマであった「製造所監査員への教育訓練の実態」にて得られた結果から、製造所監査員への具体的な教育訓練の内容について検討した。

前期の当グループでは、日本QA研究会製造販売後部会に所属する企業のうち、製造販売業者に対してアンケートを行い、36社から製造所監査員への教育訓練の実態について回答を得た。その結果、(i)約6割の製販で教育訓練のプログラムがない、(ii)8割以上の製販で継続的な力量評価を実施できていない、(iii)9割以上の製販で製造所監査員のレベル別の教育訓練を実施していない、といった実態が明らかとなった為、これらを少しでも解消することを目的に成果物の作成に取り組んだ。

「製造所監査員の教育」と言っても、監査する対象の製造所で何を製造しているのかによって教育する内容が変わることから、今回の成果物では対象を固形製剤に絞り、「単一の有効成分を含んだPTP包装されるフィルムコーティング錠の製造所を監査する」という前提条件のもとで、成果物を作成した。

本成果物は製造所監査員のレベルを「初任者」「リード」「シニア」の3段階に分け、それぞれの製造所監査員に必要と考えられる知識やスキル、役割等を可能な限り具体的に記載した。また、それぞれのレベルにおいて、製造所監査の際に実地（ツアー）でどこまで見るべきなのか、書面確認をどのように行うのが良いのかをより具体的に成果物へ落とし込むため、仮想の製造工場を設定して、製造工程と文書の両面で抑えるべきポイントを明記した。

最後に、力量評価についてはフィードバックシートの使用による製造所監査者間の相互評価と、イラストを用いたディスカッション形式の問題を使用した演習を提案し、本成果物のまとめとした。

製造所を監視・監督する立場にある製造販売業者にとって、製造所の監査は医薬品の恒常的な品質を保証する上で、非常に重要な役割を持っている。その監査の“品質”を維持・向上させるために、本成果物が製造所監査員の教育・指導者の一助となれば幸いである。

**第13期 日本QA研究会製造販売後部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)**

分科会	<b>第3分科会：GQP</b>
グループ	<b>P-3-B</b>
テーマ	<b>PIC/S GDP ガイド逐条解説</b> —日本版 GDP ガイドライン導入へ向けて—

日本 QA 研究会製造販売後部会第3分科会 B グループは、いずれ日本においても GDP に関する対応が必要になるため、事前に同業他社と情報交換をしながら準備をしておきたいという思いを持ったメンバーが集まったグループです。PIC/S GDP ガイド (PIC/S Guide to Good Distribution Practice for Medical Products、2014年6月1日施行) に記載された内容を、実務担当者の目線から噛み砕き、理解をしたうえで、何をすべきなのかを提案したいと考え、その提案を PIC/S GDP ガイドの逐条解説のかたちで本成果物にまとめました。

なお、日本版 GDP ガイドラインが活動期間中に発出され、その日本版 GDP ガイドラインと PIC/S GDP ガイドとの差を分析して本成果物に盛り込む計画でしたが、日本版 GDP ガイドラインが期間中に発出されなかったため、本成果物は PIC/S GDP ガイドの逐条解説にとどめることとしました。日本版 GDP ガイドラインの発出後は、各業界団体やコンサルタントによる解説本は続々と出版されると思われていますが、GDP に対応するための基本は PIC/S GDP ガイドと考え、まずは基本となる考え方を確認できるようにしました。

成果物においては、まず PIC/S GDP ガイドの成り立ちを概説しました。その上で逐条解説では、PIC/S GDP ガイドの各条項に対する要点と解釈、対応のポイントをそれぞれ記載しました。要点と解釈では、各項が述べようとしていることを簡潔にまとめ、対応のポイントでは、具体的な対応事例を挙げる、或いは、関連する規制やガイド等の情報や用語に関する解説を記載することで、実務者が何をすべきかを考える一助となるよう心掛けています。

PIC/S GDP は、多くの項目で PIC/S GMP と共通しています (例：品質マネジメント、職員、設備、文書化、苦情及び回収、並びに自己点検等)。また、GQP 省令においても、その第7条に GDP の概念が見え隠れしています。GDP は突然出現した概念ではなく、GDP 的な概念が次第に具現化して、日本の PIC/S への加盟により目にとまるようになったといえるでしょう。

PIC/S GDP に特徴的な項目は、業務の実施 (Chapter5)、偽造医薬品 (同 6.4) 及び輸送 (同 9) です。温度管理をはじめとした環境の管理の重要性が述べられています。また、流通の各行程でセキュリティの観点での注意を喚起しています。供給元だけではなく、顧客 (販売先) の適格性評価を求めているのも特徴です。では、具体的には何をどこまで実施すればよいのか、については、リスクに基づくアプローチを求めており、GMP と考え方は同様です。

本成果物の作成作業を行うなかで段々とわかってきたのは、これまで慣例的に実施されてきたことの多さです。一方で、日本人が不得手になりがちなシステム化や作業内容の文書化については、まだ足りないところが多いという率直な感想を持ちました。また、日本に当てはめた場合、各製造販売業者が卸売販売業者の業務にどこまで立ち入るべきか、立ち入ることができるかは不明確な点も多いです。そこで、GDP の導入に際してどのように進めて行けばよいか迷っている方に、僭越ながら以下の提案をしたいと考えています。

- ・今やっていることをまとめてみませんか？
- ・まとめた上で、この成果物と比較してみませんか？

初めの一步を踏み出すことで、見えてくるものがあることは間違いなく、迷ったときには本成果物を開いていただいて、GDP が何を言おうとしているか、どのような事をすれば GDP を運用していると言えるようになるのかを考えていただければ幸いです。



**第13期 日本QA研究会製造販売後部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)**

分科会	<b>第3分科会：GQP</b>
グループ	<b>P-3-C</b>
テーマ	<b>PMDA、FDA、EMA の査察指摘事例研究</b> —アンケート調査による対応に困った事例等—

第三分科会 C グループでは、今期の活動テーマとして、三極規制当局の査察事例を収集し、そのギャップを分析することにより、それぞれの査察における特徴や共通点を探り、今後の GMP 監査における新たな視点の発見、及び、自社製造所等における GMP 活動のより良い改善に向けた成果物の作成を目的として活動を行った。活動当初は、各規制当局による査察指摘事例を C グループメンバー内で収集し、これら内容について分析しその特徴や共通点を探る予定であったが、限られた人数での活動ということもあり、アプローチを変更し、三極規制当局の査察事例を収集するため製造販売後部会第三分科会会員各社に対しアンケートを行い、査察事例を収集することとした。具体的には、製造販売後部会第三分科会会員各社に対し、過去 5 年間程度で経験した当局からの査察事例のうち、「対応に困った指摘事例」、「その対応策」、また、これら指摘事例や対応策に対して、「他社に聞いてみたいこと」を自由記載の形式で、広く事例を募集した。その後、収集した事例について、最近の GMP でのトピックスを踏まえた内容及び会員各社にとって興味深いと思われる内容に絞り込み、再度、実運用状況や当局からの指摘の有無などについて製造販売後部会第三分科会会員各社に対しアンケートを行った。収集したアンケート結果より、最近の GMP でのトピックスを踏まえた内容、及び会員各社にとって興味深いと C グループメンバー内で判断した以下の 6 つの内容に項目の絞り込みを行った。

- a. Data Integrity
- b. 添加剤に対するサンプリング
- c. OJT による教育についての定量的評価
- d. 自己点検者（実際に自己点検を実施される方）の資格要件
- e. 通訳全般
- f. 日本独自要件の理解について

これら 6 項目の内容について、第二回目のアンケートを製造販売後部会第三分科会会員各社に対し実施し、各社での対応状況及び、各当局からの指導状況を把握することとした。結果、製造販売後部会第三分科会 32 社へ依頼し 8 社より回答を受け、8 社 10 件の査察事例を得ることができた。当グループでは、得られたこれら結果に対し、グループ内での考察を行った。

第13期 日本QA研究会製造販売後部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)

分科会	第三分科会：GQP
グループ	P-3-D
テーマ	GQP/GMPにおける逸脱の事例研究

製造販売後部会第3分科会Dグループは、第12期に引き続いて「GQP/GMPにおける逸脱の事例研究」をテーマとしました。製造販売業者の品質保証の立場から、逸脱をGMPにおける逸脱のうち、GQP省令11条「品質等に関する情報及び品質不良等の処理」に従って品質保証責任者が業務を行う必要があるものと定義し、グループ内会員会社から合計22例の逸脱事例を収集しました。内訳は、構造設備（4例）、原料及び資材の管理（3例）、製造及び工程内管理（検査を含む）（6例）、包装及び表示（3例）、保管及び製造所からの出荷（3例）、試験検査管理（3例）です。これらの逸脱事例について、逸脱の発見の経緯と応急処置、逸脱内容の評価（原因調査、対象物の処置、クラス分類）、評価に対する是正予防措置案、最終的な是正予防措置とその検証結果を調査しました。調査結果をグループ内で協議し、逸脱処理のモデルケースを作成しました。

逸脱のクラスは、市場出荷済み製品への影響の有無、薬機法違反及び品質不良の有無、影響の除去の可能性の有無などにより1～3に分類しました。GQPでクラス分類する必要性は、主にGQP省令第11条の要求事項への対応として逸脱情報入手後の対応が変わるためです。

今回の事例研究から、製造販売業者が製造所から入手した逸脱情報を評価する際の着眼点は概ね以下のとおりであると考えられました。

(1) 品質不良の可能性に対する評価

逸脱の情報（事実の把握）、応急措置（被害拡大の防止）、逸脱のクラス分類（一次評価）（逸脱によるリスクの明確化）

(2) 逸脱原因の調査及び逸脱対象のロット処置

逸脱原因の調査・特定、逸脱対象ロットの処置、調査結果を踏まえた逸脱のクラス分類（二次評価）とその根拠

(3) 根本原因の特定、是正措置案及び実施内容

製造販売業者の品質保証責任者は、逸脱情報について、品質、有効性及び安全性に及ぼす影響並びに人の健康に及ぼす影響を迅速かつ適切に評価するとともに原因を究明し、評価又は究明の結果から、品質不良又はそのおそれがないか、或いは、製造所の製造管理業務や品質管理業務に関し改善する必要はないかを速やかに判断する必要があります。各社で逸脱が発生した場合、モデルケースから類似の事例を探して逸脱処理の参考にして頂ければ幸いです。

**第13期 日本QA研究会製造販売後部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)**

分科会	特別プロジェクト1
グループ	P-T-1
テーマ	医薬品及び医療機器の製造販売業許可に係る都道府県の査察事例 検討 (GQP・QMS/GVP)

都道府県による製造販売業許可に係る GQP/GVP 査察は 2005 年から開始されました。日本 QA 研究会では 2006 年度より製造販売後部会に特別プロジェクト 1 (以下、本プロジェクト) を設置し、査察事例を会員会社からアンケートにより収集し、GQP/GVP の遵守体制の整備・改善に資する情報提供を行ってきました。本プロジェクトは 2006 年度から 2015 年度にかけて 7 回のアンケートを実施し、合計 6 報の製造販売後部会資料 (No. 07X09、No. 09X01、No. 09X02、No. 10X01、No. 13X04 並びに No. 15X11) としてまとめています。2014 年には「医療機器又は体外診断用医薬品の製造管理又は品質管理に係る業務を行う体制の基準に関する省令」(以下、QMS 体制省令) が施行され、今回の第 8 回アンケートから QMS 体制省令への適合性を確認するための調査の事例も対象としました。

今回の第 8 回アンケートは、2015 年 4 月以降の査察事例を対象とし、2017 年 1 月 30 日より部会法人代表会員 83 社へ依頼して 51 社より回答を受け、27 社 29 件の査察事例を得ました (東京都 17 件、大阪府 6 件、その他の県 6 件)。今回から収集した QMS 体制省令への適合性に関しては 4 件の事例を得ました (更新調査 2 件、大阪府による QMS 体制省令への適合性調査 2 件)。

本プロジェクトが会員に紹介すべきとして選定した指摘事項等の回答は合計 127 件 (内 GQP 関連 66 件、QMS 関連 16 件、GVP 関連 45 件)、調査状況の回答は 279 件 (内 GQP 関連 115 件、QMS 関連 5 件、GVP 関連 159 件) でした。

GQP 関連では、製造業者との取決め (GQP 第 7 条関係) に関連する指摘事項等が 16 件並びに適正な製造管理及び品質管理の確保 (GQP 第 10 条関係) の指摘事項等が 15 件と多くの事例が収集されました。前者の主な内容は、取決め未締結に関連するもので、後者の主な内容は、製造販売業者が行う製造業者への GMP 調査に関連するものでした。また、これらに関連する調査状況の回答もそれぞれ 13 件並びに 29 件と多くの事例が収集されました。

QMS 関連では、指摘事項 16 件全てが品質管理監督システム基準書・手順書等の作成に関連する内容であり、文書体系や手順書の整備を求められていました。

GVP 関連で最も多くの指摘事項等が収集されたのは、安全管理情報の検討及びその結果に基づく安全確保措置の立案 (GVP 第 8 条関係) に関連する 11 件で、収集した安全管理情報の評価の手順等に関連するものでした。

アンケート回答の事例紹介に加え、本プロジェクトとして、自己点検で確認すべきポイント、業務時に考慮すべき点並びに今後の円滑な査察対応のために準備しておくことが望ましい点等について、必要に応じて「編者のコメント」の項を設けて 90 件の考えを示したので、今後の GQP・QMS/GVP の遵守体制のより一層の充実、強化の参考となれば幸いです。

第13期 日本QA研究会製造販売後部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)	
分科会	特別プロジェクト2グループ
グループ	P-T-2
テーマ	自己点検担当者の教育訓練に係る検討 (GVP/GQP/GPSP)
<p>特別プロジェクト2グループでは、自己点検担当者の教育訓練に係る検討をテーマに、日本QA研究会会員及び非会員の研鑽のための教育研修講座を計画・実施し、その結果を評価し、次の教育研修講座につなげる活動を行いました。</p> <p>当該テーマは第12期からの継続でしたが、2016年7月の活動開始時は、グループ員3名のみ（内前期からの継続2名）と非常に小さいグループでした。そのため、部会長、理事及び監事の方々にも活動にご参加頂き、2016年度内にGVP/GPSPに関する教育研修講座を1回実施することを当初の目標に活動を開始しました。また、以前の教育研修講座を参考にしつつ、教育研修講座を新たに作り変えるつもりで活動を行ってきました。2017年度末迄にグループ員が2名純増したこともあり、順調に活動を行うことが出来ました。</p> <p>第13期（2016-2017年度）の活動では、2つの主要な成果を達成しました。第一の成果として、以下の通り、教育研修講座を3回、講演会を1回開催しました。なお、GVP/GPSP BASIC コースについては、2016年初回からの改善を行った上で、内容及び実施体制共に定期開催が将来的に可能となり、2018年に再度開催しました。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 教育研修講座 GVP/GPSP BASIC コース「自己点検技法（総論）」 2016年11月11日実施</li> <li>◇ 講演会「医療機器の品質マネジメントシステム～医療機器の特性とQMSの真の意義を理解する～」 2017年3月16日実施</li> <li>◇ 教育研修講座 GQP BASIC コース「機構のGMP調査等を通じてみた製販業者のGQPに基づく製造業者の管理状況（の問題点）」 2017年11月17日実施</li> <li>◇ 教育研修講座 GVP/GPSP BASIC コース「自己点検技法（総論）」 2018年2月2日実施</li> </ul> <p>教育研修講座は3回の開催全て満席で、講演会も50名以上の方が参加されました。結果として、第13期には、約140名の方々に日本QA研究会を通じて教育機会を提供できました。実施後の参加者アンケートによる評価では、いずれの講座／講演会においても、理解度、講義内容及び満足度に高い評価を得ることができました。また、講座／講演会を実施する度に、振り返りと問題の特定、問題とその改善策の検討と次回での改善策の実行といったレビューサイクルを回してきました。このサイクルを回すことで、限られた人員リソースでの効率的な教育研修講座の実施とノウハウの活用／継承を進めました。特に、期を跨いでの資料及びノウハウの継承が、期を継続して活動するグループ員に依存することは望ましくないため、講座で使用したスライドのみならず、講座を実施するための準備資料についても保管を進めました。</p> <p>第二の成果として、製造販売後部会の教育研修講座の全体像を「日本QA研究会 製造販売後部会 教育研修コース体系」として文書化しました。教育研修講座を実施限りの単発とするのではなく、将来的に計画的かつ継続的な実施に繋げるため、この教育研修コース体系は来期以降の教育研修講座の参考になるものと考えています。当体系は、教育研修コース体系図とコース概要で構成されており、概要にはコースの目的、対象者、内容等が一覧表になっています。当体系の検討にあたり、GLP部会及びGCP部会のBeginnerコースを参考に見学させて頂きました。教育研修講座に関して部会間の交流は過去にあまり行われていなかったようですが、コース体系や講座プログラムに学ばせて頂く点が多く、当体系の検討のためだけではなく、2017年度の教育研修講座の実施にも学んだ点を取り入れさせて頂きました。</p> <p>教育研修講座の安定的かつ定期的な開催や新規講座の開発にあたり、今後の課題として以下が考えられました。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 教育研修講座を計画・実施するグループ員のリソース不足。グループ員とその所属会社に対する</li> </ul>	

インセンティブを充実する等して、グループ員が積極的に活動しやすい環境を作る。

- ✧ 教育研修講座の講師のリソース不足。グループ員のみで講師を担当するのは限界がある。今以上に、外部講師の活用や他の部会／分科会のエキスパートの協力を考えた方が良い。また、**Beginner**コースのように、部会間の共同開催の可能性が考えられるコースについては、部会間での連携を進める。
- ✧ 限られたリソースでの効率的な教育研修講座の実施とノウハウの活用／継承。特に、期を跨いでの資料及びノウハウの継承。
- ✧ 教育研修コース開催や開発の優先順位を再検討し、会員のニーズが高いコースにリソースをかける。必ずしも、**Beginner**、**Basic**、**Advanced**のコース構成にこだわる必要はなく、会員のニーズが高いホットトピックで教育研修講座を実施する。

自己点検担当者の教育訓練に係る検討は来期もテーマとして継続されることとありますが、より多くの方に教育訓練に関わって頂き、製造販売後部会の教育研修が益々充実されていくことを祈念します。