GVP (Good Vigilance Practice: 医薬品, 医薬部外品, 化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理基準) に関する省令

服部 洋子

要約: 2005 年 (平成 17 年) 4 月 1 日施行の改正薬事法に伴い, これに関連する適正使用情報の収集・作成, 検討及び安全性確保措置の実施等に係る製造販売後の安全対策に係る事項として医薬品, 医薬部外品, 化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理基準に関する省令, GVP 省令が制定された。GVP 省令は医薬品製造販売業等の許可要件であり, 医薬品製造販売業者が遵守すべき事項について定めている。

はじめに

医薬品について, 製造販売後の品質, 有効性及び安全性を確保し, 適正に使用するために, 副作用・感染症情報の報告制度, 再審査制度及び再評価制度がある。また, 「新医薬品等の再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準 (GPMSP) が当時の厚生省薬務局長通知として示され, 1993 年 (平成 5 年) 4 月より実施されていた。その後, 市販後の安全対策のより一層の充実を図るため GPMSP が法制化 (1997 年: 平成 9 年 3 月 10 日付 厚生省令第 10 号) された。さらに 2000 年 (平成 12 年) 12 月 27 日付 厚生省令第 151 号により, 新医薬品の「市販直後調査」が新設された。

2005 年 (平成 17 年) 4 月 1 日施行の改正薬事法 (1) により, GPMSP 省令が適正使用情報の収集・作成, 検討及び安全性確保措置の実施等に係る製造後安全対策に係る事項 (医薬品, 医薬部外品, 化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理基準に関する省令: GVP 省令 (2) 厚生労働省令第 135 号 2004 年: 平成 16 年 9 月 22 日付) と再審査・再評価資料の収集・作成のために実施する試験・調査に関する事項 (医薬品の製造販売後調査及び試験の実施の基準に関する省令: GPSP 省令 (3) 厚生労働省令第 171 号 2004 年: 平成 16 年 12 月 20 日付) に整理された。

また, 薬事法 (1960 年: 昭和 35 年 8 月 10 日 法律第 145 号) 第 12 条の 2 (許可の基準) の各号のいずれかに該当するときは, 第 1 種医薬品製造販売業許可, 第 2 種医薬品製造販売業許可, 医薬部外品製造販売業許可, 化粧品製造販売業許可, 第 1 種医療機器製造販売業許可, 第 2 種医療機器製造販売業許可, 第 3 種医療機器製造販売業許可の許可を与えないことができる

との規定がある。これにより, 申請に係る医薬品, 医薬部外品, 化粧品又は医療機器の製造販売後安全管理, 品質, 有効性及び安全性に関する事項その他適正な使用のために必要な情報の収集, 検討及びその結果に基づく必要な措置の方法が, 厚生労働省令で定める基準に適合しないときは医薬品製造販売業等の許可を取ることができない。この厚生労働省令で定める基準とは, GQP (Good Quality Practice) 省令 (4) 及び GVP 省令を意味している。言い換えれば, 許可の基準として品質管理の方法についての GQP 省令, 及び安全管理の方法についての GVP 省令の両方が業許可の要件となり遵守基準として適合性調査の対象となっている。適合しない場合には医薬品製造販売業等の許可を取ることができない。

製造販売業者の遵守事項を表 1 に示す。製造販売業者において, GQP 省令, GVP 省令に規定されている総括製造販売責任者, 品質保証責任者及び安全管理責任者の連携等については, 図 1 に示すとおりである。この 3 者の連携とそれぞれの役割に応じた責任者の意見を尊重することが求められている (薬事法施行規則第 87 条)。

以上のとおり, GVP 省令は許可要件を規定しており, 製造販売業者は業許可を得る際には必ず遵守しなければならない基準である。一方, GPSP 省令は, 製造販売業者が製造販売後の調査や試験を実施する場合に求められる遵守事項である。

表 1 製造販売業者が遵守すべき事項 (薬事法施行規則第 92 条)

- 薬事に関する法令に従い適正に製造販売が行われるよう必要な配慮をすること
- 製造販売しようとする製品の品質管理を適正に行うこと
- 製造販売しようとする製品の製造販売後安全管理を適正に行うこと
- 総括製造販売責任者, 品質保証責任者及び安全管理責任者がそれぞれ相互に連携協力し, その業務を行うことができるよう必要な配慮をすること
- 総括製造販売責任者が第 87 条の規定による責務を果たすために必要な配慮をすること
- 第 87 条第 2 項 (当該業務を公正かつ適正に行うために必要があると認めるときは, 製造販売業者に対し文書により必要な意見を述べ, その写しを五年間保存すること) に規定する総括製造販売責任者の意見を尊重すること

キーワード: 製造販売後安全管理基準, GVP 省令, 市販後安全対策

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PMS 部会 副部会長 (〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-4-1 トリイ日本橋ビル)

E-mail: hattori.yoko.zb@daiichisankyo.co.jp 原稿受領日: 2012 年 5 月 22 日, 依頼原稿

Title: GVP (Good Vigilance Practice) regulation. Author: Yoko Hattori

GVP 省令

1) 製造販売業者の種別

現在の薬事法（改正薬事法，2005 年）では，取り扱う医薬品，医薬部外品，化粧品又は医療機器（以下，医薬品等）の安全性により製造販売する業者を第 1 種製造販売業者（処方せん医薬品又は高度管理医療機器の製造販売業者），第 2 種製造販売業者（処方せん医薬品以外の医薬品又は管理医療機器の製造販売業者），第 3 種製造販売業者（医薬部外品，化粧品又は一般医療機器の製造販売業者）に分類している．GVP 省令ではこれらの業許可の種類別に表 2 の概要に示すとおり定められている．

2) 趣旨（第 1 条）

第 1 条では，根拠となる薬事法を示している．GVP 省令の基準に適合しない場合は製造販売業許可を与えないとともに，GVP 省令に適合しないと判断された場合は製造販売業を取り消されることを意味している．

3) 用語の定義（第 2 条）

第 2 条では，この省令における安全管理情報，安全確保業務，市販直後調査，医薬情報担当者，医療機器情報担当者，また，製造販売業者別による定義，第 1 種製造販売業者（処方せん医薬品又は高度管理医療機器の製造販売業者），第 2 種製造販売業者（処方せん医薬品以外の医薬品又は管理医療機器の製造販売業者），第 3 種製造販売業者（医薬部外品，化粧品又は一般医療機器の製造販売業者）を定義している．

GVP 省令では，第 1 種製造販売業者については第 2 章の第 3 条から第 12 条で，第 2 種製造販売業者については第 13 条から第 14 条で，第 3 種製造販売業者については，第 15 条でそれぞれの製造販売後安全管理基準を定めている．

4) 製造販売後安全管理の基準

(1) 第 1 種製造販売業者

①総括製造販売責任者の業務（第 3 条）：第 1 種製造販売業者は，総括製造販売責任者に次の事を行わせなければならない．安全管理責任者を監督し，安全管理責任者の意見を尊重し，また，安全管理責任者，品質保証責任者，その他の処方せん医薬品又は高度管理

図 1 製造販売業者、総括製造販売責任者、安全管理責任者、品質保証責任者の関係

表 2 許可の業種別製造販売後安全管理基準（GVP 省令）の概要

製造販売業の許可の種類	第一種医薬品 第一種医療機器	第二種医薬品 第二種医療機器	医薬部外品 化粧品 第三種医療機器
安全管理業務に係る組織及び職員	安全管理統括部門の設置 安全管理責任者の資格要件（経験 3 年） 安全管理実施責任者の設置（必要に応じ）	部門設置規定無 安全管理責任者（資格要件無） 安全管理実施責任者の設置規定無	部門設置規定無 安全管理責任者（資格要件無） 安全管理実施責任者の設置規定無
手順書の作成	手順書等の作成要	手順書等の作成要	手順書等規定無
安全管理情報の収集	①医療関係者 ②文献報告等の研究報告 ③厚生労働省等の行政からの情報 ④海外規制当局・海外法人等の情報 ⑤他の製造販売業者の情報 ⑥その他安全管理情報	①医療関係者 ②文献報告等の研究報告 ③厚生労働省等の行政からの情報 ④海外規制当局・海外法人等の情報 ⑤他の製造販売業者の情報 ⑥その他安全管理情報	①医療関係者 ②文献報告等の研究報告 ③厚生労働省等の行政からの情報 ④海外規制当局・海外法人等の情報 ⑤他の製造販売業者の情報 ⑥その他安全管理情報 ただし、医薬部外品・化粧品は②⑥のみ
収集した情報の検討と記録	要	要	要
安全性確保措置の実施と記録	要	要	要
自己点検・教育訓練	要	要	規定無
委託業務の管理	要	要	要
記録の保存	要	要	要

医療機器の製造販売に係る業務の責任者との密接な連携を図ること。

②**安全確保業務に係る組織及び職員（第4条）**：第1種製造販売業者は、総括製造販売責任者の監督の下に安全管理総括部門（安全確保業務の総括に係る部門）を設置し、その責任者である安全管理責任者を置き、安全確保業務を行うに際し適正かつ円滑に業務が遂行できる人員を確保しなければならない。安全管理責任者は、安全確保業務、その他これに類する業務に3年以上従事していること、安全確保業務を遂行しうる能力を有していること、医薬品等の販売に係る部門に属していないことが要件となっている。

また、安全管理統括部門は、医薬品等の販売に係る部門や、安全確保業務の遂行に支障を及ぼす部門から独立していなければならない。安全確保業務を委譲する場合には、安全管理実施責任者の設置も規定している。安全管理責任者がやむを得ぬ理由で不在となる場合に備えて、業務を代行できるよう、整えることが重要である。

③**製造販売後安全管理業務手順書等の設置（第5条）**：第1種製造販売業者は、以下の事項に関する製造販売後安全管理業務手順書を作成しなければならない。

- ・安全管理情報の収集
- ・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
- ・安全確保措置の実施
- ・安全管理責任者から総括製造販売責任者への報告
- ・安全管理実施責任者から安全管理責任者への報告
- ・市販直後調査
- ・自己点検
- ・教育訓練
- ・記録の保存
- ・品質保証責任者、その他の処方せん医薬品、高度管理医療機器の製造販売に係る業務の責任者との連携
- ・その他製造販売後安全管理に関する業務を適正かつ円滑に行うために必要な手順

④**安全管理責任者の業務（第6条）**：第1種製造販売業者は、製造販売後業務手順書等に基づき、安全管理責任者に次に記載する事を行わせなければならない。

- ・安全確保業務の統括
- ・安全確保業務が適正かつ円滑に行われているかの確認及びその記録の作成・保存
- ・必要に応じて総括製造販売責任者に安全確保業務について意見具申を文書により行い、その写しを保存

⑤**安全管理情報の収集（第7条）**：第1種製造販売業者は製造販売後業務手順書等に基づき、安全管理責任者又は安全管理実施責任者に、安全管理情報を収集し以下に示す記録を作成させなければならない。

- ・医療関係者からの情報
- ・学会・文献、その他研究報告の情報
- ・厚生労働省、その他政府機関、都道府県及び医薬

品医療機器総合機構等の情報

- ・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

⑥**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（第8条）**：第1種製造販売業者は製造販売後業務手順書等に基づき、安全管理責任者に以下の業務を行わせなければならない。

- ・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
- ・品質保証責任者が把握する必要がある安全管理情報について遅滞なく文書で品質保証責任者に当該情報を提供する。
- ・安全管理情報を検討した結果、必要がある場合には廃棄、回収、販売の停止、添付文書の改訂、医薬情報担当者又は医療機器情報担当者による医療関係者への情報提供、法に基づく厚生労働大臣への報告、その他の安全確保措置の立案
- ・安全確保措置案を総括製造販売責任者に文書で報告し、その写しを保存

また、安全管理責任者が安全管理実施責任者に安全管理情報の検討を指示する場合には、文書により行い、写しを保存し、安全管理実施責任者に検討の記録を作成させ、文書による報告を行わせ、安全管理責任者はその報告を保存する。

⑦**安全確保措置の実施（第9条）**：第1種製造販売業者は、製造販売後業務手順書等に基づき、総括製造販売責任者に次に示す安全確保措置を行わせなければならない。

- ・安全確保措置案を適正に評価し、決定し、記録を作成し保管
- ・安全確保措置を安全管理責任者に行わせる場合は、文書により指示し、保存
- ・安全確保措置を安全管理実施責任者に行わせる場合は、文書により指示し、その写しを安全管理責任者に保存・記録の作成、文書により報告させ、その写しを安全管理責任者に交付させる。

第1種製造販売業者は、安全管理責任者に次に示す業務を行わせなければならない。

- ・総括製造販売責任者の指示に基づく安全確保業務の実施とその記録を作成・保存
- ・安全確保措置を安全管理実施責任者に行わせる場合は、文書により指示し、その写しを保存
- ・さらにその記録を作成させ、文書により報告させ、これを保存
- ・安全確保措置の実施結果等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
- ・安全管理実施責任者からの報告の写しを保存

第1種製造販売業者は、安全確保措置のうち、予め製造販売後安全管理業務手順書等に定める安全確保措置案の評価、安全確保措置の決定、記録の作成・保存業務は、総括製造販売責任者に代わって安全管理責任者に行わせることができる。

⑧**市販直後調査（第10条）**：第1種製造販売業者は、

製造販売後業務手順書等に基づき、市販直後調査毎に市販直後調査の目的、方法、実施期間、その他必要な事項を記載した実施計画書（市販直後調査実施計画書）を総括製造販売責任者又は安全管理責任者に、作成させなければならない。また、実施計画書を作成、改訂した場合には、実施計画書にその日付を記載し、保存しなければならない。

また、総括製造販売責任者が業務を行う事務所に実施計画書を備え、調査を行うその他の事務所にもその写しを備えなければならない。安全管理責任者は、市販直後調査が適正かつ円滑に行われていることを確認し、記録を作成・保存し、必要に応じて実施計画書を改訂する。市販直後調査を安全管理実施責任者が行う場合は、安全管理実施責任者がその記録を作成し、文書により安全管理責任者に報告し、安全管理責任者はこの報告を保存する。

⑨自己点検（第11条）：第1種製造販売業者は、製造販売後業務手順書等に基づき、予め指定した者に製造販売後安全管理業務について定期的に自己点検を行わせなければならない。予め指定した者が安全管理責任者の場合は自ら自己点検の記録を作成し保存する。予め指定したものが安全管理責任者以外の場合は、指定された者が自己点検記録を作成し、安全管理責任者に文書で報告し、安全管理責任者が保存する。安全管理責任者は自己点検結果を総括製造販売責任者に文書で報告し、その写しを保存する。

総括製造販売責任者は自己点検結果に基づく製造販売後安全管理の改善の必要性を検討し、必要な場合にはその措置を講じ、記録を作成し、安全管理責任者がその記録を保存する。

⑩教育訓練（第12条）：第1種製造販売業者は、製造販売後業務手順書等に基づき、総括製造販売責任者に次に示す教育訓練計画を作成させ、保存させなければならない。

- ・ 予め指定した者に教育訓練を計画的に行わせる
- ・ 予め指定した者が安全管理責任者の場合は、安全管理責任者が教育訓練の記録を保存
- ・ 予め指定したものが安全管理責任者以外の場合は、予め指定した者が教育訓練の記録を作成し、安全管理責任者に文書で報告し、安全管理責任者が保存
- ・ 安全管理責任者は教育訓練結果を総括製造販売責任者に文書で報告し、写しを保存

(2) 第2種製造販売業者（処方せん医薬品以外の医薬品又は管理医療機器の製造販売業者）

GVP省令第13条～14条で規定している。以下に記載する以外は、第1種製造販売業者の基準を準用する。

- ①安全管理総括部門の規定がない。
- ②安全管理責任者の資格要件がない。
- ③安全管理実施責任者の設置基準がない。

(3) 第3種製造販売業者（医薬部外品、化粧品又は一般医療機器の製造販売業者）

GVP省令第15条で規定している。以下に記載する以外は第1種製造販売業者の基準を準用する。

①（2）に記載の①～③

- ②製造販売後安全管理業務手順書の規定がない。
- ③医薬部外品と化粧品の安全管理情報収集については、研究報告とその他安全管理情報のみ
- ④自己点検、教育訓練の規定がない。

(4) 安全確保業務に係る記録の保存（第16条）

記録の保存期間はその記録を使用しなくなってから以下のように規定：

- ①通常5年間
- ②生物由来製品は10年間
- ③特定生物由来製品は30年間
- ④特定保守管理医療機器及び設置管理医療機器は15年間
- ⑤自己点検、教育訓練に係る記録は作成した日から5年間

また、製造販売後安全管理業務手順書に基づき製造販売業者が指定する者にGVP省令に規定する記録の保存を行わせることができる。

おわりに

薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討会の最終提言(5)を踏まえて厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会が設置され、「薬事法等制度改正についてのとりまとめ」(6)(2012年：平成24年1月24日)が公表された。製造販売後の安全対策の充実強化を目的に、市販後調査の充実と医薬品リスク管理制度の整備を行うべき等が行われることになる。

今後、薬事法改正案が国会に上程され審議されるものと推察するが、この状況によりここで述べたGVP省令についても少なからず影響を受けるものと考えられる。医薬品等の安全対策は科学の進歩とともにその方法が変化するものである。

製造販売業者、それに携わる者及び医療関係者は、薬事法等の法規制が何のためにあるのか、常に意識しておくことが重要である。患者さんが医薬品等を服用・使用するにあたり、そのベネフィットとリスクについて理解し、治療できるよう対応することが、医薬品等の有用性を最大限に発揮することに通じるのではないか。

文 献

- 1) 薬事法(昭和35年8月10日法律第145号)。
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S35/S35HO145.html>
- 2) GVP省令：
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H16/H16F19001000135.html>
- 3) GPSP省令：
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H16/H16F19001000171.html>
- 4) GQP省令：
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H16/H16F19001000136.html>
- 5) 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討会の最終提言。
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/s0428-8.html>
- 6) 薬事法等制度改正についてのとりまとめ(平成24年1月24日)。
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000008f2q.html#shingi10>