

201504034A

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

国際的整合性を踏まえた医薬品の品質管理に  
関する査察手法の質的向上に資する研究

平成27年度 研究報告書

研究代表者 木村 和子

平成28（2016）年3月

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

国際的整合性を踏まえた医薬品の品質管理に  
関する査察手法の質的向上に資する研究

平成27年度 研究報告書

研究代表者 木村 和子

平成28（2016）年3月

# 目次

## 国際的整合性を踏まえた医薬品の品質管理に資する査察手法の 質的向上に関する研究

木村和子・岡田義昭・櫻井信豪・鳴瀬諒子・薮木真美・川北弘之・高橋元秀  
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1

研究要旨・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・2

A. 研究目的・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・5

B. 研究方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・5

C. 研究結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・5

D. 考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・12

E. 結論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・14

F. 健康危険情報・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・14

G. 参考文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・15

表 略語・正式名称・日本語訳・・・・・・・・・・・・17

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
研究報告書

国際的整合性を踏まえた医薬品の品質管理に関する  
査察手法の質的向上に資する研究

主任研究者	木村	和子	（金沢大学医薬保健研究域薬学系）
分担研究者	岡田	義昭	（埼玉医科大学医学部）
分担研究者	櫻井	信豪	（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）
研究協力者	鳴瀬	諒子	（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）
研究協力者	藪木	真美	（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）
研究協力者	川北	弘之	（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）
研究協力者	高橋	元秀	（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

## 研究要旨

### 【目的】

我が国の行政機関等が実施する GMP 査察の質的向上を図るため、国際的整合性や不正の検出の可能性を踏まえた GMP 査察手法の我が国への導入の検討に資することを目的とした。

本研究で収集した各国の査察手法に関する情報は、我が国が各国と医薬品の製造管理・品質管理に関する調査結果の相互利用に関する協定（医薬品 GMP に関する MRA）の締結を検討する上で有益なものであり、ひいては国際調和の推進にも寄与するものである。

### 【方法】

スイス、英国、カナダ、米国、欧州評議会の GMP 査察担当官から、査察手法について情報収集し、比較検討を行い、我が国の今後の査察手法の方向性について考察した。

### 【研究結果】

スイス医療製品庁（Swissmedic）の査察は、製造システム・品質システムの確認が目的であり、不正探しを積極的に行っているわけではない。疑わしいことがあった場合には、その問題に照準を合わせた調査を行う。

査察は、実地のみ形式であり、2年毎に各医薬品製造所へ行っている。日本の GMP 査察で行っているような製造販売承認書／承認申請書（以下、承認書）と製造指図記録書との整合性の確認は行っていない。承認書は、査察の準備段階で製造方法の把握のための資料として位置づけられている。経験豊富な査察官で構成されているが、研修を毎年継続的に実施し、さらに企業の経営実態等についても情報を得ることに努めている。

内部通報は、市場監視メールや電話、手紙により受け取っている。不正医薬品の検出のために税関等とも連携している。無通告査察は特別の理由がある場合以外に通常は行っていない。

GMP 査察部署には、不正が疑われる場合は、警察権限を有する刑事課の犯罪査察官が警察と同様の権限をもち、捜査を行う体制が構築されている。不正があれば GMP 当局は免許の取り消しや資格停止を行う。

英国医薬品・医療製品規制庁（MHRA）は通常の GMP 査察では不正を発見するための特別な査察手法を取入れていない。

GMP 査察は実地のみであり、製造所を原則 2 年毎に確認している。GMP 査察では、簡単な製造指図記録書の内容の確認は行うが、承認書と製造指図記録書の相違という観点での確認は実施されていない。

不正情報をより多く入手するための手段として、内部通報専用窓口（メール、電話等）を設けている。また、不正情報の入手には、税関等との連携を重要視している。

国内査察の場合は、完全な無通告ではなくショートノーティス査察（査察の 1～2 日前に製造所に連絡）を実施し、製造所の実態が把握しやすいように工夫している。

不正が発見された場合は、捜査へと切り替わり、GMP 査察官とは別の捜査官（不正の取締を行う特別な捜査チーム）により捜査が行われる。

カナダ保健省（Health Canada）は、GMP 査察時には積極的に不正を発見しようと試みることは無く、内部通報も稀である。現在は自国内の製造所について実地調査を行っているが、国外については他国の当局からの情報により適合性の判断を行っている。今後は国外についても査察を実施する方向である。

一般的な製造所への査察頻度は、2年毎である。承認書と製造実態の整合性については、選定した品目について GMP 査察時に確認を行うことはあるが、基本的に審査部門が承認前に製造指図記録書との整合性の確認を行っている。査察頻度が決まっているので、無通告は稀である。

不正が確認された後の調査は、コンプライアンス検証査察官の資格を持つものが行う。カナダ国内の製造所については、査察後に行う指摘事項の概要と結果を公表し、不正の抑止力になっていると考えている。

米国食品医薬品局（FDA）は、GMP 査察を積極的に製造所の不正を暴くことを目的として実施してはいない。

GMP 査察は実地のみ形式で、国内外の製造所に対して定期的に行っている。査察対象として選定した品目については、記録の正確さや当局に登録されている製造記録様式であるかなど、製造記録の一部を確認している。

内部通報システムが設けられており、内部通報があった場合も、GMP 査察官がまず通報の内容について一次評価を行い、さらに査察外情報も含め、コンプライアンス部が必要と判断すれば警察権限を持つ犯罪捜査部（OCI）へ該当案件が渡される。アメリカ国内の製造所への査察は無通告が基本である。不正が確認された場合は、GMP 当局として製造所の操業の制限等の措置を行うほか、犯罪捜査部門による捜査・訴追もある。

欧州評議会 欧州医薬品品質理事会（EDQM）は、欧州薬局方に収載された原薬の供給者に対して GMP 査察を行っているが、不正がないかを念頭に査察を行うことにしている。

リスク評価手法により対象製造所を選択し、2～5年ごとに実地に査察を行っている。多くは中国、インドの原薬供給者が査察対象となっている。実地での査察のほか、書面による GMP 適合性確認も行っている。全ての製造所には行かれない。査察の対象として選定した品目については承認書と実態の整合性確認も行う。

内部通報の特別な窓口はないが通報があれば評価し、査察実施の是非を決定し、GMP 査察官が調査を行う。国外査察なので無通告査察の実施は困難である。不正があった場合には CEP（欧州薬局方適合性認証）の停止や取消しを行う。EDQM は、本来、最終製品製造者が GMP を遵守する原薬供給者を選択し監査する能力を持つべきであり、最終製品の製造所の Qualified person がその責任を負うべきであると考えている。

#### 【考察】

欧米当局の GMP 査察手法に関して次の特徴が明確になった。

1. GMP 査察の目的は各国とも医薬品製造所の品質システムの確認であり、製造所側の不正を発見するためのものではないという認識は共通していた。

2. 各当局の GMP 国内査察はすべて、実地で行われていた。リスク評価手法により対象とする製造所を選択し、製造所単位で一定の頻度で GMP 査察を実施することを基本としていた。日本のように申請品目の承認毎に GMP 査察を行う仕組みではなかった。
3. 承認申請書と製造指図記録などによる製造実態の整合性は審査部門が確認しているか、または GMP 査察時に品目の一部を確認していた。
4. 急速な技術進歩の時代に対応して、Data integrity など査察官の教育研修の必要性が強く認識されていた。
5. 製造所側の不正の発見には内部通報が大きな役割を果たしていた。専用ホットラインを設置している当局もあった。米国国内は原則、無通告査察であった。税関等との協力も重要であった。不正に対しては、日本とは異なり司法警察権を持つ捜査官が対応するなどより強力な体制を持っていた。カナダは査察の結果を査察後 30 日以内に Web で公開しており、ビジネス上のインパクトがあった。

以上、欧米諸国では、日本とは異なる査察制度や手法が取り入れられていることが明らかとなった。GMP 査察の改善や国際的整合性の検討にあたって有用な情報が得られた

#### 【結論】

国際的整合や各国との医薬品 GMP に関する MRA の締結を視野に入れた我が国の GMP 制度・手法の改善の方向性として、検討対象となる事項は以下の通りである。短期的、中長期的な対策に分類して述べる。

#### 【短期的な検討事項】

1. 不正の抑止策として 1) 厚生労働省及び PMDA に医薬品製造における不正専用の内部通報ホットラインの設置、2) 無通告査察の頻度・対象の拡大、3) 法違反に該当する疑いのある医薬品の積極的な収去の実施、4) GMP 査察における指摘内容、GMP 適否等、製造所の GMP 管理状況の公表を行う。
2. GMP 査察官に対する、文書の改ざん等の不正を検出可能とするような査察手法 (Data integrity の確認手法等) の教育研修の充実を図る。
3. 行政側は企業に対する講演会等で、承認書と製造実態の整合性は本来製造業者や製造販売業者が法令遵守の観点から担保するものであることなど、企業における法令遵守の必要性を唱える活動を行う。

#### 【中長期的な検討事項】

4. 企業の責任において、承認書と製造実態の定期的な確認を徹底させるとともに、行政側においても承認書と製造実態の整合性を確認する体制を強化する。
5. 製造所の GMP 管理状況の確認においては、実地による査察が基本となるよう、GMP 査察官の増員等による査察体制の強化及び制度の見直しを行う。
6. 警察的権限を持つ麻薬取締官/員の権限を拡大し、GMP に関する重大な不正行為に対処する。

今後の GMP 査察を考えるうえで参考情報となることを期待する。

## A. 研究目的

我が国の行政機関等が実施する GMP 査察の質的向上を図るため、国際的整合性や不正の検出の可能性を踏まえた GMP 査察手法の我が国への導入の検討に資することを目的とした。

なお、本研究で収集した各国の査察手法に関する情報は、我が国が各国との医薬品の製造管理・品質管理に関する調査結果の相互利用に関する協定(医薬品 GMP に関する MRA)の締結を検討する上で有益なものであり、ひいては査察手法の国際調和の推進にも寄与するものである。

## B. 研究方法

### B-1. 調査期間

平成 27 年 11 月 12 日から平成 28 年 3 月 31 日まで

### B-2. 調査対象国・機関

研究班による調査への理解と協力を得られた、4 カ国の規制当局、1 国際機関を調査対象とした。

#### 欧州

- ・ スイス医療製品庁 Swiss Agency for Therapeutic Products (Swissmedic)
- ・ 英国医薬品・医療製品規制庁 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)

#### 北米

- ・ カナダ保健省 Health Canada
- ・ 米国食品医薬品局 Food and Drug Administration (FDA)

#### 国際機関

- ・ 欧州評議会 欧州医薬品品質理事会 European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM)

### B-3. 調査方法

#### 1. 事前調査：

GMP 査察における不正検出の有無、不正防止のための対策の概要について、メールにより GMP 担当官あてに事前調査するとともに、訪問調査受入れの可能性を問い合わせた。

#### 2. 面接調査事項の確定：

事前調査の回答に基づき、訪問調査対象国・機関との面接又は電話会議による調査事項を決定した。

#### 3. 訪問面接調査：

4 か国規制当局、1 国際機関の GMP 査察担当官に対して、面接または電話会議により、調査した。

##### 1) 対象国・対象機関

B-2 のとおり。

##### 2) 質問事項

1. GMP 査察体制・制度
2. GMP 査察の財源
3. 不正を発見するための手法
4. 不正を防止するための制度
5. 将来的な課題

### B-4. 略語、正式名称、訳語、参考文献

面接や情報収集は英語で行った。GMP 関連分野で定着している英語や略語は本文でもそのまま使用し、正式名称と訳語を本文初出時とともに巻末に記載した(表)。また、英語に対する定訳が存在しないものや普及していない用語については、訳語に対して面接や電話会議で使用されていた英語を併記した。

本文に記載した適用法令の出典を G. 参考文献に掲載したが、面接等で入手した訳ではなく、あくまでもこの報告書の便に供するために掲げた。

## C. 研究結果

### C-1 スイス医療製品庁 (Swissmedic)



### C-1-1. GMP 査察体制・制度

1. スイスでは、国内を4地域に分けて、合計21名の査察官が各地域に配属されている。さらに、Swissmedic本体に査察官10名が所属している。地域査察官は血液製剤・生物製剤を除く医薬品の査察を担当している。Swissmedicの査察官は血液製剤・生物製剤を主に担当するほか、地域査察官のバックアップや国際活動を担っている。Swissmedic 査察官の一部は許可業務も兼任している。

2. GMP 査察対象はスイス国内で医薬品製造業許可を有する製造業者の製造所と卸であり、国外の製造所は対象としていない。査察官が実施する査察は、実地で行うものであり、書面調査は含まれない。

3. 査察は製造業許可付与のために実施する他、許可取得済の製造所を対象に2年毎に行う。1回あたりの査察官の人数は通常は1~2名であり、日数は査察官が決めるが、5日以内で実施する。ただし、大規模な製造所の場合、1回の査察を3~4回に分けて実施することもある。専任の査察官の場合、年間査察回数は概ね30~40回/人である。

4. 査察においては製造所の品質システムを評価することを目的としており、日本のGMP 調査で確認項目としている製造指図記録書と製造販売承認申請書との整合性確認のような品目に特化した調査は行わず、承認書の内容を、調査実施前の準備段階で把握する。

5. 長期間の経験を積んだ査察官が多いが、最新の知識や技術の研修を毎年行っている。2015年にはデータの完全性(Data integrity)に関する教育を2日間にわたり実施した。2016年は監査証跡(Audit trail)<sup>注1</sup>の見方、試験データのコンピュータ解析、クロマトグラムの解析などに関する教育を実施予定。

6. 企業の経営状態や労働環境などに問題がある場合には、不正が発生しやすいと考えられ、GMP 査察のためにも、個々の企業の経営状態や労働環境等の実態を把握しておくことは必要である。地域査察官は地元の情報を収集しやすい立場にいる。Swissmedicの査察官は業界関係者に対するセミナーでの講演や情報交換会を通じて情報収集している。

7. 次の法令が適用されている

EU GMP/GDP<sup>1) 2)</sup>

PIC/S ガイドライン<sup>3)</sup>

ICH ガイドライン<sup>4)</sup>

欧州薬局方を含むスイス薬局方<sup>5)</sup>

連邦治療製品法(Therapeutic Products Act、TPA)<sup>6)</sup>

### C-1-2. 査察の財源

査察にかかる時間(準備、査察、レポート作成、改善計画の評価)に応じて費用を算出(CHF 230/時間・人(約2.6万円/時間・人1CHF=約114円))し、製造所に請求する。旅費・宿泊・日当にかかる費用は請求していない。

### C-1-3. 不正を発見するための手法

1. GMP 査察は、GMP 基準への適合性確認が目的であり、不正の有無を積極的に調査することは無い。適合性確認の中で不正が疑われるような場合には、査察の焦点を変え、問題点を集中的に調べる。

2. 内部や関係者からの通報は通常、市場監視(Market surveillance)のメールアドレスで受け取るほか、電話や手紙による。通報を受け取った場合、Swissmedic内の刑事課(Penal Division)が内容を評価する。内部通報のほか、税関等と連携して不信な荷動きなどGMP違反につながる不正流通が行われていないかを監視している。

<sup>注1</sup> Audit trail: GMP 文書に関する情報・データの変更、修正・削除などを時系列的にすべて出力する情報システム。監査者が閲覧し、処理が適切に実施されたかが確認できる。

3. 不正が疑われる場合は、刑事課の犯罪査察官 (Criminal inspector) が捜査を行う。犯罪査察官は警察と同様の捜査権限を持ち、個人宅の捜査や逮捕、押収も出来る。一般の GMP 査察において企業は査察当局に対して情報を提供する義務があるが、犯罪査察官による捜査の場合は、被疑者に黙秘権が認められている。犯罪査察官は弁護士の資格を持つ者が多い。

4. 無通告査察は、内部通報に基づく違反状況の調査等の特別な理由があれば可能性はあるが、通常は実施していない。

5. GMP 査察時に不良品疑いが見つかった場合は、サンプルの提供を求めたり、収去することもできるが、実際には稀である。入手したサンプルは Swissmedic の試験施設、または契約試験施設で分析を実施する。ルーチンでの収去検査は行っていない。

#### C-1-4. 不正を防止するための制度

不正が発覚した場合、製造業許可の取り消しのほか、Qualified person (QP) <sup>注2</sup>の資格停止などの処分もある。

#### C-1-5. 将来的な課題

流通網の複雑化への対応、データ管理の IT 化、査察リソースの確保、製造業者が自ら責任をもって GMP を推進すること、国際協力の推進を課題としている。

### C-2. 英国医薬品・医療製品規制庁 (MHRA)

#### C-2-1. GMP 査察体制・制度

1. MHRA には GMP 査察官が約 30 名おり、英国内に散在している。

2. 製造所毎に査察計画をたてる。査察の実施頻度はリスク評価手法により決定して

おり、原則 2 年毎の頻度で査察が行われる。1 回あたりの査察日数は製造所が取扱っている品目分野により異なる。査察官の年間査察回数は査察官のレベルにより異なり、査察日数は初級で約 70 日間、中級で約 50 日間、上級で約 30 日間の査察を実施している。

3. 製造指図記録書と製造販売承認申請書との相違の確認等は GMP 査察時には実施せず、作業室での作業員の実際の作業を確認しながら、製造の実態や製造指図記録書の記録方法などを確認している。

4. 次の法令が適用されている。

EU ヒト用医薬品指令 2001/83/EC <sup>7)</sup>を国内法として英国ヒト用医薬品規則 2012 <sup>8)</sup>と医薬品法 1968 <sup>9)</sup>に置き換えている。偽造医薬品や違法輸入は、英国詐欺法 (fraud Act) <sup>10)</sup>により規制されている。

#### C-2-2. 査察の財源

通常、1 回の査察で 1 人 1 日当たり £ 2,500 (約 39 万円)の手数料を製造所に請求する。

#### C-2-3. 不正を発見するための手法

1. 通常の GMP 査察では不正を発見するための特別な査察手法は取入っていない。

2. 不正を発見するために「内部通報ホットライン」を設置し、電話やメールなどで情報を収集している。入手した情報は GMP 査察部署とは別の部署 (Enforcement Group、取締グループ) で精査され、必要に応じて実地での捜査が行われる。このとき、捜査を専門に実施する捜査官により捜査が実施される。捜査官は医薬品の製造に関する専門的な知識を持ち合わせていないため、GMP 査察官が同行する場合もある。

3. 不正と確認された後の調査は、捜査官からなる取締グループが行う。取締グルー

<sup>注2</sup> Qualified person (QP) : 大学で薬学や医学、化学など特定の課程を修めたのち 2 年以上の実務経験を有する者。EU 加盟国内で製造される医薬品の各バッチについて承認書等で求められる規格を満たすことを QP が確認して初めて出荷可能となる。

プに在籍する捜査官は元警察官であり、捜査、証拠押収、告発、裁判対応等を主に行う。現在、取締グループの捜査官は15名である。捜査官に対しては、捜査のための特別な教育訓練が実施されており、例えば Data integrity に関する教育、詐欺法に関する教育訓練等が行われている。

4. 無通告査察は有効なので、必要があれば実施するが、むしろショートノーティス査察を多く取り入れている。ショートノーティス査察とは、実地査察の1~2日前に対象の製造所に連絡をしてから実施する査察である。

5. 査察中、GMP基準の逸脱や不正行為等の問題が発覚した場合は、証拠として記録、原料、製品等を収去する。市場からサンプル採取を行い、試験検査を実施するプログラムも別に設けている。

#### C-2-4. 不正を防止するための制度

製造所の不正を防止するためには、GMP査察部署のみならず、警察や税関等の他省庁との連携が重要である。例えば、偽造医薬品については国外から輸入されるのを防ぐために税関での検査を厳しくする等に対応し、発見された場合には警察とGMP査察部署が連携して確認を行う。

#### C-2-5. 将来的な課題

企業からの内部通報が行いやすい環境を行政機関に整えること、また、罰則についても全体的なバランスを確認しながら適宜判断する必要がある。さらに、常に企業側に法令遵守を促していくことが重要である。また、製造技術の進歩に見合った新たな査察の手法の確立も課題としている。

### C-3. カナダ保健省(Health Canada)

#### C-3-1. GMP 査察体制・制度

1. 査察官は保健省の本省にはおらず地方部局(Region)に属している。その合計人数は医薬品担当が26名、血液・生物製剤等担当が6名である。

2. 最近まで、実地での査察対象をカナダ国内のみとしていた。国外の製造所に対して実地査察を開始したが、実績はまだ少なく、ほとんどが海外当局からGMP適合性などの情報を入手して評価している。

3. 製造所毎の査察計画を立てることを基本としている。査察の頻度は一般の製造所で2年毎、試験や包装のみを行う製造所で3年毎である。1回あたりの査察日数は無菌製剤製造所に対しては2~3名で15日間、一般製剤の製造所に対しては1~2名で10日、試験や包装のみを行う製造所は5日以内などとなっている。査察官の年間査察回数は医薬品担当で20回/人、血液・生物製剤等担当で30回/人程度である。

4. 製造指図記録書と製造販売承認申請書との整合性の確認は、品目の承認前に審査部門が書面により実施している。そのうち、生物学的製剤等では審査部門がGMP査察とは別に実地で現場確認をしている。医薬品では審査部門による実地確認は無い。GMP査察時には選定した製品で承認書と実態の整合性確認を行う場合もあり、不整合が多い場合、製造所に対して全ての製品についての整合性確認を行うよう指示する事としている。

5. 査察官は業界経験者を主に採用している。新規採用者に対しては、査察対象エリア(無菌、血液、原薬など)毎にOJTを行う。査察官に対する最近の定期教育では Data integrity に関すること、Audit trail の見方、クロマトグラムの解析、ラボ情報管理システム(LIMS<sup>注3</sup>)等に関する内容を実施した。

注3 LIMS:研究所や工場の特に試験検査に関する情報管理システム。情報やワークフロー管理とともに、Audit trailを残す機能を有する。

### C-3-2. 査察の財源

カナダ国内の査察費用は製造所許可更新費で賄う。国外での査察の場合、交通費のみ輸入業者もしくは製造所に請求する。

### C-3-3. 不正を発見するための手法

1. GMP 査察時に積極的に不正を探しに行くことは無いが、疑わしい点があれば査察の範囲を変更して、深く掘り下げた査察を行ったり、コンプライアンス検証査察官 (Compliance verification inspector) による調査に切り替えることもある。コンプライアンス検証査察官は、不良医薬品の発見や、苦情、情報活動の結果に基づき、不正の疑いがある場合に臨時的な調査を行うことを任務としている。GMP 査察官と同じく立入検査、質問、サンプル収去、差押えの権限を有し、GMP 査察官が兼任している場合もある。

2. 内部通報専用のメールアドレスがあるが、他の一般アドレスでも受け付ける。内部通報を受け取った場合にはリスクマネジメント部門の仕分け (Triage) グループが内容を分析し、必要と判断した場合、担当する地方部局へ臨時査察を指示することになっている。

3. 不正と確認された後の調査はコンプライアンス検証査察官の資格を持つものが行う。調査に警察が同行することもある。

4. 無通告査察は、以前、カナダ国内の製造所に対して実施した事があるが最近は稀である。査察頻度が決まっており、製造所も理解しているので完全な無通告とはならないと考えている。海外の製造所に対しては無通告査察を実施していない。

5. GMP 査察時に疑いを持った場合にはサンプルを収去し、保健省内の試験室で分析することは可能だが、査察中に収去することは稀である。ルーチンでサンプル収集し検査を行っている。

### C-3-4. 不正を防止するための制度

査察終了後 30 日以内に、指摘内容と適合・不適合の情報を Web で公開している。この公表内容が製造業者のビジネス上、インパクトがあるため、不正につながるような管理不十分な状況を抑止することにつながると考えている。

### C-3-5. 将来的な課題

品質の確保と供給の確保のバランスをとること、海外製造所についても査察を実施すること、及び原薬製造所での GMP の定着を今後の課題としている。

## C-4. 米国食品医薬品局 (FDA)

### C-4-1. GMP 査察体制・制度

1. GMP 査察を担当しているのは、グローバル規制オペレーション及び政策部の中の規制業務部 (ORA) である。ORA は、定期査察を担っている。米国内に 20 の地方事務所があり、1,650 名の査察官がいる (GxP、食品、たばこなどを含む総数)。ORA 内に犯罪捜査部 (OCI) があり、OCI の捜査員は警察と同様の逮捕権を含む権限を持ち、偽造薬、未承認薬、製品改変、不正等に関する捜査を行う。

2. 製造所毎の査察計画を立てることを基本としており、査察の頻度は、査察されていない製造施設や過去に問題があった施設など製造所のリスクと製造プロセスのリスクに応じて決める。一回あたりの査察日数は典型的な例で原薬製造所が 4 日間、無菌注射剤で 7 日間である。査察官の年間査察回数は医薬品担当で 12~18 回/人である。承認前査察は、GMP 査察と切り分けており、審査部門が審査の過程で必要とした場合にのみ依頼を受けて実施する。

3. 製造所において査察対象として選定した品目について、記録の正確さや当局に登

録されている製造記録様式であるかなど、製造記録の一部を確認している。

4. 科学系の大学を卒業した者あるいは業界経験者を採用。地区レベルでの OJT、国レベルでの基本教育（法律、食品、医薬品、医療機器）を受けた後、分野別（原薬、無菌、配合剤、コンピュータなど）の集中トレーニングを受講する。その後、管理者とともに査察の OJT を受ける。さまざまなバックグラウンドを持つ新人、企業出身者を採用するためトレーニングの期間は個人ごとで異なる。

5. 定期教育では Data integrity、コンピュータによるデータ管理、Audit trail の見方を色々なケーススタディで訓練している。

#### C-4-2. 査察の財源

FDA の予算は登録更新や承認申請等の手数料 (User fee) と連邦予算で賄われる。ヒト用医薬品の場合、予算のうちの 64% が User fee である。

#### C-4-3. 不正を発見するための手法について

1. 査察中、不正を積極的に探すことはしないが、不正が確認された場合は OCI の捜査員が不正捜査を実施する。

2. 内部通報システムがある。また、査察中に現場の作業員 (operator) 等に査察官の名刺を配って個人からの連絡 (内部通報) を受け付けられるようにすることもある。内部通報があるケースでも、GMP 査察官がまず通報の内容について評価を行い、コンプライアンス部 (OC) へ連絡する。OC において査察外の情報も含めて精査し、必要と判断すれば OCI へ該当案件を渡すことになる。

3. ORA が実施する米国内の GMP 査察は、原則、事前通告なしで行うが、承認時の実地調査や海外製造所の調査等、事前の資料、体制等の準備が必要なものについては、事前通告を行った上で査察を行っている。

4. 年間監視計画に従い原薬と製剤を収去する。収去品は、FDA 内の試験施設で試験を行う。

#### C-4-4. 不正を防止するための制度

製造所の不正に対する措置としては、犯罪捜査部門が取る訴追とは別に、GMP 査察部署が行う警告文書や無題文書 (Untitled letter) の発行の他、製品の差し止め、出荷停止などの措置が取られる。生物製剤については製造業許可の停止や取消しもある。また、FDA は、GMP 違反に関与した個人に対し、当該個人がもはや当該製薬企業のみならず、その他製薬企業においても一定期間、働くことができないよう要請する権限も持つ。当該個人は、例えば 4~5 年間 (段階的な期間ではなく) は製薬企業に雇用されることはない。個人に対して課すこのような措置は個人的で悪質な場合のみであり、極めて稀である。

#### C-4-5. 将来的な課題

治験データだけではなく通常の医薬品製造においても PIC/S と協力しながら世界全体の Data integrity の改善に取り組みたい。

#### C-5. 欧州評議会 欧州医薬品品質理事会 (EDQM)

##### C-5-1. GMP 査察体制・制度

1. EDQM は、国際機関である欧州評議会 (CoE) の一部局として欧州薬局方 (EP) の制定など品質基準等を担当している。欧州薬局方に収載された、原薬の供給者に対して GMP 査察を行っている。EDQM には査察官が 4 名おり、EU 内に同行査察官として登録されている者が 30 名いる。通常 EDQM から 1 名と EU の登録査察官の 1 名で査察を行う。

2. 査察対象となるのは欧州薬局方適合性認証 (CEP) を取得している製造所である。査察は CEP 取得の条件では無いため、承認前査察は通常行っていない。原薬や賦形剤の

製造所が GMP に適合していることを保証するのは各最終製品の製造所の **Qualified person** である。EDQM はリスク評価手法により査察を行う製造所を決めている。実際には、欧州 GMP やこれと同等の GMP の規制が適用されている地域の製造所に対しては査察を行うことは少なく、インド・中国の原薬製造所への査察が大部分を占めている。

リスク評価手法による評価の結果、査察対象となった製造所へは、2～5 年毎の頻度で実際に査察を行っている。1 回あたりの査察日数は一般原薬の製造所で 3 日、無菌原薬で 5 日である。2015 年は実地査察が 38 件で、EDQM 査察官の年間査察回数は 10 回/人程度である。その他、書面による GMP 適合などの確認が 42 件あった。

3. 製造指図記録書と製造販売承認申請書との整合性の確認については、査察実施時の代表品目についてのみ行っている。

4. 査察官は EMA の基準書「GMP 査察官の研修と資格に関するガイドライン (Guideline on Training and Qualifications of GMP Inspectors)」<sup>11)</sup> で規定する **Qualified person** と同等の教育・経験を有することが望ましい。不正対策だけでなく全体的な教育が毎年 10 日程度、継続的に行われている。

5. 査察権限は、EU 動物用医薬品指令 2001/82/EC 第 80 条<sup>12)</sup> と改正された EU ヒト用医薬品指令 2001/83/EC 第 111 条<sup>7)</sup> に基づく。遵守の検証は CEP 取得のため提出された書類、EU GMP Part II 及び EU GMP Annexes<sup>1)</sup> による。査察先の選定方法については、EU ガイダンス EMA/385898/2013<sup>13)</sup> による。

### C-5-2. 査察の財源

査察日数と地域に応じて決められた査察費と旅費を合わせて製造所に請求する。(例：査察費 3 日間€5,000 (約 62 万円 €1=約 124 円)、旅費アジア地区€6,000 (約 74 万円))。

### C-5-3. 不正を発見するための手法について

1. GMP 査察時には、不正が無いかを念頭に査察を行っている。

2. 内部通報については特別な窓口は無いが、受け取った場合には査察チームで評価し、査察実施の是非を決定する。年間受付件数は 1～2 件程度である。

3. 不正捜査のための特別な組織は持っておらず、不正事例についても通常の GMP 査察官が調査を行う。

4. 国外査察が主であるため無通告査察の実施は困難であり実施していない。

5. サンプルの収去はできることになっているが、今はやっていない。

### C-5-4. 不正を防止するための制度

1. EU ヒト用医薬品指令 2001/83/EC を EU 偽造医薬品指令 2011/62/EU<sup>14)</sup> により改正し、原薬の原産国に欧州並みの GMP の履行を義務付けたり、輸入の都度、輸出国による証明書を要求するようになった。すなわち不良原薬の輸入規制が新たに設けられたのである。

2. CEP の一時停止 (最長 2 年) や取消しにより、EP 加盟国に販売できなくなることもあり得る。

3. 業界への啓発活動や、査察を通じた指導も行っている。

### C-5-5. 将来的な課題

現在は、リスク評価手法で選定した製造所の査察を行っており、全ての製造所の実地査察は出来ていない。不正がないか確信を得るまでに時間がかかり、本来の GMP 査察にかけられる時間が限られてしまっている。最終製品の製造者が原薬供給者を監査し、適切な GMP が運用できている供給者を選択できる能力を持つべきである。

## D. 考 察

先進諸国の GMP 査察手法の調査から、査察そのものに対する基本的な考え方は我が国と共通しているものの、具体的な実施方法は各国独自に採用されており、各国間でかなり異なっていることが明らかになった。今後、新たな医薬品 GMP に関する MRA 締結や対象製品等拡大の際の留意点となろう。

1. GMP 査察の目的：GMP 査察は医薬品製造所の品質システムを確認するものであり、不正を発見することを一義的な目的とするものではないことが、今回の調査対象国等すべてに共通した基本姿勢であった。

しかし、GMP 査察部署以外の部署には不正を専門とする担当官がおり、不正を発見した際には、GMP 査察官から役割を引継ぎ、中心的に捜査を行う。即ち、スイス、英国、米国は司法警察職員、カナダはコンプライアンス検証査察官である。EDQM と日本の薬事規制当局には不正専門の担当官は存在せず、不正事案も GMP 査察官が継続して調査している。

2. 実地による査察：調査対象国等では実地による査察を基本としていた。EDQM 及びカナダにおいては、日本と同様、書面により製造所の GMP 管理状況を確認する手法を採用していたが、いずれの当局も現在すべての製造所に対して実施できていないことを、将来への課題ととらえていた。

また、各当局とも製造所単位で査察の実施計画を立てることを基本とし、リスク評価手法により対象とする製造所を選択し、一定の頻度で GMP 査察を実施していた。我が国では GMP 基準適合が申請品目の承認要件となっていることから、同一製造所に対する品目ごとの調査が重複して発生することとなり、調査が発生する頻度が他の当局に比べ高くなっていると推察される。それを全て実地で行うだけの GMP 査察官の員数が十分に確保できていないことから、特に海外製造所の GMP 査察を実施している PMDA では、調査申請の

9 割近くを書面調査に費やしており、実地調査は 1 割程度に留まっている。書面では不正発見の機会も限られると考えられるため、我が国の査察も実地を基本とするよう、GMP 査察官の増員により査察体制の強化を行うべきである。また、調査対象国等のように、GMP 査察を品目承認に紐付けず、製造所ごとを基本とする制度に転換することにより、調査の効率化を図ることも検討の余地がある。GMP 査察の制度改正は、承認のあり方とも関係することから、慎重に検討する必要がある。

なお、年間実地査察回数はスイスが 30・40 回/人程度であるが、カナダ、米国、欧州評議会はいずれも 10・20 回/人であり、日本でも実地査察は 17 回/人（2015 年）と調査対象国等に比肩している。ただしこの数値には、日本独特の書面調査業務は含まれていない。

3. 承認書と製造実態の整合性確認：「承認書と製造実態との整合性確認」については、今回の調査対象国等で品目に特化した調査を行っている当局はなかった。承認書の内容を、査察前の準備段階で把握する（スイス）、承認書と製造指図記録書との整合性確認は審査部門の責務（英国、カナダ）、調査対象の代表品目だけ査察時に整合性を確認する（米国、EDQM）という状況であった。即ち、GMP 査察では製造所の品質システムを確認することを基本としていた。我が国においても、GMP 査察では製造所の品質システムの確認を基本としていたが、承認書と製造指図記録書との整合性の確認も、GMP 査察官が実地又は書面により実施してきた。従って限られた時間の中での整合性の確認となっており、また GMP 査察官は承認書の内容に必ずしも精通した者ではないことから、これまで十分な確認を行う体制にあったとは言い難い。このことは、先般の国内の血液製剤メーカーにおける不正事例において、長年にわたり承認書と異なる製造方法で製造が行われてきたことによっても明らかとなったところである。承認書と製造実態の整合性は本来製造業者や製

造販売業者が担保すべきものであり、企業における法令遵守の認識を徹底するため、国も企業に対し定期的確認を求める必要がある。また、行政側においても承認書と製造実態の整合性の確保を徹底するため、承認書と製造実態の整合性を確認する体制を強化することを検討する必要がある。

4. 教育研修：GMP 査察は医薬品製造に関する専門性をもって査察に臨む必要があることから、長期間の経験を有する査察官が多く、今回の調査対象国等の査察官は、企業経験者や QP 資格者、科学系大学卒業であった（スイス、カナダ、米、EDQM）。医薬品品質システムに関する教育研修は、GMP の進歩に見合う内容で毎年実施されていた。近年は Data integrity, Audit trail, LIMS, クロマトグラムの解析などが、調査対象国等で行われていた。我が国の GMP 査察部署（PMDA、都道府県）に対しても同様な教育研修を実施すべきである。さらに、製薬企業に対する法令遵守、啓発や指導も行政側の重要な活動として取り組むべきであろう。

5. 査察の財源：GMP 査察に要する費用は我が国を含むすべての調査対象国等で査察対象者に何等かの負担を求めていた。負担の程度や内訳は国等により異なっていたが、査察日数、頻度等を勘案した手数料が設定されていると考えられた。

6. 不正事例の発見と抑止：内部通報：今回の調査対象国等の調査の結果、不正は通常の GMP 査察で発見されることは少ないとのことであった。いずれの調査対象国等も内部通報が不正発見の大きなきっかけとなっている。専用ホットラインを有する国（英国、カナダ、米国）と通常の当局への連絡（スイス、EDQM）による国があった。我が国では厚生労働省に公益通報制度が整備されているほか、厚生労働省や PMDA への投書による通報もある。厚生労働省及び PMDA に医薬品製造における不正専用の内部通報ホットラインを設

置するとともに内部通報制度について広く国民に周知することも役立つと思われる。なお、内部通報は不正発見の糸口にはなり得るが、情報の信憑性に十分留意する必要がある。

無通告査察：無通告査察については、米国の国内査察では原則的に行われており、英国では必要に応じて実施され、スイス、カナダでは実施されていなかった。英国ではショートノーティス査察（1・2 日前に通告）が多かった。また、米国や EDQM は、海外査察で無通告査察は困難であるとの見解であった。無通告査察については、調査対象国等でも不正への一定の抑止力として考えられており、我が国においても、対象とする品目や頻度を増加させるため査察体制を強化する必要があると考える。一方で、税関、警察等と他機関との連携も重要である。なお、無通告査察については、今回の調査では言及されなかったが、通常の査察の中で、事前通告していない内容を確認する等の工夫をすることにより、国内外の製造所に対して幅広く実施することも可能と考えられる。

不正捜査専門の職員：1 で述べたとおり、各国とも不正被疑事案の捜査は、GMP 査察官とは別の不正専門の捜査官が担当している。特に、スイス、英国、米国では同じ部局に司法警察権を有する捜査官がおり、彼らにより犯罪捜査として捜査される。被疑者の逮捕、令状の執行などの権限をもって臨む捜査は効率的かつ強力に事実究明が進められるとともに大きな抑止効果になると考えられる。日本においても、重大な不正行為に対応するため、麻薬取締官／員のような警察権限を有する職員の GMP 査察への参画について検討すべきであろう。

収去：各国とも査察中に、GMP 基準の逸脱や不正行為等の疑いを持った場合は、製品等を収去することができる。また、米国では年間監視計画を立てて収去検査している。我が国でも GMP 査察時に物件を収去し検査することは認められているが、実績は少ない。査察時の収去検査により、有力な情報を得られ



ることもあり、サンプリングの標準手法や検査体制の整備・普及が望まれる。

結果の公表：カナダでは GMP 査察の指摘内容や製造所の適合・不適合を Web で査察終了後 30 日以内に公表しており、この結果がビジネス上大きなインパクトがあるとのことであった。我が国でも不正抑止の観点から、製造所ごとの GMP 適否の公表について検討すべきであろう。また、業務停止や出荷停止などの強い処分が下ることももちろん不正抑止に繋がっている。

諸外国との医薬品 GMP に関する MRA の締結に向けた査察手法の国際調和の推進に当たり、GMP 査察手法に関しては、上述のとおり、我が国と調査対象国等との間に差異があることが本研究で明らかになった。実際の締結時には留意すべき事項となる可能性も有る。本研究で明らかとなった今後の検討課題については、不正抑止の対策として、内部通報ホットラインの設置や無通告査察の頻度・対象の拡大、及び GMP 査察官に対する最新の査察手法の教育研修の充実などは、短期的に着手が可能と考えられる。一方、中長期的には、書面では不正発見の機会も限られると考えられることから、GMP 査察官の増員等により実地を基本とする査察体制をつくること、承認書と製造実態の整合性の確保にあたっては、企業の責任において承認書と製造実態の定期的な確認を徹底させるとともに、行政側においても、承認書と製造実態の整合性を確認する体制を構築することが望まれる。

## E. 結論

国際的整合や各国との医薬品 GMP に関する MRA の締結を視野に入れた我が国の GMP 制度・手法の改善の方向性として、検討対象となる事項は以下の通りである。短期的、中長期的な対策に分類して述べる。

### 【短期的な検討事項】

1. 不正の抑止策として 1) 厚生労働省及び PMDA に医薬品製造における不正専用の内部通報ホットラインの設置、2) 無通告査察の頻度・対象の拡大、3) 法違反に該当する疑いのある医薬品の積極的な収去の実施、4) GMP 査察における指摘内容、GMP 適否等、製造所の GMP 管理状況の公表を行う。

2. GMP 査察官に対する、文書の改ざん等の不正を検出可能とするような査察手法 (Data Integrity の確認等) の教育研修の充実を図る。

3. 行政側は企業に対する講演会等で、承認書と製造実態の整合性は本来製造業者や製造販売業者が法令遵守の観点から担保するものであることなど、企業における法令遵守の必要性を唱える啓発活動を行う。

### 【中長期的な検討事項】

4. 企業の責任において、承認書と製造実態の定期的な確認を徹底させるとともに、行政側においても承認書と製造実態の整合性を確認する体制を強化する。

5. 製造所の GMP 管理状況の確認においては、実地による査察が基本となるよう、GMP 査察官の増員等による査察体制の強化及び制度の見直しを行う。

6. 警察的な権限を持つ麻薬取締官／員の権限を拡大し、GMP に関する重大な不正行為に対処する。

今後の GMP 査察を考えるうえで参考情報となることを期待する。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 参考文献

- 1) Official Journal of the European Union, L 262/22, 14.10.2003, COMMISSION DIRECTIVE 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use
- 2) Official Journal of the European Union, C 343/1, 23.11.2013, EUROPEAN COMMISSION, Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use
- 3) Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS, PE 009-12, 1 October 2015, PIC/S Secretariat, Geneva
- 4) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guidelines
- 5) Swissmedic, Pharmacopoeia Europaea and Pharmacopoeia Helvetica
- 6) Swiss Confederation, Federal Therapeutic Products Act (TPA), entry into force 1 January 2002
- 7) Official Journal of the European Communities, L311/67, 28.11.2001, Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use
- 8) United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, The Human Medicines Regulations 2012, 2012 No. 1916 MEDICINES
- 9) United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Medicines Act 1968, 1968 CHAPTER67
- 10) United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Fraud Act 2006
- 11) EUROPEAN COMMISSION, Guideline on Training and Qualifications of GMP Inspectors, Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information, EMA/385898/2013 Rev 16, 27 June 2013, European Medicines Agency, London
- 12) Official Journal of the European Communities, L 311/1, 28.11.2001, DIRECTIVE 2001/82/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products
- 13) EUROPEAN COMMISSION, A Model for Risk Based Planning for Inspections of Pharmaceutical Manufacturers, Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information, EMA/385898/2013 Rev 16, 27 June 2013, European Medicines Agency, London
- 14) Official Journal of the European Union, L 174/74, 1.7.201, DIRECTIVE 2011/62/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE

COUNCIL of 8 June 2011 amending  
Directive 2001/83/EC on the  
Community code relating to medicinal  
products for human use, as regards the  
prevention of the entry into the legal  
supply chain of falsified medicinal  
products

表. 略語・正式名称・日本語訳

Audit trail	監査証跡
CEP	Certificate of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia 欧州薬局方適合性認証
CHF	スイスフラン、スイスの貨幣単位、ここでは 1 CHF=約 114 円とした
Compliance verification inspector	コンプライアンス検証査察官 (カナダ)
CoE	Council of Europe 欧州評議会
Criminal inspector	犯罪査察官 (スイス)
Data integrity	データの完全性
District office	地方事務所 (米国)
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines 欧州医薬品品質理事会
EMA	European Medicines Agency 欧州医薬品庁
Enforcement group	取締りグループ (英国)
EP	European Pharmacopoeia 欧州薬局方
EU	European Union 欧州連合
FDA	U.S. Food and Drug Administration 米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice 治験の管理に関する基準
GDP	Good Distribution Practice 医薬品の流通管理の基準 (私訳)
GMP	Good Manufacturing Practice 医薬品の製造管理及び品質管理の基準
GO	Office of Global Regulatory Operations and Policy グローバル規制オペレーション及び対策部 (米国)
GxP	GLP、GMP、GDP、GCP などの総称、医薬品の製造・流通に関連する管理規範
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IT	Information technology 情報技術
LIMS	Laboratory information management system ラボ情報管理システム
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency 英国医薬品・医療製品規制庁
MRA	Mutual Recognition Agreement (相互利用に関する協定)
OC	Office of Compliance コンプライアンス部 (米国)
OCI	Office of Criminal Investigation 犯罪捜査部 (米国)
OJT	On the job training 職場研修
ORA	Office of Regulatory Affairs 規制業務部 (米国)
OS	Office of Surveillance 調査課 (米国)
Penal Division	刑事課 (スイス)