

厚生労働行政推進調査事業費(厚生労働科学特別研究事業)
総括製造販売責任者の選任に関する例外規定を定めるための研究
分担研究報告書

企業ガバナンスと欧州並びにフランスにおける資格制度

研究分担者 坂巻 弘之 神奈川県立保健福祉大学 大学院ヘルスイノベーション研究科 教授

研究要旨

製薬企業の総括製造販売責任者(以下、「総責」という)には、高度の知識、使命感をもち企業ガバナンスに関わることが求められている。そこで、総責のガバナンスのあり方の議論の参考として、国内他業種における製品の品質等に係るガバナンスのあり方、並びに欧州における責任体制・責任者のあり方について調査することとした。国内調査は、企業ホームページからの情報収集、欧州調査は、インターネットによる公表資料の調査と一部欧州本社企業から資料の提供を受けた。

欧州における Qualified Person; QP は、販売承認を受けた製品の各バッチについて、それぞれの拠点ごとに、製造、試験、及び出荷に関する薬事規制の遵守を担当する有資格者である。また、Qualified Person for Pharmacovigilance; QPPV は EU/EEA でのファーマコビジランス(PV)に責任を負う適切な有資格者である。QP は、薬学、医学、獣医学、化学、製薬化学及び技術、生物学のいずれかの科学的分野での理論的及び実践的な研究経歴を有し、医薬品の製造、医薬品の定性分析、活性物質の定量分析、及び試験の活動のいずれか一つ以上において、少なくとも 2 年以上の実務経験を獲得していることが求められる。また、QPPV は、薬学又は薬学の修士号、あるいは医学又は医学の修士号、あるいは獣医学又は獣医学の修士号のいずれかを所持していること、PV 分野で少なくとも 1 年の経験があること、EU / EEA 域内に勤務し、居住していることなどの要件が定められている。

フランスでは、独自の責任薬剤師(Pharmacien Responsable)の制度があり、公衆衛生法により規定される。EU が規定する QP よりも品質、PV 等においてより広い責任範囲をカバーする。資格要件としては、フランス語に堪能な薬剤師であること、少なくとも 1 つの製造場所を保有している企業の場合は、そこで 6 か月の品質管理経験を保有していることなどである。PV の分野における担当者として QPPV を指名する。フランスの QPPV については、医師又は薬剤師であり、フランスに居住し、実践しており、PV の経験が必要である。以上のように、欧州では、製造、試験、及び出荷に関する資格者を定めており、業務範囲、資格要件が明確である。

A. 目的

平成 14 年の薬事法改正により、医薬品等総括製造販売責任者(以下、「総責」という。)を中心とした製造販売業者のガバナンス体制が法制化された。現行の医薬品、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」という)においては、総責は、品質管理業務及び製造販売後安全管理業務を監督し、

それぞれの業務に必要な措置を決定し実行させ、その結果を確認する役割を担うこととされており、それぞれの業務に関する法令及び実務に精通するとともに、薬学的知見が求められることから、一部の例外を除き薬剤師要件が課されている。

このように製薬企業の総責には、高度の知識、使命感をもち企業ガバナンスに関わることが求められているが、総責のガバナンスのあり方の議論

の参考として、国内他業種における製品の品質等に係るガバナンスのあり方を調査することとした。また、欧州においては、good manufacturing practice 及び good distribution practice;に係る責任体制について欧州連合 (European Union; EU)、欧州委員会 (European Commission; EC) レベルで明確化されている。そこで、本調査において欧州における責任者に係る規制並びに代表的事例としてフランスにおける責任者のあり方について調査することとした。

B. 研究方法

国内調査は、企業ホームページからの情報収集、欧州調査は、インターネットによる公表資料の調査と欧州本社企業から資料の提供を受けた。

C. 結果

(1) 国内企業調査

企業統治とマネジメントシステムの構造は、一般に、以下のように階層構造になっている。最上位に経営理念や経営方針が位置付けられ、それを明確化するための行動規範が示され、実際の業務において具体化するための統制システムやマネジメントシステムが構築されているとともに、実行状況のモニタリングの仕組みも存在する¹。

- ① 経営理念と経営方針: 基本的考え方と理念に基づく中長期的に進むべき方向を示すもの
- ② 企業行動規範(企業倫理と法令遵守): 企業構成員が法令、企業倫理を遵守する規範。行動の明確な指針となるもので、社会的価値規範や関係法令(その業界に關係する法令に

加え、独占禁止法、公職選挙法、知的財産法など)に則って作成され、社会動向や法令改正にあわせ適宜見直しされるもの。

- ③ コンプライアンス体制: 法令及び企業倫理遵守施策を迅速・確実に実施する体制を整えるとともに、コンプライアンスに抵触するおそれのある事実に関する通報・相談の手続きを定める。
- ④ 啓発推進体制: 行動規範などに関する企業構成員に対する研修体制など。
- ⑤ 内部統制システム: コンプライアンス徹底とリスク管理を行いながら、業務の適正を確保するための体制・システム構築。
- ⑥ マネジメントシステム: 社内体制と ISO など。

一方、コーポレート・ガバナンス(企業統治)強化を官民挙げて実行する上での規範として、「日本再興戦略(Japan is Back)」(2013年閣議決定、2014年改定版)の成長戦略アクションプランの一つ、又は「日本産業再興プラン」の具体的施策として、「コーポレートガバナンス・コード」が策定された。本コードは、2015年6月から適用され、以下の5つの基本原則で構成されている。^{2, 3, 4}

- ① 株主の権利・平等性の確保
- ② 株主以外のステークホルダーとの適切な協働
- ③ 適切な情報開示と透明性の確保
- ④ 取締役会等の責務
- ⑤ 株主の対話

同様に、「日本版スチュワードシップ・コード」も策定されている。コーポレートガバナンス・コードは上場企業に適用されるのに対し、スチュワードシップ・コードは、機関投資家や投資信託の運用

¹ G20/OECD コーポレート・ガバナンス原則
<https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264250659-ja.pdf?expires=1554715273&id=id&accname=guest&checksum=2940B85E4C92BAD3C035F02CBE29540A>

² 経済産業省: コーポレート・ガバナンスの在り方
https://www.meti.go.jp/policy/economy/keiei_innovation/keizaihousei/corporategovernance.ht

ml

³ 金融庁: スチュワードシップ・コード及びコーポレートガバナンス・コードのフォローアップ会議(平成27年8月7日設置)
<https://www.fsa.go.jp/singi/follow-up/index.html>

⁴ 日本取締役協会:
https://www.jacd.jp/news/gov/150420_post-151.html

会社、年金基金などの責任原則である。両コードともに法的拘束力は無いが、「コンプライ・オア・エクスプレイン(Comply or Explain)」の精神の下、原則を実施するか、実施しない理由を説明することを求めている。

企業統治に関わる責任者例としては、以下の様なものがあるが、製薬企業の総責のように、有資格者であることを要件とするものは例外的といえる。

- ▶ CFO/監査役
- ▶ 独立取締役
- ▶ 労働衛生管理者
- ▶ 危険物取扱責任者
- ▶ 情報リスク責任者
- ▶ JIS 品質管理責任者
- ▶ 食品衛生責任者: 食品営業を行う場合、許可施設ごとに食品衛生責任者を置く必要がある。(公衆衛生学等 6 時間以上の養成講習会を受講するが、栄養士、調理師、製菓衛生師など 8 資格については講習会免除)

(2) 欧州調査

① EU の Qualified Person for Pharmacovigilance, Qualified Person 制度^{5, 6}

○ Qualified Person, Qualified Person for Pharmacovigilance 制度概要

EC 指令「2001/83 / EC」第 104 条で定義され⁷、その後 Volume 9A モジュール 1 及び 2 で拡張及び定義される⁸。販売承認保持者 (Marketing authorisation holders; MAH) 及び製

薬企業は、ファーマコビジランスシステムの一部として、EU/EEA でのファーマコビジランスに責任を負う適切な資格を有する人物 Qualified Person for Pharmacovigilance; QPPV を指名しなければならない。また、QPPV が不在の場合のバックアップも必要になる。

そのほか、製品の特性と広告の要約に含まれる情報が、販売承認文書に記載されている情報に準拠していることを確認する情報担当者 (information officer) も指名しなければならない。また、製造、試験及び出荷に関する製薬規制の遵守を担当する資格者 Qualified Person; QP も指名しなければならない。

指令では、MAH が販売承認各バッチに少なくとも 1 人の QP を持たなければならないことを EU 加盟国に保証するよう要求している。加盟国は、MAH が、少なくとも 1 人の有資格者のサービスを恒久的かつ継続的に利用できるようにするために、すべての適切な措置を講じるものとするされる。

○ Qualified Person について

QP は、明確な報告構造を備えた MAH の管理構造の上位レベルで報告する上級者であるべきである。MAH が EU / EEA で製品を販売するための承認を得た場合、QP と代理が必要となる。また、MA の EMA への実際の提出書類に QP を指定する必要性を明記する。QP は申請時に識別され、ファーマコビジランス (PV) システムがまだ使用されていない場合でも、申請時に配置されていることを求める。MA 又は申請をしておらず、臨床試験を実施しているだけの場合、QPPV の要件はない。QP と代理人は永続的かつ継続

⁵ Bart Cobert: The Qualified Person for Pharmacovigilance in the EU. C3i Solutions, (Sep 25, 2013)を参照して作成。
<https://www.c3isolutions.com/ja-jp/blog/the-qualified-person-for-pharmacovigilance-in-the-eu/>

⁶ EudraLex - Volume 9 - Pharmacovigilance guidelines
https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-9_en

⁷ 2001/83 / EC
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_en.pdf

⁸ European Medical Agency: Good Pharmacovigilance Practice
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp

的に利用可能であり、EU / EEA に居住している必要がある(スイスは含まない)。

【QP の資格要件】

指令には、資格レベル及び QP の必要な経験が定義されている。QP は、大学の少なくとも 4 年間(又は加盟国によって同等と認められた期間)の修了時に授与された卒業証書、又はその他の正式な資格の証書によってコース修了を証明すること。薬学、医学、獣医学、化学、製薬化学、及び技術、生物学のいずれかの科学的分野での理論的及び実践的な研究経歴を有すること。なお、学習期間が 3 年半の場合、このコースの後の最低 1 年間は、理論的及び実践的なトレーニング、薬局での少なくとも 6 か月のトレーニング期間を含めなければならない。

国により同等と認められたコースには、少なくとも以下の基本的なテーマに関連する理論的及び実践的な研究が含まれることとする。

- ✓ Applied physics; 応用物理学
- ✓ General and inorganic chemistry; 一般及び無機化学
- ✓ Organic chemistry; 有機化学
- ✓ Analytical chemistry; 分析化学
- ✓ Pharmaceutical chemistry; 製薬化学
- ✓ including analysis of medicinal products; 医薬品の分析を含む
- ✓ General and applied biochemistry (medical); 一般及び応用生化学(医療)
- ✓ Physiology; 生理
- ✓ Microbiology; 微生物学
- ✓ Pharmacology; 薬理学
- ✓ Pharmaceutical technology; 製薬技術
- ✓ Toxicology; 毒理学

QP は、医薬品の製造、医薬品の定性分析、活性物質の定量分析等について、医薬品製造を許可されている事業所において、少なくとも 2 年以上の実務経験を有していること。大学のコースが 5 年間の場合は 1 年、6 年間場合は 1 年半短

縮される。

【QP の責務】

QP は、MAH との関係を損なうことなく、以下を確保する責任を有す。

- (a) 関係する加盟国内で製造された医薬品の場合、「医薬品」の各バッチは、その加盟国で施行されている法律及びマーケティング認可の要件に従って製造及び確認されていること。
- (b) 第三国から来る医薬品の場合、各生産バッチは、輸入元の EU 加盟国で完全な定性分析、少なくともすべての有効成分の定量分析、及び確認に必要な他のすべてのテスト又はチェックを受けていること。

QP は正式な契約書を作成し、QP の役割、機能、責任を明確に定義する SOP を作成する必要がある。これらの責任には、MAH の以下の PV システムの監視、構造、性能、及びメンテナンスが含まれる。

- MAH の PV システムの確立と維持。ここで言う「システム」とは、「コンピューターシステム」だけでなく、PV /医薬品の安全性が MAH 全体で機能することを意味する。
- MAH のコンプライアンスを維持するために、品質管理(QC)及び品質保証(QA)の確実な実施。
- PV をカバーする SOP と作業文書の整備(更新)、トレーニングとフォロー。
- 迅速な集計レポート及びその他の主要な運用機能に関する指標と KPI の追跡。
- 必要に応じて監査、検査、是正処置、予防処置計画を含む品質管理システムがあり、それらが実際に配置されて完了していること。
- 安全性に関して保健当局になされた約束が守られることの保証。
- PV トレーニングが、医薬品の安全性/PV 部門だけでなく、安全性の問題が発生する可能性のある会社(又はベンダー、サード

パーティなど)の実施の保証。作業の監督。

- リスク管理計画(RMP)の承認権限
- MAHが受け取ったすべての疑わしい薬物反応が収集され、照合され、EUの1つ以上のポイントでアクセスできるようにすること。
- すべての製品のリスクベネフィット分析の継続的な評価
- 製品に関する安全性プロファイルと新たな安全性問題の概要を維持する。
- PVシステムマスタファイル(PSMF)にアクセスし、それが適切であり、正確で最新であることの確認。
- PVのITシステムの検証。
- 適切な人物が配置され、AEを捕獲するための訓練を受けていることの確認。

○ Qualified Person for Pharmacovigilance; QPPVについて

MAHは、すべての製品を網羅するQPPVを1名指名しなければならず、QPPVは、MAHが実施するPVを変更する権限が与えられる。また、QPPVは製品の安全性に緊急の懸念が発生した場合、リスク管理計画(RMP)や薬事上の活動に対して指示を与えるとともに、査察を行う。QPPVの活動は、治験や医師主導臨床試験も含まれる。なお、QPPVの業務は、適切なトレーニングを受けたものやスキルを有する者に委託(外注)することも可能である。主な業務は以下のとおりである。

- MAHにおけるPVシステムの実装と管理。
医薬品に対する疑わしい副作用に関するすべての情報の収集と販売域内での適切な利用のためのシステム構築。
- 重大な副作用の報告と定期的な安全報告、及び製造販売後調査に関する報告、製造販売後調査とそれに関連する情報を含むリスクベネフィット評価のための情報提供。
- PVに関する当局との唯一の窓口で、24時

間対応

【QPPVの要件】

薬学又は薬学の修士号、あるいは医学又は医学の修士号、あるいは獣医学又は獣医学の修士号のいずれかを取得していること。PV分野で少なくとも1年の経験があること。EU/EEA(ノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタイン)に勤務し、居住していること。QPPVが医師でない場合、QPPVはその業務を医師に委任できる。

▶ 企業MAHの責務

- PVシステムごとに1つのQPPVでQPと代理を設定すること。
- QPPVをサポートし、QPPVが必要なすべての関連情報を受信できるように、適切なプロセス、リソース、通信メカニズム、及び情報へのアクセスが確立すること。
- すべてのQPPV手順及びアクティビティの完全な文書化の確認。
- 新たな安全性とリスクベネフィットの問題について、QPPVに常に情報を提供するためのメカニズムの実装。
- QPPVが「品質システムのパフォーマンスとMAHのPV活動に影響を与える」権限を持たせること。
- QPPVがリスク管理計画に関与していること、及び安全性に関するCAに対応して取られているアクションの確認。
- バックアップ手順(例:人員、AEデータベースの障害、AEデータベースの障害、その他の安全関連のハードウェア又はソフトウェア)。
- PVシステム全体のコンプライアンスの定期的な監査。
- MAHが別の会社/製品などを取得するプロセスの早い段階でQPPVに通知すること。

② フランスの責任薬剤師(Pharmacien

Responsible)制度⁹

フランスの責任薬剤師は、公衆衛生法典により規定される法的地位にある(Art 4222-6R 5124-16)。EUが規定するQPよりも品質、PV等においてより広い責任範囲をカバーする。企業CEO又は社長と法的責任を共有(法人としての企業の法的責任は負わない)。医薬品ポートフォリオに関連する法的責任について民事的に訴追されることがある。責任薬剤師は、取締役会メンバーもしくは、それと同等の地位であり、取締役会に参加し、CEOに直接報告する社会的義務(mandat social)を負い、責任薬剤師は企業活動のすべてについて管理、監督する。

経営責任と責任薬剤師の責務は以下のように整理される。

経営者の責務	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Statut Et Activités De La Société (会社の状況と活動) ▪ Ressources Humaines(人的資源) ▪ Finances – Fiscalité(ファイナンス-課税) ▪ Opérations Commerciales(商業運用)
責任薬剤師の責務	<p>Activités Pharmaceutiques(医薬品の活動)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fabrication Et Libération De Lot (製造及びバッチリリース) ▪ Distribution(ディストリビューション) ▪ Suivi De Lot – Réclamations Et Rappels (バッチ追跡-苦情とリマインダー) ▪ Contrôle De Publicité(広告管理) ▪ Autorisation De Mise Sur Le Marché et Étiquetage (マーケティング承認,ラベリング) ▪ Pharmacovigilance(ファーマコビジランス) ▪ Information Médicale(医療情報)

また、EUのQPに比べ、フランスの責任薬剤師は責任の範囲が以下のように広い。

	EU	フランス
法定代理人		✓
取締役会メンバー・同等の地位		✓
刑事責任		✓
民事責任		✓
懲戒責任		✓
バッチリリース	✓	✓
バッチ監視	✓	✓
ファーマコビジランス	✓	✓
プロモーション管理とトレーニング		✓
医療情報		✓
保管/輸送及び流通	✓	✓

【責任薬剤師の要件等】

責任薬剤師は、「薬剤師秩序評議会(Conseil de l'Ordre des Pharmaciens)」に登録される。倫理違反、責務を十分に遂行しなかった場合、懲戒処分の対象となりうる(警告から薬剤師ライセンスはく奪まで様々)。また、職務追行に問題が生じた場合は、保健当局に警告される。

責任薬剤師の資格(経験): 秩序評議会(Conseil de l'Ordre)による以下の審査をうける。

- 欧州の卒業証書又は第三国からの認定卒業証書の保有者
- フランス語に堪能な薬剤師
- 少なくとも1つの製造活動を行っている企業の場合:6か月の品質管理経験(6年間の薬学研究コース)
- オペレーター活動のみを行う(製造活動は行わない)企業の場合:6か月間のPVの経験とバッチ監視

【責任薬剤師の社内権限】

⁹ L'Ordre national des pharmaciens(2010年)を参考に作成した。
<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download>

- ▶ 医薬品スタッフの監督
 - 委任薬剤師の任命
 - 委任薬剤師、アシスタント薬剤師に対する監督、雇用承認と解雇への意見
- ▶ 責任薬剤師の地位
 - 研究及び研究プログラム開発への参加
 - 企業・組織の他の管理者の権限の行使に対する制限
 - 自らの活動に関して、取締役会又は同等の会議体への参加

【企業拠点 (laboratoire pharmaceutique)】

製薬企業の製造、輸入、流通、商業活動（保管、広告管理、PV、医療情報、バッチ監視とリコール、苦情処理など）などの活動があり、サイトの許可を与える。

拠点ごとに一人の責任薬剤師が必要であり、少なくとも一人の責任薬剤師 (Pharmacien Responsable Intérimaire) を任命する必要がある。サイト毎に委任薬剤師 (Pharmacien Délégué) も指名され、委任薬剤師は、責任薬剤師が職責を全うできない場合、責任薬剤師に代わり、そのサイトの責任を負う。

○ フランスの QPPV (Pharmacien Responsable En Matière De Pharmacovigilance) 10

PV に関して既存の義務と責任を果たすために、企業は、R.5121-164 の規定に従って、PV の分野における担当者を指名。医師又は薬剤師であり、フランスに居住し、実践しており、PV の経験が必要である。

【QPPV の責務】

- 国内の PV システムの設定と管理。
- 国内の PV に係る業務の監視と報告等
- 疑わしい副作用の発生（推定を含む）GVP のモジュール IX で説明されている手

順に従って、信号の検出と検証に必要な手段を導入し、確認された信号の評価に協力する（又はこれに失敗すると通知率）

- PV 活動の実行、検証、及び検証済み状態でのメンテナンスのフレームワーク内で使用されるコンピューター化されたシステムの習熟を保証

D. 結論

製薬企業以外で、企業ガバナンスにおいて有資格者を求める事例は見当たらないものの、企業ガバナンスにおいて、経営理念の共有を具体化するための行動規範やコンプライアンス体制、啓発推進体制、統制のための人事制度など、様々な仕組みが必要であるといえる。

一方、欧州における Qualified Person; QP は、販売承認を受けた製品の各バッチについて、それぞれの拠点ごとに、製造、試験、及び出荷に関する薬事規制の遵守を担当する有資格者である。また、Qualified Person for Pharmacovigilance; QPPV は EU/EEA でのファーマコビジランス (PV) に責任を負う適切な有資格者である。QP は、薬学、医学、獣医学、化学、製薬化学及び技術、生物学のいずれかの科学的分野での理論的及び実践的な研究経歴を有し、医薬品の製造、医薬品の定性分析、活性物質の定量分析、及び試験の活動のいずれか一つ以上において、少なくとも 2 年以上の実務経験を獲得していることが求められる。また、QPPV は、薬学又は薬学の修士号、あるいは医学又は医学の修士号、あるいは獣医学又は獣医学の修士号のいずれかの卒業証書を所持していること、PV 分野で少なくとも 1 年の経験があること、EU / EEA 域内に勤務し、居住していることなどの要件が定められている。

フランスでは、独自の責任薬剤師 (Pharmacien Responsable) の制度がある。フランスの責任薬剤

¹⁰ ANSM: Bonnes pratiques de pharmacovigilance.
<https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboratio>

n-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance/(offset)/0

師は、公衆衛生法により規定される法的地位にある。EUが規定するQPよりも品質、PV等においてより広い責任範囲をカバーする。資格要件としては、フランス語に堪能な薬剤師であること、少なくとも1つの製造活動を行っている企業の場合は、6か月の品質管理経験などである。PVの分野における担当者としてQPPVを指名する。フランスのQPPVについては、医師又は薬剤師であり、フランスに居住し、実践しており、PVの経験が必要である。以上のように、欧州では、製造、試験、及び出荷に関する資格者を定めており、業務範囲、資格要件が明確である。

E. 健康危険情報

該当しない。

F. 研究発表

1. 論文発表

未実施。

2. 学会発表

未実施。

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

予定なし。

2. 実用新案登録

予定なし。

3. その他

予定なし。