

令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(厚生労働科学特別研究事業)

総括研究報告書

医薬品の製造販売業者による品質管理の体制構築に向けた調査研究

研究代表者 下川 昌文 山陽小野田市立山口東京理科大学薬学部教授

研究要旨

本研究は、小林化工や日医工の類似事例の再発を防止するため、製造販売業者と製造業者が適切な委受託関係を構築できるよう、GQP制度の運用改善策について検討を行うことを目的とした。

方法として、研究代表者の他、都道府県のGQP調査担当者、製薬関連団体の薬事規制担当者・医薬品品質管理業務担当者、有識者からなる研究班を組織し、①日本のGQP省令とそれに類似した海外（米国、欧州、中国）の品質管理に関する規制の比較、②製造販売業者、製造業者、都道府県の立場からみたGQP制度運用上の課題の洗い出し、③小林化工及び日医工の事案におけるGQP関連の課題抽出を行った。

結果として、①から、海外にはGQPという制度はないものの、最終製品に対して責任を負うのは販売承認取得者であるという考えのもと、海外においても実質的にGQPと同じ精神で製造販売業者を規制していることがわかった。その一方で、医薬品の品質管理上管理監督の必要な製造業者等との取決めや監査の実施主体等については海外と異なる点もあることなどがわかった。②から、製造販売業者が製造所に関する情報を適正に入手できない、GQP省令に基づく取決めが適正に機能していない、製造販売業者による監査の実効性がない、製造販売業者におけるGQP業務に携わる人員が不足しているなど大きく分けて12項目の課題が抽出された。③から、小林化工及び日医工の事案においては、GMP組織の体制の整備を軽視し、生産重視する企業の姿勢（企業風土）が根本原因であることがわかった。

以上を踏まえ、海外での取扱いも参考としながら、「現行のGQP制度における課題に対する対応策」を検討するとともに、「製造販売業者と製造業者が適切な委受託を行うためのポイント」、「都道府県による立入調査の際に留意すべきポイント」の整理を行った。

今後、これらの成果が活用されることにより、製造販売業者による製造業者等への管理監督が適正かつ円滑に実施されることに加え、製造業者については、GMP省令改正を機にGMP遵守に対する責任は製造業者にあることを改めて強く認識していただくことで、医薬品の品質事案の再発防止に向けた取組みが進展することが期待される。

研究協力者

中園	智之	埼玉県 保健医療部 薬務課 医薬品化粧品生産指導担当 主任
菊田	純子	東京都健康安全研究センター 広域監視部 薬事監視指導課 課長代理
田中	良一	京都府 健康福祉部 薬務課 審査係 主査
関根	温子	大阪府 健康医療部 生活衛生室 薬務課 製造調査グループ 副主査
國弘	誠司	山口県 健康福祉部 薬務課 製薬指導班 主査
宮本	恵司	東京医薬品工業協会（日本製薬団体連合会薬制委員会委員）
柏谷	祐司	日本製薬工業協会（日本製薬団体連合会薬制委員会委員）
河村	真理	関西医薬品協会（日本製薬団体連合会薬制委員会委員）
近野	保	日本ジェネリック製薬協会（日本製薬団体連合会薬制委員会委員）
石橋	紀久	東京医薬品工業協会（日本製薬団体連合会品質委員会委員）
丸山	都	日本製薬工業協会（日本製薬団体連合会品質委員会委員）
小林	義典	関西医薬品協会（日本製薬団体連合会品質委員会委員）
藤田	茂樹	日本ジェネリック製薬協会（日本製薬団体連合会品質委員会委員）
櫻井	信豪	東京理科大学 薬学部 医薬品等品質・GMP 講座 教授
寶田	哲仁	東京理科大学 薬学部 医薬品等品質・GMP 講座 プロジェクト研究員
蛭田	修	熊本保健科学大学 品質保証・精度管理学共同研究講座 特命教授

A. 研究目的

2020年から2021年にかけて、後発医薬品の製造業者による医薬品医療機器等法違反事案が発覚し、2021年2月9日には小林化工株式会社に対して過去最長の116日間の業務停止命令が、同年3月3日には、日医工株式会社に対して32日間の業務停止命令が下されている。小林化工の事案においては健康被害も発生し、供給上の問題も生じるなど、国民の医薬品の品質及び安全性への信頼に重大な影響を与えている。

小林化工や日医工の事案の原因究明及び再発防止策について検討を行った第三者委員会等の報告書によると、いずれの事案についても、主に製造業者による多岐にわたるGMP違反を原因とするものであるが、それ以外の原因の一つとして、製造販売業者による製造業者に対する監査が不十分であったことが報告されている。

また、日医工の問題を受けて富山県において設立された「富山県GMP査察調査委員会」による報告書「富山県のGMP査察体制及び査察方法等に関する調査報告及び提言」（2021年5月28日）においても、「薬機法上、製造販売業者は、製造業者の製造管理及び品質管理の方法を管理・監督し、流通する医薬品の品質を確保する責務を負っている。今後、製造販売業者が当該責務を十分に果たすことを確保するため、製造販売業者による製造業者の実地での監査の実施を含め、製造業者の管理を徹底するよう、GQP省令の改正や、GQP省令の適用に関する運用の改善について、規制当局としての検討が行われるべきである。」などと指摘されている。

さらに、令和3年6月18日に閣議決定された成長戦略実行計画においても、「後発医薬品メーカーが品質確保・安定供給・データの信頼性確保に責任を持つ体制を構築するため、製造販売業者による適切な製造・品質管理体制の確保を図る。」との記載がされており、製造販売業者による管理の重要性が指摘されている。

また、製造管理及び品質管理に対する規制については、製造業者の管理基準であるGMPは、PIC/Sなどの国際ガイドラインへの準拠を順次進めており、直近では2021年にGMP省令が改正され強化されている一方、製造販売業者の管理基準であるGQPについては、2004年にGQP省令が新たに定められて以降、大きな改訂は行われておらず、現在の運用で必要な管理が実現できているかについて、改めて確認をする必要がある。

このような状況を踏まえ、小林化工や日医工の類似事例の再発を防止するため、製造販売業者と製造業者の適切な委受託関係を構築できるよう、GQP制度の運用等の点検及び見直しを早急に行う必要がある。

そこで、本研究においては、医薬品の製造販売業者による製造業者に対する管理監督について、実態調査等を行い、より適切な委受託関係が構築できるよう、GQP制度の運用改善策について検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 概要

研究代表者の他、研究協力者として、都道府県のGQP調査担当者5人、製薬関連団体の薬事規制担当者4人、製薬関連団体の医薬品品質管理業

務担当者 4 人、有識者 3 人からなる 17 人の研究班を組織し、3 回にわたる班会議の開催、メールによるやり取りなどにより検討を行った。

まず、次の 3 点について検討を行った。

- ① 日本の GQP 省令とそれに類似した海外の品質管理に関する規制の比較
- ② 製造販売業者、製造業者、都道府県の立場からみた GQP 制度運用上の課題の洗い出し
- ③ 小林化工及び日医工の事案における GQP 関連の課題抽出

その上で、以下の内容を考察としてとりまとめた。

- ① 現行の GQP 制度における課題に対する対応の方向性
- ② 製造販売業者と製造業者が適切な委受託を行うためのポイント
- ③ 都道府県による立入調査の際に留意すべきポイント

2. 日本の GQP 省令とそれに類似した海外の品質管理に関する規制の比

¹ Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines
https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en

² Concept paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-good-manufacturing-practice-marketing-authorisation-holders_en.pdf

³ Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders

較

(1) 情報収集

日本の GQP 制度と欧州、米国、中国における医薬品の承認取得者 (Marketing Authorisation Holder (MAH)) に対する品質管理についての規制の比較を行うため、次の資料を収集し、又は研究協力者より提供を受けた。

- ① EC「GMP ガイド」¹
- ② EMA「GMP と販売承認取得者についてのコンセプトペーパー (2016 年 9 月 1 日)」²
- ③ EMA「GMP と販売承認取得者に関するリフレクションペーパー (2021 年 7 月 23 日)」³
- ④ FDA「医薬品の委託製造契約：品質契約 (業界向けガイダンス) (2016 年 11 月)」⁴
- ⑤ 中国「医薬品管理法 第三章『販売承認取得者』及び第四章『製造』 (2019 年 8 月 26 日公布)」⁵
- ⑥ 中国「医薬品を委託製造する際の品質協定の指針 (2020 年版)」⁶

https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-07/gmp_mah_rp_en_0.pdf

⁴ Contract Manufacturing Arrangements for Drugs:Quality Agreements Guidance for Industry
<https://www.fda.gov/media/86193/download>

⁵ Drug Administration Law of the People's Republic of China
<http://www.npc.gov.cn/englishnpc/c23934/202012/3c19c24f9ca04d1ba0678c6f8f8a4a8a.shtml>

⁶ 药品委托生产质量协议指南 (2020 年版)

⑦ 中国「医薬品を委託製造する際の品質協定書ひな形（2020年版）」⁷

⑧ 海外 MAH に関する規制の調査結果（2021年10月6日 日本製薬工業協会 GMP 部会）

なお、②から⑦については、日本語仮訳を作成した（資料1から6）。

（2）比較項目

収集した情報を基に、日本と米国、欧州、中国の規制の比較を行った。比較に当たっては、製薬業界から寄せられた GQP の課題を念頭において、次の項目について比較を行った。

- ① 製造販売業者（承認取得者）の責任と法的位置づけ
- ② 市場出荷責任者
- ③ 製造業者等との品質管理についての取決めの必要性和相手
- ④ 取決めの方法
- ⑤ 取決め内容
- ⑥ 監査

3. 製造販売業者、製造業者、都道府県の立場からみた GQP 制度運用上の課題

製薬業界から製造販売業者、製造業者それぞれの立場での GQP 上の課題として考える事項についての意見をいただき、それらを内容に応じ、項目ごとに分類した。その上で、内容に不明

<https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.nmpa.gov.cn%2Fdirectory%2Fweb%2Fnmpa%2Fimages%2F1602236418332006042.doc&wdOrigin=BROWSELINK>

⁷ 药品委托生产质量协议模板（2020年版）

な点がある場合にはその詳細を確認し、回答を得ることにより、課題をより明確化した。

また、都道府県の研究班会議メンバーに対しても同様に意見を求め、内容に不明な点がある場合にはその詳細を確認した。

その上で、製薬業界と都道府県からの意見を合わせ、類似の内容をまとめ又は削除することによって、課題となる内容を再分類した。分類は大分類、中分類、小分類（具体的な問題意識）の3つに分けた（中分類がない場合は大分類、小分類のみとした）。

なお、寄せられた意見の中には、直接 GQP やその運用と関連のないものや製造販売承認制度等に関わるものがあり、それらについては研究目的及び研究期間を考慮し、検討対象外とした。

4. 小林化工及び日医工の事案における GQP 関連の課題

次の資料から、事案の内容をまとめるとともに、再発防止対策につながり得る GQP 運用上の課題を抽出した。

- ① 小林化工事案については、2021年4月16日付け特別調査委員会「調査結果報告書（概要版）」
- ② 日医工事案については、2021年2月16日付け TMI 総合法律事務所「調査報告書（概略版）」

<https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.nmpa.gov.cn%2Fdirectory%2Fweb%2Fnmpa%2Fimages%2F1602236430570003181.doc&wdOrigin=BROWSELINK>

(倫理面への配慮)

本研究は、公表されている報告書等の文献及び研究協力者等からの意見をもとに行っており、研究協力者等からの個別の意見については、所属及び氏名を明らかにしていないため、倫理面の問題はないと判断した。

C. 研究結果

1. 日本のGQP省令とそれに類似した海外の品質管理に関する規制の比較

詳細は資料7のとおりであるが、概要は以下のとおりであった。

(1) 製造販売業者(販売承認取得者)の責任と法的位置づけ

製造販売業者の製造に対する責任をGQPの中で規定しているか、GMPの枠組みの中で規定しているかの違いはあるものの、販売承認取得者が法的に最終製品に責任を負うことについて、日本と海外で大きな違いはなかった。

(2) 市場出荷責任者

市場出荷責任者については、日本では、製造販売業者側か製造所側かを製造販売業者側が決めるが、海外では、国によって取扱いが異なっていた。欧州、中国ともにQP(Qualified Person)と呼ばれる有資格者が存在し、欧州では製造所側、中国では販売承認取得者側で市場出荷の可否の判断を行っていた。米国では、委託者の品質ユニット(品質管理に関する職務に責任を負う会社が指定する個人または組織要素)が、市場出荷の可否の判断を行っていた。

(3) 製造業者等との品質管理についての取決めの必要性和相手

販売承認取得者が外部委託製造業者との取決めを行うことが必要なことは、日本と海外で差はなかった。

しかしながら、日本では、製造販売業者が、承認書の製造方法欄に記載された、製造業者、外国製造業者その他製造に係る業務(試験検査等の業務を含む。)を行う者すべてと直接の取決めを行う必要があるが、欧米では、承認取得者が直接の取引のない事業者との取決めまでは求められていなかった。

また、海外では、販売承認取得者と製造業者が同一の場合は取決めは求められていないが、日本では、同一企業であっても取決めが求められていた。しかしながら、この場合、日本では、両者の関係が適切に規定されていればよく、契約書や取決め書等の取決めの形態までは規定されておらず、日本と海外で大きな差と言えるものではないと考えられた。

(4) 取決めの方法

取決めの名称は国により様々であるが、日本と海外で文書による取決めが必要であることに違いはなかった。

(5) 取決め内容

取決め内容については、欧米および中国では日本よりも取決め内容が具体的に示されていた。欧州については、2021年7月に発効されたリフレクシオンペーパーにおいて、GMPガイドで言及されているさまざまな責任が明確化された。米国、中国では、日本、欧州よりも品質契約で取り決めるべき事項が詳細に示されていた。中国では、品質協定に関するガイドライン及び品

質協定のひな型で詳細に示されていた。

原薬マスターファイル（以下「MF」という。）が使用されている場合の取扱いについては、日本と欧州においては、MFを使用する場合であっても、販売承認取得者が医薬品の品質に責任を負うために必要となるすべての関連情報を入手できるよう、販売承認取得者と原薬製造業者間の取決めの中で明確に対処されている必要があるという点は同じであった。欧州では、MFの公開部分（または同等のもの）にアクセスできることが期待されるとしていた。一方、米国、中国については、ガイダンスの中にはMFが使用されている場合の取決め内容について具体的な記述はなかった。

（6）監査

日本では製造販売業者が製剤製造業者だけでなく、原薬製造業者等に対しても製造管理、品質管理の適切性についての定期的な確認を直接行わなければならないこととなっていた。EUでは原薬製造業者のGMP遵守状況は完成品の製造業者によって確認され、販売承認取得者に連絡されることになっていた。米国では、品質契約の中で、委託者か受託者のどちらが原材料供給業者に対する監査を行うのか取り決めることとなっていた。中国では、販売承認取得者がすべての生産材料の供給業者に対する品質監査の実施責任を持っていた。

このように、販売承認取得者の直接の委託先以外に対する監査の実施主体は、欧米では日本と大きく異なっていたが、中国では、詳細な違いの有無は不明であるが日本と類似していた。

2. 製造販売業者、製造業者、都道府県の立場からみたGQP制度運用上の課題

（1）製造販売業者が製造所に関する情報を適正に入手できない。

- ① 企業間の機密保持契約等により、開示できない情報がある。
 - 監査に当たり、委託製品に直接関わらない情報・文書・エリアは制限される。
 - 他社品に関する情報（逸脱・変更・OOS（規格外試験検査結果）等）は不開示となる。
 - 他社製品を製造、保管しているエリアへの立入制限がある。
- ② 製造販売業者と製造業者の間で情報の内容や連絡のタイミングを含め、認識や理解に差がある。
 - 製造業者から製造販売業者へ品質情報等（逸脱、変更、品質に関する情報）が連絡されない原因として以下が挙げられる。
 - a. 報告すべき重大な品質情報等として判断する際のレベルに認識の差がある。
 - b. 重大な品質情報等について省令・Q&Aが具体的でない。
 - c. 安定性モニタリングの情報などについて品質情報であるという認識がない。
 - d. 重大な品質情報等が生じた場合の連絡体制についての取決めが簡素な規定となっており、実効性が低い。
 - 情報がタイムリーに入手できない。万が一、人の健康に影響がある可能性を考えれば、定期的な報告だけでなく、問題

が発生した時点では品質等への影響が不明な状況でも一報することが望ましい情報提供の仕方と考える。

(2) 製造販売業者から製造所への情報提供が適切になされていない。

- 他の製造業者に関する情報入手が、それぞれが取決めを締結している製造販売業者を介して行われる場合、製造販売業者の所有する次の情報の入手が困難である。
 - a. 承認書情報のうち、MF ではない場合の原薬製造工程、別サイトの情報
 - b. 原薬製造業者・委託製造業者に対する監査結果（第三者機関の監査結果など）
 - c. 製造販売業者が一方的に不要と判断した品質情報

(3) 製造販売業者が入手した品質情報や製造業者等から連絡を受けた製造方法、試験方法等の変更に対して適切な措置がとられていない。

- GQP 省令に変更、逸脱、CAPA(是正措置・予防措置)についての対応が GMP 省令と比較し、明確に記載されていない。
- 製造業者等から連絡を受けた変更内容についての妥当性の判断が製造業者等任せとなっており、適切にできていない。
- 変更時や品質情報等を踏まえた実地確認(監査)が行われていない。

- 品質情報に対し、品質情報と認識していなかったり、原因追及が甘く、安易に品質起因でないと結論づけていたり、調査に時間を要していたりする場合がある。

(4) GQP 省令に基づく取決めが適正に機能していない。

① 製造販売業者と取決めの締結が困難な製造業者等がある。

- 以下の製造業者については、直接の取決めの締結が困難である。
 - a. 日本法人、日本商社を通じて原薬供給される直接取引のない海外原薬製造業者等
 - b. 複数の製造業者を経て製造される場合の直接取引のない上流の原薬製造業者
 - c. 製造業者が利用する直接取引のない試験検査機関
 - d. 原薬を保管する直接取引のない物流倉庫業者
 - e. 汎用品の製造業者
 - f. 転用原薬などの業許可のない製造業者
 - g. 購入量の少ない製造業者

- 3者間などで取り決める場合の責任関係の範囲やその適切性について、GQP 調査の中で図りかねる部分がある。

- 現在、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。)上、原薬等国内管理については、外国の原薬等製造業者が MF への登録、変更等の申請を行う際の日本国内の窓口としての役割しか求め

られておらず、原薬等国内管理人の責務に、製造販売業者と外国の原薬等製造業者との取決めの締結にあたっての調整や原薬等製造業者が製造販売承認内容に影響を及ぼす変更を行おうとする際の製造販売業者への情報提供等が規定されていないため、その協力が得られない場合がある。

② 取決めの適切な更新や、取決めどおりの履行がなされていない。

- 変更・逸脱等の連絡については、取決め、双方の手順書の間で整合がとれていない場合がある。
- 取決めが、製造業者主導で作成される場合もあり、定期的な確認の頻度について、取決めと GQP 省令第 10 条関連の手順の間で整合が取れていないケースがある。
- 取決めどおり遵守されておらず、本来の取決めの意義を成していないことが見受けられる。

(5) 製造販売業者による監査の実効性がない。

① 実効性のある製造所監査がなされていない。

- 定期的な確認の頻度及び確認内容が明確化されておらず、製造業者に対し適切に確認していない。承認事項等への適合状況以外について監査していない場合もある。
- 書面のみで監査している製造販売業者も見られる。

- 製造販売業者間で、監査のスキルが異なっており、スキルアップが必要である。
- 製造販売業者が実施した確認の記録が十分でなく、適切に確認されたかどうか確認できない。
- リスク（回収・行政処分歴、多数委受託製造業者、他社からの監査経験等）を鑑みた確認が行われていない。
- 原薬が MF 登録されている場合、原薬製造業者自身での確認結果（承認事項/MF との相違の有無）を信じるしかない。
- 購入量が少ない場合、汎用品の場合（購入者が多い）、又は別の製造業者を経由して購入しているなど直接取引のない場合、原薬製造業者から実地調査が拒否される。
- 取決め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するという GQP の要求事項が漠然としており、製造販売業者が管理するのにどこまでやれば良いのか理解していないケースが多い。

② 監査手法に工夫が必要である。

- 原薬製造業者等が、製造販売業者の定期的確認に追われている事例がある。
- 製造業者が意図的に記録を改ざん、捏造、隠蔽等を行っている場合、内部通報等の根拠ある情報がない限り、調査に限界がある。
- 製造所の無菌エリア等、製造業者から立入りを拒否される場所への監査の手法について

も課題がある。

(6) 市場への出荷において、適切な評価がなされていない。

- 市場への出荷判定を製造業者に委託している場合、出荷の可否の決定の結果等の報告に対する製造販売業者（品質保証責任者）の判定評価が不十分（丸投げ）が散見される。その製造所より前工程を行う製造所等の情報を踏まえた評価ができていないか不明瞭である。

(7) 製造販売業者における GQP 業務に携わる人員が不足している。

- 製造販売業者の品質保証部門のリソースが不足し、品質管理業務が製造所主導になったり、製造業者等から連絡内容の評価やそれに基づく、必要に応じた適切な対応ができていない。その原因は、以下などが挙げられる。
 - a. 製造販売業者の規模が小さい場合
 - b. 管理する製造所が多い場合
 - c. 自社の製造所を持たないために製造販売業者に知識経験者が不足している場合

(8) 製造販売業者の GQP に関する理解や責任の意識が不足している。

- GQP 省令に関する運用解説や Q&A の内容が少ないため指導が難しく、製造販売業者によって GQP 管理体制に差がある。

- 製造業者からの逸脱情報を品質情報として理解していない場合や品質標準書の定期的な見直しが行われていない場合がある。
- 教科書的な内容の教育訓練が中心で技術的要素を含む実務能力の向上につながる実効性のある教育が行われていない。
- GMP 省令を遵守することは製造業者の責務であるため、製造販売業者は、製造業者が GMP 省令に従って製造管理・品質管理を実施しているだろうという意識を持っており、一方で、製造業者は市場に出荷された製品については製造販売業者が、責任を持つからという構図が生まれ、双方、責任を果たしていない場合がある。
- 複数の製造販売業者が委託をしている製造所については、他社が見ているであろうという意識から、各製造販売業者の管理が希薄になっているケースが多い。
- 製造販売業者内に実際の製造／試験経験者が減っており、逸脱時の判断や品質リスクに対して実務経験を基にした的確な見極めができる GQP スタッフが少なくなっている。

(9) 製造販売業者の体制が十分でないために、現行制度における GQP の運用が適切になされていない。

- ① 品質保証責任者による品質保証業務に関する管理が適切に行われていない。

- 品質保証責任者による「統括」業務の内容が明確でないことなどから、製造所ごとに割り振られた担当者任せになっていて、品質保証責任者が管理できていないケースがある
 - 製造販売業者が管理監督すべき製造所が多い場合、担当者ごとに相当数の製造業者を管理しており、変更情報等が品質保証責任者等まで適切に出でこず、品質保証責任者がその状況を管理しきれていないケースがある。
 - 品質保証責任者を含めて責任者の兼務については、支障がない限り可能となっているが、支障がないか等の検討がされず、安易に兼務されて、それによる管理監督不足が生じているケースがある。
 - 品質情報の対応（CAPA 管理など）が担当者任せになっており品質保証責任者が管理していないケースがある。
 - EU の QP のように日本は品質保証責任者が複数選定出来ないが、対応業務が多く、業務負荷が 1 名に集中する。
- ② 製造販売業者内で品質情報が適切に処理できていない。
- GVP 組織が収集した品質情報が、GQP 組織に適正に提供されておらず、その後の処理もなされていない場合や品質情報に対する実質的な処理内容が決まるまで放置されている場合がある。
- ③ 実効性のある自己点検が出来ていない。
- 以下の場合などに、実効性のある自己点検が出来ていない。
 - a. 多種製品を取り扱う製造販売業者の場合
 - b. 品質情報を扱う他部門（薬事申請部門や安全性情報統括部門等）が自己点検の対象に入っていない場合
 - c. 製造販売業者の自己点検実施担当者のスキルが低い場合
 - d. 具体的な業務規定はあるが、組織体制が不十分な場合
 - e. 不備のフォローアップが適切に出来ていない場合
- (10) 外国製造所が日本の GQP 制度を十分に理解できていない。
- 日本の製造販売制度が海外とは異なるため、取決めの締結や監査等で苦勞する場合がある。
 - 三役留意事項通知⁸に基づき、製造販売業者として、外国製造業者に職員個人の意図的な不正行為を防止するための対策を促しても理解されない。
- (11) 都道府県における製造販売業者に対する GQP 調査に対する支援体制が不足している。

⁸「医薬品の製造販売業者における三役の適切な業務実施について」（平成 29 年 6 月 26

日付け薬生発 0626 第 3 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)

- GQP 事例集のアップデートが定期的にされていない。
- 都道府県の調査スキルの平準化を行う等の取り組みが GMP に比較して手薄い。
- GQP 省令対応に関する標準内容等が具体的に示されておらず、どのような状態であれば、適正に管理できているかという評価が難しい部分がある。(例えば、新医薬品、医療用、一般用、製造所リスク等を踏まえて)
- GMP では実施されている各都道府県の指摘事項等を収集するような取り組みが GQP にはない。
- 現行の GQP 評価基準に具体性がないため、判断が困難な場合がある。

(12) その他の GQP の見直し事項

- 品質標準書の記載事項が明確ではなく、製造業者の管理監督において十分な内容か疑問が生じる場合がある。

3. 小林化工及び日医工の事案における GQP 関連の課題

事案の概要、法令違反を引き起こした根本的な原因、製造販売業者による製造業者への監査の課題、製造販売業者の品質保証部門の課題を以下にまとめた。

(1) 事案の概要

2 社については、それぞれ次の薬機法、GMP 省令に違反する行為を行っていた。

① 小林化工について

- 承認内容と異なる医薬品の製

造

- 立入検査用に二重帳簿の作成
- 一部項目について品質試験を実施せずに結果の捏造
- 承認書や手順に従わない方法で品質試験の実施
- 合格するまで品質試験を繰り返し実施

② 日医工について

- 出荷試験等で規格外試験結果となった製造ロット (OOS ロット) の不適正な救済措置 (手順書上認められない再試験等、再加工処理、社内規格不適合品の出荷、良品選別後の出荷試験不実施)
- 安定性試験・安定性モニタリングの不実施
- 安定性試験・安定性モニタリングにおける不適合結果 (OOS) の処理の不実施

(2) 法令違反を引き起こした根本的な原因

両社とも、GMP 組織の体制の整備を軽視し、生産重視する企業の姿勢 (企業風土) が根本原因であった。

① 小林化工について

- 長年にわたる製造現場や品質管理の現場の実情を踏まえることのない出荷スケジュールが決められ、その遵守が製造現場及び品質管理の現場にプレッシャーとしてのしかかり、生産量に見合わない人員配置が重篤な GMP 違反を誘発するまでに至った。
- 上位者の指示を絶対視する風潮が GMP 違反を拡大・温存させる要因であった。

② 日医工について

- 生産数量・生産品目数の急増に対応できる人員、整備が整っておらず、製造部、品質管理部のいずれもひっ迫した製造スケジュール、試験スケジュールの中でその業務に追われ、これに伴い OOS の発生件数も増加していった。
- 生産品目及び包装形態が多く、試験数に対して人的・物的設備の不足により必要な試験が全ては実施できない状態であった。
- 製造販売業者の総括製造販売責任者が不適正な救済措置の実施において主導的な役割を担っていた。
- 職責上、ロットアウト回避・出荷優先の論理で活動することが自然な立場にある生産業務部の担当者が逸脱管理責任者／逸脱管理副責任者に任命されていた。
- 医薬品製造管理者が会社組織上マネージャークラスであり、品質管理責任者（品質管理部長）や製造管理責任者（製造管理部長）を適切に管理監督する職責を果たせる職位になかった。

（3）製造販売業者による製造業者への監査の課題

小林化工事案においては、製造販売業者による監査は、製造所があらかじめ準備した書類を確認するという手法のため、製造業者（小林化工）が自社の場合、他社の場合、ともに承認書と

齟齬する製造実態を発見することはできなかった。しかしながら、記録の不自然さには気づいていたが追及していなかった。具体的には、製造販売業者としての自社の製造業者への監査において指摘はしていないが、品質保証責任者は、製造指図・記録書に記録されている数値が製造指図・記録書に印刷されている数字と一緒に不自然であったと述べていた。また、製造業者（小林化工）が他社である場合の監査において、逸脱報告の件数が極めて少ない旨の指摘がなされていたが、指摘のみにとどまっていた。

（4）製造販売業者の品質保証部門の課題

製造販売業者の品質保証部門は GQP において品質管理の中核を担っているが、小林化工事案においては、製造販売業者としての小林化工の品質保証部門は脆弱であった。具体的には、品質保証部門 10 名中 8 名が十分な知識・経験が蓄積されているとは言い難い 30 台前半までの若手メンバーであった。また、品質保証責任者がいくつもの業務を兼務していた。

D. 考察

「日本の GQP 省令とそれに類似した海外の品質管理に関する規制の比較」から、海外には GQP という制度はないものの、最終製品に対して責任を負うのは販売承認取得者であるという考えのもと、実質的に GQP と同じ精神で製造販売業者を規制していることがわかった。その一方で、日本では海外に比べ、GQP 又はその運用に関する詳細が示されていないことにより、製造販売業者の製造業者に対する管

理・監督が不十分であったり、都道府県が GQP 査察を行う際にも指導に苦慮する要因となっていることもわかった。また、欧米では、製造販売業者が直接の委託先でない原薬製造業者等と取決め、監査を行うことは必ずしも求められていなかった。「製造販売業者、製造業者、都道府県の立場からみた GQP 制度運用上の課題」から、製造販売業者が直接の委託先以外との取決め、監査の実施に苦慮しているという実態が明らかになったことを踏まえ、製造販売業者が最終製品に責任を負えるよう、直接の委託先以外への適切な管理監督のあり方について明確化した上で、欧米と同様に、取決め、監査を製造販売業者以外の者が実施するという形態も考え得ることがわかった。

また、「小林化工及び日医工の事案における GQP 関連の課題」については、別途検討を行った「製造販売業者、製造業者、都道府県の立場からみた GQP 制度運用上の課題」の「製造販売業者による監査の実効性が無い」、「製造販売業者における GQP 業務に携わる人員が不足している」、「その他の GQP 上の課題と同一と考えられた。また、小林化工及び日医工の事案においては、GMP 組織の体制の整備を軽視し、生産重視する企業の姿勢（企業風土）が根本原因であったことから、1.（1）で後述するように製造所選定時及び監査時に企業情報を入手し、委託先としての適格性を評価し、委託先製造所としての選定の可否及び委託後は製造所のリスク評価を行い、リスクに応じた適切な管理・監督を行うことが必要と考えられた。

以上を踏まえ、以下のとおり、「現行の GQP 制度における課題に対する対応策」を検討するとともに、「製造販売業者と製造業者が適切な委受託を行うためのポイント」、「都道府県による立入調査の際に留意すべきポイント」の整理を行った。

1. 現行の GQP 制度における課題に対する対応策

研究方法の 2.~4.で整理した海外での規制の状況や課題をもとに、現行の GQP 制度における課題に対する対応の方向性の検討を行った。対応の方向性には、GQP 省令の改正が必要な事項だけでなく、その他法令上の整備、関連通知等の改正や製薬業界として取組みが必要と考えられる内容も含めた。

（1）「製造所に関する情報が適正に入手できない。」ことについての対応策

① 以下の 4 つの情報については、各製造業者が関係する製造販売業者（GQP 取決めを締結している製造販売業者）に対して、監査時や取決めに基づく製造販売業者からの要求時等に開示するため、GQP 省令の取決めに基づき、製造業者から、具体的な品目名、法人名等の匿名化等の必要な処理を行った上で、情報提供がなされるべき項目として明示する。

- 製造所全体の KPI 情報（逸脱、品質クレーム、変更案件数等）
- 製造所全体の製造管理・品質管理に関わる情報等（逸脱、CAPA、行政査察・他社監査の指摘事項と改善策等）のうち、重大な事象（例として DI（データインテグリティ）不正や

OOSに係る不正処理)。ただし、製造棟や製造エリアが明確に異なる場合など、当該事象が影響する範囲が限定されており、自社品目に影響がないことが明らかなものを除く。

- 製造所全体の回収情報およびその詳細（特に製造所起因の場合）。ただし、製造棟や製造エリアが明確に異なる場合など、当該事象が影響する範囲が限定されており、自社品目に影響がないことが明らかなものを除く。
 - 自社委託品目の製品品質の照査の結果
- ② 上記①の情報について、GMP 省令に基づき製造販売業者に情報提供すべき項目として明示する。
- ③ 製造所の選定段階においても、同様に、具体的な品目名、法人名等の匿名化等必要な処理を行った上で、製造業者から製造販売業者に対し十分に情報提供がなされる必要があるが、選定段階では契約がない状況であることも多いため、行政サポートの元で以下の情報について開示を後押しする必要がある。
- 製造所全体の KPI 情報のうち、品質システムが機能しているかどうかの確認につながる項目
 - 品質マネジメントシステム、製造所の各部門の人員確保状況
 - 法令遵守体制の実効性を示す根拠と考える指標（例として、内部監査制度の有無、定期的な人事異動、内部通報制度の

整備、製造区域への入退室管理、定期的なコンプライアンス研修、医薬品品質システムの積極的な活用等）と結果

- 回収情報およびその詳細（特に製造所起因の場合）
- ④ 重大な逸脱、品質に影響を及ぼす変更、品質に関する情報とは何かについて、考え方も含め、より具体的に事例集や Q&A 等で示す。
- ⑤ 製造所において問題が生じた場合などには、品質への影響等も考慮し、製造業者内での迅速な対応や、製造販売業者への速やかな情報提供が望ましい旨を示す。
- ⑥ 製造販売業者に次の事項を義務付ける。
- 取決めの改訂の要否の定期的な検討と必要に応じた改訂
 - 情報が適切に製造販売業者に連絡されていないことが判明した場合などに取決めの改訂の要否の検討と必要に応じた改訂
 - 上記の場合に取決めの改訂に向けて両者が協議を行うことをあらかじめ取決めに記載しておくこと。

(2) 「製造販売業者から製造所への情報提供が適切になされていない。」ことについての対応策

- ① 製造業者が直接ではなく、製造販売業者が原料等の供給者や外部委託業者等と取決めを行う場合には、製造業者による原料等の供給者や外部委託業者の管理に必要な事項は製造業者に情報提供することも含め合意しておく必要がある。

- ② 製造業者は GMP 省令にて承認書の遵守を求められており、製造販売業者が製造業者に必要な情報を提供することを明確にする必要がある。

(3) 「製造販売業者が入手した品質情報や製造業者等から連絡を受けた製造方法、試験方法等の変更に対して適切な措置がとられていない。」ことについての対応策

- ① 製造所での変更管理、逸脱管理、CAPA への対応に対する進捗管理や品質情報についての製造販売業者の対応について、品質保証責任者による管理監督が適切に行われるための体制も含め、明確に示す。
- ② 実地確認（監査）について、定期的な確認だけでなく、必要時の確認について具体的な考え方や例を示す。
- ③ 品質情報に対する対応の不備事例を集約し、周知する。

(4) 「GQP 省令に基づく取決めが適正に機能していない。」ことについての対応策

- ① 薬機法上、業としての規制の対象とならない業者（医薬品添加物の製造業者など）への対応など、製造販売業者が責任を負うべき範囲も含め、取決めすべき業者の範囲を明確化する。
- ② 取決めすべき業者については、製造販売業者による主体的な取決めの締結や情報収集の必要性について明確化する。
- ③ しかしながら、製造販売業者が直接の取決めを締結しない場合に

は、その基本的な考え方に基づき、外部委託先の管理について、その適切性の確認の実施も含め、製造業者等との取決めに規定する。また、その場合の製造販売業者の責任についても明確にする。

- ④ 製造販売業者に連絡すべき内容を明確化し、製造販売業者、製造業者間の報告レベルを意識合わせし、取決め、双方の手順書を整合するとともに、定期的な確認の際に、製造業者に連絡すべき事項が適切に連絡されていることを確認することが必要がある。
- ⑤ 定期的な確認頻度についても、製造販売業者、製造業者間で意識合わせをし、取決め及び品質管理業務手順書等を作成することが必要である。
- ⑥ 取決めの遵守状況について、品質保証責任者が定期的に確認するとともに、遵守されていない場合は改善を図ることを明記する。

(5) 「製造販売業者による監査の実効性がない。」ことについての対応策

- ① 製造販売業者による主体的な監査や情報収集の必要性について明確化する。
- ② PIC/S ガイドラインの規定も踏まえ、最低限必要な際には実地の監査が可能となるような取決めを結ぶこととする。
- ③ 製造販売業者からの指摘に対し製造業者が行った措置及びその妥当性等について、製造販売業者としてもその記録を残すこととし、行政がその書類を確認し、製造販売業者が適切に管理監督し

ていることを確認指導する。

- ④ 製造所に関する情報の収集と、それを踏まえた確認の頻度や確認内容又はその考え方（リスクベースの監査など）を示す。
- ⑤ 監査スキル、定期的な確認の記録方法について、業界主催の研修会の開催など業界内で、監査担当者への教育実施が必要である。
- ⑥ 捏造、改ざんの問題を踏まえて、効果的かつ効率的な製造所監査の手法について、業界内で検討・整理し、平準化を図る努力も必要である。検討に当たっては、無菌エリア等、実際に見ることが困難な部分の監査の手法や、原薬製造業者のように多くの製造販売業者から監査を求められ対応が困難なために第三者監査機関の利用が求められるような場合での監査手法についても整理することが必要である。

(6) 「市場への出荷判定において、製造業者に委託される場合に、適切な評価がなされていない。」ことについての対応策

- ① 市場への出荷の可否の決定の結果等の報告に記載すべき事項やそれに添付すべき関連資料について明確化する。
- ② GQP の業務や責任の範囲が明確となるよう適切に取決めを行う必要があり、このためには、他項目で示した対応策を踏まえた取決め内容の明確化が必要である。

(7) 「製造販売業者における GQP に携わる人員が不足している。」ことについての対応策

- ① 製造販売業者においても GMP 省令第 3 条の 3 に規定する医薬品品質システムに準じた仕組みを導入し、製造販売業者（責任役員）が品質に積極的に関与し、必要な資源配置や見直しを行う。

なお、本課題への対応策に関して、研究班において次の議論があったので参考までに記載する。現在、製造販売業者は、実態として、製造販売業者の責任及び管理の下で、製造所監査、自己点検、教育訓練、文書及び記録の管理、品質情報への対応（事務的な処理の部分）、品質標準書案の作成など一部の業務を外部業者に委託し、それらの最終的な適否や措置等の判断は製造販売業者自身が実施している場合がある。製薬業界関係者からは、GQP に携わる人員の不足の問題の軽減にもつながるため、これらの業務についても、市場への出荷の可否の決定と同様に業務委託可能であることを明示してほしいという要望があった。これらの業務については、一定程度の判断や裁量まで含めて外部業者に委ねているわけではないため、委託を可能にするために法令上の規定を設けるまでの必要性は低いと考えられる。また、Q&A 等で明示するか否かについては、安易に受けとられて製造販売業者の委託先への実質的な業務の丸投げ状態が起こらないよう、記載方法を含め慎重に検討する必要がある。

(8) 「製造販売業者の GQP 省令に関する理解や責任の意識が不足している。」ことについての対応策

- ① 他の項目の対応策での記載と同様に、GQP で行うべき内容や運用を具体的に示すことが必要であ

- る。
- ② (5) ⑤と同様、業界内での取組として、実務能力の向上につながる教育プログラムを作成し実施する必要がある。
- (9) 「製造販売業者の体制が十分でないために、現行制度におけるGQPの運用が適切になされていない。」ことについての対応策
- ① 品質保証責任者の業務負荷が大きすぎると必要な場合には、品質保証責任者の責任が不明確にならないよう、製品や原材料ごとに、品質保証責任者を補佐する副責任者を置くなどの対応を行う。
- ② GQP省令に規定されている品質保証責任者の管理監督業務について明確にする。
- ③ (1) ④と同様に、品質情報について、安全部門での情報も含め明確化する。
- ④ 自己点検の内容や範囲を明確化する。
- ⑤ 自己点検の実施について、企業としての教育訓練事項に追加する。
- ⑥ 現在、自己点検の結果は品質保証責任者に報告され、品質保証責任者が必要な措置を応じ、講じた措置の結果は医薬品等総括製造販売責任者に報告されることになっているが、自己点検の結果と対応については、責任役員に対する品質マネジメントレビューや適時の上申プロセスの導入により、責任役員も関与し、人員の確保等の改善を行う。
- (10) 「外国製造業者が日本のGQP制度を十分に理解できていない。」ことについての対応策
- ① 外国製造業者に対して明確な説明ができるよう、GQPにおける具体的な運用などを明確化する。
- (11) 「都道府県における製造販売業者に対するGQP調査に対する支援体制が不足している。」ことについての対応策
- ① 本研究の成果が、GQP省令、GQP事例集等に反映されることにより、上記課題の改善に資するものと考えられるが、都道府県の調査スキルの平準化のため、事例の集積や都道府県担当者に対する研修等の取組みも望まれる。
- (12) 「その他のGQPの見直し事項」の対応策
- ① 製造業者の管理監督において重要な役割を果たす品質標準書の記載事項が明確ではない点については、他の項目の対応策での記載と同様に、製造販売業者が、製造業者を管理監督する上で必要な事項（取決めや監査内容）を明確にすることで対応可能である。
2. 製造販売業者と製造業者が適切な委受託を行うためのポイント
- 製造販売業者と製造業者が適切な委受託を行うためには、まず、品質リスクが低い適切な製造所を選定することから始まる。そして、委託先製造所が決まった後は、製造販売業者は製造業者と取決めを行い、取決めにしたがって製造業者を管理監督することになる。このため、その取決め内容やそれ

を確実に履行することは極めて重要である。また、製造販売業者が製造業者を管理監督するにあたって中心的な役割を果たすのは、品質保証責任者、品質保証部門であることから、その品質管理体制を充実させることも非常に重要である。

このような考え方から、以下のとおり、製造販売業者と製造業者が適切な委受託を行うためのポイントをまとめた。なお、この製造販売業者と製造業者が適切な委受託を行うためのポイントには、本研究で挙げられた課題と対応策をもとに運用の見直しが行われた上で対応すべき内容が一部含まれており、すべてが現時点で可能な対応ではないことに注意する必要がある。

(1) 製造委託先の選定時のポイント

① 製造所リスクの見極めとリスクに応じた管理監督方法の検討

- 委託候補先がGMP組織の体制整備を軽視し生産重視に傾いた企業風土を有していないか、実効性のある法令遵守体制を整備しているか、医薬品品質システムが機能しているかなどを確認するための情報を入手し、製造所のリスクを見極めること。その上で、委託の可否の決定を行い、製造委託する場合には、リスクに応じた管理監督方法を検討すること。
 - a. 製造所全体の KPI 情報のうち、品質システムが機能しているかどうかの確認につながる項目
 - b. 品質マネジメントシステム、製造所の各部門の人員確保状況

- c. 法令遵守体制の実効性を示す根拠と考える指標（例として、内部監査制度の有無、定期的な人事異動、内部通報制度の整備、製造区域への入退室管理、定期的なコンプライアンス研修、医薬品品質システムの積極的な活用等）と結果
- d. 回収情報およびその詳細（特に製造所起因の場合）

(2) 製造委託先との取決め時のポイント

① 委託先製造業者から製造販売業者に対する情報開示

- 定期的な確認時や製造販売業者からの要求時に製造業者から製造販売業者に次の情報が開示されるよう取り決めておくこと。
 - a. 製造所全体の KPI 情報（逸脱、品質クレーム、変更案件数等）
 - b. 製造所全体の製造管理・品質管理に関わる情報等（逸脱、CAPA、行政査察・他社監査の指摘事項と改善策等）のうち、重大な事象（例としてDI（データインテグリティ）不正やOOSに係る不正処理）。ただし、製造棟や製造エリアが明確に異なる場合など、当該事象が影響する範囲が限定されており、自社品目に影響がないことが明らかなものを除く。
 - c. 製造所全体の回収情報およびその詳細（特に製造所起因の場合）。ただし、製造棟や製造エリアが明確に異なる場合など、当該事象が影響する範囲が限定されており、自社品目に影響がないことが明らかな

ものを除く。

- d. 自社委託品目の製品品質の照査の結果

② 委託先製造業者から製造販売業者に対する連絡

- 取決め時に、委託先製造業者が製造販売業者に連絡すべき内容を明確化し、製造販売業者、製造業者間の報告レベルを意識合わせし、取決め、双方の手順書を整合すること。特に次の情報については、できる限り明確化し、円滑に連絡が行われるよう取決めておくこと。なお、製造所において問題が生じた場合などには、品質への影響等も考慮し、製造業者内での迅速な対応や、製造販売業者への速やかな情報提供が望ましいこと。

- a. 重大な逸脱
b. 品質に影響を及ぼす変更
c. 品質情報

- 特に、原薬等製造業者がMFを利用している場合には、品質に影響を及ぼす変更について、製造販売業者に対する報告レベルの意識合わせを念入りに行うこと。
- 外国の製造業者の場合には、変更に対する日本と外国との規制の差（規制当局への届出等の対象とそのタイミング等）について双方の十分な理解を図り、連絡のタイミング等についても意識合わせ、取決めを行うこと。

③ 製造販売業者から委託先製造業者に対する情報提供

- 製造販売業者は委託先製造業者が承認書の遵守ができるよう、

委託先製造業者に必要な承認書情報を提供すること。

- 製造販売業者が原料等の供給者又は外部委託業者と直接取決めを行う場合には、原料等の供給者又は外部委託業者に関する情報であって、原料等の製造管理及び品質管理が適切に行われていること又は外部委託に係る製造・品質関連業務が適切かつ円滑に行われていることの確認に必要な情報を委託先製造業者に情報提供することが可能となるよう、あらかじめ原料等の供給者や外部委託業者等と取決めの中に規定しておくとともに、委託先製造業者は製造販売業者との取決めにおいて、これら必要な情報の提供を求めることを規定しておくこと。

④ 製造業務が適正かつ円滑な製造管理及び品質管理が行われていることの確認

- 製造業者に対する定期的な確認頻度について、収集した製造所情報から評価された品質リスクに応じて適切に取決めておくこと。
- 定期的な確認だけでなく、品質不良の発生等の必要時にも確認が行えるよう取り決めておくこと。
- 確認の手法は、実地の確認（監査）が原則であるが、品質リスクが低い等の理由により、通常は書面等での確認を行う場合であっても、必要に応じて実地の確認（監査）が行えるよう取り決めておくこと。

⑤ 取決めの改訂に関する事項

- 製造販売業者に連絡されるべきものとして取決めで定めた情報が適切に連絡されないなどの状況が発生し、その改善のため取決めの改訂が必要となった場合には、改訂に向けて両者が協議を行うことを取決めに記載しておくこと。

⑥ 製造販売業者の直接の委託先以外に対する管理監督

- 改正 GMP 省令では、製造業者においても原料等の供給業者の管理又は外部委託業者の管理が求められることとなった。製造販売業者は、直接の委託先以外で品質管理の管理監督を行う必要性のある製造業者等（原料等の供給者、外部委託者など）の管理について、製造販売業者又は委託先の製造業者のどちらが行うのかを決定し、決められた管理方法に従い、必要な取決めに締結すること。
- 製造販売業者が供給業者等と直接取決めに締結した場合と同様に目的が達せられるよう、製造販売業者が直接取決めを行わない製造業者等に対しても、委託先製造業者を通じて管理監督を行う必要がある。このため、製造業者との取決めにおいて、供給業者等で生じた品質に影響する変更管理や逸脱等に関する必要な情報を遅滞なく連絡する旨を規定するとともに、適切性の確認方法、双方の役割と責任について定めること。

(3) 製造委託先との取決め後のポイント

① 製造業務が適正かつ円滑な製造管理及び品質管理が行われていることの確認

- 製造業者に対し、定期的又は必要時の確認を品質リスクに基づいて行うこと。

② 製造業者に対する指摘と対応

- 製造業者に対する確認時等に指摘を行った場合には、必要な措置を求め、行われた措置の妥当性等について評価を行い、措置及び評価結果の記録を残すこと。

③ 品質保証責任者の業務

- 品質保証責任者は、市場への出荷の可否の決定を製造業者に行わせている場合には、定期的な確認の際だけでなく、出荷の可否の決定の結果等の報告の都度、必要な情報をもとにその適切性について必要な情報をもとに確認すること。
- 品質保証責任者は、製造所での変更管理、逸脱管理、CAPA（是正措置・予防措置）への対応について、適切に管理監督を行うこと。
- 品質保証責任者は、あらかじめ、GVP 組織等他部署が入手した情報を含めて、品質情報に該当するものが適切に品質保証部門に遅滞なく連絡されるよう社内のシステムを調整した上で、品質保証部門において適切に処理されるよう管理監督すること。なお、医薬品等総括製造販売責任者には、品質保証部門と安全管理統括部門その他の品質管理業

務に係る部門との密接な連携を図ることが求められているため、必要があれば、品質保証責任者は、医薬品等総括製造販売責任者に必要な意見を行い、協力を得て進めること。

- 品質保証責任者は取決めの遵守状況を定期的に確認し、遵守されていない場合には改善を図ること。

④ 取決めの改訂の必要性の検討

- 定期的に取り決め内容の改訂の必要性について点検するとともに、取決めで製造業者等から報告されるべき情報が適切に報告されていないことが判明したなどの場合には、取決め内容の明確化などの改訂の要否を検討し、必要な場合は改訂を行うこと。

(4) 製造販売業者の品質管理の体制の整備

① 品質保証責任者の支援体制

- 管理監督すべき品目数が多いなどにより品質保証責任者の業務負荷が大きい場合には、製品や原材料ごとに品質保証責任者を補佐する副責任者を置くなどして、品質保証責任者の管理監督業務が形骸化しないよう、品質保証部門の体制を強化すること。

② 品質保証部門の人員に対する教育訓練

- 必要に応じ、外部の教育訓練組織を活用するなどにより、製造業者に対する確認の手法やそのための基礎となる製造管理・品質管理の専門的な内容について知識・経験を有する人材を育てること。

③ 製造販売業者（責任役員）の品質管理業務への関与

- 今後、製造販売業者においても医薬品品質システムに準じた仕組みが導入された際には、責任役員に対する品質マネジメントレビューや適時の上申プロセスを経ることにより、製造販売業者（責任役員）が品質管理業務に積極的に関与し、品質保証部門の必要な資源配置や見直しを行うこと。

3. 都道府県による立入調査の際に留意すべきポイント

現在、GQP 省令条項別適合性評価基準が、平成 17 年 3 月 30 日薬食監麻発第 0330001 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「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」において定められている。都道府県は、本 GQP 省令条項別適合性評価基準に基づき、GQP 省令各条項で定められた各関係者の業務の実施状況を評価する必要がある。

しかしながら、本研究で GQP 調査における課題が明らかとなったことから、GQP 省令の中でも、特に製造販売業者の実施状況に課題がある条項に絞って、以下のとおり都道府県による立入調査の際に留意すべきポイントをまとめた。なお、この都道府県による立入調査の際に留意すべきポイントには、本研究で挙げられた課題と対応策をもとに運用の見直しが行われた上で対応すべき内容が一部含まれており、

すべてが現時点で可能な対応ではないことに注意する必要がある。

(1) 医薬品等総括製造販売責任者の業務（第3条第1項第4号関係）

医薬品の製造販売業者は、医薬品等総括製造販売責任者に、品質保証部門、安全管理統括部門その他の品質管理業務に関係する部門との密接な連携を図らせることとなっている。

第11条に従って品質情報に対して品質保証責任者が適切に対応するためには、まず、品質情報が品質保証部門に速やかに集められる必要があるが、品質情報は、内容によっては安全管理統括部門やその他の部門で収集される場合があり、必ずしも最初から品質情報と判明している状況で収集されるとは限らない。品質情報が収集される可能性のある部門とどのように連携し、品質情報又はその恐れがあるものとして判断され、速やかに品質保証部門に連絡されることとなっているのか手順や仕組みを確認する必要がある。このためには、品質情報が収集される可能性のある部門を特定した上で、当該部門からの過去の品質情報の連絡状況（他部門での最初の情報入手から品質保証部門に連絡が来るまでの経緯・処理の流れ、要した時間）を確認し、品質情報又はそのおそれのある情報が品質保証部門に円滑に報告されているのか確認する必要がある。

他部門で品質情報の該当性の判断が遅れているなど品質保証部門への報告が円滑に行われていないことが判明した場合には、医薬品等総括製造販売責任者の第3条第1項第4号の業務について改善を指導する必要がある。

(2) 品質管理業務に係る組織及び職員（第4条第1項及び第2項第2号関係）

医薬品の製造販売業者は、第4条第1項に基づき、品質管理業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力を有する人員を十分に有する必要がある。また、医薬品の製造販売業者は、第4条第2項第2号に基づき、品質保証部門における業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力を有する人員を十分に有する品質管理業務の統括に係る部門としての品質保証部門を置く必要がある。

どのような能力を有する者が何人必要であるのかは、製造販売する品目数や管理監督する製造所数等によって異なると考えられるため、具体的な基準を示すことは困難である。しかしながら、立ち入り調査の結果、GQP省令に定める業務が適切に行われておらず、それが、単に品質管理業務手順書の改訂や業務の運用見直し等だけでは改善が困難であり、品質保証部門の人員不足によるものが大きいと判断される場合には、品質保証部門の体制の強化も併せて指導する必要がある。

また、第13条に基づく自己点検は、業務の改善につながる重要な事項であるが、自己点検を行う者の能力が十分でなければ、適切に自己点検が行われず業務改善を図ることは困難となる。立ち入り調査の結果、GQP省令に定められたことが十分行われていないにもかかわらず、自己点検の結果の記録を確認し、十分問題点が指摘されていない状況である場合には、自己点検方法の見直しやその周知等、必要な改善を図るよう指導する必要がある。

(3) 製造業者等との取決め（第7条関係）

製造販売業者は、製造業者等における製造管理及び品質管理の適正かつ円滑な実施を確保するため、製品の製造業者等と取決めを行うことが必要である。

取決めは製造業者等との二者間において個々に行うことを基本とするが、それ以外にも、原料等の供給者、外部委託者など品質管理の管理監督を行う必要性のある製造業者等が存在するため、これらの製造業者等の管理監督を製造販売業者が、間接的な取決めも含めどのように行うのか確認が必要である。

この確認に当たっては、まず、当該製品について製造販売業者が品質管理の管理監督を行う必要性のある製造業者等を、製造販売承認書の製造方法欄や製造販売業者の説明から特定する必要がある（なお、現在、取決めを行うべき製造業者等については、「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令の施行について」（平成16年9月22日付け薬食発第0922991号厚生労働省医薬食品局長通知）に基づき定められており、本研究報告を踏まえ、必要に応じ、見直された通知内容に基づいて特定する必要がある。）。その上で、それらの者との取決めを製造販売業者と委託先製造業者のどちらが行っているのか確認する。製造販売業者が、品質管理の管理監督を行う必要性のある製造業者等と直接取決めを行わない場合には、製造販売業者が、委託先との取決めの中で、委託先を通じてそれら原料等の供給者等の管理監督をどのように行うこととなっているのか確認する

必要がある。具体的には、取決めの中で、製造販売業者が、原料等の供給者等を管理監督できるように、製造販売業者と委託先の相互の必要な情報提供、委託先が原料等の供給者等に対して行う適切性の確認方法、双方の役割と責任について具体的に定めているか確認を行う必要がある。

また、製造販売業者は、取決め内容を品質管理業務手順書等に記載しなければならないこととなっている。しかしながら、製造所主導で取決め案が作成された場合などでは、取決めと品質管理業務手順書が整合していない事例があるので注意して確認を行う必要がある。

(4) 品質保証責任者の業務（第8条関係）

医薬品の製造販売業者は、品質保証責任者に、品質管理業務の統括及び品質管理業務が適切かつ円滑に行われていることの確認をさせなければならないこととなっている。

しかしながら、製造委託している品目数や製造所が多くなると、各担当者任せとなり、品質保証責任者が品質管理業務を実質的に統括していないことがある。このような状況になっていないか確認するため、まず、第4条第4項に基づき定められた「品質管理業務に従事する者の責務及び管理体制」を確認することにより、品質保証責任者の責務及び管理体制を確認する。このとき、品質保証責任者の他の責任者との兼務状況も確認する。

次に、品質管理業務手順書で定められた品質保証責任者の業務を確認する。これらの文書の中で品質保証責任者が行うこととなっている業務を、実

際に品質保証責任者がどのように行っているのかを GQP 省令で作成が義務付けられている各種記録及び品質保証責任者から聴取することにより確認する。なお、品質管理業務手順書で定められる品質保証責任者の業務としては、次のものが含まれているが、詳細は品質管理業務手順書において確認する必要がある。

- 市場への出荷の管理（第 9 条）
- 適正な製造管理及び品質管理の確保、品質等に関する情報及び品質不良等の処理、回収処理（第 10 条から第 12 条）。なお、これらの中には、製造業者等より、GMP 省令第 14 条第 1 項第 2 号に基づいて変更に係る確認を求められた場合、同省令第 15 条第 1 項第 2 号イに基づいて重大な逸脱に係る連絡を受けた場合及び同省令第 16 条第 2 項に基づいて品質不良又はそのおそれについての連絡を受けた場合に必要な対応が含まれていることに留意すること。
- 自己点検（第 13 条）
- 教育訓練（第 14 条）

この品質保証責任者からの聴取や記録の確認を行う中で、品質保証責任者が確認、指示又は報告を行うこととなっている各種文書に品質保証責任者の署名等があったとしても内容を把握していない、品質管理業務手順書で定めたとおり品質保証責任者が業務に関わっていない等の状況がないかどうかの把握を行う。

その上で、現在の品質保証責任者の管理体制が、製造販売業者が取り扱う品目数や委託先製造業者の数の情報から考えて、品質保証責任者を補佐する

体制も含め機能しているのかどうか、品質保証責任者に説明を求める。

以上から、総合的に判断して品質管理責任者が品質管理業務を統括していない又は品質管理業務が適切かつ円滑に行われていることを確認していないと判断される場合には、原因に応じ必要な改善を図るよう指導が必要である。それが管理監督すべき品目数が多いなど品質保証責任者の業務負荷が大きいことに起因すると考えられる場合には、品質保証責任者を補佐する副責任者を置くなどにより、品質保証責任者の業務が形骸化しないよう、品質保証部門の体制を強化するよう指導する必要がある。なお、品質保証部門の体制強化については、（2）においても同様であるが、製造販売業者（責任役員）でなければ改善困難な事項であり、都道府県が当該事項について指摘を行った場合には、総括製造販売責任者は製造販売業者（責任役員）へ意見具申するなどの対応が必要である。

（5）適正な製造管理及び品質管理の確保（第 10 条第 1 項、第 2 項及び第 5 項関係）

医薬品の製造販売業者は、第 10 条第 1 項第 1 号に基づき、品質保証部門のあらかじめ指定した者に、品質管理業務手順書等に基づき、製造業者等における製造管理及び品質管理が GMP 省令及び取決め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させることとなっている。

しかしながら、製造販売業者の業務多忙や委託先製造業者等の受入拒否、業務多忙といった事情により、そもそも定期的な確認自体が取決めどおりの頻度や方法で行われていない場合があ

る。このため、定期的な確認の結果の記録を確認し、取決めどおりに確認を行っているか確認を行う必要がある。なお、取決めの中で、定期的な確認の頻度や方法を定めていない場合は、取決めの改訂時に、当該事項も併せて定めるよう指導することが望ましい。

また、定期的な確認の方法及び頻度が取決めどおりに実施されているか否かに関わらず、当該製品の特性や製造所の品質リスクの観点から、定期的な確認の方法及び頻度の妥当性についても説明を求める。定期的な確認は原則実地の確認（監査）によるべきであり、書面その他の方法で実施している場合や長期間確認が行われていない場合であって、単に製造販売業者の業務多忙や委託先製造業者等の受入拒否、業務多忙といった事情のみで科学的妥当性がなく適切に実施できていない場合には、原因に応じて、例えば、品質保証部門の体制の整備、取決めの改訂、委託先との交渉など改善策を検討するよう指導する必要がある。

さらに、取決めでは、第7条第1項第5号で製造方法等についての変更が製品の品質に影響を及ぼすと思われる場合及び第1項第6号で保健衛生上の危害の発生・拡大防止のための措置情報等を得た場合における製造業者等から製造販売業者への連絡について定めることとなっている。一方、GMP省令においても、製造業者等は、製造販売業者に対し、GMP省令第14条第1項第2号に基づいて変更に係る確認、同省令第15条第1項第2号イに基づいて重大な逸脱に係る連絡及び同省令第16条第2項に基づいて品質不良又はそのおそれについての連絡を行うこととなっている。

しかしながら、次のような状況が原因となってこれらの情報が円滑に製造販売業者に連絡されないことが起こりうる。

- 重大な逸脱、品質に影響を及ぼす変更、品質情報について、製造販売業者と製造業者等の間で認識が一致していない場合。特に、原薬等製造業者がMFを利用している場合には、品質に影響を及ぼす変更についての認識合わせが困難である。
- 製造販売業者から製造業者等に必要な製造販売承認書情報が提供されていない場合
- 変更に対する日本と外国との規制の差（規制当局への届出等の対象とそのタイミング等）によって外国の製造業者等が日本の規制を十分理解していない場合

製造販売業者は、製造業者等に対する定期的な確認の際に、製造方法等の変更や逸脱の事例を確認し、製造販売業者に連絡されるべき内容が連絡されていること及びそれらが連絡されている場合であっても速やかに連絡されていることの確認を行う責務がある。都道府県は、製造販売業者が製造業者等に対してそのような確認を行う旨の記載のある手順書があること及び記録から実際にその確認が行われていることの確認を行う。

製造販売業者が製造業者に対しこれらの確認を適切に行っていない場合には、その適切な実施を指導する必要がある。また、製造販売業者による確認の記録から、製造業者が製造販売業者に対し製造方法等の変更や逸脱について連絡していない事例が発見された場合には、製造販売業者が、第10条第2

項に基づき、製造業者等に対し措置を講じるよう指示しているか、措置を講じた結果について評価を行っているか確認する必要がある。また、第10条第5項に基づき、製造販売業者から製造業者等に必要な製造販売承認書情報が提供されているか否かも確認する必要がある。

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

E. 結論

本研究の結果から、GQP運用上の課題が明らかになり、必要なGQP省令等の法令上の整備、関連通知等の改正、製薬業界での取組みに資する内容を整理した。また、製造販売業者と製造業者が適切な委受託を行うためのポイント及び都道府県による立入調査の際に留意すべきポイントもまとめた。

今後、これらの成果が活用されることにより、製造販売業者による製造業者等への管理監督が適正かつ円滑に実施されることに加え、製造業者については、GMP省令改正を機にGMP遵守に対する責任は製造業者にあることを改めて強く認識していただくことで、医薬品の品質事案の再発防止に向けた取組みが進展することが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし