

厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

医薬品製造業者等における品質問題事案の発生予防及び品質の
継続的な維持向上に向けた調査研究

総括研究報告

研究代表者 蛭田 修 熊本保健科学大学
研究分担者 櫻井 信豪 東京理科大学薬学部
小林 江梨子 城西国際大学薬学部

〈研究全体の目的〉

昨今の医薬品製造業者等における品質問題事案は、一度発生すれば、事業者のみならず、医薬品自体の信頼性を失わせ、安定供給を脅かすものであり、事案の対処に留まらず、発生の予防に向けた取組が重要となる。これまでも、これらの改善に向けて、行政及び業界双方から様々な取組が行われてきたが、依然として散発的に事案の発生が認められる。これらの事案について根本的な改善を図るには、目的を明確にして、環境の変化等も想定し、継続的な課題の把握や対応策の検討が必須である。

このようなニーズを踏まえ、現状における解決すべき課題として以下の5テーマを挙げ、調査研究を実施している。

- テーマ1 「製造業者等の問題検知力及び問題解決力の向上に関する検討」
- テーマ2 「官民の品質リスク情報コミュニケーションの在り方に関する検討」
- テーマ3 「企業間の業務委受託に関する検討」
- テーマ4-1 「医薬品製造業者等の実態調査及びそれを踏まえた対応策の検討」
- テーマ4-2 「体外診断用医薬品の該当性に関する調査」
- テーマ4-3 「生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティ指針の取扱に係る国際整合に関する研究」
- テーマ5 「デジタルを活用した効率的かつ効果的な品質管理方法の検討」

〈研究の方法〉

研究にあたっては、事例収集やアンケート調査等を通して国内外の実態を把握し課題を明らかにするとともに、検討の結果については国内における医薬品、再生医療等製品、体外診断用医薬品、医療機器等の製造販売業者や製造業者の品質管理体制の構築や行政による指導に資することが可能なガイドラインや通知案等として提言し、また、業界への周知を行うことで、国内における医薬品等の製造販売業者等の体制構築に結びつけることを目的とした。

また、ワークショップの開催等によってこれら研究成果を周知することで、業界への普及も図ることとした。

〈結果と考察〉

本年度における各テーマの計画と具体的進捗と成果は以下の通り。

・テーマ1 製造業者等の問題検知力及び問題解決力の向上に関する検討

製造所内の問題検知及び問題解決の課題、方法論等について、様々な観点から現状の把握、分析するため、医薬品製造業許可を有する製造所に対して昨年度設計したアンケート調査を実施した。アンケートにあたっては、対象者を（A）製造所を統括する責任役員、（B）製造所の管理職位者（医薬品製造管理者等）、（C）現場の責任者クラス（非管理職）の3群に分け、それぞれ設問を設定し回答を得た。その結果、問題検知・解決に対する体制の構築が不十分な製造所があること、手順化まで進んでいるまたはトレーニングが行われている企業が少ないことが確認された。多くの企業で活用しているツールとして、チェックシート、特性要因図、なぜなぜ分析があり、中程度に活用されているものは、5S活動、改善活動であり、パレート図、ヒストグラム、散布図等は比較的活用度が低いことが分かった。規模の小さい製薬企業では、これらのツール自体を知らないケースがあり得ることも推察された。「問題検知・解決」に対する体制・活動・手順化などはこれから充実させるべき分野であることが再確認された。

また、経営陣との意思疎通において、経営者側は企業理念を伝えていると考えているが非管理職側の認識とは乖離があること、品質目標を達成するためのリソースが不足していると感じている職位者が一定数あること、等が推察された。

他の業界における問題検出の手法と改善手法について情報を収集すべくトヨタ自動車株式会社における問題検出の手法や改善手法に関する講演会を開催するとともに、実効的な問題発見と原因の究明・改善策の検討に関する手法を国内の医薬品製造業所に広く普及させるために、昨年度に引き続き製薬企業の実務担当者を対象として京都府、および徳島県にてワークショップを開催した。講演の部はウェブ配信も併用し、多くの参加者が聴講できるようにした。

また、根本原因究明の手法、影響範囲評価の手法、CAPA策定の手法について、指針となる考え方を取りまとめた業界向けマニュアルの作成に着手した。問題発見と根本原因究明のそれぞれに対してマニュアル化することを計画しており、マニュアルの基本的な考え方を整理するとともに骨子を設計した。

次年度は本年の成果をもとに、形骸化せず、実効的な自浄作用をもたらすための問題発見・根本原因究明マニュアルを完成させる。ワークショップ等の開催は継続し、積極的に問題検知力及び問題解決力の向上に関する手法、考え方等の普及を図る。

・テーマ2 官民の品質リスク情報コミュニケーションの在り方に関する検討

問題事案の発生を抑止するためには、官民のもつ品質リスク情報をどのように共有することができれば最も効果的なのかを検討し、具体的なコミュニケーションの方法を提言することを目的とし、研究を進めた。

まず、官-民間を対象にした品質リスク情報の共有に関して、製造販売業者と製造業者に対して広く意見を求め、その結果を分析することによって、現場が実際に必要としている有用な品質リスク情報の種類と内容（項目／レベル）、更には情報公開に伴うリスクとその低減策についても検討し、適切な情報開示方法について取りまとめることとし、検討に必要な情報を収集できるよう、製造販売業者と製造業者に対して品質リスク情報コミュニケーションに関するアンケート調査を実施した。

アンケート調査は、2024年4月8日～24日の期間にわたって実施し、205社（医薬品製造販売業及び医薬品製造業の両方の業許可を有する業者：139社、医薬品製造販売業者：47社、医薬品製造業者：19社）から回答を得られた。

アンケートの結果から、製造販売業に関するGQP調査結果の情報開示に比べ、製造業に関するGMP調査結果の情報開示の要望は高く、開示の必要性が認められた。但し、情報開示リスクを考慮すると、それに対するリスク低減策を講じる必要があることも認められた。具体的には、広く一般公開するのであれば開示する情報は必要最小限に留める必要があるが、開示先を当該製造所の関係製造販売業者、または製造販売業/製造業の業界内に限定できるのであれば、詳細な情報開示が可能と考えられた。更に、機密情報、技術情報の開示につながらないように、開示前に製造業者の確認とマスキング等の対応を行った上で、重度及び中程度の指摘事項の内容等を開示するのであれば、他の製造業者がその情報を利活用してGMP管理上の問題を検知し、GMP運用上の改善を図れるようになるとともに、製造販売業者による製造所の管理監督、及びの委託先製造業者の評価の質的向上を図ることが可能になると考えられた。また、公開される情報に不公平が生じないように調査及び開示内容の均一性を図る必要があることが明らかとなった。

海外でのGMP適合性調査結果の開示（各国の調査結果の報告書の作成手順）について調査した結果、開示内容の均一性を図るには調査方法、報告書の作成方法、情報開示の手順等の作成を検討する必要があると考えられた。具体的には、米国FDAにおいては詳細な査察報告手順があり、報告書の記載内容を指示した詳細手順まで定められていた。欧州（EMAと加盟各国の当局）の査察報告手順では、GMP調査当局が調査を行うJoint Audit Program（JAP）があり、欧州内の当局のレベルをチェックするようになっており、査察の一貫性を保証する為の種々の手順があった。また査察報告書のレベルを評価するためのチェックポイントが記載されていた。

日本において、GMP調査内容を公開するにあたり、調査権者間の調査の質の均一化を図るだけでなく、情報開示が公平かつ適切なものとなるよう、技術情報・機密情報となる情報の開示基準・手順を作成することが極めて重要であることが示唆された。

アンケート調査の分析結果、昨年度に調査した海外当局の情報公開の状況を踏まえ、日本における行政が有する品質リスク情報の開示方法について検討し、「日本版 Warning

Letter 制度]、「GMP 適合性調査結果の公表制度（一般公開用）」、「GMP 適合性調査結果の公表制度（開示先限定用）」及び「GMP 指摘/改善事例の共有制度（ORANGE letter 等の充実）」に分類して、目的や効果を明確にした上で、開示先、開示情報、開示項目について整理し、骨子案を作成した。

整理した結果については、一部先行して「GMP 調査実施状況の公表の試行について」（医薬監麻発 0321 第 1 号、令和 7 年 3 月 21 日厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課長通知）にて、PMDA ホームページ上での公開が開始された。

PMDA 内では昨年度より、情報公開機能を含む医薬品品質関連情報システム（仮）の構想（情報公開機を含む）の検討を進めている。上記の検討内容も踏まえ、次年度の研究において当該システムを活用した日本における具体的な製造業者に関する情報開示方法を検討する。

・テーマ 3 企業間の業務委託に関する検討

医薬品製造における委託の進展、後発医薬品のシェア拡大など、GQP 制度に関する環境の変化に対応し、特に製造販売業者による製造業者管理を適切に運用するための課題を把握するため、アンケート調査を実施した。

アンケート集計の結果、204 社の医薬品製造販売業者（企業単位）から回答が得られた。回答を集約・解析した結果、製造業者との取決めや適正な製造管理に関して運用の迷いが多いことが明らかになり、基準の明確化が重要であることが分かった。また、GQP 省令や事例集等で外部委託の考え方が示されている市場出荷判定や監査などは委託や外部専門家の活用が進んでいることが明らかとなり、他の業務においても委託に関する明確な基準があれば、技術的専門性を高めるとともに、内部リソースの効率化に寄与すると考えられた。

日本において、原薬等登録原簿（マスターファイル、以下 MF）制度を利用する原薬に関して、製造方法に関する承認内容が製造販売業者に対して原則開示されない中で、製造販売業者はどのようにしたら、原薬製造業者の行う製造管理・品質管理が適切であることを確認出来るかについて検討した。さらに、情報開示の範囲の不明確さ、海外原薬製造業者と国内管理人のコミュニケーション不足、国内管理人が製造業者でない場合における GQP 取決め、監査、整合性点検における情報の共有、国内管理人を含む MF 登録者と製造販売業者との連携等の課題について、その課題改善のための方向性等を検討した。

複数の製造販売業者が製造委託している共同開発された製品に関しては、製造販売業者と製造業者間だけでなく、製造販売業者間においても適切な関係が求められることから、共同開発における主たる製造販売業者と共同製造販売業者及び製造所との円滑な委託業務を推進するための課題を抽出し、その課題改善のための方向性等を検討した。

これら検討において挙げられた課題に対する改善の方向性等についてさらに検討を進め、製造販売業者あるいは製造業者が適切業務を遂行する上で参考となるような考え方

を取り纏め、製造販売業者における GQP 業務の運用効率化を支援するためのガイドライン案や GQP 事例集のような Q&A 案の作成に結びつける予定である。

・テーマ 4-1 医薬品製造業者等の実態調査及びそれを踏まえた対応策の検討

製薬企業や製造所における責任体制や組織運営における課題を抽出するため、これまでの不正製造事例の情報調査や研究班メンバーの業務経験より得た知見等を踏まえ、現在の責任体制や適切な組織運営を行う上での課題、新たな環境変化や変化に対応するための課題等が明確化できるような調査票を作成し、アンケート調査を実施した。現在の責任体制や適切な組織運営を行う上での課題、新たな環境変化や変化に対応するための課題等を抽出すべく、「製造業許可を取得している法人(製造業者の本社組織)」及び「医薬品製造業者(製造所)」から得た、製造業管理体制、製造部門・品質部門における管理体制、製造販売業者との関係、委託先管理・供給者管理、教育訓練についての回答、「医薬品製造販売業者」から得た GQP 管理体制、Quality Culture の醸成、委託業者の選定及び管理についての回答を解析した。

アンケート結果から、主に以下のような課題が抽出された。

製造所の管理体制や製造・品質管理においては、多くの製造所が良好な取り組みを実施している一方で、少数ではあるが責任役員によるマネジメントレビュー、製造管理者等の責任範囲と権限の明確化、品質問題事案発生時の手順化、逸脱のレベル分類と対応手順化、逸脱や異常事象などの原因分析と対策、改善活動の効果検証等が実施されていないと回答した製造所が認められた。

製造販売業者の管理体制において、総括製造販売責任者の職位については、約 13%の企業が、課長、係長、一般社員などの職位の者、品質保証責任者の職位については、約 10%の企業が係長や一般社員の職位の者を任命していることが分かった。適切な職位のものが総括製造販売責任者や品質保証責任者として任命されない場合、その目的を十分に果たせないというリスクの可能性があり、両責任者ともに適切な職位の者を配置する必要がある。

また、約 3 割の製造販売業者が、QA 部門の半数以上が製造所における業務経験がないと回答した。一方、製造業においても品質保証部門の責任者の約半数は製造経験を有していないことも明らかとなった。QA 人材の育成の観点からも、製造所内や本社・製造所間の配置転換の活発化や、それに基づく製造経験者の品質部門への配置など、製造を熟知した人材の育成、確保が大きな課題である。

製造業者と製造販売業者との情報連携については、6 割程度の製造所が製造販売業者から提供される情報を十分と考えておらず、一方で 4 割程度の製造販売業者が製造業者から提供される情報が十分と考えていなかった。不十分と考える事項としては両者とも「情報の質と量」の割合が多かったが、製造販売業者は製造業者から「報告されるタイミング」が「情報の質」に次いで多かった。

製造業者、製造販売業者ともに多くの企業で品質に関する教育や研修が実施されていたが、一部、教育訓練を実施していない業者も認められ何らかの対策が必要である。外部研修や e-learning 等の利用も考慮してもよい。教育や研修を実施している業者において、Quality Culture 醸成に関する教育については半数程度の業者での実施にとどまった。

II. : 欧州連合の Qualified Person 資格と GMP 人材育成の仕組み

欧州の QP 制度において求められる、QP のスキルや、運用の中で必要な要素や GMP 組織の仕組みの実際を調査し、本邦の状況と比較して課題の抽出を行った。

その結果、QP の出荷認証においては PQS の実効性があることの担保と、製品の上流から下流までのサプライヤーの監査による品質の保証が重要であり、そのためには、QP 同様に QA にも高いスキルが求められ、かつ QA の権限が十分に担保されていなければならないこと、さらに組織内において品質保証部門の高いステータスが確立していることが必要と考えられた。

さらに、変更管理や逸脱管理の中で、承認事項との相違に関する確認等においては、薬事部門が規制や CTD M3 に基づく製品特性に加え、品質リスクや GMP のシステムの理解重要であり、薬事部門の位置づけを検討する必要もあると考えられた。

これらのことから、品質が確保された医薬品を市場に出荷するための認証には、QP のような製造現場や GMP への理解を有する人材の他、QA やサプライヤー監査担当などの品質保証を担う人材の確保が重要であり、そのための人材教育やステータス向上は重要な課題であり、欧州の GMP 人材教育システムを参考にすることは有意義と考えられた。

・ テーマ 4-2 体外診断用医薬品の該当性に関する調査

新型コロナウイルス感染症の感染拡大時の一般用体外診断用医薬品のコロナ抗原検査キットが発売されていない時期に、「研究用試薬」として薬事承認を受けていない検査キットが販売されており、これらは今も流通している実態があり、薬事承認を受けた製品と紛らわしい物の販売を規制、取り締まるための制度的な対応の必要があると考えられる。

本研究では、国内課題事例調査と諸外国の規制状況の調査を踏まえて、現在の国内における研究等の医療以外の用途を標榜する試薬の販売等の実態に関する課題を整理した結果、“研究用”もしくは“非医療用”の表示があっても、表現やイラスト等により容易に体外診断用医薬品と認識されると考えられる事例が確認された。一方、諸外国では Laboratory Developed Test (LDT) が主流となっているものの、①迅速な承認、②表示のみならず製品の表示・広告・宣伝等を包括的に判断して不適切な製品の規制を行っていた。これらを踏まえ、どのようなものが体外診断用医薬品と認識を与えるかについての議論を行った。来年度はこれらの検討をもとに、ガイドライン案を提案することを検討していく予定である。

・テーマ4-3 生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティ指針の取扱に係る国際整合に関する研究

新型インフルエンザウイルスワクチン（パンデミック用インフルエンザワクチン）製造を念頭に作成された「生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティの取扱について」（医薬監第14号 平成12年2月14日厚生省医薬安全局監視指導課長通知）に代わって、ワクチンだけでなくバイオテクノロジー応用医薬品、血液製剤の他、近年増え続けている遺伝子治療や細胞治療、mRNA技術など新しいモダリティの製品群の製造にも対応できるように、リスクマネジメントの考え方に基づくバイオセーフティ実現のための基本的な考え方を示す指針案として「生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティ指針案」を作成した。

・テーマ5 デジタルを活用した効率的かつ効果的な品質管理方法の検討

前年度から引き続き、デジタル技術の活用事例を収集し、医薬品製造業におけるデジタル技術活用事例集（2024年度版）（案）を取りまとめた。前年度は、医薬品製造業で用いられる代表的なシステムとして、MES、SCADA、EMS、LIMS、DMS、LMS、QEMS、RIMSの単体導入事例を取り上げたが、本年度は、それらのシステム同士が連携することで実現できる応用事例を中心に検討した。作成した事例はBioPhorumが提案するDigital Plant Maturity Model 3.0（DPMM 3.0）における成熟度レベル別に分類した。事例集の冒頭にはインターフェース ランドスケープを含めた。典型的なシステム間連携の全体像を図示するとともに、医薬品製造の業務フローに沿って、より具体的な連携内容を図示した。

また、2023年度版事例集に対する読者からの反響や、各企業のシステム化、デジタル化の取り組みにおける課題感を確認し、2024年度以降の活動をより良いものとすることを目的とし、アンケート調査を実施した。集計の結果、2023年度版事例集は製薬業界のデジタル化推進に一定の役割を果たし、企業の導入意識を高める効果があったと考えられた。また、特に中間管理職層が推進役として活用する傾向が強く、実務に即した成功事例やユースケースの提供が求められていることがわかった。

また、医薬品製造所における業務のシステム化、デジタル化の成功事例を有する日新製薬株式会社 山形工場を訪問した。また、成功の要因や今後の課題について意見交換を行った。

〈結論〉

・テーマ1 「製造業者等の問題検知力及び問題解決力の向上に関する検討」

2024年度は、アンケート調査等により製造業者等の問題検知力及び問題解決力に関する課題を把握し、問題検知力及び問題解決力の向上をサポートするめ、有効と思われる各種ツール類についての活用マニュアルや活用事例集の作成方針を明確化し、マニュアルの構成や骨子を検討した。2025年度研究にてマニュアルを完成させる予定である。

また 2024 年度は京都府及び徳島県にて問題解決ワークショップを開催し、実効的な問題発見と原因の究明・改善策の検討に関する手法や考え方について国内の医薬品製造業への普及を図った。ワークショップ等の開催は次年度も継続し、積極的に問題検知力及び問題解決力の向上に関する考え方等の普及を図る。

・テーマ 2 「官民の品質リスク情報コミュニケーションの在り方に関する検討」

アンケート調査の結果及び諸外国の情報公開の状況調査結果を踏まえ、日本における行政が有する品質リスク情報の開示について、「日本版 Warning Letter 制度」、「GMP 適合性調査結果の公表制度（一般公開用）」、「GMP 適合性調査結果の公表制度（開示先限定用）」及び「GMP 指摘/改善事例の共有制度（ORANGE letter 等の充実）」に分類して、目的や効果を明確にした上で、開示先、開示情報、開示項目について整理した。

整理した結果については、一部先行して「GMP 調査実施状況の公表の試行について」（医薬監麻発 0321 第 1 号、令和 7 年 3 月 21 日 厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課長通知）に基づき、PMDA ホームページ上での GMP 適合性調査結果の公表が開始された。

・テーマ 3 「企業間の業務委受託に関する検討」

アンケート調査、及び事例収集の結果より、製造販売業者が GQP 業務を遂行する上で課題や疑問点、GQP 業務委託の実態、製造業者を適正に管理するための課題（特に MF 登録された原薬の製造所や共同開発ケース）について、抽出するとともに検討の方向性について整理した。次年度については、これら課題に対する対応策について検討し、ガイドライン案や GQP 事例集のような Q&A 案の作成に結び付ける予定である。

・テーマ 4-1 「医薬品製造業者等の実態調査及びそれを踏まえた対応策の検討」

製造販売業者や製造業者を対象としたアンケート調査の結果、製造所の管理体制や製造・品質管理においては、多くの製造所が良好な取り組みを実施している一方で、少数ではあるが、責任役員のマネジメントレビューへの関与や、責任者の責任範囲と権限の明確化、品質問題事案発生時の手順等、継続的改善に必要なとされる組織体制が不十分な企業が存在することも認められた。

一方、製造販売業者、製造業者ともに品質部門の要員は製造経験者が少ないことが明らかとなり、QA 人材や製造管理者の育成の観点からも、製造所内や本社・製造所間の配置転換の活発化や、それに基づく製造経験者の品質部門への配置など、製造を熟知した人材の育成、確保が大きな課題であることが分かった。

欧州連合の Qualified Person 資格と GMP 人材育成の仕組みに関して、品質が確保された医薬品を市場に出荷するための認証には、QP のような製造現場や GMP への理解を有する人材の他、QA やサプライヤー監査担当などの品質保証を担う人材の確保が重要である。そのための人材教育やステータス向上は重要な課題であり、欧州の GMP 人材教育システムを参考にすることは有意義と考えられる。

・テーマ4-2「体外診断用医薬品の該当性に関する調査」

国内課題事例調査と諸外国の規制状況の調査を踏まえて、現在の国内における医療以外の用途を標榜する試薬の販売等に関する課題を整理し、どのようなものが体外診断用医薬品と認識を与えるかについて検討した。来年度は検討結果をもとに、ガイドライン案を提案することを検討する予定である。

・テーマ4-3「生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティ指針の取扱に係る国際整合に関する研究」

新規モダリティの製品群の製造にも対応できるように、リスクマネジメントの考え方に基づくバイオセーフティ実現のための指針案として、「生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティ指針案」を作成した。

・テーマ5「デジタルを活用した効率的かつ効果的な品質管理方法の検討」

デジタルを活用した効率的かつ効果的な品質管理方法について、本年度はシステム同士が連携することで実現できる応用事例を中心に検討し、成熟度レベル別に分類して「医薬品製造業におけるデジタル技術活用事例集(2024年度版)(案)」を作成した。また2023年度事例集に対するアンケート調査を実施し、企業のシステム化においては特に中間管理職層が推進役となっていること、実務に即した成功事例やユースケースの提供が求められていることがわかった。これらの結果も参考に、来年度も事例収集を継続する。