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

令和 5 年度(2023 年度)～令和 7 年度
総括報告書

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。これまでにも、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、調査研究を実施した。

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〉

各分担研究における計画と結果、および考察は以下の通り。

・ 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

近年多発している医薬品製造業者等における品質問題事案(いわゆる不正製造)において、製造業者が発生した問題を適切に検知できない、検知できてもこの根本原因を究明せずに抜

本的な問題解決に至らないため、その問題が肥大化・頻発するという実態が見受けられる。このような状況の抜本的な防止策として、本分担研究において今年度は、『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』をテーマとして、以下の6項目の課題に取り組んだ。

1)　他業種における問題発見と問題解決手法に関する調査
2)　行動経済学を活用した企業不正の考察
3)　製薬企業における問題発見・解決に関する課題調査
4)　ワークショップによる教育活動（問題発見と CAPA の作成）
5)　問題発見、根本原因究明に関するマニュアル作成

以下に各項目の研究概要を記載する。

1)他業種における問題発見と問題解決手法に関する調査

問題検出力や改善力の向上について、他の業界において、どのように問題を発見し、解決しているのか、またそのような手法に関して、標準的な手法を活用しているのかを調査することは、今後の活動のためにも重要である。トヨタ自動車の製造所における問題発見の手法と改善手法に関する講演会（講師：村上富造氏）を開催し、他の業界における問題発見の手法と改善手法について情報を収集した。

2023 年 12 月 26 日：「トヨタ自動車の製造ラインの問題解決手法」
2024 年 8 月 22 日：「トヨタ自動車における問題発見・問題解決手法」

講演会では、問題発見のための手法として、方針との乖離、基準・標準との乖離、後工程への影響、過去との比較等から抽出し、取り上げられた課題・問題をどのような視点で評価し、優先順位をつけて対応すべきかの手法が紹介された。原因分析の手法として、特性要因図の活用方法、検証方法、なぜなぜ分析法について、説明され、対策立案、対策の評価、対策実行の進捗管理、効果の検証、成果の定着（標準化）までのステップ、加えて真因追及から問題解決までのステップのポイントについて、解説された。

本講演は大変意義深く、問題発見マニュアル・根本原因究明マニュアル（基礎編）作成の一助となった。

2)行動経済学を活用した企業不正の考察

医薬品製造における品質問題発生のプロセスとして、必ずしも不正を意図していないものの、生じた不都合について何らかの勘違いや思い込み等で適切な対策を講じず、結果として不正製造につながったケースも想定される。そのような場合、誤った意思決定を踏み止まらせることができれば不正防止につながることが期待できる。それに行動経済学的な考え方を応用できないか検討を開始した。

本年度はその第一段階として、不正を発生させた各企業における第三者委員会等による調査報告書から、不正または不都合を見逃すことの直接のきっかけとなった事象における行動や判断基準について行動経済学的特性から説明・分類し、行動特性の枠組み（開発申請時か商業製造時か、主たる関与者として経営者か従業員か、起因する行動特性としてプロスペクト理論・時間選好・社会的選好・ヒューリステックス）に整理することを試みた。

3)製薬企業における問題発見・解析ツール等に関する課題調査

医薬品製造業者等における品質問題事案（不正製造）において、製造業者が発生した問題を適切に検知できない、検知できてもその根本原因を究明せずに抜本的な問題解決に至らないという状況に至る背景を調査するため、医薬品製造所を対象にアンケート調査を行った。アンケートの対象者を、(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た。アンケート結果の概要は以下のとおり。

問題検知・解決に対する体制の構築などは、回答者の 10%以上ができておらず、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は半分以下であった。

データを集計する中で、活用しているツールや、ツールごとの認知度についてデータが得られた。多くの企業で活用しているものとして、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として、5S 活動、改善活動がある。活用度の低いものとして、パレート図、ヒストグラム、散布図等があった。

1,000 人未満の製薬企業では知らないツールの数は、製造所の規模が大きくなるにつれて減少する傾向が見られた。小規模の製薬企業では、これらのツール自体を知らないケースがあり得ることが推察された。このようなツールを知らない場合、不適切な事象が発生した場合に、解析や原因究明対応が進まず、それに応じた対策が困難となることも想定され、これら企業に対して、必要なツール類のマニュアル類を作成することには意味があると考える。「問題検知・解決」に対する体制・活動・手順化などはこれから発展させるべき分野である。

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、ほぼ半数の製造所で「法令を遵守し、安全な医薬品の製造に関して定期的かつ適切に教育訓練」が実施されていない可能性もあること、等が推察された。

4)ワークショップによる教育活動（問題発見と CAPA の作成）

実効的な問題発見と原因の究明・改善策の検討に関する考え方を国内の医薬品製造業所に広く普及させるために、主に製薬企業の実務担当者を対象として講演会及び、問題発見と CAPA の作成に関するディスカッション形式のグループワークを組み合わせたワークショップを奈良県（2024 年 1 月 25 日）、京都府(2024 年 7 月 19 日)、徳島県(2025 年 1 月 31 日）、茨城県（2025 年 9 月 2 日）、愛知県（2025 年 12 月 5 日）の計 5 回開催した。

各ワークショップは、午前中に PMDA や地方庁等の講演を、午後は参加者を 5-6 名に分けたグループワークを実施した。グループワークでは予め示した逸脱事例の中に基づき、問題の原因究明・対策等について討議し、終了後には、討議の内容や結果等を発表し、参加者で共有した。参加者アンケートの結果、自社以外の参加者と意見を交わす場があり、いろいろな観点から問題を発見して解決策を作成する手法を学ぶことができ、非常に有益な企画であった旨等の感想が多く寄せられた。

5)問題発見、根本原因究明に関するマニュアル作成

研究班メンバーにて不正製造に至る課題について討議し、ロジックツリーとして整理した、原因の一つに、「経営陣の品質保証に必要なリソース配分や人材育成への関心や知識不足」が抽出され、「製造業者内の人材育成と知識不足」に貢献できるような手段として、医薬品製造所に潜在する品質問題の発見、問題解決（根本原因究明）のあり方を検討し、実例とともにマニュアルとして示し、製造所のレベルの向上に資することを目的として、「問題発見の手法と問題解決の手法」を分けて、マニュアルを作成することとした。

2024 年度は、上記アンケート結果も踏まえ、マニュアルの作成方針と骨子について検討し、より多くの層に活用されるように、業務に携わる若手従業員等の経験の浅い従業員と想定し、基本的な事項として、例えば有用と考えられる汎用ツールとその活用方法を解説した上で、初級者でも容易に理解が進むようにツールの使用実例についても示すことを基本とし、問題発見マニュアル・根本原因究明マニュアルに記載すべきツールについて検討すると共に、マニュアルの項目（骨子）について案を取りまとめた。

2025 年度は、マニュアルをより多くの層に活用してもらえるように、2024 年度にリストアップした中でも初歩的かつ有用と考えられた汎用ツールを選択した。

マニュアルは「問題発見マニュアル・根本原因究明マニュアル（基礎編）」としてとりまとめ、まず序論として品質問題事案の再発防止のための体制を継続的に改善するためには、経営陣および上級管理職による主体的な取り組みが不可欠であること、また、そのことが Quality Culture の醸成につながることを示し、経営陣および上級管理職の参画を促すこととした。続いて、問題発見マニュアルとして、①5S、②現場ウォーク、③関係者での話し合い（ブレインストーミングを含

む)、④QC7 つ道具:パレート図、特性要因図(フィッシュボーン図)、ヒストグラム、管理図(シューハート管理図)、チェックシート(チェックリスト)、散布図、グラフについて、紹介、解説した上で、解説したツールを用いた具体的な問題発見事例、及びツール以外の手法を用いた問題発見のアプローチを加えた合計 6 題の問題発見事例を提示した。

根本原因究明マニュアルとして、以下のツールを選択し、紹介、解説することとした。①リスク評価、②ブレインストーミング、③なぜなぜ分析(5Whys)、④特性要因図、および、⑤IS/IS NOT 分析である。

根本原因究明マニュアルでは単にツールの紹介、解説にとどまらず、シンプルな逸脱な場合を例に取り、問題が発生した際に根本原因を究明するための流れを解説する項を設けた。また、問題発見マニュアルと同様にツールを用いた具体的な根本原因究明事例、及び「誤った根本原因究明をした事例紹介」とした。

問題発見マニュアル・根本原因究明マニュアル(基礎編)に収載したツールは、あくまで基礎的なツールであり、多くの医薬品製造業者で広く有用と認知されているものであることから、有用性は高いと推察された。また、ツールの活用事例についても具体的説明を加えたことで、その有用性はさらに高まると考えた。

・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

本研究班では、行政(官)が有する品質リスク情報を国民や事業者(民)に共有することにより、医薬品製造販売業者(以下、製造販売業者)及び製造業者等が GMP 管理上の問題点に関する気づきを得、いち早く改善を含む適切な対応を図る機会を取得し、結果として品質問題事案の発生抑止に寄与するとの考えに基づき、国内外における事例・実態も調査の上、品質問題事案発生の抑止の観点から、官から民へ発信すべき内容、官民で共有すべき情報、情報の発信者、発信の方法等について幅広く検討し、情報公開の在り方について提言することとした。

1)海外規制当局における品質リスク情報の公開状況調査

今回調査した 44 カ国のうち、調査の結果、米国 FDA、欧州 EMA、カナダ Health Canada、フランス ANSM、台湾 TFDA、韓国 KFDA 等の 30 カ国(EU 圏の国の場合は Eudra GMDP による公開を含む。)が、個々の調査での指摘事項の内容を公開していた。その他の国では、個別に詳細情報は記載せず、類型化した情報のみを公開している、あるいは指摘事項を公開していなかった。情報の公開が最も進んでいる米国 FDA では、指摘事項への回答が不十分と評価された場合に Warning Letter(早急に改善を行わない場合は予告無しで処分する旨の警告文書)が発行され、外国製造所の場合は輸入停止(Import Alert)措置を行っている例も認められた。また、米国内外を問わず、当該製造所が製造業者として登録されている申請の承認を差し止めるという処分も行っている。査察報告書(Establishment Inspection Report, EIR)、指摘事項書(Form 483)の一部が公開されている。また査察結果(NAI, VAI, OAI)一覧がウェブサイト から検索可能であった。

2)欧米における査察情報の公開手順の調査

海外各国において、査察情報の公開にあたって、査察官の個人差、査察部署間のレベル差をどのように平準化しているかについて調査した。

米国 FDA に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あり、平準化を図る仕組みとなっていた。また、技術情報・機密情報となる情報の開示が適切なものとなるように FMD-145(EIR のリリースに関する手順)が整えられていた。

欧州(EMA と加盟各国の当局)では、Joint Audit Program(JAP)があり、欧州内当局のレベル合わせや、査察の一貫性を保証する為の種々の手順があった。

日本においても、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。

3)国内他業種における査察情報の公開状況の調査

調査の結果、いずれの法令においても基本的には規制当局による調査、指導監督、改善命令といった権限が定められており、関係者の法令遵守を適切に指導・監督することにより、適切な法令の運用がなされる仕組みとなっていた。

一方、国内省庁関連のウェブサイトでは、米国 FDA の改善命令の前段としての「Warning Letter（警告文書）」と同様な形式で情報を発信しているものを確認することはできなかったが、改善命令・措置命令等の強い権限を規制当局が有してることから、法令の目的を達成するための仕組みとしては、各国規制当局に同様の機能があると考えられた。

また、これら改善命令等の具体的な内容の公開については、個別事案を具体的に公開するパターンや概要という形で具体的な事業者名等は伏せた形で公開するパターンなど取り扱う法令間で扱いが異なっていた。これらは、各法令の位置づけや国民への周知の必要性、国際的な整合性の観点などを考慮した上で定められていると考えられ、参考とすべきと思われた。

4）PMDA リスク共有システム設計：（医薬品品質関連情報公開システム(仮)）について

海外規制当局における同種のシステムに係る実態調査の結果、アンケート調査結果、並びに日本製薬団体連合会傘下団体を含む 7 つの業界団体のヒアリング結果より、医薬品製造所等の製造管理・品質管理の向上に資する情報開示に関するニーズを把握し、現行の医薬品等審査システムの情報の一部を活用した品質管理領域に特化した情報システム（「医薬品品質関連情報公開システム（仮）」）の設計構想との整合を図ることとした。

本研究班のアンケート調査結果と7つの業界団体に実施したヒアリング結果については、公開を要望する項目については、一部相違が認められたものの、情報公開への賛成意見が多いことでは一致していた。

5）製造販売業者及び製造業者に対する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

製造販売業を対象とした GQP 調査結果の開示の要望に比較し、製造業を対象とした製造所名を含む GMP 調査結果の開示の要望は高く、開示をすることにより、製造販売業者における製造所の管理監督や委託先製造業者等の選定等の質的向上、製造販売業者又は製造業者等における製造所の改善活動の質的向上に利用できると回答した者が多かった。一方、風評被害等のリスクがあるとの意見も見られたことから、情報開示の際は、リスク低減策を講じる必要があることも認められた。また、製造所名を含め GMP 調査結果を開示すべきと回答した企業の多くが、改善を要する重度の不備事項について開示すべきと回答していた。このため重度及び中程度の指摘事項の内容等を開示した場合は、製造業者等における GMP 管理上の問題の検知や、改善、製造販売業者における製造所の管理監督の質的向上等に有効に利活用が可能になると考えられた。なお、詳細な情報を開示するに際しては、ネガティブな情報だけでなく、ポジティブな情報（優れている点）についても開示することを要望する意見が多かった。ポジティブ情報については GMP 調査の範疇に含まれないことから、ポジティブ情報の開示は困難と考えられた。

アンケート調査の結果、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質性を図る必要があることが明らかとなったため、海外での GMP 調査結果の開示（各国の査察結果報告書の作成手順）について調査した。

更に、他の製造業者等への水平展開を目的とした情報開示に関して、現行の PMDA の GMP 指摘事例速報（オレンジレター）のような取組は有効であり、このような取組の利活用の度合いを高めることも有効ではないかと意見も出された。そのためには、「事案のより詳細な背景と内容」、「改善策の詳細」の追記に加えて、「情報発信の量を増やす」、「指摘の根拠の説明」及び「優良な事例の追加」等を検討する余地があると考えられた。

「行政への相談」に関する要望については、品質リスクを検知した早期の時点で、対応方法等について行政に相談できる仕組みを必要とする意見が多かったが、現状でも十分とする意見もあった。新たな仕組みの導入については更なる検討が必要と考えられた。

6) 日本における製造業者等に関する情報開示方法に関する検討

4)項記載の製造販売業者及び製造業者に対して実施したアンケート調査結果に基づき、1)項に記載の海外規制当局(米国 FDA, EU 等)における品質リスク情報共有の実態、及び 3)項に記載の国内の他業種における査察情報の公開状況を参考にして、日本における製造業者に関する情報開示の在り方について検討を行った。具体的には「日本版 Warning Letter 制度」、「GMP 適合性調査結果の公表制度(一般向け)」、「GMP 適合性調査結果の公表制度(詳細情報利活用向け)」及び「GMP 指摘/改善事例の共有制度(オレンジレター等の充実)」の 4 つについて目的や効果を明確にした上で、開示先、開示情報、開示項目等について骨子を取りまとめた。

作成のポイントは以下の通りである。

製造業者等における GMP 管理の質的向上並びに製造販売業者における製造所の管理監督の質的向上を図るという目的を考慮し、開示すべき品質リスク情報とは、GMP 調査の「適合・不適合」の判定結果のみならず、少なくとも観察された重度の不備事項及び中程度の不備事項(「GMP 調査要領の制定について」(令和 6 年 3 月 29 日 医薬監麻発 0329 第 9 号、[一部改正]令和 7 年 9 月 2 日)の 別添 3(GMP 適合性評価基準)に準じる。)の情報を医薬品製造販売業者及び医薬品製造業者等向けに開示する必要がある。

情報活用の目的に応じて、効果的な活用に資するため、開示情報を「一般向け」と「詳細情報利活用向け」にわけ、それぞれの活用目的に応じた開示内容を区分した。

具体的な情報開示の方法については、システム開発に委ねるものである。

7) GMP 適合性調査結果の公表制度の運用開始に対応する業界側の手順の検討

GMP 調査要領の一部改正に示された調査当局側の手順を参考にし、本研究班で提言する情報開示が行われた場合に適用できる業界側の手順を Q&A 形式で整理するとともに、表形式のワークフローを別表として添付することにより、理解しやすい手順を提示した。さらに、調査対象製造業者等は、調査当局とのやりとりだけでなく、関係製造販売業者と適切に連携して対処することが必要であることも明確に示し、適切且つ円滑に運用することが可能になると考える。

作成した手順は、本研究班が提言した情報開示を想定して作成したものであるため、製造業者や製造販売業者が本手順を実装するにあたっては[段階的に実際に運用開始される制度の内容に整合する手順になるよう、必要に応じて追加修正を加えた上で、製造業者等及び製造販売業者に周知することが必要である。

・テーマ3 企業間の業務委受託に関する検討

本分担研究では、製造販売業者と製造業者との連携に係る課題の解決を目的として、さらには、医薬品製造販売業者の品質管理業務(以下、GQP 業務)が適切且つ円滑に遂行され、製造業者の品質問題事案の発生抑止を図ることを目的として、以下の研究課題に取り組んだ。

1) L 字型の委受託契約における製造所管理に関する海外 MAH 等に関する実態調査
2)GQP業務に係る実態及び意見調査
3)GQP/GMP 運用通知(令和 4 年 4 月 28 日薬生監麻発 0428 第2号)に関するQ&Aの検討(L 字型の委受託契約における製造所管理の検討含む)
4)GQP に関する Q&A の作成(GQP 事例集)の改定案の検討も含む。)
5)MF 制度利用時における GQP 業務を含む製造販売業者の責務を適切に遂行できる運用方法の検討
6)製品ライフサイクル(開発～終売)にわたる共同開発医薬品特有の課題の解決策の検討

1) L 字型の委受託契約における製造所管理に関する海外 MAH 等に関する実態調査

海外においても、MAH(販売承認保有者)が製造所を適切に管理することは求められているが、MAH と各製造業者の間に直接契約が必須とはされていない。当該実態を踏まえ、日本に

支社を持つグローバル大手企業を主な対象とし、品質契約の形態や監査の実施状況、更に、市場責任を果たすための品質契約上の工夫点について調査した。
それら調査結果をもとに、適格性の評価、取決め内容、監査権が得られない場合の対応、リスクに応じた管理、監査機関の活用等についての考え方を「製造業者以外の業者を介したL字型契約における製造販売業者の適切な製造業者等の管理に関する提言」としてまとめた。

2）GQP 業務に係る実態及び意見調査
課題の抽出及び適切な改善策の検討をするために、①製造所管理に関する実態調査、②GQP 業務における課題・判断に困る事例（GQP/GMP 運用通知及び GQP 事例集の課題も含む。）及び GQP/GMP 運用通知における課題等を調査課題も調査した。その結果を参考にして、3)及び 4)項の研究に用いた。
3）QP／GMP 運用通知に関する Q&A の検討（L 字型の委受託契約における製造所管理の検討含む）
GQP/GMP 運用通知に適切に対応して、品質問題事案の発生予防及び品質の継続的な維持向上を図るために、本通知への理解を確実にするための Q&A 案が日本製薬団体連合会で作成されたが、本 Q&A 案について研究班としてその妥当性や適切性を再検討し、Q&A(研究班案)を作成した。

4）GQP に関する Q&A の作成（GQP 事例集の改定案の検討も含む。）
GQP を取り巻く環境の変化に対応し、GQP 制度を適切に運用するための課題及びその具体事例の抽出をアンケート調査で抽出した。
アンケートの結果、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する基準の明確化が重要で、企業にとって運用の迷いが多いことが明らかになった。また、市場出荷判定や監査など、委託や外部専門家の活用が進んでおり、GQP 省令に規定されていない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。
アンケート調査結果から得られた製造販売業者及び製造業者が抱える GQP 業務の運用に係る疑問や課題等を整理、検討し、GQP 業務の理解に資すると考えられる事項について、具体的な回答案を検討し、Q&A を作成した。
なお、内容によって GQP 事例集に新規に追加すべきと考えられるものと、既存の Q&A の改定となるもの、さらには GQP 事例集にはそぐわないが、例えば、業界団体で作成される解説書や手引き等に掲載すれば利活用されることが期待されるものに区別して取りまとめた。これにより、GQP 事例集の改定及び業界内の解説書や手引き等の改定の検討に極めて有用な資料を準備できたと考える。これらの Q&A を周知することによって、GQP 業務の正しい解釈と、より適切な運用を推進し、製造業者の品質問題事案の発生抑止を図ることが期待される。

5）MF 制度利用時における GQP 業務を含む製造販売業者の責務を適切に遂行できる運用方法の検討
日本において、原薬等登録原簿（マスターファイル、以下 MF という）制度は 2005 年 4 月に施行された。MF を利用する原薬製造業者に対して、製造方法に関する承認内容が公には開示されない中で、製造販売業者が GQP 省令で求められる適切な品質管理業務を行うための方法について検討した。さらに、情報開示の範囲の不明確さ、海外原薬製造業者と MF 国内管理人のコミュニケーション不足、MF 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、承認内容の整合性点検における情報の共有、MF 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。
特に課題が多い海外原薬製造所における MF 利用に関し、2、研究テーマに沿ったものに的を絞り、さらに検討を加え、解決策となる具体的な考え方とモデル事例として取りまとめた。これ

により、MF 利用時に携わることが想定される MF ホルダーである海外原薬製造所、MF 国内管理人、国内製造業者及び製造販売業者の役割と責務について、契約実態にあわせて業務項目の細部までも予め合意する必要があることを明示した。またそのためには、製造販売業者と製造業者が締結する GQP 取決めや、MF ホルダーと製造販売業者が締結する MF 利用契約書だけでは十分とは言えず、MF 利用時に携わる者たちを網羅した契約を締結し、運用することの必要性、重要性を明確に示し、有効な解決策を提示できたと考える。

6）製品ライフサイクル（開発～終売）にわたる共同開発医薬品特有の課題の解決策の検討

品質問題事案が発生した製造所の中には、複数の製造販売業者が製造委託している共同開発品目があった。共同開発した製造販売業者と製造業者の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た。さらに、開発段階、GQP 取決め、変更管理等、主に 12 の品質イベントごとに抽出した課題に対して、その課題改善のための方向性等を検討した。

その結果、共同開発において開発や承認取得を主導した製造販売業者（以下、親製販）と、共同開発に参加して親製販が取得したデータを利用して承認を取得した製造販売業者（以下、子製販）の関係が各医薬品の承認取得で完了するのではなく、製品ライフサイクル（開発～終売）にわたって継続する契約を締結し、運用する仕組みとすることが極めて重要と考え、契約のポイントとモデル案を作成した。

このような考え方に基づいて運用できれば、知識管理を補い合い、子製販の製造販売業務をより適切に遂行できるとともに、製造販売業者及び製造業者の双方に合理的且つ効率的に業務を遂行できることが期待できる。最終的には、業務の適正化を図り、また複雑化を抑えることによって、品質問題事案の発生抑止につながるものと期待される。

・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

昨今の品質問題事案の背景とされる、製造所における責任体制や要員配置、医薬品製造販売業者による医薬品製造業者への監督の形骸化に関する課題、また科学の進歩に対応した新規モダリティを始めとする医薬品の多様化への対応等、医薬品製造においては常に新たな環境への対応体制が求められる。

本文鎮研究においては、以下のテーマを設定して研究を開始した。

1）医薬品製造業者及び製造販売業者の実態調査のためのアンケートの詳細解析

2）医薬品製造販売業者・製造業者における品質保証人材の育成に関するヒアリング

1）医薬品製造業者及び医薬品製造販売業者の実態調査のためのアンケートの詳細解析

- 医薬品製造業者における「教育訓練」においては、小規模法人では、コンプライアンス、データインテグリティ、クオリティカルチャーの教育の実施割合は低く、品質に関する基本的な考え方を習得することが難しい状況であった。
- 医薬品製造業者において、製造管理者の多くが品質保証、品質管理の業務経験を持つものの、製造経験を持つ製造管理者は比較的少なく、全体の 31%に留まった。また、QA 部門の責任者の 10%が係長以下（非管理職）であり、そのうち 20%は QA 業務経験年数が 2 年未満であった。さらに「委託先管理 及び 供給者管理」おいて、委託先や供給者と効果的なコミュニケーションを取るためには、製造工程や品質検査に対する深い知識を有している必要があり、そのためには、製造部門や試験検査部門での経験が望ましいとされた。
- 医薬品製造販売業者では、約 30%の製販業者において、製造所での業務経験がない QA 部門在籍者割合が 51%以上と回答した。また企業規模が大きいほど、QA 部門在籍者製造所での業務経験の割合が低い傾向にあった。またマネジメントレベルでの情報交換は企業規模が大きいほど行なわれていない傾向にあり、KPI を設定した品質や品質システムの評価を実施していない企業が過半数を占めていた。

これらの結果から、医薬品製造業者及び医薬品製造販売業者が不正製造の防止及び品質の継続的改善のために取り組むべき事項について以下を提案した。

- 医薬品製造業者においては、製造管理者には、製造管理、品質保証及び試験検査に係る業務の経験とともに、組織及び業務のマネジメント能力が求められている。また、品質保証に係る業務を担当する組織の責任者は、製造や製造工程開発の経験を持っていることが好ましい。そのため、製造管理者や品質保証に係る業務を担当する組織の責任者には、製造に関わる深い理解を持つ者を育成していくことが重要である。上記検討結果を踏まえ、「製造業者 QA 部門のレベル別スキルマップ表」を作成した。
- 医薬品製造販売業者において、製造現場での経験を持つ医薬品製造販売業者の QA 人材は、早い時期から製造現場の経験をしておくことが重要となる。上記検討結果を踏まえ、医薬品製造販売業者 QA 部門に必要な知識、スキル、キャリア、配置転換をレベル別に整理し、「製造販売業者 QA 部門のレベル別スキルマップ表」を作成した。
- 一方、国内に製造所を持たない企業又は、製造を CMO に任せている企業においては、ローテーション制度（同一法人の製造所がある場合）、外部からの人材登用、更には品質改善、調査課題、技術的分析などを医薬品製造販売業者の QA 業務に明示的に含める業務設計の見直しによる業務経験の多様化等を組み合わせることも有用である。

2）医薬品製造販売業者・製造業者における品質保証人材の育成に関するヒアリング

人材育成に関し、各企業において種々の視点から取り組んでおり、ヒアリングから得られた内容は多岐に亘るものであった。その結果の概要として、「スキルマップ・教育体系の現状」、「人材ローテーション・キャリア形成」、「QA・製造管理者・品責の育成課題」、「過去の不正製造問題への対応と学び」、「教育体系・品質文化の取組」、「今後の課題」の 6 項目に分類し取りまとめた。

総じて、“ローテーション中心の現場力強化”、“過去の不祥事からの再構築”、“品質文化の定着”が進んでおり、品質保証を中心に組織改革が進んでいる一方で、人材（特に薬剤師）確保・体系的育成・QA/QC/製造の統合的キャリア設計が大きな未解決課題であることが窺えた。また、ヒアリングから得られた品質人材の育成に関する好事例をとりまとめた。

・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には、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、検査性能が確認されたものではない「研究用試薬」と表示された、薬事承認を受けた体外診断用医薬品ではない検査キットが販売されていた。これらは今も流通している実態があり、薬事承認を受けた体外診断用医薬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が必要であると考えられた。

本研究班では、前年度に国内課題事例調査と諸外国の規制状況の調査を行った結果、我が国では、”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。諸外国では Laboratory Developed Test(LDT)が主流となっているものの、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ること等が明らかとなった。

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考え方を“研究用と称する検査キット等の体外診断用医薬品の範囲に関するガイドライン（案）”として取りまとめた。

・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

、平成 12 年 2 月 14 日厚生省医薬安全局監視指導課長通知「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」」（以下「平成 12 年指針」）について、ワクチンのように病原体を用いた製造ではないが、病原体の混入リスクが考えられる血液製剤、バイオテクノロジ

一応用医薬品の他、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するため、リスクマネジメントによるバイオセーフティの基本的な考え方を示す、国際整合を図った指針とすることを基本方針として検討を進め「平成 12 年指針」改正案を作成した。また、様々な製品群（ワクチン、血液製剤、再生医療等製品など）ごとに、製品の特性に応じた具体的な対応方法を分かりやすく示すために、ワクチンや血液製剤、再生医療等製品における考え方、更には試験動物施設におけるバイオセーフティの考え方を付録文書として示した。

・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

本研究は、『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』をテーマとして、国内外の医薬品及び医療機器（以下、医薬品等）の製造業者及び製造販売業者（以下、製造業者等）の実態調査等を行い、それらの結果を整理分析し、業界の意見も踏まえた調査研究を行い、医薬品等の製造業者等におけるデジタル技術や IT システムの導入促進に向けてガイドラインや事例集の作成といった具体的な対応策を提言することで、行政による通知や事務連絡の発出等へ結びつけることを目的とした。

2023～2025 年度の 3 か年を通して、以下の活動を行った。

1） デジタル用語の定義作成
2） 「デジタルプラント成熟度モデル」を用いた事例分類手法の検討
3） 2023 年度版事例集に関するアンケート調査（2024 年度の活動）
4） 医薬品製造業におけるデジタル技術活用事例集(2023 年度版、2024 年度版、2025 年度版)の作成
5） 国内医薬品等工場におけるデジタル化事例の調査、意見交換

活動内容：

1） デジタル用語の定義作成

デジタル化の好事例を調査、検討、及び公表するにあたり、デジタル技術に対する共通の理解を得るため、「3）医薬品製造業におけるデジタル技術活用事例集」で用いられるデジタル用語や IT システムに関する用語について解説した。

2） 「デジタルプラント成熟度モデル」を用いた事例分類手法の検討

BioPhorum*)が提案する Digital Plant Maturity Model 3.0(DPMM 3.0)は、工場のデジタル成熟度を評価し、企業のデジタル戦略に合わせて目標成熟度レベルを設定するために使用される。本モデルでは成熟度が Level 1 から Level 5 に分類されている。「4）医薬品製造業におけるデジタル技術活用事例集」の情報を整理するにあたり、各事例を本成熟度モデルのレベルに当てはめ、マッピングを行った。

成熟度モデルを用いた事例分類により、本研究成果が参照される際に、参照者が属する企業の現状の成熟度レベルに応じた適切な事例を選択し、容易に参照可能な形式になったと考える。

*） www.biophorum.com:世界のバイオ医薬品産業が協力して、医薬品の上市を加速できる環境づくりをミッションとして設立された業界団体

3） 2023 年度版事例集に関するアンケート実施

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、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。得られた回答総数は 214 件であった。

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。説明会の開催や技術的アップデートへの関心も高く、最新情報の提供も重要と考えられた。

4) 医薬品製造業におけるデジタル技術活用事例集(2023 年度版、2024 年度版、2025 年度版)

医薬品等の製造販売業者の意思決定者に対し、品質保証、品質向上、生産性向上等のメリットを提示することで、業界における DX 化促進に繋げること、また、既に IT システムやデジタル技術が導入されている企業の管理者や担当者に対し、データや技術の活用、応用事例を通じて、業務最適化のアイデアを提供することを目的とし、2023 年度から 2025 年度まで事例を積み上げながら事例集を作成した。

事例集では、医薬品工場での業務プロセスにおける課題感や理想状態を、典型的な例として提示した。また、課題に対する解決策として、IT システムやデジタル技術の導入事例を紹介し、品質保証、品質向上、生産性向上等のメリットを提示した。

① 2023 年度版

2023 年度は、始めに、各社の医薬品工場における業務プロセスの多様性を踏まえ、事例集を作成する際の基本的な前提を明示し、各読者の IT システムに対する視点を揃えることを目的とし、システムランドスケープを作成した。

作成した事例は DPMM 3.0 における成熟度レベル1から 2 へのレベルアップを見据え、医薬品製造業における基幹的なシステム（MES、SCADA、EMS、LIMS、DMS、LMS、QEMS、RIMS）を対象とし、導入効果や将来的なメリット、導入時の留意事項等を、代表例として記述した。さらに、各システムの構築・導入にかかる概算費用を例示することで、導入検討に際しての参考情報を提示した。

② 2024 年度

2023 年度から引き続き、デジタル技術活用事例を収集し、取りまとめた。2024 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取り上げた。2024 年度に作成した事例は、DPMM 3.0 における成熟度レベルのうち、レベル 3 に相当する事例を中心に収集、作成した。

③ 2025 年度

2024 年度から引き続き、医薬品製造業におけるデジタル技術活用事例を収集し、取りまとめた。2025 年度は、以下に示す(ア)～(エ)のサブテーマにて調査研究を行い、2024 年度版事例集を更新した。

（ア）成熟度レベル 4 に関する考察

DPMM 成熟度レベル 4 が実現した工場の姿、概要を示した。また、レベル 4 に相当する事例として、「例外によるレビュー（Review by Exception: RBE）の導入」及び「デジタルツインによる工程設計シミュレーションと予知保全」を作成した。

（イ）医薬品工場におけるデジタル要素技術活用事例

DPMM の成熟度レベル向上に対して直接的には寄与しないものの、コンプライアンス、品質、生産性、業務効率等への貢献が期待される様々なデジタル要素技術が存在する。そのような技術の例を取り上げ、実際に医薬品工場で適用した事例を例示した。

（ウ）医薬品工場における RPA 活用事例

Robotic Process Automation(RPA)として総称されるノーコード、ローコードツールの活用事例を取り上げた。また、そのようなツールを用いて、従業員が独自に自動化ロジックを作成することで、個人や組織の改善意識やデジタルリテラシーが向上し、企業の DX 化促進に寄与する可能性にも言及した。

（エ）医薬品工場におけるデータ利活用事例

データ利活用を推進するための人材育成や組織構築について、参考情報を示した。また、具体的なデータ利活用事例を収集、作成し、「効率化、最適化」、「可視化」、「自動化」のカテゴリーに分類して示した。

5) 国内医薬品等工場におけるデジタル化事例の調査、意見交換

2024 年度には、医薬品工場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、成功の要因や今後の課題について意見交換を行った。意見交換の中で得られたプロジェクトの成功要因として、プロジェクトに対する経営層の強力なコミットメント、品質保証部門が中核を担うプロジェクト体制構築などが挙げられた。

2025 年度は、東洋製薬化成株式会社、及び GE ヘルスケア・ジャパン株式会社を訪問した。東洋製薬化成株式会社 城東工場では、工場業務のシステム化を、全て自社で内製化させていた。GE ヘルスケア・ジャパン株式会社 日野工場は、医療機器の組み立てを行う工場である。従来より企業文化として改善の意識が根付いており、デジタルツールの導入や活用は、改善の取り組みを推進するための手段として扱われていた。

〈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」

「製薬企業における問題発見・解析ツール等に関する企業アンケート」、「他業種における問題発見と問題解決手法の調査のための講演」等を参考に、研究協力者を交えた熱心な討議を通して、問題発見・根本原因究明マニュアルのターゲット層やマニュアルで解決すべき課題、マニュアルの作成ポイント等を明確化し、マニュアル作成に取り組んだ結果、基礎的なツールを用いて、初級者にとっても理解しやすいマニュアルを作成するができた。

また、『ワークショップによる教育活動（問題発見と CAPA の作成）』開催を通して、製造業者の問題検知力と対策策定力の向上に関する理解を深め、製造所のレベルアップに貢献する人材の育成の一助になったものと考える。

・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」

日本における製造業者等に関する情報開示方法について、将来の”あるべき姿”をとりまとめ提言した。

GMP 適合性調査結果の公表制度の運用開始に対応する業界側の手順について、作成した手順は、情報公開制度の運用実態に応じて適切に追加修正した上で、日本製薬団体連合会から通知として発出し、加盟団体を通じて製造販売業者及び製造業者等への周知を図ることが望まれる。また、通知の発出に合わせて、説明会を開催し、理解を深めていただくことも重要である。

・テーマ3「企業間の業務委受託に関する検討」

製造販売業者による製造業者の適切に管理に関して、海外 MAH 等に関する実態調査結果を踏まえ、製造業者以外の業者を介したL字型契約における製造販売業者の適切な製造業者等の管理のあり方について提言としてまとめた。またアンケート調査の結果をもとに、現在製造販売業者が抱えている課題に基づき、GQP 事例集の改定に活用可能な Q&A 案を作成した。また、本検討を通して事例集にはそぐわないものの業界団体発の解説書への収載に有用と思われる Q&A も合わせて作成した。

一方、MF 制度のありかたについて、関係者への帰途理調査等の結果、関係者間の責務を明確化することが必要と考え、「MF 利用に関する覚書」のモデル案等を作成した。

更に、共同開発における製造所管理のあり方について検討し、「医薬品共同開発における製造販売業者間の取決めに関する提言」及び「共同開発医薬品に係る親製販と子製販間の取決めモデル案」を作成した。

これらの事例集やモデル案を有効に活用することで、製造販売業者と製造業者のコミュニケーションがスムーズになり、品質保証体制の継続的改善に寄与することを期待する。

・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」

医薬品製造業者及び医薬品製造販売業者が不正製造の防止及び品質の継続的改善のためには、医薬品製造業者や医薬品製造販売業者において品質保証を担う人材の育成が必須であり、組織及び業務のマネジメント能力とともに、製造に関わる深い理解を持つ者を育成していくことが重要である

医薬品製造業者及び医薬品製造販売業者の実態調査のためのアンケートの詳細解析、及び医薬品製造販売業者・製造業者における品質保証人材の育成に関するヒアリングの結果より、医薬品製造販売業者及び医薬品製造業者の QA に必要な知識、スキル、キャリア、配置転換等を調査検討し、レベル別に整理して「製造業者 QA 部門のレベル別スキルマップ表」及び「製造販売業者 QA 部門のレベル別スキルマップ表」を作成した。

また、医薬品製造販売業者・製造業者における品質保証人材の育成に関するヒアリングの結果の概要として、「スキルマップ・教育体系の現状」、「人材ローテーション・キャリア形成」、「QA・製造管理者・品責の育成課題」、「過去の不正製造問題への対応と学び」、「教育体系・品質文化の取組」、「今後の課題」の 6 項目に分類し取りまとめた。また、ヒアリングから得られた品質人材の育成に関する好事例をとりまとめた。

・テーマ4-2「体外診断用医薬品の該当性に関する調査」

昨年度の報告を踏まえ、製品の標榜事項及び販売方法について、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い、ガイドライン(案)を提案した。

・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」

リスクマネジメントの考え方に基づき、新規モダリティの製品群の製造にも対応できる「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。本指針案は「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」(平成 12 年 2 月 14 日付け厚生省医薬安全局監視指導課長通知)に代わるバイオセーフティ指針として、血液製剤、バイオテクノロジー応用医薬品に加えて、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可能な国際整合されたバイオセーフティを実現することが期待できる

・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」

3 か年にわたる活動を通じて、医薬品工場におけるデジタル化の事例を、基礎的な取組から発展的な取組まで幅広く取りまとめることができた。また、各種デジタル技術の導入によって期待される短期的・長期的な効果を示すとともに、導入時の留意点や、DX を推進する上で本質的に重要となる考え方についても整理した。DX の進展度合いや取り組むべき課題は各社で異なるものの、本事例集が医薬品製造業におけるデジタル化の推進と高度化の一助となることを期待している。