

# 医薬品品質問題に関する取組みと 産業界への期待

---

令和4年10月21日(金)  
日本医薬品原薬工業会 研修懇談会

PMDA 医薬品品質管理部長 江野英夫

## 1. 近年の品質問題と信頼回復に向けた取組み

- ① 近年の品質問題
- ② 信頼回復に向けた厚生労働省・PMDAの取組み

## 2. 医薬品供給の現状

- ① 世界の医薬品供給網とGMP調査の実施状況
- ② 区分適合性調査（基準確認証）制度の導入

## 3. 産業界への期待

# 近年の品質事案（報道から）

ホーム > ニュース > 日医工 富山第一工場における製造管理・品質管理の調査報告を公表 企業風土改革に努める

## 日医工 富山第一工場における製造管理・品質管理の調査報告を公表 企業風土改革に努める

公開日時 2021/01/14 04:52

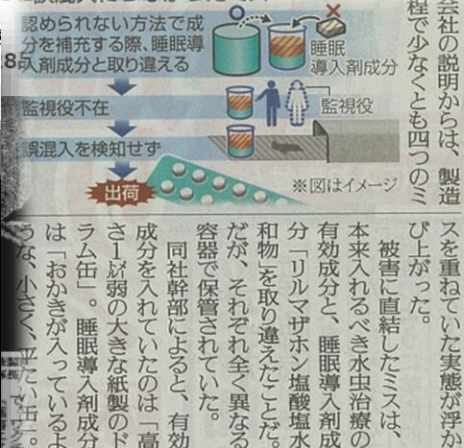
印刷 コピー

日医工は1月13日、富山第一工場における製造管理及び品質管理に関する調査概要を公表した。調査は2020年3月から実施。不適切なOOS処理（規格外試験）については、主に富山第一工場で製造した使用期限内の438品目、1万7038 ロットの製造記録並びに電子的に記録した試験記録を調べた。一方、安定性試験の未実施および安定性試験の不適合結果についての処理に関する調査では、未実施だった製剤への安定性試験を順次実施した。その結果、疑義の生じた製品は外部弁護士の意見を踏まえ、「随時市場から回収する措置」を実施。その結果、昨年4月以降、7回におよぶ自主回収を行った。なお、1月13日も38製品の自主回収（クラスⅡ）を発表して誤入に（門外漢）のミス

2021年(令和3年)1月24日(日曜日)

### 小林化工 水虫薬製造に裏手順書 来月にも業務停止命令

製薬会社「小林化工」(福井県あわら市)が製造した水虫薬の治験薬に睡眠導入剤成分が混入した問題で、厚生労働省は2021年1月24日、同社に業務停止命令を出した。同社は2020年12月、睡眠導入剤成分が混入した水虫薬の製造現場で、監視役が不在で監視カメラが故障していたことが原因と認め、自主回収を行った。同社は2020年12月、睡眠導入剤成分が混入した水虫薬の製造現場で、監視役が不在で監視カメラが故障していたことが原因と認め、自主回収を行った。



### ずさんな製造・検査

会社の説明からは、製造工程で少なくとも四つのミスを重ねていた実態が浮かび上がった。被害に直結したミスは、本来入れるべき水虫治療の有効成分と、睡眠導入剤成分「リルマザホン塩酸塩水和物」を取り違えたことだ。だが、それだけでなく、容器で保管されていた。同社幹部によると、有効成分を入れていたのは「高さ1リットルの大きな紙製のドラム缶」。睡眠導入剤成分は「おかしきが入っているような、小さく平たい缶」。

### 化血研 組織的に記録偽造

## 血液製剤不正製造40年

国内のインフルエンザワクチンの製造を担う一般社団法人・化血研(東京都文京区)が、血液製剤やワクチンの製造方法に偽造していた問題で、化血研が設置した第三者委員会(会長・山本一正)が、化血研が不正製造を40年間にわたって繰り返していたことが明らかになった。

製薬会社が薬の成分を取り違え、服用した人が相次いで意識を失ったという。0人以上が意識消失などの健康被害に直結したミスは、本来入れるべき水虫治療の有効成分と、睡眠導入剤成分「リルマザホン塩酸塩水和物」を取り違えたことだ。だが、それだけでなく、容器で保管されていた。同社幹部によると、有効成分を入れていたのは「高さ1リットルの大きな紙製のドラム缶」。睡眠導入剤成分は「おかしきが入っているような、小さく平たい缶」。

### あり得ない事態がなぜ起きたか

製薬会社が薬の成分を取り違え、服用した人が相次いで意識を失ったという。0人以上が意識消失などの健康被害に直結したミスは、本来入れるべき水虫治療の有効成分と、睡眠導入剤成分「リルマザホン塩酸塩水和物」を取り違えたことだ。だが、それだけでなく、容器で保管されていた。同社幹部によると、有効成分を入れていたのは「高さ1リットルの大きな紙製のドラム缶」。睡眠導入剤成分は「おかしきが入っているような、小さく平たい缶」。

製薬会社「小林化工」(福井県あわら市)が製造した水虫薬の治験薬に睡眠導入剤成分が混入した問題で、厚生労働省は2021年1月24日、同社に業務停止命令を出した。同社は2020年12月、睡眠導入剤成分が混入した水虫薬の製造現場で、監視役が不在で監視カメラが故障していたことが原因と認め、自主回収を行った。同社は2020年12月、睡眠導入剤成分が混入した水虫薬の製造現場で、監視役が不在で監視カメラが故障していたことが原因と認め、自主回収を行った。

## 小林化工側を聴取 福井県警 水虫薬睡眠剤混入で

小林化工に立ち入りへ 小林化工(福井県あわら市)は、睡眠導入剤成分が混入した水虫薬の治験薬に睡眠導入剤成分が混入した問題で、厚生労働省は2021年1月24日、同社に業務停止命令を出した。同社は2020年12月、睡眠導入剤成分が混入した水虫薬の製造現場で、監視役が不在で監視カメラが故障していたことが原因と認め、自主回収を行った。同社は2020年12月、睡眠導入剤成分が混入した水虫薬の製造現場で、監視役が不在で監視カメラが故障していたことが原因と認め、自主回収を行った。

# 最近の所属先と品質事案

所属	事案
	(2016年1月 化血研 処分(110日間)) (2016年4月 熊本地震)
2016年7月～ 監視指導・麻薬対策課 課長補佐	2017年1月 ハーボニー偽造品流通 2017年6月 山本化学 処分
2017年9月～ 医薬品安全対策課 室長	(2018年10月 サルタン 回収) (2018年11月 BCGワクチン /セファゾリン)
2019年7月～ 監視指導・麻薬対策課 監視指導室長	2019年8月 松浦薬業 処分 2019年10月 ラニチジン 回収 2019年12月 薬機法改正 2020年4月 メトホルミン 回収 2020年7月 共和クリティケア 回収 2020年12月 小林化工 健康被害事案 2021年2月 小林化工 処分 2021年3月 日医工 処分 2021年4月 GMP省令改正 2021年8月 2年目改正(ガバナンス強化)
2021年9月～ PMDA 医薬品品質管理部長	2021年10月 長生堂 処分 ...

# 近年のGMP違反による行政処分(令和3年以降)

時期	企業名	処分内容(医薬品製造業)
令和3年2月	小林化工株式会社	業務停止命令(116日間(矢地工場)、60日間(清間工場))、 業務改善命令
令和3年3月	日医工株式会社	業務停止命令(32日間)
令和3年3月	岡見化学工業株式会社	業務停止命令(12日間)、業務改善命令
令和3年8月	久光製薬株式会社	業務停止命令(8日間)
令和3年9月	北日本製薬株式会社	業務停止命令(26日間)、業務改善命令
令和3年10月	長生堂製薬株式会社	業務停止命令(31日間(本社工場)、29日間(本社第二工場))、 業務改善命令
令和3年11月	松田薬品工業株式会社	業務停止命令(60日間)、業務改善命令
令和3年12月	日新製薬株式会社	業務停止命令(70日間)、業務改善命令
令和4年1月	富士製薬工業株式会社	業務改善命令
令和4年3月	共和薬品工業株式会社	業務停止命令(33日間)、業務改善命令
令和4年3月	中新薬業株式会社	業務停止命令(36日間)、業務改善命令
令和4年9月	辰巳化学株式会社	業務改善命令

# 主なGMP違反の内容

主な違反の類型	違反事例
承認書・MFの製造方法・成分分量と異なる製品の製造	<ul style="list-style-type: none"><li>承認書に記載のない原薬の追加投入</li><li>承認書に記載のない添加剤の使用</li></ul>
虚偽の製造指図記録等の作成	<ul style="list-style-type: none"><li>承認書と異なる量の添加剤を使用しているにもかかわらず、製造指図記録には承認書どおりの分量を記録</li></ul>
不適切な試験の実施	<ul style="list-style-type: none"><li>承認書に記載された一部試験項目の未実施</li><li>承認書と異なる方法(試験原理・試験器具等)による試験の実施</li><li>規格逸脱時、正当な根拠なく再試験の結果を採用</li></ul>
変更時の変更管理、バリデーションの未実施	<ul style="list-style-type: none"><li>必要な承認事項変更手続きを経ずに製造に使用する添加物の量を増減</li><li>スケールアップ時に規格逸脱が生じ、必要な変更手続きやバリデーションによる検証を行わないまま、製造方法を変更</li></ul>
逸脱内容の記録及び製品品質への影響評価の未実施	<ul style="list-style-type: none"><li>承認書・手順書と異なる製造を行っていることに関する逸脱処理の未実施</li></ul>
安定性モニタリングにおける規格逸脱時の必要な措置の未実施	<ul style="list-style-type: none"><li>規格逸脱時、OOS処理や製販への報告の未実施</li><li>妥当な根拠なく、室温参考品による試験結果のみにより適合と評価</li></ul>

◆承認書・MFの製造方法と異なる製品の製造、虚偽の製造指図記録・試験記録の作成、不適切な試験の実施といった違反の他、適切な変更管理、バリデーション、逸脱処理の未実施、安定性モニタリングにおける不適切な処理といった違反が、令和3年以降に行政処分を受けた製造業者の多くにおいて共通して認められた。



## 1. 近年の品質問題と信頼回復に向けた取組み

- ① 近年の品質問題
- ② 信頼回復に向けた厚生労働省・PMDAの取組み

## 2. 医薬品供給の現状

- ① 世界の医薬品供給網とGMP調査の実施状況
- ② 区分適合性調査（基準確認証）制度の導入

## 3. 産業界への期待

# 厚生労働省の取組み（１）

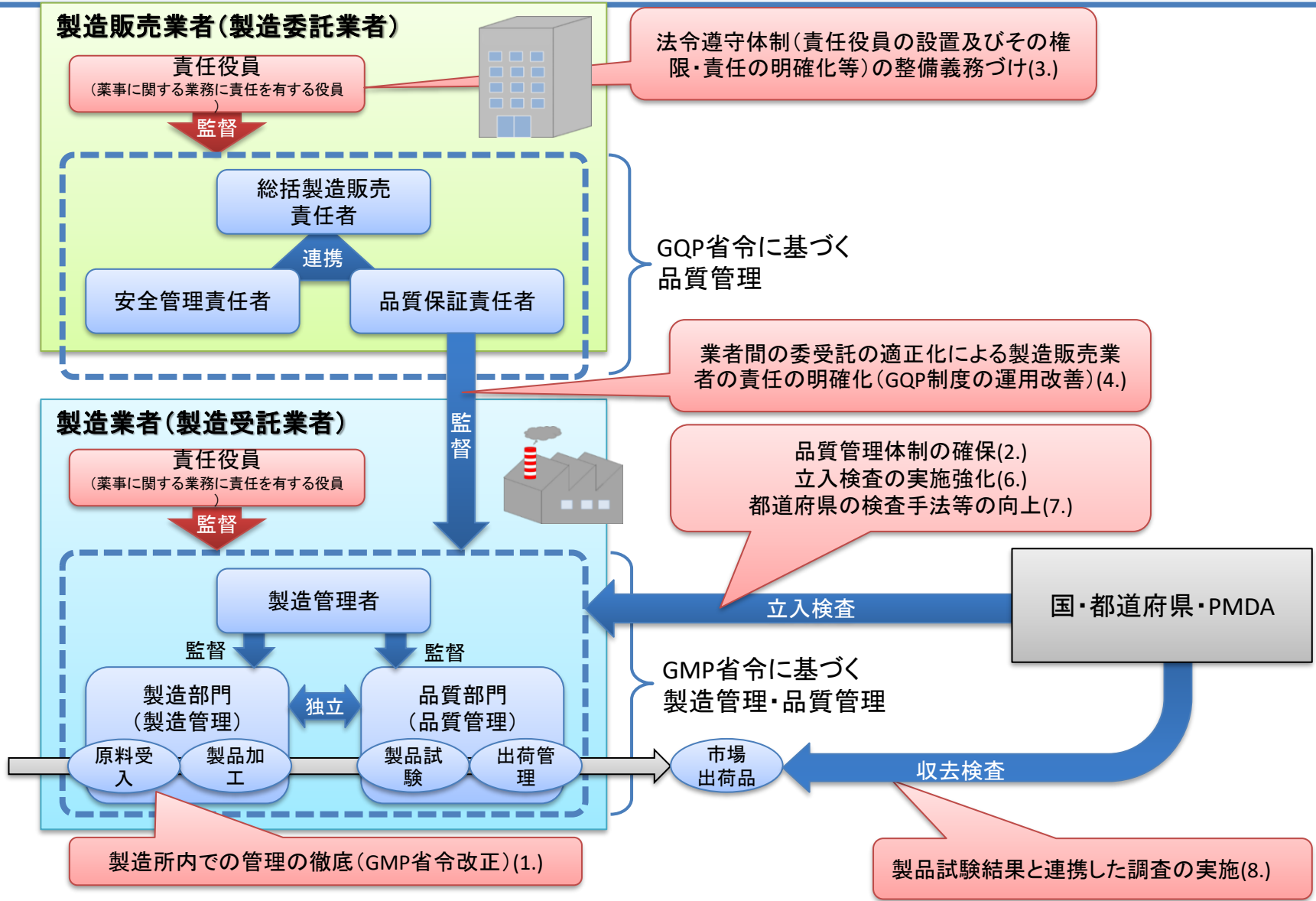
➤ 新たに下記の取組みの実施により、適切な品質管理体制を確保し再発防止を図る。（下線：一部は先行して実施中）

対応方針		具体的対応・進捗状況	
(1) 製造業 関係	1. 製造業者における管理の徹底 （直接の原因への対応）	<ul style="list-style-type: none"> <li>令和3年2月9日</li> <li>令和3年8月施行</li> <li>令和4年3月29日</li> <li>令和4年4月～</li> <li>令和4年4月28日</li> </ul>	原薬管理の徹底を指導（通知） 記録の信頼性確保等を明記（GMP省令改正） GMPの留意事項に係る業界自主ガイダンスの周知 <u>GMP調査の指摘事例をPMDAウェブサイトで公開</u> <u>GMPの運用に関するQ&amp;A（GMP事例集）の見直し</u>
	2. 製造業者における品質管理に係 る人員体制の確保	<ul style="list-style-type: none"> <li>令和3年7月2日</li> <li>令和4年1月31日</li> </ul>	製造所への立入検査時に、製造規模に応じた品質管理体制が確 保されているか確認を依頼（通知） 日薬連による品質管理体制の考え方を周知
	3. 製造業者及び製造販売業者にお ける品質に対する企業経営層の 責任の明確化	<ul style="list-style-type: none"> <li>令和3年8月施行</li> <li>令和4年4月28日</li> </ul>	法令遵守体制（責任役員の設置及びその権限・責任の明確化等） の整備義務づけ（改正薬機法） <u>責任役員に対し、GMP調査等への同席による法令遵守状況の把            握を指導（通知）</u>
(2) 製造 販売業 関係	4. 製造所に対する製造販売業者の 管理監督の徹底	<ul style="list-style-type: none"> <li>令和4年4月28日</li> </ul>	<u>業者間の委受託の適正化による製造販売業者の責任の明確化            （GQP制度の運用改善）について指導（通知）</u>
	5. 製造業者等に関する情報の公開	<ul style="list-style-type: none"> <li>製造業者等に関する情報を製造販売業者ウェブサイトで公開</li> </ul>	
(3) 行政 関係	6. 都道府県による立入検査の実施 強化	<ul style="list-style-type: none"> <li>令和3年2月9日</li> <li>令和3年7月上旬</li> </ul>	無通告立入検査の回数増加を依頼（通知） 後発医薬品製造所への一斉無通告立入検査を実施
	7. 都道府県の検査手法等の向上	<ul style="list-style-type: none"> <li>令和3年12月7日</li> <li>令和4年4月</li> </ul>	無通告立入検査ガイドラインの作成・周知 各種研修や模擬査察、PMDAとの合同立入検査等の教育機会を 充実（PMDAに「GMP教育支援課」を設置）
	8. 行政による製品試験結果と連携し た調査の実施	<ul style="list-style-type: none"> <li>「後発医薬品品質確保対策事業」等による製品試験結果を踏まえた立入検査を実施 （令和2年度事業分について実施済）</li> </ul>	
	9. 行政処分の厳格化	<ul style="list-style-type: none"> <li>令和3年8月施行</li> </ul>	行政処分基準の改正及び全国統一化

➤ その他、上記の取組全体について、企業向け講習などの機会を通じて周知・啓発を実施し、業界全体の継続的  
な意識向上を推進。（厚生労働省資料を改変）



# 厚生労働省の取組み（２）



# 近時のGMP事例集改訂内容

## 2006年版

- 平成18年10月13日発出
- 平成17年4月の改正薬事法施行に伴うGMP省令(全部改正)施行を踏まえ作成

## 2013年版

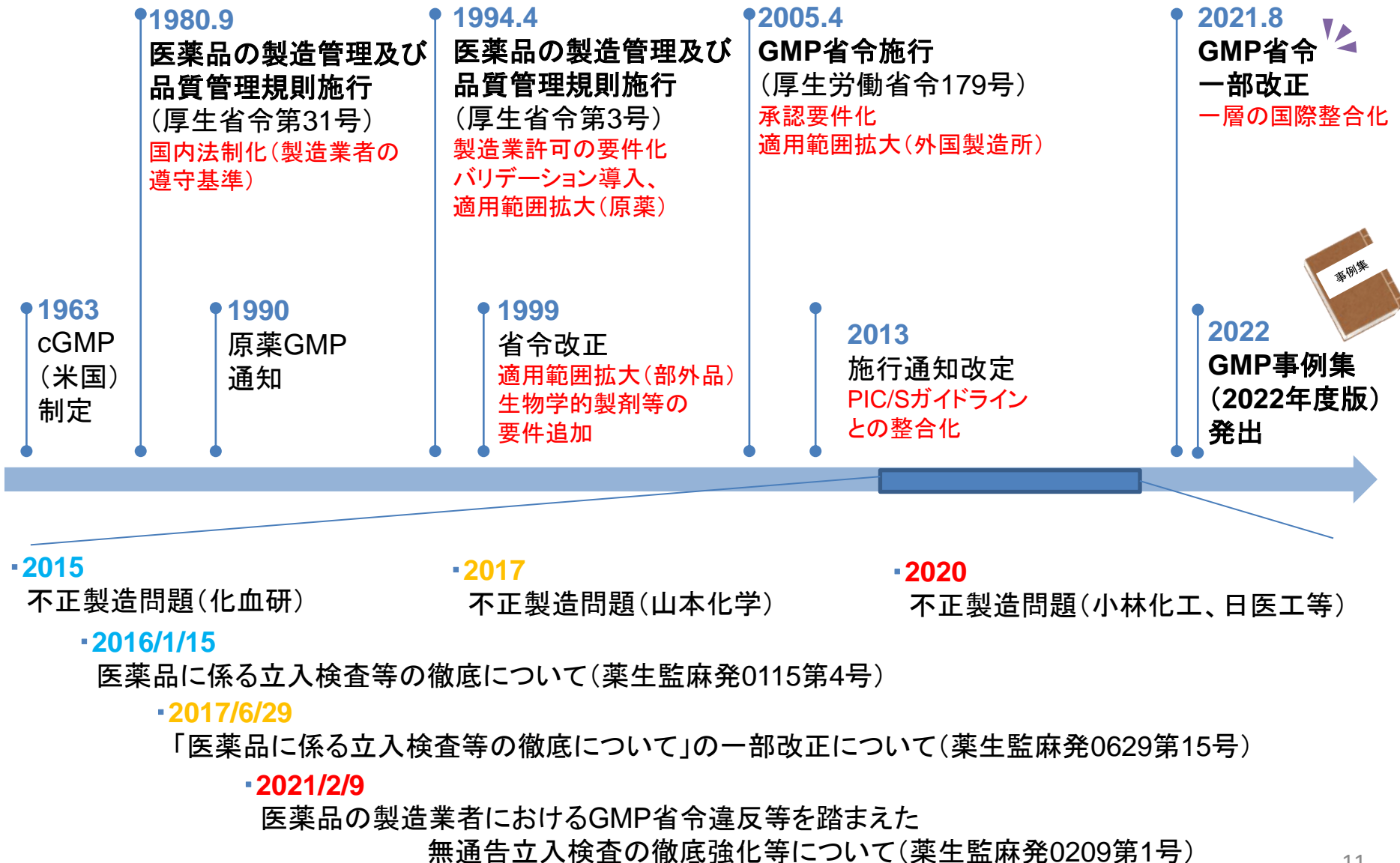
- 平成25年12月19日発出
- PIC/Sガイドラインとの整合を図る目的で平成25年8月30日付で改正されたGMP省令施行通知を踏まえ改定(品質リスクマネジメント、製品品質の照査、安定性モニタリングに関する事例の追加等)

## 2022年版

- 令和4年4月28日発出
- 令和3年8月1日施行の改正GMP省令を踏まえ改定
- PQS等の省令改正関連事例に関するQ&Aの新設に加え、既存のQ&Aについても一部見直し(代替試験関連、標準的仕込み量関連等)

- ◆ GMP事例集は1982年に初版が制定されて以降、改定が繰り返され現在に至る
- ◆ 改定に伴い旧版は廃止されるものの、省令等において考え方が変わらない限り、**基本的には既存のQ&Aも継続して掲載される**

# 不正製造事案の発生と無通告査察の強化



# 承認書と製造実態の整合性の確認(その1)

「医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検の実施について」  
(平成28年(2016年)1月19日 薬生審査発0119第1号)



平成28年6月1日

報道関係者 各位

## 医薬品の製造販売承認書と製造実態に関する一斉点検の結果

一般財団法人化学及血清療法研究所の事案を契機として、厚生労働大臣による承認を得た全医薬品（32,466品目）について、平成28年1月19日付けで医薬品の製造販売承認書どおり製造されているか一斉点検を指示し、医薬品製造販売業者（646社）が点検を実施しました。

その結果、医薬品の品質、安全性に影響を与えるような、事前承認が必要な相違はありませんでした。  
しかし、事後届出（軽微変更届出）が必要な相違は479社22,297品目（全品目の69%）にありました。

※現在判明している内訳は以下のとおり。

相違の内訳	誤記	情報更新遅延	代替試験法
品目数	19,307	5,288	6,311

1品目のなかで複数の種類の相違を含むものがある。

- ・誤記………製造実態には変更はなく、承認書への記載時に誤った記載を行ったもの。
- ・情報更新遅延…原料の仕入れ先の変更及び医薬品の製造委託先の名称変更について、承認書への記載更新を遅延したもの。
- ・代替試験法……日本薬局方<sup>(注)</sup>で認められている試験方法へ変更していたもの。

(注) 厚生労働大臣が定める医薬品の規格基準書

# 承認書と製造実態の整合性の確認(その2)

「医療用医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検後の手続きについて」(抄)

(令和4年(2022年)4月1日 薬生審発0401第16号)



## 1 医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請の対象の場合

- (1) 点検の結果、(中略)、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれがあると判断したものについては、(中略)点検が終了した製品から速やかに医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこと。

## 2 記載整備届出の対象の場合

- (1) 点検の結果、(中略)、一部変更承認申請を要する事項が無いと判断したものについては、当該製品の承認ごとに記載整備届出書を点検が終了した製品から速やかに提出すること。

## 5 その他

### (2) 原薬等登録原簿に関する留意点

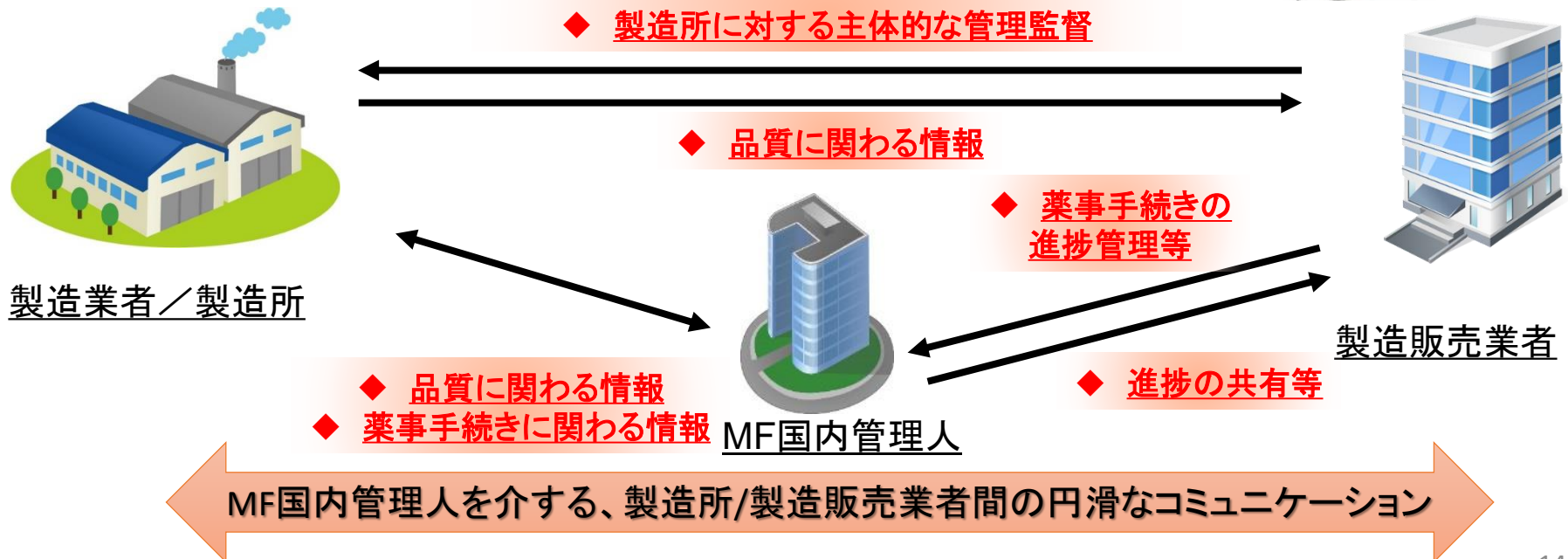
点検通知に基づく点検の結果、承認申請書に引用されている原薬等登録原簿(以下「MF」という。)の相違が判明した場合においても、上記1及び2の考え方に従って手続きを行うこととする。

その際、製造販売業者は、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請書及び記載整備届出書の備考欄に「MF(MF登録番号: \*\*\*MF\*\*\*\*\*)の記載内容の変更有」と記載をし、MFを登録した者は、MFの変更手続きにおいてはその変更箇所を下線を付しておくこと。

# 製造販売業者 (MF 管理人) ・ 製造業者間の連携

## ◆ 取決めに基づいた連絡・連携の実施

- 品質に影響するおそれのある事案の発見・情報入手
  - ✓ 安定性モニタリング結果の異常値【省令第11条の2】
  - ✓ 重大な逸脱【省令第15条】
  - ✓ 品質・承認書に影響のある変更【省令第14条】
  - ✓ 品質情報【省令第16条】





# 製造販売業者・製造業者における法令遵守体制の整備

- 製造販売業者・製造業者の法令遵守に責任を有する者を明確にするため、薬事に関する業務に責任を有する役員（責任役員）を法律上位置づけ、許可申請書に記載する（※）こととする。

（※）現行法においては、「業務を行う役員」が欠格事由に該当しないことについて、許可申請書に記載することを求めている。

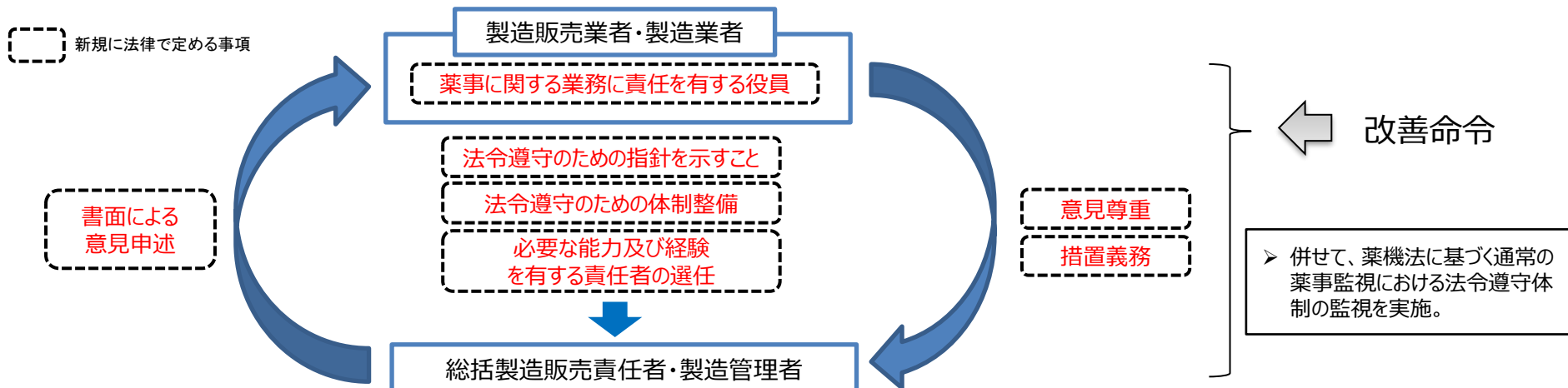
- 製造販売業者・製造業者の遵守事項として、以下を規定する。

- 従業者に対して法令遵守のための指針を示すこと
- 法令遵守上の問題点を把握し解決のための措置を行うことができる体制を含めた、法令遵守のための体制（※）を整備すること

（※）法令を遵守して業務を行うための社内規程の整備や教育訓練等について規定する予定

## →上記の法令遵守のための体制整備に係る改善命令

- 許可業者の業務が法令を遵守して適正に行われるために、必要な能力及び経験を有する総括製造販売責任者・製造管理者を選任すること
  - 総括製造販売責任者・製造管理者により述べられた意見を尊重し、法令遵守のために措置を講じる必要があるときは、当該措置を講じること
- 総括製造販売責任者・製造管理者による、製造販売業者・製造業者に対する意見申述義務を法律上規定する。



※医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器、体外診断用医薬品及び再生医療等製品の製造販売業者及び製造業者について、同様の改正を行う。

（令和2年12月25日日本製薬団体連合会における監視指導・麻薬対策課の説明資料より）

# 責任役員への期待

## 医薬品製造販売業者及び医薬品製造業者に対する調査への責任 役員の同席について

(令和4年4月28日薬生監麻発0428第8号/薬生安発0428第2号)

### ◆ 責任役員に対し、以下の対応を依頼

- 当局が実施する調査(GQP/GVP/GMP)への同席(※)(可能な限り)  
(※)部分的な同席・オンラインによる同席も可
- 調査の実施状況・結果の適切な把握(同席しない場合も)
- 法令遵守のための指針の策定、必要な人員の確保及び配置、業務のモニタリング体制、その他各省令を遵守して業務を行う体制の整備に関する取り組みの主導(常日頃から)
- 上記の実施状況に関する当局に対する調査時の説明(必要に応じて)

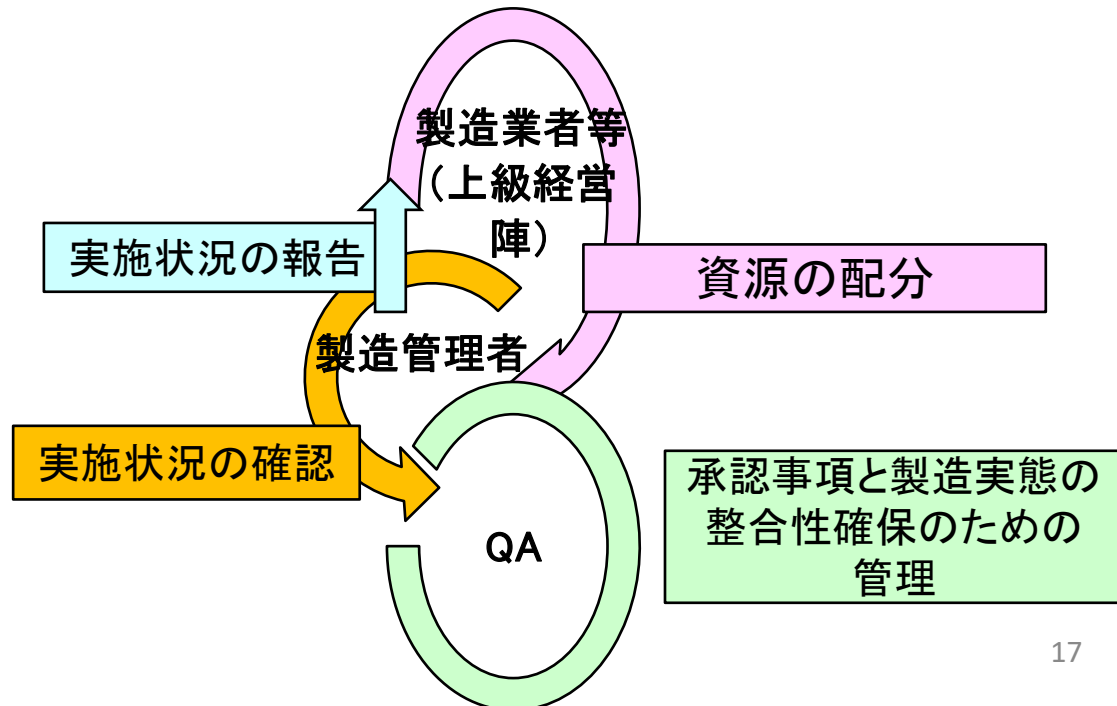
# 承認事項の遵守（第3条の2）

## 承認事項の遵守のための業務

- ✓ 製造業者等は、製造開始（技術移転、PV）から日々のGMP業務（変更、逸脱など）における業務を通じて、製造実態が承認事項と相違しないよう管理することが求められる。
- ✓ 製造管理者が、QAに管理させる業務として位置づけ（第5条）。
- ✓ 製造管理者は、そのために必要な資源を製造業者等（上級経営陣）に求める。
- ✓ 製造業者等（上級経営陣）は、この業務が適切に行われるよう必要な資源を配分する（第5条）。

### 【関連する条文】

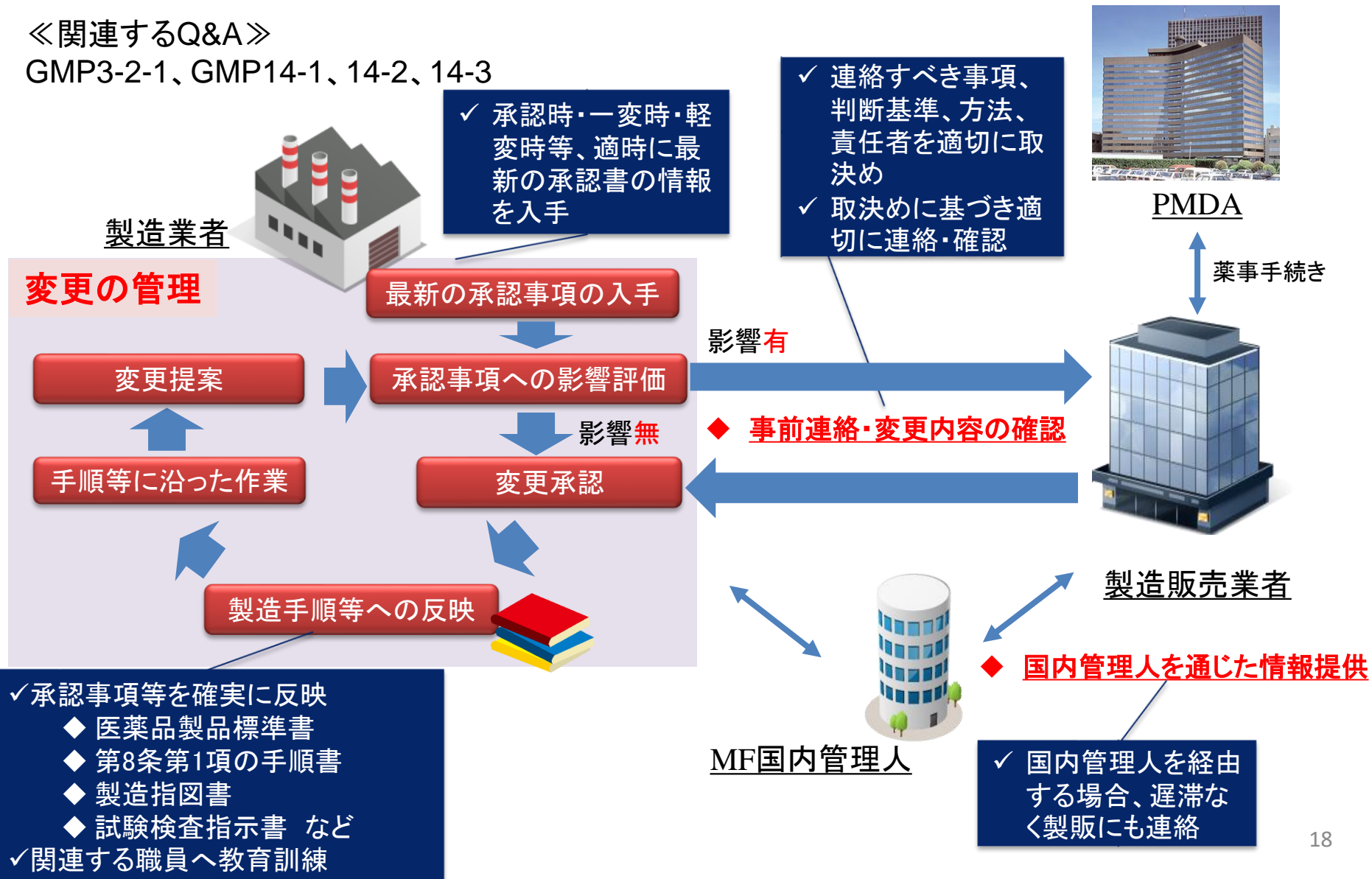
- ・ 第5条 製造管理者
- ・ 第13条 バリデーション
- ・ 第14条 変更の管理
- ・ 第15条 逸脱の管理 等



# 承認事項の遵守のための仕組み

《関連するQ&A》

GMP3-2-1、GMP14-1、14-2、14-3



# 指摘事例(承認事項の遵守関係)

- 原薬等登録原簿(以下、MF)の管理と実態に以下の相違が認められた。  
製造所において最新のMFの情報を適切に管理・把握していなかった。
  - 1) 定量法及び純度試験で使用するHPLCのカラムの内径がMFと異なっていた。
  - 2) 重金属の試験法がMFの情報と異なっていた。
- 精製水の規格の変更について、事前にMF国内管理人へ連絡しておらず、MFと実態との間に相違が生じていた。事前に薬事部門から変更の許可を得る手順としていたが、変更管理の記録上、薬事担当者の入力欄にはN/Aと記載されており、薬事部門からの変更の許可を得たことを示す記録はなかった。
- 原薬のリテスト期間を24か月間から36か月間に変更していたが、MFに反映されていなかった。変更管理の手順では、薬事手続き完了後に変更を完結する手順となっていたが、当該手順を遵守していなかった。



Check  
Point

- 製造所においても、当該製造所に係る**最新の承認事項を適切に把握・入手**しておく必要がある
- 承認事項の遵守にあたっては、承認事項に影響する変更を行う際の手順等を適切に規定する他、それを**実効的に機能する体制を構築**する必要がある

# PMDAによる新たな対応

## ① 対話・相談

- (1) GMPラウンドテーブルの開催（PMDA主催）
- (2) 実地相談（医薬品革新的製造技術相談）の拡充

## ② 広報・リスクマネジメント

- (1) 指摘事項の公表（PMDA HP上）
- (2) 関連製販業者への指摘事項の連絡
- (3) 日本版Warning Letter制度の検討

## ③ 監視・調査

- (1) 無通告の通常調査の強化
- (2) 調査日数、調査手法等の見直し

品質  
向上

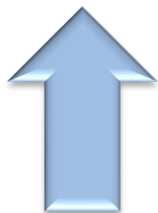


# GMPラウンドテーブル会議の開催

- ◆ 医薬品等の品質確保に向けた関係者間の課題解決・意見交換の場として、令和4年度より、「GMP ラウンドテーブル会議\*」を開催（主催:PMDA）
- ◆ 製薬企業、規制当局、アカデミアの三者の参加により、GMP/GCTPに関する  
①課題抽出、②解決策の検討、③コミュニケーションの醸成による制度の浸透を図る

第一回:11月2日  
開催予定

\*新型コロナウイルス感染拡大を受け、  
9月2日の開催は延期



\* ラウンドテーブル会議:

立場、役職等の異なる数名が円卓を囲み、上下関係や立場を気にせず、自由に意見交換を行う形式の会議のこと。



## 〔課題〕

- 近年、後発医薬品製造業者を中心に、GMP省令違反等による業務停止処分と同時に、医薬品の安定供給に影響を及ぼす事案が相次いでおり、GMP等の適切な理解・運用の浸透や、品質管理上の課題の把握・解決を図る必要
- 個々の製造業者のGMP等の製造管理・品質管理に関する課題に関するコミュニケーションの機会は、これまで、GMP調査の場面等に限定されており、GMP基準等への適合性の確認に調査リソースを集約せざるを得ない状況

# 指摘事項の公表 ～GMP ATTN!～



- ◆ 各製造所における品質向上のための自主的な改善
- ◆ 製造販売業者による管理監督の強化
- ◆ PMDAによる調査業務の透明性・予見可能性の向上



PMDA  
HP

GMP ATTN!  
PMDA

〔新着情報〕

- (1) 4月 Orange Letterの発出・・・
- (2) .....



これまで・・・

- ◆ GMP調査における指摘事項については、調査対象施設にのみ交付
- ◆ 指摘事項は講演会等で紹介しているが、自らの製造所以外のGMPの状況を知らない場合も多い

指摘事項を積極的・定期的に公表し、製造所の  
品質向上の機会とする

# GMP指摘事例速報

## オレンジレター

## ORANGE Letter

(Observed Regulatory Attention /  
Notification of GMP Elements)

2022.4.28 (No.1)

2022.5.31 (No.2)

2022.7. 4 (No.3)

2022.9.21 (No.4)

<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0011.html>



## pmda GMP指摘事例速報

< ORANGE\* Letter >

(独)医薬品医療機器総合機構

\* Observed Regulatory Attention / Notification of GMP Elements



### 医薬品の原料が適正であることの確認の重要性について

《関連するGMP省令\*\*条項：第十条第五号》

\*\* GMP省令：医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令  
(平成16年12月24日 厚生労働省令第179号)

#### 指摘事例

原料の受入時に供給元の確認を行わなかった事例

##### <背景>

- ◆ GMP省令では、原料について、ロットごとに適正である旨を確認し、その結果に関する記録を作成することを要求。
- ◆ 当該製造所の手順では、原料の受入時に、容器に貼付されたラベルにより、供給元のメーカー名を確認し、その記録を残すことを規定。

試験成績書のメーカー名で確認できるから、いいかな…

##### <確認された事例>

- ◆ 原料Aの容器に貼付されたラベルには、メーカー名が未記載。しかし、受入記録では、容器に貼付されたラベルにより、メーカー名を確認したように記録。
- ◆ 実際には、受入担当者は容器に貼付されたラベルを直接確認せず、原料Aの試験成績書により、メーカー名を確認。

メーカー名??

##### <問題点・リスク>

- ◆ 容器に貼付されたラベルの確認を怠った場合、本来入荷すべき原料と異なる原料が入荷されたとしても、検知できないリスクが存在。
- ◆ 本来入荷すべき原料と異なる原料を使用した場合、当該原料を使用した製品の品質に、重大な影響を及ぼす危険性が存在。

(国内/原薬製造所)

#### Check Point



- 手順どおりにラベルの確認、記録を行っているか(行っていない場合、原因調査、適切な改善、影響評価が必要)
- 作業者は、自らが行っている業務の意味(ラベルの確認を徹底する意味)を理解しているか
- 製造所全体に、手順を遵守する意識(コンプライアンス)が浸透しているか

#### あなたの、その一つの“カクニン”が、品質を創る!!

- ✓ 近年、原料の取り違えにより、経口抗真菌剤に睡眠導入剤が混入し、服用した患者が死亡する事案が発生。
- ✓ 原料の取り違えのリスク低減のため、原料の受入～製造工程での仕込みまでの間、複数部署によるラベルの確認等を経ることが必要。一方、ラベルの表示内容や入荷した原料がそもそも適正でなければ、こうしたリスク低減策はその意義を喪失。
- ✓ 従って、原料の受入れ時に、ラベルの表示内容を徹底して確認することは極めて重要であり、原料の取り違え防止のための基本中の基本!

原料の受入



倉庫からの払い出し



製造部門による受入



製造工程での仕込み



# GMP教育支援課の設置



- ◆ 都道府県職員等へのGMP教育支援
- ◆ 製造不正事案の防止、GMP管理体制の強化



## 【現行】 <3課体制>

### 企画管理課

- ・ 品質管理部の業務に係る企画・立案 等

### 品質管理第一課

- ・ 医薬品（血液製剤、ワクチン、その他バイオ医薬品）及び再生医療等製品のGMP/GCTP 調査
- ・ 上記に係る相談 等

### 品質管理第二課

- ・ 医薬品（化学合成医薬品）のGMP 調査
- ・ 上記に係る相談 等

○ 後発医薬品メーカーにおいて、製造工程中の原料混入・健康被害事例が発生。その後複数企業において、GMP違反等が報告され、医薬品の安定供給にも影響

- (1)都道府県GMP調査  
当局への支援 と、
- (2)製薬業界の品質保証の意識向上 を図る必要

## 【改編後】 <4課体制>

### 企画管理課

### 品質管理第一課

### 品質管理第二課

### GMP教育支援課

- ・ 教育支援に関する企画・立案
- ・ 教育支援プログラムの策定、実施
- ・ 海外GMP当局に関する情報収集 等

# (参考) GMP管理体制強化等事業 支援メニュー

## 【1】 実地調査の支援

### 1. PMDA調査への参加

- ・ 県調査員がPMDA実地調査に参加

### 2. 合同調査の実施

- ・ 県、PMDA調査員が合同調査を実施

### 3. 都道府県調査へのPMDA調査員派遣

- ・ PMDA調査員が県の調査に参加

## 【2】 PMDAの 研修資料等の提供

### 1. GMP導入研修

- ・ 薬機法、GMP省令、PIC/S、調査概論等

### 2. GMP技術研修

- ・ 原薬、無菌、非無菌等

### 3. PMDA専門教育 (3～4回/年実施)

### 4. 教育マテリアル

- ・ 動画・音声付スライド・スライド
- ・ 調査方針の作成方法指摘事項の分類検討方法、ガイドライン解説等
- ・ 自習後、質問受付、Webにて回答

## 【3】 講習会等

### 1. BCRET

### 2. 製薬工場の設備見学

### 3. 外部講師による講義

### 4. 無菌操作施設の実技

### 5. 講習会

### 6. 国立保健医療科学院 研修(和光研修)

## 【4】 講師派遣・相談支援

### 1. 県・ブロック主催の講習会・模擬査察への講師派遣

### 2. 調査における疑義事項の相談窓口の設置

- ・ 調査等で認められた具体的事例の考察、県・PMDAの意見交換(ウェブ会議等)を通じて解決を図る
- ・ 調査で相談を受けた疑義事例共有・解説

## 1. 近年の品質問題と信頼回復に向けた取組み

- ① 近年の品質問題
- ② 信頼回復に向けた厚生労働省・PMDAの取組み

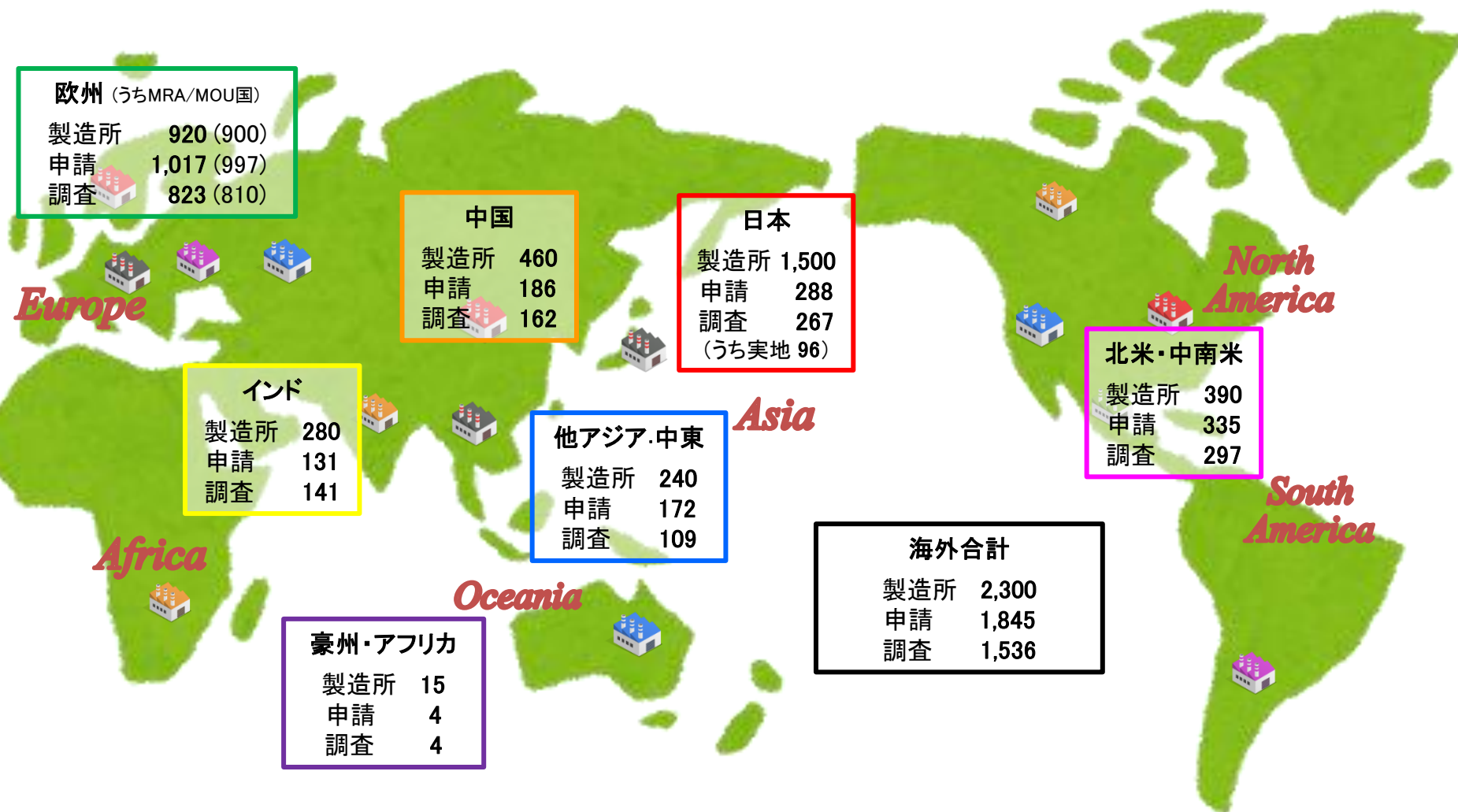
## 2. 医薬品供給の現状

- ① 世界の医薬品供給網とGMP調査の実施状況
- ② 区分適合性調査（基準確認証）制度の導入



## 3. 産業界への期待



# 世界の医薬品製造所数とGMP調査実績（2021年度）



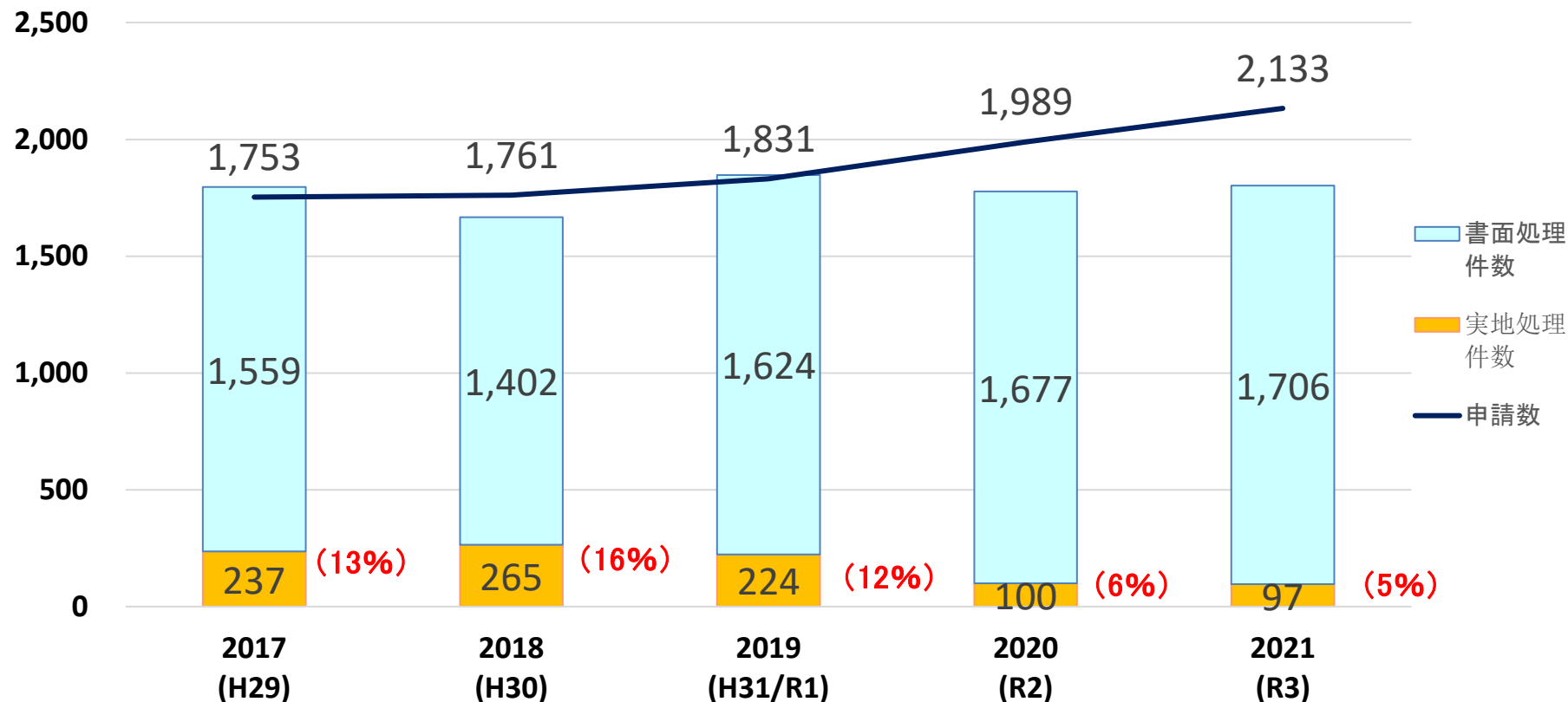
※ 申請数と調査数は、それぞれ2021年度の実績で集計。  
標準的事務処理期間(約半年)の関係で、調査数は、申請数の内数とはならない。

		国内製造所	海外製造所
医薬品等	新医薬品* 生物学的製剤 放射性医薬品 等	PMDA	 PMDA
	その他の医薬品 医薬部外品	 都道府県	
再生医療等製品		PMDA	

\*初回定期調査を受けたものを除く。

# GMP調査申請数の推移と調査件数

〔2017～2021年〕



【再生医療等製品】					
年 度	2017 (H29)	2018 (H30)	2019 (H31/R1)	2020 (R2)	2021 (R3)
申請数(件)	0	31	11	29	40
処理件数(件)	1	18	13	28	31
書面	1	13	7	22	24
実地	0	5	6	6	7
実地比率(%)	0%	28%	46%	21%	22%
取下件数(件)	0	0	1	0	1

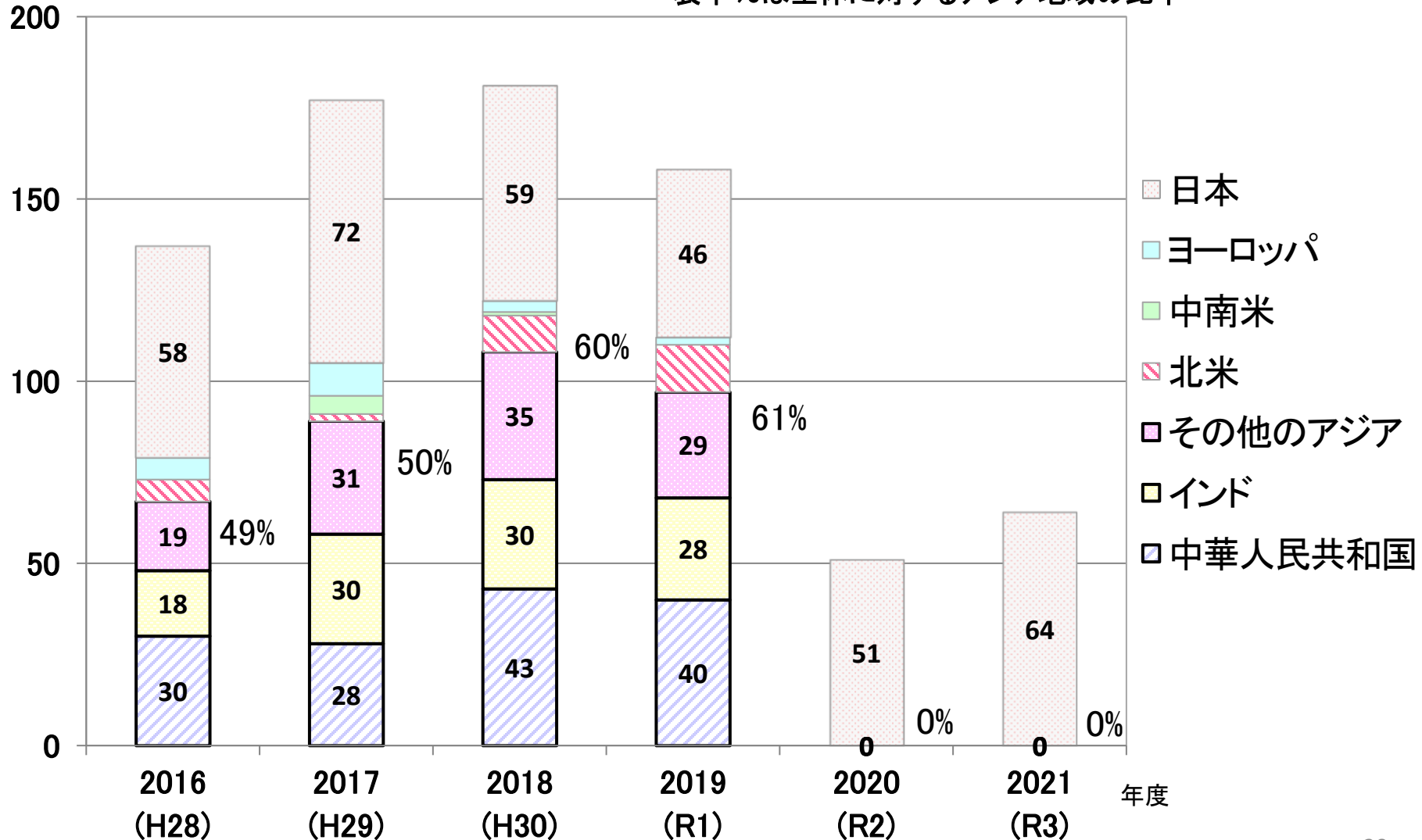
令和2・3年度は、新型コロナウイルス感染症のため、実地調査実施率が、約半数まで低下

# GMP調査/実地調査件数（国内・海外）

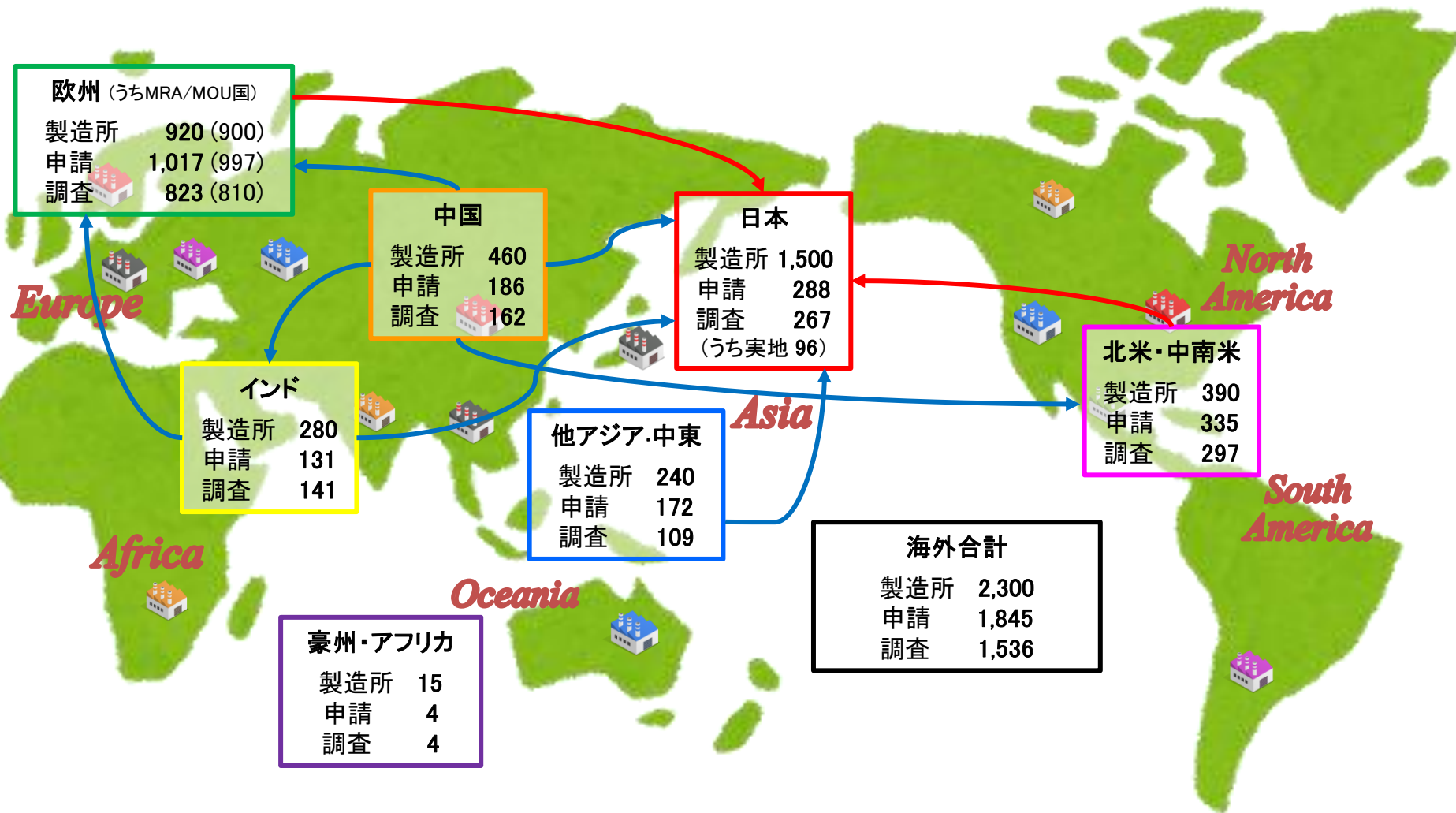
## 地域別年次推移(2016年-2021年度)

件数

表中%は全体に対するアジア地域の比率



# 世界の医薬品製造所数とGMP調査実績（2021年度）



※ 申請数と調査数は、それぞれ2021年度の実績で集計。  
標準的事務処理期間（約半年）の関係で、調査数は、申請数の内数とはならない。

→ 原薬の動き  
→ 製剤の動き

## 1. 近年の品質問題と信頼回復に向けた取組み

- ① 近年の品質問題
- ② 信頼回復に向けた厚生労働省・PMDAの取組み

## 2. 医薬品供給の現状

- ① 世界の医薬品供給網とGMP調査の実施状況
- ② 区分適合性調査（基準確認証）制度の導入

## 3. 産業界への期待



# 区分適合性調査(基準確認証)

## 〔改正前〕

- 医薬品の承認取得後、製造販売業者は、品目毎に定期的（5年ごと）に、GMP/GCTP調査（定期調査）を受ける必要

## 〔改正後（令和3年8月）〕

- 国際整合の観点から、従来の製造販売業者による申請に加え、製造業者の申請に基づき、製造所ごとにGMP/GCTP調査を受けることが、可能
- 当該製造業者に対して交付された＜基準確認証＞を用いることで、有効期限内（3年）において、同製造所に対する定期調査を省略

### 法改正前後での承認後の定期調査制度の比較

改正前	
定期調査の単位	承認品目ごと
申請者	製造販売業者
頻度	5年ごと



選択可  
----->

改正後	
定期調査の単位	承認品目ごと
申請者	製造販売業者
頻度	5年ごと
定期調査の単位	製造所(製造工程区分)ごと
申請者	製造業者
頻度	3年ごと



# 製造工程の区分①

基準確認証に  
記載する区分



(国内：都道府県調査権限、海外：PMDA調査権限)

## 製造業の無菌許可区分 の製造工程

⑨【3号ハ】

### 無菌操作法

注射剤

点眼剤

点耳剤  
(無菌)

眼軟膏  
剤

透析用剤  
(腹膜透析用剤)

etc

⑧【3号ロ】

### 最終滅菌法

注射剤

点眼剤

点耳剤  
(無菌)

眼軟膏  
剤

透析用剤  
(腹膜透析用剤)

etc...

⑦【3号イ】

無菌原薬

## 製造業の一般許可区分の製造工程

⑬【4号ニ】

### 固形 製剤

錠剤

吸入剤  
(固形)

カプセル  
剤(硬)

点耳剤  
(非無菌;  
固形)

etc...

⑭【4号ホ】

### 半固形 製剤

軟膏剤

クリーム  
剤

ゲル剤

点耳剤  
(非無菌;  
半固形)

etc...

⑮【4号ヘ】

### 液剤

経口液剤

吸入剤  
(液)

カプセル  
剤(軟)  
※内容物によっ  
ては固形、半固  
形の場合あり

etc...

→ 生薬

⑫【4号ハ】

### 生薬関連 製剤

全形生薬

切断生薬

粉末生薬

丸剤

エキス剤

etc...

⑩【4号イ】

原薬(いわゆる化成品)

⑪【4号ロ】

生薬原薬

⑬【5号】 ⑭【6号】

製造業の包装・表示・保管許可区分の製造工程

(新)登録業者に係る製造工程

→ 包装等

製  
剤  
↑  
↓  
原  
薬

# 製造工程の区分②

(PMDA調査権限)

基準確認証に  
記載する区分



医薬品 ← → 再生医療等製品

製造業の**生物**学的製剤等許可区分  
の製造工程

①【1号イ】

特定生物由来製品

②【1号ロ】

国家検定医薬品

③【1号ハ】

その他

④【1号ニ】

包装・表示・保管

製造業の**放射**性  
医薬品許可区分  
の製造工程

⑤【2号イ】

放射性医薬品

⑥【2号ロ】

包装・表示・  
保管

再生医療等製品  
の製造工程

①【1号】

再生医療等製品

②【2号】

包装・表示・  
保管

## 1. 近年の品質問題と信頼回復に向けた取組み

- ① 近年の品質問題
- ② 信頼回復に向けた厚生労働省・PMDAの取組み

## 2. 医薬品供給の現状

- ① 世界の医薬品供給網とGMP調査の実施状況
- ② 区分適合性調査（基準確認証）制度の導入

## 3. 産業界への期待

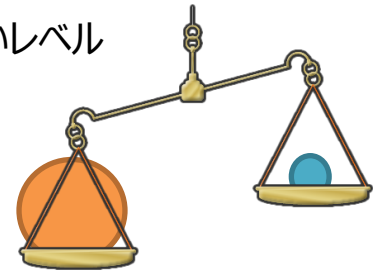
# 品質の確保、信頼性の再構築に向けて

## 〔現状と課題〕

- 回収事例の頻発により、医薬品の安定供給に様々な影響
- 海外からの原料調達、原薬メーカーでの製造管理の徹底、自社のみならず製造委託先（OEM製造）の品質管理の再確認等を含めた品質確保の徹底
- 医薬品の服用による直接・間接的な健康被害事例の発生は、過去に例のないレベル

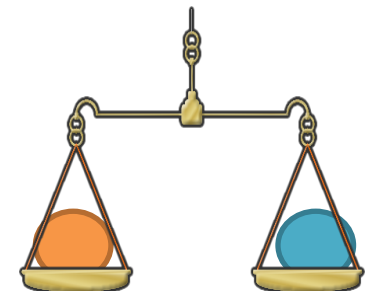


**信頼を失うのは一瞬。  
我が国の医薬品品質に関する信頼の再構築は、これから、  
かつ、膨大な時間が必要**



## 〔今後の取組〕

- 国民に安心して使用してもらえる医薬品の品質確保に向けて、産官一体となった取組みの継続しかない



## 品質問題と安定供給問題

- 小林化工、日医工に端を発する品質問題(安定供給)については、その後も薬機法違反による処分事例が断続的に発生しているものの、業界団体の自主的な取り組みなどにより、一定程度改善の方向
- 令和3年8月、ガバナンス強化のための薬機法改正が施行され、品質確保やその前提となる法令遵守の徹底は、より重要性を増す
- 『医薬品産業エコシステムと医薬安全保障の確立(R3.5自民党政調)』などでも、薬価制度の運用ガバナンス強化とともに、安定供給能力の確保や産業構造の適正化が求められている状況
- 令和4年8月、「医薬品の迅速かつ安定的な供給のための流通・薬価制度に関する有識者検討会」での検討が開始され、我が国における医薬品の開発、流通、新薬～後発医薬品のバランス、薬価の在り方、医療機関等における収益構造など、幅広い論点での議論が開始



## 経営層への期待（品質の価値化）

- 近年の事案では、組織ぐるみの不正製造のケースが散見



- 医薬品の品質は知覚しにくい  
（より厳しく管理するという方向性だけでは、品質文化の醸成は困難）



- 品質確保に向けた、規制当局、事業者間の対話による納得感の獲得  
（並行して、従業員の品質への意識づけを）



- 医薬品が、品質／銘柄で選ばれる時代の到来（品質で価値を高める）



- 品質に関する情報の発信、信頼の獲得をお願いしたい  
（堅牢な製剤開発、QA/QCを含めたキャパシティーに応じた製品導入の徹底）

# ご清聴ありがとうございました

引き続き、ご支援、ご協力の程  
よろしくお願い申し上げます。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
医薬品品質管理部

*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)*

〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル

TEL : 03-3506-9446 FAX : 03-3506-9465

ホームページ : <http://www.pmda.go.jp/>

