

最近の薬事監視行政 GMP話題を中心に

厚生労働省 医薬・生活衛生局
監視指導・麻薬対策課

本日の内容

- 薬事監視指導について
- 法改正について
- GMP省令改正について
- その他

本日の内容

➤ **薬事監視指導について**

➤ 法改正について

➤ GMP省令について

➤

監視指導・麻薬対策課の所掌業務

- 一 不良な医薬品等又は不正な表示のされた医薬品等の取締りに関すること。
- 二 医薬品等の広告に関すること。
- 三 医薬品等の検査及び検定に関すること。
- 四 薬事監視員に関すること。
- 五 薬機法に規定する指定薬物の取締りに関すること。

(以下略)

(厚生労働省組織令第五十四条)

GMP等適用施設数／監視員数

➤ 施設数：

医薬品・医薬部外品	<u>1,890</u>	施設
医療機器・体外診	<u>3,672</u>	施設

➤ 薬事監視員数：4,295 名

➤ GMP等立入調査に従事する人数：456名

(平成30年4月1日現在)

薬事監視業務

- **無承認無許可医薬品等に関する業務**
 - 外部からの情報提供に基づく調査・指導
 - いわゆる健康食品や危険ドラッグの試買調査
 - 広告監視(雑誌、新聞、ちらし、インターネット等) 他
- **不良医薬品等に関する業務**
 - 医薬品等一斉監視指導
 - 不良医薬品等の回収報告処理
 - 外部からの情報提供に基づく調査・指導 他

偽造医薬品対策

国内で近年問題とされてきた偽造医薬品

○ インターネットサイト等を通じて個人が注文し、海外から直接、個人が輸入したもの。

- ・ 国内販売店を介しておらず、薬剤師が関与していない
- ・ 注文を受けたインターネットサイトも販売業許可等を受けていない
- ・ 外観が国内品とは明らかに異なる

<ED (勃起不全) 治療薬>



↑ 表示とは異なる成分 (シルデナフィル) を検出 (国内承認品はPTP包装)



↑ 本来の有効成分とは異なる成分 (シルデナフィル) を検出 (国内承認品はPTP包装)

<痩身用医薬品>



↑ 表示成分は非検出 (当該成分は国内未承認)

偽造医薬品に対するこれまでの取組

インターネットの普及により、インターネットを通じた通信販売が拡大し、
無許可のインターネットサイトから個人輸入されるリスクが増大



平成23年～ **インターネット販売製品の買上調査**（個人輸入製品等）

⇒ 販売実態の把握、国民への注意喚起

違法な販売サイトについては、レジストラ等にサイト閉鎖を要請

※）国内店舗販売製品については、平成13年より買上調査を実施

平成25年～ **「あやしいヤクブツ連絡ネット」**の設置

⇒ ホームページ等による情報提供、注意喚起

コールセンター等を通じた情報収集、情報提供

平成25年～ 厚生労働省ホームページへの**通報用メールアドレス**の設置

⇒ 通報窓口の一本化、通報の迅速化

平成26年～ **インターネットパトロール事業**

⇒ 国内外のインターネット販売サイトに対する能動監視

違反サイトについては、レジストラ等にサイト閉鎖を要請（国内事業者は都道府県等が指導）



見付け出す、流通させない、使わせない

※）レジストラ：インターネット上の住所にあたるドメイン名（xxxxx.com など）の登録を行う事業者

インターネット販売製品の買上調査

【概要】

- 海外で流通している医薬品について、インターネット上の個人輸入代行サイト等で販売されていた製品を購入し、国立医薬品食品衛生研究所で分析を実施。

※) この他に危険ドラッグ、いわゆる健康食品についても調査

【結果】

- 平成23年度～27年度に海外医薬品と称する製品86製品を買い上げ、24製品から**標榜と異なる医薬品成分が検出され、偽造医薬品**であることが判明※

- ・ 「シアリス／50mg」と称する製品から「シルデナフィル41mg」を検出
- ・ 「シアリス20mg」と称する製品から「シルデナフィル20mg,タダラフィル10mg」を検出
- ・ 「レビトラ20mg」と称する製品から「シルデナフィル52mg,タダラフィル19mg」を検出
- ・ 「レビトラ(levitra)20mg」と称する製品から「タダラフィル12mg,アバナフィル17mg」を検出 等

※) 真正品の「シアリス」はタダラフィルを含有。真正品の「レビトラ」はバルデナフィルを含有。

【監視・取締等の対応】

- 医薬品成分等が検出された製品・偽造医薬品の販売サイト（所在地が国外）に対しては、警告メールの送信や、対応するレジストラへの削除要請などを行い、製品の販売及び広告が中止されるよう、指導・取締りを実施。

インターネット販売製品の買上調査



「シアリス／50mg」



「シアリス20mg」



「レビトラ20mg」



「レビトラ(levitra)20mg」

- ・ 「シアリス／50mg」と称する製品から「シルデナフィル41mg」を検出
- ・ 「シアリス20mg」と称する製品から「シルデナフィル20mg, タダラフィル10mg」を検出
- ・ 「レビトラ20mg」と称する製品から「シルデナフィル52mg, タダラフィル19mg」を検出
- ・ 「レビトラ(levitra)20mg」と称する製品から「タダラフィル12mg, アバナフィル17mg」を検出

※) 真正品の「シアリス」はタダラフィルを含有。真正品の「レビトラ」はバルデナフィルを含有。

ハ一ボ二一配合錠偽造品流通事案

ハーボニー配合錠偽造品流通事案の概要

- 平成29年1月、C型肝炎治療薬「ハーボニー配合錠」の偽造品が流通し、奈良県内の薬局から調剤された事案が発覚
- 当該薬局経営事業者から偽造品5ボトル、東京都内の卸売販売業者において10ボトルが発見された
- 偽造品が調剤された患者は異状に気づいたため、服用していない

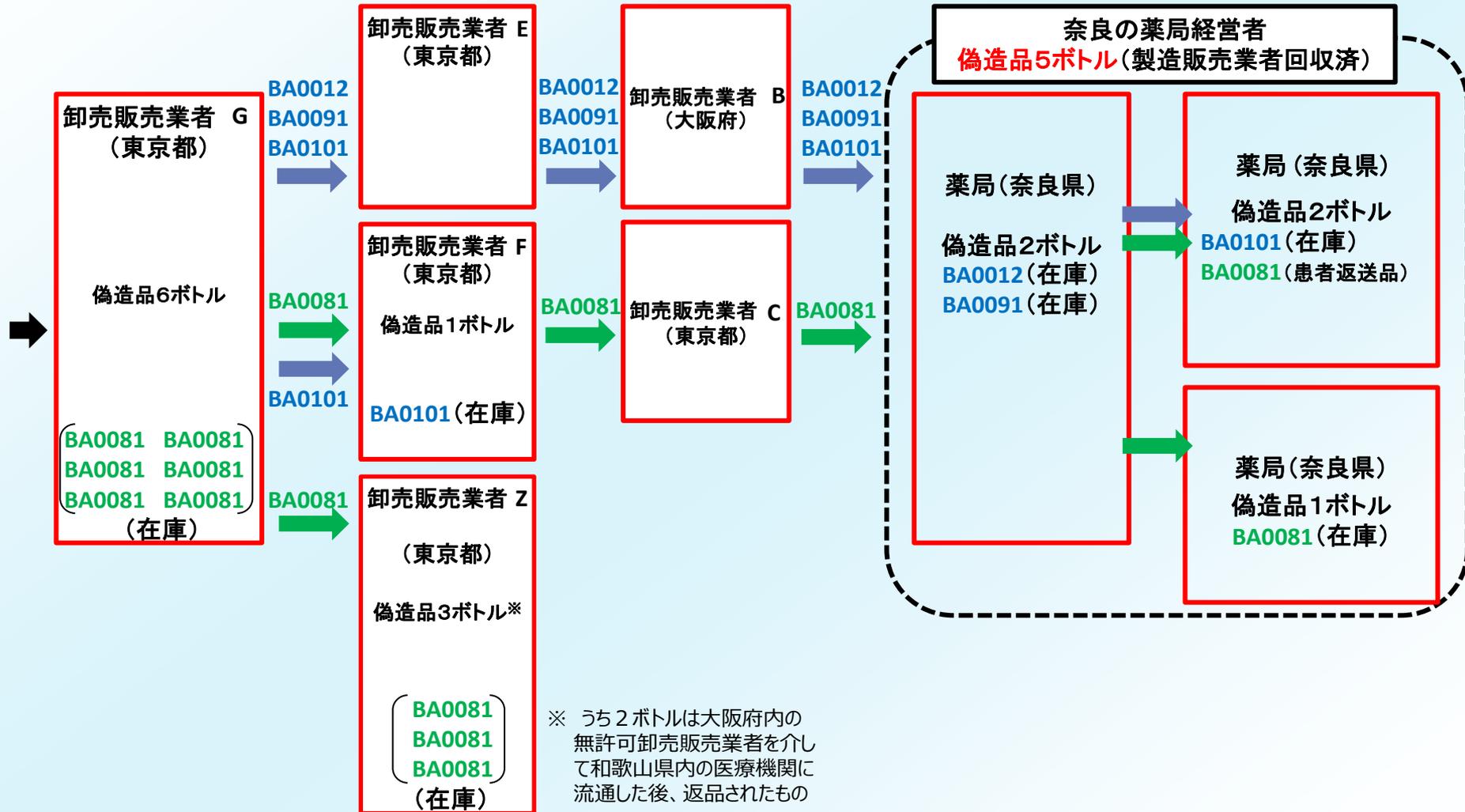
○ ハーボニー配合錠の真正品



○ 奈良県内の薬局チェーンで見つかったハーボニー配合錠の偽造品



ハ一ボ二一配合錠偽造品流通事案の概要



偽造品の分析結果

奈良県内発見事例 1 (ロット番号：BA0081) × 2本



ハーボニー配合錠の形状とは異なる、まだら模様の薄い黄色の錠剤28錠が混入したボトル。

検出化合物：複数のビタミン類
→ 複数のビタミン類を含有する錠剤と推定

奈良県内発見事例 2 (ロット番号：BA0101)



ソバルディ錠と外観が類似する21錠と薄い紫色の錠剤29錠が混入したボトル。

・ソバルディ錠と外観が類似する錠剤

検出化合物：ソホスブビル (ソバルディ錠の有効成分)
→ 「ソバルディ錠400mg」と推定

・薄い紫色の錠剤

検出化合物：アルビフロリン、ペオニフロリン (シャクヤク成分)、リクイリチン、グリチルリチン (カンゾウ成分)、エフェドリン、プソイドエフェドリン (マオウ成分)、シザンドリン、ゴモシンA (ゴモシ成分)、アサリニン (サイシン成分)、ケイ化酸
→ 鼻炎、感冒などの時に服用する漢方製剤と推定¹⁵

偽造品の分析結果

奈良県内発見事例 3 (ロット番号 : BA0091)



ソバルディ錠と外観が類似する錠剤28錠が混入したボトル。

検出化合物 : ソホスブビル (ソバルディ錠の有効成分)
→ 「ソバルディ錠400mg」と推定

奈良県内発見事例 4 (ロット番号 : BA0012)



ハーボニー配合錠と外観が類似する錠剤20錠とソバルディ錠と外観が類似する錠剤8錠が混入したボトル。

・ **ハーボニー錠と外観が類似する錠剤**

検出化合物 : ソホスブビル、レジパスビル
(ハーボニー配合錠の有効成分)

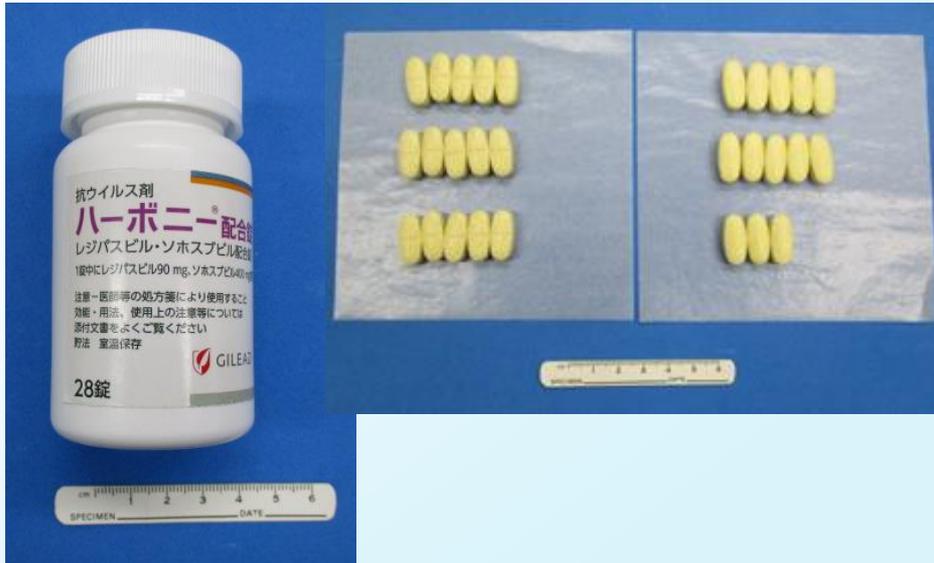
→ 「ハーボニー配合錠」と推定

・ **ソバルディ錠と外観が類似する錠剤**

検出化合物 : ソホスブビル (ソバルディ錠の有効成分)
→ 「ソバルディ錠400mg」と推定

偽造品の分析結果

東京都内発見事例 1 (ロット番号: BA0081)



ハーボニー配合錠の形状とは異なる、まだら模様の薄い黄色の錠剤28錠が混入したボトル。

検出化合物：複数のビタミン類
→「複数のビタミン類を含有する錠剤」と推定

ハーボニー配合錠偽造品流通事案の初動対応

(1) 偽造品流通ルートへの調査

- ◆ 奈良県、東京都等が立入調査を開始し、購入伝票等の証拠を収去。これらの証拠書類を元に、偽造品の流通ルートをほぼ確定。

(2) 偽造品の迅速な確保・公表による拡散防止

- ◆ 奈良県の薬局で発見された偽造品5ボトルは、製造販売業者が直ちに確保。その後、東京都の流通ルートの調査において、卸売販売業者から偽造品10ボトルを確保。これに併せ、偽造品の公表と医療機関等への通知を行い、偽造品のさらなる流通を阻止。

(3) 患者の健康安全の早急な確認

- ◆ 奈良の薬局経営者の全59店舗から昨年5月※以降にハーボニーを受け取り服用した62人全員に対して、奈良県等が直接患者等に連絡を取って確認を行ったところ、偽造薬を服用した患者はいないことを確認。

※ 製造販売業者と取引のある卸売販売業者以外から、奈良県の事業者が購入を開始した時期

(4) 再発防止のための通知の発出

- ◆ 2月16日に、都道府県等を通じ、卸売販売業者及び薬局に対して、医薬品の譲渡人の本人確認、医薬品の容器包装の確認等を行うことを求める通知を発出。

(5) 行政処分の実施

- ◆ 偽造品を取り扱ったすべての卸売販売業者及び薬局に対して、改善措置命令を実施。奈良の薬局経営者の薬局2店舗に対し、業務停止命令と管理薬剤師の変更命令を実施。

医療用医薬品の偽造流通防止のための施策のあり方に関する検討会

1 設置の趣旨

今般、C型肝炎治療薬「ハーボニー配合錠」の偽造品が、許可を有する卸売販売業者や薬局を通じて患者に提供された事案を踏まえ、偽造医薬品の流通を防止する観点から、製造から販売に至る一貫した施策のあり方を検討することを目的とする。

2 主な検討事項

- ・ 薬局や卸売-販売業者が、偽造医薬品を流通させないために遵守すべきルール
- ・ 偽造されにくい医薬品製造のあり方
- ・ 都道府県等による薬局や卸売販売業者に対する監視のあり方 等

3 構成員

◎赤池 昭紀	名古屋大学大学院創薬科学研究科教授	土屋 文人	国際医療福祉大学特任教授
安居院 雄介	(一社)日本チェーンドラッグストア協会	長坂 良治	(一社)日本製薬工業協会
→横田 敏		羽鳥 裕	(公社)日本医師会 常任理事
一條 宏	(一社)日本医薬品卸売業連合会	花井 十伍	特定非営利活動法人ネットワーク医療と人権
奥田 晴宏	国立医薬品食品衛生研究所副所長	原 靖明	(一社)日本保険薬局協会
木村 和子	金沢大学医薬保健研究域薬学系 国際保健薬学教授	→杉本 年光	
河野 安昭	東京都福祉保健局健康安全部 薬事監視担当課長	○三村 優美子	青山学院大学経営学部教授
杉山 茂夫	(公社)日本歯科医師会 常務理事	森 昌平	(公社)日本薬剤師会 副会長
田島 優子	さわやか法律事務所		(◎座長、○座長代理。五十音順・敬称略)

中間とりまとめを踏まえた対応

- 薬局開設者、卸売販売業者等が遵守すべき事項について、以下のとおり、医薬品医療機器法施行規則等の改正を行った。

1. 内容(ポイント)

- (1) 薬局開設者等に課される医薬品の譲受・譲渡時の記録事項として相手方の身元確認の方法、ロット番号、使用の期限等を追加する。
- (2) 同一の薬局開設者等が開設する複数の薬局間における医薬品の譲受・譲渡に係る取引について、業許可を受けた場所ごとに、取引に係る記録（品名、数量、ロット番号、使用の期限等）及びその保存を行うことを明確化する。
- (3) 製造販売業者により医薬品に施された封を開封して販売・授与する場合（調剤の場合を除く。）について、開封した者（薬局等）を明確にするため、その名称、住所等の表示を新たに求める。
- (4) 薬局、店舗販売業者の店舗、卸売販売業者の営業所の構造設備の基準として、貯蔵設備を設ける区域が他の区域から明確に区別されていることを追加する。
- (5) 薬局並びに店舗販売業及び卸売販売業の店舗における医薬品等の販売又は授与を行う体制の基準について、医薬品の貯蔵設備を設ける区域へ立ち入ることができる者を特定することを追加する。

2. 公布日及び施行日

(1) 公布日：平成29年10月 5日

(2) 施行期日：平成30年 1月31日

※1(1)及び(2)のうち、ロット番号及び使用の期限は、平成30年7月31日

3. 施行通知

平成29年10月5日（薬生発1005第1号医薬・生活衛生局長通知）を発出

医療用医薬品の偽造品流通防止のための施策のあり方に関する検討会 最終とりまとめ

- 中間とりまとめにおいて積み残した課題を中心に議論を重ね、更なる対策の方向性について最終とりまとめ。

偽造品流通防止に関連して必要となる更なる対策の方向性

1. 流通過程における品質の確保等に向けた取組

- ・ 医薬品の適正流通に関するガイドラインにより、卸売販売業者の自主的な取組を促すべき。

2. 規制の法令上の位置付けのあり方

- ・ 卸売販売業者の業務を行う体制（業務手順書の作成やそれに基づく業務の実施など）を、できるだけ早く許可基準として、位置付けるべき。
- ・ 薬局が、一定の規模で、他の薬局へ医薬品の販売・授与を行う場合には、卸売業務に関する手順書を作成するなど、適切な体制のもと、当該業務を行うべき。
- ・ 薬局開設者・管理薬剤師がその責任・責務等を果たし、適切な対応を取ることができるよう、社内の体制を整備すべき。
(例) 管理薬剤師から薬局開設者へのホットラインの設置、関係法令等に関する研修の実施等

3. 封かん方法等に係る情報共有に向けた取組

- ・ 医薬品の開封の有無等を確認できる方法について、卸売販売業者や薬局などの関係者間で、情報共有を進めるべき。

4. サプライチェーンにおける共通ルールの策定に向けた取組

- ・ 医薬品取引における返品や不働在庫等に係る課題の解決を図るため、返品におけるルール策定等について、更に検討を進めるべき。
- ・ インターネットを通じた流通に対しても、ルールが適正に守られるよう、引き続き、販売の監視を着実に図る。なお、現金問屋対策の実効性の向上を図るため、隠蔽された事実を見つけ出す手法の活用等を図る。

5. 情報システムの整備に向けた取組

- ・ 医療用医薬品へのバーコード表示を、引き続き、進めるべき。
- ・ シリアルナンバーの導入について、技術的な課題、コスト、偽造品防止にあたっての実効性等を踏まえて検討すべき。

最終とりまとめを踏まえた対応

- 医薬品の製造販売業者が留意すべき医薬品の封の取扱い等について、通知を発出した。
(平成30年8月1日付け薬生発0801第1号 医薬・生活衛生局長通知)

内容(ポイント)

1 法第58条に規定する封の取扱いについて

- ・封を開いた後は容易に原状に復することが困難な仕様とすること
- ・封を開かずに接着部や粘着のテープ又はラベルの貼付部等の隙間から容器又は包装の内部に異物を容易に混入させることが困難となるようにすること
- ・汎用的で模造が容易な無地のテープ又はラベルを用いないこと
- ・販売包装単位の外観から容易に判別し、封の状態に疑念がある場合には容易に気づくことができるよう、封や容器又は包装に工夫を施すこと 等

2 法第58条に規定する封の状態を確認する方法の情報共有等について

- 封の偽造や異物の混入を防止する手法のうち、目視等で開封の有無を確認できる方法に関する情報について、製造販売業者等のホームページでの掲載や情報提供資材の配布等により、医薬品の卸売販売業者、医薬品の販売業者、薬局、医療機関の関係者及び消費者との情報共有を図ること

3 法第58条に規定する封や医薬品の容器又は包装の改善に向けた関係者の協働について

- ・医薬品の販売業者、薬局、医療機関等の関係者及び消費者から寄せられる意見等を踏まえた、医薬品の封や容器又は包装の検討、改善
- ・その時点における医薬品の封かん方法等に係る技術水準や偽造品の流通事例等を踏まえて、封や容器又は包装に係る自主的なガイドラインの策定

最終とりまとめを踏まえた対応

- 厚生労働行政推進調査事業において、PIC/SのGDPを踏まえた「医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン」を取りまとめた。（平成30年12月）

目次

緒言

目的

適用範囲

第1章 品質マネジメント

1.1 原則

1.2 品質システム

1.3 外部委託業務の管理

1.4 マネジメントレビュー及びモニタリング

1.5 品質リスクマネジメント

第2章 職員

2.1 原則

2.2 一般

2.3 責任者の任命

2.4 教育訓練

2.5 衛生

第3章 施設及び機器

3.1 原則

3.2 施設

3.3 温度及び環境管理

3.4 機器

3.5 コンピュータ化システム

3.6 適格性評価及びバリデーション

第4章 文書化

4.1 原則

4.2 一般

第5章 業務の実施（オペレーション）

5.1 原則

5.2 仕入先の適格性評価

5.3 販売先の適格性評価

5.4 医薬品の受領

5.5 保管

5.6 使用の期限が過ぎた製品の廃棄

5.7 ピッキング

5.8 供給

第6章 苦情、返品、偽造の疑いのある医薬品及び回収

6.1 原則

6.2 苦情及び品質情報

6.3 返却された医薬品

6.4 偽造医薬品（Falsified medicinal products）

6.5 医薬品の回収

第7章 外部委託業務

7.1 原則

7.2 契約委託者

7.3 契約受託者

第8章 自己点検

8.1 原則

8.2 自己点検

第9章 輸送

9.1 原則

9.2 輸送

9.3 輸送の容器、包装及びラベル表示

9.4 特別な条件が必要とされる製品

用語集

医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン

平成30年12月

平成30年度厚生労働行政推進調査事業
「GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際整合化に関する研究」
分担研究「医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究」
分担研究者 木村 和子

最終とりまとめを踏まえた対応

○ 医薬品の適正流通ガイドライン（抜粋）

緒言

市場出荷後の医薬品の薬局、医薬品販売業者や医療機関などに対する卸売販売は、医薬品の仕入、保管及び供給等の流通経路全般を担う重要な業務である。今日の医薬品の流通経路はますます複雑になり、多くの人々が関与するようになってきた。

医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン（以下：本ガイドライン）は、卸売販売業者及び製造販売業者（以下：卸売販売業者等）の業務を支援し、本ガイドラインを遵守することにより、流通経路の管理が保証され、その結果、医薬品の完全性が保持されるための手法を定めるものである。さらに、偽造医薬品が正規流通経路へ流入するのを防止するための適切な手法を定めるものである。

目的

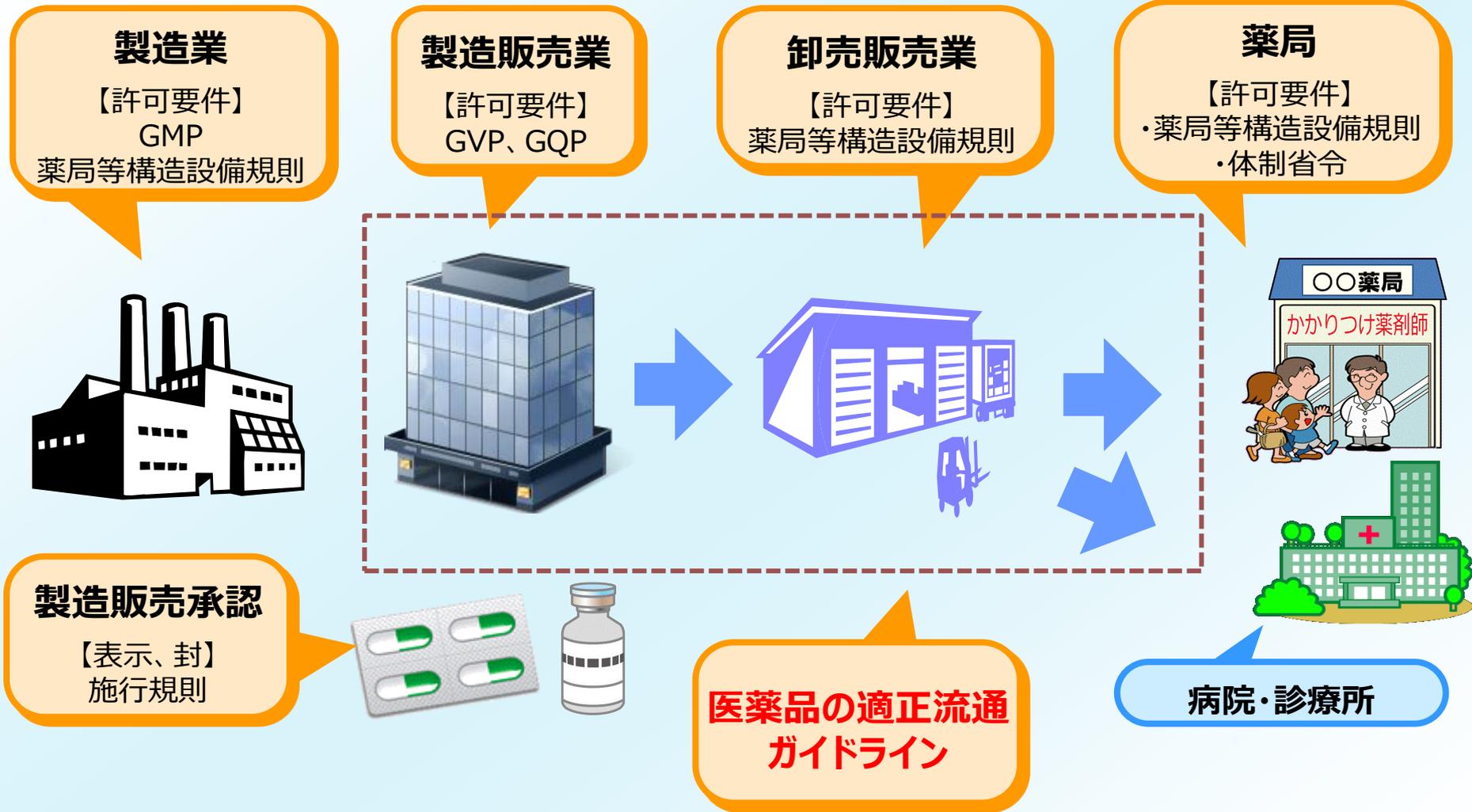
高水準の品質保証の維持と医薬品の流通過程での完全性を保証するため、卸売販売業者等の業務の画一性を推進し、医薬品取引における障害をさらに除くための参考となる手法として、本ガイドラインを作成した。

本ガイドラインは、卸売販売業者等がそれぞれのニーズに合わせた規則を作るための根拠としても利用することを意図している。

適用範囲

本ガイドラインは医薬品の市場出荷後、薬局、医薬品販売業、医療機関に渡るまでの医薬品の仕入、保管及び供給業務に適用する。

最終とりまとめを踏まえた対応



各製造販売業者及び卸売販売業者において、
本ガイドラインに準拠した取組をお願いします。

広告規制

1. 医薬品医療機器法の広告規制条文

(概要)

- **虚偽・誇大広告等の禁止(法第66条)**
 - 医薬品等の名称、製造方法、効能・効果、性能に関する**虚偽・誇大な記事の広告・記述・流布の禁止**。
 - **医師等が保証したと誤解を与えるおそれのある記事の広告・記述・流布の禁止**。
 - **墮胎暗示、わいせつ文書・図画の使用禁止**。
- **特定疾病用医薬品の広告の制限(法第67条)**
 - 使用に当たって、高度な専門性が要求される、**がん、肉腫及び白血病の医薬品の医薬関係者以外の一般人を対象とする広告の制限**。
- **承認前医薬品等の広告の禁止(法第68条)**
 - **承認(又は認証)前の医薬品、医療機器又は再生医療等製品について、その名称、製造方法、効能、効果又は性能に関する広告の禁止**。

2. 医薬品等適正広告基準

平成29年9月29日薬生発0929第4号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知

① 目的:

医薬品等の広告が虚偽、誇大にわたらないようにするとともにその適正化を図ること。

② 広告を行う者の責務:

使用者が当該医薬品等を適正に使用することができるよう、正確な情報の伝達に努めること。

③ 主な基準:

- 医薬品等の品位の保持
- 虚偽、誇大なおそれのある広告の禁止
- 医薬品等の過量消費又は乱用助長を促すおそれのある広告の禁止
- 医療用医薬品等の一般人向け広告の禁止
- 他社製品のひぼう広告の制限
- 医薬関係者等の推せん表現の禁止 等

3. 薬事法における医薬品等の 広告の該当性

(平成10年9月29日医薬監第148号厚生省医薬安全局監視指導課長通知)

- 顧客を誘引する(顧客の購入意欲を昂進させる)意図が明確であること
- 特定医薬品等の商品名が明らかにされていること
- 一般人が認知できる状態であること

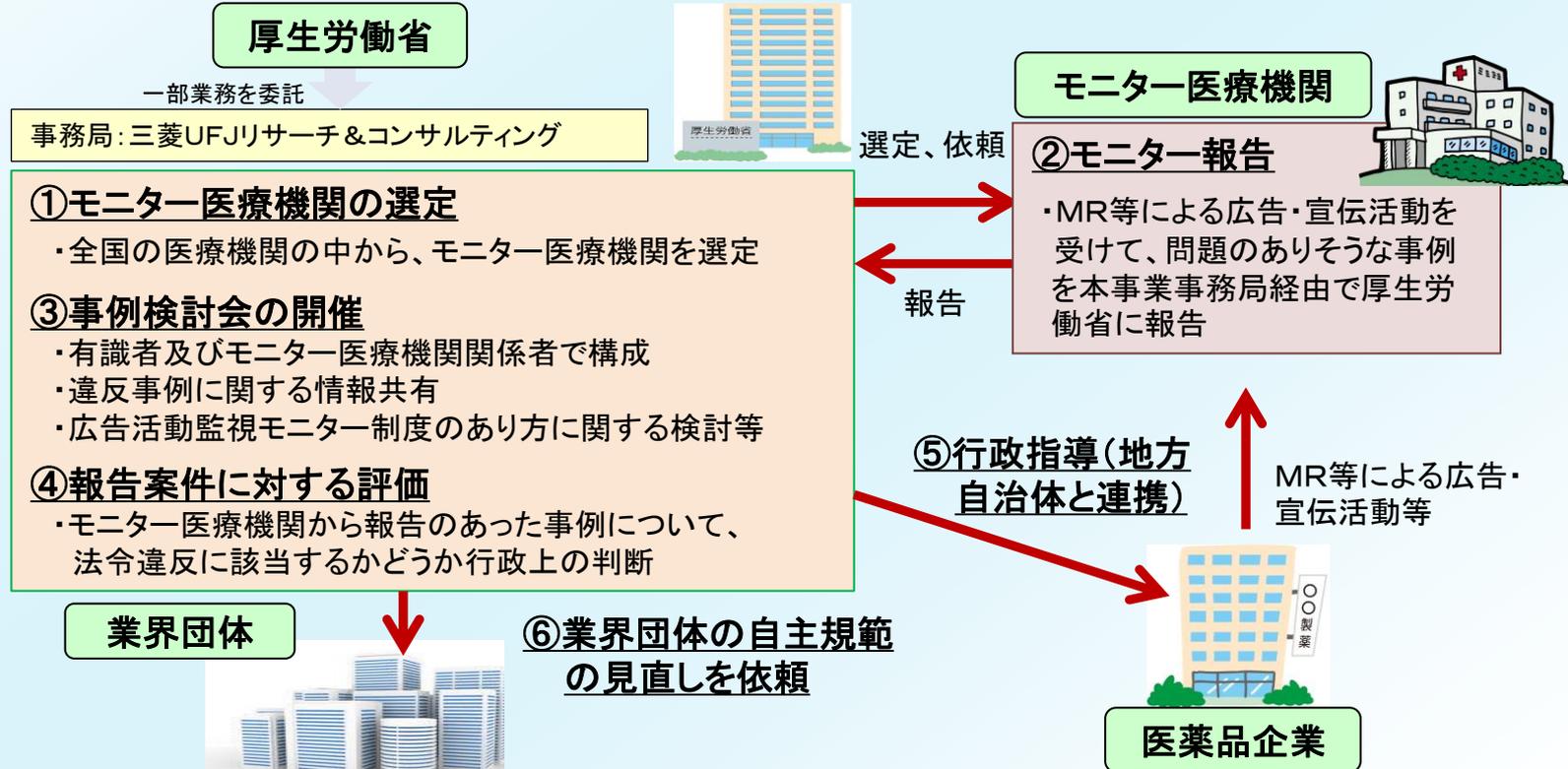
医療用医薬品の広告活動監視モニター事業 報告書 概要

(1) 事業の目的

広告違反に該当する行為を早期に発見し、行政指導等の必要な対応を図るとともに、製薬企業や業界団体等による自主的な取組を促すこと等により、製薬企業による医薬品の広告活動の適正化を図ることを目的とする。

(2) 事業の概要

- 以下のスキームにおいて、MR、MSL等による広告・宣伝活動を対象としたモニター調査、及び、医療関係者向けの専門誌・学会誌、製薬企業ホームページ、医療関係者向け情報サイトを対象とした調査を実施。
- 調査実施期間は平成29年度中の5か月間。



(注) 図表中の①④⑤⑥は「厚生労働省」が直接実施する内容である。

(出所) 厚生労働省提供資料をもとに三菱UFJリサーチ&コンサルティングにおいて一部改編。

(3) 事業の結果概要

- 平成29年度の5か月において、延べ52の医薬品等について適切性に関する疑義報告があり、違反が疑われる項目は延べ67件であった（健康被害への重大性及び悪質性等の観点から、ただちに取締を実施するまでの明白事例はなし。）
- 違反が疑われるものとして報告が多かった項目は、「事実誤認の恐れのある表現を用いた」(41.8%)、「事実誤認の恐れのあるデータ加工を行った」(14.9%)、「未承認の効能効果や用法用量を示した」(11.9%)であった。
- 疑義報告が行われた医薬品等に関する情報の入手方法としては、「企業の製品説明会」(34.6%)が最も多く、次いで「製薬企業担当者(口頭説明)」(30.8%)、「製薬企業担当者(印刷物・提供)」(28.8%)、「企業のホームページ」(15.4%)であった。

【違反が疑われる項目(複数回答)】 (単位:件)

違反が疑われる項目	件数	全報告に占める割合
未承認の効能効果や用法用量を示した	8	11.9%
事実誤認の恐れのあるデータ加工を行った	10	14.9%
事実誤認の恐れのある表現を用いた	28	41.8%
信頼性の欠けるデータを用いた	6	9.0%
安全性を軽視した	5	7.5%
利益相反に関する事項を明記しなかった	0	0.0%
他社の製品を誹謗する表現を用いた	3	4.5%
その他	7	10.4%

※違反が疑われる項目はモニターの報告等に基づく。

※報告に占める割合は、違反が疑われる項目数(延べ67件)を分母として算出した。

(4) 主な疑義報告事例

※以下の事例では、企業名は匿名としてA社、B社と記載した。

<未承認の効能効果や用法用量を示した事例>

海外の適応等を踏まえて、承認範囲を逸脱する効能効果を積極的に紹介した事例

- ◆ 医薬品の種類: 便秘関連治療薬
- ◆ 問題のあった情報提供活動・資材: MRによる口頭説明

A社のMRは、効能効果が便秘関連症である自社の医薬品と、効能効果が便秘症や慢性便秘症である他社のいくつかの既存薬剤を比較してプロモーションを行った。MRは医師に対して「将来的に既存薬剤に置き換わる製品であり、メーカーとしては便秘症治療薬の第一選択薬になると考えている」、「海外での適応は日本よりも広い」といった趣旨の発言をしたり、どのような患者が適応になるかという質問に「便秘を訴える患者に広く使用可能である」と回答したりと、承認外の効能効果をほのめかす発言が多くみられた。他のモニター医療機関でも同様の説明がなされていたとの報告があり、広範囲での活動が疑われた。

<グラフの軸の尺度の変更、着色、補助線の追加等の加工を行った事例>

恣意的な補助線により、対照群との差を誇大に見せた事例

- ◆ 医薬品の種類: 抗がん剤
- ◆ 問題のあった情報提供活動・資材: MRによるプレゼンテーション(スライド・口頭説明)

B社のMRが薬剤部向けに自社の抗がん剤についてプレゼンテーションを行ったところ、臨床試験結果であるPFSを示すグラフに、インタビューフォームと製品情報概要には記載のない“補助線”が追加されていた。この補助線は対照群との差が大きい観察期間12か月時点に引かれていたが、片群200例以上のランダム化比較試験において12か月時点で結果が得られている症例はわずかに11例と5例のみであった。

補助線の位置は観察期間中央値でもなかったため、MRに線を記載した理由を尋ねたところ「生存期間中央値に未達であったので、最長観察期間に補助線を入れた」と説明があった。しかし、生存期間中央値に未達で最長観察期間が21か月であるグラフでも、12か月時点で補助線が引かれていたため、MRの説明は矛盾していた。

当該グラフの上には、「対照薬群と比較して有意にPFSを延長した」という趣旨の文章に続き「12か月時点のPFS率は当該医薬品群 * %、対照薬群 * %であった」と記載がある。科学的に明確な理由なく、差が大きいところに補助線を引き、文章化しており、読み手が細部を注意深く見なければ、有効性を過大に評価しかねなかった。

<データの抜粋・修正等を行った事例>

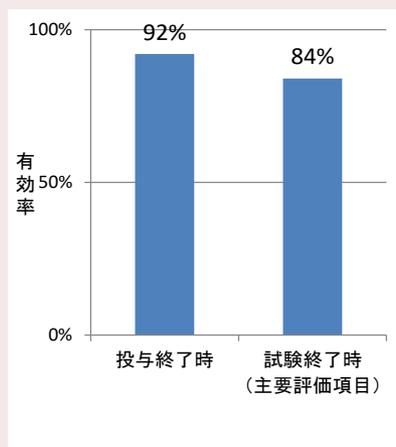
比較試験の結果から対照群のデータを削除して紹介した事例

◆医薬品の種類: 抗菌薬

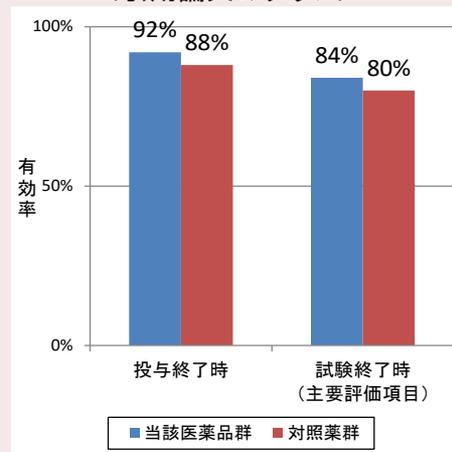
◆問題のあった情報提供活動・資材: MR提供資料及びホームページの臨床試験結果紹介

C社のホームページ及びMRが提供した資料に、抗菌薬の臨床試験結果が紹介されていた。主要評価項目・副次評価項目を問わず、臨床効果、細菌学的効果、医師による評価、有害事象等の多数の掲載グラフで、**比較試験の結果であるにもかかわらず、引用論文には記載のあった対照薬の結果が掲載されていなかった**。比較対象を削除することで、C社の抗菌薬の効果や安全性を正確に評価できない可能性があった。また、主要評価項目の評価は95%信頼区間を用いて「非劣性」、「優越」の判断を行ったという記載はあるものの、その評価結果は示されていなかった。

<結果紹介のグラフ>



<引用論文のグラフ>



(注) グラフはイメージ

<エビデンスのない説明を行った事例>

明確なデータを示すことなく伝聞調で他社製品を誹謗し、優位性を主張した事例

- ◆医薬品の種類: 局所麻酔薬
- ◆問題のあった情報提供活動・資材: MRIによる口頭説明

D社のMRが自社の局所麻酔薬の特性について、「データとして明確に提示できるものはないが」と前置きした後、「当該製品は製剤特性として薬剤をなるべく均一に練りこんであり、薬剤が均一に放出されることから、他剤と比べて痛みが少ないと評判である。先発医薬品は薬剤の粒が大きいいため、貼っても薬剤が到達しない部分が存在しており、そこに穿刺すると痛みが出てくることがあると聞いている」、「肌に優しい製剤になっており、肌のかぶれも他の製剤よりも少ないと言われている」という説明を行った。

当該薬剤は後発医薬品のため審査報告書は確認できなかったが、インタビューフォームで確認したところ、薬品密度の均一性やかぶれ対策等に関する製剤的工夫の記載はなく、D社のホームページでも根拠となるような資料は確認できなかった。また、先発医薬品についても、貼付剤として薬剤の放出等に関する記載も見つからなかった。このような情報提供はMRの様子から日常的に行われているようであった。

<誇大な表現でデータを説明した事例>

有害事象について、過小評価しかねない見出しを用いた事例

- ◆医薬品の種類: 利尿薬
- ◆問題のあった情報提供活動・資材: 製品情報概要

E社利尿薬の製品情報概要で、使用成績調査の有害事象が「80歳未満と80歳以上で全有害事象および重篤な有害事象は変わらなかった」という見出しとともに紹介されていた。この見出しの下の方には、年齢と用量別の高ナトリウム血症発生率を比較する表が掲載されており、開始用量が高用量の群では、発生率が80歳未満と80歳以上で約5%の差があるため「高齢者では高ナトリウム血症の発現リスクを考慮して、**mgから開始することをご考慮ください」と注意書きがなされていた。

引用文献においても、初期用量が**mgを超える場合、80歳以上の高齢者群では有意に高ナトリウム血症の発現率が高かったという記載が見られ、高齢者の高用量処方については注意が必要であることがわかった。同じページ内で注意喚起しているものの、見出しだけを読んだ場合は、安全性について誤認する恐れがあった。

<信頼性の欠けるデータを用いた事例>

添付文書の副作用発現率を比較することで、安全性をPRした事例

- ◆医薬品の種類: 抗リウマチ薬
- ◆問題のあった情報提供活動・資材: MRIによる申請資料

F社MRがプロモーション許可申請のために提出した資料の中で、「類薬の特徴的な副作用である脂質異常の発現が少なく、脂質異常を合併する患者が治療対象となり得る」と記載があった。事前に情報収集していた限りでは、安全性について他剤よりも優越性を示す試験結果はなかったのでMRIにその根拠を尋ねたところ、「提示できる参考資料等はなく、単純にそれぞれの医薬品の添付文書に記載されている副作用発現頻度を比較した」と回答があった。明らかに不適切な比較方法であった。

<安全性を軽視した事例>

高頻度の副作用を除外した臨床試験結果をもとに安全性をPRした事例

- ◆医薬品の種類: 潰瘍性大腸炎治療薬
- ◆問題のあった情報提供活動・資材: MRIによるプレゼンテーション(口頭説明・スライド・パンフレット)

G社の製品説明会において、MRが「自社製品の副作用発現症例数は全体の10%程度」という説明を行った。この説明会に参加していたモニター医療機関の医療関係者は、副作用が少ないという印象を受けたため、添付文書を確認したところ、臨床試験では約55%に副作用が認められているとの記載があった。

あらためてパンフレットとスライドを見ると、副作用の項目で紹介されていた第Ⅲ相試験では、添付文書で主な副作用として記載されている“***の血中濃度減少”を、盲検性の点で医師に開示しなかったため、有害事象の評価対象外としたとの注釈が書かれていた。第Ⅲ相試験の副作用のみを紹介された場合には、あたかも副作用の発生頻度が低い印象を受けてしまうが、説明時にMRからの自発的な説明はなかった。

また、“***の血中濃度減少”に関連する事象についてはRMPの重要な潜在的リスクに記載があったものの、MRは、血中濃度の推移を示すグラフを用いて「投与を中止すれば、減少した***は回復するので使用できる」という表現で説明を行い、リスクについて触れることはなかった。

医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン

〔経緯〕

大規模な広告違反が相次いで発生したことを受けて、製薬企業による広告等の販売情報提供活動の監視モニター事業を平成28年度より実施。

この事業の結果等により、確認された広告規制上の課題に対応するため、ガイドラインを策定。

〔主な内容〕

○ガイドラインの対象

- ・ 製薬企業・医薬品卸売企業等が医療用医薬品の販売促進を期待して行う情報提供活動（販売情報提供活動）

例：製薬企業のMR等による医師・薬剤師への情報提供（口頭説明も含む）など

○情報提供活動の原則

- ・ 医療用医薬品の有効性のみではなく、副作用を含む安全性についても情報提供する等、必要な情報を提供し、提供する情報を恣意的に選択しないこと。
- ・ 虚偽・誇大な表現又は誤認を誘発させるような表現の使用その他広告規制において禁じられている行為を行わないこと。等

○社内体制の整備

- ・ 販売情報提供活動の資材等や販売情報提供活動自体の適切性等をモニタリングする「販売情報提供活動監督部門」の設置
- ・ 自社から独立性を有する者が含まれる「審査・監督委員会」の設置 等

〔適用日〕

○平成31年4月1日。

○第2及び販売情報提供活動の監督部門に関連する事項は、同年10月1日。

各関係者間及び社内における管理体制の枠組み

【主なポイント】

- ① 販売情報提供活動監督部門の設置と資材審査・モニタリング等の実施
- ② 審査・監督委員会による外部の視点を取り入れた助言
- ③ 苦情窓口の設置と苦情処理の実施

医薬品製造販売業者

経営陣

- ・販売情報提供活動に関する責任を負う
- ・社内体制の整備、評価、教育、手順書・記録の作成・管理、不適切な活動への対応、苦情処理

報告
意見具申

権限の付与
管理指導

販売情報提供活動監督部門

審査・監督委員会

(自社から独立性を有する者を含む)

報告

助言

苦情処理

資材等の審査・承認
モニタリング
監督指導

販売情報提供活動担当部門・担当者

- 正確で科学的・客観的な根拠に基づく活動の実施
- 業務記録の作成・保管
- 自己研鑽の努力
- 不適切な資材等の使用禁止

活動状況把握

関連団体

GL担当の委員会

(会員企業から独立性を有する者を含む)

GL遵守に必要な事項の検討・公表

指導・助言

報告の求め
指示

報告
適切な措置

活動状況把握
(卸売販売業者に対し)
指導・助言

販売

行政
指導等

行政
指導等

卸売販売業者

- ※ 原則として、医薬品製造販売業者と同様の対応が必要
(・審査・監督委員会の設置は努力義務
・一定条件下で事後審査でも可)

報告

報告

委託先・提携先企業

- (コ・プロモーション先企業を含む。)
- ※ 原則として、医薬品製造販売業者と同様の対応が必要
(ただし、一定条件下で審査・監督委員会の設置の必要なし)

委託・提携

管理指導

苦情

販売情報提供活動

(口頭による説明等も含む)

販売情報提供活動

医薬関係者

- ※ 医薬品製造販売業者等の販売情報提供活動が適切であるか客観的に評価する姿勢をとるよう努める

後発医薬品品質確保対策

学術的評価と監視指導を連動させた一元的な品質確保の推進

- 後発医薬品に係る数量シェアの目標値について、「平成32年9月までに80%」と新たに設定された。品質の確保と医療関係者への情報提供や普及啓発はこれまで以上に重要。
- このため、「ジェネリック医薬品品質情報検討会」を司令塔として、後発医薬品の品質に関する監視指導と学術的評価を一元的に実施。これにより、後発医薬品の品質確認検査及び品質に関する情報の公表を、平成32(2020)年度までに集中的に行う。

- 対象
- ◇ 市中に流通している後発医薬品
 - ◇ 学会発表等において懸念が示された後発医薬品等

司令塔

ジェネリック医薬品品質情報検討会
(国立医薬品食品衛生研究所)

①体系的な品質試験検査の方針決定

品質に懸念等が示されている品目や市場流通品のうち汎用的に使われているものを中心に、優先順位を付けた体系的な品質確認検査の方針決定

②体系的な情報発信(厚労省が実施)

有効成分毎に品質に関する情報を体系的にとりまとめた情報集(ブルーブック)の公表等

厚労省から
品質確認検査
の実施依頼

一元的な品質確保の推進

国衛研・感染研・地衛研で検査実施

【H27年度まで】
年間400品目程度

↓
【H28年度から】
年間900品目程度

検査結果の報告

後発医薬品品質確保対策事業

「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」に基づき、平成20年度から医薬品の品質を確保することを目的として、一斉監視指導による「溶出試験等」を実施

平成28年度事業概要

検査品目：後発医薬品**890**品目**52**有効成分
※参照品目の先発医薬品**115**品目**49**有効成分を含む。

検査内容：

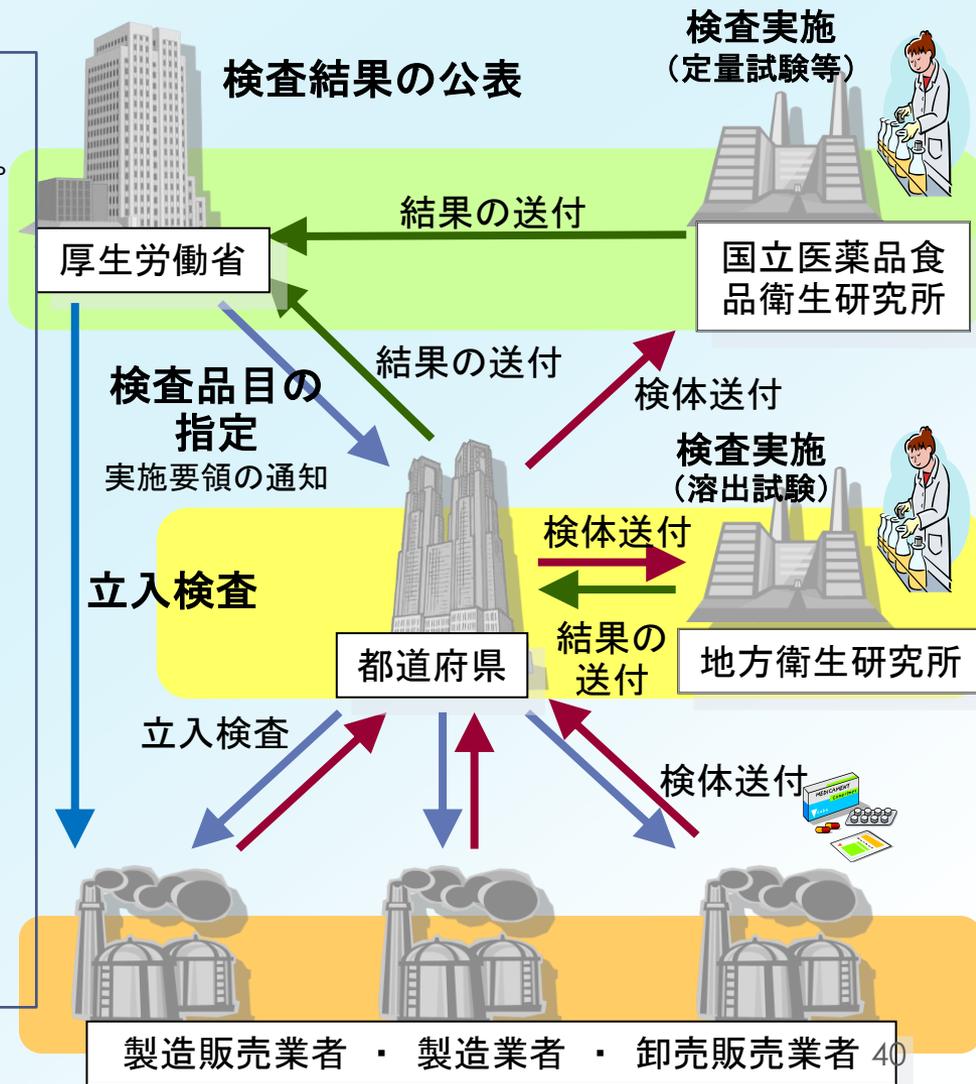
- 溶出試験（**596**品目**32**有効成分。一定時間に溶け出す有効成分の量を測定。）
- 定量・力価試験（**294**品目**21**有効成分。製剤中の有効成分の量を測定。）

検査結果：適合 = **886**品目**52**有効成分。
不適合 = **3**品目**3**有効成分※¹
判定不能 = **1**品目**1**有効成分※²

※¹ 不適合となった品目については自主回収が行われた。

※² 検体の使用期限が検査時に超過していたもの。

協力機関：国立衛研、国立感染研、
41都道府県、関係業界団体



後発医薬品品質確保対策に係る 担当品目の買い上げについて

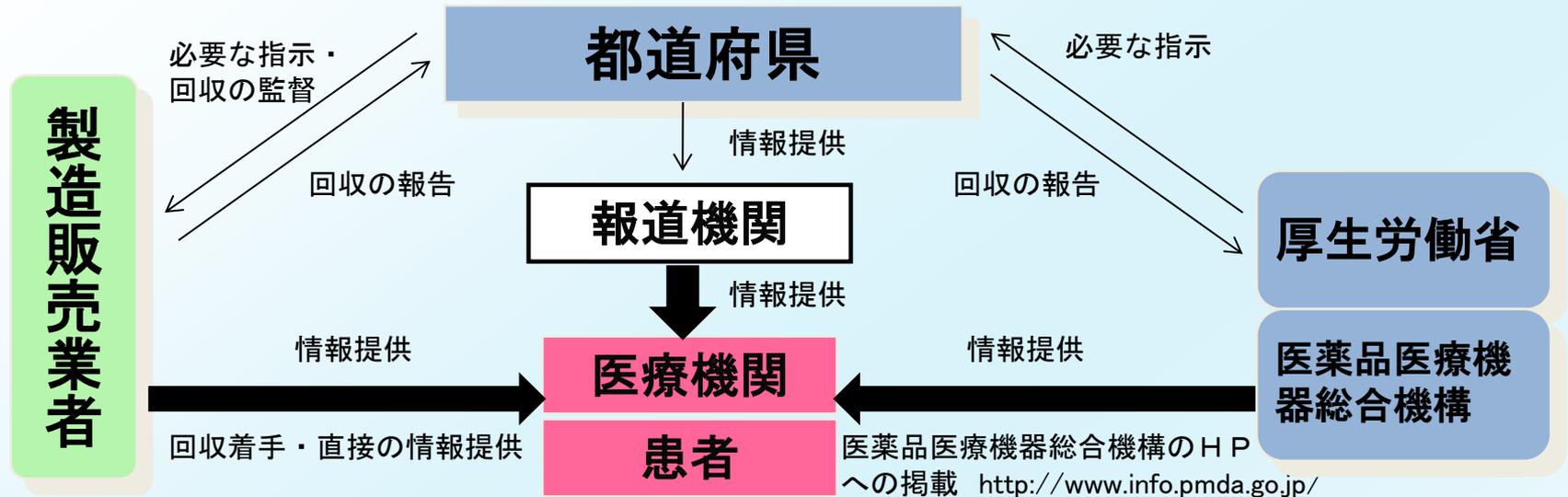
- 平成27年度までの一斉監視指導における担当品目については、製造販売業者及び卸売業者より、無償での提供をいただいていた。
- 検体の価格が高価な一部の検体については、企業負担が大きいことからその配慮を要請されたところである。



- このため、**製造販売業者及び卸売業者の負担軽減並びに円滑な事業の実施を目的**とし、平成28年度より一部の高額検体(1品目あたり薬価ベースで5万円以上の製剤)について、**検体の買い上げを行うこととした。**

自主回收

回収の報告制度



(危害の防止)

第68条の9 医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器若しくは再生医療等製品の製造販売業者又は外国特例承認取得者は、その製造販売をし、又は第十九条の二、第二十三条の二の十七若しくは第二十三条の三十七の承認を受けた医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器又は再生医療等製品の使用によつて保健衛生上の危害が発生し、又は拡大するおそれがあることを知つたときは、これを防止するために廃棄、回収、販売の停止、情報の提供その他必要な措置を講じなければならない。

- 2 薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者、医薬品、医薬部外品若しくは化粧品の販売業者、医療機器の販売業者、貸与業者若しくは修理業者、再生医療等製品の販売業者又は医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の医薬関係者は、前項の規定により医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器若しくは再生医療等製品の製造販売業者又は外国特例承認取得者が行う必要な措置の実施に協力するよう努めなければならない。

医薬品等の回収件数

○ 回収件数の年度推移

	H25年度	H26年度	H27年度	H28年度	H29年度
医薬品	150	103	122	126	129
医薬部外品	21	17	9	14	17
化粧品	75	81	74	87	80
医療機器	405	365	452	406	399
再生医療等製品	－	0 ^{※1}	1	0	0
計	651	566	658	633	625

※1:平成26年11月25日以降

○ 平成29年度クラス分類^{※2}毎の件数

	クラスⅠ	クラスⅡ	クラスⅢ	合計
医薬品	24 ^{※3}	96	9	129
医薬部外品	0	16	1	17
化粧品	0	59	21	80
医療機器	7	351	41	399
再生医療等製品	0	0	0	0
合計	31	522	72	625

※2:回収のクラス分類(健康被害発生又はそのおそれの程度により分類)

クラスⅠ:重篤な健康被害又は死亡の原因となり得る状況をいう。

クラスⅡ:一時的な若しくは医学的に治癒可能な健康被害の原因となる可能性があるか又は重篤な健康被害のおそれはまず考えられない状況をいう。

クラスⅢ:健康被害の原因となるとはまず考えられない状況をいう。

※3:医薬品のクラスⅠ回収24件は、血液製剤の献血後情報等に基づく投与前の事前回収。

自主回収報告

○法第68条の11の概要

製造販売業者、外国特例承認取得者、輸出用医薬品等製造業者は、回収に着手した旨及び回収の状況を厚生労働大臣に報告しなければならない。(命令を受けて回収に着手した時を除く。)

○規則228条の22の概要

(1)回収の着手報告

回収着手後速やかに次の事項を大臣(又は知事)に報告しなければならない。

- ① 回収者氏名・住所
- ② 回収対象品の名称・許可番号・許可年月日・承認番号・承認年月日
- ③ 回収数量、製造番号(又は記号)、製造販売・製造又は輸入年月日
- ④ 製造所(又は主たる機能を有する事務所)の名称・所在地
- ⑤ 輸出先国名
- ⑥ 回収着手年月日
- ⑦ 回収方法
- ⑧ 回収終了予定日
- ⑨ その他の措置

(2)回収の状況報告

回収着手後、次に掲げる場合は大臣(又は知事)に報告しなければならない。

- ① 回収着手報告書において報告した事項に変更(軽微な変更を除く。)が生じた場合。
- ② 回収着手時点では想定していなかった健康被害発生のおそれを知ったとき
- ③ その他、厚生労働大臣(又は知事)が必要と認め、回収の状況の報告を求めたとき。

(3)回収の終了報告

回収終了後速やかに、回収を終了した旨を大臣(又は知事)に報告しなければならない。

回収の定義

「医薬品・医療機器等の回収について」(平成26年11月21日薬食発1121第10号)

- ア. **「回収」**とは、製造販売業者等がその製造販売をし、製造をし、又は承認を受けた医薬品・医療機器等を引き取ることをいう。「改修」及び「患者モニタリング」を含み、「在庫処理」及び「現品交換」を除く。また、製造販売業者等が新製品の発売に当たり、品質、有効性及び安全性に問題のない旧製品を引き上げる行為を除く。
- イ. **「改修」**とは、医療機器の製造販売業者等がその製造販売をし、製造をし、又は承認を受けた医療機器を物理的に他の場所に移動することなく、修理、改良、調整、廃棄又は監視を行うことを言う。また、医療機器プログラムの場合は、品質、有効性及び安全性に問題のない新しいプログラムに置き換えること又は修正することをいう。
- ウ. **「患者モニタリング」**とは、医療機器又は再生医療等製品の製造販売業者等がその製造販売をし、製造をし、又は承認を受けた医療機器又は再生医療等製品を患者から摘出することなく、当該医療機器又は再生医療等製品を使用している患者の経過を観察することをいう。
- エ. **「在庫処理」**とは、製造販売業者等がその製造販売をし、製造をし、又は承認を受けた医薬品・医療機器等であって未だに販売していないもの又は未だに製造販売業者等の直接の管理下にあるものについて、製造販売業者等がこれらを引き取ることをいう。医療機器にあっては、修理、改良、調整若しくは廃棄することをいう。ただし、貸与等、製造販売業者等が所有権を有しながら製造販売業者等以外の者がその医療機器を現に使用しているもの又は使用する目的で製造販売業者等以外の場所で貯蔵しているものに対するこれらの行為を除く。
- オ. **「現品交換」**とは、保健衛生上の問題が生じないことが明らかな場合であって、かつロット又はある一定範囲の医薬品・医療機器等、当該製品以外の医薬品・医療機器等に同様の瑕疵が生じないことが明らかなときに、製造販売業者等が当該医薬品・医療機器等を引き取り交換すること(医療機器にあっては、修理、改良、調整、廃棄又は監視を行うこと)をいう。

緊急回収通報 (Rapid Alert)

- 対象国等 : PIC/S加盟国及び加盟申請国、欧州経済地域 (EEA) 並びに協力国際機関 (世界保健機関 (WHO)、欧州医薬品品質委員会 (EDQM)、欧州委員会)
- 対象品目 : 日本でGMP対象 **医薬品** とされているもの
 - 医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品は対象外
 - 体外診断用医薬品は対象外 (GMP対象外なので)
 - 医療用ガス、生薬刻み等のGMP対象外品目は対象外
- 緊急回収通報の発出が必要な場合
 - クラス I : 回収対象製品を輸出しているかどうかにかかわらず緊急回収通報の発信が必要
 - クラス II : 回収対象製品を輸出している場合
(回収対象ロットや輸出先が特定できていなくとも、輸出している可能性のある場合は、日本での回収を決定した時点で発信)
 - クラス III : 緊急回収通報の発出は原則として不要

本日の内容

➤ 薬事監視指導について

➤ **法改正について**

➤ GMP省令について

➤

「改正法の施行後5年を目途とした検討」について

○ 平成25年に公布された安全対策の強化や医薬品の販売規制の見直し等に関する2本の改正法の附則には、それぞれ検討規定が置かれ、施行後5年を目途として、改正後の規定等に検討を加え、その結果に基づいて必要な措置を講ずるものとされている。

○ 平成25年薬事法等の一部を改正する法律(法律第84号)
附則の検討規定

(検討)

第66条 政府は、この法律の施行後5年を目途として、この法律による改正後の規定の実施状況を勘案し、必要があると認めるときは、当該規定について検討を加え、その結果に基づいて必要な措置を講ずるものとする。

○ 平成25年薬事法及び薬剤師法の一部を改正する法律(法律第103号)
附則の検討規定

(検討)

第12条 政府は、この法律の施行後5年を目途として、この法律による改正後の規定の実施状況を勘案し、医薬品の店舗による販売又は授与の在り方を含め、医薬品の販売業の在り方等について検討を加え、必要があると認めるときは、その結果に基づいて必要な措置を講ずるものとする。

「改正法の施行後5年を目途とした検討」のテーマについて

平成25年法改正時の附則にて施行後5年を目途とした見直しが規定されていることを受け、改正法の施行後の実施状況に加え、人口構造の変化と技術革新の影響等を含めた将来に向けた見通しの視点に基づき、医薬品医療機器等法について検討する。

それぞれが、医薬品・医療機器等の研究開発や実用化、国民に対する製品・情報の提供、質的な保証の観点から、医薬行政に影響を及ぼしつつあることを踏まえ、以下の3つのテーマを中心に検討を進めてはどうか。

- テーマ① 革新的な医薬品・医療機器等への迅速なアクセス確保・安全対策の充実
- テーマ② 医薬品・医療機器等の適切な製造・流通・販売を確保する仕組みの充実
- テーマ③ 薬局・薬剤師のあり方・医薬品の安全な入手

1. 許可等業者・役員の責務の明確化
2. 経済的利得の是正を通じた違法行為の抑止
3. 個人輸入に関する規制の見直し等
(麻薬取締員、覚せい剤原料含む)
4. 製造所ごとのGMP適合性調査の導入

行政措置の主な類型と薬機法における対応状況

行政措置の主な類型

<行政行為>

①命令行為（私人に対し作為・不作為を命ずるもの）

業務改善命令、業務停止命令、解任命令、廃棄命令 等

②形成行為（私人に対し法的地位を設定するもの）

免許、免許の取消 等

③確定行為（法律関係を確定させる行為）

租税の更正処分、年金受給権の裁定 等

<行政上の義務履行確保>

①行政上の強制執行

代執行、直接強制、執行罰、行政上の強制徴収

②その他の義務履行確保の制度

給付拒否、公表、違反金（加算税・課徴金）

③行政罰

行政上の秩序罰（過料）

薬機法における対応状況

- ・報告命令（69条）
- ・緊急命令（69条の3）
- ・廃棄命令（70条）
- ・回収命令（70条）
- ・検査命令（71条）
- ・改善命令（72条、72条の4等）
- ・中止命令（72条の5）
- ・管理者等変更命令（73条）
- ・業務停止命令（75条、75条の2）
- ・承認取消（74条の2）
- ・許可・登録取消（75条、75条の2）
- ・外国製造医薬品等の製造販売の承認の取消し（75条の2の2）
- ・医薬品等外国製造業者及び再生医療等製品外国製造業者の認定の取消し（75条の4）
- ・医療機器等外国製造業者の登録の取消し（75条の5）
- ・過料（91条）

ガバナンスの観点からみた不正事例の類型

現状

○ 今般発生している薬機法違反の事例については、以下の類型のように、許可業者の役員による適切な監視・監督や、ガバナンス体制の構築がなされていなかったこと等に問題があった。

(1) 違法状態にあることを役員として認識しながら、その改善を怠り、漫然と違法行為を継続する類型

(2) 適切な業務運営体制や管理・監査体制が構築されていないことにより、違法行為を発見又は改善できない類型

<具体的な事例>

類型(1)

- 承認書と異なる製造方法で医薬品の製造が行われていることを役員が認識しながら、これを改善することなく、長期間にわたりそのような製造を継続していた事例
- 一部変更承認が必要であることを役員が認識しながら、改造した医療機器を製造販売していた事例
- 不適切な広告資材であることを役員が認識しながら、漫然と当該資材を用いた広告を行った事例

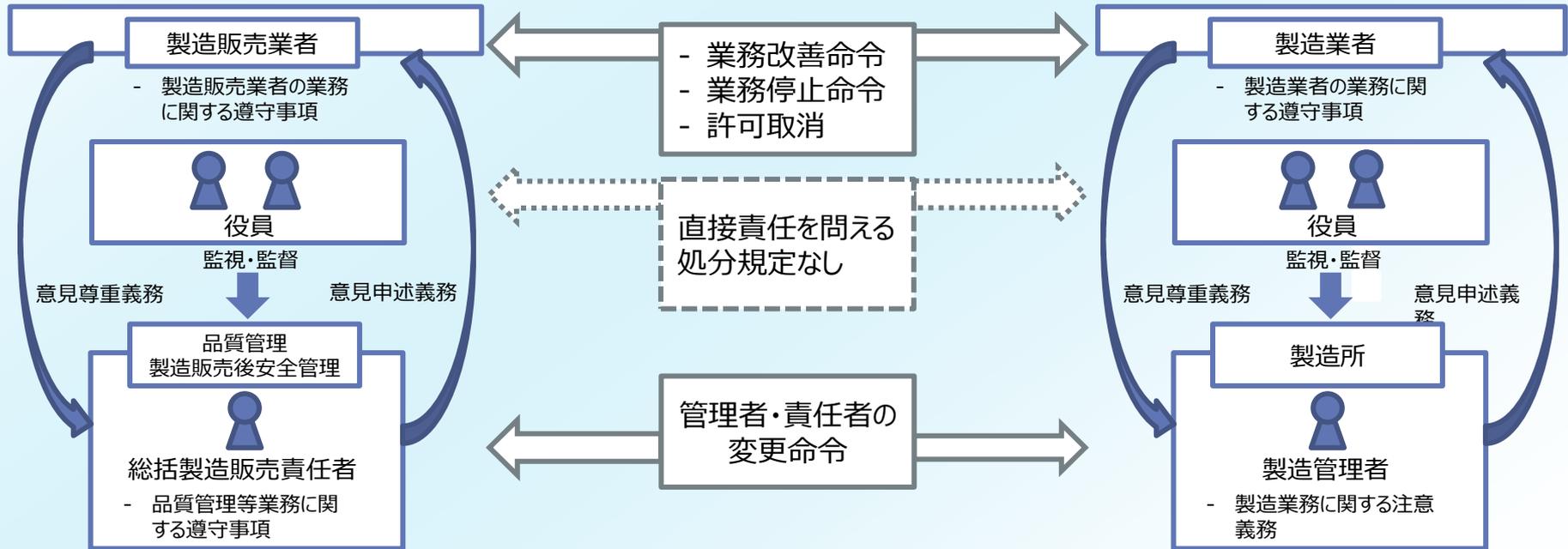
類型(2)

- 収集された副作用情報を管理するシステムや、副作用報告を適時に行う社内体制が構築されていなかった(教育訓練の不足を含む。)ために、副作用情報が報告されることなく放置されることが常態化していた事例
- 販売情報提供に用いる資材を社内で適切にチェックする体制が構築されていなかったために、担当者が独断で不適切な広告資材を作成し、販売情報提供に用いていた事例
- 総括製造販売責任者にその責務を果たせるような権限が与えられていないなど、適切な組織体制が構築されていなかったほか、実効的な内部監査、自己点検の実施等の品質保証に関する社内体制が構築されていなかったために、承認書と異なる製造方法での製造が継続された事例

許可業者の役員と管理者・責任者に関する規定の現状

現状

- 薬機法上、各許可業者は、現場における業務を管理する管理者・責任者を置くこととされており、これらの管理者・責任者に法令等の違反があった場合や、管理者・責任者として不適当と認められる場合には、厚生労働大臣又は都道府県知事は、当該管理者・責任者の変更を命ずることができる。
- また、許可業者については、法令等の違反があった場合は、業務改善命令・業務停止のほか、業許可の取消しといった処分の対象となるが、役員に対して直接その責任を問うことができる規定は存在しない。



欧米の薬事関連法令における役員に関する規定

参考：欧米の薬事関連法令における役員個人の責任追求に関する規定の比較

- 日本、英国においては、薬事関連法令に違反した役員に対し、刑事裁判手続を経た上での懲役・罰金を課することができる規定が存在するに留まり、役員個人に対する行政上の責任追及に関する規定は定められていない。
- 他方、米国においては、FDC法（Federal Food Drug, and Cosmetic Act）において、同法に違反した役員に対し、FDAが行政処分として、民事制裁金（Civil Money Penalty）を課することができるものとされている。

	日本	米国	英国
役員個人に対する行政処分	×	民事制裁金 ^(注1, 2) (Civil Money Penalty)	×
役員個人に対する刑事罰	懲役・罰金 (両罰規定)	懲役・罰金	懲役・罰金

(注1) 民事制裁金の金額の上限は、FDCAの違反類型ごとに定められており、個人に対する民事制裁金の金額の上限は、279米ドル～11,569,531米ドル（2017年2月3日施行の米連邦規則による調整後の金額）である。

(注2) このほか、米国においては、役員等の個人が、医薬品の開発・承認等に関して違法行為を行い、有罪判決を受けた場合に、当該役員等の個人に対し、医薬品の承認を受けた者又は承認申請者に対する一切の業務の提供を禁止する処分（Debarment）も存在する。

なお、薬機法においては、禁錮以上の刑に処せられ執行を終える等した者や、薬事に関する法令等に違反した者は、一定期間、業許可に関する欠格事由に該当し、欠格事由に該当する申請者（業務を行う役員を含む。）に対しては、業許可を与えないことができるほか、許可業者（業務を行う役員を含む。）が欠格事由に該当する場合は、その許可を取り消すことができる。

検討が必要な事項等

- 医薬品等を取扱う許可業者の役員には、人の生命・身体に直接影響を及ぼす製品を取扱う者の責任者として、従業員等に対する監視・監督や、適切なガバナンス体制の構築を行うことが求められる。
- もっとも、現場における業務を管理する管理者・責任者がその責務を果たすことを担保するための措置としては、管理者・責任者に対する変更命令が存在するのに対し、管理者・責任者からの意見申述を受け、適切な対応を行うべき立場にある役員の責任に関する規定は存在しない。
- このような状況を踏まえ、許可業者が薬機法を遵守して業務を運営するために、役員が果たすべき責務や、そのような責務を果たすことを促すための措置について、どう考えるか。 等

現状と課題

- 今般発生している薬機法違反の事例には、製造販売業者又は製造業者の経営陣が、現場における法令遵守上の問題点を把握していないことや、こうした問題点に対して許可等業者としての適切な対応を行っていないことに起因すると思われるものが散見される。
- 総括製造販売責任者等の技術責任者と経営陣の、それぞれが負うべき責務や相互の関係が、薬機法上明確でないことにより、技術責任者による意見申述が適切に行われず状況や、経営陣による技術責任者任せといった実態を招くおそれがあり、法令遵守のための改善サイクルが機能しにくくなっているのではないか。
- 医薬品の製造販売業者が選任する総括製造販売責任者には、薬剤師要件が課されているところ、同要件が課されているために、総括製造販売責任者として適切と判断する人材を選任することができない場合などにおいて、総括製造販売責任者としての責務を十分に果たすことができない事態となるおそれがある。
- また、製造販売業者の業務（承認申請、製造販売、品質管理・安全管理、広告等）や、製造業者の業務（製造、製造管理・品質管理等）は、薬機法を遵守して行われなければならないが、このような法令遵守や、そのための社内体制の整備等に責任を有する者が、許可等業者において不明確となっているのではないか。

【主な意見】

- 役員の責任追及に関しては、他法令上、厳しいものとして役員の解任命令の制度があり、それぞれの組織の在り方について行政が介入するもので、かなり重いものであるが、役員の責任が非常に重い分野であれば、役員解任命令を検討することは現実的に可能と思われる。
- ガバナンスの問題については、違法状態にあることを役員が認識しながら改善を怠るというに留まらず、役員が率先して違法行為を行うという事例もあるため、こういった事例に対してもしっかり手当をすべきである。
- 総括製造販売責任者は、役割と責任を果たせる立場の人になるべきであり、検討に当たっては、製造販売業者における実態を明らかにするべきではないか。

1. 許可等業者・役員の責務の明確化、ガバナンスの強化

検討の方向性①

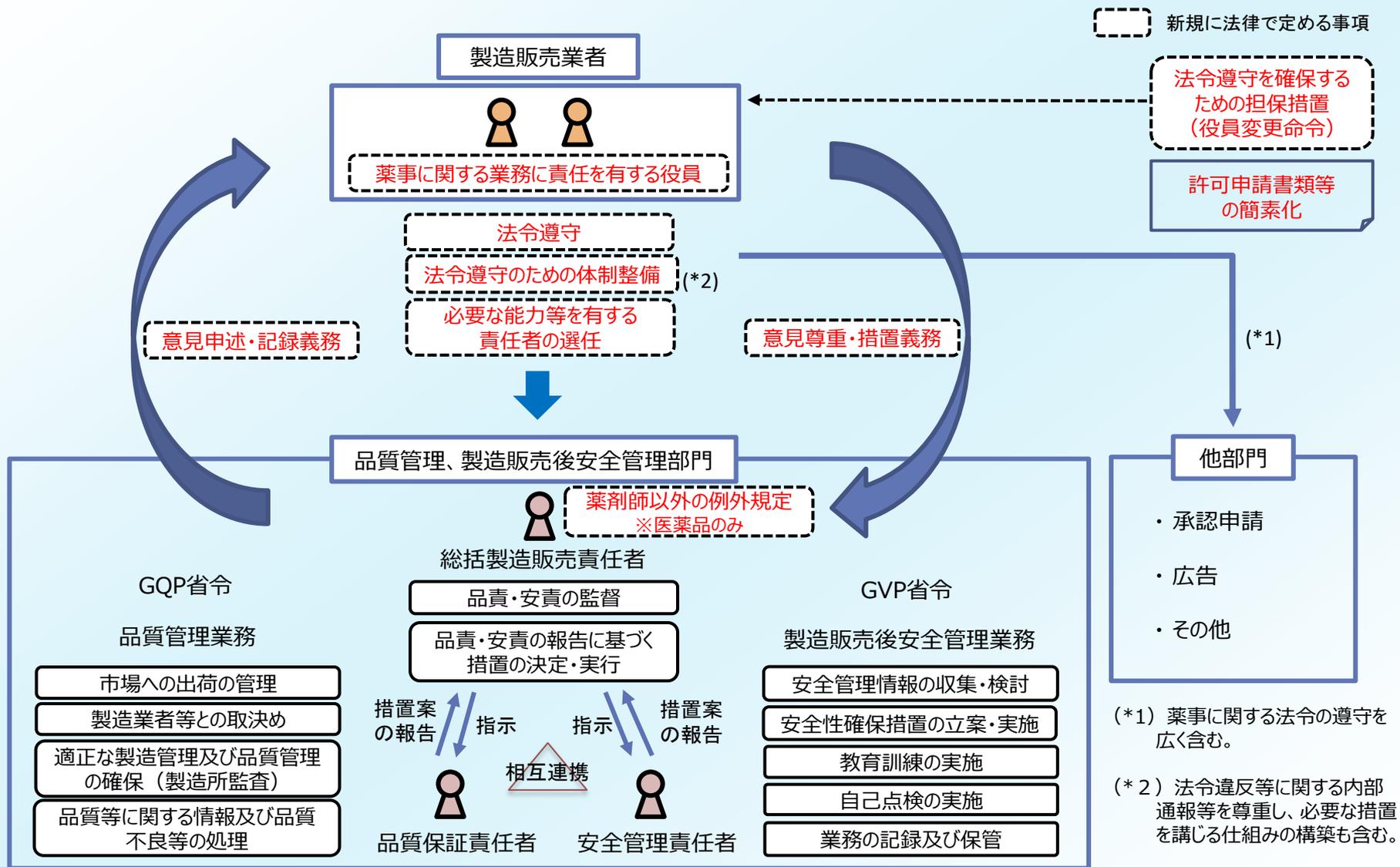
- 現場における法令遵守上の問題点について、技術責任者と経営陣の認識に乖離がある状況を解消し、許可等業者として必要な改善措置が行われる仕組みを強化するために、以下の義務を法律上に規定すべきではないか。
 - ・ 技術責任者が、許可等業者に対して必要な意見を述べること（意見申述義務）
 - ・ 許可等業者が、技術責任者の意見を尊重し、必要な措置を講じること（意見尊重・措置義務）
- 現場の技術的事項に関する管理を行う技術責任者の責務に対し、許可等業者の経営陣が負うべき責務を明確にするために、まず、以下を許可等業者の義務として法律上明確に規定すべきではないか。
 - ・ 業務を行うに当たっては、薬事に関する法令を遵守すること（法令遵守）
 - ・ 必要な能力及び経験を有する技術責任者を選任すること（技術責任者の選任）
 - ・ 許可等業者としての法令遵守体制を整備すること（法令遵守のための体制整備）
- 医薬品の製造販売業者が選任する総括製造販売責任者については、薬剤師を原則としつつも、総括製造販売責任者が市販後安全管理及び品質管理に係る責務を果たす上でやむを得ない場合には、薬剤師以外の者を選任することができるような例外規定を設けるべきではないか。
 - ※ 総括製造販売責任者が薬剤師でない場合であっても、総括製造販売責任者としての責務の内容は同様。

1. 許可等業者・役員の責務の明確化、ガバナンスの強化

検討の方向性②

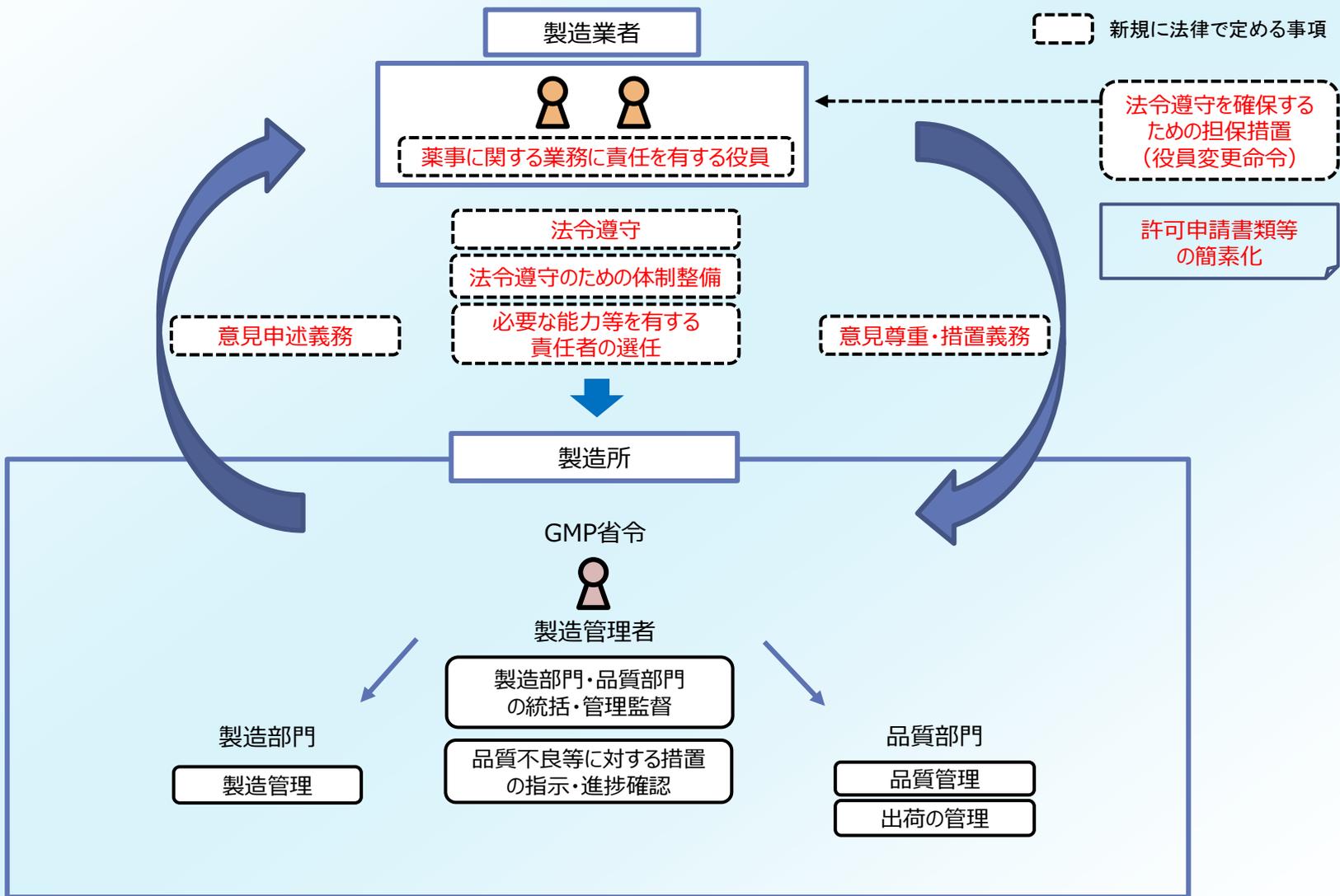
- その上で、前記の許可等業者の義務の遵守に向けて行動する責任主体は、許可等業者の経営陣であることを、薬機法上も明確にするとともに、法令遵守を確保するための担保措置を規定すべきではないか。
 - 薬事に関する業務に責任を有する役員を法律上明確に位置付ける（責任役員）
 - 薬事に関する法令違反等があり、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために特に必要な場合には、当該違反等にかかる薬事に関する業務に責任を有する役員の変更を命じることができるものとする措置を定める（役員変更命令）
- 許可等業者の法令違反に対しては厳正な措置行う一方で、許可申請書類を簡素化する等、平時の企業活動における対行政の事務負担については、可能な限り軽減するべきではないか。

1. 許可等業者・役員の責務の明確化、ガバナンスの強化（製造販売業者のガバナンス）



※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について、同様の改正を行う。

1. 許可等業者・役員の責務の明確化、ガバナンスの強化（製造業者のガバナンス）



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

薬機法等制度改正に関するとりまとめ(抜粋)

2. 具体的な方向性

(1) 製造・流通・販売に関わる者のガバナンスの強化

① 許可等業者・役員の責務の明確化

○ 医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造・流通・販売に関わる薬機法上の許可等業者が、法令を遵守して業務を行うことを確保する必要がある。このため、許可等業者について、法令遵守、法令遵守のための体制整備等の必要な措置、必要な能力及び経験を有する責任者・管理者等の選任等の義務を明確化すべきである。

○ 許可等業者が法人である場合には、その役員が許可等業者の法令遵守に責任を有することを明確にするため、以下の点を規定すべきである。

- ・ 許可等業者の薬事に関する業務に責任を有する役員(責任役員)を薬機法上位置づけること。
- ・ 責任役員による許可等業者の法令遵守を担保するため、必要な場合に、当該責任役員の変更を命じることができるものとする措置を定めること。

薬機法等制度改正に関するとりまとめ(抜粋)

- 許可等業者が、必要な能力及び経験を有する技術責任者の選任義務を果たすことができるようにするため、医薬品の製造販売業者が選任する総括製造販売責任者に求められる要件を、以下のように整理すべきである。
 - ・ 現行制度を基本に、薬剤師であり、かつ一定の従事経験を有し、品質管理業務又は安全確保業務に関する総合的な理解力及び適正な判断力を有する者が任命されるよう、要件を明確化すること。
 - ・ 総括製造販売責任者としての責務を果たすことが可能な職位を有する薬剤師が確保できない場合などに限り、薬剤師以外の者を選任できるような例外規定を設けること。
 - ・ その場合であっても、例外規定が長く続かないように、専門的見地から総括製造販売責任者を補佐する社員たる薬剤師の配置、薬剤師たる総括製造販売責任者の社内での継続的な育成などの体制を整備すること。

- 同一の薬局開設者が複数の自治体において開設許可を有している場合においては、その薬局開設者の法令遵守体制等に関する行政対応をより円滑に行うことができるようにするため、国や許可自治体が相互に密接な連携を行うための方策を整理する必要がある。

- なお、許可等業者の法令違反等に対しては厳正な措置を行う一方で、許可申請書類を簡素化する等、平時の企業活動における事務負担については、可能な範囲で軽減することを検討すべきである。

2. 経済的利得の是正を通じた違法行為の抑止

現状と課題

- 近年、医薬品等に関する虚偽・誇大広告や、未承認の医薬品等の広告・販売等の薬機法違反事例が散見され、違反事例は減少していない状況にある。
- これらの薬機法違反は、薬機法上の業許可を持たない事業者により行われる事例も多く、特にそのような事例においては、許可の取消しや業務停止命令といった行政処分を行うことができないことにより、抑止効果が働きにくい状況があるのではないか。
- また、これらの薬機法違反は、経済的利得を主たる目的として行われていると考えられるものがあり、特に医薬品に関する虚偽・誇大広告の事例に対して、当該違法行為によって得られた経済的利得を徴収すべきとの指摘もなされている。
- 欧米においては、違法行為によって得られた経済的利得を徴収することができる罰則、行政処分が存在しており、当該規定が薬事関連法規の違反に対しても適用されているが、我が国の薬機法においては、法人に対する場合は両罰規定により1億円を最高額とする罰金のみであり、違法行為によって得られる高額な経済的利得に対して、抑止効果が働いていないのではないか。

2. 経済的利得の是正を通じた違法行為の抑止

[主な意見]

- 刑罰である罰金は起訴して裁判して決めることから、手続きがかなり重くなる。さらに、制度導入の際、他制度との横並びの問題が出てきて、高額にしようとしてもどうしても限界がでてくる。
- 景品表示法違反に対して、課徴金制度が新たに導入されており、これは誇大広告等によって、それだけ利得を得たという場合には課徴金として取るというやり方であることから、まさに医薬品などの広告の場合であっても、それは当然同じような考え方をとるべき。一方、それ以外の場合にどれだけできるかという、なかなか難しいところがあるのではないか。
- 違法なデータによって売り上げを伸ばした、その不当利得を社会に還元するという仕組みをぜひ考えてほしい。また、その回収した売り上げの一部は、医療費に戻すという仕組みであるべき。
- 今までの業務停止命令というのはほとんど実効性がなく、患者がいるから仕方がないが、結局、全部出荷を認めている。これではペナルティーの効果がないので、きちんと罰金という形で対応すべき。

2. 経済的利得の是正を通じた違法行為の抑止

検討の方向性①

- 薬機法の違反行為のうち、経済的利得を主たる目的とするものと考えられる類型の行為であって、薬機法上の業許可を持たない事業者が主体となることが多く、現行の行政処分によっては抑止効果が機能しにくいと考えられるものや、罰金によっては抑止効果が機能しにくいと考えられるものに対しては、その経済的利得に対する是正措置を設けることで違法行為の抑止を図るため、他法令も参考に、課徴金制度を導入すべきではないか。
 - 薬機法において課徴金制度を導入する際の、対象となる違反行為については、この議論の発端となった広告違反（66条（虚偽・誇大広告）、68条（未承認医薬品等の広告））のほか、違反広告と併せて行われることが多い未承認の医薬品等の販売、授与等の禁止違反（14条1項・9項等、55条2項等）を含めるべきではないか。
なお、14条1項・9項等、55条2項等には、既承認の医薬品等について、承認書と異なる方法で製造した製品を販売する場合等も含まれる。
 - 義務的賦課制度が前提であるが、行政処分が機能しにくい業許可を持たない事業者等に対する取り締まりを実効的に行うため、公認会計士法を参考に、他の行政処分が機能している場合等には課徴金納付命令を行わないことができるものとする除外規定を設けることとしてはどうか。
- ※公認会計士法においては、違反行為が認定される場合であっても、一定の要件^(注)を満たすときには、課徴金納付命令を行わないことができるものとされている。
- (注) 一定の行政処分（懲戒、業務改善命令等）がなされる場合であって、虚偽が財務書類全体の信頼性に与える影響が比較的軽微である場合 等

2. 経済的利得の是正を通じた違法行為の抑止

検討の方向性②

- 課徴金の額の算定については、他法同様に、違法行為の対象となった製品の売上額に一定の算定率を乗じる簡明な算定方式を採用するとともに、当該算定率については、対象となる医薬品等の業種の利益率も勘案して定めることとしてはどうか。
- 納付命令の実施主体については、課徴金の対象となる違反事案に対する取締まりの実施主体と同一にすることが望ましいことから、国と都道府県の双方に権限を付与することとしてはどうか。
※製造販売業者及び製造業者に対する許可の取消しや業務停止命令等についても、国と都道府県の双方が権限をもっている。
- 薬機法上の業許可を持たない事業者による違反広告に対する場合を含め、違反広告による誤情報の影響を可能な限り抑止し、自治体等による効果的な是正を行う観点から、訂正広告等を命じる措置命令を導入してはどうか。

2. 経済的利得の是正を通じた違法行為の抑止

参考1：医薬品医療機器法関係条文①

(医薬品、医薬部外品及び化粧品の製造販売の承認)

第十四条 医薬品(厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬品を除く。)、医薬部外品(厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬部外品を除く。)又は厚生労働大臣の指定する成分を含有する化粧品の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。

9 第一項の承認を受けた者は、当該品目について承認された事項の一部を変更しようとするとき(当該変更が厚生労働省令で定める軽微な変更であるときを除く。)は、その変更について厚生労働大臣の承認を受けなければならない。この場合においては、第二項から前項までの規定を準用する。

(販売、授与等の禁止)

第五十五条 第五十条から前条までの規定に触れる医薬品は、販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で貯蔵し、若しくは陳列してはならない。ただし、厚生労働省令で別段の定めをしたときは、この限りでない。

2 模造に係る医薬品、第十三条の三第一項の認定若しくは第二十三条の二の四第一項の登録を受けていない製造所(外国にある製造所に限る。)において製造された医薬品、第十三条第一項若しくは第六項若しくは第二十三条の二の三第一項の規定に違反して製造された医薬品又は第十四条第一項若しくは第九項(第十九条の二第五項において準用する場合を含む。)、第十九条の二第四項、第二十三条の二の五第一項若しくは第十一項(第二十三条の二の十七第五項において準用する場合を含む。)、第二十三条の二の十七第四項若しくは第二十三条の二の二十三第一項若しくは第六項の規定に違反して製造販売をされた医薬品についても、前項と同様とする。

※ 本条第2項は模造に係る医薬品又は無承認無許可医薬品の販売、授与等を禁止した規定。

2. 経済的利得の是正を通じた違法行為の抑止

参考 1 : 医薬品医療機器法関係条文②

(誇大広告等)

第六十六条 何人も、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器又は再生医療等製品の名称、製造方法、効能、効果又は性能に関して、明示的であると暗示的であるとを問わず、虚偽又は誇大な記事を広告し、記述し、又は流布してはならない。

(承認前の医薬品、医療機器及び再生医療等製品の広告の禁止)

第六十八条 何人も、第十四条第一項、第二十三条の二の五第一項若しくは第二十三条の二の二十三第一項に規定する医薬品若しくは医療機器又は再生医療等製品であつて、まだ第十四条第一項、第十九条の二第一項、第二十三条の二の五第一項、第二十三条の二の十七第一項、第二十三条の二十五第一項若しくは第二十三条の三十七第一項の承認又は第二十三条の二の二十三第一項の認証を受けていないものについて、その名称、製造方法、効能、効果又は性能に関する広告をしてはならない。

2. 経済的利得の是正を通じた違法行為の抑止

参考2：課徴金制度とは

1. 制度の趣旨目的

- 導入当初は違法に得た利益を行政的に剥奪することを意図したものだったが、現在は違反者が得た不当な利得の剥奪を直接の目的とするものではなく、あくまでも違反行為の摘発に伴う不利益を増大させて、その経済的誘因を減少し、違反行為の予防効果を強化することを目的とする行政上の措置と位置づけられている。

2. 我が国における導入状況

- 現在、我が国において課徴金制度が導入されているのは以下の4法のみである。（詳細は参考3を参照）
 - ・ 独占禁止法（昭和52年導入）、金融商品取引法（平成17年導入）、公認会計士法（平成20年導入）、景品表示法（平成28年導入）

3. 対象となる違反行為

- 歴史的には独禁法や金商法における規制対象である不当な金銭的利得を直接的な目的とした経済犯が対象とされていたが、景表法における広告規制が対象とされたことで広がりを見せている。

4. 行政における裁量権

- 課徴金制度を導入している4法はすべて「納付することを命じなければならない。」として、納付命令の実施部分については羈束行為※として定められており、義務的賦課制度となっている。
※羈束行為：違反事実が認められた場合には、法令に定められたとおりの課徴金納付を命じなければならない。
- ただし、公認会計士法においては、違反行為が認定される場合であっても、一定の要件※を満たすときには、課徴金納付命令を行わないことができるものとされている。
※一定の行政処分（懲戒、業務改善命令等）がなされる場合であって、虚偽が財務書類全体の信頼性に与える影響が比較的軽微である場合 等

2. 経済的利得の是正を通じた違法行為の抑止

参考3：措置命令とは

○ 不当景品類及び不当表示防止法【抜粋】

第七条 内閣総理大臣は、第四条の規定による制限若しくは禁止又は第五条の規定に違反する行為があるときは、当該事業者に対し、その行為の差止め若しくはその行為が再び行われることを防止するために必要な事項又はこれらの実施に関連する公示その他必要な事項を命ずることができる。その命令は、当該違反行為が既になくなっている場合においても、次に掲げる者に対し、することができる。

○ 措置命令の内容（例）

- ・ 違反したことを一般消費者に周知徹底すること
- ・ 再発防止を講ずること
- ・ その違反行為を将来繰り返さないこと

2. 経済的利得の是正を通じた違法行為の抑止

参考4：他法令における課徴金制度

(監視指導・麻薬対策課調べ)

法令名	目的	課徴金納付命令の対象	算定方法	算定率(最大)
独占禁止法 (昭和52年導入)	<ul style="list-style-type: none"> ・市場経済における社会的公正を確保すること ・カルテル、私的独占等の排除 	<ul style="list-style-type: none"> ・不当な取引制限(カルテル、入札談合) ・支配型・排除型私的独占 ・共同の取引拒絶 ・差別対価及び不当廉売 ・再販売価格の拘束 ・優越的地位の乱用 	<ul style="list-style-type: none"> ・違法行為に伴う売上額に一定率を乗じる簡明な算定方式を採用 ・ただし、課徴金が100万円未満は除外 	(大企業の場合) ・製造業等10%、小売業3%、卸売業2%等
景品表示法 (平成28年導入)	<ul style="list-style-type: none"> ・不当な表示による顧客の誘引の防止することにより、消費者保護を図ること ・優良誤認表示行為、有利誤認表示行為の排除 	<ul style="list-style-type: none"> ・優良誤認表示 ・有利誤認表示 	<ul style="list-style-type: none"> ・独禁法と同様に定率性 ・ただし、課徴金が150万円未満は除外 	・一律3% (返金措置の実施による課徴金額の減額あり)
金融商品取引法 (平成17年導入)	<ul style="list-style-type: none"> ・証券市場の公正性・透明性を確保し、投資家の信頼が得られる市場を確立すること ・証券市場への信頼を害する違法行為の排除 	<ul style="list-style-type: none"> ・有価証券書・有価証券報告書の虚偽記載及び不提出 ・風説の流布及び偽計 ・相場操縦等 ・内部者取引(インサイダー取引) 	<ul style="list-style-type: none"> ・基本は独禁法と同様に定率性 ・ただし、違反行為の種類ごとに多様な算定方式を実施 	<ul style="list-style-type: none"> ・インサイダー取引：「公表後2週間の最高値×買付等数量」から「公表前に買付け等した株券等の価格×買付等数量」を控除した額 ・有価証券届出書等の不提出・虚偽記載：募集・売出総額の2.25% (株券等の場合は4.5%)等
公認会計士法 (平成20年導入)	<ul style="list-style-type: none"> ・金融商品取引法に同じ ・公認会計士・監査法人による虚偽証明の排除 	<ul style="list-style-type: none"> ・故意による虚偽証明 ・相当注意義務違反による虚偽証明 	<ul style="list-style-type: none"> ・基本は独禁法と同様に定率性 ・故意犯には報酬以上の課徴金を負荷 	<ul style="list-style-type: none"> ・故意による虚偽証明：監査報酬相当額の1.5倍 ・相当注意義務違反による虚偽証明：監査報酬相当額

薬機法等制度改正に関するとりまとめ(抜粋)

② 経済的利得の是正を通じた違法行為の抑止

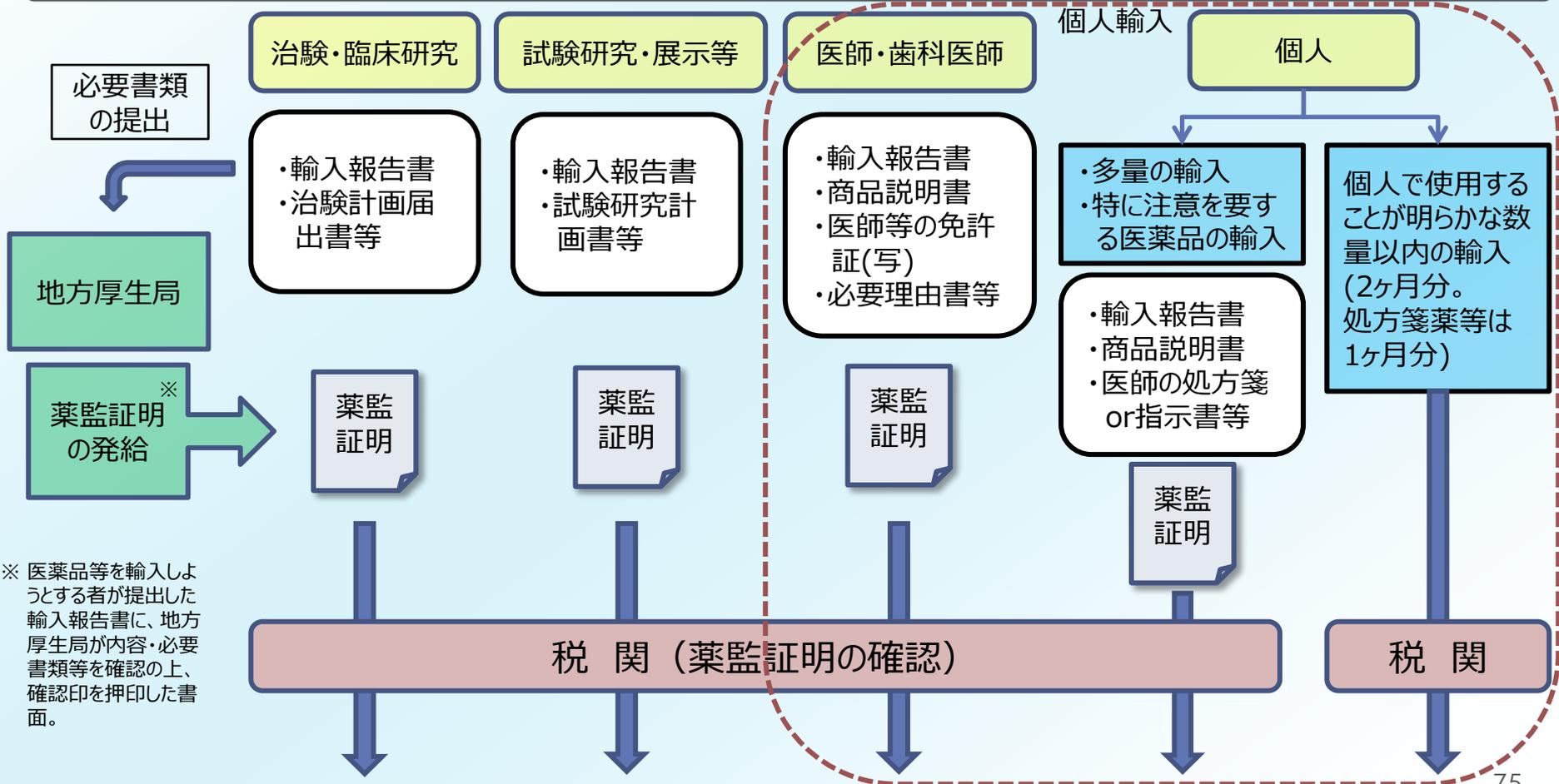
- 経済的利得を主たる目的とするものと考えられる広告違反等の違反行為が、薬機法上の業許可を持たない事業者によっても行われるなど、現行の行政処分によっては抑止効果が機能しにくい実態があることを踏まえ、違法行為の抑止を図るため課徴金制度を検討すべきである。
- 課徴金制度については、行政処分が機能しにくい業許可を持たない事業者等 に対する取締りを実効的に行うことができるようにするとともに、その執行が適正に行われることを確保するため、以下のような明確な要件を検討すべきである。なお、納付された課徴金を医療費等に還元する可能性についても検討すべきであるとの指摘があった。
 - ・ 他の行政処分が機能している場合等には課徴金納付命令を行わないことができるものとする除外規定を設けること。
 - ・ 不当な経済的利得が一定規模以上の事案を課徴金納付命令の対象とすること。
 - ・ 課徴金の額の算定については、違法行為の対象となった製品の売上額に一定の算定率を乗じる簡明な算定方式を採用すること。
 - ・ 納付命令の実施主体については、国と都道府県等の双方に権限を付与すること。
- 加えて、広告違反行為に対しては、訂正広告等を命じる措置命令を検討すべきである。
- また、違反広告と併せて行われることが多い未承認の医薬品・医療機器等の販売、授与等の禁止への違反行為に対する十分な抑止措置も検討すべきである。

医薬品等の輸入監視（薬監証明制度）

現状

※動物用医薬品を除く

- 医薬品等の輸入の要件・手続等は、製造販売業者等が行う輸入を除き、法に規定されておらず、[※]その輸入監視は、輸入監視要領（局長通知）に基づき、地方厚生局において、輸入者が医薬品等を国内流通させる目的を有しないこと等を確認し、薬監証明を発給する方法により行っている。



※ 医薬品等を輸入しようとする者が提出した輸入報告書に、地方厚生局が内容・必要書類等を確認の上、確認印を押印した書面。

薬監証明の発給状況

現状

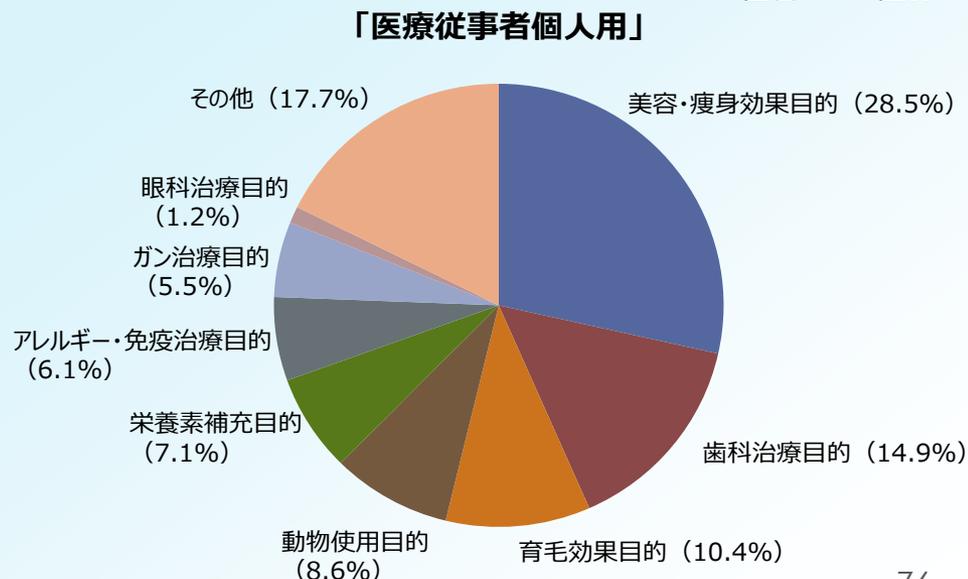
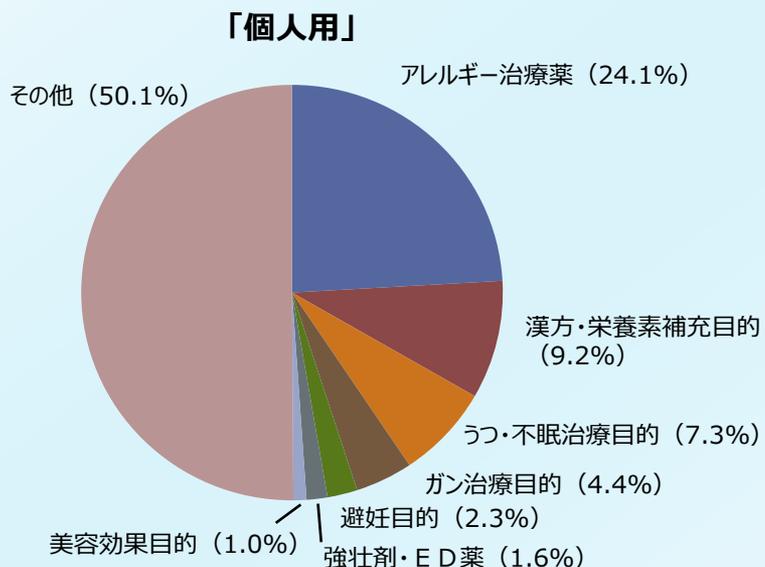
＜表＞ 薬監証明の発給件数^{※1}

年度	個人用		医療従事者個人用		合計	
	件数	品目数	件数	品目数	件数	品目数
平成26	2,348	6,546	60,759	101,155	63,107	107,701
平成27	2,885	7,651	63,036	105,561	65,921	113,212
平成28	3,495	9,428	67,625	117,126	71,120	126,554
平成29	4,450	11,159	72,744	121,005	77,194	132,164

※1 関東信越厚生局、近畿厚生局及び九州厚生局沖縄麻薬取締支所において発給を行った薬監証明のうち、「個人用」「医療従事者個人用」の件数（薬監証明の発給数）及び品目数（薬監証明に記載された輸入品目の延べ数）。

＜図＞ 平成28年度における「個人用」^{※2}及び「医療従事者個人用」の品目数のうち、医薬品品目の主な種別

※2 「個人用」は国内居住者のみの種別



3. 医薬品等の安全な入手（個人輸入に関わる課題）

個人輸入された医薬品等の実態及びその使用による健康被害の状況

現状

- 厚生労働省において、日本国内向けに広告している海外サイトから、医薬品成分を含有すると称している製品を買い上げ、分析した結果、表示と異なる医薬品成分が含まれる偽造薬等が確認されている（平成23年～27年に買い上げを行った医薬品の約3割（24/86）がこれに該当）。
- 過去、個人輸入された医薬品成分含有の中国製ダイエット食品（未承認医薬品）による死亡事例があるほか、近年においても個人輸入された医薬品等による健康被害が生じている。
- 一方で、治療上の必要性から医師が患者のために未承認医薬品を個人輸入する等の実態もある。

個人輸入された医薬品等による近年の健康被害情報

平成30年4月	経口妊娠中絶薬の服用により出血、腹痛等の被害	【経口妊娠中絶薬による被害件数】 平成16年以降 計17人
平成29年11月 平成28年6月 平成28年2月	「ホスピタルダイエット」※1の服用により悪心、手足のしびれ等の被害	【「ホスピタルダイエット」による被害件数】 平成14年以降 計21人 (うち、死亡者4人)※2

※1 タイの病院が処方すると称するダイエット薬
 ※2 死亡との因果関係が不明のものも含む

平成25年～平成29年	個人輸入された医薬品等による健康被害の訴えを含む相談数（全国消費生活センター及び国民生活センター）：29件
-------------	-------------------------------------------------------

個人輸入された中国製ダイエット食品による死亡事例等

平成14年以降	医薬品成分含有の中国製ダイエット食品の服用により肝障害等の被害 被害件数：約900人（うち、死亡者4人）※3
---------	-----------------------------------------------------------

※3 平成15年7月までに集計したもの

厚生労働省の対応

- ・健康被害情報についてのプレスリリースや、「あやしいヤクヅ連絡ネット」などのHP、パンフレット等の広報媒体による情報発信を行い、国民に注意喚起
- ・重大な健康被害が生じた製品については、医師の処方箋等が確認できない限り一般の個人が輸入できないよう制限

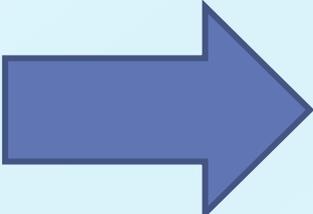
3. 医薬品等の安全な入手（個人輸入に関わる課題） 医薬品等の個人輸入に関する不正事案

現状

- 事案① 医療機器の輸入代行業務等を行う業者が、虚偽申請により受給した薬監証明に基づき未承認医療機器（美容用医療機器）を輸入し、国内にて販売していた。
- 事案② 医薬品の輸入代行業務等を行う業者が、虚偽申請により受給した薬監証明に基づき未承認医薬品等（A型ボツリヌス毒素製剤等）を輸入し、国内にて販売していた。
- いずれの事案も、医師から取得した医師免許証の写しを用いて、当該医師に無断で医師による個人輸入を装った輸入報告書を作成し、薬監証明を取得していた。
 - 事案①については輸入報告書等を偽造した有印私文書偽造・同行使及び詐欺罪、並びに医薬品医療機器法違反、事案②については医薬品医療機器法違反で警察に告発した。
 - 再発防止のため、地方厚生局において、個人輸入を行う医療従事者の本人確認等を徹底。

告発までの経緯

- 外部からの通報を端緒として、輸入報告書上の輸入者（医師）に事実確認を実施
- 複数回にわたる業者への立入検査を行い、役職員に対する聞き取り、証拠書類・物件の回収及びそれらの確認整理・裏取り（回収した数百件の医師免許証の写しについて、同様のなりすましがなければ確認する等）



薬監証明制度は、現在輸入監視要領（局長通知）により運用されているため、虚偽の申請により薬監証明を受給した事実だけでは、医薬品医療機器法による取り締まりは困難であり、警察への告発という形をとらざるをえない。また、告発にあたっては、未承認薬の販売を明らかにしていたことを示す物件や証拠書類の収集等が必要。

3. 医薬品等の安全な入手（個人輸入に関わる課題） 個人輸入による偽造医薬品の流入の危険性等

海外における偽造医薬品の現状

- WHOの偽造医薬品に関するモニタリングシステムを通じ、アフリカ、アジア、南米、北米、欧州の国々から、2013年から**4年間で1,500件の偽造医薬品の報告**がされている。
- WHOは、欧州や北米の国々において、インターネットによる医薬品の購入が多く行われているという現状認識のもと、インターネットを通じた取引においては、比較的容易に偽造医薬品が取引されうること警鐘を鳴らしている。
- WHOでは、インターネットを通じて偽造医薬品等が販売されるという課題に対し、適切に状況を把握し、対処するための戦略の策定作業を、2018-2019年の新規活動としている。
- ICPO（国際刑事警察機構）は2014年にまとめた報告書において、「世界的な組織犯罪グループが医薬品犯罪（※偽造薬の製造や流通等）に関与している」と指摘している。（「Pharmaceutical Crime and Organized Criminal Groups」による）

厚生労働省におけるインターネット買上調査

- 平成23年から平成27年に、日本国内向けに広告している海外サイトから、医薬品成分を含有すると称している製品を買い上げ、分析した結果、**約3割**（24/90）が、表示と異なる医薬品成分が含まれる偽造品であった。

ED治療薬4社合同調査（平成28年11月発表）

- 偽造医薬品の注意喚起を目的として、国内でED（勃起不全）治療薬を製造・販売している4社が、日本人向けのインターネット販売サイトから、バイアグラ、レビトラ、シアリスを標ぼうする医薬品の買い上げ調査を実施。
- 買い上げた医薬品を分析した結果、**日本国外のサイトから購入し、日本国内の住所に送付された製品の約4割**（16/45）、**日本人がタイ国内で販売サイトから購入し、タイ国内の住所に送付された製品の約5割**（12/25）が、有効成分の含量が承認用量を超過若しくは不足し又は全く含まれていないもの、又は承認された成分とは異なる成分や複数の不純物が含まれる偽造品であることが確認された。

欧米における未承認医薬品の個人輸入に関する規制の状況

参考：欧米における個人輸入に関する規制の比較

- 米国においては、未承認医薬品の輸入はFDC法（Federal Food Drug, and Cosmetic Act）に違反することを前提に、個人輸入に関するガイドライン（Personal Importation Policy（PIP））に定める要件を満たす患者自身による個人輸入に限り、FDAによる規制権限を例外的に行使しないこととされている。
- 英国においては、患者による個人使用目的での一定数量の医薬品の輸入は許容されているが、その他の未承認医薬品の輸入は、医師等によるものも含め、未承認医薬品に関する特別の許可業者により、法令に定める要件を満たして行われる必要がある。

	日本	米国	英国
個人輸入の位置づけ	販売目的の輸入に該当しない	PIPに従った輸入には規制権限を行使しない	患者による個人使用目的での一定数量の輸入には規制なし
患者による個人輸入の要件等	2ヶ月分(処方箋医薬品等は1ヶ月分)以内 ※超える場合は医師・歯科医師の処方箋等が必要	<ul style="list-style-type: none"> 国内未承認かつ国内に有効な治療法が存しない重篤な疾患 国内で広告が行われていない^(注1, 2) 不合理な健康被害リスクなし 当該患者にのみ用いられることの確約、及び当該患者の主治医の連絡先の明示 原則として3ヶ月分以内 (※FDAの考慮要素) 	3ヶ月分以内 ※主治医による処方箋の写し等の同梱を推奨
医師等による個人輸入の可否・要件等	<ul style="list-style-type: none"> 治療上の緊急性 代替品の不存在 患者の診断・治療目的 	不可	許可業者による輸入 <ul style="list-style-type: none"> 患者の自発的な要求に基づき用いられること(広告禁止) 医師等の指示に従った製造等がされた医薬品であること 治療上等の特別な必要性 医師等に対する提供等

3. 医薬品等の安全な入手（個人輸入に関わる課題）

医薬品に関する各国規制当局における対応

参考：諸外国の薬事規制当局における偽造薬等に対する捜査体制

- 現在、我が国で偽造薬等にかかる医薬品医療機器法等違反事件の捜査を行うことができる機関は警察と検察。
- 他方、米国、英国、シンガポールにおいては、医薬品の専門的な知識を有する薬事規制当局に、捜査権限を有する職員が配置され、偽造薬等に関する捜査を行っている。

米国

規制当局：米国食品医薬品（FDA）

捜査部門：犯罪捜査室（OCI）

人員：270人（H30.6現在）

概要：

○1991年設立。

○国内に、駐在事務所6カ所（カンザスシティ・マイアミ・サンディエゴ・シカゴ・ワシントンDC・ニューヨーク）のほか26の常設事務所を有する。

○FDAによる管理規制対象となる商品に関する犯罪に対して司法警察権に基づく捜査を実施する。

○捜査対象は、**海外で製造された偽造、未承認、偽装医薬品、不法に輸入された医療製品**、犯罪組織による処方薬の大規模な横流し、エイズ、ガン、アルツハイマーを治癒する等の虚偽の効果を謳った詐欺、企業による医薬品偽造等の犯罪である

<https://www.fda.gov/ICECI/CriminalInvestigations/ucm550316.htm>

英国

規制当局：保健省（Department of Health）

捜査部門：医薬品・医療製品規制庁（MHRA）

人員：60人（H30.6現在）

概要：

○2003年設立。

○ロンドン、ヨーク、サウスミムズの3カ所に拠点を有する保健省の外局。

○医薬品・医療製品規制庁（MHRA）は、医薬品等の安全確保が主な活動であり、重大な医療事犯等が発生した場合は行政権限を越えて司法警察権に基づき、犯罪捜査を実施する。

○捜査対象は、**違法卸売、違法輸入、偽造薬、偽造品**、違法広告、臨床試験詐欺、違法製造、インターネット供給、転売、詐欺広告、犯罪収益等の犯罪である。

○2017年には大規模な処方薬の横流し事件を捜査し、40人以上を摘発している。

<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency/about>

シンガポール

規制当局：保健科学庁（HSA）

捜査部門：保健商品規制グループ（HPRG）の法執行部門（The Enforcement Branch）

人員：23人（H30.6現在）

概要：

○2001年設立。

○保健商品規制グループ（HPRG）が主体となって不正医薬品や法令違反を監視しており、中でも法執行部門（The Enforcement Branch）が司法警察権を有し、これら違反の取締りを実施する。

○捜査対象は、**偽造医薬品の流通**、医療商品の無許可取扱い等の犯罪のほか、税関と協力して**海外からの不正医薬品の輸入等の犯罪**も捜査に当たる。

http://www.hsa.gov.sg/content/hsa/en/Health_Products_Regulation/Safety_Information_and_Product_Recalls/Overview/About_Enforcement_Branch.html

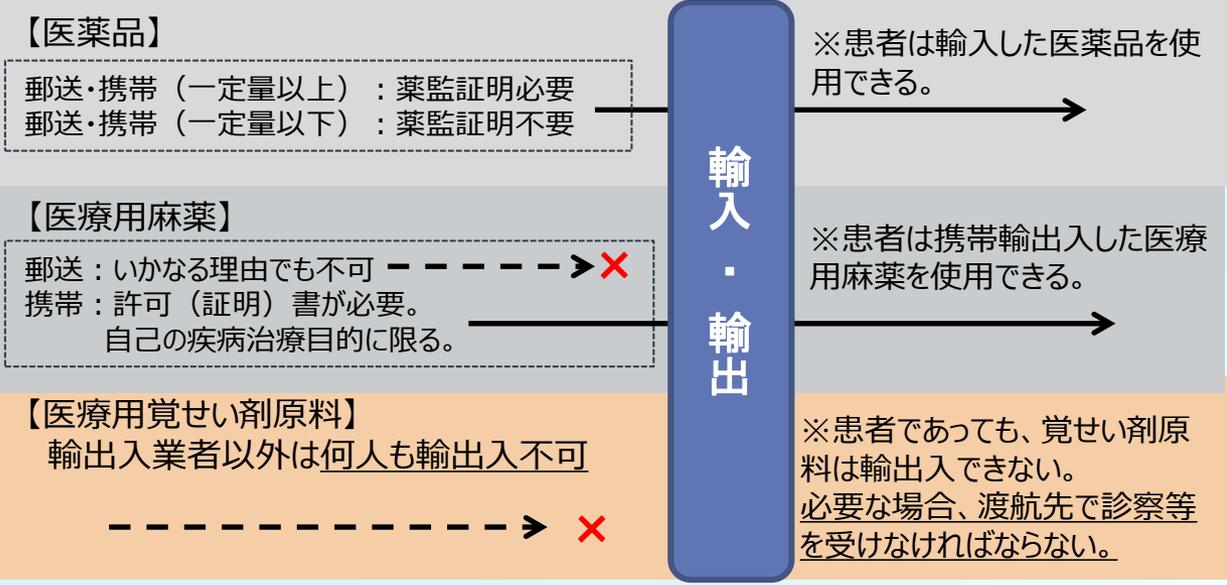
資料出所：各機関の公式ホームページ及び各機関からの回答

医療用麻薬及び医療用覚せい剤原料の取扱い等について（現行の制度概要）

現状

- 患者による医薬品の輸入は、一定の数量内（2ヶ月分。処方箋薬等は1ヶ月分）であれば、薬監証明等の手続を経ることなく、郵送・携帯のいずれの方法によっても行うことができる。
- 患者による医療用麻薬の輸出入は、自己の疾病治療目的で、許可（証明）書を受ければ、携帯する方法により認められている。
- これに対し、患者による医療用覚せい剤原料の輸出入は、自己の疾病治療の目的であっても認められておらず、国内における流通規制においても、医療用麻薬との取扱いに差異がある。

医療用覚せい剤原料等の個人輸出入の枠組み



医療用麻薬と医療用覚せい剤原料との取扱いの差異

- 患者に処方された薬が不要になった場合の処理
 麻薬：医療機関等に返品可（適切に処分することができるようにするため）
 覚せい剤原料：返品不可
- 病院、薬局での記帳義務
 麻薬：あり
 覚せい剤原料：なし

医療用覚せい剤原料の携帯輸出入等の規制の見直しに関する要望等

現状

- 覚せい剤原料である医薬品の、治療目的での携帯輸出入を可能とするよう患者団体から要望されている。
- 2019年にラグビーワールドカップと世界パーキンソン病学会、2020年にはオリンピックの日本開催が決定しており、覚せい剤原料である医薬品を携帯して入出国することを希望する訪日外国人の増加が見込まれる。
- 複数の都道府県から、医療機関での混乱を避けるために、医療用覚せい剤原料について、医療用麻薬と同様の規制上の取扱いとすることを求める要望もある。

覚せい剤原料（11物質）

法規制物質（8物質）

例）エフェドリン（10%以下を除く）

政令規制物質（3物質）

例）**セレギリン**

覚せい剤原料で国内承認を受けている医薬品（セレギリンのみ）

F P - O D錠・セレギリン塩酸塩錠

（承認状況：89の国と地域）（2014年時点）

※国内における販売は1998（H10）年12月～

適用

パーキンソン病（日本の総患者数**163,000**人（H26））
（厚生労働省大臣官房統計情報部調べ）

都道府県からの要望

- ◆ 医療用麻薬と医療用覚せい剤原料の規制上の取り扱いが異なるため、医療機関において混乱が生じていることから、両者の取扱いを同等のものとしてほしい。
- ◆ 医療用覚せい剤についても、患者が施用する必要がなくなった場合、病院や薬局に譲り渡せるようにしてほしい。

パーキンソン病友の会からの要望

- ◆ パーキンソン病患者のなかで、覚せい剤原料であるエプピーOD錠を服用している患者は、出張・観光目的の出国（帰国）をする際に、現に疾病の治療に使用しているエプピーOD錠を携帯して出帰国することが認められていない。
- ◆ 一方、麻薬については、自己の疾病の治療目的で携帯して出帰国することが認められている。
- ◆ 治療目的で携帯する医薬品が覚せい剤原料であれ、麻薬であれ、両者は等しく扱われるべきであると考えます。
- ◆ 国際化がますます進む中、その治療効果により快適で幅広い生活を営むことができるよう、覚せい剤原料について麻薬同様に、携帯して出帰国ができるようにしていただきたい。

（H28.4.10付け、監視指導・麻薬対策課長宛要望書より抜粋）

未承認医薬品等の輸入監視及び捜査のあり方等についての検討

検討が必要な事項等

- 薬監証明の不正取得等による未承認医薬品等の不適切な輸入事案に厳正に対応する観点や、個人輸入した未承認医薬品等による健康被害の発生を防止する観点から、現在輸入監視要領（局長通知）により運用している輸入監視（薬監証明制度）について、法令上の位置づけ、監視の方法、講じるべき措置などのあり方を、どう考えるか。
- 諸外国の薬事規制当局の中には、医薬品の不正輸入や偽造薬等に関する捜査権限を有する例があるが、わが国において、個人輸入による医薬品の流入や、偽造薬の流通の危険性等に対して、どのような対応を行うことが適切か。
- 医療用の麻薬については、自己の疾病の治療のために患者が携帯して輸出入することが認められていること等を踏まえ、医療用の覚せい剤原料にかかる規制のあり方について、どう考えるか。 等

薬機法等制度改正に関するとりまとめ(抜粋)

(2) 個人輸入に関する規制の見直し等

- 未承認の医薬品・医療機器等の個人輸入や偽造品の流通による不正事案や健康被害の発生・拡大を防止するため、現状の輸入監視(薬監証明制度)の仕組みを法律上明確にし、手続違反に対する取締りや、保健衛生上の観点から特に必要と認める場合に輸入制限などを可能とするなど、個人輸入に関する指導・取締りを法令に基づき適切に実施できるように検討すべきである。
- また、個人輸入や偽造品等に関する不正事案に関して、事案の認知から取締りまでを迅速に対処する必要があるため、これら事案についての捜査権限を薬事規制当局である厚生労働省・都道府県に属する麻薬取締官・麻薬取締員に付与することを検討すべきである。
- 医療用の覚せい剤原料については、不正な流通防止のための措置を確保するとともに、自己の疾病の治療目的での患者の携帯輸出入を認めること等により、医療用の麻薬との規制の均衡を図るべきである。

4. 国際統合化に向けたGMP調査の見直し GMP等の適合性調査の仕組み

- 医薬品等製造販売業者は、医薬品等の承認前に、製造所における製造管理・品質管理の方法に関する基準（GMP省令/GCTP省令）に適合しているかどうかの調査を受ける必要がある。
- 医薬品の承認後、品目毎に定期的(5年毎)にGMP等の適合性調査を受ける必要がある。

承認後のGMP定期適合性調査

(医薬品、平成25～29年度申請受付分、PMDA及び都道府県調査分)

資料出所：PMDA

● 調査対象となった製造所数

PMDA： 約1,400施設
都道府県： 約1,300施設

● 1申請あたり一括申請の品目数

PMDA： 平均 約 4.1品目
都道府県： 平均 約10.9品目

● 不備(軽度を除く)を受けた施設数

88施設
(PMDAのみ)

● 調査申請数及び調査対象品目数

PMDA： 約2,600申請、約11,000品目
都道府県： 約5,800申請、約63,000品目

● 1製造所あたりの調査申請数(※)

平均 約3.2申請 /5年

(※PMDA及び都道府県の両者が調査した製造所があるため、まとめて記載)

(参考) 承認時(新規・一変)のGMP定期適合性調査

(医薬品、平成25～29年度申請受付分、PMDA及び都道府県調査分)

● 調査対象となった製造所数

PMDA： 約2,000施設
都道府県： 約1,000施設

● 調査申請数及び調査対象品目数

PMDA： 約6,000申請、約9,000品目
都道府県： 約8,400申請、約12,000品目

● 不備(軽度を除く)を受けた施設数

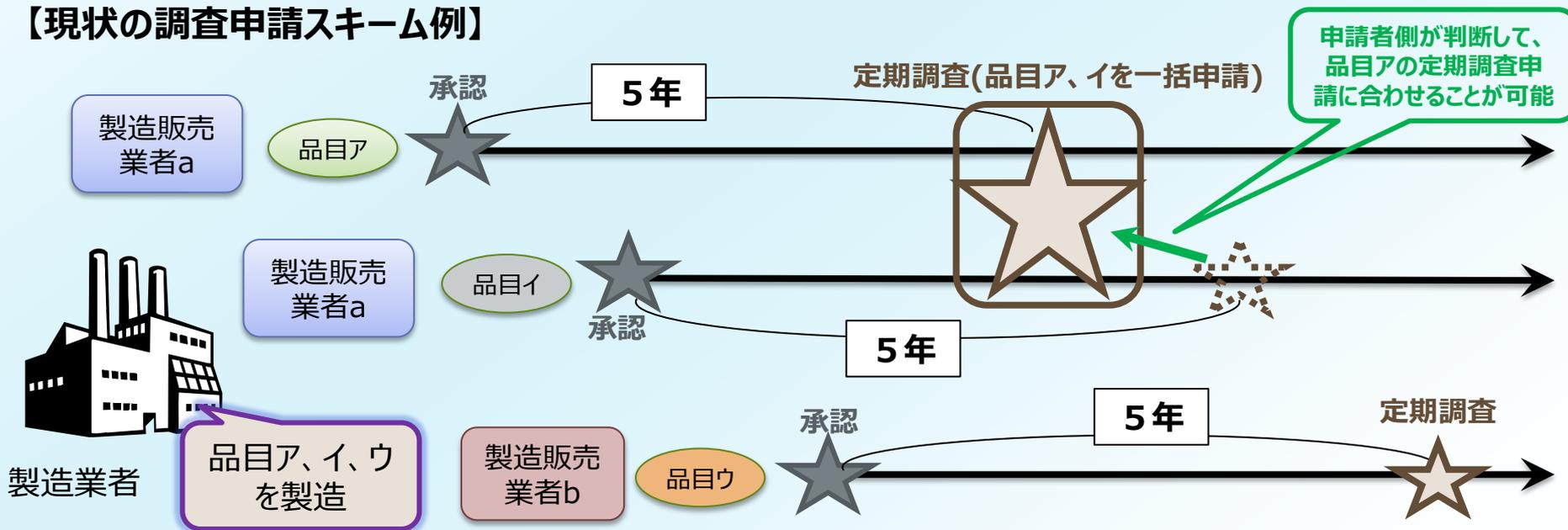
150施設
(PMDAのみ)

4. 国際統合化に向けたGMP調査の見直し GMP等の適合性調査に関する現状

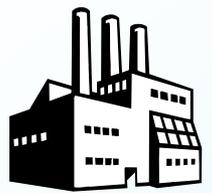
現状

- 多くの場合、1 製造所で複数品目を製造しており、その承認日は異なるため、定期調査時は**複数品目の一括申請**で対応しているが、5年間で5回以上調査申請された製造所も一定の割合存在している（約16%）。
- 日本における承認後の定期的なGMP調査では、**品目特有でない調査内容**（製造所における共通した製造管理・品質管理システム（逸脱管理、文書管理、設備のメンテナンス管理等））**が多くを占めている**ことから、品目毎の調査の度に、品目特有でない調査内容の重複が生ずる。
- なお、剤形毎（内服剤、注射剤等）、工程毎（原薬の合成工程、培養工程等）で製造技術が異なることから、それらに応じた調査が必要となる。

【現状の調査申請スキーム例】



4. 国際統合化に向けたGMP調査の見直し
GMP等の適合性調査の概要



製造所

品目特有でない調査内容が、調査の多くを占めている。

品目特有の調査内容

品目ア

製造記録・試験記録・
バリデーション※結果 等

品目イ

製造記録・試験記録・
バリデーション※結果 等

品目特有でない調査内容 (6つのサブシステム)

★品質システム

(文書管理、教育訓練、製品品質の照査、
変更管理、逸脱管理、回収処理、自己点検、
衛生管理、出荷判定、供給者管理 等)



★製造システム

(手順書、工程管理、交叉汚染防止
等)



★試験室管理システム

(標準品管理、サンプル管理、生データの
信頼性、安定性モニタリング、参考品
等)



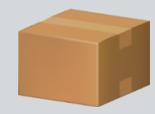
★構造設備システム

(校正、メンテナンス、水・
空調管理等)



★包装・表示システム

(ラベル検査、発行管理
等)



★製品原材料等
保管システム

(受入・出荷管理、
出納管理、
不合格品
管理 等)



品目アにおけるGMP調査の範囲

※製造管理及び品質管理の方法が期待される結果をもたらすか検証すること。

4. 国際統合化に向けたGMP調査の見直し GMP等の適合性調査に関する課題

参考：国際的な取り組み・諸外国での調査の仕組み

- 医薬品等調査の国際的な協力の取組みとしてPIC/S*がある。（平成7年から開始）
 - EU諸国を中心に、米国、日本等の52の国が加盟。（日本は平成26年7月に加盟）
 - PIC/Sの活動は以下の通り。
 - ✓ 当局間の相互査察の促進（調査結果の共有）
 - ✓ 医薬品の製造及び品質管理の基準の国際調和（医薬品GMPに係る指針作成、相互トレーニング）
- * : PIC/S: Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
(医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム)



※ 欧米では、承認後の定期的に行われるGMP調査を製造所ごとに行っている。（承認前は申請品目ごと）

課題等

- 効率的な調査の実施や国際的な整合性の観点から、承認前の製造販売業者の申請に基づく調査は承認審査の一環であることから維持する必要があるが、承認後は、欧米における状況も踏まえ、製造所の申請に基づく製造所単位での調査も選択できることを考えてはどうか。
- 製造所単位での調査を認める場合には、例えば、剤形、工程の技術特性に合わせた調査申請の区分を検討する必要があるのではないかと等

薬機法等制度改正に関するとりまとめ(抜粋)

2. 具体的な方向性

(2) 国際的な整合性のある品質管理手法の導入

① 製造所ごとのGMP・GCTP適合性調査の導入

- 医薬品、医薬部外品及び再生医療等製品の承認後、製造販売業者は、品目毎にGMP・GCTP適合性調査を定期的(5年毎)に申請し、調査を受ける必要がある。この調査については、品目に共通な項目の重複調査回避、国際整合性を踏まえた品質管理の効率化・重点化等の観点から、調査項目は維持しつつ、製造業者の申請に基づき、製造所単位の調査を受けることも可能とすべきである。なお、製造所単位の調査では、剤形(固形剤、液剤等)や製造工程の技術特性に合わせた区分を設けて適合性を確認すべきである。

今後の予定

○今通常国会に法案提出予定

○平成31年度中の公布を目指す

○施行は、順次行う予定

本日の内容

- 薬事監視指導について
- 法改正について
- **GMP省令改正について**
-

GMP省令の改正について

- はじめに
（医薬品GMPを巡る近年の経緯・背景、厚生労働行政推進調査事業の研究）
- 改正点の整理
（今次GMP省令改正の趣旨）
- 各論
（主な改正点とその解説）

医薬品GMPを巡る近年の経緯・背景

2005

2010

2015

2020

●**現行のGMP省令('04/12)**

●ICHQ9(品質リスクマネジメント:QRM)通知('06/9)

●ICH Q10(医薬品品質システム:PQS)通知('10/2)

●GMP施行通知一部改訂('13/8)

●日本のPIC/S加盟('14/7)

●不正製造問題→一斉点検
('15~'16)

●データ完全性ガイドライン
(US, EU他'16~)

●PIC/Sガイドラインに
PQS導入('17/1)

厚生労働行政推進調査事業

GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際統合化に関する研究

(GMP関連分野(H29年度) GMP省令改正素案の検討)

【研究班メンバー】

研究代表者 櫻井 信豪(PMDA品質管理部)

研究分担者 坂本 知昭(国立医薬品食品衛生研究所)

研究協力者

- 日本PDA製薬学会
- 製薬業界団体(日本製薬団体連合会、東京医薬品工業協会、関西医薬品協会、日本製薬工業協会、日本医薬品直販メーカー協議会、日本家庭薬協会、医薬品製剤協議会、全国配置薬協会、日本医薬品原薬工業会、日本漢方生薬製剤協会、日本ジェネリック製薬協会、日本OTC医薬品協会)
- 地方自治体(東京都、京都府及び大阪府の薬務主管部署)
- PMDA品質管理部

オブザーバー 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課

改正点の整理

GMP省令改正の趣旨は主に3点

- 国際整合
(PIC/Sガイドラインとの整合化)
- 国内制度の整理
(通知等で示してきた内容の法制化)
- その他
(用語の整理等)

各論

注)改正内容については、現在、厚労省内にて審査中であるため、今後審査の進捗に伴い変更になる可能性があります。

承認事項の遵守

- 法第十四条第一項に規定する医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造業者等は、当該製品を法第十四条第一項又は同条第九項（法第十九条の二第五項の規定により準用する場合を含む。）の承認を受けた事項（以下単に「承認事項」という。）に従って製造しなければならない。
- PIC/Sガイドラインとの整合化

《参考》PIC/S GMP Guide; Part I

Chapter 1; Principle

The holder of a Manufacturing Authorisation **must manufacture medicinal products so as to** ensure that they are fit for their intended use, **comply with the requirements of the Marketing Authorisation...**

Chapter 5; Principle

Production operations must follow clearly defined procedures; they must comply with the principles of Good Manufacturing Practice in order to obtain products of the requisite quality and be **in accordance with the relevant manufacturing and marketing authorisations.**

製造業者の責務

- 製造業者等は、実効性のある**医薬品品質システム**を構築し、実施する責任を有するとともに、以下に掲げる業務を行うこと。
 - **品質方針**を文書により定め、医薬品品質システムの手続き等の構成要素を示すこと
 - **品質目標**が文書により定められ、品質方針とともに、製造所において関係者に周知されていることを確保すること
 - 品質方針及び品質目標を達成するため、必要な**資源**(個人の有する知識及び技能並びに技術、設備その他の製造所における製造管理及び品質管理に活用される資源をいう。)を**配分**するとともに、定期的に**医薬品品質システムを照査**し、所要の措置が採られていることを確保すること

➤ PIC/Sガイドラインとの整合化

《参考》PIC/S GMP Guide; Part I

Chapter 2; 2.1

The manufacturer should have an adequate number of personnel with the necessary qualifications and practical experience. Senior management **should determine and provide adequate and appropriate resources (human, financial, materials, facilities and equipment) to implement and maintain the Pharmaceutical Quality System and continually improve its effectiveness...**

Chapter 2; 2.4

Senior management has the ultimate responsibility to **ensure an effective Pharmaceutical Quality System is in place to achieve the quality objectives, and, that roles, responsibilities, and authorities are defined, communicated and implemented throughout the organisation.** Senior management should **establish a quality policy** that describes the overall intentions and direction of the company related to quality and should **ensure continuing suitability and effectiveness of the Pharmaceutical Quality System and GMP compliance** through participation in **management review.**

製造業者の責務

- ◆ マネジメントレビュー：
医薬品品質システムについて、設定された目標を達成する上での妥当性及び有効性を判定すること(照査)

《参考》 PIC/S GMP Guide; Part I
Chapter 1; 1.6

There should be **periodic management review**, with the involvement of senior management, **of the operation of the Pharmaceutical Quality System** to identify opportunities for continual improvement of products, processes and the system itself.

品質リスクマネジメント

- 製造業者等は、**品質リスクマネジメントを活用**して、医薬品品質システムを構築し、製造・品質管理を行うとともに、品質リスクマネジメントの実施に際して、あらかじめ指定した者に、必要な文書及び記録を作成させ、保管させること
- PIC/Sガイドラインとの整合化、通知（H25.8/30薬食監麻発0830第1号）で推奨事項としてきた内容の法制

《参考》 PIC/S GMP Guide; Part I

Chapter 1; 1.8

Good Manufacturing Practice is that part of **Quality Management which ensures that products are consistently produced and controlled to the quality standards** appropriate to their intended use and as required by the Marketing Authorisation, ... or product specification...

製造管理者の業務

- 製造管理者は、医薬品品質システムが適切に実施されるように管理し、その実施状況及び改善の要否を製造業者等に対して文書により報告するとともに、製造手順及び製品規格が承認事項と相違しないよう、品質保証に係る業務を担当する組織に管理させること。
 - PIC/Sガイドラインとの整合化

《参考》PIC/S GMP Guide; Part I

Chapter 1; 1.9

(vii) No batch of product is released for sale or supply prior to **certification by an Authorised Person** that it is **in accordance with the requirements of the relevant authorisations**;

Chapter 2; 2.6

- a) **An Authorised Person must** ensure that each batch of medicinal products has been **manufactured and checked** in compliance with the laws in force in that country and **in accordance with the requirements of the Marketing Authorisation**;

品質部門の構成、業務

- 品質部門は、以下に掲げる組織を有しなければならない。
 - **品質保証に係る業務を担当する組織**
 - **品質管理に係る業務を担当する組織**
- 試験検査について、**規格に適合しなかった場合**においては、その**原因を究明し、是正措置及び予防措置**を採るとともに、その記録を作成し、保管すること
 - PIC/Sガイドラインとの整合化

《参考》PIC/S GMP Guide

Part II: Quality Unit

There should be a quality unit(s) that is independent of production and **that fulfils both quality assurance (QA) and quality control (QC) responsibilities**. This can be in the form of separate QA and QC units or a single individual or group, depending upon the size and structure of the organization.

Part I Chapter 6; 6.9

Some kinds of data (e.g. tests results, yields, environmental controls) should be recorded in a manner permitting trend evaluation. **Any Out of Trend or Out of Specification data** should be addressed and **subject to investigation**.

手順書等

- 現行GMP省令で衛生管理基準書、製造管理基準書及び品質管理基準書としている文書について、それぞれ手順書に定めるべき事項に改める。
 - 現行GMP省令の手順書に加え、**安定性モニタリングに関する手順、製品品質の照査に関する手順、原料及び資材（以下「原料等」という。）の供給者管理に関する手順、外部委託管理に関する手順**を文書化し、当該製造所に適切に備え置くこと。
- PIC/Sガイドラインとの整合化

文書及び記録の管理

- 文書及び記録について、**作成時から保管期間満了までの全ての過程において欠落、不整合、不正確、不適切な訂正又は更新その他の問題が生じないように必要な管理**を行うこと。また、当該管理に必要な事項を文書化すること。

- PICS/Sガイドラインとの整合化

《参考》PIC/S GMP Guide

Chapter 4; 4.10

It should be clearly defined which record is related to each manufacturing activity and where this record is located.

Secure controls must be in place to ensure the integrity of the record throughout the retention period and validated where appropriate.

製造における交叉汚染の防止-1

- 次に掲げる場合においては、その製品等を取り扱う**作業室**（表示若しくは包装作業又は試験検査のみを行う作業室を除く。）を**専用とし**、かつ、空気処理システムを別系統にする等、当該製品等の**漏出を防止する適切な措置**が講じられていること。
 - 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等を取り扱う場合
 - **交叉汚染することにより他の製品等に重大な影響が及ぶおそれのある製品等（強い薬理作用又は毒性を有するものを含む。）**を取り扱う場合であつて、**交叉汚染を防止する適切な措置が講じられていない場合**
- PIC/Sガイドラインとの整合化

《参考》 PIC/S GMP Guide; Part I

Chapter 5; 5.20

A Quality Risk Management process, which includes a potency and toxicological evaluation, should be used to **assess and control the cross-contamination risks** presented by the products manufactured... It may be acceptable **to confine manufacturing activities to a segregated**, selfcontained production area within a multiproduct facility, where justified.

製造における交叉汚染の防止-2

- 作業所の構造設備を、**人の身体に使用されることが目的とされていない物であって強い薬理作用又は毒性を有するものの製造作業**（表示及び包装作業並びに試験検査を除く。次項において同じ。）に**供してはならない**。
 - 作業所の構造設備を、**この省令が適用されない物品の製造作業**に供してはならない。ただし、当該物品の成分を適切に不活化若しくは除去することができる検証された工程又は清浄化により、**医薬品に係る製品との交叉汚染を防止する適切な措置**が講じられている場合においては、この限りでない。
- PIC/Sガイドラインとの整合化

《参考》 PIC/S GMP Guide; Part I

Chapter 5; 5.17

Normally, **the production of non-medicinal products should be avoided in areas** and with equipment destined for the production of medicinal products but, where justified, **could be allowed where the measures to prevent cross-contamination** with medicinal products...

参考品等の保管-1

- 「参考品」とは、出荷した製品に不具合が生じた場合等、出荷後に品質を再確認する必要が生じたときに備えて保管する試験検査用の検体をいう。
- 「保存品」とは、最終製品のロットから採取された検体であって、市場にある製品との同一性を確認するため使用されるものをいう。
- PIC/Sガイドラインとの整合化、通知(H17.3/30薬食監麻発0330001号)で示してきた内容の法制化

《参考》PIC/S GMP Guide; Annex 19

Reference sample:

a sample of a batch of starting material, packaging material or finished product which is **stored for the purpose of being analyzed should the need arise during the shelf life of the batch concerned...**

Retention sample:

a sample of a fully packaged unit from a batch **of finished product**. It is **stored for identification purposes**. For example, presentation, packaging, labelling, patient information leaflet, batch number, expiry date should the need arise during the shelf life of the batch concerned...

参考品等の保管-2

- **最終製品** (ロットを構成するものに限る。)について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から当該製品の有効期間に一年 (**放射性医薬品の最終製品にあっては六月(ただし、品質リスクマネジメントに基づき適切な日数とすることができる。)**) を加算した期間適切な保管条件の下で保管すること。
- 保存品を参考品と同期間保管すること。
- PIC/Sガイドラインとの整合化、通知(H17.3/30薬食監麻発0330001号)で示してきた内容の法制化

《参考》PIC/S GMP Guide

Annex 19; 3.1 **Reference and retention samples** from each batch **of finished product** should **be retained for at least one year after the expiry date**. The reference sample should be contained in its finished primary packaging or in packaging composed of the same material as the primary container in which the product is marketed...

Annex 3; 48. **For radiopharmaceuticals** sufficient samples of each batch of bulk formulated product **should be retained for at least six months after expiry of the finished medicinal product unless otherwise justified through risk management**.

参考品等の保管-3

- 製品(ロットを構成するものに限る。)の**製造に使用した原料等のうち当該製品の品質に影響を与えられれるもの**について、原料についてはロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を、資材については管理単位ごとに所定の試験検査に必要な量をそれぞれ**参考品**として、**当該製品の出荷を判定した日から二年間(ただし、放射性医薬品に係る製品の原料にあつては当該原料の安定性に基づき適切な期間とすることができる。)**適切な保管条件の下で保管すること。

➤ PIC/Sガイドラインとの整合化

《参考》PIC/S GMP Guide

Annex 19; 3.2 ...**samples of starting materials** (other than solvents, gases or water used in the manufacturing process) **should be retained for at least two years after the release of product.**

Annex 3; 49. Samples of starting materials, other than solvents, gases or water used in the manufacturing process should be retained for two years after the release of the product. **That period may be shortened if the period of stability of the material as indicated in the relevant specification is shorter.**

参考品等の保管-3

- **原薬たる医薬品**の製造業者等は、当該製品についてロットごとに、品質部門に、手順書等に基づき、所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を**参考品**として、製造された日から、次の各号に掲げる期間適切な保管条件の下で保管させなければならない。
 - **有効期間に代えてリテスト日が設定されている製品**にあつては、**そのリテスト日までの期間**又はその製造所からの出荷が完了した日から三年間のいずれか**遅い日までの期間**
 - **原薬たる放射性医薬品**にあつては、**有効期間に六月(ただし、品質リスクマネジメントに基づき適切な日数とすることができる。))**を加算した期間
- PIC/Sガイドラインとの整合化

《参考》 PIC/S GMP Guide; Part II (= ICH Q7)

11.7 Reserve/Retention Sample

11.71 Appropriately identified reserve samples of each API batch should be retained for one year after the expiry date of the batch assigned by the manufacturer, or for three years after distribution of the batch, whichever is the longer. For APIs with retest dates, similar reserve samples should be retained for three years after the batch is completely distributed by the manufacturer.

ICH Q7 Q&A; 11.4

The intent of ICH Q7 is **to retain samples for the period of the time that the API could be on the market in order to investigate any problem and/or product complaints...** It is a basic GMP principle that **reserve sample be retained for the entire period the material is available on the market...**

参考品等の保管-4

- 製造業者等は、**原薬たる医薬品に係る製品を製造する場合**においては、ロットを構成する製品のうち、**有効期間に代えてリテスト日が設定されているもの**に係る文書及び記録について、当該文書及び記録に係る**ロットのリテスト日までの期間又は当該ロットの製造所からの出荷が完了した日から三年間のいずれか遅い日までの期間**保管すること。
 - PIC/Sガイドラインとの整合化

《参考》PIC/S GMP Guide; Part II (= ICH Q7)

6.13 All production, control, and distribution records should be retained for at least 1 year after the expiry date of the batch. For APIs with retest dates, records should be retained for at least 3 years after the batch is completely distributed.

ICH Q7 Q&A; 6.1

The intent of ICH Q7 is **to retain records for the period of the time that the API could be on the market in order to investigate any problem and/or product complaints...** the use of 'at least three years' in this section of ICH Q7 covers longer record retention periods, which is in alignment with the basic GMP principle and/or regional requirements that **records be retained for the entire period the material is available on the market.**

安定性モニタリング

○ 製造業者等は、**最終製品**及び**原薬たる医薬品**について、品質部門に、以下に掲げる**安定性モニタリング**に係る業務を計画的かつ適切に行わせるとともに、製品品質の評価の結果から**規格に適合しない又はそのおそれがある場合には、製造販売業者への連絡、市場にある製品の回収判断に必要な情報の提供等、所要の措置**を採るとともに、当該措置に係る記録を作成し、保管すること。

- 安定性モニタリングを行う製品及びロットを選定すること
- 規格のうち**保存により影響を受けやすい項目**及び**適合しない場合に製品の有効性又は安全性に影響を与えらるる項目**を試験項目に選定すること
- 採取した検体を保管し、適切な間隔で試験検査を行うこと
- 試験検査の結果に基づき、**製品品質への影響を評価**すること

➤ PIC/Sガイドラインとの整合化、通知(H17.3/30薬食監麻発0330001号)で示してきた内容の法制化

《参考》PIC/S GMP Guide

Part I Chapter 6; 6.26

After marketing, the stability of the medicinal product **should be monitored according to a continuous appropriate programme** that will permit the detection of any stability issue (e.g. changes in levels of impurities or dissolution profile) associated with the formulation in the marketed package.

Part II; 11.5 Stability Monitoring of APIs

11.50 A documented, on-going testing program should be designed **to monitor the stability characteristics of APIs**, and the results should be used **to confirm appropriate storage conditions and retest or expiry dates**.

Chapter 6; 6.35

Out of specification or significant atypical trends **should be investigated**. Any confirmed out of specification result, or significant negative trend, affecting product batches released on the market **should be reported to the relevant competent authorities. The possible impact on batches on the market should be considered** in accordance with Chapter 8 of the GMP Guide and in consultation with the relevant competent authorities.

Chapter 6; 6.36

A summary of all the data generated, including any interim conclusions on the programme, should be written and maintained. This summary should be subjected to periodic review.

製品品質の照査

- 製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、定期的又は随時に、製品品質の照査を行わせるとともに、その結果を製造管理者に報告させ、確認を受けさせること。
- また、製品品質の照査の結果に基づき、改善が必要な場合又はバリデーションを行うことを要する場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、保管すること。
- PICS/Sガイドラインとの整合化、通知(H25.8/30薬食監麻発0830第1号)で推奨事項としてきた内容の法制化

《参考》PIC/S GMP Guide; Part I

Chapter 1; 1.10

Regular periodic or rolling quality reviews of all authorised medicinal products, including export only products, should be conducted with the objective of **verifying the consistency of the existing process, the appropriateness of current specifications for both starting materials and finished product**, to highlight any trends and to identify product and process improvements. Such reviews should normally be conducted and documented annually, taking into account previous reviews...

Chapter 1; 1.11

The manufacturer and, where different, Marketing Authorisation holder should evaluate the results of the review and an assessment made as to **whether corrective and preventive action or any revalidation should be undertaken**, under the Pharmaceutical Quality System. There should be management procedures for the ongoing management and review of these actions and the effectiveness of these procedures verified during self- inspection...

原料等の供給者の管理

- 製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、以下に掲げる原料等の供給者の管理に係る業務を適切に行わせるとともに、原料等のうち製品品質に影響を与えられらるものについて、その製造管理及び品質管理の方法に関して当該原料等の供給者と必要な取決めを締結すること。
 - 原料等について、製品品質を達成するため適切に規格を定めること
 - 原料等の供給者について、適格性を評価し、選定すること
 - 原料等の製造管理及び品質管理が適切かつ円滑に行われているかについて定期的に確認すること
- PICS/Sガイドラインとの整合化、通知(H17.3/30薬食監麻発0330001号)により示してきた内容の法制化

Chapter 5; 5.27

The selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of starting materials, together with their purchase and acceptance, **should be documented as part of the pharmaceutical quality system**. The level of supervision should be proportionate to the risks posed by the individual materials, taking account of their source, manufacturing process, supply chain complexity and the final use to which the material is put in the medicinal product...

Chapter 5; 5.28

The quality requirements established by the manufacturer for the starting materials **should be discussed and agreed with the suppliers**. Appropriate aspects of the production, testing and control, including handling, labelling, packaging and distribution requirements, complaints, recalls and rejection procedures **should be documented in a formal quality agreement or specification**.

Chapter 5; 5.29

For **the approval and maintenance of suppliers of active substances and excipients**, the following is required: Supply chain traceability should be established and **the associated risks**, from active substance starting materials to the finished medicinal product, **should be formally assessed and periodically verified**. Appropriate measures should be put in place to reduce risks to the quality of the active substance.

外部委託業者の管理

- 製造業者等は、**試験検査その他業務の一部**（他の事業者に行わせることにつき支障がないと認められるものに限る。）を**他に委託する場合**においては、**外部委託業者と必要な取決め**を締結するとともに、あらかじめ指定した者に、以下に掲げる業務を適切に行わせること。
 - 外部委託業者との取決めの締結に際して、その適性及び能力について確認すること
 - 外部委託業者における業務が適切かつ円滑に行われていることを定期的に確認するとともに、必要に応じて改善を求めること
- PICS/Sガイドラインとの整合化

《参考》PIC/S GMP Guide; Part I Chapter 7

- 7.1 There should be **a written contract covering the outsourced activities**, the products or operations to which they are related, and **any technical arrangements made in connection with it**.
- 7.4.1 Prior to outsourcing activities, the Contract Giver is **responsible for assessing the legality, suitability and the competence of the Contract Acceptor to carry out successfully the outsourced activities**. The Contract Giver is also responsible for ensuring by means of the contract that the principles and guidelines of GMP as interpreted in this Guide are followed;
- 7.4.3 The Contract Giver **should monitor and review the performance of the Contract Acceptor** and the **identification and implementation of any needed improvement**.

変更の管理

- 製造業者等は、製造手順等について、製品品質又は承認事項に影響を及ぼすおそれのある変更を行うときは、あらかじめ指定した者に以下に掲げる業務を行わせること。
 - 製品品質への影響に加え、承認事項への影響についても評価すること
 - 当該変更に関連する製品に係る製造販売業者及び外国製造販売承認取得者に連絡し、確認を受けること
 - 当該変更について、製品品質及び承認事項への影響の評価結果と上記製造販売業者等の確認結果を踏まえ、品質保証に係る業務を担当する組織の承認を受けること
 - 上記各業務の実施状況について、品質保証に係る業務を担当する組織及び製造管理者に対して文書により報告すること
- 変更を行った後、品質保証に係る業務を担当する組織に、製品品質への影響を再確認させ、当該変更の目的が達成されているかを評価させるとともに、製品品質又は承認事項に影響を及ぼす変更については、製造販売業者等に連絡させること。
- PICS/Sガイドラインとの整合化

《参考》PIC/S GMP Guide; Part I

Chapter 1; 1.4

(xii) Arrangements are in place for **the prospective evaluation of planned changes** and their approval prior to implementation **taking into account regulatory notification and approval where required;**

手順書からの逸脱の管理

- 製造業者等は、製造手順等からの逸脱が生じた場合、あらかじめ指定した者に、次に掲げる業務を適切に行わせること。
 - 逸脱したことによる影響を調査し、その結果について品質保証に係る業務を担当する組織に文書により報告し、確認を受けること
 - 重大な逸脱が生じた場合にあつては、当該逸脱の原因を究明し、是正措置及び予防措置を採るとともに、当該逸脱に関連する製品に係る製造販売業者へ速やかに連絡すること
- PICS/Sガイドラインとの整合化

《参考》 PIC/S GMP Guide; Part I

Chapter 1; 1.8

(vii) **Any significant deviations** are fully recorded, investigated with the objective of **determining the root cause and appropriate corrective and preventive action implemented;**

Chapter 8; 8.15

Quality defects should **be reported in a timely manner by the manufacturer to the marketing authorisation holder...** in cases where the quality defect may result in the recall of the product or in an abnormal restriction in the supply of the product.

品質等に関する情報及び品質不良等の処理

- 製造業者等は、製品に係る品質情報を得たときは、あらかじめ指定した者に、以下の業務を行わせること。
 - 当該品質情報の内容を記載した記録を作成し、保管すること
 - 品質情報に係る事項がその製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、その原因を究明し、改善が必要な場合においては、**所要の是正措置及び予防措置**を採ることに加え、当該原因究明の結果並びに是正措置及び予防措置について、**品質保証に係る業務を担当する組織**に対して文書により速やかに報告し、確認を受けること
 - 上記確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合には、**当該品質情報に関連する製品に係る製造販売業者に対して速やかに連絡**をすること

➤ PICS/Sガイドラインとの整合化

《参考》PIC/S GMP Guide; Part I Chapter 8

- 8.5 There should be written procedures **describing the actions to be taken upon receipt of a complaint. All complaints should be documented and assessed to establish if they represent a potential quality defect or other issue.**
- 8.14 As comprehensive information on the nature and extent of the quality defect may not always be available at the early stages of an investigation, the decision making processes **should still ensure that appropriate risk-reducing actions** are taken at an appropriate time-point during such investigations. All the decisions and measures taken as a result of a quality defect should be documented.
- 8.15 Quality defects should **be reported in a timely manner by the manufacturer to the marketing authorisation holder**... in cases where the quality defect may result in the recall of the product or in an abnormal restriction in the supply of the product.
- 8.16 **An appropriate level of root cause analysis work** should be applied during the investigation of quality defects. In cases where the true root cause(s) of the quality defect cannot be determined, consideration should be given to identifying the most likely root cause(s) and to addressing those.
- 8.18 **Appropriate CAPAs should be identified** and taken in response to a quality defect. The effectiveness of such actions should be monitored and assessed.

今後の見通し

◆ 平成31年度内
改正概要についてパブリックコメント
GMP省令一部改正の公布

注)現在、厚労省内にて審査中であるため、今後審査の進捗に伴い変更になる可能性があります。

本日の内容

➤ 薬事監視指導について

➤ 法改正について

➤ GMP省令について

➤ **その他**

日欧相互承認協定(MRA)

- ◆ 日本にとって初の二国間協定であり、通信機器、電気製品、化学品GLP、医薬品GMPの4分野が対象
- ◆ 平成14年1月1日に協定自体が発効され、医薬品GMPに係る規定は、分野別附属書に基づく準備作業が終了した平成16年5月29日から、化学的医薬品(原薬及び無菌製剤を除く)を対象医薬品として適用開始
- ◆ 平成28年4月に、MRA対象国が15カ国から28カ国(全EU加盟国)に拡大
- ◆ 平成30年7月から、対象が化学合成品のみから無菌、原薬、生物製剤にも拡大された。

無通告通知の一部改正について

経緯：原薬メーカーにおける医薬品医療機器法違反事例

- ◆ 国内原薬メーカーに対し製造業者を所管する和歌山県等が無通告で立入検査を行った結果、以下の違反事項を確認した。
 - － 複数の原薬において、原薬等登録原簿と異なる方法に検証なしに変更し、薬事手続も怠っていた
 - － 製造指図や出荷判定が行われていなかったなど、GMP省令に違反していた
 - － 過去の都道府県による立入検査や製造販売業者等による監査において、偽造した記録等を提示していた など
- ◆ これを受け、和歌山県は国内原薬メーカーに対し22日間の業務停止命令及び業務改善命令を実施した。

これを踏まえ、無通告立入検査通知の一部改正を行い、その旨を平成29年6月29日付けでPMDA、都道府県及び業界団体に通知

無通告通知の一部改正について

改正点1：製販業者、製造業者に対する調査手法の見直し

- ◆ 製販業者、製造業者に対する調査について、**立入検査等を実施する場合は**、当該事業所における製造管理及び品質管理に注意を有する程度、過去の立入検査等における結果や不適合の有無、市販後の品質に関する情報、回収等の状況、不正が発覚した場合の影響範囲が大きい原薬製造業者かどうか等の状況を踏まえ、**リスクの高いものから優先して無通告で行う**こと。（←改正前「必要に応じ無通告」）

改正点2：GQP省令に基づく定期的な確認の重要性

- ◆ 製造販売業者による製造業者等の製造・品質管理状況の確認において、
 - ① 実地又は書面のどちらの手法によるかを適切に判断すること
 - ② 適切な頻度で定期的な確認を行うこと
 - ③ 製品の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある製造方法、試験検査方法等の変更に係る事前連絡が、製造業者から遅滞なく報告されていることを確認することを徹底させる。

製造業者：いつでも無通告の査察があることを考慮し、
普段から適切な業務を行うことを一層心がける必要がある。

製販業者：①製造所からの連絡に基づき適切に評価、指示する、
②承認申請書の内容を恒常的に維持する責務がある。

無通告査察の実施状況・製造所の留意点について

- 承認書と製造実態の齟齬事例を踏まえ、平成28年1月以降、ワクチン・血液製剤、原薬製造所等の製造業者に対する無通告査察を、継続的に実施
- 中程度～軽度を中心とした不備ではあるが、通常のGMP調査では発見しにくい不備事例が散見されており、無通告による立入の有効性が示唆される

事例

- 製造作業担当者が実際の作業時に個人用メモを見て作業している。
- 試験室に正式なGMP記録とは別の実験ノートがあった。

- 製造室内にメンテナンス部品など、製造工程に直接関係しない部品が多数置かれていた。
- 用途不明で出納管理されていないサンプルが棚に保管されていた。

- 記録を照査や査察対応のために清書して書き換えていた。
- 表示のない(さらに管理者が不明の)記録書ファイルや文書が、居室や倉庫に散在している。

製造手順逸脱
のリスク

品質上
のリスク

記録改ざん
のリスク

製造管理・品質管理のシステムの脆弱化

日頃のGMP体制の構築・維持が重要

医薬品を取り巻く環境

➤ グローバル化

- 開発・製造・流通の各段階で国境を越えた、グローバルな展開
→ 企業の経営戦略の多様化

➤ 技術の進歩

- 有効成分、処方、製剤設計、工程管理、流通管理等
- バイオテクノロジー、ゲノム、再生医療 等
→ 製品やプロセスの高度化・多様化

本来の医薬品・医療機器の役割を果たし、使用者、さらには社会全体の利益を獲得するため、

- ◆ 製品の特性やリスクに応じた対策が必要
(製品のライフサイクルを通して)
- ◆ 国際調和や国際協力が一層重要

製販業者と(外国)製造業者との連携

- ◆ 製造販売業者は、情報を適切に入手すると共に、取引先の状況について(必要に応じ、実地に)定期的な確認をする必要がある。
- ◆ 自社製造、他社への委託製造、どちらでも、同じレベルの品質保証が実現されるべき。
- ◆ 「海外企業なので、十分に情報が入手できない」、「委託製造だから品質対策が十分に出来ない」というのは、本末転倒。

- ・薬機法(第18条医薬品等の製造販売業者等の遵守事項等)
- ・GQP省令(第7条 製造業者等との取決め)(第10条 適正な製造管理及び品質管理の確保)

◆ 製造業者等との取決め

- 製造方法、試験検査方法等についての変更が当該製品の品質に影響を及ぼすと思われる場合の**製造販売業者に対しての事前の連絡の方法及び責任者**

◆ 適正な製造管理及び品質管理の確保

- 製造販売業者は、原薬の製造業者等(外国製造業者を含む。)からも**情報を適切に入手するとともに、その製造管理・品質管理の状況について定期的に(必要に応じ、実地に)確認**する必要がある。
 - ✓ 原薬等登録原簿(MF)に登録を受けた原薬等登録業者についても、製造販売業者による管理監督の対象。

この機会に・・・

企業も、行政も、

- ◆ 製造販売業者の責任が大きいこと。一方、全面委託も可能である製造形態の多様化、原材料調達、製造・加工、販売・流通のグローバル化の中では、品質管理が難しいことを認識。
- ◆ 品質の確保のためには、次の事項が重要であること。
 - *製品の特性やリスクを十分把握し、これに対応した品質保証対策を講じること。
 - *製造業者、特に原薬製造業者(MF登録業者)や外国製造業者との連携・コミュニケーションの強化を図ること。
- ◆ 経営陣を含むすべての従業員が、コンプライアンスを徹底すること。ミス・不正を見逃さず、起こさせないシステムになっているかを点検し、改善すること。
- ◆ GMPの今後の方向性(行政側)としては、PIC/S加盟当局として、都道府県・機構のGMP調査レベルの向上、国際的レベルで整合性あるガイドライン・基準の整備、リスクに応じた効率的な実施を通じた海外製造所実地調査の充実を進めていきたい。

海外当局のGMP査察についての 情報提供のお願い

• GMP査察予定について

海外当局による国内製造所の査察予定について、事前に情報提供をお願いいたします。

- 査察対象製造所、査察実施日、査察対象工程、査察実施当局、査察の種別（承認前査察、定期査察、等）、他

• GMP査察結果について

不適合等が出そうな場合、問題になりそうであると対象製造所/製造販売業者等が判断した場合は、速やかにご報告をお願いします。

※情報提供・報告先：原則として査察対象製造所を所管する都道府県の薬務課

●外国当局による査察情報の通報に係る手順書

(2015年11月～)

- 査察対象製造所に係る、現地当局による直近のGMP査察実施日
- 当該製造所に係る査察報告書の提供の可否
- 事前通報のあった外国当局によるGMP査察への、現地当局からの同行の有無

2019年PIC/S総会・セミナーについて

- ◆ **開催日程:**
2019年11月11日(月)～15日(金)
- ◆ **開催地:**
富山県富山市
- ◆ **セミナーのテーマ:**
無菌医薬品の品質保証
(ワークショップなどを予定)
- ◆ **参加者:**
国内外のGMP査察官



国民の安心・安全の確保のため、
オールジャパン体制で、GMP査察の
品質確保及びレベルアップを目指し
ていきたいと考えております。
何卒、ご協力をお願いいたします。

ご清聴いただきまして
有難うございました。

