

2021年11月12日（金）
日本QA研究会 トークセミナー

医薬品関連企業の信頼性向上のために何をすべきか

第1回テーマ：製造現場の問題点

《医薬品メーカーの責務》

薬事コンサルタント 菱谷博次

GMP関係 経過

年	トピックス	当時の記憶	自己紹介
1980年	GMP省令制定	GMP監視は厚生省権限（全国一律）	
		製造ノウハウは親方の頭の中	大阪府 入庁（薬事監視員）
1994年	GMP許可要件	GMP監視が都道府県権限へ（透明性） 手順の文書化（ノウハウの文書・数値化）	
		GMP管理で柔軟な運用可（～2004年頃）	
1996年	バリデーション許可要件	均一性・溶出性・無菌性・洗浄（透明性）	大阪府 GMP査察担当
		製造作業の科学的検証（裏付け）・QS	厚労省監視指導・麻薬対策課
2005年	製造販売制度・GMP承認要件 GMP省令改正・GQP・GVP	全面委託可（委託先管理監督）・品質保証 承認書に製造方法を詳細記載	大阪府 GMP査察担当
		変更管理・逸脱管理（科学的な検証・QS）	
2014年	PICS加盟	GMP国際標準化（6ヶのギャップ）	大阪府 GMPグループ長
		GMP査察者の育成（近畿府県の連携）	大阪府 薬務課長
2021年	GMP省令改正・法令遵守体制整備	GMP省令の国際標準化・責任役員	薬事コンサルタント

医薬品メーカーの責務（薬機法）

第一条の二（国の責務）

国は、この法律の目的を達成するため、医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保、これらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止その他の必要な施策を策定し、及び実施しなければならない。

第一条の四（医薬品等関連事業者等の責務）

医薬品等の製造販売、製造（小分けを含む。以下同じ。）・・・（省略）・・・は、その相互間の情報交換を行うことその他の必要な措置を講ずることにより、医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保並びにこれらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止に努めなければならない。



医薬品メーカーは、品質、有効性、安全性を確保した医薬品を製造販売（製造）し、その品質、有効性、安全性に疑義が生じた際には、迅速な自主回収や添付文書の改訂などの情報提供等に努めなければならない。

医薬品メーカーの責務（薬機法）

《医薬品製造販売業許可（第12条）》

適切な総括製造販売責任者を設置、GQP省令・GVPP省令の遵守

《医薬品製造業許可（第13条）》

適切な製造管理者を設置、薬局等構造設備規則の遵守

《医薬品製造販売承認（第14条）》

品目ごとに製造販売承認を取得、GMP省令の遵守、適切な臨床試験データ等の収集、一変・経変

《その他》

医薬品の直接の容器等の記載事項（第50条）

医薬品の直接の容器等の記載事項不備等の販売、授与の禁止の責務（第55条）

製造販売承認書に記載された成分、分量、性状、品質等と異なるものの販売、製造等の禁止（第56条）

医薬品の有効性、安全性に関する事項その他適正な使用のための情報提供（第68条の二の六）

危害防止の責務（第68条の9）

副作用等の報告の責務（第68条の10）

回収報告の責務（第68条の11）

立入検査、報告、命令・取消しなど様々処分（第69条等）

医薬品メーカーの責務（社会的使命）

薬害の悲劇を繰り返さない

- 国民の生命健康の安全を第一に考え、迅速な意思決定と行動
 - 医薬品リスク管理計画（RMP）等、製造販売後安全対策の一層の充実強化
 - 少しでも疑わしき点がある場合は、積極的にブレーキを踏む予防原則の徹底
- ⇒ 薬害教育を必須項目として、責任役員を含め定期的に受講し、予防原則に基づいた意識の醸成

安定供給（品質、有効性、安全性を確保した医薬品）

- 必要とされている患者様に医薬品（特に「安定確保医薬品」）を安定供給
 - サプライチェーンの効率化・強靱化（定期的な自己点検、在庫の積み増しや複数ソース化など）
 - 当たり前だが、品質、有効性、安全性が確保された医薬品の安定供給
- ⇒ 購買管理／製造所の管理監督体制の強化

医薬品メーカーの責務（企業文化・体質）

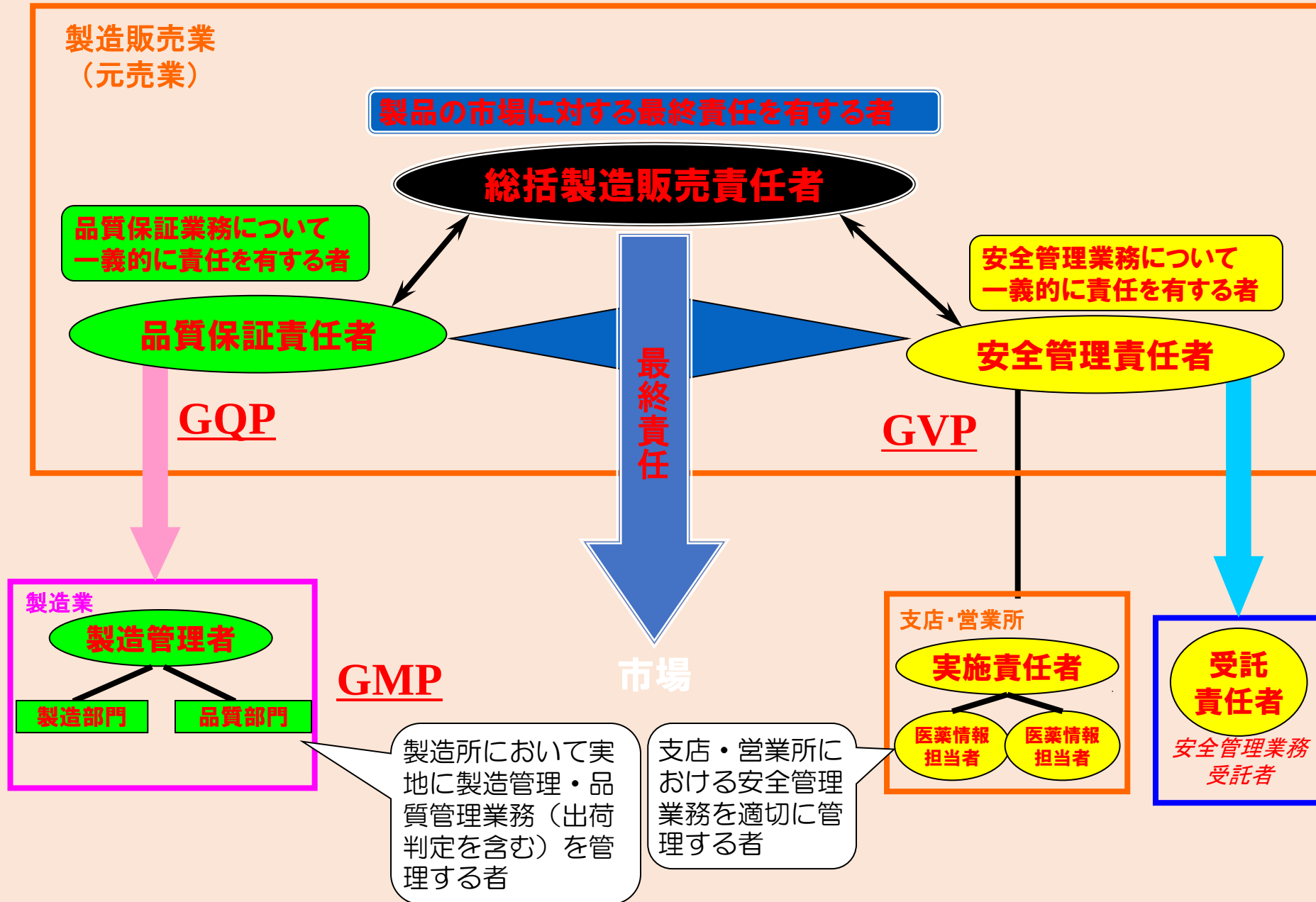
人（成長・育成・環境）

- 必要な専門知識を習得（GXP教育）させ、従業員が健全な精神で業務に従事できる環境作り（製造指図・手順書どおり作業することを求め作業理論などを考えさせず向上心を奪ってはいないか）
- 必要なリソースを確保するとともに、人材育成のための人事異動を積極的に行い、広い視点、様々な観点から物事を考えられる従業員の育成
- 法令遵守の重要性など、経営陣自らの声で従業員ひとりひとりの心に響くように伝えるとともに、お互いに顔が見える関係、従業員から経営陣、責任役員へ意見を言える環境作り

法令遵守体制の整備

- 高い倫理観を持ち薬事関係法令を遵守することにより、《企業の品質方針》を責務
- 責任役員は、法令遵守を最優先というメッセージを発信、必要なリソースを確保し、責任者・従業者の意見を尊重
- **業務の見える化、その業務のモニタリング、見えてきた課題の自発的・継続的な改善プロセス**

製造販売業等における責任体制について



Key point (GQP)

品質について
市場に対する
責任

製造販売業者

①GQP省令(第10条)
適正な製造管理及び品質管理の確保

製造業者の管理監督・GMP適合確保
適正な出荷の確保

製造販売承認
(薬事法第14条)

製造業者

判定

出荷

製品

中間製品

原材料

②構造設備規則
(薬事法第13条)

③GMP省令
(薬事法第18条)

法令遵守体制の整備

許可業者等の責務

生命関連製品を取り扱う事業者として、高い倫理観をもち、薬事に関する法令を遵守して業務を行う責務がある。

法令違反の発生

許可等業者の役員の法令遵守意識の欠如や、法令遵守に関する体制が構築されていないことが原因と考えられるものが見受けられる。

- ・承認書と異なる製造方法
- ・副作用情報の収集
- ・不適切な広告など

課題

- ✓ 「責任者による意見具申が適切に行われない」、「役員による責任者任せ」といった実態
- ✓ 法令順守、そのための社内体制の構築・運用に責任を有する者が、社内において不明確

薬機法改正（令和３年８月１日施行）

第１７条（総責等の設置及び遵守事項）、第１８条（製販等の遵守事項等）、第１８条の２（製販等の法令遵守体制）等

指針・解釈

施行規則（第９８条の９・１０等）／製造販売業者及び製造業者の法令遵守に関するガイドライン₉

〇〇製薬の法令遵守手順書の構成

- No.1 〇〇製薬における法令遵守体制（基本的な考え方）
- No.2 責任役員の責務・役割(専任部門の設置・活用)
- No.3 役員・従業者に対する法令遵守の指針（法第18条の2第1項第4号／第3項第4号）
- No.4 必要な能力及び経験を有する総責の選任（法第17条第2項）
- No.5 必要な能力及び経験を有する製造管理者の選任（法第17条第6項）
- No.6 総責が有する権限の明確化（法第18条の2第1項第1号）
- No.7 製造管理者が有する権限の明確化（法第18条の2第3項第1号）
- No.8 総責による意見申述（法第17条第3項）
- No.9 総責の意見尊重／措置義務／記録（法第18条第2項）
- No.10 製造管理者による意見申述（法第17条第7項）
- No.11 製造管理者の意見尊重／措置義務／記録（法第18条第4項）
- No.12 業務の遂行が法令に適合することを確保する体制（法第18条の2第1項第2号／第3項第2号）
- No.13 責任役員・従業者の業務の監督体制（法第18条の2第1項第2号／第3項第2号）
- No.14 厚生労働省令で定める適正を確保する体制（法第18条の2第1項第2号／第3項第2号）
- No.15 総責・製造管理者・責任者に必要な権限の付与（法第18条の2第1項第3号／第3項第3号）
- No.16 従業者が行う業務の監督その他の措置（法第18条の2第1項第3号／第3項第3号）
- No.17 厚生労働省令で定める適正な遂行のための措置（法第18条の2第1項第4号／第3項第4号）
- No.18 法令遵守手順書で定める措置内容の記録・保存（法第18条の2第1項第4号／第3項第4号）

〇〇製薬の法令遵守手順書の概要

No. 1 〇〇製薬における法令遵守体制（基本的な考え方）

- “高い倫理観を持ち法令遵守” “法令遵守体制整備・法令遵守のプロセスを機能” “必要な能力・経験を有する者を責任者として選任” “責任者の意見尊重し、法令遵守のために必要な措置を講じる”
- 法令遵守体制の徹底・強化を図るため、専任部門を設置（横串を刺す）

No. 2 責任役員の責務・役割（専任部門の活用）

- 責任役員の責務・役割の明確化
- 専任部門の活用（運用指示（定期・随時）⇒報告受け（定期・随時）⇒評価⇒（必要に応じ）改善指示）

No. 3 役員・従業者に対する法令遵守の指針（法第18条の2第1項第4号／第3項第4号）

- 責任役員は、法令遵守の指針を示すこと。

No. 4 必要な能力及び経験を有する総責の選任（法第17条第2項）

- 総括製造販売責任者は、責任役員への意見申述・第4項で規定する厚生労働省令を遵守するため、必要な能力・経験を有する者でなければならない。

No. 5 必要な能力及び経験を有する製造管理者の選任（法第17条第6項）

- 製造管理者は、次項（責任役員への意見申述）・第9項で規定する厚生労働省令を遵守するため、必要な能力・経験を有する者でなければならない。

No. 6 総責が有する権限の明確化（法第18条の2第1項第1号）

- 責任役員は、総括製造販売責任者が有する権限を明らかにすること。

〇〇製薬の法令遵守手順書の概要

No. 7 製造管理者が有する権限の明確化（法第18条の2第3項第1号）

- 責任役員は、製造管理者が有する権限を明らかにすること。

No. 8 総責による意見申述（法第17条第3項）

- 総括製造販売責任者は、責任役員に対して、必要な意見を書面により述べなければならない。

No. 9 総責の意見尊重／措置義務／記録（法第18条第2項）

- 責任役員は、総括製造販売責任者の意見を尊重し、必要な措置を講じるとともに、措置内容（措置を講じない場合は、その旨・理由）を記録し、適切に保存しなければならない。

No. 10 製造管理者による意見申述（法第17条第7項）

- 製造管理者は、責任役員に対して、必要な意見を書面により述べなければならない。

No. 11 製造管理者の意見尊重／措置義務／記録（法第18条第4項）

- 責任役員は、製造管理者の意見を尊重し、必要な措置を講じるとともに、措置内容（措置を講じない場合は、その旨・理由）を記録し、適切に保存しなければならない。

No. 12 業務の遂行が法令に適合することを確保する体制（法第18条の2第1項第2号／第3項第2号）

- 責任役員は、業務の遂行が法令に適合することを確保する体制を整備すること。

〇〇製薬の法令遵守手順書の概要

- No. 13 **責任役員・従業者の業務の監督体制**（法第18条の2第1項第2号／第3項第2号）
➤ 責任役員は、責任役員・従業者の業務の監督に係る体制を整備すること。
- No. 14 **厚生労働省令で定める適正を確保する体制**（法第18条の2第1項第2号／第3項第2号）
➤ 責任役員は、厚生労働省令で定める適正を確保する体制を整備すること。
- No. 15 **総責・製造管理者・責任者に必要な権限の付与**（法第18条の2第1項第3号／第3項第3号）
➤ 責任役員は、総括製造販売責任者・製造管理者・厚生労働省令で定める者にGQP省令・GVPP省令を遵守するために必要な権限を付与しなければならない。
- No. 16 **従業者が行う業務の監督その他の措置**（法第18条の2第1項第3号／第3項第3号）
➤ 責任役員は、総括製造販売責任者・製造管理者・厚生労働省令で定める者にGQP省令・GVPP省令・GMP省令に基づく業務を監督し、その他必要な措置を講じなければならない。
- No. 17 **厚生労働省令で定める適正な遂行のための措置**（法第18条の2第1項第4号／第3項第4号）
➤ 責任役員は、厚生労働省令で定める適正な遂行のための措置を講じること。
- No. 18 **法令遵守手順書で定める措置内容の記録・保存**（法第18条の2第1項第4号／第3項第4号）
➤ 責任役員は、法令遵守手順書で定める措置内容を記録し、適切に保存しなければならない。

大阪府における立入調査方針（大阪府健康医療部長通知 抜粋）

◆ 令和 2 ～ 6 年度医薬品等製造販売業の立入調査について（通知）

（薬第 3 5 2 2 号 令和 2 年 3 月 3 1 日 大阪府健康医療部長）

- ✓ 特に第一種医薬品製造販売業及び第二種医薬品製造販売業については、以下の方針に基づき調査する。
 - 近年発生した法令違反の事例を踏まえ発出された「医薬品の製造販売業者における三役の適切な業務実施について（平成 2 9 年 6 月 2 6 日付け薬生発0626第3号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）」において示される三役（総括製造販売責任者、品質保証責任者及び安全管理責任者の総称）の適切な業務実施に関する留意事項について、引き続き重点的に確認する。
 - 令和元年 1 2 月 4 日に公布された「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律（令和元年法律第63号。以下「改正法」という。）」により、製造販売業者等の法令遵守体制の整備等が義務付けられたことから、当該改正内容を考慮し、施行に向けた前向きな取り組みを確認・奨励する。
 - 特に、改正法の趣旨を鑑み、立入調査には「薬事に関する業務を行う役員」の出席を求める。

大阪府における立入調査方針（大阪府健康医療部長通知 抜粋）

◆ 大阪府における G M P 調査方針について（通知）

（薬第 1 8 1 7 号 令和 3 年 8 月 2 4 日 大阪府健康医療部長）

1. 法令遵守体制の整備の確認

- ✓ 改正された医薬品医療機器等法の規定に基づき、薬事に関する業務に責任を有する役員（以下「責任役員」という。）の責任の下、社内における法令遵守体制が整備されていることを確認する。また、責任役員は、製造所における製造・品質管理業務のすべてに責任を負い、その根幹となる実効性のある医薬品品質システムの構築等について主体的に取り組む必要があることから、実地調査の場合は「責任役員」の出席を求める。

2. 製造管理体制の整備の確認

3. 改正 G M P 省令への対応状況の確認

4. 現場における実作業（製造及び試験検査）の確認の強化

5. 無通告での立入検査の徹底強化

査察における責任役員の心がけ（製造販売業／製造業）

査察において、責任役員として次の説明は必要

- ○○製薬の課題・弱点を把握した上で、身の丈に合った最適の法令遵守体制を整備していく等、法令遵守体制を整備するにあたっての基本方針と現状説明（薬害教育も含めること）
- 整備した法令遵守手順書の概要説明
- 責任役員の役割と責務（責任役員の役割、すべての責任を負う、先頭に立つ）
- ○○製薬の法令遵守指針（責任役員による積極的な関与、法令遵守プロセス構築を重要視していることなど）
- 法令遵守が規定された背景となった次の事象の状況・対策を説明
 - ① 承認等の内容と齟齬する医薬品等の製造販売が行われなかったための措置
 - ② 副作用等報告が適正に行われるための措置
 - ③ 医薬品等に関する適正な情報提供が行われるための措置

医薬品メーカーの責務（ガバナンスの強化）

2018年5月から2019年12月の間に大阪府が管内に所在する第1種医薬品製造販売業者の代表取締役と意見交換した結果が講習会において公表されており、「ガバナンスの強化」に関するコメント。

- 三役に権限を委譲し、意見具申を受け、経営陣としてマンパワーの充足等に対応すること。
- 組織やルールを遵守する人の心・教育訓練が重要、社長として模範や思いを示すこと。
- 情報の共有・オープン化（伝言・伝達ではなく情報の一発共有（一斉メールなど））、内部通報制度も有効に活用すること。
- 社長の考え（生命関連産業としてよい商品を提供すること）を全従業員へ浸透・徹底すること。
- 社長の暴走を防ぐため二重三重のチェック体制構築が必要、人には間違いがある。
- 仕組み・体制（手順書等）と人（経営理念・長期ビジョンの徹底）で行うべきことを共有化すること。
- 疑問を持つこと（従来通りの管理では不適な場合がある）、コミュニケーションを良くすること（ヒューマンエラーを減らす）、違う目で見ること（製造部門子会社とQA部門の人事異動等）が重要。
- 企業リスクを考えて行動し品質にこだわる姿勢を社長が発信すること、食わず嫌い・面倒くさいなどを言わせないこと、たまに社長から社員へ質問し、緊張感を維持すること。

医薬品メーカーの責務（ガバナンスの強化）

- システム導入によるミス軽減・完全性向上、メール目安箱の設置など風通し向上を図っている。
- 経営理念を社員全員へ周知、社員教育・話せる環境づくりが重要。
- 社員の人間性（定期的に社長が社員個別に面談し、経営理念を周知、情報交換）。
- 上市後の有害事象・予測される事象は見逃さないという姿勢。
- 理念（製品への思い・お客様のために・消費者目線）の社員教育徹底。
- 経営陣が率先して法令遵守の姿を見せ推進体制を構築する、通報制度も設け大事になる前に対処する、組織の活性化（風通しを良く）、人材育成（人は財産）。
- 経営者として、品質・情報の重要性を常日頃から職員に伝えること、三役会議の結論は受入れ、失敗を隠さない、失敗のフィードバックが重要。
- 社長の姿勢（ぶれない言動・適切な体制維持への思い等）、人・経験値・教育。
- 倫理規範（患者を第一に考える）を明確にし、全職員に徹底（テスト・人事ヒアリング等）、実行させること。

ご清聴ありがとうございました
菱谷博次