ジェネリック研究　2020；14：055–066

〔総　　説〕

医薬品 GMP の変遷とそのチェック機能の有効性に関する考察

A Review of Changes in Pharmaceutical GMP and the Effectiveness of its Checking Function

蛭田 修　Osamu Hiruta

熊本保健科学大学品質保証・精度管理学共同研究講座特命教授

Summary：While pharmaceutical companies are responsible for providing a supply of high-quality drugs in a stable manner, in recent years, cases of supply instability have continued to occur, for reasons such as product recalls of prescription drugs.
In this paper, the author reviews the effectiveness and problems of the checking function of GMP, based on deficiencies in manufacturing control and quality control that could actually occur at drug manufacturing sites, as well as the causes of recall cases, while considering the backgrounds of, and trends in rules and regulations concerning pharmaceutical GMP. While the checking function in GMP is properly effective for errors of omission, such as errors and misunderstandings in operation and testing, as well as for quality defects in products, it is not very effective for fraud, such as deliberate falsification and fabrication of records. Thus, it is also necessary to provide a checking function from a viewpoint that differs from existing GMP.

Key words：GMP, checking function, unstable supply, fraud

要旨：製薬企業には，高品質の医薬品を確実に，安定的に供給しなくてはならない使命がある一方，昨今，医療用医薬品の製品回収等に伴う供給不安の発生が続いている．
本稿では，医薬品 GMP に関する諸規則，規制の経緯及び動向を踏まえ，実際に医薬品の製造所で発生し得た製造管理，品質管理上の不備や回収事例の発生要因から，GMP におけるチェック機能の有効性と課題について考察した．GMP におけるチェック機能は，作業や試験のミスや勘違いなど不作為の誤りや製品の品質不良等には十分に機能を発揮できているものの，作為的な記録の改ざんや捏造などの不正行為にはその機能を発揮しにくく，従来の GMP の考え方とは別の視点でのチェック機能を付与する必要がある．

キーワード：GMP，チェック機能，供給不安，不正行為

はじめに

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の第一条にはその目的として「この法律は，医薬品，医薬部外品，化粧品，医療機器及び再生医療等製品（以下「医薬品等」という．）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のために必要な規制を行う」と規定されており，第一条の二には「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

* 〒 861-5598 熊本市北区和泉町 325
TEL & FAX：096-275-2118
E-mail：hiruta@kumamoto-hsu.ac.jp

［筆者略歴］

・学歴，学位
1980 年　3 月　筑波大学第二学群農林学類（生物化学工学専攻）卒業
1997 年　9 月　農学博士（筑波大学）

・職歴
2009 年　4 月　Meiji Seika ファルマ株式会社 信頼性保証推進部長
2012 年　6 月　同株式会社 品質保証部長
2014 年　4 月　東京医薬品工業協会 品質委員会委員長
2018 年　7 月　日本製薬団体連合会 品質委員会委員長
2020 年　10 月　熊本保健科学大学 品質保証・精度管理学共同研究講座特命教授

無断転載禁止

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.」とされている．この責務は当然，医薬品を市場に提供する製薬企業にも当てはまり，患者さんの健康を守るため，製薬企業には，高品質の医薬品を確実にそして安定的に供給しなくてはならない使命がある.

一方，昨今，医療用医薬品の製品回収等に伴う供給不安の事案が後を絶たない．特に，GMP 違反など医薬品の製造管理，品質管理上の不備が原因となった場合，設備の改善や作業手順の見直し，再バリデーション，関連文書類の改定など，供給再開までに時間を要し，医療の現場に混乱をもたらすおそれがある．医薬品の安定供給の観点からは，このような不備はあってはならないことであり，製薬企業としてはこのような不備が生じないよう，日ごろから医薬品製造に関する技術の進歩や，それに伴った諸規制の動向に注目し，適切な製造管理や品質管理に努めなければならない.

本稿では，医薬品 GMP に関する諸規制の動向を踏まえ，ジェネリック医薬品に限定せず，広く医療用医薬品全般について，実際に医薬品の製造所で発生し得る製造管理，品質管理上の不備について検討し，その要因や課題について考察したい.

1．医薬品 GMP 及び関連法規類の変遷

GMP（Good Manufacturing Practice）の生い立ちから 2005 年の薬事法改正施行（2002 年公布，現「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」，以下，薬機法と略す）までの流れについては，川俣が本誌にて詳細に示しており[1]，本稿では 2000 年前後からの GMP に関連するトピックについて見ていきたい．2000 年以降の医薬品 GMP の変遷について Table 1 に示した.

1）品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムの GMP への取り込み

FDA（米国食品医薬品局）は“cGMPs for the 21st Century Initiative”（21 世紀に向けた cGMP のイニシアチブ）[2] を 2002 年に提唱し，2004 年に正式に発刊した．FDA は本イニシアチブに関する取り組みの中で，限られた査察資源を効果的に活用するため，リスクベースドアプローチの考え方を提唱するとともに，本取り組みの一環として“Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations, 2006”[3] を発刊し，品質システムに関する考え方を示した．更にリスクベースド

Table 1　GMP 関連の 2000 年以降の変遷

年	海外	日本
2001		原薬 GMP のガイドライン（ICH Q7）通知
2002	US FDA cGMPs for the 21st Century Initiative 提唱	製造販売承認制度の導入（施行は 2005 年）
2005		GQP 省令施行 改正 GMP 施行（品目の製造販売許可要件） 製造販売承認書の記載整備
2006		品質リスクマネジメントに関するガイドライン（ICH Q9）通知
2010		医薬品品質システムに関するガイドライン（ICH Q10）
2012		PIC/S の GMP ガイドラインを活用する際の考え方について
2013		一部改正施行通知（6 つの GAP）
2014		日本が PIC/S に加盟
2016	WHO「Annex 5, WHO Technical Report Series 996, 2016」Guidance on good data and record management practices	一斉点検
2017	PIC/S GMP 改定（品質システムの取り込み）	三役留意事項通知
2018	MHRA ‘GXP’ Data Integrity Guidance and Definitions	
	US FDA “Data Integrity and Compliance with Drug CGMP, Questions and Answers, Guidance for Industry”	
	PIC/S “Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments”（Draft3）	
2019		改正薬機法の公布
2021		GMP 省令改正予定

日本製薬団体連合会品質委員会編集，医薬品 GQP/GMP 解説 2017 年版（薬事日報社）一部改変

無断転載禁止

アプローチについては，業界とも協力して，GMPの運用にもこの考え方を取り入れた．

FDAはイニシアチブにおける国際協力の取り組みの中で，リスクベースの品質システムの国際的な構築をICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）に提案，ICHもそれに賛同し，ICH Q8（医薬品開発），ICH Q9（品質リスクマネジメント），ICH Q10（医薬品品質システム）がICHの場にて検討されることとなった[4]．検討の結果，ICH Q8は2009年8月，ICH Q9は2005年9月，ICH Q10は2008年6月にそれぞれステップ4に達し，日本においてもICH Q8は「製剤開発に関するガイドライン」として平成22（2010）年6月に，ICH Q9は「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」として平成18（2006）年9月に，ICH Q10は「医薬品品質システムに関するガイドライン」として平成22（2010）年2月に，ICH Q8は厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知として，ICH Q9およびQ10は厚生労働省医薬食品局審査管理課長，同監視指導・麻薬対策課長通知として発出された．

更に，品質リスクマネジメントはPIC/S（医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム）GMPガイドAnnex20としてPIC/S GMPに取り込まれ，医薬品品質システムはPIC/S GMPの2017年改訂でPart 1の第一章にその考え方が織り込まれた．

日本においても2021年に予定されているGMP省令の改正で，品質リスクマネジメント，医薬品品質システムともに，その考え方がGMP省令に取り込まれ[5]，さらに強制力の強い規定になることが見込まれている．

2）PIC/S加盟に伴う6つのギャップの解消

2014年に日本の規制当局はPIC/Sに加盟を果たしたが，加盟申請にあたって，日本のGMPシステムとPIC/S GMPの相違について，官民が協力して詳細なギャップ分析が行われた[6]．その結果，先に述べた品質リスクマネジメントに加え，製品品質の照査，参考品等の保管，安定性モニタリング等の6つのギャップがあることが明らかとなった（Table 2）．

これらのギャップについては，2013年に発出された「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の取扱いについて」（平成25年8月30日付薬食監麻発0830第1号，厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）にて，通知レベルではあるが日本のGMPに組み入れられ，更に，2021年に改正が予定されているGMP省令に取り込まれる見込みである．

Table 2　日本のGMPシステムとPIC/S GMPとの6つのギャップ

①リスクマネジメントの概念の取り込み
②製品品質の定期照査（年次レビュー等）の導入
③サプライヤー管理（原材料メーカーの管理）
④安定性モニタリング（オンゴーイングでの経時安定性）
⑤参考品（製品だけでなく原材料も保管）
⑥バリデーション基準の全面改訂（バリデーションマスタープラン，IQ/OQ/PQ，プロセスバリデーション，回顧的バリデーション等）

なお，2013年の時点では医薬品品質システムはPIC/S GMPにも含まれておらず，ギャップとはされなかったが，2017年のPIC/S GMPの改正で追加されたことから，前述のように2021年の改正GMP省令には，上記ギャップと合わせて取り込まれる見込みである．

3）記載整備による製造販売承認書の詳細化

2005年施行の改正薬事法によって，製造販売承認制度が導入され，医薬品製造の全面委託も可能となり，それまで製造業の許可要件であったGMP適合性は，新たに製造販売承認の要件とされた．

一方，この改正によって製造専用原薬は承認を要さない，とされたことに伴い，それまで原薬の承認事項であった製造方法や規格及び試験方法等については，最終製品たる製剤の承認書記載事項となった．これを受けて発出された「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」（平成17年2月10日付薬食審査発第0210001号，厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）により，承認申請書の製造方法欄については詳細な記載が求められることとなった．

なお，すでに承認を受けている医薬品についても，製造販売業者は，初回の製造販売業許可の更新までに，当該の製造販売承認書について上記通知で要求される記載内容に適合するように，承認書記載事項の整備に係る届出をすることとされ，すべての製造販売業者は既存医薬品の承認書の記載整備（製造方法欄の記載の詳細化）に取り組んだ経緯がある．

4）承認書一斉点検と三役留意事項通知

一般財団法人化学及血清療法研究所の事案を契

無断転載禁止

機として，2016 年に「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 1 月 19 日付薬生審査発 0119 第 1 号，厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知）が発出され，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，製造販売承認書どおり製造されているかの一斉点検が指示された．それを受け，医薬品製造販売業者（646 社）が，厚生労働大臣の承認を得た全医薬品（32,466 品目）について点検を実施した結果，医薬品の品質，安全性に影響を与えるような，一部変更申請が必要な相違はなかったものの，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%）にあることがわかった[7]．

この結果や副作用の報告遅延の事案，別途実施した日本製薬団体連合会のアンケート調査の結果等を勘案して，「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 29 年 6 月 26 日付薬生発 0626 第 3 号，厚生労働省医薬・生活衛生局長通知；以下，三役留意事項通知）が発出された．この通知の概要を Table 3 に示したが，本通知により，総括製造販売責任者の資格要件や責務，権限が明確化される（それまでは総括製造販売責任者の資格要件は特に明示されていなかった）とともに，製造販売三役体制の責務やコンプライアンス体制等が改めて明確化された．

Table 3 「三役留意事項通知」の概要

1 総括製造販売責任者に関する事項
(1)職位等
適切に職務上の位置付けを行うこと．
(2)総括製造販売責任者の経営会議等への参加
原則として総括製造販売責任者を経営会議等に直接出席させること．
(3)総括製造販売責任者の要件
第一種製造販売業にあっては，医薬品の製造販売業に係る薬事業務，開発業務，品質管理業務または安全確保業務に 3 年以上従事した者であること．
(4)三役会議等の開催
総括製造販売責任者は，三役会議の定期的な開催等を通じて，品質管理業務及び安全確保業務等の監督が円滑に行えるよう努めること．

2 三役体制に関する事項
(1)三役の指揮命令
組織内の三役の指揮命令が機能する社内体制の整備に努めること．
(2)三役の役割等の社内理解
三役の役割や権限を明確化し，社内に周知すること．

3 品質業務に関する事項
(1)製造業者の職員個人の意図的な不正行為を想定した対応
定期的な人事異動，内部通報制度の整備，製造区域への入退室管理，定期的なコンプライアンス(法令遵守)研修及び医薬品品質システムの積極的な活用等．
(2)製造所への定期的監査

4 安全確保業務等に関する事項
(1)安全管理情報の収集の範囲等(業務手順書関係)
安全管理情報を収集しうる関係者からの報告，アンケート結果．
(2)営業所等の点検
安全管理統括部門等の職員を営業所等に直接訪問させること．

広島県健康福祉局薬務課．最近の医薬品関連業務の動向等について．平成 30 年度広島県医薬品等製造販売(製造)業管理者等講習会，平成 30 年 10 月 24 日

5）データインテグリティ問題

医薬品産業においてデータインテグリティ（DI）問題が注目されたのは，2007 年 3 月にアテネで開催された「第 31 回国際 GMP 会議」において，FDA PAI オフィスチーフの Edwin Rivera Martine 氏が「データインテグリティと不正―新たに迫りくる危機か？」と題した講演の中で，ORA（規制業務部）地方事務所が実施した 10 件の査察のうち 3 件に，試験データのバイアスのかかった改ざんや OOS（規格外）となったテスト結果の改ざんなどの事例を報告したのが，その発端と言われている．

FDA による製造所査察において，2013 年にインドの製造所に対して，DI 不備を理由として 6 件の Warning Letter を発出して以降増加傾向を示し，2016 年には中国に対して 14 件の Warning Letter が出されている（Table 4）[8]．この流れは米国だけでなくヨーロッパ当局による査察でも 2013 年以降，DI に関する指摘による Import Alert が増加傾向にある．

このような状況を受けて，FDA を始めとし，MHRA（英国医薬品医療製品規制庁），PIC/S, WHO 等，各極の規制当局では 2016 年から 2018 年にかけて，次々にデータインテグリティに関するガイドライン（PIC/S は 2020 年 10 月時点でドラフト ver.3）を発出し，データ完全性の確保に対する規制当局の考え方を明らかにしている．

また，日本の PMDA を含め，各極の査察当局もデータインテグリティ問題の発見に主眼を置いた査察手法を取りつつある．また Table 4 を見ると 2017 年以降もデータインテグリティに起因した Warning Letter は一定水準を保っているが，最近では，実際にデータの捏造や改ざんが行われていなくても，捏造や改ざんを容易に行うことができる環境が容認さ

無断転載禁止

Table 4　国ごとのデータインテグリティに関連した米 FDA 査察による Warning Letter の発出数の推移

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	計
中国	1	1	3	1			2	2	14	19	15	58
米国	1	2	1	1	1				7	15	8	36
インド	1	1		2		6	7	10	9	12	6	54
ヨーロッパ		1					1	2	6	3	1	14
ブラジル									3			3
日本	1								2	1	3	7
タイ								1				1
カナダ			1		1					2	1	5
メキシコ					2					1	1	4
UAE					1							1
ジャマイカ					1							1
韓国										2	4	6
シンガポール										1		1
オーストラリア											1	1
台湾											1	1
ドミニカ											1	1
合計	4	5	5	4	6	6	10	15	41	56	42	194

Barbara Unger: An analysis of 2018 FDA Warning Letters citing data integrity failures[8)]

れていること等も Warning Letter の対象となるなど，データインテグリティについては，指摘のクライテリアが厳格になりつつあることも一つの要因と考えられる．

2．製造所における品質問題

「はじめに」にて述べたように，品質問題に端を発した医薬品回収の場合，製造を再開するには，設備の改善や作業手順の見直し，再バリデーション，関連文書類の改定，従業員の教育訓練などが必要であり，そのための時間を要するため，供給不安や欠品の状態が長く続き，医療の現場に混乱をもたらすおそれがある．医薬品の安定供給を責務とする医薬品メーカーにとって絶対に避けなければならないことである．特に故意による不正は，個人的または組織的いずれにしても，当該企業の信用を失墜させ，製造の再開までには組織改革を含んだ，企業風土の抜本的な改善策が求められる．

Table 5 には，最近 10 年間に品質問題により行政指導を受けた事例の主なものを示した[9-14)]．原因を見ると，その多くが製造販売承認書と製造実態の相違によるものであった．行政指導が出されること自体，薬機法や GMP 省令から大きく逸脱したケースや，故意による不正行為に起因するケースが多いことから，このような結果になったものと推察されるが，何度も同じような事案が繰り返されることは，製薬関係の仕事に携わる者として，非常に心苦しい．

また Table 6 には，2014～2015 年度，及び 2018～2020 年度（前半）の医薬品の回収（クラスⅡ）について，原因別に分類した結果を示した．この表から見ると 2014, 2015 年度にくらべ 2018 年度以降では回収の総数が倍増しており，その原因は安定性モニタリングの結果による回収が大きく増加していることが主な要因であることがわかる．これは 2013 年に発出された「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の取扱いについて」（平成 25 年 8 月 30 日付薬食監麻発 0830 第 1 号，厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）にて，安定性モニタリングが GMP に追加された効果と考えられる．安定性モニタリングは，医薬品の品質のチェックシステムの一つということができ，このことから，安定性モニタリングの GMP への追加は，医薬品の品質向上に大きく貢献していることが理解できる．

また，「承認内容と製造方法が相違」，及び「原薬・原料の規格外が判明」といった要因が増加していることも，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 2016 年に実施された一斉点検以降，承認書の記載事項と製造実態の相違に関する企業の自主的な調査が継続していることの成果といえよう．また「薬事手続きの不備」に分類した事例も，製造販売書に記載していない製造施設を利用し

無断転載禁止

Table 5　GMP 不順守等を原因とした行政指導事例（抜粋）

時期	企業	行政指導の要因
2010 年	大洋薬品工業	計量ミスにより，「ガスポート D 錠 20 mg」の 2 ロットの有効成分含量が，承認規格外のまま逸脱が判明することなく，市場へ出荷 出荷判定時試験には，他のロットのサンプルが意図的に品質部門に提出され，試験が行われた
2010 年	田辺三菱製薬	出荷試験の一部項目を実施せずに出荷
2013 年	日本製薬	医療用注射剤「アリナミン F5 注」のテスト用アンプルとして製造された「限度見本」を誤って包装出荷
2016 年	化学及血清療法研究所	承認書と異なる方法で血漿分画製剤を製造， 当局の査察に対して不正な製造記録を作って組織ぐるみで隠蔽
2016 年	日本ビーシージー製造	国への届出エリア外で BCG 菌を培養 承認書と異なる方法で製造
2017 年	山本化学工業	原薬等登録原簿（MF）と異なる製法で製造 製造指図書や出荷判定記録書を作成していない 立入検査において，事実と異なる製造記録を提示
2019 年	松浦薬業	承認内容と異なる製造方法で漢方製剤を製造（医療用 26 品目，一般用 91 品目，計 117 品目） 製造記録を偽造
2019 年	協和発酵バイオ	承認内容と異なる方法で医薬品原薬や添加剤など 18 品目を製造

Table 6　医薬品回収の原因分類の年度別推移

	2014 年度	2015 年度	2018 年度	2019 年度	2020 年度（9 月末まで）
参考品が承認規格外となった（収去を含む）	3	11	5	7	6
原薬・原料の規格外が判明	2	1	5	2	2
試験法に相違が判明	0	0	3	1	1
異物混入	7	5	5	11	3
安定性モニタリングの結果	0	0	16	28	**18**
長期安定性試験の結果	7	7	9	3	4
包装・表示に関する不備	6	4	18	11	4
承認内容と製造方法が相違	0	0	0	**5**	**3**
無菌保証が不完全（環境モニタリングの不備等）	0	0	0	1	**35**
薬事手続きの不備	1	0	5	2	0
記録類の不備	0	0	0	0	**9**
GMP に違反	0	2	1	0	0
原薬製造所の GMP 違反	2				
その他	3	1	5	3	2
合計	31	31	72	74	87

PMDA 及び厚労省 HP 回収情報よりクラスⅡで回収された医薬品のみ集計（検査薬も集計対象外）
回収概要数でカウント（一つの概要に複数品目の記載がある場合も 1 としてカウントした）

た等の内容であり，同様と考える．

また，表中に太字下線とした部分は，一部の企業（2019 年度は 1 社，2020 年度は 2 社）による大量の回収により，回収数が増大している．特に 2020 年に入って，2 つの製造所（N 社，K 社）にて発生した製品品質を保証できない事案によって，複数の製造販売業者による回収が立て続けに発生し，医療の現場や医薬品の流通ルートで混乱が生じている（Table 7）．PMDA のホームページからぞれぞれの回収概要を確認すると，N 社では回収の原因の多くが安定性モニタリングの結果からの回収であるが，

Table 7　2020 年度前半に生じた多品種回収

時期	企業	回収理由（回収概要及び会社発表資料より）
2020 年 4 月～	N 社	安定性モニタリングの純度試験，定量試験などで承認規格を満たしていなかった． 承認書に記載のない製造工程を行っていたことが判明． 回収対象は 9 月までに 23 成分 27 品目
2020 年 7 月～	K 社	環境モニタリングの一種である微粒子モニタリングで数値の操作が行われるようになり，同 8 月頃からは実際の測定も行わなくなった

無断転載禁止

一部の品目では承認書に記載のない製造工程を行っていたケースや，出荷試験の記録の欠落などが報告されている．一方，K社では，同社の発表によると「環境モニタリングの一種である微粒子モニタリングで数値の操作が行われるようになり，ある時期からは実際の測定も行わなくなった」とされている．

3. GMPにおけるチェック機能

行政指導や多品種の一斉回収等のようなことを繰り返さないためには，まずは原因を明らかにして，そのようなことが発生しないような仕組みを構築することが第一であろう．次に，起きてしまったら，これをいち早く発見し，是正や改善などの対応に結び付けることが必要である．また場合によっては規制当局にも報告し，指示を仰ぎながら対応を進めることが求められることもある．

それぞれの事案の発生原因はさまざまであり，詳細はそれぞれの事案に関する第三者委員会等からの報告書等[9-14]を参照していただきたい．

これらの事案が，なぜGMPシステムの中で発見され是正されてこないのか．本項ではGMPシステムにおけるチェック機能について検討する．

1）GMPにおけるチェックシステム

GMPシステムにおける記録類のライフサイクル及びそのチェックプロセスをFig. 1に示した．また，GMP等の各チェックプロセスにおける確認者，確認内容についてTable 8に一覧形式で取りまとめた．

製造記録や品質試験の記録について，まず記録すべきデータが生成される．これは製造記録でいえば，受け入れた原料の計量値や，製造中の各種パラメータの経時的推移，出来上がりの数量等，計器類に表示されたものが「生成されたデータ」であり，それを記録した製造記録等が一次記録となる．品質試験の場合も同様に，秤量器やpH測定器，分光光度計等に表示された値が「生成されたデータ」であり，それらを読み取って試験記録書等に記録したものが一次データとなる．なお最近の分析機器はプリンタを備えたものも多く，測定した際にプリントアウトされた記録は「生データ」となり，これを試験記録に書き写した記録が一次データである．これは製造記録でも同様であり，製造時の温度の推移がプリントされたり，カメラ検査機で検査結果がプリントアウトされたりした場合，これらが生データとなる．

生データは一次データのエビデンスとして，必ず保存しなければならない．またプリントアウトなどのエビテンスが残らない場合は，二人作業として，一名が記録し，他方は「生成したデータ」が正しく記録されたことを確認し，確認の記録を残すダブルチェックが推奨されている．

このようにして記録された一次データは，まずライン長や試験責任者等がレビューすることが求められている．ここでは，生データがある場合には生データと照合されているか，ない場合は他の作業者によって正しく確認されているか，また計算等がある場合には正しく計算されているかもレビューされる．

二次データは，一次データから更に加工されたデータである．製造記録の場合は製造記録に添付される収率の計算書やバリデーション報告書，製品品質照査のデータ等がそれにあたる．品質試験の場合

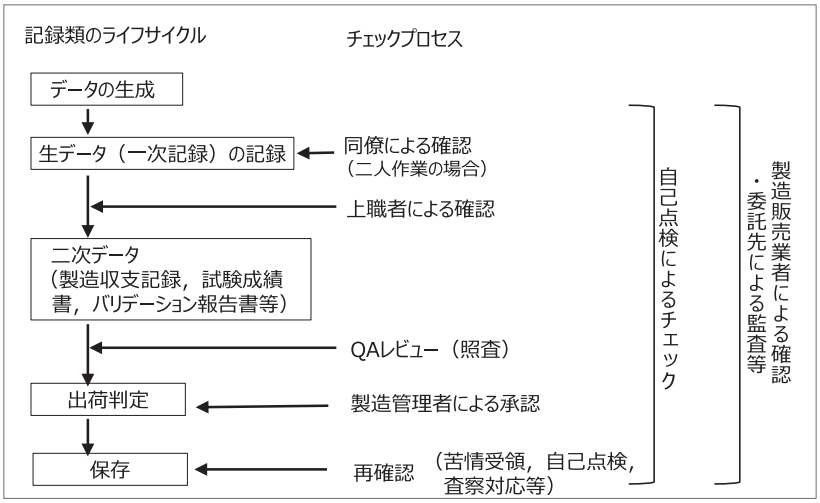

Fig.1　GMP記録類（製造記録，品質試験記録）におけるチェックプロセス

無断転載禁止

Table 8　GMP 等の各チェックプロセスにおける確認内容

チェックプロセス	確認者	確認事項
一次レビュー	ライン長や試験責任者等	●生成されたデータが正しく記録されているか ・別の作業者によって正しく記録されたことが確認されているか ・または二人が同時に別個に記入した記録は整合しているか ●生データが添付され，それと整合しているか(生データがある場合) ●計算等がある場合には正しく計算されている
二次レビュー (QA レビュー)	QA 担当者	●一次データと二次データは整合しているか ●全てのデータは手順通りに取得，記録され，レビューされているか ●部門の責任者により承認されているか 以下はリスクベースの取り組み ・製造記録や試験記録に含まれるすべての記録は正しいか(生データと一致しているか) ・計算結果は正しいか
出荷判定時 の確認	製造管理者	●出荷判定に必要なすべての記録類は揃っているか ●それらのレビューは完了し，正しく承認されているか
自己点検	自己点検担当者 (原則として，自己の業務の自己点検を実施することはできない)	以下に関する系統的な確認 ●必要な手順書類や SOP，製造指図書などの文書類は作成されているか ●それら文書類に規定された内容に誤りはないか ●それらの文書類の作成の手順は正しいか，適切に承認されているか ●製造作業や品質試験の作業指図書や計画書の通りに実施されているか ●それらの記録は適切か，生データがある場合は添付されているか ●変更管理や逸脱管理，教育訓練等は予め決められた手順通りに実施されているか ●それらは手順通りに正しく記録されているか，QA によるレビューはされているか ●承認書と製造実態に相違はないか 等々
製造販売業者による GMP 確認	製造販売業者の担当者	●製造販売業者と製造業者の取り決めにそって，すべての業務は行われているか その他は，自己点検と同様

は試験成績書や，分析バリデーション報告書等が二次データに相当する．

製造管理者が出荷判定するにあたっては，これらの生データ，一次データ，及び二次データは QA（Quality Assurance；品質保証）による照査を受ける．QA は，製造記録や試験記録だけにとどまらず，環境モニタリングや防虫防鼠の記録，製品品質照査結果等，膨大な量の記録類を照査する必要があることから，現在では QA による照査はリスクベースで行われるのが一般的と思われる．

すなわち，すべてのデータについて一律に生データとの整合性を確認したり，計算式に沿って再計算して照合したりはせず，品質に重大な影響を及ぼす工程や試験，またバリデーションバッチや逸脱のあったバッチについては，すべてチェックするものの，それ以外の工程やバッチについては，適切なプロセスでデータのダブルチェックや上職者レビュー，承認が行われているかを確認するにとどめるケースも多い．記録類をランダムにピックアップして詳細な照査を実施するケースもある．

一方，データインテグリティに関する各国のガイドラインが整備されたことによって，品質試験のデータにおいては生データと一次データの照合の際に，監査証跡機能を利用し，データ改変の有無の確認を行うなど，照査の方法も進歩している．

更に市場出荷後の製品の製造記録，試験記録については，例えば市場からの苦情があった場合や，安定性モニタリングで通常とは異なるパターンを示した場合等に，当該のバッチの記録類を再確認することもある．

GMP システムの中で，自身による最後のチェックが自己点検である．自己点検は基本的には自己の業務は自己点検の対象としないとされており，他部門の者がチェックする．自己点検での確認の方法は企業や製造所によっても異なるが，内部監査のような形で行われるのが一般的と思われる．すなわち，必要な手順書類や SOP（標準作業手順書），製造指図書などの文書類は作成されているか，その文書類の作成の手順は正しいか，製造作業や品質試験の作業，更には変更管理や逸脱管理，教育訓練等は予め決められた手順の通りに実施されているか，それらは手順通りに正しく記録されており，生データがある場

無断転載禁止

合は添付されているか，QA によるレビューはされているか等について，系統だって確認されることが一般的である．

更に，製造販売業としての GQP 省令に基づいて，製造販売業を有する企業の製造所であれば，本社の GQP 部門による GMP 監査や，委託元の製造販売業者による GMP 監査も適宜行われている．これら GMP 監査は監査を実施するそれぞれの製造販売業者のポリシーに基づいて実施されるが，やはり最近ではリスクベースでの取り組みが主体となっている．

2）製造販売承認書と製造の実態の相違に関するチェックシステム

本稿 1. 4）に記したように，化血研事案に端を発した一斉点検が実施され，すべての製造販売業者は製造販売承認書と製造実態の相違について調査し，当局に報告した経緯がある．それ以降も，定期的に相違をチェックして当局に報告することをコミットメントしている製造販売業者も多く，本件を契機として各社とも製造販売承認書と製造実態には相違を生じないよう，細心の注意を払っている．

具体的には，製造手順や試験方法の変更が計画される場合は，QA は変更内容が承認内容に影響しないかを確認し，変更の対象に承認事項が含まれていた場合は，当該の承認を有する製造販売業者と相談して，一部変更申請や軽微変更届出の手続きが取られる．また変更後についても，改定された製造指図書や試験記録類は QA が照査，承認するが，その際に製造販売承認書との相違は改めて確認するシステムを導入している製造所が多い（Fig. 2）．

更に，製造販売業者による GMP 確認においても

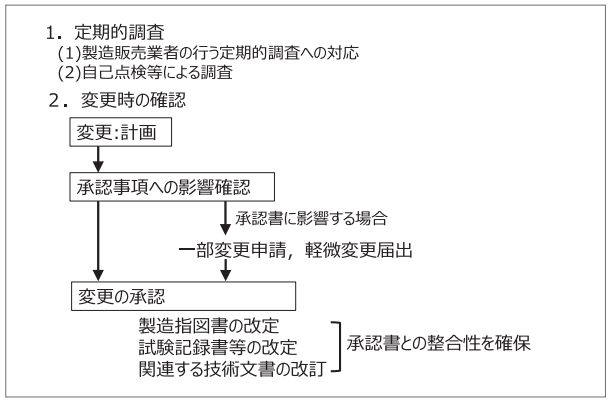

Fig.2　製造販売承認書と製造の実態及び品質試験方法の相違に関するチェックシステム

一斉点検以降，製造販売承認書と製造実態の相違について，ほとんどの製造販売業者が確認内容に含めている．

3）GMP におけるチェックシステムの阻害要因

これらのチェックシステムがありながら，なぜ測定せずに環境モニタリングデータが書き込まれていたり，製造販売承認書と製造実態に相違があることに気づかずに製品を市場に出荷してしまうようなことが生じてしまうのか．これらのチェックシステムが本当に機能しているのか，機能不全に陥っているとしたらどこに問題があるのか，筆者の考える GMP におけるチェックシステムの阻害要因について Table 9 に挙げた．

まず一つは，リスクベースの運用方法の誤解が考えられる．リスクベースについては 1）項で述べたが，科学の進歩に伴う医薬品の製造方法や品質分析方法の高度化により，GMP における順守要件が増加する中，資源（人的資源を含む）の投入にも限界があることから，当初 FDA が限られた資源の中で査察を効率的に実施するために提唱した考え方である．その後 FDA が業界団体とも協力して GMP の運用の中にも取り入れられた経緯がある．これが ICH Q9 や PIC/S GMP を通して，日本においてもバリデーション計画の立案や，自己点検計画の策定等にも広く利用されるようになった訳であるが，リスクのとらえ方が一辺倒なのではないかと気になる．

例えばある製品の製造工程をリスク評価し，リスクの高いプロセスと比較的リスクの低いプロセスに分けた場合，リスクの高いプロセスは二人作業で記録するが，リスクの低いプロセスの記録は一人で行うと決定することはよくあることである．リスクの低いとされたプロセスは一人記録としたことにより，この段階でその分のリスク（計器の読み間違いのリスク，誤記のリスク等）が付加されたことになる．そのあとの段階のチェックポイントでは，その

Table 9　チェックシステムの阻害要因

- リスクベースの誤った運用
- 自己点検や監査の時間が限定される（確認に必要な時間が確保できない）
- 入室制限のため作業者以外は入れないケースがある（特に無菌室など）
- 自己点検や監査の対象が，実作業（人の介在する作業）中心になりやすい
- 日本人の事なかれ主義，遠慮

無断転載禁止

リスクの増加を考慮して，チェック（レビュー）方針を決めなければならないが，すべてのチェック（レビュー）プロセスにおいて，最初に実施したリスク評価の結果をもとにチェック（レビュー）方針を決めているのではないだろうか．

品質試験においても同様である．チェックが進めば進むほど，最初にリスクが低いとされたプロセスや試験のリスクは高まる（逆の言い方をすると，何段階かのチャックやレビューにより他プロセスのリスクは低下し，相対的に最初にリスクが低いとされたプロセスのリスクは高まる）．結局は自己点検や製造販売業者による GMP 監査といった最終的なチェック段階まで低リスクと判断され，念入りにチェックされることがないまま，というケースが多いのではないだろうか．

もう一つが，自己点検や監査などの時間が制限されることである．FDA の査察は 1 製造所で 5 日またはそれ以上の時間を要求され，PMDA や地方庁による調査でも 3 日以上の時間をかける．一方，特に製造受託を行っている製造所などは 1 年に数十社から監査を受けることもあり，1 社当たりに割り当てられる時間は 1 日，長くて 2 日である．自己点検も同様に長い時間を割くことはできない．そのような中で効率的に課題を発見するのは至難の業である．

また，特に無菌室などの場合に一度に入室できる人数が決められている製造所がほとんどであり，時間も制限され十分な観察時間を確保できず，さらに製造中やその準備中であった場合，入室さえもままならない．このような場合，製造所側が用意したビデオ等で作業風景を確認するので精一杯である．

実地の監査などの場合，どうしても実作業の確認が主体となってしまう点や，日本人特有の事なかれ主義や，不要な遠慮も阻害要因である．何か不備に気づいて質問しても，そんなことはないと強い口調で回答された時点で，遠慮してしまう監査者も多いのではないだろうか．

4）GMP におけるチェックシステムの限界

GMP におけるチェックシステム（特に自己点検や監査）における阻害要因を述べてきたが，筆者は最大の原因は GMP システム自体が悪意を持った行為を想定していないということであると考える．GMP の三原則というものがある．

1. 人為的な誤りを最小限にすること（混同，手違いの防止）
2. 医薬品に対する汚染及び品質低下を防止すること
3. 高い品質を保証するシステムを設計すること

の 3 つであるが，GMP の近代化が進んだ現在でも十分に当てはまり，GMP の考え方をうまく言い当てている．これらを見ても，GMP はあくまで間違いをなくし，誰でも高品質な医薬品を製造し市場に供給できるようにするためのシステムで，その点から評価すると GMP におけるチェック機能は適切に動いていると考える．さらに先に述べた安定性モニタリングなどもチェックシステムの一つとして有効に機能している．

一方，GMP に精通した作業者が故意に記録の改ざんを行った場合，その検出には GMP だけでは限界がある．3. 1）に生データと一次記録のことを述べたが，環境モニタリングの試験結果を書き換えたり，実施せずに記録だけ作成したケースでは，当該の会社の発表では，環境モニタリングの機器がプリントアウトする生データシートと見分けのつかないデータシートを別に作成し，それを記録に添付していたとのことであるが，それではお手上げである．

すなわち，意図的な不正に対するチェックシステムを構築するのであれば，監視カメラや内部通報制度等の GMP とは別の側面からのアプローチが必要なのではないだろうか．その点，三役留意事項通知にも，「製造業者の職員個人の意図的な不正行為を想定した対応」として，「定期的な人事異動，内部通報制度の整備，製造区域への入退室管理，定期的なコンプライアンス（法令遵守）研修及び医薬品品質システムの積極的な活用等」の手段が挙げられており，GMP を補完する仕組みとして活用が求められる．

5）品質問題の防止策

医薬品の品質問題は，過失によるミスにしても故意による不正においても，発生してから気づくよりも発生しない仕組みを作ることが重要である．GMP システム自体が，こうしたミスを防止するために作られた仕組みであるが，その中でも，手順書や指図書・指示書，記録類について，適宜教育訓練等を実施し作業者に徹底するとともに，必要があれば CAPA（Corrective Action and Preventive Action）システムにて改善を行うことなどが必要であり，更

無断転載禁止

には自己点検のチェックリストの見直し等も適宜行うことが必要と考える．

一方，故意による不正について，D. R. Cressey が提唱し W. S. Albrecht がモデル化した「不正のトライアングル」という理論が知られている[15]．「不正のトライアングル」においては，不正行為は「動機」「機会」「正当化」の 3 つの要素が揃ったときに発生するとされており，ここで「動機」は不正行為を働く（主観的な）必要性，「機会」は不正行為を可能にする環境，「正当化」はその不正行為を正当化する（主観的な）考え方を意味する．スピード違反を例にとると，友人の結婚式に遅れそうだ（動機），周りには他の車もないし（機会），式に間に合えば新郎新婦が安心するだろう（正当化），ということになる．

Table 10 には，GMP 上のミスを防止するための対応策とともに，不正のトライアングルの視点から，医薬品製造工程における不正行為の起こり得る原因を分類し，考えられる各々の防止策を示した．例えば，「多忙・一人ではやりきれない」や「逸脱や OOS の処理が面倒だ」といった「動機」に対しては，要員配置の見直しにより，特定の個人に業務が集中しないような配慮や，逸脱を起こさないような頑健なプロセスの設計，また厳しすぎる工程管理値や社内規格値については，品質に影響のない範囲で見直すなどの対策が有効と考えられる．また，「一人作業」は最も「機会」となりうる環境であるが，それを避けるためには二人作業とし，そのためには当該の作業が実施できる作業者の計画的な育成なども必要であろう．監視カメラによる監視なども有効とされている．また「正当化」に対しては，クオリティカルチャーの醸成が最も有効と思われるが，それには地道な努力と時間が必要であり，内部通報制度や監視システムなども考慮されるべきと考えている．

これらを含め，今まで起きた事例を一つ一つ分析して，不正を起こす「動機」や「機会」を生じさせないような環境を作ることが必要であろう．

おわりに

本稿では最近頻発している品質問題に端を発した医薬品の回収について，その背景となる GMP の進歩も踏まえて，GMP におけるチェックシステムの機能性について考察してきた．ICH の各ガイドラインや PIC/S GMP の取り込みによって，日本の GMP におけるチェック機能も高度化しつつある．

一方，データの捏造などの不正が故意に行われた場合，本来の GMP のもつチェック機能のみで検出することは難しく，三役留意事項通知にも挙げられているように，定期的な人事異動や内部通報制度等の GMP とは別の側面からのアプローチによる環境整備が求められる．

本稿では GMP におけるチェックシステムにフォーカスして，その機能性について検討をしてきた．一方，不正は検出するよりも起こらない環境を構築することがより重要だと思われる，その点からも過去の不正事案がさらに解析され，効果的な不正防止策に結び付き，不正が消滅することを願ってや

Table 10　ミスや不正を防止するためのシステム

ミスを防止するためのシステム	不正を防止するためのシステム		
	不正の理由（不正のトライアングルの視点）		防止策
GMP システム ・手順書 ・指図書，指示書 ・記録書 ・チェックリスト ・CAPA ・教育訓練	動　機	多忙・一人ではやりきれない 逸脱や OOS の処理が面倒だ 再試験が面倒だ 上司の指示	要員配置の見直し 逸脱しないシステムとする（頑健なプロセス） 社内規格設定の見直し クオリティカルチャーの醸成
	機　会	一人作業	二人作業化（同様の作業が可能な要員の育成） 監査証跡機能の拡大・強化 監視システム（監視カメラ等） ローテーション
	正当化	コストダウンのため仕方ない 逸脱としなければ職場の仕事が増えない 規格が適合していれば客が喜ぶ	クオリティカルチャーの醸成 監視システム（監視カメラ等） 内部通報システム

無断転載禁止

まない.

利益相反の開示（COI）

本稿作成において開示すべき利益相反はない.

参考文献

1） 川俣知己：ジェネリック医薬品における GMP のありかた～製造・品質管理の変遷と問題点，ジェネリック研究，2013 : 7 : 102-9.
2） Department of Health and Human Services, U.S Food and Drug Administration: Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century—a Risk-Based Approach Final Report: September 2004.
3） U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Veterinary Medicine (CVM), Office of Regulatory Affairs (ORA): Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical cGMP Regulations: September 2006.
4） 日本製薬工業協会 ICH プロジェクト編集委員会：ICH 改革と ICH ガイドライン解説，東京 : じほう ; 2019.
5） 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課：最近の薬事監視行政と GQP・GMP に係る話題について，GQP/GMP 研究会，日本製薬団体連合会品質委員会，令和元年 10 月 29 日.
6） 香取典子：日本の PIC/S 加盟と薬事行政へのインパクト，薬剤学，2014；74：414-21.
7） 厚生労働省：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，平成 28 年 6 月 1 日.
8） Unger B: An analysis of 2018 FDA Warning Letters citing data integrity failures, *Pharmaceutical OnLine* : June 12, 2019. https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/an-analysis-of-fda-warning-letters-citing-data-integrity-failures-0001（参照 2020-11-09）.
9） 田辺三菱製薬株式会社：品質問題に係る総括報告書，2011 年 4 月 27 日.
10） 日本製薬株式会社：当社大阪工場に対する医薬品製造業の業務停止について，2013 年 2 月 13 日.
11） 一般財団法人化学及血清療法研究所第三者委員会：調査結果報告書，2015 年 11 月 25 日.
12） 和歌山県：医薬品医療機器法に基づく行政処分について，平成 29 年 6 月 28 日.
13） 松浦薬業株式会社：第三者委員会の提言書公表に関するお知らせ，2019 年 12 月 3 日.
14） 協和発酵キリン株式会社：グループ調査委員会調査報告書および弊社の再発防止に向けた対応方針について，2020 年 1 月 31 日.
15） Albrecht WS, Albrecht CO: Fraud Examination and Prevention. South-Western Educational Pub; 2004.

無断転載禁止