



日薬連

資料 1 – 2 第11回 医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議

後発医薬品の承認書と製造実態の整合性に係る 自主点検の取組みについて

日本製薬団体連合会

安定確保委員会

梶山 健一

- ・今回の自主点検実施内容
- ・承認書と製造実態の整合性に係る自主点検範囲
- ・規格及び試験方法、別紙規格の自主点検の実施手順
- ・自主点検の実施内容の見える化
- ・品質問題の再発防止策

課題認識と取組みについて

承認書と異なる方法での製造及び虚偽の製造記録の別途作成が判明した「化血研問題」を受け、2016年に行政通知に基づく製造販売承認書と製造実態の確認（一斉点検）が行われたが、今日に連続する品質不適切事案においても、未だに製造販売承認書からの逸脱が確認されている。

今後業界団体として、一品目でも後発医薬品の製造販売承認を保有する企業において同様の事案発生を防止すべく、行政通知による一斉点検を参考に、昨今に発生した不適切事案検証に基づく項目等を加えた「自主点検実施手順」を作成し、係る全ての企業が後発医薬品の承認書と製造実態との整合性の自主点検を実施するよう、周知・推進することで、品質問題の再発防止及び品質問題を発端とする供給不足の連鎖解消を目指す。

承認書と製造実態の整合性に係る自主点検の内容



これまでの自主点検では不適切事案の再発を未然に防止しきれていない事実を猛省し、新たに次の観点を組入れた自主点検の項目・手技・手順を定め、日薬連とJGAが密に連携を取り業界全体で上述の課題の早期解消に取り組む

- ✓ **自主点検実施範囲の拡大** : 薬価基準収載されている全ての後発医薬品を対象とする
- ✓ **不適切事案に基づく項目の追加** : 行政処分事例を考慮した再発防止に向け、必須の点検項目を拡充する
- ✓ **炙り出せない不適切事案への対応** : 公益通報制度の周知、コンプライアンス教育とガバナンス体制の充実による自浄作用を醸成する

骨格となる事項

- 承認書記載事項と製造/試験実態の整合性調査の恒常化・標準化
- 製造・品質検査手順の書面調査に加え従事者へのヒアリングによる実情確認
- 製造実態が承認書から逸脱していることが判明した際の対応手順の設定
- 変更管理検討時に承認書の変更手続きの必要性を検討・実施することを保証する体制の構築
- 委託先への承認書記載事項変更連絡や受託先からの製造方法等の変更連絡の徹底
- 統一手順による点検の標準化
- 個社の実態に沿った点検計画及び進捗状況のHP上公開（可視化）
- 自主点検結果の行政報告（厚生労働省及び都道府県）とHP上への順次公開



承認書と製造実態の整合性に係る自主点検範囲

承認書と製造実態の整合性に係る自主点検範囲



2021年～2022年

- ・実施期間 2021年3月～2022年
- ・実施対象 日本ジェネリック製薬協会34社の後発医薬品（後発医薬品の約7割6396品目）
- ・実施範囲 「製造方法欄」
- ・実施結果 34社すべて終了

2024年4月～

○実施対象を後発医薬品の製造販売承認を有する企業184社

- ・実施期間 2024年4月～2024年10月
- ・実施対象 薬価基準収載されている全ての後発医薬品
9341品目（2024年1月時点）
- ・実施範囲 「製造方法欄」、「規格及び試験方法欄」及び「別紙規格欄」

製造方法の自主点検手順

今回の承認書検査（製造方法）手順



- 各社Line by lineで承認書・製品標準書・製造記録書の比較を行い、統一フローチャートに基づき相違・齟齬・逸脱の判断を行う
- 日薬連にて組織横断的なチームを結成し齟齬・相違・逸脱に関する問い合わせに対応し、当局と連携して判断の考え方を示すことを検討中
- 各社が検討するに際して相違・齟齬・逸脱の判断に迷う案件については、日薬連事務局がとりまとめ上記チームからフィードバックを行う
- MF内の製造方法についてはクローズドパートの確認・調査が困難であるため今後の対応について検討中

Line by line のイメージ

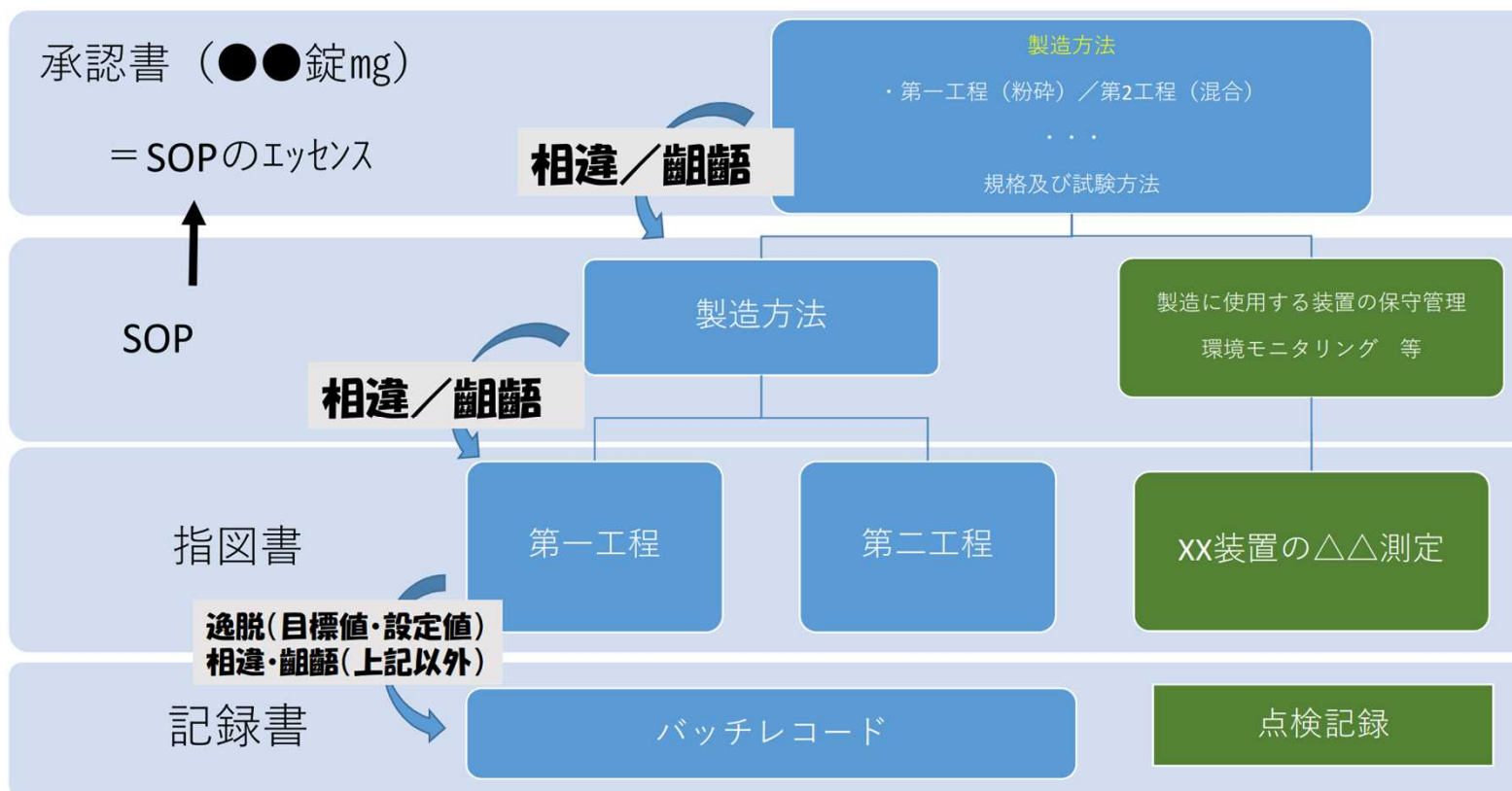


覧表

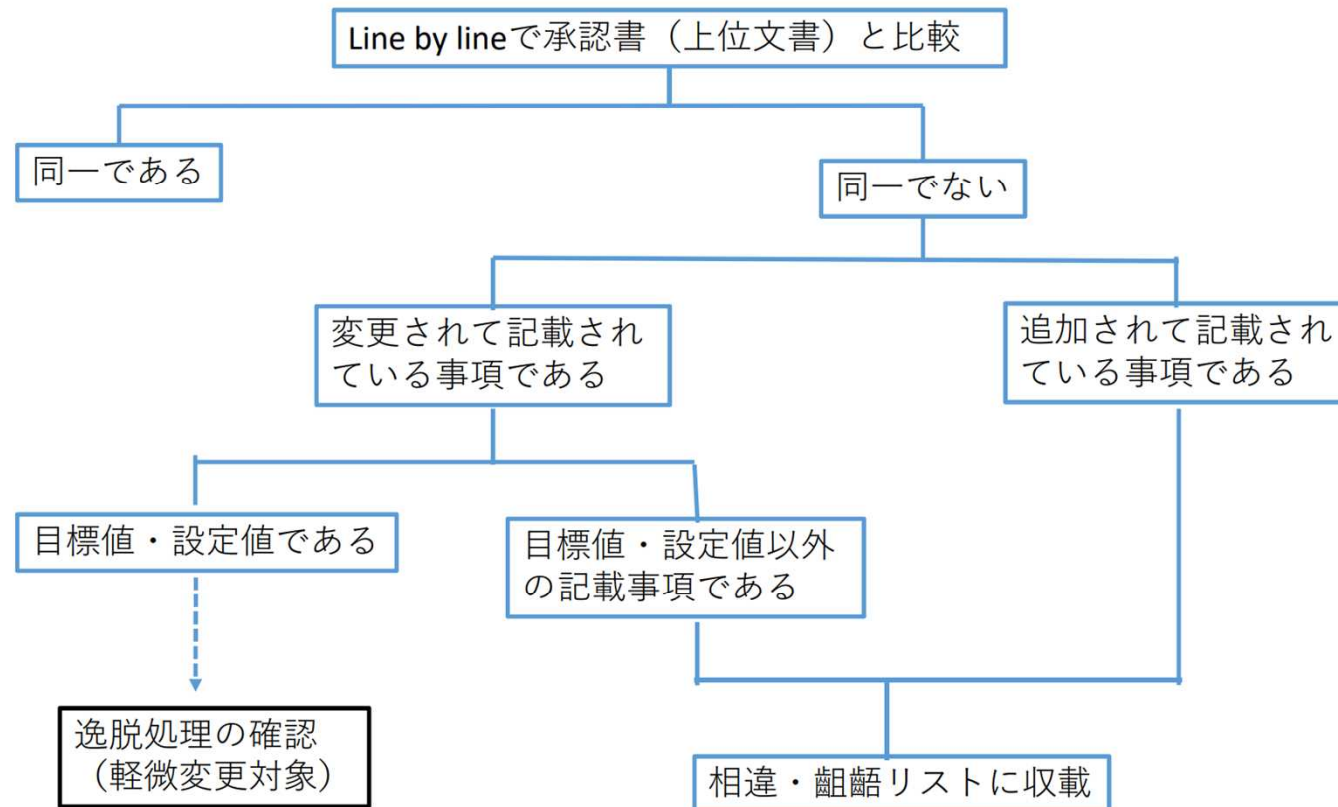
工場名: 提出日:

各製造所記入														本社QA記入(1)			開発部記入		本社QA記入(2)					
ID (通番)	ID (工場通番)	入力者 (工場No.)	入力者 (社員ID)	対象品目	原薬・製剤	対象項目	発生時期	確認された差異	承認書の記載	製品標準書の記載	指図書・記録書(製造・試験)の記載	分類	その他・コメント	分類	対応方法等(案)	薬事対応の必要性(案)	左記対応に対するコメント 原案通りで良い場合は○	薬事対応	品質保証部 見解	品証担当者	確認終了 日	最終結論	薬事対応の時期等	
1				AAAA錠1g 「○○○」			20150603	ジクロロメタンの投入方法が承認書と異なる	[1]『(3.5kg)』をジクロロメタン『(63kg)』に溶解したものを加え、かき混ぜる。	[1]『(3.5kg)』をジクロロメタン『(28kg)』に溶解したものを加え、さらにジクロロメタン『(35kg)』を加え、かき混ぜる。		A												
2				BBB錠10mg「○○○」 BBB錠20mg「○○○」			201412頃					D	【D】●●●●											
3				CCC錠100mg「○○○」								B	【コメント】 ○○○○○											
4																								
5																								
6																								
7																								

品質文書体系と相違・齟齬・逸脱



実施手順1 リスト収載



規格及び試験方法、別紙規格の自主点検手順

承認書検査（規格及び試験方法、別紙規格）手順



- 現在、業界標準となる点検フローチャートを検討中
- 「医療用医薬品の製造に当たり承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法に代用しうる試験方法を実施する場合の取扱いについて」（令和5年6月21日付け 薬生薬審発0621第4号・薬生監麻発0621第5号）のQ&Aが現在検討中であり、この発出を受けて点検フローの見直しを行い、早急に公表する
- 規格及び試験方法の自主点検手順では下記の点に留意し取り進める
 - ・承認書記載の「規格及び試験方法欄」、「別紙規格欄」の内容と製品標準書・試験手順書・試験記録書との比較・整合を確認する
 - ・終了は10月とする

製造・試験担当者へのヒアリング

- 書面確認のみではなく、各製造品目の製造・試験担当者にヒアリングを実施
 - ・手順書からの逸脱が恒常的に行われていないか確認
 - ・口頭伝承や不文律で実施される作業がないことを確認
- 基本的には各品目の実際の製造時・試験時にヒアリングを実施する事を推奨
- ヒアリング結果は当局査察時に実施内容が確認できるように文書化して各製剤製造所に保管する事を推奨
 - ・当局査察は製造所に入るため製造所保管とする
 - ・製造販売業者は内容を確認する
- 流通量が少ない品目では1年に1回以下の製造もあることから、10月末までに製造がない品目に関しては、一旦ヒアリングを実施し、次回製造時に必ず実施する事を通知に記載

自主点検の実施内容の見える化

自主点検実施状況の確認と対応



- 各社HP上で点検計画と対象品目に対する実施率などについて掲載する事と、定期的に更新する事を依頼する（通知に記載し依頼）
- HP上に記載のない企業（HPを持たない企業）についても点検漏れが発生しないように日薬連として定期的に、実施状況を確認する
- 各都道府県、厚生労働省への報告に合わせ日薬連として184社より実施完了を確認し、10月末迄に実施100%を目指す

品質問題の再発防止策

品質問題の再発防止策

日薬連通知においてそのシステム化（手順化）を傘下団体に周知徹底する

- ① 公益通報制度の社内周知、コンプライアンス教育とガバナンス体制の充実
- ② 承認書記載事項と製造/試験実態の整合性調査の手順化
- ③ 製造/試験実態の承認書との不整合が判明した際の対応手順の設定
- ④ 変更管理検討時に承認書の変更手続きの必要性を検討・実施する体制の構築
- ⑤ 委託先への承認書記載事項変更連絡や受託先からの製造方法等の変更連絡の手順化
- ⑥ 統一手順方法に準拠した点検項目の標準化
- ⑦ 試験者、製造担当者へのヒアリングの実施

加えて10月末時点、対象品目に対する100%の点検実施を確認した後、アンケートにより再発防止のためのシステム化（手順化）に関する実態調査を行い、対応実施済であることを確認する