

## テーマ②（新技術による医薬品等にも対応したリスクに基づく市販後安全性対策の強化、法違反事例を踏まえた更なる法令遵守や品質確保の取組の実施）について

## テーマ②：新技術による医薬品等にも対応したリスクに基づく市販後安全性対策の強化、法違反事例を踏まえた更なる法令遵守や品質確保の取組の実施

### 背景・課題

- 承認時点では安全性情報が限られる品目や新たな技術を用いた医薬品が増えている中、収集された情報に基づく安全確保措置に加えて、リスクベースの市販後安全対策を効果的に実施する必要がある。
- 後発医薬品の製造業者を中心とした、医薬品の不適切製造事案に係る行政処分事案の発生を受けて、薬事監視の質的な向上の必要性が指摘されている。

### ご議論いただきたい事項

- (1) リスクベースドアプローチの推進・RMP（医薬品リスク管理計画）制度の見直し
- (2) RWDの安全対策への利活用の明確化
- (3) 安全性情報報告制度等の重点化の推進
- (4) 製造販売業者による品質保証責任の明確化等による品質管理の向上
- (5) 全国的なGMP査察体制の構築
- (6) 医薬品医療機器等法違反と製品回収の関係の明確化

# (1) リスクベースドアプローチの推進・RMP（医薬品リスク管理計画）制度の見直し、(2) RWDの安全対策への利活用の明確化

## 背景・課題

### (医薬品リスク管理計画制度の見直し)

- 先駆的医薬品指定制度、条件付き早期承認制度の法制化により、承認時点で安全性情報が限られる品目の増加、新たな技術を用いた医薬品の創出を背景として、市販後に収集された情報に基づく通常の安全確保措置に加えて、安全性に関し特に検討すべき事項をあらかじめ特定し、検出された安全性シグナルに対し迅速かつ計画的に市販後安全対策に取り組む重要性が高まっている。
- 平成26年10月よりGVP省令※の中に医薬品リスク管理計画（RMP）を位置づけて、RMPに基づく活動が必要な品目については、その作成を承認条件として個別に設定し実効性を担保している。しかし、これまで10年近く運用している中で、承認条件として設定することにより、欧州に比べてやや硬直的な仕組みとなっている。
- 承認条件は必要最小限のものであることが求められるため、再審査時に、RMPに基づく活動の実施内容を確認し、承認条件を解除する運用となっている。医薬品ライフサイクル全体を通じて、安全性に関する新たな知見に対応する必要がある。

### (リアルワールドデータの安全対策への利活用の明確化)

- RMPの活動の一つである製造販売後の安全監視活動においては、大規模な症例数を対象とした調査や、既存薬等の他剤群、非治療群などを対照群として設定した調査の実施が容易な製造販売後データベース調査を推進し、リアルワールドデータの活用を図るべき。

※ 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販売後安全管理の基準に関する省令

## 検討の方向性（案）

### (医薬品リスク管理計画制度の見直し)

- 承認時や製造販売後に得られた知見をもとに、製造販売業者が安全性検討事項に基づく追加の安全性監視活動や追加のリスク最小化活動の必要性を検討し、必要な場合にRMPの策定や変更を行い、これに基づく活動が実施されるよう、RMPの位置づけを法律上明確化してはどうか。
- その際、特に承認直後にRMPに基づく活動が適切に設定され実施されるよう、実効性の担保に留意すべきではないか。
- さらに、副作用等を広く情報収集し報告する仕組みから、RMPに基づき計画的に情報収集するアクションの検討に重きを置いた仕組みに転換し、従来実施してきた市販後安全対策の効果を損なうことなくより必要性の高い部分に重点化し、リスクベースの安全対策をさらに効果的に実施できる制度の構築を目指すという方向性についてどう考えるか。こうした中で、安全管理責任者の役割がますます重要となることから、法的位置づけの見直しを含めて検討してはどうか。

### (リアルワールドデータの安全対策への利活用の明確化)

- リアルワールドデータの活用を促進するため、現行の薬機法の再審査申請において、医療機関から直接情報を収集する「使用成績調査」を想起させる「医薬品の使用成績に関する資料」を添付しなければならないとする規定の見直しを検討してはどうか。

# RMP制度と運用実態について

- RMPは承認時だけでなく、製造販売後に新たな安全性上の懸念が判明した場合も作成することとなっている。しかしながら、実態は、新薬承認時に承認条件として作成され、再審査時にRMPに基づく活動の実施内容を確認し、承認条件を解除するという運用がほとんど。RMPを作成していない医薬品で、製造販売後にRMP策定を義務付けた事例は限られる。
- また、承認条件が解除されるまでのRMPの変更について、状況のアップデートが多く、リスク最小化策の効果評価や潜在リスクの見直し等が行われていないことが指摘されている。

(参考) 欧州では2017年3月にガイドラインが見直され、「安全性検討事項は、一般に、リスクの中でも追加の安全性監視や追加のリスク最小化策が必要となるもの」との考えが示された結果、製造販売後の情報に基づき安全性検討事項が柔軟に変更されるようになったとの報告※がある。

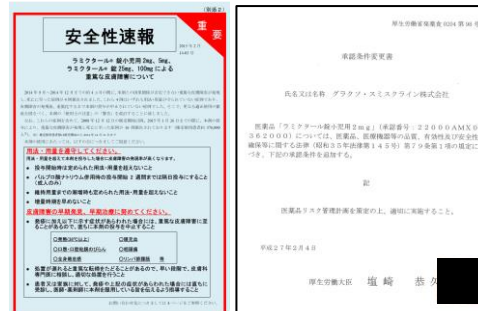
※Impact of Changing Regulations and the Dynamic Nature of European Risk Management Plans for Human Medicines on the Lifecycle of Safety Concerns, Pharmaceutical Medicine (2022) 36:33-46

## 日米欧のRMP制度（概要）

	日本	欧州	米国
制度名	医薬品リスク管理計画 (RMP)	Risk Management Plan (RMP)	Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS)
対象	<ul style="list-style-type: none"> <li>・新医薬品</li> <li>・バイオ後続品</li> <li>・後発医薬品</li> </ul> ※企業は承認申請時に案を提出。製販後に新たな安全性上の懸念が判明した場合も作成。ただし、承認条件により策定・解除。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・新医薬品</li> <li>・バイオ後続品</li> <li>・後発医薬品など</li> </ul> ※企業は承認申請時に案を提出。製販後に新たな安全性上の懸念が判明した場合も作成。策定されたRMP全体を取り消す仕組みはない。	新医薬品および既承認医薬品のうち、FDAが必要と判断したもの
構成	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性検討事項</li> <li>・安全性監視計画</li> <li>・リスク最小化計画等</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性検討事項</li> <li>・安全性監視計画</li> <li>・リスク最小化計画等</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・リスク最小化計画</li> </ul>
内容の変更	安全上の懸念に関するエビデンスを踏まえ追加、削除、変更。	安全上の懸念に関するエビデンスを踏まえ追加、削除、変更。	承認から一定期間後に評価した結果により、変更または削除

## 製造販売後にRMPを承認条件として設定した例

ラモトリギン錠の重篤な皮膚障害による死亡事例の発生を踏まえ、RMPの策定を義務付け、追加のリスク最小化計画として、医療従事者及び患者向け資材の作成と配布を実施



## 日本におけるRMP変更状況（RMPが提出された270医薬品の、2015年8月～2017年3月の状況）

更新内容	件数 (%)
市販後の集積情報に基づく安全性検討事項の変更等（特定リスクへの追加、潜在→特定リスクへの変更、不足情報からの削除など）	57 (15.2%)
状況のアップデート、記載整備など	318 (84.8%)
計	375

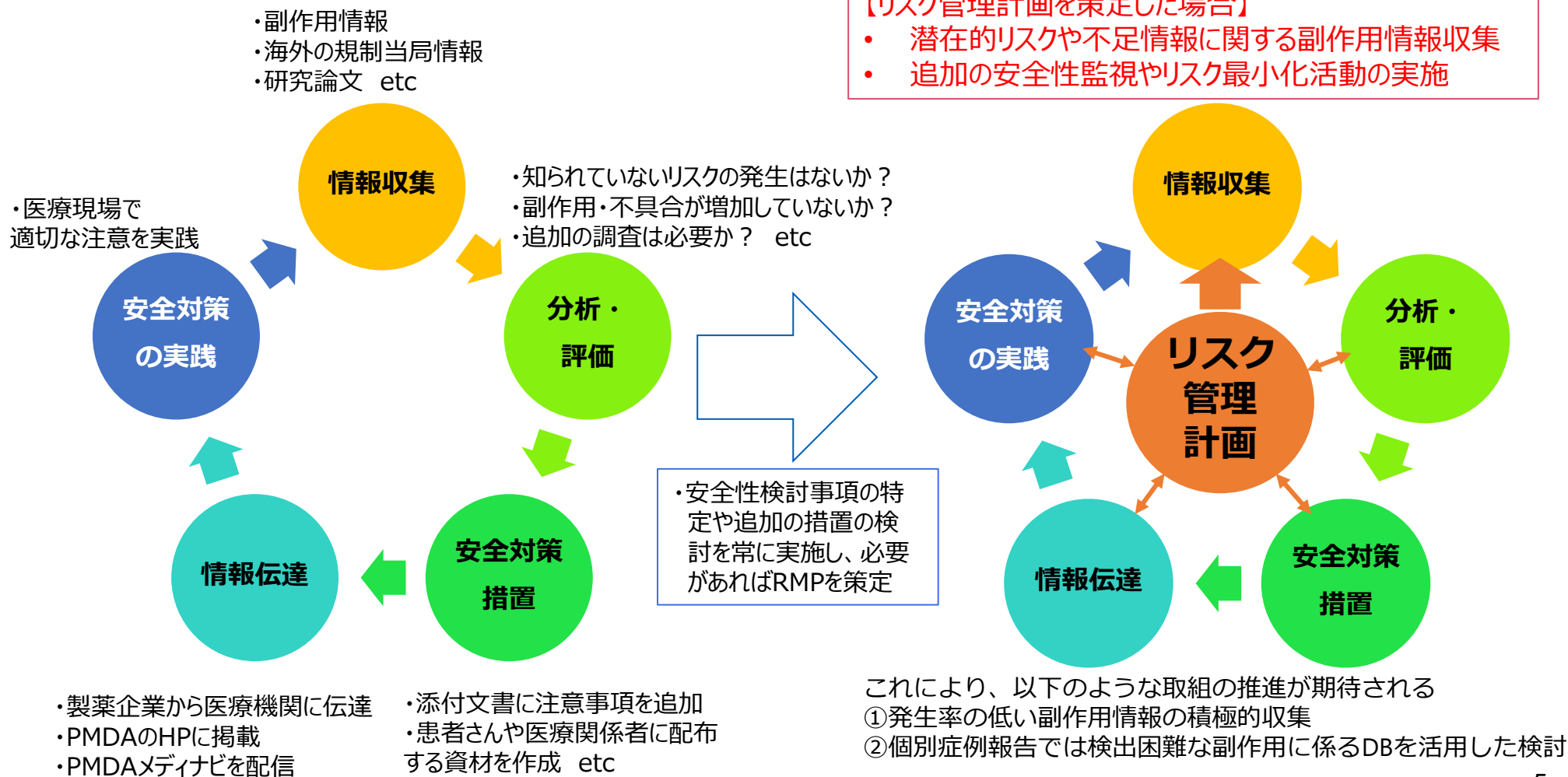
AMED研究「RMP制度の効果的な実施と一層の充実のための基礎研究」平成28年度報告書

# 市販後安全対策のサイクル

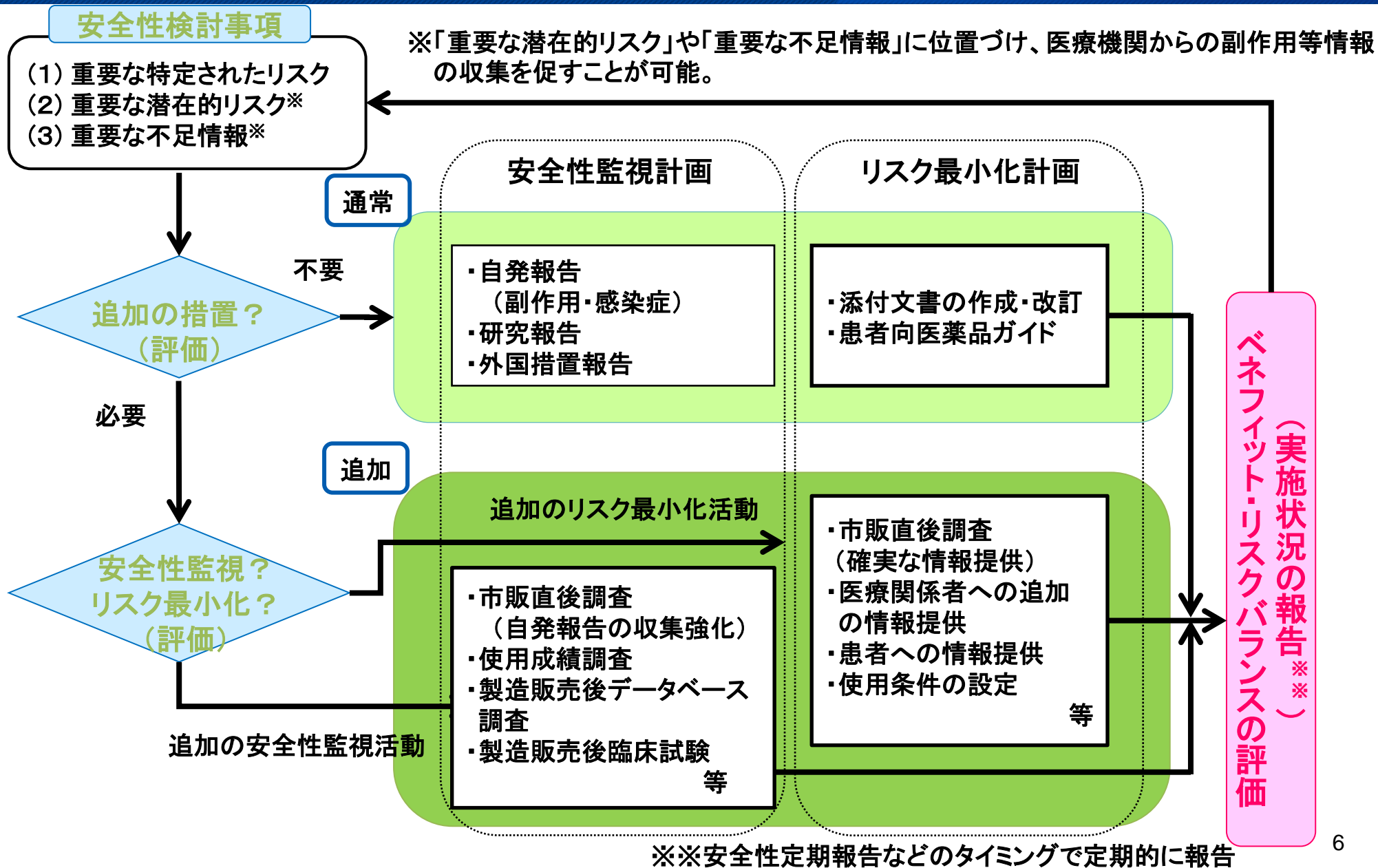
- 承認時や製造販売後に得られた知見をもとに、必要な場合にリスク管理計画（RMP）の策定や変更を行い、これに基づく活動が実施される制度とすべきではないか
- 現在の副作用等を広く情報収集し報告する仕組みから、RMPに基づく計画的な情報収集等のアクションの検討に重きを置いた仕組みへの転換についてどう考えるか。

## 【リスク管理計画を策定した場合】

- ・ 潜在的リスクや不足情報に関する副作用情報収集
- ・ 追加の安全性監視やリスク最小化活動の実施



# RMPの概要



# (3) 安全性情報報告制度等の重点化の推進

## 背景・課題

### (感染症定期報告)

- 新型コロナウイルス感染症対応の中で、世界的に伝播する新興感染症の発生時には、時間の経過とともにその態様（感染性、重症度等）が明らかとなり、新たな変異株の出現など刻一刻と状況が変化することを経験した。
- 一方、感染症定期報告について、最近の報告実態を見ると約80%は主な報告事項がなかったことが明らかになっている。
- 感染症定期報告制度について、感染症の発生時、外国における措置発生時、文献による新たな知見発生時など様々な安全性に関するイベントの発生時に、その都度、集積された最新の知見をもとに安全対策の必要性の検討が行われ、必要な対策が講じられる制度に変更する必要があるのではないか。

### (医薬品の副作用等報告)

- 副作用等報告は以前に比べて増加傾向にあり、2023年度の製薬企業からの国内副作用報告数は、約6.5万件と10年前の1.7倍に増加。外国症例報告は50万件を超えている。
- 公表文献から得られた外国症例が個別症例報告される場合、情報が十分でないものが、複数の企業から重複して報告される事例もある。
- 日本では、同一成分が含まれる医薬品による外国症例は、投与経路又は配合成分が異なる場合でもすべて報告対象としている。外国症例が投与経路又は配合成分が異なる医薬品によるものであり、当該医薬品と同一の投与経路又は配合成分の医薬品が日本で製造販売されている場合、複数企業から報告が重複することとなる。欧米では、他社製品による副作用であることが判明した場合は必ずしも当局への報告を求めている。
- 米国では、既知の重篤な副作用は承認後3年以降は1年ごとの定期報告の対象となっている。

### (医療機器・再生医療等製品の不具合報告)

- 不具合報告は以前に比べて増加傾向にあり、2023年度の企業からの国内不具合報告数は、2.9万件と10年前の約2倍に増加。外国症例報告は同時期に約20.5万件報告されている。
- 医療機器・再生医療等製品の不具合報告制度においては、添付文書等から予測可能な既知の不具合であって重篤な外国症例についても30日以内の報告を求めているところ。他方、医薬品では既知重篤・外国症例については30日以内の報告は求められていない。なお、直近5年間の医療機器・再生医療等製品の添付文書改訂において、海外症例のみが根拠となった事例は2件あるが、いずれも未知事象である。

## (3) 安全性情報報告制度等の重点化の推進

### 検討の方向性（案）

#### （感染症定期報告）

- 感染症定期報告について、原材料に含まれる可能性がある病原体が、ヒトの身体・生命に重大な影響を及ぼす恐れのあるものと判明した場合など、リスクが高い場合に速やかに評価・検討結果の報告を求めることとし、その一方で、対象期間中に報告対象がない場合の報告を不要としてはどうか。
- ただし、文献報告等の安全管理情報の収集とその記録の保管、安全管理情報に基づく検討とその記録の保管については、GVP省令上の義務となっていることから、査察等により企業の検討状況を把握し、引き続き、適切な実施を確保していく。

#### （医薬品の副作用等報告）

- RMP制度の見直しや国際的な整合性等を踏まえて、複数企業から重複して報告される外国副作用症例の個別報告（例えば、投与経路又は配合成分が異なる医薬品）等のルールを見直してはどうか。

#### （医療機器・再生医療等製品の不具合報告）

- 既知の死亡・重篤の外国症例報告について、30日以内の不具合報告を求めているが、現在の医薬品における副作用報告の仕組みと整合させてはどうか。



# 感染症定期報告の制度概要と実態

- 生物由来製品や再生医療等製品については、その原材料が細胞組織等を含むことから、未知の因子を含めた感染因子（細菌、ウイルス等）を含有している可能性が否定できない。生物由来製品による感染症のリスクは、化学的合成品たる医薬品による副作用と異なり、
  - ・製品との因果関係が明確になる以前から潜在的に進行し、投薬後一定期間経過後に顕在化するおそれがあり、
  - ・感染した後は、時間の経過に伴い軽減しない場合がある。
- 従来の個別感染症症例や海外規制等局の措置等にかかる報告に加えて、上記の感染リスクの特徴を踏まえた対応として、製品に直接的な影響が未だ不明の原料動物等の感染症に関する最新の知見を常に把握し、それを集積したうえで感染症のリスクを多角的に評価・検討することにより、原材料又は製品による感染リスクの可能性を常に認識するとともに、個別報告の集積による頻度・傾向等の把握を容易とするよう平成17年度に導入した。

## 感染症定期報告制度の概要

報告項目	報告内容	報告時期
研究報告	生物由来製品の原材料・原料・材料に係る生物について報告された、生物から人に感染すると認められる疾病	製造販売の承認日等から6月（厚生労働大臣が指定する生物由来製品にあっては、厚生労働大臣が指定する機関）以内ごと
	生物由来製品について報告された、生物から人に感染すると認められる疾病	
感染症の種類別発生状況及び発生症例一覧	生物由来製品等によるものと疑われる感染症	
国内の適正使用等確保措置	生物由来製品による保健衛生上の危害の発生・拡大の防止のために行われた国内での感染症に係る措置	
	生物由来製品の適正な使用のために行われた国内での措置	
外国における措置（品質、有効性及び安全性に関する事項その他生物由来製品の適正な使用のために必要な情報）	製造・輸入・販売の中止、回収、廃棄等の保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための感染症に係る措置	
その他	生物由来製品の出荷数量、注意事項等情報、安全性に関する報告者の見解など	

※再生医療等製品についても同様

## 感染症定期報告の実態

報告された359件のうち、**約80%は主な報告事項がなかった**

内容	件数（割合）
研究報告	69（19.2%）
感染症の症例	13（3.6%）
適正使用等確保措置	4（1.1%）
<b>3項目すべてについて報告すべきものがなかったと報告されたもの</b>	<b>289（80.5%）</b>

令和3年7月9日開催令和3年度医薬品等安全対策部会資料4-1をもとに集計（令和2年12月1日-令和3年3月31日報告分）

令和3年度厚生労働科学研究 次期制度改正を見据えた医薬品市販後安全対策の再構築に関する研究（研究代表者：成川衛）

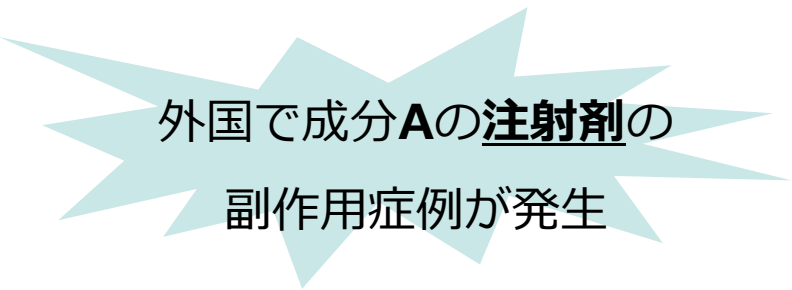
## 日米欧の副作用報告制度（概要）

- 日本では、外国副作用症例については、当該医薬品の有効成分が含まれば、**投与経路等が異なってもすべて報告の対象。**
- 一方、米国及び欧州では、外国副作用症例については、**当該被疑薬が自社又は提携企業が製造販売した製品である場合、又は不明である場合のみ報告**を求めており、重複報告を避ける運用となっている。

	日本	米国	欧州
報告対象医薬品	日本国内で承認されている医薬品 (国内承認薬と同一の有効成分に関する外国での副作用報告を含む)	米国で承認されている医薬品 (国内承認薬と同一の有効成分に関する外国での有害事象報告を含む)	欧州経済地域 (EEA) で認可された医薬品 (EEA域内承認薬と同一の有効成分に関するEEA域外での副作用報告を含む)
海外での副作用に係る個別症例報告	日本国内で販売されている医薬品と有効成分が同一であれば、投与経路、用法、用量、効能、効果等が異なる場合もすべて報告 (同一有効成分を含む医薬品による副作用は、全ての製品が報告対象となる。)	米国内で販売されている製品と同じ有効成分を含む医薬品に係る重篤で予測できない有害事象は、添加物、剤形、含量、投与経路、適応症が異なる場合であっても報告 (他社製品による副作用であることが判明した場合は当該他社に報告することが推奨)	製品名、有効成分名、剤形、バッチ番号又は投与経路からみて、自社製品であることが否定できない場合に報告 (医学論文由来の副作用症例については、自社製品を販売していない国における論文は報告対象から除外)
報告対象副作用	医薬品等との因果関係が (完全に) 否定できない症例であって、重篤な症例。軽微でなく、かつ、添付文書等から予測できない未知の副作用。(非重篤、因果関係なしと判断された場合は対象外)	未知・重篤の有害事象 (ただし、市販後試験からの有害事象は、医薬品との間に合理的な因果関係の可能性があると考えられるもののみ個別報告の対象)	医薬品と有害事象の間に合理的な因果関係の可能性がある副作用 (自発報告は因果関係不明でも報告対象)
報告期限	15日以内： 未知の副作用 (外国の症例も含む)、死亡、承認後2年以内の医薬品の既知・重篤副作用 30日以内： 承認後2年以上の医薬品の既知・重篤副作用	15日以内：未知・重篤の有害事象 (既知・重篤、既知及び未知・非重篤は、定期安全性報告として提出。 市販後臨床試験、科学論文、外国での販売経験から得られた有害事象情報は定期報告の対象外)	15日以内： 重篤な疑わしい副作用 90日以内： 非重篤な疑わしい副作用

## 現行の外国副作用症例個別報告イメージ

## 投与経路が異なる場合

企業①：成分Aの点眼剤を製造販売企業②：成分Aの注射剤を製造販売

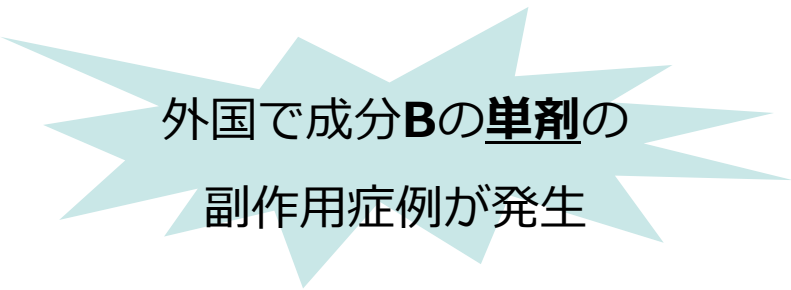
外国で成分Aの注射剤の  
副作用症例が発生




企業①、企業②、

両方が個別症例報告を行う

## 単剤と配合剤の場合

企業③：成分Bの単剤を製造販売企業④：成分BとCの配合剤を製造販売

外国で成分Bの単剤の  
副作用症例が発生



企業③、企業④、

両方が個別症例報告を行う

# 医薬品安全性情報の収集と提供

- 製薬企業が規制当局へ報告する副作用感染症症例については、施行規則第228条の20により規定されている。

		重篤性	国内症例	外国症例	
副作用症例の発生	使用上の注意から予想できない	死亡	15日以内	15日以内	
		重篤	15日以内	15日以内	
		非重篤	定期(6ヶ月又は1年等)	—	
	使用上の注意から予想できる	死亡	15日以内	—	
		重篤	既承認医薬品と有効成分が異なる医薬品で承認後2年以内	15日以内	—
			市販直後調査により得られたもの	15日以内	—
			上記以外	30日以内	—
		非重篤	—	—	
	発生傾向が使用上の注意から予測することができないもの	重篤(死亡を含む)	15日以内	15日以内	
	発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生又は拡大のおそれを示すもの	重篤(死亡を含む)	15日以内	15日以内	
感染症症例の発生	使用上の注意から予測できない	重篤(死亡を含む)	15日以内	15日以内	
		非重篤	15日以内	—	
	使用上の注意から予測できる	重篤(死亡を含む)	15日以内	15日以内	
		非重篤	—	—	

## 医療機器・再生医療等製品の不具合報告

製造販売業者が規制当局へ報告する副作用/不具合の内容と報告期限

	重篤性	医薬品		再生医療等製品/医療機器	
		国内症例	外国症例	国内症例	外国症例
使用上の注意から予想できない	死亡	15日	15日	15日	15日
	重篤	15日	15日	15日	15日
	非重篤	集積報告	—	集積報告	—
使用上の注意から予想できる	死亡	15日	—	15日	30日
	重篤	30日	—	30日	30日
	非重篤	—	—	—	—
使用上の注意等から発生傾向が予測できない	死亡	15日	15日	15日	15日
	重篤	15日	15日	15日	15日
発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生又は拡大のおそれを示す	死亡	15日	15日	15日	15日
	重篤	15日	15日	15日	15日

外国既知重篤(死亡含む) 不具合のみ  
個別症例の報告要否が異なる

## (4) ~ (6) 更なる法令遵守や品質確保等の取組の実施

### 背景・課題

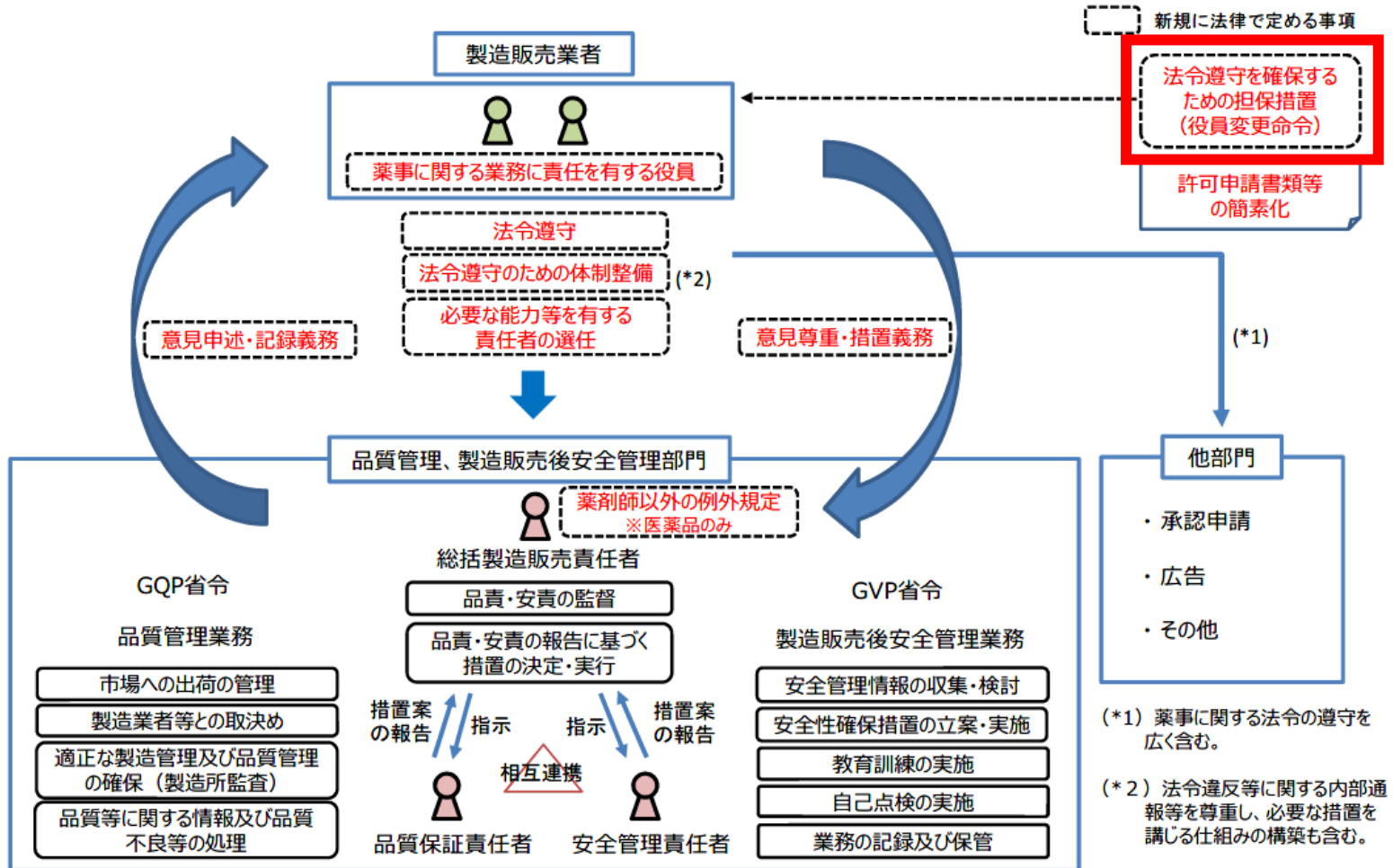
- 令和元年の医薬品医療機器等法の改正においては、当時、承認書と異なる製造方法による医薬品の製造事案等が発生していたことを受け、許可等業者における法令遵守体制整備の義務付けや、虚偽・誇大広告に対する課徴金制度の導入等の対策が盛り込まれ、製造・流通・販売に関わる者のガバナンスの強化が図られた。
- しかしながら、令和3年2月の小林化工（株）に対する行政処分を始めとして、法改正以降も、後発医薬品製造業者等を中心とした医薬品製造業者等による製造管理・品質管理上の不正事案の発生が続いており、これまでも官民連携により様々な施策が実施されてきたにもかかわらず、令和6年度現在においても、依然として不正事案の発生が続いている。
- こうした状況を踏まえ、「医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会」において薬事監視の向上の必要性が指摘された他、当該指摘を踏まえ、運用の改善で対応可能な監視向上策については、「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」（薬事検討会）において議論されており、既に無通告立入検査の拡充等の運用改善も開始されている。一方で、薬事検討会においては、運用の改善のみならず、GMP調査制度の在り方（リスクに応じたGMP 調査の推進、都道府県のGMP 調査の支援制度の創設）についても、今後も、行政・業界間で議論していく方向とされていた。

### 検討の方向性（案）

- 令和元年の法改正において、医薬品関連事業者のガバナンスの強化等が図られているにもかかわらず、依然として品質管理・製造管理に係る不正事案の発生が続いていることを踏まえ、以降のページにて示す複数の対策を講ずることとし、包括的な観点から、更なる法令遵守や品質確保、違法行為の抑止等に向けた取組を実施してはどうか。
- また、併せて、行政のリソースを最大限活用し、取締りを強化する観点から、現状の状況を踏まえた上で、薬事監視について一定の効率化を図りつつ、必要な支援や増強も検討してはどうか。

# (4-1) 責任役員の変更命令 (これまでの議論)

## 2. 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。 9

## (4-1) 責任役員の変更命令

### 背景・課題

- 令和元年の医薬品医療機器等法の改正においては、医薬品・医療機器等の製造・流通・販売に関わる者に係るガバナンスの強化等を図る目的から、許可等業者における法令順守体制整備の義務化や、法令遵守に向けて行動する責任主体（責任役員）の法律上の明確化を行った。
- 一方で、責任役員の変更命令については、法制化に向けた検討の結果、改正法には盛り込まれず、衆・参議院の附帯決議において、改正法の施行状況も踏まえて制度化を検討することとされていた。
- 現在の状況を見ると、法改正以降も、後発医薬品製造業者等を中心とした医薬品製造業者等による製造管理・品質管理上の不正事案の発生が続いており、一層の許可業者等のガバナンスの強化が必要な状況と考えられる。
- さらには、昨今の製造管理・品質管理上の行政処分事案においては、責任者（総括製造販売責任者）の変更を実際に命じた事案が発生した他、責任役員の関与が認められた事案も存在した。
- そのため、許可等業者における法令遵守の更なる確保が必要な状況であり、さらには、責任役員が許可等業者における法令遵守に向けて行動する責任主体であることを踏まえると、許可等業者における法令遵守を確保するための担保措置として、役員の変更命令の導入が必要な状況であると考えられる。

### 検討の方向性（案）

- 依然として製造管理・品質管理上の行政処分事案の発生が続く現状やこれまでの違反内容、さらには、責任役員が許可等業者における法令遵守に向けて行動する責任主体であることを踏まえ、次期法改正においては、主として医薬品の製造販売・製造に係る許可等業者における法令遵守を確保するための担保措置として、責任役員の変更命令を盛り込むべきではないか。



## (4-2) 製造販売業者による品質管理の向上

### 背景・課題

- 医薬品等の製造販売業者は、医薬品医療機器等法に基づき、その製造販売する医薬品の品質に一義的な責任を有している。そのため、製造販売業者については、製造業者において製造管理・品質管理が適正かつ円滑に実施されていることの確保も含め、必要な品質管理上の義務が同法、GQP・QMS省令等において定められている。
- 一方で、昨今医薬品製造業者等による製造管理・品質管理上の不正事案の発生が続いており、また、製造販売業者による製造業者に対する管理監督が不十分であったと考えられる事案も多く存在している。したがって、製造業者への管理監督の強化も含めた、製造販売業者による品質管理の向上に係る対応が必要な状況と考えられる。
- 医薬品製造販売業者における品質に係る責任者については、品質管理及び製造販売後安全管理に総括的な責任を有する総括製造販売責任者とともに、品質管理業務の責任者として品質保証責任者が位置付けられている。総括製造販売責任者については、医薬品医療機器等法において設置義務等が規定されているが、品質保証責任者の設置義務等はGQP・QMS省令において規定されており、両者の法的位置付けには差がある。

### 検討の方向性（案）

- 製造販売業者による品質管理を向上させるため、以下の方向性で見直しを検討してはどうか。
  - ①現在省令にて規定される医薬品製造販売業者の品質保証責任者について医薬品医療機器等法に規定することで法的責任を強化するとともに、品質保証責任者の遵守事項について、品質保証のPDCAサイクルが機能するよう、省令で規定する。
  - ②さらに、医薬品製造販売業者の製造業者に対する管理監督機能において、製造業者から製造販売業者に対する製造管理情報の開示・提供、製造販売業者の情報の利用や製造所の製造管理・品質管理に対する監督の責務を医薬品医療機器等法に規定し、GQP省令による製造販売業者から製造業者に対する監査が効果的かつ適切に機能するようすべきではないか。

## (4-3) 課徴金制度の対象の見直し

### 背景・課題

- 近年発生が続く、医薬品製造業者等による製造管理・品質管理上の不正事案については、過度な出荷優先や利益追求の姿勢が原因の一つと指摘されている。そのため、これらの事案の発生を未然に防止するには、違法行為によって得られた経済的利益を徴収することにより違反行為の摘発に伴う不利益を増大させ、その経済的誘因を小さくするなど、経済的な観点からのアプローチが有効と考えられる。
- また、不適切な製造管理・品質管理を行ったことを理由に業務停止命令が実施された事案では、医療上の必要性が高く、欠品すると医療現場に重大な影響を与える品目については、業務停止命令の対象から除外される場合がある。実際に、多くの製造医薬品が除外品目となり、業務停止処分による抑止効果が機能しにくい事案が存在した。そのため、事案によっては、業務停止処分に代わる実効的かつ抑止的な措置が必要となる場合がある。
- 一方で、令和元年の法改正においては、経済的利得の是正を通じた違法行為の抑制を目的として、対象品目の売上が5,000万円以上の場合における虚偽・誇大広告に対する課徴金制度が導入された。厚生労働科学研究（代表研究者：渡邊伸一教授）による導入効果の評価においては、8割以上の企業が当該課徴金制度が不適切広告の抑止力となっていると回答しており、当該制度が不適切な広告行為の抑止力として機能していることが確認されている。

### 検討の方向性（案）

- 虚偽・誇大広告に対する課徴金制度の導入効果を踏まえ、医薬品医療機器等法上の課徴金制度の対象範囲を製造管理・品質管理上の悪質な違法行為にまで拡大してはどうか。
- また、製造管理・品質管理上の悪質な違法行為への課徴金制度の適用に当たっては、虚偽・誇大広告に対する課徴金制度と同様に、課徴金対象行為者に対して行政処分（許可取消や業務停止命令等）を行う場合には、過剰な経済的不利益とならないよう、一定の要件の下で課徴金納付命令をしないことができるようにしてはどうか。

## (4-4) GMP調査情報の公表の強化について (運用の改善)

### 背景・課題

- GMP調査情報については、現状「薬局、医薬品販売業等監視指導ガイドライン（厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）」の考え方にに基づき、製造管理・品質管理上の不正事案に対して行政処分を実施した際に、行政処分を実施した旨とともに、GMP上の違反事項も簡略に記載することで各調査権者が公表を行っている。
- また、PMDAにおいては、医薬品等製造所における品質向上に係る自主的な改善を促すため、令和4年度から、GMP調査における指摘事項のうち、業界への周知が特に有用と考えられる事例について企業名が特定されないよう加工した上で公表し、注意喚起を行っている（オレンジレター）。
- 一方で、依然として製造管理・品質管理に係る不正事案が発生している状況を踏まえ、厚生労働科学研究班（代表研究者：蛭田修教授）を設置し、GMP調査情報の発信の在り方について検討を行ってきた。
- 研究班の議論においては、GMP調査情報についてはこれまでも行政処分事例等の公表がされてきたものの、詳細な情報が公開されておらず製造販売業者が製造業者を管理・選定するために必要な情報が入手できていないことや、効果的な公表施策である米国のWarning Letter制度※を日本でも導入すべき、等の議論があった。  
※ 行政からのGMP上の指摘事項に対して、企業の回答が不十分であった場合に、FDAが製造所を明らかにした上で、詳細な製造管理・品質管理上の不備を指摘し、さらにそれを公表する制度。

### 検討の方向性（案）

- 日本でもWarning Letter制度を導入し、GMP不適合となった製造所については、製造所を特定した上でこれまで以上に詳細なGMP上の指摘事項を公表することで、医薬品製造所における不正防止の一層の抑止や製造販売業者にとって有用な情報の公開を図ることとしてはどうか※。  
※GMP不適合となった製造所については、通常行政処分（業務改善命令又は業務停止命令）の対象となるため、制度導入前後で公表対象施設に大きな変化はないと考えられる（令和5年度：GMP不適合製造所5か所中、行政処分の対象となった製造所3か所。残りの2か所は廃業。）。
- その際には、都道府県がWarning Letterを発出した場合であってもPMDAで一元的に掲載し、国内の製造管理・品質管理上の全体像が把握できるようにしてはどうか。

## (4-5) 医薬品等の広告に対する継続的な適正化の推進（運用の改善）

### 背景・課題

- 医薬品等の広告については、「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」や「医薬品等適正広告基準」等を定め事業者に対し遵守を求めるとともに、毎年度「販売情報提供活動監視事業」を実施し医療機関が受けた不適切な広告事例の収集や不適切な製造販売業者に対する指導を行うことで、継続的な適正化を推進してきた。
- また、これに加え、例えば、類似の非医療機器が制限なく一般人向けに広告されている状態にあった、一般人が使用する医家向けのプログラム医療機器については、業界団体とも協議の上で、適正広告ガイドラインの下で一般人への広告を可能とするなど、時代の変化にあわせた対応も進めてきた。
- 一方で、「販売情報提供活動監視事業」においては現在においても不適切な広告事例が報告されているほか、疾患啓発に係る広告の適正化等の新たな課題が引き続き報告されていることから、医薬品等の広告に対する継続的な取組が必要と考えられる。

#### (課題例1：不適切な販売情報提供活動)

- ✓ 不適切な販売情報提供活動は減少傾向にあるものの、競争が激しい領域では、市販直後調査時等に一部製品の安全性・有効性のバランスを欠き、根拠に基づかない情報提供を行うなど、販売情報提供活動ガイドラインに抵触しかねないケースが生じている実態があり、より一層の遵守徹底を図る必要性が指摘されている。

#### (課題例2：疾患啓発に係る広告の課題)

- ✓ 疾患の普及啓発を目的とした広告は、ガイドライン上医薬品広告とは分けて規制されているが、類似薬が存在しない場合には、製品が特定されるため医薬品広告としての規制を受ける場合がある等、普及啓発広告の適正化の考え方が明確になっていない。

### 検討の方向性（案）

- 引き続き、以下の課題への対応を含め、業界団体や研究班と連携しつつ、医薬品・医療機器等の広告の適正化に向けた取組を進めていく。

#### (課題例1：不適切な販売情報提供活動)

- ✓ 「医療用医薬品の販売情報提供活動監視事業」において、引き続き不適切な事案の監視・指導を進めていくとともに、モニター医療機関以外からの通報も有効に活用できる仕組みとなるよう、医療関係者に対して監視事業の普及・啓発を強化する。また、リアルタイムで不適切事案の調査・指導を行うといった監視事業の運用をよりきめの細かいものとする。

#### (課題例2：疾患啓発に係る広告の課題)

- ✓ 今後、研究班等の枠組みを活用し、学術経験者、医療従事者等の関係者で議論の上、疾患の普及啓発広告の手法について検討を行う。

## (4-6) 輸入確認制度の合理化

### 背景・課題

- 医薬品等の輸入については、業として行う場合には医薬品医療機器等法に基づき、当該医薬品等の承認や製造販売業等の許可の取得が必要となる。一方で、製薬企業が新薬の研究開発や原薬製造所の変更に当たって試験研究・製剤評価の目的で国内未承認医薬品・原薬を輸入する場合といった、業に当たらない範囲で、輸入を行う場合があり、その場合には、承認等の取得は不要であるものの、輸入量が一定数量以内である等の例外を除き、地方厚生局が輸入内容の確認を行っている（輸入確認制度）。
- 輸入の確認制度については、過去、局長通知（輸入監視要領）により運用されてきたが、令和元年の法改正において、医薬品医療機器等法で法律上明確に位置付ける（56条の2）とともに、罰則を設け、不正な輸入の指導・取締りを強化した。
- 輸入確認制度の法制化にあたっては、実効性が伴った指導・取締りが可能となるよう、販売・授与の目的で輸入するおそれがある場合や、同法や薬事関連法規等に違反した者に対しては違反後2年間は厚生局は輸入確認をしないこととする規定が設けられた（56条の2第2項）。
- 一方で、制度化以降の運用においては、これまでの製造管理・品質管理上の不正事案における業務停止の最長期間は約120日であるが、行政処分を受けた企業においては、業務停止期間終了後であっても違反後2年間は上記規定により国内未承認医薬品・原薬の輸入ができないため、新薬の研究開発や製造所変更のために必要な試験研究が妨げられ、医薬品の供給に悪影響を及ぼしうる事例も存在した。

### 検討の方向性（案）

- 当該制度を見直し、同法等に違反後2年以内の者であっても、事情によっては柔軟に輸入を認めることを可能としてはどうか。

## (5) 全国的なGMP査察体制の構築（これまでの議論）

令和5年度第1回厚生科学審議会医薬品  
医療機器制度部会 資料1-2 改変

### 背景

- 近年後発医薬品の製造業者等を中心とした、医薬品製造に係る不正事案が続いていることを受け、「医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会」においては、都道府県による薬事監視体制の強化の必要性について指摘がなされた。
- 現行の国内のGMP調査体制として、高リスク（生物学的製剤等）の品目をPMDAが、その他の品目を都道府県が担っている（下表）。後発医薬品等に係る国内のGMP調査は都道府県により実施されているが、都道府県間で調査対象施設数やGMP調査員数に大きな差があり、調査経験や調査員数に限りのある都道府県の調査能力の維持・向上が課題となっている。

### 現在のGMP調査権者の分類

製造所の所在国	調査対象品目の種別	GMP調査権者
外国	すべての医薬品	<b>PMDA</b>
国内	①生物学的製剤等、②放射性医薬品、③新医薬品、 ④国家検定医薬品（①～③に掲げる医薬品を除く）	<b>PMDA</b>
国内	上記①～④以外の医薬品（ <b>後発医薬品</b> 、一般用医薬品等）	<b>都道府県</b>

### 対応の方向性（案）

- 都道府県間差を考慮し、都道府県の事情に応じて、他の指導的な都道府県が立入検査や実地調査を協力して実施できるような都道府県間の支援の枠組み（調査当局会議の運営強化）を主体的に稼働することとしてはどうか。
- その上で、現状都道府県がGMP適合性調査主体となっている品目であっても、都道府県の事情に応じて必要に応じてPMDAが調査を実施できるような制度を含む支援体制の創設も必要ではないか。

## (参考) 都道府県を代表した、東京都及び大阪府からの提案 (GMP調査における都道府県間連携)

- GMP調査について、都道府県が連携して、他の都道府県を支援できる体制を整備してはどうか。具体的には以下の体制を提案する。
- ① GMP対象の製造所が多く、調査経験が豊富な調査員が多い都道府県は、予め厚生労働省に対して連携調査員を登録する。厚生労働省は連携調査員の委嘱を行う。
  - ② 都道府県からの依頼に応じて、東京都及び大阪府にて登録連携調査員の中から、派遣する連携調査員を選定する。
  - ③ GMP調査において、連携調査員の立場は、オブザーバーとなる。そのため、調査に関する責任は、管轄の調査当局が負うものとし、調査には連携調査員だけでなく、必ず、管轄の調査当局の調査員が参加する。
  - ④ 連携調査員と管轄の調査当局は、調査結果報告書と指摘事項書の作成を共同で行い、「調査結果報告書」と「指摘事項」の製造所への交付については、管轄の調査当局が行う。
  - ⑤ 連携調査員の費用（旅費等）は厚生労働省が負担する。

## (5) 全国的なGMP査察体制の構築

### 背景・課題

- 近年後発医薬品の製造業者等を中心とした、製造管理・品質管理上の不正事案が続いていることを受け、都道府県による薬事監視体制の強化の対応策については、「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」(薬事検討会)で議論が行われた。
- 薬事検討会においては、当面の対応策として都道府県及びPMDAによる無通告立入検査の強化等の対応を行うこととされたが、併せて中長期的な課題として、特に、製造管理・品質管理上のリスクの検知に重要な、後発医薬品の承認申請時の新規品目に係るGMP適合性調査の調査主体の見直しについても議論が行われた。
- 現行の国内のGMP調査体制としては、高リスク(生物学的製剤等)の品目をPMDAが、後発医薬品を含むその他の品目を都道府県が担当している。薬事検討会の議論においては、都道府県間で調査対象施設数やGMP調査員数に大きな差があり、調査経験や調査員数に限りのある都道府県の調査能力の維持・向上が課題であることが確認され、都道府県の事情に応じてPMDAが調査を実施できるような制度を含む支援体制の創設が必要ではないか議論となった。
- また、品目区分ごとのGMP適合性調査(区分適合性調査)については、今後、輸出用医薬品に対象を拡大し利用が促進されることも想定されるが、同一品目区分全体のGMP調査を行う必要があることから、比較的調査難易度が高いため、特に医療用医薬品の区分適合性調査の取扱いを検討する必要がある。

### 検討の方向性(案)

- 製造管理・品質管理上のリスクの検知の重要性や調査難易度を踏まえ、
  - ①後発医薬品の承認申請時の新規品目に係るGMP適合性調査
  - ②医療用医薬品の区分適合性調査のGMP調査主体については、都道府県からPMDAに見直してはどうか。
- PMDAの現地調査の実施体制の増強も併せて検討する必要があるのではないかと。



## (6) 医薬品医療機器等法違反と製品回収の関係の明確化（運用の改善）

### 背景・課題

- 医薬品等の回収は、ある製品を市場に放置しておくことが保健衛生上容認できない場合、これを迅速、確実に市場から除去するものであり、保健衛生上の危険の発生を防止するために必要な措置である。
- ただし、回収が必要以上に実施された場合、違法性や品質への影響がない製品までも回収され、類似薬や代替薬の有無等の状況によっては、医薬品等の安定供給に支障が生じ、かえって保健衛生上の危害を生じさせることとなる。実際に、近年、医薬品製造業者等による品質管理・製造管理上の不正が発生する中で、品質への影響が極めて軽微でかつ類似薬等がない事案等、回収を行うことが困難な事案も発生している。
- 医薬品等の回収における基本的な考え方や実施手順等については、「医薬品・医療機器等の回収について」（回収通知）により示しているが、上記の状況を踏まえ、厚生労働科学研究（研究代表者：廣瀬誠 教授）において、見直しの必要性について検討を行ってきた。

### 検討の方向性（案）

- 研究班においては、アカデミア、業界（医薬品・医療機器）、行政（厚生労働省・都道府県）が連携の上検討を行っており、以下の見直し案が提言されている。以下の方向性で検討を進めることとしてはどうか。
- ① 現状の医薬品等の回収においても、ペースメーカーのように患者から製品を回収することが現実的に困難な場合には、当該製品を摘出することなく、患者の経過を観察する「患者モニタリング」という手法が用いられることがある。この考え方を拡大し、違法性や品質への影響がない軽微な事案（例：法定表示事項ではない記載の不備、品質には影響がない製造上の軽微な瑕疵等）については、製品の引き取りは行わず、患者等への注意喚起で対応することを可能としてはどうか。
  - ② 引き続きQ&Aを取りまとめるなどの運用の詳細化を図り、運用の開始に当たって製造販売業者や行政機関での差異や混乱がないよう必要な措置を講ずる。