



日薬連

後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の 実態の整合性に係る自主点検

相違発生原因と再発防止策の策定

2025年1月24日

日本製薬団体連合会 安定確保委員会

自主点検の経緯

- 化学及血清療法研究所への行政処分（2016年）や、昨今発生が続く後発医薬品製造販売業者に対する行政処分（2021年～）を受け、2024年4月、厚生労働省から、後発医薬品製造販売業者に対する自主点検の実施が求められた。
- 日薬連においては、全ての対象事業者・品目で自主点検が完了するよう、相談窓口の設置や事業者に対する説明会等を行い、自主点検の推進活動を実施してきた。
- 自主点検結果については、令和6年11月の安定確保会議にて報告・公表（全ての対象事業者・品目で自主点検を完了。承認書と製造・試験実態との相違件数の集計）。
- 今後、更なる相違の詳細分析を行い、結果を公表するとともに、行政とも連携し、必要な対応を検討することとしていた。

承認書と製造実態の整合性に係る 自主点検の内容

第18回医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議 資料2より抜粋



令和3年に実施した業界団体（JGA）による自主点検以降も品質不適切事案が発生している事実を猛省し、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** : JGA加盟団体企業の後発医薬品から、薬価基準収載されている全ての後発医薬品に対象を拡大する
- ✓ **不適切事案に基づく項目の追加** : 昨今の行政処分事例を分析し、製造方法のみならず、製品の品質試験の方法等も点検対象に追加。また、書面での自主点検に加え、従事者へのヒアリングによる自主点検も実施
- ✓ **炙り出せない不適切事案への対応** : 自主点検と併せて、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

今回の自主点検のポイント

- 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
- 自主点検に続く行政による無通告立入検査の実施

自主点検の結果①

- 対象企業172社全社が自主点検を完了。品目数ベースでは、点検対象の8,734品目全品目で自主点検を完了。

○自主点検を完了した8,734品目の承認書と実態との整合/不整合の結果（2024年11月18日現在）

品目数 (割合)	(1) 承認書と製造等実態との相違なし、 として報告された品目数	(2) 承認書と製造等実態との相違あり、 として報告された品目数	
		(2)のうち、重大な相違（品質、安全性 等への影響から、回収対応も検討する必要 がある相違）として報告された品目数	(2)のうち、重大な相違以外の相違とし て報告された品目数
①薬事対応不要の品目数	4,938品目	-	-
②必要な薬事対応が終了 した品目数	-	0品目	184品目
③必要な薬事対応を実施 中の品目数	-	0品目	3,272品目
④薬事対応が必要か否か 行政に相談中の品目数	-	0品目	340品目
①～④計	4,938品目 (56.5%)	0品目 (0.0%)	3,796品目 (43.5%)

自主点検の結果②（相違事案）

第18回医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議 資料2より抜粋



日薬連

- 重大な相違事案※に該当し、自主回収等の対応が必要な事案の報告はなかった。
- 重大な相違以外の相違事案については、自主点検を完了した8734品目中、3796品目で報告があった。事案の詳細については現在分析中であるが、これらの事案については、自主回収等の対応は不要であるものの、必要な薬事対応が速やかに実施される必要がある。代表的な事案の概要は下表のとおり。

※品質、安全性等への影響から、回収対応も検討する必要がある相違

重大な相違以外の相違として報告された代表的な事例

【製造方法欄】

- 承認書の記載通りの原材料及び量を仕込んでいるが、全量を一度に投入し混合するところ、実態としては、少量ずつ分割して投入している
- 原薬と添加剤を一度に混合機に投入して混合するところ、添加剤と原薬を少し袋の中で混合してから投入し混合している
- 添加物名の誤記載（「ビ」と「ピ」）
- 承認書と実態とで製造時の圧力は同一ではあるが、単位の表記が異なる

【規格及び試験方法欄】

- pH測定時の試験溶液量について、承認書では10mlとされているところ、pHメータが浸漬できるように20mlとしていた（試料濃度は同一）
- 分析装置の部品の規格が承認書と実態で異なっていた（承認書では高速液体クロマトグラフィーのカラム径は「約4mm」と記載されているが、実際には「4.6mm」）であった
- 品質試験における計算式の誤記（承認書上では分母と分子の項目が逆に記載されていた。現場では正しい計算式に基づき計算していたため、試験結果に問題はない）

相違事案の分析①（相違の分類）

- 各社から報告された相違事案の分析を行った結果、以下の（１）、（２）の観点で、相違が分類化されたと考えられた。なお、相違の考え方が厚労省から自主点検の完了期限の直前に示された※ことから、再度これを踏まえ、相違事案を整理した結果、相違事案は前回報告した3,796件（43.5%）から、3,281件（37.6%）に変更となった。

※後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に係る点検における相違の考え方について（令和6年10月30日付け厚生労働省医薬局医薬品審査管理課、監視指導・麻薬対策課連名事務連絡）

（１）製造方法欄、試験方法欄の相違に共通する観点

- ①承認書と関連文書（手順書等）との間で、矛盾（異なる操作等）があった事例（「承認書との表記の不一致」）
- ②承認書と手順書等との間に矛盾はないが、承認書に記載の範囲を超えた内容が手順書等に記載されていた、あるいは、承認書の記載を省略した内容が手順書等に記載されていた事例（「承認書からの追加・省略」）
- ③承認書と手順書等は一貫しているが、個々の操作について、文書化されていない微調整作業を行っていた事例（文書化されていないが、口頭伝承で微調整作業を実施していた、担当者が承認書の整備は不要と認識していた等）（「口頭伝承等」）
- ④承認書・関連文書間の転記ミス（「承認書等への転記ミス」）

（２）試験方法欄の相違に特有な観点

- ⑤試薬の規格が公定書（局方等）で規定されているが、規格に合致した製品が入手できなかった等の事情により、公定書規格との適合性の確認を行わずに、自社で同等以上と判断できる試薬を利用していた事例（「試薬の適合性の未確認」）

※実際に規格に適合していたか否かにかかわらず、使用している試薬が公定書の規格に適合するかを確認していない場合は、承認書との相違として判断。

相違事案の分析② (分類別件数)

相違分類	(1) 製造方法欄	(2) 規格及び試験方法欄および別紙規格欄
①承認書との表記の不一致	1,157品目/3,281品目 (35.2%)	1,045品目/3,281品目 (31.9%)
②承認書からの追加・省略	1,105品目/3,281品目 (33.7%)	798品目/3,281品目 (24.3%)
③口頭伝承等	76品目/3,281品目 (2.3%)	167品目/3,281品目 (5.1%)
④承認書等への転記ミス	232品目/3,281品目 (7.0%)	218品目/3,281品目 (6.6%)
⑤試薬の適合性の未確認	-	627品目/3,281品目 (19.1%)
⑥その他	337品目/3,281品目 (10.2%)	124品目/3,281品目 (3.8%)

※ 1品目で複数の相違分類に該当する事案が存在するため、割合を足しあわせても100%にはならない。

相違事案の分析③（事案と要因分析 1）

（1）承認書との表記の不一致事例

【事案例】

- 承認書と手順書で製造パラメーター値（包装工程における熱処理の温度管理等）が異なる
- 品質試験の操作が承認書と手順書とで異なる（例：振り混ぜの手順、加温条件等）

【想定される主な要因】

- 製造方法等の変更時における、承認書記載整備の失念
- 製造販売業者・製造業者間や、社内部署間（開発部署と製造部署間等）の情報の伝達不足

（2）承認書からの追加・省略事例

- 承認書にない手順が、手順書には存在（例：原薬と添加剤の予混合、粗ろ過の追加条件が手順書に存在）
- 承認書にある手順が、手順書に存在しない（例：製造操作上必須となる固体原料の事前融解の記載が手順書に欠如）

【想定される主な要因】

- 差異には気付いていたが、GMPに従い適切に運用されていれば承認書への記載は不要であり相違に該当するとは考えていなかった
- 確認体制（点検手順等）が不十分で、詳細な確認がされていなかった
- 承認を取得した年代により、承認書に求められる記載の粒度が異なることがあるため、承認書間で記載内容にギャップが生じていること
- 薬事手続きが適切に行われていなかった（例：承認書の製造方法欄への反映不足）
- 社内の情報共有不足等の理由で、薬事手続きが適切に行われていなかった（変更事項の承認書への反映等）
- GMPや薬事に関する教育が不十分で、従業員が差異の重要性を理解していなかった

相違事案の分析③（事案と要因分析 2）

（3）口頭伝承等の事例

【事案例】

- 製造方法の変更（原料を篩過する網目の口径等）が現場でのみ管理されていた
- 品質試験において、操作が異なる（窒素ガス置換後の待機時間「30分」を「翌日」まで延長。「水浴中で加温して溶かし」のところ、「沸騰水浴上で加温」。「加温した液を補充」を、「加温していない液」を補充等）

【想定される主な要因】

- 変更内容が、承認書又はGMP文書への反映が適切に行われていなかった
- 作業者が、承認書の整備が不要な変更と考えていた
- 作業者が、一般的な試験操作の範囲内であり、実施・変更して問題ないと独自に判断していた

（4）承認書等への転記ミス事例

【事案例】

- 誤字、単位の転記ミス
- 記載漏れ（委託先の外部試験機関の記載漏れ、HPLC測定時の吸収波長が記載されていなかった等）

【想定される主な要因】

- 確認体制（点検手順等）が不十分で、詳細な確認がされていなかった
- 承認書に記載された製造方法・試験方法に対する理解不足

相違事案の分析③（事案と要因分析 3）

（5）試薬の適合性の未確認事例

【事案例】

- 公定書規格（日本薬局方等）に適合の試薬が販売されていない、販売終了している
- 公定書規格に指定されているJIS規格が廃止されてる
- 海外製造所では、日本の公定書規格の試薬が入手できない

【想定される主な要因】

- 公定書試薬・試液規格の更新が、試薬の流通実態に合わせて行われていない

（6）その他の事例

【事案例】

- 承認書の不備（承認書に不要な記載あり（1バッチの操作の記載でよいところ、2バッチ分の記載あり））

【想定される主な要因】

- 確認体制が不十分で、詳細な確認がされていなかった

今後の対応の方向性 1

①適宜適切な薬事手続きや、関連文書の更新が行われていない

- 承認書又はGMP文書へ変更が適宜適切に反映されていない等の事例が報告された。業界団体として、各社において適宜適切に変更手続き等が行われるよう、変更時や相違発見時の対応の手順化を求めているが、今後も対応状況を確認していく。さらに変更手続きが適宜適切に行われない要因は複合的であるとも考えられ、②～⑤も踏まえた、総合的な対応が必要と考えられる。総合的な観点から、各社の対応を促していく。

②企業内の部署間、製造販売業者・製造業者間の情報共有の不備

- 企業内・企業間の情報共有に不備があり、承認書の内容の変更等といった、製造販売業者として適切な対応を行うために必須となる情報が適切に共有されていなかったことが相違が生じた要因と考えられる。業界団体として、必要な関係者に必要な情報が提供されるための、適切な手順について、各種手順書に反映させる等の対応を求めているが、今後も対応状況を確認していく。

③相違の検出体制の不備

- 確認体制が不十分であったことから、相違の発生・存在を検出できていなかった事例が報告されていた。業界団体として、各社においても、詳細な点検が定期的実施されるよう、今回の自主点検にあたって日薬連で整理した、Line By Lineでの点検に準拠した点検項目の標準化や手順化を求めているが、今後も対応状況を確認していく。

今後の対応の方向性 2

④ 人員の教育・確保が不十分

- 人員の教育・確保が不十分であったことが、承認書・手順書との相違や転記ミス等を生じさせたと考えられる事例があった。業界団体として、各社において、コンプライアンス教育とガバナンス体制等を充実させるよう、対応を求めているところであり、今後も対応状況を確認していく。

⑤ 行政との連携の強化

- 相違の考え方が、今回の自主点検にあたって厚労省から示されたが、更なる明確化が必要と考えられる。
- 承認書に記載すべき事項と、GMPに従い適切に運用されていれば承認書に記載しなくてもよい事項との線引きが明確でないことが要因となり、薬事手続きの未実施等が生じていた。業界団体として、行政とともに承認書のあるべき記載範囲について、引き続き検討を進めていく。
- 公定書規格に適合する試薬が流通していない問題については、公定書の更新及び更新までの承認書整備方法の提示などの対応も必要と考えられる。業界団体として、行政との連携を強化していく。

⑥ 業界団体としての関与の強化

- 各社における、点検手順・点検状況、製造方法等の変更時・相違発見時の対応手順の整備状況等について、定期的にモニタリングを実施し、承認書の整合性が安定して保持される体制づくりを推進していく。

(参考1) 再発防止6策の策定の要請 (令和6年4月日薬連発第255号)

日薬連発第 255 号
2024 年 4 月 8 日

加盟団体 殿

日本製薬団体連合会

後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に係る点
検の実施について

標記について、令和6年4月5日付け医政産情企発0405第2号、医薬業審
発0405第9号、医薬監麻発0405第2号にて厚生労働省 医薬局 医薬品審査管
理課長、監視指導・麻薬対策課長及び医政局医薬産業振興・医療情報企画課長
より通知がありました。

つきましては、本件につき貴会会員に周知徹底いただきたく、ご配慮の程よ
ろしくお願い申し上げます。

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恒常化・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制定
4. 変更管理において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委託元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

(参考2) 行政との連携

相違の考え方の更なる明確化（令和6年10月厚生労働省事務連絡の改正）



日薬連

事務連絡
令和7年1月20日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課
厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課

「後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に
係る点検における相違の考え方について」の一部改正について

「後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に
係る点検の実施について」（令和6年4月5日付け医政産情企発 0405 第1号・医
薬業審発 0405 第8号・医薬監麻発 0405 第1号、厚生労働省医政局医薬産業振
興・医療情報企画課長、医薬局医薬品審査管理課長及び監視指導・麻薬対策課長
連名通知）に基づく後発医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点
検における相違の考え方については、「後発医薬品の製造販売承認書と製造方法
及び試験方法の実態の整合性に係る点検における相違の考え方について」（令和
6年10月30日付け厚生労働省医薬局医薬品審査管理課、監視指導・麻薬対策
課連名事務連絡。以下「相違の考え方」という。）においてお示したところで
すが、今般、相違の考え方について下記のとおり改正することとしましたので、
貴管下の医薬品製造販売業者及び製造業者に対し周知願います。

記

1 相違の考え方の記の「1. 定義」について

- (1) 「相違：点検通知の別添様式において「2. 相違あり」と報告する必要
があるものであって、薬事手続きが必要なものをいう。」を削る。
- (2) 「UPLC」を「UHPLC」に改める。

2 相違の考え方の「2. 相違としないもの」について

- (1) 「製造販売業者において相違ではないと判断したもののほか、表1に示

- 令和6年10月30日、厚生労働省から、承認書との相違の考え方につ
いて事務連絡が発出された。
- 事業者からは、本事務連絡について、内容の更なる明確化（記載の
明確化、事例の追加等）の意見が出ていたため、厚労省と協議を
行った。
- 令和7年1月、厚生労働省から、本事務連絡の改正が行われた。本
事務連絡については、厚労省から改めて事業者に対して説明会が実
施される予定。