

特集：最近の薬事行政の話題と改正 GMP 省令について

<総説>

近年の医薬品製造所における不正事案と再発防止策

飛田勇輝, 山本剛, 工藤俊明, 湯本貴文

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

Recent non-conformity with PMD Act at pharmaceutical manufacturing sites and preventing measures for reoccurrence of such non-conformity

TOBITA Yuki, YAMAMOTO Gou, KUDOU Toshiaki, YUMOTO Takafumi

Compliance and Narcotics Division, Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare

抄録

令和2年12月、小林化工株式会社が製造販売する経口抗真菌薬イトラコナゾール錠50mgに睡眠薬原料が混入し、多数の健康被害が発生した。本件を皮切りに、多数の医薬品製造業者において医薬品、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からの違反が発覚。我が国における医薬品の品質に対する信頼を大きく損なうこととなった。厚生労働省は、このような状況を踏まえ、多角的な観点から再発防止策を講じている。

キーワード：医薬品, GMP, 薬機法, データ・インテグリティ

Abstract

In December 2020, many health damage incidents were caused by an oral antifungal drug—itraconazole 50 mg tablet—contaminated with active ingredients for sleeping pills, which was manufactured by Kobayashi-shikako.co.,Ltd.. Subsequently, several non-conformities under the PMD Act were uncovered among other pharmaceutical manufacturers. This has led to an undermining of confidence in the quality of pharmaceuticals in Japan. The Ministry of Health, Labor, and Welfare has implemented various preventive measures for these non-conformities.

*keywords:* pharmaceutical, GMP, PMD Act, data integrity

(accepted for publication, March 24, 2022)

---

連絡先：湯本貴文  
〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2  
1-2-2 Kasumigaseki, Chiyoda, Tokyo 100-8916, Japan.  
Fax: 03-3501-0034  
E-mail: yumoto-takafumi@mhlw.go.jp  
[令和4年3月24日受理]

I. はじめに

医薬品の製造業者は、一部の医薬品を製造する場合を除き、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（平成16年厚生労働省令第179号。以下「GMP省令」という。）[1]に定める基準に従い、製造管理及び品質管理を行うことが医薬品、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（昭和35年法律第145号。以下「薬機法」という。）[2]において規定されている。医薬品の製造業者におけるGMP省令の遵守状況については、薬機法第14条の規定に基づき、①製造販売承認申請の際、②承認された事項の一部を変更しようとする際、③製造販売承認後5年ごと、等のタイミングにて、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）又は都道府県によって行われるGMP適合性調査において確認される。通常、これらの調査は、企業からの申請に基づき行われることから、調査の日程や範囲を企業側も把握した上で調査を実施することとなる一方で、2015年に起きた化学及血清療法研究所による不正製造事案を受け、リスクが高い製造所に対しては、調査の日程や範囲を伝えずに抜き打ちで行う、無通告での立入検査にも取り組んできた[3]。

我が国においては、医薬品の品質を確保するため、前述のとおりGMP省令に基づく厳格な製造管理及び品質管理の規制と、行政による定期的な調査や立入検査を行ってきた。しかしながら、昨今、後発医薬品メーカーを中心に、製造記録の捏造や承認事項から逸脱した製造方法による医薬品の製造といった不正製造事案が連続して発生している。本項においては、近年の不正製造事案の概要に加え、行政の取り組みについてご紹介したい。

II. 小林化工株式会社における不正製造事案

令和2年12月、小林化工株式会社（以下「小林化工」

という。）が製造販売する経口抗真菌薬イトラコナゾール錠50mgの製造工程において睡眠薬であるリルマザホン塩酸塩水和物が混入し、ふらつき、めまい、意識消失、強い眠気等のほか、これに伴う自動車事故や転倒といった健康被害が発生した。また、因果関係は不明であるが2例の死亡事例も報告されている。同社は12月4日、当該製品の使用等が、重篤な健康被害又は死亡の原因となり得るとして、クラスI回収を実施した。本事案発生を受け、12月21日から22日にかけて、厚生労働省、PMDA、福井県による合同での立入検査を実施したところ、当該立入検査において、①製造販売承認書（以下「承認書」という。）と異なる医薬品の製造、②製造記録の捏造、改ざん、③品質試験結果の捏造等が製造所において常態化していたことが発覚した。また、当該不正について経営層が把握していながらも、改善策を講じてこなかった実態も後に報告された。事案発生当初、小林化工は、睡眠薬の混入について、原因は従業員による原料の取り違い、いわゆるヒューマンエラーが根本原因であったと発表したが[4]、立入検査で確認された実態や、後に小林化工からなされた報告からは、原料の保管管理が杜撰であること、製造手順が管理されていないことに加え、規格の不適合に対する不十分な原因究明、一部試験の未実施等、製造業者としての基本的な製造管理・品質管理体制が確立していないためにヒューマンエラーを誘発したものであり、企業としての管理体制が睡眠薬混入の根本原因であることが示唆された。（図1、2）

本項においては、睡眠薬混入の他、小林化工において確認された不備の中でも特に重大な問題と考える2点について紹介したい。

1. 品質試験における不適切な試験

小林化工では、初回試験において規格に適合しない結果となった場合、原因の特定が不十分のままでの再試験

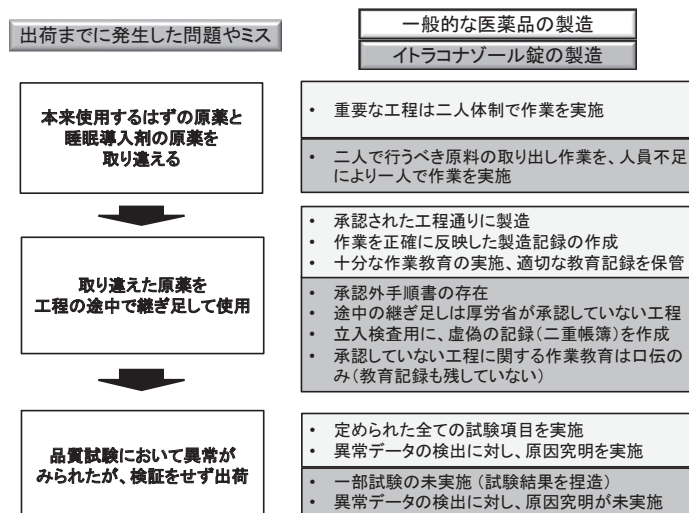


図1 小林化工におけるイトラコナゾール錠の製造実態

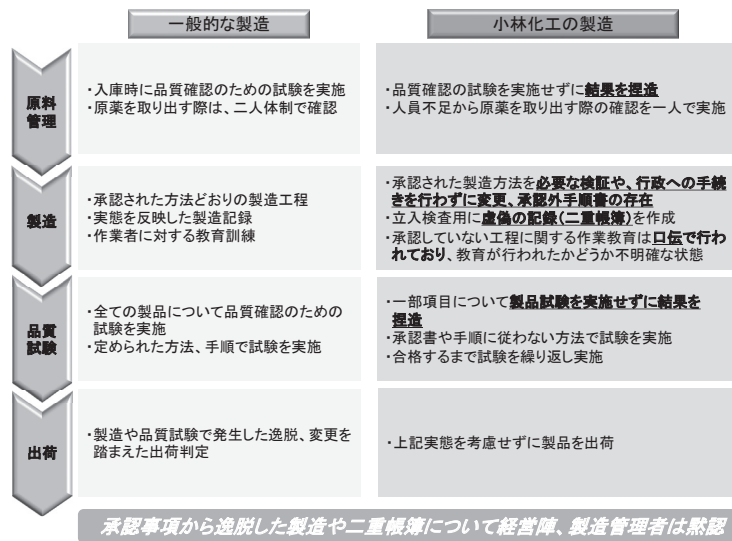


図2 小林化工におけるその他の品目の製造実態

や、初回試験とは異なる試験方法での再試験、また、確認試験等の一部試験の未実施等、品質不良の検知を目的とする製品試験の本質から乖離した運用が常態化していた。睡眠薬が混入したイトラコナゾール錠50mg（ロット番号：TOEG08）の定量試験（HPLC法）においても、異物混入を示唆するピークが検出されていたが、単なる試験者の手技におけるエラーと判断し、適合と判定していた。また、事案発覚後に実施した参考品での確認試験（TLC法）においても、異物混入を示唆する異常スポットが確認されたが、出荷時の試験において異物が混入しているとの原因究明には至らなかった。なお、後の小林化工からの報告において、その他の製品についても確認試験の多くが未実施であったことが報告されている[4]。

この他、市場の流通品が使用期限までに品質が保持されていることを確認する安定性モニタリングにおいても、規格に適合しない結果となった際に、回収等の措置を怠っていたなどの問題が明らかとなっている[4]。

## 2. 不適切な製造方法の変更

小林化工の多くの製品において、承認書から逸脱した製造方法による製造が常態化した背景には、承認書に規定された製造方法では規格を満たす製品の製造が困難であったことが挙げられる。イトラコナゾール錠50mgにおいては、製造所の移転に伴い溶出性の規格を満たさないロットが頻発したことから、製造業者が製造方法の変更を行っているが、本来行われるべき、GMP省令第13条によるバリデーション（製造方法の検証）や、必要に応じて承認事項の一部変更が申請等の必要な検証や薬機法上の手続きを行わなかった[4]。

また、過去に製造販売承認を得た品目の中には、承認の取得後、実際の生産に見合ったスケールでの製造方法に移行する際に製造方法の変更を余儀なくされた品目も多く確認された。通常、製造販売承認申請の際に行われ

るGMP適合性調査においては、実生産規模でのバリデーションの結果を確認しているが、小林化工においては「小スケール室」と呼ばれる小規模な製造を行う区画を設け、承認申請時には小スケール室において実生産を行うこととし、承認の取得後、スケールを拡大する軽微変更届を行うことで、初回承認時に調査当局によって確認されるバリデーションが基準を満たしやすくする運用を行っていた。なお近年は、PMDAも軽微変更届によるスケールアップについて、厳しい見方を示していることから、小林化工においても初回承認時に実生産スケールでのバリデーションを実施している[4]。

## III. 日医工株式会社における不正製造事案

令和2年2月19日から21日にかけて実施されたPMDA及び富山県による日医工株式会社（以下「日医工」という。）富山第一工場に対する立入検査において、規格に適合しなかった製品の不適正な救済措置、安定性モニタリングの不実施及び不適切な対応が確認された。本事案発覚を受け日医工は不備の発覚から行政処分が行われる令和3年3月3日までの間に計75品目の回収を行っている。

### 1. 不適合品の不適正な救済措置

日医工においては、小林化工においても見られた不適切な再試験の他、規格に適合しなかったロットを再度粉碎、打錠を行った上で試験を行い、適合の結果を得られれば出荷を行うなどの不適正な救済措置を平成29年頃まで行っていた[5]。本来、出荷に伴う製品試験において規格に適合しない結果が確定した場合、ロットアウトとして当該ロットを廃棄することとなるが、日医工においては当時の工場長/生産本部長の明示又は黙示の指示を受け、上述の救済措置を行うことで経済的な損失を減じ

## 近年の医薬品製造所における不正事案と再発防止策

ていた[5]。一般的に、錠剤に形成した製品を再度粉碎、打錠することで品質が向上することは考えにくく、再度製造した製品が製品試験において規格に適合した理由は不明瞭ではあるものの、試験結果のバラつき等の原因が考えられ、初回の製品試験において得られた規格に適合しない結果を棄却する合理的な理由とはならない。

### 2. 安定性モニタリングの不備

日医工においては、実施する試験の優先順位をつけることで人的・物的設備の不足を補っていた。安定性モニタリング等の試験については、出荷に係る製品試験より優先度が劣るとし、積極的な実施を行ってこなかったことから、令和2年2月当時には多くの品目/ロットについて、安定性モニタリングが未実施となっていた。また、安定性モニタリングにおいて規格に適合しない結果が得られた際の手順が明確に定められていなかったことから、GMP省令第15条における逸脱処理や、製造販売業者への連絡がなされず、市場流通品の回収等、公衆衛生上の危害の発生を防止するための必要な対応が行われていなかった[5]。

## IV. 行政による再発防止策

小林化工、日医工の事案発覚以降も、数多くの医薬品製造業者において薬機法違反が発覚し、行政処分が実施されている。(図3)一連の問題を受け、厚生労働省は、多角的な再発防止策を講じており、本項においては、主な再発防止策について紹介したい。(図4)

### 1. 製造業者における管理の徹底

イトラコナゾール錠50mgに睡眠薬が混入した背景には、多面的、複合的な要因があるものの、この中の一つに秤量時におけるダブルチェックの形骸化や、原料の出納管理上の不備等が挙げられる。これらの背景を

踏まえ、「医薬品の製造業者におけるGMP省令違反等を踏まえた無通告立入検査の徹底強化等について」(令和3年2月9日付け薬生監麻発0209第1号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知。以下、「2月9日通知」という。) [6]において、①立会人の元での重要な秤量作業等の実施、②バーコード管理システムの導入や取り違い防止のための手順の作成、③原料の出納管理の厳格化等、原料の保管管理の強化を製造業者に求めた。

また、令和3年4月28日に公布された改正GMP省令[7]においては、今まで通知上の要求事項でしかなかった安定性モニタリングの実施を省令に取り入れるとともに、昨今、国際的にも重要な要素とされているデータ・インテグリティの概念も取り入れることとなった。これにより、小林化工や日医工において問題のあった安定性モニタリングや、製造記録・試験記録の捏造、改ざんといった不正に対して厳しく指導することが可能となった。

### 2. 製造業者における品質管理に係る人員体制の確保

小林化工、日医工における事案の間接的な原因として、拡大する生産量に人員の補充が間に合っていなかった点が挙げられる[5]。この点に関して、GMP省令第6条において、製造業者は、製造・品質関連業務を適切に実施しうる能力を有する人員を十分に確保することが求められているものの[1]、具体的な基準は明示されてはおらず、製造業者の裁量に大きく委ねられていた。このような背景を踏まえ、「医療用後発医薬品の承認審査時における新たな対応について」(令和3年7月2日付け薬生審査発0702第5号・薬生監麻発0702第5号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長及び監視指導・麻薬対策課長通知。) [8]において、製造規模に応じた品質管理体制の確保状況を確認するよう調査当局に求めるとともに、「医薬品の製造業者における製造・品質管理体制について」(令和4年1月31日付け厚生労働省医薬・生

企業名	処分日
小林化工株式会社(福井県)	2021年2月9日(業務停止、業務改善)
日医工株式会社(富山県)	2021年3月5日(業務停止)
岡見化学工業株式会社(京都府)	2021年3月27日(業務停止、業務改善)
久光製薬株式会社(佐賀県)	2021年8月12日(業務停止)
北日本製薬株式会社(富山県)	2021年9月14日(業務停止、業務改善)
長生堂製薬株式会社(徳島県)	2021年10月11日(業務停止、業務改善)
松田薬品工業株式会社(愛媛県)	2021年11月12日(業務停止、業務改善)
日新製薬株式会社(滋賀県)	2021年12月24日(業務停止、業務改善)
富士製薬工業株式会社(富山県)	2022年1月19日(業務改善)

図3 近年の行政処分事例

▶ 新たに下記の取組みの実施により、適切な品質管理体制を確保し再発防止を図る。

	対応方針	具体的対応・進捗状況
(1) 製造業 関係	1. 製造業者における管理の徹底 (直接の原因への対応)	<ul style="list-style-type: none"> <li>2月9日通知により原薬管理の徹底を指導</li> <li>4月28日のGMP省令改正により、安定性モニタリングの実施や記録の信頼性確保等を明記</li> </ul>
	2. 製造業者における品質管理に係る 人員体制の確保	<ul style="list-style-type: none"> <li>7月2日通知により、製造所への立入検査時に、製造規模に応じた品質管理体制が確保されているか確認を依頼</li> </ul>
	3. 製造業者及び製造販売業者における 品質に対する企業経営層の責任の明確化	<ul style="list-style-type: none"> <li>改正薬機法により法令遵守体制(責任役員の設置及びその権限・責任の明確化等)の整備義務づけ(8月施行、2月9日通知により可能な限り前倒しての実施を要請)</li> </ul>
(2) 製造販売 業関係	4. 製造所に対する製造販売業者の管理 監督の徹底	<ul style="list-style-type: none"> <li>業者間の委受託の適正化による製造販売業者の責任の明確化(GQP制度の運用改善)に向けて、研究班において検討開始</li> </ul>
	5. 製造販売業者による製造業者等に関する 情報の公開	<ul style="list-style-type: none"> <li>製造業者等に関する情報を製造販売業者ウェブサイトで公開</li> </ul>
(3) 行政関係	6. 都道府県による立入検査の実施強化	<ul style="list-style-type: none"> <li>2月9日通知により無通告立入検査の回数増加を依頼</li> <li>7月上旬に後発医薬品製造所への一斉無通告立入検査を実施</li> </ul>
	7. 都道府県の検査手法等の向上	<ul style="list-style-type: none"> <li>無通告立入検査ガイドラインの作成・周知(12月7日)</li> <li>各種研修や模擬査察などの教育機会を充実</li> <li>PMDAとの合同立入検査回数の増加</li> </ul>
	8. 行政による製品試験結果と連携した 調査の実施	<ul style="list-style-type: none"> <li>「後発医薬品品質確保対策事業」等による製品試験結果を踏まえた立入検査を実施(令和2年度事業分について調査中)</li> </ul>
	9. 行政処分を厳格化	<ul style="list-style-type: none"> <li>行政処分基準の改正及び全国統一化(8月施行)</li> </ul>

▶ その他、上記の取組全体について、企業向け講習などの機会を通じて周知・啓発を実施し、業界全体の継続的な意識向上を推進。

図4 後発医薬品の品質確保に関する取組

活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡。) [9]に基づき、日本製薬団体連合会品質委員会が傘下の会員企業から得られたアンケート結果を踏まえ作成した「製造所における人員確保の考え方」[10]をGMP適合性調査の際に参考として活用するよう調査当局に依頼した。

### 3. 製造所に対する製造販売業者の管理監督の徹底

医薬品の製造販売業者には、製造業者における製造管理及び品質管理が適正かつ円滑に実施されていることを保証する責務が、医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令第136号。以下「GQP省令」という。)[11]において課せられている。昨今の不正製造事案においては当該製造販売業者機能の形骸化も示唆されており[5]、厚生労働省は厚生労働科学特別研究事業において「医薬品の製造販売業者による品質管理の体制構築に向けた調査研究」を立ち上げ、現状のGQPの運用における課題を整理し、改善に向けた検討を開始している。

### 4. 都道府県による立入検査の実施強化と手法の向上

2月9日通知においては、原料管理の徹底に加え、無通告立入検査の積極的な実施を各都道府県に依頼した。また令和3年7月には、後発医薬品製造所を中心とした全国規模での一斉無通告立入検査を実施し、1件の薬機法違反事業者を検知するに至った。(図5) また、一斉無通告立入検査の実施結果も踏まえ、より実効的な立入検査を実施するため、無通告立入検査における基本姿勢や調査手法について示した「無通告立入検査ガイドライン」を令和3年12月に作成した。

## V. 不正防止に関する取り組み

米国やPIC/S(医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム)を始め、国際的にも医薬品製造における記録の捏造、改ざんといった不正に対する防止に向けた取組みが注目を浴びている。取組みの一つとして、「クオリティカルチャーの醸成」が挙げられるが、これは、全社的な取り組みの中で、従業員一人一人が品質に対する責任と理解を深めることで医薬品の品質を脅かす不正を防ぐことを目的とした考え方であり、PIC/Sが発出するデータマネジメントに関するガイドライン[12]等においてもその有用性について触れられている。

不正防止のための別の取組みとして、我が国においても、改正GMP省令においてデータ・インテグリティの考えが取り入れたが、監査証跡機能、ユーザーごとの操作権限の付与、信頼性保証部門による製造・試験記録の発行管理といった、国際的に不正を防止するために要求されている事項に対応できている事業者は少なく、今後、我が国で製造される医薬品の品質を国際標準に合わせるには、各事業者において不正を未然に防ぐ環境を整えることが急務である。特に我が国では、新たなシステムの導入に多大な資源を要することや利益を生む投資ではないことから不正防止のための投資に理解が得られにくい傾向があるが、各企業におかれては、品質管理・品質保証への投資を怠った結果、品質不良や不正が明るみとなり莫大な経済的損失が生じる可能性についても、リスクヘッジの観点で留意していただくことを願いたい。

## 近年の医薬品製造所における不正事案と再発防止策

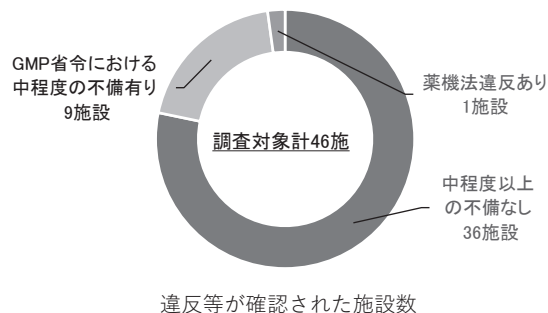
### 【概要】

- 実施時期：令和3年7月1日～13日 ※一部都道府県は当該期間以外に実施
- 対象施設：46施設（うち後発医薬品製造所32施設。その他原薬製造所、一般用医薬品製造所等14施設。）  
※沖縄県を除く各都道府県にて後発医薬品製造所を中心に各1カ所を選定して実施

### 【結果】

- 医薬品医療機器等法違反：1施設（一般用医薬品製造所）
- GMP省令における中程度の不備：9施設 ※右図参照  
（重点確認項目）

確認事項	指摘件数*
①承認書からの齟齬	1件
②規格外試験結果(OOS)への措置の妥当性	0件
③安定性モニタリングの実施状況	10件
④人員不足の懸念	8件



※軽微な不備を含めた全ての指摘件数を計上

- ➡ 調査結果及び各都道府県からの意見等を踏まえ、調査対象施設の選定方法や調査時に確認すべき項目等を記載した無通告立入検査ガイドラインを作成、共有し、立入検査の調査手法の高度化を進める。

図5 一斉無通告立入検査の結果概要

## VI. おわりに

昨今の不正製造事案では、企業の経営層あるいは製造業者等の責任者が法令違反を把握しながらも、改善策を講じてこなかったことが明らかとなっている。これは、医薬品の製造企業として当然に有すべき、法令遵守への意識の欠如が主たる原因であるが、行政及び調査当局としての対応が不十分であったことも事実であり、IV行政による再発防止策の中で述べたとおり、不正を探知するべく立入検査等の強化を進めている。今後、我が国の医薬品の品質に対する信頼を回復するためには、産官一体となった取り組みが必要であることから、本項の最後に、今後の取組に関し各事業者並びに行政の皆様にご協力をお願いしたい。

## 引用文献

- [1] 厚生労働省. 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. 平成16年厚生労働省令第179号.  
Ministry of Health, Labour and Welfare. [Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Drugs and Quasi-drugs. 2004, Ministerial Ordinance No.179.] [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=81aa6647&dataType=0&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81aa6647&dataType=0&pageNo=1) (in Japanese) (accessed 2022-02-28)
- [2] 厚生労働省. 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. 昭和35年法律第145号.

Ministry of Health, Labour and Welfare. [Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices 1960, Act No.145.] [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=81004000&dataType=0&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81004000&dataType=0&pageNo=1) (in Japanese) (accessed 2022-02-28)

- [3] 厚生労働省. 医薬品に係る立入検査等の徹底について. 平成28年1月15日付け薬生監麻発0115第4号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知.  
Ministry of Health, Labour and Welfare. [Iyakuhin ni kakaru tachiiri kensa tou no tettei ni tsuite.] Notification No.0115-4 of the CND/PSEHB (January 15, 2016). (in Japanese)
- [4] 清原孝雄, 三村まり子, 平尾覚. 調査結果報告書(概要版) 令和3年4月16日.  
Kiyohara T, Mimura M, Hirao S. [Survey report.] [https://www.kobayashikako.co.jp/news/2021/210416\\_surveyreport.pdf](https://www.kobayashikako.co.jp/news/2021/210416_surveyreport.pdf) (in Japanese) (accessed 2022-02-28)
- [5] TMI総合法律事務所. 調査報告書(概略版). 2021年3月3日.  
TMI Associates. [Survey report.] [https://www.nichiiko.co.jp/company/press/detail/5087/1301/4541\\_20210303\\_01.pdf](https://www.nichiiko.co.jp/company/press/detail/5087/1301/4541_20210303_01.pdf) (in Japanese) (accessed 2022-02-28)
- [6] 厚生労働省. 医薬品の製造業者におけるGMP省令違

反等を踏まえた無通告立入検査の徹底強化等について. 令和3年2月9日付け薬生監麻発0209第1号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導麻薬対策課長通知.

Ministry of Health, Labour and Welfare. [Iyakuhin no seizo gyosha ni okeru GMP shorei ihan to o fumaeta mutsukoku tachiiri kensa no tettei kyoka ni tsuite.] Notification No.0209-1 of the CND/PSEHB (February 9, 2021). [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc\\_keyword?keyword=%E7%84%A1%E9%80%9A%E5%91%8A%E7%AB%8B%E5%85%A5&dataId=00tc5660&data-Type=1&pageNo=1&mode=0](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc_keyword?keyword=%E7%84%A1%E9%80%9A%E5%91%8A%E7%AB%8B%E5%85%A5&dataId=00tc5660&data-Type=1&pageNo=1&mode=0) (in Japanese) (accessed 2022-02-28)

- [7] 厚生労働省. 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一部を改正する省令. 令和3年厚生労働省令第90号.

Ministry of Health, Labour and Welfare. [Partial amendment to the Ministerial Ordinance on Standard for Manufacturing Control and Quality Control for Drugs and Quasi-Drugs. 2021, Ministerial Ordinance No.90.] (in Japanese)

- [8] 厚生労働省. 医療用後発医薬品の承認審査時における新たな対応について. 令和3年7月2日付け薬生審査発0702第5号・薬生監麻発0702第5号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長及び監視指導・麻薬対策課長通知.

Ministry of Health, Labour and Welfare. [Iryoyo kohatsu iyakuhin no shonin shinsa ji ni okeru aratana taio ni tsuite.] Notification No.0702-5 of the PED/PSEHB, No.0702-5 of the CND/PSEHB (July 2, 2021). [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc\\_keyword?key-](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc_keyword?key-)

[word=%E5%8C%BB%E7%99%82%E7%94%A8%E5%BE%8C%E7%99%BA&dataId=00tc6039&data-Type=1&pageNo=1&mode=0](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc_keyword?keyword=%E5%8C%BB%E7%99%82%E7%94%A8%E5%BE%8C%E7%99%BA&dataId=00tc6039&data-Type=1&pageNo=1&mode=0) (in Japanese) (accessed 2022-02-28)

- [9] 厚生労働省. 医薬品の製造業者における製造・品質管理体制について. 令和4年1月31日付け厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡. Ministry of Health, Labour and Welfare. [Iyakuhin no seizo gyosha ni okeru seizo hinshitsu kanri taisei ni tsuite.] Administrative Notice of the CND/PSEHB (January 31, 2022). (in Japanese)

- [10] 日本製薬団体連合会品質委員会. 「製造所における人員確保の考え方」について. 2022年1月31日. 日薬連発第70号.

The federation of Pharmaceutical Manufacturers' Associations of Japan. [Seizosho ni okeru jinin kakuho no kangaekata ni tsuite.] Notification No.70 of the FPMAJ (January 31, 2022). (in Japanese)

- [11] 厚生労働省. 医薬品, 医薬部外品, 化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令. 平成16年厚生労働省令第136号.

Ministry of Health, Labour and Welfare. [Ministerial Ordinance on Standards for Quality Assurance for Drugs, Quasi-drugs, Cosmetics and Medical Devices.] [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=81aa6392&data-Type=0&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81aa6392&data-Type=0&pageNo=1) (in Japanese) (accessed 2022-02-28)

- [12] PIC/S. Good practice for data management and integrity in regulated GMP/GDP environments. PI-041-1. <https://picscheme.org/docview/4234> (accessed 2022-02-28)