【徹底解説】
GDPガイドライン

【第3版】

村山 浩一 著

はじめに

なぜ自宅で食べる刺身は美味しくないのか。私はGDPのセミナーを、いつもこの問いから始める。お店で食べる刺身と自宅の刺身の違いは、コールドチェーンがどこで切れるかの違いである。医薬品も同じである。GMPは製造するまでの品質管理であり、大事なことは、製造した品質のまま患者に届けることである。最後の1マイルまで品質を守る。それがGDPである。

本書は【徹底解説】GDPガイドラインの第3版である。今回は、医薬品の適正流通に直接関わることに絞って全体を書き直した。本書に書いたのは、私がセミナーと監査の場で繰り返し述べてきたことである。

私は一度も製薬企業に勤めたことがない。それでも監査ができ、指摘ができるのは、多くの会社のQMSを見てきて、差分がリスクだと知っているからである。同じ理由で、自己点検は生え抜きではできない（第3章）。

品質マニュアルは経営者が作るものである。SOPをガイドラインから直接作ってはいけない。ここを間違えている会社は多い。第5章では、品質システムをどう組み立てるかを、現場で見てきた話とともに述べた。第6章では、セミナーで依頼を受けて整理した本部と営業所の役割分担を示した。

温度管理については、第7章で再生医療等製品を、第8章で温度管理システムの実務を述べた。校正については、多くの人が間違って理解している。校正とは器差を求めることであり、ずれを正すことではない。温度計を1か所にしか置いていない倉庫もしばしば見かける。私の質問は、なぜそこにセンサーを置いたのか、である。

輸送については、第9章でバリデーションとベリフィケーションの違いから組み立てた。バリデーションは未来形であり、ベリフィケーションは過去形である。第10章では、ガイドラインの章立てに沿って、条文の読み方と、私が監査で見ている点を述べた。倉庫業者や輸送業者に「室温です」と言われても、成り行きの温度とは違う。監査で大事なことは、問題点を指摘することではなく、リスクを見つけ、どのように是正するかを提案することである。

日本の当局への注文も、遠慮せずに書いた。PIC/Sのガイドラインを読めと企業に言うのは職務放棄であると私は考えている（第3章）。もとより私の見解であり、法令上の要求とは区別して書いたつもりである。

付録には、倉庫業者を想定して当社で作った手順書のサンプルを載せた。そのまま使うものではない。扱う製品が違い、プロセスが違えば、手順は違う。自社の品質マニュアルから自社の手順を作るときの参考にしていただきたい。

本書が、医薬品の流通に携わる管理薬剤師、品質保証の責任者、物流の担当者、そして経営層の方々にとって、自社の仕組みを見直す材料になれば幸いである。

2026年11月
株式会社イーコンプライアンス
村山 浩一

目次

はじめに 3

第1章　なぜGDPガイドラインが必要か 9
1.1　なぜ自宅で食べる刺身は美味しくないのか 10
1.2　GDPが必要になった背景 11
1.3　なぜGMPだけでは不十分なのか 14
1.4　GDPの役割と重要性 14
1.5　Black Marketのトップが偽造医薬品 14
1.6　WHOの分類：ずるをする話だけではない 15
1.7　ハーボニー配合錠偽造品流通事件 16

第2章　GDPとは 19
2.1　GDP：Good Distribution Practice実践流通規範とは 20
2.2　GDPの要点 21
2.3　PIC/S GMP Annex 15「Qualification and Validation」 26

第3章　海外におけるGDPガイドライン 29
3.1　日米欧の相違点 30
3.2　国際整合性とPIC/S 31
3.3　主要地域・国のGDP導入状況 33
3.4　国際的な調和と標準化組織 34
3.5　GDPの共通要素とその実施状況 35
3.6　自己点検は生え抜きではできない 35
3.7　GDP導入の進展度マップ 37
3.8　各国のGDPの定義 37
3.9　米国のDSCSA 38
3.10　中国NMPA（国家薬品監督管理局）のGood Supply Practice 39
3.11　PIC/SによるGDPガイドの採択と、日本の見送り 40

第4章　GDPガイドライン発出の経緯 41
4.1　JGSPという自主基準 42
4.2　国際調和の要請と、末端の配送 42
4.3　医薬品産業強化総合戦略 42
4.4　厚生労働科学研究における取組 43
4.5　省令ではなく通知になった 43
4.6　ガイドラインの構成 44
4.7　適用範囲 45
4.8　主要な要求事項 45

第5章　保管・物流における品質システムの構築 47
5.1　品質マネジメントシステムの基本要素 48
5.2　責任者の役割と教育訓練 54
5.3　手順書体系の整備方法 56
5.4　文書・記録の管理要件 59

第6章　医薬品卸業における品質システムの整備 65
6.1　本部と営業所の役割分担 66
6.2　効果的な手順書体系の整備方法 68
6.3　具体的な手順書体系の例 70

第7章　再生医療等製品の温度管理 73
7.1　異なる管理温度の再生医療等製品 74
7.2　効果的な輸送・保管の手法 74
7.3　通常の医薬品のGDPとの違い 76

第8章　温度管理システムの実務対応 81
8.1　保冷設備・機器の適格性評価 82
8.2　温度マッピングの実施方法 87
8.3　モニタリングシステムの信頼性確保 90
8.4　逸脱発生時の対応手順 95

第9章　輸送品質の確保と管理 99
9.1　輸送品質の重要性と基本概念 100
9.2　輸送業者の評価・選定基準 101
9.3　輸送条件の検証と評価方法 102
9.4　品質取決めのポイント 105
9.5　輸送中のトラブル対応 106

第10章　GDPガイドラインの逐条解説 111
10.1　第1章 品質マネジメント 113
10.2　第2章 職員 116
10.3　第3章 施設及び機器 117
10.4　第4章 文書化 121
10.5　第5章 業務の実施（オペレーション） 122
10.6　第6章 苦情、返品、偽造の疑いのある医薬品及び回収 124
10.7　第7章 外部委託業務 126
10.8　第8章 自己点検 127
10.9　第9章 輸送 127
10.10　用語集 129

付録　手順書サンプル 131

参考文献 143

著者紹介 145

第1章

なぜGDPガイドラインが必要か

1.1　なぜ自宅で食べる刺身は美味しくないのか

なぜ自宅で食べる刺身は美味しくないのか。お店で食べると美味しいのに、家で食べるとそうでもないと思ったことはないだろうか。この差は調理技術だけの問題ではない。

マグロを考えてみよう。釣ったらすぐに冷凍保存する。競りにかかるときも冷凍している。輸送中も冷凍で、鮮魚店でも氷に漬けている。ここまでは守られている。問題は、買い物をして持って帰るときに起きる。ここで温度変化があるのである。だから食卓に並んだときには、料理店で食べるような味にはなっていない。



図1-1　なぜ自宅で食べる刺身は美味しくないのか

生成AIで作成

帰宅するほんの10分でも20分でも、コールドチェーンが切れてしまう。品質に関する無知が招く禍である。

医薬品も同じである。製薬工場から患者の手元に届くまでの流通過程で、医薬品は様々な環境変化にさらされる。これらの変化は品質に影響を与え、最終的には有効性や安全性の低下につながる可能性がある。ここに、Good Distribution Practice（GDP）が必要とされる根本的な理由がある。

1.2　GDPが必要になった背景

■ 医薬品流通を取り巻く現代の課題

現代の医薬品は、原材料の調達から製造、流通、販売に至るまで国境を越える。サプライチェーンがグローバル化し、多くの関係者が関わるようになった。

医薬品の製造というと、製薬企業の中だけの話である。ところが流通となると、倉庫業者が入ってくる。輸送業者が入ってくる。航空会社も入ってくる。航空輸送、海上輸送、陸運、各国の保税倉庫と、生産地から末端の患者まで多くの組織が介在する。世界中で製造、販売、流通されることで、多くの患者に安価に提供できるようになった。その反面で、品質管理の難易度は上昇したのである。

もう一つの問題は原薬、原材料の輸入である。2008年のヘパリンナトリウム事件を挙げる。中国から輸入したヘパリンナトリウムの副作用が疑われる死亡が、米国で少なくとも81名報告されたと言われている。

ヘパリンナトリウムは血液の抗凝固剤で、豚の腸の粘膜から採取する。豚が高騰した。その結果、この原薬を作っている企業は何をしたか。HPLCのピークがよく似た物質を混ぜたのである。当時はそれを検出することができなかった。ところが人間の体は非常にセンシティブである。異物が混じっているからショック症状を起こす。アナフィラキシーショックである。

この悲惨な事件を機に、海外から原薬等を輸入することもリスクであると叫ばれるようになった。なお、原薬の輸入までGDPに含めている国もあれば、製剤された製品を出荷するところからをGDPとする国もある。各国で規制の範囲は異なるのである。

■ 温度感受性医薬品の増加

バイオ医薬品をはじめとする最先端の医薬品は、厳格な温度管理を必要とすることが増えている。管理範囲を逸脱すると、変質により使用不可となる製品が増えているのである。

バイオ医薬品は、ケミカルの低分子医薬品と違って高分子化合物である。タンパク質を合成して作る。これは非常に温度に敏感である。一方でバイオ医薬品はドリームドラッグと言われるほどで、個別に非常に効き目のよい医薬品が開発され、台頭してきた。筆者は、近い将来はバイオ医薬品が大半を占めるようになると見ている。その先は再生医療等製品である。日本はiPS細胞の発祥の国である。こうしたものはすべて温度に敏感である。

だから夏場の輸送における積み下ろしの急激な温度変化には、特に気をつけなければならない。

筆者はしばしば製薬企業の監査に行くが、よく指摘するのは、製品がトラックヤードに置きっぱなしになっていることである。炎天下である。なぜここに置いているのかと尋ねると、もうトラックが来る時間だからと言う。しかし、それは分からない。事故があるかもしれない。渋滞があるかもしれない。時間どおりに来ればよいが、15分、20分経っても来なかったらどう

するのか。出荷判定はもう終わっている。それ以降に検査はない。品質の劣化をどう保証するのか、という問題である。

国をまたげば、さらに厳しくなる。夏に日本からオーストラリアへ輸出するとしよう。日本は40℃近くまで暑くなる。オーストラリアは、ひょっとすると氷点下かもしれない。わずか7、8時間のフライトの間に、40〜50℃もの温度変化がある。それでも製品の品質に影響を与えないコンテナや輸送手段の設計が求められるのである。

高温環境に一時的にさらされた医薬品について、品質の劣化を判断するガイドラインも必要である。この点は次の1.3で再び触れる。

■ 偽造医薬品・不正流通リスクの増加

インターネット販売の普及により、偽造医薬品が流通するリスクが高まっている。こうした販売に安易に手を出すべきではない。コールドチェーン（低温流通網）の整備だけでは、もはや不十分なのである。偽造薬や不良医薬品の増加に加えて、不正流通や医薬品強奪の問題もある。

ASEANの国々に行くと、輸送中のトラックがトラックごと盗まれることがある。問題は、盗まれたものは正規の医薬品だという点である。そのまま使っても通常の医薬品である。しかし誰か知らない人が持っていってしまえば、コールドチェーンの保証ができない。流通経路において品質が保証できないのである。ましてや、その流通経路に偽薬が混じるとなれば、これはとんでもない話である。

偽造医薬品については、1.5以降で改めて述べる。

■ 環境リスクへの対応

医薬品の流通過程では、様々な環境リスクも考慮しなければならない。まずペストコントロールである。防虫、防鼠、防蟻という。

防虫の対象には2種類ある。飛んで入ってくる虫と、歩いて入ってくる虫である。前者は蛾やハエ、後者はゴキブリの類やダニである。防鼠は、ダクトや下水道があれば必ずネズミは入ってくるので、網をしておかなければならない。

意外と多くの製薬会社でモニタリングされていないのが防蟻である。最近は鉄骨の建物が多いが、昔ながらの倉庫には柱が木製のものがある。シロアリが見つかったならば、建屋が老朽化していることに気づかなければならない。

ここで、一つ勘違いが多い。ペストコントロールは、虫が入らないようにする、ネズミが入らないようにするためのものだと思っている人は多い。それは半分正解である。もう一つの目的がある。建屋の状態、GDPでいえば倉庫の状態を見るために必要なのである。ダクトの中や配管の中は、普段は見えない。そこを見ることによって、どこから入ってきたのか、侵入経路や発生源が分かる。

【コラム】筆者の現場から：クリーンルームの中に鳥がいた

これは本当にあった話である。ある製薬企業のクリーンルームの中に鳥がいた。驚くべきことである。クリーンルームである。

なぜかと調べたところ、空気を取り込むダクトに張ってあった網が、老朽化で破れていた。そこに鳥が巣を作っていたのである。卵がかえったときに、網の破れ目からひながこちら側に落ちた。その結果、クリーンルームの中に鳥が入ってきた。

笑えない笑い話である。

■ モニタリングで見つけ、原因をつぶす

発生源は外だけではない。物によっては内部発生型もある。人のフケや体から落ちた皮膚、ましてや食べ物が落ちていれば、ダニがわいてしまう。モニタリングによってどこに問題があるかを見つけ、その原因をつぶす。そのためにペストコントロールが必要なのである。

だから、ここにはいないはずだと言ってトラップを仕掛けないのは駄目である。あらゆるモニタリングポイントを設けてモニタリングしておく必要がある。ただし、多ければよいというものでもない。

【コラム】筆者の現場から：トラップを敷き詰めると閾値を超えなくなる

筆者が監査した、ある工場では、トラップをめちゃくちゃに敷き詰めていた。廊下の至るところに置いてあるのである。多くの昆虫を捕まえたいという意気込みなのだろう。筆者はこれを指摘した。

何が問題か、お分かりだろうか。

一つのトラップについて、1日あたり、あるいは1週間あたり何匹を超えたらアラームを出すか、どのような処置をとるかを決める。ところが、あまり多く仕掛けると、それぞれ1匹ずつしか捕まらなくなる。0のものも多くなる。閾値を超えないのである。これではモニタリングがうまく機能しない。

■ 人と貨物に由来するリスク

ハザード物質の曝露も環境リスクである。作業者や患者だけでなく、倉庫要員や運転手、環境への配慮も求められる。

また、流通の途中では、医薬品の専門家ばかりが扱うわけではない。空港での一時保管では、他の貨物との接触によるコンタミネーションのリスクがある。

1.3　なぜGMPだけでは不十分なのか

これまで医薬品の品質は、主に製造段階での管理基準であるGMP（Good Manufacturing Practice）によって確保されてきた。しかし、現代の複雑な流通環境では、GMPだけで十分な品質保証をすることは困難である。

GMPは、製造するまでの品質管理である。大事なことは、製造した品質のまま患者に届けることである。最後の1マイルまで医薬品の品質を守る仕組みが要る。

ところが多くの場合、品質管理と品質保証の目が届くのは、出荷判定が終わるところまでである。出荷判定の後、医薬品に対する品質確認は実施されていない。製薬企業が製造したままの品質で患者に届けるための体系的なアプローチが欠けていたのである。

先に述べたトラックヤードの話に戻ろう。一過性の逸脱、すなわちエクスカーションは、製品によっては製造販売業者の評価のもとで認められることがある。物にもよるが、1秒たりとも逸脱してはいけないということではない。しかし、それが本当に一過性で済むかどうかは分からない。トラックが来なければ、一過性では済まないのである。そこにも気をつけて手順を作らなければならない。

1.4　GDPの役割と重要性

GDPは、医薬品が製造場所から患者の手元に届くまでの流通過程全体において、品質を維持するための体系的な基準である。GDPが目指すものは四つある。

・一貫した品質管理：製造から患者への提供まで、一貫した品質管理体制を確立する
・トレーサビリティの確保：サプライチェーン全体で医薬品を追跡できる体制を作る
・リスクの最小化：温度変化、コンタミネーション、偽造品などのリスクを最小限に抑える
・責任の明確化：流通に関わるすべての関係者の責任を明確にする

トレーサビリティは、医薬品では以前から言われてきたことである。最近は牛肉のトレーサビリティや、それ以外の食料品のトレーサビリティも叫ばれている。産地を偽装する、遺伝子を組み換えている、そういうことはやはり避けたいのである。

リスクについても、これまで述べてきたとおりである。急激な温度変化、高温多湿の場所に持っていかれること、コンタミネーション、そして偽造医薬品である。

1.5　Black Marketのトップが偽造医薬品

偽造医薬品について、少し詳しく述べる。

海外旅行に行くと、街中に偽物のブランドバッグを売る店がいくらでもある。偽物の高級腕時計を売る店もある。しかしバッグや時計は製造原価が高い。偽造業者としては、あまり利益が出ないのである。

ところが医薬品は、たかだかでんぷんの塊である。それが高額な抗がん剤ともなれば、1錠で何万円にもなる。非常に利益率が高い。だから医薬品がブラックマーケットのトップなのである。偽造集団の格好の餌食になったのは医薬品であった。

バッグや時計と違って、医薬品の偽造は人命に関わる。気をつけなければならない。

1.6　WHOの分類：ずるをする話だけではない

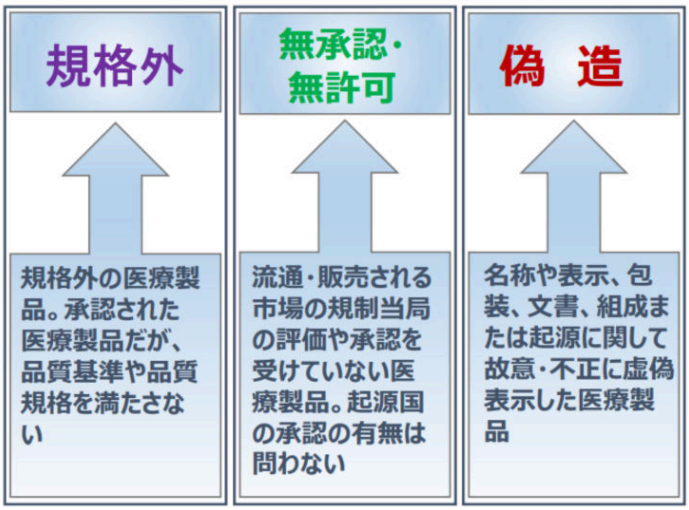


図1-2　WHOが示す規格外、無承認・無許可、偽造の医療製品の区分

偽造薬というと、ずるをして儲ける話だと思うかもしれない。しかし、ずるをする話だけではない。WHOは医療製品について、規格外、無承認・無許可、偽造の三つの区分を示しており、規格外の製品を出してしまうことも、無承認、無許可で販売、流通することも入っている。

- 規格外（Substandard）：承認された医療製品であるが、品質基準や品質規格を満たさないもの。保管や輸送の条件から外れて規格を満たさなくなった医薬品も、これに当たる
- 無承認・無許可（Unregistered/Unlicensed）：流通、販売される市場の規制当局の評価や承認を受けていないもの。起源国での承認の有無は問わない。ある国で承認された医薬品でも、別の国で無承認のまま流通していれば、その国では無承認の医薬品である。各国の法令で認められた条件は別である
- 偽造（Falsified）：名称、表示、包装、文書、組成、起源について、故意または不正に虚偽の表示をしたもの。有効成分を含まない偽物、含量や成分の異なるもの、本物の包装を模倣したものなどである

流通に携わる者にとって、規格外の区分は他人事ではない。保管や輸送の管理を誤れば、製造所では規格に適合していた医薬品が規格外になり得るからである。

1.7　ハーボニー配合錠偽造品流通事件

日本では、これまで偽造医薬品は流通経路に見つからなかった。卸問屋が非常に優秀だからである。まず流通経路に偽造医薬品が混入しないと思われた。だから当初、PIC/SのGDPガイドラインをインプリメントせず、GDPの法制化を見送った経緯がある。

ところが問題が起きたのである。

● ハーボニー配合錠の真正品



● ハーボニー配合錠の偽造品



図1-3　ハーボニー配合錠の真正品と偽造品

出典：厚生労働省 医薬・生活衛生局 総務課「医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン検討の経緯」平成31年1月18日（一部加工）

平成29年1月、C型肝炎治療薬「ハーボニー配合錠」の偽造品が流通し、ある薬局から調剤された事案が発覚した。その薬局で偽造品5ボトル、卸売販売業者で10ボトルが発見された。偽造品が調剤された患者は異常に気づいたため、服用していない。偽造がきわめて稚拙であったので患者がすぐに気づき、犠牲者は出ていないのである。

医療機関で処方され薬局で調剤された医薬品が偽物だったというのは前代未聞である。日本では、国民皆保険制度や医薬品卸売業者を核とする強固な流通網が偽造品の流通を防いでいると思われてきた。日本の医薬品市場を守ってきた網があっけなく破られたことの衝撃は大きく、波紋が広がった。

「ハーボニー」は1錠約5万5000円、1ボトル約153万4000円と非常に高額な薬剤であり偽造するには格好の標的である。PIC/S加盟時からGDPの採用に関する議論はあったにもかかわらず、事件後に議論が本格化してきた。

従前のGDPにおける議論では「日本では偽造品の混入はまず起こらないから、GDPの三要件である『温湿度管理等の品質の確保』に重きをおくべきだ」ということがもっぱら言われていた。今般の事件を受けて「偽造品対策」が急に規制の最優先事項に上ったのである。

なぜこのようなことが起きたのか。買取業者が買い取ったものが偽物だったのである。当時は医薬品の買取にあたって、身分証明書の提示を求めていなかった。購入業者は記録も取っていなかった。だから発覚した当時は、誰が犯人か分からなかったのである。こうして偽造品が流通

してしまったのである。この事件を受けて、日本でもやはりGDPが必要だということになり、検討された結果が本書で解説するGDPガイドラインである。

■ 対応の経緯

事件後の動きは結構早かった。経緯は次のとおりである。

時 期	対 応
平成29年1月～2月	偽造品事案が発覚し、初動対応。2月16日に再発防止のための通知を発出
平成29年3月～5月	医療用医薬品の偽造品流通防止のための施策のあり方に関する検討会を立ち上げ、対応策を議論。6月21日に中間とりまとめ
平成29年6月～8月	審議会への報告、パブリックコメント、省令改正の準備
平成29年10月5日	省令公布、通知発出
平成29年12月28日	最終とりまとめ公表
平成30年1月10日	Q&A公表
平成30年1月31日	省令改正施行（一部は平成30年7月31日）

表1-1　ハーボニー配合錠偽造品流通事件後の対応の経緯

注：厚生労働省 医薬・生活衛生局 総務課「医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン検討の経緯」（平成31年1月18日）による。

こうして偽造品対策は、温度管理と並ぶGDPの最重要課題の一つになった。ガイドラインができるまでの経緯は第4章で述べる。

第2章

GDPとは

2.1　GDP：Good Distribution Practice実践流通規範とは

■ GDPの定義

GDPはGood Distribution Practiceの略である。日本語では「医薬品の適正流通規範」という。筆者は、実践流通規範と訳すのがよいと思っている。

GDPは、医薬品の製造から患者への提供に至るまでの流通過程における品質管理の基準である。言い方を変えると、GMPを流通段階へ拡張したものである。GMPの延長だと考えてよい。

■ GDPの基本理念

GDPの基本理念は四つである。

第一に、品質の継続性である。製造所から出荷された医薬品の品質を、患者の手元に届くまで維持する。製造された品質のまま患者に届けるということである。これが極めて重要である。

第二に、追跡可能性（トレーサビリティ）である。医薬品の流通経路を明確に記録し、問題が起きたときに迅速に対応できるようにする。

第三に、責任の明確化である。流通経路には様々なステークホルダーがいる。どこで誰がどのような責任を持ち、その責任を果たせたのか。これを明確にしておかなければ、問題が起きたときに是正ができない。すなわち再発を防止できないのである。

第四に、リスク管理である。流通過程で発生し得るリスクをあらかじめ予測し、適切に管理する。

■ GDPの適用範囲

GDPは、製造業者から薬局、または医薬品を公衆に供給する資格を有している個人に至るまで、サプライチェーンの全段階で医薬品の品質が維持されることを保証するものである。すなわち医薬品品質保証の一環である。

対象となるのは、医科向けの医薬品（処方箋薬）、OTC薬、麻薬、向精神薬である。国によっては、原料、出発物質、原薬、添加物、動物薬、医療機器などを含む場合がある。適用範囲は国ごとに異なる。

医薬品を扱う輸送業者は、専用の車両で厳密な温度管理を行い、データロガーを入れるなどして輸送中の温度を記録している。

■ 医薬品流通における品質リスク要因

実際の医薬品の流通では、保管、輸送、取り扱いの各段階で、品質に影響を与える可能性のある要因がある。特に温度である。それから湿度である。振動もハザードになる。

バイオ医薬品になってくると、光も問題になる。流通の話からは少し離れるが、iPS細胞由来の製品などは、患者へのインプラントの前に必ず顕微鏡で検査する。危ないからである。ところ

が、この検査で当てる光こそが、細胞由来の製品にとって最も過酷な、最も厳しいハザードになっている。検査は致し方ないとして、それ以外では光はなるべく与えないことである。

GDPは、これらの要因を適切に管理し、医薬品が承認された品質を保ったまま患者の手元に届くことを保証するための実践的な指針である。

■ サプライチェーンとGDPの関係

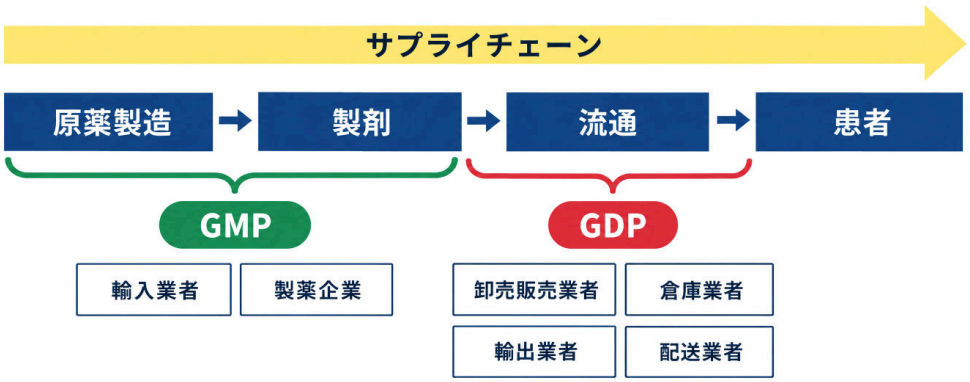


図2-1　GDPに関連するサプライチェーン上の企業

生成AIで作成

サプライチェーンは、原薬の製造、製剤、流通を通して患者に届く。GMPの範囲は原薬の製造から製剤までである。一方、GDPは製剤の後、患者に届くまでの流通経路が対象である。

この間に、輸入業者、製薬企業、倉庫業者、卸売販売業者、配送業者、輸出業者という様々な人たちの手を経る。だから、それぞれの責任を明確にすることが極めて重要なのである。

2.2　GDPの要点

■ 10の要点

GDPの基本的な要点を、まず一気にまとめておく。本書の第3章以降で述べることのダイジェストである。

要 点	主な内容
品質システム	文書化された品質方針と手順の確立、責任者の任命、内部監査の実施
人的資源管理	適切な教育訓練の実施、責任の明確化、衛生管理の徹底
施設・設備管理	適切な保管条件の確保、清掃・害虫管理、セキュリティ対策
文書管理	手順書の整備、記録の保管、変更管理の実施
オペレーション管理	受入れ・出荷手順の標準化、返品・回収の適切な管理

要 点	主な内容
苦情・逸脱管理	苦情処理手順の確立、逸脱の調査と是正措置の実施
自己点検	定期的な自己点検と継続的改善の実施
輸送管理	適切な輸送手段の選択、温度管理、輸送中の品質確保
外部委託業務	委託先の評価と管理、品質取決めの締結
偽造医薬品対策	偽造品の識別・検出手順、疑わしい製品の隔離と報告

表2-1　GDPの要点

いくつか言葉を足しておく。

品質システムとは、品質を管理するための手順、標準、記録の様式を整えることである。人的資源管理では、適切な教育訓練を受けた人でなければならない。だからアルバイトやパートの人には向かない作業があるかもしれない。

文書管理では、特に手順書の変更が極めて重要である。変化点を正しく教育訓練しておかないと事故が起きる。

オペレーション管理では、返品と回収である。返品されたものと新規の未発送のものを混同してはならない。いかに識別するかである。治験薬の場合は第6章で述べる。

自己点検は、英語でセルフインスペクションという。当局の査察はオーソリティインスペクションである。製薬企業なら製薬企業が、自らを査察するのである。自己査察と訳すほうがよいのだろうが、日本の法令では自己点検と訳している。規制当局の査察を受けない間、自分たちが積極的に査察を行い、自分自身に指摘を出し、常に改善する。これが継続的な改善というものである。

外部委託業務では、製薬企業が輸送業者や販売業者を選定するときの評価が要る。偽造医薬品対策は、海外に出すときに特に気をつけなければならない。米国や欧州のような先進国でも、偽造医薬品が混じることがあるのである。

■ リスクベースドアプローチ

これらの要点は互いに関連しており、総合的に実施されることで医薬品の流通品質が確保される。その中で特に重視されているのが、リスクベースドアプローチに基づく管理である。リスクの高い製品や工程には、より厳格な管理を行う。

分かりやすく言おう。保管や流通する医薬品がビタミン剤や栄養剤、胃腸薬であれば、リスクはそれほど高くないかもしれない。一方、抗がん剤、抗ウイルス薬、向精神薬、血液製剤、ワクチン、麻薬であれば、リスクは非常に高い。リスクが高いものには、高いなりに、ガチガチのQMSでガチガチの管理と記録が求められるのである。

■ 国際的な導入状況

GDPは、WHO、PIC/S、EUおよび各国制度を通じて広く導入、参照されている。気をつけなければならないのは、各国でGDPの要求事項が異なることである。

海外へ輸出するときの注意と各国の状況は第3章で述べる。

■ 日本におけるGDPとPIC/S GDPの違い

日本では、2018年12月にGDPガイドラインが策定された。PIC/S（Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme）のGDPガイドラインを参照して作られたもので、構成（目次）はPIC/Sと同じである。ただし、適用範囲が異なる。

日本のGDPガイドラインは、市場出荷後、薬局、医薬品販売業、医療機関に渡るまでの仕入、保管、供給の業務を対象とする。一方、PIC/SのGDPガイドラインは、日本版より広い流通実務を視野に入れた構成であり、輸出入や各国制度との接点を含む。

内容にも違いがある。日本のガイドラインでは「5.9輸入及び輸出」の項目が省略されている。あくまでも国内向けのガイドラインであり、日本の流通形態を考慮した内容に調整されている。

■ 法的位置づけ

もう一つ押さえておかなければならないのが、法的な位置づけである。

GDPガイドライン自体は省令ではなく、厚生労働省の事務連絡（平成30年12月28日）として示されたものである。GQPやGMP省令と同列の直接的な法規制ではなく、GMP省令のような査察基準そのものでもない。ただし、医薬品医療機器等法に基づく記録保管義務等は別途存在する。ガイドラインが省令でないことと、記録の義務があることは、分けて理解しなければならない。

■ 基本的な品質管理原則

品質管理の基本的な原則は五つである。適切な品質システムを構築すること、経営陣の責任を明確にすること、定期的にマネジメントレビューを実施すること、是正措置と予防措置で継続的に改善すること、ICH Q9に基づいて品質リスクマネジメントを実施することである。

マネジメントレビューとは、経営者による見直しである。経営者が見直すものは二つある。一つは仕組み、すなわち品質システムである。もう一つはリソース、すなわち人、物、金である。

たとえば装置である。経年劣化があり、故障がある。耐用年数を超えたポンコツを、け飛ばしながら使っているなどというのは危ない。昨日までうまくいったからといって、今日、明日問題ないという保証はない。適切に訓練された人がいるか、バリデーションされた設備や装置を使っているか、経年劣化したものを取り替えているか。予防保全をしているか。故障してから、故障しました、では困るのである。

継続的な改善では、起きた問題の再発を防止し、まだ起きていないリスクを予防する。

ICH Q9については、薬を逆に読むとリスクになる、とよく揶揄される。そう揶揄されるような業界でありながら、ICH Q9の品質リスクマネジメントが出たのは2005年である。なんと21世紀である。リスクと裏腹の製品を扱っているにもかかわらず、20世紀の間は、人の経験と勘でリスクを見つけ、リスクを排除してきた。そんな属人的なことをやっていると、そのツケは患者に行くのである。科学的に、データとエビデンスに基づいてリスクを管理しなければならない。

■ 設備と品質保証の要件

設備と機器では、適切な適格性評価（Qualification）を実施する。適格性評価とは何か。読んで字のごとくである。当該のプロセスに対して使用する設備、装置、システム、治具、工具が適切かどうかを評価することである。

分かりやすく説明しよう。プラスねじを締めるときに、プラスドライバーがないとする。どうするか。実はマイナスドライバーでも締めることができる。しかしプラスねじに対して、マイナスドライバーは適格ではない。これをやるとねじ穴をつぶす。繰り返すとドライバー自体も破損する。

医薬品も同じである。適切な医薬品専用のトラックでなかったり、適切な冷蔵庫でなかったり、適切な温度管理システムや湿度管理システムでなかったりすれば、事故が起きる。だから規制は、あらかじめ適格であることを評価せよと言っている。プラスねじにはプラスドライバーを使ってください、ということである。

流通では、必要に応じて適格性評価、バリデーション、ベリフィケーションを実施する。

偽造医薬品の侵入防止対策も要る。当然、鍵をかけなければならない。盗まれても困るし、混入されても困るのである。

記録と取引先の管理では、医薬品の購入、譲受、販売、授与のときの記録の義務があり、仕入先には適切な適格性評価と承認のプロセスが要る。誰がいつ誰に渡したか、トレーサビリティを取るのである。

製薬企業は回収をしなければならないことがある。製造工程で何か問題があり、それを知らずに出荷してしまった場合である。そのときに、どの流通業者を通じて、どの医療機関に、どれぐらいの量を納入したかをトレースできなければ、回収できない。少なくとも送り状伝票は法定年限だけ保管しておかなければ、それができないのである。

■ リスク管理の重点項目

特に注意すべきリスク要因は五つである。コールドチェーン（温度感受性製品の場合）、設備等の故障、ヒューマンエラー、偽造医薬品の混入と流通、医薬品の盗難である。

ヒューマンエラーは、温度を間違って設定する、データロガーの時間を間違ってセットするといったことである。こうしたリスクを、あらかじめコントロールしておく必要がある。

■ コールドチェーン管理

温度管理の基本は、保管区域の代表的な条件での温度マッピングである。筆者は多くの監査をしてきたが、倉庫でも輸送業者のトラックでも、温度マッピングが不十分なことが多い。夏場のトラックは庫内が非常に高温になり、温度のむらが非常に出る。しかもトラックごとに差が出てしまう。だから、こまめに温度マッピングをしておかなければならない。

保管倉庫では、ホットスポットとコールドスポットを把握してモニタリングする。ホットスポットは夏場の天井付近、コールドスポットは冬場の床付近になることが多いが、位置は測って確かめる。

筆者がよく指摘するのは温度計の設置位置である。温度計が1か所しかない倉庫もしばしば見かける。筆者の質問はこうである。この位置は、この倉庫の中の温度を代表していますか。それを証明するデータはありますか。ほぼ、ない。

ホットスポットとコールドスポットを正しく測定し、それらを代表する場所に温度計を設置しなければならない。天井に届きそうな棚に医薬品を置いている会社もある。これは暑い。こんな高いところに置いてはまずい、ということもよく指摘する。

輸送中の温度管理では、十分な時間を設定したデータロガーをコンテナ等に設置する。天候が悪くて飛行機が飛べないことがある。ストライキで欠航になることもある。そのとき、中に入れた温度ロガーを48時間しかセットしていなかったとしよう。3日かかれば、これはアウトである。データが欠損してしまう。せっかく届いた医薬品を、患者に投薬することも、インプラントすることもできなくなるのである。

継続的なモニタリングも要り、季節変動や地理的要因も考慮しなければならない。特に高温高湿の、熱帯雨林が生えているような国々である。WHOでいうゾーン4である。これは地球上で一番過酷な温度帯である。

温度の逸脱が起きたときの対応も、手順にしておく。逸脱の検出、影響を受けた製品の特定と隔離、品質への影響の評価、処置の決定、原因の調査、再発防止という一連の流れである。

■ バリデーションとベリフィケーションの違い

バリデーションとベリフィケーションという言葉が、規制要件には出てくる。この二つは明確に区別しなければならない。

バリデーションは未来形である。将来も同じ品質を保証できるかを確かめる。ベリフィケーションは過去形である。正しく実行されたかを確かめる。

何を言いたいか。梱包容器やコンテナはバリデーションする。これから先、温度が保てることを、未来形で保証するのである。一方、データロガーは過去形である。輸送した結果、温度に逸脱がなかったことを確かめる。これがベリフィケーションである。この区別は次の2.3で改めて述べる。

■ コンピュータ化システムバリデーション（CSV）

コンピュータ化システムとは、言い換えれば自動化システムである。人がやっていたことを、プログラムが自動で行う。

CSV（Computerized System Validation）は、設備の適格性評価の一環として実施するものである。データロガーも冷蔵庫も、プログラムで制御しているものにはCSVを実施する。しかしCSVのみを単独で実施することは困難である。使う側がソフトウェアのみをテストすることは、ほぼできない。

家庭のマイコン炊飯ジャーを考えてみるとよい。マイコンとはマイクロコンピュータの略であり、小さなプログラムが載っている。そのソフトウェアだけをテストしろと言われてもできない。お釜を制御しているところを観察してバリデーションするのである。ソフトウェアで動く自動化された設備であれば、適格性評価の一環としてCSVがある、ということである。

システムのライフサイクル全体を通した管理が必要であり、リスクに基づいたアプローチを取る。変更管理と構成管理を実施し、定期的に再評価する。

2.3　PIC/S GMP Annex 15「Qualification and Validation」

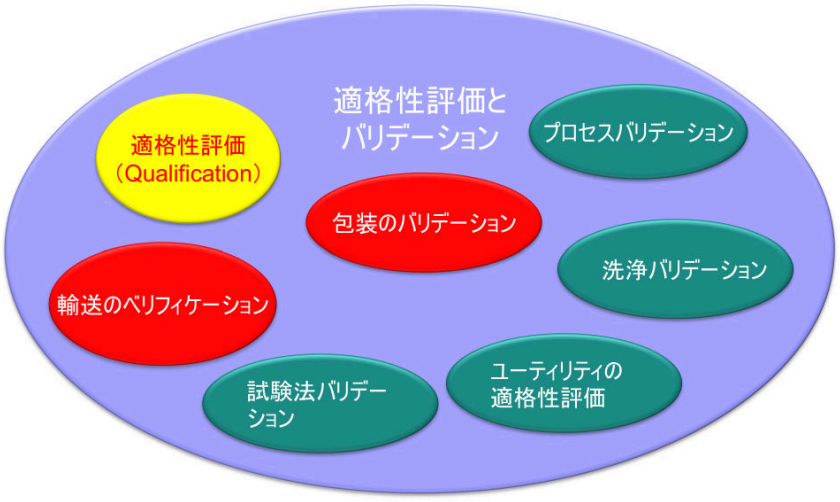


図2-2　PIC/S GMP Annex 15における適格性評価、バリデーション、ベリフィケーション

2015年10月、PIC/S GMP Annex 15「Qualification and Validation（適格性評価とバリデーション）」が約14年ぶりに改訂された。なぜこれをGDPの本で紹介するのか。GDPの要素が取り入れられたからである。6章の「輸送のベリフィケーション」と7章の「包装のバリデーション」である。

従来のGMPは主に製造に焦点を当てていた。しかし医薬品の品質は、製造だけでなく流通過程でも保証されなければならない。

■ 輸送のベリフィケーション（6章）

2.2で述べたとおり、バリデーションは未来形、ベリフィケーションは過去形である。輸送にはバリデーションできる部分もあるが、結果的にはベリフィケーションが重要である。

輸送は毎回毎回、条件が違うからである。交通渋滞でいつもと違う道路を走ることがある。四季を通じて温度も違う。トラックも異なる。ドライバーも異なる。輸送する製品も異なる。だから、あらかじめバリデーションをしづらい。一部はできるが、全部はできない。そこで、医療機関や薬局に届いたときに問題がなかったことを後から検証する。これがベリフィケーションである。

Annex 15の6章が求めていることの要点は次のとおりである。

- 製品となった医薬品、治験薬、バルク品、サンプルは、承認された条件や製造業者が定めた条件に従って輸送する
- 輸送のベリフィケーションは変動要因により困難になる可能性があるが、輸送経路は明確に定義する
- 輸送の間の季節や他の変動を考慮する
- 連続して管理、監視している条件以外の変数についてもリスク評価を実施する。輸送の遅延、モニタリング装置の欠陥、液体窒素の補充、製品の感受性などである
- 製品がさらされる可能性のある重大な環境条件を、正当な理由がある場合を除き、連続的にモニタリングする

ベリフィケーションが困難だからといって、経路を決めなくてよいわけではない。

輸送では季節その他の変動を考慮せよと言われる。大陸をまたぐなら、横断というより縦断である。南北に動けば季節が変わるのである。

■ 包装のバリデーション（7章）

一方で包装は、あらかじめ振動、光、落下、急激な加速度、温度変化に耐える包装をまず作り、品質を保証する。だから未来形であり、包装はバリデーションなのである。なお、Annex 15の7章が直接扱うのは包装の装置である。

一次包装の装置のプロセスパラメータの変動は、ブリスター、小袋、無菌といった包装の完全性と機能に大きな影響を与える可能性がある。だから一次包装、二次包装の装置は適格性評価をしなければならない。一次包装の装置の適格性評価は、温度、速度、密閉圧力などの重要パラメータについて、定義された最小と最大の動作範囲で実施する。ワーストケースでテストするのである。これは医薬品メーカーの製造所における注意事項である。

これらは一度やれば終わりではない。見直しが要り、再適格性評価も要求されている。

第3章

海外におけるGDPガイドライン

3.1　日米欧の相違点

日本、米国、欧州のGDP規制には、それぞれの地域の医薬品流通の特性を反映した相違点がある。まず流通の形が違う。

地 域	流通の形
日本	製造販売業者から卸売販売業者、医療機関を経て患者へ届く
米国	製造業者（manufacturer）、再包装業者（repackager）、卸売業者（wholesale distributor）、調剤を行う者（dispenser）等を含む複層的なサプライチェーン
EU	製造業者、輸入者、卸売販売業者、仲介業者、薬局等が関与する多段階の流通体系

表3-1　日米欧の流通の形

米国にはリパッカーという業者がいる。再包装業者である。医薬品を一旦開封し、別の包装にする。ここで偽薬が混じる可能性がある。

偽造医薬品の混入リスクは各国共通の課題である。違うのは市場の構造であり、制度設計や対策の重点はその構造によって異なる。日本も例外ではない。そのことは、第1章で述べたハーボニー配合錠の事件が示している。

■ 日本のGDP

日本では2018年に「医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン」が発出された。これはガイドラインであり、省令ではない。位置づけは第2章で述べたとおりであり、関連法令の実務と併せて運用されるものである。

対象は卸売販売業者と製造販売業者の両方で、頻回配送など日本特有の流通慣行に配慮した内容になっている。経緯は第4章で述べる。

■ 米国のGDP

米国では、法的に強制力のある規制としてDrug Supply Chain Security Act（DSCSA）ができた。これが中心である。実は米国でDSCSAによる追跡制度の強化が法制化されたのは2013年で、10年間かけて段階的に進められてきた。トレーサビリティのシステムを構築するといったことである。

米国は合衆国であるから、州ごとに許可の法律が異なる。州ごとの許可制度と連邦の規制が並存する複雑な体系になっていて、これをどう整備するかに10年かけてきたのである。2023年以降は、FDAが対象事業者ごとに期限付きの免除と執行裁量を設定しつつ、安定運用への移行を進めている。リスクベースドアプローチを強く推進している点も特徴である。

■ 欧州のGDP

欧州には、EU GDP Guidelines（2013年）と2015年の原薬のGDP原則がある。前者はヒト用医薬品、後者は原薬に関する文書であり、それぞれEU/EEA域内の制度の下で運用されている。

EUの場合は、卸売業者だけでなく、仲介業者、いわゆるブローカーも規制対象である。何といっても偽薬が混じるからである。偽造医薬品対策としてのFalsified Medicines Directive（FMD）と連携している。さらに適格性評価（Qualification）とバリデーションに関する厳格な要件がある。

これらの相違点は、国際的な医薬品流通を行う企業にとって、複数の規制に対応するための課題である。いわゆるダブルスタンダード、トリプルスタンダードが起きてしまう。国際的な調和の流れの中で徐々に共通の基盤が形成されつつあるが、各国の事情が違う。筆者は、統一はなかなか難しいと考えている。

3.2　国際整合性とPIC/S

医薬品規制の国際協調は世界的な潮流であり、GDPについても同様の動きがある。その中心にあるのがPIC/S（Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme：医薬品査察協定・医薬品査察共同スキーム）である。GMP査察に関する国際的な協力体制として発足し、その後GDPを含むさまざまな基準の調和に取り組んでいる。多数の国・地域の規制当局が参加しており、日本も2014年に正式に参加した。

PIC/SのGDPガイドはEUのGDPをベースとしており、多くの加盟国がこれを自国のガイドラインの基礎としている。日本のGDPガイドラインも、PIC/SのGDPを参考に策定された。

■ PIC/Sを読めと企業に言うのは職務放棄である

PIC/Sを誤解している人は多い。PIC/Sは規制当局の集まり、要するに査察する側の集まりである。

ところが日本の当局は、PIC/Sのガイドラインを参照しなさいと平気で言う。逐条解説にも、PIC/Sのガイドラインが参考になると書く。しかし、PIC/Sのガイドラインを参照するのは規制当局である。自分たちが法制化するのをスキップしておいて、製薬企業にPIC/Sのガイドラインを読めというのは、職務放棄もいいところである。読んで法令に盛り込むのは当局の責任である。筆者はあちこちでそう言っている。

■ 米国はなぜPIC/Sに入ったのか

PIC/Sはもともとヨーロッパの集まりであった。GMPの査察を共通化しようと、査察をする規制当局が集まって作ったものである。そこに米国も参加した。なぜか。筆者の見るところ、理由は二つある。

一つ目はルールメイキングである。GMPは、サリドマイド事件をきっかけに米国のFDAが1963年に作ったのが始まりである。要するにGMPは米国生まれなのである。ところが気がつくと、米国以外の国々のGMPがヨーロッパのGMPになっていた。これはまずい。米国は世界一の医薬品消費国である。その薬を製造する国が米国のGMPでなく、よそのGMPで作っていたら困るのである。だからルールメイキングに米国も加わらなければならなくなった。

二つ目は査察の費用である。FDAの査察は世界各国に行かなければならない。ヨーロッパはそこそこ品質がよい。もっと危ない国があって、中国、インド、ASEAN諸国といったところに査察官を送らなければならない。そこで特にヨーロッパとは相互協定を結び、お互いに査察官を送らないようにしたいわけである。これでだいぶ費用も時間も浮き、よりリスクの高い企業を査察できる。

【コラム】筆者の現場から：日本の査察は信用されていない

筆者も仕事柄、FDAの査察によく立ち会う。日本は査察を免除されていない。なぜか。日本の査察を信用していないのである。

日本の調査権者は48ある。PMDAと各都道府県である。都道府県の薬務課で調査を担当する人は、先日まで他の部署にいた人かもしれない。監査の経験がなく、2、3年の若手が担当している場合もある。そのような査察結果を、米国は受け入れてくれない。日本はPIC/Sに加盟したが、そういう状況である。

■ 国際整合性の利点

国際整合性の利点は次のとおりである。

利 点	内 容
規制の予見可能性	国際的に活動する企業にとって、複数の規制への対応が容易になる
査察の効率化	相互承認により、重複査察を減らすことができる
患者の安全確保	高い水準の規制が国際的に普及することで、世界中の患者の安全が向上する
コスト削減	企業は複数の基準への対応コストを削減できる

表3-2　国際整合性の利点