

品質問題から顕在化した課題について ～アカデミアからの提言とチャレンジ～

令和5年12月4日

東京理科大学 薬学部

医薬品等品質・GMP講座

教授 櫻井信豪

顕在化した課題

- 既に顕在化をしていた“課題”
- 製造販売承認書と製造実態の齟齬とは
- 安定供給の観点からの製造プロセスや体制の在り方
- 品質を重視する企業の「品質文化」とは？
- 今後、製造販売業者はその責務を果たせるか？
- そもそも日本のGMP人材育成は大丈夫か？

既に顕在化していた“課題”

国際的整合性を踏まえた医薬品の品質管理に関する査察手法の質的向上に資する研究 |

厚生労働科学研究成果データベース (niph.go.jp)

(2015年11月12日～2016年3月31日)

- メンバー：木村和子（金沢大）、岡田義昭（埼玉医大）、櫻井信豪（PMDA）、他
- 目的：日本のGMP査察の質的向上を図るため、国際的整合性を踏まえたGMP査察手法の我が国への導入の検討に資する
- 方法：Swiss Medic、MHRA、Health Canada、US FDA及びEDQMのGMP査察担当官から、査察手法について情報収集し、比較検討を行い、我が国の今後の査察手法の方向性について考察した。

(1) 短期的な検討事項

- ◎ **法令遵守の必要性を企業に周知**→**薬機法**
- ◎ **GMP査察手法の教育研修の充実**を図る
 - 文書の改ざん等の不正を検出可能とする（Data Integrityの確認方法等）
- ◎ **不正の防止策の策定**
 - MHLW/PMDAに内部通報ホットラインの設置
 - **無通告査察の頻度・対象の拡大**→**“徹底”通知（監麻課）**
 - 法令違反の疑いのある医薬品の収去
 - **GMP査察結果の公表**

(2) 中長期的な検討事項

- ◎ **承認書と製造実態の整合性の確認体制の見直し**
 - 企業の責任において、承認書と製造所の製造実態の整合性について定期的な確認を徹底させる
 - GMP調査とは別に、**審査官が当該品目のライフサイクルにわたって確認する**
- ◎ **GMP調査員の増員等による調査体制の強化**—**実地調査が基本**となるように
- ◎ **医薬品の製造販売に係るGMP調査の実施制度の見直し**
 - **品目承認に紐付けず、製造所ごとの実地査察を基本とする制度に**→**先の薬機法改正で定期調査のみ「基準確認証」制度が導入。**

※緑字は達成できたもの

同様な違反が繰り返される：2021年以降の業務改善命令

	企業名	業務改善命令の内容
2021年2月	小林化工	承認書と異なる製造方法、立ち入り調査用に虚偽の記録を作成
2021年3月	日医工	品質試験で「不適合品」となった製品を、製造販売承認書と異なる方法で「適合品」となるように処理して出荷。適合するまで再試験を実施等。
2021年3月	岡見化学工業	変更に関する薬事手続きの不備
2021年8月	久光製薬	規格に適合しない着色料を使用
2021年9月	北日本製薬	承認事項と異なる手順で医薬品を製造
2021年10月	長生堂製薬	承認事項と異なる手順で医薬品を製造
2021年11月	松田薬品工業	承認事項と異なる手順で医薬品を製造
2021年12月	日新製薬	承認事項と異なる手順で医薬品を製造
2022年1月	富士製薬工業	承認事項と異なる試験法で試験を実施
2022年3月	共和薬品工業	承認事項に記載のない添加剤を使用、虚偽の記録の作成
2022年3月	中新薬業	承認事項と成分分量の異なる医薬品を製造、虚偽記録の調査員への提示
2022年9月	辰巳化学	承認書と異なる方法で製造及び試験を実施、虚偽の試験記録書を作成
2022年11月	廣貫堂	承認書と異なる方法で製造及び試験を実施、虚偽の試験記録書を作成
2023年2月	ニプロファーマ	承認書と異なる試験を実施、虚偽の記録の作成

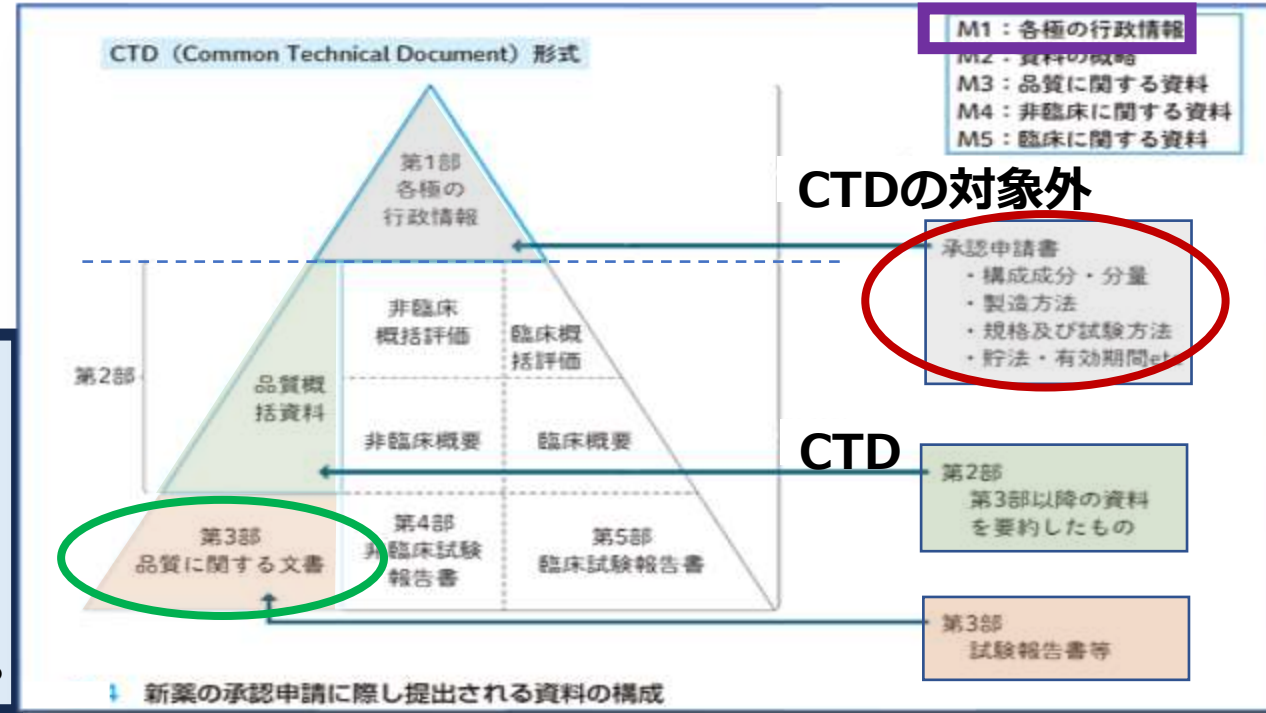
製造販売承認書と製造実態との齟齬とは

作業標準書や製造記録・試験記録ではない

齟齬の事実を発見し、組織的に隠蔽することは論外ではあるが・・・

- 製造販売承認申請書の記載方法の難しさ
- 製造販売承認書の位置づけの高さ
- 齟齬確認を製造業者、製造販売業者、行政査察で何重にも実施
- 承認書との齟齬確認は行政側はGMP調査当局

- ◆ 承認事項は国際整合に則り、M3相当に（一変、軽微の他、年次報告制度導入）。
- ◆ “齟齬”は「文言どおり→品質リスクへの影響評価」の考えに基づき判断（リスク評価がポイント）。
- ◆ M3のメンテナンスはライフサイクル全体にわたり、初回審査を実施した審査部門が行う（PMDA増員を）。



- 製造委託の際に承認事項、さらには製造に必要な技術移転情報を十分に伝えない会社が存在
- そのため、受託側（そもそも製造機器が異なる）での安定生産に支障
- 特にジェネリックの場合、製造単価を安くするために承継を繰り返すと技術移転情報はさらに希薄に。

◆ 適切な技術・知識移転のために、従来の“技術移転ガイドライン”を改訂して周知する必要がある。

安定供給の観点からの製造プロセスや体制の在り方

可視化/評価→→→高評価企業 or 低評価企業

● 高評価企業

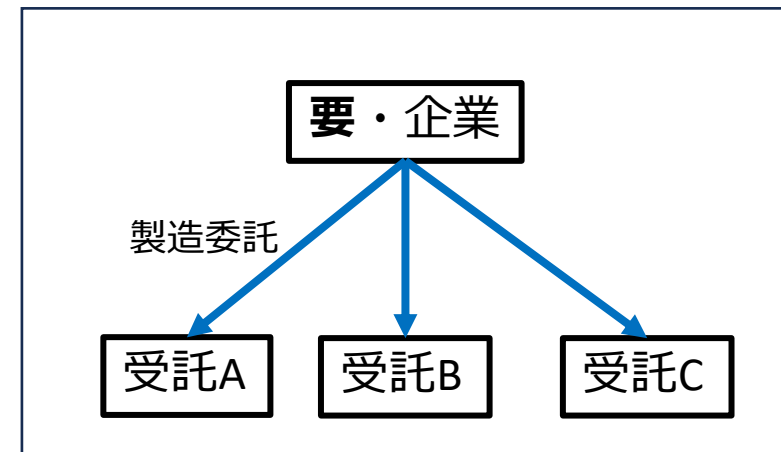
- ・ 安定供給の**要**（かなめ）企業として貢献
- ・ 保有要素技術の拡大を（無菌医薬品の充填、原薬製造、バイオシミラー、・・・）
- ・ 新薬メーカーと同じ魅力を（人材が集まり、自ら成長・・・）

● 低評価企業

- ・ 「品質」は譲れない（高評価企業を目指す低評価企業には老朽化対策など設備投資や人材育成のほか、**要**・企業からの人材派遣等多面的な支援が必要）
- ・ 現状の設備を生かす等で要供給品目増産時の受け皿或いは得意分野（ニッチ製品）を特定して生き残りを支援。



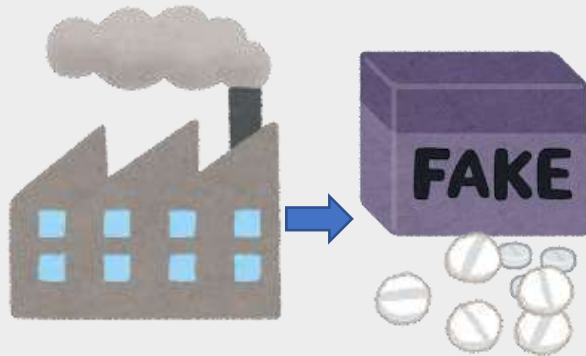
「品質」を蔑ろにした「安定供給」はあり得ない



◆ 低評価企業の活用は企業風土面の相違もあり、慎重に考慮する必要がある。

医薬品の品質を重視する企業風土を作る

不正製造



承認書と異なる方法、
試験未実施など

虚偽記録



データ偽造、データ
信頼性の欠陥など

会社ぐるみ



組織的隠ぺい

品質文化の醸成を！

FDAの考えに学ぶ: Beyond Compliance

FDAのビジョン (21世紀の医薬品品質システムイニシアティブ) 1), 2)

「A maximally efficient, agile, flexible pharmaceutical manufacturing sector that reliably produces high quality drugs **without extensive regulatory oversight**」

(**広範な行政監視なく**、高品質の医薬品を確実に製造できる、
最大限に効果的で、機敏で、柔軟な製薬企業)

ビジョン実現のために 3)

「**Culture of Quality beyond Compliance**」

(**コンプライアンスを超えた、品質重視の文化へ**)

FDAは、ビジョン達成に向けてQuality Culture を強調している



1) Pharmaceutical Quality Assessment Workshop, Oct 2005.

2) <https://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm128080.htm>

"Pharmaceutical Quality for the 21st Century A Risk-Based Approach Progress Report" (May 2007)

3) PDA/FDA Joint Regulatory Conference, Sep 2014.

品質文化 (Quality Culture) とは

PIC/S DI ガイドライン (2021.7)

6. Organisational Influences on Successful Data Integrity Management

6.3 Quality Culture

6.3.1 Management should aim to **create a work environment** (i.e. **quality culture**) **that is transparent and open**, one in which personnel are encouraged to freely communicate failures and mistakes, including potential data reliability issues, so that corrective and preventive actions can be taken. Organisational reporting structure should permit the information flow between personnel at all levels.

信頼性確保に品質文化が土台となる。

訳：問題が発生した際に適切な是正措置及び予防措置を取ることができるように、職員が失敗や誤りについて、潜在的なデータ信頼性の問題も含めて、自由にコミュニケーションを取ることができる**透明性が高いオープンな職場環境** (**品質文化**) を作ることを**経営陣の目標**としないといけない。

品質を重視する風土「品質文化」とは？

組織的な隠蔽をなくし、データの信頼性を確保するために望まれる企業の風土として

- そもそも医薬品は「生命関連品」として使用者の命、健康を守るもの
- 患者ファーストの考えを従業員全員が持つ必要性
- 経営層がその旗振りをすることが肝要
- その結果、経営層、従業員が一丸となり品質向上に向かって自律的に継続的改善をする風土が醸成される
- 品質文化を支える風通しの良さ
- 簡単にこの風土を醸成することは難しい、継続性が重要
- この風土の醸成が出来ている（と思われる）企業は余裕のあるところばかりで、後発品企業や中小企業には根付いていないと思われる。



- ◆ 風土醸成のための活動を継続的に実施している企業は健全ですが
- ◆ ジェネリック企業や中小企業の経営層にその姿勢は強くあるのか？

各社の品質文化の醸成度を定期的に評価する指標

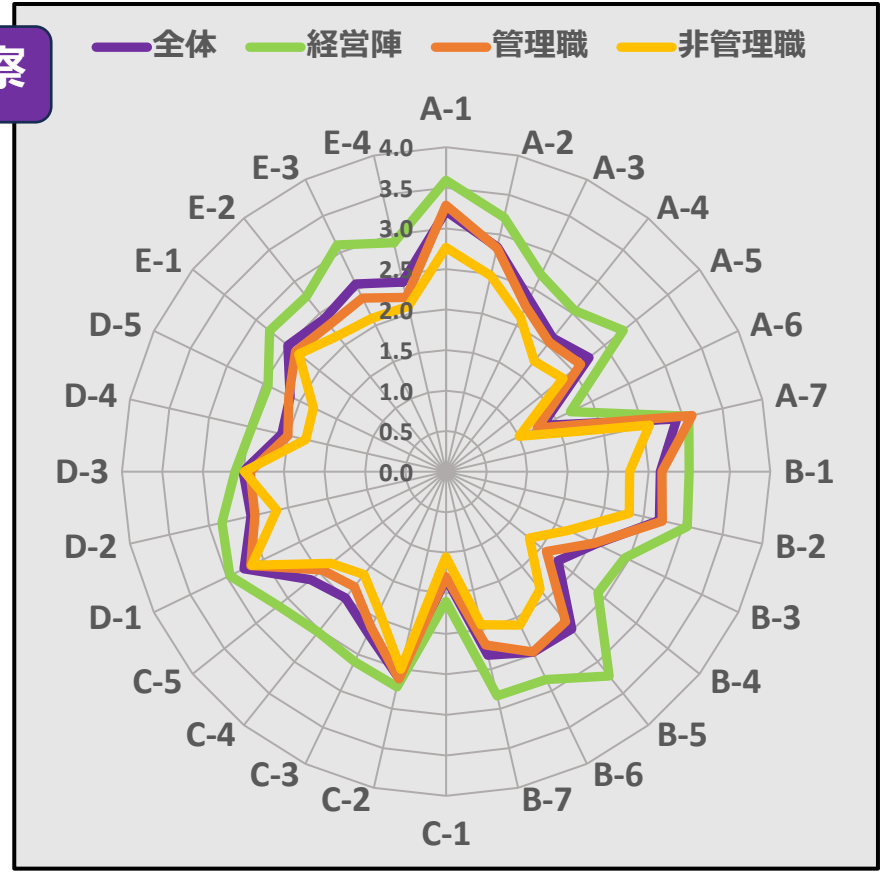
従業員に対するアンケート方式の評価

A: 従業員の成長・働きがい	7問
B: 経営陣のコミットメント	7問
C: 改善活動	5問
D: コミュニケーション	5問
E: 環境・健康・安全	4問

結果・考察

5 カテゴリー
全28設問を設定

Creating an Assessment Indicator of Quality Culture Development in the Generic Pharmaceutical Industry in Japan
PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology (in press)



醸成のための仕掛 (例)

- ・ 知識向上
- ・ 意識改善
- ・ 能力向上
- ・ 行動変容
- ・ コミュニケーション改善
- ・ 活動の意識付け・周知

等



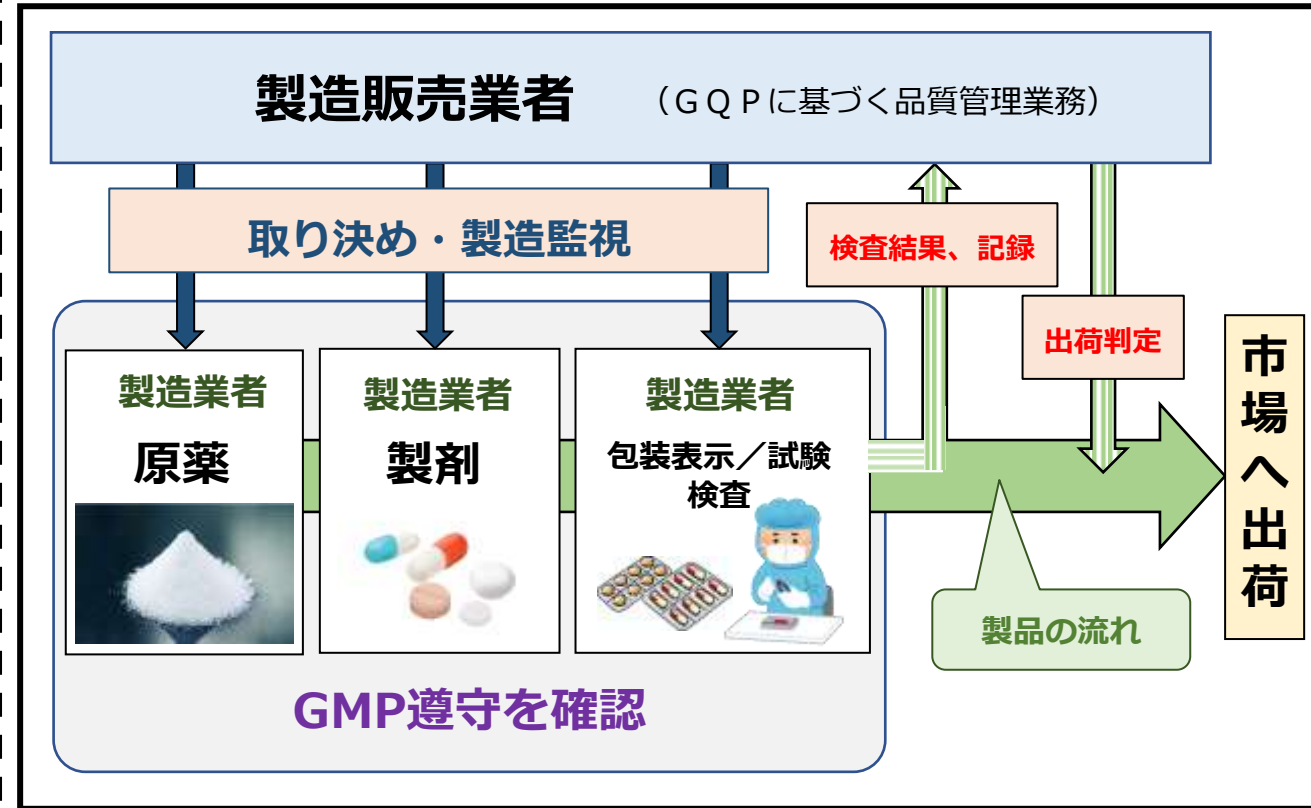
- 経営層が企業風土改善を計画し、全職員実践し、醸成度を評価し、その結果からさらなる改善を計画する。
- その継続的な改善を図るために定期的な醸成度の評価を！
- 不十分な企業ではこのツールを使用いただきたい。

今後、製造販売業者はその責務を果たせるか？

- ・2005年の制度改正で製造委託が可能となったほか、製造販売業制度が出来た。当時は企業内（特に工場）にGMP精通者が多く存在し、製造販売業（本社）に異動させてGQPの運用を進めた。
- ・制度改正から18年。その精通者は定年を迎える等、製販業者にGMP精通者が極めて少なくなっている。
- ・日本でのGMP教育は事実上、企業に入ってから行われるので、製販業と製造業を分社化してしまうと製販業の人間がGMPを学ぶ機会も失われてきた。
- ・GQP省令では製造業者に対するGMP監査を求めるものの、効果的なGMP監査に繋がっていないという研究結果から、「製造販売業者のための監査マニュアル」（令和5年9月1日、監麻課事務連絡）の作成まで行った。
- ・日本とMRA（GMPの相互承認協定）があるEUは本社は販売業で、製造は製造業（工場）に責任を持たせている。GMPは現場がもちろん大切で、本社から管理・監督できるようなものではない。しかもEUではGMPの要ともいえるQualified Person（QP）が工場に設置されている（QPの育成については、後述）。

※日本特有の制度

GQP: Good Quality Practice（GQP省令）

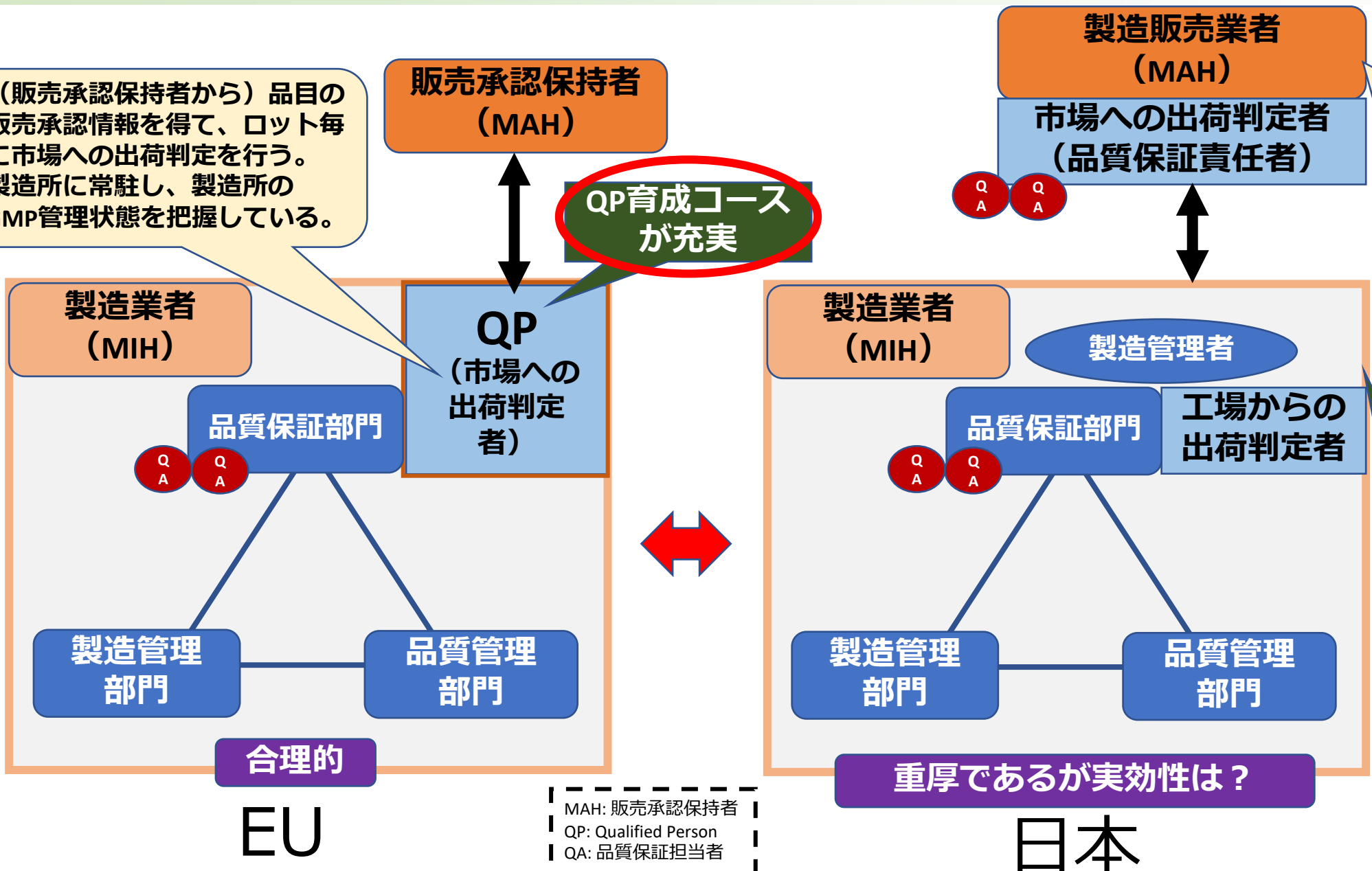


EUと日本における市場への出荷判定の制度上の違い

- ✓ (販売承認保持者から) 品目の販売承認情報を得て、ロット毎に市場への出荷判定を行う。
- ✓ 製造所に常駐し、製造所のGMP管理状態を把握している。

- 年1回程度の製造所監査で担保できる?
- ✓ 監査のためのQAの配置が必要。
- ✓ そのQAの育成は?

- 製造管理者は薬剤師資格が必要だが薬学教育にGMPは皆無。
- ✓ 出荷判定者は任意に企業が決める。



MAH: 販売承認保持者
QP: Qualified Person
QA: 品質保証担当者

そもそも日本のGMP人材育成は大丈夫か

度重なる「品質問題」を考慮するにあたり、そもそもGMPの運用が可能なような教育（現場、監督者、経営層）が実施されていたのか？

有事のワクチン等の供給が可能なように「国内製造」が必要と言われるが、そこで働くGMP人材は大丈夫なのか？

先述のように、そもそもGMP精通者は枯渇気味であり、企業間で奪い合い状態となっている？

現実

- 製造管理者には薬剤師要件が付されているが、薬剤師教育（薬学部）にGMPは入っていない。
- 一方、EUには薬剤師教育にGMPが組み込まれている他、社会人も受けられるQP育成コースが充実している。
- 日本では、GMP教育は企業に入ってから実施されるが、各社の人材育成の考え方には温度差がある（優良企業はシステムチックな教育システムが出来ても、それ以外の企業は教育担当者任せで教育資料の質もマチマチ）。
- 中小企業では将来の責任者レベルの育成は絶望的と言われている（一人前になれば先発会社に転職。責任者は他社退職者の雇用頼り）。

◆ 我が国のGMP人材育成は喫緊の課題である。

◆ 即座にこの人材育成は出来ないし、産業の活性化のために、創薬シーズを国内で実用化に繋げるために必須事項である。

体系的なGMP教育訓練コース（社会人向けカリキュラム案）

※別途、学生向けカリキュラム案作成

EUのQP育成コースと同等を目指す

責任者・管理者の教育に利用

オペレーター層の教育に活用

E-ラーニング導入編 (10)	E-ラーニング基礎編 (30)	E-ラーニング実践編 (33)
品質保証 (16) ・ 試験検査 (12) ・ 経営層 (5)		
E-ラーニング (分野別)		
原薬 (13) ・ 製剤 / 包装 (12) ・ 無菌製剤 (14)		
バイオ・血液製剤・ワクチン・再生		

修了試験受験
資格: 6割以上の受講

GMP対応エンジニアリング講座 (10)	GMP対応マネジメント講座 (12)
----------------------	--------------------

グループワーク (対面: 30名募集)

- ・QAの心得
- ・最近の薬事規制
- ・出荷判定
- ・医薬品品質システムの実効性評価
- ・コミュニケーションスキル・役割期待
- ・リスクマネジメントの考え方
- ・製品品質の照査
- ・委託先/原料供給先管理 他
- ・品質文化の評価

実技講座 (共通)

- ・空調(HVAC)
- ・防虫管理
- ・無菌・衛生管理技術
- ・無菌製造管理戦略
- ・製造用水

実技講座 (分野別)

修了試験
(許可区分ごとに実施)

修了証の発行

現在140コンテンツ作成済: 配信中

年間22プログラムを実施中

緑字は作成中・調整中

まとめ

喫緊の課題

●体系的なGMP教育訓練の構築

- ・質が高く、中小企業（低評価企業を含む）も受講できる料金設定。
- ・これについてはアカデミアの継続的な仕事でもある（学生も含めた教育）。
- ・さらに中小でも使用可能なVR（Virtual Reality）等の技術を用いた作業教育等も視野にいれるべき（訓練施設は建設後の維持管理が費用的にも難しい）。

中長期的課題

●薬事規制の国際統合化を

- ・諸外国へ日本の制度の発信も重要だが、欧米（特に欧）の制度を取り入れる努力を。
- ・承認事項はCTD・M3相当とし、一変、軽微以外に年次報告制度を設ける。
- ・承認事項との“齟齬”は品質リスクへの影響評価で判断（QPのような精通者が必要）。
- ・承認書の変更管理の主体はあくまで初回審査を実施した審査部門が製品のライフサイクル全体を管理し、把握する（年次報告制度を追加するため、PMDAの増員が必要）。
- ・調査当局のGMP調査はあくまでGMP省令への適合性に徹する。
- ・行政のGMP調査は全面的に製造所単位に移行すべき（基準確認証の活用を拡大）。
- ・製造業許可要件調査時に基準確認証取得のGMP適合性調査を同時に実施し効率化を図る。
- ・MRAがあるEUの制度に近づける。すなわち本社組織は製造販売業から販売業に移行。
- ・最終製品出荷の責任は製造業者が負い、その責任者の要件を定める。
- ・責任者（EUでいうQP）の育成のため、継続的なGMP人材育成の仕組みが必要。