

厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

医薬品製造業者等における品質問題事案の発生予防及び品質の
継続的な維持向上に向けた調査研究

総括研究報告

研究代表者 蛭田 修 熊本保健科学大学
研究分担者 櫻井 信豪 東京理科大学薬学部
小林 江梨子 城西国際大学薬学部

〈研究の目的〉

昨今の医薬品製造業者等における品質問題事案は、一度発生すれば、事業者のみならず、医薬品自体の信頼性を失わせ、安定供給を脅かすものであり、事案の対処に留まらず、発生の予防に向けた取組が重要となる。これまでも、これらの改善に向けて、行政及び業界双方から様々な取組が行われてきたが、依然として散発的に事案の発生が認められる。これらの事案について根本的な改善を図るには、目的を明確にして、環境の変化等も想定し、継続的な課題の把握や対応策の検討が必須である。

このようなニーズを踏まえ、現状における解決すべき課題として以下の5テーマを挙げ、調査研究を実施した

- テーマ1 「製造業者等の問題検知力及び問題解決力の向上に関する検討」
- テーマ2 「官民の品質リスク情報コミュニケーションの在り方に関する検討」
- テーマ3 「企業間の業務委受託に関する検討」
- テーマ4 「医薬品製造業者等の実態調査及びそれを踏まえた対応策の検討」
- テーマ5 「デジタルを活用した効率的かつ効果的な品質管理方法の検討」

〈研究の方法〉

研究にあたっては、事例収集やアンケート調査等を通して国内外の実態を把握し課題を明らかにするとともに、検討の結果については国内における医薬品、再生医療等製品、体外診断用医薬品、医療機器等の製造販売業者や製造業者の品質管理体制の構築や行政による指導に資することが可能なガイドラインや通知案等として提言し、また、業界への周知を行うことで、国内における医薬品等の製造販売業者等の体制構築に結びつけることを目的とした。

また行政と連携し、ワークショップの開催等によってこれら研究成果の周知することで、業界への普及も図ることとした。

〈結果と考察〉

本年度（研究初年度）における各テーマの計画と具体的進捗と成果は以下の通り。

・テーマ1 製造業者等の問題検知力及び問題解決力の向上に関する検討

製造所内の問題検知及び問題解決の課題、方法論等について班会議での議論の結果をロジックツリーとしてまとめ、その結果も踏まえ、主に製造現場における問題の検出、根本原因究明やCAPA策定等の手法について、様々な観点から現状の把握、分析するためのアンケートを設計した。質問カテゴリは、品質方針や法令遵守、課題解決、問題検知ツール等のカテゴリを設定し、製造業者等の問題検知力及び問題解決力の実態を把握し、改善提案等につなげるための調査票の設計を行った。R6年度の早い時期に内にはアンケートを開始する計画である。

また、他の業界における問題検出の手法と改善手法について情報を収集すべくトヨタの製造所における問題検出の手法や改善手法に関する講演会を開催した。次年度以降の具体的な成果物の作成の参考として活用できるものであった。

さらに不正事案に関する第三者委員会等による調査報告書から、不正や不都合を見逃すことの直接のきっかけとなった事象における行動や判断基準について行動経済学的特性に基づいて分類し、行動特性の枠組みに整理することを試みた。今後は、その特性を考慮し、適切な抑制方法（ナッジ）について検討を進める予定である。

ワークショップの開催

実効的な問題発見と原因の究明・改善策の検討に関する考え方を国内の医薬品製造業所に広く普及させるために、主に製薬企業の実務担当者を対象としてワークショップを奈良県橿原市にて開催した。講演の部はウェブ配信も併用し、多くの参加者が聴講できるようにした。

次年度は本年の成果をもとに、形骸化せず、実効的な自浄作用をもたらす運用の在り方について検討し、根本原因究明の手法、影響範囲評価の手法、CAPA策定の手法について、指針となる考え方を取りまとめる予定。ワークショップ等の開催は継続し、積極的に問題検知力及び問題解決力の向上に関する考え方等の普及を図る。

・テーマ2 官民の品質リスク情報コミュニケーションの在り方に関する検討

誰がどのような情報を発信すれば問題事案発生を抑止となるか検討し、具体的なコミュニケーションの方法を検討・提言することを目的とし、研究を進めた。

まず、海外規制当局の製造所リスク情報公開の法的根拠、公表状況についてインターネット情報等による調査した結果、米国FDA、欧州EMA、カナダHealth Canada、フランスANSM、台湾TFDA、韓国KFDA等が、個々の調査での指摘事項の内容を公開していた。その他の国では、個別に詳細情報は公開していないことを明らかとした。特に米国FDAでは、指摘事項への回答が不十分と評価された場合にWarning Letterが発行され、外国製造所の場合は輸入停止(Import Alert)措置を行っている例も認められた。

その他、日本における薬機法関連以外の業界での状況について調査し、いずれの法令においても基本的には規制当局による調査、指導監督、改善命令といった権限が定められており、関係者の法令遵守を適切に指導・監督する仕組みが構築されているものの、国内省庁関連のウェブサイト进行调查した範囲において、米国 FDA の改善命令の前段としての「ワーニングレター（警告書）」と同様な意味あいでの情報を発信しているものを確認することはできなかった。

一方、日本の規制当局間における情報共有ツールとして、リスクに基づく調査対象製造所の選定や調査方針の策定、複雑なサプライチェーンの可視化等の推進、及び医療関係者や製薬業界に向けて、必要な情報を効率的かつ正確に抽出・情報発信を可能とすることを目的として、現在、GMP 調査業務に関する記録を保管している医薬品等審査システム（以下「Pegasus」）を活用して、新情報 公開システム（「医薬品品質関連情報公開システム(仮)」）の設計を開始した。

さらに、官-民間を対象にした品質リスク情報の共有に関して、製造販売業者と製造業者に対して広く意見を求め、その結果を分析することによって、現場が実際に必要としている有用な品質リスク情報の種類と内容（項目／レベル）、更には情報公開に伴うリスクとその低減策についても検討し、適切な情報開示方法について取りまとめることとし、検討に必要な情報を収集できるよう、製造販売業者と製造業者に対するアンケート案について協議し、調査票を作成した。

・テーマ3 企業間の業務委受託に関する検討（GQP 取決め、供給者管理、外部委託業者管理等）

欧米における販売承認保有者(MAH)による委託先製造所の管理の方法について、外資系製薬企業の日本法人を通して書面による調査を実施し、結果を取りまとめた。その結果も踏まえ、日本の製造販売業者と海外の製造所とを取り持つ海外の事業者が、日本の薬機法の管理下にはない事業者であった場合の適格性の評価、取決め内容、監査権が得られない場合の対応、リスクに応じた管理、監査機関の活用等についての考え方を「製造業者以外の業者を介したL字型契約における製造販売業者の適切な製造業者等の管理に関する提言」としてまとめた。

また医薬品製造における委受託の進展、後発医薬品のシェア拡大など、GQP に関する環境の変化に対応し、GQP 制度、特に製造販売業者による製造業者管理を適切に運用するための課題を把握するため、アンケート調査票（案）を作成した。GQP 事例集の追補作成等の提案に繋げる。

・テーマ4 医薬品製造業者等の実態調査及びそれを踏まえた対応策の検討

製薬企業や製造所における責任体制や組織運営における課題を抽出するための調査方法を検討し、課題の抽出にはアンケートによる実態調査による方法を用いることとした。アンケートの対象は「製造業許可を取得している法人」、「製造業許可を取得してい

る製造所」、「製造販売業者」の3業態を対象とし、これまでの不正製造事例の情報調査や研究班メンバーの業務経験より得た知見等を踏まえ、現在の責任体制や適切な組織運営を行う上での課題、新たな環境変化や変化に対応するための課題等が明確化できるような調査票を作成し、アンケート調査を実施した。

アンケート結果の解析については令和6年度の課題としたが、今年度は製造管理者に関する回答について先行して解析した。その結果、医薬品製造所における薬剤師資格を有する従業員の確保は難しくなっており、ぎりぎりの薬剤師をうまく活用することで何とか対応している医薬品製造所が多いことが分かった。また、製造管理者に必要な管理能力について品質管理や製造経験、薬制・薬事経験からの管理能力とした回答が多く、薬剤師の観点からの管理能力を大きく上回った。

医薬品製造管理者の要件を検討するにあたり、欧州におけるQP制度について調査した結果、欧州におけるGMP人材育成の仕組みやQP制度のシステムは、品質保証を実現するために本質に合った設計がされており、合理的であると思われた。欧州におけるQPと日本における製造管理者に求められる責務は異なるが、製造管理者の要件を検討するにあたり参考になるシステムであることが確認された。

一方、医療機器分野においては、SaMD製造販売業者における品質に関して、実態調査を行い、SaMD製造販売業者における品質の適切な資格要件を検討した。その結果、クラスIIのSaMDの製造販売のみを行う第二種医療機器製造販売業（申請も含む）である小規模企業者を対象とし、研修受講と外部アドバイザーの措置を課すことを条件として、品質管理業務の従事経験だけでなく、ソフトウェアに関する業務経験3年以上でも”その他これに類する業務に3年以上”を満たしたこととみなす代替措置を提案することとした。

・テーマ5 デジタルを活用した効率的かつ効果的な品質管理方法の検討

品質管理業務等のデジタル化のレベルに関する定義を行った上で、BioPhorum*が提案する「デジタルプラント成熟度モデル」を活用して、システムの複雑さと製造所のデジタル化技術の成熟度によるマトリクスを作成し、そのマトリクスに基づいて製造所や製造販売業者におけるデジタル化事例を収集した。

収集した事例については、「医薬品製造業におけるデジタル技術活用事例集(2023年度版)」として取りまとめた。事例集では、医薬品製造所での業務プロセスにおける課題感や理想状態を、典型的な例として提示した。また、課題に対する解決策として、ITシステムやデジタル技術の導入事例を紹介し、品質保証、品質向上、生産性向上等のメリットを提示した。さらに、各システムの構築・導入にかかる概算費用を例示することで、導入検討に際しての参考情報を提示した。

〈結論〉

製造販売業者における適切な委託先管理のあり方、SaMD製造販売業者の品質の要件に

について検討し提言を作成し、更に医薬品製造管理者の要件を薬剤師とすることの課題を明らかにした。また製造、製販におけるデジタル化事例を収集し、「医薬品製造業におけるデジタル技術活用事例集(2023 年度版)」として取りまとめた。

一方、問題検知力及び問題解決に関する課題抽出、官民の情報共有、環境変化に対応した GQP 運用等に関するアンケートを設計した。次年度はこれをもとに課題を明らかにし、形骸化せず、実効的な自浄作用をもたらす運用の在り方について検討し、指針となる考え方を整理する計画である。

ワークショップ等の開催は次年度以降も継続し、積極的に問題検知力及び問題解決力の向上に関する考え方等の普及を図る。

以上