

Good Manufacturing Practice Notebook

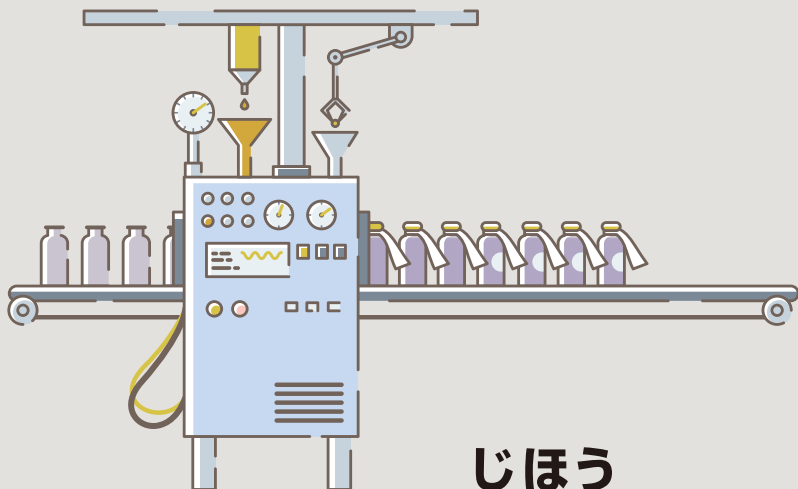
必携

経営層のための

GMP手帖

知らなかったではすまされない

[編著] e-GMP検討会



じほう

序文

数年前から、どこに行っても“経営層へのGMP教育はどうしたらよいか？”との相談を受けます。自社の経営層へのGMP教育はおこがましいとか、何を教えたらいいかかわからないとか、社内の者が言っても聞く耳を持たない、などの理由からです。要は外部の方から適切なGMP教育をして欲しいという切実な願いがあります。

そこで色々と考えてみましたが、経営層の方が持ちやすく、すぐに読むことができる手帖のようなものが良いと思いました。さらに忙しい経営層の方でも読みやすいように、仮の事例から入ることを考えました。本書は読み進むにつれて、医薬品医療機器等法やGMPの本筋を理解できるようになっています。

また、最後の章は、製薬企業の経営層としてさまざまなことを判断する際、使用者（患者様）の安心・安全を最優先することができているかを自問自答する文章を多数加えてみました。経営層として大きな判断を求められた際、この文章を見て的確な判断をして欲しいと思います。

孤独と言われている経営者ではありますが、何か大事が発生した場合、それは知らなかった、ではすまされないのが経営者であり、その経営者が常に本書を携帯し、製薬企業の的確な経営判断に少しでも生かされることになれば、執筆者一同、この上ない喜びです。

2021年12月

執筆者代表 東京理科大学薬学部
櫻井 信豪

仮想事例

社内の内部通報に臨んだ新米社長

～ GMP違反発覚から改善活動を経て再生までの道のり～

新米社長B氏の生い立ち

A製薬は今年で創立60周年を迎える中堅の製薬企業である。現在のB社長（35歳）は5代目で、61歳の父親が急逝したため、営業部門から急遽、社長に着任した新米社長である。米国で経営学を学びA製薬に入った。A製薬は古くは一般用医薬品の製造と販売のみであったが、最近では医療用医薬品（ジェネリック）にも事業拡大していた。

本社は製造販売業を有する。製造業としては固形製剤工場、注射剤工場のほか、原薬については、従来は海外から輸入していたが、5年前に化成品を製造する会社Eを買収し、原薬の製造も一部開始していた。

副社長には叔父が就いており、亡くなった父親の片腕として、20年近く会社経営を支えていた。

B社長は最近、医薬品医療機器等法（薬機法）で規定された責任役員でもある。

B社長は営業畑で経験を積んでいたため、最近改正された薬機法やその他の関連法規制などをコンサルタントから短時間で学ぶ必要があった。

なお、取り急ぎコンサルタントから受けた教育は以下のとおり。

- ①経営者の責任（**法的責任**、**社会的責任**、**社内（従業員・その家族）への責任**、**その他経営者に対する期待**）

ここがポイント

「責任役員」が知っておかなければならない法律等は何かを把握する必要があります。

用語解説

法的責任

→10ページ

社会的責任

→10ページ

社内（従業員・その家族）への責任

→11ページ

その他経営者に対する期待

→13ページ

- ②薬機法と責任役員の責務
- ③関連法令（GVP，GPSP）
- ③ガバナンス
- ④組織マネジメント

薬機法と責任役員の責務

→ 16ページ,
21ページ

GVP → 31ページ

GPSP → 31ページ

ガバナンス

→ 12ページ

組織マネジメント

→ 70ページ

内部通報を入手

社長としての詰め込み教育と関連企業，行政への挨拶回りがひと段落した数週間後の朝，総務担当役員と総務部長が血相を変えて社長室に入ってきた。5年前に買収した原薬製造を行う工場内に設置された投書箱に真実味の高そうな内部通報が入っていたというのだ。工場からすぐさま取り寄せ，持ってきた。

その記載は次のようなもの。

「医薬品原薬GのF工程では，従来から**製造販売承認書**と異なる条件で製造を行っているが，手順書や製造記録は製造販売承認書と齟齬がないように記載しています。実際の手順は担当者ベースで引き継がれているフロー図があり，そのとおりに実施しないと工程内管理試験に合格しません。最近の不正問題のニュースを見て通報する次第です」。ここに書かれたニュースとは，M社のことだと即座に思った。製造販売承認書との齟齬で自主回収を開始していた。総務部長はすぐに工場長

ここがポイント

製造販売承認書と異なる条件で医薬品を製造することは認められていません。

用語解説

製造販売承認書

→ 52ページ

GQP 省令は、製造販売業の「品質管理の基準」として定められており、「製造販売後安全管理の基準」である GVP 省令とともに適合しなければ、製造販売業許可を取得することはできません。

製造販売業者は、原薬の製造から医薬品として市場に出荷するまでの全工程について製造業者等の管理指導を的確に行い、承認保有者として市場に対する最終責任を負うこととなります。自社製造・他社製造、国内製造・海外製造にかかわらず市場に提供する医薬品の品質を保証するための業務を、適切に行うために必要な知識・技能を有した組織（要員）を構築し、経営者を筆頭にすべての従業員が、GQP 省令に示された医薬品の品質を確保する業務を積極的に遂行しなければなりません。当該製品に係る使用者、医療機関、原材料供給業者、製造業者等からの情報及び学会や海外における関連情報等、幅広い情報の中から、医薬品の品質、有効性及び安全性ならびに人の健康に悪い影響を与えることが懸念される情報を漏れなく収集し、適切に措置されるシステムを構築しておくことが求められています。

GQP 省令には、製造販売業者が市場に対して品質保証のすべての責任を負う立場からの事項が定められており、製造販売する品目が GMP 適用・非適用にかかわらず GQP 省令は適用されます。GMP 省令が適用されない医薬品は、薬機法の施行令に人の身体に直接使用されないものや人体に対する作用が緩和なものとしてされています。

GQP 省令の概要は以下のとおりです。

第3条 総括製造販売責任者の業務

- ・製造販売する製品の品質管理を適正に行う責任者として総括製造販売責任者の業務が規定されており、品質保証責任者を監督して品質保証責任者の報告等に基づき、所要の措置を決定すること。

1 製品ライフサイクルと PQS の要素

PQSは、ICH（医薬品規制調和国際会議）Q10ガイドライン¹⁾で規定されています。医薬品には、製造管理及び品質管理の方法を検討する医薬品開発の段階をはじめとして、技術移転、承認後の商業生産及び製品の終結（製造停止するが、市場にはまだ製品が流通している段階）の各段階があり、これらを製品ライフサイクルと定義します。この製品ライフサイクルを通して4つのPQSの要素と2つの達成のための手法が規定され、経営陣の責任を含めたものがPQSを構成するものとなります。PQSの要素には、製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム、是正措置及び予防措置システム、変更マネジメントシステム及びマネジメントレビューが、達成のための手法には、知識管理と品質リスクマネジメント（7章、8章参照）が規定されています（図6-1）。

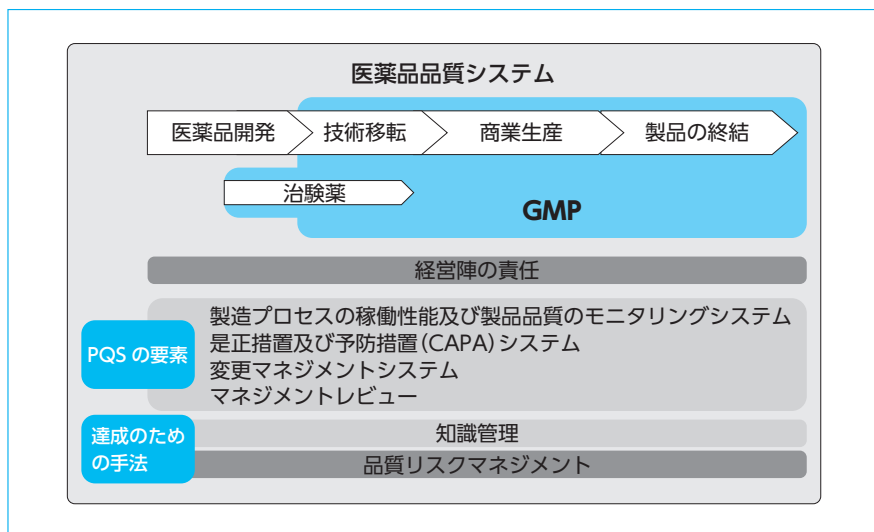


図6-1 医薬品品質システム

知識管理は、医薬品品質システム（PQS）のガイドラインに品質リスクマネジメント（QRM）と並べられて規定される達成のための手法（7章参照）です。PQSで定義する知識管理は以下のとおりです。

製品、製造プロセス及び構成資材の情報を獲得し、分析し、保管し、及び伝播するための体系的取り組み

定義から、PQSの運用で求める知識管理とは、「情報のライフサイクルマネジメント」と理解できます。

一方で、企業経営の知識管理は、知識・情報・データの階層に分けて考えられていますが（図8-1）、品質ガイドラインの分野では階層分けはせず、すべての情報を「知識」管理の対象としています。この知識管理の対象となる「知識」は、ICH Q8の製剤開発ガイドライン¹⁾ およびICH Q11 原薬の開発と製造ガイドライン²⁾ に由来します（以下、ICH Q8を例に解説しますが、原薬に関する情報、知識はICH Q11に由来することはいうまでもありません）。製剤開発では、これから開発しようとする製品の有効性・安全性を考慮した品質の目標を定義しますが、これが目標製品品質プロファイルといわれるものです。例えば製剤開発のプロセスでは、この目標を達成するために処方開発、製造方法開発、品質試験法の開発を行い、これらの条件をまとめたものを管理戦略と定義し、製剤開発のゴールはこの管理戦略の確立となります。管理戦略はほぼ承認事項となり、管理戦略を含む製剤開発情報を資料にまとめて製造販売承認申請を行う流れとなります（図8-2）。この流れの中の製剤開発情報を

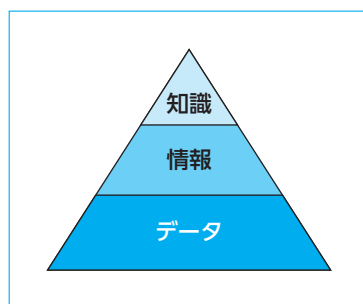


図8-1 企業経営の知識管理

「自己点検」は自らの業務が、適切かつ実効性を持って行われているかどうかを評価するため、その実施状況を一定期間ごとに見直すために実施するものです。

ISO 9001 シリーズをはじめとする品質に関する規格類や、GMPやGQP、GVPなどの省令類、「法令遵守ガイドライン」（本ガイドラインでは「内部監査」）等、その業務の質や信頼性を保証する必要がある規制類の多くには、自己点検に関する規則が含まれています。自己点検の実施にあたっては、その責任者を任命し、あらかじめ作成した実施計画に基づいて実施する必要があります。

1 自己点検の対象及び実施頻度

自己点検の対象は、例えばGMPの自己点検であれば当該製造業者が実施するGMPに関するすべての活動が、GQP自己点検であれば当該製造販売業者の実施するGQPに関するすべての活動が対象となります。すなわち原則として、その自己点検が規定された規則に関連するすべての業務が対象となると考えてよいでしょう。

自己点検は、年1回等、業務に応じた適切な間隔を持って定期的に行う必要がありますが、自己点検において何らかの問題が認められた場合等、臨時の自己点検も含め適宜自己点検を行うことも考慮する必要があります。

また、自己点検にあたっては、必ずしも毎回すべての事項について行う必要はありません。数回に分けて実施する場合には、定められた期間に、定められた事項をすべて行うようあらかじめ実施計画を立てた上で実施し、その記録を残すことでもよいでしょう。

品質計画、品質目標 (Quality Planning, Quality Objectives)

品質目標は、表明された品質方針に沿って策定される製品品質保証（製品実現）活動の具体的指標、いわゆるKPIを明確にした組織内、部門内での達成目標です。そのため、一定期間における達成度評価とその結果に伴うプロセス、製品、資源、コスト、システム等の適切性及び改善要否判断のための基本情報（インプット）となるよう、現実性のある妥当な内容で、かつ判定可能な設定を行うことが大切です。

明確にされた品質目標を達成するために実践する管理戦略の具現化及び資源投資の明確化を品質計画において策定することになります。つまり、品質計画とは、要求される内容を備え、品質の確保された製品を実際に生産し、市場への出荷及び情報提供等の管理を含む、ライフサイクルを通じたりスクベースの製品実現のための構想と具体的な手順であり、資源（ヒト、モノ、カネ、システム）等の投資・管理方法といえるものです。

品質目標の達成度は、PQS組織内の部門ごと、製造所ごとに実施される品質レビュー、プロセスレビュー（あるいは組織において定める期間ごとの確認機会等）で評価され、達成状況を踏まえて進捗管理が展開されることになります。

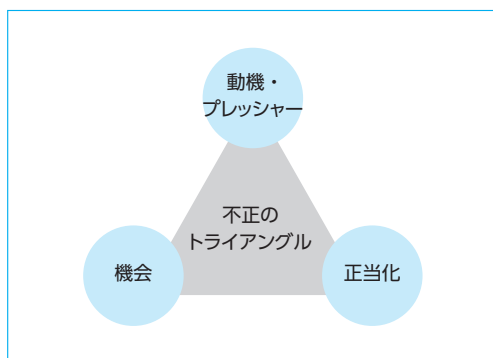
アウトプットとして得られた情報は、改善措置のインプットとして活用することがシステム運営上で大切な点です。一般的に、部門ごと、製造所ごと等において対応可能な改善は可能な限り速やかに措置し、全社的に検討すべき事案については上級経営陣が実施するレビューに上申することが必要です（16章参照）。ただし、さまざまな情報の取扱いについては、早急な対応を要する緊急事案も含め、日常的な共有のための方法を策定しておかなければ組織内での意思疎通に支障が生じ、品質方針との齟齬が発生する原因になりかねないので注意が必要です（19章参照）。

品質目標、品質計画の策定、実施、評価にあたって経営層が心得るべき重要な管理ポイントを以下に示します。

1 はじめに

昨今の製薬企業が起こした不正についてマスコミが頻繁に報じていますが、経営層として身近に感じる方はどれほどいるのでしょうか。自分の会社には関係ないと思っけていても、実際に起こりうるのが社内不正かと思ます。ひとつの不正（不適切）案件が個別の製品のみならず、その会社や組織体の信頼性を大きく傷つけ、企業の存続をも危ぶむことになります。

不正は思想的には犯罪と同じといわれ、社内不正が起こるメカニズムとして、アメリカの犯罪学者であるドナルド・R・クレッシー（Donald R. Cressey）が導き出した「不正のトライアングル」が引用されます。この「不正のトライアングル」では、不正行為は①「動機（プレッシャー）」、②「機会」、③「正当化」の3つの不正リスク（不正リスクの3要素）が揃ったときに発生すると考えられています（図20-1）¹⁾。



（出典：ドナルド・R・クレッシーの理論を基に作成）

図 20-1 内部不正の発生率を高める3要因

2 不正行為の早期発見と抑制

不正の分析や対策を行う場合は、「不正のトライアングル」の要素を手がかりに評価し、不正行為の発生のメカニズムである「動機」「機会」及び「正当化」の各要素に対して、不正行為の早期発見及び不正行為の抑止の視点から対策を検討することが肝要と考えます。

1 はじめに

一つひとつの不祥事は、特定的な原因があって起こっていますが、多くの不祥事やヒヤリ・ハットを総合的に見ると、その背景には企業組織の風土や体質の問題が見えてきます。

組織風土とは組織の文化であり、習慣を生み、習慣によって支えられ、習慣的な価値判断の傾向を生むものです。この組織風土の中で習慣となっている部分が、不祥事の根になっていることがあります。

組織風土については、さまざまな考え方がありますが、図22-1のように組織風土を形成する3つの要素について考えてみたいと思います。1つ目は「時代の変化に伴い形成される風土」で企業の経営の方向転換や施策展開などによって形成される風土です。2つ目は「時代の変化に影響されないか、適応しない結果として形成される風土」で1つ目とは逆に、社内常識、経営スタイルや人事制度、雇用形態などが現在も持続されている風土や時代錯誤な社風・構造や財務体質の持続により形成されている風土で

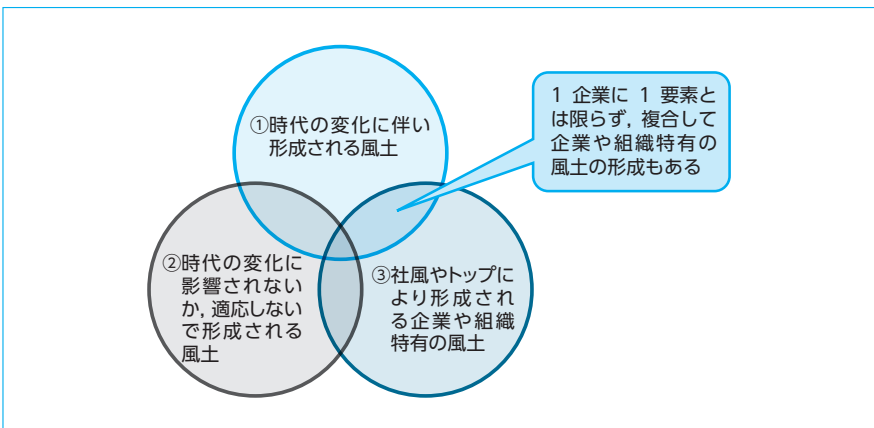


図 22-1 組織風土を形成する3つの要素

チェックリスト

	自問自答
	三役に権限を委譲し、意見具申を受け、経営層としてマンパワーの充足等に対応していますか？
	組織やルールを遵守する人の心・教育訓練が重要、社長として模範や思いを示していますか？
	情報の共有・オープン化（伝言・伝達ではなく情報の一発共有（一斉メールなど）、内部通報制度も有効に活用していますか？
	社長の考え（生命関連産業としてよい商品を提供すること）を全従業員へ浸透・徹底していますか？
	社長の暴走を防ぐため二重三重のチェック体制構築が必要、人には間違いがあることを認識していますか？
	仕組み・体制（手順書等）と人（経営理念・長期ビジョンの徹底）で行うべきことを共有化していますか？
	疑問を持つこと（従来どおりの管理では不適な場合がある）、コミュニケーションを良くすること（ヒューマンエラーを減らす）、違う目で見ること（製造部門子会社とQA部門の人事異動等）が重要だと認識していますか？
	企業リスクを考えて行動し品質にこだわる姿勢を社長が発信していますか？ 食わず嫌い・面倒くさいなどを言わせないことなどの雰囲気はありませんか？ たまに社長から社員へ質問し、緊張感を維持していますか？
	全従業員へコンプライアンス遵守を教育、徹底し、法令遵守は最低限のことでありガイドライン等の遵守も含め高い倫理観を持たせていますか？
	システム導入によるミス軽減・完全性向上、メール目安箱の設置など社内の風通し向上を図っていますか？
	上級経営陣（執行役員以上）が手本を示しリーダーシップを示していますか？
	社長の責任として社員の生活を守るため、法令遵守をすることが重要だと認識していますか？