

[プロジェクト活動報告]

GMP 違反再発防止プロジェクトの活動中間報告

緒方 宏泰 HIROYASU OGATA

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会 GMP 違反再発防止プロジェクト座長
明治薬科大学名誉教授

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会は、2021年3月9日、GMP 違反再発防止プロジェクトを発足させた。その趣旨を以下のように述べている。

小林化工、日医工を初め、ジェネリック医薬品製造販売企業による不祥事や、それによる行政処分などが相次いで発出されており、ジェネリック医薬品の社会的信頼が相当毀損されていることに強い危機感を持っている。問題を起こした企業の不祥事として糾弾し規制を強化するだけではなく、これ以上の再発を防ぐため、その行為が何故行われたか、行わざるを得なかったかの要因の調査検討が重要であると認識している。また監査体制、医薬品需給など背景に関しても改善の必要について検討したい。

そのため、小林化工、日医工をはじめとした関係各所の協力を得ながら、学会という第三者の立場で、生産、管理部門、規制や法的な側面からの課題の究明を行うことが必要と考えており、その調査をもとにした具体的な提言を行いたい。

GMP 違反再発防止プロジェクトの構成メンバー

- ◎緒方宏泰（明治薬科大学名誉教授，GEBS 学会理事）
- 小池博文（横浜市立大学附属病院副薬剤部長，GEBS 学会評議員）
- 寶田哲仁（東京理科大学薬学部プロジェクト研究員）
- 村田正弘（NPO セルフメディケーション推進協議会会長，GEBS 学会理事）
- 蛭田 修（熊本保健科学大学特命教授）
- 四方田千佳子（神戸薬科大学客員教授，GEBS 学会理事）
- 陸 寿一（沢井製薬株式会社元顧問）

事務局

細川修平（GEBS 学会）

◎：座長

GEBS 学会：日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会

経 緯

小林化工、日医工の GMP 違反に関連する事象の経緯を、主に報道記事をもとにまとめた (Table 1)。

Table 1 日医工, 小林化工のGMP違反事項に関連し, 生じた事象の経緯

小林化工

2020/12/4	イトラコナゾール錠 50 mg に睡眠薬であるリルマザホン塩酸塩水和物が混入し, 多数の健康被害が発生している事実が明らかとなった. 小林化工は, 同日, イトラコナゾール錠 50 mg を自主回収することを決定.
2020/12/18	日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会, 小林化工, 日医工に緊急声明発出.
2020/12/21	薬機法 69 条 1 項に基づき, 福井県, 厚生労働省監視指導・麻薬対策課及び PMDA は, 小林化工に対する立入調査を実施.
2021/1/8	福井県は小林化工に対して, 薬機法 69 条 1 項に基づく報告徴収命令を発し, 小林化工における医薬品の製造実態の詳細等について報告を求める.
2021/2/9	福井県は薬機法 75 条 1 項に基づき, 小林化工に対して, 116 日間の第一種医薬品製造販売業務の停止を命じるとともに, 薬機法, GMP 省令 2, GQP 省令 3 及び GVP 省令 4 等遵守のための対応をとることなどの業務改善を行うよう命じた.
2021/2/12	日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会, 小林化工に対し賛助会員除名を決定.
2021/2/22	福井県と小林化工の協議により業務停止処分から 4 成分 9 品目を除外. バンコマイシンやテモゾロミドなど.
2021/4/11	清間工場, 一部業務の停止期間終了も 11 日に再開できず, 60 日業務停止期間終了も「改善が確認できない」.
2021/4/16	小林化工, 外部の有識者からなる特別調査委員会が行った調査報告書を公開.
2021/4/17	厚生労働省医薬品審査管理課は小林化工に対し, 12 品目を申請虚偽で承認取り消しへ, 製販業務の改善命令も.
2021/4/28	厚生労働省, 薬機法第 74 条の 2 第 3 項第 2 号の規定に基づく承認取消, 及び同法第 72 条の 4 第 1 項に基づく業務改善命令(行政処分).
2021/5/1	小林化工, 経営陣刷新, 新社長に弁護士の田中宏明氏. 前社長は引責辞任, 製販三役はオリックス出資の京都微研から.
2021/5/12	小林化工, 自主回収, 9 成分 14 品目, 承認規格・社内規格に不適合.
2021/5/21	厚生労働省, MeijiSeika ファルマ, エルメッド, 第一三共エスファの 3 社に対し, 医薬品医療機器等法に基づき再発防止や法令順守のための業務改善命令の行政処分を実施.
2021/6/1	小林化工, 6 月 1 日付で申請不正の 12 品目の承認取り消し, 未収載除く 11 品目が薬価削除と発表.
2021/6/1	小林化工, 社内講演会として「小林化工の問題点」を実施.
2021/6/1	小林化工, 行動規範の見直しへの取り組みを公表.
2021/6/1	小林化工, コンプライアンス研修の実施を公表.
2021/6/2	小林化工, 全従業員への教育研修実施を公表.
2021/6/7	小林化工, 116 日間の業務停止終了も再開ならず, 改善までに相当な時間, 再稼働時期「示せない」.
2021/6/17	6 月追補, 小林化工・日医工の収載品目なし, 長生堂は一部収載.
2021/6/25	厚生労働省, 業務停止処分の上限延長, 全国一律で 180 日間に. 小林化工・日医工問題を受け, 基準も明確化.
2021/7/16	小林化工, 「信頼性の基準」に関する教育研修の実施を公表.
2021/7/16	小林化工, 毎年 6 月と 12 月に「コンプライアンスの日」を設定し研修会を実施することを公表.
2021/8/16	12 月追補, 小林化工は今回も収載なし.
2021/8/20	第 3 回コンプライアンス委員会を実施.
2021/9/17	第 4 回コンプライアンス委員会を実施.
2021/10/15	第 5 回コンプライアンス委員会を実施.
2021/10/29	小林化工, 企業理念・企業行動憲章をホームページに掲載.

日医工

2020/4 月～ 2021/1 月中旬	随時, 75 品目に上る自主回収.
2020/12/18	日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会, 小林化工, 日医工に緊急声明発出.
2021/3/3	富山県より, 医薬品製造業の業務の停止(32 日間), 医薬品製造販売業の業務の停止(24 日間).

2021/3/24	富山県と厚生労働省, 日医工に立ち入り調査. 業務改善状況を確認.
2021/3/30	日医工のGMP違反問題で, 富山県専門部会が初会合. 後発医薬品業界の再編や査察強化を求める声.
2021/4/6	日医工, 6日から富山第一工場での製造再開.
2021/4/22	日医工, 約160品目に供給遅延の可能性. 在庫消尽前に新たな出荷できず, 22日にも取引先に文書で説明.
2021/5/12	日医工, 球形吸着炭をクラスII自主回収. 長期安定性試験で吸着力が不適合.
2021/6/1	日医工, 新たに52製品を供給停止へ. 品質評価で判明, 26製品は再開見通し立たず.
2021/6/10	日医工, 新たに2成分3品目をクラスII自主回収. ニカルジピン徐放カプセルとオキサトミド錠.
2021/6/17	6月追補, 日医工の収載品目なし.
2021/6/21	日医工株主総会, 後発品不祥事で辞任要求も. 田村社長は続投表明, 「信頼回復が私の責務」.
2021/6/21	日医工, エディロール後発品を一部供給停止. 製造所変更に伴う技術移管遅れで, 再開は9月上旬見込み.
2021/6/30	日医工, 富山第二工場を富士化学に譲渡. 10月1日付, 事業体制見直しで.
2021/6/30	日医工, GE出荷再開の見込みは110品目が「22年4月以降」, 供給遅延製品のおよそ半数.
2021/7/5	日医工・アメリカ子会社, 新型コロナ薬カモスタットの開発中止, P2試験で主要項目未達.
2021/7/8	エディロール, 先発・後発全3製品が出荷調整に. 日医工の供給停止が発端, 沢井や中外に余波.
2021/7/13	日医工, 武田テバファーマ品含め9品目を販売中止に.
2021/7/14	富山県薬事審議会, GMP違反の再発防止策を了承. 日医工問題受け「生産体制に応じた品目数制限」など.
2021/7/16	日医工, 「品質の日」設定から1年, 改善状況をアピール. 品質管理本部人員50%増など.
2021/7/28	日医工, 7~8月の供給再開計画を公表. 7製品19規格は来月にずれ込み.
2021/7/31	「薬事業務責任役員」は田村社長ら2人. 日医工・法令順守組織体制.
2021/8/5	日医工, クラリスロマイシンDSをクラスII自主回収. 溶出性試験で不適合.
2021/8/10	日医工, 【4~6月期】営業損失41億2400万円, GMP違反の影響などで.
2021/8/10	日医工, 新たに3品目が出荷・供給遅延, 再開直後の製品も.
2021/8/16	12月追補, 日医工, 承認取得も収載時期は明かさず.
2021/8/17	日医工, 資本業務提携で筆頭株主にメディバルHD. 52億円を調達, 品質管理の設備投資に活用.
2021/8/24	日医工, サルブタモールなど3製品の供給再開遅延.
2021/9/2	メディバルHD, 日医工の筆頭株主に, 増資完了で.
2021/9/6	ニコランジル, 東和もクラスII自主回収. 沢井に続き, 共に日医工に製造委託.
2021/9/13	日医工, エキセメスタン錠25mg「テバ」を供給一時停止に.
2021/9/14	日医工, 追加検証で33品目が供給再開遅延へ. 7カ月遅れの製品も.
2021/9/15	日医工, 品質管理徹底へ新グループ/チーム設置. GMP違反踏まえ, 品質管理・信頼性保証の両本部に.
2021/9/21	日医工, アシクロビル錠400mgなど4製品の供給一時停止.
2021/9/27	デカドロン錠, 日医工と県薬で備蓄の動き. 石川県など, 新型コロナ第6波を見据え体制整備.
2021/9/30	日医工, 3成分4品目をクラスII回収. オルメサルタンOD錠20mg/40mgなど.
2021/9/30	日医工のアルファカルシドール, 3μgは全て販売中止へ. 「諸般の事情」で.
2021/10/1	日医工, 製剤製造企業名を公表.
2021/10/5	コーアイセイ, 後発品4品目をクラスII自主回収. 一部併売していた日医工も.
2021/10/15	日医工, イブリフラボン錠200mgの販売中止へ.
2021/10/19	日医工, 新たに2品目が供給一時停止. アラセプリル錠50mgとモサプリド散1%.
2021/10/22	日医工, 他社製造委託27品目で入荷の見通し立たず. 新規採用辞退・出荷調整・供給停止で対応.
2021/10/25	日医工サノフィ12月未解散へ, 当初目的達成で. AG承認は日医工が承継.
2021/11/5	日医工, 「内部通報制度認証」への登録を公表.

プロジェクト会議の開催記録

2021年11月現在まで4回開催し、以下の検討を行った。

第1回：2021年4月2日

検討対象資料：TMI 総合法律事務所から日医工に対し提出された調査報告書（2021年2月16日）
(https://www.nichiiko.co.jp/company/press/detail/5087/1301/4541_20210303_01.pdf)

第2回：2021年5月14日

検討対象資料：特別調査委員会から小林化工に対し提出された報告書（2021年4月16日）
(https://www.kobayashikako.co.jp/news/2021/210416_surveyreport.pdf)

第3回：2021年6月10日

公表された調査報告書では、なお、明らかになっていない事項を挙げ、日医工、小林化工に対する質問書を作成。

第4回：2021年9月6日

送付されてきた企業からの回答書の検討

検討対象資料：富山県 GMP 査察調査委員会から富山県に提出された「富山県の GMP 査察体制及び査察方法等に関する調査報告及び提言」（2021年5月28日）
(<https://www.pref.toyama.jp/documents/19750/toyamagmpsasataukekka.pdf>)

以上の検討結果をもとに、プロジェクトとしての提言作成の作業に入ることを確認した。

上記資料を通して明らかになった状況を、第三者による各報告書から抜粋し、以下に示した。表現はそのまま引用し、何が起こっていたのか見ていただくことを目的として、プロジェクトの中間報告とする。

日医工

TMI 総合法律事務所から日医工に対し提出された調査報告書（2021年2月16日）からの抜粋

第2. 調査結果の概略

1. OOS ロットの不適正な救済措置

富山第一工場において出荷試験等で規格外試験結果（OSS）となった製造ロット（OOS ロット）を不適正な救済措置によって出荷した事例をまとめて示す。

- ・ 類型 A：手順書上認められない再試験等

OOS の管理に関する手順書に反して、初回試験結果を棄却し初回試験と同一サンプルを用いた再試験等の適合結果を採用して出荷

- ・ 類型 B：再加工処理

OOS ロットに対し、製造指図記録書に記載のない再加工処理を施した上で出荷試験を行い、規格適合結果を得て出荷

- ・ 類型 C：社内規格不適合品の出荷

承認規格には適合しているが、製品標準書において日医工が独自に設定した社内規格に適合しなかった OOS ロットにつき、当該社内規格に不適合であった場合に出荷することを認める手順等が製品標準書に定められていないにもかかわらず、出荷試験合格品として出荷

- ・ 類型 D：良品選別後の出荷試験不実施

出荷試験のうち定量試験に不合格となったカプセル剤の OOS ロットにつき、ウエイトチェッカーを用いて良品選別を行ったのち、選別後の製造ロットにつき、定量試験／溶出試験を実施せず、選別前の定量試験の数値に重量補正による比例補正をかけた数値／選別前の溶出試験の数値を用いて規格適

合品として出荷

不適切な救済措置の経緯

2011年から2017年3月ごろ、不適切な救済措置は「逸脱会議」で検討され、実施されていた。特に廃棄による影響が大きいものについて、回避するため逸脱会議において主導的に行っていた。いずれの措置も、承認規格に適合させて出荷させるためにGMPの手順に反する不適切な処理を行ったものである。

2014年から2016年にかけて、ジェネリック医薬品の需要増に伴い、生産数量・生産品目数も急増し、これに対応できる人員、設備が整っておらず、製造部、品質管理部のいずれもひっ迫した製造スケジュール、試験スケジュールの中でその業務に追われ、これに伴いOOSの発生件数も増加していった。特に2014年から2016年にかけてOOSの逸脱の発生件数、逸脱会議の開催頻度も増加し、これに伴い、不適切な救済措置の実施の件数も増加。2017年3月ごろまでのOOSロットの不適正な救済措置は、主に類型A、類型Bの事例が多い。

2017年4月以降、医薬品製造管理者が異動し、不適切な救済措置を指示することはなくなった。しかし、逸脱会議においては従前の運用が定着しており、2017年4月以降もOOSロットを救済するための検討は行い、再試験等によりこれを出荷する事例は継続的に発生していた。

2. 安定性試験・安定性モニタリングの不実施等

安定性試験等の不実施

遅くとも2009年頃の時点で、生産品目及び包装形態が多く、試験数に対し要員及び物的設備が不足していたことより、必要な試験が全ては実施できない状態であったため、品質管理部においては、優先順位の高い試験をリスト化しそれらについてのみ試験を実施するという実務運用が定着していた。優先順位の設定において、加速試験や長期保存試験は、出荷に必要とされる試験よりも劣後するものとし、試験実施計画から除外され、又は、計画書に記載されるものの実施が後回しにされ、その結果として2020年2月時点で大量の安定性試験が実施されていないという状況となっていた。

品質管理部では、不適合結果をOOS管理手順に従った方法で品質管理責任者へ報告する手続きを適切に採っていなかった。品質管理部では、安定性試験における規格不適合結果の処理の手順は明確に手順書には定められていないと考えており、OOS管理手順書や逸脱管理手順書に従ったOOSの処理は実施されず、かつ、GQP取決書に従った製造販売業者（品質保証責任者）への報告も実施されていなかった。

小林化工

特別調査委員会から小林化工に対し提出された報告書（2021年4月16日）からの抜粋

III 原因・背景の分析及び再生のための提言

第1 原因・背景

1 なぜ混入事故は発生したのか

秤量時のダブルチェックが実施されていなかった。作業者が従うべき作業手順が管理されていないに等しい状態にあった。多数の製品において承認書と齟齬した製造が行われていた。日々の製造作業はGMP管理されていない現場フロー等に基づいて行われていた。製造実態を反映しているはずの現場フローについても、明確な記載ルールは存在していなかった。製造指図・記録書やログブック等の文書は、後でまとめて作成され、あるいはGMP適合性調査の際に慌てて後付けで作成されていた。製造過程において逸脱が発生したとしても、逸脱処理の手順に従った対応がなされることは、殆どなかった。

睡眠剤の取り違えは、承認書と齟齬した製造が放置され、また手順が管理されていない状態が放置されていたが故に発生した事故と評価するのが相当である。

2 なぜ混入は見逃されてしまったのか

本件事故との関係では、品質管理部が実施した製品試験で異常が検知されていながら、それが見過ごされている。定量試験では、初回試験においてバルク品で規格値を逸脱する結果が出ているが、初期調査及び再試験では、SOP（以下、抜粋時に補足：自主監査グループ標準業務手順書）と齟齬する方法による試験が行われ、規格を充足するとして合格との判断が下されている。溶出試験においても、従前の製品ロットとは明らかに異なる傾向が検出されているが、これも見逃されている。

品質管理部では、試験で規格外の結果が出たとしても、製造工程に間違いはないとの前提の元に、試験室エラーであるとの結論に誘導することが常態化していた。製品をスケジュールどおりに出荷しなければならないとのプレッシャーは、ロットアウトを招くことは品質管理部関係者にとっても避けなければならない事態として受け止められていた。

3 小林化工経営陣の判断の誤り及び製薬企業経営者としての自覚の欠如

2005年3月まで製造管理者を務め、同年4月からは総括製造販売責任者を務めていた本件発覚当時の代表取締役社長自身が、従前から承認書と製造実態との間に齟齬が存在することは認識していた。また、経営陣も、製造現場において承認書と齟齬した製造がなされ、手順が管理されていない状態にあることを認識しつつ、それを解消するために直ちに抜本的な措置を講じることなく、放置していた。

2002年の薬事法改正により記載整備の機会が製薬企業に与えられたが、小林化工では製造実態に即した記載整備を行わないばかりか、事後的な承認整理や一変申請といった社内決定も遅々として進まない中、開発段階から実生産にスケールアップをする過程で承認書と製造実態が齟齬する状態は継続して生じており、承認書と齟齬する製造は、収束に向かうどころか拡大をしていった側面すらある。

2000年代半ばから、生産量を急拡大させている。違法状態の是正を後回しにし、ひたすら生産の拡大に邁進し、その結果として更に違法状態を拡大させたものと評価せざるを得ず、代表取締役社長を始めとする当時の経営陣の判断は、製薬企業として無自覚・無責任と言わざるを得ない。

その後も、違法状態を是正する契機は訪れたが、齟齬を正直に報告してその是正を図るのではなく、厚生労働省に対して虚偽の報告を行い、秘密裏に齟齬の解消を行うことを決定している。

経営陣の多くは、「安定供給責任」を負っているが故に、承認書と齟齬した製造を直ちに止めることができなかったなどと述べる。

4 製薬企業としての誤ったガバナンス

薬機法は、GQP及びGMP遵守という側面に着目して、製薬企業に対して特殊なガバナンス体制を敷くことを求めている。2019年の薬機法改正により、「責任役員」という概念が創設されたが、これは薬機法上も役員の実責任を明らかにしたものと捉えるべきであり、薬機法改正の前から、製薬企業の役員は、薬機法遵守に自ら積極的に取り組む法的責任を負っていた。違法状態から脱却し、真つ当な製薬企業として再出発するためには、代表取締役社長のイニシアチブが不可欠であったが、製造現場の抱える問題は、総括製造販売責任者を始めとする薬機法上の役職者に「丸投げ」されているに等しい状態であったと言わざるを得ない。

5 GMP不在の生産拡大

— 2000年代半ば以降の小林化工は「GMP不在の生産拡大」

(1) GQP, GVP 及び GMP 組織の形骸化

GQP, GVP 及び GMP 組織が形骸化していたという事実である。全社の信頼性保証部は、人員が不足しており、またその所属人員の知識、経験という側面でも十分な体制とは言い難い状況にあった。事業所の品質保証部についても、長い間、その機能を全く果たしていないといって過言ではない状態が続いていた。

(2) 過度の出荷優先の姿勢

製造現場において、何よりも優先されていたのは、スケジュールどおりの出荷であった。品質管理部門に

おける試験の一部不実施は、試験のための時間が十分に取れないといった理由で発生している。各工程の作業スケジュールも、出荷スケジュールから逆算して、各工程においてスケジュールを立てるといった状況であった。

(3) バランスを欠いた人員配置

製造部門、品質管理部門、及び品質保証部門のいずれにおいても人員が不足しており、人員配置の適正なバランスを考慮することなく、製造系従業員を増員したため、品質管理及び品質保証の機能不全がより深刻となった。

(4) 医薬品を製造する者としての自覚の欠如

品質管理部においては、「試験を通す」ことを前提に試験が行われていた。

従業員に対して医薬品を製造する者として必要な教育は十分に実施されていない。

6 小林化工の企業風土について

上位者の指示を絶対視し、下からの問題提起が許されない風潮が、GMP違反を拡大・温存させる要因となった。

7 研究開発本部における不適切行為について

原因・背景は、GMP違反が発生・蔓延するに至った原因・背景と共通する部分が多い。薬事分析部の従業員が、最も早いタイミングで承認申請を行うことを優先させ、承認申請に関わるルールを安易に逸脱している。GCP省令で要求されている書面を作成せず、実地調査に合わせて虚偽の監査報告書を含む書面を準備していたといった行為や治験薬の製造場所の齟齬等の不適切行為も同様である。承認申請に際して、「美しい」試験データを揃えて承認申請を行うことに拘り、それにそぐわないデータを破棄した上で再試験を実施していた。必然的に、実製造に移行した際に、規格逸脱等の事象が発生することとなり、これが承認書から齟齬した製造が行われるきっかけとなったものと考えられる。

富山県

富山県 GMP 査察調査委員会から富山県に提出された「富山県の GMP 査察体制及び査察方法等に関する調査報告及び提言」(2021 年 5 月 28 日)からの抜粋

第3 調査結果および提言

1. 富山県の GMP 調査について

(1) 富山県の GMP 調査体制の概要

ア 富山県の GMP 調査人員

富山県の GMP 調査は、すべて富山県厚生部くすり政策課指導係（以下、「指導係」という。）で実施されている。指導係の体制は、2021 年 4 月 1 日時点において、係長 1 名及び係員 7 名（2020 年 3 月 31 日までは 6 名）であり、教育訓練中の 2 名を除き、すべて GMP 調査員である。このうち、係長は、基本的に GMP 調査を実施せず、調査報告書の確認の他、調査の年間計画の作成といった調査の総括などを行っている。なお、指導係の職員は、GMP 調査以外に、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器の製造業等の許可、医薬品等の承認、データベースの管理、GMP などに関する研修の企画・実施、法改正に対応するための検討・企画といった専門的な業務の他、県議会に係る調査、県の業務として実施するための予算を確保するための企画事務などの県の一般的な行政事務も行っている。

県職員は概ね 3~4 年で異動となり、同じ職務を 5 年以上継続することはまれである。指導係の職員も同様の人事異動の対象であり、ほぼ毎年一部の職員が入れ替わり、多い年には半数が入れ替わることもある。指導係に新規に配属された職員は、すぐに GMP 調査を行うことはできず、必要な知識や技術について研修

を受け、他の調査員の調査に同行するなどして経験を積み、GMP 調査員の認定を受けてはじめて、調査員として GMP 調査を行うことができるようになる。過去に指導係に在籍した職員が別の職務を経たのち再び指導係に配属されることもあるが、GMP 調査員として復帰するためには再教育を受けることが必要である。例年、人事異動が行われる 4 月は GMP 調査員が少ない状況となり、2021 年 4 月 1 日時点において、指導係で調査業務経験が 3 年以上あるのは、係長及び復帰のための再教育中の係員を含め、4 名である。

イ 富山県の GMP 調査の種類及び年間の調査数

GMP 調査は、薬機法において「書面による調査又は実地の調査」と定められている（同法第 14 条第 7 項）。実地調査は、製造販売承認又はその申請がされている医薬品を製造する製造業者の製造所に調査員が出向き、各種資料や製造設備の確認等を行う調査である。書面調査は、通常、調査員は製造業者の製造所には行かず、GMP 調査において確認が必要な資料を製造業者に提出させて行う調査である。実地調査は、調査員が 2～4 名のチームを組んで調査にあたる。

富山県下では、101 の製造所が製造業許可を有している。これらの製造所を対象とする年間の GMP 調査の件数は、過去 5 年の平均で 181.2 件、調査員 1 人当たりの年間の GMP 調査の件数は、36.5 件～69.0 件である。

ウ 富山県の GMP 調査員の教育訓練

富山県の GMP 調査員は、薬剤師の資格を有する県職員のうち、指導係に配属された職員が、「富山県 GMP 教育訓練手順書」に基づき所定の教育訓練を受けて認定される。また、その中から十分な知識・経験を有し、調査を主導的に実施することができる調査員として要件を満たす調査員を、リーダー調査員として認定している。各調査において、必ずリーダー調査員が参加し、調査を主導することとされている。2021 年 4 月 1 日時点において、指導係でリーダー調査員の認定を受けているのは、係長を含め 4 名である。

(2) 富山県の GMP 調査の方法

富山県の GMP 調査は、県くすり政策課で制定した「富山県 GMP 調査手順書」に従って行われている。当該手順書は、厚生労働省が策定した「GMP 調査要領」に基づき、かつ、「調査当局共通の手順書」を踏まえて作成されており、GMP 調査を適切に行うために必要なものとして「GMP 調査要領」に示された事項を網羅している。

開示を受けた調査の記録及びヒアリングからは、日医工に対する過去の調査において、偏った調査計画の立案や、調査計画に反する調査の実施、虚偽の調査結果の調査報告書への記載といった、恣意的又は不適切な調査が行われていたことを伺わせる事実は確認されなかった。また、調査の目的に合わない調査の実施や、明らかに調査すべきポイントの見落としといった、調査員の能力不足より調査の程度が不適當であったことを伺わせる事実は確認されなかった。

しかしながら、日医工が 2011 年頃から実施していた不正を、県が過去に実施してきた GMP 調査では発見することができなかったことは事実である。特に、今回の日医工の違反行為は、標準的な手順に従って実施される通常の GMP 調査によって発見することは困難であったものと考えられる。

2. 現状の GMP 調査に関する課題

(1) 申請に基づく調査の限界

申請に基づく通常の GMP 調査は、製造販売承認の要件を満たすかどうかを確認することを目的として行われ、承認の内容と試験方法や製造方法に齟齬があるかどうかや、不適切な逸脱処理を行っていないかどうかといった、事業者の製造管理又は品質管理における問題点を洗い出すことを目的としては行われていない。こうした調査の目的に応じ、通常の GMP 調査では、製造販売承認の要件を満たす上で、必要な資料、構造設備、体制が整っているかどうか、つまり、適切に医薬品を製造することができるシステムが整ってい

るかどうかを確認することに主眼が置かれている。以上のような、申請に基づく通常の GMP 調査の目的及び当該目的に応じた GMP 調査の方法を前提にすると、実地調査が行われたとしても、悉皆的な調査により事業者による隠蔽行為が明らかになることや、GMP 管理外の書類といった、事業者として当局に見せることを想定していない資料が発見されることは、想定しにくいものと考えられる。

(2) 調査方法等に関する課題

GMP 調査の調査項目は、厚生労働省が定める GMP 調査要領等に基づき、GMP 省令に定める基準に照らし、調査手順書において網羅的に設定されている。GMP 調査員は、限られた調査時間の中で、これらの全ての調査項目について確認することが求められるため、各項目についての調査の深度は浅くなりがちである。また、調査の過程において、違和感のある事項があっても、重要な指摘事項が存することが明らかでない限り、深掘りした調査を行うための時間及びリソースの余裕はない状況である。

特に、後発医薬品の承認に際して行われる GMP 調査は、年に 2 回の承認時期に合わせて、数多くの調査申請が行われる（過去 5 年の当該承認時期当たりの平均調査件数は 34.7 件であり、当該 GMP 調査の標準的事務処理期間は 60 日とされている）。GMP 調査が長引き、承認の予定時期までに完了することができなければ、当該医薬品の上市は少なくとも半年遅れることとなり、企業活動に重大な影響を与えることになりかねないため、調査員は、時間的なプレッシャーの中で GMP 調査を行っている状況にある。この点も深掘りした調査を行う余裕のなさに拍車をかけているといえる。

GMP 違反再発防止プロジェクトの今後の活動予定について

当プロジェクトでは、上記に示した各種報告書における疑問点等に基づき、複数企業と機関に対して質問状を送付し、その結果を受けて持続的なジェネリック医薬品の安定供給を実現するための提言をまとめることを目的としている。調査を進めていく中で企業の GMP 遵守状況を査察する県の組織体制の脆弱さも明らかとなった。

提言は企業に対する GMP 実施体制整備はもちろん、このような事態に陥るきっかけとなった要因を踏まえて、医薬品需給における制度整備、その他の要因にも言及する予定である。

参考文献

- ・ TMI 総合法律事務所，調査報告書（概略版）（2021 年 2 月 16 日）
https://www.nichiiko.co.jp/company/press/detail/5087/1301/4541_20210303_01.pdf
- ・ 特別調査委員会，調査結果報告書（概要版）（2021 年 4 月 16 日）
https://www.kobayashikako.co.jp/news/2021/210416_surveyreport.pdf
- ・ 富山県 GMP 査察調査委員会，富山県の GMP 査察体制及び査察方法等に関する調査報告及び提言（2021 年 5 月 28 日）
<https://www.pref.toyama.jp/documents/19750/toyamagmpsasataukekka.pdf>
- ・ 蛭田修，医薬品 GMP の変遷とそのチェック機能の有効性に関する考察，ジェネリック研究，2020；14：55-66.
- ・ 川俣知巳，ジェネリック医薬品における GMP のありかた～製造・品質管理の変遷と問題点，ジェネリック研究，2013；7：102-9.