

医薬品の不正製造事例の再発防止及び富山県の医薬品産業
に対する信頼回復の方策についてのとりまとめ

富山県薬事審議会医薬品製造・品質管理専門部会

| | | |
|------|----|-----|
| 部会長 | 中島 | 範行 |
| 委員 | 麻生 | 美佐子 |
| 委員 | 泉 | 良平 |
| 委員 | 中井 | 敏郎 |
| 委員 | 西尾 | 公秀 |
| 専門委員 | 清原 | 孝雄 |
| 専門委員 | 堀尾 | 貴将 |

目次

| | | |
|---|--------------------------------|----|
| 1 | 医薬品製造・品質管理専門部会設置の経緯 | 1 |
| 2 | 日医工の事例について | 1 |
| | （1）違反に関連する薬機法上の規定 | 2 |
| | （2）不正行為の概要 | 3 |
| | ア 出荷後の試験結果の逸脱についての不適切な処理 | 4 |
| | イ 製造方法の変更 | 5 |
| | ウ 品質試験に関するもの | 5 |
| 3 | 日医工の不正事案の影響 | 6 |
| 4 | 日医工の問題と原因 | 7 |
| 5 | ジェネリック医薬品を取り巻く背景 | 8 |
| 6 | 課題及び改善策の提言 | 10 |
| | （1）企業倫理の醸成 | 10 |
| | （2）実効的な法令遵守体制の整備 | 11 |
| | （3）効率化の取り組み | 12 |
| | （4）双方向的な情報の公開・発信・交流 | 12 |
| | （5）県のGMP調査等の改善 | 13 |
| | （6）制度等への要望 | 14 |
| 7 | 最後に | 14 |

1 医薬品製造・品質管理専門部会設置の経緯

2021年3月3日、富山県は日医工株式会社（以下「日医工」という。）に対し、「医薬品製造業」として32日間、「第一種及び第二種医薬品製造販売業」として24日間の業務停止を命じた。

この行政処分理由となったのは、日医工が製造した製品が出荷のための試験に不適合の場合に、適切な対応をしなかったり、承認された製造方法と異なる方法で製品を作り直したりしていた事例があったこと、及びそうした事例が起きないような、適切な製造管理・品質管理を行っていなかったことであった。

ジェネリック医薬品大手である日医工が医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、「薬機法」という。）の規定に違反する不正な行為を行い、行政処分を受けたという事実は、日医工製品を服用している患者や、調剤している薬剤師や、処方している医師などに広く日医工製品の品質に対する不安・不信を抱かせた。さらに、日医工の行政処分の三ヶ月ほど前に、小林化工株式会社が製造した抗真菌剤に、睡眠薬の成分が混入していたという事件が起こっていたことも相俟って、その不安は日医工製品のみならず、ジェネリック医薬品全体に向けても広がっていった。このような状況では、患者が安心して医療を受けたり、医療者が医療を行ったり、製造者が誇りを持って医薬品を製造したりすることが困難になってしまうことが懸念された。

このため、富山県は、患者、医療関係者の不安を払拭し、安心して医療が受けられ、安心して医療が行え、誇りを持って医薬品を製造できる環境を取り戻すため、こうした事例の再発防止と、医薬品産業の信頼回復に取り組むことを決意し、それらの方策についての検討を行うこととした。

検討は、薬事に関する重要事項を調査審議するために県に設置されている「富山県薬事審議会」において行うこととし、薬事審議会は、専門的な検討を行うため専門部会を設置して調査・議論を進めることとした。

この「とりまとめ」は、専門部会においてこれまで計3回にわたって議論されてきた内容に基づき、同様の事例の再発防止策と富山県の医薬品産業の信頼回復の方策についてとりまとめたものである。

2 日医工の事例について

再発防止策の議論の前提として、日医工の事例について、薬機法上の規定との関係も含めて整理する。

(1) 違反に関連する薬機法上の規定

薬機法では、会社が医薬品を市場流通させるにあたり、2つの業許可と、医薬品の品目ごとに製造販売の承認を求めている。

2つの業許可とは、流通させる医薬品の品質・有効性・安全性に責任を有する、各医薬品の製造販売承認を取得する主体となる「製造販売¹業」²と、医薬品を実際に製造する主体となる「製造業」³である。「製造販売業」の許可を有しているだけでは、医薬品を製造することはできず、自社で医薬品の承認を取得し製造から販売まで一貫して行う場合は「製造販売業」と「製造業」の両方の業許可が必要である。逆に、「製造販売業」の許可を有する会社が、自社では「製造業」の許可をもたず、外部の「製造業」者に委託して製造したものを製造販売することも可能である。

日医工の場合は、自社で製造販売業と製造業の両方の許可を有し、自社の医薬品を自社で製造する他、自社の医薬品の製造を他社に委託すること、逆に製造業者として他社の医薬品の製造を受託することもあった。

製造販売の承認とは、医薬品ごとに、その有効性、安全性及び品質について独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」という。）等の審査を受け、製造販売してもよいと厚生労働大臣⁴が承認する⁵もので、承認申請の際にはメーカーは製品の成分・分量の他、製造方法や品質規格などを記載した承認申請書と、記載された方法で製造すれば安定した品質の製品ができることを検証した資料などを提出し、厚生労働大臣が承認申請書を承認する形で承認書が作成される。各医薬品はこの承認書に記載された製造方法に従って製造しなければならず、品質に影響を与えるような製造方法の変更を行う場合は、承認事項の一部変更承認申請⁶を行い、同様に PMDA の審査を受け、厚生労働大臣の承認を得ることが必

¹ 製造と販売を行う業、という意味ではなく「製造販売」で一つの語（厚労省による造語）である。薬機法では『製造販売』とは、その製造（他に委託して製造をする場合を含み、他から委託を受けて製造をする場合を除く。以下『製造等』という。）をし、又は輸入をした医薬品（原薬たる医薬品を除く。）、医薬部外品、化粧品、医療機器若しくは再生医療等製品を、それぞれ販売し、貸与し、若しくは授与し、又は医療機器プログラム（医療機器のうちプログラムであるものをいう。以下同じ。）を電気通信回線を通じて提供することをいう」と定義されているが、製品に責任を持つ者、すなわち一般に言う「メーカー」のイメージがあてはまる。

² 薬機法第 12 条第 1 項

³ 薬機法第 13 条第 1 項

⁴ 品目によっては都道府県知事が承認するものもあるが、今回の日医工の事例では、すべて厚生労働大臣承認の医薬品であったため、記載を省略する。

⁵ 承認されていない医薬品を販売等することは薬機法第 55 条第 2 項に違反するため、日本国内で医薬品を販売等するには、必ず承認が必要である。

⁶ 薬機法第 14 条第 13 項

要となる⁷。

医薬品を製造する際の製造管理及び品質管理の方法については、基準が定められており、承認に際しては、この基準に適合した方法で製造されていることが、承認要件の一つになっている⁸。

医薬品の製造管理及び品質管理の方法に関する基準は厚生労働省令⁹によって定められ、「GMP 基準」と呼ばれている。GMP 基準では、製造や品質試験などあらゆる業務について「手順書」を定め、手順書に基づいて作業を行い、作業の記録を作成することを求めている。手順書からの逸脱が発生した場合のために、逸脱時の手順書も定めることが必要である。

製造販売業者は、自社で作る場合も他社に製造を委託する場合も、実際に医薬品を製造する製造業者が適切に製造しているかを監督するなど、医薬品の品質を管理することが必要である。品質管理の方法については、省令で GQP 基準¹⁰が定められ、この GQP 基準に適合していることが、製造販売業の許可要件の一つになっている¹¹。GQP 基準の中には、製造業者が GMP 基準に適合した方法で医薬品を製造しているかを定期的に確認すること¹²などが定められている。

また、製造販売業には「総括製造販売責任者」、製造業には「製造管理者」をおくことが求められ、これらの責任者は適切な品質管理・製造管理が行われるよう監督し、必要な措置を決定する責任を負っている。

(2) 不正行為の概要

具体的に日医工がどのような行為を行っていたのかについて、薬機法上の規定との関係も含め、以下に事例を挙げて記述する。

日医工で行われていた不正な事例は、「試験結果の規格不適合」、GMP の用語でいう「逸脱」を端緒とするものである。

医薬品は、原材料の入荷の際の受け入れ試験や、中間製品の規格試験など製造の過程で、また出荷してからも市場の製品の経時変化の確認をする試験など、様々な試験を行ってい

⁷ 包装材の原材料の変更など、軽微な変更については変更後 30 日以内に届け出ることによって変更できるが、今回の事例では承認事項一部変更承認申請が必要な変更について述べるため、記載を省略する。

⁸ 薬機法第 14 条第 2 項第 4 号

⁹ 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 179 号）、通称「GMP 省令」。GMP は Good Manufacturing Practice の略。

¹⁰ 医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 136 号）。通称「GQP 省令」。GQP は Good Quality Practice の略。

¹¹ 薬機法第 12 条の 2 第 1 号

¹² GQP 省令第 10 条第 1 号

る。特に製造の最終工程においては承認書に記載された品質規格について試験（以下、「出荷試験」という。）を行い、規格に適合していなければ出荷することができない。こうした試験において規格を外れる試験結果が出た際は「逸脱」として、逸脱に関する手順書に従って内容を記録し、品質に与える影響を評価し、必要な措置をとってそれらを記録しなければならない¹³。

例えば、ある試験の結果が規格に適合しなかった場合には、試験方法に問題がなかったかを調査し、例えば試薬が有効期間を過ぎていた、サンプルの採取方法が間違っていたなど試験方法に問題があった場合に初めて追加試験や再試験を行い、試験前に試薬の有効期間を確認する手順を追加するなどといった改善措置を行い、それらの内容について記録する。試験方法に問題がなかった場合は、品質不良の処理に関する手順書に従って原因を調査し、改善が必要な場合は改善の措置をとり、これらについて記録し、品質管理を行う部門に報告される。品質不良である場合は品質部門から製造管理者に報告され、製造管理者が製造販売業者への連絡など必要な措置を指示する。

しかしながら、日医工における事例は、規格に適合しなかった試験結果であった場合に、こうした逸脱に関する手順書に従った措置がとられていなかった。さらにいくつかの事例は、逸脱に関する手順書からの逸脱の他にも、その逸脱の是正措置として本来認められない不正な行為が行われていた。

以下に事例を挙げる。

ア 出荷後の試験結果の逸脱についての不適切な処理

GMP 省令では品質管理のために必要な業務について、品質管理基準書（手順書）を定め¹⁴、手順書に基づいて業務を計画的かつ適切に行わなければならない¹⁵と定めている。具体的な業務については通知で例示されており、製品が有効期間にわたって品質が規格内に留まり続けることが期待できることを継続的に監視する「安定性モニタリング」¹⁶などがあげられている¹⁷。

日医工ではこれに基づき、安定性モニタリングを実施することとして手順書に定めてい

¹³ GMP 省令第 15 条

¹⁴ GMP 省令第 8 条第 3 項

¹⁵ GMP 省令第 11 条第 6 号

¹⁶ 製造した製品が、有効期間内において安定していること、すなわち経時変化により有効成分の含量や溶けやすさなどの品質に関する規格を逸脱しないことを確認するため、製品の一部を様々な条件下で保管しておき、6 か月後、1 年後など定期的に取り出して品質試験を実施すること。

¹⁷ 薬食監麻発 0830 第 1 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて」別紙第 3 章第 3 11 (8) イ。

たが、数多くの品目について、計画通りには実施されていなかった。

安定性モニタリングにおいて試験時点で項目規格から逸脱している、あるいは有効期間内に逸脱することが予想されるなど、品質に関する情報があった場合は、製造販売業者と製造業者の間の取り決め¹⁸に基づき、製造販売業者へ連絡がなされるはずである。

日医工では、安定性モニタリングにおいて、製造から3年経過した製品の安定性試験の結果に問題があったにも関わらず、逸脱に関する手順書に従った処理が行われず、(製造業としての品質管理部門から)製造販売業者に連絡がなされていない事例があった。

イ 製造方法の変更

日医工の富山第一工場では、逸脱の発生したロットに対して、再打錠や再乾燥など、手順書等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した事例等、承認書にない製造方法で製造されており、製造方法の変更の際に必要な承認事項一部変更承認申請は行われていなかった事例が一部存在したが、これらの事例は薬機法の規定¹⁹に違反することになる。また、GMP省令には、指図書に従って製造し、製造方法の記録を作成するよう定められている²⁰が、指図書の製造方法とは異なる方法で製造し、その製造方法について記録の作成もしていなかった。製造手順を変更する際には、品質への影響を評価し、品質部門の承認を得ることが必要である²¹が、いずれも実施されていなかった。

ウ 品質試験に関するもの

品質試験に関する不正事例には、「必要な品質試験を一部行わなかった」もの、「一部の品質試験の方法が不適切だった」もの及び「一部の規格が社内規格²²に適合していなかった」ものがある。具体的には

(ア) あるロットの製品について、溶出試験には適合したものの、定量試験で適合しなかったため、ウェイトチェッカーを用いて良品だけを選別した後、溶出試験を改めて行わず、選別前の試験結果を用いて適合とし、出荷した。

(イ) あるロットの製品について、溶出性が社内規格に適合しなかったが、承認書の規格には適合していたため、出荷した。

といった事例があった。

¹⁸ GQP 省令第7条

¹⁹ 薬機法第14条13項

²⁰ GMP 省令第10条

²¹ GMP 省令第14条

²² 承認書に記載された規格とは別に、社内で定める規格。安定性試験の結果から経時的変化により有効成分の含量が低下することがわかっている場合に低下する割合を加味して有効成分の含量の下限値を承認書の規格の下限値より高くするなど、有効期間にわたって承認書の規格が満たせるよう、承認書より厳しい値で設定するもの。

これらの事例について、GMP 省令では、手順書に従い試験を行い、試験の記録を作成することと定められているが²³、日医工では手順書とは異なる方法で試験を行い、その試験方法について記録されていなかった。また前項の例と同様、手順を変更する際には、品質への影響を評価し、品質部門の承認を得ることが必要であるが、いずれも実施されていなかった。手順書から逸脱が起きた場合は、手順書に従って逸脱の内容を記録し、品質への影響評価を行って必要な措置をとり、その評価・措置について記録する必要があるが、事例（ア）（イ）については逸脱の内容、評価、措置についての記録はされておらず、事例（ウ）については逸脱に関する記録は行われていたものの、評価において社内規格の逸脱は「重大な逸脱」と判断されるべきであるにも関わらず、「軽微な逸脱」と判断されており、適切な評価及び措置がなされていなかった。

3 日医工の不正事案の影響

日医工の不正事案により、医療現場には大きな混乱が生じている。

日医工は 2020 年 4 月から、自主的に調査を実施し、不正が確認されたものから順次回収を行っていた。回収は 4 月 7 日、5 月 18 日、5 月 26 日、7 月 16 日、7 月 31 日、8 月 24 日、9 月 16 日、11 月 9 日、12 月 9 日、1 月 13 日と続き、計 75 品目に及んだ。行政処分以降も 4 月 8 日に 2 品目の回収²⁴があった。これら多数の回収に際し、医療関係者は在庫がないものについて別の会社の品目に切り替えをするといった手間のかかる対応に迫られたが、日医工からの説明は不十分で、納得できるものではなかった。

行政処分の報道により患者や医療関係者には日医工製品に対する不安が広がった一方、医療関係者は患者から説明を求められても、県や日医工から詳しい情報が入らず、説明に窮することとなった。

医療関係者は、これまでジェネリック医薬品の意義を理解し、ジェネリック医薬品メーカーも GMP 基準に従って品質を確保した製品を製造していると信じて使用を推進してきた立場であったため、その信頼が損なわれたと感じ、失望を覚えた。また、患者等からこれまでジェネリック医薬品を推進してきたことについて非難されることもあった。

日医工の業務停止に伴っては、薬局や病院で採用している医薬品の再検討を迫られ、変更には多大な労力を必要とした。病院によっては、日医工製品をすべて採用から外すといった対応をとる医療機関もあった。品目の変更ができない、また変更しても供給量の問題からすぐには納品されないなど、2020 年 4 月以降の安定供給に不安を覚える状況が、2021 年 5 月現在も継続している。また日医工製品に対して不信感を持つ患者の他社製品への変更の求め

²³ GMP 省令第 11 条

²⁴ 業務停止期間中にも品質確保のための業務等の継続は認められており、継続していた安定性試験で逸脱があったもの。

に応じ、不安を感じた患者に説明が必要となるなど、通常の調剤・服薬指導業務に大きく負荷がかかっている。

患者の中には、「日医工製品だから効かない」といった、負のプラセボ効果を生じるなど、治療にまで影響を及ぼしうる例もあった。

4 日医工の問題と原因

日医工において不適正な行為が行われていた原因について、日医工が第三者（弁護士事務所）に依頼して行った第三者調査の報告書では、次のような点が指摘されている。

- ・富山第一工場における生産体制が、予定される出荷量に追い付いていなかったこと
- ・富山第一工場における試験担当者の人員に対して試験品目数が多すぎたこと
- ・各手順書、とりわけ逸脱管理に関する手順書が分かりにくく、手順が富山第一工場の現場レベルで定着しなかったこと
- ・富山第一工場において誤った処理を行うことを妨げる仕組みが確立できていなかったこと
- ・富山第一工場の品質管理部門の発言力が弱かったこと
- ・富山第一工場の医薬品製造管理者が職責を果たせる職位になかったこと
- ・品質管理を担当する役員が安定供給を担当する役員と同一だったこと
- ・富山第一工場の関係者の多くにおいて、GMPに関する理解と規範意識が不十分だったこと
- ・一部の製剤につき、製造方法や承認規格が製造現場の実態に即していなかったこと

などがあげられていた。さらに、こうした原因を生み出した根幹には、

- (1) 「安定供給」の名の下に、欠品を回避することを品質管理業務よりも優先する風土
- (2) 経営陣にネガティブな情報を報告や進言することを躊躇する風潮
- (3) GMP 違反について当事者意識を持たず問題視しない風潮

があると指摘されていた。

前項に記載したとおり、行政処分の理由となった日医工で行われていた不正な事例は、「試験結果の規格不適合」を端緒としたものである。不正な行為を行った目的は、逸脱に関する手順書に従った適切な措置をとれば、製造した製品が規格外となって市場に出荷することができなくなることから、これを避けるためである。そのために逸脱に関する手順書を逸脱するという誤った第一歩を選択し、以降「GMP 基準に適合していない製品の出荷」という誤ったゴールに向かって、製造方法の不正な変更や試験方法の不正な変更など、様々な誤った道を進むこととなったものと言える。

このように間違った方法でもなんとか製品を出荷試験に適合させ「出荷すること」を優先していた原因の一つには、不適合だった製品を作り直す製造ラインの余裕がなかったこと

があると考えられる。日医工の生産量は、生産体制からみると多すぎるものであり、製造スケジュールが詰まっていた、そうしたやり直しの余裕がなかった。この多すぎる生産量は、行わなければならない試験数の増加とも関連しており、配置されていた人員では試験の実施が追い付かず、出荷試験など絶対に必要な試験を優先し、安定性モニタリングなど法律で明確に規定されていない試験の一部が実施されていなかった。

このように余裕のない作業環境において、逸脱に関する手順書がわかりにくいなど、現場で正しい手順が徹底される仕組みが整っていない状況であったこと、また試験記録の上書きが可能なシステムが使われているなど、誤った処理を行うことを妨げる仕組みが整っていないため、GMP 基準に適合しない作業が行われても認識されない状況になっていたことも、現場で不適正な行為が行われた原因の一部であると考えられる。

本来こうした GMP 違反を起こさないように業務を行う義務がある医薬品製造管理者は、会社組織としてはマネージャークラスであり、いずれも部長クラスである品質管理責任者や製造管理責任者を適切に管理監督できる職位ではなかったこと。また規格外となった製品の廃棄などの判断に関しては、工場長や生産部長の承認を得る必要があったが、これらの関係者においては GMP に関する理解が低く、製造した製品が廃棄となって大きな経済的損失が生じることを恐れていたこと。この際、品質管理を担当する役員が安定供給を担当する役員と同一であったこと。役員が製品の廃棄を回避するよう指示を出すなど、組織として GMP が重視されていなかったことも、GMP 違反が行われていた根本的な原因の一部と考えられる。実際、品質管理担当者など適正な再試験等を問題視する者も存在したが、各関係者の GMP に関する認識が低く、組織的にその問題意識が取り上げられることはなかった。

また、承認書に記載された製造方法で製造した製品が試験に不適合となる理由は、承認申請の際の製造方法や試験規格が実生産に即したものではなかったためではないかと考えられる。小規模で試験製造した場合の製造方法や試験規格は、大規模な生産スケールでの製造において適当ではない場合があるため、十分に試行・検討した上で製造方法や試験規格を決める、つまり十分な製剤開発を行う必要がある。十分な検討がなされた製造方法であれば、それに従って製造した製品が試験規格に逸脱することはまれであり、そもそも不正事例の端緒となることはなかったと考えられる。

5 ジェネリック医薬品を取り巻く背景

再発防止策を考えるにあたっては、前項においてあげた日医工に存在した問題について、他の製薬企業においても存し得る問題につながるか、その背景を検討することが重要である。

日医工の生産量が生産体制及び試験体制に比して大きかったこと、逆に言えば、生産や試験の体制を整えるのが追い付かないほど、生産量が増加した背景には、国のジェネリック医薬品使用促進施策があると考えられる。

ジェネリック医薬品は、先発医薬品の物質特許や用途特許の権利の存続期間が終了し、薬機法上の再審査期間も終了した後に承認され製造販売される、先発医薬品と同じ有効成分の医薬品であり、先発医薬品とくらべて開発費用が低い（基礎研究を行って有効成分の候補を探し、薬理試験や安全性試験を行って有効性を検証し、大規模な臨床試験を行って効果や安全性を検証するための開発費用がかからない）ため、安価で販売することができる。そのため、患者負担の軽減や医療保険財政の改善を目的として、ジェネリック医薬品が推進されている。具体的には、ジェネリック医薬品の使用割合を2020年までに80%にするという目標が閣議決定され、品質情報検討会によるジェネリック医薬品の品質の確認などの品質の信頼性確保や、医療関係者に対するセミナーや患者への情報提供などの普及啓発、診療報酬上でジェネリック医薬品の使用を評価するなど、ジェネリック医薬品推進の具体策が実施されてきた。その中で、過去ジェネリック医薬品が先発品の一部の規格しか揃っておらず、また売れないと判断されたものはすぐに供給が停止されることがあるなど、先発品からジェネリック医薬品に切り替えにくい状況にあったことから、ジェネリック医薬品メーカーには先発品の有する必要な規格の取り揃えや継続的な安定供給が強く求められた。

結果としてジェネリック医薬品の使用割合は急激に増加し、2005年の32.5%から2020年には78.3%までになり、ジェネリック医薬品の市場、すなわちジェネリック医薬品の生産量は急速に拡大した。

一方で、拡大したジェネリック医薬品市場には多数のジェネリック医薬品メーカーが参入し、その競争は激しいものとなった。薬価は市場販売価格を調査して改定されるため、価格面での競争は薬価の低下につながり、さらに同じ規格の医薬品に多数のジェネリック医薬品メーカーの製品がある場合は価格帯がまとめられ価格が低下する仕組みとされるなど、激しい競争は薬価のさらなる低下につながっている。単価が低い場合には、販売シェアを大きくしなければ採算がとれなくなってしまうため、シェアを確保することが重要となる。シェアの獲得、すなわち医療機関に購入してもらうためには、医療機関においてどの会社のジェネリック医薬品を使用するかの検討を経て採用してもらう必要があり、いったん採用／不採用が決まると、それを変更することは困難である。製造した医薬品が出荷できず、市場で欠品を起こすことになれば、他の会社にシェアを取られ、取り戻すことが困難になってしまうため、欠品に対して強い忌避意識をもつこととなる。

他にも、ジェネリック医薬品使用促進施策の中でジェネリック医薬品メーカーには安定供給が求められており、安定供給ができない場合には新規の薬価収載が受け付けられなくなるというペナルティが生じることも、欠品を強く忌避する背景の一つであると考えられる。

多数のジェネリック医薬品の審査を効率化する観点等から、ジェネリック医薬品の承認時期は年2回に限定されている。このため、特許期間等との関係から、先発医薬品に対する初めてのジェネリック医薬品の承認申請は、一時期に集中することになる。申請が締め切りに間に合わなければ、承認が6カ月も先になり、先に承認された他社の製品がシェアを占め、後からシェアを奪うことは難しくなってしまう。このことが、例えば締め切りに間に合わせることを優先するために製剤開発における製造法の検証や試験方法の確立をおろそかにするなど、不十分な製剤開発につながる可能性もある。

また、ジェネリック医薬品使用推進施策の一つとして、ジェネリック医薬品メーカーに規格の取り揃えが求められている。需要が低い規格（例えば、先発品に5mg錠、10mg錠、20mg錠の規格があるが、20mg錠は殆ど使われない、など）について単独で開発を行うと採算がとれなくなることから、一社が代表して開発を行い、複数の会社が開発費用の一部を負担すること等によって開発資料を得て、それを用いて自社製品として承認申請を行う「共同開発」が行われることがある。こうした共同開発でも、他社が行った開発の過程や製剤開発についてよく把握し、自社でも適切に製造できればよいが、詳細を把握せずに製造を行っている場合は、手順の意義を理解せず作業や判定を行うことになり、適切な製造ができないなどの問題が生じる可能性がある。

もちろん、どのような状況の中でも、適切に十分な製剤開発を行い、GMP基準に従って製造・品質管理を行った製品を供給することは製薬企業の義務であり、適切な製造ができる体制を整えることは最も基本的なことである。製薬企業にはこうした背景を踏まえた上で、十分に時間をかけて製剤開発を行い、自社の製造・品質検査のキャパシティを超えない、適切な生産スケジュールを組むことが求められる。

6 課題及び改善策の提言

前項までの日医工の問題点及び背景を踏まえ、再発防止及び信頼回復のための課題について整理し、改善策について提言を行う。

(1) 企業倫理の醸成

日医工の事例では、法令遵守の意識が経営層から現場まで一貫せず、事業の拡大や生産性を追って、生産、試験の体制の充実やGMPが実効的に機能するようなシステムの整備を行わないまま過大な生産を行っていたことが根本的な問題であると考えられる。

同様の事例が発生しないようにするためには、製薬企業において、GQP、GMPを遵守する意識を確認し、さらに高めること、特に社内体制、品質、生産の決定を行う経営層が品質確保の重要性を認識し、企業全体で品質確保、GMP基準を重視する職業倫理、企業倫理を醸成することが重要である。特に、本来GQP省令に基づき製造業者を管理・監督する立場

にある製造販売業者が、その責務を適切に果たしていくことが必要である。

製薬企業には「医薬品の安定供給」が求められているが、けっしてその意味を履き違えてはならない。安定供給を図るべきなのは、品質が担保された医薬品であって、ルールを守らずに作られた製品ではない。医薬品は患者の命・暮らしを左右するものであり、微量で人体に大きな影響をもたらすものであることから、その品質については厳格に担保されることが必要である。患者の命・暮らしを守るため、医薬品の品質を担保することは、製薬企業の存在意義に関わる根源的な規範である。

社員一人ひとりが高い職業倫理と責任をもって業務にあたれるよう、経営層自らが GQP や GMP 等の重要性を理解し、先頭にたつてこうした規範を会社の風土として根付かせるよう、自らのまた社員の教育を継続的に実施していくことが重要だと考える。その方策としては、研修会や勉強会などを継続的に実施し、企業精神を再確認すること、など、継続的な取り組みを早急に始めることが必要である。

(2) 実効的な法令遵守体制の整備

日医工の事例では、生産量に対する人員の不足や実効的なシステム整備の不足から、GMP が実効的に機能していなかったことが、直接的な法令違反につながっている。

こうした事例の再発を防ぐため、製薬企業は GMP や GQP など法令で求められている品質確保のための体制が、書類上だけの形式的なものではなく、教育訓練や監視監督も含め、しっかりと実効的に機能する体制となっているか確認し、整備していく必要がある。

過去の薬機法違反事例を受け改正法が令和3年8月1日から施行される。この改正部分には法令遵守を確保するために、代表者及び薬事に関する法令に関する業務を分掌する経営陣が「責任役員」と位置づけられ、責任役員のリーダーシップのもと、法令遵守のための指針に従業者に対して示すこと、業務の適正を確保するために必要な体制を整備すること、薬機法上の責任者が管理を適正に行えるよう権限を与えること、などを義務付ける内容が含まれており、まさに今回の事例の再発防止に必要と考えられる体制整備を義務化したものとなっている。製薬企業においては、8月1日の施行日を待たず、前倒しでこうした法令遵守体制を整備していくことが必要である。

こうした体制の整備は、書類上などで整えるのではなく、真に実効的なものである必要がある。過去、化学及血清療法研究所（化血研）での不正事例があった際に承認書と実際の製造方法に齟齬がないかについて一斉点検が実施されたはずだが、その方法がどうであったか、ただ書類上で承認書と手順書を見比べるだけのものではあったか、実際の製造現場で確認するなど実効的なものではあったか、今一度確認する必要があるのではないかと。また、共同開発において製剤開発に実施には携わらない場合も、その内容を自ら開発したものと同様に、実効的に把握し、製造することを確保していく必要がある。

法令遵守体制を実効的なものとして整備していくために、各社が関係法令において求められている趣旨を十分に理解し、それを実践できる製造・品質管理体制を構築することが必

須であり、改めて各社においてその体制が十分機能していることを再確認する必要がある。その上で、製造・品質管理が確実に行われているか、日常的に監査できる体制を取り入れることや、社内の内部通報制度を整備することなど、再発防止に向けた体制を早急に構築することを求める。

また、業界全体として、各社の体制や品質管理の方法を互いに報告、監査しあうようなシステムを構築するなど、相互に富山県薬業界全体の製造・品質管理体制のレベル向上に取り組んでいくべきである。

また、剤型等も考慮した生産数に対して、適正な製造や品質管理に必要な人員体制について、目安等が示されれば、行政の監視や企業の体制整備などにおいて有用であると考えられる。

(3) 効率化の取り組み

生産規模に応じた適切な体制が作れるよう、経営面でも再編や経営の合理化を進めること、また製造にかかる時間や人手を減らすことができる連続生産技術を取り入れるなど、技術革新の取り組みも必要だと考えられる。

(4) 双方向的な情報の公開・発信・交流

今回の事例は、患者や医療関係者に多大な影響を及ぼした。医療関係者にとっては、これまで積み上げてきたジェネリック医薬品への信頼が裏切られた、という、無念と怒りを覚える状況になっている。

しかしながら、これまで富山県の製薬企業は、共同で GMP などに関する研修会や勉強会を継続的に実施し、さらには企業が社の垣根を越えて、製造技術や品質管理の方法についての課題を自ら探索して研究を行ってその成果を共有するといった他の地域に例を見ない先進的な取り組みを 20 年以上継続するなど、自主的に製造技術や GMP コンプライアンスを高める努力を続けてきている。報道等により、一企業の事例があたかも富山県の製薬企業を代表するものであり、富山県の製薬企業全体が信頼できないような誤った印象が蔓延していることは、患者の医薬品への信頼を低下させ、ひいては服薬アドヒアランスにも影響しかねない、非常に残念なことである。

さらに、患者に広がったジェネリック医薬品への不信と不安に対して、医療関係者は十分に説明できるような情報を製薬企業等から得ていなかった。

こうした問題は、富山県の製薬企業の取り組みに関する情報や、製薬企業からの正確で詳細な情報の伝達が不足しているということを示している。

現在広がっているジェネリック医薬品に対する不信や不安や富山県の医薬品産業に対する誤ったイメージを取り除くためには、富山県の製薬企業の実際の状況や取り組み、また、

(1)(2)に挙げた対策への取り組み状況について、積極的に情報を発信していくことが必要だと考えられる。

方策としては、富山県の製薬企業の実際や取り組みについて、メディアなどを通じ情報発信に取り組むこと、(1)であげた経営層も含めた企業倫理醸成の取り組みについて公表することや、(2)であげた各社の品質管理体制の相互確認状況について、情報を公開するなどといった取り組みが考えられる。

また、医療機関においては、国のジェネリック医薬品使用推進施策に伴い、ジェネリック医薬品の採用を増やしてきたが、そのスピードが性急だったこともあり、その製造方法や品質管理などまで徹底的に理解や分析をすることは困難であった。回収や行政処分之际して説明が不十分であり、事態の把握や患者への説明が困難だったことの反省に立って、医療機関側からも製薬企業等に製造方法や品質管理などに関する情報を積極的に求めていくことが、製薬企業の意識を高め、患者に対して明確に信頼性を説明することができるなど、医薬品の品質への信頼を高めることにつながっていくのではないかと。さらに、医療機関の薬剤師等が、単なる見学ではなく、GMPの知見をもって製造現場の査察を行うといった取り組みや、薬学生が実際の製造現場を理解できるような、長期のインターンシップを積極的に行うことも有意義だと考えられる。

ジェネリック医薬品は、患者の負担軽減や国の医療保険財政の改善といった、経済的な側面から推奨されてきたが、「SDGs(持続可能な開発目標)」の推進にも資するものである。こうした観点からもジェネリック医薬品の推進が図られるよう、適切な情報発信を考慮すべきである。

(5) 県のGMP調査等の改善

日医工の違反事例は古いものでは10年前に起きたものもあり、これまでの県の調査では発見ができていなかったことについて、問題や、課題があるのではないかと懸念がある。このことについては別途調査委員会を設けて調査が行われた。

委員会の調査では、県のGMP調査に不正や能力不足といった問題はなかったが、今後、同様の不正事例を発見することができるようにするための、改善点が見受けられた。

無通告査察の強化や、実効的な調査方法の導入、調査技術の向上のための研修等の増加が、不正事例を発見するための直接的な改善策であると考えられる。加えて、そうした業務の増加に対応するため、調査の効率化や人員の増強といった改善策を実行することが重要である。

また、県庁くすり政策課内に製薬企業の従業員からの内部告発を受ける窓口を明確化し、通報者を保護する公益通報者保護制度についての周知を徹底するといった改善を早急に求める。

さらに、製造販売業者によるGMP査察を徹底するための制度や運用の改善、製造販売業者の査察結果を行政のGMP調査に生かす仕組みの導入を検討すること、ジェネリック医

薬品の承認制度の見直しといった、国の検討が行われることも望まれる。

(6) 制度等への要望

今回の事例の背景には、医薬品の制度設計に関するものもあった。

薬価の極端な低下により、共同開発を行わなければ採算が取れない、リスクに備え、安定供給に資する生産体制を構築するために必要な利益を確保することが難しいといったケースが生じる可能性があるのではないかと。過去に抗菌薬が海外製の原薬が確保できず供給に支障が出た事例なども踏まえ、国では「医療用医薬品の安定確保策に関する検討会議」など医薬品の安定確保に関する議論が進んでいるが、これに沿った形で、また、品質確保の観点からさらに踏み込んだ薬価制度などの見直し、生産体制に応じた品目数の制限や先発医薬品に対するジェネリック医薬品の銘柄数の制限などを考慮することを期待する。

また、製剤設計の検討が不十分なまま申請、承認されることを防ぐため、審査時には少なくとも1バッチ分は実生産規模でのデータを提出することを義務づけるといった、製剤開発が十分になされるような制度を検討することが望まれる。

最後に、患者や医療関係者の不安・不信の拡大には、報道のあり方も大きく寄与している。患者の不安につながるような一面的な内容だけでなく、法規制の詳細や、品質に関する正確な情報、適正な医薬品製造の取り組みなど、患者の不安を取り除くような情報についても併せて報道するなどの配慮等を期待したい。

7 最後に

今回の案件の再発防止及び信頼回復に関しては、単純な解決は難しく、さまざまな方策を重ねて実施していくことが必要である。

今後の課題解決には、製薬企業が主体となって取り組むのはもちろんのこと、行政、業界団体、医療機関、報道機関など多くのステークホルダーがそれぞれの立場で連携し、取り組みを重ねること、「くすりの富山」として関係者が一丸となって取り組んでいくことが重要である。このために、県には責任をもって、各ステークホルダーが連携し、上記提言を踏まえた「富山モデル」の構築を目指して各取り組みを進めるための仕組みを早急に作ることを求める。これらの取り組みについて、具体的なスケジュールを示し、実行していくことが、医薬品の信頼回復に資するものとなると思う。