

GMP で医薬品の品質は保証できるか？（GMP と品質保証の関係）

「GMP で医薬品の品質は保証できるか？」の問いに、筆者の回答は「GMP だけでは保証できない」です。昨今、製品回収が多発しています。かつ、GMP の不正まで起きています。承認書との齟齬は新しいルールに対する対応が不十分というか、ルールを守ることがとても難しいというか、これは別の問題が大きいように思います。

GMP は米国から始まっています。GMP の基本概念は“性悪説”です。「人は悪いことをするので、悪いことができない仕組みを構築する」。日本の本来の品質保証は“性善説”です。スーパーに「**が作りました」と名前を書いた野菜などが並んでいました。

厚労省は GMP を守らせることを必死で行っています。さらに製造に関する承認書記載遵守を徹底させようとしています。

九州の製造所で 40 年間承認書と違う方法で製造していたことがわかり、監麻課は「必要により無通告査察を行う」としました。やった方が悪いに決まっていますが、筆者の感想は「よく 40 年間も気付かなかったな。どんな監査を当局はやっていたのだろう？」との疑問でした。当時 GMP の監査は主に都道府県が行っていましたが、生物学的製剤は厚労省が行っていました。

気づかなかったのは、下記のためです。

- ①監査の日を製造所と事前に決めていた
- ②事前に GMP 監査の品目を製造所と決めていた
- ③その製品の製造指図記録と試験指図記録は製造所が用意したものを確認した

製造所は事前に 5S を徹底的に行い、2～3 日前に工場長と QA 長が、5S の状況を見て回り、問題あれば改善させていました。

該当の記録を事前に確認し、不備があれば訂正を行っていました。

監査の基本は無通告でなくても、品目リストをもらい、サイコロを振るか、乱数表で品目を定め（見たい品目があればそれを当日伝える）、その品目のロットリストをもらい、同じようにしてロットを選択します（逸脱や OOS が見たければそのロットを当日伝える）。

つまり、当局がやるべきことをしていなかったことが、発見を遅らせたとも言えます。

しかし、それでも GMP 不正がなくならないため、無通告査察の考えが変わってきました。

- ①必要により
- ②リスクの高いもの
- ③性悪説で行う
- ④徹底して行う
- ⑤無通告査察のノルマを都道府県にも課しているような印象を受けている

それでも不正はなくなり、問題が起きています。

イソップの寓話『北風と太陽』をご存知だと思います。筆者も小さいとき絵本を見ました。

そのときの記憶は、「北風は強い風を吹いて無理やり旅人のコートを脱がそうとしたけど失敗した。太陽は暑くして旅人のコートを脱がした」でした。改めてネットで見たところ、筆者の認識は不正確でした。太陽は暑くして旅人のコートを脱がしたのではなく、旅人が自らコートを脱ぎたいと思わせて、旅人は自分の意志でコートを脱いだのでした。

FDA はこれまで、厳しい GMP、厳しいガイドライン、厳しい査察で GMP を守らせようとしてきましたが、それは限界があると悟り、「Quality Culture」を言い出しました。つまり、「良い医薬品を造りたい」との思いと「医薬品を正しく造る知識と技術」がないといくら厳しくしても不正はなくならないと気付いたのです。日本の今の取り組みはいかがでしょうか？ 筆者には北風政策を一生懸命やっているように思えてなりません。北風政策の典型が承認書に多くの製造情報を記載して、それに齟齬があると製品回収になっていることだと思います。『医薬経済』2023 年 11 月 15 日号の「日本の薬機規制その批判的考察」に下記の記載があります。

「日本独自の製造方法に関する軽微変更/一部変更制度は品質に貢献しない、業界、当局に意味のない仕事を増やした。かつ、審査管理課と監麻課が『承認書齟齬防止』を優先するためにちょっとした齟齬で製品回収させた」

北風政策では品質は良くならないと思いますが、皆さんはどうお考えでしょうか。

品質を良くするには“太陽政策”をベースに GMP を行うことだと思います。GMP は悪いことができない仕組みづくりです。GMP は「性弱説」の人を守る意味で構築することなのです。GMP を行うことが目的に、GMP を守らせることが目的になっているように思えてなりません。GMP は悪いことができない仕組みづくりで、品質を保証する仕組みではないことを官民が理解することだと筆者は思っています。GMP をいくら厳しくしても、承認書に多くの製造情報を記載し手徹底させても、GMP 監査をいくらやっても不正はなくならないし、良い医薬品の製造にはつながらないのです。

筆者が入社したころに GMP が導入され、それが医薬品製造所の更新時に GMP に準拠していることが求められるようになり、やっていないと医薬品の製造ができなくなりました。

また、製造販売承認書に製造場所、保管場所、外部試験機関、詳細な製造方法（製剤だけでなく原薬も）記載が求められるようになりました。そして、新薬承認や一部変更申請時に GMP 適合性調査を受け、適合しないと新薬の承認や一部変更の承認が得られなくなりました。

GMP は新薬承認取得に関係なかったのが必須になってきました。実際、GMP 適合性調査で新薬の承認が遅れたケースを何社か聞いています。ぜひ、実態を公表していただきたいです。

これは製造や品質保証に関わっている人々にとって大きな責任が生じていますが、これまで新薬承認に関与できなかったのが関与できるようになっているので、自分たちのやりがいが高まったとも解釈できます。

このように GMP を遵守しないと、というか、PMDA や都道府県の GMP に対する期待値に合わないといろいろな不都合が生じます。

ではどこまでやるか？ これは難しいです。ただ筆者の考えはシンプルです。当局が出している指摘事項（講習会、改善命令、オレンジレターなど）を実施していれば良いのです。100 点満点でなくても、80 点以上であれば問題は起きないと思います。

しかし、GMP をいくらしっかり行っても、製品回収や絶対避けなければいけない健康被害が起こります。健康被害の起きた福井県の会社は当局の GMP は適合していたのです。それを防ぐにはイソップ寓話『北風と太陽』の太陽政策が必要ではないでしょうか？ 筆者は下記の 2 つができているかだと思います。

①不正をしない

②製造ラインを含めた総合力の品質向上

それを達成するためには下記が必須だと思います。

1) 経営陣が全従業員の心理的安全性を確保する

2) 種蒔きの人材育成とマインドの醸成

では具体的に述べたいと思います。

1) 経営陣が全従業員の心理的安全性を確保する

心理的安全性を確保するためには 3 つの視点からの対策が必要です。

①小林化工で健康被害が発生し、小林化工の対応にオリックスから依頼を受け、社長に就任された弁護士の中宏明氏がほぼ全社員と面談されたそうです。そこで、ある社員からの言葉がとても印象的だったと述べられています。

「これから正しく製造して良いのですね」

この「心理的安全性」も中宏明氏から教えていただきました。

多くの会社はコンプライアンス遵守としてコンプライアンス方針を掲げています。ところが過度なプレッシャー（利益や生産など）を強いることで、社員が不正なことに手を染めてしまうことがあります。つまり不正なことをしないと目標を達成できないのです。二律背反を経営陣は求めているのです。そして「達成できませんでした」と言える心理的安全性がなかったのです。

PIC/S DI ガイダンスに下記があります。

「従業員にプレッシャーを与える限界値を考慮しつつ、現実的な期待値を設定すること。」

つまり、経営陣が現実を無視した期待値を設定している場合が不正が起きた会社には多いように思います。その典型が東芝だったように思います。

「会社はいつ道を踏み外すのか 経済事件 10 の深層」田中周紀著

心理的安全性を確保するために人事部にお願いしたいことがあります。

・意図しないミスの場合

意図しないミスで会社に損害を与えると、ボーナスの査定でマイナス評価されます。それをしないで欲しいのです。マイナス評価すると、その人がまたミスをした場合、見つからないだろうと思うと黙ってしまうからです。また意図しないミスでも損害を与えたらボーナスがマイナス評価されることを周りの人も学ぶからです。

そうするとミスしても報告しなくなり、品質保証は崩壊することになります。報告されて初めて品質保証できるのです。

この話をある会社で紹介したところ、人事の人から「それでも何度でもミスする人がいますが、それでもマイナス評価しないのですか？」と質問されました。それに対して、「その人とよく話し合いを持たれましたか？一緒にミスを防ぐにはどうしたらよいか話し合い、本人からどうしたいかを導きましたか？もしそれを何度か行っても、ミスがなくならないのなら、その仕事がその人に向いていない可能性があります」と答えました。

・確信犯のミスの場合

この場合は、厳罰に処していただきたいです。ルール（SOP）違反を行うことがどれだけ重いかを知ってもらうためにも、確信犯のルール違反には厳しくあたる必要があります。ただし格言「仏の顔も三度まで」があるように二～三度くらいはよく話し合って、ルールを守るチャンスを与えていただきたいです。

②上司からの不正な指示に従わないことです。

『会社は頭から腐る 企業再生の修羅場からの提言』 富山和彦著

この本に下記の説明の中に「性弱説」の言葉がありました。

「産業再生機構での再生の修羅場で見えた人間模様。これらを通じて見えてくるのは、ほとんどの人間は土壇場では、各人自身の動機づけの構造と性格に正直にしか行動できないという現実であった。

そこに善も悪もなく、言い換えればインセンティブの奴隷となる『弱さ』にこそ人間性の本質のひとつがある。性悪説でもなく、性善説でもない、『性弱説』に立って人間を見つめたときにはじめて多くの現象が理解可能となってくる」。

人は弱いから上司の不正な指示に従ってしまうのです。そして上司は問題が起きると「そんな指示はしていない。部下が勝手に行った」と言うのです。

手を染めた部下が不正なことに手を染めたことになるのです。不正なことに手を染めないためには、「不正は決して行わないという強い決意」と「この会社で不当な扱いを受けたら転職できるだけの力をつける」ことが必要のように思います。

③最後は、自分が不正なことをしている意識がなく、上からの指示に従っているケースです。

このケースをメタファーで表現するなら、「連帯保証人を安易に引き受ける」ようなものです。無知が自分を苦しくさせています。無知なために自分が不正なことをしている意識がないのです。よくあるケースが先輩の言うことを忠実に守っている後輩です。先輩が不正な

こと（例えば SOP 違反も）をしていますが、SOP より先輩を優先しているのです。そのためにも自分の能力を高めるための学びを行うしかないのではないのでしょうか。

2) 種蒔きの人材育成とマインドの醸成

会社が将来のための人材育成を行っているかどうかです。筆者がこの件で頭に浮かぶことは、派遣労働者の人件費が安いということで、正社員を派遣に切り替えている点です。そして雇止めで3～5年で派遣を切って、新しい派遣を使っています。これでは技術の蓄積は難しいです。最近逝去された野中郁次郎先生の知の創造など無理です。しかし、正社員を派遣に切り替えた当時の経営陣は人件費節約で利益を上げています。筆者はこれを「種もみを食べている経営陣」とのメタファーを使って表しています。種もみ食べたらお腹（利益）は膨らみます。しかし、将来の収穫がありません。人材育成をしないと数年後、あるいは10年後にボディブローのように効いてきて、気付いたときには立ち上がる力さえ失くしてしまいます。

筆者がいつも引用する『世界史の極意』（佐藤優著より）

「労働力の賃金

(1) 労働者が次の一か月働けるだけの体力を維持するに足るお金

(2) 労働者階級を再生産するお金。つまり家族を持ち、子どもを育てて労働者として働けるようにするためのお金が賃金に入っていないといけません。

(3) 資本主義社会の科学技術はどんどん進歩していきますから、それにあわせて自分を教育していかなければいけない。そのためのお金。

この考え方はマルクスの最大の貢献でした。

これを業務に当てはめると下記になります。

(1) 業務に必要なリソースの提供（GMP 省令改正の1つ）

(2) 新人に教えて業務ができるようにするための教育訓練
のリソース

(3) 業務に必要な知識や新しい情報に関する知識を高めて
いき、今の仕事を改善していくためのリソースの提供

優秀なマネジメントは(2)、(3)に注力しています。(3)に注力している上司、会社は、未来の姿に投資を行っています。自分の今の成果の評価より、会社の未来に種を蒔いているのです。経営のトップや人事労務は、1)だけだと思って業務に要する工数だけに限定していないのでしょうか？ 2)を見ている会社はあると思います。しかし、(3)を見ている会社はどの程度あるのでしょうか？

(2)が多くなり、逸脱&OOS/OOTを多く出していないのでしょうか？ (3)ができなくなっている製造所が増えていないのでしょうか？ そのため、品質にほとんど貢献しない業務をSOPに定まっているからと延々に行っています。見直して省略を行っていません。

何が品質に貢献し、何はしなくてもよいか、それを現場で考えるのですが、それができなくなり、SOP に書いてあることを行うオペレーターになっていないのでしょうか？ 多くの製造所の問題を見ていると、今一度、現場力を取り戻す必要性が高まっていると痛切に感じています。

かつて起こった雪印乳業の食中毒事件では、「微生物が毒素を出す場合がある」との基礎知識があれば食中毒を防げました。SOP 通りに行うことはとても大切です。しかしそれだけでは不十分です。SOP に書いてあることを作業者が理解しているか。QC の試験検査では試験検査の原理を理解しているか、その基礎知識を修得しているかが問われています。雪印乳業のケースでは品質の責任者も理解していなかったようです。当時雪印乳業の大樹工場（問題を起こした製造所）は雪印乳業の中でも最新鋭の設備と言われていましたが、悲しいことに人材育成ができていなかったようです。工場長が新聞社のインタビューに答えていました。「微生物が毒素を出すとは知らなかった」。食品を扱う製造所の工場長として微生物のことを学ぶのは基本だと思いますが、それができていなかったのも、人材育成にも不十分だったのではないかと想像しています。

ただ、決して忘れてはいけないことは、「会社が人勢育成をしていなくても、自ら学ぶ」ことです。医薬品を製造している、保証している、設計している、製造管理に関わっている一人ひとりがその持ち場で必要とされている知識の修得とレベル Up を自ら行うことが必要です。

最初の投げかけ、「GMP で医薬品の品質は保証できるか？」に戻ると、GMP だけでなく、経営陣が心理的安全性を確保する経営と人を育てること、そして自ら学ぶことを継続している社員がいて初めて、医薬品の品質は保証できると筆者は考えています。

以上