

高田製薬の医薬品に対する 製造管理・品質管理への取り組み



複数のジェネリック医薬品メーカーにおいて、異種原薬混入、法令違反など医薬品の品質や安全性に関わる重大な問題の発生が続いたことから、医療従事者から製品に対する不安の声が上がっている。高田製薬では、このような問題の発生を他人事と考えず、改めて自社の体制に問題がないか点検するとともに、品質重視の姿勢を打ち出している。そこで、高田製薬の社長、工場長、品質保証部長に集ってもらい、経営、製造、品質保証の面から、それぞれどのような考え方で品質や安全性を担保しているのか、その取り組みについて聞いた。



小原 弘氏
高田製薬株式会社
信頼性保証本部 品質保証部 部長

高田 浩樹氏
高田製薬株式会社
代表取締役社長

山口 悦男氏
高田製薬株式会社
生産本部 幸手工場 工場長

業界全体として信頼回復に努めたい

——さまざまな問題の発生を受けて、薬剤師をはじめとする医療従事者や患者の間に、ジェネリック医薬品の品質や安全性に対する不安の声があります。どのように受け止めていますか。

高田 ジェネリック医薬品のみならず、医薬品業界全体の信頼を揺るがす問題と認識しております。特に今回、異種原薬混入により健康被害が起きてしまったことは、医薬品メーカーとしては決してあってはならないことであり、誠に遺憾に思っております。2016年の薬機法違反の事件を受けて、当社では承認書との齟齬について一斉点検を実施し、その後も定期的に点検を行ってまいりました。このような継続的な取り組みにより承認書との齟齬にあたる問題は発生しておりませんが、今回のようなコンプライアンス上の問題は、決して他人事ではなく、1つ間違えばこの企業でも起こり得ることと受け止めております。よって、今後も製造管理、品質管理への取り組みを継続的にを行い、適宜皆様に情報発信することにより、信頼の回復に努めていきたいと思っております。

——高田製薬として、具体的にどのようなことに取り組んだのですか。

高田製薬ホームページでの情報開示について

医療関係者向け情報として公開中

- 原薬製造国に関する情報
- 自社製造品に関する情報
- 安定供給体制等に関する情報
- 分包装ライン動画
人為的な誤りを最小限に防止した幸手工場SP包装ラインを実際にご覧いただけます。
- 製造販売承認書の点検計画及び進捗状況について

今後も医療従事者の皆様に少しでも安心していただけるような情報を適宜公開していけるよう努めてまいります。

高田 まず、当社工場や製造を委託している工場で、異種原薬混入が起こり得ることなのか、改めて点検するように指示しました。また、厚生労働省からも2020年12月に「医薬品の適切な製造管理等の徹底について」という通知が発出されています。この通知に基づいて、自社の体制を再点検するように指示しました。さらに、自社の全工場を訪問し、作業現場のスタッフに「一つ間違えれば、生命や健康に重大な影響を及ぼす仕事であること、自分たちにも起こり得ることだと捉えること」といった注意喚起を行いました。また、2021年1月に、当社の製造管理、品質管理への取り組みについて、ホームページ上で公開しています。

GMPに則って細かく品質を管理

——品質や安全性を担保するための仕組みについて、詳しく教えてください。

山口 工場では、GMP(医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準)に則って製造管理、品質管理が行われています。GMPの根本的な考え方は、人為的な誤りを最小限にするというものです。医薬品を製造するためには、この考え方に則った製造方法をあらかじめ申請し、承認を受けなければなりません。製造販売承認された製造方法は、製品標準書、製造指図書に反映されています。私たちは、承認を受けた通りの作業手順で、作業の一つひとつを確認、記録しながら製造を進めています。

私が責任者を務めている幸手工場では、固形剤を製造しています。受け入れた原材料は、秤量、造粒、混合といった工程を経ていきますが、すべてフロービンと呼ばれるステンレス製の密閉容器に入れられ、人の手を介さずに作業空間を移動します。原材料の仕込みから最終製品に至る全ラインは、フロービンや空気輸送ホースなどによる移送によってクローズド化されていて、交叉汚染を防止する体制になっています。

また、こうした工程はMES(Manufacturing Execution System: 製造実行システム)と呼ばれる支援システムで管理されており、作業ごとにシステムと“対話”しながら進めていきます。例えば、粉体を加工する

際には水分値、時間など、錠剤に加工する際には硬さ、厚み、質量などをチェックしなければなりません。あらかじめ設定されている数値を逸脱した場合、先の工程に進めない仕組みです。品質試験では、LIMS (Laboratory Information Management System：ラボ情報管理システム) やCDS (Chromatography Data System：クロマトグラフィーデータシステム) などのシステムによって管理され、試験結果に対して、試験未実施品を「適合」にできない仕組みや、規格に適合したもののみ合格となる仕組みが構築されています。もちろん試験結果は削

除でなく、これらのシステムと標準操作手順書を通して、医薬品に求められるデータインテグリティ(データ完全性)に取り組んでいます。さらに品質管理部門では、処方、製造方法、工程試験や品質試験の結果が規格に適合していることを確認します。このように品質管理部門において製造管理と品質管理の結果が基準に適合していることをチェックし初めて製品が出荷される体制になっています。

小原 製薬企業の場合、製造業者の責任と製造販売業者の責任が区分されていて、当社はこの両方の許可を取得しています。山口が説明したように、各々の工場でGMPに則って細かく品質管理をしているのですが、私たち品質保証部門は、製造販売業者として、製造業者である工場を管理・監督するという役割を担っています。さまざまな手法で管理・監督していますが、製造所監査もその一つです。工場に赴いて、書類や作業現場をチェックします。昨今の現状を踏まえて、監査のやり方も見直しました。従来は、いかに異常やトラブルを低減させるかという観点でしたが、これに加えて性悪説に立ち、データのトレンドを見て、定量値が安定しすぎているとか、変更が少なすぎるとか、そういった適正なGMPの運用が疑われる痕跡を見逃さない視点も重要と考えています。さらに、質問に対する口頭での回答ぶり、疑問を感じたら突き詰めていくこともあります。また、行政による無通告立入査察が行われておりますが、自社による監査も抜き打ちで行うことを検討しています。

品質保証が前提となっはじめて安定供給が可能になる

——もし問題が生じたら、どのように対応するのですか。安定供給との板挟みで判断が鈍ることはないのでしょうか。

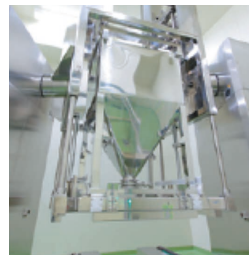
山口 当社には、幸手工場のほかに、大宮工場、大宮第二工場、北埼玉工場があり、4工場の工場長と製造管理者により、毎月、生産本部会議を開き、製造管理、品質管理に関する情報共有を図っています。

各工場では各製品をロットごとに管理しており、製造工程中でトラブルが生じた場合、品質担保を大前提に評価を進め、その結果、1ロットを廃棄することもあります。

小原 安定供給と品質保証は二律背反ではありません。当たり前のことですが、そもそも品質を保証できない不適合品を出荷することはできないのです。製造部門と販売部門が参加する会議で議論されるのは、例えば品質上の問題があって製造や出荷が遅れるとすると、それがいつまで影響を及ぼすのか、リカバリーに必要な期間といった、スケ



フロービン搬出入システム



混合工程



錠剤検査工程



顆粒検査工程

グローバル品質の医薬品を生み出す幸手工場

錠剤20億錠/年、顆粒剤600t/年の生産能力を有する幸手工場(埼玉県幸手市上吉羽)。錠剤は秤量→造粒・乾燥→混合→打錠→フィルムコート→錠剤検査→錠剤印刷→PTP包装、顆粒剤は秤量→造粒・乾燥→混合→顆粒検査→顆粒充てん包装という工程で製造される。製造工程における原材料や中間製品の移動は、密閉容器であるフロービンを用いて行われており、専用空間を移動する。例えば、混合機はフロービンでの直接混合が可能のため、容器の移し替えが不要で、室内での粉体の飛散防止が図られ、交叉汚染を防ぐことができる。錠剤検査機や顆粒検査機は3CCDカメラなどを活用し、高解像度画像処理による検査を行い、高い品質レベルを維持する。

ジュール上の問題をいかに最小限に留めるかなどです。

高田 製造販売業者としては、医薬品等総括製造販売責任者、安全管理責任者、品質保証責任者の3役が毎月会議を開き、製品の品質保証・安全性確保に関わる情報を共有しています。また、製造販売業者の3役と生産本部及び営業本部は、信頼性向上促進会議を毎月開催しています。品質に関わる問題があった、医療機関からの問い合わせがあった、といった情報を共有し、改善につなげているわけです。さらに、毎月2回開かれる経営会議でも、製造管理、品質管理に関する情報を共有しています。

——いかに体制が整っていても、それを運用するのは人ですから、教育訓練も重要だと思います。この点については、どのような取り組みをしていますか。

山口 GMPにより教育訓練の責任者を定めることになっていて、事業所ごとに組織があります。その組織が中心となって、教育訓練を計画的に進める体制です。また、部署ごとの教育も計画的に進められており、例えば設備操作のスキル、メンテナンスのスキルといったものが挙げられます。さらに、コンプライアンスに関しては全従業員と役員が継続的な研修を実施する体制となっております。

品質に関する情報開示を積極的に推進

——最後に薬剤師の先生方にメッセージをお願いします。

高田 度重なる回収や出荷停止の影響が大きな問題になっていると受け止めております。当社としてもドライシロップ等の製品について、代替品として供給できるように努めているところです。私たちはジェネリック医薬品メーカーとして、付加価値のある製品づくりに注力してきましたが、品質が確保された製品を安定供給することが最低限の責務であることは、言うまでもありません。今回失墜した信頼を回復すべく、より一層製造管理、品質管理の徹底に取り組むと共に、その取り組みをご理解いただくため、情報開示も積極的に行っていきたいと考えています。その上で、ジェネリックの付加価値をご評価いただけるよう、努めてまいります。

——人びとの健康を願って——

高田製薬株式会社

www.takata-seiyaku.co.jp