

# Quality Management に関する 製薬企業の取り組み

日本製薬工業協会  
臨床評価部会 推進委員  
松下 敏

2016年2月17日

# 背景

---

2015年は、社会的にも企業が関与する大きな事件が世間を賑わせており、その中でも

- マンションの基礎工事におけるデータの改ざん
- 大規模な粉飾決算
- 実装と異なる性能を示す検査プログラムの使用

は記憶に新しい。これらは道義的な責任も含めて“企業の根幹を揺るがす”問題となることは自明であろう。

併せて、過去においては“賞味期限”の偽装、“リコールの隠蔽”などで、大規模な製造業者が大きな負の遺産を負う実情を認知しているにも関わらず、このような企業規模の隠蔽や偽装は繰り返されている。

# 製薬企業・治験の現状

---

一方、我々製薬企業においても、過去に

- 日本ケミファ社 データ捏造(1982年)
- 日本商事 ソリブジン事件(1993年)
- 株式会社バイファ 非承認添加物(2010年)

などの企業の根幹を揺るがす問題(不祥事)が発生している。

また、ここ数年においても、

- データの信頼性に関する事例
- 安全性情報の報告遅延

なども再発していることは事実である。

# 最近の事例

# 最近報告された事例

---

ここ数年に発生した治験等に関係する問題としては、

- 医師主導臨床研究に対する不適切な関与（ノバルティス社）
- 副作用報告の遅延（ノバルティス社）
- 自主点検に伴う安全性情報報告の遅延（ファイザー社）
- 製造販売後安全管理業務に係る社内体制等に関する自主点検の結果（厚生労働省：平成27年9月1日）

〔ブリストル・マイヤーズ株式会社、藤本製薬株式会社、セルジーン株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、武田薬品工業株式会社：5社 46症例(69件)〕

また、2015年12月には

- 一般財団法人化学及血清療法研究所（以下「化血研」）における不正が公表されている

# 最近のMHLWからのコメント(1)



厚生労働大臣記者会見概要〔平成27年12月4日〕  
より抜粋

- 承認書と異なる製造方法によって製造していたこと、長年にわたり虚偽の製造記録を査察用に作成するといったことなど、組織的な隠蔽を行ってきたことが明らかになったと理解しております
- コンプライアンスの問題があると言いますが、前代未聞の内部統制の欠落というか、意図的、組織的な隠蔽が起きたということは極めて残念なことであって、組織の在り方も問われるのではないかと思います。

## MHLWからのコメント(2)

---

「一般財団法人化学及血清療法研究所に対する改善指示について」〔平成28年1月8日〕より  
改善指示事項の一部抜粋

- 手順書を新たに整備するなど、適切に運搬業務を実施できる体制を整備すること
  - 病原体等を取り扱う全ての職員に対して、業務に特化した定期的な訓練を実施するなど、教育訓練を徹底すること
  - 内部監査を強化すること
  - 保管等の記帳に関して、記録を適切に記録、整備し、漏れがないよう確認を徹底すること
- また、法令順守の徹底を指示した。

製薬企業に課せられた命題  
— 医薬品開発に関わる担当者として —



# 医薬品開発に関わる担当者として



我々、臨床試験(治験)に関与する企業人として、基本的に遵守すべき事項には

- 被験者の安全性の確保
  - データの信頼性の確保
  - コンプライアンスの徹底
- が挙げられる。

今まで、臨床評価部会はこの中から、『データの信頼性の確保』に注目しており、特に“医療機関における業務マネジメント”について注目して活動してきた。

実例: 次の頁から、タスクの取り組みを紹介する

# 臨床評価部会の過去の取り組み

我々臨床評価部会は、過去以下の様なタスクを編成し、検討を実施してきた。

## <2012年度>

- TF1 IND制度の国内導入における課題の検討
- TF2 治験の関連法令の検討
- TF3 PGx治験実施時における諸問題の検討
- TF4 国内治験環境の分析ならびに改善点の検討
- TF5 治験ネットワークの現状分析と有るべき姿の提言
- TF6 モニタリングの効率化に関する検討
- TF7 医療機関への支払いに関する検討

## <2013年度>

- TF1 IND/CTA制度の国内導入における課題の検討
- TF2 GCP関連法規の再構築
- TF3 国民・患者への治験に関する普及啓発の検討
- TF4 医療機関向けトレーニング資料の検討
- TF5 医療機関認証制度の検討
- 特P-1 治験ネットワーク構築に関するコンサルテーション
- 特P-2 医療機関におけるマネジメント業務の検討

## <2014年度>

- TF1 Risk based monitoring実施のために医療機関に必要な対応
- TF2 治験における医療機関費用の適正化に関する検討
- TF3 症例集積性に関する検討
- TF4 医療機関におけるトレーニングの啓発
- 特P-1 治験ネットワーク構築に関するコンサルテーション
- 特P-2 新臨床試験制度の国内実装化に向けた取り組み

## <2015年度>

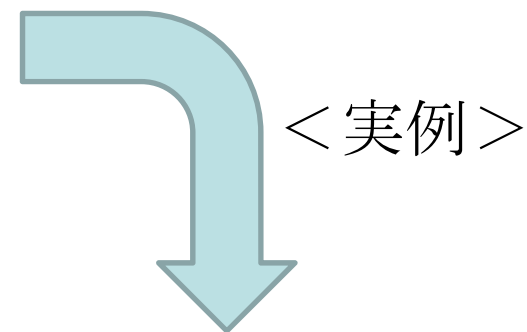
- TF1 効率的なFeasibility調査の検討
- TF2 CROマネジメント
- TF3 モニタリングのPrinciple
- 特P-1 治験環境改善、啓発チーム
- 特P-2 ICH-E6 準備対応チーム

# 現在の検討内容

---

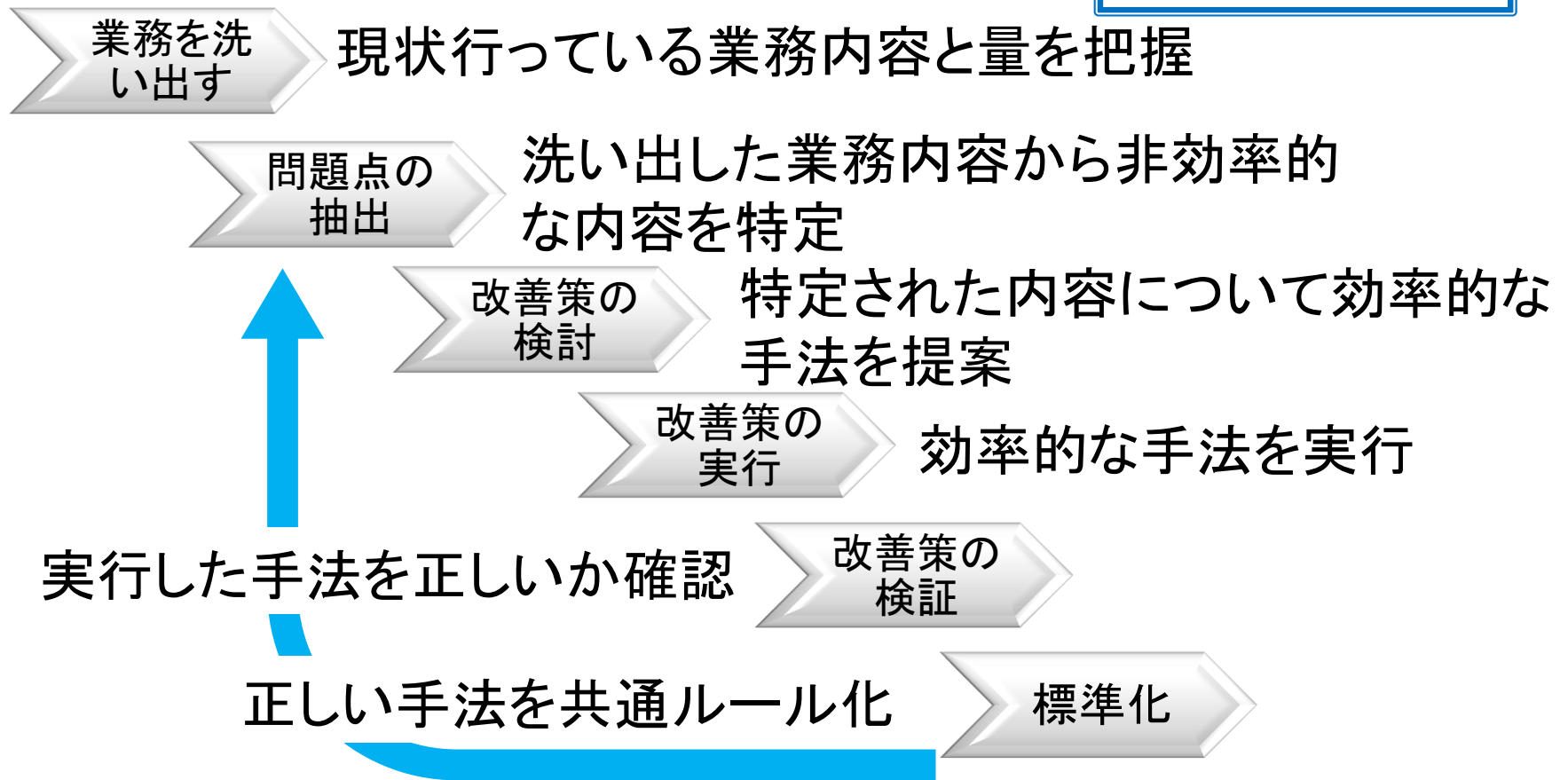
臨床評価部会における、現時点における主な検討内容としては

- 臨床試験の制度に関する提言
- 法規制に関する検討
- 治験環境に関する検討・啓発活動
  - ◆ 各種業務の効率化
  - ◆ トレーニング
  - ◆ 費用の適正化
  - ◆ 医療機関・ネットワークの検討/提言
- 治験依頼者としてのあるべき姿である。



# マネジメントの導入に向けて

2015 特プロ1  
《スライド例》



PDCAサイクル

# 現状の臨床試験実施環境

平成26年度医薬品・医療機器等GCP/GPSP研修会資料によれば、

## ＜新医薬品に対するGCP実地調査＞

- 概ね90件前後で推移していたが、平成24年度に99件に増加し、平成25年度には125件の調査が実施された
- “改善すべき事項”は年々減少していたが、平成25年度に増加に転じ、累計で34件の“改善すべき事項”が報告された

## ＜新医薬品の適合性書面調査＞

- 概ね100件前後で推移していたが、平成24年度に119件に増加し、平成25年には140件の調査が実施された
- “照会なし”は118件(84%)で、残りの22件は照会されたものの“通知事項なし”となり、最終的に『通知事項あり』は0件であった

ところが、

# GCP不適合の事例

---

一方、2014年-2015年に承認された品目における審査報告書を確認すると、

- 「GCP不適合」
  - 治験データの信頼性が担保できない
  - 虚偽のデータが報告されていたため当該データを削除した
- 等が散見される。

次頁に具体的な事例とPMDAのコメントを紹介する

# 審議結果報告書から

審議結果報告書「機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断」

2.GCP実地調査結果に対する機構の判断 より一部抜粋

## 《医薬品GCPに不適合である事項》

病院及び病院を担当したモニターは、治験実施計画書の改訂版、治験薬概要書の改訂版及び安全性情報の一部を、治験責任医師及び実施医療機関の長に対し、治験期間中の適切な時期に提供しておらず、当該事項について**モニタリング報告書に虚偽の記載**を行っていた。また、上記のモニタリング報告書に関して行った**点検とフォローアップが十分に実施された**とは言い難いものであった。

**治験依頼者**は、**当該事項を把握し、防止し得ていなかった**ことから、本治験の実施がGCPで定める基準及び治験実施計画書を遵守して行われることを保証するために、**適切な手順書を作成し、手順書に基づく品質保証及び品質管理システムを履行し、保持している**とは言い難いものであった。

# MHLW(PMDA)からの指摘

---

PMDA の判断に示される、本件についての指摘には、幾つかの特徴的なKey Wordが含まれている。

その特徴的なKey Wordとは

- 当該事項の把握
- 当該事項の防止
- 手順書に基づく品質保証および品質管理システムであり、これらは[Quality Management System](#)（以下、QMS)の重要な構成要素の一部と考えられる。



# QMSとは

QMSとは、品質を適切に管理する組織的かつ体系的なアプローチを示した用語である。

医薬品業界では、医薬品製造の場において使用されている用語であり、ICH Qシリーズや、ISOなどは周知であろう。また、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準も“QMS省令”と称されている。

しかし、同じ用語を使用しているにもかかわらず、臨床試験（治験を含む）における品質の基準や管理体系は、目に見える製品とは異なる成果物を対象とすることから、臨床試験における独自の品質管理/保証システム（体系）をモデリングする必要があると考えている。

JPMAは、臨床試験の実施におけるQMSに焦点を絞り、ISOやICHとの相違性については議論しない方向で検討している

# 品質管理に対するアプローチ

過去、治験の分野において“Quality(品質)”についての議論は実施され、Quality を適切に管理するための取り組みは、現状のGCP下で、“QMS”すなわち体系的に管理・運用することを意識することなく、品質確保の一環として実施してきた。

例えば、以下のGCP省令の規定

- 第4条 業務手順書等
- 第7条 治験実施計画書
- 第21条 モニタリングの実施
- 第23条 監査
- 第26条 記録の保存等

などは、品質をマネジメントする際に不可欠な要素であるが、現在の治験の世界では“常識”として、ほぼ無意識に実行している。

# 臨床試験におけるQMS

現在、ICH-E6(ICH-GCP)の改訂に向け、改定案[ICH-E6 (R2)]が示され、本邦でもMHLWからパブリックコメントが実施されて意見聴取が行われた。

この改訂案に、QMSに関する項目が記載されている。

## 5.0 Quality Management

The sponsor should implement a system to manage quality throughout the design, conduct, recording, evaluation, reporting and archiving of clinical trials.

### 5.0 品質マネジメント

治験依頼者は、臨床試験のデザイン、実施、記録、評価、報告及び文書保存の全ての過程において品質を管理するためのシステムを実装しなければならない。

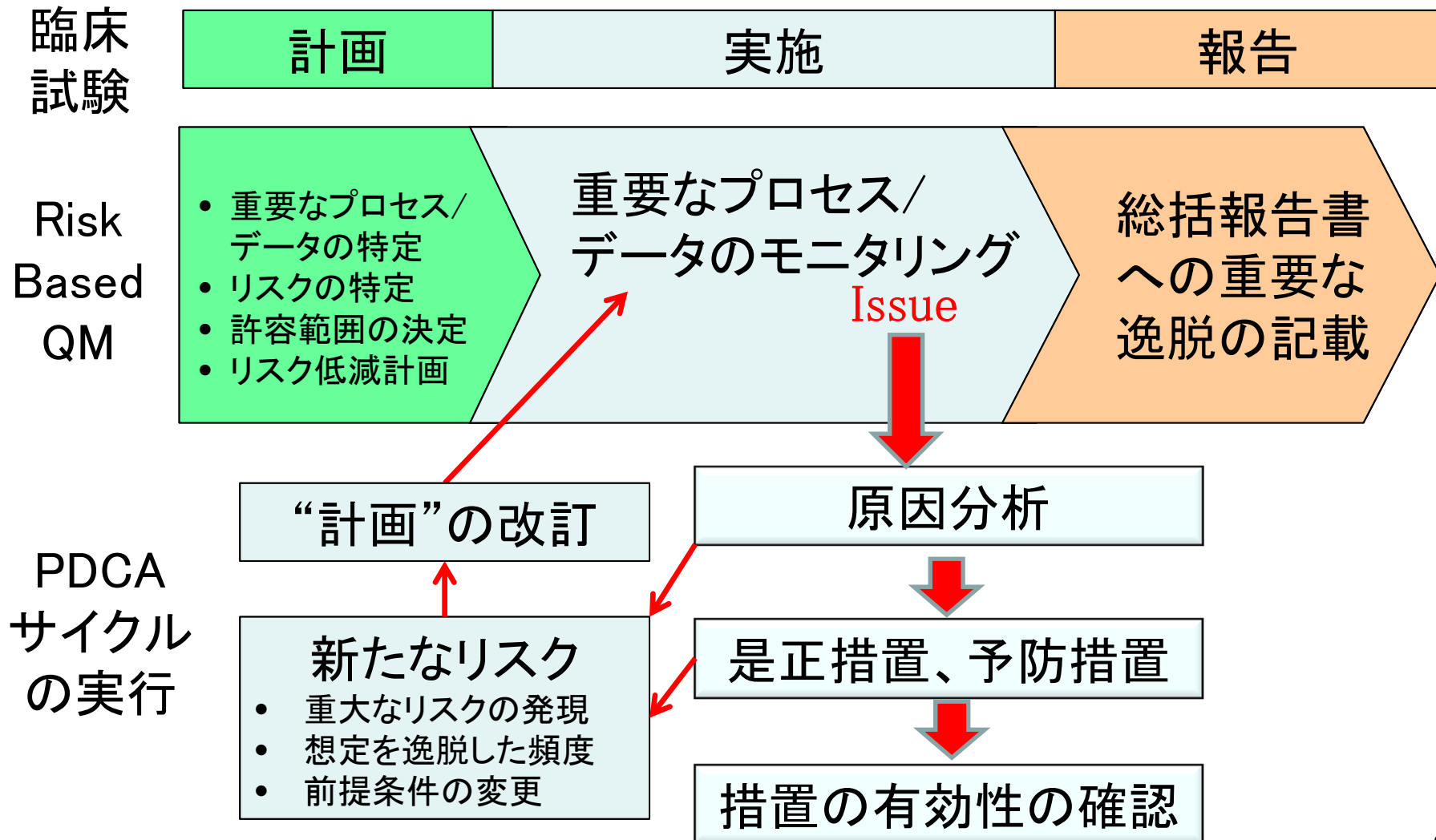
# ICH-E6 (R2)



5.0には、QMSのプロセスとして以下が示されている

- ***Critical Process and Data Identification***  
〔重要なプロセスやデータを特定する〕
- ***Risk identification***  
〔リスクをシステム(体制)レベル、Studyレベルの両面で検討する〕
- ***Risk Evaluation***  
〔エラーの発生確率、影響、検出方法等を評価する〕
- ***Risk Control***  
〔リスクの軽減措置や許容範囲を決定する。また手順書等を整備し、役割分担の明確化、必要な措置、トレーニング等を検討する〕
- ***Risk Communication***  
〔活動記録等を作成し、関係者間で共有する〕
- ***Risk Review***  
〔事前に定めた指標等を利用し、定期的にレビューする〕
- ***Risk Reporting***  
〔事前に定めた手法等をCSRに記載し、併せて重要な逸脱の要約を文書として報告/記録する〕

# Risk based QMのイメージ



# 外部情報

---



TransCelerate BIOPHARMA Inc. がコンセプトを纏めて各種の活動を開始している。

- Clinical QMS Conceptual Framework Concept Paper

彼らの目的は、臨床試験におけるQMS活動の基礎的な概念を統一すること目指し、各国の規制当局とも意見交換を実施している。

# 今後の取り組み

我々に課せられた命題「臨床試験(治験)における、より強固な品質マネジメントシステムを構築する」をクリアするために、

- 理想的なQMS像を描く

- 具体的な

- ◆ 組織

- ◆ 役割

- ◆ プロセス

- ◆ 使用ツール

を企画する

- 現状を正確に分析し、Gapを明確にする

- 優先順位を明確にし、改善提案を策定し実行する

加盟会社の皆様の内部で、各々の会社の状況等に則して、検討を開始する！

# JPMAとして取り組むこと

---

- ICH-E6(R2) 策定と並行して、ICHに則したロールモデルを提案する
- 各種のトレーニングおよびツールを策定し、医療機関等の方々に提供する
- 規制当局とより具体的な意見交換を図り、業界として取り組むべき課題等を明確にする
- 各種の団体と積極的な交流を図り、我々に求められている姿を認識する



# 製薬企業関係者の基本的な約束

医薬品開発に関与する我々には、適切に品質を管理する責務があり、従来から品質管理には取り組んできたが、ICH-E6の改訂、Risk Based Approach の取り組みに代表される、効率化と明確な品質管理体制の強化、仕組み(システム)、作りに業界が再度取り組むべき時期にきている。

併せて、個々の加盟会社においては、臨床開発の現場の担当者のみならず、企業の経営陣まで含めた全ての関係者が遵守すべき“基本的な約束”を再確認することが必要と考えている。

我々に対する外部からのメッセージとして「プロの裏切り プライドと教養の復権を」の一部を引用・紹介する。

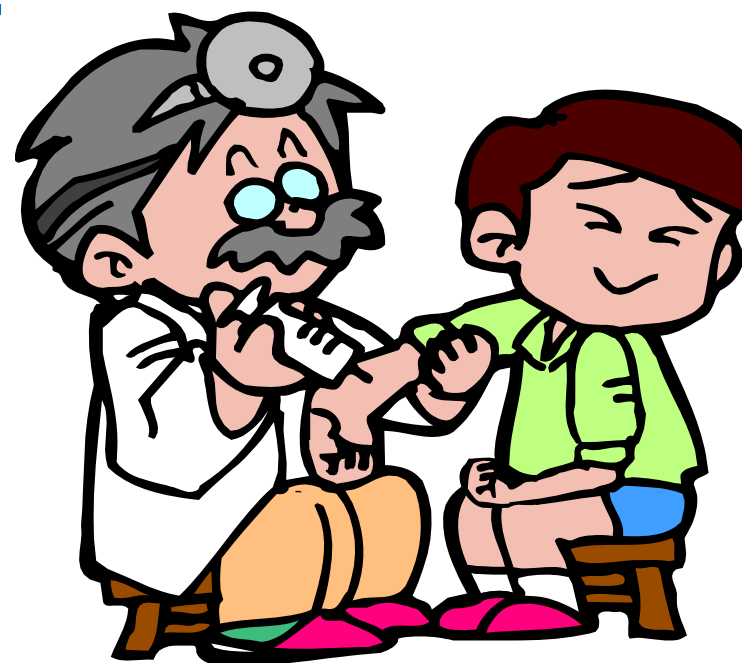
千葉大学教授 神里 達博 氏、月間安心新聞 朝日新聞デジタル 2015年12月18日より抜粋

- 素人には分からない狭く閉ざされた領域に住む「専門家」が、いつの間にか社会全体の規範から逸脱し、自己利益の増大、あるいは自己保身のために、社会を欺く。
- この流れに抗(あらが)う方法はあるのだろうか。おそらく鍵となるのは、かつての「プロ」や「職人」が持っていた「プライド」と、失われた「教養」であると考えられる。すなわち、「目先の利益」や「大人の事情」よりも、自らの仕事に対する誇りを優先させることができるか、そして自分の専門以外の事柄に対する判断力の基礎となる「生きた教養」を再構築できるかどうかではないか。

<http://www.asahi.com/articles/DA3S12122320.html>

---

より良い医薬品をより早く  
患者さんのもとに



ご清聴ありがとうございました。