

タイトル：品質管理から品質保証への動き（Moving from Quality Control to Quality Assurance）

著者：Guy Wingate, PhD

（Pharmaceutical Engineering, 2014, vol 34, No2, 1-5）

翻訳：京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学分野 船越大（Masaru FUNAGOSHI）

本稿では、製造者が倫理および規制の要件を満たすような効果的な品質マネジメントシステムを実行する方法を提案する。

本誌は 2014 年 1 月 13-14 日の ISPE プロアクティブコンプライアンス会議の期間中に催された、グラクソスミスクラインのヴァイスプレジデント兼コンプライアンス責任者（グローバル製造・供給部門）である Guy Wingate 氏による”品質管理から品質保証への動き（Moving from Quality Control to Quality Assurance）”というプレゼンテーションの内容に基づく。この会議の主題の示す通り、産業に直面する統合的な課題は、事前対策的なコンプライアンスを達成することである。これは問題が起こった後にただ対応するだけというよりは、むしろ問題を回避するための製造環境の効果的なマネジメントと管理を含む。

我々多くにあてはまることだが、このことは（しばしば重大な変化の期間に）最悪の事態なく、持続した高度なパフォーマンスを保証することを意味する。我々の思考の中心はサプライチェーンの最後にいる人と我々が規制要件に従うことに対する彼らの信頼でなければならない。そして、我々の製造した製品が目的に適合していることを保証しなければならない。医薬品産業では、品質部門は国民や患者の期待に応えることに尽力した利益性の高いビジネスを持続的に運営することにおいて、ますます重要な役割を担っている。エグゼクティブマネージャー、R&D、製造、そして営業とマーケティングはすべて、生産性の課題、組織変革、そして増加する規制要件の重圧を感じているが、しかし、品質とコンプライアンスの基本は決して損なわれてはならない。効果的な品質マネジメントシステムの実行は製造業者が彼らの倫理と規制の義務を果たせるようにする。欠陥を取り除き、逸脱を減らす、そして無駄を廃することは優れたビジネスセンスである。最高水準の製剤の安全、純度、そして効能を達成するために、品質マネジメントチームは品質管理（QC）を越えて品質保証（QA）へと動いている^{1,2}。今日の現代ビジネスはより事前対策的になり、事後対応的ではなくなっている³。

世界保健機関は品質管理（QC）を”特定の医薬品の同一性と純度を保証するために行われるあらゆる手続きの総体”であると定義する³。QC の目的は一般に発売される前に最終製剤の安全性と効能を保証することである。品質システムをサポートすることは原料や成分、容器、表示、包装といった項目が事前に存在する規格に合わないか否かを検出することを必要

とする。品質管理部門は最終製剤が規制要件を満たすことを保証するために検査することと同様にこの仕事を行う責任を負う。医薬品にとって、QCは単なる物質のスクリーニングから複雑な薬局方のモノグラフにわたる分析的な手続きを含む。

品質管理は根本的に事後対応的なプロセスである。上市前の点検とインスペクション（検査）は製薬業者によって製造販売される製品の基準を保証するために最善を尽くすが、QCそれだけでは高い品質の製品が常に製造されるということを保証することはできない。実際に生じる製造の無駄（プロセス逸脱の結果としての時間と原材料）と市販後のリコールはこれの根拠である。FDAが2006年の医薬品現行製造実践規範（cGMP）への品質システムアプローチの産業界向けガイダンスで”品質は製品にビルトインされているべきであり、製品の品質を保証することにおいて検査することのみでは信頼に値しない”と記載しているように、より優れたアプローチが必要とされる⁴。

品質保証（QA）は製剤が製造基準に従い製造されていること、また所定の製剤の規格に適合していることを保証するための事前対策的なアプローチを採ることを含む。その目標は品質とコンプライアンスが問題を検出することに依存するのではなく、むしろ”最初から適切な方法で”達成されることである。その目的はその方法に沿ってエラーを排除しつつ、常に製造基準を改善していくことである。品質管理は今もなお役割を担うが、プロセス中の効果的なQAと信頼できる運転時性能とともに医薬品品質システムのコンポーネントとなる。

2

品質保証の責務は以下を含む：

- ・一般向けの製品は用量に関して安全で、効果的で、適切である。
- ・供給者から製品を選び受け入れるとき、所定の品質基準は満たされている。
- ・ラベル、梱包は保管、使用に関する規制要件を満たしている。
- ・リコールプロセスは標準化され、市販後の製品の欠陥に備えられている。
- ・一般社会の心配事や疑問について市販後のコミュニケーションが取れる。

医薬品品質マネジメントシステムにおけるリーディングガイダンスは2009年に日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）により公表されたICHQ10である。このガイダンスは、科学とリスクを基礎としたアプローチに基づいており、製造グッドプラクティス（GMP）を統合している品質システムマネジメントを説明する¹。品質保証は品質マネジメントの広い概念の一部分（品質管理と同様）である。医薬品品質システムは製造プロセスにおける継続的な改善とリスクマネジメントを実行するために必要なフレームワークを供給することを必要とする。これはクオリティバイデザイン（QbD）の概念とも一致する⁵。

品質保証に向けた包括的アプローチが必要とされる。協力的な思考や組織的行動を推奨する明確な活動と同様に、内部の管理体制はガバナンス、システム、プロセスをカバーする必要がある。考慮すべき重要な側面は以下を含む：

- ・企業認識—品質保証は通常のビジネスの一部分であり長期、また短期の目標達成に不可欠な部分である。成功はマネジメントとスタッフの全体の献身に依存している。

・製品知識—品質保証は完全な文書化された製品、システム、プロセスの知識を持たなければならない。製品知識は原料や特定の製造オーディット、検査、バリデーションの要件を含む。

・設備知識—品質チームは設備の専門知識のある職員を含むべきであり、また規制の更新やプロセスバリデーションの変化に精通するための教育資源を利用できるべきである。

・基本的な GMPs—基本的な cGMP コンプライアンスが厳守され、維持されている（適所に使用され効果的である）ことを保証する。逸脱のマネジメントのような基本的なプロセスを想定するのではなく、根本原因の解析や是正措置および予防措置（CAPA）に気を配る。CGMP コンプライアンスは脆いものであり、品質保証を支えるために育てていく必要がある。

・ネットワーク作り—品質保証チームは規制機関や類似の製品ラインを持つ同業者とのネットワーク作りにおいて積極的であるべきである。会議や制御資源により教育や最新の動向のために機会が利用可能にされるべきである。

・リスク分析と決定の容認—リスク分析は優れた科学とデータに基づくべきである。意思決定権限は専門的なプロセス分析と基準の実行手順を変える能力に裏打ちされるべきである⁶。

“品質保証のための包括的なアプローチはパフォーマンス改善の支援における透明性の促進を必要とする”

医薬品会社は基礎において失敗しないことを保証しなければならない。良い例は ISPE のプロアクティブコンプライアンスイベントにおいて議論された。マネジメントはよく CAPA マネジメントの有効性を追跡するための単一の測定基準を用いる。もし通常運転への復帰のための CAPA の是正的側面に集中しているならば、選ばれた測定基準は予期しない影響を持つことがある。その名の通り CAPA は実際のところ二つの異なる活動を折衷する。第一の側面は問題を是正するために調査すること、理解すること、措置を講じることに焦点を合わせる。第二の側面は再発を防止する行動を定義し実行することに重点を置いている。良好な品質性能改善を達成するために、双方において重要なことは修正すべき問題の本当の根本原因の特定と、仮定に基づく粗雑または表面上の評価に頼らないこと、またそれを受け入れないことである。したがって公平なマネジメントの注力を必要とする CAPA の各側面に対する独立した測定基準は推奨される。

品質保証への包括的アプローチはパフォーマンス改善のサポートにおける透明性を促進する必要がある。どこで働こうとスタッフは逸脱やラインマネジメントに対する他の懸念を生じることについて安心を感じる必要がある。生産上の問題が発生したらすぐに迅速に解決できるように、開かれた、信頼し合える関係は維持されなければならない。学習する文化は“過ちは罰せられる”や“誰かが責められるべき”という品質問題へのアプローチに取っ

て代わる必要がある。スピークアッププログラムはスタッフが内部の独立した集団への懸念を提起するための代替的な手段を提供するために定着すべきである。そのようなプログラムは秘密開示がなされるようにする準備を必要とする。信頼を維持すること、誠意に関連し問題が生じることに對して報復を防ぐことが重要である。不満を抱いた人が内部告発者になることが唯一の選択肢であると感じるのを待つよりも、組織にとって、生じた問題を迅速に処理することが望ましい。

企業は QA パラダイムへ向かい進むことに価値を見出しているにもかかわらず、最適な品質保証に到達することは課題を抱えている。プロセスや手続きの変更に伴い状況の変化に對した書き直しを必要とする文書の煩雑な集積によって、製造所における品質システムはしばしば妨げられる。製造者はクオリティ・バイ・デザイン (QbD) と品質リスクマネジメント (QRM) のような最先端の実践を支えることを理解している必要なプロセスと製品の対象分野の専門家 (SMEs) の不足にも直面する。医薬品製造企業は非効率なプロセスを排除することや製造の運転を効率化することにより強化された QA に熱心に取り組むことによって製造業をリードする必要がある。

2012 年、FDA 医薬品評価研究センター (CDER) に属するコンプライアンス部の製品品質部門の副部門長である Richard Friedman は製品が製造され、品質リスクをふさわしく解析が行われる管理プロセスを医薬品企業が近代化する必要性を取り上げた。この方針はジェネリック薬ユーザーフィードバックプログラムと FDA 安全及びイノベーション法により支えられる。Friedman は知識管理、変化、そしてイノベーションによる最適な品質である ICH Q10 の意図を是認した⁷。医薬品品質マネジメントチームは重要な要素の包括的なフレームワークにおいて品質システムを構築することにより製造を近代化できる。マネジメント、システムプロセスと品質文化の考え方を管理することは品質マネジメントの基礎となり、ゆえに品質保証の基礎となる。この構造の範囲内では、QbD や QRM のような要素は互いを支える。これは患者と事業の利害関係者の双方の利益となる持続的で継続的な改善を促進する。

ばらつきの管理や浪費の予防は費用効率の高いビジネスを達成するための必須事項であると認識され、理解されるとき、品質はよく管理される⁸—図 1。2011 年、ISPE/FDA 合同調査の結果、製造業者の半数以上が低品質に起因するコスト (CPQ) の推定されるアウトカムの計算や評価をしていなかったことがわかった—図 2。理想的には、我々は協調的に品質、コスト、供給を維持することを目指す、優先順位を決める必要があるとき、二つを達成することのみが可能であり、品質はいつも保たれるべきである—図 3。品質マネジメントは事業推進要因として費用分析を使用する品質保証により構成されるとき、事前対策的なアプローチの費用便益を得る—図 4。

体系的な品質マネジメントアプローチを実行することにより品質の期待を高めるとき、企業は”経営トップの姿勢 (tone from the top)”を定めなければならない。品質保証や品質へのより事前対策的なアプローチへ移行するためには、経営幹部はまず推進要因、制限、製

造目標を含む現場の特有の動作原理を理解しなければならない。これらの点を考慮に入れ、マネジメントは戦略的にコスト目標と品質目標、そして事業領域の優先順位をつけなければならない²。

米国の司法省 (U.S. Department of Justice) は cGMP コンプライアンスに関して言えば、企業の経営幹部に対して明確な期待をしている⁹。次の内省的な質問は企業リーダーから期待されることについての目安になる。

- ・適切な人材がいるか (能力や態度—従業員、契約者、供給者)。
- ・問題を捉え、報告し、解決する正しいインセンティブを持っているか。
- ・満足しているか、そして積極的に従事しているか。
- ・方針と手順は実際人がどのように働いているか、何をする能力があるのかを認識しているか。
- ・経営者は従業員達が実際に行っていることについて、一人一人に対する可視性を持っているか。
- ・所定の支援的な組織的文化があるか。

人によってはあまり期待されないことに対して自身に過失があると思う可能性がある。

マネジメントはすべての人が何を期待されているのかを理解できるように、何が完遂される必要があるのかを明確に意思疎通をしなければならない。これの一部は基準と行動の観点から何が容認されるのかを説明することが含まれるべきである。同様の期待を、どの支援的な訓練のプロセスも含め、等しく組織のすべての水準に適用するべきである。

QA を通じて、より高い品質を達成するために、供給者と規制者と同様に製造会社はともに働かなければならない。FDA 長官の Janet Woodcock は“大規模な規制監視なしに確実に高品質の医薬品を製造できる素早い柔軟な医薬品製造部門”の相互の目的への投資を推奨する¹⁰。共有された信念、価値観、態度そして行動パターンは協力しなければならないジグソーパズルのピースである。

“品質マネジメントへの事前対策的なアプローチを選択することは我々の産業から期待される品質性能における段階変化を達成するために必要不可欠である”

品質マネジメントへの事前対策的なアプローチを選択することは我々の産業から期待される品質性能における段階変化を達成するために必要不可欠である。品質に対する活力や意欲はトップから生じる。マネジメントは組織を巻き込むだろう変化という課題を受け入れ、そして慎重でいなければならない。すべての人が彼らの役割を果たさなければならない。品質の文化はチームに継続的に問題を改善し解決する力を与えるだろう。我々はサプライチェーンの末端の人は安全で有効な医薬品を供給することを我々に依存していることを忘れてはならない。

*免責条項：示される見解は個人的な意見であり、必ずしも *GlaxoSmithKline* 社の見解を表すわけではない。

<図表の説明>

図 1 貴社における低品質によるコストの計算 (ISPE/FDA 調査 2011/9)

図 2 品質を改善する費用の評価 (ISPE/FDA 調査 2011/9)

図 3 機械の中に存在する亡霊—文化

図 4 低品質に起因する費用の測定によりもたらされる重要な利益