

昨今の品質問題を受けて
QA・QCで取り組むべきこと

製造販売業の品質トラブルと課題 製造販売承認書との齟齬 & GMP問題

熊本県	化血研	審査管理課が査察	処分 & 改善命令	回収無し
和歌山県	山本化学工業	県/PMDA 製販査察	処分 & 改善命令	回収無し
愛知県	松浦薬業	県 製販査察	処分 & 改善命令	
福井県	小林化工	県 製販査察	処分 & 改善命令	
富山県	日医工	県/PMDA? 製販査察	処分	
富山県	北日本製薬	県 査察	処分 & 改善命令	
富山県	廣貫堂	県 製販査察	処分 & 改善命令	
富山県	富士製薬工業	県 査察	改善命令	
富山県	中新薬業	県 査察	処分 & 改善命令	
京都府	岡見化学工業	県 査察	処分 & 改善命令	
徳島県	長生堂製薬	県/PMDA? 製販査察	処分 & 改善命令	
愛媛県	松田製薬	県 査察	処分 & 改善命令	
滋賀県	日新製薬	県 製販査察	処分 & 改善命令	
兵庫県(大阪 & 鳥取)	共和薬品工業	県 査察	処分 & 改善命令	
石川県	辰巳化学	県 製販査察	改善命令	処分 & 回収なし
秋田県	ニプロファーマ大館工場	県/PMDA 製販査察	改善命令	処分 & 回収なし
東京都	フェリング・ファーマ(原薬; Instituto Massone S.A)	PMDA	改善命令	処分 & 回収なし

⇒問題を発見できなかった。

- ・会社が不正を指示or黙認(利益優先)
- ・作業者がSOP違反 & 記録偽造(悪いことをしているとの認識をしていない/先輩の指示に従う)
- ・知識 & 経験値の力不足(組織長含め現場力が著しく低下/自分で考えることができない)

21年度の回収報告は942件で、内訳は**医薬品496件、医薬部外品18件、医療機器351件、再生医療等製品0件**など。医薬品をクラス別で見ると、クラスIが251件、クラスIIが218件、クラスIIIが27件だった。

医薬品は19年度まで200件未満で推移。20年度は341件と急増し、21年度はそれをさらに150件以上上回った。厚労省は部会で「21年度は20年度に続いて医薬品回収件数が増えているが、後発医薬品メーカーを中心に不祥事があり、各社で自主点検の結果、自主回収が続いた」「新型コロナウイルス感染症の流行により、ロットを構成しない血液製剤の回収が増加したことも影響したと考えられる」と説明した。

21年度のクラスI回収は前年度の76件から大きく増えた。回収理由は「献血後に病原体による感染が確認されたとの連絡があった献血者について調査したところ、採血された血液を原料とした輸血用血液製剤が未使用であったことから、医療機関より当該血液製剤を引き取り、回収を行った」との内容が155件で最も多かった。

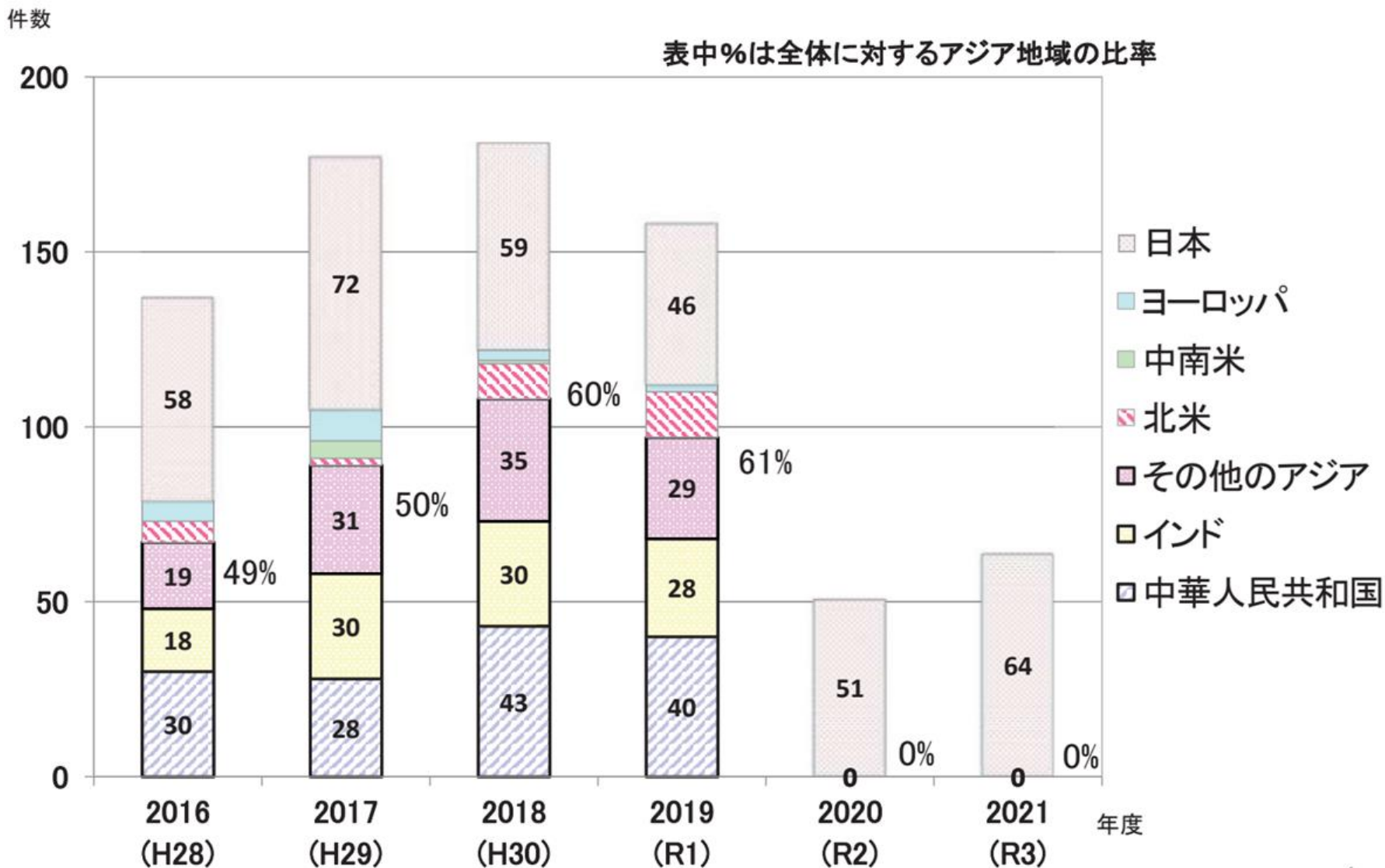
1. 回収件数年次推移

	平成 21 年度	平成 22 年度	平成 23 年度	平成 24 年度	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	平成 29 年度	平成 30 年度	令和 元 年度	令和 2 年度	令和 3 年度
医薬品	183	146	166	129	150	103	122	126	129	150	160	341	496
医薬 部外品	19	11	19	8	21	17	9	14	17	13	17	14	18
化粧品	83	91	75	74	75	81	74	87	80	86	73	66	77
医療 機器	373	396	408	386	405	365	452	406	398	411	451	367	351
再生医療 等製品(*)						0	1	0	0	0	0	1	0
計	658	644	668	597	651	566	658	633	624	660	701	789	942

(*) 平成26年11月25日の医薬品医療機器法施行後の回収件数

GMP調査/実地調査件数（国内・海外）

地域別年次推移(2016年-2021年度)



一斉無通告立入検査

【概要】

- 実施時期：令和3年7月1日～13日 ※一部都道府県は当該期間以外に実施
- 対象施設：46施設（うち後発医薬品製造所32施設。その他原薬製造所、一般用医薬品製造所等14施設。）
※沖縄県を除く各都道府県にて後発医薬品製造所を中心に各1カ所を選定して実施

【結果】

- ・ 医薬品医療機器等法違反：1施設（一般用医薬品製造所）
- ・ GMP省令における中程度の不備：9施設 ※右図参照
（重点確認項目）

確認事項	指摘件数※
①承認書からの齟齬	1件
②規格外試験結果（OOS）への措置の妥当性	0件
③安定性モニタリングの実施状況	10件
④人員不足の懸念	8件

※軽微な不備を含めた全ての指摘件数を計上

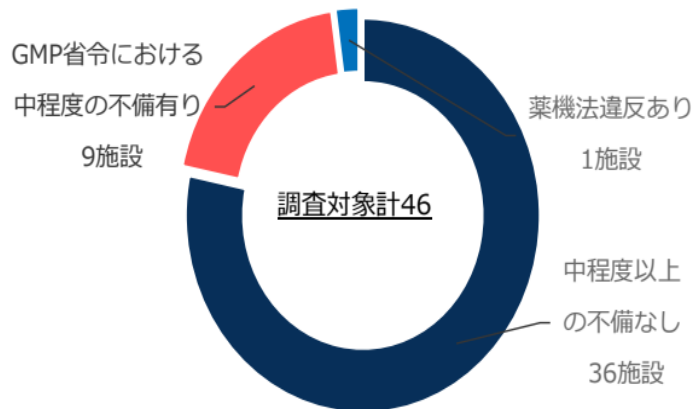


図 違反等が確認された施設数



調査結果及び各都道府県からの意見等を踏まえ、調査対象施設の選定方法や調査時に確認すべき項目等を記載した無通告立入検査ガイドラインを作成、共有し、立入検査の調査手法の高度化を進める。

中程度以上の指摘事項の推移（2019～2021年）

	2019	2020	2021
1	DI関連	試験記録、試験手順	逸脱処理
2	バリデーション	逸脱処理	無菌性保証
	変更管理	バリデーション	
3	洗浄・洗浄バリデーション	製造指図記録、手順	バリデーション
	試験記録、試験手順		試験室異常、 OOS、OOT処理
	製品の汚染・混同防止		DI関連
4	原材料・中間体の管理	無菌性保証	
	製造指図記録、手順	試験室異常、 OOS、OOT処理	
	文書管理	文書管理	
5	組織管理、品質マネジメント	洗浄・洗浄バリデーション	
	無菌性保証	安定性モニタリング	

※1年間(1月～12月)に実施した実地調査における指摘事項を集計

軽度の指摘事項の推移 (2019～2021年)

	2019	2020	2021
1	製造指図記録、手順	製造指図記録、手順	製造指図記録、手順
2	施設、設備機器の管理	原材料・中間体の管理	原材料・中間体の管理
	衛生管理、ユーティリティ		
3	原材料・中間体の管理	施設、設備機器の管理	施設、設備機器の管理
4	洗浄・洗浄バリデーション	DI関連	文書管理
5	サンプリング、サンプル管理	試験記録、試験手順	試験記録、試験手順
6	試験記録、試験手順	サンプリング、サンプル管理	衛生管理、ユーティリティ
			逸脱処理
7	バリデーション	逸脱処理	DI関連
8	DI関連	製品の汚染・混同防止	バリデーション
	文書管理		
9	製品の汚染・混同防止	文書管理	サンプリング、サンプル管理
10	製品品質の照査	衛生管理、ユーティリティ	供給業者管理
		バリデーション	試験室異常、 OOS、OOT処理

※1年間(1月～12月)に実施した実地調査における指摘事項を集計

主なGMP違反の内容

主な違反の種類	違反事例
承認書・MFの製造方法・成分分量と異なる製品の製造	<ul style="list-style-type: none"> 承認書に記載のない原薬の追加投入 承認書に記載のない添加剤の使用
虚偽の製造指図記録等の作成	<ul style="list-style-type: none"> 承認書と異なる量の添加剤を使用しているにもかかわらず、製造指図記録には承認書どおりの分量を記録
不適切な試験の実施	<ul style="list-style-type: none"> 承認書に記載された一部試験項目の未実施 承認書と異なる方法(試験原理・試験器具等)による試験の実施 規格逸脱時、正当な根拠なく再試験の結果を採用
変更時の変更管理、バリデーションの未実施	<ul style="list-style-type: none"> 必要な承認事項変更手続きを経ずに製造に使用する添加物の量を増減 スケールアップ時に規格逸脱が生じ、必要な変更手続きやバリデーションによる検証を行わないまま、製造方法を変更
逸脱内容の記録及び製品品質への影響評価の未実施	<ul style="list-style-type: none"> 承認書・手順書と異なる製造を行っていることに関する逸脱処理の未実施
安定性モニタリングにおける規格逸脱時の必要な措置の未実施	<ul style="list-style-type: none"> 規格逸脱時、OOS処理や製販への報告の未実施 妥当な根拠なく、室温参考品による試験結果のみにより適合と評価

◆承認書・MFの製造方法と異なる製品の製造、虚偽の製造指図記録・試験記録の作成、不適切な試験の実施といった違反の他、適切な変更管理、バリデーション、逸脱処理の未実施、安定性モニタリングにおける不適切な処理といった違反が、令和3年以降に行政処分を受けた製造業者の多くにおいて共通して認められた。

代替試験法の取扱いについて

代替試験法に関する承認書の取扱い

- 承認書に医薬品医療機器法第41条及び第42条に基づく基準（日本薬局方、放射性医薬品基準及び生物学的製剤基準等）によるとされている品目又は事項については、各基準の通則において、（各基準に）規定する試験法に代わりうる方法で、それが規定の方法以上の真度（正確さ）及び精度（精密さ）がある場合は、その方法を用いることができるとされている。
- 一方で、上記以外の場合には、承認書と製造実態との相違に当たることから、平成28年に行われた承認書と製造実態の整合性に係る点検において、記載整備が行われたところ。

参照：医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検に関する質疑応答集（Q&A）（その3）
（平成28年3月22日付け医薬品審査管理課事務連絡）

代替試験法に関するGMP管理

- ◆ 製造業者等は、承認事項のうち、当該製造所における製造方法、規格及び試験方法その他の必要な事項等を記載した文書（医薬品製品標準書）を製造所ごとに作成し、品質部門の承認を受けた上で、当該製造所に備え置かなければならない。【GMP省令第7条】
- ◆ 日本薬局方等の通則に基づき代替試験法を用いる場合には、当該代替試験法の妥当性を示す根拠について、当該代替試験の方法とともに、医薬品製品標準書に記載しておく必要がある。

別紙規格及び試験法の代替試験法の取扱いについては、通知等で示す予定。
各企業においても点検が必要となるのではないか。

現状・課題

- 令和2年度に、後発医薬品メーカーにおいて、製造工程中における薬物混入などの重大な違反行為が発覚。健康被害の発生のほか、製品回収や業務停止処分による出荷停止が行われるなど、医療現場に大きな混乱が発生しており、医薬品の品質に対する信頼回復が急務となっている。
 - 当該事案では、二重帳簿の作成や品質試験結果のねつ造など、発見が困難な法令違反が行われており、現在の行政におけるGMP(医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準)の査察体制では十分対応できていない実態が明らかになっている。
 - 当該行政処分事例に係る第三者委員会等による調査の結果、原因の一つとして、企業における製造管理及び品質管理に対する意識の低下が指摘されている。

事業内容

(1)事業目的

- 医薬品医療機器総合機構(PMDA)及び都道府県における調査員の教育及び情報共有などにより、調査能力の向上及び均てん化を進め、巧妙な法令違反行為を発見できるようにする。
- 医薬品メーカーにおける製品品質確保やGMP適合性遵守に関するコンプライアンスを向上させる。

(2)事業概要

- ① PMDAにおいて、調査員の教育訓練や都道府県による査察への同行等による知識共有、製造管理等に係る最新技術の情報収集、海外規制当局との情報交換など、GMP査察能力向上を担当する専門チームを立ち上げるため、PMDAの調査員の増強及び外部専門人材の雇い上げを行う。
- ② 製造業者の役員、従業員に加え、製造業者を管理監督する製造販売業者や都道府県職員等、すべての関係者を対象として、GMPに関する講習会を開催し、業界全体のレベルアップ及び意識向上を図る。

特に、企業風土

企業風土の醸成

法令遵守体制の基礎となるのは、製造販売業者等の全ての役職員に法令遵守を最優先して業務を行うという意識が根付いているということ

- 製造販売業者は、従業者に対して法令遵守のための指針を示さなければならない（法18条の2第1項第4号、施行規則98条の9第4号イ）
 - 具体的には、法令遵守の重要性を企業行動規範等に明確に盛り込むことや、これを従業者に対して継続的に発信すること等（ガイドライン第2の1）
- 責任役員が、あらゆる機会をとらえて、法令遵守を最優先した経営を行うというメッセージを発信するとともに、自ら法令遵守を徹底する姿勢を示すことが重要（ガイドライン第2の1）

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（抄）
（職員）

第六条 1～2（略）

3 製造業者等は、製造・品質関連業務を適切に実施しうる能力を有する人員を十分に確保しなければならない。

【医薬品製造所における人員確保の考え方】（2022年1月31日日薬連発第70号）

1. 一人当たりの年間品目数、ロット数を対象として、下表に示す数値を参考に人員数を考慮する。

部門	一人当たりの参考年間品目数	一人当たりの参考年間ロット数
①製造部門	2.0品目未満	26ロット未満
②QA部門	18品目未満	331ロット未満
③品質（QA+QC）部門	5.0品目未満	91ロット未満
④技術担当業務	19品目未満	301ロット未満

2. 上記①～④に関わる総人員数に占める品質部門（QA+QC）及びQA部門の各比率を対象として、下表に示す「参考比率」を参考に人員数を考慮する。

項目	参考比率
品質部門人員比率	20%以上
QA部門人員比率	5%以上

無通告立入検査ガイドラインの制定について

背景

- 2020（令和2）年12月、後発医薬品の製造過程において、承認書に記載の無い医薬品原薬が混入し、当該医薬品を服用した患者に、重大な健康被害が多数生じる事案が発生した。
- 当該事案を踏まえ、都道府県に対し、リスクの高い製造所への無通告立入検査の実施頻度の増加に加え、研修会やPMDAとの合同立入検査の活用等により、検査手法の向上に努めるよう、無通告立入検査の徹底強化を進めてきた。
- こうした検査手法の向上の一環として、より実効的な無通告立入検査を実施するため、無通告立入検査における基本姿勢や調査手法について示すこととした。

ガイドラインの目的

- 製造業者等における法令の遵守状況、医薬品の製造実態等を効果的に把握し、重大な法令違反や品質不良等の端緒となる情報の検知及び不正行為等の抑止を目的とする。

ガイドラインの概要

- 網羅的ではなく、課題を特定し徹底的に深掘する調査を目標とし、対象施設の選定、計画の立案、調査中の情報入手、処理、分析等の手法をまとめている。

※ 本ガイドラインは、公にすることにより、法令違反の発見及び指導を回避又は軽減するための事業者による証拠隠滅や虚偽陳述を助長するおそれがあることから、非公開の取扱いとしている

大阪府におけるGMP及びGQPに関する指導等について 令和5年1月

令和2～6年度 医薬品等製造販売業の立入調査要領

(令和2年3月31日付 薬第3522号 大阪府健康医療部長)

第1種医薬品製造販売業及び第2種医薬品製造販売業者については、許可要件であるGQP省令及びGVP省令への適合性に加え、以下の3点についても確認する。

□ 三役体制に関する事項

近年発生した法令違反の事例を踏まえ発出された「医薬品の製造販売業者における三役の適切な業務実施について(平成29年6月26日付け薬生発 0626 第3号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)」において示される**三役(総括製造販売責任者、品質保証責任者及び安全管理責任者の総称)の適切な業務実施に関する留意事項**について、引き続き重点的に確認する。

□ 法令順守体制の整備状況

令和元年12月4日に公布された改正法により**製造販売業者等の法令遵守体制の整備等が義務付けられた**ことから、当該改正内容を考慮し、施行に向けた前向きな取り組みを確認・奨励する。

□ 責任役員と同席

改正法の主旨を鑑み、**立入調査には「薬事に関する業務を行う役員」の出席**を求める。

医薬品製造販売業者及び医薬品製造業者に対する調査への責任役員
の同席について; 関西医薬品協会 会報(令和5年1月・第888号)

責任役員の責務

医薬品製造販売業者等において法令遵守のために主体的に行動すること
各種省令を遵守して適正に業務が行われる体制を構築し、運用すること
製造販売業者に対する調査及びGMP調査において、責任役員に留意いた
だきたいこと

- 当該業務を分掌する責任役員が各調査に同席し、**当局による調査の実施状況や結果について把握する。**
- 責任役員が主導して取り組むことが求められている、法令遵守のための指針の設定、必要な人員の確保及び配置、業務のモニタリング体制、**その他の各省令を遵守して業務を行う体制の整備状況及びその実施状況に関して、説明する**

令和2～6年度 医薬品等製造販売業の立入調査要領

(令和2年3月31日付 薬第3522号 大阪府健康医療部長)

調査の種類

① 更新調査

- **許可更新の時期**(前倒し調査の場合を含む。)に実施する調査。
- GQP省令・GVP省令への適合状況、三役体制に関する事項、法令遵守に関する取組み等を全般的に確認する。

② 中間確認調査

- 第一種医薬品製造販売業に対し、①の調査機会に加え、**許可期間内の中間時期**に実施する調査。
- 主に三役体制に関する事項、法令遵守に関する取組み、GQP省令・GVP省令要求事項の一部(製造管理及び品質管理の確保、安全管理情報の収集)を確認する。

なお、この他にも、情報提供等があった場合や、前年度に重大な回収や違反事例があった場合にも調査を実施する。

医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について

(令和4年4月28日付 薬生監麻発0428第2号 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長)

近年の品質事例を踏まえて、**製造販売業者と製造業者が共に品質管理体制を整備し、適切な品質管理業務を行うとともに、製造販売業者と製造業者の間のコミュニケーションをより密にし、医薬品の品質確保という共通の目標に向けた相互連携を行う必要があるとして、製造販売業者及び製造業者が取り組むべき事項を示した。**

1. 製造販売業者における組織及び人員体制の整備
2. 品質保証責任者の業務
3. 製造販売業者と製造業者等の適正な委受託関係
4. 品質情報等に関する情報提供及び措置
5. 製造販売業者による製造業者等の定期的な確認
6. 市場への出荷の管理

1. 製造販売業者における組織及び人員体制の整備

(1) 医薬品の製造販売業者は、GQP 省令第4条の規定に基づき、品質保証部門や品質保証責任者の設置に加え、品質管理業務を行うすべての部門等が業務を適正かつ円滑に行う能力を有する人員を十分に有するよう、組織及び人員体制の整備を行うこと。

(2) 本通知1.(1)に掲げる組織及び人員体制の整備にあたっては、医薬品の製造販売業者が行う次に掲げる業務注の量を勘案し、十分な人員を配置する必要がある。

(3) 医薬品の製造販売業者は、医薬品総括製造販売責任者等からの報告等に基づき、法人たる製造販売業者の代表者を含む薬事に関する業務に責任を有する役員的主导により、品質管理業務等に必要な人員、予算等の確保を行えるよう体制を整備するとともに、必要な人員、予算等が確保されていることを定期的に確認すること。

注 ` GQP省令第3条から第16条に掲げる業務

(4) 医薬品の製造販売業者は、自社における品質管理業務に係る組織及び職員が適切に配置され、かつ自社における品質管理業務が実効性をもって行われているかどうかを評価するため、GQP 省令第 13 条の規定に基づき、本通知 1.(2)に掲げる業務について定期的な自己点検を行うこと。

(5) 医薬品の製造販売業者は、GQP 省令第 14 条の規定に基づき実施する教育訓練の場等において、本通知1.(4)に掲げる自己点検の意義や方法、結果等について、品質管理業務に携わる役員及び職員への周知徹底を行うこと。

2.品質保証責任者の業務

(1)医薬品の製造販売業者における品質保証責任者(以下、「品質保証責任者」という。)は、GQP 省令第8条第1号及び第2号の規定に基づき、品質管理業務の統括及び品質管理業務が適正かつ円滑に行われていることの確認を行う必要があります、具体的にはGQP 省令の各条に規定されている次に掲げる業務注1が含まれる。

(2)品質保証責任者は、GQP 省令第8条第3号の規定に基づき、医薬品総括製造販売責任者への報告を行う必要があります、具体的には GQP 省令の各条に規定されている次に掲げる事項注2が該当する。

(3)品質保証責任者は、GQP 省令第8条第4号の規定に基づき、回収、製造販売の停止その他品質に関する情報を必要に応じて、販売業者や医療機関等へ提供すること。

(4)品質保証責任者は、自身以外の者が実施した次に掲げる注3業務について、その結果の報告を受けた際には、報告の時期や内容が適切であるかどうかを確認し、評価すること。

また、評価の結果を踏まえ、必要な改善等の措置を講ずること

注1 `GQP省令第9条から第12条に掲げる品質保証責任者の業務

注2 `GQP省令第9条から第13条に掲げる総括製造販売責任者に報告が必要な業務

注3 `GQP省令第9条から第14条に掲げる品質保証責任者以外が行うことのできる業務

3.製造販売業者と製造業者等の適正な委受託関係の構築

(1)医薬品の製造販売業者は、GQP 省令第7条の規定に基づき、製造業者等との取決めを締結する必要があるが、取決めを締結すべき対象業者の範囲は、製造業者、外国製造業者、試験検査業務を行う者等、製造販売承認書の製造方法欄に記載された者や薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備に関する政令(平成 15 年政令 535 号。)附則第7条の規定により原薬を製造業者に販売する卸売一般販売業者が該当する。その他の者(一次包装資材メーカー、添加剤メーカー(賦形剤、滑沢剤など))との取決めの要否については、品質管理のために管理監督を行う必要性を考慮したうえで、医薬品の製造販売業者として適切に判断する必要がある。

(2)本通知3.(1)に掲げる取決めを締結すべき対象業者のうち、GMP 省令第11条の4に規定する「原料等の供給者の管理」又は GMP 省令第11条の5に規定する「外部委託業者の管理」に基づき、供給先の業者又は委託元の業者(以下、「製造業者 A」という。)

の取決めを締結している対象業者(以下、「製造業者 B」という。)については、次に掲げる要件を満たす場合には、医薬品の製造販売業者による直接の取決めの締結は要しないものとする。(要件については次のスライドに記載)いわゆるL字取決めについて規定されています。こちらの取決めは、これまで製造販売業者と一部の製造業者の間で直接取決めを締結することが困難という課題があったことから、新たに示された取決めの形です。

これまでは、製造販売業者とそれぞれの製造業者が取決めを締結して定期的な確認を行うとされてきました。新しく示されたL字型の取決めにおいては、幾つかの条件を達成していた場合については製造販売業者と製造業者A、そして製造業者Aから見て原薬供給者或いは外部委託業者にあたる製造業者B、それぞれの間で取決めが締結され、かつ定期的な確認が行われ、加えて製造業者Aの確認の記録の評価が製造販売業者に提供されている場合には、製造販売業者と製造業者Bの間で直接の取決めを要しないとされています。⇒L字を正式に認めた

3.製造販売業者と製造業者等の適正な委受託関係の構築

<L字型取決めの条件>

ア.医薬品の製造販売業者は、製造業者 A との取決めにおいて、GMP 省令第 11 条の4及び第 11 条の5の規定に基づき、**製造業者 A により管理がなされている製造業者 B の業務の範囲を明確にすること。**

イ.製造業者 A により、**当該製造業者 B の確認がリスクに応じて1年～3年ごとに行われること。**ただし、製造販売業者において、当該製造業者 B のリスクが非常に低いことを確認している場合にはこの限りでないが、その場合であっても5年を超えない範囲で確認を行うこと。また、確認の頻度は当該製造業者 B のリスクに応じて随時見直されるとともに、**確認は原則実地**で行われること。なお。リスクについては、本通知5.(2)及び(3)を参照すること。

ウ.医薬品の**製造販売業者は**、製造業者 A による本通知3.(2)イに掲げる**製造業者 B の確認について、その記録を入手し、評価すること。**

(3)本通知3.(2)に掲げる取決めの特例(L字型)により、直接の取決めを締結していない場合であっても、直接の取決めを締結している場合と同様に、**製造業者等における製造管理及び品質管理の適正かつ円滑な実施を確保する責任は医薬品の製造販売業者が負うものである。**

3.製造販売業者と製造業者等の適正な委受託関係の構築

(4)医薬品の製造販売業者が製造業者等と取り決めるべき事項については、GQP 省令第7条第1号～第7号に規定しているとおりであるが、それ以外に次に掲げる項目についても、必要な際に製造業者等から適切な情報提供がなされるよう、あらかじめ取決めを締結しておくこと。なお、製造業者等から情報提供する際には、個別の製造販売業者名や品目名は匿名化して差し支えない。

ア.製造所全体の製造管理及び品質管理に関わる重要業績評価指標（以下、「KPI」という。）の情報又は製造所にて設定している KPI 項目がない場合には以下のような項目の情報。

(ア)製造品目数、出荷ロット数及び出荷の可否の決定により出荷不可となったロット数

(イ)回収品目数及びロット数

(ウ)製造所起因の品質情報の件数

(エ)逸脱の件数

(オ)規格に適合しない結果（以下、「OOS」という。）の件数

(カ)変更案件数(処理中/完了済)

(キ)当局による GMP 調査(立入検査を含む。)や製造販売業者による定期的な確認の履歴(調査者の種別と指摘の数)

(ク)是正措置及び予防措置(以下、「CAPA」という。)の件数(処理中/完了済) 24

イ.製造所全体の**製造管理及び品質管理に関わる情報**(逸脱、CAPA、GMP 調査の指摘事項と改善策等)**のうち、重大な事象**。ただし、製造棟や製造エリアが明確に異なり、当該事象が製造棟や製造エリア固有の問題である場合など、当該事象が影響する範囲が限定されており、自社品目に影響がないことが明らかかなものを除く。なお、ここでいう「重大な事象」とは、以下のような事象を意味する。

(ア)法令違反に該当する、又は該当する可能性が高い事象

(イ)組織的、又は従業員による意図的な不正行為

(データの不正な処理 や捏造、OOS に係る不正な処理等)

(ウ)製造所起因により、複数品目・ロットに品質影響のある、又はそのおそれがある事象

(エ)製造所における GMP が有効に機能していないことが判明した事象

(変更・逸脱を適正に処理せずに出荷した等)

(オ)当局による GMP 調査(立入検査を含む。)の結果・指摘事項のうち、

以下に該当する事象 ① GMP 不適合 ② 重度(critical)の不備事項

ウ.**製造所に起因する回収の情報及びその理由**。ただし、製造棟や製造エリアが明確に異なり、当該事象が製造棟や製造エリア固有の問題である場合など、当該事象が影響する範囲が限定されており、自社品目に影響がないことが明らかかなものを除く。

(7)医薬品の製造販売業者は、GMP 省令第3条の2に規定する製造業者等における承認事項の遵守を確保するため、必要な情報を当該製造業者等に提供すること。

(8)製造業者等の原料等の供給者や外部委託業者が製造販売業者との間で取決めを締結し、当該製造業者等との間で直接の取決めを締結していない場合には、製造販売業者からの情報提供(当該製造業者等による原料等の供給者や外部委託業者の管理に必要な事項に関する情報等)について、当該製造販売業者と当該製造業者等の間で締結される取決めで合意しておくこと。

(9)取決めについては、定期的又は随時に必要な改訂がなされるよう、次に掲げる措置を講ずることができる内容としておくこと。

ア.取決めの改訂の要否を定期的に検討し、医薬品の製造販売業者と製造業者等の協議の上で、必要に応じて改訂を行うこと。

イ.取決めどおりの情報提供が適切に行われていない場合など、不備が判明した際には取決めの改訂の要否の判断も含め、必要な対応を講ずること。

4.品質情報等に関する情報提供及び措置

(2)本通知4.(1)に掲げる製造業者等からの連絡及びその連絡に対する医薬品の製造販売業者による所要の措置が適正かつ円滑に行われることを確保するため、医薬品の製造販売業者は、**あらかじめ提供が必要な情報の範囲及び内容について製造業者等と取決め等により合意しておくこと。**

(3)医薬品の製造販売業者は、GQP 省令第 10 条第1項に基づき、品質保証部門の**あらかじめ指定した者に、GMP 省令各条の規定及び取決めに基づき適正かつ円滑に製造業者等から情報が提供されているかどうかについて、製造業者等を定期的に確認させ、その結果に関する記録を作成させること。**品質保証責任者以外の者が確認及び記録の作成を行う場合においては、その結果を品質保証責任者に対して文書により報告し、品質保証責任者は、報告を受けた際にはその内容を確認し、評価すること。

(4)品質保証責任者は、本通知4.(3)に掲げる、確認や評価の結果を踏まえ、**必要な改善等の措置を講ずること。**

5.製造販売業者による製造業者等の定期的な確認

(1)医薬品の製造販売業者は、GQP 省令第 10 条第1項の規定に基づく製造業者等の定期的な確認にあたっては、当該製造業者等の**リスクに応じて1年～3年ごとに確認を行う**こと。ただし、製造販売業者において、当該製造業者等のリスクが非常に低いことを確認している場合にはこの限りでないが、その場合であっても5年を超えない範囲で確認を行うこと。

また、確認の頻度は当該製造業者等のリスクに応じて随時見直すとともに、確認は**原則として実地にて行う**こと。

(2)製造業者等のリスクとは、以下のものを指す。

ア.**品目や工程の特性に応じた製造業者等の製造管理及び品質管理における不備発生**の蓋然性と**その不備の重大性**及び過去の実績。

イ.製造業者等において不備のある管理体制の下で製造された製品の品質不良及び当該製品による**公衆衛生上の危害発生**の蓋然性と**その危害の重大性**及び過去の実績。

(3)本通知3.(2)イ及び5.(1)に掲げる製造業者等の**リスク評価にあたっては、品目(製品)の種類や特性、工程や作業の内容、職員の数、変更履歴、当局によるGMP 調査(立入検査を含む。)**や製造販売業者による定期的な確認の履歴、品目の品質情報及び本通知3.(4)に掲げる**KPI 等の製造所情報を勘案**すること。

(7)医薬品の製造販売業者は、GQP 省令第 10 条第1項の規定に基づく製造業者等の定期的な確認にあたっては、**製造所の特性**及び本通知3.(4)に掲げる **KPI 等の製造所情報等**に応じて**確認すべき事項を選定するものであるが、次に掲げる項目については毎回確認すること。**

ア.製造業者等の製造管理及び品質管理の適切性を評価できる事項

(ア)GMP 省令第 11 条第1項第8号の OOS 処理の内容

(イ)GMP 省令第 13 条のバリデーションの内容

(ウ)GMP 省令第 14 条の変更の管理の内容

(エ)GMP 省令第 15 条の逸脱の管理の内容

(オ)GMP 省令第 16 条の品質情報等の処理の内容

イ.製造業者等による取決め事項の実施状況の適切性を評価できる事項

(ア)承認事項及び取決め事項に従った製造や試験検査等の実施状況

(イ)GMP 省令各条に規定する、**変更、安定性モニタリング、逸脱、品質情報に関する連絡の実施状況**

(ウ) 本通知3.(2)に掲げる取決めの特例(L字型)により、直接の取決めに締結していない対象業者(製造業者 B)が存在する場合には、**製造業者 A による当該製造業者 B の確認の記録**

ウ.本通知3.(4)イ及びウに掲げる製造所全体の製造管理及び品質管理に関わる情報及び回収情報

(8)本通知5.(1)に掲げる実地の確認とは別に、製造業者等はGMP 省令第 11 条の3の規定に基づく**製品品質の照査の結果及び所要の措置をとった場合のその記録**を医薬品の製造販売業者に対して提供する必要があり、**当該製造販売業者はその確認及び評価を行う必要がある。**

6.市場への出荷の管理

(1)医薬品の製造販売業者が GQP 省令第9条第2項の規定に基づき、**製造業者に市場への出荷の可否の決定を行わせる場合には**、当該製造業者は製造販売業者が自ら市場への出荷の可否の決定を行う場合と同様に、一の品目の製造に関わるすべての製造所について、**少なくとも次に掲げる事項を評価する必要がある。**

ア.すべての製造所の製造管理及び品質管理が適切であること

イ.当該製品に関する**品質情報**(GQP 省令第 11条第1項第1号)及び**安全管理情報に問題がないこと**(当該ロットを含む。)

ウ.当該ロットの**製造が適切に行われたこと等が確認されていること**

なお、医薬品の製造販売業者は、GQP 省令第9条第6項の規定に基づき、市場への出荷の可否の決定を行う者に対し、評価にあたって必要な情報を提供する必要があり、一の品目の製造に関わるすべての製造業者等は評価にあたって必要な情報を、当該製造販売業者へ提供する必要がある。

(2)品質保証責任者は、GQP 省令第9条第4項の規定により、市場への出荷の可否の決定の結果等について報告を受けた際には、以下の記録を確認し、評価すること。また、評価の結果を踏まえ、必要な改善等の措置を講ずること。

ア.医薬品の出納記録(販売名・ロット番号・出納数量・出荷先等)

イ.製造管理及び品質管理の結果の評価に係る記録

ウ.GQP 省令第9条第6項の規定に基づき提供された市場への出荷の可否の決定に影響のある品質、有効性及び安全性に関する情報の評価に係る記録

エ.市場への出荷の可否の決定に関する記録(販売名・ロット番号・決定者・決定日等)

大阪府におけるGMP調査方針について

(令和3年8月24日薬第1817号 大阪府健康医療部長)

1. 法令遵守体制の整備の確認

改正された医薬品医療機器等法の規定に基づき、薬事に関する業務に責任を有する役員(以下「**責任役員**」という。)の責任の下、社内における法令遵守体制が整備されていることを確認する。また、責任役員は、製造所における製造・品質管理業務のすべてに責任を負い、その根幹となる**実効性のある医薬品品質システム**の構築等について主体的に取り組む必要があることから、**実地調査**の場合は「責任役員」の出席を求める。

2. 製造管理体制の整備の確認

最近発生した不正事案において、医薬品の製造過程で承認書に記載のない原薬が混入し、重大な健康被害が多数生じたことを踏まえ、**原料の保管管理、出納管理等**の製造管理体制が整備されていることを確認する

特に、重要な秤量等の作業について、**作業員以外の者の立会のもと**での実施又はそれと同等以上の管理が行われているか、原料の保管について、**取違い防止のための管理体制**が構築されているか等、原料の取扱いについて確認する。

3. 改正GMP省令への対応状況の確認

一層の国際整合を図る観点等から改正されたGMP省令の規定に基づき、**医薬品品質システムの構築、品質保証に係る業務を担当する組織**の設置等がなされていることを確認する。

4. 現場における実作業（製造及び試験検査）の確認の強化

現場において最新の手順書等が周知され、当該手順書等に基づき業務が行われていることを確認する。

5. 無通告での立入検査の徹底強化

無通告での立入検査については、「医薬品に係る立入検査等の徹底について」(平成28年1月15日付け薬生監麻発0115第4号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知)により実施しているが、不正事案を踏まえ、引き続きリスクを考慮して取り組む)

改正GMP省令への対応状況の確認について

一層の国際整合を図る観点等から改正されたGMP省令の規定に基づき、医薬品品質システムの構築、品質保証に係る業務を担当する組織の設置等がなされていることを確認する。

改正GMP省令 追加事項

品質保証部門の設置

医薬品品質システム

品質リスクマネジメント

交差汚染を防止するための措置

OOSに関する手順・記録

安定性モニタリング/製品品質の照査/原料等供給者管理/外部委託業者の管理/文書・記録の継続的な信頼性の確保 これら5項目に関する手順書は医薬品の品質保証の向上に繋がる重要なものであるため、令和3年度大阪府薬事審議会医薬品等基準評価検討部会の成果物として手順書モデルを作成

令和3年度大阪府薬事審議会医薬品等基準評価検討部会の成果物として手順書モデルを作成

<https://www.pref.osaka.lg.jp/yakumu/gmpkannrenn/kijyunnhyoukakenntou.html#3>

公開日：令和4年3月31日

議題：改正GMP省令に伴う新たな手順書モデルの作成

成果物：

GMP手順書モデルの作成にあたって [PDFファイル／87KB]

製品品質の照査に関する手順書モデル [Wordファイル／43KB]

安定性モニタリングに関する手順書モデル [Wordファイル／44KB]

原料等の供給者管理に関する手順書モデル [Wordファイル／47KB]

外部委託業者の管理に関する手順書モデル [Wordファイル／42KB]

記録等(紙媒体)の完全性に関する手順書モデル [Wordファイル／50KB]

外部委託業者の管理に関する手順書

目次

1. 総則	4
1.1 目的	4
1.2 適用範囲	4
1.3 文書管理	4
2. 外部委託業者の情報管理	4
2.1 外部委託業務のリスク区分	4
2.2 外部委託業務の実施区分	4
2.3 新規外部委託業者の適性・能力確認	5
2.4 既取引の外部委託業者の適性・能力確認	5
2.5 外部委託業者リスト	6
2.6 外部委託業者の変更／抹消	6
3. 外部委託業者の管理	6
3.1 外部委託業者との取決め	6
3.2 外部委託業者管理表	6
3.3 外部委託業務の定期的な確認	7
4. 外部委託業務の発注	7

5. 無通告での立入検査の徹底強化

無通告での立入検査については、「医薬品に係る立入検査等の徹底について」(平成28年1月15日付け薬生監麻発0115第4号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知)により実施しているが、不正事案を踏まえ、引き続きリスクを考慮して取り組む。

無通告での立入検査に関する通知

- 医薬品に係る立入検査等の徹底について(平成28年1月15日付け薬生監麻発0115第4号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知)
- 「医薬品に係る立入検査等の徹底について」の一部改正について(平成29年6月29日薬生監麻発0629第15号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知)
- 医薬品の製造業者におけるGMP省令違反等を踏まえた無通告立入検査の徹底強化等について(令和3年2月9日付け薬生監麻発0209第1号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長)

無通告での立入検査の強化について

調査当局における課題

通常の上入調査では近年の行政処分事例に見られるような不適切な製造実態を見抜くことが困難



無通告での立入調査を通じ、不適切な製造実態等の把握及び必要な指導を徹底する。

- 不正行為が判明した場合の影響が大きい製造所及び製造管理が適切に実施されていない可能性が考えられる製造所に対し優先して無通告での立入検査を行うこと。
- 過去に無通告での立入検査を受けた製造所においても、製造実態等の把握が不十分と考えられる場合には、再度無通告での立入検査を行うこと。
- 不正行為の防止、発見等の観点から、特に承認書、手順書等の規程及び実際の作業との整合性について、作業等に係る直接の証拠（作業者の観察、聞き取り、一次記録の確認等）に基づき検査を実施すること。

時間経過

無通告査察の実施例査察状況等

- 00:00 受付に趣旨説明
- 00:05 会議室へ入室
- 00:10 製造管理者到着。GMP調査通知書の手交、趣旨説明、当日の作業内容の確認、入室に必要な手続き(教育、更衣の準備等)の確認
(具体的に立ち入る室名は伝達せず)
- 00:25 製造現場へ移動
(現場に入って、その都度、確認する室名を伝達。作業に支障のない範囲で作業者への質疑及び必要な記録等を確認。)
- 02:45 現場確認終了
- 03:00 記録類の確認
(実際に、記録等が保管されている室に出向き、必要な記録等を確認。)
- 03:40 記録類確認終了
- 03:45 講評等(意見交換含む)
- 04:00 退場

無通告査察に関するお願い

1. 無通告査察への対応部署(担当者)を決めておいてください。
 - 査察対応等に対して、一定の決定権を持っている方
 - 担当者不在を想定した、対応体制の構築
2. 製造所受付(守衛など)の方へ、周知をお願いします。
 - 大阪府の調査員がアポイント無く来訪する可能性があること
 - 対応部署の連絡先
3. 対応する場所(会議室等)を想定しておいてください。
 - 無通告査察の趣旨説明等を行う場所
 - 記録等の確認や質疑を行うための場所
 - 調査員のみで協議が可能な場所
4. 調査員のための更衣の準備をお願いします。
 - 一般的なサイズ(衣服 ``L、靴 ``26cm前後)を少なくとも2名分
5. 無通告調査にご対応いただくため、予定していた業務(会議等を含む)の中止や延期をお願いする可能性があります。

医薬品製造販売業者及び医薬品製造業者に対する 調査への責任役員の同席について

薬生監麻発0428第9号 薬生安発0428第3号 令和4年4月28日

つきましては、各調査の直近の実施状況や各省令の遵守状況等を考慮しつつ、可能な限り、各調査に当該業務を分掌する責任役員の同席（部分的な同席またはオンラインによる同席を含む。）を求めようお願いいたします。

また、同席しない場合であっても、各調査の実施状況や結果について適切に把握させるよう徹底をお願いいたします。当該業務を分掌する責任役員に対しては、法令遵守のための指針の設定、必要な人員の確保及び配置、業務のモニタリング体制、その他の各省令を遵守して業務を行う体制（GMP省令に関しては、品質方針の設定、十分な人員の確保を含めた必要な資源の配分及び定期的な医薬品品質システムの照査を含む。）の整備について、主導して取り組むよう求めるとともに、それらの実施状況に関して、必要に応じて説明を求めようお願いいたします。

⇒不備があれば、責任役員に質問されるのか？

同席しない方がリスク少ないが、当局はどう思われるか？

結果を出すためには何をすべきか？

⇒私は何ができるか？

結果（健康被害防止/安定供給/回収・違反なし）

↑
実践（時間/お金/熱意）

仕組み

- ・GMP省令/事例集**改正**
- ・PQS
- ・PDCA
- ・3ゲン、5ゲン
- ・法令遵守のガイドライン（責任役員）

マインド & **知識/技術**（人）

- ・モチベーション（**患者様視点**）
- ・教育訓練/自己啓発意欲
- ・製剤 & レギュレーション知識
- ・**不正を絶対しない**（全員）

QA & QC担当者として身に付けたい基本的な知識

- ・剤形ごとの品質の重要なポイントを知る
 - ・固形剤; 溶出試験、異物対策
 - ・注射剤; 不溶性異物試験、無菌性の保証
- ・剤形ごとの製造法/設備を知る
- ・GMP/公定書(日局・薬添規など)を知る
- ・レギュレーション
(外国製造所認定/MF/軽微変更・一変申請)を知る
- ・確率統計の考え方を知る(バラツキ&OC曲線)
統計計算ではなく、考え方/活用方法
- ・原料/資材メーカーの品質保証/製造方法を知る
- ・多くの失敗事例を知っておく
- ・試験法の原理を知る(特にQC)

QA & QCができること、やること

1) 力をつけて欲しい

① 小林化工の問題が、もし自分のところで起きたら、QAとQCは問題を発見して、健康被害を防げたかどうか？

② 基本的な知識は修得しているか？

2) 改正GMP省令/GMP事例集対応は終わっているか？

3) 自分たちの製造所では承認書齟齬が無いと言えるか？

4) 自分たちの製造所ではSOP違反/記録偽造は無いと言えるか？

5) 過去問対策(PMDAの講習会での査察時指摘事項、オレンジレター、改善命令、第三者委員会報告など)

が出た時点でそれができているかどうか確認しているか？

6) 未来の自分のために学びを行っているか？

PIC/SDIガイダンス/FDAOOSガイダンス読まれたか？

QCの人に知っておいて欲しいこと

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/seminer.html>

1. QCの使命とは“評価する”こと
2. 試験の原理を知り、新たな評価方法を作成する力を持つ
3. 製剤の特徴と製造方法を知って上での評価
4. 原料・資材の特徴と製造を知る
5. 評価のスタートのサンプリングに関する統計を知る（バラツキとOC曲線）
6. GMPのレギュレーション対応を行う
7. GMP適合性調査に適合する
8. 日局など公定書を知る

番外編

PMDAの無通告査察で指摘される前にQCの試験法などについて確認したいこと

cmPlusのGMPplatformに連載

医薬品品質保証で理解しておきたい統計/確率

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/seminer.html>

7回目（最終回） 医薬品品質保証で理解しておきたい統計/確率
[PHARM TECH JAPAN Vol33 No12 Oct2017\)](#)

6回目 医薬品品質保証で理解しておきたい統計/確率
[PHARM TECH JAPAN Vol33 No11 Sep2017\)](#)

5回目 医薬品品質保証で理解しておきたい統計/確率
[PHARM TECH JAPAN Vol33 No10 Aug2017\)](#)

4回目 医薬品品質保証で理解しておきたい統計/確率
[PHARM TECH JAPAN Vol33 No9 July2017\)](#)

3回目 医薬品品質保証で理解しておきたい統計/確率
[PHARM TECH JAPAN Vol33 No8 June2017\)](#)

2回目 ゼロから踏み出す！統計的思考への入り口
データを眺める重要性（七つ道具）
[PHARM TECH JAPAN Vol33 No7 May2017\)](#)

1回目 ゼロから踏み出す！統計的思考への入り口
医薬品品質保証で理解しておきたい統計/確率
[PHARM TECH JAPAN Vol33 No5 Apr2017\)](#)

- 1) 人が創る品質 (2分30秒)
- 2) 30年の品質管理&品質保証の経験から学んだ品質保証行うための考え方 (11分)
- 3) 品質文化 (Quality Culture) 醸成: 半導体製造所の事例から学ぶ (7分)
- 4) 一人ひとりが品質保証を担っている: 映画『動脈列島』から学ぶ (10分)
- 5) 過去問対策 (9分30秒)
- 6) 感性の3要素 (7分30秒)
- 7) SOPを守ることは上司/先輩の指示より優先である/包装工程での偽造 (6分)
- 8) MBWA (Management by wandering around (工場長&部長は現場へ 3分)
- 9) 富山県 日医工のOOS判断ミスから学ぶ (第三者委員会報告概略版 9分)
- 10) 福井県 小林化工の事例からQA&QCが学ぶこと
(自製造所で同じことが起きたら気付いて防止できたか? 49分)
- 11) 割れ窓理論/品質ヒヤリハット (6分)
- 12) 品質問題のトレアージ&レ点基本動作の理解と実践 (9分)
- 13) ミスをした時に報告する勇気とその品質文化&自分がミスしたらどうなるかを
考えて改善提案 (Envision) (6分)
- 14) 決して偽証行為を行わない&確信犯のSOP違反はしない (11分)

⇒

自ら学ぼうとするなら、HPにいくらでも教材がUpされている。

自分達の製造所のQCはQCなのか、試験室なのか？

QC

試験室

目的	評価するところ	試験をするところ
サンプル	自らサンプリング	提供物を試験
OOS	自ら考えQAと相談	自ら考え依頼者と相談
ラボエラー	確認	確認
フルスケール調査	関与可能	関与不可
原料資材製造	把握しておく	把握していない

一番の違いはサンプリングを自ら計画して自ら行っているかどうか

⇒

もし試験室なら、QCとの看板は“羊頭狗肉”

小林化工の事例から 第三者委員会報告

小林化工株式会社 御中 調査結果報告書(概要版)2021年4月16日

https://www.kobayashikako.co.jp/news/2021/210416_surveyreport.pdf

第三者委員会の調査報告(概略版)が公表されました。その報告の中で、これまで新聞報道などでされていなかった項目も取り上げられていました。筆者はその点がとても気になっていました。もちろん、SOP違反、記録の偽造・捏造、製造販売承認書齟齬、申請データの偽証、齟齬を把握したうえでの裏マニュアルの存在、かつ経営層が把握していて何も対策されなかったことが一番の問題でした。

1. GVPとGQPの連携
2. 普段ないピークの報告
3. OOS処理の妥当性
4. 習慣性医薬品の保管
5. データの見方(No.14)
6. 化血研の一斉点検での対応
7. 日局名称と局外規の名称違い

1. GVPとGQPの連携

報告書引用を箇条書きに

・2020年11月25日、Meiji Seika ファルマから、再び、安全管理部に対して、薬局が販売したイトラコナゾール錠 50mg について、2例の副作用が生じた旨の有害事象連絡票による連絡がなされた。当該連絡票には、「服用した患者で記憶がなくなるという症例が続いた」という記載、及び服用した小児が「気が狂ったように頭を壁に打ち付けたりしている」という記載がなされていた。安全管理部及び安全管理責任者は、添付文書の記載に従い、前者については「記憶がない」として未知・非重篤、後者については「錯乱」として既知・非重篤の症例と判断し、厚生労働省への定期報告の対象とするとの措置を取ることとし、その旨総括製造販売責任者に報告し、了承を得ている。

⇒この時点でGVPからGQPへの連絡は行うことは難しかったのでしょうか？ 念のために品質を確認する。まさにこれがGVPとGQPの連携を重視するための薬事法の改正目的でした。なぜなら、これまでの副作用報告ではありえないような報告でした。

1. GVPとGQPの連携

この時GQPに報告していれば1～2日（実際GQPに報告してから1日後に回収）後に回収と服用停止を連絡でき、その後の副作用や服用による事故を防いだ可能性が高いです。それがGVPとGQPの連携です。機能していませんでした。

Meiji Seikaファルマの安全管理部は自社のQAに連絡はされなかったのでしょうか？

報告書（概要版）には記載がありません。製販が対お客様 & 対当局に対して法的責任を持っていますが、お客様はMeiji Seikaファルマを信頼して製品を購入しています。製品名にもMeiji Seikaファルマの名前が入っています。販売会社として小林化工に任せるのではなく、自ら行動して、小林化工に調査を依頼すべきです。あるいはQAは工場を訪問して調査すべきでした。コロナで製造所の外部来訪者を制限していますが、それよりも優先すべきことでした。

1. GVPとGQPの連携

・2020年12月1日、Meiji Seika ファルマの MR から、安全管理部に対して、上記と同じ薬局の処方元である皮膚科泌尿器科医院から入手した情報であるとして、イトラコナゾール錠 50mg から 2 例の副作用が生じたとの有害事象連絡票による連絡がなされた。そのうちの一つの症例は、「患者がイトラコナゾールを服用したところ、夜中に意識が朦朧とし、ふらつき・錯乱が起きた。」というものであり、もう一つの症状は、幼児が服用したところ、「不機嫌・ふらつき(千鳥足)・ぼーっとする(意識朦朧)」といった症状が発現したというものであった。安全性管理部及び安全管理責任者は、いずれも未知・非重篤の症例と判断し、厚生労働省への定期報告の対象とするとの措置を取ることにし、その旨総括製造販売責任者に報告し、了承を得ている。－省略－ なお、有害事象連絡票には、医師の所見として、「イトラコナゾールは当院でよく処方する薬剤でこれまで有害事象を経験したことは無かったが今月立て続けに同じような有害事象(ふらつきや意識朦朧)を経験し、驚いている。」とのコメントが記載されていた。

⇒

「何か変なことが起きている」ことはGVPでも意識があったと思われます。11月25日に続いてです。せめてこの時点でGQPへの報告はするべきでした。

1. GVPとGQPの連携

・2020年12月2日、小林化工のMRから、安全管理部に対して、上記と同じ薬局から入手した情報であるとして、イトラコナゾール錠 50mg 錠を服用した患者につき1件のめまいの症例が生じたとして、有害事象連絡票による連絡がなされた。症状は、「めまい、ふらつき」であり、安全管理部及び安全管理責任者は、既知・非重篤の症例であり、厚生労働省へ報告すべき症例ではないと判断し、情報の集積を行うとの判断をし、その旨総括製造販売責任者に報告し、了を得ている。

⇒

この判断は甘かったこととなります。これまでなかったことが起きていると薬局から報告されています。それを既知として判断するのは、「自分に都合の良いようにデータを眺める」が働いていたようです。総括はGQPに調査の指示を出していないようです。

1. GVPとGQPの連携

⇒下記の反省点があるのではないのでしょうか？

- ・GVPでの認識の甘さ
- ・GVPからGQPへの報告の遅滞
- ・GQPでの製造所への指示遅れ

批判している意図はまったくなく、この事例から学ぶこと、どこに問題があり、どうすればよかったかを学び次にいかすことだと思います。

まさに疑似体験をすることで、実際に起きた時に少しでも役立つのではないのでしょうか。

他山の石とできるかどうか、将来の品質トラブルを減らしあるいは影響を最小限に止めることができます。

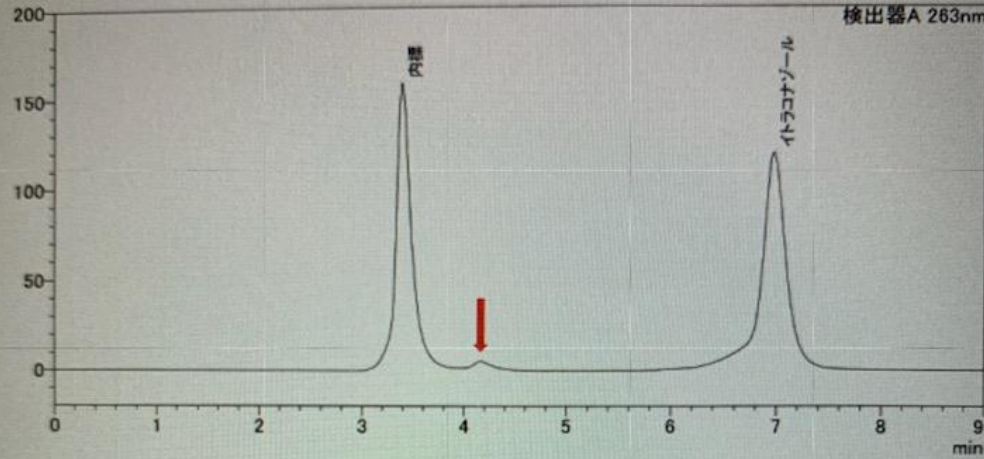
2. 普段ないピークの報告

・ロット番号 T0EG08 の
定量試験における
液体クロマトグラフィー
試験の結果を確認したところ、
他のイトラコナゾール錠 50mg
では認められない不純物の
ピークが存在することが確認
された。

右図は、ロット番号 T0EG08
の液体クロマトグラフィー試験
の結果である。

【ロット番号 T0EG08 の液体クロマトグラム】

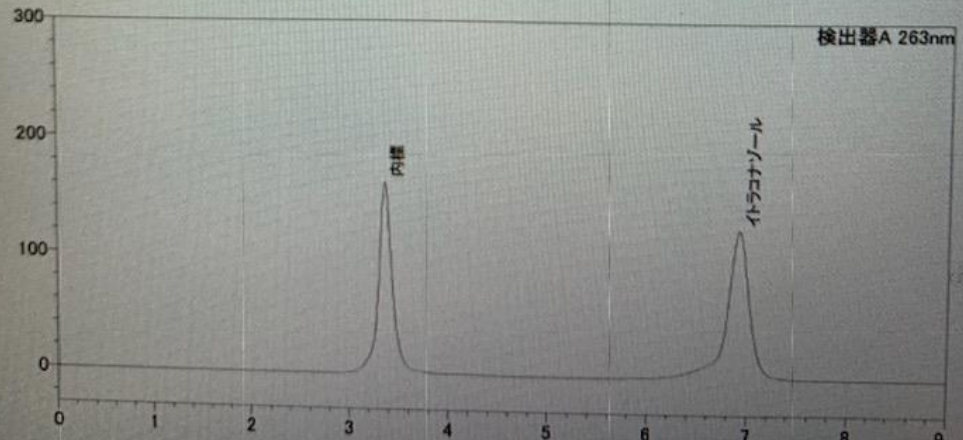
<クロマトグラム>
mV



※赤矢印部分に不純物のピークが存在する。

【標準溶液の液体クロマトグラム】

<クロマトグラム>
mV



第三者委員会報告によると

該当ロットでOOSが発生！

最初の試験者は未知ピークに気付かなかった

2人目の試験者が未知ピーク(通常の試験にはない)に気付いて試験実施責任者に口頭で報告しました。

さあ、皆さんが試験実施責任者だとどうしますか？

HPLC, 測定波長263nm

内標とイミダコナゾールの間に未知ピーク

ここで、原理を知っているか化合物の構造を知ってるか

第三者委員会報告によると

試験実施責任者は、

・小さなピークだから影響ない

と判断して、さらなる調査も上への報告もしませんでした。

本当に小さなピークなのでしょうか？

口頭だったので、それで終わってしまいました。

あなたも試験実施責任者と同じ判断、行動しますか？

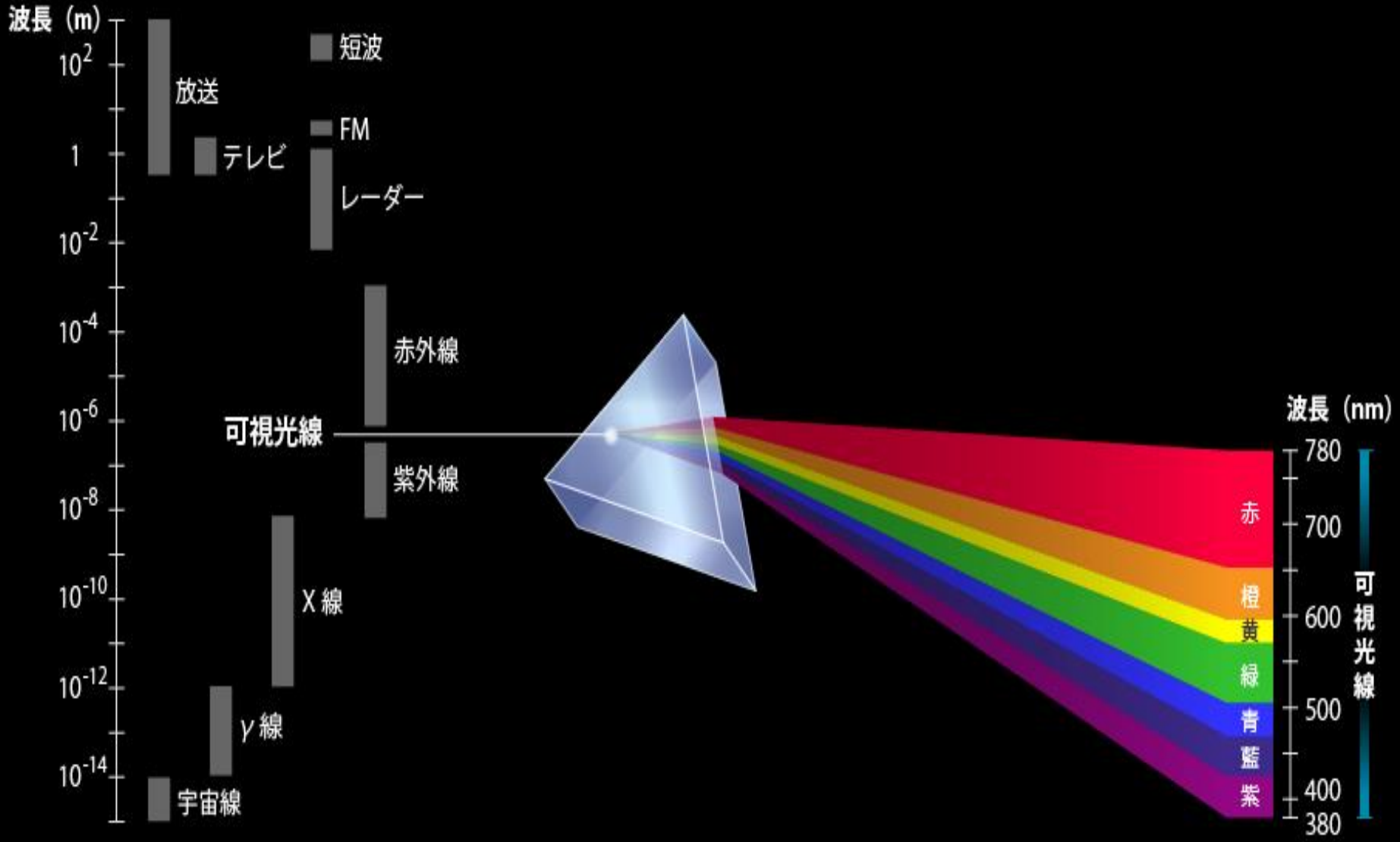
第三者委員会報告(概略版)には、試験実施責任者がこの小さな未知ピークの相対面積百分率を求めた(実測値)ことに関する報告は記載ありませんでした。

“小さい”は見た目、実際の値を確認していなかった！

データで判断する習慣を身に付けたい。

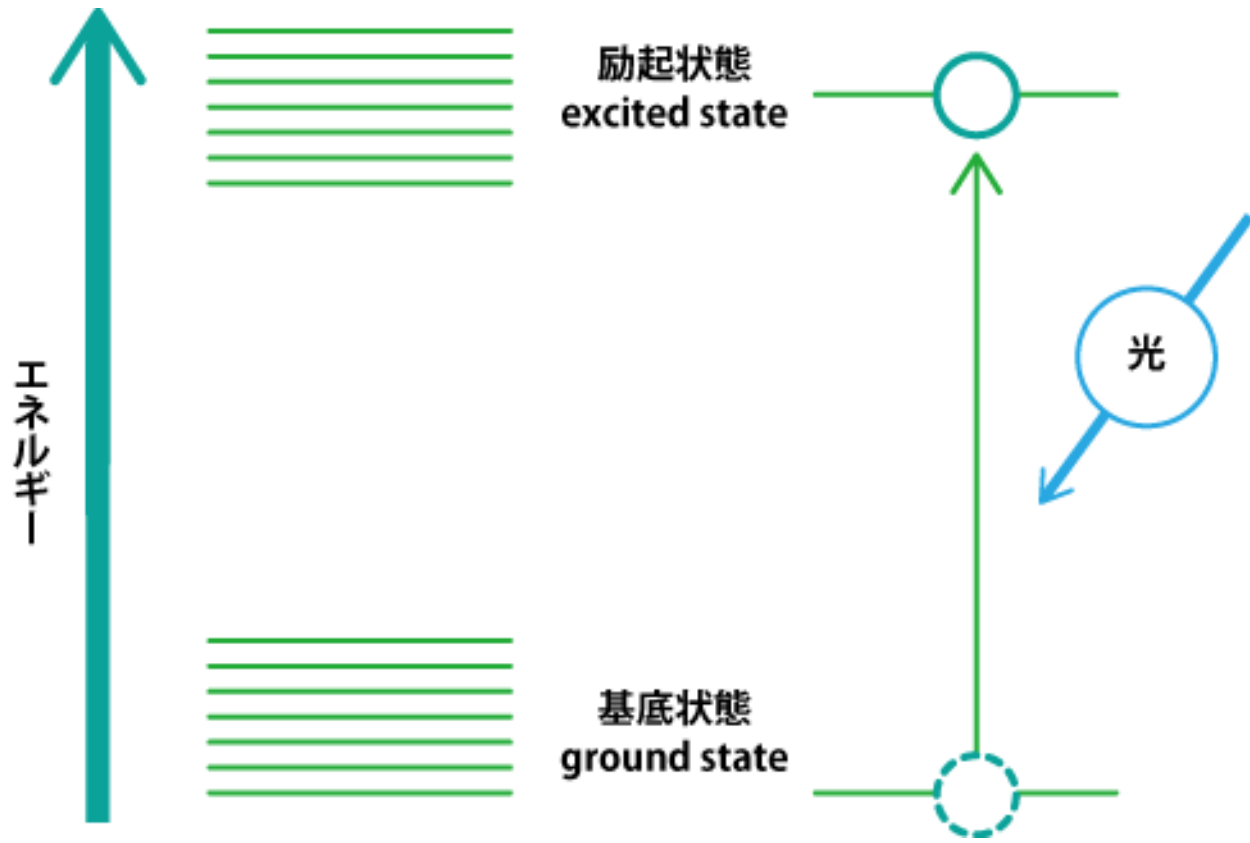
人間は、特定の波長を色として感じることができます。

<https://www.konicaminolta.jp/instruments/knowledge/color/section1/02.html>



光の吸収

物質を構成する原子や分子中の電子は、置かれた状況によって不連続なエネルギー状態(図2 左)をとります。このことを、エネルギー状態が量子化されているといい、この不連続状態をそれぞれエネルギー準位といいます。電子のエネルギー状態が変わるとき、特定の大きさのエネルギーを放出、または吸収します。図2 右に示すように、エネルギーの低い状態にある分子が、ある波長(エネルギー)の光を吸収し、励起状態へと変化するのが一例です。



有機化合物の化学構造と吸収スペクトル

[http://water-solutions.jp/pdf-files/instrumental-analysis/instrumental-analysis\(6c\)_molecule.pdf](http://water-solutions.jp/pdf-files/instrumental-analysis/instrumental-analysis(6c)_molecule.pdf)

スライド1 × +

セキュリティ保護なし | water-solutions.jp/pdf-files/instrumental-analysis/instrumental-analysis(6c)_molecule.pdf

Microsoft Edge を PDF ファイルを読み取るための既定のアプリケーションとして設定しますか? [既定に設定](#)

2 / 11 🔍

— + 🔍 🗑️ | 📄 ページ表示 | 🗣️ 音声で読み上げる | 🖱️ 手描き | 🗑️ 強調表示 | 🗑️ 消去 | 🗑️

有機化合物による紫外・可視光の吸収

吸収帯の区分

遷移の種類	吸収帯の区分	特長	ϵ_{\max}
$\sigma \rightarrow \sigma^*$	遠紫外部	遠紫外用装置で測定される。	
$n \rightarrow \sigma^*$	エンド吸収	紫外部短波長端から遠紫外部への大きな吸収。	
$\pi \rightarrow \pi^*$	E ₁ -吸収帯	エチレン性吸収帯で芳香環に起因。	>2000
	K (E ₂)-吸収帯	共役性吸収帯でポリエン, エノン(-C=C-CO-)などに起因。	>10,000
	B-吸収帯	ベンゼノイド吸収帯で芳香族, ヘテロ芳香族に起因。微細構造を示すものがある。	>100
$n \rightarrow \pi^*$	R-吸収帯	ラジカル性吸収帯で CO, NO ₂ など n 電子をもつ発色基に起因。	<100

読み取るための既定のアプリケーションとして設定しますか?

既定に設定

ページ表示 | 音声で読み上げる | 手描き | 強調表示 | 消去

主な化合物の吸収

主な化合物の吸収

化合物	例	吸収 λ_{\max}/nm (ϵ)	遷移
アルケン ($\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}$)	エチレン	165 (15,000)	$\pi \rightarrow \pi^*$
アルキン ($\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$)	2-オクチン	195 (21,000)	$\pi \rightarrow \pi^*$
ケトン ($\text{R}-\text{CO}-\text{R}$)	アセトン	189 (900)	$n \rightarrow \sigma^*$
		279 (15)	$n \rightarrow \pi^*$
アルデヒド ($\text{R}-\text{CHO}$)	アセトアルデヒド	290 (17)	$n \rightarrow \pi^*$
カルボン酸 ($\text{R}-\text{COOH}$)	酢酸	208 (32)	$n \rightarrow \pi^*$
酸アミド ($\text{R}-\text{CONH}_2$)	アセトアミド	220 (63)	$n \rightarrow \pi^*$
エステル ($\text{R}-\text{COOR}'$)	酢酸エチル	211 (58)	$n \rightarrow \pi^*$
ニトロ化物 ($\text{R}-\text{NO}_2$)	ニトロメタン	278 (20)	$n \rightarrow \pi^*$
ニトロソ化物 ($\text{R}-\text{NO}$)	ニトロソブタン	300 (100)	$n \rightarrow \pi^*$
アゾ化合物 ($\text{R}-\text{N}=\text{N}-\text{R}'$)	アゾメタン	338 (4)	$n \rightarrow \pi^*$
アゾメチン ($\begin{matrix} \text{R} \\ \text{R} \end{matrix} > \text{C}=\text{N}-\text{R}'$)	アセトキシム	190 (5,000)	$n \rightarrow \pi^*$
硝酸エステル ($\text{R}-\text{ONO}_2$)	硝酸エチル	270 (12)	$n \rightarrow \pi^*$
亜硝酸エステル ($\text{R}-\text{ONO}$)	亜硝酸アミル	219 (1,120)	$\pi \rightarrow \pi^*$

紫外可視吸収と有機化合物の構造との関係

<https://www.an.shimadzu.co.jp/uv/support/lib/uvtalk/uvtalk2/apl.htm>

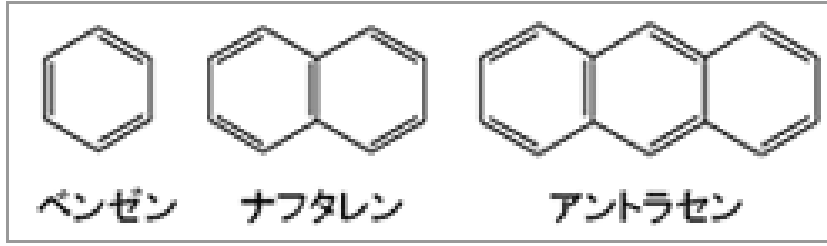
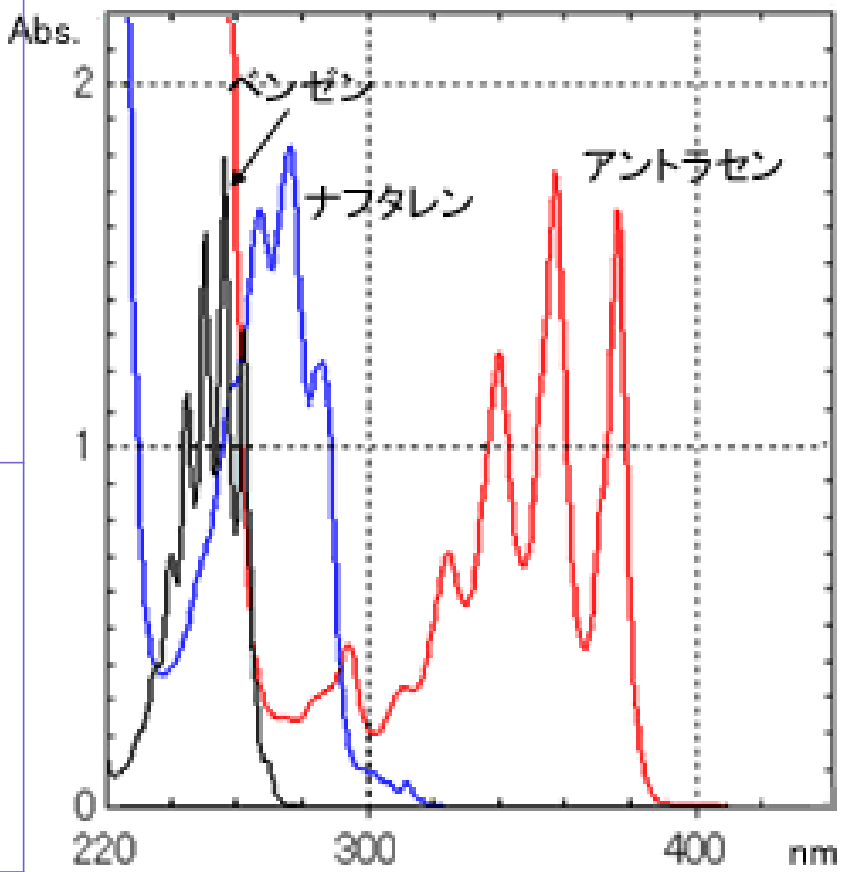


図1 ベンゼン、ナフタレン、アントラセンの構造

物質	吸収ピーク	モル吸光係数
エチレン $CH_2=CH_2$	180nm	10000
1,3-ブタジエン	217nm	21000
ビタミンA	328nm	51000
β -カロチン	450nm	140000
ベンゼン	255nm	180
ナフタレン	286nm	360
アントラセン	375nm	7100
ナフタセン	477nm	110000

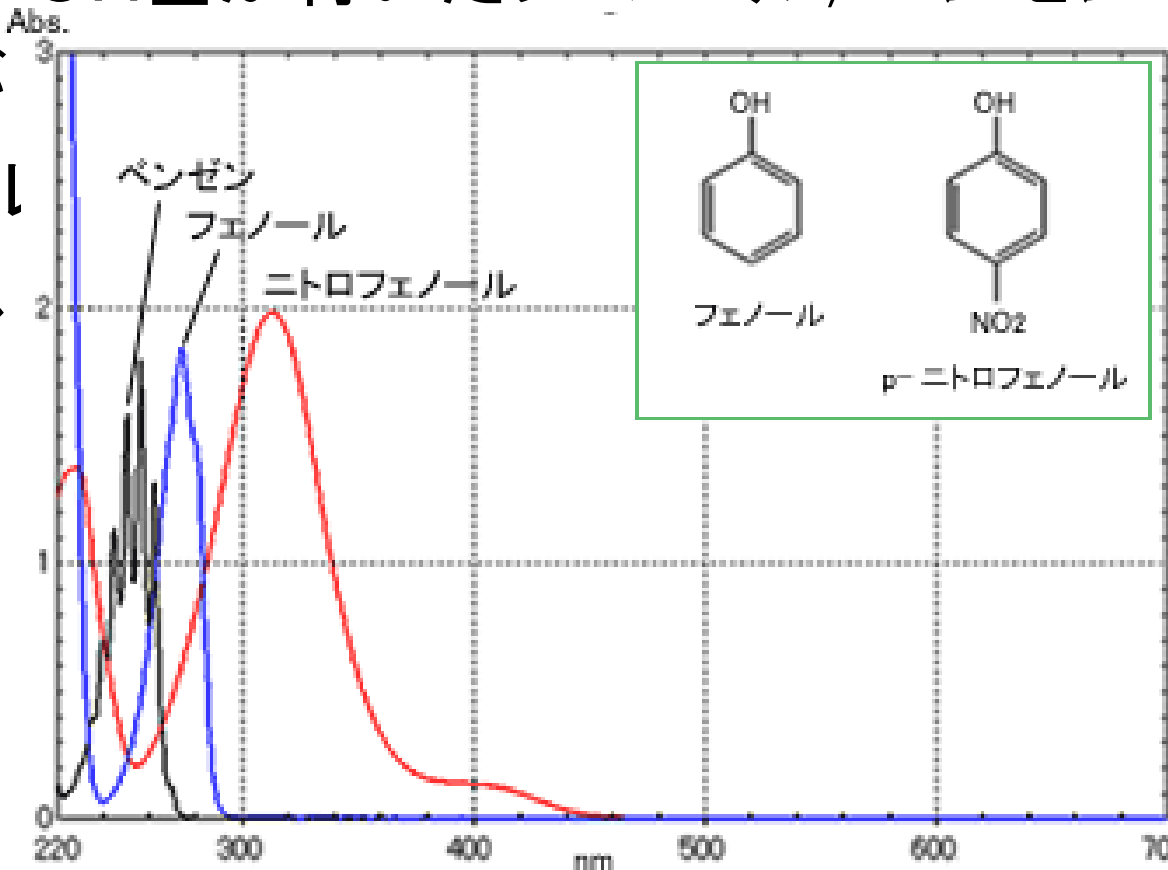


官能基の影響

官能基によっても吸収ピークは影響を受けます。

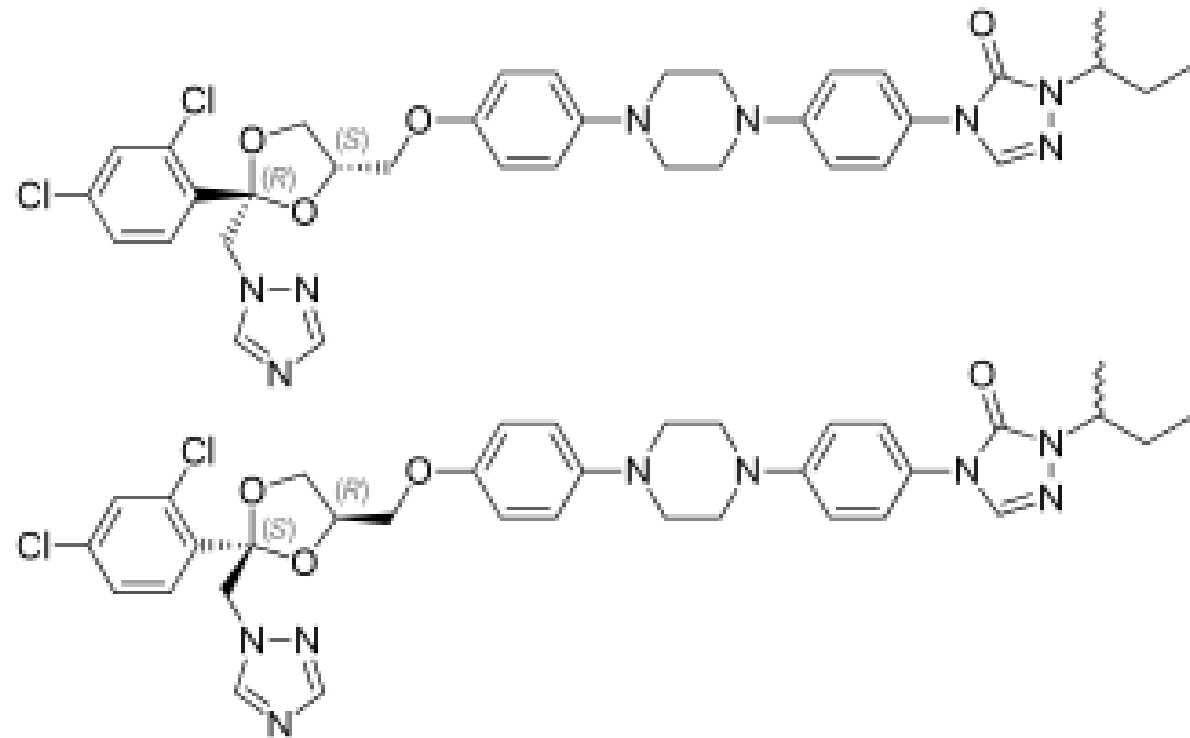
ベンゼン, ベンゼン環に-OH基が付いたフェノール, ベンゼン

環に-OH基と-NO₂基が付いたp-ニトロフェノールの吸収スペクトルを示します。官能基が共役系に影響を与えるために吸収ピークがベンゼンよりも長波長側に現れますが, 400nm以上の

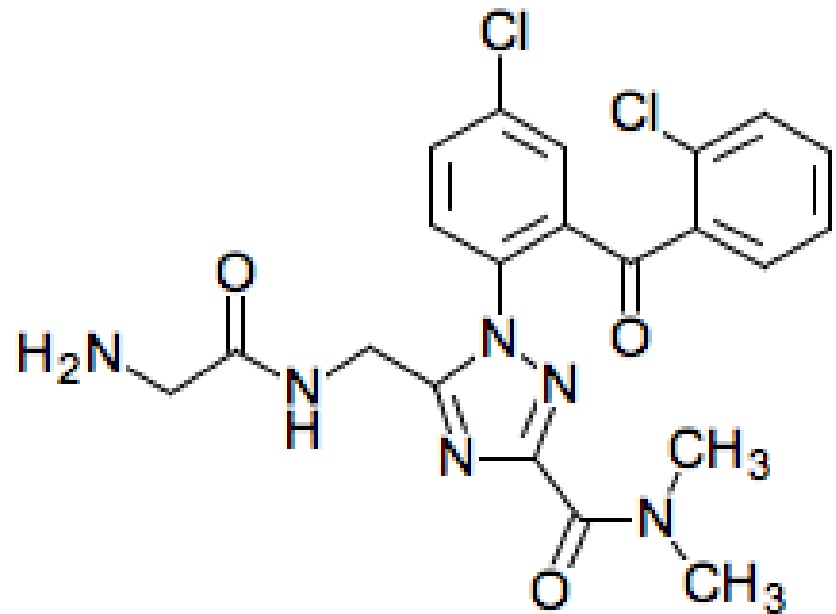


可視域まではシフトせず, 有機化合物の色は共役系の大きさの方が大きな影響を及ぼしています。

イトラコナゾール



リズマザホン塩酸塩



D08481

基礎力1

化合物によって、構造式によって
UVスペクトラムと強度も異なり、
測定波長によってそれぞれ違う。

よって、UVピークの大きさは物質の量を示していない場合がある。

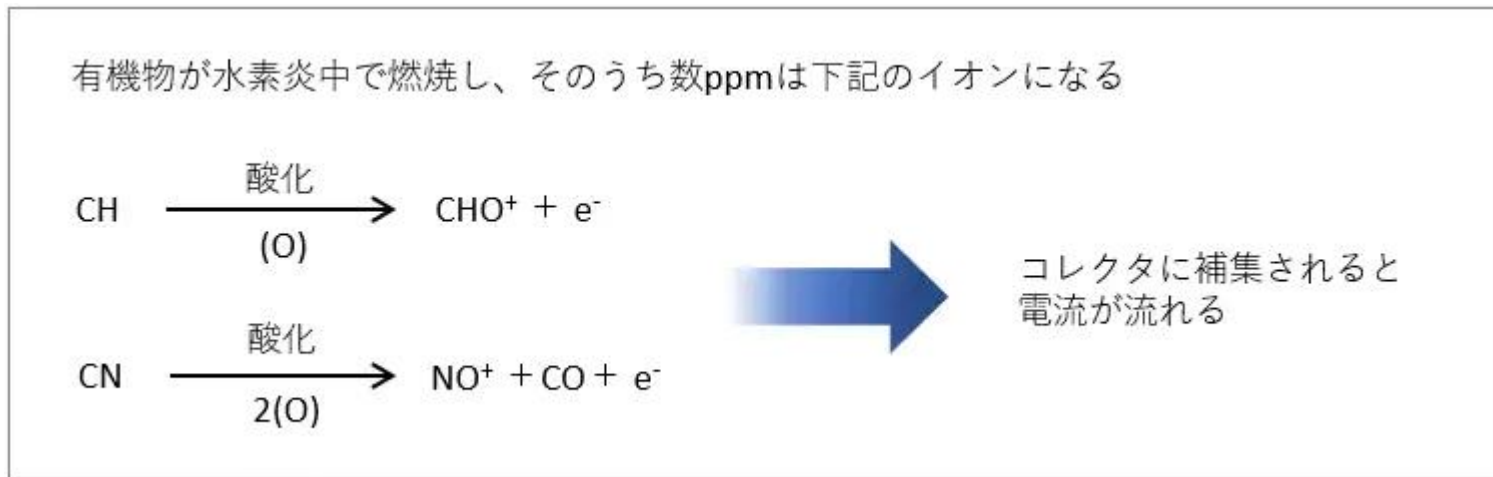
結論

HPLCチャートの小さなピークは小さいとは言えない
類縁・不純物はほぼ同じ構造＝UV吸収の強度同じ
として面積百分率で推定している。

厳密にはそのものの標品（純度分かっている）があって、
それで量を測定する。

GC検出器水素炎イオン化検出器(FID)

有機化合物(ホルムアルデヒド、ギ酸を除く) 0.1 ppm (0.1 ng)



FID検出器は、下方から空気と水素を送り込み、水素炎を作ります。キャリアガスで運ばれてきた試料中の炭素は、水素炎によって酸化、イオン化反応を引き起こされます。

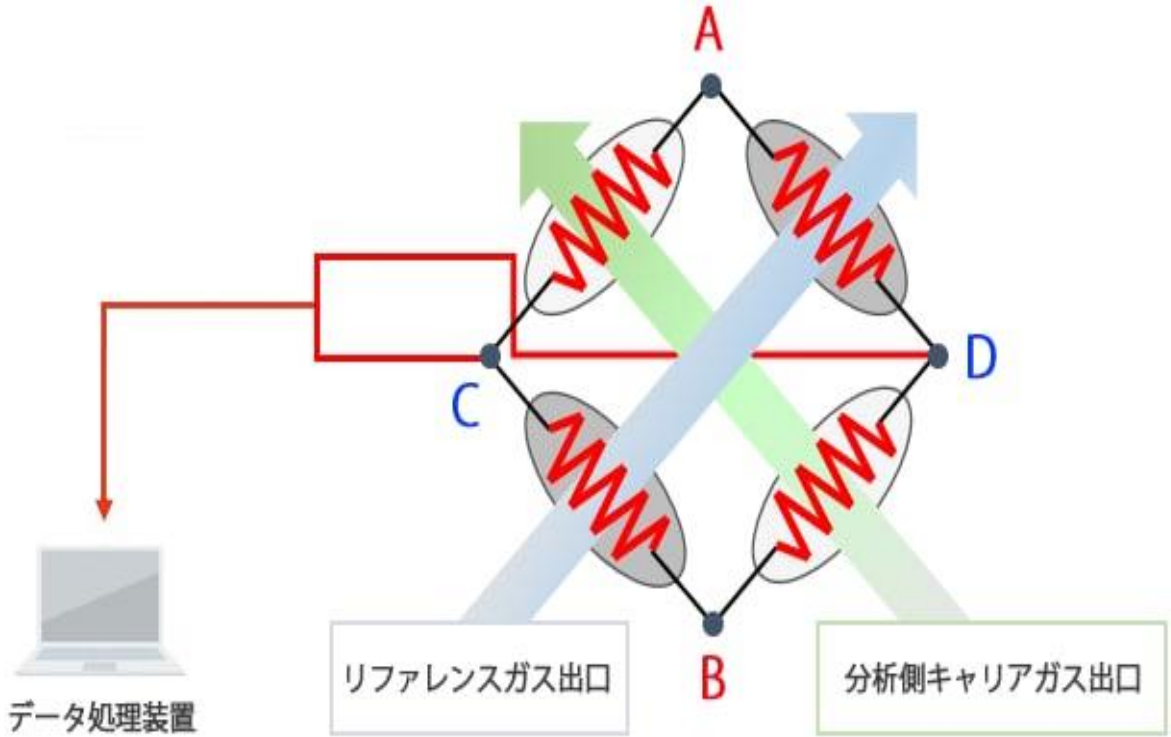
このイオンをコレクタで静電捕集することで、成分を検出します。

⇒C、Hの燃焼に比例してピークが大きくなる

基礎力2

GC検出器 熱伝導度検出器(TCD)

キャリアガス以外の全ての化合物 10 ppm (10 ng)

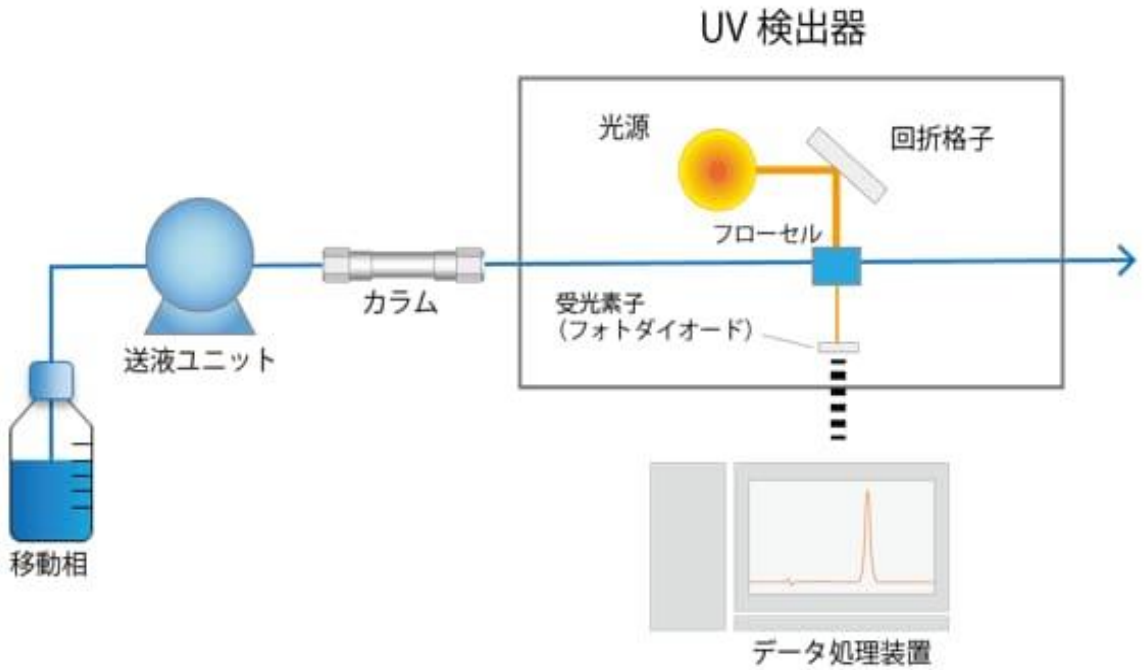


TCDの検出原理です。キャリアガスと対象成分の熱伝導度の差によるフィラメントの温度変化を読み取り, 検出します。

⇒熱伝導度なので必ずしも、量にピークが比例しない。

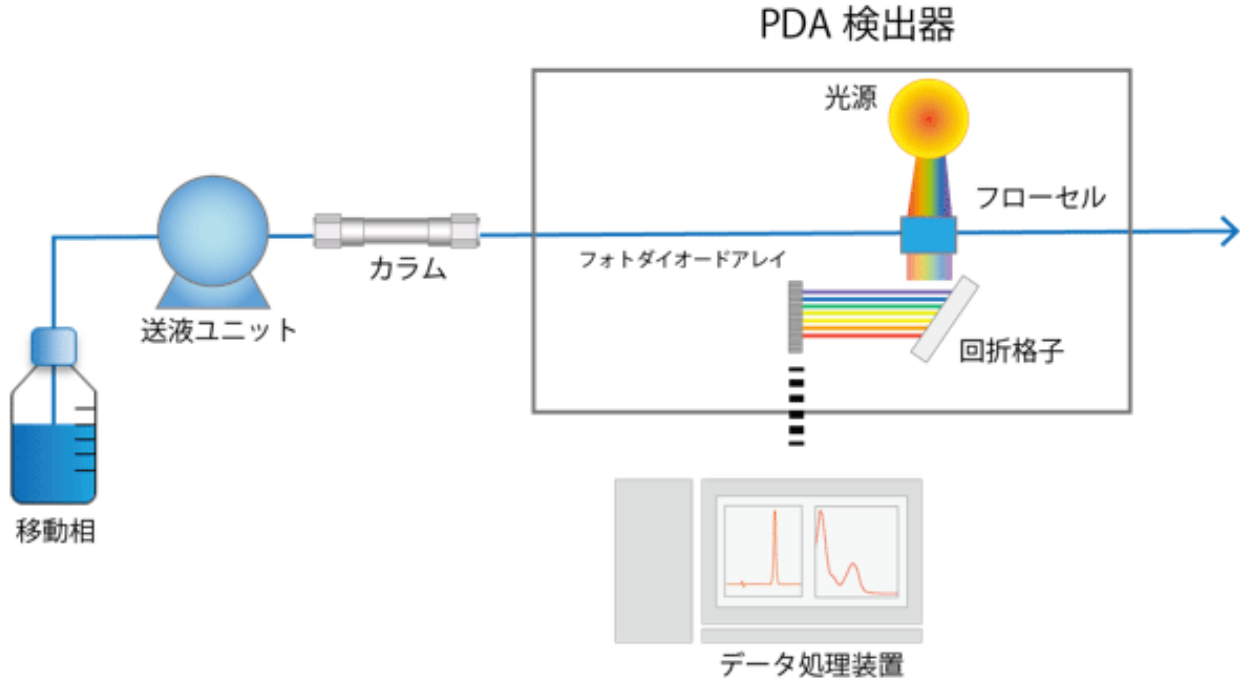
基礎力3

UV検出器



PDA検出器

これを使えば
未知ピークは
イトラコナゾール
だとわかった。
興味を持って
やってみること



2. 普段ないピークの報告

報告書引用

・初回試験を実施した試験者は、含量が逸脱したことに気を取られ、異常なピークの存在には気付いていないが、初期調査及び再試験を実施した試験者は、異常なピークの存在に気付いていた。

しかし、異常なピークの存在について報告を受けた試験実施責任者は

- ①ピークが小さいため、試験器具由来のものであり、異物が入っていても微量であると思われた、
- ②定量試験測定結果の解析パラメーターに照らすと、試験者の指摘したピークは、ピークではないと判断できる程度のものであったことなどから、問題はないものと判断し、ロット番号 T0EG08 は定量試験に合格した。

2. 普段ないピークの報告

⇒

ピークは小さいとのことだが、相対面積百分率では何%あったのでしょうか？ 微量であると思われたとのことだが、物質はUV吸収の感度が違うので、微量かどうかは不明である。GCで検出器がFIDであれば、物質の燃焼を見ているのでほぼ分子量に比例するがHPLCのUV吸収では比例しない。試験の原理を少しでもわかっていたら、微量と安易に判断しなかったのではないのでしょうか。フォトダイオードアレイがあれば、UVスペクトルを測定できそのスペクトルからリルマザホンと推定することもできたはずです。

⇒

すべての検体で普段と違うピークが出ているのです。そのこと自体が「普段と違う」のです。CRM訓練を実施していれば！

⇒

試験実施責任者は上司に報告しなかったようです。いつもと違うとのことは、品質異常報告書は出されていなかったのでしょうか。文書で報告していると品質管理責任者およびQAの確認もできたはずです。

CRM (Cockpit Resource Management)

「ジャンボ機長の状況判断 — 失敗しない決断と行動 —」 坂井優基著

CRM訓練で強調されること 今ではCrew

- 1) 機長は、まわりの人間が気づいたことや思ったことを言い出しやすい雰囲気をつくる
- 2) 機長以外の乗員は、何かに気づいたときや少しでもおかしいと思ったときには必ず明確に口に出す
- 3) 機長は、誰かが何かを言い出したらそれについて考える

「ジャンボ機長の状況判断 —失敗しない決断と行動—」 坂井優基著

ジャンボジェット機ミスは墜落に繋がるので、おかしいと思ったら、無駄でもよいから確認する。

特に、副機長がおかしいと思ったことは言わないと、機長もミスをするので、危ない。

逸脱の考えにも通じる

逸脱でもなくてもいつもと違うおかしいと思ったら、報告したり周りに尋ねる、その感性が大きな問題を防ぐ。

3. OOS処理の妥当性

報告書から

		承認書記載	実際の手順
イトラコナゾール	溶解・噴霧造粒工程	『5kg』	『5.35kg』 注1)
(規格95.0~105.0)	後混合工程	—	『0.5kg』 注2)

⇒

注1)

5.0kgを量り、データをプリントアウトした後、追加の0.35kgを量っていた。

注2)

0.5kgがリルマザホン塩酸塩を間違えて計量した。

該当ロットでは過量仕込みは合計0.85kgを量っていた。50mg/1錠だが、実際58.5mg/1錠になる。17%も割り増し仕込みが行われていた。割り増し仕込みは規格上限が限界では？

2.2.2 過量仕込み

製造中、製品の有効期間内の分解を補償するために、または有効期間を延長するために原薬の過量仕込みを行うことは**一般**に勧められない。

製剤製造中の過量仕込みは、最終製品中に過量として残るか否かにかかわらず、製品の安全性と有効性を考慮したうえで正当な理由が示されるべきである。提供される情報としては、

- 1) 過量仕込み量、
- 2) 過量仕込みの理由（想定されており、且つ文書化された製造工程中の損失量を補填するためなど）、
- 3) 過量分についての妥当性、が挙げられる。3.2.P.3.2項の製造処方に示す原薬の量には、過量分も含める必要がある。

2013年GMP事例集

[問]GMP7-32(標準的仕込量)医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書に記載する事項のうち、一部改正施行通知第3章第3の7(4)クの「標準的仕込量及びその根拠」については、どのように考えればよいか。

[答]

1. 標準的仕込量については、その設定の根拠があり、かつ、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていること。なお、ここでいう「設定の根拠」とは、原則的には、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品について当該成分を定量したとき、製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」の記載に合致することを示すデータをいうが、原料の含水率に基づく仕込量の増減等については、それに関するデータをもって根拠として差し支えない。ただし、設定の根拠を示すことが困難な場合には、製造販売承認(届出)書記載の成分及び分量を標準的仕込量とすること。

2. 流通過程における経時変化、季節変化等に対処するために、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品が含有する成分の分量の増減を見込んで標準的仕込量を設定することは、それに関する正当な理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す根拠(バリデーションデータ等)があり、それらが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書に成分の分量の増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっている場合には差し支えない。ただし、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品は、製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」に合致しなければならない。

2. 流通過程における経時変化、季節変化等に対処するために、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品が含有する成分の分量の増減を見込んで標準的仕込量を設定することは、それに関する正当な理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す根拠（バリデーションデータ等）があり、それらが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書に成分の分量の増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっている場合には差し支えない。ただし、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品は、製造販売承認（届出）書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」に合致しなければならない。

3. 有効成分について、製造販売承認（届出）書に規格幅の設定されているものについては**規格幅の上限を超える量を、また、規格幅の設定されていないものについては製造販売承認（届出）書記載の分量の110%を超える量を標準的仕込量とする場合には、1. 又は2. の要件を満たした上、さらに当該成分の分解等についての根拠も示し、かつ、それが製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていること。**

[問]GMP7-33(標準的仕込量)医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書に記載すべき事項としての一部改正施行通知第3章第3の7(4)ク「標準的仕込量及びその根拠」に関するGMP7-32の3の「分解等についての根拠」にはどのようなものが必要か。

[答]

1. 製造工程において揮散すること等のため、分解物が最終製品に残留しないものであるとする根拠。
2. 分解物がすべて既知物質である場合には、それらの最大無作用量及び当該製品に係る医薬品の用法及び用量からみて当該製品に係る医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさないものであるとする根拠。

[問]GMP7-34(標準的仕込量) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、有効成分以外の成分についても、製造販売承認(届出)書記載の分量の110%を超える量を標準的仕込量とする場合には、当該成分の「分解等についての根拠」を示す必要があるか。

[答]

製品に係る医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさない限り、原則として、「分解等についての根拠」を示さなくても差し支えない。

[問]GMP7-35(標準的仕込量) 製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」に「微量」と記載してある成分については、加えない場合も含むと考え、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において加えないことと規定してもよいか。

[答]

加えないことは認められない。

[問]GMP7-36(標準的仕込量)製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」に「適量」と記載してある成分については、加えない場合も含むと考え、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において加えないことと規定してもよいか。

[答]原則として加えるべきものと考えられるが、例えばpH調整剤「適量」とあるときは加えない場合もあると考えられる。なお、製造販売承認申請書において「適量」と記載することができる成分の種類及び具体的な成分名については、「医薬品の承認申請書の記載事項について」(平成12年2月8日医薬審第39号)に記載されており、この中で「pH調整剤及び錠剤の糖衣剤については、複数の成分についてその分量を「適量」と記載して差し支えない」とされている。

[問]GMP7-37(標準的仕込量)製剤化に係る工程において、原料の物性、異なる製剤設備等により、目的とする硬度、粒度分布等の品質を得るために、賦形剤、滑沢剤等の増減が必要となる場合がある。医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、そのような増減を行うこととしてもよいか。

[答]やむを得ない場合には、一部変更承認申請(該当する場合には軽微な変更の届出)に該当しない範囲において、必要最小限の分量に限り認められる場合がある。ただし、理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す合理的な根拠(バリデーションデータ等)が製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。なお、規格外のものを規格に適合させる目的で行ってはならない。また、漫然と増量あるいは減量とならないように、原料のロットごとに増減の必要性について評価を行い、品質部門の承認を得ること。

[問]GMP7-38(標準的仕込量)懸濁剤に係る製品等に用いられるカルボキシメチルセルロース(CMC)について、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、分散の状態を一定にすること、あるいは製品の粘度を適切に維持することを理由として原料のロットごとの粘度特性に応じて仕込量を増減してもよいか。

[答]やむを得ない場合には、必要最小限の分量に限り認められる場合がある。ただし、理由及び当該増減を行っても製品品質等に支障のないことを示す合理的な根拠(バリデートされた範囲)が製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書

等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。常に増量あるいは常に減量する場合は一部変更承認申請(該当する場合には軽微な変更の届出)を行うよう製造販売業者に相談すること。

[問]GMP7-39(標準的仕込量)注射剤に係る製品の製造に係る医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、pHを製造販売承認書の規格又は示性値の範囲内に保持するために、一般的に用いられているpH調整剤(塩酸、水酸化ナトリウム等)を増減、又は新たに添加してもよいか。

[答]1. 製造販売承認(届出)書の記載に反しない限りにおいて、やむを得ない場合には、差し支えない。ただし、理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す合理的な根拠(バリデーションデータ等)が製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。

2. 新たに添加する場合には、製造販売承認事項の一部変更承認申請を行うよう製造販売業者に相談すること。なお、製造販売承認申請書において「適量」と記載することができる成分の種類及び具体的な成分名については、「医薬品の承認申請書の記載事項について」(平成1

2年2月8日医薬審第39号)に記載されており、この中で「pH調整剤及び錠剤の糖衣剤については、複数の成分についてその分量を「適量」と記載して差し支えない」とされている。

[問]GMP7-40(標準的仕込量) 漢方エキス製剤(医療用を除く)に係る製品の製造に係る医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、ロットごとのエキスの収率のバラツキに合わせて賦形剤の仕込量を増減してもよいか。

[答]GMP7-32に該当するものは差し支えない。

[問]GMP7-41(標準的仕込量) 最終製品の当該成分の含量の実績が仕込量より低くなる場合に、その平均値に基づき標準的仕込量の補正を行ってもよいか。

[答]仕込量より低くなる原因としては、製造中のロス(バグフィルターからの原薬の抜け、集塵、設備への付着等)が考えられるが、含量が低下する原因が究明され、合理的な根拠を示すことにより増量仕込が認められる。製剤及び設備機器の特性等の理解に基づき、増量仕込の妥当性を十分に説明できるようにしておくこと。

3. OOS処理の妥当性

報告書引用

含量 粉碎方法 超音波抽出時の溶媒

初回試験(バルク品)	92.1%	乳鉢	テトラヒドロフラン+移動相
初回試験(包装品)	96.1%	乳鉢	テトラヒドロフラン+移動相
初期調査(バルク品 n1)	97.3%	粉碎機	テトラヒドロフラン
初期調査(バルク品 n2)	97.4%	粉碎機	テトラヒドロフラン
再試験(バルク品)	97.4%	粉碎機	テトラヒドロフラン

※含量の規格値は 95%~105%

⇒

OOSのSOPに従い、試験室エラーの可能性があり、再試験検査(n=2)が行われています。

出荷試験は、承認書の試験方法に問題があっても、承認書の試験を行い出荷判定をする基本が忘れられている。

そのことをQC長 & QA長も見逃している。

3. OOS処理の妥当性

報告書引用

・ロット番号 T0EG08 の定量試験では、初回試験においてバルク品で規格値を逸脱する結果が出ている。その後、バルク品を対象に初期調査を行ったところ、規格値を充足する結果が得られ、その後、バルク品を対象として実施された再試験においても規格値を充足する結果が得られた。そのため、初回試験は、試験室エラー、すなわち製品に問題があるのではなく、試験の方法に問題があったことにより規格値を逸脱した結果が出たものと結論付けられた。

・初回試験は、比較的経験の浅い試験者によって実施されたが、初期調査及び再試験は、それよりも年次が上で試験経験の豊富な試験者が実施した。

⇒

経験の浅い経験者の方が適切なデータを出していたことになります。それはSOPに忠実に行ったからでしょう。

3. OOS処理の妥当性

・SOP と齟齬する方法での試験実施は、試験実施責任者である主任の指示により行われた。その理由は、「錠剤粉碎機の方がきちんとすりつぶされ、数値が正確になると思った。」、「テトラヒドロフランのみを先に用いた手順の方がイトラコナゾールの抽出がうまくいく。」といったものであった。OOSのSOPに従い、試験室エラーの可能性があり、再試験検査 (n=2) が行われています。

⇒

承認書の試験方法で評価するのが当たり前です。試験に問題があってもその試験方法で承認されているのです。承認書の重みを理解されていません。

⇒試験実施責任者だけでなく、品質管理責任者、QAの責任者はこのOOSの結果を検証されなかったのでしょうか？ 報告書(概要版)ではそこが記載されていません。何のために品質管理責任者、QAが存在しているかです。厳しいようですがこれを検証していないとすると存在価値のない、形だけのQAだったことになります。それだけQAは責任をもっていたきたいです。

3. OOS処理の妥当性

- ・なお、小林化工において、本件発覚後、検証試験を実施したところ、粉砕機を使用し、またテトラヒドロフランのみを溶媒として用いた場合に、含量が多く検出されるとの結果が確認されている。
- ・このように、「(試験室エラーの可能性はあるが)製剤に問題がある可能性もある」場合にも再試験の実施が可能となっているため、逸脱処理をするのではなく、再試験を実施する方向の判断を下すことが容易な仕組みとなっている。実際に多くの場合に「試験室エラー」との判断の下に再試験が行われ、規格内に収まるとの判断が行われていたものと考えられる。
- ・原料受入試験や製品試験に係る理化学試験に対する基礎知識や経験のない者に適切な教育訓練を行うことなく、試験を担当させることが多々あった。試験者としても自らの技量に自信を持つことなど到底できるわけもなく、「試験室エラーで処理せよ。」との上長の指示に従わざるを得なくなる素地を形作ることになったものと思われる。

3. OOS処理の妥当性

・もともと、品質管理部の試験者の中にも、十分な知識・技能を持つとともに、試験者として正しいあり方を保とうと努めていた者も存在する。当委員会がヒアリングを行った試験者の中には、学術的なバックグラウンドや他の製薬会社で品質管理試験業務に従事した経験を有する者もあり、これらの試験者は、一様に、小林化工における品質管理試験のあり方に強い違和感を抱いていたと述べている。これらの試験者の中には、上長から試験室エラーとして処理するように指示された際にも、それに唯々諾々と従うのではなく、反論をするようにしていたと述べる者もあり、小林化工においても、試験者としての矜持を保持しようと努めていた者がいることは事実として指摘しておかなければならない。

3. OOS処理の妥当性

⇒OOSのSOPでは“工程調査”が出てきていません。試験のやり直しだけでラボエラーとの判断をしています。初期調査は試料を再度別の方法(乳鉢⇒粉碎機)で粉碎し、別の溶媒で抽出しています。

- 1)なぜ最初に乳鉢で試験した試料を試験されなかったのでしょうか？
- 2)なぜ製造工程の調査をされなかったのでしょうか？
- 3)別の溶媒で抽出するという事は、別の試験法です。OOSの再試験で別の方法で試験することはありえないことです。
- 4)なぜ再度サンプリングを何か所かから行って調査されなかったのでしょうか？
- 5)ラボエラーならHPLCチャートに普段ないピークが出ていることをもっと調査されなかったのでしょうか？

仕込みから工程での失活/飛散がなければ、50mgに対し58.5mg含まれている製剤になるが、100%ほどしかでないということは、試験方法が適切でなく、十分抽出できていない承認方法だったようです。抽出溶媒を変更したことで、通常の試験より高く出たために、規格に入り「問題ない」と判断されたのでしょう。

3. OOS処理の妥当性

試験の原理に関する知識が低いこと、OOSの理解が低いこと、そしてかつ原因調査する力不足なのか意欲が低かったものと思われます。QCにおいて、責任者において、一番大切なことは“異常/逸脱”、“OOS”が起きた時に行動することです。通常の数であれば任せていけばよいのです。この危機意識の弱さが、千載一遇のチャンスを逃したようです。QCの力不足は筆者が多くの製造所で実感していることです。

上司から不適切な指示を言われても、自分の知識と誇りを実践していた試験者がいたことは小林化工のこれからの希望の芽のように思います。彼らのように、行動しますか？とのことが私たちに問われています。

4. 習慣性医薬品の保管 別の薬剤コンタミ

・習慣性医薬品の管理の問題

リルマザホン塩酸塩水和物は習慣性医薬品です。

<https://www.pref.aichi.jp/iyaku/tebiki/k8.pdf>

(3) 向精神薬に指定されていない習慣性医薬品についても、向精神薬と同様の管理をしてください。

習慣性医薬品が間違っって使われること、または盗難を避けるために法的な規制がなくても施錠管理とアクセス制限が必須です。

どうなっていたのでしょうか？

施錠管理 & アクセス制限があれば防止できていたのではないのでしょうか。

現場の作業者、課長は習慣性医薬品だと理解されていたかどうか？ そしてその法規制を知っていたかどうか。

4. 習慣性医薬品の保管

報告書引用

- ・原料保管室は、麻薬、覚醒剤原料、向精神薬及び毒薬を保管するための部屋であり施錠されているが、端数原料保管室自体は施錠されていない。もっとも、イトラコナゾール及びリルマザホン塩酸塩水和物は劇薬に分類されており施錠されていない環境で保管されていた。
- ・現場フローには、後混合工程で投入したイトラコナゾールのロット番号を記入する欄があり、後混合工程における秤量を担当した作業者による手書きで「RL-1906」と記入されているが、これはリルマザホン塩酸塩水和物のロット番号である（イトラコナゾールのロット番号は 10 桁の数字である。）。

⇒製造指図記録には品名の指図と品名の記入欄はなかったのでしょうか？ 間違いは計量と仕込みで起き、その工程の間違いは大きな品質トラブルになります。品名とコードNoを記載させて確認を行いますが、それができていなかったようです。できていれば防げたかもしれません。なぜなら間違った原薬の名前を記入するからです。

4. 習慣性医薬品の保管

- ・基準書及び手順書上、秤量時にはダブルチェックを実施しなければならないとされているが、ロット番号 T0EG08 の後混合工程において秤量のダブルチェックを行った者は見当たらない。
- ・作業者によれば、実際にはダブルチェックを実施していなくても、工程管理室において製造指図・記録書を作成する際に、その場にいた作業者にダブルチェック欄への署名をさせていたとのことである。
- ・他の多数の製品においても、承認書に記載された量とは異なる量の原料が投入されていた。そのため、半期に一度の原料棚卸の際には、多数の原料において、実在庫と在庫管理システム上の数値との間で齟齬が生じていた。

4. 習慣性医薬品の保管

⇒

端数品が施錠管理されていないことは、違反行為になります。リルマザホン塩酸塩は習慣性医薬品です。

習慣性医薬品は向精神薬に準じて保管するよう求められています（規制ではない）。

習慣性医薬品に関する認識が低かったと思います。

報告書（概要版）にはその記載がありませんが、本報告にはあるのでしょうか。施錠管理していれば、アクセス制限をかけていけば、この健康被害発生を防げたと思われれます。

5. データの見方

まとめた表である。

【イトラコナゾール錠 50mg の溶出試験結果】

評価年	工程	含量	溶出試験											
	管理範囲	95~105%	60~90%					80%以上						
	管理項目	含量	60分平均 n6 1回目	60分平均 n6 2回目	60分平均 n12	60分平均	最低 (60分)	最高 (60分)	120分平均 n6 1回目	120分平均 n6 2回目	120分平均 n12	120分平均	最低(120分)	最高(120分)
			管理値下方	95	60	60	60	60	60	80	80	80	80	80
管理値上方	105	90	90	90	90	90	90	-	-	-	-	-	-	
2020	T9EG22	100.7	80.7	-	-	80.7	79.7	81.9	92.4	-	-	92.4	90.9	94
2020	T9EG23	98.9	78.9	-	-	78.9	77.4	81.7	90.7	-	-	90.7	88.4	92.4
2020	T0EG01	101.6	80.9	-	-	80.9	78.8	82.9	89.9	-	-	89.9	88.4	90.9
2020	T0EG02	100.6	80.4	-	-	80.4	79.5	81.7	91.4	-	-	91.4	89.1	93.6
2020	T0EG03	100.1	80.2	-	-	80.2	77.6	83.2	93.1	-	-	93.1	91.8	94.5
2020	T0EG04	98.9	75.5	-	-	75.5	74.6	76.7	88.1	-	-	88.1	87.2	89.0
2020	T0EG05	99.0	78.3	-	-	78.3	77.6	79.2	88.7	-	-	88.7	87.4	90.2
2020	T0EG06	100.0	78.0	-	-	78.0	76.9	79.4	88.3	-	-	88.3	86.7	89.9
2020	T0EG07	98.5	79.6	-	-	79.6	78.5	80.7	90.3	-	-	90.3	89.1	91.6
2020	T0EG08	97.4	87.2	-	-	87.2	86.7	87.9	97.8	-	-	97.8	96.9	98.5
2020	T0EG09	98.1	79.0	-	-	79.0	77.3	80.5	90.3	-	-	90.3	89.2	91.7
2020	T0EG10	98.2	78.9	-	-	78.9	77.5	80.2	90.9	-	-	90.9	87.9	92.8
2020	T0EG11	99.3	77.4	-	-	77.4	76.7	79.5	89.7	-	-	89.7	88.5	91.7
2020	T0EG12	99.4	76.7	-	-	76.7	75.6	77.9	93.9	-	-	93.9	91.0	96.7
2020	T0EG13	100.1	72.8	-	-	72.8	71.9	73.4	87.5	-	-	87.5	86.8	88.7
2020	T0EG14	99.8	79.3	-	-	79.3	78.9	80.5	90.2	-	-	90.2	89.1	91.0
2020	T0EG15	101.0	78.9	-	-	78.9	78.3	79.6	91.3	-	-	91.3	90.4	91.9
2020	T0EG16	100.2	82.5	-	-	82.5	79.7	85.1	92.2	-	-	92.2	88.8	95.2

95

定量試験は、特定の原料がどの程度入っているかを解析することを目的とするため、解析対象とする原料に合わせて、適切にピークを検出できるように設定を行っている。具体的には、クロマトグラムで確認された全てのピークについて、ピークレポートと題する表に記載するのではなく、最小面積として設定した数値以下の面積のピークは、ピークレポートに記載されないようにする。ロット番号 T0EG08 で観察された異常なピークは、設定上、ピークレポートに記載されない面積のものであった。

データの見方

報告書引用

・上記のとおり、ロット番号 T0EG08 の溶出試験の結果は、一応規格には適合している。もっとも、その試験結果は、それ以前のロットの試験結果のトレンドとは大きく外れており、本来であれば、品質管理部担当者において、違和感を感じ、当該ロットの製造において特異な事象が存在しなかったか確認してしかるべきであったと思われる。

⇒該当ロットの前の9ロットのデータ(エクセルのデータ分析で即求められます)

100.7 98.9 101.6 100.6 100.1 98.9 99.0 100.0 98.5

平均 99.81

標準偏差 1.047

該当ロットの値 97.4

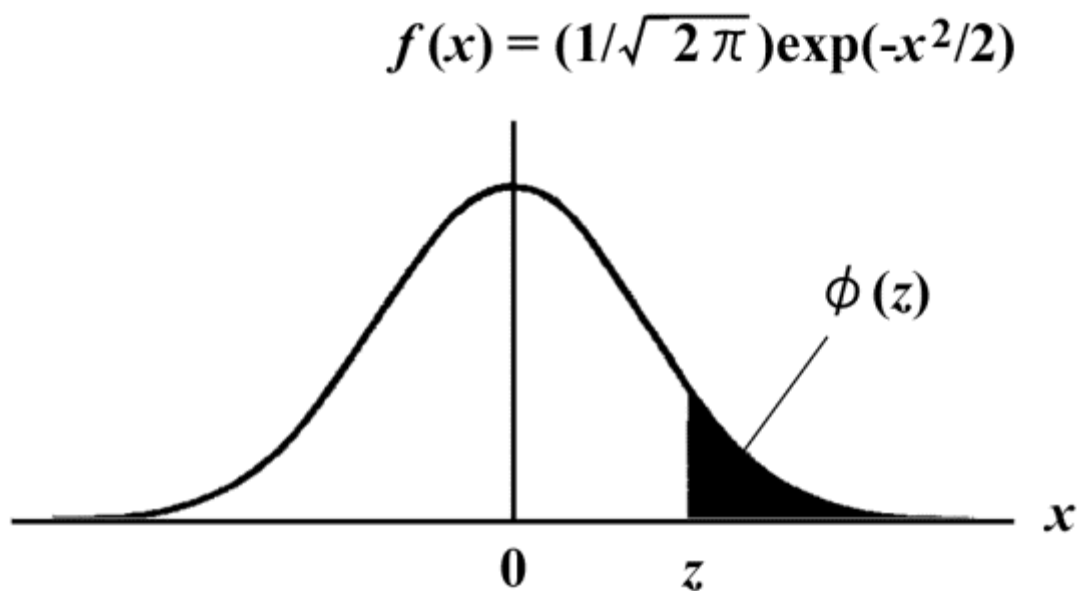
該当ロットの出現確率 $(99.81-97.4)/1.047=2.3(\sigma)$

正規分布表から<https://staff.aist.go.jp/t.ihara/normsdist.html>

97.4%以下が出現する確率=0.010724 ⇒1.07%

標準正規分布表

<https://staff.aist.go.jp/t.ihara/normsdist.html>



正規分布	z	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
σ	0	0.5	0.496011	0.492022	0.488033	0.484047	0.480061	0.476078	0.472097	0.468119	0.464144
	0.1	0.460172	0.456205	0.452242	0.448283	0.44433	0.440382	0.436441	0.432505	0.428576	0.424655
	0.2	0.42074	0.416834	0.412936	0.409046	0.405165	0.401294	0.397432	0.39358	0.389739	0.385908
	0.3	0.382089	0.378281	0.374484	0.3707	0.366928	0.363169	0.359424	0.355691	0.351973	0.348268
	0.4	0.344578	0.340903	0.337243	0.333598	0.329969	0.326355	0.322758	0.319178	0.315614	0.312067
	0.5	0.308538	0.305026	0.301532	0.298056	0.294598	0.29116	0.28774	0.284339	0.280957	0.277595
	0.6	0.274253	0.270931	0.267629	0.264347	0.261086	0.257846	0.254627	0.251429	0.248252	0.245097
	0.7	0.241964	0.238852	0.235762	0.232695	0.22965	0.226627	0.223627	0.22065	0.217695	0.214764
	0.8	0.211855	0.20897	0.206108	0.203269	0.200454	0.197662	0.194894	0.19215	0.18943	0.186733
	0.9	0.18406	0.181411	0.178786	0.176186	0.173609	0.171056	0.168528	0.166023	0.163543	0.161087
1	0.158655	0.156248	0.153864	0.151505	0.14917	0.146859	0.144572	0.14231	0.140071	0.137857	
2σ	1.1	0.135666	0.1335	0.131357	0.129238	0.127143	0.125072	0.123024	0.121001	0.119	0.117023
	1.2	0.11507	0.11314	0.111233	0.109349	0.107488	0.10565	0.103835	0.102042	0.100273	0.098525
	1.3	0.096801	0.095098	0.093418	0.091759	0.090123	0.088508	0.086915	0.085344	0.083793	0.082264
	1.4	0.080757	0.07927	0.077804	0.076359	0.074934	0.073529	0.072145	0.070781	0.069437	0.068112
	1.5	0.066807	0.065522	0.064256	0.063008	0.06178	0.060571	0.05938	0.058208	0.057053	0.055917
	1.6	0.054799	0.053699	0.052616	0.051551	0.050503	0.049471	0.048457	0.04746	0.046479	0.045514
	1.7	0.044565	0.043633	0.042716	0.041815	0.040929	0.040059	0.039204	0.038364	0.037538	0.036727
	1.8	0.03593	0.035148	0.034379	0.033625	0.032884	0.032157	0.031443	0.030742	0.030054	0.029379
	1.9	0.028716	0.028067	0.027429	0.026803	0.02619	0.025588	0.024998	0.024419	0.023852	0.023295
	2	0.02275	0.022216	0.021692	0.021178	0.020675	0.020182	0.019699	0.019226	0.018763	0.018309
3σ	2.1	0.017864	0.017429	0.017003	0.016586	0.016177	0.015778	0.015386	0.015003	0.014629	0.014262
	2.2	0.013903	0.013553	0.013209	0.012874	0.012545	0.012224	0.011911	0.011604	0.011304	0.011011
	2.3	0.010724	0.010444	0.01017	0.009903	0.009642	0.009387	0.009137	0.008894	0.008656	0.008424
	2.4	0.008198	0.007976	0.00776	0.007549	0.007344	0.007143	0.006947	0.006756	0.006569	0.006387
	2.5	0.00621	0.006037	0.005868	0.005703	0.005543	0.005386	0.005234	0.005085	0.00494	0.004799
	2.6	0.004661	0.004527	0.004397	0.004269	0.004145	0.004025	0.003907	0.003793	0.003681	0.003573
	2.7	0.003467	0.003364	0.003264	0.003167	0.003072	0.00298	0.00289	0.002803	0.002718	0.002635
	2.8	0.002555	0.002477	0.002401	0.002327	0.002256	0.002186	0.002118	0.002052	0.001988	0.001926
	2.9	0.001866	0.001807	0.00175	0.001695	0.001641	0.001589	0.001538	0.001489	0.001441	0.001395
	3	0.00135	0.001306	0.001264	0.001223	0.001183	0.001144	0.001107	0.00107	0.001035	0.001001
4σ	3.1	0.000968	0.000936	0.000904	0.000874	0.000845	0.000816	0.000789	0.000762	0.000736	0.000711
	3.2	0.000687	0.000664	0.000641	0.000619	0.000598	0.000577	0.000557	0.000538	0.000519	0.000501
	3.3	0.000483	0.000467	0.00045	0.000434	0.000419	0.000404	0.00039	0.000376	0.000362	0.00035
	3.4	0.000337	0.000325	0.000313	0.000302	0.000291	0.000281	0.000272	0.000264	0.000256	0.000248
	3.5	0.000233	0.000224	0.000216	0.000208	0.0002	0.000193	0.000185	0.000179	0.000172	0.000165
	3.6	0.000159	0.000153	0.000147	0.000142	0.000136	0.000131	0.000126	0.000121	0.000117	0.000112
	3.7	0.000108	0.000104	9.96E-05	9.88E-05	9.8E-05	9.72E-05	9.64E-05	9.56E-05	9.48E-05	9.4E-05
	3.8	7.24E-05	6.95E-05	6.67E-05	6.41E-05	6.15E-05	5.91E-05	5.67E-05	5.44E-05	5.22E-05	5.01E-05
	3.9	4.81E-05	4.62E-05	4.43E-05	4.25E-05	4.08E-05	3.91E-05	3.75E-05	3.6E-05	3.45E-05	3.31E-05
	4	3.17E-05	3.04E-05	2.91E-05	2.79E-05	2.67E-05	2.56E-05	2.45E-05	2.35E-05	2.25E-05	2.16E-05
5σ	4.1	2.07E-05	1.98E-05	1.9E-05	1.81E-05	1.74E-05	1.66E-05	1.59E-05	1.52E-05	1.46E-05	1.4E-05
	4.2	1.34E-05	1.28E-05	1.22E-05	1.17E-05	1.12E-05	1.07E-05	1.02E-05	9.78E-06	9.35E-06	8.94E-06
	4.3	8.55E-06	8.17E-06	7.81E-06	7.46E-06	7.13E-06	6.81E-06	6.51E-06	6.22E-06	5.94E-06	5.67E-06
	4.4	5.42E-06	5.17E-06	4.94E-06	4.72E-06	4.5E-06	4.3E-06	4.1E-06	3.91E-06	3.74E-06	3.56E-06
	4.5	3.4E-06	3.24E-06	3.09E-06	2.95E-06	2.82E-06	2.68E-06	2.56E-06	2.44E-06	2.33E-06	2.22E-06
	4.6	2.11E-06	2.02E-06	1.92E-06	1.83E-06	1.74E-06	1.66E-06	1.58E-06	1.51E-06	1.44E-06	1.37E-06
	4.7	1.3E-06	1.24E-06	1.18E-06	1.12E-06	1.07E-06	1.02E-06	9.69E-07	9.22E-07	8.78E-07	8.35E-07
	4.8	7.94E-07	7.56E-07	7.19E-07	6.84E-07	6.5E-07	6.18E-07	5.88E-07	5.59E-07	5.31E-07	5.05E-07
	4.9	4.8E-07	4.56E-07	4.33E-07	4.12E-07	3.91E-07	3.72E-07	3.53E-07	3.35E-07	3.18E-07	3.02E-07
	5	2.87E-07	2.73E-07	2.59E-07	2.46E-07	2.33E-07	2.21E-07	2.1E-07	1.99E-07	1.89E-07	1.79E-07

データの見方

つまり、93回に1回しか起きないことが起きているのです。つまりこのデータを問題ないとしたのは、 $1/93$ が正しいデータにかけたことになります。なんと大胆なことでしょう！知らないということは危険なことをしているとの認識もないのでしょうか。ちなみにそれまでに低かった値98.5では、98.5以下が出現する確率 $=0.11507 \Rightarrow 11.5\%$

98.5と97.4ではたった1.1%の違いでたいしたことない判断されたのかもしれませんが、統計的に約10%も出現する確率が違うのです。

皆さん、Aを選ぶと11%の確率で10万円当たります。Bを選ぶと1%の確率で10万円当たります。どちらを選びますか？と言われたらどうされますか？これが統計・確率的にデータを眺めるということです。

QCとはQuality Control(品質管理)です。本屋さんで品質管理の本を見ると統計・確率について説明しています。せめて試験実施責任以上の責任者はこの程度のバラツキについての基礎知識を持ちたいものです。普段からこのような判断の土台の基礎知識を習得あるいは研修を行っていたら、このデータの示している意味を理解できて、さらなる調査を行い、すぐに問題発見につながったと思います。

3)出荷時のデータの見方 統計/確率の視点で考察する Cバルクの規格97.0~101.0%

試験をしたら97.0%⇒適合

まさか、こんな判断をしている人はいないと思う。

97.0%ということは、万が一収去(公的機関が市場の製品試験し適合か判断)が、あると、その97.0%がロットの母平均とすると、公的機関が試験をして不適合になる確率は50%である。これが確定すると製品回収になる。ある程度余裕をもって適合していないと、このロットは適合と判断されず、不適合になり製品回収になる。原薬であれば、ユーザーで受入試験を行い、50%不適合になる。あるいは下限値近くだとOOTになり問題になる場合もある。よって、このケースでは、下限値まで1σしかないため、そのリスクが高いと判断し、含量Upを行い問題発生を未然に防いだ。

これが統計/確率的に問題を考察するということ。

統計/確率の概念で問題を考察する

原料(原薬/添加剤)であれば、多くの製造所は試験の省略を行っている。しっかりした製造所であれば、試験成績書のOOT管理を入れ、ある範囲の値から外れているとOOTを出して調査する。そうでない製造所は気づかずにその原料をそのまま使用し、製品を出荷する。原薬であれば製品試験で気がつく場合もあるが、添加剤であればわからない。

もし、添加剤で実は出荷時にGMP不備(規格を下回った製品があったが平均したなど&OOS対応不備)があったとなると、最近のPMDA/監麻課は後から製品回収をさせている。

その典型的な例が、日医工さんの製品回収である。

「出荷試験の結果に書類の欠落」との言葉で言っているかつまり、十分な根拠とその論理展開ができずに出荷している

原料が怖いのはその原料を使った製品が回収になり、その損害を原料メーカーに求められると莫大な費用負担になる。 603

統計/確率の概念で問題を考察する

出荷時の値

- ・経年の低下
- ・試験バラツキ

を考慮して有効期間内を保証する。

規格に入っているから問題ないとの考えはない。

換算仕込みだと、試験結果が品質に大きく影響する

- ・ n 数 ≥ 3
- ・COAの結果を参照(一定の差以上あれば検証する)

含量と溶出試験のデータの違い

含量(該当ロットの前9ロット)

100.7 98.9 101.6 100.6 100.1 98.9 99.0 100.0 98.5
平均 99.81 標準偏差 1.047 該当ロットの値 97.4

溶出試験(該当ロットの前9ロット)

(60分平均) 80.7 78.9 80.9 80.4 80.2 75.5 78.3 78.0 79.6
平均 79.17 標準偏差 1.723 該当ロットの値 87.2

該当ロットのデータの出現確率 $8.03/1.72=4.67\sigma$ 0.0000015%

(90分平均) 92.4 90.7 89.9 91.4 93.1 88.1 88.7 88.3 90.3
平均 90.32 標準偏差 1.774 該当トの値 97.8

該当ロットのデータの出現確率 $7.48/1.77=4.23\sigma$ 0.000012%

つまり、1,000万回に1回以下確率、ほぼゼロ

雷に打たれる確率 <https://www.shikokubank.co.jp/room/2022/06/lottery.html>

ジャンボ宝くじの当たる確率は、1年に1度、雷の被害に遭うのとほぼ同じ確率です。

1994年（平成6年）から2003年（平成15年）の間に、約13.8人が落雷の被害に遭っています。日本の人口が1億2,289万8,000人とすると、その確率は約0.00001122%です。ジャンボ宝くじの当たる確率1,000万分の1（0.00001%）は、雷の被害に遭うのとほぼ同じだと考えるとわかりやすいでしょう。

出典：総務省統計局

出典：dinnteco Japan

つまり溶出試験の値は宝くじに当たる確率とほぼ同じです。

⇒この説明を聞いた後に、このロットが規格に入っているから品質は問題ないとして出荷しますか？

データを統計・確率で見る習慣を身に付けたい。

含量と溶出試験のデータの違い

	含量	溶出試験(60分)	溶出試験(120分)
前9ロット平均	99.81	79.17	90.32%
該当ロット	97.4	87.2	97.8%

なぜ該当ロットは含量が低くて溶出試験の値が高いのか？

溶出試験(イトラコナゾール) https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/a/o_Itraconazole_Cap-Tab_01.pdf

UVスペクトル <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000676979.pdf>

	255nm(溶出試験)	263nm(含量)
イトラコナゾール	約0.87	1
リルマザホン塩酸塩	約1.3	1

含量と溶出試験の測定波長の違いがあり、イトラコナゾールは溶出試験の波長では感度は低下し、一方リルマザホン塩酸塩は感度が上昇している。約比率は149%Upしている。

原薬(1錠当たり)	イトラコナゾール	リルマザホン塩酸塩
前9ロット	58.5mg	0mg
該当ロット	53.5mg	5mg
含量	溶出試験(60分)	溶出試験(120分)
-2.4%	+8.03%	+7.48%

含量と溶出試験の差は10%

よって測定波長263nm(含量)⇒255nm(溶出試験)

含量が低く出て溶出試験で高くでたのは含量と溶出試験の測定波長の違いで両物質のモル吸光係数(感度)の違いで

イトラコナゾールの感度低下&

リルマザホン塩酸の感度上昇の結果のようです。

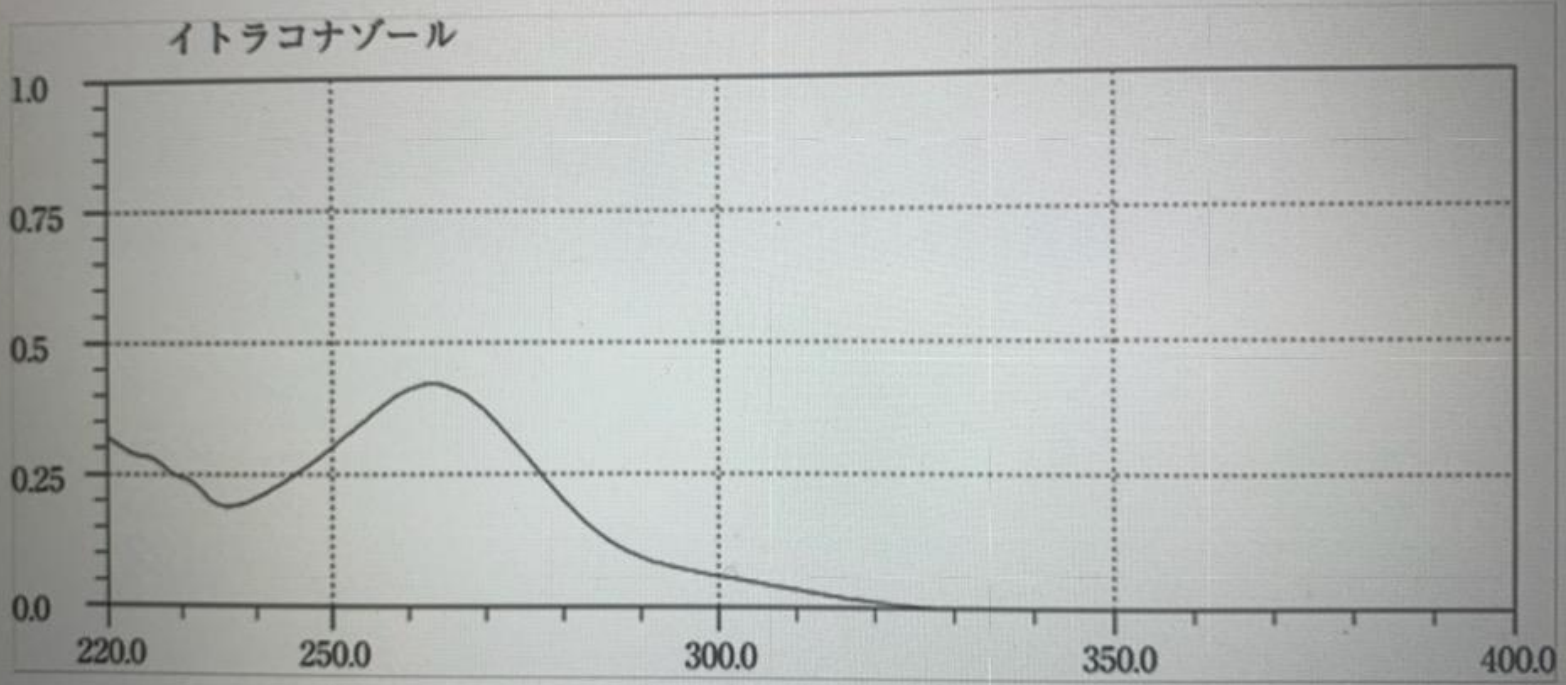
含量が低いのに溶出試験が高いことに違和感持てばなにかおかしいことが該当ロットに起きてしていると推測できました。

イトラコナゾール 263nmにλMaxがある 低波数だと下がる

Adobe Acrobat : PDF の編集、変換、署名ツール | chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/00067697...

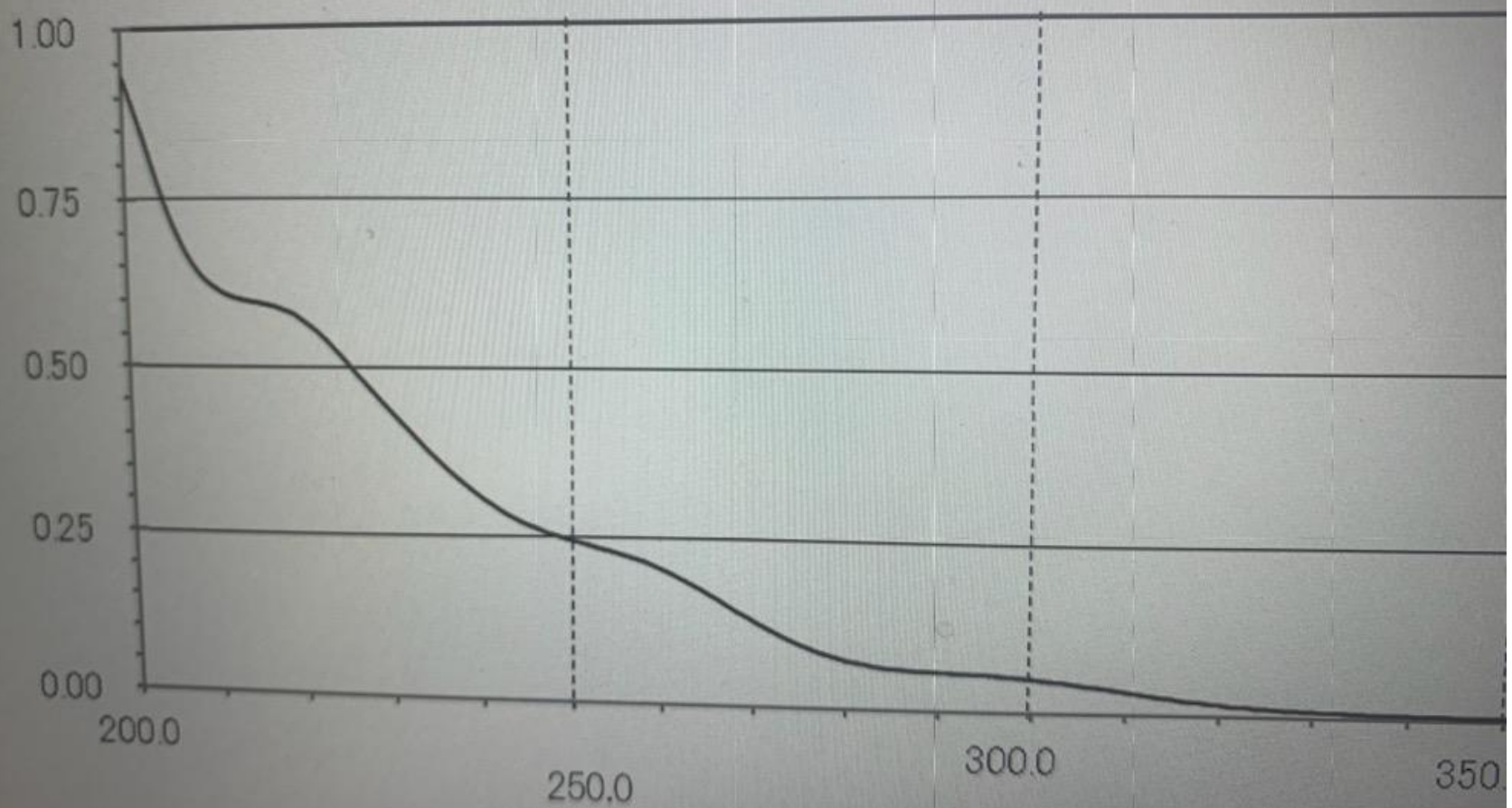
om M 受信トレイ - inorinoh... ファイル - Dropbox Yahoo! JAPAN 新規取得 google レンタルサーバコントロ... 祈りの品質/人が創る...

000676979 Adobe デスクト...



リズムザホン 263nmより低波数だと吸収が強くなる

リズムザホン塩酸塩水和物



基礎力4

統計解析の平均値から、何 σ 離れていると、その発生確率がいくらかを直ぐに求められた。

$\pm 1\sigma$ は約70%、 $\pm 2\sigma$ は約95%を知っていれば、97.4% (平均値から2.3 σ 離れている) がどんな意味を持っているかわかった。

規格に入っているから適合だと判断するようでは、これはQC/QAの人として基礎力不足と言わざるを得ない。

バラツキの基礎知識を身に付けたい。

基礎力5

品質保証で一番大切なことは、3ゲン(現場、現物、現実)、5ゲン(3ゲン+原理、原則)

原理・原則

含量が低下したら、溶出試験値も低下する。

本来溶出は2%低下するところが、8%も増加していた。

低下するのが、10%もUpしていた。

⇒おかしいと気づく感性、視点を持ちたい。その力を持つ！

感性の3要素

- 1) 気付き 知識を持つ
- 2) 感動 興味を持って調べる
- 3) 行動 CAPAを行う

⇒製造記録を見れば、違う原薬を使ったことが直ぐに¹²わかった

6. 化血研の一斉点検の対応

報告書引用

・一斉点検の結果、多数の承認書と製造実態の齟齬が報告されたが、信頼性保証本部、研究開発本部及び生産本部の幹部間の話し合いにより、厚生労働省に対して実態を報告するのではなく、軽微変更届出で対応できる齟齬のみを報告するとの方針が決定された。

一斉点検開始時に総括製造販売責任者を務め、2016年4月からは生産本部長を務めていた元従業員は、ヒアリングにおいて、「承認書と齟齬した製造を行うことが許されないことは分かっていたが、他方で、医薬品の供給責任を果たす必要があった。正直に報告すれば、大量の製品が出荷停止となり、供給責任を果たせないと思ったので、**軽微届出で対応できる齟齬だけを報告することにした。**」と述べている。

⇒

明らかな判断ミスでした。薬機法の目的、品質/安全/有効性の確保により、国民の健康維持向上です。そこには品質が確保されたうえでの安定供給です。安定供給が品質より優先されません。安定供給ということで、自身の保身優先だったのではないのでしょうか？

6. 化血研の一斉点検の対応

⇒一斉点検で約7割に齟齬がありました。その中には一部変更申請事項も多くあったと思われます。当局はその多くを警備変更届出で変更させたと推測しています。実際一変事項が顛末書提出が伴いましたが、軽微変更で修正できたかと思えます。

・矢地第二工場の工場長は、2015年に、他の製薬会社から出向する形で小林化工に異動し、2016年7月から矢地第二工場の工場長に就任しているが、就任直後から、矢地第二工場の製造実態の把握に着手し、承認書と実態が齟齬している製品については、生産技術部の手を借りつつ、その解消に取り組んでいる。フォレンジック調査でも、矢地第二工場の工場長が、齟齬解消のための取組状況を製造管理者等に報告している電子メールが多数発見されている。⇒「人が創る品質」まさに品質は人が創っています。問題を問題と認識してその人のできる範囲で努力していた人もいらっしゃったようです。

7. 日局名称と局外規の名称違い

水虫薬の原薬(イトラコナゾール)と睡眠導入剤(リルマザホン塩酸塩水和物)が同じキャビネのア行に置かれていた(上と下)。

⇒ イとリが同じア行? 推測

リルマザホン塩酸塩は局外規(役目を終了し改訂されていない)局外規の名称は塩酸リルマザホン→エ

添付文書は日局の名称に従って、変更されていた。

⇒ 製造所内で名称が変更されていなかった?

もし、日局に合わせた名称に変更していたら、

リルマザホン塩酸塩でリ行とキャビネも別だと思われる。

⇒

今回のコンタミは起きなかった。

教訓; 一つひとつやるべきことを行うことの重要性

7. 日局名称と局外規の名称違い

報告書にないが、新聞報道注)によると

「つぎ足しは承認書にない違反行為。さらに“裏”の手順書で、実際の作業の記録も記入する「現場フロー」に、取り違えた睡眠導入剤成分のリルマザホン塩酸塩水和物のつぎ足しを示すロット番号が書き込まれていた。混入量は488グラムで、4錠飲んだ場合、睡眠剤として使用する最大投与量の10倍に達した。

イトラコナゾールとリルマザホンは、原料保管室の同じ「ア行」の棚の上下に置かれていた。イトラコナゾールの「イ」と塩酸リルマザホン(リルマザホン)の「エ」で、近いためとみられる。」

注) <https://www.fukuishimbun.co.jp/articles/-/1269795?f=y>

まとめ

報告書(概要版)はすべてを出されていませんが、十分参考になります。

多くの学びがあります。

小林化工の特殊な問題と片付けずに、程度の差こそあれ、どこの製造所も抱えている問題だと思います。

自分たちのGQP/GMPに問題がないかどうか、この報告書(概要版)で検証することは大きな意味があると思います。

Quality Culture

GMP事例研究会(品質文化)

- ・ベーリンガー・インゲルハイム株式会社 2017年9月
- ・ツムラ株式会社 2019年9月

日本PDA製薬学会 北陸勉強会

第11回富山県GMP講演会 2021年11月

- ・経営層と従業員のコミュニケーションから始めるクオリティカルチャーの醸成
- ・3ステップで進めるクオリティカルチャーの醸成
 - 1) 動議づけ 研修など
 - 2) 課題抽出 自分の業務
 - 3) 講師になって説明

Quality Cultureの取り組みが増えている

- ・岐阜県； 資料を提供(会員会社)(2023年3月)
「クオリティカルチャー醸成のための具体的な実践方法」
- ・MK製造所(2022年7月)「品質文化(Quality Culture)と私たちが行うこと」
- ・富山県薬事研究会(2022年6月)；
「品質文化(Quality Culture)」と知識&体験からの学びが品質を高める」
- ・茨城県医薬工業会(2022年2月)；
「品質文化(Quality Culture)と知識&体験からの学びが品質を高める」
- ・M水産T工場；「品質文化を創る」(2022年1月)
- ・MT製薬(O工場)；「Quality Culture」(2021年12月)
- ・東薬工セミナー(2021年9月)
「ヒューマンエラー防止とQuality Culture」

執筆依頼

- ・「品質問題に起因する不祥事から考えるクオリティカルチャー醸成のために必要なもの」(PHARM TECH JAPAN 2021年7月臨時増刊号 (Vol.37 No.10))
- ・品質文化(Quality Culture) cmPlusのGMPplatformに連載

医薬品製造に誇りを持ちたい

医薬品会社では研究開発にウエイトが(特に先発会社)

学生も研究職希望、生産は二次的

研究

生産

イメージ

知的労働

肉体労働

学歴

大学院(一部大学)

高校(一部大学)

しかし、生産もとても重要

GMP不備あると下記が起こる

- ・行政処分、改善命令、製品回収
- ・GMP適合性調査に適合しないと承認が遅れる

誇りを持って、SOP違反、記録の偽造するのですか？

違反した医薬品を愛する人に胸を張って薦められますか？

インド独立の父 ガンジーの言葉

「自分から投げ捨てない限り、誰もあなたから誇りを奪えない」

品質 人を育てる じほう社のメルマガ <https://ptj.jiho.jp/article/148405> 現場力の回復が品質文化の第一歩

FDAがQuality Culture(品質文化)の必要性を強調しだしてから、日本でも業界や製薬会社が品質文化の醸成について勉強会や教育などを始めています。筆者にも品質文化に関する執筆や講演依頼が来るようになりました。

なぜFDAが品質文化を言い出したかは、これまで行って来た厳しいcGMP、厳しい種々のガイドライン、厳しい査察により、強制的にGMPを守らせてきたものの、データ偽造などがなくならず、今のままでは限界があることがわかってきたからです。その対応として品質文化醸成が品質を良くする上でとても重要だと理解したからではないでしょうか。さすがFDAだと思うのはQuality Metrix(品質尺度)を設けて、それが良い製造所はFDAの査察を減らすなどの考えを模索しているところです。

筆者は品質文化に関する講演を頼まれると、説明の中にイソップ『北風と太陽』の動画を紹介しています。

このお話で伝えたいメッセージは、人に強制的にさせることよりも、人が自らやりたいと思うようにすることが重要だということです

医薬品はGMPで厳しくやるべきことが決められています。またそのやるべきことはSOPで規定され、それを確実に行ったことが記録で確認できることを求めています。

最近の当局の査察では客観的な記録が残らない試験検査はダブルでチェックするようにとの指摘がなされています。試験には記録が残らない試験がたくさんあります。崩壊試験、炎色反応、外観試験など。それをダブルで確認させる考えなのかと思っしていますが、本来のダブルチェックの目的はミスを減らすためであり、データ不正を防ぐためのものではありません。

不正製造問題に起因して、製造した製品が健康被害を引き起こしてしまった福井県の製造所では、2人がSOP違反と記録の偽造を行っていました。ダブルでチェックするのではなく、偽造ができない仕組み作りが求められています。

それは欧米の昨今のデータインテグリティ(DI)のガイドラインにも見られます。監査証跡／自動バックアップ／アクセス制限など、まさに偽造しようとしてもできないかつ偽造したことが残る仕組みの導入が求められています。そしてQAがその監査証跡を確認することでさらに仕組みとして偽造・偽証できなくしています。しかし、それを行うにはDI機能が備わっている機器が必要になり、日本では現段階ではそこまで求めることができなかったのです。

GMP不正を踏まえ、当局は北風政策を鋭意実施されている印象を受けます。その北風政策が限界であることはすでにFDAが実感しているところでもあります。北風政策だけでなく太陽政策(Quality Culture)をいかに製造所が実践できるようにするかです。

一方、「製造販売業者及び製造業者の法令遵守に関するガイドライン」について(薬生発 0129 第5号令和3年1月29日)で、取締役が法令違反の責任を明確にしました(責任役員)。

過去の事例で、「電話の番号案内の対応が悪い」とのことがあったので、その改善として「対応者の名前を名乗る」ということを行った結果、満足度が大幅に改善しました。また似た例として、セル生産方式では組立を行った作業者名を刻印することとしたところ、より責任を持って作業をするようになりました。GMP製造記録でも、どの作業を誰が行なったかを明確に分かるようにすることが責任を持って仕事に取り組むことになります。このガイドラインで責任役員がどう責任を果たすかは今後に期待したいです。その責任役員が北風政策を取るか、北風と太陽の両輪の政策を取っていくかで結果は違うように思います。

製造所の不正を幹部あるいは経営のトップ層も把握していた製造所も多くありました。その経営層は利益を確保したかったのでしょう。自分が経営トップにいる間は自分の評価が高まります。しかし、不正前提の利益はいつかかならず会社の経営まで脅かす事態になります。自分が去った後は関係ないとの思いがあったのかもしれませんが。それについては、『会社はいつ道を踏み外すのか 経済事件10の深層』田中周紀著に10社のケースが紹介されています。

経営のトップが、自分の時代ではなく、未来の時代のためにどれだけ、人材育成にリソースを提供しているかが問われています。今人材育成にリソースを投入しても自分の実績(販売&利益)には直結しません。その投入したリソースは自分が去った後に貢献します。

最近ユニークな研究がありました。「人件費を増やすと株価に貢献も」(2022年2月9日、日本経済新聞)という記事で、「最も顕著に貢献するのが人件費だという。投じるお金を1割増やすと、5年後のPBRは13.8%向上する」というものです。

早稲田大学で教壇に立つ柳良平エーザイ株式会社専務執行役・最高財務責任者(CFO)が「重回帰分析」という手法を使い、考案されました。

人材投資が重要だと分かっているにもかかわらず、つい人件費を削減して、利益を出す方向を経営層が考えます。派遣が製造業にも認められとことをきっかけに、人件費を削減するために製造ならびにQCに派遣社員を多く投入しました。すると何が起きたか？ 現場が考えることができなくなったのです。

SOP通りに行うことだけでも精一杯に、かつそのSOPも理解できず無視することがどれだけの問題を起こすかの理解もないまま、SOP無視が増えました。健康被害を起こした製造所の第三者委員会の報告書(概略版)を見ても、QAやQCが問題(水虫薬に睡眠導入剤コンタミ)を発見できるチャンスが、筆者が見ただけでも7つ(①未知のピークがあるとの報告時に調査せず、②OOSの不適切な対応、③データの統計的な視点欠如、④異常な過量仕込みに気付かず、⑤習慣性医薬品に求められている保管管理せず、⑥日局の化合物名称変更対応未実施、⑦化血研の問題後の一斉点検時の対応不備)ありましたが、すべてスルーされてしまったように思います。これは人材教育にリソースを投資していれば、防ぐことができました。

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ていました。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、その周辺知識を修得しているかが問われています。

そのための教育のきっかけと時間を与えることが、大きな品質問題を防ぐ大きな力になるのです。そのためには現場に携わっている人が自分たちの行っていることが適切であるのか、さらに改善方法を考えることができるか。すなわちそれを実践するだけの力と知識を持っているかが問われています。表現を変えると、現場力がある製造所には品質文化があることにもなります。

『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。

ではどうすれば良いかの具体的な施策について下記の3点で説明します。

- 1. 経営層の言動
- 2. 品質文化醸成に必要なマネジメントと仕組み
- 3. 一人ひとりの思いと行動

●1. 経営層の言動

(1) 経営トップは品質の重要性を言い続ける

人は人事権を握っている人に忖度しがちです。会社ではそれは社長であり上司になります。その人が「品質は重要」と言い続け、そのための施策を実施できているかに大きく左右されます。日本電産株式会社創業者の永守重信氏の言葉に「会社がおかしくなるのは経営者の考え方がおかしいからだ」との言葉があります。

(2) 利益は経営理念を実践した結果と理解する

利益を優先すると経営がおかしくなります。経営理念の実践を行った結果が利益なのです。利益がでないのは、やり方がよくないからです。問題を起こした企業の経営理念やコンプライアンス方針を見ると素晴らしいです。つまり、経営理念より不正を優先しているのです。

不正を上司から言われたら、「それは会社の経営理念とコンプライアンス方針に反しています。それに違反しても良いと社長直筆のご指示をいただかないと私は経営理念とコンプライアンス方針に反したことを行ってしまいます」と言って欲しいものです。

東京裁判で上司の指示で捕虜を殺害した部下が罪に問われました。中には処刑された人もいます。捕虜は国際ルールでその捕虜の位にあった対応をすることが求められていたのです(『九州大学生体解剖事件 70年の真実』熊野以素著)。

(3) 人材育成の種蒔きをする

『世界史の極意』で紹介した(2)と(3)を提供することです。利益がでないからと言って、目先の人件費削減に飛びつかないことです。もっと他にやることがあるはずで、それができないのは自分の能力が足りない、というより考え方が悪いと自覚することです。

●2. 品質文化醸成に必要なマネジメントと仕組み

(1) 人事部へのお願い ・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、ルールを守るチャンスを与えていただきたいです。

ダイヤモンドプリンセスの火災も、それまでルール違反をする人にきちんと注意並びに処罰しなかったために、さらに大きなルール違反を犯して火災が発生しました。ルール違反した人が悪いのは当然ですが、ルール違反を見逃していたマネジメントに一番の問題がありました。

(2) 現場の上司へのお願い

明らかな人のミスであっても意図しないミスをした人が勇気を持って報告してくれたことにまずは感謝の気持ちを込めて、「よく勇気を出して報告してくれましたね。ありがとう。一緒にどうすればそのミスを防ぐことができるか考えましょう。場合によっては皆で考えましょう」と言っていたきたいです。

●3. 一人ひとりの思いと行動

(1) 不正を絶対しないとの決意

自分の造る医薬品を自分や愛する人に胸を張って薦めることができるか？との思いで医薬品の製造、試験検査、管理に携わりたいです。SOP違反、記録の捏造をしている医薬品を薦めることはできないでしょう。

会社や上司がどうであれ、自分は不正なことはしないことです。もし不正をどうしてもしないといけない場合は、証拠を確保して、当局に報告するくらいの気持ちで行うことです。密告者を調査してはいけないとの通知も出されました。

(2) 良い医薬品を提供する薬を製造するとの自らの意思で行う

私の5Sは躰の代わりに精神です。躰はルールを守らせるニュアンスがあり、どちらかというとな北風政策です。ルールを自ら守りたいとの強い意思を持って行うことです。まさにそれが太陽政策にもなるのです。そういう人をどれだけ増やすことができるかです。まずは自分がそうになりたいと思っ成る努力をすることです。

(3) 学び続ける

会社が学びの機会を与えてくれたら、そのチャンスを積極的に生かすことです。仮に会社が機会を与えてくれなくても学ぶ気持ちを決して失くさないことです。会社がどうであれ、自分の今の業務に必要なことを学ぶことです。今無料のメルマガや多くの情報がネットにあります。本を買わなくても、学校に行かなくても学ぶチャンスはいくらでもあります。

筆者も知っていることであっても、ネットに何か新しい知見がないかと検索をかけるようにしています。筆者は定年より5年早く退職した目的は自分の体験や知識を他の会社の方々や後輩に伝えたいとの思いからでした。それはかつての生産本部長が私に学びの機会を与えて下さり、その恩返しをしたいからです。その方は私以外にも多くの人に学びの機会を与えられました。その人々が10年後の生産と品質の中核の役割を担いました。その生産本部長は既に亡くなられていてその方に返すことはできませんが、後輩に伝えることがその方へのお礼だと思うからです。今、初回の講演/相談は無料で行っています。既に40社になりました。またメールでの相談は無料で回答しています。退職してまず行ったことはHPを立ち上げ、そこに自分の知識を掲載しました。HPができたとき嬉しくて(一人で行ったので)、検索しましたがヒットしません。そこでネットで検索すると当時GoogleにHPアドレスを登録すると検索エンジンにひっかかるとあるのを見つけ、登録しました。確かにヒットしました。しかし、それは画面が10ページ目でした。どうしたか？ 何度も検索&クリックを繰り返していると10ページ目が8頁、5頁と早く出るようになりました。そうしているとセミナー会社から講師の依頼が来るようになりました。

あるとき、ある品質課題について知っているのだがもっと情報がないかとネット検索をかけていると、目的にピッタシのタイトルを見つけました。やった！と思ってクリックしたら、私のHPでした。

品質文化醸成に一番大きな貢献は社長です。わが社には品質文化が弱いと思われているなら、不正がなくならないなら、それは自分の考え方あるいはやり方が悪いと先ずは認識されることが出発点になります。

ある会社は、「品質は大切」とトップが言っていました。製造と品質の部署に営業経験だけの人を多く製造現場や品質保証の部署に異動させました。何が起きたか？ 現場の人は営業出身の課長に問題があっても相談しません。なぜなら相談しても分からないからです。QAに異動になった営業出身の課長曰く「日本語を話しているのはわかる。しかし、言葉も意味も全く分からない」。少しの人の異動ならQAに営業の声が入り活性化につながりますが、多いとそれは人数合わせだけになります。つまり、「品質は大切」と言っていることと行動が一致していなかったのです。このように人事で品質を弱体化させている場合があります。

ところが品質問題が起きると、その人事責任者は処分されずに、品質部署の責任者がマイナス評価されます。品質問題は人事も含めた経営トップがどれだけ認識して実践しているかです。品質トラブルを起こしている会社の経営トップと人事は品質に関心がなかったとのことと言えるかもしれません。ただ会社がそうだからと言って、製造と品質に関わる人は会社のせいにはしないことです。インド独立の父、ガンジーの言葉「自分から誇りを投げ捨てない限り、誰もあなたから誇りを奪うことはできない」を心の糧にして実践していました。

エーザイ株式会社の内藤社長が子会社だったサンノーバ株式会社に寄贈された石碑に刻まれた言葉「人が創る品質」、まさに人が品質を創っています。その人づくりが一番の品質文化醸成だと思います。先ずは自分がそれを実践したいです。

最後は人の感性が品質を死守する

日本で初めてホスピスを創られた柏木哲夫先生の講演を聞く機会がありました。お話の中で、感性の3要素について紹介されました。

感性の3要素

- 1) 気付く
- 2) 感動する(⇒興味を持って調べる)
- 3) 実行する(⇒CAPAを実施する)

それを伺い、なるほどと思いました。まさに品質においても同じなのです。

“感動”を”興味“(を持って調べる)に、“実行”をCAPAに置き換えるとまさに品質問題にも通じる内容です。

現役の時に、他社の失敗事例を過去問として事前に同じ問題がないか確認し、もしあれば対策をしました。逸脱やOOSがあればCAPAを実践し、同じミスを繰り返さないようにしてきました。承認書との齟齬が見つかり、先送りせずに齟齬の解消をしました。品質問題を地雷と位置付け、地雷を見つけたらリスク(製品回収など)を覚悟して処理をしました。地雷処理で製品回収になり人事が私を処分してもかまわないとの覚悟で行いました。後輩に品質問題を残さないためでもあります。他社の品質トラブルを見ていると、品質問題処理を先送りし、その結果後輩が品質の地雷を踏んでいることがあまりにも多いように思います。中にはそれが地雷になるとは知らずに、地雷を埋めている人もいるようにさえ思います。

でもなかなか品質問題をゼロにすることはできませんでした。最後は人に尽きるように思います。前の会社の社長が子会社に寄贈された石碑に刻まれた言葉「人が創る品質」、まさに品質は人が創っているのです。会社が品質問題を起こすのは、品責(当時)の私の質が悪いからだとの気持ちで行っていました。もちろん、一人ではすべてをカバーすることはできません。石碑の言葉を社内の仲間に伝えていきました。退職後もセミナーや講演は「人が創る品質」で閉めています。

「先ずは、あなたの質を、今の仕事を通して高めていただきたい」と伝えていきます。

現役の時に人の感性に助けられたことがたくさんありました。それが大きな品質問題を防いだり、損失を最小限にしてくれました。

- 1) 金属フィルター上に残る量がいつもより多い⇒メセルにエトセル混入
- 2) パッキンに手が触れるとざらざらしている。⇒パッキンが破損し原薬に混入
- 3) 滅菌チャートを見ると滅菌時間が足りない⇒部品交換が昇温プログラムに影響

普段と違うことに気付いて調べたら処方にはないエトセルがコンタミしていました。

パッキンは本来ツルツルしている、おかしい。年間1,000億円の製品をグローバルで製品回収のリスクを防いでくれました。

SOPには滅菌チャートを見ることにはなっていなかったが、重要だと意識して見ていた。損失が拡大するところでした。全て文書で逸脱報告を出してくれました。口頭だけでない点良かったのです。気付いて、逸脱報告を出す。ここまでがまさに気付きのなのです。

先ずは気付かないとどうすることもできません。気付きのためには知識と経験(過去問対策)を深めることです。食中毒では、微生物が毒素を出すということを試験者や責任者が充分理解していなかった可能性があります。微生物は大量発生すると毒素を出すものがあります。殺菌すると菌は死にますが毒素は不活化されません。もし、その知識を持っていて、興味を持って菌の同定(毒素を出す菌かどうか)、毒素の定量(外注)をすればすぐに問題点はわかり、そのロットの廃棄だけで終わりました。当時医薬品も取り組んでいた株価も高い素晴らしい会社でしたが、今は名前もなくなっています。

HPLCチャートの未知ピークにおかしいと興味を持って調べればすぐに睡眠導入剤のコンタミに辿り着きました。残念なことは気付いたけれど文書で報告していなかったことです。文書で出していれば誰か興味を持って調べたかもしれません。そうすればそのロットの廃棄だけで終わりました。

ルール違反を見逃すと、もっと大きなルール違反を本人は犯します。また周りの人はそれを見て、「SOPは守らなくてよいものだ。出来れば守るもの」と理解してルール違反が頻発し、そしていつか大きな問題を起こします。ルール違反には注意/処罰など適切な対応が必須です。ルールの重要性を理解してもらうためには『泣いて馬謖を斬る』ことが必要なのです。

『右脳思考 ロジカルシンキングの限界を超える観・感・勘のススメ』内田和成著に

・観察、感じる、勘、この3つがカギを握る

1) 観察する

ものを見たり、聞いたり、読んだりすることである。

2) 感じ取る

五感を働かせてさまざまなものを感じ取ることを言う。

3) 勘を働かせる

見たり・聞いたり、あるいは感じたことが自分の会社、ビジネス、業界、社会にどんなインパクトが

あるのか、想像力たくましく思い浮かべてもらうことだ。

内田和成氏はボストン・コンサルティンググループ(BCG)の日本代表を務めた後、早稲田大学の教授に転出され、2022年3月に定年退職されました。この本では、右脳と左脳の両方を生かすことの重要性を説かれています。気付くとはまさに右脳です。あれおかしいなと五感で感じることです。

5S(整理、整頓、清掃、清潔、躰)がよく言われます。躰を重要だとする新5Sもあります。筆者は“躰”の代わりに“精神”のSpiritual 5Sを提案しています。躰はSOPに従うことです。そうではなく、自らSOPを守りたいと思う精神/自らの考え方が大切になります。それについても、内田和成氏は述べています。

人を動かすのはこの4つの要素

1) 論理性

聞いている者が、なるほど正しい、あるいは間違いないと思うこと。

2) ストーリー

単に論理的な整合性があるだけでなく、全体がひとつのストーリーになっていること。わかりやすさと考えてもらってもよい。聞いた人間が理解するだけでなく、それを他人に語れるようであれば最高である。

3) ワクワク・ドキドキ

加えて、楽しそうだからやってみたいとか、よくわからないけれど面白そうという印象を与えられればなおよし。

4) 自信・安心を与える

いままでと異なることをやるのであれば、それは難しい話ではないとか、御社あるいは自社にもできると思わせる。あるいは、仮に失敗したところで、取り返しがつくとか、たいしたことがないと思わせる。」

納得して自らがやりたいと思うかです。自分のミスを逸脱として報告して処罰される。それでは安心して報告できません。意図しないミスは絶対処罰対象にしないことです。その品質文化が品質保証のベースになります。その風土に人の感性が機能し、人が不正をしなくなります。

医薬品製造現場において大切な3つのこと/できていますか？

FDAのGMP指摘事項、PMDAの指摘事項、業務改善命令、第三者委員会報告を見ていると、以下の点が明確になってきます。

- 1) GMPがミス防止になっていない
- 2) 基本的な注意点を組織長も含めた現場の一人ひとりが正しく理解していない
- 3) 経営者の無理な生産計画を品質確保より優先している
- 4) SOP違反は大きな問題ではないとのこれまでの悪しき品質文化を継承している
- 5) 記録は正確にタイムリーに書くものではなく、書いていればよいと理解している

今医薬品製造現場で問題が起きています。ミスでの問題だけでなく、確信犯のSOP違反や製造記録の偽造も起きています。では今どうすればよいのかを考えてみたいと思います。

やるべきことは、大きく分類すると下記の3つに集約されるのではないのでしょうか？

1. 5Sの実践
2. SOPの尊重
3. 記録の理解

これについて対策を紹介します。

みたいとか、よくわからないけれど面白そうという印象を与えられれば

1. 5S(整理・整頓・清掃・清潔・躰)の実践

2017年度 第2回 京都府薬事講習会で下記を報告されています。-

無通告査察で見えてきた製造所の姿 <http://www.pref.kyoto.jp/yakumu/documents/1gmp.pdf>

データの信頼性、作業の信頼性を上げる活動が必要！

1. 製造作業担当者は、実際の作業時に個人用メモを見て作業している。

⇒ 作業手順書、記録書では、実際の作業ができない。作業を担当するまでのOJTが不足している。

2. 試験のやり直しを逸脱としてあげていないケースがある。従って初回の試験記録を保管しておらずやり直した理由の妥当性が不明 ⇒ 不適合結果が、適合となっている恐れ。

3. 用途不明で出納管理されていない検体が、管理されていない冷蔵庫に置かれている。

⇒ 再試験に勝手に使用されるリスク。

4. 生の記録を照査や査察対応のため、別の記録様式に清書している ⇒ 生の記録が廃棄されてしまう(生データ保管の必要性)。 ⇒ 記録用紙の発行管理が不徹底。

5. 表示のない(さらに管理者が不明の)記録書ファイルや文書が、居室や倉庫に散在している

⇒ 文書及び記録が管理されていない。 ⇒ トレーサビリティが取れない。

⇒ 法令で規定された記録の保管期間の完了前に廃棄されるリスク。

6. 廃棄品がずっと放置されている。

★医薬品の製造工場として基本的な整理・整頓・清掃・清潔・しつけという活動の必要性。

☞ GMP管理を行う以前の基本的な活動として、責任者による日常的な点検やパトロールなどの活動も重要

GMP以前の問題として製造において5Sは必然です。多くの医薬品製造所を見学/査察しましたが、最初に見るのは5Sです。製造所入口の看板がサビていると「この製造所は5Sが弱いな」との印象を受けます。ある会社の製品が駅のショーケースに置いてありました。ところがショーケースの中は埃だらけ、かつ製品も古いものでした。だれも注意する人がいなかったのです。管理棟の入り口に同じようにその製造所の製品が陳列されています。それがきちんと置かれているかも大きなポイントになります。

SOPを守らせるために、“しつけ(躰)”が大切だと強調されがちです。『新5S活動』は、人づくり=『しつけ(躰)』に重要なポイントを置く考え方です。私はこの“しつけ”でSOPを守らせるという考え方が好きになれません。「馬を水辺に連れていくことはできても、馬に水を飲ませることはできない」とのことわざがあります。人を馬に例えてはいませんが、SOPを守りたいという自らの気持ちがあれば、どこかで守らないことが起きます。この自らの意志を表すために、私は“しつけ”を“精神”に置き換えています。「SOPを守ることが品質を守ることだ」との認識を持つかどうかではないでしょうか。

その上で部長や工場長が現場に足しげく通うことです。そして以下の言葉を現場の人に投げかけることです。

「どうラインの調子は？」

「困ったことない？」

「何か改善したいことない？」

そして、自らが5Sを確認することが重要になります。

多くの問題を起こした製造所では部長や工場長がほとんど現場に入っていませんでした。現場に入って5Sを確認することが品質確保の原点になります。

2. SOPの尊重

現場でSOP遵守されていないケースが時々あります。それは以下の理由です。

- 1) SOPがない
 - 2) SOPを知らない
 - 3) SOPはできれば守るとの認識
 - 4) SOPより、前任者の先輩の言うことを優先する
 - 5) 納期を守ることをSOP遵守より優先する
 - 6) SOPを守らなくても注意を受けたり罰せられない
- 1)のSOPがないこと自体が問題です。

2019年12月に山口県の医薬品製造所が18日間の業務停止命令を受けています。第三者委員会の報告の中に下記の指摘がありました。

「製造工程を変更してもSOP改訂せずSOP遵守の意識を指摘」

人材不足や納期優先の上からの強い指示があったものと思われませんが、QAとしては絶対に認めてはいけないことです。QA長自身にも納期優先でSOP後回しでも仕方ないとの思いがあったのでしょうか。あるいは工場長の納期優先に待ったをかけることができなかつたのかもしれませんが。県の改善命令には下記がありました。

「(ウ) 製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者を適切に置き、適正に管理を行わせること。」

つまり、会社のためと思って納期優先した結果、県から「あなたはQA長として能力ありません」とお墨付きをもらってしまったのです。そして会社のためと思ったやっただけが実は会社を大変な危機に遭わせてしまったのです。本来のQA業務をして優先していなかつたのです。QAは品質確保のために待ったをかける部署なのです。

私たちは弱いです。でも弱いからこそ、過去の自社と他社の失敗から学んで今に生かすことです。この記事を読まれた今から「SOPがなければ製造は認めない」との宣言をしていただきたいです。

2)については、SOPの読み合わせを行いSOPの内容を理解することです。できればその時に、その医薬品の製造販売承認書にどう書いてあるかも一緒に確認したいです。それが承認書齟齬防止の原点です。皆さんの製造所の現場の方に次の質問をしてみてください。

「あなたが製造/試験している方法は、製造販売承認書に記載されている方法と齟齬はありませんか？」

「はい齟齬はありません」と答えられないなら、十分な教育訓練 & 仕組みがないということです。

かつ、SOPに書いてある操作の目的を理解しているかも重要なポイントになります。品質に貢献する作業になっているかどうか。「何のためにその作業しているのですか？」と質問され、「SOPに書いてあるからです」は情けないです。

健康被害を起こした福井県の製造所では、該当ロットの含量のHPLCチャートに普段ない未知ピークがありました。その報告がありました。ところが残念ながら口頭であったことと、試験者と責任者が試験の原理を知らなかったために「小さなピーク」として片付けてしまいました。その時に興味を持って調べればすぐに異種薬のコンタミに気付きました。また文書で報告されていたらQA長/QC長が気付いたかもしれません。タラればになりますが、防げた可能性は高いです。1ロットの廃棄で終わっていました。普段からの教育訓練並びに学ぼうとする気持ちがいかに品質保証にとって大切かを示した事例になりました。

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ていました。SOP通りに行く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、その周辺知識を修得しているかが問われています。

3)については、SOPはできれば守るものではなく、守らないといけないものです。医薬品製造所の法律と理解したいです。守っていないと法律違反を犯しているのです。法律を知らないはSOPを知らないことになります。SOPを知っていて違反は、確信犯の法律違反になります。セミナーや講演で「確信犯のSOP違反は犯罪行為です」を伝えています。その認識を責任者や現場の人が持っているかどうかです。犯罪行為をして製造した/試験した医薬品を愛する人に/苦しんでいる患者さんに胸を張って「ぜひ使ってください」と言えますか？ということです。

トラブルは下記の時に起こると言われています。これは日本科学技術連盟の先生から教えていただきました。

3H「初めて、変更、久しぶり」

私はそれに2つ加えて説明しています。

5H「初めて、変更、久しぶり、犯罪行為(SOP違反)はしない、普段と違うことがあれば文書で報告する」

4)については、なぜ現場で安易にSOP違反するのでしょうか？ 多くの製造所だけでなく、私が関係している製造所でも行っていました。いろいろなケースから見えてきたことは、SOPより先輩の前任者が言ったことを優先していることでした。SOPより先輩が優先する品質文化があったのです。福井県の問題のあった会社の最初の報道はSOP違反を新人が行っていた。確認記録が偽証だったと、まるで現場の人が全ての責任を負うような内容でした。きっと先輩からそのようにすることを言われ、それを忠実に守ってきたのではないのでしょうか。先輩の誰かが、少しでも残業を減らしたい、納期を守れとの上からの指示、人手不足に何とか対応するために苦し紛れで編み出した方法を代々引き継いでいるのです。かつ責任者は実態を知らなかったのです。会社はその人員でできると理解しさらにコストダウンで人を減らし、悪循環に陥ってしまっていました。

この悪しき品質文化を先ずは正すことです。私なら現場の人に「SOP違反や記録の偽造していませんか？ 今なら処罰対象にしません。それどころか『ありがとう』と感謝の言葉を伝えます。でも後で分かったら処罰対象です」と伝えて今の問題点を洗い出しするでしょう。そしてSOP通りにすれば、残業時間がどれだけ増えるかを確認し、それが限界かどうかを確認します。

6.3 Quality culture／品質文化

6.3.3 経営者は以下の方法により品質文化を醸成することができる。

- 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。
- 業務上の要求と期待に応えるために、適切な技術的および人的資源を割り当てること。

⇒この限界値の見極めができずに、過剰なプレッシャーを与えたのです。経営者の判断ミスが会社の経営に影響する品質問題を生み出したとも言えます。QAは残業時間を常にチェックし、一定以上超えると、現場でSOP違反を犯すリスクが高くなると認識し、適正な人員を工場長に提言することが重要な業務として、このGMP省令改正と法令遵守のガイドラインで求められるようになっていきます。人員不足は責任役員(社長を含めたレギュレーション担当取締役)の責任になるのです。

5)については、どうしても生産管理から早く出荷せよとのプレッシャーがかかっています。生産スケジュールは逸脱やOOSが発生しない前提のスケジュールになっている製造所が多いです。逸脱やOOSが起きないのはあり得ません。FDAなどはその製造の規模から著しく逸脱やOOSの件数が少ないと「報告されていない」と判断して指摘しています。

調査に使える日数が少ないため、つい不十分な調査で終わってしまっています。FDAは逸脱/OOSが適切かどうかを必ず確認します。PMDAも最近はいろいろ問題あったことから、この二つ+承認書齟齬を見ているようです。問題を起こした各社の第三者委員会報告でも、その不十分な調査や都合のよいデータの選択などが報告されています。

次のことができているかは経営者の責務です。

①逸脱/OOS調査に十分な時間を最初から盛り込んだ生産計画になっている。

②発生したら出荷を遅らせるなど、十分な調査時間をQAや現場/QCに与える。

医薬品は欠品があると患者さんの健康に直結します。車の生産のようなJust in timeでの生産は難しいです。ある会社では製品在庫を3か月以上かつ原料資材在庫も3か月確保していました。つまり、1か月出荷が遅れても全く問題がないのです。ほとんどの会社は製品在庫は1か月以上確保していると思われます。よって受託であっても一週間程度出荷が遅れることは問題がないのです。トラックの手配の変更だけです。生産管理は委託先に丁寧に説明して、納期を延ばしてもらう努力をして欲しいのです。委託側としても、しっかりと調査を行い、①品質上問題ない②GMP上問題ない方が安心なのです。

6)については下記の本の抜粋が参考になります。

『事故がなくなる理由安全対策の落とし穴』芳賀 繁著

ルール違反を起こしやすくなる要因

(1) ルールを知らない

意図的違反ではないが、ルールを知らなければルールを破っているつもりはなくても、ルールを知っている人や取締りをしている人から違反を指摘される可能性がある。

(2) ルールを理解していない

なぜそうしなければならないか、なぜそうしてはいけないかを分かっていない場合に、ルールを甘く見て、違反のハードルを下げることもある。

(3) ルールに納得していない

ルールが厳し過ぎる。あるいは不公平だと感じられると破られやすい。

(4) みんなも守っていない

社員研修で習ったルール(指差し呼称)も職場の先輩・同僚がだれも実践していないなら一人で守るのは難しい。

(5) 守らなくても、注意を受けたり罰せられない

ルールに従うよう強かに働きかける手段として、違反者に対する注意や処罰がある。これらは残念ながら「お願い」より効果的で即効性があることを認めざるを得ない。」

SOPとその関係する知識を理解し、SOPの重要性と必要性を納得し、自ら守りたいと思うようになることです。かつ厳しいですが確信犯のSOP違反は処罰対象を宣言し、万が一SOP違反があれば、“泣いて馬謖を斬る”ことも必要です。

3. 記録の理解

日本も独自のDIが導入されました。日本のDIは下記だと説明されています。

- 一 作成及び保管すべき手順書等並びに記録に欠落がないよう、継続的に管理すること。
- 二 作成された手順書等及び記録が正確な内容であるよう、継続的に管理すること。
- 三 他の手順書等又は記録の内容との不整合がないよう、継続的に管理すること。

これはGMPの基本です。GMP事例集で欧米のDIガイダンスを参照にするようにつALCOA+を紹介しています。

そして無通告査察では記録のチェックを重視されているようです。

タイムリーに記入するから記録なのです。後から記入するとそれは記録ではなく”記憶”なのです。偽造するとそれは”犯罪”なのです。それと生データの理解を深めることです。生データを理解していない逸脱がありました。インナーはペーパーレスになっていました。装置の値を見てPCに入力が必要でした。装置とPCは離れていて、4桁の数値を暗記してPCへの入力が必要でした。作業者は数字を間違えてはいけないとの思いで、メモ用紙に数値を記入し、そのメモをPCのところへ持って行き、正しく入力しました。問題は役目の終わったメモを廃棄したのです。メモが生データです。これは生データ廃棄という重大なGMP違反だと認識していませんでした。どうしてもメモが必要ならメモに日付/名前/品名/ロットNo/装置名など必要なものを記録して残すことです。

レ点チェックを正しく理解する事例を紹介します。記録とは正しく記録することなのです。

使用期限と製造番号逆転の事例(苦情;使用期限と製造番号逆転)

箱の印刷	ラインでの捺印
製造番号	1990. 08
使用期限	5X01

製造番号と使用期限を逆にしてラベルに捺印していました。間違いはこのロットの全品でした。複数人が間違いに気付きませんでした。ところが製造記録にはレ点がされていました。QCの包装試験でもレ点被打たれていました。

箱の印刷;	自社品	A社販売会社品
	使用期限	製造番号
	製造番号	使用期限

その会社の自社品とA社の販売品では使用期限と製造番号の順番が逆転していました。SOPでは、製造指図記録確認時には、ラベルの番号をレ点で確認済み

	指図	ラベル
		レレレレ レレ
製造番号	5X01	1990. 08
		レレレレ
使用期限	1990.08	5X01

SOPは指図の一字ごとに確認して、確認したらレ点を打つことになっていました。ところが実際は、まとめてレ点を打っていたのです。SOP違反でありかつ正しい記録になっていませんでした。そのために何人も見ているのに気がつきませんでした。なんのためのダブル、トリプルチェックでしょうか？ 大きな品質トラブル時はチェック機能が働いていません。それは普段から確実に行ってないからです。査察時は、作業者の指差し呼称やレ点チェックをどのように行っているかを確認していました。

こういった事例を紹介しながら、タイムリーに正しく、SOPに従って記録することが本来の記録なのです。

山口県の製造所がFDAのWarning Letterを受け、指摘に従い米国のコンサルタントに指導を依頼しました。第三者委員会からの報告が下記です。「2019年に、起用した米国コンサルタントが山口事業所において『作業開始時刻が実際の作業開始前に記録されていた』という事実を突き止め、調査の結果その他にも不適切なデータ修正がなされている事実が判明した。」

表1 2019年のWarning letter(WL)に記載項目

20件;データの完全性が保証されていない;品質試験の結果が、変更、削除が承認なしに行われている。試験記録が、別名のfileに保存されている<データ改ざんの疑いあり>

20件;製造された医薬品が確認、力価、含量、不純物組成を保証するよう設計された製造・管理のための手順書が備えていなかった。例えば、製造バリデーションを行っていなかった。製造の安定性・均一性を確認する・管理するシステムがない。

19件;装置や器具類は、公定書やその他の設定要件を逸脱して、製品の安全性や特性、力価、品質、純度を劣化させるような故障や汚染を防止するため、適切な間隔で清浄化し、保守点検し、医薬品の性質によっては殺菌／滅菌することを怠った。

18件;構成物、容器、ラベル、中間体、最終製品の適合・不適合を判定する適切な品質管理が確立していなかった。

15件;製造記録が適切に照査されていない記録されていない、逸脱が、調査・記録がされていない、製造記録に未記入、事前記入がなされている。

12件;品質異常;逸脱・OOSを適切に管理していない。特にOOSの調査、逸脱の調査は適切でない。根本原因が十分に調査されていない。8件;医薬品の安定性を調べる文書化された試験プログラムを遵守していなかった。

5件;代理店、仲介業者は、原薬・中間体の製造業者から受けた全ての品質又は規制上の情報を顧客に伝達することを怠った。

5件;無菌バリデーションを含む、無菌製造工程での交叉汚染防止が適切に行われていない・文書化が行われていない。

5件;製造された医薬品の各バッチの製造および品質管理に関する情報を含む、バッチ製造および品質管理記録を準備していなかった。

私が関連する会社でも事前記入がありました。梱包用のカートンが不足して出庫を依頼しましたが、当日届かず翌日届きました。そこで翌日カートンに個装箱を詰めて仕上げました。ところがその作業の製造記録は昨日終わったことになっていました。これは記録の偽造/偽証です。これは記録からは確認できません。現場において作業者の行動を見て確認です。このことがPMDAや県の査察時に見つかったらどうなるでしょうか？ この製造所は記録の概念を理解していない、他にも偽造/偽証行為があるのではないかと疑われ、調査指示または追加の査察を受けます。

こういった実際の事例を現場の作業者に紹介しながら、記録はどういうもので、どうすることが必要かを理解してもらい、今問題になるようなことをしているか確認し、もしあれば勇気を出して報告して欲しいのです。そしてQAは怒ることよりも勇気を出して報告してくれたことに感謝する、そういった品質文化を持っていただきたいです。

記録でとても重要なことは過剰の記録を作業者に負担させないことです。記録は何をしたか、問題があった時の範囲の特定のために行っています。意味のない記録が多すぎます。ある製造所では崩壊試験のスタート時点と終了時点の時間を記録させて引き算させていました。計算ミスが起きます。それよりストップウォッチの時間を記録すればよいのです。必要性のない記録はQAが勇気をもって削除することです。いろいろな製造所を見てきましたが無駄な作業無駄な記録が多すぎます。そして記録に必要な時間を確保することです。

5Sの実践/SOPの尊重/記録の理解 について述べてきました。先ずはこれを適切に行うことが患者様お客様の健康被害防止並びに品質トラブルで会社の危機を招かないことです。社長から工場長に「承認書通りできているか？」と尋ねられたら、工場長は胸をはって「できています。大丈夫です」と言えるでしょうか？ あるいは工場長からQA長に「承認書通りできているか？」と尋ねられたら、QA長は胸をはって「できています。大丈夫です」と言えるでしょうか？ 言えないなら至急言えるようにすることです。

医薬品製造現場において大切な4つ目のこと/できていますか？

医薬品製造現場において大切な3つのこととして下記を紹介しました。

1. 5Sの実践
2. SOPの尊重
3. 記録の理解

その後、4つ目のことをどうしても伝えたい気持ちが湧き上がってきました。それは、3H(初めて、変更、久しぶり)、5H(犯罪行為はしない、普段と違うと報告する)の「普段と違うと報告する」です。

飛行機事故は多くの犠牲者を生む可能性があります。飛行機はどんどん機器/設備が向上しましたが、ヒューマンエラーはなかなか減りません。

そこで行った人に関することは二つです。

1) 仮にパイロットのミスであっても、パイロットに責任を負わない。

パイロットの責任にすると、パイロットが自分を守るために正直に言わないからです。

2) CRM訓練を徹底的に行い、勘違いやコミュニケーションミスを減らしました。

1)についてもとても重要です。明らかなミスでも人は勘違いやうっかりします。パイロットのミスで事故が起きた場合、正直に話すと自分の責任を問われると思うと、事実を曲解して自分には落ち度がないように説明します。それで事実を把握できず、対策も間違ったものになります。今回の責任をとらせることより、未来の事故を防ぐことを優先したのです。

ミスした人を処罰やボーナス減給などすると、ミスを報告しなくなります。それを周りの人も見ていて「正直に自分のミスを報告すると怒られて、ボーナス減らされる」と思い、報告が減ります。報告がなければ品質保証は崩壊です。福井県健康被害を起こした会社では、承認書齟齬の一斉点検時、軽微変更事項だけを報告しました。一部変更事項を報告しませんでした。理由が安定供給できないためと記載されていました。それは建前です。正直に報告すると経営トップの怒りをかい、処罰を恐れたからではないでしょうか？ ジェネリックメーカー1社で国民への安定供給云々はほとんどないと思います。それは自社の安定供給だったのです。問題を報告できるトップの寛容と人事評価制度が必須です。

ある会社の第三者委員会報告(概略版)に「重大な品質問題も上がっていないので問題ないと思っていた」と工場長とQA長のコメントが記載されましたが、品質保証が分かっていなかったのです。一番大切な報告が上がって来ないという重大な問題点に気づいていなかったのです。

「ジャンボ機長の状況判断 ー失敗しない決断と行動ー」坂井優基著 より

CRM(Cockpit Resouce Management)訓練で強調されることは、今はCrew、

- 1) 機長は、まわりの人間が気づいたことや思ったことを言い出しやすい雰囲気をつくる
- 2) 機長以外の乗員は、何かに気づいたときや少しでもおかしいと思ったときには必ず明確に口に出す
- 3) 機長は、誰かが何かを言い出したらそれについて考える

ジャンボジェット機のミスは墜落に繋がるので、おかしいと思ったら、無駄でもよいから確認することだそうです。

特に、副機長がおかしいと思ったことは言わないと、機長もミスをするので、危ないそうです。

自分の状況判断

- 1) 何か違いがあると思って情報を探せ
- 2) 見えない部分は悪いことを想定する
- 3) 自分から情報を取りに行く
- 4) Yes, Noで答えられない質問をする
- 5) 話しやすい雰囲気をつくる

他人の状況判断

- 1) 状況判断を共有する
- 2) 意図を共有する
- 3) 悪い情報ほど早めに行う
- 4) とりあえず第一報を報告する
- 5) 念のため情報を発信する
- 6) 何も変わったことはないという情報
- 7) 気になったことは口に出す
- 8) ストレートに言う

⇒

医薬品製造現場でもCRM訓練を行って、おかしいな、普段と違う場合、何か起きているかもしれないと考えて確認することが重要です。何も問題なければ良かっただけです。で、10回に1回、20回に1回大きな品質問題が起きていて、そのちょっとした変化に気づいて報告してくれているのです。

前いた会社ではちょっとしてことでも、逸脱報告書に上げてくれていました。逸脱という文書で報告することがGMPではとても重要になります。口頭だと、現場で「問題なし」と片付けられてしまうからです。健康被害を起こした福井県の製造所で、水虫薬イトラコナゾールに睡眠導入剤リズマザホンがコンタミしました。SOP違反とか記録の偽造(ダブルチェックなのに一人のチェックで記録はダブル)などありましたが、含量分析のHPLCチャートで普段見られない未知ピークがありました。非常に小さいピークです。しかし、二人目の試験者が気付いて試験実施責任者に報告しました。試験実施責任者は小さなピークだから影響ないと思って”問題なし”と判断しました。実はHPLCとUVの原理を知っていれば、化合物のピークの大きさは化合物の構造によってモル吸光係数が大きく異なるため、小さなピークと判断できなかったのです。しかし、GMPは口頭ではなく文書で報告ですから、文書で報告すれば他の誰か、QC長/QA長が、気付いた可能性があります。また逸脱報告ですので、調査検証する過程で、追加の計量記録で、イミダコナゾールと違う原薬のロット番号にすぐに気づき、該当ロットの廃棄で終わっていました。

前にいた会社では、普段と違うことで大きな品質問題を未然に防ぐことができました。

①原薬製造所でパッキンに手が触れたら”ザラザラ”していたことに作業者が報告してくれました。報告してもらえば有難い、知らべたらパッキンがバラバラになっていました。結果的には製剤への異物コンタミする前に気づいたので、製品回収を防ぐことができました。当時世界で1,000億円の販売金額のある商品でした。

②フィルター上にいつも残るメセルの量が若干多いことに気づきました。逸脱報告書を出してくれました。そうすれば調査が始まります。調査したところ、処方になりエトセルでした。報告がなければ回収のリスクが高かったです。

逆にせっかくの気づきがあったのに、調査せずに製品回収をしたケースです。

①発端はラボエラーでした。問題は抗生物質だったために下限規格だけで上限規格がありませんでした。また当時まだOOTが設定されていませんでした。QCは規格に入っているから問題ないと判断しました。ところがデータは通常の数より大きく上側に外れていたのです。そのデータが出る確率は1,000万回以下でした。でもそれに気づきませんでした。

換算仕込み原薬だったために、含量値が約8%高かったので、計量値が少なくなってしまう、それで逸脱が起き結果として製品回収になりました。

この製剤は委託だったので、約8%高い値のままCOAに書いて委託先に提供しました。委託側のQCもQAもそのデータが異常値だと気が付きませんでした。ところが、委託先の品質の責任者が普段の値よりはるかに高いので「おかしい」と思い、委託側の製造所のQC長に確認の電話をしました。

「普段いただいている原薬の力価より高いのですが、使って問題ありませんか？」と気づきのチャンスがありました。

ところがQC長は、

「問題ありませんから、使ってください」

と即答したそうです。本人は覚えていませんでした。

このQC長はQC30年のベテランでQCのことはよく知っていました。しかし、気づきのチャンスを生かすことができませんでした。

②原薬製造所でステンレスの反応釜をコーティングしているガラスが剥離していました。

作業者は気づいたので逸脱報告書を出しました。しかし、受け付けたQAの事務局が現場の確認をせずに(3ゲンせず)問題ないと思い処理をしました。QA長もそれがどれだけの問題につながるかを想像できませんでした。なぜ3ゲンを実践しなかったのでしょうか？

結果的にそのガラス片が原薬に入り、もう少しで世界中から製品回収をするところでした。作業者の別の気づきでの逸脱報告が最悪のケースを回避できました。

医薬品製造現場でも、航空業界のCRM訓練を行い、気づきを生かすだけでもかなりの品質問題を回避で出来るように思います。

「航空安全とパイロットの危機管理」小林宏之著より、

- ・乗員が日常のフライトで実施しているリスクコミュニケーション
- ①乗客の搭乗前の運航乗務員と客室乗務員とのブリーフィング
- ②テイクオフ(離陸に備えての)・ブリーフィング
- ③離陸後のクリティーク(Critique)
良かったところ、悪かったところを批評、評価する。
- ④飛行中のブリーフィングとリスクマネジメント
- ⑤ランディング(着陸に備えて)・ブリーフィング
- ⑥フライト終了後のブリーフィング(デブリーフィング)

筆者の場合は、副操縦士から気づいたことを言ってもらった内容に、千金に値する貴重なコメントがあった。特に自分が、50歳を過ぎても成長できたと感じることができたのは、デブリーフィングのときに、自分の息子と同年配の若い副操縦士から、気づいたことを口に出して言ってもらったおかげだと感謝している。

⇒飛び立つ前のブリーフィングが重要のようです。トラブルは3Hの時に起きると言われています。であれば、作業/試験に入る前に、今回3Hがないかどうか、もしあればそれは4M(設備、方法、材料、人)のどれであることを確認します。そしてその場合の注意点を確認します。コンサルである製造所にこの話をしたところ、作業開始前にA4サイズの紙に4Mとして、3Hと注意することを明確にしてから作業を開始したところ、トラブルが激減したそうです。

・CRMの進化

第一世代 個人の行動改善

第二世代 個人の行動からチーム力へ

第三世代 パイロット以外の領域の拡大

第四世代 CRMの手順化

第五世代 エラーマネジメント

第六世代 スレット(threat: 脅威) & エラーマネジメント

第七世代 ICAO(国際民間航空機関)によるスレット&エラーマネジメント新しい包括的な概念

・具体的なヒューマンエラーと対策

①知識、技量不足

②思い込み・錯覚・一点集中

③コミュニケーションエラー

④「急ぎ」症候群

⑤多重作業

⑥動作・作業の簡素化(近道本能・省略本能)

⑦単調反復動作・作業による意識低下

⑧睡眠不足・疲労・疾病・飲酒

⑨緊急時の慌て・パニック

⇒まさに医薬品製造でも同じではないでしょうか。

・対策

- ①知識・技量の維持向上
- ②愚直なまでに基本、確認行為を徹底(当たり前のことほど大切に！)
- ③ヒューマンエラーを発生しやすい要因(スレット)の洗い出しとその対策
- ④規定類やマニュアル・手順書の遵守
- ⑤チェックリストの活用(チェックリストは最後の砦)
- ⑥確認会話の徹底
- ⑦睡眠不足、疲労、疾病の影響対策

⇒知識や体験(過去問含め)を高めること、かつSOP遵守が基本のようです。

「コックピットの安全哲学 クルー・リソース・マネジメント 機長のマネジメント」村上耕一/斎藤貞雄共著より

・マリン・コンセプト

通信装置が未発達な時代、船舶(特に軍艦)内でコミュニケーションをとる際に適用された行動指針にマリン・コンセプトがある。

発信者 受信者
フラット15 →(理解し)
 ← フラット15

(復唱を確認する)

⇒これは重要な時の確認に取り入れても良いように思います。コミュニケーションの伝達を確認を高める手法のようです。

・チーム・マネジメントのための具体的行動指針

1) 状況認識の一致を計る

①2ウェイ・コミュニケーションを確立する

- ・明確な意思表示をする
- ・相手が理解したことを確認する

②情報を共有化する

- ・相手の話をよく聞く
- ・質問を活用する
- ・問題意識を口に出す

2) 良好な信頼関係を確立する

①相手の態度に関心を持ち、自分の態度を見直す

②会話をコントロールすることによって、他のクルーとの距離を適正に保つ

③チーム内の対立を乗り越える

3) 適切な役割を分担を計る

- ① 役割の分担を明確にする
- ② 他クルーの意思を尊重する
- ③ 自分の役割を認識し、フライトに積極的に参加する

4) 常にStop→Lookを行う

- ① 全ての思考と行動についてStop→Lookをする
- ② 次の行動のためにStop→Lookをする

・三つの行動タイプ ラスムッセンの簡易行動モデル

- ① 問題解決型行動(思考型行動) オフルーチン・ワーク
- ② マニュアル型行動 ルーチン・ワーク
- ③ (条件) 反射型行動 ルーチン・ワーク

⇒4) のStop→Lookの考えは導入するのはメリットあるように思います。特に重要な作業を行った後にそれを確認するとか。

筆者はQCと本社のGQPの経験はありますが、現場の経験はありません。そのためできるだけ現場に入るようにしてました。重大なトラブルあると3ゲン、5ゲンを実践していました。原料・資材メーカーにも実際に訪問して現場を見る、現場の方の声に耳を傾けることをしていました。

今どれだけ、製造所の工場長や部長は現場に入っているでしょうか？ 入るだけではなく、MBWA (Management by Wandering Around) の実践です。現場に入って以下の声かけをします。

- ①何か困ったことない？
- ②ラインの調子はどう？
- ③何か改善したいことない？
- ④なんでもいいので話してもらおうのです。

そして何よりも大切なことは、普段と違う、おかしいなと気づいたら逸脱報告書を出すことがメリットあると思ってもらうことです。逸脱報告システムはQAのためのシステムではなく、現場の品質を良くしたいための自分たちの仕組みであると実感できているかです。

そのために、QAは普段から現場に入って現場の人の声を聴いて、現場の人がやりやすいようにどうすれば良いかと考え、地道に実践することです。

普段と違う/おかしいなと思ったら報告する。報告を受けた人は必ず検証する。作業中のコミュニケーションの確認を行う。重要な作業では必ずチェックを入れる。

航空業界のCRM訓練をぜひ、医薬品製造所でも取り入れたいと思いました。

。

1. 5Sの実践
2. SOPの尊重
3. 記録の理解
4. 普段と違う/おかしいなは報告し必ず検証し記録に残す(CRMの実践)

GMP/GCTP基本

難しいことではない。

- ①5Sの実践 私の5S; 躰⇒精神
- ②SOP通り行い、タイムリーに記録する
先輩の前任者の指示とSOPが異なっていると、
先輩は逸脱報告を、自分はSOP通り行う
- ③逸脱や普段と違うと報告する
- ④ステイタス表示 今の状態がわかる
置かれているものもわかる
- ⑤SOP(製造や試験方法)を理解している
- ⑥自分はSOP通り、承認書通りできていると言える

これができていますか？

SOPに対する軽視

・包装工程の生データの認識

子会社の非常勤取締役になり、午後の取締役役会に出るため、朝から行き、包装工室でブラブラしていた。ラインでは製品を包装していたが、壁際の机でカートンに個装を詰めていた。そこで、作業者に「何をされているのですか？」と尋ねた。「昨日の製品でカートンが不足して、今日出庫されたので、詰めています」。そこで、「記録は？」。「記録は昨日で終わっています」。

⇒

生データとは？ 記録の偽造にあたる。

前から行っており、誰も疑問に思っていない。

部長クラスは知らなかった。

SOPに対する軽視

・カラムの理論段数

初めて試験をしたところ、カラムの適合性の理論段数が下回った。そこで上司の課長に伝えたところ、「昔からそうだからそれで試験を進めてください」と言われ試験をした。

⇒

承認書からの違反にあたる。

部長は知らなかった。

課長レベルで行っていた(昔の部長は知っていたかと)。

問題の大きさを把握していなかった。

品質地雷の先送りをしていた。

⇒一変申請により修正した。

SOPに対する軽視

・注射剤の不溶性異物試験のSOP違反

SOPではフィルターを通して異物なしの水で溶解するようになっていた。それを精製水で溶解して、不溶性異物試験を実施していた。その試験を作った者だったので、「それはSOPと違うけど、どうして？」「前任者から聞きました」「それで異物が見つかったらどうするの？」「そうしたら、SOP通りに行います」。

⇒

SOP違反をしていることに気づいていない。

SOPより、前任者の言葉を優先していた。

部長は知らなかった。

統計的な試験の意味が異なる。

SOPを知っていますか？

- 1) SOPを読んだことがありますか？
- 2) SOPを見ながら作業をしていますか？
(指図記録に記載されていればそれを見る)
- 3) 自分はSOP通り作業をしていると、
胸を張って言えますか？
- 4) SOPに書いてあることを理解していますか？
(何のためにその作業をしているか)

⇒ 全てYesなら素晴らしい。2)まででも素晴らしい。
⇒ もし、弱いところがあるなら、SOPの読み合わせを行う。

意味のないことを一生懸命行っていた

包装工程でボトルのアルミピローをたくさん破いて、ボトルの外観を見ていた。「なんでアルミピローを破いてボトルを見ているのですか？」

「知りません。SOPに書いてあるのでやっています」
そこで現場の課長に尋ねても知らなかった。

最近赴任した部長が調査したところ、過去にボトルに外観不良があったので、アルミピローを破いて確認していた。ところが改善され外観不良はなくなったが、SOPは改訂されなかった。

⇒今の作業なんのためにやっているか理解されていますか？ 試験方法の原理理解されていますか？

ステイタス表示/表記は大丈夫ですか？

今何の作業をしているかが、他に人にもわかる。
物が置いてあればそれは何かの表記がされている。
製品があれば、不良品/見直し品/良品がわかる。

⇒

この当たり前のことが出来ていない製造所が多い。
またこれが出来ていないのがあってもおかしいと思
わないのが、既にGMPの感覚から外れている。

- ・場所に表記 または現物に表記
- ・現場に、わけのわからないものが置いてある。
- ・誰が置いたかの名前がない。
- ・何時まで置くかの期限が表記されていない。

服装は大丈夫？

ある製造所の包装工程

作業者が手袋をしていない。⇒SOPでは手袋使用

- ・作業者はSOP違反
- ・周りの人は注意しない
- ・幹部も注意しない

⇒PMDA/県に人が見たらどう思うか？

この製造所はSOPは守るべきものではなく、
できたら守るものという文化がある。

きっと他にもSOP違反があるはずである。

⇒もし、手袋を付けての作業が大変なら、

SOPに* * 作業は手袋をせずに行うと規定する。182

隠蔽の意識がない行為

GMPの順守 ミスと違反の違い

各ドラムバーコード管理

バーコードで異種品確認 の仕組み導入

ところが守らずに、

作業効率を考え、ドラムが複数あり、一つのラベルを剥がし、そのバーコードを読ませた。



❀ 間違っって違う添加剤を持ってきていた。

❀ 違う添加剤を計量、仕込

→これはヒューマン・ミス？

やるべきことをやってのミスと守らないミスは違う

やるべき決まりを守って作業

メトセルを計量すべきところをエトセルのドラムが混じっていて、一部、エトセルが混入した。

⇒

次の仕込み工程で、異物除去のために金属フィルターを通す工程があった。

作業者は金属フィルター上に残るメトセルがいつもより多いことに気が付き、逸脱報告書を出した。

⇒分析したら、エトセルだった。なぜエトセルが？

この作業者の感性が製品回収のリスクを救った

二次的な間違いは絶対しない 特に意図したSOP外の行為はしない

計量の作業者は計量後、間違いに気付いた。そこで、翌日早朝に再度計量を行っていた。ところがエトセルはメトセルと同じ外観なので、十分除去出来ていなかった。

SOP違反(バーコードラベル剥がす)を知っていたので、報告できなかった。

- ・間違いに気付いた時点で逸脱報告を出す。
- ・製造指図 & SOP以外の行為は絶対行わない。
- ・自分で手直しはしない ⇒ **ミスではなく犯罪行為**
ミスには寛容に、犯罪には厳しく対処する

ある会社の出来事

駐車場の車の向き 生垣に排気ガスが当たらない

ルール化されているが守られない

→ルールを守れない人は辞めて貰うと宣言

→ルールを守れなかったので辞めて貰った

→全員がルールを守るようになった

社長の言葉；

ルールを守れない人が複雑なSOPを守れるか

重要な項目はレ点ではなく記入させる

- レ点は確認が不十分になる場合があるので、
値を記入させる
- 実際の印刷物を貼付する
- 製造番号/使用期限 レ点はお尻から付ける

使用期限と製造番号逆転

ドリンク剤(部外品) 他社製造販売 エーザイ販売

苦情;使用期限と製造番号逆転(⇒該当ロットの全製品)

箱の印刷	ラインでの捺印
製造番号	1990. 08
使用期限	5X01

出張中のタクシーの中で電話、「直ぐに本社に戻れ」

使用期限と製造番号逆転

社内会議(エーザイ内)

品質担当役員、品質政策部長(本社)、薬事部長
仕入品管理室長(私)

⇒私以外は「これは製品回収」との判断

⇒私「製品回収の判断は製造販売会社」

⇒結論「製造販売会社から県の監視指導に相談する」

⇒私がメッセージャーで翌日製造販売会社へ

- ・朝一番の飛行機(羽田から)
- ・自宅からだと間に合わないので急遽都内にホテル
- ・製造販売会社に訪問目的を連絡(着く時間連絡)

使用期限と製造番号逆転

法律の要求事項

- ・トレースができるように製造番号・記号を記載する
- ・使用期限は業界の自主基準（製品の有効期間は空欄）

⇒

- ・トレースはできる
- ・消費者が使用期限を間違えることはない

⇒

製造販売会社に県に相談して欲しい旨伝えた

⇒製造販売会社は製品回収になるとの判断で躊躇

⇒製品回収ではない（トレース可能&消費者間違えない）

その主旨で、念のため報告したいと。

個装箱の製造番号ミス

5人がミスに気が付かなかった

- ・製造番号のラインのセット者
- ・ラインの確認者
- ・途中チェック者 2人
- ・QCの巡回検査者(QCが見逃した！)

製造番号(指図は57A031K)

58A031K 年十月十月の通しNo+製造所

実際 57A031K

記録には全てレ点チェックがされていた(指図と一致)

⇒最初のセット者が気が付いた

逸脱で1か月前のロットでたまたま、月の通しNo同じ

当たり前のことをきちんと行う難しさ

当たり前のことを行うことがいかに難しいか

普段からA031の部分しか確認していなかった

この当たり前のことをきちんと行う重要性

- ・指差し呼称なら指差し呼称を行う

OTCの新製品のボトルの製造番号と使用期限捺印
無しが物流で発見

⇒20数ロットを製造所に戻した。

- ・まずは該当ロットと前後のロットを開封して確認

⇒問題なし

⇒残りの全ロットを開封して、再度箱包装するか

環境モニタリングのデータ不正 製品自主回収が拡大

<https://ptj.jiho.jp/article/140863>

共和クリティケアの厚木工場で製造されたソフトバッグ製剤で、**環境モニタリング試験不備**によって複数の製薬企業が製品を自主回収する事態が発生しているが、新たに2020年7月30日付でコアバイオテックベイが製造販売承認を有しヤクルト本社が販売する「ゾレドロン酸点滴静注4mg/100mLバッグ「ヤクルト」」も自主回収が発表された。さらに7月31日には、ヤクハン製薬が製造販売元で日医工が販売を手掛けるレボフロキサシン点滴静注バッグ500mg「日医工P」、日医工のゾレドロン酸点滴静注液4mg/100mLバッグ「日医工」、リネゾリド点滴静注液600mg「日医工」、高田製薬のレボフロキサシン点滴静注バッグ500mg「タカタ」、オザグレルNa点滴静注80mgバッグ「タカタ」、エダラボン点滴静注30mgバッグ「タカタ」の6品目も自主回収が発表されるなど影響が広がっている。他にもこれまで沢井製薬、東和薬品、エーザイ、武田テバファーマ、第一三共エスファ、マイラン製薬、日新製薬らがバッグ製剤の自主回収を発表しており、医薬品医療機器総合機構(PMDA)の回収情報によると15社以上が自主回収を行っている。

共和クリティケア、ソフトバッグ製剤の製造再開 自主回収問題で再発防止策、経営方針も転換 日刊薬業2020年10月10日

製造工程における環境モニタリングの不備が発覚し、ソフトバッグ製剤の自主回収を行った共和クリティケアは9日までに、再発防止策を取り厚木工場（神奈川県厚木市）の当該製造ラインを再稼働したと発表した。

●受託製造含め約50品目が自主回収

同社は7月、ソフトバッグ製造ラインの環境モニタリング試験で不備が発覚したとして、同ラインでの製造を停止し、製品の自主回収を発表。回収対象は、製薬各社からの受託製造品を含め約50品目に達した。

●不適正行為が発覚、背景に「過密な生産計画」

同社によると、生産管理担当責任者の交代を契機に、微粒子数の環境モニタリングの社内レビューでアラートが全く発出されていなかったことが発覚。調査の結果、不適正行為があったことが7月13日に明らかになった。

微粒子モニタリングについては、2017年1月以降、測定機器による生データではなく人為的に作られた数値で記録が作成されていた。基準値外の実測値も基準値内に収まるように操作され、同年8月ごろからは実際の測定も行われなくなった。品質管理部門は人為的に作られた数値を生データと認識していた。微生物モニタリングにおいても、浮遊菌サンプリングが行われていなかったり規定外の場所であったりしたHEPAフィルター直下の清浄空気を吸引した検体を品質管理部門に出していた。

同社は問題の背景を、製造ライン立ち上げ時の過密な生産計画とした。微粒子管理の基準設定に十分な時間をかけず、測定場所によっては厳しい基準を安易に設定したことで、その後の薬液充填ごとの管理が困難な状態に陥り、人為的な操作が行われることになった。微粒子を測定したり、生データを品質管理部門に提供する担当者が1人しかおらず、人為的に作られたデータシートとシステムの生データシートも酷似していたため品質管理部門が測定機器の数値でないことに気付けなかった。

微生物モニタリングにおける不適正行為も、過密な生産計画を順守するため、基準値を超えた場合の対処をしたくないと考えたり、バッグ製剤は製造工程の最終プロセスにおいて最終滅菌されていると過信したり、無菌操作や無菌環境の保証に関する認識が希薄だったことが引き金になった。

●教育研修・動画記録・生データの調査など

一連の問題を受け、同社は8月7日に環境調査を実施し、問題がないことを確認。併せて外部講師による環境モニタリングの意義に関する教育研修を行った。さらに、生データの取り扱いや確認に関する教育も行い、今後は品質管理部門がデータを打ち出し、正確性を確保することにした。微生物のサンプリングも品質管理部門が直接行い、動画で記録を残す措置を取ることを決めた。

また、製造や試験における全ての生データの状況調査やギャップ評価の実施、改ざん防止可能な記録用紙を使用する機器の導入、薬液充填エリアのビデオカメラ設置などを計画している。

●取締役に減給処分、現時点で行政処分はなし

さらに経営資源を切り詰め効率を追求してきた経営方針も変更し、事業計画に見合った適切な配置や人員計画の策定やデータインテグリティ確保のための設備導入なども検討していくことにした。加えて、通常のGMP教育以外に、自社固有の環境で起こり得るリスクを排除するための教育も全社員を対象に実施することを決め、取締役会直轄の専門チームを設立した。また、16年以降、当時の親会社だった共和薬品工業の役員と兼任の取締役しかいなかったことも問題の誘因として、今後取締役会の体制も刷新し、取締役の6カ月間減給処分も実施する。現時点で行政処分は受けていない。

●6日から徐々に再開、受託品は発注元に判断仰ぐ

同社は9月に再開に向けた試験運転を行い、GMPに準拠した製造再開の準備が整ったことを確認。10月5日に神奈川県の出発前検査結果通知を受け、翌6日からソフトバッグ製剤の製造を再開した。

製造能力上、約50品目を一斉に供給再開することは不可能なため、緊急性を要する製品など医療現場のニーズを鑑みながら徐々に製造を再開する。製造受託品については、再開した当該製造ラインの体制を発注元の企業に確認してもらった上で製造再開の可否の判断を仰ぐ。

⇒記録を偽造したことは悪いこと。ただ、厳しすぎた管理値だった。超えたときにQAが緩めても良かった。

QAは厳しい基準を現場に与えるのではなく、その基準が問題なくクリアーできるかの視点を持つこと。

法律, 政令, 省令, 通知 要求事項はどこまで?

制定/改訂 国会 内閣 各省大臣 局/課長

憲法 法律 政令 省令 告示 通知 事務連絡 指摘事項

薬機法 GMP/GQP省令 GMP施行通知 PMDA/県

薬事法施行令 日本薬局方(JP) PIC/SGMP

薬事法施行規則 原薬GMP 事例集 FDA

大枠

詳細

ICHQ8,Q9,Q10、Q11、PIC/S GMPガイドライン、事例集は法的な拘束力はないが、品質に問題があるとそれに基づいた同等の対応が求められる。かつPMDAの指摘事項に適切な対応ができていないと、新製品の承認が遅れたり、製品回収になる。 ⇒対応は上記の全てになる。但し重みが違う。

製品試験記録等を確認したところ以下の記録がなかった

- ・工程管理試験、製品試験用のサンプル採取の記録
- ・出発原料・製品の試験用サンプルの出納記録
- ・社内調製していたpH試験標準液の調製記録
- ・製品試験の各試験項目の試験実施日・実施者の署名
- ・試験に使用した試薬のロット番号
- ・類縁物質試験における内部標準物質およびサンプルの秤量値
- ・天秤にはプリンタがなく、秤量値のダブルチェックの記録が残されていない
- ・TLC(薄層クロマトグラフィ)で不純物を調べた際の結果の写真がなく、ダブルチェックの記録も残されていない
- ・微生物試験における培養の開始、取り出し日時、培養後の観察者名、培養を行ったインキュベータの機器番号の記録

上記のような記録が残っていない場合には、実際に試験を行ったか、試験が手順書どおりに実施されたかがわからないうえに、問題が発生した際に原因を正しく究明できないと、文書管理の重要性を強調した。また、試験結果が数値で出ないTLCや無菌試験については、あとで客観的に判断できる、または複数人で確認できるようにすることを求め、必要な記録を確実に残すよう注意した。

⇒

- ・プリンターのない天秤は指摘事項
- ・TLCは写真に残す

上記は事例集にもないことだが求めている。

このようにPMDAの指摘事項への対応が、GMP適合性調査で適合を得るためには必須になっている。

過去問(PMDA等のGMP指摘事項)対策実施

1) 大阪府におけるGMP指摘事項ノート

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/osaka.pdf>

2) 2017年度指摘事例研究(兵庫県製薬協会)

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/hyogoken.pdf>

3) 過去のPMDA指摘事項まとめ

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/GMPbyPMDA.pdf>

4) PMDA の無通告査察で指摘される前に QC の試験法などについて確認したいこと

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/QCPMDA.pdf>

過去問が出たとき(講習会でPMDAが指摘事項紹介&改善命令)
製造所にPDCAの仕組みがあり、その指摘事項が既にできているか、
出来ていなければ行う仕組みがありますか？

協和発酵バイオGMP研修を実施しているのに効果がない

協和キリン等が設置した外部の有識者による調査報告書より

- ・約2,300件に上るSOPと異なる製造実態
- ・さらにSOP逸脱の一部は、承認書等とも齟齬が発生していた。

●製造工程を変更してもSOP改訂せずSOP遵守の意識を指摘

現場の作業員からは「自ら行っている製造行為がSOPから逸脱していることを知らなかった」、「SOPどおりに製造するための設備がない」、「SOPどおりに製造しては生産スケジュールに間に合わない」。

GMP教育については、「実効性を欠くものであったと言わざるを得ない」と厳しい指摘がなされている。

報告書では、問題の根源について「品質保証部門の脆弱性や不十分な教育、実態から乖離した製造計画や製造設備の不備といった種々の原因背景が存在するが、これらの原因背景は、突き詰めると、経営陣の問題に帰着するものというべきである」と総括している。

なぜエーザイを5年早く退職をしたか？

理学部化学科で有機合成を大学院まで学び、
新薬を合成したいと思い製薬企業に就職活動を行った。
エーザイでは研究開発職で採用された。

配属先(川島工場検査部)を人事の人が言ったのは今でも覚えている。

「脇坂君は検査部で医薬品を研究してもらいます」。

薬学部でなかったのに素直に

「へー検査部で医薬品研究するんだ！」

と思ったが配属されて分かったのは最初はルーティン分析。
分析は苦手だった。涙

学部卒の人が研究で配属されていた。

「なぜ？」との思いがあった。

GMPとは？

Good Manufacturing Practice (製造管理および品質管理規範)

美味しい蕎麦(そば)を作ることを考えてみましょう！

何が必要になるのでしょうか？

美味しい蕎麦を作るには

美味しいそばの原料(そば粉)の確保

- ・ 銘柄は
- ・ 品質は安定しているか
- ・ 水分は一定しているか
- ・ 異物は含まれていないか
- ・ 製造方法はどうか
- ・ 表示は正しいか



- ・ 原料メーカーと品質の取り決め
- ・ 原料メーカーの査察/評価(バリデーション)
- ・ 受入れ試験(バリデーション)での確認 全ドラム？
- ・ 異物/微生物保証(バリデーション)

美味しい蕎麦を作るには

美味しいそばを作るそば職人の確保

- その職人は美味しいそばを作るのか
- 美味しさ(品質)は一定しているか
- その人だけで充分か(休みの場合など)



- 評価(認定)する人と方法が必要
- さらに美味しくするための教育
- 伝承する

美味しい蕎麦を作るには

美味しいそばを作る方法の確立

- 方法は職人の頭の中だけ
- 今の方法が最善か



- 美味しいそばを作る職人の方法をSOPへ
- 挽き立て(細かさ)、打ち立て(打ち方)、茹で立て(温度と時間)をSOPへ
そばを打ってから仮に2時間くらいがよいなら、
2時間の値を見出したのがバリデーション
- 改善したら、変更管理の手続き

美味しい蕎麦を作るには

美味しいそばを場所や道具、服装の確保

そばを作る最適な温湿度か

場所は清潔なところか 虫

道具から汚染はないか

毛髪がそばにはいらぬか



- 温湿度管理 (設計通りできているかバリデーション)
- 微粒子や微生物管理 **モニタリング**
- 備品の管理 ▪ 作業服の規定

美味しい蕎麦を作るには

定めたことが正しくできているか⇒定期バリデーション

- 原料に何か問題が起きてないか
- 作業に問題はないか
- お客様に出せるか
- 人の体調や怪我は
- 作って時間経過したら



- トラブル報告(逸脱、OOSの仕組み)
- 正しく回っているかの確認(自己点検)
- 職人(作業員)の衛生管理
- お客様に出せるかの判断(試験/出荷判定)
- 安定性試験の実施(年次安定性評価)

美味しい蕎麦を作るには

お客様の評価/苦情はないか

- お客様の評価はどうか
- 食べ残しがないか
- お客様からの苦情は
↓
- 苦情システム確立
- 製造に問題があれば是正改善 (CAPA)
⇒再バリデーション
- 総合的に評価 (マネジメントレビュー)

GMPとは

医薬品の品質保証の手段として、

- ・製造設備（ハード）
- ・品質管理・製造管理（ソフト）

事業者が遵守しなければならない基準

GMP3原則

1. 各製造工程における人為的な誤りの防止
2. 人為的な誤り以外の要因による製品
そのものの汚染および品質低下の防止
3. 全製造工程を通じて一定の
品質保証システムの確保

GMPの歴史

GMPは1963年FDAがGMPを法制化

1968年WHOがGMPの制定を決議

1969年WHOが各国に勧告

日本；

1972年厚生省

「GMP研究のためのプロジェクトチーム」設立、
日本製薬工業協会が独自に
「医薬品の製造および品質管理に関する実践規範」
(いわゆるJGMP)を作成、

GMPの歴史

厚生省；

「医薬品の製造および品質管理に関する基準」が公表、「薬局等構造設備規則」に改正を加え、新たに「医薬品の製造管理および品質管理規則」（GMP基準）が制定

1980年厚生省令（自主管理基準）として施行

1994年薬事法が改正され、GMP省令が要件に
⇒5年毎にGMPの業更新の査察を受けることに

バリデーション欠落による事故例

・大容量輸液の滅菌後の冷却水による汚染例

1970年滅菌後のバイアルを冷却する際、冷却水の一部が減圧となったバイアル内に入り、微生物汚染の原因となった。

1976年大容量輸液のGMP案がFDAが提案された。その中にバリデーションの基準に関する事項が盛り込まれた。

・滅菌器 ・容器の設計 ・滅菌操作法

「医薬品の設計・開発・製造におけるバリデーションの実際」 川村邦夫著より

バリデーションにかかわる事故例

大容量輸液の滅菌後の冷却水による汚染(1970年)

原因

滅菌後のバイアルを冷却する際、冷却水の一部が減圧となったバイアル内に入り、微生物汚染が発生した

- 1) 高温滅菌したバイアルを冷却すればバイアル内は減圧になる
- 2) 密封容器であるが、ゴム栓とガラスバイアルの間にはすき間が生じる可能性がある
- 3) 冷却水は必ずしも滅菌蒸留水でなく、微生物が存在する
- 4) 微生物は条件が整えば増殖する

バリデーション欠落による事故例

- ・注射剤用抗生物質の発熱性物質（パイロジェン）
による汚染事故例

1974年～1983年にかけて、注射剤用抗生物質による発熱事故が北米を中心に多数報告された。

原因；

原薬バルク製造工程において、微生物/発熱物質により汚染された水が使用されており、最終製品の中にも発熱性物質が混在したため

- ・原薬製造工程で微生物/発熱性物質に汚染した
⇒ 製造工程のバリデーション
- ・原薬に発熱性物質抑制物質
⇒ 試験方法のバリデーション

GMPの歴史

2005年GQPが施行

製造販売承認書は従来、

- ・製品の規格が主⇒規格と製造方法
- ・製造のGMPが製造販売承認書と同時に確認
GMP適合性調査が適合していないと承認されない

5年毎の製造販売業更新時にGQP・GVP監査

昔に比べ、GMPの重要性がますます増大している。

それは大変だが、それだけやりがいが増えている。

1. GMP不備で製品回収(全ロット、他製品)が起きている
2. 製造販売承認書との齟齬で製品回収が増えている。
変更管理が今まで以上に難しく(軽微/一変対応も)
3. 当局の(県、PMDA)の無通告査察により、問題が明るみに出やすくなった。かつ当局も以前より厳しく指摘している。
4. 製造販売承認書に製造場所や方法等を記載するようになり、承認される前にGMP適合性調査がOKにならないと、承認が下りない。(実際GMP適合性不備で承認が遅れているケースが発生している。昔はGMPは医薬品承認に関与できなかった)
5. GMP省令改正により、PQM/CAPA/データインテグリティ(DI)、製造販売承認書との齟齬防止など追加の対応が必要

GMPの昔、そして今と未来

6. FDAが日本の数製造所にWarning Letterを発行
(当局も看過できなくなっている)
7. N-ニトロソジメチルアミン(NDMA)の発がん性物質による
製品回収とその調査(EUの指示、今後日本でも)
8. ドーピング薬のコンタミ防止
(高薬理活性やアレルギー物質の確認だけでは不十分)
9. 自社で製造からますます委託が増えている
(GQPとGMPの関係性増大)
10. 当局の無通告査察が当たり前になる
(FDAでは米国では以前から実施、今中国、インドも)
11. 品質保証はラインでの全数保証に移行
12. 連続生産などの新しい製造への対応

川島工場9年間

検査部で役立ったのは高校時代の”化学“

大学7年間の学びは直ぐに役立たなかった。涙

最初は研究に行きたいとの思いもあり、有機合成勉強継続

その後、職場に自分が出来ることがたくさんあると気づく

- ・分析方法効率化(代替試験法⇒今は承認書に戻す)
- ・注射剤の異物(自他とも認めるエーザイの第一人者)
- ・分析の自動化、夜間運転&自動計算、移動相循環など
(BASICプログラムとシーケンサーでオートサンプラーと接続)
- ・小集団活動
(組織グループ以外に、QC横断するグループ3つ立上げ)

エーザイ34年半、川島工場時代が一番楽しかった！

QA長時代、トラブルの予防と対処連続(ストレス&評価されず)

なぜエーザイを5年早く退職をしたか？

結果、QCの9年含め、QCとQAで30年。QCとQAは知識も必要だが、経験がものをいう仕事でもある。

失敗事例(過去問)をよく知って、同じミスを起こさない。

しかし、製販や製造所は自分たちのミスを開示しない。

そのミスから学ぶことが多い。

そこで知っているミス(品名出さず)を他の会社の方に紹介することで、他の会社の品質向上につながって欲しいとの願いで活動している。

薬機法の目的を優先したい。

- ・医薬品会社はもっとミスを開示していただきたい。
- ・PMDAはFDAのように査察報告書を有料で開示していただきたい。 ⇒多くの製造所の品質が良くなる！

ペイフォワードの考え

製剤部長、品質管理課長、注射の課長と主任に川島工場の注射剤の異物の問題点を報告し、一緒に改善を実施

製剤部長はその後川島工場長(小野里公重氏)に「研修元年」を掲げ、浅野さん(後の生産本部長)と私を、日科技連QCベーシックコースに派遣(1週間×6回/毎月)
⇒統計・確率を学ばしてもらった。

(問題の起きている製造所は統計・確率で考えていない。考えれば重大問題回避&製品回収・欠品回避可能)

⇒浅野さんと私を社内MBA候補に推薦(6人中2人が留学)

小野里公重氏は亡くなられが、「育てていただいた、学ぶきっかけをいただいた」との強い思いと感謝。

その遺志を引き継いで、エーザイだけでない他社の後輩へ

伝えること

本社のQA長になって、直ぐに行ったこと

- ・情報の公開(組織長が抱えて教えてくれない)
- 本社のSOPを社内HPに掲載

退職して先ずは自分のHPを立ち上げ

(10社の社長宛に何か協力できることはとレター出したがレスポンスなし)

- ・自分の知識をHPにUp & メールでの質問は無料
- ・セミナー会社等がHP見てセミナー・執筆・講演依頼
- ・セミナー参加人数少ない時私の関係する会社の人を無料招待
(講師謝礼を3割に減らし、セミナー会社、参加者、私3者得)
- ・今は原稿を書いて、じほう社とcmPlusのGMPplatformのメルマガ掲載依頼(どちらも1万人以上の登録)

品質保証を学びたいなら、私のHPを見ていただだけでかなりの知識を得られると思う

じほう社のメルマガ【コラム】品質人を育てる 検索

医薬品製造現場において大切な4つ目のこと、できていますか？ 2023/07/14

SOPを守らせるにはどうしたら良いか？ 2023/06/16 ChatGPTを品質保証に活用できるか？ 2023/05/12

品質のクリティカルポイントのモニタリング力UPで品質保証を高める仕組み 2023/04/07

医薬品製造現場において大切な3つ目のこと、できていますか？ 2023/03/03

分析法バリデーションの不備について考える 2023/01/27

なぜGMP違反、承認書齟齬がなくなるのか？ その対策はあるのか？【後編】 2022/12/09

なぜGMP違反、承認書齟齬がなくなるのか？ その対策はあるのか？【前編】 2022/10/28

QAは安定供給の責任を有する 2022/09/09

QAは仕事をしていますか？ 忙しくしているだけでは？ Escalation Processで解決を！ 2022/07/29

現場力の回復が品質文化の第一歩 2022/06/17

GMPの"過去問"に学ぶ 製造ラインで承認書に記載のない添加剤使用 2022/05/13

確信犯のSOP違反は犯罪行為と自覚する 2022/04/01

試験検査の確認記録をどこまで残す必要があるか/行き過ぎた確認のもたらす弊害 2022/02/25

現場で出荷試験用サンプルをサンプリングすることについて～今一度、GMPの基本を考え、基本に戻って一つひとつを一人ひとりが実践する～ 2022/01/28

事例研究：分析の基礎知識習得と文書で逸脱/品質異常報告を行う意味～小林化工への第三者委員会調査報告書から学ぶ 2021/12/17

品質管理の成熟度が安定供給を確保する～FDA・医薬品品質の状況に関する報告書(2020年度) 2021/09/17

GMP教育にマネジメントスキル教育をプラスして 2021/07/30

国内無菌医薬品製造所へのFDA警告書について考える 2021/06/25

小林化工への第三者委員会調査報告書から学ぶ【後編】 2021/05/28

小林化工への第三者委員会調査報告書から学ぶ【前編】 2021/05/12

GMPの“過去問”から学ぼう！ 2021/04/16 祈る品質 2020/08/21 人が創る品質 2020/06/19

Quality Cultureを育む言葉たち 2020/01/24

SOP違反の実態(事例)から考えるQuality Culture 2019/11/29 一人ひとりが品質保証を担っている 2019/09/20

普段の教育訓練と知識が品質トラブルを未然に防いでくれた例 2019/07/26

普段の人創りが品質を守る—工場を救った一人の女性の感性 2019/06/14

ラボエラーが発端の製品回収の事例に学ぶ 2019/05/10

原料・資材の供給者管理に関する失敗事例と“アンブルにラベルなし”という苦情 2019/04/01

過去の失敗から学ぶ—製品回収事例から考える 2019/03/01

品質保証に必要なちから—自己管理能力と専門知識 2019/01/25

品質保証における基本知識を身につける—まずはコミュニケーション力 2018/12/19 強い製造所、品質保証とは 2018/11/21

ヒューマンエラーを減らす手っ取り早い方法と5Sの重要性 2018/10/12 学びの基本は自分の意志&動機付け 2018/09/14

100件以上の記事

- ・FDA OOSガイダンス
- ・PIC/S DIガイダンス
- ・FDAリモート査察のガイドライン
- ・非無菌医薬品製造における微生物学的品質の考慮事項
産業界向けガイダンス
- ・FDA注射剤における視認可能な微粒子(不溶性異物)の
検査産業界向けガイダンス などの海外のガイダンス和訳
⇒製造所の現場・QCは私もだが英語苦手、海外のガイダンス
を読まない、ぜひ読んで欲しい。できれば読み合わせを！
- ・技術移転のポイント
- ・QCの役割を徹底理解
- ・Quality Culture

失敗から学ぶ(本の紹介&感想)

「ソニー半導体の奇跡 お荷物集団の逆転劇」斎藤 端著 “井深&盛田の思想が脈々と引き継がれている” welcome

『貞観政要全注釈』呉競 石見清裕訳注 “良いリーダーは自分に意見する人を大切にする” welcome

「再生力 野村克也 田原総一郎」 “努力の人、考える人、一生懸命の人” welcome

「人生の教養が身につく名言集」出口治明著 “行動する” welcome

「日本一売り上げるキャバ嬢の億稼ぐ技術」小川えり著 “「今年の今日」の自分との比較！” welcome

「東大式失敗の研究」中尾政之著 “違和感を見つけ、それを書き留める” welcome

「失敗は予測できる」中尾政之著 “過去の失敗を生かして新しい失敗を防ぐ” welcome

「事故がなくなる理由安全対策の落とし穴」芳賀 繁著 “目から鱗が落ちる”

「失敗学のすすめ」畑村洋太郎著 “失敗を生かさなければまた繰り返す！”

「ポカミス「ゼロ」徹底対策ガイド」中崎勝著 “一緒に考える。どう防ぐか”

「技術の街道をゆく」畑村洋太郎著 “技術とは？ ミス防止にもつながる”

「JALで学んだミスをふせぐ仕事術」小林宏之著 “基本を忠実にやる！”

「航空安全とパイロットの危機管理」小林宏之著 “リスクマネジメントの参考になりました！”

「失敗の科学 失敗から学習する組織、学習できない組織」マシュー・サイド著 “ミスの報告は処罰しない！”

「仕事で『一皮むける』 関経連『一皮むけた経験』に学ぶ」金井壽宏著 “失敗も含めた経験から学ぶ”

「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 “経営者の踏み外しは影響大”

「失敗の本質 戦場のリーダーシップ篇」野中郁次郎編著 “「不都合な真実」の直観”

「失敗の本質」戸部良一著他 “繰り返さないための取り組みが行われているか？”

「こうすれば失敗しない中国工場の品質改善」根本 隆吉著 “なるほど！”

「なぜかミスをしない人の思考法」中尾政之著 “過去の失敗事例を頭に入れる”

「原発と大津波 警告を葬った人々」添田孝史著 “想定外ではなく、想定内だが対策しなかった！”

「ジャンボ機長の状況判断 一失敗しない決断と行動」坂井優基著 “易占い 易経”

「絶対にミスをしない人の仕事のワザ」鈴木真理子著 “当たり前のことが強みになる”

「反省させると犯罪者になります」岡本茂樹著 “人は自分がされたことを、人にして返すものです”

「林原家同族経営への警鐘」林原健著 “人の話を謙虚に聴くことの大切さ”

「あの失敗から何を学ぶか失敗学事件簿」畑村洋太郎著

「アンパンマンの遺書」やなせたかし著

「貞観政要のリーダー学」守屋 洋著 「失敗学の法則」畑村洋太郎著 「崩壊する組織にはみな『前兆』がある」今村英明著

製品回収事例から学ぶ

他社製販品において異種成分であるテルミサルタンが認められたため、同じ製造設備を使用した当該ロットについても調べたところ、同様にテルミサルタンが検出されたため回収 welcome

製造販売承認事項一部変更承認(以下、一変承認)において製造方法(滅菌方法)を変更したが、一変承認以前の滅菌方法を用いて製造された製品を出荷したため回収 welcome

ニトロソアミン類(N-ニトロソアモキサピン)が検出されたため回収 welcome

製品と異なる販売名を印刷した容器に充填したものを出荷したため回収 welcome

安定性モニタリング12か月の試験において、定量試験の結果が承認規格(94.0~106.0%)を下回ることが確認されたため回収 welcome

安定性モニタリング18か月の結果、管理基準(0.32ppm以下)を超えるN-ニトロソジメチルアミン(NDMA)が検出され、参考品を用いて拡大調査を行ったところ、一部のロットから管理基準を超えるNDMAが検出されました(最大値0.40ppm)ため回収

個装箱に表示された製造番号及び使用期限が、製造番号「22016」、使用期限「2025.06」とすべきところ、製造番号「2025.06」、使用期限「22016」と誤って表示したため回収

個装箱)に記載された成分表示に誤記載があることが判明したため回収

原料の偏析による混合均一性の低下が原因と考えられ、偏析の可能性が認められたロットについて回収

全成分表示ラベルが本製品とはことなるラベルが貼付されていることが判明したため回収

他の有効成分を含む異物が認められたとの連絡を受けたため回収

医療機関から「当該製品のバラ300錠包装(製造番号:1101)の1錠に毛状異物が付着していた。」との情報を受け調査を行いました結果、当該異物は毛髪であることが判明したため回収

スキンアクア スーパーモイスチャーエッセンスbの生産時に、異なる製品(スキンアクア スーパーモイスチャージェルb)のパウチ袋に入れて200個生産したため回収

製品試験の一部を承認書に基づく試験方法により実施していない疑いが生じたため、再度、正式な試験方法で試験を行ったところ、エキス含量試験が承認規格に適合しない結果が得られたため回収

Cure(´)lクリームEcの生産時に、誤ってリニューアル前の製品Cure(´)lクリームEaを充填し、販売したことが判明したため回収

不溶性異物が確認されたため回収(不溶性異物を分析した結果、不溶性異物は原薬由来の析出と推察)

Quality Cultureについて、製販への期待と製造業への期待

Quality Cultureは経営トップの考え方と行動の結果

人事部長/総括/品責/工場長/QA長の考え方と行動の結果

人事組織;意図しないミスは評価の対象としない

製販のQAの考え;現場をいかに支援できるかの考えを持つ

製造業;品質/供給/コストのバランス感覚

QA長;力をつけること&他社の失敗事例から学ぶ(過去問対策)

人;

- ・不正なことに手を染めると自分が犯罪者であり、共犯者
- ・今の仕事を通していつでも好条件で転職できる力をつける

私のエーザイでの研究職で採用が製造所の検査部

⇒そこで腐っていたら今ここにいない(転職する選択肢も)

この考えを多くの事例などで紹介します。

Quality Culture (品質文化)

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/seminer.html>

1. FDAのQuality CultureとMetrix
2. 日本の品質文化
3. 経営者の姿勢
4. 偽造/偽証の元凶
5. 逸脱/OOSの報告とマネージメント
6. 働く目的
7. 一人ひとりがイキイキと
8. Quality Cultureを醸成するための教育

cmPlusのGMPplatformに連載

新しい仕組み導入前に、今はどうか
「SOP通り作業を行っているか？」

40数年前工場に配属されたとき、現場の人が
「SOP通りにやって良いものができるか」と豪語！

今は違う

「SOP通りにやって良いものができないなら、それは
・SOPが悪い ・教育訓練が悪いだけの話である」

SOPはこれまでの叡智が盛り込まれている。

SOPを尊重する。⇒現場で出来ていますか？

問題のあった製造所はそれが出来ていなかった！

工場長、製剤部長、QA長、QC長は現場知っていますか？

現場に入って、声かけ「どう調子は？」していますか？

SOP通り作業を行っているか？

ベテランが新人に

「そのSOPは間違っているからそこはこうしたらよい」

新人が先輩に、

「流石先輩すごいですね！」⇒✖

「先輩、それはSOP違反ですよ。

逸脱報告を出さないといけないのでは」⇒○

○が言えるくらいに、新人教育を行う。

ただ、人間関係が壊れることもあるので、逸脱までは言わなくても、せめて自分はSOP違反を行わない。

「流石先輩」と言われる先輩は

⇒SOPが間違っているなら変更提案を

医薬品製造業者に対する行政処分について

<https://www.pref.yamaguchi.lg.jp/press/201912/045360.html>

令和元年12月24日付けで、次のとおり医薬品、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「法」という。)に基づく行政処分を行いました。

1 対象事業者及び対象製造所

法人名称: **協和発酵バイオ株式会社** 代表取締役社長 南方(みなかた)健志(たけし)

法人所在地: 東京都千代田区大手町一丁目6番1号

製造所名称: 協和発酵バイオ株式会社防府工場

製造所所在地: 山口県防府市協和町1番1号

許可の種類: 医薬品製造業

2 処分の内容

(1) 医薬品製造業の業務について、令和元年12月25日から令和2年1月11日まで18日間の業務停止命令

(2) 医薬品製造業の業務改善命令

ア 下記3「原因となる事実」の違反行為の改善を行うこと。

イ 次の事項を含め組織体制を見直すこと。

医薬品製造業者に対する行政処分について

<https://www.pref.yamaguchi.lg.jp/press/201912/045360.html>

(ア) 今回の行政処分の原因となった違反行為について、経営層を含めた各責任者の責任を明確にすること。

(イ) 医薬品製造管理者が法及び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(以下「GMP省令」という。)に基づく**管理を適切に行える体制**とすること。

(ウ) 製造管理及び品質管理を**適正かつ円滑に実施する能力を有する責任者を適切に置き**、適正に管理を行わせること。

(エ) 製造管理及び品質管理に係る業務に従事する職員に対し、**継続的に必要な教育訓練を行い**、法及び**GMP省令を遵守**させること。

今般公表されたのは、同社および親会社であるキリンホールディングス、協和キリンが設置した外部の有識者による調査報告書で、約2,300件に上るSOPと異なる製造実態が広がった背景が詳細に報告されている。

●製造工程を変更してもSOP改訂せずSOP遵守の意識を指摘

不適切な製造実態が明るみに出始めたのは2016年初めごろにさかのぼる。協和キリンが、協和発酵バイオ山口事業所の品質保証部品質管理室で、データが不適切に取り扱われているという内部通報を受けて調査を実施。

2019年に、起用した米国コンサルタントが山口事業所において「作業開始時刻が実際の作業開始前に記録されていた」という事実を突き止め、調査の結果その他にも不適切なデータ修正がなされている事実が判明した。そして製造部全体に対する拡大調査として、同年9月から10月にかけて製造実態との齟齬を調査した結果、同事業所で製造する60品目すべてでSOPと製造実態の齟齬が見つかり、その数は合計約2,300件にも上ることが明らかになった。さらにSOP逸脱の一部は、承認書等とも齟齬が発生していた。

外部調査委は、1990年代半ばから2000年代前半に山口事業所の製造部に勤務した経験をもつ従業員に対する聞き取り調査で「製造現場では、GMPやSOPといった概念自体が、ほとんどないに等しいような状況であった」と述べられたことに触れ、2000年代半ばに至るまで製造現場においてSOP遵守が強く意識されてはいなかったことがうかがわれるとしている

。

そしてこうした意識の中で、コストダウンや生産性向上、品質向上のために継続的に工程の改善が行われたものの、SOPが改訂されずに製造実態がSOPから逸脱するようになったと推測している。またSOP変更を担当していた係長が多忙のため、SOP変更まで手が回らなかった可能性もあり、係長に対するサポート体制も十分ではなかったと考えられるとも指摘している。

●品質保証部、事業所長も一部実態を把握

製造部の係長以上の一部、品質保証部関係者の一部、山口事業所長らは、SOPから逸脱した製造が行われている実態を一部把握していたが、改善は行われなかったという。

品質保証部関係者は「人員がひっ迫しており、日々生じる逸脱や顧客からの指摘への対応に手一杯で、逸脱の是正状況のフォローや他にも逸脱がないか調査する余裕はなかった」と、逸脱是正にあたるべきリソースの不足について述べている。また事業所長についても、SOPから逸脱した製造が行われている旨の記載がある資料を共有するなど一部実態を把握していたものの「逸脱の数は少なく、いずれも品質に影響がない逸脱であったため、各部署で是正に向けて適切に対応すると思っていた」とし、「今般発覚したような重大な SOP 逸脱が製造部に存在するとは想像しておらず、軽微なSOP逸脱にとどまると考えていたので、直ちに徹底的な実態調査を行うべきであるとは思わなかった」と述べている。

●製造設備が更新されなかった理由

現場の作業員からは「自ら行っている製造行為がSOPから逸脱していることを知らなかった」、「SOPどおりに製造するための設備がない」、「SOPどおりに製造しては生産スケジュールに間に合わない」といった声も聞かれているが、多くの従業員の意識として「品質には問題がない」と考えていたことが聞き取り調査で判明している。

●達成不可能な製造計画も一因か

「SOPどおりに製造しては生産スケジュールに間に合わない」という声が聞かれた点については、製造計画が達成不可能なものであった可能性がある。

協和発酵バイオにおける製造計画は、「生産技術研究所が設定した目標値や過去の最高実績値に基づいて製造能力が設定されていた。また、在庫計画を的確に反映したものでもなく、製造工程の稼働上限も実態を踏まえたものとはなっていなかった。このように、製造計画が実態を踏まえたものとはなっていなかったために、製造計画が、実際の製造体制を前提とすると達成不可能なものとなっていた可能性がある」と調査委はまとめている。

●「経営陣の問題に帰着する」と総括

報告書では、問題の根源について「品質保証部門の脆弱性や不十分な教育、実態から乖離した製造計画や製造設備の不備といった種々の原因背景が存在するが、これらの原因背景は、突き詰めると、経営陣の問題に帰着するものというべきである」と総括している。そして再発防止に向け、以下8項目の提言が示されている。



この会社だけの問題と考えずに、程度の差こそあれ各製造所が抱えている。協和発酵バイオの問題を鏡として自製造所を見つめ直したい。

起きてから考える工場長や部長は品質マネジメント能力がない証拠！

提言

- ・GMP遵守に向けた経営陣の固い決意と現場へのメッセージの発信
- ・従業員に対する教育⇒経営陣の教育は？
- ・ミドルマネジメント層の再構築
- ・品質保証部の強化
- ・不適切事例を認識した場合の報告義務の明確化
- ・役割の明確化
- ・製造現場が使いやすいSOPと柔軟な変更管理システム
- ・経営陣による継続的なモニタリング等

4. 偽造/偽証の元凶

まとめると違反する元凶は下記になります。

- 1) 人の心は弱いため魔が差すことがある(GMPは違反できない仕組み)
- 2) 販売/利益がGMP/品質保証より優先している(トップの考えが反映)
- 3) 遵法精神が欠如している(トップが遵法を言いながら実際は軽視)
- 4) 慣性の法則「違反を是正する勇気がない」が働く
(違反を厳罰する評価体制)
- 5) 違反を行える仕組み/違反が発見できない仕組みである
(GMPの考え/仕組み不十分)
- 6) 制度自体に問題がある(守られないルールになっている)

違反に関しては経営トップの考えが一番大きいな影響を与えます。

「魚は頭が腐ると全体が腐る」ことになります。だからと言って、違反することを現場で行ったら、「あなたも犯罪者、共犯者ですよ」の言葉を私たちは「経営理念を優先自分の言葉としてしっかりと身につけることになります。」します。それは現場でのSOP尊重になります。

PIC/SDI(データインテグリティ)ガイダンス

6.3 Quality culture／品質文化

6.3.1 経営者は、透明で開放的な職場環境(すなわち品質文化)の構築を目指すものとする。これは、データの信頼性に関する潜在的な問題を含め、失敗やミスを自由に伝えることを従業員に奨励し、是正・予防措置を講じることができる環境である。組織の報告体制は、すべての階層の人々の間の情報の流れを可能にするものでなければならない。

6.3.2 データの品質と完全性を保証するための品質文化の構築に貢献するのは、経営者、チームリーダー、品質担当者、および全ての従業員が一貫して示す価値観、信念、考え方、および行動の集合体である。

⇒責任者だけの問題ではなくまた社員だけの問題でもない。全員の問題である。一人ひとりの実践が問われている！

6.3.3 経営者は以下の方法により品質文化を醸成することができる。

- 期待される事柄が確実に認識され、理解されるようにすること(価値・倫理規範、行動規範などによって)。
- 模範を示して導くこと。経営者は、自らが期待する行動を示すべきである。
- 行動と決定(特に委任された活動)に責任を持つこと。
- 事業の運営に継続的かつ積極的に関与すること。
- 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。
- 業務上の要求と期待に応えるために、適切な技術的および人的資源を割り当てること。
- データの完全性を確保するための良好な文化的態度を促進するような、公平で公正な結果と報酬を実施すること。
- 規制の動向を把握し、「学んだ教訓」を組織に適用すること。

6.5 Regular management review of performance indicators (including quality metrics)／業績評価指標(品質尺度を含む)の定期的なマネジメントレビュー

6.5.1 データの完全性に関連するものを含め、業績評価指標の定期的なマネジメントレビューを行うものとし、それによって重要な問題を特定し、上位者の指示を仰ぎ、タイムリーに対処する。重要業績評価指標(KPI)を選択する際には、データの完全性が軽視される文化を不用意に生まないように注意する必要がある。

6.5.2 品質部門の責任者は、上級管理者が高い意識を持って、問題に対処するためのリソースを割り当てることができるよう、リスクを直接伝えるために、上級管理者に直接アクセスすることができるものとする。

6.5.3 経営者は、独立した専門家に、自社のシステムおよび管理手段の有効性を定期的に検証させることができる。

6.6 Resource allocation／資源(リソース)の配分

6.6.1 経営者は、優れたデータインテグリティマネジメントを支援し維持するために、適切なリソースを割り当て、データ生成および記録保管の担当者の作業量やプレッシャーによって、エラーの可能性やデータインテグリティを意図的に損なう機会が増えることがないようにするものとする。

6.6.2 組織の業務に見合った十分な数の人員を、品質および管理の監督、ITサポート、調査の実施、教育訓練プログラムの管理のために配置するべきである。

6.6.3 問題となっているデータの重要性に基づき、そのニーズに適した機器、ソフトウェア、およびハードウェアを購入するための規定があるべきである。企業は、ALCOA+5の原則へ

なぜFDAはQuality Culture(品質文化)を言い出したか

- ・ 厳しいcGMP/厳しいガイドライン/厳しい査察
中国とインドにFDAの事務所を置き無通告査察実施
⇒品質トラブル、GMP不正がなくなる
そこでQuality Culture(品質文化)を言い出した。

イソップ『北風と太陽』

これまでのFDAは北風政策⇒限界

太陽政策も品質向上 & 不正防止に必要と判断

Quality Culture (品質文化) イソップ童話「北風と太陽」

これまでFDAは**北風政策**

厳しいcGMP/ガイドライン/GMP査察

インド & 中国にFDA事務所 など

⇒品質問題がなくなる

そこで**太陽政策**を追加

太陽政策 よい医薬品を造りたいとの思いを生かせる風土

- ・品質文化は経営層の考え次第(東芝のケースを)
- ・マネジメントが重要(意図しないミス報告の勇気にありがとう)
- ・不正なことはしない(一人ひとりの決意)

⇒胸を張って、自分に、愛する人に、

自分の造った医薬品を推奨できるか？

北風と太陽

<https://youtu.be/QBRqQWa0RKo>

イソップ童話「北風と太陽」から社会人が学ぶこと

<https://note.com/shotaokb/n/ndf3d2d185aac>

・イソップ童話「北風と太陽」での太陽の最大の勝因は、コートを脱ぐという意思決定を旅人自らにさせたこと。

⇒

・自ら良い製品を造りたい。

・愛する人に自分が造る/試験する製品を届けたい。

つまり、GMPがあるから従わなければならない。

言われたからやっている。

⇒自らの意思で自らの気持ちで行う。

風土の問題

- SOPは守らなくても大きな問題ではない。
- SOPが違っているので、SOP改訂せずにおこなってもよい
- ルールはできたらやるものなので、ルールを破っても良い
- 上司がルール違反を指示してきたが、上司の指示が優先
- 言われたことだけやっていたらよい
- 逸脱報告は良い製品を造るための自分たちの仕組み
- 先輩が間違っていたら言ってあげる
- 後輩から言われたことはきちんと検証する
- 指差し呼称は注意を高めるための自分のために行う
- このゴミは私が最初に見つけたから私が拾う
- 自己研鑽が品質を高める

風土の問題(各製造所も程度の差こそあれ問題あり)

- (1)多くの人がよい製品を造りたいと思っているか
- (2)GMP以前に5Sができているかどうか
- (3)GMPを理解して実践しているか
- (4)3H(初めて/変更/久しぶり)、5H(犯罪/普段と違う)実践
- (5)品質問題を先送りしていないか
- (6)仲間に情報を提供しているか
- (7)自分の質を高めることをおこなっているか
- (8)品質問題で悩んだら、誰かに相談しているか

⇒

“よいものを造ってお客様に提供したい”と思って、
自分の質を高めて仕事をしている人が多いか

SOP通り作業を行っているか？

こういう問題があると、

- ・現場がSOP通り作業をしていなかった！
- ・現場で記録に偽造があった！

と現場の責任にする経営層が多い。

- ・なぜ現場がSOP違反をしたかの背景を考えない
- ・生産スケジュールに無理をさせている
- ・工場長/部長が現場に来ない

しかし、なにがあっても、不正なこと(SOP違反 & 偽造)を行った責任は現場にもある。

「このお店万引きできるから万引きしてこい」

と先輩から言われて、万引きしたら、万引き犯になる。

先輩は「そんなこと言っていない」とうそぶくだけ。

「九州大学生体解剖事件 70年の真実」熊野以素著 ”「仕方がなかったなどというてはいかん」”

<https://blog.goo.ne.jp/egaonoresipi/e/dcdee0b838e930a6f61a1195c3fd215d>

第一外科の助教授であった伯父は(教授命令の米国捕虜を使った人体)実験手術に抵抗し、四回あった手術のうち参加したのは初めの二回(正確には一回半)であった。しかし裁判では首謀者の一人として死刑判決を受けた。

「仕方がなかったなどというてはいかん」

(『生体解剖—九州大学医学部事件』上坂冬子書)

「どんなことでも自分さえしっかりしとれば阻止できるのです。
…。言い訳は許されんとです」

上司からのコンプライアンス違反やSOP違反を行うと、
「違反したあなたが“犯罪者”なのです」

エーザイ、内部通報でデータインテグリティの問題を確認 製品に品質上の問題なし <https://ptj.jiho.jp/article/147159>

2022年2月25日、エーザイは川島工場において、内部通報に基づき社内調査を行った結果、製造部門においてシステムのID・パスワードの不適切な管理などのGMPの手順から逸脱する行為が複数確認されたことを公表した。製品の品質への影響はないとしている。

同社は当該行為を直ちに是正するとともに、岐阜県管轄当局に一報を入れており、今後国内外の規制当局に適宜適切に情報を共有していくという。また、工場における内部統制強化を含めた再発防止策を実施し、引き続きデータインテグリティの強化と高品質な医薬品の安定供給に努めていくとしている。

⇒エーザイ出身者として、元品責/QA長としてがっかり！

3H(初めて、変更、久しぶり)、5H(+犯罪行為はしない、普段と違うと思ったら報告する)を伝えてきた。

⇒繰り返し繰り返し伝えること必要 SOP違反は犯罪行為！

エーザイ企業行動憲章 <https://www.eisai.co.jp/company/philosophy/index.html>

私たちは、企業理念の実現のために、持続可能な経済成長と社会的課題の解決に資する事業活動を展開するとともに、常にコンプライアンス(法令と倫理の遵守)の考えに基づいて適時・適切な判断と行動を行います。

私たちは、ここに、コンプライアンス実行のための企業行動憲章を定めます。コンプライアンスは社のすべての活動の中で最優先されるものであり、企業存続の基盤です。ENW*のすべての役員は、本憲章の内容と精神を実現することが自らの役割であることを認識するとともに、率先垂範の上、従業員がコンプライアンスを実践するよう導きます。そして、ENWの従業員一人ひとり、これを厳守し、最善の努力を払って日々行動します。

⇒各社経営理念やコンプライアンス方針を掲げている。

しかし、SOP違反や記録の偽造がなくなる。

一番大切なのはトップの考え/行動と一人ひとりの思い/実践

Spiritual5S (精神/整理・整頓・清掃・清潔)

1. ロゴセラピー (ヴィクトル・フランクル「夜と霧」著者)

精神 ⇔ 心 + 身体

心や身体が病んでいても精神が健全であれば

人生に意味を見出すのではなく、

人生が自分に問うて来る

⇒ 受け容れ価値を創りだす

2. 躰？ 人を躰けるとの発想は上から下

3. 精神は、その人が自らの判断/選択から

どれだけ多くの人が良い製品を造りたいか。

それができる工場にしたいか。

4, 改正GMP省令 https://ecompliance.co.jp/JGMP/JGMP_hikaku.pdf

(教育訓練)

第 19 条

製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 製造・品質関連業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。

四 品質方針及び品質目標を達成するため、必要な資源(個人の有する知識及び技能並びに技術、設備その他の製造所における製造管理及び品質管理に活用される資源をいう。)を配分するとともに、定期的に医薬品品質システムを照査し、その結果に基づいて所要の措置を講ずること。

22. 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、教育訓練の実効性を定期的に評価させ、必要に応じて改善を図らせ、その記録を作成し、これを保存させること。(2021年8月1日施行 GMP省令)

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一部改正について 薬生監麻発0428第2号令和3年4月28日

第3 逐条解説

27. 第 19 条(教育訓練)関係

(4) 第 19 条第4号関係

① 教育訓練の実効性を定期的に評価し、必要に応じて改善(例えば、教育訓練プログラムの改訂、拡充等)を図るとともに、その記録の作成及び保管を要するものであること。

② 教育訓練の実効性に関して、その教育訓練を受けた職員、組織、部門等ごとに業務の種類、内容等に応じて、必要な知識並びに技能及び技術の習熟度を踏まえ、その業務を適切に遂行できるかどうか、教育訓練の頻度及び内容が適切であるかどうか等を定期的に評価する仕組みが求められる。

⇒今行っている教育訓練が適切かどうかを検証し、もしSOP違反やミスが多発しているなら、教育訓練を見直し、次年度の品質目標に反映しかいぜんしていくことがもとめられているのであろうか？ 事例集を待ちたい

「製造販売業者及び製造業者の法令遵守に関するガイドライン」について 薬生発 0129 第5号令和3年1月 29 日
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000731129.pdf>

3 薬機法が求める法令遵守体制

こうした課題を踏まえ、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等の一部を改正する法律（令和元年法律第 63 号）において、**許可等業者の法令遵守体制等に関する規定の整備**がされた（以下「本改正」という。）。

**GMP省令の上級役員はこのガイドラインの責任役員
の形で責任を明確化されたのではないか？**

2 製造販売業者等の業務の適正を確保するための体制の整備

(1) 製造販売業者等の業務の遂行が法令に適合することを確保するための体制

- ① 役職員が遵守すべき規範の策定
- ② 役職員に対する教育訓練及び評価
- ③ 業務記録の作成、管理及び保存

(2) 役職員の業務の監督に係る体制

教育訓練 & リソースの提供は責任役員の責任

日本電産会長 & 創業者 永守重信氏

「病は気からと言うが、企業もおかしくなるのは社員の心や経営者の心情からだ。まず心を治さないと会社はよくなるしない。企業再建で感じるのは社員の心が病んでいることだ。社員の心が病むのは経営者に問題があるからだ。

経営者に問題があると、社員の士気はどんどん落ち、品質やサービスの質が低下する。経営者への不満と不安の繰り返しで業績はさらに落ちて行く。

⇒

会社は立派なコンプライアンス方針とガバナンス体制を敷いていました。しかし、大きなコンプライアンス違反が何度も起きました。

ではなぜ、違反をするのか？

それは別に業績に対する厳しい締め付けがあるから。

それを達成できないと厳しく評価される風土、トップの考え方があるから。社員の一人がおかしくなっても、それは大きな影響を与えないが、トップの一人がおかしくなると、会社がおかしくなる。

業績で厳しく締め付けると、マネジメントはその業績を重視してする。その典型が最近では東芝だった。

トップの経営判断ミス of 業績悪化を隠すために、部下に無理な利益創出を強いて、コンプライアンス違反になった。

小林化工さん、日医工さんにも同じことがあった。

目先の利益が大きな損失だけでなく経営リスクを招いた。

企業は利益を上げるので効率化は当然！ バランス感覚

『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) 業務達成のために必要なリソースの提供
- (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の提供
- (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

(1)だけになってないでしょうか？ (2)を見ている会社はあると思います。しかし、(3)までも含めている会社はどの程度あるでしょうか。優れた経営は(2)、(3)に注力しています。(3)に注力している経営者、未来の姿に投資を行っています。まさに未来に種を蒔いているのです。

十分なリソースを提供していないため、逸脱&OOS/OOTを多く出していないでしょうか。(3)ができなくなっているため、自分たちで考え、改善していくことができなくなっています。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と行っているケースをときどき見つけることがあります。何をしないといけないか、何はしなくてもよいか、それを現場で考えることができなくなっています。

改正GMP省令が2021年8月1日より施行されています。そこにはICHQ10の考えが導入されています。その一つに上級経営者(法令遵守に関するガイドラインでは代表取締役&法令責任取締役)の責務にリソースの提供と教育の提供が加わりました。法令に遵守しているかも、結果で評価されます。

「人が創る品質」 人創りに投資することが、より良い品質を達成し、それが患者様や医療関係者に貢献出来、会社の成長にもつながります

教育訓練とSOP遵守の重要性を理解するために必要なこと

1) マネイジメントの重要性(経営層の考え方)認識

- ・トッパー人が間違っていると会社がおかしくなる
- ・現場の一人が間違っても会社はおかしくならない

2) 性悪説(GMP)に基づく品質保証の仕組み作り

- ・GMPは悪いことができない仕組み作り
- ・悪いことができない仕組みは作業者を守る
魔がさすことがあってもそれを実行しない

3) 性善説に基づく風土創りと人事評価システム構築

- ・意図しないミスに寛容、「報告にありがとう」と
- ・意図しないミスはボーナスの査定に反映しない
- ・意図したSOP違反は“犯罪行為”と理解し厳罰に対処

品質問題が経営に影響(グローバル化&大量製品)

- ❁ 雪印乳業;食中毒
 - ❁ 三菱自動車;リコール隠し
 - ❁ トヨタ;リコールが頻発“トヨタ神話”の崩壊→品質に本腰
 - ❁ 松下電器;石油ファンヒーター事故 240億円の費用
 - ❁ 日立;原子力発電タービンの羽根大量損傷(1,000億)
 - ❁ パロマ工業;ガス湯沸かし器中毒事故 200億
 - ❁ ソニー;リチウムイオン電池パックの回収
1,000万個 500億
 - ❁ 不二家;使用期限過ぎた商品の使用
決算=当期損失は80億(8億の黒字予測)
 - ❁ 松下電池;電池4,600万個回収(100~200億)
 - ❁ トヨタ;ブレーキ問題 5,000億以上の費用
- ⇒日本のトップ企業が品質の弱体化を招いた!

品質(偽造・隠ぺい)問題が経営に影響

東洋ゴム 旭化成建材 タカタ 東芝

VW 化血研 三菱自動車 スズキ自動車

日産自動車 神戸製鋼 三菱マテリアル子会社etc

- 開発段階の品質保証(担当者任せでチェック機能なし)
- 過去の記録から違法(⇒何故当時チェックしなかったのか)
- 経営層がプレッシャーかける(⇒無理をさせる)
- 問題が起きた時の対応
- 企業風土の問題/ルール違反に対する軽視

⇒偽証・隠ぺい行為で問題が大きくなる

PDCAのCの機能が弱い(悪いことができる仕組み)

いかに先送りしないか/発見した時に勇気を持って

品質(偽造・隠ぺい)問題が経営に影響

「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 ”**経営者の踏み外しは影響大**”

<http://blog.goo.ne.jp/egaonoresipi/e/12294fe3487d5c46424645781381a81c>

- 1) 東芝「不正経理」問題
- 2) 山一証券「飛ばし」事件
- 3) オリンパス巨額「粉飾決算」事件
- 4) NHK記者「インサイダー取引」問題
- 5) 第一勧業と大手証券4社「総会屋利益供与」事件
- 6) 石橋産業「手形詐欺」事件
- 7) 早稲田大学・マネーゲーム愛好会の「相場操縦」事件
- 8) ニューハーフ美容家「脱税」事件
- 9) クレディ・スイス証券元部長「脱税(無罪)」事件
- 10) ライブドア「粉飾決算」&村上ファンド「インサイダー取引」事件

品質(偽造・隠ぺい)問題が経営に影響

「失敗の本質」 戸部良一著他

”繰り返さないための取り組みが行われているか？”

- ・ノモハン事件
- ・ミッドウェー作戦
- ・ガダルカナル作戦
- ・インパール作戦
- ・レイテ海戦
- ・沖縄戦

「命令違反が組織を伸ばす」 菊澤研宗著

日本の戦争時の事例から

明らかに誤った命令に対しては従わないことが正しい結果を導く

⇒上司からのSOP違反指示には従わない。

違反指示に従うと、「あなたも犯罪者！」になる。

上司のSOP違反指示に従わない社員を創る。

もちろん、SOP違反を指示しないマネージャー教育。

品質(偽造・隠ぺい)問題が経営に影響

「失敗の本質 戦場のリーダーシップ篇」野中郁次郎著

”「不都合な真実」の直観”

フロンティック(実践的な知)・リーダーの要件

- 1) 「善い」目的をつくる能力
- 2) 場をタイムリーにつくる能力
- 3) ありのままの現実を直観する能力
- 4) 直観の本質を概念化する能力
- 5) 概念を実現する政治力
- 6) 実践知を組織化する能力

ルール無視を放置したことによる船建設中の大火災 「ヒューマン・エラー学の視点」村田厚生著

三菱重工客船ダイヤモンドプリンセス号火災事故

▪ 天井に直接溶接

熱で天井が過熱され、天井の上の荷物に火がつく可能性がある

▪ 届出必要、上に立ち合い者必要

それまでもこの作業者はルールを守らないことがあったが、注意されなかった。

▪ 作業者は上司の副作業長の先輩だった。

▪ それまでに多数の出火があった。

▪ 納期の遅れが懸念されていた。

三菱重工客船ダイヤモンドプリンセス号火災事故

- 天井に直接溶接 → リスクを知らない。教育不足
 - 無届出のため上に立ち合い者不在
→ 作業者のルール無視に対応しなかった。
 - それまでに多数の出火があった。
→ PDCAによる是正対応をしてこなかった。
 - 納期の遅れが懸念されていた。
→ 焦る作業が手続きを無視したり、過酷な作業へ
- 個人のミスというより、組織のミス、上司のミス。
違反行為を見逃さない！

知識不足とルール違反が引き起こした臨界事故 「ヒューマン・エラー学の視点」 村田厚生著 筑波東海村JCO臨界事故

科学技術庁; 「**質量制限**」と「**形状制限**」

マニュアルの変更、さらに裏マニュアルがあった。

1. 複数バッチ開始→3バッチが一緒になると大事故へ
2. 10本の格納容器の均一工程へ
(ロットを1つにしてサンプリングを1つに)
3. 形状制限の劣化(ステンレス製バケツ使用)
バケツの容量が小さく問題が起きなかった
ただし、形状制限の一部が破られた

ヒューマン・エラー学の視点 村田厚生著 筑波東海村JCO臨界事故

科学技術庁;「質量制限」と「形状制限」

4. 形状制限のさらなる劣化

再溶解工程だけでなく、溶解工程もバケツ使用

5. 混合均一工程で数バッチ一緒に

質量制限対策は完全に崩壊

6. 貯塔の形状が細長く攪拌に不向きな沈殿槽を

利用した。これにより形状制限の砦が崩れ、

7バッチもののウラン溶液が沈殿槽に

注入された段階で臨界事故が起きた。

ヒューマン・エラー学の視点 村田厚生著

筑波東海村JCO臨界事故

- 「質量制限」と「形状制限」のあることを知らない。
⇒ 知識不足
 - マニュアルの改定が正式手続きを踏んでいない。
⇒ 手続きのルール違反
 - 議事録が2つあった。
上部団体への報告用 & 実際の記録
⇒ 偽造/偽証行為
- ⇒ 違反をしなければ事故は起きなかった
マネジメント層の犯罪

「貞観政要のリーダー学」 守屋 洋著

“大事は皆小事より起こる”

太宗(唐の二代目名君)が貞観六年、側近の者に語った。

あの孔子が、『国が危難に陥って滅びそうだというのに、だれも救おうとしない。これでは、なんのための重臣なのか』と語っている。

まことに臣下たる者は、君臣の義として、君主に過ちがあれば、これを正さなければならない。わたしはかつて書を繙(ひもと)いたとき、夏の桀王が直言の士、関竜逢を殺し、漢の景帝が忠臣の晁錯を誅殺したくんだりまでくると、いつも読みかけの書を閉じて、しばし嘆息したものだ。どうかそちたちは、おのれの信ずるところをはばからず直言し、政治の誤りを正してほしい。わたしの意向に逆らったからといって、みだりに罰しないことを、あらためて申し渡しておく。

「貞観政要のリーダー学」 守屋 洋著

ところで、近ごろ、朝廷で政務を決裁するとき、法令違反に気づくことがある。この程度のことは小事だとして、あえて見逃しているのであろうが、およそ天下の大事はすべてこのような小事に起因しているのである。小事だからといって捨ておけば、大事が起こったときには、もはや手のつけようがない。国家が傾くのも、すべてこれが原因である。隋の煬帝は暴虐の限りを尽くしたあげく、匹犬の手にかかって殺されたが、それを聞いても嘆き悲しんだ者はいなかったという。

どうかそちたちは、わたしに煬帝の二の舞いをさせないでほしい。わたしもまた、そちたちに忠なるが故に誅殺された関竜逢や晃錯の二の舞いはさせないつもりである。こうして君臣ともに終りをよくするなら、なんと素晴らしいことではないか。

「人生の教養が身につく名言集」出口治明著

中国・唐の時代、第2代皇帝・太宗(李世民)に仕えた名臣に魏徴という人がいます。彼はもともと、太宗の父である唐の初代皇帝・高祖の長男、皇太子(李建成)の教育係でした。

ところが、この皇太子はおっとりしていて、皇帝になるにはどうも頼りない人物。一方、その弟である李世民は野望も能力も兄をしのぐものがありました。

そのことを十分に承知していた魏徴は、毎日のように皇太子に対して、「今のうちに弟を殺しなさい。さもないとあなたが殺されます」と助言し続けます。しかし、李建成は行動に移せない。案の定、「玄武門の変」(626年)で弟・李世民によって殺害されてしまいます。

その後、李世民は太宗として即位。そうなると、魏徴は罪人となります。兄の李建成の側近であり、しかも、李世民を殺せと言いつづけたのですから。

彼は、太宗の前に引き立てられます。

太宗は魏徴に対して問います。

「私の兄に、私を殺せと毎日言い続けたのは、お前か」

魏徴はこう答えました。

「あなたのお兄さんはアホな人でした。私はこうなることがわかっていたから、早くあなたを殺せと言い続けたのです。あなたのお兄さんがもっとものわかりがよく、私の助言を実行してくれていれば、私はこのように罪人にならず、首を切られることもありませんでした。楽しい人生を送れたはずです。

あなたのお兄さんが愚かで、私の言うことを聞かなかったばかりに、私は今殺されようとしているのです」

ところが魏徴は殺されませんでした。

太宗は、

「お前は今後、俺のそばを片時も離れず、俺の悪口を言い続けてくれ」

と言って、彼を自分の参謀にするのです。

そして魏徴が死んだとき、それを嘆いて太宗はこう言います。

「人を鏡としてはじめて、自分の行為が当を得ているかどうかわかるものだが、私は鏡とする人物を失った。もう二度と自分の本当の姿を見ることはできないのだ」

⇒

優秀なトップは諫言してくれる部下を持つ

愚鈍なトップは自分の意見に反対する人を左遷させる

日 医 工 QCの人的リソース不足で安定試験実施せず

不適正な救済措置の実施 (2014年から2016年頃)

ジェネリック医薬品の需要増に伴い、生産数量・生産品目数も急増したが人員、設備が整っておらず、製造部、品質管理部のいずれもひっ迫した製造スケジュール、試験スケジュールの中でその業務に追われ、これに伴い OOS の発生件数も増加していった。

こうした背景の下、OOS の逸脱の発生件数、逸脱会議の開催頻度も増加し、不適正な救済措置の実施の件数も増加していった。

安定性試験等の不実施

2009年頃の時点で、生産品目及び包装形態が多く試験数に対して人的・物的設備が不足していたことにより、必要な試験が全ては実施できない状態であった。品質管理部においては、優先順位の高い試験をリスト化して、それらについてのみ試験を実施。加速試験や長期保存試験は、出荷に必要とされる試験よりも劣後するものとして、2020年2月の時点で大量の安定性試験の実施が行われていないという状況となっていた。

安定性試験等における不適合結果(OOS)の処理の不実施

副品質管理責任者は、不適合結果を OOS 管理手順書に従った方法で品質管理責任者へ報告する手順を適切に採っていなかった。

もっとも、副品質管理責任者は、OOS の管理に関する手順ではないものの、上述の「工場品質委員会」において一部の試験結果について情報共有し、同委員会の議事録は欠席者を含め委員全員へメール配信されていたことから、同委員会の委員である品質管理部長、富山工場長、常務執行役員、開発・企画本部副本部長、製剤技術部長、生産企画部長及び GMP 推進部長等の役職者は、一部の製品が安定性試験／安定性モニタリングにおいて規格不適合となっていることを認識し、又は、容易に認識することができたと考えられる。

⇒

人員不足で現場が行うべき試験不実施 & やるべき検証をしなかった。

副責任者がきちんと問題を上司にあげていなかった。

上司は議事録から問題を読み取ることができたのに行動しなかった。

小林化工 承認書との齟齬、SOP違反、偽造、偽証、

ア 同社工場で製造する製品について、承認書の製造方法と異なる製造を行っている製品があったこと。また、虚偽の製造指図書、製造に関する記録、(医薬品製造業(矢地工場)については)品質試験に関する記録等を作成し、ならびに製造管理および品質管理の結果を適正に評価せずに出荷を行ったこと。さらに、製品の品質に大きな影響を及ぼす製造手順の変更時に変更管理がなされておらず、必要なバリデーションも適切に実施されていなかったこと。製造手順等からの逸脱が生じた場合にその内容を記録しておらず、逸脱による製品の品質への影響の評価もせず、所要の措置をとらなかったこと。

イ 医薬品製造管理者は、同社工場で製造する製品について、承認書と製造実態が異なる事実その他の上記アの事実を認識していたにもかかわらず、保健衛生上の支障を生じるおそれがないように、その製造所に勤務する従事者等を適切に監督せず、必要な注意を怠ったこと

小林化工 承認書との齟齬、SOP違反、偽造、偽証、

ウ（医薬品製造業（矢地工場）については）承認事項と異なる成分、品質の医薬品および異物が混入している医薬品を製造したこと。

エ 福井県が行った立入検査において、虚偽の報告を行ったこと。

第一種医薬品製造販売業および第二種医薬品製造販売業

ア 同社工場で製造する、同社が製造販売する製品について、承認書と製造実態が異なる事実を認識していたにもかかわらず、承認事項の変更等に係る承認取得および届出の必要な薬事手続を行っていなかったこと。

イ 承認書と製造実態が異なる事実を認識していたにもかかわらず、薬事に関する法令に従い適正に製造販売が行われるよう必要な配慮をせず、製品の品質管理を適正に行わなかったこと。

ウ 総括製造販売責任者は、同社工場で製造する、同社が製造販売する製品について、承認書と製造実態が異なる事実を認識していたにもかかわらず、品質管理業務を適切に行わず、また必要な措置を講ずるよう製造販売業者に対し意見を述べなかったこと。

23. 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等及び記録について、次に掲げる業務を行わせること。

- ・作成及び保管すべき**手順書等並びに記録に欠落がない**よう、継続的に管理すること。
 - ・作成された**手順書等及び記録が正確な内容である**よう、継続的に管理すること。
 - ・他の**手順書等又は記録の内容との不整合がない**よう、継続的に管理すること。
 - ・**是正措置及び予防措置**を手順書等若しくは記録に欠落があった場合又はその内容に不正確若しくは不整合な点が判明した場合においては、その原因を究明し、所要の**ること**。
 - ・その他**手順書等及び記録の信頼性を確保するために必要な業務**
 - ・上記業務に係る記録を作成し、これを保管すること。
- ⇒赤字が日本のデータインテグリティ(GMPの基本)。PMDAの査察時に文書の欠落で製品回収をさせていると思われるので、そこを補強したのだろうか？今まで以上に記録の正確性&即時性が求められる！

法令違反事例

類型1 違法状態にあることを役員が認識しながら、その改善を怠り、漫然と違法行為を継続する類型

(具体的事例)

- ・ 承認書と異なる製造方法で医薬品の製造が行われていることを役員が認識しながら、これを改善することなく、長期間にわたりそのような製造を継続していた事例
- ・ 一部変更承認が必要であることを役員が認識しながら、改造した医療機器を製造販売していた事例
- ・ 不適切な広告資材であることを役員が認識しながら、漫然と当該資材を用いた広告を行った事例

GMPとはなんだろう？

GMP省令として求められている。

なぜ法律で求められているか？

- ・医薬品は試すことができない
- ・信頼して服用する
- ・一定のルールが求められている(⇒GMP)

GMPの仕組みは品質保証

悪意を持って、SOP違反、報告しないことがあると、いくらGMPを行っていても品質は保証されない。

人は悪いことをするからできないようにするという

“性悪説”が基本 ⇒私はこれが嫌いだった！

30年QC&QAを担当して、人は魔が差すので、

仕組みは性悪説で、運用は性善説で行う。

望ましい姿

仕組みは性悪説で構築し、行動は性善説で行う。

- ・SOP違反は犯罪行為と理解する。
- ・自分の造っている/試験している/管理している医薬品を胸を張って家族に、友だちに薦められるか？

GMP3原則を日頃から実施しているか。

- ・5Sを実践する
- ・問題点があれば報告する
- ・SOPを理解しSOPに従って実施している

⇒品質は、一人ひとりが創っている(人が創る品質)

その製造所/会社の品質が悪いということは自分たちの質がまだまだ足りないと自覚するくらいの誇りを持ちたい

人の感性が品質を守る

(感性による製品回収防止例紹介)

* * 250錠包装追加生産時に発見

- * * 250錠包装の添付文書に250錠包装が記載されていない。
- 通常の検査以外で発見

* * -Sの個装箱受入れ試験時に発見

- mgの所が、gになっている。
- 工場の受入検査で発見(通常は発見できない)
- 校正紙が間違っていた。入荷個装箱=校正紙 ⇒ 適合
- 試験者は理化学試験の経験がありgでなくmgと知っていた

割れ窓理論 アメリカの犯罪学者ジョージ・ケリング

「建物の窓が壊れているのを放置すると、誰も注意を払っていないという象徴になり、やがて他の窓もまもなく全て壊される」

治安が悪化するまでには次のような経過をたどる。

- ❁ 建物の窓が壊れている。
- ❁ ゴミのポイ捨てなどの軽犯罪が起きるようになる。
- ❁ 住民のモラルが低下して、地域の振興、安全確保に協力しなくなる。それがさらに環境を悪化させる。
- ❁ 凶悪犯罪を含めた犯罪が多発するようになる。

したがって、治安を回復させるには、

- ❁ 一見無害であったり、軽微な秩序違反行為でも取り締まる(ごみはきちんと分類して捨てるなど)。
- ❁ 警察職員による徒歩パトロールや交通違反の取り締まりを強化する。
- ❁ 地域社会は警察職員に協力し、秩序の維持に努力する。

NYの凶悪犯罪撲滅 元ジュリアーニ市長

- ❁ 「路上での強請の問題」を取上げた
橋やトンネルの近くでとりわけ悪質な強請が行われていた
- ❁ 交通規則を無視した道路の横断を取り締まる
車道に出ただけで交通違反切符を切り、その段階で相手の素性や逮捕状が出ているかの有無を調べた
- ❁ 1か月もしないうちに強請は激減した

具体策:

- ❁ 警察に予算を重点配備し、警察職員を5,000人増員して街頭パトロールを強化
 - ❁ 落書き、未成年者の喫煙、無賃乗車、万引き、花火、爆竹、騒音、違法駐車など軽犯罪の徹底的な取り締まり
 - ❁ 歩行者の交通違反やタクシーの交通違反、飲酒運転の厳罰化
 - ❁ 路上屋台、ポルノショップの締め出し
 - ❁ ホームレスを路上から排除し、保護施設に収容して労働を強制する
- ↓
- ❁ 殺人事件が2/3、全体の犯罪件数57%、発砲事件は75%減少し、全国水準より低く抑えた。

元ジュリアーニ市長

- ❁ 最初から大きな一歩を踏み出す必要はない
- ❁ 解決策を出しやすい小さな問題が望ましい
- ❁ 解決策が示されれば、希望が生まれ、有権者や部下、さらに批判的だった者までが、口先だけでなく現実に行動が起こされ、はっきりした変化が生まれていることに気づく。

品質ヒヤリハット

🌸 危険予知トレーニング (KYT)

🌸 品質における品質危険予知を知ること

ハインリッヒの法則

重大事故の陰に29倍の軽度事故と、
300倍のニアミスが存在する

安全対策と同じ

小さな問題を報告しその改善を行うことの積み重ね
それが大きな品質問題を防ぐ

MBWA Management By Wandering Around

この言葉は、岸義人先生の言葉である。エーザイ(株)の内藤社長が、この言葉にいたく感動して、製造所の幹部に伝えた。事務所にいたのでは製造/品質の状況はわからない。現場に出向いて「ラインの調子はどう?」「何か問題ない?」と現場の人に尋ねる。そういったコミュニケーションから生の情報が入る。現場の声を把握しておくことが、判断の方向性を間違わない判断の基になる。

小林化工のケースでも責任者が現場を知らない!

医薬品製造における薬機法違反

熊本県化血研 110日間の業務停止 & 業務改善命令

- ・承認書との齟齬(40年間)
- ・一斉点検(約7割に承認書との齟齬)
- ・無通告査察スタート(必要により)

和歌山県山本化学工業 22日間の業務停止命令 & 業務改善命令

- ・MF違反/GMP省令違反/承認書との齟齬
- ・無通告査察強化(リスクの高いものから)

愛知県の松浦薬業 34日間の製造停止 & 改善命令

- ・自社品は製品回収、違反した生薬を使った他社は回収なし
- ・承認書と齟齬

SOP通り作業を行っているか？

協和発酵バイオ (FDAの警告状⇒18日間の業務停止・業務改善命令)

- ・今やっている作業がSOPと違うとは知らなかった。
- ・SOPが改訂されずに新しい作業を行っていた。

小林化工 健康被害 116日間の業務停止命令 & 業務改善命令

- ・SOPでは二人作業になっていたが、一人で行った。
- ・ダブルチェックになっていたが、確認していないのに確認した記録にしていた。承認書に記載されていない作業。

日医工 約90製品回収 32日間の製造停止と24日間の販売停止命令

- ・安定性試験を行うことになっていたが、忙しくてすべてできないので、取捨選択して行っていた。⇒判断ミス！
- ・最初の試験不適、次の試験適合。良い方を選択した。
- ・承認書と齟齬あり。

富山県の製薬企業で約90品目回収の

第三者委員会報告から学ぶ

当社に対する行政処分について 日医工(株) 2021年3月3日

調査報告書 TMI 総合法律事務所 2021年2月16日

1. OOSロットの不適正な救済措置等に係る調査結果

類型 A 手順書上認められない再試験等

OOSの管理に関する手順書に反して、初回試験結果(OOS)を棄却し、初回試験と同一サンプルを用いた再試験又は別のサンプルを用いた試験(以下「再試験等」という。)の適合結果を採用して出荷した事例

⇒OOSのSOPを守っていなかった。

QC長 & QA長が違反を見逃したか率先して実施していた。

三菱自動車のリコール隠しと同じ(責任者自ら違反行為！)

類型 B 再加工処理

OOSロットに対して、製造指図記録書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

⇒錠剤を粉碎して再度打錠は製造販売承認書違反

(軽微変更 & 一部変更申請のルールを理解していない)

類型 C 社内規格不適合品の出荷

承認規格には適合しているが、製品標準書において日医工が独自に設定した社内規格に適合しなかったOOSロットにつき、当該社内規格に不適合であった場合に出荷することを認める手順等が製品標準書に定められていないにもかかわらず、出荷試験合格品として出荷した事例

⇒社内規格であっても原則出荷は禁止で出荷する場合はSOPに記載する(PMDAの考え方?)

類型 D 良品選別後の出荷試験不実施

出荷試験のうち定量試験に不適合となったカプセル剤OOSロットにつき、ウェイトチェッカーを用いて良品選別を行ったのち、選別後の製造ロットにつき、定量試験／溶出試験を実施せず、選別前の定量試験の数値に重量補正による比例補正をかけた数値／選別前の溶出試験の数値を用いて規格適合品として出荷した事例

⇒最終試験は最終製品(薬機法の個装箱)を試験する。

もし、中間品(錠剤/カプセル等)の試験結果で出荷する場合は中間製品と最終製品に差がないことの実際のデータ並びに包装工程でダメージを与えないことを説明するバリデーションが必要になる。

ウェイトチェッカーは製剤製造行為であり、それが終わった製品の試験が必要であるとの認識不足？

(2) OOS ロットの不適正な救済措置の発生経緯

2014 年から 2016 年頃にかけて、ジェネリック医薬品の需要増に伴い、富山第一工場における生産数量・生産品目数も急増したが、これに対応できる人員、設備が整っておらず、製造部、品質管理部のいずれもひっ迫した製造スケジュール、試験スケジュールの中でその業務に追われ、これに伴い OOS の発生件数も増加していった。こうした背景の下、特に 2014 年から 2016 年にかけて OOS の逸脱の発生件数、逸脱会議の開催頻度も増加し、これに伴い不適正な救済措置の実施の件数も増加していった。但し、2017 年 3 月以降は、類型 B の事例が減少している。これは、上述の医薬品製造管理者の異動により、再加工処理(類型 B)のような明確に GMP に違反する不正な処理を検討、実行可能な者等がいなくなったことによるものと考えられる。

⇒ 責任者群が犯罪行為を実践していた。何故か？

2. 安定性試験・安定性モニタリングの不実施等に係る調査結果

(1) 安定性試験等の不実施等の概要

ア 安定性試験等の不実施

富山第一工場では、遅くとも 2009 年頃の時点で、生産品目及び包装形態が多く試験数に対して人的・物的設備が不足していたことにより、必要な試験が全ては実施できない状態であったため、品質管理部においては、優先順位の高い試験をリスト化して、それらについてのみ試験を実施するという実務運用が定着していた。そして、この優先順位の設定において、上記の加速試験や長期保存試験は、出荷に必要とされる試験よりも劣後するものとして、試験実施計画から除外され、又は、計画書に記載されるものの実施が後回しにされ、その結果として、2020 年 2 月の時点で大量の安定性試験の実施が行われていないという状況となっていた。

イ 安定性試験等における不適合結果(OOS)の処理の不実施

富山第一工場品質管理部では、安定性試験等の試験担当者が試験結果を試験責任5者に報告し、試験責任者はこれを副品質管理責任者(安定性試験グループマネージャー)に報告していた。もっとも、当該副品質管理責任者は、安定性試験の不適合結果が生じた場合に、その不適合の原因が試験実施計画どおりに試験を実施しても規格不適合となる製品自体の瑕疵によるものであるか、試験実施計画どおりに試験を実施できなかったという試験エラーによるものであるかの判別が困難であったため、上長への報告を躊躇し、不適合結果を OOS 管理手順書に従った方法で品質管理責任者へ報告する手続を適切に採っていなかった。

もともと、副品質管理責任者は、OOSの管理に関する手順ではないものの、上述の「工場品質委員会」において一部の試験結果について情報共有し、同委員会の議事録は欠席者を含め委員全員へメール配信されていたことから、同委員会の委員である品質管理部長、富山工場長、常務執行役員、開発・企画本部副本部長、製剤技術部長、生産企画部長及びGMP推進部長等の役職者は、一部の製品が安定性試験/安定性モニタリングにおいて規格不適合となっていることを認識し又は容易に認識することができたと考えられる。

⇒

責任者群が知っていた。問題の大きさ把握する力の欠如？
“茹でガエル状態”になっていたのだろうか？

それとも化血研の40年間先送りみたいに、自分が定年するまで大丈夫だろうと思っていたのか？

“品質の地雷”を埋めない、見つけたら処理する！

2. 再発防止策の策定及び実施

(1) GMP上の再発防止・改善策(製造所・富山第一工場)

(ア)手順の明確化

各手順書、とりわけOOS管理手順書、逸脱管理手順書が不明瞭であったことが不適正な救済措置等の原因の一つと考えられる。

(イ)初回試験結果の棄却・再試験等の条件の明確化(品質管理基準書・OOS管理手順書)

品質管理部門内でも、初回試験結果を棄却し再試験、再サンプリングを行い得る条件を明確かつ統一的に認識できていたとは言い難く、この点が本件の不適正な救済措置等の原因の一つと考えられる。

(ウ)逸脱処理における逸脱会議の権限・手順の明確化(逸脱管理手順書)

イ 試験記録管理の厳格化

不適正な救済措置は、試験記録のシステム・手順上、初回試験の不適合結果を再試験等の適合結果によって上書きすることが物理的に可能であったが故に行われたものである。

2. 再発防止策の策定及び実施

ウ OOSの状況を適時に確認・追跡できるシステムの導入

安定性試験等におけるOOSの放置につき、安定性試験の結果の監視・監督が不十分であった。

(ア)医薬品製造管理者の変更

現在の医薬品製造管理者は会社組織上マネージャークラスであり、品質管理責任者(品質管理部長)や製造管理責任者(製造管理部長)を適切に管理監督する職責を果たせる職位にない。

(イ)逸脱管理責任者・逸脱管理副責任者その他の逸脱管理担当者の変更

職責上、ロットアウト回避・出荷優先の論理で活動することが自然な立場にある生産業務部の担当者が逸脱管理責任者／逸脱管理副責任者に任命されている。

オ GMP教育訓練の徹底

本件のGMP違反の根底には、富山第一工場における製造及び品質管理関係者全体におけるGMPに関する理解と規範意識の不十分さが存在すると考えられる。

2. 再発防止策の策定及び実施

カ 品質管理部門・GMP推進部の権限強化

不適正な救済措置や、安定性試験等の不実施の原因の一つとして、品質管理部門の発言力が弱かったことが挙げられる。

キ 安定性モニタリンググループの設置及び実施状況監査

(ア) 安定性モニタリンググループの設置

試験担当者的人员に対して品目数が多過ぎるため、既に市場に出た製剤に対する安定性試験等よりも、出荷に必要な試験を行うことが優先されていた。

(イ) 安定性試験・安定性モニタリングリスト作成・報告

品質管理部内において安定性試験及び安定性モニタリングが計画どおりに実施されていなかった。一部、規格不適合結果が品質管理責任者を含む各関係者へ報告されたケースも存在したが、これについては、工場長、品質管理部長のいずれからも、OOS管理手順書に従った処理を指示するなどの適切な監督が行われていなかった。

(2) GQP上の再発防止・改善策(製造販売業)

ア 信頼性保証本部によるGMP監査の徹底・見直し

信頼性保証本部が、GQP取り決め書に基づく富山第一工場に対するGMP遵守状況の定期的な監査を一部実施しておらず、またその監査内容も本件の不適正な救済措置の発見には不十分なものであった。

イ 総括製造販売責任者の変更の検討

不適正な救済措置の実施において主導的な役割を担っていたA氏が、製造販売業に係る総括製造販売責任者を務めている。

(3) 内部監査・監督機能の強化

ア GMP監査室による内部監査体制の強化

内部監査室による業務監査では、専門的知識を有するGMP違反の内部監査には十分に対応できないと考えられる。

イ GMP監査室と信頼性保証本部によるGMP監査に係る連携等

ウ 内部通報制度の見直し

これまでの内部通報制度では、本件の各問題事象を検出することはできなかった。

(4) 組織・経営全般に関する施策

ア 風土改革

本件の事象の根幹には、富山第一工場における以下の風土の存在がその大きな要因として存在したと考えられる。

- ①品質管理業務よりも出荷、安定供給・欠品回避を優先する風土
- ②経営陣等の上層部が打ち出した方針について、本来その改善のために必要であっても、ネガティブな情報を経営陣に報告ないし進言することを従業員が躊躇する風潮
- ③GMP違反の問題について認識／疑念を持っても、当事者意識を持たずにこれを問題視しない風潮

イ 取締役・監査役の責任の再構築

(ア) 品質担当役員を設置

同一の取締役が「超品質・安定供給担当」を担当しているが、製造所の在庫に余裕がない場合には、品質管理を犠牲にして安定供給が優先されるインセンティブが生じることになる。

(イ) B取締役の処遇の検討

工場長／生産本部長時代において不適正な救済措置を主導したと評価できるB氏が「超品質・安定供給担当」取締役を務めている。

(ウ) 薬事担当の監査役を設置

本件各問題事象については、監査役による監査によっても発見に至らなかった。

ウ 役員に対するコンプライアンス研修

C取締役又は代表取締役専務執行役員（生産本部統括等担当）であったC氏によるロットアウト回避の指示が本件の不適正な救済措置の根本的な発生要因であったと考えられる。

エ 無理のない生産計画・体制の策定と維持

オ 人員の確保と教育体制の拡張

本件各問題事象の原因として関係者のヒアリングにおいて最も多く指摘された問題点は、富山第一工場における生産体制が、予定される出荷量に全く追いついていなかったことにあった。

カ 製剤設計の見直し・検討体制の強化

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たものでなかったが故に、実際の製造現場においてOOSを多数発生させ、ひいては、不適正な救済措置等の間接的な要因となった可能性が示唆された。

キ 関係者に対する処分・責任の明確化

2011年頃において、工場長／生産本部長が不適正な救済措置を指示するようになった背景には、その上司である取締役専務執行役員（当時）からOOSロットにつきロットアウトを回避するよう指示を受けることがあったことも挙げられる（但し、当該取締役専務執行役員が不適正な救済措置の存在を認知していたとまでは認められない。）

⇒SOP違反は犯罪行為と認識/犯罪行為を行ったら厳罰に処罰/意図しないミスには寛容に対処し決してボーナスや出世に反映しない

上記をトップが常に言い続け、それを行動で示す。

トップが率先しないと良い“Quality Culture”は生まれない。

品質問題が生じている＝トップの考え方や行動が悪い結果と認識する

松浦薬業の偽造 & 偽証(愛知県)

生薬の製造販売承認書との齟齬との対応不備について

医薬品117品目、製造法を勝手に変更 愛知の製薬会社

2019年8月3日 朝日新聞 <https://www.asahi.com/articles/ASM8256YKM82ULBJ009.html>

製薬メーカー「松浦薬業」(名古屋市)が承認を受けた方法と異なる方法で医薬品を製造していたことが2日、愛知県などの調査でわかった。発覚しないよう虚偽の製造記録も作成していた。健康被害は報告されていないが、同社は5日から**117品目の製品を自主回収**する。

県や同社によると、問題の製品は一般用医薬品と医療用医薬品計117品目計約310万個で、葛根湯エキスなど主に漢方製剤が中心。医薬品の承認には、成分や量などのほか、原材料の種類や量、工程など製造方法も含まれる。

松浦薬業の偽造 & 偽証(愛知県)

生薬の製造販売承認書との齟齬との対応不備について

医薬品117品目、製造法を勝手に変更 愛知の製薬会社

2019年8月3日 朝日新聞 <https://www.asahi.com/articles/ASM8256YKM82ULBJ009.html>

同社は製品の規格を満たすため、**原材料の量や添加剤を加える順番を勝手に変更**。そのことが発覚しないよう**2種類の記録を作っていた**。

不正は3月の県の立ち入り検査で見つかった。記録は5年分しか残っていないが、同社は「ずっと前から行っていた」と話しているという。同社は1913年に生薬問屋として創業。東京商工リサーチによると、2018年3月期の売上高は41億1700万円。(姫野直行)

愛知県保健医療局生活衛生部医薬安全課 監視グループ2019年8月8日(木)
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等
に関する法律違反業者に対する行政処分について

3 処分内容

(1) 第二種医薬品製造販売業(本社営業所)

ア 2019年8月8日(木)から9月8日(日)まで **32 日**
間の業務停止命令

イ **医薬品製造販売業務の改善命令**

(2) 医薬品製造業(富貴工場)

ア 2019年8月8日(木)から9月10日(火)まで **34**
日間の業務停止命令

イ **医薬品製造業務の改善命令**

愛知県保健医療局生活衛生部医薬安全課 監視グループ2019年8月8日(木)
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等
に関する法律違反業者に対する行政処分について

5 違反発見の経緯

2019年2月14日に医薬安全課宛てに匿名の通報があり、3月14日及び18日に本県の薬事監視員が富貴工場へ立入調査を実施し、製造管理の不備を発見した。その後、製造管理に係る改善と出荷済み製品についての検証等の指導を行う中で、7月25日に、医薬品117品目において厚生労働大臣等が承認した内容と異なる製造があったこと、また、発覚しないように製造に関する記録を偽造し、薬事監視員に対して虚偽の答弁を行っていた事実を確認した。

松浦薬業の経営理念 ⇔ 記録偽造 & 虚偽の答弁

謙虚で、誠実であること。

松浦薬業の社員は、どのような時でも、
まじめに、正直に、公正に、おごらず素直な態度で、
真心を持って接することを旨とします。

経営理念を実現するにはどうするか？

- ・経営トップが常に言い続ける
- ・経営理念に基づいたマネジメントの実践と評価
- ・一人ひとりが理念の実践

工場を救った一人の女性の感性（半導体の製造所）

NEC熊本工場は半導体の製造を行っていました。

半導体製造に置いては、歩留りがコストを左右するために、工場一丸になって不良率低減に取り組んでいました。

しかし、どれだけ取り組んでも、他のNEC半導体工場に比べ不良率が高い状態で、熊本工場の存続が議論されるほどでした。

ある朝、入社して数年の若い女性がいつもより少し遅く家を出たため、自宅と工場との間の踏切で電車待ちにあいました。

工場は電車から1kmほど離れた場所にありました。電車が通った時、かなりの振動を感じました。

彼女は仕事をしながら、今ちょうど電車が通る時間だと思い電車の振動を感じるかどうか静かに立っていましたが振動は感じませんでした。

何故なら、研修で半導体の製造では振動が悪さをして不良品を増やすと教わっていました。

工場を救った一人の女性の感性（半導体の製造所）

NEC熊本工場は半導体の製造を行っていました。

半導体製造に置いては、歩留りがコストを左右するために、工場一丸になって不良率低減に取り組んでいました。

しかし、どれだけ取り組んでも、他のNEC半導体工場に比べ不良率が高い状態で、熊本工場の存続が議論されるほどでした。

ある朝、入社して数年の若い女性がいつもより少し遅く家を出たため、自宅と工場との間の踏切で電車待ちにあいました。

工場は電車から1kmほど離れた場所にありました。電車が通った時、かなりの振動を感じました。

彼女は仕事をしながら、今ちょうど電車が通る時間だと思い電車の振動を感じるかどうか静かに立っていましたが振動は感じませんでした。何故なら、研修で半導体の製造では振動が悪さをして不良品を増やすと教わっていました。

工場を救った一人の女性の感性（半導体の製造所）

また、工場が不良率低減に向けて一丸となって活動していることも知っていました。

彼女は、朝の踏み切りで振動を感じたこと、工場内では振動を感じなかったことをリーダーに伝えました。

リーダーは「僕はよくわからないけど、あなたがそう思うなら一緒に工場長のところに行って話をしましょう」と言って工場長のところに行きました。

工場長は女性の話を聞き、途中で思わず女性の手を取り「ありがとう」と伝えました。

工場長は直ぐにわかったのです。電車が通った時の振動が工場の設備にも伝わり、不良率を高めていることを。

そこで線路側に側溝を掘り水を貯え、振動を吸収するようにしました。水が振動を和らげる良い方法だからです。

映画「動脈列島」 一人ひとりが品質保証を担う

新幹線の騒音が社会問題！ それを取り上げた映画

名古屋地区の騒音が大きな問題になっていました。

主人公の近藤正臣は新幹線の騒音で苦しんでいる人を何とか助けたいと思い、陳情しますが取り扱って貰えません。

そこで、JR(当時国鉄)に名古屋の市街地を通る時は新幹線のスピードを落とさないと言ったと事故が起きると脅しのレターを出します。JRは新幹線はスピードがいのちなので速度を下げません。

近藤正臣は実力行使に走ります。スピードを下げないと新幹線を止めると宣言し、実際に新幹線を止めてしまいました。

それでもJRはスピードを下げません。近藤正臣が宣告したことはことごとく成功し、警察は防ぐことが出来ませんでした。

映画「動脈列島」 一人ひとりが品質保証を担う

それでもJRはスピードを下げません。ついに*月*日の新幹線*号を大破させると宣言します。止めて欲しければスピードを下げるようにと。JRはスピードを下げない判断をし、警察は東京から新大阪までの全線に300mごとに警察官を貼り付けました。不審者が近づくのを防ぐために警察官を配備しました。

新聞記者が警察の責任者(田宮二郎)に、「これまで犯人のやることを防げなかったが、今回は防げるのか？」と尋ねました。

責任者は言いました。近藤正臣が大破する場所に選んだところに配備された警察官は良い人で近藤正臣の困っている演技を見抜けず通してしまいました。映画は結局、一人を新幹線の線路の中に入れたことが本部の調べでわかり、ヘリコプターで留めることができました。

品質トラブルはどこで起きるかわかりません。起きた個所の担当者がしっかりしていると防ぐことができます。しっかりしている担当者をどれだけ多くするかが、強い現場と言えるのではないのでしょうか。

もう一点、モニタリングをしっかりしていました。

英国のダグラス少佐

(海軍の英国式の指導者)

「日本帝国の栄光と威厳は、一個の海軍士官にかかっている。言葉をひるがえせば、一個の海軍士官の志操、精神、そして能力が、すなわち日本のそれにかかっている」



- ❁ まさに、品質保証は私達一人ひとりの志操、精神、そして能力にかかっている
- ❁ 会社が品質保証をしているのではなく、それに携わっている一人ひとりが日々の一つひとつの課題を先送りせずに着実に実践する

一人ひとりが品質保証の推進

- 🌸 一人ひとりの生産への思いと誇り
- 🌸 感性を磨く／知識を高める／行動を起こす
- 🌸 自分の担当領域は自分が品質保証
- 🌸 10分／1日 **考える** → **行動**
例えば、万が一自分がミスしても発見されるか

誇りの品質

🌸 ガンジーの言葉

自分から誇りを投げ棄てない限り、誰もあなたの誇りを奪い取ることはできない

品質は重要；誰も口にする。否定する人はいない。

会社が品質にどう思っているかは言葉より行動でわかる。そこで自分がどうするか。

仕事に、品質保証にいのちを込めるか込めないかは自分の選択肢。

言志四録

🌸 少にして学べば、

🌸 則ち壮にして為す」とあり。

🌸 壮にして学べば、

🌸 則ち老いて衰へず。

🌸 老いて学べば、

🌸 則ち死して朽ちず。

知る(気づく)、対処する、確実に行う力
本[生き方]より 稲盛和夫氏

結果 = 考え方 × 熱意 × 能力

一番大切なのは考え方

自分たちの工場、製品をどうしたいか
= 自分たちの仕事、職場を守ること

二番目は熱意

時間とお金を何に使っているかを見ると、
その人がどんな人かわかる

JAL再生 稲盛和夫氏

行ったことは2つ

- ・コストの見える化
 - ・どの路線が利益/損失をだしているか不明
 - ・損益が出るのに3か月かかる
 - ・各部署が利益を上げているのかどうか
- ・社員/幹部/役員の考え方を変える

『トヨタ物語 強さとは「自分で考え、動く現場」 を育てることだ』野地秩嘉著

トヨタ生産方式とは考える人間を作るシステム

考えることを楽しいと思う作業者には向いている。

「あなたは試験しているのですか？評価しているのですか？」

試験ならSOP通りに行うこと。

評価なら、考えながら行うこと。

- ・普段と違うことはないか？
- ・値はいつもと変わらないか？
- ・試験は正しく行われたか？ など

その気づきが、大きな品質問題を未然に防ぎます。

そのためには、分析とそのデータ評価の基礎知識を高める！

どうすれば品質問題を防止できるか

- ❁ 3ゲン(現場、現物、現実) 5ゲン(+原理、原則)
- ❁ PDCA Plan Do Check Action 品質サイクル
- ❁ MBWA Management By Wandering Around
- ❁ 3H(変化、初めて、久しぶり)、5H(+犯罪、普段と違う)
品質課題が生じやすい
- ❁ 10分/1日仕事が終わってから振り返る(考える)
感性による品質保証(今)⇒祈りによる品質保証
- ❁ 先送りしない(先送りしても問題が起きない場合も)
目の前の品質課題を一つひとつ解決する→**行動する**
- ❁ 一人ひとりの総合力であり結果が今の品質、会社の実力



Spiritual5S (精神/整理・整頓・清掃・清潔)

1. ログセラピー (『夜と霧』ヴィクトール・フランクル著)

精神 ↔ 心 + 身体

心や身体が病んでいても精神が健全であれば

人生に意味を見出すのではなく、人生が自分に問うて来る

⇒ 受け容れ価値を創りだす

2. 躰？ 人を躰けるとの発想は上から下

3. 精神は、その人が自らの判断/選択から

どれだけ多くの方が良い製品を患者様に胸を張って届けたいか。それができる工場にしたいかの思い持ち、そのために学び実践しているか。

自らの意志、精神をどう持つか

品質活動を支えてくれた短歌(誇りを維持するために)

❁「岩もあり 木の根もあれど さらさらと
たださらさらと 水の流るる」 甲斐和里子作

❁「見る人の 心ごころに 任せおき 高嶺に澄める
秋の夜の月」 新渡戸稻造の愛していた古歌

❁「明日ありと 思う心の あだ桜 夜半に嵐の
吹かぬものかは」

親鸞が9歳の出家の時に詠んだ歌

❁「憂きことの なおこの上に 積もれかし
限りある身の 力ためさん」 熊沢番山作