

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みると、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、書いていけ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。

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 O J T 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」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なければ、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ったのです。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がきました。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が。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。

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？ということなのです。

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なことを言われ、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。

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

6.3.3 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

ルールが厳しすぎる。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力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かつ 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が付きませんでした。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が打たれていました。

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は指図の一文字ごとに確認して、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付きませんでした。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。」

2019年のFDAの査察の傾向とその分析

[https://www.gmp-platform.com/topics\\_detail1/id=18238](https://www.gmp-platform.com/topics_detail1/id=18238)

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。

私に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、記録はどのようなもので、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。ま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。

以上