

# GMPの歴史と未来

GMPとGQPの関係、データインテグリティ対応他

2020年3月

# 製薬企業の研究開発で採用

新人研修終了時(4月末)に人事の人が一人ひとりに配属先を

私には「**検査部(品質管理部)**で医薬品を研究して貰います」

私の歴史

理学部化学科⇒理学研究有機化学(大学院前期課程)

私の未来

新薬の合成 ⇒ × ⇒ 検査部(未来が変わった！)

大学で学んだ7年間は当初、何一つ役立たなかった。

高校で学んだ“化学”が役立った。

そして今、品質保証でコンサル&セミナー/講演を

ここでお話させていただいているのは、

就職したときの未来が潰えた後の40数年後の姿(予測困難)

人生からの問いかけ(検査部配属)にどうするか？

# GMPの昔、そして今と未来

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

# 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作成  
「医薬品の製造および品質管理に関する実践規範」  
医薬品は弱っている人に、服用しないと分からない  
【患者さんが安心してその医薬品を使えるために、  
医薬品製造所が行うべきこと】

# 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

製造所に配属された時（1979年）はまさにGMPが動き出し始めていたとき

# 日本薬局方との出逢い

試液の調製⇒日本薬局方参照

「日本薬局方とはなんですか？」と先輩に尋ねた。

先輩いわく「**日本薬局方とは日本薬局方だよ**」

今なら 薬機法 第8章 医薬品等の基準及び検定

(日本薬局方等)

第41条

厚生労働大臣は、医薬品の性状及び品質の適正を図るため、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、**日本薬局方**を定め、これを公示する。

2 厚生労働大臣は、少なくとも10年ごとに**日本薬局方**の全面にわたって薬事・食品衛生審議会の検討が行われるように、その改定について薬事・食品衛生審議会に諮問しなければならない。

3 厚生労働大臣は、医療機器、再生医療等製品又は体外診断用医薬品の性状、品質及び性能の適正を図るため、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、必要な基準を設けることができる。で定められたもの

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、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。

# 医薬品の品質保証に必要な知識・体験

- ・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を知る
- ・レギュレーション & 日局  
(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、  
ファームテックジャパンに7回 統計・確率掲載
- ・原料/資材メーカーの品質保証を知る
- ・多くの失敗事例を知っておく(疑似体験を増やす/読書と同じ)。

# 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！

何が必要になるでしょうか？

エーザイ川島工場(岐阜県)8時10分～16時50分

当時はそれほど残業もなく、チャイムと同時に皆退社寮に帰っても何もすることがないので、残ってJPや本を見ていた。その中に日薬連がGMPをお蕎麦作りを例に紹介していた。とても分かりやすかった。

そこで今のGMPをお蕎麦作りを紹介する。

# 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(供給者管理)
- ・ 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      ⇒ 教育訓練 & 認定

# 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)

# 蕎麦作りとGMPの違い

GMP省令、通知、事例集、事務連絡など要求事項

その要求事項をSOPにまとめ、実施したことは記録

一方お蕎麦は職人の頭の中だけで、記録もない

記録は2つの要素を持っている。

- 品質保証のため

  - 何を行ったかわかる/トラブル時範囲の特定

- 国内外の当局や製販が見るもの

  - 記録だけでわかる(根拠、論理的展開)

何十年もGMPを実施しても基本が理解されていない

# 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)。

課長の指示に従うと、「あなたも犯罪者(SOP違反)になる」

当局が知ったら、試験不成立による製品回収リスクあり

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に従うことが基本

# 注射剤不溶性異物試験の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？」「先輩の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、前任者の先輩の言葉を優先していた。

部長も本社(GQP)も知らなかった。

統計的な試験の意味が異なる。

SOP違反でこれも試験不成立になり製品回収のリスクあり

# 包装工程の生データの認識不足

子会社の非常勤取締りになり、午後の取締役会に出るため、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？ 同時にありのままを記録すること。

これは製造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（現場に入っていない）。

当局に見つかったら、偽造になり全ての記録が疑われる

# SOPの意図的な違反

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、他のドラムはそのバーコードを読ませた。



❁ 間違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  
偽造行為だけでなく、偽証行為もあった。

意図しないミスには寛容に、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

⇒

SOPを尊重する文化。SOPが違っているなら提案。

SOPは先輩たちの叡智がつまったもの。

# SOPに書いてあることを理解する

ある会社の包装工程

- ・ボトルをアルミピロー包装
- ・アルミピローを破いてボトルを確認

忙しいのにたくさん破袋している

「なんのためにやっているのですか？」

「わかりませんが、SOPに書いてあるので」

現場の人、課長に尋ねてもわからない。

部長は最近異動で来たのでわからない。

調べたら、昔品質問題があり、ボトルを確認する必要があったが、その後改善されたがSOPはそのままだった。

⇒SOPに書いてあることを理解して欲しい。何のためにそれを行っているかを理解し、意味が低いものは削減する勇気

# GMPとGQPの違い

- GMPは製造所の品質保証→製造の責任
- GQPは製造販売会社の品質保証→製品の責任  
対お客様、対当局は製造販売会社の責任
- 製造販売会社の製造業有無による品質保証体制
  - 製造業を別会社に行っている会社
  - 製造業を維持している会社
- 市場出荷の委託有無
  - 市場出荷を製造販売業で行っている会社
  - 市場出荷も委託している会社

# 何が変わったか？

製販が現場を知らない！

- ・製品の品質保証のポイント
- ・製品の製造技術、設備
- ・製品の原料、資材に関する知識

品質は現場で造り込まれている

製造所を持たない製販は現場を理解できない傾向が増えている。

製販は現場を知ること。そのためには3ゲンを日々実践する。特に逸脱などが起きたときはQAは現場に行って、自ら3ゲンを確認する。

# 製造現場を知ること

GQP(製販)が現場に行くことの目的

GMPの実施状況

GQPとの関係するところの確認

- ・苦情/逸脱の是正実施状況
- ・変更管理に連絡漏れがないかどうか
- ・出荷が適切に行われている

GQPはGMPがやりやすいようにしてあげること

そのために現場を知る/人を知る/自分を知って貰う

一方、GMPはGQPに報告すること Win-Winの関係

# カプセルの重量過不足逸脱のケース

## 仕入れ品(OTC)

- ・充填機のトラブルで充填バラツキ

5%ほど、充填量が過不足のカプセルとの報告



話を聴いていたら、ウエイトチェッカーを導入すると。

→それなら、導入後、バリデーション行い

該当ロットをウエイトチェッカーにかけては？と提案



納期に間に合わない→購買に確認したら余裕がある

→約500万円の損失回避に（相手の立場で）

→逸脱 & 廃棄報告を、こちらから回避提案へ

# カプセルの重量過不足逸脱のケース

委託先が失敗したことだから、すぐにそのロットは受け取らないという製販がある。そうすれば「どっちみち話しても受け取らないと言われるだけだ」と思われ、委託先から情報が上がって来ない。

今回のように調査し、手直しの方法があれば、そのロットを救ってあげる気持ちを持つことが品質向上につながる。

ロット廃棄コストはどこかでその委託先は回収しようとして品質にシワ寄せが来る。

自社製造所なら何とかするのだから委託先にも。

何でも「No！」というQAは知識と能力がない証拠！

# 製造現場を知ること

## GQPが現場に行くことの目的

- ・現場を知る

  - 5Sを見るだけでもどんな工場かわかる

- ・人を知る

  - どのような人が物造りに携わっているか知る  
幾つか質問をすればわかる

- ・自分を知って貰う

  - 何か問題があった時、お互いがメールや電話で  
直接話せる関係を構築しておく

# 何が変わったか？

## 2005年の変更

- ・GQP
- ・MF制度
- ・外国製造所認定
- ・原薬の承認制度廃止⇒製剤の承認書に
- ・承認書に製造場所、保管場所、外部試験機関  
詳細な製造方法を記載

⇒承認書との齟齬発生とそれに伴う製品回収

それまではGMPと品質保証で良かったが、今はそれプラスレギュレーション対応が半分ほどになった。

GMP不備による製品回収(それまではほとんどGMP不備での製品回収はなかった)が増えている。

# 原因別医薬品等の回収件数

	2011年度	2012年度	2016年度
<b>表示</b>	<b>9件</b>	<b>20件</b>	<b>58件</b>
<b>製造起因(要因)</b>	<b>54件</b>	<b>54件</b>	<b>106件</b>
<b>経年低下</b>	<b>4件</b>	<b>10件</b>	<b>16件</b>
<b>溶出低下</b>	<b>8件</b>	<b>2件</b>	<b>10件</b>
<b>異種品(表示資材含)</b>	<b>5件</b>	<b>4件</b>	<b>7件</b>
<b>異物</b>	<b>4件</b>	<b>2件</b>	<b>1件</b>
<b>毛髪</b>	<b>4件</b>	<b>2件</b>	<b>1件</b>
<b>虫</b>	<b>1件</b>	<b>0件</b>	<b>0件</b>
<b>微生物</b>	<b>3件</b>	<b>1件</b>	<b>8件</b>
<b>その他</b>	<b>1件</b>	<b>4件</b>	<b>7件</b>

# レギュレーション違反(2016年度)

承認書齟齬	7	承認書とSOP不一致
	3	原薬中間体場所記載なし
	1	添加物量が多い
試験別方法	3	バリデーション等の不備
許可なし	10	製造所、保管 (外国製造所更新忘れ1)
GMP不備	1	使用期限不備
	3	試験せず

⇒PMDA査察により製造販売承認書&MFとの齟齬  
GMP不備、経年での溶出不適の回収が増加！

# 医療用医薬品の承認審査から見た課題について

2013年12月11日 MF講習会 PMDA

本来、軽微変更では行うべきでない製造工程の変更等について軽微変更届出を行ったことがGMP調査などの際に分かった場合

- ・ 当該軽微変更届出は無効
  - ・ 薬事法違反を問われる可能性がある
  - ・ 変更した工程で製造された製品については、当該変更のリスクに応じて、出荷停止、回収、その他の行政措置がとられることになる
- ⇒ 当初、警告かと思ったが実践(製品回収)している

# 外部の査察での不備が、自社にも影響する

## 🌸 MF登録/審査

その後、その製造所の原薬を使用して

新規申請時にGMP適合性調査実施

→ 不備が見つかり、それが他の原薬にも影響

→ 該当メーカーが審査管理課と話し合い

→ メーカーより製造販売会社に顛末書を提出へ

→ 納得できないので、審査管理課と電話で確認

審査管理課より、理解はするが顛末書を

提出して欲しい

GQPはその製品の品質の全責任を担っている

## 審査管理課とのやりとり

顛末書はQAで作成していたので、審査管理課と原薬メーカーで話し合いされたのだから、「顛末書出しましょう」と言ったら、薬事部長が「出したくない」と。

「何故？」「顛末書は社長名なので社長の薬事印を押している。それを薬事部長が預かって、1か月まとめて押印したリストを社長に出している。社長から、『この顛末書は何だ？』と尋ねられると説明しないといけない。怒られるだけ。

MFの詳細な製造方法は製販に開示されていないので、その変更が軽微か一変かは判断できない。

MFの通知不備で、製販が責任持てない。

# 審査管理課とのやりとり

審査管理課に文句を言いたい。

そこで薬事担当者と薬事部長、品質担当者と品責(QA長の私)が審査管理課の方(よく知っている人)に電話した。薬事部長はMF制度の問題点、製販は詳細な製造方法が開示されないので軽微か一変かわからない。なのに何故製販が顛末書ださないといけないのかを説明した。薬事部長の言い通りである。私の興味は審査管理課の人がどう返答されるか、少しワクワクして待っていた。

この時ほど、“お役人は頭がいい”と思ったことはない。制度の問題点は審査管理課の方はよくご存知なので、一言も反論されなかった。ただ一言「言われることはよくわかります。申し訳ないが顛末書を出して欲しい」と。

当局は顛末書があればよいのだなあと思った。

# 審査管理課とのやりとり

## 顛末書の最後の決まり文句

「今回のことは弊社の責任です。今後以下の対策を行い二度と同じ間違いをおかしません」

つまり、MFなどの通知の不備ではなく、“製販の責任”があれば、通知を発行した組織の責任が問われないからです。化血研の承認書との齟齬で一斉点検で行われ、7割に齟齬があった。1～2割が守れないのは守らない方が悪い。しかし、7割が守れないのはルールが悪いのではないか？ しかし、齟齬のあった会社の役員クラスを呼び顛末書のフォーマットを示して提出させた。「製販の責任」の文言を集めることで、関係する通知には不備がなかったことになる。

**批判しているのではなく、当局が何を考えて行動しているかを知ることが重要である。**

# 製造販売承認書と製造場所/方法の実態との齟齬

## 回収理由

原薬「ラニチジン塩酸塩」に関し、製造販売承認書に記載されている製造方法のうち、**中間体について他の中間体製造業者にて製造されていることが発覚したため、「ラニザック錠75」「ラニザック錠150」の対象ロットを自主回収することを決定致しました。**本事象判明当初は、2012年10月に入荷しました**原薬4ロット**を使用し、既に製造所から出荷しました製品すべてを回収対象といたしました。

## 製造販売承認書と製造場所/方法の実態との齟齬

日本のレギュレーションはグローバルとは違っているので、日本のレギュレーションを海外の製造所に説明しないと守ってくれない。

このケースだと、中間品でこの製造所以外から購入している場合がありますか？

この中間体がGMP適用されるか判断し、適用されるなら、外国製造所認定、MF、承認書に記載が必要になる。

販売名：次硝酸ビスマス「日医工」 製品回収

## 対象ロット、数量及び出荷時期

包装形態	対象ロット	出荷数量(箱)	出荷時期
500g	FP060	407	平成26年6月13日～平成27年2月25日

## 回収理由

製造販売承認書に記載のない製造所にて製造された原薬を使用して製造したため、該当する製剤を自主回収いたします。

⇒変更管理が適切でなかったのを、PMDAの適合性調査で指摘されての回収ではないか。あるいは一変申請のところを軽微変更で変更した、あるいは見直しだけ他の製造所で行ったなどが考えられる。

# 製造販売承認書との齟齬による製品回収

(PMDAのGMP適合性調査より)

販売名:バラシクロビル錠500mg「CHM」

製品回収

対象ロット	数量及	出荷時期
7Z02	1429 c/s	2018年2月～2019年10月

回収理由 2019/10/23

当該ロットの製品に使用された原薬の受入試験において、製造販売承認書に記載の規格及び試験方法と実態に相違があることが判明したため、自主回収いたします。

⇒

試験の齟齬での回収が多くなっています。

PMDAの査察での回収だと思われませんが、PMDAが具体的に齟齬の程度を公開して多くの会社が対策できるようにすることではないでしょうか？ それがいよい製品につながります。

代替試験法は認められているのでGMP不備もあったかと

処方成分でないものを製造工程で使用していることが判明(レギュレーション厳格化への対応)

## 回収理由

光沢化剤としてカルナウバロウを微量(0.1%未満)使用しており、この成分が、承認書に記載がないまま使用されていることが判明した為。

## 考察

- ・カルナウバロウ/タルク/ステカル・ステマグは充填ラインでラインの滑りをよくするために使われている
- ・ソフトカプセル充填ラインで離型剤が使われている

承認書に記載されていない添加剤の場合要注意

# PMDAの製品回収事例から

## PMDAのGMP指摘と思われる事例

### 製造販売承認書と製造場所/方法の実態との齟齬

医薬品回収(クラスⅡ)平成25年3月26日 エキセメスタン錠25mg「マイラン」

対象ロット	包装形態	出荷数量(包装)	出荷時期
M001AT4	140錠包装	23	2011/11/11
M002AT4	28錠包装	192	2011/11/11
M003AT4	140錠包装	76	2011/11/11
M003BT4	28錠包装	188	2011/11/11
M004AT9	140錠包装	684	2011/11/11
M004BT9	28錠包装	2,284	2011/11/11
M005AU4	140錠包装	900	2012/6/1
M005BU4	28錠包装	1,611	2012/6/1
M006AU6	140錠包装	850	2012/7/23
M006BU6	28錠包装	2,048	2012/7/23
M007AU7	140錠包装	994	2012/8/17
M007BU7	28錠包装	1,519	2012/8/17
M008AUB	140錠包装	453	2013/1/11
M008BUB	28錠包装	4,142	2013/1/11

# クロルマジノン酢酸エステル徐放錠50mg「三和」

ロット番号	包装形態	出荷数量(箱)	市場への出荷判定日
AJ00202	PTP100錠	2078	2015年 6月25日
AJ00201	PTP500錠	50	2015年 6月25日
AJ00101	PTP100錠	2316	2015年 5月 1日
AH00102	PTP100錠	1924	2014年 6月25日
AH00101	PTP500錠	80	2014年 6月25日

回収理由 **回収着手平成28年9月9日**

フィルムコーティング工程において、医薬品製造販売承認書に記載されていないカルナウバロウ(光沢化剤)が製品に添加されていたことが確認されたため。市場に流通している使用期限内の製品を自主回収させていただきます。

⇒クロルマジノン酢酸エステル徐放錠50mg「トーフ」 **回収**

プレストロン徐放錠50mg/プロモチンS錠25/プロモチンS錠50 **回収**

⇒**平成25年3月26日時点**で、何故是正されなかったのか？

このケースを通信講座にも紹介している。

最初の回収が平成25年3月26日、今回の回収が平成28年9月9日、約3年半後である。最初の回収があったとき、なぜ自製造所、委託先に確認をされなかったのだろう。QAは仕事をしていなかったことになると通信講座に記載した。

通信講座を取った人の中に回収した3社の1社のQAの方から苦情があった。

「QAはちゃんと仕事をしていた。委託先にも監査に行っていた。なのにQAは仕事をしていないとあり、不満だ」と。

言葉足らずを謝り、下記の言葉を伝え理解してもらった。

「委託先を監査したからQAは仕事をしたことにならない。

品質問題で製品回収や欠品を来さない結果がQAには求められる。監査の仕方が悪かっただけ。何故他社の失敗事例を生かした監査をされなかったのか」

# 医薬品製造所 & 製販の目的

1) 安定供給(当局も同じ思い)

2) 欠品を起こさない

(欠品により代替品が入ると再度納入は困難)

3) 品質問題で製品回収を起こさない

⇒

今当局がどういう場合にGMP不適合を指摘し  
かつ製品回収を行わせているか(自主回収)を  
把握して同じ過ちを未然に防ぐこと

医薬品回収(クラスⅡ) 平成27年 6月24日

インディジェナスソープ	アイナ	7ロット	
インディジェナスソープ	ママオ	6	
インディジェナスソープ	ヘビーウエイツ	6	
インディジェナスソープ	ローズマリーペパーミント	6	
インディジェナスソープ	ラブチャイルド	6	
インディジェナスソープ	ティーツリーパチヨリ	2	
インディジェナスソープ	ティーツリーパチヨリ	B	5
インディジェナスソープ	マウカ	1	
インディジェナスソープ	マカイ	2	14, 729箱

## 回収理由

お客様から当該製品を使用した際に異物が入っていたとのご指摘を受け、該当品を分析調査したところ、**製造工程でプラスチック片(ポリエチレン)が混入した可能性が高い**ことが判明いたしました。

お客様の安全に万全を期すために、**同製造工程を経た製品を自主回収**致します。

⇒

**範囲の広がりを該当ロットだけに限定できないと、**

**他のロットへ**

**他の製品にまで回収が広がる**

## 医薬品回収(クラスⅡ)平成27年 3月9日

きゃらゆ～ウルトラヒーロー	24ロット	約11.4万箱
きゃらゆ～妖怪ウォッチFW	52	約86万
きゃらゆ～妖怪ウォッチS	6	約2万セット

### 回収理由

お客様から当該製品を使用した際に**金属異物の混入があった**との報告を受け、金属分析を行ったところステンレス鋼であることが判明しました。限定的な混入と考えておりますが、安全性を考慮して自主回収いたします。

⇒

回収ロット数が多いことから、他のロットには入っていないことを根拠データで以って説明できなかったのではないかと

## 回収は昔と今

昔は該当ロットだけ製品回収⇒欠品のリスクなし

今は他のロットに広がっていないか？

原因が製造ラインならそのラインで製造した製品に広がっていないか？

溶出試験では、バラツキで合格/不合格になるので、  
他のロット全て、かつ物流在庫まで影響し出庫できない。  
⇒欠品になる。

販売名 バイアスピリン錠100mg

製品回収

回収開始年月日: **2015年11月30日**

対象ロット、数量及び出荷時期

対象ロット : 20ロット

出荷数量: 約3,500～14,300

出荷時期: 2014年12月15日～**2015年3月26日**

販売名： バイアスピリン錠100mg 製品回収

**回収理由** 2015年11月30日

製造後1年を経過した参考品の溶出試験において、承認規格に適合しないロットを確認致しました。原因について調査をした結果、出荷時には全ての規格を満たしておりましたが、**錠剤の製造工程における水分管理に問題があった**と考えられました。今回、**参考品の溶出試験が承認規格に満たない結果となったロット**を自主回収させて頂くことと致しました。

⇒

水分管理に問題があったということは、水分量が多かったのか少なかったのか。範囲の特定をどうしたか。1年以上前は参考品を調査したのでしょうか。では1年未満が問題ないとはどのようにしたのか。

多くの場合、範囲の特定が難しく全ロット回収になるが、当局を納得させられる根拠データがあったと思われる。

販売名 エカベトNa顆粒66.7%「タイヨー」

製品回収

## 回収理由

長期安定性試験の溶出試験において、承認規格に適合しないロットが確認されました。原因調査の結果、当該ロットにおいて**造粒不足により溶出性が低下している**ことが考えられ、要因としてはこのロットに使用した原薬の影響と推定しております。また、参考品試験で他のロットの溶出性には影響がないことを確認しております。これらの結果より、**問題は当該ロットに特異的な事象であり、このロットを自主回収することと致しました。**

⇒

原因を特定できると該当ロットがけの製品回収

## 販売名

(1)コントミン糖衣錠12.5mg (2)コントミン糖衣錠25mg  
(3)コントミン糖衣錠50mg (4)コントミン糖衣錠100mg **製品回収**

**回収開始年月日:2016年2月17日**

## 対象ロット、数量及び出荷時期

対象ロット:約400ロット以上

数量:(1)ロット15I24C:17,420袋

ロット15J23C:22,080袋

(2)上記(1)の数量に含まれる

出荷時期:

2011年年4月18日~**2015年12月4日**

販売名：(1)コントミン糖衣錠12.5mg (2)コントミン糖衣錠25mg  
(3)コントミン糖衣錠50mg (4)コントミン糖衣錠100mg **製品回収**

**回収理由** 2016年2月17日

当コントミン糖衣錠50mgの定期安定性試験(12箇月)において、溶出試験を行ったところ、承認規格に適合しない結果が得られました。原因を調査した結果、添加物の粘度が溶出性に影響を与えることが判明しました。本製品は2015年8月出荷品から、添加物の粘度を変更しており、添加物の変更前品については、溶出試験の承認規格を確保できない可能性が判明したため、該当ロットを自主回収することとしました。

**危惧される具体的な健康被害**

溶出の遅延により、体内への吸収の遅れが生じる可能性が考えられますが、いずれの規格品においても含量は規格内であり、本剤による副作用等の重篤な健康被害の恐れはまず考えられないと考えます。なお、これまでに本件に関連した健康被害の報告は受けておりません。

⇒2015年8月に添加剤の粘度を変更したとのこと。この数か月前に長期安定性で溶出試験が規格に適合しないことを認識して変更したものと思われる。しかし、問題のあるロットも出荷続けていた。当局と相談して欠品にならないような対応をしたものと推測する。もっと前から長期安定性モニタリングはしていなかったのか？

製造販売承認書との齟齬による欠品リスク  
化血研の全12血漿分画製剤、出荷停止に  
ヘパリン添加など、承認書と異なる製造で(2015年6月5日)

化学及血清療法研究所が製造販売している国内献血由来の血漿分画製剤全12製品が、承認書とは異なる方法で製造されていたことが5日分かった。

厚生労働省によると、承認書に記載されていないヘパリンを添加していたり、承認書の記載とは異なる量の添加剤を使用したり、承認書記載の工程を一部改変・省略したりしていた。これらは医薬品医療機器法(薬機法)違反に問われる恐れがある。厚労省は化血研に対し、該当する全製品の出荷停止と、承認内容の一部変更申請手続きを至急行うよう指導した。日刊薬業

# 一般財団法人化学及血清療法研究所において製造販売される血液製剤について

平成27年6月5日医薬食品局監視指導・麻薬対策課

一般財団法人化学及血清療法研究所（以下「化血研」）において、同社が製造販売する血液製剤のうち12製品26品目（別紙）が、承認書と異なる製造方法により製造されていることが判明しました。

## ＜承認書と異なる製造方法＞

- ・ 承認書に記載していないヘパリンを添加。
- ・ 承認書に記載された量と異なる添加剤を使用。
- ・ 承認書に記載された工程を一部改変・省略。

これら12製品26品目について、これまで把握した情報や現在までの健康被害の報告からは、健康に重大な影響を与える可能性は低いと考えます。

# 一般財団法人化学及血清療法研究所において製造販売される血液製剤について

その後、偽証が明るみに

- ・製造指図記録を偽造(⇒UVを照射して古い記録に)  
⇒当局の査察をクリア
- ・申請段階から偽造 40年前から

問題を発見した時の対応;

- ・問題を大きくしない ⇒ 新たな問題を増やさない
- ・知っていて黙っていた ⇒ 信頼を失う
- ・書類を偽造した ⇒ 犯罪行為  
⇒厚生労働省は警察に捜索を依頼

⇒ボツリヌス毒素を無届けで運搬(コンプライアンス違反)

一般財団法人化学及血清療法研究所において製造販売される血液製剤について 読売新聞より

一般財団法人・化学及および血清療法研究所(化血研、熊本市)が血液製剤などを国の承認を受けていない方法で製造していた問題で、厚生労働省は1月8日、化血研に対し、医薬品医療機器法に基づいて110日間の業務停止命令を出した。

停止期間は今月18日～5月6日で、製薬企業では過去最長。停止期間中は医薬品の製造・販売のほか、営業や宣伝活動ができなくなるが、35製品のうち27製品は、他社製品で代替できないため業務停止の対象から除外された。

一般財団法人化学及血清療法研究所において製造販売される血液製剤について 厚生労働省HPより

## 2. 違反事実

① **承認書の製造方法と整合させた虚偽の製造指図書及び製造記録等を作成し、厚生労働省等の査察に対して、組織的欺罔及び隠蔽を図ってきたこと。**（法第14条第2項第4号に基づく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(平成16年厚生労働省令第179条)第3条第1項及び第2項、第7条第1号から第3号まで及び第10条第1号から第3号まで及び第5号並びに法第18条第1項及び第2項並びにこれに基づく医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第92条及び第96条違反)

一般財団法人化学及血清療法研究所において製造販売される血液製剤について 厚生労働省HPより

## 2. 違反事実

② 厚生労働省が昨年9月1日に行ったワクチン等に関する報告命令に対して、適切な報告を行わなかったこと。及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構による立入調査において、虚偽の製造記録等を提出する等、適切な対応を行わなかったこと。

(法第 69 条第4項及び第 69 条の2第1項違反)

⇒

承認書との齟齬であればこれは通知違反  
しかし、偽造偽証すると薬機法違反になる。

悪質と言われているのは、偽造した製造記録を古くみせるためにUV照射を行っていた。これはFDAが同じ時期に書かれた紙の白さを見ている。どうしても後で作成した紙は白い。

白さが違うとFDAは偽造の疑いで念入りに調査を行う。

それを知っていたのでUV照射をしていた。

UV照射は部長が行ったとは思えない。かつ製造記録を部長が作成できるとも思えない。部長の指示で現場で作成していたと思われる。

上司の指示で不正行為を求められても、従わないで欲しい。

そうしないとあなたも共犯者で犯罪者(承認書違反)になる。

歴代のマネジメント層が先送りしてきたのでしょ。

品質問題を地雷と呼んでいる。先送りしているといつかその地雷を後輩が踏みますよ！

QAは地雷を見つけたら処理して欲しい。

# 日米欧における変更事項の重度区分

区分	日本	米国	EU
A(一変)	重大な変更 事前審査	Major Change 事前審査	Type II 事前審査
B(届出)	軽微な変更 事後審査	Moderate 30日間の 事前審査	Type I B 届出後30日経過 すると出荷可能
C(報告)	軽微な変更 事後審査	Minor 年次報告	Type I A 届出後14日経過 すると出荷可能

事後審査は日本独特の制度

後から、間違っていたと当局が判断⇒指導/製品回収

講演会で「日本の制度は欧米と違う」と説明されていた。

欧米と違う制度を採用したのは当局ですよ。

日本は後から制度を導入したのだから、欧米と同じにして欲しかった。

同じであれば、例えばType I Bで提出すると、当局からこれはType II だからとか、30日経過するとその提案は了承されたことになり承認書との齟齬はない。

一方日本の軽微変更は、「後出しじゃんけん」で後から当局が判断する。製販が自ら軽微事項と一変事項を記載しなさいと言っておきながら後から「それは軽微ではなく一変だ！」と言われ、言われたただけならよいが、その軽微変更届は無効となり製品回収もあると言っている。

実際製品回収が行われている。

つまり承認書との齟齬が日本であまりにも多いのはこの通知に不備があるからではないか？

ではなぜこのような不備な通知がでたのか？ 欧米の制度とされなかったのか？

もし欧米の制度だと以下の問題が生じる。

- ・30日以内に処理できない。

  - 処理しようとする と睡眠時間ゼロでもできない。

  - 過労死が増える。

- ・30日過ぎると後から指摘できない。

軽微変更の制度は後から当局がいつでも言えるところに良さがある。つまり、承認書との齟齬を失くす制度よりも、当局にとって都合のよい制度になっている。

重ねて言うが批判しているのではなく、実態を知った上でどうするかが重要になる。

# 和歌山県 山本化学工業の課題とその対応

## 風邪薬成分、安価な中国産で水増し 国内最大手メーカー

<https://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20170622-00000009-asahi-soci> 6/22(木)

多くの風邪薬で使われている解熱鎮痛剤のアセトアミノフェン(AA)製造で国内最大手の原薬メーカー「山本化学工業」(和歌山市)が、自社で作ったAAに安価な中国製AAを無届けで混ぜて水増しし、製薬会社に出荷していたことがわかった。医薬品医療機器法(薬機法)違反にあたり、厚生労働省が5月に立ち入り調査を実施。指導権限を持つ和歌山県が近く処分する方針だ。

厚労省の立ち入り後、同社はAAのほか全製品の出荷を自粛している。関係者によると、山本化学は、米国産の原料などを使い、和歌山市内の工場ではAAを製造している。しかし、これとは別に中国で作られた安価なAAを輸入し、自社で作ったAAに混ぜて出荷していたという。費用を節減し、生産量を上げるためとみられる。

山本化学の関係者は「少なくとも数年前から、中国製を1～2割混ぜていた」と話している。朝日新聞社

# 行政処分等

## 行政処分の内容

- 1) 22日間(7月20日まで)の業務停止命令
- 2) 医薬品製造業の業務改善命令

## 違反内容

- 1) 原薬等登録名簿(MF)変更手続きをしていなかった。
- 2) GMP省令に適合していなかった。
- 3) 和歌山県等が平成27年11月9日、10日並びに平成29年5月23日、24日に行った立ち入り検査において、虚偽の報告を行った。

## 改善命令

- 1) GMP省令その他の関係法を遵守すること
- 2) 再発防止の観点から、意思決定の過程や企業統治のあり方を検討し、実現するための組織体制を構築すること

これを見てあれ？と思う個所はないですか？

私は“等“に違和感を持った。

和歌山県以外はどこか？ PMDAしか考えられない。

つまり、県もPMDAも見逃したのである。

もちろん、多くの製販も見逃したが。

化血研さんがよくなかったのはその通りであるが、一方化血研を監査していた審査管理課（生物学的製剤は審査管理課）の査察がどうだったのだろうか？

それまでの監査は事前に監査日、監査する品目とロットが決まっていた。製造所はその記録と関係するSOPを見直して用意していた。

せめて、監査する品目とロットをさいころを振って決めていたら、このような偽造できなかつたのである。

親心？があだになってしまった。

# "問題の背景を考える"

違反事項;

- 1) 和歌山県はGMPが正しく行われていないとのことで、製造停止を行った。
- 2) 正しくない製造販売承認書だった製造販売会社については、厚生労働省の対応は下記のようなものである。  
「在庫の原薬は使って良い&製品回収はしなくて良い」  
これまでの厚生労働省の考えられる対応を、熊本県の化血研のケースなどから当てはめると、
  - ・製造販売停止あるいは改善命令 ⇒和歌山県が実施
  - ・適切でない原薬を使った製品の回収(化血研の場合は代替品がないため実施せず)はしない(欠品防止)。

「在庫の原薬は使って良い&製品回収はしなくて良い」

製品回収をしないケースはこれまでもあった。しかし、違反した原薬を使ってよいということは珍しい。違反した原薬を使うということは今後の違反も認めたことになるので、当局は通常避けている。

当局は品質に問題ないことを言うために、JPの試験を行って適合しているから品質は問題ないと言った。

これはGMPを否定していることになる。

GMP違反している原薬を使ってよい。

JPに適合したから使ってよい。

だったらGMPは不要だということになる。

当局にとって忸怩たる思いだったと想像する。

二度とこのような問題は起こさせない！

との思いが強まったと想像している。

# GMP査察体制の見直し <https://www.pmda.go.jp/files/000212645.pdf>

○ 医薬品の製造所等に対して、無通告（抜き打ち）での査察を実施することとし、その旨をPMDA、都道府県及び関係業界に通知（平成28年1月15日付厚生労働省 監視指導・麻薬対策課長通知）。

○ 今後の更なる改善に向けた検討項目

## ・ 査察体制の抜本強化

⇒ PMDAにおける査察担当者の増員、抜き打ち査察回数増加等

## ・ 新たな査察方法の導入

⇒ 欧米諸国の査察方法を参考に、不正をより効果的に発見する査察方法を導入

## ・ 査察能力の向上

⇒ PMDA及び都道府県の査察担当者のスキルアップ  
（教育訓練の実施、不正事例の共有等）

## ・ 厚生労働省とPMDA間の連携強化

⇒ 定期的な連絡会議の設置

# 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。

# 弊社の行政処分に係るお詫びとお知らせ

松浦薬業株式会社 2019年8月8日 [http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222\\_32.pdf](http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222_32.pdf)

## 3. 処分の原因となる事実

### I. 第二種医薬品製造販売業

(1) 富貴工場における複数の医薬品について、承認書と異なる製造方法による製造が行われ、製造に関する記録が偽造されていたことを認識していたにも関わらず、品質管理を適正に行うことなく、適正な製造販売が行われるための必要な配慮を怠った。

(薬機法第18条第1項に基づく同法施行規則第92条第1号及び2号、並びに「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」違反)

# 弊社の行政処分に係るお詫びとお知らせ

松浦薬業株式会社 2019年8月8日 [http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222\\_32.pdf](http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222_32.pdf)

(2) 総括製造販売責任者は、富貴工場において承認書と異なる製造方法による製造が行われ、製造に関する記録が偽造されていたことを認識していたが、品質管理業務を適正に行なわず、また、必要な措置を講ずるよう製造販売業者に対して意見を述べなかつた。(薬機法第17条第2項に基づく同法施行規則第87条第1号及び2号違反)

# 弊社の行政処分に係るお詫びとお知らせ

松浦薬業株式会社 2019年8月8日 [http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222\\_32.pdf](http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222_32.pdf)

## I. 第二種医薬品製造販売業

(1) 富貴工場における複数の医薬品について、承認書と異なる製造方法による製造が行われ、製造に関する記録が偽造されていたことを認識していたにも関わらず、品質管理を適正に行うことなく、適正な製造販売が行われるための必要な配慮を怠った。

(薬機法第18条第1項に基づく同法施行規則第92条第1号及び2号、並びに「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」違反)

# 弊社の行政処分に係るお詫びとお知らせ

松浦薬業株式会社 2019年8月8日 [http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222\\_32.pdf](http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222_32.pdf)

(2) 総括製造販売責任者は、富貴工場において承認書と異なる製造方法による製造が行われ、製造に関する記録が偽造されていたことを認識していたが、品質管理業務を適正に行なわず、また、必要な措置を講ずるよう製造販売業者に対して意見を述べなかつた。(薬機法第17条第2項に基づく同法施行規則第87条第1号及び2号違反)

# 弊社の行政処分に係るお詫びとお知らせ

松浦薬業株式会社 2019年8月8日 [http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222\\_32.pdf](http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222_32.pdf)

## Ⅱ. 医薬品製造業

(1) 富貴工場において製造する**医薬品117品目**について、**承認書と異なる製造方法により製造を行い、かつ、医薬品製造業者が遵守すべき「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。)に規定される**製造指図書及び製造記録を偽造し、虚偽の記録に基づく出荷を行った。**(薬機法第18条第2項に基づく同法施行規則第96条、並びにGMP省令違反)

# 弊社の行政処分に係るお詫びとお知らせ

松浦薬業株式会社 2019年8月8日 [http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222\\_32.pdf](http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222_32.pdf)

(2) 平成27年10月8日、  
平成28年9月26日、  
平成29年9月27日及び  
平成30年8月30日に

愛知県が実施した立入調査において、薬事監視員の質問に対して偽造した記録を提示し、虚偽の答弁を行った。(薬機法第69条第1項違反)

# 弊社の行政処分に係るお詫びとお知らせ

松浦薬業株式会社 2019年8月8日 [http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222\\_32.pdf](http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222_32.pdf)

(3) **医薬品製造管理者**は、保健衛生上支障を生ずるおそれがないように、その製造所に勤務する従業者等を適切に監督すべきところ、**自ら承認書と異なる製造指図を行い虚偽の記録作成に関わるなど、必要な注意を怠った。**(薬機法第17条第4項で準用する同法第8条第1項違反)

## 松浦薬業株式会社において製造された 医薬品等の原料の取扱いについて

貴管下における医薬品等の製造業者又は製造販売業者から、既に同社から供給を受けた原料を用いた医薬品、医薬部外品（以下「最終製品」という。）の製造又は製造販売に関する照会があった場合、その取扱いについて下記のとおり御指導の程お願いいたします。

1 医薬品等の製造業者又は製造販売業者は、**当該原料の受入れ時に試験検査等を適切に実施すること。**

## 松浦薬業株式会社において製造された 医薬品等の原料の取扱いについて

2 医薬品等の製造業者及び製造販売業者は、当該原料の品質について、今後速やかに同社と情報共有を実施すること。

3 医薬品等の製造販売業者は、最終製品を市場へ出荷する場合、当該原料の受入れ試験及び最終製品の品質管理に係る試験検査等の結果、当該原料及び最終製品の性状、品質等に問題がないことを、これまでと同様に確認すること。

⇒問題のある生薬を使った製品は回収しなくてよい。

問題のある生薬の在庫を使って製造を続けてよい

この問題を不可抗力と捉えるか？  
それともQAの力不足と捉えるか？

通常のGMP監査では発見は難しい！

アルプス薬品工業と同様のケースはないかどうかの視点で  
GMP監査を行う！

他社の失敗事例を他山の石として、GMP監査時のチェック  
項目に加える。

松浦薬業株式会社のケースについて考察(じほう社メルマガ)  
<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/matuura.pdf>(メルマガに載らなかった記事も)

- ・アルプス薬品のケースを“他山の石”とできなかつたのか？
- ・熊本県の化血研の一斉点検時に齟齬を修正できなかつたのか？
- ・和歌山県の山本工業の偽造、虚偽のリスクの大きさを学ぶ

松浦薬業の問題のあった生薬を使った他社製造販売品回収になるかならないかは健康被害の視点がありますが、それがなければ、患者様や医療関係者が困らないかどうかにかかっています。化血研の製品を回収すると化血研でしか製造していない製品だったなどで欠品になるからでした。アセトアミノフェンでは7割のシェアだったために回収すると風邪薬などが欠品になるためでした。

松浦薬業の製品は回収しても困らない製品だったために明暗を分けました。山本化学工業のアセトアミノフェンは中国産のアセトアミノフェンを日本薬局方の試験をして合格したので、在庫のアセトアミノフェンを使って良いとの厚生労働省の判断でした。違反した原薬の在庫を使わないと欠品になるからです。

# 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

松浦薬業の問題のあった生薬を使った他社製造販売品  
松浦薬業の違反した原薬は規格に適合しています  
ので、アセトアミノフェンと同じ判断であれば回収にな  
らないのですが、残念ながら他の薬剤で代替できる  
ので回収となったのでしょう。

松浦薬業の原薬を使った他社製造販売品は1社を除  
いて回収になりませんでした。

上司が不正を指示しても、従わないで欲しい。

結局、会社をダメにする。

会社には理念、経営方針、コンプライアンス方針、  
品質方針があり、社長も含めてそれに従う。

# 協和発酵バイオのWarning Letterと行政処分2018/8/10

<https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm617419.htm>

1. Failure of your quality unit to exercise its responsibility to ensure the API manufactured at your facility are in compliance with CGMP.

Your firm performed retesting or manipulated data after obtaining out-of-specification (OOS) or other unacceptable results. For example, investigation 2016-C-023 stated that the system suitability test (SST) was nonconforming and that “some data were manipulated to meet SST specification” for the high-performance liquid chromatography (HPLC) analysis of your raw material (b)(4). You attributed the root cause to your firm’s “lack of awareness of the seriousness” of CGMP deviations, and to an “environment where test data could be easily manipulated.” Your investigation stated that you reanalyzed the crude sample and concluded that it met the specification. You provided no further details on the root causes and on the effect of using a system that failed SST to test your raw material.

Your response stated that no product in distribution was found to be OOS, but you included no data to support this conclusion. Your response is inadequate. You identified additional data integrity issues, but failed to provide details regarding the corrective measures your firm has implemented. In response to this letter, provide a thorough assessment of your overall system for investigating deviations, discrepancies, OOS results, complaints, and other failures. In addition, provide a retrospective review of all distributed lots within expiry to determine whether your firm released lots not conforming to established specifications or appropriate manufacturing standards. For more information about handling failing, OOS, out-of-trend, or other unexpected results and documentation of your investigations, see FDA's guidance document, Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production, at

# 協和発酵バイオのWarning Letterと行政処分

<https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm617419.htm>

1. お客様の施設で製造されたAPIがCGMPに準拠していることを保証する責任を果たす品質ユニットの失敗。

会社は、仕様外 (OOS) やその他の許容できない結果を取得した後、再テストまたはデータ操作を実行しました。たとえば、調査 2016-C-023 では、システム適合性テスト (SST) が不適合であり、原材料 (b)(4) の高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析に対して「SST 仕様を満たすために一部のデータが操作された」と記載されています。

## 協和発酵バイオのWarning Letterと行政処分

<https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm617419.htm>

その根本原因は、CGMPからの逸脱に対する「深刻さに対する意識の欠如」と「テストデータを簡単に操作できる環境」に起因しています。調査の結果元のサンプルを再分析し、その仕様を満たしていると結論付けました。根本原因と、SSTに障害が発生したシステムを使用して原材料をテストした場合の影響について詳細は提供していません。

出荷済みの製品が OOS であるとは見つからなかったと回答しましたが、この結論を裏付けるデータは含まれていませんでした。あなたの応答は不十分です。追加のデータ整合性の問題を特定しましたが、会社の実施した是正措置に関する詳細を提供できませんでした。この手紙に応じて、偏差、不一致、OOS結果、苦情、およびその他の障害を調査するためのシステム全体の徹底的な評価を提供します。

さらに、有効期限内に出荷されたすべてのロットの遡及レビューを行い、会社が確立された仕様または適切な製造基準に準拠していないロットをリリースしたかどうかを判断します。失敗、OOS、トレンド外、またはその他の予期しない結果および調査の文書化の処理の詳細については、下記のFDAのガイダンスドキュメント(医薬品生産のための仕様外(OOS)テスト結果の調査)を見るように。

<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070287.pdf>

2. Failure to exercise sufficient controls over computerized systems to prevent unauthorized access or changes to data, and failure to have adequate controls to prevent omission of data.

2. 不正アクセス、データの変更を防ぐコンピューターシステムに関しての十分な管理の実施の失敗とデータを棄却を防ぐ適切な管理の失敗

## Data Integrity Remediation

Your quality system does not adequately ensure the accuracy and integrity of data to support the safety, effectiveness, and quality of the drugs you manufacture. We acknowledge that you are using a consultant to audit your operation and assist in meeting FDA requirements. Each third-party consultant used by your firm must be qualified for their specific assigned function, including data integrity remediation.

## データインテグリティの修復

品質システムでは、製造する医薬品の安全性、有効性、および品質をサポートするために、データの正確性と完全性を適切に保証するものではない。

GMPの監査 & FDA の要件を満たすことを支援するコンサルタントの活用を推奨する。

⇒どのようなコンサルタントを活用すればよいか？

元FDAの査察官がいるコンサル会社

なぜなら、いずれ自分たちの職場であり、先輩。

私をコンサルにして回答しても何の重しにもならない

# 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。

# 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>

## 3 原因となる事実

上記1の製造所において、医薬品製造販売承認書、原薬等登録原簿又は輸出用医薬品製造届と異なる製造方法で医薬品の製造を行った。

(法第18条第2項の規定に基づく法施行規則第96条に違反)

SOP逸脱の製造実態が約2,300件 協和発酵バイオのGMP違反で外部調委が報告書公表、「経営陣の問題に帰着する」  
<https://ptj.jiho.jp/article/139002>

2020年1月31日付で協和発酵バイオは、承認書と異なる方法で原薬等を製造していたGMP違反に関して、外部調査委員会による調査報告書を公開した。本報告書では、調査の結果として同社のGMP遵守意識や組織体制に対する調査委の厳しい意見が述べられている。

SOP逸脱の製造実態が約2,300件 協和発酵バイオのGMP違反で外部調委が報告書公表、「経営陣の問題に帰着する」  
<https://ptj.jiho.jp/article/139002>

協和発酵バイオは、防府工場で医薬品製造販売承認書、原薬等登録原簿または輸出用医薬品製造届と異なる方法で原薬等を製造していたことを受け、不適切な製造を認識した2019年9月以降、すべての品目の製造を中断して内部調査および外部調査を進めていた。なお、2019年12月24日に山口県から18日間の業務停止および業務改善命令を受けている。

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。

データインテグリティの不備が判明し、CAPAを講じることなどを指示した。その後2017年に協和発酵バイオはFDAの定期査察を受けたが、品質マネジメントおよびデータインテグリティ対策が不十分である等の指摘から2018年8月にWarning Letterが発出され、追加調査が求められた。

協和発酵バイオは外部コンサルタントを起用して対応を行うこととした。

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。

ここであげられている「SOPどおりに製造するための設備がない」という点について、同事業所において製造設備の更新がなされていなかったことの理由として外部調査委は、

- ①製造現場から更新の要望が上がらなかった
- ②製造現場がマイトマイシンC 原薬およびロイナーゼ原薬の製造設備の更新の要望を出しても、取り上げられないこともしばしばあったの2点をあげている。

従業員がSOPの変更理由を説明する過程で、「SOPから逸脱した製造を行っている事実が露見することを懸念した」と述べており、すでに逸脱した製造を長期間継続していることが足枷となり、現場から製造設備の更新の要望がなされなかったものと考えられる。

また、聞き取りに対して「事業が余り利益の上がないものであったため、設備投資がほとんどなく、老朽化した設備を使い続けなければならなかった」などと述べられていることも指摘された。

## ●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。

## ●GMP教育「実効性を欠くものであった」

山口事業所の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。もっとも、2013年以降はGMP遵守を推進する目的で設置されたGMP推進グループがGMP教育を担当するようになり、わかりやすい教育資料の作成に努めるなどの取り組みがなされていた

しかしながら、2013年当時はずでにSOPから逸脱した製造は広範囲で行われたいたものと考えられ、「”生産を止めてはいけない”などと懸念する従業員に対して、単にGMPを遵守するよう教育するだけでは効果がなかったものと考えられる」とし、2002年の改正薬事法でGMP遵守が強調されるようになった頃など、規制環境の変化があったタイミングで、徹底した教育を実施して継続すべきであったと調査委は考えを示している。

## ●「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。

- 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
- 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

# 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。

# 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>

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

OOS/OOTでDIに絡んでのFDAの指摘が多い  
ラボ調査→エラー有→最初の結果は棄却し最初から

↓明確なエラー無

製造工程の確認→製造に問題有→該当ロットの対応

↓製造工程に問題無

- ・ラボエラーのための調査試験
- ・ロットの確認のために数か所からサンプリングして試験

⇒ロットには問題なく、ラボエラーの可能性が高いので

- ・同一試料でリテスト(再試験)実施

(再サンプリングによる再試験は慎重に行う。

「前のサンプルは悪かったが、今回のサンプルは良い  
個所からサンプリングした」との問いに説明がつくか)

# データインテグリティ(DI) GMP Platformより

FDAからデータインテグリティに関する下記ガイダンスがパブリックコメント募集用ドラフトとして2016年4月15日に公開された。コメント募集期間は2ヶ月であった。

Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry  
データインテグリティとCGMPの遵守 業界むけガイダンス

## 表2 ガイダンスの法的拘束力

本ドラフトガイダンスは、最終化された時点において、本トピックに関するFDAの現在の考えを示すことになる。その考えは、何人にも何の権利も定めないし、FDAや公衆を拘束するものでもない。

代替え手法が適用法律や規制の要件を満たすのであれば、代替え手法を採用してよい。代替え手法の相談は、タイトルページに記載された本ガイダンス担当のFDA職員に連絡のこと。

## FDAのWarning Letterから

3年前 日本<sup>の</sup>3か所製造所にWarning Letter  
2年前 日本<sup>の</sup>2か所の製造所にWarning Letter  
それまで、海外製造所でFDAのWarning Letterを受けると、監麻課はその海外製造所で製造している日本販売品を回収させていた。PMDAは適合判断済。  
しかし、日本国内の製造所がWarning Letterもらってもその製造所の日本販売品は回収させていない。  
都道府県を通して関係する製販に「Warning Letter」は製品の品質に影響しないことを報告させている。  
協和発酵バイオ、有機合成薬品工業はコンサルに、元FDA査察官を採用

# ガイドライン

1.はじめに      2.背景      3.Q&A(質問と回答)

## 3-1.用語の意味

- a. データインテグリティ      b. メタデータ
- c. 監査証跡      d. 静的記録形式と動的記録形式
- e. § 211.68(b)におけるバックアップ
- f. § 211.68におけるシステム

3-2.どの時点でCGMPデータを意志決定から除外してよいか

3-3.コンピュータ上のワークフローはバリデーションが必要か

3-4.CGMPコンピュータのアクセス制限はどのようにすべきか？

3-5.コンピュータのログインアカウントを共用すると、なぜFDAは気にするのか？

3-6.記入前の記録用紙はどのように管理すればよいか？

3-7.監査証跡はどの程度の頻度でレビューしなければならないか？

3-8.監査証跡は誰がレビューすべきか？

3-9.電子コピーを紙記録もしくは電子記録の正確な複製としてよいか？

# ガイドライン

- 3-10. FT-IRのようなスタンドアロンコンピュータ化ラボ機器において、オリジナル電子記録の代わりにプリントアウトもしくは静的記録を維持することでよいのか？
- 3-11. 製造管理記録を手書き署名ではなく電子署名してよいのか？
- 3-12. 電子データはいつCGMP記録になるのか？
- 3-13. システム適合性、テスト、前処理、平衡化において実サンプルを使用すると、FDAはなぜウォーニングレターに引用するのか？
- 3-14. ラボのクロマトグラフィを再処理した場合、その最終結果だけを保存することでよいのか？
- 3-15. データ改ざんになりうる品質課題の内部告発があった場合、CGMPの品質システム対象外としてGMP外で処理してよいのか？
- 3-16. データインテグリティ課題を検出するように所定のCGMP教育において職員を教育しなければならないか？
- 3-17. FDA調査官は個人の電子記録を見ることが許されているのか？
- 3-18. 査察、ウォーニングレター、あるいは他の規制措置において認識されたデータインテグリティ問題に対し、どのように取り組むことをFDAは推奨するか

# ガイドライン

## ▷ データインテグリティに関するCGMP要件の例

- § 211.68  
「バックアップデータは正確かつ完全であること」 および「改変、うっかり消去、あるいは喪失に対し堅牢であること」を求めている
- § 212.110(b)  
「データは劣化や喪失を防ぐよう保存されること」を求めている
- § 211.100 、 § 211.160  
「作業は実施時点で文書化すること」、および  
「ラボの管理は科学的に適切であること」を求めている
- § 211.180  
記録を「オリジナル記録」「真のコピー」あるいは別の  
「オリジナル記録の正確な複製」として維持することを求めている
- § 211.188、 § 211.194、 § 212.60(g)  
「完全な情報」「全てのテストから得られた完全なデータ」  
「全てのデータの完全な記録」および「実施した全てのテストの完全な記録」を求めている

# ガイドライン

## ▷ データインテグリティの意味

データが完全で一貫性があり正確であること

## ▷ データインテグリティ要件

- 帰属性があり (Attributable)
- 判読性があり (Legible)
- 同時記録され (Contemporaneously)
- オリジナル記録もしくは真のコピーであり (Original or True Copy)
- 正確であること (Accurate)

ALCOA

# ガイドライン

## ▷ ALCOA

帰属性 (Attributable)、判読性 (Legible)、同時性 (Contemporaneously)、オリジナル性 (Original)、正確性 (Accurate) の頭文字をとってALCOAという。

- **帰属性 (Attributable) とは**  
データの記録者が明確であること。データを観測、記録、訂正した個人を特定しできること
- **判読性 (Legible) とは**  
誰もが間違いなく簡単に読み取ることができること
- **同時性 (Contemporaneously) とは**  
データが生成もしくは観察された時点で速やかに記録すること
- **オリジナル性 (Original) とは**  
最初に記録した原本か、原本の内容と意味を維持した真のコピーであること
- **正確性 (Accurate) とは**  
誤りがなく完全であること

## ▷ 監査証跡の意味

- ・監査証跡とは、確実に、コンピュータが生成し、タイムスタンプがついた電子記録であり、電子記録の生成・変更・削除に関する一連の事象を再構築できるものである。
- ・監査証跡は、「誰が、何を、何時、なぜ」を時系列に記録したものである。
- ・たとえば、HPLC(高速液クロマトグラフィ)を走らせたときの監査証跡は、ユーザー名、日時、使用した積分パラメータ、および再処理の詳細を含み、その再処理における変更理由を含むこともある。

# GMP省令改正時にDIが入る

FDAの査察ではDIをよく見ている(ただし査察官によって差が大きい)

DI対応は

- 1) ガイドラインに従う
- 2) FDAのDIに関する指摘事項対応を事前に行う

では日本では？

- 1) ガイドラインは出ないようだ  
通知 & 事例集
- 2) PMDAのDIに関する指摘事項対応を事前に行う
- 1) cmPlusのGMPplatformにFDAの指摘事項紹介(メルマガ登録)
- 2) FDAのHPにWarning Letter 掲載されているので確認
- 3) FDAの指摘事項483Formは有料で入手可能(査察者別)
- 4) PMDAの指摘は査察官の名前は無記名なので全て対応必要

# 表示ミスによる回収

販売名：(1)リプラス3号輸液 200mLFC

(2)ラクトリンゲルM注「フソー」200mLFC **製品回収**

**回収理由** 2016年2月18日

当該製品の販売包装単位(20袋入り)にマルトース加乳酸リンゲル液 ラクトリンゲルM注「フソー」が1袋入っていたとの指摘を医療機関から受けました。調査の結果、ラクトリンゲルM注「フソー」と表示された容器にリプラス3号輸液が充填されていることが判明したため、該当ロットを自主回収することといたしました。

## 危惧される具体的な健康被害

当該製品(本来はリプラス3号輸液と表示すべきところをラクトリンゲルM注「フソー」と異なる表示を行ってしまった製品)をラクトリンゲルM注「フソー」と認識して、誤って患者に投与された場合、高カリウム血症、乏尿、アジソン病、重症熱傷、高窒素血症、糖尿病患者の高血糖の症状が悪化するおそれがあります。当該製品を使用していた方で、このような症状が現れた場合は、速やかに医師に相談することが望ましいと考えます。また、当該製品を使用した時に上記の症状が現れたことのある方は、注意してください。なお、現在までに、健康被害の報告はございません。

⇒血液製剤以外でクラス I は珍しい。表示ミスは健康被害が生じる可能性があるため、品質保証では一番注意しないといけない。

リプラス3号輸液 200mLFC

ラクトリンゲルM注「フソー」 200mLFC



販売名：資生堂 バイタルパーフェクション ホワイトRV エマルジョン  
製品回収

## 対象ロット、数量及び出荷時期

対象ロット：6106Ga

数量：7,902個

出荷時期：平成28年4月21日～平成28年6月8日

販売名：資生堂 バイタルパーフェクション ホワイトRV エマルジョン  
製品回収

回収理由 2016年6月15日

「資生堂 バイタルパーフェクション ホワイトRV エマルジョン」の該当ロットを生産する際、その一部に別承認品目である「資生堂 バイタルパーフェクション ホワイトRV エマルジョン エンリッチド」のガラス瓶を使用したことが判明したため、自主回収を行います。

## 危惧される具体的な健康被害

本件は、誤って別承認品目の名称が記載されているガラス瓶を使用したものであり、製品の中味および成分表示が記載されている1個ケースに誤りはありません。なお、製品の中味は当該品目の承認規格を満たしており、当該品目と別承認品目の「用法及び用量」並びに「効能又は効果」も同じであることから、重篤な健康被害の可能性はありません。

⇒クラスⅡの回収。製造所コンタミまたは瓶メーカーでのコンタミ。

バーコードがない表示物はカメラ文字検査機による全数確認が必要になる。

バイタルパーフェクション  
ホワイトRV エマルジョン  
エンリッチド

(資生堂の商品紹介サイトより引用)

バイタルパーフェクション  
ホワイトRV エマルジョン



販売名：ザ・ヘアケア フェンテフォルテ トリートメント製品回収

対象ロット	出荷数量(箱)	出荷時期
7194AH	1,890個	2017年7月24日～2017年10月26日

回収理由 2017年11月7日(回収着手日)

製造段階の確認不足により、シャンプー容器に当該トリートメントを充填していたことが判明いたしました。商品及び材料の在庫を照査したところ、対象ロットのみに複数のシャンプー容器を使用しており、ロット内での特定が出来ないことから当該ロットについて全品を自主回収致します。(レフィル) 1800mL

⇒

違う容器を使ったミスである。前にも同様のミスがあったが、他の製品への対策をされていなかったようである。



SHISEIDO  
PROFESSIONAL  
THE HAIR CARE  
FUENTE FORTE  
SHAMPOO  
SCALP CARE



SHISEIDO  
PROFESSIONAL  
THE HAIR CARE  
FUENTE FORTE  
TREATMENT  
SCALP CARE

# 資材メーカーのコンタミによる回収 キャップの大きさ・色、文字の色同じ



同じ大きさの同じオレンジ色が8製品。その内キャップ面に白色文字印刷されているのが4製品

# 資材メーカーのコンタミによる製品回収

包装製造所の防止策 ・表示物のビデオ確認

## 注射剤ニトロール製品回収(1999年) フリップキャップ

### 当時のエーザイの品質保証

- ・クロスコンタミが生じないように、キャップの色を変更  
(同じ口の大きさのバイアルが数製品あり)
- ・ラインにカラーセンサーを入れコンタミ防止を実施

⇒

### フリップキャップメーカー

- ・同じ大きさの同じオレンジ色が8製品  
その内キャップ面に文字(白色)印刷されているのが4製品

# 資材メーカーのコンタミによる製品回収

## 注射剤E-A製品回収(1999年)

E-Aに他社のフリップキャップ(表示有)が混入

- 新人のミスがきっかけ、教育不足
- ミスが起きやすい保管・表示(隣に保管、見本添付)
- ミスを自分でカバー(上司に報告無し)
- 全数検査で異種混入発見(第二のチャンス)  
→ 責任者群の原因追究不十分(適切な指示せず)
- 事実をぼかして説明(新人;人は自分を守る)
- 異常報告書が完結せずに出荷済 電話でやり取り
- 責任者群の責任重大(異常報告書の対応まずさ)

## 包装製造所の防止策 ・表示物のビデオ確認

自社製造ラインだけの品質保証では不十分！

- ・原料/資材メーカーの品質保証が必須
- ・原料/資材メーカーの品質保証を把握して品質保証を行う

⇒

- ・フリップキャップの確認に全数文字認識ビデオ導入
- ・原料/資材メーカーの査察(指導&把握)頻度を高める  
全メーカーを査察(数か月以内)

⇒

それまでは製造所で片手間で行われていた査察を  
本社に集約して、新たに作った“品質企画部”にその任務

# GMP基準への上乗せ基準

## (製造で品質を造り込む)

- 1) ラインで薬機法違反を造らない
- 2) 表示資材はラインでバーコード管理
- 3) 金属は粉と成形で二度検査
- 4) 直接薬剤に接する資材の異物対策
- 5) 師過可能な原料は師過/ろ過する
- 6) 外観のビデオ検査
- 7) 異種品のラインでの検出
- 8) ラインをフェールセーフで構築する

PMDAのGMP適合性調査による回収  
定期あるいは一変時のGMP適合性調査で問題点  
が見つかり、製品回収/改善命令

## 韓国 の原薬メーカーのGMP適合性調査

- ・ 該当製造所の原薬を使用している製造販売会社  
にその原薬を使用した製品の回収
- ・ 該当製造所の原薬を使用している製造販売会社  
にその原薬を使用した会社に改善指示

# YUHAN CHEMICAL INCへの

## 製造委託に係る改善命令について

平成25年4月5日 医薬食品局監視指導・麻薬対策課

(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)が、平成24年10月に製造業者であるYUHAN CHEMICAL INC(韓国)に対して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(GMP省令)の適合性調査を実施した結果、同社が別記の医薬品製剤(製品名、製造販売業者)の製造用に供給している原薬(有効成分)についてGMP省令に適合していないことが判明しました。

このことについて、本日、各製造販売業者に対して、薬事法第72条第2項の規定に基づき、製造管理・品質管理に係る改善命令を行いましたので、お知らせします。

# YUHAN CHEMICAL INCへの

## 製造委託に係る改善命令について 自主回収

製品名	有効成分	製造販売業者
ホスカーゼ静注用1g※1		
ホスカーゼ静注用2g※1	ホスホマイシンナトリウム	シオノケミカル株式会社
ナスパルン静注用0.5g		
ナスパルン静注用1g	スルバクタムナトリウム	
フラゼミシン静注用0.5g※1		
フラゼミシン静注用1g※1		
フラゼミシン静注用2g※1		
フラゼミシン点滴静注用2gキット※1	ホスホマイシンナトリウム	テバ製薬株式会社
セフォセフ静注用1g	スルバクタムナトリウム	沢井製薬株式会社
スペルゾン静注用0.5g		
スペルゾン静注用1g	スルバクタムナトリウム	株式会社ケミックス
スルペゾール静注用1g	スルバクタムナトリウム	東菱薬品工業株式会社

# YUHAN CHEMICAL INCへの

## 製造委託に係る改善命令について

### 2. 処分内容 改善命令(薬事法第72条第2項)

平成24年10月に、(独)医薬品医療機器総合機構のYUHAN CHEMICAL INCに対する医薬品等の製造管理・品質管理基準(GMP)に係る調査の実施によって、以下に掲げる事実が判明し、同機構によるGMP調査の結果として適合性評価は不適合と判定されました。

(1)無菌操作区域として設置されているクリーンブースにおいて、空気の清浄度が維持管理されていることを示すデータがなく、無菌製造所の構造設備として、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(平成16年厚生労働省令179号。以下「GMP省令」という。)第23条第1号に定める清浄の程度を維持管理できる構造及び設備であったとは認められないこと。

# SS社製造委託製品に係る改善命令について

## 13社 33製品 6原薬

(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)が、下記製造販売業者が製造販売する製品の原薬を製造しているSS Pharm Co., Ltd. (SS社)に対して、医薬品等の製造管理・品質管理基準(GMP)に係る調査を実施したところ、文書管理及び手順書に基づく業務等が適切に実施されておらず、品質マネジメントシステムが運用できる体制が構築されていないと判断され、医薬品等の製造管理・品質管理基準(GMP)に不適合であることが判明しました。

このため、本日、下記製造販売業者に対して、薬事法第72条第2項に基づき、同製剤の製造管理・品質管理に係る改善命令を行いましたので、お知らせします。

# SS社製造委託製品に係る改善命令について

- (6) 平成24年6月以前については逸脱記録が作成されておらず、またその後作成された逸脱記録には逸脱原因や改善方法、他品目への影響等が記録されていないため、GMP省令第15条に定める逸脱の管理が実施できていないこと。
- (7) 品質情報に関する処理について、GMP省令第16条第1項第2号に定める記録が作成されていなかったこと。
- (8) 教育訓練記録が残されていない事例があり、GMP省令第19条第3号に定める記録の作成及び保管が実施されていなかったこと。
- (9) SOP等文書の定期的な見直しを実施されておらず、GMP省令第20条第1号に定める文書の保管等が適切に実施されていなかったこと。

## 水虫薬の製品回収 販売名 原薬製造所のGMP不適合

株式会社ポーラファルマ (1)ルリコンクリーム1%  
(2)ルリコン液1%  
(3)ルリコン軟膏1%

マルホ株式会社 (1)アスタットクリーム1%  
(2)アスタット外用液1%  
(3)アスタット軟膏1%

第一三共ヘルスケア株式会社 (1)ピロエースZ液  
(2)ピロエースZクリーム  
(3)ピロエースZ軟膏  
(4)ピロエースZジェットスプレー

東興薬品工業株式会社 (1)フットガンコーワ液  
(2)フットガンコーワクリーム

原薬メーカー; 日本農薬(ラノコナゾール創製)?

販売名： 原薬製造所のGMP不適合

製品回収

回収理由 2015年10月27日

本製品に使用される原薬の製造所において、GMP管理上の不備が判明いたしました。弊社では当該不備を重く受け止め、当該製品について、市場にある使用期限内のロットを自主回収することと致します。

危惧される具体的な健康被害

原薬製造業者では、ロット毎に品質評価を行い、また製剤製造業者にて原薬受け入れ時及び製品出荷前に品質試験を実施して、製品の規格に適合していることを確認しております。そのため、当該製品による重篤な健康被害が発生する可能性はないと考えます。またこれまでに、本件に起因すると考えられる健康被害の報告はありません。

⇒

原薬製造所でのGMP不適合によりその原薬を使用した製品の回収は韓国の注射剤原薬製造所であったが、注射剤以外では初めてではないか

# GMP適合性調査でGMPの問題発見

2016年3月9日(水)PMDA 品質管理部

## 不適合となった事例

### 国内原薬製造所(化成品)[承認前調査]

## 指摘内容

- ・ **農薬と設備を共用**。洗浄バリデーションの評価が不十分で、**現行の洗浄方法では交差汚染の恐れがある。**
- ・ **バリデーション**; 適格性評価未実施、検証項目不足、重要工程パラメータの許容値を設定せずにPVを実施した結果で設定。試験の技術移管が手順書のみ。

# GMP適合性調査でGMPの問題発見

- ・変更管理；変更にあたっての変更の影響評価の記載欄がなく、製品品質への影響評価を行っていなかった。
- ・逸脱管理；製品品質への影響評価を行わずクラス分類。  
さらに、軽微の逸脱に分類したものは是正措置を行わない
- ・OOS処理；不適合品に関する原因調査が不十分であり、製品品質への影響も評価していない。
- ・農薬と設備を共有するにあたり、洗浄バリデーションと、生成工程の堅牢性として農薬を除去できることの検証が必要であったが、適切に実施されていない。

# GMP適合性調査でGMPの問題発見

- ・スワブ法は行われておらず、リンス法のみでの検証で妥当であることが示せない。
- ・洗浄するまでのホールドタイムが7か月以上と長く、分解物による洗浄への影響が考慮されていない。
- ・ほとんどの設備機器のIQ,OQ,PQが実施されていない。
- ・乾燥工程では、乾燥機内の温度分布や乾燥のばらつきを検証していない。
- ・出発物質のメーカーを変更していたが、バリデーションの必要性について検証していなかった。また、変更の前後の不純物プロファイルの変化などの品質に対する影響を確認してなかった。

# GMP適合性調査でGMPの問題発見

- ・上記変更の結果、中間体の光学純度が規格外となり、その是正措置及び再発防止措置として、原料の仕込み量を変更していた、この変更は十分な原因調査と検証結果に基づいたものではなかった。
- ・原料の秤量ミスに関する逸脱では、原料の仕込み量が製造の重要なパラメータであるにも関わらず、軽微の逸脱である「クラスC」に分類していたため、製品品質への影響評価が適切にお紺われず、その是正措置を実施していなかった。

# 当局の指摘事項をチェックしていますか？

GMPの査察で適合させるためには、査察官の指摘事項ができているかどうかになる。

FDAの査察が決まると、査察官の名前を確認し、その査察官の過去の指摘事項(483Form)を入手し出来ているか確認する。できていない個所があれば、すぐ出来るなら行う。時間がかかるなら回答書を用意する。

一方、PMDAは誰が指摘したかがわからない。

よって過去にPMDAが講習会で指摘した事項&改善命令での指摘事項をつねにPDCAで確認する仕組みを導入することである。それを行っていないと査察に焦ったり、無通告査察で多くの指摘を受ける。FDAでWarning Letterを貰った製造所も、その指摘内容はすでにFDAが他で行っており、対応してればWarning Letterにならなかつたかもしれない。

## 原薬の不純物(発がん性物質&ドーパミン薬)

不純物混入によるARB回収問題、製造データの監視強化等の取り組みを継続 FDAが声明

2019/09/02 <https://ptj.jiho.jp/article/136849>

沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

"インドの原薬製造所でのコンタミ"

<https://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20190419-00050275-yom-soci> 読売新聞4/20(土)

# 不純物混入によるARB回収問題、製造データの監視強化等の取り組みを継続 FDAが声明

2019年8月28日付で米国FDAは、「Statement on the agency's ongoing efforts to resolve safety issue with ARB medications」として、原薬からの不純物検出によって世界的に製品回収が行われているARB薬について、不純物が患者にもたらす影響やその基準について声明を出している。以下に内容を紹介する。

患者の保護はFDAの最優先事項であり、アメリカ人は当局が承認する製品の品質を信頼することができる。最近のアンジオテンシンII受容体遮断薬（ARB）の回収は、患者、医学界、当局、および国際規制機関に深く関わっている。FDAは、多くの患者がARB薬に頼っていることを認識しており、**これらの医薬品中のニトロソアミン不純物の存在を懸念している**。何百万人もの人々がFDAが規制する高品質の製品の恩恵を受けており、米国は安全性、有効性、品質に関する厳しい基準を備えた世界で最も堅調な薬物供給を行っている。

## ●リスクと曝露範囲の明確化

ARBの不純物に関して透明性を保つための取り組みの一環で、これらの不純物がどのように影響するかを患者が完全に理解できるようにしたいと考えている。特に、患者に対する実際のリスクは我々の推定値よりもはるかに低い可能性が高いことを強調したい。推定値は、可能な限り最高の曝露の科学的評価を反映したものである。当初、回収したロットからN-ニトロソジメチルアミン(NDMA)を含むバルサルタンの最高用量(320mg)を8,000人が4年間毎日服用した場合、8,000人の生涯でさらに1つの癌が発生する可能性があるかと推定した。実際には、ARBを介してNDMAに曝露された患者の大多数は、この最悪のシナリオよりも不純物の量がはるかに少なく、すべてのARBが影響を受けるわけではないため、4年間ARBを服用している患者が、影響を受けた製品のいずれかを常に受け取っていたわけではない可能性が非常に高い。

多くの患者やその他の利害関係者から受けた質問の1つは、その影響がどれほど大きいのか、つまり何人の患者が影響を受けたかである。ARB薬を服用している患者の数は判明しているが、ARB回収の影響を受けた正確な患者数はわからない。

この理由は微妙である。例えば、医療専門家は十分な注意を払っており、発表された回収の一部ではない患者のARB処方を書き換えた可能性があることを理解している。患者の処方ボトルは必ずしもロット番号がわかるわけではないため、薬が回収の一部かどうかを患者や薬剤師が判断するのは困難であった。患者は、自分の供給が回収の一部か不確かである場合、不必要に薬を返却した可能性がある。したがって、必要以上に回収による薬剤の交換が増えている可能性が高いと推定される。つまり、多くの患者が影響を受けるが、必ずしも不純物に曝露されているわけではないことを意味する。

製造業者は、回収の対象となる流通チェーンにまだ残っている製品の数のみを推定し、影響を受ける患者の数は推定しない。ただし、サプライチェーンにおける処方薬の継続的な追跡と追跡の取り組みを通じて、サプライチェーンから潜在的に危険な薬物をより迅速かつ効率的に追跡、検出、削除する業界の能力を向上させる方法に取り組んでいる。特定の例外を除き、公表されている暫定的な許容限度を超える不純物を含むARB医薬品は引き続き回収される。ただし、市場に残っており、ニトロソアミン不純物を含まないと判断されたARB医薬品があることを強調することも重要である。高血圧や心不全の治療のためにARB製品の服用を中止するリスクは、微量のニトロソアミンに曝露する潜在的なリスクよりもはるかに大きいいため、薬について質問がある場合は、患者が医療専門家に相談することを引き続き推奨する。

## ●製造データの監視強化

根本的な原因をよりよく理解するためにこの状況の分析を続けるにつれて、ニトロソアミン不純物がどのように形成され、ARBに存在していたかについてさらに学習している。調査の各ステップを通して、新しい情報を発見し、これらの不純物の許容できないレベルの存在を防止するために、必要に応じて規制および助言措置を含む多くの措置を講じた。例えば8月初めに、インドのテランガナにあるLantech Pharmaceuticals Limitedに、CGMP違反について警告書を発行した。Lantech社は、バルサルタンの有効成分(API)製造事業の委託溶媒回収施設として活動している。

2019年3月にLantech社を査察した際、回収した溶媒にはN-ニトロソジエチルアミン(NDEA)が含まれており、Lantech社はプロセスに関連するリスクを十分に評価しておらず、不純物を適切に調査していないと判断した。特に警告書では、再利用前に適切な基準を満たしていることを確認するために、溶媒を回収する手順を制御および監視できないというLantech社の不備を指摘している。すべての事実を収集して評価した後、2019年6月にLantech社に輸入警告を発出し、回収された溶媒を使用して作られた原薬が合法的に米国に入らないようにした。

この問題の完全な範囲を理解するために、欧州医薬品庁(EMA)、カナダ保健省、その他多くの世界的な規制パートナーと引き続き緊密に協力している。査察結果、ラボでの試験方法と結果、根本原因と影響の評価を共有している。これらの不純物を引き起こす工程リスクについて学んだことを、申請や申請の変更をどのように評価するか、ニトロソアミンの許容できないレベルを防ぐための管理を評価するための査察の適用範囲を強化するなど、医薬品製造の監督に組み入れるよう努めている。例えば、製造工程でニトロソアミンが生成する可能性がある場合、あるいはリサイクルされた原材料が許容できない汚染を引き起こす可能性がある場合には、不純物管理の評価を強化するよう、原薬製造所の査察を調整する予定である。過去1年間、当局は、さまざまな原薬製造業者における実務を評価し、ニトロソアミン汚染のリスクに対処するための適切な是正措置を検証するために、複数の公表されていない原因調査を実施してきた。また、毎年5,000件以上の品質関連申請書類の変更要請(補足)の審査をさらに改善することを目的として、企業が当局に製造変更を提出する方法の改善にも取り組んでいる。

医薬品の不純物管理と変更管理(ICH Q3A、Q3C、Q3D、Q7、Q11、およびM7など)に関するガイダンスを公開するために、ICHのメンバーとして、世界の規制パートナーおよび業界と引き続き協力している。これらのガイダンスやICHを通じて開発されたその他のガイダンスは、新しい不純物やリスクが特定されると改訂され、医薬品の許容できない不純物の防止に役立った。われわれは、申請審査時および製造販売開始後の医薬品のライフサイクルにおいて、製造販売業者と連携し、工程変更案の評価、設備点検、製造販売された医薬品の試験検体、苦情の評価、発生した課題の調査を行い、医薬品の安全性および品質の保護に努めている。

# 抗潰瘍薬ラニチジン製剤 9社で自主回収 武田テバ、マイラン、東和など7社はクラスIで <https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=68166>

抗潰瘍薬ラニチジンをめぐる自主回収は10月3日夜までに、製薬9社に広がった。3日に自主回収(クラスI)を始めたのは、武田テバファーマ、ニプロ、東和薬品、鶴原製薬、マイラン製薬、小林化工、沢井製薬の7社——。沢井を除く6社が手掛けるラニチジン製剤の後発品で、その原薬から管理水準を上回る発がん性物質であるN-ニトロソジメチルアミン(NDMA)が検出された。沢井の製品の原薬からは3日までにNDMAは検出されていないが、当局の指示のもと、クラスIでの回収に踏み切った。先発品ザンタックを製造販売するグラクソ・スミスクラインは9月26日から、後発品を手掛ける日医工は10月2日から、クラスIIとして自主回収をしている。両社の製品の原薬からNDMAは検出されていないが、予防的措置として回収を始めた。厚労省は9月17日付で、海外でラニチジン塩酸塩の原薬及び製剤からNDMAが検出されたことを受けて、事務連絡「ラニチジン塩酸塩等における発がん性物質に関する分析について(依頼)」を発出。各社が調査を進めていた。

# EUガイドラインNDMA調査の手順 19 September 2019

Information on nitrosamines for marketing authorisation holders

- ・ ニトロソアミンが各関連医薬品に存在する可能性を6カ月以内に評価する
- ・ ニトロソアミンを含む危険性が高い医薬品から始めて、評価を優先する
- ・ CHMPによるサルタン医薬品のレビューから得られた知見を考慮に入れる
- ・ リスク評価結果を当局に通知する
- ・ ニトロソアミンを含むおそれのある製品の試験→Step2
- ・ ニトロソアミンの検出を当局に直ちに報告する
- ・ ニトロソアミンのリスクに対処するために、製造承認に必要な変更を申請する
- ・ 3年以内にすべてのステップを完了し、ハイリスク製品に優先順位をつける

NDMA問題「ICH-M7」を契機に浮上か  
国衛研・薬品部、今後の対応で提言も

- ・サルタン、ラニチジン、メトホルミン・・・
- ・「ほかにも出てくる可能性はある」
- ・NDMA分析で産官協力や国際協力を
- ・「リスクコミュニケーション」が重要

NDMA検出問題の背景を探る 国衛研・薬品部との一問一答

- ・そもそもNDMAとは、どんな物質なののでしょうか
- ・発生原因はまだ特定できないのでしょうか
- ・これまでMDMAが検出された医薬品に、何か共通点は？
- ・この1年ほどで、なぜ立て続けに検出事例が報告？
- ・全て調べるのですか など

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

沢井製薬(本社・大阪市)の胃腸薬「エカベトNa顆粒サワイ」から、ドーピング検査で禁止薬物とされるアセタゾラミドが検出された問題で、同社などは19日、インドのメーカーの工場で原料を作る際に混入が起きたとする報告書を厚生労働省に提出した。工場の同じ生産工程でアセタゾラミドを含む製品も作っていた。

日本アンチ・ドーピング機構は同日、選手と指導者に対し、胃腸薬の使用に注意するよう呼びかけた。既に、ドーピング検査で陽性反応が出たレスリング選手に関し、胃腸薬に本来含まれていないはずの禁止薬物が入っていたためとして、暫定的資格停止処分を取り消している。

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

[https://www.sawai.co.jp/release\\_list/20190419/671/](https://www.sawai.co.jp/release_list/20190419/671/)

【第3報】エカベトNa顆粒66.7%「サワイ」に関する調査結果のご報告

沢井製薬株式会社(本社:大阪市、代表取締役社長:澤井光郎)は、**2019年3月4日に弊社製品『エカベトNa顆粒66.7%「サワイ」』について、アセタゾラミド(※1)が微量に混入しているとの厚生労働省からの情報提供に基づき、使用中止と回収のお知らせをいたしました。**ただちに、弊社及び当該製品の原薬購入先である株式会社陽進堂(以下「陽進堂」)にて原因究明を進めた結果、原因が判明しましたのでご報告させていただきます。なお、これらの調査結果をもとに、4月19日に厚生労働省に報告書(※2)を提出いたしました。

このたびは、皆様に多大なご心配とご迷惑をおかけしましたことを改めて心よりお詫び申し上げます。今後、より一層の品質管理に努めてまいりますので、何卒よろしくご願い申し上げます。

記

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

## 1. 原因

弊社で取り扱いのないアセタゾラミドが混入していたため、原薬の製造段階で混入したのではないかと考え、**当社工場に入荷済みの計145ロットの対象原薬のうち76ロットを分析したところ、76ロット全てにおいてごく微量のアセタゾラミドが混入していることを確認いたしました。**したがって、対象原薬は全ロットにアセタゾラミドが微量混入していると推測されます。**これは、陽進堂から購入した原薬の製造元の製造ラインで生産設備を共有しているエカベトナトリウムにアセタゾラミドが残留し、最終製剤までキャリアオーバーしたことが原因と考えます。**

一方、別メーカーの原薬を同様に分析したところ、アセタゾラミドの混入がないことを確認したことから、本事案に由来する競技者のドーピング陽性反応は、アセタゾラミドが微量混入した対象原薬を含む弊社製品を服用したことが原因と考えられます。

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

## 2. 今後の対策

混入レベルについてはPIC/S GMP ガイドライン(※3)の当事案における最も厳しい基準である10ppm基準から逸脱するものではありませんでしたが、キャリーオーバーの原因となった工程をより厳格に、残留量を可能な限り低減すべく、弊社品質管理体制の一層の強化に加え、陽進堂と協力して検討を行ってまいります。

## 3. 安全性について

今回の調査で検出されたアセタゾラミドの量については極めて微量であり、**無毒性許容量(※4)の1/1,000程度である**ことが確認されており、当該製剤であるエカベトNa顆粒66.7%「サワイ」を長期継続服用した場合であっても、安全性には問題ないものと判断しております。なお、これまでに本件に関連した健康被害の報告はありません。

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

ただし、アセタゾラミドは、2018年禁止表国際基準における「利尿薬および隠蔽薬」としてドーピング禁止薬物とされており、日本アンチ・ドーピング機構から注意喚起が発出されていることから、スポーツ競技者の皆様は引き続き服用を控えていただきますよう、お願いいたします。

また、同じ製造設備を共有している他の原薬2成分は国内で再結晶精製しており、アセタゾラミドの混入がないことを確認しております。

※1 アセタゾラミド：1958年8月に販売開始された薬で現在も緑内障など多様な疾患に使用されています

※2 報告書：

2019年4月19日付で厚生労働省へ提出した報告書を添付しております

※3 PIC/S GMPガイドライン：国際的な医薬品査察協定及び医薬品審査共同スキーム(PIC/S)のGMPガイドライン

※4 無毒性許容量：

毒性学的に長期間継続してエカベトNa顆粒を最大用量で服薬したと仮定した場合であってもアセタゾラミドによる健康被害が生じないと考えられる量

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

【添付】2019年4月19日付\_厚生労働省へ提出した報告書.pdf [160KB]平成31年4月19日

厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課長 殿

沢井製薬株式会社 代表取締役社長 澤井 光郎

株式会社陽進堂 代表取締役社長 北村 博樹

報告書

エカベトナトリウム製剤からアセタゾラミドが検出された件につきまして以下のとおりご報告申し上げます。

## 1. これまでの経緯

沢井製薬株式会社(以下「沢井製薬」)と株式会社陽進堂(以下「陽進堂」)のこれまでの対応経緯については以下のとおりです。

3月1日、厚生労働省監視指導・麻薬対策課から沢井製薬に対して『エカベトNa 顆粒66.7%「サワイ」』にアセタゾラミドが微量混入しているとの第一報があり、翌日厚生労働省監視指導・麻薬対策課と面談いたしました。沢井製薬工場では混入疑義のある当該物質を取り扱っていなかったことから、エカベト製剤の製造に使用した原薬に混入していた可能性が考えられました。3月3日、沢井製薬社内での検討の結果、市場出荷済で使用期限内(3年)の全162ロットの自主回収を決定し、3月4日より回収を開始いたしました。また、原因究明のため、エカベトナトリウム中のアセタゾラミドの分析法の検討を開始し、製剤及び原薬の分析を実施いたしました。

陽進堂は、3月3日に沢井製薬より第一報を受けた後、事実確認のため直ちにNAKODA社へ機器の洗浄手順、確認方法及びアセタゾラミドの生産状況についての調査依頼を実施するとともに、沢井製薬同様、分析方法の検討を行い原薬及び製剤の分析を実施いたしました。

沢井製薬及び陽進堂での分析結果、原薬製造所であるNAKODA社におけるこれまでの管理状況と検討依頼事項等については、以下のとおりです。

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

## 2. 製剤の分析結果

NAKODA 社製原薬を使用して生産された製剤(沢井製薬:エカベトNa 顆粒66.7%「サワイ」、陽進堂:エカベトNa 顆粒66.7%「YD」及びその共同開発製剤(日新製薬株式会社:エカベトNa 顆粒66.7%「NS」、マイラン製薬株式会社:エカベトNa 顆粒66.7%「ファイザー」、辰巳化学株式会社:エカベトNa顆粒66.7%「TCK」))の内、使用期限内のロット分析(LC-MS-MS 法、沢井製薬14 ロット、陽進堂及び共同開発製剤197 ロット)を行いました(定量限界:0.1ppm)。全211ロットを分析した結果、定量限界以下~5.3ppm(平均値:0.6ppm、中央値:0.4ppm)のアセタゾラミドが検出されました。内訳は、**沢井製薬14ロットの結果が、0.2ppm~5.3ppm(平均値:1.0ppm、中央値:0.9ppm)、陽進堂及び共同開発製剤197ロットの結果が、定量限界以下~2.9ppm(平均値:0.5ppm、中央値:0.4ppm)でした。**分析を行った製剤211ロット中1ロットで5.3ppmと他のロットと比較して高い値が認められたロットがありましたが、その他はいずれも低い値で推移していることを確認しました。一方、別製造所の原薬エカベトナトリウムが使用されたエカベトNa顆粒66.7%「サワイ」からは、アセタゾラミドが検出されませんでした(LC-MS-MS法、7ロットいずれもN.D.(検出限界0.02ppm))。

## 3. 原薬の分析結果

沢井製薬、陽進堂にてNAKODA 社製原薬エカベトナトリウム中のアセタゾラミドについて分析(LC-MS-MS 法、延べ138 ロット)を行った結果、全ての原薬ロットから0.1ppm ~7.6ppm(平均値:1.1ppm、中央値:0.8ppm)のアセタゾラミドが検出されました(定量限界:0.1ppm)。分析を行ったNAKODA社製原薬のうち、2ロットで6.2ppm、7.6ppmと他のロットと比較して高い値が認められたロットがありましたが、その他はいずれも低い値で推移していることを確認いたしました。一方でエカベトNa顆粒66.7%「サワイ」に使用されていた別製造所の原薬エカベトナトリウムからは、アセタゾラミドが検出されませんでした(LC-MS-MS 法、5 ロットいずれもN.D.(検出限界0.02ppm))。以上の分析結果から、エカベトNa顆粒66.7%「サワイ」にアセタゾラミドが混入した原因は、NAKODA社製原薬からのキャリーオーバーと判断いたしました。

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

## 4. 洗浄基準に関する考察

PIC/S GMP ガイドラインでは、製品残渣のキャリーオーバーについて、以下の3つの内最も厳しい基準で管理するように指導されています。

- 1) 次製品の最大1日使用量に含まれる量が、ある製品の通常使用量の0.1%以下(0.1%基準)
- 2) 他の製品に含まれる製品の量が10ppm以下(10ppm基準)
- 3) 洗浄手順を実行した後の設備上に残留物が見えない(目視基準)

上記3つの基準に従い、エカベトナトリウム中のアセタゾラミドのキャリーオーバーについて評価を行いました。

### 1) 0.1%基準

アセタゾラミドを有効成分として含有する製剤(ダイアモックス)の添付文書から、アセタゾラミドの一日最小投与量は、適宜増減を考慮して62.5mg。エカベト Na 顆粒 66.7%の添付文書から、原薬エカベトナトリウムの一日最大投与量は、4,000mg。原薬エカベトナトリウムの一日最大投与量4,000mg中に許容されるアセタゾラミドの混入量は62.5mgの0.1%として算出すると、 $62.5(\text{mg}) \times 0.1\% / 4,000(\text{mg}) = 15.6\text{ppm}$ となります。

### 2) 10ppm基準

原薬エカベトナトリウム中に含まれるアセタゾラミドの量が、10ppm以下となります。

### 3) 目視基準

目視基準の採用に当たっては、設備表面と同じ材質を使用した模擬表面を用意し、そこに希釈した薬液を塗布して乾燥させた後、表面上の物質の有無を目視確認することにより目視確認できる塗布量の検出限界を検証するスパイクテストの実施が求められますが、NAKODA社ではスパイクテストを実施しておりません。また、前述の0.1%基準、10ppm基準と同等以上の検出能力が実証されない場合、目視基準を採用すべきではないとされていることから、0.1%基準、10ppm基準がより厳しいと判断いたします。

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

上記のとおりPIC/S GMPガイドラインにおいて最も厳しい基準は10ppm基準となります。原薬及び製剤の分析結果から、いずれも10ppm未滿で推移していることを確認しております。以上の結果から、原薬エカベトナトリウムへアセタゾラミドがキャリアオーバーしたことが原因で、原薬及び製剤から検出されておりますが、その混入レベルについては、PIC/SGMPガイドラインの基準から逸脱するものではありませんでした。

## 5. 製剤の安全性に関する考察

アセタゾラミドが検出された原薬ロットを使用した製剤を、長期継続服用した場合のヒトへの安全性に関する影響について、以下のとおり考察いたしました。

アセタゾラミドを有効成分として含有する製剤(ダイアモックス)のIFの記載内容から、アセタゾラミドの無毒性量(以下、NOAEL=No Observed Adverse Effect Level)は、100mg/kg/日。ヒトへの無毒性量から一日摂取許容量(以下、ADI=Acceptable Daily Intake)とした場合、 $ADI=NOAEL/\text{不確実係数積}$ と表せます。

不確実係数積=(種差)×(個人差)×(試験期間)と表すことができる(種差の係数(動物試験:ラット);10、個人差の係数;10、試験期間6ヶ月の場合の係数;

2)ので、 $ADI=100(\text{mg/kg/日})/(10 \times 10 \times 2)$ と表され、 $ADI=0.5\text{mg/kg/日}$ となります。体重50kgのヒトを対象とした場合、 $ADI(50\text{kg})=25\text{mg/日}$ となります。前述のとおり、エカベトNa顆粒66.7%製剤の一日最大投与量は、適宜増減を考慮すると6g(エカベトナトリウムとして4,000mg)となります。製剤中の無毒性許容量は、 $ADI(50\text{kg})/\text{エカベトNa顆粒66.7\%の一日最大投与量}$ で表されることから、 $25(\text{mg/日})/6,000(\text{mg/日})=4,167\text{ppm}$ となります。

製剤の分析結果から製剤中のアセタゾラミド混入量は、いずれも無毒性許容量の1/1,000程度であることが確認されております。以上の結果から、当該製剤を長期継続服用した場合であっても、安全性には問題無いものと判断しております。なお、これまでに本件に関連した健康被害の報告はありません。

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

## 6. 原薬製造所であるNAKODA社でのこれまでの管理状況

NAKODA社における生産後の洗浄手順は、設備を共用する品目のうち、製品特性に応じてグループ分けを行い、グループごとの洗浄方法を設定しておりました。また、共用設備ごとにこの洗浄方法に従い洗浄作業を行った後のリンス液を回収し、そのリンス液中の成分濃度を測定する形で、洗浄作業の確認をキャンペーン生産ごとに行っておりました。リンス液中の成分濃度の規格は、APIC※ガイドに基づきMACO(最大許容キャリーオーバー量)を算出し、基準値を設定して運用されておりました。NAKODA社の洗浄後の確認結果について記録を取寄せ確認したところ、キャンペーン生産後のリンス液中濃度は、いずれも基準値以下で管理されており、GMP上一定の製造管理が実施されていたことを確認しました。

※ APIC:Active Pharmaceutical Ingredients Committee;Cefic(欧州化学工業連盟)の原薬委員会

## 7. NAKODA社への検討依頼状況

今回、原薬エカベトNaからアセタゾラミドが検出されたことを受け、より厳格な洗浄作業の実施と洗浄確認基準の見直しをNAKODA社へ検討するよう要請を行っております。まずは、キャリーオーバー量を技術的・科学的に減らせるのかを検討するため、以下の検討を依頼いたしました。

①機器の洗浄ワーストポイントの再検索と洗浄方法の見直し

②リンス回数とリンス液中の成分濃度の推移の確認

NAKODA社からは、

①について、現在洗浄しにくい部分については分解した上で部品を洗浄している旨の回答がありました。しかしながら、分解した個々の部品の洗浄状態の確認と、現在までに認識されていないワーストポイントが存在している可能性も考慮し、洗浄ワーストポイントの再検索と洗浄方法の見直しについて、再確認と検討を依頼しております。

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

②については、NAKODA 社より 2018 年のキャンペーン生産切換え時のリンス液濃度の確認結果から、それぞれの共用機器で最もリンス液濃度が高かったものを積算した結果について報告がありました。この報告によると、リンス液中のアセタゾラミド残留量が、全て次生産のエカベトナトリウムにキャリアオーバーしたと仮定した場合であっても、その総量は1.26gであり、原薬1ロット中の濃度としては、4.8ppmでした。結果的にPIC/SGMPガイドラインの10ppm 基準を満たす形にはなりますが、更なる残留量の低減が可能であるかを見極める必要があることをNAKODA社へ説明し、NAKODA社にてリンス回数を増やした場合の検証を近々に実施いたします。その結果については、別途ご報告いたします。引き続きNAKODA 社と問題意識を共有するとともに、残留量が可能な限り低減できるよう洗浄方法の改良を進めてまいります。

8. 今後の対応について前述したとおり、LC-MS-MS法による製剤分析結果から、市場流通中のエカベトNa製剤の安全性については、問題無いと考えております。しかしながら、NAKODA社での洗浄作業の見直し完了するまでの期間についても、製剤のモニタリングが必要と考えております。今回製剤の分析をLC-MS-MS 法で行いましたが、本分析機器は、研究開発部門所有の分析機器であり、製剤工場では保有しておらず一般的なGMP 管理上の分析機器ではありません。今後生産するエカベトNa製剤については、GMP管理上一般的な分析機器であるHPLCを用いて出荷判定時に確認することを検討しております。また、**NAKODA 社にて原薬アセタゾラミドと生産設備を共有している原薬ファモチジン、原薬ノルフロキサシンについては、陽進堂にて精製工程を実施しており、いずれの原薬からもアセタゾラミドの検出は認められておりません。**従ってエカベトNa顆粒のような原薬及び製剤へのキャリアオーバーのリスクは無いと判断しております。その他、生産設備を共用している原薬同士のキャリアオーバーの状況については、NAKODA社と協力して引き続き検証するとともに、安全性等の観点から評価を行い、問題無いことを確認していく所存です。また検証作業とは別に、前述のとおり、NAKODA社における生産機器の洗浄方法の改良を進め、残留量を可能な限り低減した上で、PIC/S GMP ガイドラインの10ppm基準を十分に満たす形で適切に管理されるよう引き続き指導してまいります。

「胃腸薬に禁止薬物」レスリング選手、製薬会社を提訴  
<https://www.asahi.com/articles/ASMB5JTLMB5UTQP015.html>

レスリング男子グレコローマン77キロ級の阪部創選手(26)＝自衛隊＝は24日、東京都内で記者会見し、今月8日に製薬会社に対して慰謝料など約6千万円の損害賠償を求めて東京地裁に提訴したことを発表した。

阪部選手によると、昨年6月の全日本選抜選手権前に摂取した胃腸薬に本来なら含まれない禁止薬物が混入していたことから、試合後のドーピング検査で陽性となり、日本アンチ・ドーピング機構から暫定的に半年間の資格停止処分を受けた。その後の調査で過失なしと判断され、今年3月に処分が取り消された。

阪部選手は「東京五輪選考会にギリギリ間に合ったが、挑戦できない可能性もあった。(製薬会社は)重大な問題だと認識してほしい」と話した。

# 原薬製造プロセスとラインでの確認

- ・合成プロセスで発がん性物質の生成  
不純物量だけでなく、不純物の安全性を加味する。  
先ずはジメチルニトロソアミンの検出
- ・兼用ラインで高薬理活性 & アレルギー性物質の  
確認だけでなく、ドーピング薬の製造有無確認

# GMP省令改正案の骨子とその対応

## 1) GMP省令改正案の骨子

(1)「医薬品品質システム」

(2)「改正GMP施行通知で追加した

PIC/S GMPの重要項目」

(3)「承認書遵守の徹底」

(4)「品質保証(QA)部署／担当の設置」

(5)「製造業者から製販業者への連絡・連携」

(6)「設備共用に関する規定」

(7)「データインテグリティ」

## 2) その対応 & 教育訓練

# 1) GMP省令改正案の骨子 ●改正案の具体的内容

「医薬品品質システム」、「改正GMP施行通知で追加したPIC/S GMPの重要項目」、「承認書遵守の徹底」、「品質保証(QA)部署／担当の設置」、「製造業者から製販業者への連絡・連携」、「設備共用に関する規定」、「データインテグリティ」

## 「医薬品品質システム」

「上級経営陣が医薬品品質システムの確立と実施の責任を持つ」としており、案では「責任を負うべき業務として医薬品品質システムに係る重要事項」を明示している。具体的には、

- ①品質方針の確立、
- ②品質目標の設定と周知及び評価、
- ③適切な資源配分及び従業員への教育訓練の提供、
- ④マネジメントレビューの実施、
- ⑤情報伝達の仕組みの構築／維持、などがある。これらはICH Q10で示されているものであるが、研究班による改正案の条文では「可能な限りICH Q10の用語をそのまま用いた」という。

# ● 改正案の具体的内容

「医薬品品質システム」、「改正GMP施行通知で追加したPIC/S GMPの重要項目」、「承認書遵守の徹底」、「品質保証(QA)部署／担当の設置」、「製造業者から製販業者への連絡・連携」、「設備共用に関する規定」、「データインテグリティ」

## 6つのギャップについて

2013年8月30日付での改正GMP施行通知では、PIC/S GMPガイドラインでの重要項目とされている品質リスクマネジメントや製品品質の照査、原料及び資材の参考品ならびに製品の保存品の保管、安定性モニタリング、原料等の供給者管理が追加されていたが、**今回はそれぞれ条文として省令内に盛り込む案になっている。**櫻井氏は「これらは業界でも徐々に運用が浸透してきているのではないかと述べるとともに、「**品質リスクマネジメントについては、製造管理および品質管理のみならず、PQS(医薬品品質システム)の中にも取り入れていただきたい**」といった留意点も付言した。

# ●製造実態と承認事項の乖離防止へ 製販と製造業者の連携を求める

第六条に新設となる「製造販売業者との取り決め」は、製造販売承認書と製造所の実態の相違に関する一斉点検において約7割に相違がみられたということが背景にある。承認事項の変更に伴う薬事手続きは製造販売業者が主体であるが、

そのためには「製造業者が製造・試験方法の変更を製造販売業者に適切に連絡することが不可欠」であるため、「製造業者の責任ある関与をGMP省令に明示することを検討する」というコンセプトのもとに案が作成されたという。

櫻井氏は、「製造販売業者が製造業者を適切に管理・監督することは重要だが、製造業者からも速やかに連絡するという体制を整えることが必要」と述べ、特に海外の製造所など管理が難しくなりがちなケースでも、製造方法等品質に影響を与えるような情報を共有することの必要性を指摘した。

# ●品質活動を担う組織の設置を明文化

品質保証にかかわる業務を担う組織、いわゆるQAの設置を規定することも新たに条文として盛り込まれる。

第七条の「製造部門、品質部門」に、「品質部門は、品質保証に係る業務を担う組織及び品質管理に係る業務を担う組織を含むこと」および「品質部門は、製造部門から独立していなければならない」と記載する案となっており、具体的に「品質保証に係る業務を担う組織」に割り当てた業務としては

- ・製造販売承認事項の遵守、
- ・製造管理、製品品質の照査、
- ・原料等の供給者の管理、
- ・出荷判定、バリデーション、
- ・変更の管理などがあげられ、「その他GMP上の重要なシステムを文書にて報告を受け確認する」とされている。

# ●データインテグリティに関する記載

MHRAやFDA等海外当局からガイダンスが発出され、業界内でトピックとなっているデータインテグリティに関する記載は、  
第十一条「手順書」の中に含まれる案となった。

「製造業者は、**文書及び記録の完全性を確保**するよう、**第一項の手順書を作成すること**」との記載案を研究班が作成している  
「監査証跡やセキュリティなどがデータインテグリティ確保で必要になると思うが、これらにかかわる行為を手順書で規定するよう求めるというのが趣旨」と櫻井氏は説明した。なお、従来の“基準書”は、手順書の1つとされている。

前述の製販業者と製造業者の連携にも関連するが、製造実態と承認事項の整合を徹底する意味で、

**第二十一条「変更の管理」も改正案では記載整備されている**  
「変更後に行う製品品質への影響評価と、変更の目的が達成されたことの確認をするための評価を追加するというのがコンセプト。これはICH Q10の変更マネジメントシステムに相当する」という。

# GMP省令を時代に即した最新の国際水準へ GMPを取り巻く環境の変化と省令改正案の特徴 —PMDA鳴瀬医薬品品質管理課長が解説

①品質保証の充実、②グローバル対応、③昨今の不正製造問題や承認書との整合性確保の3つの観点

「品質リスクマネジメント」および「医薬品品質システム」が明示されることや、製造販売業者と製造業者の連携、施行通知の内容が省令レベルへ引き上げられることなど、多くの事項が改正案として練られている

「上級経営陣の責任ある関与、品質方針・目標に沿った活動、マネジメントレビューの実施などを省令に盛り込み、“医薬品品質システム”をより浸透させるという点が特徴」とした。また、“品質保証(QA)部署を設置”するという案について、「製造部門・QCを第三者的立場で評価するとともに、変更管理などシステム活動の責任を負い、承認書との整合性確保においても“変更による影響評価”などで重要な役割を担うこととなる」と述べ、製造実態と承認事項の整合性に関する一斉点検において約7割の品目で相違がみられたこと

# GMP省令を時代に即した最新の国際水準へ GMPを取り巻く環境の変化と省令改正案の特徴

も踏まえ、承認書遵守の徹底を図るための体制についても改正案にあがっていることを示した。 "GMP設備をGMP省令が適用されない製品と共用すること"についても、禁止規定の記載を整理して改正案に盛り込む方向性であるという。この点については、現状GMP事例集でのみ触れられているが、国内製造所で農薬の設備共用を行っていたという不適合事例が一昨年見られたことを受け、より理解しやすいように省令に明示することが議論されている。

具体的には、「除草剤、殺虫剤、農薬、いわゆる人に使用されることを念頭にしていない工業用製品」を共用禁止とし、「人への安全性を考慮した残留許容値を設定・交叉汚染防止対策を講じる場合に限り」共用を許容する(治験薬や化粧品が該当する想定)という案が検討されていることが紹介された。

この他、データインテグリティについても、「文書および記録の完全性確保」を省令に明示する方向であることなどを紹介し、講演を終えた。<sup>186</sup>

[問]GMP9－28(設備の共用) 医薬品・医薬部外品  
GMP省令が適用される医薬品に係る製品の製造のため  
の構造設備を医薬品・医薬部外品GMP省令が適用  
されない医薬品又は 医薬部外品、医療機器、化粧品、  
動物用医薬品、食品等に係る製品等と兼用してもよいか

[答]

1. 除草剤、殺虫剤等強い毒性のある物に係る製品等  
のいかなる製造作業(包装作業を含む。)においても、  
医薬品・医薬部外品GMP省令が適用される医薬品又  
は医薬部外品に係る製品の製造のための構造設備を  
共用してはならない。

⇒日本の文章の特徴; 等 & 原則(曖昧に、例外を設ける)

# GMP省令改正案、上級経営陣の責務等規定

厚労省・飯野氏が概要解説 <https://ptj.jiho.jp/article/132842>

●“上級経営陣”、省令では“管理監督者”との表記に

これまでも当サイトの「【特集】GMP省令改正の動向」で紹介してきたとおり、改正案ではICH Q10の品質システム導入や、上級経営陣の責務を盛り込むことが大きなポイントとしてあげられる。ここでいう“上級経営陣”という表記に関しては、「法令上の用例がないため、“管理監督者”という表現に修正される予定」であるという。

上級経営陣の責務はPIC/S ガイドラインへの準拠を目的として取り込まれるもので、特に十分かつ適切なリソース(人材、財源、物品、施設及び設備)を決定して配分するという役割を明示することとなる。さらに、品質目標を達成する効果的な医薬品品質システムの整備や全社的な品質方針を確立し、マネジメントレビューへの参画を通じてGMP遵守を保証することが求められる。

## ●品質システム要素の記載は施行通知に

Q10に示されている医薬品品質システムの要素については、省令に“実施事項”として明示したうえで、施行通知に下記4項目をあげて補完する案となっている。

ア. 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム

イ. 是正措置及び予防措置(CAPA)システム

ウ. 変更マネジメントシステム

エ. 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー

定期的なマネジメントレビューの実施と、品質方針・目標達成のための資源配分も省令案に明示されているが、施行通知においてはここでも企業規模を考慮した柔軟な対応について触れられており、『企業の規模に応じて、上級経営陣がマネジメントレビューし、必要な資源を配分する。企業の希望に応じて、経営陣がレビューを行い、上級経営陣に上申し、必要な資源を配分することでもよい』とされている。

## ●委託先の管理を適切に

承認事項と製造実態に関する一斉点検で見つかった相違点の中で、外部試験検査機関における試験方法の変更が多く含まれていたことを受け、省令改案第十八条で、「外部委託業者の管理」が設けられている。これは、外部試験検査機関での変更管理の把握に限らず、製品品質に影響のある業務を委託する業者の管理を適切に行うことを求めるという趣旨のもので、Q10ガイドラインの2.7「外部委託作業」を基に新設された条文となる。

改正案条文では『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、次に掲げる外部委託業者の管理に係る業務を適切に行わせなければならない』との記載がなされており、

- ①監査等によって委託先能力等を確認したうえで委託を承認すること、
- ②取決めを締結すること、
- ③取決め事項が適切に行われていることを確認すること、などが『管理に係る業務』として掲げられている。

# 【お願い】承認事項と製造実態の整合性の確保

## □承認事項と製造実態の整合を維持管理

- ・変更管理
- ・製造所-MF管理人-製販の情報共有
- ・適切な薬事手続き
- ・自己点検 等

## □承認事項と製造実態の間に相違が見つかった場合の対応

- ・必要な薬事手続き等を行い、整合を確保。参考:「医薬品の品質に係わる承認事項の変更に係る取扱い等について」(薬生薬 審発0309第1号、薬生監麻発0309第1号) 第3 承認事項と製造実態の整合性に係る点検後の手続きについて

承認事項と製造実態の整合を確実にして、定期のGMP調査申請を行ってください。

※注意: 定期の調査申請が遅れないよう、適切に維持管理を

# 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。

# 工場を救った一人の女性の感性（半導体の製造所）

その結果、熊本工場の不良率は劇的に下がり、他の半導体を製造する工場より不良率が下がりました。

これまでの取り組みもあったからです。ただ振動が不良率を大きく高めていました。

若い女性社員が工場を救った事例ですが、彼女だけでなく、普段からきちんと研修を行っていた。

リーダーも、彼女の意見を取り入れて工場長のところまで一緒に行った。リーダーが「気にし過ぎ、仕事に戻って」と言っていたら改善はありませんでした。

そして、工場長がよく問題を知っていたこと、何よりも社員が気楽に工場長のところに話に行ける風土を醸成していたからだと思います。

どれだけ普段からやるべきことを行い、一丸となって取り組むことが大切かとの事例だと思います。

# 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てい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。

# 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

# 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、保護施設に收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

⇒

品質活動は、先送りせず、一つひとつ着実にを行う

# 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。

# 「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晁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。

# 人の質を高めることが高度な品質保証の近道 感性を磨く

- ①仕事に対する意識、自負、思いの形成
- ②頃の教育・訓練の実践
- ③関連する情報の提供並びに取得の推進
- ④品質を良くしたいあるいは自己研鑽の風土醸成

# 人の感性を育てる品質保証

(感性による製品回収防止例紹介)

感性が品質を守る

## \* \* 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(変更管理の不備)
- 通常の検査以外で発見(関心を持って添付文書を見た)

## \* \* -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)  
間違った校了紙と現物は一致しているので
- 理化学の分析経験があり、主薬はmgだと知っていた。

# 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  
工場長や部長は机に座っているだけでなく、現場に入って、「何か困ったことない?」「調子はどう?」声をかける。
- ❁ 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

# 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

能力は考え方が正しく、熱意があればUpしていく。  
それをまさに実践された方。

# 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/役員の方を変える

# 諸葛孔明が子孫に残した言葉

## 🌸 学ぶことによって自分の才能を開花させる

### 🟢 自分のどこにどんな才能があるかわからない

#### ❖ 秋山仁氏（アコーディオンに取組む）

- ❖ 子どもの頃から音感が悪い
  - ❖ 続けられることを証明したくて練習を欠かさなかった
  - ❖ 毎日30分練習
  - ❖ 週の半分は講演、その時も13kgのアコーディオンを持参
- ↓
- ❖ 聞くに堪えないと言っていた友人も誉めるまで
  - ❖ 講演時にアコーディオンを演奏→幅が広がって
  - ❖ ひと弾きすると疲れが癒えて気持が切り替わる→新しい趣味

## 🌸 この言葉から（脇坂）

- 🟢 どれだけ自分に投資しているか。
- 🟢 時間とお金をどれだけかけているか。

# 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。

# FDAが“Quality Culture“の重要性を言及し始めた

<http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/187437-Quality-Culture-Wins-Over-Compliance/>

## Quality Culture ;

The collective attitudes, beliefs and behaviors of an organization and of individuals in the organization related to delivering quality pharmaceutical products to the patient.

## 品質文化 ;

患者さんによい品質の医薬品を提供するための組織における、組織と個人の全体の態度/信念/行動

Process Analytical Technology (PAT),  
and Quality by Design (QbD).

Quality Metrics and New inspection Protocol Project(NIPP)

FDAが“Quality Culture“の重要性を言及し始めた  
<http://www.pharmtech.com/metrics-quality-culture>

## The Metrics of Quality Culture

### 品質文化の指標

FDA's proposed guidance for **quality metrics** raises questions about quantifying the tangibles and intangibles of **quality culture**.

Sep 02, 2015

By Andrew Harrison, Susan J. Schniepp

Pharmaceutical Technology

Volume 39, Issue 9, pg 22–25

FDAは品質を数値化するするガイダンスを提案  
品質文化を有形/無形で確認する質問事項

FDAが“Quality Culture“の重要性を言及し始めた  
<http://www.pharmtech.com/metrics-quality-culture>

経営陣と従業員の一一人一人が、お客様に高品質の製品を提供する上で重要な品質文化を確立する役割と責任がある。

<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm455957.pdf>

統計を活用する

品質指標

- Lot Acceptance Rate (LAR)      **ロット合格率**
- Product Quality Complaint Rate (PQCR)      **苦情率**
- Invalidated Out-of-Specification (OOS) Rate (IOOSR)  
**出荷時 & 安定性試験での証明されなかったOOSの率**

# Quality Culture- The What

- Quality culture starts with leadership (リーダーシップを伴って品質文化が始まる) that understands that **human behavior and motivations are critical to meeting ongoing quality requirements** (人の行動と動機が品質要求を達成するキー), and naturally emphasizes continuous improvement of processes.

(継続するプロセスの改善)

- Defined as the shared beliefs, values, attitudes, and behavior patterns that characterize the members of an organization.

# Pharmaceutical Industry Built on a Foundation of Data (データの基本)

- Attributable 帰属性
- Legible 判読可能
- Contemporaneous 同時性
- Original 原本
- Accurate 正確性

# For This Reason We Have an Abundance of Regulations and Controls in Place

Guidance Documents to Outline Product Requirements and Expectations for Commercialization(要求事項と期待)

- 21CFR and Federal Register (cGMP)
- Quality Systems (品質システム)
- Auditing and Inspections (監査と査察)
- Electronic Audit Trails and controls (電子監査証跡)
- Policies (指針)
- 483 and Warning Letters (GMP指摘事項 & 警告状)

# What Does Quality Culture Mean for Regulatory?

⇒ Trust(信用) and Accountability(責任)

Regulatory Affairs Job Requires a Healthy Dose of Trust to Be Successful. We rely on Completeness and Integrity of the Data Supplied to Regulatory from Multiple Sources(データの完全性と総合性は下記のデータより)

- **Product Development**
- **Clinical**
- **Analytical/QC**
- **Validation**
- **Manufacturing**
- **Quality Unit**

We in Regulatory may not have generated the data but we do sign our name to it each and every time we submit to FDA. (データに責任を持ってサインし報告する)

# Take Ownership 自ら率先して実践

- Stay Knowledgeable in your Field  
自分の分野の知識確保
- Stay Current in Guidelines and Regulations  
ガイダンスと規制の最新の動向把握
- Be Prepared to Reference or Cite Guidance or Regulations in support of your Regulatory Strategy  
自分の業務のガイダンスや規制を準備
- Broaden Your Knowledge Base Past your Immediate Responsibilities 今の責任に関する知識を広げる
- Network, Find out What Others are Doing. 共有性
- Elevate to Management for awareness 管理レベルに
- In Short, Own the Role 自分の役割を果たす

# Trust But Verify 信用するが検証も

Ever Heard the Term “Throwing it Over the Fence”?

- Understand the Quality Culture for the Groups  
Providing Data データを提供する側の品質文化把握
- Do Let on Others to Shift to the Responsibility and Risks Associated with a Incomplete or Chaotic Deliverable to Regulatory just to “Get it Off Their Plate”  
混沌としてことを自分たちの問題として責任とリスクを負う
- Always Provide a Thorough Review 常にレビューを
- Make Sure All the Pieces Fit 全ての確認
- Look for Gaps ギャップを探す
- Ask Questions 質問する(なぜなぜ分析)

# Collaboration

- Internally 早期に関係者を巻き込み推進
  - Fully Participate Early and Often
  - Act as Liaison Between Drug Development, Manufacturing, Marketing and Clinical (開発と市販の連携)
  - Seek to Understand, Encourage Open Communication
  - Provide Clear Expectations (明確な期待)
- Externally 外部への報告はタイムリーに
  - Key Interface Between you and Company (報連相)
  - Know Your FDA Contacts (FDAの連絡先把握)
  - Initiate Dialog (日記スタート)
  - Encourage Synergies between Regulatory Agencies and company departments (当局と企業融合)

# Focus On Improvement 改善に焦点を

- Continuous Improvement: 継続的改善  
It's not just for Manufacturing or Quality, it's a mindset
- Focus On Personal Performance 個人の実践に焦点
- Elevate issues when needed. 昇格も必要な時に  
Management can't fix what they don't know isn't working.
- On the Flip Side, Delegate! Developing staff and delegating work is one of the best ways to improve your productivity.
- Look to find the root cause, 根本原因追求  
especially if issues keep repeating themselves. Don't settle for a band-aid to a problem, work for a solution.
- Don't Settle for Status Quo, 放置するな In today's business world if you keep doing what you've always done, you'll be obsolete in no time.
- Keep an Open Mind to Change 変更する勇気を

# Keep the Right Perspective 正しい方向性を

- The essence of quality culture is knowing your priorities, what is most important. 品質文化の重要なエッセンス
- For the Pharmaceutical industry, the key focus is the patient. 患者様視点
- We still manage tight timelines, limited resources, risk management, and there is always the concern with the bottom line financially. 限られたリソースに常に直面
- Be a role model for a Quality Centric Culture  
品質文化中心のモデルとしての役割
- If we keep our primary priority the patient, this provides us with the right perspective from which to make our decisions 患者様視点が正しい方向性を示す

# Quality Culture in Regulatory (規制上での品質文化)

It's All About the Data...

And the Relationships

(全てデータとその関係性)

# Request for Quality Metrics Guidance for Industry Draft Guidance

「最大限に有効で機敏で柔軟な、詳細な当局の監視が不要な、高品質の製品を確実に製造する製造業界」の構想を推進

⇒

Quality Cultureが醸成されれば、

・偽造 ・偽証 ・不十分なデータ などの

のリスクが軽減する。

Quality Metrics (品質指標)を企業から提供させることで、企業の健全性も把握できる。

FDAはQuality Metricsなどにより、

査察の頻度を変える考え(リスクベースの査察)

⇒ **消費者のリスクが大きい企業を優先**

1) 施設の適合性履歴

2) 施設に関連するリコールの記録、履歴及び性質

3) 施設における医薬品製造のリスク

4) 過去4年以内の査察有無

5) 施設が外国政府機関により査察されたかどうか

6) そのたFDAの査察実施対象のクライテリア

⇒ **和歌山県の山本化学工業の問題を受けPMDAは無通告査察の通知に患者様へのリスクの大きさを考慮して査察実施を追加**

## 製造業者は

- ・変動の原因を理解すること
- ・変動の存在と程度を検出すること
- ・工程、最終的には製品特性に対する変動の影響
- ・変動を工程及び製品の示すリスクに見合うよう管理すること

工程を確立し、検証した後、製造業者は工程をその寿命を通して、原材料、装置、製造環境、職員及び製造手順が変わっても管理された状態に維持しなければならない。継続的なプログラムにより製品及び工程の情報を収集し、分析し、工程の管理の状態を評価すること

FDAは製品、工程、及び品質の確約にQuality Cultureは重要であることを承知している。

我々はまた多くの会社がQuality Cultureを測定し、この実践を奨励していることを理解している。

FDAはコメントのために以下のメトリックスを提案している。

- ・経営陣の誓約; 品質に対する会社の確約が複数の公開フォーラムで明らかになっており頑健なPQSの指標になっている。

1) メトリックはレビューされ承認されているか

- ・品質部門の長、
- ・作業部門の長、
- ・いずれもない

・CAPAの有効性；包括的な是正予防措置プログラムはQuality Cultureの強力な指標となっている。

2)どの位の割合で貴社の是正措置は再教育を含んでいるか(即ち逸脱の根本原因は適切な教育訓練の欠落による)

3)製品のAPRあるいはPQRの一部として、施設の管理者が書く品質特性(CQA)に対する工程能力あるいは性能の指数を計算したかどうかについて「はい」または「いいえ」の回答



# 品質は人が創っている

品質をよくしたいなら、それに携わっている人の質を高めることになる。

まずは今の仕事を通して自分の質を高めていただきたい。  
そしていつでも好条件で転職できる力を付けていただきたい。  
転職されるかどうかは本人の気持ちだが、そういう気持ちで日々の仕事に取り組んでいる人がいる製造所、会社は品質はよくなる。一人でも多くの人がそうになっていただきたい。

ただし、一つだけアドバイス！

自分のために仕事をしていると同僚や上司の覚えがよくない。  
会社のために一生懸命働いているオーラをだしながら、実は自分のために仕事をしていただきたい。

## 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。**

将来の成長のための種蒔き 「世界史の極意」佐藤優著

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

⇒

優秀なマネジメントは2)、3)に注力している。

3)に注力している上司は、未来の姿に投資を行っている。自分の今の成果による評価より、会社の未来に種を蒔いている！

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と行っています。見直し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？

かつ、派遣さんの新規採用と退職を繰り返すため、オペレーターとしても十分でない状態です。

QAも現場力 & QCの力がないため、評価の内容についてブラックボックス化しつつあります。

経営トップや人事がコスト削減を図りました。短期的な視点で見れば効果がありました。その時の担当者は評価されたでしょう。しかし長期の視点で見ると、今多くの問題が噴出してきているのではないのでしょうか？

まさにコスト削減は、将来の種もみを食したただけだったのかもしれない。

そのような状況下であっても、現場に関わる人は、自分の能力Upを図っていただきたい。

かつ製造所の諸問題を品質と効率化の視点から解決に関与できる力をぜひ身に付けていただきたい。

そして経営トップや人事はコスト削減負担が大きすぎると、マルクスが言っていた3)のコストまで取ってしまい、その後に起きるいろいろな品質問題によって、コスト削減以上のコストがかかってしまうことを肝に銘じて判断を行っていただきたい。現場が考えられなくなるとそれは品質の低下、コストUpだということを理解していただきたい。そしてそれが製品回収、欠品を招きます。

そのために貴重な時間とお金を自分に投資して欲しい。

会社の学びの機会を積極的に活用して欲しい。

# 将来の成長のための種蒔き

## 小野里公重氏がエーザイ川島工場長に着任された時 「研修元年」と銘打って

- ・日本科学技術連盟のQCベーシックコース(1週間×6か月)
  - ・Aさん(後の生産長)と私を受講させその後講師に  
その後、毎年2人をベーシック・コースを受講させた  
生産からもMBA留学に派遣 5人
- ・全従業員に7つ道具の研修を4日ほど
- ・「小集団活動」実施

⇒

私自身が学ぶ機会を与えられた。

小野里さんにはお礼を返せないから、次の世代へ

5年早期退職(お金に目がくらみかけたが)して伝達を！

# 項目

トップページ

セミナー案内 **new**

プロフィール   
業務内容(項目)  
退職の心得

ブログ(笑顔のレシピ; 毎日)   
埼玉のちの電話応援/広報誌等  
料理教室(ザ・キッチン) **new**

ご意見/ご相談投稿 

Q & A 

形式知&リンク集 

本の紹介&感想 

人が創る品質(エッセイ)   
ロゴセラピー(夜と霧)  
個人心理学/アドラー心理学  
言葉の力/信じる力  
私を変えた一言  
小さな行い

よっくんのポエム 

阿川佐和子さん「サワコの朝」 **new**

メルマガ登録(1通/週) 

掲示板(ツナガル) 

アクセス数: **028694**

現在の時刻: **09:55**

2016/06/02update

## 祈る品質 一人が創る品質



一見怪しいサイト? まじめに医薬品の品質問題防止/向上を伝えるサイトです!

祈る品質へようこそ 伊 伊

### 医薬品の品質保証を行うには

祈りの精神(Spiritual5S) がとても重要だということに、30年品質管理/品質保証に携わって来て気付きました。

1. 自分ができることは行い、できないことを絶えず祈る。
2. 祈り続けるとアイデアが浮かび、できる場合がある。
3. 祈ることは、それを何とか解決したい心の叫びである。

祈るのは人の意思です。人が品質を創ります。そのために人の質を高めることが大切です。

人の質を高めること、人の気持ちを大切にすることで品質を向上させるヒントを紹介します。

医薬品の品質保証に携わる方に何かプラスになり、医薬品の品質がよくなることを願っています。  
それが回りまわって、人々の健康に



”ハチドリの一滴(ひとしずく)”でも貢献できたら嬉しいです。



注) 掲示板にはGMP/品質保証のご質問もお寄せください。  
それに私も含めた皆さんが回答することで”知”の交流と向上が出来たらと願います。  
文字にアンダーラインがあるのをクリックすると、さらに詳細な説明に飛びます。

Copyright(C) 祈る品質- 一人が創る品質- M.W. All Rights Reserved.

サイト内検索

