

品質文化 (Quality Culture) と 知識 & 体験からの学びが品質を高める

1 Quality Culture

2 OOS/OOT判断のポイント

- ・OOS/OOTについて
- ・ラボエラー、製造工程調査
- ・再試験、再サンプリングの問題点
- ・OOSが棄却できなかった時の対応
- ・事例 等

3 リスクアセスメントの実施と活用

製造販売業の今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	県調査中	
富山県	富士製薬工業	県 査察	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	

⇒しかし、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、GMP不備(OOS等)

(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)²

1. 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

Quality Cultureの取り組みが増えている

講演依頼

- ・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」
- ・岐阜県(コロナで中止); 資料を提供(会員会社)(2021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」

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

結果を出すためには何が必要か？

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；取締役）

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）

責任役員（上級経営者）の役割と責任

- ・リソース（人と金）と教育の提供
- ・マネジメントレビューによる把握と指示



結果責任（法令遵守に関するガイドラインで要求）

- ・いくらリソースを提供していたと主張しても
問題を起こしたら、個人的に責任を負う。
- ・他社の問題を“他山の石”とする
他社の問題点を知り、自社にも同じ問題がないか検証
- ・実際どのような責任を負わされるかはこれから

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。

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

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。

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

2002年10月

- 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！

Quality Culture教育の前に、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j

⇒SOPが間違っているなら変更提案を

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

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(各製造所も程度の差こそあれ問題あり)

- (1)多くの方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

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

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。

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。

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取っていなかった。

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。

2. OOS/OOTについて

- 1) OOS/OOTの考え方
- 2) OOS/OOTの仕組みと違い
- 3) OOTの導入について(工程能力指数の活用)
 - ・経年で低下する場合
 - ・ 3σ で一律 & 個別の対応
 - ・工程能力指数 C_p と C_{pk} で、規格幅に対して評価
- 4) OOTを 3σ に設定して何度もOOTが出ている事例対応

1) OOS/OOTの考え方

昔;

試験結果が規格外

→再度試験を行った→適合

→再度試験を行った→規格外→再試験→適合

→再サンプリング後に試験→適合

ロットは適合との判断

1) OOS/OOTの考え方

今；

適合の判断は適切か？

合格するまで試験を行うのか？

試験のバラツキで適合したかもしれない

再サンプリングしたところが適合だったかもしれない

試験結果を尊重し、調査なしに棄却しない

調査後に根拠を基にどうするかを考える

1) OOS/OOTの考え方

・目的

規格外/管理値外試験結果が発生した場合、
その調査に関する考え方と手順を定める

・適用範囲

規格を持つ原薬、原料、資材、中間製品・・・。

・考え方

- ・試験中に試験のミスがあれば中止する。
- ・OOS/OOT結果が得られた場合は調査する。

2) OOS/OOTの仕組みと違い

・OOS/OOTが出たら報告する。

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
- ・リテスト(再試験)実施
- ・再サンプリンによる再試験は慎重に行う

2) OOS/OOTの仕組みと違い

OOSは規格外

OOTはトレンドなので、規格の内側管理

つまり、規格外になる前に早めに問題を把握し、
対策を行う。

Alert/Actionの設定と同じ考え

よって、OOTが出て、「様子を見る」で片付けていると
GMP不備を指摘される可能性がある。

かつ、「様子を見る」で処理できるなら、OOTの値が厳しすぎる
可能性もあるため、設定値を変更する。

3) OOTの導入について(工程能力指数の活用)

- 規格に入っているだけでなく、規格よりも狭い範囲で管理を行う。
 - 早い段階で問題点を見つけることができる。
 - 工程能力指数(Cp、Cpk)の活用
 - 1.33であれば、規格幅は 4σ の余裕
 - 1.00であれば、規格幅は 3σ ＝管理図と同じ
 - 0.67であれば、規格幅は 2σ
 - 3σ 管理で行うか、もっと厳しく管理するか
- WHO-GMPにOOT導入→PIC/S-GMPへ

工程能力指数とは ウィキペディアより

工程能力指数 (process capability index)

品質管理の分野において、ある工程の持つ工程能力を定量的に評価する指標の一つである。

規格幅 (上限と下限の幅)	工程能力指数	管理状況
4 σ (片側2 σ)	0.67	×
6 σ (片側3 σ =3 σ 管理)	1.0	△
8 σ (片側4 σ)	1.33	○
10 σ (片側5 σ)	1.67	◎

工程能力指数の求め方

USL 上側規格値 LSL 下側規格値

μ 母平均の推定値(平均値を代用)

σ 母標準偏差の推定値(データからの標準偏差)

母集団 の平均値と標準偏差を産出するために、
母集団からサンプリングしてデータを得る
データが多いと母集団を正確に反映している
データ数が少ないと異なる確率が増す。
データ数が少ない時は、分散を割るn数の代わりに
n-1を使う⇒標準偏差が大きくなる σ_n σ_{n-1}

工程能力指数の求め方

$$\hat{C}_p = \frac{USL - LSL}{6 \times \hat{\sigma}}$$

平均値が調節可能で両側規格が設定されている場合にのみ適用できる。平均値が規格幅の中心からはずれると、正しく評価できない。

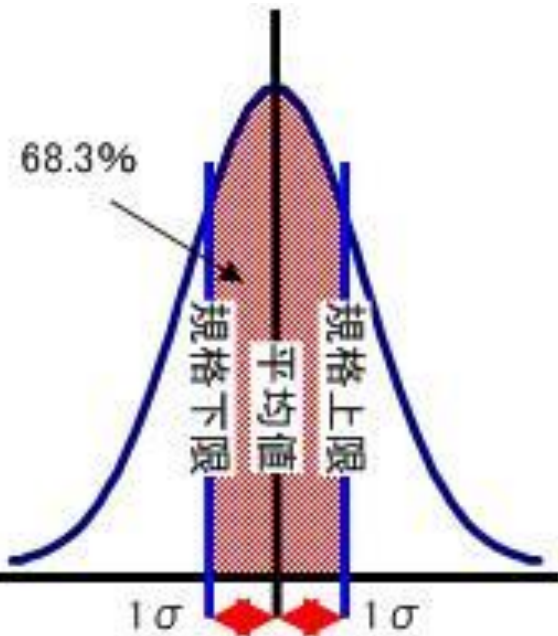
$$\hat{C}_{pk} = \min \left[\frac{USL - \hat{\mu}}{3 \times \hat{\sigma}}, \frac{\hat{\mu} - LSL}{3 \times \hat{\sigma}} \right]$$

特性値の平均値が規格幅の中心からはずれているとCpでは過大評価となるので、その影響を考慮した形。平均値が規格幅に入らないとCpk < 0となる。

CpとCpkの違いと活用(平均値が規格中央)

<http://quality-mind.cocolog-nifty.com/qualitymind/2009/04/post-7812.html>

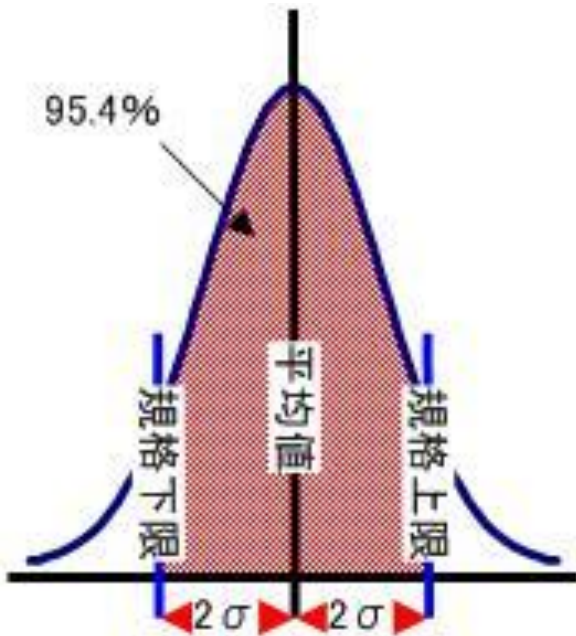
±1σの時



Cp 0.33

Cpk 0.33

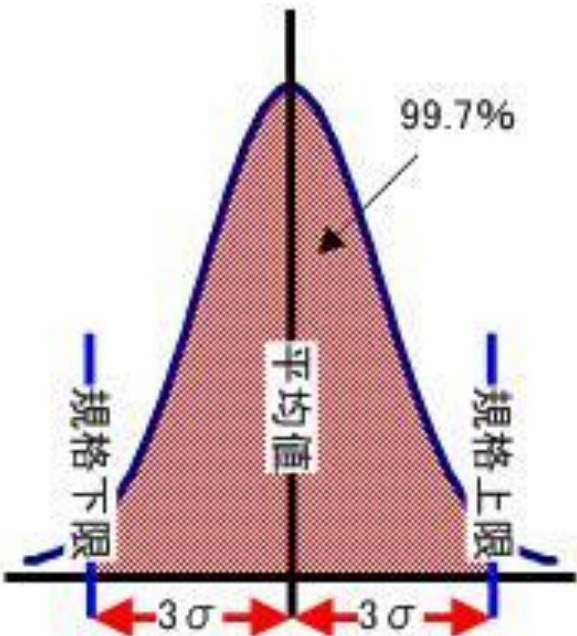
±2σの時



0.67

0.67

±3σの時

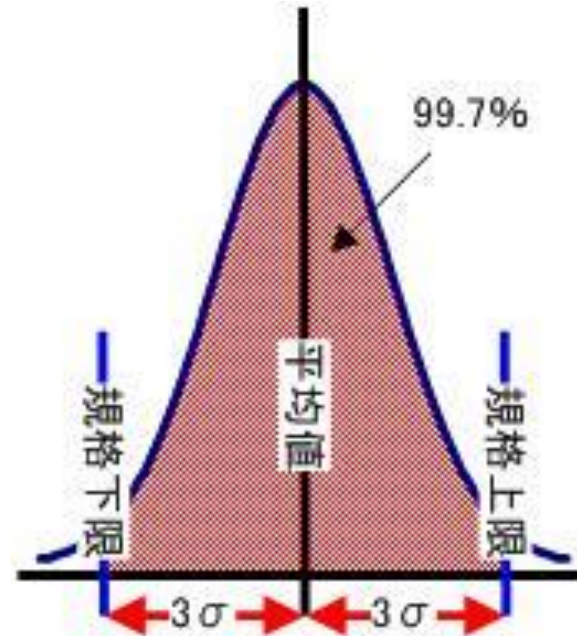


1.00

1.00

CpとCpkの違いと活用 (平均値が中央から外れた場合)

±3σの場合



平均値の場所	Cp	Cpk
真ん中	1.00	1.00
1σ上	1.00	0.67 (2σ)
2σ上	1.00	0.33 (1σ)

CpとCpkの活用の違い

Cp=Cpk=1.00の場合

平均値は規格幅の真ん中にあり、
バラツキ(σ)は規格幅の 6σ ($3\sigma \times 2$)に該当している

Cp=1.00 Cpk=0.67の場合

平均値が規格幅の真ん中から 1σ ずれている、
バラツキ(σ)は規格幅の 6σ ($3\sigma \times 2$)に該当している

Cpは規格幅に対するバラツキの指標

CpkはCpに平均値の規格幅の中心値からのズレを
反映したもの

OOTの導入

- 経年で低下する場合は、* %以上で管理
 - 規格値よりも内側に管理
 - 3 σ (99.7%)、2 σ (約95%)
- 試験結果の3 σ (2 σ) 管理
- 工程能力指数CpとCpkを評価して、規格値に対して評価 (不安定なものを管理)
- 原薬メーカーのCOAの値と受入試験の差管理
- 特に換算原料 (受入試験結果で仕込む)

OOTを導入

4) OOTを3 σ に設定して

何度もOOTが出ている事例対応

3 σ でOOTを設定

- ・OOTが1/10回出ている \Rightarrow 3 σ なら1/330回
 σ の選定が適切でない。
- ・忙しい中OOTを出す
調査、原因分らない
 \Rightarrow 「様子を見る」と責任者が記録する
- ・OOTが出る \Rightarrow OOT報告 \Rightarrow 「様子を見る」 \Rightarrow OOT
これを繰り返している。

\Rightarrow 工程能力指数(Cpk) >3

だったら、3 σ にせず4 σ にすればOOTは? \Rightarrow なくなる

3 σ は工程管理、OOTは規格に対する管理

ラボエラー調査

- 1) ラボエラーチェックシート活用
- 2) 試験器具、溶液の試験終了時まで保管
- 3) 明確なラボエラーが断定できない時
- 4) 安定性試験で含量が低下事例を考える
 - ・ラボエラー有無
 - ・過去の安定性試験のデータ参照
 - ・標準品と検体の面積値検証
 - ・データ処理の確認
- 5) 安定性モニタリングで溶出試験がOOS/OOTの対応事例
- 6) 強熱残分試験のOOSの対応事例

1) ラボエラーチェックシート活用

- ・OOS/OOTが出たら書面にて報告する。
- ・ラボ調査はQCで行う

ラボ調査

- ・ラボ調査チェックシートに従い、ラボエラーの有無確認
- ・器具の間違いはないか
- ・計算のミスはないか
- ・試験結果から類推できるミスはないか
- ・標準品は正しいか
- ・HPLC/GCなら、面積/ピークハイは従来と違ってないか
- ・標準品は正しいか
- ・測定装置は正しいか

2) 試験器具、溶液の試験終了時まで保管

▪ 試験器具

- 器具の間違いはないか
ホールピペットやメスフラスコの間違いは、
試験結果が単純な比例配分になる。

▪ 溶液

- 溶液が残っていたら、その溶液を分析することにより、
どの段階からOOS/OOTになっているか確認できる

3) 明確なラボエラーが断定できない時

・ラボ調査

- ・明らかなラボエラーが見付かった
 - 最初の試験は破棄して、やり直し
- ・明らかなラボエラーが見付からない
 - 該当ロットの製造での逸脱などがなかったか
製造に問題がなかったか
 - 見つければ、該当ロットの対処

4) 安定性試験で含量が低下事例を考える

- ・ラボエラー有無⇒OOSの手順
- ・過去の安定性試験のデータ参照
 - ・過去の安定性データと同じ傾向が起きているか？
 - ・過去の安定性ロットと今回のロットの製造に違いは？
- 3H(初めて、変更、久しぶり)-4M(方法/設備/材料/人)分析
- ・標準品と検体の面積値検証
 - UVランプが低下していなければ面積値は前の試験結果と大きく変わらない。
 - 標準品＋検体の他に、値が既知のサンプルを追加して、それが前の結果と一致しているかを確認する。
- ・データ処理の確認 ピークの検出、処理(垂直/接線)確認

5) 安定性モニタリングで溶出試験が OOS/OOTの対応事例

- 1) 25°C × 60%と承認当時保管条件空欄
(成り行き室温)結果の相違時
- 2) 25°C × 60%への対応

安定性モニタリングがPIC/SのGMPガイドライン対応の6つのギャップの1つとして必須になった。

このことから、溶出試験への影響が製品回収の大きなリスクになっている。

安定性モニタリングでの不適による回収

販売名：オロパタジン塩酸塩錠5mg「KO」 **製品回収**

対象ロット、数量及び出荷時期

ロット番号/包装		出荷数量	出荷時期
F25R	PTP100錠	19箱	2014年8月20日～2014年10月22日
F25R	PTP500錠	16箱	2014年 8月6日～2014年10月22日

販売名：オロパタジン塩酸塩錠5mg「KO」 製品回収

回収理由 2014年11月27日

当該ロットの参考品の保存サンプルにおいて、溶出試験を行ったところ試験結果が不適であったため、当該ロットの製品について自主回収いたします。

⇒

品質再評価でほぼ全ての固形製剤に溶出試験が設定されたこと、年次安定性が要求事項になったことにより、今後さらに経年での溶出規格適合外が増えると予測。

販売名：パーロデル錠2.5mg

製品回収

対象ロット、数量及び出荷時期

ロット番号/包装	出荷時期	出荷数量
P0130 500錠包装(PTP)	2012年7月30日～2012年9月4日	491箱
P0132 500錠包装(PTP)	2012年8月22日～2013年4月3日	2,796箱
P0135 500錠包装(PTP)	2013年2月4日～2013年4月24日	591箱
P0136 500錠包装(PTP)	2013年4月1日～2013年5月15日	384箱
P0137 500錠包装(PTP)	2013年4月24日～2013年6月18日	592箱
P0139 500錠包装(PTP)	2013年6月4日～2013年10月8日	1,382箱

販売名：パーロデル錠2.5mg

製品回収

回収理由 2015年4月6日

本剤 500錠包装(PTP)の長期安定性試験2年目時点での溶出試験を実施したところ製造番号P0136において承認規格(15分後、溶出率85%以上)に適合しない結果が得られました。

溶出試験に使用した製品の外観を確認したところ、アルミピロー包装のセンターシール部分のアルミ箔に亀裂が認められたことから、錠剤が吸湿し、崩壊し難くなったことを原因として溶出が遅延したと推察しております。

当該製造番号品と同一包装資材で包装された500錠包装(PTP)については、同様の事象が発生しているリスクを完全には否定できないことから、同一包装資材で包装された500錠包装(PTP)の製品を自主回収させて頂くことにいたしました。

⇒

- 1) 包装のバリデーションは適切か
- 2) インプロ & QCのチェックは適切か

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%「タイヨ一」 製品回収

回収開始年月日; 2016年3月1日

対象ロット、数量及び出荷時期

製造番号 出荷数量(箱) 出荷時期

BM1875 1,968 2014年7月15日～2014年11月4日

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:

平成23年4月18日～平成27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。本製品は平成27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。

⇒平成27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？

販売名 メサラジン錠500mg「トーフ」

製品回収

対象ロット 出荷数量(箱) 出荷時期

5ロット 約5,700箱 2018年5月29日～2019年1月15日

回収理由 2020年5月26日

弊社が製造を委託している製造所において、当該ロットの出荷試験の溶出結果を再確認したところデータの取扱いが不適切であり、出荷時の品質に問題があることが否定できないと考えられました。承認規格外である可能性が否定できないことから、当該ロットを自主回収することといたしました。

⇒再確認はなぜされたのでしょうか？ 通常であればしません。また不適切であれば不適切な方法で出荷したことになります。過去の出荷が適切でなかったと自己否定です。そうすると過去の出荷全て見直しです。これはPMDAの査察が入り、指摘された可能性が大だと思います。日医工さんでは1回目15製品回収、そして最近8製品回収です。PMDAの査察での指摘で広がったと推察しています。東和薬品さんでも広がる可能性があります。

販売名 **マイテラーゼ錠10mg** **製品回収**

対象ロット 出荷数量(箱) 出荷時期

11 約9万箱 2015年11月19日～2020年2月4日

回収理由 2020年8月25日

当該製品(製造番号S017)の安定性モニタリング(1年目)の溶出試験において、溶出率の低下が認められ承認規格に適合しない結果が得られました。調査の結果、製造番号S017より前に製造されたロットについても使用期限内に溶出試験規格不適合となる可能性を否定できないことから、上記ロットを自主回収することとしました。

⇒最近のロットは回収対象になっていません。

S017後に製造されたロットについては言及されていませんが、原料同じ、造り方同じなら当然問題も同じです。欠品を回避するために規格に適合しなかったロットとその可能性が高いロットを回収し、まだ規格にはいっているものまでは回収させなかったのでしょうか。

販売名 テオドール錠100mg

製品回収

対象ロット 出荷数量(箱) 出荷時期

4 10,777個 2018年5月11日～2019年8月19日

回収理由 2020年9月30日

テオドール錠100mg(製造番号:C020B)の定期安定性モニタリング試験(24箇月)の溶出試験において、6時間経過時の溶出率が、承認規格を超える結果が得られました(90分経過時、24時間経過時の溶出性および含量は規格内)。原因を調査した結果、当該製剤バルクロットは打錠工程において、通常生産時と比較し打錠圧の変動が大きく、特に打錠工程後半において管理範囲外に達する状況が発生しておりました。本製品は徐放性の製剤であり、この製造工程の異常が徐放機能の経時変化に影響したと考えられることから、当該バルクロットを使用した製品4ロットを自主回収することとしました。

⇒打錠圧が溶出に影響することは、経験済みであり、セミナーでも説明してきましたが、それによる製品回収は初めてです。出荷時は問題ないのが、経年で溶出が変化する可能性があります。なので溶出にデリケートな製品は打圧コントロールが必要です。

販売名 アプレゾリン錠50mg

製品回収

対象ロット	出荷数量(箱)	出荷時期
4	626個	2019年5月15日～2020年10月15日

回収理由 2020年10月22日

この度、アプレゾリン錠50mgの定期安定性試験(ロット番号J0005の24箇月)の溶出試験において、承認規格に適合しない結果が得られました。また、更に調査を進めたところロット番号J0006においても、使用期限内に溶出試験の承認規格を確保できない可能性が否定できないことが判明いたしました。そのため、アプレゾリン錠50mg(1000錠(PTP)、250錠バラ)のロット番号:J0005及びJ0006を自主回収することといたしました。

⇒前までは出荷した全ロット回収でしたが、最近はその意味ないことに気づかれて製品回収は限定的になってきているようです。

販売名 カロナール錠300

製品回収

対象ロット	出荷数量(箱)	出荷時期
9098Q	1965個	令和元年10月7日

回収理由 2020年10月22日

カロナール錠300(製造番号:9098Q)の定期安定性モニタリング(12箇月)の溶出試験において、溶出率の低下が認められ承認規格に適合しない結果が得られましたので、当該ロットを自主回収いたします。

⇒

他のロットは問題ないのでしょうか？

このロットだけだと限定できる根拠データはあるのでしょうか？

製品回収

販売名 リシノプリル錠10mg「日医工」
ランソプラゾールOD錠30mg「日医工」
テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「日医工」

対象ロット	出荷数量(箱)	出荷時期
リシ 29	約12万	2018年8月30日～2020年12月2日
ラン 64	約20万	2018年7月17日～2020年12月2日
テオ 7	約1万	2018年11月1日～2020年11月5日

回収理由 2020年12月9日

本製品の参考品において、溶出性試験が承認規格に適合しない結果が得られました。他ロットについても、使用期限内に承認規格外となる可能性が否定できないことから、使用期限内の全ロットを自主回収することといたしました。

⇒これまで約30製品が回収になっています。

さらにGMP不備が発見されて製品回収が増えているのでしよう。

販売名：アンプリット錠25mg

製品回収

対象ロット 数量及 出荷時期

2 4,660個 2020年4月27日～2021年1月18日

回収理由 2021/6/4

安定性モニタリング対象ロットOBA0140(PTP100錠)及びOBB0140(バラ1000錠)の9ヶ月保存品(25℃ 60%RH)の溶出性が承認規格に適合しなかったため、当該2ロットを自主回収することといたしました。

⇒

最近のロットはまだ規格適合なので、そのロットが不適合になる前にまた回収を行うとのことです。

6) 強熱残分試験のOOSの対応事例

試験のノウハウを身に付ける

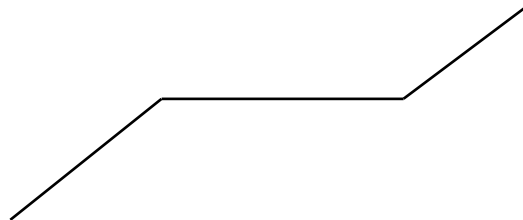
試料をルツボに入れ、焼き残る残渣が一定(例1.0mg)以下

- ・1.0mgをオーバー
- ・マイナスのデータ(本来あり得ない)

⇒ 先輩からのアドバイス

- ・よく焼いたルツボ表面に一次水分付着後二次水分付着

重量



時間の経過

- ・前までは増加のところでは量っていたため規格値から逸脱
- ・水平なところで量るようにしたところ、ミスをしなくなった

OOSを起こす原因が試験方法にもある

・試験方法に脆弱な部分がないか？

・輸液中の Na_2SO_3 の含量

よく混ぜると規格を下回り、混ぜないと規格超える

(空気中の酸素と反応して亜硫酸が硫酸に)

・輸液中の酢酸の定量

水蒸気蒸留で酢酸と一緒に飛ばす

過熱を強くすると含量が低めになる

・ビタミンAの定量(カール・プライス反応)

変色する青色を見るため試薬の入れ方により変動

・試験者の癖がOOSを起こしている

(OOSを起こしやすい試験者がいる)

⇒リテストの場合には、このような試験者は避ける

製造工程の調査

- 1) 該当ロットの逸脱確認
- 2) 最近のロットの試験結果の確認
- 3) 最近のインプロデータの確認

⇒ 明確なラボエラーが見つからなかった場合は、必ず製造工程の調査をQAの責任で行う。

1) 該当ロットの逸脱確認

- 該当ロットの製造作業のレビュー
 - 逸脱有無
 - 製造記録確認
 - 使用した原料、製造履歴(トレンド確認)
 - 原料メーカーのCoA
 - それまで試験した他のロットとの比較 など

2) 最近のロットの試験結果の確認

原料や製品の過去の試験結果の確認

- ・原料の値が通常と比較してどうか
 - 同一原料が、他のロットに使用されているか
- ・製品の値が通常と比較してどうか
- ・3H(初めて、変更、久しぶり)の時は、
特に過去のデータを確認する癖を付けておく
- ・原料/資材ロット記載したロット毎のマトリックス表
原因が原料/資材にある場合に見つけるヒントに
- ・規格内に入っている問題になる場合がある

3) 最近のインプロデータの確認

- ・IPC(インプロセスチェック)データの確認

- ・どのようなインプロデータがあるか把握

製造販売承認書に工程内管理が必要な項目記載

- ・データは他と比べてどうか

- ・何かトレンドがあるか

ラボエラー無し & 製造に問題なし

- ・ラボエラー調査のための試験を行う場合もある
- ・ロットを不適合の判断をする場合もある
 - 該当ロットに問題があれば、その対処を行う
 - 製造記録がトレースできるように、
 - トレースに必要な記録があるような記録が望ましい。
- 明らかなラボエラーは見つからなかったが、ラボエラーの可能性もあり否定できない
 - リテスト(再試験)実施

再試験実施の問題点

- 1) 再試験のための調査
- 2) 試験者数と試験数
- 3) 再試験の判定
- 4) サンプルング時の問題有無
- 5) 再サンプルングのための調査
- 6) 再サンプルングの根拠
- 7) OOSを考慮して最初にどの程度
サンプルングするのか
- 8) 最初のデータを棄却するためにはどうするか

1) 再試験のための調査

- ・ラボエラー調査から明確なラボエラーは見つけられなかった。
- ・製造工程の調査からも特別問題はなかった。
- ・試験者は過去にラボエラーを起こしているか。



ラボエラーが否定できない(可能性がある)

再サンプリングを数か所から行い、評価をする。

→問題ない値であればリテストへ

→問題があれば製造工程で何かが起きている

1) 再試験のための調査

- ・サンプリングした箇所(ドラム)からの再サンプリングによる調査も行う場合がある。

その製剤がどのような特性を持っているかも考慮

- ・均質性データ
- ・バラツキ易い製品か
- ・製造作業で掻き落とし作業などないか
最後のドラムなどで起き易い

2) 試験者数と試験数

- 再試験は、元の試験を実施した分析担当者とは別の者が単独又は共に実施する。
- 再試験回数は事前に承認 $n=4\sim 7$
- 過去にFDAの査察を何度か受けたが、
 $2人 \times n=2$ の方法で問題とはならなかった。
⇒その後、FDAから指摘
できる限りラボエラーか製造でのエラーか、
特定するように

3) 再試験の判定

・リテスト(再試験)

- ・再試験に使用する試料は、OOS/OOT結果が得られた同一の試料から取ったものを使用する
- ・再試験の方法は事前に品質保証組織によって承認されたものである。その結果の採用の仕方についても事前に確認しておく。
- ・ラボエラーが考えられない場合はリテストには進まないの、考察ではラボエラーも否定できないと記述する。→第三者が後日読んで納得？

3) 再試験の判定

判定基準; **全てのデータは規格に適合する**

- 全てのデータが規格に入っていれば、
最初に定めていた値(誰の何番目等)を活用する
 - 平均値を用いると他のデータと異なる
- OOSのデータは棄却する

なぜ全てのデータは規格に適合していないといけないか

日本薬局方(JP)や承認書の試験にn数(試験数)が記載していないか？

これは何処からそのロットのどこからサンプリングして試験しても適合していることを意味している。

「20錠(カプセル)取り、均一にして100mgを秤量して・・・」
つまり、20錠の平均の値を保証している。

規格幅は試験バラツキも含めて規格設定がされている。

なので、試験がバラツクからと言って、平均値で判定しているのは、JPや承認書の試験を理解されていない。

規格を外れたデータがあり平均して適合させていることを
PMDAが知ったら、そのロットは不適合となり、製品回収のリスクを指導されるリスクが大きい。

なぜ平均値を使ってはいけないか

データはは製品品質照査で統計処理(主に工程能力指数のCpk算出)をする。

このとき、一部のデータに平均値が入っていると、基本統計量(平均値や標準偏差など)が正しく反映されない。

平均値を使ってはいけないとFDAのOOSのガイド来任にも明記されている。

4) サンプルング時の問題有無

最初のサンプルング場所に問題があり、他の箇所は問題がなかったのでは？

との質問にどう答えるか

4) サンプルング時の問題有無

・再サンプリング

- ・調査によってサンプリング工程のエラーの可能性がある場合
- ・元の試料の量が十分でない場合
- ・元の試料が劣化している場合

再サンプリングは、その根拠を明確にして、慎重に行う必要がある。

再サンプリングは代表資料を採取することが可能な場合においてのみ行う。

5) 再サンプリングのための調査

顆粒などの場合、サンプリングが悪い場合がある

→サンプリングが悪かったとの客観的根拠を残す

- ・サンプリング方法の検討
- ・サンプリングサンプルからインクルメントの取り方
顆粒などだと10gを均質に粉砕し→100mg
- ・粉砕が均質になっているか

フィルム錠ではフィルムが粉砕できない場合がある

- ・フィルムの目安で取っている
→粉砕しない代替試験方法などの切り替えておく

6) 再サンプリングの根拠

- 合格する試料をサンプリングしているのではないかとの危惧を客観的に否定する
- OOSの考察で再サンプリングの正当化を明確に記述する。・・・と判断した。
- 判断に査察官が疑問を呈しても、そのロットの品質が問題ないということが明確になるようなデータを備えておく。

7) OOSを考慮して

最初にどの程度サンプリングするのか

- ・サンプリング量は再試験が出来る量を確保しておく
- ・再試験＋調査する量を確保できているとよい

- ・どのドラムからサンプリングしたか記録を残しておく

8) 最初のデータを棄却するためにはどうするか

- 一番簡単な方法はラボエラー
 - ラボエラーが明確でなくても、
調査でラボエラーの可能性を高める結果を得る
 - 結果が得られない時は、ラボエラーの可能性も
否定できないとの考察で再試験へ
 - 再試験は慎重に実施する
ラボエラーを起こし易い人は避ける
- 再試験の結果が規格に入っていると、
最初のデータを棄却できる

OOSが棄却できなかった時の対応

- 1) 原因究明
- 2) 是正対応 (CAPA)

1) 原因究明

ロット全体はどうなのか？

- ・ドラム内、ドラム間のバラツキは？
- ・どの程度の悪さか(どの程度規格外か)

他のロットへの広がりは？

長期安定性試験でOOS→規格外

他のロットは？

n=1の試験でロット全体を保証できるか

範囲の特定は？

⇒ **全ての出荷したロット回収の場合も**

2) 是正処置CAPA(是正 & 予防)

Corrective Action and Preventive Actionの略号

不具合の再発防止に関する標準的な手法
法的要件ではないが海外では実施している

・ Corrective Action → 是正措置

同じ場所で再度同じことが起きないようにする(再発防止)

・ Preventive Action → 予防措置

まだ起こっていない場所で予測して防止する(予防)

流れ

①根本原因究明 ②再発防止のための是正措置

③予防措置 ④実効性検証

2) 是正処置CAPA(是正 & 予防)

- 逸脱
- OOS
- 苦情
- 自己点検 など

改善すべき場合、CAPAで管理して、
着実に実行する。

Key Performance Indicator KPI

CAPAの計画達成率をKPIにすることで、
確実に実践する

KPI key performance indicator

❁ 数値目標にしてはいけないKPI

逸脱件数、OOS件数 → 参考値

数値目標にすると報告が減る

❁ 数値目標にしてよいKPI

苦情件数、苦情回答日数、逸脱対応日数 → 削減

❁ 新しいKPI

- ・トラブルによる廃棄金額、手直しコスト
- ・生産計画の遅れの割合
- ・CAPAの実施状況/計画通りの達成率 等

FDAの指摘から

「逸脱件数削減を目標に掲げることへの是非」

1. 逸脱件数を削減の目標に
会議で反対したが、
(逸脱件数が減らずに、逸脱報告件数が減る)
今やそんなことはないとのことで採用に。
2. 包装工程で不良が見つかり、倉庫まで行った
製品を戻していた。しかし、逸脱報告せずに
報告が少ないと褒められる
3. FDAの査察官が工場のインナーのポスターを
見て何ですか？ → 逸脱/OOS削減 何件目標
査察官が「だめだ」 → 即、全工場のポスター外す

外部試験委託先のOOS/OOTの管理

- 1) 取決め事項作成
- 2) 試験委託先とOOS/OOT報告・判断
- 3) 外部試験機関でのOOS発生事例対応

1) 取決め事項作成

施行通知(薬食監麻発第0330001号)

第3章 第3 逐条解説 11.第11条(品質管理)関係

(6)第1項第2号の「当該製造業者等の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して自己の責任において行う試験検査」とは、当該製造業者等の職員に外部試験検査機関等を利用して試験検査を行わせること又は当該製造業者等の自己の責任で外部試験検査機関等に試験検査を依頼しその結果を判定することを趣旨とするものであること。これらの方法により試験検査を行う場合においては、あらかじめ外部試験検査機関等と、相互の連絡方法、当該試験検査の委託に関し必要な技術的条件及び検体の運搬時における品質管理の方法等必要な事項について取り決めておくほか、次により行うこと。

1) 取決め事項作成

ア. 品質部門において、製品等又は資材ごとに試験検査依頼品目・製品リスト(様式第3-3-1又は様式第3-3-2)を作成し、保存すること。なお、当該リストの記載事項に変更があったときは、その都度修正すること。

イ. 試験検査依頼に際しては、試験検査依頼書(様式第3-3-3)とともに検体の規格及び試験検査の方法並びに必要な量の検体を送付するものであること。なお、送付する検体には、次の事項が表示されていること。

(ア) 検体名

(イ) ロット番号若しくは製造番号又は管理番号

(ウ) 製造所の名称

(エ) 保管上の注意事項

(オ) その他必要な事項

1) 取決め事項作成

GMP/QMS事例集(2006年版)について(平成18年10月13日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

[問]GMP11-3 (他の試験検査機関等) 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の試験検査を、構造設備規則第6条第7号の規定を踏まえて他の試験検査機関を利用して行うこととする場合において、**どのような事項に注意すべきか。**

[答]

1. 製造業者等は、当該外部試験検査機関の利用に係る**検体の採取**(GMP8-16を参照)、**保管及び送付、試験検査の実施**(GMP11-45の1.を参照)、**試験検査設備の点検及び整備**(GMP11-39を参照)、**試験検査成績書の作成、試験検査記録**(GMP11-45の2.を参照)の作成等の必要な事項を、品質管理基準書等にあらかじめ明記しておくこと。

2. 試験検査成績書には、次の事項を記載するものとする。なお、規格値及び試験検査の結果が数値で得られる場合においてはその数値を明示するものとする。

- (1) 当該外部試験検査機関の氏名(法人にあつては、名称)及び連絡先等
- (2) 当該外部試験検査機関による試験検査の実施年月日
- (3) 当該製造業者等の氏名(法人にあつては、名称)及び連絡先等
- (4) 当該外部試験検査機関による試験検査の結果の判定年月日

3. 製造業者等は、当該製品について、1. の事項を記載した文書を作成するとともに、あらかじめ指定した者に、必要に応じて当該外部試験検査機関の試験検査担当者に対して、試験検査を行うに当たり必要な技術的事項や注意すべき事項等を説明させ、取決め(いわゆる「再委託」は原則として行ってはならないものと規定すること。)を行うこと。また、当該取決めに係る文書は、当該製造業者等及び当該外部試験検査機関の双方において保管することとする。(GQP省令の規定に基づき、製造販売業者がこれらについて当該外部試験検査機関と直接取決めを行う場合においては、当該製造業者等はその取決めの内容を把握するようにしておくこと。)

4. 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、当該外部試験検査機関において上記3の文書の内容に基づき適正に試験検査が実施されていることを、必要に応じて実地に確認させ、その記録を作成の上保存させること。（GQP省令の規定に基づき、製造販売業者が当該外部試験検査機関の実地の確認を行う場合においては、その結果を把握するようにしておくこと。）
5. 製造業者等が当該外部試験検査機関の試験検査設備について実地の確認を行うこと、及び必要に応じて自らが迅速かつ適切に利用することができるように取決めを行っておくこと。
6. 製造業者等又は当該外部試験検査機関の一方において試験検査記録の原本を、他方においてその写しを保存するものとし、直ちに利用することができるようにすること。
7. 試験検査方法等の変更は、当該製造業者等がその変更について連絡を受け、かつ承認しない限り行われえないものとする。

2) 試験委託先とOOS/OOT報告・判断

- 外部試験委託先でもOOS/OOTのSOPを作成
- OOS/OOTは発生した時点で委託元に連絡
- ラボエラー調査は委託先で行ってよいが、
それより先の試験は委託元と相談するのがよい
→リテストし、1個のデータでも規格外が発生したら
そのロットに問題がなくても、判定は不適合
その判定をGMP上、取り消すことはできない。
⇒安易にリテストを行わず、よく調査してから

上記について、外部試験委託先と製造販売業者間で取決め事項に盛り込む

3) 外部試験機関でのOOS発生事例対応

海外から輸入、保管業で試験(外部A) & 出荷

- ・外部試験先でOOS

 - ⇒ラボエラー調査したが明確なラボエラー根拠なし

 - ⇒リテストしたら再現⇒不適合

- ・委託元では別の試験機関(外部B)に試験を委託

 - ⇒海外の製造所で再度試験実施したところ適合

 - ⇒既知サンプルで試験結果確認し試験に問題なし

 - ⇒OOSの出たロットを試験し適合

 - ⇒適合したので出荷？

この一連の判断並びに作業での問題点は？

- ・外部試験先

- ・委託元

3) 外部試験機関でのOOS発生事例対応

外部試験先

- ・既知サンプルを混ぜて試験をしていない

(不適合なロット並びに既知サンプルを新しいサンプルとして再試験する)

委託元

- ・外部AはOOSとの判断のまま外部Bの試験結果採用

(これはOOSで禁じている、“都合の良いデータ”の選択)

- ・外部Aのデータがラボエラーだと判断できないと、そのデータは覆せない。

- ・海外製造所とデータの齟齬をもっと確認すべき

- ・外部Bの結果が規格値下限の値だったのに採用した

⇒分析バラツキからユーザーで試験し50%OOS発生

海外のOOSのガイダンス (EU & FDA)

1) EUのOut-of-specification investigations ガイダンス

1) PIC/S GMPガイドライン

6.32. Out of specification or significant atypical trends should be investigated.

6.32. 規格外、又は重大な非定常の傾向は調査しなければならない

2018/2/26付で英国MHRAから「Out-of-specification investigations」と題する更新通知が発出されています(本ガイダンスは、2013年に初発出された)。

OOS(OOTを含む)が発生した際の手順が示されています。

例えば、以下のフローが説明されています。

- Laboratory analysis (試験検査)
- Results (結果)
- Phase Ia investigations (フェイズ I a 調査)
- Phase Ib investigations (フェイズ I b 調査)
- Phase II investigations (フェイズ II 調査)
- Phase III investigations (フェイズ III 調査)
- Batch disposition (バッチの処置)

概要:

ガイダンスが見直されたのは使いやすく改善するためである。2013年のOOSのガイダンスはOOSをどう扱うかについて説明した。その時のガイダンスでは繰り返し数には定めずに仮説検定の概念を導入した。このガイダンス前はさらに2回繰り返し試験結果が全て合格していることを求めていた。しかし、この考えは科学的な根拠に基づいていなかった。十分な原因究明の根拠に基づいてデータの棄却判断が乏しかった。

新しいガイダンスは調査の各段階で考慮すべきことについて段階的なアプローチを提供している。

MHRAは2013年8月に、仕様外(OOS)調査の処理方法に関する業界向けガイダンスを初めて公表しました。それは最近見直され、使いやすいように改善されました。

このガイダンスが2013年に発表されたとき、OOS調査の処理方法に変化が見られました。それは、OOSの結果が出た場合に何回の繰り返し試験が必要かを定義することから離れ、仮説検定の概念を採用することになった。このガイダンスの前には、OOSの結果を処理するための典型的なアプローチは、さらに2回のテストを繰り返し、2つの新しい結果が合格することを期待することであった。このアプローチは科学的根拠に基づいたものではなく、実際にMHRAは「間違いなく、最も一般的に提起される欠陥は、OOSの結果が、決定を支持する実際の証拠がない仮定や理論に基づいて無効にされたものである」と指摘している。

(<https://mhrainspectorate.blog.gov.uk/2018/03/02/out-of-specification-guidance/>)

検査室は、OOS調査を行う際に、「これが原因だと思う」から「これが原因だと知っている」へと移行しようとし続けている。これは検査室にかなりの挑戦を与え続けている。

ガイダンスは、調査の各段階で考慮すべきことについての段階的なアプローチを提供している。それは、OOSを発見する上で推奨される行動を簡素化するフローチャートを含み、以下の主要な領域とハイライトをカバーしています。

検査室の分析

"規格外(OOS)/トレンド外(OOT)/非定常結果の調査は、以下のような場合に行わなければなりません。

バッチリリース試験及び出発原料の試験。

工程内管理試験：データがバッチ計算／決定に使用されている場合、及び書類や分析証明書に記載されている場合。

市販されている最終製品及び原薬のバッチの安定性試験、継続的／フォローアップ安定性試験(ストレス試験は実施しない)。

OOSまたは疑いのある結果を示すOOS調査で参照サンプルとして使用される前のリリースされたバッチ。臨床試験用のバッチ"

フェーズ I a調査:

この段階の調査では、計算や停電などの明らかなエラー、流出や機器パラメータの不正確な設定などのテストエラーを対象としています。これらの問題は、実験室調査 I bまたはIIが提起されていなくても傾向があると予想される。

Phase Ia Investigations—

This phase of investigation are for obvious error such as calculation or power outage, testing errors such as spillages or incorrect setting of equipment parameters. It is expected that these issues are trended even if a laboratory investigation Ib or II was not raised.

フェーズ I b 調査:

調査は、分析者と監督者が、検査室調査チェックリストを用いて、調査に関連する領域を網羅した初期調査を行うことである。ガイダンスに記載されているチェックリストでは、以下のような詳細なチェックが行われます。

- ・正しい試験方法が守られているか。
- ・正しいサンプルの採取／試験（ラベルをチェックし、正しい場所から採取されたか）。
- ・サンプルの完全性が維持されているか、正しい容器と保管の連鎖（異常な出来事や問題があったか）

分析者と監督者による初期調査は、データ/機器/分析のレビューのみに限定されるべきである。この最初のレビューが行われた後、調査試験をサポートするために仮説計画が文書化された後、再測定を開始することができる。仮説試験または調査試験は、可能性のある根本原因を確認したり、割り引いたりするのに役立つように実施されるべきである。

フェーズ I b 調査:

検証試験には、サンプル、ろ過、超音波/抽出、潜在的な機器の故障などに関する更なる試験が含まれることがある。調査中に複数の仮説を検討することができる。

この最初の検証試験には、元の作業用ストック溶液を含めることができるが、元のサンプルから別の調製物を含めるべきではない。

このような明確な根本原因が判明している場合は、テストを棄却することができます。

- ・技術者エラー
- ・試料・標準試料の前処理
- ・分析方法
- ・分析機器の故障
- ・手順からの逸脱

Phase Ib Investigations–

is an initial investigation conducted by the analyst and supervisor using the laboratory investigation checklist covering the pertinent areas for investigation. The checklist documented in the guidance details checks such as:

“Correct test methodology followed e.g. Version number.

Correct sample(s) taken/tested (check labels was it taken from correct place).

Sample integrity maintained, correct container and chain of custody (was there an unusual event or problem).”

The initial investigation conducted by the analyst and supervisor should be restricted to data/equipment/analysis review only. Once this initial review is performed, re-measurement can commence once the hypothesis plan is documented in order to support the investigation testing. Hypothesis or Investigative Testing should be performed to help confirm or discount a possible root cause. Hypothesis testing may include further testing regarding sample, filtration, sonication /extraction and potential equipment failures etc. Multiple hypothesis can be explored during the investigation.

This initial hypothesis testing can include the original working stock solutions but should not include another preparation from the original sample

A test can be invalidated if a clear root cause has been determined such as

Technician Error Sample/Standard Prep.

Analytical method Equipment Failure

Deviation from Procedure

フェーズⅡ調査:

このフェーズの調査は、第1フェーズの調査で、指定可能な検査室のエラーが明らかにならなかった場合に実施される。第二段階の調査は、仮説に対する文書化された承認された指示に基づいて行われ、製造上の根本原因の可能性があったかどうかを判断するために、常に製造調査から開始すべきである。

ガイダンスでは、再サンプリング、再試験、平均化、記述書の詳細についても示されています。

調査試験をする前に、試験の説明書を作成し、QA/受託者/QA相当者の承認を得るべきである。治験薬の要件には以下が含まれるべきである。

- ・説明書が完全に文書化されていること
- ・調査される仮説。
- ・どのようなサンプルをテストするか。
- ・テストの正確な実行。
- ・データをどのように評価するか"

Phase II Investigations

This phase of investigation is conducted when the phase I investigations did not reveal an assignable laboratory error. Phase II investigations are driven by written and approved instructions against hypothesis and should always commence with a manufacturing investigation to determine whether there was a possible manufacturing root cause.

The guidance also indicates details on resampling, retesting, averaging and details on the written description.

“Description of the testing should be written, and then approved by QA/Contract Giver/QA equivalent prior to initiating investigational testing. The requirements of investigational testing should include:

The description being fully documented

The hypothesis being investigated.

What samples will be tested.

The exact execution of the testing.

How the data will be evaluated”

フェーズⅢ調査:

バッチが不合格となった場合でも、他のバッチや製品が影響を受けているかどうかを判断し、是正措置や予防措置を特定して実施するための調査が必要である。

第三段階の調査では、得られた結果の原因となる可能性のある分析結果について、関連する方法の検証を含め、疑わしい分析結果について、完了した製造調査と試験所での複合的な調査を検討しなければなりません。

ガイダンスはまた、「一度不合格となったバッチは、是正措置を講じることができるように、不合格の原因を特定するための更なる試験に制限はない」「更なる試験の結果として不合格の決定を覆すことはできない」を示してとをいる。

フェーズⅢ調査:

OOSの結果が他のバッチ、進行中の安定性試験、検証済みのプロセス及び試験手順に与える影響は、品質管理及び品質保証によって決定され、適切な是正措置及び予防措置とともに結論として文書化されるべきである」。

最初の OOS の結果が無効にならなかったにもかかわらず、バッチをリリースする最終的な決定は、OOS の結果がバッチの品質を示すものではないことが徹底的な調査で示された後にのみ行われるべきである。QPは常に注意の側に立つべきである。

検査室は OOS の科学的根拠を確立するために努力を続けているので、この新しく更新されたガイダンスと照らし合わせて検討するのが賢明であろう。

Phase III Investigations

If the batch is rejected there still needs to be an investigation to determine whether other batches or products are affected and to identify and implement corrective and preventative actions.

The phase III investigation should review the completed manufacturing investigation and combined laboratory investigation into the suspect analytical results, including relevant method validations for possible causes into the results obtained.

The guidance also indicates “Once a batch has been rejected there is no limit to further testing to determine the cause of failure, so that corrective action can be taken” and “the decision to reject cannot be reversed as a result of further testing”.

The impact of OOS result on other batches, on-going stability studies, validated processes and testing procedures should be determined by Quality Control and Quality Assurance and be documented in the conclusion, along with appropriate corrective and preventive actions”.

A final decision to release a batch in spite of an initial OOS result that was not invalidated should only be reached after a thorough investigation has shown that the OOS results is not indicative of the quality of the batch. The QP should always err on the side of caution!

As laboratories continue to strive to establish scientific rationale for OOS, it would be wise to review against this newly updated guidance.

2) FDAのOOSのガイダンス

Guidance for Industry

<https://www.fda.gov/media/71001/download>

Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

October 2006 Pharmaceutical CGMP

米国のガイダンス Guidance for Industry Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production

<https://www.fda.gov/media/71001/download>

TABLE OF CONTENTS

- I. INTRODUCTION..... 1
- II. BACKGROUND..... 2
- III. IDENTIFYING AND ASSESSING OOS TEST RESULTS
 - **PHASE I: LABORATORY INVESTIGATION** 3
 - A. Responsibility of the Analyst.....4
 - B. Responsibilities of the Laboratory Supervisor.....4
- IV. INVESTIGATING OOS TEST RESULTS
 - **PHASE II: FULL-SCALE OOS INVESTIGATION** 6
 - A. Review of Production.....6
 - B. Additional Laboratory Testing.....7
 - C. Reporting Testing Results.....9
- V. CONCLUDING THE INVESTIGATION..... 12
 - A. Interpretation of Investigation Results12
 - B. Cautions.....14
 - C. Field Alert Reports.....14

目次

I. 導入.....	1
II. 背景.....	2
III. OOS テスト結果の特定と評価	
—第1段階: 試験室の調査.....	3
A. 試験者アナリストの責任.....	4
B. 試験室の責任者の責務.....	4
IV. OOS 試験結果の調査・試験結果の分析	
—第2段階: 本格的なOOS調査.....	6
A. 製造のレビュー.....	6
B. 追加の試験室のテスト.....	7
C. 試験結果の報告.....	9
V. 本格調査の結.....	12
A. 調査結果の解釈.....	12
B. 注意事項.....	14
C. 当局への報告.....	14

III. OOS試験結果の特定と評価 - OOS試験結果の特定と評価

第一段階 ラボラトリー調査

FDAの規制では、OOS検査の結果得られた場合(§ 211.192)には必ず調査を行うことを要求している。調査の目的は、OOSの原因を特定することである。その原因が分析手順あるいは製造の異常なのかを特定しなければならない。たとえそのバッチが不適合になっても、その影響が他の同一製品あるいは他の製品のバッチに広がっていないかを確認しなければならない。バッチ不適合であっても調査実施は必要である。結果とその後のフォローを含め、調査の記録は求められている(§ 211.192)。

根拠あるために、調査は全体を網羅し、タイムリーに、偏りを排除し、よく文章化され、科学的である。そのようなファーストフェーズは試験室データの正確性を含んでいる。できるかぎり、これは試験の試料が廃棄される前に行う。ラボエラーあるいは装置の不具合の仮説は同じ準備を行うことで確認される。この最初の調査が意味のあるエラーを見つけられなかったら、フルスケールOOS調査を行う。外部試験機関であってもQCが調査を開始する。

III. OOS試験結果の特定と評価 - OOS試験結果の特定と評価

A. 分析者の責任

正確な検査結果を得るための第一の責任は、以下のように分析者にある。問題は試験プロセス中に起きることを認識し、不正確な結果を生じる可能性があるかもしれない問題に注意する。

211.160 (b)(4)のCGMP規則に従って、分析者は以下のことを確実にすべきである。確立された性能仕様を満たす機器のみが使用され、すべての機器が適切に校正されていること。

特定の分析法にはシステム適合性の要件があり、これらを満たしていないシステムを使用してはならない。例えば、クロマトグラフィシステムでは、標準品の溶液がクロマトグラフィーの実行中に間隔を置いて注入することができていると、ドリフト、ノイズ、繰り返し精度を確認できる。標準品の値が適切でないと、その時間のデータは適切かどうかわからない。疑わしい期間に収集されたすべてのデータを適切に識別する必要がある。誤動作の原因を特定し、可能であれば、その原因を特定する必要がある。疑わしい期間以前のデータを使用するかどうかを決定する前に不具合を修正する必要がある。

III. OOS試験結果の特定と評価 - OOS試験結果の特定と評価

分析者は、検体と標準品溶液を廃棄する前に、データがテスト規格に準拠しているかどうかをチェックする必要がある。予想外の結果が得られた場合、明らかな説明ができない場合、試験溶液などは保持しスーパーバイザーに報告する。結果が正しいかどうかの確認を直ぐに実施する。

試料液のこぼれや、不完全な移動など、明らかなエラーがあった場合は、その都度、その結果を確認し、分析者は文章化しなければならない。分析者は割り当て可能な分析のために、後になって無効になると予想される分析を故意に継続してはならない。どのような結果が得られるかを見ることだけを目的として分析を行ってはならない。明らかなエラーが知られている場合に得られる

III. OOS試験結果の特定と評価 - OOS試験結果の特定と評価

B. ラボラトリー・スーパーバイザーの責任

OOSの結果が特定されたら、スーパーバイザーの評価は客観的でタイムリーでなければならない。OOSの結果の原因について先入観を持ってはいけない。データは、結果が検査室のミスか製造工程の問題に起因するかどうかを確認するために、速やかに評価すべきである。即座に評価するために、実際に使用された溶液、試験ユニット、ガラス容器の再調査を含めることができるそれがよりラボエラーの仮説を高めることに貢献する。

スーパーバイザーの評価の一環として、以下の手順を踏むべきである。

1. 分析者と試験方法について話し合う。分析者の知識、正しい手順の実施について。
2. 分析で得られた生データを調べ、クロマトグラムやスペクトル、異常な情報や疑わしい情報を調査する。
3. 生データの値を最終的な試験結果に変換するために使用される計算が、適切で正しいことを確認する。承認されていないあるいはバリデーションされていない変更が自動計算に加えられていないか。

III. OOS試験結果の特定と評価 - OOS試験結果の特定と評価

4. 計器の性能を確認する。
5. 適切な標準物質、溶媒、試薬、およびその他の溶液が使用されたのが規格に適合していることを確認する。
6. 試験方法が適切に行われたかを評価する。分析バリデーションと過去のデータに基づいた標準に応じて行われていること。
7. この試験室評価の記録を完全に文書化し、保存する。

保存サンプルが直ぐに評価されると、OOS 結果の原因の特定は非常に容易になる。何が起こったかについての仮説(例:希釈エラー、装置の誤作動など)に関する仮説を検証する必要がある。保持された溶液の検査は、検査室調査の一環として行うべきである

III. OOS試験結果の特定と評価 - OOS試験結果の特定と評価

例:

- 注入装置誤動作の調査の一環として溶液を再注入することができる。このような仮説の立証は困難であるが、再注入によりサンプルやその調製によりむしろ装置に起因していることを示す強力な証拠を提供することができる。
- 破壊されない特定の特殊な剤形の薬剤の溶出試験のために可能であれば、試験中に、試験したオリジナルの検体の検査を行うことができる。実験室での取り扱い中に損傷を受けたかどうかを判断して、その損傷が性能に影響を及ぼす可能性がある。このような損傷は、OOSのテスト結果を無効にする証拠となり、再試験の必要性の根拠になる。
- 可能であれば、投与単位のさらなる抽出を実施して、以下のことを決定することができる。

元の解析中に完全に抽出されていたかどうかを確認する。不完全な抽出は試験結果を無効にし、試験方法バリデーションの妥当性に関する疑問につながるはずである。

III. OOS試験結果の特定と評価 - OOS試験結果の特定と評価

調査の各ステップを完全に文書化することが重要である。検査室の管理、得られた個々の値の信頼性だけでなく、検査室の品質保証プログラムでのOOSの結果の重要性も確認しなければならない。管理者は、特に新たな傾向に注意を払う必要がある。効果的な品質システムの一環として、会社の上層部は、これらの傾向を適切に監視し、以下のことを確実にしなければならない。

検査室でのラボエラーは比較的まれであるべきである。頻繁にエラーが発生する場合は、以下の原因が考えられる問題を示唆している。

分析者のトレーニングが不十分であること、機器のメンテナンスが不十分であること、校正が不適切であること、または不注意な作業。検査室のエラーが確認された場合はいつでも、会社はエラーの原因を特定し、再発防止のための是正措置を講じる。CGMP規則に基づき、製造者はまた、適切な文書を維持しなければならない。

III. OOS試験結果の特定と評価 - OOS試験結果の特定と評価

要約すると、検査室のラボエラーの明確な証拠が存在する場合、検査室の検査結果は、無効となる。検査室エラーの証拠が不明瞭な場合は、本格的なOOS調査が、予想外の結果を引き起こした原因を特定するために、製造会社を実施すべきである。OOS試験結果が分析のエラーに起因するものであると仮定してはならない。調査を実施し、文書化すること。

IV. OOSの試験結果の調査

第二段階：フルスケールOOSの調査

初期評価でラボラトリーエラーがOOSの結果を引き起こしたと判断されなかった場合と試験結果が正確であるように見える場合は、事前に定義された手順を使用して本格的なOOS調査を行う。この調査は、生産プロセスのレビュー及び/又は実験室での追加作業から構成される。そのような調査の目的は、根本原因を特定することにある。OOS結果の原因を究明し、適切な是正処置と予防処置を講じる。フルスケール調査は、製造とサンプリング手順のレビューを含むべきであり、追加の実験室試験が含まれている。そのような調査は最優先で行われるべきである。この第二段階の調査項目の中には、OOSの結果がすでに出荷されたバッチにも影響していないかの評価も含まれる。

IV. OOSの試験結果の調査

A. 生産のレビュー

調査はQCU(QA+QC)が行い、他のすべての部門が関与している必要がある。

製造、プロセス開発、メンテナンス、およびエンジニアリング。製造が委託で行われる場合(すなわち、契約によって行われる場合、製造業者または複数の製造拠点)、潜在的に関与する可能性のあるすべての拠点を対象とする必要がある。その他の潜在的な問題点を特定するために、製造プロセスの記録と文書を完全に見直す必要がある。

IV. OOSの試験結果の調査

フルスケールOOS調査は、タイムリーで、徹底的で、十分に文書化されたレビューにより行う。レビューの記録書には、以下の内容を記載すること。

1. 調査の理由を明確に記載すること
2. 原因となった可能性のある製造工程の側面の概要
3. 文書レビューの結果、実際のまたは可能性のある原因を含む文書レビューの結果
4. 以前に発生したことがあるかどうかを検討した結果
5. 行われた是正処置の説明

OOS調査のこの部分がOOSの結果を確認し、その原因を特定することに成功した場合

IV. OOSの試験結果の調査

根本的な原因がある場合は、OOSの調査を中止し、製品をリジェクトすることができる。しかし不良調査に関連している可能性のある他のバッチまたは製品にまで及ぶ不良調査を完了させなければならない (§ 211.192)。追加試験後にリプロセスされた材料がある場合。

調査には、生産および品質管理の担当者の署名とコメントが必要となる。

OOSの結果は、製品またはプロセス設計の欠陥を示す場合がある。例えば、製品処方 of 堅牢性の欠如、原材料の特性評価または管理の不備、製造工程の1つ以上の単位操作、またはそれらの組み合わせによって生じる実質的なバラツキ、これらの要因が製品の品質にバラツキの原因となることがある。このような場合には製品品質を確保するために製品またはプロセスの再設計の見直しを行うことが必要である。

IV. OOSの試験結果の調査

B. 追加の実験室試験

フルスケールのOOS調査には、試験室での追加試験が含まれる場合がある。多くの試験が実施される。これらには、

- (1)元のサンプル と
- (2)再サンプリング

1. 再試験(リテスト)

調査の一部には、元のサンプルの一部の再試験が含まれている場合がある。再試験に使用されるサンプルは、問題のあるロットから採取され、OOSの結果が出た元の均一なものから取られる。液体剤の場合、それは元の単位液体製品または液体製品の混合のものでよい。個体剤の場合は、最初の試験のために調製された同じ検体から秤取されたものである。

IV. OOSの試験結果の調査

再試験が指示される状況には、例えば、疑われるような希釈エラーの取り扱いの問題を確認する場合がある。再試験の決定は、試験の目的と科学的な判断が必要である。

元の試験を行った分析者以外の分析者が行う再試験計画を前もって定めておくことが重要である。再試験を行う二人目の分析者は、少なくとも元の試験者と同等以上の経験と資格を持っていなければならない。

CGMP規則では、規格、基準、サンプリング計画、試験手順、およびその他の検査室の管理体制を確立する(§ 211.160)。

FDA査察では、いくつかの企業が、適合する結果が出るまで試験を繰り返す方法を使用し、OOSの結果を無視していることが明らかになっている。このような「適合させる試験」という方法はCGMP下において非科学的であり、反論の余地のないものである

1検体に対して実施する再試験の最大数は、標準操作手順書(SOP)で事前に指定される。

IV. OOSの試験結果の調査

採用されている特定の試験方法のバラツキに応じて変化するが、科学的に妥当な原則に基づいている。得られた結果に応じて、再検査の数を調整してはならない。会社の所定の再試験手順には、追加試験が終了し、バッチが評価されるポイントが含まれている。この時点で結果が不満足な場合は、バッチは不適合とされるか、その後の調査結果が得られるまで保留されなければならない(§ 211.165(f))。この SOP からの逸脱はまれであるが、規格、サンプリング計画、試験手順、またはその他の実験室管理体制からの逸脱を記録し、正当化しなければならないとの、CGMP規則 211.160 条(a)に従って行われる。このような場合、追加の再試験を開始する前に追加試験が実施されることを記載し、得られたデータの科学的及び／又は技術的取扱いを規定する計画書を作成しておく。

この記録には、関係者のイニシャルと日付を記入する。

最初の試験の実験室調査でラボエラー、計算ミスが確認されなかった場合は、OOS 結果を無効にするための根拠は存在しない。すべての試験結果報告し、バッチの出荷判定の決定に考慮される。

IV. OOSの試験結果の調査

2. 再サンプリング

再試験は、元の均質なサンプル材料の試験を指すが、再サンプリングでは、元のサンプリング手順、または同一バッチから採取した新しいサンプルのいずれかを使用する場合が含まれる。

バッチからのオリジナルサンプルは、OOSの結果が得られた場合追加の試験を行うだけの十分な量が確保されている。しかし、状況によってはバッチから新たなサンプルを採取することが適切である。追加サンプリングは、あらかじめ定められた手順/サンプリング計画に従うべきである(§ 211.165(c))。

すべてのデータが評価された場合、調査は、オリジナルのサンプルが不適切に調製されたため、バッチの品質を代表するものではないと言える場合がある(§ 211.160(b)(3))。不適切な試料調製が、考えられる場合がある。再サンプリングは元と同じく適切な方法で実施される。調査の結果、当初のサンプリング方法が不十分である場合、新しい正確なサンプリング方法を開発し、文書化し、QCUによる審査および承認を受ける(§ 211.160 および 211.165(c))。

IV. OOSの試験結果の調査

C. 試験結果の報告

試験結果の報告と解釈に用いられる実務には、(1)平均化(averaging)と(2)外れ値(outlier tests)がある。

1. 平均化

オリジナルのテストデータを平均化する際には、適切な使い方と不適切な使い方の両方がある。

a. 適切な使用

データの平均化は有効なアプローチでだが、その使用法はサンプルとその目的で使用される。例えば、旋光度測定では、いくつかの離散的な測定を平均化して試料の光学回転を決定し、この平均値を試験結果とする。サンプルが均質であると仮定できる場合(すなわち、個々のサンプル均質になるように設計された調製物)を使用すると、平均値を使用することで、より正確な結果が得られる。微生物学的アッセイの場合、米国薬局方(USP)では生物学的検査システムの生来の変動性のため、平均値の使用を推奨している。

IV. OOSの試験結果の調査

ある試験では特定の数がくり返しされる場合がある。例えば、HPLCの定量試験の結果は、同一溶液からの複数注入によるピークレスポンス平均を使用して計算される。この結果は、1つの試験1つの結果とみなす。これはロット内の変動性を決定することを目的とする。一方ロットの異なる部分同じ均質なサンプルの複数の改めて行う全体の試験とは異なる。

単一の検体の複数回試験の回数は、書面で承認された試験方法で規定されていることが望ましい。変動の許容限度値も規定しておく。予測できない変動が見られる場合は、§ 211.160(b)(4)に従って改善措置を実施する。許容限度を満たさない場合、試験結果は使用すべきではない。

場合によっては、以下のような一連の完全なテスト (テスト手順の完全なランスルー) が必要である。

IV. OOSの試験結果の調査

定量試験で最初からのくり返し試験を行う場合、かつ複数の定量試験結果の平均を、1つの検査とみなす場合は、試験法に前もって規定しておく。これらの限界値を満たしていない定量試験結果は使用すべきではない。

OOS調査において、試験データの平均値が元の試験においても使用されている場合に限る。

IV. OOSの試験結果の調査

b. 不適切な使用

平均化への依存は、個々のテスト間のばらつきを隠すという欠点がある。このため、すべての個別の試験結果は、通常、個別の試験結果として報告されるべきである。別々の試験の平均化が試験方法によって適切に指定されている場合には単一の平均化された結果を最終的な試験結果として報告することができる。場合によっては、統計的な結果のバラツキの統計処理が報告される。例えば、含量均一性試験では、標準偏差（または相対標準偏差）が報告される

平均化バッチの異なる部分やサンプル内でのバラツキを隠すことになる。例えば、粉末/混合物の均質性または含量均一性の平均値の使用は適切でない。これらの場合、試験は製品内のバラツキを測定することを目的としており、個々の結果から情報が得られる。

IV. OOSの試験結果の調査

OOS調査中に実施された追加試験で得られた、調査を促した最初の試験の結果(複数可)と、OOS調査中に得られた追加の再試験又は再サンプルの結果を平均化することは、個々の結果間のばらつきを隠す。結果の一部が OOS である場合と、他の結果が OOS の範囲内にある場合は特に誤解を招く。QCUの評価及び検討のために、検査室ではすべての個別の結果を確保していることが重要である(211.22条)。

例えば、90~110%の規格の最終製品の定量試験では、最初のOOSの結果は89%で、その後、90%と91%の再試験結果が追加されると、平均値は90%になる。この平均値は規格に適合する。追加試験の結果も当初の OOS 結果を確認する傾向がある。しかし、同じ規格の別の状況では、最初の OOS 結果が 80%、追加試験の結果が85%と105%の場合は平均 90%の結果になるが、これらの結果は元のOOSの結果を確認するものではなく、大きい変動性を示しており、当初の結果を支持せず、信頼性に欠ける可能性がある。平均ではなく個々の結果を使用する必要がある。

IV. OOSの試験結果の調査

2. 外れ値検定

CGMP規則では、統計的に有効な品質管理基準に適切な受入れ及び/又は拒絶レベルを含むことを求めている(§ 211.165(d))。まれに、バリデートされた試験方法により得られた値の中で、他のものと著しく異なるものが得られる場合がある。そのような値は、統計的外れ値とみなされることがある。外れ値は、所定の試験方法からの逸脱に起因する場合もあれば、試験方法のバラツキに起因する場合もある。外れ値の理由が試験のエラーであると仮定してはいけない。

外れ値検定は、値から極端なデータを識別するための統計的手順である。極端なデータの外れ値検定の使用可能性については、事前にSOPに規定しておく。これはは、データ解釈のためのSOPに十分に文書化されている。SOPには事前に検定に必要な最小の試験結果数を明記することが望ましい。

IV. OOSの試験結果の調査

バラツキの大きい生物学的試験では、外れ値検定が統計的に極端な観察結果を識別するために、適切な統計解析である。USPでは外れ値検定について、生物学的アッセイ<111>に掲載されている。これらの場合、外れ値は計算から除かれる。また、USPには、「外れ値と思われる結果を拒絶または保持することは、バイアスの問題となる。相対的な大きさを基にして、その相対的な大きさによって決定することは、控えめに使用されるべきである」と記載されている (USP <111>)。

比較的小さなバラツキを持つ理化学試験で試料が均質であると考えられる場合、外れ値検定はデータの統計的分析にすぎない。それにより極端な結果の原因を特定することはできない。したがって、疑わしい結果を無効にするために使用すべきではない。OOSの結果とデータが一致しない場合によっては、外れ値検定は、その確率を推定する上で何らかの価値があり、重要性を評価するために、調査から得られた他のすべてのデータと合わせて補助的に利用することができる。

IV. OOSの試験結果の調査

外れ値検定は、含有量の均一性、溶出性、または放出性などの評価目的にする場合には適用できない。外れ値が不均一な正しい結果かもしれない

OOS調査の追加試験で複数の結果を得ることになる。QCUは、最終的な評価/処分決定において、試験室が、すべての試験結果を提供することが重要である。さらに委託検査機関による調査で原因が特定されない場合、すべての検査結果は、試験成績書に記載してお客様に報告する。。

IV. OOSの試験結果の調査

V. 調査の結論

調査を終了するためには、QCUが結果を評価し、バッチの品質を評価し出荷の可否を決定する必要がある。SOPに従うべきである。一度不合格となったバッチは、不合格になった原因を究明し是正措置を取ることができるように追加の試験を実施する制限はない。

A. 調査結果の解釈

QCUは、調査結果を説明する責任がある。初期のOOS結果は、必ずしも対象バッチが失敗し、リジェクトされなければならないことを意味しない。OOSの結果には調査が必要で、再試験の結果も含めて、調査結果を説明すべきである(§ 211.165)。

調査によって原因が明らかになった場合、疑わしい結果が無効になった場合は、その結果をバッチやロットの品質評価に使用すべきではない。個別試験結果の無効化は、試験事象の観察及び文書化が行われた場合に限られる。

IV. OOSの試験結果の調査

調査の結果OOSが合理的に判断できる要因がある場合には、バッチ品質を評価する際には、その結果を使用する必要がある。OOSの結果が確定したということは、そのバッチが確立された基準または規格を満たしていないことを示している。該当バッチは § 211.165(f)に準拠し、適切な処分を行う。

調査の結論が得られない場合、

(1)OOS検査結果の原因が明らかにならない

(2)OOSの結果が確認できない

OOS 結果は、バッチまたはロットの処分で十分に考慮されるべきである。

最初の場合(OOS確認済み)では、OOS調査からバッチ不良調査を行い、可能性のある他のバッチまたは製品にも拡大しなければならない(§ 211.192)。

2 番目の場合(結論が出ない)では、QCU は最終的にバッチの出荷を決定する可能性がある。例えば、企業は以下のシナリオの下で製品の発売を検討する。

IV. OOSの試験結果の調査

製品の定量値の許容範囲は、90.0～110.0%である。最初の定量値の結果は89.5%である。その後の元の検体から調製して再試験結果は、99.0%、98.9%、99.0%、99.1%、98.8%、99.1%、99.0%である。実験室調査(第一段階調査)では、実験室のエラーが明らかにならなかった。バッチの製造では、異常や異常なプロセス変動の兆候は見られない。製造プロセスと製品の履歴を確認すると、プロセスが堅牢であることがわかる。7回の再試験の合格結果はすべて適合でかつ既知のバラツキの範囲内に収まっている。工程内モニタリングの、含有量均一性、溶出性などの試験によるバッチ結果は再試験の合格結果と一致していることを示している。徹底した調査の後、会社のQCUは、最初のOOSの結果がバッチの真の品質を反映していなかったと結論づけるかもしれない。

IV. OOSの試験結果の調査

このシナリオでは、最初の徹底した試験所調査では責められるべき要因がないと判断される。しかし、その後の調査で、OOS結果の原因が製造工程とは無関係な原因であったと結論づけられた場合、検査室の適切なフォローアップとラボエラーの再発を防止するための監視が必要になる。

上記の例が示すように、最初の OOS 結果が無効とされていないにもかかわらず、バッチを出荷するかどうかを決定する場合は、十分な調査により、OOSの結果がバッチの品質を反映していない場合だけである。このような決定を行う際には、QCU常に慎重に行う。

IV. OOSの試験結果の調査

B. 警告

試験SOPにより(単一の報告結果を得るための)一連の定量結果が必要な場合、個々の結果のいくつかはOOSであり、いくつかは規格内であり、すべての結果がその試験方法の既知のバラツキの範囲内で、合格した結果は、OOSの結果よりもサンプルの真の値を表しているとは言えない。この理由から、会社はこれらの値の報告された平均値が規格内であっても、その値をOOSとして扱うべきである。このアプローチは、局方の規格に適合しなければならないというUSP一般通知の原則にしたがう。個々の公的な試験において、規格を満たす結果が得られることが期待されている。

IV. OOSの試験結果の調査

定量結果が低くても規格内である場合も、懸念事項になる。原因の一つは、バッチが適切に処方されていない可能性がある。バッチは、ラベル表示または設定された量の100%以上を提供することを意図して処方されなければならない(§ 211.101 (a))。これはまた、分析結果が、出荷を許可するか拒否するか決定するには注意が必要である。

医薬品薬物の品質を評価するために実施されたすべての分析試験において、OOS試験結果をすべて保持しなければならない。確立された規格及び基準に対する適合性を保証するために保持されなければならない(§ 211.194)。

IV. OOSの試験結果の調査

C. フィールドアラートレポート

新薬承認申請・簡易新薬承認申請の対象となっている製品について、規則では、フィールドアラートレポート(FAR)を3営業日以内に提出することが義務付けられている。これら製品のOOS試験結果は本規定に記載されている「不良に関する情報」の一種と考えられている(21 CFR 314.81(b)(1)(ii))。出荷済みの製品のOOS試験結果が3日以内に無効であることが判明されない限り、初期FARを提出し。OOSの調査が完了した時点で、フォローアップFARを提出する必要がある。

OOSの事例と対応

- 1) 錠剤硬度のOOTの事例対応
- 2) 海外製造所のOOS調査不備による
欠品リスクの事例
- 3) ラボエラー原因の製品回収
- 4) OOS不備による製品回収多発

1) 錠剤硬度のOOTの事例対応

このケースも内側に厳しく設定していた。

OOTが出ても、品質には問題ないと判断して出荷

- 何のためにOOTを設定しているか？
- OOTだからと言って「様子を見る」はGMP不備のリスクもある。

硬度は下限は欠けクレーム

上限は崩壊試験/溶出試験の経年で問題ないか？

2) 海外製造所のOOS調査不備による欠品リスクの事例 標準品ロット変更時の確認不備

製品

米国の大手製薬企業の英国法人が、
英国の大手受託製造所に製剤委託
→日本の製薬企業で包装

ある成分の試験結果が製造販売承認書の規格を下回った
製造所OOS調査→原因が不明→再度試験(規格外)
英国法人もOOS結果を受けて調査→規格外の結果を追認
調査した結果、原料の主成分の含量が低かった(天然物)
→日本の製薬企業に連絡

英国法人で在庫している原料は主成分の含量低い

2) 標準品ロット変更時の確認不備による欠品リスク

トラブルが起きた時にどう対処するか

1. 物流在庫はどのくらいあるか

→3~4か月 包種により差がある

2. 再度、生産するにはどの程度かかるか

→適合する原料がないため、原料入手が必要

→原料メーカーの在庫数ロットを確認したが規格外

3. 適合する原料入手困難

該当規格は薬効に関係ない香料の規格値

→香料の規格値を変更する方法が考えられた



審査管理課に相談 →一変申請に向けて検討

2) 標準品ロット変更時の確認不備による欠品リスク

その後の対応

1. 他の原料メーカー(日本)を調査

- 持っているとのことで、規格に適合か確認
- 適合

2. 米国のQAが調査

- 標準品のその成分が従来の標準品より含量が高い
- 従来の標準品が供給停止になり、
別の会社の同じ名前の標準品を購入していた。
同定する時に、ピークを間違えていた。
→正しい標準品で行うと製剤は問題なかった
- 審査管理課立腹 →大手の製薬企業もミス

2) 標準品ロット変更時の確認不備による欠品リスク

- ・標準品のGCチャートと比較しなかったのか？
RTの比較
- ・そのロットの前後で何か変更はなかったかの調査は？
トラブルは3H(初めて、変更、久しぶり)の時に起きる
- ・それまでトラブルがなかったのに、原料の在庫品も不適
原料の在庫品までも不適があるのか？
- ・原料の保存サンプルは再度分析しなかったのか？
過去適合した原料がもう一度試験をしたら不適は可笑しい

- ・英国の受託会社、英国の大手製薬企業のQAでOOS調査
原因が分からず、グローバル本社QAが調査で判明

3)ラボエラー原因の製品回収

1)凍結乾燥製剤の製品回収(2005年)の事例

この事例は、ラボエラーだったが、ラボエラーと認識されずに誤った結果を出し、
その結果を用いて換算した計量を行い、
その結果、逸脱が生じ、
対処した結果、製品は規格内、
製造場所変更ロットであったので、長期安定性試験
試験の2年目で規格外

凍結乾燥製剤F-Vの製品回収(2005年)

2年経年品で水分量が規格をオーバー

- ・原薬力価が通常より高かった1,036 μ g
通常950 μ g~980 μ g
これまでの値と比較しなかった→OOTの仕組みがあれば
- ・原薬メーカーとの試験成績書と比較
CoAの確認は試験項目に入っていた→有無だけ確認
CoAを何のために確認しているかの目的欠如
- ・試験者やリーダーは換算仕込原薬と知らなかった
換算仕込みだと試験結果の値を使って仕込み量決定
製造に大きく影響する→標準品 & 試料ともn=1で試験

凍結乾燥製剤F-Vの製品回収(2005年)

2年経年品で水分量が規格をオーバー

- ・委託先の責任者から、品質管理責任者に電話で確認
通常より高いが問題ないか？
⇒問題ないと返答(記憶) 何故、確認しなかったか？
- ・工場内での試験サイトの変更時
それまでは微生物グループで試験→理化学グループへ
同じ品質管理部内とのことでサイトバリデーション行わず
 - ・初めての試験だった
 - ・標準品が難溶性だったために試料含量が高くでた
→3H(初めて、変更、久しぶり)時にトラブルが起き易い

凍結乾燥製剤F-Vの製品回収を生かす

- ・OOTの導入
 - ・規格幅より内側に管理値を設定
 - ・COAと受入試験結果の差が*以上あればOOT
- ・換算原料の試験はn数は複数(標準品含め)
- ・試験者の認定制の導入
- ・品目ごとのノウハウ集(研修用)
 - ・重要な項目記載
 - ・過去の重大な逸脱/苦情を記載
 - ・研究部門からの重要な引継ぎ事項記載

4) OOS不備による製品回収多発

製品回収事例から学ぶ <http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/kaisyu.html>

- ・定期安定性試験(12箇月)の溶出試験において承認規格に適合しないことが判明したため**1ロットだけ**製品回収
- ・通常生産時と比較し**打錠圧**が後半において管理範囲外に達する状況が発生しそれが原因で安定性モニタリング試験(24箇月)の溶出試験において6時間経過時の溶出率が承認規格を超える結果があったため製品回収
- ・出荷試験の溶出結果を再確認したところ**データの取扱いが不適切**であり出荷時の品質に問題があることが否定できないと考えられたため製品回収
- ・承認規格には適合しているものの溶出規格において当社で規定した**自主基準に逸脱した**製品ロットが流通していることが判明したため製品回収
- ・**原薬の結晶特性**が安定性モニタリングの溶出試験に影響して不適合になり製品回収
- ・**海外での安定性試験**において、溶出試験の規格に適合しないため製品回収
- ・長期安定性試験で溶出試験が不適合なため**全てのPTP製品回収**

3. リスクアセスメントの実施と活用

原薬医薬品製造でのリスクとは？

1) 健康被害

ヘパリン、エチレングリコール、小林化工

2) 欠品(安定供給)

患者様 & お客様の健康 経営リスク

3) 製品回収(原薬の問題で製品の回収)

製品回収の費用負担(実損、回収コスト等)

4) GMP適合性調査不備で新製品の承認が遅れる

機会損失の負担

5) 経営上のリスク

・安全 ・Compliance ・顧客満足 ・利益

本当のリスクは？

- ・不正を不正と思わないリスク
- ・不正を実施しても構わないと思うリスク
- ・不正を行っても処罰されないリスク
- ・逸脱/OOSをあげないリスク
- ・自分で考えることをしないリスク
- ・考える基礎能力欠如のリスク
- ・自ら学ぼうとしないリスク
- ・経営層が「品質は大切」と言っておきながら、その実践を行っていないリスク
- ・良い医薬品を提供するとの思い欠如のリスク

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。

薬機法

第一章 総則 (目的) 第一条 この法律は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品(以下「医薬品等」という。)の品質、有効性及び安全性の確保並びにこれらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために必要な規制を行うとともに、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、医療上特にその必要性が高い医薬品、医療機器及び再生医療等製品の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、**保健衛生の向上を図ることを目的とする。**

文書管理・記録に関する指摘事項 <https://ptj.jiho.jp/article/132994>

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(講習会でPMDAが指摘事項紹介&改善命令)が出たとき製造所に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？

自社の失敗、他社の失敗を生かしていますか？

GMP省令改正のポイント

- ・「医薬品品質システム」(ICH Q10導入)
CAPA/品質方針/品質目標/マネジメントレビュー/経営層責任
- ・「改正GMP施行通知で追加したPIC/S GMPの重要項目」
- ・「データインテグリティ(DI)」
- ・「品質保証(QA)部署／担当の設置」
- ・「承認書遵守の徹底」
- ・「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」

青字；PIC/S GMPガイドライン対応

赤字；製造販売承認書と実際の齟齬対応

紫字；日本の品質トラブル対応

ICH Q10 医薬品品質システム

目次

1. 医薬品品質システム

- 1.1 はじめに..... 1
- 1.2 適用範囲..... 1
- 1.3 ICH Q10 と各極の GMP 要件、ISO 規格及び ICH Q7 との関連 2
- 1.4 ICH Q10 と薬事上のアプローチとの関連 3
- 1.5 ICH Q10 の目的 3
- 1.6 達成のための手法: 知識管理及び品質リスクマネジメント 3
- 1.7 設計及び内容に関する考慮点..... 4
- 1.8 品質マニュアル 5

2. 経営陣の責任

- 2.1 経営陣のコミットメント..... 5
- 2.2 品質方針 6
- 2.3 品質計画 6
- 2.4 資源管理 6
- 2.5 内部の情報伝達..... 6
- 2.6 マネジメントレビュー..... 7

ICH Q10 医薬品品質システム

2.7 外部委託作業及び購入原材料の管理..... 7

2.8 製品所有権における変更の管理 7

3. 製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善

3.1 ライフサイクルの各段階の目標..... 8

3.2 医薬品品質システムの要素 9

4. 医薬品品質システムの継続的改善

4.1 医薬品品質システムのマネジメントレビュー 13

4.2 医薬品品質システムに影響を与える内的及び外的要因のモニタリン..... 14

4.3 マネジメントレビュー及びモニタリングの成果 14

5. 用語 14

付属書 1

科学及びリスクに基づく薬事上のアプローチを向上させる今後見込まれる機会 18

付属書 2

ICH Q10 医薬品品質システムモデルの図解..... 19

GMP省令

これまで当局が説明して来られた中で、下記の2つがトーンダウンしている。

1) DI(データインテグリティ)

⇒日本独自のDI(欧米とは根本的に違う)

2) 上級経営者の責任

⇒法令遵守に関するガイドラインで徹底へ

他の項目についてはこれまでの説明会とほぼ同じ。

2. 改正の内容

別紙の他、所要の規定の整備を行う

別紙

○ PIC/S ガイドラインとの一層の整合化を図る観点から、「総則(第1章)」及び「医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理(第2章)」の一部改正を行う。

1. 法第14条第1項に規定する医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造業者等は、当該製品を承認事項に従って製造しなければならないこと。ただし、法第14条第13項(令和3年8月1日同条第15項に改正予定。)の規定による軽微な変更を行う場合については、同条第14項(令和3年8月1日に同条第16項に改正予定。)の規定による届出が行われるまでの間、この限りでない。

⇒承認書との齟齬防止を盛り込んでいる。製造は試験含む

・品質方針に基づいて、製造管理者又は品質保証に係る業務を担当する組織に、**製造所における品質目標を文書により定めさせること。**

⇒ISO9000/ISO14000のように年間目標を文書に定めて実施する。そして達成したかどうかの評価も求められる。未達成だとそれを指摘される可能性があるので、達成可能なかつある程度の納得性のある目標設定になる。製品品質照査からの課題などは良いかもしれない。

・製造所において医薬品品質システムに関わる全ての組織及び職員に対し、品質方針及び品質目標の周知すること。

⇒ISOの監査のように、どのように周知徹底させているかが問われる。品質方針をカードにして配る。品質方針のポスターを貼布する。品質目標は研修などで説明するなど。

・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。

※ 設定された目標を達成する上での妥当性及び有効性の判定を行うことをいう。

⇒必要な資源(リソース)提供とICHQ10のマネジメントレビューが求められている。

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。

⇒教育訓練時の実効性を定期的に評価とは、具体的に何をいつているのでしょうか？

GMPの教育訓練は求められていたがそれとは異なるのであろうか？
研修時の効果の確認であれば、”定期的“という言葉にはならない。これは学校の教員の定期的な資格の確認のように、作業者が教育訓練の成果通りできていることの確認までも求めているのだろうか？

GMP施行通&事例集をまたないとわからない。コメントで確認したい項目の一つである。もしそうであれば、かなりの負担になる。負担に見合うメリットは少ないと思われる。

一つの方法としては試験を行って一定以上は合格で、下回った人は追加の研修＋再試験を行うのであろうか？ PMDAはSOPの研修で、ある製造所が80点(100点満点)以上を合格としていたら、「SOPは重要である。80点ということは20点理解していない」と指摘をしているので、80点以上としていると指摘されるかもしれない。

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**をと**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。**

⇒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！

「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。**

「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>

本改正においては、許可等業者に対し、薬事に関する法令を遵守するための体制を構築することを義務付けた。これは、法令遵守を重視する統制環境を構築した上で、許可等業者において策定し周知徹底された規範に基づき業務の遂行がなされ、業務の監督を通じて把握した問題点を踏まえた改善措置を行うという法令遵守のためのプロセスを機能させることを求めるものである。

「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>

また、許可等業者において法令遵守体制を構築し、薬事に関する法令を遵守するために主体的に行動し、許可等業者による法令違反について責任を負う者として、許可等業者の役員のうち、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。）を薬機法上に位置付け、その責任を明確化した。

「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>

さらに、許可等業者の法令遵守のためには、許可等業者の根幹である業務を管理する責任を有する責任者の役割が重要であることから、そのような業務の管理を行う上で必要な能力及び経験を有する者を責任者として選任することを許可等業者に対して義務付けた。

加えて、現場における法令遵守上の問題点を最も実効的に知り得る者である責任者の意見は、許可等業者の法令遵守のために重要であることから、許可等業者は、責任者の意見を尊重し、法令遵守のために必要な措置を講じなければならないものとした。

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

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

(3) その他の体制

製造販売業者等全体としての法令等の遵守(コンプライアンス)を担当

する役員(コンプライアンス担当役員)を指名することは、全社的な法令遵守についての積極的な取組みを推進し、法令遵守を重視する姿勢を役職員に示す等の観点から有用である。

また、製造販売業者等の部署ごとの特性を踏まえた法令遵守について中心的な役割を果たす者として、各部署にコンプライアンス担当者を置くことが望ましい。

3 総括製造販売責任者等が有する権限の明確化

- ・ 品質保証責任者・国内品質業務運営責任者及び安全管理責任者その他の製造管理・品質管理・製造販売後安全管理に関する業務に従事する者に対する業務の指示及び業務の監督に関する権限
- ・ 医薬品等の廃棄、回収、販売の停止、注意事項等情報の改訂、医療関係者への情報の提供又は法令に基づく厚生労働大臣への報告その他の製造管理・品質管理・製造販売後安全管理に関する措置の決定及び実施に関する権限
- ・ 製造業者、外国製造業者その他製造に関する業務（試験検査等の業務を含む。）を行う者に対する管理監督に関する権限
- ・ その他、製造管理・品質管理・製造販売後安全管理に関する権限

4 GQP 省令・GVP 省令・QMS 省令・GMP 省令・GCTP 省令を遵守するための措置

(1) 総括製造販売責任者等に対する必要な権限の付与
製造販売業者等は、総括製造販売責任者等その他の責任者等が当該業務を行うために必要な権限を付与し、その権限の範囲を社内において明確にしなければならない

(2) 総括製造販売責任者等の業務の監督

製造販売業者等は、総括製造販売責任者等その他の責任者等が付与された権限を適切に行使し、製造管理・品質管理・製造販売後安全管理に関する業務を適正に行っているかどうかについて監督し、必要に応じて改善措置を講じなければならない。

5 その他の製造販売業者等の業務の適正な遂行に必要な措置

製造販売業者においては、以下の(1)から(3)までの措置、製造業者においては、以下の(1)の措置を講じなければならない

(1) 承認等の内容と齟齬する医薬品等の製造販売が行われないための措置

製造販売業者等は、医薬品等の製造方法、試験検査方法その他の医薬品等の品質に影響を与えるおそれのある事項の変更に関する情報を収集し、承認又は認証の内容と製造等の実態に齟齬が生じている場合には、承認又は認証の内容に合わせた製造等とすることや、製造販売業者にあっては、承認又は認証を取得すること等、製造業者にあっては、必要な情報を製造販売業者に対して連絡すること等の必要な措置を講じること。

(2) 副作用等報告が適正に行われるための措置

(3) 医薬品等に関する適正な情報提供が行われるための措置

第3 薬事に関する業務に責任を有する役員

1 責任役員の意味

製造販売業者等の代表者及び薬事に関する法令に関する業務を担当する役員は、製造販売業者等による薬事に関する法令の遵守のために主体的に行動する責務があり、これには、上記第2に示す法令遵守体制の構築及び運用を行うことも含まれる。これらの役員がその責務に反し、**製造販売業者等が薬事に関する法令に違反した場合には、当該役員は法令違反について責任を負う。**

第3 薬事に関する業務に責任を有する役員

製造販売業者等が法人である場合、これらの役員は、薬機法上、責任役員として位置付けられ、**製造販売業等の許可等申請書にその氏名を記載しなければならない。**

他方、製造販売業者等の役員であっても、薬事に関する法令に関する業務を担当しない役員（その分掌範囲に薬事に関する法令に関する業務を含まない役員）は、薬機法上の責任役員には該当しない。また、**いわゆる執行役員は、薬機法上の責任役員には該当しない。**

第3 薬事に関する業務に責任を有する役員

2 責任役員の範囲

上記の責任役員の意義を踏まえ、責任役員の範囲は以下のとおりとする。

株式会社にあつては、**会社を代表する取締役及び薬事に関する法令に関する業務を担当する取締役。**

ただし、指名委員会等設置会社にあつては、代表執行役及び薬事に関する法令に関する業務を担当する執行役。

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

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「気にしすぎ、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。

基礎知識が会社を救う(雪印乳業食中毒事件)

雪印乳業;食中毒事件⇒トレーサビリティ&知識不足

平成12年6月;大阪工場製造牛乳製品

当初、大阪工場が問題視されたが、原因は大樹工場

大樹工場の粉乳が大阪工場の製品に使われていた

停電(殺菌中)⇒菌が増殖する温度で数時間

細菌試験不適合⇒再度殺菌⇒適合⇒出荷

学ぶこと

1)トレーサビリティが弱く直ぐに原因究明ができなかった。

製造記録にどの原料をいくら使ったかの記録が無かった。

記録があれば大阪工場の製品を全て回収しなくてよかった。

2)黄色ブドウ球菌が毒素を生産することを知らなかった

工場長が新聞社のインタビューに「菌が毒素を出すとは知らなかつた」と回答。微生物試験担当者&微生物試験の組織長が適切

に判断していれば、今も雪印乳業は存続していた可能性が大きい

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

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!

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

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。

小林化工に対する福井県の行政処分と改善命令

<https://www.mhlw.go.jp/content/11126000/000735984.pdf>

2 処分内容

○ 業務停止命令:116 日

※ 同社の他工場に対しても、60 日間の業務停止命令

○ 業務改善命令(主要なもの)

- ・今回の違反内容の原因究明及び改善を行うこと。
- ・今回の違反行為について、経営陣を含めた各責任者の責任を明確にすること。
- ・適切な製造管理及び品質管理が行われる管理監督体制を整備すること。
- ・全ての役職員に遵法意識を浸透させるため、教育訓練等を徹底すること

2 違反事実 (1) 医薬品製造業(矢地工場および清間工場)

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。

(医薬品医療機器等法第 18 条第2項に基づく医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則(昭和 36 年厚生省令第 1号。以下「規則」という。)第 96 条違反ならびに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 号。以下「GMP省令」という。)第3条第2項、第 10 条第2号、第3号および第9号、第 11 条第1項第2号、第 12 条第1項、第 13 条第1項第1号、第 14 条第1号ならびに第 15 条第1項第1号および第2号違反)

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。

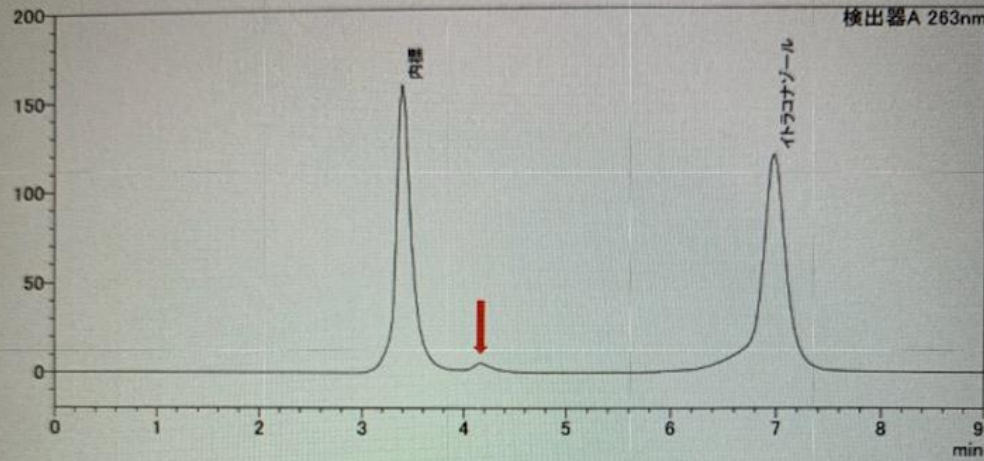
2. 普段ないピークの報告

・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】

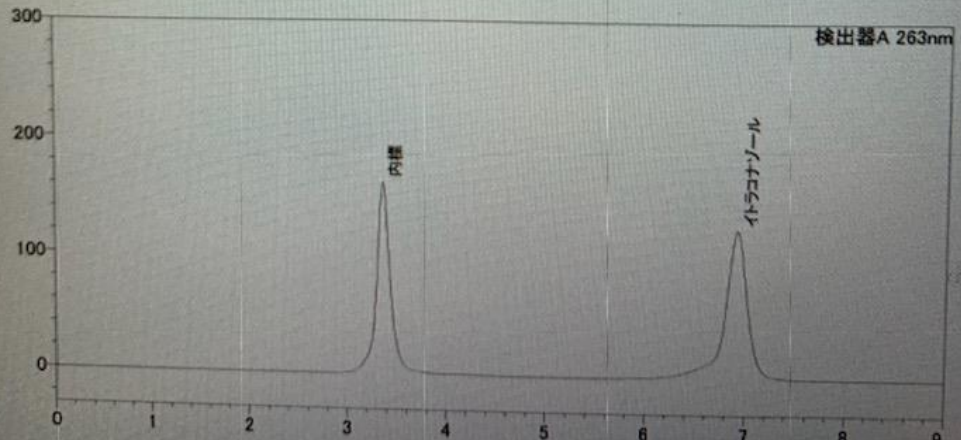
〈クロマトグラム〉
mV



※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



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)
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)

該当ロットでは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(過量)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。“テトラヒドロフラン+移動相“が承認書の抽出溶媒だったが、試験実施責任者が抽出されにくいと知っていたので、より抽出されやすい”テトラヒドロフラン”だけにした。しかし、その方法はバリデーションされていなかった。**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。かつバリデーションされていない試験での実施はGMPではありえないこと。⇒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せん。それはSOPに忠実に行ったからでしょう。

明確なラボエラーがなければ、工程調査するのがOOSの基本
OOSを理解されていない。あるいはSOPを守っていない。

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数か所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か。

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。通常値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。

現場の作業員、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れば、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%

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 258

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	0.574	該当ロットの値	87.2
----	-------	------	-------	---------	------

該当ロットのデータの出現確率 $8.03/0.574=14.0\sigma$ 0.0000%

(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	0.591	該当トの値	97.8
----	-------	------	-------	-------	------

該当ロットのデータの出現確率 $7.48/0.591=12.7\sigma$ 0.0000%

つまり、1万回に1回も起きない確率

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_ltraconazole_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。

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。

小林化工と同じ問題が起きたら、貴製造所のQAとQCは気付いたでしょうか？

また、SOP違反、記録の偽装を貴製造所はしていないと胸を張って答えられますか？ もし答えらえたらその根拠は？

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。

第3. 原因究明再発防止策の提言

1. 富山第一工場(製造業・GMP)

- ① 規格外試験結果(OOS)管理や逸脱管理に関する手順書の明確化
- ② 製造記録・試験記録管理の厳格化等
- ③ GMP 組織体制の見直し ④ GMP 教育訓練の徹底
- ⑤ 品質管理部門・QA 部の権限強化

2. 本社製造販売業(GQP)

- ① 信頼性保証本部による GMP 監査の徹底・見直し
- ② 総括製造販売責任者の変更

3. 内部監査・監督機能の強化

- ① GMP 監査室による内部監査体制の強化
- ② 内部通報制度の見直し

4. 経営・組織全般に関する施策

- ① 風土改革 ② 取締役の権限・責任の再構築
- ③ 役員に対するコンプライアンス研修
- ④ 無理のない生産計画・体制の策定と維持
- ⑤ 製剤設計の見直し・検討体制の強化
- ⑥ 関係者に対する処分・責任の明確化

第4. 日医工における継続調査等及び再発防止策の実施状況

1. 継続調査等及び自主回収

(1) 不適正な OOS／逸脱処理に関する調査等及び自主回収

日医工においては、上記の弊所事実調査チームの調査と並行し、また、調査報告書を受領した後も、継続的に富山第一工場において生じた不適正な OOS／逸脱処理の事例を調査するため、例えば市場流通製品ロットの全ての試験ログデータ(約 32 万件)から複数回の試験が行われている製品ロットを特定し、記録精査、担当者ヒアリング、試験データの分析等を実施するなどの各種の方法により、同様の GMP 上の問題のある製品ロットの調査を実施した。そして、OOS 管理手順書、逸脱管理手順書等の手順に沿って OOS 処理又は逸脱処理がなされていないことが認められた事例については、改めて手順に従って OOS 処理又は逸脱処理を実施した。また、出荷試験に OOS が生じたものの OOS を棄却して出荷した事例については、当該 OOS の棄却に科学的妥当性があるのか、出荷試験にエラー(ラボエラーやサンプルエラー)があると認められるのか、品質に問題はないかを評価・検討してきた。そして、当該調査等により、不適正な救済措置があり、品質上の懸念が払拭できない製品ロットが認められた場合には、その都度、当該製品ロットを自主回収してきた。

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) 薬事担当の監査役の設置

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。290

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

「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。

マネイジメントレビュー対応

1) ICH Q10で求めていること(GMPに追加)

- ・品質方針作成と徹底
- ・品質目標策定と実施/評価
- ・マネイジメントレビュー

2) 製品品質調査の活用とプラスα

- ・製品品質照査に不足している点を加味する
- ・製品の年間報告を作成されている会社はそれの活用

3) 経営層への報告と経営層からの指示対応

- ・経営層に品質実績の報告を行い、指示を貰う
- ・経営層はシステムやリソースに問題あれば改善を行う

韓国原薬メーカー(注射剤と固形剤)の

GMP適合性調査不備による製品回収

- ・該当製造所の原薬(注射剤の無菌原薬)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と改善命令

⇒ 貴製造所の原薬で製剤の回収が起きた時の保証はどうなっていますか？(売買契約書)

回収費用を持つ契約だと大変！

原薬価格ではなく、製剤価格での賠償！

- ・該当製造所の原薬(固形剤)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

(参 考)

YUHAN CHEMICAL INCにて製造された注射剤製造用の無菌原薬の品質管理の方法が無菌性を保証できていない可能性があるとして判断されたものですが、製品となった注射剤自体の品質に問題は確認されていません。ただし、製剤化の工程で滅菌処理がされていない製品※1については念のため、平成25年1月7日に自主回収等※2の対応が行われました。

※1 別記に記載のある、ホスホマイシンナトリウムを使用した製剤。

※2 自主回収は予防的なものであり、個々の製品自体の品質に問題が確認されたものではないことから、各製品とも直ちに重大な健康被害につながるおそれはありません。また、平成25年1月以降、YUHAN CHEMICAL INCで製造された無菌原薬を用いて製造された製品は国内で供給されておられません。

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 自主回収

※1 自主回収済み

※2 自主回収は、上記の他、株式会社ケミックスの「ユナスピン静注用1.5g」(有効成分:スルバクタムナトリウム、1月7日に回収開始)及び日医工株式会社の「ピシリバクタ静注用1.5g」(有効成分:スルバクタムナトリウム、1月9日に回収開始)についても行われています。ただし、株式会社ケミックス及び日医工株式会社のこれら製品は、既に当該医薬品の製造所を変更するなどの改善措置がとられています。

YUHAN CHEMICAL INCへの

製造委託に係る改善命令について

(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YUHAN CHEMICAL INC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、無菌原薬について、構造設備及び無菌操作の面から無菌性保証の担保がとれないと判断され、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。

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。

YUHAN CHEMICAL INCへの

製造委託に係る改善命令について

(2)無菌操作区域内における作業員の無菌操作において、微生物等による汚染を防止するために必要な措置が適切に講じられていなかったことから、GMP省令第24条第1号及び第3号に定める無菌医薬品に係る製品を製造する場合における製造業者等の業務が適切に行われていたとはいえないこと。

これらの事実は、YUHAN CHEMICAL INCによる医薬品の製造所における製造管理または品質管理の方法が、薬事法第14条第2項第4号に規定する厚生労働省令で定める基準に適合しないことを示しています。したがって、上記基準に適合していないことについて、必要な措置を講じ、改善することを命じます。

SS社製造委託製品に係る改善命令について

平成25年1月29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8月に製造業者であるSS Pharm Co., Ltd(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。

なお、当該製造販売業に対し、不適合結果は平成24年10月末に伝達し、それ以降、今回の処分の対象となった原薬を使用した製品の製造は行われていません。また、製品の品質試験の結果からは品質上の問題はなかったため、製品の回収は実施していません。

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

2. 処分内容

改善命令(薬事法第72条第2項)

平成24年8月に、(独)医薬品医療機器総合機構のSS Pharm Co., Ltd.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) 下記(2)～(10)の事実を含め、当該製造所において円滑な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ため、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5条第1項第1号及び第6条に定める適正かつ円滑な製造・品質管理業務が実施されていないこと。

SS社製造委託製品に係る改善命令について

- (2) 製造指図・記録書において、サンプリングの記録が残されておらず、かつ製造工程の評価を行うための適切な管理方法が設定されておらず、GMP省令第10条第1項第3号に定める製品の製造に関する記録が適切に作成及び保管されていなかったこと。
- (3) 試験記録について、**試薬の調製記録**や**試験操作方法の記録**が作成されていないため、試験データの信頼性が確保されておらず、GMP省令第11条第1項第2号に定める試験検査記録が適切に作成及び保管されていなかったこと。
- (4) 原料の受入試験について、GMP省令第11条第1項に定める手順書に基づく業務が実施されていなかったこと。
- (5) **試験方法の変更に伴う手順書の改訂**に関する記録が作成されておらず、また、**手順書の改訂に関連する教育訓練記録**が作成されておらず、GMP省令第14条に定める変更管理の記録の保管及び関連する**所要の措置**が実施されていなかったこと。

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。

SS社製造委託製品に係る改善命令について

(10) 上記(5)～(9)について、それぞれGMP省令第14条、第15条、第16条、第19条、第20条に定める手順書に基づく業務が実施されていないこと。

これらの事実は、SS Pharm Co. , Ltd. による医薬品の製造所における製造管理または品質管理の方法が、薬事法第14条第2項第4号に規定する厚生労働省令で定める基準に適合しないことを示しています。したがって、上記基準に適合していないことについて、GMP省令に基づき、必要な措置を講じ、改善することを命じます。

水虫薬の回収と指摘事項

販売名 原薬製造所のGMP不適合

製品回収

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(原薬はニチノー)?

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。
- ⇒・ホールドタイムは設定されていますか？
- ・古い製品まで不純物プロファイル確認されていますか？

原薬会社に期待すること(製販の品責として)

レギュレーション対応

- 1) MF, 製造販売承認書と実際 & SOP に齟齬がないこと
- 2) GMP 適合性調査で適合すること (PMDA の過去問対策済み)

品質対応

- 1) 不純物プロファイルの管理
- 2) 物性の管理 (結晶形、粒子径、粒度分布)
- 3) 微生物管理 (注射剤はエンドトキシン管理)
- 4) 異物のコントロール
- 5) 発がん性物質確認

安定供給対応

- 1) 欠品回避

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

失敗から学ぶ(本の紹介&感想) <http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/error.html>

- 「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“
- 「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”
- 「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 “リスクマネー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一」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 “当たり前前の方が強みになる”
- 「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

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）

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。止めて欲しい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。「犯人が現れる場所に配備された警察官の質による」。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。しかし、モニタリングをしていて、連絡が本部に入った。

一人を新幹線の線路の中に入れたことがわかり、ヘリコプターを急きょ飛ばし犯人の目的(新幹線大破)を阻止す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

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。



質問;品質文化の醸成の方法に興味があります。

製薬協GMP事例研究会が2020年9月11日にクオリティカルチャー プロジェクトで報告している内容によれば、品質文化の醸成が進めば、従業員が自発的に品質確保について考え、行動したり、判断したりすることができると思います。そして、その醸成を進めるモデル例では、トップダウンのメッセージを何度か行い、従業員の認知変化を引き起こすことが紹介されていました。しかし、このようなメッセージの発出で意識が変わるのか、従業員の自発的な行動を引き起こすことができるのか疑問です。先生のお話のテーマに、「体験」とありますので、何らかの品質文化に係る成功体験を経験させることと推察しますが、どのような仕組みによる「体験」活動なのか、行う上で何が重要と考えるのかご教示いただきたく、よろしく申し上げます。

回答;トップのメッセージはとても重要です。でもそれで従業員の認知変化が起きるとは思いません。人は何で動くのでしょうか？ ご質問者はどうでしょうか？

私だと、やはり患者様に良い医薬品を提供することを実感することです。

ですので、患者さんやそのご家族との交流や、医療現場での薬への期待などを体感することではないでしょうか。

先ずは、話し合うことだと思います。そして仲間で工夫して品質改善/効率化を進めることだと思います。私は小集団活動が大好きでした。仲間と一緒にいろいろな工夫をしました。それができる仕組みとモチベーションのためにトップが考え、動くことだと思います。「工場を救った一人の女性の感性」は良い事例だと思います。

品質活動の取り組み姿勢

- ❁ 「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

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 & 安定性試験での確定しなかった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**

Request for Quality Metrics Guidance for Industry Draft Guidance 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