

小林化工のクラスI自主回収について、品質保証の観点から考察【第1回】

品質問題で死亡者が出たのは、原薬へパリンに意図的な混入とエチレングリコールに意図的なグリセリン表記ぐらいです。今問題になっている NDMA では健康被害の報告もありません。表示の間違いやコンタミでもこれまでこれほどの健康被害や死者がでることはありませんでした。GMP を遵守していれば、起きようがないはずですが、起きていますので、謙虚に調査して対策に生かすことです。そしてそれは該会社だけでなく、他の会社にも類似のリスクがないかどうか検証することが必要だと思います。

今後詳細な報告が待たれることですが、今出されている情報から考察してみます。

・原料を投入する作業が、社内規定に反して、1人で行われていた。

SOP では二人作業で行うことになっていますので、製造指図記録も二人が行ったことになります。そうすると製造指図記録を偽造していた可能性があります。あるいは製造指図記録は1人でもわからないようになっていると、それは製造指図記録のフォーマットが適切でなかったことになります。

厳しい生産スケジュールがあったのかもしれませんが、SOP 違反は犯罪行為と認識することです。いくら厳しくても SOP 違反を起こすと、起こした人は犯罪者（SOP 違反は犯罪行為と理解）になってしまいます。

・問題の薬剤は、不足した原料を継ぎ足す作業の工程で、誤って睡眠導入剤が混入した/ラインクリアランスの問題

その製品のロットに関係するものだけをラインに置きそれ以外は絶対持ってこないことです。ラインクリアランスを確保していれば、他の薬剤が近くにあることはありません。

また継ぎ足し作業は本来ないのですが、どういう製造方法なのでしょう。不足したとは分析をしていたのでしょうか。

不足した分を、保管室から取ってくる作業だったようです。その保管室は多くの原薬が置いてあったのでしょうか。あるいは間違えて置かれていたかもしれません。途中で取ってくるのは盲点です。その SOP や記録はあったのでしょうか？ この作業が承認書との齟齬とことです。責任者は把握していなかったのでしょうか？ あるいは把握していたのに適切な対応をしていなかったのでしょうか？

・品質試験による確認を精査すると、(混入に気付くことができた)可能性がある。

試験検査で“普段と違う”があったようですが、それに気づく感性&能力と報告がなかったのでしょうか。きっと HPLC チャート見たら普段と違うことがあったのでしょうか。

トラブルは3H（初めて、変更、久しぶり）に起きやすいと言われてます。筆者はそれに2H（犯罪行為はしない、普段と違うことがあれば報告する）を挙げています。今回この2Hが製造所の文化になっていれば起きなかった、あるいは気づいたかもしれません。GMP

で仕組みを作っても最後は人の感性と能力と気持ちが最後の砦になります。そのための教育訓練を普段から行っておくことが大きな品質問題を防ぐことになります。

・製造販売承認書と違っていたため規格違い含め全ロットを回収

熊本県の化血研時の一斉点検、毎年の承認書との齟齬の見直しを行っていたはずですが、どうしていまさらだと思いますが、チェックを行った仕組み or チェック者の力に問題があったのかもしれない。

齟齬があった場合はまずは承認書通りに行うことでしょうか。そしてその後の対応を考えます。

・Meiji Seika ファルマ 小林化工が製造する販売製品全品目を出荷停止 対象製品は 43 品目 85 包装

問題はたまたま、その製品で起きました。出荷停止されるなら、小林化工での製造品全て疑義が生じます。他の会社さんはどうされるのでしょうか？ 販売元の責任として実施されていると思うのですが。

SOP 通りに作業をしていますか (SOP 理解していますか) ?

犯罪行為 (SOP 違反/記録の改ざん) はしていませんか?

承認書にどう書いてあるか知っていますか?

そのためには現場&QC が自ら考えて仕事をする組織にならないと難しいのでしょうか。そうならば、品質向上だけでなく、効率化もできると思います。

タイトル：小林化工のクラスI自主回収について、品質保証の観点から考察【第2回】

12月21日に福井県とPMDAの査察が入るとのことです。この問題を「ヒューマンエラー」で結論づけないでいただきたいです。

GMPの3要素

- 1) ミスの防止
- 2) 汚染防止
- 3) 仕組みを作って品質保証実践と改善

ミスの背景には様々な要素があります。人のミスで片付けずに、その背景を追究してその根本原因を改善しないと良くなりません。

m-SHELLモデル

- 1) ハード
- 2) ソフト
- 3) 人（本人/周りの人）
- 4) 環境
- 5) マネイジメント

今回のケースはこれまでの情報から、この5つすべてに問題があったように思います。人の注意だけではミスを防ぐことはできません。かつ今回は、記録の偽造の可能性もあります。詳細が調査され、それが公開され、他の製造業にも「わが身を正す」ことに役立てられることを願います。

その後の情報で気になった点をまとめました。

・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と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。

・不足した原料を継ぎ足す作業の工程のバリデーションの有無

ロットの均質性を確認します。継ぎ足し後には均質にする工程はあったのでしょうか？ またそのバリデーションは実施されていたのでしょうか？

今回は結果として目的の原薬は継ぎ足しされていなかったこととなります。それでも出荷試験は適合しています。かつ、継ぎ足ししていなかったため含量が低いとかの違いはなか

ったのでしょうか？ またそれを検出する OOT はどうだったのでしょうか？ 多くの確認したい項目があります。

・品目の確認

多くの製造所はドラムに貼布したバーコードで品名/ロット No/使用期限が適切かを確認します。バーコード確認していない製造所も多く、そこでは品名については品名とそのコード No を確認し記録します。品名だけでは類似のものと勘違いするリスクもあり、この2つの確認を行います。またロット No と使用期限も記録します。製造指図記録の品名とコード No,使用期限が適切だったかを記録のレビューで確認するのですが、その作業が SOP に規定されていたか、また記録があったかを確認したいところです。

・今回のミス背景には GMP の防止仕組みの脆弱性があるが、外部査察で発見できず

医薬品製造は県による5年毎の製造業更新時の査察及び医療用医薬品の PMDA による査察、また他社製販や販売会社の GMP 査察があります。それで今回の脆弱性を発見し改善ができていなかったようです。これまでのやり方に不備はないか検証が必要です。ただこれは難しく、熊本県の化血研では40年間問題（製造記録の偽造など）がありましたが、当局の査察で発見できませんでした。査察レベルの向上が今一度必要ではないでしょうか。査察を行ったらそれで満足するのではなく、問題を未然に防ぐことが本来の目的です。

・副作用発現から気づきと行動のタイミングの妥当性

検証・小林化工 異変伝える1本の電話 意識障害、薬服用患者に共通点

<https://news.goo.ne.jp/article/fukui/region/fukui-20201219145522529.html>2020/12/19

19:53 福井新聞 より

1) 岐阜の医師が Meiji Seika ファルマに連絡したのが(27日副作用→12月2日)で5日後でした。

2) 小林化工では副作用報告12月1日2人、2日に1人の情報が入っていますが、問題に気付いていません。「副作用は毎日入っている」と理由にされていますが、副作用の内容が違います。水虫薬で過去に「もうろうになった」との副作用があったのでしょうか？ 異変に気づくのが遅いです。副作用報告は一般に販売元に最初に入ります。いつ入ったのでしょうか？

重大な副作用

1. うっ血性心不全、肺水腫(頻度不明)
2. 肝障害、胆汁うっ滞、黄疸(頻度不明)
3. 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎、多形紅斑(頻度不明)
4. ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

5. 間質性肺炎(頻度不明)

その他の副作用

精神神経系 (頻度不明)

倦怠感、肩こり、不眠、めまい、頭痛、末梢神経障害、眠気、錯感覚、感覚鈍麻、不安、傾眠、発声障害、錯乱状態、振戦

どこにも「もうろう」とか今回の症状の副作用はありません。

2005年の改正薬事法では、品質問題での副作用/副作用での品質問題を早期に気づくために、品質保証と安全管理の連携を重視しています。しかし、本来の目的が機能していなかったのではないのではとの疑問が浮かびました。安全管理からいつ品質保証に連絡が、販売元/製造販売元両方で、あったのかを検証をしたいです。本来の安全弁が機能していたら被害者を減らせたかもしれません。

そして12月3日に事の重大性に気づいたとのこと。一報から6日(11月27日服用した人による自動車事故)が経過していました。回収が12月4日、医療機関&患者さんへの文書による伝達(レター)が12月5日でした。ソリブジン薬害事件でも気づきから服用停止へのタイムラグが問題になりました。今回のケースでも、そこに問題はなかったかの検証も必要だと思います。

問題をきちんと検証して、それを次に生かすと学びになり、次の事故を防ぎます。

北陸トンネル火災事故は、1972年11月6日未明に北陸トンネルで発生した列車火災事故で、死者30人、負傷者714人にのぼりました(ウイキペディアより)。

当時のSOPは「トンネル内で火災が起きると電車を止めて消火に当たる。消火できなかつたらトンネルを出る」と規定されており、それに従ったが、消火できず、電車も電気系統がやられ動かなくなっていました。その後SOPは改訂され、トンネル内で火災が起きたらすぐにトンネルを出るになりました。またこの時の反省、トンネル内の照明設置、電車の材質は不燃物使用、本道横に誘導トンネル併設など多くの改善が青函トンネルに生かされました。

同じ過ちを繰り返さないためにも、人のミスで片付けない真の原因の解明と詳細な報告、そしてそれを受けて医薬品製造などに関わる私たちが今一度自分たちを検証し問題あれば改善することだと思います。

追記：

2020年12月20日現在の情報・各種記事を基に考察をしました。

小林化工のクラス I 自主回収について、品質保証の観点から考察【第 3 回】

“若手が 1 人作業、同僚「外してた」 水虫薬の睡眠薬混入“

<https://news.goo.ne.jp/article/asahi/nation/ASP146D8NP14PTIL00M.html> 2021/01/04
20:00 朝日新聞

・ペアを組んでいた同僚作業員は工場内の別の作業にも携わっており、そのために現場を離れた時間があつた。

・残った若手が 1 人で作業していた際、誤った原料を棚から取り出して混入させたとみられる。

・同僚作業員は次の工程に移るまでに戻り、作業中に一緒にチェックはしていないが、確認済みのサインをしていた。

⇒

・SOP は 2 人作業になっているのに 1 人で行つたことから若手の行為も SOP 違反になります。SOP に関する尊重が乏しいようです。ただ、先輩からそれで良いと教えられていると SOP 違反だと思わずに行つていたかもしれません。

・別の作業も気になります。このロットの製造に関する別の作業ならまだしも、他の製品の作業ならコンタミリスクが上がります。

・やはり、記録の偽造がありました。ダブルチェックの確認すべき同僚作業員は見えていないのに記録では見ていたことになっていました。これは明らかな SOP 違反で、犯罪行為です。この作業も偽造しているとの意識がなかったかもしれません。代々引き継がれていたのかもしれない。

これから考えられることは、SOP 遵守の考えが乏しい品質文化のようです。2 人も SOP 違反していますので、きっと製造所全体で SOP 違反をしていたものと思われます。また、記録の偽造があつたことになりまふので、他でも記録の偽造が行われている可能性があります。

“SOP 違反は犯罪行為”と今一度認識を徹底することが必要ではないでしょうか？

これらのことを QA も見逃していたか、対応をしていなかった可能性も高いです。SOP 違反は品質文化の問題でなく、厳しい生産スケジュールや人員不足が背景にある場合も多くあります。

“水虫薬混入の睡眠剤、同じ棚で保管…小林化工「形状異なり一般的な感覚では間違えない”

<https://news.goo.ne.jp/article/yomiuri/nation/20210105-567-OYT1T50146.html>
2021/01/05 09:21 読売新聞

・同じ棚の上下に並べて置かれていた。

・有効成分を入れていたのは「高さ 1 メートル弱の大きな紙製のドラム缶」、睡眠導入剤成分は「小さく平たい缶」と大きさや形が全く異なつていた。同社は「一般的な感覚では間違

えないレベル」と説明

⇒

・近くに間違っではいけないものを置くことはミスを招きます。

京大病院で滅菌精製水とエタノールを間違えて、17歳の患者さんを死なせた事件がありました。間違いの発端は、滅菌精製水とエタノールが隣に置いてあったからです。数人の看護師がラベルを正しく見ていませんでした。

人は間違いを行います。京大病院の例でもわかるように、人はラベルを正しく見ていない、あるいは見ても脳はその間違いに気がつかないのです。だから「人は間違いを犯す」との前提で保管場所に注意が必要なのです。

かつ「習慣性医薬品」なので、施錠管理&アクセス制限しておけば、今回の事故は起きませんでした。

「一般的な感覚では間違えないレベル」との発言があったようです。

ミスを起こしやすい状況で作業者に「ちゃんと注意して！」と言って作業をさせていたのかもしれない。ミスを起こしにくい環境、そしてミスがあっても発見できる仕組みがGMPです。そしてその上で、教育訓練でSOP遵守、チェックの重要性などを学びます。

GMPの基本をマネジメント層が理解されておられたのでしょうか。それと現場の実態を把握されておられたのでしょうか。工場長や部長がどれだけ現場に入っておられたのでしょうか。

「MBWA Management By Wandering Around」ハーバード大学 岸義人名誉教授の言葉
マネジメント層は机の上だけで仕事をしているのではなく、現場に行き、

「どうラインの調子は？」

「何か困ったことはない？」 など

声をかけると、いろいろな情報が入って来ます。それを日頃からマネジメント層が実践できているかになります。現場に入ると3ゲン（現場、現物、現実）の把握にもなります。皆さんの製造所で工場長や部長はインナーに入って声をかけてくれているのでしょうか？ 生産本部長、役員等が今回の問題があったのに、現場に入って現場を確認していなかったと指摘されていました。

習慣性医薬品について、きちんと特徴を作業者は知っていたのでしょうか？ 水虫薬と催眠導入剤ではかなり秤取量が異なる（効果発現の量が違う）ことも知っていたのでしょうか？

SOP通りに書いてある作業はある程度の訓練で出来ます。しかし、さらに、SOPに書いてある作業は何のためにしているかとの意味が分かって作業するには、かなりの教育訓練が必要になります。それをさぼっている製造所が多くあります。薬の特徴という基本的な知識を得るにはさらに時間がかかります。そういった知識があると、

- 1) あれ？ 施錠管理しないのは問題だ
- 2) あれ？ 近くに置いていると間違えやすいから良くない
- 3) 製造指図記録には記号だけは問題だから品名とコード No 両方記入にしないとイケない
そういった気づきと対策案が出てくるのです。もちろんマネジメント層にも言えることですが。
ところが多くの製造所はその時間をもったいないので、削ってしまっているのです。かつ多くの作業者を派遣やアルバイトに置き換え、その人たちが短期間で交代しているのが現状です。

「世界史の極意」佐藤優著より

労働力の賃金

- 1) 労働者が次の一か月働けるだけの体力を維持するに足るお金
- 2) 労働者階級を再生産するお金。つまり家族を持ち、子どもを育てて労働者として働けるようにするためのお金が賃金に入っていないといけません。
- 3) 資本主義社会の科学技術はどんどん進歩していきますから、それにあわせて自分を教育していかなければいけない。そのためのお金。
この考え方はマルクスの最大の貢献でした。

これを業務に当てはめると下記になります。

- 1) 実際の業務に必要なリソース提供
- 2) 新人に教えて業務ができるようにするための教育訓練のリソース提供
- 3) 業務に必要な知識や新しい情報に関する知識を高めていき、今の仕事を改善していくためのリソースの提供

優秀なマネジメント層は2)、3)に注力しています。3)に注力している上司は、未来の姿に投資を行っています。自分の今の成果による評価より、会社の未来に種を蒔いているのです。それが大きな品質問題を防いでくれるのです。

経営のトップや人事労務は、1)だけだと思って業務に要する工数だけに限定していないでしょうか？ 2)を見ている会社はあると思います。しかし、3)を見ている会社はどの程度あるのでしょうか？

2)のリソースが不足すると、逸脱&OOS/OOT を多く出てきます。返ってそれで時間を費やしてしまうのですが。

3)ができなくなっている製造所が増えていないでしょうか？ そのため、自ら改善する力を失くし、品質にほとんど貢献しない意味の内業務をSOPに定まっているからと延々と行っていても見直していません。何が品質に貢献し、何はしなくてもよいか、それを現場で考えるのですが、それができなくなり、SOPに書いてあることを行うオペレーターになっていないのでしょうか？ もちろんマネジメント層にも言えることですが。

かつ、派遣さんの新規採用と退職を繰り返すため、オペレーターとしても十分でない状態になっていないでしょうか？ 小林化工さんの“若手“がその状況だったのではないのでしょうか？

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

経営トップや人事がコスト削減を図りました。短期的な視点で見れば効果がありました。その時の種もみを食べた担当者は評価されたでしょう。しかし長期の視点で見ると、今多くの問題が噴出してきている責任は当時評価された先輩たちかもしれません。先輩たちは種蒔きではなく、品質の地雷を埋めてきたのかもしれませんが。そして今その品質の地雷を踏んでしまったのです。

そのような状況下であっても、現場に関わる人は、自分の能力 Up を図っていただきたい。かつ製造所の諸問題を品質と効率化の視点から解決に関与できる力をぜひ身に付けていただきたい。

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

該当製造所は2)、3)はどうだったのでしょうか？

多くのミスが重なった事例ですが、重なったということは、多くの仕組みが機能していなかったということにもなります。

私が調査員だったら、原因究明だけでなく、逸脱と OOS/OOT の件数（きちんと現場から上がっているかの確認）及び CAPA の改善件数（PDCA が機能しているかの確認）、アルバイト & 派遣の率と継続勤務年数（生産への会社の理解度確認）、MBWA の状況（工場長と部長の姿勢）を確認したいです。そうすれば、問題の本質と GMP レベルが把握できます。

睡眠剤成分の混入、国承認と異なる手順書 作業現場に

<https://news.goo.ne.jp/article/asahi/nation/ASP18764MP18PTIL01M.html> 2021/01/09
15:00 朝日新聞

小林化工（福井県あわら市）が製造した皮膚病用の飲み薬に睡眠導入剤の成分が混入した問題で、厚生労働省が承認した工程と異なる手順書が作業現場にあったことがわかった。県関係者らが取材に明らかにした。通常の県の立ち入り調査では、問題の薬と同様の工程で作る薬の承認通りの手順書を示していた。県は混入発覚後、同省などと合同で立ち入り調査を進めていた。

同社や県によると、同省の承認通りの工程をまとめた通常の手順書も存在している。県は年2~4回、事前に通告した上で立ち入り調査を実施。問題の薬を製造した工場には昨年1、6月に調査に入り、工程や品質管理の体制をチェックした。このときは承認通りの作業をしていると説明したという。

承認外の手順書の存在について、同社は「調査を受けている最中でコメントできない」としている。同社は昨年12月、手順書は同省の承認内容に沿った内容と説明していた。

県や同省は、承認外の手順書を誰がいつ作ったもので、同社幹部らも把握していたかについて調査を進めている。県は8日、今月20日までに報告書を提出するよう同社に求めた。同省は、承認外の手順での製造は少なくとも省令違反にあたりとみており、県は長期の業務停止命令を視野に行政処分を検討している。(平野尚紀)

⇒

承認書以外のSOPで作業を行っていた。

このことで思い出すのは、東海村JCOの臨界事故です。

JCOは燃料加工の工程において、臨界事故防止(臨界安全)を重視した正規のマニュアルではなく、「裏マニュアル」に沿って作業をしていた。(ウィキペディアより)

熊本県化血研さんでも製造指図記録の偽造がありました。

問題は、このことをマネジメント層がどこまで知っていたかです。

原薬を追加する作業があることはこれまでも、マネジメント層が認めているようなので、マネジメント層が知った上での出来事であれば、これは会社レベルの問題になります。作業者のミスでは決して片付けられません。

製造指図記録には追加の原薬の記録もあったことから、製造指図記録とSOPを突き合せば問題は見つかります。もし見つからないとすると査察時用に製造指図記録を偽造していた可能性もあります。そうするとこれは確信犯になります。

県の査察で見つからなかったということは、これまで事前に品目を指定し、ロットが製造所が用意した製造指図記録を見ていた可能性があります。

それがまさに化血研さんでした。

当局の査察の方法にも問題があり、それが発見を遅らせていた可能性もあります。

何のために税金を使って査察を行っていたかが問われますが、これに関しては問題になっ

ていません。ここにもメスをいれるべきではないでしょうか。

判断のポイントが”確信犯”かそれとも”GMPの不備”かです。

これまでの情報からは”確信犯”の可能性が高いようですが、どうでしょうか。

また、この確信犯がどの権限レベルかも大きな視点になります。

”確信犯”はミスと呼ばずに、”犯罪行為”と呼んでいます。

上司が”犯罪行為”を指示しても従わないことです。

従うと、「あなたも同罪！」になります。

それとも、18日間の製造停止と改善命令を山口県から受けた会社の第三者委員会の報告にあった、「作業者が作業が SOP と違っているとは知らなかった」レベルの品質保証だったのかもしれない。

その第三者委員会のまとめは、「突き詰めれば経営陣に問題があった」と結論付けています。

追記：

2021年1月9日現在の情報・各種記事を基に考察をしました。