

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。ただ、経営層から無理な生産スケジュールがあっても、偽造・偽証行為を行うと共犯行為になります。いくら上司の指示であっても不正行為に手を染めるということは、犯罪者（SOP 違反を犯罪行為と筆者は読んでいます）になるということ、その罪の重さを理解する必要があります。言い訳はできません。

自分の造った/試験した/管理した医薬品を大切な人に自信をもって勧めることができますか？/それは会社の経営理念などに沿っていますか？を自分の心に問うことではないでしょうか。今は録音やコピー、写真を簡単にとることができます。それをもとに内部告発もできます。ただ、地方では転職も難しかったのかもしれませんが……。経営層は「内部告発されても大丈夫」くらいのことを実践されることでしょうか。経営層自ら経営理念を、コンプライアンス方針を、品質方針を守らなかったのです。それは会社にとって大きな違反行為です。会社は自分の地位や利益を確保する場ではなく、社会に貢献し、社員の生活を守るための存在であるということです。トップの違反は会社をおかしくします。

以下の点について考察します。

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
6. 化血研の一斉点検での対応

1. GVP と GQP の連携

報告書引用を簡条書きに

・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。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。

・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。－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 への報告はすべきでした。

・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、了承を得ている。

⇒この判断は甘かったことになります。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。

・2020年12月3日、Meiji Seika ファルマの MR から、安全管理部に対して、病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 を服用した患者につき、四肢の脱力及び意識レベルの低下の症例が 1 例があったとの有害事象連絡票による連絡があった。安全管理責任者は、製品に問題がある可能性を疑い、安全管理部の担当者を通じて、Meiji Seika ファルマに対して、詳細調査の実施とロット番号の確認を依頼している。

このようなやり取りをしていた矢先、Meiji Seika ファルマの MR から、別の病院にて、イトラコナゾール錠 50mg を服用した患者について一度に 6 例の副作用が発生しており、また、ロット番号はすべて TOEG08 であるとの有害事象連絡票による連絡がなされた。有害事象連絡票には、「初回投与後 30 分で階段を登れない等の症状が起こればその後意識消失、記憶もなくなった。」「新しく飲み始めた翌日からトンネルの中央分離帯にぶつかる事故を起こした。しどろもどろで記憶も曖昧な様子。」「急に意識消失し救急搬送された。」といった症例が記載されていたほか、「最近、意識障害の副作用が頻発しているため、これは危ないと思い連絡している。ロット番号 TOEZ08 [注：TOEG08 の誤記と思われる。] を使用し始めた時期と一致しているように思う。」との医師のコメントが記載されていた。

これら一連の連絡を受け、安全管理責任者は、イトラコナゾール錠 50mg のロット番号 TOEG08 に品質上の問題がある可能性があると考え、安全管理部内において品質・安全性等に関する情報連絡書の作成を開始するとともに、品質保証責任者（GQP）に対し、まずは口頭で、その旨を報告をしている。

⇒12月3日に GVP から GQP に初めて連絡が行ったようです。何時に連絡がいったのでしょうか？ 遅すぎます。

・品質保証責任者（GQP）は、ヒアリングにおいて、「イトラコナゾール錠 50mg のロット番号 TOEG08 に何らかの異物が混入した可能性をすぐに疑ったと記憶している。同一ロットについて副作用が多数生じており、また 1 度服用したのみで意識障害という強い副作用が生じているものもあり、コンタミネーションや洗浄不足とは異なる、明らかに異常な事態であると認識した。」と述べている。当該口頭報告を受けた品質保証責任者（GQP）は、安全管理責任者に対し、品質・安全性等に関する情報連絡書の速やかな提出を求めるとともに、安全管理責任者ととも総括製造販売責任者を訪れ、副作用報告の状況を報告した。

⇒品質保証責任者は総括に報告するよりも先に、製造所に調査指示を陣頭指揮で行うことです。それから総括への報告です。優先順位が違ってきます。

・総括製造販売責任者は、矢地事業所の製造管理者に品質情報調査を実施するように依頼するとともに、安全管理責任者、生産本部長並びに矢地事業所の製造管理者及び品質管理部次長らを集めた緊急会議を招集した。会議は、並行して情報収集を行いつつ、断続的に開催されているが、2020年12月3日 21時過ぎには、問題となっているロットの製品試験において初回の試験では含量が規格を下回っていること及び溶出性試験では通常より高い値が出

ていることが確認された。この結果を受け、総括製造販売責任者は、更に調査を継続することを決定するとともに、代表取締役社長に状況報告を行った。その後、同日 22 時頃には、現場フローを確認した結果、ロット番号 T0EG08 に睡眠剤であるリルマザホン塩酸塩水和物が混入した疑いがあることが判明した。

⇒なぜもっと早く製造記録の調査を始めなかったのでしょうか？

・総括製造販売責任者、品質保証責任者（GQP）、矢地事業所の製造管理者及び品質管理部次長らは、協議の上、リルマザホン塩酸塩水和物が混入した可能性を前提に調査・分析を行うことを決定し、品質管理部において調査を開始させるとともに、調査結果が出るまでには翌 12 月 4 日の朝まで待たなければならないとのことであったため、12 月 4 日朝に幹部層を集めた緊急会議を開催することを決定した。

⇒調査をすることと、これだけの重大な副作用がでていることは別の話です。調査結果を待たずに、それまでの副作用結果が該当ロットの服用中止を行うべきでした。

・翌 12 月 4 日 8 時から、代表取締役社長、営業本部長、渉外事業本部長、総括製造販売責任者及び品質保証責任者（GQP）が出席する緊急会議が開催された。当該会議の結果、製造過程において睡眠剤の成分が混入した可能性があり、服用した患者に健康被害が生じる可能性があることが否定できないため、該当ロットの自主回収が必要（クラス I）であることが確認された。その後、小林化工は、その他のロットについてもクラス II の自主回収が必要であると判断し、同日 12 時に、Meiji Seika ファルマに対して自主回収の方針を伝達し、更に、監麻課に状況を連絡の上、自主回収の方針を伝達した。その上で、小林化工は、12 月 4 日付けで自主回収（クラス I）を実施する旨のリリースを行った。

⇒回収は製販のある都道府県です。福井県に連絡せずに直接監麻課に連絡されたのでしょうか？

・2020 年 11 月 24 日に副作用情報をもたらされて以降、イトラコナゾール錠 50mg については、立て続けに副作用情報をもたらされ、同年 12 月 4 日付けで自主回収が決定されている。わずか 10 日ほどの間に事態は急展開しており、その間の安全管理責任者の対応は、不合理なものであったとは思われないものの、薬機法が、三役が緊密に連携することを求めていることに鑑みれば、より早い時点で品質保証責任者（GQP）と情報共有をすることも考えられたと思われる。

また、上記のとおり、後に 2020 年 11 月 25 日のものと同じ症例であることが確認されているものの、同年 12 月 1 日に報告された副作用は、「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。」、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り、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。

医師の所見にもあるように、近時イトラコナゾール錠 50mg について副作用情報が続けて

報告されることがなかったところに、立て続けに報告がなされたことも合わせ考えるならば、安全管理責任者としては、2020年12月1日の段階で、品質保証責任者と情報共有し、対応につき相談をすることがより望ましい対応であったと思われる。

品質保証責任者（GQP）は、2020年12月3日に情報共有を受けた際、「コンタミネーションや洗浄不足とは異なる、明らかに異常な事態であると認識した。」と述べており、品質保証責任者と早い段階で情報共有することにより、その知見や経験に基づき、より早期に対応を取ることができた可能性も否定できないと思われる。

⇒GVPとGQPの連携がどうなっていたのかがとても気になっていました。その視点での新聞報道もなかったように思います。報告書にGVPからGQPへの連絡について調査されていた点はよかったです。

・実際、イトラコナゾール錠 50mg のロット番号 T0EG08 については、立て続けに副作用情報もたらされたが、上記第3の4記載のとおり、安全管理責任者が適時に適切な対応を取ったとは言い難く、安全管理責任者として、いまだ課題を抱えている状況にあると考えられる。

⇒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

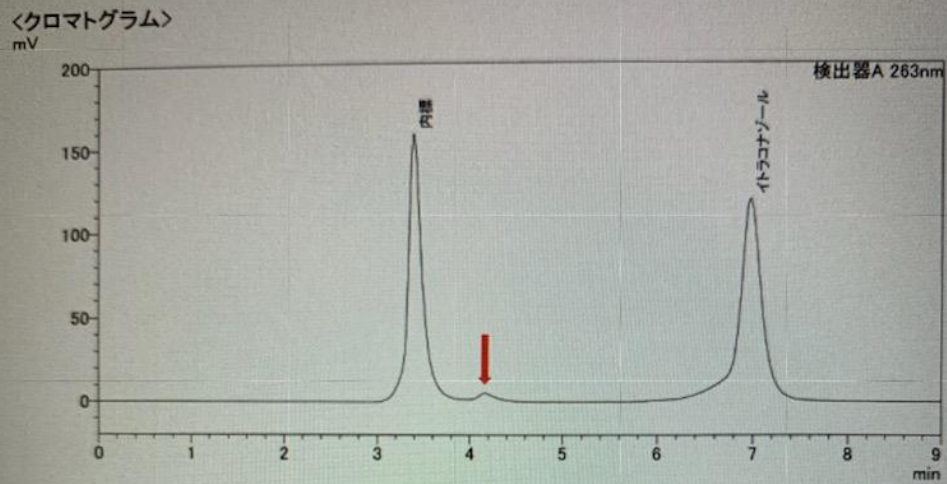
批判している意図はまったくなく、この事例から学ぶこと、どこに問題があり、どうすればよかったかを学び次にいかすことだと思います。まさに疑似体験をすることで、実際に起きた時に少しでも役立つのではないのでしょうか。他山の石とできるかどうか、将来の品質トラブルを減らしあるいは影響を最小限に止めることができます。

2. 普段ないピークの報告

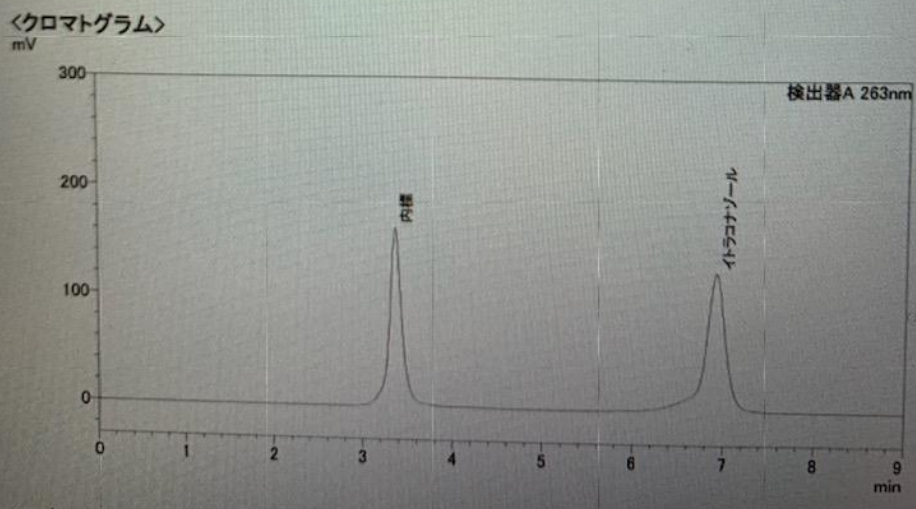
・ロット番号 T0EG08 の定量試験における液体クロマトグラフィー試験の結果を確認したところ、他のイトラコナゾール錠 50mg では認められない不純物のピークが存在することが確認された。

以下は、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】



【標準溶液の液体クロマトグラム】



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。

⇒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。

⇒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、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の確認もできたかはずです。

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)
	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0.88kgを量っていた。50 mg/1錠だが、実際58.5 mg/1錠になる。17%も割り増し仕込みが行われていた。割り増し仕込みは規格上限が限界では？

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

※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。

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となります。それは SOP に忠実に行ったからでしょう。

・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。

⇒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 だったこととなります。それだけ QA は責任をもっていただきたいです。

・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、粉碎機を使用し、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。

・もっとも、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。

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

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

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

試験の原理に関する知識が低いこと、OOSの理解が低いこと、そしてかつ原因調査する力不足なのか意欲が低かったものと思われます。QCにおいて、責任者において、一番大切なことは“異常/逸脱”、“OOS”が起きた時に行動することです。通常の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

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。

・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。

⇒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まます。

⇒報告書にないが、新聞報道によると同じア行のキャビネに保管されていたとのことでした。なぜリルマザホン塩酸塩がア行かという、局外規に製剤が収載されており、名称が塩酸リルマザホン錠となっていたからでしょう。ところがその後、日局では塩酸***は***塩酸塩に名称が変更されています。実際添付文書の原薬の名称はリルマザホン塩酸塩になっています。その対応を行っていれば、リ行のキャビネに保管されていたので間違っって使われることはありませんでした。

参照記事：

小林化工、関係者が語る工場内の実態 「会社の説明は不十分と感じる」

福井新聞 2021年3月2日 <https://www.fukuishimbun.co.jp/articles/-/1269795?f=y>

矢地第一工場3階にある原料保管室。「主原料保管棚（劇薬）」「ア行」と書かれた棚の下段にイトラコナゾールが入ったドラム缶状の容器（黄色の丸）があったが、誤って上段の四角い容器（赤矢印）に入った睡眠導入剤成分の塩酸リルマザホンを混入した拡大する

品質保証は品質問題があっても先送りできます。筆者は品質問題を品質の地雷と呼んでいます。地雷の処理は危険です。製品回収あるいは欠品をきたす可能性もあります。かつ、問題を解決しようとして製品回収などを起こすと人事は処罰またはマイナス査定を行います。そうするとつい問題を処理せず先送りします。まさに先送りをしてきた結果です。

地雷はいつか後輩が必ず踏むということを自覚する必要があります。自分はマイナス評価されないあるいはプラス評価され、後輩に地雷を踏ませるあるいは会社をダメにすることを認識することです。かつ人事も①地雷を埋めた人、②地雷を知っても処理しようとしなかった人こそ、処罰する考え方をもち、その方針を周知徹底して実践することが、よい品質文化を醸成します。

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	60	80	80	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	89.8	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。

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な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%

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となります。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⇒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と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。

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でしょう

か？

⇒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います。

・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やったようです。

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。

参考：

報告書（概要版）の中で気になった 2 点について考察します。

- 1) 逸脱件数が少なすぎる
- 2) 福井県の無通告査察 2 回実施

1) 逸脱件数が少なすぎる

報告書引用

・もっとも、他社製販による GMP 監査において、小林化工の GMP 遵守体制に疑義が示されたこともある。

例えば、2017 年に実施された他社製販による GMP 監査においては、矢地事業所における逸脱報告の件数が極めて少ない旨の指摘がなされている。

後述するとおり、矢地事業所及び清間事業所における逸脱の報告件数は、異常と言って良い程少なかった。2015 年度までは、年に 1 件から数件の逸脱が報告されているだけであり、逸脱の報告件数がゼロという年もある。2016 年度は、矢地事業所の逸脱の報告件数は 13 件、清間事業所の逸脱の報告件数は 1 件となっているが、依然として異常に少ない逸脱の報告件数であると言わざるを得ない。

製造過程において逸脱が発生することは、製造業である以上当然のことであり、逸脱自体は悪ではない。むしろ、逸脱を確実に把握し、それに対して適切な対応を取ることで、早期に

問題の芽を潰し、安全な品質の医薬品を製造することが可能となる。逸脱報告が異常に少ないという事実は、製造工程において逸脱が発生していないということの意味するのではなく、発生した逸脱が適切に報告されていないことを示唆する事実である。

逸脱報告が、安全な品質の医薬品を製造するための PDCA サイクルを回すために不可欠なものであることを踏まえると、小林化工の GMP 遵守体制が機能しているか否かについては重大な疑義を持たざるを得ない状況であった。

	矢地事業所		清間事業所	
	逸脱件数	異常件数	逸脱件数	異常件数
2008 年度	1		—	
2009 年度	0		—	
2010 年度	0		—	
2011 年度	1		—	
2012 年度	1		—	
2013 年度	1		—	
2014 年度	3		1	
2015 年度	1		3	
2016 年度	13		1	
2017 年度	45		8	
2018 年度	93	12	26	5
2019 年度	38	43	15	3
2020 年度	23	40	12	2

※ 2018 年 5 月に手順の全面見直しがあり、逸脱と異常を区別して扱うこととされた

・前述のとおり、当時は品質管理部が QA 業務を兼任していたものの、実質的には機能していなかったことから、逸脱・異常が発生しても、GMP の手順に則って逸脱・異常として適切に報告されず、製造部門や品質管理部門と研究開発部門の間で相談の上、内々に処理する運用が常態化していた。

サイト QA が設置された 2017 年以降は、一定数の逸脱・異常がサイト QA の逸脱管理責任者に報告・処理されるようになっているが、逸脱の報告が品質情報処理に発展したケースは、ゼロ件であった。

⇒明らかに逸脱報告が少なすぎます。FDA は逸脱や OOS が少なすぎると「隠している」と判断し、場合によっては警告状を出します。

⇒小林化工には 10 社の製販が委託していました。GMP 監査を行っているはずですが。問題の糸口を見つけたのですから、なぜもっと徹底的に監査をされなかったのでしょうか？ 監査ではなかなか発見できません。しかし、このように問題の糸口を見つけたら徹底して行うことです。そうすれば承認書齟齬/SOP 違反などのより重い問題点が発見できた可能性は高いと思います。もし、懸念があるなら以下の質問をすればいいのです。

- ・「データのバックデートは行っていますか？」
- ・「SOP 以外に裏マニュアルはありますか？」
- ・「SOP 違反をしてませんか？」
- ・「データの捏造（やっていないことをやったと記録）はしていませんか？」

もし、すべて No であれば、次の質問をします。

- ・「もしそれが虚偽なら、それによって弊社が被る損害は負担していただけますか？」
- No であれば、さらに徹底して GMP 監査を行うだけです。Yes なら売買契約にそれを盛り込むことです。そのやり取りから、発言時の顔色から判断します。

2) 福井県の無予告査察 2 回実施

報告書引用

・2018 年 2 月 14 日、福井県は、矢地事業所品質管理部に対して無予告の GMP 調査を実施した。調査の結果、小林化工は、福井県から、主としてデータインテグリティ上の問題を中心とする指摘を受けている。

福井県による品質管理部に対する無予告 GMP 調査は、その後も続き、2018 年 3 月 23 日に実施された無予告 GMP 調査においては、GMP 管理をしていない工程試験があるとの指摘がなされている。

⇒2018 年 2 月に行い、すぐに 3 月に行われているので何かあったのでしょうか。

まさに今回は、データインテグリティに多くの問題がありました。

無通告査察の基本

- ・突然訪問する
- ・どの品目を見るかはサイコロを振る（または乱数表から）決める
- ・どのロットを見るかも上記と同じ
- ・現場に入り、実作業を眺める
- ・作業や一人に質問する「SOP 通り行っていますか？ もし虚偽報告されるとあなたの責任も問われますよ。今なら正直に話されるとこれまでに仮に違反行為があっても責任は問われません」

⇒和歌山県の山本化学工業（2017 年 06 月 3）、愛知県の松浦薬業（2019 年 08 月）に県から改善命令が出ています。福井県は小林化工の GMP をどう思われていたのでしょうか？ 不安なら 2019 年、2020 年に再度無通告査察があってもよかったと思われます。

もちろん、県も深く反省されていることかと思えます。

⇒不正を発見する GMP 監査の手法がますます求められるでしょう。