

医薬品のライフサイクルと 医薬品製造工場の使命

検索

Facebook®

Instagram®

Celebrity Dazzle

検索

共有 詳細 >>

European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

English



EFPIA Japan 欧州製薬団体連合会



HOME	会長挨拶	理事会メンバー 会員各社	ミッション ビジョン	委員会活動	ニュース 資料	EFPIA本部	アクセス
------	------	-----------------	---------------	-------	------------	---------	------

・サイトマップ・

製薬産業の役割	くすりの一生と製薬企業の役割	透明性の追求	FAQ
---------	----------------	--------	-----



1. 基礎研究

- 新薬候補物質や成分を発見し、新しい化合物を作り出す研究を行う。多くは、2年から3年を要する。また、まだ解明されていない病気のメカニズムを研究するという機能も有しており、必ずしもすぐに薬

医薬品のライフサイクル

1. 基礎研究

2. 開発

設備 (DQ/IQ/OQ/PQ)、製造 (バリデーション)

3. 承認申請

PV3ロット、製造 (バリデーション)

4. 製造・品質管理、情報提供及び製品の流通

品質情報提供用意、流通段階の保証 (温度管理)

5. 製造販売後

製品苦情対応、変更管理、GMP関連業務

基礎研究

新薬候補物質や成分を発見し、新しい化合物を作り出す研究を行う。多くは、2年から3年を要する。また、まだ解明されていない病気のメカニズムを研究するという機能も有しており、必ずしもすぐに薬に直結しない基礎研究だけが行われることもある。たとえば、1つの薬の種を探し出すには、大海原からたった1つの石を見つけ出すようなものであり、このような不確実性の高い基礎研究、創薬研究が元となり、数万種類の候補物が特定される。その後、候補物質を絞るためのスクリーニング方法なども新たに開発され、絞りこみが行われ、いくつかの候補物質が次のプロセスに進む

開発

1) 非臨床試験

- **CMC**: 品質 (Quality)

CMCはChemistry, Manufacturing and Control (化学、製造及び管理)の略。製造方法並びに規格及び試験方法の設計や研究、安定性試験等を行う。

- 薬物である候補物質に関する有効性や安全性を調べるプロセス。動物試験を行い、薬物動態、薬理、毒性などの試験をする。このプロセスで得られたデータに基づき、次のプロセスの試験が行われる。おおよそ3~5年。

- 医薬品の安全性に関する非臨床試験実施の基準 (GLP) に則り実施する必要がある: **主に毒性試験**

開発

2) 臨床試験(治験)

- 臨床試験(治験)は、薬事法に基づき新薬の承認、あるいは既存薬の新たな適用の申請をするために製薬企業などが行う。製薬企業などが行う承認申請を目的とした臨床試験とは別に、医師主導治験(自ら治験を実施しようとするもの)と呼ばれる医師や医療機関が主体となって承認申請を目的とした治験を行う場合もある。

- 候補化合物のヒトでの有効性と安全性を調べる試験のプロセス。臨床試験、治験は主に第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相試験など、主に3つのステップで進める。約3年から10年かかる。

開発

2) 臨床試験(治験)

- 医薬品の臨床試験の実施(GCP)に則り実施する必要がある。

第Ⅰ相試験(臨床薬理試験):

通常、健康な人を対象に安全性を中心に確認する。

第Ⅱ相試験(探索的試験):

少数の患者さんを対象に薬物の投与方法や投与量を確認する。

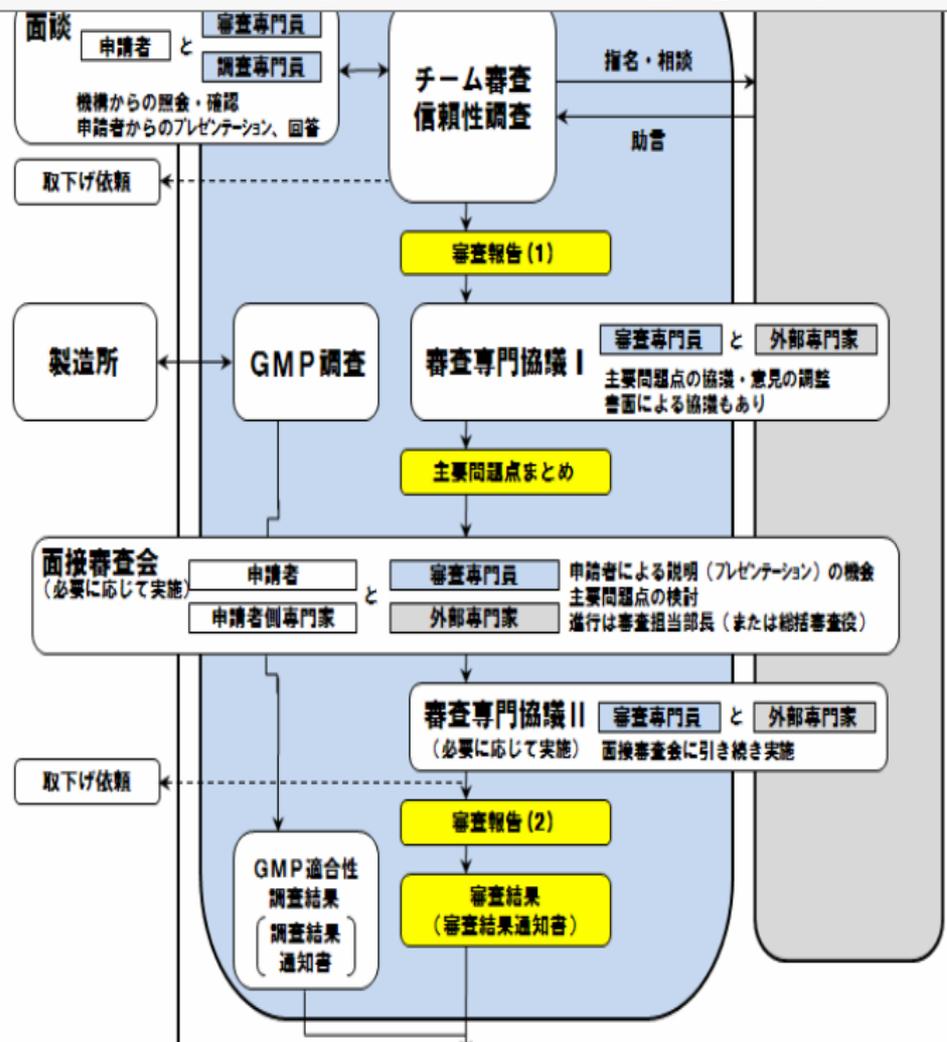
第Ⅲ相試験(検証的試験):

多数の患者さんを対象に有効性と安全性を確認する。

承認申請

- これまでのプロセスで得た候補化合物のデータを膨大な承認申請書類にまとめて各国・地域の規制当局に申請する。日本では厚生労働省に申請し、医薬品医療機器総合機構(PMDA)が審査を行う。科学的見地からPMDAによる厳しい審査が行われ、候補化合物の有効性や安全性が確認されると、厚生労働大臣から新薬として製造・販売の承認が与えられる。おおよそ1年。

- 田 [外国製造業者の手続き等](#)
- 田 [カルタヘナ法に係る申請](#)
- 田 [輸出証明](#)
- 田 [製造業許可関連調査業務](#)
- 田 [信頼性保証業務 \(GLP/GCP/GPSP\)](#)
- 田 [GMP/QMS/GCTP適合性調査業務](#)
- 田 [再審査・再評価業務](#)
- 田 [登録承認機関に対する調査等業務](#)
- 田 [シンポジウム・ワークショップ](#)
- 田 [パブリックコメント](#)



審査とGMP適合性調査などの関係

- ・新規申請時、製造所に外国が含まれている場合、
申請前に、外国製造所認定の申請が必要
- ・新規申請 審査がある程度進んだ段階で
GMP適合性調査申請を行う
 - ・書面と実査がある
 - ・その前にPVを実施しておく

査察（GMP適合性調査含む）に適合しない

- ①新製品申請時のGMP適合性調査に期日まで適合しないため、新製品の承認が遅れる。
- ②定期あるいは一変時のGMP適合性調査で問題点が見つかり製造に影響する。
- ③外部の査察での不備が、自社にも影響する

新製品申請時のGMP適合性調査に期日まで適合しないため、新製品の承認が遅れる

🌸 他社のケース

バリデーションロットで毛髪発見（選別後）

→再バリ→毛髪発見

審査管理課から

同じ委託先とのことで、製品回収しなくてよいか

幸いラインが一部別、受入時、苦情で毛髪ゼロ

審査管理課へ報告→その後は何も連絡無し

他社に確認したら、再バリへ

定期あるいは一変時のGMP適合性調査 で問題点が見つかり、指導/指示

韓国原薬メーカーのGMP適合性調査

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

外部の査察での不備が、自社にも影響する

🌸 MF登録/審査

登録後、その製造所の原薬を使用して新規申請時にGMP適合性調査が実施される

→不備が見つかり、それが他の原薬にも影響

→該当メーカーが審査管理課と話し合い

→メーカーより製造販売会社に顛末書を提出へ

→納得できないので、審査管理課と電話で確認

審査管理課より、理解はするが顛末書を

提出して欲しい

製造、品質管理、情報提供及び製品の流通

1) 承認を得た新薬の製造と品質管理のプロセス

- 薬の製造から出荷、さらには出荷後の輸送に至るまでのそれぞれの過程には、薬事法で規定され、規制当局の承認が必要なものから自社の独自基準まで、厳格な基準が定められている。
- 製造所の承認と査察：新薬の承認には、薬事法上でGMP適合性調査が定められている。製造所が有効性、安全性、均質性を保証するために設計された製品を恒常的に製造するための構造設備・管理体制を備えていることを確認する調査である。

GMP調査では承認時に加えて、定期的な調査と不定期な調査も実施される。

製造、品質管理、情報提供及び製品の流通

1) 承認を得た新薬の製造と品質管理のプロセス

- 原料の計量からはじまる製造過程：(中外製薬株式会社「原薬製造・固形剤のくすり工場」より)
- 出荷判定：製品の中には、ワクチンや血液製剤のようにロット毎の国家検定を必要とするものもあり、製造後から出荷までに時間を要する。

製造、品質管理、情報提供及び製品の流通

2) 製品の流通及び情報提供

- 新製品を病院や薬局へ提供するために、製薬企業はマーケティング担当者らが供給と販売に関する計画を立案し、社内外の関係部署と連携して製品を流通させる。製薬企業はMR (Medical Representative) を通じて、製品の適正使用を推進するために、情報の提供、収集、伝達、更に自社医薬品の普及を行う。

参考資料：公益財団法人MR認定センター

製造、品質管理、情報提供及び製品の流通

2) 製品の流通及び情報提供

- 情報提供は、説明会・講演会などを通じて行い、自社製品の情報にとどまらず、製品に関連した疾患領域の医学・薬学関連文献の提供を行っている。説明会では、科学的な根拠に基づく治療が促進されるよう、製薬企業は医学系の学会、医療機関、医師に協力して実施している。また、医師の生涯教育を支援する目的とした情報提供も行っている。
- 製品の流通や医療関係者への情報提供だけにとどまらず、製薬企業は病気や治療に関する情報提供も行っている。情報の信頼性と中立性を担保するために、病気や治療に関する情報は専門医師の原稿執筆・監修への協力、教育講演会や市民講演会での講師としての協力に基づき行われることが多い。

製造販売後

- 申請のための臨床試験では得ることができない日常診療における新薬の有効性や安全性を確認するために、適正使用に関する調査や試験を行う。例えば、製造販売後臨床試験や製造販売後調査という調査などを通じて、副作用・品質の情報収集、評価・分析結果の医療機関への伝達も行う。
- 製造販売後に、申請書に記載され、承認された事項に関して内容を変更するときには、薬事法に基づく一部変更承認申請（一変）を行い、承認を得る必要がある。

製造販売後

- 副作用・感染症報告制度は薬事法に基づき、製薬企業と医師や薬剤師などの医療従事者から厚生労働省に報告する。病院などの医療機関で認められた医薬品等による副作用、感染症、不具合等の情報を適正に収集して、速やかに安全対策を行うことが趣旨である。
- 製品の製造販売後には、医師や医療機関が主体となつて行う臨床研究、臨床試験もある。医師主導の臨床試験には、承認申請を目的とせず、患者さんへの最善の治療法、科学的な根拠に基づく医療を促進するために医師や研究者が行う。

製造販売後

- 製薬企業は広く学術研究の振興と研究に対する助成を目的として、研究機関である大学や病院、また医学系の学会などへの支援を行っている。学術研究助成として、奨学寄附金の提供を大学等に行っている。例えば、製造販売後に3～5年以上経過した製品について、専門の医師による製品使用経験を伝える症例報告を促進するために、医学系の学会への寄付を通じて研究会を実現し、学会との共催開催でセミナーなどを行っている。こうした活動を通じて製造販売後の製品安全性と適正使用を促進する。

製造販売後

- 安定供給

- BCP (business continuity plan) 事業継続計画
- 後発品の安定供給

- 製品苦情/安全性

- 製品回収のリスク/製品販売中止のリスク

- 逸脱/OOS

- 変更管理

- 軽微/一変申請

⇒ GMP適合性調査での指摘で製品回収も

特許が切れると

日本; ジェネリック普及率 40%(2013年度)

米国; 1年でジェネリック90%にもなる

物質特許; 物質そのもの

用途特許; どのような疾患に効くか

製剤特許; 製剤上の工夫

製法特許; 有効成分の製法

特許期間は20年であるが、開発/審査に10~15年要するため上市後の残存は5~10年ほど。

医薬品の販売中止

製薬企業

- ・医薬品の必要性
- ・先発品/後発品有無
- ・コスト

などを鑑み販売中止

ただし、販売中止する前に、

疑義解釈委員会にて、販売中止してよいかの確認

医薬品の販売中止

医薬品の書類保管
参考品/保存品の保管
安定性試験の実施
などが残る

製造販売承認書を整理しない限り、
製品標準書(GMP)、品質保証書(GQP)維持
変更管理などが継続する

医薬品製造工場の使命

一般的に(患者様/医療機関)

1. 品質 → 欠品/製品回収を起こさない
2. 供給 → タイムリーな供給/欠品を起こさない
3. コスト → 継続可能な範囲内

受託工場の側面(委託先からの視点)

1. 委託先の信頼を得る
2. 品質トラブルを起こさない
3. 競争力のある受託料 & 技術力
4. 柔軟な生産体制 & 短い製造期間

1) 医薬品製造における具体的な品質リスク

- ①健康被害を起こす。
- ②欠品を起こす（患者様は継続服用できない）。
- ③製品回収を起こす（医療現場に混乱を来す）。
- ④GMP適合性調査で期日までに適合せず承認が下りないまたは承認が遅れる（新薬が届かない）。
- ⑤製造コストを高める。
- ⑥会社の信頼を損ねる。

①健康被害を起こす

品質問題で健康被害を起こすことはほとんどない

- **ヘパリン(バクスター)**

- 中国の原薬メーカー/意図的に混入

- ヘパリンの試験に適合する物質を入れる

- 電気泳動などの試験を追加

- 査察に力を/FDAが中国に駐在事務所設置

- **原薬の製造で異種原薬混入**

- グリセリン表示で中身はエチレングリコール

- **表示ミス(異種品)**

【大阪府】日本製薬を業務停止処分

テスト用アンプル誤出荷で 薬事日報

大阪府は、武田薬品工業の子会社である日本製薬の大阪工場が、医療用注射剤「アリナミンF5注」(ロット123)のテスト用アンプル(必須アミノ酸であるメチオニンとブドウ糖の混液)として製造された「**限度見本**」を誤って包装出荷したと発表した。府は薬事法に基づき同日、日本製薬の大阪工場を12日間の製造、出荷業務の停止とし、製造委託した武田薬品に対しては管理監督責任があったとして業務改善命令の行政処分を行った。

②欠品を起こす - 1

- 製品苦情が製品回収へ
- 製品年次安定性試験結果規格不適合
- 逸脱/異常が出荷済み品にも影響
- 製造販売承認書/MFとの齟齬
- GMP適合性調査(定期)不適合

②欠品を起こす ー2

製品年次安定性試験結果規格不適合

- 年次安定性試験は従来任意だったのが必須に

- 溶出試験不適合

品質再評価で多くの製品に溶出試験が採用
安定性試験実施するかしないか/加速と長期
添加剤を設備を別の製造所に移管して製造

→溶出の変化により製品回収

- 外観の変化
- 微生物増加
- 含量不適合
- 類縁/不純物増加

②欠品を起こす — 3

逸脱/異常が出荷済み品にも影響

- ・範囲の特定(他のロット/他の製品)
- ・該当品のステータスの確認

いつ卸に出庫したか

物流倉庫に在庫品があるか

→見直しをするかどうか/広がりの推定

品質問題の重さを広がりにより、回収の判断

当局の製品回収の判断

同じラインで製造している製品に及ぶかどうか

②欠品を起こす ー4

- 製造販売承認書/MFとの齟齬

受託側が製造販売承認書の該当箇所を貰っているか

- GMP適合性調査(定期)不適合

その製品だけに留まらず、他の製品(受託品)まで影響

②欠品を起こす -5

製造販売承認書/MFとの齟齬

- ・変更が改正薬事法以前かどうかがキーポイント
 - 改正薬事法前→記載整備の時の記載ミス
 - 誤記載
 - 改正薬事法後→一変/軽微変更せずに変更
 - 届出/審査を受けずに変更
 - 製品回収へ
 - 有効期間変更(軽微変更で実施)→一変事項
 - 製品回収へ

③製品回収を起こす - 1

クラス I、II、III

製品回収の当局の考え

- ・医療現場に混乱を来さない
- ・代替品がない(同種薬効品がない)
- ・代替品があっても、供給量が不足しないか
テオフィリン製剤
製造方法が承認書と異なる→一変申請
3か月ほどで承認を与えた
- ・後発品の欠品を避ける

③製品回収を起こす ー2

製品回収があると

- ・該当ロットだけでよいか(他のロット/他の製品へ)
- ・該当ロットだけに限定する根拠が必要
不溶性異物で回収

(大洋薬品に武田薬品が委託)

ある期間に製造した製品全ロット回収

他社製品の回収まで波及

その後、1社が製品回収あった場合、

必ず、同じラインでの製品にも影響

③製品回収を起こす — 3

製品回収があると

- 欠品を来す
 - 患者様/医療機関に迷惑をかける
- 信頼の低下
- 他社同行品に切り替わる
- 他社同類品(同じ適応症)に切り替わる

③製品回収を起こす ー4

製品回収があると

- ・回収した製品の損失/回収・廃棄コスト
 - ・回収コスト
 - 卸に回収依頼(費用支払い)
 - ・廃棄コスト
 - 工場に一時保管→県の確認→廃棄書類
- ・回収品の損失
 - 追加生産
 - (委託先だとなかなか思う通りにならない)

③製品回収を起こす —5

製品回収があると

- MR/本社スタッフの機会損失
 - その製品の納入先リストup→1晩
 - 当局への説明/調査・資料作成
- MRの医療機関への製品回収の連絡
医療機関からの問い合わせ/訪問/説明文書
納入先数にもよるが数億円になる場合も
- 工場で回収品の管理/廃棄

原薬/委託先管理が適切でなく、製造販売承認書に反映されない

🌸 原薬メーカーの中間品の保管場所が違反

原薬GMPが導入され、中間品も医薬品適応

中間品を別の倉庫（保管業の許可を得ていない）

→ 医薬品の保管が違反

→ 原薬メーカーが県に相談し、

その後、製造販売業者に連絡

県も過去のGMP適合性調査で発見できず

→ 始末書、製造販売業者は都道府県に報告

外部の査察での不備が、自社にも影響する

🌸 MF登録/審査

その後、その製造所の原薬を使用して新規申請時にGMP適合性調査実施

→ 不備が見つかり、それが他の原薬にも影響

→ 該当メーカーが審査管理課と話し合い

→ メーカーより製造販売会社に顛末書を提出へ

→ 納得できないので、審査管理課と電話で確認

審査管理課より、理解はするが顛末書を

提出して欲しい

④GMP適合性調査で期日までに適合せず承認が下りないまたは承認が遅れる。

GMP適合性調査指摘事項

当局の新薬部会の間際まで機構とやり取り

機構の職員＋専門員（製薬企業のOB）

- ・査察時のラップupで指摘せず帰国後指摘
海外の製造所に理解と対応策実施に困難
- ・海外の製造所が大学に試験を委託
機構から試験のSOPを提出依頼

定期あるいは一変時のGMP適合性調査 で問題点が見つかり、指導/指示

韓国原薬メーカーのGMP適合性調査

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

新製品申請時のGMP適合性調査に期日まで適合しないため、新製品の承認が遅れる

🌸 他社のケース

バリデーションロットで毛髪発見（選別後）

→再バリ→毛髪発見

審査管理課から

同じ委託先とのことで、製品回収しなくてよいか
幸いラインが一部別、受入時、苦情で毛髪ゼロ

審査管理課へ報告→その後は何も連絡無し

他社に確認したら、再バリへ

⑤製造コストを高める。

品質レベルをどこまで高めるか

- ・受け入れ試験の効率化
- ・インプロ試験の頻度
- ・製品試験の効率化
- ・年次安定性/変更品加速試験
- ・査察頻度 原薬/原料/資材
- ・外観検査機の検出レベル設定

→良品巻き込み率(不良品数)に影響

品質保証レベルがコストを決める場合もある

⑥会社の信頼を損ねる

- 患者様/医療機関からの信頼の低下
- 当局からの指導
- 業界団体からの脱退

供給

事業継続計画(BCP)

1. 自然災害: 台風、地震
阪神淡路大震災、東北大震災
2. パンデミック: 新型感染症/ウイルス
中国(物/人の動きが停止)
3. 事故: 火災など
信越化学製造所爆発
4. 当局の行政処分: GMP適合性調査
製造停止、製品回収

コスト

1. コストでの比較競争
2. 設備有無による受託
3. 技術による受託
4. 嫌がる受託(高活性物質)
例: ペニシリン製剤の包装

品質／コストのバランスと工夫

受託会社の品質面のメリット

1. 査察/監査を無料で受けられる
対応時間と準備の費用がかかる
2. 品質でわからない時は委託先に尋ねられる
3. ラインの稼働率を高めることができる
設備の更新を早くできるチャンス(最新の設備)
4. 自社工場を持たない製造販売業者の
品質保証担当者は製造のことがわからなくなる
自分たちこそ、品質を理解できる

受託会社のデメリット

1. 委託先の依頼をそのまま受け入れる意味のあることかどうか

- 苦情があり、その対応で梱包単位で保存サンプルを取っていたが、委託先は人も変わり、そのような依頼をしていることも知らなかった。
- 端数品の出荷をしていなかったが、委託先の自社工場では端数品出荷をしていた。
- 取り決め時の最少発注単位が段々小さくなって来た。

→Win-Winの関係を構築するために、

- 委託先にきちんと要望を伝えられるか
- 委託先にもメリットを与えられるか

韓国 フェリー事故から考える

事故の原因

1. 船長が遭難時の間違った対応（真っ先に逃げた）
2. 過積載/荷物固定なし（違反）
3. 安定のためのバランス水を抜いていた（1/4に）
4. 船長に代わり三等航海士が指揮
5. 救助にも混乱（全員救出の誤報） など

大惨事や大きなトラブルは何故起きるか？

→ 普段から幾つかのミスや違反を日常的に行っている

やるべき決まりを守って作業

工場では各ドラムバーコード管理

- ・バーコードで異種品確認
- ・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

→これはミス？ →これは犯罪

無理をさせると現場で→SOPを順守しない

→工夫する

GMPの順守 ミスと違反は違う

❀ 失敗の分類

- 知識がなかった、▪ SOPを知らなかった、▪ 手順を知っていたが守らなかった、▪ うっかりした(指差し呼称になっていなかった、あるいは守らなかった)、▪ 守ったがミスが起きた、
- 北陸トンネルでの火災 → **基準が間違っていた**
- 雪印食中毒
→ **知識不足(黄色ブドウ球菌が毒素を出す)**
- **未知の品質課題との遭遇** → 飛行機の金属疲労
- ❀ → ミスの分類をやっていますか? → 対策が異なる

失敗の原因

- 知識がなかった → 教育/訓練 個人の熱意
- SOPを知らなかった → GMPの問題
- 手順を知っていたが守らなかった → 確信犯
(指さし呼称になっていたがしなかった)
- うっかりした → 体調管理、環境(温度、音)など
(指差し呼称になっていなかった)
- 守ったがミスが起きた → SOP自身に脆弱性
- 誤り(北陸トンネル火災) → SOPが間違っていた

一見同じ人のミスに見えるがまったく違う

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

ルールを守れない人がSOPを守れるか

過去に学ぶ

❁ 雪印乳業; 食中毒事件

平成12年6月; 大阪工場製造

当初、大阪工場が問題視されたが、
原因は北海道大樹工場の停電

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

(黄色ブドウ球菌が毒素を生産することを知らなかった)

昭和30年; 八雲工場食中毒事件

過去の教訓が、マネイジメント、

生産/品質に携わる人に引き継がれていなかった

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

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、上に立ち合い者

無届、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。

ヒューマン・エラーの科学 失敗とうまく付き合う法

村田厚生著

JR西日本福知山脱線事故（2005年4月）

- 遅れを許さないダイヤ構成
- すさまじいリストラ
- 自動列車停止装置（ATS）の設置の遅れ
安全より効率重視
- 運転士の日勤教育体験
- 運転士の人材不足
10年必要なところろ4年で運転士に

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)

→10本の容器に何らかのエラーがあると大事故へ

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

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だった沈殿

槽を利用した。これにより形状制限の砦が崩れ、

7バッチもののウラン溶液が沈殿槽に注入された

段階で臨界事故

ヒューマン・エラー学の視点 村田厚生著

福島原発

福島第二原発

冷却用海水ポンプが熱交換器を設置している建屋に設置されていたので津波の影響を受けなかった。

福島第一原発

5-6号機 空冷式 冷却用海水ポンプ不要
冷やす機能確保

1-4号機 水冷式

福島第一原発2~6号機は冷却設備除去(10億円)

(第10回原子力安全委員会資料 H15・2 申請者 東電)

アンプルのラベル無し苦情

現場からの回答は理解し難い

何故ラベル無しができるか？

→実際の作業者と話をしてわかった

当時のライン設計はアンプルの位置が正しくないとラベルを貼付しない。それをセンサーで検知して排除する機構

→ラベル無し製品を作るライン

●ラベルをきれいに貼る»ラベル無し製品は作らない から

●ラベルをきれいに貼る«ラベル無し製品は作らない へ

改善後は、どんな場合でもラベル貼付後、排除する

→ラベル無しアンプルがでないラインへ

薬事法違反(ラベル無し)のリスク排除優先

注射剤C-Aの使用期限間違い(逸脱)

使用期限:初回入荷品の検査判定日起算

- ・入力ミス

- ❖ ダブルチェックになってなかった
- ❖ チェック記録はなかった

- ・出荷直後ミスに気づいた→報告

- ・**勇気に感謝→報告が無ければ100%回収**

⇒**起きた後、気付いた時の対応が重要**

- ・欲を言えば普段から考えて欲しい

自分の仕事でもしミスがあったらどうなるか？

事の重大性、ミスが起きない仕組みになっているか？

製造所にて滅菌逸脱

1) 従来の滅菌ステップ

従来の滅菌ステップを点検した結果、「**昇温スタート8分後に滅菌開始(100°C×60分)**」のプログラムとなっていた。

2) 滅菌ステップが変更(部品の交換がプログラムに影響)

当該滅菌機は調節系更新工事が行われた。工事以前は全て+8分が確認された。変更した温度調整計のプログラムは後継機に交換した際に、パラメータ設定に不備があり、更に滅菌機導入当初のプログラム不備と重なり、加熱工程の制御時間が短くなった。

4) 日常滅菌作業の滅菌温度確認状況

製造工程責任者は毎ロット滅菌チャートを点検し、滅菌が100°C×60分確保されていることを確認しているが、**+8分まで確認していなかった**。MPRでは、**滅菌は100°C×60分と指図され、+8分は指図されていない**。また、[証]におけるレビューでは製品名、ロット等の確認が中心で滅菌時間の100°C×68分の確認は行っていない。

→製造販売承認書には、**品温×60分と記載**

SOPがそれを保証していない。関係者がその認識が弱かった？
変化に気が付かなかった。

不溶性異物の経年での増加(原薬の出発物質の変更)

注射剤の異物は、製造時に問題がなくても経年で問題になることがある。

このケースは**原薬の出発物質を変更したことによる経年での不溶性異物の発生。**

1. 不純物パターンの変化

原薬の銘柄追加や製造方法変更時は、不純物のパターンの変化(新規不純物や既知不純物増減)を確認する。

ICHの基準では1日投与量によっても限度が異なるが、一般には0.1%の新規不純物があるかを確認する。

このケースは0.01%の新規不純物が経年(1~2年前後)で不溶性異物になった。

不溶性異物の経年での増加(原薬の出発物質の変更)

2. 製造時は問題なく、経年で問題に

出発物質を変更したために新規の不純物があった。

0.01%の新規不純物は水に溶けにくい物質であった。

しかし、原薬の量と注射剤の溶液量の関係で、この不純物は製造初期には溶けていた濃度だった。

よって、製造時に不溶性異物で問題にならなかった。

ところが、経年でこの不純物が結合して2量体になった。

この2量体はさらに水に溶けない物質だったので、

2量体が不溶性異物として析出した。

不溶性異物の経年での増加(原薬の出発物質の変更)

2. 製造時は問題なく、経年で問題に

出発物質を変更したために新規の不純物があった。

0.01%の新規不純物は水に溶けにくい物質であった。

しかし、原薬の量と注射剤の溶液量の関係で、この不純物は製造初期には溶けていた濃度だった。

よって、製造時に不溶性異物で問題にならなかった。

ところが、経年でこの不純物が結合して2量体になった。

この2量体はさらに水に溶けない物質だったので、

2量体が不溶性異物として析出した。

不溶性異物の経年での増加(原薬の出発物質の変更)

3. 新規不純物と2量体の同定

アンプル内に析出した異物を集め、再度構造決定したところ、原薬から分取した新規不純物の2量体だった。

経年で新規不純物が2量体に化学変化を起こしていた。

⇒ 同定を間違えた理由

原薬から分取した不純物とアンプル内に析出した異物が、一致しているかの抑えが抜けていた。

当初、研究所はIRの指紋領域は結晶形によって異なることがあるとの説明だった。(専門家でもミスをする)

不溶性異物の経年での増加(原薬の出発物質の変更)

4. 問題を防ぐには

注射剤の原薬の銘柄追加や製造方法変更時は、安定性試験(加速&長期)をできるだけ行うことが防止策になる。

加速&長期の結果が出てから変更が望ましいが、それができない時は加速の3か月(45°Cの過酷追加の場合も)で評価することもある。

品質保証の“地雷”を踏む人

品質今昔物語

今は昔、ある製薬会社の生産本部のNo2が、工場長をしておった。次期、生産本部長候補の一番手であったそうなの。

ある時、その製造所で作っていた10mLアンプルに不溶性異物の苦情が何件か来たそうなの。

原因を調べると不純物のようだ。保存サンプルを見ると、「な、なんと出ておる」。ただ、ロットによっては出方が違う。

原因は原薬の出発物質の変更に伴う0.01%の不純物だった。その不純物が製造時は量が少なく溶けていたが、経時により、二量体になり、より溶解度が下がり、不溶性異物となっていた。

品質保証の“地雷”

品質今昔物語

不純物のない原薬ロットを使って生産を行い、物流在庫を切り替えたそう。土日も返上で1か月かかったとか。

原薬出発物質変更の案内は来ておったが、評価が十分でなかったそう。その変更はNo2が工場長をする前の話だったそう。何十ロットも廃棄になったとさ。

そして、そのNo2は工場長から異動し、出世ラインから外れ(取締役にもなれず)、たまたま本部にいたNo3が生産本部長になり、取締役⇒常務取締役⇒顧問まで昇りつめたと言いつたえている。

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。

日本電産社長 永森重信氏

「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。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。

日本電産社長 永森重信氏

社員がやる気をなくすと、出勤率が低下し、整理・整頓・清掃・清潔・作法・しつけの6Sが悪化していく。

企業の再生に必要なのは従業員数の削減や事業をやめることではなく、社員の心を再生することだ。

社員の能力差はせいぜい2～3倍。しかし、絶対にやってみせると意識の差は100倍から1000倍の差がある。

社員の心を掴んで変えるのがトップの役割だ」

「貞観政要のリーダー学」 守屋 洋著

“大事は皆小事より起こる”

太宗(唐の二代目名君)が貞観六年、側近の者に語った。

あの孔子が、『国が危難に陥って滅びそうだというのに、だれも救おうとしない。これでは、なんのための重臣なのか』と語っている。

まことに臣下たる者は、君臣の義として、君主に過ちがあれば、これを正さなければならない。わたしはかつて書を繙(ひもと)いたとき、夏の桀王が直言の士、関竜逢を殺し、漢の景帝が忠臣の晁錯を誅殺したくんだりまでくると、いつも読みかけの書を閉じて、しばし嘆息したものだ。どうかそちたちは、おのれの信ずるところをはばからず直言し、政治の誤りを正してほしい。わたしの意向に逆らったからといって、みだりに罰しないことを、あらためて申し渡しておく。

「貞観政要のリーダー学」 守屋 洋著

ところで、近ごろ、朝廷で政務を決裁するとき、法令違反に気づくことがある。この程度のことは小事だとして、あえて見逃しているのであろうが、およそ天下の大事はすべてこのような小事に起因しているのである。小事だからといって捨ておけば、大事が起こったときには、もはや手のつけようがない。国家が傾くのも、すべてこれが原因である。隋の煬帝は暴虐の限りを尽くしたあげく、匹犬の手にかかって殺されたが、それを聞いても嘆き悲しんだ者はいなかったという。

どうかそちたちは、わたしに煬帝の二の舞いをさせないでほしい。わたしもまた、そちたちに忠なるが故に誅殺された関竜逢や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。

ジャニス 集団浅慮を防ぐ方法

1. リーダーは批判的な評価者に役割を重視し、
成員が反対意見や疑問点を出すよう鼓舞
しなければならない。(機長の重大な役割)
2. リーダーは最初から自分の好みや希望を
述べて偏った立場にあることを明らかにしては
ならない。
3. 複数の集団に同じ問題について政策決定させる

逸脱件数削減目標の是非

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

KPI (key performance indicator)

❁ 望ましくないKPI(自らが調整できる項目)

逸脱件数、OOS件数 →参考値、PDCA

❁ 望ましいKPI(自らが調整できない項目)

苦情件数、苦情回答日数、逸脱対応日数 →削減

❁ 新しいKPI

- ・逸脱処理/CAPAの対応日数
- ・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 など

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) 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)
 - GMP⇒製造時上乘せ基準⇒
 - 感性(人の質)による品質保証
 - ⇒祈り(人の精神+誇り)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**
 - 先送りしていると地雷を増やしているだけ**
- ❁ 一人ひとりの総合力であり結果が今の品質、会社の実力

人が創る
品質

一九九九年九月
一〇日
信託大

最後に一人が創る品質ー

品質を高めるには人の質を高める

その製造所の品質が良い/悪いということは、
そこにいる人の質が良い/悪いことになる

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

本[生き方]より 稲盛和夫氏

結果 = 考え方 × 熱意 × 能力

一番大切なのは考え方

自分たちの工場、製品をどうしたいか
= 自分たちの仕事、職場を守ること

二番目は熱意

時間とお金を何に使っているかを見ると、
その人がどんな人かわかる

現場の5S

- ❁ 現場にゴミが落ちている
 - 拾う気持ちがあるかどうか
- ❁ 現場に不要なものがある
 - 棚、引き出し
- ❁ 虫が飛んでいてもそのまま
 - どう対処するかで虫に関する意識がわかる
- ❁ ライン下に錠剤があってもそのまま
 - 逸脱報告をだすか？

上記のような現場では品質不良が起きて当然

新5S(心づくりによる新5S活動)

整理・整頓・清掃・清潔・躰



躰+(整理・整頓・清掃・清潔)

- 1) 人づくりは“躰”から
- 2) “躰”は、整理・整頓・清掃・清潔の基本
- 3) “躰”は、人間形成をしていく上での基礎
- 4) 凡事徹底(簡単なことを徹底的に実施)
- 5) 人の気持ちを変える

Modern5S (精神/整理・整頓・清掃・清潔)

1. ログセラピー (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。