

# GQP/GMP省令改正

PQS(医薬品品質システム)を実際の事例から考える  
(製造の委受託管理と製造販売承認書の齟齬防止)

2021年12月9日

# 目次

- ❶ 結果を出すためになにが必要か (p 4-32)
- ❷ 承認書齟齬、GMP調査の問題 (p 33-65) (Yuhan, SS社、原薬製造所、GMP適合性調査でのGMPの問題発見、山本化学)
- ❸ PMDAのGMP調査における最近の指摘事項等 (p 66-70)
- ❹ ICHQ10システム目的、目次 (p 71-73)
- ❺ 省令改正案検討の経験からみるGMP省令改訂のポイント (p 74-102)
- ❻ GMP省令改正導入で防げるか (p 103-107)
- ❼ 半導体メーカー、映画、英国ダグラス少佐 (p 108-113)
- ❽ 規則での要求事項はどこまで (p 114-118)
- ❾ 無通告立ち合い検査、FDAリモート査察 (p 119-127)
- ❿ 承認書と規格が異なるための回収 (p 128-130)
- ⓫ 承認書と製造場所が異なるための回収等 (p 131-138)
- ⓬ 小林化工の事案、まとめ、MF関係 (p 139-180)
- ⓭ レギュレーション不備による製品回収 (p 181)
- ⓮ QCの試験法で確認したいこと (試験の齟齬による回収、承認書齟齬のポイント (p 182-203)
- ⓯ Quality Culture (p 204-207)
- ⓰ 人材育成のポイント (p 208)
- ⓱ QCに知ってほしいこと (p 209-210)
- ⓲ 添加剤による溶出試験への影響 (p 211)
- ⓳ 溶出試験で (における) 設計と品質保証の考え方の相違 (p 212-216)
- ⓴ 英国のダグラス少佐 (p 217)、割れ窓理論 (p 218-220)
- ⓵ 品質ヒヤリハット、品質問題防止 (p 221-222)
- ⓶ 精神 (p 223)

# 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

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)

新しい仕組み導入前に、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

# 知らない内にSOP違反を行っている

## 1) 注射剤の不溶性異物試験

凍結乾燥製剤を異物を除いた水で溶解するSOPなのに精製水を使っていた(先輩の前任者から引継)

## 2) 目視検査が終わってから、検品の印鑑をラベルに押印するSOPなのに、ラベルに先に検品済みの押印実施

## 3) カートンが不足し、カートンが翌日来てカートンに個装箱を詰める作業を行ったが、記録は昨日実施したことになっている。

⇒SOP違反という重大は犯罪行為をしている認識がない。先輩から言われた”便利な良い方法“と認識

事例を紹介して、同じことをしていませんか？

今なら処罰しません。でも後日わかったら処罰対象です

# 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？
  - 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  
自分の造った医薬品を愛する人に薦められますか
  - 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)
  - 5) SOPは承認書と齟齬がないことを確認していますか
- ⇒ 全てYesなら素晴らしい。2)まででも素晴らしい。  
⇒ 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。

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。 10

# 服装は大丈夫？

帽子から髪の毛がはみ出していないか？

ゴーグル付ける作業なのに、ゴーグルを外して作業をしていないか。

お互いに注意し合える風土があると素晴らしい！

注意されても、怒らずに、感謝の気持ちを持つ！

# 現場に不要なものが置いてないか？

- ・引出しを開けたら、アンプルが1本あった。
- ・引出しにわけのわからずに手順書があった。
- ・現場に手書きの手順書があった(⇒裏手順？)。
- ・使わない設備/部品が放置してある。
- ・必要なSOPが置いてない。

⇒PMDAの査察では、引出し、棚内も見られる。

現場には必要なものが、表記された場所に、  
決まった数のものだけが置いてある。

## 現場にあるSOPは最新版？ QAの管理下？

- ・現場のSOPの版NoとQAの管理している版Noが一致しているか確認される。

⇒QAで旧は回収をかける。

- ・設備のところにSOPから抜き出した条件が貼布されている。責任者のサインがある。

⇒QAが管理している文書か？ 責任者がサインしていても、QAが管理していない文書だとSOPが改訂されても反映されない。

# 生データ/記録の意味は理解されているか？

## 工程はペーパーレス

- ・PCから作業指示、入力はPCへ
- ・設備のデータを読み取ってPCへ入力
  - ・設備とPCは離れていた
  - ・5桁だったので、間違えてはいけないと思い、メモ用紙にデータを記入し、それを見ながら入力
- ・その後、そのメモを廃棄

## ⇒生データの廃棄！

PMDAはゴミから、メモや指図書、記録書などを探し、そこから問題点を発見しようとしている。

# 生データ/記録の意味は理解されているか？

計量工程で原料を量り、その値を印刷し、その記録を指図記録書のファイルに入れた。

- 製造指図記録に、秤量値が記入されていない。
- その場で、その時に記録する。
- 後で記録することは記憶あるいは、データの転記であり、記録ではない。

時間に余裕があったので、その後の作業でわかっていることを先に記録しておいた。

(山口県のFDA警告状 & 改善命令と製造業停止処分でも)

- 偽造になる(まだ未来のことは起きていない)

# 生データ/記録の意味は理解されているか？

データの記入ミスがあった。しかし、修正理由がまだ記入されていなかった。

- 後で日付と理由と名前を書く予定だったかと。  
今はPMDAが現場で記録を見る。よって、修正したら、その場で、日付/理由/名前を記入する。
- 空欄処理もその場で行う。

# 指図と記録の違いが理解されているか？

指図欄に原料のロットNoが記載されていた。

ところが、指図ではわからないので、現場で記入していた。

- これは指図と言わない。記録である。
- 指図は指図作成者 & 発行責任者が行うこと

現場で製品の違いによって、行うインプロ試験項目を選択していた。

- 現場で選択してはいけない。
- 指図で何を試験するかを決めておく

# ダブルチェックの意味が理解されてるか？

酢酸エチルとメタノールを間違えた。現場ではダブルチェックをしていると回答。確認したら、一人の作業者が品名を確認し記録する。もう一人がその記録を確認して、ダブルチェックを行っているとの説明。

- ・これはダブルチェックと言わない。
  - ・ダブルチェックとは、同じ作業を二人で行うか、別の仕組みでチェックするか。
  - ・計量であれば、サンプリングする前のドラムの重さを量り、サンプリング後のドラムの重さを量り、その差がサンプリング量と同じかを確認する。
- ⇒計量、投入をダブルチェックにする。

# 現場に計算させていないか？

エタノールをリッター(L)で指図した。しかし現場は重さで計量しているので重さに変換していた。

- 現場に計算させない。
- 現場に計算させるなら、指図記録に計算式が記載され、どのデータをどこに入れて計算するかがわかるようにしておく。かつ検算した人の名前も入れておく。
- 現場の測定機器の単位と指図の単位は同じにする

# 価値の低い記録をしていないか？

記録を取っているのか、製造/試験しているのかわからないほど、記録をしている場合がある。

記録は必要なものだけに絞ることである。

- ・範囲の特定
- ・何を行ったら(SOPの指示)
- ・トレーサビリティが可能

安定していれば、測定頻度を減らす。

製品回収につながらないものは、どんどん減らす。

## 価値の低い記録をしていないか？

- ・QCでホールピペットで取ったり、メスフラスコにメスアップするたびに、チェックをいれている。

チェック忘れがあった。

- ・試験器具を間違えた。しかし、正しい器具を使ったチェックが行われていた。

⇒記録をたくさん取ることで、実際の試験への注意度が低下していた。

厳しい管理値が設定されていないか？

OOTが出た報告したら、責任者のコメントは「様子を見る」。またOOTまた「様子を見る」これをくり返していないか？

様子を見て品質に問題なければ、管理値を緩めて問題ない。

逆に「様子を見る」だとGMPの不備を指摘される

厳しい管理値が設定されていないか？

温湿度が管理値を超えて以上報告を出していた。

どんなときに超えるのか尋ねたところ、「洗淨しているとき」との返答。

「洗淨しているときは製品は置いてあるのか？」

「置いていない」

だったら製品には影響しない。

お湯を使っているので、湿度が超えて当然。

だから洗淨時は温湿度の管理から省いた。

承認書の製造方法/試験方法通りに行っているか？

新しいGMP省令(2021年8月1日施行)では、GMPの製造所にも、「承認書通りに行う」ことを求めており、もし齟齬があると、これまでは製販の責任であったが、これからは製造所の責任にもなる。

SOPの元は製造販売承認書に記載されている。

作業者も試験者もこれからは承認書を知った上で、作業を行う。

# 不正をしない決意

仮に課長から、SOP違反を指示されても、従わない。「私はSOP通り行うことが求められている。SOPはQA長(または医薬品製造管理者)がサインされています。指示通り行くと、SOP違反をすることになります。QA長に確認してください。そして文書で今回はSOPに従わずに行うとの指示をいただけませんか」との気持ちで行って欲しい。

課長が問題だが、不正な指示に従うと、「あなたも共犯者」になります。

# 指差し呼称は確実に行っていきますか？

指差し呼称は自分を守るために行うもので、やらされているものでない。

注意を常にたかめることは困難なので、重要なチェックに限定して指差し呼称を行う。

指だけが動いて、顔が動いていないことがある。

JRの運転手さん、信号の手前で必ず指差し呼称を正しく行っている。神奈川中央交通のバスの運転手さんも、信号で止まり青で動く時は必ず行っている。



# 記録は他の人が見るためのもの

- ・名前、数字は楷書でわかりやすく書く

7 → 1 or 7    7

2とZ   Z   5とS   S   0とO   0   1とIと1

ロット番号にIやOを避ける

ロット番号 例10月→0でなくX

- ・繰り返し“は使用せずに再度記入する
- ・読めない数字あるいは間違い易い記入者は指導

# GMPの原点に戻って、出来ているかの確認

新しい仕組みを入れても、このGMPの基本ができていないと同じことになる。

まずは、GMPの基本ができているかを確認する。

その上で、改正GMP省令を確実に実施する。

PQSを有効に品質保証に活用していけるかどうか。

# 自分の職場の5Sは大丈夫でしょうか？

GMPも大切だが、その前に5S。

- ・ゴミを拾う
- ・整理整頓
- ・清掃 など

5Sが良いと、良い印象を与える。

良いとGMPも良いと錯覚する。

悪いと、きっとGMPも悪いと思われ、査察が厳しくなる。

# 創意工夫をする

創意工夫に楽しさがある。

現場のことを一番よく知っているのは現場の人  
品質は現場で造られている。

現場の人の質が高くなると、製品の質も高くな  
らない。

ぜひ、ご自分の質を高めていただきたい。

それは今の仕事を通して成長できる。

# 承認書齟齬の問題

## 2005年品質保証に大きな変革

1) GQP 製造販売会社の品質の責任

2) 製造販売承認書記載

- 製造場所 ・ 保管場所 ・ 外部試験機関
- 詳細な製造方法（製剤 & 原薬<orMF>）
- MF制度
- 外国製造所認定

⇒それまではGMP & 品質保証だけで良かったが、

今は、それプラス承認書齟齬防止含めレギュレーション対応がとても重要。感覚的に50%を占めている

# 日米欧における変更事項の重度区分

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

事後審査は日本独特の制度

後から、間違っていたと当局が判断⇒指導/製品回収

欧米の仕組みであれば承認書齟齬は減るのではないか？

# 承認書記載レベル

- ・詳細に書けば書くほど、齟齬が増大！
- ・記載の仕方で変わる

## 注射剤のフィルター

- ・ある会社は型番まで一変事項⇒齟齬があり回収
- ・ある会社は一般名称⇒GMP変更管理

⇒

確かに承認書の齟齬はあるかもしれないが、回収までする必要があるのでしょか？

- ・熊本県 化血研回収なし
- ・和歌山県 山本化学工業回収なし(MF/GMP/承認書違反)

一方、ちょっとした齟齬でも回収している製品が多い

回収の基準を欠品ではなく、品質 & 齟齬の程度で行う！

# GMP適合性調査

定期あるいは一変時のGMP適合性調査で  
GMP不備見つかри、指導/指示&回収

## ❁ 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と改善命令

⇒ GMP適合性調査での原薬製造所のGMP不備でその  
原薬を使った製剤の明確な回収は初めてではないか。

- ・ 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命令

# 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。



改善命令の指摘事項と同じ問題を抱えていると、同じ自社の原薬を使った製剤の回収につながる。賠償をどうするか？

# 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が実施されておらず、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。

## 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; 農薬の会社

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。改善命令まではでていない。

# 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。

# 製造販売承認書との齟齬

熊本県	化血研	審査管理課が査察
和歌山県	山本化学工業	県/PMDA査察 多くの製販査察
愛知県	松浦薬業	県 多くの製販査察
福井県	小林化工	県 多くの製販査察
富山県	日医工	県/PMDA? 多くの製販査察
徳島県	長生堂製薬	県/PMDA? 多くの製販査察

⇒しかし、問題を発見できなかった。

製販(GQP)の責任が問われている。

- ・委託先の品質管理と指導ができていない
- ・GQPの型だけでなく、実質が求められている

# 当局 & 製販が製造所の問題発見できず！

## 発見する方法は1つ

- ・作業開始前から終了まで現場に入って作業を確認する
- ・右手に承認書の製造方法、左手にSOPを持って確認する
- ・現場で製造指図記録内容と記録の取り方を確認する
- ・QCの試験検査も同様

これまでは、記録中心の監査ではなかったか？

「トヨタ物語強さとは 『自分で考え、動く現場』を育てることだ」  
野地秩嘉著

現場をずーっと見て何か改善できることがないかを見つける  
⇒現場をずーっと見て、製造販売承認書/SOP違反/GMP違反がないかを“わかっている人”が見る。

## 和歌山県 山本化学工業の問題

風邪薬成分、安価な中国産で水増し 国内最大手メーカー

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

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

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

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

# "問題の背景を考える"

事実; 中国産のアセトアミノフェンを1~2割混ぜていた。

問題点;

- 1) 新規原薬製造所が海外だと、  
”外国製造所認定”の取得が必要になる。  
それが未取得の可能性？。
- 2) 原薬の製造方法は”MF”制度を活用されている  
そのMFに中国の製造場所/方法が記載されていない。
- 3) 製造販売会社の製造販売承認書に中国の製造所名が  
記載されていない。かつ、MFの内容が正しくない。
- 4) GMP違反

# "問題の背景を考える"

違反事項;

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

# “問題の背景を考える” 考察

山本化学工業に対しては県が処罰したが、それを使って製品にしている会社に対しては、改善命令は出ていない。

⇒ 対外的、対お客様に対しての責任は製造販売会社  
原薬製造所を指導管理する責任がある。

- ・製品回収させなかったのは、欠品リスクが生じ、国民の健康に影響がでるとの判断(70%のシェア)。
- ・和歌山県は山本化学工業に対して処分  
厚生労働省は管理していなかった製販はどうするか  
⇒ たぶん、顛末書/始末書を提出させているかと

## 判断ミスを失くす

- ・問題に関する知識取得/他社の事例を知る。
  - ・違反がどの程度の問題か知る
    - ・MF違反/GMP省令違反/製造販売承認書違反
- ⇒一つでも回収、3つもあると薬事法違反

⇒

- ・今回のケースは責任者の判断ミス
- ・欠品になるなら、当局に相談すれば協力してくれる
- ・シェア70%だったので、製品回収にならなかつたが  
通常は製品回収(薬機法違反の原薬使用)になり、  
その損害賠償を求められる

# 和歌山県の対応 行政処分等

## 行政処分の内容

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

## 違反内容

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

## 改善命令

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

## 県の対応

県は問題を起さないことが第一  
問題が起きたら大きくしない  
厚労省がどう判断するか

⇒

県は製薬企業と地域を通して活動している  
地域の製薬企業は、地域の働き場 & 税金の提供  
PMDA/本庁は地域との連携はなく、

- ・患者様に健康に影響を与えるかどうか
- ・薬務行政(GMP&GQP)に火の粉が降りかかるか

# 当局の“忸怩たる”思い

和歌山県の山本化学工業の原薬を使った製品を回収させたかった！ しかしできなかった 70%シェア

回収すると欠品になり、風邪薬などが入手困難

特に今回は3つの違反

・MF違反/・GMP省令違反/・製造販売承認書違反

3つの違反をしている在庫の原薬を監麻課が

「JPの試験に適合し品質に問題ないから使って良い

(GMPしなくても品質は問題ない！)」と言わざるを得な

かった。

こんなことは二度を起こしたくない！

と聞いていたら、松浦薬業、小林化工と日医工、長生堂

製薬などなど続々と発生！ まるで産地偽装のように

# 当局の“忸怩たる”思い

これまでの当局の考えを見ていると、

- ・起きたことは仕方がない

- ⇒製品回収を欠品があるとさせない

- 欠品になっても患者さんの健康に影響しないなら

- 気持ちよく製品回収 直近の例 松浦薬業

- ・違反をこのまま認めることはできない

- ⇒改善させてから製造をさせる

しかしながら、違反している原薬を使ってよいと判断

日本薬局方(JP)に適合しているから使ってよい

⇒だったらGMPは守らなくてもJP適合ならよいの？

⇒当局自ら、GMPを守っていない原薬を使ってよいと婉曲に

言うしかなかった。だったらGMPは不要では？

# PMDAのGMP調査における最近の指摘事例等 無通告査察で見えてきた製造所の姿

<http://www.pref.kyoto.jp/yakumu/documents/1gmp.pdf> 2017年3月8日(水)

## データの信頼性、作業の信頼性を上げる活動が必要！

1. 製造作業担当者は、実際の作業時に個人用メモを見て作業している。  
⇒ 作業手順書、記録書では、実際の作業ができない。  
作業を担当するまでのOJTが不足している。
2. 試験のやり直しを逸脱としてあげていないケースがある。従って  
初回の試験記録を保管しておらずやり直した理由の妥当性が不明  
⇒ 不適合結果が、適合となっている恐れ。
3. 用途不明で出納管理されていない検体が、管理されていない冷蔵  
庫に置かれている。  
⇒ 再試験に勝手に使用されるリスク。

# 無通告査察で見えてきた製造所の姿

<http://www.pref.kyoto.jp/yakumu/documents/1gmp.pdf>

4. 生の記録を照査や査察対応のため、別の記録様式に清書している  
⇒ 生の記録が廃棄されてしまう(生データ保管の必要性)。

⇒ 記録用紙の発行管理が不徹底。

5. 表示のない(さらに管理者が不明の)記録書ファイルや文書が、  
居室や倉庫に散在している。

⇒ 文書及び記録が管理されていない。

⇒ トレーサビリティが取れない。

⇒ 法令で規定された記録の保管期間の完了前に廃棄されるリスク。

6. 廃棄品がずっと放置されている。

★ 医薬品の製造工場として基本的な整理・整頓・清掃・清潔・しつけという活動の必要性。

☞ GMP管理を行う以前の基本的な活動として、責任者による日常的な点検やパトロールなどの活動も重要

# GMP査察体制の見直し <https://www.pmda.go.jp/files/000212645.pdf> 2015年

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

○ 今後の更なる改善に向けた検討項目

## ・ 査察体制の抜本強化

⇒ PMDAにおける査察担当者の増員、抜き打ち査察回数増加等

## ・ 新たな査察方法の導入

⇒ 欧米諸国の査察方法を参考に、不正をより効果的に発見する査察方法を導入

## ・ 査察能力の向上

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

## ・ 厚生労働省とPMDA間の連携強化

⇒ 定期的な連絡会議の設置

## FDAの警告状(Warning Letter)

従来は海外製造所で警告状が出ると、日本販売品を製造していると回収(PMDAがGMP適合出している)

⇒

日本の製造所がFDAの警告状を受ける製造所多発  
(日本向けの製品は回収させていない)

データインテグリティの指摘も多い(対応する必要がある)

GMP省令改正 & 法令遵守のガイドライン、無通告査察で問題は解決するか？

GMP省令改正；

- ・PIC/SGMPガイダンスの6つのギャップ省令化
- ・欧米の品質保証体制（品質部門からQA独立）
- ・データインテグリティ（DI）盛り込み  
（ただし欧米のようなDIガイドラインは予定なし）
- ・ICHQ10のPQS導入
- ・承認書齟齬防止をGMPに盛り込む

法令遵守のガイドライン； 責任役員（薬事/代表取締役等）

無通告査察； 査察頻度とレベル上げればさらに問題発見！

⇒このままではいたちごっこ or もぐらたたき！

# ICH Q10 <Pharmaceutical Quality System>

## 医薬品品質システムの要素

以下に記述された要素は、一部、各極GMP規則の下で要件化されているかもしれない;しかしながら、Q10モデルの意図するところは、製品品質に対するライフサイクルアプローチを促進するためにこれらの要素を増進することである。これらの4つの要素は下記のとおり:

- ・製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム(⇒QAの独立&製造とQCのモニタリング)
- ・是正措置 及び 予防措置 (CAPA)システム
- ・変更マネジメントシステム(⇒承認書齟齬防止)
- ・製造プロセスの稼働性能及び製品品質の  
マネジメントレビュー(⇒法令遵守のガイドライン)

ISOの流れを汲むICHQ10は経営層の責任(リソース確保)

# 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

# 省令改正案検討の経験からみるGMP省令改正のポイント

【第1回】寶田 哲仁氏 [https://www.gmp-platform.com/article\\_detail.html?id=9024](https://www.gmp-platform.com/article_detail.html?id=9024)

PQSが省令に取り入れられたのは、大きく二つの背景が考慮されています。一つは、国際的にGMPが改正される流れにあり、国内GMPもその流れに合わせるようPQSを導入しようとしたものです。検討開始当時はEudraLex Volume 4(いわゆるEU-GMP)が第1章にPQSを取り入れており、この形式をもとに議論を始めました。当時EU-GMPをモデルとしたのは、その時点でまだPIC/S GMP Part IがPQSを取り入れた改正をしていなかったからですが、EU-GMPとPIC/S GMP(追って改正)はほぼ乖離がないことから、問題は生じていません。残る理由は、いわゆる化血研問題の対応として、第三者委員会の提言にもあるように、「企業リスク」を防止するためにGMPにおけるPQSの役割は大きいと考えられたことにあります。

なお、このような考えで作成された改正省令の発出に先立って、後発品の不正製造問題が発覚したことは遺憾なことです。

この上は、施行直後には単にPQSを導入したという枠組みの整備に留まらず、更に踏み込んだ実効性を当局に評価されるだろうと推定されるとともに、既にいわれているようなBeyond Complianceが各製造所に求められる流れになるのは必然でしょう。これは即ち、施行日には品質マニュアル(課長通知第3、5.(1))が整備されているだけでなく、上級経営陣(以下;なお、あらかじめ指定した者は文書の作成保管の責任のみ)が2020年度の製品品質の照査結果や現在の製品品質問題・承認事項に係る問題を掌握すべくマネジメントレビューを行い、その上で8月1日以降の2021年度の品質目標をたてて、少なくとも施行日にはPQSが運用されている状態にしておくことを意味します。

PQSは改正省令第3条の3に規定されます。

そこには、「製造業者等(国内製造業者と外国製造業者)は、実効性のある医薬品品質システムを構築するとともに、次に掲げる業務を行わなければならない」とあります。ここで、PQSの上級経営陣に相当するのが製造業者等であって、課長通知には、以下のように解説がされています。

「法人たる製造業者等の代表者を含む薬事に関する業務に責任を有する役員は、...上級経営陣に相当し...」

PQSガイドラインでは、上級経営陣を誰に対するかはある程度自由度はあるわけですが、課長通知の第3 逐条解説の5によって、上級経営陣と責任役員1)のリンクが明確にされたこととなります。

# 省令改正案検討の経験からみるGMP省令改正のポイント

【第2回】寶田 哲仁氏 [https://www.gmp-platform.com/article\\_detail.html?id=9024](https://www.gmp-platform.com/article_detail.html?id=9024)

## 医薬品品質システム(第3条の3)

第1項に「製造業者等が実効性のある医薬品品質システムを構築するとともに次に掲げる業務(第1号～第5号)を行うこと」となっています。PQSでいう上級経営陣は、課長通知によって製造業者等の代表者を含む責任役員と位置付けられました。規制に対応するために、これらの役員を上級経営陣に定義する必要がありますが、その上で上級経営陣の枠を広げる分には企業の裁量の範囲になります。

第2条(定義)第9項に「医薬品品質システム」の定義があります。ここに「当該製品の品質に関して管理監督を行うためのシステム」とのみ記載されています。課長通知に、PIC/S GMPで用いられる Pharmaceutical Quality SystemやICH Q10が実効性のある医薬品品質システムの構築で参考になると書かれていて、改正省令に定義する「医薬品品質システム」がそのままQ10であるとはしていません。

Q10でも1.1章に「ICH Q10は、製品ライフサイクルの異なる段階にわたり実施し得る医薬品品質の一つのモデルである」と記載しています。製造所でPQSを導入するにあたって、その形式には自由度があり、例えば、Q10がモデルとしたISO 9000sをベースにすることも可能です。その場合、Q10に規定するPQSの要素が機能し、達成のための手法に相当するものが基盤にあるといったことがポイントになります。Q10によらない品質マネジメントシステムの場合、実効性を検証するために、当局側によってQ10との同等性を確認されることになるでしょう。

第1項で定める上級経営陣の業務に話を戻します。改正省令で求める上級経営陣の業務は以下です。

- ✓ 品質方針
- ✓ 品質目標
- ✓ 全ての組織及び職員に対する品質方針及び品質目標の周知
- ✓ 資源の配分、定期的な照査及び所要の措置
- ✓ 記録の作成・保管

Q10では、2章の経営陣の責任のところで、上級経営陣の他に経営陣を主語としてそれらがなすべきことを規定しています。その中で上級経営陣を主語としている業務は以下で、それ以外は経営陣となっています。

✓ PQSの有効な機能、役割・責任等が規定され、会社全体に伝達・実施されていることを確実にする最終責任

✓ 品質方針

✓ 品質目標が規定・伝達されることを確実にすること

✓ マネジメントレビューを通じてPQSの統括管理に責任をもつこと

例えば、マネジメントレビューでは、製造プロセスの稼働性能及び製品品質並びに医薬品品質システムのレビュー結果を評価するのは経営陣で、レビューを通じてPQSを統括管理するのは上級経営陣です。大きな企業など、レビューの全ての作業を上級経営陣が行うことは非現実的なため下位の経営陣が代行し、**上級経営陣は大きなところに責任をもつという建付けになっています。**企業の規模や複雑さによって自由度はあるものの、経営陣が主語の部分も上級経営陣の責務から外れない整備がポイントです。

すなわち、「経営陣」の責務は「上級経営陣」の責務に包含される関係にあるとQ10は言っています。この本質から、改正省令は経営陣の責任に規定する業務は全て上級経営陣の責任であると規定しています。下位の経営陣に対するオプションは、GMP事例集で解説されることになるでしょう。

## 品質方針(第1号)

改正省令は製品品質を確保するための基本的な方針を品質方針と定義しています。課長通知では、品質方針は製品品質に関する取組み姿勢及び方向性を記述するものであり、その製造所における製造工程等に応じてGMP省令の要求事項等を満たす(法令遵守)とともに、その製造業者等における医薬品品質システムの継続的な改善を推進する内容であることが求められるとされています。一般的に短い文言となる品質方針には、これだけの内容を含む必要があります。

第1号に規定される「文書により定め」とは、課長通知のとおりQ10に規定するような品質マニュアルに定めることをいいます。品質マニュアルはまたPQSの手続き等の構成要素を示すこととしていますが、構成要素は具体的に解説されていません。Q10では、1.8章(品質マニュアル)に次の記述があります。

(c) 医薬品品質システムのプロセス並びにそれらの順序、連性及び相互依存性の特定。プロセスマップ及びフローチャートは、医薬品品質システムのプロセスの視覚的な説明を容易にする有効なツールとなり得る。

手続き等の構成要素を示すということは、**自社のPQSの手続きやその手続きの順序を明確に規定しておくということです。**その手続きは、「医薬品品質システムのプロセス」ということから、例えば、単にマネジメントレビューの手続きだけではなく、少なくともPQSの4つの要素の関連がわかるものを求められるでしょう。第3条の3の第1号でいう文書は、第8条の手順書等に定めるものとはカテゴリーが違うことに留意ください。

Q10は品質マニュアルの文書構成を具体的に説明していません。Q10がISO 9000sを参考にしていることから品質マニュアルは既に常識の範囲であり、あえて説明する必要がないためISOの品質マニュアルとのギャップのみ1.8章に記載しています。PQSの品質マニュアルの具体的な枠組みを知りたい場合、GMP調査要領1)の第3. 品質マニュアルを参照ください。ただし、調査当局が調査業務のために設定しているので、製造所向けに改変する必要があります。

## 品質目標(第2号)

第1号を踏まえて、第2号の記述及び課長通知から、上級経営陣は、製造管理者又は品質保証に係る業務を担当する組織(以下、品質保証)の下で、製造所における品質目標を文書により定めます。この表現は、Q10が2.3章で記述する品質計画を忠実に表現しているものとみます。

(a) 上級経営陣は品質方針を実施するため必要とされる品質目標が規定され、及び伝達されることを確実にしなければならない。

上級経営陣は品質目標が定められることには責任をもたなければならないが、品質目標の質に関しては、製造管理者又は品質保証のコントロール下でなければならないと解釈されます。また、課長通知の表現から、製造管理者や品質保証が必ずしも実務を直接担う必要はないということになります。製造管理者について、第5条第1号の表現からもそのように解釈できます。

品質目標はISO 9000sにもQ10にもいわれるように、品質計画の活動の一環として生ずるもので、品質計画の活動として品質方針から品質目標を規定し、その達成のために資源管理を行い、達成度の評価をしてから次につなげるというステップをとります。改正省令案作成で品質計画を明示しなかったのは、日本のような簡潔な規制の文中に品質方針、品質計画、品質目標を出すことによって受取り側の混乱が生ずることを危惧したため、要素となる品質方針と品質目標に焦点を当てた形になっています。

初回のシステム構築で、まず品質方針を立てますが、品質目標が定まらない事例が考えられます。品質方針が企業理念に相当するような大きなものであるものに対し、品質目標は現実にどのような品質関連の課題が生じているかレビューしながら実態をみないと判断できない性質のものだからです。実際にマネジメントレビューを行ったりしない限りは品質目標が立てられず、施行日に枠組みを建ててもそれが確定するのが最初のマネジメントレビュー後ということになれば、次年度の開始までPQSがまわらないことになります。そうすると、改正省令第3条の3の第1項及び同項第2号～第5号に反することになるので、PQSを整備する側としては、施行日までにマネジメントレビュー相当の活動を行って品質目標を確定しておく必要が生じます。

## 全ての組織及び職員に対する品質方針及び品質目標の周知(第3号)

改正省令及び課長通知には、品質方針及び品質目標について、PQSに関わる全ての組織及び職員への周知を要するとのみ記載され、具体的な方法は述べられていません。一部には文書の手段がいいのか掲示物がいいのかといった議論が交わされますが、手段の詳細に焦点を当てたり、時間をかけたりすることには、Q10を作成した立場からいささか驚きを覚えます。筆者からみるとそれは本筋ではなく、Q10の2.2章や2.3章を読めば、「企業の全ての階層の人々に伝達され、理解され」(品質方針)ることや「全ての階層から支持され」(品質目標)ることを求めているので、例えば、上級経営陣から下位の経営陣に向けて説明し、その後下位へ組織の中での伝達方法に準じて伝えていき、理解を確認するといった階層間を含む組織内の意思疎通が求められているのみです。

品質目標には、Q10の2.3章に以下のステップが記載されていますが、管理者であれば何が必要かは想像できるでしょう。

(b) 品質目標は企業の関与する全ての階層から支持されなければならない。

(c) 品質目標は企業の戦略に合致し、品質方針と整合していなければならない。

必要な活動は、品質目標立案に際して、確定前(すなわち、上級経営陣にはかる前)に少なくとも関連する部署を代表する者にはかっておいてから立案する、そのベースには支持されるに足る結論を、根拠となる直近過去のデータ集計等に基づき出しておいて関係者に説明する、立案の段階で企業戦略と品質方針に合致するかを関係者の集合体で議論しておくといったことなどの対応例が容易に考えられることで、手段は企業それぞれに自由度があるということです。本質は、階層の上下間でコミュニケーションが図られているということです。むしろ、掲示物を廊下に張り出したことのみをもって周知がはかられたとすることに対しては、上下階層間に血の通った話し合いがされたのか疑問に思うところです。

次回、資源管理から活動の記録に加え、PQSを監査する時のポイントに触れる予定です。

1) 「GMP調査要領の制定について」薬食監麻発0216第7号 平成24年2月16日 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長

## Column

既存のGMPにPQSの枠組みを導入する戦略を考察します。

ポイントは経営陣の責任とPQSの4要素の取り込みです。PQS要素のうちのCAPAは既存のGMP体制として独立して、又はGMPの各活動に取り込まれているはずで、変更マネジメントは既存の変更管理に薬事手続きの評価を含めたものと考えることができ、改正省令で変更管理の概念が修正されています。

モニタリングシステムは製品品質の照査の活動の他、品質情報の処理を含めたGMP活動全般や、個別的な視点ではロットごとの製造記録・試験記録の照査や製造中の連続的なモニタリングの行為にも及びます。一見捉えどころがないようですが、端的に言えば管理戦略の運用と(企業)内外情報処理となります。管理戦略の運用は、管理戦略の移転・バリデーションに始まり、ロットごとの製造・品質管理、内外情報処理(対応を含む)はGMPの各活動そのものといえるので、モニタリングシステムの整備とはGMPに準じた整備といえます。昨今の不正製造問題から、本来GMPの範疇外である管理戦略の移転を視野に入れることもBeyond Complianceの観点から重要になります。

残された要素はマネジメントレビューで、これは経営陣の責任と連動しながら新しい概念(改正省令第3条の3)になり、枠組みの整備にはこれまでのGMPにないこの概念の取込みが重要点になります。

整備の注力には、上級経営陣の定義、品質方針の確立、マネジメントレビュー体制の確立で、これらを品質マニュアルとして規定します。

品質目標は品質方針並びに企業内の品質問題及び企業が置かれている周辺環境(規制の動向や規制当局の指導内容)を考慮して確定される性質のものであることから、既述のとおり事前準備をして確定する必要があるでしょう。

その後、品質方針・品質目標を企業内に周知させます。

この枠組み整備の仕上げの成否は上級経営陣の行動次第で、製造業者のガバナンスの質を左右します。

# 省令改正案検討の経験からみるGMP省令改正のポイント

【第3回】寶田 哲仁氏 [https://www.gmp-platform.com/article\\_detail.html?id=9024](https://www.gmp-platform.com/article_detail.html?id=9024)

## 資源の配分、定期的な照査及び所要の措置(第4号)

第4号は以下を規定します。

- 品質方針及び品質目標を達成するため、必要な資源を配分すること
- 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

課長通知から、これらの作業は製造業者等の代表者を含む責任役員の主導で行います。

資源管理は品質方針の作業の一環(第2回参照)として、Q10の2.3章に記載されるとおり「経営陣は品質目標を達成するため、適切な資源及び訓練を提供しなければならない」とされます。資源とは何かは課長通知により具体的に書かれており、いわゆるヒト・モノ・カネであることは承知のとおりです。Q10で訓練を提供するとしているのは、単なる資源の数ではなく、品質目標を達成するパフォーマンスを示せる人材がどれだけ充てられているかという観点からです。

定期的な医薬品品質システムの照査は、課長通知はQ10／PIC/S GMPにあるマネジメントレビューに相当するとしています。Q10(2.6章)の**マネジメントレビュー**は、以下のとおりです。

- (a) 上級経営陣は、医薬品品質システムの継続する適切性及び実効性を確実にするためマネジメントレビューを通じ、医薬品品質システムの統括管理に対して責任を有しなければならない。
- (b) 経営陣は、...(略)...製造プロセスの稼働性能及び製品品質並びに医薬品品質システムの定期的なレビュー結果を評価しなければならない。

製造プロセスの稼働性能及び製品品質のマネジメントレビューの概念をQ10から説明します。改正省令本文からこの稼働性能と製品品質も対象にするのが読めないところで、課長通知の定義解説によって省令の「照査」にはこれも含まれると解釈しなければなりません。Q10の3.2.4章をみれば理解できるところで、インプットとして監査結果と規制当局へのコミットメント、定期的な品質レビュー及び前回のマネジメントレビューからのフォローアップです。定期的な品質レビューは、製品品質の照査結果と重なる部分もあるので、それらは情報源です。経営陣や上級経営陣が目を通すことから、実際は製品品質の照査結果概要(=結論)を上げて、照査する形になると考えられます。個人的には重複を避けることは資源管理の観点から有効と考えますが、第11条の3で行うべきことと、本条で行うべきことにはそれぞれに目的があるので、本質を理解して切り分けることが求められます。マネジメントレビューのアウトプットは、製造プロセス及び製品への改善、資源管理並びに知識の獲得・伝播です。

Q10で記載するPQSのマネジメントレビュー(4.1章)は、システムそのものに対する評価をいいます。Q10では継続的改善の対象として、製造プロセスの稼働性能及び製品品質(3章)と医薬品品質システム(4章)を分けて記述しているため、必然的にそのためのマネジメントレビューが切り分けられているという建付けになります。PQSに対するマネジメントレビューのインプットには、PQSの目的の達成に関する評価、業績評価指標の評価(詳細は、4.1章)ですが、システムのレビューには、同時にシステム運用時のモニタリングの結果が含まれます。詳細は4.2章を参照いただければよく、外的要因として規制の変化、内外要因として品質に関する問題事項の把握等があります。システムのレビューのアウトプットは、PQSの改善、資源配置／再配置、品質方針・品質目標の改訂等があります。

## 記録の作成・保管(第5号)

第5号には、「前2号の業務に係る記録を」作成することとなっています。前2号(第3号、第4号)は、「品質方針及び品質目標を周知」したことの記録、資源配分・定期的なPQSの照査・照査結果からの所要の措置の記録となります。「品質方針等を周知した記録」は、厚労省で改正省令案から改正省令を完成する段階で追加された文言となります。PQSの照査及び照査結果からの措置は一般的にはマネジメントレビューの活動で記録をとっていかねばならないと考えられるので、そこに落とし込んでよいと考えます。記録の形式は製造業者個々の裁量の範囲となります。

## 監査のポイント

施行に伴い、その状況を監査することになることから、そのポイントを考察します。前回コラムにてPQS構築の戦略を解説しましたが、監査戦略は構築戦略と裏腹の関係です。

## 組織

上級経営陣が課長通知の定義に従っていることを確認します。下位の経営陣を立てている場合、業務分掌を確認します。業務分掌はQ10の2章によりますが、PQSのガバナンスは下位の経営陣には委ねられないものとなります。上級経営陣のガバナンスがしっかりしていない場合は、実効性はないと判断します。通常の監査では下位の経営陣又はその他の管理者が監査に対応することが想定されますが、彼らが業務分掌や上級経営陣のガバナンスについて十分に説明できない場合、組織内の周知が十分でないとは判断し、上級経営陣に説明を求めることになるでしょう。

## 品質方針

品質方針は、課長通知に準じたものが規定されていることを確認しますが、個人的にはその中身詳細は製造業者の自主性に任せるべきで、監査ではその方針が品質目標にどのように落とし込まれ、企業全体としてまわっているかが重要と考えます。

## 品質目標

品質目標の形式は企業によって表現や目線が様々あるので、ある程度は製造業者の自主性に任せる部分がありますが、実効性を考慮すると自社の品質問題などをレビューした上での品質目標なのかを問う必要があります。PQSの目的から、高リスク案件は当然品質目標に掲げられるべきで、場合によっては異なる様々な階層の方々に高リスク案件が品質目標に掲げられているかを質問することも判断します。また、品質問題の発生が直近であったために品質目標にまだ載っていないとした場合、適時の情報伝達・上申システムが機能していないということになり、実効性がないと判断することもあるでしょう。

品質方針や品質目標は、製造業者内の各階層に周知される必要があります。特に品質目標はその性質からマネジメントレビューごとに改訂される(継続含む)と推定されるので、これが各階層に周知されているかを確認するのが監査のポイントの一つになります。製造部門や品質部門はもとより、それらより遠い部門(例:GMP組織内の間接部門)の職員の方々が、現時点での品質目標をその背景を含めて言えることを確認してみます。十分に説明できなければ組織として周知が行き届いていないと判断できます。

## 資源管理

実際のところ監査者に製造所の人的資源の適切さは判断しがたいでしょう。監査者にとってのポイントは、資源管理が品質計画の中に含まれていることを確認することです。Q10から、経営陣は品質目標を達成するために適切な資源と訓練を提供する義務があります。品質目標は何で、そのためにどれだけの人的資源を要するかを上級経営陣・経営陣が適切に回答できるか、品質目標を達成するために直接的な役割を果たす従業員は品質目標の内容と背景を説明できるかを説明していただくことで確認します。

## マネジメントレビュー

改正省令が規定する「医薬品品質システムの照査」が、Q10の定義のとおり、製造プロセスの稼働性能及び製品品質と医薬品品質システムの両方を対象としていることを確認します。また、似て非なる製品品質の照査とマネジメントレビューの製造業者での運用面からの捉え方の違いを経営陣や上級経営陣に説明していただきましょう。説明の内容によって、経営陣や上級経営陣の把握の程度がわかり、実効性の程が推定できます。前者が改正省令第11条の3に準じた対応（バリデーション指針との連動も第2項に）をとるものであることに対し、後者は前者の情報（前者の結果）に加え、広く社内外情報のモニタリング結果が含まれ、次期の品質方針のメンテナンスから品質計画への引き金となっていきます。なお、前者・後者とも、定期的な照査を行ったタイミングで初めて品質問題に気付くことはありなのかといったことが議論されますが、筆者は定期的なタイミングで気付くようでは、基本的には実効性はないと判断します。例えば、Q10ではマネジメントレビューに適時の情報伝達および上申プロセスを求めており、問題発生時点で対応することが必須となります。従って、定期のマネジメントレビューでは、既に対応した品質問題の照査時点の状況と今後の見通しがレビューされると想定されます。

## 上級経営陣のPQSに対する教育訓練

改正省令案作成時の研究班では、上級経営陣のPQSに対する教育訓練には触れていません。この後のシリーズでより詳細に解説しますが、教育訓練の要件は改正省令でも第19条及び関連する第5条、第6条等からも解釈できます。上級経営陣はGMPのより高所の立場で、人的資源に教育訓練を提供する立場であり、上級経営陣レベルの者はPQSの構築・運用に先立って情報を入手した上で十分に理解済みで行動しているというコンセプトに基づきます。万一、上級経営陣がPQSに対して理解不足だった場合、上級経営陣の教育訓練に対する指導ではなく、PQSに実効性がないという(省令の第3条の3第1項に直接係る)指導になります。その判断のためにも上記の監査戦略は重要です。

監査のポイントを考察してみましたが、以上から気付くのは、実効性の確認には単に過去の記録を確認しながら整備状況を評価する等のいわば「静的な監査手法」から、組織を構成する様々な階層の方々の説明や動きによって整備状況を知る「動的な監査手法」になるということでしょう。

## Column

2021年7月1日に発効したPIC/Sのデータインテグリティ(DI)のガイダンス(以下、PI 041)(1)から、PQSに深く関係し、DIの基本思想となるデータガバナンスについて考察します。「経営陣の責任」はPQSの製品ライフサイクルを通じて重要となりますが、これはPQSにおけるガバナンスをいいます。PI 041の記述からPQSのガバナンスにはそれを成立させる前提としてデータガバナンスが求められると考えます。ALCOA+は本稿で解説するまでもない広く知られるもので重要な要素ですが、これはDIの側面の一つであり、その意義はデータ品質とは何かというところにあります。DIはデータライフサイクルを通じてデータ品質が保証された状態で、そこに求められるQRMの対象は、データリスクとデータクリティカリティの組合せで定義された「リスク」です。リスクコントロールを含むデータライフサイクルマネジメントには適切なリソース配分等が求められ、運用の根底にはデータガバナンスとして上級経営陣の関与が求められます。

データガバナンスシステムを運用するためのソフト面・ハード面の管理手段が実効的であれば企業行動に相互作用を与えるとされ、その作用の程度は定期的なデータガバナンスシステムレビューによって上級経営陣が認識する機会を得ます。品質文化にはこうした土壌が必要でしょう。

(1) GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS, PI 041-1, 1 July 2021, PIC/S

⇒

5 データガバナンスシステム

5.1 データガバナンスとは？

5.2 データガバナンスシステム

5.3 データガバナンスに対するリスクマネジメントアプローチ

5.4 データの重要性

5.5 データリスク

5.6 データガバナンスシステムのレビュー

cmPlusのGMPplatformメルマガに和訳を掲載中

## 5.1 What is data governance? / データガバナンスとは？

5.1.1 データガバナンスとは、データの完全性を保証するための取り決めの全体である。これらの取り決めは、データが生成され、記録され、処理され、保管され、検索され、使用されるプロセスやフォーマット、技術にかかわらず、データのライフサイクルを通じて、記録の帰属性、可読性、同時期性、原本性、正確性、完全性、一貫性、永続性および利用可能性を保証するものである。データガバナンスシステムの導入は法律上の要件ではないかもしれないが、このシステムを構築することにより、製造業者はデータインテグリティに関するリスクマネジメント活動を一貫した方法で定義し、優先順位をつけて、伝達することができる。データガバナンスシステムがないことは、データインテグリティシステムが整っていないことを意味し、管理措置にギャップが生じる可能性がある。

5.1.2 データライフサイクルとは、データがどのように生成、処理、報告、確認され、意思決定に使用され、保存され、最終的に保存期間の終了時に廃棄されるかを意味する。製品またはプロセスに関するデータは、ライフサイクルの中で様々な境界を越えることがある。これには、紙ベースのシステムとコンピュータ化されたシステムとの間、または異なる組織境界（製造とQC・QAの間などの内部境界、およびサービス提供者間、または委託者と受託者の間などの外部境界の両方）の間のデータの移動が含まれる。

## 5.3 Risk management approach to data governance／データガバナンスに対するリスクマネジメントアプローチ

5.3.1 上級管理者は、ICH Q9の原則を用いて、データの完全性に対する潜在的リスクを最小化するためのシステムおよび手順を実施し、残存リスクを特定する責任を負う。委託者は、ベンダー保証プログラムの一環として、受託者のデータ管理方針および制御戦略のレビューを行うべきである。このようなレビューの頻度は、リスクマネジメントの原則(セクション10参照)を用いて、受託者が提供するサービスの重要性に基づいて決定されるべきである。

5.3.2 データガバナンスに割り当てられる労力および資源は、製品品質に対するリスクに見合うものでなければならず、また、他の品質資源の需要とのバランスをとるべきである。GMP/GDPの原則に従って規制されているすべての事業者(製造業者、分析機関、輸入業者、卸売販売業者を含む)は、データ品質のリスクに基づく許容可能な管理状態を提供するシステムを設計し、運用するべきであり、またそのシステムは、裏付けとなる根拠とともに文書化されていなければならない。

5.3.3 望ましい管理状態を達成するために長期的な措置が特定されている場合には、リスク軽減のために暫定措置を実施し、その有効性を監視すべきである。暫定措置またはリスクの優先順位付けが必要な場合は、残存するデータインテグリティリスクを上級管理者に伝え、常に見直しを行うものとする。自動化、コンピュータ化されたシステムを紙ベースのシステムに戻しても、データガバナンスの必要性がなくなるわけではない。このような逆行的アプローチは、管理上の負担とデータリスクを増大させ、3.5項で言及されている継続的な改善の取り組みを妨げる可能性が高い。

# GMP省令改正(PMS導入)で防げるか？

著者の考え ⇒防ぐのは難しい/経営者次第(結果責任)

なぜなら、FDAの厳しいcGMP、厳しいガイドライン、  
厳しい査察でも防げない⇒Quality Cultureを言い出している。

Quality Culture醸成のためには

1) 経営層の品質への理解

行動で示しているか？

- ・人のリソース確保/優秀な人財確保
- ・教育訓練の機会提供
- ・マネジメントレビュー(問題に対処する！)

2) 中間マネジメントが実践(社の理念実現)

3) 社員の絶対不正をしない決意

社員自ら学ぶ意志と実践

# 自分の仕事の知識を高める

❁ 雪印乳業; 食中毒事件 ⇒ 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

- ・毒素を出す菌が存在するとは知らず菌の同定をしなかった
- ・黄色ブドウ球菌が毒素(エンテロトキシン)を生産していた
- ⇒微生物の知識が試験者&上司、工場長に十分でなかった
- ・製造記録に大樹工場の粉乳が使用された記録がなかった
- ⇒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

SOP通り実践することは大切、SOPのベースの知識取得

# 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。

# 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。

まさにこの事例はQuality Cultureが製造所を救ったケース

# 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。

主人公の医師の近藤正臣は新幹線の騒音で苦しんでいる患者さん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。「犯人が現れた場所に配備された警察官の質が高いと防げるが、そうでないと防げない」

近藤正臣が大破する場所に選んだところに配備された警察官は良い人で近藤正臣の困っている演技を見抜けず通してしまいました。

映画は結局、一人を新幹線の線路の中に入れたことが本部の調べでわかり、ヘリコプターで留めることができました。⇒モニターしていた

品質トラブルはどこで起きるかわからない。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る。そのような担当者を多くすることが、強い現場と言える。先ずは私が！

# 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

法律, 政令, 省令, 通知 要求事項はどこまで?

制定/改訂 国会 内閣 各省大臣 局/課長

憲法 法律 政令 省令 告示 通知 事務連絡 指摘事項

薬機法 GMP/GQP省令 GMP施行通知 PMDA/県

薬事法施行令 日本薬局方(JP) PIC/SGMP

薬事法施行規則 原薬GMP 事例集 FDA

大枠

詳細

ICHQ8,Q9,Q10、PIC/S GMPガイドライン、事例集は法的な拘束力はないが、品質に問題があるとそれに基づいた同等の対応が求められる。かつPMDAの指摘事項に適切な対応ができていないと、新製品の承認が遅れたり、製品回収になる。 ⇒対応は上記の全てになる。但し重みが違う。

# GMPの過去の問題点 (無通告査察を含む過去の事例から)

学校の入学試験や資格試験の時は、多くの方は過去問対策をします(過去問を勉強)。

GMPの過去問とは何でしょうか？

- ・PMDAが講習会で紹介した指摘事項
- ・改善命令

FDAの査察が決まると最初に確認することは査察官の名前

その査察官の名前を確認し、その査察官が過去に行った査察の指摘事項(483Form)を入手し、それができているかどうかの確認を行う。未対応は即行うか計画書or回答書作成

PMDAの指摘事項は名前がわからないので全てが対象。

最近の県の指摘事項とPMDAの指摘事項はほぼ同じ。

過去問を常に確認対応するPDCAの仕組みはありますか？

# 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>

## 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

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

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。

# 厚生労働省・監麻課 後発品製造所等への無通告立入検査の結果公表 薬機法違反1施設、中程度不備が9施設

公開日時 2021/09/01 <https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=71712>

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課は8月31日、後発医薬品製造所などに対する無通告立入検査の結果を公表した。医薬品医療機器等法(薬機法)違反が発覚したのは、一般用医薬品の製造販売を行う松田薬品工業(愛媛県)の1施設。愛媛県は、業務停止処分や業務改善命令などの行政処分を含めて対応の検討を進めている。このほか、GMP省令における中程度の不備が9施設で確認されたとしている。

立入検査では特に、製造販売承認書に従った製造の実施、規格外試験結果(OOS)への措置の妥当性、安定性モニタリングの実施状況、人員不足の懸念を重点的に確認した。

## ◎松田薬品工業(愛媛県) 承認書と異なる方法で製造 使用期限切れ原料を再試験行わず使用も

その結果、愛媛県の松田薬品工業で、製造販売承認書に記載された製造方法とは異なる方法で製造した品目が2品目あることが発覚した。2製品についてはさらに、使用期限切れ原料を再試験行わずに使用していたこと、製造された製品の一部試験を実施していなかったことも発覚。7月21日から全ロットの自主回収を開始している。なお、27日には、原料の使用期限が超過していたことが判明したとして新たに医薬品 10 製品及び医薬部外品1製品について、対象ロットの自主回収を行っている。

松田薬品工業は2016年11月に松山地方裁判所に民事再生の申立てを行い、経営陣を刷新。20年7月に民事再生終結の決定通知書を受けたとしている。同社のHPでは、「若い力を集結して、企業向け販売ルートの開拓や、商品ラインナップの絞込みを行う等の経営改善を断行致しました。その結果、10年以上に亘って赤字決算であった会社が、奇跡と言われる3期連続の黒字化を果たすこととなりました」、「弊社は民事再生完了後、創業1年目であることを胸に刻んで、社員一同、皆様にご恩返しをして参る所存です」などのメッセージを発信していた

## ◎GMP省令で中程度の不備が9施設

このほか、GMP省令で中程度の不備が、9施設で確認された。中等度の不備とは、「品目の品質への影響を否定できず、基準の運用上、改善が必要な場合」としている。不備の内訳としては、品質管理(試験検査、第11条)が7件、変更管理(第14条)と逸脱管理(第15条)がそれぞれ4件確認されている。これらの不備については、通常の査察と同様に、都道府県から必要な改善指導が実施されているという。なお、これまでに品質への影響は確認されていないとしている。

また、ジェネリックメーカーの行政処分をめぐり、製造規模に応じた品質管理体制がなされていないことなども問題視された。このため、

立入検査では、①承認書齟齬、②規格外試験結果、③規格外試験結果の取扱い、④人員不足一を重点項目に位置付け、調査を実施した。

その結果、「安定性モニタリングの実施状況」10件、「人員不足」8件などが指摘事項としてあがった。

## ◎厚労省監麻課 今回の立入検査「一定の成果があった」

監視指導・麻薬対策課は、調査後に報告された各都道府県からの意見等を踏まえ、調査対象施設の選定方法や調査時に確認すべき項目等を記載した

「無通告立入検査ガイドライン」を作成、共有することで、立入検査の調査手法の高度化に取り組むとしている。

また、今回の立入検査について、一定の成果があったとして、「今後も何らかの形で継続していきたい」としている。

無通告立入検査を通じて抑止力を高めることで、監視指導の強化を図っていく考えを示している。

# 無通告査察の当局の視点

## ・査察の視点

①偽造していないか

②偽証していないか

③承認書との齟齬

⇒現場に直ぐに入る

⇒ごみを確認する

⇒現場&QCの記録を確認する

⇒安定性試験の確認

⇒OOSの確認

⇒承認書との齟齬確認

# 被監査SOP作成 被監査マニュアル紹介

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/sasatu.pdf>

1. 目的
2. 適用範囲
3. 責任
4. 事前準備
5. 前日対応すること
6. 当時の対応
7. ツアーや書類確認で疑問に思ったことや指摘事項になるリスクのあることへの対応
8. 最後のラップアップ
9. 査察後の対応
10. 査察の記録作成

SOPを作成して模擬練習を行う。

受付に来訪あれば、総務に連絡⇒総務は関連部署へ連絡

例えば、“夕焼け小焼け”の曲を流すと、PMDA来訪

“故郷”であれば都道府県

⇒5S & 記録の確認を行う

# FDAのリモート査察のガイドライン

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/FDAremoteinspection2.pdf>

GMPPlatformのメルマガ掲載

COVID-19(新型コロナウイルス感染症)による公衆衛生上の緊急事態における医薬品製造およびバイオ研究モニタリング施設のリモートインタラクティブ(遠隔対話式)評価に関する産業界向けガイダンス 2021年4月

Remote Interactive Evaluations of Drug Manufacturing and Bioresearch Monitoring Facilities

During the COVID-19 Public Health Emergency  
Guidance for Industry

<https://www.fda.gov/media/147582/download>

# FDAのリモート査察のガイドライン

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/FDAremoteinspection2.pdf>

標記のガイダンスが出ました。コロナ禍で FDAの査察が思うようにできていないために、遠隔(リモート)での GMP 評価を行うようです。これは実際に査察が必要かどうかの事前評価で、これで問題がなければ実査は行わないようです。また、正式な指摘事項 Form 483は遠隔評価では提出はせずに、指摘事項のレポートを出し回答を求めるとのことです。

# シミュレーション実施（練習と準備）

避難訓練を行うのは実際に迷わないため、また問題点を発見するため。

GMPは内容充実が基本だが、見せ方も重要！

本『人は見た目が9割』⇒GMPも見た目が重要

- ・5Sの徹底
  - ・簡潔な的を得た説明
    - 長く説明せずに、質問を待つ。
  - ・質疑応答訓練
    - Yes/Nowの質問にはYes/Nowで返答し、言い訳はしない。
    - 余計ないことは言わない。
- これらは練習が必要！

販売名：(1)ネオペリドール注50  
(2)ネオペリドール注100

製品回収

対象ロット	出荷数量(箱)	出荷時期
1)ネオペリドール注50	A0003 1,997	平成30年3月27日～平成30年6月22日
(2)ネオペリドール注100	A0003 1,997	平成30年3月29日～平成30年7月9日

回収理由 平成30年10月11日

承認規格である日本薬局方外医薬品規格ではなく、欧州薬局方に基づく試験が実施され、原薬の出荷が行われていることが判明したため、前述の製造番号の製品を対象に回収を実施することと致しました。

⇒とうとうPMDAは原薬の海外製造所での出荷試験にまで承認規格でないと言われられました。これはパンドラの箱を開けたようなものです。対比データを取っていればそれまでOKだったのですが…。

販売名: (1)ゴールドウエルブリーチn (2)トップシック 6Knt (3)トップシック 9Nnt (4)トップシック 6Gnt  
(5)トップシック 11MMnt (6)トップシック 6RKnt (7)トップシック 10Gnt (8)トップシック 7Nnt  
(9)トップシック 10Knt (10)トップシック RMnt (11)トップシック 10RKnt (12)トップシック 8GGnt  
(13)トップシック 6ORnt (14)トップシック 13RKnt (15)トップシック 4Nnt (16)トップシック GMnt  
(17)トップシック 6GGnt (18)トップシック 11RKnt (19)トップシック 8Gnt (20)トップシック 8Knt  
(21)トップシック VMnt (22)トップシック 11BePnt (23)トップシック 8RKnt **製品回収**

## 対象ロット 数量及 出荷時期

これまで製造販売したすべての製品

回収理由 2019/04/18

海外製造所において承認書に記載されている規格と異なる原料を使用したことが判明した為、自主回収いたします。

危惧される具体的な健康被害

国内製造所において、すべてのロットについて製品規格に適合することを確認のうえ出荷している為、重篤な健康被害が発生する可能性はないと考えております。

⇒海外製造品で、添加剤の規格が異なっていたのかもしれない。

販売名：バラシクロビル錠500mg「CHM」

製品回収

対象ロット 数量及 出荷時期

7Z02 1429 c/s 2018年2月～2019年10月

回収理由 2019/10/23

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

⇒

試験の齟齬での回収が多くなっています。どのような齟齬なのでしょう？ PMDAの査察での回収だと思われませんが、PMDAが公開して多くの会社が対策できるようにすることではないのでしょうか？ それが良い製品につながります。

それとも回収させることを目的にしているのでしょうか？

# 製造販売承認書と製造場所/方法の実態との齟齬

## ❁ 医薬品回収(クラスⅡ)平成25年4月24日

### ラニチジン塩酸塩錠75、150

### 対象ロット、数量及び出荷時期

#### (1)ラニザック錠75

対象ロット	包装形態	数量	出荷時期
B034	PTP100錠	7658箱	平成24年12月19日
B034	PTP1000錠	773箱	平成24年12月19日
B035	PTP1000錠	778箱	平成24年12月20日

#### (2)ラニザック錠150

対象ロット	包装形態	数量	出荷時期
B081	PTP100錠	7602箱	平成25年1月17日
B082	PTP1000錠	775箱	平成25年1月17日
B083	PTP1000錠	772箱	平成25年1月18日
B084	PTP1000錠	776箱	平成25年1月18日

# 製造販売承認書と製造場所/方法の実態との齟齬

## 回収理由

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

販売名：次硝酸ビスマス「日医工」 製品回収

## 対象ロット、数量及び出荷時期

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

## 回収理由

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

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

販売名 サージカルパック口腔用

製品回収

対象ロット 出荷数量(箱) 出荷時期

10 2,799セット 令和元年12月24日～令和2年12月8日

理由 2020年12月16日

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

承認書中に記載以外の原薬製造所で製造された原薬チヨウジ油は、食品添加物として市販されているものであり、日局規格に適合するものでした。

⇒最初から？

それとも変更管理のミス？

あるいは知識不足？

販売名 (1)レスリン錠25  
(2)レスリン錠50

製品回収

対象ロット 出荷数量(箱) 出荷時期  
30 約40万個 2019年4月10日～2020年7月16日

回収理由 2020年11月11日

原薬製造の最初の工程が製造販売承認書に記載のない製造所で実施されたことを確認したため、当該製造所を使用して製造された原薬を用いた製品を自主回収することとしました。

⇒

きっと海外の製造所と思われます。

その時に製造場所の確認ができていなかったのでしょうか。

販売名 キュビシン静注用350mg 製品回収

対象ロット 出荷数量(箱) 出荷時期

5 約1.9万箱 2018年2月～2019年6月

回収理由 2019年7月26日

本製品のバルクバイアルの保管施設が外国製造業者認定を取得しておらず、製造販売承認書にも記載されていないことが判明しましたので、該当するロットの自主回収を行います。

⇒

確か、同じ理由での製品回収は2回目です。

日本のレギュレーションは海外は知りませんから、こちらから、「製造所出荷してから空港までに途中で保管していませんか？」と質問することが必要です。

販売名 (1)オプチレイ320注20mL (2)オプチレイ320注50mL (3)オプチレイ320注100mL  
(4)オプチレイ350注20mL (5)オプチレイ350注50mL (6)オプチレイ350注100mL  
(7)オプチレイ240注シリンジ100mL (8)オプチレイ320注シリンジ75mL  
(9)オプチレイ320注シリンジ100mL (10)オプチレイ350注シリンジ135mL 製品回収

対象ロット 出荷数量(箱) 出荷時期

約50 約2万箱 2017年10月2日～2018年12月14日

回収理由 2019年1月11日

富士製薬工業株式会社(以下、富士製薬工業)が製造販売しておりましたオプチレイ注及びオプチレイ注シリンジにおきまして、2018年2月に同剤の一部の原薬の保管施設に関わる薬事手続き上の不備を確認しました。品質、有効性及び安全性には影響がないと判断し、社内では対応を検討しながら市場出荷を継続しておりましたが、2018年12月28日に富士製薬工業がこの事案に対する措置として対象ロットについて、自主回収を決定したことを受けて、承継後にゲルベ・ジャパン株式会社は、自主回収することを決定致しました。

⇒原薬の保管場所の問題です。このようなことで回収する必要があるのでしょうか？ アセトアミノフェンでは、MF違反、GMP省令違反、製造販売承認書違反でしたが、製品の回収はしませんでした。

# FDAの査察報告(483Formは有料で入手可能) ぜひ、日本でも実現して欲しい

## 薬機法の目的第一条

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。**

## 製薬企業(演者の感想)

研究開発 $\geq$ 情報伝達 & 営業 $\geq$ 製造(供給) $\geq$ 品質

- ・薬機法ではトップに品質が来ている
- ・品質確保があってこそ供給、有効性、安全性へ

順番(品質 $\Rightarrow$ 供給 $\Rightarrow$ 有効性 & 安全性)を経営者が間違えないことです。

他社の失敗を生かすことで品質向上が図れる

日本でもぜひ開示して欲しい！ 開示できない理由があるのか？

# 福井県の製薬会社(健康被害発生)の問題点

- ・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となります。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が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となります。

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。

⇒当初、SOP違反した作業者が悪いというニュアンスの報道

入社間もないベテランでないとのこと。先輩のベテランから、「SOPは二人作業になっているけど、1人で充分だから」との指導があったのかもしれない。

多くの製造所で、SOPよりも先輩の指示を優先している。

# 小林化工 別の薬剤コンタミ

・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、後で追加していました。

なぜ最初から入れなかったのか？ またこの作業はいつから始まったのか？ 現場の責任者はどこまで把握していたのか？

つぎ足す分を、保管室から取ってくる作業でした。その保管室は多くの原薬が置いてあったのでしょ。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？（ロット番号のみ記録）

この作業が承認書との齟齬とのことです。QA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？

継ぎ足した原薬の均一性は？ バリデーションは？

## 小林化工 別の薬剤コンタミ

・今回のミスの背景には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。

# 小林化工 別の薬剤コンタミ

## ・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

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？

# 小林化工 別の薬剤コンタミ

## 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。

おかしいと気づく感性を持ちたい。

3H(初めて、変更、久しぶり)、5H(犯罪行為、**普段と違う**)

## 小林化工 別の薬剤コンタミ

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。

## 小林化工 別の薬剤コンタミ

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。そうなれば品質向上だけでなく、効率化もできると思います。

&

工場長や部長はMBWAを実践する。

Management By Wandering Around

現場に入って、現場作業を知り、現場の人に尋ねる。

「何か困ったことないか？」「ラインの調子はどう？」

# 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](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。

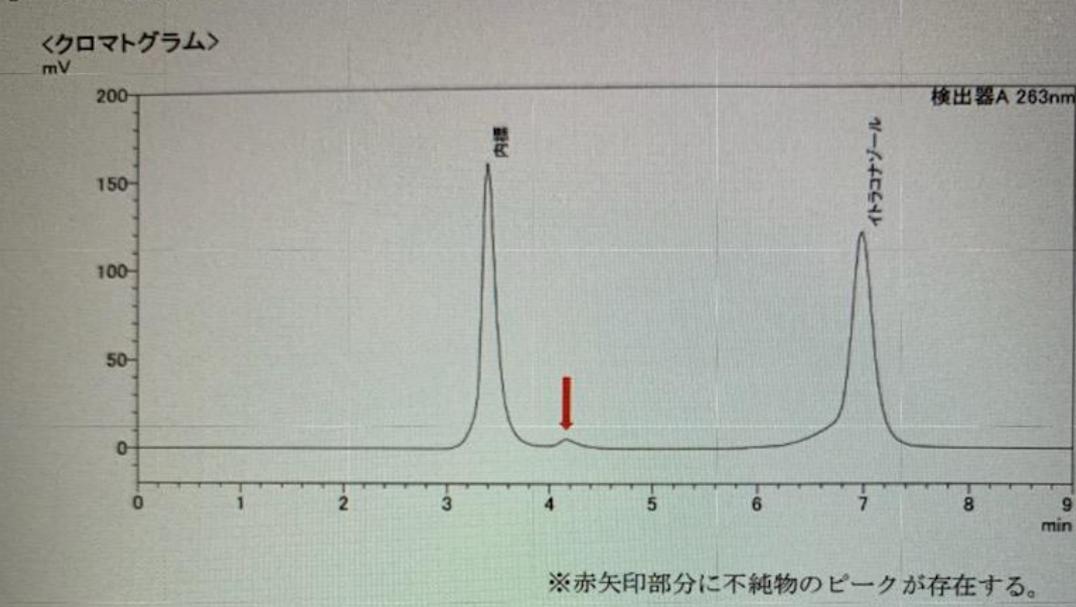
他山の石とできるかどうか、将来の品質トラブルを減らしあるいは影響を最小限に止めることができます。

## 2. 普段ないピークの報告

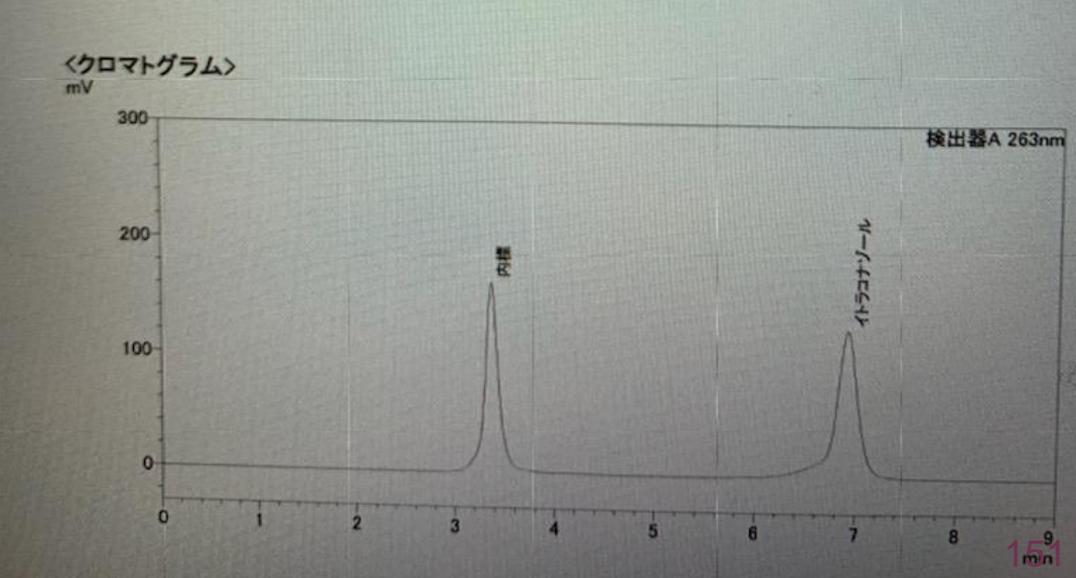
・ロット番号 T0EG08 の  
定量試験における  
液体クロマトグラフィー  
試験の結果を確認したところ、  
他のイトラコナゾール錠 50mg  
では認められない不純物の  
ピークが存在することが確認  
された。

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】



【標準溶液の液体クロマトグラム】



## 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はなかったことなどから、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の確認もできたかはずです。

# 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)
	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。割り増し仕込みは規格上限が限界では？

### 3. OOS処理の妥当性

#### 報告書引用

含量 粉砕方法 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%	粉砕機	テトラヒドロフラン
初期調査(バルク品 n2)	97.4%	粉砕機	テトラヒドロフラン
再試験(バルク品)	97.4%	粉砕機	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。

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。

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す。それはSOPに忠実にを行ったからでしょう。

### 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。

### 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。

現場の作業者、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	-	-	-	-	-	-		
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

<sup>95</sup> 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。

# 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  $\geq 3$
- ・COAの結果を参照(一定の差以上あれば検証する)

## 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)と嗣明導入剤(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。

# MF業者のMF変更判断ミスに伴う 製造販売業者の対応

## 🍷 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⇒今は製品回収？

原薬の出発物質や中間体のレギュレーション対応不備による製品回収 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

レギュレーションの厳格化、追加の対応が  
不十分だった。新しい規制が出たら確認する！

# 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

- 1) 試験の齟齬による回収
- 2) 齟齬確認のポイント

製品回収を見ていると、PMDAが何を問題にされて、回収されているかが見えてくる。

できたら、想像ではなく、きちんと報告され、多くの製造所に「回収が必要になった不備」として紹介されるととても参考になり、改善すべきターゲットは明確になる。

# 1) 試験の齟齬による回収

販売名 (1)花王ソフティ薬用ボディシャンプーc

(2)花王ソフティ薬用ボディシャンプーa (3)花王メディケイティッドソープ **製品回収**

対象ロット 出荷数量(箱) 出荷時期

(1)花王ソフティ薬用ボディシャンプーc

a) 10L 対象ロット: 令和2年2月15日までに出荷したすべてのロット(328ロット)

数量: 168,048本 出荷時期: 平成21年8月5日～令和2年2月15日

b) 2L 対象ロット: 令和元年12月26日までに出荷したすべてのロット(152ロット)

数量: 58,698本 出荷時期: 平成23年1月20日～令和元年12月26日

(2)花王ソフティ薬用ボディシャンプーa

a) 10L 対象ロット: 平成21年3月26日までに出荷したすべてのロット(55ロット)

数量: 26,412本 出荷時期: 平成19年10月22日～平成21年3月26日

b) 4L 対象ロット: 平成19年10月19日までに出荷したすべてのロット(56ロット)

数量: 86,133本 出荷時期: 平成17年4月14日～平成19年10月19日

(3)花王メディケイティッドソープ

対象ロット: 平成30年3月22日までに出荷したすべてのロット(37ロット)

数量: 91,980本 出荷時期: 平成17年6月15日～平成30年3月22日 099AGI

販売名 (1)花王ソフティ薬用ボディシャンプーc  
(2)花王ソフティ薬用ボディシャンプーa (3)花王メディケイティッドソープ 製品回収

回収理由 2020年4月6日

承認書において原料規格の誤記載が判明したため、自主回収いたします。

危惧される具体的な健康被害

医薬部外品において十分な使用実績のある成分のみを配合したものであるため、使用されたとしても、重篤な健康被害が発生する可能性はないと考えております。

⇒

誤記載であれば、それは承認書の誤記なので、従来は製品回収までさせていなかったのですが・・・。

品名のご記載なら消費者に間違った情報提供なので製品回収ですが、原料規格であれば、正しい規格で行えばよいので。

詳細な情報開示が他の会社にも参考になるのですが。

# 販売名 レナトップ<sup>®</sup>乳剤 製品回収

対象ロット	出荷数量(箱)	出荷時期
21	約32,000	2017年5月15日～2019年5月14日

回収理由 2020年3月31日

出荷時の定量分析が承認試験方法のカラム分離度を満たしていないことが判明し、承認記載内容との差異が認められたため、当該ロットを自主回収することと致しました。

⇒

再試験すれば適合です。しかし、GMPに拘って回収させています。和歌山県の山本化学工業のアセトアミノフェンでは、MF違反、GMP違反、製造販売承認書違反でも回収させませんでした。かつ、在庫の原薬を日局で試験して適合したから使ってよいと言って使いました。おかしくないでしょうか？

販売名：バラシクロビル錠500mg「CHM」

製品回収

対象ロット 数量及 出荷時期

7Z02 1429 c/s 2018年2月～2019年10月

回収理由 2019/10/23

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

⇒

試験の齟齬での回収が多くなっています。どのような齟齬なのでしょう？ PMDAの査察での回収だと思われませんが、PMDAが公開して多くの会社が対策できるようにすることではないのでしょうか？ それが良い製品につながります。

それとも回収させることを目的にしているのでしょうか？

販売名：トランサミンカプセル250mg

製品回収

対象ロット	数量及	出荷時期
FYA1928	17,654	2018/03/16～2018/05/14
FYA1929	17,645	2018/03/27～2018/05/18
FYA1930	17,640	2018/04/04～2018/05/18

回収理由 2019/04/17

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自主回収することといたしました。

⇒

こんな回収があるのでしょうか？

だったら、自主基準など設定しなければよいことになります。

また、何で自主基準など設定したのでしょいか？

販売名: (1)ゴールドウエルブリーチn (2)トップシック 6Knt (3)トップシック 9Nnt (4)トップシック 6Gnt  
(5)トップシック 11MMnt (6)トップシック 6RKnt (7)トップシック 10Gnt (8)トップシック 7Nnt  
(9)トップシック 10Knt (10)トップシック RMnt (11)トップシック 10RKnt (12)トップシック 8GGnt  
(13)トップシック 6ORnt (14)トップシック 13RKnt (15)トップシック 4Nnt (16)トップシック GMnt  
(17)トップシック 6GGnt (18)トップシック 11RKnt (19)トップシック 8Gnt (20)トップシック 8Knt  
(21)トップシック VMnt (22)トップシック 11BePnt (23)トップシック 8RKnt **製品回収**

## 対象ロット 数量及 出荷時期

これまで製造販売したすべての製品

回収理由 2019/04/18

海外製造所において承認書に記載されている規格と異なる原料を使用したことが判明した為、自主回収いたします。

危惧される具体的な健康被害

国内製造所において、すべてのロットについて製品規格に適合することを確認のうえ出荷している為、重篤な健康被害が発生する可能性はないと考えております。

⇒海外製造品で、添加剤の規格が異なっていたのかもしれませんが。

販売名:(1)ネオペリドール注50  
(2)ネオペリドール注100

製品回収

対象ロット

出荷数量(箱)

出荷時期

1)ネオペリドール注50	A0003	1,997	平成30年3月27日～平成30年6月22日
2)ネオペリドール注100	A0003	1,997	平成30年3月29日～平成30年7月9日

回収理由 平成30年10月11日

承認規格である日本薬局方外医薬品規格ではなく、欧州薬局方に基づく試験が実施され、原薬の出荷が行われていることが判明したため、前述の製造番号の製品を対象に回収を実施することと致しました。

⇒

とうとうPMDAは原薬の海外製造所での出荷試験にまで承認規格でないと言われ、これはパンドラの箱を開けたようなものです。

対比データを取っていればそれまでOKだったのですが・・・。

販売名：ダルテパリンNa静注5000単位／5mL「タイヨー」 製品回収

対象ロット	出荷数量(箱)	出荷時期
17	約22,000本	2014年2月18日～2017年12月16日

回収理由 2017年12月19日(回収着手日)

本製品の原薬ダルテパリンナトリウムの受入試験(定量)について、適切な検証と変更管理を実施せず製造販売承認書に記載されている方法とは異なる試験方法(以下、[本試験法])で実施していたことがわかりました。そのため、[本試験法]で受入試験を実施し、その原薬を用いて製造した製品については、製造販売承認書からの逸脱と判断し、市場に流通している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。

⇒

試験のバリデーション/代替試験法評価とGMP変更管理に問題があるとの指摘でしょう。承認書で保存サンプルを試験すれば問題はないので、品質は問題ないが、GMP不備でのPMDAの指摘による回収と思われます。和歌山県山本化学工業のアセトアミノフェンでは①MF記載なし、②GMP省令違反、③製造販売承認書記載なしの重大な違反でも回収させませんでした。この矛盾を感じます。

販売名：ハイバブルバスタブレット

製品回収

対象ロット 出荷数量(箱) 出荷時期

J647 2754個 平成28年10月11日

回収理由 平成28年10月18日回収開始

有効成分の炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウム(無水)の定量試験において、承認書に記載された試料採取量で試験を行っていないため。

危惧される具体的な健康被害

製造番号：J647については、製造記録から炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウム(無水)は承認書規定通りに秤量並びに配合されていることを確認しており、重篤な健康被害を生じることはないと考えます。

⇒

こんな理由で製品回収を当局がさせる必要があるのでしょうか？  
やり過ぎだと思えます。

## 2) 承認書齟齬のポイント

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

QCは承認書との齟齬はあまり関係がないと思っていましたが、今試験の齟齬についてPMDAがとても関心を持って確認されているように感じています。ぜひ自己チェックをされ、問題があるかを確認され、対応されることを推奨します。

## (1) 承認書/日局と違う代替試験法を使っている

代替試験法は日局や通知で認められていますが、代替試験方法の分析バリデーション不備、GMPの変更管理不備、書類の不備などがあると、製品回収になっています。保存サンプル品を試験すれば適合ですが、GMP不備を問題にされています。

## (2) MFと承認書に記載されている原薬試験に齟齬がある

MFに書いてある試験と承認書に書いてある試験が異なっているが、承認書に書いてある試験が製剤輸入などで原薬の試験データがない場合などは承認書での原薬の保証データがありません。

### (3) 海外製造所の出荷試験が承認書と違う

日本で試験が行われていると問題はないように思うのですが、承認書との齟齬があると海外製造所の不備を指摘されています。

## (4) 海外製剤製造所の製剤の添加剤が承認書の 出典通りに試験していなかった

グローバルな海外製造所は米国、EU, 日本に製剤を製造/出荷しています。その製剤の添加剤の出典はそれぞれUSP/EP/JPの局方ですが、海外製造所の多くはUSPとEPは実施しJPは実施していません。そのため承認書の添加剤の保証がされていません。せめてバリデーションを行っておくことです。そして年1回確認しておくことがリスクを減らします。

(5) 原料メーカーの試験が承認書/日局と異なっていたが、原料メーカーのCOAを利用して受入試験を省略していた

試験の省略は同じ試験(または代替試験だがそれについては1参照)で行っていることが前提になっています。

(6)原料メーカーのCOAを利用して受入試験省略を行っていたが原料メーカーが全てのロット試験を行わず一部のロット試験だけだった

原料メーカーが全ロット、全試験項目を行っていないケースが散見されています。そうすると省略の根拠がなくなり、試験を実施していないことになります。

## (7) 原薬メーカーの原料試験が実施されていなかった

製販は原薬メーカーの原料の試験方法がMFだとわかりません。MFに書いてある原料の受入試験がMF通りに試験されていないことが起きています。

(8) 資材の受入試験は承認書には記載されていないが、日局ゴム栓試験やガラス容器試験、プラスチック試験は、承認書に日局\*\*に適合する資材を使うとあるとその確認が必要になる

輸液用ゴム栓試験には細胞毒性試験が含まれています。それは通常外部に試験を出しています。毎ロット試験することは費用も掛かり大変です。

まずは3ロット以上の対比データを取り、資材メーカーのCOAと同等であることを確認します。

そして年1回確認します。それをSOPで定め記録を残すことになります。

## (9) MRAを活用してEUの製造所のCOAでの 試験省略する場合の不備が指摘されている

EUと日本MRAは相互の無駄をなくしようとの意図で、相互にGMP査察をすることを止める/輸出国側の製造所の試験を活用し受入試験や出荷試験のダブルで行うことを止めることを目的にしています。しかし、試験を省略するためには下記の確認と実施が必要になります。

- 3ロット以上のCOAと受入試験結果で差がない、差があっても問題がないこと。
- 輸送中に変化がないこと
- GMP変更提案で試験の省略を行う
- 年1回は受入試験で確認する
- 上記をSOPで規定し、記録を残す

## (10) GMP監査での最近指摘されている項目

最近、PMDAの指摘で繰り返し指摘されているものがあるようです。

- 試験のサンプリング量の管理(最初の量/試験で使った量/廃棄した量)する。
- 試験検査指図記録書が試験者が勝手に印刷したりコピーできない仕組みにする。そのために指図者が確認しまた発行した回数も記録に残す。
- 無菌試験結果をダブルで確認する。
- TLCの写真を残す。
- 洗浄バリデーションが水虫薬の原薬製造所での農薬コンタミの恐れがあるとのことでの回収以降、洗浄バリデーションの査察が厳しくなっている。

“他山の石“として、他社で起きている問題はいつ自社で起きるか分からないと思って事前に確認されることです。それが”運任せの品質保証“から”少しでもリスクを減らす品質保証“になります。

試験の齟齬や問題があっても保存サンプルを試験すれば製品の品質に問題ありません。しかし、PMDAや監麻課は結果として製品回収をさせています。実際は自主回収ですが、回収しないで済ますことができない状況が生まれています。試験方法の齟齬やGMPの軽微な問題点は製品の品質に問題はありませんが、GMP違反は品質に問題がある可能性があります。すなわち医薬品は試験だけでなくGMPに適合していることが必須だからです。

PMDAはさらに一生懸命無通告査察を実際されているようです。改ざんしていないか。隠蔽していないか。承認書との齟齬はないか。



# 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

# 人材育成のポイント！

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/seminer.html>

1. 学びの基本は自分の意志&動機付け
  2. 基本知識を身に付ける
  3. 過去の失敗から学ぶ
  4. 普段の人創りが品質を守る
  5. 一人ひとりが品質保証を担っている
  6. トップの姿勢が品質を左右する/Quality Culture
  7. 「人が創る品質」&「祈る品質」
- じほう社メルマガ連載

# QCの人に知っておいて欲しいこと

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/seminer.html>

1. QCの使命とは“評価する”こと
2. 試験の原理を知り新たな評価方法を作成する力を持つ
3. 製剤の特徴と製造方法を知って上での評価
4. 原料・資材の特徴と製造を知る
5. 評価のスタートのサンプリングに関する統計を知る  
(バラツキとOC曲線)
6. GMPのレギュレーション対応を行う
7. GMP適合性調査に適合する
8. 日局など公定書を知る

## 番外編

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

cmPlusのGMPplatformに連載

統計的な視点で眺める  
安定性モニタリングの経年データの予測(回帰式)  
溶出試験で1/12個アウトにでている(統計・確率)

なぜ、もっと早く予測できないか？

それにはグラフ化、統計確率の視点が弱いのではないだろうか？

規格に入っているかだけなら素人でもわかる。  
QCは統計確率的にデータを眺め、将来のリスクを予測する

# 添加剤による溶出試験への影響

1. 溶出試験が微妙な試験  
回転数が50回転→ちょっとした変化を受ける
2. 打圧によっても溶出試験値が変化する  
硬度の違いが経年での溶出に差が出る場合も
3. 原料の銘柄によっても異なる  
アビセル
4. 同じ製造装置を別の国に移設して製造  
製品回収へ
5. 加速と長期の結果が異なる場合がある

# 溶出試験で設計と品質保証の考え方の相違

溶出試験は、最初6T(C)取り試験を行う

→1T判定値を超えると、さらに6T試験を行う

→判定値を超えるのが2Tまでは適合

設計部署は12Tの試験まで行って適合すれば  
問題ないと考える

一方、品質保証は統計的に考える。

つまり、2/12Tが判定値を越えているとすると、

いつ3/12Tになるか。年次安定性で起きると回収へ

# 溶出試験で設計と品質保証の考え方の相違

2/12Tの場合; 不良率1/6 (p)、5/6 (q; 1-p)

適合する場合

$${}_{12}C_0 p^0 q^{12} = 1 \times 1 \times (5/6)^{12} = 0.112$$

$${}_{12}C_1 p^1 q^{11} = 12 \times (1/6)^1 \times (5/6)^{11} = 0.264$$

$${}_{12}C_2 p^2 q^{10} = 66 \times (1/6)^2 \times (5/6)^{10} = 0.264$$

合格する確率=0.64 64%

# 溶出試験で設計と品質保証の考え方の相違

不良率1/12Tの場合;  $1/12(p)$ 、 $11/12(q; 1-p)$

適合する場合

$${}_{12}C_0 p^0 q^{12} = 1 \times 1 \times (11/12)^{12} = 0.352$$

$${}_{12}C_1 p^1 q^{11} = 12 \times (1/12)^1 \times (11/12)^{11} = 0.384$$

$${}_{12}C_2 p^2 q^{10} = 66 \times (1/12)^2 \times (11/12)^{10} = 0.192$$

合格する確率=0.93 93%

1/12の場合でも7%不適合になる(1/14ロット不適)

⇒溶出試験で毎回1/12の規格外が出ることも問題

統計確率で考察する

⇒OOSになるとn=4で全て合格  $0.93^4 = 0.748$

OOSになるとn=6で全て合格  $0.93^6 = 0.647$

# 溶出試験で設計と品質保証の考え方の相違

1/15Tの場合; 不良率1/15(p)、14/15(q; 1-p)

適合する場

$${}_{12}C_0 p^0 q^{12} = 1 \times 1 \times (14/15)^{12} = 0.437$$

$${}_{12}C_1 p^1 q^{11} = 12 \times (1/15)^1 \times (14/15)^{11} = 0.374$$

$${}_{12}C_2 p^2 q^{10} = 66 \times (1/15)^2 \times (14/15)^{10} = 0.147$$

合格する確率=0.96 96%

1/15の場合は4%不適合になる(1/25ロット不適)

⇒溶出試験で毎回1/15の規格外が出ることを

統計確率で考察する

⇒OOSになるとn=4で全て合格  $0.96^4 = 0.849$

OOSになるとn=6で全て合格  $0.96^6 = 0.783$

# 溶出試験で設計と品質保証の考え方の相違

1/18Tの場合;不良率1/18(p)、17/18(q;1-p)

適合する場

$${}_{12}C_0 p^0 q^{12} = 1 \times 1 \times (17/18)^{12} = 0.504$$

$${}_{12}C_1 p^1 q^{11} = 12 \times (1/18)^1 \times (17/18)^{11} = 0.356$$

$${}_{12}C_2 p^2 q^{10} = 66 \times (1/18)^2 \times (17/18)^{10} = 0.115$$

合格する確率=0.98 98%

1/18の場合は2%不適合になる(1/50ロット不適)

⇒溶出試験で毎回1/18の規格外が出ることを

統計確率で考察する

⇒OOSになるとn=4で全て合格  $0.98^4 = 0.922$

OOSになるとn=6で全て合格  $0.98^6 = 0.886$

# 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。