

# Quality Culture の概要

## 私たちが医薬品製造に携わることの意味

2021年12月6日

# 医薬品製造における薬機法違反

## GMP不備/不正 & 製造販売承認書齟齬

熊本県化血研 110日間の業務停止 & 業務改善命令

- ・承認書との齟齬(40年間)
- ・一斉点検(約7割に承認書との齟齬)
- ・無通告査察スタート(必要により)

和歌山県山本化学工業 22日間の業務停止命令 & 業務改善命令

- ・MF違反/GMP省令違反/承認書との齟齬
- ・無通告査察強化(リスクの高いものから)

愛知県の松浦薬業 34日間の製造停止 & 改善命令

- ・自社品は製品回収、違反した生薬を使った他社は回収なし
- ・承認書と齟齬

# SOP通り作業を行っているか？

**協和発酵バイオ** (FDAの警告状⇒18日間の業務停止・業務改善命令)

- ・今やっている作業がSOPと違うとは知らなかった。
- ・SOPが改訂されずに新しい作業を行っていた。

**小林化工** 健康被害 116日間の業務停止命令 & 業務改善命令

- ・SOPでは二人作業になっていたが、一人で行った。
- ・ダブルチェックになっていたが、確認していないのに確認した記録にしていた。承認書に記載されていない作業。

**日医工** 約90製品回収 32日間の製造停止と24日間の販売停止命令

- ・安定性試験を行うことになっていたが、忙しくてすべてできないので、取捨選択して行っていた。⇒判断ミス！
- ・最初の試験不適、次の試験適合。良い方を選択した。
- ・承認書と齟齬あり。

# SOP通り作業を行っているか？

北日本製薬（最大28日間の業務停止・業務改善命令）

- ・違反品目60以上。
- ・承認書齟齬/SOP違反。

長生堂製薬（最大31日日間の業務停止命令 & 業務改善命令）

- ・安定性モニタリング不適切。
- ・承認書齟齬/SOP違反。

松田製薬（最大65日間の業務停止命令と業務改善命令）

- ・GMP不備。
- ・承認書齟齬/SOP違反。

廣貫堂（処分検討中）

- ・GMP不備
- ・承認書齟齬/SOP違反

# SOP通り作業を行っているか？

こういう問題があると、

- ・現場がSOP通り作業をしていなかった！
- ・現場で記録に偽造があった！

と現場の責任にする経営層が多い。

- ・なぜ現場がSOP違反をしたかの背景を考えない
- ・生産スケジュールに無理をさせている
- ・工場長/部長が現場に来ない

しかし、なにがあっても、不正なこと(SOP違反 & 偽造)を行った責任は現場にもある。

「このお店万引きできるから万引きしてこい」

と先輩から言われて、万引きしたら、万引き犯になる。

# 光工場がFDAから警告書 - 無菌処理工程で手順逸脱

米国食品医薬品局(FDA)は、2019年11月18日から11月26日までの間、貴社の医薬品製造施設である武田薬品工業株式会社、(山口県光市三井4720番地)を査察しました。貴社の製造、加工、梱包、または保管のための方法、設備、または管理がCGMPに準拠していないため、・・・品質を落としていると考えられます。

## 国内無菌医薬品製造所へのFDA警告書について考える

<https://ptj.jiho.jp/article/144370>

1. 貴社は、品質管理部門に適用される適切な文書化された責任と手順を確立しておらず、そのような手順書に従っていなかった
2. 貴社は、無菌であると称する医薬品の微生物学的汚染を防止するために設計される、すべての無菌・滅菌プロセスの検証を含む適切な手順書の確立や遵守を行っていなかった
3. 貴社は、バッチが既に流通しているかどうかに関わらず、バッチの不一致あるいは失敗を、その成分が規格に合致しているかを徹底的に調査していなかった

# なぜFDAはQuality Culture(品質文化)を言い出したか

- ・ 厳しいcGMP/厳しいガイドライン/厳しい査察  
中国とインドにFDAの事務所を置き無通告査察実施  
⇒ 品質トラブル、GMP不正がなくなる  
そこでQuality Culture(品質文化)を言い出した。

## イソップ『北風と太陽』

これまでのFDAは北風政策⇒限界

太陽政策も品質向上 & 不正防止に必要と判断

# Quality Culture (品質文化) イソップ童話「北風と太陽」

これまでFDAは**北風政策**

厳しいcGMP/ガイドライン/GMP査察

インド & 中国にFDA事務所 など

⇒品質問題がなくなる

そこで**太陽政策**を追加

**太陽政策** よい医薬品を造りたいとの思いを生かせる風土

- ・品質文化は経営層の考え方次第(東芝のケースを)
- ・マネジメントが重要(意図しないミス報告の勇気にありがとう)
- ・不正なことはしない(一人ひとりの決意)

⇒胸を張って、自分に、愛する人に、

自分の造った医薬品を推奨できるか？



# 北風と太陽

<https://youtu.be/QBRqQWa0RKo>

イソップ童話「北風と太陽」から社会人が学ぶこと

<https://note.com/shotaokb/n/ndf3d2d185aac>

・イソップ童話「北風と太陽」での太陽の最大の勝因は、コートを脱ぐという意思決定を旅人自らにさせたこと。

⇒

・自ら良い製品を造りたい。

・愛する人に自分が造る/試験する製品を届けたい。

つまり、GMPがあるから従わなければならない。

言われたからやっている。

⇒自らの意思で自らの気持ちで行う。

# FDAが“Quality Culture“の重要性を言及し始めた

<http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/187437-Quality-Culture-Wins-Over-Compliance/>

## Quality Culture ;

The collective attitudes, beliefs and behaviors of an organization and of individuals in the organization related to delivering quality pharmaceutical products to the patient.

## 品質文化 ;

患者さんによい品質の医薬品を提供するための組織における、組織と個人の全体の態度/信念/行動

Process Analytical Technology (PAT),  
and Quality by Design (QbD).

Quality Metrics and New inspection Protocol Project(NIPP)

FDAが“Quality Culture“の重要性を言及し始めた  
<http://www.pharmtech.com/metrics-quality-culture>

## The Metrics of Quality Culture

### 品質文化の尺度

FDA's proposed guidance for **quality metrics** raises questions about quantifying the tangibles and intangibles of **quality culture**.

Sep 02, 2015

By Andrew Harrison, Susan J. Schniepp

Pharmaceutical Technology

Volume 39, Issue 9, pg 22–25

FDAは品質を数値化するするガイダンスを提案  
品質文化を有形/無形で確認する質問事項

FDAが“Quality Culture“の重要性を言及し始めた  
<http://www.pharmtech.com/metrics-quality-culture>

経営陣と従業員の一一人一人が、お客様に高品質の製品を提供する上で重要な品質文化を確立する役割と責任がある。

<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm455957.pdf>

統計を活用する

品質尺度

- Lot Acceptance Rate (LAR)      **ロット合格率**
- Product Quality Complaint Rate (PQCR)      **苦情率**
- Invalidated Out-of-Specification (OOS) Rate (IOOSR)  
**確定しなかった出荷時 & 安定性試験でのOOSの率**

# Quality Culture- The What

- Quality culture starts with leadership (リーダーシップを伴って品質文化が始まる) that understands that **human behavior and motivations are critical to meeting ongoing quality requirements** (人の行動と動機が品質要求を達成するキー), and naturally emphasizes continuous improvement of processes.

(継続するプロセスの改善)

- Defined as the shared beliefs, values, attitudes, and behavior patterns that characterize the members of an organization.

# Pharmaceutical Industry Built on a Foundation of Data (データの基本)

- Attributable 帰属性
- Legible 判読可能
- Contemporaneous 同時性
- Original 原本
- Accurate 正確性

# For This Reason We Have an Abundance of Regulations and Controls in Place

Guidance Documents to Outline Product Requirements and Expectations for Commercialization(要求事項と期待)

- 21CFR and Federal Register (cGMP)
- Quality Systems (品質システム)
- Auditing and Inspections (監査と査察)
- Electronic Audit Trails and controls (電子監査証跡)
- Policies (指針)
- 483 and Warning Letters (GMP指摘事項 & 警告状)

# What Does Quality Culture Mean for Regulatory?

⇒ Trust(信用) and Accountability(責任)

Regulatory Affairs Job Requires a Healthy Dose of Trust to Be Successful. We rely on Completeness and Integrity of the Data Supplied to Regulatory from Multiple Sources(データの完全性と総合性は下記のデータより)

- **Product Development**
- **Clinical**
- **Analytical/QC**
- **Validation**
- **Manufacturing**
- **Quality Unit**

We in Regulatory may not have generated the data but we do sign our name to it each and every time we submit to FDA. (データに責任を持ってサインし報告する)



# Take Ownership 自ら率先して実践

- Stay Knowledgeable in your Field  
自分の分野の知識確保
- Stay Current in Guidelines and Regulations  
ガイダンスと規制の最新の動向把握
- Be Prepared to Reference or Cite Guidance or Regulations in support of your Regulatory Strategy  
自分の業務のガイダンスや規制を準備
- Broaden Your Knowledge Base Past your Immediate Responsibilities 今の責任に関する知識を広げる
- Network, Find out What Others are Doing. 共有性
- Elevate to Management for awareness 管理レベルに
- In Short, Own the Role 自分の役割を果たす

# Trust But Verify 信用するが検証も

Ever Heard the Term “Throwing it Over the Fence”?

- Understand the Quality Culture for the Groups  
Providing Data データを提供する側の品質文化把握
- Do Let on Others to Shift to the Responsibility and Risks Associated with a Incomplete or Chaotic Deliverable to Regulatory just to “Get it Off Their Plate”  
混沌としてことを自分たちの問題として責任とリスクを負う
- Always Provide a Thorough Review 常にレビューを
- Make Sure All the Pieces Fit 全ての確認
- Look for Gaps ギャップを探す
- Ask Questions 質問する(なぜなぜ分析)

# Collaboration

- Internally 早期に関係者を巻き込み推進
  - Fully Participate Early and Often
  - Act as Liaison Between Drug Development, Manufacturing, Marketing and Clinical (開発と市販の連携)
  - Seek to Understand, Encourage Open Communication
  - Provide Clear Expectations (明確な期待)
- Externally 外部への報告はタイムリーに
  - Key Interface Between you and Company (報連相)
  - Know Your FDA Contacts (FDAの連絡先把握)
  - Initiate Dialog (日記スタート)
  - Encourage Synergies between Regulatory Agencies and company departments (当局と企業融合)

# Focus On Improvement 改善に焦点を

- **Continuous Improvement: 継続的改善**  
It's not just for Manufacturing or Quality, it's a mindset
- **Focus On Personal Performance 個人の実践に焦点**
- **Elevate issues when needed. 昇格も必要な時に**  
Management can't fix what they don't know isn't working.
- **On the Flip Side, Delegate!** Developing staff and delegating work is one of the best ways to improve your productivity.
- **Look to find the root cause, 根本原因追求**  
especially if issues keep repeating themselves. Don't settle for a band-aid to a problem, work for a solution.
- **Don't Settle for Status Quo, 放置するな** In today's business world if you keep doing what you've always done, you'll be obsolete in no time.
- **Keep an Open Mind to Change 変更する勇気を**

# Keep the Right Perspective 正しい方向性を

- The essence of quality culture is knowing your priorities, what is most important. 品質文化の重要なエッセンス
- For the Pharmaceutical industry, the key focus is the patient. 患者様視点
- We still manage tight timelines, limited resources, risk management, and there is always the concern with the bottom line financially. 限られたリソースに常に直面
- Be a role model for a Quality Centric Culture  
品質文化中心のモデルとしての役割
- If we keep our primary priority the patient, this provides us with the right perspective from which to make our decisions 患者様視点が正しい方向性を示す

# Quality Culture in Regulatory (規制上での品質文化)

It's All About the Data...

And the Relationships

(全てデータとその関係性)

# Request for Quality Metrics Guidance for Industry Draft Guidance

「最大限に有効で機敏で柔軟な、詳細な当局の監視が不要な、高品質の製品を確実に製造する製造業界」の構想を推進

⇒

Quality Cultureが醸成されれば、

・偽造 ・偽証 ・不十分なデータ など

のリスクが軽減する。

Quality Metrics (品質指標)を企業から提供させることで、企業の健全性も把握できる。

FDAはQuality Metricsなどにより、

査察の頻度を変える考え(リスクベースの査察)

⇒ **消費者のリスクが大きい企業を優先**

1) 施設の適合性履歴

2) 施設に関連するリコールの記録、履歴及び性質

3) 施設における医薬品製造のリスク

4) 過去4年以内の査察有無

5) 施設が外国政府機関により査察されたかどうか

6) そのたFDAの査察実施対象のクライテリア

⇒ **和歌山県の山本化学工業の問題を受けPMDAは無通告査察の通知に患者様へのリスクの大きさを考慮して査察実施を追加**



# Request for Quality Metrics Guidance for Industry Draft Guidance 製造業者は

- ・変動の原因を理解すること
- ・変動の存在と程度を検出すること
- ・工程、最終的には製品特性に対する変動の影響
- ・変動を工程及び製品の示すリスクに見合うよう  
管理すること

工程を確立し、検証した後、製造業者は工程をその寿命を通して、原材料、装置、製造環境、職員及び製造手順が変わっても管理された状態に維持しなければならない。継続的なプログラムにより製品及び工程の情報を収集し、分析し、工程の管理の状態を評価すること

FDAは製品、工程、及び品質の確約にQuality Cultureは重要であることを承知している。

我々はまた多くの会社がQuality Cultureを測定し、この実践を奨励していることを理解している。

FDAはコメントのために以下のメトリックスを提案している。

- ・経営陣の誓約; 品質に対する会社の確約が複数の公開フォーラムで明らかになっており頑健なPQSの指標になっている。

1) メトリックはレビューされ承認されているか

- ・品質部門の長、
- ・作業部門の長、
- ・いずれもない

・CAPAの有効性；包括的な是正予防措置プログラムはQuality Cultureの強力な指標となっている。

2)どの位の割合で貴社の是正措置は再教育を含んでいるか(即ち逸脱の根本原因は適切な教育訓練の欠落による)

3)製品のAPRあるいはPQRの一部として、施設の管理者が書く品質特性(CQA)に対する工程能力あるいは性能の指数を計算したかどうかについて「はい」または「いいえ」の回答

# ベーリンガーインゲルハイムのQuality Cultureの取り組み

カルチャーって何だろう？

物事の見方/考え方の傾向      集団の根底にある  
共通の価値観、雰囲気、空気

習慣/日々の行い                      日々の無意識な行動/言動  
日常の小さな判断

意思決定                                  その文化を特徴づける意思決定

# Quality Cultureの意味は？

Quality Culture      顧客から選ばれ続けるための要件  
製品やサービスに関する顧客ニーズ

Compliance      ビジネスを続けるための前提条件  
規制や法令を遵守すること

Quality Culture    ⊃    Compliance

# Quality Cultureはいろいろなところに表れる

## 理想的な姿

品質は、全員の力で守る ⇔ 品質部門だけの責任

「もしも・・・」を考え、未然に防ぐ ⇔ 考えない

失敗から学ぶ、再発防止 ⇔ 失敗は悪、個人責任

コンプライアンスは絶対 ⇔ 多少なら妥協や隠蔽も

品質とコンプライアンスは前提条件

⇔ 品質とコンプライアンスは  
一つのファクターにすぎない

ボトムアップ型のアプローチ

改善活動

BPE(Business process excellence)

QCサークル

5S

# トップダウン型のアプローチ

品質方針

品質ガバナンス

品質システム

モニターして、その結果から次のActionを決定  
(KPI、トレンドアナリシス、クオリティーメトリックス)

BPE



# ボトムアップ型とトップダウン型のアプローチ

トップは人を財産として考え、ボトムアップを奨励しつつ、ビジョンを示して、コミットする。



マインドセット<sup>注)</sup>を変えて行動変容を起す。  
ボトムアップとトップダウンの融合



強固なクオリティカルチャー

注)ものの見方。物事を判断したり行動したりする際に基準とする考え方。

# 取り組み事例

BI製薬のボトムアップ型アプローチの核となるBPE活動

改善; 自発的な改善提案制度

BPE Project; 部門又は部門横断型のプロジェクト

5S; オフィス/現場の5S推進活動及び5S評価制度

⇒Quality Cultureイントラネット

Quality Cultureワークショップ

# 各個人が改善のアイデアを自由に表現する制度

- 1) 各個人のアイデアにより品質/ビジネスを改善する
- 2) 各個人がビジネスに携わって実感を得ることで、  
自発的な行動を促す。

## 改善提案をアクティブにするしくみ

### ・メンバーへの感謝

上司が感謝の言葉とともにギフトを手渡し

- ・月毎の改善メッセージ/改善のヒントとなるメッセージを掲載
- ・改善優良事例の展開/改善優良事例を掲示
- ・表彰/改善キング、改善殿堂入り制度



各個人の自発的な行動

# まとめ

- ・マネジメントが品質の重要性を示し、常に発信・確認できるシステム及びガバナンスモデルが必要
- ・ボトムアップ型のアプローチが積極的に行われる仕組み作り
- ・個々人のマインドを活発化させる環境づくりをおろそかにしてはならない
- ・マネジメントがボトムアップからのアウトカムを認知し、きちんとした感謝の意を伝える

# 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

## 4. 偽造/偽証の元凶

### 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か。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。

「何か困ったことはないか？」「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。

# 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。

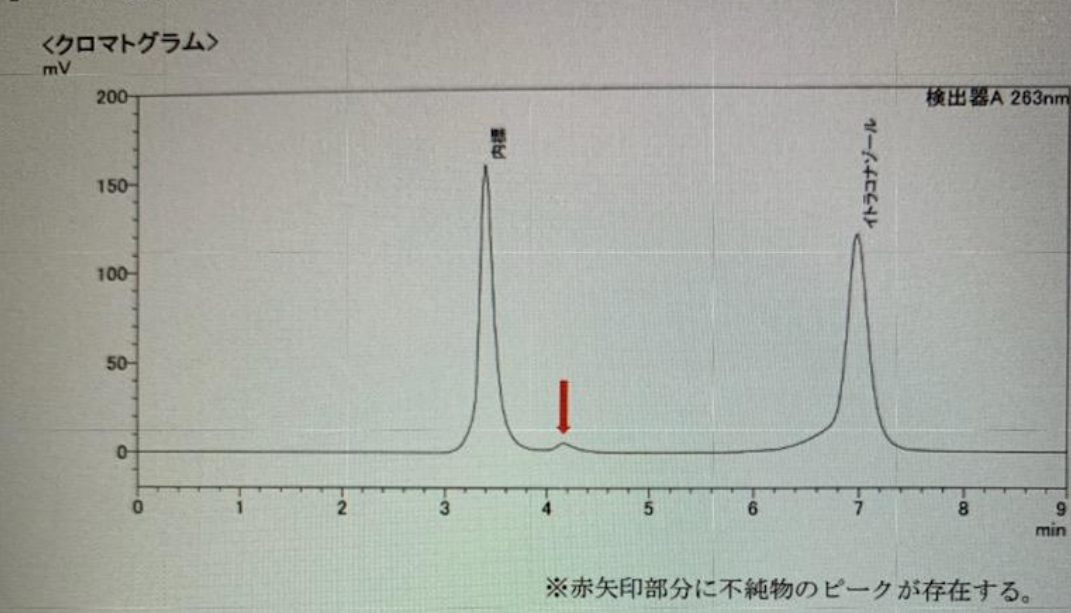
他山の石とできるかどうか、将来の品質トラブルを減らしあるいは影響を最小限に止めることができます。

## 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。

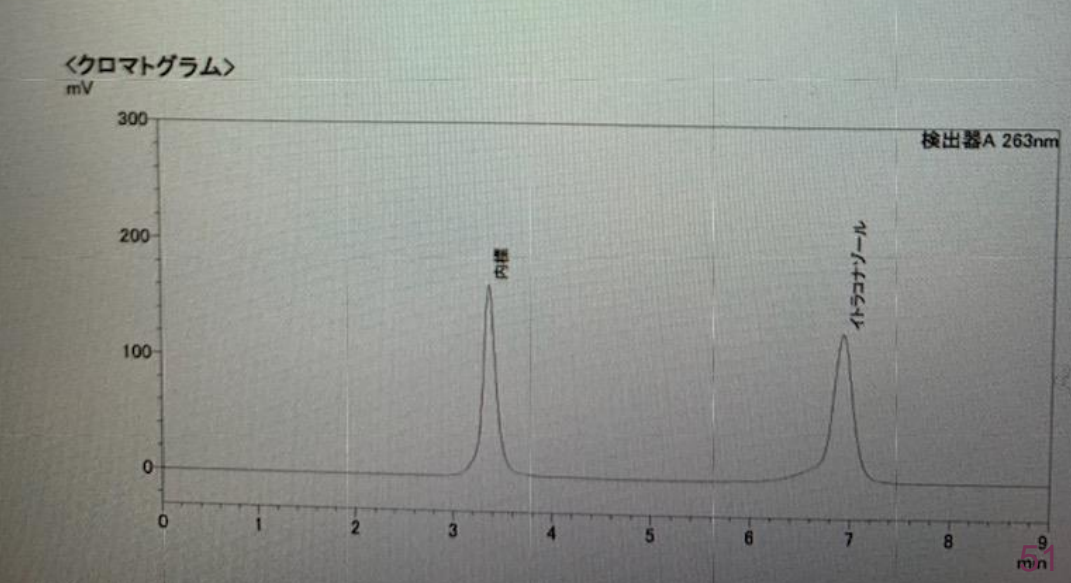
右図は、ロット番号 T0EG08  
の液体クロマトグラフィー試験  
の結果である。

【ロット番号 T0EG08 の液体クロマトグラム】



※赤矢印部分に不純物のピークが存在する。

【標準溶液の液体クロマトグラム】



## 2. 普段ないピークの報告

### 報告書引用

・初回試験を実施した試験者は、含量が逸脱したことに気を取られ、異常なピークの存在には気付いていないが、初期調査及び再試験を実施した試験者は、異常なピークの存在に気付いていた。

しかし、異常なピークの存在について報告を受けた試験実施責任者は

①ピークが小さいため、試験器具由来のものであり、異物が入っていても微量であると思われた、

②定量試験測定結果の解析パラメーターに照らすと、試験者の指摘したピークは、ピークではないと判断できる程度のものであったことなどから、問題はないものと判断し、ロット番号 T0EG08 は定量試験に合格した。

## 2. 普段ないピークの報告

⇒

ピークは小さいとのことだが、相対面積百分率では何%あったのでしょうか？ 微量であると思われたとのことだが、物質はUV吸収の感度が違うので、微量かどうかは不明である。GCで検出器がFIDであれば、物質の燃焼を見ているのでほぼ分子量に比例するがHPLCのUV吸収では比例しない。試験の原理を少しでもわかっていたら、微量と安易に判断しなかったのではないのでしょうか。フォトダイオードアレイがあれば、UVスペクトルを測定できそのスペクトルからリルマザホンと推定することもできたはずです。

⇒

すべての検体で普段と違うピークが出ているのです。そのこと自体が「普段と違う」のです。CRM訓練を実施していれば！

⇒

試験実施責任者は上司に報告しなかったようです。いつもと違うとのことは、品質異常報告書は出されていなかったのでしょうか。文書で報告していると品質管理責任者およびQAの確認もできたはずです。

# CRM (Cockpit Resource Management)

「ジャンボ機長の状況判断 — 失敗しない決断と行動 —」 坂井優基著

CRM訓練で強調されること 今はCrew

- 1) 機長は、まわりの人間が気づいたことや思ったことを言い出しやすい雰囲気をつくる
- 2) 機長以外の乗員は、何かに気づいたときや少しでもおかしいと思ったときには必ず明確に口に出す
- 3) 機長は、誰かが何かを言い出したらそれについて考える

# 「ジャンボ機長の状況判断 —失敗しない決断と行動—」 坂井優基著

ジャンボジェット機ミスは墜落に繋がるので、おかしいと思ったら、無駄でもよいから確認する。

特に、副機長がおかしいと思ったことは言わないと、機長もミスをするので、危ない。

## 逸脱の考えにも通じる

逸脱でもなくてもいつもと違うおかしいと思ったら、報告したり周りに尋ねる、その感性が大きな問題を防ぐ。

### 3. OOS処理の妥当性

報告書から

		承認書記載	実際の手順
イトラコナゾール	溶解・噴霧造粒工程	『5kg』	『5.35kg』 注1)
	後混合工程	—	『0.5kg』 注2)

含量の規格値は 95%～105%

⇒

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？



## 2.2.2 過量仕込み

製造中、製品の有効期間内の分解を補償するために、または有効期間を延長するために原薬の過量仕込みを行うことは**一般**に勧められない。

製剤製造中の過量仕込みは、最終製品中に過量として残るか否かにかかわらず、製品の安全性と有効性を考慮したうえで正当な理由が示されるべきである。提供される情報としては、

- 1) 過量仕込み量、
- 2) 過量仕込みの理由（想定されており、且つ文書化された製造工程中の損失量を補填するためなど）、
- 3) 過量分についての妥当性、が挙げられる。3.2.P.3.2項の製造処方に示す原薬の量には、過量分も含める必要がある。

# 2013年GMP事例集

[問]GMP7-32(標準的仕込量)医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書に記載する事項のうち、一部改正施行通知第3章第3の7(4)クの「標準的仕込量及びその根拠」については、どのように考えればよいか。

[答]

1. 標準的仕込量については、その設定の根拠があり、かつ、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていること。なお、ここでいう「設定の根拠」とは、原則的には、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品について当該成分を定量したとき、製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」の記載に合致することを示すデータをいうが、原料の含水率に基づく仕込量の増減等については、それに関するデータをもって根拠として差し支えない。ただし、設定の根拠を示すことが困難な場合には、製造販売承認(届出)書記載の成分及び分量を標準的仕込量とすること。

2. 流通過程における経時変化、季節変化等に対処するために、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品が含有する成分の分量の増減を見込んで標準的仕込量を設定することは、それに関する正当な理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す根拠(バリデーションデータ等)があり、それらが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書に成分の分量の増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっている場合には差し支えない。ただし、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品は、製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」に合致しなければならない。

2. 流通過程における経時変化、季節変化等に対処するために、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品が含有する成分の分量の増減を見込んで標準的仕込量を設定することは、それに関する正当な理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す根拠（バリデーションデータ等）があり、それらが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書に成分の分量の増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっている場合には差し支えない。ただし、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品は、製造販売承認（届出）書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」に合致しなければならない。

3. 有効成分について、製造販売承認（届出）書に規格幅の設定されているものについては**規格幅の上限を超える量**を、また、規格幅の設定されていないものについては**製造販売承認（届出）書記載の分量の110%を超える量**を標準的仕込量とする場合には、1. 又は2. の要件を満たした上、さらに**当該成分の分解等についての根拠**も示し、かつ、それが**製品標準書**にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていること。

[問]GMP7-33(標準的仕込量) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書に記載すべき事項としての一部改正施行通知第3章第3の7(4)ク「標準的仕込量及びその根拠」に関するGMP7-32の3の「分解等についての根拠」にはどのようなものが必要か。

[答]

1. 製造工程において揮散すること等のため、分解物が最終製品に残留しないものであるとする根拠。
2. 分解物がすべて既知物質である場合には、それらの最大無作用量及び当該製品に係る医薬品の用法及び用量からみて当該製品に係る医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさないものであるとする根拠。

[問]GMP7-34(標準的仕込量) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、有効成分以外の成分についても、製造販売承認(届出)書記載の分量の110%を超える量を標準的仕込量とする場合には、当該成分の「分解等についての根拠」を示す必要があるか。

[答]

製品に係る医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさない限り、原則として、「分解等についての根拠」を示さなくても差し支えない。

[問]GMP7-35(標準的仕込量) 製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」に「微量」と記載してある成分については、加えない場合も含むと考え、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において加えないことと規定してもよいか。

[答]

加えないことは認められない。

[問]GMP7-36(標準的仕込量)製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」に「適量」と記載してある成分については、加えない場合も含むと考え、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において加えないことと規定してもよいか。

[答]原則として加えるべきものと考えられるが、例えばpH調整剤「適量」とあるときは加えない場合もあると考えられる。なお、製造販売承認申請書において「適量」と記載することができる成分の種類及び具体的な成分名については、「医薬品の承認申請書の記載事項について」(平成12年2月8日医薬審第39号)に記載されており、この中で「pH調整剤及び錠剤の糖衣剤については、複数の成分についてその分量を「適量」と記載して差し支えない」とされている。

[問]GMP7-37(標準的仕込量)製剤化に係る工程において、原料の物性、異なる製剤設備等により、目的とする硬度、粒度分布等の品質を得るために、賦形剤、滑沢剤等の増減が必要となる場合がある。医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、そのような増減を行うこととしてもよいか。

[答]やむを得ない場合には、一部変更承認申請(該当する場合には軽微な変更の届出)に該当しない範囲において、必要最小限の分量に限り認められる場合がある。ただし、理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す合理的な根拠(バリデーションデータ等)が製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。なお、規格外のものを規格に適合させる目的で行ってはならない。また、漫然と増量あるいは減量とならないように、原料のロットごとに増減の必要性について評価を行い、品質部門の承認を得ること。



[問]GMP7-38(標準的仕込量)懸濁剤に係る製品等に用いられるカルボキシメチルセルロース(CMC)について、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、分散の状態を一定にすること、あるいは製品の粘度を適切に維持することを理由として原料のロットごとの粘度特性に応じて仕込量を増減してもよいか。

[答]やむを得ない場合には、必要最小限の分量に限り認められる場合がある。ただし、理由及び当該増減を行っても製品品質等に支障のないことを示す合理的な根拠(バリデートされた範囲)が製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書

等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。常に増量あるいは常に減量する場合は一部変更承認申請(該当する場合には軽微な変更の届出)を行うよう製造販売業者に相談すること。

[問]GMP7-39(標準的仕込量)注射剤に係る製品の製造に係る医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、pHを製造販売承認書の規格又は示性値の範囲内に保持するために、一般的に用いられているpH調整剤(塩酸、水酸化ナトリウム等)を増減、又は新たに添加してもよいか。

[答]1. 製造販売承認(届出)書の記載に反しない限りにおいて、やむを得ない場合には、差し支えない。ただし、理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す合理的な根拠(バリデーションデータ等)が製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。

2. 新たに添加する場合には、製造販売承認事項の一部変更承認申請を行うよう製造販売業者に相談すること。なお、製造販売承認申請書において「適量」と記載することができる成分の種類及び具体的な成分名については、「医薬品の承認申請書の記載事項について」(平成1

2年2月8日医薬審第39号)に記載されており、この中で「pH調整剤及び錠剤の糖衣剤については、複数の成分についてその分量を「適量」と記載して差し支えない」とされている。

[問]GMP7-40(標準的仕込量)漢方エキス製剤(医療用を除く)に係る製品の製造に係る医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、ロットごとのエキスの収率のバラツキに合わせて賦形剤の仕込量を増減してもよいか。

[答]GMP7-32に該当するものは差し支えない。

[問]GMP7-41(標準的仕込量)最終製品の当該成分の含量の実績が仕込量より低くなる場合に、その平均値に基づき標準的仕込量の補正を行ってもよいか。

[答]仕込量より低くなる原因としては、製造中のロス(バグフィルターからの原薬の抜け、集塵、設備への付着等)が考えられるが、含量が低下する原因が究明され、合理的な根拠を示すことにより増量仕込が認められる。製剤及び設備機器の特性等の理解に基づき、増量仕込の妥当性を十分に説明できるようにしておくこと。

### 3. OOS処理の妥当性

報告書引用

含量 粉碎方法 超音波抽出時の溶媒

初回試験(バルク品)	92.1%	乳鉢	テトラヒドロフラン+移動相
初回試験(包装品)	96.1%	乳鉢	テトラヒドロフラン+移動相
初期調査(バルク品 n1)	97.3%	粉碎機	テトラヒドロフラン
初期調査(バルク品 n2)	97.4%	粉碎機	テトラヒドロフラン
再試験(バルク品)	97.4%	粉碎機	テトラヒドロフラン

※含量の規格値は 95%~105%

⇒

OOSのSOPに従い、試験室エラーの可能性があり、再試験検査(n=2)が行われています。

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した。それはSOPに忠実に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。

### 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して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か。

### 3. OOS処理の妥当性

試験の原理に関する知識が低いこと、OOSの理解が低いこと、そしてかつ原因調査する力不足なのか意欲が低かったものと思われる。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。通常の数であれば任せていけばよいのです。この危機意識の弱さが、千載一遇のチャンスを逃したようです。QCの力不足は筆者が多くの製造所で実感していることです。

上司から不適切な指示を言われても、自分の知識と誇りを実践していた試験者がいたことは小林化工のこれからの希望の芽のように思います。彼らのように、行動しますか？とのことが私たちに問われています。

## 4. 習慣性医薬品の保管 別の薬剤コンタミ

### ・習慣性医薬品の管理の問題

リルマザホン塩酸塩水和物は習慣性医薬品です。

<https://www.pref.aichi.jp/iyaku/tebiki/k8.pdf>

(3) 向精神薬に指定されていない習慣性医薬品についても、向精神薬と同様の管理をしてください。

習慣性医薬品が間違っって使われること、または盗難を避けるために法的な規制がなくても施錠管理とアクセス制限が必須です。

どうなっていたのでしょうか？

施錠管理 & アクセス制限があれば防止できていたのではないのでしょうか。

現場の作業員、課長は習慣性医薬品だと理解されていたかどうか？ そしてその法規制を知っていたかどうか。

## 4. 習慣性医薬品の保管

### 報告書引用

・原料保管室は、麻薬、覚醒剤原料、向精神薬及び毒薬を保管するための部屋であり施錠されているが、端数原料保管室自体は施錠されていない。もっとも、イトラコナゾール及びリルマザホン塩酸塩水和物は劇薬に分類されており施錠されていない環境で保管されていた。

・現場フローには、後混合工程で投入したイトラコナゾールのロット番号を記入する欄があり、後混合工程における秤量を担当した作業者による手書きで「RL-1906」と記入されているが、これはリルマザホン塩酸塩水和物のロット番号である（イトラコナゾールのロット番号は 10 桁の数字である。）。

⇒製造指図記録には品名の指図と品名の記入欄はなかったのでしょうか？ 間違いは計量と仕込みで起き、その工程の間違いは大きな品質トラブルになります。品名とコードNoを記載させて確認を行いますが、それができていなかったようです。できていれば防げたかもしれません。なぜなら間違った原薬の名前を記入するからです。

## 4. 習慣性医薬品の保管

- ・基準書及び手順書上、秤量時にはダブルチェックを実施しなければならないとされているが、ロット番号 T0EG08 の後混合工程において秤量のダブルチェックを行った者は見当たらない。
- ・作業者によれば、実際にはダブルチェックを実施していなくても、工程管理室において製造指図・記録書を作成する際に、その場にいた作業者にダブルチェック欄への署名をさせていたとのことである。
- ・他の多数の製品においても、承認書に記載された量とは異なる量の原料が投入されていた。そのため、半期に一度の原料棚卸の際には、多数の原料において、実在庫と在庫管理システム上の数値との間で齟齬が生じていた。

## 4. 習慣性医薬品の保管

⇒

端数品が施錠管理されていないことは、違反行為になります。リルマザホン塩酸塩は習慣性医薬品です。

習慣性医薬品は向精神薬に準じて保管するよう求められています（規制ではない）。

習慣性医薬品に関する認識が低かったと思います。

報告書（概要版）にはその記載がありませんが、本報告にはあるのでしょうか。施錠管理していれば、アクセス制限をかけていれば、この健康被害発生を防げたと思われれます。

# 5. データの見方

まとめた表である。

【イトラコナゾール錠 50mg の溶出試験結果】

評価年	工程	含量	溶出試験											
	管理範囲	95~105%	60~90%						80%以上					
	管理項目	含量	60分平均 n6 1回目	60分平均 n6 2回目	60分平均 n12	60分平均	最低 (60分)	最高 (60分)	120分平均 n6 1回目	120分平均 n6 2回目	120分平均 n12	120分平均	最低(120分)	最高(120分)
			管理値下方	95	60	60	60	60	60	80	80	80	80	80
管理値上方	105	90	90	90	90	90	-	-	-	-	-	-		
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。当局はその多くを軽微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やったようです。

## 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>

## 7. 日局名称と局外規の名称違い

水虫薬の原薬(イトラコナゾール)と睡眠導入剤(リルマザホン塩酸塩水和物)が同じキャビネのア行に置かれていた(上と下)。

⇒ イとリが同じア行? 推測

リルマザホン塩酸塩は局外規(役目を終了し改訂されていない)局外規の名称は塩酸リルマザホン→エ

添付文書は日局の名称に従って、変更されていた。

⇒ 製造所内で名称が変更されていなかった?

もし、日局に合わせた名称に変更していたら、

リルマザホン塩酸塩でリ行とキャビネも別だと思われる。

⇒

今回のコンタミは起きなかった。

教訓; 一つひとつやるべきことを今行うことの重要性



## 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。

## 5. 逸脱/OOSの報告とマネージメント

### 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になり、午後の取締役会に出るため、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。

きっと先輩の誰かが便利な方法として代々伝えてきたかと

# 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。

⇒もし、これがFDA/PMDAの査察で見つかったら？

# 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?」「先輩の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、先輩の前任者の言葉を優先していた。

課長も部長は知らなかった。

統計的な試験の意味が異なる。

⇒ FDA/PMDAの査察で見つかったら?

# 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をこれまでの叡智が盛り込まれている。**

**SOPを尊重する。**

**SOPと違うことを行うのはミスと言わず犯罪行為！**

# 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」⇒○

○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、

せめて自分はSOP違反を行わない！

「流石先輩」となるには

⇒SOPが間違っているなら変更提案を

# SOPを知っていますか？

- 1) SOPを読んだことがありますか？
- 2) SOPを見ながら作業をしていますか？  
(指図記録に記載されていればそれを見る)
- 3) 自分はSOP通り作業をしていると、  
胸を張って言えますか？
- 4) SOPに書いてあることを理解していますか？  
(何のためにその作業をしているか)

⇒ 全てYesなら素晴らしい。2)まででも素晴らしい。

⇒ もし、弱いところがあるなら、SOPの読み合わせを行う。

# 意味のないことを一生懸命行っていた

包装工程でボトルのアルミピローをたくさん破いて、ボトルの外観を見ていた。「なんでアルミピローを破いてボトルを見ているのですか？」

「知りません。SOPに書いてあるのでやっています」  
そこで現場の課長に尋ねても知らなかった。

最近赴任した部長が調査したところ、過去にボトルに外観不良があったので、アルミピローを破いて確認していた。ところが改善され外観不良はなくなったが、SOPは改訂されなかった。

⇒今の作業なんのためにやっているか理解されていますか？ 試験方法の原理理解されていますか？



# ステイタス表示/表記は大丈夫ですか？

今何の作業をしているかが、他に人にもわかる。  
物が置いてあればそれは何かの表記がされている。  
製品があれば、不良品/見直し品/良品がわかる。

⇒

この当たり前のことが出来ていない製造所が多い。  
またこれが出来ていないのがあってもおかしいと思  
わないのが、既にGMPの感覚から外れている。

- 場所に表記 または現物に表記
- 現場に、わけのわからないものが置いてある。
- 誰が置いたかの名前がない。
- 何時まで置くかの期限が表記されていない。

# 服装は大丈夫？

## ある製造所の包装工程

作業者が手袋をしていない。⇒SOPでは手袋使用

- ・作業者はSOP違反
- ・周りの人は注意しない
- ・幹部も注意しない

⇒PMDA/県に人が見たらどう思うか？

この製造所はSOPは守るべきものではなく、  
できたら守るものという文化がある。

きっと他にもSOP違反があるはずである。

⇒もし、手袋を付けての作業が大変なら、

SOPに\* \* 作業は手袋をせずに行うと規定する。 98

# 隠蔽の意識がない行為

GMPの順守 ミスと違反の違い

各ドラムバーコード管理

バーコードで異種品確認 の仕組み導入

ところが守らずに、

作業効率を考え、ドラムが複数あり、一つのラベルを剥がし、そのバーコードを読ませた。



❀ 間違っって違う添加剤を持ってきていた。

❀ 違う添加剤を計量、仕込

→これはヒューマン・ミス？

やるべきことをやってのミスと守らないミスは違う

# やるべき決まりを守って作業

メトセルを計量すべきところをエトセルのドラムが混じっていて、一部、エトセルが混入した。

⇒

次の仕込み工程で、異物除去のために金属フィルターを通す工程があった。

作業者は金属フィルター上に残るメトセルがいつもより多いことに気が付き、逸脱報告書を出した。

⇒分析したら、エトセルだった。なぜエトセルが？

**この作業者の感性が製品回収のリスクを救った**

## 二次的な間違いは絶対しない 特に意図したSOP外の行為はしない

計量の作業者は計量後、間違いに気付いた。そこで、翌日早朝に再度計量を行っていた。ところがエトセルはメトセルと同じ外観なので、十分除去出来ていなかった。

SOP違反(バーコードラベル剥がす)を知っていたので、報告できなかった。

- ・間違いに気付いた時点で逸脱報告を出す。
- ・製造指図 & SOP以外の行為は絶対行わない。
- ・自分で手直しはしない ⇒ **ミスではなく犯罪行為**  
**ミスには寛容に、犯罪には厳しく対処する**

# ある会社の出来事

駐車場の車の向き 生垣に排気ガスが当たらない

ルール化されているが守られない

→ルールを守れない人は辞めて貰うと宣言

→ルールを守れなかったので辞めて貰った

→全員がルールを守るようになった

社長の言葉；

ルールを守れない人が複雑なSOPを守れるか

## 6. 働く目的

「あなたは何のために働いていますか？」

「あなたはなぜ製薬企業で働いていますか？」

と質問された時、どう返答されるでしょうか？

以下の話しは前にも紹介しました。

大聖堂を造るためにレンガを積んでいる石工に尋ねました。

「あなたは、何のためにレンガを積んでいるのですか？」

1) ある人は、上から言われたからやっている

2) 家族を養うためにやっている

3) 後世に残せる立派な大聖堂を造るためにやっている

まさに、何のために働いているかを尋ねているのです。

瀬戸内寂聴さんがよく講演や本で言われていた言葉

「亡己利他(もうこりた)」

己を亡くして他を利するとの意味です。

これが究極の人の幸せを感じるのだと説法されてました

天台宗について <http://www.tendai.or.jp/houwashuu/kiji.php?nid=26>

伝教大師最澄の言葉に『己(おのれ)を忘(わす)れて他(た)を利(り)するは慈悲(じひ)の極(きわ)みなり』という言葉があります。自分のことは後にして、まず人に喜んでいただくことをする、それは仏さまの行いで、そこに幸せがあるのだという言葉です。



# マズローの要求の5段階

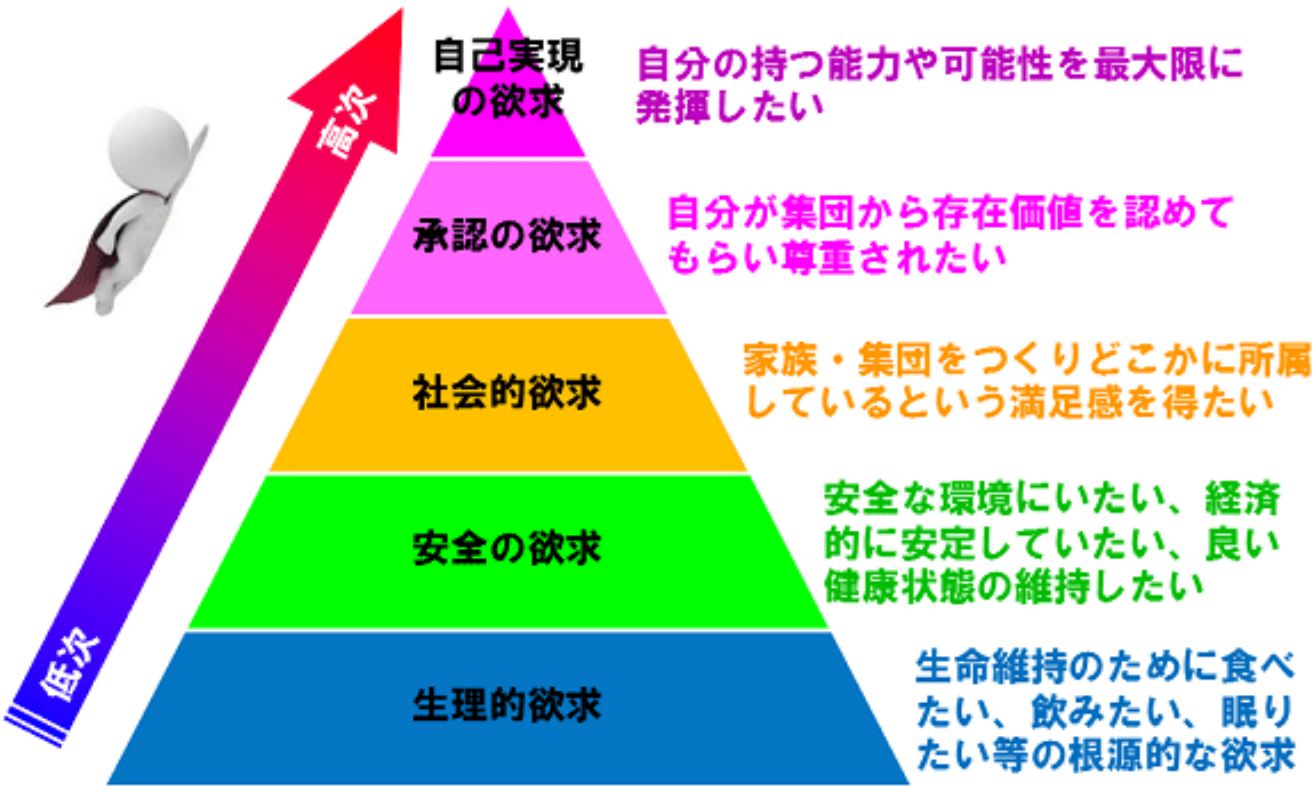
[https://search.yahoo.co.jp/image/search?rkf=2&ei=UTF-8&fr=wsr\\_is&p=%E3%83%9E%E3%82%BA%E3%83%AD%E3%83%BC%E3%81%AE%E6%AC%B2%E6%B1%826%E6%AE%B5%E9%9A%8E%E8%AA%AC#c0594009015ec22bf4026c5c0599b0c2](https://search.yahoo.co.jp/image/search?rkf=2&ei=UTF-8&fr=wsr_is&p=%E3%83%9E%E3%82%BA%E3%83%AD%E3%83%BC%E3%81%AE%E6%AC%B2%E6%B1%826%E6%AE%B5%E9%9A%8E%E8%AA%AC#c0594009015ec22bf4026c5c0599b0c2)

マズローは晩年になって、5段階の上に“自己超越”を  
自己超越は誰かのために、何かのために

## 2. 欲求の5段階とは？



▶▶▶ 人間の欲求は、下位の欲求が満たされると上へ上がっていく。



# 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。

# 映画「動脈列島」 一人ひとりが品質保証を担う

## 新幹線の騒音が社会問題！ それを取り上げた映画

名古屋地区の騒音が大きな問題になっていました。

主人公の近藤正臣（医師）は新幹線の騒音で苦しんでいる人を何とか助けたいと思い、陳情しますが取り扱って貰えません。そこで、JR（当時国鉄）に名古屋の市街地を通る時は新幹線のスピードを落とさないと言ったと事故が起き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。止めて欲しければスピードを下げるようにと。

JRはスピードを下げない判断をし、警察は東京から新大阪までの全線に300mごとに警察官を貼り付けました。不審者が近づくのを防ぐために警察官を配備しました。新聞記者が警察の責任者(田宮二郎)に、「これまで犯人のやることを防げなかったが、今回は防げるのか？」と尋ねました。責任者は言いました。「犯人が現れる場所に配備された警察官の質による」。近藤正臣が大破する場所に選んだところに配備された警察官は良い人で近藤正臣の困っている演技を見抜けず通してしまいました。しかし、モニタリングをしていて、連絡が本部に入った。

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

品質トラブルはどこで起きるかわかりません。起きた個所の担当者がしっかりしていると防ぐことができます。しっかりしている担当者をどれだけ多くするかが、強い現場と言えるのではないのでしょうか。

## 7. 一人ひとりがイキイキと 苦手なことが楽しくなる カラオケがとても苦手”音痴“

人の歌が外れているのはわかるが自分のはわからない。涙  
会社の飲み会で、ずーっと歌うのを拒否していたが、どうしても歌  
わなければならなくて、“北国の春”を歌ったら、途中でマイクを取  
り上げられたなどの悲しい経験が数多くある。そのためカラオケ  
装置があると、気分が落ち込んでいた。二次会などカラオケにな  
っても拒否し続けてきた。病気をして少し考え方が変わった。周り  
の目より、自分の心の声を大切にしたい。せっかくの人生逃げて  
いた苦手なことややったことのないことに挑戦しようという気持ち  
に変わった。「**他の人との比較ではなく昨日の自分との比較**」と思う

社会保険センターのセミナー募集

「カラオケをボイストレーニングの基礎から学びます。苦手な人も歓迎」

音痴の人のためのコースだと思ったが勘違いで、多くはカラオケ  
が上手い人が基礎のボイストレーニングでさらに上手くなりたいと

7. 一人ひとりがイキイキと 苦手なことが楽しくなる  
才能とはそれにどれだけ時間を費やすことができるか。

諸葛孔明の言葉「非学無以広才、非志無以成学」

(学ぶことで才能は開花する。志がなければ、学問の完成はない)

カラオケ教室に 250 時間、一人カラオケに 250 時間、合計  
500 時間。

これだけやると少しはましになり、かつ笑われてもよいとの  
自信がつき、人前で歌えるようになった。

私が歌うと、次に歌う人に“勇気”を与えることができる(笑)。

「私はもう少しでしたから大丈夫」と思ってもらえる。

そして実は声を出して歌うことがストレスの発散にもなり楽しい  
時間になった。歌うことが楽しくなったから続けられた。



# 「世界一清潔な空港清掃人」新津春子著 ”仕事に愛を込めて”

<https://blog.goo.ne.jp/egaonoresipi/e/4ee11ebec2167cb1184645c4638f5a36>

世界で一番きれいな空港に2年連続で羽田空港が選ばれ、その責任者をしている。中国の瀋陽からの17歳の時に両親と姉と日本に移った帰国子女で、日本語もわからなかったのも、仕事がなく、清掃の詩仕事しかなかった。最初はビルクリーニング技能士の資格を取り、それから現場監督や指導員の資格・免許を取り、清掃の知識・技術を高めた。全国ビルクリーニング技能競技会で一位を取った。

今日より明日、明日より明後日、よくなるという希望があったから、私にとって身を粉にして働くことは苦労ではなく、喜びだったのです。今までできなかったこと、知らなかったこと、新しいこと、前に向かってやるようにすれば、自分が変われるような気がするんです。うしろを見ると、前に進むのが遅くなるのです。人に言われたからやる、言われなからやらないではなく、私は何がしたいのか。ただ待っているだけでは誰も何も教えてくれません。納得できないことは聞く。わからないことは質問する。自分では当たり前だと思ってこうしてきましたが、こうして振り返ると、そのおかげで道が開けてきたのかなと思います。

# 「あたかも二度目の人生を生きるように生きる」

この言葉は「夜と霧」の著者ヴィクトール・フランクルが始めたロゴセラピーで述べている。「夜と霧」は精神科医のフランクルがナチスの強制収容所での体験を記した本だが、1991年、アメリカ議会図書館の調査「私の人生に最も影響を与えた本」ではベスト10入りを果たした。

人生を二度生きることにはできない。あたかも一度目が失敗であったかのように、これからは同じ失敗をしないように今をより良い選択をして生きるということ。

会社が悪い。上司が悪い。職場の同僚が悪い。その通りかもしれない。だから私はできないんだと言っていると大切な時間を無為に過ごしていることになる。今の行動が将来の結果につながっている。

一度きりの人生をよくない会社、上司、同僚のせいにして、自分を大切にしないと将来に光はない。悪い状況でも、悪い状況だからこそ、学べること、出来ることがあるはず。

イキイキと仕事をしている人が一人でも増えるマネジメントが出来てるか？ 出来てなくても自分はイキイキと仕事をしているか？

がとても大切になる。

# ヒューマンエラーはどのように起きるか理解

原因を人のせいだけにしない。必ず背景がある！

- 人
- 方法
- 環境/設備
- マネイジメント

ミスを手っ取り早く減らすには

- 5S実践(精神(躰の代わり)/整理・整頓・清掃・清潔)
- SOPを理解する
- 過去&他社のミスを把握して対策する

# m-SHELLモデル

河野龍太郎

H m

S L E

m L

L;真ん中のL Liveware 本人

H;Hardware ハードウェア

S;Software ソフトウェア

E;Environment 環境

L;下のL Liveware 周りの人

m;Management 管理

# ヒューマン・エラー学の視点 村田厚生著

ランプ	白	赤	黄	青	緑	
ボタン	黄	緑	青	白	赤	間違い率
指差しなし	&	呼称なし				3%
指差しあり	&	呼称なし				1.5%
指差しあり	&	呼称あり				0.7%

有効な手法でもエラーはゼロにはできない

# ハード面の工夫

ランプ 白 赤 黄 青 緑

ボタン 白 赤 黄 青 緑

同じ順番に並んでいたら間違いはほとんどないでしょう

ランプ 白 赤 黄 青 緑

ボタン 白 赤 黄 青 緑

上記だったらどうでしょうか？

## ATM お金が最後に出て来る

当初はお金が先に出て、それからカード  
カードを忘れる人が多い

お金を下しに来たのでお金を忘れる人は少ない



カードを先にして、お金を後にした。

仕組みによってミスを減らす。

# ヒューマン・エラー学の視点 村田厚生著

## 何故重大事故が繰り返すか

1. 議論が全く行われぬ・批判がない・思想がない
2. 社会的使命感が欠如している
3. 責任のあいまいさが常に存在する
4. 知識・技量の不足
5. 連携・チームワーク不足



# ヒューマン・エラー学の視点 村田厚生著

## ヒューマン・エラー学の今後の方向性

1. マネジメントのまずさがもたらす違反・隠蔽行動
2. 木を見て森を見ず、森を見て木を見ずの組織はエラー・事故の温床となる
3. ヒューマン・エラーの背後要因再考  
マネジメント要因の大切さ
4. 迅速かつ正確な情報公開による社会の  
総意としてのリスク許容可能性の評価が重要

ヒューマン・エラー学の視点 村田厚生著

ヒューマン・エラーの学の今後の方向性

5. これまでのヒューマン・エラー学の限界を

乗り越えるには 想定外の罫から脱却するには

- ・エラーの知覚
- ・エラーの性質;タイプの把握
- ・記憶と照合し、  
エラーの原因・背後要因を明らかにする
- ・エラー対策のための思考・判断・分析を行う
- ・入力されたエラーを  
その原因・対策とペアにして記憶に入力する

# 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

## なぜ人はエラーをおかすのか

1. 人間と機械の不適切な関係(人間/機械系)が起こすエラー  
人間の3大特性;  
「生理的特性」「心理的特性」「形態的特性」  
人間の特性を無視した機械ではヒューマン・エラーが絶えない
2. 人間の認知能力には限界がある  
感覚・知覚の限界、注意能力の限界、記憶の限界
3. 人間の心理はそもそも間違いやすくできている
4. 疲労が原因となるエラー

# 手順の混乱防止の定石

- 手順飛ばし
- 手順前後
- 手順分岐の判定間違い

→ 見難いSOP

SOPを見ない

うっかり etc.

# 思い込みエラーを正す

思い込みエラーから、  
自力での脱出は基本的には無理である。

その状況から自分を物理的に切り離すしかない。

人の助けを借りることになる。

→人のエラーを指摘するには勇気がいる

# 「失敗に学ぶものづくり」 畑村洋太郎編

## 失敗の複合原因

- 材料が悪い
- 設計が悪い
- 検査方法が悪い
- 危険情報の伝達が悪い
- 保管が悪い
- 使い方が悪い

# 失敗学の進め 畑村洋太郎著

## 失敗原因

- 1) 無知
- 2) 不注意
- 3) 手順の不順守
- 4) 誤判断
- 5) 調査・検討の不足
- 6) 制約条件の変化
- 7) 企画不良
- 8) 価値観不良
- 9) 組織運営不良
- 10) 未知

# 「失敗に学ぶものづくり」 畑村洋太郎編

## 失敗の法則

- ある分野で起こった失敗は、必ず別の分野でも起きている  
→ 予防
  - 失敗は必ず時間とともに忘れ去られ、同じ失敗を繰り返す  
→ 是正を確実に(継続的な啓発)
- CAPA(Corrective Action Preventive Action)



# 集団の心理的特性

1. 上司に逆らえない 権威勾配
  2. みんなが言うならそれでいいや 同調行動
  3. 自分じゃないからいいや 社会的手抜き
  4. 得意なことは張り切ってやる 社会的促進
- (共行動者、傍観者がいて、  
賞賛や非難が予想さえる時)

# 集団の心理的特性

5. 優秀な人が集まると間違ふ？ **集団浅慮**

1) 自分たちこそが唯一正しい判断力を有する

2) 批判的な情報の価値を軽視するとともに

そのような外部情報を支持するメンバーを疑問視

3) 他の集団や情報から孤立し、

誤った判断を変更できない

6. 集団がまとまると失敗する？ **運命共同体**

7. 集団の方が大きなリスクをとる？ **リスクシフト**

# 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

## 意図しない行動

Slip 見間違い、思い違い、取り違い、思い込み

Lapse し忘れ

Mistake 考え違い

⇒寛容な対応 & ボーナスの査定に反映しない

## 意図された行動

Violation 規則を守らない、手抜き・怠慢

⇒犯罪行為として厳罰に処分する(効果があるとのこと)

未必の故意; (かなり罪が重い)

石を投げて当たって怪我するかもと思って投げる

# 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

## ヒューマン・エラーの分類

1. 能力の限界
2. 能力不足・知識不足
3. Slip(錯誤)、Lapse(し忘れ)、Mistake(ミステイク)  
Violation(違反・手抜き・怠慢)

# 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

## エラー防止

1. 設備・環境要因を考慮する
2. 人間工学に基づいた設計にする
3. 認知工学に基づいた設計にする

# ヒューマンエラー対策

事例から見たミス防止の実際 中田 亨著

## 事故を防ぐ3つの力

### 1. 異常検知力

- ・目立つようにする
- ・味、色、臭いを変える

都市ガスにはわざと悪臭が入れられている

- ・年金データの記録ミス

何十年経過してからでないといけない⇒直ぐに発見

### 2. 異常源探知力

- ・トレーサビリティがわかるようにする

製品に製造時間を記録する製造所もある

### 3. 確実実行力 失敗せずに実行できる能力

# ヒューマンエラー対策の11のガイドライン

1. やめる(なくす)
2. できないようにする
3. わかりやすくする
4. やりやすくする
5. 近くさせる
6. 認知・予測させる
7. 安全を優先させる
8. 能力をもたせる
9. 自分で気づかせる
10. 検出する
11. 備える

# ヒューマンエラー対策

## 事例から見たミス防止の実際 中田 亨著

- 1) 作業をしなくて済む方法を探す
- 2) 作業手順を改良する
- 3) 道具や装置を改良する
- 4) やり直しがきくようにする

クレーンでは15cm程度浮かして様子を見る(地切り)

- 5) 致命傷を回避する
- 6) 問題と思える減少を有効活用する



# 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

## エラーのタイプ別対策

1. 第1種の過誤( $\alpha$ の誤り)、第2種の過誤( $\beta$ の誤り)
2. ランダムエラーに対する対策  
自動化、フルプルーフ
3. スリップに対する対策
  - ・ 違うものを同じところに置かない
  - ・ 物理的に識別する
  - ・ 識別部分を意識するように工夫する

### 3. スリップに対する対策

- システムの構造を使用者の思い込み（メンタルモデル）に合致させる
- 一貫性を高める
- 寛容性を高める
- 明瞭性を高め思い違いが生じないような工夫をする
- 事故時の被害が大きくなると予想される場合には、最悪の事態を想定して安全性のチェックを行う
- 一歩引いて既成概念にとらわれないようにして、視点の転換をはかる

# 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

## 4. ミステイクに対する対策

ゴールの妥当性を客観的に評価する。

第三者による評価を取り入れる

## 5. し忘れに対する対策

- ・主要な作業の前に、色々と作業を行わせない
- ・主要な作業の前の作業を厳重にチェックする  
体制を整える
- ・主要な作業を必ず最後に行うようにする
- ・フルプルーフ機構を取り入れる

# 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

## 6. 知識不足・技量不足に対する対策

- ・OJT充実
- ・作業者を適切に評価できるようにする
- ・作業者を適材適所へ配置する

## 7. 違反に対する対策

- ・守られやすい妥当なルールを決める
- ・対策を列挙して要領よく整理し、これを小集団活動  
チェック・リストにして規則を守りやすくする
- ・職場内のモチベーションを高める

## 7. 違反に対する対策

- 組織全体の活性化をはかり、組織の構成員の状況までをトップが把握できる組織にする
- 組織の構成員全体が、違反に対する鋭敏な感受性を有するように努力する

## 8. 不足に対する対策

- 個々人が責任を持って参画するような組織作りを心がける
- タテ割でなく、ヨコ割の組織にして、コミュニケーションしやすくする

# 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

## 8. 不足に対する対策

- ・CRM (Crew Resource Management) トレーニングを導入し、コミュニケーションの大切さを教育する

## 9. グループ・シンクに対する対策

- ・色々な糸の意見を偏りなく聴き容れることが可能な組織作りを心がける
- ・ヨコ割の組織による個々人の責任の明確化・責任強化を心がける
- ・第三者機関による客観的・公平な組織評価を実施する

# 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

## 10. 潜在エラーに対する対策

- ・継続的な保守点検、エラー検出活動により、潜在エラーを速やかに検出する努力をする
- ・現状に満足しないような組織として姿勢を培う

## 11. 認知工学的観点からの対策

- 1) 感覚・知覚のエラーを防止する表示法 見やすい
- 2) 感情に訴える表示方法 色の使用
- 3) 認知・注意のエラーを防止するデザイン
- 4) 判断/動作/コミュニケーション・エラー防止
- 5) メタ認知の活用

# 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。
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



# 「失敗の科学」マシュー・サイド著より 失敗から学習する組織、学習しない組織

## 懲罰は本当に人を勤勉にするのか

大失敗は一部の「腐ったリンゴ」のせいだとすれば、企業のイメージを損なわずに済む。「悪いのは会社じゃない。ほんの一部の社員のせいなんです！」というわけだ。「非難すると、相手はかえって責任を果たさなくなる可能性がある。ミスの報告を避け、状況の改善のために意見をだすこともしなくなる」 ⇒ **腐ったリンゴを取り除いても、リンゴが腐った原因を追究して改善しないとまたリンゴは腐る**

## ハーバード・ビジネス・スクールのエイミー・エドモンドソン教授

懲罰志向の組織文化がもたらす影響について調査を行った。

- ・懲罰志向のチームでは、たしかに看護師からのミスの報告は少なかったが、実際にはほかのチームより多くのミスを行っていた。
- ・非難傾向が低いチームでは、逆の結果が出た。ミスの報告数は多かったが、実際に犯したミスで比べてみると、懲罰志向のチームより少なかったのだ。

# マネジメントに求められる行動

## 「ミスの報告」を処罰しない

なぜ、飛行機事故は減っているのか？

「ミスをきちんと報告すればミスの責任を問われない」

徹底した真の原因究明と対策を実施した。

## 「ミスをボーナスで評価している製造所のミスは減らない」

と言っても過言ではない！

ボーナス減らされると誰も報告しなくなる。

## 逸脱/OOS件数に数値目標をかかげない

ある会社で掲げていたらFDAに指摘された

「数値目標を設定すると逸脱は減らずに、報告が減る」

「報告を減らすような施策は適切でない」

# ヒューマンエラーについて知り対策を行う

- 過去のミスを知り、対策していると、  
これから起きるミスの7割を防ぐことができる。
- GMP指摘事項(PMDA & 都道府県)  
過去の講習会 & 改善命令の指摘事項対策を行う
- 他社の回収事例から学び同じ問題を早期に解消
- ミスに対する現場での話し合いとCAPAの確実な実践
- 都市ガスに付臭剤を添加しているようにミスを検出できるPDCA仕組み/モニタリング/インプロ検査実施
- 普段と違うことがあれば逸脱報告として出す

「事故がなくなる理由安全対策の落とし穴」 芳賀 繁著

「失敗学のすすめ」 畑村洋太郎著

「ポカミス「ゼロ」徹底対策ガイド」 中崎勝著

「技術の街道をゆく」 畑村洋太郎著

「JALで学んだミスをふせぐ仕事術」 小林宏之著

「航空安全とパイロットの危機管理」 小林宏之著

「失敗の科学 失敗から学習する組織、学習できない組織」 マシュー・サイド著

「仕事で『一皮むける』 関経連『一皮むけた経験』に学ぶ」 金井壽宏著

「会社はいつ道を踏み外すのか 経済事件10の深層」 田中周紀著

「失敗の本質 戦場のリーダーシップ篇」 野中郁次郎編著

「失敗の本質」 戸部良一著他

「こうすれば失敗しない中国工場の品質改善」 根本 隆吉著

「なぜかミスをしない人の思考法」 中尾政之著

「原発と大津波 警告を葬った人々」 添田孝史著

「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

「絶対にミスをしない人の仕事のワザ」 鈴木真理子著

「反省させると犯罪者になります」 岡本茂樹著

「林原家同族経営への警鐘」 林原健著

「あの失敗から何を学ぶか失敗学事件簿」 畑村洋太郎著

「アンパンマンの遺書」 やなせたかし著

「貞観政要のリーダー学」 守屋 洋著

「失敗学の法則」 畑村洋太郎著

「崩壊する組織にはみな『前兆』がある」 今村英明著

## 風土の問題(各製造所も程度の差こそあれ問題あり)

- (1)多くの人が良い製品を造りたいと思っているか
- (2)GMP以前に5Sができているかどうか
- (3)GMPを理解して実践しているか
- (4)3H(初めて/変更/久しぶり)、5H(犯罪/普段と違う)実践
- (5)品質問題を先送りしていないか
- (6)仲間に情報を提供しているか
- (7)自分の質を高めることをおこなっているか
- (8)品質問題で悩んだら、誰かに相談しているか

⇒

“よいものを造ってお客様に提供したい”と思って、  
自分の質を高めて仕事をしている人が多いか

# 風土の問題

- SOPは守らなくても大きな問題ではない。
- SOPが違っているので、SOP改訂せずにおこなってもよい
- ルールはできたらやるものなので、ルールを破っても良い
- 上司がルール違反を指示してきたが、上司の指示が優先
- 言われたことだけやっていたらよい
- 逸脱報告は良い製品を造るための自分たちの仕組み
- 先輩が間違っていたら言ってあげる
- 後輩から言われたことはきちんと検証する
- 指差し呼称は注意を高めるための自分のために行う
- このゴミは私が最初に見つけたから私が拾う
- 自己研鑽が品質を高める

# Spiritual5S (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。

法律, 政令, 省令, 通知 要求事項はどこまで?

制定/改訂 国会 内閣 各省大臣 局/課長

憲法 法律 政令 省令 告示 通知 事務連絡 指摘事項

薬機法 GMP/GQP省令 GMP施行通知 PMDA/県

薬事法施行令 日本薬局方(JP) PIC/SGMP

薬事法施行規則 原薬GMP 事例集 FDA

大枠

詳細

ICHQ8,Q9,Q10、Q11、PIC/S GMPガイドライン、事例集は法的な拘束力はないが、品質に問題があるとそれに基づいた同等の対応が求められる。かつPMDAの指摘事項に適切な対応ができていないと、新製品の承認が遅れたり、製品回収になる。 ⇒対応は上記の全てになる。但し重みが違う。



## 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。

# 過去問(PMDA等のGMP指摘事項)対策実施

## 1) 大阪府におけるGMP指摘事項ノート

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

## 2) 2017年度指摘事例研究(兵庫県製薬協会)

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

## 3) 過去のPMDA指摘事項まとめ

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

## 4) PMDA の無通告査察で指摘される前に QC の試験法などについて確認したいこと

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

過去問が出たとき(講習会でPMDAが指摘事項紹介&改善命令)  
製造所にPDCAの仕組みがあり、その指摘事項が既にできているか、  
出来ていなければ行う仕組みがありますか？

# 協和発酵バイオGMP研修を実施しているのに効果がない

協和キリン等が設置した外部の有識者による調査報告書より

- ・約2,300件に上るSOPと異なる製造実態
- ・さらにSOP逸脱の一部は、承認書等とも齟齬が発生していた。

## ●製造工程を変更してもSOP改訂せずSOP遵守の意識を指摘

現場の作業員からは「自ら行っている製造行為がSOPから逸脱していることを知らなかった」、「SOPどおりに製造するための設備がない」、「SOPどおりに製造しては生産スケジュールに間に合わない」。

GMP教育については、「実効性を欠くものであったと言わざるを得ない」と厳しい指摘がなされている。

報告書では、問題の根源について「品質保証部門の脆弱性や不十分な教育、実態から乖離した製造計画や製造設備の不備といった種々の原因背景が存在するが、これらの原因背景は、突き詰めると、経営陣の問題に帰着するものというべきである」と総括している。

## 日本電産会長 & 創業者 永守重信氏

「病は気からと言うが、企業もおかしくなるのは社員の心や経営者の心情からだ。まず心を治さないと会社はよくなるしない。企業再建で感じるのは社員の心が病んでいることだ。社員の心が病むのは経営者に問題があるからだ。

経営者に問題があると、社員の士気はどんどん落ち、品質やサービスの質が低下する。経営者への不満と不安の繰り返しで業績はさらに落ちて行く。

⇒

会社は立派なコンプライアンス方針とガバナンス体制を敷いていました。しかし、大きなコンプライアンス違反が何度も起きました。

# ではなぜ、違反をするのか？

それは別に業績に対する厳しい締め付けがあるから。

それを達成できないと厳しく評価される風土、トップの考え方があるから。社員の一人がおかしくなっても、それは大きな影響を与えないが、トップの一人がおかしくなると、会社がおかしくなる。

業績で厳しく締め付けると、マネジメントはその業績を重視してする。その典型が最近では東芝だった。

トップの経営判断ミス of 業績悪化を隠すために、部下に無理な利益創出を強いて、コンプライアンス違反になった。

小林化工さん、日医工さんにも同じことがあった。

目先の利益が大きな損失だけでなく経営リスクを招いた。

企業は利益を上げるので効率化は当然！ バランス感覚

# 『世界史の極意』佐藤優著より

## 「労働力の賃金」

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

これを業務に当てはめると下記になります。

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

(1)だけになってないでしょうか？ (2)を見ている会社はあると思います。しかし、(3)までも含めている会社はどの程度あるでしょうか。優れた経営は(2)、(3)に注力しています。(3)に注力している経営者、未来の姿に投資を行っています。まさに未来に種を蒔いているのです。

十分なリソースを提供していないため、逸脱&OOS/OOTを多く出していないでしょうか。(3)ができなくなっているため、自分たちで考え、改善していくことができなくなっています。品質にほとんど貢献しない業務をSOPに定まっているからと延々と行っているケースをときどき見つけることがあります。何をしないといけないか、何はしなくてもよいか、それを現場で考えることができなくなっています。

改正GMP省令が2021年8月1日より施行されています。そこにはICHQ10の考えが導入されています。その一つに上級経営者(法令遵守に関するガイドラインでは代表取締役&法令責任取締役)の責務にリソースの提供と教育の提供が加わりました。法令に遵守しているかも、結果で評価されます。

「人が創る品質」 人創りに投資することが、より良い品質を達成し、それが患者様や医療関係者に貢献出来、会社の成長にもつながります



教育訓練とSOP遵守の重要性を理解するために必要なこと

## 1) マネジメントの重要性(経営層の考え方)認識

- ・トッパー人が間違っていると会社がおかしくなる
- ・現場の一人が間違っても会社はおかしくならない

## 2) 性悪説(GMP)に基づく品質保証の仕組み作り

- ・GMPは悪いことができない仕組み作り
- ・悪いことができない仕組みは作業者を守る  
魔がさすことがあってもそれを実行しない

## 3) 性善説に基づく風土創りと人事評価システム構築

- ・意図しないミスに寛容、「報告にありがとう」と
- ・意図しないミスはボーナスの査定に反映しない
- ・意図したSOP違反は“犯罪行為”と理解し厳罰に対処

# ルール無視を放置したことによる船建設中の大火災 「ヒューマン・エラー学の視点」村田厚生著

## 三菱重工客船ダイヤモンドプリンセス号火災事故

### ▪ 天井に直接溶接

熱で天井が過熱され、天井の上の荷物に火がつく可能性がある

### ▪ 届出必要、上に立ち合い者必要

それまでもこの作業者はルールを守らないことがあったが、注意されなかった。

### ▪ 作業者は上司の副作業長の先輩だった。

### ▪ それまでに多数の出火があった。

### ▪ 納期の遅れが懸念されていた。

## 三菱重工客船ダイヤモンドプリンセス号火災事故

- 天井に直接溶接 → リスクを知らない。教育不足
  - 無届出のため上に立ち合い者不在  
→ 作業者のルール無視に対応しなかった。
  - それまでに多数の出火があった。  
→ PDCAによる是正対応をしてこなかった。
  - 納期の遅れが懸念されていた。  
→ 焦る作業が手続きを無視したり、過酷な作業へ
- 個人のミスというより、組織のミス、上司のミス。  
違反行為を見逃さない！

# 知識不足とルール違反が引き起こした臨界事故 「ヒューマン・エラー学の視点」 村田厚生著 筑波東海村JCO臨界事故

科学技術庁; 「**質量制限**」と「**形状制限**」

マニュアルの変更、さらに裏マニュアルがあった。

1. 複数バッチ開始→3バッチが一緒になると大事故へ
2. 10本の格納容器の均一工程へ  
(ロットを1つにしてサンプリングを1つに)
3. 形状制限の劣化(ステンレス製バケツ使用)  
バケツの容量が小さく問題が起きなかった  
ただし、形状制限の一部が破られた

# ヒューマン・エラー学の視点 村田厚生著 筑波東海村JCO臨界事故

科学技術庁;「質量制限」と「形状制限」

## 4. 形状制限のさらなる劣化

再溶解工程だけでなく、溶解工程もバケツ使用

## 5. 混合均一工程で数バッチ一緒に

質量制限対策は完全に崩壊

## 6. 貯塔の形状が細長く攪拌に不向きな沈殿槽を

利用した。これにより形状制限の砦が崩れ、

7バッチものウラン溶液が沈殿槽に

注入された段階で臨界事故が起きた。

# ヒューマン・エラー学の視点 村田厚生著

## 筑波東海村JCO臨界事故

- 「質量制限」と「形状制限」のあることを知らない。  
⇒ 知識不足
  - マニュアルの改定が正式手続きを踏んでいない。  
⇒ 手続きのルール違反
  - 議事録が2つあった。  
上部団体への報告用 & 実際の記録  
⇒ 偽造/偽証行為
- ⇒ 違反をしなければ事故は起きなかった  
マネジメント層の犯罪

# 「貞観政要のリーダー学」 守屋 洋著

“大事は皆小事より起こる”

太宗(唐の二代目名君)が貞観六年、側近の者に語った。

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

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

# 「貞観政要のリーダー学」 守屋 洋著

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

どうかそちたちは、わたしに煬帝の二の舞いをさせないでほしい。わたしもまた、そちたちに忠なるが故に誅殺された関竜逢や晃錯の二の舞いはさせないつもりである。こうして君臣ともに終りをよくするなら、なんと素晴らしいことではないか。



# 「人生の教養が身につく名言集」出口治明著

中国・唐の時代、第2代皇帝・太宗(李世民)に仕えた名臣に魏徴という人がいます。彼はもともと、太宗の父である唐の初代皇帝・高祖の長男、皇太子(李建成)の教育係でした。

ところが、この皇太子はおっとりしていて、皇帝になるにはどうも頼りない人物。一方、その弟である李世民は野望も能力も兄をしのぐものがありました。

そのことを十分に承知していた魏徴は、毎日のように皇太子に対して、「今のうちに弟を殺しなさい。さもないとあなたが殺されます」と助言し続けます。しかし、李建成は行動に移せない。案の定、「玄武門の変」(626年)で弟・李世民によって殺害されてしまいます。

その後、李世民は太宗として即位。そうなると、魏徴は罪人となります。兄の李建成の側近であり、しかも、李世民を殺せと言いつづけたのですから。

彼は、太宗の前に引き立てられます。

太宗は魏徴に対して問います。

「私の兄に、私を殺せと毎日言い続けたのは、お前か」

魏徴はこう答えました。

「あなたのお兄さんはアホな人でした。私はこうなることがわかっていたから、早くあなたを殺せと言い続けたのです。あなたのお兄さんがもっとものわかりがよく、私の助言を実行してくれていれば、私はこのように罪人にならず、首を切られることもありませんでした。楽しい人生を送れたはずです。

あなたのお兄さんが愚かで、私の言うことを聞かなかったばかりに、私は今殺されようとしているのです」

ところが魏徴は殺されませんでした。

太宗は、

「お前は今後、俺のそばを片時も離れず、俺の悪口を言い続けてくれ」

と言って、彼を自分の参謀にするのです。

そして魏徴が死んだとき、それを嘆いて太宗はこう言います。

「人を鏡としてはじめて、自分の行為が当を得ているかどうかわかるものだが、私は鏡とする人物を失った。もう二度と自分の本当の姿を見ることはできないのだ」

⇒

優秀なトップは諫言してくれる部下を持つ

愚鈍なトップは自分の意見に反対する人を左遷させる

# GMPとはなんだろう？

GMP省令として求められている。

なぜ法律で求められているか？

- ・医薬品は試すことができない
- ・信頼して服用する
- ・一定のルールが求められている(⇒GMP)

## GMPの仕組みは品質保証

悪意を持って、SOP違反、報告しないことがあると、いくらGMPを行っていても品質は保証されない。

人は悪いことをするからできないようにするという

“性悪説”が基本 ⇒私はこれが嫌いだった！

30年QC&QAを担当して、人は魔が差すので、

仕組みは性悪説で、運用は性善説で行う。

# 望ましい姿

仕組みは性悪説で構築し、行動は性善説で行う。

- ・SOP違反は犯罪行為と理解する。
- ・自分の造っている/試験している/管理している医薬品を胸を張って家族に、友だちに薦められるか？

GMP3原則を日頃から実施しているか。

- ・5Sを実践する
- ・問題点があれば報告する
- ・SOPを理解しSOPに従って実施している

⇒品質は、一人ひとりが創っている(人が創る品質)

その製造所/会社の品質が悪いということは自分たちの質がまだまだ足りないと自覚するくらいの誇りを持ちたい

# 人の感性が品質を守る

## (感性による製品回収防止例紹介)

### \* \* 250錠包装追加生産時に発見

- \* \* 250錠包装の添付文書に250錠包装が記載されていない。
- 通常の検査以外で発見

### \* \* -Sの個装箱受入れ試験時に発見

- mgの所が、gになっている。
- 工場の受入検査で発見(通常は発見できない)
- 校正紙が間違っていた。入荷個装箱=校正紙 ⇒ 適合
- 試験者は理化学試験の経験がありgでなくmgと知っていた

# 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、保護施設に収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

安全対策と同じ

小さな問題を報告しその改善を行うことの積み重ね  
それが大きな品質問題を防ぐ

# MBWA Management By Wandering Around

この言葉は、岸義人先生の言葉である。エーザイ(株)の内藤社長が、この言葉にいたく感動して、製造所の幹部に伝えた。事務所にいたのでは製造/品質の状況はわからない。現場に出向いて「ラインの調子はどう?」「何か問題ない?」と現場の人に尋ねる。そういったコミュニケーションから生の情報が入る。現場の声を把握しておくことが、判断の方向性を間違わない判断の基になる。

小林化工のケースでも責任者が現場を知らない!

# 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

## 現場の5S(整理・整頓・清掃・清潔・躰)

- ❁ 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

# Spiritual5S (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。

気づく、対処する、確実に行う力  
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

やはり能力も必要(まずはSOP理解)

# JAL再生 稲盛和夫氏

行ったことは2つ

- ・コストの見える化
  - ・どの路線が利益/損失をだしているか不明
  - ・損益が出るのに3か月かかる
  - ・各部署が利益を上げているのかどうか
- ・社員、幹部、役員の考え方を変えた。



# よい医薬品を届けるために！

よい医薬品を届けたいとの“思い“を持つ

その思いを行動に移す（熱意）

SOPを理解する

なんのためにその作業を行っているか

無駄な作業は改善する

現場が改善がわかる

QAは現場を支えるために存在している

QCは自分たちがQC（評価する部署）か **laboratory**  
（試験する部署）かを考えて欲しい



# 品質活動を支えてくれた短歌

- ❁ 「岩もあり 木の根もあれど さらさらと  
たださらさらと 水の流るる」 甲斐和里子作
- ❁ 「見る人の 心ごころに 任せおき 高嶺に澄める  
秋の夜の月」 新渡戸稻造の愛していた古歌
- ❁ 「明日ありと 思う心の あだ桜 夜半に嵐の  
吹かぬものかは」  
親鸞が9歳の出家の時に詠んだ歌
- ❁ 「憂きことの なおこの上に 積もれかし  
限りある身の 力ためさん」 熊沢番山作