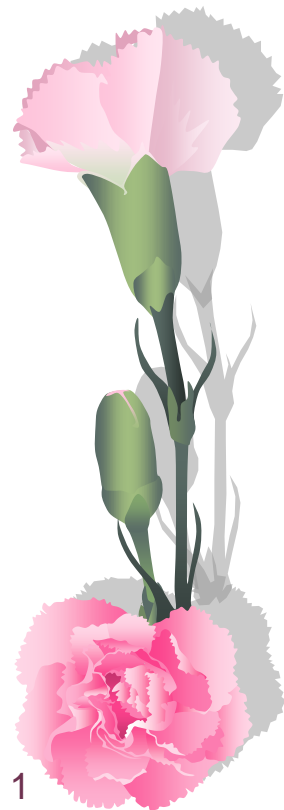


# 「最新の医薬業界状況トレンド」

1. 松浦薬業の偽造 & 偽証
2. 協和発酵バイオのWarning Letterと行政処分
3. 原薬の不純物(発がん性物質)
4. FDAのWarning Letterから
5. GMP省令改正 & 無通告査察
6. 薬機法改正 添付文書同封不要
7. GMP不備で承認が遅れている事例発生
8. 今後我々が意識して取り組むべき行動



# 1. 松浦薬業の偽造 & 偽証 (愛知県)

## 生薬の製造販売承認書との齟齬との対応不備について

医薬品117品目、製造法を勝手に変更 愛知の製薬会社

2019年8月3日 朝日新聞 <https://www.asahi.com/articles/ASM8256YKM82ULBJ009.html>

製薬メーカー「松浦薬業」(名古屋市)が承認を受けた方法と異なる方法で医薬品を製造していたことが2日、愛知県などの調査でわかった。発覚しないよう虚偽の製造記録も作成していた。健康被害は報告されていないが、同社は5日から**117品目の製品を自主回収**する。

県や同社によると、問題の製品は一般用医薬品と医療用医薬品計117品目計約310万個で、葛根湯エキスなど主に漢方製剤が中心。医薬品の承認には、成分や量などのほか、原材料の種類や量、工程など製造方法も含まれる。

# 1. 松浦薬業の偽造 & 偽証 (愛知県)

生薬の製造販売承認書との齟齬との対応不備について

医薬品117品目、製造法を勝手に変更 愛知の製薬会社

2019年8月3日 朝日新聞 <https://www.asahi.com/articles/ASM8256YKM82ULBJ009.html>

同社は製品の規格を満たすため、**原材料の量や添加剤を加える順番を勝手に変更。そのことが発覚しないよう2種類の記録を作っていた。**

**不正は3月の県の立ち入り検査で見つかった。**記録は5年分しか残っていないが、同社は「ずっと前から行っていた」と話しているという。同社は1913年に生薬問屋として創業。東京商工リサーチによると、2018年3月期の売上高は41億1700万円。(姫野直行)

愛知県保健医療局生活衛生部医薬安全課 監視グループ2019年8月8日(木)  
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等  
に関する法律違反業者に対する行政処分について

### 3 処分内容

(1) 第二種医薬品製造販売業(本社営業所)

ア 2019年8月8日(木)から9月8日(日)まで **32日**  
**間の業務停止命令**

イ **医薬品製造販売業務の改善命令**

(2) 医薬品製造業(富貴工場)

ア 2019年8月8日(木)から9月10日(火)まで **34日**  
**間の業務停止命令**

イ **医薬品製造業務の改善命令**

愛知県保健医療局生活衛生部医薬安全課 監視グループ2019年8月8日(木)  
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等  
に関する法律違反業者に対する行政処分について

## 5 違反発見の経緯

2019年2月14日に医薬安全課宛てに匿名の通報があり、3月14日及び18日に本県の薬事監視員が富貴工場へ立入調査を実施し、製造管理の不備を発見した。その後、製造管理に係る改善と出荷済み製品についての検証等の指導を行う中で、7月25日に、医薬品117品目において厚生労働大臣等が承認した内容と異なる製造があったこと、また、発覚しないように製造に関する記録を偽造し、薬事監視員に対して虚偽の答弁を行っていた事実を確認した。

# 弊社の行政処分に係るお詫びとお知らせ

松浦薬業株式会社 2019年8月8日 [http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222\\_32.pdf](http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222_32.pdf)

## 3. 処分の原因となる事実

### I. 第二種医薬品製造販売業

(1) 富貴工場における複数の医薬品について、承認書と異なる製造方法による製造が行われ、製造に関する記録が偽造されていたことを認識していたにも関わらず、品質管理を適正に行うことなく、適正な製造販売が行われるための必要な配慮を怠った。

(薬機法第18条第1項に基づく同法施行規則第92条第1号及び2号、並びに「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」違反)

# 弊社の行政処分に係るお詫びとお知らせ

松浦薬業株式会社 2019年8月8日 [http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222\\_32.pdf](http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222_32.pdf)

(2) 総括製造販売責任者は、富貴工場において承認書と異なる製造方法による製造が行われ、製造に関する記録が偽造されていたことを認識していたが、品質管理業務を適正に行なわず、また、必要な措置を講ずるよう製造販売業者に対して意見を述べなかつた。(薬機法第17条第2項に基づく同法施行規則第87条第1号及び2号違反)

# 弊社の行政処分に係るお詫びとお知らせ

松浦薬業株式会社 2019年8月8日 [http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222\\_32.pdf](http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222_32.pdf)

## I. 第二種医薬品製造販売業

(1) 富貴工場における複数の医薬品について、承認書と異なる製造方法による製造が行われ、製造に関する記録が偽造されていたことを認識していたにも関わらず、品質管理を適正に行うことなく、適正な製造販売が行われるための必要な配慮を怠った。

(薬機法第18条第1項に基づく同法施行規則第92条第1号及び2号、並びに「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」違反)



# 弊社の行政処分に係るお詫びとお知らせ

松浦薬業株式会社 2019年8月8日 [http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222\\_32.pdf](http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222_32.pdf)

**(2) 総括製造販売責任者は、富貴工場において承認書と異なる製造方法による製造が行われ、製造に関する記録が偽造されていたことを認識していたが、品質管理業務を適正に行なわず、また、必要な措置を講ずるよう製造販売業者に対して意見を述べなかった。(薬機法第17条第2項に基づく同法施行規則第87条第1号及び2号違反)**

# 弊社の行政処分に係るお詫びとお知らせ

松浦薬業株式会社 2019年8月8日 [http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222\\_32.pdf](http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222_32.pdf)

## Ⅱ. 医薬品製造業

(1) 富貴工場において製造する**医薬品117品目**について、**承認書と異なる製造方法により製造を行い、かつ、医薬品製造業者が遵守すべき「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」**(以下「GMP省令」という。)に規定される**製造指図書及び製造記録を偽造し、虚偽の記録に基づく出荷を行った。**(薬機法第18条第2項に基づく同法施行規則第96条、並びにGMP省令違反)

# 弊社の行政処分に係るお詫びとお知らせ

松浦薬業株式会社 2019年8月8日 [http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222\\_32.pdf](http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222_32.pdf)

(2) 平成27年10月8日、  
平成28年9月26日、  
平成29年9月27日及び  
平成30年8月30日に

愛知県が実施した立入調査において、薬事監視員の質問に対して偽造した記録を提示し、虚偽の答弁を行った。(薬機法第69条第1項違反)

# 弊社の行政処分に係るお詫びとお知らせ

松浦薬業株式会社 2019年8月8日 [http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222\\_32.pdf](http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222_32.pdf)

(3) **医薬品製造管理者**は、保健衛生上支障を生ずるおそれがないように、その製造所に勤務する従業者等を適切に監督すべきところ、**自ら承認書と異なる製造指図を行い虚偽の記録作成に関わるなど、必要な注意を怠った。**(薬機法第17条第4項で準用する同法第8条第1項違反)

## 松浦薬業株式会社において製造された 医薬品等の原料の取扱いについて

貴管下における医薬品等の製造業者又は製造販売業者から、既に同社から供給を受けた原料を用いた医薬品、医薬部外品（以下「最終製品」という。）の製造又は製造販売に関する照会があった場合、その取扱いについて下記のとおり御指導の程お願いします。

1 医薬品等の製造業者又は製造販売業者は、当該原料の受入れ時に試験検査等を適切に実施すること。

## 松浦薬業株式会社において製造された 医薬品等の原料の取扱いについて

2 医薬品等の製造業者及び製造販売業者は、当該原料の品質について、今後速やかに同社と情報共有を実施すること。

3 医薬品等の製造販売業者は、最終製品を市場へ出荷する場合、当該原料の受入れ試験及び最終製品の品質管理に係る試験検査等の結果、当該原料及び最終製品の性状、品質等に問題がないことを、これまでと同様に確認すること。

⇒問題のある生薬を使った製品は回収しなくてよい。

問題のある生薬の在庫を使って製造を続けてよい

この問題を不可抗力と捉えるか？  
それともQAの力不足と捉えるか？

通常のGMP監査では発見は難しい！

アルプス薬品工業と同様のケースはないかどうかの視点で  
GMP監査を行う！

他社の失敗事例を他山の石として、GMP監査時のチェック  
項目に加える。

松浦薬業株式会社のケースについて考察(じほう社メルマガ)  
<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/matuura.pdf> (メルマガに載らなかった記事も)

- ・アルプス薬品のケースを“他山の石”とできなかつたのか？
- ・熊本県の化血研の一斉点検時に齟齬を修正できなかつたのか？
- ・和歌山県の山本工業の偽造、虚偽のリスクの大きさを学ぶ

松浦薬業の問題のあった生薬を使った他社製造販売品

回収になるかならないかは健康被害の視点がありますが、それがなければ、患者様や医療関係者が困らないかどうかにかかっています。化血研の製品を回収すると化血研でしか製造していない製品だったなどで欠品になるからでした。アセトアミノフェンでは7割のシェアだったために回収すると風邪薬などが欠品になるためでした。

松浦薬業の製品は回収しても困らない製品だったために明暗を分けました。山本化学工業のアセトアミノフェンは中国産のアセトアミノフェンを日本薬局方の試験をして合格したので、在庫のアセトアミノフェンを使って良いとの厚生労働省の判断でした。違反した原薬の在庫を使わないと欠品になるからです。



# 松浦薬業の経営理念 ⇔ 記録偽造 & 虚偽の答弁

謙虚で、誠実であること。

松浦薬業の社員は、どのような時でも、  
まじめに、正直に、公正に、おごらず素直な態度で、  
真心を持って接することを旨とします。

経営理念を実現するにはどうするか？

- ・経営トップが常に言い続ける
- ・経営理念に基づいたマネジメントの実践と評価
- ・一人ひとりが理念の実践

松浦薬業の問題のあった生薬を使った他社製造販売品  
松浦薬業の違犯した原薬は規格に適合しています  
ので、アセトアミノフェンと同じ判断であれば回収にな  
らないのですが、残念ながら他の薬剤で代替できる  
ので回収となったのでしょう。

松浦薬業の原薬を使った他社製造販売品はアスゲ  
ン製薬さん以外は回収になりませんでした。

上司が不正を指示しても、従わないで欲しい。

結局、会社をダメにする。

会社には理念、経営方針、コンプライアンス方針、  
品質方針があり、社長も含めてそれに従う。

## 2. 協和発酵バイオのWarning Letterと行政処分2018/8/10

<https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm617419.htm>

1.Failure of your quality unit to exercise its responsibility to ensure the API manufactured at your facility are in compliance with CGMP.

Your firm performed retesting or manipulated data after obtaining out-of-specification (OOS) or other unacceptable results. For example, investigation 2016-C-023 stated that the system suitability test (SST) was nonconforming and that “some data were manipulated to meet SST specification” for the high-performance liquid chromatography (HPLC) analysis of your raw material (b)(4). You attributed the root cause to your firm’s “lack of awareness of the seriousness” of CGMP deviations, and to an “environment where test data could be easily manipulated.” Your investigation stated that you reanalyzed the crude sample and concluded that it met the specification. You provided no further details on the root causes and on the effect of using a system that failed SST to test your raw material.

# Kyowa Hakko Bio Co., Ltd. (協和発酵バイオ) 8/10/18

<https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm617419.htm>

Your response stated that no product in distribution was found to be OOS, but you included no data to support this conclusion. Your response is inadequate. You identified additional data integrity issues, but failed to provide details regarding the corrective measures your firm has implemented. In response to this letter, provide a thorough assessment of your overall system for investigating deviations, discrepancies, OOS results, complaints, and other failures. In addition, provide a retrospective review of all distributed lots within expiry to determine whether your firm released lots not conforming to established specifications or appropriate manufacturing standards. For more information about handling failing, OOS, out-of-trend, or other unexpected results and documentation of your investigations, see FDA's guidance document, Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production, at

<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070287.pdf>.

## 2. 協和発酵バイオのWarning Letterと行政処分

<https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm617419.htm>

1. お客様の施設で製造されたAPIがCGMPに準拠していることを保証する責任を果たす品質ユニットの失敗。

会社は、仕様外 (OOS) やその他の許容できない結果を取得した後、再テストまたはデータ操作を実行しました。たとえば、調査 2016-C-023 では、システム適合性テスト (SST) が不適合であり、原材料 (b)(4) の高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析に対して「SST 仕様を満たすために一部のデータが操作された」と記載されています。

## 2. 協和発酵バイオのWarning Letterと行政処分

<https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm617419.htm>

その根本原因は、CGMPからの逸脱に対する「深刻さに対する意識の欠如」と「テストデータを簡単に操作できる環境」に起因しています。調査の結果元のサンプルを再分析し、その仕様を満たしていると結論付けました。根本原因と、SST に障害が発生したシステムを使用して原材料をテストした場合の影響について詳細は提供していません。

出荷済みの製品が OOS であるとは見つからなかったと回答しましたが、この結論を裏付けるデータは含まれていませんでした。あなたの応答は不十分です。追加のデータ整合性の問題を特定しましたが、会社の実施した是正措置に関する詳細を提供できませんでした。この手紙に応じて、偏差、不一致、OOS結果、苦情、およびその他の障害を調査するためのシステム全体の徹底的な評価を提供します。

さらに、有効期限内に出荷されたすべてのロットの遡  
及レビューを行い、会社が確立された仕様または適  
切な製造基準に準拠していないロットをリリースした  
かどうかを判断します。失敗、OOS、トレンド外、また  
はその他の予期しない結果および調査の文書化の  
処理の詳細については、下記のFDA のガイダンスド  
キュメント(医薬品生産のための仕様外(OOS)テスト  
結果の調査)を見るように。

<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070287.pdf>



2. Failure to exercise sufficient controls over computerized systems to prevent unauthorized access or changes to data, and failure to have adequate controls to prevent omission of data.

2. 不正アクセス、データの変更を防ぐコンピューターシステムに関しての十分な管理の実施の失敗とデータを棄却を防ぐ適切な管理の失敗

## Data Integrity Remediation

Your quality system does not adequately ensure the accuracy and integrity of data to support the safety, effectiveness, and quality of the drugs you manufacture. We acknowledge that you are using a consultant to audit your operation and assist in meeting FDA requirements. Each third-party consultant used by your firm must be qualified for their specific assigned function, including data integrity remediation.

## データインテグリティの修復

品質システムでは、製造する医薬品の安全性、有効性、および品質をサポートするために、データの正確性と完全性を適切に保証するものではない。

GMPの監査 & FDA の要件を満たすことを支援するコンサルタントの活用を推奨する。

⇒どのようなコンサルタントを活用すればよいか？

# 医薬品製造業者に対する行政処分について

<https://www.pref.yamaguchi.lg.jp/press/201912/045360.html>

令和元年12月24日付けで、次のとおり医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(以下「法」という。)に基づく行政処分を行いました。

## 1 対象事業者及び対象製造所

法人名称:協和発酵バイオ株式会社 代表取締役社長 南方(みなかた)健志(たけし)

法人所在地:東京都千代田区大手町一丁目6番1号

製造所名称:協和発酵バイオ株式会社防府工場

製造所所在地:山口県防府市協和町1番1号

許可の種類:医薬品製造業

## 2 処分の内容

(1) 医薬品製造業の業務について、令和元年12月25日から令和2年1月11日まで18日間の業務停止命令

(2) 医薬品製造業の業務改善命令

ア 下記3「原因となる事実」の違反行為の改善を行うこと。

イ 次の事項を含め組織体制を見直すこと。

# 医薬品製造業者に対する行政処分について

<https://www.pref.yamaguchi.lg.jp/press/201912/045360.html>

(ア) 今回の行政処分の原因となった違反行為について、経営層を含めた各責任者の責任を明確にすること。

(イ) 医薬品製造管理者が法及び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(以下「GMP省令」という。)に基づく**管理を適切に行える体制**とすること。

(ウ) 製造管理及び品質管理を**適正かつ円滑に実施する能力を有する責任者を適切に置き**、適正に管理を行わせること。

(エ) 製造管理及び品質管理に係る業務に従事する職員に対し、**継続的に必要な教育訓練を行い**、**法及びGMP省令を遵守**させること。

# 医薬品製造業者に対する行政処分について

<https://www.pref.yamaguchi.lg.jp/press/201912/045360.html>

## 3 原因となる事実

上記1の製造所において、医薬品製造販売承認書、原薬等登録原簿又は輸出用医薬品製造届と異なる製造方法で医薬品の製造を行った。

(法第18条第2項の規定に基づく法施行規則第96条に違反)

SOP逸脱の製造実態が約2,300件 協和発酵バイオのGMP違反で外部調委が報告書公表、「経営陣の問題に帰着する」  
<https://ptj.jiho.jp/article/139002>

2020年1月31日付で協和発酵バイオは、承認書と異なる方法で原薬等を製造していたGMP違反に関して、外部調査委員会による調査報告書を公開した。本報告書では、調査の結果として同社のGMP遵守意識や組織体制に対する調査委の厳しい意見が述べられている。

SOP逸脱の製造実態が約2,300件 協和発酵バイオのGMP違反で外部調委が報告書公表、「経営陣の問題に帰着する」  
<https://ptj.jiho.jp/article/139002>

協和発酵バイオは、防府工場で医薬品製造販売承認書、原薬等登録原簿または輸出用医薬品製造届と異なる方法で原薬等を製造していたことを受け、不適切な製造を認識した2019年9月以降、すべての品目の製造を中断して内部調査および外部調査を進めていた。なお、2019年12月24日に山口県から18日間の業務停止および業務改善命令を受けている。



今般公表されたのは、同社および親会社であるキリンホールディングス、協和キリンが設置した外部の有識者による調査報告書で、約2,300件に上るSOPと異なる製造実態が広がった背景が詳細に報告されている。

## ●製造工程を変更してもSOP改訂せずSOP遵守の意識を指摘

不適切な製造実態が明るみに出始めたのは2016年初めごろにさかのぼる。協和キリンが、協和発酵バイオ山口事業所の品質保証部品質管理室で、データが不適切に取り扱われているという内部通報を受けて調査を実施。

データインテグリティの不備が判明し、CAPAを講じることなどを指示した。その後2017年に協和発酵バイオはFDAの定期査察を受けたが、品質マネジメントおよびデータインテグリティ対策が不十分である等の指摘から2018年8月にWarning Letterが発出され、追加調査が求められた。

協和発酵バイオは外部コンサルタントを起用して対応を行うこととした。

2019年に、起用した米国コンサルタントが山口事業所において「作業開始時刻が実際の作業開始前に記録されていた」という事実を突き止め、調査の結果その他にも不適切なデータ修正がなされている事実が判明した。そして製造部全体に対する拡大調査として、同年9月から10月にかけて製造実態との齟齬を調査した結果、同事業所で製造する60品目すべてでSOPと製造実態の齟齬が見つかり、その数は合計約2,300件にも上ることが明らかになった。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。

外部調査委は、1990年代半ばから2000年代前半に山口事業所の製造部に勤務した経験をもつ従業員に対する聞き取り調査で「製造現場では、GMPやSOPといった概念自体が、ほとんどないに等しいような状況であった」と述べられたことに触れ、2000年代半ばに至るまで製造現場においてSOP遵守が強く意識されてはいなかったことがうかがわれるとしている。

そしてこうした意識の中で、コストダウンや生産性向上、品質向上のために継続的に工程の改善が行われたものの、SOPが改訂されずに製造実態がSOPから逸脱するようになったと推測している。またSOP変更を担当していた係長が多忙のため、SOP変更まで手が回らなかった可能性もあり、係長に対するサポート体制も十分ではなかったと考えられるとも指摘している。

## ●品質保証部、事業所長も一部実態を把握

製造部の係長以上の一部、品質保証部関係者の一部、山口事業所長らは、SOPから逸脱した製造が行われている実態を一部把握していたが、改善は行われなかったという。

品質保証部関係者は「人員がひっ迫しており、日々生じる逸脱や顧客からの指摘への対応に手一杯で、逸脱の是正状況のフォローや他にも逸脱がないか調査する余裕はなかった」と、逸脱是正にあたるべきリソースの不足について述べている。また事業所長についても、SOPから逸脱した製造が行われている旨の記載がある資料を共有するなど一部実態を把握していたものの「逸脱の数は少なく、いずれも品質に影響がない逸脱であったため、各部署で是正に向けて適切に対応すると思っていた」とし、「今般発覚したような重大な SOP 逸脱が製造部に存在するとは想像しておらず、軽微なSOP逸脱にとどまると考えていたので、直ちに徹底的な実態調査を行うべきであるとは思わなかった」と述べている。

## ●製造設備が更新されなかった理由

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」といった声も聞かれているが、多くの従業員の意識として「品質には問題がない」と考えていたことが聞き取り調査で判明している。

ここであげられている「SOPどおりに製造するための設備がない」という点について、同事業所において製造設備の更新がなされていなかったことの理由として外部調査委は、

- ①製造現場から更新の要望が上がらなかった
- ②製造現場がマイトマイシンC 原薬およびロイナーゼ原薬の製造設備の更新の要望を出しても、取り上げられないこともしばしばあったの2点をあげている。



従業員がSOPの変更理由を説明する過程で、「SOPから逸脱した製造を行っている事実が露見することを懸念した」と述べており、すでに逸脱した製造を長期間継続していることが足枷となり、現場から製造設備の更新の要望がなされなかったものと考えられる。

また、聞き取りに対して「事業が余り利益の上がないものであったため、設備投資がほとんどなく、老朽化した設備を使い続けなければならなかった」などと述べられていることも指摘された。

## ●達成不可能な製造計画も一因か

「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」という声が聞かれた点については、製造計画が達成不可能なものであった可能性がある。

協和発酵バイオにおける製造計画は、「生産技術研究所が設定した目標値や過去の最高実績値に基づいて製造能力が設定されていた。また、在庫計画を的確に反映したものでもなく、製造工程の稼働上限も実態を踏まえたものとはなっていなかった。このように、製造計画が実態を踏まえたものとはなっていなかったために、製造計画が、実際の製造体制を前提とすると達成不可能なものとなっていた可能性がある」と調査委はまとめている。

## ●GMP教育「実効性を欠くものであった」

山口事業所の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。もっとも、2013年以降はGMP遵守を推進する目的で設置されたGMP推進グループがGMP教育を担当するようになり、わかりやすい教育資料の作成に努めるなどの取り組みがなされていた。

。

しかしながら、2013年当時はずでにSOPから逸脱した製造は広範囲で行われたいたものと考えられ、「”生産を止めてはいけない”などと懸念する従業員に対して、単にGMPを遵守するよう教育するだけでは効果がなかったものと考えられる」とし、2002年の改正薬事法でGMP遵守が強調されるようになった頃など、規制環境の変化があったタイミングで、徹底した教育を実施して継続すべきであったと調査委は考えを示している。

## ●「経営陣の問題に帰着する」と総括

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。そして再発防止に向け、以下8項目の提言が示されている。

- GMP遵守に向けた経営陣の固い決意と現場へのメッセージの発信
- 従業員に対する教育
- ミドルマネジメント層の再構築
- 品質保証部の強化
- 不適切事例を認識した場合の報告義務の明確化
- 役割の明確化
- 製造現場が使いやすいSOPと柔軟な変更管理システム
- 経営陣による継続的なモニタリング等

### 3. 原薬の不純物(発がん性物質)

不純物混入によるARB回収問題、製造データの監視強化等の取り組みを継続 FDAが声明

2019/09/02 <https://ptj.jiho.jp/article/136849>

- 1) 製品回収
- 2) 問題点
- 3) 対策

# 不純物混入によるARB回収問題、製造データの監視強化等の取り組みを継続 FDAが声明

2019年8月28日付で米国FDAは、「Statement on the agency's ongoing efforts to resolve safety issue with ARB medications」として、原薬からの不純物検出によって世界的に製品回収が行われているARB薬について、不純物が患者にもたらす影響やその基準について声明を出している。以下に内容を紹介する。

患者の保護はFDAの最優先事項であり、アメリカ人は当局が承認する製品の品質を信頼することができる。最近のアンジオテンシンII受容体遮断薬（ARB）の回収は、患者、医学界、当局、および国際規制機関に深く関わっている。FDAは、多くの患者がARB薬に頼っていることを認識しており、**これらの医薬品中のニトロソアミン不純物の存在を懸念している**。何百万人もの人々がFDAが規制する高品質の製品の恩恵を受けており、米国は安全性、有効性、品質に関する厳しい基準を備えた世界で最も堅調な薬物供給を行っている。 48



## ●リスクと曝露範囲の明確化

ARBの不純物に関して透明性を保つための取り組みの一環で、これらの不純物がどのように影響するかを患者が完全に理解できるようにしたいと考えている。特に、患者に対する実際のリスクは我々の推定値よりもはるかに低い可能性が高いことを強調したい。推定値は、可能な限り最高の曝露の科学的評価を反映したものである。当初、回収したロットからN-ニトロソジメチルアミン(NDMA)を含むバルサルタンの最高用量(320mg)を8,000人が4年間毎日服用した場合、8,000人の生涯でさらに1つの癌が発生する可能性があるかと推定した。実際には、ARBを介してNDMAに曝露された患者の大多数は、この最悪のシナリオよりも不純物の量がはるかに少なく、すべてのARBが影響を受けるわけではないため、4年間ARBを服用している患者が、影響を受けた製品のいずれかを常に受け取っていたわけではない可能性が非常に高い。

多くの患者やその他の利害関係者から受けた質問の1つは、その影響がどれほど大きいか、つまり何人の患者が影響を受けたかである。ARB薬を服用している患者の数は判明しているが、ARB回収の影響を受けた正確な患者数はわからない。

この理由は微妙である。例えば、医療専門家は十分な注意を払っており、発表された回収の一部ではない患者のARB処方を書き換えた可能性があることを理解している。患者の処方ボトルは必ずしもロット番号がわかるわけではないため、薬が回収の一部かどうかを患者や薬剤師が判断するのは困難であった。患者は、自分の供給が回収の一部か不確かである場合、不必要に薬を返却した可能性がある。したがって、必要以上に回収による薬剤の交換が増えている可能性が高いと推定される。つまり、多くの患者が影響を受けるが、必ずしも不純物に曝露されているわけではないことを意味する。

製造業者は、回収の対象となる流通チェーンにまだ残っている製品の数のみを推定し、影響を受ける患者の数は推定しない。ただし、サプライチェーンにおける処方薬の継続的な追跡と追跡の取り組みを通じて、サプライチェーンから潜在的に危険な薬物をより迅速かつ効率的に追跡、検出、削除する業界の能力を向上させる方法に取り組んでいる。特定の例外を除き、公表されている暫定的な許容限度を超える不純物を含むARB医薬品は引き続き回収される。ただし、市場に残っており、ニトロソアミン不純物を含まないと判断されたARB医薬品があることを強調することも重要である。高血圧や心不全の治療のためにARB製品の服用を中止するリスクは、微量のニトロソアミンに曝露する潜在的なリスクよりもはるかに大きいいため、薬について質問がある場合は、患者が医療専門家に相談することを引き続き推奨する。

## ●製造データの監視強化

根本的な原因をよりよく理解するためにこの状況の分析を続けるにつれて、ニトロソアミン不純物がどのように形成され、ARBに存在していたかについてさらに学習している。調査の各ステップを通して、新しい情報を発見し、これらの不純物の許容できないレベルの存在を防止するために、必要に応じて規制および助言措置を含む多くの措置を講じた。例えば8月初めに、インドのテランガナにあるLantech Pharmaceuticals Limitedに、CGMP違反について警告書を発行した。Lantech社は、バルサルタンの有効成分(API)製造事業の委託溶媒回収施設として活動している。

2019年3月にLantech社を査察した際、回収した溶媒にはN-ニトロソジエチルアミン(NDEA)が含まれており、Lantech社はプロセスに関連するリスクを十分に評価しておらず、不純物を適切に調査していないと判断した。特に警告書では、再利用前に適切な基準を満たしていることを確認するために、溶媒を回収する手順を制御および監視できないというLantech社の不備を指摘している。すべての事実を収集して評価した後、2019年6月にLantech社に輸入警告を発出し、回収された溶媒を使用して作られた原薬が合法的に米国に入らないように<sup>51</sup>した。

この問題の完全な範囲を理解するために、欧州医薬品庁(EMA)、カナダ保健省、その他多くの世界的な規制パートナーと引き続き緊密に協力している。査察結果、ラボでの試験方法と結果、根本原因と影響の評価を共有している。これらの不純物を引き起こす工程リスクについて学んだことを、申請や申請の変更をどのように評価するか、ニトロソアミンの許容できないレベルを防ぐための管理を評価するための査察の適用範囲を強化するなど、医薬品製造の監督に組み入れるよう努めている。例えば、製造工程でニトロソアミンが生成する可能性がある場合、あるいはリサイクルされた原材料が許容できない汚染を引き起こす可能性がある場合には、不純物管理の評価を強化するよう、原薬製造所の査察を調整する予定である。過去1年間、当局は、さまざまな原薬製造業者における実務を評価し、ニトロソアミン汚染のリスクに対処するための適切な是正措置を検証するために、複数の公表されていない原因調査を実施してきた。また、毎年5,000件以上の品質関連申請書類の変更要請(補足)の審査をさらに改善することを目的として、企業が当局に製造変更を提出する方法の改善にも取り組んでいる。

医薬品の不純物管理と変更管理(ICH Q3A、Q3C、Q3D、Q7、Q11、およびM7など)に関するガイダンスを公開するために、ICHのメンバーとして、世界の規制パートナーおよび業界と引き続き協力している。これらのガイダンスやICHを通じて開発されたその他のガイダンスは、新しい不純物やリスクが特定されると改訂され、医薬品の許容できない不純物の防止に役立った。われわれは、申請審査時および製造販売開始後の医薬品のライフサイクルにおいて、製造販売業者と連携し、工程変更案の評価、設備点検、製造販売された医薬品の試験検体、苦情の評価、発生した課題の調査を行い、医薬品の安全性および品質の保護に努めている。

# ラニチジン塩酸塩における発がん物質の検出に 対する対応について

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課 厚生  
労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡 令和元年9月17日

標記について、ラニチジン塩酸塩又はラニチジンと類似の化学構造を有するニザチジンを製造販売する事業者宛てに、別添のとおり事務連絡を発出しましたので、貴管下における事業者に対し、ご指導いただきますようお願いいたします。また、下記の事項についても併せてご了知いただきますようお願いいたします。

## 1. 経緯

今般、欧州医薬品庁(EMA)、アメリカ食品医薬品局(FDA)等において、ラニチジン塩酸塩の製剤及び原薬から微量のN-ニトロソジメチルアミン(以下「NDMA」という。)が検出された旨の発表がなされました。

ラニチジン塩酸塩における発がん物質の検出に対する対応について

NDMAが検出された原因については、現在、各国の当局が協力し、調査を進めているところです。厚生労働省では、日本国内における製造販売業者に対し、ラニチジン塩酸塩等の分析を指示するとともに、予防的措置として、分析結果が明らかになるまでの間、ラニチジン塩酸塩の新たな出荷を行わないよう指示しました。なお、分析の結果、品質に問題がないことが明らかになった場合には、出荷を妨げないこととしています。

2. 想定される健康被害のリスクについて 海外において検出されたNDMAの量は数 ppm 程度と微量であるものの、現在、安全性の評価を行っているところであり、結果がまとまり次第お知らせする予定です。

ラニチジン塩酸塩における発がん物質の検出に対する対応について

3. ラニチジン塩酸塩を服用している方等への対応について  
FDAは、現時点では服用を止めることまでは求めていませんが、服用継続を希望しない患者に対しては医療従事者に相談するよう、アナウンスを行っています。ラニチジン塩酸塩の服用について照会等があり、他の薬剤への切り替え等の対応を希望される場合には、他の治療選択肢について医師又は薬剤師に相談していただくよう回答方お願いいたします。また、今後新たに治療を開始する場合には、同様の効能・効果をもつ他の薬剤の使用を検討いただくよう、医療機関等に対し、周知方お願いいたします。



ラニチジン塩酸塩等における発がん性物質に関する分析について(依頼)

今般、アメリカ食品医薬品局(FDA)及び欧州医薬品庁(EMA)より、ヒスタミンH2受容体拮抗薬であるラニチジン塩酸塩の製剤及び原薬から発がん性物質であるN - ニトロソジメチルアミン(以下「NDMA」という。)が検出されたことに伴い、ラニチジンを含有する医薬品に関する公式な評価プロセスを開始する旨のアナウンスが発出されたところです。これを踏まえ、ラニチジン塩酸塩又はラニチジンと類似の化学構造を有するニザチジンを製造販売する事業者においては、下記のとおり対応いただくようお願いいたします。

## ラニチジン塩酸塩等における発がん性物質に関する分析について(依頼)

なお、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(以下「サルタン系医薬品」という。)については、昨年、NDMA等が検出され、国際的に回収等が行われたことを受け、「サルタン系医薬品における発がん性物質に関する管理指標の設定について(依頼)」(平成30年11月9日付け薬生薬審発1109第6号・薬生安発1109第4号・薬生監麻発1109第1号医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬・生活衛生局医薬安全対策課長、医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知)により、製造販売業者に対し、管理指標値に基づく製造管理及び品質管理の実施をお願いしているところです。

# ラニチジン塩酸塩等における発がん性物質に関する分析について(依頼)

1.製造販売するラニチジン塩酸塩及びニザチジンについて、有効期限内の製品に使用されている原薬の製造所ごとに、製造工程における亜硝酸又は亜硝酸塩の混入リスクの有無及びその根拠並びに2. で実施する分析結果が得られる**時期の目処を9月30日**までに、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課宛て報告すること。亜硝酸及び亜硝酸塩については、サルタン系医薬品においてNDMA等の生成の原因の一つとなっていることが報告されており、本件についても現時点において関連を否定できないことから、報告を求めるものである。

# ラニチジン塩酸塩等における発がん性物質に関する分析について(依頼)

2. 有効期限内の製品及び当該製品に使用されている原薬についてNDMAの分析を実施し、その結果を厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課宛て報告すること。分析は、バリデーションされた方法であって、適切な検査水準にて実施する必要がある。なお、検査方法は以下の参考情報を参照するとともに、NDMAが0.32ppm以下※であることを確認できるような検査水準で分析を実施すること。また、分析の結果、0.32ppmを上回るものが否定できない場合には、取引先等への情報提供及び市場に流通している製品の回収を検討すること。

※平成30年度第9回医薬品等安全対策部会安全対策調査会における報告のとおり、

## ラニチジン塩酸塩等における発がん性物質に関する分析について(依頼)

NDMAの許容摂取量が $0.0959\mu\text{g}/\text{日}$ であることから、ラニチジン塩酸塩及びニザチジンの一日の最大用量(300mg)から算出し、0.32ppmを水準とする。

3. ラニチジン塩酸塩については、2. の分析結果が明らかになるまで、当該製品の新たな出荷は行わないこと。ただし、ニザチジンについてはこの限りでない。なお、2. の分析結果が明らかになるまでの間、NDMAの混入リスク等を示唆するその他の根拠がない限り、すでに市場に流通している製品の回収を行う必要はないこと。

参考情報： ○米国におけるNDMAの分析法

<https://www.fda.gov/media/130801/download> (LC/HRMS 法)

○平成 30 年度第9回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料  
<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000378171.pdf>。

# 抗潰瘍薬ラニチジン製剤 9社で自主回収 武田テバ、マイラン、東和など7社はクラスIで <https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=68166>

抗潰瘍薬ラニチジンをめぐる自主回収は10月3日夜までに、製薬9社に広がった。3日に自主回収(クラスI)を始めたのは、武田テバファーマ、ニプロ、東和薬品、鶴原製薬、マイラン製薬、小林化工、沢井製薬の7社——。沢井を除く6社が手掛けるラニチジン製剤の後発品で、その原薬から管理水準を上回る発がん性物質であるN-ニトロソジメチルアミン(NDMA)が検出された。沢井の製品の原薬からは3日までにNDMAは検出されていないが、当局の指示のもと、クラスIでの回収に踏み切った。先発品ザンタックを製造販売するグラクソ・スミスクラインは9月26日から、後発品を手掛ける日医工は10月2日から、クラスIIとして自主回収をしている。両社の製品の原薬からNDMAは検出されていないが、予防的措置として回収を始めた。厚労省は9月17日付で、海外でラニチジン塩酸塩の原薬及び製剤からNDMAが検出されたことを受けて、事務連絡「ラニチジン塩酸塩等における発がん性物質に関する分析について(依頼)」を発出。各社が調査を進めていた。

# EUガイドラインNDMA調査の手順 19 September 2019

Information on nitrosamines for marketing authorisation holders

- ・ ニトロソアミンが各関連医薬品に存在する可能性を6カ月以内に評価する
- ・ ニトロソアミンを含む危険性が高い医薬品から始めて、評価を優先する
- ・ CHMPによるサルタン医薬品のレビューから得られた知見を考慮に入れる
- ・ リスク評価結果を当局に通知する
- ・ ニトロソアミンを含むおそれのある製品の試験→Step2
- ・ ニトロソアミンの検出を当局に直ちに報告する
- ・ ニトロソアミンのリスクに対処するために、製造承認に必要な変更を申請する
- ・ 3年以内にすべてのステップを完了し、ハイリスク製品に優先順位をつける

# UPDATED: New EMA Requirements On Nitrosamines — What ALL Pharma Companies Need To Know

Note: This article has been significantly revised and expanded to address new information issued by the EMA on Dec. 20, 2019. All new information is indicated in italics below.

[https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/new-ema-requirements-on-nitrosamines-what-all-pharma-companies-need-to-know-0001?vm\\_tld=2187779&user=37fcad61-5711-41f7-9e5b-3823459f6e39&vm\\_alias=EMA%20Publishes%20Updates%20To%20Its%20New%20Requirements%20For%20Nitrosamines&utm\\_source=mkt\\_PHARM&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=PHARM\\_01-28-2020&utm\\_term=37fcad61-5711-41f7-9e5b-3823459f6e39&utm\\_content=EMA%20Publishes%20Updates%20To%20Its%20New%20Requirements%20For%20Nitrosamines&mkt\\_tok=eyJpIjoiTTJZNU5UUTJPV0UyTWpjdyIsInQiOiJLVkxWxNsZlgzQzRkb2pkYURnMkFnS3JsT1NIRXF2XC9CaThGV09ydWdtN0NoVm1iaXNIUExcL2pkUnJZcDVYWXdXC85TEFtY1RNNDdVTEw3d0plWVlIV0JBVjFMU01ubFVoSG1HV2JPZzU0R0hJbWd4Wk5xQWZGK0JjNk1ySGNoYyJ9](https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/new-ema-requirements-on-nitrosamines-what-all-pharma-companies-need-to-know-0001?vm_tld=2187779&user=37fcad61-5711-41f7-9e5b-3823459f6e39&vm_alias=EMA%20Publishes%20Updates%20To%20Its%20New%20Requirements%20For%20Nitrosamines&utm_source=mkt_PHARM&utm_medium=email&utm_campaign=PHARM_01-28-2020&utm_term=37fcad61-5711-41f7-9e5b-3823459f6e39&utm_content=EMA%20Publishes%20Updates%20To%20Its%20New%20Requirements%20For%20Nitrosamines&mkt_tok=eyJpIjoiTTJZNU5UUTJPV0UyTWpjdyIsInQiOiJLVkxWxNsZlgzQzRkb2pkYURnMkFnS3JsT1NIRXF2XC9CaThGV09ydWdtN0NoVm1iaXNIUExcL2pkUnJZcDVYWXdXC85TEFtY1RNNDdVTEw3d0plWVlIV0JBVjFMU01ubFVoSG1HV2JPZzU0R0hJbWd4Wk5xQWZGK0JjNk1ySGNoYyJ9)

## Conclusion

Every MAH and manufacturer of chemically synthesized APIs and resulting drug products should carefully read the new EMA expectations on potential nitrosamine contamination. Those that manufacture the APIs and finished dosage forms that are already identified with nitrosamine contamination are aware of the agencies' concerns and have likely already started risk assessments. The deadline for completion of the risk assessments is six months from the publication date of Sept. 19, 2019. Effectively performing gap assessments and potentially making changes in the manufacturing and control processes should be accomplished within three years. The sooner that firms begin the process, the more likely they are to meet the stated deadlines.

It would be reasonable for corporate auditors, and those who consult in this area, to be aware of this requirement and ensure that their sites, CMOs, and others are aware of these requirements.

I am sure we will be hearing more from the EMA on this topic, and the FDA may also implement additional requirements beyond those already in place. This is a fluid situation that the industry will be dealing with for a while, and I anticipate ongoing revisions and additions to these questions and answers as the knowledge and information evolves.



## UPDATED: New EMA Requirements On Nitrosamines — What ALL Pharma Companies Need To Know January 7, 2020

すべてのMAHおよび化学合成APIのメーカーおよびその結果としての医薬品は、潜在的なニトロソアミン汚染に関する新しいEMAの期待を注意深く読む必要があります。ニトロソアミン汚染で既に特定されているAPIと完成した剤形を製造する者は、当局の懸念を認識しており、おそらくリスク評価をすでに開始している可能性があります。**リスク評価の完了期限は、2019年9月19日の公開日から6か月間です。ギャップ評価を効果的に実行し、製造および制御プロセスを変更する可能性は3年以内に達成する必要があります。**企業がプロセスを開始するのが早ければ早いほど、定められた期限に間に合う可能性が高くなります。

監査役、およびこの分野で相談する人は、この要件を認識し、サイト、CMO、およびその他がこれらの要件を認識していることを確認するのが合理的です。このトピックについては、EMAからさらに多くの意見が寄せられると確信しています。また、FDAは、既に実施されている要件を超える追加要件を実装する可能性があります。これは、業界がしばらく対処する流動的な状況であり、知識と情報が進化するにつれて、これらの質問と回答に対する継続的な改訂と追加が予想されます。

NDMA問題「ICH-M7」を契機に浮上か  
国衛研・薬品部、今後の対応で提言も

- ・サルタン、ラニチジン、メトホルミン・・・
- ・「ほかにも出てくる可能性はある」
- ・NDMA分析で産官協力や国際協力を
- ・「リスクコミュニケーション」が重要

NDMA検出問題の背景を探る 国衛研・薬品部との一問一答

- ・そもそもNDMAとは、どんな物質なののでしょうか
- ・発生原因はまだ特定できないのでしょうか
- ・これまでMDMAが検出された医薬品に、何か共通点は？
- ・この1年ほどで、なぜ立て続けに検出事例が報告？
- ・全て調べるのですか など

# 原薬製造プロセスとラインでの確認

- ・合成プロセスで発がん性物質の生成  
不純物量だけでなく、不純物の安全性を加味する。  
先ずはジメチルニトロソアミンの検出
- ・EUガイドラインのNDMA調査を行う

## 4. FDAのWarning Letterから

3年前 日本<sup>1</sup>の3か所製造所にWarning Letter

2年前 日本<sup>2</sup>の2か所の製造所にWarning Letter

それまで、海外製造所でFDAのWarning Letterを受けると、監麻課はその海外製造所で製造している日本販売品を回収させていた。PMDAは適合判断済。

しかし、日本国内の製造所がWarning Letterもらってもその製造所の日本販売品は回収させていない。

都道府県を通して関係する製販に「Warning Letter」は製品の品質に影響しないことを報告させている。

協和発酵バイオ、有機合成薬品工業はコンサルに、元FDA査察官を採用

## 5. GMP省令改正 & 無通告査察

- 1)「医薬品品質システム」
- 2)「改正GMP施行通知で追加した  
PIC/S GMPの重要項目」
- 3)「承認書遵守の徹底」
- 4)「品質保証(QA)部署／担当の設置」
- 5)「製造業者から製販業者への連絡・連携」
- 6)「設備共用に関する規定」
- 7)「データインテグリティ」

# ●改正案の具体的内容

「医薬品品質システム」、「改正GMP施行通知で追加したPIC/S GMPの重要項目」、「承認書遵守の徹底」、「品質保証(QA)部署／担当の設置」、「製造業者から製販業者への連絡・連携」、「設備共用に関する規定」、「データインテグリティ」

## 「医薬品品質システム」

「上級経営陣が医薬品品質システムの確立と実施の責任を持つ」としており、案では「責任を負うべき業務として医薬品品質システムに係る重要事項」を明示している。具体的には、

- ①品質方針の確立、
- ②品質目標の設定と周知及び評価、
- ③適切な資源配分及び従業員への教育訓練の提供、
- ④マネジメントレビューの実施、
- ⑤情報伝達の仕組みの構築／維持、などがある。これらはICH Q10で示されているものであるが、研究班による改正案の条文では「可能な限りICH Q10の用語をそのまま用いた」という。

# ●改正案の具体的内容

「医薬品品質システム」、「改正GMP施行通知で追加したPIC/S GMPの重要項目」、「承認書遵守の徹底」、「品質保証(QA)部署／担当の設置」、「製造業者から製販業者への連絡・連携」、「設備共用に関する規定」、「データインテグリティ」

## 6つのギャップについて

2013年8月30日付での改正GMP施行通知では、PIC/S GMPガイドラインでの重要項目とされている品質リスクマネジメントや製品品質の照査、原料及び資材の参考品ならびに製品の保存品の保管、安定性モニタリング、原料等の供給者管理が追加されていたが、**今回はそれぞれ条文として省令内に盛り込む案になっている。**櫻井氏は「これらは業界でも徐々に運用が浸透してきているのではないかと述べるとともに、「**品質リスクマネジメントについては、製造管理および品質管理のみならず、PQS(医薬品品質システム)の中にも取り入れていただきたい**」といった留意点も付言した。

# ●製造実態と承認事項の乖離防止へ 製販と製造業者の連携を求める

第六条に新設となる「製造販売業者との取り決め」は、製造販売承認書と製造所の実態の相違に関する一斉点検において約7割に相違がみられたということが背景にある。承認事項の変更に伴う薬事手続きは製造販売業者が主体であるが、

そのためには「製造業者が製造・試験方法の変更を製造販売業者に適切に連絡することが不可欠」であるため、「製造業者の責任ある関与をGMP省令に明示することを検討する」というコンセプトのもとに案が作成されたという。

櫻井氏は、「製造販売業者が製造業者を適切に管理・監督することは重要だが、製造業者からも速やかに連絡するという体制を整えることが必要」と述べ、特に海外の製造所など管理が難しくなりがちなケースでも、製造方法等品質に影響を与えるような情報を共有することの必要性を指摘した。



# ●品質活動を担う組織の設置を明文化

品質保証にかかわる業務を担う組織、いわゆるQAの設置を規定することも新たに条文として盛り込まれる。

第七条の「製造部門、品質部門」に、「品質部門は、品質保証に係る業務を担う組織及び品質管理に係る業務を担う組織を含むこと」および「品質部門は、製造部門から独立していなければならない」と記載する案となっており、具体的に“品質保証に係る業務を担う組織”に割り当てた業務としては

- ・製造販売承認事項の遵守、
- ・製造管理、製品品質の照査、
- ・原料等の供給者の管理、
- ・出荷判定、バリデーション、
- ・変更の管理などがあげられ、「その他GMP上の重要なシステムを文書にて報告を受け確認する」とされている。

# ●データインテグリティに関する記載

MHRAやFDA等海外当局からガイダンスが発出され、業界内でトピックとなっているデータインテグリティに関する記載は、  
第十一条「手順書」の中に含まれる案となった。

「製造業者は、**文書及び記録の完全性を確保**するよう、**第一項の手順書を作成すること**」との記載案を研究班が作成している  
「監査証跡やセキュリティなどがデータインテグリティ確保で必要になると思うが、これらにかかわる行為を手順書で規定するよう求めるというのが趣旨」と櫻井氏は説明した。なお、従来の“基準書”は、手順書の1つとされている。

前述の製販業者と製造業者の連携にも関連するが、製造実態と承認事項の整合を徹底する意味で、

**第二十一条「変更の管理」**も改正案では記載整備されている  
「変更後に行う製品品質への影響評価と、変更の目的が達成されたことの確認をするための評価を追加するというのがコンセプト。これはICH Q10の変更マネジメントシステムに相当する」という。

# GMP省令を時代に即した最新の国際水準へ GMPを取り巻く環境の変化と省令改正案の特徴 —PMDA鳴瀬医薬品品質管理課長が解説

①品質保証の充実、②グローバル対応、③昨今の不正製造問題や承認書との整合性確保の3つの観点

「品質リスクマネジメント」および「医薬品品質システム」が明示されることや、製造販売業者と製造業者の連携、施行通知の内容が省令レベルへ引き上げられることなど、多くの事項が改正案として練られている

「上級経営陣の責任ある関与、品質方針・目標に沿った活動、マネジメントレビューの実施などを省令に盛り込み、“医薬品品質システム”をより浸透させるという点が特徴」とした。また、“品質保証(QA)部署を設置”するという案について、「製造部門・QCを第三者的立場で評価するとともに、変更管理などシステム活動の責任を負い、承認書との整合性確保においても“変更による影響評価”などで重要な役割を担うこととなる」と述べ、製造実態と承認事項の整合性に関する一斉点検において約7割の品目で相違がみられたこと

# GMP省令を時代に即した最新の国際水準へ GMPを取り巻く環境の変化と省令改正案の特徴

も踏まえ、承認書遵守の徹底を図るための体制についても改正案にあがっていることを示した。 "GMP設備をGMP省令が適用されない製品と共用すること"についても、禁止規定の記載を整理して改正案に盛り込む方向性であるという。この点については、現状GMP事例集でのみ触れられているが、国内製造所で農薬の設備共用を行っていたという不適合事例が一昨年見られたことを受け、より理解しやすいように省令に明示することが議論されている。

具体的には、「除草剤、殺虫剤、農薬、いわゆる人に使用されることを念頭にしていない工業用製品」を共用禁止とし、「人への安全性を考慮した残留許容値を設定・交叉汚染防止対策を講じる場合に限り」共用を許容する(治験薬や化粧品が該当する想定)という案が検討されていることが紹介された。

この他、データインテグリティについても、「文書および記録の完全性確保」を省令に明示する方向であることなどを紹介し、講演を終えた。

[問]GMP9－28(設備の共用) 医薬品・医薬部外品  
GMP省令が適用される医薬品に係る製品の製造のため  
の構造設備を医薬品・医薬部外品GMP省令が適用  
されない医薬品又は 医薬部外品、医療機器、化粧品、  
動物用医薬品、食品等に係る製品等と兼用してもよいか

[答]

1. 除草剤、殺虫剤等強い毒性のある物に係る製品等  
のいかなる製造作業(包装作業を含む。)においても、  
医薬品・医薬部外品GMP省令が適用される医薬品又  
は医薬部外品に係る製品の製造のための構造設備を  
共用してはならない。

⇒日本の文章の特徴; 等 & 原則(曖昧に、例外を設ける)

# GMP省令改正案、上級経営陣の責務等規定

厚労省・飯野氏が概要解説 <https://ptj.jiho.jp/article/132842>

●“上級経営陣”、省令では“管理監督者”との表記に

これまでも当サイトの「【特集】GMP省令改正の動向」で紹介してきたとおり、改正案ではICH Q10の品質システム導入や、上級経営陣の責務を盛り込むことが大きなポイントとしてあげられる。ここでいう“上級経営陣”という表記に関しては、「法令上の用例がないため、“管理監督者”という表現に修正される予定」であるという。

上級経営陣の責務はPIC/S ガイドラインへの準拠を目的として取り込まれるもので、特に十分かつ適切なリソース(人材、財源、物品、施設及び設備)を決定して配分するという役割を明示することとなる。さらに、品質目標を達成する効果的な医薬品品質システムの整備や全社的な品質方針を確立し、マネジメントレビューへの参画を通じてGMP遵守を保証することが求められる。

## ●品質システム要素の記載は施行通知に

Q10に示されている医薬品品質システムの要素については、省令に“実施事項”として明示したうえで、施行通知に下記4項目をあげて補完する案となっている。

ア. 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

イ. 是正措置及び予防措置(CAPA)システム

ウ. 変更マネジメントシステム

エ. 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

定期的なマネジメントレビューの実施と、品質方針・目標達成のための資源配分も省令案に明示されているが、施行通知においてはここでも企業規模を考慮した柔軟な対応について触れられており、『企業の規模に応じて、上級経営陣がマネジメントレビューし、必要な資源を配分する。企業の希望に応じて、経営陣がレビューを行い、上級経営陣に上申し、必要な資源を配分することでもよい』とされている。

# 第39回 医薬品GQP・GMP研究会2019年10月29日 GMP省令改正案「順調に進めば今年度の公布」、 厚労省飯野氏が講演でコメント対応案 <https://ptj.jiho.jp/article/137967>

日薬連品質委員会委員長の蛭田修氏は、「薬機法やGMP省令の改正などが予定されている本年度は、製薬業界でも大きな変化の年と位置づけることができる」と語り、薬機法改正に盛り込まれる予定の製造販売業のガバナンス体制強化や製造業者の申請に基づく製造所の区分ごとの定期GMP調査、GS1コードの義務化等に触れた。

GMP省令改正では品質システムの考えが取り込まれることや、経営者の責務が明確にされる予定であることなどを整理すると、「現状はダイナミックに変化しつつある状況で、今後の医薬品品質保証のあり方も大きく変わっていく。これらを踏まえて今年のテーマを『GMP省令改正を含む品質保証の国際統合化の実現に向けて』に設定した」と説明<sup>80</sup>した。



## ●クオリティカルチャーの醸成に取り組むべき

昨今の製造販売承認書と製造実態の相違について、「信頼性を揺るがすものである」との認識を示し、「三役留意事項通知、一斉点検等種々の取り組みを行ってきたが、いまだに故意によるこういう事案の発生が明らかになっていることは、業界における取り組みを推進してきた一人として忸怩たる思いを禁じ得ない。

もはやガバナンスや仕組みの問題として片づけられる内容ではないのではないか。製薬業界として真摯に問題と向き合い、どのようなクオリティカルチャーを醸成していくべきかの課題を明確にして取り組んでいきたい」と述べた。

## ●GMP省令改正、順調に進めば年度内の公布に

『GMP省令改正』については、厚労省飯野彬氏より発表があった。同氏は、これまでも講演会等で示されてきた改正の要点を整理。品質リスクマネジメント、品質部門の設置、安定性モニタリング、原料等の供給者管理等について概説した後、改正案の発出時期について「かなり遅れている」と現状を語った。

現在改正案は厚生労働省内で審査中であり、その進捗によって発出時期は流動的であるとしながらも、「審査がおわり次第1カ月間のパブリックコメント募集、WTO通報のプロセスを経て、順調に進めば年度内の公布がめどになる」とした。

# 対応案

- 基本はPIC/S GMPガイドラインの通知で出された6つのギャップが省令に格上げされたので、これまでに以上に確実に実施すること
- ICH Q9, Q10が盛り込まれた。  
Q9のリスクについては6つのギャップに入っていることから特段の手当は必要ないかと思われる。
- 基準書が手順書になったことで、SOPの見直しが生じる。
- 追記された項目についての新規SOP作成または見直しが必要になる。

# 対応案

一方、Q10の品質マネジメントでは

- ①品質方針の確立、
- ②品質目標の設定と周知及び評価、
- ③適切な資源配分及び従業員への教育訓練の提供、
- ④マネジメントレビューの実施、
- ⑤情報伝達の仕組みの構築／維持

が盛り込まれるため、手当が必要になる。

まさにISO9001の世界である。品質目標は毎年になる。

マネジメントレビューの仕組みも必要になる。

既にQ10を実施している製造所は手当はSOPの手直しで仕組み構築は不要かと思われる

# 対応案(CAPAに関して)

- ア. 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
  - イ. 是正措置及び予防措置(CAPA)システム
  - ウ. 変更マネジメントシステム
  - エ. 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
- ⇒

CAPAが要求事項になった。

CAPAを明確にしたSOPを作成して実施することになる。

また、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はQAが製造と品質管理が適切に行えていることの確認と思われ、QAによる記録のレビューが問われているのではないだろうか？

## 対応案(データインテグリティに関して)

「製造業者は、文書及び記録の完全性を確保するよう、第一項の手順書を作成すること」との記載案を研究班が作成している。「監査証跡やセキュリティなどがデータインテグリティ確保で必要になると思うが、これらにかかわる行為を手順書で規定するよう求める

ガイドラインが提示されずに求められることになる。

それはPMDAの査察官の考え方次第ということになる。

日本のレギュレーションの良く行う手法である。

先ずは以下のことを行うことであろう！

- ・今後購入する設備はデータインテグリティ対応
- ・これまでのPMDAとこれからのPMDAの指摘事項に注目
- ・欧米のガイドラインとFDAの指摘事項を参考にする

## 対応案(QA組織について)

いわゆるQAの設置を規定することも新たに条文として盛り込まれる。具体的に"品質保証に係る業務を担う組織"に割り当てた業務としては

製造販売承認事項の遵守、製造管理、製品品質の照査、原料等の供給者の管理、出荷判定、バリデーション、変更の管理など

「製造部門・QCを第三者的立場で評価するとともに、変更管理などシステム活動の責任を負い、承認書との整合性確保においても"変更による影響評価"などで重要な役割を担うこととなる

⇒

QA組織の独立、QAによる記録のレビュー、製造販売承認書との齟齬確認の手当が必要になる。

## 対応案(製販と製造の強化について)

「製造業者が製造・試験方法の変更を製造販売業者に適切に連絡することが不可欠」であるため、「製造業者の責任ある関与をGMP省令に明示することを検討する」というコンセプトのもとに案が作成されたという。

⇒

- ・製販と製造所との取り決めをGMPにも明記
- ・海外製造所との関係を強化？ どのような文言か？
- ・製販から製造所に製造販売承認書のその製造所に係る記載内容の提供も盛り込まれているのかも？

パブリックコメントを見て、疑問点は明確にしておくこと、そうしないと曖昧な箇所はPMDAの判断になる！



## 5. GMP省令改正 & 無通告査察

PMDAは、EUとの相互認証(MRA)の拡大により、EUの製造所の実査は原則行わなくなった。

そのリソースを、アジアと国内の無通告査察へ「偽造」「偽装」「承認書との齟齬」の3点に注力

# 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>

## 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>

○ 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

# 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。

# 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。

## SOPに対する軽視

知らない内にSOP違反を犯している。

- ・SOPを知らない
- ・先輩から聞いた方法をSOPより優先している
- ・SOPは間違っていると先輩が言っているので先輩の方法

## SOPに書いてあることを理解する

- ・わからない作業は必要性を確認する
- ・自分が納得して行う
- ・その作業は何のために行っているか理解する

⇒

SOPは自分たちの先輩から伝授されたノウハウの集積



## 6. 薬機法改正 添付文書同封不要 2019年12月04日 (水)

【日薬連】添付文書電子化の対応強化 - 改正薬機法成立で検討開始

日本製薬団体連合会は、11月27日に改正医薬品医療機器等法が成立したことを受け、添付文書情報の電子化などへの対応を強化していく。法改正では添付文書の製品への同梱を廃止し、電子的な方法による提供を基本とすることや、医薬品の外箱にバーコード等の表示を義務づける内容が盛り込まれた。公布から本格的な実運用となる今後4年間で、IT環境が整っていない医療機関に対する情報提供や医療従事者にとって利便性が高い情報伝達方法を検討していく方針だ。日薬連は、2016年に法規制合理化検討プロジェクトを立ち上げ、薬機法改正に向けたタスクフォースを設置するなど検討を進めてきた。昨年4月には厚生労働大臣に制度改正に対する要望を提出していたが、今回業界要望がほぼ認められる形で法案が成立した。

# 査察対応SOP作成し、シュミレーションを実施

## 査察対応マニュアル <http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/sasatu.pdf>

- PMDAが受付に来て、帰るまでをシュミレーションする
  - 簡潔に説明
  - 応答訓練 Yes/Noの質問にはYes/Noだけ
  - 余計なことは話さない
  - 知らないことはしらない
  - 普段からの5S実践
  - PMDAの査察をスムーズにできるように協力する
  - 絶対偽造、偽証はしない
- GMPの省令不備が薬機法違反になる

## 7. GMP不備で承認が遅れている事例発生

- ・ 韓国 の 原薬 製造 2 か 所 に 改善 命令  
無菌原薬製造所の原薬を使った製剤の回収
- ・ イタリア の 製造 所 に 委託 した 会社  
毛髪のため、PVを3回実施(時間とお金かかった)
- ・ 原薬 製造 所 の MF で 不備 が あり、その 改善  
関係する原薬を使った製販は改善命令
- ・ 水虫薬 の 原薬 製造 所 GMP 適合 性 調査 で 不備  
製剤の回収と承認も遅れたかと

⇒

ある製造所; 弊社でもGMP適合性不備で承認遅れた  
役員から「GMP不備で承認が遅れることがあるのか！」

## 8. 今後我々が意識して取り組むべき行動

マネイジメント層は、人材育成

- ・動機付け
- ・機会の提供 (off-OJT & on-OJT)
- ・将来の種蒔き (自分の評価より、会社の未来へ)

個人は

- ・自らを成長させる気持ちと努力
- ・時間とお金をどれだけ使っていますか？

hhc; 患者様とご家族の喜怒哀楽

人が創る品質; 質を高めること⇒先ずは自分

## 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。**

将来の成長のための種蒔き 「世界史の極意」佐藤優著

これを業務に当てはめると下記になります。

- 1) 業務に必要なリソースの提供 (GMP省令改正の1つ)
- 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
- 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

⇒

優秀なマネジメントは2)、3)に注力している。

3)に注力している上司は、未来の姿に投資を行っている。自分の今の成果による評価より、会社の未来に種を蒔いている！

経営のトップや人事労務は、1)だけだと思って業務に要する工数だけに限定していないでしょうか？

2)を見ている会社はあると思います。しかし、3)を見ている会社はどの程度あるでしょうか？

2)が多くなり、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製造所が増えているでしょうか？ そのため、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ます。見直し省略を行っていません。

**何が品質に貢献し、何はしなくてもよいか、それを現場で考えるのですが、それができなくなり、SOPに書いてあることを行うオペレーターになっていないでしょうか？**

**かつ、派遣さんの新規採用と退職を繰り返すため、オペレーターとしても十分でない状態です。**

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



経営トップや人事がコスト削減を図りました。短期的な視点で見れば効果がありました。その時の担当者は評価されたでしょう。しかし長期の視点で見ると、今多くの問題が噴出してきているのではないのでしょうか？

まさにコスト削減は、将来の種もみを食したただけだったのかもしれない。

そのような状況下であっても、現場に関わる人は、自分の能力Upを図っていただきたい。

かつ製造所の諸問題を品質と効率化の視点から解決に関与できる力をぜひ身に付けていただきたい。

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

そのために貴重な時間とお金を自分に投資して欲しい。

会社の学びの機会を積極的に活用して欲しい。

# 誇りの品質

## 🌸 ガンジーの言葉

自分から誇りを投げ棄てない限り、誰もあなたの誇りを奪い取ることはできない

品質は重要；誰も口にする。否定する人はいない。

会社が品質にどう思っているかは言葉より行動でわかる。そこで自分がどうするか。

仕事に、品質保証にいのちを込めるか込めないかは自分の選択肢。

人が創る  
品質

一九九九年九月  
宇仁林花食品  
宇仁林花食品  
宇仁林花食品  
宇仁林花食品

# 最後に一人が創る品質

品質を高めるには人の質を高める

その製造所の品質が悪いということは、  
そこにいる人の質が悪いことになる

⇒

よい製品をお客様/患者様に提供したい。  
そのために自分の質を高める！