

# サプライヤー管理の要求事項と重要性

1. PIC/S-GMPガイドラインのサプライヤー管理
2. GQPの原薬製造所管理
3. GQPの製造委託先管理

2021年4月14日

1. PIC/S-GMPガイドラインのサプライヤー管理
  2. GQPの原薬製造所管理
- PIC/S-GMPガイドラインの6つのギャップ (GMP施行通知)

## PIC/S-GMPの6つのギャップ

1. 品質リスクマネジメント ICH9の考え
2. 製品品質の照査 森全体を見て改善
3. 参考品等の保管 原料、資材の保管も
4. 安定性モニタリング 年次安定性試験
5. 原料等の供給者管理 原料製造所査察等
6. バリデーション 定期的バリデーション

6つのギャップはGMP省令改正に反映

原料全梱確認試験はPIC/S-GMPガイドライン

# 医薬品は原料 / 資材の品質に大きく影響される

## 固体剤

製剤化技術はあるが、見方を変えると原料を混合しているなので、原料の品質がそのまま伝わる。  
一部、篩過工程が入っていて異物の一部を除去

## 注射剤

ろ過工程があり、異物、微生物は減らす。  
不純物やエンドトキシンは除去できない。  
微生物も多いとリスクが大きい(毒素産出?)

# GMP省令(2021年8月1日施行予定)

## 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の一部を改正する省令案について(概要)

令和2年11月 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課

### 1. 改正の趣旨

○ PIC/S に加盟して以降、上記ガイドラインが改訂されていること、また、平成29年度医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業「GMP、QMS 及びGCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究」における検討結果を踏まえ、今般、GMP 省令について、国際統合の観点から、PIC/S で合意され世界標準となっているガイドラインとの一層の統合化を図る等の改正を行う。

4. 品質部門は、品質保証に係る業務を担当する組織及び試験検査に係る業務を担当する組織を有すること。

⇒従来の品質部門から品質保証業務を行う品質保証組織(QA)を有するとしていますが、独立という言葉がない。組織としていることで独立がGMP施行通知で説明されるかと思われるが、コメントとして確認したい項目である。

5. 製造管理者は、品質方針及び品質目標を達成するため、医薬品品質システムが適切に運用されるように管理し、その運用状況及び改善の要否を製造業者等に対して文書により報告するとともに、**原料、資材及び製品の規格、製造手順等が承認事項と相違しないよう、品質保証に係る業務を担当する組織に管理させること。**

⇒承認書と一致していることを求めている。それを新しい品QAの業務としている。

15. 製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、以下に掲げる原料等の供給者の管理に係る業務を適切に行わせるほか、**原料等のうち製品品質に影響を及ぼすものについて、当該原料等の製造管理及び品質管理の方法に関してその供給者と必要な取決めを締結すること**（当該取決めが、当該原料等が使用される製品に係る製造販売業者又は法第19条の2第1項の承認を受けた者と当該供給者との間において締結されている場合を除く。）。

- ・原料等の品質の確保のために適切な規格を定めること。
- ・原料等の供給者について、適格性を評価し、選定すること。
- ・原料等の製造管理及び品質管理が適切かつ円滑に行われているかどうかについて定期的に確認すること。
- ・上記各業務に係る記録を作成し、保管すること。

⇒6つのギャップの1つ。原料メーカーの品質部門による認定の事例集を省令まで格上げしたと思われる。原薬は製販が取決めに締結しているので、その場合を配慮したと思われるが、PMDAは指摘事項で製販から入手して確認しておくことを求めているので、それは必要になる

17. 製造業者等は、原料、資材及び製品の規格並びに製造手順等について変更を行うときは、あらかじめ指定した者に以下に掲げる業務を行わせること。

- ・当該変更が製品品質への影響に加えて、承認事項への影響についても評価すること。

- ・当該変更が製品品質又は承認事項に影響を及ぼす又はそのおそれがある場合には、当該変更に関連する製品に係る製造販売業者及び法第 19 条の2第1項の承認を受けた者に連絡し、これらの者による確認を受けること。

⇒GMPに承認事項との確認を盛り込んでいる。これにより、変更時は必ずそれが軽微変更/一部変更申請に関連するかの確認がGMPにおいても求められる。

- ・当該変更について、製品品質及び承認事項への影響の評価結果並びに製造販売業者及び法第 19 条の2第1項の承認を受けた者の確認結果に基づいて、品質保証に係る業務を担当する組織の承認を受けること。

## (原料等の供給者の管理)

### 第 11 条の 4

製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織

に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。

- 一 原料等の品質の確保のために適切な規格を定めること。
- 二 原料等の供給者について、適格性を評価した上で選定すること。
- 三 原料等の製造管理及び品質管理が適切かつ円滑に行われているかどうかについて定期的に確認すること。
- 四 前三号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

2 製造業者等は、原料等のうち製品品質に影響を及ぼすものについて、当該原料等の製造管理及び品質管理の方法に関してその供給者と文書により必要な取決めを締結しなければならない。ただし、当該取決めが、当該原料等を使用する製品に係る製造販売業者又は法第 19 条の 2 第 1 項の承認を受けた者と当該供給者との間において締結されている場合においては、この限りでない。

# 原料・資材の供給者管理

- 品質部門によって承認された供給者から購入
- 供給者の評価、管理に関する手順を定める
- 承認された供給者は製品標準書に記載
- 重要な原料、資材の供給者とは取り決めを行う
- リスクに応じて製造及び品質管理ができていることを適切に確認する
- 原薬であれば、それがMF/製造販売承認書の記載内容と一致していることを確認する

# 外部との取り決め

## GQP;

- 製造所(自社/委託先)との取り決め
- 原薬製造所との取り決め
- 外部試験サイトとの取り決め

## GMP;

- 原料(原薬含む)/資材メーカーとの取り決め

⇒ 製造所も原薬については供給者管理が求められる。一方GQP(日本独自の制度)では原薬の供給者管理が求められている。よって、製造所は製販から取り決め事項のコピー(相手先了解得る)と製造所監査レポートを入手し、評価しファイリングを行う。

# 原薬/原料/資材の管理

- ベンダーの評価(査察含む)
- 品質保証書の内容/ 締結
- 受け入れ試験の実施/ 省略
- 品質異常時の対応
- 変更管理の対応
- 原薬のMF/製造販売承認書とSOPの一致確保

# 1) ベンダーの評価(査察含む)

- (1) 原料/資材の品質評価
- (2) GMP査察
- (3) 安定供給

## 注意点

- ・原薬; 不純物パターン、異物(製品回収リスク)、  
粒子径/結晶形(溶出試験)、微生物、  
エンドトキシン(注射用)
- ・資材; JPに規定してある試験(必須)  
ゴム栓、ガラス瓶、プラスチックなど

## 2) 品質保証書の内容/ 締結

- (1) 海外メーカーの場合、返品できる条件に注意  
購入側が返品できるか、両社協議か  
品質の基準について明確に定めておく
- (2) 承認項目、JP項目以外の項目の保証  
異物、微生物、エンドトキシン(注射用)

少なくとも①か②を保証書に盛り込む

- ①COAで保証、
- ②COA無いが返品OK、
- ③保証無し

# メーカーの保証と自社の保証の関係

メーカーがこちらの要求事項を保証

COAで毎ロット試験を実施

メーカーがこちらの要求事項を保証

COAは一部だけ、他の項目は適合しなければ、  
返品に応じる

- ・微生物、エンドトキシン(注射剤原料)

メーカーはこちらの要求事項を保証しない

自社で試験を行って適合を確認して使用

## 2) 品質保証書の内容/ 締結

### (3) 資材の場合

**下請法**(下請代金支払遅延等防止法)に注意  
親事業者による下請事業者に対する優越的地位  
の濫用行為を取り締まるために制定された法律

下請事業者に責任がないのに、親事業者が発注後に下請代金の額を減じることは禁じられている。

例えば、

規格に明確に規定していないのに返品するなど

### 3) 受け入れ試験の実施/ 省略

(1) 査察により品質管理に問題がない

(2) 相手先のCOAと受け入れ試験結果が一致

→ 試験を省略できるが確認試験は省略できない

都道府県により受託原薬も試験を行うよう指導

PIC/S GMPガイドラインにより、全梱包の

同一性が求められている

→ 確認試験(同一性の確認)を全梱包行うかどうか

## 4) 品質異常時の対応

(1) 該当ロットは既に使用しているかどうか

- 既に出荷済み
- 中間製品
- 未使用

(2) 異常が及ぼす影響の大きさを判断する

- 健康に影響
- 品質に影響大
- 製品回収
- 悪さの度合い/品質に影響小

# 原料/資材の受け入れ試験時等の逸脱対応事例

1. 原料/資材の受け入れ試験時の逸脱対応
2. 資材メーカーへの対応時の注意事項  
(下請法)
3. メーカーの保証と自社の保証の関係  
(品質保証書)

# 原料/資材の受け入れ試験時の逸脱対応

- ・試験に適合しない場合
  - ⇒品質情報をメーカーへ
  - ⇒返品
  - ⇒手直し⇒再試験
- ・試験に適合しているが、いつもと違う/OOT
  - ⇒品質情報をメーカーへ
  - (何か問題が起きていないか)
  - ⇒使用可否の判断
- ・試験では適合⇒製造段階で異常発見
  - 資材では多い ⇒品質情報をメーカーへ

# 原料/資材の異物&外観不良対策

QCの受入試験で見つかるようなレベルは問題

⇒即対応

通常は

原料;計量工程、仕込み工程で発見⇒報告

資材;包装工程で発見⇒報告

QC/QAは報告を受けたら、

- ・広がりの調査
- ・悪さの程度確認
- ・資材メーカーに原因調査と対策依頼
- ・必要により実査を行い改善の確認

# 製品Dのボトルの油汚れ品入荷(数十個)

機械トラブルの為ライン上のものを取出し

- 製品を入れる箱に入れた
- 箱には事前に検査済みの捺印有り
- 製造と検査は区分されていたが、製品の箱を前工程に持ってきた
- ラインのリーダーが行った(個人の問題でなく教育訓練の課題)
- 検査済みの箱に入っていたので未検査出荷

⇒

このようなトラブル時に品質保証システムの問題点が発見できる

リプラス3号輸液 200mLFC

ラクトリンゲルM注「フソー」 200mLFC



### 3) 資材メーカーのコンタミによる回収 キャップの大きさ・色、文字の色同じ



同じ大きさの同じオレンジ色が8製品。その内キャップ面に白色文字印刷されているのが4製品

### 3) 資材メーカーのコンタミによる製品回収 包装製造所の防止策 ・表示物のビデオ確認

#### 注射剤ニトロール製品回収(1999年) フリップキャップ

##### 当時のエーザイの品質保証

- ・クロスコンタミが生じないように、キャップの色を変更  
(同じ口の大きさのバイアルが数製品あり)
- ・ラインにカラーセンサーを入れコンタミ防止を実施

⇒

##### フリップキャップメーカー

- ・同じ大きさの同じオレンジ色が8製品  
その内キャップ面に文字(白色)印刷されているのが4製品

### 3) 資材メーカーのコンタミによる製品回収 注射剤E-A製品回収(1999年)

E-Aに他社のフリップキャップ(表示有)が混入

- 新人のミスがきっかけ、教育不足
- ミスが起きやすい保管・表示(隣に保管、見本添付)
- ミスを自分でカバー(上司に報告無し)
- 全数検査で異種混入発見(第二のチャンス)  
→ 責任者群の原因追究不十分(適切な指示せず)
- 事実をぼかして説明(新人;人は自分を守る)
- 異常報告書が完結せずに出荷済 電話でやり取り
- 責任者群の責任重大(異常報告書の対応まずさ)

## 包装製造所の防止策 ・表示物のビデオ確認

自社製造ラインだけの品質保証では不十分！

- ・原料/資材メーカーの品質保証が必須
- ・原料/資材メーカーの品質保証を把握して品質保証を行う

⇒

- ・フリップキャップの確認に全数文字認識ビデオ導入
- ・原料/資材メーカーの査察(指導&把握)頻度を高める  
全メーカーを査察(数か月以内)

⇒

それまでは製造所で片手間で行われていた査察を  
本社に集約して、新たに作った“品質企画部”にその任務

# ラインでの全数保証へ(製造で品質を造り込む)

- 1) 製造ラインがフェールセーフ機構
- 2) 表示資材はラインでバーコード/カメラ管理
- 3) 金属は粉と成形で二度検査
- 4) 師過可能な原料は師過/ろ過する
- 5) 外観のビデオ検査
- 6) 兼用ラインでの異種品検出

⇒

ラインでの全数保証に切り替えて行く

# 4) 製造販売承認書との齟齬(製造場所記載なし)

## 🌸 医薬品回収(クラスII)平成25年4月24日

### ラニチジン塩酸塩錠75、150

### 対象ロット、数量及び出荷時期

#### (1) ラニザック錠75

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

#### (2) ラニザック錠150

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

# 製造販売承認書と製造場所/方法の実態との齟齬

## 回収理由

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

販売名：次硝酸ビスマス「日医工」 製品回収

## 対象ロット、数量及び出荷時期

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

## 回収理由

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

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

## 5) PMDAのGMP適合性調査による回収 定期あるいは一変時のGMP適合性調査で問題点 が見つかり、製品回収/改善命令

### 韓国 の原薬メーカーのGMP適合性調査

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

# YUHAN CHEMICAL INCへの

## 製造委託に係る改善命令について

平成25年4月5日 医薬食品局監視指導・麻薬対策課

(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)が、平成24年10月に製造業者であるYUHAN CHEMICAL INC(韓国)に対して医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(GMP省令)の適合性調査を実施した結果、同社が別記の医薬品製剤(製品名、製造販売業者)の製造用に供給している原薬(有効成分)についてGMP省令に適合していないことが判明しました。

このことについて、本日、各製造販売業者に対して、薬事法第72条第2項の規定に基づき、製造管理・品質管理に係る改善命令を行いましたので、お知らせします。

# YUHAN CHEMICAL INCへの 製造委託に係る改善命令について

( 参 考 )

YUHAN CHEMICAL INCにて製造された注射剤製造用の無菌原薬の品質管理の方法が無菌性を保証できていない可能性があるかと判断されたものですが、製品となった注射剤自体の品質に問題は確認されていません。ただし、製剤化の工程で滅菌処理がされていない製品※1については念のため、平成25年1月7日に自主回収等※2の対応が行われました。

※1 別記に記載のある、ホスホマイシンナトリウムを使用した製剤。

※2 自主回収は予防的なものであり、個々の製品自体の品質に問題が確認されたものではないことから、各製品とも直ちに重大な健康被害につながるおそれはありません。また、平成25年1月以降、YUHAN CHEMICAL INCで製造された無菌原薬を用いて製造された製品は国内で供給されておられません。

# YUHAN CHEMICAL INCへの

## 製造委託に係る改善命令について 自主回収

製品名	有効成分	製造販売業者
ホスカーゼ静注用1g※1		
ホスカーゼ静注用2g※1	ホスホマイシンナトリウム	シオノケミカル株式会社
ナスパルン静注用0.5g		
ナスパルン静注用1g	スルバクタムナトリウム	
フラゼミシン静注用0.5g※1		
フラゼミシン静注用1g※1		
フラゼミシン静注用2g※1		
フラゼミシン点滴静注用2gキット※1	ホスホマイシンナトリウム	テバ製薬株式会社
セフォセフ静注用1g	スルバクタムナトリウム	沢井製薬株式会社
スペルゾン静注用0.5g		
スペルゾン静注用1g	スルバクタムナトリウム	株式会社ケミックス
スルペゾール静注用1g	スルバクタムナトリウム	東菱薬品工業株式会社

# YUHAN CHEMICAL INCへの

## 製造委託に係る改善命令について 自主回収

※1 自主回収済み

※2 自主回収は、上記の他、株式会社ケミックスの「ユナスピン静注用1.5g」(有効成分:スルバクタムナトリウム、1月7日に回収開始)及び日医工株式会社の「ピシリバクタ静注用1.5g」(有効成分:スルバクタムナトリウム、1月9日に回収開始)についても行われています。ただし、株式会社ケミックス及び日医工株式会社のこれら製品は、既に当該医薬品の製造所を変更するなどの改善措置がとられています。

# YUHAN CHEMICAL INCへの

## 製造委託に係る改善命令について

(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)が、下記製造販売業者が製造販売する製品の原薬を製造しているYUHAN CHEMICAL INCに対して、医薬品等の製造管理・品質管理基準(GMP)に係る調査を実施したところ、無菌原薬について、構造設備及び無菌操作の面から無菌性保証の担保がとれないと判断され、医薬品等の製造管理・品質管理基準(GMP)に不適合であることが判明しました。

このため、本日、下記製造販売業者に対して、薬事法第72条第2項に基づき、同製剤の製造管理・品質管理に係る改善命令を行いましたので、お知らせします。

# YUHAN CHEMICAL INCへの

## 製造委託に係る改善命令について

### 2. 処分内容 改善命令(薬事法第72条第2項)

平成24年10月に、(独)医薬品医療機器総合機構のYUHAN CHEMICAL INCに対する医薬品等の製造管理・品質管理基準(GMP)に係る調査の実施によって、以下に掲げる事実が判明し、同機構によるGMP調査の結果として適合性評価は不適合と判定されました。

(1)無菌操作区域として設置されているクリーンブースにおいて、空気の清浄度が維持管理されていることを示すデータがなく、無菌製造所の構造設備として、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令179号。以下「GMP省令」という。)第23条第1号に定める清浄の程度を維持管理できる構造及び設備であったとは認められないこと。

# YUHAN CHEMICAL INCへの

## 製造委託に係る改善命令について

(2)無菌操作区域内における作業員の無菌操作において、微生物等による汚染を防止するために必要な措置が適切に講じられていなかったことから、GMP省令第24条第1号及び第3号に定める無菌医薬品に係る製品を製造する場合における製造業者等の業務が適切に行われていたとはいえないこと。

これらの事実は、YUHAN CHEMICAL INCによる医薬品の製造所における製造管理または品質管理の方法が、薬事法第14条第2項第4号に規定する厚生労働省令で定める基準に適合しないことを示しています。したがって、上記基準に適合していないことについて、必要な措置を講じ、改善することを命じます。

# SS社製造委託製品に係る改善命令について

平成25年1月29日 医薬食品局監視指導・麻薬対策課

(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)が、平成24年8月に製造業者であるSS Pharm Co., Ltd(韓国)に対して医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(GMP省令)の適合性調査を実施した結果、同社が別記の医薬品製剤(製品名、製造販売業者)の製造用に供給している原薬(有効成分)についてGMP省令に適合していないことが判明しました。

このことについて、本日、各製造販売業者に対して、薬事法第72条第2項の規定に基づき、製造管理・品質管理に係る改善命令を行いましたので、お知らせします。

なお、当該製造販売業に対し、不適合結果は平成24年10月末に伝達し、それ以降、今回の処分の対象となった原薬を使用した製品の製造は行われていません。また、製品の品質試験の結果からは品質上の問題はなかったため、製品の回収は実施していません。

# SS社製造委託製品に係る改善命令について

## 13社 33製品 6原薬

(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)が、下記製造販売業者が製造販売する製品の原薬を製造しているSS Pharm Co., Ltd. (SS社)に対して、医薬品等の製造管理・品質管理基準(GMP)に係る調査を実施したところ、文書管理及び手順書に基づく業務等が適切に実施されておらず、品質マネジメントシステムが運用できる体制が構築されていないと判断され、医薬品等の製造管理・品質管理基準(GMP)に不適合であることが判明しました。

このため、本日、下記製造販売業者に対して、薬事法第72条第2項に基づき、同製剤の製造管理・品質管理に係る改善命令を行いましたので、お知らせします。

# SS社製造委託製品に係る改善命令について

## 2. 処分内容

### 改善命令(薬事法第72条第2項)

平成24年8月に、(独)医薬品医療機器総合機構のSS Pharm Co., Ltd. に対する医薬品等の製造管理・品質管理基準(GMP)に係る調査の実施によって、以下に掲げる事実が判明し、同機構によるGMP調査の結果として適合性評価は不適合と判定されました。

(1) 下記(2)～(10)の事実を含め、当該製造所において円滑な品質マネジメントシステムが運用できる体制が構築されていないため、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令179号。以下「GMP省令」という。)第5条第1項第1号及び第6条に定める適正かつ円滑な製造・品質管理業務が実施されていないこと。

# SS社製造委託製品に係る改善命令について

- (2) 製造指図・記録書において、サンプリングの記録が残されておらず、かつ製造工程の評価を行うための適切な管理方法が設定されておらず、GMP省令第10条第1項第3号に定める製品の製造に関する記録が適切に作成及び保管されていなかったこと。
- (3) 試験記録について、試薬の調製記録や試験操作方法の記録が作成されていないため、試験データの信頼性が確保されておらず、GMP省令第11条第1項第2号に定める試験検査記録が適切に作成及び保管されていなかったこと。
- (4) 原料の受入試験について、GMP省令第11条第1項に定める手順書に基づく業務が実施されていなかったこと。
- (5) 試験方法の変更に伴う手順書の改訂に関する記録が作成されておらず、また、手順書の改訂に関連する教育訓練記録が作成されておらず、GMP省令第14条に定める変更管理の記録の保管及び関連する所要の措置が実施されていなかったこと。

# SS社製造委託製品に係る改善命令について

- (6) 平成24年6月以前については逸脱記録が作成されておらず、またその後作成された逸脱記録には逸脱原因や改善方法、他品目への影響等が記録されていないため、GMP省令第15条に定める逸脱の管理が実施できていないこと。
- (7) 品質情報に関する処理について、GMP省令第16条第1項第2号に定める記録が作成されていなかったこと。
- (8) 教育訓練記録が残されていない事例があり、GMP省令第19条第3号に定める記録の作成及び保管が実施されていなかったこと。
- (9) SOP等文書の定期的な見直しが実施されておらず、GMP省令第20条第1号に定める文書の保管等が適切に実施されていなかったこと。

# SS社製造委託製品に係る改善命令について

(10) 上記(5)～(9)について、それぞれGMP省令第14条、第15条、第16条、第19条、第20条に定める手順書に基づく業務が実施されていないこと。

これらの事実は、SS Pharm Co. , Ltd. による医薬品の製造所における製造管理または品質管理の方法が、薬事法第14条第2項第4号に規定する厚生労働省令で定める基準に適合しないことを示しています。したがって、上記基準に適合していないことについて、GMP省令に基づき、必要な措置を講じ、改善することを命じます。

## 6) 水虫薬の製品回収 販売名 原薬製造所のGMP不適合

株式会社ポーラファルマ (1)ルリコンクリーム1%  
(2)ルリコン液1%  
(3)ルリコン軟膏1%

マルホ株式会社 (1)アスタットクリーム1%  
(2)アスタット外用液1%  
(3)アスタット軟膏1%

第一三共ヘルスケア株式会社 (1)ピロエースZ液  
(2)ピロエースZクリーム  
(3)ピロエースZ軟膏  
(4)ピロエースZジェットスプレー

東興薬品工業株式会社 (1)フットガンコーワ液  
(2)フットガンコーワクリーム

原薬メーカー; 日本農薬(ラノコナゾール創製)?

販売名： 原薬製造所のGMP不適合

製品回収

回収理由 2015年10月27日

本製品に使用される原薬の製造所において、GMP管理上の不備が判明いたしました。弊社では当該不備を重く受け止め、当該製品について、市場にある使用期限内のロットを自主回収することと致します。

危惧される具体的な健康被害

原薬製造業者では、ロット毎に品質評価を行い、また製剤製造業者にて原薬受け入れ時及び製品出荷前に品質試験を実施して、製品の規格に適合していることを確認しております。そのため、当該製品による重篤な健康被害が発生する可能性はないと考えます。またこれまでに、本件に起因すると考えられる健康被害の報告はありません。

⇒

原薬製造所でのGMP不適合によりその原薬を使用した製品の回収は韓国の注射剤原薬製造所であったが、注射剤以外では初めてではないか

# GMP適合性調査でGMPの問題発見

2016年3月9日(水)PMDA 品質管理部

## 不適合となった事例

### 国内原薬製造所(化成品)[承認前調査]

## 指摘内容

- ・ **農薬と設備を共用**。洗浄バリデーションの評価が不十分で、**現行の洗浄方法では交差汚染の恐れがある。**
- ・ **バリデーション**; 適格性評価未実施、検証項目不足、重要工程パラメータの許容値を設定せずにPVを実施した結果で設定。試験の技術移管が手順書のみ。

# GMP適合性調査でGMPの問題発見

- ・変更管理；変更にあたっての変更の影響評価の記載欄がなく、製品品質への影響評価を行っていなかった。
- ・逸脱管理；製品品質への影響評価を行わずクラス分類。  
さらに、軽微の逸脱に分類したものは是正措置を行わない
- ・OOS処理；不適合品に関する原因調査が不十分であり、製品品質への影響も評価していない。
- ・農薬と設備を共有するにあたり、洗浄バリデーションと、生成工程の堅牢性として農薬を除去できることの検証が必要であったが、適切に実施されていない。

# GMP適合性調査でGMPの問題発見

- ・スワブ法は行われておらず、リンス法のみでの検証で妥当であることが示せない。
- ・洗浄するまでのホールドタイムが7か月以上と長く、分解物による洗浄への影響が考慮されていない。
- ・ほとんどの設備機器のIQ,OQ,PQが実施されていない。
- ・乾燥工程では、乾燥機内の温度分布や乾燥のばらつきを検証していない。
- ・出発物質のメーカーを変更していたが、バリデーションの必要性について検証していなかった。また、変更の前後の不純物プロファイルの変化などの品質に対する影響を確認してなかった。

# GMP適合性調査でGMPの問題発見

- ・上記変更の結果、中間体の光学純度が規格外となり、その是正措置及び再発防止措置として、原料の仕込み量を変更していた、この変更は十分な原因調査と検証結果に基づいたものではなかった。
- ・原料の秤量ミスに関する逸脱では、原料の仕込み量が製造の重要なパラメータであるにも関わらず、軽微の逸脱である「クラスC」に分類していたため、製品品質への影響評価が適切にお紺われず、その是正措置を実施していなかった。

### 3. GQPの製造委託先管理

- 委託先の評価
- 委託先との契約
- 試作などの品質管理の観点での関わり
- 出荷の取り決め
- 出荷可否判定
- 逸脱/ OOS時の対応
- 変更管理の連絡
- 製品苦情の対応
- 製造販売承認書と実際の作業の一致

16. 製造業者等は、試験検査その他の業務の一部(他の事業者に行わせることにつき支障がないと認められるものに限る。)を外部委託業者に委託する場合には、当該外部委託業者と文書により必要な取決めを締結する(当該取決めが、当該業務が行われる製品に係る製造販売業者又は法第 19 条の2第1項の承認を受けた者と当該外部委託業者との間において締結されている場合を除く。)ほか、あらかじめ指定した者に、以下に掲げる業務を適切に行わせること。

- ・外部委託業者との取決めの締結に際して、当該外部委託業者の適性及び能力について確認すること。
- ・外部委託業者が当該委託業務を適切かつ円滑に行っているかどうか定期的に確認するとともに、必要に応じて改善を求めること。
- ・上記各業務に係る記録を作成し、保管すること。

⇒外部試験機関についても取り決めを行うこととしている。しかし、基本外部試験機関は製販が取り決めている。”必要により“との言葉があるので、取り決めるはあるいは、製販から入手し確認しておくことが求められる。

## (外部委託業者の管理)

### 第 11 条の 5

製造業者等は、試験検査その他の製造・品質関連業務の一部(他の事業者に行わせることにつき支障がないと認められるものに限る。)を外部委託業者に委託する場合には、当該外部委託業者と文書により必要な取決めを締結しなければならない。ただし、当該取決めが、当該製造・品質関連業務が行われる製品に係る製造販売業者又は法第 19 条の 2 第 1 項の承認を受けた者と当該外部委託業者との間において締結されている場合においては、この限りでない(次項第一号において同じ。)

2 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。

一 外部委託業者との取決めの締結に際して、当該外部委託業者の適性及び能力について確認すること。

二 外部委託業者が当該委託に係る製造・品質関連業務を適正かつ円滑に行っているかどうかについて定期的に確認するとともに、必要に応じて改善を求めること。

三 前二号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

⇒

GMP適合性調査において、それができていますか？

との質問になる。

出来ていると返答すると、ではその記録を見せてくださいとなる。

## 第3条

### (承認事項の遵守)

第3条の2法第14条第1項に規定する医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造業者等は、当該製品を法第14条第1項若しくは同条第15項(法第19条の2第5項において準用する場合を含む。以下この条において同じ。)又は法第19条の2第1項の承認を受けた事項(以下「承認事項」という。)に従って製造しなければならない。ただし、法第14条第15項の軽微な変更を行う場合においては、同条第16項(法第19条の2第5項において準用する場合を含む。)の規定による届出が行われるまでの間は、この限りでない。

小林化工の業務停止期間、「延長」も視野

2021.03.30 医薬経済社 (risfax.co.jp)

小林化工に製造委託していた製造販売業者  
MeijiSeikaファルマなど10社

医薬品医療機器法では製販業者が最終責任をとるとしている。

江野監視指導室長

「各社とも『騙された』という話だが、製造業者が何をやっているかわからない、という言い訳は成り立たない」と突き放す。

すでに厚労省は各社に対するヒアリングを終え、「行政処分というところまではいっていないが、行政指導はした」

# 委託先の品質問題は製販の問題

- ・製品回収
- ・欠品           ⇒患者様/医療関係者に負担

## 対当局/対顧客は製販が責任

製販が委託していて、責任がないとは言えない。

## 販売会社の信頼で顧客に販売している責任

「製販は別の会社だから、責任はそちらです」

とは言えない。お金は販売会社に支払っている。

⇒製販 & 販売会社は責任を持って、プライドを持って製品を提供している。

製販 & 販売会社の品質保証も問われている！

## 他山の石として生かす

小林化工/日医工の問題は、2社だけの問題でない。  
程度の差こそあれ、全ての製販/製造所が抱えている問題であると認識する。

⇒

- 1) 該当会社 & 当局から詳細な報告が必須
- 2) 製販/製造所はそれを鏡として、自らを検証
- 3) 不備があれば、改善

法律, 政令, 省令, 通知 要求事項はどこまで?

制定/改訂 国会 内閣 各省大臣 局/課長

憲法 法律 政令 省令 告示 通知 事務連絡 指摘事項

薬機法 GMP/GQP省令 GMP施行通知 PMDA/県

薬事法施行令 日本薬局方(JP) PIC/SGMP

薬事法施行規則 原薬GMP 事例集 FDA

大枠

詳細

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

# PMDAの指摘事項は”過去問“ 対策が必須

## 医薬品品質システムの不備事例 第7回 インターフェックス大阪

- ・特定の1名が主要なGMPの責任者を兼任しており、業務が集中して製品品質の照査が実施できていなかった。OOSの試験結果が照査で見過ごされて適合と判定されており、最悪の場合回収が必要となる可能性があった。さらに逸脱発生時の原因調査が不十分でCAPAが実施されていなかった。
- ・ダブルチェックが適切に機能していなかった。人員不足からダブルチェック体制を整えられず、記録上は同時にダブルチェックをしたかのように偽造されていた。またダブルチェックが必要となる工程についても、担当者によって理解が異なっていた。
- ・製造所で定めた手順書を遵守していない事象が多数認められた。また改訂すべき手順書の内容を放置して運用で賄っていた。手順書と実際の手順の乖離についても十分な改善がなされていなかった。

# PMDAの指摘事項は”過去問“ 対策が必須

- ・製造、品質管理が適切に機能していない状態であり、**人員不足に由来する多数の不備事項が認められた。**
- ・企業買収や競争激化による経営悪化で人員減少から、**設備のメンテナンスや補修が適切に実施されていない、洗浄が手順書通り行われず洗浄不順分の状態であるなどの不備が確認された。**
- ・担当者への教育訓練不足により、**作業担当者が逸脱やOOSに気づかず、責任者へ報告していなかった。**

こうした不備事例を踏まえて嘉藤氏は、経営者が製造所の状態をきちんと把握し、報告のためのシステムが整っていることを確認するとともに、問題が認められた場合に適正なりソース配分等の措置を取ることが求められるとした。

# 無通告査察をさらに強化

化血研の問題により、無通告査察開始

山本化学工業の問題により、無通告査察強化

松浦薬業の問題/小林化工の問題/日医工の問題

(医師会等からも薬務行政の問題と指摘！)

これにより、無通告査察をさらに徹底

- ・性悪説で実施
- ・製造販売承認書との齟齬有無
- ・偽造していないか ・改ざんしていないか

GMPで日医工などに指摘した視点でこれから見ていくのではないか。

PMDAの指摘事項 & 改善命令を過去問として  
学校の入学試験や資格試験を受ける時は、  
”過去問“を勉強する。

なぜなら、同じ問題、類似の問題が出るからである。

ところが、なぜ製販 & 製造所は“PMDAの過去問(これ  
までの指摘事項 & 改善命令の事項)対策をしないのでし  
ょうか？

過去問が公表(講習会/改善命令)されたら、  
その課題が出来ているかをチェックし、  
もし対応がまだなら、すぐに行うか計画する。

製販が製造所にそのようなPDCAの仕組み有無を確認  
する。仕組みがなければ指摘事項にして依頼する。

## (小林化工への)改善命令等の内容

(1) 上記「1. 違反内容」その他同社が提出した令和3年1月20日付け「命令書に対するご報告」に記載の違反事項の原因究明および改善を含め、医薬品医療機器等法、GMP省令、GQP省令、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令第135号)その他関4連法令(以下、総称して「関連法令」という。)を遵守するよう対応すること。

## 改善命令等の内容

(1) 上記「1. 違反内容」その他同社が提出した令和3年1月20日付け「命令書に対するご報告」に記載の違反事項の原因究明および改善を含め、医薬品医療機器等法、GMP省令、GQP省令、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令第135号)その他関4連法令(以下、総称して「関連法令」という。)を遵守するよう対応すること。

(2) 再度の医薬品医療機器等法違反を起こさぬよう、**経営陣は役員として果たすべき責任について十分に自覚し、次の事項を含め、法令遵守体制の抜本的な改革について早急に検討し、それを実現するための組織体制を構築すること。**

## 改善命令等の内容

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

イ 医薬品製造管理者ならびに製造部門および品質部門の長が製造部門および品質部門を適切に監督するとともに、製造部門と品質部門の業務が適切かつ円滑に行われる体制とすること。

ウ 製造販売業者として製造業者の製造部門および品質部門を適切に監督するとともに、製品の製造管理および品質管理ならびに製造販売後安全管理が適正に行われる体制とすること。

エ 総括製造販売責任者が医薬品医療機器等法第 17 条第 2 項ならびに規則第 87 条第 1 号および第 2 号に規定する総括製造販売責任者の義務を確実に履行させるよう管理体制を整備すること。

## 改善命令等の内容

オ 医薬品製造管理者が医薬品医療機器等法第17条第4項で準用する同法第8条第1項に規定する**医薬品製造管理者の義務を確実に履行させるよう管理体制を整備すること。**

カ 役職員が関連法令および社内規程を遵守して意思決定および業務遂行を行っているかどうかを確認し、必要に応じて改善措置を講じるための監督に関する体制を整備すること。

キ 関連業務を担う全ての役職員に対し、継続的に必要な教育訓練を行い、関連法令を遵守する意識を浸透させ、これらの関連法令を遵守させること。

## 1. OOSロットの不適正な救済措置等に係る調査結果 類型 A 手順書上認められない再試験等

OOSの管理に関する手順書に反して、初回試験結果(OOS)を棄却し、初回試験と同一サンプルを用いた再試験又は別のサンプルを用いた試験(以下「再試験等」という。)の適合結果を採用して出荷した事例

## 類型 B 再加工処理

OOSロットに対して、製造指図記録書に記載のない再加工処理を施した上で出荷試験を行い、規格適合結果を得て出荷した事例

## 類型 C 社内規格不適合品の出荷

承認規格には適合しているが、製品標準書において日医工が独自に設定した社内規格に適合しなかったOOSロットにつき、当該社内規格に不適合であった場合に出荷することを認める手順等が製品標準書に定められていないにもかかわらず、出荷試験合格品として出荷した事例

## 類型 D 良品選別後の出荷試験不実施

出荷試験のうち定量試験に不適合となったカプセル剤OOSロットにつき、ウェイトチェッカーを用いて良品選別を行ったのち、選別後の製造ロットにつき、定量試験／溶出試験を実施せず、選別前の定量試験の数値に重量補正による比例補正をかけた数値／選別前の溶出試験の数値を用いて規格適合品として出荷した事例

## (2) OOS ロットの不適正な救済措置の発生経緯

2014 年から 2016 年頃にかけて、ジェネリック医薬品の需要増に伴い、富山第一工場における生産数量・生産品目数も急増したが、これに対応できる人員、設備が整っておらず、製造部、品質管理部のいずれもひっ迫した製造スケジュール、試験スケジュールの中でその業務に追われ、これに伴い OOS の発生件数も増加していった。こうした背景の下、特に 2014 年から 2016 年にかけて OOS の逸脱の発生件数、逸脱会議の開催頻度も増加し、これに伴い不適正な救済措置の実施の件数も増加していった。

但し、2017 年 3 月以降は、類型 B の事例が減少している。これは、上述の医薬品製造管理者の異動により、再加工処理（類型 B）のような明確に GMP に違反する不正な処理を検討、実行可能な者等がいなくなったことによるものと考えられる。

## 2. 安定性試験・安定性モニタリングの不実施等に係る調査結果

### (1) 安定性試験等の不実施等の概要

#### ア 安定性試験等の不実施

富山第一工場では、遅くとも 2009 年頃の時点で、生産品目及び包装形態が多く試験数に対して人的・物的設備が不足していたことにより、必要な試験が全ては実施できない状態であったため、品質管理部においては、優先順位の高い試験をリスト化して、それらについてのみ試験を実施するという実務運用が定着していた。そして、この優先順位の設定において、上記の加速試験や長期保存試験は、出荷に必要とされる試験よりも劣後するものとして、試験実施計画から除外され、又は、計画書に記載されるものの実施が後回しにされ、その結果として、2020 年 2 月の時点で大量の安定性試験の実施が行われていないという状況となっていた。

# イ 安定性試験等における不適合結果(OOS)の処理の不実施

富山第一工場品質管理部では、安定性試験等の試験担当者が試験結果を試験責任5者に報告し、試験責任者はこれを副品質管理責任者(安定性試験グループマネージャー)に報告していた。もっとも、当該副品質管理責任者は、安定性試験の不適合結果が生じた場合に、その不適合の原因が試験実施計画どおりに試験を実施しても規格不適合となる製品自体の瑕疵によるものであるか、試験実施計画どおりに試験を実施できなかったという試験エラーによるものであるかの判別が困難であったため、上長への報告を躊躇し、不適合結果を OOS 管理手順書に従った方法で品質管理責任者へ報告する手続を適切に採っていなかった。

もともと、副品質管理責任者は、OOS の管理に関する手順ではないものの、上述の「工場品質委員会」において一部の試験結果について情報共有し、同委員会の議事録は欠席者を含め委員全員へメール配信されていたことから、同委員会の委員である品質管理部長、富山工場長、常務執行役員、開発・企画本部副本部長、製剤技術部長、生産企画部長及び GMP 推進部長等の役職者は、一部の製品が安定性試験／安定性モニタリングにおいて規格不適合となっていることを認識し、又は、容易に認識することができたと考えられる。

# (日医工への)第3. 原因究明再発防止策の提言

## 1. 富山第一工場(製造業・GMP)

① 規格外試験結果(OOS)管理や逸脱管理に関する手順書の明確化② 製造記録・試験記録管理の厳格化等

③ GMP 組織体制の見直し ④ GMP 教育訓練の徹底

⑤ 品質管理部門・QA 部の権限強化

## 2. 本社製造販売業(GQP)

① 信頼性保証本部による GMP 監査の徹底・見直し

② 総括製造販売責任者の変更

## 3. 内部監査・監督機能の強化

① GMP 監査室による内部監査体制の強化 ② 内部通報制度の見直し

## 4. 経営・組織全般に関する施策

① 風土改革② 取締役の権限・責任の再構築

③ 役員に対するコンプライアンス研修

④ 無理のない生産計画・体制の策定と維持

⑤ 製剤設計の見直し・検討体制の強化

⑥ 関係者に対する処分・責任の明確化。

# 第4. 日医工における継続調査等及び再発防止策の実施状況

## 1. 継続調査等及び自主回収

### (1) 不適正な OOS／逸脱処理に関する調査等及び自主回収

日医工においては、上記の弊所事実調査チームの調査と並行し、また、調査報告書を受領した後も、継続的に富山第一工場において生じた不適正な OOS／逸脱処理の事例を調査するため、例えば市場流通製品ロットの全ての試験ログデータ(約 32 万件)から複数回の試験が行われている製品ロットを特定し、記録精査、担当者ヒアリング、試験データの分析等を実施するなどの各種の方法により、同様の GMP 上の問題のある製品ロットの調査を実施した。そして、OOS 管理手順書、逸脱管理手順書等の手順に沿って OOS 処理又は逸脱処理がなされていないことが認められた事例については、改めて手順に従って OOS 処理又は逸脱処理を実施した。また、出荷試験に OOS が生じたものの OOS を棄却して出荷した事例については、当該 OOS の棄却に科学的妥当性があるのか、出荷試験にエラー(ラボエラーやサンプルエラー)があると認められるのか、品質に問題はないかを評価・検討してきた。そして、当該調査等により、不適正な救済措置があり、品質上の懸念が払拭できない製品ロットが認められた場合には、その都度、当該製品ロットを自主回収してきた。

## 2. 再発防止策の策定及び実施

### (1) GMP上の再発防止・改善策(製造所・富山第一工場)

#### (ア)手順の明確化

各手順書、とりわけOOS管理手順書、逸脱管理手順書が不明瞭であったことが不適正な救済措置等の原因の一つと考えられる。

#### (イ)初回試験結果の棄却・再試験等の条件の明確化(品質管理基準書・OOS管理手順書)

品質管理部門内でも、初回試験結果を棄却し再試験、再サンプリングを行い得る条件を明確かつ統一的に認識できていたとは言い難く、この点が本件の不適正な救済措置等の原因の一つと考えられる。

#### (ウ)逸脱処理における逸脱会議の権限・手順の明確化(逸脱管理手順書)

#### イ 試験記録管理の厳格化

不適正な救済措置は、試験記録のシステム・手順上、初回試験の不適合結果を再試験等の適合結果によって上書きすることが物理的に可能であったが故に行われたものである。

## 2. 再発防止策の策定及び実施

### ウ OOSの状況を適時に確認・追跡できるシステムの導入

安定性試験等におけるOOSの放置につき、安定性試験の結果の監視・監督が不十分であった。

### (ア)医薬品製造管理者の変更

現在の医薬品製造管理者は会社組織上マネージャークラスであり、品質管理責任者(品質管理部長)や製造管理責任者(製造管理部長)を適切に管理監督する職責を果たせる職位にない。

### (イ)逸脱管理責任者・逸脱管理副責任者その他の逸脱管理担当者の変更

職責上、ロットアウト回避・出荷優先の論理で活動することが自然な立場にある生産業務部の担当者が逸脱管理責任者／逸脱管理副責任者に任命されている。

### オ GMP教育訓練の徹底

本件のGMP違反の根底には、富山第一工場における製造及び品質管理関係者全体におけるGMPに関する理解と規範意識の不十分さが存在すると考えられる。

## 2. 再発防止策の策定及び実施

### カ 品質管理部門・GMP推進部の権限強化

不適正な救済措置や、安定性試験等の不実施の原因の一つとして、品質管理部門の発言力が弱かったことが挙げられる。

### キ 安定性モニタリンググループの設置及び実施状況監査

#### (ア) 安定性モニタリンググループの設置

試験担当者的人员に対して品目数が多過ぎるため、既に市場に出た製剤に対する安定性試験等よりも、出荷に必要な試験を行うことが優先されていた。

#### (イ) 安定性試験・安定性モニタリングリスト作成・報告

品質管理部内において安定性試験及び安定性モニタリングが計画どおりに実施されていなかった。一部、規格不適合結果が品質管理責任者を含む各関係者へ報告されたケースも存在したが、これについては、工場長、品質管理部長のいずれからも、OOS管理手順書に従った処理を指示するなどの適切な監督が行われていなかった。

## (2) GQP上の再発防止・改善策(製造販売業)

### ア 信頼性保証本部によるGMP監査の徹底・見直し

信頼性保証本部が、GQP取り決め書に基づく富山第一工場に対するGMP遵守状況の定期的な監査を一部実施しておらず、またその監査内容も本件の不適正な救済措置の発見には不十分なものであった。

### イ 総括製造販売責任者の変更の検討

不適正な救済措置の実施において主導的な役割を担っていたA氏が、製造販売業に係る総括製造販売責任者を務めている。

## (3) 内部監査・監督機能の強化

### ア GMP監査室による内部監査体制の強化

内部監査室による業務監査では、専門的知識を有するGMP違反の内部監査には十分に対応できないと考えられる。

### イ GMP監査室と信頼性保証本部によるGMP監査に係る連携等

### ウ 内部通報制度の見直し

これまでの内部通報制度では、本件の各問題事象を検出することはできなかった。

## (4) 組織・経営全般に関する施策

### ア 風土改革

本件の事象の根幹には、富山第一工場における以下の風土の存在がその大きな要因として存在したと考えられる。

- ①品質管理業務よりも出荷、安定供給・欠品回避を優先する風土
- ②経営陣等の上層部が打ち出した方針について、本来その改善のために必要であっても、ネガティブな情報を経営陣に報告ないし進言することを従業員が躊躇する風潮
- ③GMP違反の問題について認識／疑念を持っても、当事者意識を持たずにこれを問題視しない風潮

### イ 取締役・監査役の責任の再構築

#### (ア) 品質担当役員を設置

同一の取締役が「超品質・安定供給担当」を担当しているが、製造所の在庫に余裕がない場合には、品質管理を犠牲にして安定供給が優先されるインセンティブが生じることになる。

## (イ) B取締役の処遇の検討

工場長／生産本部長時代において不適正な救済措置を主導したと評価できるB氏が「超品質・安定供給担当」取締役を務めている。

## (ウ) 薬事担当の監査役を設置

本件各問題事象については、監査役による監査によっても発見に至らなかった。

## ウ 役員に対するコンプライアンス研修

C取締役又は代表取締役専務執行役員（生産本部統括等担当）であったC氏によるロットアウト回避の指示が本件の不適正な救済措置の根本的な発生要因であったと考えられる。

## エ 無理のない生産計画・体制の策定と維持

## オ 人員の確保と教育体制の拡張

本件各問題事象の原因として関係者のヒアリングにおいて最も多く指摘された問題点は、富山第一工場における生産体制が、予定される出荷量に全く追いついていなかったことにあった。

## カ 製剤設計の見直し・検討体制の強化

一部の製剤につき、製造方法や承認規格が製造現場の実態に即したものでなかったが故に、実際の製造現場においてOOSを多数発生させ、ひいては、不適正な救済措置等の間接的な要因となった可能性が示唆された。

## キ 関係者に対する処分・責任の明確化

2011年頃において、工場長／生産本部長が不適正な救済措置を指示するようになった背景には、その上司である取締役専務執行役員（当時）からOOSロットにつきロットアウトを回避するよう指示を受けることがあったことも挙げられる（但し、当該取締役専務執行役員が不適正な救済措置の存在を認知していたとまでは認められない。）

## 2. 改正の内容

別紙の他、所要の規定の整備を行う

### 別紙

○ PIC/S ガイドラインとの一層の整合化を図る観点から、「総則(第1章)」及び「医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理(第2章)」の一部改正を行う。

1. 法第14条第1項に規定する医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造業者等は、当該製品を承認事項に従って製造しなければならないこと。ただし、法第14条第13項(令和3年8月1日同条第15項に改正予定。)の規定による軽微な変更を行う場合については、同条第14項(令和3年8月1日に同条第16項に改正予定。)の規定による届出が行われるまでの間、この限りでない。

⇒承認書との齟齬防止を盛り込んでいる。

# 委託先の評価

- SOPに評価方法/項目を規定する
- 技術トランスファーを行うには、  
技術と設備があり、生産能力があることが前提
- 経営が安定している
- それと同時に、GMPの管理レベルを確認する  
製造業の許可を得ているので基本はOK  
リスク項目がどこまで管理されているか
- 品質においてはGQPの品質部門の承認が必要  
評価結果は文書にて適正な委託先と文書に残す

# 委託先との契約（製造業者との取決め）

“GQP 委託先との取決め” 検索により

[http://www.pref.nara.jp/secure/79131/naragqpgvppl18\(torikime\).pdf](http://www.pref.nara.jp/secure/79131/naragqpgvppl18(torikime).pdf)

1) 製造業者（製剤/原薬、包装・表示・保管）

国内製造業者

外国製造業者

2) 試験検査業務を行う者（外部の試験検査機関）

3) 原薬を製造業者に販売する卸売販売業者

契約者はGQP/GMP省令の責任者

例えば； 総括/品責、医薬品製造管理者

# 試作などの品質管理の観点での関わり

変更管理等によって生じる試作、

バリデーションロットなどの費用については、  
別途本契約などで管理すべき問題

GQPの担当者はそれが費用発生が伴う場合は、  
必ず担当組織に確認してから進める

品質部署はバリデーションマスタープランを確認する

# 出荷の取り決め/・出荷可否判定

最終製造所出荷時に市場出荷を委託するかどうか

## 選択肢

- 1) 全て製造販売会社が市場出荷を行う
  - 2) 全面委託先に市場出荷を委託する  
製剤と包装が別の製造業者の場合は  
製造販売会社が市場出荷を行う
  - 3) 全て最終製造所に市場出荷も委託する
- 市場出荷を委託する場合は、  
その取決めと評価を行い記録に残す

# 逸脱/ OOS時の対応

- 1) 全ての逸脱/OOS報告(→市場出荷委託の場合)
- 2) 品質に影響する可能性のあるものを報告  
それ以外のものは毎月まとめて報告  
(例えば、自社工場など)

## 3ゲン・5ゲンの実践

- 重要な問題の場合はできるだけ現地に行く
- 写真だけでなく現物を取り寄せる
- 必要により電話会議など

# 変更管理の対応

## 1) 一変・軽微変更に該当するかどうか

- ・外国製造所
- ・MFの原薬製造所 が要注意

## 2) 変更時の評価

- ・バリデーションを行うかどうか
- ・固体剤は溶出試験(経年)に注意
  - 添加剤の変更(設備移設、別の国)で製品回収
- ・注射剤は不溶性異物試験(経年)に注意
  - 原薬の出発物質変更(新規不純物0.01%)

# 製品苦情の対応

- 1) 速やかな回答を行う為に契約に期限を盛り込む  
お客様には10日以内の回答を目指す
- 2) 現物を送付するが、その前に写真を送り、  
該当ロットに問題が起きていたか、  
保存サンプルは問題ないかを確認する
- 3) 苦情のレベルに応じた対応になる  
健康に影響する $\geq$ 製品回収 $\geq$ 広がり $\geq$ 影響度

# 変更管理の対応

- 変更管理の仕組み
- 変更管理の内容
- GMP/GQPとの関係
- 製造販売承認書と変更管理
- 軽微変更と一変申請の判断
- 変更実施後の評価とフォロー
- 一変申請/軽微変更届の失念/判断ミスの事例

# 変更管理の仕組み

- 変更管理の仕組み/責任者の明確化
  - 医薬品製造管理者が責任者 (GMP)
  - 提案/審査/決裁/実施/確認
- SOPにする
  - 仕組み/責任者記載
  - 提案内容/処理のフロー/提案書など
- 変更記録を残す (ログ)

# 変更管理の内容

- SOPに変更の内容を定める
  - 品質 & レギュレーションに影響するもの
  - SOPに記載されているもの
- 品質に影響するもの
  - バリデーシヨンの有無
- レギュレーションに影響するもの
  - 軽微変更届/一部変更申請の判断

# GMP/GQPとの関係

## GMPとGQPの関係を定める

- ・GMPだけで完結する項目（どこまで貰うか）  
⇒ex. 1か月まとめて報告 & 査察時に確認

## GQPはその製品の全責任を負う

- ・GQPに関係する項目（全て貰う場合も）  
⇒変更前に製造販売会社に提案する  
⇒バリデーションが必要な項目は、
  - ・変更することの確認
  - ・バリデーション計画書の確認
  - ・バリデーション結果の確認

# 製造販売承認書と変更管理

委託先の変更管理と承認書との齟齬を失くす

- 原薬/製剤の製造所/試験/保管場所の記載
- 製造方法の記載(一変/軽微事項)
- 一変申請事項と軽微変更届の記載の混乱

# 変更管理が適切でない

- ・製造販売承認書/MFの記載事項から逸脱する。
- ・変更管理が適切でなく、  
製造販売承認書に反映されない。
- ・原薬製造所/製造委託先管理が適切でなく、  
製造販売承認書に反映されない。

変更管理の提案で、現在の方法は意味がないので、今回こうしましたとの提案がある。

当時の先輩が考えた方法であり何か意味があった。  
先輩に尋ねる、過去の提案書を見るなど、  
今の方法が設定された理由を考察して提案を！

# 軽微変更と一変申請の判断

- 通知のガイドラインからの判断
- 製造販売承認書の記載からの判断
  - 『』 “ ”が軽微 《》やその他は一変事項
  - 記載が適切でなかった時の対応
    - 一変事項を軽微記載にしていた
      - 後のGMP適合性調査で指摘される可能性
    - 軽微事項を一変記載にしていた
- 品質に影響することなのかどうかの判断

# 軽微変更と一変申請の判断

1. 記載方法で軽微と一変を明確にしている  
一変事項を軽微に軽微を一変にしていることも
2. 軽微を一変にしている場合  
当局と相談して軽微で変更できる場合も  
例えば、一変にしていることで逸脱が発生？
3. 一変を軽微にしている場合  
書類上は問題ないが、それが品質に影響する  
場合は問題となる場合がある  
有効期間を軽微変更で届けた→製品回収

# 判断に迷った時の対応

明らかかな時は、企業の判断で問題がない。

迷った項目は、都道府県によっても判断が異なる

- ・製造設備の原理が同じ、しかしタイプが違う

同じ設備と判断してもらえるかどうか？

例；企業としては同じと考えたが、念のために

県に確認したところ、一変申請を行うように

企業の判断

当局の判断/GMP適合性調査

軽微

一変

→**リスク 大**

一変

軽微

→**コスト&時間 大**

# 軽微を一変事項にしていて逸脱発生

1) 逸脱処理で対応する

⇒ 次回GMP適合性調査時に逸脱ログから指摘？

製品回収のリスクもあり得る

2) 審査管理課に相談する

(PMDAに相談すると審査管理課へと)

顛末書の記載事項を網羅しFAX、その後電話

# 会社買収に伴う変更と入荷 (海外の場合)の注意事項

## ・企業の買収

### ・法人が変わるかどうか

- ・株式の取得
- ・名前の変更
- ・人が乗り込んでくる(責任者変更)

注) 企業買収は最高機密情報であり、

わかっていても間際か、発表後

⇒ 当局から、連絡が遅いと指摘されたが難しい

ために連絡を取り、当局を巻き込むことが良い

- ・製造所が分割されて買収⇒新規外国製造所認定
- ・外国製造所認定が新規に必要なかどうか
- ・原薬/製剤の輸入が止まることを常に考える

# 外部の査察での不備が、自社にも影響する

## 🌸 MF登録/審査

その後、その製造所の原薬を使用して

新規申請時にGMP適合性調査実施

→ 不備が見つかり、それが他の原薬にも影響

→ 該当メーカーが審査管理課と話し合い

→ メーカーより製造販売会社に顛末書を提出へ

→ 納得できないので、審査管理課と電話で確認

審査管理課より、理解はするが顛末書を

提出して欲しい

GQPはその製品の品質の全責任を担っている

# 委託先製造所と製造販売会社の意見の違い

## 委託先製造所

- ・自社製造販売承認書の製造
- ・他の会社の受託製造

↑↓ 相違

## 製造販売承認書の記載の考え

例; シリンジのシリコン塗布工程の記載

⇒ 委託先は記載しないまま

⇒ 製造販売会社は記載

# 変更提案のフォロー管理 (PDCA)

- 製造所には定期的に、変更の進捗状況を変更ロットの連絡漏れがないように確認する
- 出荷後30日以内の軽微変更届であるが、社内規格を変更したなどのタイミングで出荷前に軽微変更届を行う
- 市場出荷書に変更管理有無チェック欄を設定
- 査察/市場出荷の確認時に変更状況を確認

# 変更実施後の評価とフォロー

- 軽微変更届のタイミング  
変更ロットの情報入手と届出
- 一変申請承認後の変更ロットを必要な対応  
試験方法変更なら、承認書取得後に出荷の場合、  
一変された試験方法にて試験検査を行う
- 変更バリデーションなど報告を貰い評価する
- 次回の査察により、確認を行う

# 製造所の変更管理の確認(特に海外製造所)

- 海外との取り決め事項に変更は必ず連絡し、了解を得ることを契約として盛り込む。
- 海外からの変更があれば、必ず製造販売承認書の記載事項に影響するかを確認する。
- 品質に影響があるかを確認する。
- バリデーションが必要な項目はデータを貰う。
- 海外製造所には定期査察を行い、変更ログを確認する。
- 中国の製造所は毎年行き、レギュレーションの視点での査察を行う→**リスク低減の取り組み**

# 変更提案のフォロー管理 (PDCA)

一変申請などの場合は、購買、生産管理と密に連携をとり、欠品がないようにする。

- 在庫をいくら持つか  
原薬は余裕を持たせて1年ほど
- 中国は国の指示で製造場所移転があり、  
在庫が不足する場合がある
- 変更スケジュールを立て、定期的に確認する
- 変更原料で異物問題あるいはPV失敗時、  
スケジュール見直しが生じるか確認する

# 海外製剤製造所の異物によるPV失敗により GMP適合性調査不適合(イタリア)

突然、審査管理課から電話

イタリアの製造所で製造している製品は毛髪混入は問題ないか？製品は回収しなくてよいか？→ドキッ

- ・問題ないかどうかを報告すること

他社が申請した製剤が同じ委託先

PVで毛髪/不成立→再度PV→毛髪/不成立

不幸中の幸い(下記をまとめて報告)

- ・一部工程が他社と異なる
- ・毛髪苦情が過去3年なかった
- ・日本の製造所で全数選別；毛髪は無かった

⇒異物(特に虫・毛髪)対策を行っておく。

# GMP監査

## 1) GMP監査の必要性

- ・医薬品は原料 / 資材の品質に左右される
- ・委託先の品質保証
- ・自社工場の品質保証

## 2) GMP監査の全体像

- ・GMP監査の流れ
- ・相手先との関係
- ・社内購買部門との関係

## 3) PMDAの査察での指摘事項とその対応

## 4) 武田薬品工業光工場のFDA指摘事項

## 5) GMP監査のシュミレーション

- ・被監査マニュアル作成
- ・シュミレーション実施

# 委託先の品質保証

## 品質は現場で造り込まれる⇒3ゲンを知る

- ・GMPの基本は同じだがレベルは様々
- ・自社工場に比べるとどうしても不明な部分が多い
- ・個々のSOP、運用も異なる。

逸脱の定義も違う

ある製造所の逸脱SOPを確認したら問題ない  
逸脱は何件ぐらい出ているかと尋ねると、  
数件/年とのこと。

→逸脱の仕組みが機能していない

# 委託先の品質保証

## 何を基本とするか

- ・信頼関係を構築する
- ・お互いに品質保証でもメリットを得る(工場見学)

## 委託先を訪問する目的

- 1) 現場を知る(GQPの監査も含め)
- 2) 人を知る(どんな人が製造しているか)
- 3) 自分を知って貰う

何かあった時に気楽に連絡して貰える関係を構築する

# カプセルの重量過不足逸脱のケース

## 仕入れ品(OTC)

- ・充填機のトラブルで充填バラツキ

5%ほど、充填量が過不足のカプセルとの報告



話を聴いていたら、ウエイトチェッカーを導入すると。

→それなら、導入後、バリデーション行い

該当ロットをウエイトチェッカーにかけては？と提案



納期に間に合わない→購買に確認したら余裕がある

→約500万円の損失回避に（相手の立場で）

→逸脱 & 廃棄報告を、こちらから回避提案へ

# 委託先の品質保証

- 逸脱/OOSは必ず連絡を得る
- 変更管理はその品目に関係することは、ソフト/ハード含め連絡を得る。環境に関しても
- COAを得る
- 出荷判定表を得る
- 製造指図記録書について
  - 入手してレビューする or
  - レビューは委託先にお願いする
- 市場出荷業務を監査し、その後その業務を委託  
委託するかどうかは企業の判断

# 委託先の品質保証

- ・市場出荷業務
  - ・一変申請/軽微変更届の有無確認
    - ・一変申請承認後は新たな承認書に基づき出荷
    - ・市場出荷後、30日以内に軽微変更届
- ・安全性情報の入手
  - ・毎回「情報無」と連絡する
  - ・連絡がない場合は、安全に関する情報無と判断

GMPの状況だけでなく、GQP絡みの業務についても  
監査対象とする

# 自社工場の品質保証

自社工場も一つの製造所として

- ・ 取り決め事項
- ・ 市場出荷委託
- ・ GMP適合性の確認 (GMP監査)
  - ・ 自社の製造所は  
別の組織がGMP監査を行う場合がある  
その時は
    - ・ 共同で行う      or
    - ・ 監査の依頼を行い、確認する。

# GMP以前の問題 5S

整理、整頓、清掃、清潔、躰(⇒精神)

これができていないと、GMPも同じではないかと

- ゴミが落ちていても拾わない。
- 整理/整頓されていないとコンタミリスク
- 清掃は防虫対策のベース
- ガウンニング(作業着)は一人ひとりの気持ちの表れ
- 虫が飛んでいても気にしない

# GMP以外で見ていること

## ・喫煙環境

健康増進法で喫煙場所は下記が求められている

- ・喫煙場所を隔離する
- ・空気は外へ強制排気する

⇒罰則規定なし(守るかどうかは企業の姿勢)

⇒従業員の健康にどれだけ配慮しているか

## ・SDS(製品安全シート)の入手とSOPへの反映

従業員への健康配慮を行っているか

## ・自動販売機の飲料品の値段

飲料メーカーから90円⇒差額をどうしているか？

## 2) GMP監査の全体像

- ・GMP監査の流れ
- ・相手先との関係
- ・製造所との関係
- ・社内購買部門との関係

# GMP監査の流れ

## 1) 監査の年間計画を作成する

### 査察の頻度(目安)

- ・原薬 1～3年 当局は2年を希望？
- ・添加剤 3～5年
- ・資材 3～5年
- ・中国はいろいろな課題があることから毎年
- ・アンケート調査で補足する場合も
- ・過去の品質トラブル/重要性を考慮  
品質異常/不適ロット/苦情など

# GMP監査の流れ

## 2) 監査実施者の任命

- 監査者の認定プログラム (SOP)  
グローバル監査認定プログラム
- 品質保証の経験 & GMP監査の実績
- 3極 & グローバルの責任者が認定
- 監査者の育成プログラム
  - GMP業務に携わった経験年数
  - 机上でのGMP監査研修 Off-JT
  - 監査の同行、指導者下での監査実施 OJT
  - 監査レポート作成実習

# GMP監査の流れ

## 3) 監査日程の調整

早ければ早いほど調整し易い。

## 4) 監査の実施

できれば2人で行う。質問する人と記録する人

## 5) 報告書作成 & 提出

相手先に内容の齟齬がないか確認する。

## 6) 回答入手

期日(1~2か月を期限)設定

# GMP監査の流れ

## 7) 改善状況の確認

定期的にフォローするか次回の査察時に確認

## 8) 関係する組織に報告書を送付

製造所、GQP、購買など

## 9) 年間報告のまとめ

- ・評価の一部として活用する。
- ・GQPで品責から総括への報告
- ・マネジメントレビュー時の報告

# 相手先との関係

- 製品の品質を造り込むパートナー
- お互いにメリットを得る
- 売買契約やお金に絡むことは、  
品質保証の立場では避ける
- 指摘事項でハードが絡み、かつ投資が大きい場合  
ex. インナーにトイレを設けない(県の指摘)  
包装ラインをライン毎仕切る(県も指摘)  
更衣や滅菌の2way(戻らない)など  
表現を慎重にする/必須かどうか判断する

# 相手先との関係(社内ルールに従う)

- ・委託している製品がどの程度製造しているか  
何ロット/年 販売額/年 を把握しておく  
委託先が利益をどの程度得ているか→得意先？
- ・返品や手直しの有無 あった場合理由把握
- ・相手から提供される時(ご参考)
  - ランチ→受ける
  - タクシーチケット→受ける
  - お土産→受ける(華美でないもの)
  - 夕食(接待)→ケースバイケース(できれば断る)
  - お歳暮→断る(社内ルールに従う)

# 相手先との関係

- 受託側は委託側に発言しにくいことを理解  
こちらから積極的に尋ねる。  
営業担当者(窓口)の人は遠慮しているが、  
製造所の人は素直に言ってくれる場合がある。
- **こちらから困っていることがないか尋ねる**
  - 端数品の扱い
  - 発注サイズが小さくなった(利益が少なくなった)  
フィルターが高価/発注量←最初の契約量ならOK
  - 過去に委託側がお願いしたことがそのまま  
クラフト包装20kgを保存サンプルに継続←役割終了

# 製造所との関係

## 監査前に製造所に確認する

- ・監査を行うこと、監査日程連絡
- ・その原料で問題が起きていないか
- ・原料/資材メーカーに対する要望事項がないか
- ・自社製造所であれば同行もあり得る
- ・自社製造所以外でも場合により同行もある  
その時は相手側の了解を得る

物造りは製造所にて行われているので  
その声を知る

# 社内購買部門との関係

- 購買部門とは常に連携する
  - 監査を行うこと、監査日程連絡
  - 購買部門担当者が同行する場合もある
- 購買において何か問題が起きていないか確認
  - 関係性が良好なのかどうか
  - 両社で抱えている問題はないか
  - 当初約束した量を購入しているか
  - 価格トラブルが過去になかったか

### 3) PMDAの査察での指摘事項とその対応

#### 調査指摘事項書の交付等

指摘事項がある場合は、不備の程度を次の①～③に分類し明確にして調査指摘事項書を作成し、10業務日以内に製造業者に交付する。

- ① 重度の不備
- ② 中程度の不備
- ③ 軽度の不備

# 指摘事項と対応

## 措置

ア上記1の①重度の不備がある場合は必要に応じ、薬事監視指導要領に基づく処置を行うとともに、次の措置をとる。ただし、15日以内に速やかに改善完了の場合は次のイに準じて取り扱うこととする。

- ① 製造販売業許可権者及び承認権者に通報
- ② 改善(変更)命令等の発出
- ③ 改善報告を受けての改善確認

# 指摘事項と対応

イ上記1の②中程度の不備がある場合は、概ね2週間以内に調査指摘事項改善計画書又は調査指摘事項改善結果報告書を提出させる。ただし、調査指摘事項改善計画書が提出された場合は、改善予定日までに調査指摘事項改善結果報告書を提出させることとする。

ウ上記1の③軽度の不備がある場合は、調査指摘事項書の交付を受けてから概ね2週間以内に調査指摘事項改善計画書又は調査指摘事項改善結果報告書を提出させる。

# 指摘事項と対応

回答書は製造所で作成するものであり、GQPでの委託側ではコントロールは難しい。製造所側と委託側の良好な信頼関係が回答書作成に力を発揮する。その観点からも、監査は問題点を見つけるとの姿勢ではなく

- 1) 品質向上を両社で行う
- 2) 製造の現場、状況、人を知る
- 3) 信頼関係を構築する目的に行う。  
また、形としての記録に残す役割
- 4) 監査を定期的に行い品質管理状況を確認する  
も大きな要素である。

# 指摘事項と対応

- ・PMDAがどのような意図で質問をし、  
どのような改善を期待しているかを推察し、期待に応える。
- ・不明な点があれば、メール/電話でPMDAに確認する。
- ・PMDA担当者は忙しく、同時に何件か抱えており、  
海外に出ていることもおおいので直ぐに連絡が付かない  
場合もあることを認識しておく。
- ・PMDAの意図を理解して、製造所にGQP側から、  
このような回答で対策実施をお願いする場合もある。
- ・新製品の場合は、最終部会までにGMP適合性調査が  
適合にならないと新製品の承認自体が遅れることがある。

## ●製品品質の照査 <https://ptj.jiho.jp/article/133840>

### 不備事項

過去に多数の製造実績があり、1バッチのみの製造であることを理由に品質データの傾向を確認していなかった。

製品品質の年次照査期間終了から約8カ月後に報告書が承認されていた。

明確な報告書の承認基準が定められていなかった。

### チェックポイント

予防的改善の要否を評価できる手法で照査されているか。

# ●安定性モニタリング

## 不備事項

年次安定性モニタリングの結果、PVロットで見られなかった既知不純物の経時的な増加傾向が2ロットで確認されていた。しかし、傾向の変化した原因や影響などが評価されていなかった。PVロットの安定性モニタリングを実施する予定であったが、製造日から1カ月以上経過した時点でも、検体が安定性チャンバーに送られていなかった。安定性モニタリング中のロットについて、試験の結果をつど記録していたが、3年後のモニタリング終了時に報告書を作成していなかった。

## チェックポイント

安定性モニタリングについても目的を十分に理解し、目的が果たされているか。

市場流通品の安定性が継続的に担保されているか。

# ● 供給者管理

## 不備事項

COAの確認などで受入の可否を判断する原料にもかかわらず、書面監査になっていた。実地監査が不要であるという妥当性が不明。

実地監査を不要とする基準や理由が不適切。

供給者監査の担当者の資格要件や認定基準が規定されていない。

## チェックポイント

原材料に問題があった場合のリスクに応じた適切な管理手順が規定されているか。

# ●変更管理

## 不備事項

薬事承認事項に影響する製法変更について、製造販売業者に事前に連絡していなかった。薬事手続が必要な事項の理解が不十分だった。薬事手続をせず、MF登録していた規格を変更。廃止や緩和していた。変更管理はしていたが、科学的な検証を行わずに変更に伴う薬事手続の必要性を判断していた。製法原薬ロットの安定性モニタリング、18カ月時点で類縁物質試験でOOSが発生していた。調査の結果、製造工程に原因があったことが判明。当該ロットの不純物は経時的に増加しており、9カ月時点で規格上限付近に達していたにもかかわらず、18カ月時点で製法変更の妥当性を評価。

## チェックポイント

変更適用前後の評価手順、連絡体制が手順書に具体的に規定されているか。

# ●逸脱管理

## 不備事項

バッチを均一に製造できていない問題が発生。均一に製造できていない原因を調査していなかった。この問題は過去に出荷した他のバッチにも影響しうるが、影響の規模や品質リスクを評価していなかった。

出荷が安定しているPVロットの製造中に、グレードで定められた粒子数を超過する問題が発生していたが、作業者は報告を怠っていた。製造から2カ月近く経過していたが、原因究明や影響評価が行われていなかった。

## チェックポイント

逸脱の原因を特定することは非常に難しいが、製造面や品質試験などの多角的な視点で調査し、再発しないかを検証する。他ロットや他品目への影響はないか。  
本当に逸脱が逸脱として報告されているか。

## 4)武田薬品工業光工場のFDA指摘事項

米国FDAが武田にWarning Letter発出 光工場における無菌操作の不備などで  
<https://ptj.jiho.jp/article/140447>

武田薬品工業は2020年6月17日付で、米国FDAからWarning Letterを受領したことを発表した。Warning Letterは6月9日付でFDAから発送されており、2019年11月18日から26日にかけて行われた同社光工場への査察において、cGMP違反があったことを指摘している。

Warning Letterでの主な指摘事項としては、以下があげられる。

品質管理部門に適用される、文書化された適切な責任および手順を確立せず、また手順に従わなかった。

無菌を目的とする製剤の微生物学的汚染を防止するために設計された、無菌および滅菌工程のすべてのバリデーションを含む適切な手順書を確立し、遵守することに失敗した。

米国FDAが武田にWarning Letter発出 光工場における無菌操作の不備などで  
<https://ptj.jiho.jp/article/140447>

ロットがすでに流通されているかどうかにかかわらず、説明のつかない不一致または不適合、あるいはその成分が規格に適合しているかどうかを徹底的に調査していない。

武田薬品はWarning Letterを受け、「直ちに包括的な是正・予防措置(CAPA)プランを策定・実行するとともに、FDAに毎月進捗状況を報告」しており、目標期限内にFDAに回答するとしている。

なお光工場で製造している「リュープリン注射用キット」は、逸脱対応などによる供給量低下によって出荷調整を行っており、「リュープリン SR 注射用キット 11.25mg」は欠品が見込まれている。

## Takeda Pharmaceutical Company Limited

<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/takeda-pharmaceutical-company-limited-603596-06092020>

貴社の製造、加工、梱包、または保持のための方法、設備、または管理がCGMPに準拠していないため、貴社の医薬品は、連邦食品、医薬品、化粧品法 (FD&C法)、21 U.S.C. 351(a)(2)(B)のセクション501(a)(2)(B)の意味の範囲内で不純物が混入していると考えられます。

我々は、2019年12月18日に提出されたForm FDA 483に対するあなたの回答を詳細に検討し、その後のあなたの対応を受領したことを認めます。あなたの回答は、あなたの業務をCGMPに適合させるための是正措置の十分な詳細または証拠を提供していなかったため、不十分です。

貴社の製造、加工、梱包、または保持のための方法、設備、または管理がCGMPに準拠していないため、貴社の医薬品は、連邦食品、医薬品、化粧品法(FD&C法)、21 U.S.C. 351(a)(2)(B)のセクション501(a)(2)(B)の意味の範囲内で不純物が混入していると考えられます。

我々は、2019年12月18日に提出されたForm FDA 483に対するあなたの回答を詳細に検討し、その後のあなたの対応を受領したことを認めます。あなたの回答は、あなたの業務をCGMPに適合させるための是正措置の十分な詳細または証拠を提供していなかったため、不十分です。

Warning Letterを翻訳した日本語を下記に

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

当社の調査では、以下のような特定の違反が観察されましたが、これに限定されません。

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せず、そのような文書化された手順に従わなかった (21 CFR 211.22(d))。

当社の検査では、貴社の品質ユニット(QU)が、クリーンルームの管理を危うくするような重要な活動が複数含まれたシャットダウン後、無菌製造を再開する前に適切な措置を講じていなかったことが判明しました。貴社の QU は、貴社の手順書に示されているように、無菌プロセスのシミュレーション(媒体充填)を行わずに、(b)(4)の充填作業のために製造作業の再開を許可していました。貴社はこの逸脱の後、(b)(4)の複数のバッチを製造し、米国市場に出荷しました。

貴社は、貴社の回答の中で、(b)(4)の製造ラインの無菌工程シミュレーションを実施することを約束し、シャットダウン後の工程シミュレーションを確実に実施するためのシステムを強化すると述べています。生産再開の手順では、製品発売前に環境モニタリングデータとユーティリティの結果を入手する必要があるため、製品への悪影響はないとの見解を述べています。

クリーンルームの管理が損なわれたシャットダウン後の施設で製造された製品の無菌性保証への影響を十分に評価していないため、あなたの回答は不十分である。環境モニタリングとユーティリティデータだけでは、医薬品の無菌性を確保するために適切なクリーンルーム管理が回復したことを裏付けるのに十分ではありません。

この書簡に対する回答として、以下を提供してください。

- 包括的なアセスメントと修復計画を提出してください。評価には、以下の項目も含まれますが、これらに限定されるものではありません。

○ 貴社が使用している手続きが堅牢で適切であるかどうかの判断。

○ 適切な慣行の遵守状況を評価するための、貴社の業務全体を通じたQUの監視体制の整備。

○ QUの処分決定前に、各バッチ及び関連情報の完全かつ最終的なレビューを行うこと。

○ 全ての製品の同一性、強度、品質及び純度を確保するための調査及びその他の全てのQU業務の監督及び承認。

- トップマネジメントが品質保証と信頼性の高い業務をどのようにサポートしているかの説明。これには、新たな製造/品質問題に積極的に対応し、継続的な管理状態を確保するためのリソースをタイムリーに提供することも含まれますが、これに限定されません。

- 適切な無菌処理条件が十分に保証されていない条件下で処理された流通製品のリスク評価。

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ており、すべての無菌・滅菌プロセスの検証を含む適切な文書化された手順を確立し、それに従うことができませんでした(21 CFR 211.113(b))。プロセスシミュレーションの適切な実施方法が確立されていない。不適切な無菌処理シミュレーション(メディアフィル)貴社の媒体充填プログラムでは、微生物汚染を防止するために無菌処理作業が適切に行われていることが保証されていませんでした。

貴社は、メディアフィルからインテグラルユニット(すなわち、無傷の容器閉鎖システムを持つユニット)を除去した。例えば、(b)(4)で実施したメディアフィルのロット(b)(4)の間に、(b)(4)の無傷のバイアルを除去し、それらをインキュベートしなかった。あなたは、これらの一体型バイアルを除去するための適切な正当化を欠いていました。あなたは、ルーチンの分析試験のためにユニットを除去したことを示しましたが、この試験はインキュベーションの後に行われた可能性があります。

さらに、培地充填は、(b)(4)の操作によってもたらされる重大な危険性を含め、商業生産における汚染リスクを十分に考慮していませんでした。この作業には、(b)(4)からの手作業による集中的な無菌物質の移動が含まれている。

## 5)GMP監査のシュミレーション

- 被監査マニュアル作成
- シュミレーション実施

# 被監査マニュアル作成

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

## 1. 目的

当局、製販の査察をスムーズに行うために、事前に準備すべきこと、当日行うこと、査察中に注意すること、ラップアップで注意すること、指摘があった場合の対応などをまとめたものである。

## 2. 適用範囲

GMP 製造所における以下の査察対応である。

1) PMDA & 県の査察    2) FDA の査察    3) 製販の監査

## 3. 責任

査察の責任者は製造所の長である。かつ、関係する組織が協力する責任を持つ。GMP 調査なので、製造所の医薬品製造管理者もまた責任を持つ。品質保証部長が医薬品製造管理者でない場合は、医薬品製造管理者と連帯して責任を負う。

## 4. 事前準備

# シュミレーション実施

- ・役割を明確にする
- ・説明を簡潔に行う
- ・応答訓練を行う
  - ・Yes/NoにはYes/Noで返答する。
  - ・余計なことは言わない
- ・実際に監査役を設けて実際に行ってみる。
- ・PMDA(FDAの査察官の483Form)の指摘事項に対し
  - ・出来ていること
  - ・直ぐに行うこと
  - ・計画すること
  - ・予定がない場合はその回答用意

# 例1 逸脱

- ・逸脱リストを見せてください(自社販売品だけ)  
いくつかをピックアップする
- ・逸脱のSOP通りに対応ができているかを確認
- ・他のロット、他の製品(原因がラインの場合)への影響は調査されていますか？  
⇒根拠データは？ 論理的説明は大丈夫か？
- ・安定性試験に入れなかった理由は？
- ・年間の逸脱件数は？
- ・逸脱に上げない、現場だけの品質問題はあるか？

## 例2 OOS/OOT

- ・OOS/OOTリストを見せてください(自社販売品だけ)  
いくつかをピックアップする
- ・OOS/OOTのSOP通りに対応ができているかを確認
- ・ラボエラーの判断した根拠データは？ QAの判断は？
- ・OOTを様子を見るとしていないか？
- ・製造で問題がなかったかの確認は行ったか？
- ・ロットが問題ないとの根拠データはあるか？
- ・リサンプリングをもし行っていたら、「最初のところに問題があり、良いところからサンプリングしていないか？」  
⇒サンプリング方法について尋ねる。再シール方法

## 例3 日付を追いかける

OOSの最終確認を8月10日にバックデートしたと仮定  
(実際は10月10日に行っていたと仮定)

- ・日付を追いかけて、その日が正しいかを確認する
  - ・発生日 6月10日
  - ・逸脱発見(部品不良)/対策日 7月20日(部品交換)
  - ・逸脱報告日 & SOP改訂日の確認
  - ・教育訓練日の記録確認
  - ・日報の確認(発生日、部品交換)
- ・個人一人を別室に呼び、その日に行ったかを確認
- ・サインした日のサイン者全員の在籍を確認

## 例4 承認書との齟齬

承認書が分かる場合

承認書とSOPを比較する。

製造指図記録、試験検査記録を確認する

代替試験法を採用していないかどうか

海外製造所がある場合

どのように確認しているかを尋ねる

海外に実査に行き、そこでMFとSOPの齟齬

出荷試験と承認書の試験齟齬

海外で製剤化している場合

添加剤の出典(日局、薬添規、局外規、別紙)通り行っているか。

## 例5 偽造/偽証の確認

- ・バックデータは行っていますか？
- ・まだ発生していない記録を、発生する前に書いていませんか？
- ・SOP通りでない作業はありますか？  
もし「ない」と返答されたら、それはどのようにして「ない」ことを確認されましたか？
- ・認定されていない人が製造/試験に携わっていませんか？  
もし「ない」と返答されたら、どれはどのようにして「ない」ことを確認されていますか？

# 製造販売承認書と製造場所/方法の実態との齟齬

❖ 医薬品回収(クラスⅡ)平成25年3月26日

## エキセメスタン錠25mg「マイラン」

対象ロット	包装形態	出荷数量(包装)	出荷時期
M001AT4	140錠包装	23	2011/11/11
M002AT4	28錠包装	192	2011/11/11
M003AT4	140錠包装	76	2011/11/11
M003BT4	28錠包装	188	2011/11/11
M004AT9	140錠包装	684	2011/11/11
M004BT9	28錠包装	2,284	2011/11/11
M005AU4	140錠包装	900	2012/6/1
M005BU4	28錠包装	1,611	2012/6/1
M006AU6	140錠包装	850	2012/7/23
M006BU6	28錠包装	2,048	2012/7/23
M007AU7	140錠包装	994	2012/8/17
M007BU7	28錠包装	1,519	2012/8/17
M008AUB	140錠包装	453	2013/1/11
M008BUB	28錠包装	4,142	2013/1/11

# クロルマジノン酢酸エステル徐放錠50mg「三和」

ロット番号	包装形態	出荷数量(箱)	市場への出荷判定日
AJ00202	PTP100錠	2078	2015年 6月25日
AJ00201	PTP500錠	50	2015年 6月25日
AJ00101	PTP100錠	2316	2015年 5月 1日
AH00102	PTP100錠	1924	2014年 6月25日
AH00101	PTP500錠	80	2014年 6月25日

回収理由 **回収着手平成28年9月9日**

フィルムコーティング工程において、医薬品製造販売承認書に記載されていないカルナウバロウ(光沢化剤)が製品に添加されていたことが確認されたため。市場に流通している使用期限内の製品を自主回収させていただきます。

⇒クロルマジノン酢酸エステル徐放錠50mg「トーフ」 **回収**

プレストロン徐放錠50mg/プロモチンS錠25/プロモチンS錠50 **回収**

⇒**平成25年3月26日**時点で、何故是正されなかったのか？

# 行政処分等

## 行政処分の内容

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

## 違反内容

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

## 改善命令

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

# "問題の背景を考える"

違反事項;

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

# “問題の背景を考える” 考察

山本化学工業に対しては県が処罰したが、それを使って製品にしている会社に対しては、何も今のところない。

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

- ・製品回収させなかったのは、欠品リスクが生じ、国民の健康に影響がでるとの判断。
- ・和歌山県は山本化学工業に対して処分  
厚生労働省は管理していなかった製販はどうするのか？

# どのようにして防ぐか

## GMP査察で発見を防げるか？

- ・記録の紙の色の白さを確認する
- ・**収支を確認する**
  - ・**原料の秤量記録/収率(出来高)**
- ・倉庫のドラムを確認する
- ・合成時の溶媒を変えていた
  - ・製造記録の確認/・受入れ試験の確認
- ・分析機器のログを確認
  - ・中国産アセトアミノフェン分析？

## 確認書を貰う(品質の責任者サイン付き)

- ・MFとSOPには齟齬がない(確認方法/確認日時)

⇒和歌山県 & 多くの製販が気づかなかった

# 愛知県 生薬の製造販売承認書との齟齬と そ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。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**

### 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。

## 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。
- 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場合について考察

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

- ・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

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。

松浦薬業の違反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か。

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。

# 品質問題で健康被害発生 小林化工 別の薬剤コンタミ

- ・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は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。

## 小林化工 別の薬剤コンタミ

### ・不足した原料を継ぎ足す作業の工程のバリデーシヨンの有無

ロットの均質性を確認します。継ぎ足し後には均質にする工程はあったのでしょうか？またそのバリデーシヨンは実施されていたのでしょうか？

今回は結果として目的の原薬は継ぎ足しされていなかったことになります。それでも出荷試験は適合しています。かつ、継ぎ足していなかったため含量が低いとかの違いはなかったのでしょうか？ またそれを検出するOOTはどうだったのでしょうか？多くの確認したい項目があります。

## 小林化工 別の薬剤コンタミ

### ・品目の確認

多くの製造所はドラムに貼布したバーコードで品名/ロットNo/使用期限が適切かを確認します。バーコード確認していない製造所も多く、そこでは品名については品名とそのコードNoを確認し記録します。品名だけでは類似のものと勘違いするリスクもあり、この2つの確認を行います。またロットNoと使用期限も記録します。製造指図記録の品名とコードNo,使用期限が適切だったかを記録のレビューで確認するのですが、その作業がSOPに規定されていたか、また記録があったかを確認したいところです。

## 小林化工 別の薬剤コンタミ

- ・品質試験による確認を精査すると、(混入に気付くことができた)可能性がある。

試験検査で”普段と違う”があったようですが、それに気づく感性&能力と報告がなかったのでしょうか。きっとHPLCチャート見たら普段と違うことがあったのでしょうか。

⇒試験者は普段と違うことに気づいて報告したとのこと。報告を受けた人はなぜ調査しなかったのでしょうか？ また報告の記録はあったのでしょうか？ CRM訓練を行う！

- ・製造販売承認書と違っていたため規格違い含め全ロットを回収

熊本県の化血研時の一斉点検、毎年の承認書との齟齬の見直しを行っていたはず。どうしていまさらと思いますが、チェックを行った仕組みorチェック者の力に問題があったのかもしれない。齟齬があった場合はまずは承認書通りに行うことでしょう。そしてその後の対応を考えます。

## ご参考;【大阪府】日本製薬を業務停止処分 テスト用アンプル誤出荷で 薬事日報

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

# 【大阪府】日本製薬を業務停止処分

テスト用アンプル誤出荷で 薬事日報

疑問1； アンプルの計数管理は？

疑問2； ラベルの計数管理は？

疑問3； テストアンプルの管理は？

## テストサンプルでの痛い経験(製品苦情)

ドリンク剤(他社製造販売 エーザイ販売)

苦情内容;水っぽい(年配の方が飲まれた)

- ・ラベルは問題ない

- ・内容成分を分析したら水だけ

⇒ラインのテストサンプルが混入していた。

幸い滅菌していたので、微生物の問題もなかった

⇒万が一服用しても問題が生じないものにする

# テストサンプルの管理

## テストサンプル

- ・製品とは別に作成する場合
- ・製品から作成する場合（ウェイト・チェッカー用）

その都度、製品から作成する場合は、

- ・表示を明確にする
- ・処理を行ったかどうかの記録を付ける
- ・ダブルチェックを行う

テストサンプルについては製造指図記録に確認を行ったとの確認欄を設け、記名する。

## 原薬の不純物(発がん性物質&ドーパミン薬)

- ・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>

- ・沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚  
"インドの原薬製造所でのコンタミ"

<https://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20190419-00050275-yom-soci> 読売新聞4/20(土)

# 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。

# 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

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、どんな物質なのでしょう
- ・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

## ・沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

沢井製薬(本社・大阪市)の胃腸薬「エカベトNa顆粒サワイ」から、ドーピング検査で禁止薬物とされるアセタゾラミドが検出された問題で、同社などは19日、インドのメーカーの工場で原料を作る際に混入が起きたとする報告書を厚生労働省に提出した。工場の同じ生産工程でアセタゾラミドを含む製品も作っていた。

日本アンチ・ドーピング機構は同日、選手と指導者に対し、胃腸薬の使用に注意するよう呼びかけた。既に、ドーピング検査で陽性反応が出たレスリング選手に関し、胃腸薬に本来含まれていないはずの禁止薬物が入っていたためとして、暫定的資格停止処分を取り消している。

# ・沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

## 1. 原因

弊社で取り扱いのないアセタゾラミドが混入していたため、原薬の製造段階で混入したのではないかと考え、**当社工場に入荷済みの計145ロットの対象原薬のうち76ロットを分析したところ、76ロット全てにおいてごく微量のアセタゾラミドが混入していることを確認いたしました。**したがって、対象原薬は全ロットにアセタゾラミドが微量混入していると推測されます。**これは、陽進堂から購入した原薬の製造元の製造ラインで生産設備を共有しているエカベトナトリウムにアセタゾラミドが残留し、最終製剤までキャリアオーバーしたことが原因と考えます。**

一方、別メーカーの原薬を同様に分析したところ、アセタゾラミドの混入がないことを確認したことから、本事案に由来する競技者のドーピング陽性反応は、アセタゾラミドが微量混入した対象原薬を含む弊社製品を服用したことが原因と考えられます。

## 2) 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

### 2. 今後の対策

混入レベルについてはPIC/S GMP ガイドライン(※3)の当事案における最も厳しい基準である10ppm基準から逸脱するものではありませんでしたが、キャリーオーバーの原因となった工程をより厳格に、残留量を可能な限り低減すべく、弊社品質管理体制の一層の強化に加え、陽進堂と協力して検討を行ってまいります。

### 3. 安全性について

今回の調査で検出されたアセタゾラミドの量については極めて微量であり、**無毒性許容量(※4)の1/1,000程度である**ことが確認されており、当該製剤であるエカベトNa顆粒66.7%「サワイ」を長期継続服用した場合であっても、安全性には問題ないものと判断しております。なお、これまでに本件に関連した健康被害の報告はありません。

# ・沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

## 2. 製剤の分析結果

NAKODA 社製原薬を使用して生産された製剤(沢井製薬:エカベトNa 顆粒66.7%「サワイ」、陽進堂:エカベトNa 顆粒66.7%「YD」及びその共同開発製剤(日新製薬株式会社:エカベトNa 顆粒66.7%「NS」、マイラン製薬株式会社:エカベトNa 顆粒66.7%「ファイザー」、辰巳化学株式会社:エカベトNa顆粒66.7%「TCK」)の内、使用期限内のロット分析(LC-MS-MS 法、沢井製薬14 ロット、陽進堂及び共同開発製剤197 ロット)を行いました(定量限界:0.1ppm)。全211ロットを分析した結果、定量限界以下~5.3ppm(平均値:0.6ppm、中央値:0.4ppm)のアセタゾラミドが検出されました。内訳は、**沢井製薬14ロットの結果が、0.2ppm~5.3ppm(平均値:1.0ppm、中央値:0.9ppm)、陽進堂及び共同開発製剤197ロットの結果が、定量限界以下~2.9ppm(平均値:0.5ppm、中央値:0.4ppm)でした。**分析を行った製剤211ロット中1ロットで5.3ppmと他のロットと比較して高い値が認められたロットがありましたが、その他はいずれも低い値で推移していることを確認しました。一方、別製造所の原薬エカベトナトリウムが使用されたエカベトNa顆粒66.7%「サワイ」からは、アセタゾラミドが検出されませんでした(LC-MS-MS法、7ロットいずれもN.D.(検出限界0.02ppm))。

## 3. 原薬の分析結果

沢井製薬、陽進堂にてNAKODA 社製原薬エカベトナトリウム中のアセタゾラミドについて分析(LC-MS-MS 法、延べ138 ロット)を行った結果、全ての原薬ロットから0.1ppm ~7.6ppm(平均値:1.1ppm、中央値:0.8ppm)のアセタゾラミドが検出されました(定量限界:0.1ppm)。分析を行ったNAKODA社製原薬のうち、2ロットで6.2ppm、7.6ppmと他のロットと比較して高い値が認められたロットがありましたが、その他はいずれも低い値で推移していることを確認いたしました。一方でエカベトNa顆粒66.7%「サワイ」に使用されていた別製造所の原薬エカベトナトリウムからは、アセタゾラミドが検出されませんでした(LC-MS-MS 法、5 ロットいずれもN.D.(検出限界0.02ppm))。以上の分析結果から、エカベトNa顆粒66.7%「サワイ」にアセタゾラミドが混入した原因は、NAKODA社製原薬からのキャリーオーバーと判断いたしました。

# ・沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

## 4. 洗浄基準に関する考察

PIC/S GMP ガイドラインでは、製品残渣のキャリーオーバーについて、以下の3つの内最も厳しい基準で管理するように指導されています。

- 1) 次製品の最大1日使用量に含まれる量が、ある製品の通常使用量の0.1%以下(0.1%基準)
- 2) 他の製品に含まれる製品の量が10ppm以下(10ppm基準)
- 3) 洗浄手順を実行した後の設備上に残留物が見えない(目視基準)

上記3つの基準に従い、エカベトナトリウム中のアセタゾラミドのキャリーオーバーについて評価を行いました。

### 1) 0.1%基準

アセタゾラミドを有効成分として含有する製剤(ダイアモックス)の添付文書から、アセタゾラミドの一日最小投与量は、適宜増減を考慮して62.5mg。エカベト Na 顆粒 66.7%の添付文書から、原薬エカベトナトリウムの一日最大投与量は、4,000mg。原薬エカベトナトリウムの一日最大投与量4,000mg中に許容されるアセタゾラミドの混入量は62.5mgの0.1%として算出すると、 $62.5(\text{mg}) \times 0.1\% / 4,000(\text{mg}) = 15.6\text{ppm}$ となります。

### 2) 10ppm基準

原薬エカベトナトリウム中に含まれるアセタゾラミドの量が、10ppm以下となります。

### 3) 目視基準

目視基準の採用に当たっては、設備表面と同じ材質を使用した模擬表面を用意し、そこに希釈した薬液を塗布して乾燥させた後、表面上の物質の有無を目視確認することにより目視確認できる塗布量の検出限界を検証するスパイクテストの実施が求められますが、NAKODA社ではスパイクテストを実施しておりません。また、前述の0.1%基準、10ppm基準と同等以上の検出能力が実証されない場合、目視基準を採用すべきではないとされていることから、0.1%基準、10ppm基準がより厳しいと判断いたします。

# 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
- ・兼用ラインで高薬理活性 & アレルギー性物質の  
確認だけでなく、ドーピング薬の製造有無確認

# 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

