

日本の製薬工業に
いま何が起きているのか
～製造現場の課題を徹底討論

品質の視点から

1. 現場力の低下
2. 製造 & 試験の承認書齟齬とそれを守らせようとする当局
3. GMP不備 & 不正とそれへの過敏すぎる当局の対応

1. 現場力の低下

現場に派遣労働

そのため3～5年で雇止めで経験ない人を初めから教育

『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の提供

優秀なマネジメントは(2)、(2)に注力しています。

(3)に注力している上司、会社は、未来の姿に投資を行っています。
自分の今の成果の評価より、会社の未来に種を蒔いているのです。

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のでしょうか？

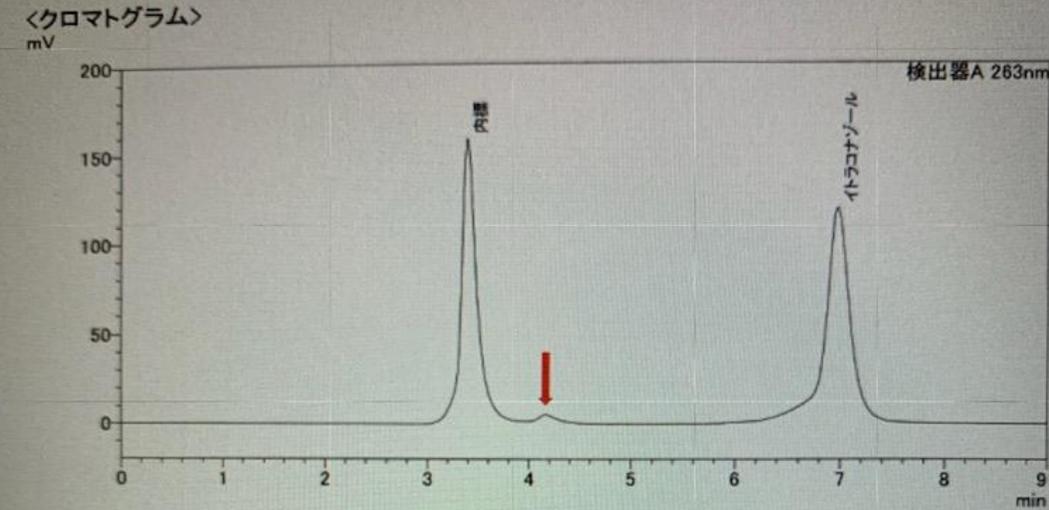
小林化工第三者委員会報告（概略版より）

・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。

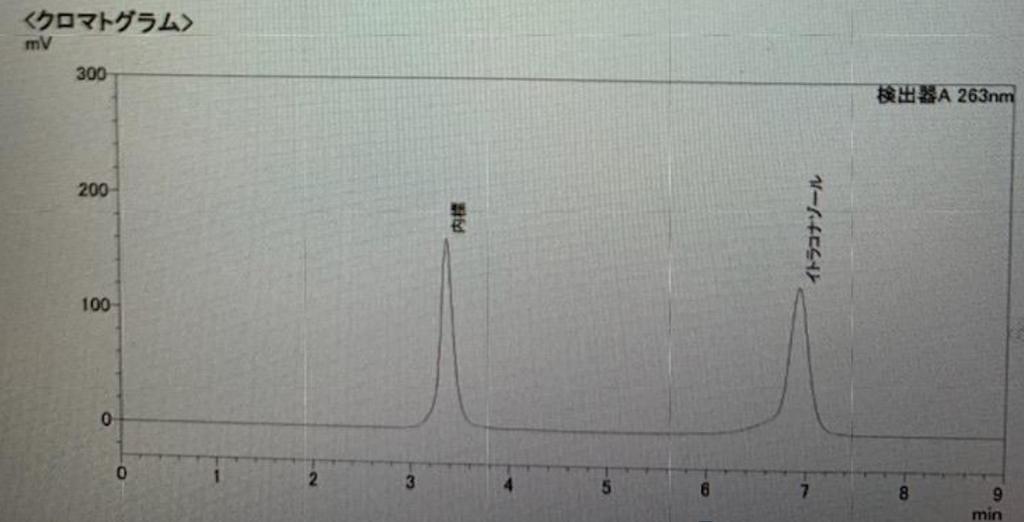
二人目の試験者が気付いて、試験実施責任者に口頭で報告した。GMPは文書、文書で報告があれば気づいた可能性が大であった。GMPの理解力が低かった。

【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】



基礎力

化合物によって、構造式によってUVスペクトラムと強度も異なり、測定波長によってそれぞれ違う。

よって、UVピークの大きさは物質の量を示していない場合がある。

結論

HPLCチャートの小さなピークは小さいとは言えない

類縁・不純物はほぼ同じ構造 = UV吸収の強度同じとして面積百分率で推定している。

厳密にはそのものの標品（純度既知）があって、それで量を測定する。

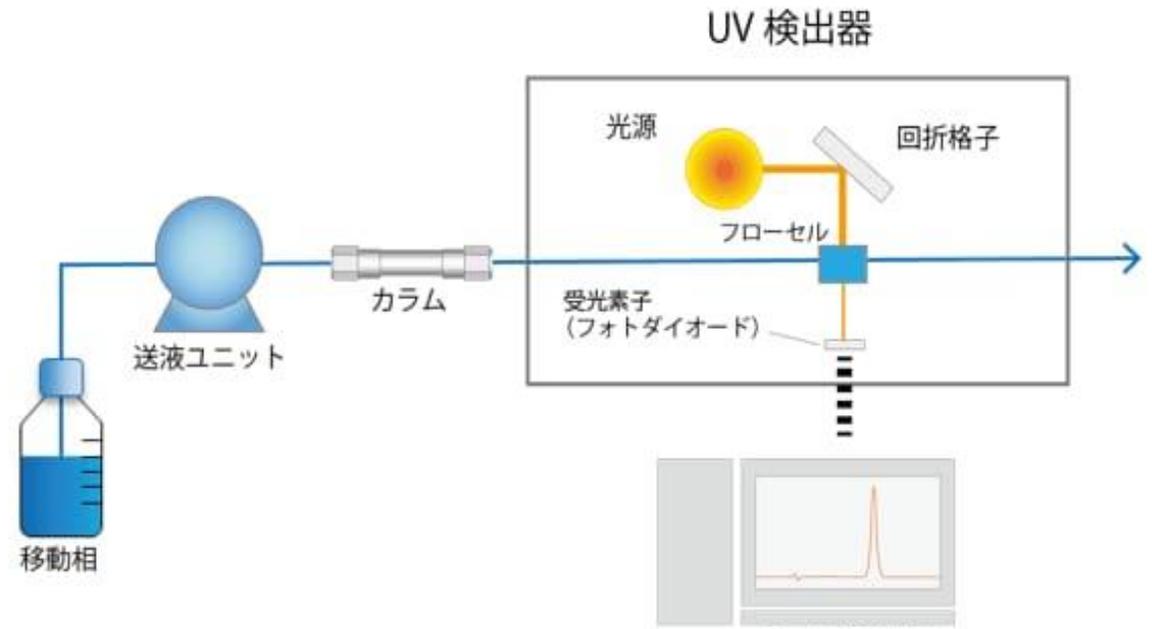
HPLC & UV検出器を理解していない。SOP通りやることで精一杯。

基礎力が無いから考えることができない。これは教育訓練の時間を削ってきた経営層の責任(効率化を優先した結果)ともいえる。

もちろん、自ら研鑽を積んでこなかった結果でもある。

基礎力

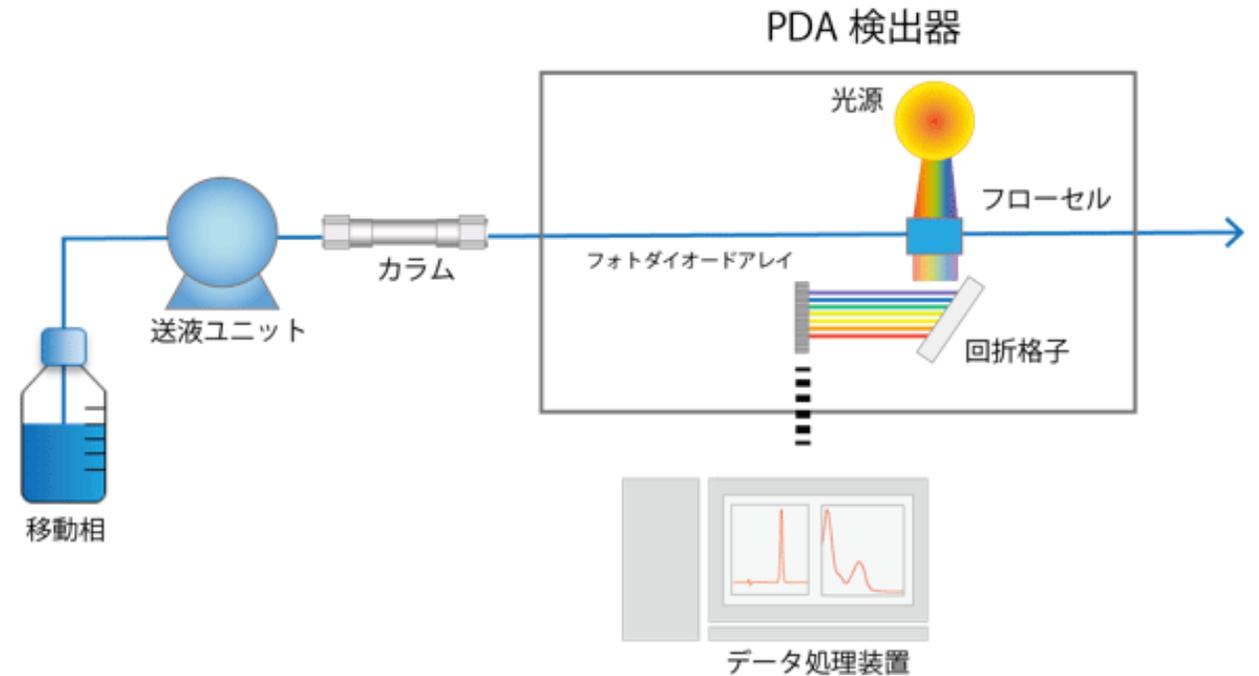
UV検出器



PDA検出器

これを使えば未知ピークは
リズムザホンだとわかった。
リズムザホンだとわかれば、
定量すれば5mg (10%) だと
わかり、製造工程で10%追加
している工程は粉添加工程だ
とわかった。

興味を持ってやってみること



含量と溶出試験のデータの違い

含量（該当ロットの前9ロット）

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

溶出試験（該当ロットの前9ロット）

（60分平均） 80.7 78.9 80.9 80.4 80.2 75.5 78.3 78.0 79.6

平均 79.17 標準偏差 1.723 該当ロットの値 87.2

該当ロットのデータの出現確率 $8.03/1.72=4.67\sigma$ 0.0000015%

（120分平均） 92.4 90.7 89.9 91.4 93.1 88.1 88.7 88.3 90.3

平均 90.32 標準偏差 1.774 該当トの値 97.8

該当ロットのデータの出現確率 $7.48/1.77=4.23\sigma$ 0.000012%

つまり、1,000万回に1回以下確率、ほぼゼロ

**基礎力 データを統計確率で見ずに、規格に入っているかだけで見ている
かつ上限規格がないがOOTを設定していなかった（GMP力不足）**

2. 製造 & 試験の承認書齟齬とそれを守らせようとする当局

1) 製造情報の承認書記載は品質に貢献したのでしょうか？

化血研の一斉点検で、7割に齟齬

1～2割守っていないなら守っていない方が悪い

しかし、守ろうとして7割が守れないルールはルールに問題は
はないのか？

日本独自の軽微変更（後出しジャンケンに問題）

製販が軽微変更と判断したものを、後日「それは一変事項」と
判断して、製品回収を行っているのが大きな問題（制度と運用）
なぜ欧米と同じルールにしなかったのか（今になって検討中）

2) ちょっとして承認書齟齬で製品回収を当局が行わせている。

意味があるのでしょうか？ やり過ぎて品不足まで起きている。

日米欧における変更事項の重度区分

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

事後審査は日本独特の制度

後から、間違っていたと当局が判断⇒指導/製品回収



続・薬事検討会、
日本の品質規制崩壊の原因・
今後の方策などについて

日本の薬機規制 その批判的考察

●元厚生労働省(薬系技官)津田重雄

に係る薬事審査のあり方」を議題とした「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」について引き続き記し、日本の薬機規制が少しでも良くなることを願いたい。

旧化学及血清療法研究所(化血研)の不祥事以来、他の先進国とはまったく異なる、レギュラトリーサイエンスという言葉を使うのも恥ずかしくなるような、素人的な品質規制を一挙に強力に進め、それにもかかわらず、医政局とは異なり、まったく非を認めず、反省もしない医薬局の薬機規制のままだでは、創薬力強化もままならず、また後発品企業を中心とする安定供給の努力を、あろうことか行政自身が邪魔している状況である。順を追って説明しよう。

供給不足の大きな原因は

10月13日の検討会では、ある構成員から「(後発品企業の)不祥事の後、(品質規制の)本質を見失ったようなことがあった(カッコ内補足は筆者)」との発言があったし、

の大きな事案が続き、規制当局が過剰反応となった側面は否めない」という発言を聞いたことがある。規制サイドの品質の専門家からも疑問の声が、控え目ではあるが上がっているのである。

さらに、他の民間のよく知られた品質の専門家も言っているが、一言で言えば、「日本独自の製造方法に関する軽微変更/一部変更制度は品質に貢献しない、業界、当局に意味のない仕事を増やした。かつ、審査管理課と監視指導・麻薬対策課が「承認書齟齬防止」を優先するためにちよつとした齟齬で製品回収をさせた」ということに尽きるし、これがそもそも現在も続く後発品の供給不足の大きな原因である。

無理な規制(承認書に詳細な製造方法を記載させたこと)と、ちよつとした承認書齟齬での回収がまず間違いだっただし、14年11月21日付の厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品・医療機器等の回収について」第2.1. 回収の定義②「法又は承認事項に違反する医薬品・医療機器等は回収すること」

代替試験法の通知(01年7代替法)によって、原薬性を承認申請あるいはそれを行うようである法として用いられている。01年象範囲は新薬欧諸国では後

「代替試験法の国際的に異質であった。そして22年「すでに米国」の審査にリソで、一変・後分なりソース重要なことで創業も安定供給で、素人的と考える。最後に11月上告棄却の際全文を取り上かわらず、日言われる検査調べや松村事走を許し、放われなかったとを考慮する安は消えない

どう表現したらよいのか。しかし、現実には今年6月21日の通知で代名を「代用法」としてがもともとの試験法以と精度」だけだったの五日通知では細々とした加されている。医薬品審監視指導・麻薬対策課献しない仕事を一生懸命の結果が品不足、品切っている。向いている方向

に当時の厚労相の関与はありと聞いているが、旧労働省から監視指導・麻薬対策課長に異動してきた者が素人よりしく、製造方法が承認書に合わないからと言って、次々と回収させていたとの噂の如く、素人的行政の内容から無知な法令事務官幹部が、次々と実態や世界の趨勢と合わない規制強化を推進したと考えるほうが常識的とは思(日本の行政官は能力はともかく、プライドだけは一流である)。しかし、世界の事情に疎い薬系技官(やPMDA)医薬品医療機器総合機構職員)が関わっていないとは断

た。ただ、後発品を中心とした変更管理の実際や日本で問題となつている回収のあり方、すなわち、単に承認事項に合わない回収させるといふレベルの話ではない。すなわち、例えば最近目立つ安定性モニタリングでの定量値や溶出性の低下等に関する回収の考え方について(先進諸国は日本のような、食品衛生的に基準値に少しでも合わない回収という考え方は、少なくともとはいえないと思われ)、十分に欧米のプラクティス、すなわち世界の規制トレンドを学んできて、それを今後の日本の品質規制に生かしてほしいのである。

謙虚さを失つてくことではある人を通しては項についてほしい。また、11月「すでに米国」の審査にリソで、一変・後分なりソース重要なことで創業も安定供給で、素人的と考える。最後に11月上告棄却の際全文を取り上かわらず、日言われる検査調べや松村事走を許し、放われなかったとを考慮する安は消えない

品を脅かす施策をしていない。業界からはない。しかしながら、日ック製薬協会では、医を受けて前近代的な連帯からせようとしたり事務局で相当の軋轢があった

今後の話になるが、11月1日号に書いたように、「製造方法に関する薬事審査の今後の方向性が明確に示された」のは、もちろん大きな成果だ。ただ、その実行方法には課題も大きい。そこでひとつ提案したいのは、PMDA品質関係職員のうち、将来有望で英語にも

とを考慮する安は消えない

とを考慮する安は消えない

3. GMP不備 & 不正とそれへの過敏すぎる当局の対応

GMP強化はどれだけ品質に貢献しているか？

FDA（厳しい①cGMP、②ガイドライン、③査察）では効果が低いと理解し、Quality Cultureを言いでしている。

（イソップ寓話『北風と太陽』）

典型的な例が、承認書と違う代替法で試験、バリデーションやGMP不備で製品回収。

承認書で試験すれば問題ないので、回収しなくてよい。

和歌山県の山本化学工業の“アセトアミノフェン”

①MF違反、②GMP違反、③承認書違反があったが、7割のシェアあり、製品回収がなかった。かつ問題起こした製販には改善命令はなかった。**違反した原薬の在庫品をJP適合しているので、品質は問題ないとして使ってよいことになった。**

SOPに対する軽視 1

- ・ 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。

研究開発時、カラムの頑健性（堅牢性）を確認していなかった。

研究開発時のつけが製造へ

SOPに対する軽視 2

- ・ 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。

部長は知らなかった。統計的な試験の意味が異なる。

自分たちは重大なGMPP違反をしているの自覚がない。

SOPに対する軽視 3

・包装工程の生データの認識

子会社の非常勤取締りになり、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（現場に行っていない）。

自分たちは重大なGMPP違反をしているの自覚がない。

もし県やPMDAの査察で見つかったら？

意味のない製品回収が多すぎる

代替試験法の不備で回収させている。

保存サンプルあるので試験すれば問題がない。

やりすぎと思う回収事例

①参考情報の真菌の基準を超えているから回収

この会社は微生物のデータを取っていたからまだよい。

多くの会社は固形剤に微生物試験を行っていない。

②社内基準を超えたから回収

③規格内だが普段のデータより高いから回収 など

④海外原薬製造所の出荷試験が承認書との齟齬で回収

日本で承認書に従って受け入れたらよいのではないか。

「性弱説」人が不正をしてしまう理由 (じほう社メルマガ2024/05/24)

なぜ人は不正をしてしまうのでしょうか？

不正と言ってもいくつかに分類できるように思います。

1. 上司からの不正な指示による実施
2. 厳しいノルマや期限に間に合わせるために行う不正
3. 不正だと思わず、先輩/前任者の指示に従う良き後輩

「産業再生機構での再生の修羅場を見た人間模様。これらを通じて見えてくるのは、ほとんどの人間は土壇場では、各人自身の動機づけの構造と性格に正直にしか行動できないという現実であった。

そこに善も悪もなく、言い換えればインセンティブの奴隷となる『弱さ』にこそ人間性の本質のひとつがある。性悪説でもなく、性善説でもない、『性弱説』に立って人間を見つめたときにはじめて多くの現象が理解可能となってくる」。

日本の製薬工業にいま何が起きているのか

この問題を製造現場だけで捉えない。

レギュレーションの問題、経営の問題が、現場に出ているだけ。

解決するためには、現場だけではどうにもならない。

しかし、忘れてはいけないことは、

だからと言って、現場で不正なことをして良い理由にならない

「苦しんでいる患者さんに胸を張ってお薬を提供しているか」

を自問自答したい。

物造のプロとして誇りを持ちたい。

なぜ自ら誇りを投げ棄てているのか？

なぜもっと現場力を身に付けようとしらないのか？

結果を出すためには何をすべきか？⇒私は何ができるか？

結果（健康被害防止/安定供給/回収・違反なし）

↑
実践（時間/お金/熱意）

仕組み

- GMP省令/事例集**改正**
- **PQS**
- PDCA
- 3ゲン、5ゲン
- **法令遵守のガイドライン**（責任役員）

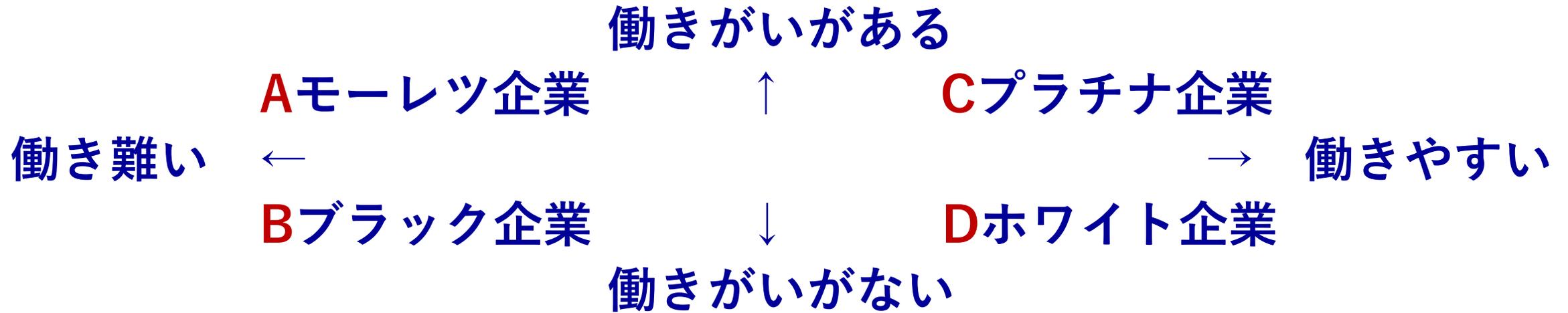
マインド & 知識/技術（人）

- **モチベーション**（患者様視点）
- 教育訓練/ • **自己啓発意欲**
- 製剤 & レギュレーション知識
- **不正を絶対しない**（全員）

日本経済新聞紙上で、上場企業2300社の口コミサイトにある社員らの投稿をAIで分析
ついに「やらかした」トヨタの不正、「残念すぎる」体質変革に有効な哲学とは

<https://news.yahoo.co.jp/articles/241ed5726d37af79676d198cb302217a74117ada?page=1> 8/26(月) ビジネス+IT

2軸（働きやすさと働きがい）から評価すると下記の4分類に（A,B,C,D）



トヨタを代表する日本の成長を支えた大手企業はモーレツ、プラチナ企業の第1位がはサイボーズ

医薬品で考えると

- ・品質問題をトップに言正直に言える「心理的安全性」
- ・医薬品開発に厳しすぎない/無理がない「限界を超えないプレッシャー」(PICSDI)
- ・逸脱/OOSが起きても十分な検討時間があり、出荷を遅らせられる。



自分の質を高めて
いただきたい。

他の人のことは置
きといて、まずは
自分の質を高め、
いつでも好条件で
転職できるように
していただきたい。

その気持ちで頑
張っている人がい
る製造所/会社は
大丈夫。まずは自
分がそうなること。