

逸脱が繰り返すなど
CAPA対応が難しい

製造販売業の品質トラブルと課題 製造販売承認書との齟齬 & GMP問題

熊本県	化血研	審査管理課が査察	処分 & 改善命令	回収無し
和歌山県	山本化学工業	県/PMDA 製販査察	処分 & 改善命令	回収無し
愛知県	松浦薬業	県 製販査察	処分 & 改善命令	
福井県	小林化工	県 製販査察	処分 & 改善命令	
富山県	日医工	県/PMDA? 製販査察	処分	
富山県	北日本製薬	県 査察	処分 & 改善命令	
富山県	廣貫堂	県 製販査察	処分 & 改善命令	
富山県	富士製薬工業	県 査察	改善命令	
富山県	中新薬業	県 査察	処分 & 改善命令	
京都府	岡見化学工業	県 査察	処分 & 改善命令	
徳島県	長生堂製薬	県/PMDA? 製販査察	処分 & 改善命令	
愛媛県	松田製薬	県 査察	処分 & 改善命令	
滋賀県	日新製薬	県 製販査察	処分 & 改善命令	
兵庫県(大阪 & 鳥取)	共和薬品工業	県 査察	処分 & 改善命令	
石川県	辰巳化学	県 製販査察	改善命令	処分 & 回収なし
秋田県	ニプロファーマ大館工場	県/PMDA 製販査察	改善命令	処分 & 回収なし
東京都	フェリング・ファーマ(原薬; Instituto Massone S.A)	PMDA	改善命令	処分 & 回収なし
京都府	小城製薬亀岡工場	県	改善命令	業務停止 製剤回収(数社)
福岡県/大阪府/厚労省	沢井製薬九州工場	大阪府に内部告発	改善命令	
大阪府/北海道	カイゲンファーマ奥沢製造所	県	改善命令	業務停止
埼玉県	タキザワ漢方廠	県 査察	改善命令	業務停止
富山県	アクティブファーマ	県 査察	改善命令	
富山県	キョクトウ	県 査察	改善命令	業務停止

⇒問題を発見できなかった/責任者の判断ミス/GMP対応不備/会社が不正を指示or黙認(利益優先)

- ・作業者がSOP違反 & 記録偽造(悪いことをしているとの認識をしていない/先輩の指示に従う)
- ・知識 & 経験値の力不足(組織長含め現場力が著しく低下/自分で考えることができない)

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）**

品質 人を育てる じほう社のメルマガ <https://ptj.jiho.jp/article/148405> 現場力の回復が品質文化の第一歩

FDAがQuality Culture(品質文化)の必要性を強調しだしてから、日本でも業界や製薬会社が品質文化の醸成について勉強会や教育などを始めています。筆者にも品質文化に関する執筆や講演依頼が来るようになりました。

なぜFDAが品質文化を言い出したかは、これまで行って来た厳しいcGMP、厳しい種々のガイドライン、厳しい査察により、強制的にGMPを守らせてきたものの、データ偽造などがなくなり、今のままでは限界があることがわかってきたからです。その対応として品質文化醸成が品質を良くする上でとても重要だと理解したからではないでしょうか。さすがFDAだと思うのはQuality Metrix(品質尺度)を設けて、それが良い製造所はFDAの査察を減らすなどの考えを模索しているところです。

筆者は品質文化に関する講演を頼まれると、説明の中にイソップ『北風と太陽』の動画を紹介しています。

このお話で伝えたいメッセージは、人に強制的にさせることよりも、人が自らやりたいと思うようにすることが重要だということです

医薬品はGMPで厳しくやるべきことが決められています。またそのやるべきことはSOPで規定され、それを確実に行ったことが記録で確認できることを求めています。

最近の当局の査察では客観的な記録が残らない試験検査はダブルでチェックするようにとの指摘がなされています。試験には記録が残らない試験がたくさんあります。崩壊試験、炎色反応、外観試験など。それをダブルで確認させる考えなのかと思っしていますが、本来のダブルチェックの目的はミスを減らすためであり、データ不正を防ぐためのものではありません。

不正製造問題に起因して、製造した製品が健康被害を引き起こしてしまった福井県の製造所では、2人がSOP違反と記録の偽造を行っていました。ダブルでチェックするのではなく、偽造ができない仕組み作りが求められています。

それは欧米の昨今のデータインテグリティ(DI)のガイドラインにも見られます。監査証跡／自動バックアップ／アクセス制限など、まさに偽造しようとしてもできないかつ偽造したことが残る仕組みの導入が求められています。そしてQAがその監査証跡を確認することでさらに仕組みとして偽造・偽証できなくしています。しかし、それを行うにはDI機能が備わっている機器が必要になり、日本では現段階ではそこまで求めることができなかったのです。

GMP不正を踏まえ、当局は北風政策を鋭意実施されている印象を受けます。その北風政策が限界であることはすでにFDAが実感しているところでもあります。北風政策だけでなく太陽政策(Quality Culture)をいかに製造所が実践できるようにするかです。

一方、「製造販売業者及び製造業者の法令遵守に関するガイドライン」について(薬生発 0129 第5号令和3年1月29日)で、取締役が法令違反の責任を明確にしました(責任役員)。

過去の事例で、「電話の番号案内の対応が悪い」とのことがあったので、その改善として「対応者の名前を名乗る」ということを行った結果、満足度が大幅に改善しました。また似た例として、セル生産方式では組立を行った作業者名を刻印することとしたところ、より責任を持って作業をするようになりました。GMP製造記録でも、どの作業を誰が行なったかを明確に分かるようにすることが責任を持って仕事に取り組むことになります。このガイドラインで責任役員がどう責任を果たすかは今後に期待したいです。その責任役員が北風政策を取るか、北風と太陽の両輪の政策を取っていくかで結果は違うように思います。

製造所の不正を幹部あるいは経営のトップ層も把握していた製造所も多くありました。その経営層は利益を確保したかったのでしょう。自分が経営トップにいる間は自分の評価が高まります。しかし、不正前提の利益はいつかかならず会社の経営まで脅かす事態になります。自分が去った後は関係ないとの思いがあったのかもしれませんが。それについては、『会社はいつ道を踏み外すのか 経済事件10の深層』田中周紀著に10社のケースが紹介されています。

経営のトップが、自分の時代ではなく、未来の時代のためにどれだけ、人材育成にリソースを提供しているかが問われています。今人材育成にリソースを投入しても自分の実績(販売&利益)には直結しません。その投入したリソースは自分が去った後に貢献します。

最近ユニークな研究がありました。「人件費を増やすと株価に貢献も」(2022年2月9日、日本経済新聞)という記事で、「最も顕著に貢献するのが人件費だという。投じるお金を1割増やすと、5年後のPBRは13.8%向上する」というものです。

早稲田大学で教壇に立つ柳良平エーザイ株式会社専務執行役・最高財務責任者(CFO)が「重回帰分析」という手法を使い、考案されました。

人材投資が重要だと分かっているにもかかわらず、つい人件費を削減して、利益を出す方向を経営層が考えます。派遣が製造業にも認められとことをきっかけに、人件費を削減するために製造ならびにQCに派遣社員を多く投入しました。すると何が起きたか？ 現場が考えることができなくなったのです。

SOP通りに行うことだけでも精一杯に、かつそのSOPも理解できず無視することがどれだけの問題を起こすかの理解もないまま、SOP無視が増えました。健康被害を起こした製造所の第三者委員会の報告書(概略版)を見ても、QAやQCが問題(水虫薬に睡眠導入剤コンタミ)を発見できるチャンスが、筆者が見ただけでも7つ(①未知のピークがあるとの報告時に調査せず、②OOSの不適切な対応、③データの統計的な視点欠如、④異常な過量仕込みに気付かず、⑤習慣性医薬品に求められている保管管理せず、⑥日局の化合物名称変更対応未実施、⑦化血研の問題後の一斉点検時の対応不備)ありましたが、すべてスルーされてしまったように思います。これは人材教育にリソースを投資していれば、防ぐことができました。

かつて起こった雪印乳業の食中毒事件では、「微生物が毒素を出す場合がある」との基礎知識があれば食中毒を防げていました。SOP通りに行うことはとても大切です。しかしそれだけでは不十分です。SOPに書いてあることを作業者が理解しているか。QCの試験検査では試験検査の原理を理解しているか、その周辺知識を修得しているかが問われています。

そのための教育のきっかけと時間を与えることが、大きな品質問題を防ぐ大きな力になるのです。そのためには現場に携わっている人が自分たちの行っていることが適切であるのか、さらに改善方法を考えることができるか。すなわちそれを実践するだけの力と知識を持っているかが問われています。表現を変えると、現場力がある製造所には品質文化があることにもなります。

『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)、(3)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ないでしょうか？ 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に行っています。見直して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？ 多くの製造所の問題を見ていると、今一度、現場力を取り戻す必要性が高まっていると痛切に感じています。

ではどうすれば良いかの具体的な施策について下記の3点で説明します。

- 1. 経営層の言動
- 2. 品質文化醸成に必要なマネジメントと仕組み
- 3. 一人ひとりの思いと行動

●1. 経営層の言動

(1) 経営トップは品質の重要性を言い続ける

人は人事権を握っている人に忖度しがちです。会社ではそれは社長であり上司になります。その人が「品質は重要」と言い続け、そのための施策を実施できているかに大きく左右されます。日本電産株式会社創業者の永守重信氏の言葉に「会社がおかしくなるのは経営者の考え方がおかしいからだ」との言葉があります。

(2) 利益は経営理念を実践した結果と理解する

利益を優先すると経営がおかしくなります。経営理念の実践を行った結果が利益なのです。利益がでないのは、やり方がよくないからです。問題を起こした企業の経営理念やコンプライアンス方針を見ると素晴らしいです。つまり、経営理念より不正を優先しているのです。

不正を上司から言われたら、「それは会社の経営理念とコンプライアンス方針に反しています。それに違反しても良いと社長直筆のご指示をいただかないと私は経営理念とコンプライアンス方針に反したことを行ってしまいます」と言って欲しいものです。

東京裁判で上司の指示で捕虜を殺害した部下が罪に問われました。中には処刑された人もいます。捕虜は国際ルールでその捕虜の位にあった対応をすることが求められていたのです(『九州大学生体解剖事件 70年の真実』熊野以素著)。

(3) 人材育成の種蒔きをする

『世界史の極意』で紹介した(2)と(3)を提供することです。利益がでないからと言って、目先の人件費削減に飛びつかないことです。もっと他にやることがあるはずで、それができないのは自分の能力が足りない、というより考え方が悪いと自覚することです。

●2. 品質文化醸成に必要なマネジメントと仕組み

(1) 人事部へのお願い ・意図しないミスの場合

意図しないミスで会社に損害を与えると、ボーナスの査定でマイナス評価されます。それをしないで欲しいのです。マイナス評価すると、その人がまたミスをした場合、見つからないだろうと思うと黙ってしまうからです。また意図しないミスでも損害を与えたらボーナスがマイナス評価されることを周りの人も学ぶからです。

そうするとミスしても報告しなくなり、品質保証は崩壊することになります。報告されて初めて品質保証できるのです。

この話をある会社で紹介したところ、人事の人から「それでも何度でもミスする人がいますが、それでもマイナス評価しないのですか？」と質問されました。それに対して、「その人とよく話し合いを持たれましたか？ 一緒にミスを防ぐにはどうしたらよいか話し合い、本人からどうしたいかを導きましたか？ もしそれを何度か行っても、ミスがなくならないのなら、その仕事がその人に向いていない可能性があります」と答えました。

・確信犯のミスの場合

この場合は、厳罰に処していただきたいです。ルール(SOP)違反を行うことがどれだけ重いかを知ってもらうためにも、確信犯のルール違反には厳しくあたる必要があります。ただし格言「仏の顔も三度まで」があるように二～三度くらいはよく話し合っ、ルールを守るチャンスを与えていただきたいです。

ダイヤモンドプリンセスの火災も、それまでルール違反をする人にきちんと注意並びに処罰しなかったために、さらに大きなルール違反を犯して火災が発生しました。ルール違反した人が悪いのは当然ですが、ルール違反を見逃していたマネジメントに一番の問題がありました。

(2) 現場の上司へのお願い

明らかな人のミスであっても意図しないミスをした人が勇気を持って報告してくれたことにまずは感謝の気持ちを込めて、「よく勇気を出して報告してくれましたね。ありがとう。一緒にどうすればそのミスを防ぐことができるか考えましょう。場合によっては皆で考えましょう」と言っていたきたいです。

●3. 一人ひとりの思いと行動

(1) 不正を絶対しないとの決意

自分の造る医薬品を自分や愛する人に胸を張って薦めることができるか？との思いで医薬品の製造、試験検査、管理に携わりたいです。SOP違反、記録の捏造をしている医薬品を薦めることはできないでしょう。

会社や上司がどうであれ、自分は不正なことはしないことです。もし不正をどうしてもしないといけない場合は、証拠を確保して、当局に報告するくらいの気持ちで行うことです。密告者を調査してはいけないとの通知も出されました。

(2) 良い医薬品を提供する薬を製造するとの自らの意思で行う

私の5Sは躰の代わりに精神です。躰はルールを守らせるニュアンスがあり、どちらかというとな北風政策です。ルールを自ら守りたいとの強い意思を持って行うことです。まさにそれが太陽政策にもなるのです。そういう人をどれだけ増やすことができるかです。先ずは自分がそうになりたいと思っ成る努力をすることです。

(3) 学び続ける

会社が学びの機会を与えてくれたら、そのチャンスを積極的に生かすことです。仮に会社が機会を与えてくれなくても学ぶ気持ちを決して失くさないことです。会社がどうであれ、自分の今の業務に必要なことを学ぶことです。今無料のメルマガや多くの情報がネットにあります。本を買わなくても、学校に行かなくても学ぶチャンスはいくらでもあります。

筆者も知っていることであっても、ネットに何か新しい知見がないかと検索をかけるようにしています。筆者は定年より5年早く退職した目的は自分の体験や知識を他の会社の方々や後輩に伝えたいとの思いからでした。それはかつての生産本部長が私に学びの機会を与えて下さり、その恩返しをしたいからです。その方は私以外にも多くの人に学びの機会を与えられました。その人々が10年後の生産と品質の中核の役割を担いました。その生産本部長は既に亡くなられていてその方に返すことはできませんが、後輩に伝えることがその方へのお礼だと思うからです。今、初回の講演/相談は無料で行っています。既に40社になりました。またメールでの相談は無料で回答しています。退職してまず行ったことはHPを立ち上げ、そこに自分の知識を掲載しました。HPができたとき嬉しくて(一人で行ったので)、検索しましたがヒットしません。そこでネットで検索すると当時GoogleにHPアドレスを登録すると検索エンジンにひっかかるとあるのを見つけ、登録しました。確かにヒットしました。しかし、それは画面が10ページ目でした。どうしたか？ 何度も検索&クリックを繰り返していると10ページ目が8頁、5頁と早く出るようになりました。そうしているとセミナー会社から講師の依頼が来るようになりました。

あるとき、ある品質課題について知っているのだがもっと情報がないかとネット検索をかけていると、目的にピッタシのタイトルを見つけました。やった！と思ってクリックしたら、私のHPでした。

品質文化醸成に一番大きな貢献は社長です。わが社には品質文化が弱いと思われているなら、不正がなくならないなら、それは自分の考え方あるいはやり方が悪いと先ずは認識されることが出発点になります。

ある会社は、「品質は大切」とトップが言っていました。製造と品質の部署に営業経験だけの人を多く製造現場や品質保証の部署に異動させました。何が起きたか？ 現場の人は営業出身の課長に問題があっても相談しません。なぜなら相談しても分からないからです。QAに異動になった営業出身の課長曰く「日本語を話しているのはわかる。しかし、言葉も意味も全く分からない」。少しの人の異動ならQAに営業の声が入り活性化につながりますが、多いとそれは人数合わせだけになります。つまり、「品質は大切」と言っていることと行動が一致していなかったのです。このように人事で品質を弱体化させている場合があります。

ところが品質問題が起きると、その人事責任者は処分されずに、品質部署の責任者がマイナス評価されます。品質問題は人事も含めた経営トップがどれだけ認識して実践しているかです。品質トラブルを起こしている会社の経営トップと人事は品質に関心がなかったとのことと言えるかもしれません。ただ会社がそうだからと言って、製造と品質に関わる人は会社のせいにはしないことです。インド独立の父、ガンジーの言葉「自分から誇りを投げ捨てない限り、誰もあなたから誇りを奪うことはできない」を心の糧にして実践していました。

エーザイ株式会社の内藤社長が子会社だったサンノーバ株式会社に寄贈された石碑に刻まれた言葉「人が創る品質」、まさに人が品質を創っています。その人づくりが一番の品質文化醸成だと思います。まずは自分がそれを実践したいです。

最後は人の感性が品質を死守する

日本で初めてホスピスを創られた柏木哲夫先生の講演を聞く機会がありました。お話の中で、感性の3要素について紹介されました。

感性の3要素

- 1) 気付く
- 2) 感動する(⇒興味を持って調べる)
- 3) 実行する(⇒CAPAを実施する)

それを伺い、なるほどと思いました。まさに品質においても同じなのです。

“感動”を”興味“(を持って調べる)に、“実行”をCAPAに置き換えるとまさに品質問題にも通じる内容です。

現役の時に、他社の失敗事例を過去問として事前に同じ問題がないか確認し、もしあれば対策をしました。逸脱やOOSがあればCAPAを実践し、同じミスを繰り返さないようにしてきました。承認書との齟齬が見つかり、先送りせずに齟齬の解消をしました。品質問題を地雷と位置付け、地雷を見つけたらリスク(製品回収など)を覚悟して処理をしました。地雷処理で製品回収になり人事が私を処分してもかまわないとの覚悟で行いました。後輩に品質問題を残さないためでもあります。他社の品質トラブルを見ていると、品質問題処理を先送りし、その結果後輩が品質の地雷を踏んでいることがあまりにも多いように思います。中にはそれが地雷になるとは知らずに、地雷を埋めている人もいるようにさえ思います。

でもなかなか品質問題をゼロにすることはできませんでした。最後は人に尽きるように思います。前の会社の社長が子会社に寄贈された石碑に刻まれた言葉「人が創る品質」、まさに品質は人が創っているのです。会社が品質問題を起こすのは、品責(当時)の私の質が悪いからだとの気持ちで行っていました。もちろん、一人ではすべてをカバーすることはできません。石碑の言葉を社内の仲間に伝えていきました。退職後もセミナーや講演は「人が創る品質」で閉めています。

「先ずは、あなたの質を、今の仕事を通して高めていただきたい」と伝えていきます。

現役の時に人の感性に助けられたことがたくさんありました。それが大きな品質問題を防いだり、損失を最小限にしてくれました。

- 1) 金属フィルター上に残る量がいつもより多い⇒メトセルにエトセル混入
- 2) パッキンに手が触れるとざらざらしている。⇒パッキンが破損し原薬に混入
- 3) 滅菌チャートを見ると滅菌時間が足りない⇒部品交換が昇温プログラムに影響

普段と違うことに気付いて調べたら処方にはないエトセルがコンタミしていました。

パッキンは本来ツルツルしている、おかしい。年間1,000億円の製品をグローバルで製品回収のリスクを防いでくれました。

SOPには滅菌チャートを見ることにはなってなかったが、重要だと意識して見ていた。損失が拡大するところでした。全て文書で逸脱報告を出してくれました。口頭だけでない点が良かったのです。気付いて、逸脱報告を出す。ここまでがまさに気付きのなのです。

先ずは気付かないとどうすることもできません。気付きのためには知識と経験(過去問対策)を深めることです。食中毒では、微生物が毒素を出すということを試験者や責任者が充分理解していなかった可能性があります。微生物は大量発生すると毒素を出すものがあります。殺菌すると菌は死にますが毒素は不活化されません。もし、その知識を持っていて、興味を持って菌の同定(毒素を出す菌かどうか)、毒素の定量(外注)をすればすぐに問題点はわかり、そのロットの廃棄だけで終わりました。当時医薬品も取り組んでいた株価も高い素晴らしい会社でしたが、今は名前もなくなっています。

HPLCチャートの未知ピークにおかしいと興味を持って調べればすぐに睡眠導入剤のコンタミに辿り着きました。残念なことは気付いたけれど文書で報告していなかったことです。文書で出していれば誰か興味を持って調べたかもしれません。そうすればそのロットの廃棄だけで終わりました。

ルール違反を見逃すと、もっと大きなルール違反を本人は犯します。また周りの人はそれを見て、「SOPは守らなくてよいものだ。出来れば守るもの」と理解してルール違反が頻発し、そしていつか大きな問題を起こします。ルール違反には注意/処罰など適切な対応が必須です。ルールの重要性を理解してもらうためには『泣いて馬謖を斬る』ことが必要なのです。

『右脳思考 ロジカルシンキングの限界を超える観・感・勘のススメ』内田和成著に

・観察、感じる、勘、この3つがカギを握る

1) 観察する

ものを見たり、聞いたり、読んだりすることである。

2) 感じ取る

五感を働かせてさまざまなものを感じ取ることを言う。

3) 勘を働かせる

見たり・聞いたり、あるいは感じたことが自分の会社、ビジネス、業界、社会にどんなインパクトが

あるのか、想像力たくましく思い浮かべてもらうことだ。

内田和成氏はボストン・コンサルティンググループ(BCG)の日本代表を務めた後、早稲田大学の教授に転出され、2022年3月に定年退職されました。この本では、右脳と左脳の両方を生かすことの重要性を説かれています。気付くとはまさに右脳です。あれおかしいなと五感で感じることです。

5S(整理、整頓、清掃、清潔、躰)がよく言われます。躰を重要だとする新5Sもあります。筆者は“躰”の代わりに“精神”のSpiritual 5Sを提案しています。躰はSOPに従うことです。そうではなく、自らSOPを守りたいと思う精神/自らの考え方が大切になります。それについても、内田和成氏は述べています。

人を動かすのはこの4つの要素

1) 論理性

聞いている者が、なるほど正しい、あるいは間違いないと思うこと。

2) ストーリー

単に論理的な整合性があるだけでなく、全体がひとつのストーリーになっていること。わかりやすさと考えてもらってもよい。聞いた人間が理解するだけでなく、それを他人に語れるようであれば最高である。

3) ワクワク・ドキドキ

加えて、楽しそうだからやってみたいとか、よくわからないけれど面白そうという印象を与えられればなおよし。

4) 自信・安心を与える

いままでと異なることをやるのであれば、それは難しい話ではないとか、御社あるいは自社にもできると思わせる。あるいは、仮に失敗したところで、取り返しがつくとか、たいしたことがないと思わせる。」

納得して自らがやりたいと思うかです。自分のミスを逸脱として報告して処罰される。それでは安心して報告できません。意図しないミスは絶対処罰対象にしないことです。その品質文化が品質保証のベースになります。その風土に人の感性が機能し、人が不正をしなくなります。

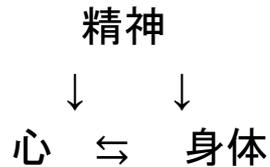
SOPを守らせるにはどうしたら良いか？

じほう社メルマガ 2023/6/16 <https://ptj.jiho.jp/article/152501>

「SOPを守らせるにはどうしたら良いか？」という質問をセミナーで時々いただきます。SOP遵守に苦労されているのでしょうか。「SOPを守らせる」とタイトルに書いていて恐縮なのですが、筆者は「守らせる」という考え方が大嫌いです。筆者の考えは「SOPは守らせるものではなく、守りたいもの」であり、180度視点が逆です。コペルニクスの地動説のようなものです。

現場では5Sの重要性がよく言われます。また効率化の視点でも5Sが必須です。赤字の工場立て直しには、まずは5Sからスタートし、そして3ムダを排除していきます。そのベースが現場の一人ひとりが自ら考え、自ら行動できるかです。つまり、5Sをやらされているのではなく、5Sがとても大切だと思って、一人ひとりが日々実践しているかが重要なのです。

筆者が考える5Sは「躰⇒精神」です。『夜と霧』の著者ヴィクトール・フランクルが始めた”ロゴセラピー”をフランクルが自らナチスの強制収容所で実践しました。フランクルは”精神”の重要性を言っています。



精神が心と身体をコントロールしていると考えます。そして心と身体は病気になりますが、精神は病気にならないと考えます。もちろん、この精神は”良心”に基づいて人は自分の創ったルールは守りやすい例を紹介します。

●『督促OL修行日記』 榎本まみ著より

新卒で信販会社に入社し、支払い延滞顧客への督促を行うコールセンターに配属される。多重債務者や支払い困難顧客から怒鳴られながらお金を回収する日々の中、心を病んで次々と辞めていく同僚を見て一念発起。気弱でへたれな性格でも言い負かされずに回収できる独自のメソッドを開発。朝から晩まで、怒鳴られ、脅され、謝る毎日。洗濯の時間もなくて紙パンツ生活。入社半年で10キロ減……。こんなストレスフルな仕事でも、ちょっとしたコツで出口は見つかったのです。

- 1)こちらから支払期限をお願いするよりも、相手に支払うことができる日を言って貰う。そうすると守る確率が高くなる。
- 2)謝るだけでなく、“ありがとうございます”の言葉を2:1位の割合で混ぜると相手の気持ちよくなる。
- 3)人の「恐怖心」「義務感」「罪悪感」に働きかける。

「恐怖心」なら、「このままだとカードが使えなくなってしまう、今後の生活に大きな支障を来します。

●『事故がなくなる理由安全対策の落とし穴』芳賀 繁著より2)

<ルール違反を起こしやすくなる要因>

1) ルールを知らない

意図的違反ではないが、ルールを知らなければルールを破っているつもりはなくても、ルールを知っている人や取締りをしている人から違反を指摘される可能性がある。

2) ルールを理解していない

なぜそうしなければならないか、なぜそうしてはいけないかを分かっていない場合に、ルールを甘く見て、違反のハードルを下げることがある。

3) ルールに納得していない

ルールが厳し過ぎる。あるいは不公平だと感じられると破られやすい。

4) みんなも守っていない

社員研修で習ったルール(指差し呼称)も職場の先輩・同僚がだれも実践していないなら一人で守るのは難しい。

5) 守らなくても、注意を受けたり罰せられない

ルールに従うよう強かに働きかける手段として、違反者に対する注意や処罰がある。これらは残念ながら「お願い」より効果的で即効性があることを認めざるを得ない。

医薬品の品質保証に必要な知識・体験

- ・剤形ごとの品質の重要なポイントを知る
 - ・固形剤; 溶出試験、異物対策
 - ・注射剤; 不溶性異物試験、無菌性の保証
- ・剤形ごとの製造法/設備を知る
- ・**GMP/JP(日本薬局方)**を知る
- ・レギュレーションを知る
 - (外国製造所認定/MF/軽微変更・一変申請)を知る
- ・確率/統計の考え方を知る(バラツキ&OC曲線)
統計計算ではなく考え方/活用方法、
ファームテックジャパンに7回 統計・確率掲載
- ・原料/資材メーカーの品質保証を知る
- ・多くの失敗事例を知っておく

教育訓練とSOP遵守の重要性を理解するために必要なこと

1) マネイジメントの重要性(経営層の考え方)認識

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

2) 性悪説(GMP)に基づく品質保証の仕組み作り

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

3) 性善説に基づく風土創りと人事評価システム構築

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

逸脱/CAPAについて困っていること

- 1) 同じ逸脱を繰り返す
- 2) CAPA対応が進まない
- 3) 原因究明が難しい
- 4) 逸脱件数が減らない

それ以外

- ・逸脱報告の判断基準に迷う
- ・ミスが多い ・承認書齟齬を理解していない
- ・逸脱とCAPAの住み分けが非効率
- ・不正なこと(確信犯のSOP違反)を行う
 - ①上司の指示 ②独自判断 ③先輩に従う
- ・報告が上がって来ない ・QAが不適切な判断をしている

1) 同じ逸脱を繰り返す

- ・本当の原因の対策を実施していない。
- ・人のせいで片付けている。

できない理由；

- ・時間がない

じほう社メルマガ <https://ptj.jiho.jp/article/157160>

「QA & QCも品質保証にプラスして効率化／コスト削減の視点を
～本来の「評価する部署」としての役割にシフト」

⇒

時間がないのではなく、考え方と熱意不足では？

「繰り返す」問題があることを、自分たちがチャレンジできる、大きな課題があると認識して取り組むだけ

H m

S L E

m L

L;真ん中のL Liveware 本人

H;Hardware ハードウェア

S;Software ソフトウェア

E;Enviroment 環境

L;下のL Liveware 周りの人

m;Management 管理

CAPAシステムと教育訓練

ベーリンガーインゲルハイム(株)

発生した逸脱(苦情)が製品の品質に及ぼす影響を評価するのに手一杯で、根本原因の調査とそれに対するCAPAがおろそかになる。確かに、根本原因の調査には時間がかかり、各々にCAPAを設定し、実行していくことは時間もかかるし労力もかかる。

「オペレータのミス」が原因で、是正措置や予防措置(CAPA)を「再教育」で片付けてしまっただけでは、根本原因はいつまでたっても解決されず、このままで生産を続けると、場合によってはより重大な逸脱(苦情)が発生するかもしれないことは容易に予想できる。

必要十分なリソース(ヒト・モノ・カネ)をもって根本原因の調査及びCAPAの実施が必要。

気づく、対処する、確実に行う力
本[生き方]より 稲盛和夫氏

結果 = 考え方 × 熱意 × 能力

一番大切なのは考え方

自分たちの工場、製品をどうしたいか
= 自分たちの仕事、職場を守ること

二番目は熱意

時間とお金を何に使っているかを見ると、
その人がどんな人かわかる

2) CAPA対応が進まない

・GMP3原則の理解不足 & 未達成

- ①「人為的な誤りを最小限にすること」
- ②「汚染及び品質低下を防止すること」
- ③「高い品質を保証するシステムを設計すること」

・工場長のやる気がないだけ

できない理由;

- ・日々の逸脱に追われているためCAPAまで手が回らない
- ・QAがいくら催促しても現場はやってくれない

⇒人は評価する人、人事権を持っている人の顔を見て仕事をしている。QAがいくら言っても無理。工場長、生産本部長に言ってもらう。QAは各組織のCAPAのKPI(計画取り達成率など)を工場長と部長の会議体で紹介する。

「CAPA対応実施は重要な評価項目とする」

3) 原因究明が難しい

- ・難しい対応が残っている
- ・担当者に任せていないか？/QA長or製剤部長が陣頭指揮を発揮していない。

できない理由；

- ・お金も時間も無い

⇒担当者任せにしているから解決しない。難しい問題は上の権限者で解決する。なぜならお金と人が必要になる。それを持っている人が陣頭指揮をする。

それでも解決できないなら、さらに上(エスカレーション)に解決を依頼する。

部下任せにしているマネージャーが多いように思う。

マネージャーがお金と時間を考える。

4) 逸脱件数が減らない

- ・逸脱件数を減らさないといけないとの誤解

できない理由;

- ・次から次へと逸脱が発生する

⇒逸脱が多いのは問題ではなく、逸脱を解決しないのが問題。多いことは、視点を変えると「報告されている」ことになる。

まずは、報告が上がってくる品質文がが職場に根付いているか？

- ・400人の製造所(減らした結果)逸脱 & OOS/OOT件数が、約30件/月
- ・何でも報告してもらっている(普段と違う)

FDAの指摘から

「逸脱件数削減を目標に掲げることへの是非」

1. 逸脱件数を削減の目標に
会議で反対したが、
(逸脱件数が減らずに、逸脱報告件数が減る)
今やそんなことはないとのことで採用に。
2. 包装工程で不良が見つかり、倉庫まで行った
製品を戻していた。しかし、逸脱報告せずに
報告が少ないと褒められる
3. FDAの査察官が工場のインナーのポスターを
見て何ですか？→逸脱/OOS削減 何件目標
査察官が「だめだ」→即、全工場のポスター外す

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)

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。

●「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

・逸脱報告の判断基準に迷う

・考え方が間違っている

迷う理由；

全部報告しないから。

⇒

セミナーで質問を受ける

「逸脱にするかしないか、何か良い基準はありますか？」

それに対して

「なぜ迷うのですか？ 全て逸脱で報告すればよい。調査して問題なければハッピー、1/10、1/20回に大きな品質問題を発見できる。」

原薬に異物発見(製剤への影響?)

ガラス異物が何個か見つかった(逸脱)

ロット内の広がり確認

何か所からサンプリングしてろ過

ロット間への広がり

在庫品を調べたら他のロットにもあった

A原薬はグローバル品

製剤を、日本、米国、EU、中国で製剤化

DQのミス起因; A原薬にガラス異物混入

ポリカーボネイトの異物除去のために全量ろ過

- ・作業者がパッキンに手が触れたらザラザラしていた
⇒逸脱報告⇒パッキンにポリカーボネイト使用
メタノールを反応で使うのDQのミス

設計側気づかず & 発注側確認せず

ガラス異物発見→原因調査、広がり調査(結果は問題なし)

A原薬は、日本、中国、米国、EUで使用

e-Mailで米国へ第一報

米国では重要な逸脱があると発見してから3日以内にFDAに連絡する(Filed Alert)制度がある。米国のQA長の判断

万が一米国で回収→世界への影響

⇒品質だけでなくレギュレーションも熟知しておく

・ミスが多い

・ミスについての知識が不足？

・皆で取り組んでいないのでは？

多い理由；

・多いのは、自分たちに取り組むことがあるということ。

⇒

自分が頑張れる職場だということ。

取り組むことが能力Upにもつながる。

- ・承認書齟齬を理解していない

- ・ルールを理解していない

- ・他社の失敗事例から学んでいない

なぜ理解できないか；

- ・身近に知っている人がいない。

- ・他社の失敗事例を解説してくれる人がいない。

⇒

類型 B 再加工処理 (日医工の第三者委員会(概略版)報告より)

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

⇒錠剤を粉砕して再度打錠は製造販売承認書違反
(軽微変更 & 一部変更申請のルールを理解していない)

・逸脱とCAPAの住み分けが非効率

ある会社は逸脱が起きると、すべてCAPAに回している。

効率的な仕組み構築が弱い；

⇒

当面の対策や1～3か月以内に対応できることは逸脱で行う。

それ以上必要な場合

- ・バリデーション必要
- ・設備投資必要
- ・原因究明が不十分

CAPAで行う。

・不正なこと(確信犯のSOP違反)を行う

①上司の指示 ②独自判断 ③先輩に従う

間違った品質文化が職場に根付いている

間違った品質文化に気づいていない;

⇒

実際の事例を紹介して、同じようなことをしていませんか？

今報告してもらえたら、「ありがとう」と言う。

かつボーナスなど処罰対象としない。

しかし、報告がなく、後日不正なことが発覚したら、処罰対象とする。

まずは事例から間違った品質文化を是正していく。

・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。

・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。

・包装工程の生データの認識

・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。

風土の問題

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

風土の問題

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

“よいものを造ってお客様に提供したい”と思って、
仕事をしている人がどれだけ多いか。

- ・報告が上がって来ない
- ・報告を上げると自分にメリットがない
- ・報告すると自分にデメリットがある

上がらない理由；

- ・怒られるだけ

⇒心理的安全性が会社に、職場に確保されているか？

心理的安全性とは何か、生みの親エイミー C. エドモンドソン
に聞く 成長し続けるチームを育てる土台by エイミー・ギャロ
<https://dhbr.diamond.jp/articles/-/9408>

心理的安全性とは何か

まず、定義から始めよう。チームの心理的安全性とは、チームのメンバーが、リスクを冒し、自分の考えや懸念を表明し、疑問を口にし、間違いを認めてもよく、そのいずれをもネガティブな結果を恐れずにできると信じていることである。エドモンドソンに言わせれば、「率直であることが許されるという感覚」である。

この概念にたどり着いたのは、エドモンドソンが博士号を取得するための研究をしている時だった。彼女は、病院で起こるミスとチームワークの関係を研究しており、効果的なチームほどミスが少ないという結果が出ることを予想していた。ところが、チームワークがよいと回答したチームほど、エラーが多く見られた。データを詳細に分析すると、優秀なチームほどミスをすすんで報告している——報告しても安全だと思えるから——のではないかと考えるようになり、その仮説を検証するために追跡調査を行った。

チームの心理的安全性にとって「チーム」ということが重要である。「集団レベルで起こるこの現象は、集団の学習姿勢を左右するものです。そのため、チームのパフォーマンス、ひいては組織のパフォーマンスに影響を与えるのです」と彼女は言う。エドモンドソンが説明してくれたように、安心感や意見を述べる意欲はたしかに個人のレベルでも感じたり経験したりするものではあるが、個人の特性ではなく「集団の創発的な特性」なのだ。実際、ほとんどの研究で、密接に協力して働く人々の心理的安全性レベルは、他のチームのメンバーと比べると近似していた。

なぜ心理的安全性が重要なのか

第1に、心理的安全性によって、チームメンバーは自分の貢献が重要であると感じ、報復を恐れることなく発言できるため、エンゲージメントとやる気が向上する。第2に、心理的安全性はよりよい意思決定につながる。なぜなら、メンバーは意見や懸念を安心して口にすることができ、チームにおいて多様な見解に耳が傾けられ、検討されるようになるからである。第3に、チームメンバーが互いの失敗を共有し、そこから学ぶことができるため、継続的な学習と改善の文化が育まれる(冒頭の話で筆者の上司がやっていたことである)。

チームのパフォーマンス、イノベーション、創造性、レジリエンス、学習への影響など、これらのメリットはすべて長年の研究で証明されている。特にエドモンドソンの最初の研究とグーグルで行われた研究がよく知られている。

プロジェクト・アリストテレスと呼ばれるこの研究は、グーグル全体にわたるチームの効果性に影響を与える因子を突き止めることを目的に実施された。30以上の統計モデルと数百の変数を用いたそのプロジェクトは、「誰がチームのメンバーであるか」よりも「チームがどのように協力しているか」のほうが重要であると結論づけられた。そして、最も重要な因子は「心理的安全性」だった。

さらに研究を進めた結果、心理的安全性がない状態は、ストレス、燃え尽き症候群、高い離職率など、従業員のウェルビーイングや組織全体のパフォーマンスに悪影響を与えるといった驚くべきマイナス面があることがわかった。

自分のチームに心理的安全性があるかどうかはどうすればわかるのか

これは、多くのリーダーの頭にある疑問だろう。エドモンドソンは、心理的安全性に関する意識を評価できる7項目の簡単なアンケートを開発した（このアンケートを自分のチームで実施したい場合は、エドモンドソンのウェブサイトに登録して利用できるツールがある）。

質問への回答によって、メンバーがどの程度、心理的安全性を感じているかがおおよそ把握できるだろう。

1. このチームでは、ミスをしていても責められることはない。
2. このチームのメンバーは、問題点や難しい課題を提起することができる。
3. このチームでは、人と違うことを受け入れることもある。
4. このチームでは、リスクを冒しても安全性が保たれる。
5. このチームでは、他のメンバーに助けを求めやすい。
6. このチームでは意図的に私の努力を損ねるような行動を取る人はいない
7. このチームのメンバーと一緒に仕事をしていると、私にしかないスキルや才能が評価され、活かされる。

あなたの職場に「心理的安全性」はありますか？

チームの心理的安全性にとって「チーム」ということが重要である。「集団レベルで起こるこの現象は、集団の学習姿勢を左右するものです。そのため、チームのパフォーマンス、ひいては組織のパフォーマンスに影響を与えるのです」と彼女は言う。エドモンドソンが説明してくれたように、安心感や意見を述べる意欲はたしかに個人のレベルでも感じたり経験したりするものではあるが、個人の特性ではなく「集団の創発的な特性」なのだ。実際、ほとんどの研究で、密接に協力して働く人々の心理的安全性レベルは、他のチームのメンバーと比べると近似していた。

なぜ心理的安全性が重要なのか

第1に、心理的安全性によって、チームメンバーは自分の貢献が重要であると感じ、報復を恐れることなく発言できるため、エンゲージメントとやる気が向上する。第2に、心理的安全性はよりよい意思決定につながる。なぜなら、メンバーは意見や懸念を安心して口にすることができ、チームにおいて多様な見解に耳が傾けられ、検討されるようになるからである。第3に、チームメンバーが互いの失敗を共有し、そこから学ぶことができるため、継続的な学習と改善の文化が育まれる(冒頭の話で筆者の上司がやっていたことである)。

チームのパフォーマンス、イノベーション、創造性、レジリエンス、学習への影響など、これらのメリットはすべて長年の研究で証明されている。特にエドモンドソンの最初の研究とグーグルで行われた研究がよく知られている。

プロジェクト・アリストテレスと呼ばれるこの研究は、グーグル全体にわたるチームの効果性に影響を与える因子を突き止めることを目的に実施された。30以上の統計モデルと数百の変数を用いたそのプロジェクトは、「誰がチームのメンバーであるか」よりも「チームがどのように協力しているか」のほうが重要であると結論づけられた。そして、最も重要な因子は「心理的安全性」だった。

さらに研究を進めた結果、心理的安全性がない状態は、ストレス、燃え尽き症候群、高い離職率など、従業員のウェルビーイングや組織全体のパフォーマンスに悪影響を与えるといった驚くべきマイナス面があることがわかった。

「性弱説」

「会社は頭から腐る 企業再生の修羅場からの提言」富山和彦著 “「性弱説」/人はなぜ不正をするか？”

・「なんだ、結局は人材育成ということか」と思われた読者もいるだろう。しかし、こうすれば日本企業の経営力が上がるという特效薬はない。本物のリーダーを地道に育てる、あるいは、育つ仕組み・環境を作っていくしかないのだ。

・経営や企業統治を担う人々の質が劣化しているのではないか。産業再生機構で企業再生の仕事に従事し、何より感じたのが、この思いでした。

・産業再生機構での再生の修羅場で見えた人間模様。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。

- ・QAが不適切な判断をしている

- ・知識不足

- ・経験不足

なぜ不足しているのか；

- ・学んでいないだけ

⇒

- ・他社の失敗事例から学ぶこと

- ・レギュレーションをタイムリーに知り、何をすべきかを考える

化血研の一斉点検の対応(小林化工の第三者委員会報告(概略版))

報告書引用

・一斉点検の結果、多数の承認書と製造実態の齟齬が報告されたが、信頼性保証本部、研究開発本部及び生産本部の幹部間の話し合いにより、厚生労働省に対して実態を報告するのではなく、軽微変更届出で対応できる齟齬のみを報告するとの方針が決定された。

一斉点検開始時に総括製造販売責任者を務め、2016年4月からは生産本部長を務めていた元従業員は、ヒアリングにおいて、「承認書と齟齬した製造を行うことが許されないことは分かっていたが、他方で、医薬品の供給責任を果たす必要があった。正直に報告すれば、大量の製品が出荷停止となり、供給責任を果たせないと思ったので、**軽微届出で対応できる齟齬だけを報告することにした。**」と述べている。

⇒

明らかな判断ミスでした。薬機法の目的、品質/安全/有効性の確保により、国民の健康維持向上です。そこには品質が確保されたうえでの安定供給です。安定供給が品質より優先されません。安定供給ということで、自身の保身優先だったのではないのでしょうか？

注射剤の粉末充填品をろ過したらフィルターに多くの異物(大学病院薬剤部からの苦情)

- 独自の試験をされていた。
- 機関病院なので、そこに納入されないと、関係する病院には納入されない。
- プエルトリコで粉末充填まで行い、日本で包装

不溶性微粒子の改善Ⅲ（添加剤由来）

注射剤の異物には、目視で見える異物を対象とした”不溶性異物試験”と小さな微粒子を対象とした”不溶性微粒子試験”の二つがある。

日本で問題になるのは不溶性異物で、それによる製品の回収が時々ある。不溶性微粒子でもユーザーから指摘があったケースを紹介する。

九州の大学病院の薬剤部の先生が、注射剤を10mmほどのメンブランフィルターでろ過する試験方法を実施されていた。

それで行ったところ、多くの微粒子が捕集されたため、その大学病院には納入されなかった。

⇒納入されないので原因究明へ

そのような試験は行っていなかった。

不溶性微粒子の改善Ⅲ（添加剤由来）

1. 問題点（ろ過試験法）

日局の不溶性微粒子試験の基準はクリア（当時はバイアル瓶に不溶性微粒子試験は適用外）だったが、フィルターにろ過して目で異物を確認する試験を実施したところ、フィルター上に微粒子が捕集され、フィルターの色が灰色に変わった。顕微鏡で見ると多くの微粒子が捕集されていた。

製剤は無菌粉末充填製剤

原薬と添加剤はアルギニンの2種だけの注射剤

不溶性微粒子の改善Ⅲ（添加剤由来）

2. 現地で調査

海外の製造所を訪問して原因究明を行った。
無菌原料は、それぞれを別に溶解し、無菌ろ過後、水分を飛ばして得る。それを無菌環境/操作により、計量、仕込み、混合、バイアル瓶に無菌充填する。
それぞれの無菌原料をサンプリングして溶解後フィルターを通して、フィルター上に残る異物はなかった。
ところが、混合したものをフィルターにろ過すると同様にフィルター上に異物が捕集された。
この時点では製造段階からの混入の可能性も否定できなかった。

不溶性微粒子の改善Ⅲ（添加剤由来）

3. 試験室で再現

試験室で原薬を溶解しフィルターを通して水を飛ばした（異物は除去された）。同様にアルギニンについても行った。

異物を除去した原薬とアルギニンを混合、溶解し、フィルターを通すと同じようにフィルターに異物が捕集された。このことから製造工程からの混入は否定された。

何故、異物のない原薬とアルギニンを混ぜて異物が生じるのか？

不溶性微粒子の改善Ⅲ(添加剤由来)

4. 仮説の設定と検証

原因がわからない⇒一つ思いついたのが、原薬は酸性、アルギニンは塩基性アミノ酸なので、個々の原料をフィルターで無菌にした時と混合した時のpHが異なっていることだった

仮説”pHが異なったことで、異物が出た”

アルギニンを溶かしフィルターを通して水を飛ばして異物のないアルギニンを得た。それをもう一度溶かして、塩酸でpHを原薬を混合した時と同じにし、フィルターを通した。

フィルター上には同じような異物が残っていた。

同じことを、原薬で行ったが、フィルター上には異物は残らなかった。アルギニンにpH変動で不溶性の異物があったことがわかった。

不溶性微粒子の改善Ⅲ(添加剤由来)

5. 銘柄変更(対策)

偶然、アルギニンには、2社の銘柄があった。

さっそく、2社の銘柄を確認した。

異物が出たのが1社だけだった。

もう一つのアルギニンには出なかった異物が出た銘柄がコストも安く多く使われていた

6. 改善と歯止め

異物が出ない銘柄に限定した。原因究明が改善と歯止めにも繋がった。

不溶性微粒子の改善Ⅲ(添加剤由来)

7. まとめ

いろいろな情報を集め、考え、仮説を立てる。

その仮説が正しいかどうかを検証する。

上手く行かない場合は、仮説が違っていることになり再度仮説を立てて行う。

「仮説思考」内田和成著

この本は仮説を立てて仕事を進めることが問題解決を早めることを紹介している。

ある製品のOOSが何度も発生している

- ・複合製剤で主薬が別の顆粒。
比重が異なり分球しがち。古い製剤設計。
バラ包装品があり、輸送の振動でも分球する。
- ・サンプリングバラツキも大きい
- ・秤量時の操作でもバラツク

OOSが導入される前

合格するまで試験を実施 → 良き時代

OOSが導入されると

合格まで試験実施は許されない → PMDAの指摘リスク

→ 収去で不適になるリスクを抱えている

⇒ バラ包装を中止し、分包のみとした。 事前対応

研開から移管された注射剤の新製品の不溶性異物の不良率が高い
(研開からの移管時の品質保証)

不良率が20%

申請の安定性試験は良品を選んでいた。

研究部門の目視選別能力に疑問を持っていたので、実際は20%より高いのではないかと。

開発段階の取組み I (海外製造品 イタリア編)

海外製造品の新製品の不溶性異物が日本の基準から判断すると、半分ほどが不良品だった。目に見える異物が含まれていた。不溶性微粒子は問題がなかった。このような時、どのような対応をするかを、実際の例で紹介。

1. 現地の製造所の理解と協力を得る

現地の製造と品質のトップが製品に問題があると理解されないと改善は進まない。製造と品質の責任者への説明が重要になる。訪問するメンバーも品質保証部長クラスの肩書があるものが訪問し説明することが重要である。訪問メンバーに工場の技術者も伴い、日本の取組みのビデオや注意事項を紹介する。

開発段階の取組み I (海外製造品 イタリア編)

2. 事実を見て問題点を理解して貰う

海外の製造所の関係者は自分たちの製品に問題があるとの認識はしていない。良いものを出しているのに、何故日本の会社は文句を言うのかとのスタンスである。

欧米に行くとも部屋の明かりが白熱灯の温かい、でも薄暗い明かりで生活をしている。日本人からすると薄暗く、蛍光灯の明かりが欲しいところである。それは蛍光灯のような明るい光には弱く、異物検査では異物が見えていないと思われる。観察機(下から数万ルクスの明るさで、高速回転をして気泡を失くしてから見る装置)を持ち込み、実際に異物を見て貰う。見て貰うと、それまで問題がないと言っていた人々が沈黙し、いくらお願いしても協力姿勢を示してくれなかったが、態度が一変し協力してくれた場合があった。

開発段階の取組み I (海外製造品 イタリア編)

3. 不溶性異物試験方法を伝達する

現地の方法では見えていなかったなので、見える方法と見方を作業者に教育・訓練する。SOPの作成と作業者の認定を行う。⇒正しい評価システム/人を確立する。

4. どこから異物が入り込んでいるかの調査を行う

製造ラインからサンプリング並びに時系列で製品のサンプリングを行い、異物の多い箇所を調べる。

サンプリング時の汚染がないようにする。

5. 調査結果より、改善を行う

調査結果を報告すると、現地の人もいろいろとアイデアを出してくれる。こちらのこれまでの経験やノウハウを伝えながら一緒に考える。

開発段階の取組み I (海外製造品 イタリア編)

6. 評価を行い、改善したかを確認する

品質サイクルのPDCAのCheckである。サンプルの評価を現地の人とこちらも行い評価結果の一致性も確認する。

7. 異物への取組み方法を伝達し、

自分たちでその後改善が継続できるようにする

現地で改善ができるように、様々な質問にも答え、異物に関する技術の移転を図る。

8. 日本において受け入れ時に評価を行い、その結果を海外の製造所にFBする

受け入れ結果をFBすることで、現地の取組みの参考になる。

開発段階の取組み I (海外製造品 イタリア編)

当初、50%ほどの不良率が10%まで低下した。

延べ100人・日の協力であった(総滞在人*日数)。

その後、その製品は現地の取組みが続き5%以下の不良率まで下がった。

不溶性異物だけでなく、外観の不良改善についても指導を合わせて行った。

現地の責任者にとっては、厳しい日本の市場に注射剤を製造し供給しているとの自負も芽生えました。

ある大手製薬メーカーでは注射剤の異物問題が生じたことから、海外製造所で水だけを充填して良い製品ができるかの確認をされていたところもある。

毛髪苦情の原因究明による対策実施例2件

毛髪の苦情;錠剤に打ち込まれていた

⇒分析の結果;カーボンファイバー

- ・製造工程に混入個所はない

⇒別の製品で同じ苦情

⇒共通の添加剤が2~3つ

- ・候補の添加剤を異物調査;同じ異物発見

⇒添加剤メーカーに改善要望

- ・当初は製造には問題がないとの説明。

その後、米国の製造所で使っていたことが判明

⇒改善要望を行い、時間がかかったが改善

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

事前のご質問

- ・有効な是正措置を講じるためのポイントをご教授願います

⇒本当の対策になっているかどうか？

- ・有効な期限管理方法の事例を御教授願います

⇒担当者に期限を設定させる。自分で決めたものは守る。

- ・CAPAの是正処置としてふさわしくない事例は？（例：教育のみは有効であるか）

⇒教育訓練については、PMDAも実際の対策になっていないと指摘

- ・是正処置(CA)だけでなく予防処置(PA)を積極的に行うための工夫はあるか

⇒同じラインや同じ問題が潜んでいないか確認する。

- ・是正処置(CA)と予防処置(PA)でアクション内容を変えるべきか（不適合の修正処置が入るか否かの違いのみか）

⇒ケースバイケース、それぞれに相応しい処置を選択する。

- ・CAPAの推進者は事案発生時に都度発足/専任を配置しているが、より望ましい体制はあるか

⇒現場の担当者？ 組織の課長の責任にする。そしてそれをQAが管理

・全社的に「CAPAは最優先対応事項」の意識を植え付けるにはどのような教育や施策が効果的か

⇒経営の上が言えは言うほど効果が上がる。

そして評価の重要な項目にする。

・CAPAプロセス及び各CAPA案件にて、監査で一番確認される部分や重要な部分、不適合が出やすい箇所はどこか

⇒CAPAのSOPあるか？/CAPAの運用はSOP通りに行われているか？

計画通り達成されているか？/効果の検証をしているか？

再発していないか？

オレンジレター 2022年7月 不十分なCAPAによる品質リスクの見落としについて

・CAPAオープントリガーである品質データ解析は、どのレベルで実施すべきか？(KPIに定められた数値に対して/工程管理パラメータ等どこまでの範囲が適切か)“

⇒CAPAオープントリガー(特定の条件が満たされたときに自動的にアクションを実行する仕組み)とCAPAの関係がわかりません。もう少し具体的にお願いします。一般論で言えば、品質データ解析は必要なときに行います。

効果の検証であれば、製品品質調査で行うのも選択肢になります。

どの範囲かは？⇒必要と思った範囲まで(ケースバイケース)



小林化工の事例から(第三者委員会報告) **自分たちは防げたか?**

小林化工株式会社 御中 調査結果報告書(概要版)2021年4月16日

https://www.kobayashikako.co.jp/news/2021/210416_surveyreport.pdf

第三者委員会の調査報告(概略版)が公表されました。その報告の中で、これまで新聞報道などでされていなかった項目も取り上げられていました。筆者はその点がとても気になっていました。もちろん、SOP違反、記録の偽造・捏造、製造販売承認書齟齬、申請データの偽証、齟齬を把握したうえでの裏マニュアルの存在、かつ経営層が把握していて何も対策されなかったことが一番の問題でした。

1. GVPとGQPの連携
2. 普段ないピークの報告
3. OOS処理の妥当性
4. 習慣性医薬品の保管
5. データの見方(No.14)
6. 化血研の一斉点検での対応
7. 日局名称と局外規の名称違い

1. GVPとGQPの連携

報告書引用を箇条書きに

・2020年11月25日、Meiji Seika ファルマから、再び、安全管理部に対して、薬局が販売したイトラコナゾール錠 50mg について、2例の副作用が生じた旨の有害事象連絡票による連絡がなされた。当該連絡票には、「服用した患者で記憶がなくなるという症例が続いた」という記載、及び服用した小児が「気が狂ったように頭を壁に打ち付けたりしている」という記載がなされていた。安全管理部及び安全管理責任者は、添付文書の記載に従い、前者については「記憶がない」として未知・非重篤、後者については「錯乱」として既知・非重篤の症例と判断し、厚生労働省への定期報告の対象とするとの措置を取ることとし、その旨総括製造販売責任者に報告し、了承を得ている。

⇒この時点でGVPからGQPへの連絡は行うことは難しかったのでしょうか？ 念のために品質を確認する。まさにこれがGVPとGQPの連携を重視するための薬事法の改正目的でした。なぜなら、これまでの副作用報告ではありえないような報告でした。

1. GVPとGQPの連携

この時GQPに報告していれば1～2日（実際GQPに報告してから1日後に回収）後に回収と服用停止を連絡でき、その後の副作用や服用による事故を防いだ可能性が高いです。それがGVPとGQPの連携です。機能していませんでした。

Meiji Seikaファルマの安全管理部は自社のQAに連絡はされなかったのでしょうか？

報告書（概要版）には記載がありません。製販が対お客様 & 対当局に対して法的責任を持っていますが、お客様はMeiji Seikaファルマを信頼して製品を購入しています。製品名にもMeiji Seikaファルマの名前が入っています。販売会社として小林化工に任せるのではなく、自ら行動して、小林化工に調査を依頼すべきです。あるいはQAは工場を訪問して調査すべきでした。コロナで製造所の外部来訪者を制限していますが、それよりも優先すべきことでした。

1. GVPとGQPの連携

・2020年12月1日、Meiji Seika ファルマの MR から、安全管理部に対して、上記と同じ薬局の処方元である皮膚科泌尿器科医院から入手した情報であるとして、イトラコナゾール錠 50mg から 2 例の副作用が生じたとの有害事象連絡票による連絡がなされた。そのうちの一つの症例は、「患者がイトラコナゾールを服用したところ、夜中に意識が朦朧とし、ふらつき・錯乱が起きた。」というものであり、もう一つの症状は、幼児が服用したところ、「不機嫌・ふらつき(千鳥足)・ぼーっとする(意識朦朧)」といった症状が発現したというものであった。安全性管理部及び安全管理責任者は、いずれも未知・非重篤の症例と判断し、厚生労働省への定期報告の対象とするとの措置を取ることにし、その旨総括製造販売責任者に報告し、了承を得ている。－省略－ なお、有害事象連絡票には、医師の所見として、「イトラコナゾールは当院でよく処方する薬剤でこれまで有害事象を経験したことは無かったが今月立て続けに同じような有害事象(ふらつきや意識朦朧)を経験し、驚いている。」とのコメントが記載されていた。

⇒

「何か変なことが起きている」ことはGVPでも意識があったと思われれます。11月25日に続いてです。せめてこの時点でGQPへの報告はするべきでした。

1. GVPとGQPの連携

・2020年12月2日、小林化工のMRから、安全管理部に対して、上記と同じ薬局から入手した情報であるとして、イトラコナゾール錠 50mg 錠を服用した患者につき1件のめまいの症例が生じたとして、有害事象連絡票による連絡がなされた。症状は、「めまい、ふらつき」であり、安全管理部及び安全管理責任者は、既知・非重篤の症例であり、厚生労働省へ報告すべき症例ではないと判断し、情報の集積を行うとの判断をし、その旨総括製造販売責任者に報告し、了を得ている。

⇒

この判断は甘かったこととなります。これまでなかったことが起きていると薬局から報告されています。それを既知として判断するのは、「自分に都合の良いようにデータを眺める」が働いていたようです。総括はGQPに調査の指示を出していないようです。

1. GVPとGQPの連携

⇒下記の反省点があるのではないのでしょうか？

- ・GVPでの認識の甘さ
- ・GVPからGQPへの報告の遅滞
- ・GQPでの製造所への指示遅れ

批判している意図はまったくなく、この事例から学ぶこと、どこに問題があり、どうすればよかったかを学び次にいかすことだと思います。

まさに疑似体験をすることで、実際に起きた時に少しでも役立つのではないのでしょうか。

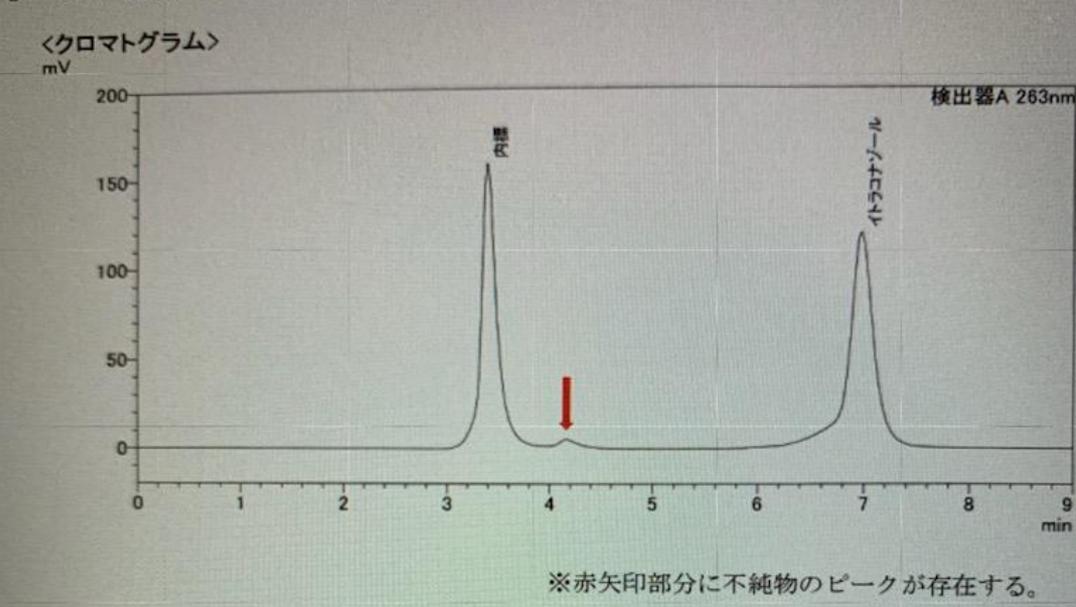
他山の石とできるかどうか、将来の品質トラブルを減らしあるいは影響を最小限に止めることができます。

2. 普段ないピークの報告

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

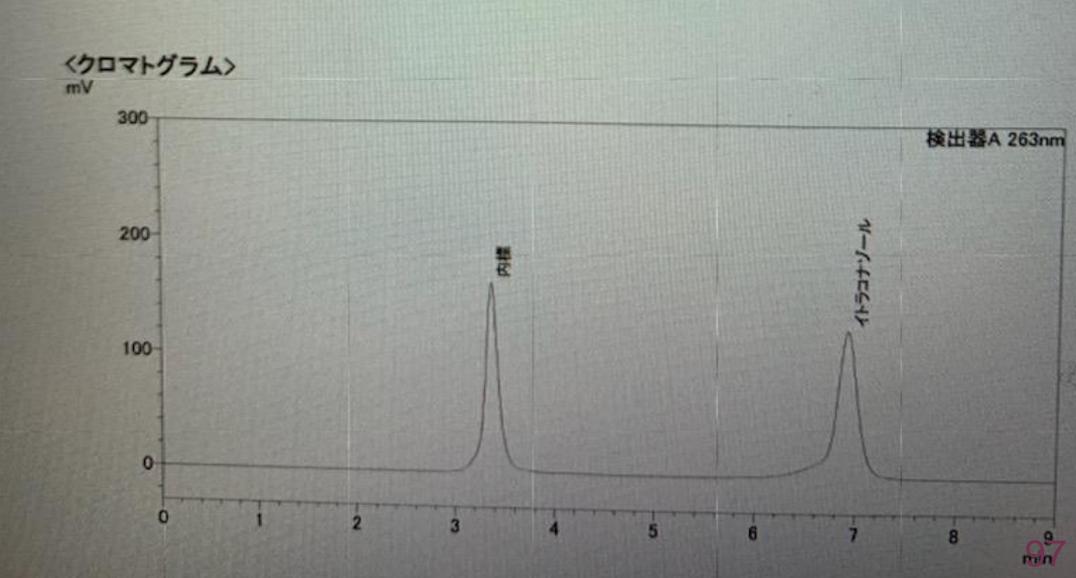
右図は、ロット番号 T0EG08
の液体クロマトグラフィー試験
の結果である。

【ロット番号 T0EG08 の液体クロマトグラム】



※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】



第三者委員会報告によると

該当ロットでOOSが発生！

最初の試験者は未知ピークに気付かなかった

2人目の試験者が未知ピーク(通常の試験にはない)に気付いて試験実施責任者に口頭で報告しました。

さあ、皆さんが試験実施責任者だとどうしますか？

HPLC, 測定波長263nm

内標とイミダコナゾールの間に未知ピーク

ここで、原理を知っているか化合物の構造を知ってるか

第三者委員会報告によると

試験実施責任者は、

・小さなピークだから影響ない

と判断して、さらなる調査も上への報告もしませんでした。

本当に小さなピークなのでしょうか？

口頭だったので、それで終わってしまいました。

あなたも試験実施責任者と同じ判断、行動しますか？

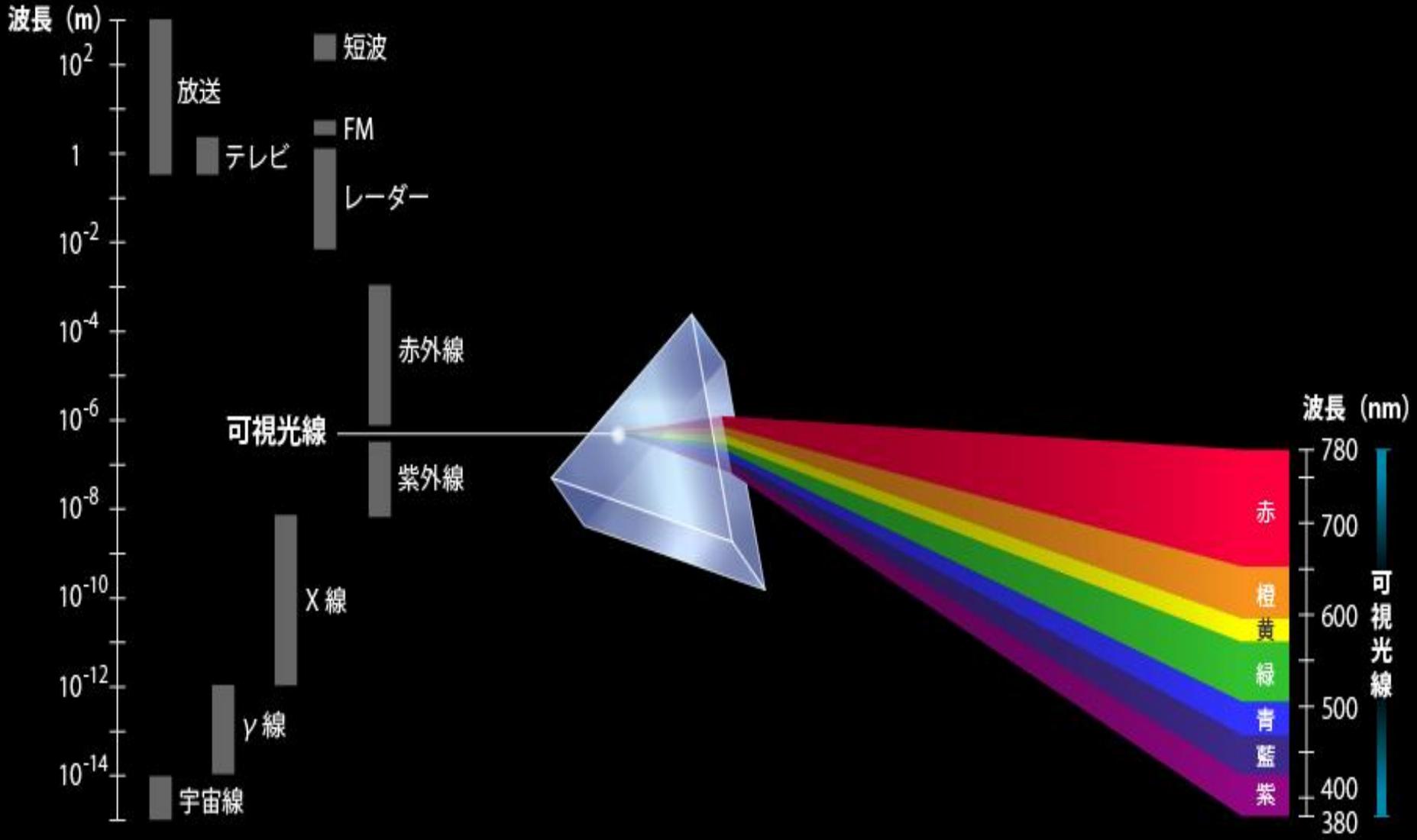
第三者委員会報告(概略版)には、試験実施責任者がこの小さな未知ピークの相対面積百分率を求めた(実測値)ことに関する報告は記載ありませんでした。

“小さい”は見た目、実際の値を確認していなかった！

データで判断する習慣を身に付けたい。

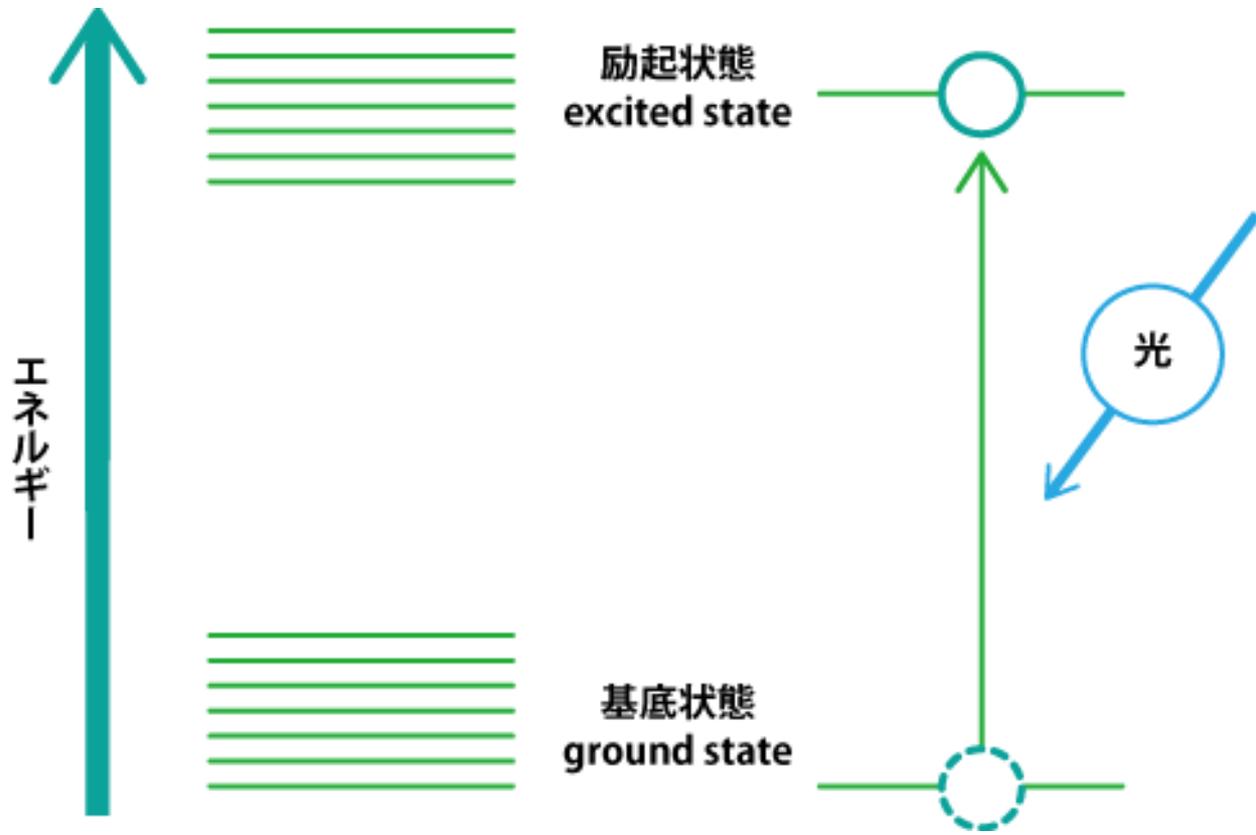
人間は、特定の波長を色として感じることができます。

<https://www.konicaminolta.jp/instruments/knowledge/color/section1/02.html>



光の吸収

物質を構成する原子や分子中の電子は、置かれた状況によって不連続なエネルギー状態(図2 左)をとります。このことを、エネルギー状態が量子化されているといい、この不連続状態をそれぞれエネルギー準位といいます。電子のエネルギー状態が変わるとき、特定の大きさのエネルギーを放出、または吸収します。図2 右に示すように、エネルギーの低い状態にある分子が、ある波長(エネルギー)の光を吸収し、励起状態へと変化するのが一例です。



有機化合物の化学構造と吸収スペクトル

[http://water-solutions.jp/pdf-files/instrumental-analysis/instrumental-analysis\(6c\)_molecule.pdf](http://water-solutions.jp/pdf-files/instrumental-analysis/instrumental-analysis(6c)_molecule.pdf)

スライド1 × +

セキュリティ保護なし | water-solutions.jp/pdf-files/instrumental-analysis/instrumental-analysis(6c)_molecule.pdf

Microsoft Edge を PDF ファイルを読み取るための既定のアプリケーションとして設定しますか? [既定に設定](#)

2 / 11 🔍

— + 🔍 🗑️ | 📄 ページ表示 | 🗣️ 音声で読み上げる | 🖱️ 手描き | 🗑️ 強調表示 | 🗑️ 消去 | 🗑️

有機化合物による紫外・可視光の吸収

吸収帯の区分

遷移の種類	吸収帯の区分	特長	ϵ_{\max}
$\sigma \rightarrow \sigma^*$	遠紫外部	遠紫外用装置で測定される。	
$n \rightarrow \sigma^*$	エンド吸収	紫外部短波長端から遠紫外部への大きな吸収。	
$\pi \rightarrow \pi^*$	E ₁ -吸収帯	エチレン性吸収帯で芳香環に起因。	>2000
	K (E ₂)-吸収帯	共役性吸収帯でポリエン, エノン(-C=C-CO-)などに起因。	>10,000
	B-吸収帯	ベンゼノイド吸収帯で芳香族, ヘテロ芳香族に起因。微細構造を示すものがある。	>100
$n \rightarrow \pi^*$	R-吸収帯	ラジカル性吸収帯で CO, NO ₂ など n 電子をもつ発色基に起因。	<100

読み取るための既定のアプリケーションとして設定しますか?

既定に設定

ページ表示 | 音声で読み上げる | 手描き | 強調表示 | 消去

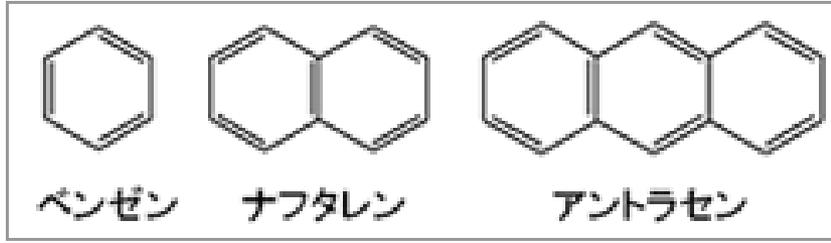
主な化合物の吸収

主な化合物の吸収

化合物	例	吸収 λ_{\max}/nm (ϵ)	遷移
アルケン ($\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}$)	エチレン	165 (15,000)	$\pi \rightarrow \pi^*$
アルキン ($\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$)	2-オクチン	195 (21,000)	$\pi \rightarrow \pi^*$
ケトン ($\text{R}-\text{CO}-\text{R}$)	アセトン	189 (900)	$n \rightarrow \sigma^*$
		279 (15)	$n \rightarrow \pi^*$
アルデヒド ($\text{R}-\text{CHO}$)	アセトアルデヒド	290 (17)	$n \rightarrow \pi^*$
カルボン酸 ($\text{R}-\text{COOH}$)	酢酸	208 (32)	$n \rightarrow \pi^*$
酸アミド ($\text{R}-\text{CONH}_2$)	アセトアミド	220 (63)	$n \rightarrow \pi^*$
エステル ($\text{R}-\text{COOR}'$)	酢酸エチル	211 (58)	$n \rightarrow \pi^*$
ニトロ化物 ($\text{R}-\text{NO}_2$)	ニトロメタン	278 (20)	$n \rightarrow \pi^*$
ニトロソ化物 ($\text{R}-\text{NO}$)	ニトロソブタン	300 (100)	$n \rightarrow \pi^*$
アゾ化合物 ($\text{R}-\text{N}=\text{N}-\text{R}'$)	アゾメタン	338 (4)	$n \rightarrow \pi^*$
アゾメチン ($\begin{matrix} \text{R} \\ \text{R} \end{matrix} > \text{C}=\text{N}-\text{R}'$)	アセトキシム	190 (5,000)	$n \rightarrow \pi^*$
硝酸エステル ($\text{R}-\text{ONO}_2$)	硝酸エチル	270 (12)	$n \rightarrow \pi^*$
亜硝酸エステル ($\text{R}-\text{ONO}$)	亜硝酸アミル	219 (1,120)	$\pi \rightarrow \pi^*$

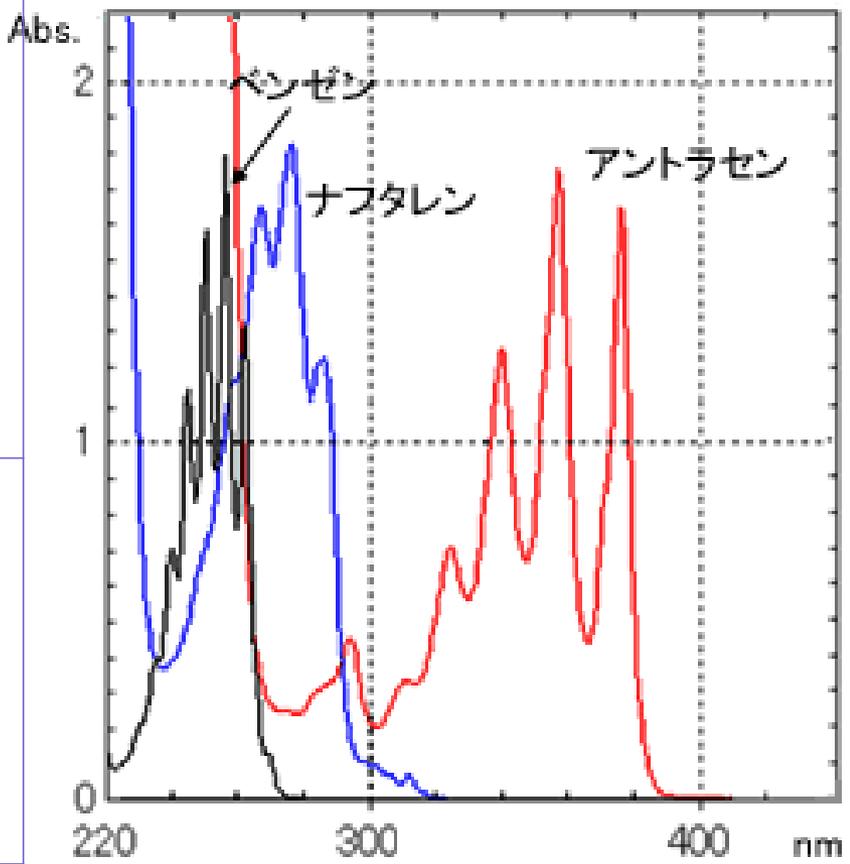
紫外可視吸収と有機化合物の構造との関係

<https://www.an.shimadzu.co.jp/uv/support/lib/uvtalk/uvtalk2/apl.htm>



物質	吸収ピーク	モル吸光係数
エチレン $\text{CH}_2=\text{CH}_2$	180nm	10000
1.3-ブタジエン	217nm	21000
ビタミンA	328nm	51000
β -カロチン	450nm	140000
ベンゼン	255nm	180
ナフタレン	286nm	360
アントラセン	375nm	7100
ナフタセン	477nm	110000

図1 ベンゼン,ナフタレン,アントラセンの構造

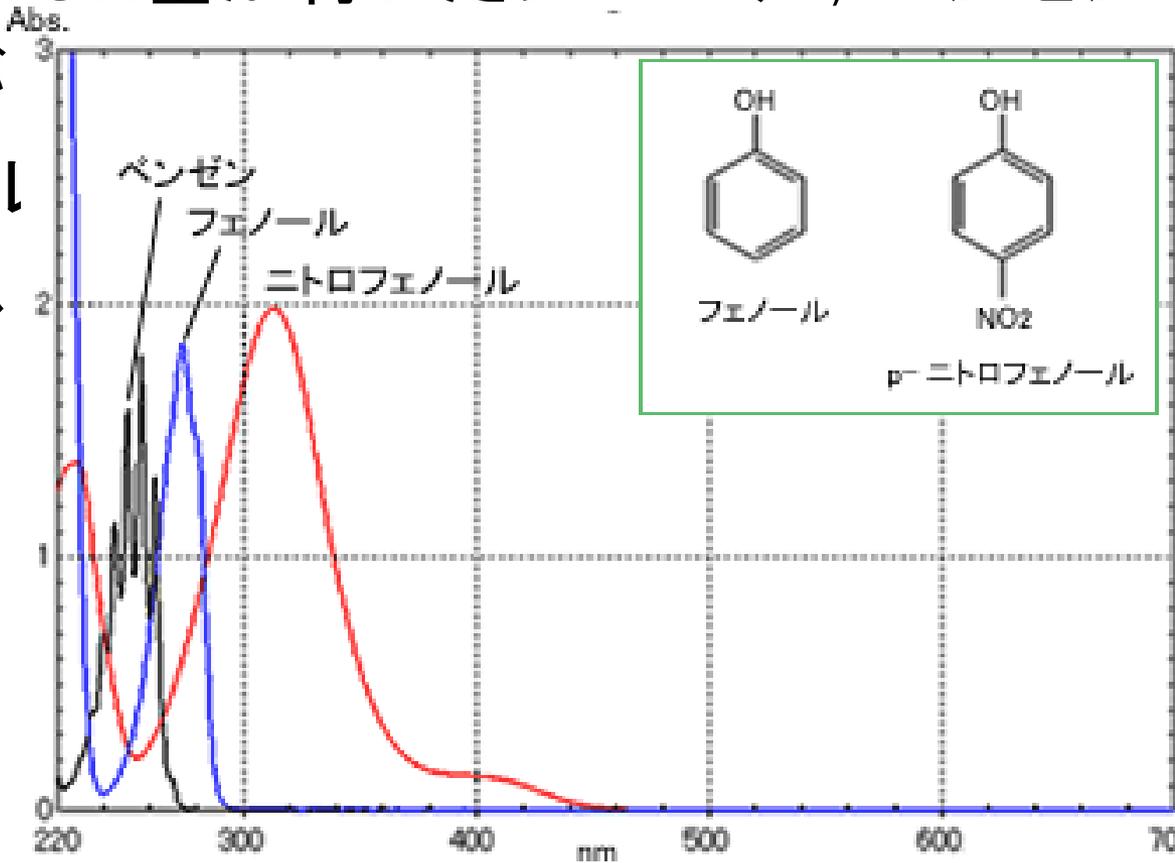


官能基の影響

官能基によっても吸収ピークは影響を受けます。

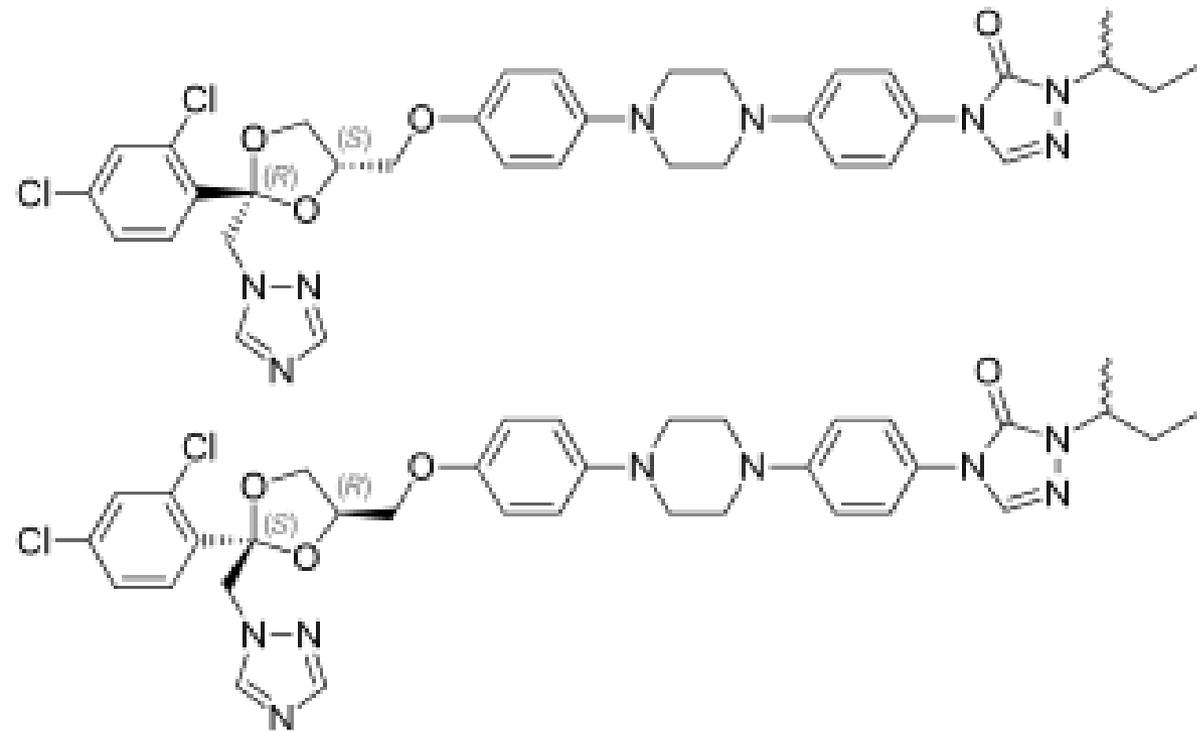
ベンゼン, ベンゼン環に-OH基が付いたフェノール, ベンゼン

環に-OH基と-NO₂基が付いたp-ニトロフェノールの吸収スペクトルを示します。官能基が共役系に影響を与えるために吸収ピークがベンゼンよりも長波長側に現れますが, 400nm以上の

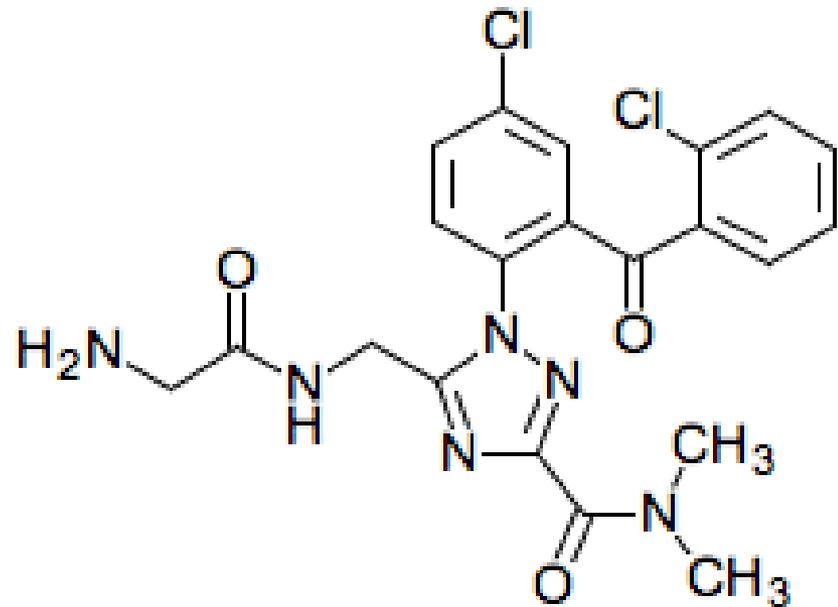


可視域まではシフトせず, 有機化合物の色は共役系の大きさの方が大きな影響を及ぼしています。

イトラコナゾール



リズマザホン塩酸塩



D08481

基礎力1

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。

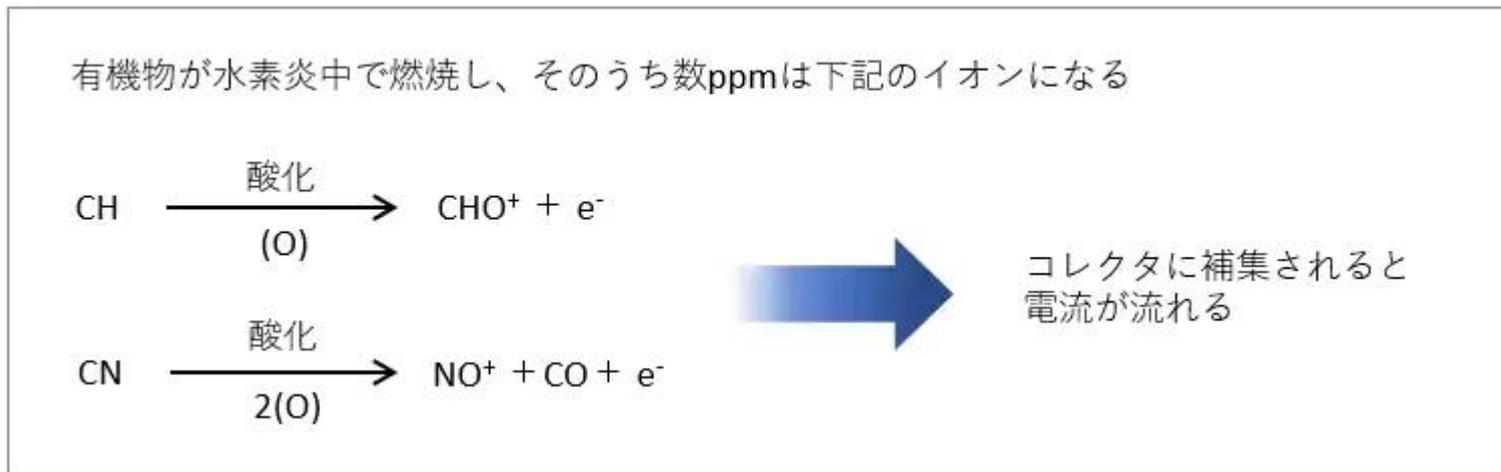
結論

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（純度分かっている）があって、
それで量を測定する。

GC検出器水素炎イオン化検出器(FID)

有機化合物(ホルムアルデヒド、ギ酸を除く) 0.1 ppm (0.1 ng)



FID検出器は、下方から空気と水素を送り込み、水素炎を作ります。キャリアガスで運ばれてきた試料中の炭素は、水素炎によって酸化、イオン化反応を引き起こされます。

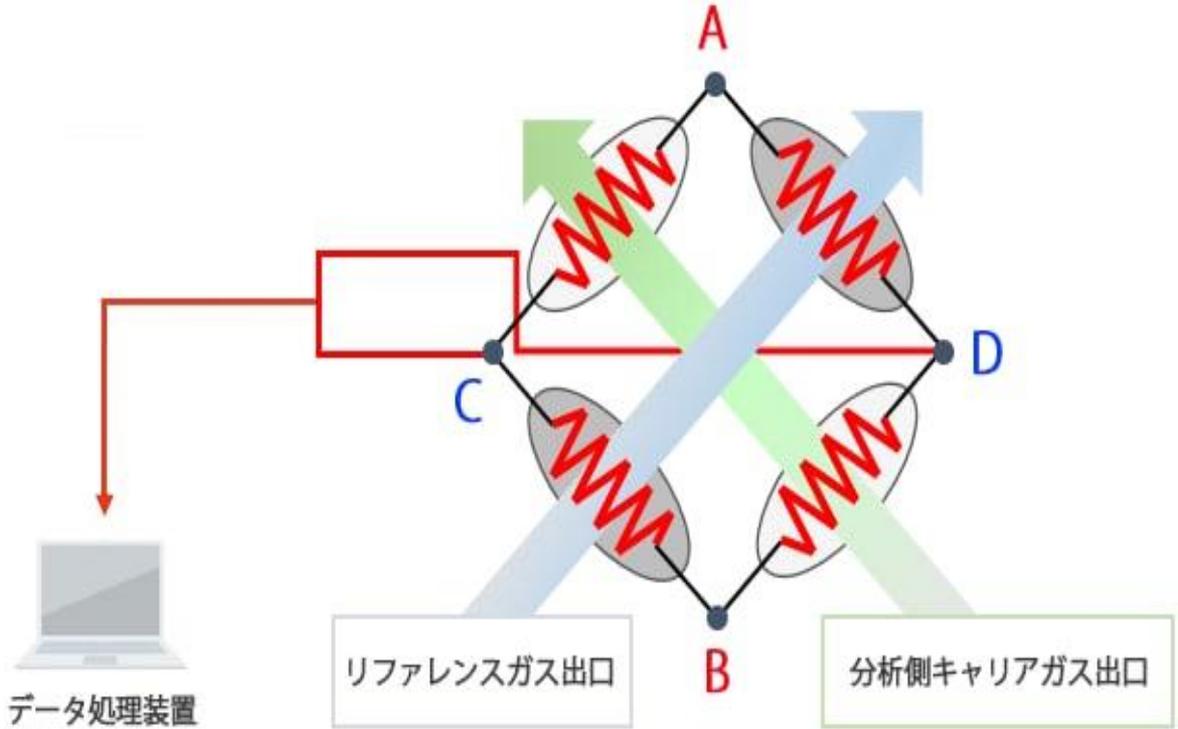
このイオンをコレクタで静電捕集することで、成分を検出します。

⇒C、Hの燃焼に比例してピークが大きくなる

基礎力2

GC検出器 熱伝導度検出器(TCD)

キャリアガス以外の全ての化合物 10 ppm (10 ng)

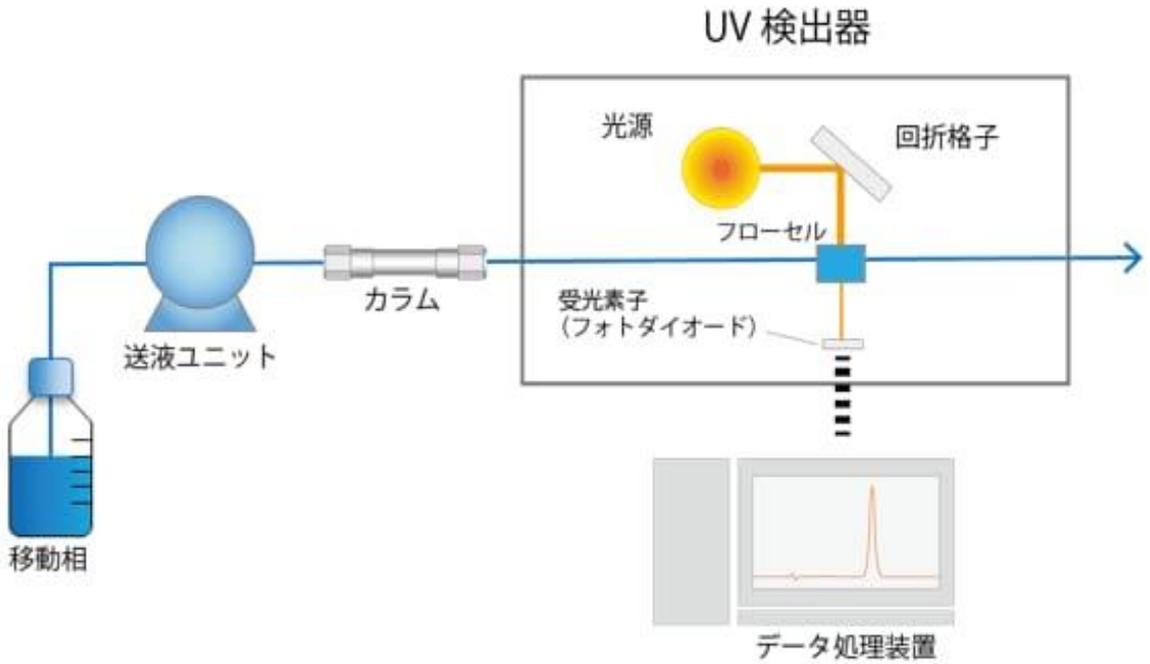


TCDの検出原理です。キャリアガスと対象成分の熱伝導度の差によるフィラメントの温度変化を読み取り、検出します。

⇒熱伝導度なので必ずしも、量にピークが比例しない。

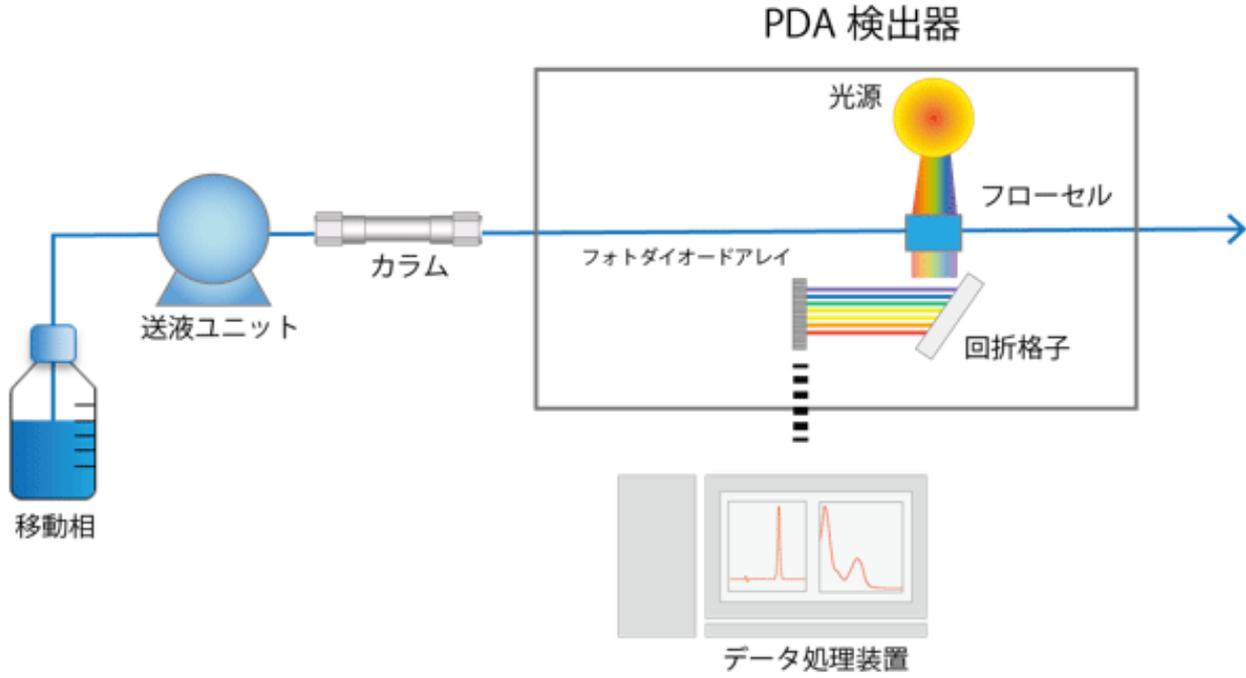
基礎力3

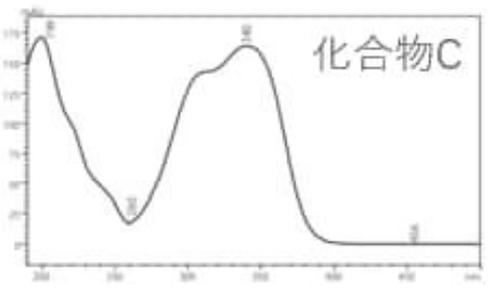
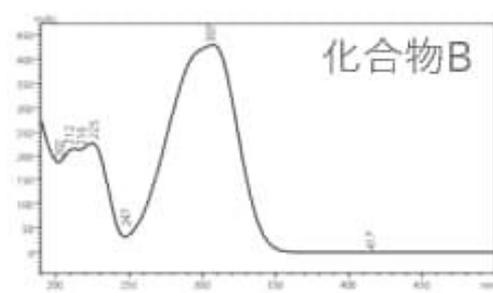
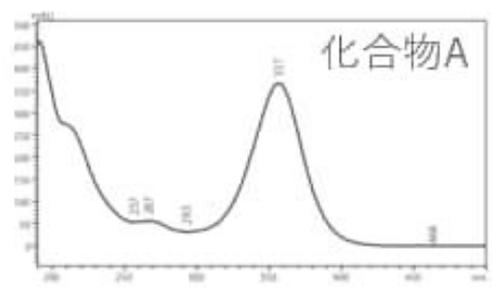
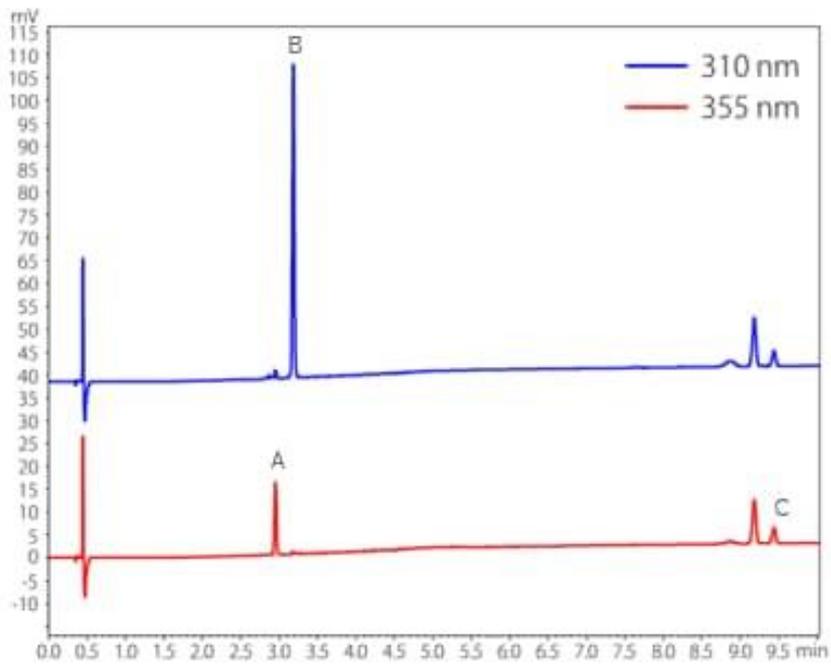
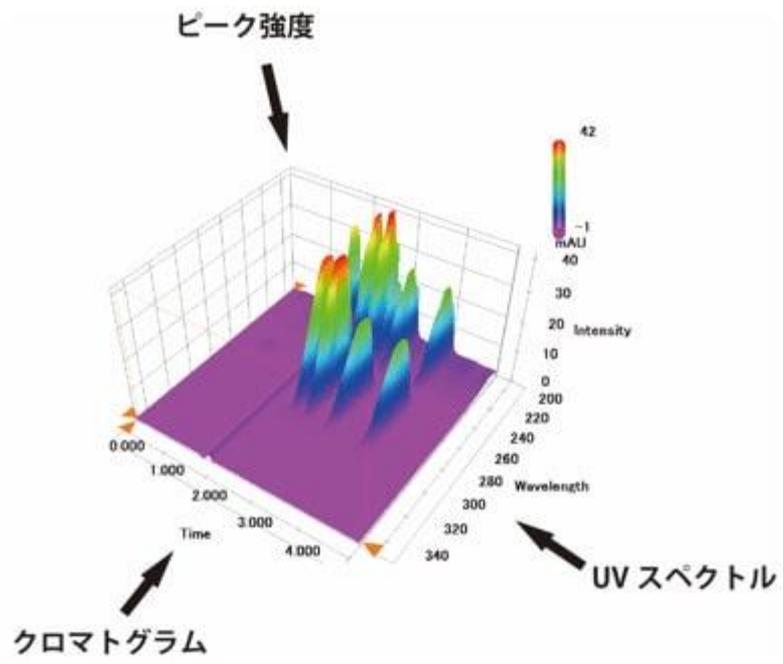
UV検出器



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。
興味を持って
やってみること





2. 普段ないピークの報告

報告書引用

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

しかし、異常なピークの存在について報告を受けた試験実施責任者は

- ①ピークが小さいため、試験器具由来のものであり、異物が入っていても微量であると思われた、
- ②定量試験測定結果の解析パラメーターに照らすと、試験者の指摘したピークは、ピークではないと判断できる程度のものであったことなどから、問題はないものと判断し、ロット番号 T0EG08 は定量試験に合格した。

2. 普段ないピークの報告

⇒

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

⇒

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

⇒

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

CRM (Cockpit Resource Management)

「ジャンボ機長の状況判断 — 失敗しない決断と行動 —」 坂井優基著

CRM訓練で強調されること 今はCrew

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

「ジャンボ機長の状況判断 —失敗しない決断と行動—」 坂井優基著

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

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

逸脱の考えにも通じる

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

3. OOS処理の妥当性

報告書から		承認書記載	実際の手順
イトラコナゾール	溶解・噴霧造粒工程	『5kg』	『5.35kg』 注1)
95.0~105.0%	後混合工程	—	『0.5kg』 注2)

⇒注1)

5.0kgを量りデータをプリントアウトした後、追加の0.35kgを量っていた
注2)

該当ロットでは0.85kgを量っていた。50mg/1錠だが、実際58.5mg/1錠になる。17%も割り増し仕込みが行われていた。

①割り増し(過量)仕込みは規格上限が限界では？

上限を超える過量仕込みは分解物の調査が必要なので、通常は規格上限までに抑えている。安易に主薬を増やしたQAの間違った判断？

②分析バリデーションの真値は？

17%過量仕込みを行いようやく100%の値。真値は？

申請時と何か異なっている。再度分析バリデーションを実施すべき。

研究開発から分析バリデーションレポート入手しているか？

2.2.2 過量仕込み

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

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

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

2013年GMP事例集

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

[答]

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

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

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

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

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

[答]

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

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

[答]

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

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

[答]

加えないことは認められない。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[答]GMP7-32に該当するものは差し支えない。

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

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

3. OOS処理の妥当性

報告書引用

含量 粉碎方法 超音波抽出時の溶媒

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

※含量の規格値は 95%~105%

⇒

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

出荷試験は、承認書の試験方法に問題があっても、承認書の試験を行い出荷判定をする基本が忘れられている。

そのことをQC長 & QA長も見逃している。

3. OOS処理の妥当性

報告書引用

・ロット番号 T0EG08 の定量試験では、初回試験においてバルク品で規格値を逸脱する結果が出ている。その後、バルク品を対象に初期調査を行ったところ、規格値を充足する結果が得られ、その後、バルク品を対象として実施された再試験においても規格値を充足する結果が得られた。そのため、初回試験は、試験室エラー、すなわち製品に問題があるのではなく、試験の方法に問題があったことにより規格値を逸脱した結果が出たものと結論付けられた。

・初回試験は、比較的経験の浅い試験者によって実施されたが、初期調査及び再試験は、それよりも年次が上で試験経験の豊富な試験者が実施した。

⇒

経験の浅い経験者の方が適切なデータを出していたことになります。それはSOPに忠実にを行ったからでしょう。

3. OOS処理の妥当性

・SOP と齟齬する方法での試験実施は、試験実施責任者である主任の指示により行われた。その理由は、「錠剤粉碎機の方がきちんとすりつぶされ、数値が正確になると思った。」、「テトラヒドロフランのみを先に用いた手順の方がイトラコナゾールの抽出がうまくいく。」といったものであった。OOSのSOPに従い、試験室エラーの可能性があり、再試験検査 (n=2) が行われています。

⇒

承認書の試験方法で評価するのが当たり前です。試験に問題があってもその試験方法で承認されているのです。承認書の重みを理解されていません。

⇒試験実施責任者だけでなく、品質管理責任者、QAの責任者はこのOOSの結果を検証されなかったのでしょうか？ 報告書(概要版)ではそこが記載されていません。何のために品質管理責任者、QAが存在しているかです。厳しいようですがこれを検証していないとすると存在価値のない、形だけのQAだったことになります。それだけQAは責任をもっていたきたいです。

3. OOS処理の妥当性

- ・なお、小林化工において、本件発覚後、検証試験を実施したところ、粉砕機を使用し、またテトラヒドフランのみを溶媒として用いた場合に、含量が多く検出されるとの結果が確認されている。
- ・このように、「(試験室エラーの可能性はあるが)製剤に問題がある可能性もある」場合にも再試験の実施が可能となっているため、逸脱処理をするのではなく、再試験を実施する方向の判断を下すことが容易な仕組みとなっている。実際に多くの場合に「試験室エラー」との判断の下に再試験が行われ、規格内に収まるとの判断が行われていたものと考えられる。
- ・原料受入試験や製品試験に係る理化学試験に対する基礎知識や経験のない者に適切な教育訓練を行うことなく、試験を担当させることが多々あった。試験者としても自らの技量に自信を持つことなど到底できるわけもなく、「試験室エラーで処理せよ。」との上長の指示に従わざるを得なくなる素地を形作ることになったものと思われる。

3. OOS処理の妥当性

・もともと、品質管理部の試験者の中にも、十分な知識・技能を持つとともに、試験者として正しいあり方を保とうと努めていた者も存在する。当委員会がヒアリングを行った試験者の中には、学術的なバックグラウンドや他の製薬会社で品質管理試験業務に従事した経験を有する者もあり、これらの試験者は、一様に、小林化工における品質管理試験のあり方に強い違和感を抱いていたと述べている。これらの試験者の中には、上長から試験室エラーとして処理するように指示された際にも、それに唯々諾々と従うのではなく、反論をするようにしていたと述べる者もあり、小林化工においても、試験者としての矜持を保持しようと努めていた者がいることは事実として指摘しておかなければならない。

3. OOS処理の妥当性

⇒OOSのSOPでは“工程調査”が出てきていません。試験のやり直しだけでラボエラーとの判断をしています。初期調査は試料を再度別の方法(乳鉢⇒粉碎機)で粉碎し、別の溶媒で抽出しています。

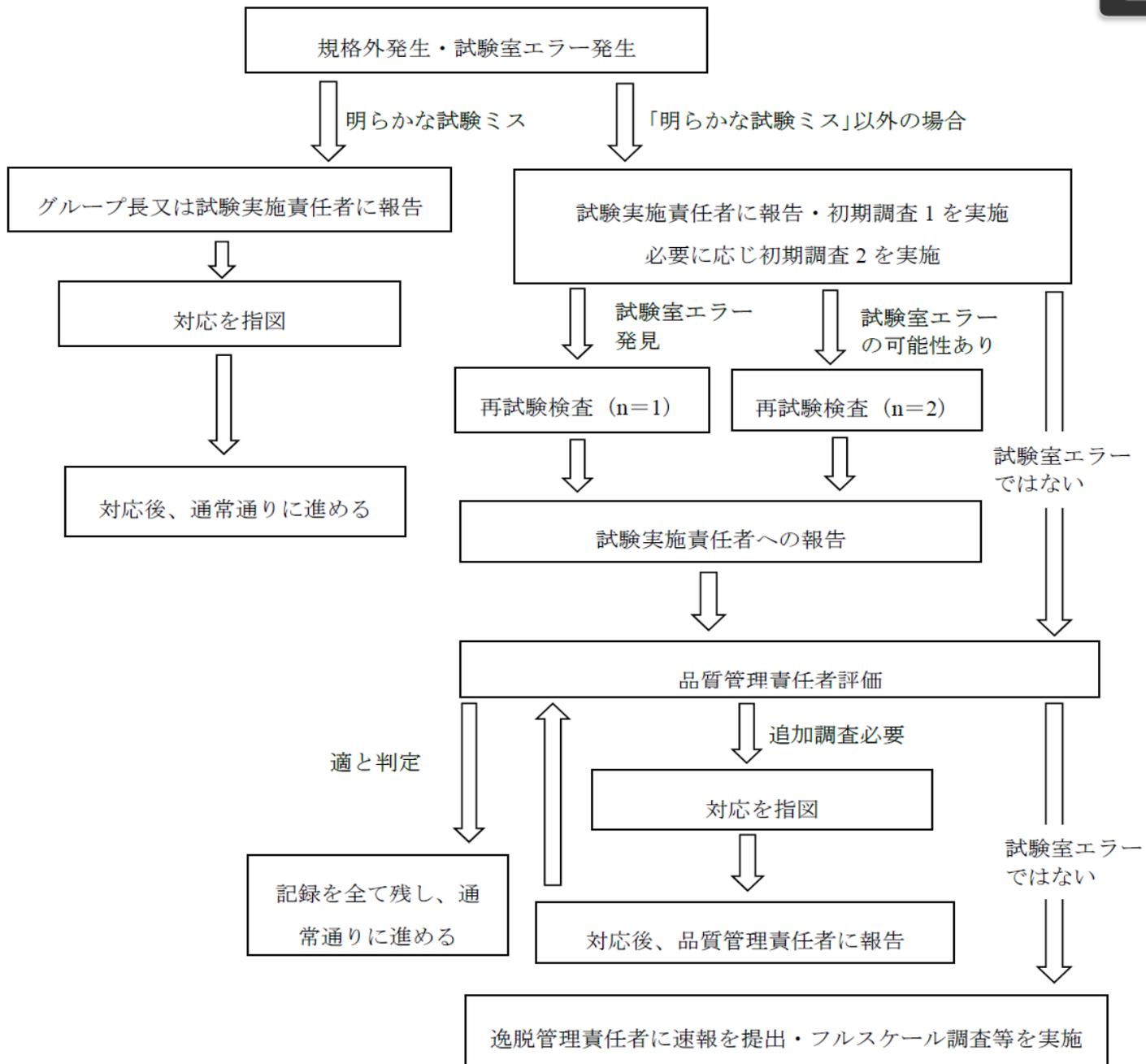
- 1)なぜ最初に乳鉢で試験した試料を試験されなかったのでしょうか？
- 2)なぜ製造工程の調査をされなかったのでしょうか？
- 3)別の溶媒で抽出するという事は、別の試験法です。OOSの再試験で別の方法で試験することはありえないことです。
- 4)なぜ再度サンプリングを何か所かから行って調査されなかったのでしょうか？
- 5)ラボエラーならHPLCチャートに普段ないピークが出ていることをもっと調査されなかったのでしょうか？

仕込みから工程での失活/飛散がなければ、50mgに対し58.5mg含まれている製剤になるが、100%ほどしかでないということは、試験方法が適切でなく、十分抽出できていない承認方法だったようです。抽出溶媒を変更したことで、通常の試験より高く出たために、規格に入り「問題ない」と判断されたのでしょうか。

3. OOS処理の妥当性

試験の原理に関する知識が低いこと、OOSの理解が低いこと、そしてかつ原因調査する力不足なのか意欲が低かったものと思われます。QCにおいて、責任者において、一番大切なことは“異常/逸脱”、“OOS”が起きた時に行動することです。通常値であれば任せていけばよいのです。この危機意識の弱さが、千載一遇のチャンスを逃したようです。QCの力不足は筆者が多くの製造所で実感していることです。

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



※「明らかなミス」とは、試験器具、試薬の間違いや機器の設定ミスなどを意味する。

4. 習慣性医薬品の保管 別の薬剤コンタミ

・習慣性医薬品の管理の問題

リルマザホン塩酸塩水和物は習慣性医薬品です。

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

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

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

どうなっていたのでしょうか？

施錠管理 & アクセス制限があれば防止できていたのではないのでしょうか。

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

4. 習慣性医薬品の保管

報告書引用

- ・原料保管室は、麻薬、覚醒剤原料、向精神薬及び毒薬を保管するための部屋であり施錠されているが、端数原料保管室自体は施錠されていない。もっとも、イトラコナゾール及びリルマザホン塩酸塩水和物は劇薬に分類されており施錠されていない環境で保管されていた。
 - ・現場フローには、後混合工程で投入したイトラコナゾールのロット番号を記入する欄があり、後混合工程における秤量を担当した作業者による手書きで「RL-1906」と記入されているが、これはリルマザホン塩酸塩水和物のロット番号である（イトラコナゾールのロット番号は 10 桁の数字である。）。
- ⇒製造指図記録には品名の指図と品名の記入欄はなかったのでしょうか？ 間違いは計量と仕込みで起き、その工程の間違いは大きな品質トラブルになります。品名とコードNoを記載させて確認を行いますが、それができていなかったようです。できていれば防げたかもしれません。なぜなら間違った原薬の名前を記入するからです。

4. 習慣性医薬品の保管

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

4. 習慣性医薬品の保管

⇒

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

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

習慣性医薬品に関する認識が低かったと思います。

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

5. データの見方

まとめた表である。

【イトラコナゾール錠 50mg の溶出試験結果】

評価年	工程	含量	溶出試験											
	管理範囲	95~105%	60~90%					80%以上						
	管理項目	含量	60分平均 n6 1回目	60分平均 n6 2回目	60分平均 n12	60分平均	最低 (60分)	最高 (60分)	120分平均 n6 1回目	120分平均 n6 2回目	120分平均 n12	120分平均	最低(120分)	最高(120分)
			管理値下方	95	60	60	60	60	60	80	80	80	80	80
管理値上方	105	90	90	90	90	90	90	-	-	-	-	-	-	
2020	T9EG22	100.7	80.7	-	-	80.7	79.7	81.9	92.4	-	-	92.4	90.9	94
2020	T9EG23	98.9	78.9	-	-	78.9	77.4	81.7	90.7	-	-	90.7	88.4	92.4
2020	T0EG01	101.6	80.9	-	-	80.9	78.8	82.9	89.9	-	-	89.9	88.4	90.9
2020	T0EG02	100.6	80.4	-	-	80.4	79.5	81.7	91.4	-	-	91.4	89.1	93.6
2020	T0EG03	100.1	80.2	-	-	80.2	77.6	83.2	93.1	-	-	93.1	91.8	94.5
2020	T0EG04	98.9	75.5	-	-	75.5	74.6	76.7	88.1	-	-	88.1	87.2	89.0
2020	T0EG05	99.0	78.3	-	-	78.3	77.6	79.2	88.7	-	-	88.7	87.4	90.2
2020	T0EG06	100.0	78.0	-	-	78.0	76.9	79.4	88.3	-	-	88.3	86.7	89.9
2020	T0EG07	98.5	79.6	-	-	79.6	78.5	80.7	90.3	-	-	90.3	89.1	91.6
2020	T0EG08	97.4	87.2	-	-	87.2	86.7	87.9	97.8	-	-	97.8	96.9	98.5
2020	T0EG09	98.1	79.0	-	-	79.0	77.3	80.5	90.3	-	-	90.3	89.2	91.7
2020	T0EG10	98.2	78.9	-	-	78.9	77.5	80.2	90.9	-	-	90.9	87.9	92.8
2020	T0EG11	99.3	77.4	-	-	77.4	76.7	79.5	89.7	-	-	89.7	88.5	91.7
2020	T0EG12	99.4	76.7	-	-	76.7	75.6	77.9	93.9	-	-	93.9	91.0	96.7
2020	T0EG13	100.1	72.8	-	-	72.8	71.9	73.4	87.5	-	-	87.5	86.8	88.7
2020	T0EG14	99.8	79.3	-	-	79.3	78.9	80.5	90.2	-	-	90.2	89.1	91.0
2020	T0EG15	101.0	78.9	-	-	78.9	78.3	79.6	91.3	-	-	91.3	90.4	91.9
2020	T0EG16	100.2	82.5	-	-	82.5	79.7	85.1	92.2	-	-	92.2	88.8	95.2

95

定量試験は、特定の原料がどの程度入っているかを解析することを目的とするため、解析対象とする原料に合わせて、適切にピークを検出できるように設定を行っている。具体的には、クロマトグラムで確認された全てのピークについて、ピークレポートと題する表に記載するのではなく、最小面積として設定した数値以下の面積のピークは、ピークレポートに記載されないようにする。ロット番号 T0EG08 で観察された異常なピークは、設定上、ピークレポートに記載されない面積のものであった。

データの見方

報告書引用

・上記のとおり、ロット番号 T0EG08 の溶出試験の結果は、一応規格には適合している。もっとも、その試験結果は、それ以前のロットの試験結果のトレンドとは大きく外れており、本来であれば、品質管理部担当者において、違和感を感じ、当該ロットの製造において特異な事象が存在しなかったか確認してしかるべきであったと思われる。

⇒該当ロットの前の9ロットのデータ(エクセルのデータ分析で即求められます)

100.7 98.9 101.6 100.6 100.1 98.9 99.0 100.0 98.5

平均 99.81 標準偏差 1.047

該当ロットの値 97.4

該当ロットの出現確率 $(99.81-97.4)/1.047=2.3(\sigma)$

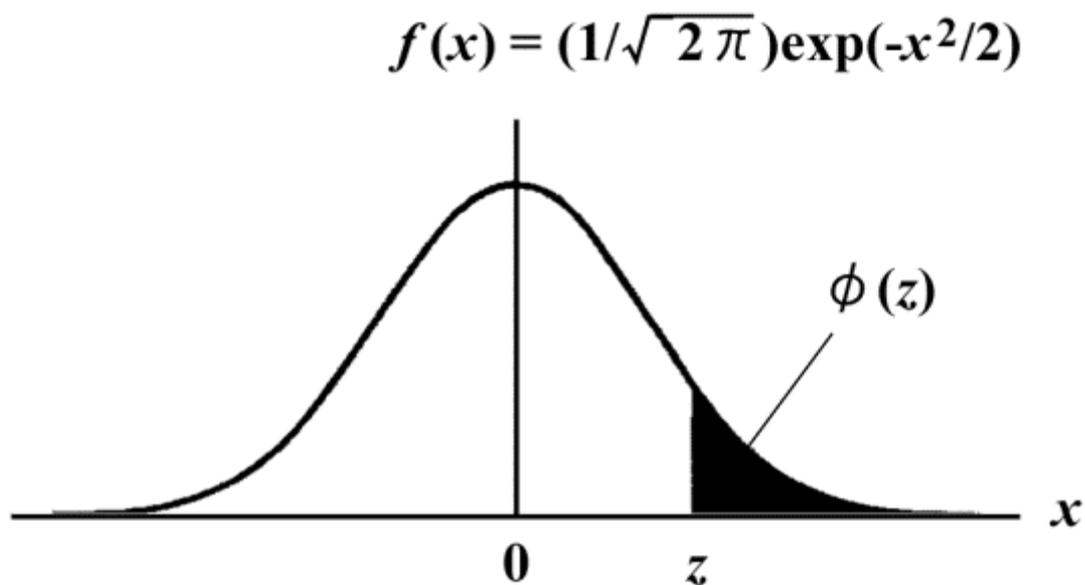
正規分布表から<https://staff.aist.go.jp/t.ihara/normsdist.html>

97.4%以下が出現する確率=0.010724 ⇒1.07%

OOTを設定していなかった！

標準正規分布表

<https://staff.aist.go.jp/t.ihara/normsdist.html>



正規分布	z	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
σ	0	0.5	0.496011	0.492022	0.488033	0.484047	0.480061	0.476078	0.472097	0.468119	0.464144
	0.1	0.460172	0.456205	0.452242	0.448283	0.44433	0.440382	0.436441	0.432505	0.428576	0.424655
	0.2	0.42074	0.416834	0.412936	0.409046	0.405165	0.401294	0.397432	0.39358	0.389739	0.385908
	0.3	0.382089	0.378281	0.374484	0.3707	0.366928	0.363169	0.359424	0.355691	0.351973	0.348268
	0.4	0.344578	0.340903	0.337243	0.333598	0.329969	0.326355	0.322758	0.319178	0.315614	0.312067
	0.5	0.308538	0.305026	0.301532	0.298056	0.294598	0.29116	0.28774	0.284339	0.280957	0.277595
	0.6	0.274253	0.270931	0.267629	0.264347	0.261086	0.257846	0.254627	0.251429	0.248252	0.245097
	0.7	0.241964	0.238852	0.235762	0.232695	0.22965	0.226627	0.223627	0.22065	0.217695	0.214764
	0.8	0.211855	0.20897	0.206108	0.203269	0.200454	0.197662	0.194894	0.19215	0.18943	0.186733
	0.9	0.18406	0.181411	0.178786	0.176186	0.173609	0.171056	0.168528	0.166023	0.163543	0.161087
1	0.158655	0.156248	0.153864	0.151505	0.14917	0.146859	0.144572	0.14231	0.140071	0.137857	
2σ	1.1	0.135666	0.1335	0.131357	0.129238	0.127143	0.125072	0.123024	0.121001	0.119	0.117023
	1.2	0.11507	0.11314	0.111233	0.109349	0.107488	0.10565	0.103835	0.102042	0.100273	0.098525
	1.3	0.096801	0.095098	0.093418	0.091759	0.090123	0.088508	0.086915	0.085344	0.083793	0.082264
	1.4	0.080757	0.07927	0.077804	0.076359	0.074934	0.073529	0.072145	0.070781	0.069437	0.068112
	1.5	0.066807	0.065522	0.064256	0.063008	0.06178	0.060571	0.05938	0.058208	0.057053	0.055917
	1.6	0.054799	0.053699	0.052616	0.051551	0.050503	0.049471	0.048457	0.04746	0.046479	0.045514
	1.7	0.044565	0.043633	0.042716	0.041815	0.040929	0.040059	0.039204	0.038364	0.037538	0.036727
	1.8	0.03593	0.035148	0.034379	0.033625	0.032884	0.032157	0.031443	0.030742	0.030054	0.029379
	1.9	0.028716	0.028067	0.027429	0.026803	0.02619	0.025588	0.024998	0.024419	0.023852	0.023295
	2	0.02275	0.022216	0.021692	0.021178	0.020675	0.020182	0.019699	0.019226	0.018763	0.018309
3σ	2.1	0.017864	0.017429	0.017003	0.016586	0.016177	0.015778	0.015386	0.015003	0.014629	0.014262
	2.2	0.013903	0.013553	0.013209	0.012874	0.012545	0.012224	0.011911	0.011604	0.011304	0.011011
	2.3	0.010724	0.010444	0.01017	0.009903	0.009642	0.009387	0.009137	0.008894	0.008656	0.008424
	2.4	0.008198	0.007976	0.00776	0.007549	0.007344	0.007143	0.006947	0.006756	0.006569	0.006387
	2.5	0.00621	0.006037	0.005868	0.005703	0.005543	0.005386	0.005234	0.005085	0.00494	0.004799
	2.6	0.004661	0.004527	0.004397	0.004269	0.004145	0.004025	0.003907	0.003793	0.003681	0.003573
	2.7	0.003467	0.003364	0.003264	0.003167	0.003072	0.00298	0.00289	0.002803	0.002718	0.002635
	2.8	0.002555	0.002477	0.002401	0.002327	0.002256	0.002186	0.002118	0.002052	0.001988	0.001926
	2.9	0.001866	0.001807	0.00175	0.001695	0.001641	0.001589	0.001538	0.001489	0.001441	0.001395
	3	0.00135	0.001306	0.001264	0.001223	0.001183	0.001144	0.001107	0.00107	0.001035	0.001001
4σ	3.1	0.000968	0.000936	0.000904	0.000874	0.000845	0.000816	0.000789	0.000762	0.000736	0.000711
	3.2	0.000687	0.000664	0.000641	0.000619	0.000598	0.000577	0.000557	0.000538	0.000519	0.000501
	3.3	0.000483	0.000467	0.00045	0.000434	0.000419	0.000404	0.00039	0.000376	0.000362	0.00035
	3.4	0.000337	0.000325	0.000313	0.000302	0.000291	0.00028	0.00027	0.00026	0.000251	0.000242
	3.5	0.000233	0.000224	0.000216	0.000208	0.0002	0.000193	0.000185	0.000179	0.000172	0.000165
	3.6	0.000159	0.000153	0.000147	0.000142	0.000136	0.000131	0.000126	0.000121	0.000117	0.000112
	3.7	0.000108	0.000104	9.96E-05	9.88E-05	9.8E-05	9.72E-05	9.64E-05	9.56E-05	9.48E-05	9.4E-05
	3.8	7.24E-05	6.95E-05	6.67E-05	6.41E-05	6.15E-05	5.91E-05	5.67E-05	5.44E-05	5.22E-05	5.01E-05
	3.9	4.81E-05	4.62E-05	4.43E-05	4.25E-05	4.08E-05	3.91E-05	3.75E-05	3.6E-05	3.45E-05	3.31E-05
	4	3.17E-05	3.04E-05	2.91E-05	2.79E-05	2.67E-05	2.56E-05	2.45E-05	2.35E-05	2.25E-05	2.16E-05
5σ	4.1	2.07E-05	1.98E-05	1.9E-05	1.81E-05	1.74E-05	1.66E-05	1.59E-05	1.52E-05	1.46E-05	1.4E-05
	4.2	1.34E-05	1.28E-05	1.22E-05	1.17E-05	1.12E-05	1.07E-05	1.02E-05	9.78E-06	9.35E-06	8.94E-06
	4.3	8.55E-06	8.17E-06	7.81E-06	7.46E-06	7.13E-06	6.81E-06	6.51E-06	6.22E-06	5.94E-06	5.67E-06
	4.4	5.42E-06	5.17E-06	4.94E-06	4.72E-06	4.5E-06	4.3E-06	4.1E-06	3.91E-06	3.74E-06	3.56E-06
	4.5	3.4E-06	3.24E-06	3.09E-06	2.95E-06	2.82E-06	2.68E-06	2.56E-06	2.44E-06	2.33E-06	2.22E-06
	4.6	2.11E-06	2.02E-06	1.92E-06	1.83E-06	1.74E-06	1.66E-06	1.58E-06	1.51E-06	1.44E-06	1.37E-06
	4.7	1.3E-06	1.24E-06	1.18E-06	1.12E-06	1.07E-06	1.02E-06	9.69E-07	9.22E-07	8.78E-07	8.35E-07
	4.8	7.94E-07	7.56E-07	7.19E-07	6.84E-07	6.5E-07	6.18E-07	5.88E-07	5.59E-07	5.31E-07	5.05E-07
	4.9	4.8E-07	4.56E-07	4.33E-07	4.12E-07	3.91E-07	3.72E-07	3.53E-07	3.35E-07	3.18E-07	3.02E-07
	5	2.87E-07	2.73E-07	2.59E-07	2.46E-07	2.33E-07	2.21E-07	2.1E-07	1.99E-07	1.89E-07	1.79E-07

データの見方

つまり、93回に1回しか起きないことが起きているのです。つまりこのデータを問題ないとしたのは、 $1/93$ が正しいデータにかけたことになります。なんと大胆なことでしょう！知らないということは危険なことをしているとの認識もないのでしょうか。ちなみにそれまでに低かった値98.5では、98.5以下が出現する確率 $=0.11507 \Rightarrow 11.5\%$

98.5と97.4ではたった1.1%の違いでたいしたことない判断されたのかもしれませんが、統計的に約10%も出現する確率が違うのです。

皆さん、Aを選ぶと11%の確率で10万円当たります。Bを選ぶと1%の確率で10万円当たります。どちらを選びますか？と言われたらどうされますか？これが統計・確率的にデータを眺めるということです。

QCとはQuality Control(品質管理)です。本屋さんで品質管理の本を見ると統計・確率について説明しています。せめて試験実施責任以上の責任者はこの程度のバラツキについての基礎知識を持ちたいものです。普段からこのような判断の土台の基礎知識を習得あるいは研修を行っていたら、このデータの示している意味を理解できて、さらなる調査を行い、すぐに問題発見につながったと思います。

3)出荷時のデータの見方 統計/確率の視点で考察する Cバルクの規格97.0~101.0%

試験をしたら97.0%⇒適合

まさか、こんな判断をしている人はいないと思う。

97.0%ということは、万が一収去(公的機関が市場の製品試験し適合か判断)が、あると、その97.0%がロットの母平均とすると、公的機関が試験をして不適合になる確率は50%である。これが確定すると製品回収になる。ある程度余裕をもって適合していないと、このロットは適合と判断されず、不適合になり製品回収になる。原薬であれば、ユーザーで受入試験を行い、50%不適合になる。あるいは下限値近くだとOOTになり問題になる場合もある。よって、このケースでは、下限値まで1σしかないため、そのリスクが高いと判断し、含量Upを行い問題発生を未然に防いだ。

これが統計/確率的に問題を考察するということ。

統計/確率の概念で問題を考察する

原料(原薬/添加剤)であれば、多くの製造所は試験の省略を行っている。しっかりした製造所であれば、試験成績書のOOT管理を入れ、ある範囲の値から外れているとOOTを出して調査する。そうでない製造所は気づかずにその原料をそのまま使用し、製品を出荷する。原薬であれば製品試験で気がつく場合もあるが、添加剤であればわからない。

もし、添加剤で実は出荷時にGMP不備(規格を下回った製品があったが平均したなど & OOS対応不備)があったとなると、最近のPMDA/監麻課は後から製品回収をさせている。

その典型的な例が、日医工さんの製品回収である。

「出荷試験の結果に書類の欠落」との言葉で言っているかつまり、十分な根拠とその論理展開ができずに出荷している

原料が怖いのはその原料を使った製品が回収になり、その損害を原料メーカーに求められると莫大な費用負担になる。 46

統計/確率の概念で問題を考察する

出荷時の値

- ・経年の低下
- ・試験バラツキ

を考慮して有効期間内を保証する。

規格に入っているから問題ないとの考えはない。

換算仕込みだと、試験結果が品質に大きく影響する

- ・n数 ≥ 3
- ・COAの結果を参照(一定の差以上あれば検証する)

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%

(90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

溶出試験の上限にOOTを設定していなかった！

雷に打たれる確率 <https://www.shikokubank.co.jp/room/2022/06/lottery.html>

ジャンボ宝くじの当たる確率は、1年に1度、雷の被害に遭うのとほぼ同じ確率です。

1994年（平成6年）から2003年（平成15年）の間に、約13.8人が落雷の被害に遭っています。日本の人口が1億2,289万8,000人とすると、その確率は約0.00001122%です。ジャンボ宝くじの当たる確率1,000万分の1（0.00001%）は、雷の被害に遭うのとほぼ同じだと考えるとわかりやすいでしょう。

出典：総務省統計局

出典：dinnteco Japan

つまり溶出試験の値は宝くじに当たる確率とほぼ同じです。

⇒この説明を聞いた後に、このロットが規格に入っているから品質は問題ないとして出荷しますか？

データを統計・確率で見る習慣を身に付けたい。

含量と溶出試験のデータの違い

	含量	溶出試験(60分)	溶出試験(120分)
前9ロット平均	99.81	79.17	90.32%
該当ロット	97.4	87.2	97.8%

なぜ該当ロットは含量が低くて溶出試験の値が高いのか？

溶出試験(イトラコナゾール) https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/a/o_ltraconazole_Cap-Tab_01.pdf

UVスペクトル <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000676979.pdf>

	255nm(溶出試験)	263nm(含量)
イトラコナゾール	約0.87	1
リルマザホン塩酸塩	約1.3	1

含量と溶出試験の測定波長の違いがあり、イトラコナゾールは溶出試験の波長では感度は低下し、一方リルマザホン塩酸塩は感度が上昇している。約比率は149%Upしている。

原薬(1錠当たり)	イトラコナゾール	リルマザホン塩酸塩
前9ロット	58.5mg	0mg
該当ロット	53.5mg	5mg
含量	溶出試験(60分)	溶出試験(120分)
-2.4%	+8.03%	+7.48%

含量と溶出試験の差は10%

よって測定波長263nm(含量) \Rightarrow 255nm(溶出試験)

含量が低く出て溶出試験で高くでたのは含量と溶出試験の測定波長の違いで両物質のモル吸光係数(感度)の違いで

イトラコナゾールの感度低下&

リルマザホン塩酸の感度上昇の結果のようです。

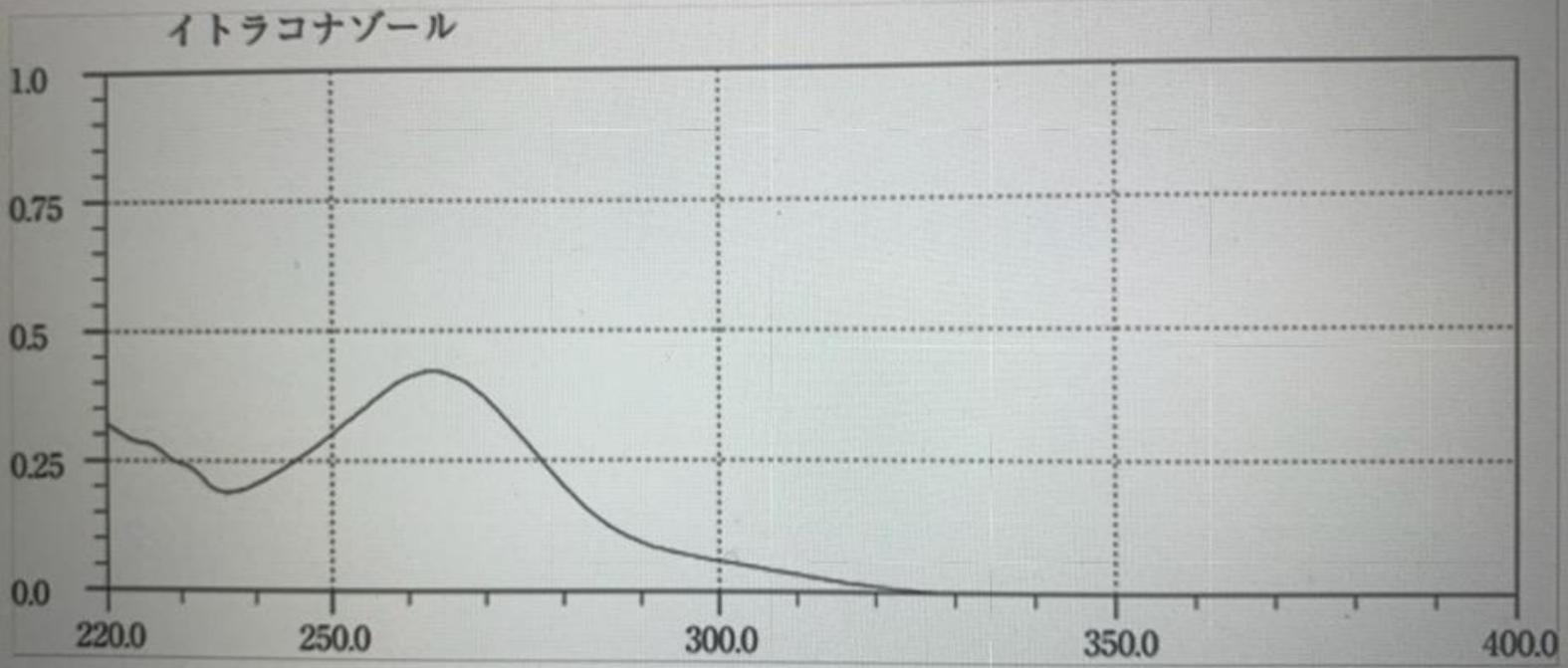
含量が低いのに溶出試験が高いことに違和感持てばなにかおかしいことが該当ロットに起きていると推測できました。

イトラコナゾール 263nmにλMaxがある 低波数だと下がる

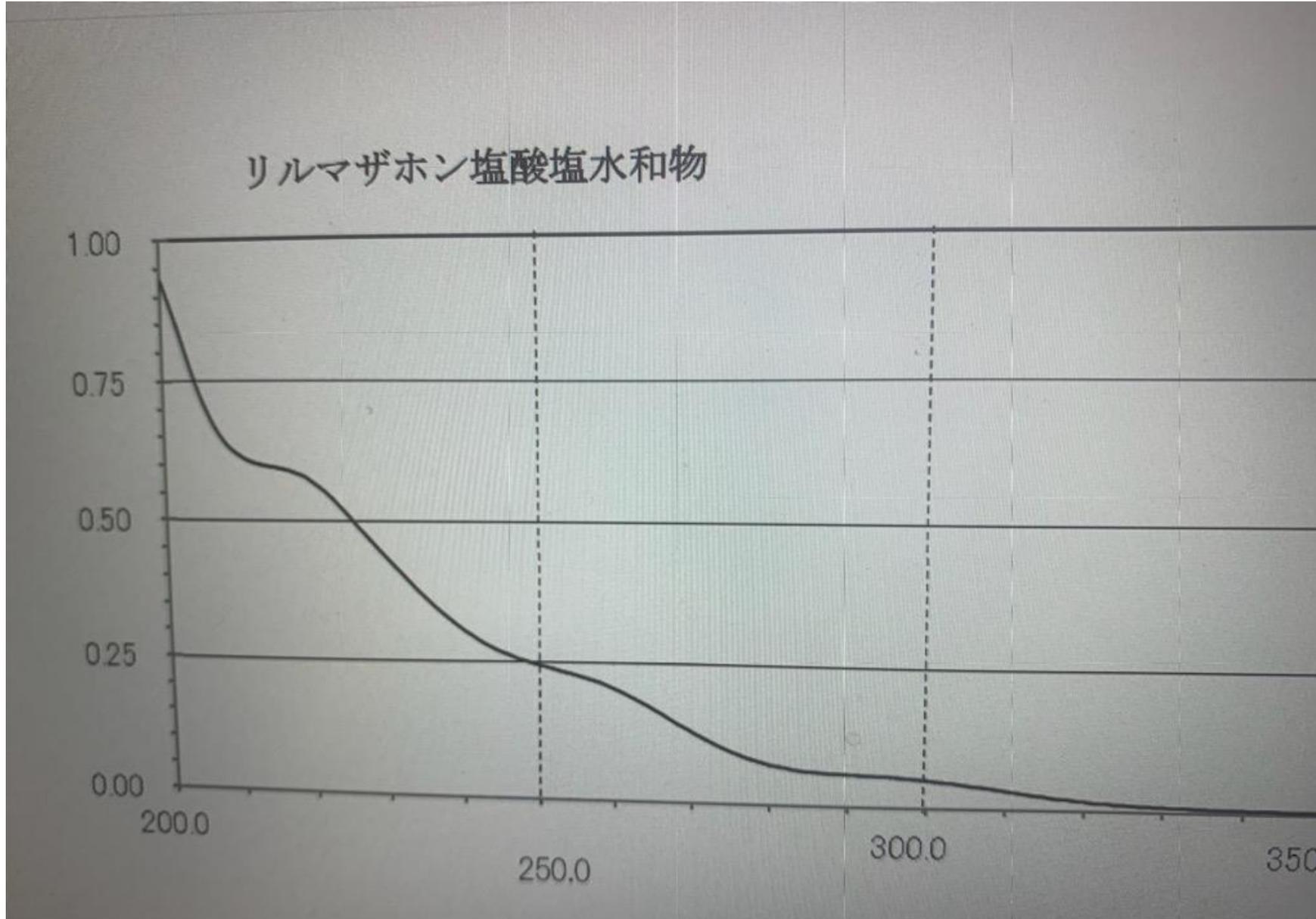
Adobe Acrobat : PDF の編集、変換、署名ツール | chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/00067697...

受信トレイ - inorinoh... ファイル - Dropbox Yahoo! JAPAN 新規取得 google レンタルサーバコントロール... 祈りの品質/人が創る...

000676979 Adobe デスクト...



リズムザホン 263nmより低波数だと吸収が強くなる



基礎力4

統計解析の平均値から、何 σ 離れていると、その発生確率がいくらかを直ぐに求められた。

$\pm 1\sigma$ は約70%、 $\pm 2\sigma$ は約95%を知っていれば、97.4% (平均値から2.3 σ 離れている) がどんな意味を持っているかわかった。

規格に入っているから適合だと判断するようでは、これはQC/QAの人として基礎力不足と言わざるを得ない。

バラツキの基礎知識を身に付けたい。

基礎力5

品質保証で一番大切なことは、3ゲン(現場、現物、現実)、5ゲン(3ゲン+原理、原則)

原理・原則

含量が低下したら、溶出試験値も低下する。

本来溶出は2%低下するところが、8%も増加していた。

低下するのが、10%もUpしていた。

⇒おかしいと気づく感性、視点を持ちたい。その力を持つ！

感性の3要素

- 1) 気付き 知識を持つ
- 2) 感動 興味を持って調べる
- 3) 行動 CAPAを行う

⇒製造記録を見れば、違う原薬を使ったことが直ぐに¹⁷⁹わかった

6. 化血研の一斉点検の対応

報告書引用

・一斉点検の結果、多数の承認書と製造実態の齟齬が報告されたが、信頼性保証本部、研究開発本部及び生産本部の幹部間の話し合いにより、厚生労働省に対して実態を報告するのではなく、軽微変更届出で対応できる齟齬のみを報告するとの方針が決定された。

一斉点検開始時に総括製造販売責任者を務め、2016年4月からは生産本部長を務めていた元従業員は、ヒアリングにおいて、「承認書と齟齬した製造を行うことが許されないことは分かっていたが、他方で、医薬品の供給責任を果たす必要があった。正直に報告すれば、大量の製品が出荷停止となり、供給責任を果たせないと思ったので、**軽微届出で対応できる齟齬だけを報告することにした。**」と述べている。

⇒

明らかな判断ミスでした。薬機法の目的、品質/安全/有効性の確保により、国民の健康維持向上です。そこには品質が確保されたうえでの安定供給です。安定供給が品質より優先されません。安定供給ということで、自身の保身優先だったのではないのでしょうか？

6. 化血研の一斉点検の対応

⇒一斉点検で約7割に齟齬がありました。その中には一部変更申請事項も多くあったと思われます。当局はその多くを警備変更届出で変更させたと推測しています。実際一変事項が顛末書提出が伴いましたが、軽微変更で修正できたかと思えます。

・矢地第二工場の工場長は、2015年に、他の製薬会社から出向する形で小林化工に異動し、2016年7月から矢地第二工場の工場長に就任しているが、就任直後から、矢地第二工場の製造実態の把握に着手し、承認書と実態が齟齬している製品については、生産技術部の手を借りつつ、その解消に取り組んでいる。フォレンジック調査でも、矢地第二工場の工場長が、齟齬解消のための取組状況を製造管理者等に報告している電子メールが多数発見されている。⇒「人が創る品質」まさに品質は人が創っています。問題を問題と認識してその人のできる範囲で努力していた人もいらっしゃったようです。