

品質文化（クオリティカルチャー）と私たちが行うこと

2022年11月4日

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	県調査中(第三者委員会の結果後処分決定)	
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

⇒しかし、問題を発見できなかった。

- ・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)

21年度医薬品回収は496件、2年連続で大幅増 自主点検やコロナなどで21年度医薬品回収は496件、2年連続で大幅増 自主点検やコロナなどで 日刊薬業 2022.06.22

厚生労働省は22日の薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会で、**2021年度に医薬品の回収(クラスI~III)が計496件**あったと報告した。20年度に続き2年連続で大幅に増加。データが示された9年度以降では最多となっている。厚労省によると、製薬各社が取り組んだ自主点検を通じた回収が続いていること、新型コロナウイルス感染症の流行に伴う血液製剤の回収が増えたことなどが理由に考えられる。

21年度の回収報告は942件で、内訳は医薬品496件、医薬部外品18件、医療機器351件、再生医療等製品0件など。医薬品をクラス別で見ると、クラスIが251件、クラスIIが218件、クラスIIIが27件だった。

医薬品は19年度まで200件未満で推移。20年度は341件と急増し、21年度はそれをさらに150件以上上回った。厚労省は部会で「21年度は20年度に続いて医薬品回収件数が増えているが、後発医薬品メーカーを中心に不祥事があり、各社で自主点検の結果、自主回収が続いた」「新型コロナウイルス感染症の流行により、ロットを構成しない血液製剤の回収が増加したことも影響したと考えられる」と説明した。

21年度のクラスI回収は前年度の76件から大きく増えた。回収理由は「献血後に病原体による感染が確認されたとの連絡があった献血者について調査したところ、採血された血液を原料とした輸血用血液製剤が未使用であったことから、医療機関より当該血液製剤を引き取り、回収を行った」との内容が155件で最も多かった。

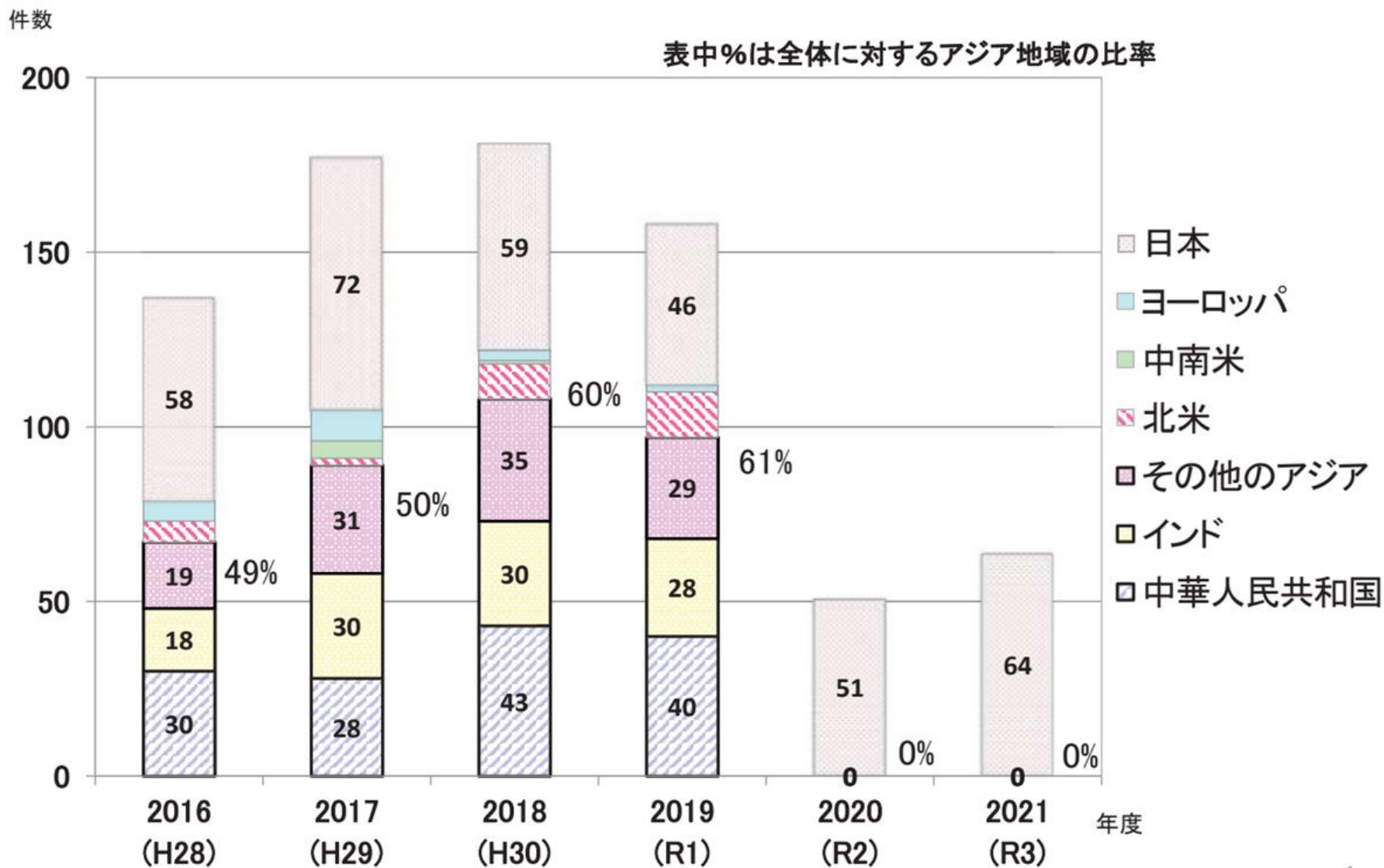
1. 回収件数年次推移

	平成 21 年度	平成 22 年度	平成 23 年度	平成 24 年度	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	平成 29 年度	平成 30 年度	令和 元 年度	令和 2 年度	令和 3 年度
医薬品	183	146	166	129	150	103	122	126	129	150	160	341	496
医薬 部外品	19	11	19	8	21	17	9	14	17	13	17	14	18
化粧品	83	91	75	74	75	81	74	87	80	86	73	66	77
医療 機器	373	396	408	386	405	365	452	406	398	411	451	367	351
再生医療 等製品(*)						0	1	0	0	0	0	1	0
計	658	644	668	597	651	566	658	633	624	660	701	789	942

(*) 平成26年11月25日の医薬品医療機器法施行後の回収件数

GMP調査/実地調査件数（国内・海外）

地域別年次推移(2016年-2021年度)



一斉無通告立入検査

【概要】

- 実施時期：令和3年7月1日～13日 ※一部都道府県は当該期間以外に実施
- 対象施設：46施設（うち後発医薬品製造所32施設。その他原薬製造所、一般用医薬品製造所等14施設。）
※沖縄県を除く各都道府県にて後発医薬品製造所を中心に各1カ所を選定して実施

【結果】

- ・ 医薬品医療機器等法違反：1施設（一般用医薬品製造所）
- ・ GMP省令における中程度の不備：9施設 ※右図参照
（重点確認項目）

確認事項	指摘件数※
①承認書からの齟齬	1件
②規格外試験結果（OOS）への措置の妥当性	0件
③安定性モニタリングの実施状況	10件
④人員不足の懸念	8件

※軽微な不備を含めた全ての指摘件数を計上

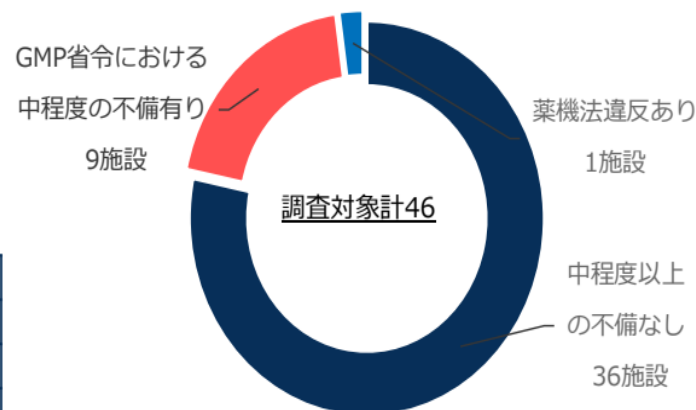


図 違反等が確認された施設数

➡ 調査結果及び各都道府県からの意見等を踏まえ、調査対象施設の選定方法や調査時に確認すべき項目等を記載した無通告立入検査ガイドラインを作成、共有し、立入検査の調査手法の高度化を進める。

中程度以上の指摘事項の推移（2019～2021年）

	2019	2020	2021
1	DI関連	試験記録、試験手順	逸脱処理
2	バリデーション	逸脱処理	無菌性保証
	変更管理	バリデーション	
3	洗浄・洗浄バリデーション	製造指図記録、手順	バリデーション
	試験記録、試験手順		試験室異常、 OOS、OOT処理
	製品の汚染・混同防止		DI関連
4	原材料・中間体の管理	無菌性保証	
	製造指図記録、手順	試験室異常、 OOS、OOT処理	
	文書管理	文書管理	
5	組織管理、品質マネジメント	洗浄・洗浄バリデーション	
	無菌性保証	安定性モニタリング	

※1年間(1月～12月)に実施した実地調査における指摘事項を集計

軽度の指摘事項の推移（2019～2021年）

	2019	2020	2021
1	製造指図記録、手順	製造指図記録、手順	製造指図記録、手順
2	施設、設備機器の管理 衛生管理、ユーティリティ	原材料・中間体の管理	原材料・中間体の管理
3	原材料・中間体の管理	施設、設備機器の管理	施設、設備機器の管理
4	洗浄・洗浄バリデーション	DI関連	文書管理
5	サンプリング、サンプル管理	試験記録、試験手順	試験記録、試験手順
6	試験記録、試験手順	サンプリング、サンプル管理	衛生管理、ユーティリティ 逸脱処理
7	バリデーション	逸脱処理	DI関連
8	DI関連 文書管理	製品の汚染・混同防止	バリデーション
9	製品の汚染・混同防止	文書管理	サンプリング、サンプル管理
10	製品品質の照査	衛生管理、ユーティリティ バリデーション	供給業者管理 試験室異常、 OOS、OOT処理

※1年間(1月～12月)に実施した実地調査における指摘事項を集計

主なGMP違反の内容

主な違反の類型	違反事例
承認書・MFの製造方法・成分分量と異なる製品の製造	<ul style="list-style-type: none"> 承認書に記載のない原薬の追加投入 承認書に記載のない添加剤の使用
虚偽の製造指図記録等の作成	<ul style="list-style-type: none"> 承認書と異なる量の添加剤を使用しているにもかかわらず、製造指図記録には承認書どおりの分量を記録
不適切な試験の実施	<ul style="list-style-type: none"> 承認書に記載された一部試験項目の未実施 承認書と異なる方法(試験原理・試験器具等)による試験の実施 規格逸脱時、正当な根拠なく再試験の結果を採用
変更時の変更管理、バリデーションの未実施	<ul style="list-style-type: none"> 必要な承認事項変更手続きを経ずに製造に使用する添加物の量を増減 スケールアップ時に規格逸脱が生じ、必要な変更手続きやバリデーションによる検証を行わないまま、製造方法を変更
逸脱内容の記録及び製品品質への影響評価の未実施	<ul style="list-style-type: none"> 承認書・手順書と異なる製造を行っていることに関する逸脱処理の未実施
安定性モニタリングにおける規格逸脱時の必要な措置の未実施	<ul style="list-style-type: none"> 規格逸脱時、OOS処理や製販への報告の未実施 妥当な根拠なく、室温参考品による試験結果のみにより適合と評価

◆承認書・MFの製造方法と異なる製品の製造、虚偽の製造指図記録・試験記録の作成、不適切な試験の実施といった違反の他、適切な変更管理、バリデーション、逸脱処理の未実施、安定性モニタリングにおける不適切な処理といった違反が、令和3年以降に行政処分を受けた製造業者の多くにおいて共通して認められた。

代替試験法の取扱いについて

代替試験法に関する承認書の取扱い

- 承認書に医薬品医療機器法第41条及び第42条に基づく基準（日本薬局方、放射性医薬品基準及び生物学的製剤基準等）によるとされている品目又は事項については、各基準の通則において、（各基準に）規定する試験法に代わりうる方法で、それが規定の方法以上の真度（正確さ）及び精度（精密さ）がある場合は、その方法を用いることができるとされている。
- 一方で、上記以外の場合には、承認書と製造実態との相違に当たることから、平成28年に行われた承認書と製造実態の整合性に係る点検において、記載整備が行われたところ。

参照：医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検に関する質疑応答集（Q & A）（その3）
（平成28年3月22日付け医薬品審査管理課事務連絡）

代替試験法に関するGMP管理

- ◆ 製造業者等は、承認事項のうち、当該製造所における製造方法、規格及び試験方法その他の必要な事項等を記載した文書（医薬品製品標準書）を製造所ごとに作成し、品質部門の承認を受けた上で、当該製造所に備え置かなければならない。【GMP省令第7条】
- ◆ 日本薬局方等の通則に基づき代替試験法を用いる場合には、当該代替試験法の妥当性を示す根拠について、当該代替試験の方法とともに、医薬品製品標準書に記載しておく必要がある。

別紙規格及び試験法の代替試験法の取扱いについては、通知等で示す予定。
各企業においても点検が必要となるのではないか。

現状・課題

- 令和2年度に、後発医薬品メーカーにおいて、製造工程中における薬物混入などの重大な違反行為が発覚。健康被害の発生のほか、製品回収や業務停止処分による出荷停止が行われるなど、医療現場に大きな混乱が発生しており、医薬品の品質に対する信頼回復が急務となっている。
 - 当該事案では、二重帳簿の作成や品質試験結果のねつ造など、発見が困難な法令違反が行われており、現在の行政におけるGMP(医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準)の査察体制では十分対応できていない実態が明らかになっている。
 - 当該行政処分事例に係る第三者委員会等による調査の結果、原因の一つとして、企業における製造管理及び品質管理に対する意識の低下が指摘されている。

事業内容

- (1)事業目的
 - 医薬品医療機器総合機構(PMDA)及び都道府県における調査員の教育及び情報共有などにより、調査能力の向上及び均てん化を進め、巧妙な法令違反行為を発見できるようにする。
 - 医薬品メーカーにおける製品品質確保やGMP適合性遵守に関するコンプライアンスを向上させる。
- (2)事業概要
 - ① PMDAにおいて、調査員の教育訓練や都道府県による査察への同行等による知識共有、製造管理等に係る最新技術の情報収集、海外規制当局との情報交換など、GMP査察能力向上を担当する専門チームを立ち上げるため、PMDAの調査員の増強及び外部専門人材の雇い上げを行う。
 - ② 製造業者の役員、従業員に加え、製造業者を管理監督する製造販売業者や都道府県職員等、すべての関係者を対象として、GMPに関する講習会を開催し、業界全体のレベルアップ及び意識向上を図る。

特に、企業風土

企業風土の醸成

法令遵守体制の基礎となるのは、製造販売業者等の全ての役職員に法令遵守を最優先して業務を行うという意識が根付いているということ

- 製造販売業者は、従業者に対して法令遵守のための指針を示さなければならない（法18条の2第1項第4号、施行規則98条の9第4号イ）
 - － 具体的には、法令遵守の重要性を企業行動規範等に明確に盛り込むことや、これを従業者に対して継続的に発信すること等（ガイドライン第2の1）
- 責任役員が、あらゆる機会をとらえて、法令遵守を最優先した経営を行うというメッセージを発信するとともに、自ら法令遵守を徹底する姿勢を示すことが重要（ガイドライン第2の1）

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（抄）
（職員）

第六条 1～2（略）

3 製造業者等は、製造・品質関連業務を適切に実施しうる能力を有する人員を十分に確保しなければならない。

【医薬品製造所における人員確保の考え方】（2022年1月31日日薬連発第70号）

1. 一人当たりの年間品目数、ロット数を対象として、下表に示す数値を参考に人員数を考慮する。

部門	一人当たりの参考年間品目数	一人当たりの参考年間ロット数
①製造部門	2.0品目未満	26ロット未満
②QA部門	18品目未満	331ロット未満
③品質（QA+QC）部門	5.0品目未満	91ロット未満
④技術担当業務	19品目未満	301ロット未満

2. 上記①～④に関わる総人員数に占める品質部門（QA+QC）及びQA部門の各比率を対象として、下表に示す「参考比率」を参考に人員数を考慮する。

項目	参考比率
品質部門人員比率	20%以上
QA部門人員比率	5%以上

無通告立入検査ガイドラインの制定について

背景

- 2020（令和2）年12月、後発医薬品の製造過程において、承認書に記載の無い医薬品原薬が混入し、当該医薬品を服用した患者に、重大な健康被害が多数生じる事案が発生した。
- 当該事案を踏まえ、都道府県に対し、リスクの高い製造所への無通告立入検査の実施頻度の増加に加え、研修会やPMDAとの合同立入検査の活用等により、検査手法の向上に努めるよう、無通告立入検査の徹底強化を進めてきた。
- こうした検査手法の向上の一環として、より実効的な無通告立入検査を実施するため、無通告立入検査における基本姿勢や調査手法について示すこととした。

ガイドラインの目的

- 製造業者等における法令の遵守状況、医薬品の製造実態等を効果的に把握し、重大な法令違反や品質不良等の端緒となる情報の検知及び不正行為等の抑止を目的とする。

ガイドラインの概要

- 網羅的ではなく、課題を特定し徹底的に深掘する調査を目標とし、対象施設の選定、計画の立案、調査中の情報入手、処理、分析等の手法をまとめている。

※ 本ガイドラインは、公にすることにより、法令違反の発見及び指導を回避又は軽減するための事業者による証拠隠滅や虚偽陳述を助長するおそれがあることから、非公開の取扱いとしている

医薬品製造販売業者及び医薬品製造業者に対する 調査への の責任役員の同席について

薬生監麻発0428第9号 薬生安発0428第3号 令和4年4月28日

つきましては、各調査の直近の実施状況や各省令の遵守状況等を考慮しつつ、**可能な限り、各調査に当該業務を分掌する責任役員の同席（部分的な同席またはオンラインによる同席を含む。）を求め**るようお願いいたします。

また、**同席しない場合であっても**、各調査の実施状況や結果について適切に把握させるよう徹底をお願いいたします。当該業務を分掌する責任役員に対しては、法令遵守のための指針の設定、必要な人員の確保及び配置、業務のモニタリング体制、その他の各省令を遵守して業務を行う体制（GMP省令に関しては、品質方針の設定、十分な人員の確保を含めた必要な資源の配分及び定期的な医薬品品質システムの照査を含む。）の整備について、主導して取り組むよう求めるとともに、それらの実施状況に関して、必要に応じて説明を求めるようお願いいたします。

⇒**不備があれば、責任役員に質問されるのか？**

同席しない方がリスク少ないが、当局はどう思われるか？

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）**

Quality Culture

GMP事例研究会(品質文化)

- ・ベーリンガー・インゲルハイム株式会社 2017年9月
- ・ツムラ株式会社 2019年9月

日本PDA製薬学会 北陸勉強会

第11回富山県GMP講演会 2021年11月

- ・経営層と従業員のコミュニケーションから始めるクオリティカルチャーの醸成
- ・3ステップで進めるクオリティカルチャーの醸成
 - 1)動議づけ 研修など
 - 2)課題抽出 自分の業務
 - 3)講師になって説明

Quality Cultureの取り組みが増えている(演者への依頼)

- ・富山県薬事研究会(2022年6月);
「品質文化(Quality Culure)」と知識&体験からの学びが品質を高める」
- ・茨城県医薬工業会(2022年2月);
「品質文化(Quality Culure)」と知識&体験からの学びが品質を高める」
- ・M水産T工場;「品質文化を創る」(2022年1月)
- ・MT製薬(O工場);「Quality Culture」(2021年12月)
- ・東薬工セミナー(2021年9月)
「ヒューマンエラー防止とQuality Culture」
- ・岐阜県(コロナで中止); 資料を提供(会員会社)(2021年3月)
「クオリティカルチャー醸成のための具体的な実践方法」

執筆依頼

- ・「品質問題に起因する不祥事から考えるクオリティカルチャー醸成のために必要なもの」(PHARM TECH JAPAN 2021年7月臨時増刊号(Vol.37 No.10))
- ・品質文化(Quality Culure) cmPlusのGMPplatformに連載

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ておりますが、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のでしょうか？

(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す。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て、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。まずは自分がそうになりたいと思ってな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が、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いて、「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。

なぜGMP違反、承認書齟齬がなくなるのか？

その対策はあるのか？（じほう社のメルマガ掲載10月末予定）

上記のことを考える場合には、2つのアプローチの方法があります。

1) 演繹法

なぜかを考え、対策を考える。

2) 帰納法

自社及び他社の失敗事例から失敗の原因を探り当て、その対策を行う。

先ずは2)の業務改善命令や第三者委員会報告（概略版）から見えてくるものをまとめて、そしてそれに1)の視点を加えてみました。

問題点

1. 経営者が利益優先、納期優先
(必要なリソース確保せず & 物造りに対する理解不足)
2. 意図しないミスに厳罰(ボーナスに反映)
3. 人材育成で将来のための種蒔きせず(現場力の低下)
4. 製造方法等の承認書記載の通知の課題とその対応不備
(品質が良くなったか?)
5. レギュレーションの厳格化対応遅れ
6. SOPより前任者/先輩の指示が優先
(昔の間違った文化の是正が出来ていない)
7. 報告が上がって来ない(何でも報告できる品質文化にするためには)
8. 自考しない現場
(自ら考え自ら改善できる仕組み導入と現場力確保のために)
9. コスト削減を創意工夫でなく安易な方法で行う
10. 不正の横行(一人ひとりの不正をしない決意 & 自らの知識修得)

製品回収事例から考える

軽微変更と一部変更申請の判断の難しさとその対応

cmPlusのGMPplatformのメルマガ(11月4日掲載予定)

製造販売承認書との齟齬で今もなお多くの製品が回収になっています。

「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について(平成17年2月10日 薬食審査第0210001号)」

この通知が出て、製造販売承認書に製造場所、保管場所、外部試験機関、詳細な製造法を記載することになりました。また原薬の承認制度が変更になり製剤の承認書に詳細な原薬製造方法記載またはMF番号の記載に変わりました。この制度に伴い外国製造業者認定、GMP適合性調査などが新たに追加されました。従来なかった手続きで、そのための作業が増えました。

「(7)本来軽微変更では行ふべきでない製造工程の変更等に関して、軽微変更届出を行ったことがGMP調査の際に判明した場合にあっては、当該軽微変更届出は無効となり、薬事法違反を問われる可能性があること。この場合、既に変更後の方法により製造された製品又は既に製造販売された製品については、当該変更のリスク等に鑑み、出荷停止、回収その他の必要な行政上の措置がとられることとなる。なおGMP調査の際にGMP調査当局が一部変更承認申請対象事項か否かの疑義を持った場合は、GMP調査当局は当該品目に係る審査当局に連絡すること。」

このように一部変更申請すべきところを、軽微変更届で対応すると、出荷停止、回収などの行政上の措置がとられると警告していました。当時これを見たとき「警告」と思って、出荷停止/製品回収まで行わないと思っていました。しかし、今はどんどん承認書との齟齬で製品回収しています。

承認書との齟齬ではいろいろなケースがあります。

- 1) 意図的に承認書違反の製造/試験を行う
- 2) 知らない内に承認書違反の製造/試験を行っている。
- 3) 軽微変更/一部変更申請の選択の判断ミス(グレーゾーンがある)
- 4) 海外は日本独自のレギュレーションを知らないので、遵守できていない。かつ製販は海外製造所まで十分確認できていない。
- 5) 製造方法記載整備時の不備
(記載ミス/記載解釈ミス/細かく書きすぎなど)
- 6) 新規申請時の記載不備
(不適切な記載: 固有名詞記載など) など

これらをどう対応するかが製造販売会社(以下製販)に求められています。

今回、3)に関する製品回収があり、考察しました。

3. 回収理由 回収開始日 2022年9月27日

平成28年5月30日付け軽微変更届において添加物1成分(セタノール)の分量を変更しましたが、当該変更は、承認事項一部変更申請の対応が必要な事項であることが判明しました。現在の市場流通品において、添加物の分量が承認事項と相違があるため、市場にある使用期限内の全てのロットを自主回収することと致しました。

4. 危惧される具体的な健康被害

当該製品に使用したセタノールの分量は、承認事項との相違はわずかであり、製品の試験項目は承認書に準じた手順で実施し、規格に適合しておりますことから、製品使用によって重篤な健康被害が生じる可能性はないと考えております。なお、現在までに、本件に起因すると考えられる健康被害や、有効性・安全性に影響があったとする情報は入手しておりません。

製販は添加時の分量変更は”軽微変更”と判断し、2016年に軽微変更届を出されたのでしょう。しかし、それが最近のGMP適合性調査または一部変更申請時に見つかり、当局から「それは軽微変更ではなく一部変更申請」であると指摘され、製品回収になったものと推測します。

つまり、軽微変更届は審査されていないので、後日「違っています」と言われるのです。言われるだけなら良いのですが、製品回収を示唆され（日本の製品回収は自主回収）、回収になっています。

つまり、”後出しジャンケン”であり、その後出で何を出すかは当局に委ねられているからです。欧米は30日ルールなどで、変更申請を行って一定の日が過ぎるとそれは承認されたことになり変更を行いますので、承認書との齟齬は発生しません。日本で今問題になっている承認書齟齬による製品回収とそれに伴う品薄や混乱、かつ”もったいない”ものを廃棄する問題は聞いたことがありません。

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

上級経営者の役割と責任

- ・リソース(人と金)と教育の提供
- ・マネジメントレビューによる把握と指示



結果責任 (法令遵守に関するガイドラインで要求)

- ・いくらリソースを提供していたと主張しても
問題を起こしたら、個人的に責任を負う。
- ・他社の問題を“他山の石”とする
他社の問題点を知り、自社にも同じ問題がないか検証
- ・実際どのような責任を負わされるかはこれから

6.3 Quality culture／品質文化

6.3.1 経営者は、透明で開放的な職場環境(すなわち品質文化)の構築を目指すものとする。これは、データの信頼性に関する潜在的な問題を含め、失敗やミスを自由に伝えることを従業員に奨励し、是正・予防措置を講じることができる環境である。組織の報告体制は、すべての階層の人々の間の情報の流れを可能にするものでなければならない。

6.3.2 データの品質と完全性を保証するための品質文化の構築に貢献するのは、経営者、チームリーダー、品質担当者、および全ての従業員が一貫して示す価値観、信念、考え方、および行動の集合体である。

6.3.3 経営者は以下の方法により品質文化を醸成することができる。

- 期待される事柄が確実に認識され、理解されるようにすること（価値・倫理規範、行動規範などによって）。
- 模範を示して導くこと。経営者は、自らが期待する行動を示すべきである。
- 行動と決定（特に委任された活動）に責任を持つこと。
- 事業の運営に継続的かつ積極的に関与すること。
- 従業員にプレッシャーを与える限界値を考慮しつつ、現実的な期待値を設定すること。
- 業務上の要求と期待に応えるために、適切な技術的および人的資源を割り当てること。
- データの完全性を確保するための良好な文化的態度を促進するような、公平で公正な結果と報酬を実施すること。
- 規制の動向を把握し、「学んだ教訓」を組織に適用すること。

6.5 Regular management review of performance indicators (including quality metrics)／業績評価指標(品質尺度を含む)の定期的なマネジメントレビュー

6.5.1 データの完全性に関連するものを含め、業績評価指標の定期的なマネジメントレビューを行うものとし、それによって重要な問題を特定し、上位者の指示を仰ぎ、タイムリーに対処する。重要業績評価指標(KPI)を選択する際には、データの完全性が軽視される文化を不用意に生まないように注意する必要がある。

6.5.2 品質部門の責任者は、上級管理者が高い意識を持って、問題に対処するためのリソースを割り当てることができるよう、リスクを直接伝えるために、上級管理者に直接アクセスすることができるものとする。

6.5.3 経営者は、独立した専門家に、自社のシステムおよび管理手段の有効性を定期的に検証させることができる。

6.6 Resource allocation／資源(リソース)の配分

6.6.1 経営者は、優れたデータインテグリティマネジメントを支援し維持するために、適切なリソースを割り当て、データ生成および記録保管の担当者の作業量やプレッシャーによって、エラーの可能性やデータインテグリティを意図的に損なう機会が増えることがないようにするものとする。

6.6.2 組織の業務に見合った十分な数の人員を、品質および管理の監督、ITサポート、調査の実施、教育訓練プログラムの管理のために配置するべきである。

6.6.3 問題となっているデータの重要性に基づき、そのニーズに適した機器、ソフトウェア、およびハードウェアを購入するための規定があるべきである。企業は、ALCOA+5の原則へ

協和発酵バイオGMP研修を実施しているのに効果がない

協和キリン等が設置した外部の有識者による調査報告書より

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

●製造工程を変更してもSOP改訂せずSOP遵守の意識を指摘

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

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

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

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

- ・トッパ一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

品質問題が経営に影響(グローバル化&大量製品)

- ❁ 雪印乳業;食中毒
- ❁ 三菱自動車;リコール隠し
- ❁ トヨタ;リコールが頻発“トヨタ神話”の崩壊→品質に本腰
- ❁ 松下電器;石油ファンヒーター事故 **240億円の費用**
- ❁ 日立;原子力発電タービンの羽根大量損傷(1,000億)
- ❁ パロマ工業;ガス湯沸かし器中毒事故 200億
- ❁ ソニー;リチウムイオン電池パックの回収
1,000万個 500億
- ❁ 不二家;使用期限過ぎた商品の使用
決算＝当期損失は80億(8億の黒字予測)
- ❁ 松下電池;電池4,600万個回収(100～200億)
- ❁ トヨタ;ブレーキ問題 5,000億以上の費用

⇒ **日本のトップ企業が品質の弱体化を招いた！**

品質(偽造・隠ぺい)問題が経営に影響

東洋ゴム 旭化成建材 タカタ 東芝
VW 化血研 三菱自動車 スズキ自動車
日産自動車 神戸製鋼 三菱マテリアル子会社etc

- 開発段階の品質保証(担当者任せでチェック機能なし)
- 過去の記録から違法(⇒何故当時チェックしなかったのか)
- 経営層がプレッシャーかける(⇒無理をさせる)
- 問題が起きた時の対応
- 企業風土の問題/ルール違反に対する軽視

⇒偽証・隠ぺい行為で問題が大きくなる

PDCAのCの機能が弱い(悪いことができる仕組み)

いかに先送りしないか/発見した時に勇気を持って

品質(偽造・隠ぺい)問題が経営に影響

「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 ”**経営者の踏み外しは影響大**”

<http://blog.goo.ne.jp/egaonoresipi/e/12294fe3487d5c46424645781381a81c>

- 1) 東芝「不正経理」問題
- 2) 山一証券「飛ばし」事件
- 3) オリンパス巨額「粉飾決算」事件
- 4) NHK記者「インサイダー取引」問題
- 5) 第一勧業と大手証券4社「総会屋利益供与」事件
- 6) 石橋産業「手形詐欺」事件
- 7) 早稲田大学・マネーゲーム愛好会の「相場操縦」事件
- 8) ニューハーフ美容家「脱税」事件
- 9) クレディ・スイス証券元部長「脱税(無罪)」事件
- 10) ライブドア「粉飾決算」& 村上ファンド「インサイダー取引」事件

品質（偽造・隠ぺい）問題が経営に影響

「失敗の本質」 戸部良一著他

”繰り返さないための取り組みが行われているか？”

- ・ノモハン事件
- ・ミッドウェー作戦
- ・ガダルカナル作戦
- ・インパール作戦
- ・レイテ海戦
- ・沖縄戦

「命令違反が組織を伸ばす」 菊澤研宗著

日本の戦争時の事例から

明らかに誤った命令に対しては従わないことが正しい結果を導く
⇒上司からのSOP違反指示には従わない。

違反指示に従うと、「あなたも犯罪者！」になる。

上司のSOP違反指示に従わない社員を創る。

もちろん、SOP違反を指示しないマネージャー教育。

品質(偽造・隠ぺい)問題が経営に影響

「失敗の本質 戦場のリーダーシップ篇」野中郁次郎著

”「不都合な真実」の直観”

フロネティック(実践的な知)・リーダーの要件

- 1)「善い」目的をつくる能力
- 2)場をタイムリーにつくる能力
- 3)ありのままの現実を直観する能力
- 4)直観の本質を概念化する能力
- 5)概念を実現する政治力
- 6)実践知を組織化する能力

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

三菱重工客船ダイヤモンドプリンセス号火災事故

- 天井に直接溶接

熱で天井が過熱され、天井の上の荷物に火がつく可能性がある

- 届出必要、上に立ち合い者必要

それまでもこの作業者はルールを守らないことがあったが、注意されなかった。

- 作業者は上司の副作業長の先輩だった。

- それまでに多数の出火があった。

- 納期の遅れが懸念されていた。

三菱重工客船ダイヤモンドプリンセス号火災事故

2002年10月

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

新しい仕組み導入前に、今はどうか
「SOP通り作業を行っているか？」

40数年前工場に配属されたとき、現場の人が
「SOP通りにやって良いものができるか」と豪語！
今は違う

「SOP通りにやって良いものができないなら、それは
・SOPが悪い ・教育訓練が悪いだけの話である」

SOPはこれまでの叡智が盛り込まれている。

SOPを尊重する。⇒現場で出来ていますか？

問題のあった製造所はそれが出来ていなかった！

工場長、製剤部長、QA長、QC長は現場知っていますか？
現場に入って、声かけ「どう調子は？」していますか？

SOP通り作業を行っているか？

ベテランが新人に

「そのSOPは間違っているからそこはこうしたらよい」

新人が先輩に、

「流石先輩すごいですね！」⇒✖

「先輩、それはSOP違反ですよ。」

逸脱報告を出さないといけないのでは」⇒○

○が言えるくらいに、新人教育を行う。

ただ、人間関係が壊れることもあるので、逸脱までは言わなくても、せめて自分はSOP違反を行わない。

「流石先輩」と言われる先輩はj

⇒SOPが間違っているなら変更提案を

なぜFDAはQuality Culture(品質文化)を言い出したか

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

イソップ『北風と太陽』

これまでのFDAは北風政策⇒限界
太陽政策も品質向上 & 不正防止に必要と判断

Quality Culture(品質文化) イソップ童話「北風と太陽」

これまでFDAは**北風政策**

厳しいcGMP/ガイドライン/GMP査察

インド & 中国にFDA事務所 など

⇒品質問題がなくなる

そこで**太陽政策**を追加

太陽政策 よい医薬品を造りたいとの思いを生かせる風土

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

⇒胸を張って、自分に、愛する人に、

自分の造った医薬品を推奨できるか？

北風と太陽

<https://youtu.be/QBRqQWa0RKo>

イソップ童話「北風と太陽」から社会人が学ぶこと

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

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

⇒

- ・自ら良い製品を造りたい。
- ・愛する人に自分が造る/試験する製品を届けたい。

つまり、GMPがあるから従わなければならない。

言われたからやっている。

⇒ 自らの意思で自らの気持ちで行う。

風土の問題(各製造所も程度の差こそあれ問題あり)

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

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

風土の問題

- SOPは守らなくても大きな問題ではない。
- SOPが違っているので、SOP改訂せずにおこなってもよい
- ルールはできたらやるものなので、ルールを破っても良い
- 上司がルール違反を指示してきたが、上司の指示が優先
- 言われたことだけやっていればよい
- 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

SOP通り作業を行っているか？

こういう問題があると、

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

と現場の責任にする経営層が多い。

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

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

「このお店万引きできるから万引きしてこい」
と先輩から言われて、万引きしたら、万引き犯になる。

Spiritual5S (精神/整理・整頓・清掃・清潔)

1. ログセラピー (ヴィクトル・フランクル「夜と霧」著者)

精神 ⇔ 心 + 身体

心や身体が病んでいても精神が健全であれば
人生に意味を見出すのではなく、

人生が自分に問うて来る

⇒ 受け容れ価値を創りだす

2. 躰？ 人を躰けるとの発想は上から下

3. 精神は、その人が自らの判断/選択から

どれだけ多くの人が良い製品を造りたいか。

それができる工場にしたいか。

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

科学技術庁;「**質量制限**」と「**形状制限**」

マニュアルの変更、さらに裏マニュアルがあった。

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

ヒューマン・エラー学の視点 村田厚生著 筑波東海村JCO臨界事故

科学技術庁;「質量制限」と「形状制限」

4. 形状制限のさらなる劣化

再溶解工程だけでなく、溶解工程もバケツ使用

5. 混合均一工程で数バッチ一緒に

質量制限対策は完全に崩壊

6. 貯塔の形状が細長く攪拌に不向きな沈殿槽を利用した。これにより形状制限の砦が崩れ、7バッチもののウラン溶液が沈殿槽に注入された段階で臨界事故が起きた。

ヒューマン・エラー学の視点 村田厚生著

筑波東海村JCO臨界事故

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

「貞観政要のリーダー学」 守屋 洋著

“大事は皆小事より起こる”

太宗(唐の二代目名君)が貞観六年、側近の者に語った。

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

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

「貞観政要のリーダー学」 守屋 洋著

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

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

「人生の教養が身につく名言集」出口治明著

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

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

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

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

彼は、太宗の前に引き立てられます。

太宗は魏徴に対して問います。

「私の兄に、私を殺せと毎日言い続けたのは、お前か」

魏徴はこう答えました。

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

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

ところが魏徴は殺されませんでした。

太宗は、

「お前は今後、俺のそばを片時も離れず、俺の悪口を言い続けてくれ」

と言って、彼を自分の参謀にするのです。

そして魏徴が死んだとき、それを嘆いて太宗はこう言います。

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

⇒

優秀なトップは諫言してくれる部下を持つ

愚鈍なトップは自分の意見に反対する人を左遷させる

日 医 工 QCの人的リソース不足で安定試験実施せず

不適正な救済措置の実施 (2014 年から 2016 年頃)

ジェネリック医薬品の需要増に伴い、生産数量・生産品目数も急増したが人員、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、OOS の逸脱の発生件数、逸脱会議の開催頻度も増加し、不適正な救済措置の実施の件数も増加していった。

安定性試験等の不実施

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。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。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、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。

安定性試験等における不適合結果(OOS)の処理の不実施

副品質管理責任者は、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順を適切に採っていなかった。

もっとも、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。

⇒

人員不足で現場が行うべき試験不実施 & やるべき検証をしなかった。
副責任者がきちんと問題を上司にあげていなかった。

上司は議事録から問題を読み取ることができたのに行動しなかった。

小林化工 承認書との齟齬、SOP違反、偽造、偽証、

ア 同社工場で製造する製品について、承認書の製造方法と異なる製造を行っている製品があったこと。また、虚偽の製造指図書、製造に関する記録、(医薬品製造業(矢地工場)については)品質試験に関する記録等を作成し、ならびに製造管理および品質管理の結果を適正に評価せずに出荷を行ったこと。さらに、製品の品質に大きな影響を及ぼす製造手順の変更時に変更管理がなされておらず、必要なバリデーションも適切に実施されていなかったこと。製造手順等からの逸脱が生じた場合にその内容を記録しておらず、逸脱による製品の品質への影響の評価もせず、所要の措置をとらなかったこと。

イ 医薬品製造管理者は、同社工場で製造する製品について、承認書と製造実態が異なる事実その他の上記アの事実を認識していたにもかかわらず、保健衛生上の支障を生じるおそれがないように、その製造所に勤務する従事者等を適切に監督せず、必要な注意を怠ったこと。

小林化工 承認書との齟齬、SOP違反、偽造、偽証、

ウ（医薬品製造業（矢地工場）については）承認事項と異なる成分、品質の医薬品および異物が混入している医薬品を製造したこと。

エ 福井県が行った立入検査において、虚偽の報告を行ったこと。

第一種医薬品製造販売業および第二種医薬品製造販売業

ア 同社工場で製造する、同社が製造販売する製品について、承認書と製造実態が異なる事実を認識していたにもかかわらず、承認事項の変更等に係る承認取得および届出の必要な薬事手続を行っていなかったこと。

イ 承認書と製造実態が異なる事実を認識していたにもかかわらず、薬事に関する法令に従い適正に製造販売が行われるよう必要な配慮をせず、製品の品質管理を適正に行わなかったこと。

ウ 総括製造販売責任者は、同社工場で製造する、同社が製造販売する製品について、承認書と製造実態が異なる事実を認識していたにもかかわらず、品質管理業務を適切に行わず、また必要な措置を講ずるよう製造販売業者に対し意見を述べなかったこと。

法律, 政令, 省令, 通知 要求事項はどこまで?

制定/改訂 国会 内閣 各省大臣 局/課長

憲法 法律 政令 省令 告示 通知 事務連絡 指摘事項

薬機法 GMP/GQP省令 GMP施行通知 PMDA/県

薬事法施行令 日本薬局方(JP) PIC/SGMP

薬事法施行規則 原薬GMP 事例集 FDA

大枠

詳細

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

薬機法

第一章 総則 (目的) 第一条 この法律は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品(以下「医薬品等」という。)の品質、有効性及び安全性の確保並びにこれらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために必要な規制を行うとともに、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、医療上特にその必要性が高い医薬品、医療機器及び再生医療等製品の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。

文書管理・記録に関する指摘事項 <https://ptj.jiho.jp/article/132994>

製品試験記録等を確認したところ以下の記録がなかった

- ・工程管理試験、製品試験用のサンプル採取の記録
- ・出発原料・製品の試験用サンプルの出納記録
- ・社内調製していたpH試験標準液の調製記録
- ・製品試験の各試験項目の試験実施日・実施者の署名
- ・試験に使用した試薬のロット番号
- ・類縁物質試験における内部標準物質およびサンプルの秤量値
- ・天秤にはプリンタがなく、秤量値のダブルチェックの記録が残されていない
- ・TLC(薄層クロマトグラフィ)で不純物を調べた際の結果の写真がなく、ダブルチェックの記録も残されていない
- ・微生物試験における培養の開始、取り出し日時、培養後の観察者名、培養を行ったインキュベータの機器番号の記録

文書管理・記録に関する指摘事項 <https://ptj.jiho.jp/article/132994>

上記のような記録が残っていない場合には、実際に試験を行ったか、試験が手順書どおりに実施されたかがわからないうえに、問題が発生した際に原因を正しく究明できないと、文書管理の重要性を強調した。また、試験結果が数値で出ないTLCや無菌試験については、あとで客観的に判断できる、または複数人で確認できるようにすることを求め、必要な記録を確実に残すよう注意した。

⇒

- ・プリンターのない天秤は指摘事項
- ・TLCは写真に残す

上記は事例集にもないことだが求めている。

このようにPMDAの指摘事項への対応が、GMP適合性調査で適合を得るためには必須になっている。

過去問(PMDA等のGMP指摘事項)対策実施

1) 大阪府におけるGMP指摘事項ノート

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

2) 2017年度指摘事例研究(兵庫県製薬協会)

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

3) 過去のPMDA指摘事項まとめ

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

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

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

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

GMP指摘事例速報(オレンジレーター)一覧

<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0011.html>

No.	発行年月	タイトル
-----	------	------

- | | | |
|---|---------|---------------------------|
| 4 | 2022年9月 | 外部委託する際の委託管理の徹底について |
| 3 | 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 |
| 2 | 2022年5月 | 薬理作用・毒性が不明な物品を取り扱うリスクについて |
| 1 | 2022年4月 | 医薬品の原料が適正であることの確認の重要性について |

⇒オレンジレーターの指摘は優先度が高い。

試験業務の委託に際し、外部試験検査機関の適正・能力の確認が不十分であった事例

<背景>

◆GMP省令では、製造業者等が“試験検査その他製造・品質管理業務の一部”を委託するにあたり、外部委託業者の適正及び能力を確認した上で、取決めの締結を要する旨規定。

◆当該製造所は、外部試験検査機関と取決めに締結の上、医薬品に係る試験検査の一部を委託。

<確認された事例>

◆試験検査の委託にあたり、外部試験検査機関に対して十分な技術移転を実施しておらず、委託予定の試験検査が適切に実施可能か未確認。

◆外部試験検査機関の適正及び能力が確認されていない状況にも関わらず、取決めに締結の上、試験業務の委託を開始。

◆委託予定の試験検査のみならず、既に委託済みの試験検査でも、同様な事例が散見。

＜問題点・リスク＞

◆外部試験検査機関は、委託元と同じ試験法で試験を行っていたとしても、試験環境（分析機器、試薬メーカー、試験用水、試験室の温湿度等）、組織体制（試験担当者の習熟度、分析機器の管理体制等）等の状況が委託元と異なるため、技術移転が不十分な場合、適切な試験結果が得られないリスクが存在。

◆不適切な試験結果に基づき、医薬品の出荷判定等が行われ、本来目的とする品質を満たしていない不良な医薬品が流通するリスクが存在。《関連するGMP省令**条項：第十一条の五》 ** GMP省令：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12月24日厚生労働省令第179号）（国内／包装・表示・保管製造所）

CheckPoint!

- 外部委託業者に対する監査、技術移転等を行い、外部委託業者において適切に業務が実施できる体制であることや、試験の分析性能、同等性等が適正であることの確認、保証を行っているか
- GMP省令の規定を含め、外部委託業者が遵守すべき事項を明確にした上で、必要な取決めを行っているか
- 委託した製造・品質管理業務について、外部委託業者が適正かつ円滑に実施しているかを定期的に確認し、不備がある場合には改善を求めているか

業務は委託できても、“責務”は委託できない！！

- ✓ 取決めの締結に先立ち、委託元は委託業務に関する外部委託業者の適格性及び能力の評価を行うことが必要。
- ✓ 委託元である製造業者の責任の下、①委託業務の適正な実施にあたって必要となる情報・知識の提供、②定期的な外部委託業者の業務遂行能力及び委託業務の実施状況の確認、③改善指示など、徹底した管理を行うことが重要。
- ✓ 適切に業務が遂行できるよう、外部委託業者も、主体的に、委託元より技術情報等入手することが大切！

OOS処理において他のロットへの影響評価が不十分であった事例

<背景>

- GMP省令では、試験検査が規格に適合しない結果(OOS: OutofSpecification)となった場合、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置(CAPA: CorrectiveAction/PreventiveAction)をとることを規定。
- 当該製造所の手順では、OOS発生時、まず品質管理部門においてラボエラーの有無を調査し、ラボエラーの原因が特定できた場合、初回のOOS結果を棄却し、再試験等を実施することを規定。

<確認された事例>

- 原薬Xの滴定法(日本薬局方)による含量測定において、規格値上限を超過するOOSが発生。
- ブランク溶液の調製時に、試料溶液の調製時に実施する放冷操作を実施していなかったことが原因と特定。ブランク溶液の調製方法を変更した上で再試験を実施した結果、規格内となったことから、初回結果を棄却し、適合と判定。また、是正措置として、試験手順にブランク溶液の調製時の放冷操作を規定。

□放冷操作の追加により、測定値が低値にシフトする状態となったが、当該操作を実施せずに試験を行っていた他のロットの試験結果への影響評価を未実施。

＜問題点・リスク＞

□過去の試験において、ブランク溶液の調製時に放冷操作を行っていない場合、測定値が高く見積もられ、本来は規格値を下回る原薬ロットを適合と判定しているリスクが存在。

□本来不適合とすべき原薬ロットが製造所より出荷され、当該ロットを使用した製品の品質に影響を及ぼすリスクが存在。* GMP省令：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12月24日厚生労働省令第179号）（国内／原薬製造所）

CheckPoint!

□OOSの原因究明が適切にできているか（安易な原因に落とし込んでいないか）

□究明した根本原因を踏まえ、適切なCAPAをとっているか

□OOSが発生したロットのみならず、他のロットや他の製品への影響評価を行っているかGMP指摘事例速報<ORANGE*Letter> (独) 医薬品医療機器総合機構No. 32022年7月 ■PMDA医薬品品質管理部
*Observed Regulatory Attention / Notification of GMP Elements
OOSの適切な対応が、“恒常的な市場流通品の品質確保”につながる！！

- OOS発生時には、適切なリスク分析に基づいた論理的な原因調査並びにCAPAの実施が極めて重要。試験操作等に起因するOOSの場合は、同じ方法により試験された他のロットへの影響の考慮が必要。
- 上記の対応が不適切であれば、本来規格外として取り扱うべきロットの市場流通等、患者さんにも影響！
- 試験操作に起因するOOSを生じさせないためには、日本薬局方等の確立された試験法であっても、製造所における技術移転時に試験に影響する操作を考慮して、適切な試験手順を作成することも重要。

GMPとはなんだろう？

GMP省令として求められている。

なぜ法律で求められているか？

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

GMPの仕組みは品質保証

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

人は悪いことをするからできないようにするという

“性悪説”が基本 ⇒私はこれが嫌いだった！

30年QC & QAを担当して、人は魔が差すので、
仕組みは性悪説で、運用は性善説で行う。

望ましい姿

仕組みは性悪説で構築し、行動は性善説で行う。

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

GMP3原則を日頃から実施しているか。

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

⇒品質は、一人ひとりが創っている(人が創る品質)

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

人の感性が品質を守る

（感性による製品回収防止例紹介）

＊ ＊ 250錠包装追加生産時に発見

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

＊ ＊ -Sの個装箱受入れ試験時に発見

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

工場を救った一人の女性の感性(半導体の製造所)

NEC熊本工場は半導体の製造を行っていました。

半導体製造に置いては、歩留りがコストを左右するために、工場一丸になって不良率低減に取り組んでいました。

しかし、どれだけ取り組んでも、他のNEC半導体工場に比べ不良率が高い状態で、熊本工場の存続が議論されるほどでした。

ある朝、入社して数年の若い女性がいつもより少し遅く家を出たため、自宅と工場との間の踏切で電車待ちにあいました。

工場は電車から1kmほど離れた場所にありました。電車が通った時、かなりの振動を感じました。

彼女は仕事をしながら、今ちょうど電車が通る時間だと思い電車の振動を感じるかどうか静かに立っていましたが振動は感じませんでした。何故なら、研修で半導体の製造では振動が悪さをして不良品を増やすと教わっていました。

工場を救った一人の女性の感性(半導体の製造所)

また、工場が不良率低減に向けて一丸となって活動していることも知っていました。

彼女は、朝の踏み切りで振動を感じたこと、工場内では振動を感じなかったことをリーダーに伝えました。

リーダーは「僕はよくわからないけど、あなたがそう思うなら一緒に工場長のところに行って話をしましょう」と言って工場長のところに行きました。

工場長は女性の話を聞き、途中で思わず女性の手を取り「ありがとう」と伝えました。

工場長は直ぐにわかったのです。電車が通った時の振動が工場の設備にも伝わり、不良率を高めていることを。

そこで線路側に側溝を掘り水を貯え、振動を吸収するようにしました。水が振動を和らげる良い方法だからです。

工場を救った一人の女性の感性(半導体の製造所)

その結果、熊本工場の不良率は劇的に下がり、他の半導体を製造する工場より不良率が下がりました。

これまでの取り組みもあったからです。ただ振動が不良率を大きく高めていました。

若い女性社員が工場を救った事例ですが、彼女だけでなく、普段からきちんと研修を行っていた。

リーダーも、彼女の意見を取り入れて工場長のところまで一緒に行った。リーダーが「気にしすぎ、仕事に戻って」と言っていたら改善はありませんでした。

そして、工場長がよく問題を知っていたこと、何よりも社員が気楽に工場長のところに話に行ける風土を醸成していたからだと思います。

どれだけ普段からやるべきことを行い、一丸となって取り組むことが大切かとの事例だと思います。

割れ窓理論 アメリカの犯罪学者ジョージ・ケリング

「建物の窓が壊れているのを放置すると、誰も注意を払っていないという象徴になり、やがて他の窓もまもなく全て壊される」

治安が悪化するまでには次のような経過をたどる。

- ❁ 建物の窓が壊れている。
- ❁ ゴミのポイ捨てなどの軽犯罪が起きるようになる。
- ❁ 住民のモラルが低下して、地域の振興、安全確保に協力しなくなる。それがさらに環境を悪化させる。
- ❁ 凶悪犯罪を含めた犯罪が多発するようになる。

したがって、治安を回復させるには、

- ❁ 一見無害であったり、軽微な秩序違反行為でも取り締まる(ごみはきちんと分類して捨てるなど)。
- ❁ 警察職員による徒歩パトロールや交通違反の取り締まりを強化する。
- ❁ 地域社会は警察職員に協力し、秩序の維持に努力する。

NYの凶悪犯罪撲滅 元ジュリアーニ市長

- ❁ 「路上での強請の問題」を取上げた
橋やトンネルの近くでとりわけ悪質な強請が行われていた
- ❁ 交通規則を無視した道路の横断を取り締まる
車道に出ただけで交通違反切符を切り、その段階で相手の素性や逮捕状が出ているかの有無を調べた
- ❁ 1か月もしないうちに強請は激減した

具体策:

- ❁ 警察に予算を重点配備し、警察職員を5,000人増員して街頭パトロールを強化
 - ❁ 落書き、未成年者の喫煙、無賃乗車、万引き、花火、爆竹、騒音、違法駐車など軽犯罪の徹底的な取り締まり
 - ❁ 歩行者の交通違反やタクシーの交通違反、飲酒運転の厳罰化
 - ❁ 路上屋台、ポルノショップの締め出し
 - ❁ ホームレスを路上から排除し、保護施設に収容して労働を強制する
- ↓
- ❁ 殺人事件が2/3、全体の犯罪件数57%、発砲事件は75%減少し、全国水準より低く抑えた。

元ジュリアーニ市長

- ❁ 最初から大きな一歩を踏み出す必要はない
- ❁ 解決策を出しやすい小さな問題が望ましい
- ❁ 解決策が示されれば、希望が生まれ、有権者や部下、さらに批判的だった者までが、口先だけでなく現実に行動が起こされ、はっきりした変化が生まれていることに気づく。

品質ヒヤリハット

💖 危険予知トレーニング (KYT)

💖 品質における品質危険予知を知ること

ハインリッヒの法則

重大事故の陰に29倍の軽度事故と、
300倍のニアミスが存在する

MBWA Management By Wandering Around

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

小林化工のケースでも責任者が現場を知らない!

日本電産会長 & 創業者 永守重信氏

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

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

⇒

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

ではなぜ、違反をするのか？

それは別に業績に対する厳しい締め付けがあるから。

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

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

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

小林化工さん、日医工さんにも同じことがあった。

目先の利益が大きな損失だけでなく経営リスクを招いた。

企業は利益を上げるので効率化は当然！ バランス感覚

医薬品製造における薬機法違反

熊本県化血研 110日間の業務停止 & 業務改善命令

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

和歌山県山本化学工業 22日間の業務停止命令 & 業務改善命令

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

愛知県の松浦薬業 34日間の製造停止 & 改善命令

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

SOP通り作業を行っているか？

協和発酵バイオ (FDAの警告状⇒18日間の業務停止・業務改善命令)

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

小林化工 健康被害 116日間の業務停止命令 & 業務改善命令

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

日医工 約90製品回収 32日間の製造停止と24日間の販売停止命令

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

小林化工の事例から 第三者委員会報告

小林化工株式会社 御中 調査結果報告書(概要版)2021年4月16日

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

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。ー省略ー 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ます。11月25日に続いてです。せめてこの時点でGQPへの報告はするべきでした。

1. GVPとGQPの連携

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

⇒

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

1. GVPとGQPの連携

⇒下記の反省点があるのではないのでしょうか？

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

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

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

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

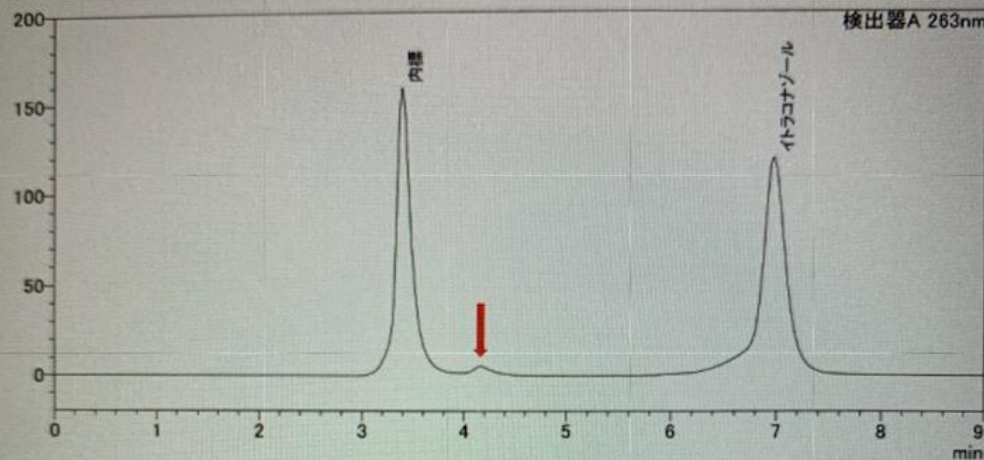
2. 普段ないピークの報告

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

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

【ロット番号 T0EG08 の液体クロマトグラム】

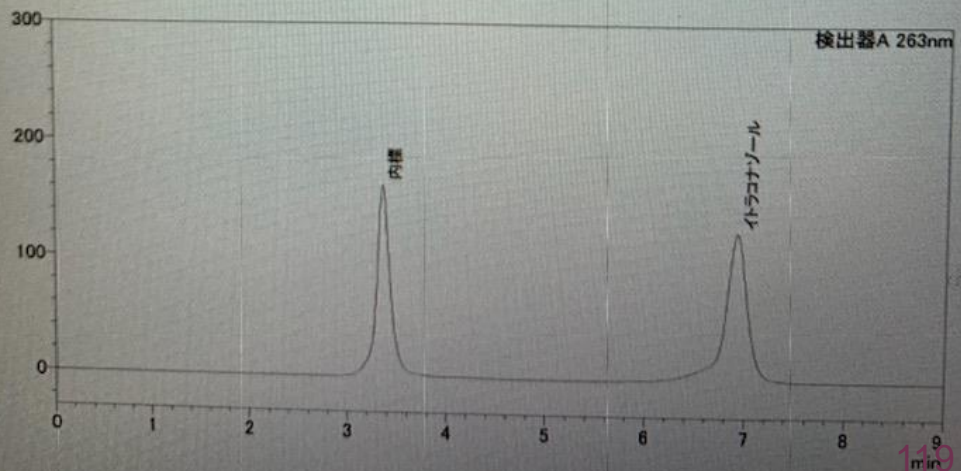
＜クロマトグラム＞
mV



※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】

＜クロマトグラム＞
mV



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はあったことなどから、問題はないものと判断し、ロット番号 T0EG08 は定量試験に合格した。

2. 普段ないピークの報告

⇒

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

⇒

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

⇒

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

CRM (Cockpit Resource Management)

「ジャンボ機長の状況判断 ー失敗しない決断と行動ー」 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カ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、機長もカスをするので、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。割り増し仕込みは規格上限が限界では？

2.2.2 過量仕込み

製造中、製品の有効期間内の分解を補償するために、または有効期間を延長するために原薬の過量仕込みを行うことは一般に勧められない。

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

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

2013年GMP事例集

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

[答]

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

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

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

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

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

[答]

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

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

[答]

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

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

[答]

加えないことは認められない。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[答]GMP7－32に該当するものは差し支えない。

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

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

GMP7－19(標準的仕込み量) 2022年GMP事例集(ご参考)

[問]GMP省令第7条の医薬品製品標準書に記載する事項のうち、改正省令公布通知第3の10(3)①力の「秤量、調製、充填等の作業における標準的仕込み量及びその妥当性を示す根拠(GMP省令第13条に規定するバリデーションの結果等)」については、どのように考えればよいか。

[答]医薬品製品標準書に記載すべき「標準的仕込み量」とは、製造過程におけるロスを踏まえ、最終製品が製造販売承認書の「成分及び分量又は本質」に記載された成分・分量に合致するものとなるように定めた仕込み量を指す。また、原薬については製剤化工程において純度(含量、力価)を踏まえてロットごとに原薬の仕込み量の補正を行う場合には、補正が行える範囲、条件を医薬品製品標準書に記載する必要がある。

一方、「妥当性を示す根拠」とは、「標準的仕込み量」(上記補正を行う場合には、補正が行える範囲、条件も含む)の妥当性を示す根拠のことであり、製造販売承認書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」の記載に合致する製品を恒常的に製造できることを示すデータが該当する。具体的には、試作やスケールアップ時の技術検討、バリデーション等のデータに加え、製造販売承認書の「規格及び試験方法」を満たすことのみでは証明できない、溶出プロファイルや不純物プロファイルと言った、治験薬と商業生産スケールで製造した当該医薬品との品質の一貫性を示すデータ等が挙げられる。ただし、品目の特性、標準的仕込み量を設定する成分の含有目的、物性等により必要となるデータは異なることとなる。

⇒「製造過程におけるロスを踏まえ、最終製品が製造販売承認書の「成分及び分量又は本質」に記載された成分・分量に合致するものとなるように定めた仕込み量を指す」となり、「**流通過程における経時変化**」が削除されている。これをどう考えるか？

PMDAが今後既存の過量仕込みに対してどのような指摘事項を出すか注目したい。

GMP7－20(標準的仕込み量) 2022年GMP事例集

[問] 製造工程におけるロス(バグフィルターからの原薬たる医薬品の抜け、集塵、設備への付着等)の増加等、製造過程における突発的な問題が生じた際、医薬品製品標準書において定められた標準的仕込み量から仕込み量を変更してよいか。

[答] 突発的な問題について、GMP省令第15条の規定に従って逸脱の管理を行うこと。逸脱の是正措置又は予防措置として、仕込み量を変更する場合には、当該変更はGMP省令第14条第1項第2号に示す製品品質若しくは承認事項に影響を及ぼす場合又はそのおそれがある場合に合致する可能性が高いことから、変更の際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)の必要性について製造販売業者に事前に連絡し、確認を受けること。

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ことは、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。

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。

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

どうなっていたのでしょうか？

施錠管理 & アクセス制限があれば防止できていたのではないのでしょうか。

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

4. 習慣性医薬品の保管

報告書引用

- ・原料保管室は、麻薬、覚醒剤原料、向精神薬及び毒薬を保管するための部屋であり施錠されているが、端数原料保管室自体は施錠されていない。もっとも、イトラコナゾール及びリルマザホン塩酸塩水和物は劇薬に分類されており施錠されていない環境で保管されていた。
- ・現場フローには、後混合工程で投入したイトラコナゾールのロット番号を記入する欄があり、後混合工程における秤量を担当した作業者による手書きで「RL-1906」と記入されているが、これはリルマザホン塩酸塩水和物のロット番号である（イトラコナゾールのロット番号は 10 桁の数字である。）。

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

4. 習慣性医薬品の保管

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

4. 習慣性医薬品の保管

⇒

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

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

習慣性医薬品に関する認識が低かったと思います。

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

17. 保管 ⇒10-26 福井県の製造所の問題により、 習慣性医薬品についての保管が追加 2022年GMP事例集

GMP10-26(保管)

[問]法第50条第11号の規定に基づき習慣性があるものとして厚生労働大臣の指定する医薬品(以下「習慣性医薬品」という。)を製造する際の取り扱いについて、留意事項を示して欲しい。

[答]習慣性医薬品についてはその特性上、他の医薬品への混入等が起きた場合等、保険衛生上の危害発生の蓋然性が高いことから、「医薬品の製造業者におけるGMP省令違反等を踏まえた無通告立入検査の徹底強化等について」(令和3年2月9日薬生監麻発0209第1号監視指導・麻薬対策課長通知)3.に記載される製造管理を徹底するとともに、他の製品又は原料と明確に区分しての保管や保管場所の入退室の記録を作成する等、保管の管理に留意すること。

「医薬品の製造業者におけるGMP省令違反等を踏まえた無通告立入検査の徹底強化等について」(令和3年2月9日薬生監麻発0209第1号監視指導・麻薬対策課長通知)

3製造管理体制の整備について。医薬品の品質、有効性及び安全性を確保するため、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年厚生労働省令第179号。以下「GMP省令」という。)において、原料の取違いや品質が確認されていない原料の誤った使用など、製品品質に影響を及ぼす事態を未然に防ぐ観点から、原料の適切な保管管理、出納管理等の製造管理に係る基準が規定されている。当該事案における医薬品原薬の混入については、製造所における原料の保管管理及び出納管理が適切に実施されておらず、原薬の取違いが発生し、更に品質試験において取違いを検知できない体制であった等の不備が見られている。上記を踏まえ、原料の保管管理等の徹底を含め、GMP省令における原料の取り扱いについては、次のとおりとすること。

(1) GMP省令第8条第2項に規定する原料の保管、製造工程の管理その他必要な事項について、**重要な秤量、計量又は小分け作業は、作業者以外の者の立会のもとでの実施又はそれと同等以上の管理を行うこととし、その管理方法を製造管理基準書等に規定すること。**また、当該業務を行う職員は原料の使用前に、製造指図書に記載されたものであることを確認すること。

(2) GMP省令第10条第1号から第3号に規定する製造指図書の作成、製造指図書に基づく製品の製造及び製造に関する記録について、**主要な工程に係る記録には、使用された原料、中間体等のロット番号等(ロットを構成しない原料にあつては製造番号)からなる固有識別情報を記載すること。**

(3) GMP省令第10条第5号に規定する適正な原料の保管について、原料の出庫時に誤った原料が引き出されないよう、**バーコード管理システムの導入又はそれと同等以上の管理を構築すること**。また、取り違い防止のための手順については、製造管理基準書等に規定し、従事する職員に対して教育訓練を実施すること。なお、入庫後に小分けや粉碎等の加工を行った原料についても同様の対策を講じること。

(4) GMP省令第10条第5号に規定する適正な原料の出納について、**ロットごと(ロットを構成しない原料にあつては製造番号ごと)に、入庫年月日、保管中に取られた措置、出庫年月日、出庫数量等を記録すること**。

(5) GMP省令第12条第1項に規定する製造管理の結果の適切な評価について、**決定する際に製造工程において使用された原料の確認を行うなど、他の原料の混入がないことを確認した上で評価すること**。

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	60	80	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%

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と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。 158

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

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、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、 13σ 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_Itraconazole_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。

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います。

・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まったようです。

7. 日局名称と局外規の名称違い

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

⇒ イとリが同じア行？ 推測

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

添付文書は日局の名称に従って、変更されていた。

⇒ 製造所内で名称が変更されていなかった？

もし、日局に合わせた名称に変更していたら、
リルマザホン塩酸塩でリ行とキャビネも別だと思われる。

⇒

今回のコンタミは起きなかった。

教訓; 一つひとつやるべきことを行うことの重要性

7. 日局名称と局外規の名称違い

報告書にないが、新聞報道注)によると

「つぎ足しは承認書にない違反行為。さらに“裏”の手順書で、実際の作業の記録も記入する「現場フロー」に、取り違えた睡眠導入剤成分のリルマザホン塩酸塩水和物のつぎ足しを示すロット番号が書き込まれていた。混入量は488グラムで、4錠飲んだ場合、睡眠剤として使用する最大投与量の10倍に達した。

イトラコナゾールとリルマザホンは、原料保管室の同じ「ア行」の棚の上下に置かれていた。イトラコナゾールの「イ」と塩酸リルマザホン(リルマザホン)の「エ」で、近いためとみられる。」

注) <https://www.fukuishimbun.co.jp/articles/-/1269795?f=y>

まとめ

報告書(概要版)はすべてを出されていませんが、十分参考になります。

多くの学びがあります。

小林化工の特殊な問題と片付けずに、程度の差こそあれ、どこの製造所も抱えている問題だと思います。

自分たちのGQP/GMPに問題がないかどうか、この報告書(概要版)で検証することは大きな意味があると思います。

トレーサビリティの重要性(過去から学ぶ)

❁ 雪印乳業; 食中毒事件 ⇒ 知識不足

平成12年6月; 大阪工場製造牛乳製品

当初、大阪工場が問題視されたが、原因は大樹工場
大樹工場の粉乳が大阪工場の製品に使われていた

停電(殺菌中)⇒菌が増殖する温度で数時間

細菌試験不適合⇒再度殺菌⇒適合

- ・黄色ブドウ球菌が毒素を生産することを知らなかった
- ・製造記録に大樹工場の粉乳が使用された記録がなかった
⇒トレーサビリティが弱く、直ぐに原因究明ができなかった
ログブック(その設備で何を造ったかがすぐわかる)

富山県の製薬企業で約90品目回収の 第三者委員会報告から学ぶ

当社に対する行政処分について 日医工(株) 2021年3月3日
調査報告書 TMI 総合法律事務所 2021年2月16日

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

⇒OOSのSOPを守っていなかった。

QC長 & QA長が違反を見逃したか率先して実施していた。
三菱自動車のリコール隠しと同じ(責任者自ら違反行為！)

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

⇒錠剤を粉碎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)

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

⇒社内規格であっても原則出荷は禁止で出荷する場合はSOPに記載する(PMDAの考え方?)

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

⇒最終試験は最終製品（薬機法の個装箱）を試験する。

もし、中間品（錠剤/カプセル等）の試験結果で出荷する場合は中間製品と最終製品に差がないことの実際のデータ並びに包装工程でダメージを与えないことを説明するバリデーションが必要になる。

ウェイトチェッカーは製剤製造行為であり、それが終わった製品の試験が必要であるとの認識不足？

(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。

⇒責任者群が犯罪行為を実践していた。何故か？

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。

SOPに対する軽視

・包装工程の生データの認識

子会社の非常勤取締役になり、午後の取締役会に出るため、朝から行き、包装工室でブラブラしていた。ラインでは製品を包装していたが、壁際の机でカートンに個装を詰めていた。そこで、作業者に「何をされているのですか？」と尋ねた。「昨日の製品でカートンが不足して、今日出庫されたので、詰めています」。そこで、「記録は？」。「記録は昨日で終わっています」。

⇒

生データとは？ 記録の偽造にあたる。

前から行っており、誰も疑問に思っていない。

部長クラスは知らなかった。

SOPに対する軽視

・カラムの理論段数

初めて試験をしたところ、カラムの適合性の理論段数が下回った。そこで上司の課長に伝えたところ、「昔からそうだからそれで試験を進めてください」と言われ試験をした。

⇒

承認書からの違反にあたる。

部長は知らなかった。

課長レベルで行っていた(昔の部長は知っていたかと)。

問題の大きさを把握していなかった。

品質地雷の先送りをしていた。

⇒一変申請により修正した。

SOPに対する軽視

・注射剤の不溶性異物試験のSOP違反

SOPではフィルターを通して異物なしの水で溶解するようになっていた。それを精製水で溶解して、不溶性異物試験を実施していた。その試験を作った者だったので、「それはSOPと違うけど、どうして?」「前任者から聞きました」「それで異物が見つかったらどうするの?」「そうしたら、SOP通りに行います」。

⇒

SOP違反をしていることに気づいていない。

SOPより、前任者の言葉を優先していた。

部長は知らなかった。

統計的な試験の意味が異なる。

SOP通り作業を行っているか？

40数年前工場に配属されたとき、現場の人が
「SOP通りにやって良いものができるか」と豪語！

今は違う

「SOP通りにやって良いものができないなら、それは

- ・SOPが悪い
- ・教育訓練が悪い

だけの話である」

SOPをこれまでの叡智が盛り込まれている。

SOPを尊重する。

SOP通り作業を行っているか？

ベテランが新人に

「そのSOPは間違っているからそこはこうしたらよい」

新人が先輩に、

「流石先輩すごいですね！」⇒✖

「先輩、それはSOP違反ですよ」⇒○

○が言えるくらいに、新人教育を行う。

ただ、人間関係が壊れることもあるので、

せめて自分はSOP違反を行わない！

「流石先輩」となるには

⇒SOPが間違っているなら変更提案を

SOPを知っていますか？

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

⇒ 全てYesなら素晴らしい。2)までも素晴らしい。
⇒ もし、弱いところがあるなら、SOPの読み合わせを行う。

服装は大丈夫？

ある製造所の包装工程

作業者が手袋をしていない。⇒SOPでは手袋使用

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

⇒PMDA/県に人が見たらどう思うか？

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

きっと他にもSOP違反があるはずである。

⇒もし、手袋を付けての作業が大変なら、

SOPに* * 作業は手袋をせずに行うと規定する。183

隠蔽の意識がない行為

GMPの順守 ミスと違反の違い

各ドラムバーコード管理

バーコードで異種品確認 の仕組み導入

ところが守らずに、

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



💖 間違って違う添加剤を持ってきた。

💖 違う添加剤を計量、仕込

→これはヒューマン・ミス？

やるべきことをやってのミスと守らないミスは違う

やるべき決まりを守って作業

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

⇒

次の仕込み工程で、異物除去のために金属フィルターを通す工程があった。

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

⇒分析したら、エトセルだった。なぜエトセルが？

この作業者の感性が製品回収のリスクを救った

二次的な間違いは絶対しない
特に意図したSOP外の行為はしない

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

SOP違反(バーコードラベル剥がす)を知っていたので、報告できなかった。

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

ある会社の出来事

駐車場の車の向き 生垣に排気ガスがあたらない

ルール化されているが守られない

→ルールを守れない人は辞めて貰うと宣言

→ルールを守れなかったので辞めて貰った

→全員がルールを守るようになった

社長の言葉；

ルールを守れない人が複雑なSOPを守れるか

「事故がなくなる理由安全対策の落とし穴」芳賀繁著

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もある。

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力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。

経営陣の責任

リーダーシップは、品質に対する全社的なコミットメントを確立し、及び維持するために、また、医薬品品質システムの実効性のために、必要不可欠である。

2.1 経営陣のコミットメント

- (a) 上級経営陣は、品質目標を達成するために、**医薬品品質システムが有効に機能していること、また、役割、責任及び権限が規定されており、会社全体にわたり伝達され実施されていることを確実にする最終責任を有する。**
- (b) 経営陣は以下のことを行わなければならない
 - (1) 実効性のある医薬品品質システムの設計、実施、モニタリング及び維持に参画すること
 - (2) 医薬品品質システムに対する、強力で目に見える形の支持を明確に示し、組織全体における実施を確実にすること

経営陣の責任

- (3) 品質に関する問題を適切な役職の経営陣に上げるために、適時で有効な情報伝達及び上申プロセスを、確実に存在させること
- (4) 医薬品品質システムに関連する全ての組織ユニットの個々人及び組織全体の役割、責任、権限及び相互関係を規定すること。これらの相互のやりとりが組織の全階層に確実に伝達され、理解されるようにすること。医薬品品質システムのある種の責務を満たす権限を有している独立した品質ユニット／部門は、各極の規制により要件化されている。
- (5) 製造プロセスの稼働性能及び製品品質並びに医薬品品質システムに対するマネジメントレビューを実行すること
- (6) 継続的改善を推奨すること
- (7) 適切な資源をコミットすること。

経営陣の責任

2.2 品質方針

- (a) 上級経営陣は、企業の品質に関する全体的な意図及び方向を記述する品質方針を確立しなければならない。
- (b) 品質方針は、適用される規制要件に適合することを求め、また、医薬品品質システムの継続的改善を促進しなければならない。
- (c) 品質方針は、企業の全ての階層の人員に伝達され、理解されなければならない。
- (d) 品質方針は、継続的な有効性について定期的にレビューされなければならない。

経営陣の責任

2.3 品質計画

- (a) 上級経営陣は品質方針を実施するため必要とされる品質目標が規定され、及び伝達されることを確実にしなければならない。
- (b) 品質目標は企業の関与する全ての階層から支持されなければならない。
- (c) 品質目標は企業の戦略に合致し、品質方針と整合していなければならない。
- (d) 経営陣は品質目標を達成するため、適切な資源及び訓練を提供しなければならない。
- (e) 品質目標に対する進捗度を測る業績評価指標が確立され、モニターされ、定期的に伝達され、及び必要に応じて本文書の第4.1章に記述されているように、対応が行われなければならない。

2.5 内部の情報伝達

- (a) 経営陣は組織内において、適切な情報伝達プロセスが確立され実施されることを確実にしなければならない。
- (b) 情報伝達プロセスは、企業の全階層間での適切な情報の流れを確保しなければならない。
- (c) 情報伝達プロセスは、製品品質及び医薬品品質システムのある種の問題が、適切かつ適時に上申されることを確実にしなければならない。

2.6 マネジメントレビュー

- (a) 上級経営陣は、医薬品品質システムの継続する適切性及び実効性を確実にするためマネジメントレビューを通じ、医薬品品質システムの統括管理に対して責任を有しなければならない。
- (b) 経営陣は、第3章及び第4章に記述されているとおり、製造プロセスの稼働性能及び製品品質並びに医薬品品質システムの定期的なレビュー結果を評価しなければならない。

3. 製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善

3.2 医薬品品質システムの要素

しながら、Q10モデルの意図するところは、製品品質に対するライフサイクルアプローチを促進するためにこれらの要素を増進することである。これらの4つの要素は下記のとおり

- 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム
- 是正措置 及び 予防措置 (CAPA)システム
- 変更マネジメントシステム
- 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー。

これらの要素は、製品ライフサイクルの各段階間の相違及び各段階における異なる目標を認識しながら、各段階に適切かつ釣り合ったレベルで適用されなければならない。企業は製品ライフサイクルの全期間にわたり、製品品質を改善する革新的な取り組みへの機会について評価することが奨励される。

医薬品のライフサイクルの各段階に対する要素の適用事例の表が、各要素について後に添付されている。

3.2.1 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム

製薬企業は、管理できた状態が維持されていることを確実にするために、製造プロセスの稼働性能及び製品品質をモニタリングするシステムを計画し、及び実行しなければならない。有効なモニタリングシステムは、望まれる品質の製品を製造するため及び継続的改善につながる分野を特定するための、製造プロセスの能力及び管理が継続していることについて保証を与える。製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステムは：

(a)～(f)

3.2.2 是正措置及び予防措置(CAPA)システム

3.2.3 変更マネジメントシステム380

3.2.4 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー

品質方針の徹底

- SOPに品質方針を盛り込む
- 徹底の方法
 - ISO9001/14001では品質/環境方針のカード作成し配布
 - 至る所に品質方針の掲示
 - 会議などで唱和し記録

品質目標の運用

SOPを作成する。

GMPは品質保証の仕組みであるが、
見せ方のツールでもある。

つまり、GMPがしっかりできていることを要求事項に従い、
きちんと実施できていることを証明するものになる。

年間の目標を定め、実施し、評価し、問題あれば対応する
(PDCA)の品質サイクルを回すことになる。

その時、目標が未達成だとGMPが上手く機能していないと
思われるので、達成可能な目標とする。ただし、当局の査察
官に「これは簡単なことですね」と思われず「なかなかチャレ
ンジブルな目標ですね」と言われるような内容にして、すでに
達成可能なテーマとする。

マネイジメントレビュー対応

1) ICH Q10で求めていること(GMPに追加)

- 品質方針作成と徹底
- 品質目標策定と実施/評価
- マネイジメントレビュー

2) 製品品質調査の活用とプラスα

- 製品品質照査に不足している点を加味する
- 製品の年間報告を作成されている会社はその活用

3) 経営層への報告と経営層からの指示対応

- 経営層に品質実績の報告を行い、指示を貰う
- 経営層はシステムやリソースに問題あれば改善を行う

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

韓国原薬メーカーのGMP不備による製品回収

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。

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。

熊本県化血研の製造販売承認書との齟齬 化血研の全12血漿分画製剤、出荷停止に ヘパリン添加など、承認書と異なる製造で(2015年6月5日)

化学及血清療法研究所が製造販売している国内献血由来の血漿分画製剤全12製品が、承認書とは異なる方法で製造されていたことが5日分かった。

厚生労働省によると、承認書に記載されていないヘパリンを添加していたり、承認書の記載とは異なる量の添加剤を使用したり、承認書記載の工程を一部改変・省略したりしていた。これらは医薬品医療機器法(薬機法)違反に問われる恐れがある。厚労省は化血研に対し、該当する全製品の出荷停止と、承認内容の一部変更申請手続きを至急行うよう指導した。日刊薬業

一般財団法人化学及血清療法研究所において製造販売される血液製剤について

平成27年6月5日医薬食品局監視指導・麻薬対策課

一般財団法人化学及血清療法研究所（以下「化血研」）において、同社が製造販売する血液製剤のうち12製品26品目（別紙）が、承認書と異なる製造方法により製造されていることが判明しました。

＜承認書と異なる製造方法＞

- ・ 承認書に記載していないヘパリンを添加。
- ・ 承認書に記載された量と異なる添加剤を使用。
- ・ 承認書に記載された工程を一部改変・省略。

これら12製品26品目について、これまで把握した情報や現在までの健康被害の報告からは、健康に重大な影響を与える可能性は低いと考えます。

一般財団法人化学及血清療法研究所において製造販売される血液製剤について

その後、偽証が明るみに

- ・製造指図記録を偽造(⇒UVを照射して古い記録に)
⇒当局の査察をクリア
- ・申請段階から偽造 40年前から

問題を発見した時の対応;

- ・問題を大きくしない ⇒ 新たな問題を増やさない
- ・知っていて黙っていた ⇒ 信頼を失う
- ・書類を偽造した ⇒ 犯罪行為
⇒厚生労働省は警察に捜索を依頼

⇒ボツリヌス毒素を無届けで運搬(コンプライアンス違反)

一般財団法人化学及血清療法研究所において製造販売される血液製剤について 読売新聞より

一般財団法人・化学及および血清療法研究所（化血研、熊本市）が血液製剤などを国の承認を受けていない方法で製造していた問題で、厚生労働省は1月8日、化血研に対し、医薬品医療機器法に基づいて110日間の業務停止命令を出した。

停止期間は今月18日～5月6日で、製薬企業では過去最長。停止期間中は医薬品の製造・販売のほか、営業や宣伝活動ができなくなるが、35製品のうち27製品は、他社製品で代替できないため業務停止の対象から除外された。

一般財団法人化学及血清療法研究所において製造販売される血液製剤について 厚生労働省HPより

2. 違反事実

① **承認書の製造方法と整合させた虚偽の製造指図書及び製造記録等を作成し、厚生労働省等の査察に対して、組織的欺罔及び隠蔽を図ってきたこと。**（法第14条第2項第4号に基づく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年厚生労働省令第179条)第3条第1項及び第2項、第7条第1号から第3号まで及び第10条第1号から第3号まで及び第5号並びに法第18条第1項及び第2項並びにこれに基づく医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第92条及び第96条違反)

一般財団法人化学及血清療法研究所において製造販売される血液製剤について 厚生労働省HPより

2. 違反事実

② 厚生労働省が昨年9月1日に行ったワクチン等に関する報告命令に対して、適切な報告を行わなかったこと。及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構による立入調査において、虚偽の製造記録等を提出する等、適切な対応を行わなかったこと。

(法第 69 条第4項及び第 69 条の2第1項違反)

Quality Culture(品質文化)

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/seminer.html>

1. FDAのQuality CultureとMetrix
2. 日本の品質文化
3. 経営者の姿勢
4. 偽造/偽証の元凶
5. 逸脱/OOSの報告とマネージメント
6. 働く目的
7. 一人ひとりがイキイキと
8. Quality Cultureを醸成するための教育

cmPlusのGMPplatformに連載

失敗から学ぶ(本の紹介&感想) <http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/error.html>

- 「東大式失敗の研究」中尾政之著 “違和感を見つけ、それを書き留める“
- 「失敗は予測できる」中尾政之著 “過去の失敗を生かして新しい失敗を防ぐ”
- 「事故がなくなる理由安全対策の落とし穴」芳賀 繁著 “目から鱗が落ちる”
- 「失敗学のすすめ」畑村洋太郎著 “失敗を生かさなければまた繰り返す！”
- 「ポカミス「ゼロ」徹底対策ガイド」中崎勝著 “一緒に考える。どう防ぐか”
- 「技術の街道をゆく」畑村洋太郎著 “技術とは？ ミス防止にもつながる”
- 「JALで学んだミスをふせぐ仕事術」小林宏之著 “基本を忠実に行う！”
- 「航空安全とパイロットの危機管理」小林宏之著 “リスクマネイジメントの参考になりました！”
- 「失敗の科学 失敗から学習する組織、学習できない組織」マシュー・サイド著 “ミスの報告は処罰しない！”
- 「仕事で『一皮むける』 関経連『一皮むけた経験』に学ぶ」金井壽宏著 “失敗も含めた経験から学ぶ”
- 「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 “経営者の踏み外しは影響大”
- 「失敗の本質 戦場のリーダーシップ篇」野中郁次郎編著 “「不都合な真実」の直観”
- 「失敗の本質」戸部良一著他 “繰り返さないための取り組みが行われているか？”
- 「こうすれば失敗しない中国工場の品質改善」根本 隆吉著 “なるほど！”
- 「なぜかミスをしない人の思考法」中尾政之著 “過去の失敗事例を頭に入れる”
- 「原発と大津波 警告を葬った人々」添田孝史著 “想定外ではなく、想定内だが対策しなかった！”
- 「ジャンボ機長の状況判断 一失敗しない決断と行動一」坂井優基著 “易占い 易経”
- 「絶対にミスをしない人の仕事のワザ」鈴木真理子著 “当たり前のことが強みになる”
- 「反省させると犯罪者になります」岡本茂樹著 “人は自分がされたことを、人にして返すものです”
- 「林原家同族経営への警鐘」林原健著 “人の話を謙虚に聴くことの大切さ”
- 「あの失敗から何を学ぶか失敗学事件簿」畑村洋太郎著
- 「アンパンマンの遺書」やなせたかし著
- 「貞観政要のリーダー学」守屋 洋著
- 「失敗学の法則」畑村洋太郎著
- 「崩壊する組織にはみな『前兆』がある」今村英明著

工場を救った一人の女性の感性（半導体の製造所）

NEC熊本工場は半導体の製造を行っていました。

半導体製造に置いては、歩留りがコストを左右するために、工場一丸になって不良率低減に取り組んでいました。

しかし、どれだけ取り組んでも、他のNEC半導体工場に比べ不良率が高い状態で、熊本工場の存続が議論されるほどでした。

ある朝入社して数年の若い女性がいつもより少し遅く家を出たため、自宅と工場との間の踏切で電車待ちにあいました。電車が通った時、かなりの振動を踏切で感じました。工場は電車から1kmほど離れた場所にありました。でも彼女はこの振動が工場に伝わっていると思いました。

彼女は工場で仕事をしながら、今ちょうど電車が通る時間だと思い電車の振動を感じるかどうか静かに立っていましたが振動は感じませんでした。

何故なら、研修で半導体の製造では振動が悪さをして不良品を増やすと教わっていました。

工場を救った一人の女性の感性(半導体の製造所)

また、工場が不良率低減に向けて一丸となって活動していることも知っていました。

彼女は、朝の踏み切りで振動を感じたこと、工場内では振動を感じなかったことをリーダーに伝えました。

リーダーは「僕はよくわからないけど、あなたがそう思うなら一緒に工場長のところに行って話をしましょう」と言って工場長のところに行きました。

工場長は女性の話を聞き途中で思わず女性の手を取り「ありがとう」と伝えました。

工場長は直ぐにわかったのです。電車が通った時の振動が工場の設備にも伝わり、不良率を高めていることに気づいたのです。そこで線路側に側溝を掘り水を貯え、振動を吸収するようにしました。水が振動を和らげる良い方法だからです。

工場を救った一人の女性の感性(半導体の製造所)

その結果、熊本工場の不良率は劇的に下がり、他の半導体を製造する工場より不良率が下がりました。

これまでの取り組みもあったからです。ただ振動が不良率を大きく高めていました。

若い女性社員が工場を救った事例ですが、彼女だけでなく、普段からきちんと研修を行っていた。

リーダーも、彼女の意見を取り入れて工場長のところまで一緒に行った。リーダーが「気にしすぎ、仕事に戻って」と言っていたら改善はありませんでした。

そして、工場長がよく問題を知っていたこと、何よりも社員が気楽に工場長のところに話に行ける風土を醸成していたからだと思います。

どれだけ普段からやるべきことを行い、一丸となって取り組むことが大切かとの事例だと思います。

映画「動脈列島」 一人ひとりが品質保証を担う

新幹線の騒音が社会問題！ それを取り上げた映画

名古屋地区の騒音が大きな問題になっていました。

主人公の近藤正臣は新幹線の騒音で苦しんでいる人を何とか助けたいと思い、陳情しますが取り扱って貰えません。

そこで、JR(当時国鉄)に名古屋の市街地を通る時は新幹線のスピードを落とさないと事故が起きると脅しのレターを出します。JRは新幹線はスピードがいのちなので速度を下げません。

近藤正臣は実力行使に走ります。スピードを下げないと新幹線を止めると宣言し、実際に新幹線を止めてしまいました。

それでもJRはスピードを下げません。近藤正臣が宣告したことはことごとく成功し、警察は防ぐことが出来ませんでした。

映画「動脈列島」 一人ひとりが品質保証を担う

それでもJRはスピードを下げません。ついに＊月＊日の新幹線＊号を大破させると宣言します。止めて欲しければスピードを下げるようにと。JRはスピードを下げない判断をし、警察は東京から新大阪までの全線に300mごとに警察官を貼り付けました。不審者が近づくのを防ぐために警察官を配備しました。新聞記者が警察の責任者(田宮二郎)に、「これまで犯人のやることを防げなかったが、今回は防げるのか？」と尋ねました。責任者は言いました。「犯人が現れる場所に配備された警察官の質による」。近藤正臣が大破する場所に選んだところに配備された警察官は良い人で近藤正臣の困っている演技を見抜けず通してしまいました。しかし、モニタリングをされていて、連絡が本部に入った。一人を新幹線の線路の中に入れたことがわかり、ヘリコプターを急きょ飛ばし犯人の目的(新幹線大破)を阻止することができました。

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

英国のダグラス少佐

(海軍の英国式の指導者)

「日本帝国の栄光と威厳は、一個の海軍士官にかかっている。言葉をひるがえせば、一個の海軍士官の志操、精神、そして能力が、すなわち日本のそれにかかっている」



- ❁ まさに、品質保証は私達一人ひとりの志操、精神、そして能力にかかっている
- ❁ 会社が品質保証をしているのではなく、それに携わっている一人ひとりが日々の一つひとつの課題を先送りせずに着実に実践する

割れ窓理論 アメリカの犯罪学者ジョージ・ケリング

「建物の窓が壊れているのを放置すると、誰も注意を払っていないという象徴になり、やがて他の窓もまもなく全て壊される」

治安が悪化するまでには次のような経過をたどる。

- ❁ 建物の窓が壊れている。
- ❁ ゴミのポイ捨てなどの軽犯罪が起きるようになる。
- ❁ 住民のモラルが低下して、地域の振興、安全確保に協力しなくなる。それがさらに環境を悪化させる。
- ❁ 凶悪犯罪を含めた犯罪が多発するようになる。

したがって、治安を回復させるには、

- ❁ 一見無害であったり、軽微な秩序違反行為でも取り締まる(ごみはきちんと分類して捨てるなど)。
- ❁ 警察職員による徒歩パトロールや交通違反の取り締まりを強化する。
- ❁ 地域社会は警察職員に協力し、秩序の維持に努力する。

NYの凶悪犯罪撲滅 元ジュリアーニ市長

- ❁ 「路上での強請の問題」を取上げた
橋やトンネルの近くでとりわけ悪質な強請が行われていた
- ❁ 交通規則を無視した道路の横断を取り締まる
車道に出ただけで交通違反切符を切り、その段階で相手の素性や逮捕状が出ているかの有無を調べた
- ❁ 1か月もしないうちに強請は激減した

具体策:

- ❁ 警察に予算を重点配備し、警察職員を5,000人増員して街頭パトロールを強化
 - ❁ 落書き、未成年者の喫煙、無賃乗車、万引き、花火、爆竹、騒音、違法駐車など軽犯罪の徹底的な取り締まり
 - ❁ 歩行者の交通違反やタクシーの交通違反、飲酒運転の厳罰化
 - ❁ 路上屋台、ポルノショップの締め出し
 - ❁ ホームレスを路上から排除し、保護施設に収容して労働を強制する
- ↓
- ❁ 殺人事件が2/3、全体の犯罪件数57%、発砲事件は75%減少し、全国水準より低く抑えた。

元ジュリアーニ市長

- ❁ 最初から大きな一歩を踏み出す必要はない
- ❁ 解決策を出しやすい小さな問題が望ましい
- ❁ 解決策が示されれば、希望が生まれ、有権者や部下、さらに批判的だった者までが、口先だけでなく現実に行動が起こされ、はっきりした変化が生まれていることに気づく。

品質ヒヤリハット

❁ 危険予知トレーニング (KYT)

❁ 品質における品質危険予知を知ること

ハインリッヒの法則

重大事故の陰に29倍の軽度事故と、
300倍のニアミスが存在する

⇒

品質活動は、先送りせず、一つひとつ着実に行う

どうすれば品質問題を防止できるか

- ❁ 3ゲン(現場、現物、現実) 5ゲン(+原理、原則)
- ❁ PDCA Plan Do Check Action 品質サイクル
- ❁ MBWA Management By Wandering Around
- ❁ 3H(変化、初めて、久しぶり)、5H(+犯罪、普段と違う)
品質課題が生じやすい
- ❁ 10分/1日仕事が終わってから振り返る(考える)
感性による品質保証(今)⇒祈りによる品質保証
- ❁ 先送りしない(先送りしても問題が起きない場合も)
目の前の品質課題を一つひとつ解決する→**行動する**
- ❁ 一人ひとりの総合力であり結果が今の品質、会社の実力

Spiritual5S (精神/整理・整頓・清掃・清潔)

1. ログセラピー (ヴィクトル・フランクル「夜と霧」著者)

精神 ⇔ 心 + 身体

心や身体が病んでいても精神が健全であれば
人生に意味を見出すのではなく、
人生が自分に問うて来る
⇒ 受け容れ価値を創りだす

2. 躰? 人を躰けるとの発想は上から下

3. 精神は、その人が自らの判断/選択から

どれだけ多くの人が良い製品を造りたいか。

良い製品を患者様/お客様に届けたいか。

それができる工場にしたいか。

私たちにできること

良い医薬品を患者様/お客様に届けたいとの思いを持つ
愛する人に胸を張って、自分の造った/試験検査した製品を
届けたいとの思いを持つ

⇒

- ・仕事に関する知識を高める
社内でその業務の第一人者/他社の人にも引けを取らない
入社2年目、注射剤の異物担当
⇒社内で第一人者に、品責になり海外製造所指導
退職後は注射剤の異物でセミナー&執筆
- ・改善を行う(PDCA) & 気づいたら報告する(文書で)
- ・不正は絶対にしない
会社の理念やコンプライアンス方針、品質方針に従う

『クリスマス・キャロル』 チャールズ・ディケンズ著

ご主人には、私たちを幸福にも不幸にもするだけの力があるんです。

ご主人のやり方しだい、私たちの仕事は、軽くもなり、重荷にもなります。楽しみにもなれば、苦しみにもなるんです。

ご主人のその力は、言葉とか顔つきといった、一つ一つは、ささいなことにあるのであって、数え上げて合計を出そうたって、できやしません。

だけど、どうです？ それによって与えられる幸せは、一財産を積んだって買えないくらい大きいんですからね
⇒マネジメントのやり方次第で品質文化の醸成が左右されている。 ご主人(マネジメント) 私たち(社員)



品質活動の取り組み姿勢

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

ベーリンガーインゲルハイムのQuality Cultureの取り組み

カルチャーって何だろう？

物事の見方/考え方の傾向 集団の根底にある
共通の価値観、雰囲気、空気

習慣/日々の行い 日々の無意識な行動/言動
日常の小さな判断

意思決定 その文化を特徴づける意思決定

Quality Cultureの意味は？

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

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

Quality Culture ⊃ Compliance

Quality Cultureはいろいろなところに表れる

理想的な姿

品質は、全員の力で守る ⇔ 品質部門だけの責任

「もしも・・・」を考え、未然に防ぐ ⇔ 考えない

失敗から学ぶ、再発防止 ⇔ 失敗は悪、個人責任

コンプライアンスは絶対 ⇔ 多少なら妥協や隠蔽も

品質とコンプライアンスは前提条件

⇔ 品質とコンプライアンスは
一つのファクターにすぎない

ボトムアップ型のアプローチ

改善活動

BPE(Business process excellence)

QCサークル

5S

トップダウン型のアプローチ

品質方針

品質ガバナンス

品質システム

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

BPE

ボトムアップ型とトップダウン型のアプローチ

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



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



強固なクオリティカルチャー

注)ものの見方。物事を判断したり行動したりする際に基準とする考え方。

各個人が改善のアイデアを自由に表現する制度

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

改善提案をアクティブにするしくみ

・メンバーへの感謝

上司が感謝の言葉とともにギフトを手渡し

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



各個人の自発的な行動

まとめ

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

品質重視体制のさらなる強化

当社は、当社およびグループ会社製商品の品質と安全性を追求し、信頼性を向上させるための品質重視の考え方(ツムラクオリティカルチャー)を私たちの経営理念に通じる価値観とし、その醸成に取り組んでおります。

ツムラクオリティカルチャーが醸成されている状態とは？

(目指すべき状態)

- 社員一人ひとりが理念を理解し、価値観・判断・行動の基準になっている。
- 品質重視を体現するシステムが構築され、それに従って組織・個人が品質重視の判断・行動をしている
- 対話を通して理念について深く考える

FDAが“Quality Culture“の重要性を言及し始めた

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

Quality Culture ;

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

品質文化 ;

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

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

Quality Metrics and New inspection Protocol Project(NIPP)

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

The Metrics of Quality Culture

品質文化の指標

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

Sep 02, 2015

By Andrew Harrison, Susan J. Schniepp

Pharmaceutical Technology

Volume 39, Issue 9, pg 22–25

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

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

経営陣と従業員の一人在一人が、お客様に高品質の製品を提供する上で重要な品質文化を確立する役割と責任がある。

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

統計を活用する

品質指標

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

Quality Culture- The What

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

(継続するプロセスの改善)

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

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

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

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

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

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

What Does Quality Culture Mean for Regulatory?

⇒ Trust(信用) and Accountability(責任)

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

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

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

Take Ownership 自ら率先して実践

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

Trust But Verify 信用するが検証も

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

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

Collaboration

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

Focus On Improvement 改善に焦点を

- Continuous Improvement: 継続的改善

It's not just for Manufacturing or Quality, it's a mindset

- Focus On Personal Performance 個人の実践に焦点

- Elevate issues when needed. 昇格も必要な時に

Management can't fix what they don't know isn't working.

- On the Flip Side, Delegate! Developing staff and delegating work is one of the best ways to improve your productivity.

- Look to find the root cause, 根本原因追求

especially if issues keep repeating themselves. Don't settle for a band-aid to a problem, work for a solution.

- Don't Settle for Status Quo, 放置するな In today's business world if you keep doing what you've always done, you'll be obsolete in no time.

- Keep an Open Mind to Change 変更する勇気を

Keep the Right Perspective 正しい方向性を

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

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

It's All About the Data...

And the Relationships

(全てデータとその関係性)

Request for Quality Metrics Guidance for Industry Draft Guidance

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

⇒

Quality Cultureが醸成されれば、
・偽造 ・偽証 ・不十分なデータ などの
リスクが軽減する。

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

FDAはQuality Metricsなどにより、

査察の頻度を変える考え(リスクベースの査察)

⇒消費者のリスクが大きい企業を優先

1)施設の適合性履歴

2)施設に関連するリコールの記録、履歴及び性質

3)施設における医薬品製造のリスク

4)過去4年以内の査察有無

5)施設が外国政府機関により査察されたかどうか

6)そのたFDAの査察実施対象のクライテリア

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

Request for Quality Metrics Guidance for Industry Draft Guidance

製造業者は

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

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

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

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

FDAはコメントのために以下のメトリックスを提案している。

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

1) メトリックはレビューされ承認されているか

- ・品質部門の長、・作業部門の長、・いずれもない

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

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

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