サプライヤー管理

・知っておきたい重要項目とその対応策
～具体的事例を交えて～
・供給業者との品質契約締結にあたっての注意事項、ポイント

購買関連

・コロナ過の取引先監査(書面監査やWEB監査手法)について
・サプライヤー監査（Web・書面を含む）での注目・調査項目
・サプライヤー監査員の指導/育成のポイント
・PMDAやFDA査察での事例をもとにした解説

統計学的なサンプリングについて

・PMDAやFDA査察での事例をもとにした解説

サプライヤー管理

知っておきたい重要項目とその対応策

～具体的事例を交えて～

⇒他社の失敗事例から学ぶこと(改善命令、第三者委員会等)

・品質確保⇒実績(FDA/PMDA査察、実査での確認)

製品の品質レベル

・安定供給⇒経営状態の確認、品質保証状況

・問題起きたときの保証⇒契約で縛る(力関係)

供給業者との品質契約締結にあたっての注意事項、ポイント

⇒・返品条項(こちらの受入試験結果で返品可能)

・瑕疵条項(相手の品質ミスで起きた損害補償)

・良品だけ受け取る(日本の全数検査での良品)

・定期だけでなく緊急時に実査可能

購買関連

コロナ過の取引先監査(書面監査やWEB監査手法)について

・サプライヤー監査(Web・書面を含む)での注目・調査項目

⇒他社の失敗事例を知る

FDA/PMDAが何に注目しているか知る

・サプライヤー監査員の指導/育成のポイント

⇒机上の学習(ガイダンス、GMP、指摘事項)

OJTでの実践

・PMDAやFDA査察での事例をもとにした解説

⇒指摘事項を多く知る

逸脱、OOS/OOT、変更管理、苦情、バリデーション＆DI

PMDAは承認書との齟齬とGMP不正に注力

統計学的なサンプリングについて

PMDAやFDA査察での事例をもとにした解説

⇒FDAはJISZ9015

・サンプリングが統計的に意味を持っているか

・品質部門がサンプリング

PMDAもサンプリングについて統計的な意味を尋ねている。

また2022年GMP事例集では

「サンプリングの独立性が保たれている場合に限って

　製造部門にサンプリングを委任できる。

　製造部門が適切にサンプリングしていることを確認する。

（従来の事例集より原理原則を求めている）

サンプリングの基礎

品質を確保する⇒それを評価する

全数確認ができれば一番良い

・コストUp　・全数検査する方法がない

・破壊検査

⇒サンプリングして評価

サンプリングの特徴

・ロットの均質性評価⇒n数が異なる

・ロット構成（造り方）⇒どこからいくら、どのようにして採取

・サンプルはロットを代表している

・偏在箇所はない

・サンプリングの客観性（恣意が入らない）

・サンプリングは全数を保証しているものではない

1. 原材料の問題による医薬品の品質問題

1) ヘパリン＆グリセリンによる健康被害
2) 原薬に発がん性物質混入による製品回収
3) 原薬の出発物質変更による経年での
　注射剤の不溶性異物析出
4) 添加剤による溶出試験への影響
5) 資材メーカーのコンタミによる製品回収
6)　資材の問題での製品回収

1）ヘパリン＆グリセリンによる健康被害

品質問題で結構被害を起こすことはほとんどない

ヘパリン（バクスター）

・中国の原薬メーカー（Changzhou-SPL社）

・意図的にヘパリンの試験に適合する物質追加

→電気泳動などの試験を追加

→査察に力を/FDAが中国に駐在事務所設置

2008年２月２８日のＦＤＡのメディアブリーフィング記録によれば、昨年１２月１５日以降４４８名の副作用報告があり、うち死亡例が２１名とされている。

1）ヘパリン＆グリセリンによる健康被害

表示はグリセリン（実際はジエチレングリコール）

1995年11月から1996年6月にかけて109人の子供が急性腎不全などを患い、そのうち88人が死亡。CDC、FDAなどとの共同調査の結果、ハイチ当局はアセトアミノフェンシロップに配合されたグリセリンがジエチレングリコールで汚染されていた、グリセリンは中国から輸入されたものであったと発表。

2006年パナマでも同様の事件発生/急性腎不全、麻痺、死亡に至り、患者の多くは60才以上の男性

1985年、ワインにジエチレングリコールを混ぜて甘味/とろみをださせ高級感を

2) 原薬に発がん性物質混入による製品回収

販売名：（1）バルサルタン錠 20mg「AA」（2）バルサルタン錠 40mg「AA」
(3)バルサルタン錠 80mg「AA」(4)バルサルタン錠 160mg「AA」 クラスⅠ製品回収

対象ロット	出荷数量（箱）	出荷時期
64	約13万	2014年5月～2016年12月

回収理由　2018年5月31日（回収着手日）

本製品は中国の製造所「Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co.,Ltd.」で製造された原薬を使用しておりまし たが、当原薬にN-ニトロソジメチルアミン（以下、当該物質）が混入しているとの海外規制当局の情報を入手しました。当該物質はWHOにおいてヒトに対しておそらく発がん性がある物質であると分類されています。なお、当該物質の混入の程度や原因等については現在調査中です。

⇒

欧州が回収、日本で回収、そして米国で回収になりました。
原薬の変更に関して警鐘をならしたケースになりました。

3）原薬の出発物質変更による経年での注射剤の不溶性異物析出

注射剤の異物は、製造時に問題がなくても経年で問題になることがある。

このケースは**原薬の出発物質を変更したことによる経年での不溶性異物の発生**。

1．不純物パターンの変化

原薬の銘柄追加や製造方法変更時は、不純物のパターンの変化（新規不純物や既知不純物増減）を確認する。

ICHの基準では1日投与量によっても限度が異なるが、

一般には0．1%の新規不純物があるかを確認する。

このケースは0．01%の新規不純物が経年（1～2年前後）で不溶性異物になった。

3）原薬の出発物質変更による経年での注射剤の不溶性異物析出

2．製造時は問題なく、経年で問題に

出発物質を変更したために新規の不純物があった。

0．01%の新規不純物は水に溶けにくい物質であった。

しかし、原薬の量と注射剤の溶液量の関係で、この不純物は製造初期には溶けていた濃度だった。

よって、製造時に不溶性異物で問題にならなかった。

ところが、経年でこの不純物が結合して2量体になった。

この2量体はさらに水に溶けない物質だったので、

2量体が不溶性異物として析出した。

3）原薬の出発物質変更による経年での注射剤の不溶性異物析出

3．新規不純物と2量体の同定

経年で析出した異物を同定するにはある程度の量が必要になる。アンプルの異物を集めることはかなり大変なので、原薬から来ているのではないかと推論した。原薬をHPLCで評価すると新規不純物があったので、それを分取して同定した。その不純物が当初原因と推定した。

しかし、経年で異物が増える説明が弱いため、
経年で析出した異物を取り出しIRを測定したところ、
原薬から分取し同定したものと微妙にIRの指紋領域が
異なっていた。

3）原薬の出発物質変更による経年での注射剤の不溶性異物析出

3．新規不純物と2量体の同定

アンプル内に析出した異物を集め、再度構造決定したところ、原薬から分取した新規不純物の２量体だった。

経年で新規不純物が2量体に化学変化を起こしていた。

⇒同定を間違えた理由

原薬から分取した不純物とアンプル内に析出した異物が、一致しているかの抑えが抜けていた。Plan-Do-**Check**-Action

当初、研究所はIRの指紋領域は結晶形によって異なることがあるとの説明だった。（専門家でもミスをする）

3）原薬の出発物質変更による経年での注射剤の不溶性異物析出

4．問題を防ぐには

注射剤の原薬の銘柄追加や製造方法変更時は、
安定性試験（加速＆長期）をできるだけ行うことが
防止策になる。
加速＆長期の結果が出てから変更が望ましいが、
それができない時は加速の3か月
（45℃の過酷追加の場合も）で評価することもある。
サイクル（加温と冷蔵を何度か繰り返す）試験もよい。

4）添加剤の銘柄変更による注射剤の不溶性微粒子析出

注射剤の異物には、

目視で見える異物を対象とした

”不溶性異物試験”と

小さな微粒子を対象とした

”不溶性微粒子試験” の二つがある。

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

4）添加剤の銘柄変更による注射剤の不溶性微粒子析出

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

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

⇒納入されないので原因究明へ

そのような試験は行っていなかったので事前には、
把握していなかった。

4）添加剤の銘柄追加による注射剤の不溶性微粒子析出

1．問題点（ろ過試験法）

日局の不溶性微粒子試験の基準はクリア（当時はバイアル瓶に不溶性微粒子試験は適用外）だった注）が、フィルターにろ過して目で異物を確認する試験を実施したところ、

フィルター上に微粒子が捕集され、フィルターの色が灰色に変わった。顕微鏡で見ると多くの微粒子が捕集されていた。

製剤は無菌粉末充填製剤

原薬と**添加剤（アルギニン）**の2種だけの注射剤

注）不溶性微粒子の基準はなかった。

輸液の基準は緩かった。

4）添加剤の銘柄追加による注射剤の不溶性微粒子析出

2. 現地で調査

海外の製造所を訪問して原因究明を行った。

無菌原料は、それぞれを別に溶解し、無菌ろ過後、水分を飛ばして得る。それを無菌環境/操作により、計量、仕込み、混合、バイアル瓶に無菌充填する。

それぞれの無菌原料をサンプリングして溶解後フィルターを通しても、フィルター上に残る異物はなかった。

ところが、混合したものをフィルターにろ過すると同様にフィルター上に異物が捕集された。

この時点では製造段階からの混入の可能性も否定できなかった。

4）添加剤の銘柄追加による注射剤の不溶性微粒子析出

3．試験室で再現

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

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

何故、異物のない原薬とアルギニンを混ぜで異物が生じるのか？

4）添加剤の銘柄追加による注射剤の不溶性微粒子析出

4．仮説の設定と検証

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

仮説”pHが異なったことで、異物が出た”

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

フィルター上には同じような異物が残っていた。

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

4）添加剤の銘柄追加による
注射剤の不溶性微粒子析出

5．銘柄変更（対策）

偶然、アルギニンには、2社の銘柄があった。

さっそく、2社の銘柄を確認した。

異物が出たのが1社だけだった。

もう一つのアルギニンには出なかった異物が出た銘柄が

コストも安く多く使われていた

6．改善と歯止め

異物が出ない銘柄に限定した。原因究明が改善と歯止めにも繋がった。

安定性モニタリングの実施（25℃×60%）のOOS対応

1）25℃×60%と承認当時保管条件空欄（成り行き室温）結果の相違時

2）25℃×60%への対応

安定性モニタリングがPIC/SのGMPガイドライン対応の6つのギャップの1つとして必須になった。

このことから、溶出試験への影響が製品回収の大きなリスクになっている。

安定性モニタリング

（ア）製造業者等は、製造した最終製品あるいは原薬が定められた保管条件下で、有効期間、リテスト期間又は使用の期限にわたり、保存により影響を受け易い測定項目及び品質、安全性又は有効性に影響を与えるような測定項目が規格内に留まっており、また留まり続けることが期待できることを、適切な継続的プログラムに従った安定性モニタリングによって監視し、その結果を記録し保管する必要があること。

（イ）製造業者等は、安定性モニタリングの対象とする製品、ロットを自ら選択し、その必要量を採取しておくこと。

安定性モニタリング

平成25年度　岐阜県医薬品製造（製造販売）業講習会

・実施頻度の考え方を示して欲しい（GMP11-66）

⇒

毎年製造されている製品については、少なくとも
１ロット（その年に製造がない場合を除く）が
安定性モニタリングの計画に含まれること
また、安定性に影響を及ぼす一時的な変更や
逸脱処理したロットも計画に追加すること

安定性モニタリング

平成25年度　岐阜県医薬品製造（製造販売）業講習会

・安定性モニタリングはどのような保存条件で行えばよいのか（GMP11-69）

⇒

「安定性試験ガイドラインの改訂について」（平成15年6月）に述べられている一般的な原薬、製剤においては原則として、25℃±2℃、60%RH±5%RHの条件で保存する。

安定性モニタリング

平成25年度　岐阜県医薬品製造（製造販売）業講習会

・ただし、当面の間は承認条件による保存を認めるが、温湿度のモニタリングを行うこと。

・温湿度のモニタリングに当たっては、保存環境の代表的なポイントを測定できるように配慮すること。また、湿度の影響を受けないものや、影響を受けない包装形態のものについては、必ずしも湿度管理を必要としない。

25℃×60%と承認当時保管条件空欄
（成り行き室温）結果の相違時

基本は25℃×60%　⇒適合　問題なし

⇒不適合

⇒承認当時の長期安定性試験条件

⇒成り行き

⇒成り行きで長期安定性試験（温湿度モニター）

温湿度のモニタリングを行う。

25℃×60%で規格外になった時の対応については

言及していない　⇒　企業の判断（一般的には）

⇒25℃×60%（OOS調査により確定すれば製品回収）

25℃×60%と承認当時保管条件空欄（成り行き室温）結果の相違時

心配して、当局に相談されている企業もある

当局のコメント（予想）

・有効期間短縮　・包装変更　・処方変更
・製品回収は企業の判断

業界の調査；

25℃×60%の長期安定性試験で規格外になる製品はあるのか？

⇒そのような製品を持っている製造販売業者もあり

業界の問題として対応が必要

25℃×60%と承認当時保管条件空欄（成り行き室温）結果の相違時

申請当時の長期安定性の条件に基づく

承認当時「なりゆき」で25℃×60%で規格外の場合

⇒企業の判断

⇒当局に尋ねると、「そのままで良い」とは言い難い

（尋ねられたら困る質問）

製造販売業者として（検討を行う）

・把握する（どの製品が適合しないか）

・有効期間短縮　又は　包装変更で対処

・処方変更は一般的にハードルが高い

25℃×60%への対応

長期安定性試験で規格外になる可能性の把握

規格に適合しない（溶出試験での製品回収が多い）

- 原薬の粒子径変更
- 製造方法の変更
- 添加剤の銘柄変更

変更提案時；

加速試験/長期安定性試験を行うかどうか

その製品が経年で溶出試験が変化しやすい製品かどうか。問題を抱えている製品か

5）資材メーカーのコンタミによる製品回収
クロスコンタミによる製品回収　表示ミスによる回収

販売名：(1)リプラス3号輸液　200mLFC
(2)ラクトリンゲルM注「フソー」200mLFC製品回収

回収理由　2016年2月18日

当該製品の販売包装単位（20袋入り）にマルトース加乳酸リンゲル液　ラクトリンゲルM注「フソー」が1袋入っていたとの指摘を医療機関から受けました。調査の結果、ラクトリンゲルM注「フソー」と表示された容器にリプラス3号輸液が充填されていることが判明したため、該当ロットを自主回収することといたしました。

危惧される具体的な健康被害

当該製品（本来はリプラス3号輸液と表示すべきところをラクトリンゲルM注「フソー」と異なる表示を行ってしまった製品）をラクトリンゲルM注「フソー」と認識して、誤って患者に投与された場合、高カリウム血症、乏尿、アジソン病、重症熱傷、高窒素血症、糖尿病患者の高血糖の症状が悪化するおそれがあります。当該製品を使用していた方で、このような症状が現れた場合は、速やかに医師に相談することが望ましいと考えます。また、当該製品を使用した時に上記の症状が現れたことのある方は、注意してください。なお、現在までに、健康被害の報告はございません。

⇒血液製剤以外でクラスⅠは珍しい。表示ミスは健康被害が生じる可能性があるため、品質保証では一番注意しないといけない。

リプラス3号輸液　200mLFC

ラクトリンゲルM注「フソー」200mLFC





販売名：資生堂 バイタルパーフェクション ホワイトRV エマルジョン

製品回収

対象ロット、数量及び出荷時期

対象ロット：6106Ga

数量　　：7，902個

出荷時期　：平成28年4月21日～平成28年6月8日

販売名：資生堂 バイタルパーフェクション ホワイトRV エマルジョン

製品回収

回収理由　2016年6月15日

「資生堂 バイタルパーフェクション ホワイトRV エマルジョン」の該当ロットを生産する際、その一部に別承認品目である「資生堂 バイタルパーフェクション ホワイトRV エマルジョン エンリッチド」のガラス瓶を使用したことが判明したため、自主回収を行います。

危惧される具体的な健康被害

本件は、誤って別承認品目の名称が記載されているガラス瓶を使用したものであり、製品の中味および成分表示が記載されている1個ケースに誤りはありません。なお、製品の中味は当該品目の承認規格を満たしており、当該品目と別承認品目の「用法及び用量」並びに「効能又は効果」も同じであることから、重篤な健康被害の可能性はありません。

⇒クラスⅡの回収。製造所コンタミまたは瓶メーカーでのコンタミ。

バーコードがない表示物はカメラ文字検査機による全図確認が必要になる。

バイタルパーフェクション
ホワイトRV エマルジョン
エンリッチド

バイタルパーフェクション
ホワイトRV エマルジョン

（資生堂の商品紹介サイトより引用）





販売名：ザ・ヘアケア　フェンテフォルテ　トリートメント製品回収

対象ロット	出荷数量（箱）	出荷時期
7194AH	1,890個	2017年7月24日～2017年10月26日

回収理由　2017年11月7日（回収着手日）

製造段階の確認不足により、シャンプー容器に当該トリートメントを充填していたことが判明いたしました。商品及び材料の在庫を照査したところ、対象ロットのみに複数のシャンプー容器を使用しており、ロット内での特定が出来ないことから当該ロットについて全品を自主回収致します。（レフィル）1800mL

⇒

違う容器を使ったミスである。前にも同様のミスがあったが、他の製品への対策をされていなかったようである。


SHISEIDO
PROFESSIONAL
THE HAIR CARE
FUENTE FORTE
SHAMPOO
SCALP CARE


SHISEIDO
PROFESSIONAL
THE HAIR CARE
FUENTE FORTE
TREATMENT
SCALP CARE

販売名：ジキニン顆粒A　製品回収

対象ロット	出荷数量（箱）	出荷時期
BTU02	3，057箱	平成28年9月20日～平成29年3月2日

回収理由　平成29年3月15日回収開始

消費者より、「ジキニン顆粒A」（10包）に別製品の個包装が入っているとの情報を受けました。調査の結果、同一ラインでラインテスト中であった「アロパノール顆粒」の単包品が混入したことがわかりました。同様の報告が複数あったことから、「アロパノール顆粒」の単包品が混入した製品が他に存在する可能性が否定できないため、当該ロットを回収することといたしました。

⇒

テスト品の管理はどうなっていたのでしょう？

5)資材の問題での製品回収　販売名：若甦温

対象ロット	出荷数量（箱）	出荷時期
6ロット	約65,800	2016年3月10日～2016年10月6日

回収理由　平成30年10月29日

2018年10月13日に薬局より「粉が固まっており薄黒くて変な臭いがした」との情報があり、現品（製造番号：X210）を調査したところ、分包のアルミに微細な亀裂が認められ、内容物が吸湿により固結していると考えられるものがあった。

参考品についても調査したところ同一のキャンペーンで分包したX206からX210までの5ロットで同様の現象が発生している可能性が認められた。

⇒**アルミフィルムに問題があったものと思われる。**

資材メーカーでの管理がどうなっているかの確認が重要になる。このような回収が何度か発生している。

販売名：ナチュラルマインド　リンス　　製品回収

対象ロット	出荷数量（箱）	出荷時期
C1C	4個	2019年5月24日～2019年6月7日

回収理由　　2019年6月10日（回収着手日）

ナチュラルマインド　シャンプー製造時に誤ってナチュラルマインド　リンスのボトルに充填し、製品化したため。

危惧される具体的な健康被害

全成分表示に記載のない成分が含まれているため、アレルギーをお持ちの方が使用するとアレルギー反応が出る可能性があります。またリンスとしてお使いになる場合、すすぎが不十分となるため、肌上に残り肌トラブルとなる可能性があります。ただ化粧品基準を満たした成分のみを使用しているため、重篤な健康被害が発生する可能性はないと考えております。

⇒違う容器を使ったミスである。他社の失敗を自社に生かすかどうか。

シャンプー



リンス



2. PMDAの最近の動向

1）韓国原薬メーカーのGMP不備に伴う、製品回収と改善命令
2）日本の製造所のGMP不備に伴う製品回収と指摘内容
3）他社の新製品のGMP適合性調査不備の自社への影響
4）和歌山県の山本化学工業の事例と無通告査察
5）松浦薬業の事例と製販に求められる対応
6)福井県の小林化工の健康被害発生の原因
7)富山県の日医工の約80品目の製品回収の問題
8）徳島県の製造所の製品回収（齟齬など）
9）富山県の別の製造所の製品回収と改善命令
10）無通告査察による結果（1箇所承認書齟齬/46製造所）
11）PMDAのGMP適合性調査時の
　サンプリングに関する指摘事項

1）韓国原薬メーカーのGMP不備に伴う、製品回収と改善命令

- 韓国の原薬メーカーのGMP適合性調査
  - 該当製造所の原薬を使用している製造販売会社にその原薬を使用した製品の回収と改善命令
  - 該当製造所の原薬を使用している製造販売会社にその原薬を使用した会社に改善指示

YUHAN CHEMICAL　INCへの製造委託に係る改善命令について

平成25年4月5日　医薬食品局監視指導・麻薬対策課

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

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

YUHAN CHEMICAL　INCへの製造委託に係る改善命令について

（　参　考　）

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

※1　別記に記載のある、ホスホマイシンナトリウムを使用した製剤。

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

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
ホスカリーゼ静注用1g※1		
ホスカリーゼ静注用2g※1	ホスホマイシンナトリウム	シオノケミカル株式会社
ナスパルン静注用0．5g		
ナスパルン静注用1g	スルバクタムナトリウム	
フラゼミシン静注用0．5g※1		
フラゼミシン静注用1g※1		
フラゼミシン静注用2g※1		
フラゼミシン点滴静注用2gキット※1	ホスホマイシンナトリウム	テバ製薬株式会社
セフォセフ静注用1g	スルバクタムナトリウム	沢井製薬株式会社
スペルゾン静注用0．5g		
スペルゾン静注用1g	スルバクタムナトリウム	株式会社ケミックス
スルペゾール静注用1g	スルバクタムナトリウム	東菱薬品工業株式会社

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

※1 自主回収済み

※2 自主回収は、上記の他、株式会社ケミックスの「ユナスピン静注用1．5g」（有効成分：スルバクタムナトリウム、1月7日に回収開始）及び日医工株式会社の「ピシリバクタ静注用1．5g」（有効成分：スルバクタムナトリウム、1月9日に回収開始）についても行われています。ただし、株式会社ケミックス及び日医工株式会社のこれら製品は、既に当該医薬品の製造所を変更するなどの改善措置がとられています。

YUHAN CHEMICAL INCへの製造委託に係る改善命令について

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

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

YUHAN CHEMICAL INCへの製造委託に係る改善命令について

2. 処分内容　改善命令（薬事法第72条第2項）

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

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

YUHAN CHEMICAL INCへの製造委託に係る改善命令について

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

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

SS社製造委託製品に係る改善命令について

平成25年1月29日　医薬食品局監視指導・麻薬対策課

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

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

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

SS社製造委託製品に係る改善命令について

13社　33製品　6原薬

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

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

SS社製造委託製品に係る改善命令について

2. 処分内容

改善命令（薬事法第72条第2項）

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

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

SS社製造委託製品に係る改善命令について

（2）製造指図・記録書において、**サンプリングの記録が残されておらず**、かつ製造工程の評価を行うための適切な管理方法が設定されておらず、GMP省令第10条第1項第3号に定める製品の製造に関する記録が適切に作成及び保管されていなかったこと。

（3）試験記録について、試薬の調製記録や試験操作方法の記録が作成されていないため、試験データの信頼性が確保されておらず、GMP省令第11条第1項第2号に定める試験検査記録が適切に作成及び保管されていなかったこと。

（4）原料の受入試験について、GMP省令第11条第1項に定める手順書に基づく業務が実施されていなかったこと。

（5）試験方法の変更に伴う手順書の改訂に関する記録が作成されておらず、また、**手順書の改訂に関連する教育訓練記録が作成されておらず**、GMP省令第14条に定める変更管理の記録の保管及び関連する所要の措置が実施されていなかったこと。

SS社製造委託製品に係る改善命令について

（6）平成24年6月以前については逸脱記録が作成されておらず、またその後作成された逸脱記録には逸脱原因や改善方法、**他品目への影響等が記録されていないため**、GMP省令第15条に定める逸脱の管理が実施できていないこと。

（7）品質情報に関する処理について、GMP省令第16条第1項第2号に定める記録が作成されていなかったこと。

（8）教育訓練記録が残されていない事例があり、GMP省令第19条第3号に定める記録の作成及び保管が実施されていなかったこと。

（9）**SOP等文書の定期的な見直しが実施されておらず**、GMP省令第20条第1号に定める文書の保管等が適切に実施されていなかったこと。

⇒太字は実施されていますか？

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。

⇒改善命令を受けたある会社からの情報

査察に行き、改善指示を文書で出した。

しかし、それが改善されたかの確認を次回査察までにしなかった。

例）クリティカルは改善を現地で/メジャーは改善期限に文書で確認/

マイナーは次回査察で確認など

2）日本の製造所のGMP不備に伴う製品回収と指摘内容
水虫薬の製品回収　　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（ニチノー）？

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。

⇒・ホールドタイムは設定されていますか？

・古い製品まで不純物プロファイル確認されていますか？

3）他社の新製品のGMP適合性調査不備の自社への影響

韓国の原薬製造所；

・韓国当局の査察適合

⇒PMDAが不適合

日本の原薬の製造所；

・都道府県の査察適合

⇒PMDAが不適合

海外製造所；

いくつかの国の査察を受ける

日本販売品はPMDAの査察

他の国の査察で問題になったら？

欧州医薬品庁のGMP査察の影響

欧州医薬品庁より、米国ベン・ベニュー・ラボラトリー＇以下「BVL社」(に対して行ったGMP＇Good Manufacturing Practice：医薬品の製造管理および品質管理の基準(査察の結果、BVL社以外で製造された製品と置き換えが可能である製品に関しては予防的回収を行うべきであるとの勧告が出されました。

ブスルフェクス点滴静注用60 mg

ベルケイド注射用3mg

ビダーザ注射用100mg

海外当局の査察にも日本は影響を受ける

3）他社の新製品のGMP適合性調査不備の自社への影響

原薬メーカーの中間品保管場所が違反（県の査察）

原薬GMPが導入され、中間品も医薬品適応

中間品を別の倉庫（保管業の許可を得ていない）

→医薬品の保管が違反

→原薬メーカーが県に相談し、

その後、製造販売業者に連絡

県も過去のGMP適合性調査で発見できず

→始末書＆違反しているものは出荷しない

製造販売業者は都道府県に報告

3）他社の新製品のGMP適合性調査不備の自社への影響

突然、審査管理課から電話

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

・問題ないかどうかを報告すること

他社が申請した製剤が同じ委託先

PVで毛髪/不成立→再度PV→毛髪/不成立

不幸中の幸い（下記をまとめて報告）

・一部工程が他社と異なる

・毛髪苦情が過去3年なかった

・日本の製造所で全数選別；毛髪は無かった

3）他社の新製品のGMP適合性調査不備の自社への影響

- MF登録/審査

その後にそこの製造所の原薬を使用して新規申請時にGMP適合性調査実施

→不備が見つかり、それが他の原薬にも影響

→該当メーカーが審査管理課と話し合い

→メーカーより製造販売会社に顛末書を提出へ

→納得できないので、審査管理課と電話で確認

審査管理課より、理解はするが顛末書を提出して欲しい

4）和歌山県の山本化学工業の事例と無通告査察

各都道府県衛生主管部（局）殿　1/15付　薬生監麻発0115第4号
「医薬品に係る立入検査等の徹底ついて」http://www.pref.shiga.lg.jp/e/yakugyo/files/tatiiri.pdf

１ 製造販売業者に対しては、GQP省令の遵守状況について、計画的に監視 指導を実施すること。なお、実施にあたっては、以下の点についても留意すること。① 製造販売業者による製造業者の監督が適切に実施されていること。② 医薬品等総括製造販売責任者及び品質保証責任者がその職責を全うできる体制が整えられており、かつ、その業務を適切に実施していること。

２ 製造業者に対しては、GMP調査要領（「GMP調査要領の制定について」（平成24年２月16日付け薬食監麻発0216第７号）に定めるものをいう。以下 同じ。）第２．の３．の（１）に規定する通常調査を計画的に実施し、GMP 省令の遵守状況等について、監視指導を実施すること。

「医薬品に係る立入検査等の徹底ついて」

3 前2項の調査については、組織的隠蔽等を防止する観点から、当該事業所における製造管理及び品質管理に注意を要する程度（製造工程の複雑さ、製品のリスクの程度等）、過去の立入検査等における結果や不適合の有無、市販後の品質に関する情報及び回収等の状況等を踏まえ、**必要に応じ無通告での立入検査等の実施を考慮すること。**なお、

GMP調査要領第2．の3．の（2）の特別調査については、特段 の理由が無い限りにおいて、原則として無通告で立入検査等を行うこと。

4 調査にあたっては、不正行為の防止、発見等の観点から、特に承認書、手順書等の規程及び実際の作業との整合性について、作業者の観察、聞き取り、一次記録の確認等、作業等に係る直接の証拠に基づき検査を実施すること。

「医薬品に係る立入検査等の徹底ついて」

5 違反の発見等については、薬事監視指導要領(「「薬事監視指導要領」及び「薬 局、医薬品販売業等監視指導ガイドライン」の改正について」(平成 26 年12月17日付け薬食発 1217 第3号)に定めるものをいう。)に基づき当課に報告すること。また、2の立入検査等の実施状況については、事前通告の有無を含め、「G MP調査要領に基づくGMP調査の実施状況の定期報告について」(平成 25 年3月18 日付け薬食監麻発 0318 第34 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)に基づく定期報告により、当課へ報告すること。

4）和歌山県　山本化学工業の問題
風邪薬成分、安価な中国産で水増し　国内最大手メーカー

https://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20170622-00000009-asahi-soci 6/22(木)

多くの風邪薬で使われている解熱鎮痛剤のアセトアミノフェン（AA）製造で国内最大手の原薬メーカー「山本化学工業」（和歌山市）が、**自社で作ったAAに安価な中国製AAを無届けで混ぜて水増しし、製薬会社に出荷していたことがわかった。**医薬品医療機器法（薬機法）違反にあたり、厚生労働省が5月に立ち入り調査を実施。指導権限を持つ和歌山県が近く処分する方針だ。 厚労省の立ち入り後、同社はAAのほか全製品の出荷を自粛している。

関係者によると、山本化学は、米国産の原料などを使い、和歌山市内の工場でAAを製造している。しかし、これとは別に中国で作られた安価なAAを輸入し、自社で作ったAAに混ぜて出荷していたという。費用を節減し、生産量を上げるためとみられる。

山本化学の関係者は「少なくとも数年前から、中国製を1～2割混ぜていた」と話している。

風邪薬に中国製混入「コスト削減で」 原薬メーカー社長

http://digital.asahi.com/articles/ASK6X4TV6K6XPXLB007.html?rm=422 6月29日

多くの風邪薬で使われているアセトアミノフェン（AA）に中国製AAを無届けで混ぜるなどし、和歌山県から業務停止処分を受けた原薬メーカー、山本化学工業（和歌山市）。山本隆造社長は28日、「法に違反する行為だった」として謝罪した。同社のAAを使ってきた製薬会社には今も消費者から問い合わせがあるなど混乱は続いている。

風邪薬成分、安価な中国産で水増し　国内最大手メーカー

山本社長は県庁で処分の通知を受けた後、報道陣の取材に応じた。AAに中国製を混ぜた動機について「コストダウン」と話したが、経緯など詳しい説明は避け、「全ては私の責任」と述べるにとどめた。社長自身の指示があったかどうかなどには答えず、「業務改革を見て欲しい」と語り、急ぎ県庁を離れた。

風邪薬に中国製混入「コスト削減で」 原薬メーカー社長

http://digital.asahi.com/articles/ASK6X4TV6K6XPXLB007.html?rm=422 6月29日

県薬務課によると、山本社長は県の調査に対して「違反は知らなかった」と答えたという。また、同社の製造部門の担当者は「自分が担当になった時にはすでに（中国製を混ぜる）今の方法で製造されていたので、悪いことをしている認識はなかった」とも話したという。

一方、県によると、**てんかん発作の治療薬に使われる「ゾニサミド」の溶媒を無届けで変更した理由について、同社は「従業員の安全面を考え、安全性の高いものに変更した」と説明**したという。これに対して県は「詳しい調査はまだこれからだが、理由のいかんにかかわらず、必要な手続きを怠ったことは確か」としている。

山本化学のAAは、身近な風邪薬に幅広く使われてきた。**「ルル」「プレコール」「カコナール」「パブロン」**……。製薬会社は今も対応に追われている。

風邪薬に中国製混入「コスト削減で」 原薬メーカー社長

http://digital.asahi.com/articles/ASK6X4TV6K6XPXLB007.html?rm=422 6月29日

「パブロン」などに使ってきた大正製薬は現在、山本化学のAAの使用を停止し、別のメーカーのものに切り替えた。顧客から「山本化学のものを使っているのはどの薬か」**「製品は安全なのか」など数百件の問い合わせがあったという。**

「ルル」シリーズなど10製品に使用していた第一三共ヘルスケアも他社のAAに切り替えを進めているが、お客様相談室には、これまでに**約150件の問い合わせがあった**という。広報担当者は「山本化学から詳細な報告をもらっていない」と話している。（土井恵里奈、杢田光、沢伸也）

山本化学工業を業務停止和歌山県薬に無届け輸入品混合

http://www.nikkei.com/article/DGXLASDG28H6U_Y7A620C1CC1000/ 6/29

風邪薬の成分として使われる解熱鎮痛剤アセトアミノフェンを製造している国内大手の原薬メーカー「山本化学工業」（和歌山市）が、無届けで自社製品に中国製アセトアミノフェンを混ぜて出荷したなどとして、和歌山県は28日、医薬品医療機器法に基づき、同社に22日間の業務停止命令と業務改善命令を出した。

医薬品の製造方法や原料を変更する場合、審査を担う独立行政法人「医薬品医療機器総合機構（PMDA）」に届け出なければならないが、同社は怠っていた。

県によると、同社は2009年2月から、米国産原料から製造したアセトアミノフェンに、輸入した安価な中国製を混ぜていたほか、原料にも中国産を無届けで使用。15年11月からは抗てんかん薬の成分ゾニサミドの製造でも、使う薬剤を無届けで変更していた。

山本化学工業を業務停止和歌山県薬に無届け輸入品混合

http://www.nikkei.com/article/DGXLASDG28H6U_Y7A620C1CC1000/ 6/29

県などが15年11月と今年5月に立ち入り検査した際、偽造した製造記録を提出していたことも判明。聞き取りに**山本隆造社長（65）や製造部門の責任者は「不正は知らなかった」**と話しているという。

この日、県庁で命令書を受け取った山本社長は取材に対し「患者や関係者におわびしたい。全社一丸となって業務改善、企業風土の改革に取り組む」と頭を下げた。

同社は5月24日から製品の出荷を停止しているが、厚生労働省は業務停止に伴う医薬品の供給への影響はないとみている。〔共同〕

薬事日報　http://www.yakuji.co.jp/entry58984.html

和歌山県薬務課は28日、原薬製造メーカーの山本化学工業（本社和歌山市舟津町、山本隆造代表）に対し、**原薬等登録原簿（MF）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、変更などの必要な薬事手続きを行っていなかった**として、薬機法違反で、29日から22日間の業務停止および、医薬品製造業の業務改善命令を出した。

同課によると、山本化学工業は風邪薬の原料に使用される「アセトアミノフェン」と、てんかん薬に使用される成分「ゾニサミド」について、それぞれの原薬製造過程で、MF登録されていない溶媒や、中国製アセトアミノフェンを混入。アセトアミノフェンについては2009年から、ゾニサミドは15年から溶媒を使用していたという。

行政処分等

行政処分の内容

1）22日間（7月20日まで）の業務停止命令

2）医薬品製造業の業務改善命令

違反内容

1）原薬等登録名簿（MF）変更手続きをしていなかった。

2）GMP省令に適合していなかった。

3）和歌山県等が平成27年11月9日、10日並びに平成29年5月23日、24日に行った立ち入り検査において、虚偽の報告を行った。

改善命令

1）GMP省令その他の関係法を遵守すること

2）再発防止の観点から、意思決定の過程や企業統治のあり方を検討し、実現するための組織体制を構築すること

薬生監麻発0629第14号

「医薬品に係る立入検査等の徹底について」の一部改正

日頃より薬事行政に対して御協力を賜り、厚く御礼申し上げます。医薬品製造所への立入検査等の手法については、「医薬品に係る立入検査等の 徹底について」（平成 28 年1月 15 日付け薬生監麻発 0115 第4号厚生労働省医 薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知。以下「無通告立入検査通知」という。）により、取り扱われているところです。今般、原薬の製造に係る製造所において承認書と異なる製造方法で医薬品の 製造を行う等の不正行為が認められ、過去の都道府県による立入検査や製造販 売業者等による監査において、偽造した記録等を提示していたことが明らかとなったことから、無通告立入検査通知の一部を下記のとおり改めますので、今後実施する医薬品の製造販売業者及び製造業者への立入検査等を行う場合について、ご配慮いただきますようお願いします。

薬生監麻発0629第14号

「医薬品に係る立入検査等の徹底について」の一部改正

１ １を次のように改める。１ 製造販売業者に対しては、GQP省令の遵守状況について、計画的に 監視指導を実施すること。なお、実施にあたっては、以下の点について も留意すること。（1）医薬品等総括製造販売責任者及び品質保証責任者がその職責を全うで きる体制が整えられており、かつ、その業務を適切に実施していること。

薬生監麻発0629第14号

（2）製造販売業者による製造業者等に対する定期的な確認の方法が適切か、特に以下の観点から、確認を行うこと。

① 確認にあたって、実地又は書面のどちらの手法によるかを適切に判断 しているか。

② 適切な頻度で定期的な確認を行っているか。

③ 製品の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある製造方法、試験検査方法等の変更に係る事前連絡が、製造業者から製造販売業者に遅滞なく 報告されていることを確認しているか。

（3）1（2）③の事前連絡に対して、製造販売業者が適切に評価、指示していること。

（4）適正かつ円滑な製造管理及び品質管理の実施に必要な品質に関する情 報を適時製造業者等に提供していること

薬生監麻発0629第14号

２ ３を次のように改める。３ 前２項の調査について、組織的隠蔽等を防止する観点から、

立入検査 等を実施する場合は、当該事業所における製造管理及び品質管理に注意を要する程度（製造工程の複雑さ、製品のリスクの程度等）、過去の立入 検査等における結果や不適合の有無、市販後の品質に関する情報、回収 等の状況、不正が発覚した場合の影響範囲が大きい原薬製造業者かどうか等の状況を踏まえ、**リスクの高いものから優先して無通告で行うこと**。また、無通告とすべき事項として、調査日、調査品目、調査スケジュー ル、調査対象区域、調査対象文書等が挙げられる。なお、GMP調査要領第２．の３．の（２）の特別調査については、原則として無通告で立入検査等を行うこと。

薬生監麻発0629第14号

２ 3を次のように改める。３ 前2項の調査について、組織的隠蔽等を3 4を次のように改める。４ 調査にあたっては、

不正行為の防止、発見等の観点から、特に承認書、手順書等の規程及び実際の作業との整合性について、作業者の観察、聞き取り、一次記録の確認等、作業等に係る直接の証拠に基づき検査を実 施すること。

なお、調査手法の開拓、向上にあたっては、継続的な教育訓練、医薬品医療機器総合機構との合同調査等の機会を積極的に活用すること。

厚労省　原薬製造業者への無通告立ち入り検査を強化 アセトアミノフェン中国産混入受け　2017/07/03

https://www.mixonline.jp/Article/tabid/55/artid/57701/Default.aspx

原薬大手メーカー・山本化学工業（和歌山県和歌山市）が解熱鎮痛薬・アセトアミノフェンに無届けで中国製の輸入品を混ぜて出荷していた問題を受け、厚生労働省の医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課は6月30日までに、各都道府県宛てに原薬製造業者への無通告立ち入り検査を強化するとの通知を発出した。

通知は、6月29日付。無通告立ち入り検査について、過去の立入 検査等における結果や不適合の有無などに加えて、「不正が発覚した場合の 影響範囲が大きい原薬製造業者かどうか等の状況を踏まえ、リスクの高いものから優先して無通告で行う」と加えた。

無通告とする内容としては、調査日、調査品目、調査スケジ ュール、調査対象区域、調査対象文 書などをあげている。

厚労省　原薬製造業者への無通告立ち入り検査を強化
アセトアミノフェン中国産混入受け　2017/07/03

thttps://www.mixonline.jp/Article/tabid/55/artid/57701/Default.aspx

また、GQP省令に基づき、製造販売業者による製造業者等における製造・品質的管理状況を定期的に確認することの重要性を指摘。

①実地又は書面を判定する適切な基準を有する、

② 適切な頻度で定期的な確認を行う、

③ 製品の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある製造方法、試験検査方法等の変更にかかわる事前連絡の確認を行う―を求めた。

製造所からの事前連絡に対し て、製造販売業者が適切に評価、指示していること、承認申請書の内容を維持することを改めて求めた。

GMP査察体制の見直し https://www.pmda.go.jp/files/000212645.pdf

○ 医薬品の製造所等に対して、無通告（抜き打ち）での査察を実施することとし、その旨をPMDA、都道府県及び関係業界に通知（平成28年1月15日付厚生労働省 監視指導・麻薬対策課長通知）。

○今後の更なる改善に向けた検討項目

・査察体制の抜本強化

⇒ PMDAにおける査察担当者の増員、抜き打ち査察回数の増加等

・新たな査察方法の導入

⇒ 欧米諸国の査察方法を参考に、不正をより効果的 に発見する査察方法を導入

・査察能力の向上

⇒ PMDA及び都道府県の査察担当者のスキルアップ
（教育訓練の実施、不正事例の共有等）

・厚生労働省とPMDA間の連携強化

⇒ 定期的な連絡会議の設置

無通告査察で見えてきた製造所の姿

http://www.pref.kyoto.jp/yakumu/documents/1gmp.pdf

データの信頼性、作業の信頼性を上げる活動が必要！

1. 製造作業担当者は、実際の作業時に個人用メモを見て作業している。

⇒ 作業手順書、記録書では、実際の作業ができない。
作業を担当するまでのOJTが不足している。

2. 試験のやり直しを逸脱としてあげていないケースがある。従って初回の試験記録を保管しておらずやり直した理由の妥当性が不明

⇒ 不適合結果が、適合となっている恐れ。

3. 用途不明で出納管理されていない検体が、管理されていない冷蔵庫に置かれている。

⇒ 再試験に勝手に使用されるリスク。

無通告査察で見えてきた製造所の姿

http://www.pref.kyoto.jp/yakumu/documents/1gmp.pdf

４．生の記録を照査や査察対応のため、別の記録様式に清書している

⇒ 生の記録が廃棄されてしまう（生データ保管の必要性）。

⇒ 記録用紙の発行管理が不徹底。

５．表示のない（さらに管理者が不明の）記録書ファイルや文書が、
居室や倉庫に散在している。

⇒文書及び記録が管理されていない。

⇒トレーサビリティーが取れない。

⇒法令で規定された記録の保管期間の完了前に廃棄されるリスク。

６．廃棄品がずっと放置されている。

★医薬品の製造工場として基本的な整理・整頓・清掃・清潔・しつけという活動の必要性。

☞GMP管理を行う以前の基本的な活動として、責任者による日常的な点検やパトロールなどの活動も重要

"問題の背景を考える”

事実；中国産のアセトアミノフェンを1~2割混ぜていた。

問題点；

1）新規原薬製造所が海外だと、
”外国製造所認定”の取得が必要になる。
それが未取得の可能性が高い。

2）原薬の製造方法は”MF"制度を活用されていると思われる。
そのMFに中国の製造場所/方法が記載されていない。

3）製造販売会社の製造販売承認書に中国の製造所名が記載されていない。かつ、MFの内容が正しくない。

"問題の背景を考える”

違反事項;

1）和歌山県はGMPが正しく行われていないとのことで、製造停止を行った。

2）正しくない製造販売承認書だった製造販売会社については、厚生労働省の対応は下記のようである。

「在庫の原薬は使って良い＆製品回収はしなくて良い」

これまでの厚生労働省の考えられる対応を、熊本県の化血研のケースなどから当てはめると、

・製造販売停止あるいは改善命令　⇒和歌山県が実施

・適切でない原薬を使った製品の回収（化血研の場合は代替品がないため実施せず）はしない（欠品防止）。

“問題の背景を考える”　考察

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

⇒対外的、対お客様に対しての責任は製造販売会社

原薬製造所を指導管理する責任がある。

- 製品回収させなかったのは、欠品リスクが生じ、国民の健康に影響がでるとの判断。
- 和歌山県は山本化学工業に対して処分

厚生労働省は管理していなかった製販はどうするのか？

⇒たぶん、顛末書/始末書を提出させているのでは？

どのようにして防ぐか

GMP査察で発見を防げるか？

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

確認書を貰う（品質の責任者サイン付き）

- MFとSOPには齟齬がない（確認方法/確認日時）

⇒和歌山県　＆　多くの製販が気づかなかった

5)愛知県松浦薬業の製造販売承認書との齟齬

医薬品117品目、製造法を勝手に変更　愛知の製薬会社

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

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

県や同社によると、問題の製品は一般用医薬品と医療用医薬品計117品目計約310万個で、葛根湯エキスなど主に漢方製剤が中心。医薬品の承認には、成分や量などのほか、原材料の種類や量、工程など製造方法も含まれる。同社は製品の規格を満たすため、原材料の量や添加剤を加える順番を勝手に変更。そのことが発覚しないよう2種類の記録を作っていた。

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

愛知県保健医療局生活衛生部医薬安全課 監視グループ2019年8月8日（木）

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律違反業者に対する行政処分について

3 処分内容

（1）第二種医薬品製造販売業（本社営業所） ア 2019 年8月8日（木）から9月8日（日）まで 32 日間の業務停止命令 イ 医薬品製造販売業務の改善命令

（2）医薬品製造業（冨貴工場） ア 2019 年8月8日（木）から9月 10 日（火）まで 34 日間の業務停止命令 イ 医薬品製造業務の改善命令

5 違反発見の経緯

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

厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課　事務連絡 令和元年８月８日

松浦薬業株式会社において製造された医薬品等の原料の取扱いについて

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

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

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

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

⇒問題のある生薬を使った製品は回収しなくてよい。

問題のある生薬の在庫を使って製造を続けてよい。

この問題を不可抗力と捉えるか？
それともQAの力不足と捉えるか？

通常のGMP監査では発見は難しい！

アルプス薬品工業と同様のケースはないかどうかの視点でGMP監査を行う！

他社の失敗事例を他山の石として、GMP監査時のチェック項目に加える。

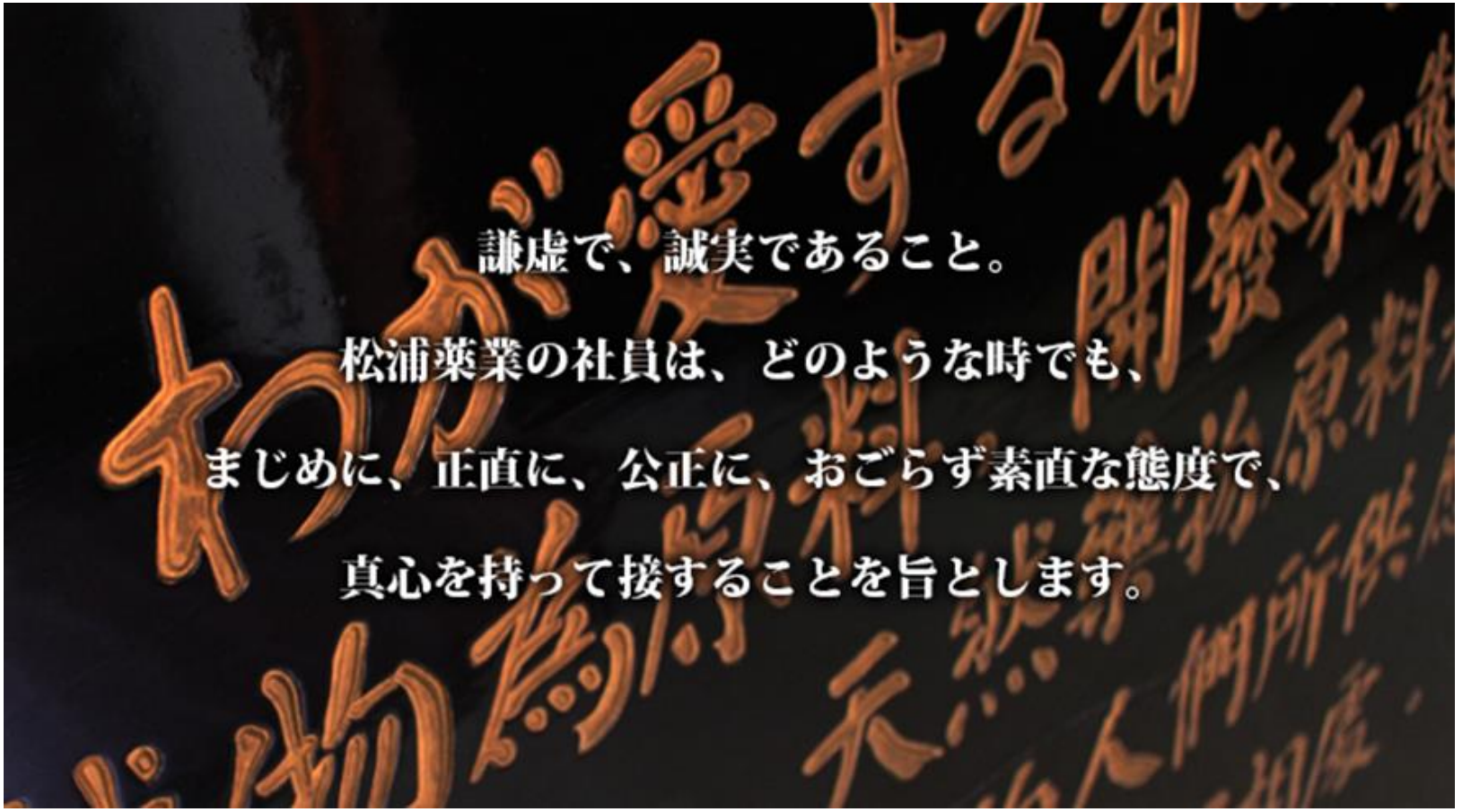
松浦薬業株式会社のケースについて考察

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

・アルプス薬品のケースを“他山の石“とできなかったのか？

・熊本県の化血研の一斉点検時に齟齬を修正できなかったのか？

松浦薬業の経営理念⇔記録偽造＆虚偽の答弁



経営理念を実現するにはどうするか？

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

松浦薬業の問題のあった生薬を使った他社製造販売品

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

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

松浦薬業の違犯した原薬は規格に適合していますので、アセトアミノフェンと同じ判断であれば回収にならないのですが、残念ながら他の薬剤で代替できるので回収となったのでしょう。

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

6）福井県の小林化工の健康被害発生の原因

・原料を投入する作業が、社内規定に反して、1人で行われていた。

SOPでは二人作業で行うことになっていますので、製造指図記録も二人が行ったことになります。そうすると製造指図記録を偽造していた可能性があります。あるいは製造指図記録がは1人でもわからないようになっていると、それは製造指図記録のフォーマットが適切でなかったことになります。

厳しい生産スケジュールがあったのかもしれませんが、SOP違反は犯罪行為と認識することです。いくら厳しくてもSOP違反を起こすと、起こした人は犯罪者（SOP違反は犯罪行為と理解）になってしまいます。

小林化工　別の薬剤コンタミ

・問題の薬剤は、不足した原料を継ぎ足す作業の工程で、誤って睡眠導入剤が混入した/ラインクリアランスの問題

　その製品のロットに関係するものだけをラインに置きそれ以外は絶対持ってこないことです。ラインクリアランスを確保していれば、他の薬剤が近くにあることはありません。

また継ぎ足し作業は本来ないのですが、どういう製造方法なのでしょう。不足していたとたとは分析をしていたのでしょうか。

　不足した分を、保管室から取ってくる作業だったようです。その保管室は多くの原薬が置いてあったのでしょう。あるいは間違えて置かれていたかもしれません。途中で取ってくるのは盲点です。そのSOPや記録はあったのでしょうか？　この作業が承認書との齟齬とのことです。責任者は把握していなかったのでしょうか？　あるいは把握していたのに適切な対応をしていなかったのでしょう？

　継ぎ足した原薬の均一性は？　バリデーションは？

小林化工　別の薬剤コンタミ

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

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

・製造販売承認書と違っていたため規格違い含め全ロットを回収

　熊本県の化血研時の一斉点検、毎年の承認書との齟齬の見直しを行っていたはずです。どうしていまさらと思いますが、チェックを行った仕組みorチェック者の力に問題があったのかもしれません。

　齟齬があった場合はまずは承認書通りに行うことでしょう。そしてその後の対応を考えます。

小林化工　別の薬剤コンタミ

・不足した原料を継ぎ足す作業の工程のバリデーションの有無

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

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

小林化工　別の薬剤コンタミ

・品目の確認

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

小林化工　別の薬剤コンタミ

・今回のミスの背景にはGMPの防止仕組みの脆弱性があるが外部査察で発見できず

医薬品製造は県による5年毎の製造業更新時の査察及び医療用医薬品のPMDAによる査察、また他社製販や販売会社のGMP査察があります。それで今回の脆弱性を発見し改善ができていなかったようです。これまでのやり方に不備はないか検証が必要です。ただこれは難しく、熊本県の化血研では40年間問題（製造記録の偽造など）がありましたが、当局の査察で発見できませんでした。査察レベルの向上が今一度必要ではないでしょうか。査察を行ったらそれで満足するのではなく、問題を未然に防ぐことが本来の目的です。

小林化工　別の薬剤コンタミ

・副作用発現から気づきと行動のタイミングの妥当性

検証・小林化工　異変伝える1本の電話　意識障害、薬服用患者に共通点https://news.goo.ne.jp/article/fukui/region/fukui-20201219145522529.html2020/12/19 19:53福井新聞

1）岐阜の医師がMeiji Seikaファルマに連絡したのが（27日副作用→12月2日）で5日後でした。

2）小林化工では副作用報告12月1日2人、2日に1人の情報が入っていますが、問題に気付いていません。「副作用は毎日入っている」と理由にされていますが、副作用の内容が違います。水虫薬で過去に「もうろうになった」との副作用があったのでしょうか？　異変に気づくのが遅いです。副作用報告は一般に販売元に最初に入ります。いつ入ったのでしょうか？

小林化工　別の薬剤コンタミ

重大な副作用

1. うっ血性心不全、肺水腫(頻度不明)

2. 肝障害、胆汁うっ滞、黄疸(頻度不明)

3. 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎、多形紅斑(頻度不明)

4. ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

5. 間質性肺炎(頻度不明)

その他の副作用

精神神経系（頻度不明）

倦怠感、肩こり、不眠、めまい、頭痛、末梢神経障害、眠気、錯感覚、感覚鈍麻、不安、傾眠、発声障害、錯乱状態、振戦

どこにも「もうろう」とか今回の症状の副作用はありません。

おかしいと気づく感性を持ちたい。

3H（初めて、変更、久しぶり）、5H（犯罪行為、普段と違う）

小林化工　別の薬剤コンタミ

2005年の改正薬事法では、品質問題での副作用/副作用での品質問題を早期に気づくために、品質保証と安全管理の連携を重視しています。しかし、本来の目的が機能していなかったのではないではとの疑問が浮かびました。安全管理からいつ品質保証に連絡が、販売元/製造販売元両方で、あったのかを検証をしたいです。本来の安全弁が機能していたら被害者を減らせたかもしれません。

そして12月3日に事の重大性に気づいたとのことです。一報から6日（11月27日服用した人による自動車事故）が経過していました。回収が12月4日、医療機関＆患者さんへの文書による伝達（レター）が12月5日でした。ソリブジン薬害事件でも気づきから服用停止へのタイムラグが問題になりました。

今回のケースでも、そこに問題はなかったかの検証も必要だと思います。

小林化工　別の薬剤コンタミ

SOP通りに作業をしていますか（SOP理解していますか）？

犯罪行為（SOP違反/記録の改ざん）はしていませんか？

承認書にどう書いてあるか知っていますか？

そのためには現場＆QCが自ら考えて仕事をする組織にならないと難しいのでしょう。そうなれば品質向上だけでなく、効率化もできると思います。

＆

工場長や部長はMBWAを実践する。

Management By Wandering Around

現場に入って、現場作業を知り、現場の人に尋ねる。

「何か困ったことないか？」「ラインの調子はどう？」

小林化工に対する福井県の行政処分と改善命令

https://www.mhlw.go.jp/content/11126000/000735984.pdf

2 処分内容

○ 業務停止命令：116 日

※ 同社の他工場に対しても、60 日間の業務停止命令

○ 業務改善命令（主要なもの）

- 今回の違反内容の原因究明及び改善を行うこと。
- 今回の違反行為について、経営陣を含めた各責任者の責任を明確にすること。
- 適切な製造管理及び品質管理が行われる管理監督体制を整備すること。
- 全ての役職員に遵法意識を浸透させるため、教育訓練等を徹底すること

２ 違反事実 （１）医薬品製造業（矢地工場および清間工場）

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。

（医薬品医療機器等法第 18 条第２項に基づく医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則（昭和 36 年厚生省令第１号。以下「規則」という。）第 96 条違反ならびに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。）第3条第2項、第 10 条第2号、第3号および第9号、第 11 条第１項第2号、第 12 条第１項、第 13 条第１項第１号、第 14 条第１号ならびに第 15 条第１項第１号および第２号違反）

２ 違反事実

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。

（医薬品医療機器等法第 17 条第4項で準用する同法第8条第1項違反）

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。

（医薬品医療機器等法第 56 条第3号および第7号違反）

エ 医薬品医療機器等法第 69 条第1項および第5項に基づく、福井県の薬事監視員が行った立入検査において、虚偽の報告を行ったこと。

（2）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。

（医薬品医療機器等法第 14 条第 13 項および第 14 項違反）

（2）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

イ 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、次に掲げる事項を含め、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、製造販売しようとする製品の品質管理を適正に行わなかったこと。

・製造販売業者は、総括製造販売責任者に品質保証責任者を監督させておらず、品質保証責任者に品質管理業務の統括、適正かつ円滑に行われていることの確認および総括製造販売責任者への必要な報告を行わせていなかったこと。

・製造管理および品質管理の結果が適正に評価された上で市場への出荷の可否の決定が適正かつ円滑に行われていることを確保せず、出荷の可否の決定を行わせていたこと。

・製造所の管理監督についても、製造業において製造管理および品質管理に関して改善が必要な場合であると認識していたにもかかわらず、品質保証責任者に所要の措置を講じるよう指示を行わせておらず、品質不良のおそれがあるにもかかわらず総括製造販売責任者に対して報告を行わせていなかったこと。

（医薬品医療機器等法第 18 条第１項に基づく規則第 92 条違反、医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 136 号。以下「GQP省令」という。）第3条第1号、第8条第1号、第2号および第3号、第9条第１項、第 10条第2項第1号ならびに第 11 条第2項第1号違反ならびにGMP省令第3条第１項違反）

（2）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

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。

（医薬品医療機器等法第 17 条第2項に基づく規則第 87 条第1号および第2号違反）

エ（第一種医薬品製造販売業については）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または販売したこと。

（医薬品医療機器等法第 56 条第3号および第7号違反）

３ 処分内容 （1）医薬品医療機器等法第 75 条第1項の規定に基づく業務停止

ア 福井県あわら市矢地第5号 15 番地、小林化工株式会社における第一種医薬品製造3販売業の許可に係る製造販売業務

116 日間（令和3年2月 10 日から令和3年6月5日まで）

イ 福井県あわら市矢地第5号 15 番地、小林化工株式会社における第二種医薬品製造販売業の許可に係る製造販売業務

60 日間（令和3年2月 10 日から令和3年4月 10 日まで）

ウ 福井県あわら市矢地第5号 19 番地、小林化工株式会社矢地工場における医薬品製造業の許可に係る製造業務

116 日間（令和3年2月 10 日から令和3年6月5日まで）

エ 福井県あわら市清間 19 字郷ノ木1番2、小林化工株式会社清間工場における医薬品製造業の許可に係る製造業務

60 日間（令和3年2月 10 日から令和3年4月 10 日まで）

※ただし、以下の業務を除く。

・安全対策業務
・製造設備の維持管理に係る業務
・製造管理および品質管理の改善に係る業務
・「4 業務停止命令除外品目」の製造および出荷に係る業務

改善命令等の内容

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

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

改善命令等の内容

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

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

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

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

改善命令等の内容

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

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

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

福井県　GMP脆弱性で健康被害発生
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。－省略－　なお、有害事象連絡票には、医師の所見として、「イトラコナゾールは当院でよく処方する薬剤でこれまで有害事象を経験したことは無かったが今月立て続けに同じような有害事象（ふらつきや意識朦朧）を経験し、驚いている。」とのコメントが記載されていた。

⇒

「何か変なことが起きている」ことはGVPでも意識があったと思われます。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

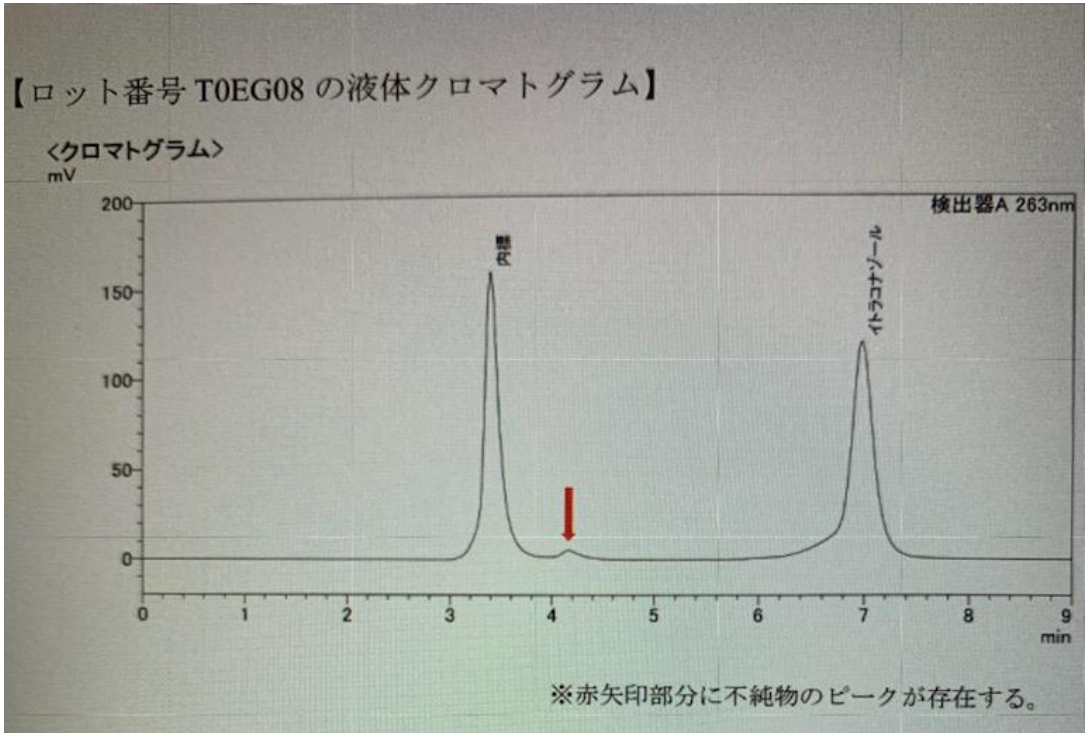
批判している意図はまったくなく、この事例から学ぶこと、どこに問題があり、どうすればよかったかを学び次にいかすことだと思います。

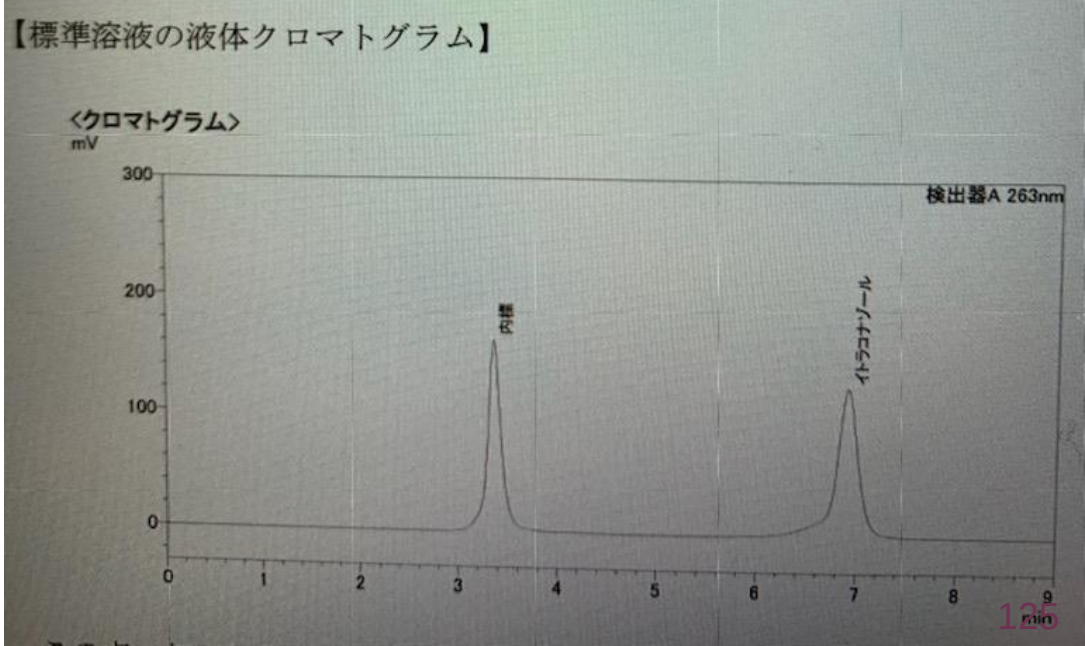
まさに疑似体験をすることで、実際に起きた時に少しでも役立つのではないでしょうか。

他山の石とできるかどうかが、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。





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。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。

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？

ICHQ8 過量仕込み https://www.pmda.go.jp/files/000156605.pdf

2.2.2 過量仕込み

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

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

1）過量仕込み量、

2）過量仕込みの理由（想定されており、且つ文書化された製造工程中の損失量を補填するためなど）、

3）過量分についての妥当性、が挙げられる。3.2.P.3.2項の製造処方に示す原薬の量には、過量分も含める必要がある。

2013年GMP事例集

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

[答]

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

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

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

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

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

［答］

1．製造工程において揮散すること等のため、分解物が最終製品に残留しないものであるとする根拠。

2．分解物がすべて既知物質である場合には、それらの最大無作用量及び当該製品に係る医薬品の用法及び用量からみて当該製品に係る医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさないものであるとする根拠。

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

[答]

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

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

[答]

加えないことは認められない。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

［答］GMP7－32に該当するものは差し支えない。

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

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

3. OOS処理の妥当性　報告書引用

含量　粉砕方法 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%	粉砕機	テトラヒドロフラン
初期調査（バルク品 n2）	97.4%	粉砕機	テトラヒドロフラン
再試験（バルク品）	97.4%	粉砕機	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、初期調査として再試験検査（n=2）が行われています。明確なラボエラーはなかったので、フルケース調査（工程調査）を行う必要がありました。

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。17%過量仕込みしないと抽出されないのは、試験方法のバリデーションミス（申請時）も考えられる。また製造所で過量仕込みより、試験方法の見直しをする必要があった。

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、「錠剤粉砕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だきたいです。

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があるが）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

・もっとも、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おり、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おり、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⇒粉砕機）で粉砕し、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。通常の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でしょうか。

現場の作業者、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。

GMP10－26（保管） 2022年GMP事例集

[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も、「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。

⇒小林化工の前例により管理がきびしくなった。

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(σ)

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。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⇒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とつまり、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。

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=4.67σ　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=4.23σ　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人とすると、その確率は約0.00001122%です。ジャンボ宝くじの当たる確率1,000万分の1（0.00001%）は、雷の被害に遭うのとほぼ同じだと考えるとわかりやすいでしょう。

出典：総務省統計局

出典：dinnteco Japan

つまり、4.2～4.6σ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）⇒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な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ゃったようです。

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。

7）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㈱　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

⇒錠剤を粉砕して再度打錠は製造販売承認書違反

（軽微変更＆一部変更申請のルールを理解していない）

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。

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。

第3. 原因究明再発防止策の提言

1. 富山第一工場（製造業・GMP）

① 規格外試験結果（OOS）管理や逸脱管理に関する手順書の明確化

② 製造記録・試験記録管理の厳格化等

③ GMP 組織体制の見直し　④ GMP 教育訓練の徹底

⑤ 品質管理部門・QA 部の権限強化

2. 本社製造販売業（GQP）

① 信頼性保証本部による GMP 監査の徹底・見直し

② 総括製造販売責任者の変更

3. 内部監査・監督機能の強化

① GMP 監査室による内部監査体制の強化

② 内部通報制度の見直し

4. 経営・組織全般に関する施策

① 風土改革　② 取締役の権限・責任の再構築

③ 役員に対するコンプライアンス研修

④ 無理のない生産計画・体制の策定と維持

⑤ 製剤設計の見直し・検討体制の強化

⑥ 関係者に対する処分・責任の明確化

第4. 日医工における継続調査等及び再発防止策の実施状況

1. 継続調査等及び自主回収

(1) 不適正な OOS／逸脱処理に関する調査等及び自主回収

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

2. 再発防止策の策定及び実施

(1) GMP上の再発防止・改善策（製造所・富山第一工場）

(ア)手順の明確化

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

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

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

(ウ)逸脱処理における逸脱会議の権限・手順の明確化（逸脱管理手順書）

イ 試験記録管理の厳格化

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

2. 再発防止策の策定及び実施

ウ OOSの状況を適時に確認・追跡できるシステムの導入

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

(ア)医薬品製造管理者の変更

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

(イ) 逸脱管理責任者・逸脱管理副責任者その他の逸脱管理担当者の変更

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

オ GMP教育訓練の徹底

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

2. 再発防止策の策定及び実施

カ 品質管理部門・GMP推進部の権限強化

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

キ 安定性モニタリンググループの設置及び実施状況監査

(ア)安定性モニタリンググループの設置

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

(イ) 安定性試験・安定性モニタリングリスト作成・報告

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

(2) GQP上の再発防止・改善策（製造販売業）

ア 信頼性保証本部によるGMP監査の徹底・見直し

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

イ 総括製造販売責任者の変更の検討

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

(3) 内部監査・監督機能の強化

ア GMP監査室による内部監査体制の強化

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

イ GMP監査室と信頼性保証本部によるGMP監査に係る連携等

ウ 内部通報制度の見直し

これまでの内部通報制度では、本件の各問題事象を検出することはできなかった。

(4) 組織・経営全般に関する施策

ア 風土改革

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

①品質管理業務よりも出荷、安定供給・欠品回避を優先する風土

②経営陣等の上層部が打ち出した方針について、本来その改善のために必要であっても、ネガティブな情報を経営陣に報告ないし進言することを従業員が躊躇する風潮

③GMP違反の問題について認識／疑念を持っても、当事者意識を持たずにこれを問題視しない風潮

イ 取締役・監査役の責任の再構築

(ア) 品質担当役員の設置

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

(イ) B取締役の処遇の検討

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

(ウ) 薬事担当の監査役の設置

本件各問題事象については、監査役による監査によっても発見に至らなかった。

ウ 役員に対するコンプライアンス研修

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

エ 無理のない生産計画・体制の策定と維持

オ 人員の確保と教育体制の拡張

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

カ 製剤設計の見直し・検討体制の強化

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

キ 関係者に対する処分・責任の明確化

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

8）徳島県の製造所の製品回収（齟齬など）
長生堂製薬が複数品目自主回収
アセトアミノフェンは他社製品も回収https://ptj.jiho.jp/article/145282

2021年9月3日付で長生堂製薬は、同社が製造販売元で日本ジェネリック（GE）が販売する解熱鎮痛剤アセトアミノフェン錠200mg/300mg「JG」の自主回収を行うと発表した。香料の粉砕方法について、製造実態と承認書の記載に齟齬があることが判明したことを受け、使用期限内の全ロットを自主回収する。ニプロ、高田製薬、辰巳化学の同製品も長生堂で製造しており、同様に自主回収が行われる事態になっている。

　また同日付で、長生堂が製造販売元で日本GEが販売するアイスフラット懸濁用配合顆粒についても、造粒工程で承認書に記載のない乾燥工程を実施していたことが判明したために自主回収が行われるとされ、さらに日本GEが製造販売元で長生堂が製造するエナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg/5mg「JG」も、承認書で規定された乾燥減量規格を逸脱した追加乾燥を行っていたことが明らかになり、自主回収することとなっている。

長生堂製薬第三者員会報告（概略版）2021年10月11日

徳島県の処分より

違反内容

（1）第一種医薬品製造販売業及び第二種医薬品製造販売業

・安定性モニタリングの結果が規格を逸脱していると知りながら、回収や工場に対する必要な措置等を講じなかったこと。また、品質保証責任者は、総括製造販売責任者に必要な報告をしなかったこと。

・総括製造販売責任者に対して品質に関する重要な情報を意図的に与えず、品質保証部門等を適切に管理監督させなかったこと。

・当社が製造販売する医薬品について、承認書と製造実態等が異なるにもかかわらず、承認事項の変更等に係る承認取得又は届出の必要な薬事手続を行わなかったこと。

・添加物の分量が承認事項と異なる医薬品を販売したこと。

（2）医薬品製造業

・当社が製造する製品について、承認書と異なる製造方法による製造を行ったこと。また、虚偽の製造指図書、製造記録、出納記録及び試験成績書を作成し、製造管理の結果を適切に品質部門に報告しなかったこと。さらに、製造手順等について、製品の品質に大きな影響を及ぼすおそれのある変更時に必要な変更管理を行わず、必要なバリデーションも適切に実施しなかったこと。製造手順等からの逸脱が生じた場合の内容を記録せず、逸脱による製品の品質への影響も評価せず、所要の措置を講じなかったこと。

・安定性モニタリングの結果、承認規格を逸脱しているが、自社で定めた手順に基づき処理をしなかったほか、所要の措置を講じなかったこと。また、このことについて医薬品製造管理者から意見申述されているにもかかわらず、製造業者は当該意見を尊重しなかったこと。

・医薬品製造管理者は、安定性モニタリングの試験結果不備を認識していたにもかかわらず、その製造所に勤務する従業者を適切に監督せず、必要な注意を怠ったこと。

・添加物の分量が承認事項と異なる医薬品を製造したこと。

長生堂製薬第三者員会報告（概略版）2021年10月11日
（堀尾貴将 森・濱田松本法律事務所）及び GMP の専門家（櫻井信豪 東京理科大学薬学部教授）を加えた調査委員会

1. 承認書・手順書の内容と齟齬する製造方法等

(1) 対象品目

本社工場、本社第二工場及び川内工場で製造した製品の一部について、承認書・手順書の内容と齟齬する製造方法又は試験方法（以下「製造方法等」という。）が行われていた。

(2) 承認書の内容と齟齬する製造方法等

上記(1)の対象品目のうち、承認書と製造方法等の齟齬により、医薬品の成分又は分量が承認内容と異なることとなるもの、及び、当該製造方法等により製造するためには一部変更承認を要すると考えられるものについて、その齟齬の概要、承認書の内容と齟齬する製造方

法等が行われていた理由及び当該製造方法等が行われるに至った時期は、以下のとおりである。

(a) 本社工場

(i) 医薬品 A

（概要） 押出造粒機で造粒を行った後、球形造粒機に造粒品を入れる前に、承認書に記載のない乾燥 I 工程として、70℃での半乾燥を実施している。

（理由） 次工程である造粒 II 工程において機器（マルメライザー）内に付着が多く発生するのを防ぐため。

（時期） 10 年以上前から。

(ii) 医薬品 B

（概要） 糖衣液の調製において、承認書記載の白糖等の適量成分について、一律でない増量率により増量しており、また、それ以外の糖衣剤及び着色剤については増量していない。

（理由） 糖衣工程における溶出改善のため、粗掛け剤を練込液に統合する変更を行った際に、算出方法を誤ったため。

（時期） 上記の変更を行った 2012 年以降

(iii) 医薬品 C

（概要）①原料粉砕工程において、使用する乳糖を 50g 増量している
②乾燥工程の乾燥減量値が 1.0～3.0%と規定されているが、乾燥減量値が 1.0 未満になるまで乾燥している。

（理由） ①粉砕に伴うロスにより、主成分又は賦形剤のいずれかの粉砕末が規定量に満たない分量となるため。②整粒工程における流動性を確保するため。

（時期） ①は 2014 年以降、②は 2016 年以降。

(iv) 医薬品 D

（概要） 練合工程において、承認書では 2 分練合を行うことと定められているが、電流値16A（目標）を終点として練合を実施しているため、承認書規定の練合時間と異なる練合時間となっている。

（理由） 打錠機内での打錠末の供給不良により打錠障害が懸念されることから、粗い粒が含まれる打錠末とし、流動性を確保するため。

（時期）2013 年以降。

(v) 医薬品 E

（概要） フィルム処理後の艶出し工程において、微量（0.5g）添加することとされている光沢化剤を添加していない。

（理由） 光沢化剤を添加しなくても、錠剤の印字の転写発生率が低く、また、光沢に支障がないため。

（時期） 2012 年ころに光沢化剤の添加について検討されているが、時期は特定できない。

(vi) 医薬品 F

（概要） フィルム処理後の艶出し工程において、微量（0.5g）添加することとされている光沢化剤を添加せず、印刷工程後に光沢化剤を 10g 散布している。

（理由） 錠剤の印字の不備や転写が生じることを防ぐため。

（時期） 2012 年ころに光沢化剤の添加について検討されているが、時期は特定できない。

(vii) 医薬品 G

（概要） 混合工程において添加する滑沢剤を倍量添加している。

（理由） 原薬メーカーの粉砕機の変更により原薬粒子径が細かくなった影響で、カプセル充填時にスティッキングが生じたことから、これを抑制するため。

（時期） 原薬メーカーの粉砕機の変更があった 2015 年以降。

(viii) 医薬品 H

（概要） 練合工程において添加する結合剤の添加量が、規定の約 1/4～1/2 となっている。

（理由） 規定量添加すると溶出遅延の発生が懸念され、溶出率を改善するため。

（時期） 2014 年以降。

(ix) 医薬品 I

（概要） 整粒後の分級工程において、振動篩を通ってしまうものを、再度繰り返し分級し、その際は振動篩を途中で止めて篩過が行われないようにすることにより、良品（メッシュを通らないもの）に加えている

（理由） 振動篩による分級を行うと廃棄品が多く出るため。

（時期） 2014 年ころ以降。

(b) 本社第二工場

(i) 医薬品 J

（概要） 混合工程において香料の l-メントールについて、「整粒品の一部及び粉砕機（ハンマー型）にて粉砕した l-メントールを容器内で混合する」と規定されているのに対し、粉砕機を使用せずに湯煎により溶解して混合している。

（理由） l-メントールは溶解しやすく、粉砕機（アトマイザー）を使用すると、粉砕機内に付着し、作業効率が悪いため。

（時期） 2018 年 6 月から（本社第二工場に製造を移管する以前に、本社工場において、2007 年 10 月から 2015 年 2 月まで同様の製造方法が行われていた）。

(ii) 医薬品 K

（概要） 練合工程において、承認書では 2 分練合を行うことと定められているが、手順書では、別途ブレード電流値 40A 以下と規定し、電流値 40A 以下で練合を終了しているため、承認書規定の練合時間より短時間の練合となっている。

（理由） 規定の時間練合すると電流値が機器の負荷上限である 40A に達するため。

（時期） 原薬メーカーの変更があった 2015 年から。

(iii) 医薬品 L

（概要） 規定の HPLC 法により純度試験を行っていない（日本薬局方において原薬の試験法として設定されている TLC 法による純度試験を行っている）標準品を用いて製品の定量試験を実施している。

（理由） HPLC 法による純度試験をクリアできる標準品が入手できないため。

（時期） 生産開始当初から。

(iv) 医薬品 M

（概要） 承認書に定められたスクリーン径（1.1mm）とは異なるスクリーン径（1.4mm）のものを使用し整粒している。

（理由） 溶出性を改善させるため。

（時期） 製造を開始した 2015 年から。

(c) 川内工場

(i) 医薬品 N

（概要） 承認書では、胃溶性顆粒及び腸溶性顆粒を混合し、混合顆粒を分包充填する（1顆粒充填法）こととされているが、胃溶性顆粒及び腸溶性顆粒を事前混合せず、個々の顆粒毎に分包充填（2 顆粒充填法）している。

（理由） 製造開始時より 2 顆粒充填法により製造しており、当時は承認書の製造方法欄が簡略記載であり、齟齬はなかったが、2007 年 7 月に行われた承認書の記載整備において、当時の製造販売業者との連携不足により、承認書の記載が 1 顆粒充填法とされたことにより、齟齬が生じた。

（時期） 2007 年 7 月から。

(3) 手順書等の内容と齟齬する製造方法等（(2)を除く）

(a) 練合時間や混合時間が手順書等の内容と齟齬するもの

(i) 医薬品 O

（概要） 練合工程において、手順書では 2 分練合を行うことと定められているが、2 分を超えて練合し、練合状態を確認して追加練合を行っている。

（理由） 規定の時間の練合では流動性が悪いため。

（備考） その他、手順書等に記載のない練合時間の調整や追加練合を行っている品目、練合後に練合物を全て取り出し、再度投入して練合を行っている品目等がある。

(ii) 医薬品 P

（概要） 混合工程において、承認書及び手順書では 10 分混合することと定められているが、10 分以内で混合作業を止めている。

（理由） 原薬の嵩が大きく、混合により上にせりあがってくることから、10 分間混合することができないため。

（備考） その他、手順書等の混合時間を（連続運転ではなく）間欠運転により行っている品目等がある。

(b) 乾燥工程における乾燥温度その他の管理温度が手順書等の内容と齟齬するもの

(i) 医薬品 Q

（概要） 乾燥工程における排気の終点温度について、手順書では 45～55℃と定められているが、冬季を中心に、45℃に達しない温度で乾燥を終了させている。

（理由） 冬季に 45℃以上の終点温度で乾燥すると、過乾燥により工程管理値としての乾燥減量値を満たさないため。

(ii) 医薬品 R

（概要） 乾燥工程における吸気温度について、手順書では 40℃設定と定められているが、夏季を中心に、吸気温度の温調弁を調整し、吸気温度を上げて乾燥させている。

（理由） 夏季に 40℃設定で乾燥すると、乾燥不足により工程管理値としての乾燥減量値を満たさないため。

（備考） その他、手順書等に定められている乾燥温度と異なる温度での乾燥や、手順書等に定められている乾燥終点排気温度と異なる温度での乾燥終了等を行っている品目等がある。

(iii) 医薬品 S

（概要） 造粒工程において、製品標準書では、流動層造粒乾燥機により準備乾燥後、排気温度 20℃～55℃で造粒を行うこととされているのに対し、排気温度が 55℃を超過したまま造粒を行っている。

（理由） 準備乾燥の吸気設定温度が高く（80℃）、規定された温度まで下がるのに時間がかかるため。

（備考） その他、フィルムコーティング工程において、製品標準書に規定された排気温度を超過した状態でコーティングを開始している品目等がある。

(c) 使用する機器が手順書等の内容と齟齬するもの

(i) 医薬品 T

（概要） 承認書及び手順書に定められたオシュレーター（28 メッシュ）ではなく、フラッシュミル（1.0mmφ）を使用して整粒している。

（理由） 顆粒が硬く、オシュレーターを使用すると作業時間が長時間になることに加え、スクリーンの破損に繋がるため。

(ii) 医薬品 U

（概要） 承認書に定められた 42 号篩ではなく、100 号篩で篩過を行っている。

（理由） 色素分散不良による品質クレームへの対策として、色素を分散させるため。

（備考） その他、手順書等と異なるスクリーン径等の器具を使用して篩過等を行っている品目等がある。

(iii) 医薬品 V

（概要） 打錠工程において、手順書ではオープンフィードシューを使用して打錠することとされているが、撹拌フィードシューを使用している。

（理由） 打錠末の流動性が悪く、オープンフィードシューでは打錠できないため。

(d) 造粒や整粒等を繰り返すもの

(i) 医薬品 W

（概要） 乾式造粒した造粒品について、振動篩の通過品を再度乾式造粒するという手順書にない工程を行っている。

（理由） 1 回の乾式造粒のみでは打錠時にキャッピングが発生するため。

（備考） その他、承認書には規定のない繰り返しの粉砕や分級を製品標準書に規定して行っている品目等がある。

(ii) 医薬品 X

（概要） 押出造粒機内部の残留品について、承認書にない再造粒を製品標準書に規定して行っている。

（理由） 収率を向上させるため。

（備考） その他、同様の再造粒を行っている品目等がある。

(e) 製剤中に含まれる滑沢剤を外部添加するもの

(i) 医薬品 Y

（概要） フィルムコート完了後に、承認書に記載のない工程として、製剤中に含まれる滑沢剤を錠剤外部にも 3g 添加し混合している。

（理由） 次工程における搬送性をよくするため。

（時期） 10 年以上前から。

（備考） その他、フィルムコート完了後に、製剤中に含まれる滑沢剤の外部添加を行っている品目等がある。

(f) 包装方法が手順書等の内容と齟齬するもの

(i) 医薬品 Z

（概要） 包装工程において、分包品をポリエチレン製袋に入れるとの承認書に記載された二次包装工程を行っていない。

（理由） 最終包装工程を他社から移管した当初、当該他社で行われていた包装方法をそのまま引き継いだため（手順書も二次包装を行わない内容となっている）。

(ii) 医薬品 a

（概要）包装形態について、承認書には 100 錠又は 1000 錠 PTP 包装と規定されているが、100 錠又は 500 錠 PTP 包装を行っている。

（理由） 製造開始時から継続している包装方法であり、100 錠を 5 個封入することで問題ないと判断していたため。

（備考） その他、承認書に規定されていないテトニウム袋に 1 束 20 枚を 5 束まとめて入れている品目、バラ包装を承認書に規定されていない 2 重ポリエチレン製袋包装としている品目等がある。

(iii) 医薬品 b

（概要） 包装工程において、分包品について、承認書には記載のない乾燥剤を封入しており、バラ包装品について、内蓋に乾燥剤が取り付けられたキャップを使用している。

（理由） 承認当時から乾燥剤の封入等が行われている（手順書も乾燥剤を封入する等の内容となっている）。

（備考） その他、承認書に規定されていない乾燥剤が取り付けられたキャップを使用している品目、包装工程で乾燥剤を封入している品目、脱臭剤をピロー包装している品目等がある。

(g) その他

(i) 医薬品 c

（概要）分級工程において、後工程（混合工程）で使用する滑沢剤の一部を流動層造粒機に投入し、混合して分級を行っている（混合工程においては、その使用量を差し引いた分量の滑沢剤を使用している。）。

（理由） 分級工程において静電気により振動篩器に大量の付着が発生することを防ぐため。

（備考） その他、混合工程で使用する賦形剤の一部を、混合工程の予備混合に使用したポリ袋とメッシュの洗い込みに使用している品目等がある。

(ii) 医薬品 d

（概要） 定量試験及び含量均一性試験に用いる試験溶液の調製について、日本薬局方で規定されている超音波処理を行わず、振とうのみの実施により抽出している。

（理由） 超音波処理により主成分が分解すると考えたため（日本薬局方に収載された2012 年以降から齟齬が生じていたが、抽出方法の変更について変更管理を行う必要があるとの認識がなかった）。

（備考） 他方、製剤均一性試験、定量試験に用いる標準溶液の調製において、製品標準書に記載のない超音波処理を行っている品目等がある。

(iii) 医薬品 e

（概要） 予備混合工程において、承認書では、分級品の一部及び滑沢剤を容器内で混合することとされているのに対し、分級品及び滑沢剤をいずれも 6~8 等分した上で、それぞれ予備混合を行っている。

（理由） 滑沢剤の嵩が高く、凝集しやすいことから、一度にまとめて混合することが困難であったため。

(iv) 医薬品 f

（概要） カプセル充填の圧縮値について、手順書の設定値（0.50mm～1.50mm）の下限値以下で行われている。

（理由） 成形長を調整するため。

(v) 医薬品 g

（概要） フィルムコーティング液の調製において、承認書では、コーティング剤を加えた後に加熱溶解することとされているのに対し、加熱後にコーティング剤を加えて溶解している。

（理由） フィルムコーティング工程においてスプレーラインが詰まることを防ぐため、また、コーティング剤の形状が粒からフレークに変更となり溶解しにくくなったため。

(vi) 医薬品 h

（概要） 手順書では、秤量前に主薬単体を解砕することとされているのに対し、秤量後に副原料（セオラス）と合わせて解砕を行っている。

（理由） 主薬単体では解砕が困難なため。

（備考） その他、手順書に記載された篩過を行っていない品目等がある

2. 安定性試験の結果についての不適切な処理

(1) 対象品目

本社工場及び本社第二工場で製造した製品の一部について、安定性試験において、純度試験、定量試験又は溶出試験のいずれかの試験項目の結果が規格外となっていたが、法令又は手順に従った処理が行われていなかった。該当する 31 品目については、2021 年 5 月 24 日付で公表され、使用期限が満了しているもの等を除き、本自主回収の対象となっている。

(2) 不適切な処理の類型

上記(1)の対象品目に関する安定性試験の規格外の結果についての不適切な処理には、以下の 3 つの類型がある（複数の類型の処理が、同一品目の別ロットに対して行われていたものも存する。）。

(a) 参考品を用いた試験により得た規格内の結果をもって適合と取扱う類型

安定性試験用検体による試験で規格外の結果が出た場合に、室温保存の参考品を用いて同じ試験を行い、規格内の結果を得て、これをもって適合として取り扱う類型である。

手順書上、室温保存の参考品を用いた試験結果のみをもって、安定性試験用検体による試験による規格外の結果を覆して、適合と取り扱うことは認められていない。

(b) 参考品を用いた試験でも規格外の結果となったが逸脱管理を行わない類型

安定性試験用検体による試験で規格外の結果が出た場合に、室温保存の参考品を用いて同じ試験を行い、なお規格外の結果を得たものの、逸脱管理を行わずに放置する類型である。

(c) その他 OOS 手順に従った処理を行わない類型（(a)、(b)を除く）

安定性試験用検体による試験で規格外の結果が出た場合に、ラボエラーであるとの判断のもと、再試験を行い、規格内の結果を得ているが、ラボエラーであるとの判断や再試験の方法等が OOS 手順に従って行われていないことが疑われる類型である

２３ 法令違反等が発生した背景及び原因等

1. 承認書・手順書と齟齬する製造方法等

(1) 承認書・手順書と齟齬する製造方法等が行われてきた経緯

長生堂製薬は、1980 年前後から後発医薬品の製造体制を構築してきた。近年、長生堂製

薬は、2013 年 4 月に日本調剤株式会社と資本提携を行い同社の子会社となり、2014 年 3 月に同社の完全子会社となった。これに伴い、2016 年 6 月より原田秀昭氏（以下「原田氏」という。）が代表取締役社長となった。 上記第 2.1 の承認書・手順書と齟齬する製造方法等は、10 年以上前から行われてきたものも多く存在する。こうした製造方法等は、当時、承認書の製造方法欄が簡略記載であったため、品質規格に適合させるために製造方法を変更しても、承認書との齟齬に必ずしも直結しないことや、最終的に品質規格に適合した製品となれば大きな問題はないという考え方が強かったことから、製造現場における工夫として行われてきた。その根底には、生産による利益の向上を重視し、納期遅延や回収を許さない経営者の強い意向と、これにより長年にわたり醸成されてきた企業風土がある。近年、承認書の記載整備が進められ、製造方法の詳細が規定されるようになり、手順書の精緻化も進んできたが、そうした企業風土は根強く、製造上の課題が生じた場合に、まず製造部門において製造方法の調整を行うことで課題を解決しようとする習慣的な対応は継続され、GMP 上必要となる変更管理等のプロセスを経ることなく製造方法の変更が行われることも多かった。

製造現場の作業員レベルでは、承認書・手順書と齟齬する製造方法について上長や先輩作業員から指示を受け、これに従った製造を行い、自身が上長や先輩作業員となっても、部下に対して同様の指示を行う、というように、世代交代を経ても、承認書・手順書と齟齬する製造方法が継続されてきた。

このように、生産を優先する企業風土のもと、承認制度やGMP に関する規制の変化に適応し切れないまま、過去の風習を引き継いだ対応が行われてきたことにより、承認書・手順書と齟齬する製造方法等が見直されず、また、新たに積み重なってきたものである

(2) 承認書・手順書と齟齬する製造方法等の改善が行われないこと

近年、GMP に関する規制が精緻化されるほか、化血研の事案を受けて 2016 年に当局により承認書と製造実態の整合性に係る一斉点検が指示されるなど、規制の変化や業界において生じた課題を受け、一部の管理職クラスを含む現場レベルにおいて、長生堂製薬の製造管理について問題意識を持っていたことが認められる。実際に、2016 年の整合性点検後も、手順書と製造実態の齟齬が確認されていることを踏まえ、徐々に整合性点検を進めており、一部の齟齬については発見され、逸脱管理がなされている。

しかしながら、これらの活動により発見され是正されたものは一部の齟齬に限られていたのが実情であり、上記(1)のとおり長年続いてきた風習に対し、抜本的な改革を行うには至らなかった。その原因として、管理職レベルにおいて、コンプライアンスに関する感覚の鈍麻があったことに加え、一時的に出荷を止め、場合によっては回収等の措置をとることが前提となる改革を、管理職の地位になったからといって、経営陣に提案して実施することは、実際上困難であるという精神的なハードルがあったことが認められる。また、作業員レベルにおいて、逸脱管理等が必要となることを怖れ、整合性点検において齟齬の存在を指摘することができない状況にあったことも一因であると考えられる。

(3) 作業通りではなく、手順書通りの作業を行った旨の記録を行う慣習の継続

承認書・手順書の内容と齟齬する製造方法が行われていた事案においては、一部（第2.1.(3)(f)等）を除き、実際の製造作業を反映したものではなく、手順書・製造指図書通りの作業を行った旨の製造記録が作成されている。

これは、実際に行った製造作業の内容を記録すると、手順書・製造指図書との齟齬が明らかとなり、逸脱管理の対象となってしまうことから、これを防ぐために行われていたものである。ヒアリングによれば、こうした記録の作成は、製剤課の中での処理として行われてきた実務であるとのことであり、また、作業員レベルでは、従前より、製造指図書通りの内容で製造指図記録を作成するよう上長や先輩作業員から指示されており、半ば盲目的に、これに従って記録を行うことが常態化していたものと認められる。

このように、手順書・製造指図書通りの作業を行った旨の製造記録が作成されてきたことは、自社の品質部門等によるチェックや、当局及び製造販売業者による監査により、承認書・手順書と製造実態の齟齬が発見されることを妨げてきたものであり、薬機法が想定する製造管理に関する監査・監督機能を阻害するものとして、極めて重大な問題である。

こうした製造記録の実態は、製造現場におけるデータ・インテグリティに関する教育の不足及び意識の欠如によるものであるが、問題の根底には、何としても納期までに製品を納入することを最優先し、（法令や手順書に従い変更管理又は逸脱管理を行うことによって）製造作業がストップし、製造計画に遅れが生じることは防がなければならない、という企業風土がある。適切な記録を行わなかった工場の製造部門に問題があるのは言うまでもないが、そうせざるを得ない状況に製造現場を追い込んできた長年の企業風土の存在、また、これを黙認し、改善することを怠ってきた経営陣に重大な問題があったものと考えられる。

(4) 教育訓練が不十分であること

(a) 経営陣に対する教育

GMP をはじめとする薬事法令や、承認書と製造実態の齟齬等に関する過去事例を踏まえた対応等に関する役員に対する教育訓練は一切行われておらず、薬事法令の趣旨・目的を理解することや、業界において生じている課題に関する情報収集を行う意識に乏しかったものと認められる。

経営陣に対する教育の実施がされておらず、GMP 等に関する理解が希薄であったことが、製造・出荷を優先し、また、回収を回避する方策の模索に終始し、承認書と製造実態の整合性の確保に無関心なまま、過去の風習を漫然と黙認する対応を継続したことの要因のひとつになっていると考えられる。

⇒

経営陣の教育よりも、経営陣の考え方に問題があったのでは？

(b) 従業員に対する教育

従業員に対する教育は、各部門において年次の教育訓練計画を策定し、1～2 か月に 1回程度の頻度で実施されている。教育訓練の内容は、GMP に関する基本的事項を含めて行われており、外部セミナーの資料等を用いた教育も行われている。また、例えば、本社工場の製剤課においては、2020 年にデータ・インテグリティに関する教育が重点的に行われており、教育訓練年次報告書では、「教育訓練内容を理解したと判断した」との総合評価がされている。

他方で、製剤課において、承認書・手順書と製造方法の齟齬の防止に関する教育訓練は過去実施されていないなど、長生堂製薬の課題を踏まえた教育訓練計画としては漏れがある点がある。また、例えば、本社工場の製剤課において、2015 年の教育訓練計画書は存在するが、教育訓練を実施したことを示す記録が存在せず、2016 年は教育訓練計画書自体が存在しないなど、過去において、教育訓練が重視されていなかったことを伺わせる状況も存在する。

このように、重点的に教育訓練が実施されていたはずのデータ・インテグリティに関しても、依然として上記(3)のとおり正確な記録を行わない実務が継続され、改善に向けた行動がなされなかったことや、長生堂製薬としての課題を踏まえた教育訓練計画が策定され、着実に実施されているとはいえないことからすれば、一定の教育訓練の実施はされているものの、その内容を従業員に徹底して浸透させるという意識が十分でなく、形式的な教育に留まっていたものと考えられる。

(5) 製剤開発・工業化検討が不十分であること

承認書・手順書と齟齬する製造方法が行われる要因として、当該品目の製造開始時における製剤開発や工業化検討が不十分であり、手順書どおりに製造を行っても、工程管理値を満たさないことや、作業性が悪いといった製造上の課題が生じていたという点も挙げられる。

長生堂製薬における製剤開発は、徳島研究所を中心として行われ、各工場に技術移転が行われている。具体的には、徳島研究所における治験薬の製造で決定された製造方法をもとに、工場に対して技術移転を行い、工場においてスケールアップの検討が行われる。その際、パラメーターを保持しながらスケールアップを行うため、徳島研究所及び工場が共同して製造条件の最適化を検討し、これを手順書に落とし込んだ上で、プロセスバリデーションに移行するのが通常の流れである。

2018 年ころから CTD 申請となり、より多くのパラメーターへの影響の調査が必要になったこともあり、製造方法や各種条件が品質に与える影響等についての基礎研究は充実して行われるようになっているが、それ以前は、こうした基礎研究が十分に行われてこなかったとのことである。また、必ずしも徳島研究所が立ち合い等を行うことなく、工場の製造部門においてラボスケールからフルスケールへのスケールアップを行うなど、スケールアップの検討が不十分なものもあったとのことである。

このように、製造開始時の製造方法（手順）の検討が不足していたことが、実際に製造を行う中で、製造現場において製造方法を変更することを余儀なくされることにつながっていたものと考えられる。

2. 安定性試験の結果についての不適切な処理

(1) 製品の回収を避けることを優先する企業風土

安定性試験において規格外の結果となった場合に、OOS 手順に従った処理を行うと、製造販売業者への報告、ひいては製品の回収につながりうる。こうした製品の回収を避けるべきとする意識が従業員の間で広く共有されていたことが、安定性試験の結果について不適切な処理が行われた原因と考えられる。

安定性試験は、本社工場の製造品目も含め、本社第二工場の品質管理部で行われるところ、安定性試験用検体による試験で規格外となった場合に、ラボエラーと結論付けることが難しいときは、室温保存の参考品による試験を行うことが常態化しており（第 2.2.(2)類型(a)及び類型(b)）、その結果が規格内であれば適合と取り扱っていた（第 2.2.(2)類型(a)）。その他、なるべく OOS 手順に沿った形で試験を繰り返すことによって、規格内の結果を得ようとするなど、不適合となることを避ける方法が検討される傾向にあった（第 2.2.(2)類型(c)）。

また、室温保存の参考品による規格内の試験結果を採用すること等に関して、本社工場の製造品目については、本社工場の品質管理部の了解を得ていたとのことであり、こうした処理は、必ずしも本社第二工場の品質管理部内のみの判断で行われていたわけではない。

(2) 品質保証部門が適切に機能していなかったこと

(a) 総括製造販売責任者等の役割の形骸化

安定性試験において規格外となった結果を踏まえた対応について、製造販売業者としての信頼性保証部門による管理は、適切に機能していなかった。

その要因のひとつとして、総括製造販売責任者の役割が形骸化していたことが挙げられる。安定性試験の結果に懸念のある品目の状況については、規格外となったものも含め、「品質保証部－3 工場－研究所協議会」と称する社内会議等を通じて、信頼性保証部門担当役員、品質保証責任者において認識していたが、その内容が総括製造販売責任者に報告されることはなかった。また、そもそも、品質に関する事項について会社全体で共有することを目的としている同協議会に、総括製造販売責任者は出席を求められていなかった。

また、三役会議においても、安定性試験の結果が規格外となっていることについて共有されていなかった。

総括製造販売責任者の役割の形骸化について、原田氏によれば、回収という判断となるのを避けるため、総括製造販売責任者への情報の伝達が行われないような取扱いとしており、原田氏において回収すると判断した品目については、GQP 上回収の最終判断を行うこととなる総括製造販売責任者に説明していたが、回収しないと判断したものについては説明していなかった、とのことである。

また、総括製造販売責任者から原田氏に対し、必要な会議に呼ばれないことの改善を求める意見が述べられることもあったが、これに対して特段の対応が行われることもなかった。つまり、長生堂製薬における実質的な回収の要否の判断については、総括製造販売責任者ではなく、原田氏が行っていたといえる。

これは、回収等の判断に経営上の観点が影響することを防ぐため、総括製造販売責任者の監督の下に、営業部門等から独立した品質保証部門を設け（GQP 省令 4 条 2 項 3 号）、品質保証部門における情報の収集及び連携を確保しながら、最終的には総括製造販売責任者が回収等の判断を行う（同省令 11 条 2 項 2 号）こととしている法の趣旨を潜脱し、むしろ、総括製造販売責任者を排除して、経営上の観点を踏まえた回収等の判断を可能としていたものであり、品質管理に関する体制に重大な欠陥があったといわざるをえない。

(b) 年次照査の形骸化

品質保証課において行われる年次照査においては、安定性試験の結果が適切に照査されておらず、照査が実効的に機能していなかった。

例えば、医薬品 n であれば、2017 年 7 月 1 日から 2019 年 6 月 30 日の照査期間の年次照査において、1 ロット分のみが照査の対象とされており、2019 年 7 月 1 日から 2020 年6 月 30 日の照査期間の年次照査においても、1 ロット分のみが照査されている（「製品品質の年次照査報告書」）。

しかしながら、安定性試験は、毎年（製造がない年を除く）1 ロットの試験用検体が採取され、医薬品 n については 1 年時、2 年時及び 3 年時の試験が行われていたため、本来、3 ロット分の安定性試験の結果を対象として年次照査が行われるべきであった。そうであるにもかかわらず、1 ロット分のみが照査の対象となっていたことは、品質管理課において、適時に安定性試験の結果について品質保証課に報告をしておらず、品質保証課においても、年次照査に際して安定性試験の結果を提出するよう品質管理課に要求することが適切に行われていなかったことを示している。

また、2019 年 7 月 1 日から 2020 年 6 月 30 日の照査期間の年次照査の対象となっているロットの安定性試験の結果として、2 年時及び 3 年時については、室温保存サンプルを用いた試験により得た規格内の数値が記載されている。ヒアリングによれば、品質管理課から品質保証課に対して年次照査の資料として提出されている試験データにより、室温保存サンプルを用いた試験かどうかは概ね分かるとのことであるが、年次照査報告書のレベルでは、室温保存サンプルを用いた試験かどうかは示されずに、規格内の試験結果のみが示されている。

このように、年次照査における安定性試験の結果の照査は、形骸化していたといわざるをえない

(3) 教育訓練が不十分であること

(a) 経営陣に対する教育

GMP をはじめとする薬事法令や、安定性モニタリング等の薬事対応の必要性等に関する役員に対する教育訓練は一切行われておらず、薬事法令の趣旨・目的を理解することや、近年の薬事対応に関する情報収集を行う意識に乏しかったものと認められる。

経営陣に対する教育の実施がされておらず、安定性モニタリングの重要性に関する理解が希薄であったことが、安定性試験において規格外の試験結果が生じていることを認識しながら（下記(4)）、回収の要否の検討や製造販売業者への報告等の必要な手続を行うことなく、漫然と放置する対応を継続したことの要因のひとつになっていると考えられる。

(b) 従業員に対する教育

品質管理部における教育についても、年次の教育訓練計画を策定し、1～2 か月に 1 回程度の頻度で、GMP に関する基本的事項や、試験の実施方法に関する事項を含めて実施されている。

他方で、安定性モニタリングに関する教育訓練は、教育訓練計画には組み込まれておらず、教育訓練計画外において、安定性試験ガイドラインの概要や、安定性試験に関する手順等についての教育訓練が実施されている。また、信頼性保証部門では、過去に安定性モニタリングに関する教育訓練は行われていない。

このように、安定性モニタリングに関する教育訓練は、品質管理部における教育訓練計画に組み込まれていなかった点や、信頼性保証部門では教育訓練の実施が行われていない点など、その意義や重要性を含めた理解を従業員に周知徹底することができていなかったものと考えられる。

3. 事業上の構造的な課題

ここまで見たように、法令及び手順書上の手続を経ることを避け、製造の継続及び出荷を優先し、また、回収を回避しようとする企業風土が、承認書・手順書と齟齬する製造方法等や、安定性試験の結果の不適切な処理を生んできた。こうした企業風土が定着し、改善がされなかったのは、経営陣によるリーダーシップに基づく対応が欠けていたものであるが、同時に、後発医薬品事業を運営するに当たって生じる構造的な課題も見受けられる。

ヒアリングを通じて、経営陣及び従業員、特に製造部門や試験実施部門の作業員に共通する問題意識として、作業人員数に比して生産品目が過多であり、生産計画の逼迫が常態化しているために、業務に余裕がないという点が挙げられた。作業員は、生産計画及び納期に追われ、目先の作業をこなすことに精一杯となっており、残業や休日出勤を長期的に余儀なくされている者も多い状況にある。その中で、変更管理や逸脱管理の手続を行うことや、製造等を一時的に停止することによる更なる生産計画の逼迫を招くことは、どうしても避けたいとの発想になりがちである。

他方で、後発医薬品の薬価は発売後継続的に切り下がるため、後発医薬品事業で収益を確保するためには、追補品を継続して上市するほか、製造受託品目を増加せざるをえないのが実情である。また、薬価が下がり収益性が低くなっている品目についても、承認整理が認められることは容易ではなく、供給をストップすることもできない。そのため、多品目・少量生産という事業効率の悪いポートフォリオが形成されていき、さらに収益性が低下するとともに、作業員は多数の品目の生産に追われるという悪循環が生じることになる。

当然、企業として、従業員数を増やし、安定的に生産できる体制を確保することが求められるが、徳島県及びその近郊において、医薬品の製造業務や試験業務に従事する資質を有した者を多数採用することには限界があり、また、採用したとしても、上記のとおり作業員に時間的余裕がない中で、特に OJT による十分な教育訓練を行うことも困難な状況にある。

こうした事業上の構造的な課題を抱えている中で、抜本的な改革や企業風土の改善に取り組むという機運になりにくかったという実情があることを踏まえ、今後どのように実効的な改善を行っていくかを検討することが重要である。

第 4 再発防止及び改善に関する提言

1. 経営陣及び責任者のあり方の見直し

(1) 経営陣の責任・責務を踏まえたあり方の検討

承認書・手順書と齟齬する製造方法等や、安定性試験の結果についての不適切な処理に関し、長年にわたり認識し又は改善を怠ったことについて、経営陣としての責任を重く受け止めなければならない。本第 4 における提言内容を含め、今後の長生堂製薬の再発防止及び業務の改善に向け、長生堂製薬の根底にある企業風土から変革する取り組みを主導する責務を負う者として、外部人材の登用を含め、適格性のある経営陣のあり方について検討されたい。

また、各経営陣の権限及び分掌する業務を明確に定め、これを社内で明示することにより（薬機法 18 条の 2 第 1 項 4 号、同条 3 項 4 号、薬機法施行規則 98 条の 9 第 4 号ロ、98 条の 10 第 4 号ロ）（以下、本第 4 において、薬機法、同施行規則及び GMP 省令は、施行日を 2021 年 8 月 1 日とする改正後のものをいう。）、責任役員として自らが責任を負う業務の範囲を明らかにしなければならない。

https://www.choseido.com/news/pdf/211011.pdf

9）富山県の別の製造所の製品回収と改善命令

北日本製薬業務停止　富山県が処分未承認手順で製造

https://www.hokkoku.co.jp/articles/tym/525814

富山県は14日、国が承認していない手順で医薬品を製造したなどとして、医薬品医療機器法に基づき、上市町の「北日本製薬」に製造販売を28日間停止するよう命じる処分を出した。上市町にある同社の工場での製造も26日間停止するよう命じた。いずれも16日から。同社が製造・販売した医薬品による健康被害は確認されていない。同社は違反が確認された漢方薬など24品目の自主回収を進めている。

県によると、2004年にも不適切な手順で医薬品を製造していたとの趣旨の記録も見つかった。県は、問題が起きた原因を究明し、改善策を講じる命令も出した。西村一郎社長は14日、「行政処分を重く受け止める。法令が順守されなかったことを反省し、おわびする」とコメントした。

同社は国が認めた製造方法が書かれた「承認書」に記載のない添加剤を使用して医薬品を製造。また、県による立ち入り調査に対し、承認書通りに医薬品を製造したとの虚偽の報告をした。さらに、出荷後の品質検査で「不適合」と判定された医薬品について、自主回収など適切な対応を取らなかった。

大手ジェネリック医薬品（後発薬）メーカー「日医工」（富山市）による違法製造問題を受け、県が6月に無通告で立ち入り調査を実施した。

ホームページによると、同社は1942年設立。従業員は派遣社員を含め41人

9）富山県の別の製造所の製品回収と改善命令

https://www.999jp.co.jp/pdf/20210914release.pdf

（2）処分内容

医薬品製造業の許可に係る製造業務に対する業務停止（26 日間）

（2021 年 9 月 16 日（木）から 2021 年 10 月 11 日（月）まで）

（3）処分理由

①当社は次に掲げる以下の行為を行った。

ア.当社が製造する製品について、製造販売承認書の内容と異なる製造方法による製造を行った。

イ.実態と異なる指図記録書、試験記録書等を作成し、また、品質保証に係る業務を担当する組織に、製造管理及び品質管理の結果の適切な評価をさせることなく、製品の出荷を行った。

ウ.製造手順等について製品の品質に影響を及ぼす恐れのある変更がある場合において、必要な変更管理を行わず、また、予め指定した者に、必要なバリデーションを適切に実施させなかった。

9）富山県の別の製造所の製品回収と改善命令

https://www.999jp.co.jp/pdf/20210914release.pdf

エ.製造手順等から逸脱が生じた場合において、予め指定した者に、その内容の記録、逸脱したことによる製品の品質への影響の評価等、所要の措置をとらせなかった。

②承認の内容と異なる分量の添加物を配合した医薬品を製造した。

③医薬品製造管理者は①及び②の事実を認識していたにもかかわらず、保健衛生上支障を生ずる恐れがないように、その製造所に勤務する従業員を適切に監督せず、必要な注意を怠った。

④医薬品製造管理者が義務を履行するために必要と認めて述べた意見を尊重することなく、法令遵守の為の必要な措置を講じなかった。

⑤法第 69 条第 1 項の規定による立入検査において虚偽の報告をし、当該立入検査を妨げた。また、同項の規定に基づき富山県知事が報告を求めたことに対し、必要な報告を行わなかった。

9）富山県の別の製造所の製品回収と改善命令

https://www.999jp.co.jp/pdf/20210914release.pdf

2）処分内容

第2種医薬品製造販売業の許可に係る製造販売業務に対する業務停止（28 日間）（2021 年 9 月 16 日（木）から 2021 年 10 月 13 日（水）まで）

の内容の記録、逸脱したことによる製品の品質への影響の評価等、所（3）処分理由

①当社の製造所で製造し、当社が製造販売する医薬品について、承認の内容と製造実態とが異なる事実を認識していたにもかかわらず、次に掲げる事項を含め、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怠り、製造販売しようとする製品の品質管理を適正に行わなかった。

ア.品質管理業務を適切かつ円滑に遂行しうる能力を有する人員を十分に有していなかったこと。

9）富山県の別の製造所の製品回収と改善命令

https://www.999jp.co.jp/pdf/20210914release.pdf

イ.品質保証責任者に、品質管理業務が適切かつ円滑に行われていることの確認を行わせていなかった。

ウ.製造管理及び品質管理の結果が適正に評価され、市場への出荷の可否の決定が適正かつ円滑に実施されていることを確保することなく、医薬品を市場に出荷した。

エ.品質保証部門の予め指定した者に、製造業者における製造管理及び品質管理が適正かつ円滑に実施されていることの定期的な確認及びその結果に関する記録の作成を行わせていなかった。

オ.製造業者の製造管理及び品質管理に関して改善が必要な場合において、品質保証責任者に、所要の業務を行わせていなかった。

9）富山県の別の製造所の製品回収と改善命令

https://www.999jp.co.jp/pdf/20210914release.pdf

②当社の製造所で製造し、当社が製造販売する医薬品について、承認の内容と製造実態とが異なる事実を認識していたにも関わらず、承認事項の変更等に係る承認取得のための必要な手続きを行わなかった。

③承認の内容と異なる分量の添加物を配合した医薬品を販売した。

④医薬品等総括製造販売責任者は、当社の製造所で製造し、当社が製造販売する製品について、承認の内容と製造実態と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て必要な意見を書面により述べなかった。

⑤法第 69 条第 1 項の規定に基づき富山県知事が報告を求めたことに対し、必要な報告を行わなかった。

10）無通告査察による結果（1箇所承認書齟齬/46

厚労省・監麻課　後発品製造所等への無通告立入検査の結果公表　薬機法違反1施設、中程度不備が9施設

公開日時　2021/09/01 https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=71712

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課は８月31日、後発医薬品製造所などに対する無通告立入検査の結果を公表した。医薬品医療機器等法（薬機法）違反が発覚したのは、一般用医薬品の製造販売を行う松田薬品工業（愛媛県）の１施設。愛媛県は、業務停止処分や業務改善命令などの行政処分を含めて対応の検討を進めている。このほか、GMP省令における中程度の不備が9施設で確認されたとしている。

立入検査では特に、製造販売承認書に従った製造の実施、規格外試験結果（OOS）への措置の妥当性、安定性モニタリングの実施状況、人員不足の懸念を重点的に確認した。

◎松田薬品工業（愛媛県） 承認書と異なる方法で製造　使用期限切れ原料を再試験行わず使用も

その結果、愛媛県の松田薬品工業で、製造販売承認書に記載された製造方法とは異なる方法で製造した品目が2品目あることが発覚した。2製品についてはさらに、使用期限切れ原料を再試験行わずに使用していたこと、製造された製品の一部試験を実施していていなかったことも発覚。7月21日から全ロットの自主回収を開始している。なお、27日には、原料の使用期限が超過していたことが判明したとして新たに医薬品 10 製品及び医薬部外品1製品について、対象ロットの自主回収を行っている。

松田薬品工業は2016年11月に松山地方裁判所に民事再生の申立てを行い、経営陣を刷新。20年7月に民事再生終結の決定通知書を受けたとしている。同社のHPでは、「若い力を集結して、企業向け販売ルートの開拓や、商品ラインナップの絞込みを行う等の経営改善を断行致しました。その結果、10年以上に亘って赤字決算であった会社が、奇跡と言われる3期連続の黒字化を果たすこととなりました」、「弊社は民事再生完了後、創業1年目であることを胸に刻んで、社員一同、皆様にご恩返しをして参る所存です」などのメッセージを発信していた

◎GMP省令で中程度の不備が9施設

このほか、GMP省令で中程度の不備が、9施設で確認された。中等度の不備とは、「品目の品質への影響を否定できず、基準の運用上、改善が必要な場合」としている。不備の内訳としては、品質管理（試験検査、第11条）が7件、変更管理（第14条）と逸脱管理（第15条）がそれぞれ4件確認されている。これらの不備については、通常の査察と同様に、都道府県から必要な改善指導が実施されているという。なお、これまでに品質への影響は確認されていないとしている。

また、ジェネリックメーカーの行政処分をめぐり、製造規模に応じた品質管理体制がなされていないことなども問題視された。このため、

立入検査では、①承認書齟齬、②規格外試験結果、③規格外試験結果の取扱い、④人員不足―を重点項目に位置付け、調査を実施した。

その結果、「安定性モニタリングの実施状況」10件、「人員不足」8件などが指摘事項としてあがった。

◎厚労省監麻課　今回の立入検査「一定の成果があった」

監視指導・麻薬対策課は、調査後に報告された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、共有することで、立入検査の調査手法の高度化に取り組むとしている。

また、今回の立入検査について、一定の成果があったとして、「今後も何らかの形で継続していきたい」としている。

無通告立入検査を通じて抑止力を高めることで、監視指導の強化を図っていく考えを示している。

無通告査察の当局の視点（性悪説で実施）

- 査察の視点

①偽造していないか

②偽証していないか

③承認書との齟齬

⇒現場に直ぐに入る

⇒ごみを確認する（メモ、指図書など）

⇒現場＆QCの記録を確認する

（日本版DIの確認？）

⇒安定性試験の確認（実施しているか/データの扱い）

⇒OOSの確認（都合のよいデータ選択/SOP違反など）

⇒承認書との齟齬確認

11）PMDAのGMP適合性調査時のサンプリングに関する指摘事項

ある製造所のサンプリングSOP；

サンプリング；√n+1でサンプリング数を決定（nはロット当たりの梱包数）

試験；個々の梱包からサンプリングしたものを混合してn=1で試験実施

指摘事項；

下記を説明すること。

1）サンプリング数、及び混合してn=1で試験行う妥当性を検証するデータを有していない。

2）均質性のデータを有していないのに試験がn＝1で行っている。

⇒

n=1で試験を行うことはロットが均質であるという前提です。

またPMDAも統計的な根拠をの確認を始めたようです。

これまでの受入れ試験のデータのCpkを求め、Cpk≧1.0であれば均質とするとSOPにも明記しておくことです。

Cpkが<1.0の場合はn＝１ではなく、統計的なサンプリング（JISZ9015）に基づいてn数を決めておくのがよいです。

JISZ9015のAQLは過去のデータや製造所の監査などから決めますが、分からないときは√n＋１と同じ数になるAQLを仮置きして実施されるのも選択肢です。

（FDAは、サンプリング並びに試験に関して統計的根拠を尋ねて来る）

3. サプライヤー管理の要求事項と重要性

1）PIC/S-GMPガイドラインのサプライヤー管理
2）GQPの原薬製造所管理
3）GQPの製造委託先管理
4）原料/資材メーカーの品質トラブルによる製品回収/
　承認取得遅延例
　・原料に毛髪混入
　・原薬のMFに齟齬
　・資材メーカーでの異種フリップキャップ混入による
　　製品回収　など

1）PIC/S-GMPガイドラインのサプライヤー管理

ウ．原料等の供給者管理

（ア）原料及び資材は、**品質部門によって承認された供給者から購入し、あらかじめ定められた規格に適合する**ものを受け入れることとし、これらが**文書により規定されている**こと。

⇒品質部門に承認された記録はあるか

（イ）重要な原料及び資材は、**供給者との間で製造及び品質に関する取決めを行う**こと。

（ウ）供給者と取り決めた内容に従って製造及び品質の管理ができていることを**リスクに応じて適切に確認する**こと。

2）GQPの原薬製造所管理

（製造業者等との取決め）

第七条 医薬品の製造販売業者は、製造業者等における製造管理及び品質管理の適正かつ 円滑な実施を確保するため、製品の製造業者等と次に掲げる事項を取り決め、これを品 質管理業務手順書等に記載しなければならない。

一 当該製造業者等における製造及びその他の製造に関係する業務（以下この条におい て「製造業務」という。）の範囲並びに当該製造業務に係る製造管理及び品質管理 並びに出荷に関する手順

二 製造方法、試験検査方法等に関する技術的条件

三 当該製造業務が適正かつ円滑な製造管理及び品質管理の下で行われていることに ついての製造販売業者による定期的な確認

四 当該製品の運搬及び受渡し時における品質管理の方法

2）GQPの原薬製造所管理

（製造業者等との取決め）

五 製造方法、試験検査方法等についての変更が当該製品の品質に影響を及ぼすと思われる場合の製造販売業者に対しての事前連絡の方法及び責任者

六 当該製品について得た情報のうち次に掲げるものについての製造販売業者に対す る速やかな連絡の方法及び責任者

イ 当該製品に係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危 害の発生又は拡大を防止するために講ぜられた措置に関する情報

ロ その他当該製品の品質等に関する情報

七 その他必要な事項

製造業者；原薬/製剤・包装/倉庫

⇒GQPで原薬管理が入った

第二節　原薬の製造管理及び品質管理

（品質管理）

第二十一条　　製造業者等（原薬に係る製品の製造業者等に限る。次条において同じ。）は、第十一条第一項第三号の規定にかかわらず、原薬に係る製品について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から、次の各号に掲げる期間適切な保管条件の下で保管しなければならない。

一　　有効期間に代えてリテスト日（製造された日から一定の期間を経過した製品等が、それ以降において、引き続き所定の規格に適合しているかどうか等について、あらためて試験検査を行う必要があるものとして設定される日をいう。以下同じ。）が設定されている製品にあっては、当該ロットの当該製造所からの出荷が完了した日から三年間

二　　前号に掲げるもの以外の製品にあっては、当該製品の有効期間に一年を加算した期間

第二節　原薬の製造管理及び品質管理

（文書及び記録の管理）

第二十二条　　製造業者等は、第二十条第三号の規定にかかわらず、原薬に係る製品に係るこの省令に規定する文書及び記録については、作成の日（手順書等については使用しなくなった日）から当該製品の有効期間に一年を加算した期間（有効期間に代えてリテスト日が設定されている製品にあっては、当該文書及び記録に係るロットの当該製造所からの出荷が完了した日から三年間）保管しなければならない。

3）GQPの製造委託先管理（製造業者等との取決め）

第七条　医薬品の製造販売業者は、製造業者等における製造管理及び品質管理の適正かつ円滑な実施を確保するため、**製品の製造業者等と次に掲げる事項を取り決め、これを品質管理業務手順書等に記載しなければならない。**

一　当該製造業者等における製造及びその他の製造に関係する業務（以下この条において「製造業務」という。）の範囲並びに当該製造業務に係る製造管理及び品質管理並びに出荷に関する手順

二　製造方法、試験検査方法等に関する技術的条件

三　当該製造業務が適正かつ円滑な製造管理及び品質管理の下で行われていることについての製造販売業者による定期的な確認

⇒　品質の取決めが必須

＆　製造業者の管理≒査察、アンケート等

（製造業者等との取決め）

四　　当該製品の運搬及び受渡し時における品質管理の方法

五　　製造方法、試験検査方法等についての変更が当該製品の品質に影響を及ぼすと思われる場合の製造販売業者に対しての事前連絡の方法及び責任者 ⇒**変更管理**

六　　当該製品について得た情報のうち次に掲げるものについての製造販売業者に対する速やかな連絡の方法及び責任者

イ　当該製品に係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために講ぜられた措置に関する情報

ロ　その他当該製品の品質等に関する情報

七　　その他必要な事項

（適正な製造管理及び品質管理の確保）

２　医薬品の製造販売業者は、製造業者等の製造管理及び品質管理に関し、**改善が必要な場合**には、品質管理業務手順書等に基づき、品質保証責任者に、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 当該製造業者等に対して所要の措置を講じるよう文書により指示すること。

二 当該製造業者等に対して当該措置の実施結果の報告を求め、その報告を適正に評価し、必要に応じてその製造所等を実地に確認し、その結果に関する記録を作成すること。

三 前号の評価及び確認の結果を医薬品等総括製造販売責任者に対して文書により報告すること。

（適正な製造管理及び品質管理の確保）

３　**医薬品の製造販売業者は、品質に影響を与えるおそれのある製造方法、試験検査方法等の変更について製造業者等から連絡を受けたとき**は、品質管理業務手順書等に基づき、品質保証部門のあらかじめ指定した者に次に掲げる業務を行わせなければならない。

一　製造業者等からの連絡の内容を評価し、当該変更が製品の品質に重大な影響を与えないことを確認し、必要に応じてその製造所等における製造管理及び品質管理が適正かつ円滑に実施されていることを実地に確認し、その結果に関する記録を作成すること。

二　品質保証責任者以外の者が前号に規定する評価及び確認を行う場合には、その結果を品質保証責任者に対して文書により報告すること。

（適正な製造管理及び品質管理の確保）

４　医薬品の製造販売業者は、前項第一号に規定する評価の結果、当該変更が製品の品質に重大な影響を与えるおそれがある場合には、品質管理業務手順書等に基づき、品質保証責任者に速やかに当該製造業者等に対して改善等所要の措置を講じるよう文書により指示させなければならない。

５　医薬品の製造販売業者は、適正かつ円滑な製造管理及び品質管理の実施に必要な品質に関する情報を製造業者等に提供しなければならない。

原料に毛髪混入
製剤の毛髪？苦情の原因究明（海外製造所に原因）

毛髪の苦情；錠剤に打ち込まれていた

⇒分析の結果；カーボンファイバー

・製造工程に混入個所はない

⇒別の製品で同じ苦情

⇒共通の添加剤が2～3つ

・候補の添加剤を異物調査；同じ異物発見

⇒添加剤メーカーに改善要望

・当初は製造には問題がないと

その後、米国の製造所で使っていた

⇒改善要望を行い、時間がかかったが改善

原薬のMFに齟齬

- 原薬の異物選別を別の工場で実施（中国）

原薬に異物が見つかり、返品

・中国に出張し選別の手順を説明

・途中査察に行き確認

中国メーカーは新しい近くの工場で選別を実施

・翌年の査察で発見（製造記録のトレースより）

・新しいよい環境の工場でやることで問題なし

審査管理課に報告/相談

→一時は製品回収のリスクも

資材メーカーでの異種フリップキャップ混入による製品回収　他社製品のフリップキャップ混入（1999年）

個装箱へのバイアル瓶入れの手包装作業時に他社のフリップキャップ品を発見した。

広がりの調査は？

- フリップキャップのロットの使われた製品ロット
  その製品ロットのステイタス（出荷？物流？卸へ？）
- フリップキャップの在庫があれば調査
- フリップキャップメーカーでの原因調査

フリップキャップ

バイアル瓶ゴム栓をアルミで加締めるアルミにプラスチックのキャップが付いているもの

キャップの色、文字の色同じ





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

資材メーカーのコンタミによる製品回収
注射剤E－A製品回収（1999年）

E-Aに他社のフリップキャップ（表示有）が混入

・新人のミスがきっかけ、教育不足

・ミスが起きやすい保管・表示（隣に保管、見本添付）

・ミスを自分でカバー（上司に報告無し）

・全数検査で異種混入発見（第二のチャンス）

→責任者群の原因追究不十分（適切な指示せず）

・事実をぼかして説明（新人；人は自分を守る）

・異常報告書が完結せずに出荷済　電話でやり取り

・責任者群の責任重大（異常報告書の対応まずさ）

4. 海外製造所の問題点

1）異物/外観の問題

・異物による製品回収

・注射剤の異物の海外とのギャップ

2）レギュレーション（製造販売承認書）との齟齬

3）変更管理の難しさ

2017年度医薬品等の回収件数＆クラス分類

	クラスⅠ	Ⅱ	Ⅲ	総計
医薬品	24	96	9	129
医療機器	7	351	41	399
医薬部外品	0	16	1	17
化粧品	0	59	21	80
再生医療等製品	0	0	0	0
計	31	522	111	625

クラスⅠ…

その製品の使用等が、重篤な健康被害又は死亡の原因となり得る状況をいう。

クラスⅡ…

その製品の使用等が、一時的な若しくは医学的に治癒可能な健康被害の原因となる可能性があるか又は重篤な健康被害のおそれはまず考えられない状況をいう。

クラスⅢ…

その製品の使用等が、健康被害の原因となるとはまず考えられない状況をいう。

2017年度医薬品等の回収件数＆クラス分類

	2013	2014	2015	2016	2017年
医薬品	150	103	122	126	129
医療機器	405	365	452	406	399
医薬部外品	21	17	9	14	17
化粧品	75	81	74	87	80
再生医療等製品	―	0	1	0	0
計	651	566	658	633	625

再生医療等製品の回収は2014年11月25日以降

1）異物/外観の問題　原因別医薬品等の回収件数

	2011年度	2012年度	2016年度
表示	9件	20件	58件
製造起因(要因）	54件	54件	106件
経年低下	4件	10件	16件
溶出低下	8件	2件	10件
異種品（表示資材含）	5件	4件	7件
異物　毛髪	4件	2件	1件
虫	1件	0件	0件
微生物	3件	1件	8件
その他	1件	4件	7件

レギュレーション違反（2016年度）

承認書齟齬	7	承認書とSOP不一致
	3	原薬中間体場所記載なし
	1	添加物量が多い
試験別方法	3	バリデーション等の不備
許可なし	10	製造所、保管 （外国製造所更新忘れ1）
GMP不備	1	使用期限不備
	3	試験せず

⇒PMDAの査察により、製造販売承認書&MFとの齟齬GMP不備が増えている。

令和元年製品回収（2019年度）

レギュレーション違反	28
GMP不備	21
異物	19
安定性	63
表示	32
包装ミス	29

製品回収が増えている

・承認書との齟齬

・GMP不備

・安定性試験での規格外

異物混入に関する相談件数

国民生活センター



2015年1月26日、国民生活センターは過去6年間に寄せられた相談件数を明らかにした。それによると、2009年度以降なんと約1万5000件もの相談を受けていたことが判明し、2009年度は1781件、2010年度は1612件、2011年度は1571件、2012年度は1817件、2013年度は6219件、2014年度は1656件だった。

異物による製品回収　医薬品回収（クラスⅡ）
ユニフィルLA錠200mg　平成27年 6月25日

対象ロット、数量及び出荷時期

対象ロット：4K74UB1　包装：700錠（14錠×50）

数量： 1,785箱（1,249,500錠）

出荷時期：平成26年11月29日

回収理由

当該製品において、医療機関等より「PTPシート内の錠剤側面に黒い汚れがある」とのご連絡を受けました。調査の結果、PTP包装への充填工程において、錠剤装填部位で錠剤の微粉が付着し、機械の金属部とこすれて黒色に変色したものと考えられましたので、品質に万全を期すために回収を決定いたしました。

医薬品回収（クラスⅡ）　平成27年 6月24日

インディジェナスソープ　アイナ　7ロット
インディジェナスソープ　ママオ　６
インディジェナスソープ　ヘビーウエイツ　６
インディジェナスソープ　ローズマリーペパーミント　６
インディジェナスソープ　ラブチャイルド　６
インディジェナスソープ　ティーツリーパチョリ　２
インディジェナスソープ　ティーツリーパチョリ　Ｂ　　５
インディジェナスソープ　マウカ　　１
インディジェナスソープ　マカイ　　２　　１４，７２９箱

回収理由

お客様から当該製品を使用した際に異物が入っていたとのご指摘を受け、該当品を分析調査したところ、製造工程でプラスチック片（ポリエチレン）が混入した可能性が高いことが判明いたしました。

お客様の安全に万全を期すために、同製造工程を経た製品を自主回収致します。

⇒

範囲の広がりを該当ロットだけに限定できないと、

他のロットへ

他の製品にまで回収が広がる

医薬品回収（クラスⅡ） 平成27年 4月13日

KTなりきりフェイスパック・サクラ	４ロット
KTなりきりフェイスパック・ラベンダー	３
KTなりきりフェイスパック・バラ	３
MM なりきりフェイスパック・SB	１
MM なりきりフェイスパック・ML	１
KU なりきりフェイスパック・PL	１
KR なりきりフェイスパック・PL	２

約9万（２枚入り）箱

回収理由

当商品はローションを含浸させた不織布をアルミパウチに封入した使い切りのフェイスパック（マスク）になります。お客様より開封後マスクをパウチから取り出した際に目視で虫の混入を発見したとの報告を受け外部分析機関で調査した結果、ショウジョウバエ科の昆虫の混入が認められました。また、製造工場における製造工程を精査した結果、当該製品の当該ロットだけでなく同製造ラインにおいて製造された他の同類製品についても同様に虫が潜入する可能性が否定できないことが判明いたしました。限定的な混入と考えておりますが、品質を最優先して過去に同ラインで製造された製品を自主回収いたします。

医薬品回収（クラスⅡ）平成27年 3月9日

きゃらゆ～ウルトラヒーロー	24ロット	約11.4万箱
きゃらゆ～妖怪ウォッチFW	52	約86万箱
きゃらゆ～妖怪ウォッチS	6	約2万セット

回収理由

お客様から当該製品を使用した際に金属異物の混入があったとの報告を受け、金属分析を行ったところステンレス鋼であることが判明しました。限定的な混入と考えておりますが、安全性を考慮して自主回収いたします。

⇒

回収ロット数が多いことから、他のロットには入っていないことを根拠データで以って説明できなかったのではないか？

医薬品回収(クラスⅡ)　平成27年 1月23日
トチモトのゴボウシ

ロット番号:026014002　　包装形態:500g

出荷数量:984個　　出荷日:2014年7月14日

回収理由

煎じた生薬の中に幼虫が混入しているとの連絡を受けました。混入経路を調査いたしましたが、当該製品の製造所・作業室でのモニタリング等において、過去に当該幼虫は一切認められていません。また、当該製品の製造時の記録を確認しましたが、GMPに従い、作業者の更衣、手洗いも徹底しており、かつ作業室及び製造機器の製造開始前の清掃点検結果も問題ありませんでした。これらの結果から、天産物である当該製品の原料に混入していたものを選別除去できなかった可能性が考えられますが、混入経路の特定には至りませんでした。また、上記理由から限定的な発生と考えておりますが、上記の通り、原料に入っていたものではないことが否定できないため、自主回収します。

医薬品回収(クラスⅡ)　平成27年 1月9日
コタロー甘麦大棗湯エキス細粒

ロット番号	包装形態	出荷数量	出荷時期
YE997	3.0g×168包	940箱	平成26年10月6日
YE998	3.0g×42包	1,618箱	平成26年10月6日
YE999	500g	377本	平成26年10月1日

回収理由

分包品に異物が混入しているとの連絡を受けました。

調査の結果、異物は製造工程で入り込んだ結束バンドに由来する樹脂片であることが判明しました。

限定的な発生と考えておりますが、混入の可能性のあるロットを自主回収します。

医薬品回収（クラスⅡ） 平成26年11月26日
ミコシストカプセル100mg

ロット番号　包装形態　出荷数量　出荷時期

5ロット　PTP　5,029箱　平成26年4月～7月

回収理由

医療機関より、表面に異物が付着したカプセルを発見したとの品質情報を受領いたしました。当該品について調査したところ、長さ約8mmの繊維状異物がカプセルに挟まれており、詳細な観察の結果、人毛であることが判明いたしました。

製造工程において偶発的に発生した事象と判断しておりますが、異物は生体由来物であることから万全を期すため、当該ロットを自主回収することといたしました。

⇒**該当ロットだけとの説明ができた。**

販売名:ラリキシン錠250mg　　製品回収

対象ロット	包装形態	対象数量	出荷時期
VA9851	PTP100錠	4957箱	2015年6月1日～6月23日
VA9861	PTP100錠	5043箱	2015年6月9日～7月　3日

販売名：ラリキシン錠250mg　　製品回収

回収理由　2015年7月15日

1軒の診療施設において当該ラリキシン錠250mg（VA9851）を2分割したところ、中心部が灰色に変色した1錠が見つかったとの連絡を受け、調査いたしました。調査の結果、変色部分は主成分のセファレキシンにごく微量の金属が含まれていることが確認できました。限定的な発生と考えておりますことから、変色した可能性のある当該製造番号の製品について自主回収いたします。

危惧される具体的な健康被害

変色部分を含む主成分含量は通常品の含量と同等であり、また確認されたごく微量の金属は製造工程に使用している設備から発生したもので人体に影響を及ぼすことのない量であることから、本製品の使用によって重篤な健康被害が発生する恐れはないと考えられます。なお、現在までに本件に関する健康被害の報告は受けておりません。

⇒

外観の異物だけでなく、分割されて使用される場合もあり、分割時に異物が発見される。苦情は1件だったが、錠剤のロットが同じだったと思われる。

販売名：　(1)ゲムシタビン点滴静注用200mg「ファイザー」
(2)ゲムシタビン点滴静注用1g「ファイザー」　製品回収

対象ロット、数量及び出荷時期

（1）ゲムシタビン点滴静注用200mg「ファイザー」

ロット番号	出荷数量	出荷開始時期	使用期限
14CH501	5969箱	2014年02月07日	2016年10月
J98782	1757箱	2014年12月24日	2016年10月

（2）ゲムシタビン点滴静注用1g「ファイザー」

包装：1バイアル

ロット番号	出荷数量	出荷開始時期	使用期限
14CH601	1960箱	2014年02月07日	2016年10月
14CH602	1869箱	2014年10月27日	2016年10月

販売名：　(1)ゲムシタビン点滴静注用200mg「ファイザー」
(2)ゲムシタビン点滴静注用1g「ファイザー」　製品回収

回収理由　2015年3月27日

当該製品は海外の委託製造所にて製造しておりますが、**米国FDAの査察を受けた結果、製造工程の管理に問題があると判断されました。**そのため、海外製造所において保管されている参考品の異物試験を実施したところ、一部のロットから繊維状の異物が認められました。出荷済み製品の品質に影響のないことを現時点で保証できないと判断しましたことから、これまでに**出荷した全ロットを自主回収**することといたしました。

⇒

1）海外当局の査察に伴う製品回収

2）参考品に繊維異物が見つかったための製品回収

販売名：タケプロンOD錠15　製品回収

対象ロット	出荷数量（箱）	出荷時期
AA1562	3,889箱（200錠入り）	平成28年12月19日～平成29年1月17日

回収理由　平成29年３月８日回収開始

本製品はランソプラゾールを主薬とする腸溶性口腔内崩壊錠です。今般、医療施設より、ロットAA1562（200錠入）の１錠に毛髪様の異物が付着しているとの情報を受付けました。

調査の結果、異物は毛髪と判明いたしました。製造中の極めて偶発的な発生と考えておりますが、他の錠剤に異物が混入している可能性が完全に否定できないと判断し、万全を期すため当該ロットを自主回収することといたしました。

⇒

毛髪１件の苦情では回収しないので、どうして回収の判断をされたのでしょう？

また、他のロットへの広がりをどのような根拠で否定されたのでしょう？

注射剤の異物の海外とのギャップ
なぜ、海外の製造所では注射剤の異物が問題にならないか

- 海外の製造所では、海外の人は日本人が問題にするような小さな異物が見えていない。
- 医療機関でも同様に見えないため問題にならない。
- 日本で言う外観不良が問題になることはない。

プエルトリコ（粉末充填）/イタリア（シリンジ）

ドイツ（シリンジ）/ベルギー（凍結乾燥）

の製造所に注射剤の異物低減のための指導に行ったが、日本の要求レベルが理解できない。

海外製造所での異物対策の難しさ
（評価方法/製造方法/直接容器の問題）
（海外製造品 米国編）

無菌粉末充填の注射剤に繊維含め異物が多い

製造所を訪問し、現場を確認する。3ゲンの確認

製剤に異物が多い。製造に問題があるのでは？

⇒十分洗浄を行っている。

⇒最終リンス液を確認することにした。

⇒目視で見たところ、異物は見えない。

明るいところで念入りに見たところ（50μmレベル）

異物が多数見つかった。

しかし、現地の人は見えなかった。

海外製造所での異物対策の難しさ
（評価方法/製造方法/直接容器の問題）

次回実務担当者２人（製造販売会社＆販売会社）が訪問した。バイアル観察機をエアー便で送付

バイアル観察機で、最終リンス水を見て貰った。
現地の人も異物が非常に多く見ることができた。
⇒
それから非常に協力的になり、一緒に異物改善に取り組んでくれた。
　⇒現地の人をやる気にさせるかどうかがキー

海外製造所での異物対策の難しさ
（評価方法/製造方法/直接容器の問題）

現地調達の
バイアル瓶/アンプル⇒ガラス異物多い
ゴム栓⇒付着異物（特に繊維）が多い

洗浄で100%除くことは難しく、どうしても資材由来の異物が製品に入る
⇒日本製の資材を提供する場合も

海外の人による目視レベルが低い

2）レギュレーション（製造販売承認書）との齟齬

- 医薬品回収（クラスⅡ）平成25年4月24日
  ラニチジン塩酸塩錠75、150

対象ロット、数量及び出荷時期

（1）ラニザック錠75

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

（2）ラニザック錠150

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

製造販売承認書と製造場所/方法の実態との齟齬

回収理由

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

製造販売承認書と製造場所/方法の実態との齟齬

医薬品回収（クラスⅡ）平成25年3月26日
エキセメスタン錠25mg「マイラン」

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

製造販売承認書と製造場所/方法の実態との齟齬

回収理由

光沢化剤としてカルナウバロウを微量（0.1%未満）使用しており、この成分が、承認書に記載がないまま使用されていることが判明した為。

考察

・カルナウバロウ/タルク/ステCa・Mgは充填ラインでラインの滑りをよくするために使われている

・ソフトカプセル充填ラインで離型剤が使われている

承認書に記載されていない添加剤の場合要注意

クロルマジノン酢酸エステル徐放錠50mg「三和」

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

回収理由　**回収着手平成28年9月9日**

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

⇒クロルマジノン酢酸エステル徐放錠50mg「トーワ」 **回収**

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

⇒**平成25年3月26日時点で、何故是正されなかったのか？**

販売名：次硝酸ビスマス「日医工」 製品回収

対象ロット、数量及び出荷時期

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

回収理由

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

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

販売名：(1)シプロフロキサシン点滴静注液200mg「DK」
(2)シプロフロキサシン点滴静注液300mg「DK」

製品回収 平成29年1月10日

対象ロット　包装形態　　出荷数量（箱）　出荷判定日

3社　約50ロット　2014年11月21日～2017年1月6日

回収理由

本製品の原薬シプロフロキサシンについて、原薬製造所において製造販売承認書に記載のない製造所の中間体を用いて原薬を製造したことが判明いたしました。

そのため、本件は製造販売承認書からの逸脱と判断し、当該原薬を使用して製造されたロットの製品を自主回収することといたしました。

⇒

中間体の医薬品としての再認識。

海外の場合、製造場所の変更や実査での確認を行う。

販売名：ダルテパリンNa静注5000単位／5mL「タイヨー」

製品回収　平成28年12月19日

対象ロット	包装形態	出荷数量（箱）	出荷判定日
17ロット	30,000箱	2014年2月18日～2016年12月16日	

回収理由

本製品の原薬ダルテパリンナトリウムの受入試験（定量）について、適切な検証と変更管理を実施せず製造販売承認書に記載されている方法とは異なる試験方法（以下、[本試験法]）で実施していたことがわかりました。

そのため、[本試験法]で受入試験を実施し、その原薬を用いて製造した製品については、製造販売承認書からの逸脱と判断し、市場に流通している使用期限内の全ロットを自主回収することといたしました。

⇒

代替試験方法のバリデーションと承認法との比較、並びにGMP管理に不備があったと思われる。

当局の査察における製品回収？ 平成27年 6月24日
NYR サンローション 医薬品回収（クラスⅡ）

対象ロット	対象数量	出荷時期
O18	4481個	2014年3月31日
R18	3455個	2014年5月19日
T18	1993個	2014年7月18日
F19	700個	2014年10月24日
Y19	2971個	2015年5月11日

回収理由

当該製品において、社内基準を上回る微生物が検出されたため、自主回収をさせていただきます。

医薬品回収（クラスⅡ）平成26年7月1日
アミファーゲンP注20mL

対象ロット、数量及び出荷時期

ロット番号：FT3808

出荷数量：3671ケース（183，550管）

出荷時期：平成25年12月9日～平成26年1月24日

回収理由

当該製品につきましては品質試験を実施し、承認規格内ではありますが、他ロット製品に比べエンドトキシン試験の値が若干高い製品がありました。念のために自主回収することと致します。

⇒**なぜ、規格適合なのに回収する必要があるのか？**

3） 変更管理の難しさ
品質＆一変申請/軽微変更届の変更管理

（1）薬事対応（一変/軽微）の判断

（2）海外変更が伴う場合

(1)薬事対応(一変/軽微)の判断

- 通知のガイドライン/Q&Aからの判断
- 製造販売承認書の記載からの判断

  『』“ ”が軽微 《》やその他は一変事項

  記載が適切でなかった時の対応

  - 一変事項が軽微記載
  - 軽微事項が一変記載
- 品質に影響することなのかどうかの判断

(1)軽微変更と一変申請の判断

1. 記載方法で軽微と一変を明確にしている

　一変事項を軽微に軽微を一変にしていることも

2. 軽微を一変にしている場合

　当局と相談して軽微で変更できる場合も

　例えば、一変にしていることで逸脱が発生？

3. 一変を軽微にしている場合

　書類上は問題ないが、それが品質に影響する

　場合は問題となる場合がある

　有効期間を軽微変更で届けた→製品回収

（2）海外変更が伴う場合

・製造販売承認書の記載事項かどうか

・品質に影響する事項かどうか

・変更バリデーションはされているか

⇒十分なデータがなかなか得られない

　勝手に判断して行うリスクが高い

迷ったら、審査当局に相談する→一変か軽微

・簡易相談

・品質相談（審査）

・事前相談　など

会社買収に伴う変更と入荷（海外の場合）の注意事項

- 企業の買収
  - 法人が変わるかどうか
    - 株式の取得　　＋名前の変更
    - ＋人が乗り込んでくる（責任者変更）

  注）企業買収は最高機密情報であり、
  わかっても間際か、発表後
  ⇒当局から、連絡が遅いと指摘されたが難しい
  まめに連絡を取り、当局を巻き込むことが良い
  - 製造所が分割されて買収⇒新規外国製造所認定
- 外国製造所認定が新規に必要かどうか
- 原薬/製剤の輸入が止まることを常に考える

5. 海外との品質契約の締結の注意点

1)売買契約と品質契約のすみ分け
2)品質契約の例/品質契約で注意事項
3)製造所の監査が行える(&品質トラブル時に製造所に監査が行える)
4)受入れ時に適合しなかった場合の返品の可能性
5)日本で外観選別した時の不良品の費用の負担
6)変更時の連絡と承認
7)製造所での製造販売承認書記載事項からの逸脱確認
8)研究開発段階での外国製造所認定
/GMP適合性調査資料提出の契約
・研究開発段階で注意すべき点
・海外の製造状況を把握し製造方法に反映させる(ソフトカプセル)

1)売買契約と品質契約のすみ分け

売買契約書

・品質は別途結ぶ（この場合が多い）

・受け取って30日以内に申し出がないと返品不可

⇒契約書を確認する時、この日数にQA/QCは注意

・受入れ試験不適合の場合、両社協議する

⇒両社協議だと返品できないケースが多い

⇒できれば、こちらの試験結果で返品できるように

・輸送の責任を明確にしておく

取決事項　製造業者等との取決め

製品の製造業者等と次に掲げる事項を取り決め、これを品質管理業務手順書等に記載しなければならない。

一 製造管理及び品質管理並びに出荷に関する手順

二 製造方法、試験検査方法等に関する技術的条件

三 製造販売業者による定期的な確認

四 当該製品の運搬及び受渡し時における品質管理の方法

五 変更が当該製品の品質に影響を及ぼすと思われる場合の
　製造販売業者に対しての事前連絡の方法及び責任者

六 情報の製造販売業者に対する速やかな連絡の方法及び責任者

　イ 製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他の危害の発生
　　又は拡大を防止するために講ぜられた措置に関する情報

　ロ その他当該製品の品質等に関する情報

七 その他必要な事項

GQP省令

・原薬については、製造業者と取り決めを行う

・定期的に査察を行い、品質保証を確認する

エーザイでは、2000年4月より

・原料/資材の査察実施

・従来の原料調査書を品質保証書で
　両社でサインの書式で実施

GQP省令対応は追加で取り決め事項（原薬）作成

外部との取り決め

GQP;

・製造所（自社/委託先）との取り決め

・原薬製造所との取り決め

・外部試験サイトとの取り決め

⇒L字（原薬製造所⇔製剤製造所⇔製造販売）

の取り決めは認めない方向（直接結ぶ）

GMP;

・原料/資材メーカーとの取り決め

（PIC/S GMPの6つギャップ;GMP省令施行通知）

2）品質契約で注意事項

- 両社でサイン（必要ならディーラー含める）
- 試験方法と規格値（保証項目）
- ロットサイズ、ロット構成、ロット単位等
- 製造方法
- 包装形態/荷姿/写真/表示ラベル
- COAの形式
- 品質保証期間
- 品質に影響ある逸脱（定義やレベルの明確化）時の連絡
- 変更時の事前連絡
- 参考品の保管
- 輸送条件

2）品質契約で注意事項

・製造所の監査が行える
　・品質トラブル時に製造所に監査が行える
・受入れ時に適合しなかった場合の返品の可能性
・日本で外観選別した時の不良品の費用の負担
　・日本で外観選別をした時の不良は返品可とする
　⇒不良品にもお金を支払うことになる
・変更時の連絡と承認

製造所の変更管理の確認（特に海外製造所）

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

3)製造所での製造販売承認書記載事項からの逸脱確認

MFだと詳細な製造法が開示されていない

・MFの変更時、それが軽微変更か一変申請かの判断はMF業者任せ

⇒

・査察時に製造販売承認書（あるいは取り決め事項）とSOPに差がないことを確認する

・売買契約書/品質取り決め書に齟齬が見つかった場合の責任にも触れておく

4）受入れ時に適合しなかった場合の返品の可能性

売買契約書では、受け入れ試験に適合しなかった場合は、両社協議するとしていることが多い。

⇒出荷試験はOK

⇒力関係になる（海外ではよくて費用の折版）

5）日本で外観選別した時の不良品の費用の負担

日本は海外よりもはるかに、外観/異物について求めている基準が高い。

それは日本のユーザーが外観/異物の苦情を出す

また、それに伴う製品回収も多い

その対応を行うが、海外では苦情にならない

⇒

日本で外観/異物選別を行う製販が多い

その時、**良品だけ購入するとの売買契約にする**

海外製造所には良品を造るインセンティブが働く

6）変更時の連絡と承認

・海外との品質取り決めで具体的な変更内容を明記
・海外製造所が関係する製造販売承認書の記載事項を提供し、それに関係する変更は必ず連絡する取り決めにする
・こちらの承認がない限り、変更を実施しないことを取り決めとして定めておく

⇒

海外はこちらの承認なしに行うことがあるため、
要注意！

7）製造所での製造販売承認書記載事項からの逸脱確認

一斉点検で齟齬があった製販は顛末書提出
その中に、「二度とおこさないように、＊＊＊を行う」と返答している。

・毎年齟齬を確認する
（2年とした会社は1年に変更）
⇒齟齬の確認の方法
・アンケート　⇒　齟齬がないとのアンケート結果
・実査　⇒　査察者の力量に左右される
・SOPと製造販売承認書の齟齬

8)研究開発段階での外国製造所認定/GMP適合性調査資料提出の契約

・研究開発段階で注意すべき点
・海外の製造状況を把握し製造方法に反映させる（ソフトカプセル）

・研究開発段階で注意すべき点

申請中に

・原薬の製造所の変更

・申請資料で使用した製造所の外国製造所が、
更新しないために承認が降りる時点では、
その製造所は登録されていないことになる。

・変更管理先の新しい製造所のバリデーションは
これから行われるので承認時までにバリデーション
外国製造所認定申請、GMP適合性調査が
間に合わない

・研究開発段階で注意すべき点

・研究開発の段階で、相手先と契約に盛り込んでいない。
  ・承認を得るためのデータを提供する
  ・必要な手続きを維持する

⇒当局と相談

・研究開発段階で注意すべき点

研究開発部署は申請/承認を得ることを目的

製造/品質は、

- ・品質の確保/レギュレーション適合
- ・タイムリーな供給
- ・コスト

上記を達成するために、事前に製造/品質が

記載内容を確認する

・海外の製造状況を把握し製造方法に反映させる（ソフトカプセル）

新製品；

・製造所；米国

・剤型；ソフトカプセル

・製造方法；

ソフトカプセル製造では、ゼラチンシート２枚を機械を通し、それを張り合わせ、その中に薬剤を充填し、ゼラチンシートをカットする。機械を通すために離型剤をゼラチンシートの両面に塗布する。カプセルの外側の離型剤は溶剤または布拭きで除去するが内側は残っている。

・海外の製造状況を把握し製造方法に反映させる（ソフトカプセル）

内側に離型剤がどの程度残るか？

・仕込み根拠データで充填量に比べ含量が低い

・ソフトカプセルの離型剤は当時流動パラフィン使用

⇒GCで分析結果　０．６％流動パラフィン

仕込み根拠データの含量低下０．６％と一致

その後、他社製品回収より、離型剤見直し着手

・離型剤はその製剤の処方欄の油を使用

・処方欄の油が離型剤として使えないものは、処方変更する（OTCだったのでモダナイズ時）

・海外の製造状況を把握し製造方法に反映させる（ソフトカプセル）

海外の製造所に確認

・離型剤を使用している

・その離型剤は処方成分にない

⇒このままだと処方にない成分が混入

⇒製造方法欄に下記を追記（差し替え）

「離型剤として＊＊＊を使用する」

⇒質問もあったが承認された。

⇒実際の製造と製造販売承認書との齟齬はない

製造法を知っておくことがリスク回避にもなる

6. GMP監査項目

1）製造販売承認書との整合性

2）取り決め事項との整合性

3）変更管理状況の確認

4）逸脱/ OOSの確認

5) サンプリング方法の確認

6）類似の原料/資材の確認と受入れ試験で検出可能かの確認

7) 洗浄バリデーションのサンプリングがワーストケースかの確認

8）サンプリング場所/方法の確認

9）FDAのリモート査察のガイドライン

10)規制当局による遠隔評価の実施に関する質問と回答（Q&A）

GMP監査（定期）

査察の頻度（目安）

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

原料及び資材メーカーの監査

医薬品は原料 /資材の品質に大きく影響される

固体剤

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

注射剤

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

1)製造販売承認書との整合性

・改正薬事法で詳細な製造法、外部試験サイト、保管場所を記載するようになり、GMP監査においては承認書記載事項と現実が一致しているかの確認が重要になっている。

・一度、承認書とSOPを確認する。それを行っていると、その後はSOPの変更があれば、その変更された内容が承認書と一致しているかを確認することでよい。

・不一致があった場合、その不一致がどの時点だったかを確認する。

- ・承認書が初めから間違っていたのかどうか。
- ・承認書の最初の記載整備時のミスか、
  その後の変更管理での不備か。
- ・不一致が品質に影響するかどうか。

上記を鑑み、不一致のことの重大性を推察する。
（製品回収/改善命令/製造停止）

2）取り決め事項との整合性

- 取り決め事項と製造方法や外部試験サイト、保管場所に齟齬がないか確認
- 取り決め事項に反映すべき変更の事項が取り決め事項に抜けていないか確認
- 取り決め事項→承認書→取り決め事項→承認書

2）取り決め事項との整合性

- 取り決め事項が正しい情報が反映されているかの確認
  - 製造所の名称、住所などが正しいかの確認
  - 一度行っているとその後は変更情報だけの確認
- 製剤の委託先の取り決め事項がL字の場合は、製剤の委託先が、原薬メーカーと取り決めを結んでいること、変更管理などを確認する。

3)変更管理状況の確認

- 変更管理のログを確認し、必要な変更が連絡されていることを確認する。
- 変更管理のログを確認し、軽微変更/一変申請に関わる項目がないかを確認する。
- 変更管理がSOPに反映してるなどを代表的な例をピックアップして確認する。
- 変更管理の仕組みが回っているかを確認する。
  提案→審査→決裁→（バリデーション→評価→）SOP変更→実施→確認など

4)逸脱/OOSの確認

・逸脱のログを確認

何件か取り上げ、それがSOP通り運用されているか、判断＆処置が適切かを確認する。

⇒その製造所のGMP/品質保証の問題は、逸脱事例を追究していくことで知る場合がある

・逸脱/OOSの仕組みがSOP通りに運用されているか確認する。

⇒プラントツアーで逸脱/OOSが起きた時に、どうするかを尋ね、後でSOPで確認するなど

4)逸脱/OOSの確認

・ラボエラーの確認が適切か
・明確なラボエラーが見つからなかった場合、
　製造状況を確認しているか
・リテストを行った根拠が適切か
・リテストは何名、n数を幾つで行っているか
　　2人×n=2、n=4～6など　全ての結果が適合
・再サンプリングを行っている場合、
　　その根拠は適切か
・リテストする場合のドキュメンテーションは適切か

5) サンプリング方法の確認

- 均質性を確認しているか、そのデータは？
- 製造工程で不均一な作業がないか？
  掻き落とし作業など
- 現場でサンプリング　or　品質部門でサンプリング

6）類似の原料/資材の確認と受入れ試験で検出可能かの確認

- 類似の原料/資材が入って来ても確認可能か？
  原料/資材メーカーで類似品があることを確認しているか？
- 原薬の粒度分布や粒子径の確認は？
  造粒しない製剤の溶出試験は大丈夫か？

7) 洗浄バリデーションのサンプリングが ワーストケースかの確認

- スワブ法とリンス法

  第一選択肢がスワブ法だが、検討しているか？
- スワブ法のSOP、回収率の確認データ
- ワースト箇所の根拠データはあるか？
- ホールドタイムは確認しているか？
  - ダーティホールドタイム（使用後何時間までに洗浄）
  - クリーンホールドタイム（洗浄後いつまで使用可能）

8）サンプリング場所/方法の確認

サンプリング場所

・サンプリング室の有無

・原料であれば計量、資材であれば包装工室と同じ環境になっているか

・更衣　・清掃　・SOP　・サンプリングログ

サンプリング方法

・サンプリングSOP

・サンプリング治具の清掃/保管の規定

・汚染防止の視点

その他GMP事項の確認

原薬/原料と製剤共通

- 異物をモニタリングする仕組みがあるか
- 虫の防虫＆モニタリングの仕組みがあり、工場長まで報告があがり、対策を講じているか
- 毛髪に対して作業着並びに作業方法で対策を講じているか
- 洗浄バリデーションを行っているか
- 異種混入防止の仕組みが導入されているか

その他GMP事項の確認
原薬製造での注意事項

- 回収溶媒使用有無
  - 製造販売承認書の記載状況
  - 回収溶媒の試験設定有無
  - 何回まで使用するかの制限有無
- 結晶化工程での種結晶使用有無
  - 種結晶のSOP規定
  - 種結晶の保管管理
- 結晶系/粒度分布の管理方法
  - 造粒しない混合だけの製剤の原薬は注意

原薬製造での注意事項

- 再結晶母液の管理
  - 母液の再利用SOP規定
  - 母液を何回まで使用するかの制限有無
    →くさやのタレになっていないか
- 製剤
  - 前ロットの粉を次ロットに添加しているか
  - 1クールで数ロット製造時のロット替え洗浄
    →洗浄していない場合もある

製剤製造での注意事項

- 製造支援設備の監査事項（空調，用水システム等）
  水の原水　水道水以外の場合水道法の試験実施
  モニタリング（微粒子数、浮遊菌/落下最近）の頻度
- 水の管理
  ロットの単位は
  ユースポイント（→現場の確認）のサンプリングは
    全てのユースポイントをカバーしているか
    サンプリング時のフラッシング量の規定は
    バリデーションデータはあるか

製剤製造での注意事項

- ゾーン区分と管理
  - 段階的にupするようになっているか
  - 環境モニタリング方法
    逸脱が起きた時の対応とSOPへの記載
  - 更衣/滅菌機1way
  - 差圧の値　　通風口に手を置いて確認

製剤製造での注意事項

- ゾーン区分と管理
  - 包装ラインの球が暴露される箇所のゾーン
    ゾーンが別になっているか
  - インナーのトイレ有無
    最近の県の査察で指摘(改善要望)
  - 物と人の動線の確認
    パス室では靴が重ならないようになっているか

製剤製造での注意事項

・キャリブレーション漏れの確認

キャリブレーションラベルの期限切れ確認

キャリブレーション管理台帳の確認

・計量工程

どのようなダブルチェックをしているか

・２人、１人＋コンピューター

インナーに在庫を抱えているか

・間違いは戻す時に起き易い

製剤製造での注意事項

- 洗浄バリデーションの確認
  - 残存基準
  - 洗浄方法/評価方法
  - 洗剤
  - クリーン/ダーティホールドタイム設置と
    バリデーションデータ

製剤製造での注意事項

- 製剤工程
  - 異種錠が検知できるラインになっているか
  - エアーガンの使用有無（予想もしない所へ飛ぶ）
  - 異物検査はどのような方法か

    目視選別（ベルト選別） スピードは？

    機器（会社名といつごろの機械か）
  - 除鉄機/金属探知機の設置場所

    粉の段階で除鉄器、球の段階で金属探知機

製剤製造での注意事項

- 実際の逸脱件数

  逸脱SOP確認にプラスして実際の逸脱件数確認

  逸脱件数確認により、実際の運用状況を確認する

  収率管理が逸脱に反映されているか

- 服装

  毛髪がはみ出していないか

  手袋と服との間に腕が見えていないか

  正しく服を着用しているか

製剤製造での注意事項

・毛髪

工室入室前の服の異物除去

・バキューム又は粘着ローラー

・虫

虫が飛んでいたらどうするか？の質問

虫の死骸を発見したらどうするか？の質問

虫に対する意識のレベルの確認

・交差汚染防止の取り組み

製剤製造での注意事項;交差汚染防止

- 生産計画で工夫する
  - 大きな錠剤/カプセルから生産すると、
    品目替え後に万が一混入しても
    厚さ選別機で排除されたりPTPに入らない
- ビデオ検査機で必ず排除されるかなど
  バリデーションされているか
- 表示資材はライン上のバーコードセンサーを設置
- 表示資材は計数管理を行う
- アンプル/バイアルなど注射剤は計数管理を行う
- 逸脱管理に通常の収量幅を設置する

製剤製造での注意事項;包装・表示

・表示資材の計数管理
  ・代表的なもので計数管理シートを実際に確認
・ラインでの全数保証システム
  ・ライン捺印の時、捺印カウンターを活用しているか
・ラインでの異種品確認
  ・表示資材のラインでのバーコード管理
  ・添付文書のバーコード管理(折ったものは？)
    添付文書メーカーがどのような管理をしているか
    を把握しているか確認(表示資材の管理レベル)

製剤製造での注意事項;包装・表示

・ラインでの捺印
  ・捺印有無検査機かカメラ確認か
・ラインでの無捺印生じるリスク
  ・無捺印が発生することがあるか
    →記録に残しているか
  ・系外排出品の処理基準があるか
・準備室での捺印があるか
  ・その場合は準備室も監査する

製剤製造での注意事項;包装・表示

・表示資材の保管
  ・施錠管理の場所か
  ・アクセスは制限されているか
・ラベル貼付・捺印機
  ・品目替え時にラベルを繋いでいないか
    異種ラベルが混入するリスクがある

表示物の計数管理は引き算をしない

- 表示物の計数管理をシートで行っている
- 確認すると数字が合わないケースが多い
- 計算時、引き算しているケースが時々見られる
- 時々、捺印したラベルが後日発見される場合がある

該当ロットの収支を確認するとラベルが合っているということは、合っていたのが間違いだった。

計数管理に疑問？

→委託先査察レポートを見て、表示資材の管理が抜けていた。そこでそれを目的に査察

相手が用意したロットに引き算が（枚数に矛盾）

【大阪府】日本製薬を業務停止処分
テスト用アンプル誤出荷で　薬事日報

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

【大阪府】日本製薬を業務停止処分
テスト用アンプル誤出荷で　薬事日報

疑問１；　アンプルの計数管理は？

疑問２；　ラベルの計数管理は？

疑問３；　テストアンプルの管理は？

テストサンプルでの痛い経験（製品苦情）

ドリンク剤（他社製造販売　エーザイ販売）

苦情内容；水っぽい（年配の方が飲まれた）

・ラベルは問題ない

・内容成分を分析したら水だけ

⇒ラインのテストサンプルが混入していた。

　幸い滅菌していたので、微生物の問題もなかった

　　⇒万が一服用しても問題が生じないものにする

テストサンプルの管理

テストサンプル

・製品とは別に作成する場合

・製品から作成する場合（ウェイト・チェッカー用）

その都度、製品から作成する場合は、

・表示を明確にする

・処理を行ったかどうかの記録を付ける

・ダブルチェックを行う

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

ラインでの全数検査による保証

1錠1カプセルに品質問題があると、患者様には、100%の不良になる。これを防ぐには、

バリデーション　＆　ラインでの全数検査

による保証以外にはない。

ラインでの上乗せ基準

・表示資材のバーコード検査
・表示物の画像検査
・異物のビデオ検査
・粉と成形時に除鉄機とメタルチェッカー
・ポジティブセンサー　＆　シグナル入手後、良品へ

1. FDAの製造所GMPのリモート評価についてのガイドライン

http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/FDAremoteinspection2.pdf

GMPPlatformのメルマガ掲載

COVID-19（新型コロナウィルス感染症）による公衆衛生上の緊急事態における医薬品製造およびバイオ研究モニタリング施設のリモートインタラクティブ（遠隔対話式）評価に関する産業界向けガイダンス 2021 年 4 月

Remote Interactive Evaluations of Drug Manufacturing and Bioresearch Monitoring Facilities

During the COVID-19 Public Health Emergency Guidance for Industry

https://www.fda.gov/media/147582/download

FDAのリモート査察のガイドライン

http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/FDAremoteinspection2.pdf

標記のガイダンスが出ました。コロナ禍で FDAの査察が思うようにできていないために、遠隔（リモート）での GMP 評価を行うようです。これは実際に査察が必要かどうかの事前評価で、これで問題がなければ実査は行わないようです。

また、正式な指摘事項 Form 483は遠隔評価では提出はせずに、指摘事項のレポートを出し回答を求めるとのことです。

リモート査察の準備と実施

・FDAはリモート査察（遠隔地評価）を事前評価に使い、問題なければ実査行わない。
・PMDAもリモート査察実施
・製販もリモート査察実施

⇒

・製造現場のビデオorオンラインでの映像提供
・ファイルの共通サーバー（ワンドライブなど）準備

私たちが行うこと

・リモート査察も実査としてカウントするようにSOP改訂
・リモート査察のシミュレーション実施
・オンラインでの映像は移動を減らす工夫を行う
・事前にリモート査察について、相手先と確認し、事前準備を充実

1. FDAの製造所GMPのリモート評価について

COVID-19（新型コロナウィルス感染症）による公衆衛生上の緊急事態における医薬品製造およびバイオ研究モニタリング施設のリモートインタラクティブ（遠隔対話式）評価に関する産業界向けガイダンス 2021年4月

標記のガイダンスが出ました。コロナ禍でFDAの査察が思うようにできていないために、遠隔（リモート）でのGMP評価を行うようです。これは実際に査察が必要かどうかの事前評価で、これで問題がなければ実査は行わないようです。また、正式な指摘事項Form 483は遠隔評価では提出はせずに、指摘事項のレポートを出し、回答を求めるとのことです。

査察で一番大切なことは、査察官に疑われないことです。疑われると、査察官が数名×数か月にわたって徹底的に調べられます。ほとんどの製造所はそれを行われると何か出てくるのではないでしょうか？　実際ある米国の製造所ではFDA査察官が数か月にわたって査察を行い、400ほどの指摘（クリティカルやメジャーもあり）を受け、対応に大変苦慮されました。

査察官もお仕事でやられています。私たちはそのお仕事が円滑にかつ目的を達せることができるようにお手伝いを行うことです。その気持ちを忘れないことです。遠隔評価はどうしても隔靴掻痒の感があります。そこをできるだけ、こちらでできることは協力することに尽きます。自分が査察官だったらどうして欲しいかを考えて準備・行動することです。査察官は該当製品の製造状況を目で見たいと思っています。そのビデオを用意し、品質に関係する箇所はより詳しく撮影するなど。自分たちが逆に委託先を遠隔評価したいなら、どこを見たいかは想像できるかと思います。このガイドラインにもFDAの要望事項が記載されていますので、その対応を見事に完遂することです。相手が何を求めているかを想像して準備することです。このガイドラインはそれに役立ちます。

また、GMPは見せ方で査察官の印象は大きく左右されます。そのためには被監査マニュアルを作成し、説明の仕方、質疑応答の注意事項、書類の取り出し時間などを練習により一定のレベルに上げることです。人は外見が9割という本もでているほど、身だしなみをよくすることは印象を左右します。まさに5Sの実践です。遠隔評価といえども忘れてはなりません。

ガイドラインが公開されているということは、これを見て協力してくださいとのニュアンスもあると思います。お役に立てると幸いです。不明な点は原文をご確認ください。 なお、翻訳にあたっては、鈴木理絵子さんにご協力いただきました。

序文

パブリックコメント

このガイダンスは、新型コロナウィルス感染症（COVID-19）による公衆衛生上の緊急事態に対処するために発行されています。米国食品医薬品局（FDA）が、本ガイダンスに対する事前の一般市民の参加は実行不可能または不適切であると判断したため、事前のパブリックコメントなしで実施されます（連邦食品医薬品化粧品法（FD&C法）のセクション(h)(1)）(C)（21 U.S.C. 371(h)(1)(C)）および21 CFR 10.115(g)(2)を参照）。このガイダンス文書は直ちに実施されますが、FDAの優れたガイダンス慣行(good guidance practices)に従い、引き続きコメントを受け付けています。

コメントは、いつでも提出することができます。書面によるコメントは、Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852 に、電子コメントは、https://www.regulations.govに提出してください。全てのコメントには、文書番号 FDA-2020-D-1136 とガイダンスの完全なタイトルを明記してください。

目次

I. はじめに
II. 背景
III.リモートインタラクティブ評価の計画
  A. 施設の選定と通知
    1. 承認前およびライセンス許与前査察に関する具体的な考慮事項
    2. 承認後査察に関する具体的な考慮事項
    3. サーベイランス査察の具体的な考慮事項
    4. フォローアップ査察およびコンプライアンス査察に関する具体的な考慮事項
    5. バイオ研究モニタリング査察に関する具体的な考慮事項
  B. リモートインタラクティブ評価の準備
IV.リモートインタラクティブ評価の実施
  A. 技術的要件
  B. 文書および記録のリモートインタラクティブ評価
V. リモートインタラクティブ評価の終了
VI.リモートインタラクティブ評価が確立されたコミットメントと時間枠に与える影響.
  A. 承認前査察およびライセンス許与前査察に関するコミットメント
  B. 全ての種類の査察の時間枠

COVID-19（新型コロナウィルス感染症）による公衆衛生上の緊急事態における医薬品製造およびバイオ研究モニタリング施設のリモートインタラクティブ（遠隔対話式）評価に関する産業界向けガイダンス

このガイダンスは、このテーマに関する米国食品医薬品局（FDA）の現在の考え方を示すものです。いかなる人の権利を確立するものでも、FDAや一般市民を拘束するものでもありません。

適用される法令や規制の要件を満たす場合は、代替の方法を使用することができます。代替の方法を検討する場合は、タイトルページに記載されているこのガイダンスを担当するFDAスタッフまたはオフィスに連絡してください。

I. はじめに

FDAは、新型コロナウィルス感染症（COVID-19）の世界的流行を含む新たな感染症の脅威から米国を守るために重要な役割を果たしています。FDAは、コロナ禍に対応する取り組みを支援するガイダンスをタイムリーに提供することを約束します。

FDAは、COVID-19による公衆衛生上の緊急事態の間、製造、加工、包装または保管施設、FDAのバイオ研究モニタリング（BIMO）プログラムの対象施設、および連邦食品医薬品化粧品法のセクション503Bに基づき登録された業務委託施設における自主的なリモートインタラクティブ（遠隔対話式）評価をどのように要請し、実施するかを説明するために、このガイダンスを発行します。

この方針は、2020年1月27日に発効し、2020年1月31日に保健福祉省（HHS）長官が宣言したCOVID-19に関する公衆衛生上の緊急事態の期間中のみ（公衆衛生サービス法（PHS法）セクション319(a)(2)(42 U.S.C.247d(a)(2))に従ってHHS長官が行った更新を含む）有効であるよう意図されています。

この公衆衛生上の緊急事態を踏まえて、2020年3月25日付の連邦官報の通知「COVID-19関連のガイダンス文書の発行プロセス」（https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-03-25/pdf/2020-06222.pdf）に記載されたとおり、本ガイダンスは事前のパブリックコメントなしに実施されます。なぜなら、FDAは本ガイダンスに対する事前の公的参加が実行不可能または適切でないと判断したからです（連邦食品医薬品化粧品法（FD&C法）のセクション（h）（1）（C）（21 U.S.C. 371(h)(1)(C)）および21 CFR　10.115(g)(2)を参照）。このガイダンス文書は直ちに実施されますが、FDAの優れたガイダンス慣行(good guidance practices)に従い、引き続きコメントを受け付けています。

本文書の内容は、法律としての効力を持たず、契約に明確に盛り込まれていない限り、いかなる形においても一般市民を拘束するものではありません。本文書は、法律の下での既存の要件を一般の人々に対して明確にすることのみを目的としています。このガイダンスを含むFDAガイダンス文書は、特定の規制や法律上の要件が引用されていない限り、推奨事項としてのみ捉えられるべきです。このガイダンスでは、"should "という言葉が使用されていますが、これは何かが推奨されているという意味であり、必須ではありません。

II. 背景

現在、新型コロナウィルスを原因とする呼吸器疾患が発生しています。このウイルスは「SARS-CoV-2」と命名され、それを原因とする疾患は「コロナウィルス疾患2019」（COVID-19）と命名されています。2020年1月31日、HHSはCOVID-19に関する公衆衛生上の緊急事態宣言を発表し、HHSの運営部門を動員しました。

さらに、2020年3月13日には、COVID-19に対応する国家緊急事態の大統領宣言が発令されました。

COVID-19による公衆衛生上の緊急事態の間、FDAは優先順位の高い国内施設査察と、ミッションクリティカル（業務上必要不可欠）であると判断された査察のみを実施することで、不要な接触を制限しています。

予定されている査察がミッションクリティカルでない場合、優先順位の高い国内査察でない場合、あるいは公衆衛生上の緊急事態に起因する旅行制限の影響を受ける場合に、FDAは、他の利用可能なツールや情報を使用して、規制上の決定や施設の監督を支援しています。計画された査察を他の利用可能なツールで補完することもあります。そのため、評価の実施のためにFDAが使用を要請する様々なリモートインタラクティブツール（遠隔対話ツール）を説明するために、このガイダンスを作成しました。このガイダンスでは、これらのツールの組み合わせを、リモートインタラクティブ（遠隔対話式）評価と呼んでいます。

FDAは、他の種類の規制監視活動（査察、記録や他の情報の要求など）の前か後に、リモートインタラクティブ評価の実施を要求することがあります。

III. リモートインタラクティブ評価の計画

FDAは、プログラムオフィスが業務上のニーズに基づいて適切であると判断した場合、いつでもリモートインタラクティブ評価の実施を要求することができます。FDAは多くの目的やプログラムのために査察を行っていますが、それらの査察プログラム分野は全て、リモートインタラクティブ評価の候補と見なされます。

この方針は以下を含む、全ての医薬品査察プログラムに適用されます。

- 承認前査察（PAI）およびライセンス許与前査察（PLI）：

FDAは、販売申請を評価するために承認前査察（PAI）またはライセンス許与前査察（PLI）を行うことがあります。FDAはこれらの査察で、申請書に記載または参照されている施設が、現行の適正製造基準（cGMP）の要件に準拠して提案された製造業務を実行できること、申請書との齟齬がないこと、および申請書で提出されたデータが正確かつ完全であることを確認します。

・承認後査察（PoAI）:

承認後査察（PoAI）では、特定の医薬品およびその製造工程の変更、プロセスバリデーションの評価、申請に対する変更点、および申請時のコミットメントとcGMPの要件に従った支援活動の実行に重点を置いた査察が行われます。

・サーベイランス査察:

サーベイランス医薬品品質査察では、製造プロセスが高品質の医薬品を確実に生産できるようにするための管理を含む全体的な業務を調査し、それによって粗悪品や不当表示された医薬品が消費者や患者に届くリスクを低減します。FDAは、製造工程のcGMPへの適合を評価するためにサーベイランス査察を行います。サーベイランス査察は、原薬や医薬品の製造施設、およびFD&C法のセクション503Bに基づいてFDAに登録した委託先施設で行われます。

・フォローアップ査察とコンプライアンス査察：

特定の医薬品品質問題や施設の問題がFDAの知るところとなった場合、FDAは医薬品品質に関するフォローアップまたはコンプライアンス査察を開始することがあります。

例えば、FDAは以下の調査を目的とした査察を行います。

(1)欠陥報告から生じる製品の安全性、有効性、または品質に関する懸念

(2)情報提供者が施設について提供した情報

(3)他の施設の査察中に発見された施設の違反行為

(4)例えば、警告状や規制当局との会議などに対応して施設が行った是正措置。

・バイオ研究モニタリング（BIMO）査察：

BIMOプログラムは、FDAが規制する研究の実施と報告のあらゆる側面を監視するために設計された査察とデータ監査のプログラムで、包括的でFDA全体にわたるものです。BIMOプログラムの目的は、研究対象者の権利、安全、福祉を保護すること、FDAに提出された臨床試験および非臨床試験のデータの正確性、信頼性、完全性を検証すること、およびインフォームド・コンセント、倫理審査、市販後の要件など、臨床試験および非臨床試験の実施に関するFDAの規制を遵守しているかを評価することです。

A. 施設の選択と通知

FDAは、リスクマネジメントの手法とツールを適用して、施設にリモートインタラクティブ評価への参加を要請するタイミングを決定します。場合によっては、査察を行う前に記録を要求したり、施設にリモートインタラクティブ評価への参加を要請したりすることがあります。これによって、出張するFDAスタッフの数を減らし、査察のために現地で費やす時間を減らすことで、コロナ禍における査察実施に伴うリスクを最小限に抑えることができます。申請者や施設からのFDAへのリモートインタラクティブ評価の依頼は受け付けません。このような決定は、申請者や施設が必ずしも知りえない多くの要因や情報に依存しており、依頼に基づくプログラムを確立することは全ての関係者にとって負担が大きすぎるからです。

特定の施設または医薬品についてリモートインタラクティブ評価が適切であると判断すると、施設および申請者（適切な場合）に電子メールか電話で通知します。FDAは、施設の登録・申請情報を使用して、施設の連絡先または米国の代理人を特定します。電子メールや電話での連絡には、テレビ会議、ライブストリーミング（動画中継）、データや文書の画面共有が可能かどうかなど、リモートインタラクティブ評価に参加する施設の意思と能力の確認を依頼する内容が含まれます。依頼には、評価を受ける施設の名前と住所、リモートインタラクティブ評価を使用する理由、および既知の場合はFDA参加者の名前が記載されます。

施設がリモート評価を受けることに同意した後、FDAは、連絡先を確認し、計画を円滑に進め、施設が記録を転送して、FDAスタッフとリモートでのやり取りを行う能力があるかどうかを判断するために、施設に連絡を取ります。

FDAは、リモートインタラクティブ評価のFDA主任担当官を特定します。また、FDAは施設と協力して、リモートインタラクティブ評価のための活動を計画・調整するために必要な情報を入手します。施設は、これらの要求に応える必要があります。要求を満たす上で何らかの問題があれば、できるだけ早くFDAに知らせることが望まれます。

施設がリモートインタラクティブ評価の実施要請に従わないと、FDAは規制上の判断（例えば、保留中の申請の裏付けとして使用される臨床試験の妥当性や、申請書に記載されている医薬品製造業務の妥当性などに関する判断）をタイムリーに行うことができなくなる可能性があります。

1. 承認前およびライセンス許与前査察に関する具体的な考慮事項

PAIやPLIを実施できない場合、または計画された査察を補完することが有用であると判断した場合、FDAは、査察以外の手段の使用を検討し、PAIやPLIの実施が必要である理由となる特定のリスクに対処するための最も適切な方法を選択します。

FDAは、以下の場合に、申請内容の裏付けのためにリモートインタラクティブ評価を要求することがあります。

(1)施設とのリモートでのやり取りにより、申請審査中に特定されたリスクを評価することができると判断する場合

(2)データインテグリティ上の問題その他、査察が必要であるとFDAが判断するような問題がない場合

通常、FDAは、リモートインタラクティブ評価を開始する前に、FD&C法セクション704 (a)(4)に基づき、記録およびその他の情報を要求します。

2. 承認後査察に関する具体的な考慮事項

PoAIを実施できない場合、または計画された査察を補完するのに有用であると判断した場合、FDAは、PoAIの必要性の理由となる特定のリスクに対処するために、査察以外の手段を使用することを検討します。リモートインタラクティブ評価を要求することが、査察の実施に代わる適切な手段であると判断する場合があります。

FDAは、以下の場合に、PoAIのためのリモートインタラクティブ評価を要請することができます。

(1)施設の査察履歴が妥当なものであり、査察が必要であるとFDAが判断するデータインテグリティその他の懸念事項がない場合

(2)PoAIの実施根拠となる申請に関する具体的な検討事項やcGMP上の製造リスクの評価が、リモートインタラクティブ評価によって十分に可能な場合

3. サーベイランス査察に関する具体的な考慮事項

リモートインタラクティブ評価の対象となる国内外の施設の優先順位付けは、FDAが現在サーベイランス査察について行っているのと同じく、リスクに基づいて行われます。

リモートインタラクティブ評価は、FD&C法セクション510(h)(3)の査察には該当しません。しかし、FDAは、リモートインタラクティブ評価によって収集した情報を用いて、将来の査察の範囲、深さ、およびタイミングを決定します。

4. フォローアップ査察およびコンプライアンス査察に関する具体的な考慮事項

フォローアップ査察やコンプライアンス査察では、取り上げられた特定の問題（医薬品の品質管理、施設、または製造上の問題など）に関連する業務、記録、およびその他の情報を調査します。FDAは、旅行制限のために査察が実施できない場合や、計画された査察を補完する場合などにおいて、リモートインタラクティブ評価が適切かどうかを判断します。リモートインタラクティブ評価を使用するかどうかは、施設の性質、および査察履歴やデータインテグリティに関する懸念事項など、査察が必要となった理由によって決まります。

警告状の発行、規制当局との会議の開催、または強制措置（押収や差止命令など）の後、FDAは通常、是正措置が実施されたことを確認するために査察を行います。

欠陥報告（フィールドアラートレポートや生物学的製品の逸脱報告など）を評価するために、FDAは、リモートインタラクティブ評価を要請したり、FD&C法セクション704 (a)(4)に基づく要請を行ったりすることがあります。

5. バイオ研究モニタリング査察に関する具体的な考慮事項

BIMO査察対象施設の選定はリスクに基づいて行われます。査察の履歴や最終査察からの経過時間などの一部の施設選定要因はBIMOプログラムに共通していますが、その他の要因は各BIMOプログラムに固有のものです。

FDAは、査察が必要とFDAが判断するようなデータインテグリティやその他の懸念事項がなく、評価対象の情報にリモートでアクセスできる場合には、リスクに基づく既存の施設選定方法に従って、BIMO施設をリモートインタラクティブ評価の対象とします。一般的に、リモートインタラクティブ評価から得られた情報は、データの信頼性や被験者保護を含む施設の行為を評価し、申請に対するFDAの意思決定においてBIMO研究の妥当性を判断するために使用されます。

B. リモートインタラクティブ評価の準備

施設がリモートインタラクティブ評価に参加する意思と能力があることを確認すると、FDAは、機材準備、責任分担および期待事項について話し合うための簡単なリモート会議を予定します。会議のトピックには以下を含みますが、これらに限定されません。

- リモートインタラクティブ評価の目的と範囲
- FDAのリモートインタラクティブ評価チームと主任担当官の紹介
- 施設の連絡窓口およびその他の参加者の確認（スポンサーまたは研究委託先、モニター、遠隔補助業務担当者など）
- バーチャルなやり取りのスケジュールとリモートインタラクティブ評価にかかる時間

・ライブストリーミングによる施設の現場確認においてFDAが期待する事柄

・時差および通訳・翻訳サービス（該当する場合）。製造作業のリモート観察やライブストリーミングによるデータ評価などのバーチャルなやり取りは、通常、施設の通常の勤務時間内に行われます。

・要求された情報を共有するための方法（文書の共有およびライブストリーミング技術の使用を含む）

・FDAによる施設のリモートインタラクティブ評価を損なう、または妨げる可能性のある技術的制約

・信号強度が、実際のリモートインタラクティブ評価の間にビデオと音声のライブストリーミングを行うのに十分であることを確認するために、施設全体のインターネット接続をチェックすること。

IV. リモートインタラクティブ評価の実施

FDAは、施設がリモートインタラクティブ評価への参加に同意した場合、FDA査察時と同レベルの透明性を持って協力することを期待しています。予定された時間に、適切なスタッフとのインタビューなどのバーチャルなやり取りを行うことができること、およびFDAの関心分野や作業（製造、試験、包装など）を評価できるよう、施設が可能な範囲で稼働していることを期待しています。施設がビデオやその他のバーチャルなやり取りに対応できない場合、あるいはリモートインタラクティブ評価中のビデオやその他のバーチャルなやり取りでは施設や是正措置を十分に確認できないとFDAが判断した場合には、リモートインタラクティブ評価を終了し、代わりに査察を行うか、あるいは他の利用可能なツールを使用することがあります。

リモートインタラクティブ評価の一環として、FDAは以下を行うことがあります。

・文書、記録、およびその他の情報（電子システム）の要求および確認

・ライブストリーミングおよび／または事前録画されたビデオを使用した施設、作業、データおよびその他の情報の調査

・施設の連絡先を通じて、質問や懸念事項に対処するためのインタビューや会議を予定すること

・施設の是正措置（以前の査察や評価に対するもの、または今回のリモートインタラクティブ評価に対するもの）の評価。一部の是正措置の妥当性を確認するために、または是正措置をリモートで評価することにより評価にかかる時間が不合理に長引く場合には、リモートインタラクティブ評価の代わりに査察が必要となることがあります。

・施設に対して、可能な限り、観察結果および未解決の問題に関する最新情報を口頭で提供すること

FDAは、リモートインタラクティブ評価を通知または開始するために、Form FDA 482（FDA査察の公式通知）を発行しません。

A. 技術的要件

リモート接続の品質（接続性、画質、使用するカメラなど）は、FDAが要求された情報をリモートで確認、観察、調査、評価するのに十分なものでなければなりません。

実用的に可能な限り、施設での作業（無菌作業、機器の洗浄とセットアップ、材料の計量と分注、機器のセットアップ、サンプリング、試験など）に、必要に応じて接近し、遠隔で見て評価できるような技術を用いるのが望ましいです。FDAは、バーチャルなやり取りにおいては、接続に一時的な問題が発生する可能性があることを理解しており、問題が発生した際には、いずれかの当事者がタイムリーに解決することを期待しています。

セキュリティ上の理由から、リモートインタラクティブ評価におけるバーチャルなやり取り（テレビ会議、施設や施設内作業のライブストリーミングビデオなど）において、FDAは、独自のITプラットフォームと機器を使用します。FDAは現在、以下の会議プラットフォームを使用しています。

- FDA Microsoft Teams
- FDA Zoom for Government
- FDA Adobe Connect

B. 文書や記録のリモートインタラクティブ評価

FDAは通常、ライブストリーミングでのやり取りを可能な限り効率的に行うために、リモートインタラクティブ評価の前に、文書やその他の情報を要求し、確認します。

しかし、質問への対応や指摘事項の説明のため、リモートインタラクティブ評価の実施中に、随時、ビデオ録画を含む追加の文書やその他の情報を要求することもあり得ます。リモートインタラクティブ評価中に要求された文書やその他の情報は、査察中に要求される文書やその他の情報と同様に、合理的な時間枠内に提供されることが期待されます。

FDAは、リモートインタラクティブ評価中に要求する全ての文書について、効率的な評価を行うために、電子フォーマットで提供するか、またはライブでのやり取りの最中に画面共有することでアクセスできるようにすることを期待しています。FDAは、リモートインタラクティブ評価中に要求された情報を送信するための安全な手段を提供します。電子文書やその他の情報について、施設は制限事項を明らかにし、暗号化されたファイルやパスワードで保護されたファイルにFDAがアクセスできるようにする必要があります。リモートインタラクティブ評価中に提出される文書は、英語でなければなりません。しかし、ライブストリーミングでのやり取りの最中に通訳が必要であれば、施設は通訳者を用意する必要があるでしょう。

FDAは、紙媒体で文書を管理している施設があり、全ての電子システムのデータが直接閲覧できるわけではないことを認識しています。したがって、そのような施設がリモートインタラクティブ評価に参加することに同意する場合、施設の文書、手順書や電子システムをFDAがリモートで閲覧および検証できるようにする必要があります。紙媒体で保管されている文書が要求された場合にはできる限り、スキャンして、検索可能なPDFファイルに変換すべきです。

V. リモートインタラクティブ評価の終了

リモートインタラクティブ評価が終了すると、FDAは施設の管理職との最終会議を行います。このこの会議では、FDAは通常、指摘事項があればそのリストを書面で提示し、施設側がその内容を理解して適切な対応ができるように十分に詳細に説明し、議論します。書面による指摘事項リストは、FDAの最終的な対応や決定を示すものではありません。FDAは、Form FDA 483（査察所見）を発行しません。

査察と同様、FDAは、施設が、会議の席上で指摘事項に対する回答を行うこと、および/または15米国営業日以内に書面で回答することを奨励します。

リモートインタラクティブ評価の目的と結果にもよりますが、収集された情報と文書は、以下の目的を含む規制目的で使用されます。

・申請を承認するかどうかを含む、保留中の申請に対するFDAの評価のための資料とする。

・報告された懸念事項や欠陥のフォローアップのための査察の必要性を排除する。

・規制当局との会議、警告状、輸入警告、リコール活動、または強制措置のための資料とする。

・査察（特にサーベイランスcGMP査察）を受ける施設のランク付けや優先順位付けを行う。

・フォローアップ査察、コンプライアンス査察、またはその他の監視活動を実施するための根拠とする。

リモートインタラクティブ評価の終了後、FDAはリモートインタラクティブ評価の最終報告書のコピーを施設に提供します。リモートインタラクティブ評価報告書および書面による指摘事項リストは、情報公開法に基づく開示請求の対象となる場合があります。

リモートインタラクティブ評価の結果に基づき、査察が必要であると判断した場合、FDAは、リモートインタラクティブ評価から得られた情報を用いて、査察の準備と実施を行います。

VI. リモートインタラクティブ評価が確立されたコミットメントと時間枠に与える影響

一般的に、リモートインタラクティブ評価の利用は、以下に概説するように、特に優先度の高い活動について、コロナ禍にも拘わらず、FDAが通常の時間枠内で（すなわち、査察と同様の形で）業務を行うのに役立つはずです。

FDAは、ユーザーフィー法に基づくコミットメントを果たし、関連の内部データベースを更新するために、リモートインタラクティブ評価から得られた情報を使用するつもりです。FDAは、リモートインタラクティブ評価を用いれば、概ね、ユーザーフィー法で定められた目標期日までに審査を行うことができるだろうと考えています。ユーザーフィー法の目標期日に間に合わないと予想される場合は、申請者に通知します。

A. 承認前査察およびライセンス許与前査察に関するコミットメント

FDAは、査察に適用される既存の回答時間枠を固持します。

- リモートインタラクティブ評価中に特定された指摘事項に対応してFDAに提出された回答や是正措置は、FDAからの連絡後15米国営業日以内に提出された場合には、申請の審査において考慮されます。15米国営業日以降に受領された回答や是正措置については、現行の審査サイクルでの検討を保留します。
- 15米国営業日以降に受領された回答は、申請に関して完全な回答が行われ、施設の再評価が必要である場合には、次の申請書ユーザーフィーサイクルにおいて考慮されます。

B. 全ての種類の査察の時間枠

FDAは一般的に、査察結果の報告と評価について確立された既存のタイムラインを、リモートインタラクティブ評価にも用いようと考えています。

リモートインタラクティブ評価中に特定された問題に対してFDAに提出された回答や是正措置は、FDAが指摘事項を通知した後、15米国営業日以内に提出された場合には、追加の規制措置を行う際に考慮されます。

2. FDAの製造所GMPのリモート評価に関するQ&A
リモートレギュラトリーアセスメントを実施する質問と回答の産業界向けガイダンス案

「COVID-19（新型コロナウィルス感染症）による公衆衛生上の緊急事態における医薬品製造およびバイオ研究モニタリング施設のリモートインタラクティブ（遠隔対話式）評価に関する産業界向けガイダンス」（2021年4月）が出されました。今回、そのガイダンスのQ&Aが出されましたので、翻訳しました。

セミナーで下記のことを言っています。

「GMPを理解するにはGMP省令だけでなく、日本薬局方、通知（逐条解説など）、事務連絡（PIC/SGMPガイダンス、GMP事例集）、PMDAの指摘事項（講習会、改善命令、オレンジレターなど）を知る必要があります。

大学の先生が講義で難しいことを書きながら『君たちこんなこと暗記しなくてよいから。どこに書いてあるか、誰が知っているかを知っていれば善いから』と言われました。なるほど、さすが大学の先生は良いことを言うとすっかり感心して勉強しなかったら、試験で赤点取ってその後の勉強が大変でした。でも皆さん、私たちには試験がありません。いつでもカンニングできるようにどこに何が書いてあるかを知ることです。

情報はほぼすべてネットにあります。適切なキーワードで検索することです。それと誰が知っているかは、自分がある程度知っていないと、その人の発言が適切かどうか判断できません。そのためには自分の知識を高めることです。間違ったことを言う人の発言はノイズで、判断を間違わせます。

それと、発言した人の内容を100%信用すると、痛い目に遭います。人を信用してその発言を鵜呑みにすることは品質保証ではありません。その人が根拠にしている原典に戻って、その原典（通知、ガイダンスなど）を自ら読み理解することです。通知など分からなければ、薬事の人に確認することです。

ただ、Q&AやGMP事例集、PMDAの指摘事項は精読して欲しいです。また何度も読み返していただきたいです。それをやっていると、当局の考え方が段々わかってきます。そうなると『あなたが判断したことは、当局の判断と大きく変わりません。その時にGMPがわかったとなります。いろいろなGMP問題により適切な判断が行えます』と伝えています。

多くの問題のあった製造所の第三者委員会報告（概略版）を見ていると、QA/QCの責任者が判断ミスを行っています。リソースの確保は当然ですが、リソースを確保すれば品質問題がなくなることはありえません。リソースの確保より大切なことは人の質を高めることです。普段からの学び、ガイダンスを知る、過去問（PMDAの指摘事項や他社の失敗事例など）から学ぶなど行うことです。その地道な努力が品質向上には必須です。それとなにより不正なことは絶対しない。自分たちが造っている医薬品を胸を張って患者様に進められますかです」

ぜひ、多くの方がこのQ&Aをお読みいただき、役立てていただけますと嬉しく思います。不明な点は原文をご確認ください。また筆者にご質問も歓迎です。

なお、翻訳にあたっては、鈴木理絵子さんにご協力いただきました。

規制当局による遠隔評価の実施に関する質問と回答（Q&A）ー産業界向けガイダンス案

このドラフト文書に関するコメントや提案は、ドラフトガイダンスの公開を告知する連邦官報の発行から60日以内に提出する必要があります。電子コメントはhttp://www.regulations.gov に投稿してください。書面によるコメントは、Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Room 1061 Fishers Lane, Room 1061, Rockville, MD 20852）宛てにお送りください。すべてのコメントには、整理番号としてFDA-2022-D-0810を明記してください。

このガイダンスに関してご質問がある場合、および情報が必要な場合は、Office of Regulatory Affairs (ORA), Office of Strategic Planning and Operational Policy (OSPOP), Food and Drug Administration にご連絡ください。

Table of Contents／目次

I. Introduction／はじめに

II. Background／背景

III. Questions and Answers／Q&A

A. Remote Regulatory Assessment Fundamentals／規制当局による遠隔評価（リモートレギュラトリーアセスメント：RRA）の基本事項

1. What is an RRA?／RRAとは何ですか？

2. Who may be subject to an RRA?／RRAの対象となるのは誰ですか？

3. Are RRAs replacing other established means of obtaining information outside of inspections?／RRAは、査察以外で情報取得のために確立された他の手段に取って代わるものですか？

4. Is an RRA an inspection?／RRAは査察なのでしょうか？

5. When may FDA initiate or request to conduct an RRA? ／FDAは、どのような時にRRA の開始、もしくは実施要請を行いますか？

6. Will FDA use RRAs during or as part of an FDA inspection of an establishment? ／FDA は、事業所への FDA 査察の間に、またはその一部として RRA を使用しますか？

7. What are the benefits of an RRA?／RRAの利点は何ですか？

B. Remote Regulatory Assessment Expectations／規制当局による遠隔評価に予想される事柄

8. How may FDA request an RRA?／FDA はどのようにして RRA を要請しますか？

9. What might an establishment expect to happen during an RRA?／事業所は、RRA 中にどのようなことが起こると想定すればよいでしょうか？

10. Are there any consequences for declining to participate in an RRA?／RRA への参加を辞退した場合、悪影響があるのでしょうか？

C. Requests for Records or Other Information as Part of Remote Regulatory Assessments／規制当局による遠隔評価の一環として行われる記録などの情報の要求

12. What records or other information may FDA request as part of an RRA?／FDA は、RRA の一環として、どのような記録などの情報を要求しますか？

13. For what purposes may FDA use the records and other information gathered during an RRA?／FDA は、RRA 中に収集した記録やその他の情報をどのような目的で使用しますか?

14. If the RRA requests records, what is the timeframe for submitting the records to FDA? ／RRA で記録が要求された場合、いつまでにFDA に記録を提出すればよいのでしょうか？

15. How should records or other information in response to an RRA request be provided to FDA?／RRAでの要求に対し、どのようにして記録などの情報をFDA に提供すべきですか？

D. Completion of a Remote Regulatory Assessment／規制当局による遠隔評価の終了

16. What may occur upon completion of an RRA?／RRA が終了した後、何が行われますか？

このガイダンス案は、最終版となった際に、このトピックに関するFDAの現在の考え方を示すものです。いかなる人に対しても権利を設定するものではなく、FDAや一般市民を拘束するものではありません。適用される法令や規制の要件を満たしていれば、代替アプローチを使用することができます。代替アプローチを検討する場合は、タイトルページに記載されているこのガイダンス担当のFDAの職員または部局までご連絡ください。

コロナ禍に対応して、新型コロナウイルス感染症の感染拡大を抑制しながら、規制対象の産業を監視するため、FDAは現場活動のための業務に修正を加えました。規制対象製品の監視のためにコロナ禍の間に使用されたツールの1つに、遠隔評価（RRA）があります。これについては、このガイダンスでさらに説明します。「RRA」という用語（Q＆Aのセクションで定義）は活動のカテゴリーを示すために使用されており、FDAが「遠隔対話式評価（remote interactive evaluations）」や「遠隔記録照査（remote record review）」などの異なる用語を使用する可能性もありますが、それらはすべてRRAの一種とみなされます。

このような活動は、このガイダンスで特定されている他の活動とともに、このガイダンスにおいてはRRAとみなされます。コロナ禍での渡航制限があったため、FDAは、ある種のRRAを利用して、事業所およびその事業所が適用されるFDA要件を満たしているどうかを評価しました。この経験に基づいて3、FDA は RRA の価値に注目し、現在のコロナ禍以外のある種のシナリオと全種類の規制対象製品にRRAを用いるべきであると結論付けました4。このガイダンスは、RRA に対する産業界の理解を深めることで、FDA の遠隔評価実施プロセスを促進することを目的としています。

このガイダンスにおいて、「FDA」や「当局」、「我々は」、「我々に」という用語は食品医薬品局を指し、「あなたの」、「あなたたちの」という用語は規制対象の産業を指します。

（訳注：訳では、基本的にFDA（食品医薬局）を指している場合は「FDA」とし（文脈から明らかな場合は省いています。）、「あなたの」や「あなたたちの」は省いています。

本文書の内容は、特に契約に組み込まれない限り、法律と同等の効力を持たず、いかなる形でも一般市民を拘束するものではありません。本文書は、法律の下での既存の要件を一般の人々に対して明確にすることのみを目的としています。このガイダンスを含むFDAのガイダンス文書は、特定の規制や法律上の要件が引用されていない限り、推奨事項としてのみ捉えられるべきであり、ガイダンスにおける”should”の使用は、何かが提案または推奨されているが、要求されてはいないことを意味します。

II. Background／背景

FDA は、規制対象の製品および事業所の監視のために様々なツール5 を使用しています。このガイダンスにおいて、「事業所」という用語には、外国か国内かを問わず、FDAが管理する法律に従うべき施設、組織、個人、輸入業者や工場を含みます。コロナ禍の間、FDAは、特定の規制対象製品に関する監視、リスク軽減、および重要な公衆衛生上のニーズを満たすためにRRAを用いてきました。

これまで、RRAには、連邦食品医薬品化粧品法（FD＆C法）のセクション704(a)(4)6および8057（後者は以下、「21CFR1.510(b)(3) 、1.512(b)(5)(ii)(C)、またはそれに類するものに基づく外国供給者検証プログラム（FSVP）記録の要求」と呼ぶ）（強制RRA）に基づくFDAの要請を受けて提出された記録などの情報の照査、および企業の自由意志に基づく参加により行われる記録評価や対話式評価（作業の遠隔ライブストリーミング動画、電話会議、画面共有などを用いたもの）（任意RRA）が含まれてきました。

これらの経験に基づき、FDAは、RRAは貴重なものであり、一定の状況下では、コロナ禍の間およびその後も、公衆衛生を保護し、規制対象産業を監督し、あらゆる種類の規制対象製品がFDAの要件に適合することを保証するというFDAの使命において、FDAを支援し続けると判断しています。

FDA は、新型コロナウイルス感染症による公衆衛生の緊急事態の間、143 の特定の事業所に対する任意の遠隔対話式評価の使用に関するガイダンス9 を発行していました（遠隔対話式評価は RRA の一種です）。FDA は、すべての種類の規制対象製品について、任意RRAおよび強制RRAを使用することが公衆衛生の利益に適うと考え、関係者に対して、コロナ禍の期間中やその後にRRA を使用できる状況をさらにわかりやすく説明し、より均一な方法でRRA を実施できるようにするために、このガイダンスを発行します。

III. Questions and Answers／Q&A

このセクションは、FDAによるRRAの要請、実施、使用に関するFDAの現在の考え方を示すことを意図しています。

A. Remote Regulatory Assessment Fundamentals／規制当局による遠隔評価（リモートレギュラトリーアセスメント：RRA）の基本事項

1. What is an RRA?／RRAとは何ですか？

RRAとは、規制対象の事業所やその記録に対して、FDAの要求事項に適合しているかどうかを評価するために、完全にリモートで実施される査察です。RRAは、ヒトと動物の健康を保護し、規制当局としての決定事項を伝え、FDAに提出された特定の情報を検証するのに役立ちます。

RRAは、FDAが規制当局としての決定や監視活動を行うのを支援するために使用できるツールです。現在、FD&C法セクション704 (a)(4)に基づく医薬品事業所からの記録やその他の情報の要求、および21 CFR 1.510(b)(3)と 1.512(b)(5)(ii)(C)に基づくFSVP記録の要求は、FDAが実施する、事業所の参加が義務付けられた（すなわち任意ではない）RRAとなっています。法的または規制的権限の下で実施されるものでない

RRAは、事業所がRRAへの参加を拒否する、またはRRA中に参加を取りやめることができるという点で任意であり、その場合、FDAは、FDAの要求事項への適合を評価するための他の手段を検討することになります。

RRAは、FD&C法セクション704 (a)(1)およびその他の該当するFDAの権限の下で査察を行うFDAの権限を補完するもので、FD&C法第704条(a)(1)およびその他の該当するFDAの権限の下で査察を行うFDAの権限を制限するものではありません。

2. Who may be subject to an RRA?／RRAの対象となるのは誰ですか？

・任意RRA

RRAが義務でない場合（または、FDAが特定の事例において強制RRAを行う権限の行使をしない選択をする場合）、FDAは、どの事業所（例：食品製造業者、タバコ製品製造業者、医薬品または医療機器製造業者、治験担当医師など）に対しても、任意RRAへの参加を要請することができます。

・強制RRA

義務的なRRAには以下のものがあります。医薬品の製造、調製、増殖、調合または加工に従事する事業所は、FD&C 法のセクション 704(a)(4) の対象となります。FSVP では、21 CFR 1.500 で定義される輸入業者は、FD&C 法のセクション 805(d)、および 21 CFR 1.510(b)(3) か 1.512(b)(5)(ii)(C) の施行規則（該当する場合）の対象となります。

RRAは、査察以外でFDAが公衆衛生の使命を果たすために必要な情報を得るための他の確立された手段、例えば、申請者情報要求書、登録確認書、会議、製品提出または申請評価、疾病の大流行などの緊急時のフォローアップ連絡などを制限したり置き換えたりすることを意図したものではありません。同様に、例えば、FDAが事業所に電話をかけて、提出物や申請書に特定の情報が欠けていることを通知しても、これはRRAではありません。これらの活動は遠隔で行われることもありますが、FDAはこれらをRRAとみなしません。

4. Is an RRA an inspection?/RRAは査察なのでしょうか？

一般に、FD&C 法セクション704 (a)(1)に記載されたような査察では、正式に指名されたFDA の役員または職員が、FD&C 法の規制対象となる事業所に（妥当な時間に妥当な方法で）物理的に入り、該当する FDA 要求事項を遵守しているかを判断します。このため、FDAは、RRA が FD&C 法セクション704に基づく査察を規定する法令上の要件（例えば FD&C 法セクション510（h）や 503B(b)）満たすものとはみなしません。

しかし、FSVP記録の遠隔での要求は、FD&C法セクション805 (d)およびFDAの施行規則の権限に基づいています。これらの記録要求は、FDAがそれを用いて食品輸入業者のFSVPに適合しているかどうかを評価するという点で、査察として機能しています。

5. When may FDA initiate or request to conduct an RRA?/FDAは、どのような時にRRA の開始、もしくは実施要請を行いますか？

FDAは、規制責任を果たし、ヒトと動物の健康を守るためにRRAが適切であると判断した場合、RRAを開始、あるいは任意RRAの場合には、その実施を要請することができます。例えば、以下のような場合です。

・パンデミック、自然災害、その他不安定な状況による渡航制限により、FDAが査察を実施できない場合。

FDAが、RRAがFDAによる事業所監視の実施に役立つ、または規制当局としての決定の支援になると判断した場合。例えば、すでに計画されている査察の準備、消費者からの苦情のフォローアップ、事業所が特定の是正措置（例えば、前回の査察や前回のRRAへの対応）を完了したことの確認の支援、または販売申請書の照査の支援などです。

FDAは、RRAの開始または要請を行うべきかの判断のために、リスクベースのアプローチを用います。考慮される要因としては、会社の所在地、査察履歴、製品やプロセスの複雑さ、渡航制限などがありますが、これらに限定されるものではありません。FDAの各プログラムやセンターが、製品に基づいて、異なった形でリスク評価を行うことがあります。

上記の例は例示であり、RRA を開始または要請するかどうかの最終判断は、FDA に委ねられています。FDAがRRAを適宜展開する裁量を有しているからです。現時点では、FDAへのRRAの依頼は受け付けていません。

6. Will FDA use RRAs during or as part of an FDA inspection of an establishment?/FDA は、事業所への FDA 査察の間に、またはその一部として RRA を使用しますか？

現時点では、FDA は、RRA と事業所の査察 を同時に行うことを計画していません。RRAは、FDA職員によって遠隔で実施され、査察を実施する事業所でのFDA職員の立ち会いはありません。しかし、RRA は、査察に先行したり、査察を促したり、査察のフォローアップとして行うことができます。
RRAが査察に先行する場合、FDAは通常、査察を開始する前にRRAを終了させます。FDAは、RRAから得た情報を、その後の査察で得られた結果と組み合わせることがあります。そのような場合、FDAは、RRAから得られた所見を査察中に確認し、その後Form FDA 483 Inspectional Observations（査察所見）に記載することになります。

さらに、FDAは、適切な場合、事業所に対するフォローアップ活動を行うため、または是正措置の検証を支援するために、査察後にRRAを実施することがあります。

監視活動がFDA以外の当事者（例：州および外国の規制パートナー）によって実施される場合、FDAはこれらの監視活動中にRRA（例：ライブストリーミング）を実施することもあります。

7. What are the benefits of an RRA?/RRAの利点は何ですか？

RRA はFDAが重要な公衆衛生上のニーズを満たすのに役立つので、FDA、産業界、および一般市民はすべて RRA から利益を得ることができます。これらの潜在的な利益には、以下のものが含まれますが、これらに限定されるものではありません。

- FDAが、規制対象製品、臨床試験、事業所の適合性を適宜、遠隔評価できるようにすること。これによって、事業所による迅速な是正措置につながるような問題が特定されるので、事業所は、次回のFDA査察に対する準備態勢を強化することができます。

・FD&C 法セクション704(a)(1)に基づく査察に先立ってRRAを行うことで、(1) FDAの事業所での滞在時間を短縮できる可能性があり、(2) 査察中に確認すべき記録の範囲を狭めることにより、FDAの現場での時間を最適化することができるため、リソース費用を削減することができます。

・FDAは、製造販売承認申請書の情報が確認可能であるなどの適切な条件が満たされた場合、査察を行わずに、申請書の承認や緊急使用の認可を含む規制上の決定を下すことができます。このような場合でも、申請承認または認可は、適用される基準に適合していなければなりません。

・リスクベースの査察スケジュールに組み込むための追加情報をFDAに提供し、それによってFDAが査察リソースをより効率的かつ効果的に活用できるようにします。

・以前適合していた製造業者に対する査察に対して取られた是正措置をFDAが検証するのを支援します。

・FDA規制の対象製品の製造販売承認または認可を支援し、遅延を低減するのに役立ちます。

B. Remote Regulatory Assessment Expectations/規制当局による遠隔評価に予想される事柄

8. How may FDA request an RRA?/FDA はどのようにして RRA を要請しますか？

任意RRAの要請や強制RRAの開始には、FDAの各センターや規制業務部によって、複数のプロセスが使用されます。

• In general, for Voluntary RRAs/任意RRAの場合、一般的に

o FDAは、FDAのミッションニーズに基づき、RRAが適切であると判断した場合、事業所の連絡先を通じて、電子メールまたは電話で事業所に連絡します。

o FDAは、事業所の登録、販売申請で提供された事業所情報、またはFDAが利用できる追加情報を使用して、連絡先、認可された職員、または米国代理人を特定することができます。

o FDAの通信や電話連絡では、事業所の最高経営責任者またはその上級被指名人が、要請された種類のRRAに参加する意思と能力がその事業所にあることの確認書を提出するよう要請します。

事業所からの書面による参加同意に続いて、最初の連絡後または連絡中に、FDAは事業所と協力して、バーチャルインタビューや会議の日程を決め、技術的能力を確認し、必要に応じて照査用の記録などの情報を要求します。

• In general, for Mandatory RRAs　強制RRAの場合、一般的に、

o 医薬品事業所に関する FD&C 法セクション 704(a)(4)に基づき、FDA は Form FDA 4003 を用いて記録その他の情報を要求します。この要求には、要求対象の記録の十分な説明が記載されます。

o 輸入食品に関する 21 CFR 1.510(b)(3) および 1.512(b)(5)(ii)(C) に基づき、FDA は Form FDA 482d を用いてFSVP記録を要求します。

RRA が任意か強制かにかかわらず、FDA は Form FDA 482, Notice of Inspection（査察通知）を発行しません。

o 医薬品事業所に関する FD&C 法セクション 704(a)(4)に基づき、FDA は Form FDA 4003 を用いて記録その他の情報を要求します。この要求には、要求対象の記録の十分な説明が記載されます。

o 輸入食品に関する 21 CFR 1.510(b)(3) および 1.512(b)(5)(ii)(C) に基づき、FDA は Form FDA 482d を用いてFSVP記録を要求します。

RRA が任意か強制かにかかわらず、FDA は Form FDA 482, Notice of Inspection（査察通知）を発行しません。

特定の当局の下で実施される強制RRAは、当該当局が詳述する活動を含みますが、事業所は、要求された活動以外の活動への参加に同意することもできます。例えば、704(a)(4)の記録要求の対象となる医薬品事業所は、ビデオストリーミングを伴う別のRRAに任意で参加することができます。

10. Are there any consequences for declining to participate in an RRA?/RRA への参加を辞退した場合、何か悪影響があるのでしょうか？

Voluntary RRAs/任意RRA任意RRAの要請を辞退しても、そのことによってFDAが強制措置を取ることはありません。しかし、事業所がFDAによる任意RRAの実施を辞退した場合、情報が不十分なため、FDAは事業所の活動に対して、適時に評価を行うことができない可能性があります。例えば、販売申請で参照された事業所に関する情報が不足している場合、FDAは申請者に対して、申請または製品の承認、通関、認可に関する決定を適時に行うことができない可能性があります。

同様に、事業所が任意RRAへの参加を辞退した場合、FDAは、事業所が前回査察された時期、入手可能な情報、リスクの評価などの考慮事項に基づき、FDAに提出された情報を検証することや、追加情報を入手して、その事業所を監督する責任を果たすために必要な、査察などの他の措置を検討する場合があります。

Mandatory RRAs/強制RRA

強制RRAを辞退した場合には、悪影響があります。例えば、医薬品事業所がFD&C法セクション704 (a)(4)に基づく記録などの情報の要求（「704(a)(4)の要求」）を拒否した場合、その事業所はFD&C法違反となり21、その事業所から輸入された医薬品は拒否の対象となることがあります。

21 CFR 1.510(b)(3) または 1.512(b)(5)(ii)(C) に基づく FDA の書面によるFSVP 記録の要求を輸入業者が拒否した場合、輸入業者は FD&C 法のセクション 805 に違反することになり、その輸入業者によって輸入に供される食品は FD&C 法のセクション 801(a)(3) に基づく拒否の対象となることがあります。21 CFR 351 1.514(a)。

FDAは、FD&C法に違反した製品または事業所に対してしかるべき措置を講じることができます。 FDAは、特に以下の行為を強制RRAへの参加辞退とみなします。参加を取り下げること、および合法的な記録提供の要求を拒否すること。

11. Are there any technological expectations for an RRA?／RRA について、技術的に期待されていることはありますか？

技術的な期待事項は、RRAの種類とその対象範囲によって異なります。ある種の RRA では記録が要求されますが、その記録は電子的手段や他の手段を通じて、提出することができます。他のRRAでは、さらなる技術的な能力が必要となる場合があります。例えば、RRAにライブストリーミングビデオの使用が含まれる可能性があるとFDAが考える場合、FDAはハードウェアやインターネット接続について質問し、データの機密性を保護するためのIT操作性、セキュリティ、プライバシー管理を評価します。

遠隔接続の質（例：接続性、画質、使用するカメラ）は、要求された記録、文書、その他の情報（電子システムを含む）をFDAが確認、観察、吟味、評価するのに十分でなければなりません。現実的に可能な限り、採用された技術は、必要に応じて、事業所での作業（例：無菌操作、設備の洗浄とセットアップ、材料の計量と分注、計器のセットアップ、サンプリング、試験）を遠隔で見たり、評価したりするためのアクセスを可能にするものでなければなりません。

事業所がストリーミングビデオなどのライブでのバーチャルなやり取りに対応できない場合、あるいはRRA中のストリーミングビデオなどのライブでのバーチャルなやり取りでは事業所や是正措置を十分に調査できないとFDAが判断した場合、FDAは他の利用可能なツールを使用するか、RRAを終了し、その事業所を監督する責任を果たすために必要な査察などの他の措置を検討する場合があります。

記録やその他の情報の送信に関する推奨事項については、以下の質問でさらに説明します。

C. Requests for Records or Other Information as Part of Remote Regulatory Assessments/

規制当局による遠隔評価の一環として行われる記録などの情報の要求

12. What records or other information may FDA request as part of an RRA?／FDA は、RRA の一環として、どのような記録などの情報を要求しますか？

任意RRAでは、FDAは、事業所、規制対象製品、または臨床試験が、適用されるFDA要件に準拠しているかどうかを判断するのに適切な記録やその他の情報を要求します。記録やその他の情報は、通常、FD&C法のセクション704(a)(1)に基づく査察でFDAが要求するものと類似しています。FD&C法、公衆衛生(PHS) 法、および施行規則に、記録と情報の要件が記載されています。

FD&C 法セクション 704 (a)(4)に基づく権限によるRRA の場合、FDA はセクション 704 (a)に基づく査察の対象となるどの記録も要求することができます。21 CFR 1.510(b)(3) および 1.512(b)(5)(ii)(C) に基づく RRA の場合、FDA は 21 CFR 1、サブパート L に基づき維持管理が求められるすべての記録を要求することができます。

任意または義務的な RRA において、FDAが要求する記録などの情報の例としては、以下が挙げられますが、これらに限定されません。

・定期的な製品照査、製品品質報告書、設備記録、プロセスバリデーション記録および報告書、試験結果、製品苦情、または現行の適正製造基準要件への適合に関連するその他の情報など、特定の製造ロットやバッチ、および製品固有の情報の記録。

・製造したバッチとその処分の概要、製造や試験に関する不一致や調査の概要など、特定の記録の要約やリスト。

・読み取りを行うのみの目的で電子データベースにアクセスすること、または、事業所がデータベース内の情報を案内するか、データベースから生成したデータクエリーやサマリーデータを提供するよう要請すること。

・品質システムの管理を文書化する目的、および／または適用されるFDA要求事項への準拠を実証する目的で事業所が作成したSOPおよび記録。

・FSVP輸入業者の場合、ハザード分析、適切なサプライヤー検証活動についての輸入業者による決定、サプライヤー検証活動の実施、および/または是正処置に関する記録。

・FDAの規制対象となる研究の報告または実施に関連する記録またはデータ。

該当する場合、FDAは要求する記録などの情報の量を最小限にするために適切な努力を行い、事業所に対して、FDAがその他の記録の収集と照査を容易かつ迅速に行えるよう、無理のない範囲で努力するよう要請します。詳細については、質問14および15を参照してください。

13. For what purposes may FDA use the records and other information gathered during an RRA?/FDA は、RRA 中に収集した記録やその他の情報をどのような目的で使用しますか?

RRAの対象範囲に応じて、FDAは、収集した情報や文書を以下の規制目的のために使用します。

- 申請書を承認するかどうか、あるいは完全回答書などの回答を出すかどうかを含めた、承認待ちの製造販売申請に関するFDAによる評価を支援すること。
- 事業所または製品が、特定のFD&C法またはPHS法の要件、およびその他の適用されるFDA要件に準拠しているか否かを判断すること。

・必要に応じて、報告された懸念事項や欠陥のフォローアップのための査察の必要性の評価を促進すること。

・必要に応じて、規制当局との会議、警告書、輸入措置、製品回収活動、強制措置などの措置の裏付けとすること。

・査察（特に監視査察）の対象となる事業所の優先順位を決定すること。

14. If the RRA requests records, what is the timeframe for submitting the records to FDA?

/RRA で記録が要求された場合、いつまでにFDA に記録を提出すればよいのでしょうか？

強制RRAの場合、FDAは、要請の個々の背景事情に基づき、無理なく対応できるだけの時間を事業所に与えるような期限内に記録を提出するよう要請します。任意RRAの場合、FDAは、RRAを妥当な時間で完了できるような期限を提案し、事業所が要求された記録を提供することに真摯に取り組むことを期待します。

FDAは、以下のような事情を考慮して、事業所が要請に対応するための合理的期限を提示します。

- 事業所の規模、利用可能なリソース、能力。
- 要求される記録の種類、複雑さ、量。
- 申請に対する措置の目標日、期限など、要請を行った理由、または他の時間的制約を課す理由など。
- 文書の翻訳の必要性。

15. How should records or other information in response to an RRA request be provided to FDA?／RRAでの要求に対し、どのようにして記録などの情報をFDA に提供すべきですか？

要求された記録やその他の情報は、電子フォーマットで提出する必要があります。FDAは、要求された記録や情報を送信するための安全な手段を提供します。電子文書の場合、事業所は、アクセスに関する制限を明確にし、暗号化されパスワードで保護されたファイルにFDAが確実にアクセスできるようにする必要があります。FDAは、FDAに提出された記録や情報の機密性について適用される連邦法（例えば5 U.S.C. § 552(b)(4), 18 U.S.C. § 1905を参照）に従います。

FDAは、一部の事業所が紙媒体で文書を維持管理していることを認識しています。紙媒体で維持管理されている要求文書は、可能であればスキャンして、検索可能なポータブル・ドキュメント・フォーマット（PDF）ファイルとし、FDAが特定する安全な手段で送信するのが望ましいです。紙媒体が記録のコピーを送るための唯一の選択肢である場合、FDAは記録を要求しているFDA職員の名前と連絡先を提供するので、それを提出文書に含める必要があります。

FDAは、記録が英語で書かれているか、英訳を添付することを求めます。記録が翻訳された場合、その翻訳は完全かつ正確であるべきで、該当する場合は、翻訳者の名前、住所、および資格の簡単な説明を記載する必要があります。また、記録の原本のコピーも、適宜回答に含めるべきです。ある種のRRAについては、検証済みの翻訳がすぐに入手できない場合、FDAは最初の翻訳に続いて、可能な限り早く検証済みの翻訳を提供するよう要請することがあります。

特定の当局の下で実施される強制RRAは、当該当局が詳述する活動を含みますが、事業所は、要求された活動以外の活動への参加に同意することもできます。例えば、704(a)(4)の記録要求の対象となる医薬品事業所は、ビデオストリーミングを伴う別のRRAに任意で参加することができます。

10. Are there any consequences for declining to participate in an RRA?/RRA への参加を辞退した場合、何か悪影響があるのでしょうか？

任意RRAの要請を辞退しても、そのことによってFDAが強制措置を取ることはありません。しかし、事業所がFDAによる任意RRAの実施を辞退した場合、情報が不十分なため、FDAは事業所の活動に対して、適時に評価を行うことができない可能性があります。例えば、販売申請で参照された事業所に関する情報が不足している場合、FDAは申請者に対して、申請または製品の承認、通関、認可に関する決定を適時に行うことができない可能性があります。

同様に、事業所が任意RRAへの参加を辞退した場合、FDAは、事業所が前回査察された時期、入手可能な情報、リスクの評価などの考慮事項に基づき、FDAに提出された情報を検証することや、追加情報を入手して、その事業所を監督する責任を果たすために必要な、査察などの他の措置を検討する場合があります。

Mandatory RRAs/強制RRA

強制RRAを辞退した場合には、悪影響があります。例えば、医薬品事業所がFD&C法セクション704 (a)(4)に基づく記録などの情報の要求（「704(a)(4)の要求」）を拒否した場合、その事業所はFD&C法違反となり21、その事業所から輸入された医薬品は拒否の対象となることがあります。

21 CFR 1.510(b)(3) または 1.512(b)(5)(ii)(C) に基づく FDA の書面によるFSVP 記録の要求を輸入業者が拒否した場合、輸入業者は FD&C 法のセクション 805 に違反することになり、その輸入業者によって輸入に供される食品は FD&C 法のセクション 801(a)(3) に基づく拒否の対象となることがあります。21 CFR 351 1.514(a)。

FDAは、FD&C法に違反した製品または事業所に対してしかるべき措置を講じることができます。

FDAは、特に以下の行為を強制RRAへの参加辞退とみなします。参加を取り下げること、および合法的な記録提供の要求を拒否すること。

11. Are there any technological expectations for an RRA?/RRA について、技術的に期待されていることはありますか？

技術的な期待事項は、RRAの種類とその対象範囲によって異なります。ある種の RRA では記録が要求されますが、その記録は電子的手段や他の手段を通じて、提出することができます。他のRRAでは、さらなる技術的な能力が必要となる場合があります。例えば、RRAにライブストリーミングビデオの使用が含まれる可能性があるとFDAが考える場合、FDAはハードウェアやインターネット接続について質問し、データの機密性を保護するためのIT操作性、セキュリティ、プライバシー管理を評価します。遠隔接続の質（例：接続性、画質、使用するカメラ）は、要求された記録、文書、その他の情報（電子システムを含む）をFDAが確認、観察、吟味、評価するのに十分でなければなりません。

現実的に可能な限り、採用された技術は、必要に応じて、事業所での作業（例：無菌操作、設備の洗浄とセットアップ、材料の計量と分注、計器のセットアップ、サンプリング、試験）を遠隔で見たり、評価したりするためのアクセスを可能にするものでなければなりません。

事業所がストリーミングビデオなどのライブでのバーチャルなやり取りに対応できない場合、あるいはRRA中のストリーミングビデオなどのライブでのバーチャルなやり取りでは事業所や是正措置を十分に調査できないとFDAが判断した場合、FDAは他の利用可能なツールを使用するか、RRAを終了し、その事業所を監督する責任を果たすために必要な査察などの他の措置を検討する場合があります。

記録やその他の情報の送信に関する推奨事項については、以下の質問15でさらに説明します。

C. Requests for Records or Other Information as Part of Remote Regulatory Assessments/

規制当局による遠隔評価の一環として行われる記録などの情報の要求

12. What records or other information may FDA request as part of an RRA?/FDA は、RRA の一環として、どのような記録などの情報を要求しますか？

任意RRAでは、FDAは、事業所、規制対象製品、または臨床試験が、適用されるFDA要件に準拠しているかどうかを判断するのに適切な記録やその他の情報を要求します。記録やその他の情報は、通常、FD&C法のセクション704(a)(1)に基づく査察でFDAが要求するものと類似しています。

FD&C法、公衆衛生(PHS) 法、および施行規則に、記録と情報の要件が記載されています。

FD&C 法セクション 704 (a)(4)に基づく権限によるRRA の場合、FDA はセクション 704 (a)に基づく査察の対象となるどの記録も要求することができます。21 CFR 1.510(b)(3) および 1.512(b)(5)(ii)(C) に基づく RRA の場合、FDA は 21 CFR 1、サブパート L に基づき維持管理が求められるすべての記録を要求することができます。

任意または義務的な RRA において、FDAが要求する記録などの情報の例としては、以下が挙げられますが、これらに限定されません。

・定期的な製品照査、製品品質報告書、設備記録、プロセスバリデーション記録および報告書、試験結果、製品苦情、または現行の適正製造基準要件への適合に関連するその他の情報など、特定の製造ロットやバッチ、および製品固有の情報の記録。

・製造したバッチとその処分の概要、製造や試験に関する不一致や調査の概要など、特定の記録の要約やリスト。

・読み取りを行うのみの目的で電子データベースにアクセスすること、または、事業所がデータベース内の情報を案内するか、データベースから生成したデータクエリーやサマリーデータを提供するよう要請すること。

・品質システムの管理を文書化する目的、および／または適用されるFDA要求事項への準拠を実証する目的で事業所が作成したSOPおよび記録。

・FSVP輸入業者の場合、ハザード分析、適切なサプライヤー検証活動についての輸入業者による決定、サプライヤー検証活動の実施、および/または是正処置に関する記録。

・FDAの規制対象となる研究の報告または実施に関連する記録またはデータ。

該当する場合、FDAは要求する記録などの情報の量を最小限にするために適切な努力を行い、事業所に対して、FDAがその他の記録の収集と照査を容易かつ迅速に行えるよう、無理のない範囲で努力するよう要請します。詳細については、質問14および15を参照してください。

13. For what purposes may FDA use the records and other information gathered during an RRA?／FDA は、RRA 中に収集した記録やその他の情報をどのような目的で使用しますか?

RRAの対象範囲に応じて、FDAは、収集した情報や文書を以下の規制目的のために使用します。

・申請書を承認するかどうか、あるいは完全回答書などの回答を出すかどうかを含めた、承認待ちの製造販売申請に関するFDAによる評価を支援すること。

・事業所または製品が、特定のFD&C法またはPHS法の要件、およびその他の適用されるFDA要件に準拠しているか否かを判断すること。

・必要に応じて、報告された懸念事項や欠陥のフォローアップのための査察の必要性の評価を促進すること。

・必要に応じて、規制当局との会議、警告書、輸入措置、製品回収活動、強制措置などの措置の裏付けとすること。

・査察（特に監視査察）の対象となる事業所の優先順位を決定すること

14. If the RRA requests records, what is the timeframe for submitting the records to FDA?

/RRA で記録が要求された場合、いつまでにFDA に記録を提出すればよいのでしょうか？

　強制RRAの場合、FDAは、要請の個々の背景事情に基づき、無理なく対応できるだけの時間を事業所に与えるような期限内に記録を提出するよう要請します。任意RRAの場合、FDAは、RRAを妥当な時間で完了できるような期限を提案し、事業所が要求された記録を提供することに真摯に取り組むことを期待します。

FDAは、以下のような事情を考慮して、事業所が要請に対応するための合理的期限を提示します。

- 事業所の規模、利用可能なリソース、能力。
- 要求される記録の種類、複雑さ、量。
- 申請に対する措置の目標日、期限など、要請を行った理由、または他の時間的制約を課す理由など。
- 文書の翻訳の必要性。

15. How should records or other information in response to an RRA request be provided to FDA?／RRAでの要求に対し、どのようにして記録などの情報をFDA に提供すべきですか？

要求された記録やその他の情報は、電子フォーマットで提出する必要があります。FDAは、要求された記録や情報を送信するための安全な手段を提供します。電子文書の場合、事業所は、アクセスに関する制限を明確にし、暗号化されパスワードで保護されたファイルにFDAが確実にアクセスできるようにする必要があります。FDAは、FDAに提出された記録や情報の機密性について適用される連邦法（例えば U.S.C. § 552(b)(4), 18 U.S.C. § 1905を参照）に従います。

FDAは、一部の事業所が紙媒体で文書を維持管理していることを認識しています。紙媒体で維持管理されている要求文書は、可能であればスキャンして、検索可能なポータブル・ドキュメント・フォーマット（PDF）ファイルとし、FDAが特定する安全な手段で送信するのが望ましいです。紙媒体が記録のコピーを送るための唯一の選択肢である場合、FDAは記録を要求しているFDA職員の名前と連絡先を提供するので、それを提出文書に含める必要があります。

FDAは、記録が英語で書かれているか、英訳を添付することを求めます。記録が翻訳された場合、その翻訳は完全かつ正確であるべきで、該当する場合は、翻訳者の名前、住所、および資格の簡単な説明を記載する必要があります。また、記録の原本のコピーも、適宜回答に含めるべきです。ある種のRRAについては、検証済みの翻訳がすぐに入手できない場合、FDAは最初の翻訳に続いて、可能な限り早く検証済みの翻訳を提供するよう要請することがあります。

セクション 704(a)(4)に基づく要求の一部として記録を提供する場合、その記録は、電子的なフォーマットで提出しても、物理的なフォーマットで提出しても構いません。FDA は、記録の受領時に受領確認を行います。

21 CFR 1.510(b)(3) および 1.512(b)(5)(ii)(C) に基づく RRA の場合、記録は電子的、または FDA からの書面による要求に応じて記録を速やかに届けられる他の手段で送付しなければなりません。21 CFR 1.510(b)(3); 21 CFR 1.512(b)(5)(ii)(C)。

D. Completion of a Remote Regulatory Assessment／規制当局による遠隔評価の終了

16. What may occur upon completion of an RRA?／RRAが終了した後、何が行われますか？

RRA の終了後、FDA は事業所の管理職と会議を行うことがあります。RRA所見がある場合、FDAは、そのリストを文書で提示し、理解を深め、適切な対応を促すために、観察事項を十分に詳しく説明し、議論します。このガイダンスにおいて、RRA 所見とは、RRA を実施する FDA 職員の判断において、FDAによって施行された法律に違反している可能性を示す状況や慣行が観察されたものと定義されます。FDA は、RRA については Form FDA 483, Inspectional Observations（査察所見）を発行しません29 。(RRA からの観察事項がどのようにして査察中に確認され、Form 483 に記載されるかについては、質問6を参照してください)。

事業所は、文書化された観察事項のリストは全て、事業所への開示が最初に行われた時点で情報公開法に基づく要求の対象となりうること（21 CFR 20.101(a)を参照）、および情報公開を免除される情報を削除することで、公的に入手可能となりうること（例えば、5 U.S.C. § 552(b)、18 U.S.C. § 1905、21 U.S.C. 331(j)、21 U.S.C. 360j(c)、21 U.S.C. § 360nn(e)、21 U.S.C. 387f(c) および 21 CFR パート 20 を参照）に留意する必要があります。

FDAは、観察事項に対して、事業所が会議中に回答することや、15米国営業日以内に書面で回答することを推奨しています。RRA中に特定された問題に対して、その期間中にFDAに提出された回答または是正措置は、一般に、FDAが追加措置や決定を行う前に検討されます。21 CFR 20.103に記載されているように、事業所の回答は非公開情報を適宜削除した上で公開されます。

FDAが作成するRRA所見のリストは、FDAが講じる最終措置や決定とはみなされません。しかし、RRAの過程で収集された証拠は、そのような措置や決定の裏付けとして使用されることがあります。

RRAの後、FDAは査察を実施することがあります。重大な問題が発見された場合には、強制措置を含む他の適切な措置を取ることもあります。RRAのプロセスの一環として、FDAは通常、照査された情報の概要、発見された状況や慣行、特定された観察事項を伝える説明と関係文書からなる報告書を作成します。FDA は、21 CFR 505 20.64(d)(3) に記載されているように RRA が終了したと判断した後、RRA 報告書の説明部分の書面コピーを事業所に提供します。

その際、報告書および関係文書は、該当部分を削除した上で、要求があった場合には公開されます。30 FD&C 法セクション704(a)(4) に基づいて要求された記録が、査察の準備、または21 CFR 1.510(b)(3) および 1.512(b)(5)(ii)(C) に基づく FSVP 記録に対する一部の要求の準備のために使用された場合など、報告書の作成や提供が行われないこともある。

3. リモート査察での現場の確認方法の模擬シミュレーション

1)ビデオ撮影(事前)

2)オンデマンド撮影(ストリートビュー)

1)ビデオ撮影(事前)

ビデオ撮影を希望された場合は、具体的に相手の要望を確認することになる。

撮影の時間についても確認しておくとよい。

その製品を製造しているときを希望されるので、それがなければ、同じラインの製品を製造しているときで良いかなど。

事前に送付したときに、必ず「さらに要望はないか」も確認しておく。

2）オンデマンド撮影

オンデマンド撮影を実際に行った体験から

一人の人で対応するとその人の移動時間がかかってしまう。

事前にオンデマンドの工室＆作業を尋ね、その工室に人を前もって待機する。

そして希望の工室＆作業をタイムりに一に撮影するようにしておく。

リモートに事前に入っていて共有化がすぐできるようにする。

撮影者には指示が伝わるようにしておく。

実際にスマホのビデオ機能を使って実施したが、思いのほか実際の製造状況をタイムリーに確認することができた。

事前にシミュレーションをしておくことである。

5. ロシア当局のリモート査察から

査察官；

2名（女性）で製薬会社でそれぞれ17年と8年の経験があるとのこと、専門分野は2人ともバイオ

査察；

3時間のonlineのミーティング（日本時間15時～18時）

ツアーの代わりにビデオや写真を用いて工場説明

時差；

質問や追加の要求事項が深夜に送られ、翌日15:00までに回答

この査察はリモートでしたが、4日間の査察の内、オンラインで繋いで行ったのは2回だけ。

時差の関係で日本時間の15:00～17:00（時差6時間）

殆んどが書面調査で、送付資料（ツアーに替わる動画も含む）に、オンラインで質問に答えるというスタイル

資料は英語で送り、オンラインではロシア語の通訳を通じて実施

査察官は3名、通訳は2名

ロシアからの要求事項はロシアの社員がロシア語を英語に翻訳

洗浄のバリデーションについては随分質問があった

洗浄のバリデーションについて詳しくなかったと思われ、勉強のために質問していた様子（判定基準値や残留量の計算方法まで質問）

ロシアから要求されたSOPはQAが窓口で翻訳会社に依頼（かなりの量）

ツアーに替わる動画は、実際に廊下から中へ入っていくところを撮影

資料はSharePointを使用

オンライン会議はTeamsを活用

日々の査察官からの追加要求事項はWordファイルを添付したe-mailにて受領(ロシア語)

ロシアからの追加要望があり、査察中は毎日その対応に追われた。

ロシアからは日本時間24：00頃（ロシア18：00）に追加資料のリクエストが来たので、翌日15：00（ロシア9：00）までにその資料を用意して送付

他の査察や監査で質問された時に、どのSOPにどのような記載がされているのか誰もよく知らなかったという反省

どちらにしても、査察前に自分が関係するSOPをもう一度しっかり読んで臨む必要があります。

各工程でのGMPレベルの指標となる質問
リスクに絞ったチェックリスト項目（短時間の査察時に著者が確認する項目）

製造部門;

・ロットの均質性が確認されているか。
  ・均質でない行為がないか（掻き落とし/ハンマーで叩くなど）
  ・混合工程と分離工程での均質性評価がされているか
    Ex.　コーティングは数台で行っていると、それぞれの溶出試験評価など
  ・分包充填時の粉の均質性
・ラインクリアランス
  ・品目替え、ロット替え時の清掃
  ・ライン上下に異種製品がないか
  ・ラインが区切られているか、別ロット/製品がライン傍に置かれていないか
・洗浄バリデーション
  ・スワブ法が検討されているか
  ・洗浄に関して逸脱がでていればその対応の確認
  ・分析方法のバリデーション
  ・ホールドタイムを確認しているか
    ・洗浄バリデーションが3時間後に実施されたなら、洗浄は作業終了後3時間以内
    ・洗浄後はいつまで使って良いかのバリデーションがされているか

リスクに絞ったチェックリスト項目（短時間の査察時に著者が確認する項目）

・コンタミ防止/異種品検出
  ・兼用ラインの場合、そのラインで製造する異種品が検出されるか
  ・検出できない場合、生産日程の調整でクロスコンタミを避けているか
  ・エアーガンを使っているか（リスクのある作業には使わない）
  ・表示資材は全数バーコード確認がラインでされているか
  ・バーコードのない表示資材はカメラでの文字確認がされているか
  ・計数管理での捺印印刷時のカウンターを活用しているか
  ・原料/資材をインナー搬入＆製品のインナーからの搬出時のフロアー管理
・虫/毛髪/異物対策
  ・インナーに虫の死骸がないか
  ・インナーで飛んでいる虫を発見した場合の対応を尋ねる
  ・作業着から毛髪のはみ出しはないか
  ・粉と接する作業時にゴーグルを正しく付けているか
  ・虫のモニター結果を工場長に報告する仕組みになっているか/虫の責任は工場長の責任
  ・虫のモニターを行い、補虫計数での管理/目標を設定しているか
  ・添加剤の篩過/溶解後フィルターを通しているか。異物が見つかった時の報告体制
  ・粉と成型時に除鉄器、メタルチェッカーで金属を除く/検出しているか
  ・成型時に異物検査をどのように行っているか
  ・異物不良率が高い時、再検査を行っているか（残存不良率対策）

リスクに絞ったチェックリスト項目（短時間の査察時に著者が確認する項目）

・フェールセーフ機構
  ・センサーはポジティブか（センサーが故障時は良品にならない）
  ・センサーからの良品という信号が入らなければ全て不良品になる
・テストサンプルの確認
  ・テストサンプルの管理台帳を作成しているか
  ・毎回作成するテストサンプルの確認はどうしているか
  ・テストサンプルの表示はどうしているか
・気密性/密封性保証
  ・アルミピロー包装のピンフォール確認

アルミ分包は水分の透過性を防ぐために施されている。その気密性が全数保証されているか。包装工程だけでなく、資材メーカーの保証も重要になる。

・注射剤バイアル製剤のゴム栓打栓の全数密封性保証
・原料/資材の使用期限
  ・使用時に使用期限が切れていないことを確認する仕組みはあるか
・作業者の認定/研修
  ・作業者の認定制度
  ・SOP改定時の研修と欠席者のフォロー
  ・研修の評価方法

リスクに絞ったチェックリスト項目（短時間の査察時に著者が確認する項目）

・プラント・ツアー
  ・設備のところにSOPなどの表示物がないか/管理されているか
    QAの管理された文書になっているか
  ・査察者の入室時に入室研修を実施しているか（清掃/メンテナンス業者含む）
  ・キャリブレーション切れがないか
  ・配管に表示がされているか
  ・ステイタス表示がされているか
・原薬製造所
  ・回収溶媒を再利用する場合の評価/規格はあるか
  ・結晶化工程がある場合、種結晶を使用しているか、その場合のSOP/管理
  ・再結晶溶媒の再利用はあるか、その場合の管理
  ・高薬理活性物質をせいぞうしているか
  ・アレルギー物質を製造しているか

リスクに絞ったチェックリスト項目（短時間の査察時に著者が確認する項目）

品質管理部門

・標準品の管理
  ・日局標準品/二次標準品の管理状況
  ・試験検査指図記録上のトレーサビリティ
  ・ファクターのある試液の作成
・ファクター試薬の購入時の評価方法（3ロット実際に確認しているか）
・標準品を提供してもらっている場合、輸送中の変化/供給側との対比データ確認は
・試験者の認定
  ・認定制度と管理
  ・試験者は試験の原理まで理解しているか
  ・自前ノート（管理されていない書類）を使って試験をしていないか
・サンプリング室
  ・基本インナーと同じ管理がされているか
  ・使用ログがあるか
  ・コンタミ防止をどうしているか
・換算原料（受入れ時の値で計量値を変更）の試験数
  ・換算原料があるか
  ・換算原料の試験数は標準品も含め複数にしているか

リスクに絞ったチェックリスト項目（短時間の査察時に著者が確認する項目）

・OOS/OOT
  ・OOTを導入しているか
  ・プラント・ツアーでOOSについて質問し、その後OOSのSOPを確認し一致を
  ・明確なラボエラーがなかった時の製造の確認状況
  ・溶出試験で1/6、1~2/12の規格外は出ていないか
  ・COAの確認は行っているか/何%違っていると確認しているか
・試験に必要な試験装置があるか
  ・減圧/五酸化リンなどの減圧の管理がされているか
・試験の省略
  ・省略のSOPがあるか
  ・中間製品で理化学試験を代用している場合、最終製品との対比データを取っているか
  ・EUの試験結果を活用する場合、輸送中の変化/対比データを評価しているか
  ・注射剤のゴム栓・ガラス瓶・プラスチックのJP試験適合確認がされているか
  ・海外製造所で製剤を製造している場合、原料の出典の試験がされているか

　日本で販売される製剤の添加剤はJPや薬添規が出典になっている。ところが海外では日本の公定書で試験を実施していない場合がほとんどである。注射剤の場合の水は日本の水道法適合が前提である。しかし、海外の注射剤製造所で日本の水道法の試験を実施していないところがほとんどである。せめて3ロットのバリデーションを行い、省略しておくことが必要である

リスクに絞ったチェックリスト項目（短時間の査察時に著者が確認する項目）

・ログ
  ・分析機器でどの製品を使ったかのログは残しているか
  ・カラムはロット管理し、その製品を使ったかのログは残しているか
・根拠データ
  ・仕込み根拠データはあるか（飛散、分解、経年低下など）
  ・代替試験を採用している場合の根拠データ
・使用期限の確認
  ・製造指図記録と違うデータからの確認になっているか
  ・起算日はどこにしているか
  ・原料/資材の使用期限設定をしているか
・プラント・ツアー
  ・試薬/試液の使用期限切れがないか
  ・キャリブレーション切れがないか

リスクに絞ったチェックリスト項目（短時間の査察時に著者が確認する項目）

- ログ
  - 分析機器でどの製品を使ったかのログは残しているか
  - カラムはロット管理し、その製品を使ったかのログは残しているか
- 根拠データ
  - 仕込み根拠データはあるか（飛散、分解、経年低下など）
  - 代替試験を採用している場合の根拠データ
- 使用期限の確認
  - 製造指図記録と違うデータからの確認になっているか
  - 起算日はどこにしているか
  - 原料/資材の使用期限設定をしているか
- プラント・ツアー
  - 試薬/試液の使用期限切れがないか
  - キャリブレーション切れがないか

7. サンプリングに関する考え方

1) GMP省令
2) GMP事例集
3) サンプリングの考え方
4) 現場にサンプリングを任せる場合のリスク
5) サンプリング品のラインへの戻し

1）GMP省令
“原則品質部門がサンプリングする“の意味
逐条解説11．第11条(品質管理)関係

（2）第1項第1号でいう検体の採取は、原則として品質部門の者が行うものであること。

GMPは製造と評価する人を分けている。

サンプリングを現場ですると、現場の人が良いものをサンプリングできる（フィルターがかかる）

GMPは性悪説で仕組みを構築する。

2）GMP事例集

[問]GMP11－40（検体の採取） 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第1号の検体の採取は製造部門の者が行ってもよいか。

[答]検体の採取は品質部門の者が行うものである。ただし、検体の採取を無菌的に行うことが必要な場合、工程の状況に応じた検体の採取を行うことが必要な場合等、合理的な理由がある場合には、

品質部門は、その責任において、その承認した適切な方法（GMP8－16を参照）により、必要な教育訓練を受けた製造部門の者を指定して実際の採取作業を行わせても差し支えない。

[問]GMP8－16（検体採取） 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第3項の「検体の採取方法」には何か基準が定められているか。

[答]混同並びに汚染及び交叉汚染の防止に留意しつつ、検体の特性、試験検査項目等に応じて、現在の科学技術水準に見合ったものとすることとし、品質管理基準書等にあらかじめ明記しておくこと。なお、医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第3項の品質管理基準書のうち検体採取に係る規定及び第11条第1項第1号の検体採取に関しては、以下の事項に留意すること

3)サンプリングの考え方

GMPは製造と評価を独立させている。
自分で造って自分で評価しない（性悪説）
評価はサンプリングから始まっている。
そのためには下記が重要になる。
・現場を知る（どのような造り方をしているか）
・製品を知る（剤型、製品の注意点はなにか）
・統計を知る（バラツキに対して抜取数は適切か）

QCは評価する部門、
分析バリデーションはツールの検証

QCは分析する部署だと思っている人がいる。
分析は評価するための手段である。
手段の方法が適切かどうかが分析バリデーション

評価を適切に行うには
・適切なサンプリング
・評価に適した分析方法
・その分析法はバリデートされている

サンプリングとは、製造方法、均質性、ロット構成を把握して行う

例；溶出試験の妥当性を評価する

・打錠する前の粉は混合性がバリデートされている

・打錠機は1台だが、糖衣コーティングは3台で実施

n=1だと、コーティング機は1台しか見ていない。

3台のバリデーションは行うが、日常管理として、

個々のコーティング機を溶出試験で確認しなくてよいかとの課題をどうするか？

サンプリングと均質性の関係

サンプリング

全数試験検査できないもの、あるいは試験検査が全数行うと費用が高くなるもの、試験検査が破壊試験の場合などは、サンプリングを行い、全体を推定する

医薬品原料の受け入れ試験のためのサンプリングはn=1のところが多い。

n=1とは、そのロットの原料がどこをとっても均質だとの前提があって初めて成り立つ。

サンプリングと均質性の関係

- 均質性データ
- 粒度別含量

  粒子の大きさで含量が異なっていないか、異なっていると分球すると含量バラツキが大きくなる
- 掻き落とし作業の様な、不均一の粉が混じる可能性はないか？

  またその粉の均質性は確認されているか？

販売名　スクリット配合内用剤　　製品回収

対象ロット、数量及び出荷時期

対象ロット：約95ロット

数　　量　：約5万箱

出荷時期：

平成25年4月10日～平成28年2月29日

販売名：スクリット配合内用剤　製品回収

回収理由　2016年３月１日

長期安定性試験の定量試験において、承認規格に適合しない結果が確認されました。原因調査の結果、充填工程で顆粒の偏析が生じて4種類の主成分のうち一部の成分の含量が承認規格に適合しない包装品が発生している可能性が考えられました。これまでに同じ充填工程で包装した本製品への影響が否定できないため、使用期限内の全ロットについて、自主回収することと致しました。

⇒顆粒の偏析の発生とのこと。ロット内の均質性が確保されていなかったものと推定される。製造中に設備内に付着した粉を掻き落としたり、ハンマーで外から叩いて粉を落とす作業を行っている場合がある。その掻き落とされた粉が均質であるかのバリデーションが必須になる。

QCは現場の作業をよく知ってサンプリング計画を立てる。現場は均質でない作業があればQCに評価を依頼するなどができるとよい。

4) 現場にサンプリングを任せる場合のリスク

- GMPは性悪説に基づいて仕組み作り
  ⇒悪いことができない仕組み
- 製造と評価は分ける
  ⇒自分で造って自分で評価は避ける
  ⇒評価はサンプリングから始まっている
  ⇒現場でサンプリングすればフィルターがかかる

5) サンプリング品のラインへの戻し

・サンプリングしたものをラインに戻す行為有無

⇒定位置検査では戻さなない

⇒ラインの傍で行う場合は戻す場合もある

・戻す場合のチェックは？

・同様にラインの系外へ排出した製品の戻しは？

その確認は？

⇒系外排出のSOP

8. 受入れ試験の役割

1)倉庫での外装確認

2)サンプリングの内装確認

3)類似原料/資材がチェックできるか

4)品質問題を防ぐための追加の受入れ試験項目
（原薬の物性）

5)原薬変更時の受入れ試験の確認事項
（不純物プロファイル）

6)受入れ試験で確認できない項目の確認
（アレルギー物質のコンタミ）

1)倉庫での外装確認

・ラベル表示は正しいか
・入荷量は正しいか
・外装に破損はないか
・決められた容器で来ているか
⇒外装は重要な項目であり、外装の資材や容器の規定＆写真を取決める

2)サンプリングの内装確認

・内袋は決められた通りか

　・シール性　・乾燥材有無

・異物はないか

　⇒内装は品質確保上重要な項目であり、

　　内装の資材や容器の規定＆写真を取決める

・改竄されていないか

　⇒改竄防止シールなど

3)類似原料/資材がチェックできるか

・メーカーで類似品の有無確認
　・粒度違い　重合度違い　など
・間違って類似品が納入された時、
　確認/受入れ試験でチェックできるか？
・COAとラベルで品名/型番の確認
・フィルターのような製品に直接触れる資材についても品名、型番を確認する（できれば写真も）

4)品質問題を防ぐための追加の受入れ試験項目（原薬の物性）

- 異物の確認
- 微生物の確認
- エンドトキシンの確認（注射用原料）
- 原薬の結晶形/粒度分布の確認
  （懸濁で造粒、滑沢混合など溶出試験への影響）
- 製剤の品質に関係する項目

5)原薬変更時の受入れ試験の確認事項（不純物プロファイル）

PMDAのGMP適合性調査時の指摘事項

・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。

⇒不純物ガイドライン発行後の新製品に適合のはずが、その前の製品についても要求している。

古い製品だと分離分析（HPLA/GC）以外の滴定や比色法、酵素活性法では不純物/類縁物質の量はわからない。

分離分析を確立して評価することが必要になっている。

6)受入れ試験で確認できない項目の確認（アレルギー物質のコンタミ）

- 製造ラインでのアレルギー物質を製造していないか
- 農薬のコンタミは問題ないか
- 遺伝子組み換えは混入していないか
- 植物からの抽出がJPに規定されている場合、その確認は大丈夫か？　他の植物から抽出

⇒製造に問題ない原料/資材を提供することが、QCの役割。試験検査は重要な項目であるが、それだけではない。

9.PIC/S GMPガイドラインのサンプリング対応

1）PIC/S-GMPガイドライン　Annex8「サンプリング」

2）全梱包の原料確認試験の要求と
　　統計的根拠に基づく受け入れ試験検査

3）製造所の実施状況と
　　PIC/S　GMPガイドライン対応方針

1）PIC/S-GMPガイドライン　Annex8「サンプリング」

PIC/S　GMPガイドライン　Annex8

出発原料の完全なバッチの同一性は、通常、個々にサンプリングを全ての容器から採取し、また同一性試験が各サンプルについて実施された場合にのみ保証される。

1）CHAPTER6 品質

2）アネックス8「原料及び包材のサンプリング」

PIC/S-GMPガイドライン　パートⅠ

PIC/S GMPガイドライン パートI

CHAPTER 1 品質マネジメント

CHAPTER 2 人員

CHAPTER 3 建物及び設備

CHAPTER 4 文書化

CHAPTER 5 製造

CHAPTER 6 品質,

CHAPTER 7 委託製造及び分析

CHAPTER 8 苦情及び製品回収

CHAPTER 9 自己点検

ANNEX（アネックス）1　無菌医薬品の製造
ANNEX2　生物学的製剤の製造
ANNEX3　放射性医薬品の製造
ANNEX6　医療用ガスの製造
ANNEX7　植物性医薬品の製造
ANNEX8　原料及び包材料のサンプリング
ANNEX9　液剤、クリーム剤及び軟膏剤の製造
ANNEX10　定量噴霧式吸入剤の製造
ANNEX11　コンピューター化システム
ANNEX12　医薬品製造における電離放射線の使用
ANNEX13　治験薬の製造
ANNEX14　ヒト血液及び人血漿由来製品の製造
ANNEX15　適格性評価及びバリデーション
ANNEX17　パラメトリックリリース
ANNEX19　参考品及び保存サンプル

（1）CHAPTER 6 品質

原則

品質管理は、サンプリング、規格及び試験、ならびに必要で関連する試験が実施され、原料又は製品の品質が満足できると判断されるまでは原料が使用のため出庫許可されず、また製品が販売又は供給のため出荷許可されないことを保証する、組織、文書化及び出荷許可手順について取り扱う。品質管理は試験室作業に限定されず、製品の品質に関わる可能性のあるすべての決定に関与しなければならない。品質管理が製造から独立していることは品質管理の満足すべき業務に必須であると考えられる。

（1）CHAPTER 6 品質

全般事項

6.1.　製造許可の保有者ごとに品質管理部門を有すること。当該部門は他の部門から独立しており、自由に使用できる1つ以上の管理試験室を有している適切に資格が認定され、経験を有する者の権限の下にあること。適切な資源は、すべての品質管理の手はずが効果的かつ確実に遂行されることを保証するためになくてはならない。

（1）CHAPTER 6 品質

全般事項

6.2.　品質管理部門の長の主要な責務は第2章にまとめられている。品質管理部門は全体として、すべての品質管理手順を確立し、バリデーションを実施し、手順を施行しなければならない。又、原料及び製品の参考品サンプルを保管すること、原料及び製品容器の適正表示を保証すること、製品の安定性監視を保証すること、製品品質に関連する苦情の調査に関与することなど、その他の責務をも有する。これらのすべての作業は、文書化された手順に従い実施し、必要な場合は記録しなければならない。

（1）CHAPTER 6 品質

全般事項

6.3.　最終製品の評価は、製造条件、工程管理試験の結果、製造(包装を含め)の文書記録レビュー、最終製品規格への適合及び最終の完成個装品の検査を含め、すべての関連する要素を包含すること。

6.4.　品質管理要員は適切な場合にはサンプリング及び調査のため製造区域にアクセス可能であること。

（1）CHAPTER 6 品質

管理試験室

6.5.　管理試験室の構造設備は、第3章に規定された品質管理区域に対する一般的及び特定の要件に適合しなければならない。

6.6.　試験室の人員、建物、及び装置は、製造工程の種類及び規模により必要な業務を行う為に適切であること。第7章　契約による分析に詳述する原則に一致した外部の試験室の使用は特定の理由がある場合許容されるが、これは品質管理記録に記載しなければならない。

（1）CHAPTER 6 品質

文章化

6.7. 試験室の文書化は第4章に示した原則に従うこと。この文書化の重要部分は、品質管理に関するものであり、以下に示す詳細な項目についての文書は速やかに品質管理部門において利用可能であること

- 規格
- サンプリング手順
- 試験手順及び記録（分析ワークシートないし試験室ノートを含む）
- 分析報告書ないし試験成績書
- 必要な場合は環境モニタリングからのデータ
- 該当する場合は、試験方法のバリデーション記録
- 機器の校正及び装置の保守管理についての手順及び記録

（1）CHAPTER 6 品質

文章化

6.8.　バッチ記録に関連するいかなる品質管理の文書記録も、当該バッチの有効期限後1年間保管すること。

6.9.　ある種のデータ(例えば、分析試験の結果、収率、環境管理)については、記録は傾向の評価を可能にする方法で取ることが推奨される。

6.10. バッチ記録の一部である情報に加えて、試験室ノートないし記録のような他のオリジナルのデータも保管されまた速やかに利用可能であること。

（1）CHAPTER 6 品質

サンプリング

6.11.　サンプル採取は、以下の内容が記述された、承認され文書化された手順に従い行われること:

- サンプリング方法
- 用いられる装置
- 採取サンプル量
- 必要な全てのサンプルの小分けについての指示
- 用いるサンプル容器のタイプ及び状態
- サンプル採取された容器の識別
- 特に無菌又は有毒原料のサンプリングに関し、遵守すべき全ての特別な注意事項
- 保管条件
- サンプリング装置の洗浄及び保管についての指図

（1）CHAPTER 6 品質

サンプリング

6.12. 参考品サンプルは、それらが採取された原料または製品のバッチを代表するものであること。その他に工程で最もストレスのかかる部分(例えば、工程の始めまたは終わり)をモニターするためのサンプルを採取しても良い。

6.13. サンプル容器には、バッチナンバー、サンプリング日及びサンプルが採取された容器とともに内容物についての情報を表示したラベルを貼付すること。

⇒

当局の査察でバッチを代表している根拠を求めらている。

・均質性データ　・均一化工程　・クロスコンタミしない仕組み

（1）CHAPTER 6 品質

サンプリング

6.14. 最終製品の各バッチから採取された参考品サンプルは、有効期限後1年まで保存されなければならない。最終製品は通常最終包装形態で、推奨条件下で保存されなければならない。出発原料（溶媒、ガス及び水以外）のサンプルは、安定性が保持されるのであれば、少なくとも製品の出荷後2年間保存されなければならない。この保存期間は、安定性がより短い場合には、短くしても良い。原料と製品の参考品サンプルは、少なくとも全項目の再試験を実施するのに十分な量でなければならない。

(2)アネックス8「原料及び包材のサンプリング」

原則

　サンプリングは重要な作業であるが、その操作においてバッチの少量部分のみを採取する。全体を代表しないサンプルについて試験を実施したところで、全体的に有意な結論を導くことはできない。よって、適正なサンプリングの実施は品質保証システムにとって不可欠な要素である。

注:サンプリングについてはGMPガイドの第6章、6.11項から6.14項に記されている。これらの補足ガイドラインは出発原料及び包材のサンプリングに関する追加ガイダンスである。

(2)アネックス8「原料及び包材のサンプリング」

人員

1. サンプルを採取する人員は、適正なサンプリングに関する分野について導入時及び継続した定期的訓練を受けること。このトレーニングは以下を含むこと。
   - サンプリング計画
   - 文書化されたサンプリング手順
   - サンプリングのための技術及び装置
   - 交叉汚染のリスク
- 不安定な及び/又は無菌の物質に対し取られるべき予防措置
- 原料、容器、およびラベルの外観目視について
  考慮することの重要性
- いかなる予期せぬ、又は非定常的状況についても
  記録することの重要性

(2)アネックス8「原料及び包材のサンプリング」

出発原料

2. 出発原料の完全なバッチの同一性は、通常、個々にサンプリングを全ての容器から採取し、また同一性試験が各サンプルについて実施された場合にのみ保証される。容器のある部分のみのサンプル採取を行うことは、出発原料の容器の内、1つも不適正にラベル表示されていないことを補償できる、バリデーション済の手順が確立されている場合には許される。

(2)アネックス8「原料及び包材のサンプリング」

3. このバリデーションは少なくとも以下の側面を考慮すること

- 製造者及び供給者の業態及び状況、
  医薬品業界のGMP要件に対する理解
- 出発原料の製造者の品質保証システム
- 出発原料を製造し、管理している製造条件
- 出発原料の性質及び
  それらを使用する医薬品の性質

(2)アネックス8「原料及び包材のサンプリング」

そのような条件の下、出発原料の各入荷容器について確認試験を免除するバリデーション済みの手順を実施することが、以下に記す出発原料について容認される

・単一製品製造業者又は工場から入荷する出発原料

・製造業者から直接納入されるか、又は信頼性の履歴があり、かつ製造業者の品質保証システムを購入者（医薬品の製造業者）又は公的認証機関が定期的に監査していて、製造者の封緘された容器にて入荷する出発原料

手順について十分にバリデーションを実施することは、以下の場合困難である。

- ブローカーのような仲介者により供給される出発原料で、製造元が不明又は監査されていない場合
- 注射剤に使用する出発原料

(2)アネックス8「原料及び包材のサンプリング」

4. 出発原料バッチの品質は、代表的なサンプルを採取し試験することにより評価できる。確認試験用に採取されたサンプルはこの目的に使用できる。代表的なサンプルを準備するため採取するサンプル数は統計的に決定し、サンプリング計画に記すこと。複合サンプルを形成するための個々のサンプル数もまた、原料の性質、供給者の知識及び複合サンプルの均質性を考慮して規定すること。

(2)アネックス8「原料及び包材のサンプリング」

5. 包材のサンプリング計画は少なくとも以下の点を考慮に入れること

受取り数量、必要とする品質、包材の性質（一次包材製造者の品質保証システムについて判明している事項。採取するサンプル数は統計的に決定し、サンプリング計画に記すこと

2）全梱包の原料確認試験の要求と統計的根拠に基づく受け入れ試験検査

原料及び包材のサンプリング

原則

サンプリングは重要な作業であるが、その操作においてバッチの少量部分のみを採取する。全体を代表しないサンプルについて試験を実施したところで、全体的に有意な結論を導くことはできない。よって、適正なサンプリングの実施は品質保証システムにとって不可欠な要素である。

2）全梱包の原料確認試験の要求と統計的根拠に基づく受け入れ試験検査

出発原料

2. 出発原料の完全なバッチの同一性は、通常、個々にサンプリングを全ての容器から採取し、また同一性試験が各サンプルについて実施された場合にのみ保証される。容器のある部分のみのサンプル採取を行うことは、出発原料の容器の内、1つも不適正にラベル表示されていないことを補償できる、バリデーション済の手順が確立されている場合には許される。

2）全梱包の原料確認試験の要求と統計的根拠に基づく受け入れ試験検査

出発原料

3．このバリデーションは少なくとも以下の側面を考慮すること

・製造者及び供給者の業態及び状況、医薬品業界のGMP要件に対する理解

・出発原料の製造者の品質保証システム

・出発原料を製造し、管理している製造条件

・出発原料の性質及びそれらを使用する医薬品の性質

2）全梱包の原料確認試験の要求と統計的根拠に基づく受け入れ試験検査

出発原料

そのような条件の下、出発原料の各入荷容器について確認試験を免除するバリデーション済みの手順を実施することが、以下に記す出発原料について容認される

2）全梱包の原料確認試験の要求と統計的根拠に基づく受け入れ試験検査

出発原料

- 単一製品製造業者又は工場から入荷する出発原料
- 製造業者から直接納入されるか、又は信頼性の履歴があり、かつ製造業者の品質保証システムを購入者（医薬品の製造業者）又は公的認証機関が定期的に監査していて、製造者の封緘された容器にて入荷する出発原料

2）全梱包の原料確認試験の要求と統計的根拠に基づく受け入れ試験検査

出発原料

手順について十分にバリデーションを

実施することは、以下の場合困難である。

- ブローカーのような仲介者により供給される出発原料で、製造元が不明又は監査されていない場合
- 注射剤に使用する出発原料

2）全梱包の原料確認試験の要求と統計的根拠に基づく受け入れ試験検査

PIC/S　GMPガイドライン　Annex8

出発原料の完全なバッチの同一性は、通常、個々にサンプリングを全ての容器から採取し、また同一性試験が各サンプルについて実施された場合にのみ保証される。

⇒意見募集の回答より

　PIC/S GMPガイドラインを活用する場合、PIC/SのGMPガイドラインは法的拘束力のない参考もしくは推奨例として位置づけるもの

ウ. 原料等の供給者管理

逐条解説11. 第11条(品質管理)関係

(ア)原料及び資材は、品質部門によって承認された供給者から購入し、あらかじめ定められた規格に適合するものを受け入れることとし、これらが文書により規定されていること。

(イ)重要な原料及び資材は、供給者との間で製造及び品質に関する取決めを行うこと。

(ウ)供給者と取り決めた内容に従って製造及び品質の管理ができていることをリスクに応じて適切に確認すること。

実際のサンプリングをどうするか

質問；サンプリング数について

PIC/S GMPにかぎりませんが、入荷原料の受入試験の際のサンプリング数（容器数）で、一時期でた “√n+1”の根拠はあるのでしょうか？

原料の種類、容器数が多い中で、合理的な試験を実施したいが、原料メーカーよりロット内均質性のバリデーションデータを入手し、実地に製造方法を確認してロット内均質性について問題ないと判断した場合は、1容器からのサンプリングで評価できるのではないかと考えています。

本件、社内ルールを設定しても、やはり問題ありますでしょうか。

返答　1

√n+1“の根拠は、具体的にはないが、統計的な根拠を持たせる意味で使われているのではないか。

確認試験（ガイドラインでは同一性）と含量等受入れ試験に分けて考えるのが良いのではないか。

確認試験については、全ロットからのサンプリングが求められていると解釈される。ただ、PIC/SGMPでは根拠があればそれを統計的な数にすることもできると解釈できるのではないか。

ただ、FDAでは原薬については全梱包からの

確認試験が必要なようである。

√n＋1についての説明（PharmaTechの論文）

√n + 1のサンプリングをすれば、ANS/ASQ Z1.4（JISだとJIS Z 9015-1）の通常検査水準1でのサンプリングによる、なみ検査の1回抜取方式においてAc(合格判定数)=0、Rc(不合格判定数）=1の時のAQLと同等となるため、

√n + 1によるサンプリングは妥当ということです。

なお、サンプル数が小さい場合は、√n + 1のほうがより厳しい条件となるようです。

また、FDAの査察マニュアルにおいても√nでの抜取りが推奨されているとのこと

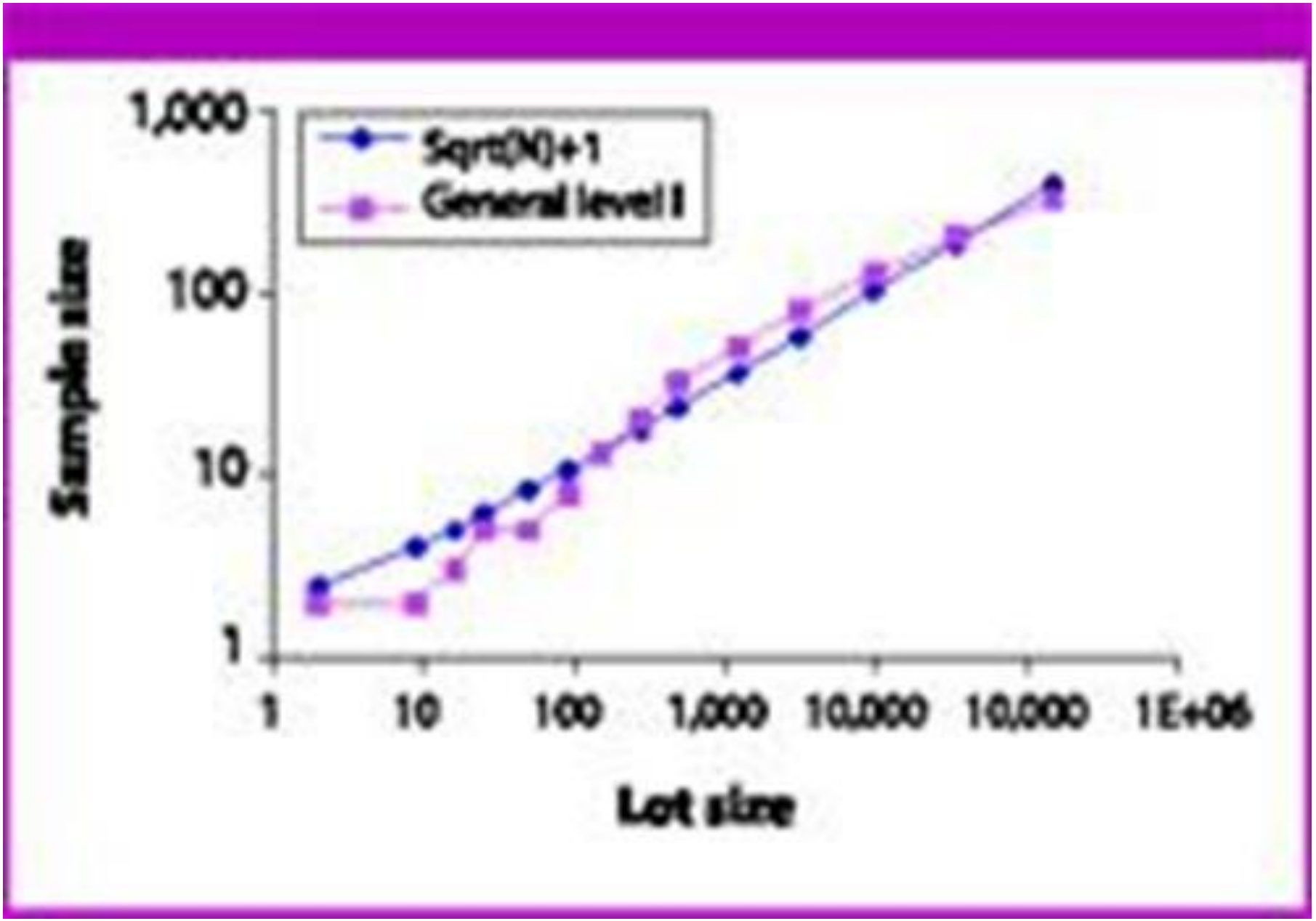
⇒現在FDAは、実際の査察で否定していました。

√n＋1についての説明（PharmaTechの論文）

Statistical Solutions: Square Root of (N) + 1 Sampling Plan October 2, 2009
Pharmaceutical Technology, Pharmaceutical Technology-10-02-2009, Volume 33, Issue 10
https://www.pharmtech.com/view/statistical-solutions-square-root-n-1-sampling-plan

1920年代に農業規制検査官のためのサンプリングスキームとして生まれたロットサイズ(N)+1の平方根(Sqrt)は、1927年にAssociation of Official Agricultural Chemists(現Association of Analytical Chemists)の未発表レポートで準規格化されました(1)。この方法は、ほぼすべての企業と米国食品医薬品局で使用されており、通常は入荷する原材料に使用されていたが、統計書には見当たらないため、ほとんどの品質担当者はSqrt(N) + 1の有効性を疑問視していた。そこで問題となったのは、「Sqrt(N+1)は有効なのか、企業やFDAはこれを使い続け、普及させるべきなのか」ということでした。

図1：Sqrt(N)+1とZ1.4一般レベルIの比較。



1995年2月、米国連邦政府はMil Std 105Eのサンプリングプランを中止しました。その結果、ANSI/ASQ Z1.4が属性サンプリング手法として普及しました(2)。Z1.4は、企業間や企業と政府間の契約交渉に広く使われている。製薬業界では、Z1.4は、原材料、仕掛品、最終製品の属性サンプリングに使用されています。

Z1.4の9.1項によると、"サンプリング計画は、検査される各ロットまたはバッチからの製品のユニット数（サンプルサイズまたは一連のサンプルサイズ）と、ロットまたはバッチの許容性を決定するための基準（合格数と不合格数）を示す。" とあります。Z1.4は、以下のような特徴を持つ、統計的に有効で統計的に根拠のある属性サンプリング計画です。

母集団，ロット，またはバッチのサイズNを考慮している。

サンプルサイズnは、Z1.4(2)の表Iによって指定され、ロットサイズと関連している。

受入番号Acが与えられている（参考文献2の表II-Aを参照）。

不合格番号Rcを与える（参考文献2の表II-A参照）。

動作特性（OC）曲線は、既知の統計分布を用いて統計的に算出した（参考文献2のZ1.4の表X-A～X-S参照）。

OC曲線上の重要なポイントである受入品質限界（AQL）は、計画の特徴づけに役立ちます。

入荷する原材料のロットサイズN=1000を考えてみましょう。重要度の低い材料の場合は、Z1.4の一般検査レベルIを使用するのが一般的で、サンプルサイズはn=32となります。ゼロで合格、Ac = 0、1で不合格、Re = 1という基準を用いると、表X-Gは、合格確率Pa = 0.95のAQLが0.160%であることを示しています。つまり、不適合の平均レベルが0.160%以下であれば、そのシリーズのロットは95%の確率で受け入れられることになる。

ここで、Sqrt (N) + 1 (Ac = 0, Re = 1) に基づいた属性サンプリング計画を考えてみましょう。この計画は、以下のような統計的特性を持っているという点で、統計的に有効であり、統計的に基づいています。

母集団、ロット、またはバッチサイズNを考慮する。

サンプルサイズnが指定され、n = Sqrt (N) + 1でNに関連する。

受理番号は Ac = 0 とする。 不合格番号は Re = 1 とする。

OC曲線は、既知の統計分布を用いて統計的に計算されます。

AQLは、サンプリング計画を特徴づけるのに役立ちます。

もう一度、N = 1000 の原料を考えます。サンプルサイズは、n = Sqrt (1000) + 1 = 32.6 または n = 33 となります。Ac = 0、Re = 1を用いてソフトウェアで計算すると、Pa = 0.95の場合のAQLは0.153%となります。サンプルサイズがわずかに異なるだけで、実用上は2つの計画は同じです。

Sqrt(N) + 1のサンプルサイズは，Z1.4 General Level Iのサンプルサイズに非常に近く，小ロットの場合，Sqrt(N) + 1のサンプルは，Z1.4 General Level Iよりも実際に大きくなります（図1参照）。

Z1.4 General Level IとSqrt(N) + 1の両方は，属性のサンプリングと検査のために，業界で広く使用されています。両方とも、実証されているように、統計的に基づいており、統計的に有効です。Sqrt(N) + 1は，Z1.4 General Level Iと同様に信頼することができる。

Sqrt(N)+1サンプリングは、FDAの文書 "CBER 03/01/92 Draft Points to Consider in the Manufacture of In Vitro Monoclonal Antibody "で推奨されています。FDAのDocket No.91N-0466のセクションV3によると、「...代表的なロットをテストするための別のプロトコル（例えば、平方根n + 1/yr、ここで'n'は年間に生産される製品のロット数に等しい）も、満足できるものであると認められるかもしれない」。

Sqrt(N)サンプリングは、FDAのInvestigations Operations Manualで推奨されており、「...一般的なルールは、ケースまたは出荷容器の数の平方根からサンプルを収集することであるが、12以上36以下のサブを重複して収集すること」と記載されている。

Sqrt(N) + 1は、統計的に正しく有効なサンプリングプランであり、Z1.4一般レベルIと同様の注意を払って使用することができます。

返答　2

受け入れ試験については、全梱包からサンプリングしているならそれを混合してサンプルとすることで試験のn数を減らすことも可能かと。

実地に原料メーカーの確認には間違いない品質保証の仕組み、SOPなど、流通段階でのいたずら防止まで含めた封緘と流通業者の確認と契約、そして実績などにより、サンプリング数を減らすことは可能と考える。

3）製造所の実施状況と PIC/S GMPガイドライン対応方針

1）ラマン分光で確認ができるものは、
全梱包確認を行う。

2）ラマン分光で確認できないものは、
近赤外などで行う。

⇒ラマン分光/近赤外ではなく従来の確認試験で
データを取りその後に省略の選択肢もあり

3）アルミ袋などサンプリング時の解封により、
品質へのリスクが高まるものについては、
総合的な評価と計量時での確認などにより行う。

3）製造所の実施状況と
PIC/S　GMPガイドライン対応方針

4）均質性のサンプリングの n数は、原料の製造所査察の結果、原料の受け入れ試験の実績、製造サイトの状況(工場によっては一品目しか製造しておらず、コンタミの心配がいらない場合もある)に応じて統計に準じ行い、相手先と受け入れ側の評価により削減する。

注）査察当局が納得できる内容
先ずは基準をSOPに定めて実施する。
もし、不十分ならアドバイスを受けSOP改訂へ

3）製造所の実施状況と
PIC/S　GMPガイドライン対応方針

5）総合的な評価により、サンプリング数を減らす。
なお、サンプリング数は一時的に増えることから、
効率のよりサンプリング方法も検討課題になる。
自動倉庫に隣接したサンプリング室（該当ロットの
ドラムを自動呼出し）設置やサンプリング室の
工夫などが合わせて求められる。

注）SOP＆計画書を作成。
重要な原薬、リスクのある原料を優先的に
全梱包の確認試験をやることが目的ではなく、
品質保証が目的。

返答　３

工場の実際；

FDAは以前√n+1で良かったが、最近は統計学的に決めるべきと言っている。

√n+1で行っていたが、根拠がないことからその運用は止め、現在はJIS/ISO(ミリタリースタンダードと同じ）で運用。

EUは以前より全梱の確認試験を要求しており、これはEU圏にマフィアがいるからとの説もある。

最初は全梱の確認試験、縮分して一つにして他の項目の試験を行っている。

米国FDA査察からの知見

file:///C:/Users/inoru/Documents/FDA/第一三共.pdf

承認前査察（PAI）及び定期GMP査察を兼ねた査察を受審

対象：原薬・中間体工場2 工場（グループ会社）

製剤工場1 工場（グループ会社）

時期：2014年6月各工場5日間

査察体制：原薬・中間体工場は査察官1名

製剤工場は査察官1 名

＋申請資料レビューア 統計専門家等　計3名

特記事項：

(1) 原材料サンプリング数の決定手法としての$\sqrt{N}+1$の適用について

(2) 分析機器のデータの信頼性について

(1)原材料サンプリング数の決定手法としての √N + 1の 適用について

査察官の懸念

サンプリングする個装の数についての基準が適切でない一律な√N+1方式の適用は、サンプリングを通じて求められる品質基準を満足しない場合がある。

⇒統計専門家のサポートを受けたOC 曲線による

サンプリングプランの評価

原材料特性、供給業者レベルも含めた総合評価へ

(2) 分析機器のデータの信頼性について

査察官の懸念 分析データが試験実施者により消去可能 保持時間位置確認やブランク等の分析データが報告されていない データの消去や変更権限のあるシステム管理者が分析を行うことが可能

是正内容

・分析データをアクセス管理された媒体に自動保管するソフトの導入

・Windows OSの更新　　・監査証跡の確認

・分析データの全てを印字し、保管

・システム管理者と分析担当者を分離

・機器ベンダーによる機能制限に関する見解書の入手

⇒水平展開の範囲やレベルは継続検討課題

返答　4

工場の実際；

サンプリングの n数はベンダー査察の結果、実績、ベンダーの製造サイトの状況(工場によっては一品目しか製造しておらず、コンタミの心配がいらない場合もある)に応じてISOに準じ削減している。原薬と添加剤で運用を変えていない。

製剤の海外送り（日本で製造し海外に製剤を輸出）の場合

1. 確認試験（IR）は全梱行う。
2. それ以外の確認試験は縮分して行う。
3. 確認試験以外の項目はISOに従ったn数とする。
4. 原薬と添加剤は同じ運用である。

英国の製造所はリスクアセスメント（原薬か添加剤なのか、ベンダー監査の状況はどうか等）を行い、n数を決めている。

返答　５

今回の質問ははっきりと規定されていない。

企業での判断になる。その判断は品質を確保しているとの根拠を示すことである。

この根拠の強さにより、当局の査察官の判断も左右される。また、仮に指摘されてもクリティカルになるのかならないのかが分かれる。

PIC/S対応は業界でも対応を協議しており、今後具体的な事例が紹介されるかと。PIC/S加入が最近認められた。

返答　6

既にPIC/Sを反映したGMP省令は出されており、既に適応されている。ガイドラインは強制ではなく指針扱いだが、

査察官がこのガイドラインを参考に指摘することもあると説明されている。

PIC/Sガイドライン対応の計画書を作成し、優先順位を付けて、できるところから行っていれば当座は問題ないと考える。

その後、事例の発表とかでてくるので、計画書を適宜見直すのも選択肢かと考える。

10. 全梱包の同一性確認

1）相手先製造所の品質保証体制の確認
2）流通段階の確認（GDPの視点も含め）
3）輸送中の一時保管場所での管理
4）受け入れ時の保証

1）相手先製造所の品質保証体制の確認

（1）GMP/品質保証システムの確認

（2）クロスコンタミが無い仕組み

（3）数量管理を確認する仕組み

　計量；投入/飛散/出来高

　計数；ラベル/カートン/ドラム

（4）輸送形態

　改ざん防止機能

（5）輸送業者/輸送ルート/条件の確認

　間に業者が入っているかどうかなど

異種品混入のリスク防止

異種品混入はなくならない課題であり中国において発生した、意図的に試験に合格する違う物質を混入させたヘパリンの問題や、表示を偽造したグリセリンの問題などもある。直近の食品の例だが、マクドナルド/ファミリーマートの中国の鶏肉の問題は医薬品業界においても十分考慮すべき課題である。マクドナルドも査察を行っていたが通常の査察で見抜くことはできなかった。ヘパリンのケースではFDAは現地に事務所を設置し、抜き打ちで査察できるようにした。さらに、異種品を検出できる試験方法に変更した。

封緘/ラベル/数量などの管理

輸送中の偽造を見つけるために、手が加えられない包装、手が加わったらそれがわかる包装にすることが偽造への防御機能を高めることになる。

・改ざん防止機能を持った包装形態

・ホログラム（製品）貼付　⇒偽造医薬品

また、出荷時の情報を製品とは別に提供することは途中の改ざん防止に効果がある。

2）流通段階の保証

・流通業者の管理

流通業者を把握する。流通業者と取り決める。流通業者がさらに別の流通業者に委託する場合もあることから、委託先の流通業者も含めての管理が必要になる。

流通段階の取り扱い、温度管理が求められる

EUのGDPの考え

EU　GDP改訂のポイントと弊社での導入事例　サノフィ株式会社

http://www.jpma.or.jp/information/quality/pdf/140929_1.pdf

GDP (Good Distribution Practice)

● 製造業者で生産され、流通・保管を通して顧客に届けられる医薬品が、生産されたときの品質（有効性・安全性）を維持し続けることを保証し、また盗難、事故を避け、偽薬や改竄された製品が供給ルート中で混入することを防止するための基準である。

● したがって、GDPは出発原料から製造業者における加工工程を経て、最終的な顧客の手に渡るまでのサプライチェーン全般に適用されるべき内容である。

EU GDPについて

● 1992年、GDP関連としては初めて、欧州経済協力体からヒト用医薬品の卸・流通に関する指令として『Council Directive 92/25/EEC of 31March 1992 on the wholesale distribution of medicinal products for human use』が発出された。

● 上記指令に基づき、1994年にヒト用医薬品のGDPガイドライン『Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (94/C 63/03) 』が発行された。

● その後、いくつかの医薬品、GMP指令、特にArticles 84 and 85b(3)of Directive 2001/83/EC に基づき、・2013年3月に大幅に改訂されたGDPガイドライン『Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)』が発行された。これは同年9月8日より施行となり、更に11月に追加の改訂が実施された。

EU GDP Chapter 9 - Transportation 輸送

9.1. Principle 原則

● 医薬品を破損、不純物の混入、盗難から守り、輸送期間を通じて適切な温度が保たれていたことを保証するのは卸･流通業者の責任である。

● 輸送形態に関わりなく、医薬品が製品としての品質や完全性を損なう状況に晒されていないことが証明できなくてはならない。輸送方法を検討する際は、リスクに基づいたアプローチが適用されるべきである

EU GDP Chapter 9 - Transportation 輸送

9章“輸送” のポイント

- 輸送を管理する要件の大幅な拡張
- 医薬品が定められた条件によって輸送され、
  逸脱が報告されることを強調
- 温度によって影響を受ける製品に対する詳細な要件

主要事項:

- 製造元による指示、または表示された条件での輸送を行うこと。
- 温度逸脱は報告され、調査されること。
- 温度管理が必要な箇所を決定する際は、配送ルートのリスクアセスメントを行うこと。
- 可能な限り、専用車を用いること　専用車を用いることが出来ない場合は品質が保証出来る手順を設けること。
- 輸送を第三者が行う場合、7章の要件を網羅した契約を締結すること。

カウンターフェイト（偽造医薬品）の蔓延防止

・許可を得ていないが品質は問題ない　インドなど
・特許違反だが品質は問題ない　特許法が存在なし
・含量不足　⇒効かない
・品質（不純物・溶出など）に問題
⇒効かない/副作用
・主薬が入っていない　⇒効かない

事例；
同じロットのカウンターフェイトが出回ったため、
同ロットを製品回収した。

カウンターフェイト（偽造医薬品）の蔓延防止
https://kaken.nii.ac.jp/d/p/17406005.ja.html

抗マラリア薬:

(1)真正調査:18(10.8%)がカウンターフェイト。

(2)定量試験:46(38.0%)が規格外

カウンターフェイトドラッグの蔓延と その対策に関する調査研究

代表者　　2005年度～2006年度

木村 和子　金沢大学・自然科学研究科・教授

偽造医薬品の発見例　厚生労働省HPより

http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002w4wd-att/2r9852000002w570_1.pdf

○日本向け販売サイトからの買上調査結果

（平成年度）偽造医薬品の発見例

医薬品成分の含有が疑われる強壮用・痩身用健康食品、偽造医薬品が疑われる 製品※を対象として、海外に所在地のある日本向け販売サイトから69製品を購入。製品を対象、海外所在地ある本向け販売サイら製品を購入。

※国内正規品(例：シアリスの5mg,10mg,20mg製品)とは明らかに含量が異なる製品（例：シアリスの50mg,100mg製品）その結果、69製品中、58製品から医薬品成分が検出（84%）された。また、このうち、ED治療薬シアリス、レビトラの偽造医薬品が18製品検出された（いずれ も正規品とは異なる起源の有効成分であるシルデナフィルが検出）

出典：平成23年度「インターネット販売製品の買上調査」の結果について http://wwwmhlwgojp/houdou/2012/11/h1211131html

偽造医薬品の発見例　厚生労働省HPより

http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002w4wd-att/2r9852000002w570_1.pdf

○ED治療薬製造販売4社（ファイザー、バイエル、日本イーライリリー、日本新薬）の調査結果（平成21年12月）

日本及びタイの調査会社により、バイアグラ、シアリス、レビトラを扱う日本語 輸入代行サイトから購入し調査。ネット入手のED治療薬のうち約6割(554%102/184)が偽造品であった ネット入手のED治療薬のうち、**約6割(55.4%102/184)が偽造品であった。**

出典：4社報道発表資料
http://www.pfizer.co.jp/pfizer/company/press/2009/2009_12_02.html

※WHOによれば、インターネット販売のうち、所在地を隠匿している非合法な サイトから購入した医薬品のうち**50%が偽造医薬品であった。** 出典：WHOCounterfeit medicines Fact sheet (2006)

偽C型肝炎薬、都内でも　卸元2社、無許可個人から納入か

http://www.tokyo-np.co.jp/article/national/list/201701/CK2017012402000111.html

C型肝炎治療薬「ハーボニー」の偽造品が奈良県の薬局チェーンから見つかった問題で、厚生労働省は二十三日、卸元に当たる東京都内の卸売販売業二社の在庫から、**偽造品数十錠入りのボトル計九本が新たに見つかった**と発表した。**九本の仕入れ先は卸売販売業の許可を得ていない個人の可能性が高いことも判明**。厚労省は医薬品医療機器法（旧薬事法）違反の疑いもあるとみて関係自治体に詳しい調査を求めた。

奈良県は同日、偽造品が最初に見つかったのは「関西メディコ」（奈良県）が運営する「サン薬局」の同県内の三店舗と公表した。全五十九店舗を調査した結果、新たな偽造品は見つからなかったとしている。

厚労省によると、奈良県や東京都が流通ルートを調査した結果、**複数の業者を介して関西メディコに卸していた都内の卸売販売業一社の在庫から偽造品六本を発見した**。 この会社から医薬品を仕入れている別の卸売業一社の在庫からも偽造品三本が見つかった。関西メディコにはハーボニーを卸していないため、厚労省はこの会社を通じて別の薬局などに流通した可能性の有無も調べている。

奈良県の三店舗で見つかった五本も含め、**偽造品はいずれも正規の箱と添付文書（説明書）がない状態で流通していた。**

ハーボニーを製造販売する米製薬会社ギリアド・サイエンシズは、正規の箱に入っていない製品があれば同社に相談するよう呼び掛けている。

厚労省　偽造薬流通防止で検討会　仕入先確認の義務化など流通規制強化へ　GDPの制度化検討　2017/03/30

C型肝炎治療薬ハーボニーの偽造品流通問題を受け、厚労省医薬・生活衛生局は3月29日、「医療用医薬品の偽造品流通防止のための施策のあり方に関する検討会」の初会合を東京都内で開き、流通規制の強化に向けて検討を始めた。まずは、現在では不十分となっている仕入先確認を義務化するなど優先すべき再発防止策について議論し、夏頃に中間取りまとめを行う。それを受け同省は、薬機法施行規則など省令への盛り込みを検討する。夏以降は、製造から販売までの流通管理の保証手順を定め、偽造薬防止策になっている**国際的な基準「医薬品の適正流通基準」（GDP）ガイドラインの内容について法令による制度化を視野に検討を進める。**

武田俊彦・医薬・生活衛生局長は、偽造品流通問題について「医薬品に対する国民の信頼を損ないかねない非常に重大な事案」との認識を示し、「取引相手の適格性の評価などの課題について国際的な動向を踏まえつつ、偽造医薬品の流通を防止する観点から、製造から販売に至る一貫した施策のあり方について検討していただきたい。制度的対応を含めた再発防止策を検討し、講じたい」と、GDPの制度化を含め議論するよう求めた。また、卸売販売業に対し「規制面は必ずしも十分なものではない」と指摘、問題となった現金問屋含め全ての卸売販売業が遵守するよう規制を強化する必要性を強調した。

厚労省　偽造薬流通防止で検討会　仕入先確認の義務化など流通規制強化へ　GDPの制度化検討　2017/03/30

今回問題となった仕入先確認では、現行施行規則では、取引相手の名前を記録することが遵守事項として定められているが、相手の身分や販売業等の許可の有無など適格性の確認までは求めてない。また、名前の記録は遵守事項ではあるが、卸売販売業の許可要件ではないため、出所不明の医薬品の扱っても許可業態として事業を継続できる仕組みであり、検討会では業許可のあり方が問題点として指摘された。

同局は、優先的に取るべき再発防止策として、２月に通知で指示した▽相手の身分等の確認の徹底▽購入薬が本来の容器包装等に収められているかなどを確認する、管理薬剤師による医薬品管理の徹底▽薬剤師による異常の有無の確認の徹底――に加えて、**GDPにある▽医薬品取引の記録は、インボイス等で保管、保存する（「文書化」）▽製品が正しいものであり、医薬品が承認された供給業者から出荷されたものであることなどを保証する（「医薬品の受領」）――ことなども含め、省令への盛り込みを念頭に検討課題にしたい意向だ。改正省令の施行メドは明かしていない。**

これら課題について検討会は4～5月ごろにかけて議論し、夏頃に中間取りまとめを行う。それ以降は、月１回程度の頻度で検討し、GDP全体の制度化について取り上げる予定。最終取りまとめの時期は未定という。

そのほか29日の検討会では、分割販売、薬局間の分譲など開封後の製品の保証について、薬剤師の関与等の対応が必要との意見が上がった。

検討会委員は以下のとおり。（敬称略）

座長：赤池昭紀（名古屋大学大学院創薬科学研究科教授）
座長代理：三村優美子（青山学院大学経営学部教授）
▽安居院雄介（日本チェーンドラッグストア協会事務総長付特任担当）
▽一條宏（日本医薬品卸売業連合会薬制委員会委員長）
▽奥田晴宏（国立医薬品食品衛生研究所副所長）
▽木村和子（金沢大学医薬保健研究域薬学系国際保健薬学教授）
▽河野安昭（東京都福祉保健局健康安全部薬事監視担当課長）
▽杉山茂夫（日本歯科医師会常務理事）
▽田島優子（さわやか法律事務所：弁護士）
▽土屋文人（国際医療福祉大学特任教授）
▽長坂良治（日本製薬工業協会流通適正化委員会委員長）
▽羽鳥裕（日本医師会常任理事）
▽花井十伍（特定非営利活動法人 ネットワーク医療と人権理事）
▽原靖明（日本保険薬局協会流通効率化委員会委員）
▽松本欣也（日本製薬団体連合会品質委員会委員）
▽森昌平（日本薬剤師会副会長）

医薬品の適正流通(GDP)ガイドラインについて

事務連絡　平成30年12月28日

医薬品の流通については、医薬品産業強化総合戦略（平成 27 年9月4 日策定。平成 29 年 12 月 22 日一部改訂）において、「医療用医薬品の安全性確保のあり方については、PIC/S※の GDP（Good Distribution Practice：医薬品の流通に関する基準）に準拠した国内 GDP の策定の検討を速やかに進める。」こと としています。また、「医療用医薬品の偽造品流通防止のための施策のあり方に関する検討会最終とりまとめ」（平成 29 年 12 月 28 日）においても「PIC/S の GDP ガイドライン全般に準拠した国内向け GDP ガイドラインを作成し、厚生労働省がそれを広く周知することで、**卸売販売業者における自主的な取組を促すべ きである。**」こととされています。これらを受け、今般、厚生労働行政推進調査事業において、**PIC/S の GDP を踏 まえた「医薬品の適正流通(GDP)ガイドライン**」が取りまとめられました。本ガ イドラインの対象である、**卸売販売業者及び製造販売業者**をはじめ、医薬品の流 通に係る全ての関係事業者において、**本ガイドラインを参考に**業務を実施いた だくよう、貴会会員に対し周知いただくようお願いします。

医薬品の適正流通(GDP)ガイドラインについて

事務連絡　平成30年12月28日

緒言

目的

適用範囲

第1章 品質マネジメント

1.1 原則　　1.2 品質システム　　1.3 外部委託業務の管理

1.4 マネジメントレビュー及びモニタリング　1.5 品質リスクマネジメント

第2章 職員

2.1 原則　2.2 一般　2.3 責任者の任命　2.4 教育訓練　2.5 衛生

第3章 施設及び機器

3.1 原則　　3.2 施設　3.3 温度及び環境管理　　3.4 機器

3.5 コンピュータ化システム　　3.6 適格性評価及びバリデーション

第4章 文書化

4.1 原則　　4.2 一般

医薬品の適正流通(GDP)ガイドラインについて

事務連絡　平成30年12月28日

第5章 業務の実施(オペレーション)

5.1 原則　5.2 仕入先の適格性評価　5.3 販売先の適格性評価

5.4 医薬品の受領　5.5 保管　5.6 使用の期限が過ぎた製品の廃棄

5.7 ピッキング　5.8 供給

第6章 苦情、返品、不正の疑いのある医薬品及び回収

6.1 原則　6.2 苦情及び品質情報　6.3 返却された医薬品

6.4 偽造医薬品(Falsified medicinal products)　6.5 医薬品の回収

第7章 外部委託業務

7.1 原則　7.2 契約委託者　7.3 契約受託者

第8章 自己点検

8.1 原則　8.2 自己点検

第9章 輸送

9.1 原則　9.2 輸送　9.3 輸送の容器、包装及びラベル表示

9.4 特別な条件が必要とされる製品 用語集

医薬品の適正流通(GDP)ガイドラインについて

緒言

市場出荷後の医薬品の薬局、医薬品販売業者や医療機関などに対する卸売販売は、医薬品の仕入、保管及び供給等の流通経路全般を担う重要な業務である。今日の医薬品の流通経路はますます複雑になり、多くの人々が関与するようになってきた。医薬品の適正流通基準(GDP)ガイドライン(以下:本ガイドライン)は、卸売販売業者及び製造販売業者(以下:卸売販売業者等)の業務を支援し、本ガイドラインを遵守することにより、流通経路の管理が保証され、その結果、医薬品の完全性が保持されるための手法を定めるものである。さらに、偽造医薬品が正規流通経路へ流入するのを防止するための適切な手法を定めるものである。

医薬品の適正流通（GDP)ガイドラインについて

目的

高水準の品質保証の維持と医薬品の流通過程での完全性を保証するため、卸売販売業者等の業務の画一性を推進し、医薬品取引における障害をさらに除くための参考となる手法として、本ガイドラインを作成した。

本ガイドラインは、卸売販売業者等がそれぞれのニーズに合わせた規則を作るための根拠としても利用することを意図している。本ガイドラインに規定した方法以外で、この原則を達成できる方法は受け入れられ る 。

医薬品の適正流通(GDP)ガイドラインについて

第 9 章　輸送

9.1 原則

9.1.1 医薬品を破損、品質劣化及び盗難から保護し、**輸送中の温度条件を許容可能な範囲に維持することは卸売販売業者等の責任である**

9.1.2 輸送方式を問わず、当該医薬品がその完全性を損なう可能性のある条件に曝されないようにリスクに基づき証明すること。

9.2 輸送

9.2.1 外装又は包装に記載された保管条件が輸送中も維持されていること。

9.2.2 **温度逸脱や製品の損傷などが輸送中に生じた場合は、手順に従って卸売販売業 者等にその旨を報告すること。また、温度逸脱に関する調査や取扱いに関する手順も定めること。**

9.2.3 医薬品の流通、保管又は取扱いに使用される車両及び機器は、その用途に適し たものであること。製品の品質及び包装の品質等に影響を及ぼさないよう適切に装備されていること。

9.2.4 清掃及び安全対策を含め、流通過程に関与する全ての車両、及び機器の操作及び保守のための手順書を作成すること。

9.2.5 **どこで温度管理が必要とされるかを決めるために、輸送ルートのリスクアセス メントを用いること**。輸送中の車両及び／又は容器内の温度モニタリングに使用する機器は、定期的に保守及び校正すること。

9.2.6 医薬品を取り扱う際には、可能な限り、専用車両及び機器を使用すること。専用ではない車両及び設備が使用される場合は、医薬品の完全性が損なわれな いように手順書を整備すること。

9.2.7 定められた納品先の住所・施設以外に納品してはならない。

9.2.8 通常の就業時間外に行う緊急輸送については、担当者を任命し、手順書を備え ること。

9.2.9 輸送が第三者によって行われる場合、第 7 章の要求事項を含めた契約書を作成 すること。卸売販売業者等は、積荷に関する輸送条件を輸送業者に知らせること。輸送ルート中に輸送基地での積み替えが含まれる場合、温度モニタリング、清浄度及びセキュリティには、特に注意を払うこと。

9.2.10 輸送ルートの次の段階を待つ間の、一時保管の時間を最小限に抑えるための対 策を講じること。

ホログラム対応

ホログラフィー（英語: Holography, ギリシア語の ὅλος (全体の) + γραφή (記録) から）は、3次元像を記録した写真（ホログラム）の製造技術のことである。ホログラフィーは情報の記録にも利用することができる。　ウィキペディアより

アジア輸出品の個装箱にホログラムを貼付

中国　薬品監督コード　2016年1月迫る

http://www.businessbridge.jp/column/column40/

CFDA(China Food and Drug Administration)は、食品、医薬品の安全性を確保するために、中国国家が認証した薬品だけを流通させるしくみ作りを行っています。これが薬品監督コードです。2012年から部分的に施行されており、2016年1月から海外企業を含む全企業に適用されます。

中国薬品監督管理ネットワーク概要

中国で医薬品を販売する場合には、まず、医薬品製造販売業者はCFDAに医薬品の申請し承認を受ける必要があります。

承認を受けた後も、個別レベル・包装レベルで、どこで生産されたかどの販売経路を通過したか、即ち、トレーサビリティを管理した上で、購入者に渡る仕組みを経て販売されることになります。中国国内に生産拠点、販売拠点がないメーカーの場合には、生産段階で申請した薬品監督管理コードをバーコード化し、商品に添付し、CFDAに報告後、出荷（輸出）することになります。

中国側の販社は、生産会社が発行した番号の情報を予めCFDAから受信し、入荷の際にデータ照合して自社倉庫に格納します。それ以降は、販売経路での出荷・入荷データをCFDAに登録しながら薬局店まで運ぶことになります。医薬版トレーサビリティの実現です。本仕組みは2012年度から部分的に施行されており、2016年1月から海外企業を含むあらゆる企業に適用されます。

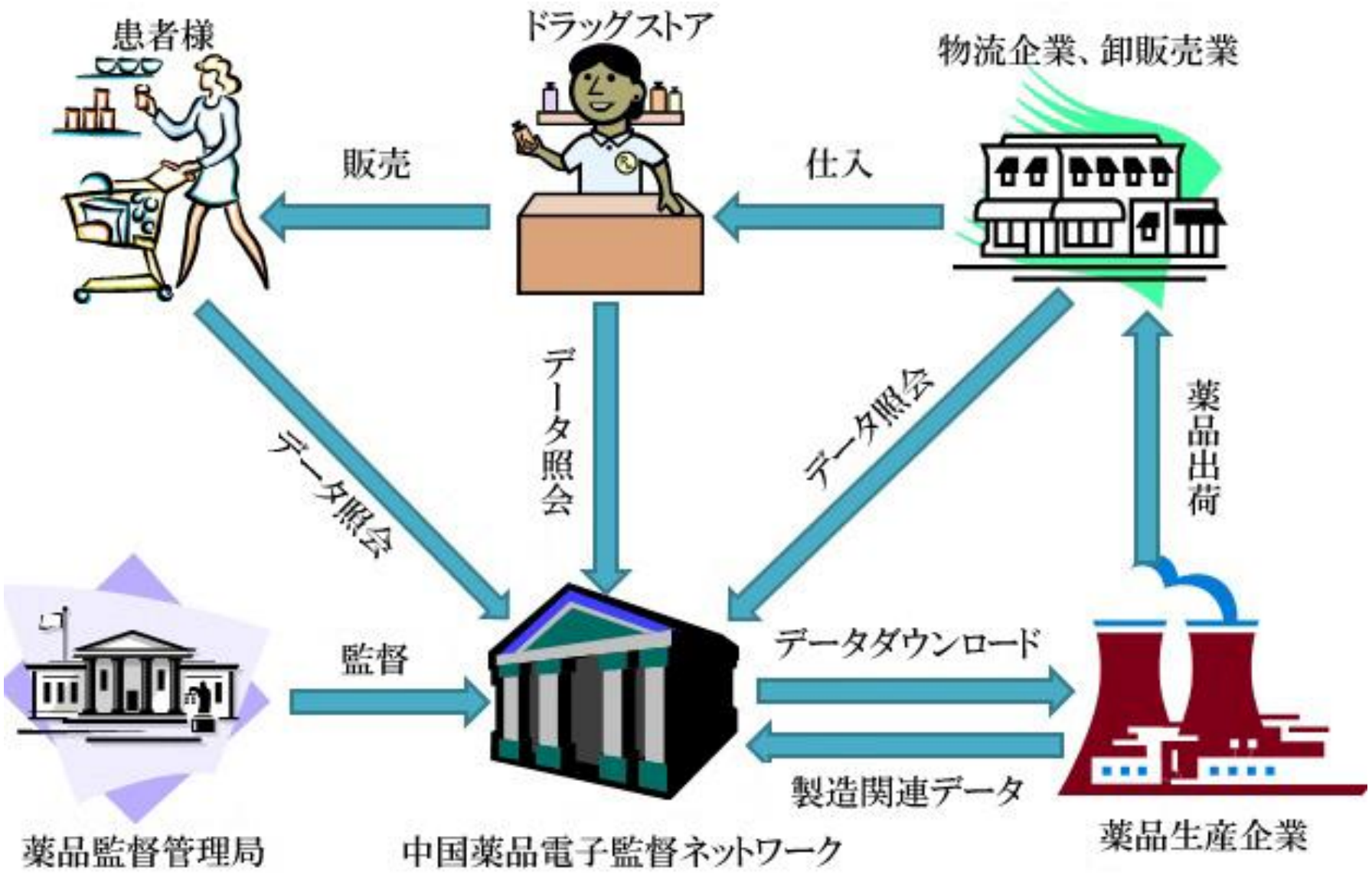
薬品監督コードとは

中国では、医薬品の取り違え事故の防止及びトレーサビリティの確保並びに医薬品の製造、流通、販売の効率化を推進するため、

医療用医薬品へのバーコード表示（中国薬品電子監管碼、以下「中国薬品電子監督管理コード」もしくは「薬品監督コード」という。）を、

2011年度から導入しています。

薬品監督コードとは


患者様
ドラッグストア
物流企業、卸販売業
販売
仕入
データ照会
データ照会
データ照会
薬品出荷
監督
データダウンロード
製造関連データ
薬品監督管理局
中国薬品電子監督ネットワーク
薬品生産企業

3）輸送中の一時保管場所での管理

保管場所が輸送中の一時保管なのか、それとも倉庫としての保管なのかも把握しておく。倉庫であれば申請書への記載事項になる。

・輸送全体の品質保証

温度に影響を受けるものは温度管理がより一層重要になる。部分的に温度管理に逸脱が生じると一部のサンプルでの試験では品質の状況を把握することはできない。

4）受け入れ時の保証

- 取決め事項通り
  - 包装形態/荷姿の写真/表示ラベル等
  - 改竄が行われていないか
  - 衝撃を受けていないか
- 発注量通りの入庫確認
- 輸送中の品質確保の確認

⇒製造所で受け入れ確認をして輸送に問題ないことを確認する。

⇒自製造所において、全梱包の同一性を確認するやり方、省略は根拠に基づいて行う

4）受け入れ時の保証

全梱包の同一性確認

含量などの試験のn=1を複数化

上記がPIC/SのGMPガイドライン実施上の
大きな負荷がかかる項目になる

11. 均質性の確認

1）原料/製剤の均質性評価

2）受け入時のロット毎の均質性の確認

3）縮分による均質性の確認

均質性の確認

・ロットとは、均質性が確保されている前提

従来は製造工程に均質性工程が求められた

⇒その後、事例集で連続製造する場合、根拠を元にまた必要な確認を行い、複数ロットを1ロットにすることができるようになった。

ロット当たり、n=1のサンプリングで良いケースは、

ロットの均質性が確保されている前提

⇒その前提においても複数の梱包がある場合は、

統計的根拠に基づきサンプリングし試験を行う

ことが欧米の査察などで求められてきた

1）原料/製剤の均質性評価

均質性データのバリデーションの評価が必要であり、相手先から入手するか、得られない場合は自ら確認する。

→

・製造方法を把握しておく。バラツキが生じやすいかとうか。

・粒度バラツキの有無

製剤（粒度別含量のデータ有無）

原料（溶出試験への影響）

2）受け入時のロット毎の均質性の確認

サンプリング１梱包を少なくとも複数にしていくことが必要になる。欧米輸出用製剤の受け入れ試験時のサンプリングに採用されていた√n＋１は統計的な根拠に基づいて（Mil-STD105E⇒ANSI ASQ 1.4:2003）n数を決めて行く。これまで述べた評価結果並びに初回のロットなのかなどから、初めはきつい検査基準で行い、問題がない、あるいは他の評価が高くなったなどの情報からなみ検査基準、ゆるい検査基準へと変更する。

3）縮分による均質性の確認

確認試験などでサンプリングしたものを縮分することで、試験のn数を減らすこともできる。仮に2か所のサンプルを混合してそれを試験すると、一方に含量として6%の低下があれば、試験結果は3%の低下として表れる。OOT（Out of Trend）の管理幅を規格の幅より狭くすることにより、問題があった場合にもn数を減らしても検出することができる。

12. 確認試験の簡便法

1)ラマン分光
2)近赤外
3)ラマン分光と近赤外の比較
4)種々の問題点への対応
（アルミ包装/先行サンプル/添付サンプル）

12. 確認試験の簡便法

SHIMADZU資料より

- 近赤外分光法は日本薬局方（JP）に収録
- ラマン分光法は米国薬局方（USP）及び
- ヨーロッパ薬局方（EP）に収録

海外の製薬大手企業のほぼ全てが受入原材料の識別にラマン分光法を採用している

1）ラマン分光

ラマン分光；

ラマン分光法では可視または近赤外レーザー光が使われており，試料にある波長の光を照射したときに試料で散乱される光を測定している。

（散乱光；官能基毎に異なることより定性試験等）

- 短時間（数秒）で測定が可能
- 開封せずにプラスチックやポリ袋、ガラス容器の上からでも測定可能
- ハンディータイプ
- 溶液でも測定可能

2）近赤外（吸収）

波長800nm～2500nm（波数12500～4000cm-1）の光のことを指します。近赤外領域で現れる吸収は基準振動の倍音や結合音が重なり合うため，中赤外領域の吸収より複雑で幅広いピークが得られます。また，中赤外領域に比べて吸収強度が弱いため，試料をKBrなどで希釈せずに直接測定することができます。また，化学的にも安定で使いやすいガラスや石英セルは近赤外領域では吸収がほとんど見られないため，これらのセルを用いて測定が可能です。

3）ラマン分光法と近赤外分光法比較

測定に不向きな試料

ラマン

・ラマン散光が弱い試料

・蛍光の影響が強い試料

・可視または近赤外レーザー光で分解または燃焼する資料

近赤外

・近赤外吸収が弱い試料（無機化合物など）

3）ラマン分光法と近赤外分光法比較

粒径の影響

ラマン

・なし

近赤外

・粒径が異なる場合は別々に
標準データ登録が必要

3）ラマン分光法と近赤外分光法比較

包装容器の影響

ラマン

・可視または近赤外レーザー光を通す
　透明な容器であれば影響を受けにくい

近赤外

・容器の種類や厚さ毎に
　標準データ登録が必要

4）種々の問題点への対応案

1．ラマン分光においてはアルミ袋では非破壊検査ができない

1）計量時の確認

アルミ袋に入っているものは吸湿性のものである。サンプリングでアルミ袋を解封し、サンプリング後に再度シールをするが、サンプリング中の吸湿の影響、シールの不完全が品質リスクを高める。全梱包確認試験をすることが目的ではなく、その梱包が表示通りのものでかつ品質が適合しているかを確認することが目的である。よって、これまで述べた対策のレベルを高めることにより受け入時の全梱包の解封によるサンプリングを行わないことも選択肢である。

4）種々の問題点への対応案

さらに確認レベルを高める方法として、計量時に新しい梱包を解袋して行う時に、ラマン分光あるいは近赤外で確認することもあってもよいと考える。GMPの基本思想は適合を確認する前に先の工程に進めることを禁じている。それは先に進めてから後で問題がわかると、人は判断において何とか救おうとの気持ちが入ってしまい正しく判断できないためである。計量時に問題があれば逸脱の調査をすることで全梱包の同一性を確認する目的は達成できるものと考える。

4）種々の問題点への対応案

2）添付サンプルによる確認

添付サンプルが許される場合は限られている。
吸湿性が高い場合は十分考慮される方法と考える。
ただ、添付サンプルが正しいかどうかの受け入れ側での評価が必要である。かつ相手側において添付サンプル作成の手順書、その記録など、添付サンプルがその梱包と同じものであるとの管理が求められる。その管理方法について査察等において評価しておくことが必須である。

[問]GMP11－20(試験検査の一部省略等) 原料の供給者からの先行サンプルが規格に適合したとき、実際の納入分について試験検査をすべて省略してもよいか(事例集)

[答]封かんがされていて、輸送条件が保証されていたとしても、サンプルそのものが実際の納入分と同一で、当該バッチを代表したものであることの保証にはならないため、実際納入分の受入れのための試験検査のサンプルとしては原則認められない。ただし、GMP11－21のような場合やその他先行サンプルと実際納入分の原料との同一性が保証できる場合に限り、試験検査の一部を省略できる場合がある。

13. まとめ（製造所の実際の方法案）

１）計画案の作成
２）均質性データの確認
３）査察等による製造所のコンタミ防止策確認
４）輸送業者、方法の確認と取り決め
５）ラマン分光/近赤外での検討
６）サンプリングの削減について

1）計画案の作成

1. ロット内均質性データの確認
2. これまでの受け入れ試験/品質異常結果まとめ
3. メーカーの評価を行う
4. 原料を原薬と添加剤に分けて考える
   原薬は全梱、添加剤はその後に
5. メーカーのCOAと受け入れ試験の対比
6. ラマン分光/近赤外の検討を考える
7. 3ロット行い統計に基づくバリデーション実施

⇒SOPに省略のルール作成、
   それに従い根拠データを取り、削減を行う。

2）均質性データの確認

ロット内均質性データの確認

・メーカーより、均質性のデータを入手する

・入手できないときは、自製造所で取得する

・事前に品質取決め書にて、ロット構成を定める

  ・均質工程の有無

  ・バッチ仕込み/連続製造

  ・掻き落としなどの作業有無

  ・粒度バラツキ

・品質に影響ある項目；含量、粒度分布、異物

  微生物、エンドトキシン（注射剤原料）等

2）均質性データの確認

これまでの受け入れ試験/品質異常結果まとめ

均質データの取り方

・ロットの様々な個所からサンプリングしデータ取得

・既存のデータの均質性データ代用

サンプリングがn=1でもロット数が多いと、その原料のバラツキを知ることができる。

　CpとCpkを求め、例えば1.33（又は1.00）以上あれば十分均質であるとの根拠にもなる。

3)査察等による製造所のコンタミ防止策確認

これまでの受け入れ試験/品質異常結果まとめ

・受け入れ試験の基本は品質が

良くないメーカーには、厳しい抜取基準を

良いメーカーには、緩い抜取基準を適用する

この結果は、メーカーの評価にもなり、

メーカーのGMP査察の頻度にも活用させる。

例；2か所の製剤製造所であるメーカーの原料使用

AAA～DDDまで

A（査察評価）A（A製造所評価）A（B製造所評価）

3)査察等による製造所のコンタミ防止策確認

メーカーの評価（GMP査察）を行う

・A～Dの評価　例

A；大変良いGMP管理

B；改善事項はあるが良いGMP管理

C；GMP管理されているが、改善事項がある

D;品質に影響を及ぼす可能性があり、
早急に改善、あるいは他の製造所に切り替える
それまでは、受け入れ試験等で品質を
十分確認して使用する。

3)査察による製造所のコンタミ防止策確認

メーカーの評価（GMP査察）を行う

・アンケートでの評価

　実査を受け入れないメーカーもある

・実査での評価　⇒実行できないSOPにしない

　・原薬は1～3年の期間（当局は2年を求めている）

　　中国は過去の品質トラブルもあり、毎年実施

　・添加剤/資材は3～5年の期間

　・品質への影響とメーカーの評価で頻度を定める

・アンケートと実査を混ぜて行う場合もある

4）輸送業者、方法の確認と取り決め

輸送業者との取り決めを行う

・孫請けを行わないなど

改ざんがされない包装形態にする

受入れ時に改ざんがされているような痕跡がないことを確認する⇒受入れ時に確認するとのSOP

⇒

輸送中に改ざんされないことを確認しているとの

根拠データを残す。

5）ラマン分光/近赤外での検討

1. ラマン分光と近赤外を導入する
2. 原料を以下に分類する
   ラマン分光⇒近赤外⇒両方でできない原料
3. 計量作業時に行う
   計量作業者またはサンプリングしてインプロ確認
   ↑ 基本から逸脱（出庫前に適合の確認要）
4. 原料を原薬と添加剤に分けて考える
   原薬は全梱、添加剤はその後に
5. 3ロットほど行いその後、統計に基づく

6）サンプリングの削減について

3ロットほど全梱包の確認試験結果が得られたら、
それを根拠に提案する

・査察によるコンタミ防止の仕組み
　　表示ラベルの管理　等

・均質性の評価

・実際の確認結果

以上をまとめ省略を行う。

1回/年程度行うことにする

6）サンプリングの削減について

原料を原薬と添加剤に分けて考える

　原薬は全梱、添加剤はその後に

　添加剤でも品質に影響が大きいものを優先

・品質への影響を考慮し、先ずは原薬を優先

・過去の品質評価を基に、優先順位を付ける

・全体の長期計画と年間計画を作成する

6）サンプリングの削減について

メーカーのCOAと受け入れ試験の対比

・メーカーのCOAを入手する

・メーカーの値と受け入れ試験での値を確認する

差が認められる場合は、なぜ差がでるかを検証する

- 試験方法の差異確認
- 標準品の違い確認
- 同一試料で試験実施
- 試験立ち合い　等

COAの結果と受け入れ試験の結果の差が一定以上ならOOTを出すような仕組みを導入する

6）サンプリングの削減について

3ロットほど行いその後、統計に基づく

・差の検定等行う（差があるとは言えない）

・COAがあると試験の省略をやりやすい

・省略の基本的な考えや基準はSOPに定めておく

・データが蓄積されれば、査察の評価も含めて、
　省略の提案を行う。

・提案は変更管理の手続きを行い、承認されれば、
　製品標準書にファイルする。

・必要によりGQPの製造販売業者への変更提案を
　行う

7）全梱の同一性確認実践事例

2016年GMP事例研究会第43回

アステラスファーマテック株式会社

全数確認試験の免除方法

手順A　連続3ロット（業者ロット）の全梱包確認試験

⇒適合⇒統計的に決定した数量の確認試験

⇒1回/年の頻度で全梱包の確認試験で再検証する。

手順B注）　1ロットの全梱包確認試験

⇒⇒⇒原料メーカーの製造手順の変更などラベル表示の間違いに影響するような変更があった場合に実施する。

注）入荷頻度が少ない原料もあるので、対象ロット数はリスクに応じて決定していただきたい。

まとめ

- Annex8は医薬品の有効性と安全性を保障するうえで最も重要な要件の一つである。
- 検体採取を伴った全梱包の確認試験は、異物混入や汚染リスクへの対応が必要である。
- ラマン分光装置や空間オフセットラマン分光装置は、梱包の開封によるリスクを回避できる。
- 包材の種類や原料の物性により、ラマン分光等の代替試験法が適応できないものがある。
- 全梱包の確認試験の免除規定は、原料メーカーの混同リスクを十分評価する必要がある。

他社事例

300人の製造所

全梱包にラマン分光での確認試験実施

毎日、2人がそれにあたっている。

⇒

品質は良くなっているでしょうか？

PIC/S-GMPガイドラインの目的は品質をよくすること。

・コンタミミスを防ぐ

・意図的な混入を防ぐ

⇒

全梱包の確認試験をすることは手段の一つであって、

目的ではない

14. サンプリングの取り方と注意点

1）サンプリングのSOP

2）サンプリング者の研修

3）サンプリングの記録

4）サンプリング方法

5）試料の縮分

6）サンプリング計画のための必要な知識

・製造方法の確認

・不均一工程/作業の有無確認

・バラツキの確認（粒度別含量）

・現場でのサンプリングはフィルターがかかっている

逐条解説11. 第11条(品質管理)関係

（4）第1項第2号の試験検査の記録（試験検査記録）には、次の事項が記載されていなければならないものであること。

ア. 検体名

イ. ロット番号若しくは製造番号又は管理番号

ウ. 試験検査項目、試験検査実施年月日、
　試験検査を行った者の氏名及び試験検査の結果

エ. 試験検査の結果の判定の内容、
　判定をした年月日及び判定を行った者の氏名

逐条解説11. 第11条(品質管理)関係

(2)第1項第1号でいう検体の採取は、原則として品質部門の者が行うものであること。

(3)第1項第1号でいう検体の採取の記録(検体採取記録)には、次の事項が記載されていなければならないものであること。

ア. 検体名

イ. ロット番号若しくは製造番号又は管理番号

ウ. 検体採取年月日及び採取した者の氏名

1）サンプリングのSOP

1）目的

サンプル（試料）が適切に採取され、取り扱われることを確保するための基準を定める。そのために、試薬、試液の取り扱い及び管理の基準を定める。

2）適用範囲

試薬、試液を取り扱う試験室全てに適用する。

3）責任

製造所の品質保証/品質管理責任者は、この基準が遵守され、適切に実施されることの責任を負う。

1）サンプリングのSOP

4）定義

サンプリング計画；原材料/中間製品/製品の各ロットから採取すべきサンプルの数及び量をあらかじめ決めておくための計画を言う。

5）基準

A.全般的事項

（1）サンプル採取及びサンプルの取り扱い全般について記載した手順を作成する。必要により下記の項目を含む。

1）サンプリングのSOP

- サンプル採取方法
- サンプルの採取器具及び容器
- サンプリング箇所
- サンプル量
- サンプル採取における注意事項
- 保管条件
- サンプル採取器具の洗浄/保管方法

1）サンプリングのSOP

（2）サンプルの受け入れを記録する仕組み、サンプルの使用及び廃棄の経緯が分かる仕組みを確立する。

（3）サンプルはトレースができるようにする。

・採取された品目の名称/ロットナンバー

・サンプルが採取された梱包No

　梱包にもサンプリングされたことが分かる表示

・サンプル採取日

・サンプル採取者

・中間製品であれば、どの時点のサンプルか

1）サンプリングのSOP

B.サンプリング計画

（1）ロット全体の判定に用いられるサンプルは、そのロットを代表するものである。

（2）サンプリング計画はその品目の特性、受入れ試験結果等に準じて統計的な基準に基づいて定める。

（3）サンプリングの簡略化は下記の場合を十分満足している場合に認められる。

・製造所の品質保証が良好である

・過去に品質問題を起こしていない

・表示ラベルの管理が十分行われている

・製造所から直接入荷し、封緘が改ざん防止である

1）サンプリングのSOP

B.サンプリング計画

（4）同一ロット内の複数個所からのサンプリングした検体を縮分して一つあるいはサンプリング数より少なく行う場合は、ロット内のバラツキ、並びに縮分バラツキを十分把握して、縮分が問題ないことを確認して行うことができる。

1）サンプリングのSOP

C.サンプル採取者

（1）サンプリングは原則として品質部門に所属する者が行う。やむをえず製造部門が行う場合は、それを定め、サンプリング者は品質管理部門のサンプリング者と同様の教育訓練を受け認定された者だけが行える。

（2）サンプリング者はサンプリングに関する研修を受け、認定される。

交差汚染防止/微生物のサンプル/有害物質の扱い

[問]GMP11－40（検体の採取） 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第1号の検体の採取は製造部門の者が行ってもよいか。

[答]検体の採取は、品質部門の者が行うものである。ただし、検体の採取を無菌的に行うことが必要な場合、工程の状況に応じた検体の採取を行うことが必要な場合等、合理的な理由がある場合には、

品質部門は、その責任において、その承認した適切な方法（GMP8－16を参照）により、必要な教育訓練を受けた製造部門の者を指定して実際の採取作業を行わせても差し支えない。

1）サンプリングのSOP案

C.サンプルの採取、取扱い及び保管

（1）SOP並びにサンプリング指図書に従い、混同や交差汚染に注意してサンプリングし、取り扱われ、保管される。

（2）試験等により容器からだされた試料は元の容器に戻してはいけない。

（3）サンプリングは定められた環境下で定められた作業着で行い、元梱包に汚染等の影響を与えない。

（4）サンプリング容器は洗浄されており、使用前に確認する。

1）サンプリングのSOP案

C.サンプルの採取、取扱い及び保管

（5）微生物試験用のサンプリングは微生物汚染を防止する方法で行う。

（6）サンプリングはラベルが表示された容器に入れるが、それができない場合はサンプリング後ただちに表示を行う。

（7）サンプルの物性に注意（吸湿性、遮光等）し、取扱い、保管される。

1）サンプリングのSOP案

D.サンプリング記録

検体名、ロットNo、採取梱包No、（採取位置）、採取年月日、採取者、採取量の記録を残す。

検体には検体名、ロットNo、採取梱包No（複数時）、採取年月日など必要な事項を表示する。

2）サンプリング者の研修

- サンプリング者には研修を行う
- SOP学習
- サンプリング方法
- 汚染/コンタミ防止
- OJT
- サンプリング者の認定

2）サンプリング者の研修

- サンプリングした梱包にはサンプリングしたことがわかるようにラベルを貼付する。
- サンプリング容器には事前にラベルを貼付し、その貼付済みの容器にサンプルを取得する。
- サンプリング前と後で、サンプリングの備品類の種類と数を確認し、サンプル備品類を置き忘れないようにする。
- サンプリングの順番は、生理活性のない添加剤その後に原薬を。飛散しにくい物を最初に。

3）サンプリングの記録

サンプリングの記録を残す

・採取された品目の名称/ロットナンバー

・サンプルが採取された梱包No

　梱包にもサンプリングされたことが分かる表示

・サンプル採取日

・サンプル採取者

・中間製品であれば、どの時点のサンプルか

・サンプリング前と後で備品類の確認/ダブルチェック

4）サンプリング方法

- サンプリング方法
  - ランダムサンプリング
  - 二段サンプリング
  - 層別サンプリング
  - 集落サンプリング
  - 系統サンプリング
- 試料の縮分

さまざまなサンプリング方法

http://avalonbreeze.web.fc2.com/38_01_06_samplinginspection.html

サンプリングを実施する前の大前提

１）ロットは同じ母集団であるか？

・違う母集団のものが入っていない

・何か製造の単位　一回/一日の仕込み単位、

２）ロット内は均質であるか？

・製造段階で均質にしている根拠有無

３）原料メーカーとの取決め事項に

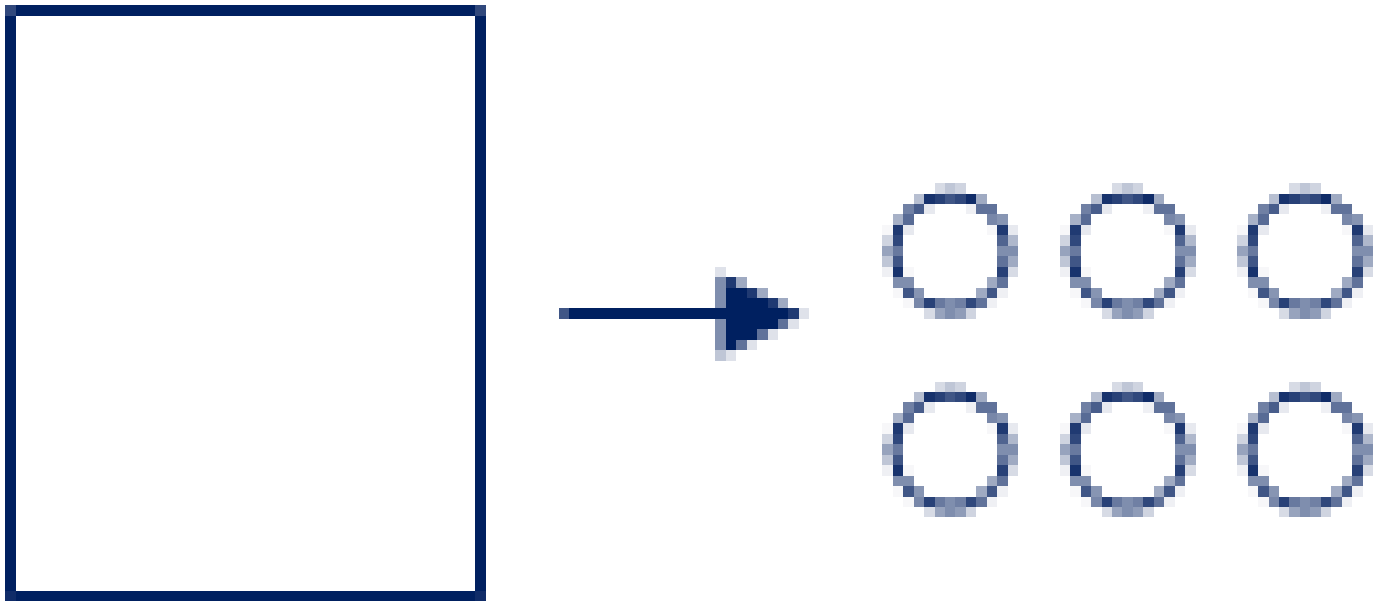
ロット構成を明記する

さまざまなサンプリング方法

http://avalonbreeze.web.fc2.com/38_01_06_samplinginspection.html

① 単純ランダムサンプリング

母集団を構成する各部分がサンプルの中に含まれる機会が同じになるようなサンプリング方法。

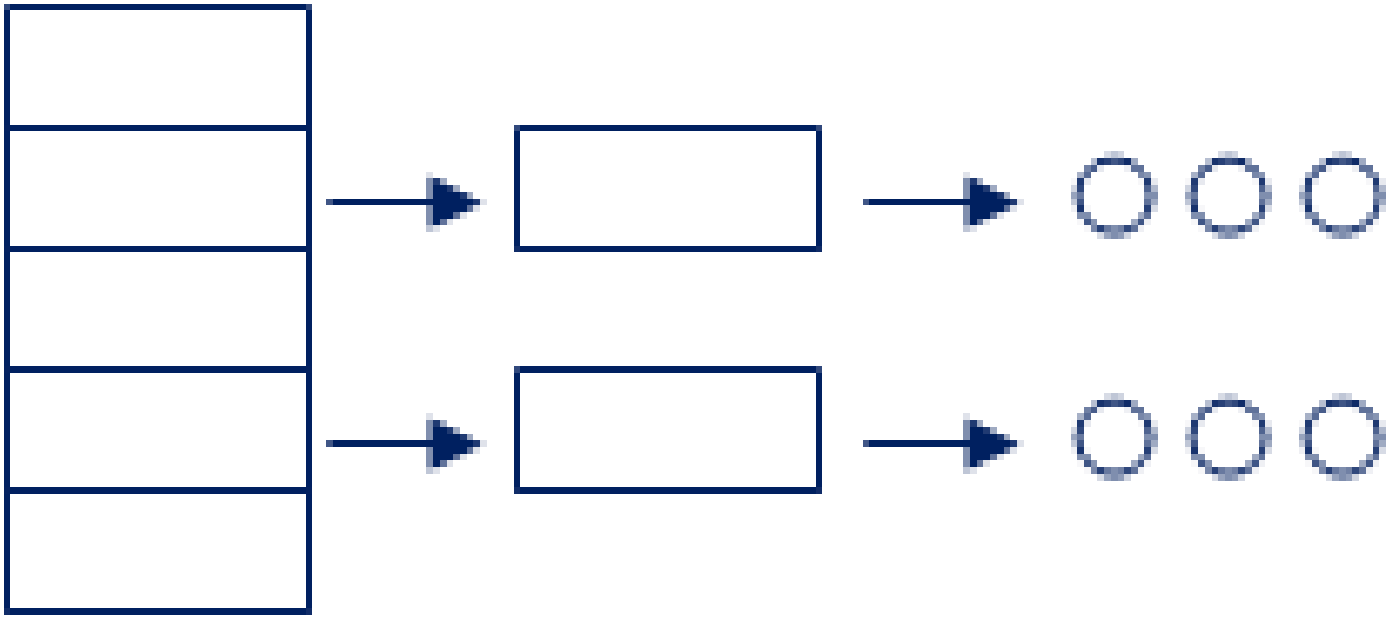


さまざまなサンプリング方法

http://avalonbreeze.web.fc2.com/38_01_06_samplinginspection.html

② 二段サンプリング

母集団が多数の部分集団にわかれている時、一次抜取単位をサンプリングし、その中から二次抜取単位をサンプリングする方法。

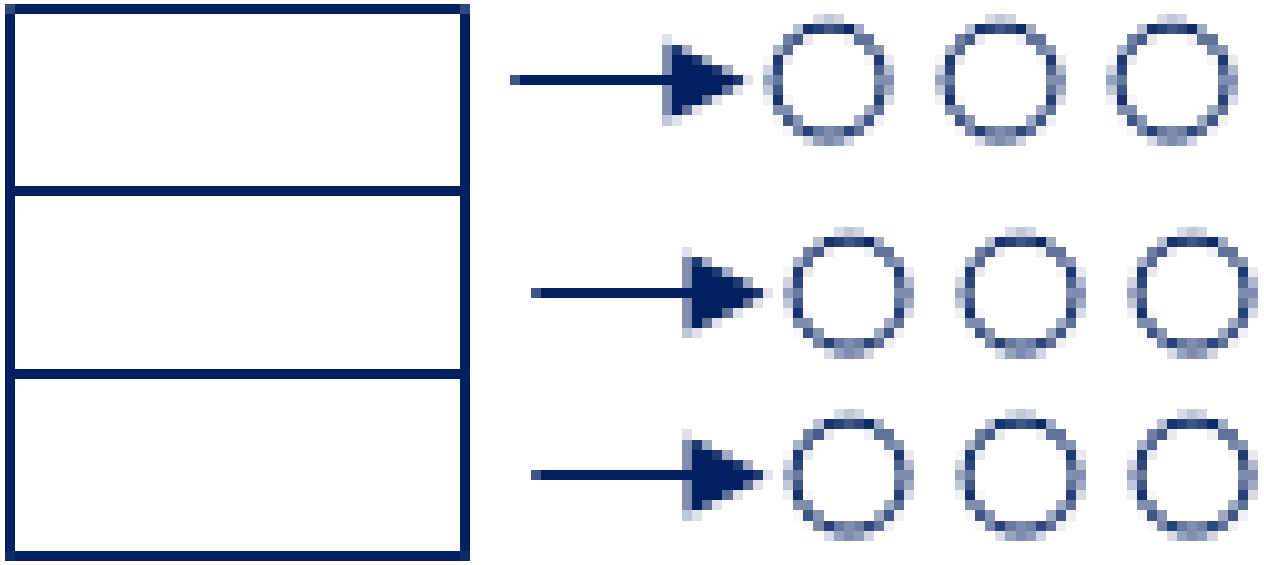


さまざまなサンプリング方法

http://avalonbreeze.web.fc2.com/38_01_06_samplinginspection.html

③ 層別サンプリング

母集団が異質性分から構成されている時、あらかじめ母集団を階層に分けて、その各層それぞれからサンプリングする方法。

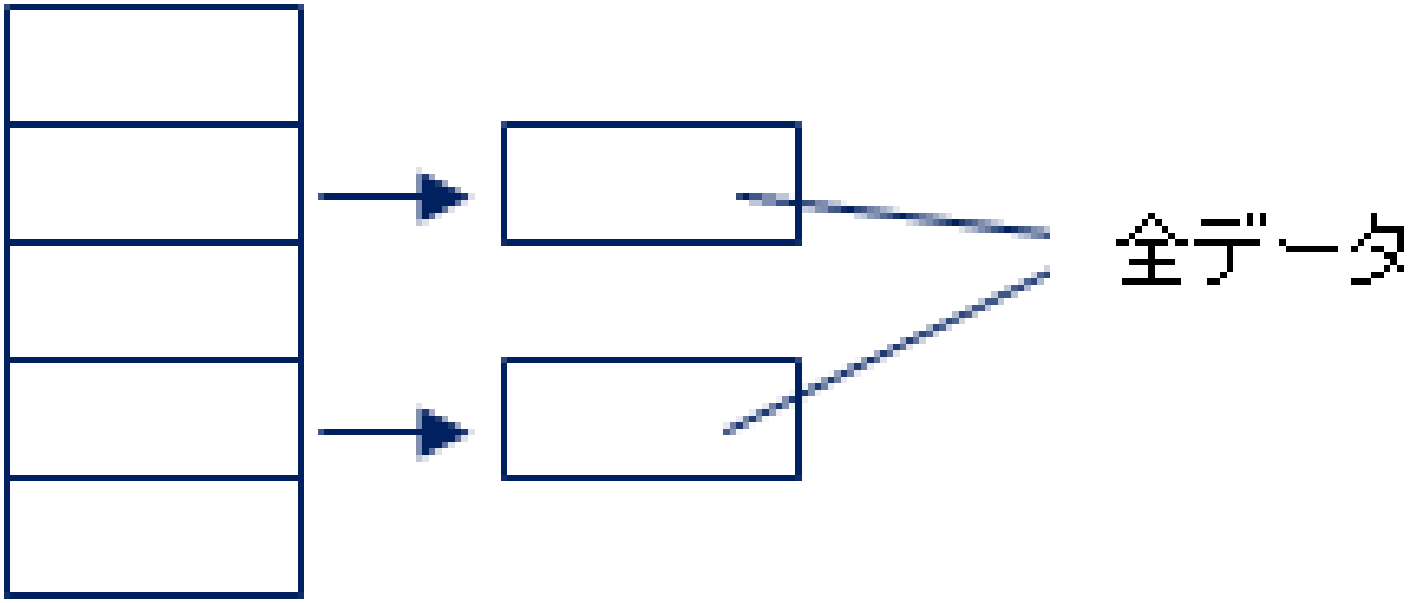


さまざまなサンプリング方法

http://avalonbreeze.web.fc2.com/38_01_06_samplinginspection.html

④ 集落サンプリング

都市や町村を一つの抜取単位と考え、ランダムにいくつかの都市や町村を選び、その全体を調査するサンプリング方法。

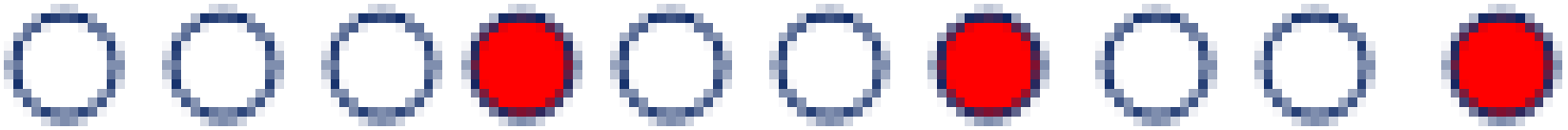


さまざまなサンプリング方法

http://avalonbreeze.web.fc2.com/38_01_06_samplinginspection.html

⑤ 系統サンプリング

母集団を構成するものに通し番号をつけておき、はじめの標本だけランダムに選び、あとの標本は一定間隔（インターバル）で系統的に抽出する方法。



均質性を調査したい時のサンプリング

例えば、打錠/カプセル充填の初めから終わりまで

5）試料の縮分

縮分することにより、いろいろな場所のサンプルを一度に分析できる。

- 試料を円錐分割
- 試料を薄い面にしてそれを幾つかに分割して
  分割した部分をランダムに選ぶ

100mgの錠剤（またはカプセル）を20T（C）を取り、粉砕して100mgを秤量

⇅　　意味が異なる

100mgの錠剤1Tを試料（含量均一性試験）

6）サンプリング計画のための必要な知識
サンプリングを製造現場に任せる場合

（2）第1項第1号でいう検体の採取は、原則として品質部門の者が行うものであること。

現場に任せる場合

1）SOPで規定

2）現場のサンプリング者の研修と認定

3）サンプリング指図・記録作成

サンプリングを意図的に違うサンプルを
人に邪念を惹起させる仕組み

T薬品での故意による製剤サンプリング差し替え

・現場でサンプリングする仕組み

　自分で造って自分でサンプリング

　基本はQCがサンプリング、それ以外の場合は

　SOP作成し恣意が入らないようにする。

・製造トラブル（仕込みミス）があり、含量が下回ると知り

　違うロットからサンプリング（80、100、120%⇒100%3本）

　仕組み上、過ちを犯し易い方法になっていた

・ミスを報告すると賞与に反映する仕組み

　収去で発覚（収去は3～5年に該当品が1ロット）

　わからないと判断していた。⇒犯罪

試験関係　サンプリングが意図的に違うサンプル

人に邪念を惹起させる仕組み

・現場がサンプリングする仕組み

仕組み上、過ちを犯し易い方法になっていた

自分で造って自分でサンプリング

基本はQCがサンプリング、それ以外の場合は

SOP作成し恣意が入らないようにする。

・ミスを報告すると賞与に反映する仕組み

収去で発覚（収去は3～5年に該当品が1ロット）

わからないと判断していた。⇒犯罪

6）サンプリング計画のための必要な知識

・製造方法の確認

　ロット構成、どのような造り方をしているか

・不均一工程/作業の有無確認

　不均一な作業があるか/掻き落としなど

・バラツキの確認（粒度別含量）

　粒度別含量を把握しているか

・現場でのサンプリングはフィルターがかかっている

　現場で不良品を見つけたらQCには提供しない

15. サンプリングと計数抜取検査

1)ゴルゴ13の銃弾の受け入れ試験

2)サンプリングに必要なバラツキについての基礎知識

3) 第一種の過誤と第二種の過誤

4)OC曲線の概念を身に付ける

5) AQLとJISZ9015抜取り試験

6)外観不良/異物は全工程
（QCの抜き取り試験含め）で保証

7) 外観不良/異物は全工程（QCの抜き取り試験含め）
で保証

1)ゴルゴ13の銃弾の受け入れ試験

ゴルゴ13のマンガより

ゴルゴ13が使用するライフルの弾の品質保証

・信用置ける業者

・100弾の内、99弾を溜め仕打ちして、
　99弾とも問題ないとき、残りの1弾を使う

⇒ある時、その1弾が不発

確率的に1/100不発弾が入っている場合

99弾の試験後に合格する確率

　=99/100・98/99・・・・2/3・1/2=0.01　1%（1/100）

3σの3/1000ではなかった。

2) サンプリングに必要な バラツキについての基礎知識

サンプリング

全数試験検査できないもの、あるいは試験検査が全数行うと費用が高くなるもの、試験検査が破壊試験の場合などは、サンプリングを行い、全体を推定する

医薬品原料の受け入れ試験のためのサンプリングはn=1のところが多い。

n=1とは、そのロットの原料がどこをとっても均質だとの前提があって初めて成り立つ。

⇒均質のデータはあるか？

さまざまなサンプリング方法

http://avalonbreeze.web.fc2.com/38_01_06_samplinginspection.html

計量データと計数データ

計量データ

ロット構成と均質性を確認の上

サンプリング方法を定める

・PIC/SのGMPガイドラインで全梱の同一性確認

・含量はn=1ではなく、統計的に根拠に基づいて

計数データ

不良が紛れるため、それをサンプリング、

抜取検査でどのように保証するか

3) 第一種の過誤と第二種の過誤

http://support.minitab.com/ja-jp/minitab/17/topic-library/basic-statistics-and-graphs/hypothesis-tests/basics/type-i-and-type-ii-error/参考に

「真犯人を逮捕すること」を「帰無仮説を棄却すること」に例える。第一種過誤は「一般市民を冤罪で逮捕してしまうこと」である。第二種過誤は「真犯人を取り逃がすこと」を意味している。（ウィキペディアより）

誤りには2種類ある。

第1種の過誤（αの誤り；慌て者の誤り）

　良品を慌てて不良品と判断してしまう誤り

第2種の過誤（βの誤り；うっかり者の誤り）

　不良品をうっかりして見逃して良品としてしまう誤り

αとβの誤りの二つがあることを常に考えておく

3) 第一種の過誤と第二種の過誤

http://support.minitab.com/ja-jp/minitab/17/topic-library/basic-statistics-and-graphs/hypothesis-tests/basics/type-i-and-type-ii-error/参考に

第1種の過誤

真である帰無仮説を棄却した場合は、第1種の過誤となります。第1種の過誤を犯す確率はαで表されます。これは、仮説検定のために設定する有意水準です。αが0.05の場合は、帰無仮説を棄却する際に5%は誤りを犯すことを受け入れることを示します。このリスクを低減するには、αにより小さい値を使用する必要があります。このリスクを低減するには、αにより小さい値を使用する必要があります。

第2種の過誤

帰無仮説が偽の場合に、誤って棄却しない判断を下すと、第2種の過誤となります。第2種の過誤を犯す確率はβで表されます。これは、検定の検出力によって決まります。第2種の過誤を犯すリスクは、十分な検出力を確保することによって低くすることができます。これは、実際に差が存在した場合にそれを検出するのに十分な大きさのサンプルサイズにすることで確保できます。

3) 第一種の過誤と第二種の過

外観選別を実施

・外観選別は100%の検査でない

・見逃しがある（βの誤りがどの程度か？）

・良品巻き込みがある（αの誤りがどの程度か？）

例；注射剤　不溶性異物検査

・検出率80%（異物の大きいものは100%）

・良品巻き込み率50%

・不良率2（4）%だった場合

α＝1（2）%　　β＝0.4（0.8）%（残存不良率）

4）OC曲線の概念を身に付ける

抜取検査の問題

・合格ロットでも不適合品が混入する可能性がある

・合格させたいロットが不合格、
　合格させたくないロットが合格するリスクがある

⇒

統計/確率に基づいて、抜取検査を定める

この時の、ロットの不良率とそのロットが合格する確率を図にしめしたのが、OC曲線

4）OC曲線の概念を身に付ける

http://avalonbreeze.web.fc2.com/38_01_06_samplinginspection.html

抜き取り検査の型式

① 規準型

合格・不合格としたい品質を設定し、サンプルサイズと合格判定基準を定める。新規品や購入の頻度が少ない場合、品質が予測できない場合に用いる。

② 選別型

不合格ロットは全数検査。

③ 調整型

実績に応じて、ゆるい・なみ・きつい検査を適用する。連続したロットを継続的に検査する場合に用いる。

4）OC曲線の概念を身に付ける

http://avalonbreeze.web.fc2.com/38_01_06_samplinginspection.html

計数規準型抜取検査の手順

① 各値の設定

P0 : 合格させたいロットの不適合品率の上限

P1 : 不合格にしたい不適合品率の下限

α : 生産者危険確率（アワテモノのリスク）

0.05 （品質の良いロットが不合格になる確率）

β : 消費者危険確率（ボンヤリモノのリスク）

0.10 （品質の悪いロットが合格になる確率）

４）OC曲線の概念を身に付ける

http://avalonbreeze.web.fc2.com/38_01_06_samplinginspection.html

② 検査表から、サンプルサイズnと
　　合格判定個数cを求める。

矢印に従い、値を採用する。

表の値が＊の場合、補助表を使う。

4）OC曲線の概念を身に付ける

http://avalonbreeze.web.fc2.com/38_01_06_samplinginspection.html

OC曲線（検査特性曲線）

ロットの不合格率に対する、ロットの合格率を示す。

n：検査ロットからランダムに抜き取るサンプルの大きさ

c：ロットを合格と判定する最大の不適合品数（合格判定数）

x：n の中から発見された不適合品数

：生産者危険確率（品質の良いロットが不合格になる確率）

：消費者危険確率（品質の悪いロットが合格になる確率）

X≦c ⇒合格

X>c ⇒不合格

4）OC曲線の概念を身に付ける

http://avalonbreeze.web.fc2.com/38_01_06_samplinginspection.html

一般的に

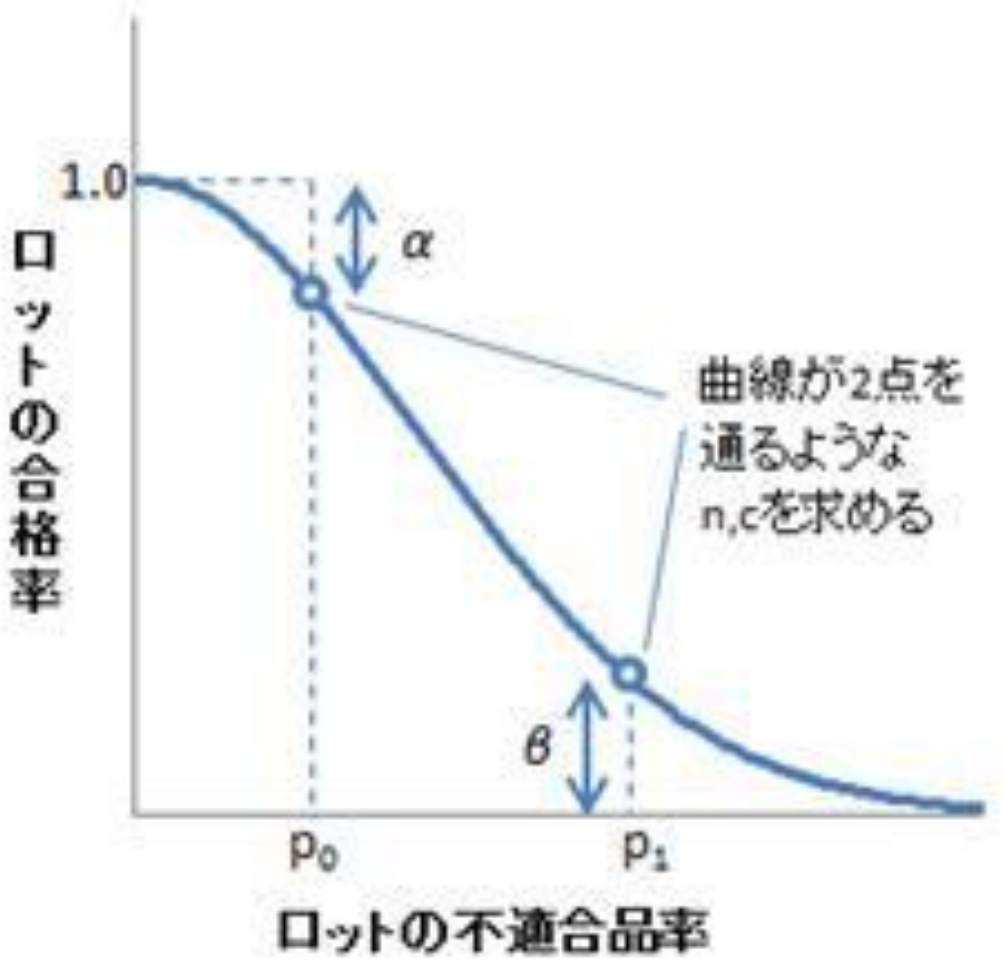
A=0.05　β=0.10

曲線がOC曲線

Operating

Characteristic

Curve



４）OC曲線の概念を身に付ける

http://kogures.com/hitoshi/webtext/stat-nukitori-kensa/index.html

OC曲線

ｐ＝ｒ／ｎ が設定したロットの不良率p0より小さければ合格、大きければ不合格とはできない

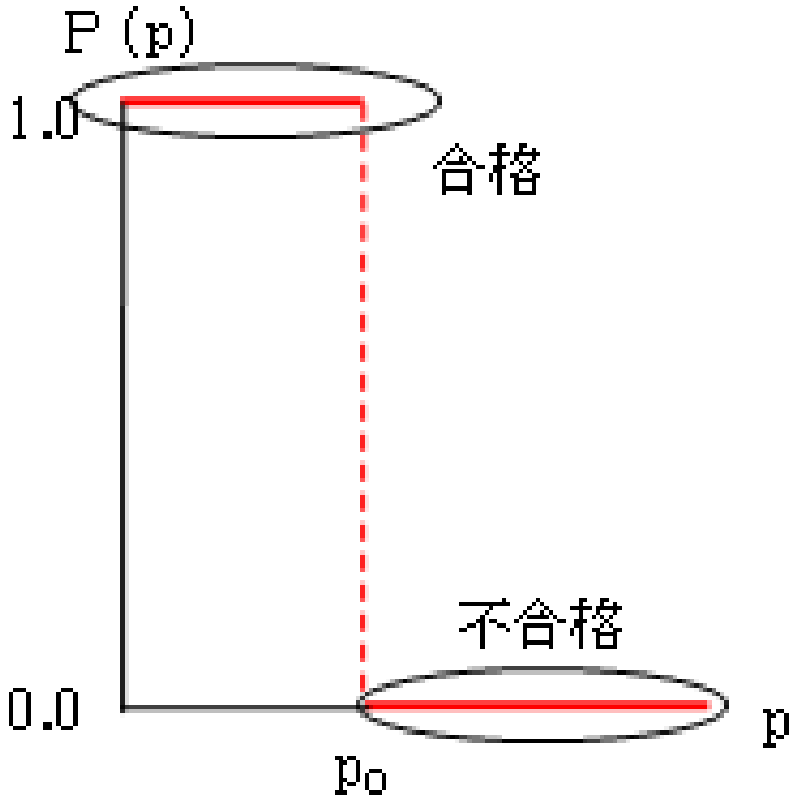
そのような判定をするためには、ロット全体を調べる

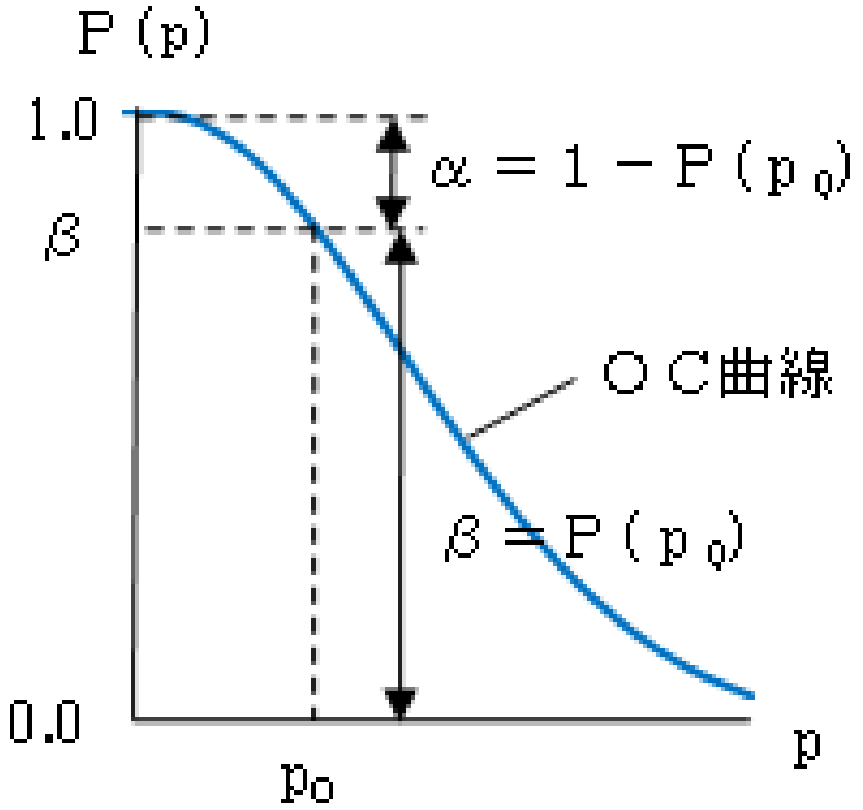
全数検査が必要

全数検査するならば、不良も取り除くことができる

4）OC曲線の概念を身に付ける

http://kogures.com/hitoshi/webtext/stat-nukitori-kensa/index.html





4）OC曲線の概念を身に付ける

http://kogures.com/hitoshi/webtext/stat-nukitori-kensa/index.html

n個の標本のうちにr個の不良品がある確率は、

二項分布になるので、その確率P(r)は、

$P(r)=nCrp^r(1-p)^{n-r}$

不良品がr個以下である累積確率P(≦r)は、

$P(\leqq r)=\sum P(r)=P(0)+P(1)+P(2)+\cdots+P(r)$

nとrを固定すれば、P(≦r)はpの関数になる。

P(≦r)の代わりにP(p)と表記すると、P(p)は右図のOC曲線（Operating Characteristic Curve：検査特性曲線）

抜取検査では、左図の赤線のようにはならず、

右図の青線のようになり簡単には判定できない。

4）OC曲線の概念を身に付ける

http://kogures.com/hitoshi/webtext/stat-nukitori-kensa/index.html

生産者危険と消費者危険

　p＝0の付近でP(p)＝1に近くなるということは、ロットの不良率が0に近いときは、ロットによる検査が合格する確率が大きくなることを示している。

曲線が右下がりになっていることは、ロットの不良率が大きいと合格する確率が小さくなる（不合格になる確率が高くなる）ことを示している。

4）OC曲線の概念を身に付ける

http://kogures.com/hitoshi/webtext/stat-nukitori-kensa/index.html

図のβ（＝P(p)）は、p＝p0のときに、このロットが合格する確率がβだということ。本当はロットの不良率はp0よりも大きいのに、合格にしてしまう。これは消費者（受け取り側）にとって不都合な判断で、この確率βのことを消費者危険という。

逆に、α（＝１－P(p)）は、本当はロットの不良率はp0よりも小さく合格すべきなのに、不合格だと判定される確率になるので、これを生産者危険といいます。

生産者危険α＝第１種の誤り＝「あわて者の危険」

消費者危険β＝第２種の誤り＝「ぼんやり者の危険」

4）OC曲線の概念を身に付ける

http://kogures.com/hitoshi/webtext/stat-nukitori-kensa/index.html

抜取検査の方法

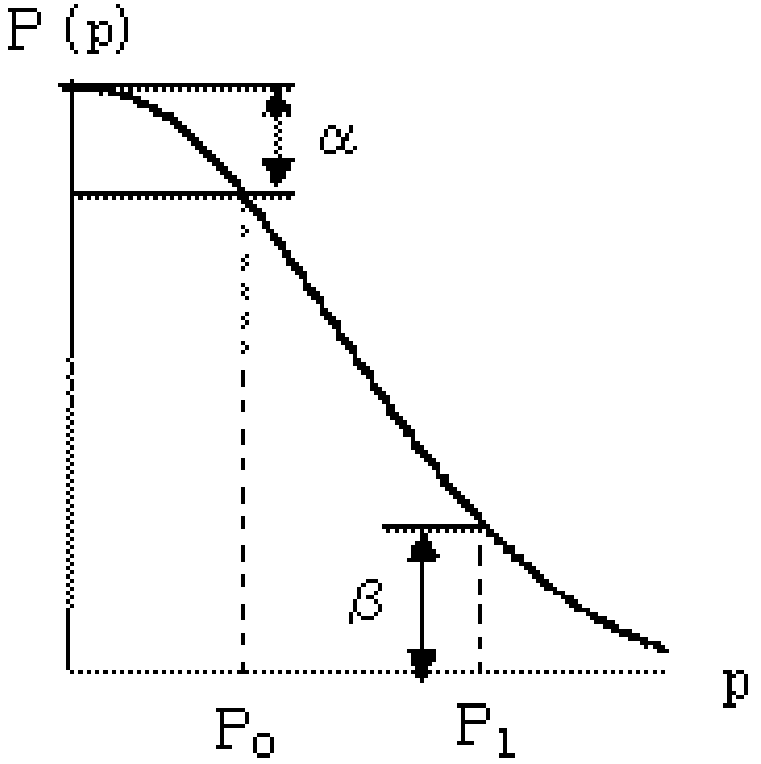
このような方法ですと、αを小さくしようとすればβが大きくなり、βを小さくしようとすればαが大きくなる。これでは、どちらかが不満を持つことになります。そこで、p0を与えるのではなく、先にαとβを決め、それから適切なnやrを決めることにしている。

通常は、α＝0.05、β＝0.10としている。

4）OC曲線の概念を身に付ける

http://kogures.com/hitoshi/webtext/stat-nukitori-kensa/index.html

図のように、αに対する
p1とβに対するp2の
2つのpが計算でき、
抜取検査の結果が、
A：p0より小の時：合格
B：p1より大の時：不合格



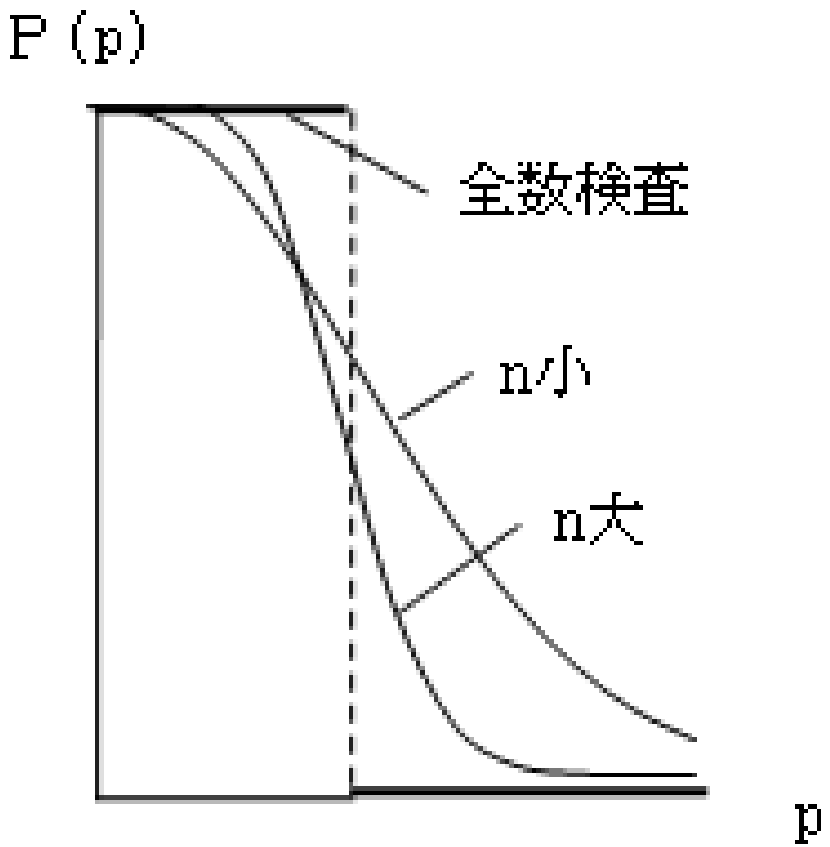
C：p0とp1の間の時：合格・不合格を決定しない

これを計数規準型一回抜取検査という。

4）OC曲線の概念を身に付ける

http://kogures.com/hitoshi/webtext/stat-nukitori-kensa/index.html

Cの場合、決定しないのでは困るので、さらにnを大きくして詳しく調べる。nを大きくすれば、図のように全数検査に近づき、合格・不合格の判定がしやすくなる。ただし検査費用が多くなる。



5）AQLについて　ウィキペディア

AQL（Acceptable Quality Level）
合格品質水準の意味である。工程平均として十分だと考えられる不良率の上限や、合格することのできる最低限の品質を指す。AQLの基本は工程内で品質を作りこみ、不良は作らないという思考に立脚している。Acceptableとは受入れ可能を指し、購入者が合格品質水準を満たしたと判定して受け入れて購入に至る事を意味する。

5）AQLについてhttp://kogures.com/hitoshi/webtext/stat-nukitori-kensa/index.html

p0は、生産者がなるべくそのロットを合格とさせたい
不良率の下限で、
合格品質水準(acceptable quality level, AQL)

p1は、消費者がそのロットを不合格とさせたい
不良率の上限で、
限界品質(limiting quality, LQ)

6）JISZ9015抜取り検査の理解と活用方法　ウィキペディア

JIS Z 9015-1:2006

計数値検査に対する抜取検査手順

ロットごとの検査に対するAQL指標型抜取検査方式

MIL-STD-105は1950年のA版に始まり、E版まで順次改訂され、1995年には廃止、取り消された。

ANSI規格 ANSI/ASQC Z1.4-1993　として1993年に採用され、国際標準化機構ISO 2859として1999年11月に制定された。　日本では日本工業規格JIS Z 9015として1999年5月に制定された。

JIS Z 9015-1:2006

http://quality-labo.sblo.jp/article/75753949.html

検査水準の選択

検査水準は、ロットサイズと抜取のサンプルサイズ（サンプリング数）の関係を決定するために必要な水準であり、抜取検査を行う上であらかじめ設定する。

JISZ9015の抜き取り検査水準は、3種類の通常検査水準（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ）と4種類の特別検査水準（S-1、S-2、S-3、S-4）

・通常検査水準　（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ）

・特別検査水準　（S-1、S-2、S-3、S-4）

通常検査水準は、最も使用される水準であり、他の水準が規定された場合意外は、通常検査水準Ⅱを使用する。

通常検査水準では、Ⅰ＜Ⅱ＜Ⅲの順番でサンプリングサイズが多くなる

特別検査水準は、サンプリングサイズを小さくしなければならない場合

JIS Z 9015-1:2006

http://quality-labo.sblo.jp/article/75753949.html

ロットサイズと検査水準を選択することで、下記表JSZ9015-1サンプル（サイズ）文字の指定された一覧表からサンプル文字（英字）を確認

ロットサイズ			特別検査水準				通常検査水準		
			S-1	S-2	S-3	S-4	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ
2	～	8	A	A	A	A	A	A	B
9	～	15	A	A	A	A	A	B	C
16	～	25	A	A	B	B	B	C	D
26	～	50	A	B	B	C	C	D	E
51	～	90	B	B	C	C	C	E	F
91	～	150	B	B	C	D	D	F	G
151	～	280	B	C	D	E	E	G	H
281	～	500	B	C	D	E	F	H	J
501	～	1,200	C	C	E	F	G	J	K
1,201	～	3,200	C	D	E	G	H	K	L
3,201	～	10,000	C	D	F	G	J	L	M
10,001	～	35,000	C	D	F	H	K	M	N
35,001	～	150,000	D	E	G	J	L	N	P
150,001	～	500,000	D	E	G	J	M	P	Q
500,001	以上		D	E	H	K	N	Q	R

例えば、ロットサイズが、300で通常検査水準Ⅱの場合には、『H』を選択することになる

JIS Z 9015-1:2006

http://quality-labo.sblo.jp/article/75753949.html

検査の厳しさの設定～なみ検査ときつい検査とゆるい検査

次に検査の3つの水準から検査を選択

①なみ検査（Normal inspection）

ロットの工程平均がAQLより良い場合に生産者に高い合格の確率を保証するようにした抜取検査方式を使用する検査

※「工程平均」とは、工程が統計的な管理状態にあるときの不良率と解釈できる

②きつい検査（Tightened inspection）

対応するなみ検査よりもきびしい合否判定基準をもつ抜取検査方式を使用する検査

③ゆるい検査（Reduced inspection）

対応するなみ検査よりは小さいサンプルサイズをもつ抜取検査方式を使用する検査

JIS Z 9015-1:2006

http://quality-labo.sblo.jp/article/75753949.html

主抜取表の活用～抜取表から抜取数と合格判定数を決定

選択されたサンプル文字とAQL（合格品質限界）をもとに、
抜取表から抜取数と合格判定数を決定する。
検査の厳しさにより、下記の3つの表を使い分ける。
例えば、なみ検査の1回抜取方式（主抜取表）を選択して、
サンプル文字Hで、AQL=0.25%を選択したときには、
サンプルサイズ50個を抜取り、
判定は、Ac（合格判定数）=0、Re（不合格判定数）＝1
ということがわかるので、抜き取った50個の中で、
不良が1つでもあったときには、不合格ということになる。
不良が0で全て50個良品であれば、抜取検査合格ということになる

JIS Z 9015-1:2006

http://quality-labo.sblo.jp/article/75753949.html

JIS Z 9015-1 なみ検査の1回抜取方式

JIS Z 9015-1 なみ検査の1回抜取方式(主抜取表)

サンプル文字	サンプルサイズ	合格品質限界（AQL）単位：パーセント不適合品率、100単位あたりの不適合数(なみ検査)																																					
		0.010		0.015		0.025		0.040		0.065		0.10		0.15		0.25		0.40		0.65		1.0		1.5		2.5		4		6.5		10		15		25		40		65		100		150		250		400		650		1000	
		Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
A	2																									⇩		0	1			⇩		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	30	31
B	3																									0	1	⇧		⇩		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	30	31	44	45
C	5																							0	1	⇧		⇧		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	30	31	44	45		
D	8																					0	1	⇧		⇧		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	30	31	44	45				
E	13																					0	1	⇧		⇧		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	30	31	44	45				
F	20																					0	1	⇧		⇧		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22								
G	32																							⇧		⇧		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22								
H	50																									⇧		⇧		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22								
J	80																									⇧		⇧		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22								
K	125																									⇧		⇧		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22								
L	200																									⇧		⇧		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22								
M	315																									⇧		⇧		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22								
N	500																									⇧		⇧		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22								
P	800																									⇧		⇧		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22								
Q	1250																									⇧		⇧		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22								
R	2000																									⇧		⇧		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22								

備考

⇩ = 矢印の下の最初の抜取方式を使用する。もし,サンプルサイズがロットサイズ以上になれば,全数検査する。

⇧ = 矢印の上の最初の抜取方式を使用する。

Ac = 合格判定数

Re = 不合格判定数

JISZ9015-1:2006 (ISO2859-1:1999)

JIS Z 9015-1:2006

http://quality-labo.sblo.jp/article/75753949.html

JIS Z 9015-1 きつい検査の1回抜取方式

JIS Z 9015-1 きつい検査の1回抜取方式(主抜取表)

サンプル文字	サンプルサイズ	合格品質限界 (AQL) 単位: パーセント不適合品率、100単位あたりの不適合数(きつい検査)																																					
		0.010		0.015		0.025		0.040		0.065		0.10		0.15		0.25		0.40		0.65		1.0		1.5		2.5		4.0		6.5		10		15		25		40		65		100	
		Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
A	2																											⇩		0	1			⇩		1	2	2	3	3	4
B	3																											0	1					1	2	2	3	3	4	5	6
C	5																																	1	2	2	3	3	4	5	6
D	8																									0	1			1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13
E	13																							0	1			1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19
F	20																					0	1					1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19
G	32																			0	1					1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19		
H	50																	0	1					1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19				
J	80															0	1					1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19						
K	125													0	1					1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19								
L	200											0	1					1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19										
M	315									0	1					1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19												
N	500							0	1					1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19														
P	800					0	1					1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19																
Q	1250			0	1					1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19																		
R	2000	0	1	⇧				1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19	⇧																			
S	3150					1	2																																		

サンプル文字	サンプルサイズ	合格品質限界 (AQL) 単位: パーセント不適合品率、100単位あたりの不適合数(きつい検査)																																					
		100		150		250		400		650		1000																													
		Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re																												
A	2	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19	27	28																												
B	3	5	6	8	9	12	13	18	19	27	28	41	42																												
C	5	8	9	12	13	18	19	27	28	41	42																														
D	8	12	13	18	19	27	28	41	42																																
E	13	18	19	27	28	41	42																																		
F	20																																								
G	32																																								
H	50																																								
J	80																																								
K	125																																								
L	200																																								
M	315																																								
N	500																																								
P	800																																								
Q	1250																																								
R	2000																																								
S	3150																																								

備考

⇩ = 矢印の下の最初の抜取方式を使用する。もし,サンプルサイズがロットサイズ以上になれば,全数検査する。

⇧ = 矢印の上の最初の抜取方式を使用する。

Ac = 合格判定数

Re = 不合格判定数

JISZ9015-1:2006 (ISO2859-1:1999)

JIS Z 9015-1:2006

http://quality-labo.sblo.jp/article/75753949.html

JIS Z 9015-1 ゆるい検査の1回抜取方式

JIS Z 9015-1 ゆるい検査の1回抜取方式(主抜取表)

サンプル文字	サンプルサイズ	合格品質限界 (AQL) 単位: パーセント不適合品率、100単位あたりの不適合数(ゆるい検査)																																					
		0.010		0.015		0.025		0.040		0.065		0.10		0.15		0.25		0.40		0.65		1.0		1.5		2.5		4.0		6.5		10		15		25		40		65		100		150		250		400		650		1000	
		Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
A	2																											⇩		0	1					1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	30	31
B	2																											0	1	⇧						1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	30	31
C	2																									0	1	⇧						1	2	2	3	3	4	4	5	6	7	8	9	10	11	14	15	21	22		
D	3																							0	1	⇧				1	2	2	3	3	4	4	5	6	7	8	9	10	11	14	15	21	22				
E	5																					0	1	⇧						1	2	2	3	3	4	4	5	6	7	8	9	10	11	14	15	21	22				
F	8																			0	1	⇧						1	2	2	3	3	4	4	5	6	7	8	9	10	11								
G	13																	0	1	⇧						1	2	2	3	3	4	4	5	6	7	8	9	10	11								
H	20															0	1	⇧						1	2	2	3	3	4	4	5	6	7	8	9	10	11								
J	32													0	1	⇧						1	2	2	3	3	4	4	5	6	7	8	9	10	11								
K	50											0	1	⇧						1	2	2	3	3	4	4	5	6	7	8	9	10	11								
L	80									0	1	⇧						1	2	2	3	3	4	4	5	6	7	8	9	10	11								
M	125							0	1	⇧						1	2	2	3	3	4	4	5	6	7	8	9	10	11	⇧											
N	200					0	1	⇧						1	2	2	3	3	4	4	5	6	7	8	9	10	11	⇧													
P	315			0	1	⇧						1	2	2	3	3	4	4	5	6	7	8	9	10	11	⇧															
Q	500	0	1	⇧						1	2	2	3	3	4	4	5	6	7	8	9	10	11	⇧																	
R	800	⇧						1	2	2	3	3	4	4	5	6	7	8	9	10	11	⇧																			

備考

⇩ = 矢印の下の最初の抜取方式を使用する。もし,サンプルサイズがロットサイズ以上になれば,全数検査する。

⇧ = 矢印の上の最初の抜取方式を使用する。

Ac = 合格判定数

Re = 不合格判定数

JISZ9015-1:2006 (ISO2859-1:1999)

JIS Z 9015-1:2006

http://quality-labo.sblo.jp/article/75753949.html

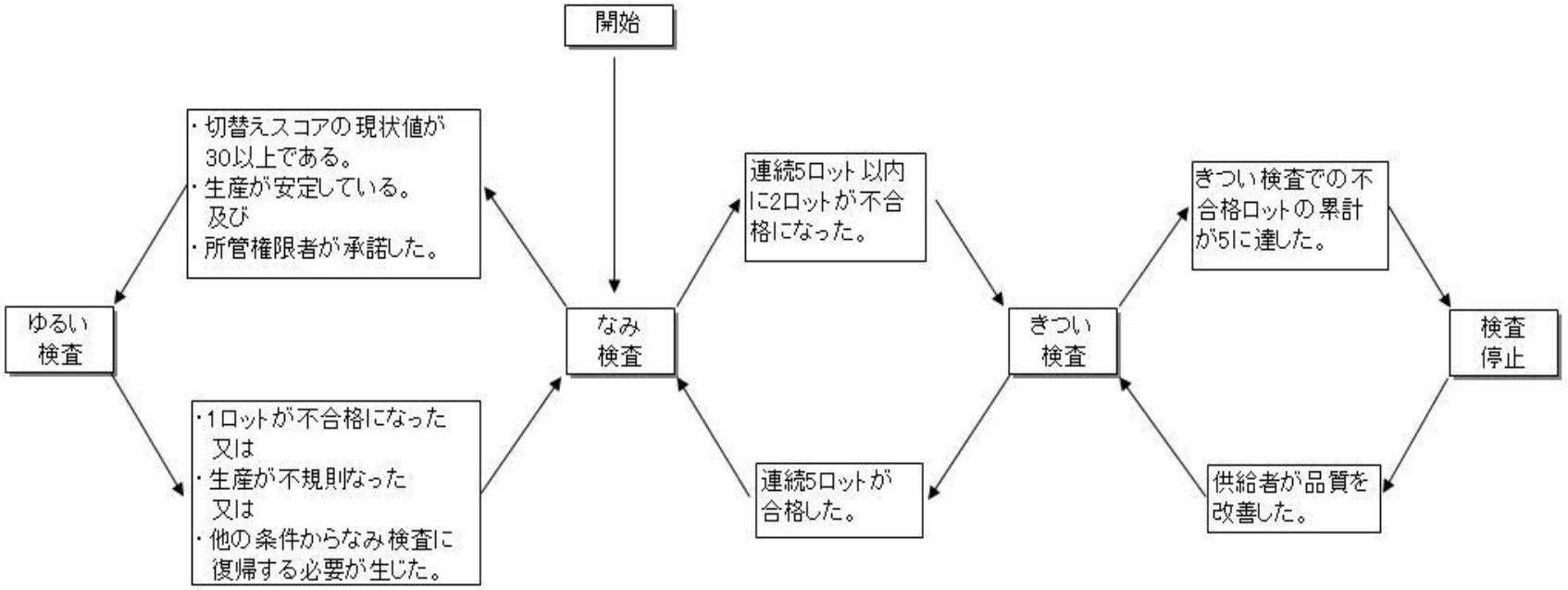
検査の切り替えルール

生産者と消費者の立場、製品の品質状況を加味して、検査の厳しさは変化させる。品質が安定している場合には、なみ検査からゆるい検査へ、品質が不安定な場合は、なみ検査からきつい検査へと移行することで、抜取検査による生産者のコストと消費者のリスクをうまく抑制する仕組みが採用されている。

JIS Z 9015-1:2006

http://quality-labo.sblo.jp/article/75753949.html

検査の切り替えルール



切り替えルールの概略

JIS Z 9015-1:2006

http://quality-labo.sblo.jp/article/75753949.html

1つの製品において、複数の品質特性の評価を含む場合、その重要性に応じて、実務上AQLを分けて設定することができる。

製品の品質上重要な特性の場合は、厳しく設定し、それほど影響が大きくない品質特性に関しては、ゆるく設定することができる。例えば、製品の核となる電気的な特性は、厳しく設定し、品質要求の少ない外観上の欠点については、ゆるく設定して、検査の緩急をつけることも可能なので実務に応じて使い分けている企業が多い。

JIS Z 9015-1:2006

http://quality-labo.sblo.jp/article/75753949.html

不合格ロットの処置

・不合格ロットの返却・代納と全数検査

・他の生産ロットに対する不良影響範囲の確認

・顧客の承諾を得た上で、返却品の選別、手直しの実施、不良品の廃棄

※返却手直しの時間がない場合は、
お客様先での検査と即納が必要な場合もある

・生産者へ再提出する際の選別品ロットであることの明示と納期の連絡

7)外観不良/異物は全工程(QCの抜き取り試験含め)で保証

外観不良/異物のない製品を造るには、

①異物のある原料・資材を入れない、

②製造工程で異物を入れない、

③製造工程で異物を取り除く　の3つが基本

QCの抜取試験は一部

・受入れ試験で問題になるような原料・資材は改善が必要

外観不良や異物を減らす一番強力な改善ツール

・製造現場の作業者が外観不良・異物に対して高い感度を持ち、発見に努め、報告する。

・資材であれば包装工程の作業者/異物であれば計量工程初め全作業者の意識に左右される。外観不良や異物を見つけたら逸脱報告をする。

16. 受入試験の省略バリデーションの実践

1）GMP事例集から

2）試験の省略方法

3）資材受入検査について

4）サンプリング数の削減

5）サンプリングと試験について誤った実施例（失敗事例）

6）サンプリング後の封について（失敗事例）

7）思いもかけない盲点

- 原薬メーカーが承認書/公定書で実施していなかった
- 原料メーカーが毎ロット試験していなかった

1）GMP事例集から

[問]GMP11－7（試験検査の一部省略等）医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の規定に関し、製剤に係る製品の製造業者等が原料及び資材の受入れ時の試験検査の一部項目の実施を省略又は簡略化することができる場合があれば、事例を示してほしい。

[答]以下に掲げる条件をすべて満たし、かつ一部の項目の試験検査を省略又は簡略化しても当該製品の品質に影響を及ぼさないことを示す合理的な根拠があり、製品標準書等にその旨があらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合には、当該製造業者等は、当該項目の試験検査を省略又は簡略化しても差し支えない。

1. 製造業者等が、当該原料又は資材がその使用目的に適した品質水準を保証するシステムの下に製造されていることを確認していること。

2. 製造業者等が、省略の前に少なくとも3ロット又は3管理単位等リスクに応じたロット数の全項目についての試験検査を行っており、供給者による試験検査成績を入手の上確認しており、かつ、その成績と自らによる受入れ試験検査の成績とを一定の間隔で確認し、継続的に相関性等を有していることを確認している項目であること。

3. 製造業者等が、自らによる受入れ試験検査の成績が安定しており、規格幅からみて不合格になるおそれがないことを確認している項目であること。

4. 製造業者等が、省略又は簡略化された試験検査項目について定期的に自ら試験検査を行うこと。

5. なお、上記に関わらず、外観検査及び確認試験については、製造業者等が自ら行うこと。

2）試験の省略方法

・ロット数の多いもの

・試験工数がかかるもの

・品質が安定しているもの

を優先的に行なう。

SOPを作成し、GMP事例集を網羅する。

製造所の査察があった方が良いので、実査で確認する。

定期的とは1回/年でよい。

3）資材受入検査について

原料は承認書に出典があるのでその試験に適合していることを確認する必要がある。

資材の受入試験は承認書には記載されていないが、日局ゴム栓試験やガラス容器試験、プラスチック試験は、承認書に日局＊＊に適合する資材を使うとあるとその確認が必要になるしかし注射剤については記載がある。

輸液用ゴム栓試験には細胞毒性試験が含まれています。それは通常外部に試験を出しています。毎ロット試験することは費用も掛かり大変です。

先ずは3ロット以上の対比データを取り、資材メーカーのCOAと同等であることを確認します。

そして年１回確認します。それをSOPで定め記録を残す。

3）資材受入検査について

品質が安定している項目については試験のn数あるいはその試験自体を省略する。

正しいものが入っているかの確認をすれば他の試験はほとんど省略して問題ない。

資材については現場で全数確認をおこなっている。

4）サンプリング数の削減

サンプルロットを代表していることが大原則である。

ロットを代表しているならn=1でも問題ない。

最初からn=1にするのではなく品質の安定を確認してからn=1にする。

そのためには下記を確認する。

製造所

1）均一化工程があり、均一とのデータがある

2）ラベル発行＆廃棄管理があり問題ない

3）クロスコンタミや洗浄不備がない

受入側

1）最初は統計的な受入れ試験を実施する

5）サンプリングと試験について誤った実施例（失敗事例）

原薬のサンプリング

・サンプリング数は$\sqrt{n+1}$　　・試験はn=1

10か所から合計40gサンプリングする場合

⇒A製造所

最初のドラム（風袋）から4g採取し、二つ目から4g採取し同じ瓶に入れる。これを10か所から行う。混ぜずに上から100mg秤量して試験を行う。⇒10か所サンプリングする意味は？

⇒B製造所

最初のドラム（風袋）から4g採取し、二つ目から4g採取し同じ瓶に入れる。これを10か所から行う。均一にしてから100mg秤量して試験を行う。⇒1つ目のドラムが含量90%、二つ目のドラムが含量110%だと平均化され100%になる。つかる時はドラム毎（このようなサンプリングはロット全体の含量を知りたい場合）

6）サンプリング後の封について（失敗事例）

アルミ袋の原料をサンプリングした後、ヒートシールせずに、結束バンドでしばっているだけであった。

使用期限はヒートシールしたものとして扱っていた。

1）アルミ袋に入っている原料は吸湿性がある

2）ヒートシールであれば外からの水分の侵入はないが、結束バンドでは水分が侵入する。

3）結束バンドの状態での安定性の担保データがなかった。

4）原料の使用期限までの品質の担保が採られていない原料を使っていた。

5）この問題をQC長、QC長、QCの課長も把握していなかった。

7）思いもかけない盲点
原料メーカーの試験が承認書/日局と異なっていたが、原料メーカーのCOAを利用して受入試験を省略していた

試験の省略は同じ試験（または代替試験だがそれについては1参照）で行っていることが前提になっています。

原料メーカーは承認書の出典に基づいて試験をしている場合においてのみ、受入側が省略できる。

7）思いもかけない盲点

・原料メーカーが公定書または承認書の別紙規格とは違う試験を行ってCOAを発行していた。

⇒公定書または承認書の試験を原料メーカーも製剤製造所も行っていない。

・原料メーカーのCOAを利用して受入試験省略を行っていたが原料メーカーが全てのロット試験を行わず一部のロット試験だけだった。

⇒原料メーカーが全ロット、全試験項目を行っていないケースが散見されています。そうすると省略の根拠がなくなり、試験を実施していないことになります。

MRAを活用してEUの製造所のCOAでの試験省略する場合の不備が指摘されている

EUと日本MRAは相互の無駄をなくしましょうとの意図で、相互にGMP査察をすることを止める/輸出国側の製造所の試験を活用し受入試験や出荷試験のダブルで行うことを止めることを目的にしています。しかし、試験を省略するためには下記の確認と実施が必要になります。

- 3ロット以上のCOAと受入試験結果で差がない、差があっても問題がないこと。
- 輸送中に変化がないこと
- GMP変更提案で試験の省略を行う
- 年1回は受入試験で確認する
- 上記をSOPで規定し、記録を残す

17. サンプリングのアラカルト

1)MRA/MOU国からの輸入品の受け入れ試験省略
2)√n＋1の妥当性
3)サンプリングを製造現場に任せる場合
4)OOS発生時のリサンプリングの問題
5)サンプリングのタイミングと試験
　(巡回検査と定位置検査)
6)サンプリング不備によるクロスコンタミ
7)出荷試験時のサンプリングを
　　中間製品で代用する場合

1)MRA/MOU国からの輸入品の受け入れ試験省略（PMDAの指摘事項より）
MRA/MOU国の試験でエータを活用する場合

MRA/MOUにより、該当国の試験結果を活用可能

⇒条件付き

・COAがある

・COA結果と受け入れ試験結果に差がないことを確認

・輸送中の変化がないことを確認する

・できれば1回/年、受け入れ試験を行い差がないことを確認

・上記をSOPに定めておく

2)√n＋1の妥当性　含量等の受け入れ試験

１梱包⇒多くの企業が採用

√n＋１⇒従来、海外向けによく用いられた。

統計に基づく⇒

Mil-STD105E⇒ANSI ASQ 1.4:2003

JIS Z 9015、ISO 2859

きつい検査→ゆるい検査

（SOPで、問題ない製品はゆるい検査、

最初はきつい検査にするなど）

全梱包⇒試験時は縮分

実際のサンプリングをどうするか

質問；サンプリング数について

PIC/S GMPにかぎりませんが、入荷原料の受入試験の際のサンプリング数（容器数）で、一時期でた “√n+1”の根拠はあるのでしょうか？

原料の種類、容器数が多い中で、合理的な試験を実施したいが、原料メーカーよりロット内均質性のバリデーションデータを入手し、実地に製造方法を確認してロット内均質性について問題ないと判断した場合は、1容器からのサンプリングで評価できるのではないかと考えています。

本件、社内ルールを設定しても、やはり問題ありますでしょうか。

返答　1

√n+1“の根拠は、具体的にはないが、統計的な根拠を持たせる意味で使われているのではないか。

確認試験（ガイドラインでは同一性）と含量等受入れ試験に分けて考えるのが良いのではないか。

確認試験については、全ロットからのサンプリングが求められていると解釈される。ただ、PIC/SGMPでは根拠があればそれを統計的な数にすることもできると解釈できるのではないか。

ただ、FDAでは原薬については全梱包からの

確認試験が必要なようである。

√n＋1についての説明（PharmaTechの論文）

√n + 1のサンプリングをすれば、ANS/ASQ Z1.4（JISだとJIS Z 9015-1）の通常検査水準1でのサンプリングによる、なみ検査の1回抜取方式においてAc(合格判定数)=0、Rc(不合格判定数）=1の時のAQLと同等となるため、

√n + 1によるサンプリングは妥当ということです。

なお、サンプル数が小さい場合は、√n + 1のほうがより厳しい条件となるようです。

また、FDAの査察マニュアルにおいても√nでの抜取りが推奨されているとのこと

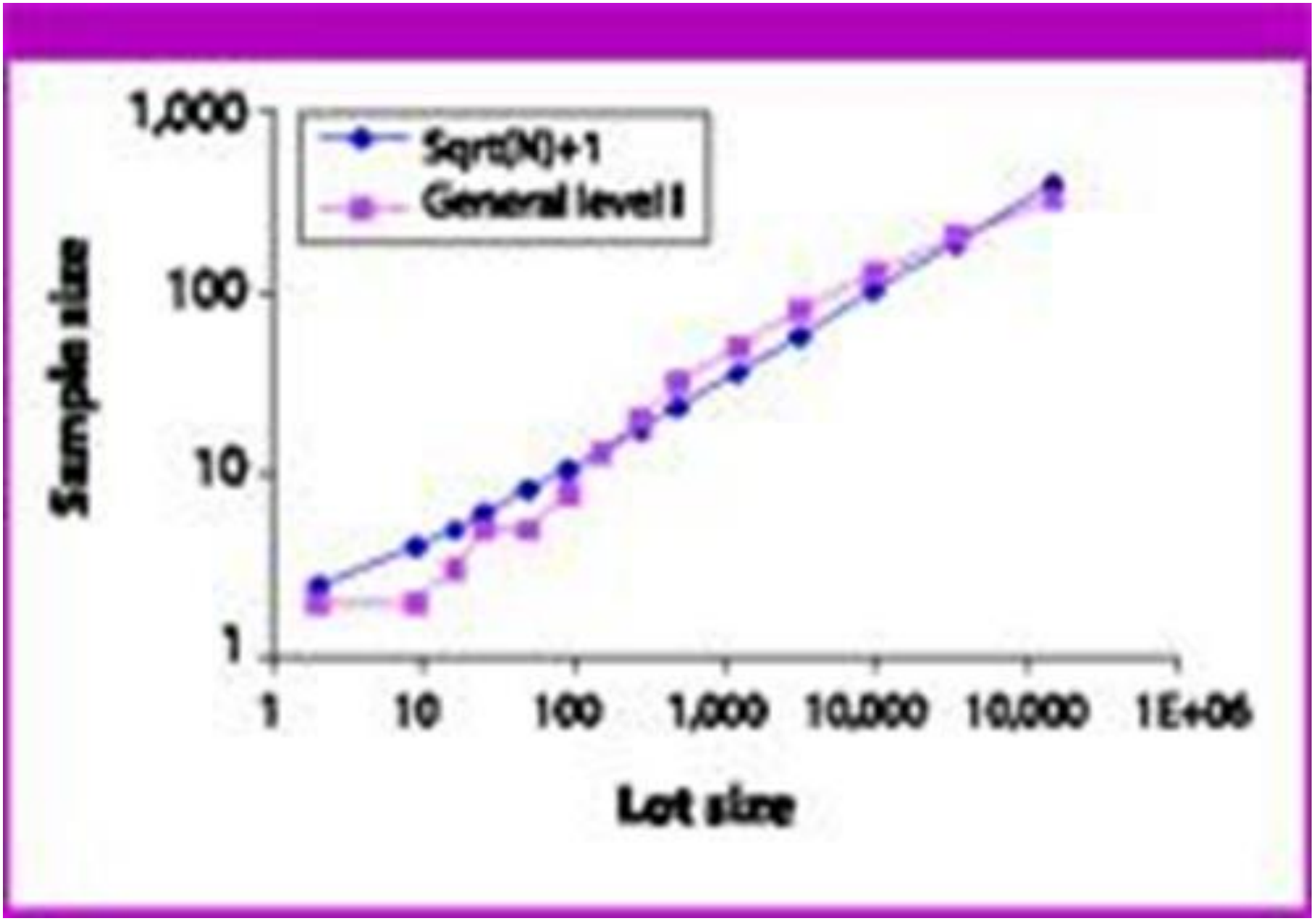
⇒現在FDAは、実際の査察で否定していました。

√n＋1についての説明（PharmaTechの論文）

Statistical Solutions: Square Root of (N) + 1 Sampling Plan October 2, 2009
Pharmaceutical Technology, Pharmaceutical Technology-10-02-2009, Volume 33, Issue 10
https://www.pharmtech.com/view/statistical-solutions-square-root-n-1-sampling-plan

1920年代に農業規制検査官のためのサンプリングスキームとして生まれたロットサイズ(N)+1の平方根(Sqrt)は、1927年にAssociation of Official Agricultural Chemists(現Association of Analytical Chemists)の未発表レポートで準規格化されました(1)。この方法は、ほぼすべての企業と米国食品医薬品局で使用されており、通常は入荷する原材料に使用されていたが、統計書には見当たらないため、ほとんどの品質担当者はSqrt(N) + 1の有効性を疑問視していた。そこで問題となったのは、「Sqrt(N+1)は有効なのか、企業やFDAはこれを使い続け、普及させるべきなのか」ということでした。

図1：Sqrt(N)+1とZ1.4一般レベルIの比較。



1995年2月、米国連邦政府はMil Std 105Eのサンプリングプランを中止しました。その結果、ANSI/ASQ Z1.4が属性サンプリング手法として普及しました(2)。Z1.4は、企業間や企業と政府間の契約交渉に広く使われている。製薬業界では、Z1.4は、原材料、仕掛品、最終製品の属性サンプリングに使用されています。

Z1.4の9.1項によると、"サンプリング計画は、検査される各ロットまたはバッチからの製品のユニット数（サンプルサイズまたは一連のサンプルサイズ）と、ロットまたはバッチの許容性を決定するための基準（合格数と不合格数）を示す。" とあります。Z1.4は、以下のような特徴を持つ、統計的に有効で統計的に根拠のある属性サンプリング計画です。

母集団，ロット，またはバッチのサイズNを考慮している。

サンプルサイズnは、Z1.4(2)の表Iによって指定され、ロットサイズと関連している。

受入番号Acが与えられている（参考文献2の表II-Aを参照）。

不合格番号Rcを与える（参考文献2の表II-A参照）。

動作特性（OC）曲線は、既知の統計分布を用いて統計的に算出した（参考文献2のZ1.4の表X-A～X-S参照）。

OC曲線上の重要なポイントである受入品質限界（AQL）は、計画の特徴づけに役立ちます。

入荷する原材料のロットサイズN=1000を考えてみましょう。重要度の低い材料の場合は、Z1.4の一般検査レベルIを使用するのが一般的で、サンプルサイズはn=32となります。ゼロで合格、Ac = 0、1で不合格、Re = 1という基準を用いると、表X-Gは、合格確率Pa = 0.95のAQLが0.160%であることを示しています。つまり、不適合の平均レベルが0.160%以下であれば、そのシリーズのロットは95%の確率で受け入れられることになる。

ここで、Sqrt (N) + 1 (Ac = 0, Re = 1) に基づいた属性サンプリング計画を考えてみましょう。この計画は、以下のような統計的特性を持っているという点で、統計的に有効であり、統計的に基づいています。

母集団、ロット、またはバッチサイズNを考慮する。

サンプルサイズnが指定され、n = Sqrt (N) + 1でNに関連する。

受理番号は Ac = 0 とする。 不合格番号は Re = 1 とする。

OC曲線は、既知の統計分布を用いて統計的に計算されます。

AQLは、サンプリング計画を特徴づけるのに役立ちます。

もう一度、N = 1000 の原料を考えます。サンプルサイズは、n = Sqrt (1000) + 1 = 32.6 または n = 33 となります。Ac = 0、Re = 1を用いてソフトウェアで計算すると、Pa = 0.95の場合のAQLは0.153%となります。サンプルサイズがわずかに異なるだけで、実用上は2つの計画は同じです。

Sqrt(N) + 1のサンプルサイズは，Z1.4 General Level Iのサンプルサイズに非常に近く，小ロットの場合，Sqrt(N) + 1のサンプルは，Z1.4 General Level Iよりも実際に大きくなります（図1参照）。

Z1.4 General Level IとSqrt(N) + 1の両方は，属性のサンプリングと検査のために，業界で広く使用されています。両方とも、実証されているように、統計的に基づいており、統計的に有効です。Sqrt(N) + 1は，Z1.4 General Level Iと同様に信頼することができる。

Sqrt(N)+1サンプリングは、FDAの文書 "CBER 03/01/92 Draft Points to Consider in the Manufacture of In Vitro Monoclonal Antibody "で推奨されています。FDAのDocket No.91N-0466のセクションV3によると、「...代表的なロットをテストするための別のプロトコル（例えば、平方根n + 1/yr、ここで'n'は年間に生産される製品のロット数に等しい）も、満足できるものであると認められるかもしれない」。

Sqrt(N)サンプリングは、FDAのInvestigations Operations Manualで推奨されており、「...一般的なルールは、ケースまたは出荷容器の数の平方根からサンプルを収集することであるが、12以上36以下のサブを重複して収集すること」と記載されている。

Sqrt(N) + 1は、統計的に正しく有効なサンプリングプランであり、Z1.4一般レベルIと同様の注意を払って使用することができます。

実際のサンプリングをどうするか

質問；サンプリング数について

PIC/S GMPにかぎりませんが、入荷原料の受入試験の際のサンプリング数（容器数）で、一時期でた “√n+1”の根拠はあるのでしょうか？

原料の種類、容器数が多い中で、合理的な試験を実施したいが、原料メーカーよりロット内均質性のバリデーションデータを入手し、実地に製造方法を確認してロット内均質性について問題ないと判断した場合は、1容器からのサンプリングで評価できるのではないかと考えています。

本件、社内ルールを設定しても、やはり問題ありますでしょうか。

返答　1

√n+1“の根拠は、具体的にはないが、統計的な根拠を持たせる意味で使われているのではないか。

確認試験（ガイドラインでは同一性）と含量等受入れ試験に分けて考えるのが良いのではないか。

確認試験については、全ロットからのサンプリングが求められていると解釈される。ただ、PIC/SGMPでは根拠があればそれを統計的な数にすることもできると解釈できるのではないか。

ただ、FDAでは原薬については全梱包からの

確認試験が必要なようである。

返答　2

受け入れ試験については、全梱包からサンプリングしているならそれを混合してサンプルとすることで試験のn数を減らすことも可能かと。

実地に原料メーカーの確認には間違いない品質保証の仕組み、SOPなど、流通段階でのいたずら防止まで含めた封緘と流通業者の確認と契約、そして実績などにより、サンプリング数を減らすことは可能と考える。

返答　３

工場の実際；

FDAは以前√n+1で良かったが、最近は統計学的に決めるべきと言っている。

√n+1で行っていたが、根拠がないことからその運用は止め、現在はJIS/ISO(ミリタリースタンダードと同じ）で運用。

EUは以前より全梱の確認試験を要求しており、これはEU圏にマフィアがいるからとの説もある。

最初は全梱の確認試験、縮分して一つにして他の項目の試験を行っている。

返答　4

工場の実際；

サンプリングの n数はベンダー査察の結果、実績、ベンダーの製造サイトの状況(工場によっては一品目しか製造しておらず、コンタミの心配がいらない場合もある)に応じてISOに準じ削減している。原薬と添加剤で運用を変えていない。

製剤の海外送り（日本で製造し海外に製剤を輸出）の場合

1. 確認試験（IR）は全梱行う。
2. それ以外の確認試験は縮分して行う。
3. 確認試験以外の項目はISOに従ったn数とする。
4. 原薬と添加剤は同じ運用である。

英国の製造所はリスクアセスメント（原薬か添加剤なのか、ベンダー監査の状況はどうか等）を行い、n数を決めている。

返答　５

今回の質問ははっきりと規定されていない。

企業での判断になる。その判断は品質を確保しているとの根拠を示すことである。

この根拠の強さにより、当局の査察官の判断も左右される。また、仮に指摘されてもクリティカルになるのかならないのかが分かれる。

PIC/S対応は業界でも対応を協議しており、今後具体的な事例が紹介されるかと。PIC/S加入が最近認められた。

返答　6

既にPIC/Sを反映したGMP省令は出されており、既に適応されている。ガイドラインは強制ではなく指針扱いだが、

査察官がこのガイドラインを参考に指摘することもあると説明されている。

PIC/Sガイドライン対応の計画書を作成し、優先順位を付けて、できるところから行っていれば当座は問題ないと考える。

その後、事例の発表とかでてくるので、計画書を適宜見直すのも選択肢かと考える。

3)サンプリングを製造現場に任せる場合

原則、品質部門がサンプリングする
現場でサンプリングする必要性
⇒
各製造所はGMP事例集を拡大解釈している。
かつ、都道府県/PMDAもそこまで厳しくしていない。
⇒下記は行っておくのが良いのではないか
・サンプリング者の研修（初期と定期）と認定
・サンプリング指図（どこからサンプリングするか）
・実際に製造した人とは違う現場の人が行う

4)OOS発生時のリサンプリングの問題

・合格する試料をサンプリングしているのではないか
　との危惧を客観的に否定する
・OOSの考察で再サンプリングの正当化を明確に
　記述する。・・・と判断した。
・判断に査察官が疑問を呈しても、
　そのロットの品質が問題ないということが
　明確になるようなデータを備えておく。

5)サンプリングのタイミングと試験 (巡回検査と定位置検査)

検査を行う場所による分類:

定位置検査

・定められた場所にサンプルを持って来て試験を行う

・試験装置が必要な試験

・試験結果がタイムリーにでなくて、生産終了後

巡回検査

・製造ラインの傍らで試験を行う

・タイムリーに結果がでる

・一般に定位置検査よりも検査の効率が悪い

5)サンプリングのタイミングと試験(巡回検査と定位置検査)

- 不溶性異物試験を定位置検査で実施
  - 不溶性異物が見つかり、試験に適合しない場合、既に包装が終了している。
- 定位置検査だと問題の発見が遅くなる

- 巡回検査でかつ、包装の初め頃に検査するとFBができる
- 包装試験検査は巡回検査で行うメリットが大きい

6)サンプリング不備によるクロスコンタミ

定位置検査で試験検査したサンプルをラインに戻した。その時に、間違って戻した。

- 同じ大きさ/褐色のアンプル
- 同じ液量
- ワンポイントマークだけ違う

⇒類似の製品があることを知らなかった

⇒全数検査装置にワンポイントマークの検知がない

⇒監査でサンプリング後、戻しの有無まで未確認

7)出荷試験時のサンプリングを中間製品で代用する場合

出荷試験は最終製品での試験

- 試験は最終製品（包装後）で試験を行う
  中間製品で試験を代用する場合は、
  最終製品と中間製品で差がないことの確認必要
- 中間製品（錠剤/カプセル）1ロットから、
  幾つかの包装ロットに分割される場合
  中間製品と包装品の対比データにより、
  中間製品のデータで内容物の試験に代用できる

8) 溶出試験結果とサンプリング（製品回収の視点）

品質再評価の試験方法が，1/12個アウトにでている（新規試験方法設定）

6つのギャップの1つに安定性モニタリングがある。

固形剤では

経年による溶出試験不適が起きる可能性が高い

添加剤による溶出試験への影響

1. 溶出試験が微妙な試験
   回転数が50回転→ちょっとした変化を受ける
2. 打圧によっても溶出試験値が変化する
   硬度の違いが経年での溶出に差が出る場合も
3. 原料の銘柄によっても異なる
   アビセル
4. 同じ製造装置を別の国に移設して製造
   製品回収へ
5. 加速と長期の結果が異なる場合がある

販売名：オロパタジン塩酸塩錠5mg「KO」　製品回収

対象ロット、数量及び出荷時期

ロット番号/包装		出荷数量	出荷時期
F25R	PTP100錠	19箱	2014年8月20日～2014年10月22日
F25R	PTP500錠	16箱	2014年 8月6日～2014年10月22日

販売名：オロパタジン塩酸塩錠5mg「KO」　　製品回収

回収理由　2014年11月27日

当該ロットの参考品の保存サンプルにおいて、溶出試験を行ったところ試験結果が不適であったため、当該ロットの製品について自主回収いたします。

⇒

品質再評価でほぼ全ての固形製剤に溶出試験が設定されたこと、年次安定性が要求事項になったことにより、今後さらに経年での溶出規格適合外が増えると予測。

販売名：パーロデル錠2.5mg　　製品回収

対象ロット、数量及び出荷時期

ロット番号/包装		出荷時期	出荷数量
P0130	500錠包装（PTP）	2012年7月30日～2012年9月4日	491箱
P0132	500錠包装（PTP）	2012年8月22日～2013年4月3日	2,796箱
P0135	500錠包装（PTP）	2013年2月4日～2013年4月24日	591箱
P0136	500錠包装（PTP）	2013年4月1日～2013年5月15日	384箱
P0137	500錠包装（PTP）	2013年4月24日～2013年6月18日	592箱
P0139	500錠包装（PTP）	2013年6月4日～2013年10月8日	1,382箱

販売名：パーロデル錠2.5mg　　製品回収

回収理由　2015年4月6日

本剤　500錠包装（PTP）の長期安定性試験2年目時点での溶出試験を実施したところ製造番号P0136において承認規格（15分後、溶出率85%以上）に適合しない結果が得られました。

溶出試験に使用した製品の外観を確認したところ、アルミピロー包装のセンターシール部分のアルミ箔に亀裂が認められたことから、錠剤が吸湿し、崩壊し難くなったことを原因として溶出が遅延したと推察しております。

当該製造番号品と同一包装資材で包装された500錠包装（PTP）については、同様の事象が発生しているリスクを完全には否定できないことから、同一包装資材で包装された500錠包装（PTP）の製品を自主回収させて頂くことにいたしました。

⇒

1）包装のバリデーションは適切か

2）インプロ＆QCのチェックは適切か

溶出試験で設計と品質保証の考え方の相違

溶出試験は、最初6T(C)取り試験を行う
→1T判定値を超えると、さらに6T試験を行う
→判定値を超えるのが2Tまでは適合

設計部署は12Tの試験まで行って適合すれば
問題ないと考える
一方、品質保証は統計的に考える。
つまり、2/12Tが判定値を越えているとすると、
いつ3/12Tになるか。年次安定性で起きると回収へ

溶出試験で設計と品質保証の考え方の相違

2/12Tの場合；不良率1/6（p）、5/6（q；1-p）

適合する場合

$_{12}C_0p^0q^{12}=1\times1\times(5/6)^{12}=0.112$

$_{12}C_1p^1q^{11}=12\times(1/6)^1\times(5/6)^{11}=0.264$

$_{12}C_2p^2q^{10}=66\times(1/6)^2\times(5/6)^{10}=0.264$

合格する確率=0.64　64％

溶出試験で設計と品質保証の考え方の相違

不良率1/12Tの場合；1/12（p）、11/12（q；1-p）

適合する場合

$_{12}C_0p^0q^{12}=1\times1\times(11/12)^{12}=0.352$

$_{12}C_1p^1q^{11}=12\times(1/12)^1\times(11/12)^{11}=0.384$

$_{12}C_2p^2q^{10}=66\times(1/12)^2\times(11/12)^{10}=0.192$

合格する確率=0.93　93%

1/12の場合でも7%不適合になる（1/14ロット不適）

⇒溶出試験で毎回1/12の規格外が出ることも問題

統計確率で考察する

⇒OOSになるとn=4で全て合格　$0.93^4=0.748$

OOSになるとn=6で全て合格　$0.93^6=0.647$

溶出試験で設計と品質保証の考え方の相違

1/15Tの場合；不良率1/15（p）、14/15（q；1-p）

適合する場

$_{12}C_0p^0q^{12}=1\times1\times(14/15)^{12}=0.437$

$_{12}C_1p^1q^{11}=12\times(1/15)^1\times(14/15)^{11}=0.374$

$_{12}C_2p^2q^{10}=66\times(1/15)^2\times(14/15)^{10}=0.147$

合格する確率=0.96　96％

1/15の場合は4％不適合になる（1/25ロット不適）

⇒溶出試験で毎回1/15の規格外が出ることを

統計確率で考察する

⇒OOSになるとn=4で全て合格　$0.96^4=0.849$

OOSになるとn=6で全て合格　$0.96^6=0.783$

溶出試験で設計と品質保証の考え方の相違

1/18Tの場合；不良率1/18（p）、17/18（q；1-p）

適合する場

$_{12}C_0p^0q^{12}=1\times1\times(17/18)^{12}=0.504$

$_{12}C_1p^1q^{11}=12\times(1/18)^1\times(17/18)^{11}=0.356$

$_{12}C_2p^2q^{10}=66\times(1/18)^2\times(17/18)^{10}=0.115$

合格する確率=0.98　98％

1/18の場合は2％不適合になる（1/50ロット不適）

⇒溶出試験で毎回1/18の規格外が出ることを

統計確率で考察する

⇒OOSになるとn=4で全て合格　$0.98^4=0.922$

OOSになるとn=6で全て合格　$0.98^6=0.886$

9）サンプリングに関するガイドライン(セクション４－６)

CAC/GL 50-200 https://www.mhlw.go.jp/topics/idenshi/codex/06/dl/cac_gl50.pdf

本文書は、当初、国際連合食糧農業機関（FAO）及び世界保健機関（WHO）により、「サンプリングに関するガイドライン（CAC/GL 50 - 2004）」として出版されたものである。

日本語への翻訳は、日本政府の厚生労働省によってなされた。

本セクションでは、単一の供給源に由来する連続ロットの不適合率を調べる、一回抜取検査によるサンプリング方式の選択について述べる。

推奨されるのは、以下の特性を備える計数一回抜取検査（セクション4.2）及び計量一回抜取検査（セクション4.3）18である。

- サンプル中のアイテム数
- 合格品質水準（Acceptance Quality Level：AQL）
- 計数抜取検査方式の場合：合格判定個数c（サンプル中の不適合品の最大個数）
- 計量抜取検査方式の場合：ロット合否判定式に含める合否判定定数K
- 検査特性曲線

本書を読みやすくするために、またサンプリング方式をなるべく実施しやすくし、検査コストを極力抑えるために、これらの方式は以下の特性に限定する

- AQL：0.65%、2.5%、6.5%
- n：サンプル中のアイテム数（2～50）
- P10 = 合格率10%のロット中の不適合品率 =限界品質（Limiting Quality：LQ）
- P50 = 合格率50%のロット中の不適合品率
- P95 = 合格率95%のロット中の不適合品率

4.2.1 総論

かかるサンプリング方式の原則をセクション2.5.1.1に示した。ISO 2859-1の計数抜取検査方式の適用は、以下のように要約することができる。

検査水準を設定する

（なみ検査19、きつい検査、ゆるい検査）

⇒AQLを設定する

⇒サンプルサイズ（n）及び合格判定個数（c）を選択し、

　サンプルを採取する

⇒サンプル中の各アイテムを検査し、

　サンプル中の不適合品を全て数え上げる

⇒不適合品の数がc以下であれば、当該ロットを合格とする

10）疫学の父　ジョン・スノウ（外科医）　コレラ対策
「統計学が最強の学問である」西内啓著

https://blog.goo.ne.jp/egaonoresipi/e/1c1a81758cd9d09773cfc5309178eea5

・コレラで亡くなった人の家を訪れ、話を聞いたり付近の環境をよく観察する。

・同じような状況下でコレラにかかった人とかかわっていない人の違いを比べる。

・仮説が得られたら大規模にデータを集め、これらの発症/非発症とかんれんしいると考えられる「違い」について、どの程度確からしいか検証する。

水道会社	家屋の数	これらによる死亡者	１万軒あたりの死亡者数
Aを利用	40046	1263	315
Bを利用	26107	98	37

11) ナイチンゲールは統計学者だった 丸山健夫著より

ナイチンゲールが統計を活用し、いかに看護が必要かをヴィクトリア女王に訴えました。ナイチンゲールは裕福な家で育ち、病の人を助けることに関心を持ち、当時なかった負傷者を手当てする方法を当時ドイツでやっていたのでそこで学び、その後イギリスの病院でその技術を磨き、ちょうどその時にクリミア戦争が起きました。1855年1月に、平均兵力32,393人中、「感染症」による死者は2,761人、このとき戦争での「負傷」による死者が83人で、「その他」の原因が324人。多くが負傷した後の感染症で亡くなっていました。だれも世話をする人がいなく、ナイチンゲールが人を募って、クリミアに出かけて負傷者の看護（この概念はナイチンゲールが創出した）を行いました。

11) ナイチンゲールは統計学者だった　丸山健夫著より

1855年9月に、平均兵力47,751人中、「感染症」による死者は189人、このとき戦争での「負傷」による死者が276人で、「その他」の原因が20人。看護がどれだけ大切かを訴えるために、データを取る、それを表にする、そして見やすいグラフにすることを政治家やヴィクトリア女王に訴えました。数字だけではわかりにくいのをグラフにすることで見ただけでわかるような工夫を多くしました。ナイチンゲールが統計とグラフを活用しなかったら、女王の理解も得られず、看護の概念はもっと後になっていたでしょう。

12）責任者は自製造所のサンプリンを把握しているか？

自社製造所のサンプリングについて知っていますか？

- 現場orQCがサンプリング
- サンプリングSOP読んだことありますか

サンプリングの現場に立ち会ったことありますか？

- サンプリング方法
- サンプリング治具の洗浄＆保管

サンプリングのn数が適切か確認したことありますか？

- 試験者にサンプリング数について意見を求めたか

ご質問;
PIC/S GMP及びICH Q7等の原薬に関するGMPにおいて、例えば、PIC/Sでは7.32項に、「助剤、危険な又は毒性の強い原料、その他の特殊な原材料等又は当該会社の管理範囲内の別部門から輸送される原材料等に関しては、これらが規格に適合するものであることを示す製造業者の試験成績書が得られる場合には、試験を行う必要はない。容器、ラベル、ロット番号の記録等の外観を目視点検することもこれらの原材料等を特定する上で役立つ。これらの原材料等の受入試験をしない場合には、その理由を正当化し、それを文書化すること。」とあります。
上記の助剤等の場合は、製造業者の試験成績書（ステートメント）の確認のみで、自社での試験実施は不要とありますが、こちらはGMP事例集の試験の省略とは別の理由で、実施不要と判断できるということでしょうか。

回答

⇒原薬GMPガイドラインは通知で出されています。Q&Aは事務連絡ですので、通知が優先すると考えます。それに該当する原料などであれば試験を行う必要はないが、試験成績書、ラベル、ロット番号などで確認すればよいとなっていますので、その旨SOPに記載し、それに該当する原料と定め、試験成績書などを確認されることで問題ないと思います。

もし、不安でしたらPMDAの簡易相談を、・・・で試験が省略できると考えているがそれで良いかと相談されても良いと思います。

また、PIC/S では、ワクチン等は適用を除外する。と記載がありますが、この場合、本ガイドラインを度外視してよいのか、それとも適用し、かつ特別な管理が必要となるのか、ワクチンメーカーとしては、どのようにPIC/S GMPを取り込めばよいか、ご意見を頂戴できないでしょうか。

⇒ワクチンは経験がないので誤解していましたら、ご指摘ください。原薬GMPガイドラインの下記の点ですね。

「本ガイドラインでは、全てのワクチン、全細胞、全血及び血漿、血液及び血漿から誘導される原薬(血漿分画物)並びに遺伝子治療用原薬は適用を除外する」

原薬GMPガイドラインはGMP省令（PIC/SGMPガイドライン含むとの考え）に通知で出されています。原薬GMPガイドラインは3極共通です。度外視しても良いですが、適用できるとことは適用する方がPMDAのGMP適合性調査での指摘されるリスクが低いと思います。

・出発原料という名称を、ガイドライン等でお見受け致します。当方では、出発原料は、化学医薬品の場合、合成前の化学原料と理解しております。
抗体医薬品や、ワクチン等では、出発原料は、具体的には何を指すと思ったらよいでしょうか。
ウイルスシード等のみを、さしますでしょうか。
それとも、培地も含みますでしょうか。さらには、培養時に添加する、成分（原料）も含みますでしょうか。

⇒出発物資と考えるとご指摘の通り原薬の原料との理解もできます。日本では製剤はGMP省令、原薬GMP（3極共通）は通知です。ですので、全梱包の同一性を行うことよりも、原料が均一であるとのことを検証しておくことで、現時点では問題がないと思います。

PIC/S GMP ANNEX8では、注射剤の出発原料は、全数確認の免除要件の対象外となっていると記憶しており、
ワクチン等における注射剤の出発原料が、何に該当するかが、気になっております。

⇒ご存知のように、PIC/SGMPガイドラインで求められているのは通知の6つのギャップです。それ以外のギャップは求められることがあるとの位置づけです。

ご指摘の通り、注射剤についてはバリデーションでの省略は認められないとなっています。

しかし、要求事項になっていません。参考として、省略のバリデーションを行っていれば現段階では問題ないと理解できます。きちんと品質保証の観点で、コンタミ、異種混入、ラベル間違いがないかを確認されることかと思います。

原料秤量-->調合-->中間製品-->中間製品を組み合わせて製品化（キット化）します。
中間製品の段階で他の中間製品（適合品）と組み合わせて性能の試験を行い、適合した中間製品を組み合わせて製品化（包装）を行います。

①中間製品のサンプリングは、ロット全体の均一性がバリデートされている場合、性能試験に必要な本数のみで良いですか？

⇒性能試験に必要な本数とは、たぶん検査数n=1での検査かと想像します。

一般に製造販売承認書には検査数nについて規定されていません。これはどこからサンプリングしてもそれに合格しているとのことです。ですので、その保証ができるならn=1で問題ありません。

②製品化（包装）は、基本的には全数を製造工程でチェックします。品質管理部でのサンプリング数は、参考品のみとし、製造工程での全数チェックを品質試験記録として取り扱うことは可能ですか？

⇒品質試験記録は、製造部門と独立している品質部門が行う試験を一般的に言います。

ここで重要なことは、GMPの重要な考え方、試験は品質部門が行うの視点から、製造工程で行うのは製造部門ですので、それは品質試験記録とは言いません。製造記録になります。

製造部門の全数検査者を品質部門の人にする手もありますが、無理があると思います。品質に問題ないなら、製造販売承認書で要求されていない試験なら、省略できます。ただ、注射剤の不溶性異物試験は日局に規定されています。

①バイオ医薬品の工程管理試験用のサンプリングについて、初心者が知るべき注意点がありましたらアドバイスをいただきたいです。
（具体的な採取方法、衛生管理、便利な器具など）

⇒

バイオ医薬品は製剤製造の場合、原薬の生物製剤の確認をされていること、取り扱いで汚染あるいは作業者への影響がないような服装などをされていれば問題はないと思います。

SDSを入手され、それに対応した扱いと服装になります。

個別にもう少し具体的に教えていただければ、返答させていただきます。

②バイオ医薬品の場合、製造に用いる培地原料の全てについて、全梱包同一性確認が必要になるか否か。

⇒

PIC/S　GMPガイドラインの全梱包の同一性確認は製品に残る添加剤と理解されて良いかと思います。

全梱包の同一性確認においても省略のバリデーションが認められるとあります。

品質に問題ないことを培地メーカーの製造方法や査察などで確認されていれば問題ありません。

過去のご質問(参考)； ①1個装のみサンプリングし，残りの全数をラマン分析装置のスペクトル結果「pass」をもって同一性を評価する事に何か問題はありますか.
　監査でどのような指摘を受けますか. 事例があればご教示ください

FDA対応としては

・含量などの理化学試験をJISZ-9015に基づいて試験

・全梱包の同一性調査は確認試験で実施

国内販売品

・含量等はn=1(均質性の根拠データは必要)

・全梱包の同一性調査はこれからのところが多いかと。
　既に実施している製造所もある。
　⇒省略の根拠データ取得して1/年に頻度削減など

②APIと副原料ではサンプリング数の基準に違いがありますか（全数抜き取り，√n＋1，JIS規格など）

・PIC/Sでは原料。

・GMP省令の施行通知（6つのギャップ）でも原料

⇒

・品質を確保するとのことで、影響度の大きい（施行通知でも“重要な”原料の供給者管理）ものを優先して行うのが良い。

・レギュレーション対応

・原薬でも影響の大きいもの（有効性/安全性）

・添加剤でも溶出試験や安定性に影響を与えるもの

を優先して行う。限られたリソースの中で。

③原料の全数抜き取りが必須になる時期について.

PIC/S　GMPガイドラインの運用は、「何か問題があった時にPIC/S　ガイドラインの手法を求める場合がある」と。

しかし、既に、PMDAはGMP適合性調査で不備があれば、

PIC/S　GMPガイドラインの6つのギャップ以外の手法を求めている。

ただ、PMDAはまだ、全梱包の同一性確認を指摘事項にはしていない。いつ求めるかは不透明。

来年、GMP省令の見直しが検討されている。

そこで、どこまでPIC/S　GMPガイドラインに合わせて来るかにもよる。

①原料資材のウイルスの管理について、抑えておくべき規制と、準備しておくべき資料、データを知りたい。

血液製剤？などのウィルスのリスクがある原料？

それとも一般原料？

血液製剤などでは、管理が規定されており、それに適合する。

一般原料では、ウィルスまで管理をしていない。

ご質問の背景を後でも教えていただけますでしょうか？

②吸湿性など開封後劣化する原料には添付サンプルを用いている。
メーカーからは「本添付サンプルは同一ロットである」という証明書は得ている。抑えておくべき、文書やメーカー情報はないか？

以下の点を確認する

・原料メーカーの添付サンプルに関するSOPと記録
・査察により、適切に管理されている
・対比データ（現物と添付サンプル）
・添付サンプル包装が原料と同一であることの根拠データ

⇒変更管理を行い、１回/1~2年は上記を確認する。

③均質性と均一性の確認

均質性とは、同じ原料であるということ？

均一性はラベル表示が正確であるということ？

受入試験とメーカーへの査察時に確認しておくべきこと、メーカー査察時にはどういうことを確認してくるべきかご教示頂きたい。

・均一性は“含量均一性試験”などのように何かが均一という場合に使っています。一方、均質性とは含量だけでなく、物性なども含めた全ての品質項目が均質との意味で使います。

均質性の確認

・過去のデータの評価

・全ドラム/ドラム上中下などからの3ロットのデータ

メーカーの査察

・コンタミ　・洗浄バリデーション　・ラベルの管理　など

④日本、EU、米国で、原料資材に起因する回収事例はどのようなものがあったか？

・ヘパリン原薬の意図的？な混入
・エチレングリコールに意図的なグリシンの表記
・トリプトファンの健康被害
・資材に起因する製品回収は数多くある
ご参考
http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/kaisyu.html

⑤ラマン分光は現在、USPとPh.Eurに記載されていて認められているようだが、JPには近赤外しか収載されていない。例えばJPの確認試験を、ラマン分光法での試験に、代替していければと考えているが、注意点を教えて頂きたい。

日局の代替試験に関して、2013年度の事例集にQ&Aが出ていますのでご参照ください。

・3ロットn=3または6ロットの対比データ
・確認試験としてJPの確認試験の目的を達成していること
・原料メーカーに類似品があった場合、検出可能
・事例集に該当する
⇒変更管理を行い、承認されれば、実施（研修等）し、
製品標準書にファイリングしておく。

全梱包の原料同一性確認について質問させて頂きたいのですが，対象梱数を削減（√N+1）することは現実的に可能なのでしょうか？
また，既に削減した実例をご存知でしたら，合わせてお教え頂ければと思います。

返答；

削減は可能。元々全梱包の原料同一性確認は必須でない。バリデーションで以て削減する。対象梱数を削減（√N+1）することはFDAでは統計的根拠がないと指摘しているので、統計的な根拠で行えばよい。

多くの企業は今バリデーションや全梱包の原料の同一性確認をやろうとしている段階では？ヨーロッパの製造所は省略を行っていた。

PIC/Sガイドライン　サンプリングの要求事項に関連して

・全梱包の原料同一性は、原薬の最終原料も対象で良いか？

⇒最終原料とは？　製剤の原料について対象

・全梱包の同一性の確認について、実施の具体的な方法は？またそのタイミングは？

⇒セミナー内容ご参照

受入試験、サンプリング方法と全数検査に関連して

・特に微生物やエンドトキシンの保証を必要とする原料で、一梱包単位が20kgなどと重量が重い検体の取扱い方法は？　安全キャビネットの重量制限もあることと、操作性にも問題があることなどから。

⇒サンプリングが難しいとのご質問と解釈して、それを理由に添付サンプルなどの方法も。

サンプリングの実際に関して

・先行サンプルや添付サンプルを活用する場合の対応、整備しておくべき事項、文書は？

⇒セミナー内容ご参照

・メーカーCOAを活用するための要件。どのような原料資材をサンプリング削減を目的にCOAの活用を開始すべきか？

⇒品質への影響が少ない。安定している。COAと受入れ試験が一致している。など

原材料メーカーの品質保証に関して

・ロット構成、特にガラス製の資材についてのロット構成のあり方の基本的考え方は？

⇒ガラス製資材メーカーのロット構成を確認してメーカーの抜き取り試験が品質を保証しているかどうか。メーカーのデータが信頼できるか。

一般に数日間のキャンペーン生産を1ロットにしている場合が多い。

・展開のある個装箱の表示の確認を検版機を活用し実施する際の注意点、見本の扱いなど紹介してほしい。

⇒版Noの確認を行う。文字欠けなども見るので表示が全て網羅させる

原材料／委託先メーカーの指導例に関して

・滅菌済み製品の異物に関して、判断基準や指針があれば紹介してほしい。

⇒医療機器？医薬品？　基本は異物があってはならない。その基準は各社が問題が起きないようなレベルに設定する。

・ポリ容器を含め、静電気を帯びる資材や袋に入った原料のサンプリングをする際の対策の具体例。

⇒最初に除電するなどする。具体的に困っている状況は？

・異物検査に関しては、時間をかければ見えてしまう場合があるが、メーカーとの基準すり合わせや、異物設定基準の拠り所とすべき内容、試験担当者への教育、試験のレベルを維持する方法の具体例。メーカーへの指導時に注意すべき点について触れてほしい。

⇒セミナー内容ご参照

●現在、当社では包装を委託している会社にサンプリングを委託しております。委託会社に教育はしておりますが、問題発生時に原因としてサンプリングがしばしば疑問視されることも事実です。

◆教育のポイント（頻度、対象者、教育実施者、OJT）について教えてください。

⇒半年～1年で。サンプリング者。サンプリングの教育実施者として認定または責任者が行う。サンプリング者は教育・訓練を行い認定する。

認定する時にOJTも加えるSOPにしておく。

●上記の状況であるためか、査察者から「サンプリング実施」と「サンプル受領」に関する手順がないと指摘されたことがあります。

◆手順書にはどのような内容を盛り込めばよいでしょうか。

また運用にはどのような書式が利用しやすいか、例示していただけると助かります。

⇒PIC/S-GMPガイドライン　アネックス　サンプリング＆SOPご参照

◆厳しいところでは、日時、担当者、サンプリング量を記録に残すようにと言われます。

１つのロットから複数のサンプルを採取することがあり、サンプリングのつど記録していくのが望ましいとは思っているのですが、現実には筆記具をサンプリング場所に持ち込めず、パスボックスも設置しておりませんので、対応に苦慮しております。今のところ、採取日と担当者は記録しておりますが、サンプリング量まで記録しなければならないのでしょうか。

⇒記録はその都度記録が基本。

筆記具（ボールペン）を持ち込めない理由は？

携帯にメモして後でそれを記録にする方法も。

サンプリング量は後で量ることも。

あるいは容器を定め、ここまで採取すればいくらと前もって確認しておくことで採取量を一定にすることも。

ご質問；原料試験において，サンプルを「n=1」または「√n+1」でサンプリングする場合，どのポイントから採取するのが適切か.

GMPでは；

・サンプルロットを代表するものである。

・ワーストケースの場所からのサンプリングは認められる。

⇒

n=1とは、ロット全体が均質だとの大前提の場合のみ

・均質とのデータがあるかどうか

・ロット構成上均質工程があるか、論理的に均質と言えるか

√n+1でサンプリングする場合ロット構成がどうなっているか

均質であればランダムサンプリングで問題ない。あるいはワーストケースを含めることもよい。

ご質問；日局以外の原料を使用している場合，メーカーでは例えばメーカー規格やJIS規格で試験，受入側では日局試験を実施している場合，試験省略は可能か？（原料が日局グレードでは無い場合，原料メーカーと試験法が異なっても試験省略できるのか？）

出典が日局で、メーカーがGMPで製造せず製造専用でない原料を購入して受け入れ試験で日局試験を行い合格としている場合に、その試験の省略についてかつメーカーが日局でない場合のご質問。幾つかの課題を抱えている。

・当局は日局品がある場合、日局品を使う指導を行っている

・試験の省略についてはGMP事例集（2013年）に例が述べられている（GMP11-7）。それに準ずるのがリスクが低い。

[問]GMP11－7（試験検査の一部省略等） 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1 項第2号の規定に関し、製剤に係る製品の製造業者等が原料及び資材の受入れ時の試験検査 の一部項目の実施を省略又は簡略化することができる場合があれば、事例を示してほしい。

[答]以下に掲げる条件をすべて満たし、かつ一部の項目の試験検査を省略又は簡略化しても当 該製品の品質に影響を及ぼさないことを示す合理的な根拠があり、製品標準書等にその旨が あらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合には、当該製造業者等は、当該項目の 試験検査を省略又は簡略化しても差し支えない。

1. 製造業者等が、当該原料又は資材がその使用目的に適した品質水準を保証するシステムの 下に製造されていることを確認していること。

2. 製造業者等が、省略の前に少なくとも3ロット又は3管理単位等リスクに応じたロット数 の全項目についての試験検査を行っており、供給者による試験検査成績を入手の上確認して おり、かつ、その成績と自らによる受入れ試験検査の成績とを一定の間隔で確認し、継続的 に相関性等を有していることを確認している項目であること

3. 製造業者等が、自らによる受入れ試験検査の成績が安定しており、規格幅からみて不合格 になるおそれがないことを確認している項目であること。

4. 製造業者等が、省略又は簡略化された試験検査項目について定期的に自ら試験検査を行う こと。

5. なお、上記に関わらず、外観検査及び確認試験については、製造業者等が自ら行うこと。

ご質問；日局以外の原料を使用している場合，メーカーでは例えばメーカー規格やJIS規格で試験，受入側では日局試験を実施している場合，試験省略は可能か？（原料が日局グレードでは無い場合，原料メーカーと試験法が異なっても試験省略できるのか？）

問題点

・メーカーが製造業者でない

⇒グレーであり、県によって異なる可能性がある

・メーカーの試験が日局方でない

⇒別法が日局と同等とのバリデーションが可能かどうか。

可能でなければ試験の省略は難しい。同等であれば省略も可能であるが（少なくても3ロットの評価＆1回/年実施）、県によって見解が異なる可能性がある。

⇒バリデーションを行いデータ＆原理等から同等とし、製品標準書にファイルすれば県に指摘されてもクリティカルにはならないのではないか。

ご質問;・同一ロット内に，数十袋ある原料試験は，n数（袋数）は，どの様に決定すべきか？

⇒均質性が確認されていれば、ランダムにサンプリングする。サンプリング数はJISZ9015に従う。

初めは“きつい”または“なみ“から始める。

AQL［acceptable quality level］はその原料の重要性やこれまでの結果やバラツキなどにより定める。

ご質問;無菌医薬品製造に使用する原料の場合，微生物試験項目は，自社試験であれば省略することは一般的に行われているか？（ご存知の範囲で結構です）

⇒自社試験であっても、省略の根拠をSOPに定め、それに従いデータを取り、評価し、製品標準書にファイルされるのがよい。

・相手先製造の微生物保証に問題がないことを確認する。

・５～８ロットほどのデータがあり問題がない。

・1回/年確認を行う。

・相手側のCOAがあるとさらに良いが、なくても上記で省略は可能である。ただしPMDAと監麻課は自主規格の微生物試験においても規格を超えた場合、回収させている例があるので要注意である。つまり、微生物リスクがない原料を省略する。合成原料で製造で水を使わないなど。天然物は省略しないなど。

ご質問;・資材試験のn数の考え方（金型別の試験をどの様に考えるか）。あまりにロット内の製造数が多い場合，どの様にn数を設定すべきか？

⇒資材の金型については組み合わせもあり、それはバリデーションの問題として評価する。

例えば、ボディが10個の金型、キャップが20個の金型があれば、全ての組み合わせ（10×20＝200）で気密性を確認する。N数はJISZ9015に従い設定する。

ご質問；　少量の原料発注のため、原料メーカーに対する発言力が非常に低い（包装変更要望をすると買わなくていいと言われる）

商売は力関係なので、下記は当然ある

・買わなくてよい

・査察は受けない

対策は下記になる。

・品質とのバランスで、他の購入ルートか諦めるか

包装10kg⇒20kgの考えは適切でない。

ドラム内の均質性は？

全梱包の同一性確認が目的ではない。

間違っていない、均質な原料入手

極力原料メーカーを監査・評価することにより全個装の同一性評価を省略したいというのが会社の方向性だが、
・監査前に業者に対する事前アンケートについての内容はどのような内容であれば良いか
・監査における評価はどのような証拠を残しておけばよいか
・業者のランク付けで省略できるような方法は無いか

アンケートよりも実査がベター

確認する項目は

・ラベル発行管理と貼布管理＆SOPと記録

・均質性

・コンタミ（洗浄バリデーション）

・高薬理活性、アンチドーピングが兼用ラインか？

⇒PIC/Sガイドラインのバリデーションを実施する！

18. 人が創る品質/Quality Cultureの醸成

- 一人ひとりの生産への思いと誇り
- 知識を高める／感性を磨く／行動を起こす
- 自分の担当領域は自分が品質保証
- １０分／１日　考える　→　行動
  万が一自分がミスしても発見されるか

一人ひとりが品質保証の推進

- 「製品の品質が悪いと言うことは人の質も悪い（技術・能力が無い）」と言われても
- どれだけ自分の仕事を知っているか

  知らない為に、品質保証レベルが低下
- 一人ひとりが担当する範囲の品質保証担う
  - 映画「動脈列島」の警察庁（田宮二郎）の一言
- 自分の質（知識・技能・感性など）を高めることをしていますか
  - NEC熊本工場の女性社員の感性

一人ひとりが品質保証の推進

- 一人ひとりの生産への思いと誇り
- 感性を磨く／知識を高める／行動を起こす
- 自分の担当領域は自分が品質保証
- 10分／1日　考える　→　行動

  例えば、万が一自分がミスしても発見されるか

誇りの品質

- ガンジーの言葉

自分から誇りを投げ棄てない限り、誰もあなたの誇りを奪い取ることはできない

品質は重要；誰も口にする。否定する人はいない。

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

仕事に、品質保証にいのちを込めるか込めないかは自分の選択肢。

言志四録

少にして学べば、
則ち壮にして為すことあり。
壮にして学べば、
則ち老いて衰へず。
老いて学べば、
則ち死して朽ちず。

気づく、対処する、確実に行う力
本[生き方]より　稲盛和夫氏

結果　＝　考え方　×　熱意　×　能力

一番大切なのは考え方

自分たちの工場、製品をどうしたいか

＝　自分たちの仕事、職場を守ること

二番目は熱意

時間とお金を何に使っているかを見ると、

その人がどんな人かわかる

JAL再生　稲盛和夫氏

行ったことは2つ
・コストの見える化
　・どの路線が利益/損失をだしているか不明
　・損益が出るのに3か月かかる
　・各部署が利益を上げているのかどうか

・社員の考え方を変える

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「気にしずぎ、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。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、モニタリングを行っていました。

映画は結局、一人を新幹線の線路の中に入れたことが本部の調べでわかり、ヘリコプターで留め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

「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った。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、匹夫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晁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。

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)
  無効化されたた出荷時＆安定性試験でのOOSの率

Quality Culture- The What

• Quality culture starts with leadership（リーダーシップを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**
- **Validation**
- **Clinical**
- **Manufacturing**
- **Analytical/QC**
- **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 Relationshps

（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）メトリックス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

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

GMP→＋上乗せ基準→＋感性→＋祈り、悟り

感性による品質保証に加え、祈りの品質保証を

- GMPの仕組み　⇒
- 製造で造りこむ品質保証（上乗せ基準）　⇒
- 感性による気づき（自分の感性を高める；質・熱意・考え）

↓

- **祈りによる品質保証**

祈るとは自分でできることを行い、その後祈る

自分が考え、そしてできることをする

- **悟りの品質保証**

物を造ることは品質問題が伴う。その為に私がいる。

知る（気づく）、対処する、確実に行う力
本[生き方]より　稲盛和夫氏

結果　＝　考え方　×　熱意　×　能力

一番大切なのは考え方
自分たちの工場、製品をどうしたいか
＝　自分たちの仕事、職場を守ること

二番目は熱意
時間とお金を何に使っているかを見ると、
その人がどんな人かわかる

JAL再生　稲盛和夫氏

行ったことは2つ
・コストの見える化
　・どの路線が利益/損失をだしているか不明
　・損益が出るのに3か月かかる
　・各部署が利益を上げているのかどうか

・役員/部長/課長/社員の考え方を変える

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**

『サプライヤー管理、購買関連』

・サプライヤーが品質契約を締結してもらえない場合にはどのように対応するのがよいか？

⇒他のサプライヤーまたは努力していることを残す

・サプライヤー（サービスサプライヤー含む）それぞれ、どの範囲まで品質契約を締結すべきか？

⇒本来購入側が強い。製品に含まれる物は必要

・表示部材の供給サプライヤーはどのくらいのリスクランクに位置付けるのが一般的なのか？

⇒製品回収のリスクがある。レギュレーションと回収比較

（法定表示が記載されていないと製品回収につながるリスクがあり、重要なサプライヤーの1つだが、原薬と同じレベルの管理が必要とも考えにくい。）

『サプライヤー管理、購買関連』

・PICS Annex8_全梱包に対する確認試験、全数免除適用した際のサンプル数決定を含めてAnnex8全体を確認/整理したい。⇒バリデーションで免除される。

・QSR(820.250)の要求を満足させるための具体的な方法(事例を含めて確認したい)⇒JISZ9015利用

§820.250 統計的手法 (a) 適切な場合は、各製造業者は手順を確立し維持し、有効な統計的手法を識別すること。これは工程能力および製品特性が妥当か否かを確立し管理し検証するために要求されるものである。(b) サンプリング検査計画は、使用する場合、文書にすると共に、有効な統計原理に基づくこと。各製造業者は手順を確立し維持し、サンプリング検査方法がその意図した用途に対して適切であることを確実にすること。そして変更が生じたときはそのサンプリング検査方法を見直すことを確実にすること。これらの活動は文書化されること。

・統計的にサンプル数を決めると、評価検体が増えてしまうので、サンプル数を減らすための工夫や取組、事例などを聞きたい。(ノウハウを知りたい)⇒GMP事例研究会

アステラス製薬の発表(全梱の確認⇒統計的な抜取り数)

その他：試験法VDについて

・試験法VDの対象範囲はどこまでか？測定機器は対象だと認識しているが、工程で実施している目視検査なども試験法VDの対象になるのか？

⇒その結果の重要度に左右される。

目視検査が重要なら、人の訓練・認定が必要になる。

・試験法VDは、一般的なVDと同じ内容、流れで実施すべきなのか？　それとも試験方法が妥当であることを検証して報告書にまとめていればよいのか？

⇒試験法のVDのガイドラインに従う。


人が創る
品質

「データ・リテラシーの鍛え方 “思いこみ“で社会が歪む」田村秀著 https://blog.goo.ne.jp/egaonoresipi/e/93988a9667b8f979001bcffc17441ca9

・データ・リテラシーを鍛える

1）常に比較の視点を持つ

2）「率」か「数」に注目する

3）「概数」で把握する

4）「だいたい」という感覚の難しさを知る

5）パーセンテージ化する意識を持つ

6）「平均」と「偏差」を使いこなす

7）グラフを使い分ける

8）「すそ切り」（グラフの数値が途中から）の有無に気をつける

9）グラフの誇張には用心する

10）日常の風景をよく観察する

11）家計を見直す（お金の使い方や貯め方をちょっと違う角度から見つめ直す）

12）世界情勢をデータに置き換えて把握する

13）基本に立ち返る（データの定義や出所、算出方法）

統計はデータの可視化、層別

研究開発部門からのデータ解析結果の報告

・A法とB法でF/T検定を行い有意差ありと

・基本統計量（平均値、標準偏差など）の値から有意差？

「両者の平均値の差と、標準偏差からは有意差がでないかと思うが？」と尋ねた。

⇒「再度、確認して報告する」

⇒「インプットミスだった。有意差があるとは言えない結果」

統計手法はエクセルなど解析ツールを使えば簡単に出る

・データ全体をグラフなどで可視化

・基本統計量の確認　　⇒解析ツールの正しい選択

・層別（違う母集団のデータが混在していないか）

1. なぜ統計/確率が必要になるか

1）勝負ごとに強くなる（全体を俯瞰する）
　　競馬、宝くじどちらにかけますか？
2）統計手法がでてくる場面
3）何故、統計はセミナーなどで学んでも
　　実際の場面で活用できないのか
4）身に付けておきたい統計概念
5) ナイチンゲールは統計学者だった
6) 女性が結婚相手に希望する年収600万の意味すること
7）プロ野球　最強のバッターは？/
　チームにとって最大の貢献者は？
8) 医薬品製造所で統計手法が活躍する場面

１）勝負ごとに強くなる（全体を俯瞰する）

１回だけ買うとするとどちらを買いますか？

宝くじ　VS　競馬

宝くじはまったくのランダムな結果

競馬は、馬（能力＆体調）/騎手/コース/馬場

宝くじ　VS　競馬

一回だけ買うとするとどちらを買いますか？

還付率（戻るお金）；　宝くじ45%、競馬75%

	1回目	2回目	3回目	4回目
宝くじ	45%			
競馬	75%	56.3%	42.2%	31.6%
		$(0.75)^2$	$(0.75)^3$	$(0.75)^4$

競馬は3回までだと宝くじとほぼ同じ還付率

では何故損が大きくなるか？

4回以上、何度も買うから

クイズ1

新婚さん　いらっしゃい

箱4つ；

　たわし/たこ焼き一年分/10万円/ヨーロッパ旅行

　赤/黄/緑/青

あなたは1つ選んだ（緑を選んだとする）

青を開けたら、10万円だった。

あなたは、緑から赤又は黄に変えることができる

変更しますか？

クイズ1

赤/黄/緑/青の箱にヨーロッパ旅行が入っている確率
赤25%　黄25%　緑25%　青25%

ここで青がなくなった。
赤/黄/緑　この箱のどれかに入っている。
それぞれの確率は33%？⇒No
緑は25%だった。残りの75%が赤と黄。
⇒赤37.5%　黄37.5%　緑25%
さらに赤を開けたら、たこ焼き1年分
緑から黄に変えるか？　⇒黄75%　緑25%

クイズ2

ルーレット；奇数と偶数が同じ確率で生じると仮定

　奇数50%　偶数50%（実際は0と00）

1回目；奇数

2回目；奇数

3回目；奇数

　さあ、あなたは次はどちらにかけますか？

クイズ2

新しい出現の確率は毎回同じ
　次回、奇数でるのは50%

ヨーロピアンスタイル 37区分（1から36、0）
アメリカンスタイル 38区分（1から36、0、00）
奇数18　偶数18　2（0と00）はディーラー
　47.3%　47.3%　5.3%

麻雀は様々な能力の総合力　GMPも

確率；　GMP管理上の重要な知識の一つ

・麻雀は同じ牌が4枚。3枚でていると残りは1枚だけ

・上がりの待ちが1つよりも複数が出る確率が高い

観察力；　3ゲン5ゲン

・顔、手を見ていると状況がわかる

・勝負しているかしていないか　・役が高いか低いか

自己管理力；　Plan-Do-Check-Action

・良い時と悪い時がある。悪い時にどう対応するか

麻雀能力；　知識・技能

判断能力；　考え方＆経験知

2）統計手法がでてくる場面

・管理図/工程能力指数 ⇒ 工程管理/製品品質照査
・F検定/T検定/分散分析　⇒　試験方法の変更
・抜取試験（OC曲線）　⇒　抜取試験方法設定
　⇒トラブル発生時（どこからどれだけサンプリング）
・官能検査　⇒　人が行う検査の信頼性向上

QC7つ道具

特性要因図（FISH BONE DIAGRAM）、
パレート図、ヒストグラム、（層別）、管理図、
グラフ（折れ線/棒/円/帯グラフ、レーダーチャート）
散布図、チェックシート

3）何故、統計はセミナーなどで学んでも実際の場面で活用できないのか

- 統計の数式を学ぶことが主になっている
- 数学の数式はわからない
- 実際の場面での活用が結びつかない
- 概念よりも手法に目が行っている

↓↓↓↓

- 計算はパソコン（PC）を使えば結果は出てくる
  A（データ）⇒PC（ブラックボックス）⇒結果
- データを見る⇒データを層別する
  ⇒データから起きる確率を予測する
- データが正しいか、偏りないか、データの求め方は

４）身に付けておきたい統計概念

- 数値で森全体（対象物）を見る

  見える化（グラフ、散布図、管理図、ヒストグラム等）

- 確率的に判断する

  それがどの程度の頻度で起き易いのか

⇒物事を客観的に見るため

家内が、誰かのご主人は妻の病院に付き添う

誰かのご主人は毎週土日に子どもと遊んでいる　　⇔　DV夫

誰かのご主人は毎年海外旅行に家族を連れて行く

⇒**統計/確率的な視点を持つことの重要性**（マクロ＆ミクロの視点）

部分を見てそれを拡大させると大きな間違いに

3ゲン/5ゲン（現場、現物、現実、原理、原則）も重要

4）身に付けておきたい統計概念

- データが正しいかを確認する

  どのようにして取られたデータか
- データの処理が正しいか確認する

  データの値と統計処理結果が違っているのでは？
- 有意差がある/ないは帰無仮説に対して

  有意差がある/なくても、確率的にどうか？

  0/100の判断ではなく0-100の幅でも考える
- その統計的な結果が原理・原則に従っているか？
- 3ゲン（現場・現物・現実）と不一致な点がないか？

  不一致ならどこかに間違いあるかもしれない

5) ナイチンゲールは統計学者だった　丸山健夫著より

ナイチンゲールが統計を活用し、いかに看護が必要かをヴィクトリア女王に訴えました。ナイチンゲールは裕福な家で育ち、病の人を助けることに関心を持ち、当時なかった負傷者を手当てする方法を当時ドイツでやっていたのでそこで学び、その後イギリスの病院でその技術を磨き、ちょうどその時にクリミア戦争が起きました。1855年1月に、平均兵力32,393人中、「感染症」による死者は2,761人、このとき戦争での「負傷」による死者が83人で、「その他」の原因が324人。多くが負傷した後の感染症で亡くなっていました。だれも世話をする人がいなく、ナイチンゲールが人を募って、クリミアに出かけて負傷者の看護（この概念はナイチンゲールが創出した）を行いました。

5) ナイチンゲールは統計学者だった　丸山健夫著より

1855年9月に、平均兵力47,751人中、「感染症」による死者は189人、このとき戦争での「負傷」による死者が276人で、「その他」の原因が20人。看護がどれだけ大切かを訴えるために、データを取る、それを表にする、そして見やすいグラフにすることを政治家やヴィクトリア女王に訴えました。数字だけではわかりにくいのをグラフにすることで見ただけでわかるような工夫を多くしました。ナイチンゲールが統計とグラフを活用しなかったら、女王の理解も得られず、看護の概念はもっと後になっていたでしょう。

6) 女性が結婚相手に希望する年収600万の意味すること

確率に基づいて行動する

「『婚活』時代」 山田昌弘＆白河桃子共著より

未婚女性の40%が年収600万円以上の男性と結婚したいと思っているそうです。しかし、未婚男性25歳～34歳のうちに年収600万円以上の男性は3.5%しかいません。つまり、年収の目標を下げないと、結婚対象の男性が限りなく少ないということです。

7）プロ野球
最強のバッターは？

OPU　On -base Plus Slugging

OPS＝出塁率＋長打率（出塁率と長打率を同時に評価する）

出塁率＝（安打＋四球＋死球）÷（打数＋四球＋死球＋犠打）

長打率＝塁打÷打数

2014年

バレンティン（ヤクルト）　１．００７

山田哲人（ヤクルト）　　．９４１

丸　佳浩（広島）　　．９１０

中村剛也（西武）　　．９６３

メヒア（西武）　　．９５０

糸井嘉男（オリックス）　　．９４８

7）プロ野球

チームにとって最大の貢献者は？

WAR（Wins Above Replacement）

投手と野手を同じ土俵にのせ、真のMVPを考える

2014年

山田哲人	７．２	陽　岱鋼	７．０
丸　佳浩	６．４	金子千尋	６．５
メッセンジャー	５．７	大谷翔平	６．２

菅野智之　３．９　14位

菅野投手はMVPに輝いているが巨人が優勝したから。

坂元勇人　４．２　10位

杉内投手　３．１　20位

8) 医薬品製造所で統計手法が活躍する場面

QA責任者として品質トラブル時にリスク発生確率の把握

・数値で森全体（対象物）として見る

　可視化（グラフ、散布図、管理図、ヒストグラム等）

・確率的に判断する

　それがどの程度の頻度で起き易いのか。

・3ゲン、5ゲンを実践する

⇒物事を客観的に見ることが重要になります。

8) 医薬品製造所で統計手法が活躍する場面

妻からよく言われました。

・Aさんのご主人は妻の病院に付き添うがあなたはしない。

・Bさんのご主人は毎週土日に子どもと遊んでいるがあなたはしない。

・Cさんのご主人は毎年海外旅行に家族を連れて行くがあなたはしない。

この場合、妻の求めているのは下記のどちらかは不明ですが。

・この3つに該当する男性（A∩B∩C）はどれだけいるか。

・あるいはどれかを一つでもやる男性（A∪B∪C）はどれだけいるか。

物事を統計/確率的に考えることが必須です。

「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” http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/

・似ている失敗例を頭に入れておけば、7割のミスは事前に防げる。
・「いい情報」より「悪い情報」をいち早く伝えるようにする。
・「ミスは自分の責任」と考えると、対策を即座に考えられる。
・ミスの主な原因は、「無知」、「無視」と「過信」
・ミスは隠そうとするほど、自分が痛い目に遭う。
・ミスの原因には、個人レベル、組織レベルなどの段階がある。
・小さなトラブルや軽い事故の背景には、大きな問題が潜んでいる。
・ワンマンプレーは、ルールの無視を意味する。
・１件のクレームにも全力で対応する。
・「普段と違う点」はミスが発生しやすいので、気を配っておく。
・「危ない」と思うことがあったら、必ず文書の形で記録に残す。
・リーダーがミス防止に強い関心をもっているだけで3分の2の失敗は消える。
・ミスをした場合、次の行動が試される。犠牲すら覚悟する徹底的な対策が必要。
・「甘い見積もり」は大きなミスにつながる。
・プライドやこれまでのコストが邪魔して、ミスをミスと認めない場合がある。

「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”http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/

・大きな仕事には次の3つのシナリオを準備でておくと安全である。
①あるべきシナリオ（希望的観測が入ったシナリオ）
②こうなるシナリオ（楽観も悲観もしないきわめて現実的なシナリオ）
③ありうるシナリオ（最悪の事態を想定したシナリオ）
・常識は8割は正しい。しかし、残りの2割は間違いであることを忘れない。
・「仮説」⇒「検証」を頻繁に行うことで、凝り固まった常識を打破できる。
・イチかバチかの選択をするときには、最悪の場合の保険をかけておく。
・天才的なアイデアは、偶然起きた失敗から生まれることが多い。
・ミスをすぐ捨ててしまわず、分析や検証を加え、ミス自体を活用する方法を考える。
・本田宗一郎は、挑戦した結果の失敗を積極的に評価した。
・「マニュアルは常に守られるとは限らない」という立場で考えたほうがいい。
・安易に成功例をなぞろうとしても、失敗に終わることが多い。
・「いい人」は「どうでもいい人」であり、「お人よし」とは「単なる無知」である。
・ひとつのミスも、複数の視点から検証することで思わぬ成功が生まれる。

「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”http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/

- 「当事者意識」「使命感」が、失敗をリカバリーする最強のモチベーションになる。
- ミスをしても、「いつかリベンジしてやる」という姿勢をもつ。

成功をつかむことが失敗学の最終目的

「失敗を予測・回避し、それを成功のために活かす人はどのような行動規範をもっているか」

「おごるな、隠すな、我が身を正せ」

ミスをしない人とは、

「失敗に動じることなく、正直に事態を分析し、ことが大きくなる前に次の一手を打つような人」