

第6章 事例考察:現場における聞き取り及び観察の仕方が学べる模擬監査

「これまで経験した聞き取り及び観察の仕方の“監査場面描写”」

はじめに

1. 監査と査察、視察、見学の違い
2. 監査/査察の目的には2つある。
3. 事例から学ぶ指摘事項
 - 1) 事例1: 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、製造販売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。
 - 2) 事例2: 原薬製造所の GMP 不適合による水虫薬の製品回収(4 社)
4. 監査のロールプレイ
 - 1) 例1 逸脱
 - 2) 例2 OOS/OOT
 - 3) 例3 日付を追いかける
 - 4) 例4 承認書との齟齬
 - 5) 例5 偽造/偽証の確認
5. Plant tour 時の観察&査察ポイント(リスク観点からのチェック項目)
6. 査察ポイント
7. リスクの観点の監査/査察ポイント
8. PMDA の無通告査察で指摘される前に QC の試験法などについて確認したいこと
9. 偽造を見つけるための査察(PMDA が行くと想像される項目)
10. 自己点検項目は監査/査察のポイントでもある

参考

1. 小林化工の GMP での確認したい事項
2. 査察対応マニュアル
3. 2017 年度指摘事例研究<2017 年度 GXP 研究会事業>作成: 兵庫県製薬協会

はじめに

熊本県の化血研、和歌山県の山本化学工業、愛知県の松浦薬業、そして小林化工での GMP 不備や承認書との齟齬が起きていた。しかし、当局と製販(販売元)の監査では発見できなかった。それも長い間発見されていない。逆に言えば、被監査先は隠すことができていたことになる。それを発見することができなかったのである。これは当局ならびに製販/販売元が謙虚に反省し、その原因を追究しその学びを監査に生かすことが必要ではないだろうか？

また被監査製造所はその監査において適合を目指すように日頃からの GMP 実践が求められている。

1. 監査と査察、視察、見学の違い

監査; Audit

監督し検査すること

査察; Inspection

状況を視察すること。物事が規定どおり行われているかどうかを調べること

視察; Observation

現地・現場に行き、その実際の様子を見極めること

見学; Study by observation

実地に見て学ぶこと

監査には監督するので、監査を行う人にはある程度の権限があり指導できる立場のニュアンスがある。会計監査では適合していることを利害関係者に保証しているのを目的にしている。

査察は規定通りにできているかを確認することである。FDA 査察は cGMP や各種ガイドライン通りに製造所が行われているかを確認することである。それを査察官が上司に報告し、適合しているかどうかの判断がされる。

GMP 監査はその製造所が GMP 省令に適合していることを利害関係者に保証していることを目的としている。GMP 査察は規定に適合しているかどうかを確認して、その製造所を取引先として認めるかどうかの判断をする。

ときどき、監査/査察者がその場で指導あるいは指示している場合があるが、それはその権限がある人が行えることであるので、その権限が付与されていない人の場合は、参考意見として述べるに留めることである。

海外の製造所に監査/査察と伝えたと、構えてなかなか受けてくれないが、視察/見学の言葉を使うと受け入れてくれる場合が多い。

監査と査察が混同されて使われているように感じる。PMDA は査察も監査も使わずに、“GMP 適合性調査”の言葉を使っている。FDA は、“GMP inspection(GMP 査察)”と言って、監査とは言わない。

2. 監査/査察の目的には2つある。

1) GMP 省令・GQP 省令/通知適合

委託先/原料/資材の供給者管理が求められている。そのため当局に対してそれができていることを PR することを目的としている。よって、報告書は当局が見るとの前提で作成する。GMP に不備があれば、GMP 省令違反が問われる。

GMP 実践は健康被害をださないことであり、そのために①ミス防止、②汚染防止、③品質保証の仕組み構築と改善が求められている。

2) 本来の意味での品質保証

小林化工に委託している、製品を販売している場合、お客様には販売元が保証している。お客様からお金をいただいているのは販売元である。それであれば、品質を保証するのは当然である。医薬品を購入する時、販売会社のブランドを信頼して購入している。それはその会社なら品質を保証してくれているとの安心感である。そのためには販売会社は仮に製造販売会社でなくても購入してくださるお客様の期待に応える品質保証を行っているのは当然のことである。

健康被害を生じないのは当然であり、さらに医薬品の欠品を来さないことである。また意味のない製品回収を起こさないことである。そのために、とても重要なことは、過去の失敗事例から学ぶことである。“他山の石”とできているかが問われている。その事例を一つ紹介する。

3. 事例から学ぶ指摘事項

1) 事例1: 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、製造販売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。

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

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

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/ステアリン酸 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

このケースも製品回収になった。艶出しあるいは滑りをよくするために添加されていたと思われる。特に古い製品では艶出しのために、あるいは滑りをよくするためにタルクやステアリン酸 Ca/Mg のように添加することがあった。従来よかったことも法の厳格化に伴い、違反として摘発されるようになっていく。QA はこのようなことが製造で行われているかの確認を行う。製造では、このような行為は違反であると認識して是正を行っておくことである。

ところが、3 年半後に同じ理由で 3 社が製品回収を行った。

クロルマジノン酢酸エステル徐放錠 50mg「三和」

クロルマジノン酢酸エステル徐放錠 50mg「トーワ」

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

回収理由 回収着手平成 28 年 9 月 9 日

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

⇒委託先が同じようである。3 社の QA は委託先を監査/査察していたと思う。しかし、問題を発見できなかった。QA はきっと「自分たちは委託先の監査を行っていた。やるべきことはやっていた」と主張されるかもしれない。監査をしたら QA は仕事をしたというのは監査/査察の目的の1)を達成していたが、2)を達成していなかったことになる。

QA は結果を求められる部署である。監査をしたから仕事をしたことにはならない。この件は当局の指摘の可能性もあり、自社関連製造所、委託先の製造所で同じことないかを監査しないといけない。

質問としては以下になる。

「包装ラインで承認書にない成分、例えばカルナウバロウ/タルク/ステアリン酸 Ca/Mg を使用していませんか？」

そして以下の点を確認する。

- 1) SOP に使用することが記載されていないか？
- 2) 製造指図記録に使用した記録されていないか？
- 3) 製造現場のプラントツアーで現場に、その成分が置かれていないか？
- 4) 作業者にその行為を行っていないか？
- 5) 先ほどの成分の出庫記録を確認し、その利用用途が適切か？

確認した SOP のタイトル、製造指図記録のロット、作業者の氏名を確認して記録に残す。

隠す意図がなければ、このような監査を行えばわかる。

では隠された時の対応はどうか？

- 1) 責任者、例えば QA 長から「承認書以外の成分を使っていない」との押印またはサイン付きのレターを入手する。
- 2) できれば、承認書以外の成分が使われていて、それにより製品回収などが起きた場合は、回収した製品の返金、および回収に要した費用を請求することができる契約書にしておく。

2) 事例2: 原薬製造所の GMP 不適合による水虫薬の製品回収(4 社)

この件は講習会で PMDA による GMP 適合性調査時の指摘事項として紹介がされている。

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]

⇒

ある会社がこの原薬製造所の原薬を使って、新製品の申請(あるいは一部変更申請を行った。そして PMDA の GMP 適合性調査の実査が入った。ところが、GMP の不備が見つかり、それが既存品についてもその問題が広がり、問題のあった GMP 製造所で造られた水虫薬の原薬を使った製品が回収になった。また、GMP 適合性調査の適合も指摘事項が改善されるまでは認められなかったと思われる。これまで GMP/品質保証は医薬品の承認取得には関与できなかった。製造の許可は医薬品の承認とは別であった。都道府県に品目追加を新生成すれば、問題なく許可が認められた(生物学的製剤の場合は審査管理課に申請)。ところが承認書に製造場所/保管場所/外部試験機関/詳細な製造方法(原薬含む)が記載することになった。そのために医薬品の承認に GMP 適合性調査で GMP が適合しないと承認が降りなくなった。このことは普段からの GMP をしっかり行っておくことが重要になり、製造 & 品質にとって責任がより大きくなったが、それだけやりがいも増えた。

よって、他製造所に指摘された指摘事項は自社関連製造所 & 委託先においてできているかどうかが問われるようになった。PDCA の品質サイクルで Check してできていれば OK、できていなければ行うまたは計画をする、出来ない場合は回答案を用意することが必要になる。その視点で下記の指摘事項の中、重要な指摘について説明する。監査では、PMDA が指摘した事項ができているかを確認していくことになる。

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。

⇒

GMP 省令改正案では、農薬と医薬品の製造ライン兼用が禁止される。それまでは洗浄バリデーションで一定の基準以下であれば問題がないことになっていた。その

検証がされていなかったか、または 10ppm/0.1%/目視確認の内一番厳しい基準以下をクリアしていても農薬ということでもっと厳しい基準が求められたのかは不明であるが、PMDA は問題とした。

そうすると監査では以下の質問を投げかけることになる。

- 1) 同じラインで兼用している中に殺虫剤、除草剤、殺鼠剤、農薬があるか？
- 2) 高薬理活性の製剤はあるか？
- 3) アレルギー物質はあるか？
- 4) ドーピング薬はあるか？

1) については兼用禁止であるが、2)～4) については洗浄バリデーションが行われているかを確認する。

目視確認のスパイクテストを実施しているかを確認する。ドーピング薬が消化薬にコンタミしたのは 1ppm 前後と 10ppm はクリアしていたが、それでも問題になった。そのため、さらに 1/10 程度 (0.1ppm) 以下が求められる。インドの原薬製造所ではスパイクテストまで行っていなかった。この問題が発覚してから製販が原薬製造所に求めている。

EU 当局が中国の原薬メーカーにコンタミに関して GMP 不備を指摘し、コンタミしていないとのバリデーションが報告されるまで、その原薬メーカーの原薬の EU 輸入を停止した。指摘事項は下記であった。

「ある原薬製造建屋から排気しているが、原薬が大気中に放出されていないというバリデーションデータがない。離れた別の建屋では大気中から空気を取り入れているが、取り入れた空気に他の原薬がコンタミしていないとのバリデーションデータがない」。

つまり、原薬が汚染されているかもしれないのに、汚染されていないとの根拠データがないとの指摘であった。この指摘を“他山の石”として、当時殺虫剤メーカーから医薬品を購入していたので、すぐに GMP 査察に行き確認した。建屋や殺虫剤と医薬品は別であったが、医薬品に殺虫剤がコンタミしていないとの根拠データはなかった。そこでコンタミしていないとの根拠データの取得をお願いした。

- ・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。
- ・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っていない。
- ・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。

・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。

⇒

洗浄バリデーションでは「第一選択肢としてスワブ法」が求められている。しかし、多くの原薬製造所ではリンス法で行われている。そこで質問は下記になる。

- 1) 洗浄バリデーションはスワブ法か？
- 2) リンス法であれば、スワブ法とリンス法が同等との根拠データは取られているか？
- 3) スワブ法であれば、スワブ法での回収率のバリデーションは行われているか？
- 4) 行っていると、それは70%以上になっているか？
- 5) なっていないと、判定値に反映しているか？（回収率が50%なら結果を2倍する）
- 6) スワブ法の方法（拭き方、材質、溶媒など）はSOPに規定されているか？
 されていればSOPを確認する。
- 7) スワブ法でなかった場合、設備がスワブ法でできない根拠データで論理的に説明しているか？ されていればそれを確認する。

・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。

⇒

欧米のGMPではホールドタイムを求めているが、日本のGMPでは求めている。

本来、求めていることを求めているのはおかしいのであるが、事務連絡で下記の連絡を行っている。

「GMP省令を踏まえ、製造業者等の対応において許容できないリスクがあると判断された場合は、必要な指導にあたりPIC/SのGMPガイドラインにある手法を求める場合もあることから、品質確保の観点から、PIC/SのGMPガイドラインを踏まえ、製造業者の自らの手法においても同等以上の品質が確保される根拠の妥当性について十分に確認しておく必要がある」。

GMPに不備があったら、PIC/S GMPガイドラインの手法を求めると言っている。まさにその実践である。本来6つのギャップについては通知で要求され、2021年8月1日施行のGMP省令改正ではその6つのギャップがGMP省令に盛り込まれている。しかし、それ以外は事務連絡である。事務連絡は基本要件事項ではない。しかし、現実的には、6つのギャップ以外の項目も、このように求めている。そうすると、PMDAは他のギャップに関しても製造所に求めるので、PMDAの指摘事項を見ながら、求めた場合は同じように自社関連製造所や委託先がそれができているかを確認することが、当局に対して良いイメージを与える。PMDAが過去に行った講習会で紹介した指摘事項&GMPの改善命令の指摘事項は指摘される可能性が大であるということで

ある。学校の受験や資格の受験では過去問を勉強し、類似の問題が出たら必ず解けるようにしている。PMDA の過去の指摘事項はまさにその”過去問“であり、同じ観点で質問が来るので、それができているかを確認する質問を行う。

洗浄バリデーションのホールドタイムにはダーティとクリーンがある。ダーティとは作業が終わり 2 時間後に洗浄バリデーションを行っているとする、2 時間以内に洗浄すれば基準を満足していることになる。しかし、3 時間後に洗浄すると原薬が設備に付着する強度が増して落ちないかもしれない。そして基準を満足していないかもしれない。食事後、お茶碗にご飯粒が付いてそのままにしておくと、ご飯粒がお茶碗にこびり付いて何度こすっても取れない。仕方ないので、もう一度水に浸けてご飯粒をふやかすと取ることができる。つまり、時間が経過すると付着の強度が変わっている可能性がある。クリーンホールドタイムは洗浄後いつまで使えるかの根拠データがあるか？ 通常は外観と微生物を確認している。

よって質問は下記になる。

「洗浄バリデーションのホールドタイムは設定しているか？」

「はい」であれば、バリデーションデータを見て、製造終了時間、洗浄バリデーション開始時間を記録から確認する。そして SOP に「何時間以内に洗浄を行う」と記載されているかを確認する。かつ製造指図記録にも製造終了時間、洗浄バリデーション開始時間、その時間場洗浄バリデーションのダーティホールドタイム以内であることがわかるようになっているかを確認する。

「いいえ」であれば、指摘事項として求めることになる。そうしないと、PMDA の査察が入った時に質問され、出来ていないとマイナスのハロー効果になる。

・ほとんどの設備機器の IQ,OQ,PQ が実施されていない。

⇒適格性が求められている。新しいガイドラインや通知が出た場合、それ以降について求められている。ところがこの指摘はその前に購入した設備や分析機器についても求めているのであろう。OQ,PQ の重要な項目については実施しておくことが良いことになる。

よって質問は下記になる。

「すべての設備や分析機器について、適格性は実施しているか？」

「はい」であれば、2～3 古い設備や分析機器のリストからピックアップしてその記録を確認する。「いいえ」であれば、実施するよう指摘する。

・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。

⇒

不純物ガイドラインが出て後に申請した新製品から適用するのであるが、これも全ての製品に求めている。古い製品の中には、原薬の試験が滴定や比色法で分離分析でない場合がある。そうすると、分離分析法を作成して、その試験法のバリデーションを取る。かつ、代替試験法として同等かの確認を行う。その試験法で今使っている原薬の不純物プロファイルを確認する。そして銘柄追加した場合/出発物質を変更した場合/製造方法を変更した場合の不純物プロファイルと比較して、一般に 0.1% (投与量によっても変わる) の新規不純物がないかどうかを確認する。

よって質問は下記になる。

「古い原薬の変更時に不純物プロファイルを確認しているか？」

「はい」であれば、SOP にその旨記載されているか確認する。そして、原薬の変更管理時に行っているかを実際の記録で確認する。「いいえ」であれば、実施するよう指摘する。

・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行われず、その是正措置を実施していなかった。

この原薬製造所の問題のあった原薬を使用した製剤が回収になっている。つまり、上記の指摘は製品回収に該当する GMP 不備事項と当局が考えたことになる。よって、この指摘にあるような視点で記録を確認したり、質問する。

4. 監査のロールプレイ

事前に各工程で質問する項目リストを作成する

1) 例1 逸脱

・逸脱リストを見せてください(自社販売品だけ)

いくつかをピックアップする

・逸脱の SOP 通りに対応ができているかを確認

・他のロット、他の製品(原因がラインの場合)への影響は調査されていますか？

⇒根拠データは？ 論理的説明は大丈夫か？

・安定性試験に入れなかった理由は？

・年間の逸脱件数は？

・逸脱に上げない、現場だけの品質問題はあるか？

2)例2 OOS/OOT

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

3)例3 日付を追いかける

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

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

4)例4 承認書との齟齬

承認書が分かる場合

承認書と SOP を比較する。

製造指図記録、試験検査記録を確認する

代替試験法を採用していないかどうか

海外製造所がある場合

どのように確認しているかを尋ねる

海外に実査に行き、そこで MF と SOP の齟齬

出荷試験と承認書の試験齟齬

海外で製剤化している場合

添加剤の出典(日局、薬添規、局外規、別紙)通り行っているか。

5)例5 偽造/偽証の確認

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

5. Plant tour 時の観察&査察ポイント(リスク観点からのチェック項目)

観察のポイント

1)現場の確認

- ・4S(整理、整頓、清掃、清潔)を確認する。
- ・物が置かれていると表示がされているか(名称、担当者など)確認する。
- ・製品が置かれているとステイタス表示がされているか確認する。
- ・キャリブレーション機器の表示が適切か確認する。
- ・不要なものがないか確認する。
- ・引き出しや棚に別の製品が置かれていない確認する。
- ・別の製品や別のロットの原料や資材が置かれていないか確認する。
- ・床に別の製品が落ちていないか確認する。
- ・虫の死骸がないか確認する。
- ・表記が適切か確認する。
 - ・消火器は目の視線より少し上のところに、“消火器”と表記されているところに消火器を置く(火災になったときに直ぐにわかるように)
 - ・更衣室に更衣の手順と姿見があることを確認する。
 - ・作業室の製造中/清掃中などの表記を確認する。
 - ・作業室の品名、ロット NO の表記を確認する。
 - ・容器の洗浄前/洗浄済みの表記がされているか確認する。
- ・破れや剥がれなどがないか確認する。そしてそれがいつ起き方を確認する。どれぐらい放置されているかを知る。

2)SOP/記録の確認

- ・SOP らしきものが掲示してあれば、それにより作業を行っていれば、QA が管理するドキュメントになっているか確認する。
- ・現場に SOP があることを確認する。

- ・現場にある記録を見て、適切か確認する(修正、空欄処理、未記入、これからのことを既に記入など)。
- ・現場の SOP/記録のタイトルとその版 No をメモし、それが最新のものか確認する。
- ・個人用メモがないか確認する。
- ・作業者が指図欄に記入したり、指図欄を選択していないか確認する。
- ・気になる作業があれば、それが SOP に記載されているか確認する。

3) 人の確認

- ・服装が適切か確認する(ゴーグル、手袋など)。
- ・指差し呼称やレ点の確認が適切に行われているか確認する。
- ・しばらく現場に滞在し、人の行動を確認する。

4) 理解度の確認

- ・できるだけ多くの質問を行い、理解度を確認する。
- ・できるだけ多くの人に質問をし、理解度を確認する。
- ・疑問に思う作業があれば、「何のために行っているか」を確認する。

6. 査察ポイント

1. 倉庫

- ・受け入時に荷姿の損傷確認、名称の確認
- ・サンプリング室の有無、SOP の有無、洗浄の確認
- ・試験前、試験中、適合の表示(全ドラムか)、ステイタスによる保管場所あるいはコンピューターのロック、不適合品の保管場所あるいはコンピューターロックとアクセスの確認、適合表示は QC 部門が行っているか
- ・防虫管理
- ・温度管理は室温で管理されているか、モニター、温度マッピングデータの確認
- ・1パレットに1品
- ・棚卸はどのように行っているか
- ・先入れ先出しはどのように行っているか
- ・使用期限表示の確認が使用時にもできるか
- ・出荷時の確認は何で行うか

2. QC

- ・OOS の SOP 有無、試験者が OOS を理解しているか
- ・試験者の認定制度を導入しているか、どのような方法か

- ・試薬や調整液に使用期限表示をしているか
- ・標準品は一次か二次か、トレーサビリティを付くようにしているか、JP 標準品があればどのように管理しているか
- ・ファクターのある試液は購入か調製か、調製時は記録有無、液のロット管理によるトレーサビリティはできるか
- ・機器のキャリブレーション記録、使用ログの有無
- ・カラムの使用ログ有無確認
- ・試験機器のデータのバリデーション、計算式をプログラムした時のバリデーションと管理がされているか
- ・換算仕込み原料の有無、それがあればどの原料か把握しているか、その原料の試験のn数は2以上か
 - ・原料受け入れ試験の省略は行っているか、行っているならその SOP と記録確認
 - ・原料受け入れ試験時に COA との比較を行うことが SOP にあり、かつ記録があるか
 - ・製品の試験において代替試験方法を採用しているか、採用している場合はそのバリデーション確認、経年試験は承認方法でおこなっているか、代替試験の場合、経年品でもバリデーションを行っているか、代替試験のバリデーション結果、それを承認した書類が製品標準書にファイルされているか
 - ・製品の確認試験は全項目行っているか
 - ・試験指図記録に使用した機器 No、標準品ロット No が記録されているか
 - ・試験結果にトレンド管理を入れているか
 - ・タンクローリーでは、タンクローリーの洗浄記録を確認しているか
 - ・タンク貯蔵の場合、入れる前、入れた後の確認を行っているか
 - ・原料に微生物管理を行っているか
 - ・LIMS は導入しているか
 - ・試験結果はダブルチェックを行っているか
 - ・JP 品がある原料は JP 品を購入しているか
 - ・原料には使用期限を根拠に基づいて設定しているか

3. 計量

- ・計量はダブルチェックになっているか
- ・バーコード管理をいれているか、容器毎に行っているか
- ・計量時は容器の残存量も計量して、齟齬がないか確認しているか
- ・表示は蓋ではなく、ドラム本体に表示しているか
- ・計量是一片ごとに行っているか
- ・計量備品の洗浄はどうしているか

- ・高生理活性物質は扱っているか、あれば別の空調系統で行っているか
- ・防虫管理、毛髪管理の確認

4. 製造(原薬、製剤)

1) 共通(原薬&製剤)

- ・製造の表示
- ・配管の表示、傾斜(1/100～1/200 の勾配)有無、残存の確認
- ・設備のステイタス表示
- ・使用後の洗浄までの時間、洗浄後の再使用までの期間を設定しているか、そのバリデーションデータ有無
- ・専用設備かどうか、洗浄バリデーション(スワブ法、リンス法)、その SOP 並びに

基準

- ・差圧管理(2.5Pa～5.0Pa) 空気の流れ
- ・高生理活性物質の有無
- ・ラインクリアランス
- ・徐鉄、金属探知機の設置
- ・防虫管理、毛髪管理
- ・製造ラインにフィルターを入れているかどうか
- ・排水溝の管理
- ・作業者が複数製品を同時に扱うかの確認(作業着の着替えなど)
- ・収量管理を入れているか
- ・設備の使用ログ有無
- ・現場にノートを置いているか、ある場合は製造指図記録との関係確認
- ・製造販売承認書記載と SOP の確認
- ・微生物管理を行っているか
- ・製造後は装置、備品に損傷、傷がないか、ネジが取れているか、し過器の破れなど確認ができるようになっているか
- ・サンプリングは QC が実施しているか、QC 以外の場合は QC が指示しているか
- ・サンプリング箇所、n数、量は根拠に基づいているか
- ・製造指図記録はダブルチェックを行っているか
- ・洗浄、仕込みに使用するホースの乾燥は中に液が溜まらないようにしているか

2) 原薬

- ・結晶析出時に種結晶を用いているか、用いているならその管理
- ・母液を再度利用するかどうか、利用する場合の管理、どこかの段階で母液廃棄を行っているか

- ・回収溶媒を使用しているか、その場合は SOP と記録
- ・容器からの掻き出しを行っているか、その場合、SOP と掻き出し棒の管理
- ・原薬がオープンになる段階、例えば遠心分離以降の空調管理、作業着の管理は製剤と同等以上
- ・フィルターを設置している場合は、フィルター上の異物を確認しているか
- ・注射剤原料の場合、エンドキシン管理は行っているか

3) 製剤

- ・均一工程の有無
- ・ロット変更の洗浄 ・前ロットの仕損品の添加を行っているか、仕損品はどこかの段階で廃棄しているか
- ・最後に容器からの掻き出しを行っているか、行っていればその均質性は確認されているか
- ・経時サンプリングによる均質性を確認しているか
- ・粒度別含量を確認しているか
- ・全数選別をいれているか、その方法は
- ・注射剤では、滅菌は一方通行か
- ・注射剤で最終滅菌工程があるものは JP での滅菌になっているか、なっていない場合、バイオバーデンなどどのような管理を行っているか
- ・無菌充填では培地充填(作業者ごと)、人の人数制限はどうか
- ・熱循環水の管理(80℃以上)
- ・目視での外観選別をする作業者の認定を行っているか

5. 製造(包装)

- ・表示については、“リスクの観点の表示”の箇所に記載
- ・ロールラベルは、前のラベルを残して繋ぎを行っていないかどうか
- ・ラインテスト用のサンプル管理方法、数量管理と表示、製造指図記録に確認した欄があるか
- ・表示資材の全数バーコード管理並びに計数管理を導入しているか

6. 環境モニタリング

- ・微生物モニタリングと微粒子モニタリングの SOP と過去の逸脱記録確認
- ・フレッシュとリターンの率、排気口近くに吸気口がない
- ・水の原水、精製の方法、その試験
- ・水のユースポイントからのサンプリング SOP、全てのユースポイントを確認しているか

- ・温湿度管理
- ・燻蒸
- ・部屋の洗浄方法

7. ドキュメント

- ・必要な書類の確認
- ・配布先管理、改定時の差し替え確認
- ・キャリブレーション機器の一覧と漏れが無いかの確認方法
- ・製品標準書の確認 ・製造指図記録の確認
- ・試験指図記録の確認
- ・年次調査の SOP とその記録確認

8. その他

- ・安定性モニタリングは1ロット/年実施しているか
- ・出荷時に製造指図記録、試験指図記録がダブルチェックされていること、逸脱、OOS が終了していることを確認できているか
- ・CAPA が確実に実施されているか
- ・研修が計画され記録が記録されているか
- ・自己点検が計画され実施され、指摘事項が終了しているか
- ・逸脱、製品苦情のログがあるか
- ・ゾーン区分、服装規定、空気の流れ、動線の管理はされているか
- ・作業に入る前に健康状態、手指の傷がないかどうか、作業終了時、手指の傷がないかどうかを、相互に確認し、記録に残しているか
- ・見学者、機器メーカーがインナーに入る時には、そのための SOP があり、教育し記録しているか
- ・粘着ローラー、粘着マットを使用している時はその SOP があるか
- ・木製のパレットはインナーに入れないようにしているか
- ・インナーパレットの定期的な洗浄はどうしているか
- ・SDS を全ての原料で入手しており、作業者の安全管理に生かしているか
- ・原料/資材メーカーの評価を行っているか
- ・原料/資材メーカーの査察頻度、アンケート調査頻度など管理方法の確認
- ・設備メンテナンス、修理後、設定を元に戻す SOP になっているか

7. リスクの観点の監査/査察ポイント

査察は時間が限られているので、どこに重点を置いて行うかである。

医薬品の製造所は管轄の都道府県、場合によっては医薬品医療機器機構(PMDA)が GMP の査察を行っている。同じことを繰り返す行うことは無駄なので、製品回収のリスクに関することをを行うのも一つの選択肢である。また、幾つかの質問をすることで、その製造所の品質保証のレベルを知ることができる。

1. 表示ミス

1)表示資材の校了ミスについては、“知 & リンク集”の表示の校閲/校了(表示ミスをなくす)をご参照ください。

2)表示資材が貼付されない、異種の表示資材が混入を防ぐには。

- ・表示資材メーカーのミスを防ぐ

- ・その資材にバーコードが印刷されている場合は、バーコードで管理する。

- ・バーコードがないものについては、資材メーカーの管理を確認する。

- ・ロールラベルで印刷汚れがあるとそれを剥がし、別のラベルを貼付している場合がある。それを禁止するか、あるいは、管理を徹底する。

- ・ロールラベルについては、計数管理をするために、裏面に通しのバック No を記録する。

- ・ロールラベルは繋ぎをする場合があり、バーコードが入っていないものは、繋ぎをする時の管理を徹底する。

- 繋ぎの回数を限定して製造段階で確認する方法もある。

- ・製造メーカーでの管理

- ・バーコードが入っているものは、ラインで全数バーコードの確認を行う。

- ・計数管理を行う。査察時に計数管理のシートを確認する。時々、廃棄枚数などをきちんと管理せずに、引き算で数合わせをしている会社もあるので要注意である。

- 廃棄ラベルの確認を複数で行っているか、廃棄ラベル台紙を用いて管理しているかを確認する。

- 廃棄ラベルも台紙に貼付しておく、後日数のトレーサビリティができる。

- ・表示資材の保管については、定められた人だけがアクセスできるようにする。

- ・残った表示資材の返還時にトラブルが起きやすい。製造現場での保管、返却については、仕組みを確認する。

- ・特にラベルのミスが多いので要注意である。

- ・捺印では、捺印数と出来高を一致させているかどうか。

- ・ラントラブル時、捺印無しのものがラインで発生しているかを確認する。

- 発生した時の処理を確認する。系外排出品の処理 SOP があるかを確認する。

- ・廃棄品、手直し品の置場が決まっているか、その場所は離れているか。

- 置場または容器には廃棄品(または不良品)などの名前が記載されているかを確認する。

・捺印無し品についてはラインから取り出す時に、解体するか廃棄するようにする。

2. 溶出試験 経年品で規格外

1) 品質再評価により、多くの固形製剤に溶出試験が設定された。

開発当初は溶出試験を考慮した製剤設計になっていないため、経年での溶出試験の不適合が起きる可能性は高い。

かつ、試験方法の回転数が基本50回転と低回転数であるため、ちょっとした製剤の変化を溶出試験はもろに受けやすい。

2) 原薬の(銘柄、製造場所、製造方法などの)変更、製剤の(製造場所、製造方法、添加剤などの)変更、

逸脱の影響などにより、経年で溶出試験の不適合が起こる可能性があり、それを事前に防ぐにはきちんとした変更管理、データの確認、高度な判断などが必要になる。

3) 査察では逸脱で溶出試験に影響するようなものがなかったか、 上記の変更管理がきちんとされ判断されているかどうかを確認する。

3. 毛髪

1) 毛髪対策をどのように行っているかを確認する

・服装規定、・入退室の毛髪対策、・全数選別有無、・系外排出品の確認、

2) 毛髪脱落防止には毎日の洗髪が一番効果がある。次にはブラッシングで抜けやすいものは除く。

3) 床の毛髪数の確認。

4) 作業着の付着を取る粘着ローラーまたはバキューム設置。

5) 直接製剤に接するときはゴーグルなどで完全に覆っているか。

6) 全数選別時、毛髪が発見されたら逸脱報告を出しているか。

7) 全数選別時、ビデオ選抜の時には系外排出品の一部を目視で毛髪混入の製剤があるかどうかを確認しているか。

8) 原料の篩過を行っているか。篩過した時の異物を確認しているか。

9) 原料メーカーの毛髪管理状況を確認しているか。

10) 受け入れ試験で異物試験を行っているか。

4. 虫

1) 防虫管理を行っているか。

2) 虫のモニターを毎月行っているか。

3) 補虫係数を管理しているか。補虫係数は0.1以下か。

4) 虫を発見した時は、逸脱報告を出しているか。

5)原料メーカーの防虫管理状況を確認しているか。

6)虫のモニター結果を工場長まで上げているか。

5. 製造販売承認書との齟齬

1)改正薬事法になり、製造販売承認書には製造場所、詳細な製造方法(医療用医薬品)が記載されている。

そのため、それとの齟齬が違反になり、製品回収に繋がるリスクがある。

2)改正薬事法が施工後は暫くは、製造販売承認書との齟齬での製品回収はなかった。その後、改正薬事法施工後に変更管理され、その変更が軽微変更の範囲内でなく、一部変更申請内容であり、それが製造販売承認書に記載されていない場合は製品回収になっている場合が何件か出てきた。

3)GMP 適合性調査で問題が指摘されても、製品回収まではなかったが、

韓国の原薬メーカーの GMP 適合性調査結果で GMP の問題が見つかり、その原薬を使っている日本の製造販売業者に改善指導、あるいは、製剤の製品回収を指示している。

日本は医薬品の回収は当局の指導であるが、自主回収という立場で行っている。

4)査察時には、製造販売承認書との齟齬がないかを SOP や製造場所、原薬メーカーの記録で確認する。

5)変更管理を確認する。軽微変更、一部変更申請に繋がるものがなかったかを確認する。

6. 異種品混入

1)バーコード管理、計数管理、ラインクリアランス、洗浄バリデーションが重要になる。

2)原薬のクロスコンタミ、洗浄バリデーションが重要になる。

3)ラインで異種品が発見された時は逸脱報告がだされているかを確認する。

4)異種品があった場合、ビデオ選別機で検出できるかを確認しているか。

5)清掃に圧縮空気を使っているか確認する。使っていると、思いもかけないところに製剤が飛んでいる可能性がある。

6)ラインだけでなく、容器や設備、布なども異種品混入の原因になる。

7. 注射剤の不溶性異物

“知とリンク集”の“注射剤の不溶性異物対策”参照のこと。

8. ピンホール

1) アルミピロー、PTP のピンホールについては、製剤の品質に影響する場合があります、バリデーションには注意が必要である。

資材は何個取りかによって、それぞれが微妙に違い、キャップと、容器、アタッチメントの組み合わせもあり、全ての組み合わせを確認する必要がある。

2) ラインでのピンホール検査は抜き取り試験であるため、バリデーション並びに、温度設定がより重要になる。

3) カートンには通し No などを付け、問題あった時は、後でトレースして問題があった範囲が試験できるようになっているか。

4) コールドホーム(両面アルミ)のピンホールの確認をラインでどのように行っているかを確認する。

9. 欠錠

1) 包装ラインに PTP 充填時に欠錠センサーがあるかを確認する。

2) ボトルの計数をどのように行っているかを確認する。

3) 過去に逸脱があったか、対策をどうしたかを確認する。

10. 金属

1) ラインに徐鉄器、金属センサーがあるか。

2) 粉の段階、成形後の両方に設置しているか。

3) 全数選別の系外排出品に金属が混入がないか確認しているか。

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

QC は承認書との齟齬はあまり関係がないと思っていたが、今試験の齟齬について PMDA がとても関心を持って確認されているように感じています。ぜひ自己チェックをされ、問題があるかを確認され、対応されることを推奨します。

1. 承認書/日局と違う代替試験法を使っている。

代替試験法は日局や通知で認められていますが、代替試験方法の分析バリデーション不備、GMP の変更管理不備、書類の不備などがあると、製品回収になっている。保存サンプル品を試験すれば適合ですが、GMP 不備を問題にされている。

2. MF と承認書に記載されている原薬試験に齟齬がある。

MF に書いてある試験と承認書に書いてある試験が異なっているが、承認書に書いてある試験が製剤輸入などで原薬の試験データがない場合などは承認書での原薬の保証データがない。

3. 海外製造所の出荷試験が承認書と違う。

日本で試験が行われていると問題はないように思うが、承認書との齟齬があると海外製造所の不備を指摘されている。

4. 海外製剤製造所の製剤の添加剤が承認書の出典通りに試験していなかった。

グローバルな海外製造所は米国、EU、日本に製剤を製造/出荷しています。その製剤の添加剤の出典はそれぞれ USP/EP/JP の局方ですが、海外製造所の多くは USP と EP は実施し JP は実施していない。そのため承認書の添加剤の保証がされていない。せめてバリデーションを行っておくことです。そして年1回確認しておくことがリスクを減らす。

5. 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る。

6. 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る。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る。

7. 原薬メーカーの原料試験が実施されていなかった。

製販は原薬メーカーの原料の試験方法が MF だとわからない。MF に書いてある原料の受入試験が MF 通りに試験されていないことが起きている。

8. 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。輸液用ゴム栓試験には細胞毒性試験が含まれている。それは通常外部に試験を出している。毎ロット試験することは費用も掛かり大変である。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する。そして年1回確認します。それを SOP で定め記録を残す。

9. 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ようとの意図で、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る。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る。

- ・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

10. GMP 監査での最近指摘されている項目

最近、PMDA の指摘で繰り返し指摘されているものがある。

- ・試験のサンプリング量の管理(最初の量/試験で使った量/廃棄した量)する。
- ・試験検査指図記録書が試験者が勝手に印刷したりコピーできない仕組みにする。

そのために指図者が確認しまた発行した回数も記録に残す。

- ・無菌試験結果をダブルで確認する。
- ・TLC の写真を残す。
- ・洗浄バリデーションが水虫薬の原薬製造所での農薬コンタミの恐れがあるとのことでの回収以降、洗浄バリデーションの査察が厳しくなっている。

“他山の石”として、他社で起きている問題はいつ自社で起きるか分からないと思って事前に確認されることです。それが”運任せの品質保証”から”少しでもリスクを減らす品質保証”になる。

試験の齟齬や問題があっても保存サンプルを試験すれば製品の品質に問題ない。

しかし、PMDA や監麻課は結果として製品回収をさせている。実際は自主回収ですが、回収しないで済ますことができない状況が生まれている。

松浦薬業の生薬製造での承認書との不備があり、松浦薬業が製販の製品は回収になった。しかし、同じように齟齬があった生薬を使った他社製造販売品は回収になっていない(1社除く)。事務連絡で、原薬と製品の試験をきちんと行っていれば良いとのことで、製品回収はなく、承認書との齟齬の原薬も使ってよいとのことになっている。

和歌山県の山本工業のアセトアミノフェンの問題では①MF に中国製造所記載なし、②GMP 違反、③製造販売承認書に中国の原薬製造所が記載ないと3つも違反したが、その違反した原薬を使った製剤の回収はなかった。山本化学工業が 70%のシェアを持っていたからである。かつ在庫の違反した原薬は JP 試験に適合しており

品質に問題ないから使ってよいとのことだった。JP の試験に適合であれば GMP は不要とのことになる。市場で欠品になるためそれを回避すると思われる。

通常当局はすでに終わったことは回収しないとの判断はあってもこれから違反しているものを使ってよいとの判断はして来なかった。すなわち違反したものをすることはその後の違反を認めたことになるからである。でも認めないと欠品になるため、欠品回避を優先されたのではないか。

試験方法の齟齬や GMP の軽微な問題点は製品の品質に問題はないが、GMP 違反は品質に問題がある可能性がある。すなわち医薬品は試験だけでなく GMP に適合していることが必須である。そのための GMP が求められている。

アセトアミノフェンの在庫を使ってもよいとしたことは当局にとっても忸怩たる思いがあったのではと想像しています。二度と同じ問題起きないようにと無通告査察を強化していたら、松浦薬業のケースが起きました。そのため PMDA はさらに一生懸命無通告査察を実際されているようです。改ざんしていないか。隠蔽していないか。承認書との齟齬はないか。

当局の目的も医薬品製造にかかわっている企業も同じ目的です。よい医薬品を患者様お客様に届けたい。当局にとっても査察で指摘し、場合によっては製品回収させることが目的ではなく、問題点をなくすことが目的のはずです。できれば、PMDA がかわり企業が自主回収した製品回収のリストとその原因を開示してくださると良いのですが、それがありません。その開示があつてこそ、他社は改善が進みます。それでこの記事で少しでも感じていただき問題を事前に解消していただけるととても嬉しく思います。その結果少しでも品質がさらによりくなり、意味のない製品回収も減ることは当局にとっても願う姿であると信じています。

9. 偽造を見つけるための査察(PMDA が行くと想像される項目)

- 1) 逸脱/OOSなどの事例を深堀する
- 2) 日付に注目する
- 3) サイン日の出社を確認する
- 4) 紙の白さに注目する
- 5) 収率に注目する
- 6) 受け入れ試験から出荷までの製造工程を一貫して記録を見る
- 7) 作業者に個別ヒアリングを行う
- 8) プラントツアー時に現場の記録等を確認する
- 9) 倉庫の原料を確認する
- 10) 倉庫の入荷ログ(リスト)を確認する。
- 11) 生データを確認する
- 12) サンプルングではなく全てのロットを確認する

- 13) 資格者を確認する
- 14) 指図記録書を確認する
- 15) 試験のサンプリング量を確認する
- 16) サンプリング者を確認する
- 17) 標準品管理を確認する
- 18) 逸脱 & OOS の発生頻度を確認する
- 19) ゴミを確認する。
- 20) 承認書と SOP の齟齬を確認する。

1) 逸脱/OOS などの事例を深堀する

GMP 上の仕組みの不備は、逸脱/OOS 時に見つかることがある。そのため、なぜなぜ分析を行い、その原因を追究する。その逸脱が、下記に言及しているか？

- ・他のロットへの影響
- ・同じラインであれば他の製品への影響

ヒューマンエラーの背景には SYELL モデルの原因がある。

参考 エラーとは m-SHELL モデル 河野龍太郎

H m
S L E
m L

L;真ん中の L Liveware 本人

H;Hardware ハードウェア

S;Software ソフトウェア

E;Enviroment 環境

L;下の L Liveware 周りの人

m; Management

2) 日付に注目する

バックデイトがないか、日付を追ってみる。昔は、責任者が異動すると、書類が異動後に出来上がることもあり、バックデイトを行うことがあった。一つでもバックデイトが見つかり、全ての記録が疑われる。

よって、製造所はバックデイトはもう行わない覚悟で行う。

3) サイン日の出社を確認する

責任者の記録のサイン(又は印鑑)の日付が同じ日の場合がある。このような場合、責任者の出社を確認する。

4) 紙の白さに注目する

後から作成した記録は、どうしても紙の色が白い。

FDA などでは、記録用紙を並べて、紙の白さを確認する。もし、他の記録より白いものがあれば、その記録を徹底的に確認する。

熊本の化血研では、色の白さを同じにするために、UV を照射していた。そのためより悪質と思われた。

5) 収率に注目する

和歌山県の山本化学工業では中国産のアセトアミノフェンを追加していた。どこかで量の齟齬が出ていたはずである。それが製造記録に現われないようにするには、多くの関係者が関わっている必要がある。偽造すれば、どこかに齟齬が生じる。米国産の入荷量と出荷量。毎回の出来高量が仕込み量から矛盾がないとするとどのようにして記録をかいくぐったかである。

6) 受け入れ試験から出荷までの製造工程を一貫して記録を見る

製造記録を原料・資材の受け入れ試験から一貫して確認する

- ・たとえば、原料の使用期限はどうなっているか。
- ・原料メーカーの保証期間は？
- ・製造所の担保データはどうなっているか？

試験にフィルターが必要なら、その購入量を確認するなど、試験が本当にできたかを確認する。TM 製薬のある試験項目の無試験での出荷は試験に必要なフィルターが不足していたので、試験が物理的にできなかったことが、後からわかった。

7) 作業者に個別ヒアリングを行う

作業やや試験者を個室で個別に質問をする。何人か行い、その発言に矛盾がないか確認する。矛盾があると、知識不足、偽造がある可能性が高くなる。

そのためには、日ごろから査察を受ける訓練を行っておくことが重要になる。

- ・知らないことは知らないと言う
- ・嘘や曖昧なことは言わない
- ・Yes/No の質問には Yes/No で答える。余計なことは発言しない。

8) プラントツアー時に現場の記録等を確認する

プラントツアー時に、現場にある記録やメモなどを確認する。できれば、引き出し、キャビネ、棚などを確認し、そこにあるものを確認する。現場の記録までは注意が払われていない可能性があり、よい実態を知ることができる。

9) 倉庫の原料を確認する

倉庫のプラントツアーでは原料のラベルを確認する。

製販の査察では、見させてくれないことが多いが、当局の査察では拒否ができない。原料名を確認し、以下を確認する。

- ・原料メーカーの品質部門による評価がされている
- ・品質の取り決め事項がある
- ・受入れ試験規格がある
- ・供給者管理ができています

10) 倉庫の入荷ログ(リスト)を確認する。

倉庫の入荷ログを確認し、その原料・資材が品質部門によって確認されているかを確認する。

PMDA では、製品になる原料・資材だけでなく、薬剤に触れる重要な原料や資材についても品質取り決めを行うように指摘している。

11) 生データを確認する

記録が生データかどうかを確認する。転記されていればその元データを確認する。ある製造所ではペーパーレスになっていた。ある設備のデータを読み取り、PC に入力していた。

ところが、設備と PC は離れており、数値を記憶しなければならなかった。そこで作業者はメモに読み取った値を記録し、そのメモを見て PC に入力していた。入力後はそのメモを廃棄していた。これは生データ廃棄である。生データの認識不足であった。ゴミ箱を確認し、メモ用紙がないかを確認する。

12) サンプルングではなく全てのロットを確認する

調査対象の全ロットを確認する。

ある原薬製造所では、冷蔵庫がいっぱいになると、外部冷蔵庫を使っていた。しかし、その外部冷蔵庫は製造業の保管業を取得していなかった。

中国の原薬製造所は異物全数検査時、取り決め事項のない製造所で一部のロットの異物全数検査を行っていた。

その製造所の全数検査工程は、外国製造所認定がない、MF に記載がない、製造販売書に記載がない製造所であった。

13) 資格者を確認する

その作業員、その試験員ができることの資格認定がされているかを確認する。

日産自動車 & スバルでは資格のない検査員が検査を行っていた。

14) 指図記録書を確認する

製造者や試験者が指図書を自由に発行できる仕組みになっていないかを確認する。また責任者が発行した指図書の場合でも何回発行しているかの記録が残る仕組みになっているかを確認する。

製造所によっては試験者が記録用紙を印刷したり、エクセルの指図書がエクセルにアクセス制限がなく、指図内容を試験者が変更しようと思ったら変更で来た。

15) 試験のサンプリング量を確認する

PMDA の指摘事項に、試験のサンプリング量を記録することがある。これは、試験者が自由に何回も試験ができないような仕組みがないことを問題にしている。OOS 報告することなく、試験者が自由にリテストできることを問題としている。

16) サンプリング者を確認する

サンプリングは「原則、品質部門が行う」と規定されており、例外の場合が GMP 事例集に記載されている。そこでは「無菌室など」となどと記載されているため、多くの製造所では現場の作業者にサンプリングさせている。

GMP は製造と評価を分けている。評価はサンプリングから始まる。

どうしても現場でサンプリングする場合下記が必須

- ・サンプリング者の研修(初回と定期)と認定
- ・サンプリング指図記録
- ・実際の作業員以外の現場の人

17) 標準品管理を確認する

標準品は試験の基礎となるものであり、その設定管理が重要である。

- ・日局標準品があればそれからのトレースはどうしているか。
- ・二次標準品を使っている場合、設定(SOP)と記録はどうなっているか。
- ・標準品を提供されている場合、輸送中の変化を確認しているか。
- ・標準品の安定性を確認しているか。

18) 逸脱&OOS の発生頻度を確認する

逸脱、OOS の SOP を確認すると問題がない場合、発生頻度を確認する。

400 人の製造所では 20~40 ほどの逸脱/OOS が発生するものと思われる。それより少ない場合、報告されていない可能性が考えられる。

FDA が「OOS が発生していない。これは報告されていない可能性が高い」と指摘している。

また、逸脱/OOS の件数の削減数値目標をかかげている製造所も多い。数値目標を掲げると、逸脱が減るのではなく報告が減るリスクが高い。
FDA も逸脱/OOS の数値削減目標を定めることを禁止している。

19) ゴミを確認する。

実際にゴミを確認し、そこに数字の書かれたメモや製造指図記録/試験検査指図記録など製造/試験に関係する資料が廃棄されていないかを確認し、それがあればそれから問題点を見つけ出す。

20) 承認書と SOP の齟齬を確認する。

承認書と SOP、そして実際に齟齬がないかを重点的に見ている。

その他(筆者が行っている確認項目)

1) 健康増進法の喫煙環境の確認

喫煙環境は部屋を仕切り、空気は外へ強制排気されているか。

罰則規定がないが。

それを遵守しているか。などから社員の健康に注意を払っているかを確認する。

2) SDS の入手とその SOP への反映

SDS(製品安全データシート)は社員の健康を守るためのものである。

罰則規定はないが、社員の健康に留意しているかを確認する。

3) 自動販売機の値段

120 円の原価は 90 円。差額の 30 円をどうしているか確認する。

4) 作業者の動きを確認する

製造現場で作業者の動きを確認する。

・包装工程の生データの認識

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

⇒

生データの概念が失念していた。生データとはありのままをその時に正しく記録したものである。この作業は記録の偽造にあたる。前から行っており、誰も疑問に思っていない。かつ部長クラスは知らなかった。

10. 自己点検項目は監査/査察のポイントでもある

被監査製造所としては、GMP 監査/査察で指摘される前に、自ら自己点検で確認しておくことである。

1. 自己点検の目的

自己点検には二つの目的がある。

- ① GMP 省令での要求事項になっているために実施していることが必要になる。
 - ② 自己点検は自分たちの仕組みを自らチェックしてさらに良くしていく仕組みである。
- ① を実施するためには、GMP 省令/施工規則/GMP 事例集の自己点検（巻末に記載）を実施しておく。GMP 省令/施工規則/GMP 事例集の自己点検の要求事項や説明をよく知り、それを実施する。その場合は都道府県からチェックリストがだされているので、それを用いて確認したと記録を残すのも一つの選択肢である。初めて製造業の許可を取得する時は、事前にこのチェックリストに従って行うことが重要になる。当局も最初はこの基本を確認するが、長く GMP を実施している製造業では、その仕組みはあることを前提として、GMP が正しく運用されているかを確認する。変更管理、逸脱、OOS/OOT、苦情、バリデーションなどから GMP が遵守されているかを判断するので、日々の GMP が確実に実施されているかの確認を自己点検で行うことになる。それは目的②になる。

②をよりよく実施するためには第三者が自己点検を行うことである。自己点検なので、自ら点検することだが、施工規則より「原則として、自己点検を行う職員は、自らが従事している業務に係る自己点検を担当しないこととすることが望ましいこと」と記載されている。これは、人はどうしても自分の悪いところは知られたくないと思い、隠そうとの気持ちも芽生える。自分で自分の行為を自己点検すると、“問題なし”としてしまいう気持ちが働く。よって、利害関係のない第三者のチェックが適切になる。

GMP は基本性悪性で仕組みを構築している。人が悪いことをしようと思っても、それができないような仕組みを構築することになる。自己点検を自分の仕事を自分でチェックしていると、その GMP の基本の概念に合わない。

製造所の第三者が行うことのメリットには、以下のものがある。

- ① 他の工程を知ることができる
- ② 比較することでお互いのレベルアップになる
- ③ 製造所の GMP の運用が同じ仕組みになる
- ④ 客観的な評価になる
- ⑤ 自分が気付かない点を指摘してもらえる

2. 自己点検の実施方法について

1) 目的①の実施

ある製造所の自己点検は、自己点検チェックリストで自己点検を実施しており、全ての項目がレ点で確認されていた。それでもって毎年自己点検終了としていた。これでは、自己点検の目的の①だけを実施していることになる。自己点検は GMP3原則が確実に実施されているかを確認するものであり、問題があれば改善していくためのものである。

2) 目的②の実施

PIC/S に加盟したこと。PMDA の GMP 適合性調査で GMP 不備に対し、厚生労働省が改善命令や製品回収を示唆している状況を鑑み、その対策も含めてよりよい自己点検にするためには以下の点を実施する。

- ① 変更管理、逸脱、OOS/OOT、苦情、バリデーションなどの重要な項目の実施状況
- ② GMP 省令の施行通知で要求されている 6 つのギャップに対する対応状況
- ③ 6 つのギャップ以外の PIC/S GMP ガイドラインでの要求事項の対応状況
- ④ PMDA の GMP 適合性調査での指摘事項の対応状況
- ⑤ 欧米当局の GMP 査察の指摘事項（483Form/Warning letter）の対応状況

PIC/S GMP ガイドラインでは日本の GMP 省令とのギャップ分析がされ、6 つの項目について GMP 省令施行通知で実施の徹底が図られている。それ以外については、何か問題があった場合に PIC/S GMP ガイドラインの手法を求める場合があると事務連絡で伝えている。

3) PMDA の GMP 指摘事項の確認

自己点検チェックリストに PMDA などが指摘した事項を盛り込んでいくことが必須になって来た。チェックリストに盛り込まなくても、製造所の GMP 委員会（または品質委員会）などで、当局の指摘事項というコーナーを設けて、指摘事項の確認、それが実施されているかを自己点検することも選択肢の一つである。そして、まだ実施されていないのであれば、CAPA に登録して計画的に実施することがリスク回避につながる。

4) GMP のグローバル化対応/製品回収リスクを避ける

グローバル化が進み、海外製造所は欧米、日本と世界中に製品を供給している。原薬、製剤の製造は一拠点（リスク回避の観点から複数化の場合も）、そしてローカルに販売国でその製剤の包装を行っている。海外販売品を製造している製造所において、欧米当局が査察することになる。海外当局が国内製造所を査察する場合は、当局に報告することになっている。

PIC/S-加盟国からの査察は事前に報告することが事務連絡出ている。

事務連絡 平成 27 年 11 月 27 日

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

医薬品GMP査察情報の通報に係るPIC/S手順書の施行について

FDA の Warning letter が出されると、当局に報告され、その製造所で製造している原薬・製剤の国内販売品について、GMP & 品質に問題がないかが問われる。

販売名： パキシル錠 5mg,10mg,20mg パキシル CR 錠 12.5mg,25mg 製品回収

回収理由 2014 年4月2日

「当該製品の原薬製造所に対して行われた米国食品医薬品庁(FDA)による GMP 査察におきまして、製造ならびに品質管理上の不備が指摘され、本年 3 月 18 日付で警告状が発出されました。

弊社では FDA から警告状が出されたことを真摯に受け止め、本製造所で製造されたパロキセチン原薬の中で、FDA の指摘に関係する特定の製造番号の原薬を用いて製造した製剤について、念のために自主回収することといたしました。」

このケースは海外製造所であるが、国内製造所に FDA が査察し、Warning letter が出された場合、内容によっては国内販売品も製品回収になる可能性がある。

海外での製品回収があった場合は下記の通知により報告することになっている。

薬食発 1121 第 10 号 平成 26 年 11 月 21 日 厚生労働省医薬食品局長

医薬品・医療機器等の回収について

5) 欧州医薬品庁の GMP 査察の影響/製品回収事例

「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。しかしながら、弊社といたしましては、欧州当局から勧告があったことを深く受け止 め、BVL 社で製造した本製品を予防的に自主回収することといたしました。)

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

海外に販売している製造所においては、日本の GMP だけでなく、欧米 GMP のチェックも必要になる。このように PMDA が査察した GMP 適合製造所であっても、欧米当局の査察で GMP の問題が指摘されると、日本の場合は製品回収になる可能性がある。

30 年品質管理/品質保証を実施してきて実感していることは、通常のチェックリストで問題が見つかることはまれである。見つかるなら、それはやるべきことができていない場合が多い。変更管理、逸脱管理、OOS/OOT 管理、苦情管理、CAPA、バリデーションは重要な管理項目であり、査察でも個別の案件の記録を詳細に確認される。多くの GMP 不備は品質トラブル時に発見される場合が多い。よってその対応を適切に実施していることが重要になる。

6) 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)

このリストは監査/査察時の指摘のポイントにもなる。

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
- ・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
 - ・エアージェットを使っているか(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である。コーキングは必要になり、そのお金は工場長が握っているからである。

- ・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しているか。異物が見つかった時の報告体制はあるか。

- ・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)
- ・フェールセーフ機構になっているか
 - ・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

・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

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されているか。
- ・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
- ・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 を確認し一致を確認する。
 - ・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 の規格外は出していないか
 - ・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、省略しておく必要がある。

・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

査察時にはできる限り質問を実施し、責任者が製造/品質をよく理解しているかを確認する。

GMP 以外の項目として、その作業所を知るために下記の質問を行っている。

① SDS（元 MSDS）を入手して注意事項がある場合、SOP に反映しているか

② 喫煙場所は健康増進法に従って、喫煙室を分離し、外に排出しているか

③ 自動販売機の価格はいくらか（120 円品の場合、90 円で購入しており、差額の 30 円の処理はどうしているか）

これらの取り組みから製造所の安全への取り組み(①)とコンプライアンスへの意識(②)、社員への配慮(③)を見ている。

7)関係する法令等

これらは監査/査察する時の視点でもある。

①GMP 省令；

自己点検

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

一 当該製造所における製品の製造管理及び品質管理について定期的に自己点検を行うこと。

二 自己点検の結果を製造管理者に対して文書により報告すること

三 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること

2 製造業者等は、前項第一号の自己点検の結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。

②GMP 省令施行規則；

(1)製造業者等が、あらかじめ指定した者に、自己点検に関する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。

(2)第1項の「あらかじめ指定した者」とは、業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第6条第4項の規定に基づく文書において適切に規定しておくこと。

(3)原則として、自己点検を行う職員は、自らが従事している業務に係る自己点検を担当しないこととすることが望ましいこと

(4)第1項第1号の「製造所における製品の製造管理及び品質管理について定期的に自己点検を行うこと」とは、当該製造所において製品の製造・品質管理業務が適切かつ実効性をもって行われているかについて評価するために、次の事項について定期的に自己点検されていなければならないものであること。

ア. GMP組織図

イ. 製造管理者又は責任技術者の業務

ウ. 職員

エ. 製品標準書

オ. 衛生管理基準書

カ. 製造管理基準書

キ. 品質管理基準書

ク. 製造所からの出荷の管理、バリデーション、第14条の変更の管理、第15条の逸脱の管理、品質等に関する情報及び品質不良等の処理、回収処理、自己点検、教育

訓練、文書及び記録の管理並びにその他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順に関する文書

- ケ. 構造設備
- コ. 製造管理(製造部門)に関する業務
- サ. 品質管理(品質部門)に関する業務
- シ. 製造所からの出荷の管理に関する業務
- ス. バリデーションに関する業務
- セ. 変更の管理に関する業務
- ソ. 逸脱の管理に関する業務
- タ. 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する業務
- チ. 回収処理に関する業務
- ツ. 従前の自己点検の結果に基づき採られた改善措置
- テ. 教育訓練に関する業務
- ト. 文書及び記録の管理に関する業務

原薬に係る製品を製造する場合においては、次の事項も含むこと。

- ア. 原薬に係る製品の品質管理に関する業務
- イ. 原薬に係る製品に係る文書及び記録の管理に関する業務

無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品を製造する場合においては、次の事項も含むこと。

- ア. 無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品の製造所の構造設備
- イ. 無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品の製造管理(製造部門)に関する業務
- ウ. 無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品の教育訓練に関する業務

生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合においては、次の事項も含むこと。

- ア. 生物由来医薬品等に係る製品の製造所の構造設備
- イ. 生物由来医薬品等の製造管理(製造部門)に関する業務
- ウ. 生物由来医薬品等の品質管理(品質部門)に関する業務
- エ. 生物由来医薬品等の教育訓練に関する業務
- オ. 生物由来医薬品等の文書及び記録の管理に関する業務
- カ. 生物由来製品の記録の保管の特例に関する業務

(5)第1項第2号の「自己点検の結果」には、次の事項を含むものであること。

- ア. 実施年月日
- イ. 自己点検の結果に基づく判定
- ウ. 改善が必要な場合の改善勧告

③GMP 事例集；

[問]GMP18－1(自己点検) 医薬品・医薬部外品GMP省令第18条の自己点検は、これを行おうとする製造業者と、その製品に係る品目を製造販売する製造販売業者とが同一法人である場合、当該製造販売業者がGQP省令第10条第1項の規定に基づき実施した製造所のGMPの定期確認をもって、当該製造業者としての自己点検を実施したものとしてよい。

[答]当該製造業者としての自己点検の手順書に定めた内容を満たしていれば、同一法人たる製造販売業者が実施したGMP定期確認をもって、当該製造業者としての責任において内容を照査、承認した上で、医薬品・医薬部外品GMP省令第18条の自己点検に代えることとしても差し支えない。

[問]GMP18－2(自己点検) 医薬品・医薬部外品GMP省令第18条第1項の「あらかじめ指定した者」とは、業務内容を熟知した者であれば、やむを得ない場合、同一部門の者でその業務に関わっている者としてもよい。

[答]一部改正施行通知第3章第3の18(2)にあるとおり、医薬品・医薬部外品GMP省令第18条第1項の「あらかじめ指定した者」には、業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の規定に基づく文書において適切に規定しておくこと。

一部改正施行通知第3章第3の18(3)にあるとおり、自己点検を行う職員は、自らが従事している業務に係る自己点検を担当しないことが望ましいが、業務を熟知した者が同一部門の者以外にはいない等やむを得ない場合に限り、同一部門の者としても差し支えない。

ただし、その場合には、自己点検を行う職員の適格性等をあらかじめ評価しておく

[問]GMP18－3(自己点検) 自己点検を定期的に行う場合、毎回、一部改正施行通知第3章第3の18(4)に定められた事項すべてについて行い、記録を残す必要があるか。

[答]必ずしも、毎回、一部改正施行通知第3章第3の18(4)のすべての事項について自己点検を行う必要はない。数回に分けて実施する場合には、定められた期間に、定められた事項をすべて行うようにあらかじめ実施計画を立てた上で実施し、その記録を残すこと。

なお、製造管理者は、自己点検が行われていることを確認し、自己点検の結果は、医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の製造所の職員の責務及び管理体制において、製造所に関し製造業者等を代表する者(GMP6－2を参照)等、管理監督を行う立場の職員に報告し、その注意を喚起すること。

⑥ PIC/S GMP ガイドライン；

品質保証

ix. 品質保証システムの実効性及び適用可能性を定期的に評価する自己点検及び/又は品質監査の手順があること

第9章 自己点検

原則

自己点検は、GMP 原則の実施及び適合状況をモニターし、また必要な是正措置を提案するために実行されること。

9.1. 人的事項、建物、設備、文書記録、製造、品質管理、医薬品の配送、苦情及び回収の手はず、及び自己点検は、それらが品質保証の原則に適合しているか検証するため、あらかじめ定められたプログラムに従った間隔にて点検されること。

9.2. 自己点検は独立し、また詳細な方法にて、社内で指定され、能力・権限のある者により実施されること。外部の専門家による独立した監査もまた有用である。

9.3. すべての自己点検は記録されること。報告書には自己点検中に行われたすべての指摘事項及び、該当する場合には、是正措置についての提案を含むこと。また、それ以降にとられた措置に関する記述もまた記録されること。

8) GMP/GMP 自己点検チェックリストの参考例；

・GQPチェックリスト【医薬品】(東京都)

http://www.tokyo-eiken.go.jp/files/k_yakuji/i-kanshi/sonota/checklist/drug_gqp2015.pdf

・規制管轄当局の GMP 査察に関わる研究

システム査察制度の実施基準と GMP 査察のチェックリスト提案

「規制管轄当局の GMP 査察に関わる研究」 検索

・自己点検リスト - 大阪府

<http://www.pref.osaka.lg.jp/attach/31422/00272869/yousi3.pdf>

・管理監督 調査票 - 山口県

「1 管理監督 調査票 Ver3.0 (Word : 247KB) - 山口県」 検索

参考

1. 小林化工の GMP での確認したい事項

小林化工のクラス I 自主回収について、品質保証の観点から考察

品質問題で死亡者が出たのは、原薬ヘパリンに意図的な混入とエチレングリコールに意図的なグリセリン表記ぐらいです。今問題になっている NDMA では健康被害の報告ありません。表示の間違いやコンタミでもこれまでこれほどの健康被害や死者がでることはありませんでした。GMP を遵守していれば、起きようがないはずです。し

かし、起きていますので、謙虚に調査して対策に生かすことです。そしてそれは該当会社だけでなく、他の会社にも類似のリスクがないかどうか検証することが必要だと思います。

今後詳細な報告が待たれることですが、今出されている情報から考察してみます。

- ・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。

- ・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か。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か？

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

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

トラブルは3H(初めて、変更、久しぶり)に起きやすいと言われてます。筆者はそれに2H(犯罪行為はしない、普段と違うことがあれば報告する)を挙げています。今回この2Hが製造所の文化になっていれば起きなかった、あるいは気づいたかもしれません。GMPで仕組みを作っても最後は人の感性と能力と気持ちが最後の砦になります。そのための教育訓練を普段から行っておくことが大きな品質問題を防ぐことになります。

・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が。

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。

・Meiji Seika ファルマ 小林化工が製造する販売製品全品目を出荷停止 対象製品
は 43 品目 85 包装

問題はたまたま、その製品で起きました。出荷停止されるなら、小林化工での製造
品全て疑義が生じます。他の会社さんはどうされるのでしょうか？ 販売元の責任とし
て実施されていると思うのですが。

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。

この問題を「ヒューマンエラー」で結論づけないでいただきたいです。

GMP の 3 要素

1)ミスの防止

2)汚染防止

3)仕組みを作って品質保証実践と改善

ミスの背景には様々な要素があります。人のミスで片付けずに、その背景を追究して
その根本原因を改善しないと良くなりません。

m-SHELL モデル

1)ハード

2)ソフト

3)人(本人/周りの人)

4)環境

5)マネイジメント

今回のケースはこれまでの情報から、この5つすべてに問題があったように思いま
す。

人の注意だけではミスを防ぐことはできません。かつ今回は、記録の偽造の可能性もあります。詳細が調査され、それが公開され、他の製造業にも「わが身を正す」ことに役立てられることを願います。

その後の情報で気になった点をまとめました。

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

どうなっていたのでしょうか？ 施錠管理&アクセス制限があれば防止できていたのではないのでしょうか。

- ・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。

- ・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。

- ・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。

・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 より

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？

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。

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の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。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。

問題をきちんと検証して、それを次に生かすと学びになり、次の事故を防ぎます。北陸トンネル火災事故は、1972年11月6日未明に北陸トンネルで発生した列車火災事故で、死者30人、負傷者714人にのぼりました(ウィキペディアより)。当時のSOPは「トンネル内で火災が起きると電車を止めて消火に当たる。消火できなかったらトンネルを出る」と規定されており、それに従ったが、消火できず、電車も電気系統がやられ動かなくなっていました。その後SOPは改訂され、トンネル内で火災が起きたらすぐにトンネルを出るになりました。またこの時の反省、トンネル内の照明設置、電車の材質は不燃物使用、本道横に誘導トンネル併設など多くの改善が青函トンネルに生かされました。

同じ過ちを繰り返さないためにも、人のミスで片付けない真の原因の解明と詳細な報告、そしてそれを受けて医薬品製造などに関わる私たちが今一度自分たちを検証し問題あれば改善することだと思います。

(2020年12月20日現在の情報・各種記事を基に考察)

2. 査察対応マニュアル

査察対応マニュアルを作成し、事前に被監査シミュレーションを行い、説明訓練、質疑応答訓練を行っておくことである。

1. 目的

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

2. 適用範囲

GMP 製造所における以下の査察対応である。

1) PMDA & 県の査察

2) FDA の査察

3) 製販の監査

3. 責任

査察の責任者は製造所の長である。かつ、関係する組織が協力する責任を持つ。

GMP 調査なので、製造所の医薬品製造管理者もまた責任を持つ。品質保証部長が医薬品製造管理者でない場合は、医薬品製造管理者と連帯して責任を負う。

4. 事前準備

1) PMDA & 県の査察

・GMP 適合性調査

- ・参考資料にある事前提出資料を作成し、文書内で自己矛盾が生じていないかを確認する。

- ・PMDA の講習会の指摘で書面調査での提出した文書の問題点や矛盾が指摘されている。

- ・無通告査察については、受付に当局が来た時からの連絡などを決めておく。

- ・会議室の確保と関係者への連絡を行うことを決めておく。

ツアーが開始される前に関係組織に連絡し、記録が放置されていないか、書類が積み上げられていないか、ログに問題ないか確認する。限られた時間であるが整理、整頓する。

ゴミ箱に記録やデータが捨てられていないのか確認する。(仮に捨てられていた場合にどうするのか決めておく必要あり。隠ぺいはあってはならない。)

- ・無通告査察用の資料と説明資料は PC と机にファイル場所を決めておく。

- ・改竄、隠蔽、製造販売承認書の3点を重点的に行っているの、そのようなことがないことを確認しておく。

- ・査察マニュアルに従い、事前に模擬査察を体験し、課題を抽出、その対応を行う。

- ・説明は簡潔に行う。できれば事前に文書を作成し関係者に確認を得ておく。

- ・Yes/No の質問には Yes/No で返答する。余計な説明は行わない。追加の質問を待つ。

- ・当局と一緒に食事をされない。ただ、海外では製造所までの車は同行する。

- ・PMDA の査察の指摘事項は査察官の名前は不明なので、講習会での PMDA の指摘事項

並びに改善命令での指摘事項が自製造所ができているかを確認し、未実施であれば対応する。対応できないものについては、改善計画を立てるなど回答案の準備をしておく。

2)FDA の査察

- ・日程調整を行う。

- ・査察官の名前がわかれば、その査察官が過去に出した 483Form を入手する(有料)。説明が難しいSOPや品質イベント(逸脱、OOS、変更管理)については事前に英語でフロー図などを作成しておく。

指摘事項が対応できているかの確認を行い、未実施があれば対応する。査察までに対応できないことは、計画案を作成し回答準備をする。

- ・参考資料にある事前資料の作成と送付を行う。

- ・査察マニュアルに従い、事前に模擬査察を体験し、課題を抽出、その対応を行う。

- ・説明する可能性のある者は応答訓練してスムーズに回答できるよう備える。

・空港への迎えまたはホテルへの迎えを事前に確認する(交通費をどうするのかなどコンプライアンス上の問題にならないよう決めておく必要がありますね。取り敢えず同乗する場合は交通費を要求していないのが現状だと思います。)

・夜一緒に食事をしたい旨伝える(食事の費用もこちらで持って良いのかなど確認する)。

・通訳の準備をする。通訳には事前に必要な資料を送る。

・通訳の控室も用意する。

3) 製販の監査

・前回の指摘事項の実施状況の確認とその実施状況をまとめる。

・査察者が必要としている資料(製造所の最初のプレゼン資料)を持ち帰り用として用意する(査察報告を担当者が書きやすいようにするため)。

・多くの製販がある場合、指摘する内容が様々になるため、自製造所の方法で良いと考える場合は話し合いをラップアップで行う。

4) 共通事項

・5S は GMP の大前提である。5S を普段から行い、かつ査察日が分かっているときは数日前に工場長と QA 長が確認する。

・以下の点は目につきやすいので特に注意する。

・表示物は必ず QA の管理する文書に登録されているか。

・服装は SOP に従っているか。

・試薬の使用期限や機器設備のキャリブレーション期限が切れていないか。

・機器や実験台の状態表示(品目、ロット、状態、日付、サイン)

・ログの記入漏れ、記入ミスはないか。

・製造指図書、試験指図書の記入漏れ、記入ミスはないか。

・バリデーション報告書の記入漏れ、記入ミスはないか。

・承認書と製造指図に齟齬はないか？

・対応者はSOPを事前に読んで、誤った回答をしないようにする。

・アニュアルレビュー(年次レポート)を確認しておく。

・査察官が指摘した資料が 5 分以内に査察官に提供できるように訓練を重ねておく。

・製造所の入り口は“顔”でもある。雑草や不要な物が放置されていると悪い印象をあたえるので、良い印象を与えるようにしておく。

・逸脱、OOS/OOT、苦情、安定性モニタリング、変更管理は重要な事項であり、事前に文言並びに対応が適切か再確認を行う。もし、不備があれば訂正または追加で説明資料を用意する。

・逸脱ロットで安定モニタリングに入れていない場合は、何故安定性モニタリングにいかなかったかを根拠データで以って説明をする。

- ・変更管理でバリデーションを実施していない場合は、何故バリデーションが不要かを根拠データで以って説明する。

- ・変更管理であれば、製造販売承認書との齟齬確認をどのように確認したかを明確にしておく。そのとき、本社または製販への確認を行ったことを記録に残す。

5. 前日対応すること

- ・必要な SOP を予備室に搬送する。
- ・査察官に渡す資料は3部常に用意しておく。
- ・当日のプレゼン資料の確認を行う。

プレゼンの資料はできるだけ簡単にする。査察官は簡単なプレゼンを望む傾向があります。査察官は早くツアーに出たいため、そこで時間を取られたくないと思っています。

- ・最後の5S の確認を行う。

機械室、実験台の下、机まで見る可能性がある。今後は個人の物が置かれているロッカーまで見るかも知れない。

- ・準備に漏れがないかをチェックシート(作成しておく)で確認する。
- ・FDA査察の場合にはコーヒー、紅茶、日本茶、コーラ、スイーツなどを準備する。
- ・査察官のパソコンがネットに繋がるように準備する。中にはプリンターを用意して欲しいという査察官もいる。

6. 当日の対応

本マニュアルに規定された担当者がいること、また各自準備ができていることを確認する。

- ・役割分担
- ・受付で行うこと(連絡者を決めておく)
- ・連絡者(予備を置く)は査察者が来た時、責任者に報告しかつ関係者に一斉に連絡を取る。

- ・各担当者一覧表(工程ごとの説明者と予備者)がいることを確認する。
- ・各担当者は事前訓練で行った対応を行う。

- ・5S の再徹底
- ・応接室&会議室の確保
- ・会議室ではレイアウト、プロジェクターの準備(QA)

白板など用意し、対応が済んだかまだか分かるようにし、査察官が要求したものが漏れていないか確認できるようにする。

- ・QA では予備室に SOP 類の搬入と査察官に渡す資料とプレゼンの用意をする(無通告査察)。

- ・受付に迎えに行く人は受付まで迎えに行き、応接室まで案内する。

製造所では必ず受付を通らないと中に入れないようにしておく。

- ・応接室では工場長が挨拶＆お茶の用意その後、会議室の準備が出来次第案内する。

無通告査察の場合には応接室に通すが、それ以外の査察では、査察官の控室を設けそこに荷物などを置いて、会議室に来て貰う。またラップアップの準備はこの控え室で行って貰う。

- ・進行係が全体の進行を行う。

- ・工場長挨拶

- ・査察者の査察説明

- ・スケジュールの確認(プレゼン含め、前もって用意しておきそれで良いかを確認する)

- ・机の配置は査察官の了解を得る(査察官によっては自分で配置を決める)。

- ・インナーに入るので、インナーに入るための研修とそれを受けた記録にサインをしてもらう。その間に服と靴のサイズを確認し、服と靴を用意する。健康状態の確認も行う。

- ・更衣の方法は更衣室に写真や絵で分かりやすく掲示しておく。その掲示物は更衣のSOPの一部とし、配布先を決めておく(QAの管理文書とする)。

- ・男性と女性の更衣の案内者を決めておく。

- ・プラントツアー時の案内者とその副を決めておく。

プラントツアー時、査察官を一人にせず、査察官一人につき記録者2名で同行し記録する。その担当者も事前に決めておく。ただし、ツアー時はあまり多くの人を同行させない方が良いので状況を見て判断する。

- ・工場では機械の音がうるさいので、FDA査察ではイヤホーンを付けて通訳の声が聞こえるようにするなど工夫した方が良い。

- ・会議室の記録者2名も決めておく。

- ・各工程で、前もって決めていた説明者が説明を行う。

- ・日々の査察内容はレポートにし、その日のうちに関係者(本社含む)に送付する。

- ・昼食の提供を受けないので、自ら外に食べに行かれるかまたは有料にて昼食を取られる

(PMDA)。

- ・査察官が複数名の場合には、机を別々にするのか、記録のレビューの担当はどうなっているのか確認する。

- ・査察官が帰る前に、翌日の査察では何を見るつもりか確認する(無通告査察では翌日のスケジュールを教えてくれない)。

7. ツアーや書類確認で疑問に思ったことや指摘事項になるリスクのあることへの対応

- ・夜間の内に対応を図り、翌朝に改善した旨報告する。

- ・その日の終了時にラップアップがあり、誤解があれば修正する。

8.最後のラップアップ

- ・内容が理解できない場合は尋ねる。
- ・誤解があれば修正する。
- ・指摘になった理由をしっかりと確認する。

このような理由でこのようにしているのだがそれでもだめなのか、このやり方では不十分なのか、など質問する。

- ・PMDA では口頭で指摘事項候補が出されるので、その場で文章にして確認する。意味していることを理解する。

- ・FDA では 483Form のメモを残すので、その確認を行う。

9. 査察後の対応

- ・翌日から指摘事項の対応を図る。できることは直ぐに行い、時間のかかることはどのような

な対応をいつまでに行うかの計画を立てる。

- ・関係組織とQAで対応を検討し、回答文章の一字一句まで確認する。

10. 査察の記録作成

査察の記録を作成し、QA 長のサインを得、関係部署に報告する。

- ・5W1H
- ・確認事項(プラントツアー & SOP/記録)
- ・質問事項
- ・指摘事項

参考資料

1. 製造所の最初のプレゼン資料

- 1) 製造所の概要
- 2) GMP 組織と責任者群
- 3) 工場レイアウトとゾーン区分(差圧 & 更衣)
- 4) 物と人の動線
- 5) 文書体系
- 6) 対象製品の概要、製造フロー(専用機か兼用機かも)
- 7) 製造品目リスト(無通告査察時)

2. GMP 適合性調査 平成 21 年 7 月 1 日 PMDA

平成17年3月30日薬食監麻発第0300001号通知の記の第1章第39参照

(1)承認申請時、一変時、輸出届けに伴う調査

ア.申請の日から過去2年間に実施されたGMP適合性調査結果通知書又は調査報告書の写し

イ.(外国製造所の場合)

・(MRA、MOU対象品目)相手国等の適合性証明書又はGMP調査報告書の写し等

・WHO証明書

・その国の当局による適合性証明書等

ウ.申請品目の製造販売承認申請書(輸出用医薬品の届出書)の写し

エ. その他、適合性調査権者が必要とする資料

(2)5年毎の更新に伴う調査

①申請の日から過去2年間に実施された

GMP適合性調査結果通知書又は調査報告書の写し

②(外国製造所の場合)

・(MRA、MOU対象品目)相手国等の適合性証明書
又はGMP調査報告書の写し等

・WHO証明書

・その国の当局による適合性証明書等

③製造販売承認書、添付資料の写し

④過去5年間の一変承認書の写し

⑤過去5年間の軽微な変更届書の写し

⑥(代表品を選定する場合)同時に申請した品目に係る
作業所、作業室、区域、設備等ごとに分類し、その分類
ごとに代表的な製品を選定し、その分類及び選定の根拠
を示した資料

⑦過去5年間の申請品目に係る回収の有無

(有の場合はその概要)

⑧宣誓書(様式あり)

⑨その他、適合性調査権者が必要とする資料

・製造所概要(様式あり)

・工場配置図(立地環境、施設の配置がわかるもの)

・製造所の構造設備の平面図(人・資材等の各種動線、環境
管理の区分、室間差圧の状況がそれぞれ明らかなもの)

・GMP組織図、品質保証体制に関する資料

・GMP文書体系図

・製造工程に関する資料

①申請品目に係る製造工程のフロー図

②工程内試験検査項目及び工程管理値

③中間製品及び製品の規格及び試験方法

④原料の受入試験内容及び規格がわかる資料

・バリデーションの実施状況がわかる資料

(バリデーションのマスタープラン等)

・バリデーション結果の概要

①実生産規模における3ロットのバリデーションに関する記録

②洗浄バリデーションに関する記録

・逸脱管理手順及び実績

・変更管理手順及び実績

・製造所からの出荷に関する手順がわかる資料

・生物由来原料基準への対応状況がわかる資料

3. FDA 査察時の事前資料

file:///C:/Users/inoru/Documents/FDA/田辺三菱の FDA 査察報告.pdf

・事前要求資料(査察前送付)

1)過去 12 カ月の OOS、逸脱・異常

2)過去 5 年の Field Alert Report(重大な逸脱があると FDA に 3 日以内に報告するとの

制度で行った報告)

3)過去 5 年の回収

4)過去 12 カ月の苦情

5)過去 12 カ月の不適、廃棄品

6)過去 12 カ月の再加工(reprocess)、再処理(rework)件数

7)過去 5 年の返品

8)過去 5 年の安定性試験異常

9)サイトマスターファイル

・事前要求資料(査察当日提示)

1)前回 FDA 査察からの重要変更点

2)QA プログラム概要

3)製造機器(共有・専用)

4)工場敷地地図、各エリア配置図

5)製造用水

6)トレンド(蛍光分析している項目)

7)ロット No.の付け方

8)組織図(責任体系)

9)US Agent

10)工場全製品リスト

- 11) 米国向け製品
 - 12) 過去 2 年間米国に出荷した製品
 - 13) 過去 2 年間米国向け製品の年間レビュー
 - 14) 査察期間の製造スケジュール(全製品)
 - 15) 手順書リスト
 - 16) 試験室機器リスト
 - 17) 査察期間の試験スケジュール
 - 18) OOS リスト: 調査、ステータス
 - 19) 安定性プログラム
 - 20) 試験法バリデーションの SOP
 - 21) 過去の安定性チャンバーの不備
 - 22) NDA(新薬申請)の紙コピー(査察用)
 - 23) 承認申請関係: 変更等
 - 24) 未実施の申請承諾事項
 - 25) 全ての申請バッチのリスト(治験から)
 - 26) バッチ記録(原本)
 - 27) 使用した原料名、ロット No.のリスト
 - 28) 製造フロー
 - 29) 重要パラメーター
 - 30) 全ての製造機器
 - 31) 洗浄バリデーション(各機器、完成日)
 - 32) PV 計画書・報告書
 - 33) 害虫製造・ラボ
 - 34) 試験法バリデーション計画書・報告書
 - 35) 全ての申請用分析データ
 - 36) 全ての安定性データ
 - 37) 各リスト: OOS、OOT、逸脱+調査
4. 田辺三菱の FDA 査察(1人)の日程と確認項目(GMP 事例研究会より)
- 1日目:
- ・オープニング
 - ・プレゼン
 - ・プラントツアー(倉庫、QC,製造)
 - ・品質システム(概要)
- 2日目
- ・組織、要員
 - ・QC ラボ: サンプルング

- ・OOS、回収

- ・逸脱

3日目

- ・苦情

- ・試験記録

- ・逸脱説明

- ・バリデーション

- ・製造記録

4日目

- ・衛生管理

- ・契約

- ・技術移転

5日目

- ・水サンプリング

- ・検査工程

- ・苦情、逸脱

- ・データ信頼性

- ・クロー징

5. 無通告査察対応のために日常から押さえておくべきことは何か？ 2019/03/20

<https://ptjiho.jp/article/134001>

山崎龍一氏、自身の経験も踏まえて査察対応について解説した

2019 年 2 月 22 日に行われた第 5 回インターフェックス大阪の併催セミナー、「査察対応～持つべき知識と留意点～」のセッションで講演した日本製薬の山崎龍一氏は、「無通告を含む査察への準備及び対応」と題して、無通告査察等への対策について自身の経験談を交えて紹介した。

かつて所属していた武田薬品工業時代等も含めて、これまでに計 5 回、PMDA による無通告査察を受けた経験をもつという山崎氏は、日常業務の中での準備と社内体制構築の重要性を説いた。

●日常の GMP 活動で必ず備えておくべき事項

承認書記載と異なる方法によって医薬品を製造していたという不正問題の発覚等を受け、2017 年 6 月 29 日に発出された通知「「医薬品に係る立入検査等の徹底について」の一部改正について」(薬生監麻発 0629 第 15 号)で、「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」との記載がなされている。これにより、リスクの高いものを優先して無通告調査が随時行われており、製薬企業は日常的に査察を受けることができるよう準備することが必須となっている。

山崎氏は、「通常、無通告査察では、製造所のエントランス付近で査察管から連絡が入り、直ちに査察が開始される。そのため製造所は日常的に、SOP に基づき GMP 活動を行い、結果を正確かつ同時に記録し、手順に従い検証や承認を実施するという前提をおさえていることが必須になる。また、逸脱処理、変更管理、教育訓練等も適切に実施されていなければならない。クオリティインシデントが適切に処理されていなかったことが判明すると、最悪のケースでは対象製品を市場から回収しなければならない可能性もある。逸脱や変更管理、教育訓練のドキュメントをすぐに出せるようにしておくことは重要になる」とした。

そして、日頃の GMP 活動で準備しておくべき事項として以下を示し、「これら事項は GMP 活動の中で当然準備されているべきものであるため、いわゆる“無通告査察の事前準備”には相当しないかもしれない」とも付け加えた。

製造所のプレゼンテーション資料

生産スケジュール

試験スケジュール

逸脱処理の管理シート

変更管理の管理シート

サイトマスターファイル(Site Master File)

バリデーションマスタープラン (Validation Master Plan)

製品のバッチリリースに関する記録類

製造指図記録書類

試験指図記録書類

試験成績書(COA)

●“無通告査察”を見据えた日常からの事前準備

“無通告査察”への事前対策として山崎氏は、「製造所のリスク評価」、「改善計画」、「5S の徹底」などをまずあげた。

「5S の徹底は非常に重要。査察時にまず目が行く部分でもあり、5S が充実している製造所は意識が高いという印象を与える」と述べた山崎氏は、5S を徹底することによって査察官の第一印象を損なうことがなくなり、また日常的に管理が行き届く文化が芽生えやすい傾向にあることを示唆し、その重要性を訴えた。

そして「GMP 活動の中でどこにリスクがあるかを洗い出す」ことで、リスクの重要度ごとに優先順位をつけ、必要に応じて CAPA を立案・実行すること、査察で使用するドキュメント(たとえば複雑な SOP を査察官に説明するための補足資料等)を備えて

おくことが、事前準備として取り組むべき事項であるとした。また、「経験上、Mock Inspection(模擬査察)は有効であると考える。Mock Inspection を繰り返し徹底的に行うことで、担当者のトレーニングにもなり、査察時の想定質問に対する準備も整った」と自身の経験を踏まえて説明した。

●担当者の役割分担明確化もキーポイント

査察対応時の役割をあらかじめ決めておくことも重要だ。「突然開始される無通告査察では、事前に対応する担当者を決め、査察対応体制を整備しておく必要がある。スムーズな運用のためには、各役割に適した担当者を選任しておくことが重要で、担当者も自身の役割を事前に把握することによって無通告査察にも対応できる」と山崎氏。具体的に選任しておくべき役割としては、統括者、主担当者、詳細回答者、副担当者、記録係、ランナー、コーディネーター等が例示された。

主担当者や副担当者、必要な書類を指示に従って準備するランナー等各担当者がそれぞれの役割を担うことがスムーズに査察が進むうえでのカギを握るが、「混乱を防止したり、製造所の対応者と査察官とのやりとりの論点を整理するなど、客観的な視点を持ちながら査察をコーディネートする担当者がいたほうがよい」とし、コーディネーターとして査察に精通した担当者が対応の方向性がぶれないように促す役割を担うべきだと語った。

6. 無通告査察に備えて

- ・普段から心がけておく(ゴミを拾うなど)
- ・記録のミスをなくす(空欄処理など)
- ・責任者のコメントを根拠あるものにする
- ・第三者が読んで納得できるか?
- ・根拠データがあるか?
- ・GMP の順守が今まで以上に求められる
- ・SOP 以外を見て作業しない
- ・必ず表示(例えば要見直し品)として置く(ステータス表示)
- ・ゴミ箱は毎日空にしておく
- ・記録の持つ二面性;
- ・後で作業を追える(トレーサビリティの確保)。
- ・第三者(PMDA/県/顧客等)が見るもの(妥当性)。

ヒューマンエラー; Plan-Do-Check-Action フィードバック

- ・記録のミス ・誤字脱字 ・計算ミス
- ・文書内の不一致 ・添付資料の間違い
- ・転記ミス

説明性; 妥当な調査/判断が文書化がされているか

- ・論理的な説明 ・根拠データ ・責任者の記述の妥当性

⇒これは学習が必要

- ・トレーサビリティが可能

- ・どのような作業や確認をしたか

- ・逸脱/苦情時の原因究明や範囲の特定

⇒記録にないのは噂、記憶は記録ではない

- ・記録は当局が見る

- ・正しく記入する

- ・空欄処理は必ず行う(空欄があると後で偽造できる)

- ・責任者の説明が根拠があり適切である。

- ・バックデイトは絶対に行わない。見つかった場合のリスクが大きすぎる。

- ・製造記録の偽造, 偽称は絶対に行わない。見つかった場合のリスクが大きすぎる。

- ・疑念を抱かれると、PMDA が数人×数か月(あるいは何度も)査察に入り、非常に些細なことまでも指摘している。

3. 2017 年度指摘事例研究<2017 年度 GXP 研究会事業>

作成:兵庫県製薬協会 GXP 研究会 2018/03/16

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

内容(目次)

GXP2017-A-01	1
すべての逸脱のうち、重大な逸脱かどうかの判断の結果について、明確に記録していない。..	1
GXP2017-A-02	3
重大な逸脱と判断しなかった後、製造又は試験を行った最初の複数ロットについて、その後の当該逸脱に係る影響の程度を評価していない。.....	3
GXP2017-A-03	4
逸脱等発生時の製造記録に、逸脱等の内容を記載していない。	4
GXP2017-A-04	7
・ 変更による製品品質への影響を評価していない。また、評価結果をもとに実施すべき措置等について明記していない。(変更に伴い実施すべき措置等を明確にし、品質部門の承認を受けること。).....	7
・ 品質への影響を及ぼす恐れのある変更について、変更後最初の複数ロットについて、品質への影響を評価していない。.....	7
GXP2017-A-05	9
原料及び資材の供給者について、品質部門が承認していない。.....	9
GXP2017-A-06	11

製品品質の照査の結果、評価を実施しているが、是正措置又は再バリデーションの実施の必要性を検討していない。	11
GXP2017-A-07	14
製品品質の照査対象として、関連する装置及びユーティリティの適格性評価状況及び工程に対し実施したすべての変更管理が含まれていない。	14
GXP2017-A-08	16
製品品質の照査について、一部必要な照査を実施する手順としていない。(照査項目として、委託先に対する管理についての照査を実施する手順としていなかった。)	16
GXP2017-P-01	18
重要な設備機器のログブックを作成していない。	18
GXP2017-P-02	20
中間製品に貼付するラベルの発行について、指図及び記録等を作成していない。	20
GXP2017-P-03	22
重要な作業区域の使用記録を作成していない。(秤量室兼サンプリング室の使用記録を作成していなかった。)	22
GXP2017-P-04	23
・ 包装工程におけるラインクリアランスに係る記録を作成していない。	23
「 2017 年度指摘事例研究 」 兵庫県製薬協会 GXP 研究会	
・ 包装工程等のラインクリアランスについて、リストに基づき実施していない。(ラベル作成工程等の作業エリアについて、作業前にラインクリアランスを実施し、作業時に不要な資材等を置かないこと。)	23
・ 作業開始前のラインクリアランスをリストに基づき実施していない。	23
GXP2017-P-05	25
系外排出品のライン戻しに対して責任者が承認を実施していない。	25
GXP2017-P-06	27
重要な設備機器等の状態表示(清掃済、使用可)を実施していない。	27
GXP2017-P-07	28
原料、中間製品及び製品を保管する際、ステータス表示等を適正に実施していない。(原料・製品倉庫において、原料、中間品及び製品を区画して配置すること。また、未試験・試験中・合格品等のステータス表示を適正に行うこと。)	28
GXP2017-P-08	31
ウエイトチェッカー等のデバイスの動作確認を実施していない。	31
GXP2017-P-09	33
ユーティリティ関係設備のアラートレベル、アクションレベルを設定していない。	33
GXP2017-Q-01	34
安定性モニタリングについて、逸脱処理したロットを計画に追加していない。	34

GXP2017-Q-02.....	36
安定性モニタリングについて、実施頻度を適正に規定していない。(品質に影響がある変更や逸脱ロットも計画の対象とすること。)	36
GXP2017-Q-03.....	39
原料の受入れ時の試験検査について、一部必要な試験検査を行っていない。(支給されている原料である製剤バルクの受入試験について、製造販売業者との GQP 取決めに他の製造業者の試験検査の結果を利用できる等を含んでいない。)	39
GXP2017-Q-04.....	43
原料に関する受入試験を適正に実施していない。(先行サンプルで実施した試験結果は受入試験として利用できないので、原料受入後に適正に実施すること。)	43
GXP2017-Q-05.....	45
製品等の規格及び試験検査の方法について、一部明確に規定していない。(上乗せ規格の設定根拠を製品標準書等に記載していない。)	45
GXP2017-Q-06.....	47
・ 試験に使用した標準品のロット番号(管理番号)の記載がない。	47
・ 試験検査記録に、使用した試薬の管理番号等を記録していない。	47
・ 試験記録の生データ等に、使用した試薬等のロット番号記載していない。	47
・ 標準品及び試薬・試液の調製記録がない。	47
・ 試薬の調製記録を作成していない	47
・ 試薬・試液・標準品の期限を明確に規定していない。	47
・ 調整試薬の調整記録を作成していない。	47
GXP2017-Q-07.....	51
標準品の出納記録を作成していない。	51
GXP2017-Q-08.....	53
試験検査記録に手順どおりに試験を実施したことがわかる記録を作成していない	53
GXP2017-Q-09.....	56
主要な試験設備について、使用記録を作成していない。	56
GXP2017-Q-10.....	57
検体の採取を製造部門の者が実施していたが、品質部門の教育訓練を受けた製造部門の者であることの記録がなかった。	57
GXP2017-Q-11	60
サンプリング作業への教育を実施していない。	60
GXP2017-Q-12.....	62
・ 参考品として保管する原料について、保管量、保管期間について明確に規定していない。	62
・ 参考品の保管容器に適正に保管期間を記載していない。	62

GXP2017-Q-13.....	65
試験検査の一部省略に伴う定期的な試験を実施していない。	65
GXP2017-Q-14.....	67
試験記録の生データに、照査者の確認印を押印していない。	67
GXP2017-V-01	70
洗浄バリデーションに使用する試験方法について、分析法バリデーションを実施して いない。	70
GXP2017-V-02	72
洗浄バリデーションでの指標成分の選定根拠等を計画書に明記していない。	72
GXP2017-V-03	74
プロセスバリデーション実施計画書に実生産の3ロットについて、コンカレントバリデー ションで実施する旨の合理的な根拠を記載していない。なお、1ロット製造後にプロセ スバリデーション実施報告書を提出すること。	74
GXP2017-V-04	77
分析法バリデーションを実施していない。	77
GXP2017-V-05	80
新規導入した設備について、設計時適格性評価(DQ)を実施していない。	80
GXP2017-V-06	82
外部校正の報告書の確認結果を記録していない。	82
GXP2017-V-07	85
充填工程のバリデーションにおいて、プロセスバリデーションを実施するにあたり設定 した管理	
設定値の設定根拠を整理していない。	85
GXP2017-V-08	88
包装工程のバリデーションを実施していない。原則一次包装工程のプロセスバリデー ションを実施すること。バリデーション計画書で調査を受ける正当な理由がある場合 は、理由を整理しておくこと。その場合、包装資材が整い次第、速やかに3ロットのプ ロセスバリデーションを実施すること。	88

「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 の一部改
正について」薬生監麻発 0428 第 2 号 令和3年4月 2 8 日

第 18 条(自己点検)関係

(1)医薬品の製造業者等があらかじめ指定した者に行わせる自己点検に係る業務に
ついて規定するものであること。あらかじめ指定した者については、自己点検の対象
となる業務の内容を熟知している職員を当該自己点検の責任者としてあらかじめ指
定し、その職責及び権限を含め、GMP省令第6条第4項の規定による文書に適切に

定めておくことが求められる。また、自己点検の責任者は、当該自己点検の対象となる業務に従事していない、客観的な立場にあることが求められる。自己点検に係る業務の一部を外部委託業者に委託する場合には、同令第 11 条の5の規定による適切な管理を要するものであること。

① 第 18 条第1項第1号関係

製造・品質関連業務が適切かつ実効性をもって行われているかどうかを評価するため、その製造所における製造工程等に応じて、次に掲げる業務のうち該当するものについて定期的な自己点検を要するものであること。

ア. GMP省令第5条第1項各号の製造管理者の業務

イ. 医薬品製品標準書及びGMP省令第8条第1項の手順書の作成等に係る業務

ウ. GMP省令第8条の2、第9条第1項第5号ロ及び同条第2項に規定する交叉汚染の防止措置に係る業務

エ. GMP省令第9条、第 23 条及び第 26 条に規定する構造設備の保守、点検等に係る業務

オ. GMP省令第 10 条、第 24 条並びに第 27 条第1項及び第2項に規定する製造管理に係る業務

カ. GMP省令第 11 条第1項、第 21 条及び第 28 条に規定する品質保証及び試験検査に係る業務

キ. GMP省令第 11 条第2項及び第3項に規定する品質保証に係る業務

ク. GMP省令第 11 条の2第1項及び第 21 条の2第1項に規定する安定性モニタリングに係る業務

ケ. GMP省令第 11 条の3第1項に規定する製品品質の照査に係る業務

コ. GMP省令第 11 条の4第1項に規定する原料等の供給者の管理に係る業務

サ. GMP省令第 11 条の5第2項に規定する外部委託業者の管理に係る業務

シ. GMP省令第 12 条第1項に規定する製造所からの出荷の管理に係る業務

ス. GMP省令第 13 条第1項に規定するバリデーションに係る業務

セ. GMP省令第 14 条に規定する変更の管理に係る業務

ソ. GMP省令第 15 条に規定する逸脱の管理に係る業務

タ. GMP省令第 16 条に規定する品質情報及び品質不良等の処理に係る業務

チ. GMP省令第 17 条に規定する回収等の処理に係る業務

ツ. GMP省令第 19 条、第 25 条及び第 29 条規定する教育訓練に係る業務

テ. GMP省令第 20 条第1項に規定する文書及び記録の管理並びに同令第 22 条、第 27 条第3項、第 30 条及び第 31 条に規定する文書及び記録の保管に係る業務

ト. GMP省令第8条第2項に規定する文書(同令第 20 条第2項各号の業務の方法に関する事項を定める文書)の作成及び同令第 20 条第2項各号の業務(文書及び記録の信頼性確保に係る業務)

② 第 18 条第1項第2号関係

自己点検の結果について、品質保証に係る業務を担当する組織及び製造管理者への文書による報告を要するものであること。

ア. 自己点検の結果の文書による報告(以下「自己点検報告書」という。)

には、その自己点検の内容等に応じて、次に掲げる事項のうち該当するものについて記載するものであること。

(ア) 自己点検報告書の作成及び承認の日付、自己点検報告書の管理番号並びに作成及び承認の責任者の氏名

(イ) 自己点検の対象となった業務、当該業務に係る自己点検の対象期間(例えば、前回の自己点検から今回の自己点検までの期間について始期及び終期の日付)、その期間に当該業務に従事した職員の氏名又はイニシャル等

(ウ) 自己点検に係る作業に費やされた期間(自己点検の始期及び終期の日付)、当該作業を担当した職員の氏名又はイニシャル等

(エ) 自己点検によって検知された不適合その他の望ましくない状況の有無及び詳細(その原因となった又はなり得る状況の特定を含む。)並びに提案される改善(是正措置及び予防措置)

イ. 上記ア. の自己点検報告書を踏まえ、製造管理者によりGMP省令第5条第1項第1号及び第2号の業務が行われるものであること。

③ 第 18 条第1項第3号関係

自己点検の結果について、記録の作成及び保管を要するものであること。なお、上記

②ア. の自己点検報告書が自己点検の結果の記録を兼ねる場合には、別途作成することを要しないものであること。

(2) 上記(1)①の自己点検の結果から製造・品質関連業務に関して改善が必要な場合には、製造業者等は、GMP省令第5条第1項第2号の規定による製造管理者からの報告を踏まえ、所要の措置(GMP省令第6条第1項に規定する責任者の適切な配置、同条第3項に規定する人員の十分な確保、同条第4項に規定する管理体制の整備、その他必要な資源の配分、同令第 19 条、第 25 条及び第 29 条に規定する教育訓練等)をとるとともに、当該措置の記録の作成及び保管を要するものであること。

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。ただ、経営層から無理な生産スケジュールがあっても、偽造・偽証行為を行うと共犯行為になります。いくら上司の指示であっても不正行為に手を染めるということは、犯罪者(SOP 違反を犯罪行為と筆者は読んでいます)になるということ、その罪の重さを理解する必要があります。言い訳はできません。

自分の造った/試験した/管理した医薬品を大切な人に自信をもって勧めることができますか？/それは会社の経営理念などに沿っていますか？を自分の心に問うことではないでしょうか。今は録音やコピー、写真を簡単にとることができます。それをもとに内部告発もできます。ただ、地方では転職も難しかったのかもしれませんが……。経営層は「内部告発されても大丈夫」くらいのことを実践されることでしょう。経営層自ら経営理念を、コンプライアンス方針を、品質方針を守らなかったのです。それは会社にとって大きな違反行為です。会社は自分の地位や利益を確保する場ではなく、社会に貢献し、社員の生活を守るための存在であるということです。トップの違反は会社をおかしくします。

以下の点について考察します。

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
6. 化血研の一斉点検での対応

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にし、その旨総括製造販売責任者に報告し、了承を得ている。

⇒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。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。

・2020 年 12 月 1 日、Meiji Seika ファルマの MR から、安全管理部に対して、上記と同じ薬局の処方元である皮膚科泌尿器科医院から入手した情報であるとして、イトラコナゾール錠 50mg から 2 例の副作用が生じたとの有害事象連絡票による連絡がなされた。そのうちの一つの症例は、「患者がイトラコナゾールを服用したところ、夜中に意識が朦朧とし、ふらつき・錯乱が起きた。」というものであり、もう一つの症状は、幼児が服用したところ、「不機嫌・ふらつき（千鳥足）・ぼーっとする（意識朦朧）」といった症状が発現した

というものであった。安全性管理部及び安全管理責任者は、いずれも未知・非重篤の症例

と判断し、厚生労働省への定期報告の対象とするとの措置を取ることにし、その旨総括製

造販売責任者に報告し、了承を得ている。－省略－

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

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

・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 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、了承を得ている。

⇒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。

・2020 年 12 月 3 日、Meiji Seika ファルマの MR から、安全管理部に対して、病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 を服用した患者につき、四肢の脱力及び意識レベルの低下の症例が 1 例があったとの有害事象連絡票による連絡があった。安全管理責任者は、製品に問題がある可能性を疑い、安全管理部の担当者を通じて、Meiji

Seika ファルマに対して、詳細調査の実施とロット番号の確認を依頼している。

このようなやり取りをしていた矢先、Meiji Seika ファルマの MR から、別の病院にて、イトラコナゾール錠 50mg を服用した患者について一度に 6 例の副作用が発生しており、また、ロット番号はすべて T0EG08 であるとの有害事象連絡票による連絡がなされた。有害事象連絡票には、「初回投与後 30 分で階段を登れない等の症状が起こりその後意識消失、記憶もなくなった。」、「新しく飲み始めた翌日からトンネルの中央分離帯にぶつかる事故を起こした。しどろもどろで記憶も曖昧な様子。」、「急に意識消失し救急搬送された。」といった症例が記載されていたほか、「最近、意識障害の副作用が頻発しているため、これは危ないと思い連絡している。ロット番号 T0EZ08[注:T0EG08 の誤記と思われる。]を使用し始めた時期と一致しているように思う。」との医師のコメントが記載されていた。

これら一連の連絡を受け、安全管理責任者は、イトラコナゾール錠 50mg のロット番号 T0EG08 に品質上の問題がある可能性があると考え、安全管理部内において品質・安全性

等に関する情報連絡書の作成を開始するとともに、品質保証責任者(GQP)に対し、まず

は口頭で、その旨を報告をしている。

⇒12 月 3 日に GVP から GQP に初めて連絡が行ったようです。何時に連絡がいったのでしょうか？ 遅すぎます。

・品質保証責任者(GQP)は、ヒアリングにおいて、「イトラコナゾール錠 50mg のロット番号 T0EG08 に何らかの異物が混入した可能性をすぐに疑ったと記憶している。同一ロットについて副作用が多数生じており、また 1 度服用したのみで意識障害という強い副作用が生じているものもあり、コンタミネーションや洗浄不足とは異なる、明らかに異常な事態であると認識した。」と述べている。当該口頭報告を受けた品質保証責任者(GQP)は、安全管理責任者に対し、品質・安全性等に関する情報連絡書の速やかな提出を求めるとともに、安全管理責任者とともに総括製造販売責任者を訪れ、副作用報告の状況を報告した。

⇒品質保証責任者は総括に報告するよりも先に、製造所に調査指示を陣頭指揮で行うことです。それから総括への報告です。優先順位が違ってきます。

・総括製造販売責任者は、矢地事業所の製造管理者に品質情報調査を実施するように依頼するとともに、安全管理責任者、生産本部長並びに矢地事業所の製造管理者及び品質管理部次長らを集めた緊急会議を招集した。会議は、並行して情報収集を行いつつ、断続的に開催されているが、2020 年 12 月 3 日 21 時過ぎには、問題となっているロットの製品試験において初回の試験では含量が規格を下回っていること及び溶出性試験では通常より高い値が出ていることが確認された。この結果を受け、総括製造販売責任者は、更に調査を継続することを決定するとともに、代表取締役社長に状況報告を行った。その後、同日 22 時頃には、現場フローを確認した結果、ロット番号 T0EG08 に睡眠剤であるリルマザホン塩酸塩水和物が混入した疑いがあることが判明した。

⇒なぜもっと早く製造記録の調査を始めなかったのでしょうか？

・総括製造販売責任者、品質保証責任者(GQP)、矢地事業所の製造管理者及び品質管理部次長らは、協議の上、リルマザホン塩酸塩水和物が混入した可能性を前提に調査・分析を行うことを決定し、品質管理部において調査を開始させるとともに、調査結果が出るまでには翌 12 月 4 日の朝まで待たなければならないとのことであったため、12 月 4 日朝に幹部層を集めた緊急会議を開催することを決定した。

⇒調査をすることと、これだけの重大な副作用がでていることは別の話です。調査結果を待たずに、それまでの副作用結果が該当ロットの服用中止を行うべきでした。

・翌 12 月 4 日 8 時から、代表取締役社長、営業本部長、渉外事業本部長、総括製造販売責任者及び品質保証責任者(GQP)が出席する緊急会議が開催された。当該会議の結果、製

造過程において睡眠剤の成分が混入した可能性があり、服用した患者に健康被害が生じる可能性があることが否定できないため、該当ロットの自主回収が必要(クラス I)である

ことが確認された。その後、小林化工は、その他のロットについてもクラスⅡの自主回収

が必要であると判断し、同日 12 時に、Meiji Seika ファルマに対して自主回収の方針を伝達し、更に、監麻課に状況を連絡の上、自主回収の方針を伝達した。その上で、小林化工

は、12 月 4 日付けで自主回収(クラスⅠ)を実施する旨のリリースを行った。

⇒回収は製販のある都道府県です。福井県に連絡せずに直接監麻課に連絡されたのでしょうか？

・2020 年 11 月 24 日に副作用情報がもたらされて以降、イトラコナゾール錠 50mg については、立て続けに副作用情報がもたらされ、同年 12 月 4 日付けで自主回収が決定されている。わずか 10 日ほどの間に事態は急展開しており、その間の安全管理責任者の対応は、不合理なものであったとは思われないものの、薬機法が、三役が緊密に連携することを求めていることに鑑みれば、より早い時点で品質保証責任者(GQP)と情報共有をすることも考えられたと思われる。

また、上記のとおり、後に 2020 年 11 月 25 日のものと同じ症例であることが確認されているものの、同年 12 月 1 日に報告された副作用は、「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。」、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り、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。

医師の所見にもあるように、近時イトラコナゾール錠 50mg について副作用情報が続けて報告されることがなかったところに、立て続けに報告がなされたことも合わせ考えるならば、安全管理責任者としては、2020 年 12 月 1 日の段階で、品質保証責任者と情報共有し、対応につき相談をすることがより望ましい対応であったと思われる。

品質保証責任者(GQP)は、2020 年 12 月 3 日に情報共有を受けた際、「コンタミネーションや洗浄不足とは異なる、明らかに異常な事態であると認識した。」と述べており、品質保証責任者と早い段階で情報共有することにより、その知見や経験に基づき、より早期に対応を取ることができた可能性も否定できないと思われる。

⇒GVP と GQP の連携がどうなっていたのかがとても気になっていました。その視点で

の新聞報道もなかったように思います。報告書に GVP から GQP への連絡について調

査されていた点はよかったと思います。

・実際、イトラコナゾール錠 50mg のロット番号 T0EG08 については、立て続けに副作用情報がもたらされたが、上記第 3 の 4 記載のとおり、安全管理責任者が適時に適切な対応を取ったとは言い難く、安全管理責任者として、いまだ課題を抱えている状況にあると考えられる。

⇒下記の反省点があるのではないのでしょうか？

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

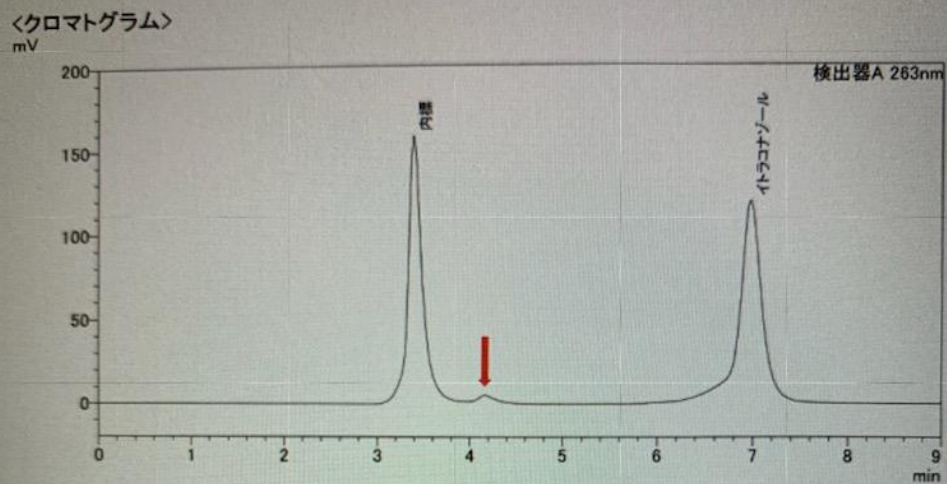
批判している意図はまったくなく、この事例から学ぶこと、どこに問題があり、どうすればよかったかを学び次にいかすことだと思います。まさに疑似体験をすることで、実際に起きた時に少しでも役立つのではないのでしょうか。他山の石とできるかどうか、将来の品質トラブルを減らしあるいは影響を最小限に止めることができます。

2. 普段ないピークの報告

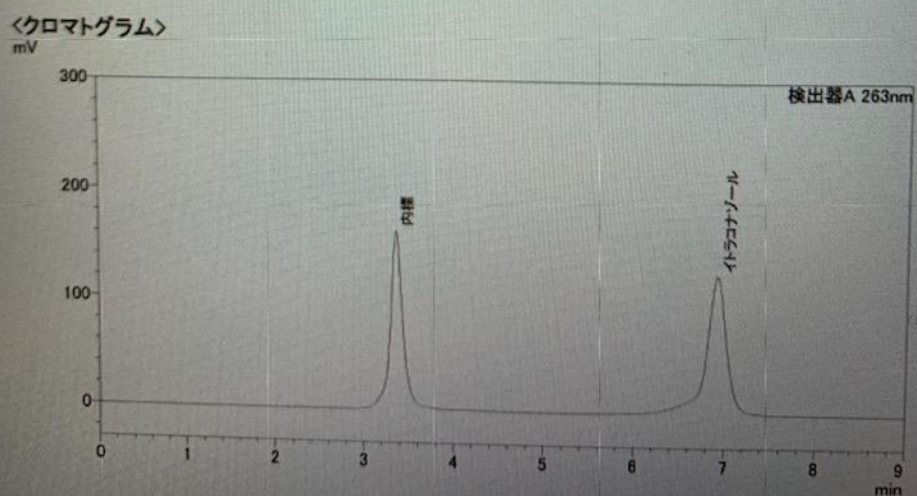
・ロット番号 T0EG08 の定量試験における液体クロマトグラフィー試験の結果を確認したところ、他のイトラコナゾール錠 50mg では認められない不純物のピークが存在することが確認された。

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

【ロット番号 T0EG08 の液体クロマトグラム】



【標準溶液の液体クロマトグラム】



報告書引用

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

しかし、異常なピークの存在について報告を受けた試験実施責任者は、

①ピークが小さいため、試験器具由来のものであり、異物が入っていても微量である
と思われた、

②定量試験測定結果の解析パラメーターに照らすと、試験者の指摘したピークは、ピークではないと判断できる程度のものであったことなどから、問題はないものと判断し、ロット番号 T0EG08 は定量試験に合格した。

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

⇒すべての検体で普段と違うピークが出ているのです。そのこと自体が「普段と違う」のです。

⇒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)
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。50 mg/1 錠だが、実際 58.5 mg/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？

報告書引用

	含量	粉碎方法	超音波抽出時の溶媒
初回試験(バルク品)	92.1%	乳鉢	テトラヒドフラン+移動相
初回試験(包装品)	96.1%	乳鉢	テトラヒドフラン+移動相
初期調査(バルク品 n1)	97.3%	粉碎機	テトラヒドフラン
初期調査(バルク品 n2)	97.4%	粉碎機	テトラヒドフラン
再試験(バルク品)	97.4%	粉碎機	テトラヒドフラン

※含量の規格値は 95%~105%

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

ます。

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。

・SOP と齟齬する方法での試験実施は、試験実施責任者である主任の指示により行われた。その理由は、「錠剤粉碎機の方がきちんとすりつぶされ、数値が正確になると思った。」「テトラヒドロフランのみを先に用いた手順の方がイトラコナゾールの抽出がうまくいく。」といったものであった。

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

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

・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、粉碎機を使用し、またテトラヒドロ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。

・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あり、これらの試験者は、一様に、小林化工における品質管理試験のあり方に強い違和感を抱いていたと述べている。これらの試験者の中には、上長から試験室エラーとして処理するように指示された際にも、それに唯々諾々と従うのではなく、反論をするようにしていたと述べる者もあり、小林化工においても、試験者としての矜持を保持しようと努めていた者がいることは事実として指摘しておかなければならない。

⇒OOS の SOP では“工程調査”が出てきていません。試験のやり直しだけでラボエラー

との判断をしています。初期調査は試料を再度別の方法(乳鉢⇒粉碎機)で粉碎し、別の溶媒で抽出しています。

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

仕込みから工程での失活/飛散がなければ、50 mg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。

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

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

4. 習慣性医薬品の保管

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員による手書きで「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、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。

・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。

・作業員によれば、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、その場にいた作業員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。

⇒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。

⇒報告書にないが、新聞報道によると同じア行のキャビネに保管されていたとのこと。なぜリルマザホン塩酸塩がア行かという、局外規に製剤が収載されており、名称が塩酸リルマザホン錠となっていたからでしょう。ところがその後、日局では塩酸***は***塩酸塩に名称が変更されています。実際添付文書の原薬の名称はリルマザホン塩酸塩になっています。その対応を行っていれば、リ行のキャビネに保管されているので間違えて使われることはありませんでした。

参照記事：

小林化工、関係者が語る工場内の実態「会社の説明は不十分と感じる」

福井新聞 2021 年 3 月 2 日 <https://www.fukuishimbun.co.jp/articles/-/1269795?f=y>

矢地第一工場3階にある原料保管室。「主原料保管棚(劇薬)」「ア行」と書かれた棚の下段にイトラコナゾールが入ったドラム缶状の容器(黄色の丸)があったが、誤って上段の四角い容器(赤矢印)に入った睡眠導入剤成分の塩酸リルマザホンを混入した拡大する

品質保証は品質問題があっても先送りできます。筆者は品質問題を品質の地雷と呼んでいます。地雷の処理は危険です。製品回収あるいは欠品をきたす可能性もあります。かつ、問題を解決しようとして製品回収などを起こすと人事は処罰またはマイナス査定を行います。そうするとつい問題を処理せず先送りします。まさに先送りをしてきた結果です。

地雷はいつか後輩が必ず踏むということを自覚する必要があります。自分はマイナス評価されないあるいはプラス評価され、後輩に地雷を踏ませるあるいは会社をダメにすることを認識することです。かつ人事も①地雷を埋めた人、②地雷を知っても処理しようとしなかった人こそ、処罰する考え方を持ち、その方針を周知徹底して実践することが、よい品質文化を醸成します。

5. データの見方

まとめた表である。

【イトラコナゾール錠 50mg の溶出試験結果】

評価年	工程	含量	溶出試験											
	管理範囲	95~105%	60~90%						80%以上					
	管理項目	含量	60分 平均 n6 1回目	60分 平均 n6 2回目	60分 平均 n12	60分 平均	最低 (60分)	最高 (60分)	120分 平均 n6 1回目	120分 平均 n6 2回目	120分 平均 n12	120分 平均	最低(120分)	最高(120分)
	管理値下方	95	60	60	60	60	60	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。

報告書引用

・上記のとおり、ロット番号 T0EG08 の溶出試験の結果は、一応規格には適合している。

もっとも、その試験結果は、それ以前のロットの試験結果のトレンドとは大きく外れてお

り、本来であれば、品質管理部担当者において、違和感を感じ、当該ロットの製造におい

て特異な事象が存在しなかったか確認してしかるべきであったと思われる。

⇒該当ロットの前の9ロットのデータ(エクセルのデータ分析で即求められます)

100.7 98.9 101.6 100.6 100.1 98.9 99.0 100.0 98.5

平均 99.81

標準偏差 1.047

該当ロットの値 97.4

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

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

97.4%以下が出現する確率=0.010724 ⇒1.07%

つまり、93 回に 1 回しか起きないことが起きているのです。つまりこのデータを問題ないとしたのは、1/93 が正しいデータにかけたことになります。なんと大胆なことでしょう！

知らないということは危険なことをしているとの認識もないのでしょうか。

ちなみにそれまでに低かった値 98.5 では、98.5 以下が出現する確率＝0.11507⇒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。

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？

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

・矢地第二工場の工場長は、2015 年に、他の製薬会社から出向する形で小林化工に異動し、2016 年 7 月から矢地第二工場の工場長に就任しているが、就任直後から、矢地第二工場の製造実態の把握に着手し、承認書と実態が齟齬している製品については、生産技術部の手を借りつつ、その解消に取り組んでいる。フォレンジック調査でも、矢地第二工場の工場長が、齟齬解消のための取組状況を製造管理者等に報告している電子メールが多数発見されている。

⇒「人が創る品質」まさに品質は人が創っています。問題を問題と認識してその人のでき

る範囲で努力していた人もいらっしゃったようです。

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。

参考:

報告書(概要版)の中で気になった2点について考察します。

- 1) 逸脱件数が少なすぎる
- 2) 福井県の無通告査察 2 回実施

1)逸脱件数が少なすぎる

報告書引用

・もっとも、他社製販による GMP 監査において、小林化工の GMP 遵守体制に疑義が示されたこともある。

例えば、2017 年に実施された他社製販による GMP 監査においては、矢地事業所におけ

る逸脱報告の件数が極めて少ない旨の指摘がなされている。

後述するとおり、矢地事業所及び清間事業所における逸脱の報告件数は、異常と言

って
良い程少なかった。2015 年度までは、年に 1 件から数件の逸脱が報告されている
だけであり、逸脱の報告件数がゼロという年もある。2016 年度は、矢地事業所の逸
脱の報告件数は 13 件、清間事業所の逸脱の報告件数は 1 件となっているが、依
然として異常に少ない逸脱の報告件数であると言わざるを得ない。

製造過程において逸脱が発生することは、製造業である以上当然のことであり、逸脱
自体は悪ではない。むしろ、逸脱を確実に把握し、それに対して適切な対応を取るこ
とで、早期に問題の芽を潰し、安全な品質の医薬品を製造することが可能となる。逸
脱報告が異常に少ないという事実は、製造工程において逸脱が発生していないとい
うことを意味するのではなく、発生した逸脱が適切に報告されていないことを示唆する
事実である。

逸脱報告が、安全な品質の医薬品を製造するための PDCA サイクルを回すために
不可欠

なものであることを踏まえると、小林化工の GMP 遵守体制が機能しているか否かに
ついては重大な疑義を持たざるを得ない状況であった。

	矢地事業所		清間事業所	
	逸脱件数	異常件数	逸脱件数	異常件数
2008 年度	1		—	
2009 年度	0		—	
2010 年度	0		—	
2011 年度		1		—
2012 年度	1		—	
2013 年度	1		—	
2014 年度	3		1	
2015 年度	1		3	
2016 年度	13		1	
2017 年度	45		8	
2018 年度	93	12	26	5
2019 年度	38	43	15	3
2020 年度	23	40	12	2

※ 2018 年 5 月に手順の全面見直しがあり、逸脱と異常を区別して扱うこととされた
・前述のとおり、当時は品質管理部が QA 業務を兼任していたものの、実質的には
機能し

ていなかったことから、逸脱・異常が発生しても、GMP の手順に則って逸脱・異常として

適切に報告されず、製造部門や品質管理部門と研究開発部門の間で相談の上、
内々に処理す

る運用が常態化していた。

サイト QA が設置された 2017 年以降は、一定数の逸脱・異常がサイト QA の逸
脱管理

責任者に報告・処理されるようになっているが、逸脱の報告が品質情報処理に発展し
たケー

スは、ゼロ件であった。

⇒明らかに逸脱報告が少なすぎます。FDA は逸脱や OOS が少なすぎると「隠して
いる」と判断し、場合によっては警告状を出します。

⇒小林化工には 10 社の製販が委託していました。GMP 監査を行っているはずで
す。問題の糸口を見つけたのですから、なぜもっと徹底的に監査をされなかった
のでしょうか？ 監査ではなかなか発見できません。しかし、このように問題の糸
口を見つけたら徹底して行うことです。そうすれば承認書齟齬/SOP 違反などの
より重い問題点が発見できた可能性は高いと思います。もし、懸念があるなら以
下の質問をすればいいのです。

・「データのバックデータは行っていますか？」

・「SOP 以外に裏マニュアルはありますか？」

・「SOP 違反をしてませんか？」

・「データの捏造(やっていないことをやったと記録)はしていませんか？」

もし、すべて No であれば、次の質問をします。

・「もしそれが虚偽なら、それによって弊社が被る損害は負担していただけます
か？」

No であれば、さらに徹底して GMP 監査を行うだけです。Yes なら売買契約にそれ
を盛り込むことです。そのやり取りから、発言時の顔色から判断します。

2) 福井県の無予告査察 2 回実施

報告書引用

・2018 年 2 月 14 日、福井県は、矢地事業所品質管理部に対して無予告の GMP
調査を実施した。調査の結果、小林化工は、福井県から、主としてデータインテグリティ上の問題

を中心とする指摘を受けている。

福井県による品質管理部に対する無予告 GMP 調査は、その後も続き、2018 年 3 月 23 日に実施された無予告 GMP 調査においては、GMP 管理をしていない工程試験があるとの指摘がなされている。

⇒2018 年 2 月に行い、すぐに 3 月に行われているので何かあったのでしょうか。

まさに今回は、データインテグリティに多くの問題がありました。

無通告査察の基本

- ・突然訪問する
- ・どの品目を見るかはサイコロを振る(または乱数表から)決める
- ・どのロットを見るかも上記と同じ
- ・現場に入り、実作業を眺める
- ・作業や一人に質問する「SOP 通り行っていますか？ もし虚偽報告されるとあなたの責任も問われますよ。今なら正直に話されるとこれまでに仮に違反行為があっても責任は問われません」

⇒和歌山県の山本化学工業(2017 年 06 月 3)、愛知県の松浦薬業(2019 年 08 月)に県から改善命令が出ています。福井県は小林化工の GMP をどう思われていたのでしょうか？ 不安なら 2019 年、2020 年に再度無通告査察があってもよかったと思われます。もちろん、県も深く反省されていることかと思います。

⇒不正を発見する GMP 監査の手法がますます求められるでしょう。