

# GMPの歴史と未来

GMPとGQPの関係、データインテグリティ対応他

# 製造販売業の品質トラブルと課題 製造販売承認書との齟齬&GMP問題

熊本県	化血研	審査管理課が査察	処分&改善命令	回収無し
和歌山県	山本化学工業	県/PMDA 製販査察	処分&改善命令	回収無し
愛知県	松浦薬業	県 製販査察	処分&改善命令	
福井県	小林化工	県 製販査察	処分&改善命令	
富山県	日医工	県/PMDA? 製販査察	処分	
富山県	北日本製薬	県 査察	処分&改善命令	
富山県	廣貫堂	県 製販査察	処分&改善命令	
富山県	富士製薬工業	県 査察	改善命令(回収あり)	
富山県	中新薬業	県 査察	処分&改善命令	
京都府	岡見化学工業	県 査察	処分&改善命令	
徳島県	長生堂製薬	県/PMDA? 製販査察	処分&改善命令	
愛媛県	松田製薬	県 査察	処分&改善命令	
滋賀県	日新製薬	県 製販査察	処分&改善命令	
兵庫県(大阪&鳥取)	共和薬品工業	県 査察	処分&改善命令	
石川県	辰巳化学	県 製販査察	改善命令	処分&回収なし
秋田県	ニプロファーマ大館工場	県/PMDA 製販査察	改善命令	処分&回収なし

⇒問題を発見できなかった。

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

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

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

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

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

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

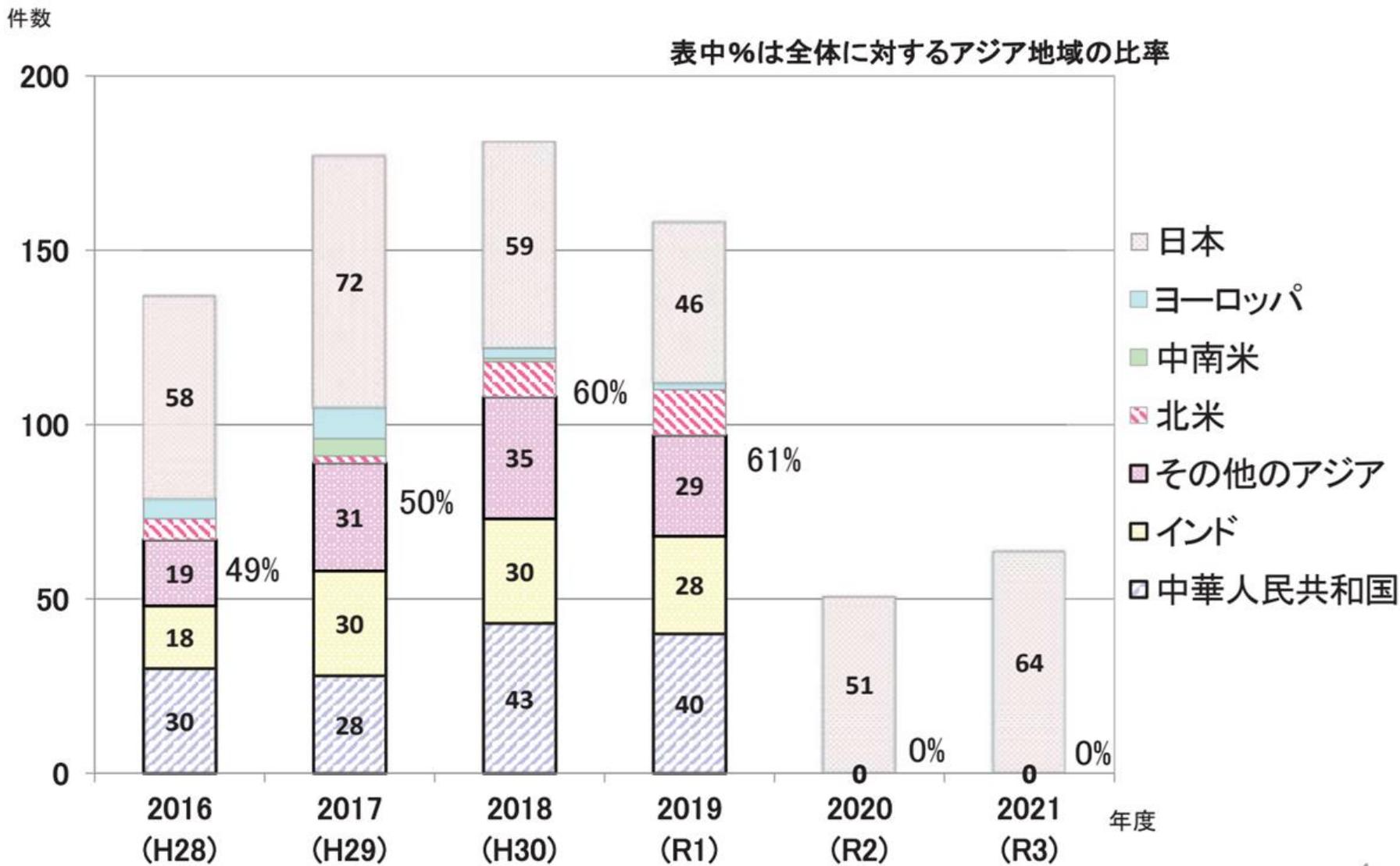
# 1. 回収件数年次推移

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

(\*) 平成26年11月25日の医薬品医療機器法施行後の回収件数

# GMP調査/実地調査件数（国内・海外）

## 地域別年次推移(2016年-2021年度)



# 一斉無通告立入検査

## 【概要】

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

## 【結果】

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

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

※軽微な不備を含めた全ての指摘件数を計上

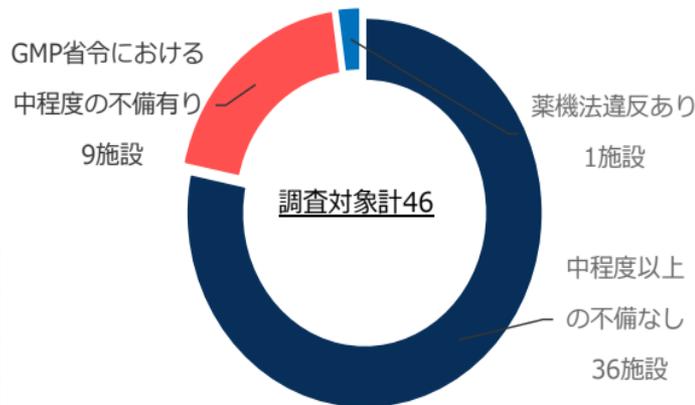


図 違反等が確認された施設数



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

# 中程度以上の指摘事項の推移（2019～2021年）

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

※1年間(1月～12月)に実施した実地調査における指摘事項を集計

# 軽度の指摘事項の推移 (2019～2021年)

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

※1年間(1月～12月)に実施した実地調査における指摘事項を集計

# 主なGMP違反の内容

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

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

# 代替試験法の取扱いについて

## 代替試験法に関する承認書の取扱い

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

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

## 代替試験法に関するGMP管理

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

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

## 現状・課題

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

## 事業内容

### (1)事業目的

- 医薬品医療機器総合機構(PMDA)及び都道府県における調査員の教育及び情報共有などにより、調査能力の向上及び均てん化を進め、巧妙な法令違反行為を発見できるようにする。
- 医薬品メーカーにおける製品品質確保やGMP適合性遵守に関するコンプライアンスを向上させる。

### (2)事業概要

- ① PMDAにおいて、調査員の教育訓練や都道府県による査察への同行等による知識共有、製造管理等に係る最新技術の情報収集、海外規制当局との情報交換など、GMP査察能力向上を担当する専門チームを立ち上げるため、PMDAの調査員の増強及び外部専門人材の雇い上げを行う。
- ② 製造業者の役員、従業員に加え、製造業者を管理監督する製造販売業者や都道府県職員等、すべての関係者を対象として、GMPに関する講習会を開催し、業界全体のレベルアップ及び意識向上を図る。

# 特に、企業風土

## 企業風土の醸成

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

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

医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（抄）  
（職員）

第六条 1～2（略）

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

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

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

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

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

項目	参考比率
品質部門人員比率	20%以上
QA部門人員比率	5%以上

# 無通告立入検査ガイドラインの制定について

## 背景

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

## ガイドラインの目的

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

## ガイドラインの概要

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

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

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

薬生監麻発0428第9号 薬生安発0428第3号 令和4年4月28日

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

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

⇒不備があれば、責任役員に質問されるのか？

同席しない方がリスク少ないが、当局はどう思われるか？

# 結果を出すためには何をすべきか？

## ⇒私は何ができるか？

結果（健康被害防止/安定供給/回収・違反なし）

↑  
実践（時間/お金/熱意）

仕組み

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

マインド & 知識/技術（人）

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

# 製薬企業の研究開発で採用

新人研修終了時(4月末)に人事の人が一人ひとりに配属先を

「脇坂君は検査部(品質管理部)で医薬品を研究して貰います」

## 私の歴史

理学部化学科⇒理学研究有機化学(大学院前期課程)

## 私の未来

新薬の合成 ⇒ × ⇒ 検査部(未来が変わった！)

大学で学んだ7年間は当初、何一つ役立たなかった。

高校で学んだ“化学”が役立った。

そして今、品質保証でコンサル&セミナー/講演を

ここでお話させていただいているのは、

就職したときの未来が潰えた後の40数年後の姿(予測困難)

人生からの問いかけ(検査部配属)にどうするか？

# GMPの昔、そして今と未来⇒現場力の回復&QA力

昔に比べ、GMPの重要性がますます増大している。

それは大変だが、それだけやりがいが増えている。

1. GMP不備承認書齟齬で製品回収(全ロット、他製品)増えている
2. 製造所の業務停止処分&改善命令が続発している
3. 当局の(県、PMDA)の無通告査察により、問題が明るみに出やすくなった。かつ当局も以前より厳しく指摘している。
4. 製造販売承認書に製造場所や方法等を記載するようになり、承認される前にGMP適合性調査がOKにならないと、承認が下りない。

(実際GMP適合性不備で承認が遅れているケースが発生している。

昔はGMPは医薬品承認に関与できなかった)

5. GMP省令改正により、PQM/CAPA/データインテグリティ(DI)、製造販売承認書との齟齬防止など追加の対応が必要

# GMPの昔、そして今と未来

6. FDAが日本の数製造所にWarning Letterを発行  
(当局も看過できなくなっている)⇒Quality Culture醸成
7. N-ニトロソジメチルアミン(NDMA)の発がん性物質による  
製品回収とその調査(EUの指示、日本でも)で回収
8. ドーピング薬のコンタミ防止  
(高薬理活性やアレルギー物質の確認だけでは不十分)
9. 自社で製造からますます委託が増えている  
(GQPとGMPの関係性増大)
10. 当局の無通告査察が当たり前になる  
(FDAでは米国では以前から実施、今中国、インドも)
11. 品質保証はラインでの全数保証に移行
12. 連続生産などの新しい製造への対応

# GMPの歴史

GMPは1963年FDAがGMPを法制化

1968年WHOがGMPの制定を決議

1969年WHOが各国に勧告

日本; **1972**年厚生省

「GMP研究のためのプロジェクトチーム」設立、  
日本製薬工業協会が独自に作成  
「医薬品の製造および品質管理に関する実践規範」  
医薬品は弱っている人に、服用しないと分からない  
【患者さんが安心してその医薬品を使えるために、  
医薬品製造所が行うべきこと】

# GMPの歴史

厚生省；

「医薬品の製造および品質管理に関する基準」が公表、「薬局等構造設備規則」に改正を加え、新たに「医薬品の製造管理および品質管理規則」（GMP基準）が制定

1980年厚生省令（自主管理基準）として施行

1994年薬事法が改正され、GMP省令が要件に  
⇒5年毎にGMPの業更新の査察を受けることに

製造所に配属された時（1979年）はまさにGMPが動き出し始めていたとき

# 日本薬局方との出逢い

試液の調製⇒日本薬局方参照

「日本薬局方とはなんですか？」と先輩に尋ねた。

先輩いわく「日本薬局方とは日本薬局方だよ」

今なら 薬機法 第8章 医薬品等の基準及び検定

(日本薬局方等)

第41条

厚生労働大臣は、医薬品の性状及び品質の適正を図るため、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、**日本薬局方**を定め、これを公示する。

2 厚生労働大臣は、少なくとも10年ごとに**日本薬局方**の全面にわたって薬事・食品衛生審議会の検討が行われるように、その改定について薬事・食品衛生審議会に諮問しなければならない。

3 厚生労働大臣は、医療機器、再生医療等製品又は体外診断用医薬品の性状、品質及び性能の適正を図るため、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、必要な基準を設けることができる。で定められたもの

法律, 政令, 省令, 通知 要求事項はどこまで?

制定/改訂 国会 内閣 各省大臣 局/課長

憲法 法律 政令 省令 告示 通知 事務連絡 指摘事項

薬機法 GMP/GQP省令 GMP施行通知 PMDA/県

薬事法施行令 日本薬局方(JP) PIC/SGMP

薬事法施行規則 原薬GMP 事例集 FDA

大枠

詳細

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

# 医薬品の品質保証に必要な知識・体験

- ・剤形ごとの品質の重要なポイントを知る
  - ・固形剤; 溶出試験、異物対策
  - ・注射剤; 不溶性異物試験、無菌性の保証
- ・剤形ごとの製造法/設備を知る
- ・**GMPを知る**
- ・レギュレーション & 日局
  - (外国製造所認定/MF/軽微変更・一変申請)を知る
- ・確率/統計の考え方を知る(バラツキ & OC曲線)  
統計計算ではなく考え方/活用方法、
- ・原料/資材メーカーの品質保証を知る
- ・多くの失敗事例を知っておく(疑似体験を増やす/読書と同じ)

**QA & QCの力量が落ちていませんか？**

# 過去問から学ぶ(PMDA等のGMP指摘事項)

## (1) 大阪府におけるGMP指摘事項ノート

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

## (2) 2017年度指摘事例研究(兵庫県製薬協会)

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

## (3) 過去のPMDA指摘事項まとめ

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

## (4) PMDA の無通告査察で指摘される前に

QC の試験法などについて確認したいこと

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

## (5) 武田薬品工業光工場(FDAのWarning Letterの訳)

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

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

自社の失敗、他社の失敗を生かしていますか？

# PMDAの査察指摘事項の一部開示

## 品質確保に関する取り組み/指摘事例の公表

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

令和4年度より、GMP調査における指摘事項のうち、業界への周知が特に有用と考えられる事例について、注意喚起や技術的な参考として公表します。

この指摘事例の公表は、医薬品等製造所における品質向上のための自主的な改善の促進等を目的に行うものです。

⇒FDAのGMP査察レポートを有料で見ることができます。それは他の製造所にとってGMP改善の視点であり学びです。ところが日本ではPMDAが講習会でのGMP指摘事項紹介か改善命令の指摘事項から知りますが、それらはPMDAが指摘された一部です。

今回このように、臨時/定期的に公表されると、これは過去問の中でも、優先して行うべき項目になります。

# GMP 調査における指摘事例の公表を開始します

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医薬品品質管理部（以下「PMDA」という。）は、GMP 調査における指摘事項のうち、業界への周知が特に有用と考えられる事例について、注意喚起や技術的な参考として公表することにしましたので、お知らせいたします。

この指摘事例の公表は、医薬品等製造所における品質向上のための自主的な改善の促進等を目的に行うものであり、概要は以下のとおりです。

今後の医薬品等製造所における GMP 管理の向上にご活用ください。

# GMP指摘事例速報(オレンジレター)一覧

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

No.	発行年月	タイトル
6	2022年12月	指図に沿った記録とするための不適切な修正について
5	2022年12月	不適切な記録の作成について
4	2022年9月	外部委託する際の委託管理の徹底について
3	2022年7月	不十分なCAPAによる品質リスクの見落としについて
2	2022年5月	薬理作用・毒性が不明な物品を取り扱うリスクについて
1	2022年4月	医薬品の原料が適正であることの確認の重要性について

⇒オレンジレターの指摘は優先度が高い。

# GMPとは？

Good Manufacturing Practice  
(製造管理および品質管理規範)

美味しい蕎麦(そば)を作ることを考えてみましょう！

何が必要になるでしょうか？

エーザイ川島工場(岐阜県)8時10分～16時50分  
当時はそれほど残業もなく、チャイムと同時に皆退社寮に帰っても何もすることがないので、残ってJPや本を見ていた。その中に日薬連がGMPをお蕎麦作りを例に紹介していた。とても分かりやすかった。  
そこで今のGMPをお蕎麦作りを紹介する。

# 美味しい蕎麦を作るには

## 美味しいそばの原料(そば粉)の確保

- ・ 銘柄は
- ・ 品質は安定しているか
- ・ 水分は一定しているか
- ・ 異物は含まれていないか
- ・ 製造方法はどうか
- ・ 表示は正しいか



- ・ 原料メーカーと品質の取り決め(供給者管理)
- ・ 原料メーカーの査察/評価(バリデーション)
- ・ 受入れ試験(バリデーション)での確認 全ドラム？
- ・ 異物/微生物保証(バリデーション)

# 美味しい蕎麦を作るには

## 美味しいそばを作るそば職人の確保

- その職人は美味しいそばを作るのか
- 美味しさ(品質)は一定しているか
- その人だけで充分か(休みの場合など)



- 評価(認定)する人と方法が必要
- さらに美味しくするための教育
- 伝承する      ⇒ 教育訓練 & 認定

# 美味しい蕎麦を作るには

## 美味しいそばを作る方法の確立

- 方法は職人の頭の中だけ
- 今の方法が最善か



- 美味しいそばを作る職人の方法をSOPへ
- 挽き立て(細かさ)、打ち立て(打ち方)、茹で立て(温度と時間)をSOPへ  
そばを打ってから仮に2時間くらいがよいなら、  
2時間の値を見出したのがバリデーション
- 改善したら、変更管理の手続き

# 美味しい蕎麦を作るには

## 美味しいそばを場所や道具、服装の確保

そばを作る最適な温湿度か

場所は清潔なところか 虫

道具から汚染はないか

毛髪がそばにはいらぬか



- 温湿度管理 (設計通りできているかバリデーション)
- 微粒子や微生物管理 **モニタリング**
- 備品の管理                      ▪ 作業服の規定

# 美味しい蕎麦を作るには

定めたことが正しくできているか⇒定期バリデーション

- 原料に何か問題が起きてないか
- 作業に問題はないか
- お客様に出せるか
- 人の体調や怪我は
- 作って時間経過したら



- トラブル報告(逸脱、OOSの仕組み)
- 正しく回っているかの確認(自己点検)
- 職人(作業者)の衛生管理
- お客様に出せるかの判断(試験/出荷判定)
- 安定性試験の実施(年次安定性評価)

# 美味しい蕎麦を作るには

## お客様の評価/苦情はないか

- お客様の評価はどうか
- 食べ残しがないか
- お客様からの苦情は



- 苦情システム確立
- 製造に問題があれば是正改善 (CAPA)  
⇒再バリデーション
- 総合的に評価 (マネジメントレビュー)

# 蕎麦作りとGMPの違い

GMP省令、通知、事例集、事務連絡など要求事項  
その要求事項をSOPにまとめ、実施したことは記録

一方お蕎麦は職人の頭の中だけで、記録もない

記録は2つの要素を持っている。

- 品質保証のため

何を行ったかわかる/トラブル時範囲の特定

- 国内外の当局や製販が見るもの

記録だけでわかる(根拠、論理的展開)

何十年もGMPを実施しても基本が理解されていない

# カラムの理論段数

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

⇒

承認書からの違反にあたる。

部長は知らなかった。

課長レベルで行っていた(昔の部長は知っていたかと)。

課長の指示に従うと、「あなたも犯罪者(SOP違反)になる」

当局が知ったら、試験不成立による製品回収リスクあり

問題の大きさを把握していなかった。

品質地雷の先送りをしていた。

⇒一変申請により修正した。 SOPに従うことが基本

# 注射剤不溶性異物試験のSOP違反

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

⇒

SOP違反をしていることに気づいていない。

SOPより、前任者の先輩の言葉を優先していた。

部長も本社(GQP)も知らなかった。

統計的な試験の意味が異なる。

SOP違反でこれも試験不成立になり製品回収のリスクあり

# 包装工程の生データの認識不足

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

⇒

生データとは？ 同時にありのままを記録すること。

これは製造記録の偽造にあたる。

前から行っており、誰も疑問に思っていない。

部長クラスは知らなかった（現場に入っていない）。

当局に見つかったら、偽造になり全ての記録が疑われる

# SOPの意図的な違反

隠蔽の意識がない行為 GMPの順守 ミスと違反の違い

各ドラムバーコード管理

バーコードで異種品確認 の仕組み導入

ところが守らずに、

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



❀ 間違っって違う添加剤を持ってきていた。

❀ 違う添加剤を計量、仕込

→これはヒューマン・ミス？

やるべきことをやってのミスと守らないミスは違う

# やるべき決まりを守って作業

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

⇒

次の仕込み工程で、異物除去のために金属フィルターを通す工程があった。

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

⇒分析したら、エトセルだった。なぜエトセルが？

**この作業者の感性が製品回収のリスクを救った**

二次的な間違いは絶対しない  
特に意図したSOP外の行為はしない

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

SOP違反(バーコードラベル剥がす)を知っていたので、報告できなかった。

- ・間違いに気付いた時点で逸脱報告を出す。
- ・製造指図 & SOP以外の行為は絶対行わない。
- ・自分で手直しはしない ⇒ミスではなく**犯罪行為**  
**偽造行為だけでなく、偽証行為もあった。**

意図しないミスには寛容に、犯罪には厳しく対処する

# ある会社の出来事

駐車場の車の向き 生垣に排気ガスが当たらない

ルール化されているが守られない

→ルールを守れない人は辞めて貰うと宣言

→ルールを守れなかったので辞めて貰った

→全員がルールを守るようになった

社長の言葉；

ルールを守れない人が複雑なSOPを守れるか

⇒

SOPを尊重する文化。SOPが違っているなら提案。

SOPは先輩たちの叡智がつまったもの。

# SOPに書いてあることを理解する

ある会社の包装工程

- ・ボトルをアルミピロー包装
- ・アルミピローを破いてボトルを確認

忙しいのにたくさん破袋している

「なんのためにやっているのですか？」

「わかりませんが、SOPに書いてあるので」

現場の人、課長に尋ねてもわからない。

部長は最近異動で来たのでわからない。

調べたら、昔品質問題があり、ボトルを確認する必要があったが、その後改善されたがSOPはそのままだった。

⇒SOPに書いてあることを理解して欲しい。何のためにそれを行っているかを理解し、意味が低いものは削減する勇気

# GMPとGQPの違い

- GMPは製造所の品質保証→製造の責任
- GQPは製造販売会社の品質保証→製品の責任  
対お客様、対当局は製造販売会社の責任
- 製造販売会社の製造業有無による品質保証体制
  - 製造業を別会社に行っている会社
  - 製造業を維持している会社
- 市場出荷の委託有無
  - 市場出荷を製造販売業で行っている会社
  - 市場出荷も委託している会社

# 何が変わったか？

製販が現場を知らない！

- ・製品の品質保証のポイント
- ・製品の製造技術、設備
- ・製品の原料、資材に関する知識

品質は現場で造り込まれている

製造所を持たない製販は現場を理解できない傾向が増えている。

製販は現場を知ること。そのためには3ゲンを日々実践する。特に逸脱などが起きたときはQAは現場に行って、自ら3ゲンを確認する。

# 製造現場を知ること

GQP(製販)が現場に行くことの目的

GMPの実施状況

GQPとの関係するところの確認

- ・苦情/逸脱の是正実施状況
- ・変更管理に連絡漏れがないかどうか
- ・出荷が適切に行われている

GQPはGMPがやりやすいようにしてあげること

そのために現場を知る/人を知る/自分を知って貰う

一方、GMPはGQPに報告すること Win-Winの関係

# カプセルの重量過不足逸脱のケース

## 仕入れ品(OTC)

- ・充填機のトラブルで充填バラツキ

5%ほど、充填量が過不足のカプセルとの報告



話を聴いていたら、ウエイトチェッカーを導入すると。

→それなら、導入後、バリデーション行い

該当ロットをウエイトチェッカーにかけては？と提案



納期に間に合わない→購買に確認したら余裕がある

→約500万円の損失回避に（相手の立場で）

→逸脱 & 廃棄報告を、こちらから回避提案へ

# カプセルの重量過不足逸脱のケース

委託先が失敗したことだから、すぐにそのロットは受け取らないという製販がある。そうすれば「どっちみち話しても受け取らないと言われるだけだ」と思われ、委託先から情報が上がって来ない。

今回のように調査し、手直しの方法があれば、そのロットを救ってあげる気持ちを持つことが品質向上につながる。

ロット廃棄コストはどこかでその委託先は回収しようとして品質にシワ寄せが来る。

自社製造所なら何とかするのだから委託先にも。

何でも「No！」というQAは知識と能力がない証拠！

# 製造現場を知ること

## GQPが現場に行くことの目的

- ・現場を知る

  - 5Sを見るだけでもどんな工場かわかる

- ・人を知る

  - どのような人が物造りに携わっているか知る  
幾つか質問をすればわかる

- ・自分を知って貰う

  - 何か問題があった時、お互いがメールや電話で  
直接話せる関係を構築しておく

# 何が変わったか？

## 2005年の変更

- ・GQP
- ・MF制度
- ・外国製造所認定
- ・原薬の承認制度廃止⇒製剤の承認書に
- ・承認書に製造場所、保管場所、外部試験機関  
詳細な製造方法を記載

⇒承認書との齟齬発生とそれに伴う製品回収

それまではGMPと品質保証で良かったが、今はそれプラスレギュレーション対応が半分ほどになった。

GMP不備による製品回収(それまではほとんどGMP不備での製品回収はなかった)が増えている。

# 他社の申請が影響した事例

## 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;まさにJust in Case)

- ・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

⇒PV3回、GMP適合性調査不備で承認が遅れ、コスト増加した。できれば審査管理は件数を公表して欲しい。

# 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査察により製造販売承認書&MFとの齟齬  
GMP不備、経年での溶出不適の回収が増加！

# 医療用医薬品の承認審査から見た課題について

2013年12月11日 MF講習会 PMDA

本来、軽微変更では行うべきでない製造工程の変更等について軽微変更届出を行ったことがGMP調査などの際に分かった場合

- ・ 当該軽微変更届出は無効
  - ・ 薬事法違反を問われる可能性がある
  - ・ 変更した工程で製造された製品については、当該変更のリスクに応じて、出荷停止、回収、その他の行政措置がとられることになる
- ⇒ 当初、警告かと思ったが実践(製品回収)している

外部の査察での不備が、自社にも影響する

## 🌸 MF登録/審査

その後、そ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

GQPはその製品の品質の全責任を担っている

## 審査管理課とのやりとり(先ずは知ること)

顛末書はQAで作成していたので、審査管理課と原薬メーカーで話し合いされたのだから、「顛末書出しましょう」と言ったら、薬事部長が「出したくない」と。

「何故?」「顛末書は社長名なので社長の薬事印を押している。それを薬事部長が預かって、1か月まとめて押印したリストを社長に出している。社長から、『この顛末書は何だ?』と尋ねられると説明しないとイケない。怒られるだけ。

MFの詳細な製造方法は製販に開示されていないので、その変更が軽微か一変かは判断できない。

MFの通知不備で、製販が責任持てない。

# 審査管理課とのやりとり

審査管理課に文句を言いたい。

そこで薬事担当者と薬事部長、品質担当者と品責(QA長の私)が審査管理課の方(よく知っている人)に電話した。薬事部長はMF制度の問題点、製販は詳細な製造方法が開示されないので軽微か一変かわからない。なのに何故製販が顛末書ださないといけないのかを説明した。薬事部長の言い通りである。私の興味は審査管理課の人がどう返答されるか、少しワクワクして待っていた。

この時ほど、“お役人は頭がいい”と思ったことはない。制度の問題点は審査管理課の方はよくご存知なので、一言も反論されなかった。ただ一言「言われることはよくわかります。申し訳ないが顛末書を出して欲しい」と。

当局は顛末書があればよいのだなあと思った。

# 審査管理課とのやりとり

## 顛末書の最後の決まり文句

「今回のことは弊社の責任です。今後以下の対策を行い二度と同じ間違いをおかしません」

つまり、MFなどの通知の不備ではなく、“製販の責任”があれば、通知を発行した組織の責任が問われないからです。化血研の承認書との齟齬で一斉点検で行われ、7割に齟齬があった。1～2割が守れないのは守らない方が悪い。しかし、7割が守れないのはルールが悪いのではないか？ しかし、齟齬のあった会社の役員クラスを呼び顛末書のフォーマットを示して提出させた。「製販の責任」の文言を集めることで、関係する通知には不備がなかったことになる。

**批判しているのではなく、当局が何を考えて行動しているかを知ることが重要である。**

# 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

日本のレギュレーションはグローバルとは違っているので、日本のレギュレーションを海外の製造所に説明しないと守ってくれない。

このケースだと、中間品でこの製造所以外から購入している場合がありますか？

この中間体がGMP適用されるか判断し、適用されるなら、外国製造所認定、MF、承認書に記載が必要になる。

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。

# 製造販売承認書との齟齬による製品回収

(PMDAのGMP適合性調査より)

販売名:バラシクロビル錠500mg「CHM」

製品回収

対象ロット	数量及	出荷時期
7Z02	1429 c/s	2018年2月～2019年10月

回収理由 2019/10/23

当該ロットの製品に使用された原薬の受入試験において、製造販売承認書に記載の規格及び試験方法と実態に相違があることが判明したため、自主回収いたします。

⇒

試験の齟齬での回収が多くなっています。

PMDAの査察での回収だと思われませんが、PMDAが具体的に齟齬の程度を公開して多くの会社が対策できるようにすることではないでしょうか？ それがいよい製品につながります。

代替試験法は認められているのでGMP不備もあったかと

処方成分でないものを製造工程で使用していることが判明(レギュレーション厳格化への対応)

## 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/ステカル・ステマグ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

# PMDAの製品回収事例から

## PMDAのGMP指摘と思われる事例

### 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

# 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いただきます。

⇒クロルマジノン酢酸エステル徐放錠50mg「トーフ」 **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？

このケースを通信講座にも紹介している。

最初の回収が平成25年3月26日、今回の回収が平成28年9月9日、約3年半後である。最初の回収があったとき、なぜ自製造所、委託先に確認をされなかったのだろう。QAは仕事をしていなかったことになると通信講座に記載した。

通信講座を取った人の中に回収した3社の1社のQAの方から苦情があった。

「QAはちゃんと仕事をしていた。委託先にも監査に行っていた。なのにQAは仕事をしていないとあり、不満だ」と。

言葉足らずを謝り、下記の言葉を伝え理解してもらった。

「委託先を監査したからQAは仕事をしたことにならない。

品質問題で製品回収や欠品を来さない結果がQAには求められる。監査の仕方が悪かっただけ。何故他社の失敗事例を生かした監査をされなかったのか」

# 販売名：ズファジラン筋注5mg 製品回収

対象ロット	数量及	出荷時期
3ロット	4,498箱	2022年6月29日～2023年2月20日

回収理由 2023年2月28日

本製品の製造販売承認事項一部変更承認(以下、一変承認)において製造方法(滅菌方法)を変更しましたが、今般、一変承認以前の滅菌方法を用いて製造された製品を出荷したことが判明したため、対象のロットを自主回収することとしました。

⇒

出荷するときの確認ミスと軽微変更届を出すタイミングミスです。まったく品質に問題ないのですから、なぜ回収するのでしょうか。ニプロファーマ大館工場の問題あった製品は回収していません。

販売名：(1)ワイドコールクリーム20%(旧製品名)

(2)尿素クリーム20%「日医工」

製品回収

対象ロット 数量及 出荷時期

多数 2017年12月18日～2022年6月20日

回収理由 2022/9/27

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

危惧される具体的な健康被害

当該製品に使用したセタノールの分量は、承認事項との相違はわずかであり製品の試験項目は承認書に準じた手順で実施し、規格に適合しております。

⇒軽微変更という日本独特の制度が回収を大量生産しているようです。軽微と一変の判断力高め、迷ったら当局相談

# 医薬品製造所 & 製販の目的

- 1) 安定供給(当局も同じ思い/患者様視点)
- 2) 欠品を起こさない  
(欠品により代替品が入ると再度納入は困難)
- 3) 品質問題で製品回収を起こさない

⇒

今当局がどういう場合にGMP不適合を指摘しかつ製品回収を行わせているか(自主回収)を把握して同じ過ちを未然に防ぐこと。

QAの判断ミスと力不足で問題を防げないだけでなく、問題を起こしている。これまで以上にQAの力が求められている。多くの改善命令第三者委員会報告を見ていると、経営の問題はあるが、QAが間違った判断をしている。

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	ティーツリーパチヨリ	2	
インディジェナスソープ	ティーツリーパチヨリ	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 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
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。

## 回収の昔と今は違う

昔は該当ロットだけ製品回収⇒欠品のリスクなし

今は他のロットに広がっていないか？

原因が製造ラインならそのラインで製造した製品に広がっていないか？

溶出試験では、バラツキで合格/不合格になるので、他のロット全て、かつ物流在庫まで影響し出庫できない。

⇒欠品になる。欠品は患者さんにご迷惑をかけることをQAはもっと認識して欲しい。そしてそれが経営にも大きく影響している。

QA & QCが統計・確率でもってデータを見ることが出来なくなっている。

販売名 バイアスピリン錠100mg

製品回収

回収開始年月日: **2015年11月30日**

対象ロット、数量及び出荷時期

対象ロット : 20ロット

出荷数量: 約3,500～14,300

出荷時期: 2014年12月15日～**2015年3月26日**

販売名： バイアスピリン錠100mg 製品回収

**回収理由** 2015年11月30日

製造後1年を経過した参考品の溶出試験において、承認規格に適合しないロットを確認致しました。原因について調査をした結果、出荷時には全ての規格を満たしておりましたが、**錠剤の製造工程における水分管理に問題があった**と考えられました。今回、**参考品の溶出試験が承認規格に満たない結果となったロット**を自主回収させて頂くことと致しました。

⇒

水分管理に問題があったということは、水分量が多かったのか少なかったのか。範囲の特定をどうしたか。1年以上前は参考品を調査したのでしょうか。では1年未満が問題ないとはどのようにしたのか。

多くの場合、範囲の特定が難しく全ロット回収になるが、当局を納得させられる根拠データがあったと思われる。

販売名 エカベトNa顆粒66.7%「タイヨー」

製品回収

## 回収理由

長期安定性試験の溶出試験において、承認規格に適合しないロットが確認されました。原因調査の結果、当該ロットにおいて**造粒不足により溶出性が低下している**ことが考えられ、要因としてはこのロットに使用した原薬の影響と推定しております。また、参考品試験で他のロットの溶出性には影響がないことを確認しております。これらの結果より、**問題は当該ロットに特異的な事象であり、このロットを自主回収することと致しました。**

⇒

原因を特定できると該当ロットがけの製品回収

## 販売名

(1)コントミン糖衣錠12.5mg (2)コントミン糖衣錠25mg  
(3)コントミン糖衣錠50mg (4)コントミン糖衣錠100mg **製品回収**

**回収開始年月日:2016年2月17日**

## 対象ロット、数量及び出荷時期

対象ロット:約400ロット以上

数量:(1)ロット15I24C:17,420袋

ロット15J23C:22,080袋

(2)上記(1)の数量に含まれる

出荷時期:

2011年年4月18日~**2015年12月4日**

販売名：(1)コントミン糖衣錠12.5mg (2)コントミン糖衣錠25mg  
(3)コントミン糖衣錠50mg (4)コントミン糖衣錠100mg **製品回収**

**回収理由** 2016年2月17日

当コントミン糖衣錠50mgの定期安定性試験(12箇月)において、溶出試験を行ったところ、承認規格に適合しない結果が得られました。原因を調査した結果、添加物の粘度が溶出性に影響を与えることが判明しました。本製品は2015年8月出荷品から、添加物の粘度を変更しており、添加物の変更前品については、溶出試験の承認規格を確保できない可能性が判明したため、該当ロットを自主回収することとしました。

**危惧される具体的な健康被害**

溶出の遅延により、体内への吸収の遅れが生じる可能性が考えられますが、いずれの規格品においても含量は規格内であり、本剤による副作用等の重篤な健康被害の恐れはまず考えられないと考えます。なお、これまでに本件に関連した健康被害の報告は受けておりません。

⇒2015年8月に添加剤の粘度を変更したとのこと。この数か月前に長期安定性で溶出試験が規格に適合しないことを認識して変更したものと思われる。しかし、問題のあるロットも出荷続けていた。当局と相談して欠品にならないような対応をしたものと推測する。もっと前から長期安定性モニタリングはしていなかったのか？

製造販売承認書との齟齬による欠品リスク  
化血研の全12血漿分画製剤、出荷停止に  
ヘパリン添加など、承認書と異なる製造で(2015年6月5日)

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

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

# 一般財団法人化学及血清療法研究所において製造販売される血液製剤について

平成27年6月5日医薬食品局監視指導・麻薬対策課

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

## ＜承認書と異なる製造方法＞

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

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

一般財団法人化学及血清療法研究所において製造販売される血液製剤について

その後、偽証が明るみに

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

問題を発見した時の対応;

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

⇒ボツリヌス毒素を無届けで運搬(コンプライアンス違反)

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

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

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

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

## 2. 違反事実

① **承認書の製造方法と整合させた虚偽の製造指図書及び製造記録等を作成し、厚生労働省等の査察に対して、組織的欺罔及び隠蔽を図ってきたこと。**（法第14条第2項第4号に基づく医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令第179条)第3条第1項及び第2項、第7条第1号から第3号まで及び第10条第1号から第3号まで及び第5号並びに法第18条第1項及び第2項並びにこれに基づく医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第92条及び第96条違反)

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

## 2. 違反事実

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

(法第69条第4項及び第69条の2第1項違反)

⇒

承認書との齟齬であればこれは通知違反  
しかし、偽造偽証すると薬機法違反になる。

悪質と言われているのは、偽造した製造記録を古くみせるためにUV照射を行っていた。これはFDAが同じ時期に書かれた紙の白さを見ている。どうしても後で作成した紙は白い。

白さが違うとFDAは偽造の疑いで念入りに調査を行う。

それを知っていたのでUV照射をしていた。

UV照射は部長が行ったとは思えない。かつ製造記録を部長が作成できるとも思えない。部長の指示で現場で作成していたと思われる。

上司の指示で不正行為を求められても、従わないで欲しい。

そうしないとあなたも共犯者で犯罪者(承認書違反)になる。

歴代のマネイジメント層が先送りしてきたのでしょ。

品質問題を地雷と呼んでいる。先送りしているといつかその地雷を後輩が踏みますよ！

QAは地雷を見つけたら処理して欲しい。

# 日米欧における変更事項の重度区分

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

事後審査は日本独特の制度

後から、間違っていたと当局が判断⇒指導/製品回収

講演会で「日本の制度は欧米と違う」と説明されていた。

欧米と違う制度を採用したのは当局ですよ。

日本は後から制度を導入したのだから、欧米と同じにして欲しかった。

同じであれば、例えばType I Bで提出すると、当局からこれはType II だからとか、30日経過するとその提案は了承されたことになり承認書との齟齬はない。

一方日本の軽微変更は、「後出しじゃんけん」で後から当局が判断する。製販が自ら軽微事項と一変事項を記載しなさいと言っておきながら後から「それは軽微ではなく一変だ！」と言われ、言われたただけならよいが、その軽微変更届は無効となり製品回収もあると言っている。

実際製品回収が行われている。

つまり承認書との齟齬が日本であまりにも多いのはこの通知に不備があるからではないか？

ではなぜこのような不備な通知がでたのか？ 欧米の制度とされなかったのか？

もし欧米の制度だと以下の問題が生じる。

- ・30日以内に処理できない。

  - 処理しようとする と睡眠時間ゼロでもできない。

  - 過労死が増える。

- ・30日過ぎると後から指摘できない。

軽微変更の制度は後から当局がいつでも言えるところに良さがある。つまり、承認書との齟齬を失くす制度よりも、当局にとって都合のよい制度になっている。

重ねて言うが批判しているのではなく、実態を知った上でどうするかが重要になる。

# 和歌山県 山本化学工業の課題とその対応

## 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は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。朝日新聞社

# 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

これを見てあれ？と思う個所はないですか？

私は“等“に違和感を持った。

和歌山県以外はどこか？ PMDAしか考えられない。

つまり、県もPMDAも見逃したのである。

もちろん、多くの製販も見逃したが。

化血研さんがよくなかったのはその通りであるが、一方化血研を監査していた審査管理課（生物学的製剤は審査管理課）の査察がどうだったのだろうか？

それまでの監査は事前に監査日、監査する品目とロットが決まっていた。製造所はその記録と関係するSOPを見直して用意していた。

せめて、監査する品目とロットをさいころを振って決めていたら、このような偽造できなかつたのである。

親心？があだになってしまった。

# "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なものである。  
「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)。

「在庫の原薬は使って良い&製品回収はしなくて良い」

製品回収をしないケースはこれまでもあった。しかし、違反した原薬を使ってよいということは珍しい。違反した原薬を使うということは今後の違反も認めたことになるので、当局は通常避けている。

当局は品質に問題ないことを言うために、JPの試験を行って適合しているから品質は問題ないと言った。

これはGMPを否定していることになる。

GMP違反している原薬を使ってよい。

JPに適合したから使ってよい。

だったらGMPは不要だということになる。

当局にとって忸怩たる思いだったと想像する。

二度とこのような問題は起こさせない！

との思いが強まったと想像している。

# 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

# 松浦薬業の偽造 & 偽証(愛知県)

## 生薬の製造販売承認書との齟齬との対応不備について

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。

# 松浦薬業の偽造 & 偽証 (愛知県)

生薬の製造販売承認書との齟齬との対応不備について

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>

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(富貴工場)

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**

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

## 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富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。

# 弊社の行政処分に係るお詫びとお知らせ

松浦薬業株式会社 2019年8月8日 [http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222\\_32.pdf](http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222_32.pdf)

## 3. 処分の原因となる事実

### I. 第二種医薬品製造販売業

(1) 富貴工場における複数の医薬品について、承認書と異なる製造方法による製造が行われ、製造に関する記録が偽造されていたことを認識していたにも関わらず、品質管理を適正に行うことなく、適正な製造販売が行われるための必要な配慮を怠った。

(薬機法第18条第1項に基づく同法施行規則第92条第1号及び2号、並びに「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」違反)

# 弊社の行政処分に係るお詫びとお知らせ

松浦薬業株式会社 2019年8月8日 [http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222\\_32.pdf](http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222_32.pdf)

(2) 総括製造販売責任者は、富貴工場において承認書と異なる製造方法による製造が行われ、製造に関する記録が偽造されていたことを認識していたが、品質管理業務を適正に行なわず、また、必要な措置を講ずるよう製造販売業者に対して意見を述べなかつた。(薬機法第17条第2項に基づく同法施行規則第87条第1号及び2号違反)

# 弊社の行政処分に係るお詫びとお知らせ

松浦薬業株式会社 2019年8月8日 [http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222\\_32.pdf](http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222_32.pdf)

## I. 第二種医薬品製造販売業

(1) 富貴工場における複数の医薬品について、承認書と異なる製造方法による製造が行われ、製造に関する記録が偽造されていたことを認識していたにも関わらず、品質管理を適正に行うことなく、適正な製造販売が行われるための必要な配慮を怠った。

(薬機法第18条第1項に基づく同法施行規則第92条第1号及び2号、並びに「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」違反)

# 弊社の行政処分に係るお詫びとお知らせ

松浦薬業株式会社 2019年8月8日 [http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222\\_32.pdf](http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222_32.pdf)

(2) 総括製造販売責任者は、富貴工場において承認書と異なる製造方法による製造が行われ、製造に関する記録が偽造されていたことを認識していたが、品質管理業務を適正に行なわず、また、必要な措置を講ずるよう製造販売業者に対して意見を述べなかつた。(薬機法第17条第2項に基づく同法施行規則第87条第1号及び2号違反)

# 弊社の行政処分に係るお詫びとお知らせ

松浦薬業株式会社 2019年8月8日 [http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222\\_32.pdf](http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222_32.pdf)

## Ⅱ. 医薬品製造業

(1) 富貴工場において製造する**医薬品117品目**について、**承認書と異なる製造方法により製造を行い、かつ、医薬品製造業者が遵守すべき「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」**(以下「GMP省令」という。)に規定される**製造指図書及び製造記録を偽造し、虚偽の記録に基づく出荷を行った。**(薬機法第18条第2項に基づく同法施行規則第96条、並びにGMP省令違反)

# 弊社の行政処分に係るお詫びとお知らせ

松浦薬業株式会社 2019年8月8日 [http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222\\_32.pdf](http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222_32.pdf)

(2) 平成27年10月8日、  
平成28年9月26日、  
平成29年9月27日及び  
平成30年8月30日に

愛知県が実施した立入調査において、薬事監視員の質問に対して偽造した記録を提示し、虚偽の答弁を行った。(薬機法第69条第1項違反)

# 弊社の行政処分に係るお詫びとお知らせ

松浦薬業株式会社 2019年8月8日 [http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222\\_32.pdf](http://www.matsuura-gp.co.jp/etc/doc/2016032921413222_32.pdf)

(3) **医薬品製造管理者**は、保健衛生上支障を生ずるおそれがないように、その製造所に勤務する従業者等を適切に監督すべきところ、**自ら承認書と異なる製造指図を行い虚偽の記録作成に関わるなど、必要な注意を怠った。**(薬機法第17条第4項で準用する同法第8条第1項違反)

## 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いたします。

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。**

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

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場合について考察(じほう社メルマガ)  
<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/matuura.pdf> (メルマガに載らなかった記事も)

- ・アルプス薬品のケースを“他山の石”とできなかつたのか？
- ・熊本県の化血研の一斉点検時に齟齬を修正できなかつたのか？
- ・和歌山県の山本工業の偽造、虚偽のリスクの大きさを学ぶ

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。

# 松浦薬業の経営理念 ⇔ 記録偽造 & 虚偽の答弁

謙虚で、誠実であること。

松浦薬業の社員は、どのような時でも、  
まじめに、正直に、公正に、おごらず素直な態度で、  
真心を持って接することを旨とします。

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  
松浦薬業の違反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1社を除  
いて回収になりませんでした。

上司が不正を指示しても、従わないで欲しい。

結局、会社をダメにする。

会社には理念、経営方針、コンプライアンス方針、  
品質方針があり、社長も含めてそれに従う。

# 協和発酵バイオのWarning Letterと行政処分2018/8/10

<https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm617419.htm>

1. Failure of your quality unit to exercise its responsibility to ensure the API manufactured at your facility are in compliance with CGMP.

Your firm performed retesting or manipulated data after obtaining out-of-specification (OOS) or other unacceptable results. For example, investigation 2016-C-023 stated that the system suitability test (SST) was nonconforming and that “some data were manipulated to meet SST specification” for the high-performance liquid chromatography (HPLC) analysis of your raw material (b)(4). You attributed the root cause to your firm’s “lack of awareness of the seriousness” of CGMP deviations, and to an “environment where test data could be easily manipulated.” Your investigation stated that you reanalyzed the crude sample and concluded that it met the specification. You provided no further details on the root causes and on the effect of using a system that failed SST to test your raw material.

Your response stated that no product in distribution was found to be OOS, but you included no data to support this conclusion. Your response is inadequate. You identified additional data integrity issues, but failed to provide details regarding the corrective measures your firm has implemented. In response to this letter, provide a thorough assessment of your overall system for investigating deviations, discrepancies, OOS results, complaints, and other failures. In addition, provide a retrospective review of all distributed lots within expiry to determine whether your firm released lots not conforming to established specifications or appropriate manufacturing standards. For more information about handling failing, OOS, out-of-trend, or other unexpected results and documentation of your investigations, see FDA's guidance document, Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production, at

## 協和発酵バイオのWarning Letterと行政処分

<https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm617419.htm>

1. お客様の施設で製造されたAPIがCGMPに準拠していることを保証する責任を果たす品質ユニットの失敗。

会社は、仕様外 (OOS) やその他の許容できない結果を取得した後、再テストまたはデータ操作を実行しました。たとえば、調査 2016-C-023 では、システム適合性テスト (SST) が不適合であり、原材料 (b)(4) の高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析に対して「SST 仕様を満たすために一部のデータが操作された」と記載されています。

## 協和発酵バイオのWarning Letterと行政処分

<https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm617419.htm>

その根本原因は、CGMPからの逸脱に対する「深刻さに対する意識の欠如」と「テストデータを簡単に操作できる環境」に起因しています。調査の結果元のサンプルを再分析し、その仕様を満たしていると結論付けました。根本原因と、SSTに障害が発生したシステムを使用して原材料をテストした場合の影響について詳細は提供していません。

出荷済みの製品が OOS であるとは見つからなかったと回答しましたが、この結論を裏付けるデータは含まれていませんでした。あなたの応答は不十分です。追加のデータ整合性の問題を特定しましたが、会社の実施した是正措置に関する詳細を提供できませんでした。この手紙に応じて、偏差、不一致、OOS結果、苦情、およびその他の障害を調査するためのシステム全体の徹底的な評価を提供します。

さらに、有効期限内に出荷されたすべてのロットの遡及レビューを行い、会社が確立された仕様または適切な製造基準に準拠していないロットをリリースしたかどうかを判断します。失敗、OOS、トレンド外、またはその他の予期しない結果および調査の文書化の処理の詳細については、下記のFDAのガイダンスドキュメント(医薬品生産のための仕様外(OOS)テスト結果の調査)を見るように。

<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070287.pdf>

2. Failure to exercise sufficient controls over computerized systems to prevent unauthorized access or changes to data, and failure to have adequate controls to prevent omission of data.

2. 不正アクセス、データの変更を防ぐコンピューターシステムに関しての十分な管理の実施の失敗とデータを棄却を防ぐ適切な管理の失敗

## Data Integrity Remediation

Your quality system does not adequately ensure the accuracy and integrity of data to support the safety, effectiveness, and quality of the drugs you manufacture. We acknowledge that you are using a consultant to audit your operation and assist in meeting FDA requirements. Each third-party consultant used by your firm must be qualified for their specific assigned function, including data integrity remediation.

## データインテグリティの修復

品質システムでは、製造する医薬品の安全性、有効性、および品質をサポートするために、データの正確性と完全性を適切に保証するものではない。

GMPの監査 & FDA の要件を満たすことを支援する  
コンサルタントの活用を推奨する。

⇒どのようなコンサルタントを活用すればよいか？

元FDAの査察官がいるコンサル会社

なぜなら、いずれ自分たちの職場であり、先輩。

私をコンサルにして回答しても何の重しにもならない

# 医薬品製造業者に対する行政処分について

<https://www.pref.yamaguchi.lg.jp/press/201912/045360.html>

令和元年12月24日付けで、次のとおり医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(以下「法」という。)に基づく行政処分を行いました。

## 1 対象事業者及び対象製造所

法人名称:協和発酵バイオ株式会社 代表取締役社長 南方(みなかた)健志(たけし)

法人所在地:東京都千代田区大手町一丁目6番1号

製造所名称:協和発酵バイオ株式会社防府工場

製造所所在地:山口県防府市協和町1番1号

許可の種類:医薬品製造業

## 2 処分の内容

(1) 医薬品製造業の業務について、令和元年12月25日から令和2年1月11日まで18日間の業務停止命令

(2) 医薬品製造業の業務改善命令

ア 下記3「原因となる事実」の違反行為の改善を行うこと。

イ 次の事項を含め組織体制を見直すこと。

# 医薬品製造業者に対する行政処分について

<https://www.pref.yamaguchi.lg.jp/press/201912/045360.html>

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

(イ) 医薬品製造管理者が法及び医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(以下「GMP省令」という。)に基づく**管理を適切に行える体制**とすること。

(ウ) 製造管理及び品質管理を**適正かつ円滑に実施する能力を有する責任者を適切に置き**、適正に管理を行わせること。

(エ) 製造管理及び品質管理に係る業務に従事する職員に対し、**継続的に必要な教育訓練を行い**、法及び**GMP省令を遵守**させること。

# 医薬品製造業者に対する行政処分について

<https://www.pref.yamaguchi.lg.jp/press/201912/045360.html>

## 3 原因となる事実

上記1の製造所において、医薬品製造販売承認書、原薬等登録原簿又は輸出用医薬品製造届と異なる製造方法で医薬品の製造を行った。

(法第18条第2項の規定に基づく法施行規則第96条に違反)

SOP逸脱の製造実態が約2,300件 協和発酵バイオのGMP違反で外部調委が報告書公表、「経営陣の問題に帰着する」  
<https://ptj.jiho.jp/article/139002>

2020年1月31日付で協和発酵バイオは、承認書と異なる方法で原薬等を製造していたGMP違反に関して、外部調査委員会による調査報告書を公開した。本報告書では、調査の結果として同社のGMP遵守意識や組織体制に対する調査委の厳しい意見が述べられている。

SOP逸脱の製造実態が約2,300件 協和発酵バイオのGMP違反で外部調委が報告書公表、「経営陣の問題に帰着する」  
<https://ptj.jiho.jp/article/139002>

協和発酵バイオは、防府工場で医薬品製造販売承認書、原薬等登録原簿または輸出用医薬品製造届と異なる方法で原薬等を製造していたことを受け、不適切な製造を認識した2019年9月以降、すべての品目の製造を中断して内部調査および外部調査を進めていた。なお、2019年12月24日に山口県から18日間の業務停止および業務改善命令を受けている。

今般公表されたのは、同社および親会社であるキリンホールディングス、協和キリンが設置した外部の有識者による調査報告書で、約2,300件に上るSOPと異なる製造実態が広がった背景が詳細に報告されている。

●製造工程を変更してもSOP改訂せずSOP遵守の意識を指摘

(SOP改訂せずに製造することは決して認めてはいけない)

不適切な製造実態が明るみに出始めたのは2016年初めごろにさかのぼる。協和キリンが、協和発酵バイオ山口事業所の品質保証部品質管理室で、データが不適切に取り扱われているという内部通報を受けて調査を実施。

データインテグリティの不備が判明し、CAPAを講じることなどを指示した。その後2017年に協和発酵バイオはFDAの定期査察を受けたが、品質マネジメントおよびデータインテグリティ対策が不十分である等の指摘から2018年8月にWarning Letterが発出され、追加調査が求められた。

協和発酵バイオは外部コンサルタントを起用して対応を行うこととした。

2019年に、起用した米国コンサルタントが山口事業所において「作業開始時刻が実際の作業開始前に記録されていた」という事実を突き止め、調査の結果その他にも不適切なデータ修正がなされている事実が判明した。そして製造部全体に対する拡大調査として、同年9月から10月にかけて製造実態との齟齬を調査した結果、同事業所で製造する60品目すべてでSOPと製造実態の齟齬が見つかり、その数は合計約2,300件にも上ることが明らかになった。さらにSOP逸脱の一部は、承認書等とも齟齬が発生していた。

外部調査委は、1990年代半ばから2000年代前半に山口事業所の製造部に勤務した経験をもつ従業員に対する聞き取り調査で「製造現場では、GMPやSOPといった概念自体が、ほとんどないに等しいような状況であった」と述べられたことに触れ、2000年代半ばに至るまで製造現場において、SOP遵守が強く意識されてはいなかったことがうかがわれるとしている。

そしてこうした意識の中で、コストダウンや生産性向上、品質向上のために継続的に工程の改善が行われたものの、SOPが改訂されずに製造実態がSOPから逸脱するようになったと推測している。またSOP変更を担当していた係長が多忙のため、SOP変更まで手が回らなかった可能性もあり、係長に対するサポート体制も十分ではなかったと考えられるとも指摘している。

## ●品質保証部、事業所長も一部実態を把握

製造部の係長以上の一部、品質保証部関係者の一部、山口事業所長らは、SOPから逸脱した製造が行われている実態を一部把握していたが、改善は行われなかったという。

品質保証部関係者は「人員がひっ迫しており、日々生じる逸脱や顧客からの指摘への対応に手一杯で、逸脱の是正状況のフォローや他にも逸脱がないか調査する余裕はなかった」と、逸脱是正にあたるべきリソースの不足について述べている。また事業所長についても、SOPから逸脱した製造が行われている旨の記載がある資料を共有するなど一部実態を把握していたものの「逸脱の数は少なく、いずれも品質に影響がない逸脱であったため、各部署で是正に向けて適切に対応すると思っていた」とし、「今般発覚したような重大な SOP 逸脱が製造部に存在するとは想像しておらず、軽微なSOP逸脱にとどまると考えていたので、直ちに徹底的な実態調査を行うべきであるとは思わなかった」と述べている。

## ●製造設備が更新されなかった理由

現場の作業員からは「自ら行っている製造行為がSOPから逸脱していることを知らなかった」、「SOPどおりに製造するための設備がない」、「SOPどおりに製造しては生産スケジュールに間に合わない」といった声も聞かれているが、多くの従業員の意識として「品質には問題がない」と考えていたことが聞き取り調査で判明している。

ここであげられている「SOPどおりに製造するための設備がない」という点について、同事業所において製造設備の更新がなされていなかったことの理由として外部調査委は、

①製造現場から更新の要望が上がらなかった

②製造現場がマイトマイシンC 原薬およびロイナーゼ原薬の製造設備の更新の要望を出しても、取り上げられないこともしばしばあったの2点をあげている。

従業員がSOPの変更理由を説明する過程で、「SOPから逸脱した製造を行っている事実が露見することを懸念した」と述べており、すでに逸脱した製造を長期間継続していることが足枷となり、現場から製造設備の更新の要望がなされなかったものと考えられる。

また、聞き取りに対して「事業が余り利益の上がないものであったため、設備投資がほとんどなく、老朽化した設備を使い続けなければならなかった」などと述べられていることも指摘された。

## ●達成不可能な製造計画も一因か

「SOPどおりに製造しては生産スケジュールに間に合わない」という声が聞かれた点については、製造計画が達成不可能なものであった可能性がある。

協和発酵バイオにおける製造計画は、「生産技術研究所が設定した目標値や過去の最高実績値に基づいて製造能力が設定されていた。また、在庫計画を的確に反映したものでもなく、製造工程の稼働上限も実態を踏まえたものとはなっていなかった。このように、製造計画が実態を踏まえたものとはなっていなかったために、製造計画が、実際の製造体制を前提とすると達成不可能なものとなっていた可能性がある」と調査委はまとめている。

## ●GMP教育「実効性を欠くものであった」

山口事業所のGMP教育については、「実効性を欠くものであったと言わざるを得ない」と厳しい指摘がなされている。もっとも、2013年以降はGMP遵守を推進する目的で設置されたGMP推進グループがGMP教育を担当するようになり、わかりやすい教育資料の作成に努めるなどの取り組みがなされていた

しかしながら、2013年当時はずでにSOPから逸脱した製造は広範囲で行われたいたものと考えられ、

「”生産を止めてはいけない”などと懸念する従業員に対して、単にGMPを遵守するよう教育するだけでは効果がなかったものと考えられる」とし、2002年の改正薬事法でGMP遵守が強調されるようになった頃など、規制環境の変化があったタイミングで、徹底した教育を実施して継続すべきであったと調査委は考えを示している。

⇒「生産を止めてはいけない」の考えが、経営に大きなブレーキをかけていることを認識したい。小林化工でも生産を止めてはいけないと判断し、一斉点検時に“軽微変更”だけ報告し“一変”は報告しなかった。

QAの判断ミスが会社を実質上の倒産のきっかけの一つになった。

## ●「経営陣の問題に帰着する」と総括

報告書では、問題の根源について「品質保証部門の脆弱性や不十分な教育、実態から乖離した製造計画や製造設備の不備といった種々の原因背景が存在するが、これらの原因背景は、突き詰めると、経営陣の問題に帰着するものというべきである」と総括している。そして再発防止に向け、以下8項目の提言が示されている。

- ・GMP遵守に向けた経営陣の固い決意と現場へのメッセージの発信
- ・従業員に対する教育(⇒経営陣が学ぶべき)
- ・ミドルマネジメント層の再構築
- ・品質保証部の強化
- ・不適切事例を認識した場合の報告義務の明確化
- ・役割の明確化
- ・製造現場が使いやすいSOPと柔軟な変更管理システム
- ・経営陣による継続的なモニタリング等

# 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

OOS/OOTでDIに絡んでのFDAの指摘が多い  
ラボ調査→エラー有→最初の結果は棄却し最初から

↓明確なエラー無

製造工程の確認→製造に問題有→該当ロットの対応

↓製造工程に問題無

- ・ラボエラーのための調査試験
- ・ロットの確認のために数か所からサンプリングして試験

⇒ロットには問題なく、ラボエラーの可能性が高いので

- ・同一試料でリテスト(再試験)実施

(再サンプリングによる再試験は慎重に行う。

「前のサンプルは悪かったが、今回のサンプルは良い  
個所からサンプリングした」との問いに説明がつくか)

# データインテグリティ(DI) GMP Platformより

FDAからデータインテグリティに関する下記ガイダンスがパブリックコメント募集用ドラフトとして2016年4月15日に公開された。コメント募集期間は2ヶ月であった。

Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry  
データインテグリティとCGMPの遵守 業界むけガイダンス

## 表2 ガイダンスの法的拘束力

本ドラフトガイダンスは、最終化された時点において、本トピックに関するFDAの現在の考えを示すことになる。その考えは、何人にも何の権利も定めないし、FDAや公衆を拘束するものでもない。

代替え手法が適用法律や規制の要件を満たすのであれば、代替え手法を採用してよい。代替え手法の相談は、タイトルページに記載された本ガイダンス担当のFDA職員に連絡のこと。

## FDAのWarning Letterから

3年前 日本<sup>3</sup>の3か所製造所にWarning Letter  
2年前 日本<sup>2</sup>の2か所の製造所にWarning Letter  
それまで、海外製造所でFDAのWarning Letterを受けると、監麻課はその海外製造所で製造している日本販売品を回収させていた。PMDAは適合判断済。  
しかし、日本国内の製造所がWarning Letterもらってもその製造所の日本販売品は回収させていない。  
都道府県を通して関係する製販に「Warning Letter」は製品の品質に影響しないことを報告させている。  
協和発酵バイオ、有機合成薬品工業はコンサルに、元FDA査察官を採用

# ガイドライン

1.はじめに      2.背景      3.Q&A(質問と回答)

## 3-1.用語の意味

- a. データインテグリティ      b. メタデータ
- c. 監査証跡      d. 静的記録形式と動的記録形式
- e. § 211.68(b)におけるバックアップ
- f. § 211.68におけるシステム

3-2.どの時点でCGMPデータを意志決定から除外してよいか

3-3.コンピュータ上のワークフローはバリデーションが必要か

3-4.CGMPコンピュータのアクセス制限はどのようにすべきか？

3-5.コンピュータのログインアカウントを共用すると、なぜFDAは気にするのか？

3-6.記入前の記録用紙はどのように管理すればよいか？

3-7.監査証跡はどの程度の頻度でレビューしなければならないか？

3-8.監査証跡は誰がレビューすべきか？

3-9.電子コピーを紙記録もしくは電子記録の正確な複製としてよいか？

# ガイドライン

- 3-10. FT-IRのようなスタンドアロンコンピュータ化ラボ機器において、オリジナル電子記録の代わりにプリントアウトもしくは静的記録を維持することでよいのか？
- 3-11. 製造管理記録を手書き署名ではなく電子署名してよいのか？
- 3-12. 電子データはいつCGMP記録になるのか？
- 3-13. システム適合性、テスト、前処理、平衡化において実サンプルを使用すると、FDAはなぜウォーニングレターに引用するのか？
- 3-14. ラボのクロマトグラフィを再処理した場合、その最終結果だけを保存することでよいのか？
- 3-15. データ改ざんになりうる品質課題の内部告発があった場合、CGMPの品質システム対象外としてGMP外で処理してよいのか？
- 3-16. データインテグリティ課題を検出するように所定のCGMP教育において職員を教育しなければならないか？
- 3-17. FDA調査官は個人の電子記録を見ることが許されているのか？
- 3-18. 査察、ウォーニングレター、あるいは他の規制措置において認識されたデータインテグリティ問題に対し、どのように取り組むことをFDAは推奨するか

# ガイドライン

## ▷ データインテグリティに関するCGMP要件の例

- § 211.68  
「バックアップデータは正確かつ完全であること」 および「改変、うっかり消去、あるいは喪失に対し堅牢であること」を求めている
- § 212.110(b)  
「データは劣化や喪失を防ぐよう保存されること」を求めている
- § 211.100 、 § 211.160  
「作業は実施時点で文書化すること」、および  
「ラボの管理は科学的に適切であること」を求めている
- § 211.180  
記録を「オリジナル記録」「真のコピー」あるいは別の  
「オリジナル記録の正確な複製」として維持することを求めている
- § 211.188、 § 211.194、 § 212.60(g)  
「完全な情報」「全てのテストから得られた完全なデータ」  
「全てのデータの完全な記録」および「実施した全てのテストの完全な記録」を求めている

# ガイドライン

## ▷ データインテグリティの意味

データが完全で一貫性があり正確であること

## ▷ データインテグリティ要件

- 帰属性があり (Attributable)
- 判読性があり (Legible)
- 同時記録され (Contemporaneously)
- オリジナル記録もしくは真のコピーであり (Original or True Copy)
- 正確であること (Accurate)

ALCOA

# ガイドライン

## ▷ ALCOA

帰属性 (Attributable)、判読性 (Legible)、同時性 (Contemporaneously)、オリジナル性 (Original)、正確性 (Accurate) の頭文字をとってALCOAという。

- **帰属性 (Attributable) とは**  
データの記録者が明確であること。データを観測、記録、訂正した個人を特定しできること
- **判読性 (Legible) とは**  
誰もが間違いなく簡単に読み取ることができること
- **同時性 (Contemporaneously) とは**  
データが生成もしくは観察された時点で速やかに記録すること
- **オリジナル性 (Original) とは**  
最初に記録した原本か、原本の内容と意味を維持した真のコピーであること
- **正確性 (Accurate) とは**  
誤りがなく完全であること

## ▷ 監査証跡の意味

- ・監査証跡とは、確実に、コンピュータが生成し、タイムスタンプがついた電子記録であり、電子記録の生成・変更・削除に関する一連の事象を再構築できるものである。
- ・監査証跡は、「誰が、何を、何時、なぜ」を時系列に記録したものである。
- ・たとえば、HPLC(高速液クロマトグラフィ)を走らせたときの監査証跡は、ユーザー名、日時、使用した積分パラメータ、および再処理の詳細を含み、その再処理における変更理由を含むこともある。

# GMP省令改正時にDIが入る

FDAの査察ではDIをよく見ている(ただし査察官によって差が大きい)

DI対応は

- 1) ガイドラインに従う
- 2) FDAのDIに関する指摘事項対応を事前に行う

では日本では？

- 1) ガイドラインは出ないようだ  
通知 & 事例集

- 2) PMDAのDIに関する指摘事項対応を事前に行う

- 1) cmPlusのGMPplatformにFDAの指摘事項紹介(メルマガ登録)
- 2) FDAのHPにWarning Letter 掲載されているので確認
- 3) FDAの指摘事項483Formは有料で入手可能(査察者別)
- 4) PMDAの指摘は査察官の名前は無記名なので全て対応必要

# 表示ミスによる回収⇒ラインで全数保証の考え導入

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数確認が必要になる。

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

(資生堂の商品紹介サイトより引用)

バイタルパーフェクション  
ホワイトRV エマルジョン



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

# 資材メーカーのコンタミによる回収 キャップの大きさ・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

包装製造所の防止策 ・表示物のビデオ確認

## 注射剤ニトロール製品回収(1999年) フリップキャップ

### 当時のエーザイの品質保証

- ・クロスコンタミが生じないように、キャップの色を変更  
(同じ口の大きさのバイアルが数製品あり)
- ・ラインにカラーセンサーを入れコンタミ防止を実施

⇒

### フリップキャップメーカー

- ・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文字(白色)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)

## 包装製造所の防止策 ・表示物のビデオ確認

自社製造ラインだけの品質保証では不十分！

- ・原料/資材メーカーの品質保証が必須
- ・原料/資材メーカーの品質保証を把握して品質保証を行う

⇒

- ・フリップキャップの確認に全数文字認識ビデオ導入
- ・原料/資材メーカーの査察(指導&把握)頻度を高める  
全メーカーを査察(数か月以内)

⇒

それまでは製造所で片手間で行われていた査察を  
本社に集約して、新たに作った“品質企画部”にその任務

# GMP基準への上乗せ基準

## (製造で品質を造り込む)

- 1) ラインで薬機法違反を造らない
- 2) 表示資材はラインでバーコード管理
- 3) 金属は粉と成形で二度検査
- 4) 直接薬剤に接する資材の異物対策
- 5) 師過可能な原料は師過/ろ過する
- 6) 外観のビデオ検査
- 7) 異種品のラインでの検出
- 8) ラインをフェールセーフで構築する

PMDAのGMP適合性調査による回収  
定期あるいは一変時のGMP適合性調査で問題点  
が見つかり、製品回収/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命令

# 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 自主回収

製品名	有効成分	製造販売業者
ホスカーゼ静注用1g※1		
ホスカーゼ静注用2g※1	ホスホマイシンナトリウム	シオノケミカル株式会社
ナスパルン静注用0.5g		
ナスパルン静注用1g	スルバクタムナトリウム	
フラゼミシン静注用0.5g※1		
フラゼミシン静注用1g※1		
フラゼミシン静注用2g※1		
フラゼミシン点滴静注用2gキット※1	ホスホマイシンナトリウム	テバ製薬株式会社
セフォセフ静注用1g	スルバクタムナトリウム	沢井製薬株式会社
スペルゾン静注用0.5g		
スペルゾン静注用1g	スルバクタムナトリウム	株式会社ケミックス
スルペゾール静注用1g	スルバクタムナトリウム	東菱薬品工業株式会社

# YUHAN CHEMICAL INCへの

## 製造委託に係る改善命令について

### 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。

# 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

- (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を実施されておらず、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。

## 水虫薬の製品回収 販売名 原薬製造所のGMP不適合

株式会社ポーラファルマ (1)ルリコンクリーム1%  
(2)ルリコン液1%  
(3)ルリコン軟膏1%

マルホ株式会社 (1)アスタットクリーム1%  
(2)アスタット外用液1%  
(3)アスタット軟膏1%

第一三共ヘルスケア株式会社 (1)ピロエースZ液  
(2)ピロエースZクリーム  
(3)ピロエースZ軟膏  
(4)ピロエースZジェットスプレー

東興薬品工業株式会社 (1)フットガンコーワ液  
(2)フットガンコーワクリーム

原薬メーカー; 日本農薬(ラノコナゾール創製)?

販売名： 原薬製造所のGMP不適合

製品回収

回収理由 2015年10月27日

本製品に使用される原薬の製造所において、GMP管理上の不備が判明いたしました。弊社では当該不備を重く受け止め、当該製品について、市場にある使用期限内のロットを自主回収することと致します。

危惧される具体的な健康被害

原薬製造業者では、ロット毎に品質評価を行い、また製剤製造業者にて原薬受け入れ時及び製品出荷前に品質試験を実施して、製品の規格に適合していることを確認しております。そのため、当該製品による重篤な健康被害が発生する可能性はないと考えます。またこれまでに、本件に起因すると考えられる健康被害の報告はありません。

⇒

原薬製造所でのGMP不適合によりその原薬を使用した製品の回収は韓国の注射剤原薬製造所であったが、注射剤以外では初めてではないか

# GMP適合性調査でGMPの問題発見

2016年3月9日(水)PMDA 品質管理部

不適合となった事例

**国内原薬製造所(化成品)[承認前調査]**

## 指摘内容

- ・ **農薬と設備を共用**。洗浄バリデーションの評価が不十分で、**現行の洗浄方法では交差汚染の恐れがある。**
- ・ **バリデーション**; 適格性評価未実施、検証項目不足、重要工程パラメータの許容値を設定せずにPVを実施した結果で設定。試験の技術移管が手順書のみ。

# GMP適合性調査でGMPの問題発見

- ・変更管理；変更にあたっての変更の影響評価の記載欄がなく、製品品質への影響評価を行っていなかった。
- ・逸脱管理；製品品質への影響評価を行わずクラス分類。  
さらに、軽微の逸脱に分類したものは是正措置を行わない
- ・OOS処理；不適合品に関する原因調査が不十分であり、製品品質への影響も評価していない。
- ・農薬と設備を共有するにあたり、洗浄バリデーションと、生成工程の堅牢性として農薬を除去できることの検証が必要であったが、適切に実施されていない。

# GMP適合性調査でGMPの問題発見

- ・スワブ法は行われておらず、リンス法のみでの検証で妥当であることが示せない。
- ・洗浄するまでのホールドタイムが7か月以上と長く、分解物による洗浄への影響が考慮されていない。
- ・ほとんどの設備機器のIQ,OQ,PQが実施されていない。
- ・乾燥工程では、乾燥機内の温度分布や乾燥のばらつきを検証していない。
- ・出発物質のメーカーを変更していたが、バリデーションの必要性について検証していなかった。また、変更の前後の不純物プロファイルの変化などの品質に対する影響を確認してなかった。

# GMP適合性調査でGMPの問題発見

- ・上記変更の結果、中間体の光学純度が規格外となり、その是正措置及び再発防止措置として、原料の仕込み量を変更していた、この変更は十分な原因調査と検証結果に基づいたものではなかった。
  - ・原料の秤量ミスに関する逸脱では、原料の仕込み量が製造の重要なパラメータであるにも関わらず、軽微の逸脱である「クラスC」に分類していたため、製品品質への影響評価が適切にお紺われず、その是正措置を実施していなかった。
- ⇒PMDAが指摘したことは過去問として、他社の失敗事例を自らの鏡として自分たちの不備を確認する仕組みがあるか

# 当局の指摘事項をチェックしていますか？

GMPの査察で適合させるためには、査察官の指摘事項ができているかどうかになる。

FDAの査察が決まると、査察官の名前を確認し、その査察官の過去の指摘事項(483Form)を入手し出来ているか確認する。できていない個所があれば、すぐ出来るなら行う。時間がかかるなら回答書を用意する。

一方、PMDAは誰が指摘したかがわからない。

よって過去にPMDAが講習会で指摘した事項&改善命令での指摘事項をつねにPDCAで確認する仕組みを導入することである。それを行っていないと査察に焦ったり、無通告査察で多くの指摘を受ける。FDAでWarning Letterを貰った製造所も、その指摘内容はすでにFDAが他で行っており、対応してればWarning Letterにならなかつたかもしれない。

# 原薬の不純物(発がん性物質&ドーパミン薬)

不純物混入によるARB回収問題、製造データの監視強化等の取り組みを継続 FDAが声明

2019/09/02 <https://ptj.jiho.jp/article/136849>

沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

"インドの原薬製造所でのコンタミ"

<https://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20190419-00050275-yom-soci> 読売新聞4/20(土)

# 不純物混入によるARB回収問題、製造データの監視強化等の取り組みを継続 FDAが声明

2019年8月28日付で米国FDAは、「Statement on the agency's ongoing efforts to resolve safety issue with ARB medications」として、原薬からの不純物検出によって世界的に製品回収が行われているARB薬について、不純物が患者にもたらす影響やその基準について声明を出している。以下に内容を紹介する。

患者の保護はFDAの最優先事項であり、アメリカ人は当局が承認する製品の品質を信頼することができる。最近のアンジオテンシンII受容体遮断薬（ARB）の回収は、患者、医学界、当局、および国際規制機関に深く関わっている。FDAは、多くの患者がARB薬に頼っていることを認識しており、**これらの医薬品中のニトロソアミン不純物の存在を懸念している**。何百万人もの人々がFDAが規制する高品質の製品の恩恵を受けており、米国は安全性、有効性、品質に関する厳しい基準を備えた世界で最も堅調な薬物供給を行っている。

## ●リスクと曝露範囲の明確化

ARBの不純物に関して透明性を保つための取り組みの一環で、これらの不純物がどのように影響するかを患者が完全に理解できるようにしたいと考えている。特に、患者に対する実際のリスクは我々の推定値よりもはるかに低い可能性が高いことを強調したい。推定値は、可能な限り最高の曝露の科学的評価を反映したものである。当初、回収したロットからN-ニトロソジメチルアミン(NDMA)を含むバルサルタンの最高用量(320mg)を8,000人が4年間毎日服用した場合、8,000人の生涯でさらに1つの癌が発生する可能性があるかと推定した。実際には、ARBを介してNDMAに曝露された患者の大多数は、この最悪のシナリオよりも不純物の量がはるかに少なく、すべてのARBが影響を受けるわけではないため、4年間ARBを服用している患者が、影響を受けた製品のいずれかを常に受け取っていたわけではない可能性が非常に高い。

多くの患者やその他の利害関係者から受けた質問の1つは、その影響がどれほど大きいのか、つまり何人の患者が影響を受けたかである。ARB薬を服用している患者の数は判明しているが、ARB回収の影響を受けた正確な患者数はわからない。

この理由は微妙である。例えば、医療専門家は十分な注意を払っており、発表された回収の一部ではない患者のARB処方を書き換えた可能性があることを理解している。患者の処方ボトルは必ずしもロット番号がわかるわけではないため、薬が回収の一部かどうかを患者や薬剤師が判断するのは困難であった。患者は、自分の供給が回収の一部か不確かである場合、不必要に薬を返却した可能性がある。したがって、必要以上に回収による薬剤の交換が増えている可能性が高いと推定される。つまり、多くの患者が影響を受けるが、必ずしも不純物に曝露されているわけではないことを意味する。

製造業者は、回収の対象となる流通チェーンにまだ残っている製品の数のみを推定し、影響を受ける患者の数は推定しない。ただし、サプライチェーンにおける処方薬の継続的な追跡と追跡の取り組みを通じて、サプライチェーンから潜在的に危険な薬物をより迅速かつ効率的に追跡、検出、削除する業界の能力を向上させる方法に取り組んでいる。特定の例外を除き、公表されている暫定的な許容限度を超える不純物を含むARB医薬品は引き続き回収される。ただし、市場に残っており、ニトロソアミン不純物を含まないと判断されたARB医薬品があることを強調することも重要である。高血圧や心不全の治療のためにARB製品の服用を中止するリスクは、微量のニトロソアミンに曝露する潜在的なリスクよりもはるかに大きいいため、薬について質問がある場合は、患者が医療専門家に相談することを引き続き推奨する。

## ●製造データの監視強化

根本的な原因をよりよく理解するためにこの状況の分析を続けるにつれて、ニトロソアミン不純物がどのように形成され、ARBに存在していたかについてさらに学習している。調査の各ステップを通して、新しい情報を発見し、これらの不純物の許容できないレベルの存在を防止するために、必要に応じて規制および助言措置を含む多くの措置を講じた。例えば8月初めに、インドのテランガナにあるLantech Pharmaceuticals Limitedに、CGMP違反について警告書を発行した。Lantech社は、バルサルタンの有効成分(API)製造事業の委託溶媒回収施設として活動している。

2019年3月にLantech社を査察した際、回収した溶媒にはN-ニトロソジエチルアミン(NDEA)が含まれており、Lantech社はプロセスに関連するリスクを十分に評価しておらず、不純物を適切に調査していないと判断した。特に警告書では、再利用前に適切な基準を満たしていることを確認するために、溶媒を回収する手順を制御および監視できないというLantech社の不備を指摘している。すべての事実を収集して評価した後、2019年6月にLantech社に輸入警告を発出し、回収された溶媒を使用して作られた原薬が合法的に米国に入らないようにした。

この問題の完全な範囲を理解するために、欧州医薬品庁(EMA)、カナダ保健省、その他多くの世界的な規制パートナーと引き続き緊密に協力している。査察結果、ラボでの試験方法と結果、根本原因と影響の評価を共有している。これらの不純物を引き起こす工程リスクについて学んだことを、申請や申請の変更をどのように評価するか、ニトロソアミンの許容できないレベルを防ぐための管理を評価するための査察の適用範囲を強化するなど、医薬品製造の監督に組み入れるよう努めている。例えば、製造工程でニトロソアミンが生成する可能性がある場合、あるいはリサイクルされた原材料が許容できない汚染を引き起こす可能性がある場合には、不純物管理の評価を強化するよう、原薬製造所の査察を調整する予定である。過去1年間、当局は、さまざまな原薬製造業者における実務を評価し、ニトロソアミン汚染のリスクに対処するための適切な是正措置を検証するために、複数の公表されていない原因調査を実施してきた。また、毎年5,000件以上の品質関連申請書類の変更要請(補足)の審査をさらに改善することを目的として、企業が当局に製造変更を提出する方法の改善にも取り組んでいる。

医薬品の不純物管理と変更管理(ICH Q3A、Q3C、Q3D、Q7、Q11、およびM7など)に関するガイダンスを公開するために、ICHのメンバーとして、世界の規制パートナーおよび業界と引き続き協力している。これらのガイダンスやICHを通じて開発されたその他のガイダンスは、新しい不純物やリスクが特定されると改訂され、医薬品の許容できない不純物の防止に役立った。われわれは、申請審査時および製造販売開始後の医薬品のライフサイクルにおいて、製造販売業者と連携し、工程変更案の評価、設備点検、製造販売された医薬品の試験検体、苦情の評価、発生した課題の調査を行い、医薬品の安全性および品質の保護に努めている。

# 抗潰瘍薬ラニチジン製剤 9社で自主回収 武田テバ、マイラン、東和など7社はクラスIで <https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=68166>

抗潰瘍薬ラニチジンをめぐる自主回収は10月3日夜までに、製薬9社に広がった。3日に自主回収(クラスI)を始めたのは、武田テバファーマ、ニプロ、東和薬品、鶴原製薬、マイラン製薬、小林化工、沢井製薬の7社——。沢井を除く6社が手掛けるラニチジン製剤の後発品で、その原薬から管理水準を上回る発がん性物質であるN-ニトロソジメチルアミン(NDMA)が検出された。沢井の製品の原薬からは3日までにNDMAは検出されていないが、当局の指示のもと、クラスIでの回収に踏み切った。先発品ザンタックを製造販売するグラクソ・スミスクラインは9月26日から、後発品を手掛ける日医工は10月2日から、クラスIIとして自主回収をしている。両社の製品の原薬からNDMAは検出されていないが、予防的措置として回収を始めた。厚労省は9月17日付で、海外でラニチジン塩酸塩の原薬及び製剤からNDMAが検出されたことを受けて、事務連絡「ラニチジン塩酸塩等における発がん性物質に関する分析について(依頼)」を発出。各社が調査を進めていた。

# EUガイドラインNDMA調査の手順 19 September 2019

Information on nitrosamines for marketing authorisation holders

- ・ ニトロソアミンが各関連医薬品に存在する可能性を6カ月以内に評価する
- ・ ニトロソアミンを含む危険性が高い医薬品から始めて、評価を優先する
- ・ CHMPによるサルタン医薬品のレビューから得られた知見を考慮に入れる
- ・ リスク評価結果を当局に通知する
- ・ ニトロソアミンを含むおそれのある製品の試験→Step2
- ・ ニトロソアミンの検出を当局に直ちに報告する
- ・ ニトロソアミンのリスクに対処するために、製造承認に必要な変更を申請する
- ・ 3年以内にすべてのステップを完了し、ハイリスク製品に優先順位をつける

NDMA問題「ICH-M7」を契機に浮上か  
国衛研・薬品部、今後の対応で提言も

- ・サルタン、ラニチジン、メトホルミン・・・
- ・「ほかにも出てくる可能性はある」
- ・NDMA分析で産官協力や国際協力を
- ・「リスクコミュニケーション」が重要

NDMA検出問題の背景を探る 国衛研・薬品部との一問一答

- ・そもそもNDMAとは、どんな物質なのでしょう
- ・発生原因はまだ特定できないのでしょうか
- ・これまでMDMAが検出された医薬品に、何か共通点は？
- ・この1年ほどで、なぜ立て続けに検出事例が報告？
- ・全て調べるのですか など

# ニトロソアミン類混入リスクの自己点検を指示 厚労省、期限は23年4月末まで

<https://ptj.jiho.jp/article/145643>

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、医薬安全対策課、監視指導・麻薬対策課は2021年10月8日付で、3課長連名通知「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」を発出し、発がん性物質であるニトロソアミン類の混入リスクを自主点検するよう、製造販売業者に指示した。

自己点検の対象となるのは、「**化学合成された医療用医薬品、要指導医薬品及び一般用医薬品**」および、「**生物製剤のうちニトロソアミン類混入リスクの高いもの**」（化学的に合成したフラグメントを含む生物製剤等で、化学的に合成した有効成分と同等のリスク因子が存在するもの、ニトロソ化試薬を意図的に添加する工程を用いて製造されるもの、特定の一次包装資材を用いて包装したもの）とされている。。

## ●評価の期限は2023年5月30日

点検による混入リスクの評価は2023年5月30日までが期限で、結果として混入リスクのある品目について、当該医薬品に含まれるニトロソアミン類の量を適切なロット数にて測定し、限度値を超えるニトロソアミン類の混入が確認された品目については速やかに監視指導・麻薬対策課に報告することを求めている。⇒製品回収は？

限度値を超えるニトロソアミン類の混入が確認された場合、規格値の設定、ニトロソアミン類の量を低減するための製造方法の変更等のリスク低減措置を講じることも付け加えられている。⇒原薬メーカー対応中？

承認申請中の製品および評価期限である2021年4月30日までに申請を行う予定の品目については、(ニトロソアミン類の混入リスク評価が必要な一部変更承認申請を含む。)と同様のリスク評価を「可能な限り行うこと」とされ、2023年5月1日以降に承認申請を行う品目は、申請時までにはリスク評価を行うこととされている。

## ●自主点検のQ&Aも事務連絡する予定

厚労省はこれらの自主点検実施を製造販売業者が円滑に行えるようにするため、別途質疑応答集(Q&A)を策定することとしており、準備ができ次第事務連絡として発出することとしている。

販売名：ニザチジン錠150mg「YD」

製品回収

対象ロット 数量及 出荷時期

8 約2.5万個 2020年7月27日～2021年7月16日

回収理由 2023/1/11

ザチジン錠150mg「YD」について、安定性モニタリング18カ月の結果において、管理基準(0.32ppm以下)を超えるN-ニトロソジメチルアミン(NDMA)が検出されました。実態を把握するため、参考品を用いて拡大調査を行ったところ、一部のロットから管理基準を超えるNDMAが検出されました(最大値0.40ppm)。当該製品の出荷時には管理基準内であることを確認しておりましたが、管理基準を超えた上記ロットは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

令和2年度第5回薬事・食品衛生審議会安全対策調査会の資料として公表された「ラニチジン塩酸塩又はニザチジン製剤の使用による健康影響評価について」を参考に当該製品のリスクを評価するとICH M7ガイドラインに示される許容可能な発がんリスクである「おおよそ10万人に1人のがんの増加」よりリスクは小さいと判断され、重篤な健康被害にいたる可能性はないと考えております。

⇒ニトロソアミンについて経年までフォローが必要のようです。

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

沢井製薬(本社・大阪市)の胃腸薬「エカベトNa顆粒サワイ」から、ドーピング検査で禁止薬物とされるアセタゾラミドが検出された問題で、同社などは19日、インドのメーカーの工場で原料を作る際に混入が起きたとする報告書を厚生労働省に提出した。工場の同じ生産工程でアセタゾラミドを含む製品も作っていた。

日本アンチ・ドーピング機構は同日、選手と指導者に対し、胃腸薬の使用に注意するよう呼びかけた。既に、ドーピング検査で陽性反応が出たレスリング選手に関し、胃腸薬に本来含まれていないはずの禁止薬物が入っていたためとして、暫定的資格停止処分を取り消している。

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

[https://www.sawai.co.jp/release\\_list/20190419/671/](https://www.sawai.co.jp/release_list/20190419/671/)

【第3報】エカベトNa顆粒66.7%「サワイ」に関する調査結果のご報告

沢井製薬株式会社(本社:大阪市、代表取締役社長:澤井光郎)は、**2019年3月4日に弊社製品『エカベトNa顆粒66.7%「サワイ」』について、アセタゾラミド(※1)が微量に混入しているとの厚生労働省からの情報提供に基づき、使用中止と回収のお知らせをいたしました。**ただちに、弊社及び当該製品の原薬購入先である株式会社陽進堂(以下「陽進堂」)にて原因究明を進めた結果、原因が判明しましたのでご報告させていただきます。なお、これらの調査結果をもとに、4月19日に厚生労働省に報告書(※2)を提出いたしました。

このたびは、皆様に多大なご心配とご迷惑をおかけしましたことを改めて心よりお詫び申し上げます。今後、より一層の品質管理に努めてまいりますので、何卒よろしくご願い申し上げます。

記

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

## 1. 原因

弊社で取り扱いのないアセタゾラミドが混入していたため、原薬の製造段階で混入したのではないかと考え、**当社工場に入荷済みの計145ロットの対象原薬のうち76ロットを分析したところ、76ロット全てにおいてごく微量のアセタゾラミドが混入していることを確認いたしました。**したがって、対象原薬は全ロットにアセタゾラミドが微量混入していると推測されます。**これは、陽進堂から購入した原薬の製造元の製造ラインで生産設備を共有しているエカベトナトリウムにアセタゾラミドが残留し、最終製剤までキャリアオーバーしたことが原因と考えます。**

一方、別メーカーの原薬を同様に分析したところ、アセタゾラミドの混入がないことを確認したことから、本事案に由来する競技者のドーピング陽性反応は、アセタゾラミドが微量混入した対象原薬を含む弊社製品を服用したことが原因と考えられます。

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

## 2. 今後の対策

混入レベルについてはPIC/S GMP ガイドライン(※3)の当事案における最も厳しい基準である10ppm基準から逸脱するものではありませんでしたが、キャリーオーバーの原因となった工程をより厳格に、残留量を可能な限り低減すべく、弊社品質管理体制の一層の強化に加え、陽進堂と協力して検討を行ってまいります。

## 3. 安全性について

今回の調査で検出されたアセタゾラミドの量については極めて微量であり、**無毒性許容量(※4)の1/1,000程度である**ことが確認されており、当該製剤であるエカベトNa顆粒66.7%「サワイ」を長期継続服用した場合であっても、安全性には問題ないものと判断しております。なお、これまでに本件に関連した健康被害の報告はありません。

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

ただし、アセタゾラミドは、2018年禁止表国際基準における「利尿薬および隠蔽薬」としてドーピング禁止薬物とされており、日本アンチ・ドーピング機構から注意喚起が発出されていることから、スポーツ競技者の皆様は引き続き服用を控えていただきますよう、お願いいたします。

また、同じ製造設備を共有している他の原薬2成分は国内で再結晶精製しており、アセタゾラミドの混入がないことを確認しております。

※1 アセタゾラミド: 1958年8月に販売開始された薬で現在も緑内障など多様な疾患に使用されています

※2 報告書:

2019年4月19日付で厚生労働省へ提出した報告書を添付しております

※3 PIC/S GMPガイドライン: 国際的な医薬品査察協定及び医薬品審査共同スキーム(PIC/S)のGMPガイドライン

※4 無毒性許容量:

毒性学的に長期間継続してエカベトNa顆粒を最大用量で服薬したと仮定した場合であってもアセタゾラミドによる健康被害が生じないと考えられる量

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

【添付】2019年4月19日付\_厚生労働省へ提出した報告書.pdf [160KB]平成31年4月19日

厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課長 殿

沢井製薬株式会社 代表取締役社長 澤井 光郎

株式会社陽進堂 代表取締役社長 北村 博樹

報告書

エカベトナトリウム製剤からアセタゾラミドが検出された件につきまして以下のとおりご報告申し上げます。

## 1. これまでの経緯

沢井製薬株式会社(以下「沢井製薬」)と株式会社陽進堂(以下「陽進堂」)のこれまでの対応経緯については以下のとおりです。

3月1日、厚生労働省監視指導・麻薬対策課から沢井製薬に対して『エカベトNa 顆粒66.7%「サワイ」』にアセタゾラミドが微量混入しているとの第一報があり、翌日厚生労働省監視指導・麻薬対策課と面談いたしました。沢井製薬工場では混入疑義のある当該物質を取り扱っていなかったことから、エカベト製剤の製造に使用した原薬に混入していた可能性が考えられました。3月3日、沢井製薬社内での検討の結果、市場出荷済で使用期限内(3年)の全162ロットの自主回収を決定し、3月4日より回収を開始いたしました。また、原因究明のため、エカベトナトリウム中のアセタゾラミドの分析法の検討を開始し、製剤及び原薬の分析を実施いたしました。

陽進堂は、3月3日に沢井製薬より第一報を受けた後、事実確認のため直ちにNAKODA社へ機器の洗浄手順、確認方法及びアセタゾラミドの生産状況についての調査依頼を実施するとともに、沢井製薬同様、分析方法の検討を行い原薬及び製剤の分析を実施いたしました。

沢井製薬及び陽進堂での分析結果、原薬製造所であるNAKODA社におけるこれまでの管理状況と検討依頼事項等については、以下のとおりです。

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

## 2. 製剤の分析結果

NAKODA 社製原薬を使用して生産された製剤(沢井製薬:エカベトNa 顆粒66.7%「サワイ」、陽進堂:エカベトNa 顆粒66.7%「YD」及びその共同開発製剤(日新製薬株式会社:エカベトNa 顆粒66.7%「NS」、マイラン製薬株式会社:エカベトNa 顆粒66.7%「ファイザー」、辰巳化学株式会社:エカベトNa顆粒66.7%「TCK」))の内、使用期限内のロット分析(LC-MS-MS 法、沢井製薬14 ロット、陽進堂及び共同開発製剤197 ロット)を行いました(定量限界:0.1ppm)。全211ロットを分析した結果、定量限界以下~5.3ppm(平均値:0.6ppm、中央値:0.4ppm)のアセタゾラミドが検出されました。内訳は、**沢井製薬14ロットの結果が、0.2ppm~5.3ppm(平均値:1.0ppm、中央値:0.9ppm)、陽進堂及び共同開発製剤197ロットの結果が、定量限界以下~2.9ppm(平均値:0.5ppm、中央値:0.4ppm)でした。**分析を行った製剤211ロット中1ロットで5.3ppmと他のロットと比較して高い値が認められたロットがありましたが、その他はいずれも低い値で推移していることを確認しました。一方、別製造所の原薬エカベトナトリウムが使用されたエカベトNa顆粒66.7%「サワイ」からは、アセタゾラミドが検出されませんでした(LC-MS-MS法、7ロットいずれもN.D.(検出限界0.02ppm))。

## 3. 原薬の分析結果

沢井製薬、陽進堂にてNAKODA 社製原薬エカベトナトリウム中のアセタゾラミドについて分析(LC-MS-MS 法、延べ138 ロット)を行った結果、全ての原薬ロットから0.1ppm ~7.6ppm(平均値:1.1ppm、中央値:0.8ppm)のアセタゾラミドが検出されました(定量限界:0.1ppm)。分析を行ったNAKODA社製原薬のうち、2ロットで6.2ppm、7.6ppmと他のロットと比較して高い値が認められたロットがありましたが、その他はいずれも低い値で推移していることを確認いたしました。一方でエカベトNa顆粒66.7%「サワイ」に使用されていた別製造所の原薬エカベトナトリウムからは、アセタゾラミドが検出されませんでした(LC-MS-MS 法、5 ロットいずれもN.D.(検出限界0.02ppm))。以上の分析結果から、エカベトNa顆粒66.7%「サワイ」にアセタゾラミドが混入した原因は、NAKODA社製原薬からのキャリーオーバーと判断いたしました。

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

## 4. 洗浄基準に関する考察

PIC/S GMP ガイドラインでは、製品残渣のキャリーオーバーについて、以下の3つの内最も厳しい基準で管理するように指導されています。

- 1) 次製品の最大1日使用量に含まれる量が、ある製品の通常使用量の0.1%以下(0.1%基準)
- 2) 他の製品に含まれる製品の量が10ppm以下(10ppm基準)
- 3) 洗浄手順を実行した後の設備上に残留物が見えない(目視基準)

上記3つの基準に従い、エカベトナトリウム中のアセタゾラミドのキャリーオーバーについて評価を行いました。

### 1) 0.1%基準

アセタゾラミドを有効成分として含有する製剤(ダイアモックス)の添付文書から、アセタゾラミドの一日最小投与量は、適宜増減を考慮して62.5mg。エカベト Na 顆粒 66.7%の添付文書から、原薬エカベトナトリウムの一日最大投与量は、4,000mg。原薬エカベトナトリウムの一日最大投与量4,000mg中に許容されるアセタゾラミドの混入量は62.5mgの0.1%として算出すると、 $62.5(\text{mg}) \times 0.1\% / 4,000(\text{mg}) = 15.6\text{ppm}$ となります。

### 2) 10ppm基準

原薬エカベトナトリウム中に含まれるアセタゾラミドの量が、10ppm以下となります。

### 3) 目視基準

目視基準の採用に当たっては、設備表面と同じ材質を使用した模擬表面を用意し、そこに希釈した薬液を塗布して乾燥させた後、表面上の物質の有無を目視確認することにより目視確認できる塗布量の検出限界を検証するスパイクテストの実施が求められますが、NAKODA社ではスパイクテストを実施していません。また、前述の0.1%基準、10ppm基準と同等以上の検出能力が実証されない場合、目視基準を採用すべきではないとされていることから、0.1%基準、10ppm基準がより厳しいと判断いたします。

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

上記のとおりPIC/S GMPガイドラインにおいて最も厳しい基準は10ppm基準となります。原薬及び製剤の分析結果から、いずれも10ppm未滿で推移していることを確認しております。以上の結果から、原薬エカベトナトリウムへアセタゾラミドがキャリアオーバーしたことが原因で、原薬及び製剤から検出されておりますが、その混入レベルについては、PIC/SGMPガイドラインの基準から逸脱するものではありませんでした。

## 5. 製剤の安全性に関する考察

アセタゾラミドが検出された原薬ロットを使用した製剤を、長期継続服用した場合のヒトへの安全性に関する影響について、以下のとおり考察いたしました。

アセタゾラミドを有効成分として含有する製剤(ダイアモックス)のIFの記載内容から、アセタゾラミドの無毒性量(以下、NOAEL=No Observed Adverse Effect Level)は、100mg/kg/日。ヒトへの無毒性量から一日摂取許容量(以下、ADI=Acceptable Daily Intake)とした場合、 $ADI=NOAEL/\text{不確実係数積}$ と表せます。

不確実係数積=(種差)×(個人差)×(試験期間)と表すことができる(種差の係数(動物試験:ラット);10、個人差の係数;10、試験期間6ヶ月の場合の係数;

2)ので、 $ADI=100(\text{mg/kg/日})/(10 \times 10 \times 2)$ と表され、 $ADI=0.5\text{mg/kg/日}$ となります。体重50kgのヒトを対象とした場合、 $ADI(50\text{kg})=25\text{mg/日}$ となります。前述のとおり、エカベトNa顆粒66.7%製剤の一日最大投与量は、適宜増減を考慮すると6g(エカベトナトリウムとして4,000mg)となります。製剤中の無毒性許容量は、 $ADI(50\text{kg})/\text{エカベトNa顆粒66.7\%の一日最大投与量}$ で表されることから、 $25(\text{mg/日})/6,000(\text{mg/日})=4,167\text{ppm}$ となります。

製剤の分析結果から製剤中のアセタゾラミド混入量は、いずれも無毒性許容量の1/1,000程度であることが確認されております。以上の結果から、当該製剤を長期継続服用した場合であっても、安全性には問題無いものと判断しております。なお、これまでに本件に関連した健康被害の報告はありません。

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

## 6. 原薬製造所であるNAKODA社でのこれまでの管理状況

NAKODA社における生産後の洗浄手順は、設備を共用する品目のうち、製品特性に応じてグループ分けを行い、グループごとの洗浄方法を設定しておりました。また、共用設備ごとにこの洗浄方法に従い洗浄作業を行った後のリンス液を回収し、そのリンス液中の成分濃度を測定する形で、洗浄作業の確認をキャンペーン生産ごとに行っておりました。リンス液中の成分濃度の規格は、APIC※ガイドに基づきMACO(最大許容キャリーオーバー量)を算出し、基準値を設定して運用されておりました。NAKODA社の洗浄後の確認結果について記録を取寄せ確認したところ、キャンペーン生産後のリンス液中濃度は、いずれも基準値以下で管理されており、GMP上一定の製造管理が実施されていたことを確認しました。

※ APIC:Active Pharmaceutical Ingredients Committee;Cefic(欧州化学工業連盟)の原薬委員会

## 7. NAKODA社への検討依頼状況

今回、原薬エカベトNaからアセタゾラミドが検出されたことを受け、より厳格な洗浄作業の実施と洗浄確認基準の見直しをNAKODA社へ検討するよう要請を行っております。まずは、キャリーオーバー量を技術的・科学的に減らせるのかを検討するため、以下の検討を依頼いたしました。

①機器の洗浄ワーストポイントの再検索と洗浄方法の見直し

②リンス回数とリンス液中の成分濃度の推移の確認

NAKODA社からは、

①について、現在洗浄しにくい部分については分解した上で部品を洗浄している旨の回答がありました。しかしながら、分解した個々の部品の洗浄状態の確認と、現在までに認識されていないワーストポイントが存在している可能性も考慮し、洗浄ワーストポイントの再検索と洗浄方法の見直しについて、再確認と検討を依頼しております。

# 沢井製薬の胃薬に禁止薬物...レスリングで発覚

②については、NAKODA 社より 2018 年のキャンペーン生産切換え時のリンス液濃度の確認結果から、それぞれの共用機器で最もリンス液濃度が高かったものを積算した結果について報告がありました。この報告によると、リンス液中のアセタゾラミド残留量が、全て次生産のエカベトナトリウムにキャリアオーバーしたと仮定した場合であっても、その総量は1.26gであり、原薬1ロット中の濃度としては、4.8ppmでした。結果的にPIC/SGMPガイドラインの10ppm 基準を満たす形にはなりますが、更なる残留量の低減が可能であるかを見極める必要があることをNAKODA社へ説明し、NAKODA社にてリンス回数を増やした場合の検証を近々に実施いたします。その結果については、別途ご報告いたします。引き続きNAKODA 社と問題意識を共有するとともに、残留量が可能な限り低減できるよう洗浄方法の改良を進めてまいります。

8. 今後の対応について前述したとおり、LC-MS-MS法による製剤分析結果から、市場流通中のエカベトNa製剤の安全性については、問題無いと考えております。しかしながら、NAKODA社での洗浄作業の見直し完了するまでの期間についても、製剤のモニタリングが必要と考えております。今回製剤の分析をLC-MS-MS 法で行いましたが、本分析機器は、研究開発部門所有の分析機器であり、製剤工場では保有しておらず一般的なGMP 管理上の分析機器ではありません。今後生産するエカベトNa製剤については、GMP管理上一般的な分析機器であるHPLCを用いて出荷判定時に確認することを検討しております。また、NAKODA 社にて原薬アセタゾラミドと生産設備を共有している原薬ファモチジン、原薬ノルフロキサシンについては、陽進堂にて精製工程を実施しており、いずれの原薬からもアセタゾラミドの検出は認められておりません。従ってエカベトNa顆粒のような原薬及び製剤へのキャリアオーバーのリスクは無いと判断しております。その他、生産設備を共用している原薬同士のキャリアオーバーの状況については、NAKODA社と協力して引き続き検証するとともに、安全性等の観点から評価を行い、問題無いことを確認していく所存です。また検証作業とは別に、前述のとおり、NAKODA社における生産機器の洗浄方法の改良を進め、残留量を可能な限り低減した上で、PIC/S GMP ガイドラインの10ppm基準を十分に満たす形で適切に管理されるよう引き続き指導してまいります。

「胃腸薬に禁止薬物」レスリング選手、製薬会社を提訴  
<https://www.asahi.com/articles/ASMB5JTLMB5UTQP015.html>

レスリング男子グレコローマン77キロ級の阪部創選手(26)＝自衛隊＝は24日、東京都内で記者会見し、今月8日に製薬会社に対して慰謝料など約6千万円の損害賠償を求めて東京地裁に提訴したことを発表した。

阪部選手によると、昨年6月の全日本選抜選手権前に摂取した胃腸薬に本来なら含まれない禁止薬物が混入していたことから、試合後のドーピング検査で陽性となり、日本アンチ・ドーピング機構から暫定的に半年間の資格停止処分を受けた。その後の調査で過失なしと判断され、今年3月に処分が取り消された。

阪部選手は「東京五輪選考会にギリギリ間に合ったが、挑戦できない可能性もあった。(製薬会社は)重大な問題だと認識してほしい」と話した。

# 原薬製造プロセスとラインでの確認

- ・合成プロセスで発がん性物質の生成  
不純物量だけでなく、不純物の安全性を加味する。  
先ずはジメチルニトロソアミンの検出
- ・兼用ラインで高薬理活性 & アレルギー性物質の  
確認だけでなく、ドーピング薬の製造有無確認

# 2022年GMP事例集の2013年版との相違

- 1) 代替試験
- 2) 安定性モニタリング
- 3) 洗浄 ホールドタイム
- 4) 設備の共用
- 5) 製造用水
- 6) 保管(習慣性医薬品など)
- 7) 検体採取(サンプリング)
- 8) 参考品・保存品管理 など

⇒皆さんの製造所は既にSOP改訂され反映されているかどうか？

## 2022年GMP事例集の2013年版との相違

(1) 安定性モニタリング 11-69 ⇒11の2-5 “予定通り”当面的間”が削除されている。実際は申請時のデータと同じでよくなっている。

**2013年** [問]GMP11-69(安定性モニタリング) 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。

[答]「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日医薬審発第0603001号)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 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ の条件で保存する。ただし、当面的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。なお、実際の保存条件から $25^{\circ}\text{C}$ 保存への外挿が必要な場合は、「(医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)医薬品品質システムにおける医薬品製造・品質管理手法の系統化及び国際調和に関する研究報告書」(平成24年度厚生労働科学研究)を参照すること。

## 2022年 GMP11の2-5(安定性モニタリング)

[問]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。

[答]有効期間又はリテスト期間にわたって規格に適合していることを評価する観点から、「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日医薬審発第0603001号)(以下ICH Q1A(R2)という)に述べられている長期保存試験の保存条件で保存することが望ましいが、**製造販売承認申請時に有効期間又はリテスト期間の設定に関する根拠資料や陳述書として提出した長期保存試験の保存条件がICH Q1A(R2)で述べられている条件から異なる場合には、当該保存条件でも差し支えない。**

ICHQ1A(R2)で述べられている条件及び製造販売承認申請時に有効期間又はリテスト期間の設定に関する根拠資料として提出した長期保存試験の保存条件のいずれとも異なる保存条件とする場合には、その妥当性について、品質部門が確認するとともに、手順書等にあらかじめ明記しておくこと。保存に際しては、温湿度のモニタリングを行うとともに、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。ただし、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。

⇒“当面の間“の文言は削除されたが、申請時の安定性条件で安定性モニタリングできることは継続になっている。

## (2) 代替試験 7-25⇒7-26

代替試験は可能のようですが、トーダウンしている。

日局の通知に代替法を認めているので、ダメとは言いにく  
いかが日局にないものまで求めている。しかし、相変わらず  
代替試験での回収が続いており、どう対応するか。

代替試験法のバリデーション&承認書法との対比バリデーション

GMP変更管理

製品標準書などへの文書管理

をPMDAが厳しく査察で見ても、GMP不備があると製品回収をさせている。

# 最近のPMDAによる代替試験に関する製品回収

販売名：ハイバブルバスタブレット **製品回収**

対象ロット	出荷数量(箱)	出荷時期
J647	2754個	平成28年10月11日

回収理由 平成28年10月18日回収開始

有効成分の炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウム(無水)の定量試験において、承認書に記載された試料採取量で試験を行っていないため。

危惧される具体的な健康被害

製造番号：J647については、製造記録から炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウム(無水)は承認書規定通りに秤量並びに配合されていることを確認しており、重篤な健康被害を生じることはないと考えます。

⇒

こんな理由で製品回収を当局がさせる必要があるのでしょうか？  
やり過ぎだと思います。

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。

販売名:(1)ホーリット錠20mg (2)ホーリット錠40mg 製品回収

対象ロット	数量及	出荷時期
8ロット	約3万箱	2018年3月15日 ~ 2022年1月28日

回収理由 2022/02/01

本製品の出荷時の試験(定量法)が承認書と異なる方法で実施されていたことが判明したため、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。

⇒

それにしても代替法での製品回収が頻発しています。

販売名： (1)天好 (2)ネオグルクロンサンDX 製品回収

対象ロット 数量及 出荷時期

(1)天好

4ロット 約1200 2018年 8月22日～2021年11月5日

(2)ネオグルクロンサンDX

2ロット 約10万 2019年 3月29日～2021年11月 4日

回収理由 2021/11/16

当該製品の原薬の受け入れ試験について、承認書に記載された規格で実施していなかったことが判明したため、使用期限内の全ロットを自主回収いたします。

⇒

また受入れ試験が承認書通りに行われていないため回収です。

販売名：レボノルゲストレル錠1.5mg「F」

製品回収

対象ロット 数量及 出荷時期  
28錠 2019年03月 ~ 2021年08月

回収理由 2021/8/30

承認書に定められた方法とは異なる方法にて純度試験を行っていたことが判明したため、当該ロットを自主回収することになりました。

危惧される具体的な健康被害

承認書に定められた方法にて純度試験を実施したところ、全てのロットについて承認規格に適合する結果が得られたことから、品質、有効性及び安全性に影響はなく、重篤な健康被害が発生する恐れはないと考えております。また、現在までに本件に関連したと考えられる健康被害の報告は受けておりません。

⇒品質は全く問題ありません。こんなことで回収させる意味はあるのでしょうか？ まだモデルナ製ワクチンの方が異物問題抱えています。

販売名：(1)ナファレリン点鼻液0.2%「F」

(2)ナファレリール点鼻液0.2%（旧販売名）

製品回収

対象ロット 数量及 出荷時期

(1)ナファレリン点鼻液0.2%「F」 15 約7万箱 2020年2月～2021年8月

(2)ナファレリール点鼻液0.2%（旧販売名） 13 約6万箱 2019年12月～2020年3月

回収理由 2021/8/23

承認書に定められた含量規格を下回る標準物質を用いて原薬及び製品の定量試験を行っていたことが判明したため、市場にある使用期限内の全ての製品について、自主回収することにいたしました。

⇒

下回る標準物質だと、値は高くなりますが、その結果はどうだったのでしょうか？

販売名:(1)プロクトセディル坐薬 (2)プロクトセディル軟膏 製品回収

対象ロット 数量及 出荷時期

110 多数 出荷時期:2019年2月22日～2020年10月8日

回収理由 2019/09/26

プロクトセディル坐薬ならびにプロクトセディル軟膏について、**出荷判定試験の一部が定められた手順どおりに実施されていないことが判明したため、当該品の自主回収を行うこと**といたします。

⇒

承認書通りで行えば問題ないと思われるのですが、なぜ回収が必要なのでしょうか？

販売名：アンプリット錠10mg 製品回収

対象ロット	数量及	出荷時期
3	約18,000個	2021年2月1日～2022年1月20日

回収理由 2022/01/28

製品出**含量試験において製造販売承認書と異なる方法で試験を実施していた**荷試験のうち、ことが判明したため、対象のロットを自主回収することと致しました。

⇒

大手製薬企業でもまだこのようなことがあるようです。

販売名:(1)アウトC液(2)アウトCゼリー(3)エルゾンE軟膏(4)カユミックアルファA軟膏  
(5)カンパラス クリーム(6)カンパラス液(7)ギルメサゾンα (8)クールタームC (9)  
シークイン(10)新アウト軟膏 (11)新ヒフエース (12)デートニンUFクリーム(13)ニ  
ッポーデルマP軟膏(14)ハーバーSSクリーム(15)ハーバーSS軟膏(16)ヒフメタUFク  
リーム(17)プレゾαクリーム(18)プレゾα軟膏(19)ペルミナースUF(20)ミナゼリー(21)ヨ  
ノールA軟膏(22)ワントップゲル (23)ワンメインA **製品回収**

**対象ロット**      **数量及**      **出荷時期**

多数                      多数                      使用期限の残っている製品全てor一部

**回収理由**    2022年03月16日

(1)～(4)、(7)～(8)及び、(10)～(23)の製品について**出荷試験の一部で承認書に記載の試験方法と異なる方法で試験を実施していた**ことが判明したため、使用期限内の全ロットについて自主回収することとしました。

(5)～(6)及び(9)の製品について出荷試験の一部で承認書に記載の試験方法と異なる方法で試験を実施していたことが判明したため、使用期限内の一部ロットについて自主回収することとしました。

医薬品等の承認申請書の規格及び試験方法欄に係る記載及びその変更等について  
薬生薬審発 0730 第6号令 和 3 年 7 月 3 0 日  
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長

## 2 製造販売承認申請書の規格及び試験方法欄の記載方法

令和3年8月1日以降に承認申請(一部変更承認申請を含む。)する品目の製造販売承認申請書の規格及び試験方法欄の記載方法は、従前の例によるほか、以下の通りとする。

- (1) 承認申請書の規格及び試験方法欄の記載にあたっては、あらかじめ変更時における一部変更承認申請の対象事項と軽微変更届出の対象事項とを申請者自らが区別し、設定しておくこと。
- (2) 規格及び試験方法欄のうち試験方法については、当該変更が分析性能に影響を及ぼさないと判断できる場合に限り、軽微変更届出対象事項として“ ”(軽微変更届出対象事項であることを示す記号)内に記載すること。なお、当面の間は、別途示す範囲を対象とすることとし、その他の事例については今後も議論し提示する予定である。

「医薬品等の規格及び試験方法に係る変更等に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成22年7月26日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)等

「医薬品等の規格及び試験方法に係る変更等に関する質疑応答集(Q&A)(その2)について」令和3年7月30日厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

# 代替試験法に係る日薬連品質委員会(改正GMP省令)

日薬連 薬制委員会 副委員長各位 June 20, 2021

下記の如くの、依頼連絡が、品質委員会の副委員長に出されております。 ※正式な、日薬連からの各団体宛の依頼ではなく、**予告的な案内との事。**

急遽、薬制委員長も呼ばれ、監視指導麻薬対策課との打ち合わせに参加しております。

まだ、監視指導麻薬対策課のアクションが最終的には、決まっていな**いと認識しておりますが、品質委員会の調査(一部の団体での調査)では、代替試験法の利用に関し、一斉点検の整合性確認時の記載整備及び その後の変更管理が完了していない企業が存在するとの結果を得ておられ、こうした、事前の情報共有がなされました。**

品質委員長より、薬制委員長に、各団体で、混乱の無い様、念のため、薬制委員会の副委員長への情報共有を依頼されましたので、

情報共有を申し上げます。 ※基本的には、品質委員会ルートでのご案内で良いと考えております。

# 代替試験法について

## 現状

日局等の公定書以外の試験法では、5年ほど前の齧齧点検で「恒常的」な代替試験法はすべて解消し、その後も恒常的な代替試験法は実施していない。その一方で、恒常的ではなく、一時的に代替試験を用いるケースがありうる。例えば、一変申請が間に合わないためや試薬の調達が間に合わない等、それまでの期間に「バリデーション済みの申請中の試験法」を用いる等の対応が想定される。

なお、代替法(第2法)で日常の試験を実施して、承認書等に記載された正規な試験法(第1法)で年に数回試験することは、齧齧点検後に解消され、多くの場合は代替試験法の問題は解消されている状況になっていると認識している。

# 省令の改正

4月28日 厚生労働省令第90号として発令された改正GMP省令の第三条の二として承認事項の遵守という項が追加され、以下のように承認事項に従い製造されることが明文化されている。この「製造」という言葉には規格や試験の実施も含まれると解釈されている。

## 第3条

### (承認事項の遵守)

第3条の2法第14条第1項に規定する医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造業者等は、当該製品を法第14条第1項若しくは同条第15項(法第19条の2第5項において準用する場合を含む。以下この条において同じ。)又は法第19条の2第1項の承認を受けた事項(以下「承認事項」という。)に従って製造しなければならない。ただし、法第14条第15項の軽微な変更を行う場合においては、同条第16項(法第19条の2第5項において準用する場合を含む。)の規定による届出が行われるまでの間は、この限りでない。

また、関連する公布通知(令和3年4月28日 薬生監麻発0428第2号 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)の第3条の2(承認事項の遵守)関係においても、以下のように**同様の承認事項に従って製造することが明記されている。ここから、代替試験法の実施は、承認事項からの逸脱ということになる。**

•(2)上記の承認を受けた医薬品又は医薬部外品に係る製品は、その承認事項に従って製造することを要するものであること。なお、承認事項のうち、製品の成分若しくは分量(成分が不明なものにあっては、本質又は製造方法)又は性状若しくは品質が異なる場合には、法第56条(医薬部外品について、法第60条において準用する場合を含む。)の**規定に違反することになりうるものであること。**

以前に発出された医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検に関する質疑応答集(Q&A)(その3)以下のQ1には、公定書の試験法についてはより精度が高い試験法である根拠を示せば代替試験法と用いることができる旨示されている。

•Q1: 医薬品等の品質等に係る基準(日本薬局方、放射性医薬品基準及び生物学的製剤基準等)に定める試験方法を、各基準の通則を踏まえた代替試験法で実施している場合は、どのようにすればよいか。

•A1: 承認書に医薬品医療機器法第41条及び第42条に基づく基準(日本薬局方、放射性医薬品基準及び生物学的製剤基準等)によるとされている品目又は事項については、各基準の通則において、「(各基準に)規定する試験法に代わりうる方法で、それが規定の方法以上の真度(正確さ)及び精度(精密さ)がある場合は、その方法を用いることができる。」旨の規定があることから、当該通則を満たす代替試験法については承認書と「相違なし」となる。求めに応じ、代替試験法として妥当であることが説明できる資料を社内で準備しておくこと。

一方、上記以外の試験法を恒常的に使用することについては、以下のように承認書の見直しが求められており、代替試験法としては認められないことが示されている。

•Q2: 本QA1.以外について、規格及び試験方法において規定する試験法に代わりうる方法で、それが規定の方法以上の真度(正確さ)及び精度(精密さ)があることを確認した上で、恒常的にGMP上、適切に管理を行ってきたという実態に係る相違については、どのようにすればよいか

•A2:「相違あり」として報告し、この機会に、承認書と製造実態を合わせるように、試験方法の記載について見直しを図ること。

承認書の変更の手続きを行う場合にあっては、規定の方法以上の真度(正確さ)及び精度(精密さ)があることを確認した試験方法へ変更する場合は記載整備届出とし、それ以外の場合には一変申請を行うこと。なお、一変申請にあたっては、規格及び試験方法に関する資料を添付又は求めに応じ提出できるよう準備すること。

承認書にあわせるように実態を変更する場合は、承認書変更に係る手続きは必要ないが、承認書に記載されている試験方法に関するバリデーションの記録が保存されていることを確認すること。

# お願い

本年8月1日(2021年)の改正GMP省令の施行に向けて、今一度以下の対応をお願いいたします。

- 代替試験法の実施について、各製造所に確認してください
- 代替試験法が実施されていた場合、速やかに承認書記載の試験法を実施する又は必要な薬事手続きを行ってください
- 個別の事情がある場合は、当局に相談してください

## 今後の対応

監麻課は代替試験法を認めない方向であったが、結果として認める方針になった。

(公定書に記載の方法は認める意向)

GMP事例集がどう改定されているかになる。

## 日局の通則

「14 日本薬局方に規定する試験法に代わる方法で、それが規定の方法以上の真度及び精度がある場合は、その方法を用いることができる。ただし、その結果について疑いのある場合は、規定の方法で最終の判定を行う。」

## 2013年GMP事例集

[問]GMP7-25(規格及び試験方法) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、試験検査に係る規格を製造販売承認書に記載された規格よりも厳格なものを定めた場合、製品が当該規格を外れたとき、当該製品の製造所からの出荷の可否の決定をどのように行えばよいか。

⇒2022年GMP事例集では削除されている。

[答]一部改正施行通知第3章第3の7(4)なお書のアにあるとおり、製造販売承認書において定められている規格に比してより厳格な規格を用いている場合には、製品標準書において、その規格及びその根拠をあらかじめ品質部門の承認を得て明記の上、実施すること。

設問の場合、「自主規格」を逸脱した製品については製造工程管理の再点検、再試験等十分な調査をし、その最終的な可否を慎重に判断する必要がある。また、これら「自主規格」を逸脱した場合の取扱いについても、あらかじめ品質部門の承認を得て製品標準書等に明記しておくこと。なお、製造販売承認書記載の規格及び試験方法が現在の関係通知、科学技術水準等からみて不十分と認められるものについては、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請等を行うよう製造販売業者に相談すること。

**2013年** [問]GMP7-29(規格及び試験方法)昭和56年から通知により公表されてきている「迅速分析法」を、製造販売承認(届出)書に記載されている規格及び試験方法に替えて、日常の品質管理に用いてもよいか。

[答]迅速分析法が製造販売承認(届出)書に記載の試験方法との相関性等を十分に有するものであることを示す合理的な根拠があり、かつ、薬事法上の最終的な合否の判断は、製造販売承認(届出)書に記載の試験方法をもって行われた結果によることが、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場合には、差し支えない。

⇒2022年GMP事例集から削除！

2013年のGMP事例集からは、代替試験法が可能であった

## 2022年GMP事例集 GMP7-26(その他)

[問]GMP省令第7条の医薬品製品標準書の記載事項としての改正省令公布通知第3の10(3)①ア及びイの(イ)の公定書又は規格集の試験検査法に代わる試験方法の根拠について留意する点は何か。

[答]日本薬局方の通則の規定を参考として、真度、精度、特異性、範囲等についての根拠を、目的に応じて確認する必要がある。例えば、特異性が同一の場合には、平均値に差がなく、標準偏差が同等又はより小さいことを確認する必要がある。なお、製品の品質に疑義が生じた場合は、合否の判断は、製造販売承認(届出)書に参照している公定書又は規格集に規定の試験方法をもって行われた結果によることを、品質保証に係る業務を担当する組織が確認し、手順書等にあらかじめ明記しておくこと。

⇒日局の通則より、特異性、範囲を追加し厳しくしている。

## GMP省令第7条の医薬品製品標準書の記載事項

改正省令公布通知**第3の10(3)①ア及びイの(イ)**の公定書又は規格集の試験検査法

(3) 医薬品製品標準書の記載事項は、その製造所における製造・品質関連業務の適切な実施に支障がない内容及び範囲で足りるものであり、当該製品に係る医薬品の他の製造所における製造工程(保管を含む。)、承認事項等の全てについて記載を要するものでないこと。

### ① 第7条第1号及び第3号関係

「承認事項のうち、当該製造所における製造方法、規格及び試験方法その他の必要な事項」及び「製造手順」として、次に掲げる事項のうち、その製造所から出荷する製品に該当するものについて記載すること。

**ア. 製品及びその製造に使用する原料の成分(成分が不明なものにあつてはその本質)及び分量並びに規格及び試験検査の方法**

**イ. 容器及び被包の規格及び試験検査の方法**

上記ア. 及びイ. の規格及び試験検査の方法に関して、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) 承認事項の規格(日本薬局方等の公定書又は規格集の規格を参照している場合を含む。)について、製造業者等において管理上必要なものとして自主的に所定の規格より厳格な規格が設定される場合には、当該規格及び品質リスクを特定し、評価した結果に基づいて当該規格の妥当性を示す根拠

(イ) 日本薬局方等の公定書又は規格集を参照している試験検査について、当該公定書又は規格集の規定に基づき、規定の試験法に代わる試験検査の方法が規定の試験法以上の真度及び精度がある場合であって当該試験検査の方法が用いられるときは、当該試験検査の方法及び品質リスクを特定し、評価した結果に基づいて当該試験検査の方法の妥当性を示す根拠

⇒GMP逐条解説で代替試験法を認めています。

そうするとこれまで代替試験のバリデーション&GMP変更管理を新しい視点(特異性&範囲)で見直ししていますか？

## 試験の齟齬とは

一字一句同じであることが前提

- ・秤取量変更/希釈方法変更も齟齬と指摘される

- ・ただし(1→10000)は実際不可能なので、  
(1→100)→(1→100)は問題ない。

ただ、変更管理で問題ないことを説明する。

3ロットのデータがあれば完璧だが、器具の誤差から考察しておくだけでも問題ないと思われる。

- ・有害試薬の使用に関しては、品質より試験者の安全性が優先されるので代替試験法のバリデーション等を行い、一変申請を行う。

⇒承認書で行うのが一番リスクが低い

(3) OOS ⇒ 11-59、60、61

OOSが具体的に入ってきた。GMP省令にはOOSの言葉はなかったが、逐条解説にはあり、事例集でより具体的に説明している。

## GMP 11-59 (規格外結果)

[問] GMP省令第7条の医薬品製品標準書において、試験検査に係る規格を製造販売承認(届出)書に記載された規格よりも厳格なものを定めた場合、製品が当該規格を外れたとき、所要の措置として、当該製品の製造所からの出荷の可否の決定はどのように行えばよいか。

[答]「自主規格」を外れた製品については製造工程管理の再点検、再試験等十分な調査をし、その最終的な可否を慎重に判断する必要がある、これら「自主規格」を外れた場合の取扱いについては、あらかじめ手順書等に規定しておくこと。

なお、医薬品製品標準書については、改正省令公布通知第3の10(3)①ア及びイ(ア)にあるとおり、承認事項の規格より厳格な規格が設定される場合には、当該規格の根拠をあらかじめ明記しておく必要がある。

また、定期的又は随時に製品品質の照査を行い製造販売承認(届出)書記載の規格及び試験方法が現在の関係通知、科学技術水準等からみて不十分と認められるものについては、速やかに一部変更承認等の申請(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連絡すること。

## GMP11-60(規格外結果)

[問]OOSの発生時、原因究明としてどのようなことに留意すべきか。

[答]OOSが発生した際には、あらかじめ定めた手順に従って速やかな調査を行い、発生原因を究明する必要がある。調査に当たっては、**まずラボエラー(設備器具の不具合、標準品及び試薬試液の規格の適合性、操作ミス等)の有無について確認するのが一般的である。**ラボエラーが認められなかった場合は、**製品そのものに問題が生じた可能性があるため、原料等、製造設備、製造工程等を対象とした拡大調査が必要になる。**ラボエラーの有無が確定するまでは、使用した試験器具や試料等を保持しておくこと、また原因究明における全ての活動(調査試験のデータや再サンプリングの記録等)や意思決定の根拠を文書化しておくこと等に留意する必要がある。

## GMP11-61(規格外結果)

[問]OOSがラボエラーによるものと判明した場合はどのように取り扱えばよいか。

[答]OOSの原因がラボエラーであると判明した場合は、は、ラボエラーの原因を是正したうえで再試験を行い、その結果をもって試験結果として採用することができる。なお、無菌試験や微生物限度試験等、OOSが得られた検体での再試験が不可能な場合は、当該被験製品に無関係な原因によるOOSであったことを明確に証明できる場合(例:日局一般試験法<4.06>無菌試験法に従って「試験が無効」と判定できる場合)に限り、別の検体を用いた再試験を行うことができる。また、実際に実施する際には、以上のことがあらかじめ手順書等に規定されていなければならない。

## GMP11-62(規格外結果)

[問]OOSの原因としてラボエラーであるかが判明しないときはどのように処理すればよいか。

[答]あらかじめ定めた手順に従った措置を行うこと。ラボエラー調査後に、原料等、製造設備、製造工程等を対象とした拡大調査を行うことで、OOSとなったデータの信頼性を考察するための材料とする必要がある。また拡大調査の中で、OOS発生時と同一サンプルでの再試験、初回サンプリングと同じ方法による再サンプリングとそのサンプルによる再試験等について検討することが想定される。再試験を行った場合は、OOSと再試験の結果を合わせて当該ロットの試験結果を評価することが重要であり、科学的に妥当な根拠なしに初回の結果を無効化し、再試験の結果を採用してはならない。ラボエラーの有無が確定するまでは、サンプル等を保持しておくこと、また原因究明における全ての活動(調査試験のデータや再サンプリングの記録等)や意思決定の根拠を文書化しておくこと。なお、使用した試験器具の保持等にも留意する必要がある。

(4) 検体採取(サンプリング) 8-16~19 & 11-34~40  
⇒ 11-40~43 現場に任せる場合は、それが正しく  
行われていることを確認することが追加されている。

GMP省令 (改正前)

“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。

## 2013年 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。

2013年 [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

第 11 条(改正GMP省令) 変わらず  
製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる品質保証および試験検査に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。

一 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

二 採取した検体およびその試験検査用の標準品を適切に保管すること。

⇒検体採取は品質部門の業務

GMP事例集の変更で検体採取をGMPの基本に従うようにしている。

## 15. 第11条(品質管理)関係(改正GMP省令 逐条解説)

### ① 第11条第1項第1号関係

ア. 検体を採取する業務は、原則として品質部門の職員が行うものであること。ただし、GMP省令第10条第6号の規定により製造部門が保管している原料、資材及び製品(中間製品を含む。)から検体を採取する業務について、同令第4条第2項に規定する品質部門の独立性が保たれる限りにおいて、品質部門の監督指示の下、当該原料、資材及び製品を取り扱う製造部門の職員に行わせることは差し支えないものであること。なお、採取された検体たる原料、資材及び製品についても、GM34P省令第10条第6号の規定による出納の対象となるものであること。原料等の検体の採取については、PIC/SのGMPガイドラインのアネックス8が参考になるものであること。

イ. 検体の採取に関する記録(以下「検体採取記録」という。)には、採取した検体に応じて、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。なお、下記④ア. の試験検査記録に検体の採取に関する事項が記載される場合には、検体採取記録を別途作成することを要しないものであること。

(ア) 検体採取記録を作成した日付、検体採取記録の管理番号及び作成の責任者の氏名

(イ) 検体の名称(又は検体たる原料、資材若しくは製品の規格に関連付ける参照番号)及び検体識別番号

(ウ) 原料等の検体にあつては原料等の供給者の名称

(エ) 上記(イ)の検体が採取された製品等のロット番号(ロットを構成しない製品等については製造番号)又は資材の管理単位番号

(オ) 上記(イ)の検体の採取方法(採取に用いた器具、容器等)及び採取数量

(カ) 上記(イ)の検体を採取した場所及び日時並びに採取の責任者の氏名

## ② 第 11 条第1項第2号関係

採取した検体及びその試験検査用の標準品 について、外部試験検査機関で保管する場合を含めて、適切な保管（混同するおそれがなく、好ましくない保存状態を避ける方法によるほか、当該検体及び標準品を試験検査に用いた履歴（試験検査に用いた日付、数量等を記録したもの）とともに保管する等）を要するものであること。

[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。 2013年GMP事例集

[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] GMP11-34(検体の採取) 2022年GMP事例集

改正省令公布通知第3の15(1)①アにおいて、「検体を採取する業務について、同令第4条第2項に規定する品質部門の独立性が保たれる限りにおいて、品質部門の監督指示の下、当該原料、資材及び製品を取り扱う製造部門の職員に行わせることは差し支えない」とあるが、検体の採取を製造部門に行わせる場合の留意事項は何か。

[答] 検体の採取は、製品等の品質を客観的に評価するために原則として品質部門の者が行うべきである。製造部門の職員に検体採取業務を行わせる場合は、品質部門が、その責任において、その承認した適切な方法(GMP11-36を参照)により、製造部門の職員に対し必要な教育訓練を実施した上で、必要に応じ、製造部門による検体採取業務が適切に実施されていることを確認する等、検体採取業務が適切に実施されていることを保証する必要がある。

## (5)DI ⇒8-18 DIについて追加

査察では紙が原本であっても電子機器にデータが残っていると、メタデータとして管理しなさいと、PIC/SDIガイダンスの要求事項をGMP監査で指摘している。

### GMP8－18(文書及び記録の信頼性(完全性)の確保)

[問]GMP省令第8条第2項で求められる「手順書等並びにこの章に規定する記録について、その信頼性を継続的に確保する」ためにどのようなことに留意すればよいか。

[答]本項はデータ・インテグリティの確保に関する規定であり、記録されたデータがそのデータのライフサイクル※を通して正しいデータであることを保証することが求められる。そのためには、そのデータが正しく採取され、改変されていないこと、修正した場合はその修正が妥当であること、責任の所在が明らかであること、正しい記録が維持されていること、記録が正しく再現可能であることが求められる。

データ・インテグリティに関する要件としては、一般的にはALCOA+の原則(以下の1~9)が知られている。これらの要件は、紙媒体、電子的な媒体のいずれの文書及び記録にも適用される。

また、電子的な媒体を用いた文書及び記録(以下当該項において「電子データ」という。)を用いる際には、当該電子データを生成するコンピュータ化システムについて、ALCOA+の原則に示す要件を満たせる機能を有し、かつ適切に稼働できるかについて「医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドラインについて」(薬食監麻発1021第11号平成22年10月21日)に示された手法に則り、コンピュータ化システムバリデーションを実施し検証すること。なお、ALCOA+の原則に示す要件を満たせる機能には、監査証跡機能、データの上書き及び改ざんを防止する機能、ユーザーごとに操作権限を設定する機能等があげられるが、いずれの機能を有する必要があるのか及びどの程度のコンピュータ化システムバリデーションを要するのかについては、生成されるデータの製品品質における重要性、システムの複雑さ等を考慮したりスクアセスメントを行った上で判断すること。

No.	要件	内容
1	帰属性(Attributable)	文書及び記録の作成者、記録者、確認者、承認者等が特定できること。
2	判読性(Legible)	読めて、理解できること。
3	同時性(Contemporaneous)	事項が実施された際に、即時に記録されること。
4	原本性(Original)	最初の状態であること。
5	正確性(Accurate)	誤りがないこと。
6	完全性(Complete)	必要な情報が全て存在すること。
7	一貫性(Consistent)	矛盾しないこと

データマネジメント(いわゆるデータインテグリティ:DI)のPIC/Sガイドライン最終版が2021年7月1日に発行されました。

このガイドラインは実際にデータを扱う現場だけの問題だけでなく、上級経営者がデータガバナンスの視点から理解することや実践すべきことまで言及しています。ぜひ法令遵守に関するガイドラインの責任役員の方にも読んでいただきたいです。一度目を通すことでDI/データガバナンスのことを正しく理解する一助になります。現場でGMP不備が起きるか起きないかは、上級経営者の考え方&実践に大きく左右されます。日本電産創業者永守重信氏の言葉「会社がおかしくなるのは経営者の考え方が間違っているからである」があります。このガイドラインはGMP & GDPのデータを扱う現場だけでなく、上級経営者のDIIに関する適切な考え方を得るのにも役立つものです。

改正GMP省令は2021年8月1日から施行されます。いくつかの新しい要求事項があります。その一つにDI対応が盛り込まれています。日本では欧米のようなDIのガイドライン発行は今のところ予定されていません。日本のDIIは下記の3点(一～三)だと言われています。

- 一 作成及び保管すべき手順書等並びに記録に欠落がないよう、継続的に管理すること
- 二 作成された手順書等及び記録が正確な内容であるよう、継続的に管理すること
- 三 他の手順書等又は記録の内容との不整合がないよう、継続的に管理すること。
- 四 手順書等若しくは記録に欠落があった場合又はその内容に不正確若しくは不整合な点が判明した場合においては、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとること。
- 五 その他手順書等及び記録の信頼性を確保するために必要な業務

これらは、GMPで当たり前のことです。今回それをあえてGMP省令で強調することで、今後のGMP適合性調査や無通告査察で記録を念入りに確認されるのではないのでしょうか。

PIC/S GMP加盟国の日本もPIC/S GMPガイドライン実践する上においても、このガイドラインを参考に少しでも早くシステム構築と実践を行うことがよりよい結果を生み出します。そして、現場の作業員、試験検査の一人ひとりの実践が求められます。そのためには、マネジメント層が正しく理解することも重要です。

具体的な項目については、FDAのDIIに関する指摘事項を“過去問”として位置付けて、未対応で容易にできることは早めに対応していくことがよりよいDI対応構築につながると思います。それが昨今起きているGMP不正防止の一助にもなります。また、このガイドラインを読み合わせすることにより、DIIについての理解も促進されると思います。その活動こそが、DIIに関する教育・訓練にもなります。

この和訳がそれらに少しでも貢献できると嬉しく思います。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。

(9) その他(試液) ⇒11-32 追加  
手順書等に期限を記載する。

## GMP11-32(その他)

[問] 試験検査に使用する試薬の使用期限は、開封品、未開封品のそれぞれに使用の期限を表示する必要があるか。

[答] 未開封品については試薬購入先等からの品質保証期限の情報をもとに期限を表示すること。開封後は使用頻度等を勘案し品質劣化に問題ある場合には、別に期限を設定して取り扱うこと。また、その使用期限について、手順書等に明記しておくこと。

⇒ 試薬/試液/標準液等の安定性については、

1998年医薬品研究「日本薬局方の試薬・試液、緩衝液等の安定性の調査」が参考になる。



無菌室でのサンプリング云々が削除され、「検体採取業務が適切に実施されていることを保証する必要がある」との説明になっている。PIC/S GMPガイダンスの主旨を前提としてしっかりサンプリングの製造からの独立性を求めたものと思われる。サンプリングが現場で意図的に良いものをQCに提供していれば保証していないことになる。

## (6) 洗淨バリデーション ⇒13-55

これまで明確に求めていなかったホールドタイムが、事例集で求めている。

### GMP13-55(洗淨バリデーション)

[問]バリデーション指針でいう洗淨バリデーションに関しては、どの程度の範囲まで実施すればよいか。

[答]洗淨バリデーションについては、以下の点に留意して実施すること。

1. 製品等が接触するすべての設備器具について実施すること。専用設備においては、製品等の分解物等の生成やキャリーオーバーが否定できない製造工程については、分解物等劣化した残留物等を考慮すること。

2. バリデーションの対象となる洗淨方法について、残留物の量が以降に製造する製品のロットサイズを考慮した汚染の限度値以下となることを保証し、バリデートされた洗淨方法を手順書等に反映すること。

3. 洗浄バリデーションに係るバリデーション計画書には、対象とする設備、手順、当該設備に係る製品等、許容水準、モニタリング及び管理を行うためのパラメータ、試験方法、採取する検体の態様並びに当該検体の採取及び表示の方法を記載すること。手順にはサンプル採取箇所、**設備洗浄の時間制限(ダーティーホールドタイム及びクリーンホールドタイム)**を記載すること。バッチごとに洗浄を実施せずにキャンペーン製造を行う場合はその最大長(時間及び／又はバッチ数)を考慮すること。

4. 試験方法は、限度値相当の量の残留物を十分に検出することができるように、分析法バリデーションにより、特異性及び感度を有する妥当なものとする事。

5. 採取方法については、不溶性及び溶解性残留物の両方を検出するために、スワブ法、リンス法又は代替方法(例えば、直接抽出)を適切に含めること。使用する検体採取方法は、洗浄後の設備表面上に残留する残留物の水準を定量的に測定できる方法にすること。**⇒スワブ法を第一選択肢はなくなっている。**

**2013年** [問]GMP13-55(洗浄バリデーション) バリデーション基準でいう洗浄バリデーションに関しては、どの程度の範囲まで実施すればよいか。

[答]洗浄バリデーションについては、以下の点に留意して実施すること。1~8

**5. 採取方法については、原則として設備表面から直接採取する方法(スワブ法)によること。**

ただし、設備の設計又は工程上の制約のために製品等が接触する面の拭取りを容易に行うことができない場合(例:配管の内部、充てん機の接液部の内部、小型で複雑な設備等)には、洗浄残があった場合のリスクを評価し、リスクが低い場合にはリンス法でもやむを得ない。

しかし、リスクがある場合には「内視鏡等による確認」、「分解確認」、「設備の専用化」などを含めて検討すること。

6. 残留物又は汚染物(洗浄剤を含む)の限度値(残留許容限度値)は、次に製造する製品の安全性に基づく基準から設定すること(GMP13-56参照)。
7. 設備の洗浄作業及び殺菌消毒作業(サニタイゼーション)の手順等の検討に当たっては、当該作業が製品中の微生物数若しくはエンドトキシン量を管理する必要がある場合、又は微生物若しくはエンドトキシンによる汚染が問題となりうる場合には、これらを勘案したものとすること。
8. 洗浄バリデーションを行った洗浄手順は、当該洗浄手順が通常の製造時に有効であることを保証するために、バリデーション後適切な間隔でモニタリングを行うこと。GMP13-60を参照すること。
9. 原薬のように、原料等の残留物や汚染物のキャリーオーバーが精製工程で除去される場合は、原薬の品質への影響をリスク評価した上で、洗浄バリデーションの対象工程を判断すること。

## (6) 洗淨バリデーション ⇒13-56

安全性基準の考え方が導入されている。

### GMP13-56(洗淨バリデーション)

[問] 洗淨バリデーションの実施及び残留許容限度値設定にあたり、留意すべき点は何か。

[答] 製造業者等は、自社で製造する製品のそれぞれについて、他の製品の成分や他の物品の曝露による交叉汚染が生じないように、適切な残留許容限度値を設定すること。

残留許容限度値の設定にあたっては、残留物又は汚染物(洗淨剤を含む)の物質特性(溶解性、力価、毒性)等が異なるため、品質リスクマネジメントの原則に準じて、患者に対する健康被害リスクを適切に制御するよう値を設定すること。

また、適切に洗淨バリデーションを実施し、その結果を記録するとともに、バリデートされた洗淨方法を手順書等に反映すること。

なお、洗浄バリデーションの残留許容限度値の算出には以下の方法が知られており、これらの考え方が参考となるが、これらに限ったものではない。

- ・一日許容曝露量(PDE/ADE)又は許容一日摂取量(ADI)による方法
- ・職業曝露限界(OEL)による方法
- ・混在濃度 10ppm 以下
- ・一日最小投与量の 1/1000

また、関連する以下の資料も参照されたい。

- ・「原薬GMPのガイドラインに関するQ&Aについて」(平成28年3月8日監視指導・麻薬対策課事務連絡)、4. 構造設備 - 封じ込め

- ・GUIDELINE ON SETTING HEALTH BASED EXPOSURE LIMITS FOR USE IN RISK IDENTIFICATION IN THE MANUFACTURE OF DIFFERENT MEDICINAL PRODUCTS IN SHARED FACILITIES, PI 046-1, PIC/S
- ・QUESTIONS AND ANSWERS ON IMPLEMENTATION OF RISK-BASED PREVENTION OF CROSS- CONTAMINATION IN PRODUCTION AND ‘GUIDELINE ON SETTING HEALTH-BASED EXPOSURE LIMITS FOR USE IN RISK IDENTIFICATION IN THE MANUFACTURE OF DIFFERENT MEDICINAL PRODUCTS IN SHARED FACILITIES’ , PI 053-1, PIC/S
- ・AIDE-MEMOIRE, INSPECTION OF HEALTH BASED EXPOSURE LIMIT (HBEL) ASSESSMENTS AND USE IN QUALITY RISK MANAGEMENT, PI 052-1, PIC/S
- ・ICH M7
- ・「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改訂について」(平成14年12月16日医薬審発第1216001号)(ICH Q3A(R2))

なお、設備の共用の可否については、GMP9－18、GMP9－28を参照すること。

バリデーションの考え方と実施例 平成26年4月 大阪府健康医療部薬務課 <https://www.pref.osaka.lg.jp/attach/31416/00272947/a.pdf>

・ 残留物等の限度値は、次に製造する製品の安全性に基づく基準から設定する。

残留物質の限度値の設定方法は、NOAEL (No Observed Adverse Effect Level: 無毒性量) からの許容基準、NOEL (No Observed Effect Level: 無作用量) からの許容基準、

0.1 %基準 (次製品の1日最大投与量中への混入量は、前製品の1日最小投与量の0.1 %以下であること)、

10 ppm基準 (次製品への混入量は10 ppm以下であること)、

目視確認 (目視で残留物が認められないこと) があるが、

これらを参考に自社で妥当性のある基準を設定することが必要である。

⇒2022年 GMP事例集からは目視確認が削除されています。

(7)MRA 11-61～64⇒11-63～71

PMDAがMRA活用するときに指摘していた条件は記載がない。そのため1回/年も不必要になるのか。

2013年 MRA等特例

[問]GMP11－61(MRA等特例) 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第2項の品質管理の特例により、輸入先の外国製造業者が行った試験検査の記録を確認することをもって同条第1項第2号の試験検査に代える場合、同条第2項第1号及び第2号の確認は、当該製品に係る品目の製造販売業者による確認結果を利用してもよいか。

[答]差し支えない。なお、医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第2項第1号及び第2号の確認については、あくまでGQP省令の規定に基づく取決めを踏まえ、製造販売業者との連携の下製造業者として行うことが求められているものであること。設問のような場合に製造販売業者による確認結果を利用するとしても、**確認内容が適切であるかどうかを製造業者として判断するとともに、利用する場合の手順を、品質管理基準書等にあらかじめ明記しておくこと。**

2013年 [問]GMP11-62(MRA等特例) 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第2項に「製造管理及び品質管理の基準並びにこれらの基準に対する適合性の確認に関する手続が我が国のものと同等であると認められる場合においては、前項第2号に規定する試験検査(外観検査を除く。)は、輸入した物について輸入先の外国製造業者が行った試験検査の記録を確認することをもって代えることができる」とあるが、製造管理及び品質管理の基準(GMP)が我が国のものと同等であると認められる国とはMRA締結国と考えてよいか。また、その対象となる製品はどのようなものか。

[答]GMPが我が国のものと同等であると認められる国とは、MRAを締結又はMOU等を交換している国等を指し、また対象製品はMRAやMOU等の対象範囲に限定される。

2013年 [問]GMP11-63(MRA等特例) MRA等による試験省略の特例を適用できる範囲を明確にしてほしい。

[答]「相互承認に関する日本国と欧州共同体との間の協定の運用について」の一部改正について(平成23年8月25日薬食監麻発0825第12号)の記4. バッチ証明書等について(分野別附属書第A部4、5関係)に示されているとおり、日本向けに輸出する医薬品のロットごとの証明書(バッチ証明書)を発行する製造施設がMRA等の対象であればよい。なお、MRA等による試験免除にあたっては、少なくとも分野別附属書第A部4(a)から4(b)の各条件が満たされていることを責任をもって確保すること。

**2013年** [問]GMP11－64(MRA等特例) MRA等の対象範囲かつ省略の条件を満たしていれば、医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号に規定する試験検査(外観検査を除く。)について輸入先の外国製造業者が行った定期的試験／スキップ試験等を反映した試験検査の記録を確認することをもって代えることができるか。

[答]対象がMRA等の範囲内であれば、差し支えない。

## 2022年 GMP11-63(MRA等特例)

[問]GMP省令第11条第2項の品質管理の特例により、輸入先国の外国製造業者が行った試験検査の記録を確認することをもって同条第1項第4号の試験検査に代える場合、同条第2項第1号及び第2号の確認は、当該製品に係る品目の製造販売業者による確認結果を利用してもよいか。

[答]差し支えない。なお、GMP省令第11条第2項第1号及び第2号の確認については、あくまでGQP省令の規定に基づく取決めを踏まえ、製造販売業者との連携の下製造業者として行うことが求められているものであること。設問のような場合に製造販売業者による確認結果を利用するとしても、確認内容が適切であるかどうかを製造業者として判断するとともに、利用する場合の手順を、手順書等にあらかじめ規定しておくこと。

⇒やるべきことがより具体的に記載されています。

## GMP11-64(MRA等特例)

[問]MRA又はMOUの特例の適用を受ける場合であって適用国で実施される試験の結果を利用できる場合、その試験結果を確認することをもって製品品質を保証することができれば、試験検査項目に必要な試験検査設備及び器具は備えなくてもよいか。

[答]製品を受け入れる国内製造所においても試験機器を維持することが望ましいが、結果に疑義がある場合の手順が定められており、当該試験を実施した輸入先国の外国製造業者において速やかに調査及び再試験ができ、それらが取決め事項に明記されている場合には、必ずしも備えなくてもよい。

⇒明確にされました。どちらかということ、自ら試験できるようにしておくニュアンスでした。

## GMP11-65(MRA等特例)

[問]MRA等による試験省略の特例を適用できる範囲を明確にしてほしい。

[答]「相互承認に関する日本国と欧州共同体との間の協定の運用について」の一部改正について(平成30年7月18日薬食監麻発0718第1号)の記4. バッチ証明書等について(医薬品分野別附属書第A部4及び5関係)に示されているとおり、MRA適用国に所在する製造所で製造された医薬品(製剤においては、使用される原薬たる医薬品に係る製品は除く)において、日本向けに輸出する医薬品を製造する施設及び日本向けに輸出する医薬品のロットごとの証明書(バッチ証明書)を発行する製造施設がMRAの対象であること。なお、MRAによる試験免除にあたっては、少なくとも分野別附属書第A部4(a)から4(b)の各条件が満たされていることを責任をもって確保すること。また、MOU等の交換国の適用に係る医薬品、製造所の所在地、証明書等の取扱いについても同様である。

## GMP11-66(MRA等特例)

[問]MRA等の対象範囲かつ省略の条件を満たしていれば、GMP省令第11条第1項第4号に規定する試験検査(外観検査を除く。)について輸入先国の外国製造業者が行った定期的試験／スキップ試験等を反映した試験検査の記録を確認することをもって代えることができるか。

[答]製造所試験検査の結果の判定において定期的試験／スキップ試験等が用いられている場合、当該試験を適用しても当該輸入製品ロットの保証がなされているとの判断のもと当該外国製造業者の製造所においてバッチ証明書が発行されていれば差し支えない。

## GMP11-67(MRA等特例)

[問]GMP省令第11条第2項に従い試験検査(外観試験を除く。)を輸入先国の外国製造業者が行った試験検査の記録を確認することをもって代える場合において、参考品及び保存品の取り扱いを明確にしてほしい。

[答]参考品については、最終製品、原料等とも当該試験を実施した外国製造所において速やかに調査及び再試験ができそれらがGQP省令に基づく取決め事項等に明記されている場合においては、輸入先国の外国製造業者が試験検査に必要な二倍量以上を保管することで差し支えないが、GMP省令第11条の5の規定に従い、保管業務の外部委託業者として管理すること。保存品については、国内製造業者がGMP省令第11条第1項5号に従って保管すること。

⇒参考品は海外で保管してもよいが、保存品は国内で保管することを言っています。

## GMP11-68(MRA等特例)

[問]MRA又はMOUの対象である外国製造業者が製造した最終製品を、国内製造所が輸入・保管・出荷判定を行った後、製造販売業者が市場出荷する場合において、製造行為として保管のみを行う国内包装等区分製造所での製造所出荷判定は、外観検査及び製造販売業者が実施した外国製造業者の試験検査の記録の確認結果を元に行ってもよいか。

[答]GMPにおける製造所からの出荷判定は、製造業者の責務であることから、自ら外国製造業者の試験検査の記録の確認を行う必要がある。

⇒試験結果は海外のCOAを活用できても、出荷判定はそのCOAを確認することが求められている。

確認したとの記録が必要になります。

## GMP11-69(MRA等特例)

[問]GMP11-69(MRA等特例)改正省令公布通知第3の15(2)②に「輸入製品に係るGMP省令第11条第1項第4号に規定する試験検査を、当該輸入製品について輸入先の外国製造業者が行った試験検査の記録を確認することをもって代えることができる場合にあっても、当該輸入製品の外観検査、同令第11条の2第1項第4号又は第21条の2第1項第4号の規定による安定性モニタリングの評価、同令第16条の品質情報等から品質に疑義が生じたときには、必要な試験検査を行うことが求められる」とあるが、これは品質に疑義がある場合、当該試験を実施した**外国製造所において速やかに必要な調査及び再試験ができ、それらが取決め事項に明記されている場合には、必ずしも当該国内製造所で試験しなくてもよいとの理解でよいか。**

[答]その理解でよい。 ⇒大きなメリットです。

## GMP11-70(MRA等特例)

[問]GMP省令第11条第2項における「輸入先国の外国製造業者が行った試験検査」は、輸入直前の製造所Aが行った試験検査のみではなく、それより前の製造所Bが実施した試験検査も該当するのか。なお、製造所A及びBはMRA適用国に所在することを前提とする。

[答]製造所Bが実施した試験検査が輸入製品に対する試験検査であり、かつ、製造所Aにおいて製造所Bが発行したバッチ証明書の確認をもって出荷(輸出)することが輸入先国のGMP規則に従って適切に実施されているのであれば、必ずしも輸入直前の製造所Aが行った試験検査のみに限るものではない。

## GMP11-71 (MRA等特例)

[問] MRA又はMOUの特例の適用を受ける場合であって、適用国で実施される試験の結果を利用できる場合、その試験結果を確認することをもって製品品質を保証することができれば、試験検査項目に必要な試験検査設備及び器具は備えなくてもよいか。

[答] 製品を受け入れる国内製造所においても試験機器を維持することが望ましいが、結果に疑義がある場合の手順が定められており、**当該試験を実施した外国製造所において速やかに調査及び再試験ができ、それらが取決め事項に明記されている場合には、必ずしも備えなくてもよい。**

⇒明確になりました。

GMP11-64と同じ。

(8) 標準的仕込み量 7-32⇒7-19,20,22

2013年には安定性の言葉があったのが2022年にはなくなっている。経年低下で追加することへの歯止め？

ただこれまでの実績があるので、直ぐにダメとはならない。

安定性モニタリングと統計、確率で早めに推定し、使用期限切れ時点の95%信頼区間が規格内に入っていることを確認する。

入らない場合は、割増し仕込み(過量仕込み)を今、次の生産から行う。

そうすれば、万が一1年後の安定性モニタリングの結果から規格不適合で製品回収になっても、欠品にならない。

品質トラブルの影響を最小限にする。

# 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ndata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。

⇒「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」記載されているために、経時変化のロス分を保持量として追加することができると記載されています。

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

[答]

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

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

[答]

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

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

[答]

加えないことは認められない。

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

[答]原則として加えるべきものと考えられるが、例えばpH調整剤「適量」とあるときは加えない場合もあると考えられる。なお、製造販売承認申請書において「適量」と記載することができる成分の種類及び具体的な成分名については、「医薬品の承認申請書の記載事項につい

て」(平成12年2月8日医薬審第39号)に記載されており、この中で「pH調整剤及び錠剤の糖衣剤については、複数の成分についてその分量を「適量」と記載して差し支えない」とされている。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[答]GMP7-32に該当するものは差し支えない。

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

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

## GMP7-19(標準的仕込み量) 2022年GMP事例集

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

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

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

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

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

## GMP7-20(標準的仕込み量) 2022年GMP事例集

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

[答] 突発的な問題について、GMP省令第15条の規定に従って逸脱の管理を行うこと。逸脱の是正措置又は予防措置として、仕込み量を変更する場合には、当該変更はGMP省令第14条第1項第2号に示す製品品質若しくは承認事項に影響を及ぼす場合又はそのおそれがある場合に合致する可能性が高いことから、変更の際には一部変更承認申請(該当する場合には軽微な変更の届出)の必要性について製造販売業者に事前に連絡し、確認を受けること。

- 販売名：(1)グリーン胃腸薬  
(2)トキワ胃腸薬グリーン  
(3)第一三共胃腸薬グリーン微粒

製品回収

	対象ロット	数量及	出荷時期
(1)グリーン胃腸薬	9	約18万個	2018年4月2日～2022年4月4日
(2)トキワ胃腸薬グリーン	1	21,460個	2019年7月4日
(3)第一三共胃腸薬グリーン微粒	10	約16.6万個	2020年2月20日～2022年6月22日

回収理由 2022/8/22

承認書に規定されている分量に対し、一部の有効成分の仕込量が若干増減されており、承認書との齟齬であると判断したため、使用期限内の全てのロットの自主回収を行うことと致しました。

⇒割増し仕込み(過量仕込み)はICHQ8/GMP事例集でも認められています。

なぜ回収なのでしょう？

GMPの不備なのでしょう？

(10) 参考品・保存品保管 ⇒11-57

GMP11-57(参考品・保存品保管)

[問]GMP省令第11条第1項第5号及び6号において参考品及び保存品の適切な保管が求められるが、管理上留意すべき事項は何か。

1. 出納管理を行うこと。使用の都度、使用年月日、使用者、使用目的、**使用量等を記録し**、トレーサビリティを確保すること。
2. **使用後の実際の残量と理論的な残量を比較し、説明できない過不足のないことを確認すること。**
3. **保管期間を経過した残量について適切に廃棄したことを記録すること。**

⇒PMDAがよく指摘していることが事例集に追加されました。

## (11)設備共用禁止

"GMP設備をGMP省令が適用されない製品と共用すること”についても、禁止規定の記載を整理して改正案に盛り込む方向性であるという。この点については、現状GMP事例集でのみ触れられているが、国内製造所で農薬の設備共用を行っていたという不適合事例が一昨年見られたことを受け、より理解しやすいように省令に明示することが議論されている。

具体的には、「除草剤、殺虫剤、農薬、いわゆる人に使用されることを念頭にしていない工業用製品」を共用禁止とし、「人への安全性を考慮した残留許容値を設定・交叉汚染防止対策を講じる場合に限り」共用を許容する(治験薬や化粧品が該当する想定)という案が検討されていることが紹介された。

⇒

GMP省令には具体的に規定されていないので、従来通り「GMP事例集」で具体的に禁止が規定されるかと思われる。

[問]GMP9－28(設備の共用) 医薬品・医薬部外品  
GMP省令が適用される医薬品に係る製品の製造のため  
の構造設備を医薬品・医薬部外品GMP省令が適用  
されない医薬品又は 医薬部外品、医療機器、化粧品、  
動物用医薬品、食品等に係る製品等と兼用してもよいか

[答]

1. 除草剤、殺虫剤等強い毒性のある物に係る製品等  
のいかなる製造作業(包装作業を含む。)においても、  
医薬品・医薬部外品GMP省令が適用される医薬品又  
は医薬部外品に係る製品の製造のための構造設備を  
共用してはならない。

⇒日本の文章の特徴; 等 & 原則(曖昧に、例外を設ける)

2. その他の製品についても、**原則**として別の構造設備を用いて製造することが望ましい。やむを得ず兼用する場合には、医薬品・医薬部外品GMP省令が適用される医薬品に係る製品の製造と同一レベルの製造管理及び品質管理の下において製造することとし、**医薬品に係る製品等との混同並びに汚染及び交叉汚染のない状態にあることを示す合理的な根拠(洗浄バリデーション(GMP13-55を参照)データ等)**を、衛生管理基準書等にあらかじめ明記しておくこと。

3. なお、清浄化、教育訓練の計画的実施等基本的な汚染及び交叉汚染の防止措置が適切になされていることが前提である。

⇒農薬は明確になっていなかった。県は適合としていたが、PMDA(&監麻課)が不適合とした。

# 工場を救った一人の女性の感性（半導体の製造所）

NEC熊本工場は半導体の製造を行っていました。

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

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

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

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

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

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

# 工場を救った一人の女性の感性(半導体の製造所)

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

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

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

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

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

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

# 工場を救った一人の女性の感性（半導体の製造所）

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

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

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

リーダーも、彼女の意見を取り入れて工場長のところまで一緒に行った。リーダーが「気にし過ぎ、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。

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のでしょうか。

# 英国のダグラス少佐

(海軍の英国式の指導者)

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



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

# 割れ窓理論 アメリカの犯罪学者ジョージ・ケリング

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

治安が悪化するまでには次のような経過をたどる。

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

したがって、治安を回復させるには、

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

# NYの凶悪犯罪撲滅 元ジュリアーニ市長

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

具体策:

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

# 元ジュリアーニ市長

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

# 品質ヒヤリハット

🌸 危険予知トレーニング (KYT)

🌸 品質における品質危険予知を知ること

## ハインリッヒの法則

重大事故の陰に29倍の軽度事故と、  
300倍のニアミスが存在する

⇒

品質活動は、先送りせず、一つひとつ着実にを行う

# CRM (Cockpit Resource Management)

「ジャンボ機長の状況判断 — 失敗しない決断と行動 —」 坂井優基著

CRM訓練で強調されること 今はCrew

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

# 「ジャンボ機長の状況判断 — 失敗しない決断と行動 —」 坂井優基著

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

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

## 逸脱の考えにも通じる

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

# 「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んだりまでくると、いつも読みかけの書を閉じて、しばし嘆息したものだ。どうかそちたちは、おのれの信ずるところをはばからず直言し、政治の誤りを正してほしい。わたしの意向に逆らったからといって、みだりに罰しないことを、あらためて申し渡しておく。

# 「貞観政要のリーダー学」 守屋 洋著

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

どうかそちたちは、わたしに煬帝の二の舞いをさせないでほしい。わたしもまた、そちたちに忠なるが故に誅殺された関竜逢や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。

# 人の質を高めることが高度な品質保証の近道 感性を磨く

- ①仕事に対する意識、自負、思いの形成
- ②頃の教育・訓練の実践
- ③関連する情報の提供並びに取得の推進
- ④品質を良くしたいあるいは自己研鑽の風土醸成

# 人の感性を育てる品質保証

(感性による製品回収防止例紹介)

知識と感性が品質を守る(現場力を高める)

## \* \* 250錠包装追加生産時に発見

- ・ \* \* 250錠包装の添付文書に250錠包装が記載されていない(変更管理の不備)
- ・ 通常の検査以外で発見(関心を持って添付文書を見た)

## \* \* -Sの個装箱受入れ試験時に発見

- ・ mgの所が、gになっている。
- ・ 工場の受入検査で発見(通常は発見できない)  
間違った校了紙と現物は一致しているので
- ・ 理化学の分析経験があり、主薬はmgだと知っていた。

# 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  
工場長や部長は机に座っているだけでなく、現場に入って、「何か困ったことない?」「調子はどう?」声をかける。
- ❁ 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

# 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

能力は考え方が正しく、熱意があればUpしていく。  
それをまさに実践された方。

# 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/幹部/役員の方を変える

# 諸葛孔明が子孫に残した言葉

## 🌸 学ぶことによって自分の才能を開花させる

### 🟢 自分のどこにどんな才能があるかわからない

#### ❖ 秋山仁氏（アコーディオンに取組む）

- ❖ 子どもの頃から音感が悪い
  - ❖ 続けられることを証明したくて練習を欠かさなかった
  - ❖ 毎日30分練習
  - ❖ 週の半分は講演、その時も13kgのアコーディオンを持参
- ↓
- ❖ 聞くに堪えないと言っていた友人も誉めるまで
  - ❖ 講演時にアコーディオンを演奏→幅が広がって
  - ❖ ひと弾きすると疲れが癒えて気持が切り替わる→新しい趣味

## 🌸 この言葉から（脇坂）

- 🟢 どれだけ自分に投資しているか。
- 🟢 時間とお金をどれだけかけているか。

# Spiritual5S (精神/整理・整頓・清掃・清潔)

## 1. ロゴセラピー (ヴィクトル・フランクル「夜と霧」著者)

精神 ⇔ 心 + 身体

心や身体が病んでいても精神が健全であれば

人生に意味を見出すのではなく、

人生が自分に問うて来る

⇒ 受け容れ価値を創りだす

## 2. 躰? 人を躰けるとの発想は上から下

## 3. 精神は、その人が自らの判断/選択から

どれだけ多くの人が良い製品を造りたいか。

それができる工場にしたいか。

# 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)  
**出荷時 & 安定性試験での証明されなかったOOSの率**

# Quality Culture- The What

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

(継続するプロセスの改善)

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

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

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

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

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

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

# What Does Quality Culture Mean for Regulatory?

⇒ Trust(信用) and Accountability(責任)

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

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

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

# Take Ownership 自ら率先して実践

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

# Trust But Verify 信用するが検証も

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

- Understand the Quality Culture for the Groups  
Providing Data データを提供する側の品質文化把握
- Do Not Let Others Shift to the Responsibility and Risks Associated with an Incomplete or Chaotic Deliverable to Regulatory just to “Get it Off Their Plate”  
混沌としてことを自分たちの問題として責任とリスクを負う
- Always Provide a Thorough Review 常にレビューを
- Make Sure All the Pieces Fit 全ての確認
- Look for Gaps ギャップを探す
- Ask Questions 質問する(なぜなぜ分析)

# Collaboration

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

# Focus On Improvement 改善に焦点を

- **Continuous Improvement: 継続的改善**  
It's not just for Manufacturing or Quality, it's a mindset
- **Focus On Personal Performance 個人の実践に焦点**
- **Elevate issues when needed. 昇格も必要な時に**  
Management can't fix what they don't know isn't working.
- **On the Flip Side, Delegate!** Developing staff and delegating work is one of the best ways to improve your productivity.
- **Look to find the root cause, 根本原因追求**  
especially if issues keep repeating themselves. Don't settle for a band-aid to a problem, work for a solution.
- **Don't Settle for Status Quo, 放置するな** In today's business world if you keep doing what you've always done, you'll be obsolete in no time.
- **Keep an Open Mind to Change 変更する勇気を**

# Keep the Right Perspective 正しい方向性を

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

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

It's All About the Data...

And the Relationships

(全てデータとその関係性)

# Request for Quality Metrics Guidance for Industry Draft Guidance

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

⇒

Quality Cultureが醸成されれば、

・偽造 ・偽証 ・不十分なデータ など

のリスクが軽減する。

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

FDAはQuality Metricsなどにより、

査察の頻度を変える考え(リスクベースの査察)

⇒ **消費者のリスクが大きい企業を優先**

1) 施設の適合性履歴

2) 施設に関連するリコールの記録、履歴及び性質

3) 施設における医薬品製造のリスク

4) 過去4年以内の査察有無

5) 施設が外国政府機関により査察されたかどうか

6) そのたFDAの査察実施対象のクライテリア

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

# Request for Quality Metrics Guidance for Industry Draft Guidance

## 製造業者は

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

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

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

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

FDAはコメントのために以下のメトリックスを提案している。

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

1) メトリックはレビューされ承認されているか

- ・品質部門の長、
- ・作業部門の長、
- ・いずれもない

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

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

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



# 品質は人が創っている

品質をよくしたいなら、それに携わっている人の質を高めることになる。

まずは今の仕事を通して自分の質を高めていただきたい。  
そしていつでも好条件で転職できる力を付けていただきたい。  
転職されるかどうかは本人の気持ちだが、そういう気持ちで日々の仕事に取り組んでいる人がいる製造所、会社は品質はよくなる。一人でも多くの人がそうになっていただきたい。

ただし、一つだけアドバイス！

自分のために仕事をしていると同僚や上司の覚えがよくない。  
会社のために一生懸命働いているオーラをだしながら、実は自分のために仕事をしていただきたい。

## 労働力の賃金

- 1) 労働者が次の一か月働けるだけの体力を維持するに足るお金
- 2) 労働者階級を再生産するお金。つまり家族を持ち、子どもを育てて労働者として働けるようにするためのお金が賃金に入っていないといけません。
- 3) 資本主義社会の科学技術はどんどん進歩していきますから、それにあわせて自分を教育していかなければいけない。そのためのお金。

**この考え方はマルクスの最大の貢献でした。**

将来の成長のための種蒔き 「世界史の極意」佐藤優著

これを業務に当てはめると下記になります。

- 1) 業務に必要なリソースの提供 (GMP省令改正の1つ)
- 2) 新人に教えて業務ができるようにするための  
教育訓練のリソース
- 3) 業務に必要な知識や新しい情報に関する知識を  
高めていき、今の仕事を改善していくためのリソース

⇒

優秀なマネジメントは2)、3)に注力している。

3)に注力している上司は、未来の姿に投資を行っている。自分の今の成果による評価より、会社の未来に種を蒔いている！

経営のトップや人事労務は、1)だけだと思って業務に要する工数だけに限定していないでしょうか？

2)を見ている会社はあると思います。しかし、3)を見ている会社はどの程度あるでしょうか？

2)が多くなり、逸脱 & OOS/OOTを多く出していないでしょうか？ 3)ができなくなっている製造所が増えていないでしょうか？ そのため、品質にほとんど貢献しない業務をSOPに定まっているからと延々と行っています。見直し省略を行っていません。

何が品質に貢献し、何はしなくてもよいか、それを現場で考えるのですが、それができなくなり、SOPに書いてあることを行うオペレーターになっていないでしょうか？

かつ、派遣さんの新規採用と退職を繰り返すため、オペレーターとしても十分でない状態です。

QAも現場力 & QCの力がないため、評価の内容についてブラックボックス化しつつあります。

経営トップや人事がコスト削減を図りました。短期的な視点で見れば効果がありました。その時の担当者は評価されたでしょう。しかし長期の視点で見ると、今多くの問題が噴出してきているのではないのでしょうか？

まさにコスト削減は、将来の種もみを食したただけだったのかもしれない。

そのような状況下であっても、現場に関わる人は、自分の能力Upを図っていただきたい。

かつ製造所の諸問題を品質と効率化の視点から解決に関与できる力をぜひ身に付けていただきたい。

そして経営トップや人事はコスト削減負担が大きすぎると、マルクスが言っていた3)のコストまで取ってしまい、その後起きるいろいろな品質問題によって、コスト削減以上のコストがかかってしまうことを肝に銘じて判断を行っていただきたい。現場が考えられなくなるとそれは品質の低下、コストUpだということを理解していただきたい。そしてそれが製品回収、欠品を招きます。

そのために貴重な時間とお金を自分に投資して欲しい。

会社の学びの機会を積極的に活用して欲しい。

# 将来の成長のための種蒔き

## 小野里公重氏がエーザイ川島工場長に着任された時 「研修元年」と銘打って

- ・日本科学技術連盟のQCベーシックコース(1週間×6か月)
  - ・浅野隆文さん(後の生産長)と私を受講させその後講師に  
その後、毎年2人をベーシック・コースを受講させた  
生産からもMBA留学に派遣 5人
- ・全従業員に7つ道具の研修を4日ほど
- ・「小集団活動」実施

⇒

私自身が学ぶ機会を与えられた。

小野里さんにはお礼を返せないから、次の世代へ

5年早期退職(お金に目がくらみかけたが)して伝達を！

## 最後は人の感性が品質を死守する

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

### 感性の3要素

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

それを伺い、なるほどと思いました。まさに品質においても同じなのです。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

・観察、感じる、勘、この3つがカギを握る

1) 観察する

ものを見たり、聞いたり、読んだりすることである。

2) 感じ取る

五感を働かせてさまざまなものを感じ取ることを言う。

3) 勘を働かせる

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

あるのか、想像力たくましく思い浮かべてもらうことだ。

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

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

# 人を動かすのはこの4つの要素

## 1) 論理性

聞いている者が、なるほど正しい、あるいは間違いないと思うこと。

## 2) ストーリー

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

## 3) ワクワク・ドキドキ

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

## 4) 自信・安心を与える

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

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

# CRM (Cockpit Resource Management)

「ジャンボ機長の状況判断 — 失敗しない決断と行動 —」 坂井優基著

CRM訓練で強調されること 今はCrew

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

# 「ジャンボ機長の状況判断 —失敗しない決断と行動—」 坂井優基著

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

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

## 逸脱の考えにも通じる

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

## 現場力の回復が品質文化の第一歩

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

『世界史の極意』(佐藤優著より)

「労働力の賃金

- (1) 労働者が次の一か月働けるだけの体力を維持するに足るお金
- (2) 労働者階級を再生産するお金。つまり家族を持ち、子どもを育てて労働者として働けるようにするためのお金が賃金に入っていないといけません。
- (3) 資本主義社会の科学技術はどんどん進歩していきますから、それにあわせて自分を教育していかなければいけない。そのためのお金。

この考え方はマルクスの最大の貢献でした。」

これを業務に当てはめると下記になります。

- (1) 業務に必要なリソースの提供 (GMP省令改正の1つ)
- (2) 新人に教えて業務ができるようにするための教育訓練  
のリソース
- (3) 業務に必要な知識や新しい情報に関する知識を高めて  
いき、今の仕事を改善していくためのリソースの提供

優秀なマネジメントは(2)、(3)に注力しています。(3)に注力している上司、会社は、未来の姿に投資を行っています。自分の今の成果の評価より、会社の未来に種を蒔いているのです。経営のトップや人事労務は、1)だけだと思って業務に要する工数だけに限定していないでしょうか？ 2)を見ている会社はあると思います。しかし、(3)を見ている会社はどの程度あるでしょうか？

(2)が多くなり、逸脱&OOS/OOTを多く出していないでしょうか？ (3)ができなくなっている製造所が増えていないでしょうか？ そのため、品質にほとんど貢献しない業務をSOPに定まっているからと延々に行っています。見直して省略を行っていません。何が品質に貢献し、何はしなくてもよいか、それを現場で考えるのですが、それができなくなり、SOPに書いてあることを行うオペレーターになっていないでしょうか？ 多くの製造所の問題を見ていると、今一度、現場力を取り戻す必要性が高まっていると痛切に感じています。

ではどうすれば良いかの具体的な施策について下記の3点で説明します。

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

## ●1. 経営層の言動

### (1) 経営トップは品質の重要性を言い続ける

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

### (2) 利益は経営理念を実践した結果と理解する

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

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

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

### (3) 人材育成の種蒔きをする

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

## ●2. 品質文化醸成に必要なマネジメントと仕組み

### (1) 人事部へのお願い ・意図しないミスの場合

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

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

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

## ・確信犯のミスの場合

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

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

## (2)現場の上司へのお願い

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

## ●3. 一人ひとりの思いと行動

### (1)不正を絶対しないとの決意

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

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

## (2) 良い医薬品を提供する薬を製造するとの自らの意思で行う

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

## (3) 学び続ける

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

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

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

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

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

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

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

# じほう社のメルマガ 【コラム】品質人を育てる 検索

医薬品製造現場において大切な3つのこと、できていますか？ 2023/03/03

分析法バリデーションの不備について考える 2023/01/27なぜGMP違反、承認書齟齬がなくなるか？ その対策はあるのか？【後編】 2022/12/09

なぜGMP違反、承認書齟齬がなくなるか？ その対策はあるのか？【前編】 2022/10/28

QAは安定供給の責任を有する 2022/09/09

QAは仕事をしていますか？ 忙しくしているだけでは？ Escalation Processで解決を！ 2022/07/29

現場力の回復が品質文化の第一歩 2022/06/17

GMPの"過去問"に学ぶ 製造ラインで承認書に記載のない添加剤使用 2022/05/13

確信犯のSOP違反は犯罪行為と自覚する 2022/04/01

試験検査の確認記録をどこまで残す必要があるか/行き過ぎた確認のもたらす弊害 2022/02/25

現場で出荷試験用サンプルをサンプリングすることについて ～今一度、GMPの基本を考え、基本に戻って一つひとつを一人ひとりが実践する～ 2022/01/28

事例研究:分析の基礎知識習得と文書で逸脱/品質異常報告を行う意味～小林化工への第三者委員会調査報告書から学ぶ 2021/12/17

品質管理の成熟度が安定供給を確保する ～FDA・医薬品品質の状況に関する報告書(2020年度) 2021/09/17

GMP教育にマネジメントスキル教育をプラスして 2021/07/30

国内無菌医薬品製造所へのFDA警告書について考える 2021/06/25

小林化工への第三者委員会調査報告書から学ぶ【後編】 2021/05/28

小林化工への第三者委員会調査報告書から学ぶ【前編】 2021/05/12

GMPの“過去問”から学ぼう！ 2021/04/16

祈る品質 2020/08/21

人が創る品質 2020/06/19

Quality Cultureを育む言葉たち 2020/01/24

SOP違反の実態(事例)から考えるQuality Culture 2019/11/29

一人ひとりが品質保証を担っている 2019/09/20

普段の教育訓練と知識が品質トラブルを未然に防いでくれた例 2019/07/26

普段の人創りが品質を守る—工場を救った一人の女性の感性 2019/06/14

ラボエラーが発端の製品回収の事例に学ぶ 2019/05/10

原料・資材の供給者管理に関する失敗事例と“アンプルにラベルなし”という苦情 2019/04/01

過去の失敗から学ぶ—製品回収事例から考える 2019/03/01

品質保証に必要なちから—自己管理能力と専門知識 2019/01/25

品質保証における基本知識を身につける—まずはコミュニケーション力 2018/12/19

強い製造所、品質保証とは 2018/11/21

ヒューマンエラーを減らす手っ取り早い方法と5Sの重要性 2018/10/12

学びの基本は自分の意志&動機付け 2018/09/14

100件以上の記事

FDA OOSガイダンス

PIC/S DIガイダンス

FDAリモート査察のガイドライン

非無菌医薬品製造における微生物学的品質の考慮事項産業界向けガイダンス

FDA注射剤における視認可能な微粒子(不溶性異物)の検査産業界向けガイダンス  
などの海外のガイダンス和訳

技術移転のポイント

QCの役割を徹底理解

Quality Culture

QCの人に知っておいて欲しいこと

1. QCの使命とは”評価する”こと
2. 試験の原理を知り、新たな評価方法を作成する力を持つ
3. 製剤の特徴と製造方法を知って上での評価
4. 原料・資材の特徴と製造を知る
5. 評価のスタートのサンプリングに関する統計を知る(バラツキとOC曲線)
6. GMPのレギュレーション対応を行う
7. GMP適合性調査に適合する
8. 日局など公定書を知る

番外編

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