

第2節 品質リスクマネジメント（QRM）の具体的進め方

（株）ミノファージェン製薬 脇坂 盛雄

1. ICHQ9の品質リスクマネジメント

ICHQ9に品質リスクマネジメントの基本的な考え方とリスク対応の様々な手法が詳細に説明されている。

- ・特性要因図（石川ダイアグラム／魚の骨図）
- ・欠陥モード影響解析（FMEA）
- ・欠陥モード影響致命度解析（FMECA）
- ・故障の木解析（FTA）
- ・ハザード分析と重要管理点（HACCP）
- ・潜在危険及び作動性の調査（HAZOP）
- ・予備危険源分析（PHA）
- ・リスクランキングとフィルタリング（RRF）
- ・支援統計手法

PMDAのホームページにも詳しく紹介されている。では、具体的にどうするか判断に迷うところであるが、GMP事例集が参考になる。

2. 2022年GMP事例集の品質リスクマネジメント

2.1 2022年GMP事例集

第3条の4（品質リスクマネジメント）関係
品質リスクマネジメント

2.2 GMP3の4-1（品質リスクマネジメント）

[問] GMP省令第3条の4第2項に品質リスクマネジメントの実施の手続その他の必要な事項に係る文書を作成することが規定されているが、独立した手順書が必要か。

[答] 独立した手順書を求めるものではないが、品質リスクマネジメントについて定めた文書は必要である。品質リスクマネジメントの実施の手続きその他必要な文書及び記録を作成し、これを保管すること。

⇒品質リスクマネジメントについてSOPは必須である。

2.3 GMP3の4-2（品質リスクマネジメント）

[問] CAPAを行っているが、品質リスクマネジメントが行われているといえるか。

[答] 品質リスクマネジメントとは、製品ライフサイクルを通じて、医薬品の品質に係るリスクについてのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューからなる系統だったプロセスをいう。CAPAが品質リスクマネジメントの一つではなく、CAPAを含めた品質システムの活動の中でこれらのプロセスを活用すべきである。

⇒CAPAは必須だがそれだけでは不十分である。少なくとも逸脱、OOS、苦情、変更管理に品質リスクの視点を盛り込むことになる。

2.4 GMP3の4-3（品質リスクマネジメント）

[問] 「品質リスクマネジメントを活用して、医薬品品質システムを構築する」とあるが、品質リスクマネジメントをどのように活用すればよいか。

[答] GMP 省令の医薬品品質システムの参考となる Q10 ガイドラインには、品質リスクマネジメントは、品質に対する潜在リスクの特定、科学的な評価及びコントロールに対して、主体的な取り組みを提供し得るとあり、医薬品品質システムの目的の達成を促進するための手法として定義されている。目的の一つである「管理できた状態の確立及び維持」において、品質リスクマネジメントは、モニタリングシステム及び管理システムを特定することに活用される。他の目的である「継続的改善の促進」においては、継続的改善のための分野を特定し、優先順位付けするために活用される。なお、医薬品品質の様々な側面に適用可能な品質リスクマネジメントのための原則及び手法の例を提供している「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（平成 18 年 9 月 1 日 薬食審査発第 0901004 号／薬食監麻発第 0901005 号）、「製剤開発に関するガイドライン」、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」及び「医薬品品質システムに関するガイドライン」に関する質疑応答集（Q & A）について」（平成 22 年 9 月 17 日 審査管理課、監視指導・麻薬対策課事務連絡）、「医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントの活用について」（平成 29 年 7 月 7 日 監視指導・麻薬対策課事務連絡）等も参考にすること。

⇒リスクの特定とあるので、多くの製造所では、「皆で話し合っって品質リスクを洗い出し、その品質リスクを 3 点（重大性／確率／検出性）に 1～10 点を付けてその積の高い事項を優先的に取り組む」ことをされているところも多いのではないだろうか。

品質管理と品質保証 30 年の経験から、リスクには「気付いていない」が実感である。逆にリスクに気付いているなら、なぜすぐに取り組まないのか？ということである。リスクの特定で大きなリスクが出てくるようでは普段からリスクに対する感受性が低いということである。

製品回収やロット廃棄という大きなトラブルで気付くことも多かった。そこまでの大きなトラブルでなくても逸脱が起き、なぜなぜ分析をしていくと、気付かないリスクが存在していたことに気付いたことも多かった。普段から、逸脱/OOS/苦情での原因究明や対策を確実にすることがまずはやることであり、それが一番の品質リスク対応である。「やらされている」ではなく「自分たちの製品の品質を守るための自分たちの大切な仕組みである」と現場も含めた製造にかかわる皆が自覚し納得していることである。

また他社のトラブル事例を自製造所に当てはめたとき、自製造所もできていないことに気付くことが多かった。そして、できていないなら実施するのが品質リスクを減らすことになる。多くの製造所が他社と同じ品質問題を起こしている。中には自社が過去に行った品質問題を繰り返している企業もある。

「医薬品品質システムに関するガイドライン」に関する質疑応答集（Q & A）について」（平成 22 年 9 月 17 日 審査管理課、監視指導・麻薬対策課事務連絡）は主に「クオリティ・バイ・デザイン」は設計段階でのリスク防止であり、それを研究開発が行っていると、生産に移行されてから大変助かるが実際はなかなかむずかしいのではないだろうか。

「医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントの活用について」（平成 29 年 7 月 7 日 監視指導・麻薬対策課事務連絡）は全体の医薬品品質システムの考え方と、PDCA の品質サイクルを回すことの重要性を説いている。

リソースは限られている。では具体的にどうすればよいかは迷うところである。筆者はまずは GMP の逸脱/CAPA, OOS/OOT, 苦情において問題が見つかった場合、3 ゲン、5 ゲンで原因究明と改善を推進することであると思う。そしてその改善が初期の目的を達しているかの検証を行う。逸脱記録用紙に「安定性モニタリングに入れる必要があるかないか」の項目が記載されているだろうか？ GMP 事例集に求めているので、その項目を記載しておくことである。そうしないと、後日当局の査察で「なぜこの逸脱を安定性モニタリングに入れなかったのか？ 入れると規格を外れると思ったからわざと入れなかったのでは？」と質問される場合がある。前任者の判断で、自分なら安定性モニタリングに入れたと思っても「そうですね。なぜ入れなかったのでしょうか？ 私なら入れます」とは返答できない。なぜなら回収をさけるためにわざと入れなかったと思われるからである。記録とは当局に質問され、その都度説明が必要になるレベルではなく、当局の査察官が記録を読んで理解され納得されるレベルまで記載しておくこ

とである。

変更管理では、バリデーション、安定性試験の必要性を確認し、必要なら実施する。そしてGMP 変更管理、ドキュメント管理を確実に行うことがリスク防止につながる。変更管理では承認書に影響する場合も多いために承認書の確認も必須である。また項目によっては「製造販売会社に確認」の項目も変更管理の記録書に記載しておく。

トラブルは3H（初めて、変更、久しぶり）に起きやすいと言われている。変更管理はトラブルを招きやすいので、十分な対応が必要になる。だからといってトラブルを招きやすいと恐れて変更せずにいることが大きなリスクになる。「失敗を怖れて何もしないことが一番の失敗である」を肝に銘じたい。

このようにGMPを地道に確実に行うことに尽きる。

3. 「過去問」対策がリスク回避の近道

その上でさらなるリスク防止は、「過去問対策」を行うことである。

「過去問」とは下記を言っている。

- PMDA のオレンジレター
- PMDA が講習会で紹介した GMP 指摘事項
- 改善命令の指摘事項
- FDA の Warning Letter
- 品質トラブルを起こした製造所の第三者委員会報告

つまり、他社で起こしたトラブルはいつ自製造所で起こしてもおかしくないと、謙虚に自らの製造所のリスク回避レベルを評価することである。他社の失敗事例を鏡として自製造所をチェックして不足していることを行うことがリスクを減らすことにつながる。

一つ事例として、資材メーカーの異種の資材が1～数枚コンタミした場合を考えてみたい。

QCの受入れの抜取り試験では発見することはまず不可能に近い。仮に1枚/1万枚(入荷数) = 0.01%である。これを抜取り試験で発見するのは宝くじに当たるようなものである。また1枚であっても異種表示資材が使われると健康被害につながる。クリティカルなトラブルであり、1件でも防ぐことである。時々、異種表示資材で回収を行っている会社がある。これを防ぐことが自製造所でできているかどうかを他社の回収事例で考えてみることである。

対策はラインで全数バーコード管理など、ラインでの全数保証の仕組み構築である。そしてライン設計がフェールセーフ機構で設計されているかである。

委託先のGMP管理の状況をチェックするとき、表示資材で1つでも異種資材がコンタミした場合、その製造ラインでチェックできるかどうかまで確認しているだろうか？ 筆者は、包装ラインでは異種資材コンタミがラインで発見できるかを必須にしていた。また錠剤やカプセルが兼用ラインでコンタミした場合、検出できるかも確認していた。この2つは譲らなかった。表示資材メーカーで異種品が1～数枚入っていて、ラインで検出できなくて、製品回収または健康被害が起きたとき、「運が悪かった」で片づける“運任せの品質保証”を続けるか、それともそのリスクを回避することを行うかの選択である。今やQAはラインでの全数保証の視点を持って品質保証を行う時代になっていると考え実践していた。この考えは注射剤のバイアル瓶のフリップキャップ(天面に製品名を記載)に他社のフリップキャップがコンタミしたが気付かず出荷したという痛い体験から学んだ。当時の製造所の品質責任者と技術責任者は、同じ大きさの注射剤のバイアル瓶がいくつかあり、「決してコンタミしてはいけない」との考えで、キャップの色を変え、ラインにカラーセンサーを入れ全数チェックの仕組みを入れた。ところがフリップキャップメーカーに同じ大きさで同じ色のフリップキャップが8個あり、そのうち同じ白文字で製品名を記載していたのが4個あり、他社のキャップがコンタミしたのだった。それまでは自製造所の品質保証だけしか考えていなかったが、それでは患者様、医療関係者の方への品質保証ができない。原料、資材、委託先を含めた品質保証をしなければならないという当たり前のことに気付いた。このように製品回収という痛い体験をすると対策を行う。しかし、それが他社であると、それを痛く感じないのが一般的で、対策を講じない。そうではなく、自社の失敗だけでなく他社の失敗から学び、問

題が起きる前に対策を講じるのが「過去問対策」である。当時数十の製造所を見てきたが、包装ラインでの異種品コンタミ防止対策をしていた製造所は1か所だけであった。

過去問対策のSOPを作成し、新しい過去問が出たら、QAが該当部署にできているかどうかを確認してもらい、かつQAでも確認し、できていれば良いが、できていない場合はすぐに行く。ただ、それが大きな時間と費用が掛かる場合は、それを行うかどうかを製造所の品質委員会/GMP委員会などで決定することである。これを普段から行っていれば、多くの品質トラブルを事前に防ぐことができる。『なぜかミスをしなない人の思考法』中尾政之著に「似ている失敗例を頭に入れておけば、7割のミスは事前に防げる」と述べられていた。その通りだと思う。他社で起きたミスと同じミスを繰り返しているのはQAが過去問対策を真剣に取り組んでいない結果といわれても仕方がない。過去問対策を行っているが無通告査察がいつ入ってもGMPの指摘事項で大きな問題になることはないというごほうびもある。

4. 製造現場での不正をなくす方法

今多くの製造所で問題になっていることは、GMPの不正を行っていることである。作業者は「不正を行っている」との認識を持たず、「先輩の前任者から言われたこと」を忠実にやっている。そこにはSOPより先輩の前任者のいうことに従うという誤った品質文化が存在している。

ある製造所の包装ラインを見学していた。ラインでは今日の製品の今日のロットを包装していた。ところが壁際の机の上で段ボールのカートン(外箱)に個装箱を詰めていた。そこで作業者に尋ねた。「何をされているのですか?」。作業者は「昨日の製品ロットで外箱が不足し、直ぐに追加出庫をかけたが間に合わず、今日届いたので外箱に個装箱を詰めています」と返答された。そこで「記録は?」と尋ねた。作業者は「ご心配なく。昨日終わっていますから」と返答された。余計に心配である。記録の偽造、偽証である。これが当局の監査で見つかったら、「他でも同じことをやっている」と思われ、「調査の指示」がされる。場合によっては「再度当局の追加の監査」が行われる。次から次へ出てくる可能性がある。そして、製品回収、改善命令、業務停止処分になり、経営危機にも陥る可能性もある。

作業者は重大な違反をしているとの認識はない。先輩から言われたことを忠実に守っている良き後輩なのだ。こういう誤った文化が製造現場にまだまだ残っているように思う。かつ、1回/月程度しか訪問しない筆者が発見した。工場長、QA長、製剤部長、包装課長は「現場に入っていないのか?」ということである。現場で実際に何が行われているかを把握していない。また作業者への「不正とは?」という教育訓練ができていない。GMPで定められている教育訓練を行っているがそれが十分機能していないのである。できればこのような事例を紹介して、「同じようなことをしていないか? 今なら言ってもらえたら、処罰しないどころか、『ありがとう』と言う。しかし後日わかったら、処罰対象になる」と言って、現場の一人ひとりに“不正な行為”とはどういうものかを理解して考えてもらうことである。

また、上司からGMP不正を指示されると、従う社員も多い。「不正な指示には従わない」との教育訓練を徹底することがリスク防止になる。不正なこと(記録の偽造、偽証、確信犯のSOP違反など)が起きた企業のコンプライアンス方針、経営理念から逸脱している。これは上司の不正な命令に従うことは、それは会社の方針でないということを経営トップが、製造所では工場長が何度も伝えることである。どれだけの経営トップ、工場長がおこなっているだろうか。QA長に任せることではない。言葉は誰の口から出るかで重みがまったく異なる。QA長は評価も処罰もできないのである。人は自分を評価や異動、処罰できる人の顔を見て仕事を行っている人が多い。そして不正な指示があればコンプライアンス窓口で連絡して欲しい。またそれをせず不正な指示に従った場合は処罰対象になると人事部長が発信することである。ただし、意図しないうっかりミスや、チャレンジしての失敗は処罰対象でないと明確に伝えることが重要になる。

5. 経営トップが招くリスク

経営陣のGMPに対して、ICHQ10と「法令遵守に関するガイドライン」でリソースの提供が責任と明確に求められている。ところが多くの問題があった製造所ではそれができていない場合が多い。

「製造・品質関連業務を適切に実施するための人員を十分に配置しなかったこと」

この指摘は多くの製造所で当局から指摘されている。

PIC/SのDIガイダンスに下記の言葉がある。

「一 従業員にプレッシャーを与える限界値を考慮しつつ、現実的な期待値を設定すること。」

この言葉はまさに経営者にとって注意しないといけないことの一つのように思う。問題の起きた会社、製造所は限界値を超える期待値を目標にしたために、またそれが達成できないと叱咤激励あるいはマイナス評価をしたために、マネージャーや社員が不正なことをしてしまうのではないだろうか。「限界値」を多くの人の意見を聴くことで定めることのように思う。

5.1 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る。それをしないで欲しい。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だ。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だ。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。報告されて初めて品質保証できるのである。

この話のある会社で紹介したところ、人事部長から「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、ミスがなくなるのなら、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。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、確信犯のルール違反には厳しくあたる必要がある。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。

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た。ルール違反した人が悪いのは当然だが、ルール違反に何の対処もしてこなかったマネジメントが一番の問題があったと考える。

5.2 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」と言っていただきたい。

6. 「心理的安全性」の確保

「心理的安全性」は、株式会社GOF代表取締役田中宏明弁護士(元小林化工社長:問題発覚後に社長に就任)の講演で教えていただいた言葉であり、内容だった。セミナーや講演で伝えたいことを言葉で表していたので紹介する。

職場に「心理的安全性」があるかどうか。あれば失敗や問題点を自由に報告できることで問題の隠べいを防いだり、不正なことをしなくなるための重要な文化だということである。

『恐れのない組織 「心理的安全性」が学習・イノベーション・成長をもたらす』文献2) エイミー・C・エドモン

ドソン著より引用し、以下に紹介する。

- 1) 心理的安全性とは、大まかに言えば「みんなが気兼ねなく意見を述べることができ、自分らしくいられる文化」のことだ。より具体的に言うなら、職場に心理的安全性があれば皆、恥ずかしい思いをするんじゃないか、返返しされるんじゃないかといった不安なしに、懸念や間違いを話すことができる。考えを素直に述べても、恥をかくことも無視されることも非難されることもないと確信している。わからないことがあれば質問できると承知しているし、たいてい同僚を信頼し尊敬している。職場環境にかなりの心理的安全性がある場合、いいことが起きる。まず、ミスが迅速に報告され、すぐさま修正が行われる。グループや部署を超えた団結が可能になり、驚くようなイノベーションにつながるかもしれない斬新なアイデアが共有される。つまり、複雑かつ絶えず変化する環境で活動する組織において、心理的安全性は価値創造の源として絶対に欠かせないものなのである。
- 2) 優秀なチームは、ミスの数が多いのではなく、報告する数が多いのだ。
- 3) 心理的安全性は、単なる職場の個性ではなく、リーダーが生みだせるし、生み出さなければならない職場の特徴だということである。
- 4) さらに次のこともわかっている。私がおのち研究してきたどの会社や組織においても、きわめて強力な企業文化を持つ場合でも、心理的安全性はグループによって著しく異なっていたのだ。
- 5) 心理的安全性に関する意識調査
 - このチームでミスをしたら、きっと咎められる (Revers)
 - このチームでは、メンバーが困難や難題を提起することができる
 - このチームの人々は、他と違っていることを認めない (R)
 - このチームでは、安心してリスクを取ることができる
 - このチームのメンバーには支援を求めにくい (R)
 - このチームには、私の努力踏みにじるような行動を故意にする人は誰もいない
 - このチームのメンバーと仕事をするときには、私ならではのスキルと能力が高く評価され、活用されている
- 6) ある製造会社で行われた大規模な研究では、沈黙する同様の理由が、調査データによって確認された。素直な発言を安心してできない従業員は、その理由として、人間関係を損ねることへの不安や、自信のなさや、わが身のかわいさなどを挙げたという。
- 7) 詐欺と隠蔽は、返答として「ノー」も「無理です」も認めないトップダウンの文化でおのちと生まれる副産物である。そして、そのような文化と、過去に練られた素晴らしい戦略は未来永劫続くのだという思い込みが組み合わさると、確実に失敗することになる。フォルクスワーゲンでもウエルズ・ファーゴでも、必要な手続きが行われていないことを示すサインが、何度となく無視された。

今多くの医薬品製造所でGMPの不正が行われ、SOP違反／承認書齟齬が行われているが、その問題の会社、職場には「心理的安全性」が確保されていないということも原因の一つなのではないかと筆者は思う。

正直に自分のミスを報告すると皆の前で怒られる

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る など

これが行われていると、周りの人は、「正直に自分のミスを報告するとなにも良いことはなく逆に自分にとってマイナスになる」と思う。そのため隠す。また、疑問に思っても、余計なことを言っははいけない、上司／先輩の面目をつぶすことになるかもしれないと思ひ発言を控える。

本より；

- ①上司が手を貸した可能性のある仕事を批判してはいけない
- ②確実なデータがないなら、何も言っははいけない
- ③上司の上司がいる場で意見を言っははいけない
- ④ほかの社員がいるところで仕事についてネガティブなことは一切言っははいけない。上司の面目をつぶさないために

⑤素直に意見を述べることはキャリアに影響する

筆者は以前所属していた会社で、逸脱& OOS/OOT の削減に取り組んだ。やはり数値目標（20%削減）を掲げてポスター（「逸脱& OOS ゼロ！」の言葉）まで作成して4製造所で行った。当時本社のQA長だった筆者は「取り組みは大賛成、ありがたいです。しかし数値目標を掲げると報告が減るので、数値目標を掲げるのは反対です」と反対した。しかし、生産の責任者が「社員のレベルはそんなに低くない。報告しないなどあり得ない」と言われ押し切られてしまった。もちろん生産が取り組むテーマなので仕方がない。

その後FDAの査察が4製造所のうち一箇所に入り、「このポスターは何ですか？」と尋ねられた。生産側の責任者は良いことをしていると思って説明したら、FDAの査察官から「逸脱やOOSは作業者が報告するものである。それに数値目標を設定したら報告が減るからだめだ」と言われた。すぐに4製造所のポスターをはがし、翌朝「私たちの考え方が間違っていました。ポスターも剥がしました。以後気をつけます」と説明し、指摘事項のForm 483に記載されなかった。本社の筆者（QA長）に後日そのことが伝わり、下記をつくづく思った。

「同じ内容、言葉でも誰の口からでるかでまったく重みが違う。QA長からでは無視だったが、FDAの査察官からだと即対応した」

「流石FDAの査察官は問題の本質を理解している」

FDAのWarning Letterでも「逸脱やOOSが少なすぎる」と少ないことを問題視している指摘もある。報告が多いことが問題ではなく、報告が上がって来ないほうが大きな問題なのである。工場長やQA長は報告が上がってきているかを常に検証しておく必要がある。報告をきちんと検証し、問題あれば改善、必要によりCAPAを実践していくことが、品質リスクを減らす一番の良い方法である。

7. 自分たちのレベルの検証

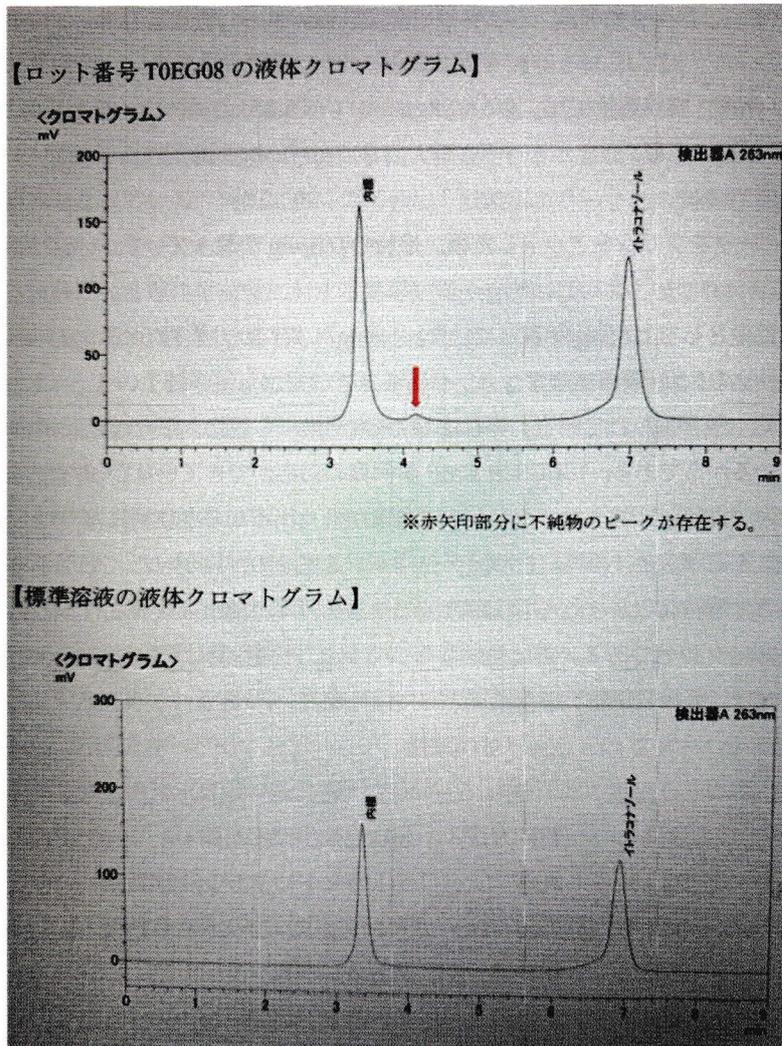
小林化工株式会社 御中 調査結果報告書（概要版）2021年4月16日

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

他社の失敗と思わずに、同じことが起きたとき、自分たちは事象を適切に取り扱い、適切な対処をするだけの知識と行動力を持っているか、鏡として見ていただきたい。そしてもし足りない能力やGMPの仕組みがあれば、今これからやればよいだけである。やらないことはリスクを見逃すことと同じである。

小林化工の例は自分たちのレベルを検証するととても良い事例である。

- 1) 普段ないピークの報告
 - 2) 過量仕込みの視点から
 - 3) 分析バリデーションの視点から
 - 4) OOS処理の妥当性
 - 5) 習慣性医薬品の保管
 - 6) データの見方
 - ① 含量データ
 - ② 溶出試験データ
 - 7) 化血研の一斉点検での対応
 - 8) 局外規&日本薬局方対応
 - 9) 塩酸リルマザホンとリルマザホン塩酸塩の名称違い
 - 10) 文書での報告
- 1) 普段ないピークの報告
- ・ロット番号 TOEG08 の定量試験における液体クロマトグラフィー試験の結果を確認したところ、他のイトラコナゾール錠 50mg では認められない不純物のピークが存在することが確認された。
- 以下は、ロット番号 TOEG08 の液体クロマトグラフィー試験の結果である。



報告書引用

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

しかし、異常なピークの存在について報告を受けた試験実施責任者は、

- ① ピークが小さいため、試験器具由来のものであり、異物が入っていても微量であると思われた、
- ② 定量試験測定結果の解析パラメーターに照らすと、試験者の指摘したピークは、ピークではないと判断できる程度のものであったことなどから、問題はないものと判断し、ロット番号 TOEG08 は定量試験に合格した。

⇒

ピークは小さいとのことだが、相対面積百分率では何%あったのか？ 微量であると思われたとのことだが、物質はUV吸収の感度が違うので、微量かどうかは不明である。GCで検出器がFIDであれば、物質の燃焼を見ているのでほぼ分子量に比例するがHPLCのUV吸収では比例しない。試験の原理を少しでもわかっていたら、微量と安易に判断しなかったのではないか。フォトダイオードアレイがあれば、UVスペクトルを測定できそのスペクトルからリルマザホンと推定することもできたはずだ。リルマザホンの定量をすれば10% (5mg/1錠) 入っていることがわかり、10%は後工程の粉添加だとすぐに分かった。

試験実施責任者は上司に報告しなかったようだ。文書で報告していると品質管理責任、およびQAの確認もできた。少なくとも気付くチャンスが増えた。

2) 過量仕込みの視点から

3) 分析バリデーションの視点から

報告書から

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

注1)

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

注2)

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

割り増し仕込みは規格上限と言われている。それはGMP事例集にも規格上限を超えた場合は分解物の同定や安全性の確認が求められているからである。ICHQ9とGMP事例集の対応ができていなかった。

分析バリデーションの“真値”はどうだったのか？ 含量が低く出るからと安易に割り増し仕込みをせずに、分析バリデーションレポートを取り寄せ、再度分析バリデーションをするのが良かった。そうすると抽出に問題があることが分かったはずである。筆者ならとりあえず、超音波で抽出を行う。抽出は改善されると思われる。超音波抽出は承認書との齟齬かどうかはグレーである。仮に齟齬になっても、「開発段階は超音波で行っていた」ので記入漏れということで当局相談をかけ、軽微変更届出で改善できた可能性が高い。

4) OOS 処理の妥当性

報告書引用

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

※含量の規格値は95%～105%

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

報告書引用

- ・ロット番号 TOEG08 の定量試験では、初回試験においてバルク品で規格値を逸脱する結果が出ている。その後、バルク品を対象に初期調査を行ったところ、規格値を充足する結果が得られ、その後、バルク品を対象として実施された再試験においても規格値を充足する結果が得られた。そのため、初回試験は、試験室エラー、すなわち製品に問題があるのではなく、試験の方法に問題があったことにより規格値を逸脱した結果が出たものと結論付けられた。
- ・初回試験は、比較的経験の浅い試験者によって実施されたが、初期調査及び再試験は、それよりも年次が上で試験経験の豊富な試験者が実施した。

⇒経験の浅い経験者の方が適切なデータを出していたことになる。それはSOPに忠実に行ったからである。

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

⇒承認書の試験方法で評価するのが当たり前である。試験に問題があってもその試験方法で承認されている。承認書の重みを理解されていなかった。

⇒試験実施責任者だけでなく、品質管理責任者、QAの責任者はこのOOSの結果を検証されなかったのか？

報告書（概要版）ではそこが記載されていない。何のために品質管理責任者、QAが存在している。厳しいようですがこれを検証していないとすると存在価値のない、形だけのQAだったことになる。それだけQAは責任をもっていただきたい。

- ・なお、小林化工において、本件発覚後、検証試験を実施したところ、粉碎機を使用し、またテトラヒドロフランのみを溶媒として用いた場合に、含量が多く検出されるとの結果が確認されている。
- ・このように、「（試験室エラーの可能性があるが）製剤に問題がある可能性もある」場合でも再試験の実施が可能となっている OOS の SOP のため、製造工程を調べる拡大調査を行うことなく、再試験を実施する方向の判断を下すことが容易な仕組みとなっている。実際に多くの場合に「試験室エラー」との判断の下に再試験が行われ、規格内に収まるとの判断が行われていたものと考えられる。
- ・原料受入試験や製品試験に係る理化学試験に対する基礎知識や経験のない者に適切な教育訓練を行うことなく、試験を担当させることが多々あった。試験者としても自らの技量に自信を持つことなど到底できるわけもなく、「試験室エラーで処理せよ。」との上長の指示に従わざるを得なくなる素地を形作ることになったものと思われる。
- ・もっとも、品質管理部の試験者の中にも、十分な知識・技能を持つとともに、試験者として正しいあり方を保とうと努めていた者も存在する。

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

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

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

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

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

5) 習慣性医薬品の保管

報告書引用

- ・原料保管室は、麻薬、覚醒剤原料、向精神薬及び毒薬を保管するための部屋であり施錠されているが、端数原料保管室自体は施錠されていない。もっとも、イトラコナゾール及びリルマザホン塩酸塩水和物は劇薬に分類されており施錠されていない環境で保管されていた。
- ・現場フローには、後混合工程で投入したイトラコナゾールのロット番号を記入する欄があり、後混合工程における秤量を担当した作業員による手書きで「RL-1906」と記入されているが、これはリルマザホン塩酸塩水和物のロット番号である（イトラコナゾールのロット番号は 10 桁の数字である。）。
⇒製造指図記録には品名の指図と品名の記入欄はなかったのか？ 間違いは計量と仕込みで起き、その工程の間違いは大きな品質トラブルになる。品名とコード No を記載させて確認を行うが、それができていなかったようである。できていれば防げたかもしれない。なぜなら間違った原薬の名前を記入するからである。
- ・基準書及び手順書上、秤量時にはダブルチェックを実施しなければならないとされているが、ロット番号 TOEG08 の後混合工程において秤量のダブルチェックを行った者は見当たらない。

- ・作業によれば、実際にはダブルチェックを実施していなくても、工程管理室において製造指図・記録書を作成する際に、その場にいた作業者にダブルチェック欄への署名をさせていたとのことである。
- ・他の多数の製品においても、承認書に記載された量とは異なる量の原料が投入されていた。そのため、半期に一度の原料棚卸の際には、多数の原料において、実在庫と在庫管理システム上の数値との間で齟齬が生じていた。
⇒端数品が施錠管理されていないことは、違反行為になる。リルマザホン塩酸塩は習慣性医薬品である。習慣性医薬品は向精神薬に準じて保管するよう求められている(規制ではない)。習慣性医薬品に関する認識が低かった。施錠管理していれば、アクセス制限をかけていれば、この健康被害発生を防げたと思われる。

6) データの見方

① 含量データ

まとめの表である。

【イトラコナゾール錠 50mg の溶出試験結果】

試験年	管理項目	溶出試験結果													
		25~105%		60~90%						90%以上					
		含量	60分平均 n5 1個目	60分平均 n5 2個目	60分平均 n12	60分平均	最低(60分)	最高(60分)	120分平均 n5 1個目	120分平均 n5 2個目	120分平均 n12	120分平均	最低(120分)	最高(120分)	
	管理値下方	95	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	管理値上方	105	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
2020	TOEG22	100.7	80.7	-	-	80.7	79.7	81.9	92.4	-	-	92.4	90.9	94	
2020	TOEG23	99.9	78.9	-	-	78.9	77.4	81.7	90.7	-	-	90.7	88.4	92.4	
2020	TOEG01	101.6	80.9	-	-	80.9	78.8	82.9	89.9	-	-	89.9	88.4	90.9	
2020	TOEG02	100.6	80.4	-	-	80.4	79.5	81.7	91.4	-	-	91.4	89.1	93.6	
2020	TOEG03	100.1	80.2	-	-	80.2	77.6	83.2	93.1	-	-	93.1	91.8	94.5	
2020	TOEG04	98.9	75.5	-	-	75.5	74.6	76.7	88.1	-	-	88.1	87.4	89.0	
2020	TOEG05	99.0	78.3	-	-	78.3	77.6	79.2	88.7	-	-	88.7	87.4	90.2	
2020	TOEG06	100.0	78.0	-	-	78.0	76.9	79.4	88.3	-	-	88.3	86.7	89.9	
2020	TOEG07	99.5	79.6	-	-	79.6	78.5	80.7	90.3	-	-	90.3	89.1	91.6	
2020	TOEG08	97.4	87.4	-	-	87.2	86.7	87.9	91.8	-	-	91.8	90.9	93.5	
2020	TOEG09	98.1	79.0	-	-	79.0	77.3	80.5	90.3	-	-	90.3	89.2	91.7	
2020	TOEG10	98.2	79.9	-	-	79.9	77.5	80.2	90.9	-	-	90.9	87.9	92.8	
2020	TOEG11	99.3	77.4	-	-	77.4	76.7	79.5	89.7	-	-	89.7	88.5	91.7	
2020	TOEG12	99.4	76.7	-	-	76.7	75.6	77.9	93.9	-	-	93.9	91.0	96.7	
2020	TOEG13	100.1	72.8	-	-	72.8	71.9	73.4	87.5	-	-	87.5	86.8	88.7	
2020	TOEG14	99.8	79.3	-	-	79.3	78.9	80.5	90.2	-	-	90.2	89.1	91.8	
2020	TOEG15	101.0	78.9	-	-	78.9	78.3	79.6	91.9	-	-	91.9	90.4	91.9	
2020	TOEG16	100.2	82.5	-	-	82.5	79.7	85.1	92.2	-	-	92.2	88.8	95.2	

95 定量試験は、特定の原料がどの程度入っているかを解析することを目的とするため、解析対象とする原料に合わせて、適切にピークを検出できるように設定を行っている。具体的には、クロマトグラムで確認された全てのピークについて、ピークレポートと題する表に記載するのではなく、最小面積として設定した数値以下の面積のピークは、ピークレポートに記載されないようにする。ロット番号 TOEG08 で観察された異常なピークは、設定上、ピークレポートに記載されない面積のものであった。

報告書引用

- ・上記のとおり、ロット番号 TOEG08 の溶出試験の結果は、一応規格には適合している。もっとも、その試験結果は、それ以前のロットの試験結果のトレンドとは大きく外れており、本来であれば、品質管理部担当者において、違和感を感じ、当該ロットの製造において特異な事象が存在しなかったか確認してしかなるべきであったと思われる。

⇒該当ロットの前の9ロットのデータ(エクセルのデータ分析で即求められます)

100.7 98.9 101.6 100.6 100.1 98.9 99.0 100.0 98.5

平均 99.81

標準偏差 1.047

該当ロットの値 97.4

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

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

97.4%以下が出現する確率 = 0.010724 ⇒ 1.07%

つまり、93回に1回しか起きないことが起きているのだ。つまりこのデータを「問題なし」としたのは、1/93が正しいデータにかけたことになる。なんと大胆な判断なのだろう！知らないということは危険なことをしているとの認識もない。

ちなみにそれまでに低かった値 98.5 では、98.5 以下が出現する確率 = 0.11507 ⇒ 11.5%

98.5 と 97.4 ではたった 1.1% の違いでたいしたことないと判断したかもしれないが、統計的に約 10% も出現する確率が違う。

7) 化血研の一斉点検の対応

報告書引用

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

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

⇒ 明らかな判断ミスだった。薬機法の目的、品質／安全／有効性の確保により、国民の健康維持向上であり。

そこには品質が確保されたうえでの安定供給になる。安定供給が品質より優先されない。安定供給ということで、自身の保身優先だったのではないか？ 経営の問題で、正直に報告できなかったと思われる。

⇒ 一斉点検で約 7 割に齟齬があった。その中には一部変更申請事項も多くあったと思われる。当局はその多くを軽微変更届出で変更できたと推測している。実際一変事項が頼末書提出が求められたが、軽微変更で修正できたようである。

8) 溶出試験の高い値

含量 (該当ロットの前 9 ロットのデータ)

100.7 98.9 101.6 100.6 100.1 98.9 99.0 100.0 98.5

平均 99.81 標準偏差 1.047 該当ロットの値 97.4

該当ロットの値は通常より 2.4% 低く、出現する確率は約 1.0% でした。

第三者委員会報告 (概要版) より

「上記のとおり、ロット番号 TOEG08 の溶出試験の結果は、一応規格には適合している。

もっとも、その試験結果は、それ以前のロットの試験結果のトレンドとは大きく外れており、本来であれば、品質管理部担当者において、違和感を感じ、当該ロットの製造において特異な事象が存在しなかったか確認してしかるべきであったと思われる。もっとも、品質管理部関係者が、溶出試験のトレンドの変化に着目し、製造工程における特異事象の有無等を確認することはなかった。」

溶出試験 (該当ロットの前 9 ロット)

(60 分) 80.7 78.9 80.9 80.4 80.2 75.5 78.3 78.0 79.6

平均 79.17 標準偏差 1.723 該当ロットの値 87.2

該当ロットのデータの出現確率 $8.03/1.72 = 4.67 \sigma$ 0.0000015%

(120 分) 92.4 90.7 89.9 91.4 93.1 88.1 88.7 88.3 90.3

平均 90.32 標準偏差 1.774 該当ロットの値 97.8

該当ロットのデータの出現確率 $7.48/1.77 = 4.23 \sigma$ 0.000012%

つまり、1,000 万回に 1 回以下の確率だった。

かつ、溶出試験の上限に OOT を設定していなかった。

	含量	溶出試験 (60 分)	溶出試験 (120 分)
前 9 ロット平均	99.81	79.17	90.32%
該当ロット	97.4	87.2	97.8%
差	- 2.4%	+ 8.03%	+ 7.48%

なぜ該当ロットは含量が低くて溶出試験の値が高いのか？

含量が2.4%低いから、溶出試験も2.4%低くなる。品質管理において、3ゲン（現場、現物、現実）、5ゲン（原理、原則追加）の視点がとても重要になる。ここでは原理・原則がおかしい。減るはずが増えている。それも約8%も増えている。含量が2.4%低くて溶出が8%高いということは、合計約10%も増えている。このおかしさに気付くためには、やはり溶出試験に関する基礎知識が必要になる。試験できたらよいとQCに派遣を増やしている製造所が多い。それが結果として能力低下を招いているのである。人件費を削って製品回収や当局から業務停止を、最悪会社を倒産させている。会社をおかしくした発端は誰かということである。回収したからといってQA長を処分しているだけではないだろうか。品質のリスクはQA長ではなく経営である。

9) 塩酸リルマザホンとリルマザホン塩酸塩の名称違い

水虫薬の原薬（イトラコナゾール）と睡眠導入剤（リルマザホン塩酸塩）が同じキャビネのA行に置かれていた（上と下）との新聞報道があった。

どうしてイとリが同じA行にあるのか？

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

日局では従来塩酸**は**塩酸塩に名称が変更になっている。しかし、局外規は改訂されていないので、旧名称がそのまま残っていた。

添付文書の原薬の名称は塩酸リルマザホンからリルマザホン塩酸塩に名称が変更され、添付文書にはリルマザホン塩酸塩で掲載されていた。

もし、日局に合わせて製造所内の名称をリルマザホン塩酸塩に変更していたら、頭文字はリでラ行となり、A行のキャビネとは別になっていた。そうすれば、今回のコンタミ自体が発生しなかった。

10) 文書で逸脱報告を出すことの意味

今回の未知ピークがあることは、二人目の試験者が気付き試験実施責任者に口頭で報告していた。試験実施責任者は「ピークは小さいから問題ない」と判断した。もし、文書で報告されていたら、試験実施責任者だけでなく、QC長、QA長も見ていた可能性があり、気付いたかもしれない。

8. 一人ひとりの思いと行動

8.1 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、管理に関わりたい。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。

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ある。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ある。

それよりも今の仕事を通して、自分の質を高めることである。いつでも好条件で転職できる力をつけることである。

8.2 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

筆者の5Sは“躰”の代わりに“精神”である。躰はルールを守らせるニュアンスがあり、どちらかというと北風政策になる。ルールは守らせるものではなく、自ら守りたいとの強い意思を持って行うものである。まさにそれが太陽政策になる。そういう人をどれだけ増やすことができるかである。まずは自分がそうなりたいと思っただけで努力をすることになる。

8.3 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。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。会社がどうであれ、自分の今の業務に必要なことを学ぶ。今無料のメルマガや多くの情報がネットにある。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る。筆者のホームページ「祈

る品質&人が創る品質」を見るだけでもかなりの知識を得ることができる。

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る。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だった。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ある。その方は私以外にも多くの人に学びの機会を与えられ、その育てられた人々が10年後の生産と品質の中核の役割を担うようになった。私もその一人である。その生産本部長は既に亡くなられていてその方にお礼を返すことはできないが、後輩に伝えることがその方へのお礼だと思って実践している。今、初回の講演／相談は無料で行っている。10年でようやく50社を超えた。またメールでの相談は無料で回答している。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た。HPができたとき嬉しくて（一人で行ったので）、検索したがヒットしない。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、登録した。確かにヒットした。しかし、それは画面が10ページ目だった。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ページ目と早く出るようになった。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った。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、目的にピタシのタイトルを見つけた。「やった！」と思ってクリックしたら、私のHPだった。

品質文化醸成に一番大きな貢献は社長である。「わが社は品質文化が弱い。不正がなくなる」と思われているなら、それは自分の考え方あるいはやり方が悪いとまずは認識されることが出発点になる。

ある会社は、「品質は大切」とトップが言っていたが、製造と品質の部署に営業経験だけの人を多く製造現場や品質保証の部署に異動させた。「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ない。なぜなら相談しても分からないからだ。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るが、多いとそれは人数合わせだけになる。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。このように人事で品質を弱体化させている場合がある。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る。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になる。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言えるかもしれない。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してはいけないことだ。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来た。

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る。その人づくりが一番の品質文化醸成だと思う。まずは自分がそれを実践しているかどうか問われている。