

# 受託を活かすこれからの視点

2022年12月

なぜエーザイを5年早く退職をしたか？

理学部化学科で有機合成を大学院まで学び、  
新薬を合成したいと思い製薬企業に就職活動を行った。

エーザイでは研究開発職で採用された。

配属先(川島工場検査部)を人事の人が言ったのは今でも覚えている。

「脇坂君は検査部で医薬品を研究してもらいます」。

薬学部でなかったのに素直に

「へー検査部で医薬品研究するんだ！」

と思ったが配属されて分かったのは最初はルーティン分析。  
分析は苦手だった。涙

学部卒の人が研究で配属されていた。

「なぜ？」との思いがあった。

なぜエーザイを5年早く退職をしたか？

結果、QCの9年含め、QCとQAで30年。QCとQAは知識も必要だが、経験がものをいう仕事でもある。

失敗事例(過去問)をよく知って、同じミスを起こさない。

しかし、製販や製造所は自分たちのミスを開示しない。

そのミスから学ぶことが多い。

そこで知っているミス(品名出さず)を他の会社の方に紹介することで、他の会社の品質向上につながって欲しいとの願いで活動している。

薬機法の目的を優先したい。

- ・医薬品会社はもっとミスを開示していただきたい。
  - ・PMDAはFDAのように査察報告書を有料で開示していただきたい。
- ⇒多くの製造所の品質が良くなる！

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      |           |
| 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 |

- ⇒問題を発見できなかった。 富山藩二代藩主・前田正甫(まさとし)公が泣いている
- ・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<sup>4</sup>)

# 委託先の増加 先発大手が製造所を子会社 & 売却

💎 多くの会社が製造販売と製造を別会社化 安い労働力へ

別会社; アステラス製薬、第一三共、中外製薬(一部自社)

同じ会社; 武田薬品と塩野義製薬(2019年シオノギファーマに)

は製造の賃金体系別、エーザイは製造所売却

- ・エーザイ美里工場→武州製薬に売却
- ・サンノーバ(エーザイ子会社)→アルフレッサに売却
- ・Meiji Seikaファルマ製造所子会社に(2023年4月1日より)

💎 合併時など、工場の売却

ニプロファーマ(中外製薬鏡石工場)、

田辺三菱製薬工場足利工場→シミック 鹿島工場→沢井製薬

第一三共ニプロファーマ高槻工場→太陽ホールディングス

武田テバ製薬/武田テバ薬品→製造所売却 など

⇒ 荷物の工場か、魅力のある工場か？

# 委託先/生産場所の選択

**委託先の選択優先度** (品質の優劣で選択されることはなかった)

第一 その製品の技術や開発を行っている(技術)

第二 生産設備と技術を持っている(生産設備)

第三 コストが安い(利益)

第四 安定供給できる(経営の安定)

第五 品質は問題ない(問題があれば改善する)

⇒しかし、大きな問題を引き起こすのは品質です。

よほどのことがない限り、品質は委託先の選定理由にはなりません。

研開は設計通り生産できるか。

生産は決められたコスト以下で安定共有できるか。

品質はQAが責任をもって確認/保証する。

# 品質問題が経営に影響(グローバル化&大量製品)

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

⇒日本のトップ企業が品質の弱体化を招いた！

# 品質(偽造・隠ぺい)問題が経営に影響

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

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

⇒偽証・隠ぺい行為で問題が大きくなる

PDCAのCの機能が弱い(悪いことができる仕組み)

いかに先送りしないか/発見した時に勇気を持って

# 品質(偽造・隠ぺい)問題が経営に影響

「会社はいつ道を踏み外すのか 経済事件10の深層」田中周紀著 ”**経営者の踏み外しは影響大**”

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

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

# 品質（偽造・隠ぺい）問題が経営に影響

## 「失敗の本質」 戸部良一著他

”繰り返さないための取り組みが行われているか？”

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

## 「命令違反が組織を伸ばす」 菊澤研宗著

日本の戦争時の事例から

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

違反指示に従うと、「あなたも犯罪者！」になる。

上司のSOP違反指示に従わない社員を創る。

もちろん、SOP違反を指示しないマネージャー教育。

# 日本電産会長 & 創業者 永守重信氏

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

経営者に問題があると、社員の士気はどんどん落ち、品質やサービスの質が低下する。

経営者への不満と不安の繰り返しで業績はさらに落ちて行く  
⇒品質文化醸成は経営トップの考え方次第！

品質問題が起きるのは、経営者に問題があると自覚していただきたい。

ただ経営者に問題があっても決して不正に手を染めない。  
染めると「あなたも共犯者」になる。

問題起こすと他の委託元にも影響与える！

先ほど、問題のあった企業/製造所リストの中に、  
エーザイが委託していた会社があった。

私も2度GMP査察を行った。

特にGMP上の問題もなく、技術移管（設備移設）、  
品質保証を確認し、不備は改善してもらった。

委託した結果、自社製造でそれまで年間数十件の  
割れ欠け苦情もなくなった。移管時に衝撃をできるだけ  
避ける工夫を導入し、品質もよくなった。

退職するまで、かつその後も品質問題は聞いてい  
ない。

しかし、その会社の自社品で承認書齟齬、SOP違反などがあった。

- ・製販は自社品以外見ることはできない。
- ・委託先の品質保証の確認の限界がある。

製造停止処分を受けたこと、その前に不備の調査/対応で生産に遅滞をきたし、

エーザイ品の欠品につながったようである。

エーザイ退職者向けの薬粧品販売で欠品  
(2023年7月販売再開見込み)。

こういうことがあると、営業並びに経営のトップは品質保証の責任を追及する。

欠品は大問題になる！

そうすると“糞に懲りてあえ物を吹く”になりがちである。

問題のある委託先に委託したいですか？

テーマ「受託を活かすこれからの視点」

⇒活かす前に、信頼できる製造所であって欲しい！

信頼はモノづくりの基本要素

医薬品製造の基本3要素

- 1) 品質の確保(有効性 & 安全性のベース)
- 2) 安定供給(企業の経営も含む)
- 3) コスト(効率、スピード)

先ほどの問題のあった会社と、リストにない会社の違いは何でしょうか？(リストになくても問題のある会社は多い)

⇒「現場力」の低下 自分たちで考えることができない

先ずは現場力をつけて委託するに信頼される会社へ！

# 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）**

# 生産の基本3要素を先ずはしっかりする

## 品質問題を起こした会社の第三者委員会報告(概略版)

- **現場力が落ちている**
  - 自ら考えることをしないし/できない
  - 考えるための基礎知識/過去問を学んでいない
  - SOP通りやるだけで精一杯
  - SOPに書いてある意味がわからない
  - そのSOPさえ守らずに先輩の前任者の指示に従う
  - 上からの不正に従う(重大な不正をしている認識も弱い)
- **QA/QCの組織長の判断ミス/能力不足が顕著**
  - GMP/レギュレーション上、間違えた指示を与えている
  - 品質問題(地雷)を見つけても処理しない/地雷を埋める
  - 逸脱/OOSの記録を十分チェックしていない

**経営者は以下の方法により品質文化を醸成することができる。**

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

# 先発メーカーが委託する理由

- 自社/子会社（製造）でコストが合わなくなってきた  
⇒ 低コスト製造の道
- 全ての剤形のラインを持ってない  
ソフトバック、プラスチックアンプル、シリンジ、  
液剤、ゼリー剤など  
⇒ 特殊な剤形に特化する道

# 先発メーカーが委託する理由

- ・新製品製造により製造能力を超えるため既存品を委託
- ・コンスタントにその剤形で新製品を創出できない
- ・ラインの稼働率が下がり、新ラインへの設備更新遅延  
凍結乾燥製剤、無菌充填、アンプル注射剤など  
⇒受注を増やし稼働率を高め(24時間製造)  
ライン設備の更新、設備を更新する時に、  
ラインで全数保証の機能を構築する。  
(表示資材/コンタミ防止/不良品排除など)  
品質保証機能を高め、  
生産の3機能を先ずは果たす！

# 先発メーカーが委託した場合のデメリット

- 1) 問題が発生した時に、自社品を優先してくれない。  
他の会社に在庫があれば生産計画を調整してまで安定供給に全力を尽くしてくれることがない。  
⇒ 他の会社の生産調整してまで欠品回避を宣言する！
- 2) 新製品の垂直立ち上げが委託だとできない。  
新製品はスケジュールが狂う、それに柔軟に対応してくれない。  
⇒ 早い段階から協力する/人を派遣するなど
- 3) 技術ノウハウが流れてしまう。  
⇒ 受託側が技術ノウハウを持ち、委託元を支援する。  
ノウハウを持つ/定年退職した技術者雇用(優遇)  
(韓国/中国の企業が日本のノウハウ取得したように)

# 先発メーカーが委託した結果生じた問題

- ・委託した時点では社内に技術者がいたが、その人が退職後には技術者がいない。  
⇒製販なのに、自社品の製造技術を知らない。
- ・品質保証は製造と共に存在する。製造を持たない/知らないQAには実際の品質保証がわかっていない。

PMDAの査察官のように、実際の品質保証ではないGMPの枝葉末節に拘る傾向がみられる(実践のQAでない)。

⇒GMP遵守しても、品質問題は生じることを理解すべき！

**GMPは品質保証のツールであって、目的ではない！**

**品質問題で健康被害/欠品を来さないこと(目的)**

**意味のない回収をして、欠品起こしていたら、**

**薬機法の目的に沿わない(安定供給に支障来す)。**

# 受託会社のこれからの強み

- ・医薬品製造のプロになれる

製造ノウハウは製造と共に発展する

- ・医薬品製造の品質保証のプロになれる

品質保証は製造と共に存在する

- ・治験薬段階から関われる

- ・GMPの実際の運用の知識集積

- ・製造現場には効率化/コストダウンが眠っている

知恵を出し、汗を掻き、失敗を生かし、  
知恵を具現化できる場を目指す！

# 受託を活かすこれからの視点

お話を聴いていただいた方は、私が伝えたい「受託を活かすこれからの視点」についてはご理解いただけたかと

## 1)モノづくりの技術を持つ

今後は生物学製剤/細胞製剤も含め

2)品質保証を大手製薬会社より高める(問題の製造所大手はなし)

3)現場力を高める(この資料に高める方法記載)

知識向上 & 過去問対策で常に品質保証のレベルUp

4)委託元の懸念を払拭するマネジメント

5)QA長の質を高める

6)モノづくりの基本3要素の弛まぬ向上

医薬品のモノづくりをしたい/医薬品のモノづくりの品質保証をしたい人は受託会社に就職を希望したいと思える、夢のある会社、かつ自分が成長を実感できる会社にする。

# 受託の概念を変えるこれからの視点

生物学的製剤、細胞医薬品開発会社などから、

- ・GMPの話をして欲しい
- ・製造の申請に関するレギュレーションの注意点は？

要望を受けることがある。

医薬品を開発し製造する力はあるが、GMPなどについては知らない。医薬品はGXP & レギュレーションが厳しい世界

⇒

- ・コンサルティング（無料あるいは格安で）
- ・開発会社の製造を相手側の設備を借りて受託 など

早い段階（治験薬）から関わることをできないかの模索から、ビジネスチャンスを見いだしていく取り組みもあってもよいのではないだろうか？

こうあって欲しい姿（GMP実施状況オープン）

FDAの指摘事項483Formが入手可能（有料）

⇒各社がGMP向上に役立っている。

しかし、PMDAはオレンジレーターで一部開示されているが、  
FDAのような査察レポートは非公開

（その中から講習会で一部紹介）

富山県は県の査察をFDAのように開示を！

⇒メリット

1) 各社がGMP向上に切磋琢磨

2) 委託元は査察をしなくても或る程度GMP実施状況把握

⇒デメリット

感じない。デメリットあるなら米国で問題が起きている

こうあって欲しい姿(これまでのGMP不備など)  
マイナスをオープンにする。

行政処分

製品回収

⇒ネットで調べればわかること

オープンにすることで、武器にする！

委託元は自社品の承認書齟齬は分かるが、

委託先の自社品、他社受託品の承認書齟齬は不明

しかし、そこで処分を受けると影響を受ける

⇒これは調査できない。

⇒膿を出し切って改善した企業の方が安心との見方も  
(処分されていない会社は今後問題が露見する可能性も?)

# こうあって欲しい姿（設備と技術オープン）

富山県薬業連合会委受託委員会で検討されている？

## 各社の設備

- ・一覧
- ・検索すればわかるように

（これまでは委託元が各社のHPから委託先に確認）

## 各社の得意技術

- ・剤形
- ・ライン設計/保証
- ・その他 特殊な技術があれば

富山県は委受託でパイオニアになっていただきたい

# 技術 & 品質保証以外の信頼を得る事項

- ・レスポンスを確実に行う

連絡をもらったら、その日の内に返す（遅くても翌日まで）  
直ぐに対応できない場合は、その旨伝える

⇒レスポンスが悪い委託先は論外！

- ・納期より、品質保証を優先する

生産計画を優先し、逸脱/OOSを中途半端にするような会社には“怖くて”委託できない。納期が遅れることを勇気をもって伝えて欲しい。製販はその方が安心（もし、そうでない製販QAがいたら、その製販のQAが問題）

- ・隠さない/開示する（ミスが報告できる風土と罰しない人事制度）

- ・モノづくりはトラブル（逸脱/OOS）が発生する前提で考える

# ラインでの保証（GMP上乘せ基準）

ラインで全数保証を実践する。

- (1) ライン設計はフェールセーフ機構
- (2) センサーはポジティブセンサー（ラベル有検出）
- (3) 表示資材はラインで全数バーコード管理
- (4) 金属は粉（除鉄器）と成形（金属探知機）で二度検査
- (5) 直接薬剤に接する資材の異物対策
- (6) 師過可能な原料は師過/ろ過する
- (7) 外観のビデオ検査
- (8) 兼用ラインは異種品のラインでの検出

医薬品製造ではぜひ導入していただきたい。

# 江戸城腹痛事件 富山がお薬県になった発端

<http://www.koukandou.co.jp/ayumi/>

- 委託先初めて  
訪問する時
  - ・相手を知る(関心を持つ)
  - ・ホームページから情報を事前に得る
  - ・ある富山の会社 配置薬の記念館

江戸城内で、突然激しい腹痛に見舞われた三春藩(現在の福島県)の藩主に、富山藩二代藩主・前田正甫(まさとし)公が常備していた反魂丹を与えたところ、たちまち痛みはおさまりました。この事件をきっかけに、諸藩の大名の知るところとなり、富山のくすりが評判を呼ぶようになります。濟世救民の志が強かった正甫公は、薬御用達松井屋源右衛門に製薬を命じ、反魂丹をはじめとする富山のくすりを他の藩へ販売します。

⇒その場にいた人は二代藩主の名前を言えなかったが、取締役は流石、スラスラと名前が出てきた。

# 配置薬の考え “先用後利”

先に薬を預けておいて、後から利用した分だけの代金をいただき、新しい薬を補充するという「先用後利」は、「**用を先にし利を後に**」という正甫公の理念が反映されたビジネスモデルで、富山のくすりならではの販売手法

薬の効能と相まって、富山の配置薬は全国に販路を広げていきます。

全国のお得意先に納められた配置薬は、富山のくすりの代名詞ともいえます。

**ぜひ、「先用後利」のビジネスモデルを、開発会社/新薬開発会社との共同研究に取り入れていただきたい。**

# 添加剤をたくさん売る秘訣⇒開発品に使う

既存品の添加剤を自社品への変更

・変更管理    ・PV3ロット    ・安定性試験

などを行うため、時間と費用がかかる。

よい選択肢は、新製品の開発段階から使ってもらう。

原薬であれば、早い段階で製造に関わる。

先端産業であれば、早い段階で関り、支援できることがないか探る。

# なぜ九州に通販の会社が多いか？

## 福岡に通販会社が多い理由とは？

<https://tsuhanjinzaigent.jp/2020/09/19/%E7%A6%8F%E5%B2%A1%E3%81%AB%E9%80%9A%E8%B2%A9%E4%BC%9A%E7%A4%BE%E3%81%8C%E5%A4%9A%E3%81%84%E7%90%86%E7%94%B1%E3%81%A8%E3%81%AF%E7%BC%9F%E7%A6%8F%E5%B2%A1%E3%81%8C%E6%9C%AC%E7%A4%BE%E3%81%AE%E9%80%9A/>

日本全国の中でも九州は特に通販会社が多いといわれています。中でも九州の中心都市である福岡には数々の有名な通販会社が本社を構えています。

## 辛子明太子の「ふくや」に理由あり？

福岡といえば、ご当地品として辛子明太子が有名です。「ふくや」はかなり早い段階で明太子の通信販売をスタートさせていました。

まさに福岡における通信販売の先駆者です。

そんななかでさまざまな通販ノウハウを編み出し、「ふくや」は周りにもそのノウハウをシェアしていききました。

このため福岡ではいつしか通販を展開する企業が多くなったといわれています。

⇒儲ける企業が近くにあると多くの会社が真似る。

ぜひ2～3社、見本になる会社になっていただきたい。

そうすると、続く企業が増えます。

現場力を高める      SOP通り試験するだけで精一杯  
SOPを支える知識を持っていない  
雪印乳業食中毒事件⇒**知識不足** & **トレーサビリティ不備**  
平成12年6月;大阪工場製造牛乳製品

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

停電(殺菌中)⇒菌が増殖する温度で数時間

細菌試験不適合⇒再度殺菌⇒適合⇒出荷⇒大阪工場

- ・**黄色ブドウ球菌が毒素を生産することを知らなかった**  
⇒菌の同定すれば黄色ブドウ球菌、毒素の試験すれば！

1ロットだけの廃棄！    &    雪印乳業は存続していた。

- ・製造記録に大樹工場の粉乳が使用された記録がなかった  
⇒トレーサビリティが弱く、直ぐに原因究明ができなかった  
ログブック(その設備で何を造ったかがすぐわかる)

# 小林化工の事例から 第三者委員会報告

小林化工株式会社 御中 調査結果報告書(概要版)2021年4月16日

[https://www.kobayashikako.co.jp/news/2021/210416\\_surveyreport.pdf](https://www.kobayashikako.co.jp/news/2021/210416_surveyreport.pdf)

第三者委員会の調査報告(概略版)が公表されました。その報告の中で、これまで新聞報道などでされていなかった項目も取り上げられていました。筆者はその点がとても気になっていました。もちろん、SOP違反、記録の偽造・捏造、製造販売承認書齟齬、申請データの偽証、齟齬を把握したうえでの裏マニュアルの存在、かつ経営層が把握していて何も対策されなかったことが一番の問題でした。

1. GVPとGQPの連携
2. 普段ないピークの報告
3. OOS処理の妥当性
4. 習慣性医薬品の保管
5. データの見方(No.14)
6. 化血研の一斉点検での対応
7. 日局名称と局外規の名称違い

# 1. GVPとGQPの連携

報告書引用を箇条書きに

・2020年11月25日、Meiji Seika ファルマから、再び、安全管理部に対して、薬局が販売したイトラコナゾール錠 50mg について、2 例の副作用が生じた旨の有害事象連絡票による連絡がなされた。当該連絡票には、「服用した患者で記憶がなくなるという症例が続いた」という記載、及び服用した小児が「気が狂ったように頭を壁に打ち付けたりしている」という記載がなされていた。安全管理部及び安全管理責任者は、添付文書の記載に従い、前者については「記憶がない」として未知・非重篤、後者については「錯乱」として既知・非重篤の症例と判断し、厚生労働省への定期報告の対象とするとの措置を取ることとし、その旨総括製造販売責任者に報告し、了承を得ている。

⇒この時点でGVPからGQPへの連絡は行うことは難しかったのでしょうか？ 念のために品質を確認する。まさにこれがGVPとGQPの連携を重視するための薬事法の改正目的でした。なぜなら、これまでの副作用報告ではありえないような報告でした。

# 1. GVPとGQPの連携

この時GQPに報告していれば1～2日（実際GQPに報告してから1日後に回収）後に回収と服用停止を連絡でき、その後の副作用や服用による事故を防いだ可能性が高いです。それがGVPとGQPの連携です。機能していませんでした。

Meiji Seikaファルマの安全管理部は自社のQAに連絡はされなかったのでしょうか？

報告書（概要版）には記載がありません。製販が対お客様 & 対当局に対して法的責任を持っていますが、お客様はMeiji Seikaファルマを信頼して製品を購入しています。製品名にもMeiji Seikaファルマの名前が入っています。販売会社として小林化工に任せるのではなく、自ら行動して、小林化工に調査を依頼するのが良かったです。あるいはQAは工場を訪問して調査するのも早期に原因究明の道でした。コロナで製造所の外部来訪者を制限していますが、それよりも優先することでした。

# 1. GVPとGQPの連携

・2020年12月1日、Meiji Seika ファルマの MR から、安全管理部に対して、上記と同じ薬局の処方元である皮膚科泌尿器科医院から入手した情報であるとして、イトラコナゾール錠 50mg から 2 例の副作用が生じたとの有害事象連絡票による連絡がなされた。そのうちの一つの症例は、「患者がイトラコナゾールを服用したところ、夜中に意識が朦朧とし、ふらつき・錯乱が起きた。」というものであり、もう一つの症状は、幼児が服用したところ、「不機嫌・ふらつき(千鳥足)・ぼーっとする(意識朦朧)」といった症状が発現したというものであった。安全性管理部及び安全管理責任者は、いずれも未知・非重篤の症例と判断し、厚生労働省への定期報告の対象とするとの措置を取ることにし、その旨総括製造販売責任者に報告し、了承を得ている。ー省略ー なお、有害事象連絡票には、医師の所見として、「イトラコナゾールは当院でよく処方する薬剤でこれまで有害事象を経験したことは無かったが今月立て続けに同じような有害事象(ふらつきや意識朦朧)を経験し、驚いている。」とのコメントが記載されていた。

⇒

「何か変なことが起きている」ことはGVPでも意識があったと思われます。11月25日に続いてです。せめてこの時点でGQPへの報告があれば良かったです。

# 1. GVPとGQPの連携

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

⇒

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

# 1. GVPとGQPの連携

⇒下記の反省点があるのではないのでしょうか？

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

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

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

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

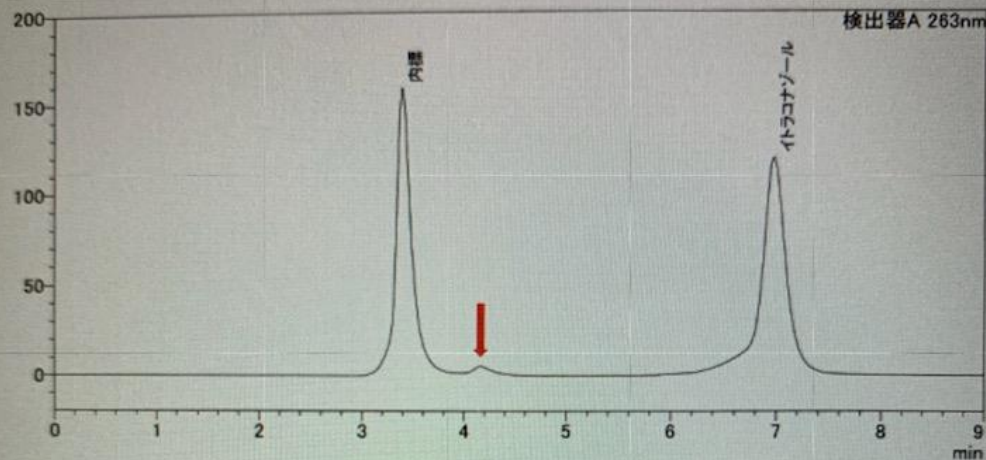
## 2. 普段ないピークの報告

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

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

【ロット番号 T0EG08 の液体クロマトグラム】

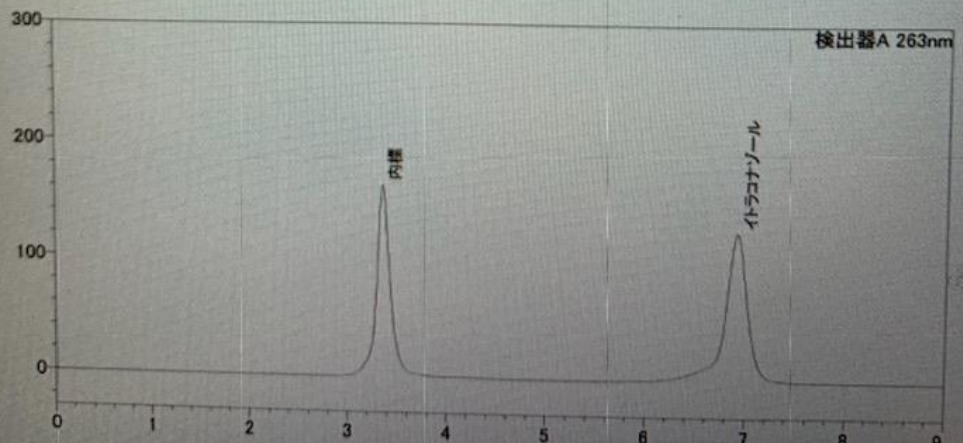
＜クロマトグラム＞  
mV



※赤矢印部分に不純物のピークが存在する。

【標準溶液の液体クロマトグラム】

＜クロマトグラム＞  
mV



## 2. 普段ないピークの報告

### 報告書引用

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

しかし、異常なピークの存在について報告を受けた試験実施責任者は

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

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

## 2. 普段ないピークの報告

⇒

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

⇒

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

⇒

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

# CRM (Cockpit Resource Management)

「ジャンボ機長の状況判断 ー失敗しない決断と行動ー」 坂井優基著

CRM訓練で強調されること 今はCrew

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

# 「ジャンボ機長の状況判断 —失敗しない決断と行動—」 坂井優基著

ジャンボジェット機の実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。

### 3. OOS処理の妥当性

報告書から

|             |           | 承認書記載 | 実際の手順        |
|-------------|-----------|-------|--------------|
| イトラコナゾール    | 溶解・噴霧造粒工程 | 『5kg』 | 『5.35kg』 注1) |
| 95.0～105.0% | 後混合工程     | —     | 『0.5kg』 注2)  |

⇒

注1)

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

注2)

該当ロットでは0.85kgを量っていた。50mg/1錠だが、実際58.5mg/1錠になる。17%も割り増し仕込みが行われていた。割り増し仕込みは規格上限が限界では？

## 2.2.2 過量仕込み

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

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

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

## 2013年GMP事例集(～GMP7-40)

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

[答]

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

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

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

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

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

[答]

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

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

[答]

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

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

[答]

加えないことは認められない。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[答]GMP7－32に該当するものは差し支えない。

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

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

GMP7－19(標準的仕込み量) 2022年GMP事例集(ご参考)

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

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

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

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

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

## GMP7－20(標準的仕込み量) 2022年GMP事例集

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

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

### 3. OOS処理の妥当性

#### 報告書引用

含量 粉碎方法 超音波抽出時の溶媒

|               |       |     |               |
|---------------|-------|-----|---------------|
| 初回試験(バルク品)    | 92.1% | 乳鉢  | テトラヒドロフラン＋移動相 |
| 初回試験(包装品)     | 96.1% | 乳鉢  | テトラヒドロフラン＋移動相 |
| 初期調査(バルク品 n1) | 97.3% | 粉碎機 | テトラヒドロフラン     |
| 初期調査(バルク品 n2) | 97.4% | 粉碎機 | テトラヒドロフラン     |
| 再試験(バルク品)     | 97.4% | 粉碎機 | テトラヒドロフラン     |

※含量の規格値は 95%～105%

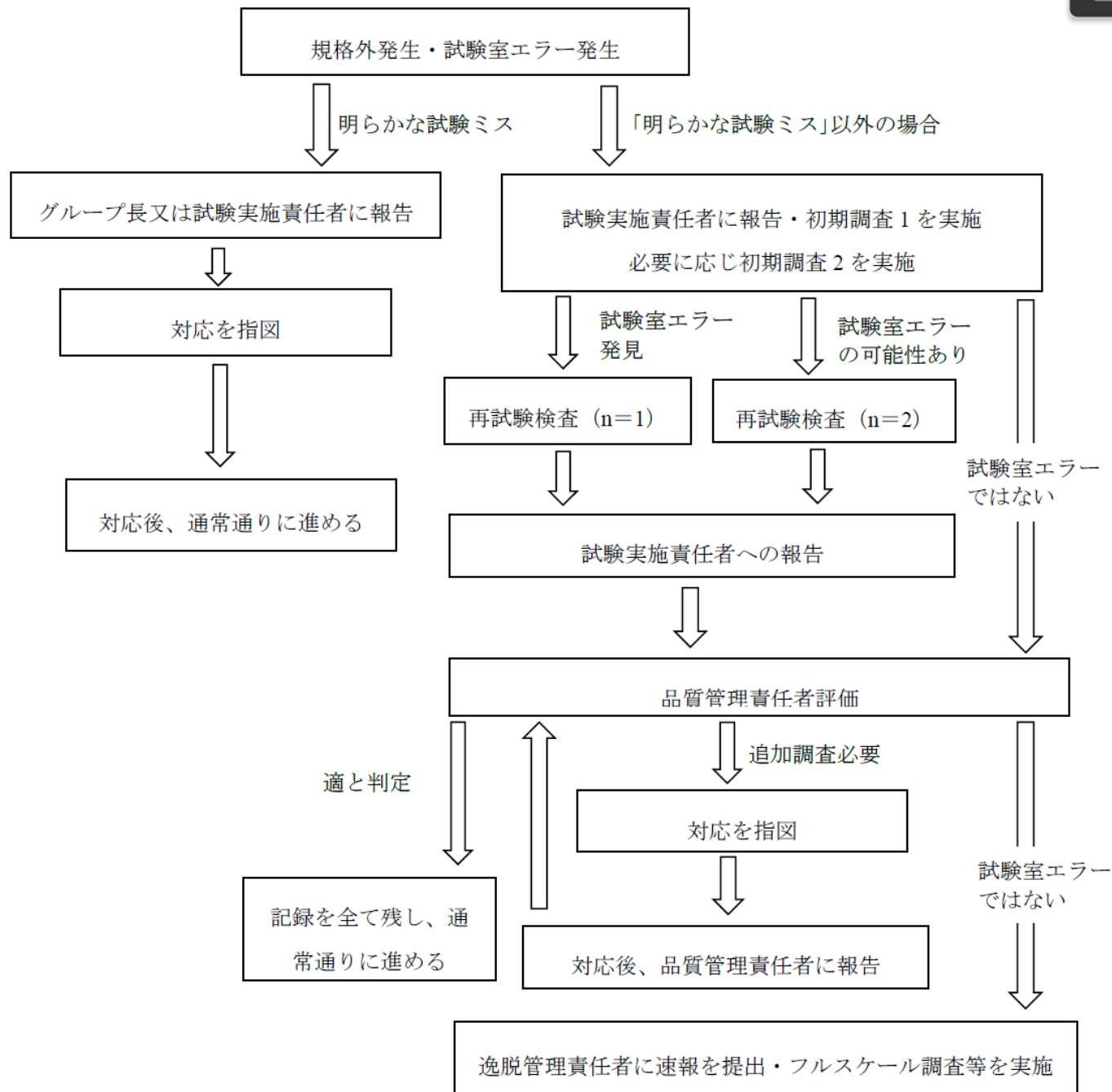
⇒抽出溶媒(テトラヒドロフラン＋移動相)が承認書法

OOSのSOPに従い、試験室エラーの可能性があり、

再試験検査(n=2)が行われています。

出荷試験は、承認書の試験方法に問題があっても、承認書の試験を行い出荷判定をする基本が忘れられている。

そのことをQC長 & QA長も見逃している。



※「明らかなミス」とは、試験器具、試薬の間違いや機器の設定ミスなどを意味する。

### 3. OOS処理の妥当性

#### 報告書引用

・ロット番号 T0EG08 の定量試験では、初回試験においてバルク品で規格値を逸脱する結果が出ている。その後、バルク品を対象に初期調査を行ったところ、規格値を充足する結果が得られ、その後、バルク品を対象として実施された再試験においても規格値を充足する結果が得られた。そのため、初回試験は、試験室エラー、すなわち製品に問題があるのではなく、試験の方法に問題があったことにより規格値を逸脱した結果が出たものと結論付けられた。

・初回試験は、比較的経験の浅い試験者によって実施されたが、初期調査及び再試験は、それよりも年次が上で試験経験の豊富な試験者が実施した。

⇒

経験の浅い経験者の方が適切なデータを出していたことになります。それはSOPに忠実に行ったからでしょう。

### 3. OOS処理の妥当性

・SOP と齟齬する方法での試験実施は、試験実施責任者である主任の指示により行われた。その理由は、「錠剤粉碎機の方がきちんとすりつぶされ、数値が正確になると思った。」、「テトラヒドロフランのみを先に用いた手順の方がイトラコナゾールの抽出がうまくいく。」といったものであった。OOSのSOPに従い、試験室エラーの可能性があり、再試験検査(n=2)が行われています。

⇒

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

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

### 3. OOS処理の妥当性

- ・なお、小林化工において、本件発覚後、検証試験を実施したところ、粉砕機を使用し、またテトラヒドフランのみを溶媒として用いた場合に、含量が多く検出されるとの結果が確認されている。
- ・このように、「(試験室エラーの可能性はあるが)製剤に問題がある可能性もある」場合にも再試験の実施が可能となっているため、逸脱処理をするのではなく、再試験を実施する方向の判断を下すことが容易な仕組みとなっている。実際に多くの場合に「試験室エラー」との判断の下に再試験が行われ、規格内に収まるとの判断が行われていたものと考えられる。
- ・原料受入試験や製品試験に係る理化学試験に対する基礎知識や経験のない者に適切な教育訓練を行うことなく、試験を担当させることが多々あった。試験者としても自らの技量に自信を持つことなど到底できるわけもなく、「試験室エラーで処理せよ。」との上長の指示に従わざるを得なくなる素地を形作ることになったものと思われる。

### 3. OOS処理の妥当性

・もともと、品質管理部の試験者の中にも、十分な知識・技能を持つとともに、試験者として正しいあり方を保とうと努めていた者も存在する。当委員会がヒアリングを行った試験者の中には、学術的なバックグラウンドや他の製薬会社で品質管理試験業務に従事した経験を有する者もあり、これらの試験者は、一様に、小林化工における品質管理試験のあり方に強い違和感を抱いていたと述べている。これらの試験者の中には、上長から試験室エラーとして処理するように指示された際にも、それに唯々諾々と従うのではなく、反論をするようにしていたと述べる者もあり、小林化工においても、試験者としての矜持を保持しようと努めていた者がいることは事実として指摘しておかなければならない。

### 3. OOS処理の妥当性

⇒OOSのSOPでは“工程調査”が出てきていません。試験のやり直しだけでラボエラーとの判断です。初期調査は試料を再度別の方法（乳鉢⇒粉碎機）で粉碎し別の溶媒（承認方以外）で抽出しています。

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

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

### 3. OOS処理の妥当性

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

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

## 4. 習慣性医薬品の保管 別の薬剤コンタミ

### ・習慣性医薬品の管理の問題

リルマザホン塩酸塩水和物は習慣性医薬品です。

<https://www.pref.aichi.jp/iyaku/tebiki/k8.pdf>

(3) 向精神薬に指定されていない習慣性医薬品についても、向精神薬と同様の管理をしてください。

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

どうなっていたのでしょうか？

施錠管理 & アクセス制限があれば防止できていたのではないのでしょうか。

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

## 4. 習慣性医薬品の保管

### 報告書引用

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

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

## 4. 習慣性医薬品の保管

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

## 4. 習慣性医薬品の保管

⇒

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

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

習慣性医薬品に関する認識が低かったと思います。

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

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

## GMP10-26(保管)

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

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

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

3製造管理体制の整備について。医薬品の品質、有効性及び安全性を確保するため、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令第179号。以下「GMP省令」という。)において、原料の取違いや品質が確認されていない原料の誤った使用など、製品品質に影響を及ぼす事態を未然に防ぐ観点から、原料の適切な保管管理、出納管理等の製造管理に係る基準が規定されている。当該事案における医薬品原薬の混入については、製造所における原料の保管管理及び出納管理が適切に実施されておらず、原薬の取違いが発生し、更に品質試験において取違いを検知できない体制であった等の不備が見られている。上記を踏まえ、原料の保管管理等の徹底を含め、GMP省令における原料の取り扱いについては、次のとおりとすること。

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

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

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

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

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

# 5. データの見方

まとめた表である。

【イトラコナゾール錠 50mg の溶出試験結果】

| 評価年  | 工程     | 含量      | 溶出試験                   |                        |                  |           |             |             |                         |                         |                   |            |          |          |
|------|--------|---------|------------------------|------------------------|------------------|-----------|-------------|-------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|------------|----------|----------|
|      | 管理範囲   | 95～105% | 60～90%                 |                        |                  |           |             |             | 80%以上                   |                         |                   |            |          |          |
|      | 管理項目   | 含量      | 60分<br>平均<br>n6<br>1回目 | 60分<br>平均<br>n6<br>2回目 | 60分<br>平均<br>n12 | 60分<br>平均 | 最低<br>(60分) | 最高<br>(60分) | 120分<br>平均<br>n6<br>1回目 | 120分<br>平均<br>n6<br>2回目 | 120分<br>平均<br>n12 | 120分<br>平均 | 最低(120分) | 最高(120分) |
|      | 管理値下方  | 95      | 60                     | 60                     | 60               | 60        | 60          | 60          | 80                      | 80                      | 80                | 80         | 80       | 80       |
|      | 管理値上方  | 105     | 90                     | 90                     | 90               | 90        | 90          | 90          | -                       | -                       | -                 | -          | -        | -        |
| 2020 | T9EG22 | 100.7   | 80.7                   | -                      | -                | 80.7      | 79.7        | 81.9        | 92.4                    | -                       | -                 | 92.4       | 90.9     | 94       |
| 2020 | T9EG23 | 98.9    | 78.9                   | -                      | -                | 78.9      | 77.4        | 81.7        | 90.7                    | -                       | -                 | 90.7       | 88.4     | 92.4     |
| 2020 | T0EG01 | 101.6   | 80.9                   | -                      | -                | 80.9      | 78.8        | 82.9        | 89.9                    | -                       | -                 | 89.9       | 88.4     | 90.9     |
| 2020 | T0EG02 | 100.6   | 80.4                   | -                      | -                | 80.4      | 79.5        | 81.7        | 91.4                    | -                       | -                 | 91.4       | 89.1     | 93.6     |
| 2020 | T0EG03 | 100.1   | 80.2                   | -                      | -                | 80.2      | 77.6        | 83.2        | 93.1                    | -                       | -                 | 93.1       | 91.8     | 94.5     |
| 2020 | T0EG04 | 98.9    | 75.5                   | -                      | -                | 75.5      | 74.6        | 76.7        | 88.1                    | -                       | -                 | 88.1       | 87.2     | 89.0     |
| 2020 | T0EG05 | 99.0    | 78.3                   | -                      | -                | 78.3      | 77.6        | 79.2        | 88.7                    | -                       | -                 | 88.7       | 87.4     | 90.2     |
| 2020 | T0EG06 | 100.0   | 78.0                   | -                      | -                | 78.0      | 76.9        | 79.4        | 88.3                    | -                       | -                 | 88.3       | 86.7     | 89.9     |
| 2020 | T0EG07 | 98.5    | 79.6                   | -                      | -                | 79.6      | 78.5        | 80.7        | 90.3                    | -                       | -                 | 90.3       | 89.1     | 91.6     |
| 2020 | T0EG08 | 97.4    | 87.2                   | -                      | -                | 87.2      | 86.7        | 87.9        | 97.8                    | -                       | -                 | 97.8       | 96.9     | 98.5     |
| 2020 | T0EG09 | 98.1    | 79.0                   | -                      | -                | 79.0      | 77.3        | 80.5        | 90.3                    | -                       | -                 | 90.3       | 89.2     | 91.7     |
| 2020 | T0EG10 | 98.2    | 78.9                   | -                      | -                | 78.9      | 77.5        | 80.2        | 90.9                    | -                       | -                 | 90.9       | 87.9     | 92.8     |
| 2020 | T0EG11 | 99.3    | 77.4                   | -                      | -                | 77.4      | 76.7        | 79.5        | 89.7                    | -                       | -                 | 89.7       | 88.5     | 91.7     |
| 2020 | T0EG12 | 99.4    | 76.7                   | -                      | -                | 76.7      | 75.6        | 77.9        | 93.9                    | -                       | -                 | 93.9       | 91.0     | 96.7     |
| 2020 | T0EG13 | 100.1   | 72.8                   | -                      | -                | 72.8      | 71.9        | 73.4        | 87.5                    | -                       | -                 | 87.5       | 86.8     | 88.7     |
| 2020 | T0EG14 | 99.8    | 79.3                   | -                      | -                | 79.3      | 78.9        | 80.5        | 90.2                    | -                       | -                 | 90.2       | 89.1     | 91.0     |
| 2020 | T0EG15 | 101.0   | 78.9                   | -                      | -                | 78.9      | 78.3        | 79.6        | 91.3                    | -                       | -                 | 91.3       | 90.4     | 91.9     |
| 2020 | T0EG16 | 100.2   | 82.5                   | -                      | -                | 82.5      | 79.7        | 85.1        | 92.2                    | -                       | -                 | 92.2       | 88.8     | 95.2     |

95

定量試験は、特定の原料がどの程度入っているかを解析することを目的とするため、解析対象とする原料に合わせて、適切にピークを検出できるように設定を行っている。具体的には、クロマトグラムで確認された全てのピークについて、ピークレポートと題する表に記載するのではなく、最小面積として設定した数値以下の面積のピークは、ピークレポートに記載されないようにする。ロット番号 T0EG08 で観察された異常なピークは、設定上、ピークレポートに記載されない面積のものであった。

# データの見方

## 報告書引用

・上記のとおり、ロット番号 T0EG08 の溶出試験の結果は、一応規格には適合している。もっとも、その試験結果は、それ以前のロットの試験結果のトレンドとは大きく外れており、本来であれば、品質管理部担当者において、違和感を感じ、当該ロットの製造において特異な事象が存在しなかったか確認してしかるべきであったと思われる。

⇒該当ロットの前の9ロットのデータ(エクセルのデータ分析で即求められます)

100.7 98.9 101.6 100.6 100.1 98.9 99.0 100.0 98.5

平均 99.81

標準偏差 1.047

該当ロットの値 97.4

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

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

97.4%以下が出現する確率=0.010724 ⇒1.07%

# データの見方

つまり、93回に1回しか起きないことが起きているのです。つまりこのデータを問題ないとしたのは、 $1/93$ が正しいデータにかけたことになります。なんと大胆なことでしょう！ 知らないということは危険なことをしているとの認識もないのでしょうか。ちなみにそれまでに低かった値98.5では、98.5以下が出現する確率 $=0.11507 \Rightarrow 11.5\%$

98.5と97.4ではたった1.1%の違いでたいしたことないと判断されたのかもしれませんが、統計的に約10%も出現する確率が違うのです。

皆さん、Aを選ぶと11%の確率で10万円当たります。Bを選ぶと1%の確率で10万円当たります。どちらを選びますか？と言われたらどうされますか？これが統計・確率的にデータを眺めるということです。

QCとはQuality Control(品質管理)です。本屋さんで品質管理の本を見ると統計・確率について説明しています。せめて試験実施責任以上の責任者はこの程度のバラツキについての基礎知識を持ちたいものです。普段からこのような判断の土台の基礎知識を習得あるいは研修を行っていたら、このデータの示している意味を理解できて、さらなる調査を行い、すぐに問題発見につながったと思います。

### 3)出荷時のデータの見方 統計/確率の視点で考察する Cバルクの規格97.0~101.0%

試験をしたら97.0%⇒適合

まさか、こんな判断をしている人はいないと思う。

97.0%ということは、万が一収去（公的機関が市場の製品試験し適合か判断）が、あると、その97.0%がロットの母平均とすると、公的機関が試験をして不適合になる確率は50%である。これが確定すると製品回収になる。ある程度余裕をもって適合していないと、このロットは適合と判断されず、不適合になり製品回収になる。原薬であれば、ユーザーで受入試験を行い、50%不適合になる。あるいは下限値近くだとOOTになり問題になる場合もある。よって、このケースでは、下限値まで1σしかないため、そのリスクが高いと判断し、含量Upを行い問題発生を未然に防いだ。

これが統計/確率的に問題を考察するということ。

# 統計/確率の概念で問題を考察する

原料(原薬/添加剤)であれば、多くの製造所は試験の省略を行っている。しっかりした製造所であれば、試験成績書のOOT管理を入れ、ある範囲の値から外れているとOOTを出して調査する。そうでない製造所は気づかずにその原料をそのまま使用し、製品を出荷する。原薬であれば製品試験で気がつく場合もあるが、添加剤であればわからない。

もし、添加剤で実は出荷時にGMP不備(規格を下回った製品があったが平均したなど & OOS対応不備)があったとなると、最近のPMDA/監麻課は後から製品回収をさせている。

その典型的な例が、日医工さんの製品回収である。

「出荷試験の結果に書類の欠落」との言葉で言っているかつまり、十分な根拠とその論理展開ができずに出荷している

原料が怖いのはその原料を使った製品が回収になり、その損害を原料メーカーに求められると莫大な費用負担になる。<sup>81</sup>

# 統計/確率の概念で問題を考察する

## 出荷時の値

- ・経年の低下
- ・試験バラツキ

を考慮して有効期間内を保証する。

規格に入っているから問題ないとの考えはない。

換算仕込みだと、試験結果が品質に大きく影響する

- ・ $n$ 数  $\geq 3$
- ・COAの結果を参照(一定の差以上あれば検証する)

# 含量と溶出試験のデータの違い

含量(該当ロットの前9ロット)

|       |       |       |       |         |      |      |       |      |
|-------|-------|-------|-------|---------|------|------|-------|------|
| 100.7 | 98.9  | 101.6 | 100.6 | 100.1   | 98.9 | 99.0 | 100.0 | 98.5 |
| 平均    | 99.81 | 標準偏差  | 1.047 | 該当ロットの値 | 97.4 |      |       |      |

溶出試験(該当ロットの前9ロット)

|         |       |      |       |         |      |      |      |      |      |
|---------|-------|------|-------|---------|------|------|------|------|------|
| (60分平均) | 80.7  | 78.9 | 80.9  | 80.4    | 80.2 | 75.5 | 78.3 | 78.0 | 79.6 |
| 平均      | 79.17 | 標準偏差 | 1.723 | 該当ロットの値 | 87.2 |      |      |      |      |

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

|         |       |      |       |       |      |      |      |      |      |
|---------|-------|------|-------|-------|------|------|------|------|------|
| (90分平均) | 92.4  | 90.7 | 89.9  | 91.4  | 93.1 | 88.1 | 88.7 | 88.3 | 90.3 |
| 平均      | 90.32 | 標準偏差 | 1.774 | 該当トの値 | 97.8 |      |      |      |      |

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

つまり、1,000万回に1回以下確率、ほぼゼロ

雷に打たれる確率 <https://www.shikokubank.co.jp/room/2022/06/lottery.html>

ジャンボ宝くじの当たる確率は、1年に1度、雷の被害に遭うのとほぼ同じ確率です。

1994年（平成6年）から2003年（平成15年）の間に、約13.8人が落雷の被害に遭っています。日本の人口が1億2,289万8,000人とする、その確率は約0.00001122%です。ジャンボ宝くじの当たる確率1,000万分の1（0.00001%）は、雷の被害に遭うのとほぼ同じだと考えるとわかりやすいでしょう。

出典：総務省統計局

出典：dinnteco Japan

つまり、 $13\sigma$ は宝くじに当たる確率とほぼ同じです。

⇒この説明を聞いた後に、このロットが規格に入っているから品質は問題ないとして出荷しますか？

データを統計・確率で見る習慣を身に付けたい。

# 含量と溶出試験のデータの違い

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

なぜ該当ロットは含量が低くて溶出試験の値が高いのか？

溶出試験(イトラコナゾール) [https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/a/o\\_ltraconazole\\_Cap-Tab\\_01.pdf](https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/a/o_ltraconazole_Cap-Tab_01.pdf)

UVスペクトル <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000676979.pdf>

|           | 255nm(溶出試験) | 263nm(含量) |
|-----------|-------------|-----------|
| イトラコナゾール  | 約0.87       | 1         |
| リルマザホン塩酸塩 | 約1.3        | 1         |

含量と溶出試験の測定波長の違いがあり、イトラコナゾールは溶出試験の波長では感度は低下し、一方リルマザホン塩酸塩は感度が上昇している。約比率は149%Upしている。

| 原薬(1錠当たり) | イトラコナゾール  | リルマザホン塩酸塩  |
|-----------|-----------|------------|
| 前9ロット     | 58.5mg    | 0mg        |
| 該当ロット     | 53.5mg    | 5mg        |
| 含量        | 溶出試験(60分) | 溶出試験(120分) |
| −2.4%     | +8.03%    | +7.48%     |

含量と溶出試験の差は10%

よって測定波長263nm(含量)⇒255nm(溶出試験)

含量が低く出て溶出試験で高くでたのは含量と溶出試験の測定波長の違いで両物質のモル吸光係数(感度)の違いで

イトラコナゾールの感度低下 &

リルマザホン塩酸の感度上昇の結果のようです。

含量が低いのに溶出試験が高いことに違和感持てばなにかおかしいことが該当ロットに起きていると推測できました。

## 6. 化血研の一斉点検の対応

### 報告書引用

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

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

⇒

明らかな判断ミスでした。薬機法の目的、品質/安全/有効性の確保により、国民の健康維持向上です。そこには品質が確保されたうえでの安定供給です。安定供給が品質より優先されません。安定供給ということで、自身の保身優先だったのではないのでしょうか？

## 6. 化血研の一斉点検の対応

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

・矢地第二工場の工場長は、2015年に、他の製薬会社から出向する形で小林化工に異動し、2016年7月から矢地第二工場の工場長に就任しているが、就任直後から、矢地第二工場の製造実態の把握に着手し、承認書と実態が齟齬している製品については、生産技術部の手を借りつつ、その解消に取り組んでいる。フォレンジック調査でも、矢地第二工場の工場長が、齟齬解消のための取組状況を製造管理者等に報告している電子メールが多数発見されている。⇒「人が創る品質」まさに品質は人が創っています。問題を問題と認識してその人のできる範囲で努力していた人もいらっしまったようです。

## 7. 日局名称と局外規の名称違い

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

⇒ イとリが同じア行？ 推測

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

添付文書は日局の名称に従って、変更されていた。

⇒ 製造所内で名称が変更されていなかった？

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

⇒

今回のコンタミは起きなかった。

教訓; 一つひとつやるべきことを行うことの重要性

## 7. 日局名称と局外規の名称違い

報告書にないが、新聞報道注)によると

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

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

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

## まとめ

報告書(概要版)はすべてを出されていませんが、十分参考になります。

多くの学びがあります。

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

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

# 富山県の製薬企業で約90品目回収の 第三者委員会報告から学ぶ

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

## 1. OOSロットの不適正な救済措置等に係る調査結果 類型 A 手順書上認められない再試験等

OOSの管理に関する手順書に反して、初回試験結果(OOS)を棄却し、初回試験と同一サンプルを用いた再試験又は別のサンプルを用いた試験(以下「再試験等」という。)の適合結果を採用して出荷した事例

⇒OOSのSOPを守っていなかった。

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

## 類型 B 再加工処理

OOSロットに対して、製造指図記録書に記載のない再加工処理を施した上で出荷試験を行い、規格適合結果を得て出荷した事例

⇒錠剤を粉碎して再度打錠は製造販売承認書違反  
(軽微変更 & 一部変更申請のルールを理解していない)

## 類型 C 社内規格不適合品の出荷

承認規格には適合しているが、製品標準書において日医工が独自に設定した社内規格に適合しなかったOOSロットにつき、当該社内規格に不適合であった場合に出荷することを認める手順等が製品標準書に定められていないにもかかわらず、出荷試験合格品として出荷した事例

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

## 類型 D 良品選別後の出荷試験不実施

出荷試験のうち定量試験に不適合となったカプセル剤OOSロットにつき、ウェイトチェッカーを用いて良品選別を行ったのち、選別後の製造ロットにつき、定量試験／溶出試験を実施せず、選別前の定量試験の数値に重量補正による比例補正をかけた数値／選別前の溶出試験の数値を用いて規格適合品として出荷した事例

⇒最終試験は最終製品（薬機法の個装箱）を試験する。

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

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

## (2) OOS ロットの不適正な救済措置の発生経緯

2014 年から 2016 年頃にかけて、ジェネリック医薬品の需要増に伴い、富山第一工場における生産数量・生産品目数も急増したが、これに対応できる人員、設備が整っておらず、製造部、品質管理部のいずれもひっ迫した製造スケジュール、試験スケジュールの中でその業務に追われ、これに伴い OOS の発生件数も増加していった。こうした背景の下、特に 2014 年から 2016 年にかけて OOS の逸脱の発生件数、逸脱会議の開催頻度も増加し、これに伴い不適正な救済措置の実施の件数も増加していった。但し、2017 年 3 月以降は、類型 B の事例が減少している。これは、上述の医薬品製造管理者の異動により、再加工処理（類型 B）のような明確に GMP に違反する不正な処理を検討、実行可能な者等がいなくなったことによるものと考えられる。

⇒責任者群が犯罪行為を実践していた。何故か？

# 品質 人を育てる じほう社のメルマガ <https://ptj.jiho.jp/article/148405> 現場力の回復が品質文化の第一歩

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

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

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

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

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

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

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

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

GMP不正を踏まえ、当局は北風政策を鋭意実施されている印象を受けます。

その北風政策が限界であることはすでにFDAが実感しているところでもあります。

北風政策だけでなく太陽政策(Quality Culture)をいかに製造所が実践できるようにするかです。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

『世界史の極意』(佐藤優著より)

「労働力の賃金

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

この考え方はマルクスの最大の貢献でした。」

これを業務に当てはめると下記になります。

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

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

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

ではどうすれば良いかの具体的な施策について下記の3点で説明します。

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

# ●1. 経営層の言動

## (1) 経営トップは品質の重要性を言い続ける

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

## (2) 利益は経営理念を実践した結果と理解する

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

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

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

### (3) 人材育成の種蒔きをする

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

## ●2. 品質文化醸成に必要なマネジメントと仕組み

### (1) 人事部へのお願い

#### ・意図しないミスの場合

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

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

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

## ・確信犯のミスの場合

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

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

## (2) 現場の上司へのお願い

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

## ●3. 一人ひとりの思いと行動

### (1) 不正を絶対しないとの決意

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

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

## (2) 良い医薬品を提供する薬を製造するとの自らの意思で行う

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

## (3) 学び続ける

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

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

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

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

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

つまり、「品質は大切」と言っていることと行動が一致していなかったのです。このように人事で品質を弱体化させている場合があります。

ところが品質問題が起きると、その人事責任者は処分されずに、品質部署の責任者がマイナス評価されます。

品質問題は人事も含めた経営トップがどれだけ認識して実践しているかです。品質トラブルを起こしている会社の経営トップと人事は品質に関心がなかったとのことと言えるかもしれません。ただ会社がそうだからと言って、製造と品質に関わる人は会社のせいにはしないことです。

インド独立の父、ガンジーの言葉「**自分から誇りを投げ捨てない限り、誰もあなたから誇りを奪うことはできない**」を心の糧にして実践していました。

エーザイ株式会社の内藤社長が子会社だったサンノーバ株式会社に寄贈された石碑に刻まれた言葉



「**人が創る品質**」、まさに人が品質を創っています。その人づくりが一番の品質文化醸成だと思います。まずは自分がそれを実践したいです。

## 最後は人の感性が品質を死守する

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

### 感性の3要素

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

それを伺い、なるほどと思いました。まさに品質においても同じなのです。

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

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

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

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

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

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

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

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

SOPには滅菌チャートを見ることにはなってなかったが、重要だと意識して見ていた。損失が拡大するところでした。全て文書で逸脱報告を出してくれました。口頭だけでない点が良かったのです。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。

なぜGMP違反、承認書齟齬がなくなるのか？

その対策はあるのか？（じほう社のメルマガ掲載10月末予定）

上記のことを考える場合には、2つのアプローチの方法があります。

### 1) 演繹法

なぜかを考え、対策を考える。

### 2) 帰納法

自社及び他社の失敗事例から失敗の原因を探り当て、その対策を行う。

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

# 問題点

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

# 製品回収事例から考える

## 軽微変更と一部変更申請の判断の難しさとその対応

cmPlusのGMPplatformのメルマガ(11月4日掲載予定)

製造販売承認書との齟齬で今もなお多くの製品が回収になっています。

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

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

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

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

承認書との齟齬ではいろいろなケースがあります。

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

これらをどう対応するかが製造販売会社(以下製販)に求められています。

今回、3)に関する製品回収があり、考察しました。

### 3. 回収理由      回収開始日   2022年9月27日

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

### 4. 危惧される具体的な健康被害

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

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

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

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

なぜGMP違反承認書齟齬がなくなるのか？その対策はあるのか？

上記のことを考える場合には、2つのアプローチの方法があります。じほう社メルマガ

## 1) 演繹法

なぜかを考え、対策を考える。

## 2) 帰納法

自社及び他社の失敗事例から失敗の原因を探り当てその対策を行う

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

## 問題点

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

# 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」

↓ “品質保証”を他の言葉に代えても同じ

❁ “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

知る(気づく)、対処する、確実に行う力  
本[生き方]より 稲盛和夫氏

結果 = 考え方 × 熱意 × 能力

一番大切なのは考え方

自分たちの工場、製品をどうしたいか  
= 自分たちの仕事、職場を守ること

二番目は熱意

時間とお金を何に使っているかを見ると、  
その人がどんな人かわかる

⇒大手製薬会社の社員より知っている&富山県を医薬品のモノづくりの先端を行く拠点にするとの気概

考え方と熱意があれば能力は伴う。

それを実践されたのが稲盛氏

# 誇りの品質保証

## 💖ガンジーの言葉

自分から誇りを投げ棄てない限り、誰もあなたの誇りを奪い取ることはできない

品質は重要；誰も口にする。否定する人はいない。

会社は「品質は大事」と口では言うが、品質をどう思っているかは言葉より行動でわかる。後回しにしたつけが今形となって襲ってきている。

しかし会社がそうであっても自分がどうするかである

仕事に、モノづくりに、品質保証にいのちを込めるか込めないかは自分の選択肢。

⇒受託に誇りをもっていただきたい。

医薬品の品質保証を行うには

**祈る精神**（Spiritual5S）がとても重要だということに、30年品質管理/品質保証に携わって来て気付きました。自分ができることは行い、できないことを絶えず祈る。祈り続けるとアイデアが浮かび、できる場合がある。祈ることは、それを何とか解決したい心の叫びである。祈るのは人の意思です。人が品質を創ります。そのために人の質を高めることが大切です。

人の質を高めること、人の気持ちを大切にすることで品質を向上させるヒントを紹介します。 医薬品の品質保証に携わる方に何かプラスになり、医薬品の品質がよくなることを願っています。それが回りまわって、人々の健康に”ハチドリの一滴（ひとしずく）”でも貢献できたら嬉しいです。

# どうすれば品質問題を防止できるか

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

