

# 原薬をめぐる最近の課題

## (GMP不備/MF・承認書との齟齬)

- ① 原薬が原因の製剤回収及び損害の大きさについて  
(実例を交えて、どこに問題があったのか)
  - ② 原薬メーカーの不備事例  
(承認書との齟齬、試験省略、OOSの処理、代替試験等)
  - ③ GMPの過去の問題点(無通告査察を含む過去の事例から)
  - ④改正GMP省令に絡む注意点
- GMP省令改正における製造所のMF/製造販売承認書との齟齬防止  
(試験方法の齟齬含む)

2021年10月29日

脇坂盛雄

# 脇坂 盛雄

1979年エーザイ川島工場検査部(品質管理部)に入社

品質管理部(9年間)→研修部(2)→人材企画室(2)

→生産推進部企画室(0.5) (採用、研修、人事)

→品質政策部(5.5)→仕入品管理室(1)

→美里工場品質保証部(1)→品質企画部(2)

→品質薬事部(2)→品質保証部(8.5)

2006年より品質保証責任者(2005年は副)

→日本リージョナルクオリティ統括部(1)⇒2013年9月末退職

品証(21年) 品管/品証(30年) 治験薬QA(8年)

添付文書以外の表示資材の校閲決裁(10年以上)

軽微変更/一変申請の判断/提出書をQAで担当

現在 6社コンサルティング セミナー & 講演

執筆(じほう社、セミナー会社の雑誌)通信講座 など 2

① 原薬が原因の製剤回収及び損害の大きさについて(実例を交えて、どこに問題があったのか)

- ・韓国製造所の原薬製造所のGMP不備
- ・水虫薬の原薬製造所のGMP不備

# GMP適合性調査について

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、指導/指示

## ❁ 韓国原薬メーカーの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

⇒ GMP適合性調査での原薬製造所のGMP不備でその  
原薬を使った製剤の明確な回収は初めてではないか。

- ・ 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

( 参 考 )

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

※1 別記に記載のある、ホスホマイシンナトリウムを使用した製剤。

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

# YUHAN CHEMICAL INCへの

## 製造委託に係る改善命令について 自主回収

製品名	有効成分	製造販売業者
ホスカーゼ静注用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 自主回収

※1 自主回収済み

※2 自主回収は、上記の他、株式会社ケミックスの「ユナスピン静注用1.5g」(有効成分:スルバクタムナトリウム、1月7日に回収開始)及び日医工株式会社の「ピシリバクタ静注用1.5g」(有効成分:スルバクタムナトリウム、1月9日に回収開始)についても行われています。ただし、株式会社ケミックス及び日医工株式会社のこれら製品は、既に当該医薬品の製造所を変更するなどの改善措置がとられています。

⇒

改善命令の指摘事項と同じ問題を抱えていると、同じ自社の原薬を使った製剤の回収につながる。賠償をどうするか？

# YUHAN CHEMICAL INCへの

## 製造委託に係る改善命令について

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

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

# YUHAN CHEMICAL INCへの

## 製造委託に係る改善命令について

### 2. 処分内容 改善命令(薬事法第72条第2項)

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

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

# YUHAN CHEMICAL INCへの

## 製造委託に係る改善命令について

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

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

# SS社製造委託製品に係る改善命令について

平成25年1月29日 医薬食品局監視指導・麻薬対策課

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

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

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

# SS社製造委託製品に係る改善命令について

13社 33製品 6原薬

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

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

# SS社製造委託製品に係る改善命令について

## 2. 処分内容

### 改善命令(薬事法第72条第2項)

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

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

# SS社製造委託製品に係る改善命令について

- (2) 製造指図・記録書において、**サンプリングの記録が残されておらず、かつ製造工程の評価を行うための適切な管理方法が設定されておらず**、GMP省令第10条第1項第3号に定める製品の製造に関する記録が適切に作成及び保管されていなかったこと。
- (3) 試験記録について、**試薬の調製記録や試験操作方法の記録が作成されていない**ため、試験データの信頼性が確保されておらず、GMP省令第11条第1項第2号に定める試験検査記録が適切に作成及び保管されていなかったこと。
- (4) 原料の受入試験について、GMP省令第11条第1項に定める手順書に基づく業務が実施されていなかったこと。
- (5) **試験方法の変更に伴う手順書の改訂に関する記録が作成されておらず、また、手順書の改訂に関連する教育訓練記録が作成されておらず**、GMP省令第14条に定める変更管理の記録の保管及び関連する所要の措置が実施されていなかったこと。

# SS社製造委託製品に係る改善命令について

- (6) 平成24年6月以前については逸脱記録が作成されておらず、またその後作成された逸脱記録には逸脱原因や改善方法、他品目への影響等が記録されていないため、GMP省令第15条に定める逸脱の管理が実施できていないこと。
- (7) 品質情報に関する処理について、GMP省令第16条第1項第2号に定める記録が作成されていなかったこと。
- (8) 教育訓練記録が残されていない事例があり、GMP省令第19条第3号に定める記録の作成及び保管が実施されていなかったこと。
- (9) SOP等文書の定期的な見直し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。

# SS社製造委託製品に係る改善命令について

(10) 上記(5)～(9)について、それぞれGMP省令第14条、第15条、第16条、第19条、第20条に定める手順書に基づく業務が実施されていないこと。

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

## 販売名 原薬製造所のGMP不適合

## 製品回収

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

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

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

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

原薬メーカー; 日本農薬(ニチノー)?

販売名： 原薬製造所のGMP不適合

製品回収

回収理由 2015年10月27日

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

危惧される具体的な健康被害

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

⇒

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

# 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。

# トリプトファンの0.01%の不純物 ウィキペディアより

米国において1988年末から1989年6月にかけて、昭和電工が製造した必須アミノ酸である「L-トリプトファン」を含む健康食品を摂取した人の血中に好酸球が異常に増加して筋肉痛や発疹を伴う症例、好酸球増加筋肉痛症候群(EMS)が大規模に発生した事件である。

FDAのサイトによると、

**被害は1,500件以上、死者38名**と記録されている。

0.01%の不純物が原因⇒ICHの不純物規制へ

# トリプトファンの0.01%の不純物 ウィキペディアより

当初、ドイツ企業によってトリプトファン製品に不純物が検出され、昭和電工に不純物の性質について問い合わせがなされた。これに対して昭和電工はトリプトファンを産生する遺伝子組み換え大腸菌の、遺伝子をさらに変更するという、製造工程の変更により不純物が発生しなくなる措置を執る事により、問題の解決を図った。

しかし、この対応によって新たな不純物が副産物として含まれる事となり、昭和電工はこの不純物の存在を認識しつつ、製品を出荷した。不純物を含む製品の出荷時期は、事件が発生させた製品ロットと一致していた。このため疫学的因果関係が立証される事となった。以上の経過は米国の訴訟において確認された経過である。訴訟件数は全体で2000件を超え、**賠償請求額は2000億円**に達したものとみられている

# トリプトファン事件の本当の原因

<http://www.human-sb.com/tryptophan/eosinophilia-myalgia-syndrome.html> より

トリプトファン事件の本当の原因は、これまでに様々なものが考えられてきましたが、公式な結論は出ていません。

現在までの研究結果を総合的に評価すると、以下の3つの原因のいくつかまたは全部が複合して発生したものと推測するのが有力ではないかと考えています。

- トリプトファンの過剰摂取
- 特定の不純物(何かは確定していない)
- 患者の生理的要因(遺伝子や体質)

その後、他のメーカーの製品でも同様のEMSが発症したことや、遺伝子組み換えを行う・行わないに限らず、症状が発症することなどが分かって来ました。このことから、『遺伝子組み換えで生じた不純物が原因である』とは断定出来なくなりました。

# 売買契約(原薬メーカーと製造所/製販)

原薬のGMP不備による製品回収が起きています。

①製品回収の実損、②回収費用、③機会損失、④欠品費用

③と④は大きい。数億円にもなる！

さて、製販は原薬メーカーにどこまで請求するでしょうか？

売買契約がどうなっているかにも左右されます。

セミナーで、製販には原薬メーカーから損害費用請求できるように売買契約書を作成すること。原薬メーカーには、倒産するリスクあるので絶対ダメと⇒矛盾、対応していない企業が泣きを見る

## 協和香料化学(倒産) 食品香料メーカー

2002年5月、内部告発により香料の原料の一部に食品衛生法で使用が認められていない「アセトアルデヒド」、「イソプロパノール」、「ヒマシ油」、「プロピオンアルデヒド」などの添加物を長年使用していることが判明。ウィキペディアより

アルプス薬品工業(銀行支援) [http://www.shikoku-np.co.jp/national/life\\_topic/20030311000191](http://www.shikoku-np.co.jp/national/life_topic/20030311000191)

対象は計約200品目(計約130社)を超える見込み(2003年3月)。

## ② 原薬メーカーの不備事例

(承認書との齟齬、試験省略、OOSの処理、代替試験等)

- 承認書との齟齬/試験省略⇒④で

- OOSの処理⇒小林化工の事例から学ぶこと

- 代替試験等

承認書に従って製造する(製造には試験検査含む)

当局の考えは基本、代替試験法は認めない

代替試験法採用時は、バリデーション、GMP変更管

理、文書管理を厳しく見て少しでも不備があると、

その代替試験法で行った製品を回収させている

その他;原薬のトラブル事例紹介

原料メーカーの試験が承認書/日局と異なっていたが、原料メーカーのCOAを利用して受入試験を省略していた

試験の省略は同じ試験(または代替試験だがそれについては1参照)で行っていることが前提になっています。

原薬メーカーは自社の試験が、製販の日局/承認書と同じと言えますか？

MFと実際の試験に齟齬はないですか？

原料メーカーのCOAを利用して受入試験省略を行っていたが原料メーカーが全てのロット試験を行わず一部のロット試験だけだった

原料メーカーが全ロット、全試験項目を行っていないケースが散見されています。そうすると省略の根拠がなくなり、試験を実施していないことになります。

(製販向けに)品質取決め書に出荷する時の試験方法記載と毎回行くと規定されていますか？

(原料メーカー)出荷試験を省略していませんか？

原薬メーカーの原料試験が実施されていなかった

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

原薬の原料はMF通りにされていますか？

# 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。

自社の原薬には、ニトロソアミン類が基準値以下だと、今すぐに証明書を製販に提供できますか？

もしできないなら、これまでニトロソアミン類に対してはなにもされて来られなかったことになります。

## 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、何卒よろしくお願い申し上げます。

# 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おりません**。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<sup>41</sup>

# 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。

# 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。
- ・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

洗浄バリデーションはスワブ法が第一選択肢

リンス法で行っている場合、

- ・リンス法と同等
- ・スワブ法ができないことの説明されている

また、洗浄後の確認に目視確認をされているなら、  
スパイクテストをされていますか？

ドーピング薬製造している場合、基準を下げていますか？

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

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

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

関係者によると、山本化学は、米国産の原料などを使い、和歌山市内の工場では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。

# "問題の背景を考える"

事実; 中国産のアセトアミノフェンを1~2割混ぜていた。

問題点;

- 1) 新規原薬製造所が海外だと、  
"外国製造所認定"の取得が必要になる。  
それが未取得の可能性が高い。
- 2) 原薬の製造方法は"MF"制度を活用されていると思われる。  
そのMFに中国の製造場所/方法が記載されていない。
- 3) 製造販売会社の製造販売承認書に中国の製造所名が記載されていない。かつ、MFの内容が正しくない。

# "問題の背景を考える"

違反事項;

- 1) 和歌山県はGMPが正しく行われていないとのことで、製造停止を行った。
- 2) 正しくない製造販売承認書だった製造販売会社については、厚生労働省の対応は下記のようなものである。  
「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)。

# “問題の背景を考える” 考察

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

⇒ 対外的、対お客様に対しての責任は製造販売会社  
原薬製造所を指導管理する責任がある。

- ・製品回収させなかったのは、欠品リスクが生じ、国民の健康に影響がでるとの判断。
- ・和歌山県は山本化学工業に対して処分  
厚生労働省は管理していなかった製販はどうするのか？  
⇒ たぶん、顛末書/始末書を提出させているのでは？

## 2) 判断ミスを失くす

- ・問題に関する知識取得/他社の事例を知る。
  - ・違反がどの程度の問題か知る
    - ・MF違反/GMP省令違反/製造販売承認書違反
- ⇒一つでも回収、3つもあると薬事法違反

⇒

- ・今回のケースは責任者の判断ミス
- ・欠品になるなら、当局に相談すれば協力してくれる
- ・シェア70%だったので、製品回収にならなかつたが  
通常は製品回収(薬機法違反の原薬使用)になり、  
その損害賠償を求められる

# 3) 和歌山県の対応 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

### 3) 県の対応

県は問題を起さないことが第一  
問題が起きたら大きくしない  
厚労省がどう判断するか

⇒

県は製薬企業と地域を通して活動している  
地域の製薬企業は、地域の働き場 & 税金の提供  
PMDA/本庁は地域との連携はなく、

- ・患者様に健康に影響を与えるかどうか
- ・薬務行政(GMP&GQP)に火の粉が降りかかるか

## 4) 製造販売会社の対応

- ・原薬製造所、製剤委託先の管理/指導
  - ・契約でこのような虚偽による損害補償を盛り込む
  - ・GMP査察を行う
  - ・虚偽を行う会社は他のところでもレギュレーションに対して弱い
    - ・健康増進法(喫煙環境) ・SOP遵守
- ・もし問題を発見したら、先送りせずに処理をする
- ・起きた問題を大きくしない
- ・PMDAの動向に注目し、その対応を事前に行う

## 5) 当局の“忸怩たる”思い

和歌山県の山本化学工業の原薬を使った製品を回収させたかった！　しかしできなかった　70%シェア

回収すると欠品になり、風邪薬などが入手困難

特に今回は3つの違犯

・MF違犯/・GMP省令違犯/・製造販売承認書違犯

3つの違反をしている在庫の原薬を監麻課が

「JPの試験に適合し品質に問題ないから使って良い

(GMPしなくても品質は問題ない！)」と言わざるを得なかった。

こんなことは二度を起こしたくない！

と置いていたら、小林化工と日医工の問題発生！

## 5) 当局の“忸怩たる”思い

これまでの当局の考えを見ていると、

- ・起きたことは仕方がない

- ⇒製品回収を欠品があるとさせない

- 欠品になっても患者さんの健康に影響しないなら

- 気持ちよく製品回収 直近の例 松浦薬業

- ・違反をこのまま認めることはできない

- ⇒改善させてから製造をさせる

しかしながら、違反している原薬を使ってよいと判断

日本薬局方(JP)に適合しているから使ってよい

- ⇒だったらGMPは守らなくてもJP適合ならよいの？

- ⇒当局自ら、GMPを守っていない原薬を使ってよいと

- だったらGMPは不要では？

# 厚労省 原薬製造業者への無通告立ち入り検査を強化

## アセトアミノフェン中国産混入受け 2017/07/03

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

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

- ① 実地又は書面を判定する適切な基準を有する、
- ② 適切な頻度で定期的な確認を行う、
- ③ 製品の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある製造方法、試験検査方法等の変更にかかわる事前連絡の確認を行う—を求めた。

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

## 無通告査察取り組み姿勢

必要により(化血研)

⇒リスクの高い(山本化学)

⇒性悪説で行う(小林化工)

# 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

# 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

# 愛知県松浦薬業の問題 回避できなかったのか

医薬品117品目、製造法を勝手に変更 愛知の製薬会社

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

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

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

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

愛知県保健医療局生活衛生部医薬安全課 監視グループ2019年8月8日(木)  
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等  
に関する法律違反業者に対する行政処分について

### 3 処分内容

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

(2) 医薬品製造業(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**

### 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。

## 松浦薬業株式会社において製造された 医薬品等の原料の取扱いについて

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

- 1 医薬品等の製造業者又は製造販売業者は、当該原料の受入れ時に試験検査等を適切に実施すること。
- 2 医薬品等の製造業者及び製造販売業者は、当該原料の品質について、今後速やかに同社と情報共有を実施すること。
- 3 医薬品等の製造販売業者は、最終製品を市場へ出荷する場合、当該原料の受入れ試験及び最終製品の品質管理に係る試験検査等の結果、当該原料及び最終製品の性状、品質等に問題がないことを、これまでと同様に確認すること。

⇒問題のある生薬を使った製品は回収しなくてよい。

問題のある生薬の在庫を使って製造を続けてよい。

この問題を不可抗力と捉えるか？  
それともQAの力不足と捉えるか？

通常のGMP監査では発見は難しい！

アルプス薬品工業と同様のケースはないかどうかの視点で  
GMP監査を行う！

他社の失敗事例を他山の石として、GMP監査時のチェック  
項目に加える。

松浦薬業株式会社の場合について考察

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

- ・アルプス薬品のケースを“他山の石”とできなかつたのか？
- ・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

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

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

松浦薬業の違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か。

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

FDAのWarning Letterから県から操業停止処分

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？

# 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

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。

## ●「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。

⇒協和発酵バイオの問題も、特殊なケースを受け取らずに、自社にも程度の差こそあると思って、“他山の石”として自社の品質向上に役立てる！

- 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
- 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

# 福井県の製薬会社(健康被害発生)の問題点

- ・原料を投入する作業が、社内規定に反して、1人で行われていた。

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

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

⇒当初、SOP違反した作業者が悪いというニュアンスの報道

入社間もないベテランでないとのこと。先輩のベテランから、「SOPは二人作業になっているけど、1人で充分だから」との指導があったのかもしれない。

多くの製造所で、SOPよりも先輩の指示を優先している。

# 小林化工 別の薬剤コンタミ

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

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

また継ぎ足し作業は本来ないのですが、後で追加していました。

なぜ最初から入れなかったのか？ またこの作業はいつから始まったのか？ 現場の責任者はどこまで把握していたのか？

つぎ足す分を、保管室から取ってくる作業でした。その保管室は多くの原薬が置いてあったのでしょ。途中で取ってくるのは盲点です。そのSOPや記録はあったのでしょうか？（ロット番号のみ記録）

この作業が承認書との齟齬とのことです。QA責任者は把握していなかったのでしょうか？ あるいは把握していたのに適切な対応をしていなかったのでしょうか？

継ぎ足した原薬の均一性は？ バリデーションは？

## 小林化工 別の薬剤コンタミ

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

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

- ・製造販売承認書と違っていたため規格違い含め全ロットを回収

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

齟齬があった場合はまずは承認書通りに行う。そしてその後の対応を考えます。

## 小林化工 別の薬剤コンタミ

### ・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。

## 小林化工 別の薬剤コンタミ

・不足した原料を継ぎ足す作業の工程のバリデーシヨンの有無

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

今回は結果として目的の原薬は継ぎ足しされていなかったこととなります。それでも出荷試験は適合しています。かつ、継ぎ足ししていなかったため含量が低いとかの違いはなかったのでしょうか？

またそれを検出するOOTはどうだったのでしょうか？

多くの確認したい項目があります。

⇒第三者委員会報告(概略版)に一部紹介されています。

## 小林化工 別の薬剤コンタミ

### ・品目の確認

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

## 小林化工 別の薬剤コンタミ

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

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

## 小林化工 別の薬剤コンタミ

### ・副作用発現から気づきと行動のタイミングの妥当性

検証・小林化工 異変伝える1本の電話 意識障害、薬服用患者に  
共通点 <https://news.goo.ne.jp/article/fukui/region/fukui-20201219145522529.html> 2020/12/19 19:53 福井新聞

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

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

# 小林化工 別の薬剤コンタミ

## 重大な副作用

1. うっ血性心不全、肺水腫(頻度不明)
2. 肝障害、胆汁うっ滞、黄疸(頻度不明)
3. 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎、多形紅斑(頻度不明)
4. ショック、アナフィラキシー(頻度不明)
5. 間質性肺炎(頻度不明)

## その他の副作用

### 精神神経系(頻度不明)

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

どこにも「もうろう」とか今回の症状の副作用はありません。

おかしいと気づく感性を持ちたい。

3H(初めて、変更、久しぶり)、5H(犯罪行為、**普段と違う**)

## 小林化工 別の薬剤コンタミ

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

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

今回のケースでも、そこに問題はなかったかの検証も必要だと思います。

## 小林化工 別の薬剤コンタミ

SOP通りに作業をしていますか(SOP理解していますか)？

犯罪行為(SOP違反/記録の改ざん)はしていませんか？

承認書にどう書いてあるか知っていますか？

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

&

工場長や部長はMBWAを実践する。

Management By Wandering Around

現場に入って、現場作業を知り、現場の人に尋ねる。

「何か困ったことないか？」「ラインの調子はどう？」

# 小林化工に対する福井県の行政処分と改善命令

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

## 2 処分内容

### ○ 業務停止命令:116 日

※ 同社の他工場に対しても、60 日間の業務停止命令

### ○ 業務改善命令(主要なもの)

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

## 2 違反事実 (1) 医薬品製造業(矢地工場および清間工場)

ア 同社工場で製造する製品について、承認書の製造方法と異なる製造を行っている製品があったこと。また、虚偽の製造指図書、製造に関する記録、(医薬品製造業(矢地工場)については)品質試験に関する記録等を作成し、ならびに製造管理および品質管理の結果を適正に評価せずに出荷を行ったこと。さらに、製品の品質に大きな影響を及ぼす製造手順の変更時に変更管理がなされておらず、必要なバリデーションも適切に実施されていなかったこと。製造手順等からの逸脱が生じた場合にその内容を記録しておらず、逸脱による製品の品質への影響の評価もせず、所要の措置をとらなかったこと。

(医薬品医療機器等法第 18 条第2項に基づく医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則(昭和 36 年厚生省令第 1号。以下「規則」という。)第 96 条違反ならびに医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成 16 年厚生労働省令第 179 号。以下「GMP省令」という。)第3条第2項、第 10 条第2号、第3号および第9号、第 11 条第1項第2号、第 12 条第1項、第 13 条第1項第1号、第 14 条第1号ならびに第 15 条第1項第1号および第2号違反)

## 2 違反事実

イ 医薬品製造管理者は、同社工場で製造する製品について、承認書と製造実態が異なる事実その他の上記アの事実を認識していたにもかかわらず、保健衛生上の支障を生じるおそれがないように、その製造所に勤務する従事者等を適切に監督せず、必要な注意を怠ったこと。

(医薬品医療機器等法第 17 条第4項で準用する同法第8条第1項違反)

ウ (医薬品製造業(矢地工場)については)承認事項と異なる成分、品質の医薬品および異物が混入している医薬品を製造したこと。

(医薬品医療機器等法第 56 条第3号および第7号違反)

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

## (2) 第一種医薬品製造販売業および第二種医薬品製造販売業

ア 同社工場で製造する、同社が製造販売する製品について、承認書と製造実態が異なる事実を認識していたにもかかわらず、承認事項の変更等に係る承認取得および届出の必要な薬事手続を行っていないなかったこと。

(医薬品医療機器等法第 14 条第 13 項および第 14 項違反)

## (2) 第一種医薬品製造販売業および第二種医薬品製造販売業

イ 同社工場で製造する、同社が製造販売する製品について、承認書と製造実態が異なる事実を認識していたにもかかわらず、次に掲げる事項を含め、薬事に関する法令に従い適正に製造販売が行われるよう必要な配慮をせず、製造販売しようとする製品の品質管理を適正に行わなかったこと。

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

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

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

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

## (2) 第一種医薬品製造販売業および第二種医薬品製造販売業

ウ 総括製造販売責任者は、同社工場で製造する、同社が製造販売する製品について、承認書と製造実態が異なる事実を認識していたにもかかわらず、品質管理業務を適切に行わず、また必要な措置を講ずるよう製造販売業者に対し意見を述べなかったこと。

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

エ (第一種医薬品製造販売業については)承認事項と異なる成分、品質の医薬品および異物が混入している医薬品を製造または販売したこと。

(医薬品医療機器等法第 56 条第3号および第7号違反)

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

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

116 日間(令和3年2月 10 日から令和3年6月5日まで)

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

60 日間(令和3年2月 10 日から令和3年4月 10 日まで)

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

116 日間(令和3年2月 10 日から令和3年6月5日まで)

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

60 日間(令和3年2月 10 日から令和3年4月 10 日まで)

※ただし、以下の業務を除く。

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

## 改善命令等の内容

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

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

## 改善命令等の内容

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

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

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

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

## 改善命令等の内容

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

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

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

# 福井県の製薬会社(健康被害発生)の問題点 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。

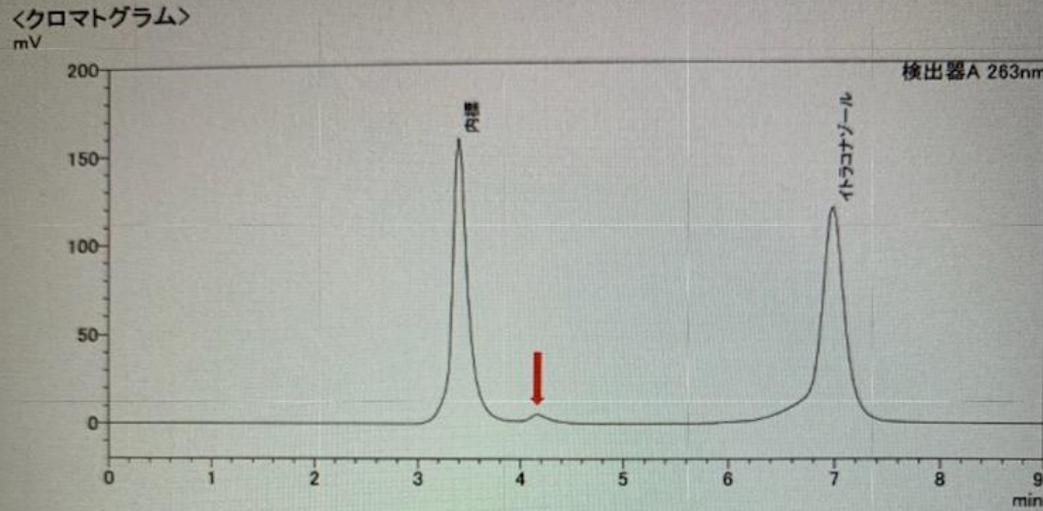
1. 普段ないピークの報告
2. OOS処理の妥当性
3. データの見方

# 1. 普段ないピークの報告

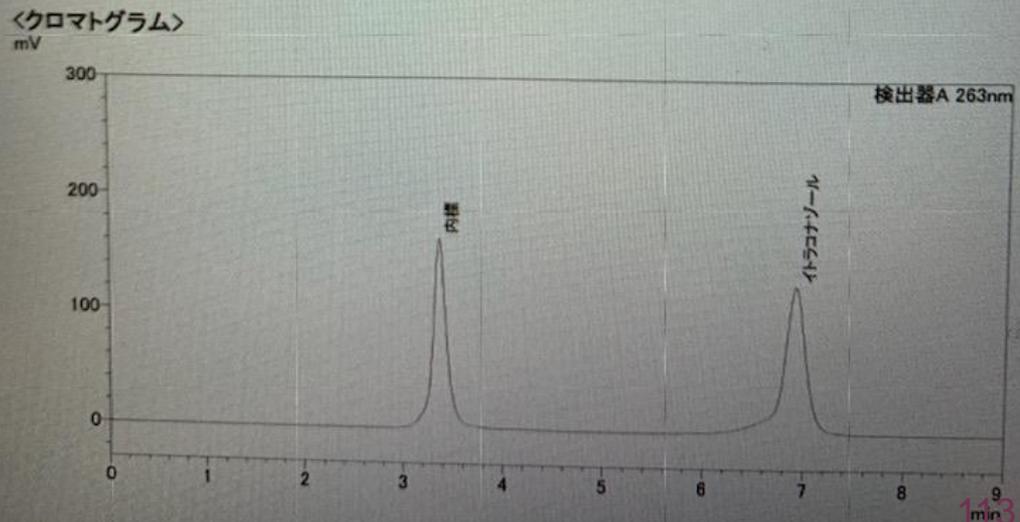
・ロット番号 T0EG08 の  
定量試験における  
液体クロマトグラフィー  
試験の結果を確認したところ、  
他のイトラコナゾール錠 50mg  
では認められない不純物の  
ピークが存在することが確認  
された。

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】



【標準溶液の液体クロマトグラム】



# 1. 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、試験器具由来のものであり、異物が入っていても微量であると思われた、

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

# 1. 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。

⇒

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 — 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。

## 2. OOS処理の妥当性

報告書から

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

⇒

注1)

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

注2)

該当ロットでは0.85kgを量っていた。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。ICH Q8に割り増し仕込み記載があり、規格の上限を超える場合は、安全性の確認を行うようになっている。

本来17%も割り増し仕込みしていることが問題である。しかし責任者も問題と思わなかったのか？知らなかったのか？試験では出なくても体内で溶出されていれば、17%増加で服用。⇒よく効いたかも

## 2. 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)が行われています。

承認書の抽出溶媒は「テトラヒドロフラン+移動相」

試験実施責任者がより高く抽出できる溶媒「テトラヒドロフラン」に変更

試験の判定は”承認法“で行うという基本概念の欠如とQA&QCがその問題に気づいていない。

## 2. 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。

## 2. 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。

## 2. 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。

## 2. 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。

## 2. OOS処理の妥当性

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

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

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

## 2. 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。

### 3. データの見方

まとめた表である。

【イトラコナゾール錠 50mg の溶出試験結果】

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

<sup>95</sup> 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。

### 3. 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%

### 3. 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 GMPの過去の問題点 (無通告査察を含む過去の事例から)

学校の入学試験や資格試験の時は、多くの人は過去問対策をします(過去問を勉強)。

GMPの過去問とは何でしょうか？

- ・PMDAが講習会で紹介した指摘事項
- ・改善命令

FDAの査察が決まると最初に確認することは査察官の名前

その査察官の名前を確認し、その査察官が過去に行った査察の指摘事項(483Form)を入手し、それができているかどうかの確認を行う。未対応は即行うか計画書or回答書作成

PMDAの指摘事項は名前がわからないので全てが対象。

最近の県の指摘事項とPMDAの指摘事項はほぼ同じ。

過去問を常に確認対応するPDCAの仕組みはありますか？

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。

# 過去問(PMDA等のGMP指摘事項)対策実施

## 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>

## 文書管理・記録に関する指摘事項 <https://ptj.jiho.jp/article/132994>

製品試験記録等を確認したところ以下の記録がなかった

- ・工程管理試験、製品試験用のサンプル採取の記録
- ・出発原料・製品の試験用サンプルの出納記録
- ・社内調製していたpH試験標準液の調製記録
- ・製品試験の各試験項目の試験実施日・実施者の署名
- ・試験に使用した試薬のロット番号
- ・類縁物質試験における内部標準物質およびサンプルの秤量値
- ・天秤にはプリンタがなく、秤量値のダブルチェックの記録が残されていない
- ・TLC(薄層クロマトグラフィ)で不純物を調べた際の結果の写真がなく、ダブルチェックの記録も残されていない
- ・微生物試験における培養の開始、取り出し日時、培養後の観察者名、培養を行ったインキュベータの機器番号の記録

上記のような記録が残っていない場合には、実際に試験を行ったか、試験が手順書どおりに実施されたかがわからないうえに、問題が発生した際に原因を正しく究明できないと、文書管理の重要性を強調した。また、試験結果が数値で出ないTLCや無菌試験については、あとで客観的に判断できる、または複数人で確認できるようにすることを求め、必要な記録を確実に残すよう注意した。

⇒

- ・プリンターのない天秤は指摘事項
- ・TLCは写真に残す

上記は事例集にもないことだが求めている。

このようにPMDAの指摘事項への対応が、GMP適合性調査で適合を得るためには必須になっている。

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

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

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

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

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

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

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

## ◎GMP省令で中程度の不備が9施設

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

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

立入検査では、①承認書齟齬、②規格外試験結果、③規格外試験結果の取扱い、④人員不足一を重点項目に位置付け、調査を実施した。

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

## ◎厚労省監麻課 今回の立入検査「一定の成果があった」

監視指導・麻薬対策課は、調査後に報告された各都道府県からの意見等を踏まえ、調査対象施設の選定方法や調査時に確認すべき項目等を記載した

「無通告立入検査ガイドライン」を作成、共有することで、立入検査の調査手法の高度化に取り組むとしている。

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

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

# 無通告査察の当局の視点

## ・査察の視点

①偽造していないか

②偽証していないか

③承認書との齟齬

⇒現場に直ぐに入る

⇒ごみを確認する

⇒現場&QCの記録を確認する

⇒安定性試験の確認

⇒OOSの確認

⇒承認書との齟齬確認

# 被監査SOP作成 被監査マニュアル紹介

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

1. 目的
2. 適用範囲
3. 責任
4. 事前準備
5. 前日対応すること
6. 当時の対応
7. ツアーや書類確認で疑問に思ったことや指摘事項になるリスクのあることへの対応
8. 最後のラップアップ
9. 査察後の対応
10. 査察の記録作成

SOPを作成して模擬練習を行う。

受付に来訪あれば、総務に連絡⇒総務は関連部署へ連絡

例えば、“夕焼け小焼け”の曲を流すと、PMDA来訪

“故郷”であれば都道府県

⇒5S & 記録の確認を行う

# FDAのリモート査察のガイドライン

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

## GMPPlatformのメルマガ掲載

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

Remote Interactive Evaluations of Drug Manufacturing and Bioresearch Monitoring Facilities

During the COVID-19 Public Health Emergency  
Guidance for Industry

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

# FDAのリモート査察のガイドライン

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

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

# シミュレーション実施（練習と準備）

避難訓練を行うのは実際に迷わないため、また問題点を発見するため。

GMPは内容充実が基本だが、見せ方も重要！

本『人は見た目が9割』⇒GMPも見た目が重要

- ・5Sの徹底
  - ・簡潔な的を得た説明
    - 長く説明せずに、質問を待つ。
  - ・質疑応答訓練
    - Yes/Nowの質問にはYes/Nowで返答し、言い訳はしない。
    - 余計ないことは言わない。
- これらは練習が必要！

## GMP監査での最近指摘されている項目

最近、PMDAの指摘で繰り返し指摘されているものがあるようです。

- 試験のサンプリング量の管理(最初の量/試験で使った量/廃棄した量)する。
- 試験検査指図記録書が試験者が勝手に印刷したりコピーできない仕組みにする。そのために指図者が確認しまた発行した回数も記録に残す。
- 無菌試験結果をダブルで確認する。
- TLCの写真を残す。
- 洗浄バリデーションが水虫薬の原薬製造所での農薬コンタミの恐れがあるとのことでの回収以降、洗浄バリデーションの査察が厳しくなっている。

# 品質管理 東京都健康安全研究センター

- 試験結果が規格からはずれているのに、対応した記録が残っていない。
- 製品標準書で規定している試験検査の項目と、試験記録の項目とが一致していない。
- 必要な測定機器の校正が行われていない。  
定められた頻度を守っていない。
- 測定機器の日常点検が行われていない。
- いつ校正したか、次回の校正日はいつかの表示ラベルがなく管理が不明確。

# 品質管理 東京都健康安全研究センター

- 新しい測定機器の購入後、その機器の点検・校正ルールが定められていない。
- 再試験を行うときのルールが定まっていない。
- 試薬をいつ開封したかがわからない。
- 試薬の保管について、冷暗所の保管が必要なもののなのに、常温保管されている。
- 試薬の保管について、使用期限の過ぎたものが保管されている。

# その他 東京都健康安全研究センター

- ・(特に製造業と製造販売業者が同一会社のとくに)GMPで必要としている出荷の管理手順書がなく、GQPで要求している市場へのお荷可否しか行っていない。
- ・自己点検で不適項目があるが、改善フォローの記録がなく、改善したかの確認がとれない。
- ・計画的に教育訓練を行っていない。欠席者に対する対応をとっていない。
- ・教育訓練を行っていても、記録をしたりしなかったり、対応が各回・講師によりバラバラ。
- ・変更管理において、変更をしていても十分な教育訓練が実施されていない。

# その他 東京都健康安全研究センター

- ・原料保管冷蔵庫の温度が逸脱したにも関わらず、品質に対する影響の評価を行っていない。
- ・品質情報を入手したので試験検査を行ったところすべて規格範囲内であったので、製造所に起因するものではないからとして、行った原因究明や試験検査の結果を記録に残していない。
- ・製品標準書の中で、別な手順書を参照するように記載されているが、その参照が正しくない。
- ・バリデーションを計画したとおりに実施していない。
- ・品質に大きな影響を与える製造器具を変更したにも関わらず、バリデーションを行っていない。

## 6) データの信頼性に関する指摘事項

### ・試験検査指図

ゴミ箱に試験指図書が捨ててあった。

指図者がサインしていたが、何回発行したかの記録がない。試験者が試験失敗して再度発行を求めることができる。

### ・試験サンプル量の管理

試験サンプル量が管理されていないため、何度でも試験ができる。

# データの信頼性に関する指摘事項

- ・エクセルの管理

- ・指図書がエクセルで作成されていて、試験者がそれを印刷して試験を行う。

- 指図書箇所もエクセルで変更が可能になっていた。

- ・アクセス制限がされていない。

# 教育訓練 PMDA

- 教育計画書が全ての部署を対象に作成されていない
- 対象者が全員教育を受けていることが確認できるように対象者リストを作成し、毎回確認をしていないため、欠席者へのフォローができていない
- 教育結果を客観的に評価していない
- 教育訓練で実施した教育訓練内容が記録に残っていない

# 査察官から見た指摘事項

- 1) mixed-up防止、cross contaminationの防止のための十分な空間を有する
- 2) 試薬、サンプルを保管するための温度管理が出来る倉庫機能を有する
- 3) 試験に適した機器・器具が有効に使用できる温度管理された試験室が求められる

# 試験室管理システムでの指摘事項

日本医薬品原薬工業会

## 機器管理:

- 試験室で使用されている純水製造装置についてもバリデーションを実施すべき
- 分析用天秤の校正は、秤量範囲のすべてを含めて実施するべき

## 試薬試液・標準品管理:

- 標準品の取り扱いについて、SOPに規定するべき
- 試薬の期限切れのものがああり、管理を徹底するべき

# 試験室管理システムでの指摘事項

日本医薬品原薬工業会

## 手順書・記録書等：

- OOSの手順書には、再サンプリング量を規定するべき
- QCで発生した逸脱の原因究明はされているが、予防措置も検討し実施するべき
- 微生物試験室の室間差圧は、作業員が入室するごとに記録するべき

# 品質システム PMDA

- ・品質部門が製造部門から独立していない
- ・外部試験検査機関、製造委託先、主要な原料のサプライヤーより、速やかに逸脱・変更の連絡等が得られるように品質取り決め等を結んでいない
- ・外部試験検査機関、製造委託先、主要な原料のサプライヤーへの監査を、原料の種類、受け入れ試験結果の恒常性、過去の監査結果を基にした評価等により実施する手順がない

# 当局の指摘事項

## PMDA GMP適合性調査

### 実地調査時の指摘事項（2012年3月）

- ・試験記録書及び試液調製記録は、操作手順に沿っておらず、結果の記録しかない
- ・回収溶媒の規格、試験方法、使用回数について検討していない
- ・温度管理が必要な試薬の保管エリアの温度管理をしていない
- ・粉末のpH標準試薬の使用期限に根拠がない
- ・試験結果に異常の原因が明らかに標準品の品質にあったにも拘わらず、標準品の品質確認をしていない

# 当局の指摘事項

## 日本医薬品原薬工業会主催の講習会（2011年9月）

- ・標準品の取り扱いについて、SOPに規定するべき
- ・試薬の期限切れのものがあり、管理を徹底するべき

## 3. 日本医薬品原薬工業会会員会社12社における海外行政の査察について（28回実施された全ての査察を解析）

6システム別に指摘総数216件について解析した結果

1) 各システムに対する指摘の数

試験室管理システムが68件と多かった。

- ・試験室管理システムでは、手順書・記録書、機器管理

# 当局の指摘事項

## 東京都健康安全研究センター

- ・試薬をいつ開封したかがわからない。
- ・試薬の保管について、冷暗所の保管が必要なもののなのに、常温保管されている。
- ・試薬の保管について、使用期限の過ぎたものが保管されている。
- ・滴定量、滴定試薬のファクターや試薬ロット、結果算出の計算の過程などが無い。  
(試薬調製記録がない。生データの保管もない。)
- ・移動相の調製記録がない

# 試験室管理システムでの指摘事項

日本医薬品原薬工業会

## 生データの信頼性：

• 液体クロマトグラフィー及びガスクロマトグラフィーにおける  
電子的な生データは適切に管理すべき

\* ログイン時のユーザー別パスワードの設定および  
アクセス権限の設定

\* 監査証跡が維持されるシステム

指摘事項の多い項目；(海外当局によるGMP査察)

手順書・記録書等、機器管理、試薬試液・標準品管理、  
生データ信頼性等、安定性試験・参考品等

# 文書・記録 東京都健康安全研究センター

- ・文書を改訂しないまま、作業内容を変更している。
- ・実際に行っている作業について、適切に文書化されていない。
- ・実際に使用している記録類について、文書で様式として規定していない。
- ・必要な記録がすべて残っていない。または空欄がある。
- ・文書を改訂しているのに、改訂履歴が残っていない。
- ・鉛筆で記入されている。
- ・修正液が使用されている。
- ・訂正印がない。

# 文書・記録 東京都健康安全研究センター

- ・記録の生データがない。
- ・文書の配布・廃止ルールを定めていない。
- ・文書の改訂時、正本は正しく差し替えているが、配布した副本すべての差し替え管理を行っていない。
- ・現行の手順書の中に廃止した旧文書が挟みこんであり、一目で旧文書ということがわからない  
(つまり、現行の手順が明確になっていない。)
- ・各種基準書・手順書や製品標準書、各種記録類について、省令や施行通知で必要としている項目をすべて満たしていない。

# 文書管理 PMDA

- ・文書の保管期間が、省令に規定されたとおり、製品の有効期間に一年を加算した期間となっていない品質管理部門や製造部門へ配布された文書は、作業者が自由にコピーできるなど、管理された状況ではない
- ・最新の文書が必要とされる部門に配布されていない
- ・最新の製造所図面を管理していない

# 当局の指摘事項

試験記録の不備による試験データの信頼性の欠如

①試験が適切な条件で実施されたかを示す情報の記録がない。滴定試験で記録に結果の数値しか記載していない。滴定量、滴定試薬のファクターや試薬ロット、結果算出の計算の過程などが無い。

(試薬調製記録がない。生データの保管もない。)

②試験記録用紙の発行管理がされていない。

(データの改ざん、試験のやり直しの疑い)

試験記録用紙はQAが発行しているが、制限なく発行できるようになっており、試験室のごみ箱に記録用紙が大量に廃棄されていた。

# 当局の指摘事項

## 工程管理試験の手順の不備

- システム適合性が設定されていない
- カラムの交換条件がない
- カラムの使用記録がない
- 移動相の調製記録がない

## 装置の校正：

- 水分計のガスタイトシリンジの校正を行うべき
- マイクロピペットの校正は実施していたが、  
SOPに校正方法を明記しておくべき
- 温度計の校正結果に基づく温度計の補正方法（補正式）  
について、SOPに明記しておくべき

## 汚染防止管理：

- クリーンルーム（壁、床、ドアの傷、クラックなど）  
については、適切にメンテナンスを行なうべき
- クリーンルームの環境モニタリング、  
差圧管理を適切に行うべき
- 作業室から不要物を排除するべき

# 指摘事項 東京都健康安全研究センター

- ・(特に製造業と製造販売業者が同一会社のとくに)GMPで必要としている出荷の管理手順書がなく、GQPで要求している市場へのお荷可否しか行っていない。
- ・自己点検で不適項目があるが、改善フォローの記録がなく、改善したかの確認がとれない。
- ・計画的に教育訓練を行っていない。欠席者に対する対応をとっていない。
- ・教育訓練を行っていても、記録をしたりしなかったり、対応が各回・講師によりバラバラ。
- ・変更管理において、変更をしていても十分な教育訓練が実施されていない。

# 指摘事項 東京都健康安全研究センター

- ・原料保管冷蔵庫の温度が逸脱したにも関わらず、品質に対する影響の評価を行っていない。
- ・品質情報を入手したので試験検査を行ったところすべて規格範囲内であったので、製造所に起因するものではないからとして、行った原因究明や試験検査の結果を記録に残していない。
- ・製品標準書の中で、別な手順書を参照するように記載されているが、その参照が正しくない。
- ・バリデーションを計画したとおりに実施していない。
- ・品質に大きな影響を与える製造器具を変更したにも関わらず、バリデーションを行っていない。

# 当局の査察による指摘事項

## PMDAのGMP適合性調査(書面調査)

### 主なMF記載内容の不備

#### ■ 実際の製造方法・規格等の齟齬

#### ■ 製造施設等の記載漏れ

- 原薬中間体及び粗原薬が別の製造所で製造
- 外部試験機関、粉碎工程のみの施設

#### ■ 製造方法が変更されていた

- 変更登録/軽微変更届出を怠った

# 当局の査察による指摘事項

## PMDAのGMP適合性調査(実査)

製造販売承認書あるいはMFと実際の製造法が大きく異なる。

特にMFとの齟齬、一変事項と軽微変更届出事項への海外製造所の理解及びMF記載内容に対する海外製造所の把握が不十分である。

⇒

今後、実地調査時にあまりにも多くの齟齬が認められた場合は、調査中止もありうる。CMC審査が終了してから、GMP調査に入ることを十分考慮すること。

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

試験の齟齬や問題があっても保存サンプルを試験すれば製品の品質に問題ありません。しかし、PMDAや監麻課は結果として製品回収をさせています。実際は自主回収ですが、回収しないで済ますことができない状況が生まれています。試験方法の齟齬やGMPの軽微な問題点は製品の品質に問題はありませんが、GMP違反は品質に問題がある可能性があります。すなわち医薬品は試験だけでなくGMPに適合していることが必須だからです。

PMDAはさらに一生懸命無通告査察を実際されているようです。改ざんしていないか。隠蔽していないか。承認書との齟齬はないか。

# 申請中の申請事項に影響する変更

## 申請中に

- ・原薬の製造所の変更
- ・申請資料で使用した製造所の外国製造所が、更新しないために承認が降りる時点では、その製造所は登録されていないことになる。
- ・変更管理先の新しい製造所のバリデーションはこれから行われるので承認時までにはバリデーション  
外国製造所認定申請、GMP適合性調査が間に合わない

# MF業者のMF変更判断ミスに伴う 製造販売業者の対応

## 🌸 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

# 海外の原薬製造所変更に伴う品質トラブル(中国) 変更管理が適切でなく、製造販売承認書に反映されない

## 原薬の異物選別を別の工場で実施(中国)

原薬に異物が見つかり、返品

- ・中国に出張し選別の手順を説明
- ・途中査察に行き確認

中国メーカーは新しい近くの工場で選別を実施

- ・翌年の査察で発見(製造記録のトレースより)
- ・新しいよい環境の工場で行うことを問題なし

審査管理課に報告/相談

原薬の出発物質や中間体のレギュレーション対応不備による製品回収 原薬メーカーの中間品の保管場所が違反

原薬GMPが導入され、中間品も医薬品適応

中間品を別の倉庫（保管業の許可を得ていない）

→医薬品の保管が違反

→原薬メーカーが県に相談し、

その後、製造販売業者に連絡

県も過去のGMP適合性調査で発見できず

→始末書、製造販売業者は都道府県に報告

レギュレーションの厳格化、追加の対応が  
不十分だった

# 再結晶のスケールを10倍にしたところ 結晶形が変わり品質に影響

## 原薬の製造方法変更

- ・大幅なコスト削減/・有害な溶媒の削減/・収率Up
- 工場における良い改善事例として全社に紹介！**

⇒1/10スケール品で原薬の安定性評価

製剤の試作と安定性評価

⇒適合 ⇒フルスケール化

フルスケールで試作、安定性評価を行う計画

⇒物性の評価がされなかった。

⇒安定性評価がされなかった。**問題発生！**

# 再結晶のスケールを10倍にしたところ

## 結晶形が変わり品質に影響

原薬はバルク販売していたので、新しい製造法の原薬で新製品(複合剤)に使う計画が進行していた。

- ・1/10スケールの加速試験は問題なし

⇒

- ・フルスケールの原薬の加速試験で低下が著しい

- ・原薬のX線回折のパターンが異なっている

との情報(苦情)が寄せられて、初めて気が付いた

# 再結晶のスケールを10倍にしたところ 結晶形が変わり品質に影響

当時、工場にはX線回折装置がなかった。

研究所の装置で確認実施⇒追認

原因究明；

- ・再結晶のスケールが10倍になったことにより、  
結晶形が異なっていた。分解温度は同じ

影響の調査；

- ・既にフルスケールの原薬は使われて1年経過
- ・単品の製剤は経年での低下はない
- ・複合剤は経年で低下傾向 ⇒3年持つか微妙

# 再結晶のスケールを10倍にしたところ

結晶形が変わり品質に影響

反省;

- 1) 再結晶のスケールが異なると結晶形が変わる可能性があり、それにより安定性にも影響する。
  - ⇒ 認識を新たにする(スケール効果、複合剤)
  - ⇒ 物性の評価の重要性(安定性と溶出試験)
- 2) フルスケール品で安定性を評価する計画が、忘れ去られた。
  - ⇒ 計画の漏れがないような仕組みと漏れがないことをチェックする仕組みを入れる

# 意外な落とし穴 スケールアップは難しい

「医薬品のプロセス化学」 日本プロセス化学会編

糖尿病性神経障害治療薬Zenarestatの合成過程

アルキル化工程

- ・1,500LにスケールUp
- ・ラボスケールでは1～2時間で反応終了が、  
スケールUpでは6時間以上と反応時間が延びた  
3時間で終了するロットも出現した

⇒(原因究明)

中間体、溶媒、試薬は同一メーカー

攪拌状態/加熱方法の違いは関係がないことが判明

# 意外な落とし穴 スケールアップは難しい

「医薬品のプロセス化学」 日本プロセス化学会編

## 反応系内の水分が原因！

実験室の $K_2CO_3$ は25Kg包装のものを試薬ビンに採取実験に用いていた。ところがビンの開閉により5%以上の水分を吸湿していたのである。反面、スケールUpでは25Kg包装の粉砕 $K_2CO_3$ を開封後に直ちに使用したため、その水分は0.2~0.3%であった。

⇒

反応に最適な水の添加量を設定した。

水の添加でアルキル化反応が加速されることがわかり、より安定した製造方法を確立することができた。

# A原薬にGL(ガラス異物)混入

ポリカーボネイトの異物除去のために全量ろ過

- ・作業者がパッキンに手が触れたらザラザラしていた  
⇒逸脱報告⇒パッキンにポリカーボネイト使用  
メタノールを反応で使うのDQのミス⇒URS作成へ  
**設計側気づかず & 発注側確認せず**

GLの異物発見→原因調査、広がり調査(結果は問題なし)

A原薬は、日本、中国、米国、EUで使用

e-Mailで米国へ第一報

米国では重要な逸脱があると発見してから3日以内にFDAに連絡する(Filed Alert)制度がある。米国のQA長の判断

万が一米国で回収→世界への影響

⇒品質だけでなくレギュレーションも熟知しておく

# URS(ユーザー要求仕様書)

User requirements specification (URS)

3.2 The specification for new facilities, systems or equipment should be defined in a URS and/or a functional specification. The essential elements of quality need to be built in at this stage and any GMP risks minimised. The URS should be a point of reference throughout the validation life cycle.

新規の施設、システム、装置の仕様はURS又はFS(機能仕様)にて規定されなければならない。品質に関する必須の要素はこの段階で確立し、GMP上のリスクは最小化されていなければならない。URSはバリデーションライフサイクルを通じて基準点であるべきである

⇒URSが明記され、リスクが最小化されたURSはバリデーションライフサイクルの「基準点」となる。

URS(ユーザーの要求事項を明確にする)

⇒DQを設備メーカーと確認して定める

## Design qualification (DQ)

3.3 The next element in the validation of new facilities, systems or equipment is DQ where the compliance of the design with GMP should be demonstrated and documented. The requirements of **the user requirements specification** should also be verified during the design qualification.

⇒DQはデザインがGMPを遵守していることを、  
文書にて確認しているものであり、  
URSの要求事項も、  
DQにて証明されていなければならない。

## ④改正GMP省令に絡む注意点

GMP省令改正における製造所のMF/製造販売承認書との齟齬防止(試験方法の齟齬含む)

製造販売承認書では

A) MF & 簡略記載、原薬試験方法記載

B) 原薬製造方法記載、原薬試験方法記載

製品回収になっているのは

- ・中間品(GMP対象)の製造
- ・保管場所(医薬品は外国製造所認定orGMP保管業)
- ・試験の不一致

(MFの試験＝出荷試験＝受入試験＝承認書試験)

販売名：(1)ネオペリドール注50  
(2)ネオペリドール注100

製品回収

対象ロット	出荷数量(箱)	出荷時期
1)ネオペリドール注50	A0003 1,997	平成30年3月27日～平成30年6月22日
(2)ネオペリドール注100	A0003 1,997	平成30年3月29日～平成30年7月9日

回収理由 平成30年10月11日

承認規格である日本薬局方外医薬品規格ではなく、欧州薬局方に基づく試験が実施され、原薬の出荷が行われていることが判明したため、前述の製造番号の製品を対象に回収を実施することと致しました。

⇒とうとうPMDAは原薬の海外製造所での出荷試験にまで承認規格でないと言われました。これはパンドラの箱を開けたようなものです。対比データを取っていればそれまでOKだったのですが…。

販売名: (1)ゴールドウエルブリーチn (2)トップシック 6Knt (3)トップシック 9Nnt (4)トップシック 6Gnt  
(5)トップシック 11MMnt (6)トップシック 6RKnt (7)トップシック 10Gnt (8)トップシック 7Nnt  
(9)トップシック 10Knt (10)トップシック RMnt (11)トップシック 10RKnt (12)トップシック 8GGnt  
(13)トップシック 6ORnt (14)トップシック 13RKnt (15)トップシック 4Nnt (16)トップシック GMnt  
(17)トップシック 6GGnt (18)トップシック 11RKnt (19)トップシック 8Gnt (20)トップシック 8Knt  
(21)トップシック VMnt (22)トップシック 11BePnt (23)トップシック 8RKnt **製品回収**

## 対象ロット 数量及 出荷時期

これまで製造販売したすべての製品

回収理由 2019/04/18

海外製造所において承認書に記載されている規格と異なる原料を使用したことが判明した為、自主回収いたします。

危惧される具体的な健康被害

国内製造所において、すべてのロットについて製品規格に適合することを確認のうえ出荷している為、重篤な健康被害が発生する可能性はないと考えております。

⇒海外製造品で、添加剤の規格が異なっていたのかもしれない。

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。どのような齟齬なのでしょう？ PMDAの査察での回収だと思われませんが、PMDAが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のでしょうか？ それがいよい製品につながります。

それとも回収させることを目的にしているのでしょうか？

# 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4月24日

### ラニチジン塩酸塩錠75、150

### 対象ロット、数量及び出荷時期

#### (1)ラニザック錠75

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

#### (2)ラニザック錠150

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

# 製造販売承認書と製造場所/方法の実態との齟齬

## 回収理由

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

販売名：次硝酸ビスマス「日医工」 製品回収

## 対象ロット、数量及び出荷時期

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

## 回収理由

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

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

販売名 サージカルパック口腔用

製品回収

対象ロット 出荷数量(箱) 出荷時期

10 2,799セット 令和元年12月24日～令和2年12月8日

理由 2020年12月16日

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。

承認書中に記載以外の原薬製造所で製造された原薬チヨウジ油は、食品添加物として市販されているものであり、日局規格に適合するものでした。

⇒最初から？

それとも変更管理のミス？

あるいは知識不足？

販売名 (1)レスリン錠25  
(2)レスリン錠50

## 製品回収

対象ロット 出荷数量(箱) 出荷時期  
30 約40万個 2019年4月10日～2020年7月16日

回収理由 2020年11月11日

原薬製造の最初の工程が製造販売承認書に記載のない製造所で実施されたことを確認したため、当該製造所を使用して製造された原薬を用いた製品を自主回収することとしました。

⇒  
きっと海外の製造所と思われます。

その時に製造場所の確認ができていなかったのでしょうか。

販売名 キュビシン静注用350mg 製品回収

対象ロット 出荷数量(箱) 出荷時期

5 約1.9万箱 2018年2月～2019年6月

回収理由 2019年7月26日

本製品のバルクバイアルの保管施設が外国製造業者認定を取得しておらず、製造販売承認書にも記載されていないことが判明しましたので、該当するロットの自主回収を行います。

⇒

確か、同じ理由での製品回収は2回目です。

日本のレギュレーションは海外は知りませんから、こちらから、「製造所出荷してから空港までに途中で保管していませんか？」と質問することが必要です。

販売名 (1)オプチレイ320注20mL (2)オプチレイ320注50mL (3)オプチレイ320注100mL  
(4)オプチレイ350注20mL (5)オプチレイ350注50mL (6)オプチレイ350注100mL  
(7)オプチレイ240注シリンジ100mL (8)オプチレイ320注シリンジ75mL  
(9)オプチレイ320注シリンジ100mL (10)オプチレイ350注シリンジ135mL 製品回収

対象ロット 出荷数量(箱) 出荷時期

約50 約2万箱 2017年10月2日～2018年12月14日

回収理由 2019年1月11日

富士製薬工業株式会社(以下、富士製薬工業)が製造販売しておりましたオプチレイ注及びオプチレイ注シリンジにおきまして、2018年2月に同剤の一部の原薬の保管施設に関わる薬事手続き上の不備を確認しました。品質、有効性及び安全性には影響がないと判断し、社内では対応を検討しながら市場出荷を継続しておりましたが、2018年12月28日に富士製薬工業がこの事案に対する措置として対象ロットについて、自主回収を決定したことを受けて、承継後にゲルベ・ジャパン株式会社は、自主回収することを決定致しました。

⇒原薬の保管場所の問題です。このようなことで回収する必要があるのでしょうか？ アセトアミノフェンでは、MF違反、GMP省令違反、製造販売承認書違反でしたが、製品の回収はしませんでした。



# 祈りの品質 一人が創る品質

🌸 60歳で退職(エーザイの定年は65歳)

🌸 知識/経験を伝えたい



🌸 ホームページ(HP)作成

HPに知識/経験を掲載

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/indexframe.html>

現在; コンサル6社、セミナー講師300回以上、他講演など

- ・メールでの相談(無料) inorinohinshitu@gmail.com
- ・講演(初回謝礼無料/実費負担; これまで39社実施)

# 項目

トップページ

セミナー案内 **new**

プロフィール   
業務内容(項目)  
退職の心得

ブログ(笑顔のレシピ; 毎日)   
埼玉のちの電話応援/広報誌等  
料理教室(ザ・キッチン) **new**

ご意見/ご相談投稿 

Q & A 

形式知&リンク集 

本の紹介&感想 

人が創る品質(エッセイ)   
ロゴセラピー(夜と霧)  
個人心理学/アドラー心理学  
言葉の力/信じる力  
私を変えた一言  
小さな行い

よっくんのポエム 

阿川佐和子さん「サワコの朝」 **new**

メルマガ登録(1通/週) 

掲示板(ツナガル) 

アクセス数: **028694**

現在の時刻: **09:55**

2016/06/02update

## 祈る品質 一人が創る品質



一見怪しいサイト? まじめに医薬品の品質問題防止/向上を伝えるサイトです!

祈る品質へようこそ 伊 伊

### 医薬品の品質保証を行うには

祈りの精神(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。

1. 自分ができることは行い、できないことを絶えず祈る。
2. 祈り続けるとアイデアが浮かび、できる場合がある。
3. 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。



注) 掲示板にはGMP/品質保証のご質問もお寄せください。  
それに私も含めた皆さんが回答することで”知”の交流と向上が出来たらと願います。  
文字にアンダーラインがあるのをクリックすると、さらに詳細な説明に飛びます。

Copyright(C) 祈る品質-一人が創る品質- M.W. All Rights Reserved.

サイト内検索



# Quality Culture (品質文化)

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/seminer.html>

1. FDAのQuality CultureとMetrix
2. 日本の品質文化
3. 経営者の姿勢
4. 偽造/偽証の元凶
5. 逸脱/OOSの報告とマネージメント
6. 働く目的
7. 一人ひとりがイキイキと
8. Quality Cultureを醸成するための教育

cmPlusのGMPplatformに連載

# 人材育成のポイント！

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/seminer.html>

1. 学びの基本は自分の意志&動機付け
  2. 基本知識を身に付ける
  3. 過去の失敗から学ぶ
  4. 普段の人創りが品質を守る
  5. 一人ひとりが品質保証を担っている
  6. トップの姿勢が品質を左右する/Quality Culture
  7. 「人が創る品質」&「祈る品質」
- じほう社メルマガ連載

# QCの人に知っておいて欲しいこと

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/seminer.html>

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

**cmPlusのGMPplatformに連載**

# SOPに対する軽視

## ・包装工程の生データの認識

子会社の非常勤取締になり、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？ 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。

# SOPに対する軽視

## ・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)。

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に対する軽視

## ・注射剤の不溶性異物試験の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?」「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、前任者の言葉を優先していた。

部長は知らなかった。

統計的な試験の意味が異なる。

# SOP通り作業を行っているか？

40数年前工場に配属されたとき、現場の人が  
「SOP通りにやって良いものができるか」と豪語！

今は違う

「SOP通りにやって良いものができないなら、それは

- ・SOPが悪い
- ・教育訓練が悪い

だけの話である」

**SOPをこれまでの叡智が盛り込まれている。**

**SOPを尊重する。**

# SOP通り作業を行っているか？

ベテランが新人に

「そのSOPは間違っているからそこはこうしたらよい」

新人が先輩に、

「流石先輩すごいですね！」⇒✖

「先輩、それはSOP違反ですよ」⇒○

○が言えるくらいに、新人教育を行う。

ただ、人間関係が壊れることもあるので、

せめて自分はSOP違反を行わない！

「流石先輩」となるには

⇒SOPが間違っているなら変更提案を行う先輩

# SOPを知っていますか？

- 1) SOPを読んだことがありますか？
- 2) SOPを見ながら作業をしていますか？  
(指図記録に記載されていればそれを見る)
- 3) 自分はSOP通り作業をしていると、  
胸を張って言えますか？
- 4) SOPに書いてあることを理解していますか？  
(何のためにその作業をしているか)

⇒ 全てYesなら素晴らしい。2)まででも素晴らしい。

⇒ もし、弱いところがあるなら、SOPの読み合わせを行う。

# 意味のないことを一生懸命行っていた

包装工程でボトルのアルミピローをたくさん破いて、ボトルの外観を見ていた。「なんでアルミピローを破いてボトルを見ているのですか？」

「知りません。SOPに書いてあるのでやっています」  
そこで現場の課長に尋ねても知らなかった。

最近赴任した部長が調査したところ、過去にボトルに外観不良があったので、アルミピローを破いて確認していた。ところが改善され外観不良はなくなったが、SOPは改訂されなかった。

⇒今の作業なんのためにやっているか理解されていますか？ 試験方法の原理理解されていますか？

# ステイタス表示/表記は大丈夫ですか？

今何の作業をしているかが、他に人にもわかる。  
物が置いてあればそれは何かの表記がされている。  
製品があれば、不良品/見直し品/良品がわかる。

⇒

この当たり前のことが出来ていない製造所が多い。  
またこれが出来ていないのがあってもおかしいと思  
わないのが、既にGMPの感覚から外れている。

- ・場所に表記 または現物に表記
- ・現場に、わけのわからないものが置いてある。
- ・誰が置いたかの名前がない。
- ・何時まで置くかの期限が表記されていない。

# 服装は大丈夫？

## ある製造所の包装工程

作業者が手袋をしていない。⇒SOPでは手袋使用

- ・作業者はSOP違反
- ・周りの人は注意しない
- ・幹部も注意しない

⇒PMDA/県に人が見たらどう思うか？

この製造所はSOPは守るべきものではなく、  
できたら守るものという文化がある。

きっと他にもSOP違反があるはずである。

⇒もし、手袋を付けての作業が大変なら、

SOPに\* \* 作業は手袋をせずに行うと規定する。208

# 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、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**  
**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

# 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）

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。止めて欲しい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。「犯人が現れる場所に配備された警察官の質による」。近藤正臣が大破する場所に選んだところに配備された警察官は良い人で近藤正臣の困っている演技を見抜けず通してしまいました。しかし、モニタリングをしていて、連絡が本部に入った。

一人を新幹線の線路の中に入れたことがわかり、ヘリコプターを急きょ飛ばし犯人の目的(新幹線大破)を阻止す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

# 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

# Spiritual5S (精神/整理・整頓・清掃・清潔)

## 1. ログセラピー (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。