

QA&QCも品質保証にプラスして効率化/コスト削減の視点を持ち、本来の「評価する部署」としての役割にシフトする

QAとQCは品質管理・品質保証を担う組織である。それは第一優先の使命であるが、効率化/コスト削減がおろそかになっていないだろうか？

いろいろな会社を見ていると、効率化/コスト削減の考えがとても弱いを感じる。なぜなら品質に貢献しないことを、いかにも品質に必要だと思って一生懸命行っている実態を知ることが多い。

ぜひ、QAとQCは効率化/コスト削減の視点を持っていただきたいので、すぐにできることを挙げる。皆さんの職場はどうだろうか？

1. 品質への貢献度が低い業務は勇気を持って削減する
2. GMP 監査の効率化
3. 試験省略の実施
4. コスト削減の視点を持つ
5. サンプルを増やしていても品質に貢献していない場合
6. 市場出荷を製造所に委託
7. 効率化出来た時間を学びと検討に使い考え実践する人/組織になる

1. 品質への貢献度が低い業務は勇気を持って削減する

1) 資材検査の効率化

製造販売承認書には、原料と違って資材検査は記載されていない。原料は公定書/別紙規格が定められているので、それに適合していることの確認が受入時に必要になる。ただし、注射剤に使用するゴム栓/ガラス容器/プラスチック容器は承認書に「日局に適合する」と記載しているのでその確認が必要になる。

よって極論すれば、それ以外の資材は受入れ試験を行わなくても製造段階で正しい資材が使われていることの確認と資材による品質不良を起こさない仕組みを構築していれば良い。

(1) カートンなどの外箱

本来カートンなどの外箱は個装箱などの薬機法上の販売単位の包装を守るものである。ところが卸や医療機関などは、外箱に汚れや傷がある（個装箱は問題ない）と苦情を出す場合が多かった。苦情を減らすためには外箱を保護するためのさらなる外箱が必要になる。しかしその外箱に汚れなどがあると苦情になる。製薬企業からの立場だとその認識を改めていただきたいがそれは難しい。少しでも苦情を減らすためには全数検査が望ましい。しかしQCの受入検査で全数は難しい。

そこで考え方を変えて、外箱などは製造所に受け入れるときに、「仕様の確認」を行えば、それで合格として QC の詳細な試験は行わない。現場で全数確認を行うことにする。

(2) 個装箱

法定表示があるので、QC では版 No などの確認を行いたい。個装箱などの表示資材はバーコードと版 No で管理しており、QC では正しいバーコードと版 No を確認するだけとする。よって $n=1$ になるが、個装箱などは資材メーカーで数枚取りをしている場合があるので全ての組を確認する。外観の汚れなどは包装ラインでの確認に移行する。包装ラインではバーコード確認を全数に行う。

資材メーカーでは箱詰め作業時に 1 枚を外装に添付する。資材メーカーはそのための SOP と記録を作成し、それができているかを製造所の査察で確認する。

(3) ボトル容器（ボトルとキャップ）

ボトルとキャップで、表示がないものは、QC にて「 $n=1$ で正しいものが入荷している」ことを確認し、外観や異物は包装ラインで確認する。かつ異物対策として、除電エアーでボトルとキャップはエアー洗浄を行い、吸引する。表示があるものは、ラインでバーコードで全数確認を行う。

資材メーカーでは箱詰め作業時に 1 個を外装に添付する。資材メーカーはそのための SOP と記録を作成し、それができているかを製造所は査察で確認する。

(4) フィルム（プラスチック）

フィルムの巻きから QC が抜き取ることは大変な作業であり、かつ汚染のリスクもある。

資材メーカーではフィルムの輸送包装作業時にフィルムを取決めに従った量をフィルムに添付する。資材メーカーはそのための SOP と記録を作成し、それができているかを製造所は査察で確認する。当局が「添付では実際のものとは一致しているかわからないから実際のものからサンプリングすること」との指摘をされた場合、下記のように返答し理解をしてもらう。

「フィルムは通常 1 巻では 2～3 回つないでいます。実物からサンプリングしてもその一つだけの確認です。それよりも現場でつないだ時、黒テープを付けてもらっており、包装の現場でつないでいる箇所が来たとき、ラインは停止し、現場でフィルムも終わり次回のフィルムの初めを確認して正しい資材であることを記録に残しています」。

(5) フィルム（ピロー包装：アルミフィルム、プラスチック）

表示があるものは必ずバーコードを印刷してラインで全数確認する。またラインで除電エアー/吸着などの方法で異物除去を行う。

資材メーカーでは箱詰め作業時に一部を外装に添付する。資材メーカーはそのための SOP と記録を作成し、それができているかを製造所は査察で確認する。受入時 QC は見本と比較する。

(6) 乾燥剤

乾燥剤は乾燥能力が一定以上あるかを、QC は試験する。

資材メーカーでは箱詰め作業時に乾燥剤をアルミピローに入れシールし 1 個を外装に添付する。資材メーカーはそのための SOP と記録を作成し、それができているかを製造所は査察で確認する。実際の梱包から抜き取る作業は、防湿機能を破る行為になり、実際の乾燥剤の機能を低下させる。乾燥剤がどのような梱包形態できているかを確認し、もし実際の梱包からサンプリングしている製造所は、「元の梱包状態に戻しているか」を確認した方が良い。ある製造所は原料がアルミピローのシールされた状態で入荷していたが、QC のサンプリング時に、シールをカットして原料をサンプリング後、アルミフィルムをシールして元の状態に戻さず、結束バンドで封をしていた。そして抜き取った梱包の使用期限は抜き取る前と同じであった。

QC に確認した。

「アルミのシールと結束バンドで防湿性が異なります。結束バンドでの安定性を確認していますか？」

「していません」

「していないと、結束バンドした原料の使用期限は異なるため、いつまで使えるかの担保データないのに使っていることになります」

「……」

もし、PMDA や県がこのことを知れば下記のコメントが予測されます。

「いつまで持つかとの安定性データがない状態で、つまり原料の担保データがない状況で使用している。原料の品質保証ができていない」

過去に、原薬の有効期間の担保データが取られてないとのことで、その原薬を使った製剤ロットを回収させていた。製剤の試験では問題がなかったが、PMDA は「有効期間が担保されていない原薬を使った GMP 不適切」を問題にしたようである。

乾燥剤も原料と同じレベル（元の包装形態に戻す）の品質保証が求められる

(7) 添付文書

添付文書は包装ラインで全数バーコード確認（折った状態で入荷する場合は折った状態でバーコード確認ができるようにする）を入れるので、正しい版 No を QC の受入れ試験で確認する。もし、印刷会社が 4 枚取りなら 4 組について確認する。

資材メーカーでは箱詰め作業時に添付文書 1 枚を外装に添付する。資材メーカーはそのための SOP と記録を作成し、それができているかを製造所は査察で確認する。

(8) ラベル

ラベルの多くはロールラベルになっている。これは添付文書と同様にラインで全数バーコード確認を行う。またラベルも資材メーカーでつないでいるのでフィルと同じようにつなぎ時に黒テープでラインを停止させ現場で確認する。

資材メーカーでは輸送包装時にラベル 1 枚を外装に添付する。資材メーカーはそのための SOP と記録を作成し、それができているかを製造所は査察で確認する。

(9) 封緘紙

封緘紙は現場で人が貼付するので、QC は正しいものが入荷していることを見本と確認する。

資材メーカーでは箱詰め作業時に封緘紙 1 枚を外装に添付する。資材メーカーはそのための SOP と記録を作成し、それができているかを製造所は査察で確認する。

(10) 注射剤のゴム栓/ガラス容器/プラスチック容器

ゴム栓には、「細胞毒性試験」がある。一般的にその試験は外注している。費用も高い。よって 3 ロットのバリデーションを行い、資材メーカーの値と受入時の値が一致していることなどをもって GMP バリデーション、変更管理を行い、試験省略を行い、資材メーカーの COA で確認する。そして 1 回/年実施する。SOP でこれらを定め実施する。

資材メーカーでは袋詰め作業時に一定量（日局の理化学試験量）個を外装に添付する。資材メーカーはそのための SOP と記録を作成し、それができているかを製造所は査察で確認する。実際の梱包からサンプリングで抜き取るのは汚染のリスクが高い。

(11) 個装箱などのバーコード検証

ある製造所でバーコード検証を n=10 個で行っていた。そこで質問をした。

「これまでに受入れ試験でバーコード不適合はありましたか？」

「ありません」

「これまでバーコードで問題になったとの苦情はありましたか？」

「ありません」

「資材メーカーでバーコードをどのようにして印刷及び試験をしているかご存知ですか？」

「知りません」

「貴製造所の包装ラインでどのようにバーコード確認しているかご存知ですか？」

「知りません」

これを行うとかなりの QC の受入試験削減ができるのではないだろうか。その効率化できた時間を資材メーカーの見学に使い、資材メーカーでどのような品質保証をしているか、資材メーカーのロット構成はどうなっているかを知ることである。そして資材に問題があれば、資材メーカーと一緒に改善することに努めていただきたい。

資材検査をすることは品質保証とイコールでない。

品質保証＝試験すると勘違いしていないか？ 試験は手段であって目的ではない。特に資材検査は承認書にも掲載されていない。

責任者も含めて、資材の品質保証を行うにはどうすべきか？ かつ効率的に行うにはどうすべきかを考えていただきたい。QA と QC は変えることにとっても臆病である。

その臆病は知識が乏しいことも一因ではないだろうか？

変えていく勇気を持っていただきたい。どうしても不安なら、上記の考えで県の薬務課と話し合っただ確認していただきたい。県が確認していれば、PMDA も大きな問題にはされないと思う。

2) 個装箱などの出荷包装試験

これについても承認書には記載がない（資材の材質については一部記載があるが規格ではない）。では何のために行うか。包装工程のミス第三者として確認し、万が一問題があれば早い段階で、工程にフィードバックするためである。

筆者は製品の包装検査は“巡回検査”を推奨したい。定位置検査では包装で問題があってもフィードバックが遅れ、包装工程の手直しが大変になる。場合によっては解体や資材不足をきたすリスク、欠品になるリスクもある。

ある注射剤製造所において、不溶性異物試験を定位置検査で n=30 本を試験していた。問題点として下記があった。

- ① 不溶性異物試験を行う時点では、既にアンプルにラベルが貼付され箱詰めされていた。
- ② 不溶性異物試験で不適合になった場合を想定していなかった。
- ③ 不溶性異物試験は観察時間に比例して検出力が高まるが、観察時間を SOP に規定していないため、検査員によってまちまちだった。
- ④ この実態を QC 長も QA 長も把握していなかった。かつ試験者もこれが適切かどうか判断するための知識も力も持っていなかった。

注射剤の不溶性異物の保証は QC の試験で保証はしていない。製造で①異物を入れない②異物を排除することで保証している。QC の試験は日局に求められているための実施とモニタリングである。

よって、定位置検査でなく、巡回検査で n 数を減らし、時間を定める（今は白黒バックで各々 5 秒）。

包装検査の重要な点は下記である。

- ① 正しい資材が使われているか
- ② ロット番号、使用期限は正しいか
- ③ シール性は問題ないか（特に防湿性が求められる包装：両面アルミのコールドフォーム、アルミピロー包装）

これらを巡回検査で行う。それ以外は工程の確認で行う。

もう一点、出荷用の QC の外観検査を定位置検査で行っている場合、サンプリングを現場に任せている場合がある。QC に渡す製品で外観の汚れなどが QC 検査で見つかり、QC は品質異常書を出し、QA は「全数外観検査が不十分により、再度全数検査」を指示する。包装工程にすれば、たまったものではない。包装工程は明日の包装作業が控えているのに、全数検査を再度行わなければならない。そこで包装工程は QC に出荷試験用のサンプルは、包装工程で良品をさらに完璧な外観検査をして QC に渡す。QC は完璧な外観検査をすれば合格する。これは製造と独立して QC が評価したと言えるだろうか？ サンプルがロットを代表していると言えるだろうか？ それどころか恣意的なサンプルである。これは GMP の根幹を崩す行為でダル。この基本が理解できていないで GMP を行っている製造所も多いのではないだろうか？ ある大手製薬企業の製造所も同じであった。QA 長、品責にそのことを伝えたら、「わかっているけど、QC が実際に工程に行きサンプリングすると工数が増えるからできない」と言われた。GMP を本当にわかっていない。サンプリングは評価のベースである。イチゴが好きでイチゴショートケーキを買って肝心のイチゴを他に人にあげている、栗が好きでモンブランショートケーキを買って肝心の栗を他の人にあげているのと同じである。効率できる視点はいくらかもある。効率は GMP の基本を守った上で行うことである。もし、どうしても現場で出荷試験サンプルをサンプリングさせているなら、“QC”の看板を下ろして、“試験室”と看板を変えていただきたい。それなら問題はない。QC は品質管理なのである。GMP の品質管理は“評価”なのである。試験は評価するための一つの手段に過ぎない。サンプリングは①製造方法、②製造設備、③バラツキ、④偏在箇所などを把握し、ではどこからどのような方法でいくらサンプリングするかが QC の醍醐味である。それを放棄しているなら、外部試験機関と同じである。[ご意見ある方はぜひ inorinohinshitu@gmail.com](mailto:inorinohinshitu@gmail.com) までいただきたい。

巡回検査を行うことは QC がサンプリングすることになる。

このことを製剤の現場の人に話をしたら、現場の人が言っていた。「QC には、①良いところから、②良いものを、③良い方法でサンプリングして渡す」と。これでは評価にならない。QC は統計的にサンプリングを計画するが、その前に製造方法と製造バラツキをよく見て不均一なところがないかなど確認するのが、サンプリングの基本中の基本である。

2. GMP 監査の効率化

GMP 監査は何のために行うのだろうか？ GMP で求められているから？

この基本を考えて監査を行っているのだろうか？

筆者が考える監査の目的は下記になる。

- ① 現場を知る、相手の人を知る、自分を知ってもらう
- ② 品質保証の状況を知る
- ③ GMP 遵守状況を知る
- ④ 他社の失敗事例から同じ製品回収リスクの有無を確認する

この4つが基本と考えていた。昨今の製造販売承認書の齟齬による回収が増えていることから次も必須になっている。

- ⑤ 製造販売承認書との齟齬を確認する。

会社を退職し、他の会社にコンサルティングの仕事をいただいた。その製造所は大手製薬企業の受託を行っていたので、大手製薬企業の GMP 監査を定期的に受けていた。それに同席させてもらった。

驚いたのは、時間をかけていることであった。3人×3日間の GMP 監査であった。

何故なら前の会社では1~2人×1日の GMP 監査を指示していたからである。

丁寧に GMP の項目を一つひとつ SOP と記録で確認を行っていた。私はそれにはほとんど時間をかけなかった。何故なら、一般に製造所は PMDA 又は県、場合によっては両者が定期的に GMP 監査を行っている。製造所によっては海外の査察も受けている。

もう「GMP の適合度確認」は十分である。監査レポートは当局も見られるので、当局用に記録を残すことである。例えば重要 SOP、逸脱/OOS/変更管理/苦情などの SOP や記録は2時間見ても、10分見ても監査報告書での記載は同じである。監査報告書は何に何分費やしたまでは記載しない。

当局用としての監査以外は、問題を起こさないことである。そのためには他社が失敗して回収した問題をその委託先が同じように抱えているかの確認、そしてもし抱えていたら改善してもらうことである。例えば表示資材で他の表示資材が数枚コンタミして製品回収を行っている。これは通常の QC の抜取り試験を見つけることは不可能に近い。異種表示資材コンタミ発見にはラインでのバーコードでの全数確認の考え方が必須である。委託先のラインが全数確認できるかどうかの確認を行い、もしまだなら導入を依頼することになる。

さらに注力するのは自社の製品の製造販売承認書の齟齬確認など、自社に関係する点を注力し、一般的な GMP 事項は適度に行っていればよいと考える。

かつ GMP 監査ではそれ以外のことにも努めた。

現場を見るだけでなく、人を知るために多くの質問を行った。よく知っている課長と、ほとんど現場のことを知らない課長もいた。よく知らない課長だと“要注意”との黄色信号が灯

った。

また自分を知ってもらうために、GMP 以外のコミュニケーションに努め、その一つが自分を開示するようにした。何故なら、医薬品を製造していると必ず逸脱は発生する。逸脱を出来る限り減らす取り組みと、もう一つは発生した逸脱の影響を出来る限り最小限にすることである。昨今、委託が増えている。医薬品を製造していれば必ず逸脱や OOS は発生する。その時に気楽に連絡してくれる信頼関係を持つことが品質保証上とても重要になる。

ある委託先でカプセルのバラツキが大きく、日局の重量偏差試験が不適合になった。その製造所には何度も行き、良い関係性を確保していたので、報告してくれた。

重量偏差が大きくてもウェイトチェッカーを導入してバラツキの大きいものは排除するようにもしたいと考えていて、近々ウェイトチェッカーの設備が入るとのことであった。該当ロットは廃棄して納期に間に合うように次の生産を行いたいとのことであった。

そこで、「だったら、購入したウェイトチェッカーでバラツキの大きいものを排除したらそのロットは日局の重量偏差試験に適合するのでは？」と尋ねた。

「これからウェイトチェッカーのバリデーションをするので納期には間に合わない」

「在庫は基本 3 か月持っているのだから、バリデーションをしても間に合うと思う。購買に確認しますよ」

確認したら、バリデーションを行い、そして該当ロットをウェイトチェッカーにかけても十分間に合い、欠品を来さないことがわかったのでそれを伝えた。

原価ベースで 500 万円の廃棄が、利益を生み出した。

こういう対応をしていると、委託先から、また製販から（販売がこちら）逸脱や OOS が報告される。どっちみち報告しても「ダメ」と言われるだけと思うと報告されなくなる。それは品質保証の“死”を意味する。品質に問題ないものは救ってあげたい。「失敗したのは相手側だからケチがついたロットを受け入れたくない」と思う QA がいるようである。そんな QA に限って自社製造所のトラブルは救っている。

ある製販は、受託側が起こし逸脱は品質に問題ないと説明しても頑固受入れを拒否した。受託側が県に相談して「問題ない」と確認していても拒否した。正しく判断する力がない QA だったのだろう。情けない。物を製造するとは逸脱/OOS が起きるのである。起きないとするとそれはよっぽどすごい、高い品質保証レベルか、隠しているだけである。

委託側と受託側の良好な信頼関係を構築するために監査を活用したい。

3. 試験省略の実施

製品の出荷試験と原料の受入試験の確認試験は省略できない。原料のそれ以外の受入試験は GMP 事例集に従って受入試験をバリデーション等により省略できる。これを活用したい。その場合は、いくつかの注意事項があるので、それをしっかり行うことである。製品回収や当局の指摘事項を参考に、懸念事項の対応を行い省略する。

GMP11-3~31 までである。主な考え方は 11-4 になる。

GMP 11-4 (試験検査の一部省略等)

[問] GMP 省令第 11 条第 1 項第 4 号の規定に関し、製造業者等が原料等の受入れ時の試験検査の一

部項目について、当該原料等の供給者の試験成績書の確認をもってその実施に代えることができ

る場合があれば、事例を示してほしい。

[答] 以下に掲げる条件をすべて満たし、かつ供給者の試験成績書の確認をもって一部の項目の試験検査の実施に代えても当該製品の品質に影響を及ぼさないことを示す合理的な根拠があり、医薬品製品標準書等にその旨があらかじめ明記されている場合には、当該製造業者等は、原料等の供給者の試験成績書の確認をもって当該項目の試験検査の実施に代えても差し支えない。ただし、承認事項として規定された受入試験については当該承認事項に従って実施すること。

1. 製造業者等が、GMP 省令第 11 条の 4 第 1 項の規定に基づき、供給者を適切に管理し、規格に適合する原料等が継続的に供給されるよう適切かつ円滑な製造管理及び品質管理の下に製造されていることを確認していること。

2. 製造業者等が、供給者の試験成績書の確認をもって当該項目の試験検査の実施に代える前に少なくとも 3 ロット又は 3 管理単位等リスクに応じたロット数の全項目についての試験検査を行っており、かつ、定期的に自ら試験検査を行い、供給者による試験検査成績と自らによる受入れ試験検査の成績とを一定の間隔で確認し、継続的に相関性を有していることを確認している項目であること。

3. 製造業者等が、自らによる受入れ試験検査の成績が安定しており、規格幅からみて不合格になるおそれがないことを確認している項目であること。

4. 供給者において、製造業者等による受入時の試験検査と同一の試験方法により実施されている項目であること。

5. 利用する試験検査が行われた後の輸送等による影響がないことが確認されている項目であること。

6. 上記に関わらず、外観検査及び確認試験については、製造業者等が自ら行うこと。

7. 製造業者等が、当該原料等の品質に影響を及ぼす又はそのおそれのある変更について、原料等の供給者又は製造販売業者との取決め等の適切な方法により把握の上、GMP 省令第 14 条の変更管理の対象とすること。

⇒

太字が GMP 事例集 2013 年版から追加されている。ただ気になるのは下記の文言である。「ただし、承認事項として規定された受入試験については当該承認事項に従って実施すること。」

一般的に、製剤の原料は、出典が承認書に記載されており、公定書(日局、局外規、薬添

規)と別紙規格として試験方法と規格値が定められている。これはすべて「承認事項として規定された受入れ試験」になっている。ダメとなると今多くの製販が製剤原料の受入れ試験をGMP事例集2013年版に基づいて省略している。これは2022年版事例集では認めないということだろうか?これはものすごく大きな影響、コスト面で与える。2022年GMP事例集が出てから、「ただし、承認事項として規定された受入試験については当該承認事項に従って実施すること。」を厳格に適用するようなPMDAの指摘事項は出ていない。監麻課と審査管理課が「承認書遵守」を徹底したいために追加したと思われるが、この解釈を同感画れば良いのだろうか?これについても「経年での低下のための過量仕込み」が2013年度GMP事例集にあったが2022年度GMP事例集では削除されているのと同じように慣性の法則が働くと考え、2013年度GMP事例集の解釈で、承認事項の受入れ試験も承認事項に従って実施するとは、原料メーカーが承認事項として実施し、それを品質の取決め書で規定し、毎回COAを確認すればよいと解釈して良いのだろうか?つまり原料メーカーまたは製造所の受入れ試験のどちらかを言っているとの意味である。

PMDAの査察で、製造所が原料メーカーのCOAで以って試験省略(GMP変更管理と文書管理)しているが、原料メーカーが承認書に規定されている方法で行っていなかったとの理由で、その原料を使った製剤を回収させていたような事例があった(形式上は自主回収)。

参考(2013年度GMP事例集)

[問] GMP 11-7(試験検査の一部省略等) 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の規定に関し、製剤に係る製品の製造業者等が原料及び資材の受入れ時の試験検査の一部項目の実施を省略又は簡略化することができる場合があれば、事例を示してほしい。

[答] 以下に掲げる条件をすべて満たし、かつ一部の項目の試験検査を省略又は簡略化しても当該製品の品質に影響を及ぼさないことを示す合理的な根拠があり、製品標準書等にその旨があらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合には、当該製造業者等は、当該項目の試験検査を省略又は簡略化しても差し支えない。

1. 製造業者等が、当該原料又は資材がその使用目的に適した品質水準を保証するシステムの下に製造されていることを確認していること。
2. 製造業者等が、省略の前に少なくとも3ロット又は3管理単位等リスクに応じたロット数の全項目についての試験検査を行っており、供給者による試験検査成績を入手の上確認しており、かつ、その成績と自らによる受入れ試験検査の成績とを一定の間隔で確認し、継続的に相関性等を有していることを確認している項目であること。
3. 製造業者等が、自らによる受入れ試験検査の成績が安定しており、規格幅からみて不合格になるおそれがないことを確認している項目であること。
4. 製造業者等が、省略又は簡略化された試験検査項目について定期的に自ら試験検査を行

うこと。

5. なお、上記に関わらず、外観検査及び確認試験については、製造業者等が自ら行うこと。

GMP 事例集（2022年版）追補について

厚生労働省医薬局 監視指導・麻薬対策課 事務連絡 令和6年4月10日

〔問〕従前より GMP 事例集（2013年版）を参考にしていたが、一部の Q&A は、GMP 事例集（2022年版）では削除されている。削除された Q&A を参考にした運用について、今後は認められないのか。

〔答〕削除した Q&A については、現在の国際整合性の観点や、最新の知見、指導方針に鑑み、GMP 事例集からは削除するのが適当と判断したものである。削除した Q&A に関連する運用を継続することが適切かどうかについては、当該運用を開始するに至った過去の経緯等の確認も必要となり一概に判断できるものではないが、自社での判断が難しい場合においては、速やかに審査当局及び GMP 調査権者へ報告又は相談すること。

⇒

自社で判断することである。なので、現在省略していることについて見直しを行い適切かどうかを QA 長/医薬品清掃管理者が判断して記録に残すことである。

4. コスト削減の視点を持つ

QC はコスト削減は自分たちのやるべきことではないと思っははいないだろうか？

例えば一例を挙げる。日本薬局方の標準品は高価である。前の会社では日局標準品は二次標準品を作成してそれを活用していた。少しバリデーションなどの費用はかかるが、毎回数万円の日局標準品を使うよりは大幅なコスト削減ができる。数十万円～数百万円を日局標準品の購入を当てている製造所も多いのではないだろうか。日局標準品は二次標準品を使って良いとの Q&A も出ている。

製品の試験は1ロット行うのも2ロット行うのもほとんど工数は変わらない。また、GMP 事例集で連続バッチ製造の場合、根拠データがあれば数バッチを1ロットにして良いとのことである。うまくそれらを活用して試験単位のロット数を減らすあるいはまとめて行うなど、QC でのコストダウンを皆で知恵を絞ることである。

また、厳しい OOT の値などは緩めることも検討することである。厳しい内側規格=厳しい品質保証とならない。

ある製造所で3 σ の値を OOT に設定していた。どの σ を活用するかは難しいところではある。ある製品に3 σ で OOT を設定したところ、1/10回 OOT が発生していた。

試験だけでも大変なのに OOT 報告書を出す作業が発生している。何とかならないか？との相談であった。

「それは大変ですね。課長はどう指示しているのですか？」

「『様子を見る』とコメントします」

「それだとまた OOT がでるでしょう？」

「はいです」

「そしたらどうするのですか？」

「また OOT を報告します」

エンドレスの繰り返しを行っていた。前に調査したが原因が分からなかったようだった。そこで Cpk の値を確認したら、 $Cpk \geq 2.0$ だった。Cpk=2.0 は規格幅が σ に対してさらに 3σ 余裕がある（規格幅と σ の関係で Cpk=1.0 は規格幅が 3σ ）。

「だったら、OOT の管理値を 3σ ではなく 4σ にしたら。もちろんそれができる SOP にしますが」

「えっ！ よいんですか？」

「 3σ は工程管理に使う指標です。管理図とか。規格幅は広いのだから、 3σ に拘る必要はないです。それに σ はどの σ を使うか難しいです」

それで OOT を 4σ に変更したところ、OOT は出なくなった。本来 3σ を外れる確率は $3/1000$ (千三つ) である。1/10 回 OOT が出ているのは使った σ が不適切だったのである。また、「様子を見る」としていると当局の査察で、「きちんと調査していない」と GMP の不備を指摘されるリスクにもなる。

厳しい管理値が品質保証に貢献しているとは限らない。意味のない厳しい管理値を設定して仕事を増やしていないだろうか？ また「様子を見る」で片付けて GMP リスクを高めしていないだろうか？

5. サンプルングを増やしていても品質に貢献していない場合

ある製造所のサンプルングは原料のドラム数が n とすると、サンプルング数は $\sqrt{n+1}$ を採用していた。この考えは「統計的な根拠がない」と FDA の査察官から日本の製造所が指摘されていたが、そのままになっていた。

たとえば $\sqrt{n+1}=10$ の場合、仮に全体で 50g サンプルングすると規定されている場合、最初のドラムから 5g を瓶に採り、次のドラムから 5g 採り同じ瓶に入れる。これを 10 ドラムからサンプルングして合計 50g になる。試験は上から数百 mg を秤量して含量試験を行っていた。これなら一つのドラムの試験をしているのと同じ結果である。10 ドラムも開梱、サンプルングという手間と時間をかけている意味がない。QC の担当者は何の疑問も持たず真面目に SOP 通りに行っていた。QC 長も QA 長もこのようなサンプルングが SOP に規定され、その意味も考えていなかった。SOP 上は $\sqrt{n+1}$ と統計的に考えていると言いたいのであろうが、統計的な意味もない。本当に無駄なことをしていた。

この話を他の製造所に話したら、そこも $\sqrt{n+1}$ で行っていたが、違いは瓶内を混合してから秤量して試験を行っていた。

混合する混合しないでも意味が異なる。あたかも混合がよいように思う人がいるかもしれないが、そうではない。1 ドラム含量が低くかりに 5% 低く、規格は 97.0~101.0% とすると、 $5\%/10=0.5\%$ となり、仮に通常の前平均値が 99.5% だとすると 0.5% 下がるので

99.0%となり適合する。混合しない場合はその1ドラムは1/10回、試験が95.0%となり不適合になる。この方がよほどよい。仕込むときは10ドラムの混合を仕込まず、1ドラムから取るからである。

サンプリング数を増やして試験をn=1とするのは、金鉱山のように金の含有率のロット当たりのバラツキが大きいので、サンプリング数を増やす。かつ試験のバラツキが小さいからn=1で試験する場合である。

試験のn数を増やすとか、統計的な視点とか、当局から求められるかと言われているが、サンプリングが無視されている。

医薬品の保証はバリデーションである。

- ① 混合性のバリデーション
- ② 局在箇所がないことの確認
- ③ 通常の製造管理（GMP）と逸脱システム

などで保証している。安定すれば、n=1でも良いSOPにして意味のある受入れ試験、出荷試験にすることである。

アルミ袋などn数を多くして開袋していると、汚染や、吸湿性の高いものであれば、逆に品質に悪い影響を与える。

全梱の同一性確認をしているある製造所は二人が毎日確認試験をラマン分光で行っていた。これは品質に貢献しているのだろうか？ アルミ袋は開袋して行っていた。時間をかけ、手間をかけ、品質をダメにすることをしているように思えてならない。これを指示した品質の責任者は何を考えているかと疑問に思った。もしやるとしてもPIC/Sガイダンスにもあるバリデーションをして省略することである。

PIC/Sガイダンスと日本のGMPのギャップの一つであるが、“全梱の同一性確認”はGMP省令改正、逐条解説、GMP事例集にもない。また、筆者の知る範囲ではPMDAの指摘事項にもなっていない。質問はあるようであるが。

品質に貢献しないことをすることを時間をかけて行うことはGMPの考えでもない。GMPは品質に必要なことを行うことである。

どれだけのQC長/QA長が自製造所のサンプリングの実態を知っているだろうか？ そしてそれが適正であるか考察しているだろうか？

6. 市場出荷を製造所に委託

GQPではこれまでの出荷に製販が行う“市場出荷”を追加した。それによりこれまでの出荷を“製造所出荷”との言葉を付けて、区別した。

この市場出荷は最終製造所に委託することもできる。

「品質保証は実際の製造所でないとできない」との考えを持っている。逸脱が起きたとき、3ゲン、5ゲンの実践をすることが必須であり、それは製造所でないと直ぐにできない。

GQPがスタートしたとき、最初から最終製造所に市場出荷を委託することにした。ただ

し、製剤製造所が A、包装製造所が B で、どちらも他社の場合、B に製剤の責任まで委任することは難しいので、製販で市場出荷を行うことにした。ちなみに、包装製造所が自社工場の場合は、製剤が他社でも自社工場に市場出荷を委任した。

製販で市場出荷をするとその作業がおかりの負担になる。また製造指図記録と試験検査指図記録を製販の GQP で確認するかどうかもある。そこまで GQP で確認しても費やす時間に相当する品質確認の価値は低いと判断した。逸脱や OOS/OOT が報告されたらそれを確認するだけで十分である。

ある大手の品質&QA 長がぼやいていた。その人は仕組みを作った人ではなく、二代目だった。

製造所から逸脱報告が来ても、その逸脱報告書に書かれている言葉が分からないので尋ねている。また逸脱報告書に記載されている設備が分からないので尋ねている。GQP で求められている形だけの市場出荷はできても、これでは意味のある品質保証はできない。

何か問題があれば現場に行き、現場を見て、現場の人に尋ね、現物を見ることで品質保証ができるのである。

確かに、誤字脱字を見つけることができるが、それは時間をかけるだけの意味がない。そのような時間があれば製造所に行き、現場に立って見ているだけの方がよっぽど品質保証になる。

また GQP で市場出荷をやっていると、製造所は「最後は GQP が判断するのだから」と、責任の持ち方も低くなる。製造所に任せると責任の持ち方も強くなる。

製造所出荷を行うときに市場出荷を行うので、ほとんどその負荷は増えない。しかし、市場出荷を GQP で行うとかなりの時間負担が必要となる。

7. 効率化出来た時間を学びと検討に使い考え実践する人/組織になる

ぜひ、削減できた時間を学びに使っていただきたい。多くの製造所で問題が起きている。その原因は人を育てていないからのように思う。自分たちで考えることができなくなっている。考えるための知識が足りないのである。それは QA 長、QC 長にも言える。責任者が間違えた判断をしている。

基礎知識を高めること。そして他社の失敗事例から学ぶこと。海外のガイダンスを読むことも基礎知識を高める一つである。

QA と QC はもっとプライドを持って仕事をしていただきたいと思う。既にそれができている方、製造所には今回の提言は必要ないものと思う。

安易な人件費削減、正社員を派遣などに置き換ええないことである。雇止めがあり、知識や経験が蓄積されない。派遣を増やした責任者はコスト削減ができ賞与が増えたり出世するが、実は種もみを食しているだけである。種もみを食しているのに、数年後にコスト削減以上のマイナスが牙を向けて襲ってくるのである。

健康被害のあった福井県の会社は事実上倒産し、多くの製品回収を来し倒産寸前までい

った富山県の会社も、ひょっとして種もみを食べていたのではないかと想像する。なぜなら第三者委員会の報告を読むと、組織長含め QA と QC の力が著しく低下していた。

安易な効率化、コスト削減ではなく、考え抜いた対策での効率化とコスト削減をしていただきたい。

以上