

3 回目；過去の失敗から学ぶ

「なぜかミスをしない人の思考法」 中尾政之著

・似ている失敗例を頭に入れておけば、7 割のミスは事前に防げる。

自社の失敗事例をきちんと後輩に伝えているでしょうか？

また、他社の失敗事例を自社に生かされているでしょうか？

なかなか他社の失敗事例を知る機会がありません。製品回収はある面“品質”の失敗事例であるかもしれません。しかし、回収の HP の記載内容からしかわかりません。最近、とても気になった製品回収がいくつかありました。皆さんはどう思われますか？ 当局の意向が背景にあるのではと推測しています。自社だけの判断での回収ではないと思います。これらの回収は当局の意向が反映されているのでしょから、私たちは同じミスをしないように努めることになります。

事例 1 回収理由 2019 年 1 月 7 日

本製品の原薬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、使用期限内のロットの自主回収を行います。

⇒100 ロット以上、100 万箱以上回収対象になっています。原薬保管施設での温度管理などが問題なければ、品質は問題ないと思いますが製品回収になっています。

事例 2 回収理由 平成 28 年 10 月 18 日回収開始

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

⇒試験の問題での回収が最近増えてきました。試験方法の問題であれば、再度試験すれば品質に問題ないことはわかります。試験採取量の変更でも製品回収をさせています。変更した試験のバリデーションがない、変更管理に不備があるなどの GMP 問題での製品回収だと想像します。

事例 3 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。

⇒PMDA が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 No とされたのではないのでしょうか？ これはパンドラの箱を開けたようなものです。多くの海外製造所では日本の公定書あるいは日本販売品の製造販売承認書の別紙規格以外の方法で試験をしているケースがあります。製造所で受け入れる時に公定書や別紙規格で適合を確認しています。ではこの対応はどうするかが問われています。海外製造所に日本の公定書あるいは別紙規格に従って出荷試験をしてもらう、あるいはせめて対比データを取って同等であるとの確認

をしておくことではないでしょうか？

さらにパンドラの箱を開けたら、海外で製剤を造っている場合、添加剤は日本の日局や薬添規ではなく、欧米の公定書で試験を行っている場合が多いです。その対応も必須になってきたかもしれません。できれば、PMDA の査察が絡んでいる製品回収はもっと情報を公開していただけると対処しやすいのですが・・・。

このような製品回収から学び、自社に生かすことが重要になっています。気になる製品回収について、コメントを付けて下記のアドレスに掲載しています。

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

医薬品の製造方法、設備、原料/資材はほとんど類似しています。このことは、他社の失敗がいつか自社の失敗になるリスクになります。自社がその失敗を防ぐ仕組みがあるかどうか問われることになります。失敗事例を3件紹介します。他山の石としていただければ幸いです。

事例1 資材メーカーでの異種フリップキャップ混入による製品回収/他社製品のフリップキャップ混入（1999年）

個装箱へのバイアル瓶入れの手包装作業時に他社のフリップキャップが付いたバイアル瓶を発見した。

注）フリップキャップ

バイアル瓶ゴム栓をアルミで加締めるアルミにプラスチックのキャップが付いているもの

フリップキャップには医療機関の要望を受け、天面に品名を印刷していた。人はラベルは見ずにキャップの品名だけを見てしまうので、キャップがクロスコンタミしないようにした。同じ大きさのキャップは全て色を変え、ラインにカラーセンサーを入れ全数確認を行っていた。決してクロスコンタミはしないと信じていた。ところがコンタミしたのである。

直ぐにキャップの製造所に行ってわかったことは、同じ大きさの同じオレンジ色が8品あり、その内キャップ面に白色文字印刷されているのが4品あった。その1社と混じっていた。自社対応するだけでなく、その1社に直ぐに連絡し情報を提供した。その会社はまだそのキャップのロットを使う前だった。まったく同じ大きさで同じ色で、かつ白文字での印刷であった。文字の品名だけが異なっていた。

資材メーカーを訪問し、以下のことがわかった。

- ・新人のミスがきっかけで、教育訓練不足であった。ミスをしたら報告する。報告すれば責任はなくなるということを伝えていなかった。
- ・ミスが起きやすい保管・表示であった。中間品の段ボールにラベルとキャップを付けていた。そのため同じキャップのように見えた。かつ隣に保管しており保管場所を分けていな

- かった。そのため2種のキャップの箱を持って来て作業をしてコンタミさせてしまった・
- ・上司に報告せずにミスを自分でカバーした。その分別が不十分で完全に取り除けなかった。
- ・この製造ラインではベルト上をキャップが流れているのを目視で全数検査を行っていた。そこで異種混入を発見し上司に報告していた。
- ・この製造所は異常報告書の仕組みがあり、その報告が記録されていた。しかし、それ以降が白紙であった。品質の責任者に「どのように指示されたのですか？」と尋ねたところ思いだしながら、「確か、電話で注意深く見るようにと指示したと思う」と記憶であった。GMP は記録が求められる。GMP では記憶は“うわさ”であると考え。電話で指示し直ぐに、記録すればそれは記録になる。いつ誰に何をどう指示したかを記録することである。また、キャップのコンタミが一個でもあると製品回収になるという“エンビジョン(想像)”が働かせ、クリティカルな品質トラブルであると認識するものであるが、責任者群にはその認識がなかった。そのため原因追究不十分で適切な対応ができなかった。かつ異常報告書が完結せずに出荷された。異常報告書の仕組みは何のためにあるか、その事務局は何が大切かを理解せずに行っていた。異常報告書が完結されずに出荷しているとの実情をチェックする仕組みもなかった。

この件は、コンタミのきっかけは新人のミスであるが、新人のミスではなく責任者群の責任である。これを理解してもらうために、工場長にお願いし、その製造所全員（社員と責任者）の前で話をした。「新人のミスではなく、責任者のミスである」と。

このケースは PIC/S GMP ガイドラインに対応するために出された通知の6つのギャップの一つ”原料・資材の供給者管理“の問題である。この失敗事例は、自社製造所の品質保証をしているだけでは患者様/お客様により製品は提供できない。原料/資材メーカーの品質保証体制を含めた全体を把握して品質保証を行うことの重要性を知った。もちろん、原料/資材メーカー自身の品質保証 Up の取り組みも重要になる。

事例2 凍結乾燥製剤 F-V の製品回収（2005 年）の事例紹介（ラボエラーが発端）

製品回収の理由

- ・長期安定性試験の2年目で水分量が承認規格をオーバーした。
- ・製造時に pH が工程管理値を超える逸脱が生じていた。
- ・逸脱の内容は、原薬力価が通常より高く換算仕込みであったため主役の量が少なくなり製造時に pH が管理値を超えてしまった。値は $1,040\mu\text{g}$ で、通常 $950\mu\text{g}\sim 980\mu\text{g}$ に比べ、7～8%高かった。しかし、規格値内（下限規格だけ）に入っていたので、高くてもそのまま適判定を行った。
- ・原薬の受け入れ試験の値で、力価換算する仕込み方法だったために、原薬の計量値が7～8%低くなった。そのため、添加剤（塩基性アミノ酸で、原薬の計量値に関係なく一定量計量する）の量が原薬に対して多くなったために、塩基性が高くなり pH 異常が起きた。

pHの管理値を超えた逸脱に対しては酸性の原薬を追加投入したことにより、pHは管理値内に入り、その後は問題なく製造、製品試験適により出荷した。

- ・該当ロットは製造場所変更後の3ロットの1つであり、長期安定性試験に入れた。
- ・pH異常並びに原薬の後からの追加が長期安定性での水分異常に影響を来したため、2年目で水分が承認規格を上回った。

問題点

- ・COA（試験成績書）の値は970 μ gで通常値の範囲内であった。COAの確認は試験検査指図に指示されていたが、実際に行っていたのはCOAの有無確認だけで、値の比較までは行っていなかった。COA確認を何のために行うかの目的が試験者に欠如していた。また、COAと受け入れ試験の確認とはデータの比較とどの程度違ったら報告するかの手順がなかった。
- ・試験サイトが従来は微生物グループが行っていたが、試験が理化学グループに変更になった初めての試験であった。微生物グループは抗生物質の力価測定を最少発育阻止濃度（承認法）とHPLC（参考）の両方を行っていた。試験方法の変更（HPLC法へ）の一変申請を行い、承認されたので理化学グループに試験を移管した。
- ・同じ製造所内にあったが、微生物グループと理化学グループの建物が異なっており、試験を移管する時にサイトバリデーションが行わなかった。
- ・試験者に対する認定制度（その試験ができるもの）がなかった。
- ・その試験に関するノウハウが伝えられなかった。標準品が溶け難いために、微生物グループの試験者は時間をかけて溶解させていたが、理化学グループの試験者は溶けたと思い込み、まだ十分溶けていない溶液を標準溶液としたために、試料の値が高くなった。そのため値が7～8%高くなった。
- ・試験者やリーダーは換算仕込原薬と知らなかった。換算仕込みだと試験結果の値を使って仕込み量を決定するため、製造に大きく影響するため試験はバラツキを減らす工夫が必要になる。ところが、標準品&試料ともn=1で試験を行っており、換算仕込みでない原薬と同じ扱いで、バラツキを減らす工夫を行っていなかった。
- ・委託先の責任者から、委託元の品質管理責任者に電話で確認「通常より力価が高いが問題ないか？」があった。しかし、確認をせずその場で「問題ない」と返答した。答えた人は記憶がなかったが、尋ねた委託先の人は記憶していた。

改善/予防措置

- ・OOTを導入した。規格よりも内側に管理値を設定した。
- ・COAの値と受け入れ試験の値が何%異なっていればOOTを出す仕組みにした。
- ・試験場所が異なった場合のサイトバリデーションを行うようにした。
- ・試験者の認定制度を導入した。分析機器の認定とその品目の認定のマトリックスでの認定とした。

- ・換算仕込原薬は標準品/資料とも $n = 3$ とした。

まとめ

- ・3H（初めて、変更、久しぶり）時にトラブルが起き易い。
- ・電話でのやり取り後は、記録に残すようにしないと、記憶だけになる。委託先が問い合わせたことはできれば、文書で確認し、文書での回答を貰うようにする。

事例3 製造はフェールセーフ機構になっているか

アンプルにラベル無し苦情発生した。

- ・現場からの回答は理解し難い。

回答では何故ラベル無しができるかが不明だった。3ゲン、5ゲンの原理/原則が成り立っていなかった。そこで現場の作業者と話をした。当時のライン設計はアンプルの位置（エアーでアンプルをガードに移動させていたがガードへの当たり方でガードからの離れている距離を赤外センサーで確認）が正しくないとラベルを貼付していなかった。赤外センサーで離れすぎてラベルを貼付しなかった場合、排除する機構になっていた。しかし、“ラベル無しアンプル”を排除したかどうかまでの確認していなかった。排除するとき、同期化のずれが生じる可能性がよくある。その確認まで設計されていなかった。視点を変えると、これまでのライン設計はラベル無しアンプルをライン上に作っていた。

ラベルをきれいに貼る ≧ ラベル無し（薬機法違反）は作らない（現行ライン）

↓

ラベルをきれいに貼る ≦ ラベル無しは作らない（あるべきライン）

改善後は、どんな場合でもラベル貼付後に排除するライン設計にした。かつ、センサーはネガティブセンサー（ラベル無しを検知して信号を出す）から、ポジティブセンサー（ラベル有り《良品》）に切り替え、良品との信号があって初めて良品側に製品が流れる）に切り替えた。

フェールセーフ機構での設計

他のラインにもフェールセーフの考え方導入した。センサーが熱を持つと誤動作することがあった。メーカーの技術者に見てもらっても問題ないと言われることがある。何か問題があった場合、悪い方向に流れることを防ぐのがフェールセーフの考えである。水道の蛇口が昔はレバーを下げると水が出た。しかし、今はレバーを上げると水が出る蛇口に変わりつつある。これは地震があった時に、物が落下して蛇口のレバーが下がり水が出っぱなしになってしまった。悪いことが起きても二次的な問題が起きないようにライン設計をしていくことがフェールセーフ機構になる。人はミスをする。ミスが起きても最悪の問題が起きないようにライン設計をしていくことが基本になる。

GMP 省令の改正案が一部紹介されています。そこには CAPA（Corrective Action and Preventive Action）の導入が盛り込まれる予定とのこと。ミスの原因究明を確実にして

是正すること、そして他のところでも同じミスが起きないように予防することが目的です。ミスを生かせるか生かせないか、生かすとそれはミスではなく学びになります。生かさないとまた同じミスをしてしまいます。自社の同じミスを繰り返すことはとても残念なことです。また他社のミスを他山の石として自社の品質保証を高める仕組みを盛り込み日々の実践がミスを減らす一里塚になります。

“人が創る品質“ 人が品質を創っています。仕組みに加え、一人ひとりがミスから学び、ミスを減らしたいとの考えを持ち、それに熱意を持って取り組むことがミスの低下につながります。

4 回目；普段の人創りが品質を守る

NEC のケース

5 回目；一人ひとりが品質保証を担っている

動脈列島のケース

6 回目；トップの姿勢が品質を左右する/Quality Culture

東芝のケース

7 回目；「人が創る品質」 & 「祈る品質」