

ゼロから踏み出す！ 統計的思考への入口

医薬品品質保証で理解しておきたい統計／確率

第7回 (最終回)

Step forward from zero! Entrance to statistical thinking
—Statistics / Probability you want to understand
with Pharmaceutical Quality Assurance— PART VII

株式会社ミノファーゲン製薬 顧問

脇坂盛雄

MORIO WAKISAKA

Minophagen Pharmaceutical Co., LTD. Advisor

1. 品質保証は常にリスクの発生確率と大きさを考え行動する

筆者はかつて所属していた会社の本社品質保証部で品質問題削減に取り組んでいましたが、モグラたたきの状態で次から次へと品質トラブルが起きていました。がんばっても、がんばっても“ハチドリの一滴”の状態でした。

そこで、生産本部長も務めた方に愚痴をこぼしました。その方は、入社して数年の私を日本科学技術連盟のQCベーシックコースに派遣してくださった方でもありました。返ってきた言葉は「モノづくりをしていたらトラブルはつきものだ」というものでした。その言葉にとっても救われた思いをしました。その方は、モノづくりだけでなく、人創りもされました。QCベーシックコースに20名ほど、MBAに生産部門から5名ほど送られました。その方の退職後の生産部門はその方に育てられた人が中心になりました。その方の意志を引き継ぎたいと思い、60歳の早期退職(65歳定年)で品責／部長／理事の肩書を

棄てて自分の知識・経験を伝える道を選択しました。

品質保証部門は研究開発のように新製品を生み出すことはありません。営業のように売り上げアップの数字に直結しません。品質が注目されるときは、製品回収と品質トラブルによる欠品、GMP不備による新製品の承認遅れ(GMP適合性調査不適合)などのときだけです。

会社は「品質は重要」と発言します。しかし実際、人材を品質部門にあてているかをみると、どうしても、研究開発、営業などを優先しているように思いました。そのとき、自分を支えてくれた言葉は、インド独立の父、ガンジーの言葉でした。

「自分から誇りを投げ棄てないかぎり、誰もあなたから誇りを奪うことはできない」。

会社が云々ではなく、自分が品質に誇りをもって、品質トラブルに対処していくことが重要と気づきました。会社が自分を評価する／しないは関係ないと思うと、吹っ切ることができ、品質トラブルが生じると、それまで「嫌だな。困ったな。どうしよう」と思っていた気持ちが、「このために自分がある。活躍できる機会だ」と思えるようになりました。

そのためには、基礎知識が必須なのは当然です。その基礎知識の1つが“統計・確率”の考え方ができるかどうかです。そして、その知識は実際の経験を通して培われていきます。知識があっても、それを活用する方法を身につけておく必要があります。連載は今回で最後になりますので、統計・確率を医薬品製造で活用してきた事例を紹介します。

2. 異物が見つかった！ 広がりとは？

3ゲン、5ゲンの実践です。まずは現場に行き、3ゲンを確認します。作業を中断するか、異物に注意して作業を続けるか、あるいは、何か追加の指示を出すかの判断になります。

あわせて異物の同定をします。そのとき、できれば、自分の目で見るのが重要です。顕微鏡を使って異物の顔を見ますが、それができないときは、写真を撮ってもらい見ることになります。異物の大きさも測定します。顕微鏡にスケールを入れて計測しますが、今ですと顕微IR、X線マイクロアナライザーの同定を行い、異物に関する情報を得ることができます。

同時に行うことは、広がりへの調査です。ドラム内で発見すれば以下になります。

- ①同一ドラム内に異物はあるか
- ②同一ロットの他のドラムに広がっているか
- ③違うロットに広がっているか

計量時であれば、注意して計量することで広がりがあります。資材であれば、その資材ロットが使われた製品の広がりを調査します。

JISZ9015の抜き取り検査表を活用して広がりを確認します。例えば、100万錠／カプセルであれば、ロットサイズが50万以上で通常検査水準のⅡ（なみ）で、サンプル文字はQになります。錠剤／カプセルではQCの外観検査は500個で見て、Ac（合格判定数）= 0、Re（不合格判定数）= 1で判断していたとすると、そのAQL=0.025%に該当しています。その再サンプリングをする前に、製造工程の全数検査の不良率を確認します。通常の不良率より高いと、残存不良率（見逃し）が高いことになります。そうすると全数選別をもう一度行うことも選択肢になります。また、全数検査を機械で行っている場合は、排出された不良品を目視で、通常と異なる異物が出ていないかを確認する場合もあります。問題がないと判断すれば、

AQL=0.010%とさらに厳しくし、再サンプリングして広がりを確認します。そのときのサンプルサイズは1,250錠／カプセルで、判定基準はAc（合格判定数）= 0、Re（不合格判定数）= 1になります。そこで異物が見つかる再全数検査を行うことになります。この再試験はSOPに定めておくのがよいと思います。そうでないと、最初の試験で判定不適合になり、何の異物除去も行わずに、もう一度サンプリングさせて合格させたことになり、合格させるために試験を行ったことになります。

原薬製造所で製造設備に異物が認められたとの逸脱報告があがりました。品質保証は現場に異物の発生状況を確認に行かずに、書類だけで対応しましたが、実はこれはその後の大きな品質問題の予兆でした。このときに、現場で確認する、3ゲン、5ゲンが実践されていれば、未然に防ぐことができたかもしれません。統計・確率的に物事を見るということは、数字を扱うことではなく、その数字が取られている取られ方を確認することが基本です。現場を見て、現場の人の意見を聞いて判断します。サンプリングであれば、どこからどのようにしてサンプリングされ、試験がどのようにして行われ、どのような方法なのかを知ったうえで数値を扱うことが統計・確率的に物事を見るということです。品質保証の経験がなければなおさら、経験があっても3ゲン、5ゲンが実践できるかが大きな品質問題を防ぐ第一歩だと、30年間品質管理／品質保証に携わってきて思います。机の前で書類を確認しているのは品質保証の一部だということです。

3. 溶出試験の製品回収リスク削減には確率の考えが必須

日局には溶出試験の判定方法が2つあります。12個中、10個までが判定値内であればよいとするのと、Q値を用いる方法です。Q値は新しく設定された判定方法でバラツキに対して緩く、平均値を重視する方法になっています。これまでの経験から、新製品はQ値設定を行うほうが安定性モニタリングで不適合になるリスクが低い傾向があります（設定値によりますが）。

バラツキが大きく、1/12の規格外が出ている場合は、確率的に溶出試験で7%不適合になります（1/14ロット不適）。

1/12Tの場合：不良率1/12(p)、11/12(q: 1-p)
適合する場合

$${}_{12}C_0 p^0 q^{12} = 1 \times 1 \times (11/12)^{12} = 0.352$$

$${}_{12}C_1 p^1 q^{11} = 12 \times (1/12) \times (11/12)^{11} = 0.384$$

$${}_{12}C_2 p^2 q^{10} = 66 \times (1/12)^2 \times (11/12)^{10} = 0.192$$

合格する確率 = 0.93(93%)

OOSになり明確なラボエラーが見つからない、製造工程でも問題が見つからない場合、ラボエラーの可能性も否定できないことから再試験を行います。そのときの試験数は $n = 4 \sim 6$ で行われているところが多いかと思ひます。再試験のときはすべて適合する必要がありますので、合格する確率は以下になります。

$n = 4$ ですべて合格 $0.934 = 0.748(75\%)$

$n = 6$ ですべて合格 $0.936 = 0.647(65\%)$

すなわち、 $1/3(33\%) \sim 1/4(25\%)$ 不適合になるということです。

統計・確率的に事実を眺めるとは、「ときどき、追加の6錠／カプセルの試験を行っているということは、いつか溶出試験でOOSが発生して溶出試験不適合になる」ことを考慮して行動を選択するということです。そのような製品はいつか安定性モニタリングで溶出試験不適合になり、該当ロットの製品回収を行うことになります。

製品回収で当局に説明しに行くと、「他のロットは問題ないか?」と尋ねられます。ところが、その根拠データがない場合がほとんどではないでしょうか? そのロットだけ製造で問題があったとか、そのロットの原料に問題があって溶出試験に影響したことを論理的に説明することはハードルが高く、説明できずこれまで出荷した使用期限が残っている全ロットの製品回収になってしまいます。かつ、物流在庫品は問題ないことも説明できず、それも製品回収対象になり即欠品になります。この医薬品に代替品がなく、国民の健康に影響を及ぼす場合は当局も改善されたロットが供給されるまで回収を待つてくれる場合もありますが、代替品がある場合は即製品回収かつ欠品になります。そこまで先を見通して対策を行うことが統計・確率的に品質問題を眺めることになります。確率的に物事を考えない品質保証は、運任せの品質保証といわれても仕方がありません。

対策としては以下があげられます。

- 1) バラツキを減らす(コーティング方法や打圧調整、添加剤の銘柄変更や粒子径検討など)
- 2) 経年での低下を減らす(処方変更、包装形態変更、保持量追加)
- 3) 判定基準の変更(Q値採用の一部変更申請)

【Q値の判定法】

S1またはS2を満たさない場合には、S3まで試験を行う。Qは、規定された有効成分の溶出率であり、表示量に対する百分率で表す；表中の5%，15%，25%は、Qと同様に、有効成分の表示量に対する百分率で表されている。

水準	試験個数	判定基準
S1	6	個々試料からの溶出率が $Q + 5\%$ 以上
S2	6	12個(S1 + S2)の試料の平均溶出率 $\geq Q$ $Q - 15\%$ 未満のものがいない
S3	12	24個(S1 + S2 + S3)の試料の平均溶出率 $\geq Q$ $Q - 15\%$ 未満のものが2個以下 $Q - 25\%$ 未満のものがいない

この判定法は平均値での判定と -15% までをある程度許容しているため、不適合になるリスクが少なくなります。よって、製造方法や包装形態だけの改善ではなく、判定値の変更も視野に入れて、未然に製品回収を防ぐ対策に着手できる責任者は統計・確率的思考ができています。

4. 確率の精度を高めるために事前にやっておくこと

(1) 範囲の特定ができる仕組みにする ー作業日報などに詳細に製造時の情報を残すー

「ラインを調整した。部品交換した。ラインで気になることがあった」など、逸脱や異常ではないことは作業日報などに、5W1Hで記録を残します。この記録が後々、品質問題(逸脱や苦情)が発見されたときに範囲を特定するのに大いに役立ちます。これらの記録は範囲を特定する確率を高めている仕組みになります。それがないと、調査時の抜き取り試験でのサンプリング数が多くなるだけでなく、信頼性が低下します。暗闇で鉄砲を撃つようなものです。

(2) 作業者の意識を高める ー外観不良／異物削減の重要性を作業者に理解してもらうー

受入れ試験で問題になるような資材・原料は早期に問題解決を図る必要があります。製品品質照査の抜き取り試験結果で、外観不良／異物が見つかった資材・原料はメーカーを訪問して品質改善を行います。場合によっては、製造所で確認や除く工程を追加することも選択肢の1つになります。

外観不良や異物を減らす一番強力な改善ツールは、製造現場の作業者が外観不良・異物に対して高い感度を持ち、発見に努め、報告することに尽きます。資材であれば包装工程の作業者の、異物であれば計量工程をはじめ全作業者の意識に左右されます。外観不良や異物を見つけたら逸脱報告をしてくれるかどうかです。報告があればPlan-Do-Check-Actionの品質サイクルを回します。

異物苦情があっても、このような高い感度の作業者が製造した製品であれば、それほど心配しなくても大丈夫だといえます。

(3) 早期に発見する仕組みを盛り込む —インプロセスコントロールの試験、出荷試験以外の不良率や不良品に注目する—

いつもどおりに製造されているかどうか、不良率がいつもの範囲であったかは重要な品質のパロメーターになります。外観異物などでは、全数検査の不良率が高いと残存不良率の問題があります。不良率が一定の範囲を超えた場合は逸脱を出す、あるいは再全数検査を行うなどの仕組みを導入する必要があります。また、不良がいつもと違ってないかも注目するポイントになります。普段と違うと何か問題が起きているリスクが高いと思うのが統計・確率を考えた判断になります。普段どおりで不良率もバラツキの範囲、新たな不良品も出ていないならば問題がない確率が高いということになります。

(4) トレーサビリティを高める —個装箱／カートンに通しNoあるいは時刻の印字を行う—

トラブルが起きている周辺で同じようなトラブル品が発生している確率は高いです。そのため、そのトラブル品が生じた前後がわかると広がり調査、原因究明が早くできます。ところがそれができない場合、ロット全体からサンプリングが必要になり、調査に時間がかかりコストが増えます。範囲の特定ができるように、事前に通しNoや時刻の印字を行っておきます。

(5) ミスが起こる確率を事前に減らす —印刷会社も含めた総合的な対策を実施する—

表示物の印刷会社には在庫を持たないようにお願いしていました。在庫があると、その在庫取り扱いでいろいろなトラブルを引き起こしていました。版Noが変わって生産したのですが、在庫品は旧の版Noだったことに

気付かず、在庫品も一緒に出荷してしまったことがありました。

また、表示物の印刷では注文した量よりも多めに製造しています。不良品が出て受注枚数不足を避けるためです。トラブルがなければ受注量よりも多くできるので、印刷会社では在庫として持ちたがりです。そこで+10%までは購買を通して購入するので在庫は持たないようにお願いしました。+10%までは購入金額も+10%で購入することにしました。あるとき、表示物の印刷会社の査察をした際、なんとその会社は+10%まで購入するので+10%を目標にして、さらに多くの生産を行っていました。主旨が伝わっていませんでした。

ときには不良数が多く受注量を下回る場合もあります。そのときは追加生産せずに連絡をもらうようにしました。追加生産しなくても発注側には在庫もあり、数量が足りる場合もあります。印刷会社で追加生産を行うと、ラインのやりくりや生産を同じ工室で行ったりするので、異種品のコンタミリスクが高くなります。実際、版No違い、異種品が混入したことがありましたが、その際は検品作業を同じ部屋で行っていました。版が新しくなると、旧版は廃棄をお願いしています。旧版があると間違えて使ってしまうことがあるからで、実際にありました。

表示物のコンタミは即製品回収につながります。そのようなリスクが高い生産においては、そのようなリスクが起きるようなことをしない（在庫を持つ、追加生産する）ことが品質リスクを低下させます。リスクになる芽は早めに刈り取っておくことです。それが品質リスクを下げます。

5. 仮説思考で早期に解決

品質問題の原因調査を行っても、なかなか原因がわからずにとどまってしまうことが多々あります。統計的・確率的な思考とは、問題解決に早く辿り着くためのものです。

「仮説思考」内田和成著

内田先生はボストン・コンサルティングの日本代表を務められ、その後、早稲田大学ビジネススクール教授に就任された方です。2006年には米Consulting Magazine誌により「世界の有力コンサルタント25人」に選出されました。

この本は仮説を立てて、それを検証することが問題解決を早めることを紹介しています。

- ・いろいろな情報を集め、考え、仮説を立てる。
- ・その仮説が正しいかどうかを検証する。
- ・うまくいかない場合は仮説が間違っていることになり、再度仮説を立てて行う。

仮説を立ててうまく解決した例を紹介します。

「苦情；新製品の注射剤の粉末充填品をろ過したらフィルターに多くの異物が見つかりました（大学病院薬剤部から）」。

このような苦情を受けたらどうしますか？ 3ゲン、5ゲンの実践かと思います。どのような試験なのか、そしてその結果についてどう考えておられるのかを確認することになります。情報集めの段階です。その結果、以下のことがわかりました。

- ・薬剤部で独自の試験を行っていた。
- ・この異物が減らないかぎり、新製品は納入しない（大学病院なので、そこに納入されないと、関係する病院には新製品が納入されない）。

注射剤の異物には、目視で見える異物を対象とした“不溶性異物試験”と、小さな微粒子を対象とした“不溶性微粒子試験”の2つがあります。今回は不溶性微粒子試験ですが、当時はまだ輸液製剤だけに適用され、バイアル製剤には適用されていませんでした。そのため独自の試験を実施されていました。

実際の試験方法を見せていただいたところ、注射剤にフィルターを通した水を加え、溶解後、径が10mmのメンブランフィルターでろ過する試験方法を実施されていました。帰社して実際に追試したところ、同じように多くの微粒子が捕集され、再現されました。初めての試験方法でしたので、新製品にそのような問題があることを初めて知りました。顕微鏡でフィルター上の異物を観察すると微粒子が多く捕集されていました。今ですと微粒子も顕微IRなどで確認する（現物確認）こともできますが、当時はありませんでしたので、最新の分析方法にどのようなものがあるかを把握しておくことも重要になります。

この製剤はプエルトリコでバイアル瓶に粉末充填まで行い、日本で包装していました。次の3ゲン、5ゲンの実践です。プエルトリコに行き、現場、現実を確認しました。

この製剤は無菌粉末充填製剤でバイアル瓶に充填されていました。処方は、原薬と添加剤のアルギニンの2種だけでした。

無菌原料はそれぞれを別に溶解し、無菌ろ過後、水分を飛ばして得ていました。それを無菌環境下の操作によ

り、計量、仕込み、混合、バイアル瓶に無菌充填していました。そこで、それぞれの無菌原料を現場からサンプリングして溶解後フィルターを通したところ、フィルター上に残る微粒子はありませんでした。ところが、2つの無菌原料を混合したものをフィルターでろ過すると同様にフィルター上に異物が捕集されました。この時点では、まだ製造段階からの混入の可能性は否定できませんでした。

次に試験室で保存サンプルの原薬を溶解し、メンブランフィルターを通して水を飛ばしました（異物は除去されました）。同様にアルギニンについても行いました。異物を除去した原薬とアルギニンを混合、溶解し、フィルターを通すと同じようにフィルター上に微粒子が捕集されました。このことから製造工程からの混入は否定されました。

なぜ、異物のない原薬とアルギニンを混ぜて異物が生じるのか？ 原因がわかりません。1つ思いついたのが、原薬は酸性、アルギニンは塩基性アミノ酸なので、個々の原料をフィルターで無菌にしたときと混合したときのpHが異なっていることでした。物事を推論するために、物質の基礎的な性質の把握も必要です。そこで以下の仮説を立てて検証することにしました。

【仮説】異物を除去したpHと製品のpHが異なっていたことで、異物が出た。

アルギニンを溶かしメンブランフィルターを通し、水を飛ばして異物のないアルギニンを得ました。それをもう一度溶かして、薄めた塩酸でpHを原薬と混合したときと同じにし、フィルターを通したところ、フィルター上には同じような微粒子が捕集されました。同じことを原薬で行いました（薄めた塩酸の代わりに水酸化ナトリウムの溶液使用）が、フィルター上には微粒子は残りませんでしたので、アルギニンにpH変動による不溶性の微粒子があったことがわかりました。

アルギニンには、たまたま2社の銘柄がありました。早速2社の銘柄を確認したところ、微粒子が出たのは1社だけでした。微粒子が出たアルギニンはコストも安く、早い段階で多く使われていました。

そこで、異物が出ない銘柄に使用を限定しました。原因究明が改善と歯止めにもつながりました。仮説を立てて、それを検証したことで早い解決に辿り着きました。

余談ですが、内田先生から教えていただいた以下の言葉が印象に残っています。

「コンサルティングが終わった後の対応が重要になる」。

終わった後の顧客へのフォローをきちんとしていくことが次の仕事にもつながっていくようです。品質においても、改善した後、本当に改善したのかどうか確認を行うことが必須になります。

6. 感性を高める(普段と違うのは悪いことが起きている兆し?)

(1) 問題の大きさを考える

製品苦情で個装箱の赤字印刷が抜けていました。個装箱は2色刷り(黒・赤)で黒だけの印刷で赤の文字がないため、一見ただけで異常がわかりました。これは印刷会社のミスで、それを包装工程で見逃したことになります。

印刷会社の回答は、印刷中に同じような黒インクだけの箱が見つかったことがわかりました。ところが作業者は異常報告を出さずに、そのまま不良品にしたそうです。この印刷会社でこの箱は2枚取りでした。印刷は同時多色印刷ではなく、黒インクで印刷後、赤インクで印刷する2回印刷でした。ですので、赤字がない不良品が見つかったということは、もう一枚赤字がない個装箱があることになるのですが、作業者はそこまで推測することができませんでした。また、赤字がない不良品が1枚見つかったことがどんな品質問題を秘めているかも想像できなかったため、異常報告をしませんでした。

包装工程では個装箱を作業者がカートンに手詰めをしていました。SOPでは個装箱の外観を確認することになっていましたが、見逃してしまいました。

印刷会社で普段と違う異常があれば報告するよう徹底します。印刷物は数枚取りをしているから、1枚問題があれば広がりはないかを推測することをケースとして学び、報告がいかに重要になるかを学ぶことが大切になります。

包装作業では、このような色が抜けることはこれまでありませんでした。初めての異常を100%見逃したことになります。確認作業において、指をさして確認する、声を出して確認する作業は、人の注意喚起を高める作業になっています。つまり、人の気づきの確率を高める作業なのです。そのため、作業者が“指さし呼称”は自分の注意喚起を高めるために行っていることであることを知って実施することに意味があります。やらされていると思うと指さし呼称は機能しません。品質保証の責任者

が何でもかんでも“指さし呼称”をさせるとその価値が低下し、確率的に注意喚起のレベルを下げていることになります。確率的に考えるとはこのような発想を持つということです。

それと、印刷会社を訪問し、表示物の印刷がどのように生産されているかを知ることでも品質保証レベルを高めることになります。それが、人の知識と感性のレベルを高めます。容器なども金型が何個取りになっているかを把握し、印刷物や容器で品質トラブルが起きたとき、金型で差がないかどうか層別してみるなど、そういう発想／行動が原因究明を確率的に高めることになります。モノづくりを知らずして品質保証はできません。

(2) 普段と違うときは逸脱報告書を出す

異物のない製品を造るには、①異物のある原料・資材を入れない、②製造工程で異物を入れない、③製造工程で異物を取り除く、の3つが基本になります。篩過できる原料は篩過を、ろ過できる原料は金属フィルターを通していました。

仕込み工程で、異物除去のためにメチルセルロース(メトセル)を水溶解し(完全には溶けない)金属フィルターで異物を除去する工程がありました。作業者は金属フィルター上に残るメチルセルロースが普段より若干多いことに気がつき、逸脱報告書を出しました。分析したところ、ほとんどがエチルセルロース(エトセル)でした。

“なぜ処方になくエトセルが?”

調査したところ、以下のことがわかりました。

メトセルを計量すべきところ、エトセルのドラムが混じっており、一部エトセルが混入しました。インナーに一次的に原料ドラムを保管していますが、エトセルのドラムを戻す際にメトセルの保管場所に戻っていました(戻し間違い)。この戻し間違いはよく起こる事象です。SOPではインナーから取りにいくときにラベルを確認しますが確認不十分でした。ドラムにはバーコードラベルが貼付され、計量するときには、そのバーコードラベルを確認することになっていました。ベテランの作業者は計量時に毎回ドラムのバーコードラベルを確認するのは手間がかかるので、最初のドラムのバーコードラベルを剥がして、それを計量のところに貼付し、2つ目のドラム以降は、剥がしたバーコードラベルをバーコードリーダーで読ませて確認していました。そのため、エトセルのドラムに気づかず計量してしまいました。

その作業者は計量が終わった後、間違いに気づきまし

た。そこで、翌日早朝、まだ誰も出社していない時間に再度計量を行いました。ところがエトセルはメトセルとほとんど同じ外観なので、結果としてエトセルを十分除去することができませんでした。そのため次の工程のろ過工程での“普段と違う”ことに気づいて逸脱報告がありました。

なぜ間違いを発見した時点で逸脱報告ができなかったのでしょうか？ たぶん、自分がSOP違反(バーコードラベルを剥がす)を行っていたことを知っていたので、報告できなかったのでしょう。報告すると自分のSOP違反が明るみに出ます。意図的なSOP違反をしていたことになります。筆者はこの意図的なSOP違反をヒューマンエラーに含めずに、犯罪行為と位置付けています。ベテランの作業員ほど、意図的なSOP違反・無視を行いがちです。これがどれほど重大な違反であるかを、啓発し続けることが重要です。ミスと位置付けずに犯罪と位置づけ、処罰も場合によっては必要になります。そうしないと、SOPを守らない風土が醸成されてしまいます。

SOP違反による品質トラブルを、普段と違うと気づく感性とそれを報告する作業員の逸脱報告で防ぐことができました。後でわかると製品回収につながる事例でしたが、逸脱報告システムは自分たちのための仕組みだという思いがあり、報告してくれました。

この品質トラブルはとても重大だと位置付けて、4カ所の製造所でこのケースを紹介し、「犯罪行為(意図的なSOPに違反)はしないほしい。意図しないヒューマンエラーは作業員を助けることはできるが、犯罪を犯した作業員は助けることはできません」とのメッセージを伝えました。

このケースは、3H(初めて、変更、久しぶり)、5H(犯罪、普段と違うの2H追加)につながりました(本誌2017年5月号で紹介)。

(3) 知識の裾野を広げる

新規資材(個装箱)の受入れ試験の表示の確認試験での発見です。

個装箱の校了紙の主薬の含量の単位にミスがあり、本来のmg表記がg表記になっていました。校了紙が間違っていました。

製造所の表示の受入れ試験は校了紙と実物(個装箱)の表記の一致を確認します。

今回は校了紙が間違っていましたので、間違ったもの同士は一致していますので、受入れ試験は適合になります。

す。

試験者は前に理化学試験を担当しており、主薬の単位はmgであることを知っていましたので、校了紙に間違いがあることを発見してくれました。もし、試験者が発見してくれなければ、製品回収でした。その後の試験では表示を確認する試験やインプロチェックありません。人の感性で気づいてくれなければ出荷されてしまいます。筆者が校了紙の決裁者でしたが、筆者のミスを防いでくれました。

本来の表示は何が正しいかを試験者が知っていたので、製品回収を防ぐことができました。このように知識の裾野を広げることが感性を高めることにつながります。一人ひとりの感性が高まると、このように大きな品質問題発生率を減らしてくれます。

SOPに記載されている行為が何のために行っているかを作業員が理解して作業を行っている確実にミスは減ります。知識の裾野を広げる弛まぬ努力が求められます。

(4) 興味／関心を持つ

ある製品の250錠包装追加品を生産しました。包装の巡回(現場で行う)検査では、検査と製造で指示された添付文書の版Noは一致していました。包装検査としては適合です。巡回検査員は検査終了後、250錠包装追加だったので、添付文書に包種追加がどのように記載されているのか興味を持ち、添付文書の包種欄を見たところ、なんと250錠包装品が記載されていません。試験者は逸脱報告を出しました。

変更管理の不備で、添付文書の版を新しいものにして製造指図と試験指図をすべきところが、なされていませんでした。印刷会社への新しい添付文書の発注もされておらず、古いままで依頼されていました。

ステイタスを調べたところ、すでに250錠包装品は数ロット製造・出荷され、自社の物流倉庫で新発売の日を待っていました。まだ発売前だったため製品回収を防ぐことができました。製造所に戻し、250錠包装が記載された添付文書を使って改装しました。

7. 確率を確認し、最後はエイヤ！の決断

(1) 新製品のボトルラベルに捺印なしの逸脱

新製品発売に備えて数十ロットを生産し出荷しました(委託製造品)。物流倉庫で試供品を作成するために箱を

開けたときに1箱捺印なしがありました。新製品の全ロットを製造所(他社)に戻しました。該当ロットとその前後のロットを開封してラベルの捺印を確認しましたが、捺印なしはありませんでした。

他社で製造している製品の品質問題のときも3ゲン、5ゲンの実践です。すぐに委託先の製造所に行きました。その日は土曜日でしたが、製造所は見直した箱の再包装の生産を行っていました。包装関係の責任者も出社していました。現場を見せてもらい、現場の人の話を聴き、品質保証の仕組みやインプロチェック体制がどのようになっているかを確認しました。

石橋を叩いて渡るのであれば、全ロットの箱を開封してボトルのラベル捺印を確認することになります。開封、確認、再包装だけで数週間かかります。このときの筆者の判断は他のロットの見直し不要でした。その判断の根拠は製造の仕組みから捺印なしが他に出ている可能性は限りなくゼロに近い、かつ、包装ラインの確認者が指さし確認をされていたので、他に捺印なしがあれば発見されているだろうと判断しました。

出荷後、捺印なしの苦情は1件もありませんでした。

やるべき作業をきちんと行えているかどうか、これが重要になります。確認者が指さしを行っていなかったら、さらに数ロットの開封確認をお願いしていました。

他社だと、「ミスをしたのが悪いので、全数見直しをさせる」という考えの品質保証責任者もいます。しかし、他社も自社と同じように判断すべきだと考えます。十分な3ゲン、5ゲンに基づき、最後は問題の起きる確率を推定して「エイヤ！」の決断になります。

(2) ドリンク剤のラベル捺印(製造番号／使用期限)が不鮮明

新製品のドリンク剤のラベル捺印不鮮明(文字かけなど)が自社物流倉庫で見つかりました。同じく物流で1本の試供品を作成していました(1本でも販売可能)。10本包装なのでラベルは箱を開けないとわかりません。新製品で、数十ロットがすでに物流倉庫にありました。まだ発売前でした。この製品は他社製造販売での自社販売の仕入れ品でした。

このときも3ゲン、5ゲンの実践で製造所を訪問しました。土曜日でしたが、全従業員が出社して、開封、見直し、再包装を実施していました。全数の見直しと再包装を行うとすると1カ月ほど要します。

捺印不鮮明のものを多く見て、不鮮明の広がり／程度を実際に確認した結果、ロットと使用期限が読めないものはありませんでした(文字を推論しないとわからないものはありました)。捺印機の機能の説明も受け、なぜこのようなことがときどき起きるのかも確認しました(原理、原則の確認)。

数十ロットすべて見直すかどうかの判断が求められます。このとき、薬機法に抵触するかどうかの判断とお客様に不便をかけるかどうかの両面から判断しました。

まず、薬機法では製造番号記載が求められており、それは製品のトレーサビリティができることを目的に規制されています。トレーサビリティができれば、捺印不鮮明は薬機法違反ではなく外観不良になります。使用期限は3年以上のものは製造販売承認書の有効期間が空欄になっており、使用期限表記は法的な要求事項ではなく、業界の自主基準です。

一方、消費者の観点から、使用期限がわからないと不安を与え、苦情がくる可能性が高くなります。

そこで、抜き取り基準／サンプリング方法／判定基準(問題にならないレベル)を設定して、見直したロット以外は、その抜き取り試験に合格しないロットだけ見直しをすることにしました。

結果的には見直しするロットはなく、さらなる見直しは行いませんでした。苦情は1件もありませんでした。社内の苦情窓口担当責任者は「すべて見直しさせるべきだ」との考えを持っていましたが、そのような判断はしませんでした。

薬機法違反ではなく、お客様に不安を与えるリスクはほとんどないので、苦情是最悪数十件くるかもしれないが、それは対応しようとの判断でした。開封、見直し、再包装の負荷があまりに大きかったのです。本来品質だけを考え、廃棄コストや再包装コストを考えるべきではないというのが一般的です。それは当然ですが、品質の完成度をどこまで求めるか、廃棄／再包装コスト、欠品なども含めて、総合的に判断することが品質保証にとって大切だと思います。薬機法は「医薬品の安定供給を通して安全性、有効性、品質の確保により国民の健康維持、向上を目的」としています。バランスが重要だと考えます。

和歌山県の実験メーカーで許可のない中国産原薬を使っていたことが問題になりました。その問題のある原薬を使った製品は回収対象になりませんでした。中国産原薬の試験をして品質は問題ないとの当局の判断だったと思います。中国

の原薬製造所はMF登録がされていない、製品の製造販売承認書にも記載されていないなど、レギュレーション上問題(推論)がありました。中国産原薬を試験して適合であれば品質問題はないとの判断であれば、原薬製造でのGMPが不必要になり、当局自身の省令・通知に矛盾が生じます。当局は苦しい判断をされたのだと思います。それは安定供給により国民の健康に影響させてはならないとの判断でした。省令・通知よりも上位の薬機法の考えを優先されたのでしょうか。

筆者は、品質に影響しないある程度の品質問題は苦情対応で対応するとの判断はあってもよいと考えて品質保証に携わってきました。それと他社に厳しくではなく、他社も自社も同じレベルでの判断をするとの考えが必要なのだと思います。

今回、全7回にわたって医薬品製造の統計・確率を説明する機会をいただきました。統計・確率は手段であり、考え方が重要で、そのデータがどのようにとられているかの3ゲン、5ゲンが基本になります。事象・データをどのように見るかは説明できたのではないかと思います。

ご不明な点ございましたら、下記のHPに「ご意見／ご相談投稿欄」を設けて、メール相談であれば無料で

承っていますので、ご遠慮なくご質問や、「ここがわかりにくかった、いや違うのではないかな」など、ご意見いただけると幸いです。

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

最後に、品質保証業務に携われるなら、統計・確率での考え方は必須であり、今回紹介した内容をご理解いただければ、(30年品質管理／品質保証に携わり、品質の責任者として約12年、品質として約8年携わってきた)経験者として十分だと思っています。

少しでも、皆様のお役に立てたなら嬉しく思います。また、このような機会をいただきありがとうございます。

第3回 バレオコン OPEX セミナー インダストリー 4.0 時代の展望 ～医薬品・医療機器業界における OPEX の今後～

世界が IoT= 最新の技術や情報システム導入に色めきたつなか、真の価値を生み出すために OPEX がシステム設計や構築にも大きな効果を発揮するとバレオコンは確信します。

医薬品製造プロセスの多目的設計に関する研究で注目を集める杉山弘和准教授、そして、インダストリー 4.0 時代の IT 戦略をグローバルに推進するラース・ゴズウィック氏をドイツよりお招きし、国内外の事例で検証し、近未来の動向を予測します。



杉山 弘和 准教授



ラース・ゴズウィック 氏

開催概要

- 日 時：2017年11月10日(金)
13:00～17:00(懇親会あり 参加費無料)
- 場 所：AP 東京八重洲通り
- 参加費：【個人】20,000 円(税別)
【法人】10,000 円(税別※1名様につき)

お申込み・お問合せ窓口

バレオコンマネジメントコンサルティング
(担当：松山)
HP: <http://valeoconjapan.jp/>
TEL: 03-6755-8900 FAX: 03-6755-1461
E-mail: info-japan@valeocon.com

主なプログラム

1. 基調講演
医薬品製造における意思決定とスマート化
～プロセス設計から継続的改善まで～
演者：杉山 弘和 准教授
(東京大学大学院 工学系研究科)
2. 一般講演 1
Industry 4.0 と OPEX - 欧州の現状分析
演者：ラース・ゴズウィック 氏
(IT 戦略コンサルタント)
3. 一般講演 2
(国内大手製薬企業 OPEX 担当者を予定)
※詳細は HP をご確認ください