

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2回

データを眺める重要性(七つ道具)

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

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

はじめに

筆者は品質管理(QC)に9年、品質保証(QA)に21年、合計30年(工場のQC&QA経験が10年、本社のQA経験が20年)携わってきました。経験上、品質問題を起こすと、経営のトップは“スペードのエース”のような切り札的な解決策を求めますが、そのようなものはないのです。では、どうしたらよいのでしょうか？ 連載第2回目となる今回は、筆者がQC&QAに携わってきた30年の経験から、重要な方法&指針をあげたいと思います。これらの多くは、データの眺め方のさまざまなアプローチでもあります。

1. 品質改善における考え方

(1) 3ゲン(現場, 現物, 現実)と5ゲン(+原理, 原則)

品質トラブルが生じたとき、この3ゲンと5ゲンをどこまで実践するか。委託先で重要な品質トラブルが生じ

たします。本社にいても判断ができそうではありますが、しかしこのようなときは委託先に出かけ、トラブルの起きた現場を見て、現場の人の意見を聴いて、それで判断することが重要になります。そうすることにより、判断ミスを減らすことができるのです。出かけることは時間を要しますが、これがデータを眺めることにつながる第1歩となります。

(2) PDCA(Plan Do Check Action)の品質サイクル

ここではCheckが重要になります。人任せにしている仕組みは必ずと言っていいほど、“忘れ”が生じるものです。例えば、建屋の追加工事をすれば工場の図面の変更が必要になりますが、新しい図面を必要とするのは、10年、あるいはそれ以上後になり、そのときになって図面が改訂されていないことに気づくことが多いものです。追加工事時の担当者は定年で辞めてしまっているなども起こりうるため、仕方がないので天井に上ったり地下に潜って確認する必要性が発生します。これはPDCAの仕組みがないから起きるのです。追加工事をしたら、3カ

月後に図面が改訂されているかをCheckする仕組みを盛り込むなどすべきです。マネジメント不足の結果であるといえます。

(3) MBWA (Management By Wandering Around)

この言葉は、岸義人先生の言葉です。エーザイの現社長である内藤晴夫氏がこの言葉にいたく感動して製造所の幹部に伝えたものです。事務所にいたのでは製造／品質の状況はわからない。現場に出向いて「ラインの調子はどう？」「何か問題ない？」と現場の人に尋ねるといったコミュニケーションから生の情報が入ることを意味しており、現場の声を把握しておくことが、方向性を間違わない判断の基になることを表している言葉です。

(4) 3H (初めて、変更、久しぶり) と 5H (犯罪、普段と違う、の2H追加)

3Hは日本科学技術連盟で講師として指導いただいた松田啓寿先生から教えていただいたもので、この3Hのときに品質トラブルが起きやすいといえます。過去の重大な品質トラブルを思い起こすと、ほとんどが3Hの1つか2つが当てはまることに気がつきました。

この3Hに2Hを追加した5Hのうち、「犯罪」とは意図的にSOPを守らない行為や、ルールを知っているのに守らない行為と位置づけられます。他産業の重大な品質問題は必ずと言っていいほど、この「犯罪」行為が含まれており、こういった行為があるのかわからないのか、実態をよく把握しておくことが重要になります。もう一方の「普段と違う」は、現場の人間だからこそ気づくことができるもので、「何かおかしい、何か違う」というときに報告することです。実際、報告してもらうことで大きな品質問題を未然に防ぐことができた事例が何件もあります。普段からデータを眺めていると、ちょっとした違いに気づくことができますが、それが大きな品質問題を未然に防ぐことにもつながるのです。例えば、「原薬製造時にパッキンに手が触れた。パッキンが「ザラザラ」していた。あれ？おかしいな」と思い、逸脱報告を出してくれたために調査した結果、異物が数ロットに広がっていたことがわかりました。早い段階だったので、製剤には使っていなかったのが大事に至らなかったのです。

ベテランほど、SOPを軽視しがちです。自分はSOPよりよく知っているとか勘違いしている人も見受けられます。

SOPに従わないのは「犯罪」と思っしてほしいと感じます。

ある試験でSOPと違うことをしていたので、「なんでそんな方法をしているの？」と尋ねたところ、「前任者から引き継いでいる」とのことでした。前任者はSOP違反をしていることになります。そして、引き継ぐ本人もSOP違反に手を染めることになるのです。引き継ぐものはSOPに準じて行い、違法なこと(勝手なこと)に手を染めないことです。

(5) 10分／1日、仕事が終わってから振り返る(考える)

これは新人研修時に友枝宗光先生(元エーザイ常務)から言われた言葉です(正確には10分ではなく30分でした)。毎日30分は難しいですが、10分ならできると思います。10分間、1日のことを考えると何かに気づいたりすることがあります。筆者が提唱する「祈る品質」の基になった考え方です。

(6) 感性による品質保証

人の気づきによる品質保証は重要です。そのためには一人ひとりの感性を高めるための教育、啓発が必要で、まずは良いものを創りたいとの気持ちがあることが土台になります。その上に知識と体験を積み重ねることになります。現場を知ったうえでの知識は、たとえ本社のQA長であっても持ちえない「データ」にもなるのです。

(7) 祈る品質保証

「祈る」とは、自分ができることはすべて実施した後、「自分にはどうしてもできないことをうまくいくように祈る」ということです。祈って(考えて)いると前にできないと思ったことができるようになっていく場合があります。新しいヒントに気づくこともあります。この「祈る」に必要なことは、できるだけ実体験をしておくことですが、この「祈る力」が品質保証にはなくてはならないと筆者は思っています。

(8) Spiritual : 5S (精神、整理、整頓、清掃、清潔)

製造所の査察で最も重要なのは5Sです。ゴミが落ちていても拾わない、虫が飛んでいても平気な製造所で良い製品が生まれることはありません。5S活動により、コスト削減、品質向上、そして作業者が作業をやりやすくなります。GMPは5Sが実施されたことが前提で、そ

の上にプラスされる活動となります。

筆者は、従来の“躰”の5Sの限界から“精神”への品質保証を提唱しています。躰とは子どもを躰けるなど、英訳するとき“Sustaining the Discipline”などと訳されることが多いです。しかし、これは躰ではなく自律のニュアンスであると思います。躰よりも精神、良いものを創りたい、良い製品を医療関係者、患者様に提供したいという気持ちをどれだけ持つかが重要です。いくら仕組みを構築しても、守らなければ品質保証以前の問題になります。躰や自律でSOPを守るのではなく、自分たちが作ったSOPを遵守したいとの気持ちが大切であると考えます。

(9) 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という意味で、品質保証は地道な活動です。一方で何もしなくても問題が起こらない場合もあります。問題を見つけた際にすぐに対応しなくても、その時点では問題にならないとしても、それは品質トラブルの地雷を先送りしているか、むしろ増やしているだけです。いつか、誰かがその地雷を必ず知らずに踏むときが来て大けがをすることになります。見つけた地雷は怪我を覚悟して処理するという気持ちが必要です。自ら傷つくこともあります。知らずに地雷を踏むことよりは怪我は軽症で済みます。地雷を見つける力、地雷を処理する勇気が求められますが、これは現場に即している人にこそ備わってくるもので、そのためには知識と経験が必要になります。

(10) 人が創る品質(石碑に刻まれた言葉)

この言葉はエーザイ社長の内藤氏が、サンノバの工場に寄贈した石に刻まれているものです。筆者は、この言葉の伝道師のつもりで広く世に伝えることを意識しており、講演するセミナーの最後は、いつもその刻まれた石の写真で締めくくっています。品質は人が創っている。すなわち、よい品質を創るためには自分たちの質を高めるしかないのです。そして一人ひとりの質の総合力がその会社の品質の力につながっていきます。

品質問題や製品回収を起こしている場合はまだまだ自分たちの品質が十分でないとの意識を持つべきであり、特に上に立つ人の質が重要になることを認識すべきだと思います。偽証や隠ぺいは上に立つ人の考え次第です。

2. 個々のデータを眺める

“データを眺める”。このことについてさまざまな観点から捉えてみたいと思います。データを一つひとつ眺めてみる、体験してみることはとても重要ですが、それに加えて、全体を眺めてみることも必要になります。森の木一本一本を見たうえで、森全体を見ることで新しい知見を得ることができ、この“森全体を眺める”場合に有効な手段になるのが統計／確率の知識になります。

個々のデータ(一本一本の木)を見ることなく森(全体)に対してパソコンの統計処理を行うと、大きな間違いを引き起こすことになります。森全体を見るとは、抜取試験でサンプルを評価することにより、森全体を推定して、そのロットの合格／不合格を推定する作業と言い換えることができます。

「桐一葉落ちて天下の秋を知る」の言葉があります。桐の葉が一枚落ちたので、秋が来たのだと知ることですが、何かの前触れを予兆する言葉としても認識されています。しかし、ひょっとするとこの一枚の葉は病気で落ちたのかもしれない、あるいは誰かが木の上において落としたかもしれないなど、一枚の葉で推定することは必ずしも正解には結びつかないリスクも抱えています。そのためどれだけサンプリングして試験すればそのロットが合格／不合格と正しい判定を下せるかを、確率でもって推論することになるのです。

3. データは正しいと鵜呑みにしない

医薬品の評価／試験の多くはQCで行っていますが、QCは試験検体のサンプリングを製造現場に任せていることも多いのではないのでしょうか。GMPの逐条解説では「原則品質部門がサンプリングする」となっており、“原則”の言葉があると、例外も認められると解釈することができます。そのため、この“原則”をGMP事例集のQ&Aより拡大解釈して現場にサンプリングを任せているということになると思います。QCが評価するサンプルがどのようにして採られたかを知らずして本来評価などはできないのです。試験結果は単に“結果”であり、そのサンプルがどういう状況で採取されたかを知らずして、試験結果が適合しているから“合格”とするのは、“データを眺めていない”ことになります。

例えば、製造で掻き落としを行ったり、ハンマーで叩

いて壁についている原薬や製剤を落としているとしましょう。その壁に付着していたものの物性や含量は均質でしょうか？ そういう行為があることを知ったうえで、そのものの均質性を評価しておく必要があるのではないのでしょうか。つまり、そのロットがどのように製造されているかを把握することを前提にしてサンプリング計画を立て、実施する。このような重要な行為を、製造方法を知らずに現場に任せていることは、QCの大切な部分を放棄しているのではないのでしょうか。

もう1つ別の視点で見てみますと、試験にはさまざまなバラツキがあります。掻き落とした粉の部分が均質でなく、それが安定性モニタリングの製剤になっていたら、規格不適合になる可能性もあります。

- ・サンプリングバラツキ
- ・粉砕バラツキ
- ・抽出バラツキ
- ・標準品バラツキ
- ・縮分バラツキ
- ・秤量バラツキ
- ・希釈バラツキ
- ・測定／処理(装置)バラツキ

また、試験のバラツキだけでなく、試験のミスも起こり得るので、そのデータがどれだけ信頼がおけるかということも考えながら、データのもつ意味を考えることになります。

原因究明の調査のためにデータを取得しますが、そのとき、データは100%正しいと鵜呑みにせず、データの間違いもあるかもしれないとの気持ちを持ちながら検討を進め、データがおかしいのではないかとと思えば、そのデータがどのようにして取られたかを確認したり、再度データの取り直しや追加なども検討することになります。

4. データは語る

監察医にスポットを当てたテレビドラマの言葉で「死体は語る」とあるように、データが何を語っているのかを読み取る作業が必要になります。この読み取る作業に統計／確率の知識が必要になるのです。

筆者が社内研修を実施する組織にいたときに、3カ所の製造所の通信講座の受講率を調べたことがあります。これは、各製造所の担当者にどれだけ「学ぶ姿勢」があるかを見るためでした。通信講座を修了すると、受講料の半額補助が支給される仕組みだったのですが、製造所間で受講率に大きな差がありました。その結果から各製

造所の社員の自己研鑽意欲の大きさを推測することができました。

5. 「錠剤の割れ」に対する原因究明と対策 (「エーザイホームページ「環境・社会報告書」より)

「データをどう見るか」ということを、公開されている情報を例にとって考えてみたいと思います。「ストリップ包装(両面アルミシート)の錠剤を取り出したところ、錠剤が割れていた」との苦情があり、その原因の多くは、包装品に何らかの荷重がかかり錠剤が割れたとのこと。従来ならば同様の苦情は1～3件／年のペースだったものが、2011年度には1カ月で3件以上の苦情が発生した、というものです。

製造元に製造方法の変更有無を確認すると、工場設備を更新したために錠剤を固める打錠圧が微妙に減少しているとのことで、錠剤の硬さは $3.6\text{kg}/\text{cm}^2 \Rightarrow 3.1\text{kg}/\text{cm}^2$ というわずかな差しかありません。製造現場ではそのような差はバラツキの範囲内であり、たまたま苦情が増えているといった回答だったそうです。

さて、この差をどう見ますか？

- ・苦情が変更後に起きている。
- ・割れの苦情はそれまで1～3件／年であった。
- ・今回3件／月の割れ苦情があった。
- ・製造工程での硬度の差は、 $3.6\text{kg}/\text{cm}^2 \Rightarrow 3.1\text{kg}/\text{cm}^2$ であった。

製造所は硬度の差の変化は小さいため、設備の変更が原因ではないとしています。前述の“3H”で、変更後に苦情が増えていること、月に3件あるという確率的に通常では起こり得ない状況に陥っていることなどから、その小さな差が原因であると推定し、硬度を上げるための検討を依頼しました。硬度向上による溶出試験への影響などの検討も行ったため、改善まで数カ月を要することとなりましたが、製造法変更により錠剤の硬度を上げたところ、お客様からの苦情はなくなったそうです。

筆者はこの事例から、「通常にはなかった苦情が3件続いたら、製造に起因があると疑ってみる」とを学びました。苦情があったときには、お客様の取り扱いが変

わったとか、目が厳しくなったなど安易に外部に原因を求めずに、まず自らを疑い、改善していくこと。苦情は、7件/7~9月、7件/10~12月だったものが、改善後の3カ月は0件になりました。早急に対応を検討したため、苦情発生とその影響を最小限に抑えることができた事例です。

データをどう見るか、データが何を語っているか、その読み取り能力がQA担当者に求められます。

6. データの可視化の方法

データ全体を眺めることは大きな間違いを防ぐ第一歩になります。そしてデータの可視化において力を発揮するのがQC7つ道具(図1)です。



図1 QC7つ道具

(1) パレート図

苦情などを分類して件数の多いものを左から右にヒストグラムにし、折れ線グラフで累積を表すようにするものです。それにより、どの苦情が全体の苦情の何割を占めているかを可視化することができ、視覚的に重要な項目を識別できます。

(2) 特性要因図

錠剤の割れの苦情の原因分析をするときに、例えば4M(物、人、設備、方法)で考えられる要因をあげ、魚の骨のようにその骨一つひとつが考えられる原因としてあげられます。どの要因が良い影響/悪い影響を与えているかを探すために、考えられる要因を特性要因図にあげると全体像が把握できます。

(3) グラフ

棒グラフ、折れ線グラフ、面積グラフなど、見ただけ

でそのデータの全体が理解できるものです。

(4) 管理図

3 σ で管理し、データがその3 σ から外れているか、また平均値からどれだけ離れているかを可視化するものです。含量等のデータ管理に用いることが多く、ロットごとにプロットするので変化も把握することができます。平均値から遠ざかると発生確率が低くなっているため、製造工程で何か違うことが起きているかいないかを早めに知ることができます。

(5) チェックシート

これは記録用と点検用に分けられます。記録用の例としては、外観異物の種類をチェックすることで、どのような外観異物があるかが見ただけでわかるといったもので、点検用では、段取り替えの清掃時のチェックシートなどがあげられ、漏れを失くすために用いられるものなどです。GMP査察時のチェックシートも同じで、誰が行ってもある程度同じチェックができるようになります。

(6) ヒストグラム

データの分布がわかるものです。例えば成績を横軸に10点刻みにして、その点数を取った人数を縦軸に棒グラフで表します。

原薬や製剤顆粒の粒子径の分布などを見るのに活用することが多いです。分布が正規分布なのか、ふた山なのか、ヒストグラムにすることによりその製剤の物性がよりわかりやすくなります。粒度分布が正規分布でないときは、粒度(粒子径)別含量を測定してその製剤の不均一性を把握しておくなど、データを眺めることで何をすべきかということもわかります。

(7) 散布図

2つの要因の関係を見ることができるものです。グラフにすることによって相関の有無、正の相関/負の相関がわかります。例えば、ソフトカプセルの被膜の水分と水分活性の散布図を作成することで、強い正の相関が認められ、手間のかかるソフトカプセルのゼラチン被膜の水分測定を簡易な水分活性で代用したことがあります。

グラフと管理図をまとめて1つにして、“層別”を加えて7つ道具と言う場合もあります(層別は考え方なので、最近では7つ道具に含めないようになっています)。

まだそれぞれを見たことがない方はぜひ、「QC 7つ道具」でインターネット等で検索していただきたい。それらをいろいろ見ているだけで、理解が深まります。

7. 層別を常に頭に入れてデータを眺める

前述の製造所間の通信講座の受講率を比較して、単純に「製造所間に受講率に違いがある」と結論づけてしまうと、誤った判断になる可能性があります。ひょっとして世代による通信講座の取得率に差があるために、製造所の年齢構成や男女比率の違いが通信講座の受講率の違いになっているかもしれません。そこで、3製造所全体の男女別、世代別の受講率を求め、その補正を行って、製造所間の受講率を再度算出しました。その結果、補正を行っても製造所間で差がありましたが、差は小さくなりました。このように年代、男女など分けることにより(これを層別するという)、データの持っている意味がより詳細な情報となるのです。

データの可視化はデータを扱ううえでの基本です。そのデータの背景まで把握してデータを扱うことが、大きな判断ミスを防ぐことにもなります。

アンケートをとるときに、質問の仕方によってもアンケートの回答は異なることがあります。3ゲン(現場、現物、現実)を自分の目で行ったうえでそのデータがどのようにして取られたかを把握する必要があります。

データの可視化によりそのデータから何を読み取るかということは、何が原因なのかなど、原因究明あるいは何か変化が起きていないかを早めに知る方法として、管理にも活用することができます。管理図などはまさにそのためのものです。

もう1つの可視化の側面として、説明を行う場合、目で訴えることができ、相手の理解を得やすい点があげられます。

前号で紹介したように、ナイチンゲールは看護がどれだけ大切かを訴えるために、データを取り、それを表やグラフにすることで政治家やヴィクトリア女王に訴えました。数字だけではわかりにくいものを、グラフにすることで視覚的にわかるような工夫を多くしたことで、ヴィクトリア女王から「ナイチンゲールのように見やすいように報告するように」との言葉があったほど大きな力を発揮したといわれています。つまりデータの可視化は、

周りの理解を得るための手法としての役目もあるのです。

GMP査察においては、逸脱やOOSのときに適切に対応したかどうかまで詳細に確認される時代になってきました。そのとき、自分たちの視点だけでまとめていると、それを見た査察官は理解に苦しむ可能性があります。ましてや査察官に誤解を与えると指摘事項になる可能性もあります。査察官が記録を見て、どう思うか(エンビジョン)を想像して記録の残し方も考え、工夫していく必要があるのではないのでしょうか。可視化はわかりやすくなる良い方法であり、かつ語学の壁を取り払う方法にもなります。説明がなくてもグラフが語っている。そのためにはグラフを見ただけでわかるような工夫も重要になります。

繰り返しになりますが、筆者が品質管理・品質保証を30年担当してきた経験上、「品質保証で気をつけることを1つだけあげるならば何か?」と質問されたら、迷わず、「3ゲン、5ゲン」をあげます。これが基本であり、データの可視化はそれをさらに生かす手段になるのです。

