■講演テーマ（仮題）：

査察対応（無通告査察含）のためのSOP/指図/記録のチェック/レビューの方法と記録の残し方

■講座のポイント（250時程度）

小林化工さんの問題はジェネリック企業だけの問題ではなく、医薬品を製造に関係するすべての人への問いかけ「同じ問題は起きない品質保証ですか？」と受け止めたい。そして同じ間違いを繰り返さないようにしたい。

そのためには、SOPの遵守だけでなく、本来のGMPの目的「悪いことができない仕組み（＆ミスを防ぐ仕組み）」が達成できているかが問われている。そのために記録の取り方、チェック/レビューのやり方が問われている。

また、熊本県化血研の承認書との齟齬は当局の査察でも40年間見つけられなかった。和歌山県山本化学工業でも、県/PMDAが虚偽/偽造を発見できなかっただけでなく、多くの製販もGMP査察で問題を発見できなかった。

先ずは小林化工さんの問題を品質保証の観点から検証し、そしてどうすれば良かったを一緒に考えたい。

失敗から学べばそれは学びになる。多くの被害者が出ただけに、この問題を小林化工さんだけの問題とせずに、二度と同じ間違いを繰り返さないために、教育訓練、仕組み、実践、マネイジメントの視点から対策を紹介する。

■受講後，習得できること（箇条書き、3-5項目程度）

・医薬品の品質保証の全体像を知る

・人の教育訓練の方法とマネイジメントを知る

・品質保証の注意すべき点を知る

・偽造/偽証を防止する方法を知る

・作業の注意項目を知る

・品質保証の考え方を知る

■講演中のキーワード（単語、5つ程度）

小林化工、GMP，教育訓練、品質保証、偽造防止、SOP、Quality Culture、品質トラブル事例

■セミナー内容

はじめに

教育訓練の重要性とSOPを順守することの功罪

　1）マネイジメントの重要性（経営層の考え方）

　2）性悪説（GMP）に基づく品質保証の仕組み作り

3）性善説に基づく風土創り

1. 小林化工の事例から学ぶ

１）問題点

２）対策

３）生産優先のプレッシャーへの対応

1. 製造記録/GMP文書の記録の重要性

１） 無通告査察の意味すること

 　　２） 記録の２面性

 　　３） FDAのドキュメント不備の指摘事項から

３．QAによる文書管理上の注意事項

 　　１）SOP

 　　２）製造指図記録書

 　　３）逸脱報告

 　　４）苦情報告

 　　５） 変更管理

 　　６）自己点検

 　　７）教育訓練

 　　８）CAPA（是正予防処置）

４．QCとQAが絡む文書管理上の注意事項

 　　A) OOS/OOT

 １) OOS/OOTについて

 ２) ラボエラー調査

 ３) 製造工程の調査

 4) 再試験実施の問題点

 ５) 再サンプリング時の問題点

　　　　６）ラボエラーに気づかず欠品リスクで当局相談

 B) 品質情報対応

 １) 製品苦情

 ２) 原料・資材の不良

５．QAによる製造記録のチェック

 １）原料・資材の指図

 ２）計量工程

 　　３）仕込み工程

 　　４）混合・造粒・整粒工程

 　　５）打錠・充填・分封工程

 　　６）注射剤（ろ過・滅菌）

 　　７）外観選別

 　　８）ラベル貼付・包装工程

 　　９）記入ミス低減のための施策

 　　　　・パレート図の活用

 　　　　・ミス低減の特性要因図

 　　　　・記入ミス原因の追究

６．QAによる出荷承認の注意点

 　　１）製造所出荷と市場出荷

 　　２）GQPとの関係

 　　３）逸脱・OOSの確認

 　　４）変更管理（軽微・一変申請）有無の確認

 　　５）市場出荷の判定

７．委託製造所の製造管理/品質管理の確認

 　　１）品質の取決め事項

 　　２）逸脱発生時の確認

 　　３）OOS/OOT発生時の確認

 　　４）委託製造所のOOSトラブルによる欠品リスクの事例

８．外部試験機関の管理

 　　１）試験委託契約

 　　２）OOS/OOT発生時の対応

９．原料の使用期限管理(PMDAの指摘事項を生かす見方の実例)

 　　１）原料メーカーの保証

 ２）自製造所での担保データによる保証

 　　３）使用期限切れが使用されない仕組み

10．サンプリングの注意点（QCの評価はサンプリングから）

 １）第三者によるサンプリング

 　　２）サンプリングの方法

 　　３）サンプリング時の注意事項

 　　４）サンプリング数

 　　５）サンプリングと試験のタイミング

 　　　　・先行サンプル ・添付サンプル ・中間製品での出荷試験代用

 11．標準品等の管理

 １）国の標準品とのトレーサビリティ

 ２）二次標準品設定

 ３）製剤の標準品は９９．０％以上の活用

 ４）ファクターのある試液/試薬の管理

 (1) 自ら作成/検定する場合

 (2) 購入する場合

 (3) 都道府県の指摘

12．製造販売承認書との齟齬

 　　１）齟齬による製品回収の事例

 　　２）齟齬が発見された時の判断のディシジョン・ツリー

 　　３）発見された時の実際の当局への報告対応事例

 　　４）齟齬を防ぐには

　　　　(1)軽微変更/一部変更申請の記載のルールを知る

　　　　(2)齟齬の確認の実践

　　　　(3)齟齬が起きない仕組み作り

13．医薬品産業での偽造、隠ぺいの事例

１）内部報告での製品回収事例

２）厚生労働省の改善命令より

３）他産業の事例

14．PMDAの査察等で製品回収につながった事例

１）韓国原薬２製造所

　　２）水虫薬の回収と指摘事項

　　３）無通告査察の当局の注意点

４）無通告査察が発端で30数品目の製品回収

５）FDAのWarning letterから18日間の操業停止（山口県）

６）PMDAの製品回収事例からPMDAのGMP指摘と思われる事例

　　７）PMDAの指摘事項を対応する仕組み作り

15．重大な品質問題が生じた時の実際のマネイジメント対応例

１）報告すると製品回収のリスク、報告しなければ製品回収はないとの狭間

のジレンマ

２）OOSの判断ミス

16．作業者が隠ぺいをした事例とその対応

１）試験を実施しなかった

２）意図的にSOPを遵守しない

３）内部告発で発見

　(1)熊本県

　(2)和歌山県

　(3)愛知県

17．なぜ作業者は報告しない/隠ぺいするのか

１）隠蔽の意識がない行為

２）SOPに対する軽視

18．風土の問題

１）マネイジメントの問題

２）一人ひとりが生かされる風土

19．作業者がミスを起こしにくいSOP/製造指図とは？

１）重要な項目はダブルチェック

２）ダブルチェックする項目を明確にしサインをすることにより責任を明確にする。

３）記録は必ずダブルチェックする。

４）記録はその都度記入する。

５）計量などの重要な項目はプリントアウトさせる。かつ記録のすぐ近くに貼付欄を設ける。

６）重要な項目はレ点ではなく記入させる。

７）表示物の計数管理は引き算をしない。

８）ラベルなどは廃棄するものを台紙に貼付して後日問題があった時にトレースできるようにする。

９）現場の作業者に計算させるようなSOPにしない。

10）現場の計測器の単位とSOPの単位は一致させる。

11）現場の作業指示書/作業カードも文書管理を行う。

12）作業カード等に写真など視覚情報を掲載する。

20．実際のGMP監査項目(リスクマネジメントの観点も含め)

　1）文書管理

　　・文書配布（現場の文書との版No.確認）

　　・現場でのコピー防止

　　・SOPの定期的な見直し

　2）衛生管理

　　・手指の怪我の確認方法/頻度/記録

　3）保管倉庫管理

　　・サンプリング室の管理

　　・不適ロットの管理

　　・1製品 /1パレット

　　・温度マッピング

　4）製造管理

　　・製造支援設備の監査事項（空調，用水システムなど）

　　・キャリブレーション漏れの確認

　　・クロスコンタミ防止の確認

　　・洗浄バリデーションの確認

　　・計量/仕込みのダブルチェック

　　・実際の逸脱件数

　　・防虫/毛髪対策

　　・服装の確認

・製造ラインにあるサインの無い製造指示書

　5）試験検査室管理

　　・試験室のOOSの運用

　　・換算仕込み原料の確認

　　・試験室の標準品管理（トレーサビリティ）

　　・試験者の認定SOP

　6）包装・表示

　　・表示資材の計数管理

　　・ラインでの全数保証システム

　　・表示物の校了確認

21．偽造を見つけるための査察（PMDAが行うと想像される項目）

1）逸脱/OOSなどの事例を深堀する

2）日付に注目する

3）サイン日の出社を確認する

4）紙の白さに注目する

5）収率に注目する

6）受け入れ試験から出荷までの製造工程を一貫して記録を見る

7）作業者に個別ヒアリングを行う

8）プラントツアー時に現場の記録等を確認する

9）倉庫の原料を確認する

10）倉庫の入荷ログ（リスト）を確認する。

11）生データを確認する

12) サンプリングではなく全てのロットを確認する

13）資格者を確認する

14）指図記録書を確認する

15）試験のサンプリング量を確認する

16）サンプリング者を確認する

17）標準品管理を確認する

18）逸脱＆OOSの発生頻度を確認する

その他（講師が行っている確認項目）

1）健康増進法の喫煙環境の確認

2）SDSの入手とそれのSOPへの反映

3）自動販売機の値段

4）作業者の動きを確認する

22．医薬品製造の品質トラブル(過去の実際の失敗事例から学ぶ)

1）ドリンク剤の使用期限と製造番号の捺印が逆になっている（製品苦情）

2）原薬の中に，ガラス異物が何個か見つかった（逸脱）

3）注射剤のバイアル瓶の個装箱への包装時に他社製品のフリップキャップが見つかった（逸脱）

4）品質再評価の試験方法が，1/12個アウトにでている（新規試験方法設定）

5）他社製品の自社への販売移管時の品質評価（導入時の品質評価）

6）ドリンク剤（食品）の栄養成分表示ミスが見つかった（問い合わせ）

7）ラボエラーに気づかず、年次安定性試験不適合で製品回収

8）製造販売承認書からの逸脱（一変事項の個所だが品質には影響しない）

9）処方成分でないものを製造工程で使用していることが判明

（レギュレーション厳格化への対応）

10）ある製品のOOSが何度も発生している

（当局査察時のリスクと収去時のリスク）

23．教育訓練/Quality Cultureへの取り組み

1)　SOPへの認識を改める/SOPを知る

　2)　ヒューマンエラーと故意との違い

　3)　認定制度

　4）ノウハウ集

5）違反ができないGMP仕組みが人を守る

　　 ・現場でのサンプリング

　　 ・食品会社の取り組み（農薬混入から）

6）３ゲン（現場、現物、現実）　５ゲン（＋原理、原則）

7）PDCA　Plan　Do　Check　Action　　品質サイクル

8）MBWA　Management　By　Wandering　Around

9）CRM（Cockpit Resource Management）の業務への取り込み

10）割れ窓理論の実践による大きなリスク回避（ハインリッヒの法則）

11)　Spiritual ５S（精神/整理・整頓・清掃・清潔）

12)　３H（初めて、変更、久しぶり）,５H（犯罪、普段と違うを追加）

13）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

14) 一人ひとりが品質保証

　　・感性による品質保証（３Ｈ－４Ｍ活動）

・人を生かす取り組み

・１０分/１日仕事が終わってから振り返る（考える）

　　・一人ひとりの総合力であり結果が今の品質、会社の実力

15）FDAのQuality Culture

以上