■講演テーマ（仮題）：

　GMPをさらに深めたい上級者向けセミナー

品質問題を事前に防止するだけでなく、起きたときの対応を適切に行い問題を大きくしないために

■講座のポイント（250時程度）

30年医薬品の品質管理/品質保証を担当し、医薬品の品質保証は仕組みも大きいが、やはり一番大きいのは従業員一人ひとりの良い医薬品を造りたいとの思いと、質を高めることに尽きる。そして、品質の最前線に立って奮闘されているQA長とQC長の力量が問われている。それを支援する経営陣の働きも大きい。

問題を起こした製造所の改善命令や第三者委員会報告（概略版）を読むと、QA長やQC長の判断ミスや知識不足に起因する事例を多いのに驚く。製造に関する軽微変更・一部変更申請の知識不足なのか、本来逸脱で指示できないことや、GMP上間違った指示を行い、傷口を広げている。品質トラブルを防ぐ人が火に油を注いでいるケースがある。

今回は他社の失敗事例から、何が問題だったかを学びたい。かつ実際のトラブル事例の対応から品質トラブルOJT的な模擬的な経験をしていただきたい。

それと今大きな問題になっている承認書齟齬の問題対応並びに解決の実際の事例からも学ぶ機会としたい。

多くのセミナーでは実際の事例を具体的に学ぶ機会が少ない。品質管理、品質保証は知識も必要だが、やはり多くの失敗事例からまなぶことにつきるのではないだろうか。

事前に困っていることをいただければ、それについても筆者ならどう対応するかを述べたい。

　本セミナーは基本的なGMPを知っているが、さらにそれを深め、具体的な対応レベルを高めたいと思っておられる方を対象としています。

　もっとQA長やQC長並びにスタッフは力を付けていただきたいと願っています。

■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）

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

20240305

20240209

2024022728

■セミナー内容（大小合わせて、20-30項目程度）

１．偽造、隠ぺいの事例

1）品質（偽造・隠ぺい）問題が経営に影響

2）ルール無視を放置したことによる船建設中の大火災

1. 知識不足とルール違反が引き起こした臨界事故

２．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）環境モニタリングのデータ不正

4）他産業の事例

３．PMDAの査察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）PMDAの製品回収事例からPMDAのGMP指摘と思われる事例

４．製造所の違反から学ぶ

* 1. 和歌山県の原薬業者の問題点
  2. 無通告査察とその実際
  3. 愛知県の原薬/製剤業者の問題点
  4. 山口県の原薬/製剤業者の問題点
  5. 福井県の製剤コンタミミスで死亡の第三者委員会報告から学ぶ

・OOSの取り扱い

・データの見方

・あれ？普段と違うときに行う方法

* 1. 富山県の製薬企業で約100品目回収の第三者委員会報告から学ぶ
  2. 徳島県の製薬企業で約20品目回収
  3. ３製造所の行政処分と改善命令
  4. 石川県のGMP違反

10）富山県の製造販売承認書違反と記録の虚偽

11）秋田県の製造所の試験データの偽造・偽証

12）フェリング・ファーマに業務改善命令

13）京都府の製造販売承認書違反と記録の虚偽

　　14）福岡県の製造販売承認書違反と記録の虚偽

15）埼玉県の製造販売承認書違反と記録の虚偽

　　16）北海道の製造販売承認書違反と記録の虚偽

　　17）富山県の原薬製造所の違反と記録の虚偽

５．一変申請・軽微変更届の失念/判断ミスの事例

　１）保管場所の掲載漏れ

　２）MF業者のMF変更判断ミスに伴う製造販売業者の対応

　３）一変申請失念に伴う変更管理不備の対応

６．医薬製造所での実際の品質トラブル事例から学ぶ

1）バラ包装のキャップを開けたら虫があった（製品苦情）

　2）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）

　3）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

（大学病院薬剤部からの苦情）

　4）グローバル原薬の中に，ガラス異物が何個か見つかった（逸脱）

　5）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）

　6）注射剤のバイアル瓶の不溶性異物試験で繊維が幾つか見つかった（OOS）

　7）注射剤の溶解液の経年品でフレークスが見つかった（安定性試験）

　8）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）

　9）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）

　10）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）

　11）逸脱により原薬がなくなり，次ロットが製造できない（変更管理時の在庫の手当）

　12）中国査察時に製造販売承認書に記載されていない原薬製造所で異物除去

（製造販売承認書からの逸脱）

　13）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）

　14）注射剤委託製造所で不溶性異物試験が適合しない（欠品のリスク）

　15）仕入れ品の製造業の更新時に品目漏れがあり，

　　　　製造所のある県の監視指導が製品回収を示唆している（仕入れ品先の品質保証）

　16）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）

　17）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）

　18）研開から移管された注射剤の新製品の不溶性異物の不良率が高い（研開からの移管時の品質保証）

　19）注射剤の海外製造所が買収され，注射剤棟とそれ以外に分離される（海外買収時の対応）

　20）新規申請中に製造所がFDA483Formを受け，

　　　　自主操業停止決断/承認後1年後に欠品（新規申請中の安定供給について）

７．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

８．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

９．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

10．風土の問題

1）マネージメントの問題

2）一人ひとりが生かされる風土

3）エイミー C. エドモンドソン「心理的安全性」が確保されているか

11．経営者の問題

　1）ICHのDIガイダンスより

　2）リソースの考え方

　3）教育訓練に投資することが最大のリスク防止

　4）うっかりミスをボーナスの査定に反映しない

　5）確信犯の違反には厳格に処分する

12．医薬品製造の品質トラブル

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）中国査察時に製造販売承認書に記載されていない原薬製造所で異物除去

（製造販売承認書からの逸脱）

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）

13.GMPがこれまで以上に重要

　1)GMP不備から製品回収

　2)GMP不備による新製品承認遅れ

　3)PMDAのオレンジレター

14.製造販売承認書の齟齬チェック者と責任者の研修

　1)教育訓練（知る）

2)齟齬のチェック方法と対策（実践する）

3)齟齬を防ぐ仕組み（維持する）

15.教育訓練

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)　教育訓練の効果検証の方法について　・

　4)　認定制度

　5）ノウハウ集

6）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）

7）３ゲン（現場、現物、現実）　５ゲン（＋原理、原則）

8）PDCA　Plan　Do　Check　Action　　品質サイクル

9）MBWA　Management　By　Wandering　Around

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

11）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）

12)　Spiritual ５S（精神/整理・整頓・清掃・清潔）

13)　３H（初めて、変更、久しぶり）,５H（犯罪、普段と違うを追加）

14）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

15) 感性の3要素

16．講師の考えるQuality Culture醸成

１）FDAのQuality CultureとMetrix

２）日本の品質文化

３）経営者の姿勢

４）偽造/偽証の元凶

５）逸脱/OOSの報告とマネージメント

６）働く目的

７） 一人ひとりがイキイキと

８）Quality Cultureを醸成するための教育

17．HPからGMP自主学習

　１）一言GMP

　２）現場力

　３）感性の３要素　など

18．人が創る品質

参考資料

１．エラーはどうして起きるか

１）人 ２）方法 ３）環境/設備 ４）マネイジメントエラーの考えと対応

２．大事故から学ぶこと

1）トレーサビリティの不備＆知識不足が引き起こした食中毒

2）人のミスと見えて実は背景にミスを引き起こしやすい背景があった飛行機ニアミス

3）SOPミスによるトンネル内火災事件と反省を次に生かす

4）人に優しくしないことが引き起こした列車脱線事故

5）津波による原発事故の想定外と片付ける危険

6）設計段階でリスクをどれだけ低減するか

３．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。

４．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

５．2022年GMP事例集紹介

　1）代替試験

　2）安定性モニタリング

　3）洗浄　ホールドタイム

　4）設備の共用

　5）製造用水

　6)　保管（習慣性医薬品など）

　7）検体採取（サンプリング）

　8）参考品・保存品管理　など

以上