

第7章 第1節 品質リスクマネジメントの上手な導入の仕方

脇坂 盛雄
(株)ミノファージェン製薬 顧問

(株)技術情報協会
2017年3月発刊「次世代医薬品工場のGMP適合と設備保全」抜刷

第1節 品質リスクマネジメントの上手な導入の仕方

PIC/S GMP ガイドライン導入にあたり、日本の GMP と大きく異なる 6 つのギャップについて下記の通知で行うことになった。その一つがリスクマネジメントである。

「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取り扱いについて」平成 25 年 8 月 30 日付け 薬食監麻発 0830 第 1 号 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知より

第 1 品質リスクマネジメントの活用について 品質リスクマネジメントは、医薬品又は医薬部外品を適切に製造する品質システムである GMP の製造・品質管理を構成する要素であるとともに、品質に対する潜在リスクの特定、製造プロセスに対する科学的な評価及び管理を確立するための主体的な取り組みである。製造業者等は品質リスクマネジメントが製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善を促進する有効な評価手法となることを考慮すること。ICH Q9 のリスクマネジメントを参考にして製造所にリスクマネジメントを導入する。

設備におけるリスクマネジメントは適格性 (DQ, IQ, OQ, PQ) を確実に実施することにつぎる。さらに DQ を定める前には URS (User Required Specification) を定める時にリスクの観点からその設備に盛り込む項目を含める。それを元にして DQ を定める。

「医薬品製造業及び製造販売業者等に係る 監視指導ポイントについて 〜いわゆる 6 つのギャップに係る留意点他〜」平成 26 年 12 月 5 日 (金) 京都府健康福祉部薬務課より

品質リスクマネジメント

☐ 品質リスクマネジメントを考慮しているか。例えば、品質リスクを考慮した製造・品質管理を行なっているか。

【はい (以下該当する項目をチェック) / いいえ (原則、軽度の指摘)】

- () 製品及び工程の品質特性、工程パラメータのランク付を行う場合
- () 逸脱、OOS、品質情報 (苦情等)、回収等の発生により、原因調査、是正措置を実施した場合
- () 変更管理
- () バリデーション実施時のリスク評価を行った場合
- () 参考品等の保管
- () 原料等の供給者管理
- () その他:

■「品質リスクマネジメント」もしくは「品質リスクを考慮すること」について定めた文書を作成しているか。

【はい (以下該当する項目をチェック) / いいえ (原則、推奨指導)】

- () 変更管理手順書など各々の手順書に盛り込んでいる。
- () 品質リスクマネジメントに関する手順書を作成している。
- () その他:

●品質リスクマネジメントへの取り組み状況について説明を受ける (情報収集)

奈良県 GMP チェックリスト

<http://www.pref.nara.jp/secure/122559/gmpchecklist6kai.pdf> より

① 品質リスクマネジメント

No. 項目名 評価 根拠省令等

1 製造管理・品質管理において、品質リスクマネジメントを考慮しているか。

一部改正施行通知 記の第 1

2 品質リスクマネジメントの考え方を取り込んだ品質保証システムを運用できる文書があるか。

GMP 事例集 [GMP0-10]

3 品質リスクマネジメントは、アセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューからなる系統だったプロセスになっているか。(是正措置、予防措置だけになっていないか)

GMP 事例集 [GMP0-12]

リスクマネジメントの SOP を作成するが、個々の SOP (変更管理、逸脱、OOS、品質情報〈苦情等〉、バリデーション等) にも“リスクに観点から確認する”の文言を入れておくとうい。リスクマネジメントの SOP には、例えば、「GMP での行為全てがリスクの観点から考察を行い、リスクが考える時はその防止を行う」など記載しておく。また、リスクアセスメントの手法など盛り込む。1 回/年ほど、通常のリスク管理以外に、ブレインストーミング等でリスクアセスメントを行う。他社の製品回収を取り上げ、同じリスクが製造所に内在しているかどうかを毎月確認する等も良いリスク防止になるので、それを SOP に盛り込み実施し記録に残す。そのようなリスクマネジメントが効果のあるリスクマネジメントになる。

では具体的な運用の仕方について述べたい。

品質リスクマネジメントの上手な導入の仕方は二つの視点から眺めてみることができる。

演繹法と帰納法によるアプローチがある。

「ヒューマンエラー対策 事例から見たミス防止の実際」中田 亨著より

- ・きっかけ演繹法 KY (危険予知) 訓練と類似している。

それがどういう事故に繋がるかを考える。リスクを見つける。そのリスクがどういう結果になるかを推測する。これはリスクアセスメントや製品品質照査での品質の問題点発見である。

- ・結果帰納法 事故の結末 (製品回収) につながる元を失くす。

製品回収などの品質問題が出ている。その原因がある。その原因が存在していないかを検証する。

きっかけ演繹法は PIC/S-GMP ガイドラインの 6 つのギャップの一つであるリスクマネジメントの導入である。ICH Q9 のリスクマネジメントを参考にして、リスクマネジメントの SOP を作成し、それに従いリスクアセスメントを行う。GMP では SOP 通りに実施したかの記録が必須になる。リスクアセスメントの方法として製品品質照査の結果からリスクを抽出する方法もある。

結果帰納法は実際に他社で起きている品質リスクをモニターし、そのリスクが自製造所に潜んでいないかを検証する。検証し問題があれば CAPA に飛ばして改善を実施する。問題ない場合もその検証した記録を残す。

品質リスクの SOP をどのように作成するかはその製造所で選択することであるが、まずはできることを SOP にして実践することである。よくあるケースが理想を SOP に記載し、現実的に対応できないことがある。その時は、SOP 通りに実施していないとの GMP の指摘事項になる。

最近、PMDA の GMP 適合性調査では GMP の不適合を発見すると、製品回収や改善命令を出している。もちろん、製品回収は自主回収であるが、日本独特の仕組みで、行政の意向が働いていても自主回収としている。従来は GMP 不備があっても製品回収にならずに改善の指摘事項になり、改善の回答を提出することで終わっていた。製品の出荷試験がされていないことが見つかり、製品の回収が行われた。試験がされていないければ、参考品を試験すれば適合であることは判明し品質に問題ないことが明らかになる。しかし、GMP に不備があったことを重大視して製品回収を行っている。品質のリスクとして本当の品質リスク以外にも PMDA 対応のリスクが急がれるところである。その対応として PMDA の指摘事項は自製造所では問題ないかのチェックを行う仕組みが必要である。

リスクアセスメントの方法

一般的な品質リスクのウエイト付け

リスクの及ぼす影響；E 1～10点

リスクの起きる確率；P 1～10点

未然に発見できない確率；D 1～10点

リスク評価； $E \times P \times D = 1 \sim 1000$ 点。未然に発見出来る場合はリスクが低くなる。

問題は、リスクの項目をいかに見つけ出すかになる。そのための手法としてはブレインストーミングやKJ法（川喜多二郎）などで自由にアイデアを見つける方法がある。また、特性要因図で4M,（「Man（作業者）」「Machine（機械設備）」「Material（原材料）」「Method（作業方法）」リスク項目を見つけることもある。一方、ICH Q9には下記の手法が紹介されている。

薬食審査発第0901004号／薬食監麻発第0901005号 平成18年9月1日

「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」より

付属書I：リスクマネジメントの方法と手法

14 I.1 リスクマネジメントを促進する基本的な方法

14 I.2 欠陥モード影響解析（FMEA）

14 I.3 欠陥モード影響致命度解析（FMECA）

15 I.4 故障の木解析（FTA）

15 I.5 ハザード分析と重要管理点（HACCP）

15 I.6 潜在危険及び作動性の調査（HAZOP）

16 I.7 予備危険源分析（PHA）

これらは手法である。リスクを潜在的な見つけることが重要になる。つまり気付きである。その気付きの大きなヒントを与えてくれるのが自社の逸脱／苦情／OOSであり、他社の品質トラブル事例である。よって、多くの品質トラブル事例を知ることである。

リスクアセスメントの一例；

販売名 エカベト Na 顆粒 66.7% 「タイヨー」

回収開始年月日；2016年3月1日

対象ロット，数量及び出荷時期

製造番号 出荷数量（箱） 出荷時期

BM1875 1, 968, 2014年7月15日～2014年11月4日

回収理由

長期安定性試験の溶出試験において、承認規格に適合しないロットが確認されました。原因調査の結果、当該ロットにおいて造粒不足により溶出性が低下していることが考えられ、要因としてはこのロットに使用した原薬の影響と推定しております。また、参考品試験で他のロットの溶出性には影響がないことを確認しております。

これらの結果より、問題は当該ロットに特異的な事象であり、このロットを自主回収することと致しました。

⇒

この製品回収を知り、どう考えて行動するか。

「原因調査の結果、当該ロットにおいて造粒不足により溶出性が低下していることが考えられ、要因としてはこのロットに使用した原薬の影響と推定しています。また、参考品試験で他のロットの溶出性には影響がないことを確認しております」。

1) 造粒不足に関する逸脱は起きていたのか？

2) なぜ、このロットだけ造粒不足が起きたのか？

1) について、逸脱が起きたなら、それが溶出試験に影響するか、経年での影響はどうかを考える。無事出荷されたことを考えると、出荷時の溶出試験では問題がなかったのでしょうか。逸脱が起きると、該当ロットを年次安定性モニタリングに入れるかどうかを判断する。安定性モニタリングに入れない場合は入れない理由を根拠を用いて説明することが必要になる。今回の情報だけでは詳細は不明である。

回収開始年月日：2016 年 3 月 1 日

製造番号 出荷数量（箱） 出荷時期

BM1875 1,968 2014 年 7 月 15 日～2014 年 11 月 4 日

回収は出荷後 1 年 8 か月後である。逸脱が溶出試験に影響があるかどうか懸念がある場合は、加速試験にも入れ、早めにリスク評価を行う。1 年 8 か月後であることから加速試験の評価はなかったのではないと思われる。

では、逸脱が起きていなかったとするとなぜ溶出試験で適合しなかったのか？

「要因としてはこのロットに使用した原薬の影響と推定しています」。

原因を考察する場合、以下の 3 項目が重要になる。

- 1) 原薬の物性（特に粒子径と結晶形）
- 2) 原薬の溶解性
- 3) 溶出試験の出荷時の工程能力指数ならびに安定モニタリングの結果

このロットの原薬に問題があったと思われる。可能性が高いのは、原薬の物性が変化したためである。製剤化で造粒工程があるかどうか。造粒溶媒に原薬が溶ける場合は原薬の物性変化は影響を受けない。造粒工程があっても、造粒溶媒への原薬の溶解性が低いと原薬の粒子径と結晶形の物性変化は影響を受ける。造粒工程がないと、原薬の物性変化の影響を大きく受ける。

二点目の確認項目は、原薬が溶出試験液（多くは水か、pH6.8）に溶解しやすいかである。溶解しやすいと多少の原薬の物性に变化があっても、溶出試験に影響は受けにくい。逆に原薬が溶出試験液に溶解しにくい場合はちょっとした原薬の物性変化に影響を受けやすいために要注意の製剤になる。

三点目の確認項目は、その製剤の出荷時の工程能力指数である。工程能力指数には規格幅に対するバラツキをみる Cp がある。規格幅に対してバラツキと平均値を反映した Cpk がある。この二つに注目する。工程能力指数は以下の指標になる。

0.67（規格幅がバラツキの 4σ になっている）

1.00（規格幅がバラツキの 6σ になっている）

1.33（規格幅がバラツキの 8σ になっている）

溶出試験は徐放性製剤の場合は両側規格になっている場合があるが、徐放性製剤以外ではほとんどが 1 点での規格で * 分後に * % 以上との規格になっている。

Cpk が 1.33 以下の場合は注意が必要であり、1.00 を下回る場合は改善（バラツキを小さくするなど）が必須になる。安定性モニタリングで値が低下する場合は、使用期限が切れる時の溶出試験の値の 99% 信頼区間が規格値を下回っていないことである。下回っていると安定性モニタリングで OOS になる可能性がある。OOS になると再試験を行う場合、試験数 $n = 4 \sim 6$ になり、その値が全て適合していなければならないので、適合しないリスクが高まる。よって、その製剤の出荷試験時の工程能力指数と安定性モニタリングでの 99% 信頼区間がどうなっているかも把握しておく必要がある。

対策としては、原薬メーカーとの品質契約において、原薬の物性を取り決めておくことである。取り決めるためにはどのような物性値であれば問題がないかのバリデーションが必要になる。物性値を品質契約に取り決められない（原薬メーカーが保証しない）場合は、受け入れ試験時に評価する必要がある。また、ロット内の物性値のバラツキ有無についても評価しておく必要がある。

原薬の物性の变化を受けやすい製剤の溶出試験にこのような対策を行っていないことは、運任せの品質保証になっており、いつ問題が起きるかはわからない。

物性の評価方法として、粒子径の粒度分布を測定する、X線回折で結晶形を測定するなどあるが、粒子径など物性の変化は近赤外や赤外吸収スペクトルに影響する場合がある。よって、これらの試験方法を活用することも選択肢になる。さらに一歩進めると、製造段階で設備に近赤外などを設置して確認することも今後の一つの姿になるのではないだろうか。

医薬品において品質リスクを改めて考えてみたい。

- ① 健康被害を起こす。
- ② 欠品を起こす（患者様は継続服用できない）。
- ③ GMP 適合性調査で期日までに適合せず承認が下りないまたは承認が遅れる（新薬が届かない）。
- ④ 製品回収を起こす（医療現場に混乱を来す）。
- ⑤ 製造コスト／廃棄による環境負荷を高める。
- ⑥ 会社の信頼を損ねる。

品質問題で健康被害を起こすことはほとんどない。過去のケースとして、ヘパリンにコンドロイチン硫酸が中国の原薬メーカーで意図的に混入されたと言われているケースである。多くの死亡者が出ている。ヘパリンの試験に適合する物質であったために受け入れ試験では防ぐことができなかった。FDA は、

- ・電気泳動の試験を追加
- ・FDA が中国に駐在事務所設置して無通告査察の可能化

を実施した。

もう一つの例として、同じく中国の原薬メーカーがエチレングリコールに意図的にグリセリンのラベルを貼付して販売した。それによりハイチ & パナマなど中南米で幼児に多くの死亡者が出た。

このようなケースを防ぐためには、GMP の基本思想である、性悪説に基づいて悪意のある行為を防ぐ設備構築が求められることである。アクセス制限をかける、モニターするなどが今後さらに求められる。もちろん、ハード面だけでなく、ソフト面として作業者の精神面のケアも両輪として実施が求められる。

マルハニチロでは農業混入という事件が発生した。フード・ディフェンスの考えが世界的に求められるようになってきた。このような取り組みは、問題があった企業は真っ先に取り組むが、問題なかった企業は後手に回りがちである。監視カメラ、入退室管理などのハード面と対応を実施している。医薬品製造では、データのインテグリティが大きな課題になっている。FDA の査察においても重要な項目になっている。権限の与えられた社員だけが設備・機器へのアクセス権を持っており、その設備・機器に誰がアクセスしたかの監査証跡を残すことが求められている。特に分析機器は今後、このデータインテグリティ対応が付いているものの購入になっていくものと思われる。

それ以外では、表示ミスや異種品混入が患者さんの健康を害する可能性が高い。次のケースはクラス I で製品回収になっている（PMDA の製品回収 HP より）。

販売名：(1) リプラス 3 号輸液 200 mLFC (2) ラクトリンゲル M 注「フソー」200 mLFC

回収理由 2016 年 2 月 18 日

当該製品の販売包装単位（20 袋入り）にマルトース加乳酸リンゲル液 ラクトリンゲル M 注「フソー」が 1 袋入っていたとの指摘を医療機関から受けました。調査の結果、ラクトリンゲル M 注「フソー」と表示された容器にリプラス 3 号輸液が充填されていることが判明したため、該当ロットを自主回収することといたしました。

危惧される具体的な健康被害

当該製品（本来はリプラス 3 号輸液と表示すべきところをラクトリンゲル M 注「フソー」と異なる表示を行ってしまった製品）をラクトリンゲル M 注「フソー」と認識して、誤って患者に投与された場合、高カリウム血症、乏尿、アジソン病、重症熱傷、高窒素血症、糖尿病患者の高血糖の症状が悪化するおそれがあります。当該製品を使用していた方で、このような症状が現れた場合は、速やかに医師に相談することが望ましいと考えます。また、当該製品を使用した時に上記の症状が現れたことのある方は、注意してください。なお、現在までに、健康被害の報告はございません。

⇒血液製剤以外でクラスⅠは珍しい。ヘパリンにコンドロイチン硫酸混入の可能性が危惧されたロットがクラスⅠで製品回収を行った。品質トラブルでの表示ミスは健康被害が生じる可能性があるため、品質保証では一番注意しないとイケない。この製品回収のケースでは、異種表示資材が資材メーカーか製造業者で混入したかは不明であるが、これを防ぐことが必須になる。抜き取り試験での保証は限界であり、ラインでの全数検査などでの保証が求められる。つまり、製造ラインが異種品表示品を検出できる設備になっているかどうかである。

次にあるのが異種品混入である。この混入は製造ラインのあらゆる箇所にリスクが潜んでいる。最近あった一つの製品回収事例を紹介する。

販売名：ザクラス配合錠 LD、ザクラス配合錠 HD

回収理由

医療施設より1錠中の有効成分としてアジルサルタン 20 mg 及びアムロジピン 2.5 mg を含有する「ザクラス配合錠 LD」の Lot 番号が AK126 (100 錠入) の組箱に、1錠中の有効成分としてアジルサルタン 20 mg 及びアムロジピン 5 mg を含有する

「ザクラス配合錠 HD」の PTP シートが混入しているとの情報を受付けました。調査の結果、当該ロットに「ザクラス配合錠 HD」が封入された組箱が更に存在する可能性を否定できないため、自主回収することと致しました。また、当該ロットの他に上記の 15 ロットについて、「ザクラス配合錠 LD」の組箱内に、「ザクラス配合錠 HD」が封入された製品が、また「ザクラス配合錠 HD」の組箱内に

「ザクラス配合錠 LD」が封入された製品が、それぞれ各ロットに1箱ないし数箱存在する可能性が否定できないため、併せて自主回収することと致しました。

⇒兼用設備／ラインであるとそのリスクが高い。設備／ライン上で異種品が検出できるかどうかのバリデーションを行っておくことが必須である。また設備もそれができる機能を持たせることになる。

販売名：リオベル配合錠 LD

回収理由 2015 年 4 月 2 日

今般、リオベル配合錠 LD (0089) の PTP シート包装内に異なる識別コードの刻印が施された錠剤 1 錠が入っている」との連絡を医療機関から受けました。当社に保存されている当該ロットを含むキャンペーン生産品 5 ロットの参考品を確認したところ、当該ロットの他、同一キャンペーンロット中に同様の異なる識別コードの刻印の錠剤を確認致しました。

社内で調査した結果、当該キャンペーン生産中の製錠工程において、当該製品の製錠に使用する杵とは異なるものを用いて生産したものと特定致しました。

当該異常の波及範囲は、参考品調査の結果及び作業記録の確認結果から、当該ロットを含むキャンペーン生産品 5 ロットに特定されます。

今回認められた問題は、識別コードの杵のみであり、用量を示す白側の刻印に問題はありませんでした。

すなわち製品本質は当該製品そのものであり、製品品質への影響は無く、有効性、安全性に問題は無いものと判断しております。

しかしながら、異なる識別コードの刻印が施されている錠剤が混入している製品が市場に流通しているという事実を踏まえ、患者様の不安と医療関係者の皆様の混乱を避けるために、対象 5 ロットを速やかに市場から回収することといたしました。

⇒

保存サンプルにもあったことより、杵の幾つかの内の一つ以上に違う刻印の杵が混じったのだが、インプロ & QC で見つけることができなかったと思われる。このような杵と白の管理も GMP ではリスクを減らす上で管理すべき項目になる。管理しなくても、設備が異種の刻印をチェックできる機構になっていれば発見できたことになる。適格性 (DQ, IQ, OQ, PQ) を設備について確認するが DQ の前に URS を確認し、この設備にはどのような機構を設置するかを十分考えて設計することになる。

その次に洗浄バリデーションがあるが、通常の洗浄を行っていれば健康を害するリスクまでの汚染はよっぽどのことである。虫や毛髪で製品回収があるが、これなど、食品のレベルを考えると過剰反応とも言える。よって、意図的な悪意ある行為を別にすると、表示ミスと異種品混入を防ぐことができる製造設備なのかが重要になる。

製品回収により欠品になると、患者さんが普段飲まれている薬が別の薬に変えざるを得なくなり、今の薬がコントロールされているのが変わってしまうリスクがある。欠品回避は患者さんのためにも重要な対策になる。製品回収を防ぐために品質トラブルから設計に反映すべき項目を見ていく。

注射剤アンプルのラベル無し苦情

現場からの回答は理解し難い説明であった。設備にはラベルセンサーが付いて、確実にラベル無しのアンプルを排除しているので、ラベル無しのアンプル発生の説明が脆弱だった。このような時は、3ゲン（現場、現物、現実）、5ゲン（原理、原則を追加）の実践である。現場の設備を見て、かつ現場の作業員から現実を尋ねることに尽きる。それによりようやくラベル無し苦情の発生を説明することができた。

当時のライン設計はアンプルをエアーで吹いてガイドまでアンプルを移動させていた。赤外センサーでアンプルの位置を計測し、アンプルがガイドから離れていると、ラベルを貼付しない仕組みであった。アンプルが離れすぎていると、ラベル貼付が一定の場所であるため。ラベルが正しい場所に貼付できずラベル貼付不良が発生するのを避けるためであった。ラベルが貼付されていないアンプルをラベル有無センサーで検知して、ラベルが無いとの情報を取り込んでその後ライン上で不良側へ排除する機構であった。

問題は3つあった。

1) ライン設計思想

ラベルをきれいに貼る≧ラベル無しアンプルは作らない のライン設計で

ラベルをきれいに貼る≧ラベル無しアンプルは作らない のライン設計でなかった。

ラベルを貼付しないということは、ライン上に一時的にラベル無しのアンプルが存在していることになる。ラベル無しのアンプルをラベル有無センサーが検知して排出する時に、同期化されず（タイミングがずれ）に違うラベルのあるアンプルが排出される場合がある。この同期化が狂うことはよくあることである。設備にラベル無しアンプルが排出されたことを検知して、ラベル無しアンプルが確実に排出されたことを確認するフィードバック機構になっていなかった。

2) ラベル有無センサーの役割

ラベル有無センサーはラベル無しの信号を検知して、ラベル無しの信号を送付する。もし、センサーが狂った場合、温度が高くなるとICなどは狂う場合があり、ラベル無しの信号が送付されない。その場合は良品として判断する。このようなセンサーをネガティブセンサーと呼ぶことにした。このセンサーを使っているとセンサーが働かない時は全て良品になってしまう。便りの無いのは良い知らせ状況である。よってセンサーは必ず信号を送る。ラベルの場合はラベルが貼付されているとの信号を送るようにする。このセンサーをポジティブセンサーと呼ぶことにした。ライン設計上のセンサーはこのポジティブセンサーを基本とすることにした。

3) フェールセーフ機構

ポジティブな信号（良品）が入らない場合は、ライン上では全て不良品になるようにする。ポジティブな信号が入った場合のみ良品側に流れるようにする。万が一センサーなどが故障した時は全て不良品側に流れる設計にした。

表示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；

A注（A製造所）にB注（B製造所）のフリップキャップ（バイアル瓶のゴム栓をアルミで押さえて加締めしている。ゴム栓の注射針を刺す箇所はアルミでカバーされているが、その部分を外し易くするアルミと一体になったプラスチックキャップ）が混入した。このプラスチックキャップに製品名を記載していた。製品名記載しているのは、医療機関からの要望（上から見て製品名がわかる）がありその対応で行っている。

A 製造所では異種フリップキャップの混入を防ぐために同じ大きさのフリップキャップは全て色を変え、かつラインに色センサーを設置し、製造所内での異種フリップキャップが万が一混入しても発見できるようにしていた。

ところが、フリップキャップ資材メーカーでは同じ大きさで同じ色のキャップが 8 個あり、かつ、白文字で製品名が印刷してあるのが 4 つあった。その一つが資材メーカーで混入した。

それまでの品質保証は製造所内での品質トラブルを想定して品質保証を構築していた。つまり、製造所内でのクロスコンタミを防止する観点だけで、原料・資材メーカーでのクロスコンタミを発見し、防止する品質保証の視点に欠けていた。対策としてフリップキャップの天面の文字を認識するカメラセンサーを導入し、資材メーカーの類似品を正しく排除できるかのバリデーションを行って条件設定を行った。恒常的な対策は表示資材にはバーコードを付け、全数バーコード確認、バーコードがない文字については文字認識カメラセンサーをラインに設置し全数確認を行うことにした。

他社でも同じような問題が生じている。

販売名：資生堂 バイタルパーフェクション ホワイト RV エマルジョン 製品回収

対象ロット、数量及び出荷時期

対象ロット：6106 Ga

数量：7,902 個

出荷時期：平成 28 年 4 月 21 日～平成 28 年 6 月 8 日

回収理由 2016 年 6 月 15 日

「資生堂 バイタルパーフェクション ホワイト RV エマルジョン」の該当ロットを生産する際、その一部に別承認品目である「資生堂 バイタルパーフェクション ホワイト RV エマルジョン エンリッチド」のガラス瓶を使用したことが判明したため、自主回収を行います。

危惧される具体的な健康被害

本件は、誤って別承認品目の名称が記載されているガラス瓶を使用したものであり、製品の中味および成分表示が記載されている 1 個ケースに誤りはありません。なお、製品の中味は当該品目の承認規格を満たしており、当該品目と別承認品目の「用法及び用量」並びに「効能又は効果」も同じであることから、重篤な健康被害の可能性はありません。

⇒

大きさ、外観は全く同じである。違いは、製品名の表記で「エンリッチド」の有無だけである。容器メーカーで混入したか、製造所で混入したかは不明であるが、このリスク防止が必要になる。対策は設備/ラインでこの違いを検出できるようにすることである。

製造所にて滅菌逸脱

1) 従来の滅菌ステップ

従来の滅菌ステップを点検した結果、知らない内に「昇温スタート 8 分後に滅菌開始 (100℃《品温》) × 60 分」のプログラムの品温 60 分が 59 分になっていた。

2) 滅菌ステップが変更 (部品の交換がプログラムに影響)

当該滅菌機は調節系更新工事が行われた。工事以前は全て + 8 分が確認された。変更した温度調整計のプログラムは後継機に交換した際に、パラメータ設定に不備があり、更に滅菌機導入当初のプログラム不備と重なり、加熱工程の制御時間が短くなった。

4) 日常点検：滅菌作業の滅菌温度確認状況

製造工程の作業者は毎ロット滅菌チャートを点検し、滅菌が 100℃ × 60 分確保されていることを確認しているが、+ 8 分まで確認していなかった。MPR では、滅菌は 100℃ × 60 分と指図され、+ 8 分は指図されていない。また、品質保証部における製造記録レビューでは滅菌時間の 100℃ × 68 分 (8 + 60) の確認は行っていなかった。

SOP には 8 分を含めたトータル時間を確認するようにはなっていなかったが、ベテランの作業者は滅菌時間の重要性を知っており、確認していた。ベテランの作業者が 1 分不足していることに気付いた。

⇒製造販売承認書には、60分（品温）と記載（記載整備時）した。SOPがそれを確認する作業を含んでいなかった。

⇒設備の部品交換が昇温プログラムに影響を及ぼす可能性まで考えられなかったため、部品交換の変更提案は出されていたが、交換後に昇温時間等を再バリデーションすることを指示できなかった。

⇒設備がどう重要なパラメーターに影響するかをわかるようにする。できれば、昇温時間、滅菌時間が自動で記録されるなど、重要なパラメーターがモニターできるように設備にその機能を盛り込む。

海外製造所の注射剤アンプルに異種製品が1本混入

海外（フランスの製造所）でアンプルに充填 & 滅菌⇒日本の製造所で全数検査、包装、検査、出荷を行っていた。異物検査工程でワンポイントマークの色が違うアンプル1本を作業者が偶然発見した。

- ・アンプルサイズ、液量、褐色アンプル同じ
- ・アンプルの枝部のワンポイントマークの色（カラーコード）が違う
- ・日本の全数検査機はワンポイントマークの色チェック機能なし

⇒

- ・異種製品は何か？⇒同じ薬剤の濃度倍
- ・原因究明⇒フランスの製造所のQCが定位置検査（ラインからサンプリングして試験室に持って来て試験を実施）後、試験（外観のみ）したアンプルをラインに戻していた
- ・広がり？⇒既に同一ロットは一部市場に出荷されている

⇒範囲の特定が1本に限定されたので製品回収は行わなかった。以下の問題点があった。

- ・同じ褐色のアンプルの濃度違いがあることを把握していなかった
- ・全数検査機にワンポイントマークの色を全数検査するセンサーを設置していなかった。

製造所のクロスコンタミのリスクがある製品の有無を確認し、それを全数検査機で確認するセンサーを設置することが検討されていなかった。設備・機器の導入時には適格性（DQ, IQ, OQ, PQ）を実施する。DQを定める前にはURS（User Required Specification）が求められるようになってきた。DQにどのような機能を設置するかを確認し、それを元にしてDQを定める。このケースでは、ワンポイントマークの色を確認するセンサーを取り付けることがURSの一項目になる。

A 原薬にGL（ガラスライニング）混入

作業中にポリカーボネイトの異物が見つかった。

1) 見たかった経緯と原因

- ・作業者がパッキンに手が触れたらザラザラしていた

⇒逸脱報告／調査

⇒パッキンにポリカーボネイトを使用していた。

- ・メタノールを反応で使うのにメタノールに弱い材質のポリカーボネイトをパッキンに使用していた。
- ・製造所側（発注側）はパッキンにポリカーボネイトが使われていることを知らなかった。
- ・仕様書にはパッキンの材質としてポリカーボネイトと記載されていたが見ていなかった。
- ・設備設計側（受注側）の担当者のミスであるが、設備側もミスをチェックできなかった。
- ・DQのミスであるが、当時はURSを作成して設備設計側にだすことはなかった。

⇒URSを作成し、それがDQに反映するようにする。

2) 広がり調査と対策

製造所に出荷待ちで保管されていたロットを確認したところ、ポリカーボネイトの異物がコンタミしているロットは製造所からは出荷されていなかった。そこでコンタミしているロットは異物除去のために結晶化工程をリプロセスを行い、溶解後全量ろ過した。ろ過したところ、別の異物（ガラスライニング《GL》のかげら）が見つかった。

3) GLの異物原因と広がり調査

GLは耐強酸性にするためにステンレスの窯の表面をGLコーティングをしていた。ところが、GLコート境界面で

そこに塩酸が GL コートの下側に入り込み腐食させ、GL コートを浮かせ、その結果 GL コートが剥がれ落ちていた。

同様に広がり調査を行ったところ、製造所の集荷待ちのロット全てに GL の破片が含まれていた。

A 原薬は、製剤を日本、中国、米国、EU の製造所で使用していた。そこで、海外の製造所に送った原薬に GL が含まれているかどうかを確認するために製造所の原薬を戻してもらった。リプロセスを実施したところ、原薬段階でどまっており、製剤には GL が含まれている原薬は使われていなかった。不幸中の幸いであった。作業者が「変だな？」と思って報告してくれたからであった。報告がなければ製剤に GL がコンタミした原薬が使われるところであった。このケースは URS の重要性を痛感する事例となった。また、作業者の感性「変だな？」が大きなリスクを未然に防いだ。

PTP ポケットが傷付いた製品苦情発生

PTP のポケットに傷が付いた苦情が寄せられた。原因究明を行ったところ、カッターの刃の調整不備によることがわかった。この傷は常時発生しているのではなく、ランダムにたまたま発生していたため、定期的なインプロチェックと QC の抜き取り検査では発見されなかった。

プラスチックアンプルの切断

数連のプラスチックアンプルを 1 本ごとにカッターで切断する。この切断の刃が正常に働かないと、プラスチックアンプルに傷やピンホールを与える。

製造工程でカッターでの切断はピンホールの問題につながりやすい。刃が正常に機能しているか、製品は問題なく切断されているかを保証する仕組みが望まれる。

包装工程は品質確保にとっても重要な工程である。

- 1) 表示ミス
- 2) 異種品混入
- 3) ピンホール (PTP, アルミピロー, コールドホーム《両面アルミの PTP》など)

1) と 2) については述べてきた。ピンホールがあると品質保証期間中の品質を保証できないリスクがある。アルミピローやコールドホームは防湿性の包装になっている。この防湿性をラインで全数保証するにはどうするかが重要になる。PTP ポケットは金型設計後、ポケットの肉厚を測定する。それが常に確保されていることが必須になる。設備でピンホールができないようにする。それができなければ、発見できるようにする。包装設備にはそれが今後求められる機能になる。

ネジが製品に入った製品苦情発生

ネジが製品に入って製品回収した事例がある。製品ではなかったが、段ボール箱にネジが入ったことがあった。ラインの設備は振動を受けるために脱落防止ネジにする。またネジは緩むために緩んだ場合わかるようにするなど工夫がされている。それがされていないとネジが製品に入ったり、ネジの緩みによる品質問題が生じることがある。

除鉄器で除ける材質を使用

金属異物は万が一混入しても後の工程での除鉄器で除けるとリスクを下げるができる。しかし、除鉄器で除けないような材質を使っている場合は、それが入らないようにする、万が一入ったら検査でわかるようにするなど、センサーの設置を検討する。

表示資材の計数管理を廃止できるだけの信頼性が高いラインの構築

表示資材は一般的に 2 つの保証システムで信頼性を高めている。

- 1) 計数管理
- 2) センサーでの確認

例えば、添付文書であれば、

工程に搬出した枚数＝使用した枚数＋廃棄した枚数＋QCで抜き取った枚数＋残った枚数
左辺と右辺が一致していることを確認する。

廃棄した枚数＝工程に搬出した枚数－使用した枚数－QCで抜き取った枚数－残った枚数

上記の計算式で廃棄した枚数を算出してはいけない。廃棄した枚数は曖昧になりがちである。廃棄する場合は必ずダブルのチェックとしている。表示ラベルでは廃棄ラベルを台紙に貼付して残している製造所もある。

添付文書であれば、ウエイトチェッカーで添付文書を入れる前の重さを量り、添付文書挿入後に再度ウエイトチェッカーで重さを量り、添付文書が入っていることを確認している。

あるいは、添付文書のインクを磁気インクに切り替え、添付文書に磁気をかけ、箱に入れた後にその磁気を確認している。

センサーでの2つの方法で確認するようにすることで、添付文書の計数管理を削除することもできる。ラベルも同様に2つのセンサー機能で異種品混入防止を実践できるなら、計数管理を省くことができる。今後の設備での品質保証の在り方でもある。

設備に求められる機能（夢）

- ・ネジは脱落しない。あるいはネジ有無チェックが簡単にできる。
- ・センサーは故障していても問題がない（その場合は全て不良品へ）。
- ・ピンホールがラインで全数チェックできる。
- ・異種品がラインで全数チェックできる。
- ・異物がラインで全数チェックできる。
- ・表示ミスがラインで全数チェックできる。
- ・気密性／密封性（注射剤）がラインで全数保証される。
- ・ラインがフェールセーフ機構になっている。

医薬品の品質確保は設備を順調に動かすことに尽きる。設備の調子がよく、順調に生産されている場合は、ほとんど品質問題は生じない。品質トラブルは設備の調子が悪く、中間品を系外排出し、その系外排出品の処理ミスによって起きることが多い。品質トラブルを減らすためにはどれだけ設備を順調に稼働させるかにかかっていると言っても過言ではない。

表示や異物の確認は抜き取り検査では限界がある。保証レベルを全数にするにはラインでの保証になる。異種品がチェックできるライン設計になっているか。かつフェールセーフ機構になっているか。異物検査はどこまでの異物を検知できるか。ラインでの保証を高めていくことになる。

包装設備などでは死角があり、錠剤／カプセルが残留する箇所があると段取り換え時の清掃ではそこに錠剤／カプセルが残っていても見逃すことになる。よって、設備には死角になる場所を設けない。どうしても除くことができないならチェックが容易にできるようにする。

設備をこのようなりスクアセスメントでチェックして、そのようなりスクを設計段階でできるだけ減らすことである。

最後に、一番の品質リスクマネジメントは①人の質を高めることと、②自由に意見が言え、かつ、意図しないヒューマンエラーを起こした人を処罰（ボーナス評価含め）しない企業風土創りにつくる。