

品質文化(Quality Culture)と 知識&体験からの学びが品質を高める

- 1 Quality Culture
- 2 OOS/OOT判断のポイント
 - ・OOS/OOTについて
 - ・ラボエラー、製造工程調査
 - ・再試験、再サンプリングの問題点
 - ・OOSが棄却できなかった時の対応
 - ・事例 等
- 3 リスクアセスメントの実施と活用

製造販売業の品質トラブルと課題 製造販売承認書との齟齬 & GMP問題

熊本県	化血研	審査管理課が査察	処分 & 改善命令	回収無し
和歌山県	山本化学工業	県/PMDA 製販査察	処分 & 改善命令	回収無し
愛知県	松浦薬業	県 製販査察	処分 & 改善命令	
福井県	小林化工	県 製販査察	処分 & 改善命令	
富山県	日医工	県/PMDA? 製販査察	処分	
富山県	北日本製薬	県 査察	処分 & 改善命令	
富山県	廣貫堂	県 製販査察	県調査中	
富山県	富士製薬工業	県 査察	改善命令	
富山県	中新薬業	県 査察	処分 & 改善命令	
京都府	岡見化学工業	県 査察	処分 & 改善命令	
徳島県	長生堂製薬	県/PMDA? 製販査察	処分 & 改善命令	
愛媛県	松田製薬	県 査察	処分 & 改善命令	
滋賀県	日新製薬	県 製販査察	処分 & 改善命令	
兵庫県(大阪 & 鳥取)	共和薬品工業	県 査察	処分 & 改善命令	

⇒しかし、問題を発見できなかった。

- ・会社が不正を指示or黙認(利益優先)
- ・作業者がSOP違反 & 記録偽造
- (悪いことをしているとの認識をしていない/先輩の指示に従う)

21年度医薬品回収は496件、2年連続で大幅増 自主点検やコロナなどで21年度医薬品回収は496件、2年連続で大幅増 自主点検やコロナなどで 日刊薬業 2022.06.22

厚生労働省は22日の薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会で、2021年度に医薬品の回収（クラスI～III）が計496件あったと報告した。20年度に続き2年連続で大幅に増加。データが示された9年度以降では最多となっている。厚労省によると、製薬各社が取り組んだ自主点検を通じた回収が続いていること、新型コロナウイルス感染症の流行に伴う血液製剤の回収が増えたことなどが理由に考えられる。

21年度の回収報告は942件で、内訳は医薬品496件、医薬部外品18件、医療機器351件、再生医療等製品0件など。医薬品をクラス別で見ると、クラスIが251件、クラスIIが218件、クラスIIIが27件だった。

医薬品は19年度まで200件未満で推移。20年度は341件と急増し、21年度はそれをさらに150件以上上回った。厚労省は部会で「21年度は20年度に続いて医薬品回収件数が増えているが、後発医薬品メーカーを中心に不祥事があり、各社で自主点検の結果、自主回収が続いた」「新型コロナウイルス感染症の流行により、ロットを構成しない血液製剤の回収が増加したことも影響したと考えられる」と説明した。

21年度のクラスI回収は前年度の76件から大きく増えた。回収理由は「献血後に病原体による感染が確認されたとの連絡があった献血者について調査したところ、採血された血液を原料とした輸血用血液製剤が未使用であったことから、医療機関より当該血液製剤を引き取り、回収を行った」との内容が155件で最も多かった。

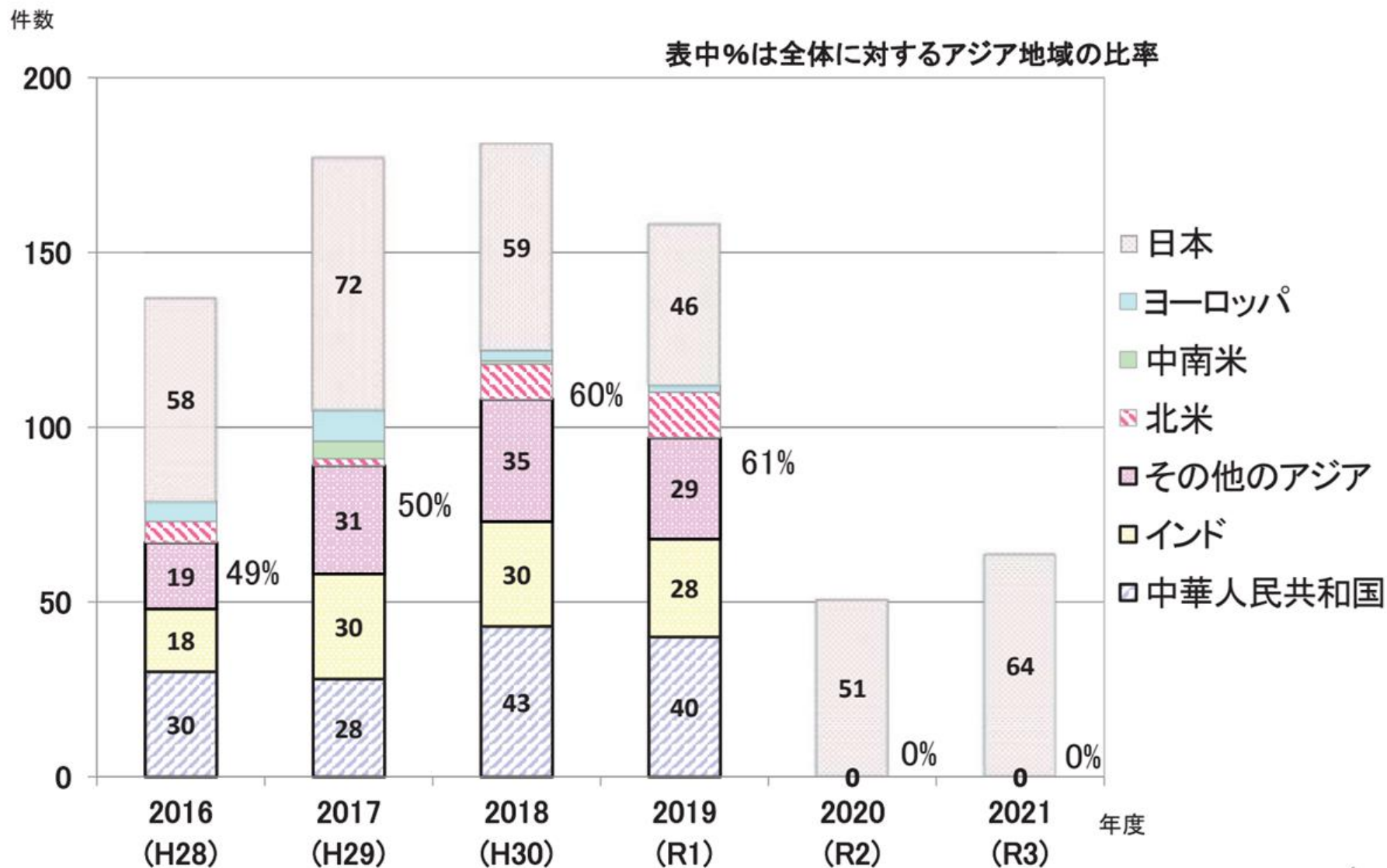
1. 回収件数年次推移

	平成 21 年度	平成 22 年度	平成 23 年度	平成 24 年度	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	平成 29 年度	平成 30 年度	令和 元 年度	令和 2 年度	令和 3 年度
医薬品	183	146	166	129	150	103	122	126	129	150	160	341	496
医薬 部外品	19	11	19	8	21	17	9	14	17	13	17	14	18
化粧品	83	91	75	74	75	81	74	87	80	86	73	66	77
医療 機器	373	396	408	386	405	365	452	406	398	411	451	367	351
再生医療 等製品(*)						0	1	0	0	0	0	1	0
計	658	644	668	597	651	566	658	633	624	660	701	789	942

(*) 平成26年11月25日の医薬品医療機器法施行後の回収件数

GMP調査/実地調査件数（国内・海外）

地域別年次推移(2016年-2021年度)



一斉無通告立入検査

【概要】

- 実施時期：令和3年7月1日～13日 ※一部都道府県は当該期間以外に実施
- 対象施設：46施設（うち後発医薬品製造所32施設。その他原薬製造所、一般用医薬品製造所等14施設。）
※沖縄県を除く各都道府県にて後発医薬品製造所を中心に各1カ所を選定して実施

【結果】

- ・ 医薬品医療機器等法違反：1施設（一般用医薬品製造所）
- ・ GMP省令における中程度の不備：9施設 ※右図参照
（重点確認項目）

確認事項	指摘件数※
①承認書からの齟齬	1件
②規格外試験結果（OOS）への措置の妥当性	0件
③安定性モニタリングの実施状況	10件
④人員不足の懸念	8件

※軽微な不備を含めた全ての指摘件数を計上

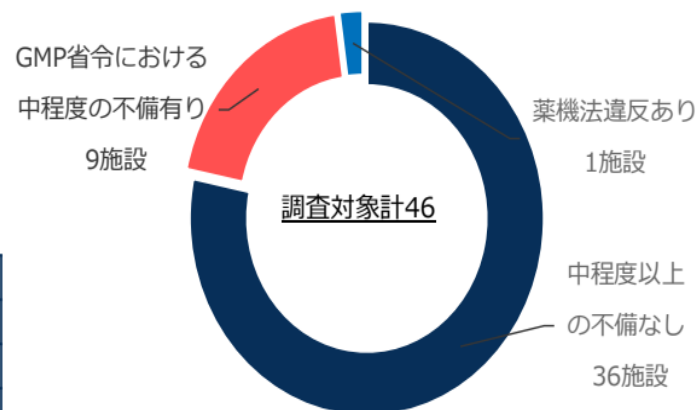


図 違反等が確認された施設数

➡ 調査結果及び各都道府県からの意見等を踏まえ、調査対象施設の選定方法や調査時に確認すべき項目等を記載した無通告立入検査ガイドラインを作成、共有し、立入検査の調査手法の高度化を進める。

中程度以上の指摘事項の推移（2019～2021年）

	2019	2020	2021
1	DI関連	試験記録、試験手順	逸脱処理
2	バリデーション	逸脱処理	無菌性保証
	変更管理	バリデーション	
3	洗浄・洗浄バリデーション	製造指図記録、手順	バリデーション
	試験記録、試験手順		試験室異常、 OOS、OOT処理
	製品の汚染・混同防止		DI関連
4	原材料・中間体の管理	無菌性保証	
	製造指図記録、手順	試験室異常、 OOS、OOT処理	
	文書管理	文書管理	
5	組織管理、品質マネジメント	洗浄・洗浄バリデーション	
	無菌性保証	安定性モニタリング	

※1年間(1月～12月)に実施した実地調査における指摘事項を集計

軽度の指摘事項の推移（2019～2021年）

	2019	2020	2021
1	製造指図記録、手順	製造指図記録、手順	製造指図記録、手順
2	施設、設備機器の管理 衛生管理、ユーティリティ	原材料・中間体の管理	原材料・中間体の管理
3	原材料・中間体の管理	施設、設備機器の管理	施設、設備機器の管理
4	洗浄・洗浄バリデーション	DI関連	文書管理
5	サンプリング、サンプル管理	試験記録、試験手順	試験記録、試験手順
6	試験記録、試験手順	サンプリング、サンプル管理	衛生管理、ユーティリティ 逸脱処理
7	バリデーション	逸脱処理	DI関連
8	DI関連 文書管理	製品の汚染・混同防止	バリデーション
9	製品の汚染・混同防止	文書管理	サンプリング、サンプル管理
10	製品品質の照査	衛生管理、ユーティリティ バリデーション	供給業者管理 試験室異常、 OOS、OOT処理

※1年間(1月～12月)に実施した実地調査における指摘事項を集計

主なGMP違反の内容

主な違反の種類	違反事例
承認書・MFの製造方法・成分分量と異なる製品の製造	- 承認書に記載のない原薬の追加投入 - 承認書に記載のない添加剤の使用
虚偽の製造指図記録等の作成	承認書と異なる量の添加剤を使用しているにもかかわらず、製造指図記録には承認書どおりの分量を記録
不適切な試験の実施	- 承認書に記載された一部試験項目の未実施 - 承認書と異なる方法(試験原理・試験器具等)による試験の実施 - 規格逸脱時、正当な根拠なく再試験の結果を採用
変更時の変更管理、バリデーションの未実施	- 必要な承認事項変更手続きを経ずに製造に使用する添加物の量を増減 - スケールアップ時に規格逸脱が生じ、必要な変更手続きやバリデーションによる検証を行わないまま、製造方法を変更
逸脱内容の記録及び製品品質への影響評価の未実施	承認書・手順書と異なる製造を行っていることに関する逸脱処理の未実施
安定性モニタリングにおける規格逸脱時の必要な措置の未実施	- 規格逸脱時、OOS処理や製販への報告の未実施 - 妥当な根拠なく、室温参考品による試験結果のみにより適合と評価

◆承認書・MFの製造方法と異なる製品の製造、虚偽の製造指図記録・試験記録の作成、不適切な試験の実施といった違反の他、適切な変更管理、バリデーション、逸脱処理の未実施、安定性モニタリングにおける不適切な処理といった違反が、令和3年以降に行政処分を受けた製造業者の多くにおいて共通して認められた。

代替試験法の取扱いについて

代替試験法に関する承認書の取扱い

- 承認書に医薬品医療機器法第41条及び第42条に基づく基準（日本薬局方、放射性医薬品基準及び生物学的製剤基準等）によるとされている品目又は事項については、各基準の通則において、（各基準に）規定する試験法に代わりうる方法で、それが規定の方法以上の真度（正確さ）及び精度（精密さ）がある場合は、その方法を用いることができるとされている。
- 一方で、上記以外の場合には、承認書と製造実態との相違に当たることから、平成28年に行われた承認書と製造実態の整合性に係る点検において、記載整備が行われたところ。

参照：医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検に関する質疑応答集（Q & A）（その3）
（平成28年3月22日付け医薬品審査管理課事務連絡）

代替試験法に関するGMP管理

- ◆ 製造業者等は、承認事項のうち、当該製造所における製造方法、規格及び試験方法その他の必要な事項等を記載した文書（医薬品製品標準書）を製造所ごとに作成し、品質部門の承認を受けた上で、当該製造所に備え置かなければならない。【GMP省令第7条】
- ◆ 日本薬局方等の通則に基づき代替試験法を用いる場合には、当該代替試験法の妥当性を示す根拠について、当該代替試験の方法とともに、医薬品製品標準書に記載しておく必要がある。

別紙規格及び試験法の代替試験法の取扱いについては、通知等で示す予定。
各企業においても点検が必要となるのではないか。

令和4年度予算:1.2億円(新規)

現状・課題

- 令和2年度に、後発医薬品メーカーにおいて、製造工程中における薬物混入などの重大な違反行為が発覚。健康被害の発生のほか、製品回収や業務停止処分による出荷停止が行われるなど、医療現場に大きな混乱が発生しており、医薬品の品質に対する信頼回復が急務となっている。
 - 当該事案では、二重帳簿の作成や品質試験結果のねつ造など、発見が困難な法令違反が行われており、現在の行政におけるGMP(医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準)の査察体制では十分対応できていない実態が明らかになっている。
 - 当該行政処分事例に係る第三者委員会等による調査の結果、原因の一つとして、企業における製造管理及び品質管理に対する意識の低下が指摘されている。

事業内容

- (1)事業目的
 - 医薬品医療機器総合機構(PMDA)及び都道府県における調査員の教育及び情報共有などにより、調査能力の向上及び均てん化を進め、巧妙な法令違反行為を発見できるようにする。
 - 医薬品メーカーにおける製品品質確保やGMP適合性遵守に関するコンプライアンスを向上させる。
- (2)事業概要
 - ① PMDAにおいて、調査員の教育訓練や都道府県による査察への同行等による知識共有、製造管理等に係る最新技術の情報収集、海外規制当局との情報交換など、GMP査察能力向上を担当する専門チームを立ち上げるため、PMDAの調査員の増強及び外部専門人材の雇い上げを行う。
 - ② 製造業者の役員、従業員に加え、製造業者を管理監督する製造販売業者や都道府県職員等、すべての関係者を対象として、GMPに関する講習会を開催し、業界全体のレベルアップ及び意識向上を図る。

特に、企業風土

企業風土の醸成

法令遵守体制の基礎となるのは、製造販売業者等の全ての役職員に法令遵守を最優先して業務を行うという意識が根付いているということ

- 製造販売業者は、従業者に対して法令遵守のための指針を示さなければならない（法18条の2第1項第4号、施行規則98条の9第4号イ）
 - 具体的には、法令遵守の重要性を企業行動規範等に明確に盛り込むことや、これを従業者に対して継続的に発信すること等（ガイドライン第2の1）
- 責任役員が、あらゆる機会をとらえて、法令遵守を最優先した経営を行うというメッセージを発信するとともに、自ら法令遵守を徹底する姿勢を示すことが重要（ガイドライン第2の1）

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（抄）

（職員）

第六条 1～2（略）

3 製造業者等は、製造・品質関連業務を適切に実施しうる能力を有する人員を十分に確保しなければならない。

【医薬品製造所における人員確保の考え方】（2022年1月31日日薬連発第70号）

1. 一人当たりの年間品目数、ロット数を対象として、下表に示す数値を参考に人員数を考慮する。

部門	一人当たりの参考年間品目数	一人当たりの参考年間ロット数
①製造部門	2.0品目未満	26ロット未満
②QA部門	18品目未満	331ロット未満
③品質（QA+QC）部門	5.0品目未満	91ロット未満
④技術担当業務	19品目未満	301ロット未満

2. 上記①～④に関わる総人員数に占める品質部門（QA+QC）及びQA部門の各比率を対象として、下表に示す「参考比率」を参考に人員数を考慮する。

項目	参考比率
品質部門人員比率	20%以上
QA部門人員比率	5%以上

無通告立入検査ガイドラインの制定について

背景

- 2020（令和2）年12月、後発医薬品の製造過程において、承認書に記載の無い医薬品原薬が混入し、当該医薬品を服用した患者に、重大な健康被害が多数生じる事案が発生した。
- 当該事案を踏まえ、都道府県に対し、リスクの高い製造所への無通告立入検査の実施頻度の増加に加え、研修会やPMDAとの合同立入検査の活用等により、検査手法の向上に努めるよう、無通告立入検査の徹底強化を進めてきた。
- こうした検査手法の向上の一環として、より実効的な無通告立入検査を実施するため、無通告立入検査における基本姿勢や調査手法について示すこととした。

ガイドラインの目的

- 製造業者等における法令の遵守状況、医薬品の製造実態等を効果的に把握し、重大な法令違反や品質不良等の端緒となる情報の検知及び不正行為等の抑止を目的とする。

ガイドラインの概要

- 網羅的ではなく、課題を特定し徹底的に深掘する調査を目標とし、対象施設の選定、計画の立案、調査中の情報入手、処理、分析等の手法をまとめている。

※ 本ガイドラインは、公にすることにより、法令違反の発見及び指導を回避又は軽減するための事業者による証拠隠滅や虚偽陳述を助長するおそれがあることから、非公開の取扱いとしている

医薬品製造販売業者及び医薬品製造業者に対する 調査への の責任役員の同席について

薬生監麻発0428第9号 薬生安発0428第3号 令和4年4月28日

つきましては、各調査の直近の実施状況や各省令の遵守状況等を考慮しつつ、**可能な限り、各調査に当該業務を分掌する責任役員の同席（部分的な同席またはオンラインによる同席を含む。）を求め**るようお願いいたします。

また、**同席しない場合であっても、各調査の実施状況や結果について適切に把握させるよう徹底をお願いいたします。**当該業務を分掌する責任役員に対しては、法令遵守のための指針の設定、必要な人員の確保及び配置、業務のモニタリング体制、その他の各省令を遵守して業務を行う体制（GMP省令に関しては、品質方針の設定、十分な人員の確保を含めた必要な資源の配分及び定期的な医薬品品質システムの照査を含む。）の整備について、主導して取り組むよう求めるとともに、それらの実施状況に関して、必要に応じて説明を求めるようお願いいたします。

⇒不備があれば、責任役員に質問されるのか？

同席しない方がリスク少ないが、当局はどう思われるか？

無通告査察の実績(監麻課)

厚労省・監麻課 後発品製造所等への無通告立入検査の結果公表 薬機法違反1施設、中程度不備が9施設

公開日時 2021/09/01 <https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=71712>

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課は8月31日、後発医薬品製造所などに対する無通告立入検査の結果を公表した。医薬品医療機器等法(薬機法)違反が発覚したのは、一般用医薬品の製造販売を行う松田薬品工業(愛媛県)の1施設。愛媛県は、業務停止処分や業務改善命令などの行政処分を含めて対応の検討を進めている。このほか、GMP省令における中程度の不備が9施設で確認されたとしている。

立入検査では特に、製造販売承認書に従った製造の実施、規格外試験結果(OOS)への措置の妥当性、安定性モニタリングの実施状況、人員不足の懸念を重点的に確認した。

◎松田薬品工業(愛媛県) 承認書と異なる方法で製造 使用期限切れ原料を再試験行わず使用も

その結果、愛媛県の松田薬品工業で、製造販売承認書に記載された製造方法とは異なる方法で製造した品目が2品目あることが発覚した。2製品についてはさらに、使用期限切れ原料を再試験行わずに使用していたこと、製造された製品の一部試験を実施していなかったことも発覚。7月21日から全ロットの自主回収を開始している。なお、27日には、原料の使用期限が超過していたことが判明したとして新たに医薬品 10 製品及び医薬部外品1製品について、対象ロットの自主回収を行っている。

松田薬品工業は2016年11月に松山地方裁判所に民事再生の申立てを行い、経営陣を刷新。20年7月に民事再生終結の決定通知書を受けたとしている。同社のHPでは、「若い力を集結して、企業向け販売ルートの開拓や、商品ラインナップの絞込みを行う等の経営改善を断行致しました。その結果、10年以上に亘って赤字決算であった会社が、奇跡と言われる3期連続の黒字化を果たすこととなりました」、「弊社は民事再生完了後、創業1年目であることを胸に刻んで、社員一同、皆様にご恩返しをして参る所存です」などのメッセージを発信していた

◎GMP省令で中程度の不備が9施設

このほか、GMP省令で中程度の不備が、9施設で確認された。中等度の不備とは、「品目の品質への影響を否定できず、基準の運用上、改善が必要な場合」としている。不備の内訳としては、品質管理(試験検査、第11条)が7件、変更管理(第14条)と逸脱管理(第15条)がそれぞれ4件確認されている。これらの不備については、通常の査察と同様に、都道府県から必要な改善指導が実施されているという。なお、これまでに品質への影響は確認されていないとしている。

また、ジェネリックメーカーの行政処分をめぐり、製造規模に応じた品質管理体制がなされていないことなども問題視された。このため、

立入検査では、①承認書齟齬、②規格外試験結果、③規格外試験結果の取扱い、④人員不足—を重点項目に位置付け、調査を実施した。

その結果、「安定性モニタリングの実施状況」10件、「人員不足」8件などが指摘事項としてあがった。

◎厚労省監麻課 今回の立入検査「一定の成果があった」

監視指導・麻薬対策課は、調査後に報告された各都道府県からの意見等を踏まえ、調査対象施設の選定方法や調査時に確認すべき項目等を記載した

「無通告立入検査ガイドライン」を作成、共有することで、立入検査の調査手法の高度化に取り組むとしている。

また、今回の立入検査について、一定の成果があったとして、「今後も何らかの形で継続していきたい」としている。

無通告立入検査を通じて抑止力を高めることで、監視指導の強化を図っていく考えを示している。

突然のGMP適合性調査実施(無通告査察)

突然、当局(都道府県)のGMP査察が入った。

「すぐに現場に入りたい」

現場にて、運悪く、作業者がミスをしないようにと、
自分のノート(注意事項を補足など)を見ながら作業を行っていた。

⇒

- ・管理されていない文書で作業をしている。
- ・文書管理がされていない。
- ・教育訓練に問題がある。

などのGMP不備が指摘される可能性がある。

無通告査察の実態（改竄/隠蔽/齟齬）

A製造所の無通告査察（福島県）

- ・前日、県に「明日貴県のA製造所に無通告査察を行うので、県も同席して欲しい」と連絡が入る。
- ・製造所のレイアウトを説明していたら、「ゴミの集積場所はどこか？」（業者が回収する場所）」と訊かれ、すぐその場所への案内を求められた。案内するとゴミ袋を開けて、GMP関連書類が廃棄されていないか確認した。
（メモ、指図書など）

B製造所の無通告査察（岐阜県）

- ・査察の主旨は下記

偽造していないか/改ざんしていないか/承認書との齟齬有無

無通告査察の実態（改竄/隠蔽/齟齬）

C製造所の無通告査察（神奈川県）

- ・県の担当者4名突然来訪
- ・2名はすぐに現場へ、2名はQCへ
現場の記録を見られるので、タイムリーに記入しないと、指摘事項対象となる。
後で記入は許されない。
- ・安定性モニタリングが適切に行われているか。

D製造所の無通告査察（多分、栃木県）

- ・セミナーに2名参加していたら、突然査察が入り、
セミナードタキャン

無通告査察の指摘事項(PMDA)

<http://www.pref.kyoto.jp/yakumu/documents/1gmp.pdf>

データの信頼性、作業の信頼性を上げる活動が必要！

1. 製造作業担当者は、実際の作業時に個人用メモを見て作業している。
⇒ 作業手順書、記録書では、実際の作業ができない。
作業を担当するまでのOJTが不足している。
2. 試験のやり直しを逸脱としてあげていないケースがある。従って
初回の試験記録を保管しておらずやり直した理由の妥当性が不明
⇒ 不適合結果が、適合となっている恐れ。
3. 用途不明で出納管理されていない検体が、管理されていない冷蔵庫に置かれている。
⇒ 再試験に勝手に使用されるリスク。

無通告査察で見えてきた製造所の姿

<http://www.pref.kyoto.jp/yakumu/documents/1gmp.pdf>

4. 生の記録を照査や査察対応のため、別の記録様式に清書している
⇒ 生の記録が廃棄されてしまう(生データ保管の必要性)。

⇒ 記録用紙の発行管理が不徹底。

5. 表示のない(さらに管理者が不明の)記録書ファイルや文書が、
居室や倉庫に散在している。

⇒ 文書及び記録が管理されていない。

⇒ トレーサビリティが取れない。

⇒ 法令で規定された記録の保管期間の完了前に廃棄されるリスク。

6. 廃棄品がずっと放置されている。

★医薬品の製造工場として基本的な整理・整頓・清掃・清潔・しつけという活動の必要性。

☞ GMP管理を行う以前の基本的な活動として、責任者による日常的な点検やパトロールなどの活動も重要

佐藤監麻課長、後発品不祥事対策に全力 無通告立入
検査の強化、PMDAノウハウ生かした査察能力向上など
日刊薬業 2021.11.09 <https://nk.jiho.jp/article/166213>

9月14日付で厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬
対策課長に就いた佐藤大作氏は8日、専門紙の共同インタ
ビューに応じ、後発医薬品企業の不祥事が相次いでいる現
状に対し、無通告立入検査の強化や、医薬品医療機器総合
機構(PMDA)のノウハウを生かして査察能力向上などに取
り組む姿勢を示した。

佐藤氏は後発品企業の不祥事の背景について、

▽法令順守の意識欠如▽管理能力を超えた製造を行い、品
質管理の体制が不十分だった▽経営者の意識、経営体質
の影響▽製造業者に対し、製造販売業者がどれだけコント
ロールできるか

—などの指摘があると例示。

1. Quality Culture

GMP事例研究会(品質文化)

- ・ベーリンガー・インゲルハイム株式会社 2017年9月
- ・ツムラ株式会社 2019年9月

日本PDA製薬学会 北陸勉強会

第11回富山県GMP講演会 2021年11月

- ・経営層と従業員のコミュニケーションから始めるクオリティカルチャーの醸成
- ・3ステップで進めるクオリティカルチャーの醸成
 - 1)動議づけ 研修など
 - 2)課題抽出 自分の業務
 - 3)講師になって説明

Quality Cultureの取り組みが増えている

講演依頼

- ・茨城県医薬工業会(2022年2月);
「品質文化(Quality Culture)」と知識&体験からの学びが品質を高める」
- ・M水産T工場;「品質文化を創る」(2022年1月)
- ・MT製薬(O工場);「Quality Culture」(2021年12月)
- ・東薬工セミナー(2021年9月)
「ヒューマンエラー防止とQuality Culture」
- ・岐阜県(コロナで中止); 資料を提供(会員会社)(2021年3月)
「クオリティカルチャー醸成のための具体的な実践方法」

執筆依頼

- ・「品質問題に起因する不祥事から考えるクオリティカルチャー醸成のために必要なもの」(PHARM TECH JAPAN 2021年7月臨時増刊号(Vol.37 No.10))
- ・品質文化(Quality Culture) cmPlusのGMPplatformに連載

品質 人を育てる じほう社のメルマガ <https://ptj.jiho.jp/article/148405> 現場力の回復が品質文化の第一歩

FDAがQuality Culture(品質文化)の必要性を強調しだしてから、日本でも業界や製薬会社が品質文化の醸成について勉強会や教育などを始めています。筆者にも品質文化に関する執筆や講演依頼が来るようになりました。

なぜFDAが品質文化を言い出したかは、これまで行って来た厳しいcGMP、厳しい種々のガイドライン、厳しい査察により、強制的にGMPを守らせてきたものの、データ偽造などがなくなり、今のままでは限界があることがわかってきたからです。その対応として品質文化醸成が品質を良くする上でとても重要だと理解したからではないでしょうか。さすがFDAだと思うのはQuality Metrix(品質尺度)を設けて、それが良い製造所はFDAの査察を減らすなどの考えを模索しているところです。

筆者は品質文化に関する講演を頼まれると、説明の中にイソップ『北風と太陽』の動画を紹介しています。

このお話で伝えたいメッセージは、人に強制的にさせることよりも、人が自らやりたいと思うようにすることが重要だということです

医薬品はGMPで厳しくやるべきことが決められています。またそのやるべきことはSOPで規定され、それを確実に行ったことが記録で確認できることを求めています。

最近の当局の査察では客観的な記録が残らない試験検査はダブルでチェックするようにとの指摘がなされています。試験には記録が残らない試験がたくさんあります。崩壊試験、炎色反応、外観試験など。それをダブルで確認させる考えなのかと思っしていますが、本来のダブルチェックの目的はミスを減らすためであり、データ不正を防ぐためのものではありません。

不正製造問題に起因して、製造した製品が健康被害を引き起こしてしまった福井県の製造所では、2人がSOP違反と記録の偽造を行っていました。ダブルでチェックするのではなく、偽造ができない仕組み作りが求められています。

それは欧米の昨今のデータインテグリティ(DI)のガイドラインにも見られます。監査証跡／自動バックアップ／アクセス制限など、まさに偽造しようとしてもできないかつ偽造したことが残る仕組みの導入が求められています。そしてQAがその監査証跡を確認することでさらに仕組みとして偽造・偽証できなくしています。しかし、それを行うにはDI機能が備わっている機器が必要になり、日本では現段階ではそこまで求めることができなかったのです。

GMP不正を踏まえ、当局は北風政策を鋭意実施されている印象を受けます。その北風政策が限界であることはすでにFDAが実感しているところでもあります。北風政策だけでなく太陽政策(Quality Culture)をいかに製造所が実践できるようにするかです。

一方、「製造販売業者及び製造業者の法令遵守に関するガイドライン」について(薬生発 0129 第5号令和3年1月 29 日)で、取締役が法令違反の責任を明確にしました(責任役員)。

過去の事例で、「電話の番号案内の対応が悪い」とのことがあったので、その改善として「対応者の名前を名乗る」ということを行った結果、満足度が大幅に改善しました。また似た例として、セル生産方式では組立を行った作業者名を刻印することとしたところ、より責任を持って作業をするようになりました。GMP製造記録でも、どの作業を誰が行なったかを明確に分かるようにすることが責任を持って仕事に取り組むことになります。このガイドラインで責任役員がどう責任を果たすかは今後に期待したいです。その責任役員が北風政策を取るか、北風と太陽の両輪の政策を取っていくかで結果は違うように思います。

製造所の不正を幹部あるいは経営のトップ層も把握していた製造所も多くありました。その経営層は利益を確保したかったのでしょう。自分が経営トップにいる間は自分の評価が高まります。しかし、不正前提の利益はいつかかならず会社の経営まで脅かす事態になります。自分が去った後は関係ないとの思いがあったのかもしれませんが。それについては、『会社はいつ道を踏み外すのか 経済事件10の深層』田中周紀著に10社のケースが紹介されています。

経営のトップが、自分の時代ではなく、未来の時代のためにどれだけ、人材育成にリソースを提供しているかが問われています。今人材育成にリソースを投入しても自分の実績(販売&利益)には直結しません。その投入したリソースは自分が去った後に貢献します。

最近ユニークな研究がありました。「人件費を増やすと株価に貢献も」(2022年2月9日、日本経済新聞)という記事で、「最も顕著に貢献するのが人件費だという。投じるお金を1割増やすと、5年後のPBRは13.8%向上する」というものです。

早稲田大学で教壇に立つ柳良平エーザイ株式会社専務執行役・最高財務責任者(CFO)が「重回帰分析」という手法を使い、考案されました。

人材投資が重要だと分かっているにもかかわらず、つい人件費を削減して、利益を出す方向を経営層が考えます。派遣が製造業にも認められとことをきっかけに、人件費を削減するために製造ならびにQCに派遣社員を多く投入しました。すると何が起きたか？ 現場が考えることができなくなったのです。

SOP通りに行うことだけでも精一杯に、かつそのSOPも理解できず無視することがどれだけの問題を起こすかの理解もないまま、SOP無視が増えました。健康被害を起こした製造所の第三者委員会の報告書(概略版)を見ても、QAやQCが問題(水虫薬に睡眠導入剤コンタミ)を発見できるチャンスが、筆者が見ただけでも7つ(①未知のピークがあるとの報告時に調査せず、②OOSの不適切な対応、③データの統計的な視点欠如、④異常な過量仕込みに気付かず、⑤習慣性医薬品に求められている保管管理せず、⑥日局の化合物名称変更対応未実施、⑦化血研の問題後の一斉点検時の対応不備)ありましたが、すべてスルーされてしまったように思います。これは人材教育にリソースを投資していれば、防ぐことができました。

かつて起こった雪印乳業の食中毒事件では、「微生物が毒素を出す場合がある」との基礎知識があれば食中毒を防げていました。SOP通りに行うことはとても大切です。しかしそれだけでは不十分です。SOPに書いてあることを作業者が理解しているか。QCの試験検査では試験検査の原理を理解しているか、その周辺知識を修得しているかが問われています。

そのための教育のきっかけと時間を与えることが、大きな品質問題を防ぐ大きな力になるのです。そのためには現場に携わっている人が自分たちの行っていることが適切であるのか、さらに改善方法を考えることができるか。すなわちそれを実践するだけの力と知識を持っているかが問われています。表現を変えると、現場力がある製造所には品質文化があることにもなります。

『世界史の極意』(佐藤優著より)

「労働力の賃金

- (1) 労働者が次の一か月働けるだけの体力を維持するに足るお金
- (2) 労働者階級を再生産するお金。つまり家族を持ち、子どもを育てて労働者として働けるようにするためのお金が賃金に入っていないといけません。
- (3) 資本主義社会の科学技術はどんどん進歩していきますから、それにあわせて自分を教育していかなければいけない。そのためのお金。

この考え方はマルクスの最大の貢献でした。」

これを業務に当てはめると下記になります。

- (1) 業務に必要なリソースの提供 (GMP省令改正の1つ)
- (2) 新人に教えて業務ができるようにするための教育訓練
のリソース
- (3) 業務に必要な知識や新しい情報に関する知識を高めて
いき、今の仕事を改善していくためのリソースの提供

優秀なマネジメントは(2)、(3)に注力しています。(3)に注力している上司、会社は、未来の姿に投資を行っています。自分の今の成果の評価より、会社の未来に種を蒔いているのです。経営のトップや人事労務は、1)だけだと思って業務に要する工数だけに限定していないでしょうか？ 2)を見ている会社はあると思います。しかし、(3)を見ている会社はどの程度あるのでしょうか？

(2)が多くなり、逸脱&OOS/OOTを多く出していないでしょうか？ (3)ができなくなっている製造所が増えていないでしょうか？ そのため、品質にほとんど貢献しない業務をSOPに定まっているからと延々に行っています。見直して省略を行っていません。何が品質に貢献し、何はしなくてもよいか、それを現場で考えるのですが、それができなくなり、SOPに書いてあることを行うオペレーターになっていないでしょうか？ 多くの製造所の問題を見ていると、今一度、現場力を取り戻す必要性が高まっていると痛切に感じています。

ではどうすれば良いかの具体的な施策について下記の3点で説明します。

- 1. 経営層の言動
- 2. 品質文化醸成に必要なマネジメントと仕組み
- 3. 一人ひとりの思いと行動

●1. 経営層の言動

(1) 経営トップは品質の重要性を言い続ける

人は人事権を握っている人に忖度しがちです。会社ではそれは社長であり上司になります。その人が「品質は重要」と言い続け、そのための施策を実施できているかに大きく左右されます。日本電産株式会社創業者の永守重信氏の言葉に「会社がおかしくなるのは経営者の考え方がおかしいからだ」との言葉があります。

(2) 利益は経営理念を実践した結果と理解する

利益を優先すると経営がおかしくなります。経営理念の実践を行った結果が利益なのです。利益がでないのは、やり方がよくないからです。問題を起こした企業の経営理念やコンプライアンス方針を見ると素晴らしいです。つまり、経営理念より不正を優先しているのです。

不正を上司から言われたら、「それは会社の経営理念とコンプライアンス方針に反しています。それに違反しても良いと社長直筆のご指示をいただかないと私は経営理念とコンプライアンス方針に反したことを行ってしまいます」と言って欲しいものです。

東京裁判で上司の指示で捕虜を殺害した部下が罪に問われました。中には処刑された人もいます。捕虜は国際ルールでその捕虜の位にあった対応をすることが求められていたのです(『九州大学生体解剖事件 70年の真実』熊野以素著)。

(3) 人材育成の種蒔きをする

『世界史の極意』で紹介した(2)と(3)を提供することです。利益がでないからと言って、目先の人件費削減に飛びつかないことです。もっと他にやることがあるはずです。それができないのは自分の能力が足りない、というより考え方が悪いと自覚することです。

●2. 品質文化醸成に必要なマネジメントと仕組み

(1) 人事部へのお願い ・意図しないミスの場合

意図しないミスで会社には損害を与えると、ボーナスの査定でマイナス評価されます。それをしないで欲しいのです。マイナス評価すると、その人がまたミスをした場合、見つからないだろうと思うと黙ってしまうからです。また意図しないミスでも損害を与えたらボーナスがマイナス評価されることを周りの人も学ぶからです。

そうするとミスしても報告しなくなり、品質保証は崩壊することになります。報告されて初めて品質保証できるのです。

この話をある会社で紹介したところ、人事の人から「それでも何度でもミスする人がいますが、それでもマイナス評価しないのですか？」と質問されました。それに対して、「その人とよく話し合いを持たれましたか？ 一緒にミスを防ぐにはどうしたらよいか話し合い、本人からどうしたいかを導きましたか？ もしそれを何度か行っても、ミスがなくならないのなら、その仕事がその人に向いていない可能性があります」と答えました。

・確信犯のミスの場合

この場合は、厳罰に処していただきたいです。ルール(SOP)違反を行うことがどれだけ重いかを知らうためにも、確信犯のルール違反には厳しくあたる必要があります。ただし格言「仏の顔も三度まで」があるように二～三度くらいはよく話し合って、ルールを守るチャンスを与えていただきたいです。

ダイヤモンドプリンセスの火災も、それまでルール違反をする人にきちんと注意並びに処罰しなかったために、さらに大きなルール違反を犯して火災が発生しました。ルール違反した人が悪いのは当然ですが、ルール違反を見逃していたマネジメントに一番の問題がありました。

(2) 現場の上司へのお願い

明らかな人のミスであっても意図しないミスをした人が勇気を持って報告してくれたことにまずは感謝の気持ちを込めて、「よく勇気を出して報告してくれましたね。ありがとう。一緒にどうすればそのミスを防ぐことができるか考えましょう。場合によっては皆で考えましょう」と言っていたきたいです。

●3. 一人ひとりの思いと行動

(1) 不正を絶対しないとの決意

自分の造る医薬品を自分や愛する人に胸を張って薦めることができるか？との思いで医薬品の製造、試験検査、管理に携わりたいです。SOP違反、記録の捏造をしている医薬品を薦めることはできないでしょう。

会社や上司がどうであれ、自分は不正なことはしないことです。もし不正をどうしてもしないといけない場合は、証拠を確保して、当局に報告するくらいの気持ちで行うことです。密告者を調査してはいけないとの通知も出されました。

(2) 良い医薬品を提供する薬を製造するとの自らの意思で行う

私の5Sは賤の代わりに精神です。賤はルールを守らせるニュアンスがあり、どちらかというと北風政策です。ルールを自ら守りたいとの強い意思を持って行うことです。まさにそれが太陽政策にもなるのです。そういう人をどれだけ増やすことができるかです。まずは自分がそうになりたいと思ってなる努力をすることです。

(3) 学び続ける

会社が学びの機会を与えてくれたら、そのチャンスを積極的に生かすことです。仮に会社が機会を与えてくれなくても学ぶ気持ちを決して失くさないことです。会社がどうであれ、自分の今の業務に必要なことを学ぶことです。今無料のメルマガや多くの情報がネットにあります。本を買わなくても、学校に行かなくても学ぶチャンスはいくらでもあります。

筆者も知っていることであっても、ネットに何か新しい知見がないかと検索をかけるようにしています。筆者は定年より5年早く退職した目的は自分の体験や知識を他の会社の方々や後輩に伝えたいとの思いからでした。それはかつての生産本部長が私に学びの機会を与えて下さり、その恩返しをしたいからです。その方は私以外にも多くの人に学びの機会を与えられました。その人々が10年後の生産と品質の中核の役割を担いました。その生産本部長は既に亡くなられていてその方に返すことはできませんが、後輩に伝えることがその方へのお礼だと思うからです。今、初回の講演/相談は無料で行っています。既に40社になりました。またメールでの相談は無料で回答しています。退職してまず行ったことはHPを立ち上げ、そこに自分の知識を掲載しました。HPができたとき嬉しくて(一人で行ったので)、検索しましたがヒットしません。そこでネットで検索すると当時GoogleにHPアドレスを登録すると検索エンジンにひっかかるとあるのを見つけ、登録しました。確かにヒットしました。しかし、それは画面が10ページ目でした。どうしたか？ 何度も検索&クリックを繰り返していると10ページ目が8頁、5頁と早く出るようになりました。そうしているとセミナー会社から講師の依頼が来るようになりました。

あるとき、ある品質課題について知っているのだがもっと情報がないかとネット検索をかけていると、目的にピッタシのタイトルを見つけました。やった！と思ってクリックしたら、私のHPでした。

品質文化醸成に一番大きな貢献は社長です。わが社には品質文化が弱いと思われているなら、不正がなくならないなら、それは自分の考え方あるいはやり方が悪いと先ずは認識されることが出発点になります。

ある会社は、「品質は大切」とトップが言っていましたが、製造と品質の部署に営業経験だけの人を多く製造現場や品質保証の部署に異動させました。何が起きたか？ 現場の人は営業出身の課長に問題があっても相談しません。なぜなら相談しても分からないからです。QAに異動になった営業出身の課長曰く「日本語を話しているのはわかる。しかし、言葉も意味も全く分からない」。少しの人の異動ならQAに営業の声が入り活性化につながりますが、多いとそれは人数合わせだけになります。つまり、「品質は大切」と言っていることと行動が一致していなかったのです。このように人事で品質を弱体化させている場合があります。

ところが品質問題が起きると、その人事責任者は処分されずに、品質部署の責任者がマイナス評価されます。品質問題は人事も含めた経営トップがどれだけ認識して実践しているかです。品質トラブルを起こしている会社の経営トップと人事は品質に関心がなかったとのことと言えるかもしれません。ただ会社がそうだからと言って、製造と品質に関わる人は会社のせいにはしないことです。インド独立の父、ガンジーの言葉「自分から誇りを投げ捨てない限り、誰もあなたから誇りを奪うことはできない」を心の糧にして実践していました。

エーザイ株式会社の内藤社長が子会社だったサンノーバ株式会社に寄贈された石碑に刻まれた言葉「人が創る品質」、まさに人が品質を創っています。その人づくりが一番の品質文化醸成だと思います。先ずは自分がそれを実践したいです。

最後は人の感性が品質を死守する

日本で初めてホスピスを創られた柏木哲夫先生の講演を聞く機会がありました。お話の中で、感性の3要素について紹介されました。

感性の3要素

- 1) 気付く
- 2) 感動する(⇒興味を持って調べる)
- 3) 実行する(⇒CAPAを実施する)

それを伺い、なるほどと思いました。まさに品質においても同じなのです。

“感動”を”興味“(を持って調べる)に、“実行”をCAPAに置き換えるとまさに品質問題にも通じる内容です。

現役の時に、他社の失敗事例を過去問として事前に同じ問題がないか確認し、もしあれば対策をしました。逸脱やOOSがあればCAPAを実践し、同じミスを繰り返さないようにしてきました。承認書との齟齬が見つかり、先送りせずに齟齬の解消をしました。品質問題を地雷と位置付け、地雷を見つけたらリスク(製品回収など)を覚悟して処理をしました。地雷処理で製品回収になり人事が私を処分してもかまわないとの覚悟で行いました。後輩に品質問題を残さないためでもあります。他社の品質トラブルを見ていると、品質問題処理を先送りし、その結果後輩が品質の地雷を踏んでいることがあまりにも多いように思います。中にはそれが地雷になるとは知らずに、地雷を埋めている人もいるようにさえ思います。

でもなかなか品質問題をゼロにすることはできませんでした。最後は人に尽きるように思います。前の会社の社長が子会社に寄贈された石碑に刻まれた言葉「人が創る品質」、まさに品質は人が創っているのです。会社が品質問題を起こすのは、品責(当時)の私の質が悪いからだとの気持ちで行っていました。もちろん、一人ではすべてをカバーすることはできません。石碑の言葉を社内の仲間に伝えていきました。退職後もセミナーや講演は「人が創る品質」で閉めています。

「先ずは、あなたの質を、今の仕事を通して高めていただきたい」と伝えていきます。

現役の時に人の感性に助けられたことがたくさんありました。それが大きな品質問題を防いだり、損失を最小限にしてくれました。

- 1) 金属フィルター上に残る量がいつもより多い⇒メトセルにエトセル混入
- 2) パッキンに手が触れるとざらざらしている。⇒パッキンが破損し原薬に混入
- 3) 滅菌チャートを見ると滅菌時間が足りない⇒部品交換が昇温プログラムに影響

普段と違うことに気付いて調べたら処方にはないエトセルがコンタミしていました。

パッキンは本来ツルツルしている、おかしい。年間1,000億円の製品をグローバルで製品回収のリスクを防いでくれました。

SOPには滅菌チャートを見ることにはなってなかったが、重要だと意識して見ていた。損失が拡大するところでした。全て文書で逸脱報告を出してくれました。口頭だけでない点良かったのです。気付いて、逸脱報告を出す。ここまでがまさに気付きのなのです。

先ずは気付かないとどうすることもできません。気付きのためには知識と経験(過去問対策)を深めることです。食中毒では、微生物が毒素を出すということを試験者や責任者が充分理解していなかった可能性があります。微生物は大量発生すると毒素を出すものがあります。殺菌すると菌は死にますが毒素は不活化されません。もし、その知識を持っていて、興味を持って菌の同定(毒素を出す菌かどうか)、毒素の定量(外注)をすればすぐに問題点はわかり、そのロットの廃棄だけで終わりました。当時医薬品も取り組んでいた株価も高い素晴らしい会社でしたが、今は名前もなくなっています。

HPLCチャートの未知ピークにおかしいと興味を持って調べればすぐに睡眠導入剤のコンタミに辿り着きました。残念なことは気付いたけれど文書で報告していなかったことです。文書で出していれば誰か興味を持って調べたかもしれません。そうすればそのロットの廃棄だけで終わりました。

ルール違反を見逃すと、もっと大きなルール違反を本人は犯します。また周りの人はそれを見て、「SOPは守らなくてよいものだ。出来れば守るもの」と理解してルール違反が頻発し、そしていつか大きな問題を起こします。ルール違反には注意/処罰など適切な対応が必須です。ルールの重要性を理解してもらうためには『泣いて馬謖を斬る』ことが必要なのです。

『右脳思考 ロジカルシンキングの限界を超える観・感・勘のススメ』内田和成著に

・観察、感じる、勘、この3つがカギを握る

1) 観察する

ものを見たり、聞いたり、読んだりすることである。

2) 感じ取る

五感を働かせてさまざまなものを感じ取ることを言う。

3) 勘を働かせる

見たり・聞いたり、あるいは感じたことが自分の会社、ビジネス、業界、社会にどんなインパクトが

あるのか、想像力たくましく思い浮かべてもらうことだ。

内田和成氏はボストン・コンサルティンググループ(BCG)の日本代表を務めた後、早稲田大学の教授に転出され、2022年3月に定年退職されました。この本では、右脳と左脳の両方を生かすことの重要性を説かれています。気付くとはまさに右脳です。あれおかしいなと五感で感じることです。

5S(整理、整頓、清掃、清潔、躰)がよく言われます。躰を重要だとする新5Sもあります。筆者は“躰”の代わりに“精神”のSpiritual 5Sを提案しています。躰はSOPに従うことです。そうではなく、自らSOPを守りたいと思う精神/自らの考え方が大切になります。それについても、内田和成氏は述べています。

人を動かすのはこの4つの要素

1) 論理性

聞いている者が、なるほど正しい、あるいは間違いないと思うこと。

2) ストーリー

単に論理的な整合性があるだけでなく、全体がひとつのストーリーになっていること。わかりやすさと考えてもらってもよい。聞いた人間が理解するだけでなく、それを他人に語れるようであれば最高である。

3) ワクワク・ドキドキ

加えて、楽しそうだからやってみたいとか、よくわからないけれど面白そうという印象を与えられればなおよし。

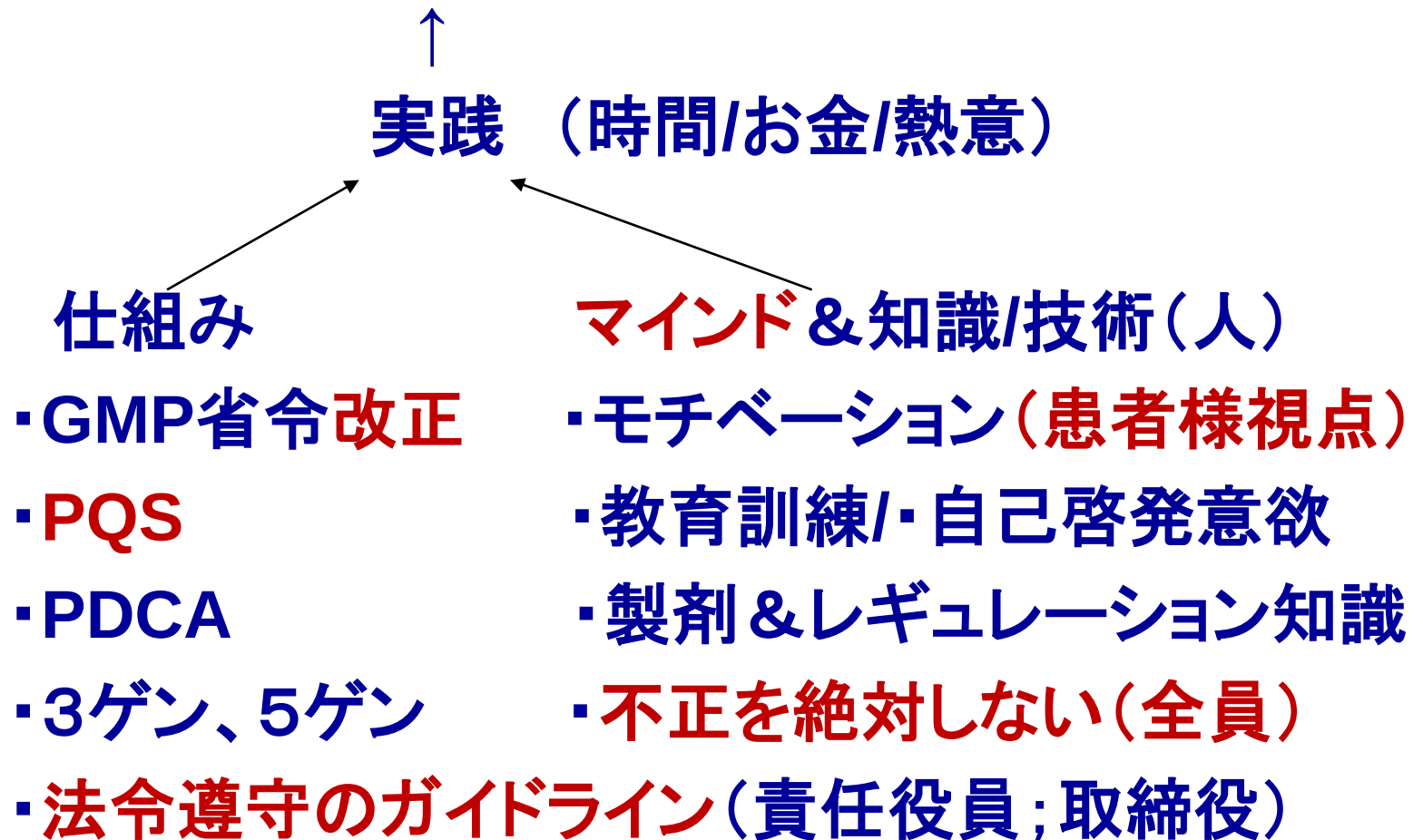
4) 自信・安心を与える

いままでと異なることをやるのであれば、それは難しい話ではないとか、御社あるいは自社にもできると思わせる。あるいは、仮に失敗したところで、取り返しがつくとか、たいしたことがないと思わせる。」

納得して自らがやりたいと思うかです。自分のミスを逸脱として報告して処罰される。それでは安心して報告できません。意図しないミスは絶対処罰対象にしないことです。その品質文化が品質保証のベースになります。その風土に人の感性が機能し、人が不正をしなくなります。

結果を出すためには何が必要か？

結果（健康被害防止/安定供給/回収・違反なし）



責任役員（上級経営者）の役割と責任

- ・リソース（人と金）と教育の提供
- ・マネジメントレビューによる把握と指示



結果責任（法令遵守に関するガイドラインで要求）

- ・いくらリソースを提供していたと主張しても
問題を起こしたら、個人的に責任を負う。
- ・他社の問題を“他山の石”とする
他社の問題点を知り、自社にも同じ問題がないか検証
- ・実際どのような責任を負わされるかはこれから

6.3 Quality culture／品質文化

6.3.1 経営者は、透明で開放的な職場環境(すなわち品質文化)の構築を目指すものとする。これは、データの信頼性に関する潜在的な問題を含め、失敗やミスを自由に伝えることを従業員に奨励し、是正・予防措置を講じることができる環境である。組織の報告体制は、すべての階層の人々の間の情報の流れを可能にするものでなければならない。

6.3.2 データの品質と完全性を保証するための品質文化の構築に貢献するのは、経営者、チームリーダー、品質担当者、および全ての従業員が一貫して示す価値観、信念、考え方、および行動の集合体である。

6.3.3 経営者は以下の方法により品質文化を醸成することができる。

- 期待される事柄が確実に認識され、理解されるようにすること（価値・倫理規範、行動規範などによって）。
- 模範を示して導くこと。経営者は、自らが期待する行動を示すべきである。
- 行動と決定（特に委任された活動）に責任を持つこと。
- 事業の運営に継続的かつ積極的に関与すること。
- 従業員にプレッシャーを与える限界値を考慮しつつ、現実的な期待値を設定すること。
- 業務上の要求と期待に応えるために、適切な技術的および人的資源を割り当てること。
- データの完全性を確保するための良好な文化的態度を促進するような、公平で公正な結果と報酬を実施すること。
- 規制の動向を把握し、「学んだ教訓」を組織に適用すること。

6.5 Regular management review of performance indicators (including quality metrics)／業績評価指標(品質尺度を含む)の定期的なマネジメントレビュー

6.5.1 データの完全性に関連するものを含め、業績評価指標の定期的なマネジメントレビューを行うものとし、それによって重要な問題を特定し、上位者の指示を仰ぎ、タイムリーに対処する。重要業績評価指標(KPI)を選択する際には、データの完全性が軽視される文化を不用意に生まないように注意する必要がある。

6.5.2 品質部門の責任者は、上級管理者が高い意識を持って、問題に対処するためのリソースを割り当てることができるよう、リスクを直接伝えるために、上級管理者に直接アクセスすることができるものとする。

6.5.3 経営者は、独立した専門家に、自社のシステムおよび管理手段の有効性を定期的に検証させることができる。

6.6 Resource allocation／資源(リソース)の配分

6.6.1 経営者は、優れたデータインテグリティマネジメントを支援し維持するために、適切なリソースを割り当て、データ生成および記録保管の担当者の作業量やプレッシャーによって、エラーの可能性やデータインテグリティを意図的に損なう機会が増えることがないようにするものとする。

6.6.2 組織の業務に見合った十分な数の人員を、品質および管理の監督、ITサポート、調査の実施、教育訓練プログラムの管理のために配置するべきである。

6.6.3 問題となっているデータの重要性に基づき、そのニーズに適した機器、ソフトウェア、およびハードウェアを購入するための規定があるべきである。企業は、ALCOA+5の原則へ

協和発酵バイオGMP研修を実施しているのに効果がない

協和キリン等が設置した外部の有識者による調査報告書より

- ・約2,300件に上るSOPと異なる製造実態
- ・さらにSOP逸脱の一部は、承認書等とも齟齬が発生していた。

●製造工程を変更してもSOP改訂せずSOP遵守の意識を指摘

現場の作業員からは「自ら行っている製造行為がSOPから逸脱していることを知らなかった」、「SOPどおりに製造するための設備がない」、「SOPどおりに製造しては生産スケジュールに間に合わない」。

GMP教育については、「実効性を欠くものであったと言わざるを得ない」と厳しい指摘がなされている。

報告書では、問題の根源について「品質保証部門の脆弱性や不十分な教育、実態から乖離した製造計画や製造設備の不備といった種々の原因背景が存在するが、これらの原因背景は、突き詰めると、経営陣の問題に帰着するものというべきである」と総括している。

教育訓練とSOP遵守の重要性を理解するために必要なこと

1) マネイジメントの重要性(経営層の考え方)認識

- ・トッパ一人が間違っていると会社がおかしくなる
- ・現場の一人が間違っても会社はおかしくならない

2) 性悪説(GMP)に基づく品質保証の仕組み作り

- ・GMPは悪いことができない仕組み作り
- ・悪いことができない仕組みは作業者を守る
魔がさすことがあってもそれを実行しない

3) 性善説に基づく風土創りと人事評価システム構築

- ・意図しないミスに寛容、「報告にありがとう」と
- ・意図しないミスはボーナスの査定に反映しない
- ・意図したSOP違反は“犯罪行為”と理解し厳罰に対処

医薬品の品質保証に必要な知識・体験

- ・剤形ごとの品質の重要なポイントを知る
 - ・固形剤；溶出試験、異物対策
 - ・注射剤；不溶性異物試験、無菌性の保証
- ・剤形ごとの製造法/設備を知る
- ・**GMP/JP(日本薬局方)**を知る
- ・レギュレーションを知る
 - (外国製造所認定/MF/軽微変更・一変申請)を知る
- ・確率/統計の考え方を知る(バラツキ & OC曲線)
統計計算ではなく考え方/活用方法、
ファームテックジャパンに7回 統計・確率掲載
- ・原料/資材メーカーの品質保証を知る
- ・多くの失敗事例を知っておく

品質問題が経営に影響（グローバル化&大量製品）

- ❁ 雪印乳業；食中毒
- ❁ 三菱自動車；リコール隠し
- ❁ トヨタ；リコールが頻発“トヨタ神話”の崩壊→品質に本腰
- ❁ 松下電器；石油ファンヒーター事故 240億円の費用
- ❁ 日立；原子力発電タービンの羽根大量損傷（1,000億）
- ❁ パロマ工業；ガス湯沸かし器中毒事故 200億
- ❁ ソニー；リチウムイオン電池パックの回収
1,000万個 500億
- ❁ 不二家；使用期限過ぎた商品の使用
決算＝当期損失は80億（8億の黒字予測）
- ❁ 松下電池；電池4,600万個回収（100～200億）
- ❁ トヨタ；ブレーキ問題 5,000億以上の費用

⇒日本のトップ企業が品質の弱体化を招いた！

品質(偽造・隠ぺい)問題が経営に影響

東洋ゴム 旭化成建材 タカタ 東芝

VW 化血研 三菱自動車 スズキ自動車

日産自動車 神戸製鋼 三菱マテリアル子会社etc

- 開発段階の品質保証(担当者任せでチェック機能なし)
- 過去の記録から違法(⇒何故当時チェックしなかったのか)
- 経営層がプレッシャーかける(⇒無理をさせる)
- 問題が起きた時の対応
- 企業風土の問題/ルール違反に対する軽視

⇒偽証・隠ぺい行為で問題が大きくなる

PDCAのCの機能が弱い(悪いことができる仕組み)

いかに先送りしないか/発見した時に勇気を持って

品質(偽造・隠ぺい)問題が経営に影響

「会社はいつ道を踏み外すのか 経済事件10の深層」田中周紀著 ”**経営者の踏み外しは影響大**”

<http://blog.goo.ne.jp/egaonoresipi/e/12294fe3487d5c46424645781381a81c>

- 1) 東芝「不正経理」問題
- 2) 山一証券「飛ばし」事件
- 3) オリンパス巨額「粉飾決算」事件
- 4) NHK記者「インサイダー取引」問題
- 5) 第一勧業と大手証券4社「総会屋利益供与」事件
- 6) 石橋産業「手形詐欺」事件
- 7) 早稲田大学・マネーゲーム愛好会の「相場操縦」事件
- 8) ニューハーフ美容家「脱税」事件
- 9) クレディ・スイス証券元部長「脱税(無罪)」事件
- 10) ライブドア「粉飾決算」& 村上ファンド「インサイダー取引」事件

品質（偽造・隠ぺい）問題が経営に影響

「失敗の本質」 戸部良一著他

”繰り返さないための取り組みが行われているか？”

- ・ノモハン事件
- ・ミッドウェー作戦
- ・ガダルカナル作戦
- ・インパール作戦
- ・レイテ海戦
- ・沖縄戦

「命令違反が組織を伸ばす」 菊澤研宗著

日本の戦争時の事例から

明らかに誤った命令に対しては従わないことが正しい結果を導く
⇒上司からのSOP違反指示には従わない。

違反指示に従うと、「あなたも犯罪者！」になる。

上司のSOP違反指示に従わない社員を創る。

もちろん、SOP違反を指示しないマネージャー教育。

品質(偽造・隠ぺい)問題が経営に影響

「失敗の本質 戦場のリーダーシップ篇」野中郁次郎著

”「不都合な真実」の直観”

フロネティック(実践的な知)・リーダーの要件

- 1)「善い」目的をつくる能力
- 2)場をタイムリーにつくる能力
- 3)ありのままの現実を直観する能力
- 4)直観の本質を概念化する能力
- 5)概念を実現する政治力
- 6)実践知を組織化する能力

ルール無視を放置したことによる船建設中の大火災 「ヒューマン・エラー学の視点」村田厚生著

三菱重工客船ダイヤモンドプリンセス号火災事故

- 天井に直接溶接

熱で天井が過熱され、天井の上の荷物に火がつく可能性がある

- 届出必要、上に立ち合い者必要

それまでもこの作業者はルールを守らないことがあったが、注意されなかった。

- 作業者は上司の副作業長の先輩だった。

- それまでに多数の出火があった。

- 納期の遅れが懸念されていた。

三菱重工客船ダイヤモンドプリンセス号火災事故

2002年10月

- 天井に直接溶接 → リスクを知らない。教育不足
 - 無届出のため上に立ち合い者不在
→ 作業者のルール無視に対応しなかった。
 - それまでに多数の出火があった。
→ PDCAによる是正対応をしてこなかった。
 - 納期の遅れが懸念されていた。
→ 焦る作業が手続きを無視したり、過酷な作業へ
- 個人のミスというより、組織のミス、上司のミス。
違反行為を見逃さない！

Quality Culture教育の前に、今はどうか
「SOP通り作業を行っているか？」

40数年前工場に配属されたとき、現場の人が
「SOP通りにやって良いものができるか」と豪語！
今は違う

「SOP通りにやって良いものができないなら、それは
・SOPが悪い ・教育訓練が悪いだけの話である」

SOPはこれまでの叡智が盛り込まれている。

SOPを尊重する。⇒現場で出来ていますか？

問題のあった製造所はそれが出来ていなかった！

工場長、製剤部長、QA長、QC長は現場知っていますか？

現場に入って、声かけ「どう調子は？」していますか？

SOP通り作業を行っているか？

ベテランが新人に

「そのSOPは間違っているからそこはこうしたらよい」

新人が先輩に、

「流石先輩すごいですね！」⇒✖

「先輩、それはSOP違反ですよ。

逸脱報告を出さないといけないのでは」⇒○

○が言えるくらいに、新人教育を行う。

ただ、人間関係が壊れることもあるので、逸脱までは言わなくても、せめて自分はSOP違反を行わない。

「流石先輩」と言われる先輩はj

⇒SOPが間違っているなら変更提案を

Quality Culture (品質文化)

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

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

cmPlusのGMPplatformに連載

なぜFDAはQuality Culture(品質文化)を言い出したか

- ・ 厳しいcGMP/厳しいガイドライン/厳しい査察
中国とインドにFDAの事務所を置き無通告査察実施
⇒ 品質トラブル、GMP不正がなくなる
そこでQuality Culture(品質文化)を言い出した。

イソップ『北風と太陽』

これまでのFDAは北風政策⇒限界
太陽政策も品質向上 & 不正防止に必要と判断

Quality Culture(品質文化) イソップ童話「北風と太陽」

これまでFDAは**北風政策**

厳しいcGMP/ガイドライン/GMP査察

インド & 中国にFDA事務所 など

⇒品質問題がなくなる

そこで**太陽政策**を追加

太陽政策 よい医薬品を造りたいとの思いを生かせる風土

- ・品質文化は経営層の考え方次第(東芝のケースを)
- ・マネジメントが重要(意図しないミス報告の勇気にありがとう)
- ・不正なことはしない(一人ひとりの決意)

⇒胸を張って、自分に、愛する人に、

自分の造った医薬品を推奨できるか？

北風と太陽

<https://youtu.be/QBRqQWa0RKo>

イソップ童話「北風と太陽」から社会人が学ぶこと

<https://note.com/shotaokb/n/ndf3d2d185aac>

- ・イソップ童話「北風と太陽」での太陽の最大の勝因は、コートを脱ぐという意味決定を旅人自らにさせたこと。

⇒

- ・自ら良い製品を造りたい。
- ・愛する人に自分が造る/試験する製品を届けたい。

つまり、GMPがあるから従わなければならない。

言われたからやっている。

⇒ 自らの意思で自らの気持ちで行う。

風土の問題(各製造所も程度の差こそあれ問題あり)

- (1) 多くの人がよい製品を造りたいと思っているか
 - (2) GMP以前に5Sができているかどうか
 - (3) GMPを理解して実践しているか
 - (4) 3H(初めて/変更/久しぶり)、5H(犯罪/普段と違う)実践
 - (5) 品質問題を先送りしていないか
 - (6) 仲間に情報を提供しているか
 - (7) 自分の質を高めることをおこなっているか
 - (8) 品質問題で悩んだら、誰かに相談しているか
- ⇒

“よいものを造ってお客様に提供したい”と思って、
自分の質を高めて仕事をしている人が多いか

風土の問題

- SOPは守らなくても大きな問題ではない。
- SOPが違っているので、SOP改訂せずにおこなってもよい
- ルールはできたらやるものなので、ルールを破っても良い
- 上司がルール違反を指示してきたが、上司の指示が優先
- 言われたことだけやっていればよい
- 逸脱報告は良い製品を造るための自分たちの仕組み
- 先輩が間違っていたら言ってあげる
- 後輩から言われたことはきちんと検証する
- 指差し呼称は注意を高めるための自分のために行う
- このゴミは私が最初に見つけたから私が拾う
- 自己研鑽が品質を高める

SOP通り作業を行っているか？

こういう問題があると、

- ・現場がSOP通り作業をしていなかった！
- ・現場で記録に偽造があった！

と現場の責任にする経営層が多い。

- ・なぜ現場がSOP違反をしたかの背景を考えない
- ・生産スケジュールに無理をさせている
- ・工場長/部長が現場に来ない

しかし、なにがあっても、不正なこと(SOP違反 & 偽造)を行った責任は現場にもある。

「このお店万引きできるから万引きしてこい」
と先輩から言われて、万引きしたら、万引き犯になる。

Spiritual5S(精神/整理・整頓・清掃・清潔)

1. ログセラピー(ヴィクトル・フランクル「夜と霧」著者)

精神 ⇔ 心 + 身体

心や身体が病んでいても精神が健全であれば
人生に意味を見出すのではなく、

人生が自分に問うて来る

⇒受け容れ価値を創りだす

2. 躰? 人を躰けるとの発想は上から下

3. 精神は、その人が自らの判断/選択から

どれだけ多くの人が良い製品を造りたいか。

それができる工場にしたいか。

知識不足とルール違反が引き起こした臨界事故 「ヒューマン・エラー学の視点」 村田厚生著 筑波東海村JCO臨界事故

科学技術庁;「**質量制限**」と「**形状制限**」

マニュアルの変更、さらに裏マニュアルがあった。

1. 複数バッチ開始→3バッチが一緒になると大事故へ
2. 10本の格納容器の均一工程へ
(ロットを1つにしてサンプリングを1つに)
3. 形状制限の劣化(ステンレス製バケツ使用)
バケツの容量が小さく問題が起きなかった
ただし、形状制限の一部が破られた

ヒューマン・エラー学の視点 村田厚生著 筑波東海村JCO臨界事故

科学技術庁;「質量制限」と「形状制限」

4. 形状制限のさらなる劣化

再溶解工程だけでなく、溶解工程もバケツ使用

5. 混合均一工程で数バッチ一緒に

質量制限対策は完全に崩壊

6. 貯塔の形状が細長く攪拌に不向きな沈殿槽を利用した。これにより形状制限の砦が崩れ、7バッチもののウラン溶液が沈殿槽に注入された段階で臨界事故が起きた。

ヒューマン・エラー学の視点 村田厚生著

筑波東海村JCO臨界事故

- 「質量制限」と「形状制限」のあることを知らない。
⇒知識不足
 - マニュアルの改定が正式手続きを踏んでいない。
⇒手続きのルール違反
 - 議事録が2つあった。
上部団体への報告用 & 実際の記録
⇒偽造/偽証行為
- ⇒違反をしなければ事故は起きなかった
マネジメント層の犯罪

「貞観政要のリーダー学」 守屋 洋著

“大事は皆小事より起こる”

太宗(唐の二代目名君)が貞観六年、側近の者に語った。

あの孔子が、『国が危難に陥って滅びそうだというのに、だれも救おうとしない。これでは、なんのための重臣なのか』と語っている。

まことに臣下たる者は、君臣の義として、君主に過ちがあれば、これを正さなければならない。わたしはかつて書を繙(ひもと)いたとき、夏の桀王が直言の士、関竜逢を殺し、漢の景帝が忠臣の晁錯を誅殺したくだりまでくると、いつも読みかけの書を閉じて、しばし嘆息したものだ。どうかそちたちは、おのれの信ずるところをはばからず直言し、政治の誤りを正してほしい。わたしの意向に逆らったからといって、みだりに罰しないことを、あらためて申し渡しておく。

「貞観政要のリーダー学」 守屋 洋著

ところで、近ごろ、朝廷で政務を決裁するとき、法令違反に気づくことがある。この程度のことは小事だとして、あえて見逃しているのであろうが、およそ天下の大事はすべてこのような小事に起因しているのである。小事だからといって捨ておけば、大事が起こったときには、もはや手のつけようがない。国家が傾くのも、すべてこれが原因である。隋の煬帝は暴虐の限りを尽くしたあげく、匹犬の手にかかって殺されたが、それを聞いても嘆き悲しんだ者はいなかったという。

どうかそちたちは、わたしに煬帝の二の舞いをさせないでほしい。わたしもまた、そちたちに忠なるが故に誅殺された関竜逢や晃錯の二の舞いはさせないつもりである。こうして君臣ともに終りをよくするなら、なんと素晴らしいことではないか。

「人生の教養が身につく名言集」出口治明著

中国・唐の時代、第2代皇帝・太宗(李世民)に仕えた名臣に魏徴という人がいます。彼はもともと、太宗の父である唐の初代皇帝・高祖の長男、皇太子(李建成)の教育係でした。

ところが、この皇太子はおっとりしていて、皇帝になるにはどうも頼りない人物。一方、その弟である李世民は野望も能力も兄をしのぐものがありました。

そのことを十分に承知していた魏徴は、毎日のように皇太子に対して、「今のうちに弟を殺しなさい。さもないとあなたが殺されます」と助言し続けます。しかし、李建成は行動に移せない。案の定、「玄武門の変」(626年)で弟・李世民によって殺害されてしまいます。

その後、李世民は太宗として即位。そうになると、魏徴は罪人となります。兄の李建成の側近であり、しかも、李世民を殺せと言いつづけたのですから。

彼は、太宗の前に引き立てられます。

太宗は魏徴に対して問います。

「私の兄に、私を殺せと毎日言い続けたのは、お前か」

魏徴はこう答えました。

「あなたのお兄さんはアホな人でした。私はこうなることがわかっていたから、早くあなたを殺せと言い続けたのです。あなたのお兄さんがもっとものわかりがよく、私の助言を実行してくれていれば、私はこのように罪人にならず、首を切られることもありませんでした。楽しい人生を送れたはずです。

あなたのお兄さんが愚かで、私の言うことを聞かなかったばかりに、私は今殺されようとしているのです」

ところが魏徴は殺されませんでした。

太宗は、

「お前は今後、俺のそばを片時も離れず、俺の悪口を言い続けてくれ」

と言って、彼を自分の参謀にするのです。

そして魏徴が死んだとき、それを嘆いて太宗はこう言います。

「人を鏡としてはじめて、自分の行為が当を得ているかどうかわかるものだが、私は鏡とする人物を失った。もう二度と自分の本当の姿を見ることはできないのだ」

⇒

優秀なトップは諫言してくれる部下を持つ

愚鈍なトップは自分の意見に反対する人を左遷させる

他社から学ぶ 小林化工 承認書との齟齬、SOP違反、偽造、偽証
ア 同社工場で製造する製品について、承認書の製造方法と異なる製造を行っている製品があったこと。また、虚偽の製造指図書、製造に関する記録、品質試験に関する記録等を作成し、ならびに製造管理および品質管理の結果を適正に評価せずに出荷を行ったこと。さらに、製品の品質に大きな影響を及ぼす製造手順の変更時に変更管理がなされておらず、必要なバリデーションも適切に実施されていなかったこと。製造手順等からの逸脱が生じた場合にその内容を記録しておらず、逸脱による製品の品質への影響の評価もせず、所要の措置をとらなかったこと。

ウ（医薬品製造業（矢地工場）については）承認事項と異なる成分、品質の医薬品および異物が混入している医薬品を製造したこと。

エ 福井県が行った立入検査において、虚偽の報告を行ったこと。

⇒他社の改善命令/第三者委員会報告から学ぶ。

程度の差こそあれ多くの製造所で似た問題を抱えている。

他社の問題を鏡として、自社はどうかと確認する。

法律, 政令, 省令, 通知 要求事項はどこまで?

制定/改訂 国会 内閣 各省大臣 局/課長

憲法 法律 政令 省令 告示 通知 事務連絡 指摘事項

薬機法 GMP/GQP省令 GMP施行通知 PMDA/県

薬事法施行令 日本薬局方(JP) PIC/SGMP

薬事法施行規則 原薬GMP 事例集 FDA

大枠

詳細

ICHQ8,Q9,Q10、PIC/S GMPガイドライン、事例集は法的な拘束力はないが、品質に問題があるとそれに基づいた同等の対応が求められる。かつPMDAの指摘事項に適切な対応ができていないと、新製品の承認が遅れたり、製品回収になる。⇒対応は上記の全てになる。但し重みが違う。

GMPの過去問対策(無通告査察を含む過去の事例から)

学校の入学試験や資格試験の時は、多くの人は過去問対策をします(過去問を勉強)。

GMPの過去問とは何でしょうか？

- ・PMDAが講習会で紹介した指摘事項
- ・改善命令

FDAの査察が決まると最初に確認することは査察官の名前
その査察官の名前を確認し、その査察官が過去に行った査察の指摘事項(483Form)を入手し、それができているかどうかの確認を行う。未対応は即行うか計画書or回答書作成
PMDAの指摘事項は名前がわからないので全てが対象。
最近の県の指摘事項とPMDAの指摘事項はほぼ同じ。
過去問を常に確認対応するPDCAの仕組みはありますか？

文書管理・記録に関する指摘事項 <https://ptj.jiho.jp/article/132994>

製品試験記録等を確認したところ以下の記録がなかった

- ・工程管理試験、製品試験用のサンプル採取の記録
- ・出発原料・製品の試験用サンプルの出納記録
- ・社内調製していたpH試験標準液の調製記録
- ・製品試験の各試験項目の試験実施日・実施者の署名
- ・試験に使用した試薬のロット番号
- ・類縁物質試験における内部標準物質およびサンプルの秤量値
- ・天秤にはプリンタがなく、秤量値のダブルチェックの記録が残されていない
- ・TLC(薄層クロマトグラフィ)で不純物を調べた際の結果の写真がなく、ダブルチェックの記録も残されていない
- ・微生物試験における培養の開始、取り出し日時、培養後の観察者名、培養を行ったインキュベータの機器番号の記録

文書管理・記録に関する指摘事項 <https://ptj.jiho.jp/article/132994>

上記のような記録が残っていない場合には、実際に試験を行ったか、試験が手順書どおりに実施されたかがわからないうえに、問題が発生した際に原因を正しく究明できないと、文書管理の重要性を強調した。また、試験結果が数値で出ないTLCや無菌試験については、あとで客観的に判断できる、または複数人で確認できるようにすることを求め、必要な記録を確実に残すよう注意した。

⇒

- ・プリンターのない天秤は指摘事項
- ・TLCは写真に残す

上記は事例集にもないことだが求めている。

このようにPMDAの指摘事項への対応が、GMP適合性調査で適合を得るためには必須になっている。

品質管理 東京都健康安全研究センター

- 試験結果が規格からはずれているのに、対応した記録が残っていない。
- 製品標準書で規定している試験検査の項目と、試験記録の項目とが一致していない。
- 必要な測定機器の校正が行われていない。
定められた頻度を守っていない。
- 測定機器の日常点検が行われていない。
- いつ校正したか、次回の校正日はいつかの表示ラベルがなく管理が不明確。

品質管理 東京都健康安全研究センター

- 新しい測定機器の購入後、その機器の点検・校正ルールが定められていない。
- 再試験を行うときのルールが定まっていない。
- 試薬をいつ開封したかがわからない。
- 試薬の保管について、冷暗所の保管が必要なものののに、常温保管されている。
- 試薬の保管について、使用期限の過ぎたものが保管されている。

その他 東京都健康安全研究センター

- ・(特に製造業と製造販売業者が同一会社有的时候に)GMPで必要としている出荷の管理手順書がなく、GQPで要求している市場へのお荷可否しか行っていない。
- ・自己点検で不適項目があるが、改善フォローの記録がなく、改善したかの確認がとれない。
- ・計画的に教育訓練を行っていない。欠席者に対する対応をとっていない。
- ・教育訓練を行っていても、記録をしたりしなかったり、対応が各回・講師によりバラバラ。
- ・変更管理において、変更をしていても十分な教育訓練が実施されていない。

その他 東京都健康安全研究センター

- ・原料保管冷蔵庫の温度が逸脱したにも関わらず、品質に対する影響の評価を行っていない。
- ・品質情報を入手したので試験検査を行ったところすべて規格範囲内であったので、製造所に起因するものではないからとして、行った原因究明や試験検査の結果を記録に残していない。
- ・製品標準書の中で、別な手順書を参照するように記載されているが、その参照が正しくない。
- ・バリデーションを計画したとおりに実施していない。
- ・品質に大きな影響を与える製造器具を変更したにも関わらず、バリデーションを行っていない。

過去問から学ぶ(PMDA等のGMP指摘事項)

(1) 大阪府におけるGMP指摘事項ノート

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/osaka.pdf>

(2) 2017年度指摘事例研究(兵庫県製薬協会)

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/hyogoken.pdf>

(3) 過去のPMDA指摘事項まとめ

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/GMPbyPMDA.pdf>

(4) PMDA の無通告査察で指摘される前に

QC の試験法などについて確認したいこと

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/QCPMDA.pdf>

(5) 武田薬品工業光工場(FDAのWarning Letterの訳)

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/hikari.pdf>

過去問(講習会でPMDAが指摘事項紹介 & 改善命令)が出たとき製造所にPDCAの仕組みがあり、その指摘事項が既にできているか、出来ていなければ行う仕組みがありますか？

自社の失敗、他社の失敗を生かしていますか？

PMDAの査察指摘事項の一部開示

品質確保に関する取り組み/指摘事例の公表

<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0011.html>

令和4年度より、GMP調査における指摘事項のうち、業界への周知が特に有用と考えられる事例について、注意喚起や技術的な参考として公表します。

この指摘事例の公表は、医薬品等製造所における品質向上のための自主的な改善の促進等を目的に行うものです。

⇒FDAのGMP査察レポートを有料で見ることができます。それは他の製造所にとってGMP改善の視点であり学びです。ところが日本ではPMDAが講習会でのGMP指摘事項紹介か改善命令の指摘事項から知りますが、それらはPMDAが指摘された一部です。

今回このように、臨時/定期的に公表されると、これは過去問の中でも、優先して行うべき項目になります。

GMP 調査における指摘事例の公表を開始します

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医薬品品質管理部（以下「PMDA」という。）は、GMP 調査における指摘事項のうち、業界への周知が特に有用と考えられる事例について、注意喚起や技術的な参考として公表することにしましたので、お知らせいたします。

この指摘事例の公表は、医薬品等製造所における品質向上のための自主的な改善の促進等を目的に行うものであり、概要は以下のとおりです。

今後の医薬品等製造所における GMP 管理の向上にご活用ください。

医薬品の原料が適正であることの確認の重要性について

指摘事例：原料の受入時に供給元の確認を適切に行わなかった事例
＜背景＞

- GMP省令では、原料について、ロットごとに適正である旨を確認し、その結果に関する記録を作成することを要求。
- 当該製造所の手順では、原料の受入時に、容器に貼付されたラベルにより供給元のメーカー名を確認し、その記録を残すことを規定。

＜確認された事例＞

- 原料Aの容器に貼付されたラベルには、メーカー名が未記載。
しかし、受入記録では、容器に貼付されたラベルにより、メーカー名を確認したように記録。
- 実際には、受入担当者は容器に貼付されたラベルを直接確認せず、原料Aの試験成績書により、メーカー名を確認。

医薬品の原料が適正であることの確認の重要性について

<問題点・リスク>

- 容器に貼付されたラベルの確認を怠った場合、本来入荷すべき原料と異なる原料が入荷されたとしても、検知できないリスクが存在。
- 本来入荷すべき原料と異なる原料を使用した場合、当該原料を使用した製品の品質に、重大な影響を及ぼす危険性が存在。

GMP省令：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

(平成16年12月24日 厚生労働省令第179号)(国内／原薬製造所)

指摘事項を理解して何が問題だからどう対応するかを考えて実施します。ここではまずは、原料メーカーと品質の取決めを行う必要があります。それに基づいてラベルの確認や輸送形態の包装確認を行う必要があります。

品質保証書

- ・両社でサイン(必要ならディーラー含める)
- ・試験方法と規格値(保証項目)
- ・ロットサイズ、ロット構成、ロット単位等
- ・製造方法(フロー図)
- ・包装形態/荷姿/写真/表示ラベル
- ・COAの形式
- ・品質保証期間(リテスト保証か使用期限か)
- ・品質に影響ある逸脱(定義やレベルの明確化)時の連絡
- ・変更時の事前連絡
- ・参考品の保管 ・輸送条件)

売買契約書内の品質事項

- ・製造所の監査が行える
 - ・品質トラブル時に製造所に監査が行える
- ・受入れ時に適合しなかった場合の返品の可能性
- ・日本で外観選別した時の不良品の費用の負担
 - ・日本で外観選別をした時の不良は返品可とする
⇒不良品にもお金を支払うことになる
- ・変更時の連絡と承認

PMDAのGMP指摘事例速報、薬理作用・毒性が不明な物品を取り扱うリスクについて 2022/06/06 <https://ptj.jiho.jp/article/148361>

2022年5月31日、医薬品医療機器総合機構(PMDA)はGMP指摘事例速報をホームページに掲載した。

医薬品を製造する作業室で、薬理作用・毒性が不明な治験薬を製造していた事例を公表するとともに、チェックポイントを示し、“管理できていないリスクは、最終的に医薬品を服用する患者さんが負う”ことを認識するよう周知を図っている。

公表されたのは**国内の原薬製造所の医薬品を製造する作業室で、薬理作用・毒性が不明な治験薬を製造していた事例。**

委託元から製造委託を受けた治験薬が、どのような薬理作用・毒性を有する物品であるか、情報が未入手であり、科学的データに基づく残留管理のための限度値が未設定であった。

問題点とリスクとして、作業室や設備を共用する物品の毒性等が不明である場合、残留管理のための適切な限度値が設定されず、交叉汚染を防止する適切な措置がとられていないリスクが存在すること、共用する物品により医薬品が汚染され、物品の毒性等によっては、その医薬品を服用する患者さんへの健康被害が発生する危険性が存在することを挙げている。

チェックポイントとして、以下の3点が示されている。

新たに製品の製造を開始する場合、取り扱う物品がどういうものであるかの情報を入手しているか

適切な交叉汚染防止の対策を実施しているか（洗浄方法、除去方法等の確立）

製造所として、作業室等を共用している物品の“モノの特性を理解”し、“十分に取り除ける”対応ができているか

小林化工の事例から 第三者委員会報告

小林化工株式会社 御中 調査結果報告書(概要版)2021年4月16日

https://www.kobayashikako.co.jp/news/2021/210416_surveyreport.pdf

第三者委員会の調査報告(概略版)が公表されました。その報告の中で、これまで新聞報道などでされていなかった項目も取り上げられていました。筆者はその点がとても気になっていました。もちろん、SOP違反、記録の偽造・捏造、製造販売承認書齟齬、申請データの偽証、齟齬を把握したうえでの裏マニュアルの存在、かつ経営層が把握していて何も対策されなかったことが一番の問題でした。

1. GVPとGQPの連携
2. 普段ないピークの報告
3. OOS処理の妥当性
4. 習慣性医薬品の保管
5. データの見方(No.14)
6. 化血研の一斉点検での対応
7. 日局名称と局外規の名称違い

1. GVPとGQPの連携

報告書引用を箇条書きに

・2020年11月25日、Meiji Seika ファルマから、再び、安全管理部に対して、薬局が販売したイトラコナゾール錠 50mg について、2 例の副作用が生じた旨の有害事象連絡票による連絡がなされた。当該連絡票には、「服用した患者で記憶がなくなるという症例が続いた」という記載、及び服用した小児が「気が狂ったように頭を壁に打ち付けたりしている」という記載がなされていた。安全管理部及び安全管理責任者は、添付文書の記載に従い、前者については「記憶がない」として未知・非重篤、後者については「錯乱」として既知・非重篤の症例と判断し、厚生労働省への定期報告の対象とするとの措置を取ることとし、その旨総括製造販売責任者に報告し、了承を得ている。

⇒この時点でGVPからGQPへの連絡は行うことは難しかったのでしょうか？ 念のために品質を確認する。まさにこれがGVPとGQPの連携を重視するための薬事法の改正目的でした。なぜなら、これまでの副作用報告ではありえないような報告でした。

1. GVPとGQPの連携

この時GQPに報告していれば1～2日（実際GQPに報告してから1日後に回収）後に回収と服用停止を連絡でき、その後の副作用や服用による事故を防いだ可能性が高いです。それがGVPとGQPの連携です。機能していませんでした。

Meiji Seikaファルマの安全管理部は自社のQAに連絡はされなかったのでしょうか？

報告書（概要版）には記載がありません。製販が対お客様 & 対当局に対して法的責任を持っていますが、お客様はMeiji Seikaファルマを信頼して製品を購入しています。製品名にもMeiji Seikaファルマの名前が入っています。販売会社として小林化工に任せるのではなく、自ら行動して、小林化工に調査を依頼すべきです。あるいはQAは工場を訪問して調査すべきでした。コロナで製造所の外部来訪者を制限していますが、それよりも優先すべきことでした。

1. GVPとGQPの連携

・2020年12月1日、Meiji Seika ファルマの MR から、安全管理部に対して、上記と同じ薬局の処方元である皮膚科泌尿器科医院から入手した情報であるとして、イトラコナゾール錠 50mg から 2 例の副作用が生じたとの有害事象連絡票による連絡がなされた。そのうちの一つの症例は、「患者がイトラコナゾールを服用したところ、夜中に意識が朦朧とし、ふらつき・錯乱が起きた。」というものであり、もう一つの症状は、幼児が服用したところ、「不機嫌・ふらつき(千鳥足)・ぼーっとする(意識朦朧)」といった症状が発現したというものであった。安全性管理部及び安全管理責任者は、いずれも未知・非重篤の症例と判断し、厚生労働省への定期報告の対象とするとの措置を取ることとし、その旨総括製造販売責任者に報告し、了承を得ている。ー省略ー なお、有害事象連絡票には、医師の所見として、「イトラコナゾールは当院でよく処方する薬剤でこれまで有害事象を経験したことは無かったが今月立て続けに同じような有害事象(ふらつきや意識朦朧)を経験し、驚いている。」とのコメントが記載されていた。

⇒

「何か変なことが起きている」ことはGVPでも意識があったと思われます。11月25日に続いてです。せめてこの時点でGQPへの報告はすべきでした。

1. GVPとGQPの連携

・2020年12月2日、小林化工の MR から、安全管理部に対して、上記と同じ薬局から入手した情報であるとして、イトラコナゾール錠 50mg 錠を服用した患者につき 1 件のめまいの症例が生じたとして、有害事象連絡票による連絡がなされた。症状は、「めまい、ふらつき」であり、安全管理部及び安全管理責任者は、既知・非重篤の症例であり、厚生労働省へ報告すべき症例ではないと判断し、情報の集積を行うとの判断をし、その旨総括製造販売責任者に報告し、了を得ている。

⇒

この判断は甘かったことになります。これまでなかったことが起きていると薬局から報告されています。それを既知として判断するのは、「自分に都合の良いようにデータを眺める」が働いていたようです。総括はGQPに調査の指示を出していないようです。

1. GVPとGQPの連携

⇒下記の反省点があるのではないのでしょうか？

- ・GVPでの認識の甘さ
- ・GVPからGQPへの報告の遅滞
- ・GQPでの製造所への指示遅れ

批判している意図はまったくなく、この事例から学ぶこと、どこに問題があり、どうすればよかったかを学び次にいかすことだと思います。

まさに疑似体験をすることで、実際に起きた時に少しでも役立つのではないのでしょうか。

他山の石とできるかどうか、将来の品質トラブルを減らしあるいは影響を最小限に止めることができます。

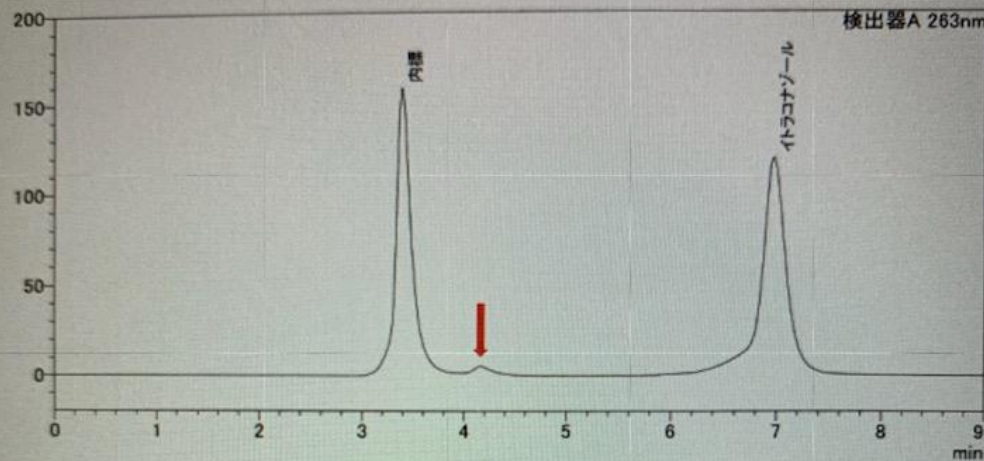
2. 普段ないピークの報告

・ロット番号 T0EG08 の
定量試験における
液体クロマトグラフィー
試験の結果を確認したところ、
他のイトラコナゾール錠 50mg
では認められない不純物の
ピークが存在することが確認
された。

右図は、ロット番号 T0EG08
の液体クロマトグラフィー試験
の結果である。

【ロット番号 T0EG08 の液体クロマトグラム】

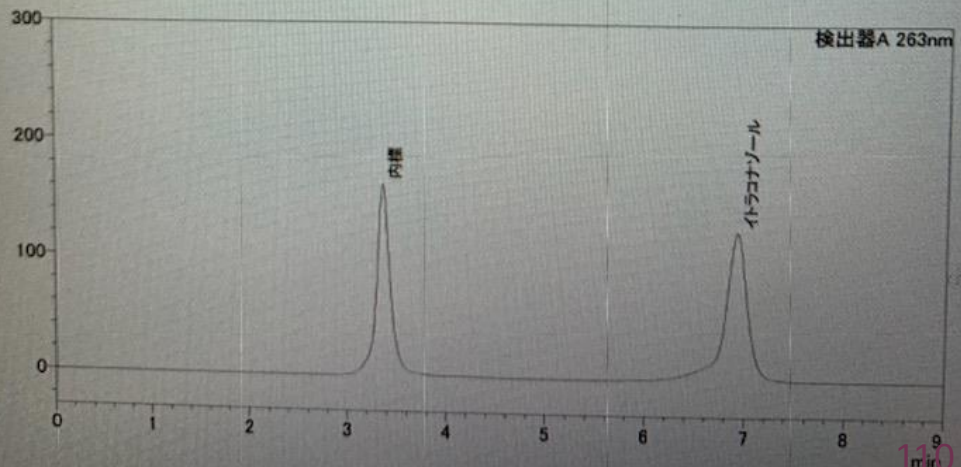
＜クロマトグラム＞
mV



※赤矢印部分に不純物のピークが存在する。

【標準溶液の液体クロマトグラム】

＜クロマトグラム＞
mV



2. 普段ないピークの報告

報告書引用

・初回試験を実施した試験者は、含量が逸脱したことに気を取られ、異常なピークの存在には気付いていないが、初期調査及び再試験を実施した試験者は、異常なピークの存在に気付いていた。

しかし、異常なピークの存在について報告を受けた試験実施責任者は

①ピークが小さいため、試験器具由来ものであり、異物が入っていても微量であると思われた、

②定量試験測定結果の解析パラメーターに照らすと、試験者の指摘したピークは、ピークではないと判断できる程度のものではあったことなどから、問題はないものと判断し、ロット番号 T0EG08 は定量試験に合格した。

2. 普段ないピークの報告

⇒

ピークは小さいとのことだが、相対面積百分率では何%あったのでしょうか？ 微量であると思われたとのことだが、物質はUV吸収の感度が違うので、微量かどうかは不明である。GCで検出器がFIDであれば、物質の燃焼を見ているのでほぼ分子量に比例するがHPLCのUV吸収では比例しない。試験の原理を少しでもわかっていたら、微量と安易に判断しなかったのではないのでしょうか。フォトダイオードアレイがあれば、UVスペクトルを測定できそのスペクトルからリルマザホンと推定することもできたはずです。

⇒

すべての検体で普段と違うピークが出ているのです。そのこと自体が「普段と違う」のです。CRM訓練を実施していれば！

⇒

試験実施責任者は上司に報告しなかったようです。いつもと違うとのこととは、品質異常報告書は出されていなかったのでしょうか。文書で報告していると品質管理責任者およびQAの確認もできたかはずです。

CRM (Cockpit Resource Management)

「ジャンボ機長の状況判断 ー失敗しない決断と行動ー」 坂井優基著

CRM訓練で強調されること 今はCrew

- 1) 機長は、まわりの人間が気づいたことや思ったことを言い出しやすい雰囲気をつくる
- 2) 機長以外の乗員は、何かに気づいたときや少しでもおかしいと思ったときには必ず明確に口に出す
- 3) 機長は、誰かが何かを言い出したらそれについて考える

「ジャンボ機長の状況判断 —失敗しない決断と行動—」 坂井優基著

ジャンボジェット機のカスは墜落に繋がるので、おかしいと思ったら、無駄でもよいから確認する。

特に、副機長がおかしいと思ったことは言わないと、機長もカスをするので、危ない。

逸脱の考えにも通じる

逸脱でもなくてもいつもと違うおかしいと思ったら、報告したり周りに尋ねる、その感性が大きな問題を防ぐ。

3. OOS処理の妥当性

報告書から

		承認書記載	実際の手順
イトラコナゾール	溶解・噴霧造粒工程	『5kg』	『5.35kg』 注1)
95.0～105.0%	後混合工程	—	『0.5kg』 注2)

⇒

注1)

5.0kgを量り、データをプリントアウトした後、追加の0.35kgを量っていた。

注2)

該当ロットでは0.85kgを量っていた。50mg/1錠だが、実際58.5mg/1錠になる。**17%も割り増し仕込みが行われていた。**

割り増し(過量)仕込みは規格上限が限界では？

2.2.2 過量仕込み

製造中、製品の有効期間内の分解を補償するために、または有効期間を延長するために原薬の過量仕込みを行うことは一般に勧められない。

製剤製造中の過量仕込みは、最終製品中に過量として残るか否かにかかわらず、製品の安全性と有効性を考慮したうえで正当な理由が示されるべきである。提供される情報としては、

- 1) 過量仕込み量、
- 2) 過量仕込みの理由（想定されており、且つ文書化された製造工程中の損失量を補填するためなど）、
- 3) 過量分についての妥当性、が挙げられる。3.2.P.3.2項の製造処方に示す原薬の量には、過量分も含める必要がある

2013年GMP事例集

[問]GMP7－32(標準的仕込量) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書に記載する事項のうち、一部改正施行通知第3章第3の7(4)クの「**標準的仕込量及びその根拠**」については、どのように考えればよいか。

[答]

1. **標準的仕込量**については、その設定の根拠があり、かつ、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていること。なお、ここでいう「設定の根拠」とは、原則的には、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品について当該成分を定量したとき、製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」の記載に合致することを示すデータをいうが、原料の含水率に基づく仕込量の増減等については、それに関するデータをもって根拠として差し支えない。ただし、設定の根拠を示すことが困難な場合には、製造販売承認(届出)書記載の成分及び分量を標準的仕込量とすること。

2. 流通過程における経時変化、季節変化等に対処するために、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品が含有する成分の分量の増減を見込んで標準的仕込量を設定することは、それに関する正当な理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す根拠（バリデーションデータ等）があり、それらが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書に成分の分量の増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっている場合には差し支えない。

ただし、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品は、製造販売承認（届出）書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」に合致しなければならない

2. 流通過程における経時変化、季節変化等に対処するために、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品が含有する成分の分量の増減を見込んで標準的仕込量を設定することは、それに関する正当な理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す根拠（バリデーションデータ等）があり、それらが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書に成分の分量の増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっている場合には差し支えない。ただし、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品は、製造販売承認（届出）書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」に合致しなければならない。

3. 有効成分について、製造販売承認（届出）書に規格幅の設定されているものについては規格幅の上限を超える量を、また、規格幅の設定されていないものについては製造販売承認（届出）書記載の分量の110%を超える量を標準的仕込量とする場合には、1. 又は2. の要件を満たした上、さらに当該成分の分解等についての根拠も示し、かつ、それが製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていること。

[問]GMP7－33(標準的仕込量) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書に記載すべき事項としての一部改正施行通知第3章第3の7(4)ク「標準的仕込量及びその根拠」に関するGMP7－32の3の「分解等についての根拠」にはどのようなものが必要か。

[答]

1. 製造工程において揮散すること等のため、分解物が最終製品に残留しないものであるとする根拠。
2. 分解物がすべて既知物質である場合には、それらの最大無作用量及び当該製品に係る医薬品の用法及び用量からみて当該製品に係る医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさないものであるとする根拠。

[問]GMP7－34(標準的仕込量) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、有効成分以外の成分についても、製造販売承認(届出)書記載の分量の110%を超える量を標準的仕込量とする場合には、当該成分の「分解等についての根拠」を示す必要があるか。

[答]

製品に係る医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさない限り、原則として、「分解等についての根拠」を示さなくても差し支えない。

[問]GMP7－35(標準的仕込量) 製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」に「微量」と記載してある成分については、加えない場合も含むと考え、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において加えないことと規定してもよいか。

[答]

加えないことは認められない。

[問]GMP7－36(標準的仕込量) 製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」に「適量」と記載してある成分については、加えない場合も含むと考え、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において加えないことと規定してもよいか。

[答]原則として加えるべきものと考えられるが、例えばpH調整剤「適量」とあるときは加えない場合もあると考えられる。なお、製造販売承認申請書において「適量」と記載することができる成分の種類及び具体的な成分名については、「医薬品の承認申請書の記載事項について」(平成12年2月8日医薬審第39号)に記載されており、この中で「pH調整剤及び錠剤の糖衣剤については、複数の成分についてその分量を「適量」と記載して差し支えない」とされている。

[問]GMP7－37(標準的仕込量)製剤化に係る工程において、原料の物性、異なる製剤設備等により、目的とする硬度、粒度分布等の品質を得るために、賦形剤、滑沢剤等の増減が必要となる場合がある。医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、そのような増減を行うこととしてもよいか。

[答]やむを得ない場合には、一部変更承認申請(該当する場合には軽微な変更の届出)に該当しない範囲において、必要最小限の分量に限り認められる場合がある。ただし、理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す合理的な根拠(バリデーションデータ等)が製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。なお、規格外のものを規格に適合させる目的で行ってはならない。また、漫然と増量あるいは減量とならないように、原料のロットごとに増減の必要性について評価を行い、品質部門の承認を得ること。

[問]GMP7－38(標準的仕込量)懸濁剤に係る製品等に用いられるカルボキシメチルセルロース(CMC)について、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、分散の状態を一定にすること、あるいは製品の粘度を適切に維持することを理由として原料のロットごとの粘度特性に応じて仕込量を増減してもよいか。

[答]やむを得ない場合には、必要最小限の分量に限り認められる場合がある。ただし、理由及び当該増減を行っても製品品質等に支障のないことを示す合理的な根拠(バリデートされた範囲)が製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書

等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。常に増量あるいは常に減量する場合は一部変更承認申請(該当する場合には軽微な変更の届出)を行うよう製造販売業者に相談すること。

[問]GMP7－39(標準的仕込量)注射剤に係る製品の製造に係る医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、pHを製造販売承認書の規格又は示性値の範囲内に保持するために、一般的に用いられているpH調整剤(塩酸、水酸化ナトリウム等)を増減、又は新たに添加してもよいか。

[答]1. 製造販売承認(届出)書の記載に反しない限りにおいて、やむを得ない場合には、差し支えない。ただし、理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す合理的な根拠(バリデーションデータ等)が製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。

2. 新たに添加する場合には、製造販売承認事項の一部変更承認申請を行うよう製造販売業者に相談すること。なお、製造販売承認申請書において「適量」と記載することができる成分の種類及び具体的な成分名については、「医薬品の承認申請書の記載事項について」(平成1

2年2月8日医薬審第39号)に記載されており、この中で「pH調整剤及び錠剤の糖衣剤については、複数の成分についてその分量を「適量」と記載して差し支えない」とされている。

[問]GMP7－40(標準的仕込量) 漢方エキス製剤(医療用を除く)に係る製品の製造に係る医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、ロットごとのエキスの収率のバラツキに合わせて賦形剤の仕込量を増減してもよいか。

[答]GMP7－32に該当するものは差し支えない。

[問]GMP7－41(標準的仕込量) 最終製品の当該成分の含量の実績が仕込量より低くなる場合に、その平均値に基づき標準的仕込量の補正を行ってもよいか。

[答]仕込量より低くなる原因としては、製造中のロス(バグフィルターからの原薬の抜け、集塵、設備への付着等)が考えられるが、含量が低下する原因が究明され、合理的な根拠を示すことにより増量仕込が認められる。製剤及び設備機器の特性等の理解に基づき、増量仕込の妥当性を十分に説明できるようにしておくこと。

3. OOS処理の妥当性

報告書引用	含量	粉碎方法	超音波抽出時の溶媒
初回試験(バルク品)	92.1%	乳鉢	テトラヒドロフラン＋移動相
初回試験(包装品)	96.1%	乳鉢	テトラヒドロフラン＋移動相
初期調査(バルク品 n1)	97.3%	粉碎機	テトラヒドロフラン
初期調査(バルク品 n2)	97.4%	粉碎機	テトラヒドロフラン
再試験(バルク品)	97.4%	粉碎機	テトラヒドロフラン

※含量の規格値は 95%～105%

⇒OOSのSOPに従い試験室エラーの可能性があり再試験検査(n=2)が行われています。“テトラヒドロフラン＋移動相”が承認書の抽出溶媒だったが、試験実施責任者が抽出されにくいと知っていたので、より抽出されやすい”テトラヒドロフラン”だけにした。しかし、その方法はバリデーションされていなかった。**出荷試験は、承認書の試験方法に問題があっても、承認書の試験を行い出荷判定をする基本が忘れられている。かつバリデーションされていない試験での実施はGMPではありえないこと。⇒そのことをQC長 & QA長も見逃している。**

3. OOS処理の妥当性

報告書引用

・ロット番号 T0EG08 の定量試験では、初回試験においてバルク品で規格値を逸脱する結果が出ている。その後、バルク品を対象に初期調査を行ったところ、規格値を充足する結果が得られ、その後、バルク品を対象として実施された再試験においても規格値を充足する結果が得られた。そのため、初回試験は、試験室エラー、すなわち製品に問題があるのではなく、試験の方法に問題があったことにより規格値を逸脱した結果が出たものと結論付けられた。

・初回試験は、比較的経験の浅い試験者によって実施されたが、初期調査及び再試験は、それよりも年次が上で試験経験の豊富な試験者が実施した。

⇒経験の浅い経験者の方が適切なデータを出していたことになります。それはSOPに忠実に行ったからでしょう。

明確なラボエラーがなければ、工程調査するのがOOSの基本
OOSを理解されていない。あるいはSOPを守っていない。

3. OOS処理の妥当性

・SOP と齟齬する方法での試験実施は、試験実施責任者である主任の指示により行われた。その理由は、「錠剤粉碎機の方がきちんとすりつぶされ、数値が正確になると思った。」、「テトラヒドロフランのみを先に用いた手順の方がイトラコナゾールの抽出がうまくいく。」といったものであった。OOSのSOPに従い、試験室エラーの可能性があり、再試験検査(n=2)が行われています。

⇒

承認書の試験方法で評価するのが当たり前です。試験に問題があってもその試験方法で承認されているのです。承認書の重みを理解されていません。

⇒試験実施責任者だけでなく、品質管理責任者、QAの責任者はこのOOSの結果を検証されなかったのでしょうか？ 報告書(概要版)ではそこが記載されていません。何のために品質管理責任者、QAが存在しているかです。厳しいようですがこれを検証していないとすると存在価値のない、形だけのQAだったことになります。それだけQAは責任をもっていたきたいです。

3. OOS処理の妥当性

- ・なお、小林化工において、本件発覚後、検証試験を実施したところ、粉砕機を使用し、またテトラヒドフランのみを溶媒として用いた場合に、含量が多く検出されるとの結果が確認されている。
- ・このように、「(試験室エラーの可能性はあるが)製剤に問題がある可能性もある」場合にも再試験の実施が可能となっているため、逸脱処理をするのではなく、再試験を実施する方向の判断を下すことが容易な仕組みとなっている。実際に多くの場合に「試験室エラー」との判断の下に再試験が行われ、規格内に収まるとの判断が行われていたものと考えられる。
- ・原料受入試験や製品試験に係る理化学試験に対する基礎知識や経験のない者に適切な教育訓練を行うことなく、試験を担当させることが多々あった。試験者としても自らの技量に自信を持つことなど到底できるわけもなく、「試験室エラーで処理せよ。」との上長の指示に従わざるを得なくなる素地を形作ることになったものと思われる。

3. OOS処理の妥当性

・もともと、品質管理部の試験者の中にも、十分な知識・技能を持つとともに、試験者として正しいあり方を保とうと努めていた者も存在する。当委員会がヒアリングを行った試験者の中には、学術的なバックグラウンドや他の製薬会社で品質管理試験業務に従事した経験を有する者もあり、これらの試験者は、一様に、小林化工における品質管理試験のあり方に強い違和感を抱いていたと述べている。これらの試験者の中には、上長から試験室エラーとして処理するように指示された際にも、それに唯々諾々と従うのではなく、反論をするようにしていたと述べる者もあり、小林化工においても、試験者としての矜持を保持しようと努めていた者がいることは事実として指摘しておかなければならない。

3. OOS処理の妥当性

⇒OOSのSOPでは“工程調査”が出てきていません。試験のやり直しだけでラボエラーとの判断をしています。初期調査は試料を再度別の方法(乳鉢⇒粉碎機)で粉碎し、別の溶媒で抽出しています。

- 1)なぜ最初に乳鉢で試験した試料を試験されなかったのでしょうか？
- 2)なぜ製造工程の調査をされなかったのでしょうか？
- 3)別の溶媒で抽出するということは、別の試験法です。OOSの再試験で別の方法で試験することはありえないことです。
- 4)なぜ再度サンプリングを数か所から行って調査されなかったのでしょうか？
- 5)ラボエラーならHPLCチャートに普段ないピークが出ていることをもっと調査されなかったのでしょうか？

仕込みから工程での失活/飛散がなければ、50mgに対し58.5mg含まれている製剤になるが、100%ほどしかでないということは、試験方法が適切でなく、十分抽出できていない承認方法だったようです。抽出溶媒を変更したことで、通常の試験より高く出たために、規格に入り「問題ない」と判断されたのでしょう。

3. OOS処理の妥当性

試験の原理に関する知識が低いこと、OOSの理解が低いこと、そしてかつ原因調査する力不足なのか意欲が低かったものと思われます。QCにおいて、責任者において、一番大切なことは“異常/逸脱”、“OOS”が起きた時に行動することです。通常値であれば任せていけばよいのです。この危機意識の弱さが、千載一遇のチャンスを逃したようです。QCの力不足は筆者が多くの製造所で実感していることです。

上司から不適切な指示を言われても、自分の知識と誇りを実践していた試験者がいたことは小林化工のこれからの希望の芽のように思います。彼らのように、行動しますか？とのことが私たちに問われています。

4. 習慣性医薬品の保管 別の薬剤コンタミ

・習慣性医薬品の管理の問題

リルマザホン塩酸塩水和物は習慣性医薬品です。

<https://www.pref.aichi.jp/iyaku/tebiki/k8.pdf>

(3) 向精神薬に指定されていない習慣性医薬品についても、向精神薬と同様の管理をしてください。

習慣性医薬品が間違って使われること、または盗難を避けるために法的な規制がなくても施錠管理とアクセス制限が必須です。

どうなっていたのでしょうか？

施錠管理 & アクセス制限があれば防止できていたのではないのでしょうか。

現場の作業員、課長は習慣性医薬品だと理解されていたかどうか？ そしてその法規制を知っていたかどうか。

4. 習慣性医薬品の保管

報告書引用

- ・原料保管室は、麻薬、覚醒剤原料、向精神薬及び毒薬を保管するための部屋であり施錠されているが、端数原料保管室自体は施錠されていない。もっとも、イトラコナゾール及びリルマザホン塩酸塩水和物は劇薬に分類されており施錠されていない環境で保管されていた。
- ・現場フローには、後混合工程で投入したイトラコナゾールのロット番号を記入する欄があり、後混合工程における秤量を担当した作業者による手書きで「RL-1906」と記入されているが、これはリルマザホン塩酸塩水和物のロット番号である（イトラコナゾールのロット番号は 10 桁の数字である。）。

⇒製造指図記録には品名の指図と品名の記入欄はなかったのでしょうか？ 間違いは計量と仕込みで起き、その工程の間違いは大きな品質トラブルになります。品名とコードNoを記載させて確認を行いますが、それができていなかったようです。できていれば防げたかもしれません。なぜなら間違った原薬の名前を記入するからです。

4. 習慣性医薬品の保管

- ・基準書及び手順書上、秤量時にはダブルチェックを実施しなければならないとされているが、ロット番号 T0EG08 の後混合工程において秤量のダブルチェックを行った者は見当たらない。
- ・作業者によれば、実際にはダブルチェックを実施していなくても、工程管理室において製造指図・記録書を作成する際に、その場にいた作業者にダブルチェック欄への署名をさせていたとのことである。
- ・他の多数の製品においても、承認書に記載された量とは異なる量の原料が投入されていた。そのため、半期に一度の原料棚卸の際には、多数の原料において、実在庫と在庫管理システム上の数値との間で齟齬が生じていた。

4. 習慣性医薬品の保管

⇒

端数品が施錠管理されていないことは、違反行為になります。リルマザホン塩酸塩は習慣性医薬品です。

習慣性医薬品は向精神薬に準じて保管するよう求められています（規制ではない）。

習慣性医薬品に関する認識が低かったと思います。

報告書（概要版）にはその記載がありませんが、本報告にはあるのでしょうか。施錠管理していれば、アクセス制限をかけていれば、この健康被害発生を防げたと思われます。

5. データの見方

まとめた表である。

【イトラコナゾール錠 50mg の溶出試験結果】

評価年	工程	含量	溶出試験											
	管理範囲	95～105%	60～90%						80%以上					
	管理項目	含量	60分 平均 n6 1回目	60分 平均 n6 2回目	60分 平均 n12	60分 平均	最低 (60分)	最高 (60分)	120分 平均 n6 1回目	120分 平均 n6 2回目	120分 平均 n12	120分 平均	最低(120分)	最高(120分)
	管理値下方	95	60	60	60	60	60	60	80	80	80	80	80	80
	管理値上方	105	90	90	90	90	90	90	-	-	-	-	-	-
2020	T9EG22	100.7	80.7	-	-	80.7	79.7	81.9	92.4	-	-	92.4	90.9	94
2020	T9EG23	98.9	78.9	-	-	78.9	77.4	81.7	90.7	-	-	90.7	88.4	92.4
2020	T0EG01	101.6	80.9	-	-	80.9	78.8	82.9	89.9	-	-	89.9	88.4	90.9
2020	T0EG02	100.6	80.4	-	-	80.4	79.5	81.7	91.4	-	-	91.4	89.1	93.6
2020	T0EG03	100.1	80.2	-	-	80.2	77.6	83.2	93.1	-	-	93.1	91.8	94.5
2020	T0EG04	98.9	75.5	-	-	75.5	74.6	76.7	88.1	-	-	88.1	87.2	89.0
2020	T0EG05	99.0	78.3	-	-	78.3	77.6	79.2	88.7	-	-	88.7	87.4	90.2
2020	T0EG06	100.0	78.0	-	-	78.0	76.9	79.4	88.3	-	-	88.3	86.7	89.9
2020	T0EG07	98.5	79.6	-	-	79.6	78.5	80.7	90.3	-	-	90.3	89.1	91.6
2020	T0EG08	97.4	87.2	-	-	87.2	86.7	87.9	97.8	-	-	97.8	96.9	98.5
2020	T0EG09	98.1	79.0	-	-	79.0	77.3	80.5	90.3	-	-	90.3	89.2	91.7
2020	T0EG10	98.2	78.9	-	-	78.9	77.5	80.2	90.9	-	-	90.9	87.9	92.8
2020	T0EG11	99.3	77.4	-	-	77.4	76.7	79.5	89.7	-	-	89.7	88.5	91.7
2020	T0EG12	99.4	76.7	-	-	76.7	75.6	77.9	93.9	-	-	93.9	91.0	96.7
2020	T0EG13	100.1	72.8	-	-	72.8	71.9	73.4	87.5	-	-	87.5	86.8	88.7
2020	T0EG14	99.8	79.3	-	-	79.3	78.9	80.5	90.2	-	-	90.2	89.1	91.0
2020	T0EG15	101.0	78.9	-	-	78.9	78.3	79.6	91.3	-	-	91.3	90.4	91.9
2020	T0EG16	100.2	82.5	-	-	82.5	79.7	85.1	92.2	-	-	92.2	88.8	95.2

95

定量試験は、特定の原料がどの程度入っているかを解析することを目的とするため、解析対象とする原料に合わせて、適切にピークを検出できるように設定を行っている。具体的には、クロマトグラムで確認された全てのピークについて、ピークレポートと題する表に記載するのではなく、最小面積として設定した数値以下の面積のピークは、ピークレポートに記載されないようにする。ロット番号 T0EG08 で観察された異常なピークは、設定上、ピークレポートに記載されない面積のものであった。

データの見方

報告書引用

・上記のとおり、ロット番号 T0EG08 の溶出試験の結果は、一応規格には適合している。もっとも、その試験結果は、それ以前のロットの試験結果のトレンドとは大きく外れており、本来であれば、品質管理部担当者において、違和感を感じ、当該ロットの製造において特異な事象が存在しなかったか確認してしかるべきであったと思われる。

⇒該当ロットの前の9ロットのデータ(エクセルのデータ分析で即求められます)

100.7 98.9 101.6 100.6 100.1 98.9 99.0 100.0 98.5

平均 99.81

標準偏差 1.047

該当ロットの値 97.4

該当ロットの出現確率 $(99.81-97.4)/1.047=2.3(\sigma)$

正規分布表から<https://staff.aist.go.jp/t.ihara/normsdist.html>

97.4%以下が出現する確率=0.010724 ⇒1.07%

データの見方

つまり、93回に1回しか起きないことが起きているのです。つまりこのデータを問題ないとしたのは、 $1/93$ が正しいデータにかけたことになります。なんと大胆なことでしょう！ 知らないということは危険なことをしているとの認識もないのでしょうか。ちなみにそれまでに低かった値98.5では、98.5以下が出現する確率 $=0.11507 \Rightarrow 11.5\%$

98.5と97.4ではたった1.1%の違いでたいしたことない判断されたのかもしれませんが、統計的に約10%も出現する確率が違うのです。

皆さん、Aを選ぶと11%の確率で10万円当たります。Bを選ぶと1%の確率で10万円当たります。どちらを選びますか？と言われたらどうされますか？これが統計・確率的にデータを眺めるということです。

QCとはQuality Control(品質管理)です。本屋さんで品質管理の本を見ると統計・確率について説明しています。せめて試験実施責任以上の責任者はこの程度のバラツキについての基礎知識を持ちたいものです。普段からこのような判断の土台の基礎知識を習得あるいは研修を行っていたら、このデータの示している意味を理解できて、さらなる調査を行い、すぐに問題発見につながったと思います。

3)出荷時のデータの見方 統計/確率の視点で考察する Cバルクの規格97.0~101.0%

試験をしたら97.0%⇒適合

まさか、こんな判断をしている人はいないと思う。

97.0%ということは、万が一収去（公的機関が市場の製品試験し適合か判断）が、あると、その97.0%がロットの母平均とすると、公的機関が試験をして不適合になる確率は50%である。これが確定すると製品回収になる。ある程度余裕をもって適合していないと、このロットは適合と判断されず、不適合になり製品回収になる。原薬であれば、ユーザーで受入試験を行い、50%不適合になる。あるいは下限値近くだとOOTになり問題になる場合もある。よって、このケースでは、下限値まで1σしかないため、そのリスクが高いと判断し、含量Upを行い問題発生を未然に防いだ。

これが統計/確率的に問題を考察するということ。

統計/確率の概念で問題を考察する

原料(原薬/添加剤)であれば、多くの製造所は試験の省略を行っている。しっかりした製造所であれば、試験成績書のOOT管理を入れ、ある範囲の値から外れているとOOTを出して調査する。そうでない製造所は気づかずにその原料をそのまま使用し、製品を出荷する。原薬であれば製品試験で気がつく場合もあるが、添加剤であればわからない。

もし、添加剤で実は出荷時にGMP不備(規格を下回った製品があったが平均したなど & OOS対応不備)があったとなると、最近のPMDA/監麻課は後から製品回収をさせている。

その典型的な例が、日医工さんの製品回収である。

「出荷試験の結果に書類の欠落」との言葉で言っているかつまり、十分な根拠とその論理展開ができずに出荷している

原料が怖いのはその原料を使った製品が回収になり、その損害を原料メーカーに求められると莫大な費用負担になる。

統計/確率の概念で問題を考察する

出荷時の値

- ・経年の低下
- ・試験バラツキ

を考慮して有効期間内を保証する。

規格に入っているから問題ないとの考えはない。

換算仕込みだと、試験結果が品質に大きく影響する

- ・ n 数 ≥ 3
- ・COAの結果を参照(一定の差以上あれば検証する)

含量と溶出試験のデータの違い

含量(該当ロットの前9ロット)

100.7	98.9	101.6	100.6	100.1	98.9	99.0	100.0	98.5
平均	99.81	標準偏差	1.047	該当ロットの値	97.4			

溶出試験(該当ロットの前9ロット)

(60分平均)	80.7	78.9	80.9	80.4	80.2	75.5	78.3	78.0	79.6
平均	79.17	標準偏差	0.574	該当ロットの値	87.2				

該当ロットのデータの出現確率 $8.03/0.574=14.0\sigma$ 0.0000%

(90分平均)	92.4	90.7	89.9	91.4	93.1	88.1	88.7	88.3	90.3
平均	90.32	標準偏差	0.591	該当トの値	97.8				

該当ロットのデータの出現確率 $7.48/0.591=12.7\sigma$ 0.0000%

つまり、1万回に1回も起きない確率

含量と溶出試験のデータの違い

	含量	溶出試験(60分)	溶出試験(120分)
前9ロット平均	99.81	79.17	90.32%
該当ロット	97.4	87.2	97.8%

なぜ該当ロットは含量が低くて溶出試験の値が高いのか？

溶出試験(イトラコナゾール) https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/a/o_ltraconazole_Cap-Tab_01.pdf

UVスペクトル <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000676979.pdf>

	255nm(溶出試験)	263nm(含量)
イトラコナゾール	約0.87	1
リルマザホン塩酸塩	約1.3	1

含量と溶出試験の測定波長の違いがあり、イトラコナゾールは溶出試験の波長では感度は低下し、一方リルマザホン塩酸塩は感度が上昇している。約比率は149%Upしている。

原薬(1錠当たり)	イトラコナゾール	リルマザホン塩酸塩
前9ロット	58.5mg	0mg
該当ロット	53.5mg	5mg
含量	溶出試験(60分)	溶出試験(120分)
-2.4%	+8.03%	+7.48%

含量と溶出試験の差は10%

よって測定波長263nm(含量) $\Rightarrow$ 255nm(溶出試験)

含量が低く出て溶出試験で高くでたのは含量と溶出試験の測定波長の違いで両物質のモル吸光係数(感度)の違いで

イトラコナゾールの感度低下 &

リルマザホン塩酸の感度上昇の結果のようです。

含量が低いのに溶出試験が高いことに違和感持てばなにかおかしいことが該当ロットに起きていると推測できました。

6. 化血研の一斉点検の対応

報告書引用

・一斉点検の結果、多数の承認書と製造実態の齟齬が報告されたが、信頼性保証本部、研究開発本部及び生産本部の幹部間の話し合いにより、厚生労働省に対して実態を報告するのではなく、軽微変更届出で対応できる齟齬のみを報告するとの方針が決定された。

一斉点検開始時に総括製造販売責任者を務め、2016年4月からは生産本部長を務めていた元従業員は、ヒアリングにおいて、「承認書と齟齬した製造を行うことが許されないことは分かっていたが、他方で、医薬品の供給責任を果たす必要があった。正直に報告すれば、大量の製品が出荷停止となり、供給責任を果たせないと思ったので、**軽微届出で対応できる齟齬だけを報告することにした。**」と述べている。

⇒

明らかな判断ミスでした。薬機法の目的、品質/安全/有効性の確保により、国民の健康維持向上です。そこには品質が確保されたうえでの安定供給です。安定供給が品質より優先されません。安定供給ということで、自身の保身優先だったのではないのでしょうか？

6. 化血研の一斉点検の対応

⇒一斉点検で約7割に齟齬がありました。その中には一部変更申請事項も多くあったと思われます。当局はその多くを警備変更届出で変更させたと推測しています。実際一変事項が顛末書提出が伴いましたが、軽微変更で修正できたかと思います。

・矢地第二工場の工場長は、2015年に、他の製薬会社から出向する形で小林化工に異動し、2016年7月から矢地第二工場の工場長に就任しているが、就任直後から、矢地第二工場の製造実態の把握に着手し、承認書と実態が齟齬している製品については、生産技術部の手を借りつつ、その解消に取り組んでいる。フォレンジック調査でも、矢地第二工場の工場長が、齟齬解消のための取組状況を製造管理者等に報告している電子メールが多数発見されている。⇒「人が創る品質」まさに品質は人が創っています。問題を問題と認識してその人のできる範囲で努力していた人もいらっしまったようです。

7. 日局名称と局外規の名称違い

水虫薬の原薬(イトラコナゾール)と睡眠導入剤(リルマザホン塩酸塩水和物)が同じキャビネのア行に置かれていた(上と下)。

⇒ イとリが同じア行？ 推測

リルマザホン塩酸塩は局外規(役目を終了し改訂されていない)
局外規の名称は塩酸リルマザホン→エ

添付文書は日局の名称に従って、変更されていた。

⇒ 製造所内で名称が変更されていなかった？

もし、日局に合わせた名称に変更していたら、

リルマザホン塩酸塩でリ行とキャビネも別だと思われる。

⇒

今回のコンタミは起きなかった。

教訓; 一つひとつやるべきことを行うことの重要性

7. 日局名称と局外規の名称違い

報告書にないが、新聞報道注)によると

「つぎ足しは承認書にない違反行為。さらに“裏”の手順書で、実際の作業の記録も記入する「現場フロー」に、取り違えた睡眠導入剤成分のリルマザホン塩酸塩水和物のつぎ足しを示すロット番号が書き込まれていた。混入量は488グラムで、4錠飲んだ場合、睡眠剤として使用する最大投与量の10倍に達した。

イトラコナゾールとリルマザホンは、原料保管室の同じ「ア行」の棚の上下に置かれていた。イトラコナゾールの「イ」と塩酸リルマザホン(リルマザホン)の「エ」で、近いためとみられる。」

注) <https://www.fukuishimbun.co.jp/articles/-/1269795?f=y>

まとめ

報告書(概要版)はすべてを出されていませんが、十分参考になります。

多くの学びがあります。

小林化工の特殊な問題と片付けずに、程度の差こそあれ、どこの製造所も抱えている問題だと思います。

自分たちのGQP/GMPに問題がないかどうか、この報告書(概要版)で検証することは大きな意味があると思います。

小林化工と同じ問題が起きたら、貴製造所のQAとQCは気付いたでしょうか？

また、SOP違反、記録の偽装を貴製造所はしていないと胸を張って答えられますか？ もし答えらえたらその根拠は？

富山県の製薬企業で100品目以上回収

第三者委員会報告から学ぶ

当社に対する行政処分について 2021年3月3日

調査報告書 TMI 総合法律事務所 2021年2月16日

1. OOSロットの不適正な救済措置等に係る調査結果

類型 A 手順書上認められない再試験等

OOSの管理に関する手順書に反して、初回試験結果(OOS)を棄却し、初回試験と同一サンプルを用いた再試験又は別のサンプルを用いた試験(以下「再試験等」という。)の適合結果を採用して出荷した事例

⇒OOSのSOPを守っていなかった。

QC長 & QA長が違反を見逃したか指示したか。

あるいはOOSを理解が十分でなかったか。

理由を想像して自分たちの行動に生かす。

類型 B 再加工処理

OOSロットに対して、製造指図記録書に記載のない再加工処理を施した上で出荷試験を行い、規格適合結果を得て出荷した事例

⇒錠剤を粉碎して再度打錠は製造販売承認書違反
(軽微変更 & 一部変更申請のルールを理解していない?)

類型 C 社内規格不適合品の出荷

承認規格には適合しているが、製品標準書において日医工が独自に設定した社内規格に適合しなかったOOSロットにつき、当該社内規格に不適合であった場合に出荷することを認める手順等が製品標準書に定められていないにもかかわらず、出荷試験合格品として出荷した事例

⇒社内規格であっても原則出荷は禁止で出荷する場合はSOPに記載する(PMDAの考え方?)

類型 D 良品選別後の出荷試験不実施

出荷試験のうち定量試験に不適合となったカプセル剤OOSロットにつき、ウェイトチェッカーを用いて良品選別を行ったのち、選別後の製造ロットにつき、定量試験／溶出試験を実施せず、選別前の定量試験の数値に重量補正による比例補正をかけた数値／選別前の溶出試験の数値を用いて規格適合品として出荷した事例

⇒最終試験は最終製品（薬機法の個装箱）を試験する。

もし、中間品（錠剤/カプセル等）の試験結果で出荷する場合は中間製品と最終製品に差がないことの実際のデータ並びに包装工程でダメージを与えないことを説明するバリデーションが必要になる。

ウェイトチェッカーは製剤製造行為であり、それが終わった製品の試験が必要であるとの認識不足？

QA担当者として身に付けておきたい

基本的な知識

- ・剤形ごとの品質の重要なポイントを知る
 - ・固形剤; 溶出試験、異物対策
 - ・注射剤; 不溶性異物試験、無菌性の保証
- ・剤形ごとの製造法/設備を知る
- ・GMP/公定書(日局・薬添規など)を知る
- ・レギュレーション
 - (外国製造所認定/MF/軽微変更・一変申請)を知る
- ・確率統計の考え方を知る(バラツキ & OC曲線)
 - 統計計算ではなく、考え方/活用方法
- ・原料/資材メーカーの品質保証/製造方法を知る
- ・多くの失敗事例を知っておく

2. OOS/OOTについて

- 1) OOS/OOTの考え方
- 2) OOS/OOTの仕組みと違い
- 3) OOTの導入について(工程能力指数の活用)
 - ・経年で低下する場合
 - ・ 3σ で一律 & 個別の対応
 - ・工程能力指数 C_p と C_{pk} で、規格幅に対して評価
- 4) OOTを 3σ に設定して何度もOOTが出ている事例対応

1) OOS/OOTの考え方

昔;

試験結果が規格外

→再度試験を行った→適合

→再度試験を行った→規格外→再試験→適合

→再サンプリング後に試験→適合

ロットは適合との判断

1) OOS/OOTの考え方

今；

適合の判断は適切か？

合格するまで試験を行うのか？

試験のバラツキで適合したかもしれない

再サンプリングしたところが適合だったかもしれない

試験結果を尊重し、調査なしに棄却しない

調査後に根拠を基にどうするかを考える

1) OOS/OOTの考え方

- **目的**

規格外/管理値外試験結果が発生した場合、
その調査に関する考え方と手順を定める

- **適用範囲**

規格を持つ原薬、原料、資材、中間製品・・・。

- **考え方**

- 試験中に試験のミスがあれば中止する。
- OOS/OOT結果が得られた場合は調査する。

2) OOS/OOTの仕組みと違い

- ・OOS/OOTが出たら報告する。

ラボ調査→エラー有→最初の結果は棄却し最初から

↓明確なエラー無

製造工程の確認→製造に問題有→該当ロットの対応

↓製造工程に問題無

- ・ラボエラーのための調査試験
- ・リテスト(再試験)実施
- ・再サンプリンによる再試験は慎重に行う

2) OOS/OOTの仕組みと違い

OOSは規格外

OOTはトレンドなので、規格の内側管理

つまり、規格外になる前に早めに問題を把握し、
対策を行う。

Alert/Actionの設定と同じ考え

よって、OOTが出て、「様子を見る」で片付けていると
GMP不備を指摘される可能性がある。

かつ、「様子を見る」で処理できるなら、OOTの値が厳しすぎる
可能性もあるため、設定値を変更する。

3) OOTの導入について(工程能力指数の活用)

- 規格に入っているだけでなく、規格よりも狭い範囲で管理を行う。
 - 早い段階で問題点を見つけることができる。
 - 工程能力指数(C_p 、 C_{pk})の活用
 - 1.33であれば、規格幅は 4σ の余裕
 - 1.00であれば、規格幅は 3σ ＝管理図と同じ
 - 0.67であれば、規格幅は 2σ
 - 3σ 管理で行うか、もっと厳しく管理するか
- WHO-GMPにOOT導入→PIC/S-GMPへ

工程能力指数とは ウィキペディアより

工程能力指数 (process capability index)

品質管理の分野において、ある工程の持つ工程能力を定量的に評価する指標の一つである。

規格幅 (上限と下限の幅)	工程能力指数	管理状況
4 σ (片側2 σ)	0.67	×
6 σ (片側3 σ =3 σ 管理)	1.0	△
8 σ (片側4 σ)	1.33	○
10 σ (片側5 σ)	1.67	◎

工程能力指数の求め方

USL 上側規格値 LSL 下側規格値

μ 母平均の推定値(平均値を代用)

σ 母標準偏差の推定値(データからの標準偏差)

母集団 の平均値と標準偏差を産出するために、
母集団からサンプリングしてデータを得る
データが多いと母集団を正確に反映している
データ数が少ないと異なる確率が増す。
データ数が少ない時は、分散を割る n 数の代わりに
 $n-1$ を使う $\Rightarrow$ 標準偏差が大きくなる σ_n σ_{n-1}

工程能力指数の求め方

$$\hat{C}_p = \frac{USL - LSL}{6 \times \hat{\sigma}}$$

平均値が調節可能で両側規格が設定されている場合にのみ適用できる。平均値が規格幅の中心からはずれると、正しく評価できない。

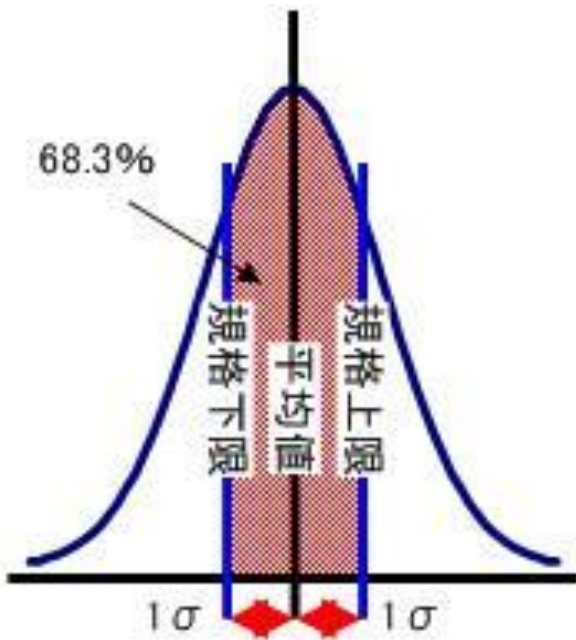
$$\hat{C}_{pk} = \min \left[\frac{USL - \hat{\mu}}{3 \times \hat{\sigma}}, \frac{\hat{\mu} - LSL}{3 \times \hat{\sigma}} \right]$$

特性値の平均値が規格幅の中心からはずれているとCpでは過大評価となるので、その影響を考慮した形。平均値が規格幅に入らないとCpk < 0となる。

CpとCpkの違いと活用(平均値が規格中央)

<http://quality-mind.cocolog-nifty.com/qualitymind/2009/04/post-7812.html>

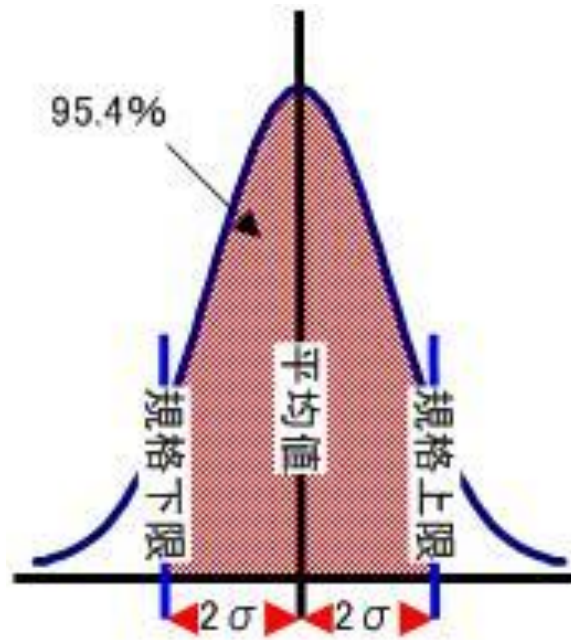
±1σの時



Cp 0.33

Cpk 0.33

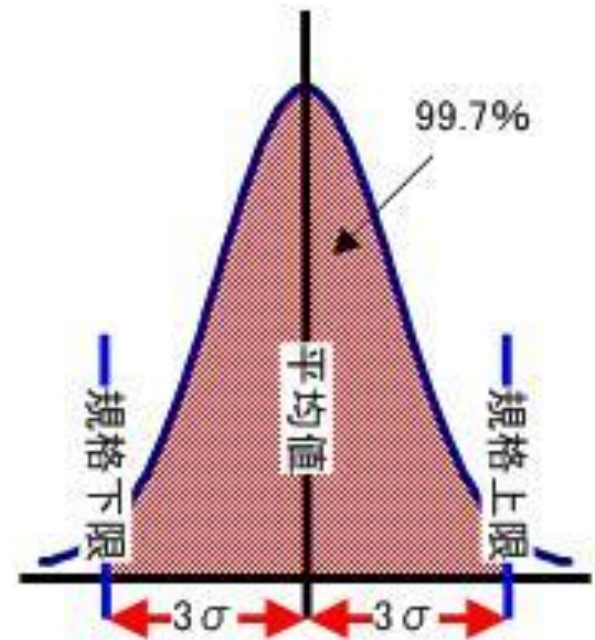
±2σの時



0.67

0.67

±3σの時



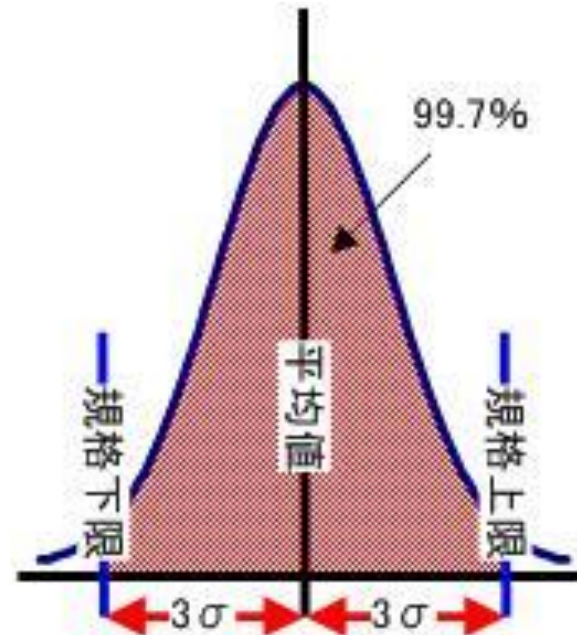
1.00

1.00

CpとCpkの違いと活用

(平均値が中央から外れた場合)

±3σの場合



平均値の場所	Cp	Cpk
真ん中	1.00	1.00
1σ上	1.00	0.67(2σ)
2σ上	1.00	0.33(1σ)

CpとCpkの活用の違い

Cp=Cpk=1.00の場合

平均値は規格幅の真ん中にあり、
バラツキ(σ)は規格幅の 6σ ($3\sigma \times 2$)に該当している

Cp=1.00 Cpk=0.67の場合

平均値が規格幅の真ん中から 1σ ずれている、
バラツキ(σ)は規格幅の 6σ ($3\sigma \times 2$)に該当している

Cpは規格幅に対するバラツキの指標

CpkはCpに平均値の規格幅の中心値からのズレを
反映したもの

OOTの導入

- ・経年で低下する場合は、* %以上で管理
 - ・規格値よりも内側に管理
 - 3σ (99.7%)、 2σ (約95%)
- ・試験結果の 3σ (2σ) 管理
- ・工程能力指数 C_p と C_{pk} を評価して、
規格値に対して評価 (不安定なものを管理)
- ・原薬メーカーのCOAの値と受入試験の差管理
- ・特に換算原料 (受入試験結果で仕込む)

OOTを導入

⇒

3σは管理図管理/工程能力指数は規格値との関連

4) OOTを 3σ に設定して

何度もOOTが出ている事例対応

3σ でOOTを設定

- ・OOTが1/10回出ている $\Rightarrow 3\sigma$ なら1/330回
 σ の選定が適切でない。
- ・忙しい中OOTを出す
調査、原因分らない
 $\Rightarrow$ 「様子を見る」と責任者が記録する
- ・OOTが出る $\Rightarrow$ OOT報告 $\Rightarrow$ 「様子を見る」 $\Rightarrow$ OOT
これを繰り返している。

$\Rightarrow$ 工程能力指数(Cpk) >3

だったら、 3σ にせずに 4σ にすればOOTは？ $\Rightarrow$ なくなる
 3σ は工程管理、OOTは規格に対する管理

ラボエラー調査

- 1) ラボエラーチェックシート活用
- 2) 試験器具、溶液の試験終了時まで保管
- 3) 明確なラボエラーが断定できない時
- 4) 安定性試験で含量が低下事例を考える
 - ・ラボエラー有無
 - ・過去の安定性試験のデータ参照
 - ・標準品と検体の面積値検証
 - ・データ処理の確認
- 5) 安定性モニタリングで溶出試験がOOS/OOTの対応事例
- 6) 強熱残分試験のOOSの対応事例

1) ラボエラーチェックシート活用

- ・OOS/OOTが出たら書面にて報告する。
- ・ラボ調査はQCで行う

ラボ調査

- ・ラボ調査チェックシートに従い、ラボエラーの有無確認
- ・器具の間違いはないか
- ・計算のミスはないか
- ・試験結果から類推できるミスはないか
- ・標準品は正しいか
- ・HPLC/GCなら、面積/ピークハイは従来と違ってないか
- ・標準品は正しいか
- ・測定装置は正しいか

2) 試験器具、溶液の試験終了時まで保管

- 試験器具

- 器具の間違いはないか
ホールピペットやメスフラスコの間違いは、
試験結果が単純な比例配分になる。

- 溶液

- 溶液が残っていたら、その溶液を分析することにより、
どの段階からOOS/OOTになっているか確認できる

3) 明確なラボエラーが断定できない時

- ・ラボ調査

- ・明らかなラボエラーが見つかった
 - 最初の試験は破棄して、やり直し
- ・明らかなラボエラーが見つからない
 - 該当ロットの製造での逸脱などがなかったか
製造に問題がなかったか
 - 見つければ、該当ロットの対処

4) 安定性試験で含量が低下事例を考える

- ・ラボエラー有無⇒OOSの手順
- ・過去の安定性試験のデータ参照
 - ・過去の安定性データと同じ傾向が起きているか？
 - ・過去の安定性ロットと今回のロットの製造に違いは？
- 3H(初めて、変更、久しぶり)-4M(方法/設備/材料/人)分析
- ・標準品と検体の面積値検証

UVランプが低下していなければ面積値は前の試験結果と大きく変わらない。

標準品＋検体の他に、値が既知のサンプルを追加して、それが前の結果と一致しているかを確認する。
- ・データ処理の確認 ピークの検出、処理(垂直/接線)確認

5) 安定性モニタリングで溶出試験が OOS/OOTの対応事例

- 1) 25°C × 60%と承認当時保管条件空欄
(成り行き室温)結果の相違時
- 2) 25°C × 60%への対応

安定性モニタリングがPIC/SのGMPガイドライン対応の6つのギャップの1つとして必須になった。

このことから、溶出試験への影響が製品回収の大きなリスクになっている。

6) 強熱残分試験のOOSの対応事例

試験のノウハウを身に付ける

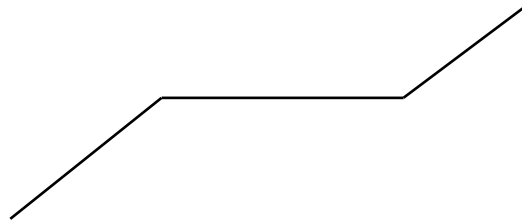
試料をルツボに入れ、焼き残る残渣が一定(例1.0mg)以下

- ・1.0mgをオーバー
- ・マイナスのデータ(本来あり得ない)

⇒ 先輩からのアドバイス

- ・よく焼いたルツボ表面に一次水分付着後二次水分付着

重量



時間の経過

- ・前までは増加のところで量っていたため規格値から逸脱
- ・水平なところで量るようにしたところ、ミスをしなくなった

OOSを起こす原因が試験方法にもある

- ・試験方法に脆弱な部分がないか？
 - ・輸液中の Na_2SO_3 の含量
 - よく混ぜると規格を下回り、混ぜないと規格超える
(空気中の酸素と反応して亜硫酸が硫酸に)
 - ・輸液中の酢酸の定量
 - 水蒸気蒸留で酢酸と一緒に飛ばす
 - 過熱を強くすると含量が低めになる
 - ・ビタミンAの定量(カール・プライス反応)
 - 変色する青色を見るため試薬の入れ方により変動
- ・試験者の癖がOOSを起こしている
 - (OOSを起こしやすい試験者がいる)
 - ⇒リテストの場合には、このような試験者は避ける

製造工程の調査

- 1) 該当ロットの逸脱確認
- 2) 最近のロットの試験結果の確認
- 3) 最近のインプロデータの確認

⇒ 明確なラボエラーが見つからなかった場合は、必ず製造工程の調査をQAの責任で行う。

1) 該当ロットの逸脱確認

- 該当ロットの製造作業のレビュー
 - 逸脱有無
 - 製造記録確認
 - 使用した原料、製造履歴(トレンド確認)
 - 原料メーカーのCoA
 - それまで試験した他のロットとの比較 など

2) 最近のロットの試験結果の確認

原料や製品の過去の試験結果の確認

- ・原料の値が通常と比較してどうか
同一原料が、他のロットに使用されているか
- ・製品の値が通常と比較してどうか
- ・3H(初めて、変更、久しぶり)の時は、
特に過去のデータを確認する癖を付けておく
- ・原料/資材ロット記載したロット毎のマトリックス表
原因が原料/資材にある場合に見つけるヒントに
- ・規格内に入っている問題になる場合がある

3) 最近のインプロデータの確認

- ・IPC(インプロセスチェック)データの確認

- ・どのようなインプロデータがあるか把握

製造販売承認書に工程内管理が必要な項目記載

- ・データは他と比べてどうか
- ・何かトレンドがあるか

ラボエラー無し & 製造に問題なし

- ・ラボエラー調査のための試験を行う場合もある
 - ・ロットを不適合の判断をする場合もある
 - 該当ロットに問題があれば、その対処を行う
- 製造記録がトレースできるように、
トレースに必要な記録があるような記録が望ましい。
- 明らかなラボエラーは見つからなかったが、
ラボエラーの可能性もあり否定できない
 - リテスト(再試験)実施

再試験実施の問題点

- 1) 再試験のための調査
- 2) 試験者数と試験数
- 3) 再試験の判定
- 4) サンプルング時の問題有無
- 5) 再サンプルングのための調査
- 6) 再サンプルングの根拠
- 7) OOSを考慮して最初にどの程度
サンプルングするのか
- 8) 最初のデータを棄却するためにはどうするか

1) 再試験のための調査

- ・ラボエラー調査から明確なラボエラーは見つけられなかった。
- ・製造工程の調査からも特別問題はなかった。
- ・試験者は過去にラボエラーを起こしているか。



ラボエラーが否定できない(可能性がある)
再サンプリングを数か所から行い、評価をする。

→問題ない値であればリテストへ

→問題があれば製造工程で何かが起きている

1) 再試験のための調査

- ・サンプリングした箇所(ドラム)からの再サンプリングによる調査も行う場合がある。

その製剤がどのような特性を持っているかも考慮

- ・均質性データ
- ・バラツキ易い製品か
- ・製造作業で掻き落とし作業などないか
最後のドラムなどで起き易い

2) 試験者数と試験数

- 再試験は、元の試験を実施した分析担当者とは別の者が単独又は共に実施する。
- 再試験回数は事前に承認 $n=4\sim 7$
- 過去にFDAの査察を何度か受けたが、
 $2人 \times n=2$ の方法で問題とはならなかった。
⇒その後、FDAから指摘
できる限りラボエラーか製造でのエラーか、
特定するように

3) 再試験の判定

- ・リテスト(再試験)

- ・再試験に使用する試料は、OOS/OOT結果が得られた同一の試料から取ったものを使用する
- ・再試験の方法は事前に品質保証組織によって承認されたものである。その結果の採用の仕方についても事前に確認しておく。
- ・ラボエラーが考えられない場合はリテストには進まないで、考察ではラボエラーも否定できないと記述する。→第三者が後日読んで納得？

3) 再試験の判定

判定基準; **全てのデータは規格に適合する**

- 全てのデータが規格に入っていれば、
最初に定めていた値(誰の何番目等)を活用する
 - 平均値を用いると他のデータと異なる
- OOSのデータは棄却する

なぜ全てのデータは規格に適合していないといけないか

日本薬局方(JP)や承認書の試験にn数(試験数)が記載していないか？

これは何処からそのロットのどこからサンプリングして試験しても適合していることを意味している。

「20錠(カプセル)取り、均一にして100mgを秤量して・・・」
つまり、20錠の平均の値を保証している。

規格幅は試験バラツキも含めて規格設定がされている。

なので、試験がバラツクからと言って、平均値で判定しているのは、JPや承認書の試験を理解されていない。

規格を外れたデータがあり平均して適合させていることを
PMDAが知ったら、そのロットは不適合となり、製品回収のリスクを指導されるリスクが大きい。

なぜ平均値を使ってはいけないか

データはは製品品質照査で統計処理(主に工程能力指数のCpk算出)をする。

このとき、一部のデータに平均値が入っていると、基本統計量(平均値や標準偏差など)が正しく反映されない。

平均値を使ってはいけないとFDAのOOSのガイド来任にも明記されている。

4) サンプルング時の問題有無

最初のサンプルング場所に問題があり、他の箇所は問題がなかったのでは？

との質問にどう答えるか

4) サンプルング時の問題有無

・再サンプリング

- ・調査によってサンプリング工程のエラーの可能性がある場合
- ・元の試料の量が十分でない場合
- ・元の試料が劣化している場合

再サンプリングは、その根拠を明確にして、慎重に行う必要がある。

再サンプリングは代表資料を採取することが可能な場合においてのみ行う。

5) 再サンプリングのための調査

顆粒などの場合、サンプリングが悪い場合がある

→サンプリングが悪かったとの客観的根拠を残す

- ・サンプリング方法の検討
- ・サンプリングサンプルからインクルメントの取り方
顆粒などだと10gを均質に粉碎し→100mg
- ・粉碎が均質になっているか

フィルム錠ではフィルムが粉碎できない場合がある

- ・フィルムの目安で取っている
→粉碎しない代替試験方法などの切り替えておく

6)再サンプリングの根拠

- 合格する試料をサンプリングしているのではないかと
との危惧を客観的に否定する
- OOSの考察で再サンプリングの正当化を明確に
記述する。・・・と判断した。
- 判断に査察官が疑問を呈しても、
そのロットの品質が問題ないということが
明確になるようなデータを備えておく。

7) OOSを考慮して 最初にどの程度サンプリングするのか

- ・サンプリング量は再試験が出来る量を確保しておく
- ・再試験＋調査する量を確保できているとよい
- ・どのドラムからサンプリングしたか記録を残しておく

8) 最初のデータを棄却するためにはどうするか

- 一番簡単な方法はラボエラー
 - ラボエラーが明確でなくても、
調査でラボエラーの可能性を高める結果を得る
 - 結果が得られない時は、ラボエラーの可能性も
否定できないとの考察で再試験へ
 - 再試験は慎重に実施する
ラボエラーを起こし易い人は避ける
- 再試験の結果が規格に入っていると、
最初のデータを棄却できる

OOSが棄却できなかった時の対応

- 1) 原因究明
- 2) 是正対応 (CAPA)

1) 原因究明

ロット全体はどうなのか？

- ・ドラム内、ドラム間のバラツキは？
- ・どの程度の悪さか(どの程度規格外か)

他のロットへの広がりは？

長期安定性試験でOOS→規格外

他のロットは？

n=1の試験でロット全体を保証できるか
範囲の特定は？

⇒ 全ての出荷したロット回収の場合も

2) 是正処置CAPA(是正 & 予防)

Corrective Action and Preventive Actionの略号
不具合の再発防止に関する標準的な手法
法的要件ではないが海外では実施している

- **Corrective Action** → **是正措置**

同じ場所で再度同じことが起きないようにする(再発防止)

- **Preventive Action** → **予防措置**

まだ起こっていない場所で予測して防止する(予防)

流れ

- ①根本原因究明
- ②再発防止のための是正措置
- ③予防措置
- ④実効性検証

2) 是正処置CAPA(是正 & 予防)

- 逸脱
- OOS
- 苦情
- 自己点検 など

改善すべき場合、CAPAで管理して、
着実に実行する。

Key Performance Indicator KPI

CAPAの計画達成率をKPIにすることで、
確実に実践する

KPI key performance indicator

❁ 数値目標にしてはいけないKPI

逸脱件数、OOS件数 → 参考値

数値目標にすると報告が減る

❁ 数値目標にしてよいKPI

苦情件数、苦情回答日数、逸脱対応日数 → 削減

❁ 新しいKPI

- ・トラブルによる廃棄金額、手直しコスト
- ・生産計画の遅れの割合
- ・CAPAの実施状況/計画通りの達成率 等

FDAの指摘から

「逸脱件数削減を目標に掲げることへの是非」

1. 逸脱件数を削減の目標に
会議で反対したが、
(逸脱件数が減らずに、逸脱報告件数が減る)
今やそんなことはないとのことで採用に。
2. 包装工程で不良が見つかり、倉庫まで行った
製品を戻していた。しかし、逸脱報告せずに
報告が少ないと褒められる
3. FDAの査察官が工場のインナーのポスターを
見て何ですか？→逸脱/OOS削減 何件目標
査察官が「だめだ」→即、全工場のポスター外す

2) 試験委託先とOOS/OOT報告・判断

- 外部試験委託先でもOOS/OOTのSOPを作成
 - OOS/OOTは発生した時点で委託元に連絡
 - ラボエラー調査は委託先で行ってよいが、
それより先の試験は委託元と相談するのがよい
→ リテストし、1個のデータでも規格外が発生したら
そのロットに問題がなくても、判定は不適合
その判定をGMP上、取り消すことはできない。
⇒ 安易にリテストを行わず、よく調査してから
- 上記について、外部試験委託先と製造販売業者間で取決め事項に盛り込む

3) 外部試験機関でのOOS発生事例対応

海外から輸入、保管業で試験(外部A) & 出荷

- ・外部試験先でOOS

- ⇒ラボエラー調査したが明確なラボエラー根拠なし

- ⇒リテストしたら再現⇒不適合

- ・委託元では別の試験機関(外部B)に試験を委託

- ⇒海外の製造所で再度試験実施したところ適合

- ⇒既知サンプルで試験結果確認し試験に問題なし

- ⇒OOSの出たロットを試験し適合

- ⇒適合したので出荷？

この一連の判断並びに作業での問題点は？

- ・外部試験先

- ・委託元

3) 外部試験機関でのOOS発生事例対応

外部試験先

- ・既知サンプルを混ぜて試験をしていない

(不適合なロット並びに既知サンプルを新しいサンプルとして再試験する)

委託元

- ・外部AはOOSとの判断のまま外部Bの試験結果採用
(これはOOSで禁じている、“都合の良いデータ”の選択)
- ・外部Aのデータがラボエラーだと判断できないと、
そのデータは覆せない。
- ・海外製造所とデータの齟齬をもっと確認すべき
- ・外部Bの結果が規格値下限の値だったのに採用した
⇒分析バラツキからユーザーで試験し50%OOS発生

OOSの事例と対応

- 1) 錠剤硬度のOOTの事例対応
- 2) 海外製造所のOOS調査不備による
欠品リスクの事例
- 3) ラボエラー原因の製品回収
- 4) OOS不備による製品回収多発

1)錠剤硬度のOOTの事例対応

このケースも内側に厳しく設定していた。

OOTが出ても、品質には問題ないと判断して出荷

- 何のためにOOTを設定しているか？
- OOTだからと言って「様子を見る」はGMP不備のリスクもある。

硬度は下限は欠けクレーム

上限は崩壊試験/溶出試験の経年で問題ないか？

2) 海外製造所のOOS調査不備による欠品リスクの事例 標準品ロット変更時の確認不備

製品

米国の大手製薬企業の英国法人が、
英国の大手受託製造所に製剤委託
→日本の製薬企業で包装

ある成分の試験結果が製造販売承認書の規格を下回った
製造所OOS調査→原因が不明→再度試験(規格外)
英国法人もOOS結果を受けて調査→規格外の結果を追認
調査した結果、原料の主成分の含量が低かった(天然物)
→日本の製薬企業に連絡

英国法人で在庫している原料は主成分の含量低い

2) 標準品ロット変更時の確認不備による欠品リスク

トラブルが起きた時にどう対処するか

1. 物流在庫はどのくらいあるか

→3～4か月 包種により差がある

2. 再度、生産するにはどの程度かかるか

→適合する原料がないため、原料入手が必要

→原料メーカーの在庫数ロットを確認したが規格外

3. 適合する原料入手困難

該当規格は薬効に関係ない香料の規格値

→香料の規格値を変更する方法が考えられた



審査管理課に相談 →一変申請に向けて検討

2) 標準品ロット変更時の確認不備による欠品リスク

その後の対応

1. 他の原料メーカー(日本)を調査

- 持っているとのことで、規格に適合か確認
- 適合

2. 米国のQAが調査

- 標準品のその成分が従来の標準品より含量が高い
- 従来の標準品が供給停止になり、
 - 別の会社の同じ名前の標準品を購入していた。
 - 同定する時に、ピークを間違えていた。
 - 正しい標準品で行うと製剤は問題なかった
- 審査管理課立腹
- 大手の製薬企業もミス

2) 標準品ロット変更時の確認不備による欠品リスク

- ・標準品のGCチャートと比較しなかったのか？
RTの比較
- ・そのロットの前後で何か変更はなかったかの調査は？
トラブルは3H(初めて、変更、久しぶり)の時に起きる
- ・それまでトラブルがなかったのに、原料の在庫品も不適
原料の在庫品までも不適があるのか？
- ・原料の保存サンプルは再度分析しなかったのか？
過去適合した原料がもう一度試験をしたら不適は可笑しい
- ・英国の受託会社、英国の大手製薬企業のQAでOOS調査
原因が分からず、グローバル本社QAが調査で判明

3)ラボエラー原因の製品回収

1)凍結乾燥製剤の製品回収(2005年)の事例

この事例は、ラボエラーだったが、ラボエラーと認識されずに誤った結果を出し、
その結果を用いて換算した計量を行い、
その結果、逸脱が生じ、
対処した結果、製品は規格内、
製造場所変更ロットであったので、長期安定性試験
試験の2年目で規格外

凍結乾燥製剤F-Vの製品回収(2005年)

2年経年品で水分量が規格をオーバー

- ・原薬力価が通常より高かった1,036 μ g
通常950 μ g～980 μ g
これまでの値と比較しなかった→OOTの仕組みがあれば
- ・原薬メーカーとの試験成績書と比較
CoAの確認は試験項目に入っていた→有無だけ確認
CoAを何のために確認しているかの目的欠如
- ・試験者やリーダーは換算仕込原薬と知らなかった
換算仕込みだと試験結果の値を使って仕込み量決定
製造に大きく影響する→標準品 & 試料ともn=1で試験

凍結乾燥製剤F-Vの製品回収(2005年)

2年経年品で水分量が規格をオーバー

- ・委託先の責任者から、品質管理責任者に電話で確認
通常より高いが問題ないか？
⇒問題ないと返答(記憶) 何故、確認しなかったか？
- ・工場内での試験サイトの変更時
それまでは微生物グループで試験→理化学グループへ
同じ品質管理部内とのことで**サイトバリデーション行わず**
 - ・初めての試験だった
 - ・標準品が難溶性だったために試料含量が高くでた
→3H(初めて、変更、久しぶり)時にトラブルが起き易い

凍結乾燥製剤F-Vの製品回収を生かす

- OOTの導入
 - 規格幅より内側に管理値を設定
 - COAと受入試験結果の差が＊以上あればOOT
- 換算原料の試験はn数は複数(標準品含め)
- 試験者の認定制の導入
- 品目ごとのノウハウ集(研修用)
 - 重要な項目記載
 - 過去の重大な逸脱/苦情を記載
 - 研究部門からの重要な引継ぎ事項記載

4) OOS不備による製品回収多発

製品回収事例から学ぶ <http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/kaisyu.html>

- ・定期安定性試験(12箇月)の溶出試験において承認規格に適合しないことが判明したため**1ロットだけ**製品回収
- ・通常生産時と比較し**打錠圧**が後半において管理範囲外に達する状況が発生しそれが原因で安定性モニタリング試験(24箇月)の溶出試験において6時間経過時の溶出率が承認規格を超える結果があったため製品回収
- ・出荷試験の溶出結果を再確認したところ**データの取扱いが不適切**であり出荷時の品質に問題があることが否定できないと考えられたため製品回収
- ・承認規格には適合しているものの溶出規格において当社で規定した**自主基準に逸脱した**製品ロットが流通していることが判明したため製品回収
- ・**原薬の結晶特性**が安定性モニタリングの溶出試験に影響して不適合になり製品回収
- ・**海外での安定性試験**において、溶出試験の規格に適合しないため製品回収
- ・長期安定性試験で溶出試験が不適合なため**全てのPTP製品回収**

3. リスクアセスメントの実施と活用

原薬医薬品製造でのリスクとは？

1) 健康被害

ヘパリン、エチレングリコール、小林化工

2) 欠品(安定供給)

患者様 & お客様の健康 経営リスク

3) 製品回収(原薬の問題で製品の回収)

製品回収の費用負担(実損、回収コスト等)

4) GMP適合性調査不備で新製品の承認が遅れる

機会損失の負担

5) 経営上のリスク

・安全 ・Compliance ・顧客満足 ・利益

本当のリスクは？

- ・不正を不正と思わないリスク
- ・不正を実施しても構わないと思うリスク
- ・不正を行っても処罰されないリスク
- ・逸脱/OOSをあげないリスク
- ・自分で考えることをしないリスク
- ・考える基礎能力欠如のリスク
- ・自ら学ぼうとしないリスク
- ・経営層が「品質は大切」と言っておきながら、
その実践を行っていないリスク
- ・良い医薬品を提供するとの思い欠如のリスク

GMPとはなんだろう？

GMP省令として求められている。

なぜ法律で求められているか？

- ・医薬品は試すことができない
- ・信頼して服用する
- ・一定のルールが求められている(⇒GMP)

GMPの仕組みは品質保証

悪意を持って、SOP違反、報告しないことがあると、いくらGMPを行っていても品質は保証されない。

人は悪いことをするからできないようにするという

“性悪説”が基本 ⇒私はこれが嫌いだった！

30年QC&QAを担当して、人は魔が差すので、
仕組みは性悪説で、運用は性善説で行う。

望ましい姿

仕組みは性悪説で構築し、行動は性善説で行う。

- ・SOP違反は犯罪行為と理解する。
- ・自分の造っている/試験している/管理している医薬品を胸を張って家族に、友だちに薦められるか？

GMP3原則を日頃から実施しているか。

- ・5Sを実践する
- ・問題点があれば報告する
- ・SOPを理解しSOPに従って実施している

⇒品質は、一人ひとりが創っている(人が創る品質)

その製造所/会社の品質が悪いということは自分たちの質がまだまだ足りないと自覚するくらいの誇りを持ちたい

人の感性が品質を守る

（感性による製品回収防止例紹介）

＊ ＊ 250錠包装追加生産時に発見

- ・ ＊ ＊ 250錠包装の添付文書に
250錠包装が記載されていない。
- ・ 通常の検査以外で発見

＊ ＊ -Sの個装箱受入れ試験時に発見

- ・ mgの所が、gになっている。
- ・ 工場の受入検査で発見（通常は発見できない）
- ・ 校正紙が間違っていた。入荷個装箱＝校正紙 ⇒ 適合
- ・ 試験者は理化学試験の経験がありgでなくmgと知っていた

工場を救った一人の女性の感性（半導体の製造所）

NEC熊本工場は半導体の製造を行っていました。

半導体製造に置いては、歩留りがコストを左右するために、工場一丸になって不良率低減に取り組んでいました。

しかし、どれだけ取り組んでも、他のNEC半導体工場に比べ不良率が高い状態で、熊本工場の存続が議論されるほどでした。

ある朝、入社して数年の若い女性がいつもより少し遅く家を出たため、自宅と工場との間の踏切で電車待ちにあいました。

工場は電車から1kmほど離れた場所にありました。電車が通った時、かなりの振動を感じました。

彼女は仕事をしながら、今ちょうど電車が通る時間だと思い電車の振動を感じるかどうか静かに立っていましたが振動は感じませんでした。

何故なら、研修で半導体の製造では振動が悪さをして不良品を増やすと教わっていました。

工場を救った一人の女性の感性(半導体の製造所)

また、工場が不良率低減に向けて一丸となって活動していることも知っていました。

彼女は、朝の踏み切りで振動を感じたこと、工場内では振動を感じなかったことをリーダーに伝えました。

リーダーは「僕はよくわからないけど、あなたがそう思うなら一緒に工場長のところに行って話をしましょう」と言って工場長のところに行きました。

工場長は女性の話を聞き、途中で思わず女性の手を取り「ありがとう」と伝えました。

工場長は直ぐにわかったのです。電車が通った時の振動が工場の設備にも伝わり、不良率を高めていることを。

そこで線路側に側溝を掘り水を貯え、振動を吸収するようにしました。水が振動を和らげる良い方法だからです。

工場を救った一人の女性の感性(半導体の製造所)

その結果、熊本工場の不良率は劇的に下がり、他の半導体を製造する工場より不良率が下がりました。

これまでの取り組みもあったからです。ただ振動が不良率を大きく高めていました。

若い女性社員が工場を救った事例ですが、彼女だけでなく、普段からきちんと研修を行っていた。

リーダーも、彼女の意見を取り入れて工場長のところまで一緒に行った。リーダーが「気にしすぎ、仕事に戻って」と言っていたら改善はありませんでした。

そして、工場長がよく問題を知っていたこと、何よりも社員が気楽に工場長のところに話に行ける風土を醸成していたからだと思います。

どれだけ普段からやるべきことを行い、一丸となって取り組むことが大切かとの事例だと思います。

基礎知識が会社を救う(雪印乳業食中毒事件)

雪印乳業; 食中毒事件⇒トレーサビリティ&知識不足

平成12年6月; 大阪工場製造牛乳製品

当初、大阪工場が問題視されたが、原因は大樹工場

大樹工場の粉乳が大阪工場の製品に使われていた

停電(殺菌中)⇒菌が増殖する温度で数時間

細菌試験不適合⇒再度殺菌⇒適合⇒出荷

学ぶこと

1) トレーサビリティが弱く直ぐに原因究明ができなかった。

製造記録にどの原料をいくら使ったかの記録が無かった。

記録があれば大阪工場の製品を全て回収しなくてよかった。

2) 黄色ブドウ球菌が毒素を生産することを知らなかった

工場長が新聞社のインタビューに「菌が毒素を出すとは知らなかった」と回答。

微生物試験担当者&微生物試験の組織長が適切

に判断していれば、今も雪印乳業は存続していた可能性が大きい

割れ窓理論 アメリカの犯罪学者ジョージ・ケリング

「建物の窓が壊れているのを放置すると、誰も注意を払っていないという象徴になり、やがて他の窓もまもなく全て壊される」

治安が悪化するまでには次のような経過をたどる。

- ❁ 建物の窓が壊れている。
- ❁ ゴミのポイ捨てなどの軽犯罪が起きるようになる。
- ❁ 住民のモラルが低下して、地域の振興、安全確保に協力しなくなる。それがさらに環境を悪化させる。
- ❁ 凶悪犯罪を含めた犯罪が多発するようになる。

したがって、治安を回復させるには、

- ❁ 一見無害であったり、軽微な秩序違反行為でも取り締まる(ごみはきちんと分類して捨てるなど)。
- ❁ 警察職員による徒歩パトロールや交通違反の取り締まりを強化する。
- ❁ 地域社会は警察職員に協力し、秩序の維持に努力する。

NYの凶悪犯罪撲滅 元ジュリアーニ市長

- ❁ 「路上での強請の問題」を取上げた
橋やトンネルの近くでとりわけ悪質な強請が行われていた
- ❁ 交通規則を無視した道路の横断を取り締まる
車道に出ただけで交通違反切符を切り、その段階で相手の素性或逮捕状が出ているかの有無を調べた
- ❁ 1か月もしないうちに強請は激減した

具体策:

- ❁ 警察に予算を重点配備し、警察職員を5,000人増員して街頭パトロールを強化
 - ❁ 落書き、未成年者の喫煙、無賃乗車、万引き、花火、爆竹、騒音、違法駐車など軽犯罪の徹底的な取り締まり
 - ❁ 歩行者の交通違反やタクシーの交通違反、飲酒運転の厳罰化
 - ❁ 路上屋台、ポルノショップの締め出し
 - ❁ ホームレスを路上から排除し、保護施設に収容して労働を強制する
- ↓
- ❁ 殺人事件が2/3、全体の犯罪件数57%、発砲事件は75%減少し、全国水準より低く抑えた。

元ジュリアーニ市長

- ❁ 最初から大きな一歩を踏み出す必要はない
- ❁ 解決策を出しやすい小さな問題が望ましい
- ❁ 解決策が示されれば、希望が生まれ、有権者や部下、さらに批判的だった者までが、口先だけでなく現実に行動が起こされ、はっきりした変化が生まれていることに気づく。

品質ヒヤリハット

💖 危険予知トレーニング (KYT)

💖 品質における品質危険予知を知ること

ハインリッヒの法則

重大事故の陰に29倍の軽度事故と、
300倍のニアミスが存在する

MBWA Management By Wandering Around

この言葉は、岸義人先生の言葉である。エーザイ(株)の内藤社長が、この言葉にいたく感動して、製造所の幹部に伝えた。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。そういったコミュニケーションから生の情報が入る。現場の声を把握しておくことが、判断の方向性を間違わない判断の基になる。

小林化工のケースでも責任者が現場を知らない!

日本電産会長 & 創業者 永守重信氏

「病は気からと言うが、企業もおかしくなるのは社員の心や経営者の心情からだ。まず心を治さないと会社はよくなるしない。企業再建で感じるのは社員の心が病んでいることだ。社員の心が病むのは経営者に問題があるからだ。

経営者に問題があると、社員の士気はどんどん落ち、品質やサービスの質が低下する。経営者への不満と不安の繰り返しで業績はさらに落ちて行く。

⇒

会社は立派なコンプライアンス方針とガバナンス体制を敷いていました。しかし、大きなコンプライアンス違反が何度も起きました。

ではなぜ、違反をするのか？

それは別に業績に対する厳しい締め付けがあるから。

それを達成できないと厳しく評価される風土、トップの考え方があるから。社員の一人がおかしくなっても、それは大きな影響を与えないが、トップの一人がおかしくなると、会社がおかしくなる。

業績で厳しく締め付けると、マネジメントはその業績を重視してする。その典型が最近では東芝だった。

トップの経営判断ミスの業績悪化を隠すために、部下に無理な利益創出を強いて、コンプライアンス違反になった。

小林化工さん、日医工さんにも同じことがあった。

目先の利益が大きな損失だけでなく経営リスクを招いた。

企業は利益を上げるので効率化は当然！ バランス感覚

医薬品製造における薬機法違反

熊本県化血研 110日間の業務停止 & 業務改善命令

- ・承認書との齟齬(40年間)
- ・一斉点検(約7割に承認書との齟齬)
- ・無通告査察スタート(必要により)

和歌山県山本化学工業 22日間の業務停止命令 & 業務改善命令

- ・MF違反/GMP省令違反/承認書との齟齬
- ・無通告査察強化(リスクの高いものから)

愛知県の松浦薬業 34日間の製造停止 & 改善命令

- ・自社品は製品回収、違反した生薬を使った他社は回収なし
- ・承認書と齟齬

SOP通り作業を行っているか？

協和発酵バイオ (FDAの警告状⇒18日間の業務停止・業務改善命令)

- ・今やっている作業がSOPと違うとは知らなかった。
- ・SOPが改訂されずに新しい作業を行っていた。

小林化工 健康被害 116日間の業務停止命令 & 業務改善命令

- ・SOPでは二人作業になっていたが、一人で行った。
- ・ダブルチェックになっていたが、確認していないのに確認した記録にしていた。承認書に記載されていない作業。

日医工 約90製品回収 32日間の製造停止と24日間の販売停止命令

- ・安定性試験を行うことになっていたが、忙しくてすべてできないので、取捨選択して行っていた。⇒判断ミス！
- ・最初の試験不適、次の試験適合。良い方を選択した。
- ・承認書と齟齬あり。

SOPに対する軽視

・包装工程の生データの認識

子会社の非常勤取締役になり、午後の取締役役会に出るため、朝から行き、包装工室でブラブラしていた。ラインでは製品を包装していたが、壁際の机でカートンに個装を詰めていた。そこで、作業者に「何をされているのですか？」と尋ねた。「昨日の製品でカートンが不足して、今日出庫されたので、詰めています」。そこで、「記録は？」。「記録は昨日で終わっています」。

⇒

生データとは？ 記録の偽造にあたる。

前から行っており、誰も疑問に思っていない。

部長クラスは知らなかった。

SOPに対する軽視

・カラムの理論段数

初めて試験をしたところ、カラムの適合性の理論段数が下回った。そこで上司の課長に伝えたところ、「昔からそうだからそれで試験を進めてください」と言われ試験をした。

⇒

承認書からの違反にあたる。

部長は知らなかった。

課長レベルで行っていた(昔の部長は知っていたかと)。

問題の大きさを把握していなかった。

品質地雷の先送りをしていた。

⇒一変申請により修正した。

SOPに対する軽視

・注射剤の不溶性異物試験のSOP違反

SOPではフィルターを通して異物なしの水で溶解するようになっていた。それを精製水で溶解して、不溶性異物試験を実施していた。その試験を作った者だったので、「それはSOPと違うけど、どうして?」「前任者から聞きました」「それで異物が見つかったらどうするの?」「そうしたら、SOP通りに行います」。

⇒

SOP違反をしていることに気づいていない。

SOPより、前任者の言葉を優先していた。

部長は知らなかった。

統計的な試験の意味が異なる。

SOPを知っていますか？

- 1) SOPを読んだことがありますか？
- 2) SOPを見ながら作業をしていますか？
(指図記録に記載されていればそれを見る)
- 3) 自分はSOP通り作業をしていると、
胸を張って言えますか？
- 4) SOPに書いてあることを理解していますか？
(何のためにその作業をしているか)

⇒ 全てYesなら素晴らしい。2)までも素晴らしい。
⇒ もし、弱いところがあるなら、SOPの読み合わせを行う。

意味のないことを一生懸命行っていた

包装工程でボトルのアルミピローをたくさん破いて、
ボトルの外観を見ていた。「なんでアルミピローを破
いてボトルを見ているのですか？」

「知りません。SOPに書いてあるのでやっています」
そこで現場の課長に尋ねても知らなかった。

最近赴任した部長が調査したところ、過去にボトルに
外観不良があったので、アルミピローを破いて確認し
ていた。ところが改善され外観不良はなくなったが、
SOPは改訂されなかった。

⇒今の作業なんのために行っているか理解されてい
ますか？ 試験方法の原理理解されていますか？

ステイタス表示/表記は大丈夫ですか？

今何の作業をしているかが、他に人にもわかる。
物が置いてあればそれは何かの表記がされている。
製品があれば、不良品/見直し品/良品がわかる。

⇒

この当たり前のことが出来ていない製造所が多い。
またこれが出来ていないのがあってもおかしいと思
わないのが、既にGMPの感覚から外れている。

- ・場所に表記 または現物に表記
- ・現場に、わけのわからないものが置いてある。
- ・誰が置いたかの名前がない。
- ・何時まで置くかの期限が表記されていない。

服装は大丈夫？

ある製造所の包装工程

作業者が手袋をしていない。⇒SOPでは手袋使用

- ・作業者はSOP違反
- ・周りの人は注意しない
- ・幹部も注意しない

⇒PMDA/県に人が見たらどう思うか？

この製造所はSOPは守るべきものではなく、
できたら守るものという文化がある。

きっと他にもSOP違反があるはずである。

⇒もし、手袋を付けての作業が大変なら、

SOPに* * 作業は手袋をせずに行うと規定する。242

隠蔽の意識がない行為

GMPの順守 ミスと違反の違い

各ドラムバーコード管理

バーコードで異種品確認 の仕組み導入

ところが守らずに、

作業効率を考え、ドラムが複数あり、一つのラベルを剥がし、そのバーコードを読ませた。



💖 間違って違う添加剤を持ってきた。

💖 違う添加剤を計量、仕込

→これはヒューマン・ミス？

やるべきことをやってのミスと守らないミスは違う

やるべき決まりを守って作業

メトセルを計量すべきところをエトセルのドラムが混じっていて、一部、エトセルが混入した。

⇒

次の仕込み工程で、異物除去のために金属フィルターを通す工程があった。

作業者は金属フィルター上に残るメトセルがいつもより多いことに気が付き、逸脱報告書を出した。

⇒分析したら、エトセルだった。なぜエトセルが？

この作業者の感性が製品回収のリスクを救った

二次的な間違いは絶対しない 特に意図したSOP外の行為はしない

計量の作業者は計量後、間違いに気付いた。そこで、翌日早朝に再度計量を行っていた。ところがエトセルはメトセルと同じ外観なので、十分除去出来ていなかった。

SOP違反(バーコードラベル剥がす)を知っていたので、報告できなかった。

- ・間違いに気付いた時点で逸脱報告を出す。
- ・製造指図 & SOP以外の行為は絶対行わない。
- ・自分で手直しはしない ⇒ **ミスではなく犯罪行為**
ミスには寛容に、犯罪には厳しく対処する

ある会社の出来事

駐車場の車の向き 生垣に排気ガスがあたらない

ルール化されているが守られない

→ルールを守れない人は辞めて貰うと宣言

→ルールを守れなかったので辞めて貰った

→全員がルールを守るようになった

社長の言葉；

ルールを守れない人が複雑なSOPを守れるか

「事故がなくなる理由安全対策の落とし穴」芳賀繁著

ルール違反を起こしやすくなる要因

1) ルールを知らない

意図的違反ではないが、ルールを知らなければルールを破っているつもりはなくても、ルールを知っている人や取締りをしている人から違反を指摘される可能性がある。

2) ルールを理解していない

なぜそうしなければならないか、なぜそうしてはいけないかを分かっていない場合に、ルールを甘く見て、違反のハードルを下げることもある。

3) ルールに納得していない

ルールが厳しすぎる。あるいは不公平だと感じられると破られやすい。

4) みんなも守っていない

社員研修で習ったルール(指差し呼称)も職場の先輩・同僚がだれも実践していないなら一人で守るのは難しい。

5) 守らなくても、注意を受けたり罰せられない

ルールに従うよう強力に働きかける手段として、違反者に対する注意や処罰がある。これらは残念ながら「お願い」より効果的で即効性があることを認めざるを得ない。

韓国原薬メーカー（注射剤と固形剤）の GMP適合性調査不備による製品回収

- ・該当製造所の原薬（注射剤の無菌原薬）を使用している製造販売会社にその原薬を使用した製品の回収と改善命令

⇒貴製造所の原薬で製剤の回収が起きた時の保証はどうなっていますか？（売買契約書）

回収費用を持つ契約だと大変！

原薬価格ではなく、製剤価格での賠償！

- ・該当製造所の原薬（固形剤）を使用している製造販売会社にその原薬を使用した会社に改善指示

水虫薬の回収と指摘事項

販売名 原薬製造所のGMP不適合

製品回収

株式会社ポーラファルマ (1)ルリコンクリーム1%
(2)ルリコン液1%
(3)ルリコン軟膏1%

マルホ株式会社 (1)アスタットクリーム1%
(2)アスタット外用液1%
(3)アスタット軟膏1%

第一三共ヘルスケア株式会社 (1)ピロエースZ液
(2)ピロエースZクリーム
(3)ピロエースZ軟膏
(4)ピロエースZジェットスプレー

東興薬品工業株式会社 (1)フットガンコーワ液
(2)フットガンコーワクリーム

原薬メーカー; 日本農薬(原薬はニチノー)?

販売名： 原薬製造所のGMP不適合

製品回収

回収理由 2015年10月27日

本製品に使用される原薬の製造所において、GMP管理上の不備が判明いたしました。弊社では当該不備を重く受け止め、当該製品について、市場にある使用期限内のロットを自主回収することと致します。

危惧される具体的な健康被害

原薬製造業者では、ロット毎に品質評価を行い、また製剤製造業者にて原薬受け入れ時及び製品出荷前に品質試験を実施して、製品の規格に適合していることを確認しております。そのため、当該製品による重篤な健康被害が発生する可能性はないと考えます。またこれまでに、本件に起因すると考えられる健康被害の報告はありません。

⇒

原薬製造所でのGMP不適合によりその原薬を使用した製品の回収は韓国の注射剤原薬製造所であったが、注射剤以外では初めてではないか

GMP適合性調査でGMPの問題発見

2016年3月9日(水)PMDA 品質管理部
不適合となった事例

国内原薬製造所(化成品)[承認前調査]

指摘内容

- ・ **農薬と設備を共用**。洗浄バリデーションの評価が不十分で
現行の洗浄方法では交差汚染の恐れがある。
- ・ バリデーション; 適格性評価未実施、検証項目不足、
重要工程パラメータの許容値を設定せずにPVを実施した
結果で設定。試験の技術移管が手順書のみ。

GMP適合性調査でGMPの問題発見

- ・変更管理; 変更にあたっての変更の影響評価の記載欄がなく、製品品質への影響評価を行っていなかった。
- ・逸脱管理; 製品品質への影響評価を行わずクラス分類。
さらに、軽微の逸脱に分類したものは是正措置を行わない
- ・OOS処理; 不適合品に関する原因調査が不十分であり、製品品質への影響も評価していない。
- ・農薬と設備を共有するにあたり、洗浄バリデーションと、生成工程の堅牢性として農薬を除去できることの検証が必要であったが、適切に実施されていない。

GMP適合性調査でGMPの問題発見

- ・スワブ法は行われておらず、リンス法のみでの検証で妥当であることが示せない。
- ・洗浄するまでのホールドタイムが7か月以上と長く、分解物による洗浄への影響が考慮されていない。
- ・ほとんどの設備機器のIQ,OQ,PQが実施されていない。
- ・乾燥工程では、乾燥機内の温度分布や乾燥のばらつきを検証していない。
- ・出発物質のメーカーを変更していたが、バリデーションの必要性について検証していなかった。また、変更の前後の不純物プロファイルの変化などの品質に対する影響を確認してなかった。

GMP適合性調査でGMPの問題発見

- ・上記変更の結果、中間体の光学純度が規格外となり、その是正措置及び再発防止措置として、原料の仕込み量を変更していた、この変更は十分な原因調査と検証結果に基づいたものではなかった。
 - ・原料の秤量ミスに関する逸脱では、原料の仕込み量が製造の重要なパラメータであるにも関わらず、軽微の逸脱である「クラスC」に分類していたため、製品品質への影響評価が適切にお紺われず、その是正措置を実施していなかった。
- ⇒・ホールドタイムは設定されていますか？
- ・古い製品まで不純物プロファイル確認されていますか？

Quality Culture (品質文化)

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

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

cmPlusのGMPplatformに連載

失敗から学ぶ(本の紹介&感想) <http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/error.html>

- 「東大式失敗の研究」中尾政之著 “違和感を見つけ、それを書き留める“
- 「失敗は予測できる」中尾政之著 “過去の失敗を生かして新しい失敗を防ぐ”
- 「事故がなくなる理由安全対策の落とし穴」芳賀 繁著 “目から鱗が落ちる”
- 「失敗学のすすめ」畑村洋太郎著 “失敗を生かさなければまた繰り返す！”
- 「ポカミス「ゼロ」徹底対策ガイド」中崎勝著 “一緒に考える。どう防ぐか”
- 「技術の街道をゆく」畑村洋太郎著 “技術とは？ ミス防止にもつながる”
- 「JALで学んだミスをふせぐ仕事術」小林宏之著 “基本を忠実にやる！”
- 「航空安全とパイロットの危機管理」小林宏之著 “リスクマネージメントの参考になりました！”
- 「失敗の科学 失敗から学習する組織、学習できない組織」マシュー・サイド著 “ミスの報告は処罰しない！”
- 「仕事で『一皮むける』 関経連『一皮むけた経験』に学ぶ」金井壽宏著 “失敗も含めた経験から学ぶ”
- 「会社はいつ道を踏み外すのか 経済事件10の深層」田中周紀著 “経営者の踏み外しは影響大”
- 「失敗の本質 戦場のリーダーシップ篇」野中郁次郎編著 “「不都合な真実」の直観”
- 「失敗の本質」戸部良一著他 “繰り返さないための取り組みが行われているか？”
- 「こうすれば失敗しない中国工場の品質改善」根本 隆吉著 “なるほど！”
- 「なぜかミスをしない人の思考法」中尾政之著 “過去の失敗事例を頭に入れる”
- 「原発と大津波 警告を葬った人々」添田孝史著 “想定外ではなく、想定内だが対策しなかった！”
- 「ジャンボ機長の状況判断 一失敗しない決断と行動」坂井優基著 “易占い 易経”
- 「絶対にミスをしない人の仕事のワザ」鈴木真理子著 “当たり前前の方が強みになる”
- 「反省させると犯罪者になります」岡本茂樹著 “人は自分がされたことを、人にして返すものです”
- 「林原家同族経営への警鐘」林原健著 “人の話を謙虚に聴くことの大切さ”
- 「あの失敗から何を学ぶか失敗学事件簿」畑村洋太郎著
- 「アンパンマンの遺書」やなせたかし著
- 「貞観政要のリーダー学」守屋 洋著
- 「失敗学の法則」畑村洋太郎著
- 「崩壊する組織にはみな『前兆』がある」今村英明著

工場を救った一人の女性の感性（半導体の製造所）

NEC熊本工場は半導体の製造を行っていました。

半導体製造に置いては、歩留りがコストを左右するために、工場一丸になって不良率低減に取り組んでいました。

しかし、どれだけ取り組んでも、他のNEC半導体工場に比べ不良率が高い状態で、熊本工場の存続が議論されるほどでした。

ある朝、入社して数年の若い女性がいつもより少し遅く家を出たため、自宅と工場との間の踏切で電車待ちにあいました。

工場は電車から1kmほど離れた場所にありました。電車が通った時、かなりの振動を感じました。

彼女は仕事をしながら、今ちょうど電車が通る時間だと思い電車の振動を感じるかどうか静かに立っていましたが振動は感じませんでした。

何故なら、研修で半導体の製造では振動が悪さをして不良品を増やすと教わっていました。

工場を救った一人の女性の感性(半導体の製造所)

その結果、熊本工場の不良率は劇的に下がり、他の半導体を製造する工場より不良率が下がりました。

これまでの取り組みもあったからです。ただ振動が不良率を大きく高めていました。

若い女性社員が工場を救った事例ですが、彼女だけでなく、普段からきちんと研修を行っていた。

リーダーも、彼女の意見を取り入れて工場長のところまで一緒に行った。リーダーが「気にし過ぎ、仕事に戻って」と言っていたら改善はありませんでした。

そして、工場長がよく問題を知っていたこと、何よりも社員が気楽に工場長のところに話に行ける風土を醸成していたからだと思います。

どれだけ普段からやるべきことを行い、一丸となって取り組むことが大切かとの事例だと思います。

映画「動脈列島」 一人ひとりが品質保証を担う

新幹線の騒音が社会問題！ それを取り上げた映画

名古屋地区の騒音が大きな問題になっていました。

主人公の近藤正臣は新幹線の騒音で苦しんでいる人を何とか助けたいと思い、陳情しますが取り扱って貰えません。

そこで、JR(当時国鉄)に名古屋の市街地を通る時は新幹線のスピードを落とさないと言事故が起きると脅しのレターを出します。JRは新幹線はスピードがいのちなので速度を下げません。

近藤正臣は実力行使に走ります。スピードを下げないと新幹線を止めると宣言し、実際に新幹線を止めてしまいました。

それでもJRはスピードを下げません。近藤正臣が宣告したことはことごとく成功し、警察は防ぐことが出来ませんでした。

映画「動脈列島」 一人ひとりが品質保証を担う

それでもJRはスピードを下げません。ついに＊月＊日の新幹線＊号を大破させると宣言します。止めて欲しければスピードを下げるようにと。JRはスピードを下げない判断をし、警察は東京から新大阪までの全線に300mごとに警察官を貼り付けました。不審者が近づくのを防ぐために警察官を配備しました。新聞記者が警察の責任者(田宮二郎)に、「これまで犯人のやることを防げなかったが、今回は防げるのか？」と尋ねました。責任者は言いました。「犯人が現れる場所に配備された警察官の質による」。近藤正臣が大破する場所を選んだところに配備された警察官は良い人で近藤正臣の困っている演技を見抜けず通してしまいました。しかし、モニタリングをされていて、連絡が本部に入った。

一人を新幹線の線路の中に入れたことがわかり、ヘリコプターを急きょ飛ばし犯人の目的(新幹線大破)を阻止することができました。

品質トラブルはどこで起きるかわかりません。起きた個所の担当者がしっかりしていると防ぐことができます。しっかりしている担当者をどれだけ多くするかが、強い現場と言えるのではないのでしょうか。

英国のダグラス少佐

(海軍の英国式の指導者)

「日本帝国の栄光と威厳は、一個の海軍士官にかかっている。言葉をひるがえせば、一個の海軍士官の志操、精神、そして能力が、すなわち日本のそれにかかっている」



- ❁ まさに、品質保証は私達一人ひとりの志操、精神、そして能力にかかっている
- ❁ 会社が品質保証をしているのではなく、それに携わっている一人ひとりが日々の一つひとつの課題を先送りせずに着実に実践する

どうすれば品質問題を防止できるか

- ❁ 3ゲン(現場、現物、現実) 5ゲン(+原理、原則)
- ❁ PDCA Plan Do Check Action 品質サイクル
- ❁ MBWA Management By Wandering Around
- ❁ 3H(変化、初めて、久しぶり)、5H(+犯罪、普段と違う)
品質課題が生じやすい
- ❁ 10分/1日仕事が終わってから振り返る(考える)
感性による品質保証(今)⇒祈りによる品質保証
- ❁ 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**
- ❁ 一人ひとりの総合力であり結果が今の品質、会社の実力

Spiritual5S(精神/整理・整頓・清掃・清潔)

1. ログセラピー(ヴィクトル・フランクル「夜と霧」著者)

精神 ⇔ 心 + 身体

心や身体が病んでいても精神が健全であれば
人生に意味を見出すのではなく、

人生が自分に問うて来る

⇒受け容れ価値を創りだす

2. 躰? 人を躰けるとの発想は上から下

3. 精神は、その人が自らの判断/選択から

どれだけ多くの人が良い製品を造りたいか。

それができる工場にしたいか。



質問;品質文化の醸成の方法に興味があります。

製薬協GMP事例研究会が2020年9月11日にクオリティカルチャー プロジェクトで報告している内容によれば、品質文化の醸成が進めば、従業員が自発的に品質確保について考え、行動したり、判断したりすることができるとあります。そして、その醸成を進めるモデル例では、トップダウンのメッセージを何度か行い、従業員の認知変化を引き起こすことが紹介されていました。しかし、このようなメッセージの発出で意識が変わるのか、従業員の自発的な行動を引き起こすことができるのか疑問です。先生のお話のテーマに、「体験」とありますので、何らかの品質文化に係る成功体験を経験させることと推察しますが、どのような仕組みによる「体験」活動なのか、行う上で何が重要と考えるのかご教示いただきたく、よろしくお願いします。

回答;トップのメッセージはとても重要です。でもそれで従業員の認知変化が起きるとは思いません。人は何で動くのでしょうか？ ご質問者はどうでしょうか？

私だと、やはり患者様に良い医薬品を提供することを実感することです。ですので、患者さんやそのご家族との交流や、医療現場での薬への期待などを体感することではないでしょうか。

先ずは、話し合うことだと思います。そして仲間で工夫して品質改善/効率化を進めることだと思います。私は小集団活動が大好きでした。仲間と一緒にいろいろな工夫をしました。それができる仕組みとモチベーションのためにトップが考え、動くことだと思います。「工場を救った一人の女性の感性」は良い事例だと思います。

品質活動の取り組み姿勢

- ❁「岩もあり 木の根もあれど さらさらと
たださらさらと 水の流るる」 甲斐和里子作
- ❁「見る人の 心ごころに 任せおき 高嶺に澄める
秋の夜の月」 新渡戸稲造の愛していた古歌
- ❁「明日ありと 思う心の あだ桜 夜半に嵐の
吹かぬものは」
親鸞が9歳の出家の時に詠んだ歌
- ❁「憂きことの なおこの上に 積もれかし
限りある身の 力ためさん」 熊沢番山作