

## ～ GMP 教育訓練～

### § 1 教育訓練システムの構築と進め方

株式会社ミノファーゲン製薬 顧問 脇坂 盛雄(Morio Wakisaka)

#### 1. 教育訓練システムの構築と進め方

教育訓練はGMPにおける基礎となるところである。いくらルールを作っても守らないとまったく意味がない。また、仕組みを導入してもその作業を何のためにやっているかの理解がないと大きな問題を見逃したり、大きな問題を引き起こしたりする。GMPの3要素を維持し高めて行くのは人である。仕組みを創るだけでは不十分で、実際の教育訓練をどう充実させるかによって大きな差が生じる。“人が創る品質”。質の高い製品を造るには、人の質を高める取り組みが必須である。人が創る品質の事例を二つ挙げることでいかに教育訓練が大切かを紹介したい。そのための仕組みと運用、特に人の気持ちを大切に作る風土創りに繋がる取り組みも紹介する。

##### 1.1 製品回収に至った事例；凍結乾燥製剤の製品回収

安定性モニタリングの2年経年品で承認項目の一つが規格をオーバーしたことにより製品回収を行った。この原因はラボエラーが原因であった。当時はOOTの仕組みがなかったこと、試験方法移管時のサイトバリデーションが同じ製造所内での移管だったことから実施されなかったこと、そのためにラボエラーを発

見、防ぐことができなかった。

- ・ 原薬の含量の受け入れ試験結果が通常より高かった1,036 $\mu$ gであったが、通常の値は950 $\mu$ g～980 $\mu$ gであった。後で再試験したところ、970 $\mu$ gで6.8%も高かった。

⇒ これまでの値と比較しなかった→OOTの仕組みがあれば調査ができなかった。

- ・ 受け入れ時に原薬メーカーの試験成績書(CoA)の確認をしていたが、CoAの有無のみを確認していた。

⇒ CoAを何のために確認しているかの目的意識が欠如していた。CoAの確認は原薬メーカーのデータと受け入れ時の結果に齟齬がないかの確認のためにSOP化した。その内容が形骸化してしまった。CoAの確認は何のためにやっているかを伝えていなかった。“仏像作って魂入れず”になってしまっていた。

- ・ この原薬は受け入れ試験結果により換算して仕込むものであった。つまり試験結果が原薬の計量値に影響するため試験結果は本来バラツキのないデータとしなければならなかった。

⇒ 試験者やリーダーは換算仕込原薬と知らなかった。また、標準品&試料ともn=1で試験をしており、データをバラツかせない方法になっていなかった。

- ・委託先の責任者が「通常より含量の値が高いが問題ないか?」と電話で問い合わせがあった。委託先の責任者の方が傾向管理をしていた。しかし、委託元の品質管理部長(品質管理責任者)がその電話に「問題ない」と即答した。何故、「確認して折り返し返答する」と答えることができなかったのか。責任者として意見を傾聴してその意見を考察するということができなかった。
- ・それまでは同じ製造所の微生物グループで試験を行っていたが、一変申請で試験が理化学試験方法に変更されたため、理化学グループに移管された。しかし同じ品質管理部内とのことでサイトバリデーションを行われなかった。

⇒ 試験者は初めての試験だった。ただHPLCの試験なのでこれまでの経験で試験はできたが、標準品が難溶性で溶けにくいとの認識がなかった。そのため標準品が十分溶解していなかったため試料含量が高く出た。初めて試験をしたなら、過去のデータと比較するという基本的なことができていなかった。その結果、換算原薬のため計量する量が減り、逸脱が起き、それが経年で水分が規格外になる原因となった。ミスは3H(初めて、変更、久しぶり)の時に問題が生じることを日本科学技術連盟の先生に教えて貰った。まさに3Hの確認不備で起きた製品回収であった。3Hの時は普段より注意することが重要になる。

人の質を高める教育訓練がされていれば、受け入れ時の高い値はおかしい? と思って調査ができたし、また品質管理部長が適切な対応をしていれば防げた事例であった。この製品回収は品質管理部の人材の能力低下を痛感した事例であった。この回収をきっかけに、試験者の認定制/OOT/サイトバリデーションを行うようになった。かつ、その製品の注意事項をまとめたノウハウ集を製品ごとに作成し、研修資料で活用したり、初めて試験する時はそれを見るようにした。

### 1.2 製品回収を救った事例;計量作業のSOP違反作業を人の感性が防ぐ

製造所ではラベルを見て作業を行うことが基本である。ところがこのラベルを見ることが不確実に行われることが時々起きてしまう。その結果ラベル違いに気付かずに大きな品質問題を起こす場合もある。そのため、ラベルにバーコードを記載して、万が一ラベルの見間違いがあってもミスが起きないように二重に品質保証を行っている。ところがある計量作業時に、毎回ドラムのバーコードを確認するのは手間がかかることで、最初のドラムのバーコードラベルを剥がし、計量のところに貼付して、他のドラムから計量する時も最初の剥がしたバーコードラベルのバーコードを読ませて作業をしていた。普段からこの作業をやっていた。

メトセルを計量していた時、間違っってエトセルのドラムと一緒に持って来た。計量時のエトセル残のドラムを戻す時にメトセルのパレットの上に間違っって置いたものと思われる。ところがバーコードは最初のメトセルのバーコードを読ませていたのでエトセルのドラムのバーコードはOK。ラベルを目視で確認する作業もパスした。運悪くメトセルもエトセルも外観は差がなく、ドラムも同じ包装形態だった。その結果メトセルにエトセルを一部間違っって計量してしまった。本人は気付かなかった。

その製造所では原料の異物対策として溶かせるものや懸濁させる原料は金属フィルターを通して異物除去を行っていた。メトセルだと金属フィルターに残る量が少ない。ところがいつもより少し多く残った。エトセルはメトセルよりも水に対する溶解度が低かった。仕込み作業者は“おかしい”と思い、逸脱報告書を提出した。金属フィルターに残ったものを分析したところエトセルも含まれていた。何故メトセルにエトセルが入っているのか調査した結果、計量作業者が間違えたことが分かった。仕込み作業者の感性が製品回収を防ぐことができた。一方、計量作業者はSOP違反作業を普段から意図的に行っていたので、問題(エトセルがメトセルのパレットに戻されたミス)を防ぐことが

できなかった。

感性豊かな作業者が多い現場は品質保証に強い。このようにちょっといつもと違うことにも気づく。一方、SOPを守らない作業者がいる現場は、逆に品質問題を引き起こす。教育訓練により、感性豊かな作業者を育てる。また、SOP違反を絶対にしないことの教育を行い、万が一意図的にSOP違反を犯した作業者には厳しく対応することも必要になる。

### 1.3 GMPでの研修

GMP省令において下記のように定められている。

(教育訓練)

第十九条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 製造・品質管理業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。
- 二 教育訓練の実施状況を製造管理者に対して文書により報告すること。
- 三 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。

PIC/S-GMPガイドラインでは下記のように記載されている。

#### 第1章 品質マネジメント 原則

品質保証 システムの全ての部分について担当業務の遂行能力のある人員、適切かつ十分な建物、装置及び設備が装備されていなければならない。

#### 第2章 人員 原則

良好な品質保証システムの確立及び維持管理、並びに医薬品を正しく製造することにおいて、人の果たす役割に依存している。その為、製造業者が負っている全ての責務を実施する為に十分な数の適格な人員を有しなければならない。各人の責務はそれぞれの人により明確に理解され、又記録されていなければ

なければならない。全ての人員は該当するGMPの原則を認識し、衛生管理の指導を含め必要に沿った訓練を、導入時及びその後も継続的に受講しなければならない。

#### 全般事項

2.1. 製造業者は、必要な適格性確認がされ、実務経験を有する適切な数の人員を有すること。いかなる一個人に課せられた責務も、品質に対するリスクを生じさせる程広範でありすぎてはならない。

#### 医薬品GMP

- iii. 以下を含む、GMPに必要な全ての施設が提供されていること
  - a. 適切に適格性が確認され訓練された人員
  - v. 作業者が手順を正しく実行できるよう訓練されていること

GMP省令では「製造・品質管理業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること」であり、これをどのような仕組みにするかである。

まとめると以下のことを計画して実施しないとしない。

GMP業務に関わる人は、教育・訓練を受け、担当する業務に関する知識を持っている。その教育・訓練記録はある。その業務を遂行できる人であるかを認定することも必要になっている。

### 1.4 種々の研修について

それぞれの研修についてどのタイミングで何を行うかSOPに定める。また認定が必要な場合は、その業務の資格要件、認定の基準、認定者などについても定めておく。

#### (1) 新任研修

新しい任務に就く場合の研修である。例えば、出荷責任者、バリデーション責任者、自己点検責任者、教育訓練責任者、変更管理責任者などの業務に就く場合の研修である。

### (2) 異動者研修

製造/品質部門に異動した人を対象とする研修で、どのような異動かによってその人に行う研修内容は変わってくる。他部門(営業、研究)からの異動、製造所内の異動、部門内の異動などによって、行うべき研修を定めておく。製造所で行う研修、部門で行う研修、課/グループで行う研修など。

### (3) GMP 責任者研修

GMPの責任者は多くの責任を担う。そのためしかるべき資質が求められる。GMP責任者に期待することも多い。GMP責任者に対して、GQP品質、GMP医薬品製造管理者などがGQP/GMPの品質保証の全体像並びにGMPポリシー/文書体系などを紹介する。品質保証業務では判断に悩むことが多い。一人で悩まずに、ぜひ上にあげて相談してほしい。このメッセージを伝えるためにも行っている。相談しやすいように関係性を深めることも目的の一つである。

### (4) 部門/全体研修

半年または年に1~2回実施する。品質月間(日本科学技術連盟/日本規格協会/日本商工会議所主催)の時期または半年ごとの期末に全体研修を行うことも多い。製造所メンバー全員に関わる内容を学ぶ機会とする。

### (5) 認定のための研修

製造作業/試験検査に携わる人が、その業務を行う資質があることを認定する。

『補助でできる/一人でできる/指導できる』の3段階での認定も一つの選択肢である。その認定を行う人の認定基準も定めて認定する。認定するための基準を設ける。例えば、SOPを読むなど机上の研修、実際に実務を行うOJT、そして一人(または主)で行って、評価する。また新しい製品の場合は指導者がいないため、研究部門からの技術トランスファーを行うなどにより、技術トランスファーを受けた人を認定する。

### (6) 特定業務の研修

注射剤の製造は微生物汚染を固形剤よりも避けなければならない。最終滅菌工程でオーバーキルにない製品は、培地充填などにより、その製造環境/製造方法/個人の操作で菌による汚染がないことを確認する。無菌充填に従事する人は、この培地充填を行い適合した人のみが作業を行える。

医薬品は人に影響を与える成分である。それは服用しなくても微粉末の飛散や接触による目/鼻/喉/皮膚から吸収して身体に影響が出る場合がある。製品安全データシート(Material Safety Data Sheet: MSDS)は作業者の安全を守るために入手して作業に反映することが義務付けられている。そのような薬剤の場合は、服装基準もより防御の高い作業着になる。そのための研修が必要になる。

### (7) インナー入室者への研修

インナーにおいて、人は汚染の原因の一つである。そのためインナーへの入室者は適切な入退室のルールに従うこと、適切な更衣を行うことが重要になる。製造所の作業員だけでなく、インナーに入室する人には、清掃の人/メンテナンスの外部業者/外部の査察者/見学者などがいる。その人たちには、入退室ルールの研修を修了し理解して貰う。正しい更衣をして貰うための指導も必要になる。そして入室者がそれを受けたとの記録を残す。入室者に対して例外を設けないことが逆にGMPを順守しているとの良い印象を与える。

---

## 2. 教育訓練計画書の作成の留意点

---

### 2.1 年間計画の作成と承認、実施

GMPはルールを決めたらそれをSOPにし、そのSOPに従い作業を行い記録することである。研修においても年間計画を作成し、責任者に承認を貰い実施する。そして計画通り行われたかを確認する。途中で研修の追加/変更が生じた場合は計画書に反映して改訂しておく。