

QA は安定供給の責任を有する

品質保証の一番大切な業務は、品質問題で健康被害を出さないこと。では二番目に大切なことは？

二番目以降に来るのは下記ではないでしょうか？

- ①製品回収を起さない
- ②安定供給を確保する
- ③品質問題で新製品の承認を遅らせない
- ④苦情で顧客を困らせない
- ⑤品質問題でコスト Up を来さない
- ⑥品質問題で会社を苦境に落とし込まない

①だと思われた方は多いのではないのでしょうか。製品回収は品質保証する側からは避けたいことです。しかし、筆者は②だと思って品質保証を行ってきました。安定供給、患者様、医療関係者に安定して医薬品を提供し続けることはとても重要です。安定供給は生産部門の役割で品質保証部門の仕事ではないと思っている QA の方が時々おられました。

当局も、安定供給を第一優先で考えているようです。熊本県の化血研では承認書との齟齬が 40 年前から、多くの製品にありましたが、製品回収はありませんでした。出荷を一時的に止めましたが、代替品がなく医療現場で問題になり出荷停止を解除しました。もちろん品質は問題ないとの根拠データを基にしたの再出荷の了解でした。

和歌山県の山本化学工業で、中国産のアセトアミノフェンをレギュレーション並びに GMP 対応をせずに使っていました。MF 違反、GMP 省令違反、製造販売承認書違反でした。しかし、70%のシェアを持っていたので、製品回収はありませんでした。また違反した在庫の原薬については日本薬局方の試験に適合しているとのことで、特別に使用を認めたようです。当局は安定供給を第一優先で考えているため、GMP 違反には目をつぶらざるを得なかったのでしょう。

このように当局も安定供給を重要視しています。一方、代替品があり国民や医療関係者が困らないときは、GMP 不備や承認書の齟齬で回収をさせています(回収は自主判断なので、結果としては企業の判断です)。

ジェネリック医薬品は基本代替品があるとのことで GMP 不備や承認書齟齬での回収が増え、また企業の自主判断での回収や出荷自粛により品薄を来しました。この問題は、NHK でも放映されました。

2022 年 5 月 16 日(月) <https://www.nhk.or.jp/gendai/articles/4663/> より

「いつもの薬がない!ジェネリック急拡大の影でなにが」

「医師から処方されていた薬がない」。アレルギー、胃炎、高血圧をはじめ、心不全、狭心症、てんかんなど、入手しづらい薬は約 2500 品目。私たちの健康を守る「薬」に、今なにが起きて

いるのか？背景にあるのが、ジェネリック、後発医薬品メーカーで製造上の問題や不正が相次いで発覚したことです。取材班に、現場で働く関係者が明かした“内実”とは。そして不足の解消はいつ？知られざる薬不足の実態に、独自取材で迫りました。

いつも処方されていた医薬品が品薄で他の医薬品に変わり、副作用が出て苦しんでいる患者さんの例が紹介されていました。安定供給がいかに大切かを物語っていました。

では二つの QA が率先した行った安定供給取り組み事例を紹介します。

- 1) データを統計確率の視点から早い段階で欠品リスクを予測し対応する
- 2) 欠品リスクが起きたら会社の総力をあげて対応する

1) データを統計確率の視点から早い段階で欠品リスクを予測し対応する

ジェネリック医薬品は日本ではなかなか広がりませんでした(当時約3割で今は約8割)。その理由は服用後の血中濃度が先発品とジェネリック品で差がある製品があったからです。ヒトの同等性で先発品と同じだとして後発品は承認されていましたが微妙に異なっていたようです。そこで当時の大蔵省はジェネリック品をさらに普及させるために(医薬品費用を抑えるため)厚労省から製薬協へ協力依頼をしました。その方法は品質の再評価で、後発品と先発品は同じだとの根拠データの取得に努めました。その再評価の手法に溶出試験を選択しました。つまり先発品と後発品の同等性をヒトでの試験ではなく、溶出試験での方法で同等性を確認させました。この時の溶出試験条件設定の考え方では、当時の国立衛生研究所の先生が微妙な溶出の差を検出するために(すなわちそれが服用後の薬物の血中濃度の差を検出できるとのデータと信念で)、溶出試験の回転数を50回転に拘われました。この50回転がその後の安定性モニタリングでの溶出試験規格不適合による多くの製品回収につながっています。

日本薬局方の判定基準では溶出試験は12個中2個までは規格を外れても良いのです。そのため、出荷時や安定性モニタリングで1/12個規格外がでて、日本薬局方の判定基準で適合として問題にしてこなかったQC長/QA長がいたのではないのでしょうか？その規格に適合しているとの判断は統計/確率的な視点で考察をしていません。

1/12Tの場合；不良率 1/12 (p)、11/12 (q；1-p)

適合する場合

$${}_{12}C_0p^0q^{12}=1 \times 1 \times (11/12)^{12}=0.352$$

$${}_{12}C_1p^1q^{11}=12 \times (1/12)^1 \times (11/12)^{11}=0.384$$

$${}_{12}C_2p^2q^{10}=66 \times (1/12)^2 \times (11/12)^{10}=0.192$$

合格する確率=0.93 93% (ロット不適合率は7%)

1/12は日本薬局方の判定基準では適合です。問題ないと思って出荷します。ところが安定性モニタリングで出荷時と同じ7%(14回に1回)の確率で、OOSが出ます。ラボエラーは見つかりません。製造工程のトラブルも見つけれられません。確率の問題だからです。そこで頑張

ってリテストを行うとすると、リテストはn数が一般に4～6です。そうすると、7%の不適合率が25%(n=4)、35%(n=6)まで上がります。OOSが確定すると回収です。当局は他のロットは問題ありませんかと尋ねて来ます。原料資材共通、製造方法同じ、包装形態同じであれば、他のロットは問題ないとは言えません。保存サンプルを評価してもそれはまさに確率の問題です。仮に適合したロットであっても再度溶出試験を行うと不適合になる確率があります。そうすると使用期限の残っているロット全て回収です。出荷前の物流在庫品も同じになり出荷できなくなります。そうすると欠品になるのです。溶出試験の怖さは欠品、つまり医薬品を供給できないリスクが高いということです。よって、1/12を日局の適合判断で問題ないと思わずに、それを知った今から対策を講じることが必要なのです。ただ、最近の製品回収を見ていると、保存サンプルを試験して適合であれば回収とさせていないケースも見られます。これは当局の欠品回避を優先した判断だと思います。原理原則、統計確率から考えると、その判断は科学的ではないです。ただ、患者さんの負担とのバランスでの判断になり、できれば患者さんのメリットを優先したいです。

含量や不純物の安定性モニタリングによる不適合も、不適合になってから慌てるのではなく、二次回帰式などで有効期限が切れる時点での95%信頼区間が規格に内に収まっているかどうか統計確率の視点から規格を外れるリスクを予測することです。そのリスクが少しでもあるなら今対策を講じることが、安定供給につながるのです。含量であれば割り増し仕込み(過量仕込み)も対策の選択肢の一つです。品質保証/品質管理のプロとしてデータを読みとり、リスクの芽を早めに刈り取ることです。

上記の視点での品質保証が出来ていない製造所があるようです。データが規格に入っているか入っていないかの判断で、データを統計確率的に考察していません。これでは品質保証/品質管理のプロとして情けないです。

もっと、統計確率の力をつけたいものです。

2) 欠品リスクが起きたら会社の総力をあげて対応する

欠品が予測されたときにそれを回避するためにあらゆる手段を講じる必要があるということです。

T顆粒(徐放性剤)は原薬の粒子径が品質に大きく影響するため、T顆粒製造に適した原薬の粒度分布品を選んで製造していました。原薬製造所が中国政府の指導の下公害対策として山奥に引っ越すようにとの指示があり、約1年半の在庫を抱え製造場所変更の一部変更申請を行いました。T顆粒製造に適した粒度分布を持っている原薬は1ロットだけでした。それをT顆粒製造に確保していました。T顆粒は1ロット生産/年でした。

ところがT顆粒製造時に逸脱が発生しました。いつもは起きない逸脱でした。この逸脱により、最終製剤で溶出試験不適合になるリスクが高まりました。約1か月後に不適合になりそれから対応すると欠品になることがわかりました。在庫は3か月ありました。この3か月の間に対応しなければ欠品です。

この逸脱が製造所の QA から本社品責(筆者)に連絡が入りました。そこで関係者を集めて対策を講じる会議を直ぐに開催しました。当時、会社は生産拠点に新たな仕組みを導入していました。品目の責任者と製造所の責任者を分けていました。よってこの T 顆粒の責任者は別の B 工場にいました。T 顆粒の製造は A 工場で行っており、A 工場の AA 製造部長が製造の責任を負っていました。

このままでは T 顆粒の製造が進み1か月後に不適合になってからでは他の対策が間に合わずに欠品になります。そこでこの問題解決の陣頭指揮を執る人を決める必要がありました。本来であれば、この製品の責任者である B 工場の BB 責任者(部長)が陣頭指揮を執るべきと思いましたが発言を控えました。二人で決めて欲しかったのです。BB 部長は下記の発言をし、陣頭指揮は取らないとのことでした。

「問題を起こしたのは A 製造所の AA 製造部長だから、問題を起こした人が陣頭指揮を執り責任を持って解決するべきである」

A 製造所の AA 製造部長は下記の発言をし、陣頭指揮は執らないとのことでした。

「確かに問題は私たちが起こした。それについてはお詫びする。しかし、この製品の責任者である B 製造所の BB 責任者が陣頭指揮を執るのが本来の姿である。私たちは出来る限り協力する」

AA 製造部長と BB 責任者はその発言を繰り返すだけで、陣頭指揮をどちらも執りたがりません。その責任のなすり合いを 30 分ほどしていました。

会議は私(品責 & 本社 QA 長)が開催して二人のやり取りを眺めていましたが、これでは解決できないと判断し、次の発言をしました。

「わかった。この品質トラブルの陣頭指揮を誰かが執らないと欠品になるリスクがある。私品責が執るがそれで良いか？ 二人の了解と協力が得られるなら生産本部長に実情を説明して、この件の陣頭指揮を私が執ることの了解を得たい」

二人とも「ぜひよろしくお願いします」とのことでした。生産本部長から「よろしくお願いします」との了解を取り付けました。

欠品回避の取りうる選択肢として下記がありました。

- 1) 逸脱ロットの製造を進めて、最終で適合する可能性にかけてみる。
- 2) 中国の新しい原薬製造所が承認されたら直ぐに T 顆粒に適合する粒度分布の原薬を提供してもらえるようにするため、中国の製造所に出張して話し合い、その準備をする。
- 3) 今ある、T 顆粒に使えない原薬ロットを粉碎し、粒度分布を調整したもので 3 ロットバリデーションを行って、T 顆粒を製造してみる。

これを全て並行して進めることを確認しました。欠品を可能な限り回避するためです。1)と3)については A 製造所の QA と製造部が協力して進めことにしました。そして2)の中国原薬製造所には私(QA 長)が行って交渉することにしました。そして毎週進捗状況を私に毎週報告し、私がまとめたものを毎週関係者に送り、進捗状況を確認することにしました。

中国原薬製造所訪問し、粒度のコントロールは可能とのことでした。ただ、中国製造所が持

っている粒度測定装置と B 製造所の持っている粒度測定装置は原理が異なり機種も異なっていました。T 錠剤は B 製造所で製造しかつロット数も多いことから B 製造所の QC が原薬の粒度分布を測定していました。

そこで数ロットの粒度分布が異なる原薬ロットについて中国の測定装置と日本の測定装置での機種差確認と規格設定のために、B 製造所の QC 長に粒度測定をお願いしました。QC 長は、担当課長に言うておくから直接担当課長に依頼して欲しいと言われ担当課長に私から依頼しました。

担当課長から「忙しいから測定できません」との返事が返ってきました。QC長にそのことを伝えても、「お願いして欲しい」とだけで動きません。自分の部下も指導できないのです。担当課長にこの件の経緯を伝え生産本部長の了解の下、私（品責）が陣頭指揮を執っていると説明しても、「忙しいからできません」との返答です。実は担当課長は変わり者で、QC長も手を焼いていました。

このままでは中国原薬製造所との粒度分布の規格設定ができなくなります。そこで、担当課長に下記を伝えました。

「もし、測定してもらえなければ、生産本部長にこの件を伝え、生産本部長から工場長、工場長からQC長、QC長からあなたへ測定するようにとの指示を出して貰いますが、それでもよろしいですか？」

それを伝えると態度が豹変し、下記のメールが返ってきました。

「わかりました。直接試験担当者に指示してください。試験担当者には本社QA長からの指示を受けるように伝えておきます」。具体的に自分の立場を理解させないと、状況判断ができない課長でした。

それから私（品責）が直接担当者に試験の依頼をお願いしました。試験担当者は本社の QA 長から直々の指示があり戸惑っていたようでした。

動かなければ、その人事権（評価 & 異動）を持っている人を活用することです（Escalation Process）。

結果として3つとも上手く行き、欠品は回避できました。現在は中国原薬メーカーにT顆粒に適合する粒度分布の原薬規格を取引規格に設定して、T顆粒に適した粒度分布を持った原薬を問題なく入手して T 顆粒を製造しています。

この体験から、変更時や品質トラブル時の安定供給は品質保証の人間が一番よく知っています。またその会社では製造に関する軽微変更 & 一部変更申請を本社QAで行っていました。何か製造場所変更や製造方法変更、海外製造所の分割などレギュレーションが変わり一部変更承認や新規外国製造所認定が必要な場合、日本薬局方に新規収載され表示などが変わる場合、本社QAで関係する部署の人を集めて、その変更に伴う製造、表示、案内、在庫の持ち方などを確認するようにはしていました。

今品質保証とレギュレーション対応が安定供給に大きく関わってきており、それを一番よく知っているQAが安定供給の要になっていると実感しました。もちろん、購買/生産管理も軽微

変更&一部変更申請の通知をよく理解しておく必要がありますが。

品質の確保はQAの当然の任務ですが、安定供給もQAの重要な任務だと理解しています。ただし、安定供給優先のため承認書との齟齬やGMP不備をそのままにしておく判断はありません。品質問題を起こした製造所の第3者委員会報告に、「安定供給を優先して、承認書齟齬の対応は先送りした」とありましたが、それはしてはいけない判断です。このことは肝に銘じたいです。

以上