

# 新製品開発における品質保証について (医薬品/食品/バルク)

# 医療用医薬品/医療機器

## 自社開発

- ・自社工場      A錠
- ・委託先      Aゼリー(国内)
- ・NW+委託      C(海外→国内)

## 導入品(導入時期により関わりも変わる)

- ・海外+自社工場      D(米国→国内自社工場+外部試験機関)

## 仕入れ品(販売)

- ・新規医薬品      E(海外→国内委託先)
- ・既存品      F錠(国内→仕入れ品先工場)

## 医療機器(導入)      F(米国→国内関連会社)

# OTC/食品

## 自社開発

- ・自社工場 G(→委託 国内委託先)
- ・委託先 H(国内委託先)

## 仕入品

- ・新規医薬品 J(国内製造所)
- ・既存品 K(米国)

## 食品 他の製造所

相手の商品開発力を利用

L(国内工場)

M(国内工場)

N(《P薬品が管理》Q工場)

# バルク販売

## 製剤製造所

一貫製造 R(自社→中国へ)

小分包装 S

## 原薬製造所

T(自社→国内他社)

U

## 他社

V(国内他社)

# 原薬

化合物決定； 塩、エステル体の選択（安定性と吸収の観点より）

- ・結晶形（結晶多形）、マスバランス、X線、NMR、IR、旋光度

研究の品質委員会に生産の品質保証部門として参画

治験薬に使用された時の製造方法での不純物パターンから管理

- ・製造方法変更する場合
    - ・不純物パターン 新規不純分（0.1%以上）有無  
構造解析、安全性確認が求められる
  - ・規格を設定する
    - ・確認試験、・純度試験、・残留溶媒、・旋光度（光学異性）、・含量
  - ・安定性試験の実施 使用期限/リテスト日設定
- 生産に移管後は、異物（毛髪、虫、金属など） + 取決め事項 + 査察

# 製剤

剤型の選択 注射剤 or 経口剤(固形剤など)、他

**注射剤**; 溶液(アンプル、バイアル、シリンジ、ソフトバック)

粉末充填 or 凍結乾燥(アザクタムは粉末→凍結)

溶液で安定なものは溶液、不安定なものは凍結乾燥へ

**固形剤**; カプセル(ハード、ソフト)、錠剤(裸、糖衣、フィルム)、顆粒

裸錠がコストが低い。フィルム錠が苦情が一番少ない。

製剤に一般細菌+特定菌を設計部門は入れる方針

→微生物の保証の難しさ(受入れ試験では保証は難しい)

**その他**; ゼリー、液剤、ビーズ、留置剤

# 外観/包装

注射剤の海外製造時の一番の課題は、不溶性異物試験

多くの場合、製剤バルクを輸入して、日本で外観選別→包装  
直接被包以外； ソフトバックの外袋、バイアル瓶の遮光フィルム  
二次包装は品質には影響しない

固形剤のグローバル製品

製剤バルクは1製造所、包装は販売国で行っている。

PTP、バラ包装、分包、コールドホーム（両面アルミのPTP）

包装 JIS落下試験、輸送試験

輸送中の振動や落下による錠剤の欠けや注射剤の割れ防止

# 医薬品（固形剤）

原薬の物性情報参考に剤型；液体/固体、吸湿性  
販売に求められる剤型；例えば胃薬は粉がでるなど  
製剤検討；

予備過酷試験、光などにより、包装形態を決める  
予備加速試験  $40^{\circ}\text{C} \times 75\%$

申請；（加速試験 + 長期安定性試験《 $25^{\circ}\text{C} \times 60\%$ 》）

加速試験の結果 + 長期安定性試験の途中の結果 → 申請

情報提供データ；

無包装（PTP、裸状態での $25^{\circ}\text{C} \times 75\% + 120\text{万Lux}$ ）



# 2005年の改正薬事法により

承認書と製造許可は別物

→製造販売承認書としてその中に含まれるようになった。

1) 製造所、倉庫、外部試験機関を製造販売承認書に記載

→新規サイトであれば査察対象、取り決め事項締結

2) 海外の製造所の場合、外国製造所認定有無(製剤、工程確認)

→目的とする剤型/工程の外国製造所認定無い

→外国製造所認定申請(この申請を出さないと医薬品の申請不可)

3) 製造方法/重要工程/工程管理の詳細な記載

→研開で案を作成し、品証で記載の手引きに従い修正

# GQP

## 製造所関係

- ・全ての製造所(原薬・製剤製造、保管、試験)と取り決め事項
- ・全ての製造所の査察
- ・製品回収に繋がるリスクがないか  
表示ラベルのバーコード/計数管理、金属、毛髪

## 製品の品質

- ・出荷時/長期 規格に入っているかだけでなく苦情が起きないかの観点でも評価

## 原料/資材メーカーの確認/査察/取決め

# 新規医薬品（導入品の開発）のケース

A米国製薬企業

原薬→製剤の調整液（A米国製薬企業）

→B米国委託先（無菌充填）→国内自社製造所（外観選別＋包装）

AがBと売買/委託契約⇔GQPは製販が直接製造所と取決め

Bは外国製造所認定無し

→外国製造所認定に必要な書類（マスターファイル＋α）

**医薬品申請が12月に迫っていたが、11月に入っても資料をくれない**

申請業務は研究部門だが、製造がわからないからと品証に業務依頼

乗り込んで直談判へ（事業開発、品証担当者、製剤設計の長、私）

# B米国委託先との会議

Aと事前会議(Bとの会議でどう臨むか)

- ・情報では、会議に弁護士も同席すると

朝トラブル発生(タクシーの運転手が他のお客さんを探して同乗)

そのため大切な会議に20分ほど遅刻

- ・外国製造所認定申請ができないと医薬品の申請できないことを説明

↓

1時間話し合った。その時、製造の力を持っていた人が急に態度を変え友好的になり、了解

→プラントツアーもOK、部屋を用意するから、

明日からそこで必要な書類を言って貰えれば提出すると

担当者のホテルを予約、電話で応援者(設計担当者)出張指示

# その後のお話

## 新規申請

- GMP適合性調査申請(品証の業務になってしまった)
- PMDAが現地査察
  - Bに同席をAを通して依頼したが拒否
    - BはEの外国製造所認定を活用し、自社の医薬品申請
    - そのため、自社の話もでるため拒否
  - GMP適合
- その後、FDAがWarning Letter BとFDAが話し合い、自主操業停止
  - マイケル・ジャクソンの睡眠薬プロポフォールに疑義
  - プロポフォール製造所がBの同じ製造所
  - FDAの査察で注射用水のエンドトキシンが問題、管理も問題指摘

# その後のお話

溶液量の申請中の変更；

申請中に溶液量を欧米が変更

→その情報を受け、日本でも申請中に変更申請

→PMDA 変更した容量の長期安定性データ提出要求

→データがないため、元に戻したいと提案

→PMDA 戻すことは拒否

→結局、製造(充填)後、2年間の有効期間(欧米は4年)

## 操業停止が8か月ほど続いた

そのため、生産本部が購入していた製剤は発売後8か月で使用期限切れ

操業停止のため、次のロットの手当てがつかない→欠品

→**薬事&研開は承認を貰ってから、薬価収載を断るとの選択を行った**

(0.8mLのままであれば)有効期間は空欄になり、欠品回避できた

## その後のお話

審査管理課と経済課に承認を得た後、すぐに薬価収載辞退報告

(専務、薬事部、品証で報告)

経済課では叱られなかったが、**審査管理課は非常に立腹**

**「何故、申請中にわかっていた(B製造所操業停止と欠品の件)のに、報告しなかったのか。承認を与えるということは、安定供給ができるとの前提である」**

→生産再開になったら、再度PMDAがGMP適合性を調査する

FDAの指摘事項を審査管理課と監麻課に何度か説明

始末書提出 問題は、3年の有効期間取れず、②次のロット未確保

専務から**「こういう製造所を査察した時に拒否をしないといけない」**と

拒否＝新製品開発断念、FDA、MCAがGMP査察OK、PMDAもOK

**この問題の本質を追究なしに責任ない人の責任へ→CAPA不十分**

# PV(プロセス・バリデーション)→GMP適合性調査

PV実施する前に、規格委員会を開催し、研開から生産に移管  
別途、技術移管を研開から生産に行う

→その後、申請中の変更があれば研開から生産側に変更提案

PVは製造所の品証でバリデーションプロトコル、結果、評価実施



GMP適合性調査を受ける

書面によるか、実査によるかはPMDAの判断

書面調査;原薬のX線回析を大学に依頼

→PMDAより、大学のSOP提出依頼

→大学にはSOP無く、SOPを作る意志も無し→適合しない

**設計/開発部門は、承認取得が使命なら承認取得の課題まで考える**



# GMP適合性調査

A製品；海外の製造所 GMP実査

最終日のラップアップで指摘なかったことを帰国後のレターで指摘

無菌充填ラインの微粒子測定場所が適切でない

日本語を英訳し現地の製造所に送付

製造所の回答をPMDAへ

- ・この繰返しを何度か行っても、PMDAが納得してくれない
- ・PMDAの査察官；PMDAの食品＋専門員（元製薬企業）
- ・常任部会までに、GMP適合性調査適合が得られないと承認が遅れる

→海外製造所と電話会議により、微粒子測定位置の場所を指定し、このようなデータを取って欲しいとお願い

# 申請中の申請事項に影響する変更

## 申請中に

- ・原薬の製造所の変更
  - ・申請資料で使用した製造所の外国製造所が、更新しないために承認が降りる時点では、その製造所は登録されていないことになる。
  - ・変更管理先の新しい製造所のバリデーションはこれから行われるので承認時までにはバリデーション  
外国製造所認定申請、GMP適合性調査が間に合わない
- 研開はその原薬を使用するなら、承認を得るまで、  
GMP適合性調査申請に必要な書類提出に協力する契約を

# A製品（シリンジ製剤）の不溶性異物問題

日本の不溶性異物による製品回収が多い

→製剤は海外、不溶性異物の外観選別は日本で行うが多い

Aはシリンジのため、シリンジのフィルム貼付がイタリア

→フィルムが巻かれていると、外観選別ができない

→研究部門のデータを確認したら不溶性異物の不良品が多い

→海外の製造所に検査機の導入 + 異物低減の取り組み依頼

→注射製造担当者 + 製販の担当者 + 品質保証の人で訪問

→不良率40%→10%へ（現在数%） 製品回収のリスク低減

述べ100人・日の出張による支援（品質保証が主導）

# 注射剤の不溶性異物

## • A製品（凍結乾燥製剤）

- 溶液と違い、外観選別ではほとんど除けない
- 製造販売会社には技術者はいない→査察に同行（技術支援）
- 海外製造所は不溶性異物で過去に2度製品回収を行っていた

## • B製品（海外の製造所で製造）

- 設計部門は、設計に起因する不溶性異物以外は責任外
- 武州製薬での外観選別なので、工場は関係ない

かつ、工場にも不溶性異物試験の経験者がいなくなった

→ たまたま、私が工場に3年間経験があるので指導できたが・・・。

# 風邪薬の成分使用禁止に伴う対応

**塩酸フェニルプロパノールアミンを含有する医薬品による脳出血**

→多くの風邪薬が販売中止 自社の主力風邪薬も含まれていた

→**他社の製品を急遽代替販売(仕入れ品)**

→データと確認 & 製造所GMP査察

→静岡県にあるソフトカプセル会社

- ・担当者がGMP査察したところ、ひどいと
- ・この製品を自社で販売したいとの事業の強い要望
- ・製造所の品質向上必死
- ・3ゲン/5ゲンが品質保証の基本 実際に訪問し200項目指摘
- ・改善後に再度訪問し確認 →**ダメだけが品質保証でない**

# OTC新製品

A生薬が成分に含まれている/生薬は別紙規格で製造方法記載

過去にアルプス薬品の生薬が承認書通り作っていなかった(2003年)

原薬33品目 製品約200品目(約130社)

違反;エタノール抽出がメタノール抽出、出来高は異なるなど

このアルプス製薬の経験により、GMP査察時に担当者に、

「承認書と実際の製造方法に齟齬がないか」を確認指示

A生薬は承認書と不一致な製造方法

既にA生薬は他のOTCやドリンク剤に使われている。

→承認書通りの製法を依頼→できない→新製品断念

過去の経験値を生かし、同じ間違いを繰り返さない

# 他社販売品の販売を自社へ切り替え

錠剤；

規格、安定性試験結果（加速&長期）、苦情、製造所査察実施で発見！

ちょうど、品質再評価で溶出試験の試験方法&規格値を当局に提出

→データを確認したら、加速試験の溶出試験で1~2錠/12錠規格外

日本薬局方（JP）の判定は2/12まではOK→それで問題ないと判断

**長期安定性試験で、3/13になる可能性がある**→規格外→製品回収

このリスクが理解されていなかった。

**統計（確率）の知識があれば！ 統計の知識は品質保証に必須**

種々検討 製造方法の改善は目処が立たず

アルミピロー包装 + 有効期間を2年半へ 審査管理課と相談

# 問題を問題と感ずる力を養う

- ・問題を問題と感ずる
- ・問題の大きさを感ずる
- ・その問題の結末を予測できる

## 新規医薬品(海外で販売)/導用品/途中から自社開発

- ・処方/製造方法
- ・規格(値と試験方法)
- ・安定性データ(加速+長期)
- ・製品苦情の内容と件数

のデータを入手して確認

溶出試験で規格は適合だが、規格に適合しない錠剤が出ている

→アルミピロー包装に変更



# 他社販売品の販売を自社販売へ切り替え

プラスチックアンプル; 海外会社に製造委託→日本が包装

受入れ試験で不溶性異物試験で異物発見

→広がり調査したところ、他のロットにもある

プラスチックアンプルを酸素不透過材質で包装(脱酸素剤封入)

日本では外観選別ができない

→海外製造所訪問し、異物改善と外観全数選別の方法見直し

→受入れ試験の基準設定(リスクをどの程度許容するか)

第一種の過誤( $\alpha$ の誤り)と第二種の過誤( $\beta$ の誤り)、AQL、OC曲線

から、抜取試験基準設定

# 食品

- ・開発から販売までの期間が短い
- ・安定性試験は必須でない
- ・事業は販売日を決めている
- ・生産量が多い(特にコンビニルート) 300万本が物流とお店に

## 何に品質の重点を置くか(方針を確認)

- ・トレーサビリティを今まで以上に確実にする
- ・味と色の変化には今まで以上に注意する
- ・農薬、アレルギー、遺伝子組み換え、放射能を確認する
- ・医薬品企業としての品質保証も行う
- ・お客様に情報は出来る限り開示する

# トレーサビリティを今まで以上に確実に

原料毎に、会社名、国、原料、農薬、アレルギー、遺伝子組み換え、放射能のマトリックス表を作成し確認漏れがないことがわかるように  
→規格委員会で確認する

味、色の加速試験ならびに長期の安定性試験サンプル  
→実際に試飲と色、匂いの確認をする

## 製造所会社名記載

→出来る限り製造所名を記載し、製造所の強い反対がある場合は製造所記号もやむなしとする。ただし、問合せがあれば答える。  
多くの会社は尋ねると教えてくれる。

- ・伊藤園（HPに公開、電話でも開示）
- ・ハウス食品（消費者庁の方針を説明すると開示）
- ・カゴメ（消費者庁の方針を説明しても開示なし→消費者庁は開示）

# 品質保証期間の設定

## 開発→販売までの期間が短く、十分な安定性が確保できない

- ・加速試験の3か月くらいで仮の期間を設定
- ・加速と長期は違いがでることがある
- ・事業は出来るだけ長く ⇔ 品質保証側は安全をみたい

## 食品での光の基準

- ・医薬品は120万時間・Lux →食品は240万時間・Luxへ変更
- ・コンビニやドラッグストアは棚の光や西日が入ったりする
- ・コンビニの棚の先入れ先出しが十分でなく、  
棚の光の影響を24時間受ける

# A製品(食品)回収

## 栄養成分表示

本来0.04g → 0.04mg(糖質はg表示のルール)

## 保健所に報告/相談

- ・これからのものは出荷しないで欲しい。
- ・もし出荷するなら、お客様が分かるようにして欲しい。
- ・製品は回収する必要はない。

## →弁護士参加で社内会議

- ・コンビニ「ミスの説明をするようなことはできない」
- ・弁護士が参加すると安全へ、より厳しい対応へ向かいがち  
→製品回収を決定

# A製品回収

製品回収;物流250万本、コンビニ物流在庫80万本

製品回収したことを保健所に連絡

→「えっ、\*\*\*さん回収するの？(驚いていた)

回収するなら、消費者庁に報告しないとイケないので、  
回収の報告をお願いします。」

通常はこのようなケースでは製品回収まで行わないとのこと

## 問題点;

- ・栄養成分の表示責任部署が不明確
- ・食品の表示の専門家がいなかったため、外部の専門家に確認していた。PMが専門家に確認したと聞いて安心していった。その専門家に後日尋ねたら、幾つか質問を受けたが、全体の表示が正しいかどうかを確認していなかった。

## A製品回収の是正対応

- ・表示の責任部署を明確化
- ・表示の根拠を規格委員会に資料として提出する(カロリーの計算など)
- ・疑問が生じる場合は必ず保健所に確認し記録を取る。

食品行政は、問題が起きないように行っている。

→保健所は尋ねたことには丁寧に答えてくれる。

今回はmg→gの間違いであったが、保健所はそれは問題とせず、

「肌にやさしい」は部位を記載しているので都庁の薬事に確認して欲しい

→薬事は問題なしと判断でそのまま →都庁の薬事担当者から連絡あり

「薬事法に抵触する恐れがあるので修正をするように」

新しい分野に取り組む時は、知識不足が避けて通れない

# その他食品のアラカルト

## ▪ 食品の製造形態を知る

- 原料/資材は販売者からの預かり品との認識
  - 原料/資材は販売者が品質管理を行う。
  - 製造者が品質管理しているのは水だけ
- 出荷の判断や試験は基本販売者が責任を持つ

## ▪ 製造所の管理を知る

- どの会社が製造に責任を持っているのか
  - A薬品がB会社に製造を委託し、B会社は子会社のC製造所で生産
  - 販売会社はどの会社と契約するのか？



# 品質保証

- ・知識を高める（愛に科学を添えて⇔科学に愛をそえて）
- ・設計/開発は製造/品質を知り、製造/品質は設計/開発を知る  
部分最適より、全体の最適を目指すのが結局良い結果に
- ・問題を発見したら、先送りせずに解決する  
開発段階で早期に問題を見つける（問題の大きさに対する感度）  
自分が解決できない時は、上に上げて行く（権限がリソース活用へ）  
ただし、上にわかる人がいない場合は報告した場合の結末を予測する
- ・やるべきことを先送りせずに一つひとつ行う  
メール一つおろそかにしない（大事は細部に宿る）  
（催促を受けて喜ぶ \*《所属する部》、催促がないのは熱意 無い証拠）
- ・わからない時は、知っているところに確認する  
何を調べればよいか、誰が知っているかを知っておく（周りの力を味方に）
- ・過去の経験値を広く共有化し後輩に引き継ぐ  
大きな事故は繰り返す（雪印乳業の食中毒；過去の食中毒が忘れ去られていた）

# 「こころの処方箋」 河合隼雄著 より引用

新しく相談に来られた人に会う前に、「人の心などわかるはずがない」ということを心のなかで呪文のように唱えることにしている。それによって、カウンセラーが他人の心がすぐわかったような気になってしまって、よく犯す失敗から逃れることができるのである。

「呪文」という言葉は、実は遠藤周作「生き上手、死に上手」から教えられたことである。正しいとか正しくないとか、教えられるとか言うのではなく、「呪文」を唱えていると心が収まるのである。私は「ふたつよいことさてないものよ」という呪文が好きで、よく唱えている。この呪文を唱えると納得がいたり、楽しくなったりするのである。

私の呪文；

ガンジーの言葉（自分の信じる道を一步一步着実に）

「誇りは自分で投げ捨てない限り、誰もあなたから奪うことはできない」

品質は問題ないのが当たり前と思われている→**当たり前の評価が重要**