

現場で出荷試験用サンプルをサンプリングすることについて

～今一度、GMPの基本を考え、基本に戻って一つひとつを一人ひとりが実践する～

2020年11月福井県の製薬会社の異種品コンタミでの健康被害、富山県の手ジェネリックメーカーの無通告査察での問題発覚による約100品目の製品回収、それらを受けての多くの会社での品質問題&承認書齟齬での製品回収、各社の点検で品質問題&承認書齟齬発見とその対応のための出荷自粛などにより、医薬品の欠品による医療現場の混乱を引き起こしています。

2021年8月1日に施行された改正GMP省令でのさらなる厳格化と法令遵守のガイドラインで責任役員の責任明確化などで問題解決を図ろうとしています。それでよくなるでしょうか？ 筆者は良くならないと思います。良くするためには経営者を含めた意識改革が必須です。現場でも一人ひとりがGMPを理解し、実践することです。しかしながら、現場が考えることができなくなっています。そのため、上司や先輩から不正(SOP違反)を指示されると従ってしまいます。それが犯罪行為(SOP違反を筆者は犯罪行為と呼ぶ)であっても大きな問題だと理解できなくなっています。

それを改善するためには現場で考え、それが正しいことがどうか判断できるようにすることです。そして責任役員がそのための人的リソースを教育訓練の機会を適切に提供できるかです。

GMPは人の健康に大きく影響する医薬品製造に問題や不正があってはならないので、詳細なルール(GMP)を定めて不正防止と品質確保を目的としています。

GMP 3原則

- 1) 製品の汚染を防ぐ
- 2) 人のミスを防ぐ
- 3) 品質保証の仕組みを構築しさらなる品質改善を行う

多くの産業で不正が続いています。不正が起きる理由は経営層が利益第一優先の経営を行っているからです。本来結果である利益を目的にしているからです。日本電産創業者の永守重信氏が「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。経営者がおかしいと社員もおかしくなる」と言われています。

それともう一つの視点が不正なことができる仕組みであるということです。GMPでは不正ができない仕組みの構築と実践が求められています。

筆者は最初GMPが嫌いでした。なぜなら人は悪いことをする前提の仕組み作りがGMPだからです。ところが30年間品質管理/品質保証を担当してきて思うことは、仕組み作りは性悪説で構築することが人を守ることだと実感しています。なぜなら人は弱くつい“魔が差し”てしまい、悪いこと(SOP違反/記録の偽造など)をしてしまうのです。それができない仕組みが人を犯罪行為から守ってくれるのです。そして運用は性善説で運用することです。いかに犯罪行為ができない仕組みを構築するかが今まで以上に求められています。

欧米で近年言われ出した“データインテグリティ (DI)”はまさに不正ができない仕組みを求めています。日本でも DI を改正 GMP 省令で反映させていますが、欧米の DI ガイドラインのような要求をすべての製造所に適用させるのは難しいので、GMP の基本であるデータの信頼性を盛り込んでいます。

ALCOA+

・ Attributable：帰属性/・ Legible：判読性/・ Contemporaneous：同時性

・ Original：原本性/・ Accurate：正確性/・ Complete：完全性

・ Consistent：一貫性/・ Enduring：永続性/・ Available：利用可能性

を求めています。そのため設備/分析装置に下記の対応が必要になっています。

・ 監査証跡/・ 自動バックアップ/・ アクセス制限 など

データインテグリティ対応が不備であるとのことで、日本の製造所も FDA の Warning Letter (警告状) をもらっています。不正をしたからではなく、不正ができる仕組みであるとのことでの指摘事項です。

不正ができない GMP の仕組みの原点は、製造と評価を独立させていることです。つまり自分で造って自分で評価して出荷できると、悪いことができます。それを避けるために製造部門と品質部門を独立させています。

評価はサンプリングから始まっています。ロットを代表しないものをいくら試験しても意味がありません。そういう視点からもサンプリングはとても重要なのです。ところがそれを認識していない製造所が多いです。例えば、包装工程で最終製品の試験サンプルを現場でサンプリングする仕組みだとします。たまたまサンプリングした製品の外観が汚れていました。本来そのまま QC に提供する必要があります。しかし、それをそのまま QC に提供すると QC では品質異常報告書を出し、QA が全数検品の指示をされるでしょう。包装工程にしたら大変です。作業が増えます。そこで、もう一度再サンプリングし、包装工程で十分な包装検査を行った後に製品を QC に提供します。QC が完璧な試験を行えば適合します。このサンプルはロットを代表しているでしょうか。それどころか恣意的なサンプルになっています。この話を製剤工程の人に話をしたら、「当たり前ですよ。QC には良い所からサンプリングします」と発言していました。これでは評価したことになっていません。

ではサンプリングについて日米欧の GMP を紹介します。

GMP 事例集等 (日本)

GMP 省令逐条解説第 11 条(品質管理)関係

(2) 第 1 項第 1 号でいう検体の採取は、原則として品質部門の者が行うものであること。

⇒以下に変更していただけますか？

① 第 11 条第 1 項第 1 号関係

製品等についてはロットごと（ロットを構成しない製品等については製造番号ごと）に、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取するとともに、その記録の作成及び保管を要するものであること。

ア. 検体を採取する業務は、原則として品質部門の職員が行うものであること。ただし、GMP省令第10条第6号の規定により製造部門が保管している原料、資材及び製品（中間製品を含む。）から検体を採取する業務について、同令第4条第2項に規定する品質部門の独立性が保たれる限りにおいて、品質部門の監督指示の下、当該原料、資材及び製品を取り扱う製造部門の職員に行わせることは差し支えないものであること。

第四条 製造業者等は、製造所ごとに、製造管理者の監督の下に、製造管理に係る部門（以下「製造部門」という。）及び品質管理に係る部門（以下「品質部門」という。）を置かなければならない。

2 品質部門は、製造部門から独立していなければならない。

GMP 事例集

〔問〕 GMP 11-40（検体の採取） 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第11条第1項第1号の検体の採取は製造部門の者が行ってもよいか。

〔答〕 検体の採取は品質部門の者が行うものである。ただし、検体の採取を無菌的に行うことが必要な場合、工程の状況に応じた検体の採取を行うことが必要な場合等、合理的な理由がある場合には、品質部門は、その責任において、その承認した適切な方法（GMP8-16注を参照）により、必要な教育訓練を受けた製造部門の者を指定して実際の採取作業を行わせても差し支えない。

⇒無菌室でのサンプリングを QC が行うのは難しいので現場に依頼するしかありません。しかし、それ以外のサンプリングを QC ができない理由はほとんどありません。この合理的な理由に“効率化”をいれているのかもしれませんが、GMP では効率化は本来理由になりませんが、多くの製造所では現場でサンプリングが実施されています。

では欧米の GMP ではどのように規定されているでしょうか。

1) PIC/SGMP ガイダンス（欧州）

第6章 品質管理

原則

品質管理は、サンプリング、規格及び試験、ならびに必要で関連する試験が実施され、原料又は製品の品質が満足できると判断されるまでは原料が使用のため出庫許可されず、また製品が販売又は供給のため出荷許可されないことを保証する、組織、文書化及び出荷許可手順について取り扱う。品質管理は試験室作業に限定されず、製品の品質に関わる可能性のあるすべての決定に関与しなければならない。品質管理が製造から独立していることは品質管理の満足すべき業務に必須であると考えられる。

⇒品質管理業務に“サンプリング”が規定されています。

別紙(7) PIC/S GMP ガイドライン アネックス 8

原料及び包材のサンプリング

原則

サンプリングは重要な作業であるが、その操作においてバッチの少量部分のみを採取する。全体を代表しないサンプルについて試験を実施したところで、全体的に有意な結論を導くことはできない。よって、適正なサンプリングの実施は品質保証システムにとって不可欠な要素である。

⇒品質管理によってサンプリングと試験が実施されます。かつ全体を代表するサンプルであることです。

2) cGMP (米国)

サブパート I- ラボラトリーコントロール

211.160 一般要求事項

(a) 本編で要求される規格、標準、サンプリング計画、試験手順、又はその他の試験所管理方法の設定は、かかる規格、標準、サンプリング計画、試験手順、又はその他の試験所管理方法の変更を含めて、適切な組織ユニットによって起案され、品質管理ユニットによってレビュー及び承認されなければならない。

211.165 試験および販売のためのリリース

(d) 品質管理部門が行うサンプリング及び試験の受け入れ基準は、医薬品のバッチが承認及び発売の条件として各適切な仕様及び適切な統計的品質管理基準を満たすことを保証するのに十分なものでなければならない。統計的品質管理基準には、適切な受け入れレベル及び／又は適切な拒否レベルが含まれていなければならない。

⇒品質管理部門が行うことが前提になっています。

サンプリングが引き起こした大きな品質問題：

T 薬品で、製造の仕込み間違いがありました。その会社ではミスがボーナスの査定に影響していたそうです。製造現場でサンプリングする仕組みでしたので、製造を担当した人は魔が差してしまいました。つい良いロットからサンプリングして仕込み間違いしたロットのサンプルとして QC に提供しました。QC は完璧な試験を行い、適合として出荷されました。

通常見つかることはないのですが、たまたま問題のロットが製品の“収去”に当たりました。それで問題が発覚しました。この会社はその後第三者委員会を設置し見直しをしたところ、多くの問題点が見つかり多くの製品回収が発生しました。その後別の会社に売却されました。

違反を行った人は当然正しくありません。犯罪行為を行ったのと同じです。しかし、もし

その製造所の QC がサンプリングする仕組みであれば、犯罪者を生むことはありませんでしたし、会社の売却もなかったでしょう。GMP は悪いことができない仕組みづくりです。評価の出発点であるサンプリングは製造を担当した人と関係ない人がサンプリングすることで客観性を持たしています。GMP では品質部門が行うのが基本ですが、日本の GMP は“原則”を付けることで製造現場でもサンプリングすることを認めています。かつ当局も GMP 査察で「現場でサンプリング」を指摘していません。そのため多くの製造所では効率化を優先して現場でサンプリングしています。

どうしても現場でサンプリングを行うのであれば、実際の製造担当者ではない別の製造の人をサンプリング者として教育訓練して認定することです。

データインテグリティを行うことはこれからますます重要になってきます。その前に GMP の基本である、製造と評価を独立させることではないでしょうか。評価はサンプリングから始まっています。

・ロット構成/・製造方法&製造設備/・均質性（不均一な箇所有無含め）

を把握し、どこから何グラムをどのようなサンプリング用具で採取するかを規定します。ロットを代表するサンプルであることの根拠データも必要になります。

悪いことができない仕組みとして、製造部門と品質部門を独立させています。しかし、サンプリングを現場で行っているとその基本を無視していることと同じです。筆者は品質保証と同じくらい効率化を大切にしてきました。しかし、最終出荷製品試験のサンプリングだけは、決して譲らずに QC でサンプリングする考えです。セミナーで、現場でサンプリングしている QC であれば、それは QC とは言わずに Laboratory ですと伝えています。まさに外部試験機関と同じで与えられたサンプルを試験するだけです。QC は品質管理です。そのサンプルがロットのどこからどのように取られたか、それはロットを代表しているかを考えたうえで評価するのが QC なのです。まずは、この評価を製造から独立させたいです。QC/QA が自らこの問題を考えて欲しいのです。

いろいろなお意見があるかと思います。ぜひ、ご意見をいただけますと幸いです。

注)

[問] GMP8-16（検体採取）医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 8 条第 3 項の「検体の採取方法」には何か基準が定められているか。

[答] 混同並びに汚染及び交叉汚染の防止に留意しつつ、検体の特性、試験検査項目等に応じて、現在の科学技術水準に見合ったものとする事とし、品質管理基準書等にあらかじめ明記しておくこと。なお、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 8 条第 3 項の品質管理基準書のうち検体採取に係る規定及び第 11 条第 1 項第 1 号の検体採取に関しては、以下の事項に留意すること

1. 採取する検体は、そのロット又は管理単位を代表するものとなるようにし、採取の対象となる容器の数、対象容器中の採取箇所及び各容器からの採取量に関しては、製品の品質に及ぼすリスクを考慮して採取の方法を定めること。
2. 採取の対象となる容器の数及び採取検体の数（サンプルサイズ）は、採取する製品等及び資材の重要度及び品質のばらつきの程度、当該供給者が過去に供給した物の品質に係る履歴並びに適正な試験検査に必要な量をもとに定めること。
3. 検体の採取は、あらかじめ定められた場所において、採取した製品等及び資材の汚染並びに他の製品等及び資材その他の物との交叉汚染を防止するような手順により行うこと。
4. 採取の対象となった容器の開封は慎重に行うものとし、検体の採取の後は直ちに封をすること。
5. 検体が採取された製品等及び資材の容器には、検体が採取された旨を表示する（「検体採取済」と記載したラベルの貼付等）こと。

[問] GMP 8-17（検体採取） 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第3項の品質管理基準書において、原料、資材等について、ロット又は管理単位を代表し、試験検査結果の正確な判定を行うことができるように検体の具体的な採取方法を定める必要があるが、1ロット又は1管理単位の量に応じた標準的な検体の採取量を示してほしい。

[答] 製品の種類、量、個々の試験検査項目等により、異なりうるものであり、一概に決められるものではない。製造業者等として適切（GMP 8-16を参照）に定めること。

以上