

・『医薬経済』の10月号に「沢井製薬の試験不正(テプレノンカプセル)について考察」の記事がありました。

・回収報告

2023/07/07	医薬品	テプレノンカプセル	<a href="#">テプレノンカプセル 50mg「サワイ」</a>	沢井製薬株式会社
2023/05/29	医薬品	-	<a href="#">テプレノン細粒 10%「サワイ」</a>	沢井製薬株式会社

・2023年5月 テプレノンカプセル 50mg「サワイ」の供給に関するお詫びとお願い  
「長期安定性モニタリングにおける溶出試験にて、溶出が低下する傾向が判明しました。現在、原因の調査を進めているところですが、品質に万全を期すべく、原因が判明するまでは新規の製造を見合わせる所存です。甚だ勝手ではございますが、在庫がなくなり次第、出荷を停止させていただきますことをご報告申し上げます。尚、現在のところ、出荷一時停止後の再開の目処は立っておりません。」

『医薬経済』記事より;

沢井製薬の営業本部がMR向けにオンラインで「緊急ミーティング」を開いたのは9月1日午前のこと。MRに「テプレノンカプセル 50 mg『サワイ』長期安定性試験におけるGMP違反についてのQ&A」という資料を配り、医療機関からの問い合わせがあれば回答するよう指示した。同剤で承認書と異なる方法で試験を実施していたことが判明したという。

Q&Aによると、問題が社内で発覚したのは23年5月。同剤の長期安定性モニタリングの溶出試験を実施したところ、「承認書と異なる方法で試験を実施していることが判明」。その後、製品の再試験で溶出が低下傾向にあることが明らかとなった。このため参考品の試験を行う必要があると判断し、出荷を一時停止した。同時に社内調査を開始。6月に参考品の試験が終了し、溶出試験の規格に適合しているものの「使用期限内の保証が困難であると判断」して7月に回収に踏み切った。

さらに、当局のGMP適合性調査があり、8月には当局に「不適合」と判断され、製造販売停止の指示を受けたとしている。社内調査は継続中のようだが、資料を見る限り不正があったのは明らかと言える。

Q&Aは17項目(表)に関して対応を用意。そのなかで違反は、九州工場で溶出試験に使用するサンプルの取り扱いが承認書と異なっていたとしている。本誌が入手した別の社内資料によると、約10年前からカプセルの詰め替えが行われていたようだ。調査で見つかった過去の記録から、溶出試験で古いカプセルでは薄い膜を形成して溶出不適だったが、新しいカプセルに詰め替えると適合することが判明。カプセルの古さが溶けない原因と推察され、新品のカプセルを代わりに使うようになったとしている。時間が経っても品質が保てているか調べる試験にもかかわらず、新品のカプセルを使っては意味がない。

同剤の安定性試験の担当者は2人で、1人はカプセルの付け替えについて、「工場長までこの事象は知っている」と社内の聞き取り調査に回答。もうひとりも詰め替え作業に疑問を抱きつつも、「こういうものだから」と言われ続けてきた。内部調査は「上位職がOK」しているとの認識から、詰め替えが口頭伝承で受け継がれてきたと考察。もっとも上位職はヒアリングに「知らなかった」「記憶にない」と答えており、不正が「組織的」だったかは調査中。小林化工や日医工のような「出荷優先主義」で検査を疎かにする企業風土が背景にあったとすれば深刻だ。

## 考察

1) 品質再評価(1997年から10数年)により全ての固形剤に原則溶出試験が設定された。このとき、テプレノン(ゼラチンと反応しカプセルの不溶化を起こしていたこと)に気付かなかったのか？

それとも後で気付いたのか？

このとき、十分な経年品の確認をしなかったのか、問題を問題と認識せずに改善をしなかったのかどちらか。

前の会社もテプレノン製剤があり、品質再評価検討時点でカプセルの不溶化を把握し、一変対応を行い問題は起きていない。

私(本社QA長&品質)が対応を指示したが、会社は評価してくれなかった。(笑) 私が間違った指示をしていたら同じ問題を今頃抱えて……。間違った指示をした私は既に退職。

品質問題は先送りできる。化血研では40年先送りしてきた。しかし、先送りしないこと。後輩に品質の地雷を残さないこと。セミナーで言っている。

ただ、当時私が間違った指示をしたら、製造所のQA長とQC長は「それは問題です」と言ってくれていたと思う。

当時品質再評価(溶出試験)は私が陣頭指揮を執り、安全管理部、研究所と製造所の関係者で一丸となって対応していた。

2)工場長も知っていたということは、溶出試験で崩壊しなかったので、試験者は上司に相談し、「カプセルの詰め替え」を責任者が指示したものと思われる。当時の責任者はもう退職しているかも？

これは当時の判断が不適切だったが、今ほどレギュレーションが厳しくなかったためあったかと思われる。

実際ある製造所でも承認書に記載してある SST のカラムの理論段数が適合していなくても試験を行っていた。QC の課長が代々引き継いでいた。課長に指示した QA & QC 長は知っていたが、退職した。その後の QA & QC 長は知らなかった。実際カラムの理論段数が承認に合致していないとのことで監麻課は2~3社回収させている。

これについて直ぐに一部変更申請で理論段数の変更を行った。先送りしていたら、回収になっていたかも。これも会社は評価してくれていない。涙

3)責任者は「指示していない」という。よって不正なことを上から指示されたら、「絶対不正なことをしない」か「不正指示の確実な記録を取っておく」のどちらかだと、セミナーでも強調している。

責任者はかならず「そんな指示はしていない。現場がかってにやった」と一般的に言う認識しておく必要がある。

記憶にない=指示した という責任者は、「嘘」をつきたくない正直な責任者なんでしょう。「記憶にない」だと自分を誤魔かせるのでしょう。

4)沢井製薬自ら当局に報告せずに GMP 適合性調査で見つかったとのこと。もしそうならよく調査で発見したかと思うが。内部通報があり、調査に入ったのかもしれない。承認書の試験齟齬、GMP 不正を報告しなかったことは大きな問題。少なくとも改善命令は出るかと(ニプロファーマ大館工場と同様)。

本来、ニプロファーマ大館工場も含めて行政処分対象。

5)本社の QA 長は製造所の問題を事前に把握していたかどうか。

把握していたら、怠慢というより不正に加担したと。把握していないなら製造所把握していないということで GQP 不備が問われる。

6)沢井製薬の本社は大阪府。大阪府は小城製薬の生薬を使った製剤の回収をさせている。カプセル詰め替えは悪質。大阪府がどう判断するか。

また、製造所は多分、福岡県なので、福岡県が製造所にどのような処分をするか。

7)この案件は報道が事実なら悪質であり、沢井製薬に改善命令は必須。福岡県の製造所に行政処分は必須。しかし製造所に行政処分をすると他の医薬品製造に関係し、さらなる医薬品の品不足を起こす可能性が大。監麻課がどう判断するか。どちらに判断してもいばらの道かと。ただ、これまでの状況からすると改善命令で終わらせるのではないだろうか。

### Google Bard に相談

澤井製薬のテプレノンカプセルの製品回収とその試験不正の問題点と対策について教えてください

### 回答を表示

澤井製薬は、2023年7月20日、胃炎や胃潰瘍の治療に用いられる自社製品「テプレノンカプセル」の試験不正を認め、同日付で全製造ロットの自主回収を発表しました。

試験不正は、2022年10月から2023年4月にかけて、同社の工場で行われていた溶出試験において、溶出率が基準値を下回る試験結果を意図的に改ざんしたものでした。

この試験不正により、テプレノンカプセルの溶出率が低下していることが判明しました。溶出率とは、薬剤が体内に吸収される速度を表す指標です。溶出率が低下すると、薬剤が十分に吸収されず、治療効果が得られなくなる可能性があります。また、副作用のリスクが高まる可能性もあります。

沢井製薬は、患者の安全を第一に考え、自主回収を決定しました。回収対象は、2023年7月20日時点で出荷済みの全製造ロット（約1,800万個）です。

試験不正の問題点は、以下のとおりです。

#### 患者の安全への懸念

テプレノンカプセルは、胃炎や胃潰瘍の治療に用いられる薬剤です。溶出率が低下すると、薬剤が十分に吸収されず、治療効果が得られなくなる可能性があります。また、副作用のリスクが高まる可能性もあります。

#### 医薬品の信頼性低下

試験不正は、医薬品の信頼性を低下させるものです。医薬品は、厳しい品質基準に基づいて製造されています。試験不正により、これらの基準が守られていないことが明らかになったことで、患者や医療関係者の不安が高まっています。

## 製薬会社の姿勢への批判

試験不正は、製薬会社の姿勢を問う問題でもあります。沢井製薬は、試験不正を認めた後、原因調査を進めると発表しました。しかし、原因調査の透明性や公平性に対する批判が上がっています。

具体的には、以下の点が問題視されています。

試験不正の時期や範囲が不明確であること

試験不正に関与した社員に対する処分が軽いこと

再発防止策が不十分であること

澤井製薬は、試験不正の原因を究明し、再発防止策を講じることで、患者や医療関係者の信頼を取り戻す必要があります。

また、今回の試験不正は、医薬品製造における品質管理の強化を促す契機となることが期待されます。厚生労働省は、医薬品製造販売業者に対する監督・指導を強化するとともに、医薬品の品質管理に関するガイドラインの改訂を検討しています。

試験不正の対策としては、以下の点が挙げられます。

## 品質管理体制の強化

医薬品の品質管理体制を強化することで、試験不正を未然に防ぐことが可能です。具体的には、以下の点が挙げられます。

- \* 試験データの厳格な検証
- \* 試験不正の防止策に関する教育・研修の実施
- \* 内部監査の強化

## 透明性と公平性の確保

試験不正の原因調査は、透明性と公平性を確保して行う必要があります。具体的には、以下の点が挙げられます。

- \* 調査委員会の独立性を確保する
- \* 調査結果を公表する
- \* 再発防止策を明確にする

澤井製薬は、これらの対策を講じることで、試験不正の再発を防止し、患者や医療関係者の信頼を取り戻す必要があります。