

変更管理 SOP と記録の注意点 ～実際の失敗事例から～

脇坂 盛雄 ミノファーマ製薬 (株)

1 はじめに

GMP において、FDA が注目している主な項目は①逸脱管理、② OOS・OOT 管理、③苦情管理、④変更管理です。昨今は DI (データインテグリティ) も力を入れています。注射剤製造所であれば、無菌性の保証、特に無菌充填では厳しいです。その典型的な事例が山口県の無菌充填製造所に対する FDA の Warning Letter ではないでしょうか。

PMDA の査察でもその項目は重要視しているようです。特に「承認書齟齬」を注力しています。まさに変更管理では承認書対応が増えてきています。そしてその対応ミスでの回収も増えているように思います。

品質トラブルは 3H (初めて、変更、久しぶり) の時に起きやすいということを日科技連の講師の方に教えてもらいました。過去の大きな品質トラブル (回収など) はすべて 3H が絡んでいました。

変更管理の手順を示し、SOP や記録で注意点を述べ、実際の事例から反省点を紹介します。実際の失敗事例を“過去問”と筆者は呼んでいます。この“過去問”対策をしっかりとすることが重要になります。

失敗学のある本に、「過去の失敗を生かし対策していれば、これから起きるトラブルの 7 割を防ぐことができる」と書いてありました。その通りだと思います。「過去問対策の SOP を作成して過去問対策していますか？」とセミナーで発信し続けています。

目次：

1. 変更管理の仕組み
2. 変更管理の内容

3. 製版 (GQP) との関係
4. GMP 事例集の「変更管理」
5. オレンジレターから変更管理不備の指摘
6. 具体的な失敗事例から学ぶこと
 - 1) 原薬製造所の変更 (原薬会社は軽微と判断したが PMDA は一部変更申請と判断)
 - 2) 原薬製造所の原薬製造方法変更による製剤の問題 (結晶の物性が安定性に影響)
 - 3) 製剤の製造場所変更とバリデーション (溶出挙動の不一致)
 - 4) 製剤の製造場所変更 (委託) のレギュレーション対応 (軽微変更/迅速一变/一部変更申請)
 - 5) 滅菌設備の部品変更 (予期しない変更発生)
 - 6) 生物学的製剤の一部変更申請対応中の製造場所の変更

2 変更管理の仕組み

2.1 変更管理の仕組み/責任者の明確化

- ・ 変更管理の仕組みを作ります。そして責任者を明確化します。
- ・ QA 長と医薬品製造管理者が同一人物であれば、製造所の最終決裁者は QA 長になります。違っている場合、一工夫必要になります。QA 長が薬剤師の資格を持っていない場合、薬剤師の資格を持っている若い人が医薬品製造管理者になっている場合があります。そのようなある製造所の SOP を確認したところ、医薬品製造管理者には拒否権がありませんでした。医薬品

製造所は薬剤師の資格を持った人を製造管理者として届け出しています。実際に拒否することはなくても、SOP 上には拒否権を持たせておく必要があります。一つの対応策として QA 長は決裁権、医薬品製造管理者は承認者として承認がないと実際に施行されません。

・提案／協議先／決裁（承認）／実施・報告／確認を仕組みに盛り込みます。協議先が多いために時間がかかっている製造所も多いのではないのでしょうか？ 協議先を必須先と後日決定事項を報告すればよい先を分けることです。効率化を図ることも仕組み作りでは重要です。内容を十分確認しない、できない協議先が多く、サインだけの形式だけになっている場合が多いように思います。決裁者が案件ごとに必須協議先を選択できるようにしておくことです。

そして変更後どうなったかの確認を入れることです。仕組みには必ず PDCA の品質サイクルを設けることになります。

・変更管理に検討を含めるかどうかとも思案するところで。ある製造所は「案の段階で変更管理事務局に提案⇒検討に値するか検証⇒検討しない or 検討する」を行っていました。これでは変更管理事務局は大変です。別の製造所は「検討することに関係部署で確認済み & 各組織でできるデータ収集済み⇒変更管理事務局に提案⇒実施 or 追加のデータ収集（PV 実施になる場合も）⇒変更実施 or 実施しない⇒SOP 改訂⇒実施⇒効果の確認」を行っていました。どちらを選択するかは製造所の判断になりますが、筆者は後半の仕組みが良いと思います。後半の方が自由度が高くかつ変更管理事務局の手間がかからないからです。

2.2 SOP 化

・変更のフローチャートを SOP に盛り込みます。責任者の個人名を SOP に盛り込んでいる製造所もありますが、人事異動のたびに SOP の変更が生じます。ある製造所を 5 月に監査しました。SOP に書いてある個人名を確認したところ、異動で責任者が変更になっていると説明されました。そうすると「SOP の変更が

タイムリーに行われていない」との指摘になります。GMP の変更管理のルールを作っても、維持管理に手間がかかる仕組みは避ける必要があります。SOP は一般名称にして個人名は別途工場長が指名するようにするのはです。****年度の GMP 責任者群としてサインして残せばよいのです。

・作業内容の変更が伴う場合は、変更内容が反映された SOP の改訂が必須です。かつその SOP の研修を行った後、それを確認して QA が Go サインを出します。山口県の製造所では SOP の改訂なしに新しい製造が行われていました。きちんと仕組みに SOP 改訂と研修が盛り込まれていなかったか、SOP 違反だったのか、どちらにせよ SOP で明確にすることです。

2.3 変更提案・決裁書保管：変更記録（ログ）

・変更提案書は SOP 記載通りに行えるようにします。製造指図記録には SOP が反映されたものもあります。SOP の作業が指図になり、かつ実施後記録になり、その記録が決められた範囲内か分かるようにします。

・GMP11 の 2-2（安定性モニタリング）より

【問】改正省令公布通知第 3 の 16（1）①アにおいて「その選定の妥当性」の記録が求められているがロットの選定の考え方を示してほしい。

【答】各最終製品たる医薬品について、少なくとも毎年 1 ロット（その年に製造がない場合を除く。）が安定性モニタリングの計画等に含まれること。また、一時的な変更であっても安定性に影響を及ぼす変更や逸脱処理したロットも計画に追加すること。

⇒「安定性に影響を及ぼす変更」との言葉があります。変更管理時、バリデーションや安定性試験を実施するとそれが記載されます。問題は「必要ない」と責任者が判断した場合です。それが変更提案書に記録として残るフォーマットになっている必要があります。

PMDA の GMP 適合性調査で、PMDA の査察官が「この変更品、なぜ安定性試験に入れていないのですか？」と質問があったとします。QA 長は改めて

それを読み、(あれ? 前任者はなぜ安定性モニタリングに入れなかったんだろう?) と思ったとします。それで、「本当ですね。前任の QA 長はなぜ入れなかったのでしょうか。私なら入れます」と答えたら大変です。「安定性モニタリングに入れたら規格を外れると思い、意図的に入れなかった」と PMDA の査察官に疑われ、最悪のケース回収になります。必死に安定性モニタリングに入れなかった理由を PMDA の査察官に説明します。自分が納得していないことを言っても PMDA の査察官を納得させるのは大変です。

提案書にバリデーションや安定性モニタリングを行わなかった場合についても、なぜそれを行わなかったか、根拠データ & 論理的な説明を記載するようにしておくのです。つまり、なぜ安定性モニタリングに入れなかったが記録を読むだけで判るようにしておくのです。PMDA の査察官に説明が求められる記録類は「不備がある」と思うことです。記録とは説明なくてもわかるものです。

3 変更管理の内容

3.1 品質に影響する場合

ICHQ8, 「製剤開発に関するガイドライン」を参考に、その変更の品質への影響を考察します。バリデーションが必要か? どのようなバリデーションをどこまで行うか?

また、バリデーションを行う場合のレベルも迷います。

① コンカレント (同時バリデーション) 通常の生産にプラスで検証項目を追加

② 小スケール (1/10) 実施

③ PV 実施 (1 ~ 3 ロット)

④ PV 実施 & 加速試験実施

⑤ PV 実施 & 加速試験 & 長期安定性試験実施

一番簡単なのは①であり、一番大変なのは⑤の PV3 ロットを実施する場合です。

山登りを考えると、山の高さ、登山ルート、季節、その日の天候によって準備も装備も変わります。夏山の富

士山登頂に酸素ボンベ担ぐ人はいないと思います。しかし、凍冬季のエベレストは十分な対応が必要です。まさにどのレベルを行うかが、QA 長の力量になるかもしれません。なんでも⑤で行っていると、費用も増え、時間もかかり、かつ変更にかかる時間が長くなります。かといって①で行っていると問題を見つけられずに製品回収や欠品を引き起こします。かといって変更を恐れていたら品質もコストも改善されません。

内容の検証を行うだけでは GMP になりません。GMP 変更管理の記録を残し、変更後の文書管理が行えて、初めて変更ができるのです。ただし、その変更がレギュレーションにかかわる場合はレギュレーション対応が必須になります。

3.2 レギュレーションに影響する場合

品質に問題がなくても、その変更が軽微変更届 or 一部変更申請が必要な場合はその手続きが生じます。製造に関する変更のレギュレーション対応は薬事部で行うか、本社 QA で行うかのどちらかでしょう。筆者が在籍していた会社では本社 QA で行っていました。薬事部長から「薬事部が製造のことがわかるわけない」と押し切られたのです。

資料を作成した後、薬事部に渡し、薬事部は PMDA に提出します。そのため、承認書に齟齬があった場合、齟齬の内容を筆者の名前でレポートにして審査管理課に FAX して (PMDA に連絡すると、「それは審査管理課と相談してください」といつも言われたので)、電話で概要を話しました。何度も審査管理を尋ねて説明したり、またきつく叱られたこともあります。QA で行って良かったことは、審査管理課の方から質問をされても、その場ですぐに返答できたことでした。薬事部で行っていると、わからない点が多く、「確認します」といったん電話を切り、QA に訊ねて、QA は製造所に訊ねて、そしてその逆のルートで薬事部に伝えます。これでは十分な確認を取るのに時間がかかります。薬事部から押し切られて引き受けましたが、結果として QA で行ったことが良かったと思っています。このことはおまけが付いていました。「製造に関する軽微変更・一部変更申請 & 承認書

齟齬対応について～実際の事例から学ぶ～」のタイトルでセミナーの講師を退職後にするようになりました。通知などを説明するだけではなく様々な事例を紹介するのでわかりやすいと自負しています。すべて陣頭指揮したので一番よく知っていました。

この変更が軽微変更なのか、一部変更申請なのかの判断は難しいです。セミナーで次のように説明しています。

「その変更が軽微変更なのか、一部変更申請なのかの判断は難しいです。当局の判断もだんだん厳しくなって変わっています。当局の判断が変わるものを私たちが正しく判断することは難しいです。なぜならグレーゾーンがあるからです。だったらセミナー受けなくて良いのですが、軽微変更は正しく軽微変更と、一部変更申請は正しく一部変更申請と判断するためには基礎知識が必要です。軽微変更届に近いグレーゾーンは間違えても大きな問題になりませんが、一部変更申請に近いグレーゾーンを軽微変更にしていると後日『それは一部変更申請です』と言われ最悪回収のリスクがあります。この一部変更申請に近いグレーゾーンと判断して内容によりいろいろな当局相談の中から適したものを選択します。そのためには多くの事例から学ぶことが必要です」

「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」平成 17 年 2 月 10 日 薬食審査第 0210001 号 より

2. 製造方法等の変更時の取扱い

(7) 本来軽微変更では行うべきでない製造工程の変更等に関して、軽微変更届出を行ったことが GMP 調査の際に判明した場合にあっては、当該軽微変更届出は無効となり、薬事法違反を問われる可能性があること。この場合、既に変更後の方法により製造された製品又は既に製造販売された製品については、当該変更のリスク等に鑑み、出荷停止、回収その他の必要な行政上の措置がとられることとなる。なお、GMP 調査の際に GMP 調査当局が一部変更承認申請対象事項か否かの疑義を持った場合は、GMP 調査当局は当該品目に係る審査当局に連絡すること。

⇒太字の部分は警告だと通知が出た時は理解していましたが、軽微変更だと理解して届出していたことが、後日の一部変更申請 /GMP 適合申請時に当局から「それは軽微変更ではなく一部変更申請です」と言われ、当初は“顛末書”でよかったのが、製品回収まで行われています。

軽微変更と判断し、後日当局が一変と判断し製品回収

販売名：(1) ワイドコールクリーム 20% (旧製品名)
(2) 尿素クリーム 20% 「日医工」

回収理由 2022/9/27

平成 28 年 5 月 30 日付け軽微変更届において添加物 1 成分（セタノール）の分量を変更しましたが、当該変更は、承認事項一部変更申請の対応が必要な事項であることが判明しました。現在の市場流通品において、添加物の分量が承認事項と相違があるため、市場にある使用期限内の全てのロットを自主回収することと致しました。

危惧される具体的な健康被害

当該製品に使用したセタノールの分量は、承認事項との相違はわずかであり、・・・。

⇒軽微変更だと判断したら後出しじゃんけんで「それは一変です」と言われ製品回収になったようです。
この軽微変更の判断が難しいです。

富山県の改善命令 & 業務処分をもらった会社の第三者委員会報告（概略版）より

類型 B 再加工処理

OOS ロットに対して、製造指図記録書に記載のない再加工処理を施した上で出荷試験を行い、規格適合結果を得て出荷した事例

⇒この事例は錠剤の重量偏差が日局の基準に適合しなかったために、錠剤を粉碎→混合→再打錠を行っていました。これは昔からよく行っていたことであり、品質に問題なることはほとんどありません。また問題ないことも確認していました。しかし、今は承認書に製造法を記載しています。一般に錠剤を粉碎する工程は承認書に記載していません。錠剤粉碎はリワークになります。リワークは一部変更申請が必要

であり、逸脱で対応することができません。軽微変更事項は逸脱で対応が可能です。

軽微変更 & 一部変更申請のルールを QA 長ならびに QA スタッフ、現場が十分理解していなかったために招いた製品回収と言えるかもしれません。

この通知を正しく理解することが、レギュレーション対応で重要になります。か

2. 製造方法等の変更時の取扱い（薬食審査第 0210001 号）

(3) 一部変更承認申請の対象事項に該当するか否かについては、別添 1 から 3 の記載要領によりあらかじめ設定された事項に照らし、申請者自らにより判断されるべきものであること。しかしながら、次の場合にあっては、対象品目に係る審査当局への相談を行うことができる。

- ① 変更の際して実施する評価プロトコルの妥当性
- ② プロトコルに従って実施した試験結果から、品質に明らかに影響がないとする判断の適否
- ③ その他、製造方法欄の変更時において相談を要する事項

⇒申請者が自ら判断するものと言っています。ところがそれが後日判明したら最悪回収もあると言っています。これをメタファーで説明します。（関西弁）

子どもがお母ちゃんからお小遣いをもらいました。

「あんたの好きなもんかってええよ」

「わー、お母ちゃんありがとう。好きなもの買ってええの？」

「好きなもの買ってええよ」

子どもはとっても喜んで、いろいろ考えて悩みながら買いました。

そして、嬉しくてお母ちゃんに見せました。そうしたらお母ちゃんが、

「なんでそんなものこうたん（買ったん）？返してき！」と言いました。

子どもはびっくりして、泣きながらお母ちゃん

に訴えました。

「だって、だって、お母ちゃん『好きなもの買ってええ』って言ったやん」

「それはあかん（ダメ）のや」とお母ちゃんは返しました。

⇒子ども怒って当然です。この通知の軽微変更届は「後出しじゃんけん」なのです。誤解されると困るのですが、当局を批判しているのではなく、この通知の軽微変更届の持っている特徴の説明と当局が「ちょっとした承認書齟齬で回収」させていることを理解していただきたいのです。承認書を守らせるために、回収という鞭を打っているように思えてなりません。それだけこの軽微変更を間違えずに判断することが難しいのです。そのためには①まず知る②他社の失敗事例を知る③当局の考えを知ることの努力を日々積み重ねること、当局相談をかけることです。当局も「次の場合にあっては、対象品目に係る審査当局への相談を行うことができる。③ その他、製造方法欄の変更時において相談を要する事項」と手を差し伸べているのです。

3.3 SOP に記載されている項目

品質にも承認書事項にも関係なくとも、SOP に記載されていることと違うことを行うことはできません。承認書記載事項もいったん記載するとその変更は軽微変更届または一部変更申請になります。例えば「全数外観検査を行う」と承認書に記載していると、目視外観検査を自動全数外観検査機への変更は GMP のバリデーションによる変更管理です。しかし、「全数目視外観検査を行う」と何も（軽微変更の）記号を付けていなければ一部変更申請になります。

いったん SOP や承認書に記載されたことを変更するには手続きが必要だということです。原薬の製造所をどこまでさかのぼって登録するかは迷います。外国製造所認定が始まった時、ある原薬会社は市場に流通している原料まで外国製造所認定を取り、MF を提出しました。しかし、市場に流通している原料なので外国製造所認定

と MF は不要です。そのことを PMDA に話したら、「不要かどうか、一部変更申請していただいてから判断します」とのことでした。一度登録するとその登録した文書が基本になります。

よってどこまで記載するかが承認書ならびに SOP と悩むところです。承認書に記載していないから、それはレギュレーション対応不要と思うと、「本来承認書に記載すべき事項」とされ最悪のケース回収になります。

製造現場では先輩の前任者の言うことが SOP より優先されている文化が残っています。SOP 尊重の文化が十分醸成されていない製造所も多いように思います。

実際の違反事例を紹介して、このようなことをしていませんか？と尋ね、「今なら、報告してもらえると処罰対象にしません。『ありがとう』と言います。でも後日 SOP 違反がわかると処罰対象です」と言って現場の SOP 尊重文化を高めることです。

SOP 違反の事例

ある製造所の包装ラインを見学していました。ラインでは今日の製品の今日のロットを包装していました。ところが壁際の机の上で段ボールのカートン（外箱）に個装箱を詰めていました。そこで作業者に尋ねました。「何をされているのですか？」。作業者は「昨日の製品ロットで外箱が不足し、直ぐに追加出庫をかけたが間に合わず、今日届いたので外箱に個装箱を詰めています」と返答しました。そこで「記録は？」と尋ねました。作業者は「ご心配なく。昨日終わっていますから」と返答しました。余計に心配です。記録の偽造、偽証です。これが当局の監査で見つかったら、「他でも同じことをやっている」と思われ、「調査の指示」がされます。場合によっては「再度当局の追加の監査」が行われます。次から次へと出てくる可能性があります。どこの製造所も叩けば埃が出てきます。そして、製品回収、改善命令、業務停止処分になり、経営危機にも陥る可能性もある。まさにそれが富山のある製造所でした。そして経営危機まで招きました。ただ気の毒な点もあります。今見つかったければ当局もそこまで厳しくしなかったでしょう。最近では①試験をしていない②やっていない試験をやったように偽造した③不適切なのに出荷した問題点がありました

が、改善命令だけで業務処分も製品回収もない製造所がありました。

⇒包装ラインの製造記録偽造が GMP を何十年も行っている製造所で行われていました。1 回／月くらいしか訪れない筆者が気付きました。製造所の工場長、QA 長、製剤部長、包装課長は何をしていたのでしょうか？ もっと現場に入って現場のことを知ることで。

MBWA (Management by wandering around)

この言葉はハーバード大学名誉教授故岸義人先生の言葉です。

部長や工場長は頻繁に現場に入り、

「どうラインの調子は？」

「困ったことない？」

「何か気になることない？」 など訊ねることを言っています。そして現場で実際に行われていることを観察して現場で今実際になにが行われているかを知ることです。

4 製版 (GQP) との関係

今回 GMP 省令の改正において、大きく変わったことの一つに、「GMP にも承認書遵守」を盛り込んだことです。それまでは承認書順守は製版の責任でした。製造所にも承認書遵守を GMP として求めています。そのため、従来は主に製版⇒製造所だったのが、製造所から変更について、特に承認書記載が関係するものは製造所から製版に報告して確認を求めることにしています。変更提案書に製版の確認を盛り込むことになります。

今回の GMP 事例集ではこれまで良かったことが製版に相談することと製版の判断にしている事例もあります。そして製版の判断を受けて製造所は変更を進めることになります。製版も悩むでしょう。

2022 年改訂の GMP 事例集を確認することが理解に役立ちます。

5 GMP 事例集の「変更管理」

GMP14-1 (変更の管理)

〔問〕 製造所において製造場所、製造方法等の変更を

行う場合、製造業者等として製造販売業者への連絡は必要か。

[答] 製造販売業者との取決め等に基づき、改正省令公布通知第3の22(1)②のとおり製品品質若しくは承認事項に影響を及ぼす又はそのおそれがある場合には、製造販売業者への事前連絡が必要である。なお、取決めには、上記を考慮した判断基準を含めることが望ましい。

また、MF登録を受けている外国の原薬等製造業者についても上記同様であるが、製造販売業者との取決め等に基づき、MF国内管理人等を通して製造販売業者への事前連絡をする事も可能である。この場合、変更連絡が遅滞なく行われるよう留意すること。詳細は、GQP省令及び関係通知等も参照すること。

⇒製造所の変更管理事務局は変更が承認事項に影響を及ぼすまたはおそれがあると判断する能力が求められています。

GMP14-2 (変更の管理)

[問] 変更管理において、承認事項への影響に関して留意すべき事項は何か。

[答] 例えば以下の事例があげられる。

1. 製造業者等は最新の承認事項を入手し、当該変更が承認事項に影響を及ぼすおそれがあるか確認すること。MF登録を受けている国内製造業者も、自社のMF登録の最新版を参照し、当該変更の影響を確認すること。MF登録を受けている外国の原薬等製造業者は同様にMF国内管理人等より最新の登録事項を入手し、当該変更の影響を確認すること。(MF登録を受けている場合の承認事項の取扱いは、GMP3の2-1を参照のこと。)

2. 承認事項への影響は、品質保証部門に係る業務を担当する組織が評価すること。

⇒承認事項を製版から製造所に関係する箇所を事前に入手しておく必要があります。かつ“評価”するための能力を持つ必要があります。第三者委員会報告(公開されているもの)を見ていると製造所のQA

が製造に関する軽微変更届 & 一部変更申請を理解していないのではないかと思うようなケースが多いです。

GMP14-3 (変更の管理)

[問] 変更管理において、製造販売業者への連絡及び確認に関して留意すべき事項について示してほしい。

[答] 例えば以下の事例があげられる。

1. 製造販売業者との取決め等に、製造販売業者に連絡及び確認すべき事項、ならびにその方法及び責任者等を定めること。

2. 製品品質及び当該変更が承認事項に影響を及ぼすおそれがある変更については、適切に製造販売業者に連絡及び確認できるように、その判断基準を製造販売業者との取決め等に定めること。

3. 製造販売業者への連絡及び確認が適切に実施できるように、1.及び2.について必要に応じて見直すことも取決めること。

なお、取決めに基づく製造業者等からの製造販売業者への上記に関する報告は適時行うことが重要である。

⇒取り決めに定められていますが、曖昧な部分(グレーゾーン)があり、難しいところです。曖昧な部分は製造所と製版が悩むところでもあります。

GMP14-4 (変更の管理)

[問] 変更管理に関し留意すべき事項について示してほしい。

[答] 変更管理に関し一般的に留意すべき事項としては、例えば以下の事項が挙げられる。

1.GMPに関連するすべての変更は、適切な部門が起案を行い、品質保証に係る業務を担当する組織による承認を受けること。

2.GMP省令第8条第1項第10号の第14条の変更の管理に関する手順には、次の事項を含めること。

(1) GMP省令第14条第1項第1号の製品品

質への影響評価においては、再バリデーションを行う必要性、変更を正当化するために必要な追加試験検査の必要性等の評価を含むこと。

- (2) 変更後の製品品質の評価方法及び評価基準を変更の前にあらかじめ定めること。
- (3) 変更に関連する文書の改廃及び職員の教育訓練の方法を変更の前にあらかじめ定め、かつ当該文書改廃及び教育訓練を確実に実施すること。
- (4) GMP 省令第 14 条第 1 項第 4 号のその他所要の措置として、規格及び試験検査方法、有効期間若しくは使用期限又はリテスト日及び表示を改める必要性の有無について、変更の前にあらかじめ決定しておくこと。
- (5) 承認事項への影響を評価すること。

3. 変更の実施後、GMP 省令第 14 条第 2 項第 1 号の評価については、変更の下で製造又は試験検査を行った最初のロットから、複数のロットを対象とすること。

また、変更管理の手順と実務を明確にするため、実効性のある医薬品品質システムの構築に関して、以下の資料も参考となるものであること。

- ・ How to Evaluate and Demonstrate the Effectiveness of a Pharmaceutical Quality System in relation to Risk-based Change Management, PI 054-1, PIC/S

⇒再バリデーションの必要性や安定性評価を求めています。

“前にあらかじめ“が何度も出ています。これは GMP の基本、「まずは SOP を定めてそれに従う」を強調しています。ある会社で社内規格（追加の自主規格／承認書記載なし）を外れたため、製品回収になっていました。この理由がわかりませんでした。富山県の企業の第三者委員会報告（概略版）でわかりました。「社内規格であってもその規格を外れた場合の処置を SOP に明記しておくこと」だったのです。その明記がなかったために回収になっています。

このことが 2022 年の GMP 事例集に反映されています。

規格外結果

GMP11-59（規格外結果）

〔問〕 GMP 省令第 7 条の医薬品製品標準書において、試験検査に係る規格を製造販売承認（届出）書に記載された規格よりも厳格なものを定めた場合、製品が当該規格を外れたとき、所要の措置として、当該製品の製造所からの出荷の可否の決定はどのように行えばよいか。

〔答〕「自主規格」を外れた製品については製造工程管理の再点検、再試験等十分な調査をし、その最終的な可否を慎重に判断する必要がある、これら「自主規格」を外れた場合の取扱いについては、あらかじめ手順書等に規定しておくこと。

なお、医薬品製品標準書については、改正省令公布通知第 3 の 10（3）①ア及びイ（ア）にあるとおり、承認事項の規格より厳格な規格が設定される場合には、当該規格の根拠をあらかじめ明記しておく必要がある。

また、定期的又は随時に製品品質の照査を行い製造販売承認（届出）書記載の規格及び試験方法が現在の関係通知、科学技術水準等からみて不十分と認められるものについては、速やかに一部変更承認等の申請（該当する場合には軽微な変更の届出）を行うよう製造販売業者に連絡すること。

⇒承認書に定めている規格以外に社内規格を設けたり、また承認書の規格より“厳しい”“内側規格を競ってしている製造所は多いと思われます。筆者がいた会社でも固形剤に微生物管理を社内規格として設定していました。対応が必要になっています。

GMP14-5（変更の管理）

〔問〕 GMP 省令第 14 条第 1 項第 5 号において、「前各号の業務の実施状況を品質保証に係る業務を担当する組織及び製造管理者に対して文書により報告すること」とあるが、製造管理者にも品

質保証に係る業務を担当する組織と同様に変更管理実施の都度、報告は必要か。

〔答〕品質保証に係る業務を担当する組織は個々の業務の実施状況をタイムリーに把握する必要がある。一方、製造管理者については、GMP 省令第5条に規定する業務に支障がない限りにおいて、変更管理案件の実施状況を必ずしもその都度報告を受ける必要はない。例えば、製品品質若しくは承認事項に影響を及ぼす又はそのおそれの程度を考慮して、製造管理者に対し、その都度報告すべき変更管理案件と定期的に報告すべき変更管理案件の基準をあらかじめ、手順書等に規定し、それに従い製造管理者に適切なタイミングで報告することが考えられる。

⇒ QA 長が薬剤師の資格がなく、別途製造管理者を置いている場合についての説明です。

6 オレンジレターから変更管理不備の指摘

6.1 リスクに応じたバリデーション計画の立案について（2024 年 1 月）

<確認された事例>

- ◆ 打錠工程の PV (Process Validation) において、含量、製剤均一性等を、初期（打錠開始時）、中期（打錠 50% 終了時点）及び終期（打錠 90% 終了時点）の 3 時点で検証し、基準を満たしたことからロット内が均一であると結論。
- ◆ しかし、製品の特性、製造方法、製造設備の特徴等によるリスクに応じた検証計画を立案しておらず、当該品目（低含量製剤、直接打錠法）について、偏析リスクが懸念される打錠終了間際（打錠 90% 終了時点から打錠終了時点まで）の錠剤に関する均一性の評価が未実施。

<問題点・リスク>

- ◆ 打錠終了間際で所定の品質を有する均一な錠剤が製造できているかが不明。
- ◆ 打錠用粉末の均一性が保証できていても、打錠後の錠剤のロット内均一性が保証できない場合、出

荷する製品全体の品質を保証できないリスクが存在。

⇒ 偏析リスクの指摘です。バリデーション計画書を作成する人、承認する人は製造現場をよく知りかつ普段からよく見ていることです。

6.2 試験業務の委託に際し、外部試験検査機関の適正・能力の確認が不十分であった事例（2022 年 9 月）

<確認された事例>

- ◆ 試験検査の委託にあたり、外部試験検査機関に対して十分な技術移転を実施しておらず、委託予定の試験検査が適切に実施可能か未確認。
- ◆ 外部試験検査機関の適正及び能力が確認されていない状況にも関わらず、取決めに締結の上、試験業務の委託を開始。
- ◆ 委託予定の試験検査のみならず、既に委託済みの試験検査でも、同様な事例が散見。

<問題点・リスク>

- ◆ 外部試験検査機関は、委託元と同じ試験法で試験を行っていたとしても、試験環境（分析機器、試薬メーカー、試験用水、試験室の温湿度等）、組織体制（試験担当者の習熟度、分析機器の管理体制等）等の状況が委託元と異なるため、技術移転が不十分な場合、適切な試験結果が得られないリスクが存在。
 - ◆ 不適切な試験結果に基づき、医薬品の出荷判定等が行われ、本来目的とする品質を満たしていない不良な医薬品が流通するリスクが存在。《関連する GMP 省令 ** 条項：第十一条の五》 ** GMP 省令：医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成 16 年 12 月 24 日厚生労働省令第 179 号）（国内／包装・表示・保管製造所）
- ⇒ 外部試験期間に委託する場合の注意点です。変更管理を確実にを行うためには、PMDA の指摘事項を鏡として、自製造所の行っていることが常に PMDA の要求に合致しているかを確認します。そしてもし不備があれば、PMDA や県に指摘される前に改善しておくことが必要になります。

7 具体的な失敗事例から学ぶこと

7.1 原薬製造所の変更（原薬会社は軽微と判断したが PMDA は一部変更申請と判断）

原薬会社（MF）から、変更提案が来しました。MF なので製販は詳細な製造方法はわかりません。原薬会社から「今回は軽微変更です」との言葉を信頼するしかありません。MF の軽微変更であれば承認書の一部変更申請は不要です。

その後にある会社はその製造所の別の原薬を使用して新規申請を行いました。PMDA が GMP 適合性調査を実地で実施しました。その時に、GMP 不備が見つかり、他の原薬に影響しました。「前に軽微変更と判断したことは、一部変更申請が必要であり、軽微変更ではない」と判断しました。つまり本来一部変更申請すべき事項を軽微変更と判断して、それを製販に伝えていたので、「製販も一部変更申請すべき事項を一部変更申請していなかった」となりました。

原薬メーカーと審査管理課と話し合いをし、

- ①不備があった原薬を使っている製販は顛末書を出す
- ②各社の顛末書を原薬会社がまとめて審査管理課に提出する

上記のことが原薬会社から連絡が来しました。

筆者（QA 長 & 品質）は、「もう審査管理課と原薬会社で調整が終わっている」ので、薬事部長に顛末書を出しましょうと言いました。

「顛末書を出したくない」（薬事部長）

「顛末書は私の部署で作成していますから、負担ないですよ」

顛末書は社長名で出していました。社長の薬事印を薬事部長が預かっていて、毎月薬事印を押したリストを社長に報告していました。そこに「顛末書」とあると、社長から叱られるから、叱られたくないとのことでした。確かに社長から叱られたくないです。

薬事部長曰く「この MF 制度は、製販に原薬の詳細な製造方法がわからない制度だ。そうすれば製販が原薬の変更が軽微か一変か判断することはできない。このよう

な通知（MF）を出していて、その責任を製販に求めて顛末書を出さすのはおかしい。一言言いたい」。

審査管理課の方の名前を尋ねたら知っている方でした。そこでその方に電話して尋ねました。薬事担当者と薬事部長、品質担当者と筆者（QA 長 & 品質）で、薬事部長が審査管理課の方に「MF 制度では製販は詳細な製法方法開示されないで製販が正しく判断することはできない。しかるになぜ製販が顛末書出さないといけないか」

それを聞いていて、少しワクワクしていました。「審査管理課の方、何て返答されるだろうか？」と。審査管理課の方、とっても「賢い」と思いました。返答は下記でした。

「言われていることはよくわかります。申し訳ないけど、“顛末書”を出していただけますか？」

顛末書さえあれば良いのです。なぜなら顛末書に決まり文句があります。

「今回のこと弊社に問題がありました。このような対策を行い二度と同じ間違いをしません」

つまり、MF 制度の問題ではなく。製販の問題なのです。MF 制度がおかしいとなるとそれを作った審査管理の不備になるのです。

当局のやり取りを紹介していますが、当局が「何を考え、どう行動しているか」を知ることがとても大切です。

この事例から MF 制度をよくご理解できたのではないのでしょうか。製販に求められることは、MF 制度に問題が仮にあっても、製販が原薬製造所をきちんと管理指導することがもとめられており、それができない原薬製造所は変更も視野に入れて対応することが求められています。和歌山県のアセトアミノフェンで中国産のアセトアミノフェンを使っていましたが必要な変更管理と記録をしていませんでした。そのため承認書にも記載がありませんでした。① MF 違反、② GMP 違反、③ 承認書違反です。しかし、7 割のシェアがあったので、製造所の処分を和歌山県が行っただけで、製販には改善命令がありませんでした。きっとあまりも多かったので、当局は出たくても出せなかったと想像しています。

7.2 原薬製造所の原薬製造方法変更による製剤の問題（結晶の物性が安定性に影響）

ある製造所で、①有害な有機溶媒を使わない、②収率 Up によるコストダウン、③合成日数短縮という素晴らしい変更でした。社長もこの変更を社の全組織に講演などで紹介していました。1/10 スケールで、①原薬の安定性、②変更原薬を使った製剤の PV と安定性評価（加速と長期）を行い、問題なしとのことでフルスケールの設備を購入して変更しました。そして製造され製剤にも使用され出荷されました。（これらは工場での変更管理であり、承認書に製造工程を記載する前で、本社 QA まで報告は上がっていません／工場でできることは工場に任せていました）

この新しい製法での原薬も他社に外販するとのことで他社は新製品（OTC）に使う検討をしていました。1/10 スケールの試作は問題ないということで、フルスケール品を使って申請用の製造並びに安定試験を実施しました。ところが加速試験で製剤中のその原薬の含量が規格を外れたとのことです。その会社は原薬の X 線回折を測定したところ、1/10 スケール品とフルスケール品では異なっており、1/10 スケール品は結晶性があるがフルスケール品では結晶性が低下し非晶質に近いパターンでした。非晶質（アモルファス）は安定性に弱い場合があることは文献などで知っていましたが、実際に体験したのは初めてでした。

そこでこちらでも X 線回折で、顧客の報告を確認しました。かつ同時にフルスケール品で既に使っている製剤の保存品を確認しました。その原薬だけの製品は問題なかったのですが、他の原薬が入っている製品（複合品）はその含量が低下し、3 年もつかぎりぎりの状況でした。

確認したところ、フルスケール品で①原薬安定性を行っていない、②原薬の物性（X 線回折など）を行っていない、③製剤の加速試験と長期安定性試験を行っていないことがわかりました。①と③は製造所の事務局が忘れていました。

この事例から学ぶことは下記になります。

- ①製剤製造工程で原薬を溶解せずに使う場合は原薬の物性が変化していないか、物性の違いが製造に、均

質性に、安定性に影響ないかを確認する

- ②やると決まったことを確実に行う仕組みと、それができていることを PDCA で確認する仕組みを入れる

7.3 製剤の製造場所変更とバリデーション（溶出挙動の不一致）

製剤の製造所を変更しました。PV3 ロット＋加速試験＋長期安定性を行い、長期安定性 1 年の結果も問題なく、品質も問題ありませんでした。それで変更を行いました。出荷試験も問題なく出荷し、その後も特に品質問題はありませんでした。当時品質再評価で固形剤に溶出試験が入り、この製剤も設定されましたので、溶出試験も確認し規格適合でした。

ある時、大学の薬学部で学生に医療用医薬品の 4 液性の溶出挙動を試験しました。固形剤の 4 液性の溶出挙動は局外規第三部に掲載されています。この品質再評価はジェネリック医薬品を普及させてジェネリック医薬品の比率を高め医療費を抑制したい財務省の意向で、厚労省が先発メーカーの多くが加盟している製薬協会に「先発メーカーは溶出試験設定に協力してほしい」との要請をだし、製薬協は協力しました。

- ①先発メーカーは 4 液性を取る
- ②溶出規格案と標準製剤を提供する
- ③審査管理課と国立衛研などで案を確認し設定する
- ④ジェネリックメーカーに先発との溶出試験での 4 液性の同等性を求める
基準に合わない場合はジェネリックメーカーは先発メーカーの溶出挙動に合わせる
- ⑤ジェネリックメーカーも先発メーカーと同じ溶出規格を設定する。

つまり、ジェネリックメーカーは先発と同じ 4 液性での溶出挙動を持っていることが確認されて販売の継続が認められました。溶出挙動が異なるものは変更または承認書返却が行われました。

市場で販売されている医療用医薬品は先発メーカーも含めすべてのメーカーは局外規の第三部の溶出挙動に一致している必要がありました。薬学部の先生がその確認

を学生にさせたのです。

結果は、何品からのジェネリック品が局外規第三部の 4 液性の溶出挙動に一致しませんでした。中には先発メーカーもありました。この結果を論文に投稿したのです。厚労省は黙認できないため、ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会（旧称：ジェネリック医薬品品質情報検討会）を立ち上げ、4 液性が局外規第三部と一致しないものは医薬品会社に合わせるように検討させています。

このことがあり、製造場所変更、製造方法変更、原薬変更したものの製剤の 4 液性を見直しました。

その結果 1 品、水での溶出挙動が大きく異なっている製品がありました。そこで改善検討テーマに登録して改善を指示しました。

この後、溶出挙動に影響が考えられる①原薬変更、②製剤の変更、製造場所の変更時は 4 液性の評価を必須にしました。「4 液性データがなければ変更は認めない」を徹底しました。ただし、4 液性の中で一番影響を受けると判っていれば 1 液性でも良いとしました。

ただ、抜けていたのは、定期的な 4 液性の確認することを決めなかったことです。思いもかけないことで 4 液性が変わっていることがあるのです。品質情報検討会で取り上げられ、問題が指摘される前に問題を見つけ改善する仕組みを入れ忘れました。涙

そのため品質情報検討会で筆者がいた会社のある製品が退職後に取り上げられていました。後輩に負担をかけました。

7.4 製剤の製造場所変更（委託）のレギュレーション対応（軽微変更／迅速一変／一部変更申請）

・製造場所変更の一部変更申請と軽微変更届け出の変更
「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」

薬食審査第 0210001 号薬食審査第 0210001 号 平成 17 年 2 月 10 日

2. 製造方法等の変更時の取扱い

(1) 医薬品等の製造方法の変更については、品質への影響の大きさにかかわらず、一部変更承認申

請又は軽微変更届出のいずれの変更においても適切なバリデーション、変更管理等が行われていることが前提であること。すなわち、GMP に基づき実施した変更管理により、品質に明らかな影響がないと判断する根拠に基づき、変更すること。

①製造方法の変更が軽微変更届出の範囲とされたものであって、同一の許可あるいは認定区分であって、関連工程を共有する同系統の品目についても過去 2 年以内の GMP 調査（実地調査のみをいう。以下同じ。）で GMP 適合（その後も GMP 不適事項が判明していない等この状態が維持されている）が見込まれる場合をいう。

・「医療用医薬品の製造所の変更又は追加に係る手続きの迅速化について」

薬食審査発第 1225002 号 薬食監麻発第 1225007 号（平成 18 年 12 月 25 日）

「医療用医薬品の製造所の変更又は追加にかかる手続きの迅速化についての一部改正について」

薬食審査発第 0814001 号 薬食監麻発第 0814001 号（平成 19 年 8 月 14 日）

1. 概要

既承認の医療用医薬品の製造所の変更・追加のための一部変更承認申請等に係る手続について、製造所の変更・追加以外に承認事項の変更がない場合又は製造所の変更・追加に加え製造方法の軽微な変更のみを行う場合については、以下に示す条件の下で、行政側の標準的な事務処理期間を 3 ヶ月（今は～6 ヶ月）とする迅速な手続（以下「製造所変更迅速審査」という。）を設ける。

製造プロセス、製造装置が同じかどうかの判断と軽微変更と一部変更申請の判断

技術移転時の判断基準 https://www.gmp-platform.com/article_detail.html?id=19676

(1) 判断基準の設定について

どこまでのバリデーションを行うか迷います。その判断材料として下記があります。

- ・設備が同じかどうか
- ・SOP 通りにできるかどうか
- ・製造販売承認書との一致について

判断基準

軽微変更；過去2年以内のGMP適合性調査を同じライン／同じ設備で受けていて製造方法やパラメーターが軽微変更範囲内

迅速一変申請；製造方法やパラメーターが軽微変更範囲内

一変申請；変更が軽微範囲を超えている

事例：製造プロセス、製造装置が同じかどうか（軽微変更と一変申請の判断）

過去2年以内に該当する工程／設備でGMP適合性調査を受けている＆変更は軽微範囲内と判断し製造所追加が軽微変更でできると生産本部は判断しました。しかし、よく聞いてみるとまったく同じ設備ではないために、同じ原理の設備と県がみなしてくれるか疑問に思いました。つまり、軽微変更ではなく一部変更申請の可能性が高いと判断しました。そこで、委託先にお願いして県に相談してもらいました。その結果「これは一部変更申請が必要」との回答でした。相談せずに軽微変更届を行って、後日「これは軽微変更届でない。一部変更申請である」と判断されると、その軽微変更届は取り消され、その軽微変更で製造し出荷した製品は回収になる可能性が大でした。またそのため欠品を来していたかもしれません。このように軽微変更届／一部変更申請の判断は難しいです。特に一部変更申請に近い場合は、必ず当局相談を行い、リスクを減らすことです。

(2) 過去2年以内に該当する工程／設備でGMP適合

このような選択肢もあります。委託先には製造所AとBがありました。今回製造所Bに製品の製剤製造工程を委託することになりました。製造所Bは委託する製剤と同じ工程のGMP適合性調査を過去2年以内に受けていませんでした。そこで、委託先の製造所Aの製品の中で委託する製品と同じ工程を持っている製品をB製造所追加する一部変更申請を行ってGMP適合性調査を受けてもらいました。これにより、過去2年以内に同じ工程がGMP適合性調査を受けたことになり、委託先に製品を軽微変更で行いました。

一部変更申請、迅速一変、軽微変更によって、確保する製品の物量が大きく異なってきます。今は変更しレギュレーション変更が伴うため、判断ミスが欠品につながるリスクが高まっています。

7.5 滅菌設備の部品変更（予期しない変更発生）

滅菌装置の部品を交換する提案が上がりました。製造所では部品の交換なので大きな問題がないということで変更を認めました。その後、数十ロットが生産されました。あるとき、注射剤製造のベテランがその製品を担当し、滅菌チャートを確認しました。SOPには滅菌チャートの確認は入っていませんが、ベテランはそれがとても滅菌の確認には重要と知っていたので、SOPになくても確認しました。

そうすると品温が1分不足していました。製造方法の記載整備の時に、滅菌100℃×60分を⇒100℃（品温）×60分として承認書に記載していました。

つまり1分足りないから品温（容器内の温度）が59分しかできていなかったのです。この製品はすべて中国向けのため、本社GQPはかわらない製品でした。製造所の判断で中国に輸出され市場出荷はされません。中国の製造所QAは滅菌性に問題ないからと受け入れOKしたのですが、心配になった製造所のQAは県に相談しました。県は「問題ない」とは言えない、言いにくい立場なのです。結局廃棄になり、原価ベースで数億円の廃棄になりました。筆者なら県に相談しません。無菌性にまったく問題がないからです。

この事例からの学びは、下記になります。

- ①注射剤は無菌性がとても重要であり、健康被害にもつながりやすいため、関係ないと思っても、このケースでは滅菌結果を確認する
- ②山口県の注射剤製造所のFDAのWarning Letterから無菌充填での逸脱などあり無菌性に全く問題ないと言えないのであれば、培地充填を確認する。

7.6 生物学的製剤の一部変更申請対応中の製造場所の変更

生物学製剤の有効期間延長 & 添加剤の濃度変更の二つの変更を行うため、PV 品の長期安定性試験を行っていました。

こへ、製造所の変更が入ってきました。これから行う新規製造所の製造品の安定性試験と今行っている安定性試験による一部変更申請のデータのブリッジが認められないと、欠品が予測されました。そこでお金を払って品質相談を PMDA に行いました。相談は相談であって、審査ではありません。審査ではどうなるかわかりません。品質相談は将来の一部変更申請のある部分を事前に審査してもらうことです。データを提供し審査してもらい、認められました。

相談にはいろいろな相談があります。内容にふさわしい相談先を定めて行うことです。

ある会社が製造所の変更を PMDA の簡易相談をかけたところ、「一部変更申請」と回答されました。簡易相談は一般論であり、審査ではありません。内容によっては変わる場合もあるということです。現在、初回の講演と相談は無料で行っています。これまでに約 50 社ほど行いました。相談を受けて確認したところ、軽微変更届でよい変更でした。そこで筆者が行ったアドバイスは「県に事情を説明して相談されるのが良いです。ただし、丸投げの相談は不適切です。『通知や Q&A からこう考えているが、それでよいか念のために相談させていただきました』とこちらから案を持って、その案も通知や Q&A からなるほどと思えるストーリーを作って相談することです」でした。無事軽微変更で製造所の変更をされました。

変更はとても難しいです。製造所の現場や営業から異動で来た人に最初から変更管理事務局は荷が重すぎます。まずはなじみやすい苦情担当事務局を経験してもらい、それから逸脱 & OOS 事務局でトラブルを経験してもらってから変更管理事務局を経験してもらいました。研究開発や QC から異動で来た人には、規格員会の事務局を担当してもらってから、逸脱 & OOS 事務局、そして変更管理事務局を経験してもらうようにしました。

事務局を担当するととても学びになります。議事録作成も内容を理解できないと議事録は作成できません。特に今は品質だけでなく、製造に関する承認書に影響する製造の軽微変更 & 一部変更申請があり、その対応をきちんと行わないと製品回収だけでなく欠品を招くリスクがあります。よく通知や Q&A を知ること、そして過去問として他社の失敗事例から学ぶことが、言葉を変えたとリスクマネジメントにもなります。

トラブルは 3H（初めて、変更、久しぶり）に起きやすいことを肝に銘じて、変更を行うことが将来のトラブルを減らす方法です。そしてそれがリスクマネジメントにもなります。