

## QA長は腹をくくる！

### 腹をくくる！

じほう社のコラム「品質人を育てる」に「孤独なQA長を支える言葉たち」でQA長の孤独を紹介しました。“腹をくくる”ためには知識と経験だけでなく、孤独に耐えて決断する必要があります。

QA長が一番品質のことを知っているのです。またその自負と誇りと責任を持っているのです。しかし、判断に迷うことがあります。そういうとき、不安になります。つい不安が自分の判断の責任を問われるのではないかと心配になり、上司に相談します。しかし、上司は品質の専門家でない場合もあります。専門家が迷うことを上司が正しく判断できません。そうするとさらに上、上へエスカレーションします。社長はだいたいが研開か営業出身者です。品質の経験と知識が不足しています。そうすると「県の監視指導に相談しては」となります。

判断に迷ったとき、エスカレーションで上に相談する場合は、上のさらに大きな権限で問題を解決する場合です。

回収が関係ない相談なら監視指導もいろいろ相談に乗ってくれますが、回収になると、「回収しなくてよい」とは言い難いです。なぜなら、「回収しなかったのは監視指導のご判断ですから」と企業は説明するからです。大なり小なりの品質問題があるのです。当局に責任を転嫁するような判断を仰ぐことは気の毒です。回収の相談は企業が回収を決定したときだと思うのですが、皆さんはどう思われていますか？

いろいろな品質問題が次から次と起きます。そのためには知識と経験が大切なのですが、それでも迷います。迷っても自分が自社の品質の専門家で私の判断が一番適切だと自信を持ちたいです。もちろん、いろいろな人の意見を伺うことは、自分を客観視する上でも必要です。しかし、最後は”腹をくくる”ことです。具体的な3つの事例から、説明します。

1. 異物苦情の対応
2. 安定性試験（25°C×60%）で規格不適合結果
3. 回収の判断（健康被害は待ったなし！）

### 1. 異物苦情の対応

ある製薬企業が原薬販売会社から、「納入した原薬ロットに異物が見つかりました」との連絡を受けました。製薬企業はその製造所で篩を使っていて、そこでは特別通常はありませんでした。既に、同一原薬ロットを使っていくつかの製剤ロットを製造し出荷していました。

QA長（兼品責）は判断に迷いました。出荷した製品ロットに異物苦情が来るのではないか？回収する必要があるのではないか？悩んでも、悩んでも、答えは見つかりません。逆に悩めば悩むほど不安がどんどん大きくなってきました。後で、異物苦情が多く来て社内

でも問題にならないだろうか？ その時に上司から叱責あるいは判断が不適切といわれ責任を問われないだろうか？ 悩んでも結論はできません。

そこで総括に報告&相談しました。総括は品質の経験が乏しいために、判断できるだけの知識と経験が不足していました。「回収の必要はない」と言うと今度は総括の責任が問われると思い、社長に報告&相談しました。社長も判断するだけの知識、経験が不足していました。そこで、「県に相談するように」と指示しました。

県の監視指導にすれば、心の中では「相談してくれるなよ。自社で判断してくれよ」と思われているのではないかと思う？ なぜなら、「回収しなくてよい」とは言えないのです。もし、そう言えば何か問題になった時、「県に相談して回収しなくて良いと判断しました」と企業は言い訳ができるのです。企業の責任が県に転嫁してしまうのです。

そして、回収になりました。

製薬企業は、原薬販売会社にコスト分を請求しました。そして原薬販売会社は話し合いコスト分を支払いました。原薬販売会社は原薬メーカーに請求しました。本来それぞれが受入れ試験で適合で受け入れていました。意味のなかった製品回収の損害を支払ってくれるのはまれではないでしょうか。

原薬販売会社も製薬企業に報告しなくても良いレベルだったのです。

「医薬品には異物が含まれていない」と思っている人は多いかもしれません。異物の程度差もありますが、異物は含まれているのです。注射剤にも異物が含まれています。それは日本薬局方でも認めています。

不溶性異物試験；(溶液) たやすく検出される不溶性異物を認めてはならない。(用時溶解) 明らかに認める不溶性異物を認めてはならない。

⇒たやすく/明らかに認めない異物は問題にしていません。

不溶性微粒子試験；

A：容器当たりの表示量が 100 mL 以上の注射剤

各容器につき、1 mL 当たり  $10 \mu\text{m}$  以上のもの 25 個以下、 $25 \mu\text{m}$  以上のもの 3 個以下。

B：容器当たりの表示量が 100 mL 未満の注射剤

各容器当たり  $10 \mu\text{m}$  以上のもの 6000 個以下、 $25 \mu\text{m}$  以上の 140 もの 600 個以下。

⇒これだけの多くの異物を認めているのです。

「問題だ！」と思う人がおられるかもしれません、アンプルをカットしたときのガラス片がアンプル内に入ります。ゴム栓を注射針で刺すとゴム栓のクズが入ります。このレベルは医薬品の異物に関する日局の基準より多いのです。

日本では外観や異物が気になり、問題としますが、海外ではほとんど問題になりません。海外製造の注射剤を日本で販売するときに必ずと言っていいほど、注射剤の異物が問題になります。このように異物は含まれていないものではなく、含まれているものなのです。もう少し寛容になって良いのではないですか？ 血管に入るものでさえこのレベルです。経口の固形剤ではもっと緩くなります。

QA長は異物に関してこのような実態を知り、ちょっとした異物で回収判断をしないことです。腹をくくる必要があります。

いまだに苦情で毛髪や虫の苦情が一件でもあると製品回収の判断をされているQA長、品責がおられるようですが、GMPとGQPで広がりがないことを検証して、すぐに製品回収をしないことではないでしょうか。

## 2. 安定性試験（25°C×60%）で規格不適合結果で

長期安定性はPIC/S GMPガイダンスで行うことになり、それはGMP省令にも盛り込まれている。条件は25°C×60%で行うことが基本になりました。

「安定性モニタリングはどのような保存条件で行えばよいのか（GMP11-69）」

⇒「安定性試験ガイドラインの改訂について」（平成15年6月）に述べられている一般的な原薬、製剤においては原則として、25°C±2°C、60%RH±5%RHの条件で保存する。

一方、同時に下記が出されました。

「ただし、当面の間は承認条件による保存を認めるが、温湿度のモニタリングを行うこと。」

25°C×60%で行ったところ、規格不適合になったとき、どうするかについては特に出されていません。

QA長は悩みます。だいたい悩むと不安がどんどん大きくなってしまいます。そして自分で大きくした不安に心が押しつぶされてしまいます。ストレスも大きいです。

上司に相談しても誰も判断してくれません。

筆者はセミナーで当局に相談しても当たり前のことしか言われませんと説明しています。

・ガイドラインに合致するようにしてください

・製品回収するかどうかは企業の判断です（製品回収をしないのが許されないような印象）

セミナーに参加された会社の薬事が当局に尋ねたそうです。

「どう言われましたか？」

「セミナーで言われた通りでした」

訊いてはいけないので。当局が「ガイドラインに合致していないくてよい」とは言えないのです。またせ「製品回収しなくてよい」も言えないのです。

当局から出されているものからQA長が判断しないといけないので。QA長自らが判断すると腹をくくることです。

結論は下記になります。

・25°C×60%で長期安定性試験を行う

・規格不適合になると、その製品の申請当時の条件が①室温成り行き、②25°C×60%かを確認します。②であればOOSが確定すれば製品回収です。このロットに限定できないと他のロットも回収です。その場合、物流在庫品も同じですから出庫できなく欠品になります。他社で代替品がない場合で医療上必要な医薬品であれば当局が相談にのってくれます。①

であれば、長期安定性試験の条件を  $25^{\circ}\text{C} \times 60\%$  ⇒ 室温成り行きに GMP 変更管理により変更します。

- ・これらのこととを事前に SOP に定めておきます。

2022 年 GMP 事例集の追補に下記があります。

[問] 従前より GMP 事例集（2013年版）を参考にしていたが、一部の Q&A は、GMP 事例集（2022年版）では削除されている。削除された Q&A を参考にした運用について、今後は認められないのか。

[答] 削除した Q&A については、現在の国際整合性の観点や、最新の知見、指導方針に鑑み、GMP 事例集からは削除するのが適当と判断したものである。削除した Q&A に関連する運用を継続することが適切かどうかについては、当該運用を開始するに至った過去の経緯等の確認も必要となり一概に判断できるものではないが、**自社での判断が難しい場合においては、速やかに審査当局及び GMP 調査権者へ報告又は相談すること。**

⇒これを当局に相談するといろいろ難しくなります。自社で考察して問題ないと判断した根拠と理由を GMP に残しておくことです。

2013 年版 GMP 事例集にあった、「流通段階での過量仕込み」が 2022 年 GMP 事例集では削除されています。これを当局に相談すると、なぜ過量仕込みが必要か、②経年での低下はどの程度か、などいろいろ確認が生じます。QA 長がしっかり考察して日付とサインして製品標準書に仕込み根拠としてファイリングに追加しておくことです。これも QA 長が腹をくくることになります。

### 3. 回収の判断（健康被害は待ったなし！）など QA 長より上位者の判断が違う場合

紅麹の健康被害では製品回収ならびに摂取停止のお願いが後手後手になり、約 2 ~ 3 か月遅れ、その間に健康被害が増加しました。社内では QA 長より上位者がいろいろ発言あったかと思います。「原因はわからないので原因究明を優先した結論」だったようです。

しかし、QA 長は上位者に対し、「原因が自社品の可能性もあります。すぐに摂取中止のお願いと製品回収をすべきです」と言わなければいけなかったのです。上位者が反対しようが腹をくくって製品回収に動かなければならなかつたのでした。

同じような事が、山口県の原薬メーカーでありました。SOP 改訂している時間がなく製造を優先していました。QA 長は次のように腹をくくって言うべきでした。

「私が QA 長であれば SOP 改訂せずに製造することを認めない。どうしても SOP 改訂せずに製造したいなら、私の QA 長の職を解いて、SOP 改訂しなくても製造を認める新しい QA 長を任命してやられたら良い。私は認めない」

会社のためと思って製造を優先した結果、会社のリスクをさらに大きくしたのです。QA 長は孤独なのです。腹をくくって、覚悟を決めて、判断しないといけないです。

もし、判断に迷われることがありましたら、30 年品質管理/品質保証に携ってきた筆者が

「私ならこうする」とお伝えしますので、ご参考にしていただければ幸いです。メールでのご相談は無料で行っています。

そして最後は、腹をくくって判断するのです。