

6. 技術移転時の品質トラブル事例

過去から学ぶ。他社の失敗は、自社でも起きやすいポイントです。自社だけでなく他社の失敗事例から学び、同じ失敗を繰り返さないことです。多くの会社が同じミス(その会社は初めて)を繰り返しています。とても残念です

振り込め詐欺が巧妙化しています。騙されないと思っても騙される人が後を絶たないです。対策はいろいろありますが、振り込め詐欺グループの騙しの例を知っておくことです。それが失敗を防ぎます。

ほとんどの会社は自社の失敗を公開しません。お互いが公開することで学びになると思うのですが、とても残念です。いろいろな視点の失敗事例を紹介します。今回の事例が少しでも将来の失敗を防ぐヒントになりますと嬉しいです。そして品質問題を減らすことができれば、それは薬機法の目的にもかなうことになるのではないのでしょうか。

1) 新製品の PV 失敗 他社の申請が影響した事例

突然、審査管理課から電話がありました。

「イタリアの製造所 * * で製造している製品は毛髪混入は問題ないか？製品は回収しなくてよいか？ 問題ないかどうかを報告するように」イタリアの製造所は 2 度行ったことがあるので、すぐにわかりました。

審査管理課から電話があっただけでもドキッとしたのに、「回収しなくてよいか」と言われ驚きました。「いったいどういうことですか？」と尋ねました。

「詳しいことは、* * 社の * * さんに尋ねてください」とのことのでいっさい説明して下さりません。教えてくださいましたのは、名前とメールアドレス、他社と担当者の名前と電話番号でした。

ドキドキしながら電話してようやくわかりました。

その会社が申請した製剤の委託先がイタリアの同じ会社でした。GMP 適合性調査で実査が入り以下のことがわかりました。

PV で毛髪(対応不備?)/不成立→再度 PV で毛髪/不成立と2回も PV が不成立と判断されたとのことでした。ここまでは聞いた話です。これから先が想像です。

この会社の担当者はイタリアの会社の QA 長に次のように言ったと思います。

「日本は異物が厳しい。特に毛髪と虫に関しては厳しい。ちゃんと対応して欲しい」

QA 長は次のように言ったと思いました。

「日本の異物が厳しいのはよく理解している。日本に製剤を製造して輸出しているが異物に問題はない」

自分たちの製造でのコンタミではなく、原料のせいにしたかったのでしょう。そしてどこの会社

か？と尋ねられ、会社名を伝えたのでしょ。秘密保持契約があるのに勝手に名前を言うな
と思いましたが、それが審査管理課に伝わり、「こんな酷い製造所で医薬品を造っているなら、
きっと毛髪苦情があるのに黙って、製品回収をしていないんだろ」ということで問い合わせが
あったようです。

さあ、大変です。何も悪いこと行っていないのに、火の粉が降りかかってきました。今委託先
が多くの受託を受けており、どこかの1社の問題があるとすべての委託先に火の粉がかかって
います。

イタリアの会社とその日本の会社に尋ねた結果一部工程が違っていました。不幸中の幸い
です。悪いのはその工程ではないかと言えます。

さらに過去3年間(品質保証期間内)の該当製品の毛髪苦情の有無を確認したところ、
1件もありませんでした。

この製品の受入時に全数自動外観検査機をかけており、そこでも毛髪は見つかっていませ
んでした。

まとめると下記になり、それをレポートにまとめました。

- ・一部工程が他社と異なる
- ・毛髪苦情が過去3年間なかった
- ・日本の製造所で全数自動外観検査でも毛髪は無かった

製品には問題ないことをレポートにまとめ送付しました。そして電話で審査管理課の方に
概略を説明し、「問題ないと考えています」と伝えました。

審査管理課の方は、「わかりました。レポート拝見します」とのことでした。待てども暮せども、
審査管理課から「製品回収する必要はない」との連絡はありません。自信があったので、言
わせたいと気持ちもありましたが、藪蛇になってはいけないと思い連絡しませんでした。ついに
連絡はありませんでした。気になったので、1か月後に他社の担当者の方に電話して、自社
の状況を伝え、その後どうなりましたか？と尋ねました。

「3回目のPVを行うことになりました」とのことでした。

3回もPVということはお金もかかっています。またGMP適合性調査不適合で新製品の
承認も遅れたのです。有効性と安全性で承認が遅れるケースはよくありましたが、今は品質
の問題で承認が遅れるケースが発生しています。この話をある会社の講演会でしたところ、
自社でもありましたとのことでした。品質保証の方、大変だったと思います。かなり叱責された
のではと想像しました。

このケース、もし毛髪苦情があった場合、製品回収になっていた可能性が高かったです。
この問題が起きる10年ほど前に社内で異物問題が大きな課題になり対策を行っていまし

た。イタリアの会社にも日本の全数自動外観選別機を購入してもらい、かならず全数検査をしてもらっていました。こういった日々の取り組みの成果があったから、回収を避けられました。品質は問題が起きると責任者を処罰したり賞与にマイナス評価をします。ところが、きちんと仕事をして問題を起きないようにしていると、評価されません。「当たり前」と経営層は思うようです。今多くの製造所で品質問題が起きています。GMP 省令改正と法令遵守のガイドラインで責任役員（取締役）の責任にすることと無通告査察のさらなる徹底で、GMP の不正や承認書との齟齬をなくしたい意向です。それができるかどうかはまさに経営者の考え方と行動にかかっています。まずは品質保証の人材を評価することです。そうすると優秀な人材が集まってきます。また意欲も高まります。ただ、評価されなくても、やるべきことを先送りせずにきちんと対応しておくことが、品質保証に携わる人の姿勢であり、それが未来の品質問題を防ぐことにもなります。

2) 委託に伴う製造販売承認書齟齬発見(カルナロウバロウ)

回収理由 回収着手平成 25 年 3 月 26 日

光沢化剤としてカルナロウバロウを微量(0.1%未満)使用しており、この成分が、承認書に記載がないまま使用されていることが判明した為、市場に流通している使用期限内の製品を自主回収させていただきます。

回収理由 回収着手平成 28 年 9 月 9 日

フィルムコーティング工程において、医薬品製造販売承認書に記載されていないカルナロウバロウ(光沢化剤)が製品に添加されていたことが確認されたため、市場に流通している使用期限内の製品を自主回収させていただきます。(3 社が回収、委託先が同じ)

⇒

平成 25 年 3 月 26 日時点で、何故確認して是正されなかったのでしょうか？

この事例を通信講座に載せ、3 社の QA はなぜ最初の外社の失敗事例があったとき、それを“他山の石”として自社製造所と委託先で同じことがないかの確認をされなかったのかと記載しました。偶然3社の1社の方が通信講座を受講していました。テキストの記載「3社のQAは何をしていたのか？」に苦情が来ました。「私たちQAはやるべきことをやっていた。委託先にもGMP監査をしていた」とのことでした。説明不足は謝り、以下の点を説明しご理解いただきました。

「QAは結果責任を負います。GMP監査をしたからQAが責任を果たしたことになります。」

他社で起きた問題が自社や委託先で起きていないかを確認します。GMP 監査で承認書に記載されていない添加剤を使っているかどうか」

カルナウバロウは艶出しや充填ラインでラインの滑りをよくするために使われています。タルク、ステアリン酸 Ca/Mg も PTP ポケットに入りやすくするために昔はよく使われていました。まるで魔法の粉のように、それが包装での PTP 充填技術の一つでした。しかし、レギュレーションが厳しくなり、承認書に記載がないものは、ラインで使用することは承認書齟齬になることが明確になりましたので、昔行っていたことの見直しが必須になっています。

こういうことはなかなか気付きません。他社の回収などから知ることができるのです。

3) 海外の製造所移管時に製造販売承認書通りに造れない(ドイツ⇒イタリア)

カプセルの海外製造所の閉鎖に伴い製造所移転することになりました。日本での製造を検討しましたが、空気を充填するだけでもコストが Up することがわかりました。そこでイタリアの製造所に委託することになり、ドイツの製造所からイタリアの製造所に技術移転することになりました。ところが下記の問題点が明確になりました。

- ・添加剤の量が製造販売承認書の処方量と違っている

そこで処方に合わせる製造方法の検討を行いました。様々な試作を行って検討しましたがうまく行かずかなり苦労しました。20 数年前の出来事でまだ承認書に製造方法が記載されている前でした。今だと海外で製造しているものが製造販売承認書通り製造されているかの確認が必須になっています。古い製剤ほど見直しが必要です。

4) 添加剤の銘柄追加に伴う品質トラブル(プエルトリコ)

(1)問題の把握

注射剤の異物には、目視で見える異物を対象とした”不溶性異物試験”と小さな微粒子を対象とした”不溶性微粒子試験”の二つがあります。日本で問題になるのは不溶性異物で、それによる製品の回収が時々あります。このケースは不溶性微粒子でユーザーから指摘があり問題になったケースです。

こういう問題があると、3ゲン、5 ゲンの実践です。相手先にまずは伺い、状況を把握します。九州の大学病院の薬剤部の先生が、注射剤を 10mm ほどのメンブランフィルターでろ過する試験方法を実施されていました。その方法で多くの微粒子が捕集されたため、その大学病

院と関連する病院に新製品が納入されず問題になりました。当時そのような試験は行っておらず初めて知った事実でした。大学病院の薬剤部を訪問し、その試験方法を教えてもらい、追試したところ同じ結果を得ました。

この製剤は無菌粉末充填製剤で酸性の原薬と塩基性のアルギニンだけの注射剤でした。

(2)原因究明

二つ目の3ゲン、5ゲンの実践です。製剤はプエルトリコで製造でしたので、訪問しました。無菌原料は、それぞれを別に溶解し、無菌ろ過後、水分を飛ばして得ていました。それを無菌環境科下、計量、仕込み、混合、バイアル瓶に無菌充填していました。

現場にある無菌原料をそれぞれサンプリングして溶解後フィルターを通したところ、フィルター上に残る異物はありませんでした。ところが、混合したものを溶解してろ過するとフィルター上に異物が捕集されました。この時点では製造段階からの混入の可能性は否定できませんでした。

(3)試験室で再現

試験室で受入れ試験残の原薬を溶解しフィルターを通して異物なしにして、ろ液を減圧蒸発させました（異物は除去された）。同様にアルギニンについても行いました。そして、異物を除去した原薬とアルギニンを混合、溶解、ろ過しました。フィルター上に異物が捕集されました。このことから製造工程からの混入は否定されました。

何故、異物のない原薬とアルギニンを混ぜて異物が生じるのか？

(4)仮説の設定と検証

原因がわかりません。一つ思いついたのが、原薬は酸性、アルギニンは塩基性アミノ酸なので、個々の原料をフィルターで異物除去/無菌にした時と混合した時のpH が異なっていることでした。原因追及が難しい時は仮説を立てて、それを検証することが問題解決を早くする場合があります。

仮説：「pH が異なったことで、異物が出た」

そこで、アルギニンを溶かしろ過して水を飛ばして異物のないアルギニンを得、それをもう一度溶かして、薄めた塩酸でpH を原薬と混合した時と同じ pH にし、ろ過しました。フィルター上には同じように多くの異物が残っていました。同じことを、原薬で行いました（薄めた塩酸の代わりに水酸化ナトリウム溶液）が、フィルター上には異物は認められませんでした。アルギニンにpH 違いによる不溶性異物があつたことがわかりました。アミノ酸は等電点を持っています。まさに製剤を溶解した時の pH の等電点を持っていたアミノ酸不純物が個々にろ過した時は溶けてフィルターを通過していたのが、製剤溶解時の pH が等電点で析出していたのでした。

(5)銘柄変更(対策)

この結果を QA&QC 長に報告すると、偶然、アルギニンには2社購買を行っていました。さっそく、2社の銘柄を確認しました。異物が出たのが1社だけでした。もう一つのアルギニンには異物はありませんでした。異物が出た銘柄がコストも安く多く使われていました。

(6)改善と歯止め

異物が出ない銘柄に限定しました。原因究明が改善と歯止めにも繋がりました。

(7)まとめ

3ゲン、5ゲンを実践します。そしていろいろな情報を集め、考え、仮説を立て、その仮説が正しいかどうかを検証します。上手く行かない場合は、仮説が違っていることになるので再度仮説を立てて検証します。

『仮説思考』 内田和成著

この本は仮説を立てて仕事を進めることが問題解決を早めることを紹介しています。

5)再結晶のスケールを 10 倍にしたところ結晶形が変わり品質に影響

原薬の製造方法を変更しました。以下のメリットがある素晴らしい改善でした。

・大幅なコスト削減/・有害な溶媒の廃止/・収率 Up

工場における良い改善事例として社長が全社に紹介しました。

1/10 スケール品で原薬の安定性評価と製剤の試作と安定性評価を行い、問題ないことを確認し、設備導入を行いました。そして、フルスケール品の原薬の評価(物性含め)と製剤の試作とその安定性評価を行ってから実際に使用する計画をしていました。

この原薬はバルク販売しており、あるお客様で新しい製造法の原薬で新製品(複合剤)に使う計画が進行していました。同じく 1/10 スケールの原薬を使った試作の加速試験では問題ありませんでした。そこで申請用のフルスケールの原薬で試作の加速試験を実施したところ、1/10 スケール品と異なり含量の低下が著しく、加速試験を満足しませんでした。そのお客様は原薬の X 線回折のパターンを調べたところ、パターンが異なっている(結晶形から無晶形へ)とのことで情報(苦情)を出され、初めて気づきました。

製造所の QC に「お客様のデータの確認をしたいので X 線回折のパターンを測定して欲しい」と依頼しました。当時、工場には X 線回折装置を持っていませんでした。QC の回答は「X 線回折装置がないので測定できません」とのことでした。持っていなかったら、X 線回折装置メーカーに測定を協力してもらおうとか、外部に試験を出すとかするのが QC の役割です。ところが動こうとしません。工場の QA も動きません。QC を説得する時間が無駄なので、X 線回折装置を販売している会社に直接電話したら、協力しますとのことでした。ところが、「御

社は* *ですよね。昨年、研究開発部署に弊社の X 線回折装置を納入していますが」と教えてもらいました。そのことを QC に伝えたら、ようやく研究開発の構造解析グループに分析依頼をしてくれました。出来ないではなく、何とかしようとの思いでいろいろ当たると新しい情報が見つかりそれが解決の道につながるがあります。最初から諦めないことです。

測定してもらったところ、お客様のデータを追認することができました。併せて製造所に評価の確認していたところ、下記がわかりました。

- ・原薬製造所ではフルスケール品の評価並びに安定性試験を行っていなかった(日局の試験のみ)。

- ・製剤製造所では行うべき PV3ロットの試作とその安定性試験をせずに変更していた。

- ・既に変更品を使って製品を出荷していた。参考品を調べたところ、お客様と同様に、単品の医療用医薬品は問題なかったが、OTC の複合剤は低下しており、品質保証期間内ギリギリのデータだった。

原薬の物性の変化が安定性に影響をしていました。このことから以下を学びました。

- ・結晶形や粒子径が安定性など品質に影響する。このことを知識として知っていたが、実際に体験したのは初めてであった。

- ・原薬と製剤の評価を行うことを決めていたのにそれが漏れた改善として、決まった段階で計画書提出とPDCAの確認を盛り込みました。

お客様は安定性試験の3ロットの費用の請求をされ、お客様の納得する方法で対応しました。お客様は新製品の上市も遅れました。

参考：

意外な落とし穴 スケールアップは難しい「医薬品のプロセス化学」 日本プロセス化学会編
反応系内の水分が原因！

アルキル化反応がラボスケールの時間より長く要しました。またバラツキが大きいことが分かりました。原材料や製造法で何かラボスケールと違うことはないか調査しましたが違いはありません。ようやくその原因がわかりました。実験室の K_2CO_3 は 25Kg 包装のものを試薬ビンに採取実験に用いていました。ところがビンの開閉により 5% 以上の水分を吸湿していたのでした。反面、スケール Up では 25Kg 包装の粉碎 K_2CO_3 を開封後に直ちに使用したため、その水分は 0.2~0.3% でした。

これらの情報からアルキル化反応に水が反応時間に影響していることがわかり、適切な水の添加を設定しました。この失敗からより安定した製造方法を確立することができました。

6) 導入品の品質評価とその技術対応(欠けと溶出試験対応)

ある製造販売会社の製品を自社で販売することになりました。既に販売されている製品です。このような時は下記を確認します。

- ・製造販売承認書との齟齬有無
- ・安定性試験データの評価
- ・製品苦情の件数と内容

特に問題はありませんでした。当時品質再評価で溶出試験を全ての固形剤に追加する検討が進んでいましたので、その会社に溶出試験の状況を確認しました。「問題ありません」とのことです。そこで参考品の保存サンプルの溶出試験を評価しましたか?と尋ねると「評価しました」とのことでした。そこでデータを見せてもらいました。品質保証は相手の言葉を信じるのではなく相手の言葉の根拠になっているデータを確認することです。

経年品の溶出試験結果に 1/12 や 2/12 の判定値を超えているデータがありました。製造販売会社は「日局の溶出試験の判定値は 2/12 まで適合なので問題ない」と判断しているとのことでした。

日局溶出試験:

最初6T(C)取り溶出試験を行う

→1T 判定値を超えると、さらに6T 試験を行う

→判定値を超えるのが2T までは適合

品質保証は統計的に考えます。つまり、2/12T が判定値を越えているとすると、いつ 3/12T になるかわかりません。年次安定性で 3/12 が起き、OOS が確定すると製品回収です。原材料同じ、製造方法同じ、試験は同じだと使用期限の残っている製品全部回収です。かつ物流在庫も同じですから出荷できなくなり、即欠品です。それだけリスクの大きい試験項目なのです。

統計的な考察:

2/12T の場合; 不良率 $1/6(p)$ 、 $5/6(q; 1-p)$

適合する確率

$${}_{12}C_0 p^0 q^{12} = 1 \times 1 \times (5/6)^{12} = 0.112$$

$${}_{12}C_1 p^1 q^{11} = 12 \times (1/6)^1 \times (5/6)^{11} = 0.264$$

$${}_{12}C_2 p^2 q^{10} = 66 \times (1/6)^2 \times (5/6)^{10} = 0.264$$

適合する確率=0.64 64%

1/12T の場合; 不良率 $1/12(p)$ 、 $11/12(q; 1-p)$

適合する確率

$${}_{12}C_0p^0q^{12}=1 \times 1 \times (11/12)^{12}=0.352$$

$${}_{12}C_1p^1q^{11}=12 \times (1/12)^1 \times (11/12)^{11}=0.384$$

$${}_{12}C_2p^2q^{10}=66 \times (1/12)^2 \times (11/12)^{10}=0.192 \quad \text{適合する確率}=0.93 \quad 93\%$$

1/12 の場合でも7%不適合になる(1/14 ロット不適)可能性があるとのこと。

OOS が出ると、ラボエラー調査をしますが、これはバラツキの結果ですから、明確なラボエラーは見つかりません。製造工程の調査でも問題ありません。頑張っって一回くらいはリテストするとします。もしリテストが n=4 で設定されていれば下記になります。

n=4 全て合格 $0.93^4=0.748$ 75%適合

逆に 25%不適合になる確率だということです。n=6 だと不適合の確率は 35%になります。

ではどこまで改善をすればよいかは下記になります。

1/18T の場合; 不良率 1/18(p)、17/18(q; 1-p)

適合する確率

$${}_{12}C_0p^0q^{12}=1 \times 1 \times (17/18)^{12}=0.504$$

$${}_{12}C_1p^1q^{11}=12 \times (1/18)^1 \times (17/18)^{11}=0.356$$

$${}_{12}C_2p^2q^{10}=66 \times (1/18)^2 \times (17/18)^{10}=0.115 \quad \text{適合する確率}=0.98 \quad 98\%$$

OOS でリテスト n=4 で全て適合 $0.98^4=0.922$ 92%

OOS でリテスト n=6 で全て適合 $0.98^6=0.886$ 89%

すなわち、1/18 以下にすれば、

$2\%(\text{OOS が出る確率}) \times 8\%(\text{リテスト n=4 で不適合が出る確率}) = 0.0016 (0.16\%)$

ここまで下げられたら十分でしょう。3σの千三つの半分です。

このように統計/確率的にリスクの発生を予測して対応するのが品質管理です。

OOS の結果が出てから慌てて動くのは品質管理ではなくただの素人の対応です。

その製造販売会社の QA 長が「安定性モニタリングで判定外が 1~2/12 個でていても日局の規格に適合しているから問題ない」との考えは品質管理の視点ではなかっただけなのです。

数字を示してようやく理解してもらいました。

このままだと、自社が販売しているときに安定性モニタリングで不適合になり、製品回収と欠品のリスクが生じる可能性があります。「このままだ品質の観点で販売を引き受けることはできません」と伝えました。

製造販売会社はそこで、審査管理課に規格を 5%ほど緩めてもらえば問題がなくなるので、それをお願いに行きました。

審査管理課の担当者のコメントは下記でした。

「依頼が遅かったです。既に後発メーカーに溶出試験を出しており、それを変更することでは

きません。処方変更するか、包装変更するか、有効期間短縮するかの一部変更申請をしてください。それが承認されるのを待ちます」

待ってもらえる期限も限られています。既に4液性を出していますので、処方変更はそれに縛られており、大幅な変更はできませんでした。

- ・処方変更（溶出のバラツキ改善）

- ・アルミピロー & 乾燥剤（経年での低下防止）

- ・有効期間短縮（加速試験データのみで、長期を確認できないため、リスクを考慮）

の変更により、対応しました。その結果、溶出試験の安定性モニタリングでの問題はその後起きていません。

ただ、処方を少し変更したため、割れ欠け苦情が増え、その対応に苦慮しました。

データを統計/確率的にみることであれば、何の対応もしなくてすんでいたのですが。

アルミピロー & 乾燥剤を追加したのでピロー工程の追加と資材コストが増加しました。

ただ、製品回収と欠品のリスクを取り除いたので良かったと思います。今多くの溶出試験で製品回収が起きていますが、データを統計/確率的に見ていないのではないかと想像しています。品質管理は値を判定値と比較するだけでなく、そのデータが持っている意味を想像し、将来起きるリスクを想定し、今その対応に着手するのが品質管理です。

溶出試験はとてもデリケートです。それはパドルの回転が 50 回転というとてもゆっくりした回転のために錠剤のちょっとした違いが溶出に影響します。実際の下記の体験がありました。同じことが他社でもあったようで製品回収を行っています。

(1) 打圧によっても溶出試験値が変化する

硬度の違いが経年での溶出に差が出る場合がある。

(2) 原料の銘柄によっても異なる

アビセルの銘柄違いで溶出に違いが出ました。

(3) 同じ製造装置を別の国に移設して製造

設備同じ、SOP 同じでも溶出に影響し製品回収になりました。

(4) 加速と長期の結果が異なる場合がある

必ずしも加速と長期の結果が同じではない。

(5) 試験装置で差が出やすい

装置、脱気、振動など影響を受けやすい。

溶出にデリケートな製品は、経年での溶出の変化に注意を払っていました。また何か変更があるときは、4液性の挙動も確認することを必須にしました。

7)凍結乾燥製剤の移管時の製造上のゴム栓トラブル(機械適性)

凍結乾燥製剤を A 製造所から B 製造所へ移転することになりました。設備も移設し、技術と QA/QC が一緒に対応しました。

- ・GMP 監査
- ・技術移転
- ・試作/評価(不溶性異物など)/安定性確認

ところが、ゴム栓の打栓時にゴム栓がスムーズに流れないトラブルが起きました。前の製造所では問題がなかった事象でした。条件を何度も変えましたがうまく行きません。そこでゴム栓の滑りが悪いのだとの視点で、ゴム栓の洗いを検討して、残留シリコン量を増やしました。そうすることで改善ができました。資材の製造方法を把握していたことが解決につながりました。資材メーカーを訪問し、資材がどのように造られているかを把握しておくことが重要になります。そしてそれが解決の糸口になる場合があります。

8)アルミピロー包装のバリデーション不備によるピンホール(米国、英国)

(1)米国製造所からの連絡

「ピロー包装のシール部分にピンホールが見つかった」

直ぐに包装の設計技術者が訪米しました。そして現地の QA と一緒に品質への影響を確認し、そのピンホールは小さく、品質への影響は少ないとのデータを添えて当局に報告しました。当局から下記の指示がきて、医療機関からの回収までには至らず不幸中の幸いでした。

- ・卸 & 物流在庫の製品は戻す
- ・出荷は品質に問題がないものを出荷する

アルミピロー包装は外部に委託していました。

アルミピローのシール性のバリデーション

温度(△～○℃) × 時間(□～◇分) × 圧力(一定)

バリデーションは行っていましたが最悪のケース(低い温度と短い時間)のバリデーションは行っていませんでした。かつしわが生じた時の限度見本を用意していませんでした。そしてしわが生じた場合のピンホール試験の確認をしていませんでした。

(2)年末に英国法人から連絡

「ピロー包装のシール部分にピンホールが見つかった」

品質の責任者が訪英し QP (Qualified person)と一緒に品質への影響を委託先と確認しました。ピンホールは小さく品質への影響は少ない旨報告しました。当局からは下記の指示が来ました。

- ・製品の回収は行わなくてよい
- ・出荷は品質に問題がないものを出荷する

包装は工程がほぼ共通でかつ製品による大きな変更もないため、製剤に比べ技術移管が簡単に行われていました。今回も任せきりでした。包装工程で品質に影響するのはピンホールやフィルムの亀裂による防湿性が確保されないことです。それ以外は異種の資材を使わないこと、封を確実に行うことです。

ピンホールに関しては、十分なバリデーションや見本だけでなく、問題を早期に発見するためのモニタリングシステムを充実させることです。通常ピンホール試験は1回/ロット・日程度ですが、新製品であれば、5～7回/ロット・日行い、安定すれば最初と中間と最後の3回/ロット・日で行うのが良いと思います。n=3だと発見できる確率は3倍になります。

9) コールドフォームのピンホール

コールドフォームは両面アルミの PTP 包装です。コールドフォームやアルミピローではピンホールチェックがとても重要になります。

- ・シールの不備
- ・アルミフィルムの亀裂
- ・加工の不備

生産の立ち上げ時は IPC でピンホールの確認頻度を高め、早期発見が重要とコンサルを行い、理解してもらいました。ところが本国の指示で、1回/1ロットになっていました。偶然、QCの抜取試験でピンホールが見つかりました。もし、QCの抜き取り試験で偶然見つからなければ、後日製品回収になっていたかもしれません。

販売名：***細粒2% 製品回収

対象ロット 数量及 出荷時期

6 60,024 個 平成 31 年4月8日～令和元年 8 月9日

回収理由 2019/11/21

当該製品における直接包材であるヒートシールのシール不良が複数発見されたため、不良の可能性のあるすべてのロットを自主回収いたします。

⇒

包装工程の品質に関係するコールドフォームやアルミピローは防湿性を確保するためにとても重要です。なぜ 1 年4か月もわからなかったのでしょうか？ それを防ぐにはモニタリングシステムを高めることだと思います。

10) S 製薬の胃薬にドーピング薬混入…レスリング選手のドーピングで発覚

洗浄バリデーションの基準は下記が一番厳しい基準となっています。

- ・10ppm 以下
- ・0.1%以下
- ・目視確認

ところが、138 ロットを調査した結果では全ての原薬ロットから 0.1ppm ～7.6ppm(平均値:1.1ppm、中央値:0.8ppm)のアセタゾラミド(ドーピング禁止薬剤)が検出されています。つまり、GMP で求めている基準より1～2桁厳しい基準がドーピング薬については求められていることが分かったのです。原薬製造所ではこれまで抗がん剤や高薬理活性の薬を造っているか、アレルギー物質を兼用していないかなどを確認していましたが、これからはドーピング薬を製造していませんか？を質問事項追加する必要があります。この事例まではドーピング薬のことを全く考えていませんでした。このような他社の事例を通して学び、あたかも自分たちの知識のように活用することができるかが問われています。そして同じ問題が発生することを防ぎます。

また、報告書を見ると、目視確認できるレベルのスパイクテストを原薬製造所で行っていませんでした。行っていないことは原薬の製造所の問題ですが、それを確認していなかった製販の品質保証も実は問われているのです。逆に言えば、製販がこれから学んでスパイクテストの確認をする必要があるのです。

11) 新製品の錠剤の捺印不備

PV3 ロット終了し、問題ありませんでした。そして実生産が始まりました。

作業者がラインを見ていると、錠剤が立ったままベルトの上を流れていました。その後の識別コードの印刷では錠剤が寝ないと適切に捺印されません。たぶん、立っている錠剤が寝る

だろと思って見ていたら、立ったまま識別コードが印刷されてしまいました。

そこで逸脱報告を出し、原因究明対策を行いました。

とても感性豊かな人です。こういう人が現場やQCで増えると品質問題を未然に防いでくれます。きっとよい品質風土もあるのでしょう。

PVが成功したが、品質問題を引き起こす、苦情を多く生み出すことがよくあります。本来PVはそれらを防ぐために行うものですが、限界があるのです。そのためには、PVだけでなく、よく製造ラインを見ることがとても大切なのです。特に自動化ラインでは、予期しない問題が生じることがあります。各種センサーも予期する異常を発見するために入れていしますので、予期しない異常には機能しません。前に個装箱のフラップが飛び出した苦情できました。人が見ると明らかに包装不良品です。現場に「なぜこんなものが発見できなかったのですか？」と尋ねると、「箱から飛び出したフラップを確認するセンサーを入れていませんでした」との説明でした。予期したものしか対応ができないのです。ところが人は間違いもしますが、予期しない問題を見つけることができます。前の会社では、PV 行うときに、ラインを人が見るようにしていました。

12)環境モニタリングのデータ不正 製品自主回収が拡大

* * 工場で製造されたソフトバッグ製剤で、環境モニタリング試験不備によって複数の製薬企業が製品を自主回収する事態が発生しました。

会社は製造ライン立ち上げ時の過密な生産計画を原因の背景と判断しました。微粒子管理の厳しい基準を安易に設定したためになかなかデータが基準に達しなかったために、現場でデータの捏造が起きたと説明しています。バリデーションで基準を設定しますが、基準を厳しく設定することが品質保証にとって良いかどうかが問われています。バリデーションとは厳しく基準を設定しても、基本クリアすることがバリデーションではないのでしょうか。基準を逸脱することがたびたび起きるのはバリデーションが成立していないと理解することなのです。バリデーション成立したと言うことは、その基準が容易に達成しているのが前提です。もちろん、不正は絶対に行ってはいけないことです。ひょっとすると、現場が基準を超えずに何度も測定していることに現場の責任者とQAが気付かず、あるいは気付いても対応しなかったのが、現場で不正を行ったのかもしれません。

多くの失敗事例から学び、それを生かすことができるかどうかが問われています。

ある失敗学の本に、「過去の失敗を生かしていけば、これから起きる 70%のミスを防ぐことが

できる」と書かれていました。自社だけでなく、他社の失敗を生かせるかどうかが問われているのだと思います。

以上