

7. 事前に対応を行った事例

過去の失敗事例や情報から事前に対応し品質問題を起こさないことが一番良い方法です。今回は、事前に対策を行って問題発生を防いだケースを紹介します。できれば、技術移管は上手く行くのが当然との認識ではなく、上手くいかないのが当然と思って、トラブルが起きて罰するだけでなく上手く行った場合にはきちんと評価することを経営層は考えて欲しいものです。

1) 注射剤製造ラインで水だけを充填し評価する

ある大手製薬会社で、海外導入品の注射剤で不溶性異物が大きな問題になり、取締役会議の議題にもなり下記の対策を行うことになりました。

改善策：

相手先の製造ラインで水だけを充填して不溶性異物を評価することにしました。これを行うだけで数百万円のコストがかかりますが、まずは相手先ラインの不溶性異物のレベルを確認することになりました。

水だけを充填しても不溶性異物が発生しているとその製造ラインや作業方法、環境に問題があることになります。ここまでやっている企業は少ないのではないと思われますが、原薬が高価な場合は必要かもしれません。

2) 注射剤の不良率削減に取り組む(研開からの移管時の品質保証 in イタリア)

研究開発部門から移管される新製品の注射剤に不溶性異物の不良率が高いことがわかりました。剤形はシリンジ製剤でした。設備投資コスト削減のため現地でシリンジのフィルム包装を行うことになりました。それまでは日本で不溶性異物の外観選別をする方針で行っていました。海外製造所の日本で求める不溶性異物基準を達成していなかったため、日本で全数異物検査することで、日本の求めるレベルに合致させていました。

研究開発部門の全数不溶性異物選別での不良率を確認したら約20%だったとのことでした。申請用の安定性試験は良品を選んでいました。研究開発部門の目視選別能力に疑問を持っていましたので、実際は20%より高いのではないかと危惧しました。後で生産の不溶性異物基準で選別すると、50%ほどが不溶性異物の不良品でした。後日研究開発本部の注射剤の不溶性異物の外観選検査員の能力を生産でのレベルで評価したところ、全員が認定されませんでした。また製剤設計者も認定されませんでした。教育訓練を行い、生産と同等レベルまで高めました。なお不溶性微粒子は問題がありませんでした。

現地で一次包装(シリンジを表示フィルムで巻き、透明ケース入れ)を行っていました。これ

では日本で全数外観選別を行うにはフィルムが貼付され、透明ケースに入れられているので、不溶性異物の外観選別の検出力が低くなりかつ手間もかかります。しかし、50%の不良では医療現場で不溶性異物が見つかり、苦情になり場合によっては製品回収のリスクもかなりあります。そこで、生産本部長に協力を依頼し、注射剤製造所の異物対策をよく知っている人の海外出張同行をお願いし、イタリアの製造所に異物不良率低減に行きました。昔、注射剤の異物試験法確立、自社品の異物評価、注射剤の異物削減を行っていた知識と経験があったので、組織長(当時部長)の私が行くことにしました。

(1)現地製造所の理解と協力を得る

現地の製造と品質のトップが製品に問題があると理解されないと改善は進みません。製造と品質の責任者への説明が重要になります。訪問するメンバーも品質保証部長クラスの肩書があるものが訪問し説明することが重要になります。それによって相手側の認識も変わります。時々、部下に指示するだけで実際には動かない組織長がいますが、海外製造所の責任者に理解と協力を得るにはそれなりの肩書の人が行く必要があります。

訪問メンバーに工場の技術者も伴い、日本の取り組みのビデオや注意事項を紹介します。

(2)事実を見て問題点を理解して貰う

海外の製造所の関係者は自分たちの製品に問題があるとの認識はしていません。良いものを出しているのに、何故日本の会社は文句を言うのかとのスタンスです。

欧米に行くと自宅の部屋の明かりが白熱灯の温かい、でも薄暗い明かりで生活をしています。日本人からすると薄暗く、蛍光灯の明かりが欲しいところです。それは蛍光灯のような明るい光には弱いようです。不溶性異物検査では日本で問題になる小さな異物(50 μm 以上)が見えていないと思われます(海外では 100~200 μm 以上)。観察機(下から数万ルクスの明るさで、高速回転をして気泡を失くしてから見る装置)を持ち込み、実際に異物を見て貰いました(この装置では約 10 μm 以上が見える)。見て貰うと、それまで問題がないと言っていた責任者たちが沈黙し、いくらお願いしても協力姿勢を示してくれなかったのに、態度が 180 度変わり協力してくれた経験もあります。

(3)不溶性異物試験方法を伝達する

現地の方法では見えていなかったなので、見える方法と見方を作業者に教育・訓練しました。そして SOP の作成と作業者の認定を行いました。正しい評価システムの確立と検査者の認定が不溶性異物検査では重要になります。

(4)どこから異物が入り込んでいるかの調査を行う

製造ラインの各製造行為前後並びに時系列で製品のサンプリングを行い、異物の多い箇所を調べます。サンプリング時に異物汚染がさせないようにします。

(5)調査結果より、改善を行う

調査結果を報告すると、現地の人も製造 & 評価のプロですのでいろいろとアイデアを出してくれます。こちらのこれまでの経験やノウハウを伝えながら一緒に対策を考え実施します。

(6)評価を行い、改善したかを確認する

品質サイクルの PDCA の Check が重要になります。サンプルの評価を現地の人とこちらも行い評価結果の一致性も確認します。

(7)異物への取り組み方法を伝達

OJT で一緒に行くことで現地の人たちでその後改善が継続できるようにします。現地で改善ができるように、様々な質問にも答え、異物削減に関する技術の移転を図ります。

(8)その後のフィードバック(FB)

日本において受け入れ時に評価を行い、その結果を海外の製造所に FB します。受け入れ結果を FB することで現地の取り組みの参考になります。

当初、50%ほどの不良率が10%まで改善しました。1 人が1日働くのを1単位とすると、延べ100人・日の協力でした(総滞在人×日数)。ここまで下げると苦情になるリスクはかなり低くなり、製品回収のリスクもないと判断し、引き揚げました。

その後、その製品は現地の取り組みが続き5%以下の不良率まで下がりました。不溶性異物だけでなく、外観の不良改善についても指導を合わせて行い、外観不良も著しく減りました。不良率が下がったことはコスト削減にもなりました。外観不良は取り除くことも重要ですが、工程改善を行い、母不良率を下げることもっともよい策であり重要です。

現地の責任者にとっては、厳しい日本の市場に注射剤を製造し供給しているとの自負も芽生えました。導入後、30 年ほど経過しましたが異物での品質トラブルは起こしていません。

3) 導入前に品質の問題点の把握と改善後に導入

海外からの導入品 ; 既にグローバルで販売している製品を日本で新規販売

(1)申請データの確認:3ロットの安定性データ

設計部門は海外と同じ製剤/包装での販売を希望していました。

溶出試験の安定性試験で 1/12 個や 2/12 個の規格外のロットが出ていました。日本薬局方の判定は 2/12 までは適合です。研究開発部門は「日本薬局方に適合しているから問題ない」との考えでした。そこで統計・確率の観点からそれが今後安定性モニタリングで OOS⇒規格外⇒回収(全ロット)⇒欠品のリスクがあることを具体的に数字で示すことで、このままでは問題であることの理解を得ました。

(2)溶出試験時の 2/12 と 1/12 の判定合格率とその意味

・ 12錠試験して 2錠規格外がでているロットの場合、不良率 1/6 (p)、5/6 (q ; 1-p)

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

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

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

合格する確率=0.64 64% (不適合は 36%)

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

$${}_{12}C_0 p^0 q^{12} = 1 \times 1 \times (11/12)^{12} = 0.352$$

$${}_{12}C_1 p^1 q^{11} = 12 \times (1/12) \times (11/12)^{11} = 0.384$$

$${}_{12}C_2 p^2 q^{10} = 66 \times (1/12)^2 \times (11/12)^{10} = 0.192$$

合格する確率=0.93 93% (不適合は 7%)

OOS が 14 ロットに1回(7%の不適合率)発生します。明確なラボエラーは見つかりません。また製造工程にも問題は見つかりません。このバラツキで基準に入らない錠剤/カプセルが存在しているロットなのです。そこで頑張ってリテストを行いますが、リテストは n=4~6とすると、

n=4 で全て合格する確率 75%(25%不適)

n=6 で全て合格する確率 65%(35%不適)

そうすると、n=4 で 25%、n=6 で 35%の確率でロットが不適合になります。何回もリテストすることはできませんので、製品回収になります。当局に説明に行くと必ず尋ねられます。

「他のロットは問題ありませんか？」

どう答えられるでしょうか？ 原薬や原料、資材は同じです。製造方法も同じです。保存サンプルを試験して問題なかったとしても、「それは問題ないけど、市場にあるのは問題では？ たまたま合格したのでは？」と追及されると問題ありませんとの根拠データは示せず、論理的な説明もできません。使用期限の残っている全ロット回収になります。溶出試験はバラツキの問題なので、物流在庫品についても問題ないと説明できません。そうすると回収品との交換品がなく、欠品になります。この欠品になることがとても怖いことです。患者様に別の会社のお

薬と変更をお願いすることになります。溶出試験に適合していても微妙に違います。病状がせっかく安定している患者さんに不利益が生じる可能性があります。また営業サイドでは、せっかく納入できていたのが納入できなくなり、別の会社の製品が納入されます。そうすると再度納入してもらうにはハードルが高くなります。営業サイドから「回収は百歩譲るけど、欠品だけは避けて欲しい」と強く言われた経験があります。

(3)どこまで改善すればよいか。

今多くの製品が安定性モニタリングの結果から回収になっています。品質再評価の溶出試験設定時に、統計・確率的な視点が弱かったのではないと推測しています。

・1/15T の場合;不良率 1/15(p)、14/15(q; 1-p)

$${}_{12}C_0p^0q^{12}=1 \times 1 \times (14/15)^{12}=0.437$$

$${}_{12}C_1p^1q^{11}=12 \times (1/15)^1 \times (14/15)^{11}=0.374$$

$${}_{12}C_2p^2q^{10}=66 \times (1/15)^2 \times (14/15)^{10}=0.147$$

合格する確率=0.96 96%

1/15 の場合は4%不適合になる(1/25 ロット不適)

OOS になると n=4 で全て合格 $0.96^4=0.849$

OOS になると n=6 で全て合格 $0.96^6=0.783$

・1/18T の場合;不良率 1/18(p)、17/18(q; 1-p)

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

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

$${}_{12}C_2p^2q^{10}=66 \times (1/18)^2 \times (17/18)^{10}=0.115$$

合格する確率=0.98 98%

1/18 の場合は2%不適合になる(1/50 ロット不適)

OOS になると n=4 で全て合格 $0.98^4=0.922$

OOS になると n=6 で全て合格 $0.98^6=0.886$

1/18 くらいまでに減らせば製品回収のリスクはほぼないかと思います。

つまり、QC と QA は結果を規格に入っているかどうかだけでなく、そのデータを統計・確率的に見て、どのような意味を持っているかを推測して判断する能力が求められています。

(4)対応策

よって、このままだと、将来製品回収リスクがあることを研究開発の製剤 & 分析の人に理解してもらいました。

⇒処方変更は時間がかかる。

⇒アルミピロー & 乾燥剤の包装では溶出試験で経年で低下を来さないことがわかった。
そこでアルミピロー & 乾燥剤の包装で安定性試験を取得して申請し、承認されました。
販売後、安定性モニタリングでの溶出試験で問題もなく、当然製品回収も起きていません。

品質再評価時、約 8 割の製品にこのようなリスク(ロット内バラツキ & 経年での低下)があることがわかり、対策を講じました。その結果他社で起きているような溶出試験での製品回収はありませんでした。また他社からの販売移管品で同じような問題が見つかり改善を行いました。経営層は理解していないと思いますが。

4) 技術移転により、慢性的な苦情が低減した事例

OTC の糖衣錠が販売当初から欠け苦情が多く発生しており、様々な改善を行いました。

- ・輸送中のカーターのダブル段ボール使用
- ・個装箱に上げ底
- ・錠剤の形状を球形に近付けて落下ダメージ減少

検討段階では良い結果が出て、改善を行いました。欠け苦情を減らすことができませんでした。製造は「糖衣錠だから製造段階での改善は無理です」と自分たちの問題でないと言うだけです。設計は「糖衣錠をフィルム錠にしない限り無理です」と剤形の問題だと言うだけです。営業は「フィルムへの変更は認められない」と糖衣錠に拘ります。FDA の査察でこの苦情が指摘事項の一つになりました。

そのような状況下、外部に全面委託することになりました。

技術移転の時に、錠剤が衝撃を受けるラインや、作業で錠剤が衝撃をできる限り受けないように設計しました。なんとその結果、欠けの苦情が0(ゼロ)になりました。製造段階の衝撃で錠剤内に小さなヒビが発生していたのが、お客様の手元での落下で欠け錠になっていたようです。容器がガラスではないため、お客様は落下させたことを忘れておられたと思います。

この事例は思い込みが自分で限度を設けていたことを教えてくれました。

思い込み；

- ・糖衣錠は欠けるものである。
- ・フィルム錠に変更しない限り欠け苦情は減らない。
- ・製造の問題と言うより、設計の問題である。
- ・お客様の取り扱いの問題は手の打ちようがない。

50 年来の品質問題が解決しました。自分で限界を設けないことを学びました。

在籍時に対応し、成果は退職後に出ました。たまたま、委託先の人に展示会場で会い教えてもらいました。

“人惑(社会的催眠)”；臨濟宗の言葉

自分が思っていることは、実は小さい時に親や先生など周りから教えられ、あたかもそれが正しいと思い込まされて(催眠にかかったように)いる。それから自由にならなければならない。

「糖衣錠は欠ける/製造では対応しようがない」と思い込まされていたのでした。大きな反省になりました。

5) 注射剤移管時の無菌性/オーバーキルの課題

日局の改訂により、滅菌条件が厳しくになりました。

既存品 ; 121℃ × 20 分 / 115℃ × 30 分 / 100℃ × 60 分で滅菌

121℃ × 20 分以外の滅菌はオーバーキルの滅菌の定義から外れ殺菌になりました。そこで日本薬局方の微生物試験検討会に業界から参加していた人に確認し、既存品はバイオバーデンを確認していればよいとのことでバイオバーデンを確認して滅菌の保証にしていました。

ある注射剤製造所で受託する製品の移管時の当局の GMP 査察で、オーバーキルでないのに対応するようにと当局から指導受けたとの情報を入手していました。

そのような状況下、注射剤を委託(移管)することになりました。オーバーキルでない製品の既存の滅菌条件で認められる(継続)か、当局の査察で問題にならないか懸念が生じ当局に確認しました。回答は最新のガイドラインと日局に従うようにとのことでした(オーバーキル以外の滅菌は認められない)。そこで委託先には無菌充填での設備で製造することをお願いしました。設備投資を行った後、委託し申請/当局査察で問題なく承認され製造販売が始まりました。事前に確認したことが技術移転をスムーズに行うことができました。それを行っていなかったら、当局の GMP 査察で指摘され、技術移管が振り出しに戻され、委託が大幅に遅れていました。これも成果は退職後でした。(涙)

先輩が品質地雷(品質問題)を埋めるか/処理をしないと後輩がかならずその地雷を踏みます。先輩がいかに品質地雷を処理してくれたかは大きいです。他社の大きな品質トラブルをみていると、先輩が品質地雷を埋めている/処理をしないケースが多いように感じます。地雷を埋めた/処理をしない人の多くは退職しています。

6) 表示資材のラインでの全数保証

数万枚/個に数個異種表示資材を抜取検査で保証することは不可能です。製造ラインで全数保証するしか選択肢がありません。もちろん表示資材メーカーでのコンタミ防止を高めることが必須です。

包装委託時は必ず下記のシステムが包装ラインに入っているかを確認し、入っていないときは導入してもらうことを必須にしていました。

- ・表示資材はラインで全数バーコードチェック
- ・捺印部分など全数文字認識確認

7) 包装工程のフェールセーフ機構導入

ラインがフェールセーフ機構になっているかも重要な確認項目でした。

- ・センサーが誤動作したら不良品に行く
- ・機械がトラブルしたら止まるまたは全て不良品へ

それまでの包装ラインのラベルセンサーはラベルが無い場合はそれを検知し、ラインに信号を送り、不良品にしていました。これではセンサーに異常がありラベル無しの信号を送らなければ、良品になります。そこでセンサーがラベル有りを検知し、ラインにラベル有りの信号を送ることで初めて良品側に製品が流れるようにしました。悪いことや想定外のことが起きても、良品側に行かずに不良品側に行くようにライン設計をフェールセーフ機構に変えました。

QCで原料・資材を保証する時代ではありません。QCは確認・検証・モニタリングです。医薬品はできるものは全数保証の考えをラインに導入しました。

今回紹介した仕組みが自社製造所や委託先製造所に入っているかの視点で見ていただけると嬉しいです。自社だけでなく、他社の失敗から学び、同じ失敗を繰り返さないことです。医薬品の品質保証ではGMPの規定を守ることを優先しがちです。それは本末転倒です。GMPの3要素(①ミスをなくす②汚染を防ぐ③仕組みを構築し改善する)の原点の取り組みが優先事項になります。QAの人がこのようなラインで保証する視点を持ってもらえると嬉しいです。

以上