

第12章 変更/逸脱管理の実例～事例と対応策をふまえて～

第1節 事例をふまえた変更管理手法

1) 品質面の評価の視点

(1) 固体剤であれば、溶出試験の経年での評価を一番気にしていた。

製造場所、製造方法、原薬の物性変化(銘柄追加)、添加剤変更などがあつた場合、4液性の溶出挙動に品質再評価時に比べ変化がないかを確認しておくことが必須になる。

原薬を滑沢混合だけで製剤化している場合、造粒していても溶けない溶媒で行っている場合は、原薬の物性(結晶形、粒子径、粒度分布など)が溶出に大きな影響する場合がある。この場合も溶出試験がデリケートな製剤では影響を受ける。困ったことに製造時は問題がなく経年で溶出が低下する場合がある。そのため、そのような製剤であれば、原薬メーカーとの品質取決め書に物性の値も盛り込む。原薬メーカーが取決めさせてくれない場合は、自衛手段として、物性を受け入れ規格に追加しておく。近赤外は粒子径の影響を受けるので、いつも入荷している原薬と物性が違うかどうかのゲートキーパーになるかもしれない。QC は承認書や日局の定められた受入れ試験を行う部署だと思っている人がいるが、QC は現場に問題のない原料・資材を提供する部署である。そのためには製剤の特徴を知り、原料・資材の特徴を知り、原料・資材の製造所の情報を把握し、良いものを提供するためにはどうするかを考えて行動する大切な役割を担っている。承認書と日局の試験を、かつ与えられた試料を試験するなら、QC ではなく laboratory になる。

(2) 添加剤の製造場所移転(同じ装置移設)でも溶出に影響する

4液性での溶出挙動変化(製造サイト/製造方法変更)

事例) 添加剤の製造場所移転(同じ装置移設)で経年での溶出試験が不適合になったケース

添加剤の製造設備をA国⇒B国へ移設した。製造方法は同じ。このような変更であれば、QCの受入れ試験で確認して問題なければ、コンカレントバリデーションで問題なければ変更を了解するかと思われる。その会社もその判断をしたようである。念のために変更ロットを安定性試験の加速試験に入れていた。そうすると加速試験で溶出試験が不適合になり製品回収になった。

溶出試験にデリケートな製剤がある。そのようなデリケートな製剤は慎重の上にも慎重に行うようにする必要がある。例えば、上記のケースではコンカレントバリデーションを行っても、加速試験3か月の結果が出てから出荷するなどの対応を行う。そのための生産調整も行う。あるいは加速試験だけでなく45℃の過酷試験を追加で行うこともある。

(3) 注射剤であれば、不溶性異物試験の経年での評価を一番気にしていた。

(4) 新規不純物が経年で不溶性異物が発生した。

原薬であれば、不純物、物性、微生物、異物などを確認していた。

(3)と(4)の事例は、第2節 逸脱事例とその対応策 1) 原薬の出発物質変更時の確認不備

をご参照ください。

2) 導入前に品質の問題点の把握とその対応での申請

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 までは適合になる。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」との考えだった。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を研開に説明し理解を得た。

(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)発生する。明確なラボエラーの根拠は見つからない。また製造工程にも問題は見つからない。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になる。そこで頑張ってリテストを行っても(溶出試験は2段階目の試験があるので、リテストを認めないとの考え方もFDA などではあります)、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る。何回もリテストすることはできないので、製品回収になる。当局に説明に行く时必须尋ねられるのが次の質問である。

「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。製造方法も同じ。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ないとの根拠データは示せず、論理的な説明もできない。使用期限の残っている全ロット回

収になるリスクもある。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ない。そうすると回収品との交換品がなく、欠品になる。この欠品になることが患者様と経営に大きな問題を起す。患者様に別の会社のお薬と変更をお願いすることになる。溶出試験に適合していても微妙に各社の服用後の血中濃度は違う。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る。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る。そうすると再度納入してもらうにはハードルが高くなる。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る。

(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る。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る。

・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と思われる。

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る。そして、規格外が 1/12 出ている状

況であれば、今直ぐにテーマ化して、バラツキを抑えるなどの対策が急務になる。回収してから慌てるのではなく、今行動することが将来の回収リスクを少しでも減らす。

(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った。

⇒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ない。

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起きていない。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った後、移管を受けた。経営層は事前に対策を行い回収リスクを取り除いていることは理解していないと思うが。

3)製造方法欄記載承認書齟齬が見つかった場合の変更管理の対応

(1)変更が承認の初期からか、承認後に変更か承認初期から

⇒申請書の記載ミスで当局に相談する。その時には承認初期を証明するデータが必要になる。

(2)承認後に変更でかつ 2005 年記載整備前

⇒品質/安全性に影響しないかを確認し、承認書齟齬があれば当局相談を行う。2005 年改正薬事法による記載整備時のミスとして報告する。ミスだった根拠データが必要になる。これまでの経験から、記載整備ミスなので、品質に影響なく、実際の製造方法も変わっていないので、軽微変更で承認書の変更になった。

(3)変更が記載整備後であれば、品質に影響がなくても、当局の判断により製品回収になるか軽微変更で変更か、一部変更申請かは当局の判断になる。

(4)当局に相談するときは、顛末書のフォーマットで行うのがよい。当局が求めている情報が記載されているので、当局からの追加の問い合わせがない。この報告書では品質に問題ないことを根拠で以って示し、読めばそれがわかるように相手の立場に立って記載します。

・宛先;厚生労働省 医薬食品 審査管理課長

・差出人;住所、会社名＆社長名、社印(相談時は品責の名前)

タイトル 例

当社が販売している**の製造元**で、製造販売承認書記載の製造所以外の製造所で実施されていた事実について、以下にご報告いたします。

(1)記載項目

・会社の概要

- ・当該品目；品名 MF 番号 or 承認番号 日付
- ・発生した事象
- ・判明からこれまでの経緯
- ・問題発生の際の経緯
- ・今回の問題に伴う品質への影響
- ・原因分析
- ・再発防止策

まとめ 例

今回の事態を重く受け止め、今後は、製造販売承認書の製造方法と齟齬が発生することのないよう、再発防止に努めるとともに、今後予定している変更については適切に対応します。

なお、当該品の使用は医療現場への安定供給が見通せる時点で、速やかに適正品に切り替えることといたします。

4) 逸脱で承認書の一部変更事項の場合の変更管理

委託先でスプレー製剤のポンプ圧のインプロ試験の規格値の下限が逸脱した。その値は製造販売承認書に記載されており、軽微変更としていなかった（一部変更申請事項になっていた）。

⇒逸脱処理？ ⇒当局に相談？

ポンプ圧の範囲を広げて、品質に影響しない根拠データを収集

⇒品質に影響しない根拠（第三者に納得性がある）

当局対応；当局に相談

- ・品質に影響ないことのバリデーションデータ提出
- ・本来軽微変更の対象項目であったと説明

⇒軽微変更届を出すことで了解

品質に問題がないとの根拠データがあれば、一変事項でも当局に相談する価値はある。

5) 承認書の規格に適合しなかった場合の変更管理

製品の製造販売状況；

米国の大手製薬企業の英国法人が、英国の大手受託製造所に製剤委託

⇒日本の製販が受入検査、包装⇒販売会社が販売

- ・ある成分（香料）の試験結果が製造販売承認書の規格を下回った。
- ・製造所 OOS 調査→原因が不明→再度試験（規格外）
- ・英国法人も OOS 結果を受けて調査→規格外の結果を追認
- ・調査した結果、原料の主成分の含量が低かった（天然物）

⇒日本の製薬企業に連絡

英国法人で在庫している原料は香料の含量低い

トラブルが起きた時にどう対処するか

1. 物流在庫はどのくらいあるか
⇒3～4か月 包種により差がある
2. 再度、生産するにはどの程度かかるか
⇒適合する原料がないため、原料入手が必要
⇒原料メーカーの在庫数ロットを確認したが規格外
3. 適合する原料入手困難
該当規格は薬効に関係ない香料の規格値
⇒香料の規格値を変更する方法が考えられた

↓

審査管理課に相談 →一変申請に向けて検討着手した。

代替品がない製品だったため、審査管理課は国民の健康を優先したものと思われる。

その後の対応

1. 他の原料メーカー(日本)を調査
⇒持っているとのことで、規格に適合か確認
⇒適合 これまで欠品は回避できると安堵したところ、米国の本社 QA がラボエラーを突きとめた。
2. 米国の本社 QA が調査
⇒標準品のその成分が従来の標準品より含量が低かった。
⇒従来の標準品が供給停止になり、別の会社の同じ名前の標準品を購入していた。
⇒同定する時に、ピークを間違えていた。正しい標準品で行うと製剤は問題なかった
⇒審査管理課立腹(大手、世界のビック5の製薬企業もミス)

ラボエラー調査が不十分だった。トラブルは3H(初めて、変更、久しぶり)時に起きやすい。まさに変更があったが、その変更の調査が不十分だった。また、英国の委託先に緊急査察に行って欲しいと製販に依頼したら、製販から「緊急時に査察ができるとの取り決めになっていないから断れた」とのことであった。売買契約書に返品や査察条項が盛り込まれているので、緊急査察ができるようにしておくことである。

6) 日局標準品の補正係数設定による変更管理

日本薬局方(JP)の標準品用原料を提供していた。当時は 99.3%で調整していた。JP 標準品は当時はそれを 100.0%で配布していた。つまり、0.7%下駄をはいていた。標準品管理が国立衛生研究所から公定書協会(レギュラトリーサイエンス財団)に移管された。公定書協会では標準品委員会が設置され、「99.5%未満の標準品は純度補正係数を設定」が決まった。

その結果原薬の含量が 0.7%低下した。

- ・原薬の JP 規格 97.0～101.0%

- 平均値が 97.4% (0.7%低下したため)

- 経年での低下は無し

- 分析バラツキ ($\sigma \approx 0.4\%$)

⇒97.0 以下になり OOS が発生する確率は約 15%が推測された。出荷時に OOS が確定して出荷できなくなるだけでなく、安定性モニタリングで OOS、原薬バルクの販売先での受入試験で OOS が同じ確率で発生し、大きな問題になることが推測された。そこで、合成、QA&QC、生産管理の関係者を集めて対策について至急打ち合わせを行った。

- 当座の対応 (OOS が発生しないようにする)

この原薬は最終工程で蒸留していた。一般に蒸留の初留と後留は純度が低めなので、そのロットを増やして純度を高め、OOS の発生が心配ないところまで純度 Up を行った。

- 長期的な対応

出来高が減ることから、コスト Up になった。そこで純度 Up の合成方法の検討を行った。

統計/確率で将来のリスクを予測して対策を立て問題を未然に防げるかどうかが重要になる。起きてからドタバタ動くのではなく、予測して対策して起きることを防ぐことが QA では重要になる。そのためにはスキルが必要になる。

第2節 逸脱事例とその対応策

1) 原薬の出発物質変更時の確認不備: 新規不純物が経年で不溶性異物が経年で発生

不溶性異物は生産時にはなく経年での増加でした。これは原薬の出発物質の変更が原因だった。注射剤の異物は、製造時の異物問題(見逃し)だけでなく経年で問題になることがある。この事例はまさにそのケースだった。

原薬の製造方法変更、出発物質の変更、製造設備場所の変更などがあれば、不純物のプロファイルを確認する。ICH の基準では1日投与量によっても限度が異なるが一般には、0.1%の新規不純物があるかを確認する。確認したところ、0.1%の新規不純物はなかった。このケースは 0.01% の新規不純物ありそれが経年(2年前後)で不溶性異物になった。有機物のようでした。不溶性異物が出た製品は、原薬の出発物質を変更したロット以降の製剤ロットに出ていることが分かった。トラブルは3H(初めて、変更、久ブル)に起きやすいと言うので、この3H を徹底的に確認することが重要になる。

この不溶性異物の同定を研究部門にお願いした。原薬を再度 HPLC で確認すると、0.01%の新規不純物が見つかった。不純物を分取することは今は簡単にできるので、それを分取して構造解析をした。非常に分子量の大きい溶解性の悪い不純物だった。これが不溶性異物だと研開関係者は判断した。工場及び本社の QA 責任者もそれを信じた。

ちょうどその頃に、筆者の担当が苦情担当になり、この問題を引き継いだ。製造所の報告書、研究部門の報告書を確認した。

品質管理/品質保証を 30 年やって来て、仕事をする上で大切なことを1つ挙げてくださーいと言われると迷わず、3ゲン(現場、現物、現実)、5 ゲン(原理、原則追加)を挙げたい。

大学院で有機合成を学んだ。時々大学で学んだことが役立つことがある。これはまさに役立ったケースになった。製造時溶解していたものが約 2 年前後で徐々に結晶が析出し成長することは原理・原則から疑問に思った。過飽和で析出するならもっと早く析出する。また過飽和なら結晶の種があるとすぐに結晶化する。また、製造時溶けていれば、熱を加えれば一般に溶解度が上がる。そこで熱湯にアンプルを浸けて、その後激しく振とうした。通常これで溶けるか、析出物が減るはずである。ところがまったく変化がなかった。「あれ？ おかしいな」この違和感がとても大切になる。つまり気付きである。そしてその違和感に興味を持って確認することがさらに重要になる。そこで製造所の協力を得て、アンプルから異物を取り出し顕微赤外吸光度計で IR 吸収を測定した(前に注射剤の異物対策を行っていて、異物を取り出すのはお手のもの)。

研開部門が原薬から分取した 0.01% の不純物の IR とアンプルから取り出した不溶性異物の IR の指紋領域(通常 650~1300-1)がごくわずかに異なっていた。大学の授業で先生が「君たちね、この指紋領域が少しでも違っていると別の化合物だと考えた方が良いよ」と言われたことを覚えていた。「化合物にも指紋があるんだ!」。そこで研開部門の構造解析グループに「指紋領域が違っているので、別の化合物では?」と伝えた。構造解析グループから「結晶形が異なると IR スペクトルが異なることがある」と返ってきた。そこで「確かに結晶形が異なると IR スペクトルは異なるかもしれないが、今回のケースではそれは考え難いのでは」と返した。構造解析グループは構造解析の専門家なので、自分たちの考えには無理があると思ったのでしょうか、さらに調査したところ原薬に含まれていた 0.01% の不純物の二量体だった。SH 基がエーテル結合(S-S)をして、分子量がほぼ倍になり、極性も低下したためさらに溶解度が下がり、析出したものと推定できた。これであれば、製造時に析出せず、経年で少しずつ大きくなってきたことも説明がつき、原理・原則に合う。構造解析グループは PDCA の C(チェック)の確認を行っていなかったのが判断ミスになった。筆者に IR の知識がなければ、構造解析グループの主張を工場や本社 QA 長のように鵜呑みにするところであった。研究部門と議論できるくらいの基礎知識が QA には必要になる。また、3ゲン、5ゲンの実践が品質保証の基本になる。

注射剤の原薬の銘柄追加や製造方法変更時は安定性試験(加速&長期)をできるだけ行うことが防止策になる。加速&長期の結果が出てから変更が望ましいが、それができない時は加速の3か月(45℃の過酷追加の場合も)で評価するのがリスク軽減になる。

2)凍結乾燥バイアルのフリップキャップに品名印刷

資材メーカーでの異種フリップキャップ混入による製品回収/他社製品のフリップキャップ混入。

個装箱へのバイアル瓶入れの手包装作業時に他社のフリップキャップが付いたバイアル瓶を発見した。

注)フリップキャップ

バイアル瓶ゴム栓をアルミで加締めるアルミにプラスチックのキャップが付いているもの

フリップキャップには医療機関からの要望を受け、天面に品名を印刷していた。人はラベルは見

ずにキャップの品名だけを見てしまうので、キャップがクロスコンタミしないようにした。同じ大きさのキャップは全て色を変え、ラインにカラーセンサーを入れ全数確認を行っていた。決してクロスコンタミはしないと信じていた。ところがコンタミしたのである。

直ぐにキャップの製造所に行ってわかったことは、同じ大きさの同じオレンジ色が8品あり、その内キャップ面に白色文字印刷されているのが4品あった。その1社と混じっていた。自社対応するだけでなく、その1社に直ぐに連絡し情報を提供した。その会社はまだそのキャップのロットを使う前だった。まったく同じ大きさで同じ色で、かつ白文字での印刷であった。文字の品名だけが異なっていた。

資材メーカーを訪問し、以下のことがわかった。

- ・新人のミスがきっかけで、教育訓練不足であった。ミスをしたら報告する。報告すれば責任はなくなるということを伝えていなかった。
- ・ミスが起きやすい保管・表示であった。中間品のオリコンにラベルとキャップを付けていた。そのため同じキャップのように見えた。かつ隣に保管しており保管場所を分けていなかった。そのため2種のキャップのオリコンを持って来て作業をしてコンタミさせてしまった・
- ・上司に報告せずにミスを自分でカバーした。その分別が不十分で完全に取り除けなかった。
- ・この製造ラインではベルト上をキャップが流れているのを目視で全数検査を行っていた。そこで異種混入を発見し上司に報告していた。
- ・この製造所は異常報告書の仕組みがあり、その報告が記録されていた。しかし、それ以降が白紙であった。品質の責任者に「どのように指示されたのですか？」と尋ねたところ思いだしながら、「確か、電話で注意深く見るようにと指示したと思う」と記憶であった。GMP は記録が求められる。GMP では記憶は“うわさ”であると考ええる。電話で指示し直ぐに、記録すればそれは記録になる。いつ誰に何をどう指示したかを記録することである。また、キャップのコンタミが一個でもあると製品回収になるという“エンビジョン(想像)”が働かせ、クリティカルな品質トラブルであると認識するものであるが、責任者群にはその認識がなかった。そのため原因追究不十分で適切な対応ができなかった。かつ異常報告書が完結せずに出荷された。異常報告書の仕組みは何のためにあるか、その事務局は何が大切かを理解せずに行っていた。異常報告書が完結されずに出荷しているとの実情をチェックする仕組みもなかった。

この件は、コンタミのきっかけは新人のミスであるが、新人のミスではなく責任者群の責任である。これを理解してもらうために、工場長にお願いし、その製造所全員(社員と責任者)の前で話をした。「新人のミスではなく、責任者のミスである」と。

このケースは PIC/S GMP ガイドラインに対応するために出された通知の6つのギャップの一つ「原料・資材の供給者管理」の問題である。この失敗事例は、自社製造所の品質保証をしているだけでは患者様/お客様により製品は提供できない。原料/資材メーカーの品質保証体制を含めた全体を把握して品質保証を行うことの重要性を知った。もちろん、原料/資材メーカー自身の品質保証 Up の取り組みも重要になる。

3)凍結乾燥製剤 F-V の製品回収 (2005 年)の事例紹介(ラボエラーが発端)

製品回収の理由

- ・長期安定性試験の2年目で水分量が承認規格をオーバーした。
- ・製造時に pH が工程管理値を超える逸脱が生じていた。
- ・逸脱の内容は、原薬力価が通常より高く換算仕込みであったため主役の量が少なくなり製造時に pH が管理値を超えてしまった。値は $1,040 \mu\text{g}$ で、通常 $950 \mu\text{g} \sim 980 \mu\text{g}$ に比べ、7～8%高かった。しかし、規格値内(下限規格だけ)に入っていたので、高くてもそのまま適判定を行った。
- ・原薬の受け入れ試験の値で、力価換算する仕込み方法だったために、原薬の計量値が7～8%低くなった。そのため、添加剤(塩基性アミノ酸で、原薬の計量値に関係なく一定量計量する)の量が原薬に対して多くなったために、塩基性が高くなり pH 異常が起きた。pHの管理値を超えた逸脱に対しては酸性の原薬を追加投入したことにより、pHは管理値内に入り、その後は問題なく製造、製品試験適により出荷した。
- ・該当ロットは製造場所変更後の3ロットの1つであり、長期安定性試験に入れた。
- ・pH 異常並びに原薬の後からの追加が長期安定性での水分異常に影響を来したため、2年目で水分が承認規格を上回った。

問題点

- ・COA(試験成績書)の値は $970 \mu\text{g}$ で通常の値の範囲内であった。COA の確認は試験検査指図に指示されていたが、実際に行っていたのは COA の有無確認だけで、値の比較までは行っていなかった。COA 確認を何のために行うかの目的が試験者に欠如していた。また、COA の値と受け入れ試験値の比較時どの程度違ったら報告するかの手順がなかった。
- ・一部変更申請での試験方法の変更(微生物を使う力価試験⇒HPLC 試験)を行って承認された。
- ・微生物グループは抗生物質の力価測定を最少発育阻止濃度(承認法)と HPLC(参考)の両方を行っていた。承認されたので理化学グループに試験を移管した。
- ・同じ製造所内にあったが、微生物グループと理化学グループの建物が異なっており、試験を移管する時にサイトバリデーションが行われていなかった。
- ・理化学グループに変更になった初めての試験であった。
- ・試験者に対する認定制度(その試験ができるとの)がなかった。
- ・その試験に関するノウハウが伝えられなかった。標準品が溶け難いために、微生物グループの試験者は時間をかけて溶解させていたが、理化学グループの試験者は溶けたと思い込み、まだ十分溶けていない溶液を標準溶液としたために、試料の値が高くなった。そのため検体の値が7～8%高くなった。
- ・試験者やリーダーは換算仕込原薬と知らなかった。換算仕込みだと試験結果の値を使って仕込み量を決定するため、製造に大きく影響するため試験はバラツキを減らす工夫が必要になる。ところが、標準品&試料とも $n=1$ で試験を行っており、換算仕込みでない原薬と同じ扱いで、バラツキ

を減らす工夫を行っていなかった。

・委託先の責任者から、委託元の品質管理責任者(QC 長)に電話で確認「通常より力価が高いが問題ないか？」があった。しかし、確認をせずその場で「問題ない」と返答した。答えた人に尋ねたが、記憶がなかったとのことであった。尋ねた委託先の人は記憶していた。

改善/予防措置

- ・OOT を導入した。規格よりも内側に管理値を設定した。
- ・COA の値と受け入れ試験の値が何%異なっていれば OOT を出す仕組みにした。
- ・試験場所が異なった場合のサイトバリデーションを行うようにした。
- ・試験者の認定制度を導入した。分析機器の認定とその品目の認定のマトリックスでの認定とした。
- ・換算仕込原薬は標準品/資料とも $n=3$ とした。

まとめ

- ・3H(初めて、変更、久しぶり)時にトラブルが起き易い。
- ・電話でのやり取り後は、記録に残すようにしないと、記憶だけになる。委託先が問い合わせたことはできれば、文書で確認し、文書での回答を貰うようにする。

4) アンプルにラベル無し苦情(製造はフェールセーフ機構になっていなかった)

現場からの回答(クレーム原因報告)は理解し難い。

回答では何故ラベル無しができるかが不明だった。3ゲン、5 ゲンの原理/原則が成り立っていなかった。そこで現場の作業者と話をした。当時のライン設計はアンプルの位置(エアーでアンプルをガイドに移動させていたがガイドへの当たり方でガイドから離れている距離を赤外センサーで確認)が正しくないとラベルを貼付していなかった。赤外センサーで離れすぎているとラベルを貼付せず排除する機構になっていた。しかし、“ラベル無しアンプル”を排除したかどうかまでの確認まではしていなかった。排除するとき、同期化のずれが生じる可能性がよくある。その確認まで設計されていなかった。視点を変えると、これまでのライン設計はラベル無しアンプルをライン上に造っていた。

ラベルをきれいに貼る≫ラベル無し(薬機法違反)は作らない(現行ライン)

↓

ラベルをきれいに貼る≪ラベル無しは作らない(改善後ライン)

改善後は、どんな場合でもラベル貼付後に排除するライン設計にした。かつ、センサーはネガティブセンサー(ラベル無しを検知して信号を出して排除する)から、ポジティブセンサー(ラベル有り《良品》)に切り替え、良品との信号があつて初めて良品側に製品が流れる)に切り替えた。

フェールセーフ機構での設計

他のラインにもフェールセーフの考え方導入した。センサーが熱を持つと誤動作することがあった。メーカーの技術者に見てもらっても問題ないと言われることがある。何か問題があった場合、悪い方向に流れることを防ぐのがフェールセーフの考えである。水道の蛇口が昔はレバーを下げると水が出た。しかし、今はレバーを上げると水が出る蛇口に変わりつつある。これは阪神淡路大震災

があった時に、物が落下して蛇口のレバーが下がり水が出っぱなしになってしまった。悪いことが起きても二次的な問題が起きないようにライン設計をしていくことがフェールセーフ機構になる。人はミスをする。ミスが起きても最悪の問題が起きないようにライン設計をしていくことが基本になる。

5) 校正のミスを QC の受入れ試験で発見 (製品回収を防いだケース)

普段の教育訓練と知識が品質トラブルを未然に防いでくれた例を、医薬品製造所でのケースで紹介する。

個装箱受入れ試験時に表示ミス品発見

新製品の個装箱が製造所に入荷した。SOPに従い、校正紙(表示の正しい見本)と入荷した個装箱の表示を比較する。検査員の彼は問題を発見した。

- ・含量の mg の所が、gになっていた

これは通常の受入検査では発見が難しい。なぜなら、今回の場合、校正紙が間違っていた。校正紙が含量の単位が g になっていた。間違った校正紙と入荷した個装箱は表示が一致していた。当然である。印刷メーカーは校正紙に基づいて個装箱の表示を印刷している。よって SOP に従った試験では適合になる。

試験者は理化学試験の経験があり含量の単位がgでなく mg だと知っていた。このように知識があったことにより、問題を発見することができた。もし彼が気付かなかつたら製品回収になっていた。その後の工程ではチェック機構がなかった。気付くのが遅くなると、製品回収は1ロットだけでは終わらずにその後生産するもの全てが対象になっていた。また物流在庫も含め全てが間違っているため、欠品になっていた可能性もあった。まさに、知識が大変な品質問題を防いでくれた。SOP 通りに行くことはとても大切である。できれば SOP に書いてある操作が何のために行っているかを知っていることもミスを減らすためには必要になる。かつ SOP に関係する知識も高めることで、品質トラブルを発見できるようになる。実はこの校正紙の決裁をしていたのは執筆者だった。校正紙の確認の仕組みや研修を見直した。

7) メトセルとエトセルの意図的なコンタミ対応: 日頃の SOP 違反が大きな品質問題を生む

気付きと報告:

仕込み工程でメトセルを水に溶かして金属フィルターを通して異物を除去していた。いつもは金属フィルター上に少し残るのが、普段残る量より多く残っていた。「あれ? 普段と違う」と思って、作業者は逸脱報告を出した。出してくれればありがたい、金属フィルター上に残ったものを QC で分析したところ、主にエトセルだった。エトセルは処方にはない。なぜエトセルが?

計量では品目、ロット、使用期限を目視で確認しているが、目視だけだとミスを完全に防ぐことは難しいとの考えで、原料ドラムごとにバーコードで確認する仕組みを入れていた。あるベテランが、バーコードのあるところと、秤量器のところが離れていたのも、効率化を優先して最初の原料ドラムに貼布されているバーコードラベルを剥がしてバーコードのあるところに貼布して、2つ目のドラムの時は、剥がしたバーコードラベルをバーコードで読み取り、作業を進めていた。この方が効率が

よいとのことで行っていた。意図的な SOP 違反であった。

その日もバーコードラベルを剥がして行っていた。そして作業が終わり、残った原料ドラムをインナーの一時保管場所に戻した時、そのドラムがエトセルだったことに気付いた。実は一時保管場所に戻す時、他の人がエトセルを間違えてメトセルの場所に戻していた。

このミスに気付いた時に、逸脱報告を出せばよかったのだが、意図的に SOP 違反(バーコードラベルを剥がす)をしていることも分かってしまうのを恐れた。翌朝早く出社して、計量したメトセル(エトセル含む)、原料のメトセルとエトセルを計量ブースに持ってきて、エトセルと思われるところを取り除き、メトセルと置き換えた。残念ながらメトセルもエトセルも白色でほとんど同じだった。そのため完全に置き換えることが出来なかった。エトセルの方が水への溶解性が低かった。

これはミスを隠すための偽装行為をしたこととなる。偽装行為は偽証になり GMP 違反、薬機法違反になる。このケースから学ぶことを下記に列挙した。

- ・間違いに気付いた時点で逸脱報告を出す。
- ・製造指図&SOP 以外の行為は絶対行わない。
- ・自分で SOP と違う作業はしない ⇒ミスではなく犯罪行為
- ・金属フィルター上に残った量が普段と違って多いということで逸脱報告をしてくれた。もし、報告がなく後で発見されたなら製品回収になるところであった。気になったこと、「あれ？ 普段と違う」と気づいたことがあれば、文書で逸脱報告を出す。

小林化工の問題を防ぐため、原料の計量時にバーコードでの確認もしくは同等の確認を行うように通知が出されている。

医薬品の製造業者におけるGMP省令違反等を踏まえた無通告立入検査の徹底強化等について
薬生監麻発 0209 第1号令和3年2月9日

(3)GMP省令第 10 条第5号に規定する適正な原料の保管について、原料の出庫時に誤った原料が引き出されないよう、バーコード管理システムの導入又はそれと同等以上の管理を構築すること。また、取り違い防止のための手順については、製造管理基準書等に規定し、従事する職員に対して教育訓練を実施すること。なお、入庫後に小分けや粉碎等の加工を行った原料についても同様の対策を講じること。

⇒

バーコード確認の作業になっても、SOP を守る、尊重するとの行動が伴わないと役立たない。

8) 個装箱のロット番号の間違いと気づき、その対応

包装の作業者がロット番号を間違えて包装設備に入力した。該当ロットは前工程で逸脱が起き、包装工程に1か月遅れで来ていた。包装設備にロット No を入力するとき、まさか1か月前のロットが来ているとは思っていなくて、月を間違えて入力した。

製造工程での何回かのチェックでも気づけなかった。かつ QC の巡回検査(QC が包装の現場に行き行う包装検査)でもロット番号の指図と実際の捺印が異なっていることに気づけなかった。QC も含め、4 人が間違いに気付かなかった。

ロット番号と使用期限については、SOP では1文字ごとに指図と実際の捺印を確認して、文字の上にレ点を打つことになっていた。ところが間違っていた箇所にも全てレ点が打たれていた。製造の全てのチェックと QC の検査が終わり、包装も終了した。入力を間違えた作業者は捺印については最後にもう一度確認する習慣(求められていない)を持っていた。再確認したらロット No の月が間違っていることに気付いた。逸脱報告を出し、箱を解体して再包装した。

このケースは本来レ点を打つ作業の基本(一文字一文字を確認してその都度レ点を打つ)を行わずに、ロット番号を見て、後でまとめてレ点を打っていた。入力ミス、基本動作を忠実に行っていなかったため発見できなかった。QC も製造のミスに気付かなかった点は大いに反省すべきである。このようなケースは初めて起きたケースだった。即ち、QC は 100%見逃したことになる。QC は何のために存在しているかを考え直すケースになった。

めったに起きないことを発見することの大変さはあるが、基本動作を地道に着実に行うことの重要性を肝に銘じることである。救いは入力を間違えた人が、ロット番号と使用期限の捺印は重要と認識して、最後にもう一度確認するという習慣を身に付けたことが素晴らしい点だった。

9) 基本的な作業を気付かせてくれた逸脱事例とその対応

(1) カラムの理論段数

初めて試験をしたところ、カラムの適合性の理論段数(製造販売承認書記載)が下回った。そこで上司の課長に伝えたところ、「昔からそうだからそれで試験を進めてください」と言われ試験をした。
⇒

- ・承認書&SOP からの違反にあたる。
- ・部長は知らなかった。
- ・課長レベルで行っていた(昔の部長は知っていた)。
- ・課長は問題の大きさを把握していなかった。
- ・品質地雷(埋もっていた品質トラブル)を先送りをしていた。

昔はレギュレーションに対する認識も緩かった。しかし今は製造販売承認書との齟齬は製品回収のリスクになる。現場(QC)では製造販売承認書と違った方法が代々引き継がれていた。SOP に従うことが前提である。もし課長に良いからと言われても、ぜひ「私は SOP に従うことが役割です。SOP は部長がサインされています。部長の確認をとっていただけませんか？」と課長に返す。もちろん事の重大さを認識していない課長は問題だが、明らかに間違った指示には従わないで欲しい。そうしないと SOP 違反をあなたは行っただことになる。知っていて SOP 違反をすることはミスとは呼ばず、“犯罪”と筆者は呼んでいる。

(2) 注射剤の不溶性異物試験の SOP 違反

SOP ではフィルターを通した異物なしの水で溶解するようになっていた。それを精製水で溶解して、不溶性異物試験を実施していた。それを筆者が見たので「それは SOP と違うけど、どうして？」と尋ねたところ、「先輩の前任者から聞きました」との返答であった。

「それで異物が見つかったらどうするの?」。「そうしたら、SOP 通りに行います」とのこと。

⇒

- ・SOP 違反をしていることに気づいていない。
- ・SOP より、前任者の言葉を優先していた。
- ・課長、部長は知らなかった。
- ・統計的な試験の意味が異なることの理解ができていなかった。

SOP より前任者の方法を優先していたことになる。本来なら、「先輩、それは SOP 違反ですから、逸脱報告書をださないといけないのでは?」と言って欲しいが、そうすると先輩との人間関係がおかしくなる可能性もあるので、せめたあなたは SOP に従って欲しい。そうしないと「あなたも同罪」になる。

(3) 包装工程の生データの認識

子会社の非常勤取締りになり、午後の取締役会に出るため、朝から行き、包装工室でブラブラしていた。ラインでは製品を包装していたが、壁際の机でカートンに個装を詰めていた。そこで、作業者に「何をされているのですか?」と尋ねた。「昨日の製品で輸送用の段ボールのカートンが不足して、今日出庫されたので、詰めています」。そこで、「記録は?」。「記録は昨日で終わっています」。

⇒

- ・生データとは? 記録の偽造にあたる。
- ・前から行っており、誰も疑問に思っていない。
- ・課長、部長は知らなかった。

GMP を何十年も行っている製造所である。生データの認識も弱く、かつ製造記録の偽造というクリティカルな問題を起していることに気付いていなかった。また、工場長、部長が現場に行くことも少ないため、現場で起きていることを把握していなかった。1日/月行っていた筆者が発見できたから、責任者がもっと現場に入っていれば気付いたはずである。

これらの3つのケースをセミナーなどで紹介しているのは、「同じようなことを行っていないか?」と考えて欲しい。実際の事例から GMP を学ぶことが実践に即した学びになる。万が一 PMDA の査察時に見つかったらどうなるでしょうか? クリティカルなケースに該当し場合によっては製品回収、そして改善命令が出される可能性が高い。

以上