

GMP遵守の要点整理

2 承認書不遵守等の不正製造事案からみる適切な製造管理と変更管理

Appropriate manufacturing control and change control from the perspective of fraudulent manufacturing cases such as non-compliance with Marketing Approval.

GMPコンサルタント

脇坂 盛雄

MORIO WAKISAKA

GMP Consultant

はじめに

承認書不遵守等のGMP違反が相次いでいる。確信犯で不遵守の場合と、不遵守だとわからずにやっている場合があるが、まずは実際の承認書不遵守のさまざまな具体例を知り、その問題を理解することで、適切な製造管理と変更管理をどう行うかのヒントが得られる。そして対策を行うことである。それも自社だけでなく他社の失敗例から学ぶことも重要で、筆者はそれを“過去問対策”と呼んでいる。本稿ではそれら“過去問”も踏まえ、適切な管理の在り方について考察する。

1

化血研の問題から軽微変更／一部変更申請を考える

変更管理時において、軽微変更届出（以下、軽微）／承認事項一部変更承認申請（以下、一変）の判断はとても難しいものである。熊本県の化学及血清療法研究所（化血研）で発覚した、承認書と製造実態の齟齬の問題に起

因して行われた、「医薬品の製造販売承認書と製造実態に関する一斉点検」では、製薬各社が齟齬について見直したところ、約7割に相違があり修正することとなった。そして「毎年相違確認をして同じ問題が発生しないように努める」とした。ところがその後、和歌山県の山本化学工業、愛知県の松浦薬業、山口県の協和発酵バイオ、そして福井県の小林化工、富山県の日医工と、同様の不備が相次いで発覚している。毎年の確認ができていないのか、判断ミスなのか、隠蔽なのか一会社ごとに異なると思うが、その後も多くの製造販売業者で承認書との相違が続出している。つまり、このルールはとても厳守しにくいということを表している。このことをまずは認識することが、改善の第一歩になるだろう。

冬のエベレスト登頂と夏の富士山登頂では準備も難しさも違い、登頂する人に求められる技術にも雲泥の差がある。会社の経営層や生産部門、品質部門のトップ、そしてQA長がよく認識して対応することができるかどうか明暗を分けることになるのだ。

トラブルは3H(初めて、変更、久しぶり)のときに起きやすいと言われている。このことを筆者は、日本科学技術連盟の松田先生から教わった。振り返ってみると、過去の大きなトラブルは3Hが多かった。特に変更時のトラブルが多い。そのためにはこの軽微／一変のルールを知っておくことが必須である。ルールは通知とQ&Aで理解することが基本になるが、それを知っているだけではうまく対応できない。数学の問題は公理と定理を知っているだけでは解けない。練習問題にたくさん取り組み、どう公理と定理を活用するかを学んで問題を解くことになる。軽微／一変などのレギュレーションも同じで、実際のトラブル事例から学ぶことによって、理解を深め、問題を未然に防いだり、発生した問題を大きくせずに解決できる。

製造所の変更または追加に係る迅速審査の通知が出されたのは平成18年12月25日(薬食審査発第1225002号・薬食監麻発第1225007号)。記載整備指針で軽微／一変の区別が示されたのは、平成17年2月10日だ(薬食審査発第0210001号)。

薬機法の目的には安定供給という言葉は出てきていない。なぜなら、安定供給は当たり前のことで大前提だからである。法律のどこにも「人を殺してはいけない」というものはないが、一方で人を殺した場合のことに決まられている。なぜならば人を殺してはいけないのは当たり前のことで大前提なのであるからだろう。

化血研と山本化学工業では、レギュレーションならびにGMP違反があったものの製品回収は行われていない。一方ジェネリック医薬品では昨今多くの製品が回収になっている。この判断の違いは、欠品になって患者さん、医療関係者の方が困るかどうかがあり、品質問題の重さの判断で回収は決まっていらないように筆者は感じている。つまり、必要な医薬品の安定供給は薬機法の目的以前の大前提だからではないだろうか。

変更の際にはレギュレーション対応が伴う。軽微であればすぐに変更、迅速一変であれば3～6カ月、一変であれば約1年の時間が必要になるのが一般的だろう。安定供給を考えるうえで、このレギュレーション対応はとても重要になる。つまり、在庫をどれだけ持たなければ

いけないか、その在庫を持つために増産をどの程度するかが変わってくる。レギュレーション対応を間違えると欠品リスクも生じる。この軽微／一変は生産管理や購買も知って、その手続きがあることを把握しておく必要がある。また何よりも、そのレギュレーション対応をよく把握しているQAは、この安定供給もQAの責任であるとの認識を持ちたい。もし、生産管理や購買がレギュレーションのことを考慮していない場合は、きちんと情報を伝え、QAも安定供給を重要な業務の一つとして自覚することが重要になる。

2

判断ミスにより
問題を大きくした変更管理の例

化血研の一斉点検時の対応／報告書引用(福井県の製造所の第三者委員会報告概略版より)

一斉点検の結果、多数の承認書と製造実態の齟齬が報告されたが、信頼性保証本部、研究開発本部及び生産本部の幹部間の話し合いにより、厚生労働省に対して実態を報告するのではなく、軽微変更届出で対応できる齟齬のみを報告することの方針が決定された。

一斉点検開始時に総括製造販売責任者を務め、2016年4月からは生産本部長を務めていた元従業員は、ヒアリングにおいて、「承認書と齟齬した製造を行うことが許されないことは分かっていたが、他方で、医薬品の供給責任を果たす必要があった。正直に報告すれば、大量の製品が出荷停止となり、供給責任を果たせないと思ったので、軽微届出で対応できる齟齬だけを報告することにした。」と述べている。

⇒これは明らかな判断ミスであった。薬機法の目的は、品質／安全性／有効性の確保による、国民の健康維持・向上である。そこは品質が確保されたうえでの安定供給であり、安定供給が品質より優先されることはない。安定供給ということで、自身の保身優先だったのではない。またそれをしてしまう人事評価制度やトップの考え方が背景にあったのかもしれない。

3 同じ失敗を繰り返す事例

(1) 回収理由：回収着手2013年3月26日

光沢化剤としてカルナウバロウを微量(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ため。

⇒この例では14ロット回収になっている。出荷時期は2011/11/11～2013/1/11。カルナウバロウ/タルク/ステCa・Mgは充填ラインで艶出しやラインへの滑りをよくするために当時よく使われていた。特にソフトカプセルなどはハードカプセルよりも滑りがよくないため、“魔法の粉”などといって、パーツフィーダーのラインに振りかけられていた。これが包装充填の技術だという時代もあったが、この事例は、そういうことは製品回収の対象になると明確に示された例になった。

承認書に詳細な製造法を記載して以降、それと違うと承認書との齟齬であるとして厳しく対応する必要が出てきた。過去は必ずしも対応していなかったかもしれないが、現在はレギュレーション違反になり、製品回収に至ることがある。この変化にいち早く気づき対応していく必要がある。

(2) 回収理由 回収着手2016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社が同じ理由で製品回収を行った。委託先が共通で、その委託先で承認書にない添加剤を使っていたと思われる。

筆者はこの事例を通信講座で紹介している。「なぜ約3年3カ月前に、他社で承認書にない添加剤を使って回収していたのに、その時に自社＆委託先のラインで“同じ問題がないかどうか”を確認しなかったのか？ QAはや

るべきことをしていなかったことになる」とテキストに記載している。

QAは査察をしたから“仕事をした”と勘違いしている人がいる。「QAは結果責任を問われる。回収となったことはQAに責任がある。他社ですでに承認書記載のない添加剤をラインに使っていて回収した事例があったのだから、委託先を査察したときにそのことをなぜ確認しないのか。監査したからQAの仕事をしたというのは違う。他社の失敗事例を参考に自社や委託先にも同じ問題がないかどうか確認するのがQAの仕事になる。たんに監査のやり方が十分でなかっただけである」と説明している。

(3) 過去の同様の問題が活かされていない

(過去問対策未実施)

業務停止処分と改善命令を受けたA社の第三者委員会報告(概略版：2021年12月28日)でも、上記と同じ問題が指摘されていた。以下に概要を抽出する。

滑沢剤としてのステアリン酸マグネシウムの使用。

- ・医薬品Aの打錠工程において、2017年12月以降、外部滑沢装置を用いて、承認書に記載のない成分であるステアリン酸マグネシウムの外部滑沢が行われている。
- ・1998年に同剤について承認の承継を受けて以降は、承認書に記載のない成分であるステアリン酸マグネシウムを内部滑沢剤として使用して製造が行われていた。

承認の承継当初からの内部滑沢使用。

- ・承認書どおりの製造方法への変更の検討。ステアリン酸マグネシウムを使用しない製造を行い、無水乳糖のグレードを上げる等の検討が1年半程度継続され、ステアリン酸マグネシウムを使用しない製造方法でのバリデーションを実施した上で、バリデーションロットを含め4ロットを製造し、2019年12月から2020年1月に出荷を行った。しかしながら、多数(31件)の変色の苦情が発生したことから、当該製造方法によることは断念し、再度、外部滑沢による製造に戻された。

なお、変色の原因究明において、タルクに含まれ

る金属量が多いと変色が生じやすいことが判明したが、金属の含有量が少ないタルクを安定して調達することは困難であり、タルクのグレードを上げることによる改善も現実的ではなかったとのことである。

⇒問題点として次の項目があげられる。

①承継時の確認不備

承継時には品質の確認項目として承認書どおり製造されているかを確認することは必須である。そこで問題があれば、その問題が解決されない限り承継しない。いったん承継してしまうと、その問題は製造販売承認書ホルダーの承継を受けた会社の問題になる。親の負の財産(借金)を相続するとその借金は相続した人の責任になるのと同じである。

②内部滑沢剤から外部滑沢剤に2017年に変更

なぜ、化血研の一斉点検のときに承認書との不一致として報告をあげなかったのか? 責任者の判断であげなかったとのことだが、判断ミスである。多くの会社が一変事項に該当する承認書との齟齬をあげ、その多くが軽微変更で修正できたのが実際であった。

③外部滑沢剤としての使用を停止した製品

(承認書どおりに製造)の出荷

クレームが多かったので元に戻した。承認書齟齬とクレームのどちらがより大きな問題かとの判断になる。承認書齟齬は薬機法違反が問われるが、クレームは顧客と会社の問題で、クレームが即GMP違反に問われることもなく、ましてや薬機法違反に問われることもない。まずは承認書齟齬を解消し、そしてクレーム対応を行うことが必要だった。

④2013年&2016年の他社の承認書記載なしの添加剤で

製品回収となった事例からの学び

承認書に記載のない添加剤使用は大きな問題であるとの認識をするチャンスが二度あったが、見逃していたかもしれない。第三者委員会報告にはその記載はなかつ

た。品質保証で品質問題が起きたときまず確認すべきことは、その問題の大きさの把握である。“品質問題トリアージ”を行うのだ。以下に示すが、上位が優先項目になる。

- (1) 健康被害
- (2) レギュレーション違反
- (3) 欠品
- (4) 製品回収
- (5) 損失

ここにはクレームは入ってこない。もちろんクレームが多いことは、患者様/お客様に多大なご迷惑をおかけすることになるので、製品回収するなら④になる。

では何ができたかをまとめると、

- (1) 承継時の確認項目に“承認書と一致”を追加。
- (2) 承認書との齟齬一斉点検時に外部添加を記載する変更を行う。
- (3) 他社の回収事例があったときに対応する。
- (4) 当局への報告が2021年5月13日と遅かった(14日に大阪府に報告)が、もっと早く行うべきであった。

4 他社のGMP適合性調査が影響する

マスターファイル(以下、MF)業者が扱う他の原薬でGMP適合性調査が入り、相違が指摘され、それが他の原薬にも影響することがわかった。当局の審査管理課とMF業者が話し合い、「指摘された原薬を使用している製造販売業者は顛末書を提出し軽微変更届出を行う」ことになった。

制限パートは開示されていないため、その変更が軽微なのか一変なのか、製造販売業者は把握できないと審査管理課に伝えたが、「現行制度は製造販売業者にトータルの品質管理を求めているものであるので、非開示であっても、そのような問題が起きないようにする責任は製造販売業者の責任として負うべきものである」という趣意のコメントがあった

軽微か一変かの判断は、製造業者や製造販売業者に任せている。しかしこのケースでは、後から「その判断は間違いです」と言われたケースといえる。原薬製造の詳しい製造方法はMFになっていると製造販売業者は

ることができない。しかしながら製造販売業者に頼末書を提出させた例である。場合によってはその原薬を使った製剤まで回収になる可能性もある。軽微変更/MFのルールを正しく理解し、少しでも問題を減らす努力するのが当然であるが、このルールは守るのがとても難しいルールであるとの認識も必要ではないだろうか。

5

承認書不遵守と認識せずに現場が行っている

(1) カラムの理論段数

初めて試験を実施したところ、カラムの適合性の理論段数(製造販売承認書記載)を下回った。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。

⇒この例には以下のような不備がある。

- ・承認書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”を先送りしていた(筆者は品質トラブルを“品質地雷”と名付けている)。

現在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が、本来はSOPに従うことが前提である。もし課長に「いいから」と言われても、ぜひ「わたしは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？ そうしないとわたしはSOP違反&承認書違反という重大な違反を行ったことになります」と課長に返して欲しい。

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違反をあなたは行うことになる。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。「犯罪をしたいのですか？ そのような医薬品を愛する人に胸をはって勧めることができますか？」と自問自答して欲しい。

(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が、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どおりに行います」とのことだった。

⇒ここでの不備は、

- ・SOP(承認書)違反をしていることに気づいていない。
 - ・SOPより、先輩の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。
- などである。

SOPより先輩の前任者の方法を優先していたことになるが、本来は「先輩、それはSOP違反ですから、逸脱報告書を出さないといけないのでは？」と言って欲しいところである。しかし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が、せめてあなたはSOPに従って欲しい。そうしないと「あなたも同罪の犯罪者」になる。

(3) 包装工程の生データの認識

筆者は当時子会社の非常勤取締役になり、午後の取締役会に出るために朝から出社し、包装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？」と尋ねると、「記録は昨日で終わっています」。

⇒ここでの不備は、

- ・生データとは何か？ これでは記録の偽造にあたる。
- ・前から行われており、誰も疑問に思っていない。

・課長、部長は知らなかった。

などである。

GMP 対応を何十年も行っている製造所で起きていたことである。生データに対する認識も弱く、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づいていない。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したくらいなので、責任者がもっと現場に入っていれば気づいたはずである。

筆者はこれら3つのケースをセミナーなどで紹介しているが、それは「同じようなことを行っていませんか？」と現場の一人ひとりに考えて欲しいからである。実際の事例からGMPを学ぶことは大きな参考になる。そして、こう言っていたきたい。

「今ならSOP違反であっても処分しません。ボーナスの査定にも反映しません。それどころか、『ありがとう』と言います。しかし後日わかったら処分対象になり、ボーナスの査定にも反映します」。

万が一県やPMDAの査察時に見つかったらどうなるだろうか？ 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、そして業務改善命令が出される。かつ他でもやっているのではと思われ、同じことがないかの調査指示、再度当局の査察があるのではないだろうか。そんな大事に発展しかねないことをやっているとの認識は現場にはない。このような実際の事例を紹介し、大変なことであることを理解してもらうことが必須である。

6

確信犯でSOP違反を行い 偽造／偽証をしてしまう人の弱さ (メトセルとエトセルのコンタミ)

①気づきと報告

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、主にエトセルであった。エトセルは処方はないが、なぜ残っていたのだろうか？

②確信犯のSOP違反

計量では品目、ロット、使用期限を目視で確認するが、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、バーコードリーダーのあるところと秤量器の場所が離れていたため、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リーダーのあるところに貼布し、2つ目のドラムのときは、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。このほうが効率がよいとのことで行っていたが、意図的なSOP違反である。

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とき、そのドラムがエトセルだったことに気づいた。実は一時保管場所に戻すとき、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のだ。

このミスに気づいたとき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)をしていることもわかってしまうのを恐れた。そして翌朝早く出社し、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。つまり偽造、偽証を行ったのである。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ため、完全に置き換えることができなかった。エトセルのほうが水への溶解性が低かったため、仕込み工程で金属フィルター上にいつもより多くの残渣が残ったのである。ミスを隠すための偽装行為をしたことになる。偽装行為は偽造行為になりGMP違反、薬機法違反になる。

このケースから学ぶことを以下に列挙した。

- ・間違いに気づ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。
- ・自分で手直しせず報告する。

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出してくれた。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。

抗真菌剤に、本来含まれるはずのない睡眠導入剤が混入していることが発覚し、業務停止処分などが下された

小林化工の事案をきっかけに、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「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)で以下のように示されている。

「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、役立たないことは認識しておいて欲しい。

7 保管場所のレギュレーション対応を把握する

(1) 新しい通知／ガイドライン対応の変更管理

・原薬メーカーの中間品の保管場所が違反

当該中間品は蒸留する前で医薬品と同じ化合物の骨格を有していたため、原薬GMPガイドラインからは医薬品の定義に該当した。当該中間品は別の倉庫(保管業の許可を得ていない)に保管していた。

→医薬品の保管がGMPの保管違反。

→県の査察で判明。原薬メーカーが製造販売業者に連絡。県も過去のGMP適合性調査では発見できていなかった。

→始末書を提出し、違反しているものは出荷しないこととなった。なお製造販売業者は、都道府県への報告で終わった。

(2) 海外製造所の保管場所の確認

医薬品の保管場所も製造販売承認書に記載が必要になった。日本のレギュレーションは独自であるため、海外製造所は必ずしもすべて正しく理解しているとは限らない。そのため、海外からの情報だけでは対応に抜けが出てしまう可能性がある。海外の保管場所が承認書に記

載されていなかったことで製品回収になっていた事例があるため、こちらから下記のような質問をして確認する必要がある。

「製造所から出荷してから空港までの間に、医薬品を倉庫などに保管することはありますか?」

米国製造の医薬品を日本に輸入し、受入検査、異物検査、包装、出荷試験する製品があった。担当者に、上記の保管場所の確認をしたか確認したところ、していなかったのに至急対応してもらった。そうすると、製造所出荷後、空港までの間に倉庫に保管していると回答が来た。すぐにその倉庫の外国製造所認定、ならびに申請用の承認書案にその保管場所を追加するよう、研開と開発薬事に伝えたということを筆者は経験したことがある。

8 逸脱が発生したとき、承認書齟齬かどうか確認

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。逸脱処理か? 当局に相談か? 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)をまとめて当局に相談した。

・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

すると軽微変更届を出すことで了解が得られた。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。

9 小林化工の事例から学ぶ

2021年に、福井県的小林化工が製造した抗真菌薬に睡眠導入剤が混入し、健康被害を引き起こす事案が発生した。結果として業務停止命令の行政処分が下されたが、第三者委員会による調査結果報告書(概要版)の内容をもとに、学ぶべき教訓を考察する。

(1) 塩酸リルマザホンとリルマザホン塩酸塩の名称違い(変更管理)

抗真菌薬の原薬(イトラコナゾール)と睡眠導入剤(リ

ルマザホン塩酸塩)が同じキャビネットの「ア行」に置かれていた(上と下)との新聞報道があった。どうしてイとリが同じ「ア行」にあるのか? そこでいろいろと調べた。

推測として、ルマザホン塩酸塩は局外規(役目を終了し改訂されていない)収載品で、局外規の名称は塩酸リルマザホン→「エ」であった。日局では従来塩酸**は**塩酸塩に名称が変更になった。しかし、局外規は改訂されていないため、旧名称がそのまま残っている。添付文書の上原薬の名称は塩酸リルマザホンからリルマザホン塩酸塩に名称が変更され、添付文書にはリルマザホン塩酸塩で掲載されている。もし、日局の名称変更に合わせて製造所内の名称をリルマザホン塩酸塩に変更していたら、頭文字はリでラ行となり、「ア行」のキャビネットとは別になっていた。そうすれば、問題となったコンタミ自体が発生しなかったのではないかな。

公定書、省令、ガイドラインなどが改訂された場合、製造所で扱っている製品の何を変更しないといけないかを考えて、変更提案を行う必要がある。品質問題は先送りしようと思えばできてしまう。しかし先送りしていると、いつか“品質地雷”を後輩が踏んでしまうことになりかねないのだ。

(2) 承認書と違う試験を行うときは

バリデーション&GMP変更管理が必須

トラブルが起きた発端は、作業者が間違えて違う原薬を使った、ダブルチェックがなされていなかった、ということだった。しかしその前にそのミスをチェックできなかった試験方法に問題があり、その試験の分析法バリデーションに問題があったのではないかな。分析法バリデーションのミスが健康被害を起こす事例となったともいえる。

以下は第三者委員会報告(概略版)を参考にまとめた。

	承認書記載	実際の手順
溶解・噴霧造粒工程	『5kg』	『5.35kg』 ^{注1)}
後混合工程	—	『0.5kg』 ^{注2)}

注1) 5.0kgを量り、データをプリントアウトした後、追加の0.35kgを量っていた。

注2) 追加で0.5kg量り合計では0.85kgをプラスとして量っていた。0.5kgは混合工程に添加していた。

50mg/1錠だが、実際58.5mg/1錠になり17%も割り増し(過量)仕込みが行われていた。割り増し仕込みは一般的に規格上限で、それを超える場合はGMP事例集にあるように、分解物を確認し、製品標準書にファイルすることが求められている。第三者委員会(概略版)にはそのことの記載はなかったが、多分していなかったのではないだろうか。

最初の試験結果

	含量	粉碎方法	超音波抽出時の溶媒
初回試験(バルク品)	92.1%	乳鉢	テトラヒドフラン+移動相
初回試験(包装品)	96.1%	乳鉢	テトラヒドフラン+移動相
初期調査(バルク品 n1)	97.3%	粉碎機	テトラヒドフラン
初期調査(バルク品 n2)	97.4%	粉碎機	テトラヒドフラン
再試験(バルク品)	97.4%	粉碎機	テトラヒドフラン

該当ロットの前の9ロットのデータ

100.7	98.9	101.6	100.6	100.1	98.9	99.0	100.0	98.5
-------	------	-------	-------	-------	------	------	-------	------

平均: 99.81

標準偏差: 1.047

これらのデータから17%割り増し仕込みがされていて、9ロットの平均値は99.8%である。つまり、追加の17%分が抽出されていない。追加して99.8%だったとも言える。バルク品と包装品の平均値=94.1%。該当ロットは本来後混合で添加される主薬10%分が添加されずに(7%だけの割り増し仕込み)、睡眠導入剤リズマザホンが添加されているので、イトラコナゾールとしては10.0%低い値、89.8%が期待された値であり、初回試験(バルク品)92.1%はほぼ正しい結果を出していたと思われる。

なぜ、正しかった92.1%が97.4%になったか? それは抽出溶媒をより主薬が抽出されやすい溶媒に、かつ乳鉢粉碎を粉碎機に変更し、より細かくすることで抽出されやすい方法に変えていたからである。そのため規格適合になってしまい、最初のOOSのデータ(本来の正しい値?)を分析法バリデーションされていない方法で主薬の抽出を高めてしまったのではないだろうか。

分析バリデーションの真度はどうだったのか?

「分析法バリデーションに関するテキスト(実施方法)について」より引用する。

5 真度 (Accuracy)

真度は、分析法の規定する範囲全域にわたって、立証される必要がある。

(1) 定量法

イ 製剤

真度を決定するために、いくつかの方法が利用できる。

- ① 製剤成分の混合物に分析しようとする原薬の既知量を添加し、これにバリデートしようとする分析法を適用する。

⇒一般的に製剤の添加剤(主薬を除いたもの)に原薬を添加し、それが抽出され、添加した量が定量(回収)されているかを確認する。しかし、この方法ではこの製剤の真度を適切に示していなかったと思われる。主薬が添加剤に吸着されている場合は、抽出が不十分な場合がある。

試験実施責任者は、経験で承認書の抽出溶媒(テトラヒドロフラン+移動相)よりもテトラヒドロフランだけのほうが抽出されやすいと知っていたので、抽出溶媒を変えたのではないか。これは今でいう承認書齟齬になる。それだけでなく分析法バリデーションされていなかった試験だったことになる。分析法バリデーションされていない試験方法を使用することは、GMPでやってはならないことである。

ここで疑問が1つ出てくる。承認申請時は割り増し仕込み17%も行っていなかったはずである。なぜなら承認書には割り増し仕込みは記載されていない。ではなぜ申請時の試験では100%出ていたのか? これは推測の域だが、研開では時間をかけて抽出、あるいは超音波での抽出を行っていたのかもしれない。それが承認書の試験方法に反映されていなかったのかもしれない。

【生産のQC&QAの問題】

- ① 試験方法の再検討ではなく、割増し仕込みという間違った選択をした。
- ② 未知ピークがあると報告があったが、十分な検討がな

かった。

- ③ 未知ピークがあることは口頭での報告で、文書で報告されなかった。
- ④ OOS対応の不備。
 - a) OOSが出たが、QCで試験を繰り返し、真の値をラボエラーと決めつけてしまった。
 - b) 明確なラボエラーとの根拠がない場合はフルスケール調査(製造工程の確認)をすべきところをしなかった。
- ⑤ 承認書ではない別の試験方法を選択し、かつそれが分析バリデーションされていなかった。
- ⑥ 割り増し(過量)仕込みを規格上限(105.0%)を超えて17.0%まで増やしていたが、その場合の安全性の確認などをしていなかった。
- ⑦ 塩酸リズマザホンは日本薬局方の名称変更で、リズマザホン塩酸塩になっていたのに、その名称変更をしていなかった(添付文書は変更されていた)。
- ⑧ 統計・確率の視点欠如。
 - a) 97.4%は規格(95.0~105.0%) 適合と判断したが、該当ロット以前の9ロットの平均値(99.8%)から2.4%低く、それは標準偏差(1.0%)の値から計算すると2.4σ離れており、そのデータが出現する確率は1.0%であったが、適合とした。
 - b) 溶出試験値(60分と90分)の該当ロット以前の9ロットのデータの平均値と標準偏差から、該当ロットの溶出試験値が出現する確率は1,000万回以下であったが、これも規格の範囲に入っていたので、規格適合とした。
- ⑨ 原理・原則の視点欠如。
 - a) 溶出試験値が逆に約8%高くなっており、含量が2.4%低いことを考えると、10%高くなることは原理原則から考えるとあり得ないことだが気づけなかった。
- ⑩ OOSは文書で報告されていたがQC長、QA長が問題に気づくことができなかった。

【生産の製造の問題】

- ① SOPでは二人作業を一人で行った。
- ② ダブルチェックすることになっていたが、それをせず、記録上ダブルチェック欄にサインしていた。
- ③ 習慣性医薬品は向精神薬と同じ保管が求められていた

のに、その保管をしていなかった。

- ④作業自体が承認書に合わせるような偽証行為をしていた。承認書は5.0kgなので、最初に5.0kgを量り、その後0.35kgを量っていた。

【マネジメントの不備】

- ①十分なリソースを製造ならびにQC/QAに与えていなかった。
 ②うっかりミスでも報告でき、かつ処分されない(ボーナスの査定に反映されない)トップの考え方とその品質文化がなかった。
 ③人材の育成が不十分だった。
 ④化血研問題での一斉点検とその対応時、軽微変更事項だけ報告し、一部変更申請が必要な承認書齟齬を頭末書で報告しなかった。

多くの気づきの機会をすべて素通りしてしまったことになる。また研開の分析法バリデーションや日本薬局方名称変更対応などやるべきことをやっていれば起きなかった。また、現場力の知識があれば気づく機会は多くあった。かつQC/QA長は逸脱、OOS、変更管理、苦情のデータはしっかり確認するとの姿勢があれば気づいた可能性が大きかった。

過去から学び、同じ間違いをしないことが、医薬品の製造に関わるわたしたちに求められていることだと肝に銘じ、失敗事例を活かしてこれから起きる品質問題を少しでも減らすことが大事ではないだろうか？

問題を起こした企業、人々を責める気持ちはまったくない。医薬品製造ではミスは起こりうるもので、ゼロにすることはできない。ミスをするなという経営陣もいるが、その経営陣は無知なだけである。ミスを咎め処分することより、過去のミスから学び少しでも減らす努力を続けていくしか道はない。そのためにはこのような“過去問”から学び、不足している力を身につけてほしい。

10 軽微／一変についての知識を高める

【品質に影響するかどうかの判断】

通知(薬食審査発第0210001号)に基づいて、製造販売

業者が判断し、一変事項と軽微変更届出事項を定めることになる。また項目やパラメータが製品の品質に影響するかどうかによって、判断することになる。品質に影響するといっても、影響の大小は100～1%の幅を持っている。10%なら品質に影響するのか、5%なら？ 1%なら？

と判断に迷うところであろう。その判断は原理・原則に基づくだけでなく、データによって判断することになる。

変更管理では品質に影響しないことをデータでもって確認することが大前提である。品質に影響が少ないものは軽微変更届出であり、品質に影響を及ぼす項目は一変申請になる。「医薬品の承認申請等に関する質疑応答集(Q&A)について」という事務連絡が出ているので、同じ事例であればそのQ&Aに従う。事例がない項目については、Q&Aで示されている当局の考え方を参考に、製造販売業者の責任で判断することになる。

一変事項と軽微変更届出事項は製造販売業者の判断により定めるとなっているが、それが妥当かどうかは当局が判断するとなっている。これが製造方法の記載において、製造販売業者側が苦慮するところでもある。基本的には一度審査されたものは、一変事項と軽微事項の記載は正しいとのことで、当局の判断によりそれが問題とされないことを願いたい。

11 製造方法欄記載について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。

⇒申請書の記載ミスで当局に相談する。そのとき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年の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。筆者のこれまでの経験では、記載整備ミスであるため品質に影響はなく、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、軽微変更か一変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がないことを根拠でもって示し、読めばそれがわかるように相手の立場に立って記載する。

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。

記載項目(例)

- ・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。

と言われそうですが、軽微変更は正しく軽微変更、一部変更申請事項は正しく一部変更申請を行うことです。このルールはグレーゾーンがあります。当局もどんどん厳しくなっています。そのようなものを100%判断することは不可能です。軽微変更に近い薄いグレーは軽微変更で処理しても大きな問題にはなりませんが、一変事項に近い濃いグレーは、当局が『それは一変事項です』と判断され、製品回収などの対応が必要になる可能性があるため、相談することが大事です。簡易相談、事前相談、PACMP、品質相談など、相談内容によって選択されることです。そのためには軽微/一変事項について把握しておく必要があります」。

以上ここまで述べてきたが、他社の失敗事例を過去問として確認することがQAにとって重要な業務になる。失敗を活かせるかどうか。そしてその失敗は自社だけでなく、他社の失敗事例も活かせるかどうか重要になる。ある食品会社の食中毒事件では、自社の過去の失敗も活かせなかったケースもあった。

言い古された言葉であるが、「失敗の原因を究明し、その対策をして同じ失敗を繰り返さなければそれは失敗ではなく学びである」に尽きる。『なぜかミスをしなない人の思考法』(中尾政之著)に、「似ている失敗例を頭に入れておけば、7割のミスは事前に防げる」と述べられている。そのとおりである。今、QAは目の前のやるべきことが多いが、この過去問対策ができていだろうか。筆者が多くの会社のGMP不備や製品回収を見ていると、QAは品質に貢献しないことにエネルギーをかけて、品質に大きく影響することは後回しになっている印象を受けることが度々ある。

品質保証にとって重要なことは以下であり、そしてその順番がとても重要になる。

- 1) 品質問題で健康被害を起こさない
- 2) 品質問題で欠品を起こさない
- 3) 品質問題で製品回収を起こさない
- 4) 品質問題で多大な損失を発生させない

12

迷ったら相談する & 正しく迷うための知識を持つ

軽微か一変申請か判断に迷ったら相談することが重要である。筆者は関連するセミナーで講師を務めることがあるが、そのときには以下のような話をしている。

「判断に迷ったら、当局相談を行い、誤った判断をしないことです。だったら、“セミナー受けなくてもよい”