

再発防止への取組み

当社九州工場で製造するテプレノンカプセル50mg「サワイ」の安定性モニタリングの溶出試験において、不適切な試験が実施されていたことが判明しました。再発防止策等について定期的にご報告いたします。

テプレノンカプセル50mg「サワイ」の製造工程及び出荷後の品質管理体制

1 原料(原薬、添加剤及びカプセル)の受入

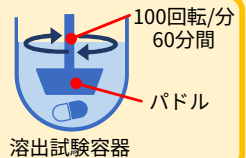
2 テプレノンカプセル50mg「サワイ」の製造及び包装

3 製品の品質検査(出荷試験)

■ 包装形態 ■ 性状 ■ 確認試験 ■ 質量偏差試験 ■ 定量試験

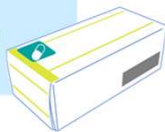
■ 溶出試験

pH6.8(5%ラウリル硫酸ナトリウム添加)の溶液を用いたとき、試験容器中のパドルが100回転/分、60分間でテプレノンが70%以上溶出することを確認



4 市場出荷

出荷試験の判定に不正行為はなく、適切な試験を実施し、適合していることを確認しています。



5 出荷品の一部保管品による安定性モニタリング

保存条件：25±2℃ 60±5%RH
保存期間：製造後1年、2年、3年(有効期間3年)
試験項目：市場出荷時の品質検査(出荷試験)と同じ

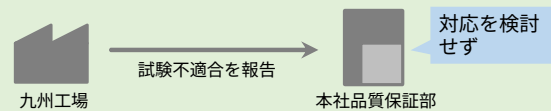
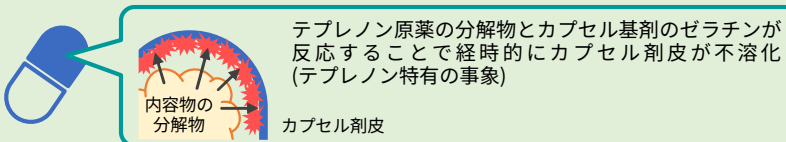
外部のGMP専門家及び弁護士を含む特別調査委員会を設置し、事実関係の調査を行いました。結果は以下の通りです。

カプセル内容物を取り出し、新しいカプセルに詰め替えるという不適切な溶出試験を実施したことが判明

不適切試験判明の経緯

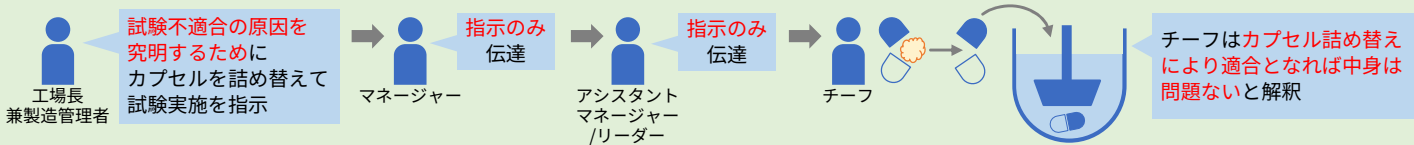
2010年9月 製造後3年超経過品にて溶出試験不適合(溶出率低下)が発生

- ✓ 原因調査のため、カプセル内容物を新しいカプセルに詰め替えて試験を実施。
- ✓ テプレノンの分解物がカプセルを不溶化させ、溶出率が低下すると判明。有効期間内の製品の溶出率低下の可能性を懸念。
- ✓ 九州工場は本社品質保証部に上記内容を報告したが、その後品質改良等の特段の対応は未検討。



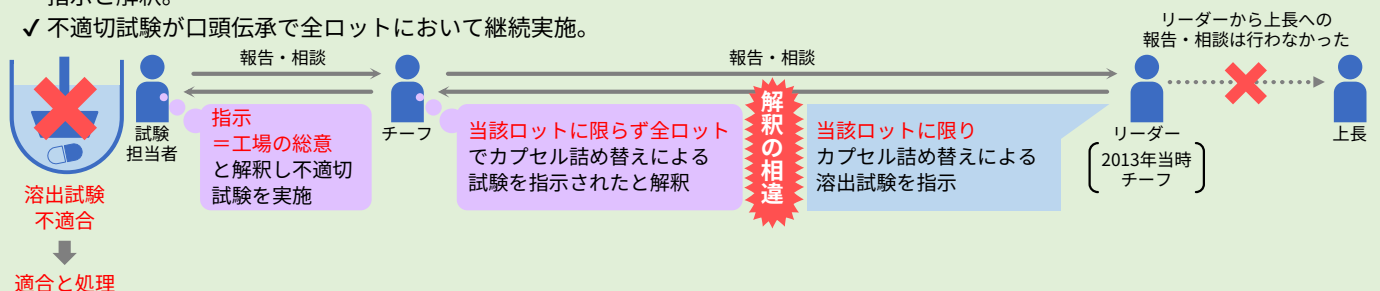
2013年10月 製造後3年経過品にて溶出試験不適合(溶出率低下)が発生

- ✓ 原因究明のため、2010年9月と同じ操作を工場長兼製造管理者(当時)が指示。
- ✓ 試験担当者(チーフ)は指示の背景の説明を受けておらず、カプセルの詰め替えによる溶出試験で適合となれば問題ないと解釈。



2017年1月 製造後3年経過品にて溶出試験不適合(溶出率低下)が発生

- ✓ 試験不適合であることを試験担当者がチーフに報告。チーフはリーダー(2013年当時のチーフ)にその旨を相談。
- ✓ リーダーはチーフに当該ロットに限り2013年と同様の指示をしたが、チーフは全ての安定性モニタリングでカプセルを詰め替える指示と解釈。
- ✓ 不適切試験が口頭伝承で全ロットにおいて継続実施。



2023年4月 製造後3年経過品にて溶出試験不適合(溶出率低下)が発生

- ✓ 新任の試験担当者(上記口頭伝承を受けていない)が試験不適合を上長に報告※1
- ※1：試験担当者からチーフ・リーダー(非管理職)を介さず管理職へ直接報告できるシステムへ見直し

2023年5月 原因調査により不適切試験の実施が判明

不適切試験が生じた要因


組織の人的要因に起因する問題(主観的側面)

- ① **安定性モニタリングを軽視する風潮の蔓延**
 - ✓ 検証試験を指示しながら、不適合の試験結果において問題に対処することなく放置されていた。
 - ✓ 安定性モニタリングの試験結果を著しく軽視する風潮を根付かせた。
- ② **上司の指示を疑問視することなく従う風潮**
 - ✓ 「上の指示」に従っていれば良いという意識が強く、指示内容に疑問を持っても直属の上司を超えて相談・報告は行われていなかった。
- ③ **試験担当者のGMP※2に関する理解の欠如**
 - ✓ 教育訓練は実施されていたが、計画通り実施できない事例や受講者の理解度の確認が行われていなかった。

※2：Good Manufacturing Practice
医薬品等の製造管理及び品質管理に関する基準

組織の物的要因に起因する問題(客観的側面)

- ④ **九州工場における実効的な監督体制の不備**



九州工場品質管理部

 - ✓ 直属の上司から指示を仰ぐのみの階層構造であった。
 - ✓ 試験担当者が、直接管理職に相談するのは心理的なハードルがあった。

本品質保証部

 - ✓ 試験報告書を書面上で確認、承認するのみで不適切試験に対する監督機能が働いていなかった。
 - ✓ 定期的な自己点検を実施するも、手順書の有無や記載内容の確認のみで、手順書通り試験が実施されているかまで確認できていなかった。
- ⑤ **試験記録管理の不備**
 - ✓ 使用可能な検体数やデータの管理が行われていなかった。
 - ✓ 必ずしも機器使用時のアカウントと試験担当者が一致しておらず、データの管理方法に問題があった。
- ⑥ **品質管理部の業務過多及び人員の不足**
 - ✓ 九州工場品質管理部の担当者が日々の業務に忙殺され、上司の指示の妥当性を確認するほどの時間的猶予や心理的余裕が無かった。

再発防止策について

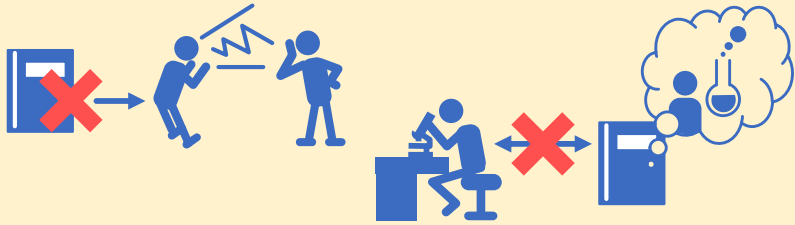
当社は、医薬品が人の生命に関わるものであり、一步誤れば重大な事故をにつながることを改めて心にとめ、以下の再発防止策のもと信頼回復に向けて取り組みます。

取組み対象要因	要因に対する再発防止策
①②③ ④⑤⑥	意思決定プロセスの透明性を高めること等による企業ガバナンスの再構築
①②③ ④⑤⑥	再教育や日常の注意喚起を継続することによる法令遵守、コンプライアンス精神の浸透の徹底
①②③ ④⑤⑥	全社レベルでの適材適所登用の推進のための人事制度見直し
①②③ ④⑤⑥	社内外からの有能な人材の積極登用
①②③ ④⑤⑥	本社管理部門の体制や機能の見直し強化
①②③ ④⑤⑥	内部通報システムの活用推進の強化
①②③ ④⑤⑥	社長と従業員の直接対話の場の設置、“社長メッセージ”定期発信による経営陣と従業員との対話の促進
①②③ ④⑤⑥	既存上市品の製造面及び品質面の再評価を実施
①②③ ④⑤⑥	生産本部全従業員に対するGMP教育の再実施と継続実施
①②③ ④⑤⑥	責任役員を含む管理職、監督職の責任の明確化
①②③ ④⑤⑥	管理職、監督職層の3現主義(現場、現実、現物)の徹底のための施策の実施
①②③ ④⑤⑥	作業手順書と実作業に相違がないことの検証の継続
①②③ ④⑤⑥	作業資格制度の運用の厳格化
①②③ ④⑤⑥	データインテグリティ確保のためのシステム導入
①②③ ④⑤⑥	管理職、監督職、実務担当者対象の層別教育プログラムの効果検証と実施内容の見直しによるコンプライアンス意識の徹底
①②③ ④⑤⑥	工場の品質管理部門、品質保証部門への社内外からの人材確保推進

他製品において不適切試験が行われていないことの確認

全工場の全品質管理部員に対して以下の3つの視点で聞き取り調査を実施し、本件以外に不適切な作業は認められませんでした。

- ① 試験指図が試験指図書※3として明文化されておらず、口頭伝承のみで行っている作業は無いかな？
- ② 問題(試験が不合格となる等)の原因が分かっていて、それらを回避する等のために、手順書※4や試験指図書に無い「特別操作や前処置」を行っていないかな？
- ③ 作業手順の記載と異なる条件や機器を使用している等、特殊な操作や作業を行っていないかな？



※3：製品の品質試験の項目を指定するもの(ロット毎に作成)。手順書にない試験操作が必要な場合は試験指図書に明文化する必要がある。
 ※4：製品によらず、試験全般に係る作業内容を指示するもの。

現在、本件が発生した九州工場において第三者立会による試験担当者ごとの試験手技の確認を実施しております。



医療関係者向け総合情報サイト
sawai medical site 簡単アクセス▶▶
<https://med.sawai.co.jp/>



■お問い合わせ窓口
 医薬品情報センター
0120-381-999



沢井製薬株式会社
 大阪市淀川区宮原5丁目2-30