

WEB 再発防止策の最新の取り組み状況の詳細は、沢井製薬ウェブサイトをお合わせてご覧ください。
 「企業風土改革等プロジェクトの進捗について」
https://www.sawai.co.jp/important_news/detail/17

不適切試験の調査結果と再発防止策

不適切試験の概要

沢井製薬が九州工場で製造するテプレノンカプセル50mg「サワイ」について、承認後の品質が担保されていることを継続的に確認・保証する「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行われていたことが、2023年4月の同試験の結果を受けて判明しました。

本製品は、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期における胃粘膜病変の改善、胃潰瘍の治療に用いられる医薬品で、使用期限は3年です。その溶出試験は特定の試験液に製剤を投入して攪拌し、溶解した薬品の量を測定するパドル法を用い、原則、製造後1年経過時、2年経過時、3年経過時、4年経過時に行われています。試験結果が適合となる基準は溶出率70%以上と定められており、70%未満で規格外(OOS)に該当します。

判明した不適切試験では、カプセルから内容物である顆粒を取り出して別のカプセルに詰め替える作業をしたうえで、詰め替え後の検体で溶出試験を実施し、合否判定をする不正行為が行われていました。溶出性の低下はカプセルの経年変化に起因します。そのため、カプセルの内容物を別の新しいカプセルに詰め替えれば、溶出性の低下は生じず、不適合の試験結果を回避できることになります。

当社では、不正判明後、速やかに社内調査を開始するとともに、外部のGMP(医薬品の製造管理及び品質管理の基準)専門家及び弁護士を含む特別調査委員会を設置。2023年7月20日から10月17日までの間に本不適切試験に関する事実関係の調査を実施し、同年10月20日に特別調査委員会から調査結果報告書を受領しました。

調査結果

特別調査委員会による調査は、①関連資料の精査・検討、②延べ56名に及ぶ関係者へのヒアリング、③試験実施施設への立ち入り、④本製品の溶出試験に係る高速液体クロマトグラフのデータ及び社内メールデータのデジタル・フォレンジック調査、⑤アンケート調査、が実施されました。

その結果、不適切試験は、2013年に実施された安定性モニタリングにおける溶出試験で規格外(OOS)の結果が発生したことを契機に、実施されたことが判明しました。

当時の九州工場の上層部は、規格外の結果を受けて、溶出性の低下の原因を調査するためにカプセルを詰め替えて試験を実施することを指示しましたが、その後、GMPに基づく正式な社内報告や原因究明・是正措置等を行いませんでした。

以降、カプセルを詰め替えて実施した試験による規格内の結果をもって処理することが、上層部からの指示であると考えた試験担当者らにより、本件不適切試験が継続的に行われる状況が生じました。

管理職以上の上層部が、この不適切試験の実施を指示又は黙認した事実は認められなかったものの、監督体制の不備により、不適切な試験の実施を検出できず、長年にわたり継続されていました。少なくとも2017年の本製品の3年次の溶出試験以降、すべてのロットで不適切試験が行われており、また、2010年から2014年の溶出試験の規格外の試験結果については不適切試験が判明するまでの間、一度もGMPに基づく適切な逸脱管理が行われていなかったことがわかりました。

これらの状況が継続した原因について、調査では、人的要因として、①安定性モニタリングを軽視する風潮の蔓延、②上司の指示に疑問を持たずに従う傾向、③試験関与者のGMPに対する理解の欠如、の問題が挙げられました。また、物的要因として、①品質管理・品質保証の観点からの実効的な監督体制の不備、②試験記録管理の不十分さ、③試験を担当する品質管理部の業務過多及び人員不足、の問題が挙げられました。

主な再発防止策

企業風土改革プロジェクト

主なテーマ	取り組み	実施状況・頻度
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	法令遵守週間を設置し(原則毎月3週目)、役員を含む全従業員に業機法、GMP基礎等のコンプライアンス教育を実施	月1回(法令遵守週間)
内部通報システムの活用の推進強化	GMP違反等も通報対象となることを従業員へ再徹底する等、内部通報システムの理解度を向上させる	随時
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	タウンホールミーティングの開催等、従業員と社長を含む責任役員の直接対話の場の設定	月1回以上(随時)

生産本部

主なテーマ	取り組み	実施状況・頻度
全従業員に対するGMP教育の再実施と継続実施	各職場単位でのグループ討議(今回の事案に関する従業員への周知教育、並びに各所属部署単位での課題抽出の取り組み)品質文化の再構築に向けて、討議事項について全従業員から意見聴取	従業員の意見を踏まえ、次の課題に取り組み中
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	必要人員数の再設定及び採用活動の強化、経験を有する社員のローテーション	2026年度までに約105名を増員予定
データインテグリティ確保のためのシステム導入	MES、LIMSの未導入工場への早期導入(導入済み:鹿島、関東、三田西(MES)、TP清間、TP矢地(LIMS))	2024年6月に第二九州工場新棟に導入

九州工場

主なテーマ	取り組み	実施状況・頻度
製造部門及び品質部門への必要な資源が配分される体制整備	① 計画的な人員の増員※ ② クロマトグラフィーデータシステム(CDS)の導入による、データの一括管理及びデータの完全性確保	① 2024年度末まで18名増員予定 ② 2024年6月導入完了
法令遵守の教育訓練継続	① 全従業員に対してGMP教育(eラーニング)全40講座を実施 ② 在籍する限り、従業員に対してGMP教育(基礎編30講座)を繰り返し実施する	① 2024年5月完了 ② 10講座/年ずつ、3年間で1サイクル

※ 日薬連品質委員会による「製造所における人員確保の考え方」に基づく参考比率は、すでに満たしている

信頼性保証本部

主なテーマ	取り組み	実施状況・頻度
情報のデジタル化による製造所からのタイムリーな品質イベント情報の入手とDI確保	① 品質イベント管理システム(QMS)の導入(生産本部と共同) ② MES、LIMSの導入(生産本部と共同)	2025年4月:QMSによる逸脱/CAPA業務を開始
責任役員と総括製造販売責任者の判断に対する第三者機関による法令遵守に基づく検証システムの構築	① 総括製造販売責任者から経営陣への月次報告時に監査役が同席 ② 責任役員によるコンプライアンス委員会への報告時に外部識者が同席	① 月1回 ② 毎月