

PMDA の無通告査察で指摘される前に QC の試験法などについて確認したいこと

QC は承認書との齟齬はあまり関係がないと思っていましたが、今試験の齟齬について PMDA がとても関心を持って確認されているように感じています。ぜひ自己チェックをされ、問題があるかを確認され、対応されることを推奨します。

1. 承認書/日局と違う代替試験法を使っている。

代替試験法は日局や通知で認められていますが、代替試験方法の分析バリデーション不備、GMP の変更管理不備、書類の不備などがあると、製品回収になっています。保存サンプル品を試験すれば適合ですが、GMP 不備を問題にされています。

2. MF と承認書に記載されている原薬試験に齟齬がある。

MF に書いてある試験と承認書に書いてある試験が異なっているが、承認書に書いてある試験が製剤輸入などで原薬の試験データがない場合などは承認書での原薬の保証データがありません。

3. 海外製造所の出荷試験が承認書と違う。

日本で試験が行われていると問題はないように思うのですが、承認書との齟齬があると海外製造所の不備を指摘されています。

4. 海外製剤製造所の製剤の添加剤が承認書の出典通りに試験していなかった。

グローバルな海外製造所は米国、EU、日本に製剤を製造/出荷しています。その製剤の添加剤の出典はそれぞれ USP/EP/JP の局方ですが、海外製造所の多くは USP と EP は実施し JP は実施していません。そのため承認書の添加剤の保証がされていません。せめてバリデーションを行っておくことです。そして年 1 回確認しておくことがリスクを減らします。

5. 原料メーカーの試験が承認書/日局と異なっていたが、原料メーカーの COA を利用して受入試験を省略していた。

試験の省略は同じ試験（または代替試験だがそれについては 1 参照）で行っていることが前提になっています。

6. 原料メーカーの COA を利用して受入試験省略を行っていたが原料メーカーが全てのロット試験を行わず一部のロット試験だけだった。

原料メーカーが全ロット、全試験項目を行っていないケースが散見されています。そうすると省略の根拠がなくなり、試験を実施していないことになります。

7. 原薬メーカーの原料試験が実施されていなかった。

製販は原薬メーカーの原料の試験方法が MF だとわかりません。MF に書いてある原料の受入試験が MF 通りに試験されていないことが起きています。

8. 資材の受入試験は承認書には記載されていないが、日局ゴム栓試験やガラス容器試験、プラスチック試験は、承認書に日局**に適合する資材を使うとあるとその確認が必要になる。

輸液用ゴム栓試験には細胞毒性試験が含まれています。それは通常外部に試験を出しています。毎ロット試験することは費用も掛かり大変です。まずは3ロット以上の対比データを取り、資材メーカーのCOAと同等であることを確認します。そして年1回確認します。それをSOPで定め記録を残すこととなります。

9. MRAを活用してEUの製造所のCOAでの試験省略する場合の不備が指摘されている。

EUと日本MRAは相互の無駄をなくしましょうとの意図で、相互にGMP査察をすることを止める/輸出国側の製造所の試験を活用し受入試験や出荷試験のダブルで行うことを止めることを目的にしています。しかし、試験を省略するためには下記の確認と実施が必要になります。

- ・ 3ロット以上のCOAと受入試験結果で差がない、差があっても問題がないこと。
- ・ 輸送中に変化がないこと
- ・ GMP変更提案で試験の省略を行う
- ・ 年1回は受入試験で確認する
- ・ 上記をSOPで規定し、記録を残す

10. GMP監査での最近指摘されている項目

最近、PMDAの指摘で繰り返し指摘されているものがあるようです。

- ・ 試験のサンプリング量の管理（最初の量/試験で使った量/廃棄した量）する。
- ・ 試験検査指図記録書が試験者が勝手に印刷したりコピーできない仕組みにする。そのために指図者が確認しまた発行した回数も記録に残す。
- ・ 無菌試験結果をダブルで確認する。
- ・ TLCの写真を残す。
- ・ 洗浄バリデーションが水虫薬の原薬製造所での農薬コンタミの恐れがあるとのことでの回収以降、洗浄バリデーションの査察が厳しくなっている。

“他山の石”として、他社で起きている問題はいつ自社で起きるか分からないと思って事前に確認されることです。それが”運任せの品質保証”から”少しでもリスクを減らす品質保証”になります。

試験の齟齬や問題があっても保存サンプルを試験すれば製品の品質に問題ありません。しかし、PMDAや監麻課は結果として製品回収をさせています。実際は自主回収ですが、回収しないで済ますことができない状況が生まれています。

松浦薬業の生薬製造での承認書との不備があり、松浦薬業が製販の製品は回収になりました。しかし、同じように齟齬があった生薬を使った他社製造販売品は回収になっていません（1社除く）。事務連絡で、原薬と製品の試験をきちんと行っていれば良いとのことで、製品回収はなく、承認書との齟齬の原薬も使ってよいとのことになっています。

和歌山県の山本工業のアセトアミノフェンの問題では①MFに中国製造所記載なし、②GMP違反、③製造販売承認書に中国の原薬製造所が記載ないと3つも違反していましたが、

その違反した原薬を使った製剤の回収はありませんでした。山本化学工業が 70%のシェアを持っていたからです。かつ在庫の違反した原薬は JP 試験に適合しており品質に問題ないから使ってよいとのことでした。JP の試験に適合であれば GMP は不要とのことでした。市場で欠品になるためそれを回避するためでした。

通常当局はすでに終わったことは回収しないとの判断はあってもこれから違反しているものを使ってよいとの判断はして来ませんでした。すなわち違反したものを使うことはその後の違反を認めたことになるからです。でも認めないと欠品になるため、欠品回避を優先されました。

試験方法の齟齬や GMP の軽微な問題点は製品の品質に問題はありませんが、GMP 違反は品質に問題がある可能性があります。すなわち医薬品は試験だけでなく GMP に適合していることが必須だからです。

アセトアミノフェンの在庫を使ってもよいとしたことは当局にとっても忸怩たる思いがあったのではと想像しています。二度と同じ問題起きないようにと無通告査察を強化していたら、松浦薬業のケースが起きました。そのため PMDA はさらに一生懸命無通告査察を実際されているようです。改ざんしていないか。隠蔽していないか。承認書との齟齬はないか。

当局の目的も医薬品製造にかかわっている企業も同じ目的です。よい医薬品を患者様お客様に届けたい。当局にとっても査察で指摘し、場合によっては製品回収させることが目的ではなく、問題点をなくすことが目的のはずです。できれば、PMDA がかわり企業が自主回収した製品回収のリストとその原因を開示してくださると良いのですが、それがありません。その開示があつてこそ、他社は改善が進みます。それでこの記事で少しでも感じていただき問題を事前に解消していただけるととても嬉しく思います。その結果少しでも品質がさらによくなり、意味のない製品回収も減ることは当局にとっても願う姿であると信じています。