

海外製造所から原薬を”包装/  
表示/保管”製造業で輸入販売  
時のPIC/SのGMP対応

# 本日の内容

- 1 PIC/Sとの関係、背景
- 2 具体的な内容、対応について
- 3 原薬ビジネスへの影響  
(中国製造業者等からの原薬輸入)
- 4 “包装/表示/保管”製造所のPIC/SのGMP対応  
(6つのギャップ対応)

PIC/SのGMPを知る

# 1 PIC/Sとの関係、背景

PIC/S GMP

PIC 医薬品査察協定

(Pharmaceutical Inspection Convention)

PIC Scheme 医薬品査察協同スキーム

(Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme)

PICおよびPIC/Sの両者を運営一併せて“PIC/S”と称す

# PIC/Sの役割と機能

## PIC/Sの目標

「医薬品分野の査察業務における調和されたGMP基準と品質システムの国際開発、展開および維持をリードすること」

## PIC/Sの目標達成

- ・調和されたGMP基準とガイダンス文書の開発および推進
- ・特にGMP査察官をはじめとする管轄官庁のトレーニング
- ・GMP査察業務の評価（および再評価）
- ・管轄官庁および国際組織の協力とネットワーク化の推進

各国が査察しあうことのムダを省きたい

⇒相手国の当局の査察を、国が認めるかどうか？

# 【参考】MRA・MOU

## ①MRA(日本－EC相互承認協定)

輸入特例対象国；ベルギー、デンマーク、ドイツ、ギリシャ、スペイン、フランス、アイルランド、イタリア、ルクセンブルグ、オランダ、オーストリア、ポルトガル、フィンランド、スウェーデン、英国の15ヶ国

のみである。(※)

対象医薬品；医薬品全般(ただし、現時点では、無菌医薬品、バイオ関連医薬品、原薬等は運用上で対象外である。)

## 【参考】MRA・MOU

※2004年5月1日加盟10ヶ国（エストニア、ポーランド、チェコ、スロベニア、ハンガリー、キプロス、ラトビア、リトアニア、スロバキア、マルタ）及び2007年1月1日加盟2ヶ国（ブルガリア、ルーマニア）については、輸入に関する特例の規定の対象外であるが、日本のGMP対象製造所の輸出製品の試験結果の特例は、EU全加盟27ヶ国に適用される。

### ②MOU（法的拘束力を持たないGMP調査等協力覚書）

輸入特例対象国；スイス、スウェーデン、ドイツ及びオーストラリア

対象医薬品；医薬品全般（原薬、治験薬も含む。）

# 協定により何が変わるのか？

- ・ECの当局は、日本から医薬品が輸入される際、日本の当局によりGMP適合が確認された日本国内の製薬工場が作成する出荷前試験の証明書を受け入れるようになる。このため、ECで輸入時の試験が不要になる。
- ・日本の当局は、ECから医薬品が輸入される際、EC加盟国当局によりGMP適合が確認されたEC域内の製薬工場が作成する出荷前試験の証明書を受け入れる。このため、輸入時に日本での試験が不要となる。

外国の製造所については、その国におけるGMP/QMS基準とその運用等、当該外国製造所の適合状況等も適宜勘案し、実地によるものとするか書面のみによるものとするかを判断すること。

(1) 相互承認協定(以下「MRA」という。)を締結している相手国等における外国製造所に関しては、MRAの規定に基づく相手国等による適合性証明書又はGMP/QMS調査報告書の写し等の提出をもって、原則としてMRAの規定に基づき、当該相手国等におけるGMP/QMS調査の結果を受け入れ、書面のみによる調査となるものであること。



## (2) MOU対象国 (3) MRA/MOU以外

(2) 法的拘束力を持たないGMP/QMS調査等協力覚書等(以下「MOU等」という。)の交換等を行っている相手国等における外国製造所に関しては、MOU等の規定に基づく相手国等による適合性証明書又はGMP/QMS調査報告書の写し等の提出をもって、一定の要件を満たす場合においては、原則として、当該相手国等における適合性調査の結果を受け入れ書面のみによる調査となるが、必要に応じ実地調査を行うことがあること。

(3) MRA又はMOU等の相手国等以外における外国製造所については、当該相手国等当局による適合性証明書のほか、WHO証明書、ISO13485:2003への適合性に係る証明書等を提出することとするが、これらはいくまで参考資料であり、それをもって直ちに書面のみによる調査とはしないものであること。

品質管理基準書において、MRA、MOU対象の海外製造所から製品を輸入し、当該試験検査を省略する場合の手順（定期的な確認を含む。）を規定して下さい。

輸入先の外国製造業者に対する定期的な確認については、旧輸入販売業者の責務であったが、平成17年3月31日限りでGMPI省令は廃止されたところであるが、**MRA、MOUの対象国より医薬品を輸入し、当該輸入先外国製造業者の試験検査結果を利用する場合には、改正GMPにおいて、製造業者が定期的な確認を実施する必要がある。**当該事例では、製造業者はGMPI省令の廃止に伴い、GMPI文書を廃棄手続きとした際に、併せて、輸入に関する特例の規定をGMP文書へ取り込むことが求められる。

⇒**SOP化、相手国の試験結果と受入試験結果の確認**

# PIC/S GMPガイド

EC GMPガイドと実質的に同一

**基本GMPガイド (Part I)**

**原薬GMPガイド (Part II)**

このほかにも付属書で以下の事項を扱っている:

無菌医薬品 出発原料と包装材料のサンプリング

加圧式定量噴霧エアゾール 液剤、

クリームおよび軟膏

コンピュータ化システム 放射性医薬品

# PIC/S-GMPの6つのギャップ

GMP省令/GMP施行通知に追加

1. 品質リスクマネジメント ICH9の考え
2. 製品品質の照査 森全体を見て改善
3. 参考品等の保管 原料、資材の保管も
4. 安定性モニタリング 年次安定性試験
5. 原料等の供給者管理 原料製造所査察等
6. バリデーション 定期的バリデーション

原料全梱確認試験はPIC/S-GMPガイドライン

GMPとは？

Good Manufacturing Practice  
(製造管理および品質管理規範)

美味しい蕎麦(そば)を作ること考えてみましょう！

何が必要になるのでしょうか？

# 美味しい蕎麦を作るには

## 美味しいそばの原料(そば粉)の確保

- ・銘柄は
- ・水分は一定しているか
- ・製造方法はどうか
- ・品質は安定しているか
- ・異物は含まれていないか
- ・表示は正しいか

↓

- ・原料メーカーと品質の取り決め
- ・原料メーカーの査察
- ・受け入れ試験での確認 全ドラム？
- ・異物試験、微生物試験

# 美味しい蕎麦を作るには

## 美味しいそばを作るそば職人の確保

- ・その職人は美味しいそばを作るのか
- ・美味しさ(品質)は一定しているか
- ・その人だけで充分か(休みの場合など)

↓

- ・評価(認定)する人と方法が必要
- ・さらに美味しくするための教育
- ・伝承する

# 美味しい蕎麦を作るには

## 美味しいそばを作る方法(SOP)の確立

- ・方法は職人の頭の中だけ
- ・今の方法が最善か

↓

- ・美味しいそばを作る職人の方法をSOPへ
- ・挽き立て、打ち立て、茹で立てをSOPへ  
そばを打ってから2時間くらいがよい  
2時間の値を見出したのがバリデーション
- ・改善したら、変更管理の手続き



# 美味しい蕎麦を作るには

## 美味しいそばを**場所**や**道具**、**服装**の確保

そばを作る最適な温湿度か

場所は清潔なところか 虫

道具から汚染はないか

毛髪がそばにはいらないか



- ・温湿度管理
- ・微粒子や微生物管理 モニタリング
- ・備品の管理                      ・作業服の規定

# 美味しい蕎麦を作るには

## 定めたことが正しくできているか

### (Plan-Do-Check-Action)

- ・原料に何か問題が起きてないか
- ・作業に問題はないか
- ・お客様に出せるか
- ・人の体調や怪我は
- ・作って時間経過したら



- ・トラブル報告(逸脱、OOSの仕組み)
- ・正しく回っているかの確認(自己点検)
- ・職人(作業)の衛生管理
- ・お客様に出せるかの判断(試験/出荷判定)
- ・安定性試験の実施(年次安定性評価)

# 美味しい蕎麦を作るには

## お客様の評価/苦情はないか

- ・お客様の評価はどうか
- ・食べ残しがないか
- ・お客様からの苦情は  
↓
- ・苦情システム確立
- ・製造に問題があれば是正改善 (CAPA)
- ・総合的に評価 (マネイジメントレビュー)

# GMPとは

医薬品の品質保証の手段として、

- ・製造設備（ハード）
- ・品質管理・製造管理（ソフト）

事業者が遵守しなければならない基準

## GMP3原則

1. 各製造工程における人為的な誤りの防止
2. 人為的な誤り以外の要因による製品  
そのものの汚染および品質低下の防止
3. 全製造工程を通じて一定の  
品質保証システムの確保

# GMPの歴史

1963年FDAがGMPを法制化

1968年WHOがGMPの制定を決議

1969年WHOが各国に勧告

日本；

1972年厚生省

「GMP研究のためのプロジェクトチーム」設立、

日本製薬工業協会が独自に

「医薬品の製造および品質管理に関する実践規範」

(いわゆるJGMP)を作成、

# GMPの歴史

厚生省；

「医薬品の製造および品質管理に関する基準」が公表、「薬局等構造設備規則」に改正を加え、新たに「医薬品の製造管理および品質管理規則」（GMP基準）が制定

1980年厚生省令（自主管理基準）として施行

1994年薬事法が改正され、GMP省令が要件に

⇒5年毎にGMPの業更新の査察を受けることに

# GMPの歴史

## 2005年GQPが施行

製造販売承認書は従来、

- 製品の規格が主

⇒ (現在) 規格と製造方法

- 製品の承認と製造の許可は別

⇒ (現在)

製造のGMPが製造販売承認書と同時に確認

GMP適合性調査が適合していないと承認されない

5年毎の製造販売業更新時にGQP・GVP監査

# 法令の位置づけ

- 法律, 政令, 省令, 通知, ガイドライン,  
事務連絡, 事例集とは
- 薬事法, 薬事法施行令, GMP省令,  
薬事法施行規則など



# 法律, 政令, 省令, 通知

制定/改訂 国会 内閣 各省大臣 局/課長

憲法 法律 政令 省令 告示 通知 事務連絡

薬事法 GMP省令 GMP施行通知

薬事法施行令 日本薬局方(JP)

薬事法施行規則 事例集

大枠

詳細

ICH8,9,10、PIC/S GMPガイドライン、事例集、Q&A  
法的な拘束力はないが、品質管理に問題があると  
それに基づいた同等の対応が求められる

# GMP省令

薬事法(昭和三十五年法律第百四十五号)第十四条第二項第四号及び第十九条の二第五項において準用する第十四条第二項第四号の規定に基づき、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則(平成十一年厚生省令第十六号)の全部を改正する省令を次のように定める。

(医薬品等の製造販売の承認)

2 次の各号のいずれかに該当するときは、前項の承認は、与えない。

四申請に係る医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器が政令で定めるものであるときは、その物の製造所における製造管理又は品質管理の方法が、厚生労働省令で定める基準に適合していると認められないとき。

# GMP省令

第一章 総則(第一条—第三条)

第二章 **医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理**

第一節 通則(第四条—第二十条)

第二節 **原薬**の製造管理及び品質管理(第二十一条・第二十二条)

第三節 **無菌医薬品**の製造管理及び品質管理  
(第二十三条—第二十五条)

第四節 **生物由来医薬品等**の製造管理及び品質管理  
(第二十六条—第三十条)

第五節 雑則(第三十一条)

第三章 **医薬部外品製造業者等の製造所における  
製造管理及び品質管理**(第三十二条)

附則

# PIC/S GMPガイドラインのGMP省令への反映

医薬品及び医薬部外品の製造管理及び  
品質管理の基準に関する省令の取扱いについて

薬食監麻発0830第1号 平成25年8月30日

⇒これがいわゆる6つのギャップの追加事項

第1項第6号の「その他品質管理のために必要な業務」とは、例えば、次の事項に該当するものであること。

## ウ. 原料等の供給者管理

(ア) 原料及び資材は、品質部門によって承認された供給者から購入し、あらかじめ定められた規格に適合するものを受け入れることとし、これらが文書により規定されていること。

(イ) 重要な原料及び資材は、供給者との間で製造及び品質に関する取決めを行うこと。

(ウ) 供給者と取り決めた内容に従って製造及び品質の管理ができていることをリスクに応じて適切に確認すること。

## 2 具体的な内容、対応について

### 原薬はGQP省令

第一章 総則(第一条・第二条)

第二章 **医薬品の品質管理の基準**(第三条―第十六条)

第三章 **医薬部外品及び化粧品**の品質管理の基準  
(第十七条―第二十条)

第四章 **再生医療等製品**の品質管理の基準  
(第二十一条)

附則

### 添加剤はGMP省令

## (製造業者等との取決め)

第七条 医薬品の製造販売業者は、製造業者等における製造管理及び品質管理の適正かつ円滑な実施を確保するため、**製品の製造業者等と次に掲げる事項を取り決め、これを品質管理業務手順書等に記載しなければならない。**

- 一 当該製造業者等における製造及びその他の製造に係る業務(以下この条において「製造業務」という。)の範囲並びに当該製造業務に係る製造管理及び品質管理並びに出荷に関する手順
- 二 製造方法、試験検査方法等に関する技術的条件
- 三 当該製造業務が適正かつ円滑な製造管理及び品質管理の下で行われていることについての製造販売業者による定期的な確認

⇒ **品質の取決めが必須**

**& 製造業者の管理～査察、アンケート等**

## (製造業者等との取決め)

四 当該製品の運搬及び受渡し時における品質管理の方法

五 製造方法、試験検査方法等についての変更が当該製品の品質に影響を及ぼすと思われる場合の製造販売業者に対しての事前連絡の方法及び責任者 ⇒ 変更管理

六 当該製品について得た情報のうち次に掲げるものについての製造販売業者に対する速やかな連絡の方法及び責任者

イ 当該製品に係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために講ぜられた措置に関する情報

ロ その他当該製品の品質等に関する情報

七 その他必要な事項



## (適正な製造管理及び品質管理の確保)

2 医薬品の製造販売業者は、製造業者等の製造管理及び品質管理に関し、**改善が必要な場合**には、品質管理業務手順書等に基づき、品質保証責任者に、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 当該製造業者等に対して所要の措置を講じるよう文書により指示すること。
- 二 当該製造業者等に対して当該措置の実施結果の報告を求め、その報告を適正に評価し、必要に応じてその製造所等を実地に確認し、その結果に関する記録を作成すること。
- 三 前号の評価及び確認の結果を医薬品等総括製造販売責任者に対して文書により報告すること。

## (適正な製造管理及び品質管理の確保)

3 医薬品の製造販売業者は、品質に影響を与えるおそれのある製造方法、試験検査方法等の変更について製造業者等から連絡を受けたときは、品質管理業務手順書等に基づき、品質保証部門のあらかじめ指定した者に次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 製造業者等からの連絡の内容を評価し、当該変更が製品の品質に重大な影響を与えないことを確認し、必要に応じてその製造所等における製造管理及び品質管理が適正かつ円滑に実施されていることを実地に確認し、その結果に関する記録を作成すること。

二 品質保証責任者以外の者が前号に規定する評価及び確認を行う場合には、その結果を品質保証責任者に対して文書により報告すること。

# (適正な製造管理及び品質管理の確保)

4 医薬品の製造販売業者は、前項第一号に規定する評価の結果、当該変更が製品の品質に重大な影響を与えるおそれがある場合には、品質管理業務手順書等に基づき、品質保証責任者に速やかに当該製造業者等に対して改善等所要の措置を講じるよう文書により指示させなければならない。

5 医薬品の製造販売業者は、適正かつ円滑な製造管理及び品質管理の実施に必要な品質に関する情報を製造業者等に提供しなければならない。

### 3 EFC原薬ビジネスへの影響 (中国製造業者等)

#### 製造販売業者

- ・原薬の取決め事項締結(品質保証書など含む)
- ・原薬製造所の管理(現地の査察)
- ・変更管理(製造所の変更情報提供)
- ・品質異常時の対応と連絡(品質の確保)

取り決めている内容との変更

⇒製造販売承認書への記載事項の保証

- ・開示または非開示(MF利用)

# 異種品混入のリスク防止

異種品混入はなくならない課題であり中国において発生した、**意図的に試験に合格する違う物質を混入させたヘパリンの問題**や、**表示を偽造したグリセリンの問題**などもある。直近の食品の例だが、マクドナルド/ファミリーマートの中国の鶏肉の問題は医薬品業界においても十分考慮すべき課題である。マクドナルドも査察を行っていたが通常の査察で見抜くことはできなかった。**ヘパリンのケースではFDAは現地に事務所を設置し、抜き打ちで査察できるようにした。**さらに、異種品を検出できる試験方法に変更した。

# 製造販売業者からの要望

- ・外国製造所認定の維持管理・更新
- ・MFの維持管理(軽微変更・一変申請)

⇒適切に製造販売業者に連絡

製造所変更・追加/製造方法変更・追加

⇒製造販売業者の製造販売承認書の変更(軽微・一変)

レギュレーション情報の適切な管理と提供

⇒適切でないと、製造販売業者が製品回収、改善命令

# 製造販売業者からの要望

異物があった

変色していた

規格値が外れた

⇒品質トラブルへの対応

製造販売業者に代わって、製造販売業者が満足するような対応を行う。

品質保証責任者(品責)だったらどうするか？を考えて行動

**品質の確保**

# 製造販売業者からの要望

知らない間に製造販売承認書記載事項が変更があった  
PMDAがGMP適合性調査時にGMP不適合事項を発見  
製品回収につながる品質トラブル

リスクマネジメント



# 製造販売業者からの要望

原薬製造所のGMPが不適切で、PMDAから指摘を受けた。

- 改善指示
- 改善命令（行政指導）
- 該当原薬を使用した製剤の回収

リスクマネジメント

# 定期あるいは一変時のGMP適合性調査で問題点が見つかり、指導/指示

- 韓国原薬メーカーのGMP適合性調査
  - 該当製造所の原薬を使用している製造販売会社にその原薬を使用した製品の回収
  - 該当製造所の原薬を使用している製造販売会社にその原薬を使用した会社に改善指示

# YUHAN CHEMICAL INCへの 製造委託に係る改善命令について

平成25年4月5日 医薬食品局監視指導・麻薬対策課

(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)が、平成24年10月に製造業者であるYUHAN CHEMICAL INC(韓国)に対して医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(GMP省令)の適合性調査を実施した結果、同社が別記の医薬品製剤(製品名、製造販売業者)の製造用に供給している原薬(有効成分)についてGMP省令に適合していないことが判明しました。

このことについて、本日、各製造販売業者に対して、薬事法第72条第2項の規定に基づき、製造管理・品質管理に係る改善命令を行いましたので、お知らせします。

# YUHAN CHEMICAL INCへの 製造委託に係る改善命令について

( 参 考 )

YUHAN CHEMICAL INCにて製造された注射剤製造用の無菌原薬の品質管理の方法が無菌性を保証できていない可能性があると判断されたものですが、製品となった注射剤自体の品質に問題は確認されていません。ただし、**製剤化の工程で滅菌処理がされていない製品※1**については念のため、平成25年1月7日に**自主回収等※2**の対応が行われました。

※1 別記に記載のある、ホスホマイシンナトリウムを使用した製剤。

※2 自主回収は予防的なものであり、個々の製品自体の品質に問題が確認されたものではないことから、各製品とも直ちに重大な健康被害につながるおそれはありません。また、平成25年1月以降、YUHAN CHEMICAL INCで製造された無菌原薬を用いて製造された製品は国内で供給されておられません。

# YUHAN CHEMICAL INCへの 製造委託に係る改善命令について 自主回収

製品名	有効成分	製造販売業者
ホスカーイーゼ静注用1g※1		
ホスカーイーゼ静注用2g※1	ホスホマイシンナトリウム	シオノケミカル株式会社
ナスパルン静注用0.5g		
ナスパルン静注用1g	スルバクタムナトリウム	
フラゼミシン静注用0.5g※1		
フラゼミシン静注用1g※1		
フラゼミシン静注用2g※1		
フラゼミシン点滴静注用2gキット※1	ホスホマイシンナトリウム	テバ製薬株式会社
セフォセフ静注用1g	スルバクタムナトリウム	沢井製薬株式会社
スペルゾン静注用0.5g		
スペルゾン静注用1g	スルバクタムナトリウム	株式会社ケミックス
スルペゾール静注用1g	スルバクタムナトリウム	東菱薬品工業株式会社

# YUHAN CHEMICAL INCへの 製造委託に係る改善命令について 自主回収

※1 自主回収済み

※2 自主回収は、上記の他、

株式会社ケミックスの「ユナスピン静注用1.5g」(有効成分:スルバクタムナトリウム、1月7日に回収開始)及び日医工株式会社の「ピシリバクタ静注用1.5g」(有効成分:スルバクタムナトリウム、1月9日に回収開始)についても行われています。ただし、株式会社ケミックス及び日医工株式会社のこれら製品は、既に当該医薬品の製造所を変更するなどの改善措置がとられています。

# YUHAN CHEMICAL INCへの 製造委託に係る改善命令について

(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)が、下記製造販売業者が製造販売する製品の原薬を製造しているYUHAN CHEMICAL INCに対して、医薬品等の製造管理・品質管理基準(GMP)に係る調査を実施したところ、無菌原薬について、構造設備及び無菌操作の面から無菌性保証の担保がとれないと判断され、**医薬品等の製造管理・品質管理基準(GMP)に不適合であることが判明しました。**

このため、本日、下記製造販売業者に対して、薬事法第72条第2項に基づき、**同製剤の製造管理・品質管理に係る改善命令を行いましたので、お知らせします。**

# YUHAN CHEMICAL INCへの

## 製造委託に係る改善命令について

### 2. 処分内容 改善命令(薬事法第72条第2項)

平成24年10月に、(独)医薬品医療機器総合機構のYUHAN CHEMICAL INCに対する医薬品等の製造管理・品質管理基準(GMP)に係る調査の実施によって、以下に掲げる事実が判明し、同機構によるGMP調査の結果として適合性評価は不適合と判定されました。

(1)無菌操作区域として設置されているクリーンブースにおいて、空気の清浄度が維持管理されていることを示すデータがなく、無菌製造所の構造設備として、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令179号。以下「GMP省令」という。)第23条第1号に定める清浄の程度を維持管理できる構造及び設備であったとは認められないこと。



# YUHAN CHEMICAL INCへの 製造委託に係る改善命令について

(2) 無菌操作区域内における作業員の無菌操作において、微生物等による汚染を防止するために必要な措置が適切に講じられていなかったことから、GMP省令第24条第1号及び第3号に定める無菌医薬品に係る製品を製造する場合における製造業者等の業務が適切に行われていたとはいえないこと。

これらの事実は、YUHAN CHEMICAL INCによる医薬品の製造所における製造管理または品質管理の方法が、薬事法第14条第2項第4号に規定する厚生労働省令で定める基準に適合しないことを示しています。したがって、上記基準に適合していないことについて、必要な措置を講じ、改善することを命じます。

# SS社製造委託製品に係る改善命令について

平成25年1月29日 医薬食品局監視指導・麻薬対策課

(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)が、平成24年8月に製造業者であるSS Pharm Co., Ltd(韓国)に対して医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(GMP省令)の適合性調査を実施した結果、同社が別記の医薬品製剤(製品名、製造販売業者)の製造用に供給している原薬(有効成分)についてGMP省令に適合していないことが判明しました。

このことについて、本日、各製造販売業者に対して、薬事法第72条第2項の規定に基づき、製造管理・品質管理に係る改善命令を行いましたので、お知らせします。

なお、当該製造販売業に対し、不適合結果は平成24年10月末に伝達し、それ以降、今回の処分の対象となった原薬を使用した製品の製造は行われていません。また、**製品の品質試験の結果からは品質上の問題はなかったため、製品の回収は実施していません。**

# SS社製造委託製品に係る改善命令について

## 13社 33製品 6原薬

(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)が、下記製造販売業者が製造販売する製品の原薬を製造しているSS Pharm Co., Ltd. (SS社)に対して、医薬品等の製造管理・品質管理基準(GMP)に係る調査を実施したところ、文書管理及び手順書に基づく業務等が適切に実施されておらず、品質マネジメントシステムが運用できる体制が構築されていないと判断され、医薬品等の製造管理・品質管理基準(GMP)に不適合であることが判明しました。

このため、本日、下記製造販売業者に対して、薬事法第72条第2項に基づき、同製剤の製造管理・品質管理に係る改善命令を行いましたので、お知らせします。

# SS社製造委託製品に係る改善命令について

## 2. 処分内容

改善命令(薬事法第72条第2項)

平成24年8月に、(独)医薬品医療機器総合機構のSS Pharm Co., Ltd. に対する医薬品等の製造管理・品質管理基準(GMP)に係る調査の実施によって、以下に掲げる事実が判明し、同機構によるGMP調査の結果として**適合性評価は不適合と判定されました。**

(1) 下記(2)～(10)の事実を含め、当該製造所において円滑な品質マネジメントシステムが運用できる体制が構築されていないため、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令179号。以下「GMP省令」という。)第5条第1項第1号及び第6条に定める適正かつ円滑な製造・品質管理業務が実施されていないこと。

## SS社製造委託製品に係る改善命令について

- (2) 製造指図・記録書において、サンプリングの記録が残されておらず、かつ製造工程の評価を行うための適切な管理方法が設定されておらず、GMP省令第10条第1項第3号に定める製品の製造に関する記録が適切に作成及び保管されていなかったこと。
- (3) 試験記録について、試薬の調製記録や試験操作方法の記録が作成されていないため、試験データの信頼性が確保されておらず、GMP省令第11条第1項第2号に定める試験検査記録が適切に作成及び保管されていなかったこと。
- (4) 原料の受入試験について、GMP省令第11条第1項に定める手順書に基づく業務が実施されていなかったこと。
- (5) 試験方法の変更に伴う手順書の改訂に関する記録が作成されておらず、また、手順書の改訂に関連する教育訓練記録が作成されておらず、GMP省令第14条に定める変更管理の記録の保管及び関連する所要の措置が実施されていなかったこと。

# SS社製造委託製品に係る改善命令について

(6) 平成24年6月以前については逸脱記録が作成されておらず、またその後作成された逸脱記録には逸脱原因や改善方法、他品目への影響等が記録されていないため、GMP省令第15条に定める逸脱の管理が実施できていないこと。

(7) 品質情報に関する処理について、GMP省令第16条第1項第2号に定める記録が作成されていなかったこと。

(8) 教育訓練記録が残されていない事例があり、GMP省令第19条第3号に定める記録の作成及び保管が実施されていなかったこと。

(9) SOP等文書の定期的な見直しが実施されておらず、GMP省令第20条第1号に定める文書の保管等が適切に実施されていなかったこと。

# SS社製造委託製品に係る改善命令について

(10) 上記(5)～(9)について、それぞれGMP省令第14条、第15条、第16条、第19条、第20条に定める手順書に基づく業務が実施されていないこと。

これらの事実は、SS Pharm Co. , Ltd. による医薬品の製造所における製造管理または品質管理の方法が、薬事法第14条第2項第4号に規定する厚生労働省令で定める基準に適合しないことを示しています。したがって、上記基準に適合していないことについて、GMP省令に基づき、必要な措置を講じ、改善することを命じます。

# 欧州医薬品庁のGMP査察の影響

欧州医薬品庁より、米国ベン・ベニュー・ラボラトリー  
以下「BVL社」(に対して行ったGMP ' Good  
Manufacturing Practice: 医薬品の製造管理および品  
質管理の基準(査察の結果、BVL社以外で製造され  
た製品と置き換えが可能である製品に関しては予防  
的回収を行うべきであるとの勧告が出されました。

ブスルフェクス点滴静注用60 mg

ベルケイド注射用3mg

ビダーザ注射用100mg

海外当局の査察にも日本は影響を受ける



# 製造販売業者からの要望

PIC/S GMPガイドライン対応

## 原料の全梱包の同一性確認

⇒全梱包からのサンプリングと確認試験へ

ユーザーは、梱包数を減らして欲しい

= 抜取検査数を減らしたい

## PIC/S-GMPガイドラインの位置づけ

「PIC/S-GMPガイドラインについては法的拘束力のない参考もしくは推奨例として位置づけるもので、GMP省令を踏まえ、製造業者等の対応において許容できないリスクがあると判断された場合は、必要な指導にあたりPIC/SのGMPガイドラインにある手法を求めるところもあることから、品質確保の観点から、PIC/SのGMPガイドラインを踏まえ、製造業者の自らの手法においても同等以上の品質が確保される根拠の妥当性について十分に確認しておく必要がある」と説明されている。この同等以上が曲者で、根拠の妥当性を行うなら、PIC/S-GMPガイドラインに準じて行う方が負担が少なく、GMP適合性調査時の説明もしやすいとの製造所側の判断になることもあるであろう。

# 全梱包の原料確認試験の要求と 統計的根拠に基づく受け入れ試験検査

PIC/S-GMPガイドラインのAnnex8に下記の記述がある。

**「出発原料の完全なバッチの同一性は、通常、個々にサンプリングを全ての容器から採取し、また同一性試験が各サンプルについて実施された場合にのみ保証される。」**

**この記載が全梱包からの確認試験実施に繋がっている。**

多くの製造所は確認試験を含め受け入れ試験を $n=1$ でサンプリングして行っている。同一性は確認試験だけでなく他の試験項目も含めての対応である。確認試験以外の試験については全梱包ではなく統計的な根拠に基づいたサンプリング数による試験が求められるのではないだろうか。従来 $n+1$ で欧米向け製品の原料の受け入れ試験などでは行われていたが、統計的な根拠がないことから、統計的な根拠に基づいた方法が求められている。統計(Mil-STD105E⇒ANSI ASQ 1.4:2003)は日本ではJIS Z 9015として登録されている。

# 全梱包の同一性の確認

海外ではカウンターフェイトドラッグの問題も同一性確認を行う背景にもなっている。そのため流通段階の品質保証であるGDPを欧州では強化している。よって、同一性確認においては下記の点からの総合的な評価が重要になる。その一つが全梱包に確認試験でもある。

## 1. 相手先製造所の品質保証体制の確認

### ・異種品混入のリスク防止

異種品混入はなくならない課題であり中国において発生した、意図的に試験に合格する違う物質を混入させたヘパリンの問題や、表示を偽造したグリセリンの問題などもある。直近の食品の例だが、マクドナルド/ファミリーマートの中国の鶏肉の問題は医薬品業界においても十分考慮すべき課題である。マクドナルドも査察を行っていたが通常の査察で見抜くことはできなかった。ヘパリンのケースではFDAは現地に事務所を設置し、抜き打ちで査察できるようにした。さらに、異種品を検出できる試験方法に変更した。

# 全梱包の同一性の確認

## ・封緘/ラベル/数量などの管理

輸送中の偽造を見つけるために、手が加えられない包装、手が加わったらそれがわかる包装にすることが偽造への防御機能を高めることになる。ホログラムはその選択肢の一つである。また、出荷時の情報を製品とは別に提供することは途中の改ざん防止に効果がある。

# 全梱包の同一性の確認

## 2. 流通段階の保証

### ・流通業者の管理

流通業者がさらに別の流通業者に委託する場合もあることから、委託先の流通業者も含めての管理が必要になる。

### ・輸送中の一時保管場所での管理

保管場所が輸送中の一時保管なのか、それとも倉庫としての保管なのかも把握しておく。倉庫であれば申請書への記載事項になる。

### ・輸送全体の品質保証

温度に影響を受けるものは温度管理がより一層重要になる。部分的に温度管理に逸脱が生じると一部のサンプルでの試験では品質の状況を把握することはできない。

# 均質性の確認

## 1. 原料/製剤の均質性評価

均質性データのバリデーションの評価が必要であり、相手先から入手するか、得られない場合は自ら確認する。

## 2. 受け入時のロット毎の均質性の確認

サンプリング1梱包を少なくとも複数にしていくことが必要になる。欧米輸出用製剤の受け入れ試験時のサンプリングに採用されていた $v_{n+1}$ は統計的な根拠に基づいて(Mil-STD105E⇒ANSI ASQ 1.4:2003)n数を決めて行く。これまで述べた評価結果並びに初回のロットなのかなどから、初めはきつい検査基準で行い、問題がない、あるいは他の評価が高くなったなどの情報からなみ検査基準、ゆるい検査基準へと変更する。

## 4 原薬輸入製造所(原薬/保管・包装・表示)への影響

1. **品質リスクマネジメント** ICH9の考え
2. **製品品質の照査** 森全体を見て改善
3. **参考品等の保管** 原料、資材の保管も
4. **安定性モニタリング** 年次安定性試験
5. **原料等の供給者管理** 原料製造所査察等
6. **バリデーション** 定期的バリデーション



# 品質リスクマネジメント

## ICH Q9を実践することによる望ましい状態

- **科学に基づいて**、患者に対するリスクを管理する:
  - 製品、製造工程及び施設
  - 品質システムの頑健性
  - リスクの評価及び軽減のための関連する管理
- **患者に対するリスクのレベル**相応したレベルの監視:
  - 販売承認申請
  - 承認後変更のレビュー
  - GMP査察

# リスクマネジメント対応

- リスクマネジメントのSOP作成
- リスクアセスメント(リスク(評価する))
- リスクがあれば改善を行う

CAPA (Corrective Action and Preventive Action)

是正措置・予防措置 の仕組みで改善をフォロー

例;

- 夏場の温度管理は問題ないか
- 劇薬、毒薬、向精神薬などの管理は問題ないか

# バリデーション対応

- 温度管理で逸脱が起きていると、  
温度マッピングを再バリデーション

# 包装・表示・保管

6つのギャップは全て適用されるか？ ⇒Yes

⇒原薬の出荷を行っていることから、適用されると解釈

- ・製品品質の照査⇒受入れ試験/逸脱/苦情など
- ・参考品等の保管⇒ミニチュアあるいは原薬製造所で保管  
その場合は取決め事項作成
- ・安定性モニタリング⇒原薬製造所のデータ活用または実施