

## 6. GMP のレギュレーション対応を行う

医薬品の製造には GMP 省令が求められています。また、医薬品は日局などの公定書に記載されるか、または製造販売承認書を取得しています。そのため、その両者の要求事項に合致しておく必要があります。

1) GMP 省令の要求事項に合致

2) 製造販売承認書に合致

1) に合致しているかどうかは、PMDA や県による GMP 適合性調査で確認されます。合致していないと、改善指示があります。最近では合致していないためその影響を受けたと思われる製品回収（PMDA や監麻課の意向であっても企業の自主回収との位置付け）が起きています。また新製品の承認が遅れたりしています。

2) に合致しているかは当局の査察で発見される、企業が自主的に申し出る、新製品の調査で見つかるなどにより、製造販売承認書との齟齬として問題になっています。これも内容により、製品回収や改善命令が出されることがあります。製造販売承認書と実態が合致しているかは製造販売業者の責任になっていましたが、今検討されている GMP 省令の改正案ではその責任を製造業者の GMP にも求めています。

ここでレギュレーションについて考えてみます。

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	指摘事項	
	薬機法		<b>GMP/GQP 省令</b>		<b>GMP 施行通知</b>		PMDA/県	
		薬事法施行令	<b>日本薬局方(JP)</b>			<b>PIC/SGMP</b>		
			薬事法施行規則		<b>原薬 GMP</b>	<b>事例集</b>	FDA	

ICHQ8,Q9,Q10、PIC/S GMP ガイドライン、事例集は事務連絡で出されており法的な拘束力はありません、品質に問題があるとそれに基づいた同等の対応が求められます。かつ PMDA や県の指摘事項に適切な対応ができていないと、新製品の承認が遅れたり、製品回収になっています。

どこまでが法律かは議論が分かれますが、官報告示されている JP までは法律と考えるのが一般的です。なぜなら、JP に誤記があった場合、官報告示での訂正が必要になります。一方、通知は局/課長が出しているだけです。局/課が自由に取り扱うことができます。極論を言えば、通知、事務連絡に従わなくても罰せられません。ただ、それに合致していないと、製造業の許可が下りないとか停止させられるなどが起きますから、結局それに従っていることが必要になります。

日本国憲法が一番上位に存在しています。そして国会で策定される法律があり、その一つに薬機法があります。この薬機法が医薬品にとっての一番上位に位置しています。薬機法の目的を見てみたいと思います。

第一条 この法律は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の品質、

有効性及び安全性の確保並びにこれらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために必要な規制を行うとともに、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、医療上特にその必要性が高い医薬品、医療機器及び再生医療等製品の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。(薬機法)

ここには安定供給は記載されていませんが、安定供給は大前提になっています。どんなに素晴らしい医薬品があっても、患者さんに提供されなければ意味がありません。そのため安定供給に努めることは QC にとっても必須のことです。当局もこの視点での判断がされています。その典型的な判断の事例が下記になります。

和歌山県のある原薬製造所で、中国産の原薬を添加していました。しかし、下記のレギュレーションの要求事項を満たしていませんでした。

- 1) 中国産の原薬が MF に登録されていなかった
- 2) GMP 省令に違反していた
- 3) 県や PMDA の査察時に虚偽の報告を行った
- 4) 製造販売承認書に中国産の原薬の製造所などの記載がなかった

一般にこれだけの違反があるとその原薬を使った製品は回収になりますが、回収されていません。それはその原薬製造所が 70% のシェアを持っていたために回収すると欠品になってしまうからでした。さらに違反した原薬を使わないと欠品になるため、品質の確認として中国産の原薬を日局の試験で適合したので”使ってよい”との判断を当局はしました。まさに安定供給を優先されたのだと思います。GMP 省令に従って GMP に取り組んでいる立場から見れば、「あれ？ JP の試験に適合すれば GMP に違反してても使って良いのだ」との思いをします。これは当局にとっては二度とあってはならないことでしょう。そのため PMDA は無通告査察を頻繁に行っているようです。和歌山県の製造所には県が 22 日間の製造販売停止と改善命令を出しています。原薬製造所の不備は製造販売会社の責任でもありますが、製造販売会社には改善命令が出ていません。なぜ出されなかったのでしょうか？ぜひ考えてみてください。こういった状況を理解して、レギュレーションの要求事項や当局の行動を理解して適切な対応を行っておく必要があります。そのためにしっかりとレギュレーションの内容についても知っておく必要があります。

多くの通知を内容別に仕分けして、必要なときに関係する通知を適切に提供することが薬事部の重要な仕事の一つでした。今はネットが進歩し、キーワードで検索すれば目的とする通知を見つけることができます。そのためにどのような通知が出ているか、事例集にはどのような内容が記載されているか、PIC/S GMP ガイドラインではどうなっているかを、必要なときに関係する箇所を取り出して見るのが必須になります。通知の解釈を薬事部の人に任せるのではなく、自ら原本を読み理解することが必要です。わからない時に薬事の人の力を借りることでありますがまずは自ら読み解釈します。

PRAIZE-NET に登録していると通知などがメールで届きます。忙しい時に限って飛び込んできます。つい後回しにしますが、ぜひ確認して欲しいのです。その通知が品質に関係

するかどうか？ 関係なければ無視すれば良いです。もし関係するならどんな内容の通知か、各項目のタイトルを見て把握されることです。実際に必要な場面で、「そう言えばあの通知が関係しているかもしれない」と思って検索すれば出てきます。また自分の好きな都道府県の通知類の掲載サイトをブックマークしておき、時間のあるときにどのような通知が出ているかを把握しておかれることです。また PMDA のサイトにも多くのガイドラインが掲載されています。時間があるときにネットサーフィンされているといざというときに役立ちます。

下記の2つのサイトも筆者は登録しています。

1) じほう社のメルマガ（この記事をお読みの方は既に登録済）

2) GMPplatform (cmPlus) のメルマガ

忙しいからと言って、これらを見ることをしていないと適切な判断が難しくなります。これまで品質と GMP の観点で行って行けば良かったのですが、今はレギュレーション対応が半分くらい占めているように感じています。品質はバッチリでも今は GMP 違反、製造販売承認書との齟齬のために製品回収が起きています。それを防ぐためにもレギュレーションをしっかり把握して対応していくことが必須になっています。

QC におけるレギュレーション対応とは GMP で QC に求めていることの対応、製造販売承認書通りに試験を行うこと、もし代替試験を行うのであれば、その試験の分析バリデーション、承認書記載の方法との対比データ、GMP の変更管理、製品標準書にファイルなど行うこととなります。そのためにも JP の理解がベースになります。

今どのような要求事項が出ているか、そして問題が起きたとき、関係する要求事項にはどのようなものがあるかを確認し、そしてどう対応するかを判断します。いろいろな問題が起きたときの対処した体験が大きな力になります。数学の問題は公理と定理が分かれば解けます。しかし、実際は解けません。解くためには多くの練習問題を行うことです。それと同じように、品質問題が起きたとき、どの要求事項が関係するか、それをどう解釈するか、当局はどう考えているかなどから適切に対処方法を選択します。ぜひレギュレーションにも強くなっていただきたい。

7. GMP 適合性調査に適合する

8. 日局など公定書を知る