

7. GMP 適合性調査に適合する

2005 年の薬事法改正により、製造販売業と製造業が分離されました。

薬事法改正の概要と業界 ― 国民に与える影響について ― (製薬協 HP より)

http://www.jpma.or.jp/event_media/forum/repo_05.html

●製造販売業と製造業への分離

従来は「製造業許可」「製造承認」「品目追加許可」の 3 条の各要件を満たしていれば、製造した医薬品を世に出すことができました。(2005 年) 4 月からは「製造業許可」が「製造販売業許可」と「製造業許可」に分かれることになり、前者の許可は本社で取り、後者の許可は工場ごとにとるようになります。出荷と製造の機能が分離されることになります。

「製造承認」と「品目追加許可」は「製造販売承認」に一本化され、品質、有効性、安全性、製造管理、品質管理などまとめることになりました。また外国製造業者の認定も今回の改正で盛り込まれ、国が認定することになりました。

この改正は GMP に大きなインパクトを与えました。これまで、医薬品の承認取得には GMP/品質保証はほとんど関与できませんでした。医薬品の承認取得と製造許可は別でした。ところが製造販売業と製造業の分離に伴い、製造販売承認書に製造場所/保管場所/外部試験機関を記載することになりました。また詳細な製造方法も記載することになりました。原薬の承認制度もなくなり、製剤の承認書に原薬についても記載することになりました。原薬の製法が特許などにかかわっている場合は MF 制度では詳細な製造方法を製造販売会社に提供しなくてもよくなりました。

大きなインパクトは二つです。

- 1) 製造販売承認書との齟齬が生じるようになった。それによる製品回収が起きている。
- 2) 新製品が承認される前に、その製品を製造する製造所に GMP 適合性調査が入り、それに適合しないと承認されない(承認が遅れる)。また、その時に GMP 不備等が見つかり、その製造所で製造している他の製品にまでその不備が広がっていると、その製品の回収、原薬であればその原薬を使った製品の回収が起きている。

今回は 2) について実際の例などを紹介します。

事例 1)

GMP 適合性調査を受けるためには、該当製造所の情報が必要になります。製造所が海外の場合は、外国製造所認定を受ける必要があります。

新製品の申請をする場合、その製品の製造に関する製造所/保管場所は外国製造所認定を持っていることが必須になります。まだ持っていない場合は、外国製造所認定の申請を行わないと新製品の申請ができません。

新製品製造の一つである製造所（米国の A 製造所）が、外国製造所認定や GMP 適合性調査申請に必要な製造所情報を提供してくれません。米国の会社（B 社）とは契約していましたが、A 製造所とは直接の契約はしていませんでした。B 社は製造の一部を別の会社の A 製造所に委託していました。しかし、外国製造所認定と GMP 適合性調査申請の情報提供の契約は結んでいませんでした。

いくら電話会議をしても A 製造所は情報を提供してくれません。A 製造所いわく、「なぜ契約していない会社に製造所の情報を提供しなければならないのか？」とのことでした。契約社会ですから相手の言い分の通りです。しかし、新製品の申請の期限が迫ってきました。

そこで、乗り込んで直接お願いすることにしました。B 社と前日にどう会議に臨むか、どう説得するかを話し合いました。その時、明日の会議に A 製造所の会社が弁護士を会議に参加させるとの情報が寄せられました。緊張感が高まりました。

翌日の会議（筆者の会社、A 製造所、B 社）で、製造所の情報がないと外国製造所認定申請ができず新製品の申請もできないこと、かつ GMP 適合性調査申請もできないことを伝えました。最初の 2 時間はいくら説明してお願いしても聴いてもらえませんでした。しかし、こちらが根気よく説明していくと、その会議で力を持っていた人の考えが変わったようで、情報を提供してくれることになりました。「部屋を明日から用意する。必要な資料を言ってくれたら提供する」と。かつ、「せっかく来たのだから、通路から製造所を案内する」と言って見せてくれました。

何とか、事なきを得ましたが、研究開発が外国製造所認定 & GMP 適合性調査申請のことを理解し、契約に製造所情報の提供と GMP 適合性調査が適合するように協力するとの契約を結んでいれば、問題は起きませんでした。研究開発は承認を得ることが目的ですから、このような制度上の対応を行うことも承認取得の重要なステップだと認識しておく必要があります。

事例 2)

突然、当局から電話がありました。

「A 国の B 製造所で製造している C 製品は『毛髪は問題ないか？ 製品回収しなくてよいのか？』 報告してほしい。詳しいことは D 社の E さんに聞いて欲しい」。

詳細な内容を尋ねましたが教えていただけませんでした。

教えていただいたことは下記でした。

- ・当局の人の名前とメールアドレス
- ・D 社の E さんの名前と電話番号

突然、当局から電話があり、かつ“製品回収しなくてよいか？”の言葉もあり、心臓はドキドキを通り越してバクバク状態でした。すぐに E さんに電話しました。席におられてわかりました。

その会社の新製品を B 製造所に委託し、その製造所に GMP 適合性調査の実査が入りま

した。PV で毛髪が見つかりその対応が十分でなかったために、PV 不成立になりました。そこで再度 PV を行うことになったのですが、また毛髪が見つかり PV 不成立になったそうです。

ここからは想像ですが、B 製造所に毛髪対策を言ったのでしょうか。「日本は異物に関心が高く特に虫・毛髪が厳しい。それを理解し対策を充分にして欲しい」。それに対して B 製造所の QA 長は「日本の厳しいことはよく理解している。日本に製品を出しており、何の問題もない」。「どこの会社か?」。とのやり取りが行われ、まわりまわって当局から電話があったようです。そんなひどい製造所で製造している製品はきっと毛髪苦情があり、製品回収をしていないのではないかと。

さあ、大変! 降りかかった火の粉を振り払わないと製品回収になってしまいます。そこで B 製造所と D 社 E さんから情報を収集したところ、一部製造工程が異なっていました。不幸中の幸いです。この工程に問題があるとのことで、自社品は問題ないとの説明に使えます。さらに以下のデータを収集しました。

- ・過去 3 年間（使用期限残っている）毛髪苦情はなかった

- ・日本の製造所で全数外観検査を行っていたが、毛髪は見つかっていなかった。

これをレポートにまとめて当局に送り、電話で概略を説明しました。「わかりました。メールを確認します」とのこと。

待てども暮らせども「製品回収は必要ない」との連絡はありません。確認したい気持ちはありましたが、ぐっと抑え D 社の E さんに 1 か月後に電話しました。三度目の PV を行うことになったとのことでした。

このことは二つのことを教えてくれました。

一つ目は GMP 適合性調査が行われた時、GMP の不備などがあると、申請した企業の GMP 適合が遅れるだけでなく、その製造所の既存品が日本で販売されているとその製品にも影響するという事です。実際、GMP 不備による製品回収が行われています。下記の他にも GMP 適合性調査時の GMP 不備、製造販売承認書との齟齬での回収と想像されるケースが多くあります。

- ・韓国原薬製造所の GMP 不備によるその原薬を使った製品の回収

- ・水虫薬の原薬製造所の GMP 不備によるその原薬を使った製品回収

筆者は注目した製品回収を取り上げ、それについてコメントをして Web に Up しています。

製品回収事例から学ぶ

製品回収事例の中から重要な回収事例を取り上げ、そこから学ぶことにより品質向上につなげる。

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/kaisyu.html>

二つ目は、普段から GMP のレベル向上（虫・毛髪対策を含め）を図っておく必要がある

とのこと。この件の10年ほど前に、虫・毛髪対策を徹底的に行いました。B製造所にも日本の全数検査装置を購入してもらい、その検査機で全数検査をしてもらっていました。

有効性/安全性のデータ不足で承認が遅れることはあります。しかし、GMPで承認が遅れることはこれまでありませんでした。今の仕組みはGMP適合性調査でGMPの不備が見つかり、承認が遅れたり、製品回収が起きるリスクがあります。GMP不備にはQCの問題が含まれる場合もあります。PMDAの指摘事項を確認し、その対応が自製造所でできるかを普段からチェックし、もし未対応なら対応しておきます。PMDAの指摘に関するPDCAの品質サイクルを回す仕組みを導入しておくことが必須の時代になっています。それがないと、承認が遅れたり製品回収になるリスクを抱えることになります。

PMDAは無通告査察を鋭意取り組んでいます。かつPMDAはFDAの査察技術を学ぼうとしています。無通告査察対応は普段からGMPのレベルUpとPMDAがこれまで講習会で紹介した指摘事項や、改善命令に記載されている指摘事項の対応への準備を図っておくことができているかできていないかがリスクの分かれ目になるのかもしれませんが。そしてその対応をするのは人だということです。現場の問題をすべてQAが気づくことはありません。QCの問題はQCの一人ひとりが問題を感じ、その対応を事前に行うことです。そのためには、PMDAやFDAのGMP指摘事項が自製造所ではどうかと自問自答し、あれ？と思ったことを報告し皆で確認することができているかになります。