

製造委託先の管理と製造法違反の防止策

脇坂 盛雄 (株) ミノファージェン製薬 顧問

1 はじめに

製造委託との言葉を狭義で考えると、製剤製造の委託と包装の委託だけになります。原薬を委託と呼ぶ人がいますが、原薬は購入です。一方 GMP/GQP の視点で考えると広義で考え、原料（原薬含む）、資材、外部試験機関も含めて品質保証を行う必要があります。今回は広義で説明します。

2 医薬品は原料／資材の品質に大きく影響される

固体剤

製剤化技術はあるが、見方を変えたと原料は混合されているだけなので、原料の品質がそのまま製剤の品質に影響します。不純物や類縁物質があるとそれは製剤化工程で増えることはあっても減ることはありません。篩過工程が入っていると異物の一部を除去は可能ですが原料と同じ大きさ以下の異物を除去できません。

注射剤

ろ過工程があり、異物、微生物は減らすことはできます。しかし、通常のろ過では不純物やエンドトキシンは除去できません。また、微生物も多いと微生物が毒素を出しているリスクもあり、原料の段階で一定の品質を確保する必要があります。

注意点

- ・原薬：不純物プロファイル、異物（製品回収リスク）、粒子径／結晶形（溶出試験に影響）、微生物、エンドトキシン（注射用）
- 滑沢混合だけの固形剤では、原薬の結晶形や粒子径が

溶出に大きく影響します。溶出試験がデリケートな製剤では、承認書や公定書にない物性についての管理も必要になります。できれば、品質の取り決め書に物性を定めるのも対策の一つになります。相手側が受け容れてくれない場合は、自分たちで受け入れ時に QC で確認することになります。そうしないと知らない内に物性が変わっていて溶出試験に問題が起きる場合があります。出荷時に問題がわかるとよいのですが、出荷時は問題がなく安定性モニタリングで問題になる場合があります。そうすると最悪全ロット回収、物流在庫品も同じく問題になり、出荷できるものがなく欠品になります。

- ・資材：日本薬局方（JP）に規定してある試験（必須）
輸液用ゴム栓、ガラス瓶、プラスチックなど

資材の規格は製造販売承認書に規定されていませんので、QC による受入れ試験は必須ではありません。ただ、上記の資材に関しては、製造販売承認書に JP に適合するものを使うと記載している場合もありますので、その受入れ試験は必要になります。輸液用ゴム栓試験には細胞毒性の試験があります。一般に外部に試験を依頼しています。この細胞毒性試験機関まで外部試験機関に登録している製造販売会社は少ないと思います。費用がかかるため、毎ロット行っているところは少なく、通常はゴム栓メーカーの試験成績書と同等とのバリデーションを行い、変更管理で 1 回／年にしています。その SOP も作成しておくのが一般的です。

3 改正 GMP 省令より：原料等の供給者の管理と委託先管理について

1) (原料等の供給者の管理)

第 11 条の 4

製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、

手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。

- 一 原料等の品質の確保のために適切な規格を定めること。
- 二 原料等の供給者について、適格性を評価した上で選定すること。
- 三 原料等の製造管理及び品質管理が適切かつ円滑に行われているかどうかについて定期的に確認すること。
- 四 前三号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

2 製造業者等は、原料等のうち製品品質に影響を及ぼすものについて、当該原料等の製造管理及び品質管理の方法に関してその供給者と文書により必要な取決めを締結しなければならない。ただし、当該取決めが、当該原料等を使用する製品に係る製造販売業者又は法第 19 条の 2 第 1 項の承認を受けた者と当該供給者との間において締結されている場合においては、この限りでない。

(逐条解説)

18. 第 11 条の 4 (原料等の供給者の管理) 関係

② 第 11 条の 4 第 1 項第 2 号関係

原料等の供給者について、適格性を評価した上で選定することを要するものであること。

③ 第 11 条の 4 第 1 項第 3 号関係

原料等の製造管理及び品質管理が適切かつ円滑に行われているかどうかについて定期的な確認を要するものであること。承認医薬品に係る製品の原料等について、その原料等の製造所が承認事項となっている場合には、その製造所が承認事項に従っている旨の確認を含むものであること。

(2) 原料等のうち製品品質に影響を及ぼすものについて、当該原料等の製造管理及び品質管理の方法に関してその供給者と文書により必要な取決め(品質保証に係る業務を担当する組織が GMP 省令第 11 条の 4 第 1 項各号の業務を適切に行うため必要な事項を含む。)の締結を要するものであること。ただし、当該取決めが、当該原料等を使用する製品に係る製造販売業者又は外国製造医薬品等特例承認取得者と当該供給者との間において締結されている場合は、この限りでないものであること。

② 医薬品の有効成分として使用される原料の供給者の管理については、PIC/S の関連ガイダンス文書 PI 047 Annex “GUIDELINE ON THE PRINCIPLES OF GOOD DISTRIBUTION PRACTICE OF ACTIVE SUBSTANCES FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE” 等 が参考になるものであること。また、有効成分以外の原料の供給者の管理については、PIC/S の関連ガイダンス文書 PI045 “GUIDELINES ON THE FORMALISED RISK ASSESSMENT FOR ASCERTAINING THE APPROPRIATE GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR EXCIPIENTS OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE” 等 が参考になるものであること。

⇒

(1) 原料等の供給者について、適格性を評価した上で選定すること。

品質部門によって承認された供給者から購入

当局の査察時に、「品質保証部門が承認した記録はありますか?」と質問された時に、当局が納得できる記録を提出できるかです。もし、できないなら、製品品質照査の原料・資材メーカーの評価(苦情や品質問題)をまとめ、問題ないからと改めて承認しておくことです。新規供給者については SOP で承認する手順を定め、そしてその記録を残しておくことになります。

(2) 原料等のうち製品品質に影響を及ぼすものについて、当該原料等の製造管理及び品質管理の方法に関してその供給者と文書により必要な取決めを締結しなければならない。

“影響を及ぼす”の定義は SOP に定められているでしょうか?

またそのリストは SOP に規定されているでしょうか?

そうでないと、誰が決めているのかが曖昧になり、かつその記録がないことになります。前にいた会社では、個装箱と出荷されるものに含まれている原料・資材は全て重要としていました。かつ直接製品に触れるポリ袋や注射剤のフィルターなども取り決めを行っていました。PMDA の指摘事項に下記がありました。

「注射製造で使っているフィルターは重要であるから、

品質の取り決めを行うこと」

GMP をどこまで行うかは頭を悩ませます。どこまで行うかの大きなヒントが当局の指摘事項です。このような指摘があると、対策を行っていない場合、同じ指摘を受けます。これまでの指摘事項を“過去問”として対策しておくことが GMP 適合性調査で GMP 不備との指摘を受けない一番良い方法になります。製造所に PMDA が講習会で指摘した事項あるいは改善命令で指摘された事項を PDCA で確認し、未対応であれば対応する仕組みが自製造所にあるところは立派です。ないところは無通告査察があつてあたふたすることになります。自分たちの品質保証の仕組みはどうでしょうか？

(3) 原料等の製造管理及び品質管理が適切かつ円滑に行われているかどうかについて定期的に確認すること。

一つは製品品質照査で原料等に大きな苦情や品質問題がないことから適切に管理されていると責任者が評価して記録に残すこと。もう一つは原料等メーカーに査察を行い、品質保証の状況を確認し、問題あれば指摘し改善を促すこと。この査察にはアンケートも選択肢に加えると実査の頻度を減らすことになりリソースを他に活用できます。またコロナ禍ではリモート査察も選択肢になるように SOP に加えることです。

リモート査察については下記の FDA のガイドラインが参考になります。

COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) による公衆衛生上の緊急事態における医薬品製造およびバイオ研究モニタリング施設のリモートインタラクティブ (遠隔対話式) 評価に関する産業界向けガイダンス 2021 年 4 月

Remote Interactive Evaluations of Drug Manufacturing and Bioresearch Monitoring Facilities During the COVID-19 Public Health Emergency Guidance for Industry

<https://www.fda.gov/media/147582/download>

原薬は GQP でも管理が求められており、原薬の取り決め事項と原薬メーカーの管理として査察が必要になります。製造所は GMP で求められていますので、GMP として独自に行うか、あるいは製造販売業者から入手(品

質取り決め事項 & 監査報告書) して、GMP として責任者が評価してファイリング管理を行います。その手順についても SOP に規定しておきます。また、入手する場合に原薬メーカーの了解を得ておく必要があります。

2) (外部委託業者の管理)

第 11 条の 5

製造業者等は、試験検査その他の製造・品質関連業務の一部(他の事業者に行わせることにつき支障がないと認められるものに限る。)を外部委託業者に委託する場合には、当該外部委託業者と文書により必要な取決めを締結しなければならない。ただし、当該取決めが、当該製造・品質関連業務が行われる製品に係る製造販売業者又は法第 19 条の 2 第 1 項の承認を受けた者と当該外部委託業者との間において締結されている場合においては、この限りでない(次項第一号において同じ。)

2 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。

- 一 外部委託業者との取決めの締結に際して、当該外部委託業者の適性及び能力について確認すること。
- 二 外部委託業者が当該委託に係る製造・品質関連業務を適正かつ円滑に行っているかどうかについて定期的に確認するとともに、必要に応じて改善を求めること。
- 三 前二号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

(逐条解説)

19. 第 11 条の 5 (外部委託業者の管理) 関係

(1) 製造・品質関連業務の一部を外部委託業者に委託する場合には、当該外部委託業者と文書により必要な取決めの締結を要するものであること。ただし、当該取決めが、当該製造・品質関連業務が行われる製品に係る製造販売業者又は外国製造医薬品等特例承認取得者と当該外部委託業者との間において締結されている場合には、この限りでないものであること。

② 第 11 条の 5 第 2 項第 2 号関係

外部委託業者が当該委託に係る製造・品質関連業務を

適切かつ円滑に行っているかどうかについて定期的に確認するとともに、必要に応じて当該外部委託業者への改善請求を行うものであること。当該委託に係る製造・品質関連業務が行われる製品に係る製造販売業者との取決めにに基づき、当該製造販売業者がGQP省令第10条第1項第1号の規定により定期的に確認した結果及び同条第2項第1号の規定により指示した結果を共有することは差し支えないものであること。

⇒外部委託先（製造所＜原薬含む＞・保管場所・外部試験機関）はGQPでの要求事項でもあります。物の流れや実際の試験のやり取りはGMPでの製造所抜きに決められません。実際は製造業者、製造販売業者と外部委託先の3社契約として品質の取り決めに交わしています。逐条解説にあるように、GQPにより行った結果の確認及び共有することは差し支えないと説明しています。製造所と既述のように製造販売業者から入手／確認を行うことになります。セミナーで、「GMPはGQPが行ったものを入手／確認ではなく、GQPはGMPが行ったものを入手／確認することは良いか？」との質問がありました。判断に迷いますが、GQPの説明にGMPから入手してよいとの説明はないので、やはりGQPに求められていることを製造販売業者が行うことではと返答しました。

4 品質取決書（品質保証書）の内容／締結

（1）海外メーカーの場合、返品できる条件に注意

購入側の受入れ試験で返品できるようにしておきます。両社協議だと交渉が難しくよくて費用の折半です。よって、第三者機関での判定に従うとしておくのも選択肢になります。また、品質の基準について明確に定めておく必要があります。そのとき、承認書やJPの規格より内側に取引規格を設定しておくのがより安全です。

（2）承認項目、JP項目以外の項目の保証

異物、微生物、エンドトキシン（注射用）を追加でお願いします。少なくとも下記の①か②を保証書に盛り込みます。

① COA で保証

② COA 無いが返品 OK

③ 保証無し

（3）資材の場合

下請法（下請代金支払遅延等防止法）に注意が必要です。

下請法とは、親事業者による下請事業者に対する優越的地位の濫用行為を取り締まるために制定された法律。下請事業者には責任がないのに、親事業者が発注後に下請代金の額を減じることは禁じられている。

一般的に資材メーカーは小さな会社が多く、下請法に該当する場合がありますので注意が必要です。例えば、規格に明確に規定していないのに返品するなどの行為が該当します。

（4）MF/承認書との齟齬防止

GMP省令に承認書通りに製造するが加わりました。製造するとは試験も含むと解釈されると当局は説明しています。委託先で承認書記載通りの製造法を行っているか、承認書／公定書通りの試験を行っているかの確認がより重要になっています。

そのためには委託先に関係する承認書に記載している内容を提供し、それとの齟齬がないようにお願いします。お願いだけでは弱いので、できれば契約に、承認書との齟齬があり、それにより損害が発生した場合は保証することをできれば盛り込んでおくことです。かつ、毎年委託先のQA長のサイン付きで、「製造および試験に齟齬はない」をもらうことです。

回収理由 令和3年6月28日

<https://www.info.pmda.go.jp/rgo/MainServlet?recallno=2-10183>

本製品に使用する原薬「トリアゾラム」の一部のロットについて、製造販売承認書に記載のない原薬製造所で製造された原薬であることが判明しましたので、該当する製剤ロットについて自主回収いたします。

⇒

売買契約書または品質取決書に原薬の製造場所と会社

名以外は使わない。万が一使った場合に発生した損害は負担すると盛り込むことです。海外は契約社会です。このような事例があれば、再度確認することが必要です。

また海外製造所では、添加剤は USP または EP では試験を行っても、JP/薬添規では試験を行っていません。その対策としては、下記になります。

- ・海外委託先で日本の承認書の出典に準じて試験をしてもらう (JP/薬添規)
- ・海外公定書と同じだとのバリデーションを行う。違うところは3ロット行い問題ないことを確認し、変更管理を行い通常は省略として1回/年日本の公定書で確認する。
- ・使用した添加剤を日本に送ってもらい日本で確認する
- ・3局適合原料を使用する

5 受け入れ試験の実施／省略

- (1) 査察により品質管理に問題がない
 - (2) 相手先の COA (承認書の出典で試験) と受け入れ試験結果が一致
- により試験省略の変更管理を行い、1回/年確認します。これを SOP に規定します。

ただし、確認試験は省略できません。MRA の EU とはこの外観とラベルの確認で確認試験を省略することができます。

PIC/S GMP ガイドラインによる、全梱包の同一性が求められています。まだこれはガイドラインレベル (事務連絡で発出) なので、必須ではありませんが、製造販売会社が求めているところもあるので、対応が必要になります。まだ PMDA の GMP 指摘事項にはまだないので当面は様子を見る選択肢もあります。GMP 事例研究会に実施されている会社が発表されています。省略のバリデーションを行って1回/年行うとの内容でした。ガイドラインでは注射剤の原料はバリデーションによる省略は認めていませんが、まだ日本が事務連絡なので、バリデーションで省略するのが良いと考えます。毎日ラマン分光で全梱の確認試験を行っている製造所も

ありますが、それは品質にはほとんど貢献していません。実施するならバリデーションを行い1回/年にされることを推奨します。全ロットの全梱包を行うリソースを他に向けた方が品質 Up に貢献します。

6 品質異常時の対応

- (1) 該当ロットは既に使用しているかどうか
 - ・既に使って出荷済み/中間製品/未使用のステータスを確認する。
- (2) 異常が及ぼす影響の大きさを判断する
 - ・健康に影響/品質に影響大/レギュレーションに影響するかどうか。
 - ・製品回収の必要性があるかないか。
 - ・悪さの度合いがどの程度で苦情がどの程度発生するか。

などを確認します。まさに品質のトレアージュを行います。

- (3) 中間品/原料/資材の異物 & 外観不良対策

QC の数少ない受入試験で見つかるようなレベルは問題であり即対応を行います。

通常は

- ・中間品：製造ラインで発見
- ・原料：計量工程、仕込み工程で発見⇒報告
- ・資材：包装工程で発見⇒報告

QC/QA は報告を受けたら、下記を行います。

- ・広がりの調査
- ・悪さの程度確認
- ・資材メーカーに原因調査と対策依頼
- ・必要により実査を行い改善の確認

- (4) 異常の連絡

委託先から連絡がもらえる関係を構築しておくことが重要になります。製造販売会社によっては、トラブルを起こしたのは製造所だから、そちらに責任があるから、「ダメ」というところがありますが、問題ないものは救ってあげることです。問題ないものまで「ダメ」というのは QA が正しく判断する能力に欠けている場合があります。救ってあげることができる場合は救ってあげる行動が、委託先から異常時に連絡をもらうことにつながります。

(5) 外部試験機関

新製品の場合、外部試験機関は GMP 適合性調査の対象です。実際に PMDA が実査する場合もあります。既存品の外部試験機関追加は軽微変更届で行えるので GMP 適合性調査はありません。本来外部試験機関は GMP の製造業は不要です。ただ、QC で GMP が求められている要求事項や PMDA の QC に関する指摘事項は対応しておく必要があります。FDA の警告状で多いのは QC のデータインテグリティと OOS の不備です。外部試験機関においては OOS/OOT を取り決め事項に定め適切に運用することが重要になります。

7 委託先の製造販売承認書齟齬防止対策

当局の無通告査察では、3つ①偽造していないか、②改ざんしていないか、③承認書と SOP 並びに実態に齟齬がないかを中心にみているようです。監麻課はこれから無通告査察は“性悪説”で行うと公言されています。今以上に無通告査察が増え、厳しくなると思われます。

化血研の問題があり、一斉点検の後、承認書との齟齬は解消したはずですが。かつ毎年承認書との齟齬確認を行っていたはずですが。ところが日医工、小林化工で承認書との齟齬がありました。責任者の判断ミスもあったようです。これから私たちはどうするかが問われています。

そのためには下記の方法を提案します。

1) 教育訓練 (知る)

- (1) 承認書に製造場所／保管場所／外部試験機関／詳細な製造方法、外国製造所認定／MF 記載の通知
- (2) 軽微変更 & 一部変更申請の承認書の記載内容に関する通知を知る
- (3) 承認書齟齬による製品回収の実態を知る (他山の石としてわが身を確認)

・日医工 ・協和発酵バイオ ・小林化工 他

(4) 齟齬のチェック方法を学ぶ

2) 齟齬のチェック方法と対策 (実践する)

- (1) 承認書と SOP の違っている個所 (一言一句) を書き出す

承認書記載 SOP 記載 実際の作業 承認書齟齬
記号 責任者の判断

- (2) その違いは下記のどれに該当するか記号を付ける

(イ) 承認書記載事項を説明している

(ロ) 承認書記載事項にプラスして記載 品質にまったく影響しない

承認書記載事項にプラスして記載 影響しない

承認書記載事項にプラスして記載 品質に影響するかもしれない ▲

- (3) (ロ) について責任者が判断する

- (4) 齟齬が見つかった場合は適切な方法で対応する。

- (5) 必要により県または PMDA 審査管理課に相談する。

3) 齟齬を防ぐ仕組み 維持する

- (1) 現場の人／試験者は SOP の元である承認書の製造方法／試験方法にアクセス可能

- (2) 試験の SOP に承認書の試験方法を載せる

- (3) 製造方法の SOP に承認書の製造法を載せる

- (4) 変更管理時に軽微変更 一部変更申請の必要性を確認する

- (5) 逸脱が生じた時、その逸脱は承認書からみて、関係ない／軽微変更事項 一部変更申請事項のどれに該当するかを確認する。

- (6) 申請書の製造方法欄記載手続き 通則に基づく社内の記載ルール & 形式ごとの例 作成

- (7) 代替試験法は止め、承認書の方法に因す

- (8) 代替試験法でどうしても行わないと試験ができない場合は、分析バリデーション、代替試験法バリデーション、GMP 変更管理、製品標準書へのファイルなどが必須になります。かつ県に相談しておくことです。そして一部変更申請を行います。

- (9) 委託先に承認書の記載事項を提供し、それとの齟齬がないかを 2) によって確認する。かつ齟齬はないとの QA 長のサインをもらう。

(イ) 承認書の記載事項を伝える

(ロ) 齟齬がないとの QA 長のサインをキレターでももらう

(ハ) 契約書で齟齬が合った場合の損害を盛り込む

- (10) 海外製造所については日本のルールを知らないため、こちらから質問して確認する。例えば、「製造所出荷して空港に行くまでに、医薬品を保管し

ていませんか？」と尋ねる。

尋ねたところ、「保管している」と連絡が来て、すぐに外国製造所認定申請ならびに承認書への記載を行ったことがありました。海外からは尋ねないと、「出荷してから空港までの途中で保管している」との情報は来ません。

8 過去の失敗事例から学ぶ

1) 全数保証の考え導入

資材メーカーのコンタミによる製品回収

フリップキャップ（注射剤のバイアル瓶のアルミで加締めるときに上にプラスチックのキャップがついているもの）に、医療現場からのニーズで品名を表記していました。違う製品名が表記されたものが入荷しましたが、それに気づかず出荷しました。

当時の品質保証の考え方

- ・クロスコンタミが生じないように、キャップの色を変更（同じ口の大きさのバイアルが数製品あり）
- ・ラインにカラーセンサーを入れ全数検査を行いコンタミを防止

しかし、フリップキャップメーカーには同じ大きさで同じオレンジ色が8製品あり、かつそのフリップキャップの天面に同じ白色で印刷されているのが4製品あり、その一つがコンタミしました。

それまでの品質保証は自製造所内の品質保証でした。それでは患者様／医療関係者により製品を提供できないということを製品回収という痛い体験を通して実感しました。

その痛い体験から以下の品質保証の仕組みを構築しました。

- (1) 委託先、原料、資材メーカーでの品質保証を高める。
 - (2) 類似のものがあつた場合、それがQCの受入れ試験で確認できるかを検証し、必要により追加の試験を行う。
 - (3) QCの受入れ試験で確認できないものはラインでの全数保証の考えを導入する。
- ・製造ラインがフェールセーフ機構
 - ・表示資材はラインでバーコード／カメラセンサー設

置により全数確認

- ・金属は粉と成型で二度検査（粉で除鉄器／成型後メタルチェッカー）
- ・師過可能な原料は師過／ろ過する
- ・外観の全数ビデオ検査
- ・兼用ラインでの異種品検出バリデーション実施

原料／資材を含めた総合的な全数品質保証を行う体制の構築が必須です。

2) PMDAの指摘事項（過去問）から学ぶ

PMDAがGMP適合性調査でGMPの指摘事項を出しています。その内容はPMDAの講習会での紹介、あるいは改善命令で知ることができます。この指摘事項は“過去問”と同じでまた、PMDAは同じ指摘を行います。事前にその対策を行っておく必要があります。委託先において、PMDAの“過去問”対策をタイムリーに行っているかの確認が必要になります。委託先の監査を行うときに、その過去問を尋ねてみて、どれだけ対策が出来ているかを確認します。

水虫薬4社が製品回収しました。原薬は共通のようです。原薬製造所にGMP適合性調査が入ったようです。

会社名	販売名
株式会社ポーラ ファルマ	(1) ルリコンクリーム 1% (2) ルリコン液 1% (3) ルリコン軟膏 1%
マルホ株式会社	(1) アスタットクリーム 1% (2) アスタット外用液 1% (3) アスタット軟膏 1%
第一三共ヘルス ケア株式会社	(1) ピロエースZ液 (2) ピロエースZクリーム (3) ピロエースZ軟膏 (4) ピロエースZジェットスプレー
東興薬品工業株 式会社	(1) フットガンコーワ液 (2) フットガンコーワクリーム

回収理由 2015年10月27日

本製品に使用される原薬の製造所において、GMP管

理上の不備が判明いたしました。弊社では当該不備を重く受け止め、当該製品について、市場にある使用期限内のロットを自主回収することと致します。

危惧される具体的な健康被害

原薬製造業者では、ロット毎に品質評価を行い、また製剤製造業者にて原薬受け入れ時及び製品出荷前に品質試験を実施して、製品の規格に適合していることを確認しております。そのため、当該製品による重篤な健康被害が発生する可能性はないと考えます。またこれまで、本件に起因すると考えられる健康被害の報告はありません。

⇒

原薬製造所での GMP 不適合によりその原薬を使用した製品の回収は韓国の注射剤原薬製造所でありましたが、注射剤以外では初めてではないでしょうか。また、水虫薬の原薬製造所を、4 社とも正式に開示していませんが、国内の農薬メーカーのようです。

韓国の原薬製造所のケースでは改善命令がでていますが、原薬の会社名もわかりましたが、この水虫薬の製品回収では改善命令は出ていません。そのため、GMP 管理上の不備がどのような内容か明らかになっていません。改善命令がなくても製品回収を行ったようです。自主回収なので当局が回収させたわけではないのですが……。

皆さん、GMP の不備とは何だと思われますか？

筆者は「GMP の不備は医薬品と農薬の製造ラインが兼用しており、その洗浄バリデーションが PMDA の求めるレベルでなかった」と推定しました。

PMDA の講習会で紹介した指摘事項の中に水虫薬の原薬製造所の指摘事項と思われるものを見つけました。やはり洗浄バリデーションの不備でした。かつ多くの指摘がされています。この指摘も“過去問”として今後同じ指摘を受ける可能性がありますので、対応を準備しておくことになります。

不適合となった事例「国内原薬製造所（化成品）[承認前調査]」

PIC/S 加盟後の GMP 関連の状況について

2016 年 2 月 16 日(火):大阪会場/2016 年 3 月 9 日(水):

東京会場

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 品質管理部

<https://npo-qa.jp/wordpress/wp-content/uploads/2016/09/3f577a72ef443c037515c624add9da09.pdf>

⇒

国内製造所でした。承認前調査ということは、ある会社が新製品を申請し、その製品の原薬製造所に GMP 適合性調査が入り、不備が見つかったのでしょうか。その不備で 4 社は製品回収をせざるを得なかったようです。まさにとぼっちりですが、今それが起きているのでしょうか。申請した会社はこれからですので、製品回収はありませんが、新製品の承認が遅れたと思います。GMP 適合性調査不備で、承認が遅れた事例が何件あった、その時の指摘は ** で製品回収を行っていると言います。PMDA から説明があると、他の製造所や製販もそこから学ぶことで品質が良くなっていくのではないかと。残念ながらそれはありませんので、製品回収 PMDA の講習会報告などから推測することになります。FDA と同様に当局の GMP 指摘事項は入手可能にして欲しいです。それが薬機法の目的にもなっています。そうすれば、製造所のレベルアップができます。出すのが難しいのでしょうか。

指摘内容

・農薬と設備を共用。洗浄バリデーションの評価が不十分で、現行の洗浄方法では交差汚染の恐れがある。

⇒

やはり、洗浄バリデーションの不備でした。汚染しているということではなく、汚染していないバリデーションデータがなかったか、不十分だったのでしょうか。水虫薬にそこまで求める品質なのかと思いましたが、筆者は田舎出身で、田んぼに農薬散布するとそこ全体が真っ白になり、その中を自転車がよく通ったものです。息はとめていましたが、目と顔に農薬がつきました。

水虫薬中の農薬の残量を分析すればわかります。それが一定基準以下であれば問題ないと思いますが、回収になっています。

・バリデーション：適格性評価未実施、検証項目不足、

重要工程パラメータの許容値を設定せずにPVを実施した結果で設定。試験の技術移管が手順書のみ。

- ・変更管理：変更にあたっての変更の影響評価の記載欄がなく、製品品質への影響評価を行っていなかった。
- ・逸脱管理：製品品質への影響評価を行わずクラス分類。さらに、軽微の逸脱に分類したものは是正措置を行わない。
- ・OOS処理：不適合品に関する原因調査が不十分であり、製品品質への影響も評価していない。

⇒

PMDAはOOSの処理を注意深く見ているようです。小林化工、日医工、長生堂製薬でもデータとの取り扱い/OOS対応が問題になっていました。

- ・農薬と設備を共有するにあたり、洗浄バリデーションと、生成工程の堅牢性として農薬を除去できることの検証が必要であったが、適切に実施されていない。
- ・スワブ法は行われておらず、リンス法のみでの検証で妥当であることが示せない。

⇒

多くの原薬製造所ではほとんどリンス法で行っています。洗浄バリデーションの第一選択肢はスワブ法となっています。そのため、スワブ法とリンス法が同じであることの根拠データを取っておく、または設備の構造からスワブ法ができないのでリンス法を行っているとの説明が必要になります。

- ・洗浄するまでのホールドタイムが7か月以上と長く、分解物による洗浄への影響が考慮されていない。

⇒

洗浄のホールドタイムには、ダーティとクリーンホールドタイムがあります。欧米のGMPには要求事項ですが、日本では明確には求められていません。

PIC/S GMP ガイドラインには通知で出された6つのギャップ以外にも多くのギャップがあります。その中で一番負荷がかかるギャップは「全梱包の同一性確認」です。このホールドタイムもギャップの一つです。そのギャップについて事務連絡で下記の説明を行っています。

「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場合もあることから、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。」

まさに、PMDAがPIC/S GMPガイドラインの6つのギャップ以外のギャップを求めています。そうするとGMP適合性調査で指摘されないための対応として、一つでもPMDAが過去に行った指摘事項を減らす準備をしておくことが重要になります。逆にそれが出来ていると良い意味でのハロー効果になり、GMP適合性調査員に良い印象を与え、評価もよくなります。

では、この指摘事項にはどう対応したらよいでしょうか？ ダーティホールドタイムを行うには下記の対応が必要になります。

製造が終わって、2時間後に洗浄バリデーションを実施したとすると、2時間以内に洗浄しないと落ちるとの保証にはなりません。お茶碗にご飯粒がついたものをすぐに洗うと簡単に落ちます。しかし、疲れたからといって、2時間放置しているとご飯粒がお茶碗にこびりついていくらすすっても落ちません。仕方なく、水に浸けてご飯粒が柔らかくしてこするとようやく落ちます。まさにダーティホールドタイムとは、製造が終わった何時間後に洗浄バリデーションを行ったかをSOPに規定してそれ以内に洗浄を行ってそれが出来ていることを記録にとり確認します。では、これまで行った洗浄バリデーションは、製造終了何時間後に行ったかの記録は取っていたでしょうか？ もし取っていないともう一度バリデーションをやり直す（時間を記録）か、製造終了後にすぐに洗浄するかです。

クリーンホールドタイムは、洗浄後いつまで使えるかのバリデーションが必要です。一般には外観と微生物で確認しています。

このことを自製造所だけでなく、委託先のGMP監査で洗浄のダーティ&クリーンホールドタイム対応ができていないかを確認します。

・ほとんどの設備機器の IQ,OQ,PQ が実施されていない。

⇒

適格性の通知以降は実施しています。しかし、それ以前に購入した設備や分析機器にも求めているようです。そうするとそれを行っていないと指摘される可能性があります。よって OQ/PQ で重要な項目は行っていくことになります。委託先についても同様に確認します。

・乾燥工程では、乾燥機内の温度分布や乾燥のばらつきを検証していない。

・出発物質のメーカーを変更していたが、バリデーションの必要性について検証していなかった。また、変更の前後の不純物プロファイルの変化などの品質に対する影響を確認してなかった。

⇒

不純物のガイドラインが出てからの新製品は不純物プロファイルの確認を行っています。しかし、それ以前に承認された製品の原薬の銘柄追加、出発物質の変更、製造方法の変更があった場合にも、不純物プロファイルを確認し、投与量によって違いますが、一般に 0.1% の新規不純物の有無を確認します。原薬の試験方法が分離分析法でない場合には分離分析法を確立し、分析バリデーションを行い、その後に現在の原薬と変更品の原薬の不純物プロファイルを確認することになります。

・上記変更の結果、中間体の光学純度が規格外となり、その是正措置及び再発防止措置として、原料の仕込み量を変更していた、この変更は十分な原因調査と検証結果に基づいたものではなかった。

・原料の秤量ミスに関する逸脱では、原料の仕込み量が製造の重要なパラメータであるにも関わらず、軽微の逸脱である「クラス C」に分類していたため、製品品質への影響評価が適切にお紐われず、その是正措置を実施していなかった。

9 GQP/GMP の製造委託先管理

小林化工には 10 社の製販が外部委託されていたようです。

小林化工の業務停止期間、「延長」も視野

2021.03.30 医薬経済社 (risfax.co.jp)

小林化工に製造委託していた製造販売業者 MeijiSeika ファルマなど 10 社

医薬品医療機器法では製販業者が最終責任をとるとしている。

江野監視指導室長

「各社とも『騙された』という話だが、製造業者が何をやっているかわからない、という言葉、訳は成り立たない」と突き放す。

すでに厚労省は各社に対するアライングを終え、「行政処分というところまではいっていないが、行政指導はした」

GQP では対当局、対顧客は製造販売会社が責任を取ります。GMP 省令改正でも外部委託先の責任が明記されています。お客様は製造販売会社あるいは販売会社のブランドを信用して購入してくださっています。外部委託先の品質問題だから、製造販売会社あるいは販売会社は責任ありませんとは言えません。もしその姿勢であるなら、自らブランドの誇りを投げ捨てたようなものです。お客様は販売会社にお金を払っているのです。外部委託先との関係は内部の関係です。

小林化工／日医工の問題は他山の石として生かすことで、同じ問題を二度と起こさないことです。2 社だけの問題でなく、程度の差こそあれ、全ての製造販売会社／製造所が抱えている問題であると認識することです。

小林化工ならびに日医工では第三者委員会の報告が出されています。そこから学ぶことです。失敗学の本を見ていると、ある先生が「過去の失敗を学んで対策をすれば 70% の失敗をふせぐことができる」と書かれていました。まさにその通りです。

多くの方が問題点を紹介されています。筆者もじほう社のメルマガなどでケーススタディとして紹介しています。ぜひそこからも学ぶことが、私たちができることであり、将来の品質問題を未然に防ぐことになります。

ただ、当局の査察でも発見できませんでした。ではどうすれば問題を発見できるか？ 難し、課題ですが、一番良い方法は実作業に立ち合うことです。新札から終札

まで立ち会うことです。責任者が現場を知らないことが、またそれを適切に判断できていないことが一番の問題です。もっと現場に入って実態を把握することです。

「トヨタ物語強さとは『自分で考え、動く現場』を育てることだ」野地秩嘉著

<https://blog.goo.ne.jp/egaonoresipi/e/548ae34df5ae97fba21cf3848518d668>

「トヨタ生産方式の指導は現場を観察することから始まります。答えを出すにはまず根気強く観察する。そうしてやっと頭のなかにカイゼンの提案が生まれてくる。しかし、いくらいい案でも現場の人たちが理解してくれなければ実践できません。誰も助けてくれないから、自ら現場に溶け込んで味方を作るしかない。」

⇒

まずは現場の実態を知ることから改善のヒントも違反の気づきも生まれます。

品質保証では研究開発のように新薬を開発して承認を取得し、病気で苦しむ患者さんに少しでも早くお薬を提供できたというプラスの成果がありません。営業では売り上げをこれだけ達成したなど、プラスの成果があります。しかし品質保証は、事前に十分な対応をして品質問題を起こさなかったからということで社長から褒められたことがありません。しかし回収など品質問題が生じたときに叱責され、マイナス評価を受けます。

小林化工では健康被害を発生させたことで会社の再生の見通しさえ立っていません。日医工では経営の損益にまで大きく影響しています。経営者の問題が大きいです。だからといって品質保証の責任を逃れることはできません。経営層の理解が得られなくても、品質保証として誇りを持って、やってはいけないことはやらない、やるべきことは実施することです。

現場で SOP 違反が起きていました。現場がもの造りの誇りを投げ捨てていました。自分たちで考えることのできる現場、もの造りに誇りを持って行える人材育成が「急がば回れ」の諺通り、問題をなくす唯一の方法だと思います。GMP 省令で ICH Q10 の思想が入り、上級経営者にはリソースの提供だけでなく教育訓練に責任を持たせています。一方経営の責任だけでなく、自分たちが

できることは行う必要があります。試験の省略を取って記載したのは、限られたリソースを有効活用することも QC/QA にとって重要だと認識していただきたいので記載しました。QA/QC に効率化 & コスト削減の認識が低いを感じています。人が足りないというだけでなく、意味のない品質保証や試験を減らし、意味のある品質保証や試験を行いたいものです。それを自ら考える人を育成していくことです。

最後にインド独立の父ガンジーの言葉を紹介します。この言葉は現役の時の支えになっていました。

「自分から誇りを投げ捨てない限り、誰もあなたから誇りを奪い取ることはできない」

品質保証の誇りの一助になれば幸いです。