

4. GMP 適合性調査

技術が移転しただけでは十分ではありません。今はレギュレーション対応が必要になります。昔は品目の製造追加は製造所のある都道府県に（生物学的製剤は審査管理課）に届けて許可がおりていました。都道府県の確認も難しいものではありませんでした。書類に不備があればアドバイスしてくれました。ところが 2005 年の薬事法改正により、製造販売承認書に製造場所、保管場所、外部試験機関の記載と詳細な製造方法の記載が求められました。またそれまでの原薬の承認制度がなくなり、製品の製造販売承認書に原薬についても記載が求められ、特許に関係する場合などは、MF 制度により製販に詳細な製造方法を開示しなくてもよいようになりました。

そのため、製造販売承認書を下す場合、事前に GMP 適合性調査が行われ、それに適合することが必要になりました。

つまり、技術移転だけでなく、この GMP 適合性調査に適合しないと生産して市場に医薬品を供給できなくなったのです。技術移転と GMP 適合性調査適合はまさに車の両輪です。

GMP 適合性調査の事例から学ぶことによって、注意点を把握してその対応を行うことが重要になっています。

1) GMP 適合性調査について

GMP 適合性調査で問題が起き、

(1) 新製品の承認遅れ

(2) GMP 不備による既存品の回収
が起きています。

韓国の 2 か所の原薬製造所の GMP 適合性調査に問題があり、その原薬を使っていた製販に改善命令がだされています。1 か所は無菌原薬だったため、その原薬を使った製品まで回収になっています。

今回の指摘事項は、まさに“過去問”で今後、同じ質問がされ、もし同じような不備があると改善命令と製品回収が行われるリスクがあります。そのためには指摘事項の対応を行っておく必要があります。筆者が知るかぎりにおいて、当局の原薬製造所の GMP 査察で GMP 不備が見つかり、その原薬を使った製品まで回収した初めてのケースではないでしょうか。

韓国の原薬メーカーの GMP 適合性調査不適合の事例

・該当製造所 (YUHAN CHEMICAL INC) 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と改善命令

・該当製造所(SS Pharma Co., Ltd.)の原薬を使用している製造販売会社に改善命令

YUHAN CHEMICAL INC への製造委託に係る改善命令について

医薬食品局監視指導・麻薬対策課 平成 25 年 14 月 5 日

<https://nk.jiho.jp/sites/default/files/nk/document/import/201304/1226572860877.pdf>

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か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 の製造委託に係る自主回収

製品名	有効成分	製造販売業者
ホスカーゼ静注用1g※1		
ホスカーゼ静注用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

※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。

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。

(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

医薬食品局監視指導・麻薬対策課 平成25年1月29日

<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002txex-att/2r9852000002txmz.pdf>

(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 Pharma Co., Ltd.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。

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 Pharma 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。

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 Pharma 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。

(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。

(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。

⇒

該当ロットについては品質の確認はされていたかと思います。他のロット並びに原因がラインだとそのラインで製造する他の製品の品質に問題ないことを根拠データでもって論理的に説明が必要になります。その記録を PMDA の査察官が読まれて納得されるかです。記録は当局に見られるとの前提でかつ記録だけできちんと根拠を元に説明されていることが求められます。

(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。

(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。

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。またこれまでに、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は、4 社とも正式に開示されていませんが、国内の農薬メーカーのようです。

韓国のケースでは改善命令がでていますので、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一部兼用しており、そのライン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

るものを下記に見つけました。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。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。まさにとばっちりですが、今それが起きているのでしょう。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 PMDA から報告があると、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と思います。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。

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、汚染していないとの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。水虫薬にそこまで求める品質なのかと思いました。筆者は田舎出身で、田んぼに農薬散布するとその場所全体が真っ白になり、その中を自転車で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。それに農薬と水虫薬に骨格が似ていますので、問題ないと思うのですが。

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か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。これは経験された方にはよくわかると思います。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洗浄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。

・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。

・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。

原薬の変更については下記についての注意が必要になります。

MF 登録事項の変更

- ・軽微変更届出の対象として登録されている事項の変更であっても、変更にあたって製剤への影響について検討した結果、軽微でない変更と評価された場合も同様にMF変更登録申請を行う必要がある。

- ・これらの場合、製剤の承認取得者は、その影響が製剤の承認内容から見て許容できる範囲にあるかどうかを判断した上で、製剤の承認事項一部変更承認申請等の手続きを行う必要がある。

では実際の事例を紹介します。

MF の変更管理ミス(本来一部変更申請スミ事項を軽微変更で対応した事例)

原薬メーカーから製造方法の変更提案が来ました。MF の詳細な製造方法は製造販売業者には開示されないので、その変更が軽微変更なのか一部変更申請の内容かの判断はできません。MF 業者の判断に従うことになります。それが今の MF 制度です。

ある会社が新製品にこの原薬メーカーの原薬を使ったことにより、この原薬製造所に GMP 適合性調査が入りました。そこで本来一部変更申請をしなければいけない変更が軽微変更で行われていることが発覚しました。軽微変更届か一部変更申請事項かの判断は MF 業者が行っていたがその判断が間違っていると当局は判断しました。それがいくつかの原薬に

影響していました。その問題のあった原薬を使っている製造販売業者は顛末書を出すことが審査管理課と原薬メーカーで確認され、原薬メーカーからその依頼が来ました。

筆者(品責/本社 QA 長)はすでに審査管理課と話が終わっているのであれば、顛末書をだすしかないと判断しました。ところが薬事部長は「顛末書をだしたくない」とのことでした。顛末書は QA で作成するので、薬事は負担がないのでは？と尋ねたら、次の理由からでした。顛末書は社長名で出しており、社長の薬事印を薬事部長が預かって押印していました。1 か月まとめて薬事印を押した書類リストを社長に提出しており、そこに「顛末書」とあると、社長から問われ、怒られる可能性が高い。怒られたくないとのことでした。それにそもそも、製造販売業者には詳細な MF の製造方法が開示されない通知になっており、その変更が軽微か一変化は製造販売業者はわからない。それを製造販売業者の責任とするのはおかしいというのが薬事部長の考えでした。一言審査管理課に言いたいとのことで、電話しました。薬事部長が「製造販売業者は MF の詳細な製造方法を把握できないので、それが軽微か一変か判断できない。その製造販売業者が顛末書出すのはおかしい」と説明しました。筆者はそれを聞いていて少しワクワクする気持でした。審査管理課の方がどう返答されるか？ 返答はさすがと感心しました。つまり、通知の問題点は十分理解されていたので、通知に関しては何も言われず「言われていることはよくわかります。申し訳ないが顛末書を出して欲しい」との返答でした。顛末書が製造販売業者から来ればよかったのです。

顛末書の最後には下記の決まり文句があります。

「今回のこと弊社に問題がありました。＊＊の改善を行い同じ間違いを二度と起こしません」つまり、今回のことは通知の問題ではなく、製造販売業者に問題があったと説明します。通知に問題があると、それはその通知を出した審査管理課に問題があるとなるのです。

このケースは顛末書で終わったが、今は場合によっては製品回収になっています。顛末書を出すと上司から叱責されますが、品質保証を担っていると、欠品 & 製品回収にならなければ顛末書で上司から叱られるのは“御の字”です。

2) 書面調査/実査について

当局の査察による指摘事項「PMDA の GMP 適合性調査(書面調査)」

PMDA の GMP 適合性調査からの事例について

(独)医薬品医療機器総合機構品質管理部 2014, Apr. 10

<https://www.pmda.go.jp/files/000164803.pdf>

主なMF記載内容の不備

- ・実際の製造方法・規格等の齟齬
- ・製造施設等の記載漏れ
- ・原薬中間体及び粗原薬が別の製造所で製造
- ・外部試験機関、粉碎工程のみの施設
- ・製造方法が変更されていた
- ・変更登録/軽微変更届出を怠った

⇒

提出する資料に自己矛盾がないか不備がないかを十分に確認することが重要になります。

当局の査察による指摘事項「PMDA の GMP 適合性調査(実査)」

- ・製造販売承認書あるいは MF と実際の製造法が大きく異なる。
- ・特に MF との齟齬、一変事項と軽微変更届出事項への海外製造所の理解及び MF 記載内容に対する海外製造所の把握が不十分である。
- ・今後、実地調査時にあまりにも多くの齟齬が認められた場合は、調査中止もありうる。
- ・CMC 審査が終了してから、GMP 調査に入ることを十分考慮すること。

⇒

このような指摘事項を“過去問”として十分に確認しておく必要があります。そうしないと GMP 適合性調査が適合にならずに、新製品の承認遅れ/既存品の製品回収のリスクを高めます。

書面調査で苦労した事例

原薬の製造所が原薬の試験(X 線回析)を外部の大学に委託していました。外部試験機関に関しては、新規申請時には外部試験機関も GMP 適合性調査対象になります。既存品の場合に外部試験機関に委託する場合は軽微変更届になり、GMP 適合性調査は対象外です。よって、新製品の場合は契約で外部試験機関に関しても、GMP 適合性調査申請を出すための資料の提供並びに GMP 適合性調査に協力する旨の契約または覚書を交わしておくことが必要になります。ところが研究開発はそれを行っていませんでした。そこで何とかお願いして、GMP 適合性調査に必要な資料を入手して提出しました。書面調査になり、大学の X 線回析の試験方法の SOP を求められました。大学側は、依頼試験で試験に協力しているが SOP までの支援は行っていませんでした。仕方がなく、原薬製造所で SOP を作成してもらい、それを大学での試験 SOP として活用してもらうようお願いし、PMDA

にその SOP を提出して、適合を受けました。

大学側と原薬製造所側の協力が得られましたが、協力が得られないケースもあります。そのため研究開発段階で、外国製造所認定、GMP 適合性調査に必要な資料を提供し、GMP 適合性調査に協力してもらうことを盛り込んだ契約を交わしておくことが必須です。

また、外部試験機関だけでなく、開発に用いた原薬や製剤の製造所、保管場所についても外国製造所認定/GMP 適合性調査に関する資料提供と協力を契約に盛り込んでおくことです。それがないとトラブルを招きます。トラブル対応よりも、トラブルを起こさない対応がより重要です。

外国製造所認定に必要な資料提出を拒否された事例

A社が米国のB社と契約を結び、B社の製品を導入することになりました。B社は充填工程だけを米国のC社に委託しました。A社とC社間には契約は存在しません。C社のC製造所は外国製造所認定をまだ持っていないでした。

新製品を申請する場合は、もし製造所が海外の場合、全ての製造所/保管場所が外国製造所認定取得していることが必須であり、もしまだ持っていない場合は外国製造所認定申請を行います。この申請ができないと、新製品の製造販売承認申請もできません。

申請に関する業務は開発薬事と研究開発の業務でした。ただ製造所絡みなので本社QAが協力をしていました。C社から、「契約のないA社に製造所の情報を提供する義務はない」と断れました。B社とC社との契約にも外国製造所認定/GMP適合性調査申請に必要な情報開示は契約に盛り込まれていませんでした。研究開発の技術面だけで、このようなレギュレーション対応が抜けていました。いくらA社からまたB社からお願いしても、頑としてC社から拒否され続けました。とうとう申請のデッドラインが近づいてきたが、外国製造所認定が申請できないため、新製品の申請が遅れるリスクが発生してきました。研究開発から「何とかして欲しい」との依頼があり、当時本社QA長の筆者が米国に行き、直接C社C製造所と交渉することにしました。ところが海外との渉外窓口の担当者と本社QAの外国製造所認定に詳しい人と私だけで、依頼元の研究開発が誰も行かないのです。そこで製剤研究所の所長に直接電話して、「こちらに頼んでいて一緒に行かないのはどうしてか？ 交渉では肩書も大きい。研究所の製剤研究所の所長も直々に来たというのに価値がある。座っているだけで良いから来て欲しい」と説得して強引に同行してもらいました。

前日B社と事前対応会議を開催したところ、C社は明日の会議に弁護士を同席させるとの情報も入っていました。当日のA社、B社、C社の会議でいくら必要性を訴えお願いして

も拒否は変わりませんでした。

そこで筆者から、「この製造所の製品を日本に販売するときには外国製造所認定が必須になる。私たちはノウハウを持っているのでC製造所が外国製造所認定取得に協力できる。それは将来を考えるとC製造所にとっても大きなメリットになる」ことを伝えました。日本での販売の未来図をもっていたのか、会議の一番の責任者の態度が変わり、「わかった。明日から部屋と担当者を用意するから、欲しい資料をその担当者に言ってもらえれば提供する。あなたたちもこの工場を見学したいだろうから、外からだが案内する」と言ってくれて工場を見学することができました。数百人の従業員がいる大きな製造所でした。

外国製造所認定の担当者一人では不安なので、研究開発の製剤担当者にすぐに電話してこちらにすぐに来るように製剤研究所の所長から私の携帯で電話して指示をしました。こちらに残る担当者のこれから滞在するホテルと来る人のホテルも予約しました。

これにより、外国製造所認定申請ができ、予定通りに新規申請ができました。今回のケースは上手く説得できたからよかったのですが、理解してもらえなかったら大変なことになるところでした。

GMP適合性調査の適合得られずに新製品の承認がまさに遅れるリスクに遭った事例

海外の製造所にPMDAがGMP適合性調査を行いました。そして査察終了時の Wrap up ミーティングで指摘しないことを、後日の FAX による問合せ/改善指示でデータを要求して来ました。今はこう言うことはないかと思いますが。

日本語の問い合わせ事項を英語に翻訳して海外の製造所に送付し、海外の製造所はその回答を英語でくれたので、それを日本語に翻訳してPMDAの担当者に送付しました。なかなかPMDAの査察官に納得してもらえず、何度もやり取りしているうちに、最後の部会が近づいて来ました。その部会までにPMDAが納得されGMP適合性調査が適合にならないと新製品の承認が遅れるリスクが高まって来ました。その製品は早く患者様に届けたい製品でもあり大型化を予測していたので会社の期待も大きいものでした。

そこで、PMDAの意図を確認し、海外製造所の関係者と電話会議を行い、PMDAの意図ならびにこのような実験をしてこのような結果を期待している旨を伝えました。海外の製造所はそのデータを取得してくれました。良い結果が得られたのでそれをまとめて部会に間に合う日までにPMDAに送付し、ようやく納得していただきました。

もう少しで、品質問題で承認が遅れるケースでした。ある会社の研究開発メンバーにGMP適合性が適合にならずに新製品の承認が遅れたケースを紹介したところ、講演終了後に

「実は弊社でもGMP適合性調査が期日までに適合せず承認がおくれた」と言われました。役員から「有効性/安全性の問題で承認が遅れるケースはあるが、GMPの問題で承認が遅れることがあるんだな！」と言われたそうです。

製造販売承認書に製造場所/保管場所/外部試験機関/詳細な製造方法記載、外国製造所認定/GMP適合性調査適合など、GMPが医薬品の承認に関係しています。研究開発はそれを認識され、開発段階の契約に盛り込むことです。製造所の人々は、それまで医薬品の承認取得に関わりたくても関われませんでした。今は大きく関わっています。それはGMPを確実に行うことです。それが出来ているかどうかは、過去問(PMDAが過去の講習会で指摘したGMP指摘事項 & 改善命令の中のGMP指摘事項)ができているからです。80点以上を目指したいです。大変ですが、それだけやりがいが大きくなりました。

技術移転とは技術の移転だけにとどまらずにレギュレーションの問題もあること、また上市してから大きな品質問題を起こさないことです。それができこそ、技術移転が出来たと言えるのです。

以上