

8. レギュレーション上の品質トラブル

従来品質保証は GMP と品質管理を行ってればよかったです。ところが 2013 年の薬機法改正で、製造に関するレギュレーションが大きく変わりました。

- ・製造販売承認書に下記を記載

- ・製造場所、保管場所、外部試験機関

- ・詳細な製造方法記載

- ・製造方法は一部変更申請事項と軽微変更事項に申請者自らが判断して記載

ただし、後日の GMP 適合性調査若しくは一部変更申請時にその分類が適切でないと判断されたときはその変更は無効となり、無効な記載方法で製造したものは出荷停止あるいは回収になる場合があるとの警告が事務連絡でなされ、今はそれが実践されています。

- ・既存品で記載整備（製造方法記載など）を行った後の変更時は、内容により軽微変更もしくは一部変更申請の手続きを適切に行う。

- ・原薬の承認制度廃止

- ・製剤の承認書に原薬の情報記載

- ・MF制度導入

- ・外国製造所認定制度新設

- ・新規であれば外国製造所認定申請が新製品の申請に必要

- ・5年ごとの更新

- ・GMP適合性調査

- ・GMP適合が承認の必須条件で実査か書面調査

- ・GMO 適合性調査申請（新規は製造所、保管場所、外部試験機関）

これに適合しないと新規申請であれば承認されない。

- ・5年ごとのGMP適合性確認（製造所、保管場所）

これらのレギュレーション変更が、その後の大きな品質問題の発端になっています。

当局が承認書の齟齬⇨製品回収を行ったことで製品回収が増えました。また無通告査察の増加で不備が当局により発見されるなどもあり、GMP不備による製品回収、安定性試験結果対応不備による回収も増えました。

技術移転においてもリスクを減らすためにはこれらの仕組みをよく理解して対応していく必要があります。これまでの技術移管は品質の観点と GMP 対応（バリデーション/安定性試験など）、ドキュメント管理だけで良かったのですが、それにプラスしたレギュレーション対応が必要になりました。ではそれらを事例から学びたいと思います。

1) 新製品開発時のレギュレーション対応不備(海外の製造所/保管場所)

新製品の申請を研究開発が進めていました。2005年の承認書等への法改正を研究開発部門は熟知していませんでした。新製品の申請を翌月に控えて、新製品の製造所に新規製造所があれば「外国製造所認定」の申請書提出後に新製品の新規申請ができることがわかりました。そこで、外国製造所認定に必要な情報を製剤製造所から入手するために依頼したところ、断られました。理由は「提供する契約になっていない。なぜ関係ない会社に製造所情報を提供しなければならないのか」とのことでした。日本の制度の説明をしても、それはお宅の事情で弊社は関係ないとのことでした。海外は契約社会なのです。

この新製品は下記の製造になっていました。

- ・日本国内での新規申請会社 A 社
- ・米国の原薬製造 & 製剤の無菌溶液製造、包装会社 B 社
- ・バイアルに無菌溶液を充填 C 製造所

A 社と B 社は契約を結んでいました。B 社は充填に関する契約を C 製造所と結んでいましたが、C 製造所の製造所情報を提供する契約は結んでいませんでした。とうぜん、A 社と C 製造所の直接契約はありません。新製品の申請予定日が1か月後に控えていますが、申請できません。この時点で、本社 QA に研究開発部門から協力依頼が来ました。新製品の申請に関する外国製造所申請は研究開発部門の任務でした。研究開発部門は承認取得が任務です。

2005年の承認書などのレギュレーション変更(軽微変更 & 一部変更申請など)は本社の QA で行っていました。よって既存品の外国製造所認定は本社 QA で行っていました。製造販売承認書の製造に関する軽微変更/一部変更申請を薬事部か本社 QA で行っている会社が多いと思います。薬事部長は当時、筆者(品責、本社 QA 長)より年配の方でした。薬事部長が「薬事部が製造に関することを知っているわけがないだろう。それは QA の仕事だ」と言われ、押し切られ本社 QA で行っていました。薬事手続きではと思いましたが、仕方がありません。ただ、この時引き受けたことは大きな学びになりました。この時の経験を活かして退職後に「製造方法の軽微変更 & 一部変更申請」のセミナー講師も行っています。

本社 QA から渉外部を通して日本のレギュレーションの事情を説明し、製造所情報提供を C 製造所にお願いしても、情報をくれません。契約のない A 社に提供する義務はないとの返答を繰り返すだけです。B 社を通して同じです。B 社が C 製造所と製造所情報提供の契約を結んでいなかったからです。これは研究開発部門が日本のレギュレーション変更の状況を十分理解していなかったため契約に盛り込むことを失念していました。また、開発薬事も

適切なアドバイスを研究開発部門にしていませんでした。

渉外部と話し合い、これでは埒が明かないので、現地に入り込んで説得/お願いすることにしました。当初訪問者は渉外部の担当課長、本社 QA の外国製造所認定担当者(担当課長)、そして筆者(品責/QA 長)でした。本来この業務は研究開発部門の責務です。なぜ研究開発部門から責任者が同行しないのか？と同行を渉外部に伝えても同行しないとの返答でした。そこで筆者が直接製剤開発部の部長に電話で説得しました。

- ・この業務の本来の責務は研究開発部門である。
- ・同行して交渉の会議の場に座っているだけで良い。こちらで話をする。この交渉に研究開発部門の製剤開発部長も同行している重要な課題であると相手に理解してもらう。

何とか同行を了解してもらいました。

C 製造所との交渉日前日、B 社と事前に打ち合わせを行ったところ、C 製造所は明日の会議に弁護士を同席させるとの情報を知らされました。緊張感が高まりました。

交渉の会議には C 製造所の責任者含む関係者が約10人参加していました。日本のレギュレーションの事情(外国製造所認定申請しないと新規申請できない)を説明しても、「それはお宅事情、こちらは関係ない」との同じ返答です。B 社の関係者は黙っているだけです。契約を結んでいなかったのが諦めていたようです。何度も繰り返し説明しても C 製造所の態度は変わりません。そこで下記を説明に追加しました。

①外国製造所認定は日本に製品を輸出販売する場合には必要なので、C 製造所品を日本に輸出する場合には外国製造所認定が必須になる。今回のことで外国製造所認定を持っていると今後役に立つ。

②A 社は外国製造所認定に関して実績とノウハウを持っている。そのノウハウを提供する。

つまり、A 社に協力することは、C 製造所にとってもメリットがあることを強調しました。これは海外製造所をお願いする場合に、協力を得るときに効果が大きいのを実感しています。

そうすると、C 製造所の一番の責任者の態度が急変しました。そして次の発言がありました。

①わかった、協力する。担当者と部屋を用意するから、明日から必要な資料を担当者に言ってくれば提供する。

②せっかく来たのだから、工場見学したいだろう。注射剤製造なので中には入れないが、これから入れるところを案内する。

お言葉に甘えて製造所を見学しました。C 製造所は日本に製品を輸出する計画があったようでした。

筆者を含め訪問者はまさか、C 製造所が明日から提供してくれるとは思っていませんでした。しかし、新規申請が翌月に控えており、現地で外国製造所認定資料を作成することは大き

なメリットがあります。帰国後メールでやり取りしても目的とした資料かどうかの確認に手間取ります。でも現地でやれば即確認できます。QA 部の担当課長は帰国できると思っていたのが滞在延長になり、しばらく茫然自失状態でした。一人では大変なので、研究開発部門のこの製品の担当課長にもすぐこちらに来るように製剤開発部長が電話で指示しました。製剤開発部長にも同行してもらっていたメリットがここでも役立ちました。そして彼らが滞在するために近くのホテルに行き予約しました。

二人の頑張りにより一週間以内で外国製造所認定資料が作成でき申請できました。その結果予定通りに、新規申請を行うことができました。またその後の GMP 適合性調査資料も併せて入手できました。

このケースから学んだこと

- ①新製品開発時には相手先と外国製造所認定/GMP 適合性申請に必要なデータの提供ならびに GMP 適合性認定に向けての協力を契約に盛り込む。
- ②製造所が GMP 適合性調査適合になるように、PMDA の過去の指摘事項がクリアしていることを確認する

この事例後は、新規外国製造所認定も本社 QA の任務になりました。(涙)

また、製造販売承認書の記載によって、市販後の承認書(製造方法&試験)の管理も本社 QA になっていたのも、“承認書記載の手引き”を作成しました。関係する通知や Q&A を基に、承認書の製造方法記載の自社製品についての剤形ごとの記載事例と決まりをまとめました。製剤の研究開発担当者によって、承認書の記載にバラツキが生じると維持管理が大変難しくなります。この手引書に従って製造方法を記載し、それを本社 QA で手引書通り記載されているか添削し、担当者に戻しました。この手引書は本社 QA で作成し、薬事部と研究開発部門にも確認を得たのち、本社 QA 管轄としました。

承認書に固有名詞を記載するとそれは一部変更申請対応になります。実際にある会社が注射剤のメンブランフィルターをメーカーの型番を一部変更申請として記載していました。従来フィルターの変更は GMP のバリデーションで変更可能でした。それで良いと思って変更していたら、当局の査察で「承認書との不一致」とされ、製品回収になっていました。メーカーの型番を一部変更申請とせずに、軽微変更の範疇(型番は例として記載)での記載であれば製品回収にはならなかったのです。

2) 製造所との契約不備に伴う販売延期(米国)/安定供給の確認

注射剤新製品の米国充填製造所が FDA から何度か Warning Letter を受け取り、FDA と相談して、自主操業停止を行いました。新製品が承認されると新発売後、半年間の販

売継続可能だが、半年以上操業停止が続くと欠品になることが予測されました。営業部門により販売後に欠品になるものは販売しないしできないとの判断がなされました。審査管理課に報告すれば承認が遅れる可能性があるため、その状況を審査管理課に報告しない判断が研究開発部門と開発薬事部で決定されました。様子を見ていましたが操業停止は6か月以上になり、承認を得ても半年後欠品になることがわかりました。予定通り承認されましたが、薬価を申請しており、経済課に薬価申請の取り下げを行う前に、なぜ販売が遅れるかを審査管理課に説明しなければなりません。

承認が下りるまでは研究開発部門と開発薬事部の責任ですが、承認が下りると薬事部と本社 QA の責任です。薬事部の担当者は筆者を審査管理課まで案内する重要な役割、筆者が資料作成して説明する役割でした。説明が終わると、審査管理課よりきつく言われました。

「承認を下ろすとは、有効性/安全性/品質だけでなく、安定供給できるとの前提である。何を考えているのか？」と立腹され叱責されました。筆者もなぜ審査管理課に状況を知らせなかったのかふしぎでしたので、もう少しで「その通りですね。研究開発部門と開発薬事は何を考えていたのでしょうか」と言いそうになりましたが、会社を代表していますので、平謝りするしかありませんでした。さらに下記を言われました。

何故、充填の製造所が自主操業停止したのか説明して欲しいと言われました。そこで状況を説明するために、製造所に事情を説明し無理なお願いをしてなんとか FDA の指摘事項を入手し、和訳し、レポートにして2～3度に分けて説明しました。

全体で約 400 以上の指摘があり、クリティカルもメジャーの指摘もありました。米国でも大きな製造所で、GMP はしっかりやられていたと思いますが、FDA の査察官が数人来て数か月徹底的に査察すると問題点は出てくるのだと思いました。査察では、Warning Letter(警告状)を貰わないようにするのが重要です。

当局から、「製造所が製造を再開したら、再度 GMP 適合性調査に行くように、PMDA に説明して欲しい」と言われ、PMDA に説明しました。実は警告状を貰っているときに PMDA による GMP 適合性調査は行われ適合を得ていました。PMDA にすれば、査察でしっかり見なかったのか？と言われていたようなものです。確かにそうですが、期間の限られた査察で問題点を発見することはとても難しいのです。熊本県の化血研では 40 年間、当局の査察で発見できませんでした。また和歌山県の山本工業では当局だけでなく、多くの製販が問題点を発見できませんでした。でも PMDA はさすが大人の対応でした。ではどういう位置づけで再度 GMP 適合性調査をするかと前向きでした。

この事例から学ぶことは、下記です。

- ①安定供給が前提であること。
- ②安定供給に問題が生じれば、早めに報告すること。
- ③安定供給の努力をすること。
- ④契約に安定供給の項目が無かったので、B 社及び C 製造所に損害賠償を請求できなかった。できれば安定供給を契約に盛り込みそれができなかった時の保証を盛り込むこと。

この事例には後日談があります。結局承認されましたが販売が 1 年以上遅れました。よって信頼性保証本部の人事委員会で総括から、「本社 QA は、こんな製造所のGMP監査をしたときにどうしてこの製造所はダメと言わなかったのか」と言われました。そして「担当者をマイナス評価するように」とのことでした。「QAにとって、製造所をダメと言うことはこの新製品の製造を止めることになります。製造所は研究開発が決めています。QAはGMP監査をして問題あれば改善の指導しかできません。ましてや PMDA も GMP 適合と判断した製造所です」と説明しましたが、研究開発部門出身の総括は「ダメだ」との判断です。本来この問題は研究開発部門と開発薬事部が当局に生産の状況を説明しなかったこと。かつ生産部門がギリギリの発注しかせず在庫を絞っていたことが販売できなかった原因でした。そのしりぬぐいを QA の担当者がしてくれました。担当者が資料入手、和訳、説明資料を作成してくれました。そして筆者(QA長)と一緒に当局に説明しました。難しいテーマを担当者が頑張ってくれたのです。QAには研開から難しいテーマが来ます。これから難しいテーマを担当するとマイナス評価されるなら、仕事を任せることができませんし、誰も引き受けてくれません。このことを信頼性保証本部の人事委員会で説明し、かつ、「担当者をマイナス評価するなら、組織長である私(QA長)をマイナス評価してください」と豪語しました。

評価のフィードバックで、総括から「お前(QA長)をマイナス評価した」と言われました。担当者がマイナスにならなかったのは良かったのですが、どう考えてもマイナス評価される理由がありません。そこで、「百歩譲ってマイナス評価は受けますが、問題は研究開発と開発薬事部、かつ生産部門がやるべきことをしなかったからです。QAはそのフォローをしたのです。少なくともその部署の関係者もマイナス評価でしょうね？」

「当たり前は。お前だけでない」(総括)

「本当ですか？ だったらご確認をお願いします」

「わかった」(総括)

半年後の評価のフィードバック時に、この件を尋ねました。

「ところで、あの件、私以外の人の評価はどうでしたか？」

「マイナス評価はお前(QA長)だけだった」(総括)

正しく評価することがいかに難しいか。きっと承認を取得したということで逆にプラスの評価をもらっていたかもしれません。こんな評価をしていたら、よほどの使命感がないかぎり、QAで頑張ろうと思いません。こんな人事評価をしていても人事担当者はマイナス評価になりません。品質を良くしたいなら、品質関係者を先ずは適正に評価することが基本になります。

3) 製造販売承認書と製造場所/方法の実態との齟齬

(1) 回収理由 2013年4月24日

原薬「ラニチジン塩酸塩」に関し、製造販売承認書に記載されている製造方法のうち、中間体について他の中間体製造業者にて製造されていることが発覚したため、「ラニザック錠75」「ラニザック錠150」の対象ロットを自主回収することを決定致しました。

本事象判明当初は、2012年10月に入荷しました原薬4ロットを使用し、既に製造所から出荷しました製品すべてを回収対象といたしました。

(2) 回収理由 2020年11月11日

原薬製造の最初の工程が製造販売承認書に記載のない製造所で実施されたことを確認したため、当該製造所を使用して製造された原薬を用いた製品を自主回収することとしました。

⇒

日本のレギュレーションを海外は知りません。ですので、中間体がもし、医薬品に該当し、それを他の製造所から購入していると、その製造所も外国製造所認定が必要になり、かつ製造販売承認書への記載も必要になります。こちらから確認(中間体はどこで製造しているかなど)を取ることが重要になります。

4) 申請中の申請事項に影響する変更が起きる場合

(1) 申請中に原薬の製造所の変更

・申請資料で使用した製造所の外国製造所が、更新しないために承認が降りる時点では、その製造所は登録されていないことになる。

・変更管理先の新しい製造所のバリデーションは、これから行われるので承認時までバリデーション/外国製造所認定申請/GMP適合性調査が間に合わない。

⇒安定性に使った原薬の製造所の外国製造所認定やGMP適合性調査も必要になります。レギュレーションを良く把握して対応する必要があります。

(2) 新製品の原薬の保管場所が申請中に外国製造所認定を廃止

⇒廃止したため、必要な申請資料の入手ができませんでした。このケースは他社がその保管会社と契約していたことで、そこを通してデータをなんとか入手できました。研究開発は申請に用いた原薬/製剤の製造場所等と契約し、データ提供を盛り込むことです。

(3)回収理由 2019年7月26日

本製品のバルクバイアルの保管施設が外国製造業者認定を取得しておらず、製造販売承認書にも記載されていないことが判明しましたので、該当するロットの自主回収を行います。

⇒

保管施設は盲点になっています。数社が同じ理由での製品回収を行っています。当局はこういう問題でも製品回収をさせていると認識することが重要です。そのためこちらから、「製造所出荷してから空港までの途中で製品を保管していませんか？」と質問することが必要です。

米国製造の新製品について、倉庫の盲点があるので、担当者に上記を確認していますか？と尋ねました。確認していなかったので確認してもらいました。そうすると製造所を出荷してから、空港に行くまでの間に、中間製品を保管していることがわかりました。

①外国製造所認定申請

②製造販売承認書に保管場所追記

の対応を直ぐに行いました。気がつかないと、後日当局の査察で見つかり、他社と同じように製品回収になってしまいます。リスク(品質の地雷)を残さないことです。

5) 導入品の実際の製造方法と製造販売承認書の齟齬

ある会社は承継後に製造販売承認書との齟齬発見し、当局に相談しました。責任は承継を受けた会社になります。確認が不十分だったのです。承継前に確認が必要です。

技術移管において、レギュレーション対応と品質確保(GMP/バリデーション/安定性)は両輪であると認識し、レギュレーションに関する知識を持つことです。そして技術移管時においてはレギュレーションの課題も話し合い、対応すべきことを箇条書きにして共通認識にして担当者を決めてフォローしていくことが、技術移管をスムーズに行う秘訣です。技術移管できたとは、新しく製造して販売でき、大きな苦情や製品回収を起さないということです。

多くの他社の失敗事例から学ぶことは気付きを与えてくれますので、とても重要です。そして気づいたら興味を持って調べたり対応することです。

以上