

第 1 章

////////////////////////////////////
PIC/S 及び改正 GMP が求める「原材料メーカー管理」
////////////////////////////////////

武州製薬(株) 田口 竜也 宮嶋 勝春

はじめに

近年、ブロックバスターと呼ばれる新薬開発が停滞し、さらに「2010年問題」¹⁾に見るように特許切れに伴う後発医薬品の台頭により製薬企業の経営環境は大きく変化している。この難局を新薬メーカーは、M&Aや経営資源の集中、研究開発拠点や生産拠点の集中化による低コスト化等で克服しているように見える²⁾。これがどこまで成功するかは、今後を待つことになるが、このうちの生産拠点の集約は、単にコストの問題だけではなく、サプライチェーンマネジメントの中で検討されるべきものであり、工場の適正配置とともに委託製造もその中の選択肢として含まれることになる。こうした背景があり委受託製造市場は拡大を続け、詳細は本書第5章の中で紹介されているが、2020年の市場規模は2002年と比較し600%へ拡大するとの予測がある³⁾。つまり、医薬品製造は、委受託製造を抜きに考えられない状況となっているともいえる。そして、今日各国ともいろいろな規制文書の中に委受託製造において遵守すべきことを記載するようになってきている。委受託製造を考えている製薬会社(そしてそれを使用する患者たち)は、受託製造企業に対して次の2つの厳守を求めている。1つは、製品品質であり、もう1つは安定供給である。本章では、この2つのどちらにも大きく影響する医薬品の製造に使用される原材料・資材の管理について、どのような対応が求められているのか、どのような課題があるのか等を、規制文書の内容と合わせて紹介する。なお、後述するが、こうした取り組みは、単なる製造管理・品質管理(GMP)だけではなく、流通段階における医薬品、原材料・資材の管理も関係しており、“輸送・保管過程における医薬品の品質を確保することを目的とした基準(Good Distribution Practice : GDP)”⁴⁾とも密接に関係してくる問題である。

1. 委受託製造の現状と課題

2005年改正薬事法が施行され、製剤の全面委託が解禁となり委受託製造市場は“はじめに”で述べたように過去10年間(2012年/2002年)で3.5倍もの伸びを示している。その具体的な理由であるが、①長期収載品等薬価が低くコスト低減が求められている、②生産量が少ない、③OTC(Over The Counter)製品のような生産量の増減が大きく、価格インパクトが大きい、④建屋・設備老朽化による業務許可が困難となった場合、⑤BCPの一環として、等が挙げられている⁵⁾。

しかし、佐久田の報告⁶⁾やKasaiの報告⁷⁾に見られるように、委受託製造には委託側も受託側もリスクが伴っていることを十分理解すべきである。

(1) 委託側のリスク(一部変更)⁶⁾

(a) 委託後の管理監督に関するリスク

- ⇒ ・ 変更管理
- ・ 逸脱処理情報の連絡要否レベルの認識のずれ
- ・ 品質(特に外観品質等)に関する基準や考え方の不一致
- ・ 品質情報調査の遅延等

(b) 製販の要求事項が達成できないリスク

- ⇒ ・ 異物等, 承認規格以外の項目に対する意識のずれ
- ・ 自国(海外)の品質水準で判断され, 日本の要求を理解してもらえない

(c) 自社技術・ノウハウ・設備が失われるリスク(技術損失)

- ⇒ ・ 工場経験のない人がGQPの変更逸脱管理を担当している
- ・ 委託先の技術を評価し, 判断できる人材を育む環境がない

後述するが, この中で(a), (b)のリスクは, 近年受託側で原材料資材を購入することが増えていることに加えて委託製造の拡大で技術損失も生じており, こうしたリスクに対するマネジメントの重要性がますます高まっている。

(2) 受託側のリスク(抜粋)⁷⁾

(a) 提供される情報の不足

(b) 委託元の技術損失に伴う技術上の課題

(c) 情報・技術漏えい

この中で, (a)の問題は受託を成功に導くために極めて重要なものとなっており, 本章“2. 規制文書に見る委受託製造に関する事項”で詳細を解説するが, 規制文書の中にも委託側の遵守事項として位置付けられている。委託元が有する情報量により, 委受託製造の成否(時間, コスト, 品質等)が左右されると考えるべきであろう。

また, 受託が失敗する理由として, 佐久田は図1に示すような理由を挙げている⁶⁾。

この図1の中で特に注目すべき点は, ①GMPが守られていない, ②コンプライアンス違反, の2つであろう。この2つは, 何も委受託製造のみに求められるものではないが, 製造販売業者から見たとき信頼関係を裏切るような行為であり, 受託製造企業は重く受け止める必要がある。委受託製造市場が大きく成長する中で, 委受託製造企業はGMP遵守はもとより規制当局が委受託製造に求める要求事項に十分こたえる義務を有しており, それが最終的には患者に対する責任であると理解すべきであろう。筆者は, こうしたことは, 医薬品の品質に大きく影響

第 3 章

原材料の品質管理における規格値設定と各種試験法

武州製薬(株) 仙波 光一郎 山口 真里子 石田 剛彦

はじめに

医薬品製造販売業者が医薬品の承認申請を行う際には、当該医薬品製造に使用する原材料の規格及び試験法を設定し、申請資料として提出しなければならない。その際、申請国の局方に従って規格及び試験法を設定することで、スムーズな承認を得ることが可能となる。また、局方に記載されていない原材料については自社規格として設定する場合もあるが、適切な公定書から引用することも有効な手法である。本章では、原材料の品質管理を行う上での規格値設定と各種試験法について、原材料管理の重要性、規格及び試験法の設定と管理、原材料の品質管理における最近のトピックスを紹介する。

1. 原材料管理の重要性

自社で原材料の受け入れ試験を実施し、管理していくことは高品質な医薬品を安定的に製造するために重要な工程である。ここでは、本章の目的である原材料の品質管理における規格値設定と各種試験法の重要性についてFDAのWarning Letter及びPIC/S参加機関のアンケート調査結果に関する論文を基に紹介する^{1,2)}。

1.1 FDAのWarning Letterから見た原材料管理の重要性

Jeanne Moldenhauerは、2000年から2010年の間に行われたFDAのGMP査察における指摘事項について調査し、データとしてまとめている。調査では、指摘事項を無菌製剤と非無菌製剤の製造工程に区分し、指摘内容が21 CFR part 211で規定されているGMP要件のどのセクションに抵触しているのかを分析している。また、21 CFR part 211のセクション毎に指摘事項の数を集計、評価し、ランク付けを行っている。そのランク付けでは、指摘の数が最も多いセクションをランク1とし、無菌製剤でランク33、非無菌製剤でランク44までランク付けしている。

次に、無菌製剤、非無菌製剤の中で指摘事項の数が多く、本章に関係するセクション及び指摘事項の内容を示す。

§ 211.160 試験室管理に関する指摘事項

本セクションは、無菌製剤ではランク7、非無菌製剤ではランク1とされ、主な指摘事項の内容は以下の通りであった。

- ・科学的に妥当で適切な規格を確立していない
- ・新しい試験法が感度(定量限界)、直線性、真度または適切な精度を含んでいない
- ・分析法バリデーションが不適切である
- ・分析法が不適切である

§ 211.165 試験及び出荷判定に関する指摘事項

本セクションは、無菌製剤ではランク7、非無菌製剤ではランク5とされ、主な指摘事項の内容は以下の通りであった。

- ・原材料の規格が不適切である
- ・サンプリングや試験において判定基準を設定していない

これらをまとめると、FDAは原材料の受け入れ試験において、適切な規格、判定基準及び十分な分析法バリデーションを要求していることがわかる。また、いずれのセクションも上位にランク付けされていることから、FDA査察官が品質管理部門を査察するに当たり、原材料の規格及び試験法の設定に着目していることが明白である。

1.2 PIC/S参加機関におけるGMP査察の指摘事項から見た原材料管理の重要性

FDAは情報公開法で求められている通り査察結果を公開しているが、PIC/Sはその参加機関の査察結果を公開していない。一方で、PIC/SはGMP基準の制定やガイダンス文書の作成及び査察官の教育訓練について参加機関の相互協力、ネットワーキングを促進する活動を行っている。Hans Smallembroekらは、2011年11月にPIC/Sで開催されたワークショップ(PIC/S参加機関によるGMP査察で指摘された項目について、その類似性及び相関性を研究するワークショップ)の事前調査として行われた次のアンケートの結果を分析している(表1)。

アンケート調査の中で、Hans Smallembroekらは、①件数が多い項目、②内容が重大である項目の両面から指摘事項を分析しており、その中で本章に係る「原材料管理」は、①②の両方で該当項目として挙げられている。また、Hans Smallembroekらは、PIC/S参加機関内でGMP査察における指摘事項の調和が取れていると結論付けている。つまり、PIC/S参加機関によるGMP査察では「原材料管理」が確実に問われることを意味している。

第 8 章

原材料・資材におけるトラブル事例と 逸脱変更管理・対応事例

武州製薬(株) 横山 真吾 前島 義則 宮嶋 勝春

はじめに

医薬品製造において、原薬を除く原材料・資材の品質管理・安定供給は極めて重要な問題である。それを示す典型的な例が、2007年3月に発生した信越化学工業(株)直江津工場の爆発火災事故である¹⁾。この事故により多くの企業で製品の製造に支障が出る事態となり、厚生労働省は緊急処置を迫られることとなった²⁾。医薬品製造の場合、とかく原薬の品質、施設の環境管理、逸脱/変更管理、QC試験室管理等に話題が集中するが、こうした製造に使用される原材料・資材に係わる問題も極めて重要になっているのである。そうした中で2013年8月30日GMP施行通知の改定(薬食監麻発0830第1号)³⁾が行われ、新たに“原料等の供給者管理”が明記された。その結果、“供給者と取り決めた内容に従って製造及び品質の管理ができていることをリスクに応じて適切に確認すること”等が義務付けられることとなった。この改定のポイントについては、本書“第1章 PIC/S及び改正GMPが求める「原材料メーカー管理」”の中で紹介されているが、これにより原材料・資材に係わる問題が解決したわけではなく、逆に企業にとって新たな課題が生じることになったといえる。例えば、“リスクに応じて適切に”とは、具体的にどのようにしたらよいのか、議論の残るところである。当社は医薬品の受託製造を専門とする会社であるが、近年の委受託製造市場の拡大とともにこれまで委託元から提供されていた原材料・資材が自社購入に変わりつつある。つまり、原材料・資材の問題は、イコールビジネスに直結する問題となっており、今回のGMP施行通知の改定に伴う対応は極めて重要な要素となっている。本章では、原材料・資材に係わるトラブルの事例を紹介するが、こうしたトラブルに対して適切な対応を取ることが、本書のテーマである原材料・資材の適切な管理につながるものであり、同時に委受託製造に対する信頼感にもつながっている⁴⁾。

1. GMP下における逸脱・変更管理

GMP下で実践すべきことは、“GMP3原則”と呼ばれているものの中によくまとめられている⁵⁾。この1番目“ヒトによる間違いを最小限にする”と3番目“高い品質を保つ仕組みをつくる”が、逸脱と変更管理に係わる事項である。1番目で、ヒトによるミスを防ぐことが困難なことを認め、その上でミスを防ぐ仕組みづくりが求められている。特に逸脱原因の80%はヒューマンエラーによるものだとの報告⁶⁾もあり(図1)、ヒトによるミスをいかに防ぐかが大

第 11 章

海外製造所への効果的な監査と監査員教育

はじめに

2005年の薬事法改正により医薬品製造の全面委託が解禁されたことに伴い、医薬品製造の外注化、委委託が急速に進んでいる。医薬品医療機器総合機構のホームページ(HP)にある外国製造所認定(平成26年4月1日現在)では医薬品及び医療機器の外国製造所数は10,197で、このうちアジア諸国(ロシア、中東、アフリカを除く)は3,292(32%)¹⁾に上ることから、原薬、賦形剤、包装資材等の原材料をコストの安いASEAN諸国、インド、中国、韓国等アジアの製造業者に製造委託し、医薬品、医療機器等の製造に使用することが増えてきたといえる。

今後、日本に導入されるであろうPIC/S GMPは1989年以降EU-GMPと同調して確立されたため、GDP部分を除き、同等であるといえる。また、弊社のGlobal directivesやStandards類はEU-GMPを始め、WHO GMP、アメリカのcGMP等関連法規を参照して構築されている。

そこで本章では、規格値変更/変更管理にとどまらず、品質確保として「海外製造所の効果的な監査と監査員教育」について、海外委託業者とその製造所(以下「海外製造所」とする)のGMP監査に絞って弊社の実例を交えてできるだけわかりやすく述べる。

1. 海外製造所の監査

1.1 海外製造所を監査するにあたって

PIC/S GMPやEU-GMP Volume 4では委託製造に関して次のように規定されている。「全ての委託者の品質システムは受託者に適用される。委託者は全ての委託業務管理に責任を有する」²⁾、「委託者は委託業務に関する記録、結果を照査し、評価する責任を有する」³⁾、「契約上、委託者が相互に合意された契約に基づいて受託者の業務を監査することが許容される」⁴⁾

したがって海外監査をするにあたり、まず海外委託業者との間に秘密保持契約、委委託契約等のビジネス契約と品質取決め書、製品仕様書等の品質契約が締結されていることが前提となり、それに基づいて監査が計画・実施される。

次に委託業者リストに基づいて、監査の頻度を決めて監査の計画を立て、実施し、フォローアップする、いわゆるPDCAのサイクルを回す。このフローをきちんと管理することが大切である。弊社では、委託業者をデータベース化して取決め書、監査や監査員を管理している。

1.2 監査の目的とタイプ

GMP 監査には大きく分けて、承認監査、定期監査、For cause(原因究明)監査があり、その目的を明確にする必要がある。承認監査とは、委託業者を選定した後の初回監査で、問題がなければ取引を開始するが、監査後の是正措置が適切にタイムリーに示されないような問題があれば、別の委託業者を探すことも考える。定期監査は承認監査後に定期的に実施する監査で、監査頻度をどのように設定するかがポイントとなる。この点については後で述べる。「原因究明」監査は重篤な苦情、回収、不適合といった問題が発生した際に行う特別監査で、発生した都度、緊急で行う。

他方、実地監査か書面監査かという分け方もある。弊社では海外製造所であっても実地監査が基本である。しかしながら実地監査が困難な場合はGMP 質問票で代用することがあり、その場合にはフォローアップとして実地監査を計画するようにしている。監査費用の問題で書面監査を行う場合もあると思うが、委託業者がGMP 不適合で製品回収となった場合にかかるであろう費用や社会的な信用失墜等デメリットも考慮して、総合的に実地監査のメリット・デメリットを考えた方がよい。「百聞は一見にしかず」である。

1.3 監査頻度

まず委託業者の種類に応じて基本頻度を定める。例えば、

- ・無菌製剤製造は毎年
- ・原薬、重要出発物質、無菌製剤の直接容器、非無菌製剤は2年に1度
- ・その他の出発物質、溶剤、非無菌賦形剤、非無菌製剤の直接容器は3年に1度
- ・二次包装資材は4年に1度

基本評価は委託業者のある程度の情報があれば、リスク分析により頻度を定めることもできる。例えば、原材料製造業者では以下のようなパラメータとその評価尺度が挙げられる。

- ・原材料の性状：原薬/原薬以外の重要または複合原料/一次包装資材/二次包装資材
- ・製造工程の種類：無菌製造である/バイオーバーデンまたはエンドトキシン管理されている/人または動物由来原料を用いた製造
- ・バックアップサプライヤーの有無：承認されたサプライヤーであるか否か
- ・承認されたサプライヤーに対する薬事、品質、安全面で要求される文書：最低限要求される文書が不足/要求される文書が整っている/更に品質取決め書が締結済
- ・試験省略の導入の有無：原材料の受入れ試験は自社で試験/CoA での確認のみ(試験省略している)
- ・医薬品業界または自社グループ内での認知度：低/中/高

第 13 章

サプライチェーンマネジメントにおける留意点

はじめに

医薬品のサプライチェーンマネジメントは、“原材料が輸送され医薬品が製造されるまでの原材料管理(マテリアルコントロール)”及び“出荷された医薬品が医療機関に供給されるまでの流通管理(ディストリビューションコントロール)”の大きく2つに分けることができる。本章では、前者の原材料管理を対象として、解説を行う。

近年、医薬品のサプライチェーンが複雑化・多様化しており、高品質な医薬品を安定供給するためのサプライチェーンマネジメントの重要性は、一層高まってきている。PIC/SのGMP¹⁾の5.26項では、「出発原料は関連する規格書に記名されている承認された供給者からのみ、また可能であれば生産者から直接に購入されること」とされており、供給者の管理は国際的な要求事項となっている。また、2013年に改訂されたGMP施行通知(平成25年8月30日、薬食監麻発0830第1号)²⁾においても、「原料等の供給者管理」の項目が新たに盛り込まれ、日本においても要求事項となっている。

サプライチェーンマネジメントに関しては、各社にてさまざまな対応・取組みを行っているものと思われるが、その一方で、GMP不適合による原薬の供給停止といった事態が生じており、製薬業界における大きな課題となっている。また、それ以外にも、安定的なサプライチェーンを妨げる要因として、製造業者の倒産、製造所の急な移転、異常・逸脱等による原材料の納入遅延、事故、火災、天災、価格の高騰、資源の枯渇、不作、不漁等をあげることができ、安定供給のためには、これらのさまざまな課題に対しても適切に対応することが求められる。

本章では、サプライチェーンマネジメントの中で、製造業者の選定における留意点について解説を行う。また、社内マネジメント体制に関する留意点についても述べる。

なお、サプライチェーンマネジメントを適切に行うためには、ICH Q10³⁾を活用することが有用であり、本章の内容も、ICH Q10の考え方を参考にしている箇所が数多くある。ICH Q10を参照しながら本章をご覧くださいと、より理解が深まるものと思われる。

1. 製造業者の選定における留意点

1.1 製造業者選定における課題

製造業者の選定は、サプライチェーンマネジメントの初期段階の活動であるが、その後の長

期にわたる製造業者管理を適切に行うためにも非常に重要な活動である。製造業者管理において苦勞することを例示すると、“レスポンスの遅さ”，“GMPレベルが高いとはいえない”，あるいは“要求品質レベルを理解してくれない”等といったことがあげられる。一方で，これらの苦勞する点は，製造業者の選定後に改善することは難しいともいえる。そのため，むしろこれらを選定時の評価項目ととらえ，製造業者管理時に苦勞しないように製造業者を選定することが重要である。

一例として，製造業者選定への品質保証部門の関与について取り上げる。PDA 製薬学会 QAQC 委員会サプライチェーンマネジメント分科会によって行われた「製造業者管理の実態に関するアンケート」⁴⁾ (以下，「実態アンケート」とする)によると，製造業者管理の担当部署は，品質保証部門(コーポレートQA及びサイトQA)が97%を占めているにも関わらず，製造業者の決定者としては品質保証部門が突出した比率を示しているわけではないことが報告されている。製造業者管理の主管部署といえる品質保証部門が，選定に対しての関与が十分でないのであれば，管理時に苦勞しないような選定は難しくなるといえる。

また，製造業者選定において，品質は特に重要視しなければならない点ではあるが，それ以外にも安定供給，コスト，環境，薬事等といった多くのファクターを考慮したうえで選定を行うことも必要である。よって，これらのファクターに関連する部門の製造業者選定への関与も当然必要となる。例えば，安定供給の面では，将来の自社生産量を見越したうえで「製造業者が必要な生産能力を有しているか否か」といった点等を選定の段階において考慮しておかなければならない。このような場合，生産や購買といった部門の関与が必要となってくる。適切な部門が適切に関与して製造業者選定が行われているかどうか，選定時における1つの大きな課題である。

また，実態アンケートによると，「製造所選定のための基準を持っているか?」という質問に対して，「持っている」が48%，「持っているが不十分」が30%，「持っていない」が22%ということが報告されている。また，「製造業者の選定手順・方法に関する手順書，マニュアルの有無」という質問に対しては，「ある」が49%，「ない」が51%ということが報告されている。これらのアンケート結果は，選定に関する基準や手順，マニュアルが十分に整備されていないことを示している。言い換えれば，適切な方法で製造業者選定が行われていないということであり，これが製造業者選定におけるもう1つの大きな課題である。

以上のことを踏まえたうえで，次より製造業者選定のプロセスについて解説を行う。

1.2 製造業者選定のプロセス

製造業者選定のプロセスについて，一例を図1に示す。