

医薬品等製造業者への GMP 調査における指導事例について

富士健康福祉センター

○渡邊由佳、堅田将太、大坪昌広、望月康生

【はじめに】

薬事監視第一機動班は、県内の医薬品等製造業者への GMP 調査を実施しており、医薬品等製造業者における製造管理及び品質管理の基準に関する省令の遵守状況、実際の製造方法と製造販売承認書の内容との整合性等を確認している。

近年、製剤製造所の GMP 調査において、製造販売承認申請書等に複数の原薬製造所が同一の原薬を製造するとの記載があるものの、一部の原薬に係る評価が不足していたとして指導に至った事例が散見されている。例えば、図 1 のような、原薬製造所 A 及び B で原薬が製造される場合、原薬 I 及び I' は異なる製造所で製造されているため、粒子径等の製剤製造工程に影響を与え得る物性が異なっている可能性がある。そのため、製剤製造所 C では、原薬 I 及び I' のいずれを用いても目的とする品質の製品が恒常的に製造できることを確認する必要がある。また、GMP 省令においても、新たに医薬品等の製造を開始する場合、バリデーションを行い、製造手順等について検証することが求められていることから、承認申請書等に記載された原薬、製造方法による評価が必要であると考えられる。

本発表では、上記の事例に係る指導に至った原因と、本件から考察した医薬品等製造業者への指導方法に関する課題等について報告する。

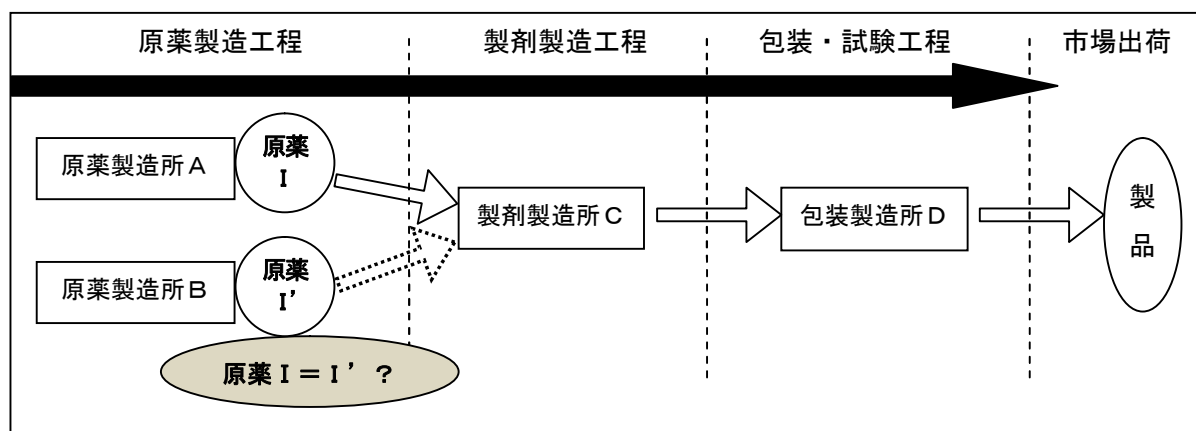


図 1 複数の原薬製造所で同一原薬が製造される製品のイメージ

【目的】

近年の GMP 調査において確認された一部の原薬に係る評価が不足していた指導事例から、医薬品等製造業者における管理状況を分析し、指導方法に関する課題を考察することで、今後の医薬品等製造業者の製造管理及び品質管理体制の向上に寄与する。

【方法】

当班が平成 30 年度から令和 2 年度の上半期までに実施した製造販売承認申請又は製造販売承認事項一部変更承認申請に係る GMP 調査品目のうち、承認申請書に、複数の原薬製造所で同一の原薬が製造されると記載されていた製品について、集計及び分析を行う。

【結果】

該当する製品は計18件であった。そのうち、一部の原薬に関する評価が不足していたとして指導に至った事例は8件であり、調査の実に約半数が指導対象であった（図2）。

8件の指導事例について、指導に至った経緯は表1のとおりであった。製品標準書等に、一部の原薬が規定されていない事例は6件であった。また、原薬間の物性に係る評価等、同等性を確認していない事例は5件であり、同等性を確認していたものの、調査時に根拠となる資料が提示されなかった事例は1件であった。全ての事例において、バリデーションの計画、評価等が一部実施されていなかった。これらの理由として、バリデーションに対する認識不足や必要な情報を入手する体制の不足等が挙げられた。

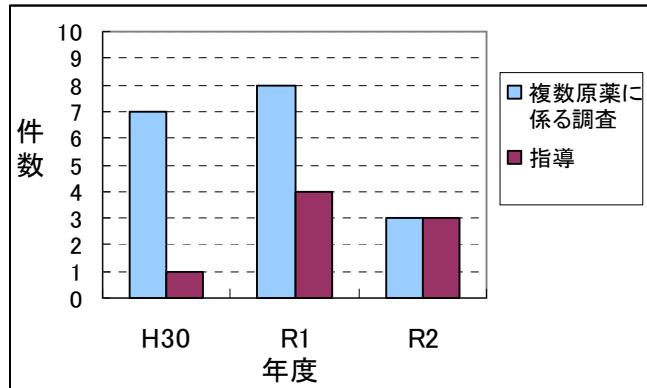


図2 年度別指導件数

8件の指導事例について、指導に至った経緯は表1のとおりであった。製品標準書等に、一部の原薬が規定されていない事例は6件であった。また、原薬間の物性に係る評価等、同等性を確認していない事例は5件であり、同等性を確認していたものの、調査時に根拠となる資料が提示されなかった事例は1件であった。全ての事例において、バリデーションの計画、評価等が一部実施されていなかった。これらの理由として、バリデーションに対する認識不足や必要な情報を入手する体制の不足等が挙げられた。

表1 各指導事例の概要

事例	原薬の製造所数	調査時の状況			指導に至った経緯
		製品標準書等への規定	同等性確認	バリデーション	
1	2	1原薬	なし	1原薬	・製品標準書には1つの原薬のみ記載されていた ・2つの原薬の同等性は確認していたものの記録等が提示されなかった ・2つの原薬のPQ ^{注1)} は実施していたが、1つの原薬のPV ^{注2)} は計画書案の状態であった
2	2	1原薬	なし	1原薬	・製品標準書には1つの原薬のみ記載されていた ・2つの原薬の同等性について確認を行っていなかった ・1つの原薬についてPVの計画等を行っていなかった
3	2	1原薬	なし	1原薬	
4	2	1原薬	なし	1原薬	
5	3	1原薬	なし	1原薬	・製品標準書には1つの原薬のみ記載されていた ・3つの原薬の同等性について確認を行っていなかった ・1つの原薬についてPVの計画等を行っていなかった
6	2	2原薬	あり	1原薬	・製品標準書には2つの原薬が記載されていた ・2つの原薬の同等性について確認していたが、バリデーション計画書等に記載がなかった ・1つの原薬のPVIについてバリデーション計画書等に明記されていなかった
7	2	2原薬	あり	1原薬	
8	2	1原薬	なし	1原薬	・製品標準書には1つの原薬のみ記載されていた ・2つの原薬の同等性について確認を行っていなかった ・1つの原薬についてPVの計画等を行っていなかった ・受託製造時の確認不足により原薬が複数存在している認識がなかった

注1): 適格性評価、注2): プロセスバリデーション

【考察】

1 指導に至った原因の推察

本事例で指導に至った原因は以下の点に由来すると考えられた。

- ・評価が不足していた原薬は、通常使用するものではなく、安定供給を目的とした予備的な位置付けの原薬であったため、承認後は、主とする原薬のみを使用する予定であった。このことから、医薬品等製造業者は、予備的な位置付けの原薬について調査時点での評価は不要と誤認していた。
- ・医薬品等製造業者が医薬品等製造販売業者から製造を受託する際、必要な情報を適切に入手することが出来ておらず、必要なバリデーション等の計画及び評価を適切に実施できていなかった。この背景として、製造業者が製造を受託する際のチェック体制が不十分であったことが確認された。

2 医薬品等製造業者等への指導に対する課題

- ・ 8件の指導事例のうち7件において、全ての原薬に係るバリデーション等の計画及び評価が実施されておらず、評価の対象とすべき原薬の範囲に関し、誤認が確認された。当該指導は、指導事例の約9割を占めており、製造所における認識不足が示唆されるため、製剤化にあたっては、いずれの原薬を用いても目的とする品質の製品が恒常的に製造できることを確認することについて、周知徹底が必要と考えられる。
- ・ 製造を受託する際のチェック体制が不十分であった事例については1件のみの確認であったが、管内には指導に至った製造所と同様の受託製造を主とする製造所が多数あるため、他製造所においても同様の指導に至る潜在的なリスクがあると考えられる。

【今後の対応】

承認申請書に複数の原薬製造所で同一の原薬が製造されると記載されていた18件の事例のうち、一部の原薬に関する評価が不足していたとして指導に至った事例は8件と高い割合で確認されたことから、指導件数の低減のため、現在の業務スキームの中で当班が実施可能な事項として、以下が考えられる。

- ・ 医薬品製造業者等品質管理講習会を活用した周知を行う。
- ・ 約2～3か月前に行うGMP調査の日程調整で、品目の確認を行う際に、原薬に関する情報についても確認を行う。
- ・ GMP調査の事前資料を受領する際に、原薬製造所の情報やバリデーションの実施状況等について確認を行う。
- ・ 製造を受託する際のチェック体制が不十分であった事例については、主に受託製造を行う製造業者へ水平展開として、調査時に製造受託時のチェック体制の確認を実施する。

以上のように複数の場面において、繰り返し確認を行うことで、製造業者に対する意識付けが可能であると考えられるため、上述の対策を実践に移したい(図3)。

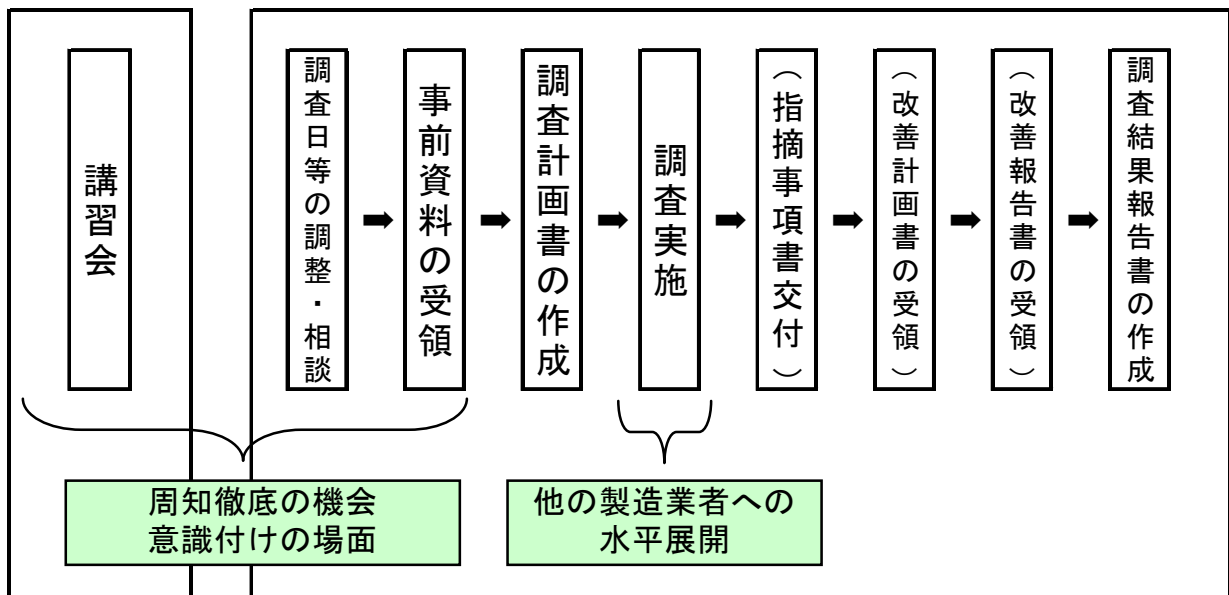


図3 機動班の業務における周知のポイント

これらの対応を通じて、同様の指導事案の発生を抑制し、県内で製造される医薬品等の品質の確保、県内医薬品等製造業者の製造管理及び品質管理体制の向上に寄与したいと考える。