

〔総 説〕

ジェネリック医薬品における GMP のありかた

～製造・品質管理の変遷と問題点

GMP for Generic Drugs

— Changes and Issues Concerning Manufacturing and Quality Control —

川俣 知己 TOMOMI KAWAMATA

日本ジェネリック製薬協会 品質委員会

Summary : Many healthcare professionals are concerned about the quality of generic drugs owing to the misinterpretation that such drugs are manufactured by small companies who conduct sub-standard manufacturing and quality controls. However, concerning the manufacturing of pharmaceutical products, both brand companies and generic companies have to comply with the same strict regulations ; therefore generic companies manufacture drugs to the same standard as brand drug manufacturers.

The history of quality control of medicines in Japan dates back to the Edo era, and such controls have improved through advances in technology and globalization, especially through the 2005 amendment of the Pharmaceutical Affairs Law under which the manufacture and sales system for pharmaceutical products was improved considerably.

While promotion of the use of generic drugs has been sought, the environment surrounding the generic industry has witnessed many changes, bringing with them a variety of issues. It is our intention to investigate the cause and background of these issues and work to acquire confidence in generic drugs.

Key words : generic drugs, GMP, quality control, overseas bulk drugs, history

要旨:ジェネリック医薬品は零細な製造業者が製造し、製造管理及び品質管理も杜撰であるとの誤解から、ジェネリック医薬品の品質を懸念する医療関係者が少なくない。全ての医薬品製造業者は、新薬、ジェネリック医薬品の製造を問わず、厳格な規制の下で管理されている。

我が国における医薬品の品質管理の歴史は江戸時代に遡るが、技術の進歩やグローバル化の環境により、年々進歩している。特に2005年の薬事法改正においては、医薬品の製造販売の制度が大きく進化した。

ジェネリック医薬品の使用促進が求められる中、ジェネリック医薬品を取り巻く環境も変化し、さまざまなトラブルも発生している。その原因と背景について考察し、ジェネリック医薬品の信頼性確保に取り組んで行きたい。

キーワード:ジェネリック医薬品, GMP, 品質管理, 海外原薬, 歴史

はじめに

医薬品製造技術の進歩とともに、医薬品製造にかかる製造管理及び品質管理に関する規制も進歩して

きている。ジェネリック医薬品については、知名度が低かった企業が製造していることもあり、医療関係者の中にはその製造管理及び品質管理を懸念する向きがある。医薬品の製造管理及び品質管理につい

* 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-3-4

TEL : 03-3279-1890 FAX : 03-3241-2978

E-mail : kawamat@yg-nissin.co.jp

〔筆者略歴〕

・学歴

1982年 日本大学理工学部薬学科 卒業

・職歴

2006年 日新製薬株式会社 取締役企画開発部長

2007年 日本ジェネリック製薬協会 品質委員会委員長

2010年 日新製薬株式会社 常務取締役信頼性保証本部長

2013年 日本ジェネリック製薬協会 品質委員会副委員長

・専門分野

研究開発, 品質保証

ては大小関係なく、国が定めた薬事関連法規並びに GMP 省令等により厳しく管理され、新薬もジェネリック医薬品もその差はない。今回は GMP の変遷の歴史とジェネリック医薬品をとりまく現状、さらにジェネリック医薬品ならではの問題について考察する。

薬事監視行政の歴史

我が国における医薬品の品質確保の取り組みは、江戸時代、徳川吉宗による享保の改革に遡る。薬品の品質検査センターとして「和薬種改会所（わやくしゅあらためかいしょ）」を設置し、検査に合格しない医薬品の販売を禁止したのが始まりである。

その後、1870 年（明治 3 年）には「売薬取締規制」、1873 年（明治 6 年）に「薬剤取締之法」が施行され、医薬品取扱いの基本規制が成立している。

1886 年（明治 19 年）には「日本薬局方」が公布され、翌年施行された。1889 年（明治 22 年）には「薬品営業並薬品取扱規則」（薬律）が公布され、薬剤師や医薬品製造販売業者の活動について規定され、その関連省令により「日本薬局方」に適合しない医薬品の販売などが禁じられた。

こうして、不良医薬品取締りの基礎はできたものの、この時代の医薬品は、医薬品製造販売業者の店舗の奥で家内制手工業として生産され、門外不出、一子相伝などの技術継承も珍しくはなかった。

1941 年（昭和 16 年）には、日本医薬品生産統制株式会社及び日本医薬品配給統制株式会社が設立され、製造者は前者に、販売者は後者に所属するものとされた。

1943 年（昭和 18 年）には「薬事法」が制定され、医薬品に関する従来の諸法令がまとめられ、さらに医薬品の製造業に許可制を導入するなど規制が進歩した。

第二次世界大戦中には混乱と物資の不足により粗悪な医薬品も流通していたが、戦後の復興を目指し、1948 年（昭和 23 年）、新規の法律として薬事法が制定された。これにより国による許可事項は大幅に見直され、医薬品の製造業、流通業などは国または都道府県への登録制となり、医薬品産業は戦時中の統制経済から脱却することとなった。

その後、1960 年（昭和 35 年）「国民皆保険」を基本とする健康保険制度を発足させるため、現行の薬事法が施行され、翌 1961 年（昭和 36 年）の「薬局等構

造設備規則」により、薬局及び医薬品・医療機器の販売業、医薬品・医薬部外品・化粧品・医療機器の製造所等の構造設備についても基準が定められた。

GMP 省令の制定

GMP（Good Manufacturing Practice）は、1964 年アメリカで施行された。背景にはオートクレーブ滅菌された注射剤のロットの一部が汚染されており、多くの患者が死亡する事件等があった。それまでの薬事規制は、製造施設及び設備が適格で、製造された医薬品が規格に適合することが求められていたが、規格試験を実施するのは、ロットから抜き取ったサンプルであり、ロット全体が規格に適合していることを保証するためには、製造方法そのものも手順書により厳密に規定され、その通りに製造されているかを照査することが求められた。GMP の根本は、「いつ、誰が作業しても、必ず同じ品質の製品を作る仕組み」を要求するアメリカ的な考えであり、職人やマイスターの芸術的な技術が評価されてきた文化とは趣旨を異にするものでもあった。

1969 年には、WHO の総会で GMP の導入が勧告され、我が国においても、1972 年（昭和 47 年）に厚生省が導入検討を開始し、1976 年（昭和 51 年）には行政指導として、1980 年（昭和 55 年）には省令として施行された。その後 1994 年（平成 6 年）に改正とともに法令化され、1997 年（平成 9 年）には内容が大きく改正され、バリデーションなどが要件化された。

2005 年（平成 17 年）に薬事法が大きく改正施行された際にも、GMP もさらに改正され、変更管理や逸脱管理が盛り込まれた。

薬事法改正と委受託制度

2005 年（平成 17 年）の薬事法改正は、製造業と製造販売業とに業態が二分化され、品目の承認は製造販売業者が保有することになり、製造業者は製造販売業者より製造受託をする形となり、それまでの委受託製造とは、意味合いが大きく変化した。

もともと、医薬品の製造は医薬品製造承認を取得した製造業者が一貫して製造することが求められ、一部の特殊設備を必要とする製剤でしか委受託は認められていなかった。

委受託製造は、医薬品製造業者にとっては、受託者が持つ高度な、または特殊な技術や高価な設備を

利用して、高品質な医薬品の製造が可能となり、生産量が少ない場合などにも生産設備の償却リスクがなく、比較的低廉に対応できる反面、製造所が2カ所以上にまたがることにより、中間製品の移動による汚染の危険性が懸念されていた。しかしながら、医薬品の製造管理及び品質管理の技術は年々進歩し、1980年（昭和55年）のGMP省令の施行とともに、医薬品の受入試験、最終製品の試験検査、工程管理等の適正な実施が確保されてきた。

このような進歩を背景として、昭和59年10月の医薬品産業政策懇談会の最終報告において、合理的かつ効率的な企業活動を可能とするような許認可制度が求められ、同年12月の医薬品等の基本問題に関する懇談会の意見においても、一貫製造でなくとも品質管理が十分に図れる分野も増加しているとして、効率化や技術革新に対する柔軟な対応を確保するため、協業体制が可能な場合にはそれを目指すことが提案された。これらの提言を踏まえ、1986年（昭和61年）に委受託製造の取扱いを大幅に改める薬務局長通知が発出された。この通知は、それまでの特殊な工程等の委託製造に限るという制限的な取扱いから、委託者が医薬品製造業者として品質確保など保健衛生上の問題が認められない限り、ほとんどの製剤の工程について製造工程の一部の委受託を認める内容となった。

この時点では、委託者と受託者は、委受託製造を行う品目の医薬品製造承認と医薬品製造品目追加許可をそれぞれ取得する必要がある、承認及び許可を取得する事務処理期間が必要であった。

これに対して、1994年（平成6年）に区分許可制度が導入された。この制度は、それまで受託製造業者は、受託する製造品目毎に製造承認と品目追加許可を必要としていたが、これを廃止し、医薬品の製造区分毎の許可を取得することで、同一工程については製造品目を問わず製造することができるとしたものである。したがって、例えば秤量、混合、造粒加工及び打型の区分許可を取得した製造業者は、同様の工程により製造される複数の医薬品を複数の委託者から適時受託することが可能となった。委託者側も、区分許可を取得している製造業者に対しては、適切な技術移管が終了すれば行政手続きを経ることなく速やかに委託製造を開始することが可能となった。この制度により医薬品の製造は高度に効率化され、低コストで高品質な医薬品の安定供給に寄与した。

稼働率の低い製造設備を保有していた中堅のジェネリック医薬品の製造業者の多くは、新薬の製造業者や他のジェネリック医薬品の製造業者からの委託製造により飛躍的に経営を安定化し、より高い技術の蓄積を図ることができた。それまで医薬品は、製造承認を取得した製造業者が自ら製造することが主流であり、自らの経験のみに基づき製造されてきた。委受託製造が盛んになることにより、複数の医薬品製造業者が受託者に技術移管し、相互に製造管理及び品質管理の技術が磨かれた。大手製薬企業からは、中堅の受託製造企業に技術指導を行うとともに、受託製造企業からは、特殊技術や少量生産品目の切り替え生産のノウハウが提供され、医薬品産業全体の技術向上につながった。

薬事法改正と原薬製造

2005年（平成17年）の薬事法改正により製造業と製造販売業とに業態が二分化されたが、これに伴い、原薬の製造または輸入承認制度が消滅した。

それまでは、原薬と製剤を一貫して製造する製造承認と、原薬は原薬で製造または輸入する承認が存在し、製剤製造業者はこれを購入して受入試験を実施するところからはじまる、製剤の製造承認が存在した。

多くの先発医薬品製造業者は、新医薬品の創製段階から関わるので、原薬の製造方法等のノウハウは先発医薬品製造業者の知的財産である。これに対して、ほとんどのジェネリック医薬品製造業者は、原薬製造業者が確立した技術により製造された原薬を評価し、購入することによってジェネリック医薬品を製造している。これは、ジェネリック医薬品製造業者が個別に原薬の製造を行うよりも、複数のジェネリック医薬品製造業者向けに製造されたものを購入の方が、安価で高品質な原薬の調達ができるからである。

2013年時点で、ジェネリック医薬品のシェアは伸びたとはいえども、先発医薬品を含めたシェアの40%程度に過ぎない。これをジェネリック医薬品製造業者30社程度でしのぎを削るわけで、1社当たりのシェアは5%を超えることは稀である。この量の原薬をそれぞれのジェネリック医薬品製造業者が単独で合成したのでは、原薬価格が適正なものにはならない。

その結果、多くのジェネリック医薬品専門の原薬

製造業者が存在し、ジェネリック医薬品製造業者はこれを選定、購入することになる。また、多くの消費財同様、より安価で高品質なものを求めて海外に製造拠点を求めた結果、ジェネリック医薬品の原薬の製造も多くを海外に依存することになった。

こうした環境の中、製造販売承認制度が導入され、原薬製造所も原薬輸入業者も、医薬品製造販売業者からの委託を受けて原薬を製造する形態に当てはめることになった。

先発医薬品製造業者は、原薬を他社から購入することがあっても、多くは自社専用で、もともと先発医薬品のノウハウを移管して委託製造していたもので、製造承認から委託製造になっても大きな違和感は存在しなかった。一方、ジェネリック医薬品用の原薬は、もともと原薬製造業者のノウハウで製造されてきたもので、細かな技術情報を開示したのでは、そのまま安価な海外企業に情報が流出してしまうことを恐れ、ジェネリック医薬品の原薬製造業者はその技術情報を秘匿してきた。

製造販売承認制度に移管するにあたり、これらの技術情報は原薬等登録原簿（マスターファイル）制度により保護されることになり、製造販売業者は原薬の技術情報を知らないまま、製造販売承認上の責任のみを課されることとなった。

原薬製造業者が品質確保や生産効率の向上のため、マスターファイルに記載された製造方法を変更する場合においても、製造販売業者に対して、何をどう変更するか詳細な説明は不要で、変更にあたってどのような検証をしたかも説明されることはない。説明されるのは変更前後の原料の品質試験結果と安定性試験結果程度である。マスターファイルの記載事項変更には、変更登録申請または軽微変更届

出の手続が必要となり、製剤の製造販売承認取得者も承認事項一部変更承認申請または軽微変更届を提出することになるが、製造販売業者は何が変わったかを知らずに提出することになり、医薬品医療機器総合機構（PMDA）による審査で確認される。

変更登録申請と承認事項一部変更承認申請の場合は、事前申請となるので、PMDAの審査において不備や追加事項が要求されても承認されるまでは変更が始まらないので大きなトラブルに至るケースは少ないが、軽微変更届は、変更後30日以内に提出することとされ、原薬の変更がなされてから届け出がなされる。その後、当該変更が軽微変更届で処理できる範囲を超えていることが判明した場合、大きなトラブルとなる。さらに、原薬の製造方法変更にあたっては、マスターファイルの記載内容の範囲内での変更もあり、その場合は変更のための薬事手続きは不要であるが、範囲を超えているにも拘わらずこれを勘違いして軽微変更届を提出せずに、工程改善を行ってしまった例も見られた。

こうした不手際はマスターファイルの国内管理人の資質不足によるものである。

国内原薬製造業者の場合、マスターファイルの登録申請は原薬製造業者自身が行う。国内原薬製造業者はそれまで原薬の製造承認を取得しており、国内の薬事制度にも精通しているのが当たり前であり、不手際に至るケースは稀である。

一方、海外原薬製造業者の場合、PMDAと直接、登録審査に対応することが難しくなることから、日本国内に管理人を置くことが義務付けられ、PMDAへのマスターファイルの登録申請は国内管理人を経由して行われている。

Fig. 1に、海外原薬製造業者からの原薬調達の模

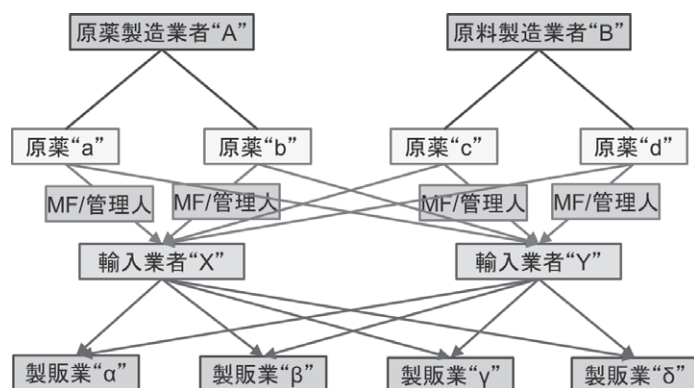


Fig. 1 海外原薬製造業者からの原薬の調達
(MF：マスターファイル)

式図を示した。この図では、原薬製造業者 A は原薬 a と b を製造し、輸入業者 X を介して製造販売業者 α と β に供給をしている。さらに、原薬製造業者 A は、輸入業者 X だけではなく、Y を経由して製造販売業者に供給することも珍しくない。

海外原薬製造業者の日本法人や旧輸入販売業の許可を取得していたものが引き続き国内管理人となった場合は、大きなトラブルに至るケースは稀であるが、海外原薬製造業者が複数の輸入販売業者を経由して輸出していた原薬については、どちらか一方に国内管理人を任せるわけにもいかず、第三者に国内管理人を委任するケースもあった。この国内管理人には業態として許可要件も資格要件もなく、責任を負う場面が存在しない。

Fig. 2 のように、製造販売業者 β が輸入業者 Y を介して原薬製造業者 A から原薬 a を購入する際に、マスターファイルの管理人は輸入業者 X 側の代理人で、輸入業者 Y と十分な連携が取れないことがある。

その場合、製造販売業者 β は、輸入業者 Y と原薬製造業者 A に加え、輸入業者 X あるいはそのマスターファイルの国内管理人と十分な連携が必要である。

国内管理人の中には、薬事知識の欠如から、海外の製造所からの「a slight change not to have an influence on the quality (品質に影響を及ぼさない軽微な変更である)」との連絡から、軽微変更届にて済ませてしまうケースが後を絶たない。海外の原薬製造業者においても、欧米のマスターファイル制度と日本のマスターファイル制度の違いを認識していることは稀で、こうしたコントロールを行うのは、国内管理人の最も重要な業務である。

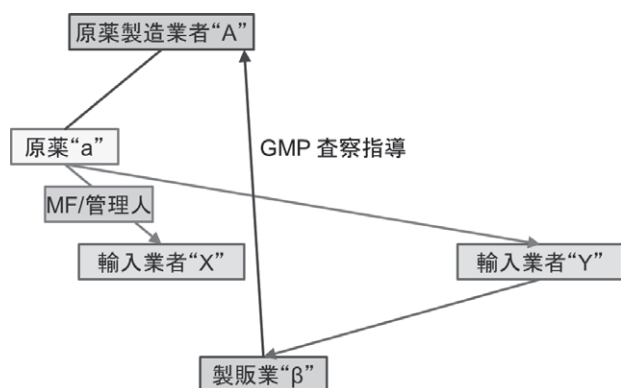


Fig. 2 海外原薬製造業者との GMP 連携
(MF：マスターファイル)

日本ジェネリック製薬協会としては、こうしたトラブルを受けて会員企業に対して、海外原薬製造業者が製造する原薬を使用するにあたっては、海外原薬製造業者の製造管理及び品質管理状態を監査するだけではなく、マスターファイルの国内管理人の資質についても十分に吟味するよう注意を促したところである。

こうした取り組みにより、2005 年（平成 17 年）の薬事法改正後に製造販売承認申請を行う品目においては、海外原薬製造業者選定時に、マスターファイルの国内管理人の評価も行うようになり、大きなトラブルに至ったことはないが、トラブルの多くは、薬事法改正時に、従来の原薬製造所と原薬輸入承認・許可を、みなしの取扱いにより記載整備したことの後遺症である。改正前に製造承認を取得した品目については、製造販売業者にマスターファイルの国内管理人の選択権がなく、いまだに資質不足の国内管理人が存在する。

製造販売業者にとっては、それまで永年トラブルなく安定供給を続けてきた海外原薬を、マスターファイルの国内管理人の資質を理由として、別の原薬製造業者に切り替えるという選択をするのは難しく、さらに、原薬製造業者を切り替えるためには、新たな原薬を使用して試作を行い、その品質や安定性を評価して、承認事項一部変更承認申請を行い、承認を得てからでなければ変更はできない。

しかもこうしたマスターファイルのトラブル事例で、原薬の品質が劣ったことはなく、品質向上、生産効率向上、新規設備への変更を図った結果であり、唯一、薬事手続きを踏まずに勝手に変更してしまったことによるトラブルである。国内管理人の資質向上を図るよう努めるのが最善の方法となってしまう。

PMDA もこうした事態を重く受け止め、国内管理人を対象とした指導講習会を定期的実施している。

海外原薬問題

昨年（2012 年）、国内のジェネリック医薬品の製造販売業者である A 社により、韓国の原薬製造所である B 社が製造する 2 つの原薬に対して GMP 適合性調査申請が行われ、8 月に PMDA による立入り調査が行われた。査察後、韓国 B 社のマスターファイル管理人および認定代理人である C 社と製

造販売業者である A 社に対して、韓国 B 社において GMP 管理上の重大な欠陥があったことが通知された。

韓国 B 社の GMP 不適合の内容は、①工程異常における逸脱管理の記録の不備、②教育訓練における記録の不備、③苦情処理の記録の不備、④製造工程の変更管理における記録の不備、⑤手順書等の定期的な見直しが行われていないことなどが中心であった。

また、この韓国 B 社が製造し日本国内に流通する他の原薬についても調査がなされ、国内の原薬製造所である D 社が製造する 3 種の原薬の上流工程が韓国 B 社によって製造されていることから、これらの原薬にも影響を及ぼすこととなった。

国内原薬製造所 D 社は、韓国 B 社に原薬の製造工程の一部を委託し、韓国 B 社により合成された重要中間体を受け入れてその後最終原薬としており、重要中間体の受入試験においても規格を満たし、最終原薬の品質には何ら支障を来すものではなかったが、韓国 B 社そのものの品質マネジメントシステムの問題に基づく GMP 管理が不適合であったことから、国内原薬製造所 D 社が最終製造する 3 種の原薬についても使用できなくなったものである。

日本の薬事法では、外国の製造所の認定をすることはできても、直接外国の製造所に改善命令を出すことはできないため、結果的に、この韓国 B 社が製造を担当した原薬を使用する、国内の医薬品製造販売業者に対して、薬事法第 74 条に基づく改善命令が出された。

該当する医薬品において、使用する原薬の製造所を複数確保し、医薬品製造販売承認を取得していた企業においては、代替原薬を使用することにより安定供給が継続されているが、韓国 B 社が製造する原薬のみを登録していた企業においては、代替原薬を追加する医薬品製造販売承認一部変更承認が得られるまでは供給を再開できないこととなった。

また、韓国 B 社においては、GMP 適合性調査の結果が不適合となったため、不適合事象を解消し、再度 GMP 適合性調査申請により適合性が確認されるまで、その原薬の製造・出荷ができない事態となった。

製造販売業者は、薬事法改正により、原薬の製造所の GMP 管理にも責任を持つことが求められてい

る。製剤の製造業者における原薬への責任は、受入れた原薬の品質のみならず、その原薬の製造管理及び品質管理手法そのものにも及ぶのである。

今回の韓国 B 社においては、製販 A 社及び管理人 C 社が直接、韓国 B 社の GMP 状況を確認し、必要に応じて指導する必要があったが、これらがなされておらず、また、PMDA の査察時及びその後の指摘についても、韓国 B 社に対しその背景・最終判断の重要性を含め正確に伝えられておらず、韓国 B 社の対応状況についても正確に PMDA に釈明できていなかったことが原因であり、医薬品製造販売業者としての責任を全うした状況ではなかった。さらには、両国間の制度の違いが十分に共有・理解されていない点も一因となっていた。

一方、国内原薬製造所 D 社の原薬を使用している他の製造販売業者においても、D 社の GMP 管理だけではなく、上流工程を担当する韓国 B 社にも責任を共有して管理すべきであった。

国内原薬製造所 D 社も含め、国内 D 社の原薬を使用している製造販売業者においては、今回の製販 A 社が韓国 B 社に対する GMP 適合性調査申請をしている事実を事前に知ることはできず、GMP 調査の内容もその結果も製販 A 社及び管理人 C 社から説明を受ける体制になっていない。これは、国内原薬製造所 D 社の原薬のマスターファイルの管理人は D 社であり、管理人 C 社ではないからである。

今回のケースにおいては、製販 A 社と管理人 C 社により韓国 B 社に対して GMP 適合性調査が行われることも、その結果不適合となったことも、昨年 11 月まで何らの連絡も得ることができていない。

国内の製造所の場合、マスターファイル登録は国内の製造所自体が行うため、ひとつの製造所に複数のマスターファイル管理人が存在することはあり得ない。また、GMP 適合性調査においても調査権者と製造所が直接やり取りを行い、指摘される内容の背景も含め、目的とする事を相互に理解できる環境の中で進捗する。

一方、外国製造所においては、GMP 適合性調査はマスターファイルの管理人を介して行われ、今回のように調査権者の指摘が製造所に十分に伝わっていないことがある。

ひとつの外国製造所で複数の原薬を製造し、複数のマスターファイルを保有しているケースは稀ではなく、これらのマスターファイル管理人が単独では

ないことがあり、一方のマスターファイルに対して GMP 適合性調査がなされ、調査権者の指摘がそのマスターファイル管理人を介して外国製造所に伝わっていない場合、他方の自社が使用する原薬の別のマスターファイル管理人がその情報を的確に、タイムリーに入手する方法がなく、結果的に他の原薬の製造に影響を及ぼすことを想定しておかなければならないこととなる。

医薬品の原薬には、GMP が適用されるものと、適用されない一般化学物質からの転用原薬もあり、出発物質、中間体、重要中間体及び粗精製物において、どこからどこまでが GMP を適用されるべきか、その管理には薬事法の制度上の問題点も少なからず存在する。

しかし、薬事法改正から 8 年を経過しようとしている現在においても、旧法下における古い慣習に基づき GMP 管理を原薬の製造所に委ねてしまっているところがあったことが問題であった。

先に述べたように、医薬品の製造販売承認書には原薬の製造方法と製造所が明記されており、それ以外のものを使用することはできない。原薬の製造所を韓国 B 社や国内原薬製造所 D 社の 1 社だけしか記載していない場合、韓国 B 社による原薬の供給が止まった時点で、製剤の供給も止まってしまうわけで、今回の事例により製剤の供給に支障を来したものがあつた。安定供給のためには、原薬製造所を複数確保しておくことも必要であるが、その場合、管理対象となる製造所の数が膨大なものとなり、限られた QA 部門の人員による確認が希薄になってしまう恐れがあり、現実的ではない。

可及的速やかに行うべきは、現在使用している原薬製造所の緊急点検である。過去の確認により適合性が確認されている製造所であっても、現在も継続して適合しているとは限らないことを認識すべきである。また、過去の確認により指摘事項があり、改善を約束された内容についても、改善されたことを確認するとともに、継続的に対応されているかの確認も必要である。

また、今回のように、他のマスターファイル管理人を介した GMP 適合性調査により指摘を受けた内容について、的確に情報提供が受けられる体制を確保しなければならない。これは、GQP 省令第 7 条 6 項にあるように、製造業者等が製造販売業者に対して「その他当該製品の品質等に関する情報」を速

やかに連絡することを取決めていなければならない、これは、当該製品の品質等に“影響を及ぼす可能性のある全ての”情報と理解されるべきであり、原薬製造所に対する認識の共有化が必要となる。

今回の事例を受けて、日本ジェネリック製薬協会では、緊急に現状分析並びに原因の究明を行い、当事者以外の会員企業にも注意を喚起しているところである。その後、以下の対応を緊急に実施することを提言した。

①外国製造所に対する実地による GMP 調査の実施
リスクアセスメントにより、緊急性の高い原薬から自らによる実地調査を行う。

②マスターファイル管理人、認定申請代理人の資質の確認

自社が使用する原薬のマスターファイル管理人だけでなく、当該製造所が製造する他の原薬のマスターファイル管理人についても確認されることが求められる。

③第三者 GMP 調査機関の利用

欧米では、ライセンスホルダーから委託を受けて製造所の GMP 調査を行う第三者認証機関が存在するが、我が国においても、欧米の認証会社が業務を開始している。また、国内でも NPO 法人により、こうした事業を開始する予定となっている。このような第三者機関に GMP 適合性調査を委託し、専門的、的確かつ効率的な GMP 適合性調査を行うことも有用である。

④会員各社による GMP 調査の情報共有

会員各社が実施した GMP 調査、調査権者による GMP 適合性調査の情報をできる限り共有し、情報を補い合う。

ジェネリック医薬品の使用促進が求められる中、ジェネリック医薬品の信頼性向上は必須である。グローバル化社会において医薬品が国内で製造されるか国外で製造されるかを問われるものではなく、全ての医薬品が患者様のために、医療関係者にとって安心して使用されるように供給するのが、医薬品製造販売業者の責務であることを認識し、対応にあたられるよう周知したところである。

現状と今後の課題及び展望

あらゆる産業においてグローバル化が進む中、医薬品原薬の製造においても国内需給率を高める方向にはない。むしろ ICH（日米 EU 医薬品規制調和国

際会議）や PIC/S（医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム）加盟とともに、日本の薬事行政においても国際調和が求められている。

マスターファイル制度においても国際調和により海外の制度とのギャップの解消を図るとともに、海外原薬製造業者が直接マスターファイル登録を行えるような環境の整備なくして、グローバル化を図ることはできないであろう。

製造販売業者においても、旧法下の遺物について、早急な見直しが必要である。

さらに、厚生労働科学研究により、無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針と、最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針が相次いで改

訂され、PIC/S 加盟を踏まえて GMP 省令の施行通知の全面改訂が行われた。この通知の冒頭において、「品質リスクマネジメントは、医薬品又は医薬部外品を適切に製造する品質システムである GMP の製造・品質管理を構成する要素であるとともに、品質に対する潜在リスクの特定、製造プロセスに対する科学的な評価及び管理を確立するための主体的な取り組みである。製造業者等は品質リスクマネジメントが製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善を促進する有効な評価手法となることを考慮すること。」と提言している。これらの改訂にいち早く取り組み、ジェネリック医薬品の信頼性確保に取り組まれることを期待する。