

第6章 無菌医薬品製造における査察対応 —欧米当局による査察への対応—

中外製薬(株) 立石 伸男

1. 査察の目的とタイプ

1.1 GMP 遵守の重要性

GMPとは、製品が常に意図した用途に合致する品質基準もしくは承認基準の各要件に合うように製造され、また管理されていることを保証する品質活動の一部であり、従って、製造工程並びに工程試験や最終製品の試験規格が全て明確に規定されており、その規定された製造工程を正確に反復することにより目標とする品質規格値に全て合致した医薬品が常時製造できていることが文書にて証明できることが要件となる。

即ち、医薬品が“人体に投与する物質”である以上、その製造工程や管理手順は当局により承認された内容と完全に一致したもので実施されなければならない、人的ミスや何かの原因で品質が低下しているものが市場に供給されることは大変な問題となるのである。

GMPの3要素は

- ・人為的な誤りを最小限にすること(混同、間違い防止)
- ・医薬品の汚染及び品質低下を防止すること(汚染防止)
- ・高い品質を保証するシステムの設計すること(品質保証システム)

であり、医薬品製造工場にてこの3要素が適切に遵守されることによって初めて当局に承認された薬効と安全性が担保された医薬品が製造でき、有効な医薬品として患者に投与することができるのである。

1.2 査察の目的とタイプ

規制当局によるGMP査察の目的は、以上の観点に基づき、対象企業のGMP遵守状況(製造管理や品質管理)を定期的にもしくは問題発生時に改めて評価し適合性を確認することで、当該企業にて製造されている医薬品の安全性や期待される薬効に係る品質と純度特性が担保されていることを監視・監督することにある。また、新薬の販売もしくはその製造を承認するに当たり、申請された書類に記載された安全性や薬効を有する医薬品が申請書開示の製造方法や品質試験の方法にて確実に製造できているのか、それらのデータに信憑性があるのか、さらには当該新薬に対し設定された製造管理や品質管理を実施することで要求される品質の製品

が安定的に製造できるのかについて評価し、その結果に基づき製造承認ライセンスの付与の可否を判定することも査察の目的の一つである。このような査察は承認前査察 (Pre-Approval Inspection) と言われ、承認後も定期的実施される査察 (定期査察もしくはルーチン査察とも言われる) とは対象範囲やその程度について若干の相違がある。

承認前査察と定期査察の二つのタイプによる査察区分は日米欧で共通であるが、査察の範囲や対象に関しては各極で多少異なっており、従って各々の査察の実施方法についても異なる。欧米当局による査察の特徴を知る上で法的要件や査察の実施方法について相違を知ることは重要である。以下に法的要件と実施方法について解説する。

2. 日米欧における査察の法的要件と実施方法

2.1 日本

2.1.1 法的要件

平成17年4月の薬事法改正により、(新規)医薬品の製造販売業の承認(品目毎)要件として当該医薬品の製造所がGMP(ソフト+ハード)に適合していることが明記され、また、当該医薬品の製造業者も業許可(区分毎)取得のためにその要件として製造所のGMP適合が必要となった。

GMPの要件に関しては、「医薬品及び医薬部外品の製造管理および品質管理の基準に関する省令」(平成16年12月24日付 厚生労働省令第179号)に規定されており、その第二章「医薬品製造業者等の製造所における製造管理および品質管理」の第1節「通則」(第4条～第20条、特に第8条「手順書等」、第9条「構造設備」、第10条「製造管理」、第11条「品質管理」、第12条「出荷の管理」、第13条「バリデーション」は重要)には一般的要件を、また無菌医薬品に関わる規定として、第3節「無菌医薬品の製造管理および品質管理」(第23条「無菌医薬品の製造所の構造設備」、第24条「製造管理」、第25条「教育訓練」)が関係している。また、「薬局等構造設備規則」の第七条には「無菌医薬品区分の医薬品製造業者等の製造所の構造設備」として規定されている。

なお、GMPに関わる査察に関しては下記の三つに分類されている。

ア) 製造販売承認、製造販売事項の一部変更承認、または輸出品の製造に関連して製造販売業者または製造業者が申請して受ける調査(適合性調査)

イ) 薬事法69条(不良医薬品等)による立入検査等

ウ) 薬事法75条(承認又は許可の取り消し等)に基づく検査等(総称して立入検査)

さらに、適合性調査は「承認前適合性調査」と「承認後適合性調査」に区分され、以下の種類