

# 「第5回ISPE日本本部冬季大会」 参加レポート

Report on the 5th ISPE Japan Affiliate Annual Winter Meeting



◀会場となった  
名古屋国際会議場

鹿島建設株式会社 エンジニアリング本部

**相川博明**

HIROAKI AIKAWA

*Kajima Corporation*

## はじめに

第5回ISPE日本本部冬季大会が、2006年12月14日に名古屋国際会議場(愛知県名古屋市熱田区)で開催された。春の年次大会は東京で、冬季大会はできるだけ東京以外で開催していくという日本本部の方針に沿って、中部地区で初めて開催されたものであり、肌寒い天候にもかかわらず出席者は約120名と盛況であった。今大会のテーマは「医薬品製造の潮流～品質確保と新技術～」であり、基調講演に引き続き4つの講演が行われた。また講演会終了後は、レセプションホールに場所を移して交流会が開催され、出席者同士の交流を深めることができた。

以下にその概要を報告する。

## 講演の内容

### (1)「会長挨拶および製剤技術の最新動向」

**[ISPE日本本部会長・服部宗孝氏]**

昨年11月に米国で開催されたISPE年次大会における話題を中心に、医薬品生産技術に関する最新動向とホットなトピックが紹介された。

- ①各国ごとの規制への対応、ICH Q8, Q9, Q10への対応といったようにグローバルに規制対応していくことが重要であり、リスクベースアプローチ、QbD(Quality by Design)がその主流である。
- ②従来のプロセスバリデーションから、リアルタイムの品質保証、Continuous Quality Verificationに重点が移りつつある中で、PAT(Process Analytical



▲講演を行う西垣 克氏

Technology)はその1つの手法として位置付けられる。また、RTR(Real Time Release)が究極の到達点と言える。

- ③品質保証のしやすさなどから、Continuous Processingが注目されつつある。

## (2)基調講演「我が国における医療環境の動向と製薬企業の課題」

[静岡県立大学学長・西垣 克氏]

古代、中世から現代に至るまでの、さまざまな遺跡・彫刻・絵画・文学・建築といった多岐にわたる分野の素材を基に、「人」と「医学・医療」との関わりを検証し、見直すことにより、今後の医薬・医療に関わる者への警鐘を鳴らすといった内容であった。講演者の幅広い知識・見識に裏付けられた学際的な説明は、わかりやすくかつ示唆に富んでおり、講演終了後も余韻の残るすばらしいものであった。以下に講演のポイントを示す。

- ①古代エジプトの墓碑に病人の姿が描かれている理由。  
中世の黒死病(ペスト)蔓延と十字軍遠征の関係。ミャンマー北部から中国にかけてのポリオ大流行と、中国の一人っ子政策の因果関係。
- ②医者象徴は、中世はフラスコ、現代は聴診器。今やこれがディスプレイに取って代わりつつある中で、患者自体を直接診ることの重要性。
- ③ヒポクラテスに代表されるギリシャ医学から近代医学への発展過程における、ガレノスの貢献とパラケルススの反駁。
- ④修道院におけるケアから投薬・治療へと進んだ病院の発展の歴史。薬草を基にした麻酔剤と日本での使

用例、およびワクチンの歴史。

- ⑤石川啄木が詠んだ「結核」に関する短歌、ムンクの描く「叫び」、興福寺阿修羅像の眼差し等に見られる、細やかな感覚・感情を「五感でとらえる」ことの尊さ。
- ⑥ラスコー壁画から、すでにネアンデルタール人が人の死に対して特別な認識を持ち、埋葬していた事実が読み取れること。
- ⑦現代人類の祖先とミトコンドリアDNAの母性遺伝の関係、ミトコンドリアDNAとエスニック性の関係。
- ⑧奈良時代の光明皇后に始まる日本における医療の発達と、13世紀の奈良の北山十八間戸に始まる病院の発展の歴史。
- ⑨「行為」「業」「制度」からなる医療サービスの考え方、および単純なチェーンから複雑なネットワークへの医療体系変遷の過程。

特に、細菌と人間との戦いは、人類が発生してからずっと続いてきており、病気に対する「完璧な特効薬」はあり得ず、逆にいつかはしっぺ返しを食らう可能性すらあるのではないか。20世紀は医薬品産業が開花した時代ではあるが、これが「悪魔の科学」に陥らぬように、今一度、「人間とは何か」「技術者である前に人であれ」といった原点に立ち返って、技術体系の再構築をするべき時代が来ているのではないかと強調されていたのが印象的であった。

## (3)講演1「リスクベースによるURS(ユーザー要求仕様書)の作成に関する研究」

[日揮・原田恒樹氏]

日揮8名と田辺製薬8名による、3カ月の共同研究成果の設備構築面からの報告が行われた。なお製造プロセス面からの報告は、化学工学会「医薬品製造に関わるGMPの最新動向～リスクに基づく医薬品製造へのアプローチ」(2007年2月1日、山口大学)にて、「リスクベースドアプローチによる原薬設備構築～ユーザー要求仕様書への適用」と題して、田辺製薬・池田一史氏により行われている。

本共同研究の内容は、原薬製造施設をモデルとし、設備と製造プロセスの関連から、リスク分析評価シートを作成し、URSに展開するというものである。

リスクをその発生時の影響面から、品質、生産性、コスト、安全・環境に分類し、また発生頻度と重要度(影響度)をそれぞれ4段階に分け、発生頻度と重要度のリ



▲講演会場

スクマトリクスから回避，許容，推奨領域を定める。リスク回避のためには排除または低減策を，リスク許容のためには緩和策を検討し，その効果を評価し選択する。

次に，設備を構成要素に分解し，構成要素ごとに想定されるリスクを洗い出す。このリスクを上述のリスク分類，重要度，発生頻度の観点から（1次）評価する。続いて，リスク回避のための排除ないし低減策を検討し，この方策によりリスク発生頻度と重要度がどう変わるかを（2次）評価し，選択した方策をURSに展開する。

こういった一連のリスク分析評価シートの具体的な作成手順と，それに基づくURSへの展開例が示された。これらのアプローチにより，明確な根拠に基づく漏れのない設備仕様の作成と適切な変更管理，設計情報の共有化を図ることができると期待される。

#### (4) 講演2 「テラヘルツ波の医薬品分析およびPATへの応用」

[テレコム先端技術研究支援センター・阪井清美氏]

テラヘルツ (THz) 波は，波長が  $3\text{ mm} \sim 30\ \mu\text{ m}$ ，周波数が  $100\text{ GHz} \sim 10\text{ THz}$  の電磁波であり，以下の特徴をもつ。

- ① X線に比べて人体への安全性が高い
- ② 可視域で不透明な多くの物質を透過する（プラスチック，紙，布，脂肪，粉体，半導体等）
- ③ 水分に敏感で吸収が大きい
- ④ DNA，たんぱく質，糖などに高分子固有の吸収特性がある

それゆえ THz 波は，情報通信，半導体といった産業分野だけに留まらず，医療・薬品，バイオ・生体，農業・

食品、安全・安心といった分野にも広く適用できると考えられる。利用方法は、分光モードとイメージングモードに大別される。後者には、パルス時間差、または振幅差を利用(光伝導アンテナ)するものと、THzビームによる電気工学結晶の屈折率の変化を光学的に読み取るものがある。

#### ・分光モード

- ①薬品分析：結晶系の分子間振動をとらえ、有機分子結晶の多形に非常に敏感であることを用いた結晶多形の分析。例えば、赤外線吸収スペクトルが同一でも、THzスペクトルが異なることで、結晶状態を特定
- ②DNA分析：二重らせんのハイブリッドと変性のものとで、透過率、屈折率が変化することを利用
- ③高感度DNA診断：共振周波数がDNAの誘電率により変化することを利用
- ④その他、アミノ酸分析、たんぱく質分析等

#### ・イメージングモード

- ①プラスチック、チョコレート中の異物といった食品混入物検査
- ②RNAスポットアレイ(モデルチップ)のバイオチップ検査
- ③錠剤コーティング厚の非破壊検査、錠剤中の異物検査
- ④皮膚がんのTHzイメージを利用したがん診断
- ⑤未開封の封筒中の禁止薬物や爆発物の検査(例えば、麻薬、覚せい剤、アスピリンを識別)
- ⑥THz 3次元トモグラフィックイメージングによる、プラスチックや骨などの識別(金属と違って、これらのものは従来技術では識別が困難)

これ以外にも多くの分野での応用が可能であり、国の科学技術基本計画重点推進分野のうち情報通信、ナノテクノロジーにおいても、THz技術の応用がテーマに取り上げられている。また産官学連携でTHz技術の発展・普及を推進する「テラヘルツテクノロジーフォーラム(<http://www.terahertzjapan.com/>)」も2003年10月に設立されている。併せて、(独)学術振興会の「テラヘルツ波による物質・生命の科学と応用」に関する研究開発専門委員会でも、2005年度から3年間の予定で、材料分野、バイオテクノロジー分野、医用分野等の多岐にわたり、基礎技術の問題点の洗い出しと応用展開につき盛んな研究活動がなされているとの紹介があった。

### (5)講演3 「アイソレーターおよびRABS (Restricted Access Barrier System)などの 世界での技術動向について」 [エアレックス・川崎康司氏]

アイソレーターはもともとは原子力産業の応用としてフランスで生まれたものであり、2006年9月の統計では、全世界で302セット、そのうちアジアでは49セット(ほとんどが日本での利用)が使われている。

アイソレーション技術に関する規格化は、1997年のEU-GMPから始まったが、現在では、改定されたEU-GMP(2003年)、「Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing」(FDA cGMP, 2004年)、TC 198N647(ISO)、厚生科学研究におけるものが新しい。特にFDA cGMPにおいては、適切に計画されたアイソレーターが従来の無菌管理方法より明らかに効果的であるとされている。

このcGMPに沿って、アイソレーターに関する多くの課題の中から、グローブの機密性、除染、およびRABSについての説明がなされた。

#### ①グローブの運用・メンテナンス

ガス、液、加圧・減圧、加圧・陰圧流量などによるピンホール検査結果を比較検討した結果、ピンホールの場所、形状(孔か亀裂か)などによって評価は異なり、完全なピンホール検査は困難(しかし重要)であり、グローブ表面除染への配慮と2次グローブの併用が好ましい。ピンホール検査に関する調査では、6割が加圧検査を行っており、グローブの交換頻度に関する調査でも、4割近くが「必要に応じて」としており、明確な基準のない心もとない実情である。グローブの運用については、今後、リスクベースアプローチを取っていくことが有用であると思われる。

#### ②除染

アイソレーターの除染においては、全表面への薬剤の暴露が確保されることが必要とされる。そのため、除染方法とそのバリデーションが重要ポイントとなる。また除染剤によっては、統計的手法を信頼して使えないものがある。世界の85%のアイソレーターで過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)ガスが除染剤として使われているが、これは過酸化水素の高い滅菌性能に加え、取扱いが容易で、環境にもやさしいことが理由である。しかし過酸化水素ガスによる除染においても、ガスの凝縮、素材による違い、BI(Biological Indicator)チャレンジといったように、除染の再現性保持のための検討課題は多い。

### ③RABS(アクセス制限バリアシステム)

完全な封じ込めでなく、無菌保証レベルを向上させる手法で、1992年にUpjohn(現Pfizer)社Kalamazooで使われた。無菌性保証レベル(SAL: Sterility Assurance Level)が従来のクリーンルームよりも高く、既設設備をアイソレーター化するよりも低コストで済み、バリデーション時間を短縮できるなどの利点がある。当初は混乱があったが、RABSの定義付けもなされて、Passive, Active, Closedに分けられるが、どれも作業者から無菌操作部を完全に分離し、重要エリアの清浄度、気流、風速を維持し、高レベルの殺菌消毒を行うことに基づくものである。もちろんグローブの除染と完全性は重要な要素である。一般的な機械への応用も可能で、作業性を維持しつつアイソレーターと同程度の高いSALを目指すことが可能であり、今やFDA等の規制当局もRABSを重要技術として評価していることとあいまって、日本も含めて世界的に急速な利用が高まっている。

### (6)講演4「総合機構におけるGMP適合性調査の最近の状況」

[医薬品医療機器総合機構・長谷川浩一氏]

2005年の薬事法改正により変更になった、GMPの位

置付け、製造管理体制、海外製造所の扱い、承認までの流れについて概説された後に、総合機構の組織、講演者の所属する品質管理部におけるGMP関連業務の詳細説明がなされた。

#### ①組織と業務

医薬品医療機器総合機構(PMDA)は、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターと医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構および医療機器センターの一部の業務を統合して、2004年4月に設立された。総合機構のGMP/QMS調査体制は継続的に整備されており、2006年4月時点での調査担当者は26名である。

また、総合機構の医薬品に関するGMP関連調査業務は、以下に示すように多岐にわたる(ホームページは、<http://www.pmda.go.jp/>)。

- ・GMP適合性調査業務(承認要件調査)
- ・輸出用医薬品に対するGMP適合性調査業務
- ・構造設備適合性調査業務(許可要件調査)
- ・海外製造所認定に係る調査業務(認定要件調査)
- ・その他の調査業務(立入検査等)

#### ②GMP適合性調査業務

新医薬品の製造施設に対する調査が、2005年度より都道府県から総合機構に移管され、また海外のGMP対象

施設に対する調査も同時に開始した。現時点では、国内製造所については実地調査、海外製造所については、品目、定期調査・承認審査・一変調査等によって実施調査が書面調査に分かれているのが実情であるが、本来GMP適合性調査は実地調査が基本であり、製品のリスクに応じて実地調査の範囲を拡大し、また過去の調査結果等を加味して対象を決めていく。なお、海外製造所の実地調査も、原則として国内製造所に対するものと同等の内容で行う考えとのことである。併せて、以下の事項についての説明がなされた。

- ・ 調査申請にあたっての添付資料
- ・ 調査の流れ、実地調査の流れ、事前提出資料、調査対象選択(いわゆるシステム査察の考え方)
- ・ 実地調査の日程(連続3日間)とスケジュール
- ・ 調査申請の時期、申請の単位(施設、品目)、窓口(総合機構、都道府県)
- ・ 調査を受ける体制整備、バリデーション等の留意点
- ・ 海外製造所の実地調査に際しての留意点

### ③構造設備適合性調査業務

「生物学的製剤等」の国内製造施設等の許可要件調査は、総合機構に移管されており(「生物学的製剤等」以外の国内の新薬製造施設は都道府県が実施)、海外の製造施設等に対する認定要件調査も、2005年度より総合機構が行っている。そのそれぞれの調査の手続きと流れ、外国製造業者認定申請時の添付資料およびその留意点等の詳細説明がなされた。

### ④その他の調査業務

厚生労働大臣が総合機構に行わせることができる調査で、調査員には薬事監視員と同等の資格要件がある。おおむね2年ごとにGMP遵守状況を調査し、5年ごとに製造所全般を確認する定期的調査と、回収・検査不合格等の不具合に伴うもの、およびその他改善状況の確認、軽微変更、適合性調査を受けた輸出品製造所における変更のうち実地調査が必要と認められたものといった不定期な特別調査がある。

いずれも具体的かつ実用的な内容であり、関係者にとっては大変参考になる講演内容であった。



▲交流会会場

## おわりに

講演会終了後、レセプションホールで交流会が開かれた。

佐村 勉ISPE日本本部副会長(サノフィ・アベンティス)の挨拶、講演者でもある長谷川浩一氏の来賓挨拶に続いて、愛知学院大学薬学部川島嘉明教授のご発声による乾杯に始まり、恒例となった、星野 隆ISPE日本本部理事(武田薬品工業)のジャズピアノ演奏をバックに、出席者の和やかな交流が行われた。

最後は、三宅康夫ISPE日本本部執行役員(千代田化工建設)の「2003年に静岡県熱海市で開催された第1回冬季大会のように1泊2日で開催してはいかがか」との提案とともに中締めでお開きとなった。

