ARTICLES

ISPE日本本部レギュラトリー部会

「医薬品製造とGMPを科学的に考える会」第11回大会に参加して

ISPE Japan Regulatory Committee
"SAM&GMP：Scientific Approach to Pharmaceutical Manufacturing & GMP"

万有製薬株式会社 生産技術部
渡辺祐一
YUICHI WATANABE
Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.

▲サノフィ・アベンティス川越工場

はじめに

2006年11月16日，ISPE日本本部レギュラトリー部会主催の「医薬品製造とGMPを科学的に考える会」(略称SAM&GMP)第11回大会が，サノフィ・アベンティス川越工場で開催された。

本稿では当日行われた講演会と見学会の内容を紹介する。さらに今回は初めての試みとして講師を中心にして6名によるパネルディスカッションも行われたので，これについても簡単に触れる。

1．講演会

講演会に先立ち，SAM&GMPの運営委員長である長谷川正樹氏(三重県健康福祉部メディカルサポーター)より，「よりよい医薬品を作る上で実際の生産を考えた製剤開発と，開発段階の知識を踏まえた実生産が重要であり，そのためにこの会を生かしてほしい」とのあいさつがあった。

今回は，ICH Q8を中心に国際的なハーモナイゼーションの最新の動向と，特にそこで取り上げられているQuality by Designおよびデザインスペースの概念をお二人の講師の方からうかがうことができた。

まず「Q8のコンセプトと各極での課題，運用」と題して，エーザイの加藤晃良氏からICH Q8の考え方，欧米の対応，日本での運用の課題の紹介があった。

開発情報の申請書の記載に関しては地域間に大きな格差があり，EUでは多くの情報が開示されているのに対し，米国の企業ではばらつきがあり，日本では「何も書かれていない」のが現状である。適正な品質確保のためにも開示情報のレベルを規定する必要があり，その目的のためにCTD Module 3のP2項の記載内容をハイレベルに規定するものとしてQ8が策定された。Q8では必要最

低限の情報として，製品の品質に重要な影響を及ぼす要因，すなわち重要リスクを特定し，そのControl Strategyを提案しリスクが軽減されていることを示すことを求めている。さらにオプションとして，申請者が原材料の物性のばらつきや工程パラメータを検討して受け入れ可能な製品を製造できる範囲，すなわちデザインスペースを提案することを可能にしている。この考え，つまりQuality by Designは，Risk-Based Approachとも相まって，情報提供の程度に応じて規制が緩和される可能性を開いている。

ここで，Q8，Q9，Q10の関係について解説があった。Q8は開発から技術移譲，申請までのガイドラインであり，Q10は既存品の承認後の変更を取り扱い，Q9はそのすべての過程で用いられるべきリスクマネジメントに対するガイドラインである。

リスクマネジメントのツールがいくつか紹介されたが，特にFault Tree Analysis（FTA）などは手法を意識しないで現実的にどこでも行っていることなので，積極的に「FTAを用いてリスクマネジメントを行っている」と書くことで当局の信頼性を上げることができるとの示唆があり，大いに力を得たところである。

Quality by Designとリスクマネジメントの製剤開発での応用例としてデザインスペースの確立手順の紹介があり，非常に有用な考え方だと感じたので以下に手順を紹介する。

まず，①開発の初期においてTarget Product Profileを設定する→②それを踏まえ，原薬・添加剤・製造法といった要因の初期リスク評価を行い，高リスクのものをスクリーニングする→③高リスク要因についてはリソース（金と時間）を使って検証とリスクの低減化を行い，Control Strategyを確立する→④規格を設定し，デザインスペースを確立する→⑤当局に提示する。

企業が確立・申請したデザインスペースを当局が承認することで，企業はこのスペース内での裁量を持つことになる。当然その外での運用には変更申請が必要となる。科学的に確立したデザインスペースの概念は企業にとっても当局にとってもメリットの大きな考え方ではあるが，実際にデザインスペースを設定したり申請したりする場合，企業側にも当局側にも解決すべき問題が多い。これらの問題を現実に即して解決するための厚生労働科学研究が，奥田晴宏氏を中心にして始まることになっているのでぜひ多くの人に参加していただきたい，とのことであった。

続いて２つ目の講演では，大日本住友製薬の石川英司氏より「Quality by Design, Design Spaceの運用と変更管理」と題してデザインスペースの概念を具体的に運用するための考えと，Quality by Designと密接な関係にあるPATについてお話しいただいた。石川氏の講演はデザインスペースについて，湿式造粒，流動層乾燥，フィルムコーティング，滑沢化などの事例をあげて詳述したもので，デザインスペースの考え方についての理解をさらに深めさせてくれるものであった。

ICH Q8の目的は，①処方や製造法について従来よりもさらに科学的なアプローチを行い，それらに伴うリスクを系統立てて検証し，必要な対策を施すことによって適切な品質を達成する，すなわちQuality by Designを実現する，②開発段階で得られた情報をより多く規制当局に提供するよう企業に努力を促す，③そのためにも，提供された情報のレベルに応じて，変更管理等を簡略化する機会が得られるようにし，製品の継続的改善を効率的に達成する，という３点にある。

いくつかの具体的事例のうち，外部滑沢法について簡単に紹介しておく。外部滑沢法は特徴として高い硬度，良好な崩壊性が得られ，また通常の方法と比べて滑沢剤を低減できるメリットがある。しかし１錠あたりの滑沢剤の量が変動しやすいというデメリットもある。デザインスペースが確立されれば溶出性，硬度，製造性が保証される範囲で調整できるので外部滑沢法の適用がより容易となる。ICH Q8はこのように企業にとって大きな潜在的メリットはあるが，今後の課題としては規制当局との対話，Quality by Designの概念の理解と浸透がある。

2．パネルディスカッション

今回初めての試みとして，講師のお二方および長谷川委員長，エーザイの芦澤一英氏，奥羽大学の宮嶋勝春氏，サノフィ・アベンティスの渡辺務氏の６氏によるパネルディスカッションが開かれた。テーマは，「ICH Q8 デザインスペースと変更管理」であった。ディスカッションの冒頭にフロアから講師に対する活発な質問があり，それに答える形で徐々に本題に入った。質問もパネラーの発言も異口同音にQ8を実際に適用するためのリソースの問題，特に欧米のメガファーマと比較して規模の小さな国内の企業で，開発段階にどこまでのデータが得られるのかというところに議論が集中した。同様に規模の

小さな日本企業がPATの手法をいかに使っていけるのか，という点にも議論があった。パネラーの「将来を見据えて，苦しくてもPATへのトライを続けなくてはならない」という言葉が印象的であった。

3．工場見学

サノフィ・アベンティス川越工場見学では，見学者通路ではなく，直接現場を見る機会を与えていただいた。品質管理，固形製剤，固形包装，物流倉庫の4カ所を10名程度のグループに分かれて見学した。ここでは筆者の見学した固形包装工程についての印象を報告する。

工場全体はよく整理されており，複数あるPTP包装ラインは，そのニーズに応じて自動化レベルに差を持たせてあり，よく計画された工場であるとの印象を持った。工場見学前の佐村勉工場長からの説明，工場紹介ビデオ等で繰り返されていたように「人を大事にする，人を活用する工場」を目指しているというところが，工場の各所に掲示されているさまざまな表示に現れていた。例えば，個々のオペレータのスキルレベルを一目で示すライセンスボードやマイスター制度は従業員のモチベーション向上に間違いなくつながり，操作のコツを図解する「ワンポイントレッスン」やヒヤリハット箇所を明示したボードなど，人を育て，安全を優先するというマネジメントの意思を強く表すものであると感じた。

今回は工場の現場に直接入る機会を与えていただいたため，人数に制限があり，工場見学に参加できなかった方たちのために，サノフィ・アベンティスの渡辺務氏から「PMDAによるGMP査察」という講演も行われたことを申し添えておく。

おわりに

工場見学終了後は，ISPEが最重要なイベントと認識している交流会が開かれ，参加者と川越工場の方の間でさらに率直かつ活発な議論に花が咲いた。今回は日ごろ重要とは思っていても目の前の業務に追われてじっくり理解する機会のなかったICH Q8(Q9，Q10)について，非常によくまとまった，そして現実を踏まえた議論を開く機会を設けていただき大変参考になった。

最後に今回大会の会場と工場見学の機会を与えてくださいました佐村工場長をはじめとする川越工場の皆様，講師の皆様，そして運営委員の皆様に深く感謝申し上げます。

DM資料請求カードNo.86