

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12回大会印象記

ISPE Japan Regulatory Committee

“SAM&GMP : Scientific Approach to Pharmaceutical Manufacturing & GMP”

Report on 12th Factory Tour and Lecture Meeting;

Astellas Toyama Co., Ltd., Takaoka Plant

ファイザー株式会社 セフェム製剤課

黒田秀則

HIDENORI KURODA

Pfizer Japan Inc.



▲アステラス富山・高岡工場

はじめに

2007年3月27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12回大会が、アステラス富山・高岡工場で開催された。

本稿では当日行われた見学会と講演会の内容を紹介する。今回はアステラス富山・製造第三課の田中雅雄氏が

「無菌注射製剤ライン概要—EMEA (IMB) 承認前査察事例紹介—」と、塩野義製薬の齋藤泉氏が「ICH Q8とデザインスペース」と題する講演を行った。通常は講演会に続いて工場見学が行われる順序で進行することが多いようであるが、工場見学時に工程が進行している状況を見られるようにとのご配慮をいただき、先に工場見学が行われ、次いで講演会が実施された。

1. 工場見学

工場見学に先立って、高岡工場の概要としてロケーション、レイアウト、プロフィールの紹介が行われた。今回の見学では、凍結乾燥注射剤の製造を行っている3工場を見学者通路より見学させていただいた。高岡工場での凍結乾燥注射剤の製造工場としては他にも2001年6月に改造され竣工している1工場があるが、製造量の増加に伴い2004年8月に3工場が竣工されている。注射剤の概要をDVDで見た後、5組に分かれて見学を行った。見学者通路からは充填、凍結乾燥機へのローディング、最終包装ラインが稼動している状況を見学させていただいた。3工場は1工場を基本にさらに進化して建設されているとの説明があり、設備の配置や制御方法などの見直しを行って、収率の向上やトラブル回避、安定稼動を図っているとのことであった。薬液充填、半打栓されたバイアルはグレードA環境を維持するためAGVを使用して凍結乾燥機まで搬送されていた。昨今EU-GMP Annex 1修正案について議論されている「巻き締め」環境についても無菌室内のグレードA下で行われていた。見学者通路には充填エリアの作業の様子を拡大して見ることで可動式のカメラが置いてあり、実際に充填している様子が確認しやすくなっており、短時間でも状況をよく理解することができた。

2. 講演会

最初のアステラス富山・田中氏の講演では、高岡工場の中で凍結乾燥注射剤工場のGMP対応や査察での対応事例を含めた取り組みについて紹介していただいた。

前述のとおり、高岡工場では無菌注射剤工場は1工場と3工場の両工場からなっているが、ハード・ソフトの主な特徴として、①生産設備関係、②空調関係、③バリデーション関係、④その他に分類して詳細な説明があった。設備のグレード管理、メディアフィルやエンドトキシン除去効果確認等のバリデーションが3極GMPに適合できるように対応されていた。中でも空調関係の設計として、グレードBエリアの換気回数を80回/時間としてホルマリンフリーのサニテーションシステムを確立している点は非常に興味深い内容であった。また無菌室の

設計時と施工後に気流解析を実施しており、給排気ダクトの位置を最適化することで汚染リスクを最小化すること、オペレーターの作業動線や接触部分を考慮した清掃・サニテーション方法や環境測定方法を確立している点は、無菌製剤工場の関係者としては大いに参考になる内容であった。

高岡工場は無菌製剤設備に対し2002年から5年間で5回の行政査察を経験しているとのことであったが、特に2003年および2006年に受けたEMEA(IMB)の承認前査察の事例として、その所感と査察経験からの改善内容について紹介があった。査察の所感として、①品質リスクマネジメントを志向してリスクの高い項目を中心に確認している、②高い品質を継続的に維持できるか確認し、GMP要求レベルを使い分ける、③一方的な判断でなく、論理的説明・議論を許容するという3点にまとめられていた。こういった査察のスタンスや位置づけの変更は、田中氏の講演のまとめにもあった、「1980年代の査察は合否のかかった試験であり、受動的であるのに対し、21世紀には自分たちのレベルの棚卸しと再確認をするための、能動的・主体的なものである」という点と合致している。また、「科学的な側面からとらえた見方と現実化の側面からのアプローチの連携をとっていくことが製造現場としても貢献することになる」という結びの言葉が強く印象に残った。

続いて、齋藤氏によるICH Q8(製剤開発)の最新の動向と、特にそこで取り上げられているデザインスペースの概念、今後の方向性について紹介があった。

ICH Q8については、前回の第11回大会でも取り上げられている。品質保証に対する考え方が「製造の結果についての保証」から「過程と結果についての保証」に転換しつつある今、CTD申請の資料を詳細化する必要がある、特にQ8の包含範囲である製剤や製造工程の開発経緯段階の記載が重要となってくる。この中で、「製品の品質を確保しうる処方因子(組成&製法)の最も適切な組み合わせと個々の因子における最適範囲を決めること」が重要な部分であり、これがデザインスペースと呼ばれているところである。デザインスペース内での変更については申請を必要とせず自由に行うことができるようになるため、Q8の制定により規制緩和と資源の低減化を図ることが期待できるが、制定に当たり科学的手法と品質リスクマネジメントの確立が必須となってくる。

このデザインスペースは概念・理念としては理解できるものの、実際の運用としてどう適用するか、どうすればガイドラインに適合できるのかがわかりにくく、大きな乖離となっている。齋藤氏は講演の中で、Q8の今後の方向性として、①デザインスペースの概念をCTD「モジュール3」全体に拡大する、②開発の経緯欄での記載事項の具体的内容を紹介する、③ガイドラインとして推奨する手法・概念を明確に規定する、といった内容でのQ8改訂版が実際に作り始められていると紹介された。理念と現実との乖離を埋め、実際の運用を容易にするために、議論が進んでいくことを期待したい。

おわりに

工場見学終了後は、交流会が開かれ、参加者同士、また高岡工場の方との間でさらに率直かつ活発な議論が交わされていた。最新の無菌医薬品の製造所での3極GMP対応への取り組み状況を目の当たりにできたこと、また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がなかったICH Q8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聞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小寺工場長をはじめとする高岡工場の皆様、講師の皆様、そして長谷川正樹委員長、高嶋武志副委員長、運営委員(宮嶋勝春氏、芦澤一英氏)の先生方に深く感謝申し上げます。



PFA 専門メーカー・サビレックス

あらゆるニーズにお応えします。

テフロン・PFA製品シリーズ

サビレックス製品は耐熱性に優れ、耐薬品性と高品質、使い易いデザイン、豊富な製品群により、研究者・技術者の方々のニーズに必ずお応え致します。



カタログ製品の加工、オリジナル品の製作にも、小ロットより対応致します。

詳しくは下記へお問い合わせ下さい。

サビレックス製品日本総代理店

INOX 東栄株式会社

本社 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町1-2-6 共同ビル本町
TEL.03-5205-2861 FAX.03-5205-2862

大阪営業所 TEL.06(6908)4880 FAX.06-6906-1285

札幌営業所 TEL.011(709)0101 FAX.011-709-0033

ホームページ: www.labinox.co.jp メールでのお問い合わせは: webmaster@labinox.co.jp

DM資料請求カードNo.4