

ISPE日本本部レギュラトリー部会 SAM & GMP 第14回大会参加報告① —講演会の内容を中心に—

ISPE Japan Regulatory Committee "SAM & GMP"
Report on the 14th Meeting



◀グラクソ・スミスクライン
今市工場

関東化学株式会社 技術・開発本部

岸本文雄

FUMIO KISHIMOTO

Kanto Chemical Co., Inc.

はじめに

2007年8月10日、ISPE日本本部レギュラトリー部会主催「医薬品製造とGMPを科学的に考える会」(SAM&GMP: Scientific Approach to Pharmaceutical Manufacturing and GMP)第14回大会が、栃木県日光市のグラクソ・スミスクライン 今市工場で開催された。今大会は、7月13日に厚生労働省医薬食品局審査管理課からICH Q10「医薬品品質システム(案)」ガイドライン(以下、Q10ガイドライン)に対するパブリックコメント募集の通知が出されたこともあり、ICH Q9「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」(以下、Q9ガイドライン)およびQ10ガイドラインの2つのガイドラインに焦点を当てられたことは、まさにタイムリーなテーマ

選択だったといえる。

SAM&GMPは本誌でもしばしば参加報告がされているが、ISPE年次大会を含めると今年3回目の開催となった。冒頭、長谷川正樹委員長より現在ISPE本部(米国)で検討が進められているPQLI(Product Quality Lifecycle Implementation=製品サイクルの全期間、製品品質を改善するアプローチの継続的評価)documentを検討する分科会を新たに設け、重要なテーマであるPQLIに対して日本からISPE本部に積極的に意見を発信したいとの提案と分科会への参加者募集についての話があった。また、長谷川委員長は、現在募集中であるQ10ガイドラインに対する意見を集約して当局に提出したいとの意向も示され、今後単に情報提供の場から情報発信の場へとSAM&GMPが変わっていくことを予感させた。つまり、いつまでも情報を得るばかりでなく、積極的に

意見を述べていく場への転換時期に差しかかっているとの今回の委員長の提案は十分納得できるものであった。

ところで、今回今市工場で最初に目に付いたのは、受付の後ろの壁に掲示されていた同社Operational Excellence担当副社長Mark Phillips氏が引用したAmerican Professional Player Shaquille O'Neal氏の次のような言葉であった。「Excellence is not a singular act, but a habit」。ここでExcellenceをGMPに置き換えてみると、まさに同社のGMPに対する取り組みを最もよく表す言葉となるように思えた。さらに、講演会に先立って行われた取締役生産本部長・佐藤友延氏の今市工場の歴史・概要の紹介をうかがい、今日の今市工場が1日で成ったわけではなく、過去から現在までの長年にわたる努力・研鑽の結果であることを認識させられた。

講演会

第一講演は、「今市工場でのQuality Risk Management」として、三島泰宏氏(グラクソ・スミスクライン株式会社 品質保証部コンプライアンス・システム課長)から、今市工場における品質リスクマネジメントシステムを中心とした品質管理・保証体制に関する紹介が行われた。Q9ガイドラインに記載されているリスクマネジメントは、今後米国や欧州で新薬製造承認申請を行う際に必須であるともいわれており、三島氏の詳細な講演はリスクマネジメントが具体的にどのように実践されているかを理解する上で非常にわかりやすい話であった。リスク管理は、基本的に、①リスクアセスメント(どのようなリスクがあるのか、見落としているリスクはないか、どのリスクが重要かを検討する)、②リスクコントロール(重要なリスクが理解され、そしてリスクを低減するための取り組みを行う責任が明確に記載され、理解され、許容されていることの確認)、③リスクレビュー(リスクが低減されたことをしっかり評価する)、④リスクコミュニケーション(関係者全員がリスクに対する取り組みを知る)から構成されている中で三島氏は関係者全員がリスクに関する共通言語を持つことの重要性をまず指摘された。そのためにリスク管理の目的、適用範囲、チーム体制・管理組織を明確にし、その上でリスクの定義、評価、ウェイト付け、実施計画、実施後の確認、情報共有に関連する必要事項が定められ、手順化され実践され

ているとのことであった。個々の具体的な内容は省かせていただくが、とにかくこうした定義や手順などは難解なものとなり、とっつきにくいものであるが、今市工場ではイラストを取り入れたクイズ形式で誰もがこうした内容を学習・理解できるような工夫が取られていた。

なお、リスクの重要性を評価する指標となるリスクスコア(Risk Index Value)は、Consequences(リスクが生じた時、結果として起こりうる事象、リスクの重要性)とLikelihood(その事象が起こりうる可能性)を基に、Consequenceは壊滅的を5として、アクション無用の1までの5段階に分類し、Likelihoodも5段階にスコア化し、両者の積でリスクスコアとされていた。リスク管理が十分機能するとLikelihoodの数値が変わり、結果としてリスクスコアが小さくなる。こうした例が具体的な事例で紹介され、どのような考え方の基にリスク管理が行われているのかよく理解することができた。また、毎月リスクマネジメントカウンスルを開いて、「今日のリスクは何ですか?」という問いかけが行われ、見落とししているリスクなどの探索を行っているとのことである。その結果、すでに100件以上のリスクが洗い出され、そして低減化することができたとのことである。

鳥インフルエンザや中越沖地震、原料供給などにインパクトを与えた事故に関してもすでにリスク評価が行われており、その内容とともに説明していただいたシステムが機能していることを実感した。同社では、「私はQMS(品質マネジメントシステム)の推進をサポートする」と宣誓した工場勤務者は特製ボールペンをもらうことができ、宣誓者のサインが誇らしげに食堂に掲げられていた。このポスターからも同社社内には、世界共通の品質マネジメントプロセスが末端まで浸透して運用されていることがうかがわれた。また、品質リスクマネジメントは新たな規制要件ではないが、同社ではICHガイドラインを支持し、承認申請者と規制当局における品質管理の実践、要求事項、基準、ガイドラインに対応しているとのことであった。なお、このようなリスク管理であるが、委託先など第三者は適用外であり、さらに本社や生物学的製剤および研究・開発の各部門においては、リスク管理の適用範囲義務はないが考えるべきであるとされているとの話だった。

第二講演は、持田製薬GMP担当専門部長の寶田哲仁氏より「ICH Q9 品質リスクマネジメント」と題した話であり、Q9ガイドラインの構成や内容のより具体的な紹介やリスクアセスメントのタイミング・手順、さらに

寶田氏の会社で実践されているリスク評価の具体例などについて紹介された。リスクアセスメントの手法として寶田氏は、重要性(S)、確率(P)、検出性(D)の積を基にリスクの優先度を決める Failure Mode Effects Analysis(欠陥モード影響解析:FMEA)について紹介された。基本的には、三島氏が紹介された方法と類似の手法であるが、リスク優先度の計算には若干違いがあり、2つの講演からリスク評価法をよりよく理解できるものとなった。また、リスク管理には形式にとらわれずに実施される Informal Risk Management(Informal RM)があるとし、その具体的な事例として侵入虫、発生虫ハザードマップを用いた防虫管理の実施例を紹介された。

この場合、まずPlanで昆虫相調査(リスクアセスメント)を行い、Doで防虫施工(リスクコントロール)、Checkで施工後のスポット調査(リスク受容)、Actionとして定期的な昆虫相調査(リスクレビュー)が行われている。筆者自身は、これまでこうした Informal RM についてはあまり耳にしておらず、今回の講演は大変わかりやすく、非常に参考になるものであった。このようなPDCAサイクルをはじめ、これまでQCの7つ道具を使って実践してきたわが国のKAIZENこそが、まさにQRMの考え方であり、Formal RMであるとの話は十分

納得できるものであった。

ICH Q8「製剤開発に関するガイドライン」(以下、Q8ガイドライン)、あるいはQ10ガイドラインと、このQ9ガイドラインの関係が図を用いてわかりやすく説明された。このことにより、これまでなんとなくわかりにくかったガイドライン間の関係を理解することができた。品質リスクマネジメントは、原薬・製剤の開発、製造、配送、査察および承認申請/審査に適用されることから、医薬品および医薬品原料の生産を続ける限り、それらの設計開発部門も取り組んでいくべき手法である。具体的な実施には各社のポリシーを取り込んだシステムが作られ、そして実践されるべきものであることを今回の講演であらためて認識することができた。

続いて日本製薬工業協会EWGメンバーとしてQ10ガイドラインの作成にあられた山田哲氏(大塚製薬生産本部顧問)から、「ICH-Q10 医薬品品質システム」と題してガイドラインの背景・意図・内容について詳細な解説が行われた。すでにご承知のようにQ10ガイドラインは現在Step 2にあり、パブリックコメントの募集が行われている。募集は9月末には締め切られ、コメントに対する取りまとめ、分類、英訳が行われた後、来年6月のICHシカゴ会議でStep 4採択を目指しているとのことで

FDA推奨
LIGHTHOUSE社

非破壊式ヘッドスペース ＜酸素濃度、圧力/湿度＞測定装置

アンプル、バイアル等の製品開発・工程検査・品質管理に

IN-LINE 全数検査 VISTA

- 測定レンジ:0~1atm
- 測定速度:MAX250本/分
- 容器サイズ:1~100mL
- 容器種類:透明(色付き可)



置くだけで簡単、正確なバッチ測定FMS

- FMS-760 :酸素濃度0~20%
- FMS-1400 :真空圧0~1atm、湿度1~100%



米国LIGHTHOUSE社 日本総代理店
ジャパンマシーナリー株式会社
JAPAN MACHINERY COMPANY

ハイテク営業部(JMCハイテクセンター)

〒144-0046 東京都大田区東六郷2-4-12 TEL (03) 3730-4891(代) FAX (03) 3730-3737

大阪支店 〒530-0002 大阪市北区曽根崎新地1-3-16(京富ビル)
TEL (06) 6342-1551 FAX (06) 6342-1555

広島支店 〒730-0017 広島県広島市中区鉄砲町8-18(広島日生みどりビル)
TEL (082) 221-8871 FAX (082) 228-8660

E-mail: jmachitec@japanmachinery.com

http://www.japanmachinery.com

DM資料請求カードNo.27

ある。山田氏は、Q10ガイドラインの背景を説明する中で「GMPの限界」との言葉を使われた。GMPsは、医薬品の製造および管理に関する特異的な指針は提供しているものの、是正措置および予防措置(CAPA)や前向きな継続的改善が十分取り上げられていない、経営者の責任に触れていない、高品質な医薬品を供給する会社全体としての組織だった品質システムについて取り上げていないことなどを指摘し、これを「GMPの限界」と表現された。その上で高品質の医薬品を提供し続けるために、GMPとともにQ10ガイドラインの重要性をあらためて指摘された。筆者自身気がついていなかったが、Q8ガイドラインが数少ない新薬に焦点が当てられていることに対し、Q10ガイドラインは新薬よりはるかに多い既存品をも対象にしている。この点は、Q10ガイドラインの意図を考えるのであれば当然であるが、そうすると「ICH Q10ガイドラインは現行の規制要件を越えた新たな要件を創出することを意図していない。したがって、ICH Q10ガイドラインの内容のうち、現行のGMP要件に対し付加的な部分の実施は任意である」とのガイドラインの記述に対して疑問を感じざるを得ない。Q10ガイドライ

Q9+Q10	Q8+Q9	Q8+Q9+Q10
・当局の査察についてリスクベースの取り組みの使用を増大する	・科学に基づく医薬品の品質評価の促進 ・プロセスバリデーションへの革新的取り組みを可能とする ・リアルタイムリリースの仕組みの確立	・当局の査察についてリスクベースの取り組みの使用を増大する ・科学に基づく医薬品の品質評価の促進 ・科学およびリスクベースの承認後変更プロセスを最適化し、イノベーションおよび継続的改善の利点を最大化 ・プロセスバリデーションへの革新的取り組みを可能とする ・リアルタイムリリースの仕組みの確立

図1 Q8, Q9, Q10ガイドラインの関係(山田氏の講演資料より)

ンが最終的にどのようなになるか気になるところである。山田氏は、Q10ガイドラインの中で、品質システムの4つの要素(①プロセス稼働性能および製品品質のモニタリング、②是正措置および予防措置(CAPA)システム、③変更マネジメントシステム、④プロセス稼働性能および製品品質のマネジメントレビュー)の重要性を指摘されるとともに、昨今M&Aなどが頻繁に起こるなかでマネジメントレビューや製品のアンニアルレビューが非常に重要になっていると話された。山田氏は、Q10ガイドラインの個々の内容についても解説されたが、詳細は厚生労働省から公表されているQ10ガイドライン(日本語)を参照していただきたいと述べ、また公表されているガイドラインの別表1を図1のように整理され、Q8, Q9ガイドラインとQ10ガイドラインとの関係について大変わかりやすく解説された。先の寶田氏のお話と合わせ、今回の一連のガイドラインを通じて医薬品の品質保証がどのような方向に進もうとしているのかよく理解することができた。この他に、参加者からの質問に答える形でPIC/Sの現状について紹介された。米国をはじめ、各国とのMRAがなかなか進展しない中でPIC/Sに大きな期待がかけられており、米国はすでに加盟申請をしており日本も現在、申請準備を進めているとのことである。しかし、PIC/Sに加盟するだけでMRAが機能するというわけではないようで、各国間で査察スキルの向上・均一化やGMPのすり合わせの重要性があるように感じた。山田氏の講演は、ガイドライン作成の当事者であればこそそのポイントを押さえた、わかりやすい説明で、なかなか理解しにくいQ10ガイドラインを筆者を含めた参加者がよく理解できたのではなかったのだろうか。

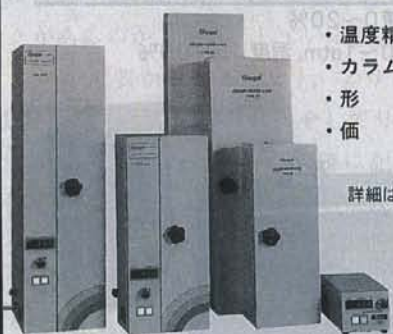
HPLC
高速液体クロマトグラフィー用

カラムヒーター U-620

ニーズに合った豊富な機種からお選び下さい。

- ・温度精度 $\pm 0.1 \sim \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- ・カラム長 最大 30~60cm
- ・形状 一体型/分離型
- ・価格 12~24万円

詳細はカタログをご請求下さい。



スガイケミー株式会社

本社 〒641-0043 和歌山市宇須4丁目4番6号
TEL. 073-424-4033 FAX. 073-422-1177
営業部(東京) 〒103-0027 東京都中央区日本橋3-12-1 三木ビル
TEL. 03-5202-2471 FAX. 03-5202-2466
(大阪) 〒542-0081 大阪市中央区南船場4丁目3番11号 豊田ビル
TEL. 06-6251-0604(代) FAX. 06-6244-0078
ホームページ <http://www.naxnet.or.jp/~sugaicmi>

DM資料請求カードNo.92

ISPE日本本部レギュラトリー部会 SAM & GMP 第14回大会参加報告② —工場見学を中心に—

ISPE Japan Regulatory Committee "SAM & GMP" Report on the 14th Meeting

日産化学工業株式会社 技術部 品質保証室

中島彩子

AYAKO NAKAJIMA

Nissan Chemical Industries, Ltd.

工場見学

SAM&GMP第14回大会の講演後に、今市工場の製剤充填・包装設備および試験検査室の見学が行われた。今市工場が操業を開始したのは1973年、その後、4回の合併があり、2001年に現在のグラクソ・スミスクライン今市工場となった。本工場では、固形製剤、クリーム・軟膏剤、エアゾール、液剤、顆粒剤等、多種多様な医薬品を送り出しており、2006年度実績で年間1,150万カートンの出荷が行われたそうである。

参加者は3班に分かれて見学をさせていただいた。見学コースに含まれない施設はビデオによってご紹介いただいた。工場の建物は真新しくはないが、天井は高く、内部は明るく、清潔で、整然としており、一歩足を踏み入れるだけで、5Sが励行されていることが感じられた。

同社ではビジュアルコントロール(管理の見える化)が進められ、工場の至る所にビジュアルディスプレイが掲げられている。ビジョンファクトリーやシックスシグマ等の目標、経過および達成度などが見やすく、美しく英語と日本語でディスプレイされているのである。ナレッジマネジメントの一端であるニュースレターも随所に掲示され、共通言語で情報を共有し、全員参加でQMSを推進し、活発に小集団改善を実践していることが第三者にも明確に理解できた。社員は「私は社内

QMS推進をサポートします」と宣誓し、その証に同じステートメントが印刷されたボールペンを会社から授与されるそうである。

PTP包装ラインでは、最大6,000錠/分のプリスタ包装機が2台、3,000錠/分のものが1台、2,000錠/分のものが1台稼働しているそうである。また、軟膏は年間に約120トンが製造されている。軟膏の紙製トレーはGSK社とパッケージ会社が共同開発したもので、日本包装技術協会主催の2006年度パッケージングコンテストで入賞したそうである。資材の削減に効果を発揮し、コスト低減を達成した優れたものである。

試験室は仕切りのない大きな部屋で、固形製剤、液剤・軟膏、吸入剤等、原料受入れ、規格及び試験方法設定、原薬分析法バリデーション、ならびに菌磨き等のコンシューマヘルス等の各試験別に実験台が分けられ、試験担当者の方々がきびきびと働いておられた。大部屋であるにもかかわらず、少しも雑然としたところがなかった。大部屋の両脇が分析機器用の小部屋になっていたが、HPLCはネットワーク化の都合から大部屋の中央に並べられていた。秤量からデータがLIMSに取り込まれ、SAPで管理されているそうである。電子記録が生データであるが、承認は紙ベースとのことである。試験室の壁も多くのビジュアルディスプレイで飾られていた。

この工場見学を通して、世界最高水準の品質、規制への完璧な対応を追求しながらも、効率化を達成するべく、

業務改善を推進しているGSK社の「Best Practice」が社員1人1人に浸透していることが実感できた。

工場紹介ビデオの最後に、「熱意と向上心を持った今市工場の人を誇りに思う」と語られた佐藤友延本部長の言葉と表情が強く印象に残った。

おわりに

本大会の最後には恒例の交流会が開催された。多くの参加者が出席し、今市工場の方々と同席されて和やかに交流が行われた。今回のSAM & GMPのテーマであったICH Q9とQ10をすでに企業活動に取り込み、グローバルに展開しているリーディングカンパニーのQMSの実態に触れることは、参加者にとって大きな刺激となった。

各社それぞれの業態や規模に合った最適なQMSを、

経営者と社員がともに知恵を絞って構築することが必要なのだと思う。今回、講演会場をご提供いただき、工場見学の機会を与えていただいたGSK社今市工場の佐藤本部長および関係者の皆様、本大会を運営された長谷川委員長をはじめ、事務局・運営委員の方々、ならびに大変貴重な講演をしていただいた講師の先生方に深く感謝を申し上げる。最後に、会の冒頭に長谷川委員長よりお話のあった「PQLIに関する分科会」へ多くの方が参加され、日本企業の意見を世界へ発信することを期待して本大会の紹介を終わりたい。



www.sonac.co.jp

ミクロの世界をナビゲート

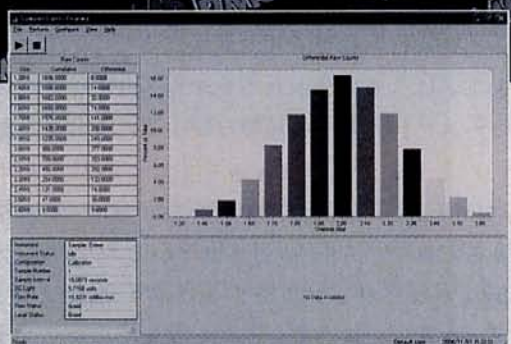
古くて新しい課題—“微粒子測定”に。

注射用水等液中パーティクルカウンタシステム(1.3μm~)

APSS-130/150/200



- 日本薬局方注射剤中の不溶性微粒子試験法第一法に適合、JP, USP, EPに準拠
- ソフトウェアSampler Sight Pharmaは21 CFR Part 11対応



	APSS 130	APSS 200	APSS 200
測定粒径範囲	1.3μm~125μm	1.5μm~125μm	2.0μm~125μm
最大可測濃度	10,000個/mL		
粒径チャネル幅	測定粒径範囲内で15チャネル任意設定		
資料流量	10mL/min. または20mL/min.		
シリンジ容量	1.5, 10(標準), 25mL		
最小測定量	シリンジ容量の10%		
光学系	半導体レーザを光源とする光遮蔽方式		
ソフトウェア	Sampler Sight Pharma		

米国PMS社日本総代理店

ソナック株式会社 PMS事業部

大阪本社 〒556-0022

東京支店 〒105-0003

奈良工場 〒639-1085

大阪府大阪市浪速区桜川 4-4-26

東京都港区西新橋1-5-11 第11東洋海ビル9階

奈良県大和郡山市池沢町172

TEL.06-6563-1235 / FAX.06-6563-1265

TEL.03-5512-8788 / FAX.03-5512-8789

TEL.0743-56-9400 / FAX.0743-56-4403