

ISPE日本本部レギュラトリー委員会 SAM & GMP部会 第15回大会参加報告

ISPE Japan Regulatory Committee "SAM & GMP"
Report on the 15th Meeting



◀ 塩野義製薬金ヶ崎工場

大鵬薬品工業株式会社 経営企画部
上田 寛
HIROSHI UEDA
Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.



▲ 齋藤 泉・塩野義製薬金ヶ崎工場工場長

はじめに

東北新幹線北上駅で在来線に乗り換え、いまだ雪の残る金ヶ崎駅に着いた。そして駅から車でおよそ15分、工業団地の中に広大な敷地を占める塩野義製薬金ヶ崎工場に到着した。

本大会は、従来から講演会と工場見学をセットにしている。今回は、何かしら話題のある工場ということで、3極の査察に見事に合格した経験を持つ塩野義製薬金ヶ崎工場において2008年3月7日に開催された。プログラムは、講演2題、原薬棟と固形製剤棟の見学、ビデオによる無菌製剤棟の紹介であった。いつも盛況であるらしいのだが、今回もキャンセル待ちがでるほどの人気であり、懇親会では活発な情報交換と歓談が行われた。冒頭、開会の挨拶の中で長谷川正樹運営委員長より「レギュラトリーCOPが組織上ISPE日本本部の委員会として位置付けられ、その傘下でPQLI(Product Quality Lifecycle Implementation)とSAM & GMPの両部会が活動することとなった。SAM & GMP部会は従来のパターンに加え討論の場をさらに活発化させ、集約した意見を広く発信するようにしたい」との表明があった。

1. 講演会

(1) 第一講演「3極(日本・米国・欧州)の査察内容の比較」

平井淳一氏(塩野義製薬金ヶ崎工場 QA室長)による、2006年から2008年にかけて塩野義製薬金ヶ崎工場が受けた3極の査察内容を比較した報告であった。

査察の履歴を簡単に記す。2006年8月に総合機構(PMDA)によるGMP適合性調査、2007年8月および12月に、それぞれ米国FDAおよび欧州EMAから査察を受けた。対象製剤はいずれも同じであった。外国官庁による査察は1992年11月、FDAの原末に関する件が最初であった。その後、韓国の査察を受けたが、1996年から2007年まで約10年間FDAが来ていないということで、塩野義製薬としては、かなり長い期間査察経験がなかったことになり、感覚的には初めて受けるという姿勢で対応した。人に関しても1996年に経験した社員が異動、あるいは離職したということもあり、あらためて人員を駆り集めてやり直すという体制になった。さらに、査察品目が無菌の粉末充填製剤であったので、原薬のときとは趣が違った。金ヶ崎工場だけではなく、製造本部全体でかなりのタスクをかけてこれにあたった。また、査察当日は、海外の委託会社が同席し、適切なアドバイスを含

めて多くのバックアップがあった。

さて、平井氏の講演内容から、塩野義製薬の査察経験からわれわれが学べることは何か、以下に要約してみる。

①相手を知る

査察官個人のバックグラウンドと査察官の組み合わせは下記の通りであった。

PMDAの2人はいずれも男性であり、印象ではGeneralistであった。主査察官は経験豊富で、企業の実態にも精通していた。一方、副査察官は経験が浅いように感じられた。

FDAは、男性の主査察官と女性の副査察官だった。主査察官はGeneralistで、海外経験が浅く、無口で、質問もほとんどなかった。ただし、小型の手帳に終始メモをとっていた。女性はMicrobiologistであり、微生物試験の経験が豊富で饒舌だった。

EMAのときにも男性の主査察官と女性の副査察官のペアだった。主査察官はBiochemistで非常に細かい人だった。副査察官はBiologistでPharmacistだった。2人とも経験が深く、医薬品業界で10年以上の勤務経験を有していた。

バックグラウンドと査察官の組み合わせは査察のパターンに影響する。以上のような情報は査察の準備および当日の査察をシミュレーションするためには非常に有用である。可能な範囲で情報を入手したい。

②やはり英訳

FDAの場合はSOPのリストや文書のサマリーの英訳を強く求められた。自分自身の目で確認することを徹底していて、英訳されていない文章があると、イライラしているのがそばで見えていた。文書だけが証拠になるという文化であるといえる。したがって、SOPのリストはもちろんのこと、リストにピックアップした文書類の英訳は必須であるということだ。筆者の経験から蛇足を加えると、業者を使って英訳した場合には、必ず訳文を自身で読んで確認しておく必要がある。日本語の形式と思考の様式を完全に相手国の言葉で表現するのは無理であり、間違った翻訳も発生する。

EMAのときには、FDA査察の経験から英訳の努力をしていた。しかし、査察官からは、英語版が準備されていればそれに越したことはないが、日本語でもかまわないと言われたとのこと。文書を提示して説明し、それが彼らの期待する内容であったなら、証拠という形で文書を求められなかった。時間的な制約やバックグラウンドもあるのだろうが、FDAとは大きな違いであった。

国によって対応は異なるが、ただでさえ準備作業が多いことを考えると、英訳する文書の範囲にも優先順位をつけなければならない。その場合に、上記のような違いは、その判断基準となるだろう。

③スタッフの配置に影響する査察パターン

査察期間はPMDAが3.5日間、EUは5日間、FDAは7日間であった。査察内容が違うので比較はできないが、日本はかなり短い。EUからは期間が非常に短いという不満があったようだ。

時間配分は、3極とも現場ツアーが40%、文書確認は60%程度であった。ただし、その印象はかなり異なった。

PMDAは各工程をバランスよく査察し、しかも、アジェンダの通りに事を運んでいた。現場確認も文書確認も、常に2人で行っていた。これは、経験の浅い副査察官のトレーニングも兼ねていたのではないかと思われるとのこと。

FDAは無菌領域に関心があった。これは査察官のバックグラウンドによるもので、エンドトキシンと無菌試験をかなりじっくりと査察されたという。工場全体の概要をつかむための最初のツアーは2人一緒であったが、その後のツアーや文書照査は別々に行われた。文書照査の最中でも、現場の作業時間になると、確認のためにそこに出向いていた。文書化されている手順が確かにそのように実施されているか重視しているものと思われる。また、書類の内容をかなり細かく照査するので英訳が必要であるし、その範囲も広がる。

EMAは主に製造領域に着目していた。一般的に欧州の査察官は現場に着目すると言われているが、その通りであった。品質を造り込む所作をじっくり見られたという印象を受けた。期間が短いということもあったかもしれないが、文書照査とツアーとを明確に分けていて、効率的にすべてを見たいために方法がシステム化されていると感じられた。1つのことに執着しているわけではなく、質問に対して予測する回答が得られれば次に移り、すべてを見ようという姿勢であった。文書照査のために2部屋を用意していたが、完全に分離しないしてほしいという先方の申し入れがあり、2部屋を簡単に行き来できるレイアウトに変更して実施した。

感覚的にはEMAの査察パターンは日本に類似しているようだ。FDAに対しては、文書照査に関しては2班体制で臨む必要がある。

④その他のTips

今回の発表では、査察中のチャット記録を、ICH Q7

を基本としたキーワードをもとに集計した結果が報告された。時間やキーワードを知るのは査察準備として非常に有用であると考えられた。自社でも査察のやり取りを電子ファイルの形にしているが、検索が容易な方式だろうか。

また、塩野義製薬ではPCを使って査察の様子がバック・ルーム(査察対応チームの控え室)に伝わる体制を取った。この体制が非常によく機能し、常に情報を共有することで迅速な対応ができた。近年では社内LANが発達しているので、比較的やりやすくなった。ただし、査察官にそういう体制で臨んでいいかどうかはあらかじめ確認しておいたほうがよい。

さらに、塩野義製薬では査察官に対応する担当者としてスポークスマンを任命し、そのトレーニングに十分な時間を費やしたとのことであった。

(2)第二講演「ICH Q8, Q9及びPATガイドラインへの国内企業の対応状況アンケート」

田辺三菱製薬 製剤研究部 分析技術グループの長友章文氏より報告があった。さらに、APPENDIXとして、製剤の非破壊分析に関する事例の紹介があった。

報告されたアンケート調査は、製剤機械技術研究会のPAT委員会で行われたものである。ICH品質分野のガイドラインとして、Q8, Q9およびQ10のいわゆるQトリオがあり、国際調和作業が進められている。欧米ではPilot Project等により積極的に規制当局と対話しながらガイドラインへの対応が進められているが、日本においては、ガイドラインに含まれる用語や概念に関して従来法との関連性に悩んでいるように見受けられる。そこで、製剤機械技術研究会では、開発、生産、申請業務の従事者を対象にアンケートを実施・集計し、今回の発表に至った。詳細は、製剤機械技術研究会誌第17巻第1号(2008年)に掲載されているので、そちらを参照されたい。以下に、講演資料をもとにポイントを示す。

①ICH Q8に関して

全般に、デザインスペースへの関心は高く、概念も理解されている。しかし、具体的な着手には至っていない。製造ライン導入の阻害要因としては経済的側面が大きい。デザインスペースを拡大することの商業的意義については、「ある」と「わからない」が同程度であった。デザインスペースに加えて製造工程のモニタリングへの注目度が高く、承認申請後の変更申請に関心があると推察された。

②ICH Q9に関して

製造工程管理、品質管理、製剤設計、技術移転に寄与すると考えているが、リスクマネジメントの理解度は66%とデザインスペースよりも低く、すでに取り入れているのは一部であった。リスク評価の部分は、27%が製剤設計に取り入れて実施されている。具体的な手法やGMPとの関連性などがリスクマネジメントの理解を妨げており、80%が事例集や教育用ツールが必要と考えていた。

③PATに関して

生産性の効率化、企業の利益、品質の向上、製造技術の向上に対して肯定的な見方が多い。一方で、設備投資について費用対効果に懐疑的な回答も少なくなかった。およそ半数の会社がPATの取り組みを開始しているが、部署単位の活動であり、リアルタイムでの計測が可能なレベルである。PATに利用できる機器やパラメータとしては、NIR、赤外水分計、画像解析、消費電力、圧力制御である。研究開発系が採用に積極的な考えを持っているが、生産系は採用・不採用が二分化している。PATの普及には、新たな分析機器・製造装置の開発が望まれる。

(3)APPENDIX講演「PATのために非破壊分析定性編/定量編」

引き続き、長友氏よりNIRとX線CTを組み合わせた製剤の非破壊分析の事例が発表された。

X線CTとは、医療機関で臓器の状態を観察する装置として知られているが、それを医薬品製剤に応用した内容であった。X線CTによる分析では製剤の内部構造の密度差を可視化することにより、錠剤中の空隙やコーティング層の構造、さらには原料の分布状態を把握することができる。

最初の事例は、NIRによって、外部滑沢法で打錠した錠剤に含まれる滑沢剤の量を分析した結果であった。0.1%のレベルでタルクおよびステアリン酸マグネシウムを測定した結果が紹介され、外部滑沢法で噴霧条件をパラメータとしたときに、製剤に含まれる滑沢剤の含量の変化を非破壊で定量的に解析が可能なが示された。

次に、製剤の溶出性の変化をX線CTとNIRを組み合わせで解析した事例が紹介された。打錠時間の経過によりタルクが偏析する様子が示され、混合均一性および溶出均一性の解析ができるという。最近、溶出試験不適合による回収のニュースを見聞きするが、この測定技術を使えば、溶出性に問題がありそうな錠剤の選別も不可能で

はなく、企業の利益に大きく寄与することが期待される。

非常にグラフィカルな講演であり、画像を誌面で紹介できないのが残念である。昨年スウェーデンで開催された第13回近赤外線分光法国際会議(NIR2007)において発表されたとのことなので、興味ある方はぜひ検索してみてください(参考文献: Quality evaluation of pharmaceutical tablets by near-infrared spectroscopy combined with X-ray computed tomography, Akifumi Nagatomo, NIR 2007 in Sweden, 予稿集D-41, 2007. 06)。

2. 工場見学

塩野義製薬では、2009年度を最終年度とした第二次中期経営計画が進行中であり、積極的に設備投資を行い、高品質、低コストの生産体制の確立に向けて取り組んでいる。いくつかの製品では摂津工場から生産工程が移管され、グローバル増産体制と治験薬供給体制が整備されている。この点については、本誌2007年8月号に詳しくレポートされているので参照されたい。

このような背景の中、セフェム系抗生剤の原薬棟と固形抗生剤の専用製剤棟を見学できるということであったので楽しみにしていた。原薬棟および製剤棟とも、担当者の方の説明が大変うまく、FDA査察を見事に合格した矜持が感じられた。金ヶ崎工場の施設を知ってもらいたいという熱意が伝わってきたが、時間の都合で駆け足のツアーだった。

最初に、133棟と呼ばれる原薬棟を案内していただいた。セフチブテン(経口剤用)、ラタモキシフ(注射剤用)、フロモキシフ(注射剤用)の3品目が製造されている。1989年竣工であるが、主力となる原薬棟だけあって、幅32m、長さ91m、高さ28m、5階建て、延床面積8,800m²と巨大であった。

ガラスライニングが施された67器の10トンタンクが据え付けられている様は圧巻だった。温度計、圧力計、導電率計等が取り付けられ、すべてコンピュータで制御されていた。建屋全体で1,400個のセンサー、7,000個の弁、6,400本のシーケンスプログラムが動いているとの説明を受けた。オペレーションは24時間であり、勤務は12時間の交代制(5~6/シフト)をとっているとのことだった。

続いて、1995年竣工の223棟と呼ばれる固形抗生剤の専用棟を見学した。フロモックス錠(原薬はさきほどの133棟から供給)と大阪から移管されたケフラールとケフレックス(いずれも輸入原薬を用いる)の製造を行っている。1~2階が包装エリア、3~5階が製剤エリア、6

階が機械室であり、それらの周囲をバッファゾーン(見学通路や機械室)が取り囲んでいるというレイアウトだった。

中央廊下に沿ってワンルーム・ワンプロセスで部屋を区切って配置されていた。製造指図は紙ベースであるが、各部屋にタッチパネルの端末があり、人とコンピュータのダブルチェックが行われている。マテハンは、主にサニタリー缶(300L)を使い、バーコード管理されている。ロットサイズはこの缶の大きさによって、1缶1ロットとしている。フロモックス錠は、年間3億5,000万錠を2直で生産しており、夜間の無人運転が可能であるとの説明だった。

工場見学を終えた後、ビデオで、新設の無菌製剤棟(231棟)とフィニボックスの製造の様子を観賞した。231棟では原薬製造から製剤・包装までの一貫製造が可能である。詳細は本誌2007年8月号に紹介されているので省略する。

おわりに

聞いたところによると、金ヶ崎工場の施設に施されている「あの色」は、かつて有名なデザイナーが木々の緑と雪の白に調和するとして選んだらしい。工場見学のために構内を歩いて移動していると、時折雪が舞った。印象的な色の四角い施設が白い雪におおわれる様子は、まるでシュガーコーティングしたショコラを想わせた。

英語にicing on the cakeというイディオムがある。直訳は「ケーキのコーティング」だが、「すでに満足できたものにプラスされた、さらなる喜び」という意味でも使える。外観が統一された施設が並ぶ空間の中に、査察を経験した記憶が確かに刻み込まれ、それが伝えられているのを感じた。

グローバル化とは、欧米に迎合し、おもねることではないだろう。日本の品質保証の概念および技術を世界に広めていく、それもグローバル化なのではないだろうか。SAM & GMPの活動を通じて、ALL JAPANな製薬技術が世界的に注目を集めることを祈願して、この原稿を締めくくりたい。

最後に、見学の機会を与えていただいた塩野義製薬金ヶ崎工場の齋藤泉工場長に心から感謝いたします。また、あらゆる面でご協力いただいた塩野義製薬金ヶ崎工場の皆様には、大変お世話になりました。そして、本大会を運営されたISPE日本本部の事務局および運営委員の方々に厚くお礼申し上げます。