

ISPE日本本部レギュラトリー委員会 SAM & GMP部会, PQLI部会合同部会 印象記

The new factory which removed cross-contamination thoroughly
FDA's Draft Guidance for industry on process validation : General principles and practices
The practice of the Q-trio

SAM & GMP部会 運営委員
関東化学株式会社

岸本文雄

FUMIO KISHIMOTO

KANTO CHEMICAL CO., INC.

はじめに

ISPE日本本部レギュラトリー委員会SAM & GMP部会, PQLI部会の合同部会が2009年9月18日に開催された。レギュラトリー委員会は、国内外の規制, 規則(レギュレーション)情報を把握するとともに、これらに対しタイムリーに活動を展開しており、医薬品製造とGMPを科学的に考えるSAM & GMP部会(Scientific Approach to Pharmaceutical Manufacturing and GMP)と医薬品品質におけるライフサイクルでの実現を考えるPQLI部会(Pharmaceutical Quality Lifecycle Implementation)の2部会で活動している。今回の合同部会は3つの講演と2つのパネルディスカッションで構成された。これまでSAM&GMP部会は発足以来、「第〇回SAM&GMP大会・工場見学及び講演会」と命名して開催してきたが、今回の合同部会では工場見学を企画せず講演とパネルディスカッションで構成することとしたため参加者数を心配したものの、総勢85名の参加があり大変盛況な会となった。

SAM & GMP部会は発足以来、21回の部会開催を重ね、その都度著名講師による講演を聴講するとともに、品質向上と確保に向けた科学的議論を行ってきた。一方PQLI部会は2008年に発足し、会員制度を取り入れ、高い頻度で会合を持ち、ICH Qトリオを品質向上と確保のために運用する方法等について議論し問題点を浮き彫り

にしてきている。今般、「ICH Qトリオの実践に向けたPQLIの取り組み方とこれらを踏まえたGMPの科学的考え方」を内容とする講演会とディスカッションを開催するに至った。

レギュラトリー委員会・北澤委員長は開会のあいさつの中で、「開発から生産に至るまでQトリオを国内でサポートするガイドライン化が進んできている。今回の部会はGMPを科学的に学び、Qトリオの実践をどうするか、開発から生産を通して製品の寿命が終わるまで一貫して医薬品の品質諸課題を取り扱う委員会として、今回も新しい技術を集積した工場建設、FDAによるプロセスバリデーションドラフトガイダンスについて、Qトリオの実践および関連するディスカッションも準備している。参加者からの活発な意見で盛り上げていただきたい」と述べた。また、レギュレーション部会のPQLI事例研究についても触れ、「ISPE冬季大会ではその一部を、2010年度年次大会では国際本部と協調した報告を計画しているのでご期待いただきたい」と述べた。

1. 講演会

(1)『大日本住友製薬株式会社 鈴鹿新固形製剤棟の建設コンセプト及びGMPへの取組み』

(大日本住友製薬 鈴鹿工場 新製剤棟推進グループ
グループマネージャー 景井聡一郎氏)

講演者は、製剤棟建設の推進役を務めた技術者で1984

年入社後、工務部に配属され主に製造設備、原薬計装設備、注射剤液調自動化設備の設計を担当した。後に生産技術研究所製薬技術部に転属し、原薬工業化設備検討と化学工学的検討に従事した。鈴鹿工場は、大日本住友製薬の原薬合成と製剤の生産を行っているが、この敷地内に免震構造の地下1階地上7階建て、延べ床面積1万7,000m²の製剤工場「30号棟」が竣工した。年間生産能力はノーマルシフトで20億錠との説明があった。講演は、施設仕様概要にはじまり、レイアウトと動線について、続いて国際基準適合、コスト競争力、増産対応柔軟性、環境への配慮といった建設コンセプト、およびGMPへの取り組みとして、リスク評価に基づいてコミッショニング手法へと展開したバリデーションについて説明した。特に、建設のコンセプトとして機械室を3、6、7階に配置し、地下を含む5層を有利に使用する建屋レイアウト、クロスコンタミ防止のために作業者の動線を意識して採用した機能分離廊下、クリティカルパラメータを特定し、URS(要求仕様)から設計要求を確定した後にリスクアセスメントの導入によって設計評価やバリデーションを行ったこと等、ハード・ソフト面ともにGMPとして新たな挑戦を行った。ここに建設した新固形製剤棟は、世界最高水準の先進性を有する製剤工場であるとの講演であった。以下に注目された点を記載する。

- ・あらかじめ建設コンセプトがまとまっており、要求仕様の確定、リスクアセスメントを行い、短期間にDQを実施、結果、工期も13カ月と短かった。
- ・製造エリアを集約し、室圧・気流管理で工程内粉塵を封じ込めた。また、単位作業の動線を意識し、作業効率を向上させた。
- ・夜間無人運転の実施を可能にしたスタッカー搬送・自動倉庫を7階まで高容量で備え、専用コンテナによる自動混合機、自動洗浄機を備えたことでコスト競争力が向上した。
- ・将来構想として生産数量1.5倍までの予備室を備え、かつ、予備室への機器搬送がスムーズに行えるようにした。

(2) 『FDAによるプロセスバリデーションドラフトガイダンスについて(国際薬制コンサルタント 富田貞良氏)』 およびパネルディスカッション

講演者はエーザイでアジア各国、中南米、中近東諸国への医薬品登録申請業務を担当し、1990年代には医薬開

発部門の一員として米国CGMP対応に協力、業界では日薬連GMP委員会常任委員等を務めた。現在は、国際薬制コンサルタントとして活躍されている。

2008年11月に米国FDA医薬品評価・研究センター他から、プロセスバリデーション(PV)の一般原則と実践に関する改訂版ドラフトガイダンスが公表された。このドラフトガイダンスは、原薬も含む製造について、FDAがPVの要素として適切と考える原則と取り組みを解説したものである。ドラフトが承認されれば21年前のガイダンスに取って代わるものであり、十分に内容を把握する必要がある。講演は従来のガイドライン(1987年5月)との比較形式で報告された。特にドラフトガイダンスの構成に新たに推奨事項が取り上げられた「B製品のライフサイクルの特定の段階におけるPV活動」が、プロセス設計、適格性確認、継続的バリフィケーションの段階1～3に分けられたところに注目した(図1)。

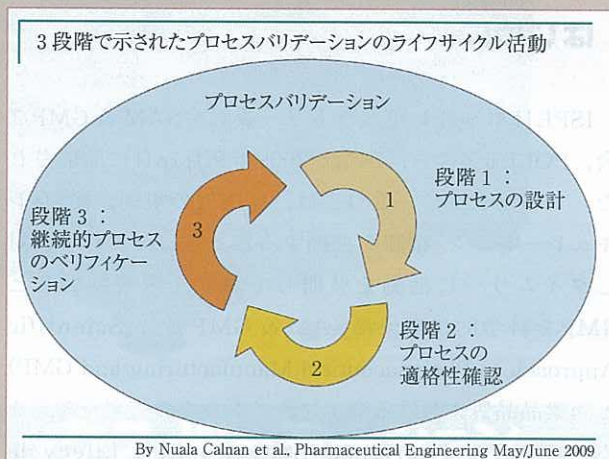


図1 ライフサイクル活動はPDCAサイクルを回すように：富田貞良氏資料より

また、PVの適用範囲の拡大、上位法令でCGMP規則に包含された法的要件になったこと、従来のPV要件に適格性確認、コンピュータバリデーション・Part 11、原薬および添加剤など多くの経験が積み上げられている。これらに伴い、関連条項は現行の3つから10に増加した。PVの定義も「特定の工程が、あらかじめ設定した規格や品質特性に適合した製品を、恒常的に生産するということを高度に保証する証拠を、文書をもって示すこと」から、「プロセスの設計段階から製造段階を通して、プロセスが高品質の製品を恒常的に製造することができることを、科学的に証明できるデータを収集し、評価すること」に変更している。なお、この「科学的に証明でき

るデータを収集し」は、設計管理も適用範囲に含まれることを示している。また、製品のライフサイクルから見たPVの適用範囲としてドラフトガイダンスでは、「開発のプロセス設計の段階から、プロセスの適格性確認を経て、通常の生産の中で、プロセスが管理された状態にあることを保証する継続的ベリフィケーションに至るライフサイクルを通したアプローチ」でライフサイクルを強調している(表1)。加えて、関連ガイダンス、およびICH Qトリオとの整合性についても述べ、FDAの新たな経験およびグローバルな動きを反映させていることなどを報告した。

表1 医薬品の開発から実生産へ
品質マネジメントシステムと密接な繋がりがある：富田貞良氏資料より

鍵となる要素	設計(DQ), 据付(IQ), 運転(OQ), 稼働(PQ)	(TT)	(PV)→継続的モニタリング
施設および設備	エンジニアリングフェーズ→製造スタート		
プロセスおよび製品	開発フェーズ 処方決定 →→ 安定性試験	スケールアップフェーズ プロセスの最適化 およびパイロット生産	
ドキュメント	バリデーションマスタープラン(VMP), タイムスケジュール, 開発報告書, T.T.実施計画書, PVプロトコル, 実施報告書		
品質マネジメントシステム	達成のための手法(Enablers)	知識マネジメント 品質リスクマネジメント	
	医薬品品質マネジメント要素(PQS)	プロセス稼働性能モニタリング マネジメントレビュー CAPA 変更管理	
	マネジメントの責任	経営陣のコミットメント, 品質方針, 品質計画, 資源管理, 内部の情報伝達……	
	マテリアルマネジメント	ベンダーの適格性確認, 原材料の品質, 保管中, 製造中, 配送チャネル中, マーケット後の品質	

パネルディスカッション：コーディネータ 長谷川正樹氏

PVには新しい考え方が必要になってくる。この新しい発想のPV実践イメージについて、講演者にパネラーを交えてディスカッションが行われた。

- ・PVドラフトガイダンスのとらえ方は人それぞれであり、基本的にこれまでと変わっていないとの意見も出された。
- ・開発段階はこれまでと同じであるが、新しい概念が2つある。1つは継続的ベリフィケーションであり、もう1つは経営の責任が加わったことではないか。
- ・継続的ベリフィケーションでは、従来の3ロットバリデーションでわかることは何なのかの疑問を持つ。この考えから、1ロットずつ確実に出荷できる製品

に仕上げられるのか、この考えから製品を評価するときの代表サンプルはどうあるべきか、サンプルはロットを代表しているのか、これで大丈夫かさらに考えていく必要がある。

- ・FDA査察に備え、PQが適合した根拠資料などを準備していたが、DQ, IQ, OQのドキュメントにはほとんど触れられず、提示も求められなかった。
- ・トップマネジメントには具体的なガイダンスは示されず、さらに各社で考えていかなければならないのではないかなどの意見が出された。

SAM & GMP部会では初めてPVドラフトガイダンスを取り上げたが、従来のガイドラインと比較する形式はわかりやすいものであった。これらの解説は改正されるPVガイダンスの理解を深めるために重要な事項であり、大変タイムリーな企画だったと思う。豊富な経験からドラフトガイダンスを解説した興味深い講演であった。特に印象に残った点を以下に示す。

- ・PVの基本では、新たに設計管理に関する要求が出ている。例として、段階1のプロセスの設計では、「プロセス知識および理解の構築と保管」において、目的とする製品を恒常的に生産できる商業生産に適したプロセスを設計する。この設計初期の実験はCGMP条件下で行う必要はないが、確実な根拠のある化学的方法および原則に従うことが示された。また、不純物除去は、CGMP条件下で実施し、品質ユニットの関与が求められている。
- ・プロセス管理戦略の策定にて、プロセスの知識および理解は、単位操作やプロセス全体の管理手法構築の基礎であるとされている。これは、Quality by Design(QbD)やデザインスペース(DS)の構築を促すものである。
- ・リアルタイムリリースの考え方を反映させ、サンプリングは計画性を持って統計的に信頼できる手順を備える必要がある。
- ・PQが行われることは当然であり、DQ, IQ, OQのドキュメントはドラフトガイダンスに示されなくなった。これは行わなくてよいとの解釈ではない。

(3)『ICH Qトリオとその実践へ向けての展望と課題(ファイザー CMC薬剤科学部 部長 岡崎公哉氏)』およびパネルディスカッション

講演者は1997年にファイザー中央研究所に入社し、

CMC開発薬事部長を経て、2007年より現職となり、新医薬品の承認申請業務を行っておられる。はじめにQトリオの概略をまとめて解説した。QトリオがICHトピックとして採用された経緯は、FDAの「21世紀の医薬品cGMP: Risk-Based Approach」で提案された「リスク管理と科学を取り入れた、製品ライフサイクル全体に適用可能な調和された品質システム」が2003年7月のICHブラッセル会議で取り上げられたことから、Q8は製剤開発に関するガイドラインとして2006年9月、Q9は品質リスクマネジメントに関するガイドラインとして同じく2006年9月に厚生労働省医薬食品局審査管理課長が通達したものである。Q10医薬品品質システムは2008年6月のICH会議でStep 4に上がっている。また、Q11(Q8の原薬版)も検討されている。ここでの新しいコンセプトは、「製品の品質は、製品になってから検証するのではなく、設計段階から備わっているべきである」であり、“Quality by Test”から“Quality by Design(QbD)”が示された。このQbDにより、リスクに基づいた規制当局の判断、デザインスペース(DS)内での製造工程の変更・改善の簡素化、製品出荷試験減少につながるリアルタイム(RTR)の品質管理などから、規制当局の弾力的な取り組みが期待されている。製剤開発アプローチは、QbDアプローチでより理解されるようになり、品質リスクマネジメントの体系的なアプローチでリスクに基づく有効で一貫した決定ができるようになった。加えて、品質システム(PQS)は、ISO9000の概念に基づき適用されるGMPを包含し、Q8、Q9を補完する包括的なモデルとなった。また、ICHで合意されたQトリオを浸透させるために、実施を促進していくための検討グループ(ICH Q IWG)が設置された。このQ IWGの活動では、QbDからDS、RTR、Control StrategyやPQS、GMP査察への影響、製造知識管理(Knowledge Management: KM)などのQ&A検討が行われている。

次に、ファイザーの品質システムの紹介があった。90年代半ばまではGMP方針と手順を決めているに過ぎなかったが、社内の開発チームはこの土台に、Quality System Iとして、Global “Organized GMPs”を、さらにQuality Systemを積み上げ、現行のQトリオ、RTR、PAT、変更管理などを取り込んだシステムに、将来はQ10ベースに設計と生産に取り込んだQuality System IIIへの進化を目指している(図2)。

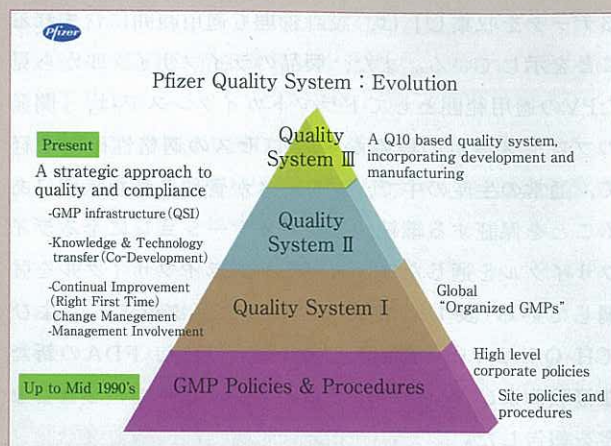


図2 Pfizer Quality System: Evolution: 岡崎公哉氏資料より

また、製品やプロセスの監視手法(知りたいものは何か、何を測るか、どうやって、何で分析する、どのようにフィードバックする)、申請時にDSを用いた提案、OOS発生時に要因の考え方や、今後どこを改善すべきか考える体系化された手法を紹介した。これらの体系化された手法からプロセスを十分理解することにより、製造工程が改善できる。例えば、USL(上限規格値)を逸脱した工程結果から以降はUSLの幅を広げるPVを実施して結論を出すことができる。最後に自社におけるPQS実践のための課題として多くの項目を示して発表を終えた。

パネルディスカッション: コーディネータ 大脇孝行氏
以下に内容の一部を記載する。

- ・RTRの実施に用いられるPATにしても、まだまだNIRが中心であり完全にはできていないのが国内の大多数企業の実情ではないか。また、技術も不足していると思う。
- ・製剤製造工程での分析機器も工程に合ったものがないのが現状で、使用する側から分析機器メーカーへの要求がもっとされなくてはならない。
- ・Critical Quality Attributes(CQA)にしても開発段階の数kgベース生産から商業生産と同様な結果は出せない。大手企業であれば多くのデータが取れるかもしれないが、少量品生産では無理があるのではないか。
- ・Qトリオに対し、ミニマムアプローチ、生産スケールでどれだけ多く作れるか、ラボ~パイロットでのDSがどれだけ認められるか、Knowledge Managementに頼るしかない⇒そこで過去のデータ

をうまく使うこと、うまく使えるデータを残すことを考えている⇒Qトリオは科学である。QA研究会、GLP(信頼性保証)、GxPをうまく取り入れながら効率的に行いたい。

- ・リスクベースアプローチにはサイエンスが必須である。リスクアセスメントⅡを活用するようにしたい。リスク分析の結果は大切なものである。たとえ、ミニマムアプローチであっても、品質リスクマネジメントの結果を用いるべきである。
- ・委受託製造の開発段階でどのようなデータが取られているのか、科学的に理解するというのをどこまで行えばよいか、各社に差が出てきているのではないか。

はじめにQトリオについてまとめ、後にその実践へ向けての展望と課題としてファイザーでの品質システムについて紹介された。短い時間の中で内容が盛りだくさんであり、大変参考になる講演であった。ファイザーの品質システムについて、社内のシステムとして、どのような組織でワールドワイドにPQSが実施されるのか会場から質問があった。質問に対し、システムとして世界共通の品質スタンダード(SOP)が備わっている、例えばリコールの決定は、ガバナンスとしての取り組みが明確にされているとの回答であった。

企業規模(事業規模)が小さくないと多くの実験数を伴うQbDの構築も難しいことが想像されるが、少量生産を行う製薬企業がいかにDSを構築するかなど、今後の課題は大きく、さらに多くの検討が行われる必要がある。少量生産を行う企業にはKnowledge Managementが大切であり、適格にとらえた企業が勝ち残ることになりそうである。

おわりに

・PVドラフトガイダンスについて：考えなくてはならないことは多くある。今後のSAM & GMP部会でもドラフトガイダンスを取り上げ、討議することも考えている。今回は、12月に第22回SAM & GMP部会の開催が予定されており、今後の活動にも注目していただきたい。

・ディスカッションについて：残念ながら時間内に十分な結論を出すところまで至らなかった。時間が短かったせいもあるが、PVドラフトガイダンスやQトリオの範囲を絞り込み、あらかじめ課題を抽出したうえで、課題について会場からの意見も得るようにすることも1つの方法であると考えている。

・要旨集について：SAM & GMP部会の配布資料には毎回多くの関連資料が掲載される。今回の資料には、3講演の発表シートのすべてに加え、FDAのプロセスバリデーションドラフトガイダンスの日英対訳および、これに対するISPEや製薬企業7社のコメントが掲載された。加えて、関連するFDA NEWSと今回も盛りだくさんなものとなった。

今回、このような合同部会や交流会会場を準備してくださった大日本住友製薬・茨木工場生産技術部長・奥村真也様をはじめとして快くお迎えいただいた多くの従業員の皆様、貴重な講演をしてくださった講師やパネリストの方々に深く感謝申し上げます。