

第 22 回 製剤機械技術シンポジウム 開催報告

22nd JSPME Symposium

竹俣 昌利 (シンポジウム実行委員長)

Masatoshi TAKEMATA (Symposium Executive Committee Chairman)

日揮株式会社

JGC Japan Corporation

1 はじめに

報告する。

2021年11月26日、「改正GMP省令への取り組みと将来展望－構造設備を中心として－」をメインテーマとして、第22回製剤機械技術シンポジウムを開催した。2021年3月1日の春日、東京理科大学の神楽坂キャンパス内にある櫻井教授の研究室を訪問して以来、6名の実行委員の先生方のご協力のもと、ほぼ9か月に渡る準備期間を経たことになる。今回は、前回に引き続き、COVID-19の影響でオンライン開催となったものの、日本製薬団体連合会からの後援もあり、日本全国から総勢310名の参加をいただいた。

GMPについては、一層の国際整合を図る観点等から、GMP省令が改正（2021年4月28日公布、同年8月1日施行）されたところである。また、構造設備については、改正GMP省令に対する取り組みと課題の他、さらには恒常的な信頼性確保のあり方にも注目が高まりつつあった。

本シンポジウムでは、米持会長の辞から始まり、まず特別講演として厚生労働省から「改正薬機法が求める製造管理及び品質管理について」、また東京理科大学教授の櫻井信豪先生からは「改正GMP省令と今後の課題」を講演いただいた。一般講演の部では、構造設備に係るGMPのテーマとして様々な側面から5テーマを講演していただいた。最後に、講演者及び参加者によるパネルディスカッションで締めくくった。

各講演とパネルディスカッションの概要を以下に

2 特別講演 1

「改正薬機法が求める製造管理及び品質管理について」
厚生労働省 医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

山本 剛 先生

〈座長 蛭田 修 (熊本保健科学大学)〉

山本先生からは、令和元年に公布された医薬品医療機器等法改正法や、後発医薬品の不適切な製造に対する行政処分事例と対応する再発防止策など、近時の医薬品等の製造管理及び品質管理に関する規制の状況を説明された。

最初に、医薬品医療機器等法改正法に関しては、国際整合性の観点から見直されたGMP/GCTP調査制度の概要やその留意事項を説明された。また、同様に国際整合性等の観点から改正されたGMP省令については、その趣旨と改正のポイントとして新たな追加項目の説明があった。「GMP事例集」は現在更新作業中とのことであった。

また、今般の医薬品医療機器等法違反事案の発生に伴う、法令遵守体制整備について説明された。各企業
の主な検討項目としては、

- ① 企業風土の醸成
- ② 法令遵守のための改善サイクルの機能化 (規範の策定 ⇒ 教育訓練・人事評価 ⇒ 業務記録の作成 ⇒ モニタリング ⇒ 改善措置)

<p>③ 重点留意事項に関する特段の配慮を示された。</p>	<p>規格との乖離が起ころうとの指摘があり、これら部署間連携の重要性を強調された。3つ目の重要課題として、製造業者等が実効性のある PQS を構築することを指摘された。2021 年 1 月の GE 協会アンケート調査結果では、企業理念は役員が思っているほど浸透していないことや、現場は人的資源の不足が強調されていた。4つ目の重要課題として、信頼性確保の土台となる品質文化（自由にコミュニケーションをとることが出来る透明性が高いオープンな職場環境）の醸成が</p>
<p>次に、後発薬企業の行政処分事例の概要説明とともに、後発医薬品の品質確保に関する再発防止策として強化ポイントを説明された。その一環として GQP 省令の改正・運用見直しを検討中とのこと。また、令和 3 年 7 月に行った一斉無通告立入検査の結果等を踏まえて、立入検査の調査方法の高度化を進めると述べられた。</p>	<p>重要であるとして、品質マネジメントレビュー（PQS の照査）の例を示された。例えば、上級経営陣へのヒアリングを行い、上級経営陣が自分でやるべきことを下に任せていないか、マネジメントレビューの次なる一手などを確認する。また現場に対しては、品質方針や品質目標、リスク要因・品質問題の周知をヒアリングすることで、経営陣／従業員との情報の伝達システムの実効性や、資源管理や現場がパフォーマンスを發揮できる状態かを確認できる。</p>
<p>最後に、医薬品の適切な製造管理及び品質管理に求められるものとして、長期的には GMP の枠を超えた対応が必要であり、</p>	<p>さらに、その他の改正 GMP 省令における課題を示された。まず、製造管理者に責任が重くなったことで、製造管理者の育成が大きな課題になることを述べられた。次に製造販売業者との連携強化と製造販売業者への報告に留意することを挙げられた。教育訓練に関しては、形骸化の課題があるとして、業務のパフォーマンスを評価することにより教育訓練の実効性を評価できることを示された。なお、教育訓練ツール e-GMP（監修：東京理科大学 櫻井 研究室、配信：(株)じほう 2021 年 10 月 1 日より配信開始）の紹介があった。また、品質リスクマネジメントに活用していく知識管理を課題として挙げられた。知識管理において、暗黙知から形式知を増やしていくこと、暗黙知の存在を理解すること、3 現主義を意識して PQS を廻すこと、薬事との連携をしっかりとること、階層を超えた知識コミュニケーションなどの留意点が示された。</p>
<p>① 各企業内のガバナンスの強化 ② 製造販売業者と製造業者間の適切な情報共有 ③ 情報の公開・透明化の推進の取り組み</p> <p>を重層的に重ねていくことが重要であることを強調されて、本講演を締めくくられた。</p>	<p>最後に、厚労科研（櫻井班）の 2 つの課題、</p>

3 特別講演 2

「改正 GMP 省令と今後の課題」

東京理科大学 櫻井 信豪 先生

《座長 蛭田 修 (熊本保健科学大学)》

櫻井 先生からは、2021 年 8 月 1 日に施行となった改正 GMP 省令のうち、特に重要な医薬品品質システム (PQS : Pharmaceutical Quality System) を構築するうえでの留意点や今後の課題を示された。

最初に、この改正 GMP 省令は、2016 年～2017 年に厚生労働科学研究「GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際整合化に関する研究」で策定した GMP 省令改正案がベースになっており、ICH や PIC/S GMP ガイドラインとの整合が取られたほか、過去の不正製造問題等を勘案し、承認事項の遵守も盛り込まれていることの解説があった。

次に、これからの重要課題を 4 つ示された。まず承認書と製造実態との整合性確保を確実にすること。製造実態と SOP がかけ離れているケースがあるとの指摘あり。2 つ目の重要課題として、安定性モニタリングを適切に行うこと。開発部署と生産部署の連携が悪いと、承認書との不整合や、時間と共に設定した品質

最後に、厚労科研（櫻井班）の 2 つの課題、

- ① 実効的な PQS の達成に関する研究
- ② PIC/S ガイドラインの改訂対応

を紹介されて講演を終了した。

チャットで質問が届いていたので、櫻井 先生にはパネルディスカッション時に回答いただいた。質疑応

答を以下に紹介する。

4 講演 1

(櫻井 先生への質問 1) 製造工程の区分ごとの適合性調査は国際整合性の観点から望ましいことかと思われ
ますが、承認書との整合性は区分ごとの調査でも実施
されるのでしょうか。それとも品目毎の調査として無
通告通知で確認されるのでしょうか。

「バリデーション指針について」

東京理科大学 寶田 哲仁 先生

《座長 長江 晴男 (医薬品・食品品質保証センター)》

寶田 先生からは、GMP 省令の改正と共に改正され
たバリデーション指針の改正のアウトラインを紹介
いただいた。

(回答 1) 実際の回答は GMP 規制当局に聞いていただ
きたい。個人的な見解になるが、区分であってもそれ
ぞれの品目というのはそれぞれの製造所で製造されて
おり、区分の中の代表品目を確認するといったようこ
とはありえると思う。通常の GMP 査察では品質シス
テムを見るので、この中でどこまで時間をとれるのか
という観点で、別の審査が良いかもしれない。実地調
査のなかではサンプリングのチェックが良いかもしれ
ない。

最初に、バリデーションの経緯を説明された後、今
回のバリデーション指針改正のポイントを示された。

まず、改正 GMP 省令の第 13 条の主な文言上の改
正点として、QA に報告することを示された。次に、
バリデーションで検証する事項に試験検査の方法が追
加された点が大きな追加点であることを示された。試
験検査バリデーションは ICH Q2 に準じて CMC に記
載して申請する事項であるが、今回の追加の趣旨は、
その試験検査方法の移転が十分に行われたか、試験室
間の差に主眼が置かれるが、その際に実質 ICH Q2 に
準じて移転されることになるとの説明があった。な
お、試験検査の検証に関して、ICH Q2A からの考察
や GMP 上の考慮点がどのように明文化されるかは、
今後 GMP 事例集^(註)の解釈によるとのことであった。

(櫻井 先生への質問 2) 管理者向けの GMP 講習はあ
るが、取締役向けの講習セミナーが少なくて困ってい
ます。良いものがあれば教えて欲しい。

次に、バリデーションの計画書と報告書に記載され
る内容が具体的に示されていることを示された。バリ
デーションマスタープランについては、今回の規制で
より ANNEX 15 との関係が明確になっているとのこ
と。大掛かりな「バリデーションを総括するプロジェ
クト」について、関連する複数のバリデーションを体
系的かつ円滑に行うことを目的として、それら全体を
総括するプロジェクトをあらかじめ文書とすることが
考慮されることは、PIC/S ANNEX 15 の 1.6 と一致す
る概念であることを示された。また、PV (Process Vali-
dation) 3 ロットと同等以上の手法とは、GMP 事例集^(註)
にあるとおり、前回の改正から引き継がれており、
Q8 に順じて「より進んだ QbD 手法」に基づいて製
剤開発した品目に対しては、現時点で、継続的工程確
認の手法を取り入れて製造工程を検証した事例に限
定されるので注意が必要とのこと。

(回答 2) 「自分の会社の経営層に教育をするのはおこ
がましい」、「部下が言っても聞いてくれない」とかを
良く聞く。経営層向けのマテリアルを作らないといけ
ないと強く感じていた。この度、不正事案が出た際に
経営層の方に GMP や薬機法の中身を知ってもらおう
と、「経営層のための GMP 手帖」を作った。12 月上
旬にはじほう社から発刊される運びだ。経営者の方は
忙しいので、なるべくコンパクトに、読み易いカタチ
にした。内容については、不正事案を仮に作って、そ
のなかの GMP や薬機法で使われている言葉を解説
し、経営層としての判断がしっかり患者さん目線に
なっているかを、自問自答できるように構成した。こ
の本は、昨今の GMP 違反を憂いているメンバーが
揃って作り上げたもので、急ピッチで書き上げた。是
非参照していただき、経営者が自ら読んでいただくと
か、部下の方が経営層の方への PR のために使って
いただければありがたい。

そして、洗浄バリデーションについては、薬理学
的・毒性学的評価等の評価を要することを示された。

この試験方法は当該成分残存等を適切に検出し又は定量化できる十分な感度及び特異性を検証しておく必要があるとのこと。なお関連事項として、製造設備を共用する場合の交叉汚染防止は、PIC/S PI 046 が参考になることが交付通知に書かれていることを示された。再バリデーションに関しては、改正前と同じ安定性モニタリングの評価や製品品質の照査等の結果を踏まえており、ANNEX 15 の概念と揃えていること、但し無菌性保証のものはこれらの結果によらず定期的に行うことを示された。変更時のバリデーションについては、具体的にかかれていたが、あくまでも一例を示したものであることを説明された。

最後に、技術移転における昨今の不正製造問題を踏まえて、PV の役割を改めて強調された。ICH Q8/Q11 等の開発アプローチによる開発ステップを経て管理戦略を確定後、承認書上は PAR (Proven Acceptable Range) が示され、技術移転では NOR (Normal Operation Range) に落とし込まれる。この最終段階で PV が出てくる。PV は製剤設計の妥当性を評価するために重要な役割である。仮に不適合があった場合、十分検証する必要があるが、設計が不十分となれば、開発に返す判断も PV が重要な役割を持つ。従前から、問題が生じた場合は製造業者が十分対応することになっている。改めて経営陣は PV の役割を認識する必要があると述べられ、本講演を締めくくられた。

チャットで質問が届いていたので、寶田 先生にはパネルディスカッション時に回答いただいた。質疑応答を以下に紹介する。

(寶田 先生への質問 1) 試験検査の検証の箇所では ICH Q2A からの考察として、室間再現精度を評価する場合には室内再現性評価は不要とされていますが、どのような解釈なのでしょう。また、バリデーションを総括するプロジェクトとありますが、VMP (Validation Master Plan) とどのような関係にありますか。

(回答) バリデーション指針に関する公的な解釈はまだ出ていないので、これまで議論してきた経験からの考察になる。Q12 が室間再現精度を見れば室内再現精度を見なくて良いと言っているのは、ラボ 1 とラボ 2

の室間再現精度をみることによって室内再現精度のそれぞれの違いもカバーできると解釈できるからだと思う。細かいところは統計の専門家の方々が誤差の方程式を出されると思う。次に、業界で標準的に使われてきた VPP (Validation Project Plan) は VMP の内容をうまくまとめるためのプランで、丸ごと 1 棟建てるような複雑なシステムに適用できる。VPP は VMP にぶら下がって立てていくものと解釈できる。

5 講演 2

「改正 GMP 省令における洗浄バリデーション」

熊本保健科学大学 蛭田 修 先生

《座長 長江 晴男 (医薬品・食品品質保証センター)》

蛭田 先生からは、本年 8 月に施行された改正 GMP 省令における交叉汚染防止と洗浄バリデーションにフォーカスされ、洗浄バリデーションが PIC/S GMP との整合性の観点からどのように変わってくるのか、またどこが変わらないかを具体的に考察された。

最初に、PMDA 査察指摘事例等からみた設備共用・洗浄バリデーションの課題を示され、改正 GMP 省令に新設された交叉汚染防止関連の条文と関連する GMP 課長通知 (公布通知) の内容について解説された。今回の改正では、交叉汚染防止が製造業者等の責務として明文化され、交叉汚染防止を保証する手段としての洗浄バリデーションについてもより厳格な管理が求められることになったことを示された。なお、設備共用に関するデシジョンツリーを紹介していただいた。これは、日薬連品質委員会が作成した案であり、じほう社の改正 GMP 省令に関する増刊号にも掲載されているとのこと。また、最終的に現在作成中の GMP 事例集に掲載される予定とのこと。

次に、洗浄バリデーションに関する GMP 課長通知 (公布通知) と PIC/S GMP ANNEX 15 の要件を参照され、改正 GMP 省令によって洗浄バリデーションにどのような変化があるのか、PIC/S GMP ANNEX 15 とのギャップの観点から注目すべき点は何かを考察され、洗浄影響因子 (洗浄対象物質、洗浄対象設備、洗浄確認方法) を詳細に提示された。なお、現在の GMP 事例集では基本的にはスワブ法により、リンス

<p>法を用いる場合はスワブ法との同等性を示すことと なっているが、PIC/S GMP ANNEX 15 ではないずれ にしても設定根拠を示す必要があり、GMP 事例集^(注)</p>	<p>プリング法との組み合わせが必要になるとのこと。原 薬の製造設備に関しては、原薬製造と製剤製造では、 洗浄の留意点が異なることを説明された。</p>
<p>の書き方が若干変わる可能性があるとの言及があった。</p>	<p>最後に、製造業者と製造販売業者との連携の留意点</p>
<p>最後に、洗浄方法策定の手順と具体的に洗浄バリデー ションにおいて留意すべき事項を挙げていただいた。</p>	<p>やその他の留意事項を示され、本講演を終了した。 チャットで質問が届いていたので、蛭田 先生には</p>
<p>そのうち、製品残留の限度値、ワーストケース（製品）、 ダーティホールドタイム・クリーンホールドタイム、 サンプル採取箇所、目視検査および原薬の製造設備に</p>	<p>パネルディスカッション時に回答いただいた。質疑応 答の内容を以下に紹介する。</p>
<p>関して、改正 GMP 省令における取り扱いを考察され た。まず、製品残留の限度値については、今後 PDE (Permitted Daily Exposure) 又は ADI (Acceptable Daily Intake) 値による方法等が標準的な方法になり、 さらにもによっては ICH Q3 (R2) による方法や変 異原性があるものについては ICH M7 に基づく方法 等も想定される。また、従来慣用的に使われてきた方 法 (10 ppm ルールや 1/1000 以下ルール等) もすぐに 駄目とはならず併用されていくとの見解あり。次に、 ワーストケースおよびワーストケース製品について は、溶解性、洗浄のし易さ、毒性がより高い薬物、作 用がより高い薬物等が評価基準になると述べられた。 ダーティホールドタイム・クリーンホールドタイムに</p>	<p>(蛭田 先生への質問 1) 洗浄バリデーションの許容限 度の設定値について、日本でも PDE 値等を根拠とし た洗浄バリデーションは広く実施されていますか。原 薬製造所の同一プラントで原薬に加えて原薬の出発物 質も製造している場合、GMP 省令が適用されない物 品の製造に該当しますが、出発物質の原料から出発物 質までの各工程の化合物の毒性データがないケースは 多いと考えられます。この場合、出発物質製造におい て必ずしも毒性データに基づいた洗浄バリデーショ ンを実施しなくても、例えば 10 ppm 基準で洗浄バリ デーションを実施していれば原薬製造と設備共用は 可能と考えてよろしいか。</p>
<p>については、これらを設定するにあたって根拠とすべき 事項を具体的に列記された。サンプル取得箇所につい ては、デッドレグやボールバルブのデッドスペースに 留意する必要があることを指摘された。デッドレグは 洗浄困難かつスワブによるサンプリングも不可能なた めリスクが大きいこと、また洗浄バリデーションの際 には分解して残留物を評価することになるので、基本 的にはこのような箇所を作らないことを助言された。 さらに、ボールバルブについては、ボールバルブ中の 残留に関して PMDA の指摘もあり、デッドスペース の無い改良型のボールバルブの使用や、従来型のボー ルバルブを使用する場合は、洗浄の際に分解洗浄を行 うように SOP に盛り込むことを助言された。なお、 設備を手動で洗浄する場合は妥当性や再現性という 点で問題が出る可能性があるため、ある程度の頻度で 確認していく必要があることに留意する点も述べられ た。目視検査の留意点に関しては、目視検査のみを許 容基準に用いることは許容されず、スワブ法などサン</p>	<p>(回答) PDE 値の考え方は、2015 年 EUGMP に載せら れ、2017 年には ISPE の Risk MMP や PDA のガイド ラインも出ており、一般的に知られている概念だと思っ ています。新薬については申請時に慢性毒性データも 採取されているので、PDE 値の設定は容易に可能なの ではないかと思います。一方、古くからある医薬品に ついては、そういったデータがない場合も多い。この 場合、過去からの安全性のデータ等を勘案してレトロ スペクティブに評価することもできるのではないかと 思われます。また科学的根拠とするのか、従来の 10 ppm 基準とするのかは、きちんとリスク評価を行った上で、 方針を決めて対応することが必要だと思います。リスク 評価の結果をもとに科学的に管理できれば設備を共用 してはならないとはならない。ただしバリデーショ ンをどこまでやったらよいのか、出発物質が最終製品に どこまで残留しているのか、あとの精製工程でどこま で除去できるかとか、といった様々なプロセスの特性 等を勘案してバリデーションの範囲や、洗浄バリデー</p>

ションの方法等を決めることが必要です。

6 講演 3

「データインテグリティ・アップデートとその対応」

株式会社シー・キャスト 荻原 健一 先生

《座長 長江 晴男 (医薬品・食品品質保証センター)》

荻原 先生からは、データインテグリティの主要ガイダンスのアップデートされた内容と共に、これらガイダンスが求めるポイントとその対応について解説された。

最初に、データに関連する国内外の主な問題事例と、データインテグリティの各種ガイダンス発行の経緯の紹介があり、データインテグリティへの取り組みに対する現況認識を述べられた。データインテグリティのガイダンスに関しては、MHRA が 2015 年にガイダンスを发出、WHO や FDA、PIC/S が続いた。2021 年 7 月の PIC/S から发出されたガイダンスをもって主要ガイダンスのファイナル版が出揃った。データインテグリティは GMP 査察の今後の注目分野であること、国内の製薬企業においては一時の混沌とした状況から少しずつ冷静さを取り戻しつつあるが、その取り組みの足取りは重いと述べられた。

次に、主要ガイダンスのアップデートを紹介された。ガイドラインのアップデート詳細は、PHARM TECH JAPAN 2020 年 7 月号の特集で確認できること。まず MHRA は、データインテグリティの問題は GMP に限定されないと、タイトルを GXP にしたことの説明があった。特筆すべき箇所としては、生データが動的状態で収集され、かつ電子的に生成された場合、紙のコピーは「生データ」ではないこと、電子システムが動的に格納できる場合、この動的データの代わりに静的 (印刷/手書き) データを保持することは適切でないこと、監査証跡に関する厳しい要件やクラウドに言及していることなどが示された。FDA ガイダンスの特筆すべき点は、経営陣の関与と品質文化の醸成がデータインテグリティの確保には必要不可欠であること、監査証跡のレビュー頻度はドラフトにあった「記録の最終承認前にレビューされること」の記載が削除され、CGMP 規則で指定されてい

る場合は CGMP 規則に則りレビューすること、指定されていない場合はプロセスの知識とリスクによることが示された。WHO のガイダンスについては、管理者によるガバナンスや品質文化の醸成の要件が含まれるが、簡単にできるものではないことを述べられた。

また同ガイダンスには、Annex 1 にデータインテグリティの要件を実際実装するための例が記載されているとの紹介があった。PIC/S のガイダンスについては、紙記録とコンピュータ化システムのデータインテグリティ要件が対比して記載されている点が特徴的であることを示された。紙記録と電子記録の取り扱いについてそれぞれの留意点を解説された。電子記録に関しては、企業はデータインテグリティに関するマスタープラン (社内規定) を整えることの要件の紹介があった。

他に、業界団体からの関連ガイドとして、ISPE の RDI (Records and Data Integrity) Guide、PDA の Technical Report No. 80、日本製薬工業協会のデータインテグリティ関連成果物を紹介された。

最後に、今回の GMP 省令の改正においてデータインテグリティの要件が新設された日本の動向について解説され、データインテグリティの取り組みとして、まず何をすべきか、次の 8 つの事項を示し、講演を締めくくられた。

- ① しっかりとガイドラインを読み、当局の期待を理解すること
- ② 社内体制化の確立
- ③ 手順書の文書化
- ④ 社内啓蒙、教育の徹底 (特に経営層への教育が重要)
- ⑤ システム台帳の作成と調査の優先順位付け (監査証跡のないシステム、アクセス管理されていないシステム、共有パスワードで運用しているシステムに留意)
- ⑥ タッチパネル、記録計、現場計器、変換機等で、誰でもデータ操作できるシステムの抽出と対策
- ⑦ CSV や ERES への適切な取り組み (システム記述書の作成に留意)
- ⑧ 効率的な対応とスピードアップ

チャットで質問が届いていたので、荻原 先生にはパネルディスカッション時に回答いただいた。質疑応

答の内容を以下に紹介する。

(荻原 先生への質問 1) 監査証跡のレビューをやらなければいけないようですが、このレビューのためには特別な技能や知識が必要ですか。一般的な製薬メーカーの人材でも対応できますか。またレビューするにはかなりの時間を要する業務ですか。また、すべての記録に対してデータインテグリティ対応を行うことは大変な労力と時間がかかりますが、どこまで必要か教えてください。

(回答) 今回のデータインテグリティに関する要件の中で、「監査証跡のレビュー」は重要な取り組みです。しかし、その取り組みには製薬各社とも悩まれているようです。MHRA では操作をした同じエリアでレビューしなさいという要件があります。個人的な見解では、エリアを場所ととらえるより「同じ組織のなかでレビューしなさい」の方が理解しやすい。例えば、液クロのシステムがあって、端末がITの部屋にあったとします。ITの人はクロマトの変更や削除等の操作の妥当性を評価できません。QCの第3者が監査証跡をレビューすることによって、この「操作はこれでおかしいことはないだろうか」「この操作って別に異常じゃないよねえ」などと評価することができます。このように同じ知識のある第3者がレビューをすることで構わないのではないのでしょうか。つまり特別な知識や経験は必要なく、身近な第3者や上長、チームリーダーがレビューすれば良いと考えます。基本的にはリスクベースによりますので、データのクリティカルリティ（記録やデータの重要度）とデータのリスクの2つのファクターから総合評価してください。

7 講演 4

「品質リスクベースの交叉汚染対策」

株式会社ツムラ 野田 桂一 先生

《座長 新井 孝 (武州製薬株式会社)》

野田 先生からは、非無菌製剤の施設設備について、リスクベースの交叉汚染防止対策手法の事例を紹介しながら、品質リスクアセスメントを実践するうえでの

考え方について説明された。

最初に、2021年8月1日施行の改正GMP省令では「交叉汚染の防止」が条文に記載され、逐条解説では品質リスクマネジメントの活用も要件として記載されたことを述べられ、今後のGMP管理を考えるうえでは、リスクに基づく交叉汚染対策の立案が重要なポイントとなること、その品質へのリスク評価は、科学的知見、工程の経験に基づくものであり、最終的には患者保護に帰結することを示された。また、知識管理とリスクアセスメントの関係は鶏と卵であり、製品と工程の理解が進むとリスクアセスメントが進み、リスクアセスメントが進むと知識が増えることになり、リスクアセスメントをベースにした継続的改善の有用性を強調された。

次に、交叉汚染対策のリスクアセスメントをデザインするにあたって、交叉汚染は原料・資材の受入から製品の出荷・輸送まで、どこでも起こる可能性があること、設備のロケーションや工程の重要度、対象物により、適したリスクアセスメント手法をとることの必要性を説明された。リスクアセスメント手法については、FMEAとHACCPが推奨されているが、これらツールではリスクの特定ができないことを、当学会GMP委員会QRM分科会の成果物を引用し指摘された。そして、正式なリスクアセスメントツールを用いる場合は、プロセスマッピングや魚骨図などの基礎ツールとFMEA等とを組み合わせること、また正式なツールにこだわる必要はなく使いやすい簡易的なツールを利用することでも良いことを述べられた。

次に、交叉汚染対策におけるリスクアセスメント事例の紹介があった。まず、要求事項に対するアセスメントでは、チェックリストを用いて交叉汚染ハザードを特定された。PIC/S GMPのエイドメモから査察時の質問内容を列記し、この内容を「ハザードの特定」とした。この質問への回答を「ハザードの分析・評価」とし、受容判断やその理由、懸案事項等を「リスクコントロール」として整理した。次に、洗浄に対するアセスメント事例を示された。洗浄バリデーション要求事項を満たしてないことがリスクであるとして、これもチェックリストの形式とされた。本要求事項に対して適合(2点)／一部適(1点)／不適(0点)を評価さ

れ、改善提案を出された。アセスメント結果については、グラフやレーダーチャートにより可視化された。次に、構造に対するアセスメント事例を示された。構造設備に関しては、どの場所に、どの作業の中に、どのような危険源（ハザード）があるかを交叉汚染ハザードリストで整理された。この交叉汚染ハザードリストは、ハザードマップとハザードリストで組み合わせられていた。この方法の特徴は、複雑なハザードを整理可能であり、定性的な評価が可能であるとのこと。次に、逸脱に関するリスクアセスメント事例の紹介があった。プロセスマップの作成により、プロセスフローを体系的に理解し、受容レベルを超えている作業を特定し対策を行ったことを説明された。

最後に、交叉汚染はどこにでも起こる可能性があり、患者のためにリスク管理していくことの重要性を強調された。また経験から、リスクアセスメントは時間をかけてやるものではなく、シンプルに知識管理として残すものであることを強調された。また、リスクアセスメントのツールは工夫をすればわかりやすくなるとのこと。リスクアセスメントの困難な原因の一つに危険源のリストアップがあるが、このリストアップの多くは日々の作業の中での気付きから出て来ること。そのためには作業の中で見る目を養うこと、それには定常状態／理想の状態を知ること、それには改めて5S作業が重要であることも指摘された。なお、「知る」ためには経験や知識を得ることだが、「経験や知識を得る」ためには時間を作ること、「時間を作る」ためには経営層やマネジメントの関与と適切に生産計画を行うことを挙げられた。さらに、日頃の作業の中で、においや音、振動などの状態を知っておくことや、品質文化からのひも付きで品質システムを向上させるべく、全社的に品質文化の意識を高めておくことも重要であるとし、本講演を締めくくられた。

8 講演 5

「製剤開発を通じた工程パラメータの設定と商用製造プロセスでの管理」

第一三共株式会社 宮島 誠 先生

《座長 新井 孝 (武州製薬株式会社)》

宮島 先生からは、第一三共株式会社での製剤開発段階から申請に向けた QbD 戦略構築、生産工場への技術移転を通じた工程理解の深め方、重要工程パラメータの特定及びその管理戦略についてご紹介いただいた。また、工程パラメータの構造設備の要求仕様書への反映や、ライフサイクルを通じた変更管理についても触れていただいた。

第一三共株式会社では、FDA のプロセスバリヤーシヨンのガイドに従って、製剤開発から商用生産への技術移転、そしてライフサイクルを通じた継続的改善を行っているとのこと。最初に製剤開発段階の説明があった。この段階では QbD (Quality by Design) を指向した製剤研究を行っているとのこと。製剤研究のステップ 1 において、QC7 つ道具やリスク分析ツール (PHA、FMEA 等) を利用して、品質に影響を及ぼす可能性のある因子の洗い出しを行う。ステップ 2 では、重要因子の特定と因子間の関連や影響の検討を行うが、重要因子の抽出には実験計画法 (DOE : Design of Experiments) を利用する。DOE の利点として、時間とコストの削減や設計構造の理解、他社との共通理解の促進を挙げられた。ステップ 3 にてデザインスペースを構築し、最後のステップ 4 で、設計したデザインスペースや管理戦略の妥当性検証を行うとのこと。

なお、固形剤で中間体のあるものについては、従来の QbD アプローチによる管理戦略により CQA (Critical Quality Attribute) と CPP (Critical Process Parameter) を直接結ぶところを、中間に CMA (Critical Material Attribute) を設定する CMA アプローチを採用しているとのこと。つまりこの管理戦略では、CMA をデザインスペース構築のための入力変数として捉えたものである。CMA とは CQA を保証するためのクリティカルな物質特性 (原薬粒子径、錠剤硬度等) である。この管理戦略により、できる限り製造パラメータを排除した形で CQA を確実に保証できることを、固形剤のデザインスペース例を示しながら説明された。注射剤については従来の QbD アプローチを採用しており、注射剤処方開発事例を示された。

次に、商用の技術移転段階の進め方について紹介された。技術移転は商用製造場所を決定後に正式にスタートするとのこと。技術移転段階でも製剤開発は続

いており、実生産機による製造プロセス開発研究において製品知識と工程知識を増やしていきつつ、並行して生産サイドにてクオリフィケーションを行うとのこと。この段階では一旦 URS (User Requirements Specification) が出来てから、デザインスペースの検証や管理戦略の確立ができるので、URS が最終的に決まってくるのは PPS (Process Performance Study : 実生産スケールでの生産) の前になるとの説明があった。PPS で問題が出れば PPQ (Process Performance Qualification) に向けて URS を変更することのこと。また、開発サイドで設定した CPP と生産サイトの適格性評価項目は必ずしも一致するものではなく、生産サイドでは生産サイドのポリシーの元、システム・インパクト・アセスメントを行い、品質リスクを特定し URS を作成しているとの説明があった。なお、この URS については、バリデーションのライフサイクルを通じて常に参照されなければならないことが強調された。

最後に、商用生産段階の管理戦略の進め方について紹介された。この段階ではデザインされた設備機器が継続的に稼働し、規定した品質の製品が定常的に得られることを確認するが、問題があれば改善に向けて検討することになり、必要に応じて生産サイドと研究サイドが連携することを説明された。プロセスパラメータは機械が違えば一致しないことから、この段階でのサイトの追加や変更、継続的改善に CMA アプローチが優位であることが強調された。CMA の物差しで、異なるサイトや、CPP と CMA の関係を検証したうえで、日常的に CMA を測定／評価せずに、進化系の CPP で管理することが可能となるとのこと。このような Enhanced QbD で管理すると、ICH Q12「医薬品のライフサイクル・マネジメント・ガイドライン」で示された「データが豊富な環境で得られた知識を適用できる場合」にあたり、つまり性能に基づく (Performance based) 手法では、単位操作のアウトプットの管理を EC (Established Condition) とすることができることを示された。CMA アプローチのメリットは他にも、トレンド変化を他のサイトでも活用できたり、申請時やサイトの追加・変更／装置変更時に原薬使用量を削減出来る点も強調され、本講演を締めくくられた。

9 パネルディスカッション

櫻井 信豪／寶田 哲仁／蛭田 修／荻原 健一／

野田 桂一／宮島 誠 (敬称略)

《ファシリテーター 長江 晴男 (医薬品・食品品質保証センター)》

ご講演していただいた先生方を中心に、本シンポジウムに関連したテーマでパネルディスカッションを行った。その内容を以下に紹介する。

(ファシリテーター) 今回のシンポジウムのテーマは、「改正 GMP 省令への取り組みと将来展望 - 構造設備を中心として -」です。皆さんのご講演に関連して、GMP の取り組みと将来展望に対して、参加者の方へご助言がありましたらお聞かせください。

(櫻井 先生) 製造所の方でデータインテグリティを含めて品質文化の醸成の観点。経営陣が、PQS の仕組みを理解するか／リソースを割いていくか／品質文化を醸成／法令順守／従業員全体に浸透させる役割を持っている。生命関連品を製造する企業については、経営陣はまずは自分の責務をしっかりと理解することが大切、社内に対する教育訓練の時間配分など、リソースの配分をしっかりと考えていただく、実際に不正等が起こらないような手立てを組んでもらいたい。

(寶田 先生) 製剤設計の工程を経て製造部門に提供された設計図は、本当に製造できるのかを試す機会がプロセスバリデーションの位置付けであるという基本思想はプロセスバリデーションの概念が出てきた当初からある。開発から申請、生産の中で下流部門にあたる生産部門にはプレッシャーがある。生産部門は開発部門から渡されたからと言って、何が何でも実現できるということではない。プロセスバリデーションにて十分考察し、実生産で生産できないという結論は十分あり得ると思う。その時は QA が入るが、開発部門にお返しする。「これはできないよ。設計不備ではないですか」を言っていく必要がある。製剤設計が問題の一つの原点になっていると思う。プロセスバリデーションについては、淡々と 3 ロットを適合させればよいというものではない、プロセスバリデーション

の位置づけ(概念)を認識するとともに、下流部門の生産部門から上流部門にフィードバックすることができることを認識していく必要があると思う。

(蛭田 先生) 今回のGMP 省令改正で一番重要なのは、国際的な観点でのPIC/S GMP との整合性確保だと考えている。改正のなかでも、やはり品質システムと品質リスクマネジメントの省令化がポイントなのかなと思う。品質システムについては、確実に経営層を巻き込むことが必要。経営陣は積極的に自ら参加する必要があることを理解してもらうよう働きかけが重要。洗浄バリデーションもそうだが、ただ漫然と仕事をするのではなく、どこにリスクがあるのか考えながら仕事をしていくことを意識しながらGMPを組み立てていくことが必要だと思う。施設や設備に関しては、知識が豊富な設備メーカーが製薬会社に積極的に知識移管、伝えていただき、力を合わせてGMP 遵守に向かって進んでいくことが必要。

(荻原 先生) データインテグリティの各要件を冷静に見ると実はコンピュータバリデーションの取り組みの中で既に以前から要求されていたことも多く含まれており、Part 11 や厚生労働省から出ている ERES 指針をクリアすることが第一歩になります。ただデータインテグリティのガイダンスでは一部突き抜けている要件もあります。例えば監査証跡をちゃんとレビューしなさい、レビューした結果のエビデンスを残すことなど。今までやってきたことから何をやっていて何をやっていないのか整理してみて、新しい取り組みに展開していくことで対応したらどうか。多くの部分はそれでクリアできるはず。櫻井 先生等が言われていた品質文化を醸成する話は、CSV などには登場していなかった。この点は力づくでは出来ないもので、時間をかけながら、少しずつやっていくしかないと思う。

(野田 先生) 品質リスクアセスメントは普段の生活の中で、何かを判断する際に何かと比較したり、これをやったらいけないという風に判断しながらやっている。FMEA などのツールを使わなくても、文章だけのテキストでも良い。工夫はいくらでもできる。変更管理、逸脱管理、CAPA 等を廻す。品質リスクアセスメントの手法ややっていることの方法や構造などを理解すること。リスクアセスメントが知識管理の元に

なる。技術移転も含めて、品質システムがリスクをベースに組みあがる。エンジニアリング関係については、エンジニアリング会社と一緒にあって、製品に対してどうアプローチするかを共有、情報提供し、Win・Win の関係を構築できれば良いと考えている。

(宮島 先生) 今日話した事例は、十分時間があってパターンに従ってやったものだ。それだけ時間をかけてやったものでも、技術移転段階ではいろいろなトラブルが起こりうるもの。設計側の人間にとっても、生産側の人間にとっても、トラブルは起こり得るもの。それに対しては両方で協力して解決していくことが一番大事であり、肝に銘じていただきたい。エンジニアリング会社や設備会社も難しい局面には、一緒に解決して協力してもらえらる方向で考えていただきたい。昨今、新薬開発においては、新しいモダニティのものがある、COVID-19 のワクチンやLNP メッセンジャーRNA の申請のタイミングを見ると、昨年発生して欧米では1年や1年半で申請されている、申請のタイムラインが短く、それを考えたときに十分な製品開発時間がとれていないことは理解されていると思う。製法の過去知識が少ない。より早く出せるように工夫するためには、設計側、生産側、エンジニアリング会社の3者の協力がポイントとなる。

(ファシリテーター) 構造設備の設計や工事に関して、医薬品企業は請負会社やサプライヤーに外注する部分が多くあります。医薬品企業と請負会社やサプライヤーの係わりにおける課題と期待をお聞かせください。

(野田 先生) 気になるのは双方のパワーバランスが実際にやるなかでは発生する。リスクアセスメントをやるなかで Win・Win の関係を作って、製品情報や技術情報をお互いに出していく。そのなかで関係を作り上げていく必要がある。

(宮島 先生) 医薬品会社側の知識が低いと問題になることが多いと感じている。議論するなかで、医薬品会社側から言っていることが足りなかったり、何を作りたいのかしっかり伝えられていないこともある。概略しか伝えられないことも間々ある。その際にも丁寧に対応していただき、「こういう情報が欲しい」なども

しっかり言っていただけると助かる。どちらにしても「良い医薬品を患者様に届ける」という目標を持って、互いに協力し、しっかりとした、間違いのないものを作れるようにしたい。

(蛭田 先生) 品質システムのベースとして知識管理があげられる。医薬品メーカーは製品群毎の製品やプロセスに関する知識が豊富。これを縦軸とした場合、装置や単位プロセスの知識は装置メーカー、エンジニアリングメーカーが得意、それが横串になる。こういった縦串と横串を合わせることによって、盤石な知識体系が出来上がるのではないかと、お互いを補完できるような、情報交換といったものを今後進めていただければ、期待する。

(寶田 先生) 2002年頃に、注射剤棟を作った際、QAの責任者をやった。エンジ会社が間に入った。彼らも勉強しているし、我々も勉強しているので意思疎通が出来ていた、問題だったのは、今思えば、経営陣の意思と現実とのギャップがあり、経営陣をどう納得させるかに苦労した。

(荻原 先生) 私はサプライヤーにもいた。製薬会社はどのサプライヤーにお願いするかは非常に大事。往々にして、これまでつきあってきた会社だから選ぶとか、あるいは、数社比較して一番コストが安いところを選ぶとかが散見される。設備を設計からバリデーションまでを行い、その後も10年20年おつきあひする、その根拠をしっかりと持ち、それだけの覚悟を持ってしっかりと選んで欲しい。1億2億の要求仕様書を数枚で済ましてしまう会社もある。URSに書かれてないとシステムが構築されないわけで、URSをきちっと書くんだという意識が欲しい。パーフェクトなもの出来ない。サプライヤーを選んだら、機能仕様書の打合せの段階でURSをバージョンアップしていく。今後はURSの中にデータインテグリティの要件も盛り込んでもらいたい。一方、サプライヤー側については、QCに納めるような分析メーカーは、規制適合なども良く勉強され、要求をいち早くシステムに反映している。製造現場で稼働するような設備やコンピュータ化システムについては、規制要件をクリアできるように勉強し、きちっとして欲しいと思います。具体的に言うと、これまでは監査証跡の機能があればよかつ

たが、今回、監査証跡をレビューする要件になった。あるメーカーのものは監査証跡をレビューするのに、4つのファイルを見ないとレビューできないデザインになっている。見てもよく分からないものもある。だからサプライヤーに期待するのは、やはり医薬品産業で何を求めているのか、よく理解したうえで取り組んで欲しい。

(櫻井 先生) 外部委託と言っても色々なケースが想定できる、委託元と委託先の共同作業で大切なのは「最終的に作られる医薬品の品質がしっかりと確保されないといけない」というベクトル合わせです。そのためには、委託元の方の知識や情報をなるべく委託先に出してあげること。これはナレッジマネジメントの観点から言っても大切な要素です。委託先と委託元の取り決めの中も、知識／情報提供の部分も紙で形式知として出していただく。

10 最後に

今回のシンポジウムでは、PQSの構築やQRMの活用、試験検査バリデーションへの対応、洗浄バリデーションへの対応、データインテグリティへの対応、リスクベースの交叉汚染防止対策、ライフサイクルでの製造プロセスの管理戦略の構築など、構造設備を中心とした様々な側面で、多くの貴重な知識／情報提供やヒントがあった。GMPは新たなステージに上り、企業がいよいよ本格的に、自ら説明責任を果たす時代に入ってきたのではないだろうか。また、GMP基盤としての「品質文化の醸成」や、経営陣／従業員、開発部門／製造部門、委託者／受託者、製造販売業者／製造業者などの間の「円滑な連携」についても大いに考えさせられた。元来「品質文化の醸成」や「円滑な連携」は、日本の「ものづくり」文化の根幹だったはずだ。今まさに、全てのGMP活動は患者保護に帰結することを念頭に、基本に立ち返ることの重要性も認識した次第である。

最後に、実行委員とご講演の先生方には、少しでも参加者のGMP活動の一助になれるように、様々な視点でGMPの課題を深く掘り下げていただきました。また、日本製薬団体連合会にはご後援を賜りました。

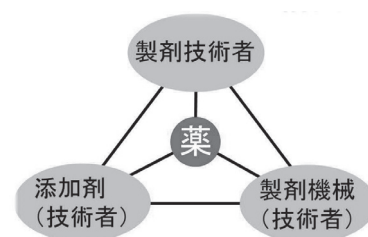
今回、オンライン開催ではありましたが、多くの参加者にご参加いただきました。パネルディスカッションを計画通りに進行出来るかなど、一抹の不安はあったものの、大きなトラブルもなく、また各講演のチャットを通じた質疑応答も活発に行われるなど、無事終了することができました。関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。	実行委員 (50 音順)	
	新井 孝	武州製薬 (株)
	萩原 健一	(株) シー・キャスト
	櫻井 信豪	東京理科大学
	寶田 哲仁	東京理科大学
	長江 晴男	特定非営利活動法人 医薬品・食品品質保証支援センター
	蛭田 修	熊本保健科学大学
	(注) 令和4年4月28日付事務連絡にて、最新のGMP事例集が が発表されました。	
	製剤機械技術学会 会長 米持 悦生	第22回 製剤機械技術シンポジウム
	実行委員長 竹俣 昌利	
後援 日本製薬団体連合会		

製剤設計の落とし穴 2

マキノ製剤技術研究所 槇野 正

スケールアップの単位操作として、造粒と滑沢剤の混合がある。例えば、流動層造粒では操作要因分析も行われている。また滑沢剤の混合時間でシミュレーション実験もあるし、逆にスケールダウンの実験も有用である。近年、連続生産システムに注目が集まっている。技術者は新しいものに興味を持つのが当然であり、世の中も新技術に期待をしている。ただ、回収問題の中身をみると、従来の技術の問題点が解決されないままになっていることも事実である。一方、錠剤の製剤設計においては、過去から標準化研究がなされてきた。

- ① 1960年 標準処方へのルーツ (乳糖 - デンプン処方)
- ② 1975年 標準処方化研究 (4分類、武田薬品)
- ③ 1985年 標準処方研究会 (製剤と粒子設計部会)
- ④ 1995年 エキスパートシステム (Tab) (AIの利用)
- ⑤ 2005年 ICH Q8-QbD-DS (多変量解析等)
- ⑥ 2015年 直打研究会 (直打ゾーン)



近年、錠剤の製剤設計の効率化のため、経験、知識によるトライアンドエラーでない合理的な手法を探索してきた。①薬物の物性に基づく処方化 ②薬物配合率による処方化等が行われている。薬物は一つ一つ顔が違うので薬物の物性評価、多機能添加剤の検討、製造法の優先順位 (直打ファースト) も必要である。最後に完璧な製剤設計をしたと思っても、粉体には魔物が住んでいることを忘れてはいけない。これらの問題解決には、医薬品のGMP教育とともに、製剤設計・製造技術 (e-tableting) のコラボレーションが重要であろう。