

第6回ワークショップ 原薬製造設備における適格性評価の実際 —承認申請書記載事例(原薬)における設備例— 大阪会場 参加報告

Overview of the workshop on Qualification for facilities of API at Osaka Meeting

大成建設(株)

Taisei Corporation

目崎 精一

Seiichi MESAKI



会場内風景

2008年12月12日 大阪薬業厚生年金基金 薬業年金会館（大阪会場）において第6回製剤機械技術ワークショップが58名の参加者を集め開催された。

製剤機械技術研究会のGMP委員会では2003年3月より日本医薬品原薬工業会のGMP委員会と協同で「原薬製造設備の適格性評価について」のワーキング・グループを立ち上げ、原薬製造業者及び原薬関連設備業者にとって有用な事例をまとめるべく検討を行ってきたが、その成果として「原薬製造設備の適格性評価の実際」—承認申請書記載例（原薬）における設備の例—として2008年8月に冊子を発刊し

た。

今回のワークショップは上記冊子の発刊を受けて日本医薬品原薬工業会と協同で開催したものである。

ワークショップは3つの特別講演と、発刊した冊子の内容解説及びアンケート集計の報告が行われ、最後に参加者がテーマごとに3つの分科会に分かれ討論会を行った。

1. 特別講演：「原薬製造所に対する最近のGMP適合性調査の実施状況について」（総合機構のGMP適合性調査から）



齋藤 幸夫先生

（独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）齋藤 幸夫先生より下記内容の講演があった。

1) PMDAの品質管理部の組織について

- * 品質管理部はGMP/QMS調査業務を担当している部門であり、平成16年4月の発足以来、継続的に調査担当者を増員し調査体制を強化している。
- * 平成19年7月には組織改正が行われ、2課長＋調査役体制になった。

2) GMP関連業務について

- * 国内製造所に対するGMP調査はPMDAと各都道府県及び登録認証機関にて製造所内容により役割分担しているが、海外製造所は全てPMDAが実施している。
- * GMP適合性調査申請の窓口は審査業務部であり、申請を受け品質管理部が調査を行う。
- * GMP調査には実地調査と書面調査があるが基本は実地調査である。製品のリスクに応じて実地調査範囲を広げて行く。
- * 主に6つのサブシステム（製品種類、製造工程、剤形、海外調査当局の調査履歴、過去のGMP不適合、過去の回収実績、PMDAの調査実績の有り無し、製造所情報）のリスク評価により製造所全体の評価を実施しており、今後の調査方針の為にリスク情報を収集している。
- * PMDAが調査に必要とする書類は14項目であり、MRA/MOU対象国によるGMP適合性証明書（原本に限る）が出来る場合は一部不要となる。
- * 平成20年1月から実施調査での指摘事項をA,B,C,Dのランクに分け通知している。重度の不備（Dランク）の場合は指摘交付から15日以

内に改善・報告と確認が必要であり、場合によっては製品回収もあり得る。

- * 平成17年10月から平成20年10月までに157施設の海外製造所の実地調査を行った。内67件が欧米の無菌医薬品・生物製剤製造施設であり、23件がアジアの原薬製造施設であった。

3) 原薬製造所に対するGMP調査での主な指摘事項

- * 調査及び指摘は6つのサブシステム（管理監督、構造設備、保管、製造、包装表示、試験検査）の観点から行っている。
- * 原薬製造に係わる主な指摘事項としては「製造方法の整合性、再加工の繰り返し回数制限管理、製造機器の洗浄頻度の根拠、再利用する溶媒などの品質管理、ロット混合手順、精製工程以降の清浄度管理、種晶管理、その他」がある。
- * 国内ではあまり見受けられないが、海外の原薬製造において防虫対策や容器封緘方法における改竄防止対策の不備、また日本のGMP関連規定を理解していない例が見受けられる。

4) その他

- * PMDAではGMP調査に関する簡易相談を受け付けている。
- * 海外GMP調査時の注意点として、事前に対象製造所を十分に把握しておく事、また調査時の同行製造販売業者の不適切な発言や通訳の適格性についても注意する事。

短い時間であったが、濃い内容の有意義な講演であった。

2. 特別講演：「原薬の製造と品質について」（品質保証のトレンドとパラメータの考え方について）

エーザイ（株） 鶴来 外美雄先生より下記内容の講演があった。

1) 品質保証のトレンド

- * 医薬品製造における品質保証はICHQ7を中心としたGMPが基本であるが、グローバルなトレンドとしてICHQ8、ICHQ9、ICHQ10のICHQトリオがGMPを補完する品質保証システムとして導入あるいは検討がなされている。
- * ICHQトリオは製品の開発から終結まで、当該製品のライフサイクル全体をカバーする品質保証体系であり、製品知識マネジメントと品質リスクマネジメントなどで成り立っている。

2) 製品開発と品質の実現、品質の証明

- * 医薬品の品質保証が製品開発から始まるライ

フサイクル全体に適用されるという考え方を受けて、製品開発、製造設備、製品製造の各段階での品質設計、品質の実現、品質の証明について解説された。

3) 製品開発と製造におけるパラメータの重要性

- * 製品開発の段階で収集された科学的理解（知識）は製造施設や製造操作に技術移転し適用されるが、この内の製造に関するパラメータについて解説された。

- * パラメータを物性パラメータと操作パラメータに分けることにより、工程の本質を理解し科学的な根拠に基づいた製造管理が可能になる。

パラメータの考え方を理解する事により継続的な工程改善や品質証明に生かす事が出来る。

製品開発と製品製造の豊富な経験に基づく有意義な講演であった。

3. 特別講演：「Commissioning & Qualificationの欧米との違いと最近の動向」

武田薬品工業㈱ 星野 隆先生より下記内容の講演があった。

1) ASTM E2500-07について

- * 2007年に発行されたE2500-07「医薬品及びバイオ医薬品の製造システムと機器に対する仕様・設計およびVerificationに関する標準指針」は工業規格の一つであり、ICH-Q7、Q8、Q9、Q10のコンセプトを受けて作成されており、FDAも推奨しているものである。本指針は基本原則を述べたものであり具体的手法は紹介されていない。

- * 本指針の設備建設に関してはGEPに基づいた「Risk Control」と「Risk Management」、各分野の専門家（SME）によるデザインレビューとベリフィケーションの実施、ベンダー図書活用等について記述されている。

2) ISPE C&Qガイドライン改訂（Draft）の概要

- * ISPEではICH Q8、Q9、Q10やFDAの最近の動き、あるいはASTM E2500標準指針などを受けてC&Qの改訂準備を行っており、GEP、コミッショニング、ベリフィケーション、SME（Subject Matter Experts：各分野の専門家）等の考え方を明確にして行く予定である。

- * ISPEのGAMP5はASTM E2500-07の概念を入れて改訂された。

3) C&Qの欧米との相違

- * 欧米及び外資系企業では従来よりGEPが実施

されているが、日本ではGEPの概念になじみがない状況である、またCommissioningに付いてもあまり重視されていなかったが今後は各企業も取り入れる様になるであろう。

ISPE日本本部の活動内容に付いても紹介があり、最新のグローバルな流れを聞く事が出来、興味深い講演であった。

4. 一般講演：「原薬設備適格性評価の実際—承認申請書記載例（原薬）における設備の例—」の解説

日揮㈱ 竹俣 昌利先生より2008年8月に発行された冊子「原薬製造設備の適格性評価の実際」について解説があった。

- 1) 適格性評価は製造施設（ハード）を対象としたものであり、①製品品質に重要な影響を与える構造設備の抽出、②重要構造設備の直接要因の抽出、③適格性評価の適用段階と判定基準の設定、④実施計画書の作成、実施、実施報告書の作成と4つのステップに基づき遂行する事が合理的で効率的である。

- 2) 原薬製造工程モデルをベースにした重要工程の抽出、直接要因の抽出、判定基準の設定について等。

当該冊子の内容は具体的な製造モデルを対象に記述されており原薬製造業者及び原薬関連設備業者にとって理解し易く、参考として大いに利用出来るものである。

5. 一般講演：アンケート結果の報告

生化学工業㈱今村 公弘先生より冊子「原薬製造設備の適格性評価の実際」について、各企業等より収集したアンケート結果についての報告があった。

アンケートは「興味を持った章・項目について上位3をピックアップする」方法であったが、アンケート結果の第1位は「第6章 適格性評価に関するQ&A」、第2位は「第3章 適格性評価の考察対象とする原薬製造工程」、第3位は「第2章2項 適格性評価の業務と所要文書」であった。

アンケートを基に、討論会の3つのテーマを設定したとの報告があった。

7. 討論会

講演の後、参加者が下記3つの分科会に分かれて討論会が行われた。

A分科会

メインテーマ：「原薬製造設備のDQ、IQ、PQ業務と所要文書の実例について」

司会：今村委員、書記：目崎委員 参加者数：11名

B分科会

メインテーマ：「原薬製造設備の適格性評価の考え方に付いて」

司会：田近委員、書記：竹俣委員 参加者：12名

C分科会

メインテーマ：「原薬製造設備の適格性評価対象の直接要因について」

司会：中島委員、書記：鶴来委員 参加者：7名

討論は、参加者が予め記載した質問票の内容をテーマとして、各参加者の意見/考え方を述べる方法で行なわれた。

各分科会の討論内容は「直接要因と間接要因の分類の考え方」、「マルチパーパス設備に対する適格性評価の考え方」、「URSの位置付け」「DQ作成時期について」等であり、各参加者が日頃感じている実状に即したテーマであり有意義な討論会であった。

最後に、講演を頂いた先生方、討論会で活発なご意見を頂いた参加者の皆様、本ワークショップへのご支援とご助言を頂いた日本医薬品原薬工業会GMP委員会の皆様に厚くお礼申し上げたい。



討論会風景