

# 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—』

### 東京会場 参加報告

Overview of the Workshop on Qualification for Facilities of API at Tokyo Meeting

千代田化工建設(株)

Chiyoda Corporation

浦山 由巳

Yoshimi URAYAMA



会場内風景

2008年11月28日に慶應義塾大学薬学部3号館において製剤機械技術研究会第6回ワークショップが開催された。今回のワークショップは2004年4月のパンコーティング、2007年11月のブリスター充填包装/ピロー包装設備に続いて行われた3回目のワークショップとなる。原薬製造設備の適格性評価に関する検討会を2003年3月に日本原薬工業会と製剤機械技術研究会が共同で立ち上げ、その成果を「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—」として2008年8月に発刊した。今回はそれを受けての講演会である。

今回のセミナーは3つの特別講演と1つの一般講演に加え参加者が3グループに分かれて討論する構成で103名(参加企業55社)が参加した盛況な会であった。(赤字の部分は事務局にて入れてください)

#### 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

(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)の鷲見裕先生よりGMP適合性調査を担当している組織体制、調査活動概要について以下のような説明があった。

・PMDAの申請窓口は「審査業務部」である。

- ・6つのサブシステムの評価をもとに製造所全体の評価を実施しており実地調査が基本である。
- ・調査申請にあたってはリスクに関する情報も十分に収集しておいてほしい。



鷺見 裕先生

- ・平成20年1月から実地調査での指摘事項はその重要性によりA,B,C,Dにランク分け通知している。ランクAとは指摘に至らない内容で気になる点を口頭で言うものである。

さらに海外製造所に対する実地調査の現状について事例を交え次のような説明があった。

- ・平成20年10月までに157施設に対して調査を行った。この内訳は約60%が欧州、約65%が北米、約30%がアジアであった。原薬に関しては61施設を調査したがそのうちの欧米の34件は新薬に関する施設であり、アジアの23件は後発品に関する施設であった。
- ・指摘を行う上での基本事項の一つにGMP調査で不適合と判断された場合、関連する全ての品目が製品回収になることがあるので、GQP7条と10条には充分注意してほしい。

また、欧米の規制当局が重大な違反を指摘した場合、日本国内に流通している当該製造所からの輸入製品については日本側でもその製品の品質担保を要求するのでリスクにつながるような海外での情報にも注意してほしい。

- ・指摘事例で多かったのは再加工の繰り返し回数の根拠不明、洗浄頻度の根拠不明、社内規格からの逸脱についてのアクション不備、国内では比較的少ない防虫対策不足などであった。

海外製造所調査を成功させるポイントでは通訳の能力が占める割合が50%以上と高いこと、日本のGMPについて十分に説明しておくことが重要でPMDAの英文のホームページを活用して欲しいしGMP調査に関する簡易相談も利用していただきたいとの説明があった。短時間

ではあったが盛りだくさんで、内容の濃い参考になる講演であった。

## 2. 特別講演：原薬の製造と品質について

エーザイ(株)の鶴来 外美雄先生よりまずICHの動きを中心に品質に対するグローバルなトレンドについて説明がありICH Q10の考え方が今後重要となるとの説明があった。

つづいて製品開発から製造の各段階で適格性評価の流れや品質を決めるパラメータの重要性について原薬GMPガイドライン等をもとに話が進められた。

品質を確保するパラメータについては、不純物や物理化学的特性(温度、時間、pH、圧力等)に関係する物性パラメータとそのパラメータを制御する操作パラメータに分けた考え方が述べられた。次いで2つのパラメータの関連性について具体例をもとに分かり易く説明された。ご自身の長年のご経験から上市製造に至る各段階で基礎研究段階とパイロット段階で十分時間をかけ検討することが重要であるとの話があった。経験に裏打ちされた興味深い講演であった。

## 3. 特別講演：Commissioning & Qualification (C&Q) の欧米との違いと最近の動向

武田薬品工業(株)の星野 隆先生よりC&Qについて最近話題となっているASTM E2500-07 (Standard Guide for Specification, Design, and Verification of pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment) の位置づけとコミッショニングの最近の動向を中心にお話があった。

ICHQ9 (リスクマネジメント) によりリスクマネジメントの重要性が示されたが、Q9には基本原則が述べられているものの具体的な手法は紹介されていない。そこで工業規格のASTMからFDAも関与したASTM E2500-07が出された。そこには設備に関してはGEPに基づいたリスクコントロールとリスクマネジメント、各分野の専門家(SME: Subject Matter Experts) によるデザインレビューとベリフィケーションの実施そしてベンダー圖書の活用に関すること等が述べられている。

ISPEではASTM E2500-07を受けてC&Qの改定を行っておりGEP、コミッショニング、ベリフィケーションの具体的な考え方を明確にしようとしている。GEPについてはISPEからガイドも出た。日本国内ではGEPの概念とコミッショニングはまだなじみがないが今後、浸透していくだろうとの説明があ

った。

#### 4. 一般講演：原薬製造設備適格性評価の実際

(株)IHIプラントエンジニアリングの中島 充幸先生から今回発行された「原薬製造設備適格性評価の実際」に記載されている適格性評価の基本的な考え方や評価対象を直接要因と間接要因の観点から判断し、それを評価する業務の手順について具体例をまじえ説明があった。また、この出版物は適格性評価を合理的かつ効率よく遂行するための強力なツールになるので活用していった欲しい旨の説明もあった。

#### 5. アンケート結果報告

生化学工業(株)の今村 公弘先生より今回発行された「原薬製造設備適格性評価の実際」について、この冊子を使用している企業の方にお願ひしたアンケート結果について報告があった。アンケート結果によれば評判はおおむね良かったとのことである。

講演に引続く討論会のテーマとしては、このアンケートの結果、「原薬製造設備の適格性評価の対象の直接要因について」、「原薬製造設備のDQ、IQ、OQ、PQ業務と所要文書の実例について」、「原薬製造設備の適格性評価の考え方について」、の3つがそれぞれ約25%ずつであったことから決まった旨の説明があった。

#### 6. 討論会

参加者は3つの分科会にわかれ、まず各自の質問を記入した質問表を作成した。

それらの質問に分科会担当委員が答える形式で議論が展開した。

- (1)A分科会：テーマ「原薬製造設備の適格性評価の対象の直接要因について」（鶴来委員、今村委員が進行）

討議は直接要因の具体的な抽出方法及び明確な根拠付に関する議題が中心であり、間接要因も記録に残す必要性があるのか、また記録のレビュー

をどのように行うかについて議論が交わされた。

- (2)B分科会：テーマ「原薬製造設備のDQ、IQ、OQ、PQ業務と所要文書の実例について」（竹俣委員、原委員が進行）

事例集を作成する過程でも議論された「多品種生産プラントの直接/間接要因の考え方」や「コミショニングと適格性評価の文書の分け方」などに関する質問があげられていた。

出席者に質問したところ、コミショニングと適格性評価を分けて実施している会社は1社であり、残念なことに半数近くの出席者がコミショニングと適格性評価を理解していなかったようである。品質影響評価に基づく製造装置の重要性分類は、ICH Qトリオ等によって示されている品質マネジメントシステムに合致しており、事例集で提案した適格性評価の考え方が、多くの原薬製造者に利用されることが期待された。

- (3)C分科会：テーマ「原薬製造設備の適格性評価の考え方について」（柳沢委員、中島委員が進行）

質問は大きく3つのタイプになった。第1は、今回の「原薬製造設備の適格性評価の実際」をもう少し理解してもらえば、解決するもの。第2は、理解しているが、実際の運用での疑問など。第3は、ISPE星野氏の講演で紹介のあったASTM E2500-7からISPEベースラインガイドC&Q改訂の流れについてであった。

議論を通して、「原薬製造設備の適格性評価の考え方」をテキストにして評価対象を合理的に絞り込むことで効率的な適格性評価が実施できることやISPEで議論されている「C&Qから Verification の変化」が、今後及ぼす影響に注目していく必要性が明らかになってきた。質問はC分科会のテーマに沿ったものとそうでないもの（例えば、当日の講演に関しての質問）があったが講演者も分科会に参加してくれていたもので、当日の講演に関しての質問には、講演者が回答してくれた。