

第1部 微生物からの薬剤生産，天然物創薬

第一三共RDノバーレ(株) 福田 大介

はじめに

人類は古来より薬用植物等を積極的に治療目的で使用してきた。特に1928年に Alexander Fleming が真菌代謝産物から Penicillin を発見して以降，天然物由来の薬剤は人類の健康維持に大きな役割を果たすようになった。現在でも多くの薬剤が天然物由来であるか，もしくは天然物構造やその作用機序に起因して創製されたものである。特に日本国内の製薬会社は天然物創薬の発展に大きく貢献してきており，長年の間，天然物創薬は日本のお家芸とされてきた。しかし最近では，ハイスループットスクリーニング(HTS)に代表される創薬の効率化の渦中であって，その地位を急速に低下させてしまっている。一方では微生物ゲノム情報等の分子遺伝学情報を利用した創薬，ケミカルバイオロジー視点での天然物の作用解析がもたらす新規創薬機会の創出等，新側面での天然物活用が活発になってきている。本稿では，天然物創薬を取り巻く環境変化を紹介しながら，天然物創薬の最新のビジネススタイルや今後の進化の可能性，さらにはその生産管理に至るまで，広く紹介したい。

1. 微生物からの創薬：天然物創薬の現状

中国では前漢時代(紀元前202年～紀元8年)に，最古の医学書とされる「黄帝内経」が編纂されており，医学に加えて薬学的内容も詳細に記載されているなど，伝統中国医薬の歴史は古い。またインドの伝統的医学であるアーユルヴェーダは，約5千年の歴史を持つという。さらに西洋では紀元前400年ごろ，ギリシャのヒポクラテスがヤナギの葉や樹皮を鎮痛剤として用いた記録が残っている。このようにして，世界各地において伝統的に天然物が薬用目的で利用されてきた。特に植物材料は，天然薬剤として使用されてきた歴史が非常に長く，さまざまな形で人類の健康に貢献してきた。

近代になり，Alexander Fleming の Penicillin 発見(1928年)によって微生物が創薬

源となることが証明された後は、製薬企業や大学・学術機関を中心に、さまざまな微生物菌株より薬剤化合物を探索することが盛んに行われるようになった。多くの製薬企業は独自に微生物菌株や植物材料を収集して天然物ライブラリーを構築し、多様な天然資源から積極的に薬剤探索を行ってきた。初期には抗菌・抗真菌等の抗感染症や、殺細胞活性を活かした抗腫瘍薬が主要な開発対象の疾患であった。最初の抗結核薬となったStreptomycinや、種々の薬剤耐性菌にも抗菌作用を示すVancomycin、最初の抗癌剤となるSarkomycin等、1950年代までに多くの記念碑的な天然物由来薬剤が発見されている。さらに後年には、II型糖尿病治療薬(α グルコシダーゼ阻害剤)のAcarboseや、高脂血症治療薬(HMG-CoA 還元酵素阻害剤)のPravastatin、臓器移植時の免疫抑制剤として機能するCyclosporinやFK506(タクロリムス)等、広範な疾患領域で活躍する画期的な薬剤が天然物から見出されてきた。

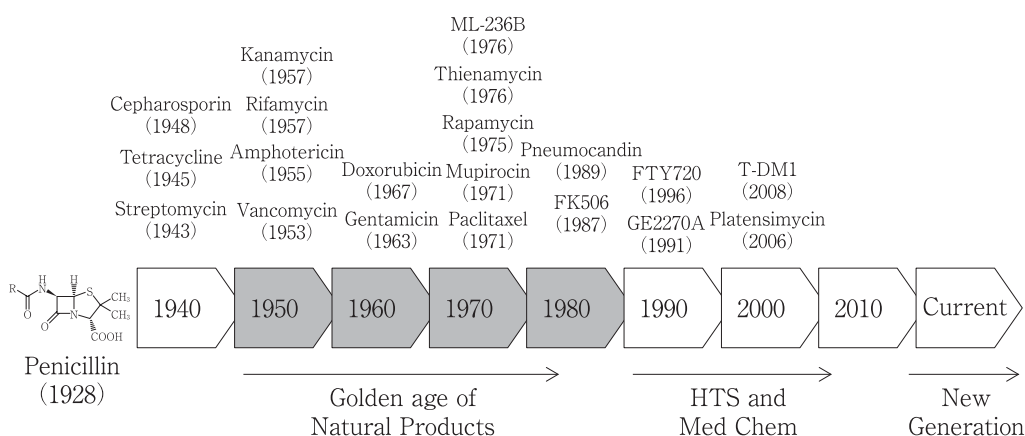


図1 天然物由来薬剤の報告年表

1990年代以降は、創薬のハイスループット化と共に、コンビナトリアルケミストリー手法で製造される膨大な合成化合物ライブラリーが、製薬企業の化合物供給源として重要視されるようになった。その結果、新奇構造に富む長所を持ちながら、効率性という点で合成物に劣る天然物創薬の地位は急速に低下するようになり、2000年代初頭までに多くの製薬企業が天然物創薬から撤退してしまった。しかしながら近年においても天然物由来の薬剤は上市され続けており、その価値を完全に失ったわけでは決してない。特に感染症分野では、多くの天然由来のリード化合物が臨床開発の途

第2部 PIC/S GMPに対応する微生物試験管理と 再試験/バリデーション対応

NPO 法人医薬品・食品品質保証支援センター 河田 茂雄

1. 無菌医薬品に関するPIC/S GMPを踏まえた3極比較

2011年1月米国FDAがPIC/Sへの加盟を認められ、近々PIC/S GMPがグローバルスタンダードになるであろうと考えられている。日本では医薬品の製造に対して、薬事法施行令、GMP省令³⁾、GMP施行通知⁴⁾、薬局等構造設備規則等⁴⁾は法的強制力があるが、具体的記述は少なく、それを補充するため、「無菌操作による無菌医薬品の製造に関する指針」¹²⁾及び「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」¹¹⁾が発出された。両指針には要件事項が事細かく記述され、GMPのハード面及びソフト面からの指示・指導書として有効に活用されている。

PIC/S GMPガイドラインのPart1, Annex1に具体的に記述され¹³⁾、特にハード面に関して具体的に詳述されているが、その内容は日本の両指針記載事項の内容に大きな相違点は認められない。

一方、米国のガイドラインでは、微生物管理及び無菌医薬品製造に関する記述内容は、PIC/S GMPガイドラインに比べて共通する要件は極めて少ない。

1.1 微生物試験管理に関する概要

医薬品は疾病の予防や治療等、人の生命に直結する製品であるが、その品質は外観から判断することは困難である。顧客(患者)は、製薬メーカーが提供する医薬品を全面的に信頼して使用している。そのためにも、有効性、安全性及び品質について高度に保証された製品を恒常的に提供することが医薬品メーカーの使命であり、その品質保証体制の一つが、GMP・GQP基準の遵守である。しかし、不良医薬品の回収事例報告¹⁾は決して少なくない。不良医薬品を発生させないためにも科学的に裏付けされた設備・機器等のハード面の管理と教育訓練・手順・文書化等のソフト面の管理体制のシステム化との融合による効果的なGMPの実施が求められている。

GMP基準には製造部門と品質部門が互いに独立し、製造部門で実施した製造行為を品質部門が客観的な立場で評価して品質を保証するという体制の構築が義務付けられ、さらに試験検査の信頼性を高めるために「試験検査室ガイドライン」²⁾の記載事項の遵守が求められている。

本稿では、微生物試験検査室におけるハード面及びソフト面の管理に焦点を当て記述する。

1.2 GMP省令に記載されている品質部門の業務

GMP省令³⁾に品質部門の業務として次の項目が定められている。

- ① 試験検査のための検体を採取し、記録を作成し、これを保管する。
- ② 採取した検体について試験検査を実施し、記録を作成し、これを保管する。
- ③ 製品について参考品を保管する。
- ④ 試験検査設備・器具について定期点検し、記録を作成し、これを保管する。
- ⑤ 試験検査に関する計器の校正を行い、その記録を作成し、これを保管する。
- ⑥ 試験検査の結果を判定し、製造部門に報告する。
- ⑦ 品質管理に関する記録を保管する。
- ⑧ 製造部門から報告された製造管理の確認の結果を確認する。

品質管理は、原材料、中間製品及び最終製品の品質が、あらかじめ定めた規格に適合しているかを確認するため、試験検査の精度を高めかつ確な試験成績を得ることが肝要である。そのためには①採取した検体は全体を代表し、②適格に分析法バリデートされた試験検査法の適用、③用いた標準品の適正な純度、④試験検査設備等を定期的に点検し、適切な校正と正しく稼働していることの保証、⑤作業者の教育訓練実施等が重要な要件となる。

1.3 試験検査室の構造施設と試験検査室の環境管理

医薬品製造所の試験検査室の構造施設については、薬局等構造設備規則⁴⁾第六条七項に「製品等及び資材の試験検査に必要な設備及び器具を備えること」と記載され、また無菌医薬品の製造所の試験検査設備については同規則第七条三項に、イ) 密封状態検査設備及び器具、ロ) 異物検査の設備及び器具、ハ) 理化学試験の設備及び器具、

第3部 3極の局方・GMPにおける環境モニタリングと 逸脱管理/アラート・アクションレベル

(株)大氣社 村上 大吉郎

はじめに：3極の法令での逸脱の考え方

「逸脱管理」の独立した項を設けているのは医薬品関係であり、日本の改正GMP(案)¹⁾とFDAの21CFR211²⁾のみである。

EU-GMP³⁾には「逸脱管理(Deviation Control)」の独立した項はなく、用語として、Deviationの説明も比較的少ないが、後述する一過的逸脱に関してはISOの内容が組み込まれている。

医療機器の分野では、日米欧とも内容について比較的整合がとれているが、PIC/S GMP⁴⁾が促進されるにつれて、清浄度の基準(Annex 1)にはISO 14644⁵⁾等が組み込まれてきており、これと連動する形でUSP(米国薬局方)も逸脱概念の精細化が図られてきている。

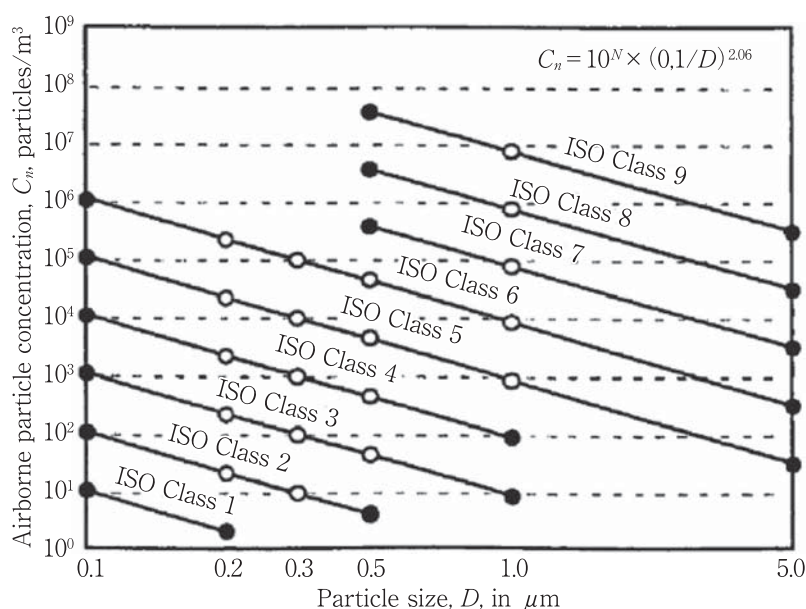


図1 ISO 14644の清浄度の基準

表1 逸脱管理の3極規制比較表
医薬品の品質管理システムのあり方及び有効的・効率的的手法に関する研究

逸脱管理に関する規制の比較				注. 現行GMP省令には規定なし	
区分1	区分2	FDA cGMP	EU-GMP	WHO GMP	ICH Q7A, API GMP
製造管理	対象	すべての逸脱	すべての逸脱 (間接的表現)	重大な逸脱	すべての逸脱
	対応	記録し、納得のいく説明	逸脱に対する承認(有資格者による)	調査し、記録	記録し、内容を明らかに、重大な逸脱は原因を調査、結論を記録
	品質管理部門の関与	照査、承認	資格者は品質管理部門が望ましい	評価	重大な逸脱が調査・解決されていることの確認
品質管理	対象	すべての逸脱 (間接的表現)	なし	すべての逸脱	なし
	対応	記録し、納得のいく説明		記録され、調査されていることを示す記録	

1. EU-GMPの逸脱表現箇所

GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS (GMP)

1.3. Good Manufacturing Practice is that part of Quality Assurance which ensures that products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the marketing authorization or product specification. Good Manufacturing Practice is concerned with both production and quality control. The basic requirements of GMP are that : (中略)

vi. records are made, manually an/or by recording instruments, during manufacture