

著者紹介

立石 伸男 (たていし のぶお)

中外製薬(株) 信頼性保証本部 品質保証部 課長

【経歴】

中外製薬にて特許業務、ライセンス業務、研究所スタッフ業務を経て、2003年より品質保証業務に従事。Rocheグループの治験薬品質管理体制の導入に関するプロジェクトの責任者としてグローバルな医薬品製造所の品質保証体制の構築に向けたシステム構築等を担当。現在、査察・監査業務を担当する一方、グローバルでの査察、監査体制の構築に向けてRocheと共同作業中。また、Roche承認のグローバル監査者として世界中の施設のGMP監査を担当。

厚生労働省科学研究「無菌医薬品製造指針」の改定作業メンバー。

厚生労働省科学研究「GMP 査察手法等の国際整合性確保に関する研究」GAP分析WG2メンバー。

【活動】

日本PDA製薬学会「無菌医薬品GMP」委員会及び「QAQC」委員会メンバーとして、無菌医薬品製造指針やPIC/Sを含む欧米当局査察の動向に関し国内外にて数多くの講演、発表を行うとともに専門雑誌へも多数投稿している。

専門/主な業務 治験薬の製造・供給に関するグローバルレベルでの開発QA業務(GMPコンプライアンス担当)、品質マネジメント(Qトリオを含む)、プロセスバリデーション(PDAテクニカルレポートレビューメンバー)等

はじめに

この AIDE-MEMOIRE は医薬品の活性成分である原薬 (Active Pharmaceutical Ingredients) の製造施設に対する査察についての手引書である。

医薬品(製剤)のGMPに関しては21 CFR 210, 211やEU-GMPガイドラインのようにレギュレーションとして以前から世界的に確立されていたが、原薬(API)に関するGMPに関しては特に規定はなく、各国にて、この医薬品GMPとの共通点にて適宜適用される等のプラクティスとなっていた。したがって、統一した原薬のGMPガイドラインの必要性が各国間で共有化されてきたことを受けて、1990年から始まった日米欧(EU)の3極の政府関係者間の、「医薬品の薬事行政のハーモナイゼーションに関する協議(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(ICH))」にて原薬のガイドラインについて協議がなされ、2001年に“Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients”(ICH Q7A)としてガイドラインが合意された(現在、Q7AではなくQ7として呼称されている)。

その後、ICH Q7は原薬(API)に関するGMPとして、日米欧(EU)の主要国で採用、法制化されるだけでなく、世界中の多くの国々で採用されてきており、現在は原薬(API)に関するGMPのグローバルスタンダードとして定着している。そのグローバル的な発展を支えてきたのが2001年5月22日付でのPIC/SによるGMPガイド(PE 007)への採用である。なぜならば、APIに関するこのGMPガイドの草案は当初PIC/Sにてまとめられ、その後、ICHに移管され、ICH Q7Aとして採用されたからである。PIC/Sは2006年5月29-30日に開催されたDüsseldorf会議にて単独文書だったPE 007をPIC/S GMP(PE 009)のPart IIとする決定を行った。PIC/SによるICH Q7の採用は、PIC/S加盟国の増加に伴って、世界中の多くの国々でAPIのGMPに関する世界共通基準として運用されることを可能ならしめたのである。現在、世界共通のGMPとしてはこのICH Q7が唯一のものである。

一方、現在、原薬の製造は日米欧の主要国地域のみならず世界中の国々で行われており、特に中国やインドにおける製造所で多種多様な原薬(API)が製造され、主要国等に輸出されるようになってきている。しかしながら、これらの国々で製造された原薬(API)には品質上問題があるものが多く、例えば、ヘパリンの偽薬製造にまつわる健康被害が世界中で大きな問題となったことは記憶に新しい。その他、偽APIの製造に関する健康被害のニュースはごく最近まで度々報道されている。このため、欧米の規制当局はこれらの地域の製造所に対し広範囲の査察を実施し、製造所がGMPを確実に遵守しているか否かの検証を行う必要に迫られ、そのGMPコンプライアンスの有無を判断する基準としてICH Q7が採用されたことはいうまでもないが、その解釈や要求レベルに関しては製造所が存在している国々や欧米の査察当局との間で大きく異なっている場合もあり、また査察レベルの相違によるコンプライス要求にも相違があることが再認識されることとなった。したがって、全世界でQ7の統一した共通の運用基準が必要となってきたのである。

製造所が存在する国の規制当局による査察結果はその製造所で生産された製品の品質保証のための大切な確認手段となるため、PIC/S加盟国の査察官に対するPIC/Sによる教育活動を通じて運用基準の統一化が図られることの役割は大きい。この意味で、本AIDE-MEMOIRE(PI 030-1)は非常に重要な位置付けを有しており、実際、イントロダクションの2.3には「API製造に於ける製品品質に係る種々のリスクの軽減のためには、API業界への特別な観点を持ったグローバルレベルでの効果的な査察システムなくしては達成することはできない」と記載されている。

尚、原薬(API)に関するレギュレーション(ガイドライン)としてはQ7の他にICH Q11があるが、Q11は(製造販売)申請や登録要件等の薬事規制のハーモナイゼーションを主な目的としており、Q7とは趣きが若干異なる。例えばQ11は薬事規制上の目的で原薬(API)の出発物質や原料ソースの選択について、一般要件、合成原薬の出発物質の選択、半合成原薬の出発物質の選択、バイオテクノロジー技術等による生物学的製品の原料ソースの選択に係る要件を規定しており、これらに基づき、承認された薬事書類には出発物質が特定されることによってICH Q7に基づくGMPがどの時点

から開始されるのかを明確に規定することとしている。

また、2006年に採用されたPIC/S GMPガイド(PE 009) Part IIへの編入以降、PE 009は何回も改定されており、2013年1月1日より第10版(PE 009-10)が発行されている。この10版はPIC/S GMP Part I (医薬品/製剤)のChapter 4やAnnex 6, 7, 11 & 13についてEU GMPとの整合性を図るための改定に伴うもので原薬(API)に係るPart IIについては以前と変わっていないので理解しておいていただきたい。

以下に原薬(API)施設の査察(PI 030-1)の内容について紹介するが、章立ては下記の順番となっている。

1. 原薬(API)査察の準備
2. 品質マネジメントシステム
3. 職員
4. 建物及び施設
5. 製造設備
6. 文書と記録
7. 原材料管理
8. 製造及び工程内管理
9. 原薬及び中間体の包装と識別表示
10. 保管及び配送
11. 試験検査室管理(AIDE-MEMOIRE PI 023参照)
12. バリデーション
13. 変更管理(GMP PE 009参照)
14. 原材料の拒絶と再使用
15. 苦情及び回収
16. 委託製造(試験委託を含む)(GMP PE 009参照)
17. 代理店、ブローカー、貿易業者、卸業者、再包装業者及び再表示業者
18. 細胞培養/発酵によって製造された原薬
19. 治験に使用される原薬

【解説】

原薬(API)製造におけるGMP管理の重要な点としては、第一に、原薬(API)は製剤に対して“出発物質”であり、その品質は製剤の品質に大きく影響することからGMP上の管理が要求されているものの、原薬(API)の製造におけるGMP管理はプロセスが最終的な単離・精製工程に進むにつれて強化されることを要求している点にある。即ち、管理の程度はプロセスや製造段階に依存しているのである。次に、GMP管理としては、原薬(API)製造の“出発物質の使用”から適用される(APIの出発物質の定義はICH Q11の申請事項に規定されている)のであり、出発物質に対してGMPが直接的に適用するようには要求されていないのである。即ち、出発物質の品質が原薬(API)の品質に多大な影響を与えるような重要な物質であってもGMP上の要求をすべて満足させる必然性はなく、どこまで管理するかは製造業者の自主性に委ねられているのである。これらの点を踏まえて本AIDE-MEMOIREに記載されている要求事項を読み取ることが大切と思われる。

以下に各章にて記載されていることを、必要な場合、その背景となるPIC/S GMP Guide Part IIの記載を引用しながら解説する。また、2012年5月にスイスのGenevaで開かれた、欧州PDA(Parental Drug Association)とPIC/S加盟国の査察官との合同ワークショップにて、原薬(API)に関する査察における種々の問題点やGMP遵守への対応等が協議されたが、その中のICH Q7トレーニングで、欧州(EU)地域の国々の査察担当官から出されたコメントや推奨事項等について、各章毎に、適宜、解説に加えた。これにより、API製造施設の査察時での確認ポイントやその背景となる要求事項について一層深い理解が得られるものと期待する。

尚、PIC/S GMP Guide Part IやPart IIの記載について和訳文にて説明している箇所は著者による訳文であるので留意していただきたい。ICH Q7に関する公式の訳文としては、例えば「原薬GMPのガイドラインについて」(平成13年11月2日付医薬発第1200号)等を参照していただきたい。