

ISPE日本本部 第4回中部地区地域懇話会 参加報告

Report on the 4th Chubu Regional Networking Meeting



◀ ISPE日本本部中部地区
地域懇話会参加者

千代田化工建設株式会社 ファインインダストリー・プロジェクト1部

中尾 良

RYO NAKAO

Chiyoda Corporation

はじめに

2007年10月25、26日、ISPE日本本部が主催する「第4回中部地区地域懇話会」が、岐阜県高山市の大洋薬品工業高山工場で開催された。ISPE日本本部では、日本の各地域における活動の活性化のために、関東・関西・中部の3地域において地域懇話会を開催している。今回の中部地区における地域懇話会では、初日に高生理活性薬剤の封じ込め技術および無菌アイソレーター技術の最新情報の2講演、および高山工場のプレフィルドシリンジラインの紹介・解説が行われた。本プレフィルドシリンジラインは、ISPE国際本部から2007年度Facility of the Year Awards(FOYA)の「製薬技術革新部門」の部門賞を受賞し、ファイナリストにも選ばれた最新鋭の製造ラインである。2日目にはこのプレフィルドシリンジラインと、2007年4月に新たに竣工した最新の径口固形剤専用工場の見学が行われた。会場には各企業から約80名の参加者が集まった。

1. 講演会

- (1)講演1「封じ込め技術の実際と展望」
(日揮・入谷剛氏)
- 入谷氏から、日本の医薬品業界における産業衛生の現状と、ISPE Containment COP(Communities Of Practice)で作成を進めているRisk-MaPP(Risk-Based Manufacturing of Pharmaceutical Products)の背景と概要について解説があった。入谷氏はISPE Containment COPの国際部会のメンバーとしても活躍されている。作業員の保護を目的とした産業衛生の観点からは、医薬品製造設備の構築にあたってますます重要になることは近年広く理解されつつある。しかしながら、産業衛生に対する取り組みの実態調査の結果からは、取り組みの重要性は認識されているものの実際の対応が遅れていることが示された。特に自社で取り扱う原薬について暴露許容値等、設備構築にあたって基本となる情報が整えられていない実態が浮き彫りになった。
- ISPEで作成を進めているRisk-MaPPは科学的なリスクベースのアプローチを提供するものであり、本ISPE

ガイドラインは多くの企業にとって産業衛生の観点も網羅した参考書となることが期待される。Risk-MaPPはクロスコンタミネーションの制限値、洗浄バリデーションの残留許容値および作業員への暴露許容値を設定するにあたって、ICH Q9(品質リスクマネジメント)のコンセプトに基づいたリスクベースのアプローチを提供するものである。重要なポイントは、従来のカテゴリー分けの考え方による典型的な対応を図るのではなく、個々のプロセスや設備に応じた対応をリスクベースで検討する点である。

また、Risk-MaPPの重要な基礎としてリスクを「ハザード×暴露可能性」ととらえるという点がある。これは、一般のリスク分析でリスクを「重大性×発生確率」ととらえているのとは異なっている点で注意が必要である。またハザードの許容値を設定するためAcceptable Daily Intake(ADI)という概念が紹介された。ADIとは生涯にわたって暴露があったとしても不可逆的影響がないことが予想される「1日あたりの摂取量」を意味する。

以上のようなリスクや許容値設定の考え方は毒性学の分野では一般的であるとのことである。ISPEのContainment COPでは、製薬やエンジニアリングの専門家に加えて毒性学のスペシャリストも参加していることから、このような考え方が採用されているようである。リスク分析にあたってはハザード(薬物の毒性そのもの)はコントロールできないが、暴露の可能性はコントロールできるという理解が重要なポイントとなる。また、リスクをゼロとすることは科学的に達成不可能であり、必要条件ではないことにも留意する必要がある。さらに、ケミカルハザードに対するリスクアセスメントと品質に対するリスクアセスメントの結果、双方の視点をうまくバランスさせたシステムの構築が重要であることが強調された。

本ISPEガイドラインは、2004年6月のISPEワシントン会議でFDAのEdwin Melendez氏から「ペニシリン同様の高活性成分は、専用設備化を求める」というガイドラインの発行準備を進めていることが公表されたことが発端となっている。FDAの方針に対して、ISPEとしての対案を示すためにRisk-MaPPのガイドラインが検討されることとなった。封じ込めの分野については今後もISPEをはじめ業界諸団体と規制当局との活発な議論が予想され、動向を注視する必要がある。

(2)講演2「無菌アイソレーター技術動向」

(エアレックス・川崎康司氏)

川崎氏からは、去る2007年9月17~18日にベルリンで開催されたISPE Berlinでの講演内容からアイソレーターを取り上げたいくつかのプレゼンテーションに関して紹介があった。

アイソレーターの導入については無菌操作法や封じ込め分野においてトレンドとなりつつあるが、そこにはまだ技術的課題がいくつか残されている。例えば、過酸化水素ガス除染については、材質の違いによってD値が大きく異なる事実留意する必要がある。ただし、市販のステンレスに塗布されたBIについては、過酸化水素ガス除染のサイクル開発およびバリデーションに対して適切であると認識されている。

封じ込め設備に適用されるバリアアイソレーターへCIPが適用される場合もあるが、CIPの適用にあたってアイソレーターの底面に適切な勾配を設ける等の配慮が必要となる。また、院内調剤の例として投与までに90分の時間制限がある場合、従来の無菌保証では限界がある。このような事例では無菌性に対する連続的な品質管理が求められる。アイソレーターの適用はこのような課題に対して解決策を与える可能性があると考えられている。

川崎氏は、ISPE Berlinにおいて「日本のアイソレーター技術の現状と展望」と題して講演されている。本講演では、特に過酸化水素ガスによる除染バリデーションの構築方法として、「C-Map Vali」(Condensation Mapping Validation)という方法を紹介している。同氏の研究結果から、過酸化水素ガスの凝縮量とD値とは明確な相関があることが明らかにされている。過酸化水素ガスの凝縮センサーはアイソレーター内部の凝縮状況をリアルタイムにモニタリングできるデバイスである。本センサーを使った検討結果から、安定してD値を得られる凝縮量が明らかにされている。また、過剰な凝縮量はD値に与りしないことも明らかになっている。このような知見を総合して、凝縮状態をモニタリングする凝縮センサーを除染状態の目安として用いることが可能である。C-Map Valiは、除染状態と凝縮センサーのモニタリング結果との関係を把握し、除染が不安定なポイント(コールドスポットとなる可能性がある場所)を理解し、バリデーションと日常管理を行う方法である。

また、アイソレーターとクリーンブースの折衷案ともいえるRABS(Restricted Access Barrier System)の採用が増えていることについても言及していた。RABSは、



▲大洋薬品工業の工場見学

無菌操作法を改善するためのオプションとして認知されているようである。最後のまとめの中で、アイソレーターに対する技術的課題が変化していることを指摘された。アイソレーターの技術的課題として、無菌と封じ込めの両者への対応が必要となってきている点、CIPなどの検討が必要となってきている点およびリスク評価によるアプローチが不可欠となってきている点などを挙げられた。

2. 製造ラインの紹介と工場見学

2日目の工場見学に先立って、高山工場の水野博昭氏から「高機能・品質・低コストを実現させる次世代医薬品工場を目指して」と題して、最新鋭のプレフィルドシリンジラインに関する紹介があった。本ラインはシリンジの成形から充填・包装工程まで一貫製造ラインを構築しているという点で世界的にもユニークな製造ラインである。前述の通り本製造ラインはその独創的なコンセプトによって、ISPE国際本部から2007年度FOYAの「製薬技術革新部門」の部門賞を受賞している。高機能・高付加価値を併せ持つ剤形であるプレフィルドシリンジを内製化することによってコスト面のみならず、シリンジ容器自体の基本機能、加工品質を向上させるとともに、新たな機能を付加することを可能としている点に大きなメリットを見出しているとのことである。製造ラインの構築にあたっては、医薬品メーカーの視点から高いビジョン、設計コンセプトを掲げ、さまざまな独自システムを開発している。例えば、シリンジのピロー包装の外装滅菌を行うためインライン過酸化水素外装滅菌システムを開発し、ピロー包装のサイズを極小化し、包材コスト等の製造コストの低減を実現している。また、シリンジ内製化に伴いシリンジ・バレルの自動搬送システム/プリスター容器を独自に設計・製作し、繰り返し使用およびリサイクルを可能としている等、さまざまな創意工夫を施していることが紹介された。



▲プレフィルドシリンジライン(アストロ3号)

あったプレフィルドシリンジラインと最新の経口固形製剤工場の見学が行われた。プラスチックシリンジについてはレジンから成形を行い、ガラスについてはチューブから成形を行っている。残念ながらガラスシリンジの成形ラインの稼動状態を見学することはできなかったが、大掛かりな設備であり、安定稼動までに苦労されたであろうことは十分感じられた。また、シリンジ供給から充填・打栓終了まで総延長128mに及ぶ充填ラインは、重要な充填部分がアイソレーターで保護され、ゴム栓の供給もRTP(Rapid Transfer Port)を介して実施されている。経口固形製剤工場は、スタッカークレーンによってフロービンを経験間で移動する方式が採用されている。1Fが包装エリア、2Fが製剤エリア、3Fが倉庫および管理エリアとなっており、機能的な配置および省人化が図られている。

おわりに

会場である飛騨高山は、秋の紅葉を愛でるにはまだ時期が早かったのは残念だったが、宿泊場所である高山グリーンホテルでは盛大な交流会がもたれ、交流会終了後も秋の夜長を文字通り夜が更けるまでさまざまな議論が繰り広げられた。本地域懇話会を通して緊密なヒューマンネットワークが築かれたことは大変有意義であった。さらに交流会では抽選会を企画いただき、筆者も大洋薬品工業様がスポンサーであるフットサルチーム「名古屋オーシャンズ」の応援Tシャツをいただく栄誉に浴させていただいた。あらためて、工場見学にあたって綿密に準備され、当日も多くの従業員の方を動員して対応いただいた大洋薬品工業取締役工場長・村田和之氏、取締役受託事業部長・稲垣圭一氏、その他関係者の皆様に感謝申し上げるとともに、今回、このようなすばらしい企画を立案・運営いただいたISPE日本本部長・服部宗孝氏ならびに実行委員長の川崎康司氏をはじめ、事務局・実行委員の皆様、ならびに貴重な講演をいただいた講師の皆様にお礼申し上げたい。

工場見学当日、2時間近い時間をかけて事前紹介の