

ISPE日本本部 第5回 中部地区地域懇話会参加報告

Report on the 5th Chubu Regional Networking Meeting, ISPE Japan Affiliate

塩野義製薬株式会社 GCM開発研究所 注射液製剤部門

小川晃司

KOJI OGAWA

SHIONOGI & Co., LTD.

はじめに

2008年10月16、17日、ISPE日本本部が主催する「第5回 中部地区地域懇話会」が富山県の富士薬品富山工場および富山第二工場、日東メディック 本社工場で開催された。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おり、今回の中部地区における地域懇話会では、初めて薬のメッカ、富山での開催となった。

初日は、富士薬品富山工場(固形製剤)および富山第二工場(注射製剤)の見学と富山第二工場で採用されている「オゾン微生物制御システム」に関する講演が実施され、2日目は日東メディック本社工場第3製剤棟と第3製剤棟で使用されている「過酸化水素ガス除染システム」に関する講演、および「無菌製剤技術の潮流」についての講演が行われた。

富士薬品富山第二工場、日東メディック第3製剤棟は近年、増築もしくは竣工した最新鋭の無菌製剤棟であり、従来汎用されていたホルマリン薫蒸によるクリーンルームの環境維持を廃止している。以前からホルマリン薫蒸に代わる消毒/除染方法が模索されていたが、2008年3月よりホルマリンの規制が強化されたことに伴い、ホルマリン薫蒸代替法への注目は高まっている。今回、代替法での環境維持を実施している工場を見学でき、さらに関連する講演が聴講できるとあって、各企業から約50名の参加者が集まった。



富士薬品見学

1. 工場見学

(1) 富士薬品 富山工場(固形製剤)

富山工場は、錠剤・カプセル剤・顆粒剤など固形製剤全般、点眼剤、軟膏剤および傷絆創膏などを製造している。操業開始は1986年であるが、2005年に大改修工事が実施されており、非常にきれいで整理整頓の行き届いた工場であった。約90m四方の固形製剤エリアの外周を見学通路が取り囲んでおり、各製造室での工程、作業がパネルでわかりやすく説明されていたので、あまり固形製剤になじみのない筆者でも十分理解することができた。包装エリアについても同様に見学者通路から作業室の様子をうかがうことができ、棟全体として常に「見せる工場」を意識していると感じた。

(2) 富士薬品 富山第二工場(注射製剤)

富山第二工場は富山工場に隣接する敷地にあり、1992年に操業を開始したアンプル製剤、バイアル製剤を製造する工場である。2004年に増築がなされ、現在さらに凍結乾燥ライン、自動倉庫の増設工事中、という新しい工場である。第二工場も見学者通路から各工程を見学できるようなレイアウトとなっている。

特徴的なのはオゾン微生物制御システムによるクリーンルームの維持管理と、充てん・打栓工程において製剤が開放環境に曝されるエリアを最小限となるように区画化した設備設計である。なお、オゾン微生物制御システムは空調システムと一体化しており、オゾン発生/分解システムは無菌製造室に隣接した機械室に設置されており、これも見学させていただいた。

充てん・打栓機はグレードAとグレードCの境界部分に設置されるようになっており、実際に充てん、打栓を実施する部分のみがグレードA側に存在し、他の駆動部へのアクセスはグレードC側から実施するようになっていいる。また洗浄滅菌されたゴム栓は α βフランジを介して、打栓エリアに供給されている。これらの設計により、無菌環境が要求されるエリアを非常にコンパクトにまとめることに成功している。

(3) 日東メディック 本社工場 第3製剤棟

第3製剤棟は医療用およびOTC用の点眼剤を製造する工場である。2008年8月に竣工されたばかりで、見学時には各設備の試運転中であった。第3製剤棟も見学者通路から各工程を見学できるレイアウトになっている。多種多様な点眼容器の形状に対応できるように容器にハカマを履かせて搬送することにより、部品切替を最小限



日東メディック見学

にする工夫がなされているが、4台のロボットがランダムに搬送されてくる点眼容器をライン上のハカマへ整理させており、興味深い製造ラインであった。第3製剤棟は容器資材の外装除染、容器供給～巻締が実施されるRABS(Restricted Access Barrier System)の除染、充てん室内除染に過酸化水素ガスが用いられており、講演会において導入までの検討内容が紹介された。

2. 講演会

(1) オゾン微生物制御システム(富士薬品・野上俊宏氏)

富士薬品 富山第二工場で使用されているオゾン微生物制御システムはオゾンの酸化力による殺菌でクリーンルームの環境維持を図るシステムである。富山第二工場では2004年の増築時に導入された。詳しくは本誌2008年2月号を参照していただきたいが、従来から汎用されているホルマリン薫蒸と比較すると、残留性がない、濃度モニタリング/濃度制御が容易、自動化が可能で作業性がよい、などのメリットを有する。

本講演では、運用方法、稼働に至るまでの検討内容についての紹介がなされた。導入までの過程で懸念されたのは建築部材、配管部材、設備などの耐久性であったため、使用する各部材に対し10年を想定した曝露テストを行い、問題のない部材を選定している。したがって、オゾン微生物制御システムを使用することを前提に工場を設計する必要があり、既存工場への適応は容易ではない。

(2) 無菌製剤施設における過酸化水素ガス除染システムの研究とその構築について(鹿島建設・萩原淳吾氏)

過酸化水素ガス除染の運転条件は過酸化水素ガス量と除染時間であるが、目的とする除染頻度を考慮して決定されている。具体的には容器資材の外装除染は高頻度で実施されるため、過酸化水素ガス量は多いが除染時間は短時間で済む設定となっている。一方、充てん室の室内除染は実施頻度が低いため、過酸化水素ガス量を少量にして除染時間を長くする設定となっている。

また、過酸化水素ガス除染では過剰な凝縮が起きると材質により腐食を起こすことがあるため、建築部材、配管部材、測定機器、ノートパソコンに至るまで曝露テストを実施しており、結果についても一部紹介された。



講演風景

(3)無菌製剤における最新技術とその動向, ISPE 無菌COPの紹介(エアレックス・川崎康司氏)

川崎氏からはRABS, アイソレーターおよび過酸化水素ガス除染についての最新情報が紹介された。

RABSは従来のクリーンルームとアイソレーターの折衷案であるが、それゆえに極めてアイソレーターに近いものから、従来のクリーンルームとほぼ変わらないものまで、RABSには幅広い概念が含まれている。従来のクリーンルームの実例として米国ではカーテンすらない、まったくの開放系で作業が実施されている場合があるが、これに対し、区画化を実施したものは最低限のRABSと見なすことも可能である、と紹介された。以前から日本では無菌作業がなされる区域を区画化するのが一般的であったために、RABSという新しい用語が何を指すのか解釈しにくかったが、従来から各企業が無菌性を高めるために区画化などを改良してきたことが、RABSという概念にまとめられたと理解した。一方、アイソレーターの普及に伴い、除染技術、搬送/供給システム、などの要素技術が発展してきているため、これらをRABSに取り入れることが可能になり、アイソレーターと遜色ない高度の無菌保証も可能となっている。RABSの仕様設定は、ある意味、各企業の裁量が試されている時代であると思った。

また、過酸化水素ガス除染について、データをもとにD値には凝縮が関係していること、そのために凝縮モニターが有効であることを説明されていた。

なお、ISPE無菌COP(Communities of Practice)では各企業のメンバーがRABSやアイソレーターその他の多様な話題について、本講演のような事例紹介、意見交換

を実施しており、各人の持つ諸問題、疑問の解決の糸口を見つけるための有用な場となっているとの紹介もなされた。

おわりに

宿泊場所であるカナルパークホテル富山では盛大な交流会がもたれ、会場の各所でさまざまな議論が繰り広げられていた。本地域懇話会の目的の1つであるヒューマンネットワークの構築を行う有意義な機会であったと思う。

今回の地域懇話会ではホルマリン薫蒸に代わる消毒/除染方法に焦点が当てられていた。以前からホルマリン薫蒸に代わる消毒/除染方法は話題にはなっていたが、実際に適用するのを躊躇していた企業も多いと思う。そのなかで、曝露実験をはじめとするデータを積み重ね、生産設備への適用を決断した関係者に敬意を表したい。また、工場見学にあたって綿密に準備し、対応していただいた富士薬品および日東メディックの関係者の皆様、貴重な講演をいただいた講師の皆様に感謝を申し上げるとともに、すばらしい企画を立案、運営いただいた世話人、事務局の皆様にお礼申し上げたい。

無菌COPのご案内

ISPE日本本部の無菌COPでは、無菌製造プロセスでのGMP動向や最新技術、さらには日常の現場での諸課題までを対象に、内外のISPEメンバーのネットワークを構築しながら、学び、研鑽する活動を行っています。ぜひとも、ご参加ください。詳しくはホームページ<http://www.ispe.gr.jp>をご覧ください(無菌COP・川崎康司)。