

ISPE日本本部レギュラトリー委員会 「医薬品製造とGMPを科学的に考える会」 第17回大会参加報告

関東化学株式会社 技術・開発本部

岸本文雄

FUMIO KISHIMOTO

KANTO CHEMICAL CO., INC.



▲大鵬薬品工業徳島工場の第10工場

はじめに

北京オリンピック開催日の2008年8月8日に、「医薬品製造とGMPを科学的に考える会」SAM&GMP (Scientific Approach to Pharmaceutical Manufacturing and GMP) 部会第17回大会が、大鵬薬品工業 徳島工場で開催された。冒頭に長谷川正樹運営委員長(三重県健康福祉部)より、SAM&GMPの目的と活動内容を伝えるご挨拶があった。SAM&GMPは、わが国の薬事行政およびFDA、EMA、ICHやWHOなどの最新動向をウォッチングしながら、これらをベースに医薬品製造とGMPを科学的根拠から議論することを目的としている。「医薬品製造とGMP」については、具体的な事例を取り上げ、これらの課題を科学的根拠に基づいて議論している。長谷川委員長は具体的な課題として、プロセス設計管理の根底には「この工程が必要か？」があるとした。こうした考えは設計開発において欠かすことができない基本であり、日ごろ筆者自身が行っている工程設計が、科

学的根拠に基づいていなければ技術移転ができないことを思い知ったところであり、大いに理解できるものであった。次工程の製品実現プロセスでは、「機械・装置の機能はQualify(適格)されて、操作条件は科学的に実証されているか？」があげられた。まさにSAM&GMPで提唱されている活動がプロセスバリデーション実施計画書に活かされる場面であると感じた。また、次工程では、「有効成分や添加物の物性(特に粒子径、粒度分布、流動性、嵩など)や工程、操作条件との関係は実証されているか？」の課題をもつ。このような活動が、医薬品原料を製造する企業にも必要と考えられている。続いて、長谷川委員長から過去16回の大会の歴史をお話いただいた。

今回も、SAM&GMPのケーススタディの場でもある工場見学が行われた。開催の場を提供いただいている企業はどれも大変協力的で、忙しい業務の時間を割いて生産設備の紹介と公開をしていただいている。なお、このような議論の場であるSAM&GMPは、年間3回開催されている。

1. 講演会

(1) 第1講演：「大鵬薬品 徳島工場の37年 ～創立から最新工場の稼働まで／その底流に あるGMP思想とリスクマネジメント」

[上野稔氏（徳島工場工場長）、長島毅氏（情報システム
部管理職）、鈴木康仁氏（生産技術研究所 グループリー
ダ）]

大鵬薬品工業は、自社の主力医療用医薬品である抗がん剤「ユーエフティE顆粒」製造工場を、昨年8月から稼働を開始させている。この工場がどのようにして自動化や省力化、クローズド化を成し遂げたか、完全cGMP対応と災害時の医薬品の安定供給をどのように確保したか、工場建設に向けたコンセプトについて、上野氏、長島氏、鈴木氏から報告された。はじめに、鈴木氏から全体像が説明された。この徳島第10工場は、建築面積2,200m²、延床面積6,200m²の3階建てで、主となる「ユーエフティE顆粒」製造エリアおよび治験薬製造の中規模製造エリアから将来スペースまでが確保されている。この工場は3つの大きな建設方針をもっていた。

(i) 3極GMP適合…World wide。

(ii) ビジネスコンティニュアスプランに基づくリスク管理として、地域環境保全から封じ込め技術、安定生産の観点から地震対策…Ecology & Earthquake-proof。また、もう1つのEである省エネ、省コスト対応…Economyは、プロジェクトのなかで楽しみながら行えたとの報告であった。加えて、交叉汚染防止…Cleanでは、オリジナル混合機の作成にも取り掛かった。

(iii) 生産能力強化と製造コスト低減のための新しい製造管理システムの導入…Advanced。これらの基本コンセプトに加え、新しい何かを…New。

これらの頭文字から新固形剤工場建設プロジェクトは、「WE CAN Project」と親しみやすいニックネームが付けられたという。わかりやすいニックネームは、今大会でもたびたび使われるほど親しみやすいもので、このことから新工場建設が成功に導かれたと想像できた。

W：3極GMP適合で最も取り組んだ点は、JP・EP・USPに適合する製薬用水の確保とISPE Baselineを参考とした空調換気回数の設定であった。空調管理では、暴露レベルがOpenで、保護レベルを

Controlledとしたエリアでは毎時20回以上の換気が行われる。ここでの換気はすべてがオールフレッシュの集中式を採用せず、一部は循環式の個別空調が夜間運転時などの省エネにつながり、その効果は年1,900万円に上ると試算している。

E：環境への配慮では、主薬を外に漏らさず、汚染物質を作業エリア内に入れない差圧管理と更衣・脱衣を別にした動線を実現した。さらにもう1つのEの地震へのリスクヘッジは、南海地震を想定したもので、35台の免震ゴムで建物全体を支えていた。この免震対策により立ってられないほどの震度6弱の揺れでも、震度4程度に軽減される効果をもつとのこと。

C：洗浄性向上では、ユニークな自社設計の容器回転式混合機が紹介された。従来用いられていた大型のV型混合機から、分解・洗浄性に優れた容器回転式の小型混合機であった。

A：新生産管理には、Radio Frequency Identification（無線自動識別：以下、RFID）や専用に設計したMES（製造実行システム）があった。RFIDは、中間製品の保管・移送容器に付けられたタグでデータの読み込み、書き込みが行われる。記録情報から使用済みの容器がいつ、どの工程で用いられたか追跡が可能であり、汚れの度合いにより自動で洗浄方法も変えることから、省エネにもつながった。ただし、RFIDの洗浄バリデーションが多く、品質部門の苦労は大きいものになったとの話も聞けた。

N：いままでにないものでは、GMPのセキュリティにこだわりをもった指静脈認証システムによる入室管理が紹介された。これらは、更衣室などのGMPエリアの他に文書保管室などの入り口にも設置されているが、エリアごとにドアの色を違えているなど、暖かい配慮もされているとの説明が親しみ深かった。

徳島工場の生産管理システム「MAST」（Manufacturing Assist System of Taiho）について、長島氏から説明があった。MASTは、製造管理システム（TMES）と品質管理システム（TLIMS）の総称であり、製造指図書の管理から製造記録、在庫・出荷管理、試験指図、試験記録の管理まで行い、製造帳票の改ざん防止、包材を指定された版しか使えないといった「取り違えの

防止管理”から、逸脱情報・プロセスバリデーション情報・品質情報と連携した出荷管理によるロック機能が備わっている。これが自動搬送システム(AGV)とつながり、自動ラック倉庫、搬送車、搬送ステーションとLANとつながっている。

上野工場長から企業の総合的リスク管理として、以下の2項目の説明があった。

(i) “リスク在庫の確保”を基本的な考え方としている。

患者に医薬品を安定に供給する使命に対し、複数工場生産と工場復旧に必要とされる2カ月分在庫の上乗せの双方のメリット・デメリットを比較検討した結果、在庫月数平均3カ月から主要製品について全国在庫分5カ月を地震発生可能性の低い富山や東京晴海に分散することにより、徳島在庫を軽減することも実践した。安定供給の確保には、重大な品質事故の発生時にも安定供給を担保するために第2の生産拠点を考えがちであるが、そこには生産資源の投入が欠かすことができない。これは設備投資だけの問題ではなく、生産要員に加え、薬作りの誠心までも次の生産拠点に継続させ

ることになり、並大抵の苦勞ではないことが想像できた。

(ii) “人に優しい包装形態”を念頭に、誤投与防止のための差別化への挑戦であった。具体的には、カプセルへの品名印刷、PTPシートの1錠ごとに品名を表示、個装表示の容量・用法の記載を大きくした。また、改ざん防止策としてはがすと痕が残る包装形態の採用を実施したなどの説明があり、細かな部分であるが大切な気配りが行われていることに感心した。

また、品質に対するリスクマネジメントを軸とした生産活動も検討しているとのことであった。最後に、徳島工場のGMP思想とこれからの方向性についてお話しただけだ。上野工場長は、「37年にわたって培われてきた製造技術とグローバル対応を目指したGMP管理技術をもとに、新固形剤工場が建設された。これは消費者の皆様を念頭に置いたGMP教育が生んだ成果物と考えている。今後は“ICH Q10思想”を導入した高度な品質保証体系を構築していきたい」と締めくくった。

オオサワの ワンダーガン

粉粒体吸引搬送システム

シュレッダーダストや粉塵・粉体の回収・搬送の性能を発揮します。

圧縮空気

吸引

分離 排出

粉塵・粉体処理なら
おまかせ下さい



詳しくは営業部まで
お問い合わせ下さい。

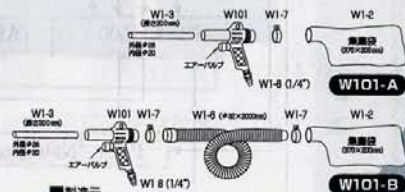
ワンダーガン ハンドタイプ

(コンプレッサーのエア)

圧縮空気 吸引 吹き飛ばし 搬送

吸引込み用セットは…
W101-B・W301-B

ワンダーガンは最小内径φ3~φ75まで
機械取り付けタイプなど用途に合わせて
各種あります。



製造元



オオサワカンパニー

〒552-0004 大阪市港区夕陽1丁目7-28

TEL 06-6572-1207(代)

FAX 06-6572-1256

http://www.oosawa-company.co.jp
E-mail: oosawa@oosawa-company.co.jp

DM資料請求カードNo.166

表1 Introduction

薬事規制のパラダイムシフト

ICHは技術の調和からシステムの調和へ
ICHQ6A→ICHQ7A→ICHQ10
ICHQ10 Step4文書2008.6
多くの規制・規格が相互に関連
GMPs vs. ICH vs. ISO vs. ASTM
企業の自主性に委ねる
shallからshouldへ
shouldからwouldへ

ICH Q Trioにどう立ち向かうか

水田氏の講演資料より

(2)第2講演：「ICH Qトリオ 製剤開発、リスクマネジメント、品質システム」

その1「ICH Qトリオにどう立ち向かうか」

元塩野義製薬株式会社・元デンカ生研株式会社

水田泰一氏

水田氏は、FDAが考えていることを中心に、薬事規制のパラダイムシフトが次の3つから進んでいることを伝えた(表1)。

- (i) ICH Q10がStep 4 文書に上がったことから、より技術調和からシステム調和に移行した。

- (ii) GMP/GQPをはじめとしてICH, ISO, ASTMの多くの規制・規格が相互に関連してきた。

- (iii) shallからshould, shouldからwouldへ企業の自主性に委ねられてきた。

また、会社法(平成18年5月制定)に示された“企業が不適正なことを行わないようにするための仕組み”にも触れ、内部統制システムは、コンプライアンス体制とリスク管理体制であるが、これらは品質システム(Q10)、品質リスクマネジメント(Q9)に置き換えられるとした。この2つのシステムは企業存続の両輪であり、これらからもQトリオを考えたいと報告を始めた。そこでQトリオをめぐる動きとして、有効な医薬品品質システム(PQS)および製品およびプロセスの理解の実証の場面に、次の機会がある。①当局査察についてリスクベースに取り組む時、②科学に基づく品質アセスメントを推進する時、③科学およびリスクに基づく承認後変更プロセスを最適化し、イノベーションおよび継続的改善を最大化する時、④プロセスバリデーションの革新的取り組みを行う時、⑤リアルタイムリリース(RTR)の仕組みを確立する時である。FDAはPQSの挑戦的課題(RTRなど)、ライフサイクルマネジメントが達成されない状況の改善策として、プロセスバリデーション(PV)の改訂を行

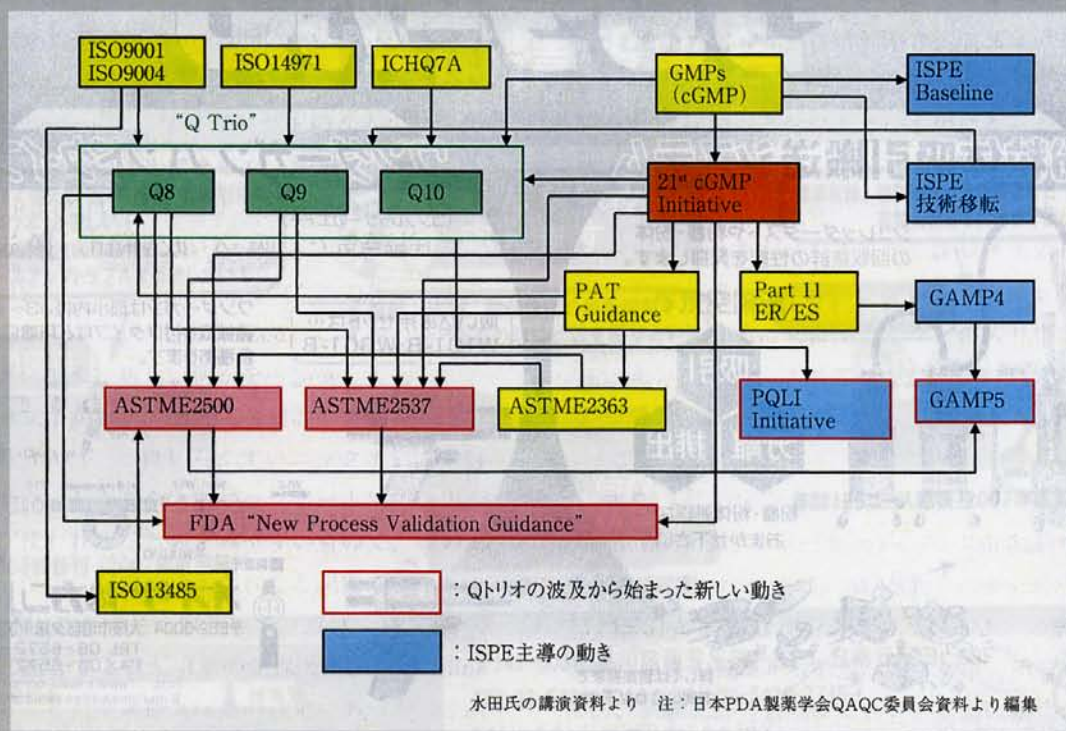


図1 「I Net」QトリオとISPEガイダンスその他の関連図

表2 ICH Qトリオにどう立ち向かうか

- Qトリオは各極GMPや製剤開発の橋渡し、またはアンブレラ
- 品質管理、Good Businessの視点の融合
EU ISO
USA 6σ
日本TQC, TQM, TPM
"Good Business Practice"のプラットフォーム
→ Qトリオ
- 規制・規格の国際的な流れの中で薬事コンプライアンスに対するスタンスと取捨選択
- 実施に際しては、ISOのQMSを参照
- ICH Qトリオから派生する諸規制・規格に着目
ゴールでありスタートラインでもある

水田氏の講演資料より

う方針である (ASTM2537, E2500)。改訂PVは Lifecycle Approach を目指し、Process Design (QbD), Process Qualification, Continuous Process Verification (CPV) の3段階構成となっている。また、この中に IQ/OQ/PQ は含まれておらず、GEPの範疇として捉えられている。Qトリオは規制、他の規格およびガイドと密接に絡んでおり、企業にとっても理解が難しいのであるが、演者はQトリオと欧米日の規制・規格との関連図を示してわかりやすく説明された。また、QトリオをめぐるISPEガイダンスその他がどのように関連するかを、

よくまとめた図で示していただけた (図1)。最後に、ICH Qトリオに立ち向かうには、ISOのQMSを参照しつつ、ICH IWGとQトリオから派生する諸規制・規格に着目することがゴールであり、スタートラインでもあるとまとめられた (表2)。

その2「製剤開発とDS構築戦略」塩野義製薬株式会社 工業技術研究所長 谷野忠嗣氏

谷野氏は、25年前の活動を通して過去のデータをひもとくことにより、ICH Q8の回顧的な考察を行った事例を報告した。この事例の主薬は水に溶けやすく、分子中のアミノ基が存在し、乳糖と反応してしまう安定性が極めて悪いものである。この主薬をD-マンニトール基剤を用いた直打処方では打錠する際にD-マンニトールの粒度を最適化検討したところ、2,000~4,000 $\mu\text{m}^2/\text{g}$ で打錠障害がないことがわかった。そこで、主薬の粒度と打錠中の含量変動の関係を調べて双方を2次元グラフに表したところ、2次元デザインスペース (DS) を表すことができた。このことから、DSは何も新しい考え方ではなく、国内では従来から行われてきた手法である。DSを2次元に、そして多次元に使いこなすことにより、工程の理解を深めることが肝要である。また、実生産規模で

時代の「半歩」先ゆくニーズに応える



技術情報協会

TECHNICAL INFORMATION INSTITUTE CO., LTD.

明日すぐ使える「薬事・申請・規制対応のノウハウ本」が欲しい！
他社の製剤技術を参考にしたい！
スケールアップトラブルを解決したい！

専門図書



年間68冊発刊 (2007年度実績)
(発刊総数436冊)



こんな悩みに
応えます！

規制・法令、製剤技術の最新動向や
他社の対応状況を知りたい！

セミナー



年間1974テーマ開催 (2007年度実績)

薬事規制、製剤技術、分析技術など
従業員教育を代行して欲しい！

通信教育講座



年間155コース開講 (2007年度実績)

サーチエンジンでの検索はこちら↓

技術情報協会

検索

無料案内登録URLはこちら↓

<http://www.gijutu.co.jp/doc/dmtoroku002.htm>

〒141-0031 品川区西五反田2-29-5 日幸五反田ビル8F

TEL:03-5436-7744 FAX:03-5436-7745

<http://www.gijutu.co.jp/>



10860315(02)
2007/01/2004年度

DM資料請求カードNo.270

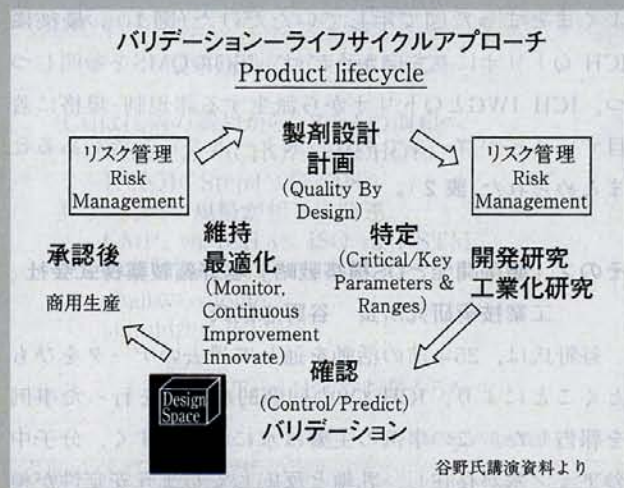


図2 Validation-Lifecycle Approach

のDS構想として、現場を理解した人がすべてのCPP (Critical Process Parameters)を出し切る。固定できるCPPは固定する。現場を離れたラボだけでは、わからないことが多いことを考える。これらを行うことが、工程知識が蓄積される空間を広くすることであり、スケールアップ則に基づいた実生産規模でのDSとなるとの説明は大変わかりやすいものであった。CPPを出し合い、固定できるCPPは固定する考えは、現場、現実、現象主義と通じるものがあり、ラボでの小スケールでのDSから量産プロセスが構築できることは有用であり、すぐにも取り入れたい戦略であった。

QbDはいまさら取り立たされた考え方ではなく、国内の製剤開発事例では古くから行われていた。Q8は、バリデーション基準の延長線上で捉えられていたことである。また、生産スケールでのDS構築には、小スケールのDSを活用する根拠として、工程の科学的理解、リスク管理、PATツールが必要であり、これらがスケールアップ理論のさらなる発展につながる。この報告により、混沌としていたQ8が整理できた。以降、原薬や重要中間体の製造プロセスを開発し、製造する製造業者の分野へのガイダンスにも、これら回顧的な考察が盛り込まれることを望みたい。また、バリデーションの位置付けについても触れた。

従来、プロセスバリデーションは製品品質を担保するために行う独立した行為であったが、昨今はプロセスバリデーションは設計による品質(QbD)や品質システムとも密接な関係ができていく。演者は、バリデーションのライフサイクルアプローチを紹介し、「設計品質

(QbD)からリスク管理のもとに開発研究・工業化研究が行われ、バリデーションで確認され、設計思想が維持され、工程が最適化された商業生産でのリスク管理は常に継続される。このリスク管理からさらなる設計計画に導かれる。これは、医薬品寿命が終わるまで行われるサイクルである」と報告した(図2)。

2. 工場見学

大鵬薬品工業の主力工場は徳島工場、他に岡山工場、埼玉工場、犬山工場の3製造拠点を備えている。徳島および岡山工場は、医薬品および医薬部外品の製剤工場、埼玉および犬山工場は、医薬品製造用原料を製造し、それらから徳島工場ですまざまな剤形に加工している。また、徳島・埼玉の両工場は、FDAの査察を、徳島工場はEU当局の査察を受けている。これら主力工場は、国内はもとよりグローバルな基準にも適合した厳格な品質保証体制のもとで、有効、安全、かつ高品質な医薬品および医薬部外品を製造し供給しているとの紹介があった。

徳島工場には、第1から第10工場(ただし、第4と第9は欠番)まで多くの製剤工場があり、それぞれに製造管理者を配置している。これら工場では、錠剤、カプセル剤、注射剤、ドリンク剤など種々の剤形の医薬品および医薬部外品を製造している。今回は、最新の制がん剤工場である第10工場が見学できるとのことで期待していた。見学は全体を6班に分けて、2班ごとに出発した。

われわれの班は、工場入場後、履物を工場内専用のものに替えてまず3階まで上がった。ここでは、造粒設備を見学窓から見るのができた。この場所で造粒工程、コーティング工程および検査工程の説明を受けた。造粒工程は、自動倉庫からレール式無人搬送車で搬送された原料が混練、造粒、整粒、乾燥、篩い分けされ、こだわりの保管・移送容器に取り込まれて、2階の無軌道搬送車(AGV)にて再度、使用時まで自動倉庫に保管される。作業室内の一連の工程が吹き抜け構造の窓から見るのができた。

見て初めてわかったが、重力落方式の採用は電力ばかりでなく、製造時間の短縮といった工場の省エネにかなり有効であると感じさせられた。また、コーティング工程も同様に自動倉庫から搬送されたRFIDが組み込まれた保管・移送容器が3階に届くと、コーティング、乾燥、振り分けを経て、再度自動倉庫に搬送されていた。

RFIDによる工程表示や重量計測で作業時間や記載ミスも撲滅していた。また、カラーカメラによる粒径、外観検査の模様についても説明を受けたが、この検査での不合格率はほとんど0%とのことであった。

1階に降り、包装工程を見学した。四方シール充填機も重力落下方式を採用しており、続く包装ラインもシート外観検査、ロボットカートナ、パレタイザと自動化によりオペレータが60%低減できたとのこと、包装工程での省力化効果が一番大きかったとの説明があった。また、各工場で使用される製薬用水は、飲用に適した水を各工場内で製薬用水に精製して使用しているとのこと、生産に適した水が必要量確保されているとの説明だった。

工場見学を終えた後に、VTRにて徳島工場の各工場での製造の姿を鑑賞した。このVTRでは、今回見学させていただいた第10工場の生産の様子も見る事ができた。詳細は本誌2008年5月号を参照されたい。

おわりに

第1講演で、徳島工場第10工場がどのようなコンセプトで建設されたかがよくわかった。第2講演は、双方ともにホットですぐに活用できる情報を提供していた。昨今、ICHのQトリオのガイダンスをどう実践するかが課題となる場面が多く、Quality by Designの考え方からQ9、Q10の実践についても多くが述べられている。これらのガイダンスを通して、従来の3バッチバリデーションから、継続的でリアルタイムのバッチごとの品質保証へと変化してきている。これは、従来の3バッチ同じ品質が得られれば、以降の生産はノーチェンジで継続できるとの考えを脱却しようとする動きで、最新の動向を踏まえたうえでバリデーションをもう一度見直す時期に来ていると感じた。時期を同じくしてISPE日本本部から「21世紀のバリデーション コンセプト・リスクアセスメント・ドキュメンテーション セミナー開催の案内」(2008年9月29、30日開催)が届いた。案内には、プロセスバリデーションの目的や重要原則、法規制の移り変わり、ドキュメンテーション要件についての背景と展望に関して学ぶとあった。これらの事項については注意していかなくてはならない。そしてマスター・バリデーション・プラン、IQ、OQおよびPQの各プロトコルを今後どのように使うか、cGMPにバリデーションがどのような変革を見せるのかがQトリオのゴールで、回顧的な考

察に基づく事例研究やケーススタディによって、バリデーション・プロトコルの準備、データ分析の行い方、最終報告書をいかに準備するかを習得するセミナーが開催されるようである。これもQトリオの将来を予測させる事象と捉え、あえて紹介させていただいた。

大会の最後には、工場の方々と交えた交流会が開催された。ここでは講演や見学の場で聞くことができなかった話や質問などについて、なごやかな雰囲気の中で活発に意見交換を行うことができた。今後、SAM&GMPを通じて医薬品品質とリスクマネジメントについて、もっと突っ込んだ意見交換や検討が行われることを大いに期待したい。また、次回第18回大会は静岡県藤枝市にある中外製薬工業 藤枝工場で11月7日に開催することがすでに決定しているとのこと、ここでの魅力的な講演や本格的封じ込め工場の見学にも期待している。

最後に、このような機会を与えてくださった大鵬薬品工業 徳島工場生産本部長 遠藤哲也様をはじめとして、快くお迎えいただいた多くの従業員の皆様、貴重な講演をしてくださった講師の先生方、ならびに本大会を運営された長谷川委員長をはじめISPE日本本部 運営委員・事務局の皆様に深く感謝の意を表したい。