

ISPE日本本部 レギュラトリー委員会 SAM&GMP部会 第18回大会印象記

最新の本格的コンテインメント工場を見て

ISPE Japan Regulatory Committee "SAM & GMP" Report on the 18th Meeting

第一三共プロファーマ株式会社静岡工場 管理部品質グループ

高田 純

JUN TAKADA

DAIICHI SANKYO PROPHARMA CO., LTD.

はじめに

2008年11月7日にISPE日本本部 レギュラトリー委員会 SAM&GMP部会 第18回大会が中外製薬工業株式会社 藤枝工場(静岡県)で開催された。今回は同社の新固形剤工場をケーススタディの場として見学した。同社は中外製薬株式会社から販売されているインフルエンザ治療薬「タミフル」をはじめ、さまざまな有効な治療薬を供給している医薬品メーカーである。当日は最寄り駅である西焼津駅からバスで10分ほど移動し、工場に到着した。富士山も眺望可能な同工場は東名高速道路と東海道新幹線に隣接して建てられている。

最初に酒井工場長から工場の歴史を含め「なぜ、高活性薬物を封じ込める工場が造られたか」簡単な説明が行われた。2006年5月に分社化によって誕生した同社は従来の合成原薬工場に固形剤工場を新設することで、原薬製造から製剤・包装まで一貫した医薬品の生産体制を整備し、高活性と一般活性の薬物を同時製造できるマルチパーパスな工場としている。そこには、高活性薬物の開発製剤が多いことや固形剤工場の生産拠点の集約が背景にある。中外製薬グループの生産における普遍的キーワード「QCDSM」*に示すような、高い信念に基づく生産技術の強化と資源集中化がうかがわれた。

*QCDSM=中外製薬工業の生産における普遍的キーワード

Q=Quality 安定した品質確保のための、技術力の強化を
C=Cost 原材料の購入から生産、保管、配送の全過程で、ローコストを

D=Delivery 販売動向に柔軟に対応した、生産計画と在庫管理を

S=Safety 心身の健康管理、環境保全も含め、「安全」を原点とした生産活動を

M=Moral・Morale 医薬品創造への自覚と誇りを。お互いを尊重する自由闊達な職場風土を

(講演資料より引用)

新工場について紹介された内容は非常にわかりやすく、今後の工場GMP管理の参考になるものばかりであった。医薬品製造業として必要なGMP管理、構造設備等のノウハウが盛り込まれた日本初の本格的コンテインメント工場を見学することで、日頃のコンテインメントの課題解決につなげていきたいと感じた。

冒頭では、長谷川正樹SAM&GMP部会長(三重県健康福祉部メディカルサポーター)から今回の大会の主旨を伝える挨拶があった。SAM&GMP部会は日本の薬事情および海外の最新動向を注視しながら、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おり、今回、メインテーマとして、「コンテインメントをリスクマネジメントから考える」をあげたのは、交叉汚染防止、特にサブミクロンレベルでの高活性医薬品の粒子による汚染防止を目的としている。この課題の解決には、薬局等構造設備規則(平成17年)に「第2章 医薬品等の製造業 第6条~11条」に記された内容をクリアすることにつながっているが、構造設備というハード面だけでなく、人の運用も含めたソフト面との組み合わせが重要であるとコメントしていた。

1. 工場見学

工場見学は後述する講演会後に行われた。建物に入る前に感じたのは、建物のデザインがとて素晴らしいことであった。ガラス張りのスタッフルームは誰もがこんなところで働いてみたいと思わせる構造だった。参加者は約10名程度の班に分かれて製造の流れ(秤量～造粒～打錠またはカプセル充填～コーティング～包装)に沿って説明を受けた。入室して驚いたのは、見学者への配慮が非常にされている点であった。至るところに案内表示、音声ガイド、ガラス張りの壁が設置され、建物内の構造や製造プロセスなどを把握するのが非常に容易であり、透明性の高い工場であると感じた。

製造室では、秤量工程はグローブボックスを採用し、高活性の薬物に作業者が触れないよう設計されており、秤量された薬物や副原料はすべて統一のコンテナによって自動搬送され、仕込み時に人が介さないシステムとなっていた。後で詳しく記載するが、製造室間の差圧は廊下+40Paに対して、バスルーム(副室)+24Pa、製造室は-8Paに管理され、それぞれの室間はHEPA(ワンパス空調)を介しており、製造室から薬物が汚染されない仕組み(陰圧制御)になっていた。また、最新の封じ込め技術(2重バタフライバルブ等)、自動洗浄設備によって製造機器から製造室に対して薬物の汚染がないよう配慮されていることに感銘を受けた。このようなクローズド化された設備であれば、作業員への安全確保と人に起因する異物混入リスクを解決できると感じた。

2. 講演会

工場見学に先立ち3題の講演が行われた。3演題とも「コンテインメントをリスクマネジメントから考える」というテーマを検討するうえで、非常にわかりやすく有用な内容であった。以下に、参加者の視点から講演の内容を簡単に取りまとめた。

(1)「日本初の本格的コンテインメント工場のコンセプト」

中外製薬工業株式会社・加藤政裕氏

①工場概略

2008年2月に竣工を迎えたばかりの藤枝工場の新固形剤工場は、中外製薬工業の固形剤が集約される生産拠点

である。中外製薬グループでは高活性薬物の開発製剤が多いこと、また、浮間工場(東京都)や鎌倉工場(神奈川県)などの固形剤工場の集約の方針があったことが建設に至る背景にある。

新固形剤工場は藤枝工場の北側に位置し、幅129m、奥行き93m、高さは自動ラックを含めると33mあり、4階建てで延床面積約30,000m²である。棟内は4階が秤量エリア、2～3階は製剤エリア、1階は包装エリアとなっている。さらに、地震に備えて建物は最新の免震構造を採用しており、建物本体へ震動が伝わりにくい仕組みになっていた。現在、IQとOQを終えてPQを実施しており、まさにコンテインメントを検証中であった。

②建設コンセプト

工場建設に向けては、環境保護、作業員への安全、クロスコンタミネーション防止、品質確保、省力化のため、3つの設計方針が示された。1つ目は「コンテインメント設計」、2つ目は「切替時の洗浄方法の確立」、3つ目は「自動化・効率化」である。これらをクリアし、同一エリアで高活性な薬物と一般活性薬物を同時製造できるパラレル&マルチユースな工場を実現していた。前述したように建物全体は地震対策として最新の免震構造を採用することで建物本体への揺れをなくす構造になっていること、自家発電設備をもつことで緊急時にも対応できるよう配慮されていることなどから、自然災害に対しても配慮された工場という印象を受けた。また、実装部分はスペースの2/3であり、将来を見据えフレキシブルに対応できているように設計されていた。

高活性の薬物への対応としては、2重の高活性物質への封じ込め、すなわち、1次バリアとして高活性の薬物を室内に飛散させないよう「設備での封じ込め」を、2次バリアとして「製造室での封じ込め」を目指し、製造室内で完全に封じ込めをしていた。たとえ1次バリアからリークしても製造室を陰圧に制御すること、ワンパスで排気HEPA設置した空調システムを導入することで高活性と一般活性の薬物を同時に製造することを可能にした。また、作業員に対する安全にも配慮されており、緊急時に高活性薬物の曝露を回避できるスペースがあることに深く感心した(図1参照)。

その他にも、秤量工程でのグローブボックスの採用や秤量された薬物や副原料の自動搬送システム等、仕込み時に人が介さないシステムになっていた。また、コンテナにはスプリットバルブ装置(2重バタフライバルブ)を、また、機器の自動洗浄を可能(WIP(Wet in Place/CIP対

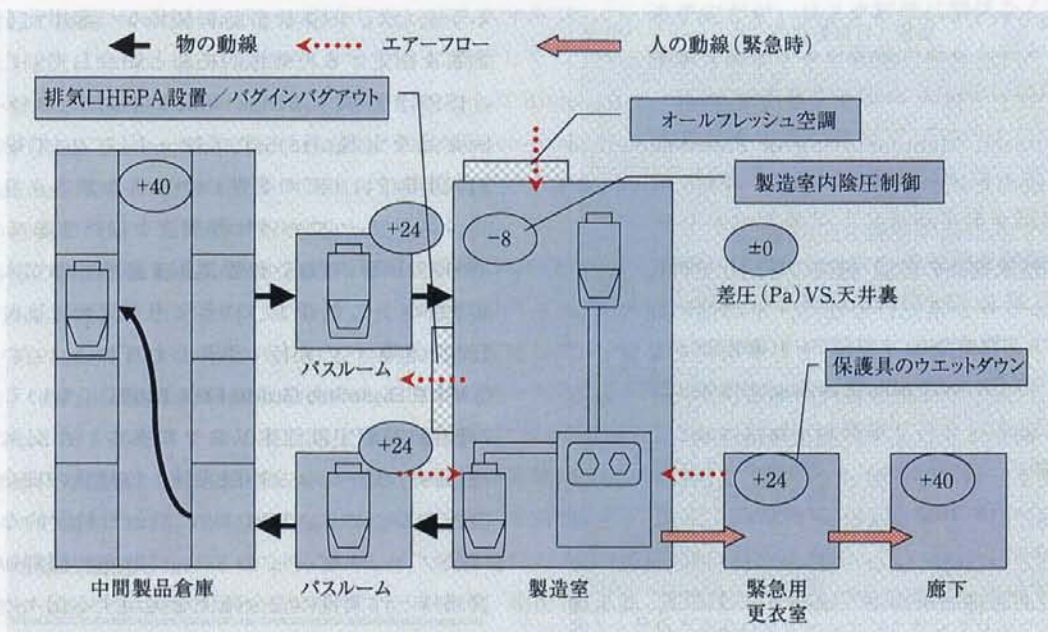


図1 製造室のコンテインメント設計(講演資料より引用)

応))にすることで製造室に対して薬物の汚染がないような設計であった。

③リスクマネジメントについて

洗浄の自動化による基本コンセプトに適合させるため、IOEL(作業における許容曝露限界)からリスク評価を行い、その結果に応じたバリアランクを設けている説明があった。リスク評価にはプロセス、剤形等の因子を用い、製造の各工程でバリアランクを評価設定していた。具体的には薬物の活性のレベルを有毒性の評価から5段階のカテゴリーに分類し、IOELが $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下は高活性薬物としてそれに応じたバリアランク(封じ込め仕様)を適用していた。バリアランクの設定には安全性部門を中心に専門委員会を設けて設定しており、構造設備だけでなく、科学的根拠に基づいて設計された最新鋭の工場だとあらためて認識できた(図2参照)。

[バリアランク評価例]

- ・20倍希釈(倍散)でバリアランクを1下げる。
- 1,000倍希釈でバリアランクを2下げる。
- 錠剤化(打錠)によりバリアランクを1下げる。
- フィルムコートによりバリアランクを1下げる。
- カプセル充填によりバリアランクを2下げる。

④工場全体のまとめ

工場におけるコンテインメント設計をまとめると、「気密」、「陰圧」、そして、洗浄での「ウェットダウン」が基本コンセプトにあり、詳細な仕様についてはバリアランクを確定し最適化しており、また、停電時やリーク時

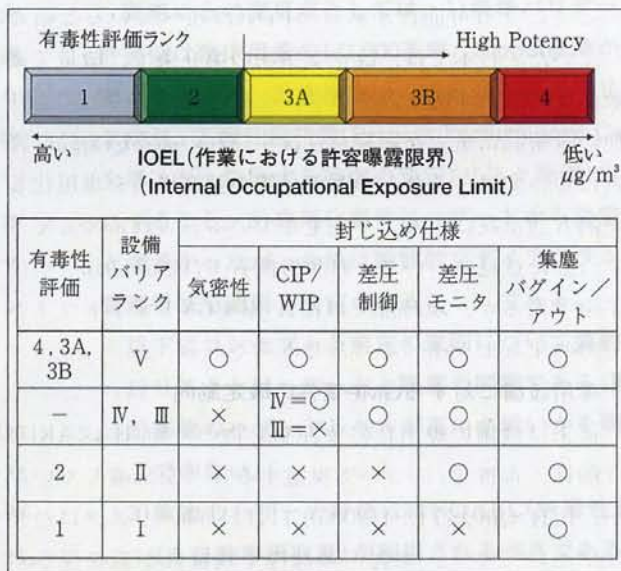


図2 リスク評価とバリアランク(講演資料より引用)

等、緊急時の対応も考慮した設計となっていた。今後は包装設備のコンテインメント達成やコンテインメント性能の維持保証とバリデーション手法の確立など課題をクリアしていく予定とのことであった。

(2)「リスクマネジメントに基づく医薬品製造設備の構築」

ファルマ・ソリューションズ株式会社・竹田守彦氏
FDAのリック・フリードマン氏の見解を交えながら、現行までに示された各極のGMP設備施設の専用化要件について、いま、医薬業界で高薬理活性薬物の定義づけ

に関して議論されていることを紹介した。リスクマネジメントについては、ICH Q9がステップ5に移行したことを受け、ISPEではベースラインガイドとしてRisk MaPP(Risk Based Manufacturing of Pharmaceutical Products)作成のためのタスクチームを発足しているが、その概要についても説明があった。

①各極の高活性医薬品の設備・施設の専用化要件について

FDAはペニシリン系だけでなく、その他の非ペニシリン系のβ-ラクタム薬物についても専用化を要望しており、また、cGMPでは細胞毒性のある抗がん剤やある種のホルモン剤やステロイド、高生理活性物質についても専用化が望ましいことを謳っている。高活性の薬物はすべての薬剤に対してクロスコンタミネーションを許容できる値に設定しなくてはならないこと、細胞毒性のある抗がん剤やある種のホルモン剤やステロイド、高生理活性物質についてはリスクマネジメントなど特別な対応が必要になる可能性があることとFDAは述べていると紹介していた。日本では、改正薬事法の第9条で、微量で過敏症反応を示す医薬品や物質、交叉汚染することにより他の医薬品に重大な影響を及ぼす恐れのある医薬品や物質については、それらの医薬品等の製造場所を専用化し空調も別系統にするよう規定している。これに関して寄せられた意見について、厚生労働省では別途通知で示す予定であるが、現時点ではICH 原薬GMPガイドラインを参照するよう述べるにとどまっている。

②専用設備に対するGMP要件の改定動向

従来は設備の専用化の要件や薬物の分類(HAZARD:危険性、毒性等)について規定することを議論していたが、ICH Q9のSTEP4(2005年11月)以降、リスクはハザードだけでなく、薬物の飛散性や残留性が重要視され、交叉汚染防止対策や封じ込め(コンテインメント)が議論の中心になっている。そのような観点から、OEL(作業員に対する曝露管理濃度)やADI(患者に対する1日許容摂取量)などの指標がリスク評価するうえで重要となり、ISPEも2006年3月の白書にRISK=HAZARD×EXPOSUREと示し、その重要性を示している。

リスクマネジメントの主要原則には2つあり、1つ目は品質に対するリスクの評価は「科学的知見」に基づき、かつ最終的に「患者保護」に帰結されるべきであること、2つ目は品質リスクマネジメントプロセスにおける努力、形式、文書化の程度は当該リスクの程度に相応すべきことである。EU-GMPでは2008～2009年初旬にICH Q9に基づいて、設備の専用化要件に関する改定案が答申され

る予定だが、リスク評価に関係なく専用化を求められる物質を指定する可能性があることと紹介していた。

ISPEが作成するRisk MaPPにはFDAから高薬理活性医薬品を定義づけるアプローチについて提供すること、21 CFR 211.42Cの要件にかなったリスクマネジメントやリスクアセスメントの手法を提供すること、そして洗浄バリデーションへの適用を議論することが要望されており、これは他の行政当局(EMEA, MHLW, JPMDA等)への期待も込められている。

③ISPE Baseline Guide Risk MaPPについて

Risk MaPPは健康リスクに基づいた交叉汚染限界値、洗浄バリデーションの限界値、作業員の安全性限界値を設定するために、ICH Q9に沿った科学的なリスクベースアプローチを示している。これらの限界値から製品品質維持と作業員の安全確保を実現する個々のリスク管理方法が求められている。

従来からの変更点としては、1)洗浄バリデーションの許容値は臨床用量の1/1,000基準、10ppm基準からADI基準となること、2)洗浄方法の確定は3回のバリデーションから、工程性能指数(Process Performance Capability)を導入し、失敗する確率の想定(リスク評価)も行うようにすること、3)専用化要件はハザードから決定されることが多かったが、今後は論理的なダイアグラム等リスク管理手法を適用し決定されること、である。

以下にコンセプトと規定の原則について要約した。

- 1) リスクとはハザードと曝露の関数である(図3)。
- 2) 薬物のハザードレベルが高いか低いかを明確に区別できない。
- 3) 薬物のハザード評価にはNOAEL(無毒性量)やADI(1日許容摂取量)が利用されるべきである。
- 4) 意思決定には一貫性があり、確固たる科学的なリスクベースアプローチによってハザード全体を通して行われるべきである。
- 5) ゼロリスクは科学的に達成不可能である。そのため、定量化されたリスクはまだ到達していない医療的必要性とのバランスを保つ必要がある。

ICH Q9: Risk=Severity×Probability
 Risk MaPP: Risk=Hazard×Exposure
 Hazard: 薬物が悪影響(害)を引き起こす潜在的能力
 Exposure(曝露度): 化合物との接触
 Risk: 薬物がある特定の状況下で曝露された場合に害を引き起こす可能性

図3 Risk MaPPにおけるリスクの定義(講演資料より引用)

- 6) 許容範囲のリスクの限界値を決定するためには、ADI等の健康に基づく値が利用されるべきである。
- 7) 曝露およびそれにつながるリスクは、さまざまな方法によってコントロールが可能である。
- 8) GxPは最も重要な問題である。しかし、産業衛生(労働者の安全)や、その他の健康被害、安全性の問題についても取り組まなくてはならない。
- 9) 患者、製品、労働者などに対して考えられる曝露経路は対処されなければならない。また、曝露経路に誤認がある場合は理解を正す必要がある。

医薬品製造における企業ではGMP重視の傾向が強く、作業者の安全への配慮が十分とは言えない面が認められるケースも多いと思われる。今後は産業全体で考えなくてはならない課題と感じた。

(3)「SMEPACの分析バリデーションと分析実施例」

株式会社住化分析センター・國峯由貴江氏

國峯氏からはSMEPACガイドの解説について講演が行われた。今回は、ラクトースをモデル成分として空气中に飛散した医薬品粒子を定量する手法を中心とした講演だった。

①粉体封じ込め性能評価内容

コンテインメントを評価するためのエアースンプル手法や実例、機材や条件の評価基準、サンプリングのバリデーション手法等、具体的な内容をわかりやすく説明された。曝露リスクの評価手法としては、作業環境評価であればオープンフェイスタイプのサンプラーであるが、個人の曝露評価においては、作業者の口元付近で採取するタイプが用いられ、目的に合わせた機器選定・採取条件の設定が重要である。また、サンプリング方法の判断の基準としては、対象成分の回収率が高いこと、測定結果にバラツキが少ないことが重要であり、その他にも、薬物の安定性や試験の汎用性・作業性等への考慮が必要である。

②空気中の飛散成分を定量するためのHPLC法

HPLCで定量する際にはカラム、検出器の種類について対象成分の特性に合わせた評価が必要である。分析バリデーションにおいては、感度、直線性、安定性、サンプリング方法のバリデーションにおいては真度、保存安定性など基準をクリアしているか評価し、システム適合性を確認したうえで定量を実施することが重要である(表1)。

分析バリデーションの評価項目と基準

評価項目	基準
感度(定量限界, LOQ)	・S/N比3以上 ・連続測定6回でRSD(相対標準偏差)が5%以下
直線性	・相関係数が0.998以上 ・Y切片がLOQの10%以下
標準溶液安定性	・実施しない場合は用時調製とする。 ※相対標準偏差(%) = 標準偏差/平均値×100 CV: 変動係数と同じ

サンプリング方法のバリデーションの評価項目/方法と基準

評価項目	方法	基準
真度(添加回収実験)	サンプリングメディアに一定量の対象成分をスパイクし、回収率を算出する。 繰り返し6回または3回	平均回収率が80~110% RSD10%以下 または20%以下
保存安定性	一定の条件でサンプリングメディアを保存する。 繰り返し3回	平均回収率が80~110% RSD10%以下

表1 分析方法のバリデーションとサンプリング方法のバリデーション(講演資料より引用)

おわりに

最新の本格的コンテインメント工場の見学と、今回の講演内容を組み合わせた手法はテーマの内容を非常に理解しやすくしていると感じた。今回のメインテーマである「コンテインメントをリスクマネジメントから考える」の趣旨に対して、最新の情報を入手することで、今後、医薬品製造にどう取り込むか、学ぶ点が非常に多かった。大会終了後には、中外製薬工業の皆さんも交えた交流会が藤枝駅近くのイタリアンレストランで開催され、講演や見学の場では聞くことができなかった内容やSAM&GMP部会の今後の活動方針について、おいしい料理を食べながら和やかなムードのなかで聞くことができた。今後もSAM&GMP部会の活動には、ICHや各極行政の方針動向を中心とした情報を提供いただけることを期待したい。

今回のSAM&GMP大会も、最新の業界動向に関する魅力的な講演、最新の技術・考え方に基づく工場見学になることを期待している。

最後にこのような機会を与えてくださった中外製薬工業の皆様、貴重な講演をしてくださった講師の先生方、本大会を運営された長谷川委員長をはじめとする関係者の皆様に深く感謝の意を表します。