

ISPE日本本部レギュラトリー委員会 SAM&GMP部会 第22回大会印象記 新棟と既設棟の連結による効果的な工場運営を見て

ISPE Japan Regulatory Committee "SAM & GMP"
Report on the 22nd Meeting



◀あすか製薬 いわき工場

トーアエイヨー株式会社 製剤技術センター

加藤嘉和

YOSHIKAZU KATO

TOA EIYO LTD.

はじめに

2009年12月10日にISPE日本本部レギュラトリー委員会SAM&GMP部会第22回大会があすか製薬いわき工場(福島県いわき市)にて開催された。

当日、筆者はすっかり雪化粧をした吾妻連峰を背に福島市から高速バスでいわき市へと向かった。道中は穏やかな日差しに包まれ、冬の厳しい寒さを忘れさせてくれるほどであった。

同社いわき工場は温暖で風光明媚ないわき市小名浜に位置している。最寄り駅である泉駅(常磐線)から送迎バスで講演会場に向かう途中、今回の見学会場であった4階建ての第三製剤棟と“ASKA”のロゴマークを拝見することができたが、いわきの広い空に見事に映えていてとても素敵であった。

大会は講演会と工場見学会で構成され、いずれも医薬

品製造に携わっていくうえで学ぶべき点が多く、大変有意義な大会であった。

1. 講演会

講演会は同社いわき工場にほど近い小名浜オーシャンホテル&ゴルフクラブで行われた。会場の前には雄大な太平洋が一面に広がり、天候が良かったことも幸いして、つかの間の安らぎを得ることができた。しかしながら、全国的に新型インフルエンザが流行している最中でもあり、その対策としてマスク着用、検温実施の中での大会開催となった。

冒頭、SAM&GMP部会会長の長谷川正樹氏より、このような状況の中、工場見学会を開催して下さったあすか製薬へお礼の言葉が述べられるとともに、「事例発表では軽度から中程度の逸脱は日常的に起きているという現実の姿があり、速やかなQbDの実施が推奨されて

いる背景がある。本日の三野先生のご講演は以上のようなことを焦点にお聞き願いたい」とのあいさつがあった。引き続き、あすか製薬いわき工場長の角張信隆氏より、今回の見学会場である第三製剤棟（固形製剤：カプセル剤）は2009年3月に竣工を迎えたばかりであり、最新鋭の技術と設備を導入しているとのごあいさつがあった。

(1) 第一講演「あすか製薬 いわき工場 第三製剤棟のコンセプトとGMPへの取り組み」

あすか製薬株式会社 いわき工場 製造部長・足立秀一氏

①工場概略

あすか製薬いわき工場は温暖で雪もほとんど降らない福島県いわき市に立地し、敷地面積140,000m²(約4万坪)、従業員119名の規模である。主な生産品にはアルタットカプセル(H₂受容体拮抗剤)、リピディルカプセル(高脂血症治療剤)およびチラーゲンS錠(甲状腺機能低下症治療剤)等がある。

今回の見学会場である第三製剤棟は地上4階建て、延べ床面積は11,800m²である。4階がカプセル造粒工程、3階がカプセル充填工程、1階がカプセル包装工程のエリアとなっている(2階は更衣エリア)。

②建設コンセプト

第三製剤棟は5つのコンセプトから設計されている。

- 1) 第一製剤棟(既設棟)との調和：第一製剤棟(既設棟)と第三製剤棟(新棟)は地下ピットで連結され、これにより既設棟から立体自動倉庫への自動搬入が実現された。既設棟と新棟を連結させ、かつ自動倉庫を介して一元化させることで、全体施設の効果的なレベルアップを図っておられると感じた。
- 2) 工程のクローズド化／工程の自動化／作業者の労力軽減：ブリスター機へのカプセル剤の投入はクローズド化し、カプセル充填機への薬剤および空カプセルの投入は落下方式を採用した。カプセル充填機から選別機を経てコンテナに至る工程は空気輸送によっている。作業者の労力軽減のため、AGV(無人搬送車)およびトラバースを導入し、パレットおよびコンテナの洗浄工程を自動化した。高活性薬物にも対応可能な効果的な封じ込めと作業者への負荷軽減が見事に両立されていると感じた。
- 3) 作業環境(清浄度)の維持管理：粉体飛散対策として、自動室圧制御を行い、作業室<エアロック室<廊下の室圧を維持している。ダクト内に粉体が蓄積しないように吸込口にフィルターを設置し、空調機および吸込口は洗

浄可能な仕様とした。洗浄可能な空調機は最新のトレンドであり、交叉汚染防止に高い効果を発揮するものと感じた。

4) ミスの防止：人為的ミスの防止のため、生産管理統合システムATOMSE(ASKA Total Management System for Enterprise)を構築した。これは生産管理システム(PMS)、製造管理システム(MES)、品質管理システム(LIMS)、生産計画システム(ASTPLANNER)、倉庫管理システム、空調監視システムおよび入退室管理システムなどから構成されており、工場の全体機能を網羅する大変ハイレベルなものだと感じた。

5) 環境への配慮／防虫・防鼠対策：クリーンルームの空調方式は省エネを考慮して外調機＋個別分散空調方式を採用した(非稼働エリアは温調停止)。海に近い工場であるため、塩害対応中性能フィルターを採用し、クリーンルーム内へ塩分が進入するのを防止している。また、防虫・防鼠対策として、1カ月ごとに昆虫相のモニタリングを実施し、ハード面では誘引捕虫器や害虫駆除器の設置、ならびに建物入口への防虫溝を設けた。塩害防止など海浜部ならではの工夫が興味深かった。

(2) 第二講演「逸脱管理およびOOS(Out of Specification)調査」

GMPコンサルタント(元三共株式会社小名浜工場次長 品質保証担当)・三野 勲氏

演者は医薬品品質を維持するうえでの逸脱管理の重要性およびその調査手順を大変わかりやすく解説された。

①逸脱管理

医薬品の品質を維持するうえで「逸脱しないこと」、「逸脱があった時に原因を把握し、品質への影響・他のロットへの関連を確認し、対応すること」、その後で「再発防止処置をとること」は最重要事項である。ICH原薬GMP(ICH Q7)には「重要な逸脱(critical deviations)・規格に不適(failure of a batch)の場合に備え、完全な調査のための手順書を作成し、遵守すること。不適合または逸脱に関連する恐れのある他のロットにも広げて調査すること」とある。これは製剤を含む医薬品全般に共通の概念である。

医薬品の製造において、標準化・手順書化を徹底し、逸脱の防止と逸脱を見逃さないことは最重要事項の1つであり、「逸脱を見逃さない」ためには「異常(unusual matter)」を必ず報告することが大切だと力説された。

異常の報告を受けた責任者は必ず実地に確認し、「逸

脱」であるか、対応が必要かを判断する。「重要な逸脱」とは品質に影響がある逸脱であり、その可能性がある場合、逸脱調査を実施する。再発防止の観点から、すべての異常・逸脱は記録されなければならない。

逸脱には次のような種類がある。

1) 日常生産時に発生・発見する逸脱	2) 特別の時に発見する逸脱
・製造プロセスで発生・発見する逸脱 ・工程検査で判明した逸脱 ・製品試験で判明した逸脱	・安定性試験により判明した逸脱 ・苦情により判明した逸脱 ・機器校正時に発見した逸脱 ・設備保全時に発見した逸脱

逸脱には2種類の対応が必要である。

- ・逸脱の原因調査、品質への影響、再発防止対策の検討
- ・逸脱マテリアルを処理するための検討

②OOS(Out of Specification)調査

逸脱(OOS)調査手順を図1に示す。FDA規則はOOS試験結果が得られた場合、必ず調査を行うよう求めている。調査の目的はOOSの原因を特定することである。調査のフェーズⅠは、試験データの正確さに関する最初の評価である。この最初の評価で試験結果に到達するまでの試験手順に誤りがないことがわかれば、完全な逸脱調査(フェーズⅡ)を開始する。演者は、調査の各ステップは完全に記録することが重要であり、再試験はあらかじめ再試験計画を立てて実施し、オリジナル試験の実施者とは別の試験者(通常は熟練者)が行うべきであると締めくくられた。

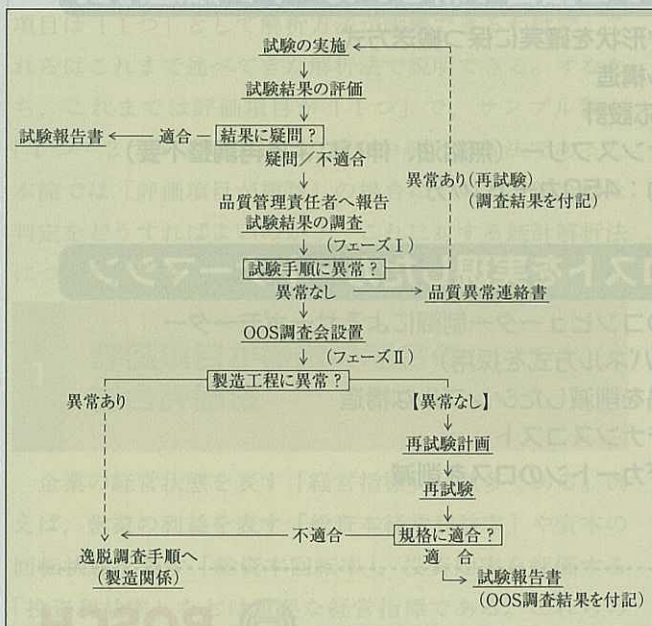


図1 逸脱(OOS)調査手順(講演資料より引用)

2. 工場見学会

講演会終了後、バス2台でいわき工場に移動し、第三製剤棟の見学が行われた。

参加者は2グループに分かれて製造の流れ(秤量～造粒～カプセル充填～包装)に沿って説明を受けた。第三製剤棟に入棟して感じたのは、見学者への配慮が非常にされていることであった。棟内は各製造ラインに沿って直線的に見学廊下が設けられ、大きなガラス張りの廊下から無塵衣等に着替えることなく快適に見学することができた。各工程には製造機械の名称や生産能力等の情報が丁寧に書かれた案内表示があり、製造の流れや建物内の構造などを容易に把握できるようになっていた。

製造室では、秤量工程はグローブボックスを採用し、自動室圧制御による薬物の“封じ込め(陰圧制御)”を含めて、将来的に高活性薬物の取り扱いも可能な設計であった。秤量された薬物や添加剤はコンテナにより自動搬送され、仕込み時に人が介さないシステムとなっていた。中間製品倉庫から各作業室へ中間製品を自動供給するシステムを採用し、空気輸送と落下方式を適切に取り入れた三次元的な製造ラインの構築に感銘した。工場内はその部屋の清浄度レベルにより床の色が塗り分けられ(黄色および青色)、社員の意識向上に努めている姿勢が伺えた。

最大限にFA化・システム化されたことにより、人員削減によるコストの低減だけでなく、ヒューマンエラーや異物混入のリスクまで回避できるものと感じた。

今回の見学会で多くの参加者がこの第三製剤棟を“英知と先端技術を駆使して21世紀を生き抜く工場”と認識させられ、魅せられたことと思う。

おわりに

今回、最新鋭の製剤棟内を見学することができ、かつGMPの最新知識を深めることができた。このような機会を与えてくださったあすか製薬の皆様、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部会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。