

ISPE日本本部レギュラトリー委員会 SAM&GMP部会 第23回大会印象記(1)

ISPE Japan Regulatory Committee "SAM & GMP" Report on the 23rd Meeting (1)



◀ベーリンガーインゲルハイム製薬
山形工場

株式会社三和化学研究所 信頼性調査部GLP/GMP監査グループ

花村治朗

JIROH HANAMURA

SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.

はじめに

2010年7月9日にISPE日本本部レギュラトリー委員会SAM&GMP部会第23回大会がベーリンガーインゲルハイム製薬山形工場(山形県東根市)および天童ホテル(山形県天童市)にて開催された。

大会は以下の内容で構成された。

- ・講演会
- ・工場見学グループ
- ・講演会グループ
- ・交流会

最初にSAM&GMP部会長の長谷川正樹氏より、工場見学はじめ今大会の開催に多大な支援をされたベーリンガーインゲルハイム製薬 山崎工場長に深謝の言葉があった。加えて参加者に感謝の言葉とともに以下のコメントが述べられた。「SAM&GMP部会は医薬品製造とGMPを科学的根拠から議論することを目指しています。本日のメインテーマであるCAPA(Corrective Action and Preventive Action, 是正措置および予防措置)には、①システムがあること、②根本原因を見極めるプログラムであること、③リスクレベルにあった調査であることが求められますが、今大会では各演者からCAPAに関連した講演があります」。

次いでベーリンガーインゲルハイム製薬 G. Koeller社長より、訪問についての感謝の意が述べられるとともに、同グループの歴史・現状、同社の業務内容などについて説明があった。

以下に各講演の概略と工場見学について筆者の印象を述べることにする。なお、第二部講演については別途、長谷川部会長が(2)として印象記を執筆しておられる。

1. 第一部(講演会)

(1)第一講演「ベーリンガーインゲルハイム製薬におけるGMPについて」

ベーリンガーインゲルハイム製薬株式会社 品質統括部 統括部長 瀬古則貴氏

①CAPAの概要

CAPAは“不具合の再発防止に関する標準的な手法”(FDA, cGMP)であり、Corrective Action(是正措置)とPreventive Action(予防措置)に分類されることが話され、医薬品関係でのCAPAに関する動向が図解されるとともに、Corrective Action(同じ場所で再度同じことが起きないようにする(再発防止))、Preventive Action(まだ起こっていない場所で予測して防止する)という用語の定義の解説が加えられた。

次に医薬品製造における逸脱の事例が示され、必要十分なリソース(ヒト・モノ・カネ)をもって根本原因の調査およびCAPAの実施が必要であるとされた。

②Boehringer Ingelheim (BI) におけるCAPA

BIにおけるCAPAのサイクル、適用範囲、CAPA Systemのイメージ、構成についての説明があった後、CAPAの管理について用いている指標、CAL (CAPA Action Level、平均進捗)、I-MT80 (Individual CAPA Action Level: More Than 80%、80%以上進捗しているものの割合)、OTC (On Time Closure、処理期間内に終了したものの割合)について解説があった。

③教育訓練の実例

2007年の逸脱109件中36件(30%)が人的なものであったのに対して、2008年の逸脱は45件、うち人的なものは15件と件数はいずれも減っているが、人的なものの割合は減っていない。

そのような状況下で問題解決のために実施されたワークショップについての紹介があった。これは、GMPにおけるクリティカルな逸脱を未然に防ぐため、事故(逸脱)事例を使って原因の調査(特定)および適切な是正措置・予防措置を考察して、逸脱管理・CAPAへの理解を深め、自分たちの業務にフィードバックすることを目的とするとのことであった。

内容としては

1. 事故事例を用い、発生状況、即時措置、原因調査、是正、是正措置・予防措置についてチームごとにCAPAレポートを作成
2. ワークショップを通して得たことを日常業務に置き換えレポートを作成
3. プレゼンテーション

というものであり、具体的な検討事例についても紹介があった。また、今後ヒューマンエラーによる事故事例についても検討されているとのことであった。

(2)第二講演「有核錠の製造工程リスク分析に基づく打錠工程へのPAT導入」

バイエル薬品株式会社 プロダクトサプライジャパン
本部 滋賀工場 製造 第1製造課長 米山真司氏

①バイエル薬品株式会社 滋賀工場の概要

同工場について、所在地・主要データ(従業員数、生産内容等)について紹介があった。

②有核錠について

有核錠の製剤工程フローおよび打錠工程について図解・映像でのわかりやすい説明があった。

次いで、ニフェジピンを用いた有核錠での溶出速度の特性が外層部と内核錠の溶出速度の違いによるものであるため、内核錠の中心と有核錠の中心の位置の差が規格外であると溶出が不適合となること、すなわち内核錠の位置が重要品質であり、その制御と保証が必須の課題であると説明された。

③有核錠製剤工程におけるリスク分析

同工場では既存製品のリスク分析の結果、小型化に伴うリスクを低減させるため、全数検品を導入するに至ったとのことであった。

リスク分析の手順としては、

1. QC工程表による製造管理項目の抽出および管理方法の確認
2. 各管理項目ごとのリスク格付けの実施
3. 各リスクの優先順位の決定

の3段階があり、まずQC工程表(工程図、工程詳細、管理項目、異常内容)を網羅する。次いでリスクの格付けは、起こりうる可能性(Probability of Occurrence)の評価と各工程において発生する不具合(リスク)の影響度合の評価を各3段階で評価したうえでその組み合わせからリスク等級の高いほうからレベル1、レベル2、レベル3とする。また、リスクの優先順位の決定(Risk Management)は、機能不全(リスク)が検出できる可能性を低・中・高の3段階に評価し、リスク等級との組み合わせから優先順位の高・中・低を決定するというものであり、“高”を中心に防止策を決定するとのことであった。

こうして、Risk Assessment Sheetが完成し、リスク分析の結果、内核錠の位置異常を検知できず、異常品を混入させてしまうリスクが最も高くなることが確認され、最優先で対策を実施する必要があることが再認識されたとのことであった。

Risk Assessment Sheetは評価に時間をかけてしまうが、技術開発投資につなげるのにわかりやすく、有効である。実際には、異常(リスク)を後からQC・QAにより追加されることになり、“リスクの網羅”のための反省と教訓となったとのことであった。

④有核錠打錠工程でのPAT(Process Analytical Technology)事例紹介

最初に内核錠全数検査システム導入の経緯が説明され

た。

1. 内核錠の位置は既存製品では20分ごとの抜き取り検査で保証し、異常品が発見されたらその間のものはすべて廃棄することとしていた。
2. しかし、小型化により内核錠の位置の制御が困難になり、抜き取り検査で不良と判断される不良率が増加し、不良品を発生させるリスクが増大した。
3. そのため、内核錠の位置を常に監視し不良品はすべて排除する全数検査システムが必要であることが明確となった。
4. 同システムはすでに開発を開始していたので開発スピードを加速した。

次に、In-line位置測定システムの開発と導入について図解・写真を用いてわかりやすい説明があった。内核錠全数の位置をチェックしつつ打錠スピードに対応すること、粉の漏れへの対応、0.5mmの中心のズレで不良となるなど課題はあったが、ターンテーブルと杵の間にプリズムを置くなどして25錠/秒を達成した。

システムの導入効果についても説明があり、収率も2～3%向上するとともに作業効率も向上したとのことであった。

⑤今後の課題

リスク分析で確認された次に優先順位の高い項目（異物混入、異常発生）の対策検討、PAT技術検討によりさらに高度な品質保証への挑戦、他の製剤でのリスク分析、納入業者のリスク分析も課題となるとのことであった。

2. 第二部

第二部は引き続き講演会と工場見学に分かれた。

筆者は工場見学のグループに参加した。講演会場からバスに15分ほど乗車して、ベーリンガーインゲルハイム製薬山形工場に到着した。

まず、会議室に入り、見学の手順等の概略説明があった後、さらに品質統括・物流、製剤、包装の3グループに分かれ、筆者は製剤ラインに参加した。

会議室からエントランスを通り更衣室に入り無塵衣に着替え、手洗いの後エアシャワーを通り製剤棟に入った。

最初に通路の壁にあるポスターにより、BSC (Balanced Score Card) について、

・Groupごとの実施

等の説明があった。BSCのVisualizationされた掲示はともわかりやすいばかりか、その後もGroupごとにいたる所で掲示されており、BSCの同工場での徹底ぶりがうかがえた。その後、実際の作業の流れ（受け入れ～秤量＜原料保管室＞～造粒～整粒～混合～打錠＜カプセル充填＞～コーティング～検品）に沿って各室を通路から見て、説明していただく形で進められた。1988年に増設され8の字型に配置されているとの説明があった。

造粒の工程でのBSCの掲示では、resource planning, resource schedulingの観点から収率、残業時間の改善提案がなされているとの説明があり興味深かった。

検品ではvideo inspectionが導入され、無人運転されているとのことであった。

製剤棟内の通路はどこも明るく清潔に保たれており、日常の徹底ぶりがうかがえるばかりか、整然としている印象を与えた。

最後に案内をしていただいた方から、改善提案の正当な評価のためにはVisualizationとCommendationが大切であり、それにより成功を実感できるとのお話があったが、BPE (Business Process Excellence) の導入、日頃の改善の活動も含め、それが実践されていることを強く感じさせる工場見学であった。

3. 第三部(交流会)

工場見学グループが天童ホテルに戻り、第二部講演会参加グループと合同で交流会が催された。

ベーリンガーインゲルハイム製薬からG. Koeller社長の歓迎のあいさつと乾杯で始まった。同社からは社長、山崎工場長をはじめ、工場見学・講演会を陰にひなたに支えてくださった方々も参加され、最後まで何かと細かな心遣いが印象的であった。同じ話題に遠方まで参集した出席者も初対面とは思えぬほど、打ち解け歓談できたが楽しい時間ははやく過ぎ、名残り惜しみながら会場を後にした。工場見学とともに、工場の実践的なGMPの紹介講演は特に有意義であった。今後ともこのような企画が続けられるよう希望する。最後に本大会を企画され、運営されたSAM&GMP部会運営委員の方々に深謝申し上げて終わりの言葉とする。

・ 同工場での実際の運用

・ Visualization