

ISPE日本本部レギュラトリー委員会 SAM&GMP部会第24回大会印象記

ISPE Japan Regulatory Committee "SAM & GMP" Report on the 24th Meeting



◀田辺三菱製薬工場 小野田工場

沢井製薬株式会社 技術部 製剤技術グループ

北村雅弘

MASAHIRO KITAMURA

Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

はじめに

2010年11月25日、ISPE日本本部レギュラトリー委員会SAM&GMP部会第24回大会が、田辺三菱製薬工場 小野田工場(山口県山陽小野田市)にて開催された。

山陽小野田市は瀬戸内海に面しており、関門海峡で有名な下関市と県下有数の工業都市である宇部市に挟まれる形で山口県南西部に位置している。近隣には、源平合戦壇ノ浦や巖流島をはじめ、赤間神宮、秋吉台など名所・史跡が数多く存在しており、下関ふぐとともに堪能してみたい気持ちが高まったが、当日午後半日での大会参加となった。今回、「リスクマネジメントと品質システム」をテーマとした3つの講演と工場見学会から構成されていた。本部会は2002年12月に発足され、毎年2～3回の開催を重ね今回で24回を数えるに至っている。本会の目的はGMPおよび医薬品製造を科学的に考えることである。

当日のプログラム

1. 開会の挨拶：SAM&GMP部会長 長谷川正樹氏
2. 工場長ご挨拶(田辺三菱製薬工場 小野田工場長 越智 淳氏)

3. 講演会

第一講演「Risk Based Approachを用いた設備設計とQualification」

田辺三菱製薬工場 製造第一部 第二課 課長 上村亮二氏

(座長：SAM&GMP運営委員 池田義仁氏)

第二講演「Q9, Q10 への対応-取り組み事例を交えて」

日産化学工業 小野田工場品質保証室長 大屋 栄一氏

(座長：SAM&GMP運営委員 中島彩子氏)

第三講演「ICH Q-trio：医薬品開発と品質保証の新しいあり方」

国立医薬品食品衛生研究所 奥田晴宏氏

(座長：レギュラトリー委員長兼SAM&GMP運営委員 北澤義夫氏)

4. 工場見学

第7原薬棟、第3製剤棟および工場概要説明ビデオ鑑賞

5. 質疑応答と閉会の挨拶：SAM&GMP部会長 長谷川正樹氏

6. 交流会(司会：SAM&GMP運営委員 高嶋武志氏)

1. 講演会

(1) 第一講演「Risk Based Approachを用いた設備設計とQualification」

田辺三菱製薬工場 小野田工場 上村亮二氏

今回の会場となった小野田工場において、2008年4月に竣工した第7原薬棟の建設時にリスクマネジメントを活用した工場設計が採用された。その中で「どのように仕様を決めていったのか」、「どこでリスクマネジメントを活用したのか」について、本工場建設に携わった上村氏より、事例を基にご講演いただいた。

第7原薬棟は、延床面積5,963m²、地上5階建て、最大高33.9mの工場である。生産品目としては、既存原薬および中間体(5品目:20工程)に加え、治験原薬およびその中間体の製造を担っており、それらの製造スケールは20~50kgと150~300kgの2系列用意されている。毎年2~3品目の新たな治験原薬製造を手がけており、それに対応可能なマルチパーパスな設備を有していることが特徴となっている。2005年6月より設計に着手したが、まずはじめに、設計コンセプトおよび仕様を決定するため、各セクションから多数の要求事項(新工場への期待・要望)があげられた。この要求事項の中から極力むだなものは排除していき、最終的に以下の5つの設計コンセプトに絞った。

- ・ ICH Q7に準拠した構造設備
- ・ マルチパーパス設備
- ・ 無菌原薬、高生理活性原薬には対応しない
- ・ リスクベースドアプローチによる要求仕様決定と適切な設備適格性評価
- ・ 研究開発部門所有のパイロットプラントとのリンク

設計コンセプト決定後、具体的な要求事項を抽出するためにリスク分析を用いた。建築、空調を含め、各設備、各製造プロセスごとに膨大な数のリスクをあぶり出し、それらのすべてについてリスク評価を実施した。これらによって得られた要求事項を要求仕様書として活用し、当工場建設に当たった。

結論として、「明確な根拠に基づいた漏れのない設備仕様にしたい」、「建設後の仕様変更・追加工事を削減したい」、「建設業者へ正確に要求事項を伝えたい」といった観点から実施したリスク分析は有用なものであったと

述べられていた。設備構築成功の鍵は十分な準備(仕様検討、設計コンセプト)が握っているという言葉が強く印象に残った。また、リスク分析・評価の具体例をお示しいただけたところが非常に有用であった。

(2) 第二講演「Q9、Q10への対応—取り組み事例を交えて」

日産化学工業 小野田工場 大屋栄一氏

日産化学工業・小野田工場では、医薬品を含め農薬原体・製剤、化学品などマルチな製品を製造しており、1994年にISO 9001を取得している。2006年頃からICH Q9、Q10への取り組みをスタートし、現在に至っている。取り組み開始にあたり社内でも議論された結果、Q9、Q10はいずれも新しい概念ではないと判断し、Q9はすでにあるQC手法、環境影響評価とFMEAとを組み合わせて対応、Q10にはISO 9001との重複部分はそのまま利用し必要な点があれば補充する形で取り組まれた。自動車、電子・電機、食品、医療機器などの進んでいる分野を参考とし、手順書・書式の作成、全作業員への教育訓練、統計的支援手法の追加などを実施されてきた。これまで取り組んできた経験談として、以下のように述べられていた。

- ・ Q9は予防措置として有効であり、FMEAや統計支援手法の活用も効果的である。ただし、効果を認識するのが難しく、効果を可視化・評価する工夫が必要である。
- ・ Q10はGMPだけではなく経営陣も含めた運用、責任体制の設定が必要となる。

Q-trioに対して先進的な取り組みをなされており、わかりやすく説明されていたため、非常に貴重な講演であった。今後、「自主的な対応」から「対応必須」となっていくであろうと位置づけられていた。

(3) 第三講演「ICH Q-trio：医薬品開発と品質保証の新しいあり方」

国立医薬品食品衛生研究所 奥田晴宏氏

本講演は、医薬品開発と品質保証のレベル向上に寄与するであろうICH Q-trioについて、それらの意義を解説するものであった。工業製品としての医薬品の特徴として、①生命に直結すること、②長期間製造されること、③消費者が品質の良否を判断するのが困難であること、があげられる。このため、医薬品製造には厳重な規制が必要となる。従来型の品質保証戦略では、「最終製品の

品質規格」,「再現性のある製造プロセス」,「GMP管理」の3本柱で品質を保証してきたが、従来の抜き取り試験のみでは、統計学的確率論として取り扱われているため、不適品がパスしていく可能性がある。そこで、より再現性のある製造プロセスを確立すべく、「よりEnhancedなApproach」がICH Q-trioによって提唱され始めた。本講演ではそれぞれの概念について、以下のように述べられていた。

- ・Q8が求める製剤開発の意義は、「適正な品質を設計すること」,「適正な製造工程を設計すること」である。
- ・Q9の活用意義は、「重要工程パラメーターの特定」,「より深い工程理解」,「パラメーターの優先順位」,「規制当局とのコミュニケーション」などである。

ここでも、Q-trioは推奨から要求へと変化していくのではないかと述べられていた。

2. 見学会

講演会終了後、原薬棟1班、製剤棟2班の計3班に分かれて見学会が行われた。田辺三菱製薬工場 小野田工場は敷地面積307,000m²(約93,000坪)、年間生産で錠剤(23億錠)、散・顆粒(374トン)、注射アンプル(65万本)、原薬(60トン)のさまざまな製品を生産している。原薬・製剤・包装・出荷と一貫製造を可能としており、原薬は世界100カ国以上に輸出されている。原薬棟見学にも非常に興味を引かれたが、今回は第3製剤棟を見学させていただいた。

第3製剤棟は1998年に竣工した内服固形剤専用工場である。クロスコンタミネーション防止のため、1WAY更衣が実施されており入室経路と退室経路が完全に分離されていた。入退室のたびに無塵衣を取り替え各人1日4回程度の更衣を行っているとのことであった。また、各部屋には洗浄有効期限の表示があり、品目切り替えの有無によらず定期的な清掃を心掛けられており、製品品質への意識の高さを感じられた。

秤量工程はコンピュータ制御による自動搬送・自動秤量を実施しており、精密に計量された原料が次工程以降に運ばれる。造粒・混合工程は、流動層造粒機・高速攪拌造粒機・乾式造粒機など多様な造粒機を備えており、それぞれの製品特性に応じた造粒を行っている。打錠工程についても無人化運転を達成しており、23万錠/hrの高速打錠にて最大40hr超の連続運転を実施している。ま

た、本工場の主力製品の1つ「ガストローム顆粒」の製造ラインを見学させていただいた。本品には乾式造粒法が採用されており、秤量、造粒から分包、箱詰めまでは自動化された一貫製造ラインであった。原料倉庫(2,000パレット)から原料が自動搬送、自動秤量され、製造機器間は空気輸送を利用して無人化が図られている。造粒工程は、ローラーコンパクター・ロールグラニューレーター・ターボスクリーナーが一体となった3階建て構造の設備を1室に配備しており、製造スケールは1トン/lotであった。同様の設備を2ライン備えており、1日2トンの顆粒製造能力を有している。顆粒検査や最終混合工程の後、2階の製造ラインから1階の包装ラインへ投下し、一次包装から箱詰めまで自動化されていた。包装については、以前はポリセロ分包であったがアルミスティック包装へ全面切り替えされたとのことであった。

環境への配慮においては、自工場内に廃水処理設備を所有し活性汚泥を用いて真水にしてから河川に返すなど、積極的に取り組まれている。また、本会に使用させていただいた大会議室(300名収容)についても地域の方々に開放し活用されているとのこと地域密着型の工場であることに感銘を受けた。

おわりに

見学会後、なごやかな雰囲気の中交流会が開催されたが、空路関東方面へ戻られる方々や陸路福井等へ戻られる方もおられ、ほどなく空港行きのバス出発時刻が迫り名残を惜しみながらお開きとなった。今回、お世話いただいた田辺三菱製薬工場の方々20名を含めて約90名での開催となったが、遠方からの参加者も多く、本大会への高い関心がうかがえた。また、個人的にも非常に勉強になる有意義な会であった。

最後に、今回の貴重な機会をお与えいただいた運営委員の皆様方、ご講演いただいた先生方、多大なご協力を賜った田辺三菱製薬工場の皆様に感謝し、拙筆ながら印象記とさせていただきます。