

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：SAM&GMP」 第4回大会報告

ISPE Japan Regulatory Committee "SAM&GMP :
Scientific Approach to Pharmaceutical Manufacturing & GMP"
Report on the 4th Meeting

テルモ株式会社 プレフィルドシリンジ事業部
内山英樹

Terumo Corporation, Prefilled Syringe Business Division
HIDEKI UCHIYAMA



▲三共・平塚工場の航空写真



▲固形製剤棟外観

はじめに

2004年10月15日、ISPE日本本部レギュラトリー委員会主催の「医薬品製造とGMPを科学的に考える会 (SAM&GMP)」第4回大会が、穏やかな秋晴れの下、約80名の参加者を集め、神奈川県平塚市の三共・平塚工場で開催された。今回は「洗浄とバリデーション」をメインテーマに、4つの講演と平塚工場固形製剤製造ラインの見学から構成されていた。本稿では当日行われた講

演会と見学会の内容について紹介する。

1 講演会

本会の冒頭挨拶にて、SAM&GMP部会委員長である長谷川正樹氏(三重県科学技術振興センター)より、「本研究会では、これまで含量均一性の確保、工程管理 (PAT)、改正薬事法とGMP、洗浄アンケート結果などを取り上げて議論してきたが、今回は、委受託製造の増加で今後ますます重要性が高まる『洗浄方法』を前回に

引き続き取り上げ、可能な限り具体的な事例を交えた話題提供と議論ができる場としたい」との挨拶があった。また、今回は定員を大幅に上回る希望者が殺到したために、参加者を制限せざるを得なかったことが報告され、本会の過去3回の活動趣旨に対する確実な評価と人気の高さをうかがわせていた。

最初の講演は、武州製薬・藤原和文氏が、「交叉汚染防止と品質保証—ホルモン剤分離とその事例を中心として」というテーマで、「洗浄とそのバリデーションの事例」および「ホルモン剤の分離とその事例」について、複数の医薬品を受託製造している立場から、委託元の要求事例を含めた詳細かつ具体的な内容について紹介された。洗浄方法の事例として、洗浄用水と洗浄のタイミング、洗浄操作、洗浄後の対応について触れ、マニュアル洗浄の課題としてプロトコルを可能な限り詳細に標準化することと、洗浄担当者への徹底した教育訓練の重要性をあげていた。また固形製剤設備の洗浄バリデーションの事例では、対象薬物の物理化学的特性と薬理作用からバリデーション対象薬剤を選定していること、バリデーションの判定基準における残留許容限度値は、PICの勧告に基づいて、3つの判定基準(判定基準1:0.1%以下、判定基準2:10ppm以下、判定基準3:目視限度値)

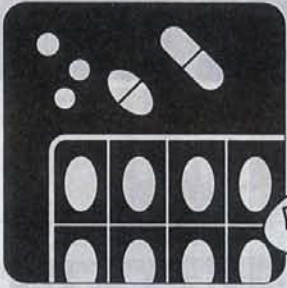
が最小となる判定基準を選択していることが報告された。

目視限度値の求め方は、ステンレスプレートに種々濃度の薬物を溶解可能な溶媒で溶かして塗布し、乾燥後、目視で検出できる最小量($\mu\text{g}/100\text{cm}^2$)を求めていることを説明された。また、洗浄剤の判定基準と委託元の要求により微生物評価を実施することがあること、洗浄しにくい部分をサンプリングポイントとして選定し、スワブ法や最終リンス液採取法により残留物の測定と確認を行い、専用設備・専用部品については洗浄バリデーションを実施していないことなど、受託製造会社における洗浄バリデーションの考え方について紹介された。洗浄バリデーションの将来的な課題として、洗浄およびその評価にもさらなる技術革新が必要であり、容易かつ安価な自動洗浄技術と簡易な評価技術によるリアルタイムの洗浄度評価の必要性をあげていた。

次に、ホルモン剤製造に関して、製造エリアの分離に関する法規制の現状、委託元の要求事例と分離の事例、および今後の課題について解説された。全体を通じて、受託メーカーとしての具体的な事例に基づいたわかりやすい内容で、洗浄バリデーションおよび分離製造の考え方を整理するのに十分に役立つ講演であった。

菊水製作所・楠 尚氏は、「打錠機AQUARIUSのコンテインメントと洗浄」と題して、打錠製造工程をクローズド化することにより、錠剤製造中に生じる粉塵の機内密封化を実現してオペレーターの被爆を抑え、さらに洗浄機能を付加することで、品種切替時の安全性の確保を可能とするコンセプトをもって開発された打錠機であることが紹介された。基本機能としては、機内水洗機能、真空による機内乾燥、真空環境下での製錠、回転盤脱着機構からなり、ユーザー要望レベルに応じて3機種〔マニュアル洗浄(レベルⅠ)、自動洗浄+自動乾燥(レベルⅡ)、レベルⅡ+減圧打錠(レベルⅢ)〕をラインアップしている。こうした打錠機の開発ポイントは、機内の気密化であり、機内密閉構造デザインに膨張シールを採用し、粉末投入部および錠剤取出部の接続部分を工夫してクローズド化が図られている。密閉された機内へのアクセスにはアクセスポートが設けられ、機密性を維持したままにハンドル操作ができるようになっている。洗浄性を向上させる目的で機内は鏡面仕上げとなっており、また湿潤工程を設けることで機内粉塵の飛散を防止し、後工程の自動洗浄効率を向上させることができるという。特に、真空乾燥の採用や回転盤の洗浄性向上の開発に工夫が凝らされたものであった。洗浄性の確認はどのよう

植物性
日本薬局方 **ステアリン酸マグネシウム**



圧縮錠剤製造の滑剤に。

High Technology & Sincerity

⊗ 太平化学産業株式会社

本社 〒540-0039 大阪市中央区東高麗橋1-16 ☎06(6942)2515(代)
支店 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町4-5-14 入江ビル5F ☎03(3279)1021(代)
営業所 〒460-0002 名古屋市中区丸の内2-19-25 YH丸の内ビル7F ☎052(232)1251(代)
営業所 〒802-0004 北九州市小倉北区鍛冶町1-10-10 ☎093(511)5358(代)
大同生命北九州ビル7F5号室

DM資料請求カードNo.38

に検証しているかとの質問に対しては、「欧州の製薬メーカーと共同して、難溶性薬物を回転盤に塗布してスワブ法により評価した」と回答されていた。打錠機のように部品も多く、また粉末が残留しやすい装置でも、ここまで洗浄性が考慮されたものが開発されていることに正直驚いた。

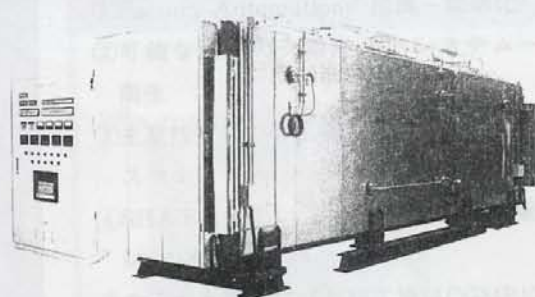
次の講演は、パウレック・大石和男氏による、「流動層における洗浄装置」の発表であった。同氏ははじめに、薬事法改正に伴うGMPの改正にもみられるように、洗浄の重要性が改めて見直され、洗浄工程は製造工程と同等のバリデーション実施が要求されており、このような情勢の中で製剤機械メーカーとして社内基準を作成することになった経緯が説明された。次に、流動層における洗浄の重要パラメーターおよび洗浄しにくいと思われる機器とその部分に着目して、汚しモデル実験の実際を紹介しながら洗浄性についてわかりやすく具体的に紹介されていた。注目されたのはスワブ法に用いるスワブ布の選定実験(#320ステンレス板への薬物滴下→乾燥→ふき取り)で、汎用されているスワブ布の中で石英ガラス繊維混入紙(キムワイプ)が回収率、抽出率ともに最も良好で、検討したすべての濃度域で優れていたことが紹介されていた。この結果についての質疑応答では、「ろ紙

をつまんでしっかり拭くことがコツである」との話があり、このような細かい実務的な情報交換が実は極めて大切であり、まさに本会の主旨にかなったやりとりとして印象に残った。続いてテスト機における装置による洗浄結果が詳細に報告され、洗浄しにくい設備・機器に対する製剤メーカーの要望(製剤機械技術研究会洗浄バリデーションワーキンググループ事務局アンケート結果)に基づいて、採用している対策事例が紹介されていた。最後に、同氏は洗浄バリデーションに対応した固形製剤設備に関して、生産機メーカーと製剤メーカーの設備・機器に対する研鑽について触れ、洗浄に限らず、両者が技術的に研鑽を積み、生産される製剤の特性などを考え、目的に対応した「必要仕様」を決定することの重要性を述べられていた。楠氏の講演と合わせ、医薬品製造装置の開発に対する1つの提言と受け止め、洗浄性を一方的に製造メーカーに要求するのではなく、これまで以上に装置を使用する製薬メーカーからの十分な情報提供が必要であると感じた。

最後に、今回会場となった三共・平塚工場副工場長の伊澤広純氏より、「三共・平塚工場のGMPへの取り組みと工場紹介」と題して、三共の歴史概要、平塚工場の概要、品質保証および洗浄バリデーションの基本的な考え

産業・研究用滅菌装置
Zクレーブ

製造ラインから研究用まで用途に応じて選べます。



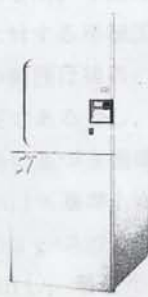
大型滅菌装置

医薬品・医療用具・製造ラインでの大型滅菌処理が可能です。



クリーン蒸気供給装置

クリーンな給水から、クリーンな蒸気を発生させます。



小型高圧蒸気滅菌器

軟水製造カートリッジ内蔵で水管理の簡易化を実現。

MIURA

株式会社 三浦プロテック

医療事業部 医療用具製造業許可番号:388Z6006
本社/愛媛県松山市堀江町7番地 〒799-2696
電話 089-979-7020 FAX 089-979-7024

2004.4.1 新しいミウラへ <http://www.miuraz.co.jp>

●Zクレーブについてのお問い合わせは

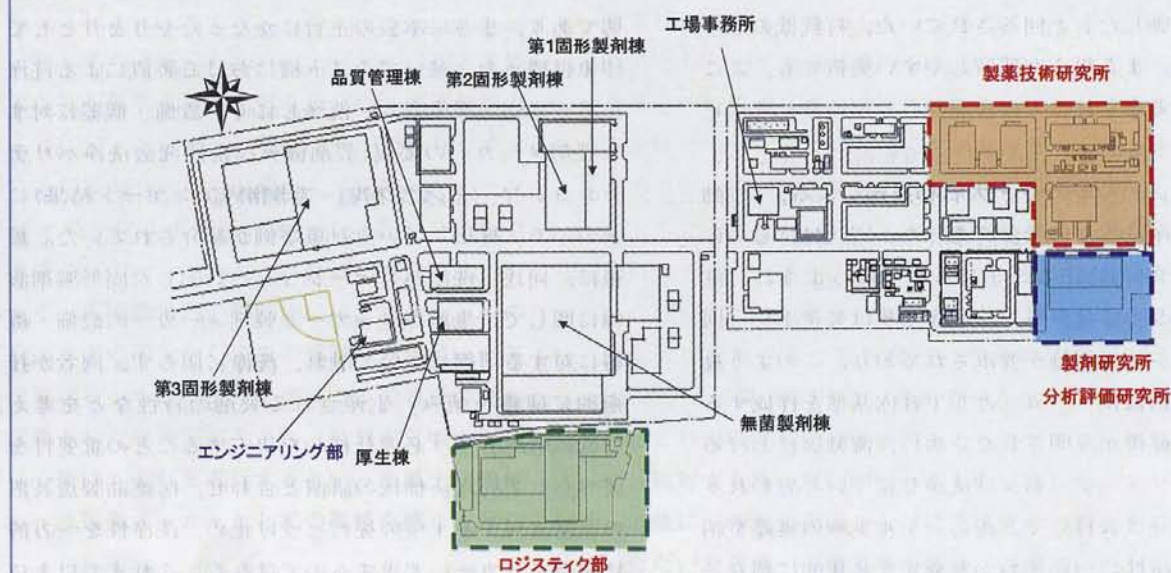
メディカル札幌営業課 電話(011)669-6136
メディカル東京営業課 電話(03)5793-1046
メディカル名古屋営業課 電話(052)409-3360
メディカル大阪営業課 電話(06)6329-2720
メディカル福岡営業課 電話(092)413-7102

上の機種以外にも各種取り揃えております。ぜひご相談ください。



島田紳助

DM資料請求カードNo.66



▲平塚工場施設の概況

方、平塚工場のあるべき姿について紹介が行われた。平塚工場は、敷地面積266,000m²、延床面積78,700m²(倉庫を含む)を有し、固形製剤60品目、注射剤20品目、その他50品目を生産している。工場の歴史は古く、1966年タカダスターゼの生産から始まり、その後工場の集約化に伴い、現在では三共の主力工場・生産拠点となっている。伊澤氏は、次の4つを平塚工場の特徴として紹介された。

- ①Factory Automationの推進—効率化
- ②可能な限りのクローズドシステム—GMP, 安全, 衛生
- ③生産技術の中心工場—工業化検討からの技術トランスファー
- ④SH&Eに優しい工場—ISO14001の継続と労働安全MSの推進

またそれと同時に「当該工場はCGMPに適合した工場内品質保証システムを整備し運用していくことで、グローバル化に対応したメイン工場となり、海外への製品バルクの供給拠点となることを目指している」と工場の基本方針を説明された。このため工場の品質保証グループ(QA)は、①品質に係るすべての事項について関与すること、②品質に係るすべての文書を適切に照査し、承認することを基本的な考え方としているとのことである。また、QAの職務としてリスクマネジメント、SOPの遵守、GMP文書化、逸脱時の処置業務やバリデーショ

ン管理業務の重要性に触れ、教育訓練が極めて有用な武器になるとの考えを示された。三共は、わが国のリーディング製薬企業でありながら、コンサルタントを利用し、常に自らの品質保証体制の向上に努めているとのことであり、品質保証に対する真摯な取り組みに深く感銘を受けた。特に、CGMPに関しては、経験のある外国人コンサルタントに依頼し、言葉を含めて対応できるようにしているとのことであった。今回のメインテーマである洗浄バリデーションに対する平塚工場の基本的な考え方は、①バリデーションの範囲は複数の医薬品に共用している設備については必要であるとし、②残留許容基準値の設定は、科学的な根拠に基づき指標となる成分を特定して評価し、「投与量の0.1%基準」、「混入量の10ppm基準」、「目視確認基準(400μg/スワブ)」の各残留許容基準値(評価基準値)を算出し、最も小さい値を基準値とする、③サンプリング方法としては、原則スワブ法で実施し、サンプリング箇所の設定は科学的な根拠に基づいて、Critical SitesおよびHot Spotsを含めた箇所を選択する、④回収率は、対象となる同じ材質の物質および拭き取りに使用する素材の材質・サイズが同じ物を使用して回収率を測定し、70%以上となる方法を採用するとしていた。こうした考え方は、基本的に藤原氏との講演内容と変わるものではなかった。

2 工場見学

見学は、約30名の2班にわかれて、ビデオによる工場紹介の視聴と固形製剤工程の見学を行った。固形製剤の見学コースとしてメパロチンの製造工程がわかりやすく丁寧に紹介されており、専用設備として定期メンテナンス時以外は一時も休まず連続稼働しているとのこと、そこは「洗浄バリデーション」とは無縁のうらやましい世界であった。工場敷地内の移動中には、マンホールの蓋の小穴や上水溝の部分からの虫の移動に気が付いた若手社員の提言がきっかけで、穴を塞ぐことで害虫の発生が大幅に改善された事例が紹介され、社員が日頃から品質の確保に心掛け、それを実行するといった風土が根付いており、一流製薬メーカーとしての風格を感じさせられた。

おわりに

講演会・見学会後の懇親会では、これまで話す機会がなかった参加者の方とも、アルコールを交えて和やかな雰囲気の中で率直な意見交換を行うことができた。筆者

自身は洗浄に直接携わっていないが、今後、高活性物質の増加やケミカルハザード対応などを考える時、洗浄の重要性がますます高まるものと感じている。今回の議論は、どちらかというと事例を中心としたものであったが、今後、残留性の基準や洗浄方法について、科学的な面・安全性の面からより突っ込んだ議論をしていただきたいと感じた。講演後の質疑応答は、他の講演会よりも活発なものであったが、会の主旨を考えると今後さらに活発な討議を行い、その上で、この自由で活発な討議が医薬品の品質向上に大きく寄与することを期待したい。また、本会では配布された要旨集に、洗浄バリデーションやPATなどに関するFDAの最新資料などが添付されており、これだけでも十分価値のあるものであり、事務局の本会に対する熱い思いが伝わるものであった。

最後に、今大会会場ならびに工場見学の機会を与えていただいた三共・平塚工場の皆様、ご講演いただいた講師の皆様、そして運営委員の皆様に深く感謝申し上げます。

動物細胞/各種菌体専用遠心分離機

膜処理など後工程のコストを大幅に削減

細胞/菌体培養プロセスのイニシャル・ランニングいずれのコストも下げることができます。

動物細胞が破碎しない
完全密閉式GMP対応

カルチャーフュージ100システム

細胞内物質が溶液に流出せず精製工程の負荷を大幅に軽減



特長

1. 細胞や菌体を壊さず分離可能
 2. アセプティック構造になっており、蒸気による加圧滅菌が可能
 3. ステンレス製表面仕上げは電解研磨による医薬品レベルガスケット材質はFDA準拠
- 最大通液量: 2,000L/H
 - 遠心力: 12,200G
 - 回転体容量: 3.1L

エアの混入を防ぎ、製品を穏やかに加速する
特許ディスクインレットを装備

LAPX404

細胞の破碎やエアによる製品劣化を抑えるラボ用



特長

1. サンプル製造やスケールアップ用基礎データの収集、小規模製造ラインに最適
 2. 接液部はすべてステンレススチール製の高サニタリー設計
 3. 液/液/固分離にも対応
- 最大通液量: 4,000L/H (常用200~1,000L/H)
 - 遠心力: 11,130G
 - 回転体容量: 2.2L

アルファ・ラバル株式会社 プロセス機器営業部

〒253-0111 神奈川県高座郡寒川町一之宮7丁目11番2号 TEL.0467-75-5051 FAX.0467-75-4129
〒108-0075 東京都港区港南2丁目12番23号 明産高浜ビル TEL.03-5462-2449 FAX.03-5462-2456
〒540-0028 大阪市中央区常盤町1丁目3番8号 中央大通FNビル TEL.06-6940-2251 FAX.06-6940-2261

