

# Report

## 製剤機械技術学会・創立25周年記念 アヘマ2015とヨーロッパ製薬企業視察ツアー報告

Observation Tour of ACHEMA 2015 & Pharmaceutical Companies in Europe  
-Commemorative Project as the JSPME's 25th Anniversary

古谷 仁

Hitoshi FURUYA

大成建設株式会社 エンジニアリング本部 医薬品施設ソリューショングループ

Pharmaceutical Solution Gr., Engineering Division, TAISEI CORPORATION

### 1 はじめに

工場見学会委員会で、製剤機械技術学会の設立25周年記念事業を検討し、3年に1回行われている世界最大の展示会であるアヘマとあわせてヨーロッパの製薬企業を視察するツアーを企画しました。

本ツアーは団長を2015年6月より製剤機械技術学会の新会長に就任された草井会長にお願いし、添乗員の方も含め総勢30名という大所帯で、2015年6月14日から6月21日の日程で実施されました。

これは、2005年の当時の寺田会長を団長として実施された15周年の記念事業である中国製薬企業視察ツアー、2010年の当時の岡田会長を団長として実施された20周年の記念事業であるシンガポール製薬企業等視察ツアーに続くものです。

日程の計画、訪問先の選定などの計画を2014年の6月頃から開始し、多くの方々のサポートを頂きながら2014年の11月に日程を決定し参加者募集を始めました。

その後募集締め切りの2015年4月までの間で26名という非常に多くの方から応募を頂き、6月に実施されました。

この報告書は今回のツアーの実行委員長に指名された私が、ツアーに参加された皆様に分担して作成頂いた報告書をもとに参加者を代表してまとめたものです。

### 2 参加者

今回の応募参加者は26名で、団長の草井章会長、古谷実行委員長、添乗員の松山さん、ドイツでツアーに協力して頂いたシモーネ・フェラーさんを含めて総勢30名でした。

今回参加いただいた方全員をTable 1に記載していますが、参加会社の構成は下記の通りで製剤機械技術学会のツアーらしいものとなっています。また今回のメンバーは全体の半分以上を30代以下の参加者が占め以前の2回に比べ非常に若い視察団となりました。

・製薬企業	: 6名
・機械メーカー	: 8名
・エンジニアリング会社	: 10名
・建設会社	: 2名

### 3 訪問先と旅程

旅程の詳細はTable 2に示しますが、初日にフランクフルトでアヘマを視察したのち、翌日は参加者の半分がドイツの南部のプラנקスタットでCorden.Pharma.を、残りの半分の参加者はスイスのバーゼルでRocheを訪問しました。その後ビーベラッハで全員合流しBoehringerの視察を行いドイツでの旅程は終了し、その日のうちにアイルランドに移動しています。アイルランドではダ

Table 1 参加者リスト (参加者はあいうえお順)

	氏名	所属
団長	草井 章	製剤機械技術学会 会長
実行委員	古谷 仁	大成建設(株)
参加者	有村 実	CKD (株)
参加者	石井 啓	共和真空技術(株)
参加者	岩倉 孝充	千代田テクノエース(株)
参加者	衛藤 良貴	アサヒフード&ヘルスケア(株)
参加者	大林 敦	千代田化工建設(株)
参加者	岡田 浩孝	武州製薬(株)
参加者	緒方 明子	鹿島建設(株)
参加者	工藤 岳	日揮(株)
参加者	小櫃 誠一	近藤工業(株)
参加者	重金 佳彦	千代田テクノエース(株)
参加者	下川 義之	富士カプセル(株)
参加者	庄司 英生	(株)大塚製薬工場
参加者	杉山 訓樹	近藤工業(株)
参加者	佃 修	大成建設(株)
参加者	寺内 明央	CAMBRIDGE FILTER Corp.
参加者	内藤 公貴	(株)大塚製薬工場
参加者	永田 記章	ガデリウス・インダストリー(株)
参加者	中道 克樹	ダイト(株)
参加者	仁木 博久	千代田テクノエース(株)
参加者	野田 繁	千代田テクノエース(株)
参加者	張原 浩正	フロイント産業(株)
参加者	藤井 卓也	CKD (株)
参加者	藤田 正宏	ファルマ・ソリューションズ(株)
参加者	古一 杏美	千代田化工建設(株)
参加者	前田 悟志	千代田テクノエース(株)
参加者	森 博勤	千代田テクノエース(株)
(通訳)	Simone A. Feller	Werum IT Solutions GmbH
添乗員	松山 裕子	(株)フォーラムジャパン

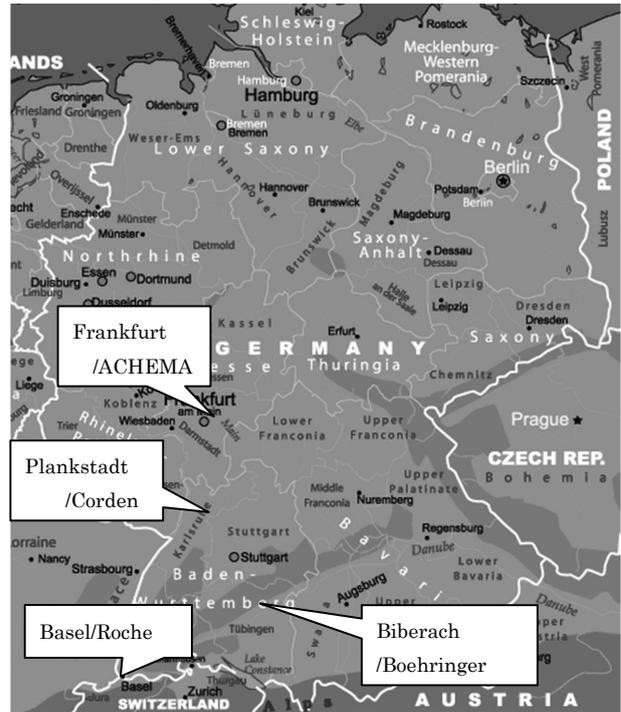


Fig. 1 ドイツ国内訪問先

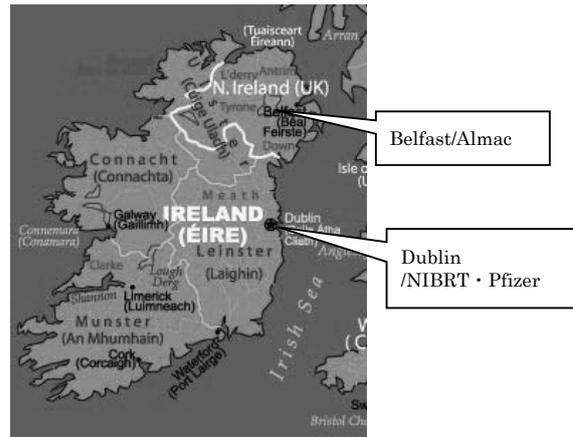


Fig. 2 アイルランドの視察先

スケジュールでしたが、ほとんどの視察先で製造工程内なども視察させて頂けるなど非常に有益なツアーとなりました。

ブリンにおいて産官学共同で設立されたバイオ医薬品の研究施設であるNIBRT、Pfizerのバイオ工場の2か所を視察し、翌日は化学工学会主催のツアーと合同で、北アイルランドのベルファストでCMOであるALMACの工場視察を行いました。

見学先の場所は Fig. 1、2 に示すようになりに離れているため長時間の移動が必要であり、アヘマを含めひとり最大6か所を1週間視察するという大変ハードな

## 4 訪問先の視察報告

### 4.1 ACHEMA

訪問日時：2015年6月15日

報告書担当者 (所属・敬称略)：庄司、内藤、寺内、杉山、重金

「ACHEMA」は、ドイツ・フランクフルトで3年に1

Table 2 旅程の概要

日付	旅程
6/14 (日)	移動 AM 羽田発 PM ロンドン経由でフランクフルト着 ウイスバーデン泊
6/15 (月)	終日 ACHEMA2015視察 ウイスバーデン泊
6/16 (火)	A コース： AM Corden Pharma 視察 (フランクシュタット) B コース： PM Roche 視察 (パーゼル) A・B コースともビーベラハ泊
6/17 (水)	AM：Boeinger Ingelheim 視察 (ビーベラハ) PM：ダブリンに向け移動 ダブリン泊
6/18 (木)	AM：NIBRT 視察 (ダブリン) PM：Pfizer 視察 (ダブリン) ダブリン泊
6/19 (金)	終日：ALMAC 社視察 (ベルファスト) ダブリン泊
6/20 (土)	朝 ダブリン発、ロンドン経由
6/21 (日)	朝 羽田着

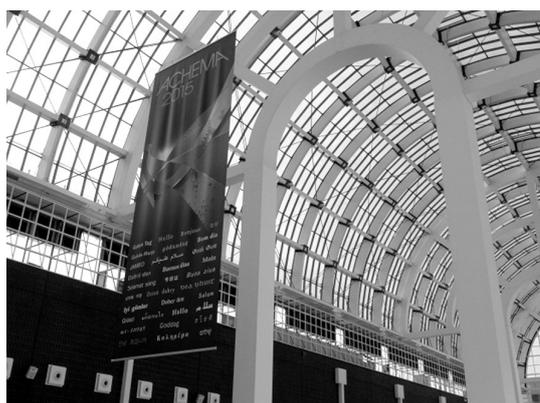


Photo 1 ACHEMA 会場での記念写真と会場周辺の様子

度開催される化学機械・機器の展示会であり、展示ホール15、展示企業数約3800社、出展企業国籍56カ国、来場者数16万人と、まさに世界最大級を誇る国際見本市

である。

展示会場はかなり広く、7つの建物と多層階になっており、展示ホール15を数えるため、1日では全てを見学

しきれない規模である。初日は、20,000歩以上歩き、一日を終えた時には足が棒になっていた次第である。

展示エリアは大きく区分すると以下の13エリアから構成されていた。各エリアの展示企業数を（ ）内に記した。

- ①製薬、包装、貯蔵技術 (425)
- ②熱プロセス機器 (514)
- ③分析・実験装置機器類 (718)
- ④機械プロセス (472)
- ⑤文献、情報、学習教育支援 (90)
- ⑥ポンプ、圧縮機、弁、管継手用資材 (990)
- ⑦産業と労働の安全性 (61)
- ⑧エンジニアリング (439)
- ⑨研究、技術革新 (188)
- ⑩材料技術、試験 (122)
- ⑪計装、制御、自動化技術 (366)
- ⑫共通事項、バイオ技術 (80)
- ⑬共通事項、環境保護技術 (87)

展示機器の数も多く詳細な機器の情報などについては割愛するが、全体的な印象として、医薬品の機器設備関係では、ブローフィルシール機、プリスター包装機やアンプル・シリンジ等の検査機などが多く見られた。

また、高活性用のアイソレーターの他、無菌的に接続を行なう無菌接続ポート、原薬製造プロセスに利用できる封じ込め対応のバルブ、タンク投入口またはろ過乾燥機のケーキ排出口に装着するアイソレーターなどといっ

た展示物も多く見られ、昨今のコンテインメントや無菌操作法対応の潮流が感じとれた。従来、封じ込め機器は高薬理活性物質の曝露回避のための操作性、メンテナンス性、洗浄性が犠牲になっていたが、本展示会ではそれらに考慮して、封じ込め範囲を局所的にしたり、軽量化したりと改良点が見られた。

一方、固形製剤では、連続生産をキーワードに出展するメーカーもいくつか見られ、バッチ操作ではなく連続操作による製造が可能な機器が展示されており、小さな機器で大量生産が可能という点で魅力的な印象を受けた。

その他、予想以上に中国からの出展も多く、一区画全てが中国企業というエリアもあり、その勢いが感じられた。

今回、こういった世界規模での展示会を実際に体感することで、グローバルな視点での各産業分野の流れを肌で感じ取ることができた。また、ツアーで同行した製剤機械技術学会の各分野の方々の意見も聞くことにより、違った視点での着眼点や、直面している課題の解決、将来的なイノベーションに繋がるヒントを得ることができた。

#### 4.2 Corden Pharma GmbH

訪問日時：2015年6月16日 9:00～12:00

訪問先の担当者：Dr. Johann Müller (Managing Director)

報告書担当者(所属・敬称略)：森、野田、小櫃、下川



Photo 2 Dr. Johann Müller と記念撮影



Photo 3 見学時の様子と見学した工場の外観

●会社概要

- ・全世界に23工場を持ち、従業員5000人の化学・製薬企業グループの医薬品部門の企業でフルサービスのCDMOを行っている。
- ・売上：1,200 millionユーロ（2014年）
- ・Plankstadtは固形製剤工場

●高活性製薬工場概要

- ・2001年（AstraZeneca社竣工：基本的に約15年前のシステム）
- ・建築面積 1,270m<sup>2</sup>、延床面積 3,820m<sup>2</sup>、地上2階 地下1階
- ・2008年1月に工場買収
- ・OEL：0.01 μg/m<sup>3</sup>/8hr~0.1 μg/m<sup>3</sup>/15minを作業  
者保護の基準としているが、  
コンテナシステム、スプリットバルブ、アイソレータ  
等を活用し0.005 μg/m<sup>3</sup>/8hrを達成。
- ・NIR等で工程モニタリング
- ・Black（一般エリア）-and-white（クリーンエリア）で  
エリア管理

●高活性製造工程概要

- ・清浄度はGrade D（クラス10万）換気回数 12回
- ・秤量、混合（5kg以下はリボンミキサー）、攪拌造粒、  
流動層乾燥・造粒、打錠、コーティング工程（スケール：0.1~20kg）
- ・全工程を1品目毎に製造、バッチサイズも同じ
- ・1バッチ使い切りで、原料等の端数を次バッチへ繰り越すことはしていない。

- ・湿式造粒法（クローズドシステム）と直接打錠法（アイソレーター）で製造

- ・製造ラインは上から下に原料/中間品を供給し、ビンコンテナを使用

- ・コンテナに投入された原料は、工程の上階にあるリフトステーションにセットされ、コンテナ下部のコーンバルブを介して重力投入

- ・造粒工程の洗浄はCIPで、投入ステーションから下にある流動層乾燥機まで順次洗浄

- ・造粒工程のCIPの乾燥エア（HEPA）に流動層の空調機の温風を利用。

- ・製品切り替え時の残留性確認は、最新のEUガイドラインに準拠している。

- ・ビンコンテナは自動洗浄後、目視チェックで不十分な個所は手洗浄

- ・ハザード廃液は20m<sup>3</sup>の一次タンクに溜める過にて1ppm以下にした後に処理

- ・洗浄度はTOC試験で評価

- ・作業室は2か月に1回拭き清掃

- ・更衣室や製造室に前室がない

- ・更衣室がワンスルー方式ではない

●工場見学

①秤量室

- ・賦形剤はビンコンテナに配合秤量

- ・APIの秤量はハーフスーツ式のアイソレータ内で秤量しスプリットバルブを介してコンテナに投入

- ・GLATTのスプリットバルブを使用

②攪拌造粒 - 流動層乾燥室（湿式）

・攪拌造粒機 : GLATT (90~150kg仕込み)	●その他
・流動層乾燥機 : GLATT (10kg/cm <sup>2</sup> 耐圧 防爆仕様)	・異常時は全サンプル廃棄、洗浄してからクローズドラインを開ける
③打錠室	
・打錠機 : COMPRIMA (60万Tab/hr IMA)	・難溶性薬物の洗浄は洗剤を使用
・粉末供給時の衝撃で分級しないよう投入シュート内を上下に動く緩衝シュートを設置。	・研究開発ステージで十分な安全性データが得られないときは、エアラインスーツなどで安全性を担保
・打錠後の排出はアイソレタ内に排出。	
・打錠後、篩で割れ欠けを除去	・メンテナンス性の向上および非常時の早急な対応のため、製造室と機械室は壁を隔てて隣接して配置
④コーティング室	
・コーティング機 : GLATT	・White Area 内装仕上
・錠剤供給は3mの高さからになるので、落下の衝撃で錠剤が割れないようにシャトル輸送システムを導入	床 : 硬質塩ビ系塗床 巾木 : パーティション巾木 (床取合部は三角コーキング)
●製造支援システム	壁 : スチールパーティション 天井 : システム天井 (スチール焼付塗装)
①空調差圧管理	
・作業室 : -20Pa	
・廊下 : ± 0 Pa	
・Black Area : ± 0 Pa	●全般的な印象
・Change Room : ± 0 Pa	・部屋は合理的な構成ではあるが、動線などは日本ほど気を使っていないと感じられた。
・Transit Area : +20 Pa	・一次封じ込め重視であり、空調、建屋などの二次封じ込めはさほど重視してない。
②空調設備条件	・「3ヶ月同品目連続生産が可能」、「非常時の操作手順は定めておらず、もしもの際はロットアウトとする」などのコメントから、生産は非常に安定している印象を受けた。
・換気回数 : 12回 / hr	
・温湿度 : 22℃ ± 2℃ / 55% ± 5%	
・給気口にHEPAフィルタはなく、空調機の出口にフィルタを設置。	
③集塵ユニット	
・W-HEPA (H13仕様)	



Photo 4 Roche 社で先方担当者と記念撮影

<b>4.3 F.Hoffmann-La Roche, LTD</b>	tion Equipment) はエアラインスーツ
訪問日時：2015年6月16日	・ 工程・機器
訪問先の担当者：Andrea Eichelmann (Visit Manager)	秤量：API秤量アイソレータ、RTPにてAPIを搬入、
報告書担当者 (所属・敬称略)：藤井、張原、工藤	スプリットバルブ経由でコンテナに排出
1. 概要：プレゼンテーションのみで、施設見学はなし。	混合：コンテナブレンダー
2. 内容：①会社概要、②講演「Solids Launch Facility」、	造粒：ローラーコンパクト、スプリットバルブ
③講演「Containment - Cytotoxic Product in a Shared Facility」	打錠：打錠機+金属検知器
	コーティング：ドラムコーター
	IPC：専用のIPC (In Process Control) 室を中央
3. 会社概要 by Andrea Eichelmann	に配置
・ 設立1896年 (スイス、バーゼル)	・ 製造 キャンペーン生産、生産終了後は工程室内も
・ 従業員88500名	洗浄、残留チェックは製品接触部のみ
・ 売上 47.5 billion Swiss Fran (2014年)	・ レイアウト他
・ 分野：Pharma & Diagnosticsの2本柱	共通廊下に各工程室が1枚扉で配置 (ALはなし)
・ Diagnosticsは10,000製品あり	廊下が工程室よりも陽圧
・ Personalized Healthcareをキーワード、患者に合わせた治療	環境管理はグレードD (パーティクル、微生物管理もしている)
・ 会社専属の建築家 (House architect) あり (Otto Salvisberg → Roland Rohn → Herzog & de Meuron)	動画撮影時は、オペレータは3Mの防塵マスクを着用していたが、曝露測定の結果をもって、通常生産時はマスクなしでの運用としている
4. 講演「Solid Launch Facility」 by Dr. Claudio Gamboni	5. 講演「Containment - a Cytotoxic Product in a shared Facility」 by Dr. Marc Neumann
・ Building No.48 固形製剤棟 (High Potency Products)、SLF27 Project、Oncology	・ 製造品目：凍乾製剤 Kadcyra (カドサイラ)
・ Timeline 2011年 投資決定	・ ハザードレベル クラスⅢ (ADE0.3 ~ 100 μg/day)
2011年10月 PI、Conceptual Design	・ 参考：クラスⅠ 5 mg/day 以上
2011年12月 (主要機械の発注)	クラスⅡ 100 μg/day ~ 5 mg/day
2012年2月 Basic Design	クラスⅢ 0.3 μg/day 未満
2012年7月 Detail Design	・ レイアウト：同じ建物でカドサイラ製造専用エリアあり。別エリアでは他の一般製品を3種類生産している。
2012年11月 Construction	・ 1Fが製造エリア、地階が準備エリア (解凍及び目視検査エリア)
2012年12月 (機械搬入)	・ 充填・凍乾はOpen系、それ以外はClosed系
2013年7~9月 Start-up	・ 空調はオールフレッシュ (全排気)、排気にHEPAフィルター (バグインバグアウト仕様)
2014年10月 PAI Readiness	・ 移動式タンクはTyvekカバーで囲い、工程間をハンドリング
2014年12月 Validation New Product	・ 移動式タンクの下部には受けパンあり (液漏れリスクに対して)
・ 製剤機械は封じ込め仕様、スプリットバルブ使用、CIP/SIP対応、洗浄しきれない物はウェットダウン後に開放し、別途洗浄機で洗浄	・ ハザード廃水は環境基準に準じて処理している
・ 入退室分離	
・ 開放操作を行う部屋 (Control Open Handling Room) には専用のPRと更衣室あり、PPE (Personal Protec-	

・工程 1：凍結／解凍（Closed Process）	室外の環境 GRADE Bらしい
チューブ接続：グレード C	・工程 6：出庫～巻締～外洗（Closed 系）
解凍：グレード D	出庫以降は陰圧アイソレータ
PPE：シングルユースのオーバーガウン	巻締機：グレード A エア供給下で巻締
・工程 2：調製（Closed系）	外洗機：cold water（水質不明）で外洗、アイソレータは最陰圧（Pressure Trap）
グレード C	チェンジオーバー前にアイソレータ内をリンスダウン
一段ろ過で無菌タンク受け	・工程 7：目視検査（Closed系）
チューブ分離前に粗洗浄実施（Pre-flush）	検査員はグローブ着用
PPE：シングルユースのオーバーガウン	機械リジェクト品に対する特別の検査手順がある（物によっては良品にするものと思われる）
CIP/SIP：一方向流れの洗浄プロセス、エアブレイクを設けて逆流・汚染防止、専用の器具洗浄機を使用	・洗浄コンセプト
・工程 3：移動式タンクの充填機への接続（Closed系）	製品接触部のスワブ/リンスに対するサンプリング手順あり
シングルユースの無菌サンプリングを採用	非製品接触部については、毒性学的許容基準に適合することをデモンストレートしている。
シングルユースの無菌コネクタ使用	非常時についても、同様。
移動式タンク（窒素加圧）→無菌コネクタ	建物内のルーチンモニタリング基準を設定している。
→二段目無菌フィルター→RTP→充填機の構成	
・工程 4：充填（Open系）	
RABS採用（バックグラウンドはグレード B）	
製品接触部は製品専用	
インライン CIP/SIP	
・工程 5：凍乾（Open系）	
自動ローディング・アンローディング装置（AGVと思われる）	<b>4.4 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co.KG</b>
ダブルドア（2 path through、30sqm）	訪問日時：2015年 6月17日 9：00～12：00
陰圧打栓	訪問先の担当者：Dr. Manfred Fiebig（Director CTM）、 Dr. Albert Barta（Principal Scientist）
CIP/SIP仕様	報告書担当者（所属・敬称略）：古一、岩倉、藤田



Photo 5 工場入口での記念撮影とビーベラッハの街並

1. 訪問先: Boehringer Ingelheim@Biberach	圧 - 80Pa程度、全排気、排気ラインにダブルHEPA (バグインバグアウト仕様)、RTP付きコンテナはサイズ統一、RTP付きバグアウトポート、アイソレータの用途に応じたユーティリティ (洗浄水 (IPA、精製水)、窒素 (粉じん爆発対策))												
2. 概要: H122 棟 (R&D 棟)、2008年FOYA 受賞													
3. 内容: ①会社概要説明、② Non-GMPエリア (多目的室 (Isolator Suite)) 見学、③ GMPエリア (治験用固形製剤エリア (500g~150kg/Batch)) 見学	・アイソレータはスワブテスト後に扉を開放する運用 ・アイソレータ設置室への更衣室に緊急シャワー室あり ・更衣室に電動ファン付き呼吸用保護具あり (緊急時に入室する際に着用) ・更衣は特に無し、社服のまま (取扱い品目によって見直しはする)。マスク等もしない。アイソレータの封じ込め性能は十分であるため。ただし、リークがないことは定期的にテストしている。グローブのリークテストは3ヶ月に1回実施。												
4. 会社概要													
・設立1885年 (ドイツ・Ingelheim)、同族会社													
・従業員47,700名以上 (世界)													
・売上13.3 billionユーロ (2014年)													
・上記売上の内、Prescription Medicines76%、Consumer Health Care11%、Animal8%、Bio Pharm 4%													
・R&D 投資は2,654 million Euro													
・製造工場は20箇所 (11ヶ国)、R&D施設は5箇所 (米国・リッジフィールド、ドイツ・Biberach & Ingelheim、オーストリア・ウィーン、イタリア・ミラノ、日本・神戸)	6. 見学「GMPエリア (治験用固形製剤エリア (500g~150kg/Batch))」												
・R&Dには6部門あり	・BIEL3aまでの製造が可能												
・重点分野: 免疫・呼吸器系疾患、がん、循環器系疾患、中枢神経疾患	・男女別更衣 (ヒゲカバー、ヘアネット、無塵衣、シューズ履き替え)、手指消毒後にGMPエリアへ												
・H122 棟: 5F建て	・GMPエリアはグレードE (BI自社基準のCNCエリア) (将来的にはグレードDとすることも視野に入れている)												
・Boehringer独自のOEL設定。2004年に設定。	・3、4階に固形製剤エリア、5階に空調機械室、各階の中央をユーティリティスペースとし、外周部を清浄廊下としている。外周部から中央部に向かって、清浄廊下、工程室、機械スペースと配置したレイアウト。												
単位: $\mu\text{g}/\text{m}^3$	・廊下と工程室間は気流確保のみ (差圧は設けていない)、廊下は給気のみ、ドア下部に隙間あり、工程室の排気口に向かって0.2m/secで常時流している。												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>BIEL5</th> <th>BIEL4</th> <th>BIEL3b</th> <th>BIEL3a</th> <th>BIEL2</th> <th>BIEL1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 0.1</td> <td>0.1 ≤ 1.0</td> <td>1 ≤ 10</td> <td>10 ≤ 100</td> <td>100 ≤ 1,000</td> <td>≥ 1,000</td> </tr> </tbody> </table>	BIEL5	BIEL4	BIEL3b	BIEL3a	BIEL2	BIEL1	< 0.1	0.1 ≤ 1.0	1 ≤ 10	10 ≤ 100	100 ≤ 1,000	≥ 1,000	・工程室の換気回数は20~24回/h。
BIEL5	BIEL4	BIEL3b	BIEL3a	BIEL2	BIEL1								
< 0.1	0.1 ≤ 1.0	1 ≤ 10	10 ≤ 100	100 ≤ 1,000	≥ 1,000								
5. 見学「Non-GMP エリア (多目的室 (Isolator Suite))」													
・アイソレータ設置室: 廊下に対して陰圧 (差圧は不明とのこと)													
・Non-GMPエリアは清浄度規定なし。													
・約9台のアイソレータ (BIEL 4 対応) があり、秤量からコーティングまで可能 (例: 秤量用、乾燥用、攪拌造粒用、ローラーコンパクタ用、打錠用、コーティング用など)													
・アイソレータは機械に合わせて個別に設計・製作 (打錠機用アイソレータは2年を要した (モックアップテストを含めて))													
・アイソレータメーカー: ART (15名くらいの会社、柔軟性高い)													
・アイソレータの特徴: 駆動部はアイソレータ外、庫内													

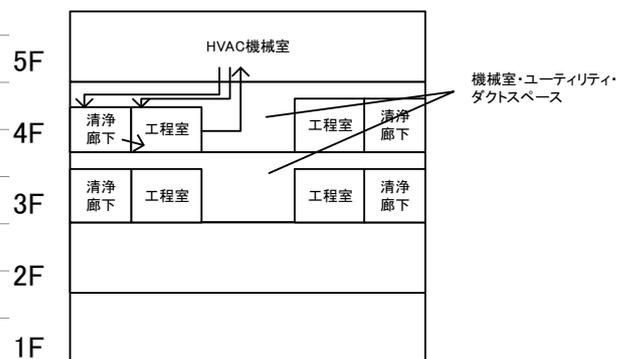


Fig. 3 建屋断面イメージ

- ・リスクアセスメントの結果、各設備での厳格な封じ込めは不要となったとのこと。
- ・秤量室及びローラーコンパクタはダウンフローブース内に設置。
- ・流動層造粒乾燥機は、壁埋め込み仕様。工程室内の一部に天井から床上2mの高さまでのカーテン、室内給気はその背面から垂直ソックダクトにて供給し、水平流を作りだしている。(Fig. 4 参照)
- ・清浄廊下の各所に緊急用シャワーと目洗用シャワーあり。
- ・リスクアセスメント要領はプロセス用と安全用がある。FMEAをベースにして自社で独自に設定したリスクアセスメントツールがある。
- ・工程室の清掃方式は、製品のCriticalityに因り決定している。
- ・棟内には粉碎エリアはない(原薬製造側の最終段階

で粉碎しているため)。

#### 4.5 National Institute for Bioprocessing Research & Training (NIBRT)

訪問日時：2015年6月18日 9:00 ~ 12:00

訪問先の担当者：Killian O'Driscoll (Director of Project)

報告書担当者(所属・敬称略)：岡田、有村、前田

#### ■概要：

- ・2012年にISPEのFOYAを授賞。
- ・最新鋭の設備を利用した技術者のトレーニングを通して人材を育成する事と最新の研究によりバイオ医薬品産業の発展をサポートする事を目的として、IDA(アイルランド政府産業開発庁)が5700万ユーロを出資して設立された。
- ・アイルランドには世界の製薬企業のトップ10のうち

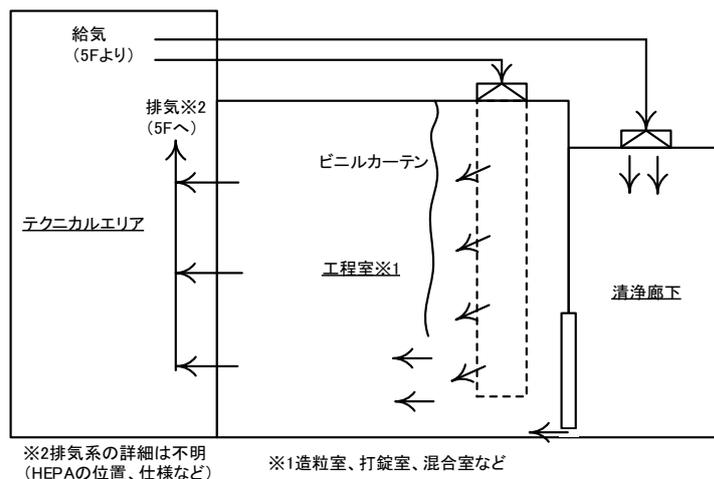


Fig. 4 工程室周り断面イメージ



Photo 6 NIBRT Mr. Killian O'Driscoll との記念写真と施設の外観



<p>9社が拠点を持っている。また、ライフサイエンス関連の輸出額が500億ユーロで全輸出額の27%を占め、製薬企業で52,000人（人口約460万）を直接雇用しているなど、医薬品産業は非常に重要な位置を占めている。</p> <p>・6,500㎡の面積に最新のパイロットスケール多目的プラント、バイオプラントなど、工場なみの設備をもつ研究訓練施設である。</p> <p>・NIBRTでは、2014年は年間3,300人に延べ14,000日のトレーニングを実施し、対象者のうち23%が海外の人材であった。</p> <p>・NIBRTで行っている研究に関しては全体の54%が企業からの投資で行われおり、2011年から2014年の期間で研究費として4000万ユーロの収入があった。また、NIBRTに在籍する研究スタッフの70%以上が博士号を保有している。</p>	<p>・充填室：グレードB環境</p> <p>廊下から更衣室、AL、を經由して充填室に入室。</p> <p>充填作業はRABS内（RABSはグレードA）で行われる。</p> <p>・各室に緊急シャワーを設置。</p> <p>・使用している細胞はCHO（CHINESE HAMSTER OR VALIAN細胞）</p> <p>・上記トレーニングルーム以外に製造サポートのエリアがある。</p> <p>・機械室には、製造用水設備、CIP設備などが設置されている。製造用水は、通常であれば注射用水（Water For Injection）を使用するが、当施設は訓練施設なので精製水を使用している。</p>
<p>■見学内容：</p> <p>・トレーニングルームはシード培養室、培養室、精製室、充填室の4部屋で、製造用水は精製水（Purified Water）を使用。</p> <p>・シード培養室：CHO細胞をwave培養。</p> <p>・培養室：グレードD環境 30L×1台、150L×2台のSUSの培養槽、200Lのシングルユース培養槽、遠心分離機</p> <p>・精製室：グレードD環境 クロマトシステム×3台（PALL製とMILLIPORE製）、UFスキット×2台</p>	<p><b>4.6 Pfizer Ireland Pharmaceuticals</b></p> <p>訪問日時：2015年6月18日 13:00～16:00</p> <p>訪問先の担当者：Guy McDonnell (Director Engineering&amp;EHS)</p> <p>報告書担当者（所属・敬称略）：衛藤、緒方、佃</p> <p>場所 Grange Castle Business Park Clondalkin, Dublin Ireland</p> <p>1. Pfizer Ireland 会社概要</p> <p>・Irelandに6拠点（Dublin近傍に4拠点、南側に2拠点）、20億ユーロの売上</p> <p>・1997年-2003年Engineering and Building construction</p> <p>・2003年 Pfizer Grange Castle</p> <p>・2005年 Grange Castle Official</p> <p>・男性社員55%、女性社員45%</p>

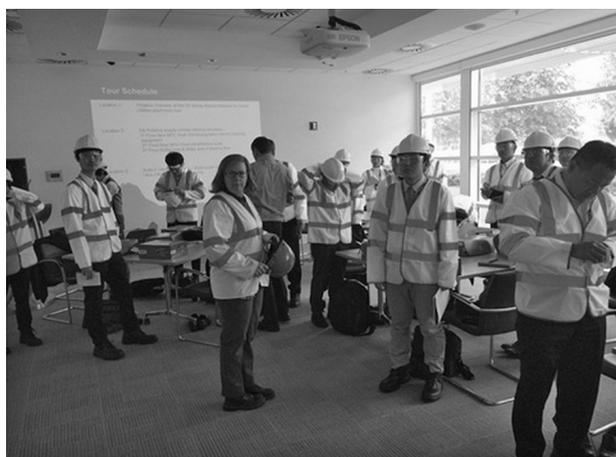


Photo 7 プレゼンテーションの聴講と見学前の準備

・アイルランドでの事業分野は医薬品原薬、固形医薬品、注射剤、栄養剤、ワクチンとバイオ医薬品の製造などの医療用医薬品事業と、動物薬、大衆向け医薬品事業	・製造工程 Phase1. 1.8Lボトルより中間体投入 Phase2. ペグリング Phase3. クロマトグラフィー Phase4. UFフィルタレーション Phase5. 20Lバッグ小分け充填
2. Pfizer Grange Castle工場概要	
・旧Wyeth社工場、敷地広さ90エーカー（364,000m <sup>2</sup> ）（同一Business Park内にTakeda Irelandの原薬工場もある）	・クロマトシステム用のバッファ調製槽はステンレス製、調製済みバッファはシングルユースバッグに受けて運搬する場合とステンレス配管にて直接クロマト装置に送液する場合がある。
・総投資額20億ユーロ（約3,000億円）にて建設された	・シングルユースバッグよりの溶出あるいはバッグに内の異物について尋ねたが、現在までのところ、問題なしとのこと。
・研究開発部門と製造部門を置いている	・今後、シングルユースバッグ使用が増えるかと予想している。
・主要製造製品 下記の4製品	・ステンレスタンクスキッドは移動式とし3台あり、入れ替えて稼働率を上げている。
-PREVNAR13：肺炎球菌合成ワクチン（世界売上8位）	・工室内環境をCグレードにて運用している。
-ENBREL：タンパク薬、自分で皮下注射できるリウマチ・関節炎薬（世界売上2位）	・タンク洗浄等のCIP洗浄確認を導電率にて判断している。
-SOMAVERT：ホルモン剤	・ユーティリティ供給をする配管スペースが製造室の裏に配置されており、廊下より簡単にアクセスできる。
-TRUMENBA：髄膜炎菌B群ワクチン	設計に3D CADを使用し、操作性・配置を統一したとのこと。大変整然としており、計器類の視認性、バ
・2014 FOYA overall winner 既存設備を稼働させながらの大規模設備増強	
・2011Green Manufacturer Award in Irelandを受賞している。省エネ・省資源に努めている。	
<b>見学エリア</b>	
(1) 小型精製・UF設備	

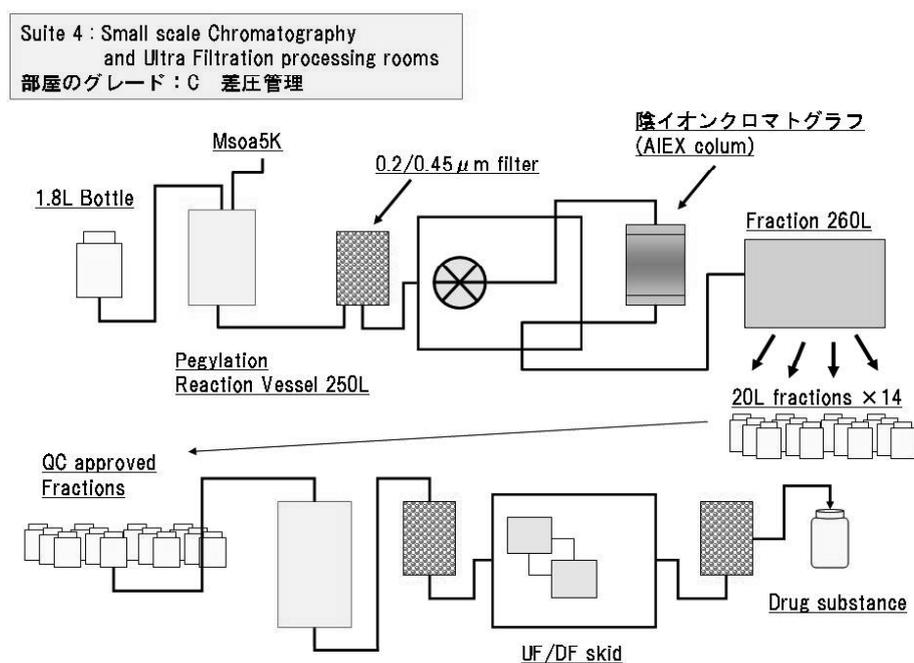


Fig. 5 生産フロー概要

ルブの操作性が考えられている。

(2) 大型培養精製設備

- ・一次更衣（生産時）：クリーンキャップ、専用服（タイベック生地）、保護メガネ、シューズ着用
- ・製造工程：PALLがエンジニアリング、Harvest工程はMillipore製

Phase1. シューカー培養：2 ml

Phase2. Wave 培養：50L

Phase3. 拡大培養（スケールアップ）：100L槽×2基⇒⇒ 500L 槽×2基

Phase4. 灌流培養（パフュージョンカルチャー）：2,500L槽×3基

Phase5. 生産培養：12,500L槽×6基、  
展示写真にて見たが、槽廻り、架台下等を大変きれいに収納されている

Phase6. Harvest Micro Filtration工程（細胞分離）

※将来は遠心分離機導入予定

Phase7. クロマトグラフィー工程

Phase8. ウィルス除去フィルター工程

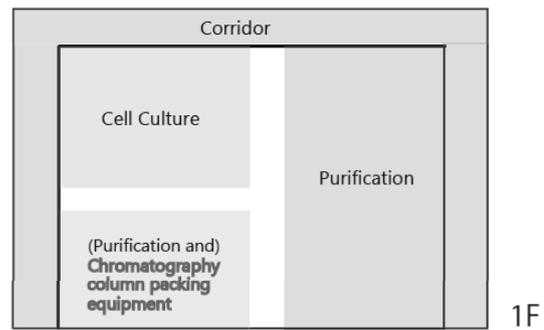
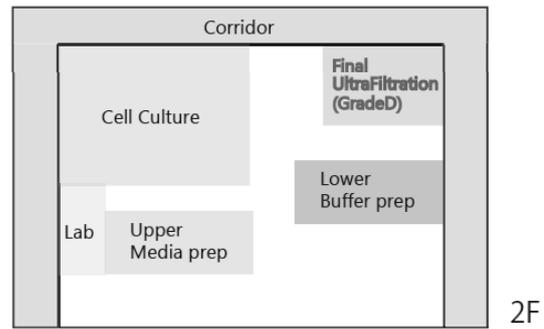
Phase9. UF 処理工程、処理後、製品タンクに移送

- ・培養タンクの内面を電解研磨 + 不動態化処理をしている。
- ・タンクの洗浄に洗剤を使用しているとのこと。（使用洗剤は不明）
- ・製造期間は計50日間
- ・クロマトグラフィーのカラムゲルを約50回で入れ替え、カラムを別の場所に移動し、抜き取る。  
圧空（1 MPa）を利用したホバークラフトのような装置でカラム（φ1,800mm）の移動が行える。
- ・製品切り替え期間は2日～7日
- ・残液を注射器のような器具で吸い取るなどの工夫をして収率を上げている。
- ・出来上がった製品を-20℃に凍らせ、他工場に移送もしている。

(3) 製造用水設備機械室（空調機もあり）

入室扉横に耳栓箱が置いてあり、希望に応じて耳栓をして入室

・設備概要



※赤字：見学エリア

Fig. 6 見学エリア レイアウト概要

- 軟水装置

- RO水製造設備×2基 RO水 タンク80m<sup>3</sup>、導電率は5 μS/m<sup>3</sup>程度を確保、CIP水に使用通常は1基運転、使用量に応じ2基運転

- 注射用水製造設備 7.8m<sup>3</sup>/h能力 タンク80m<sup>3</sup>、洗浄後のリンス、仕込みに使用

- ピュアスチーム発生装置

- 装置メーカー：USA Aqua-Chem 社

・注射用水配管は4ループを持ち、1ループは85℃で循環、残り3ループは常温で循環させ、6時間ごとに85℃に昇温している。注射用水の使用量が多い為に、このようなシステムとした。

水質モニタリングの結果は現在迄の所、良好との事。（見学時に聞けなかったが、システムを考えると2次タンクがあると考えられる。）

・ループ配管のSIPは工場休止時に実施している、SIPを行う周期を定めていない。

・原水は上水を使用している。イオンが少なく水質は良いとの事、使用量300～350t/日

・ピュアスチームはタンクなどのSIP用に使用する。

・製造用水は通常21℃設定で供給される。装置から遠い場所においても、21℃前後での水温で、大きく温度が外れることは無い。

・Grade C及びGrade Dの工場空調は循環方式、Grade Bはオールフレッシュ方式との事。

・Drug Substanceの建物は4階建て。2, 3階が製造エリア。1, 4階がユーティリティエリアとなっている。

### 3. その他

・工場内のメイン廊下は、幅6m程度あり、中央を物流搬送動線として区画し使用していた。

・建物の外観、中の会議室・食堂等、大変広くきれい。

・安全に厳しく、エスカレータでも手摺を掴むよう指示を受けた。

・見学用のヘルメット・保護メガネ・蛍光ベスト・安全靴の新品を全員分用意してくれていた。

## 4.7 Almac Discovery Ltd.

訪問日時：2015年6月19日 9:30～14:00

訪問先担当者：Kerry Lyle (PR & Communication Manager)

報告書担当者(所属・敬称略)：永田、石井、大林、中道

①会議室にて会社説明を受ける

②合成・プロセスを行う研究エリアの見学

③製剤エリアの見学

### 【ビジネス展開について】

アラン・アームストロング会長兼CEO

■ビジネス体系としてはCMO企業とし、複数の部門が単独ないし相互的に協力し合い、顧客へのサービスを提供している。治療領域としては全て網羅しており、特に強みはガン領域。主要事業は下記のように多岐に亘るが、顧客としては、各サービスについて、単独及び統合での提供を選択して受けることが可能であるが、統合的なサービスを求める顧客が増えている。

・診断薬&バイオマーカー

・原薬

・製剤

・分析

・治験

・商業生産

2002年にサービスの統合強化を行い、同時期にアジア進出の拠点として東京とシンガポールに支社を設立した。今後は積極的に協力関係を築きながらグローバルに



Photo 8 化学工学会の皆様と共に全員での記念撮影。ALMAC 社エントランス。プレゼンテーション

展開して行きたい。

また、企業方針としては、『創薬から製剤の発展に幅広く貢献し、人々の健康強化に寄与する』ことをコミットメントしている。これは創設者であるアラン・マクレガーのファミリースピリットによる意思を継承したものである。

EUは勿論、FDA、日本、顧客の査察を積極的に受けており、昨年度は約200社の受審実績があることの説明からも、グローバルに対応した品質管理に自信を持つことが伺えた。また、利益に関しては外部への開発、リサーチへの投資に還元し、業界の発展に貢献することも心がけている。また、近年日本において企業説明会を開催し10社ほど参加されたが、1社と取引を開始している。

原薬事業においては、粉碎工程に強みがあり、原薬側での微細化技術に長ける（1 μmレベル）。ハイポテンシーのハンドリングに注力しOEL BAND 4 までは開発、分析から生産までの設備を保有する。BAND 5 は現状において開発と分析まで。バイオ分野も手掛け、バイオカタリスト（生物触媒）の提供サービスも行う。同社として今後は化学化合物分野が落ち着き、酵素分野のノウハウを生かした生物触媒の事業に注力する予定。また、高活性原薬への Carbon14を用いたRadiolabeling（放射性同位体によるトレース）といった独自の技術サービスも提供している。

欧州では珍しい少量の粉体分包（Sachet）サービス、エクセルドーズを用いた少量充填、カプセル充填が得意と言ったサービスにおける強みも見られた。

\*現在βラクタム、抗体へのビジネス展開は行っていないが（抗体へのリンカー設計・製造は一部対応する）、ニーズがあれば対応する可能性はあるとのこと。また現在非対応だった無菌製剤の一貫製造（現在は包装、ラベリング及び物流のみ）は2016年以降対応をする予定とのこと。

#### 【見学：研究エリア】

■ 合成やプロセス研究を行い20Lまで及び100Lまでのスケールに対応する独立したラボを保有している。ここでは、化学者による生産シミュレーションに関するプロセスデモンストレーションが行われ手順・条件の文書化、及び安定性試験、溶出試験などを行う。アイボディシャワー

がラボの外に配置されていたのは特徴的であった。

■ 水素を使用するエリアについては、水素防爆となっており、重厚な扉が設置され、一般エリアと区分されていた動物用抗がん剤の研究を行うエリアを所有している。

■ サイトトキシックAPIの研究を行うエリアについては、アイソレーターが設置されており、封じ込め下で、プロセス開発が行われている。アイソレーターは-200Pa、最大-250Paとモニタリング画面に表示されていたが、疑問が残った。

#### 【見学：製剤エリア】

■ PTP-カートニングライン、カプセル充填機と次に乾式造粒工程と当該室内のエアハンドリングユニットを見学。充填量は40,000カプセル/h（最大能力は120,000カプセル/h）となっている。一部のグループではIMA社の打錠機も見学（30万錠/h）。

■ PTP成型機とカートナーが連動しており、クリーンルーム内に設置されていた。通常日本ではカートナー（個装カートンや能書）は包装エリアに設置するが、連動していた。

包装能力は100錠、10,000錠などカスタム化が可能で、多種の要求がある欧米の市場には合っている。また、印刷データは電子化及びオンラインにより、包装後に自動的に印刷されるとのこと。

■ 今回は見学には至らなかったが、250kgスケールの流動層造粒機と攪拌造粒機も所有しているとのこと。

■ 日本人が考える「更衣」という更衣はなく（ベールンガー等でも感じられた）、その上でグレード管理がされていた。これらを例に、真新しい生産技術はみられなかった一方、これら管理手法や生産ラインの考え方は全く日本とは異質のものと理解できた。

■ 床と壁の接地部はRがとられており、空調の給排気については上方給気・下方排気となっており、粉体を扱う部屋として、日本と同じ考え方で施工されていた。

#### 5 ラップアップミーティング

今回のツアーでは、移動などの都合により全員参加で毎日行うという形式はとれませんでした。合計3回のラップアップミーティングを行いました。ラップアップ

ミーティングでは、製剤・機械・エンジニアリングなど、それぞれの専門分野からの意見により活発な議論が行われ、有意義な情報交換をすることができました。このラップアップミーティングは、私が5年前に参加したシンガポールのツアーでも行われましたが、様々な視点からの意見を聞くことができるため視察内容の理解がより一層深まると改めて実感しました。

## 6 交流会

今回のツアーでも、長期にわたり大人数での団体行動となりましたが、その中で親睦を深めるため、ツアー中に数回の交流会をおこないました。最初のころは、非常に大人数の団体で緊張感もあってやや硬い印象でしたが、旅程が進んでいく中で小さな(?)ハプニングなどもあり、その話題を肴に飲んだりすることで次第に打ち解けていき、最終的には非常に一体感のあるツアーに

なった印象をもっています。

## 7 最後に

今回のツアーの企画にあたりましては、製剤機械技術学会の工場見学委員会の委員ならびに事務局の方々をはじめとして、高嶋武志氏(パウレック会長、本学会理事)、日置高夫氏(ツアープランナー)、松本 治氏(本学会執行理事、及び工場見学会委員、創立20周年記念シンガポール訪問の実行委員長)など多くの方々にご尽力いただき、無事ツアーを実施する事が出来ました。また現地での毎日の移動や食事場所の確保などすべての面において臨機応変な対応でサポートいただいた松山裕子さん、現地情報の提供だけでなく通訳としてもサポートして頂いたSimone A. Fellerさんのご協力なくしては今回のツアーの成功はなかったと思います。今回ツアーの参加者の皆様におかれましても、ツアー中の活動



Photo 9 ラップアップミーティング



Photo10 旅の思い出を肴にダブリンで最後の交流会

や訪問先のレポート作成など多大なご協力を頂き、そのおかげをもちまして今回の報告書をまとめる事ができました。今回のツアーの実施にご協力いただいた皆様に、あらためてお礼を申し上げます。

製剤機械技術学会の過去のツアーのメンバーは、「2005年の上海ツアー」、「2010年のシンガポールツアー」の参加者で「同窓会」として年1回の合同の交流会を実施

しております。今年の7月に行われた交流会には今回のツアーのメンバーの方にも参加いただきましたが、引き続き合同の同窓会として続けていきたいと思っております。今後もこのような活動を行うことで、今回のツアーで得たネットワークをさらに広げ、2020年に行われるであろう学会30周年記念の海外視察ツアーにつながっていくことを祈念し結びとさせていただきます。

## Q & A コーナー

### —その他全般—

医薬品について、コンパシオネートユース (Compassionate Use) という言葉を聞きますが、どういうことなのでしょう？

コンパシオネートユースは“人道的使用”と訳されていますが、公益社団法人日本薬学会の薬学用語解説では、以下のように説明されています。

“基本的に生命に関わる疾患や身体障害を引き起こすおそれのある疾患を有する患者の救済を目的として、代替療法がない等の限定的状況において未承認薬の使用を認める制度。アメリカ、ヨーロッパ(EU)などではすでに導入されており、日本では現在、実施のための検討が行われている。導入に際しては、現行の治験制度との兼ね合い、対象となる医薬品や患者の選定、未承認薬提供者の限定

(製造販売業者、医師、その他)、未承認薬の安定供給の確保、安全性の確保(副作用報告の責務、副作用被害救済制度、感染症被害救済制度の対象の是非などを含む)などが課題となっている。”なお、コンパシオネートユースについて、寺岡らが各国の状況を含め詳細に報告していますので関心のある方は、参考にしてください。

寺岡章雄、津谷喜一郎、未承認薬のコンパシオネート使用 - 日本において患者のアクセスの願いにどうこたえるか -、薬理と治療、38 (2)、111-150 (2010)

学会ホームページ Q&A コーナーより