

教育研修会に参加して

第12期 無菌製剤教育研修会

第5回 無菌製剤製造設備設計の基本および演習

辻井 惇也 Meiji Seika ファルマ株式会社 CMC 研究所 創剤研究室

■はじめに

2016年11月27日(日)、28日(月)、日毎に寒気増す青森、秋田にて第12期無菌製剤教育研修会の第5回目が開催された。今回の研修会テーマは「無菌製剤製造設備設計の基本および演習」であり、1日目はホテルJALシティ青森にて日揮株式会社による講義、グループワーク(無菌製剤工場のレイアウト)、2日目はニプロファーマ株式会社大館工場の工場見学が開催された。本研修会の概要を以下に紹介する。

■講義内容

1. 無菌製剤工場における生産機械設計

中村 健太郎先生(日揮株式会社)

経口剤などの非無菌製剤とは異なり、身体のバリア機能をパスして直接体内へ投与される無菌製剤は、製品の汚染が直接患者の生命に危険を及ぼす。本講義では無菌製剤の製造において、無菌化された薬剤が曝露、あるいは直接接触する可能性のあるエリアをどのように管理し、無菌コア(製品の調製、充填、密閉を行う無菌操作区域)を汚染から守るかについて、設備設計のポイントやゾーニングの観点から説明頂いた。

そもそも、無菌製剤の製造プロセスは大きく分けて、充填された薬液を最終的に滅菌する「最終滅菌法」と無菌ろ過した薬液を無菌的に充填する「無菌操作法」の2通りがある。前者は耐熱性が高く、溶液状態で安定な薬剤に対して適用されるのに対し、後者は耐熱性が低い薬液や溶液状態で不安定な薬剤に適応される。ただし、いずれの製法においても無菌ろ過や充填などの無菌コアにかかわる工程は無菌単方向流エリア(グレードA)が採用されている。設備設計のポイントでは、バイアル製剤のフローを例に無菌コアをいかにして守るかについて説明頂いた。例えば、充填やゴム栓打栓工程は薬剤が環境に曝露するため、グレードAとする必要があり、近年では物理的バリアによりグ

レードA環境を作り出すアイソレータの導入が増えている。また、凍結乾燥機内部も同様にグレードA同等の環境が求められている。一方、アルミキャップの巻締め工程では複数の対応が存在し、グレードAエリアで実施することやグレードAの空気でISO5(クラス100)のパーティクルレベルが確保されたグレードCエリアで実施することが可能である。キャップの巻締めが完了するまでは容器の閉塞は完全ではないため、対応する規制を理解した上で、無菌性を担保できる設備設計を行うことが大切だと感じた。

ゾーニングについては各種設備の写真を用いながら、グレードAエリアの変遷について学んだ。現在では人の介在を極力減らしたRABS(アクセス制限バリアシステム)やアイソレータが主流となっており、技術の進歩を改めて感じた。

製剤の無菌性担保の観点のみを考えれば、全てのゾーンをグレードAで管理することが望ましい。しかし、それでは更衣や環境管理など作業員の負担が大きく生産効率も低下しかねない。無菌性の担保と生産性を両立させる設備設計、ゾーニングが重要であり、そのバランスを取るためには、最新の技術情報や規制を知り、無菌性を担保するために何が求められているのかをしっかりと把握した上で自社の設備に落とし込む



第1日目 講義風景

ことが重要であると感じた。また、本講義では AGV (Automated Guided Vehicle) 方式の凍結乾燥機や GAAP (Grade A Air Supply) など、普段の製剤研究の中では触れることの少ない情報を知ることが出来、非常に有用であった。

2. 無菌製剤工場における設備展開・検証の考え方

山上 伸一先生 (日揮株式会社)

医薬品工場建設の進め方について、エンジニアリング活動とクオリフィケーション活動の観点から説明頂いた。エンジニアリング活動では基本構想を基本設計に落とし込む作業が発生するが、その際に安全や環境、BCP (Business continuity planning)、拡張性など品質以外の側面についても包括的なリスクアセスメントが重要である。また、クオリフィケーション活動では、システムインパクトアセスメントを通じ、様々な有資格者の意見を基に品質やシステムに大きな影響を与えるダイレクトインパクトの数を、論理的根拠を持って低減することがトータルバリデーションコストや期間の低減に直結する大切な活動であることを学んだ。この他にも、CIP システムの設計を例にユーザー要求仕様に基づいた DQ、IQ、OQ でのバリデーション項目や無菌製剤製造に関する各国の GMP 規制に関しても紹介頂いた。

医薬品工場の建設は製薬メーカーやエンジニアリング会社、その他にも様々なサプライヤーやサブコントラクターが関与する。そのため、ユーザー要求仕様と成果物の確認作業を頻繁に行い、両社間で齟齬がないか意思疎通を図ることが非常に重要である。また、製薬メーカーは最初にユーザー要求仕様書を作成すれば終わりではなく、状況に応じて都度アップデートしていくことが重要であると感じた。

3. 無菌製剤工場設計におけるレイアウト計画

橋本 尚美先生 (日揮株式会社)

無菌製剤工場の設計にあたって考慮すべき工場建設のコンセプト (与条件) の設定や関連規制、実際のレイアウトについて具体的な事例を踏まえて説明頂いた。与条件は多種多様であり、それらは全てユーザー要求仕様書に盛り込まれる。工場設計で重要なことはユーザー要求を満たすだけでなく、GMP 関連法案に加え建築基準法や消防法など、あらゆる規制を考慮することである。その上で、全体のレイアウト (サイトプラン) を立て、人・モノの動線やゾーンニング、バリア設備を設計することが重要であることを理解し

た。特にゾーンニングの考え方では、GMP に対応するためにどのような設計とすべきかについてクイズ形式でご説明頂き、個々の事例に対して自問自答しながら学ぶことが出来た。中には自身の考え方が GMP として間違っていることもあり、非常に有益な内容であった。その他にも、瞬間電圧低下・警報システム対策や地震対策など工場建設の近年のトレンドについて紹介があった。個人的に興味深いと思ったのは「工場の見える化対策」である。今回の研修会でも、ニプロファーマの工場を見学させて頂いたが、クリーンエリアである製造室を外部の方に対してどのように見せるかについて様々な工夫があると感じた。特に直接内部の様子が見えない製造室に IP カメラを設置することで、査察の効率化を図っていることが印象的であった。



第 1 日目 講義風景

■実習内容

午後は午前 of 講義内容を踏まえ、グループワークによる無菌製剤工場のレイアウトを作成した。各班 7～8 名のグループに分かれ、あらかじめ設定された条件に沿って架空の製薬会社のユーザー要求仕様を満たす設備を設計するというものであった。また、作成したレイアウト計画にはオリジナルのアピールポイントを設け、コンペ形式で発表した。

ユーザー要求仕様は各班で異なるが、筆者の班の要求は「受託工場であり新工場をアピールしたい」であり、見学者を配慮した工場とすることが最大の要求事項であった。その要求を踏まえ、見学者通路を基本としたレイアウトを作成するとともに、受託工場であることから「少量多品種」に対応可能なよう、アイソレータやシングルユース設備を設けることをアピールポイントとした。我々の班には製薬メーカーや設備メーカー、資材メーカーなど様々な立場の参加者がおり、色々な視点から多くの意見が出た。特に実際のレイア



第1日目 グループ討議



第1日目 グループ発表

ウト設計では、製造室（秤量室、調製室、充填室など）と見学者通路の配置が上手くまとまらず、非常に苦労した。しかしながら、グループリーダーのもと、これらの意見をまとめ、何とか時間内にレイアウト案を完成させることが出来た。コンペではグループリーダーの的確な発表のおかげで我々のコンセプトを全て伝えることが出来た。また、発表の後、フロアから多くの意見や指摘を頂き、大変参考になった。

今回の実習は筆者にとって新しい経験であり、非常に勉強になった。筆者は普段、研究所で製剤開発を担当しているため、自身で医薬品工場を設計した経験はなく、工場への立ち入り経験も他の参加者に比べれば少なかった。その中で、様々な専門を持つ参加者の意見や各社の考え方を伺うことが出来たのは貴重な経験であった。また、相手の立場に立って物事を理解するというのは非常に重要で、発言や提案には何かしらの意味があり、その背景を理解することが自身の考えをさらに深くする一助になると感じた。講義でも学んだが、多くの視点から意見を交わすことが設計の最重要ポイントであることを再認識できる実習となった。

■工場見学：ニプロファーマ株式会社 大館工場

2日目は秋田県大館市に移動し、ニプロファーマ株式会社様の大館工場を見学させて頂いた。注射剤・キット製剤の主力工場である大館工場は、抗生物質や抗がん剤を扱う11の製造棟を保有している。今回、工場の概況説明の後、ダブルバッグ製造ラインならびにプレフィルドシリンジ製造ラインを2班に分かれて見学した。

ダブルバッグ製造ラインは6トンの調液タンクを有し、スケールの大きさが印象的であった。ダブルバッグへの充填は隔壁で分離された片側のスペースに薬剤が充填された後に専用の架台で反転し、もう片側に充填される手順が取られていた。また、充填後は電極による液漏れ検査を全数で実施しているとのことであった。

プレフィルドシリンジ製造ラインでは、模擬液の充填を見学した。充填はRABS内で実施され、1時間に12,000本のスピードで製造がなされた。大館工場での無菌化の手順は3種類あり、無菌操作、充填後滅菌、プリスター包装後滅菌を製品ごとに適用している。ダブルバッグおよびプレフィルドシリンジは自社内で成形されており、容器の品質管理も徹底されていた。

見学の後は質疑応答では、設備設計やゾーンニング、環境管理など活発な意見交換がおこなわれた。

大館工場は見学者通路から製造ラインの距離が近く、前日の実習で筆者の班が体験した「見学者に配慮した工場設計」の正解を見ることが出来た。また、工場設計とは異なるが、すれ違う工場の方々に挨拶をして頂き、これも「見学者を考慮した工場」の一つであると感じた。



第2日目 ニプロファーマ株式会社 大館工場会議室での会社概要説明

■まとめ・謝辞

本研修会では講義に加え、実習、工場見学と無菌製剤製造に必要な様々な経験が出来、非常に有意義な2日間であった。短い時間ではあったが、様々な分野で活躍されている先生方や参加者と意見交換が出来たことは、今後自身の仕事を進めていく上でのスキルアップに繋がったと確信している。

末筆となり大変恐縮ではあるが、幹事会社である日揮株式会社並びに工場見学の機会を与えて頂いたニプロファーマ株式会社の皆様方、今回も様々な場面でサポート頂いた学会事務局の皆様がこの場を借りて心より感謝申し上げます。また、一緒に受講した研修生の皆様には次回もお会いできることを楽しみにしている。



第2日目 ニプロファーマ株式会社 大館工場ロビーでの集合写真