

教育研修会に参加して

第13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及びグループによる ワークショップ

手束 友美 大鵬薬品工業株式会社 生産技術部 液剤技術課

■はじめに

2017年10月29日(日)、30日(月)に第13期無菌製剤教育研修会の第5回目が開催された。「無菌製造設備設計の基本および演習」というテーマで行われた日揮株式会社横浜本社での講義と実習、および中外製薬工業株式会社宇都宮工場の工場見学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

日揮株式会社 中村 健太郎 先生

無菌製剤は経口剤などとは異なり、身体のバリア機能を介さずに直接体内へ投与される。そのため、製品の汚染があれば患者の命を脅かしかねない。本講義では無菌製剤の製造において無菌コアをいかに汚染から守るかについて学んだ。

秤量、調製、ろ過、充填など、様々な工程を経て無菌製剤は製造されるが、工程ごとに製品が環境に曝露されるリスクは異なり、それに応じたグレード管理およびエリア区分が行われている。工程ごとのグレード管理について、バイアル製剤の製造フローを例に説明

された。例えば充填工程では薬液の環境への曝露リスクが高いため、グレードAの環境が求められる。中でも、充填針やバイアル上部付近はクリティカルポイントと呼ばれ、いかなる場合も人の介在を許さない領域とされる。一方、充填・打栓後の巻き締め工程については、グレードAエリアで実施する他、グレードCエリア内にてグレードAの空気を供給すること(Grade A Air Supply : GAAS)でISO5のパーティクルレベルを確保するという方法をとることもできる。

ゾーニングについては、設備写真を見ながら各設備の特徴についてお話いただいた。近年では無菌性保証への意識が特に高まってきており、高度な無菌操作が可能なアイソレータやRABSの導入が多くなっている。しかし、製品品質第一といって全工程をグレードAで管理すれば良いというものでもない。設備管理や品目切り替え、更衣などにおける作業への負担を考えると、製品品質と作業性のバランスがとれた適切なゾーニングが望ましい。製造工程ごとの特徴や参照すべき規制を把握した上で、設備の設計を行うことが重要であると感じた。

また、最新の技術トピックとして、洗浄・滅菌済みですぐに使用可能なReady To Use (RTU) 容器、製造ごとの設備洗浄が不要なシングルユース、一つの設備に対して様々なプロセスに対応したパーツを付け替えることができるモジュールアイソレータ、タブに入ったRTU容器をグレードA内に外面が触れることなく挿入できるNo Touch Transfer (NTT) といった技術が紹介された。自社工場にはない新しい技術に触れることができ、大変興味深かった。

2. 無菌製剤工場における設備展開と設備適格性評価

日揮株式会社 加藤 泰史 先生

医薬品工場建設の流れについて、設備の適格性評価



講義風景

という観点から説明された。工場を新たに建設する際には、バリデーション活動を通して、安全な医薬品を患者へ提供できる施設・設備であるという適格性を評価し、実証しなければならない。

製品品質を保証するために、クオリフィケーション活動においては品質リスクマネジメントに基づくアプローチが行われる。システムインパクトアセスメントおよび品質リスクアセスメントによってクオリフィケーションの対象設備や設備ごとの検査項目を特定し、品質に影響するシステムの数を論理的根拠をもって低減することができる。これによってトータルバリデーションコストを抑えることができるため、品質リスクマネジメントは非常に重要な考え方であることを学んだ。また、設備の引き渡しに際して行われるコミッションング(試運転)活動というものは聞き慣れない言葉だったが、クオリフィケーション対象外設備に関してもエンジニアリング活動として合理的な検査を実施する取り組みとのことであった。ユーザー(製薬企業)、コントラクター(エンジ会社/ゼネコン)、サプライヤ/サブコン(設備・装置メーカー)が連携を取り、工場建設時に一連のクオリフィケーション活動およびエンジニアリング活動を実施することで製品品質が作り出されているということがわかった。

3. 無菌製剤工場設計におけるレイアウト計画

日揮株式会社 橋本 尚美 先生

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の設定や関連規制、実際のレイアウトについて具体例を踏まえて説明された。工場設計はまず与条件を整理することから始まる。生産品目やコストなど要求事項はユーザーによって様々であるため、それぞれに応じたコンセプトを作成していく。その後、必要な生産数や人員配置、生産計画などを基に物量及び設備能力の検討を行い、製造フローや人・モノの動線を踏まえたゾーニング・バリアの検討、建築レイアウト・付帯設備の検討を行う。また、ユーザーからの要求を満たすだけでなく、医薬品関連法規、建築基準法、消防法といったあらゆる規制にも対応する必要がある。さらに工場全体のサイトプラン(配置計画)を立てる際には物流の動線や既設の建屋との接続、周辺環境への配慮なども忘れてはならない。

製造室のゾーニングを考えるにしても、そのエリアまで資材を適切に持ち込むための動線や作業員の更衣の流れも合わせて考えなければならないため、様々な視点を持ちつつ、一つ一つの条件を整理しながら進め

ることが重要であると感じた。

■実習内容

午後は7~8人ずつの班に分かれてのグループワークで、無菌製剤工場のレイアウト作成を行った。班ごとに与えられたユーザー要求仕様に基づいてコンセプトを作り、アピールポイントを盛り込んだレイアウトを設計し、コンペ形式で発表した。筆者の班では「とにかく安く作りたい」という要求に応えるべく、これまで研修会で学んできた知識を総動員しながらの話し合いが行われた。コスト面の他にも「多品種少量生産」、「凍結乾燥製剤」、「ハザード対応不要」といった要求項目があり、我々はまず凍結乾燥製剤の製造フローを整理した上で、各工程に必要なグレード管理、多品種少量生産に対応するための方法、コストを削減できるポイントなど、活発に意見を交わした。製造室の配置だけではなく更衣室やパスルームといった人・モノの動線も考慮しなければならず、レイアウトというまとまった形にするのは非常に難しかった。

発表後の講評では、製造の各工程にかかる時間や、RTU容器・シングルユースを使用した場合のランニ



グループ討議



グループ討議



日揮株式会社での集合写真

ングコストなど、グループ内での話し合いでは思い至らなかった別の視点からの考え方をご指摘いただき、大変勉強になった。

普段の業務で関わるのは製造室の中のことばかりであるため、本実習のように工場の設計を一から考えるというのは新鮮な体験であり、様々な角度からアプローチすることの重要性を学ぶ良い機会となった。

■工場見学：中外製薬工業株式会社 宇都宮工場

2日目は栃木県宇都宮市へ移動し、中外製薬工業株式会社の宇都宮工場を見学させていただいた。宇都宮工場では、バイオ医薬品の原薬製造とその製剤化から注射剤の検査、包装までを担っている。ビデオにて工場の概要が説明された後、トレイフィルライン、プレフィルドシリンジ製剤及びバイアル製剤の製造ラインを3班に分かれて見学した。

トレイフィルラインでは、トレイに入ったRTUシリンジをNTTでアイソレータ内へ搬入し充填することが可能とのこと、前日の講義で習ったRTUやNTTといった技術が実際の現場で活用されている例を見ることができた。また、調製から充填までのラインはシングルユースになっており、多品目生産に対応していた。調製からろ過へ薬液が全て送られると調製工程のラインは交換され、次の調製の準備が行われる。ろ液タンクや充填ラインも各工程が終わり次第、交換されていくため、連日の調製・充填が可能である。

プレフィルドシリンジ製剤のラインでは、シリンジの洗浄、滅菌から充填、打栓の流れを見学者用モニターを用いて説明していただいた。モニターにリアル

タイムで映し出される製造室内の様子を見ながら、シリンジ製剤ならではの工程として使用時の摺動性を高める目的でシリコンエマルジョンが塗布されることや、ハカマと呼ばれるパーツに1本ずつ納められた状態で搬送される様子などを学ぶことができた。

バイアル製剤は7階建ての建屋にて製造されていた。バイオ医薬品の製造では他の一般的な製剤の場合と異なり、抗体を産生する細胞を徐々にスケールアップしながら培養する工程や、精製、培地調製などの工程があることが特徴的である。そのような工程を経て造られた「原体」を5階の製造室にて秤量、調製すると、重力に沿ったろ過ラインで3階へ送られ、その後1階にて充填が行われていた。製造された製品はAGVによって冷蔵倉庫へ運搬されるが、万が一停電が起きても保管温度を維持できるよう自家発電設備が備わっているとのことだった。

「アイソレータ」、「シングルユース」、「多品種少量生産」、「自家発電」、「見学者に配慮した通路」など、



中外製薬工業株式会社 工場見学

前日の実習を思い返しながらか見学していると、生産性だけでなく、製品品質、工場を訪れる人も大切に設計された工場なのだと感じられた。

■さいごに

本研修会では工場設計に関する講義および実習、そして工場見学と、普段の業務ではなかなか触れられない分野について学ぶことができた。貴重な知識と経験を得ることができ、非常に有意義な2日間であった。

6月に始まった本研修会も今回で修了ということで、規定回数以上参加した研修生には修了証書が手渡された。全5回の研修会を通して学んだことを職場に持ち帰り、今後無菌製剤に携わる中で遺憾なく発揮したいと思う。

末筆となり恐縮であるが、日揮株式会社ならびに中外製薬工業株式会社の皆様方、様々な場面でサポートいただいた学会事務局の皆様方に、研修生を代表して心より感謝申し上げます。



中外製薬工業株式会社での集合写真