

教育研修会に参加して

第15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実習

中村 数馬 日医工株式会社 開発・企画本部 注射剤開発部 新規注射剤グループ

○ はじめに

2019年11月4日(月)、5日(火)に第15期無菌製剤教育研修の第5回目が開催された。本研修会のテーマは「無菌製剤製造設備設計の基本及び実習」であり、1日目は日揮株式会社横浜本社での講義と実習、2日目は日新製薬株式会社山形工場で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。

11月4日(月)

日揮株式会社 横浜本社

○ 講義内容

1. 無菌製剤製造設備設計の基本及び実習

無菌製剤は無菌化された薬液・資材が環境に曝露あるいは配管などの製造設備に直接触れる可能性のあるプロセスをいかに管理し、汚染から守るかがコアポイントとなる。

本講義では、無菌製剤における無菌コアを汚染からどのように防ぐかについて、各工程の設備設計のポイントおよびゾーニングの観点から説明頂いた。

無菌製剤の製造工程は原料の秤量、調製、ろ過滅菌、充填、(凍結乾燥)、巻締めなど様々な工程から構成される。そのうち、ろ過滅菌以降の充填、凍結乾燥、巻締め工程では特に汚染リスクが高い箇所として厳格な管理が求められる。

ろ過工程以降、滅菌された薬液が接触する配管・タンクは、滅菌およびパイロジェン管理されている必要があり、配管およびタンクは洗浄/滅菌を定置で(装置を分解せずに)行う、CIP/SIP (Clean /Steam In Place) 機能を備えている場合が多い。

充填が行われる環境は薬液が環境に曝露するため、グレードA環境とする必要がある。充填済の容器は、汚染リスクを下げるために速やかに打栓される必要があるが、凍結乾燥を行う場合は、通気のため半打栓となるため、凍結乾燥機への入庫もグレードA環境で

行う必要がある。

凍結乾燥工程終了後、凍結乾燥機内部の棚板によりゴム栓は全打栓されるが、バイアルは全打栓されただけでは、密封されたとみなされず、巻締めはグレードAの環境もしくは「グレードAの空気」で保護されたグレードCの部屋で行う必要がある。

次に、ゾーニングとして、グレードA環境を構築するバリアシステムでは、以前はオープンベンチやクリーンルームが使用されていたが、近年では、人の存在を厳しく管理したアクセス制限バリアシステム(RABS)またはアイソレータが主流となっている。これらゾーニング管理をする上では、設備管理や更衣などにおける作業員への負担および操作性と無菌性保証のバランスを考慮した適切なバリアシステムを採用する必要がある。

最後に、最新技術のトピックスとして洗浄滅菌済みのReady to Use (RTU) 資材や、調製ユニットや送液チューブなどが使い捨て可能なSingle Use (SU)、アイソレータのサイズを規格化することで、アイソレータ内部の機械をプロセスごとに入れ替え可能なモジュール(L-フランジ)構造のアイソレータ、RTU 容器を外面と非接触でグレードA環境に搬入可能なNo Touch Transfer (NTT) について紹介頂いた。また、2019年



講義風景

ISPE の無菌カンファレンスで紹介された、NTT やロボット技術の組み合わせにより完全無人で運転可能な近未来の充填システムのイメージ映像の紹介もあり、普段の業務では触れることが少ない新しい技術について知ることができ、非常に有意義であった。

2. 無菌製剤工場における設計展開と設備適格性評価

医薬品製造所の製造設備は、薬機法や薬局等構造設備規則などに定められた規制に適合している必要がある。そのため、医薬品製造所の建物・設備はこれら規制に適合していることを検証し、適格性評価(クオリフィケーション)を行い、その結果を文書化(バリデーション)する必要がある。

本講義では、医薬品の工場設計および建設にあたり、これらエンジニアリング活動およびバリデーション活動を円滑に進めていくための各設計段階でのポイントを説明頂いた。

設計初期のユーザー要求仕様書(URS)作成に当たっては、基本構想を基本設計に落とし込む際、開発部門や施設・設備構築部門、製造部門など様々な部署と連携し、GMP 要件、製品品質に関わる規格、ビジネス理由からの規格(作業者の安全性、環境保護)などの様々な規制および要望を集約する。これらの中から GMP 要件および製品品質に対する規格など GMP 対応エンジニアリングが必要な項目については、リスクアセスメント(RA)を実施し、クオリフィケーション対象設備およびその評価項目を選定する。RA を適切に実施し、リスクの有無を細かく区別することで、必要な検査項目の実施漏れや過大で不必要なバリデーション作業を低減することができる。これらの RA を効果的に実施するために、ICH Q9 に記載されている欠陥モード影響解析(FMEA)や故障の木解析(FTA)などのリスクアセスメント手法を参考にすることも有効である。

設備の引き渡しに際して行われるコミッショニング(工場出荷検査(FAT)、現地受入検査(SAT))活動の際、一部を IQ、OQ と兼ねるなど合理的な検査を実施すること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可能である。

本講義では、設計初期の URS 作成時にいかに効果的な RA を実施し、漏れの無いクオリフィケーションの対象設備や評価項目を選定し、必要に応じてアップデートしていくことで、その後のバリデーション活動が円滑に進めることが可能であり、URS の作成および RA の重要性について理解できた。

3. 無菌製剤工場設計におけるレイアウト計画

無菌製剤の工場設計にあたって考慮すべき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説明頂いた。

工場設計は与条件の整理およびコンセプト作成から始まり、URS に記載してある生産機能条件や従業員条件、敷地条件などの与条件を整理することで、製造フローや人・モノの動線などを考慮した最適なサイトプラン・ゾーニング構成やバリア設備、支援設備を検討していく。また、ユーザーからの要求事項のみではなく、建築基準法、労働安全衛生法などのあらゆる法的要件への対応、製造工程内に見える化による見学者対応、地震対策、Internet of Things (IoT) など様々な要求に対し、一つ一つの条件を整理しながら、工場設計を行うことが重要である。

工場設計の際には、製品品質に関わる規制や GMP 要件以外にも多くの規制が存在することから、URS 作成以降もユーザーとサプライヤが協同し、漏れなく条件を整理して作り込んでいくことが重要と感じた。

○ 実習内容

午後の実習では7～8名ずつの班に分かれてのグループワークで、班ごとに与えられた URS を基にコンセプトの設定およびレイアウトを作成し、コンペ形式で発表した。

筆者のグループの URS の要望は「世界最先端工場を目指したい」であり、その他の与条件として「バイアル充填ライン」、「凍結乾燥製剤」、「ハザード対応」、「見学者を配慮した工場」などの要求事項があった。

グループワークでは、まず初めに製品の製造フローを作成し、各工程のグレード管理、人・モノの動線の確認、無菌保証やハザード対応のためのバリアシステムについて討論し、URS を満たす製造設備やレイア



実習風景



実習風景



実習風景

ウトについて考えた。

その後、「世界最先端工場を目指したい」の要望を満たすため、最先端技術としてNTTやロボット技術の組み合わせによる無人充填機やAIによる凍結乾燥剤の自動異物検査機の導入などを盛り込み、「最先端技術を導入した、省人無菌医薬品工場」をコンセプトとして詳細なレイアウトを作成した。

発表後の講評では、ハザード対応のアイソレータの場合、RTUやNTTはアイソレータ内で外袋などの廃棄物が発生し、それらの処理や排出が難しいことから

相性が悪く、前例がないことなどグループ内では気づけなかった問題点を指摘して頂き、大変勉強となった。

今回の実習を通し、ユーザー側としてURS作成やRAの観点からだけではなく、エンジ会社として動線やゾーニング、バリア設備、空調や水などの支援設備の配置などを考慮して全体のレイアウトを考えることで、普段とは異なった視点から様々な専門知識を持つ参加者の意見や考え方を聞くことができ、大変貴重な経験となった。



日揮株式会社での集合写真

11月5日(火)

日新製薬株式会社 山形本社工場

○ 工場見学

2日目は山形県天童市にある日新製薬株式会社の山形本社工場の第8工場を見学させて頂いた。

第8工場は、プラスチックボトル注射剤、アンプル注射剤、点眼剤ラインを有する無菌製剤専用工場であ

り、「最新鋭の無菌製剤専用工場」をコンセプトとして、各国のレギュレーションおよびPIC/S対応、製造/品質管理システム(MES/LIMS)、空調システムなど全てのシステムを連携し、タブレット端末によるペーパレス化を導入した医薬品工場とのことだった。

今回の工場見学では、まず初めにビデオによる工場の概要が説明された後、プラスチックボトル注射剤、



工場見学

アンプル注射剤、点眼剤の各ラインについて9～10名ずつの4班に分かれて見学を行った。

プラスチックボトル注射剤ラインでは、ブローフィルシール充填機が採用されており、容器成形から充填、密封までが密閉されたグレードAの中で実施されていた。また、ブローフィルで形成された容器は熱や圧力で変形しやすいため、高圧蒸気滅菌機ではなくパルス光滅菌機が採用されていた。パルス光滅菌機は太陽光の2万倍の紫外線を瞬間的に照射することで、製品に熱をかけずに滅菌が可能であり、無菌操作に加えてパルス光滅菌によって高い無菌性を保証しているとのことだった。

アンプル注射剤ラインは、充填機がアイソレータ仕様であり、グレードC環境の充填室内にアイソレータが設置されていた。充填後の検査・包装を全て同一階で行えるレイアウトであり、全体的にコンパクトで

作業動線や操作性を考慮された生産ラインである印象を受けた。

点眼剤ラインでは、充填機はRABS仕様であり、充填エリアへの直接容器の搬送はRTUを採用しており、製造所内で容器洗浄を行わないため、微粒子管理として、充填前に容器にエアを吹き付けた後、エアを吸引して微粒子等を除去した後に薬液の充填を行っていた。

前日の実習でレイアウト設計の難しさを学んだあとだったため、各ラインで調製室が充填室の上部階層に設置しており、重力による残液の減少が図られていることや将来対拡張予定のスペースが確保されていることなど、無菌医薬品を製造するために一から設計され、多くの工夫や知恵が見られるレイアウトであることを実感することができた。

○ 最後に

本研修会では、工場設計やエンジニアリングに関する講義および実習、最新鋭の無菌医薬品工場の見学を通し、普段の業務ではなかなか触れられない分野について経験および知識を多く得ることができた。

6月から学んできた研修も今回で修了であり、今回の2日間は研修の集大成といえる内容であった。研修で学んだ知識を今後の自分の業務の中で遺憾なく発揮できるよう努めていきたい。

末筆となり恐縮であるが、本研修に協力頂いた日揮株式会社ならびに日新製薬株式会社の皆様方、様々な場面でサポートして頂いた学会事務局の皆様方に、心より感謝を申し上げる。



日新製薬株式会社での集合写真