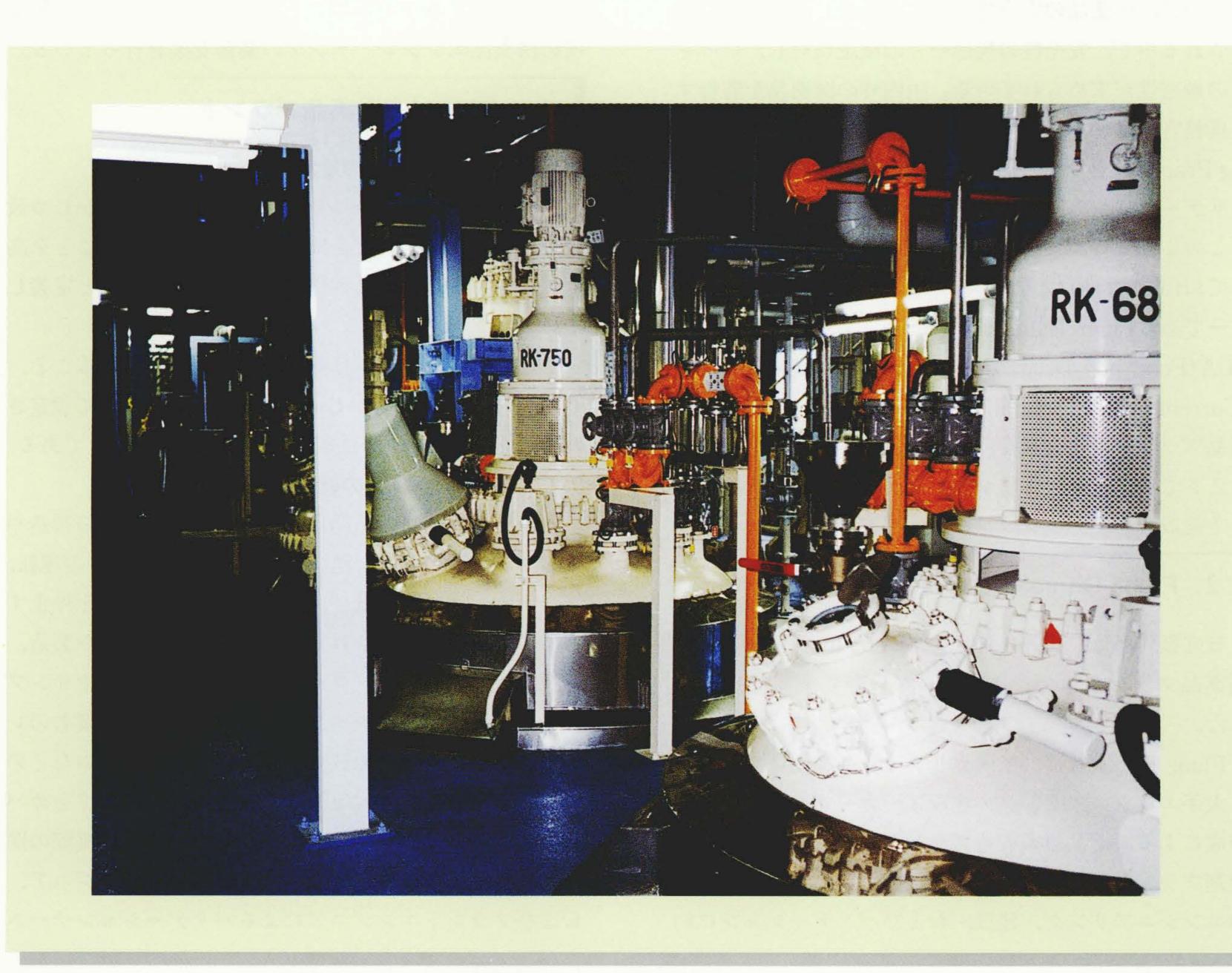
cGMP対応医薬品プラント

Pharmaceutical Plant in Compliance with cGMP

飯嶋治美

Harumi Iijima Yasuo Suganuma



国内医薬品メーカーに納入した合成医薬品製造プラント

この設備は, cGMP(Current Good Manufacturing Practice)対応の設備として1997年4月に完成し、納入した。

医薬品の製造には、その製品の性格上、高度な安全性、有効性の確保が求められる。これらを確保するためには、研究、開発から生産プラントの建設段階、運用段階を通じて一貫した品質管理が必要となる。GMP(Good Manufacturing Practice)は、医薬品の安全性、有効性を確保するために制定されている規則であり、バリデーションは、どうすれば安全性が確保されるかを具体的に立証するための成文化された手法である。

しかし、GMPやバリデーションは、現在のところ、完全に世界共通というわけではなく、わが国の医薬品製造

メーカーが海外で医薬品を販売する場合、その医薬品が 販売先それぞれの所轄官庁の定めるGMPに適合するこ とが必須の条件となる。

一方,国内医薬品メーカーは薬価の切り下げや市場の飽和といった悪条件を抱え、その市場をさまざまな形で海外に求める傾向にある。過去50年にわたって医薬品プラントの建設を行ってきた日立製作所は、近年のこのような国際的な状況変化に対応し、医薬品製造プラントのエンジニアリングを行っている。

1. はじめに

わが国の医薬品メーカーは、薬価の切り下げや国内市場の飽和という市場環境の悪化から、その市場を広く海外に求めつつある。一方、多発する薬害や異物混入などのために、医薬品の安全性に対する見直しが社会的に注目される中で、安全性の規準やその検証に対し、いっそうの厳密性が求められている。国内外の医薬品を監督する所轄官庁は、その国独自のGMP(Good Manufacturing Practice)を制定し、安全性を検証する手法としてのバリデーションの実施を義務づけている。

このような規制強化と国際化という市場の変化に対応して、日立製作所は、米国の有力なエンジニアリングメーカーであるFluor Daniel社と1995年に業務提携し、米国FDA(Food and Drug Administration)が定めるcGMP (Current Good Manufacturing Practice)に対応する医薬品プラントの建設を行ってきた。

ここでは、日立製作所が行ったcGMP対応医薬品プラント建設とバリデーションについて述べる。

2. Fluor Daniel社との提携

日立製作所は、1995年10月に米国のFluor Daniel社と 医薬品プラントエンジニアリング分野で業務提携を行った。

Fluor Daniel社は、米国カリフォルニア州に本拠を置く大手エンジニアリング・建設メーカーである。培養、合成による医薬品原末製造プラント、バイオプラント、製剤プラントと、あらゆるタイプの医薬品製造プラントのエンジニアリング、建設、およびバリデーションに約

150件の実績を持ち、米国内とヨーロッパを中心に広く事業を展開している。また近年では、米国に進出するわが国の医薬品メーカーの米国内工場建設も手がけており、日立製作所は医薬品分野でのパートナーとした。現在は、バリデーションコンサルタントとして、またバリデーションを実施するうえでのアドバイザーとして、日立製作所の医薬品エンジニアリングの業務支援を行っている。

3. cGMP対応医薬品プラント

3.1 バリデーションの定義

FDAはバリデーションを「重要な工程があらかじめ設定された仕様、品質に合致した製品を製造することを高度に保証するための文書化されたプログラム」と定義している。

この定義の要点は、(1)重要な工程が特定されること、 (2)仕様や品質があらかじめその許容基準を含めて設定されること、(3)規準や手法が文書化されていることである。

3.2 バリデーションの範囲と対象

バリデーションの範囲は、研究開発、治験薬の製造や生産プラントの設計・建設、試運転、さらに実際の運転、メンテナンスにまで及び、そのプラントが操業を停止するまで継続して実施される。また、対象は製品や製造、分析装置などのハードウェアだけでなく、製品やサンプルの分析手法、操作やメンテナンスの方法、作業者のレベルを保持するための教育、訓練のカリキュラムなどのソフトウェアもその対象となる。これらのすべてをカバーするためには、化学、生物学などの専門家、実際の医薬品製造や品質管理に携わった経験を持つエンジニア、およびプラントエンジニアによるバリデーションチーム

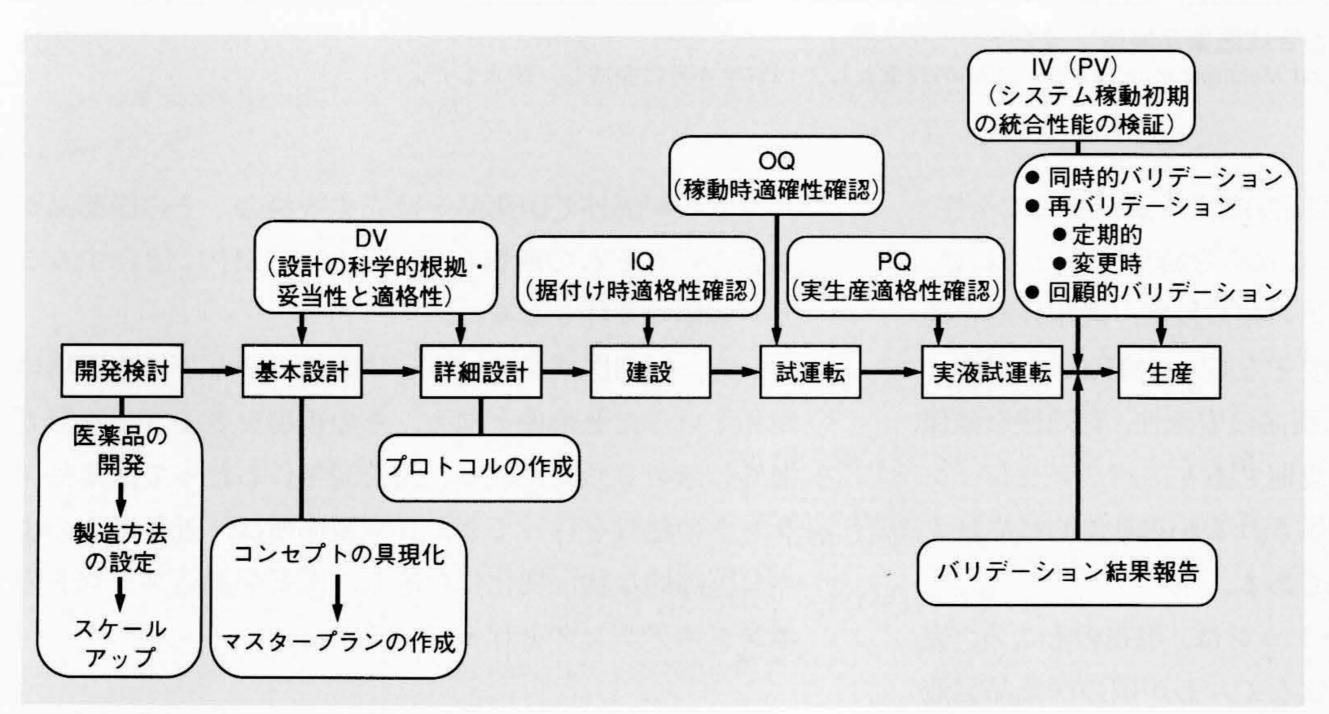


図 1 バリデーションの遂行 バリデーションは、設計の段 階から建設、試運転や実液試運 転、生産を通じて一貫して実施 される。

注:略語説明 DV (Design Validation), IQ (Installation Qualification), OQ (Operational Qualification) PQ (Performance Qualification), IV (Installation Validation), PV (Performance Validation)

の編成が不可欠である。

日立製作所は、装置メーカー、またはプラント エンジ ニアリング メーカーとしてアプローチが可能な,治験薬 製造と生産プラントの機械的な要素を中心にバリデーシ ョンを実施している(図1参照)。

3.3 バリデーションの実施

3.3.1 プラント建設とバリデーションのステップ

基本設計から試運転に至るバリデーション業務を図2 に示す。先に述べたように、契約から検収に至るすべて のプラント建設の工程にバリデーション業務が存在す る。大別すると、(1) 設計段階での設計内容の検証DV (Design Validation), (2) 製品出荷時検査から据付け, 工 事関連の現地検査をカバーするIQ(Installation Qualification), (3) 実際に水を張って運転を行い, 正常に稼動す ることを検証するOQ(Operational Qualification), (4) 実液を張って運転を行い、正常に稼動することを検証す るPQ(Performance Qualification)の四つの段階に分か れる(図2参照)。

3.3.2 DV(Design Validation)

DVの段階で行われるのは、第一に基本エンジニアリ ング資料がcGMPの考え方に合致しているか否かを判定 することである。この対象となる主要なエンジニアリン グドキュメントは、(1) P&ID (Piping and Instrumentation Diagram), (2)全体配置図・設備配置図と、これを 作成するベースになるゾーニング計画,(3)動線計画や物 流計画, (4)機器の基本構成と基本仕様を示すマスタフロ ーシート, (5) UFD(Utility Flow Diagram)のうち特に 品質に大きな影響を与えるプロセス用水設備, 汚染の原 因になりうる廃水や排気設備に関するもの,空調の基本 条件と空調系統図、床や壁の内装材質とこれのベースに なる室内の洗浄, 清掃条件などである。

第二に、バリデーション マスター プランの作成であ る。バリデーション マスター プランは、実際に行われ るバリデーションの内容の要約と, プラント概要を紹介

CONTENTS OF VALIDATION MASTER PLAN INTRODUCTION (はじめに) (1) SCOPE (適用範囲) (2) (3) FACILITY DESCRIPTION (設備概要) (4) MANUFACTURING PROCESS DESCRIPTION (製造工程概要) VALIDATION APPROACH (バリデーション手段) (5) UTILITY AND AUXILIARY SYSTEMS VALIDATION APPROACH (6) (ユティリティと補助システムのバリデーション手段) CLEANING PROGRAM (7) (洗浄プラグラム) PROCESS EQUIPMENT / OTHER SYSTEMS VALIDATION APPROACH (8) (工程設備・他システムのバリデーション手段) OPERATIONAL MONITORING SYSTEM VALIDATION APPROACH (9) (運転遠隔監視操作システムのバリデーション手段) (10)PROJECT SCHEDULE (プロジェクト計画) (11)OTHER GMP PROGRAMS (その他のGMPプログラム) (12)REFERENCES (参考資料) (13)TERMS AND DEFINITIONS (用語説明) (14)DRAWINGS AND FIGURES (図表)

図3 バリデーション マスター プランの実例

バリデーション マスター プランには,バリデーションの内容, およびバリデーションの実施対象となるプラントの設備概要が記 載される。そのため、このプランは実施されるバリデーションその ものの指針だけでなく、FDAに対しての重要な情報提供手段となる。

する資料である。この資料の提出は、cGMPでは義務づけ られてはいない。しかし、米国内の医薬品メーカーはほ とんどの場合これをFDAに提出しており、半ば慣例化し ている。バリデーション マスター プランは査察前の FDAに対する重要な情報であり、英文で作成される。ま た,この資料には、バリデーション体制、スケジュール、 人員計画, バリデーション対象の分類を明確化する必要 があり、実際の業務を遂行するうえでも重要となる(図3 参照)。

第三に、FDAとの建設前打ち合わせ(Pre-Construction Meeting)の実施である。多くの場合、エンジニアリ ングメーカーにバリデーション業務の依託をするわが国 の医薬品メーカーは、米国への医薬品輸出の経験がなく、 代理人となる米国法人もない。したがって、FDAと顧客 の仲介をして、そのチャネル作りを行うことは顧客にと

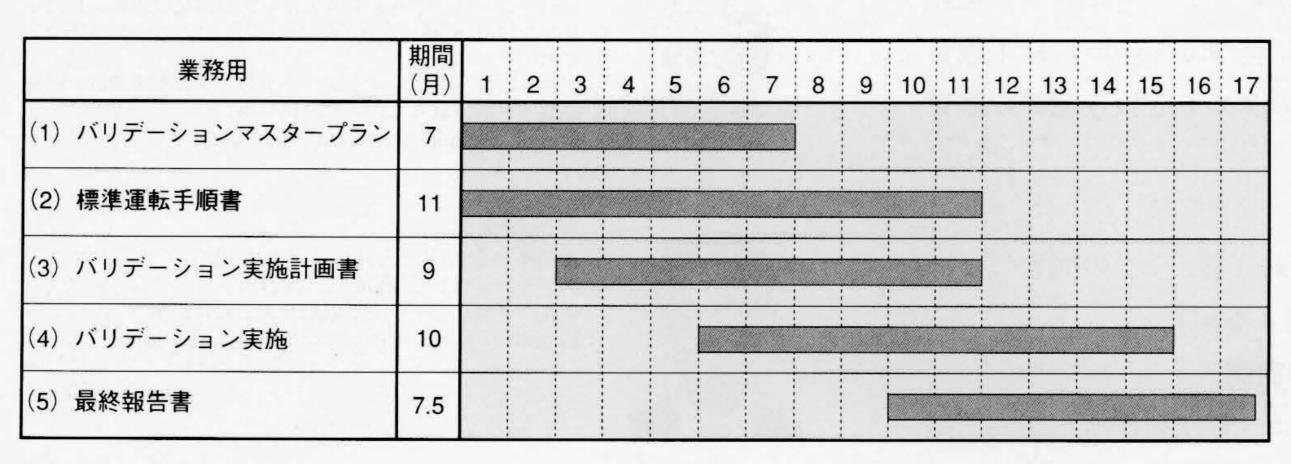


図2 バリデーションスケジュ ールの実例

この実例のバリデーションで は, バリデーション マスター プ ランの作成,実施計画書(Validation Protocol)の作成,実施(Validation Execution), および最終報告書 (Final Report)の作成を日立製作所 が実施した。

って非常に有益なことである。

日立製作所は、Fluor Daniel社を窓口として、初期段階から顧客とFDAの相互理解の円滑化に努めている。具体的業務は、(1) FDAへの建設前打ち合わせの申し込み、(2) この会議用の資料の作成とFDAへの提出、(3) 実際の会議への同席と顧客のサポートである。

3.3.3 IQ(Installation Qualification)

IQの段階で行われるのは、通常のエンジニアリングで 実施される工場内での出荷検査, 据付け, パイプライン の耐圧, 気密と電気, 計装品の配線, 導通, 抵抗試験な どをcGMPの観点から再チェックし、バリデーション実 施計画書を作成することである。この実施計画書は、目 的,範囲,参考資料,実施方法,安全についての一般的 注意, 結果記録書式などで構成している。 実施計画書は, 実際の試験を行う前に作成し、試験はこれに基づいて実 行される。バリデーションを実施した際に通常と異なる 点は、(1)機器だけでなく、すべての配管、配管部品、計 器などプラントの構成要素の据付け(取り付け)確認記録 が残されること、(2)プロセス用水設備、排水設備などの 配管傾斜が確認、記録されていること、(3)プロセスライ ンでプロセス上たまりを防止するために、ラインの長さ に制限がある部分の配管長さの確認記録が残っているこ と, (4) 電気盤の据付け記録が必要なこと, (5) アースボン ディングを含む静電気接地のチェック記録があること, (6) クリーンルーム貫通部のシーリングの記録があるこ となどである。

3.3.4 OQ(Operational Qualification)

OQの段階で行われるのは、水張りかくはん試験を中心とする機器の単体回転試験と、コンピュータやローカル制御盤をこれに接続し、システムとして正常であることを確認するシステム試験である。この段階では、計器のキャリブレーションも実施される。キャリブレーションでは、cGMP的な観点から、トレーサビリティーのある試験計器の使用が必要とされる。これは、試験計器の信頼性がない場合は、測定、記録されたデータに対する信頼性もありえないという考え方に基づくもので、結果報告書には、測定に使用した計器のリストと校正記録の添付が必要である。

3.3.5 IQ, OQの結果報告書

これらはIQ, OQの各試験の終了後, 一つの図書にまとめられて顧客に提出される(図4参照)。

3.3.6 cGMP対応プラントの実例

65ページに示したプラントは、日立製作所が国内医薬

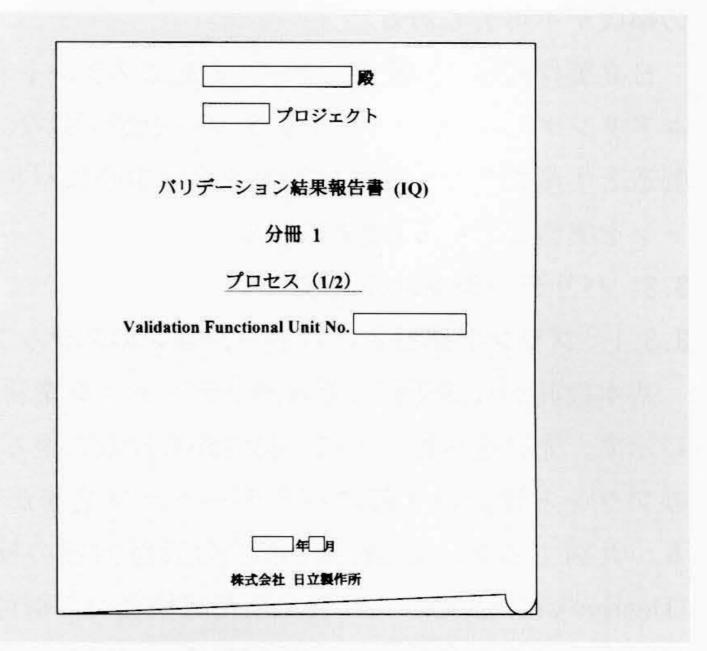


図4 バリデーション結果報告書の実例(書式)

バリデーションの結果は、このような結果報告書の書式に従って 報告される。

品メーカー向けに実際に建設し、バリデーションを実施 したcGMP対応の医薬品製造原末製造プラントである。 この設備は、現在、順調に稼動中である。

4. おわりに

ここでは、エンジニアリングメーカーとして日立製作 所が実施している、実務に基づいたバリデーション業務 の全般について述べた。

設計から建設、試運転に至る一連のプラント建設での 実際の業務経験を通して、一貫した品質マネジメントと してのバリデーション業務の意義を強く実感している。

今後は、書式や手法のいっそうの標準化を進め、効率 の良いバリデーション業務の構築を目指す考えである。

参考文献

1) GMPテクニカルレポート・資料編 WHO GMP, 厚生 省薬務局監視指導課監修,薬業時報社(1993)

執筆者紹介



飯嶋治美

1981年日立テクノエンジニアリング株式会社入社, 1989年 日立製作所 転属, 笠戸工場 化学プラントエンジニアリン グセンタ 所属

現在,培養,バイオプラントを中心にプロセス設計,医薬 品プラントの取りまとめ業務に従事

E-mail: hiijima@kasado. hitachi. co. jp

菅沼靖夫



1970年日立製作所入社, 笠戸工場 化学プラントエンジニアリングセンタ 所属

現在, 各種化学プラントの取りまとめに従事 E-mail: ysuganuma@kasado. hitachi. co. jp