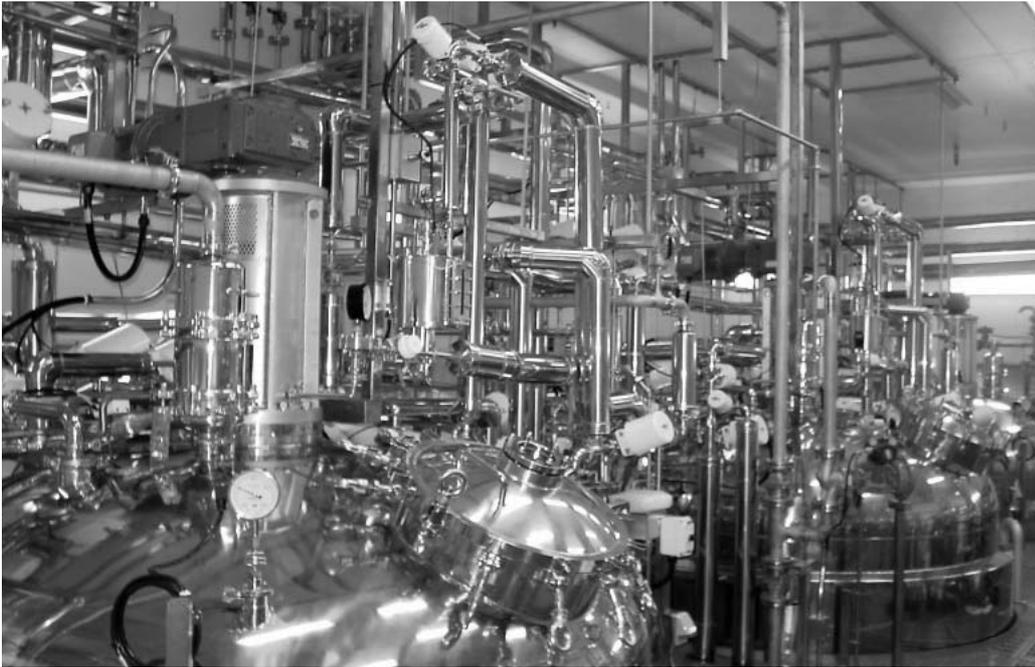


製薬産業のGMPに対応した プラント建設ソリューション

Plant Construction Solutions Complying with GMP in the Drug Manufacturing Industry

東尾 邦彦 *Kunihiko Higashio* 南 寿夫 *Hisao Minami*
鈴木 春生 *Haruo Suzuki* 小田 将史 *Masashi Oda*



原薬プラント設備の外観

2003年に完成した、国内外のGMP（Good Manufacturing Practice：医薬品製造・品質管理基準）に対応する全自動制御大規模原薬プラント設備の外観を示す。

原薬プラント設備では、品質や生産性の向上と、レギュレーションへの対応の両立が、従来以上に要求されている。特にレギュレーションでは、日本、米国、EU（欧州連合）の三極協調による原薬GMPガイドライン“ICH-Q7A”が2001年に発行され、いよいよ国際標準確立の時代に入る一方、国内でも薬事法改正（2005年施行）に伴うGMPの改正の動きがある。

原薬など医薬プラント建設の際には、GMPが目的としている、製品品質を確保するための機能や合理性

と、作業者の作業性・安全性・管理性・保守性を確保することが重要である。また、建設プロジェクトの進行中は、厳格なプロジェクト管理、思想の一貫性、GMP対応および技術水準確保が要求される。日立製作所は、多分野で培った総合力により、50年以上にわたって医薬プラント建設のニーズにこたえ、GMPと製薬メーカーの要求を両立させ、多数の実績を上げている。さらに、充実した研究開発体制により、医薬設備業界の動向に対応した多くの技術開発を進めている。

1 はじめに

医薬プラント設備では、人体の健康・生命を左右する製品が毎日製造されていることから、設備にはGMP（Good Manufacturing Practice）と呼ばれる、高度な製造・品質管理基準を満たすことが求められる。

わが国では、医薬品の品質確保のために、厚生労働省（旧厚生省）から「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則」（「医薬部外品」包含1999年厚生省令第16

号）および「薬局等構造設備規則」（1961年厚生省令第2号）という、いわゆるソフトGMPとハードGMPが定められ適用されてきた。さらに、2005年に完全施行予定の改正薬事法に対応した新GMP規則が近々発行される予定である。

一方、医薬生産のグローバル化の進展に伴い、規制の国際化への要求が高まり、わが国、米国およびEU（欧州連合）三極医薬品規制調和国際会議（ICH）が1991年から開催されている。当初は製剤工程中心であったGMPの適用が原薬へと拡大してきた動きを反映し、ICHでもガイドライン（ICH-Q7Aガイドライン）が合意され、発行された。

ここでは、原薬GMPの中の設備とバリデーションに関する適用ポイントおよびICH-Q7Aの内容を、実際のプラント設備の事例と対比しながら述べる。

2 ICH-Q7Aガイドライン

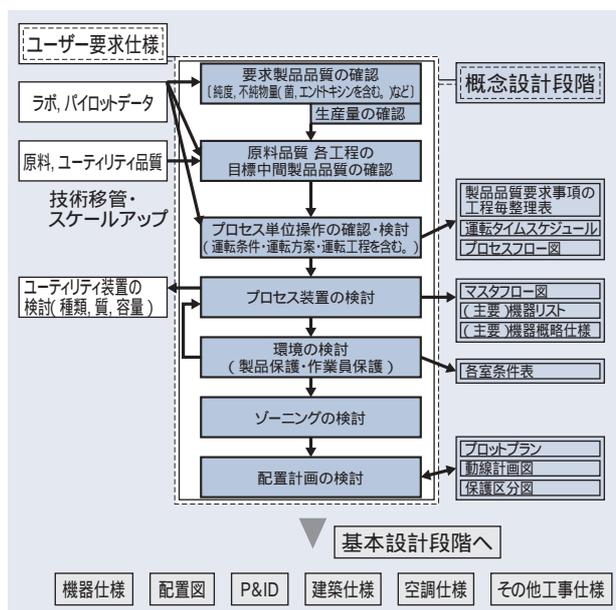
ICH-Q7A(以下、Q7Aと言う。ガイドライン「原薬GMPのガイドライン」)は、2001年に発行された。Q7Aは、米国やEUにおいてもわが国と同じ内容のものが発行されており、国際標準として詳細かつ多岐にわたるガイドラインとなっている。

また、2005年の改正薬事法完全施行の新GMP規則では、Q7Aが正式にその一部に組み込まれる予定である²⁾。したがって、これからの原薬プラント設備は、Q7Aに対応して構築することが最低限の条件となる。

3 設備への適用

原薬プラント設備では、GMPが目的とする製品品質を高度に確保するための機能や合理性に加え、作業者の立場からの作業性・安全性・管理性・保守性などの条件を満足できる計画案を構築することが求められる。これに適合するため、以降の基本設計、詳細設計での精度を上げ、優れた設備を構築しなければならない。

GMPでは、具体的な設計基本方針を詳細には要求していないものの、日立製作所は、医薬プラント設計の標準手順としている(図1参照)。



注：略語説明 P&ID Piping and Instrumentation Drawing；配管計装線図)

図1 医薬プラントの概念設計段階での設計基本方針

日立製作所の標準手順の概要を示す。GMPに初期段階の設計方針の規定はないものの、適切なプラントを構築するために重要である。

また、プラントの建設期間中は、仕様および進捗状況を随時見直ししながら進めていく。この段階では、プロジェクト組織の情報共有、機動力、技術・GMP対応水準の維持が重要である。

3.1 設備および建設

原薬の製造設備についてはQ7A4章にあるように、適切な設備仕様、汚染防止の考慮、作業区域の特定化、ユーティリティの品質、空調設備の適切な設置、製造用水の水質、排水・廃棄物の対応などをGMP要求事項として考慮する必要がある。

また、原薬製造設備については、「汚染のおそれを最小限にするように設計すること」(Q7A 4.10項)が要求される。したがって、工程の暴露度・重要度に応じた空間の清浄度を原薬プロセスごとに検討することが必要である。清浄度の高い部屋は、クリーンルーム仕様とし、HEPA(High-Efficiency Particulate Air)フィルタを備えた空調システムを設置する。また、塵埃(じんあい)の滞留防止や清掃の容易化のため、壁・天井・床などの形状、表面仕上げを考慮する必要がある。このようなクリーンルーム内設計・施工の検討例を図2に示す。

「原材料及び従業員の動線は、混同または汚染を防止するように設計すること。も必要である」(Q7A 4.13項)。各部屋に必要な清浄度を確保するため、更衣室やエアロック、パスルーム、パスボックスなどを人や物の動線を考慮して適切に設置しなければならない。

3.2 工程装置

原薬の製造用装置では、「用途・清掃・消毒(必要に応じて)及び保守を考慮して、適切に設計し、適切な規模のものを適切に配置すること」(Q7A 5.10項)が義務づけられて



図2 クリーンルーム内施工のポイント

塵埃の滞留、および清掃を考慮して施工する。

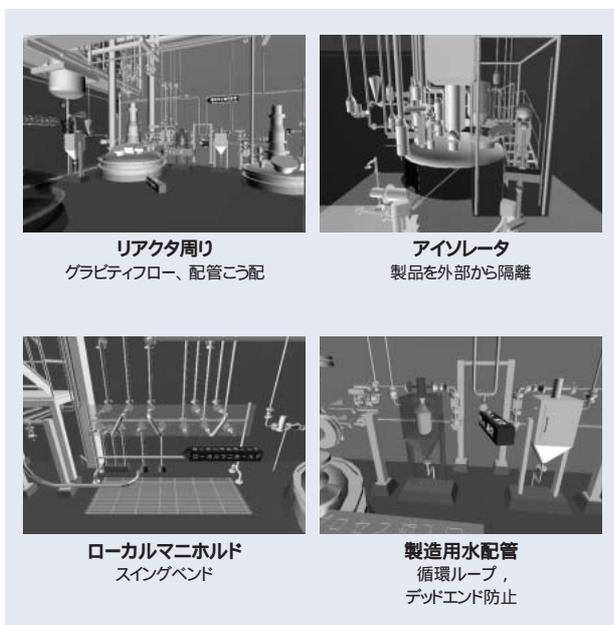


図3 設計・施工上のポイントと対応例

製品と作業者の保護，作業空間の確保，操作の合理性などを考慮する。

いる。

各工程において，機器の形状や上下配置・横配置，配管のルート，操作や人員・物資移動の流れなどを加味して，細かな設計・施工上の対応を行う必要がある。反応工程（または培養工程），ろ過・乾燥工程における設備の設計・施工上のポイントと対応例を図3に示す。

3.3 コンピュータシステム

GMPに関連するコンピュータシステムについては，バリデーションが必須である（Q7A 5.40項）。また，厚生労働省から1992年にコンピュータバリデーションのガイドライン³が発行されており，これらを順守する必要がある。日立製作所は，製造管理システム「HITPHAMS」，計装制御システム「EXシリーズ」をはじめとする各種のコンピュータシステムについて，顧客要件に従って，コンピュータバリデーションを徹底しつつ，設計・製作を実施している。

3.4 バリデーションとGMP対応

バリデーションは，「特定の工程，方法，またはシステムが，一貫して，予め設定した判定基準に適合する結果を与える」という高度の保証を提供する文書によるプログラム（Q7A 20項）と定義されている。設備への適用範囲は，「製造工程，洗浄手順」，および「コンピュータシステム」のうち，「原薬の品質及び純度に関して重要であると判断された作業」（Q7A 12.11項および12.12項）である。

原薬プラントのバリデーションでは，納入設備についてのIQ（Installation Qualification：設備据付時適格性評価），OQ（Operational Qualification：運転時適格性評価）作業を行うことが設備メーカーの主務である。日立製作所は，設



注：略語説明 cGMP(Current GMP)
FDA(Food and Drug Administration ; 米国食品医薬品局)
DMF(Drug Master File)

図4 GMPとバリデーションの対応項目

日立製作所に対応しているバリデーション項目，およびその他のGMP活動項目を示す。

計時のDQ(Design Qualification：設計時適格性評価)およびPQ(Process Qualification：性能適格性評価)の支援や，バリデーション以外のGMP対応支援も行っている（図4参照）。

バリデーションのうち，残留物がそれ以降の精製段階で十分に除去されない場合，洗浄バリデーションは特に重要となる。配管の洗浄性については，分岐部の長さ L と内径 D の比 (L/D) をどのように計画するかがキーポイントである。 L/D が小さいほど洗浄性はよくなる。しかし，あまり小さい L/D を基準にすると，特殊部品を使用する比率が高まり合理的ではない。このような場合，配管流速を十分大きくとれば， L/D が多少大きくても洗浄性には問題ないことが実験によって検証されている（図5参照）。

3.5 細胞培養・発酵

細胞培養・発酵によって生産する原薬のGMPには，菌（細胞）株の管理や微生物汚染防止，不活化など，細胞培養・発酵に「特異的な管理」（Q7A 18.10項）がある。ただし，「全般的には，本ガイドラインの他の章に規定されるGMPの原則が適用される。（Q7A 18.10項）。

また，培養槽内環境の「重要な運転パラメータ」は，「設定した工程との一致を保証する」ために，モニターしなければならない（Q7A 18.33項）。このため，現在の細胞培養・発酵設備では，温度，かくはん回転数，pH，溶存酸素量などをモニターしながら培養を行っている。日立製作所は，培養槽

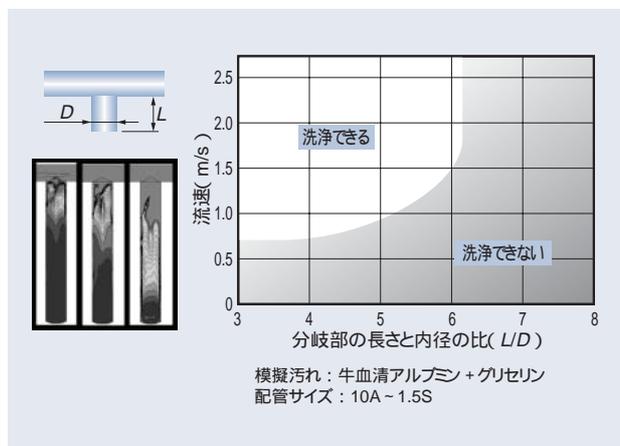


図5 配管洗浄バリデーションの事例

分岐部形状に対する流れ解析，および牛血清アルブミン塗布汚れの通液洗浄試験結果を示す。

内環境を適切な状態に管理するためには，培養中の培地成分の変動状況を知ることが効果的であると考へ，マイクロ化学プロセス技術を応用した分析技術の研究開発を進めている。また，大型培養槽へのスケールアップに伴う製品品質の低下を防止する観点から，細胞ダメージに影響するせん断応力や kLa (酸素移動容量係数) などの槽内分布を流れ解析によって予測する手法を開発し，実機への適用を進めつつある。この流れ解析の検討事例を図6に示す。

3.6 高活性医薬品

感受性，感染性など強い薬理作用や毒性を持つ高活性医薬品の製造においては，専用の製造区域の使用が推奨あるいは義務づけられている (Q7A 4.40項 4.41項)。

今後，高活性医薬品の市場は拡大していくものと想定されることから，その危険性に合わせた適切な封じ込め技術を，運転の容易性やメンテナンス性なども考慮しながら選定し，組み合わせていく必要がある。

4 おわりに

ここでは，原薬GMPの中の設備とバリデーションについての適用のポイントおよびICH-Q7Aの内容を，実際のプラント設備の事例と対比しながら述べた。

原薬の品質確保とGMPの最近の動向に追随するため，プラント設備の構築にはさまざまな考慮が必要であることから，日立製作所は，原薬から製剤までの幅広い範囲でGMPに対応している。また，FDA (Food and Drug Administration：米国食品医薬品局) への対応を必要とする案件では，米国GMP (Current GMP) 対応デザインレビューや官庁対応準備などに，米国のコンサルタントを配して積極的に取り組んでいる。

日立製作所は，これからも，技術力でGMPをサポートする

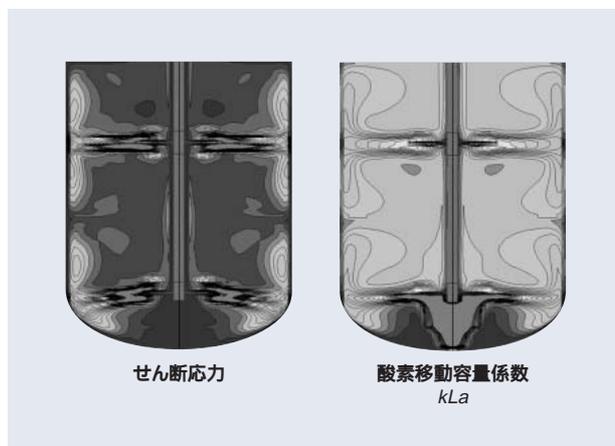


図6 流れ解析による性能評価例

槽内形状や運転条件によって，せん断応力や酸素移動速度が異なってくる。

ことを方針として，いっそう優れたプラント設備の構築に貢献していく考えである。

参考文献

- 1) 原薬GMPのガイドラインについて，2001，厚生労働省医薬局長通知，医薬発第1200号
- 2) パブリックコメント，改正薬事法の施行について(案)，(製造管理・品質管理の基準：GMPについて)，2003，厚生労働省医薬食品局
- 3) コンピュータ使用医薬品製造所適正管理ガイドライン，1992，厚生省薬務局監視指導課長通知，薬監第11号
- 4) 村上，外：医薬品計測制御システムと洗浄バリデーション，日立評論，78，4，349～354 (1996.4)

執筆者紹介



東尾 邦彦

1983年日立製作所入社，電機グループ 産業システム事業部 医薬プロジェクト部 所属
現在，医薬プラントのGMP対応業務に従事
国際製薬技術協会会員
E-mail：kunihiko_higashio @ pis. hitachi. co. jp



鈴木 春生

1980年日立産機エンジニアリング株式会社入社，日立製作所 電機グループ 産業システム事業部 医薬プロジェクト部 所属
現在，医薬プラントのエンジニアリングに従事
E-mail：haruo-b_suzuki @ pis. hitachi. co. jp



南 寿夫

1975年日立製作所入社，電機グループ 産業システム事業部 医薬プロジェクト部 所属
現在，医薬プラントの取りまとめ業務に従事
E-mail：hisao_minami @ pis. hitachi. co. jp



小田 将史

1991年日立製作所入社，電機グループ 産業システム事業部 医薬プロジェクト部 所属
現在，医薬プラントのエンジニアリングに従事
国際製薬技術協会会員，日本機械学会会員
E-mail：masashi_oda @ pis. hitachi. co. jp