

医薬品計測制御システムと洗浄バリデーション

Pharmaceutical Plant Validation

村上 聖* Sei Murakami 上野良明*** Yoshiaki Ueno
鈴木春生** Haruo Suzuki 芳賀良一**** Ryôichi Haga



ヘキストジャパン株式会社納め動物細胞培養プラント
このプラントではGMP(Good Manufacturing Practice)対応として各バリデーションを行った。

厚生省の改正GMP(Good Manufacturing Practice：医薬品製造・品質管理基準)や米国FDA(Food and Drug Administration：食品医薬品局)のCGMP(Current GMP)により、医薬品製造プラントのバリデーション(検証)への要求が増加している。また、バリデーションの範囲も無菌化に始まり、反応プロセス、洗浄、コンピュータと拡大、変化してきている。

日立製作所は、豊富な実績を持つ培養プラントの経験を生かして、プラントの計画から試運転、納入後のメンテナンスに至るまで一貫したバリデーション

のバックアップを行っている。今回、これらの経験を生かして、コンピュータバリデーションに対応した計測制御システムを開発し、洗浄バリデーションに対応するための洗浄性評価方法を確立した。

開発した計測制御システム「EX/HX-P5000シリーズ」は、プログラムの信頼性が高く、監視操作やメンテナンスが容易であり、医薬品GMPを進めるうえでの必要な機能を持つ。また、洗浄性評価方法として、不純物、雑菌汚染を未然に防止して製品純度を向上させるための洗浄実験や流れ解析を行った。

* 日立製作所 笠戸工場 技術士(生物工学部門) ** 日立製作所 機電事業部 *** 日立製作所 計測器事業部 **** 日立製作所 日立研究所

1 はじめに

製薬業を取り巻く環境は近年大きな転換期を迎えている。薬価の大幅見直しにより、製薬メーカー各社の既存薬による収益は悪化しており、また、わが国の医薬品市場をターゲットに国内異業種メーカーからの新規参入、海外製薬メーカーの国内進出といった競争激化の動きが顕著である。このような状況から、製薬メーカーでは優れた新薬の開発、製品化と市場への早期投入が必須となっており、これに伴う開発、設備投資を活発に実施している。一方、欧米諸国との国際的ハーモナイズ化の流れの中で、医薬品を製造する設備については、バリデーションという手法を取り入れてプラント建設などを行うことが1994年に法制化された。

日立製作所は、これら医薬品製造プラントについて、培養プラント、合成医薬品プラント等の原薬設備や、固形製剤等の製剤設備など数多くの実績を積み重ねてきている。ここでは、バリデーションを中心とした製薬プラントへの取組みのうち、コンピュータバリデーションに対応した計測制御システム「EX/HX-P5000シリーズ」、および洗浄バリデーションのための研究事例について述べる。

2 バリデーションへの取組み

日立製作所は、1940年代に抗生物質生産の工業化が開始されて以来、培養プラントを手がけてきており、この

培養プラントで培った技術を基に合成医薬、精製、製剤などの医薬品プラント全体の製作を行っている¹⁾。

この医薬品プラントでは、生産物の品質を確保するため、GMPが適用される。GMPは1963年の米国FDAによるCGMPの制定に始まり、WHO(世界保健機関)での勧告後²⁾、わが国では薬事法の改正により、1994年から法制化された³⁾。また、GMPの中では、バリデーションの考え方が重要視されるようになってきている⁴⁾。バリデーションとはGMP特有の意味で用いられる用語であり、「製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることによって、目的とする品質に適合する医薬品を恒常的に製造できるようにすること。」⁵⁾と定義されている。

このバリデーションは当初、生産物の無菌性が最終検査だけでは確保できないことに対する対策としてスタートし、その後、生産プロセス、コンピュータ、洗浄など製品の品質に影響を与える重要な要素すべてに適用されるようになってきた。

日立製作所は、プラント製作メーカーとしての経験を生かし、顧客のバリデーション遂行のサポートを行うとともに、各バリデーション技術についても定量的評価手法の開発を行っている。

3 プラント建設とバリデーション

日立製作所は、プラントの建設にあたり、図1に示す

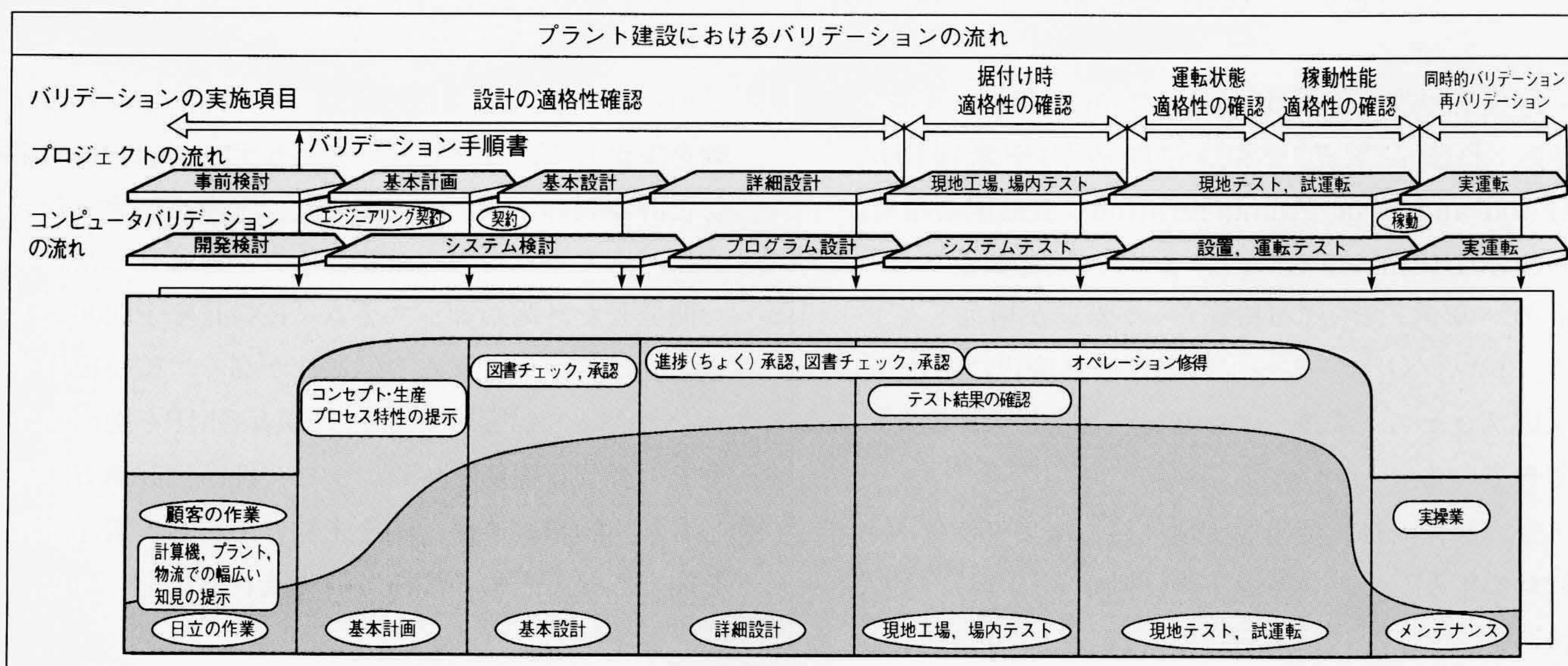


図1 プロジェクトの進め方
プラント建設の各段階で顧客と協調したバリデーションを行っている。

ようにバリデーションについても顧客と分担して各段階でのサポートを行っている。まず初めにバリデーション手順書を作成し、その後のバリデーション全体を体系的に行うために準備する。次に、設計段階で十分な品質を確保するためにデザインレビューを行った後、工場内試験、現地試運転で検証する。

プラント稼動開始後の同時的バリデーションや、再バリデーションについてもプラント製作メーカーの立場からサポートしている。

4 コンピュータバリデーション対応計測制御システム

4.1 コンピュータバリデーション

医薬品製造工程では計測制御、分析、および管理にコンピュータが多く使用されるようになってきた。このコンピュータシステムの信用性を確保するため、厚生省では「コンピュータ使用医薬品等製造適正管理ガイドライン」⁶⁾(以下、コンピュータバリデーションと略す。)を策定し、コンピュータに関する開発と運用業務について順守すべき事項を詳細に、具体的に記載している。ガイドラインでは、システムの開発から利用までを開発段階と運用管理段階の二つの段階に大別し、それぞれの段階で責任者の設置や各文書類の整備、作業の実施という手順で開発および運用することを要求している⁷⁾。

このたび、医薬品GMPに対応した計測制御システム「EX/HX-P5000シリーズ」を開発した⁸⁾。プラントへの適用にあたっては、ガイドラインによる開発・運用手順に従い、自動化システムの開発、運用を図1に示す手順で行う。業務の流れとして、まず、開発マニュアルに従って、責任者と担当者、担当範囲を定め、開発計画書、システム仕様書、プログラム仕様と細目を決めていく。次にハードウェア、ソフトウェアほかを作成し、プログラムテスト、システムテストへと進み、機器を設置して運用テストを行う。開発作業は上流から下流に向かって進められ、修正作業は必ず上流にさかのぼって行われるので、信頼性の高いシステムが構築できる。

4.2 計測制御システムへのニーズと対応

医薬品プラント用計測制御システムは、その生産物の特殊性からシステムの開発が容易で、誤りなく、理解しやすく検証が容易でなければならない。また、コンピュータを使用するにあたり、信頼性が高く、監視操作、メンテナンスがしやすいことが必要である。計測制御システムに望まれる項目とEX/HX-P5000シリーズによる対

表1 計測制御システム「EX/HX-P5000シリーズ」のGMP対応
医薬品GMPを進めるうえで、計測制御システムに必要な機能を持っている。

GMP上での表現	求められる機能		EX/HX-P5000シリーズの対応
●人為的誤り防止	セキュリティ ●操作上の権限 ●不当操作防止		運転モードキー パスワード IDカード オペレーションロック かけ札機能
		自動化、システム化	自動シーケンス 工程組み替え 分析データ取り込み
●高品質保証システム ●汚染および品質低下の防止	高信頼システム	二重化	CPU二重化、H/D二重化
		自己診断	ECCメモリ、PI/O自己診断 断通信リトライ
	作成とテストの容易なソフトウェア	機能のブロック化	パッケージソフトウェア(SLC)
	製造データ記録	運転記録	ロット報
			操作記録
			アラーム記録
			トレンド(大容量記録)
	バリデーション	検証作業	作業手順の確立 プログラムのコンペア
		文書化	ドキュメント出力
	キャリブレーション	キャリブレーションツール	PI/O自動検査 プロセスキャリブレーションソフトウェア
		文書化	パラメータリスト出力

注：略語説明
CPU(Central Processing Unit)、H/D(Hard Disk)
ECC(Error Correcting Code)、PI/O(Process Input and Output)
SLC(Soft-less Controller)

応を表1に示す。コンピュータバリデーションに適したこのシステムの特長について以下に述べる。

- (1) ソフトウェア機能のブロック化
機能をブロック化し、個々に製作・検証ができるようにすることは信頼性の高いシステム構築の要点である。ループ制御、シーケンス制御、画面表示、トレンド記録、帳票など個々にパッケージソフトウェアを持ち、システムを個別に作成することができる。
- (2) プログラムコンペア機能
当初の制御プログラムと変更後のプログラムを比較し、不一致の部分を表示・印刷する機能である。プログラム変更点が明確になるため、システムの改造・増設時にソフトウェアの検証が行え、品質保証が容易になる。
- (3) 自動シーケンス工程組み替え
米国ISA SP-88委員会では、自動化によるコスト削減、エンジニアリングによる生産性の向上、バッチ制御性の

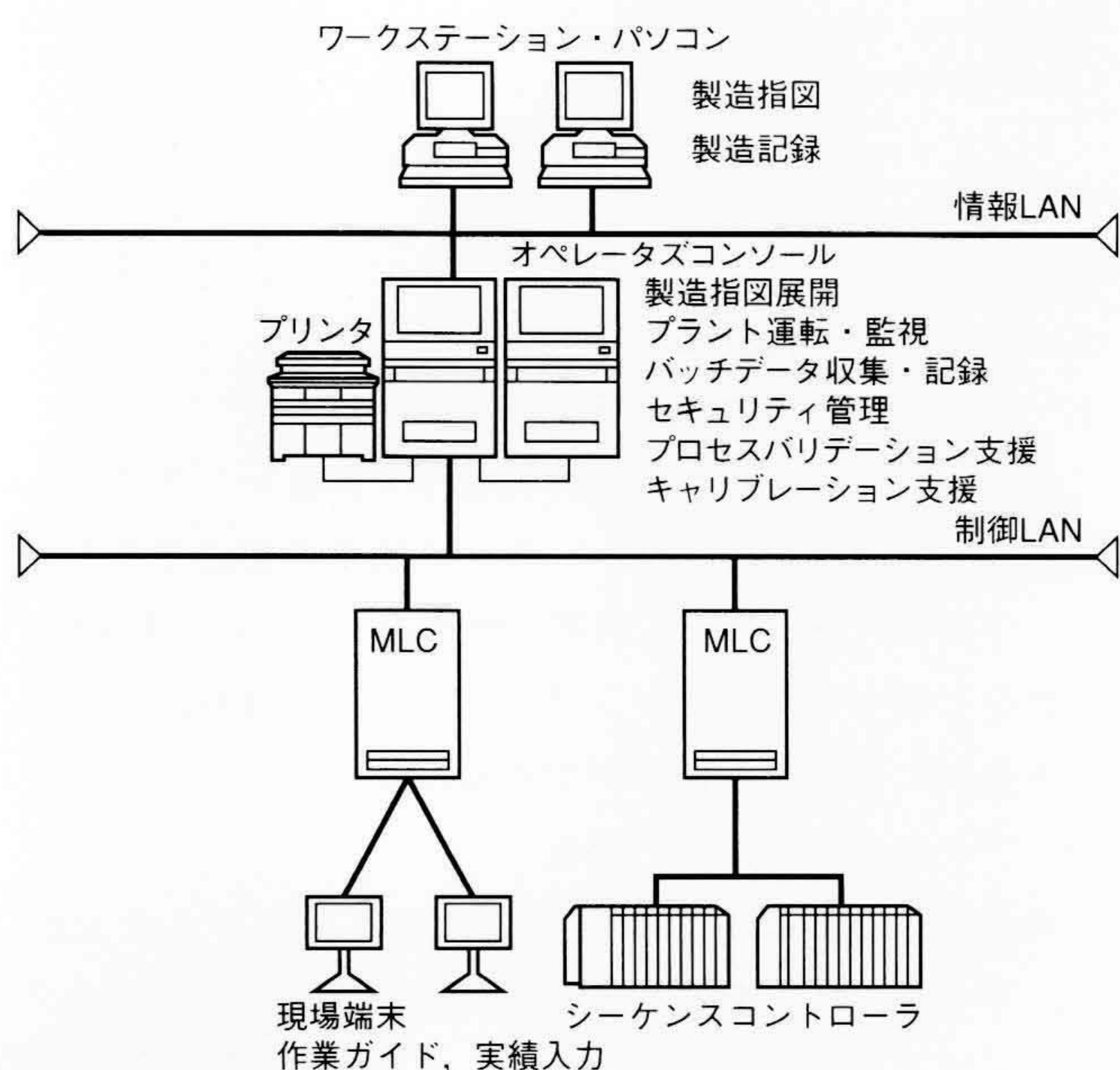
改善を図ることを目的としてバッチ制御の規格化を進めている。EX/HX-P5000シリーズはバッチ制御に適したループ制御、シーケンス制御方式と、柔軟な品種管理システムを備えている。さらに、SP-88に準拠するように、品種ごとに工程の組み替えが必要な場合、基本的なロジックを変えずに、シーケンス実行順序を容易に変更できるようにソフトウェアパッケージ“SLC-BATCH”を開発した。

(4) パスワード機能

不正入力データに対して保護するため、オペレーション、メンテナンスの開発時にパスワードを要求し、登録されている人だけが、許可されたレベルの操作を行う機能である。同時に、パスワードの受け付け時、あるいはメンテナンスの開発時に、操作者の名前が記録されてシステム変更が明確になる。

(5) ドキュメント出力、クロスリファレンス

ドキュメント出力機能は分散制御システム内の実行プログラムを、人が読める形式で打ち出すものである。クロスリファレンス機能により、使用している多くの内部信号がどこで使われているかを知ることができるため、各テスト段階での検証が容易になり、プログラムの信頼性をより高いものにすることができる。



注：略語説明 MLC(Multi-Loop Controller)

図2 EX/HX-5000シリーズの構成例

このシステムは、現場入力端末、制御部(MLC)、操作部(オペレータズコンソール)、管理部(ワークステーション、パソコン)、およびそれらを結ぶLANで構成する。

4.3 計測制御システムの基本構成

EX/HX-P5000シリーズを中心とした計測制御システムの構成例を図2に示す。

(1) EX/HX-P5000シリーズ

計測制御システムの中核として、プラントの監視・制御を行う。

(2) ワークステーション・パソコン

製造用指図書を作成し、統括的なプラント運転管理を行う。また、プラントのバッチデータや、プロセスアラーム、分析データを取り込み、運転結果を製造記録書として作成する。

(3) 現場端末

プラント運転はすべて自動化されるとは限らない。原料の計量、終点制御、CIP(Cleaning in Place：定置洗浄)などの現場操作、作業ガイダンス表示に利用される。また、現場で採取・分析した分析データがすぐ入力できることにより、作業者の負担を軽減することができる。

5 洗浄バリデーション

5.1 洗浄の必要性

医薬品プラントのバリデーションの中でも、洗浄バリデーションが最近特に注目されるようになってきた。これは、GMPが医薬品製造装置の適切な洗浄方法の確立とその検証を要求⁹⁾していることに加え、不適切な洗浄に起因する製品不良発生による損失防止や、洗浄操作の効率化による製造コストの削減がますます必要になってきたことによるものである。適切な洗浄バリデーションを確立することにより、異なる製品どうしの混合(クロスコンタミネーション)や、不純物、雑菌汚染を未然に防止して製品純度を向上させることができる。

5.2 洗浄性への影響因子

洗浄バリデーションで最初に決定すべき事項は、洗浄後の残留物の許容値である¹⁰⁾。残留物許容値が決定されると、次にその許容値を満足する装置、および洗浄方法の設計を行うことになる。また、試運転の結果、許容値を満足しなかった場合には洗浄性改善のための検討を行う必要がでてくる。汚れの減少速度は装置構造や、洗浄方法などによって大きく影響される。従来、装置構造や洗浄方法は経験則によって決定されることが多く、必ずしも残留物許容値との定量的関係によって決定されるわけではなかった。

この洗浄の物理因子と洗浄性の定量的関係を求め、設計段階での洗浄性の予測や洗浄性に優れた装置開発を目

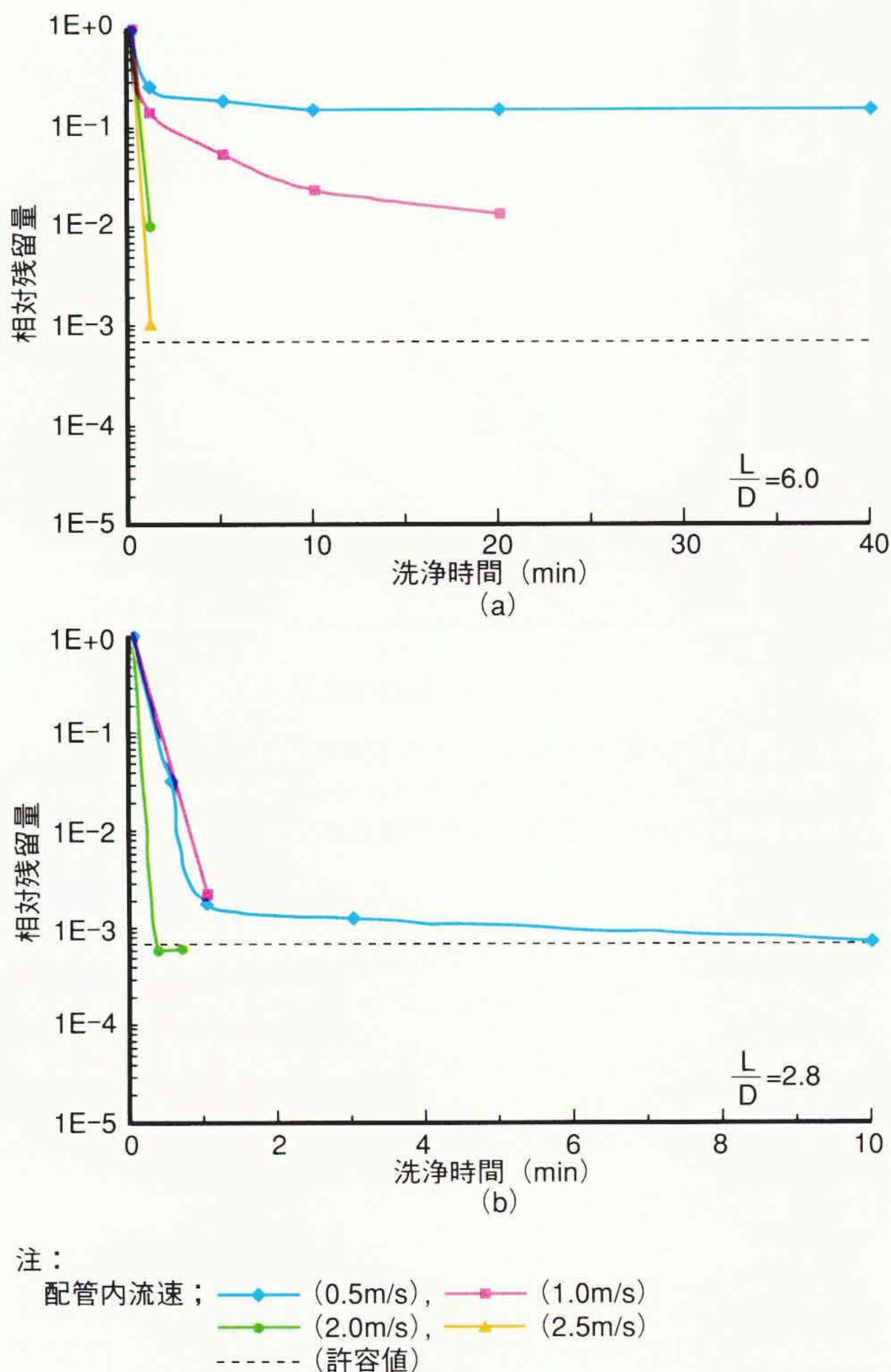


図3 配管分岐部の洗浄（ $L/D = 2.8$ ）
 L/D が6.0の場合は配管内の流速が1.0m/s以下では十分洗浄できないのに対し、2.8の場合は配管内の流速が0.5 m/sでも短時間で洗浄が可能であった。

的として検討を行った。

5.3 配管分岐部の洗浄（液状汚れ）

配管の行き止まり部の長さが洗浄性に与える影響を調べるため、以下に述べる実験および解析を行った。

(1) 洗浄実験

内面に#400のバフ研磨を施したステンレス鋼（SUS316L）製の配管分岐部に2%の牛血清アルブミン（BSA）と、比重調整のための0.2%のグリセリンを注入し、その残留量を調べた。その実験結果を図3に示す。配管行き止まり部の長さ（L）と配管径（D）との比（ L/D ）が6.0のときは、流速が2 m/s以上ないと十分な洗浄ができない〔同図(a)参照〕。一方、 L/D が2.8のときは流速が0.5 m/sでも十分な洗浄が可能である〔同図(b)参照〕。

流速と洗浄可能範囲の関係を図4に示す。同図に示すように、配管分岐行き止まり部の長さの許容値は、配管

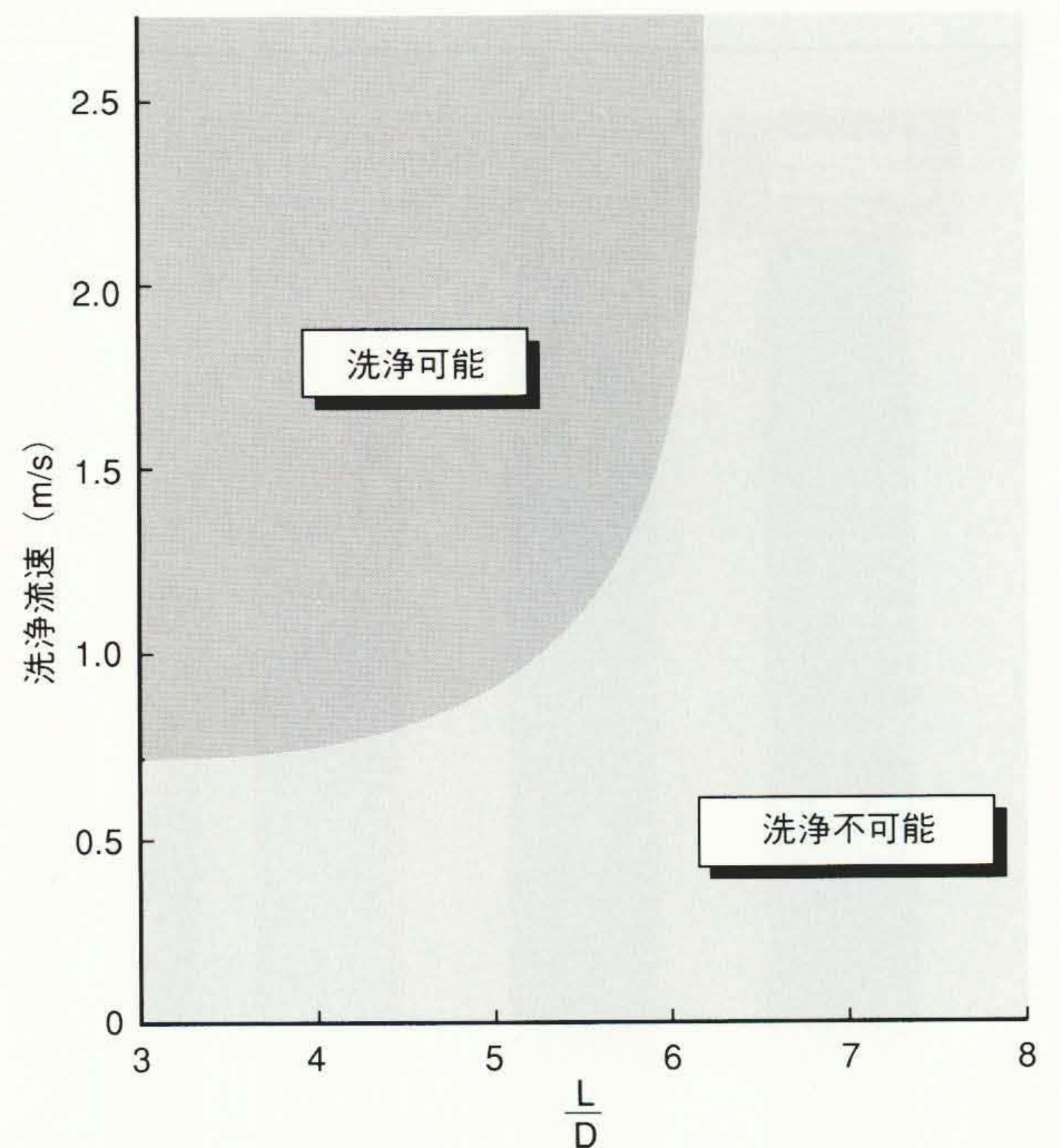


図4 流速と洗浄可能範囲
 L/D と洗浄流速の両方を洗浄性の評価に用いる必要がある。

流速に応じて決定しなければならない。

(2) 流れ解析

配管分岐行き止まり部をモデル化して流れ解析を行った。行き止まり部では、図5に示すように主配管の流れによる渦が発生し、それが洗浄機能を果たしていることがわかる。配管内壁は、図6に示すような流れによるせ

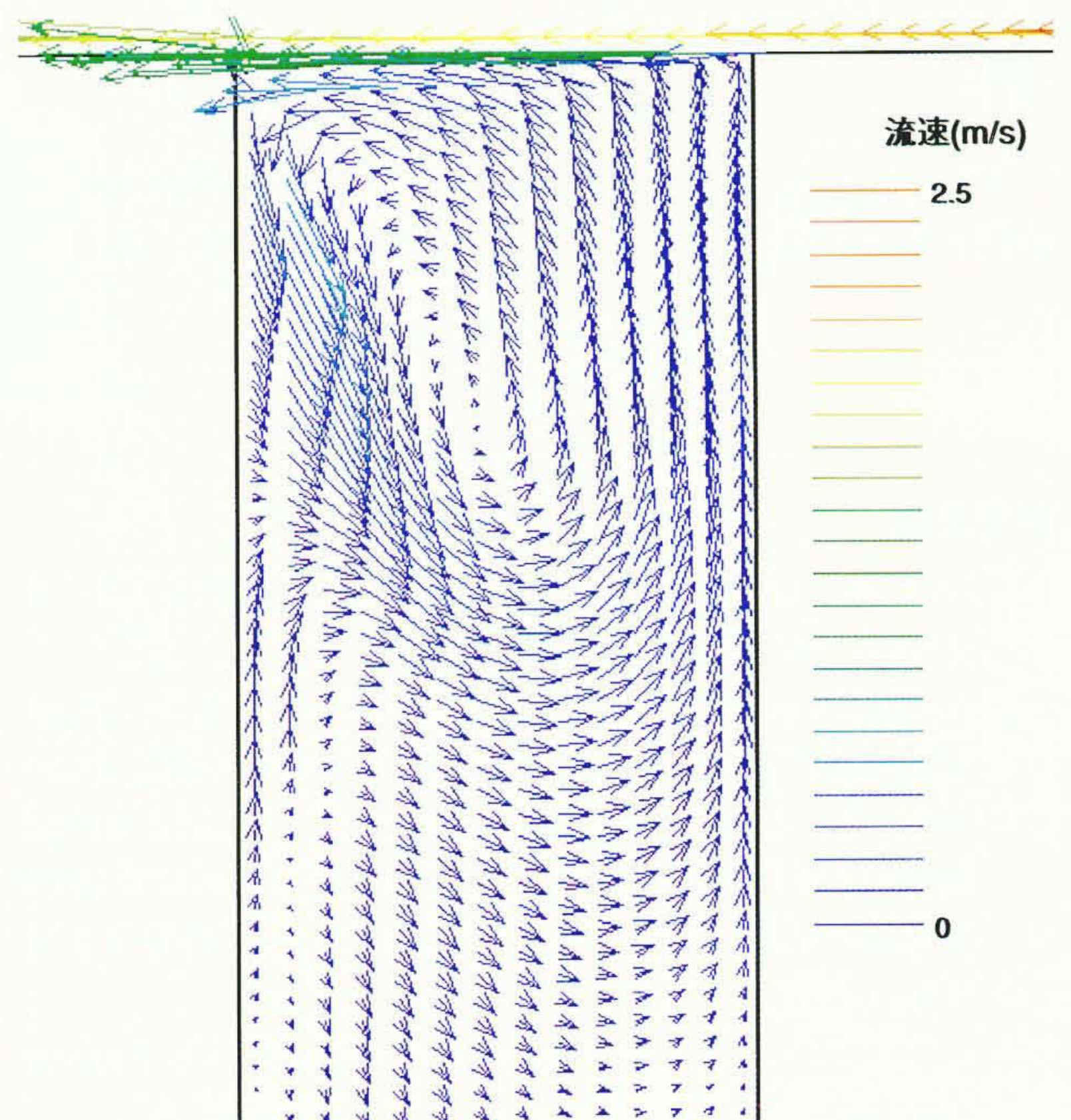


図5 流速ベクトル
 配管デッドエンド部には、主流が引き起こした渦が発生する。

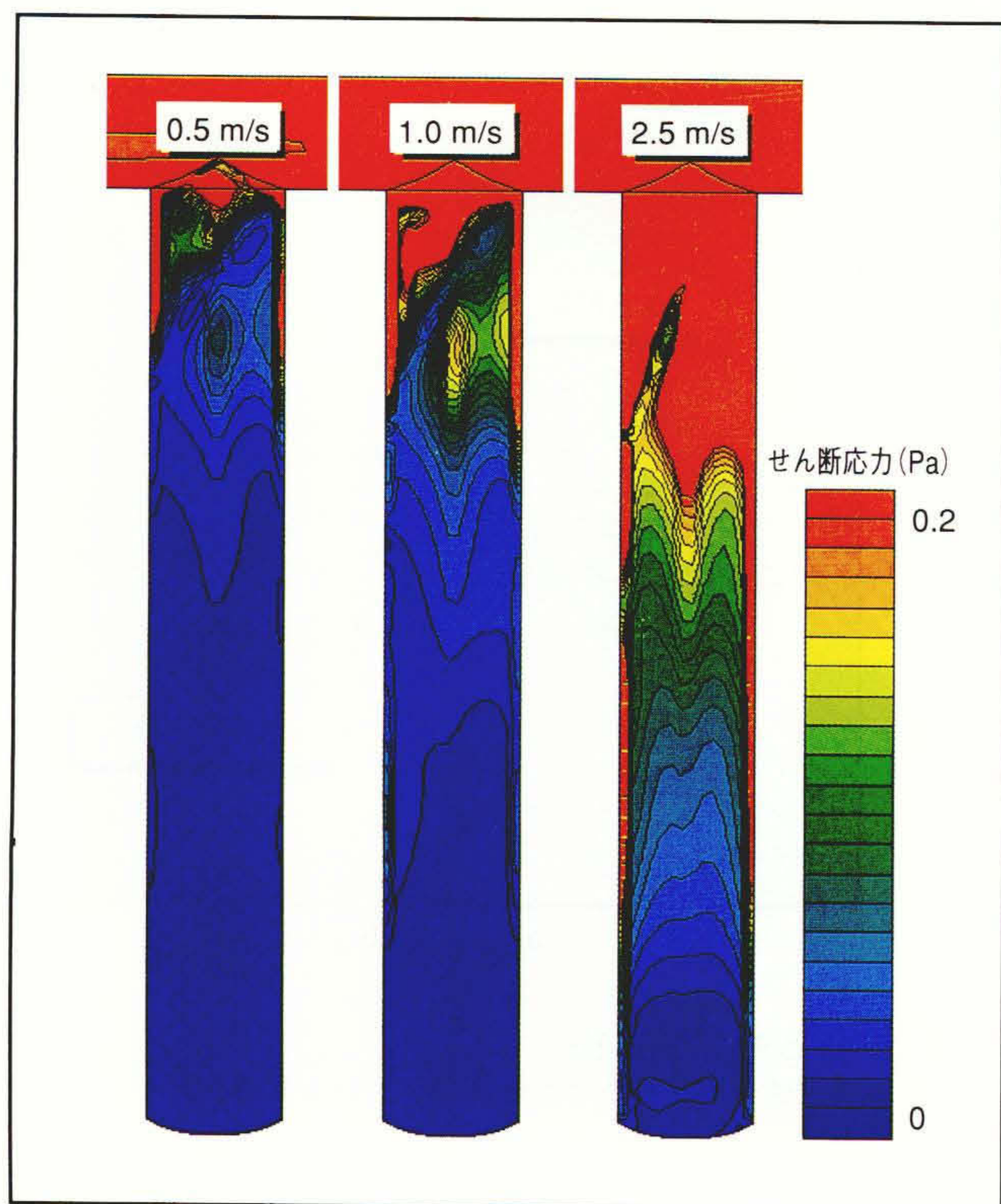


図6 セン断応力

液の流れによって生じた配管内壁のせん断応力が洗浄力をもたらすと考えられる。

せん断応力によって洗浄されている。前記洗浄実験の結果とあわせて考えると、液状残留物(BSA+グリセリン)の場合は0.01~0.02 Pa程度のせん断応力が洗浄に必要であることがわかる。

5.4 タンク内壁の洗浄(固形汚れ)

タンク洗浄で用いられるスプレーボールを模擬して、直径1.5 mmのノズルから噴射した水をバター、クリー

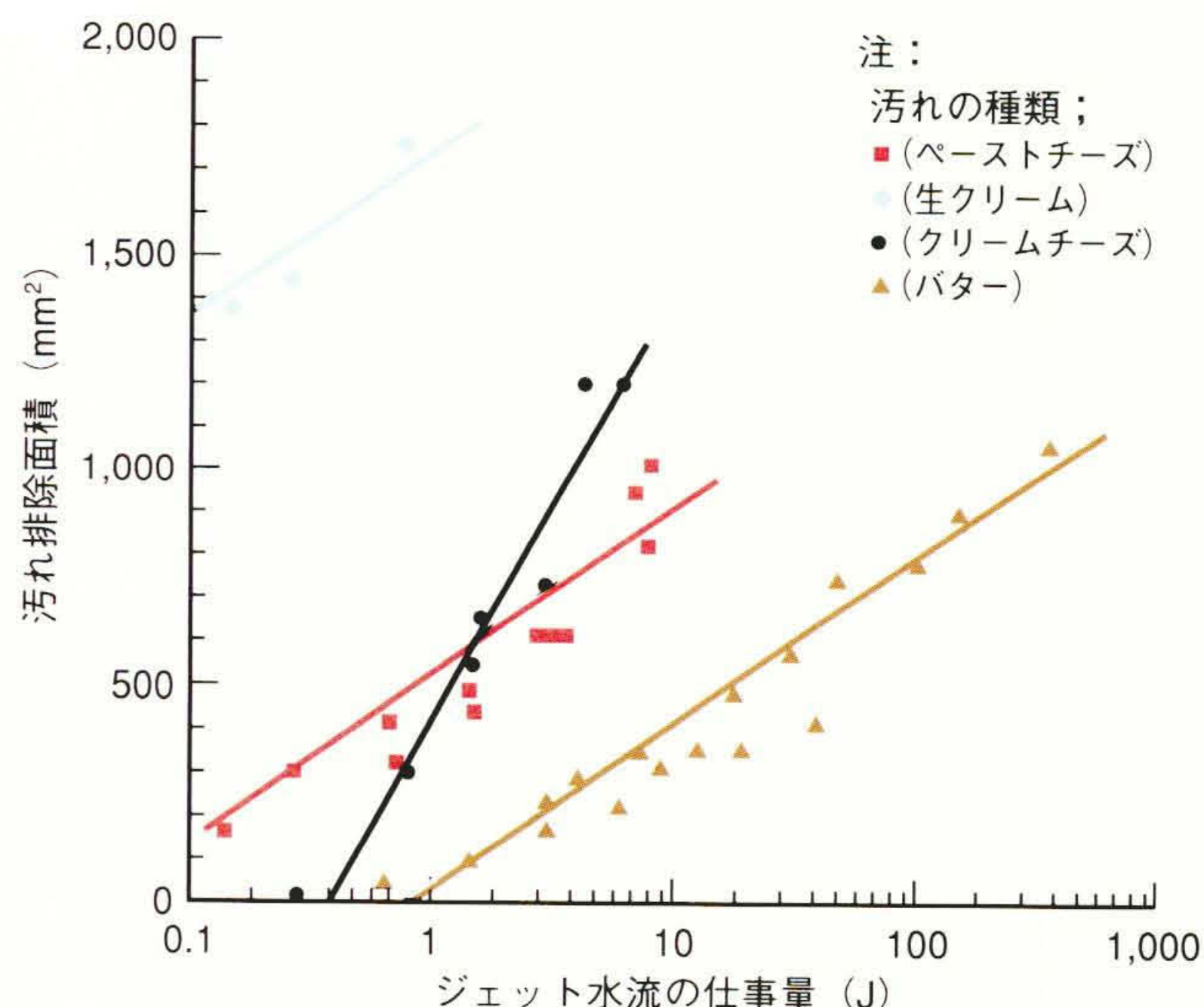


図7 汚れ排除面積とジェット水流の仕事量

汚れの種類によって異なるが、スプレーボールからのジェット水流の仕事量に比例した面積の汚れが除去される。

ムチーズなどの固形物を塗布した資料板に当てて汚れの除去を調べた。個々の汚れによって異なるが、ジェット水流の仕事量に応じて汚れ排除面積が決定されることがわかった(図7参照)。

6 おわりに

ここでは、製薬プラントのバリデーションで、その取り組み内容や要素技術の研究事例について述べた。製薬プラントのバリデーションは製造技術の向上や分析、解析技術の向上により、今後さらに高いレベルの対応が必要になってくると考える。今後もこのような研究開発を進め、より高い品質で恒常的に製造できる医薬品プラントの製作に取り組んでいく考えである。

参考文献

- 1) 菅沼, 外: バイオテクノロジー活用の医薬品プラント, 日立評論, 74, 4, 321~328(平4-4)
- 2) WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products, Thirty-second Report, WHO Technical Report Series, No.823(1992)
- 3) 医薬品の製造管理及び品質管理規則, 厚生省令第3号(1994)
- 4) FDA: Guideline on General Principles of Process Validation(1987)
- 5) 厚生省: バリデーション基準(1995)
- 6) 厚生省: コンピュータ使用医薬品等製造所適正管理ガイドライン, 薬監第11号(1992)
- 7) 小宮山: コンピュータバリデーション, バイオサイエンスとインダストリー, 52,7(1994)
- 8) 上野: 日立計測ジャーナル, 7, 1(1995)
- 9) FDA: Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes(1993)
- 10) FDA: International Conference on Harmonization; Draft Guideline on Impurities in New Drug Substances, Federal Register, September 22(1994)