

合成医薬品工場システムにおけるバリデーションへの対応

Validation of a Bulk Pharmaceutical Chemical Plant

東尾邦彦 *Kunihiko Higashio*

南 寿夫 *Hisao Minami*

飯嶋治美 *Harumi Iijima*



納入した合成医薬品製造プラント

プラントの納入にあたっては、cGMP (Current Good Manufacturing Practice) に基づくバリデーション (検証) を実施した。これは、米国FDA (Food and Drug Administration : 食品医薬品局) から、製造の承認を受けるために必須の事項であった。

医薬品の品質は、人体の健康や生命に直接かかわる重要なものである。その品質を確保するため、各国の所轄官庁では、製造に際して“GMP (Good Manufacturing Practice : 製造および品質管理基準)” と呼ばれる規則を制定し、その中でバリデーション (Validation : 検証) の実施を義務づけている。わが国でも、1996年に改正GMPが施行されてから、バリデーションが義務化された。また、医薬品の販売市場を海外に求めるケースが多くなっているが、この場合、日本国内での製造行為に関しても

販売先の国の所轄官庁の規制を受けるため、その国々に応じた対応が必要となる。

このような規制強化と国際化の波に対応するため、日立製作所は、米国Fluor Daniel社と提携し、顧客へのバリデーションサポートを行ってきている。このほど、医薬品プラント建設にあたり、プラント設備の納入とあわせて、米国FDA (Food and Drug Administration : 食品医薬品局) に対する顧客へのバリデーションサポートを行い、きわめて良好な結果を得ることができた。

1 はじめに

医薬品のGMP(Good Manufacturing Practice：製造および品質管理基準)は、安全性と有効性を確保するために、わが国(1996年改正施行)を含む各国で制定されている規則であり、安全性を検証する手段としてのバリデーション(Validation：検証)の実施を義務づけている。

規制強化と国際化の波に備えて、日立製作所は、医薬品分野で約150件の建設・エンジニアリング・バリデーション実績を持つ、米国の有力なエンジニアリング会社のFluor Daniel社と1995年に業務提携し、米国FDA(Food and Drug Administration：食品医薬品局)をはじめ、各国への対応が可能な体制を組んでいる。

ここでは、最近の事例として、大塚製薬株式会社納めの医薬品プラントのバリデーション対応について述べる。

2 設備の概要

この設備は、化成品を原料に、化学反応を経て経口用原薬を製造するものである。販売先でさらに製剤加工し、最終剤型として需要家に出荷される。得られた製品は米国にも輸出されるので、バリデーションについては米国FDAの“cGMP(Current GMP)”に対応する必要がある。

設備の概略構成を図1に示す。日立製作所の納入範囲は、土木建築を除く機器・制御、および現地工事である。

なお、設備の納入者としてバリデーションで特に重点を置く対象は、(1)各室の清浄度と空調条件、(2)モニタリング装置、(3)プロセス水供給設備などである。

3 バリデーションへの対応

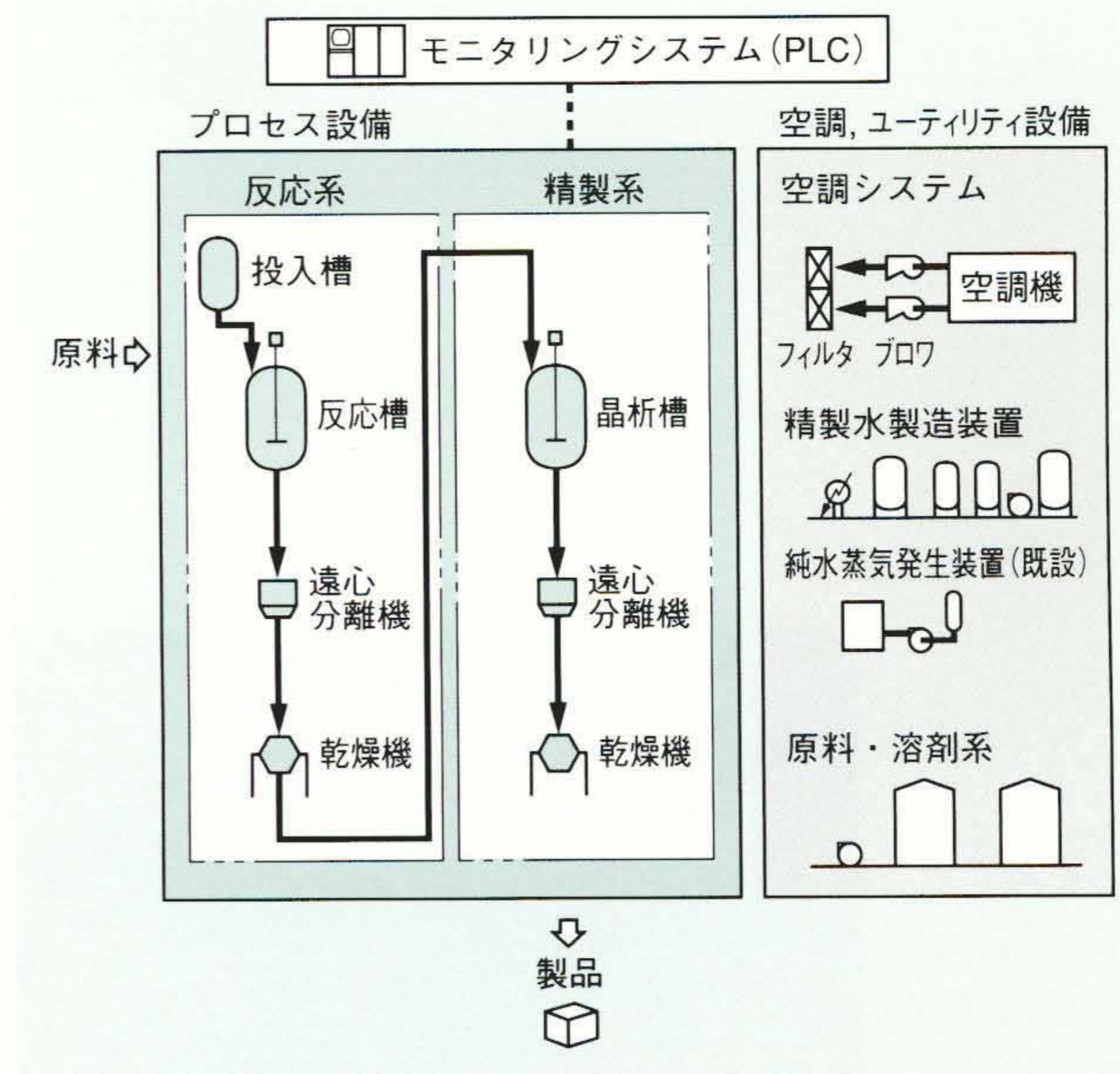
3.1 バリデーションの定義

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。

言い換えれば、製品の品質に影響する設備的要因については、設備の計画段階から稼動に至るまでのすべての期間にわたって管理し、その方法、基準、結果を文書として残すことである(図2参照)。

3.2 FDAへの事前説明(Pre-Construction Meeting)

バリデーションを含むFDA申請全般に関して指導を受けるため、設計段階の初期に、FDAへの事前折衝を計画した。この段階では、今回の申請に関する対象医薬品の情報や、設備計画などの概要を資料化し、日立製作所



注：略語説明 PLC(Programmable Logic Controller)

図1 納入設備の概略構成

医薬品原薬を製造するうえで、製品の品質を満足するために必要な設備で構成している。説明のため、顧客施工範囲(空調システムなど)も図に含めた。

とFluor Daniel社が、顧客の委任によって窓口となった。

今回は、FDAから「面会は不要」との回答と、「資料を見たかぎりでは、米国のcGMPを満足すると思われる。ただし、最終的な認可を保証するものではない。」旨のコメントを得た。

3.3 バリデーション マスター プラン

(Validation Master Plan)

この資料には、バリデーション体制やスケジュール、人員計画、バリデーション対象の明確化など、業務に関するより具体的な項目の記載が求められる(図3参照)。これは、cGMPで提出が義務づけられているものではないが、半ば慣例化しており、査察前および査察時のFDAに対する重要な情報源となる。

3.4 バリデーションの実施

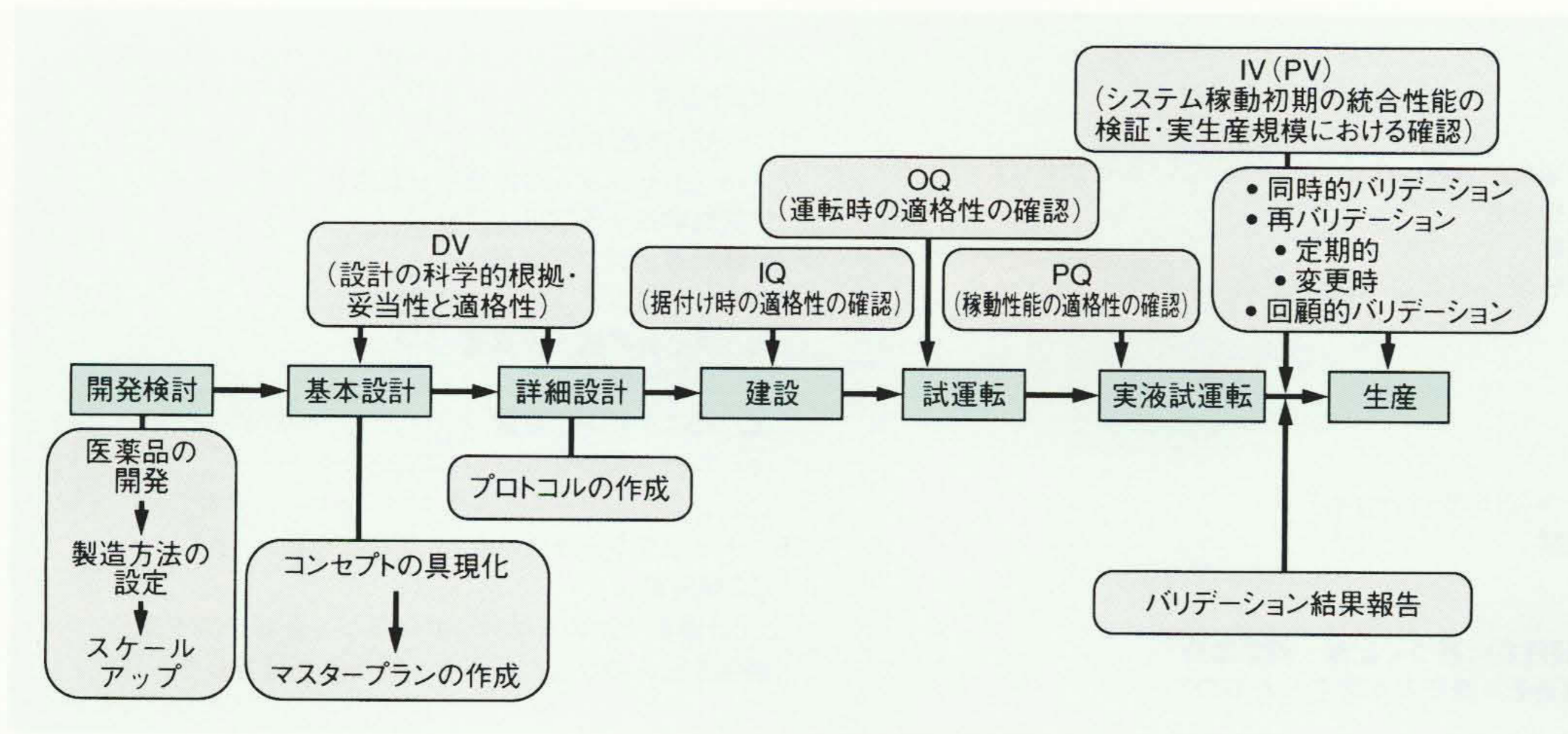
3.4.1 対象機器、項目の範囲決定

バリデーションの実施に先立って、対象とする各機器、電気品、計器、配管などがどの段階のどの項目のバリデーションに該当するかを一覧表に整理した。

3.4.2 実施計画書と結果報告書

「バリデーション実施計画書」は、実施責任者の署名、実施方法、図4に示すような結果記録書式(判定基準を含む。)などで構成した。

また、結果記録書式に記入した実際の判定結果は、「バ



注：略語説明
 DV (Design Validation)
 IQ (Installation Qualification)
 OQ (Operation Qualification)
 PQ (Performance Qualification)
 IV (Initial Validation)
 PV (Process Validation)

図2 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。

バリデーション結果報告書」にまとめた。
3.4.3 DV：設計時の妥当性と適格性の確認
 まず、設計仕様がcGMPの考え方に合致するように、P&ID(Piping and Instrumentation Diagram)をはじめとする各設計図書に検討を加えた。

3.4.4 IQ：据付け時の適格性の確認
 この段階では、機器類の出荷検査から現地工事に至る期間、実際の機器製作や工事が基準どおりに実行されているかどうかを項目別に確認し、判定を加えた(図5参照)。バリデーションを特に意識した実施項目を以下にあげる。

- (1) 機器以外の構成要素(計器など)の据付け確認の記録
- (2) 液の滞留を避けるために設計段階で指定された、配管の傾斜および分岐部の枝管の長さが基準を満たしてい

るかのチェック
3.4.5 OQ：運転時の適格性の確認
 この段階では、実際に電源を接続して、いわゆる水運転による機器動作などの確認を行った。

- (1) INTRODUCTION (はじめに)
- (2) SCOPE (適用範囲)
- (3) FACILITY DESCRIPTION (設備概要)
- (4) MANUFACTURING PROCESS DESCRIPTION (製造工程概要)
- (5) VALIDATION APPROACH (バリデーション手段)
- (6) UTILITY AND AUXILIARY SYSTEMS VALIDATION APPROACH (ユーティリティと補助システムのバリデーション手段)
- (7) CLEANING PROGRAM (洗浄プログラム)
- (8) PROCESS EQUIPMENT/OTHER SYSTEMS VALIDATION APPROACH (工程設備・他システムのバリデーション手段)
- (9) OPERATIONAL MONITORING SYSTEM VALIDATION APPROACH (運転遠隔操作監視システムのバリデーション手段)
- (10) PROJECT SCHEDULE (プロジェクト工程)
- (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) DRAWING AND FIGURES (図表)

図3 バリデーション マスター プランの項目
 このプランは作成を義務づけられたものでなく、内容にも規定はないが、おおむねこのような項目で作成される。

(1) 据付けチェック
 下記の機器は、据付け基準に従って適正に据え付けられ、機器据付けチェックシート(「書類番号」)のチェック項目(「チェック項目」)を満足していることを確認する。結果は、機器据付けチェックシートに記入する。
 各対象の該当全チェック項目の記入を完了(基準を満足)した場合は、最後にチェックした項目の日付を本紙の「チェック完了日付」の欄に記入し、「チェック結果」欄の「合」を○で囲むこと。

番号	タグ番号	名称	チェック完了日付	チェック結果	備考
1	R-1	反応槽		合 否	
2	V-1	投入槽		合 否	
3	P-1	反応液ポンプ		合 否	
				合 否	
				合 否	
				合 否	
				合 否	
				合 否	

コメント： _____

 期待される結果(判定基準)：上記機器がチェック基準を満足していること。
 (「チェック結果」欄がすべて「合」であること。)

判定	期待される結果を達成して	いる。	いない。
----	--------------	-----	------

判定者署名 _____ 日付 _____

図4 IQ記録書式の例
 表に示す記録紙にバリデーションの実施結果をまとめる。この記録様式は、チェックシートを引用し、結果を間接的に記載するタイプの例である。

I IQ計画書

- (1) 一般(共通)規定
- (2) バリデーション対象項目一覧表
- (3) 実施項目別予定日, 担当者
- (4) 要領書・判定記録用紙
 - (a) ベンダ工場内試験検査
 - (b) 機器据付け
 - (c) 動力盤据付け
 - (d) 結線・導通
 - (e) 絶縁抵抗
 - (f) PI/Oチェック
 - (g) 配管ラインチェック(計器取付け含む)
 - (h) 現地耐圧, 気密試験
- (5) チェックシート

II IQ報告書

上記計画書で定めた記録様式に基づく記録・判定部分
(結果を記入のうえ, 担当者・責任者が署名したもの)

注: 略語説明 PI/O(Process Input and Output)

図5 IQ計画書・報告書の記載項目例

IQの計画および結果は, このような計画書・報告書にまとめられる。

図6に示す項目について, 「バリデーション実施計画書」の中で判定基準を設けた。回転機の温度, 純水装置の処理機能など, 定められた基準を満たして機器などが運転されることを確認した。

また, 計器のキャリブレーション(校正)も同時期に実施している。

3.4.6 PQ以降

以降の段階として, PQ(稼働性能適格性の確認)と, PV^{*)}(実生産規模における確認)などを経て, FDAの査察官の来日によるPAI(Pre-Approval Inspection: 承認前査察)に臨んだ。PQ以降の業務は, すべて大塚製薬株式会社が実施した。

また, PAIでは, FDAの公式指摘事項である“FDA-483”書式による指摘がゼロと, きわめて良好な結果が得られた。

4 おわりに

ここでは, 大塚製薬株式会社納めの医薬品プラントのバリデーションについて述べた。

この事例は「予測的バリデーション」に属する業務であり, ここでは詳述しなかったが, 「コンピュータバリデーション」の該当項目も含んだ形で実施した。

医薬バリデーションの主体はあくまでも客先である

※) PVは, IV(Initial Validation)やCQ(Commercial Lot Qualification)とも言われる。

I OQ計画書

- (1) 一般(共通)規定
- (2) バリデーション対象項目一覧表
- (3) 実施項目別予定日, 担当者
- (4) 要領書・判定記録用紙
 - (a) かくはん機・ポンプ・真空ポンプ
 - (b) 遠心分離機・乾燥機
 - (c) 精製水製造装置
 - (d) モニタリング装置
 - (e) ループ制御運転(該当ユニット)
 - (f) シーケンス運転(該当ユニット)
- (5) チェックシート

II OQ報告書

上記計画書で定めた記録様式に基づく記録・判定部分
(結果を記入のうえ, 担当者・責任者が署名したもの)

図6 OQ計画書・報告書の記載項目例

OQの計画および結果は, このような計画書・報告書にまとめられる。

が, 今回はFDAとのコンタクトや, マスタープラン・IQ・OQでの大量の図書作成などで, 日立製作所のバリデーションサポートが有効に活用されたものと考えられる。

今後は客先のニーズをより深く理解し, 手法や書式に検討を加え, プラントエンジニアリングの立場から, よりよいバリデーションサポートを目指す考えである。

参考文献

- 1) Code of Federal Regulations(米国連邦規格), Part 210 および211, Current Good Manufacturing Practice

執筆者紹介



東尾邦彦

1983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ー 所属
現在, GMP対応医薬品プラントを中心とした化学プラント建設プロジェクト業務に従事
E-mail: ihigasio@kasado.hitachi.co.jp



南 寿夫

1975年日立製作所入社, 機電事業部 環境・プラントエンジニアリング本部 化学システム部 所属
現在, 培養・バイオプラントを中心とした医薬品プラントの取りまとめ業務に従事
E-mail: H_MINAMI@cm.head.hitachi.co.jp



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ー 所属
現在, 培養・バイオプラントを中心とした医薬品プラントの取りまとめ業務に従事
E-mail: hijijima@kasado.hitachi.co.jp