

高活性医薬品製造設備の 構築について



医薬品製造施設とクリーンテクノロジー



2005年6月24日

 Pharma Solutions Co., Ltd.
ファルマ・ソリューションズ株式会社
竹田 守彦・中山 秀悟

目次



1. 高活性医薬品におけるGMP要件
各極GMPIにおける設備・施設の専用化の要件
2. 高活性医薬品製造設備の構築手順
ステップ1 : 暴露管理レベルの設定
ステップ2 : 飛散度合の想定(COSHH ESSENTIALS)
ステップ3 : 封じ込め性能の想定(COSHH ESSENTIALS)
ステップ4 : 総合評価
ステップ5 : 更衣規定・施設への展開
3. 封じ込め性能の検証事例
4. キャリーオーバーについて
5. 「Today's Potent Compounds Containment」セミナー
@ISPE Washington Conference(6月8・9日)のご紹介

1. 高活性医薬品におけるGMP要件

■ 各極GMPからの抜粋(1)



WHO/EU-GMP @2003年

Prevention of cross-contamination and bacterial contamination during production

16.10 When dry materials and products are used in production, special precautions should be taken to prevent the generation and dissemination of dust. Provision should be made for proper air control (e.g. supply and extraction of air of suitable quality).

16.11 Contamination of a starting material or of a product by another material or product must be avoided. This risk of accidental cross-contamination arises from the uncontrolled release of dust, gases, particles, vapours, sprays or organisms from materials and products in process, from residues on equipment, from intruding insects, and from operators' clothing, skin, etc. The significance of this risk varies with the type of contaminant and of the product being contaminated.

Among the most hazardous contaminants are highly sensitizing materials, biological preparations such as living organisms, certain hormones, cytotoxic substances, and other highly active materials.

高活性物質

Products in which contamination is likely to be most significant are those administered by injection or applied to open wounds and those given in large doses and/or over a long time.

16.12 Cross-contamination should be avoided by taking appropriate technical or organizational measures, for example:

(a) carrying out production in dedicated and self-contained areas (which may be required for products such as penicillins, live vaccines, live bacterial preparations and certain other biologicals);

専用化

(b) conducting campaign production (separation in time) followed by appropriate cleaning in accordance with a validated cleaning procedure;

非同時生産

(c) providing appropriately designed airlocks, pressure differentials, and air supply and extraction systems;

(d) minimizing the risk of contamination caused by recirculation or re-entry of untreated or insufficiently treated air;

(e) wearing protective clothing where products or materials are handled;

(f) using cleaning and decontamination procedures of known effectiveness;

(g) using a "closed system" in production;

(h) testing for residues;

(i) using cleanliness status labels on equipment.

16.13 Measures to prevent cross-contamination and their effectiveness should be checked periodically according to standard operating procedures.

16.14 Production areas where susceptible products are processed should undergo periodic environmental monitoring (e.g. for microbiological monitoring and particulate matter where appropriate).

3

1. 高活性医薬品におけるGMP要件

■ 各極GMPからの抜粋(2)



C-GMP

Federal Register (Vol.61, No87) @1996
CFR211.240—Control of ...chemical and physical Contaminations

FDA's experience indicates that the potential dangers of contamination are more extensive and varied than once believed; for example, high potency drugs, such as penicillin, cephalosporins, and cytotoxic anticancer agents, may pose health risks even at low levels of exposure.

...中略

Dedicated production would also be required under proposed § 211.240(b) if there are no reasonable methods for the cleaning and removal of a drug substance or compound residues from buildings, facilities, and equipment.

211.240 Control of chemical and physical contaminants

(a) The manufacturer shall implement **written procedures designed** to prevent objectionable chemical and physical contamination, including cross-contamination.

(b) Dedicated production, which may include facilities, air handling equipment, and/or Process equipment, shall be employed where contaminants, such as penicillin, pose a special danger to human or animal health or **if there are no reasonable methods for the cleaning and removal of drug substances and/or component residues from buildings, facilities, and equipment.**

(c) If a reasonable possibility exists that a drug has been exposed to cross-contamination, **the manufacturer shall test the product for the presence of the potential contaminant. The manufacturer shall establish appropriate limits for such potential contaminants. Products that exceed the established limits shall not be released for distribution.**

4

1. 高活性医薬品におけるGMP要件



- 「改正薬事法(製造管理・品質管理の基準:GMP)」より

第九条 構造・設備<抜粋>

五 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す医薬品^①や物質又は交叉汚染することにより他の医薬品に重大な影響を及ぼすおそれのある医薬品や物質^②を製造する場合には、それらの医薬品等の作業室を専用とし、かつ、空調処理システムを別系統にすること。

- ①「過敏症反応を示す医薬品や物質」 : βラクタム系抗生物質
⇒抗生物質棟での生産で対応可能。
- ②「交叉汚染することにより他の医薬品に重大な影響を及ぼすおそれのある医薬品や物質」 : 高生理活性物質
但し、対象医薬品の特定がなされていない。



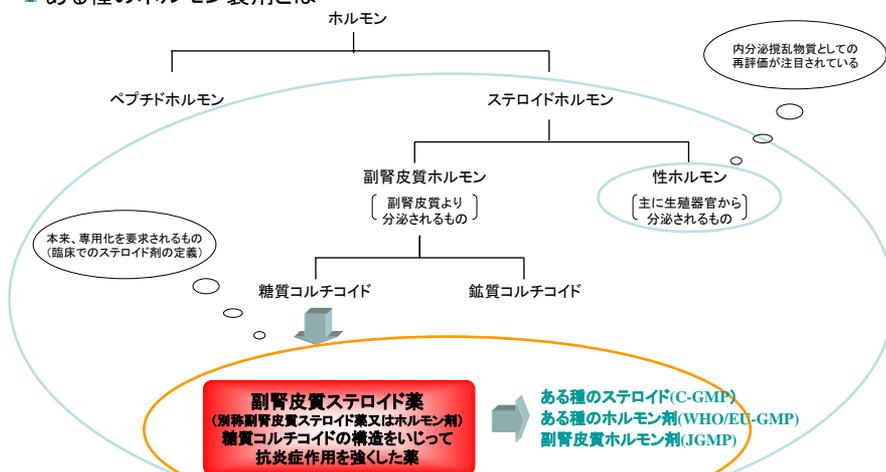
国内外のGMP動向より、設備の専用化の検討を求められるであろう高生理活性物質は以下の通りと考えられます。

- ① ある種ホルモン剤
- ② 細胞毒性(遺伝毒性・発がん性)が認められる抗がん剤
- ③ 暴露管理レベル:20 μg/m³以下の医薬品

1. 高活性医薬品におけるGMP要件



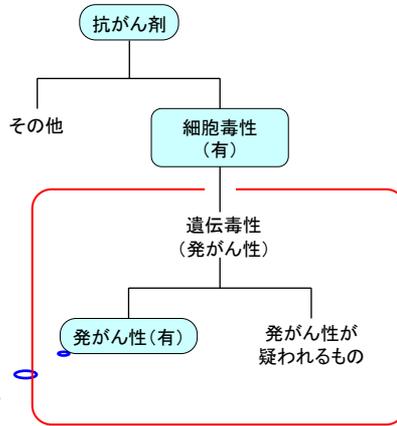
- ある種ホルモン製剤とは



1. 高活性医薬品におけるGMP要件



● 細胞毒、抗がん剤



産業衛生を充分考慮した専用設備

1. 高活性医薬品におけるGMP要件



③ 暴露管理レベルより

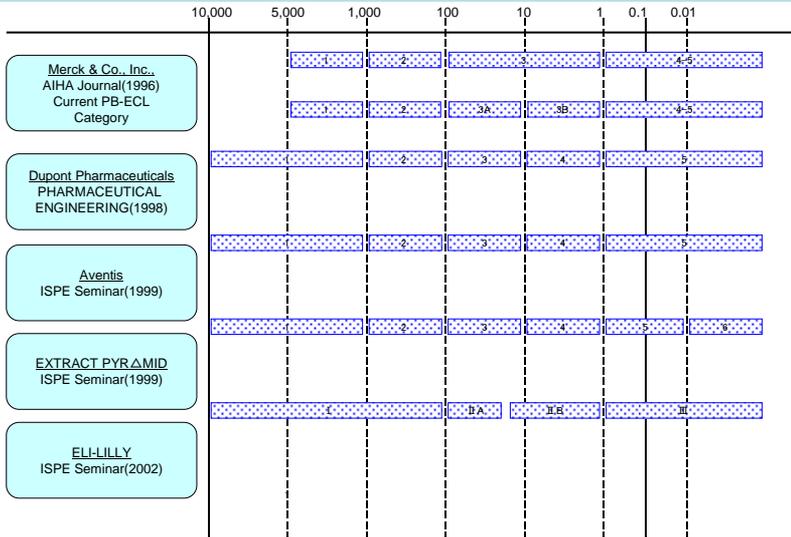
特性		カテゴリ						
		1	2	3	4	5	6	
OEL: 暴露管理濃度 (8時間労働平均)	μg/m ³	>1,000	100~1,000	10~100	1~10	<1.0	<0.1	
薬理活性(力価)	mg/日	>100	10~100	1~10	0.1~1.0	<0.1	<0.1	
毒性	急性経口毒性 LD50	mg/kg	>2,000	500~2,000	50~500	5~10	<5	<5
	反復投与毒性 (無毒性量)	mg/kg・日	>20	2~20	0.2~2	0.02~2	<0.02	<0.02
	発癌性 遺伝毒性 産業衛生学会 IARCなど		なし	なし	発癌性疑いあり	発癌性疑いあり	発癌性	発癌性
	変異原性							
生殖発生毒性 (催奇形性)	妊娠可能な女性の労働に対し			警告	警告	禁忌	禁忌	

本来、専用設備が望ましいが、合理的・科学的根拠を以って兼用化を検討する領域

産業衛生を充分考慮した専用設備

2. 高活性医薬品製造設備の構築手順

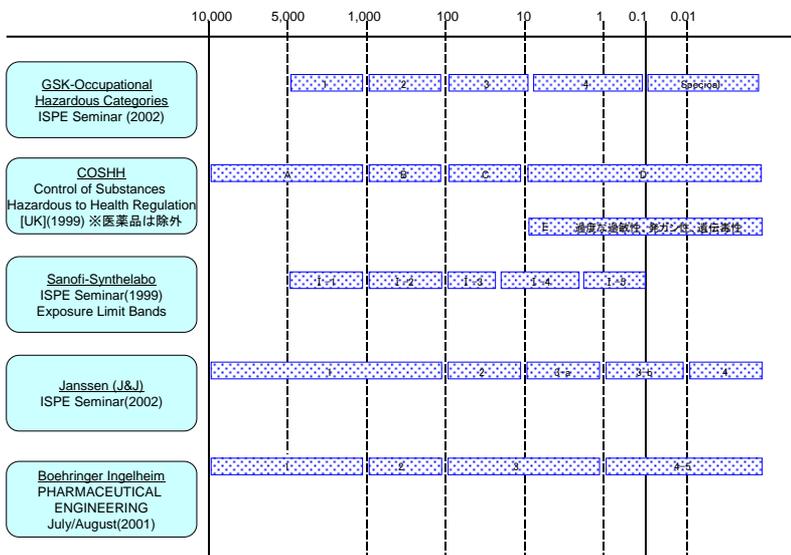
■ 欧米各社のOELカテゴリー(1)



9

2. 高活性医薬品製造設備の構築手順

■ 欧米各社のOELカテゴリー(2)



10

2. 高活性医薬品製造設備の構築手順



ステップ1：暴露管理レベルの設定

特性		カテゴリ	1	2	3	4	5	6
OEL：暴露管理濃度 (8時間労働平均)		μg/m ³	>1,000	100~1,000	10~100	1~10	1~0.1	<0.1
薬理活性(力価)		mg/日	>100	10~100	1~10	0.1~1.0	<0.1	<0.1
毒性	急性経口毒性 LD50	mg/kg	>2,000	500~2,000	50~500	5~10	<5	<5
	反復投与毒性 (無毒性量)	mg/kg・日	>20	2~20	0.2~2	0.02~2	<0.02	<0.02
	発癌性 遺伝毒性 変異原性 産業衛生学会 IARCなど		なし	なし	発癌性疑いあり	発癌性疑いあり	発癌性	発癌性
	生殖発生毒性 (催奇形性)	妊娠可能な女性 の労働にに対し			警告	警告	禁忌	禁忌

注記

(1) 暴露管理濃度(OEL)の算出例

$$OEL = \frac{\text{無毒性量(mg/kg・日)} \times \text{作業者体重(50kg)}}{\text{呼吸量} \times \text{吸収率(1.0)} \times \text{体内滞留時間(日)} \times \text{安全率}}$$

安全率：感受性の個人差(10)

動物・人の感受性の種差(10)

試験の種類・特性(1~10)

(2) 暴露管理カテゴリはβラクタム系抗生物質など極端な個人差/感受性があるものには適用しない。

(3) 本カテゴリに記載された暴露管理濃度以外の力価・LD50等の数値は参考値として取扱われる。

(4) 皮膚、眼に対する接触毒性については、別途、追加対応を要す。

11

2. 高活性医薬品製造設備の構築手順



ステップ2：飛散度合の想定(COSHH ESSENTIALS)

飛散性	取扱量	少量 (mg単位)	中量 (kg単位)	多量 (Ton単位)
低 (成形ペレットなど)		EPS1	EPS2	EPS2
中 (結晶質・造粒品など)		EPS1	EPS3	EPS4
高 (微粉など)		EPS2	EPS3	EPS4

EPS=EXPOSURE Predictor Solid Band

ステップ3：封じ込め性能の想定(COSHH ESSENTIALS)

EC	飛散度	EPS1	EPS2	EPS3	EPS4	備考
EC1	(一般換気)	10~100	100~1,000	1,000~10,000	>10,000	一般換気
EC2	(気流管理) ・局所排気 ・気流管理	1~10	10~100	100~1,000	1,000~10,000	・局所排気 ・Push-Pull
EC3	(封じ込め) ・封じ込め装置 ・極少の漏洩は許容	<1.0	1~10	10~100	100~1,000	・安全キャビネ ・アイソレータ w/PB
EC4	(厳格な封じ込め) ・完全に近い封じ込め装置 ・特殊技術	0.1~1.0	0.1~1.0	0.1~1.0	Special	・アイソレータ ・RTP ・封じ込めグループ ・Bag In/Out

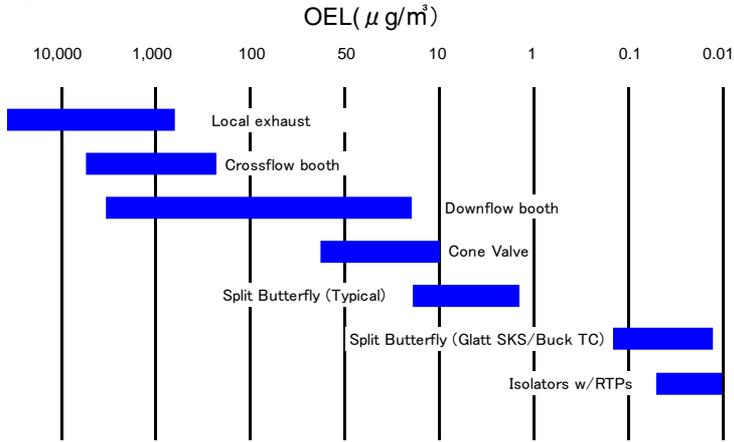
EC=Engineering Control

12

2. 高活性医薬品製造設備の構築手順



封じ込め性能の想定例



ISPE Fall 2002 Conference,
Philadelphia

出展;
By Mr. Paul Richards, Pfizer

13

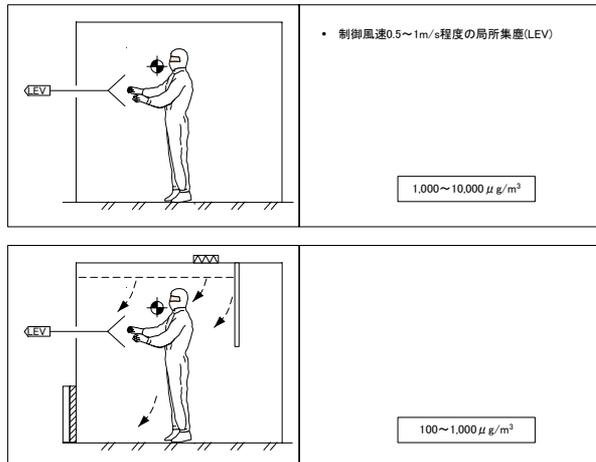
2. 高活性医薬品製造設備の構築手順



封じ込め性能の想定例

秤量作業 (g~kg単位)

スコップ等による移し替え作業 (g~kg単位)



14

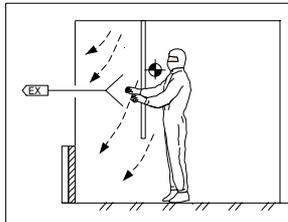
2. 高活性医薬品製造設備の構築手順

■ 封じ込め性能の想定例



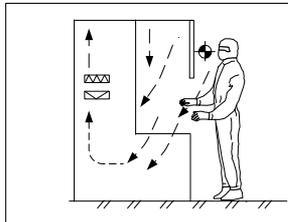
秤量作業 (g~kg単位)

スcoop等による移し替え作業 (g~kg単位)



- Push(上方吹出) - Pull(下方吸込) 層流下での作業
- 作業者は、層流以外
- 制御風速0.5~1m/s程度の局所集塵(LEV)

10~100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$



- 安全キャビネット
- ※ 比較的少量の秤取作業に限定される

10~100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

15

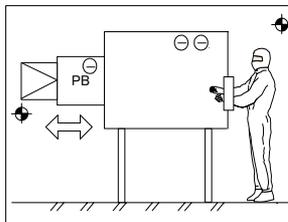
2. 高活性医薬品製造設備の構築手順

■ 封じ込め性能の想定例

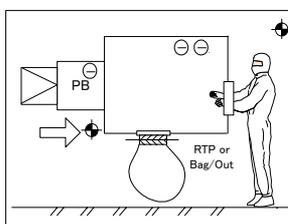


秤量作業 (g~kg単位)

秤量、移し替え作業、自動ハンドリング (g~kg・t単位)



1~10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$



- 陰圧アイソレータ
- 物の持ち出しがRTPポートまたはBag-Out方式で実施される場合

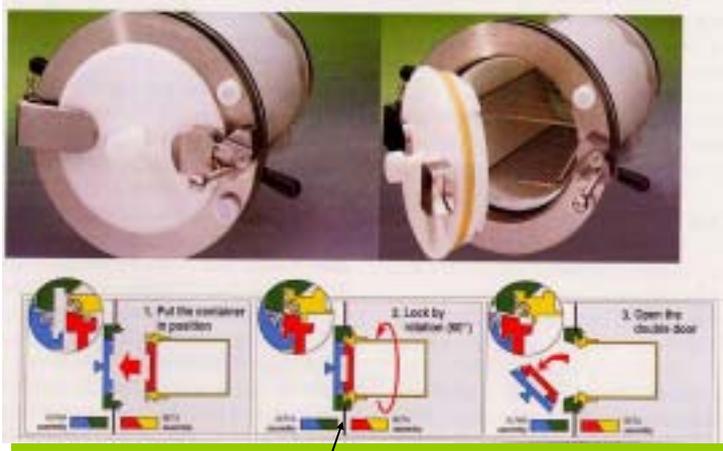
0.1~1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

16

2. 高活性医薬品製造設備の構築手順



● RAPID TRANSFER PORT



疑惑のリング

0.1~10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

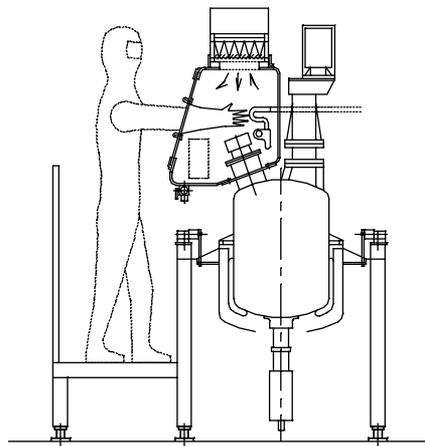
17

2. 高活性医薬品製造設備の構築手順



● 注射剤: 調製槽原体投入の事例

原体搬入 : パスボックス
使用済容器 : bag-out方式



0.1~10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

18

2. 高活性医薬品製造設備の構築手順



- グローブボックスの場合 (PR搬出入方式)



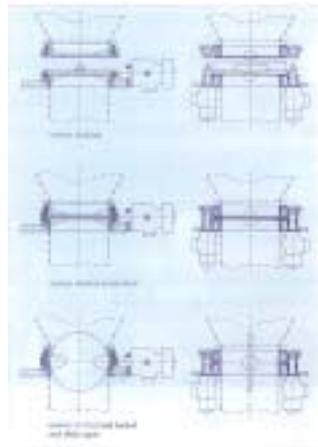
1 ~ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

19

2. 高活性医薬品製造設備の構築手順



- SPLIT VALVE (BUCK社の例)



1 ~ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

20

2. 高活性医薬品製造設備の構築手順



ステップ4：総合評価

OEL カテゴリー \ OEL		EPS1	EPS2	EPS3	EPS4
1	>1,000	EC1	EC1	EC1	EC2
2	100~1,000	EC1	EC1	EC2	EC3
3	10~100	EC1	EC2	EC3	EC4
4	1~10	EC2	EC3	EC4	EC4
5	0.1~1	EC3	EC4	EC4	SPECIAL (無人・自動)
6	<0.1	SPECIAL (遠隔操作)	SPECIAL (遠隔操作)	SPECIAL (無人・自動)	SPECIAL (無人・自動)

21

2. 高活性医薬品製造設備の構築手順(専用 VS 兼用)



OEL カテゴリー \ OEL		EPS1	EPS2	EPS3	EPS4
1	>1,000	EC1	EC1	EC1	EC2
2	100~1,000	EC1	EC1	EC2	EC3
3	10~100	EC1	EC2	EC3	EC4
4	1~10	EC2	EC3	EC4	EC4
5	0.1~1	EC3	EC4	EC4	SPECIAL (無人・自動)
6	<0.1	SPECIAL (遠隔操作)	SPECIAL (遠隔操作)	SPECIAL (無人・自動)	SPECIAL (無人・自動)

注射剤(凍乾剤)：設備の専用化域の事例
(アイソレータ導入時の場合)

注射剤(凍乾剤)：設備の専用化域の事例
(通常のラミネータ設備の場合)

OEL カテゴリー \ OEL		EPS1	EPS2	EPS3	EPS4
1	>1,000	EC1	EC1	EC1	EC2
2	100~1,000	EC1	EC1	EC2	EC3
3	10~100	EC1	EC2	EC3	EC4
4	1~10	EC2	EC3	EC4	EC4
5	0.1~1	EC3	EC4	EC4	SPECIAL (無人・自動)
6	<0.1	SPECIAL (遠隔操作)	SPECIAL (遠隔操作)	SPECIAL (無人・自動)	SPECIAL (無人・自動)

22

2. 高活性医薬品製造設備の構築手順(専用 VS 兼用)



- 固形製剤：設備の専用化域(但し、活性物質の配合比による)の事例

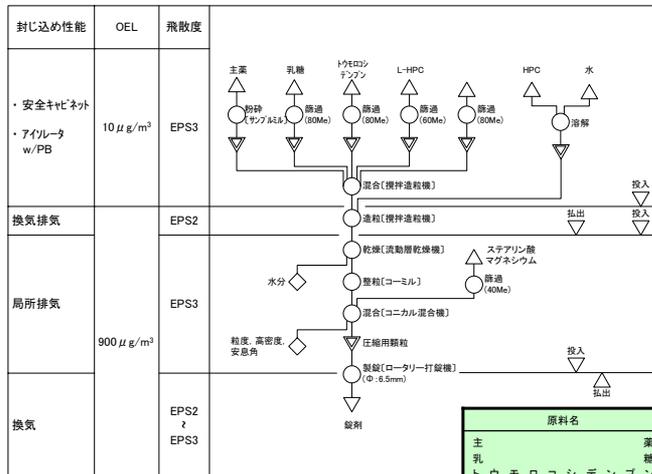
OEL カテゴリー		EPS1	EPS2	EPS3	EPS4
1	>1,000	EC1	EC1	EC1	EC2
2	100~1,000	EC1	EC1	EC2	EC3
3	10~100	EC1	EC2	EC3	EC4
4	1~10	EC2	EC3	EC4	EC4
5	0.1~1	EC3	EC4	EC4	SPECIAL (無人・自動)
6	<0.1	SPECIAL (遠隔操作)	SPECIAL (遠隔操作)	SPECIAL (無人・自動)	SPECIAL (無人・自動)

23

2. 高活性医薬品製造設備の構築手順

- 固形製剤におけるOEL・EPSの設定

引用) 製剤機械技術ハンドブック



注記
実際、前処理で
倍散などが行われる

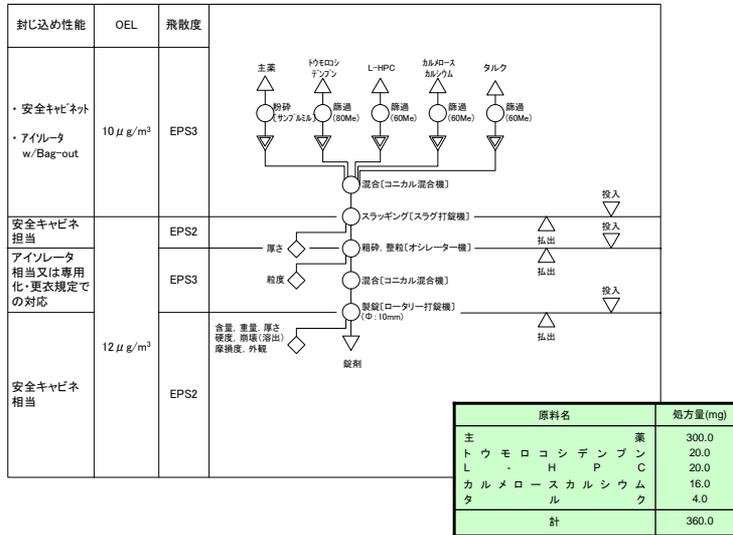
原料名	処方量(mg)
主薬	1.0
乳糖	67.5
トウモロコシデンプン	19.0
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5.0
部分 α 化デンプン	5.0
ヒドロキシプロピルセルロース	2.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5
計	100.0

24

2. 高活性医薬品製造設備の構築手順

● 固形製剤におけるOEL・EPSの設定

引用) 製剤機械技術ハンドブック



25

3. 封じ込め性能の検証事例



● 暴露管理における評価値

暴露濃度(Airborne Concentration)

- OEL (Occupational Exposure Limit) ⇒ 無毒性量(NOAL)などより設定される
平均許容暴露濃度(8時間/日、40時間/週)
- STEL (Short-Term Exposure Limit) ⇒ OEL × 3(仮想値)
最大許容暴露濃度(一般的には15分平均)
※連続60分以下、4回以下/日
- DEL (Design Exposure Limit) ⇒ 通常 OEL × 20%
- Real Time (Aerosol) Monitoring ⇒ 粉塵計により(真比重を設定)
暴露濃度の経時変化を測定する

付着量(Wipe Sampling)

- 施設表面 100cm²当たり、ADI (Acceptable Daily Intake) 摂取許容量以下

26

3. 封じ込め性能の検証事例



● NOAEL(無毒性量)・ADI(一日摂取許容量)

ADIとは「人が一生涯にわたって毎日摂取し続けても、健康に影響をおよぼさないと判断される量」として、「一日当たりの体重1kgに対するmg数(mg/体重kg/日)」で表されます。このADIに、人の平均体重を乗じた値が、人間の一日摂取許容量になります。平均体重は、日本人で50kg、欧米では国により60~70kgが用いられています。

では、このADIはどのようにして決められるのでしょうか。

まず最新の学問的知見に基づき、実験動物を用いて各種の毒性試験を行います。実験動物は、原則として寿命の短い、ラットおよびマウスが用いられます。そして、具体的な安全性の試験としては、急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験、変異原性試験、発がん性試験、繁殖試験、催奇形性試験、その他の毒性試験、吸収・分布・代謝・排泄に関する試験、一般薬理試験といった数多くの試験が行われ、必要に応じて抗原性試験(アレルギー)が実施されることもあります。

これらすべての毒性試験の結果、実験動物に毎日、生涯にわたって食べさせても、何ら毒性変化も認められなかった投与量の上限が求められます。これを「無毒性量(NOAEL: No Observed Adverse Effect Level)」と呼び、ADIと同様にmg/体重kg/日で表します。

この数字は、そのまま人にあてはめられるものではありません。実験動物と人間の差や、人間の性別、年齢、健康状態などの個人差を考慮して、通常100分の1の安全係数が乗じられます。100分の1という安全係数は、経験的に決められたものですが、国際的にも再三にわたる評価検討を経て、安全性を確保するに十分な係数として認知されています。ただし、試験データが十分でない場合などには、これよりも高い安全係数を用いることがあります。

ADIは、上記のような経過を経て、科学的に定められます。

このように、食品中の残留農薬基準や食品添加物の使用基準は、かなり備った食べ方をしても、ADIを超えない範囲に設定されています。ですから、たとえ残留農薬が検出されたとしても、基準値以内であればまったく問題はなりません。

27

3. 封じ込め性能の検証事例(暴露濃度測定)

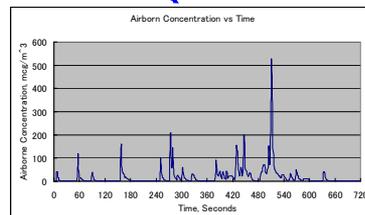


飛散粉体の測定用実験設備



- ・15分平均
- ・8時間TWA
- ・ピーク値
- ・OEL

Real Time Monitoring



フィルター捕集

28

3. 封じ込め性能の検証事例(暴露濃度測定)



定流量ポンプ (流量校正)



カセットヘッド



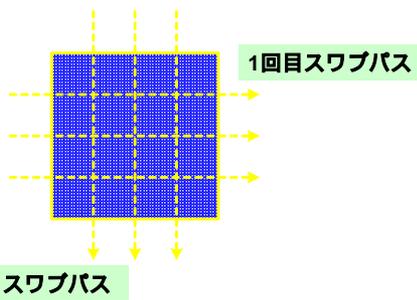
IOMヘッド

29

3. 封じ込め性能の検証事例(付着量測定)



- 純水で濡らしたスワブ布による拭き取り
- 捕捉量を化学分析により定量



純水で濡らした
ベンコット

30

4. キャリーオーバーについて



● キャリーオーバーに関する管理基準

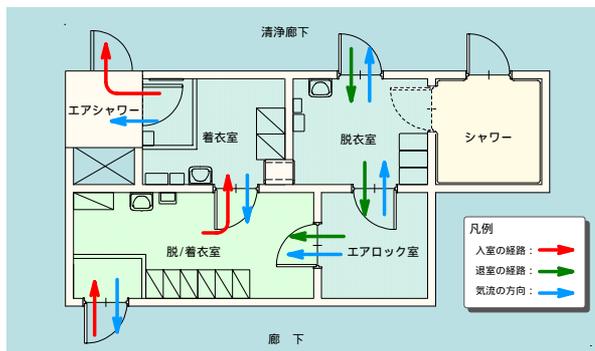
- キャリーオーバー対応に関する明確な管理基準はない。
EOL $<20\mu\text{g}/\text{m}^3$ の物質が直接拡散する領域でのキャリーオーバーによるクロスコンタミ対策は考慮すべきであろう。
- 実際の封じ込め施設においては、飛散した薬品が施設外へ空気を媒体として拡散することよりも、人や製造された容器そのものに付着して外部に持ち出されることがほとんどである。
- 更衣室では、防護していない人が薬品に直接接触する可能性があるため、作業環境中の飛散に比べて深刻な問題になり得る。

31

4. キャリーオーバーについて



● 更衣室(入出退分離の例)

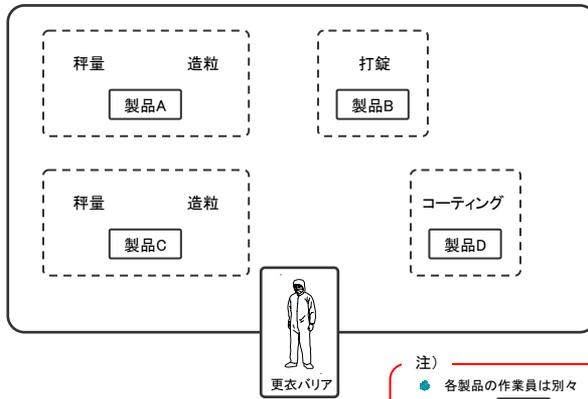


32

4. キャリーオーバーについて



● 一般固形剤の生産



注)

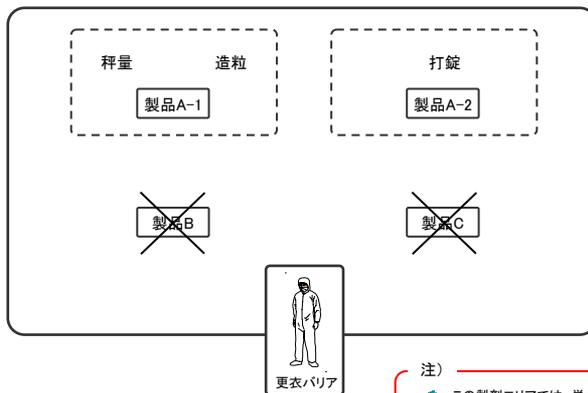
- 各製品の作業員は別々
- 例えば、製品Aの製剤作業者が製品Bの製剤エリアへ侵入したり、作業してはならない。

33

4. キャリーオーバーについて



● 一品目、複数ロット同時生産



注)

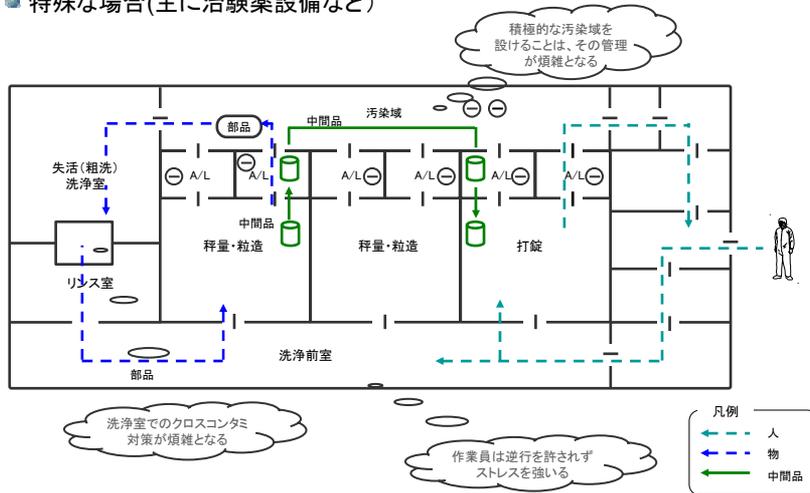
- この製剤エリアでは、単一製品しか製剤しない
- 製品が同じでロットが異なる場合は、この限りではない

34

4. キャリーオーバーについて



● 特殊な場合(主に治験薬設備など)



35

4. キャリーオーバーについて



● 一般製剤と高活性製剤の同居

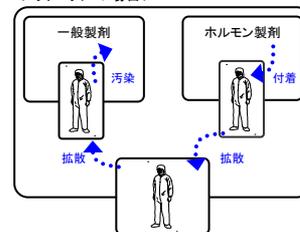
Carry-Over対策の基本方針

高活性製剤と一般製剤エリアは二重のバリア(更衣)で分離する

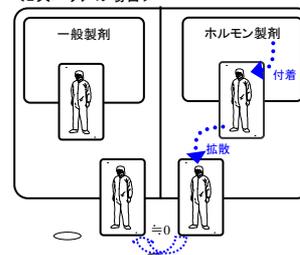
1次更衣だけでは、キャリーオーバーを十分に防止できない場合がある

高活性物質が一般製剤域へクロスコンタミする可能性が皆無となる

<1次バリアの場合>



<2次バリアの場合>



36

5. ISPE Washington Conference (2005年6月8・9日) 「Today's Potent Compounds Containment」のご紹介



Wednesday, 8 June 2005

- Setting the Target for Containment Projects (Eherts)
- Launch of new ISPE Good Practice Guide: Assessing the Particulate Containment Performance of Pharmaceutical Equipment (Abromovitz)
- Risk Assessment (Wyn)
- Round up and Regulatory Issues and Events (Sargent)
- FDA Session (Melendez)
- Q&A on FDA Issues (All)



Thursday, 9 June 2005

- Q7A and Potent Compounds the Impact of Harmonized US/European and Japanese Guideline for API (Fritschel)
- Balancing Health & Hygiene and cGMP Drivers in Sourcing Potent Pharmaceuticals Continued (Wreglesworth, Burgess)
- Setting Acceptance Limits for Cleaning Validation (Walsh)
- Case Study: Vacuum Tray Drying in an Isolator (Szumowski)
- Perceptions vs Reality with Today's Potent Compounds Containment (Wilkins)
- Case Study: FAT Experiences (Proulx)
- PAT and its Impact on Containment and Product Quality (Ventura)
- Case Study: OSD Facility (Yoakam)