

第1章 はじめに

1. 1 目的

日本の原薬、医薬品添加剤の製造工場の新設、増設および改造に際して、「薬局等構造設備規則（平成6年1月27日）」（以下医薬品GMPハード）、「医薬品添加剤GMPハード自主基準（平成11年3月30日）」（以下添加剤GMPハード）に適合し、かつ「原薬GMPのガイドライン（平成13年11月2日）」にも適合する構造設備（建物、設備・機器等）の構築を行うための参考となる指針を作成する。

以下、これらのGMPハードおよびガイドラインに適合することを目的とする行為を総称としてGMPハード対応ということとする。

1. 2 由来

現在日本では、原薬と医薬品添加剤の製造工場の構造設備に関するGMPについては、「医薬品GMPハード」と「添加剤GMPハード」が公布、公表されている。

しかしながら、これらの規則、基準は最低限の遵守事項を示したものであるため、内容は抽象的で実際の工場現場に適用する際に解釈の余地が大きく、GMPハード対応を円滑、効率的に実施するためには具体的な指針、事例の提示が望まれている。

医薬品のGMPソフトに関しては、厚生省医薬安全局監視指導課監修の「医薬品GMP解説1999年版」¹⁾、「医薬品GMP事例集 1999年版」²⁾が、医薬品添加剤のGMPソフト自主基準に関しては、医薬品添加剤協会GMP委員会編集の「医薬品添加剤GMP自主基準一実施のためのガイドラインー 2000年版」³⁾が発刊されており、その他医薬品GMPソフトに関しては日薬連、製薬協等の団体から多くの解説、事例が報告されている。

医薬品GMPハード対応に関しては、上述の解説、事例にも記載されているが、ハード対応を中心とする解説、事例は近年では見あたらないのが現状である。

一方、米国のGMPハード対応に関しては、ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering)がFDAおよび製薬企業と協力して、BASELINE Pharmaceutical Guidesを作成しており、2002年1月現在で全12巻のうち第1巻から第5巻まで発刊されている。

この第1巻原薬工場編の序文に、「GMPの規則が抽象的で、適切なガイドがないため、ハード対応やこれに伴うバリデーション対応が過剰になり、不要な文書類作成、設備費の増大、工事期間の長期化等がみられる。このためFDA、製薬企業及びISPEの関係者が協議してガイド (BASELINE) を作成することになった」との趣旨が記載されている。

我が国においてもこれらの要求に応えるために、1999年度から始まった厚生科学研究「医薬品製剤原料の品質確保に関する研究」の一環として、本指針が作成されることになった。

その後、日本、米国及びEU各国の原薬に関するGMPの解釈・運用の調和を図るため、ICH(日、米、EU規制調和国際会議)で、「原薬GMPのガイドライン」が作成され、日本でも平成13年11月2日に厚生労働省医薬安全局から通知された。このガイドラインにより、従来ややもすれば多様な解釈が行われてきたGMPハードに関する用語やバリデーションの定義が明確になった。本指針の用語や定義に関してはこのガイドラインによっている。

1. 3 指針の基本構想

- 1) 本指針が取り上げている事項は、原薬および医薬品添加剤の製造工場の新設、増設および改造に際し、GMPハード対応に関して共通する課題である「汚染防止」、「適格性評価 (Qualification)」に関する事項と、いずれの工場にも共通する「建物」、「空調」、「製造用水」、「その他ユーティリティ」、「電気」、「計装・制御」に関する事項とした。

各製造工程の単位設備・機器のGMPハード対応については、各製造工程の製造物に要求される品質特性に応じて、個別に考慮すべきものである。

- 2) 構造設備の設計、製作、施工、試運転のためには、GMPハード対応以外に多くの遵守すべき関係法規類があり、作成すべき文書類がある。これらの関係法規類、文書類についてもその概要について整理を試みた。
- 3) GMPは、設計品質を有する製品を恒常的に製造しつづけることを目的としているが、このためには構築した構造設備の適正な保守・保全が不可欠の要因となる。このため、本指針では保守・保全についても取り上げている。
- 4) 医薬品添加剤の製造は、原薬の製造と本質的に同様である。したがって本指針は原薬を中心に記述しているが、医薬品添加剤の場合も、GMPハード対応については本指針が参考になるといえる。
- 5) 本指針には、その運用を円滑にするため可能なものについては事例を添付している。
- 6) 本指針で共通する基本的な概念・用語の定義については、「総論」で述べる。

1. 4 指針の構成と概要

本指針の構成は、目次に示したとおりであるが、その概要を以下に述べる。

第1章 「はじめに」

第2章 「総論」

本指針の対象範囲を明示し、関連する法規類・参考資料について、本指針との関係を記述する。また共通する重要な用語の定義を記述している。

第3章 「製造工程における汚染防止対策」

汚染物の発生由来（製造工程由来、製造工程外由来、交差汚染由来）毎に、発生場所、汚染物、防止対策を分類・整理し、この分類に従って、構造設備構築に際しての汚染防止管理の考え方と汚染防止上の留意事項を解説している。

第4章 「建築」

汚染防止対策の観点を中心として、人と物の動線の考え方、ゾーン区分の考え方、天井・壁・床の材質・仕上げについて記述している。また排水、排気、廃棄物の処理に関する建物構築上の留意事項を解説している。

第5章 「空調」

汚染防止の観点からの清浄度区分の定義・概念を解説し、各清浄度区分に応じた空調方式の設計上の留意点を記述し、また温・湿度管理、清浄度管理及び差圧管理のためのモニタリングの要点及び保守・保全の要点を解説している。

第6章 「製造用水」

製造用水の品質規格、製造方法の種類と特徴および保守・保全上の留意事項、

水質管理項目と規格などについて解説している。

第7章 「その他ユーティリティ」

空調、製造用水以外のユーティリティである窒素、空気、蒸気、真空等の使用に際しての配管材質等を中心とする留意事項を解説している。

第8章 「電気」

製造現場の設備・機器、照明、電話・放送機器への電気配線、配電盤、アース方式等の留意事項を解説している。

第9章 「計装と制御」

製造現場に設置している計測器、制御機器の設置方法、校正及び保守・保全に関する一般的な留意事項を解説している。

第10章 「適格性評価 (Qualification)」

製品品質に重要な影響を及ぼす作業に使われる設備・機器については、プロセスバリデーションを行う前に、設計適格性評価(DQ)、設備据付時適格性評価(IQ)、運転時適格性評価(OQ)、性能適格性評価(PQ)を実施する必要がある。これらのDQ、IQ、OQ、PQの業務内容と所要文書について解説する。

また適格性評価(Qualification)の対象とならない構造設備の性能・品質の検証に関しても解説する。

付属資料 平成12年1月に、日薬連、原薬工、薬添協の各GMP委員会のご協力を得て、原薬、医薬品添加剤の製造工場を対象に、空調システム、製造用水システムに関するGMPハード対応の現状をアンケート方式で調査した。その結果を図表化して、「原薬・医薬品添加剤工場の「空調システム」、「製造用水システム」に関するGMPハード対応の現状の調査結果」としてまとめ、それぞれ付属資料1及び付属資料2として、添付した。

文献

- 1) 厚生省医薬安全局監視指導課監修、「医薬品GMP解説 1999年版」
- 2) 厚生省医薬安全局監視指導課監修、「医薬品GMP事例集 1999年版」
- 3) 医薬品添加剤協会GMP委員会編集、「医薬品添加剤GMP自主基準一実施のためのガイドラインー 2000年版」

第2章 総論

2.1 指針の対象範囲

- 1) 本指針の対象は、非無菌の原薬及び医薬品添加剤の製造工場の構造設備を対象とするものである。
- 2) 上述の製造工場の工程のうち対象とする工程は、表1に示す「原薬GMPのガイドライン」が適用範囲としている工程のうち、「バイオテクノロジー（発酵・細胞培養）を応用した原薬」の「ワーキングセルバンクの維持管理」と「細胞培養又は発酵」及び「クラシカル発酵を応用した原薬」の「セルの発酵工程への導入」を除く工程である。医薬品添加剤についてもこれに準じる。

表1:原薬生産に対する本ガイドラインの適用

生産形態	形態ごとの生産工程の事例 (灰色部分：本ガイドラインを適用する工程)				
	原薬出発物質の製造	原薬出発物質の工程への導入	中間体の製造	分離及び精製	物理的加工処理及び包装
化学的合成による原薬	原薬出発物質の製造	原薬出発物質の工程への導入	中間体の製造	分離及び精製	物理的加工処理及び包装
動物由来の原薬	器官、液体又は組織の収集	細断、混合、及び初期加工処理	原薬出発物質の工程への導入	分離及び精製	物理的加工処理及び包装
植物から抽出する原薬	植物の収集	細断及び初期抽出	原薬出発物質の工程への導入	分離及び精製	物理的加工処理及び包装
原薬として使用する生薬抽出物	植物の収集	細断及び初期抽出		再抽出	物理的加工処理及び包装
粉碎又は粉末化した生薬で構成する原薬	植物の収集又は栽培及び収穫	細断/粉碎			物理的加工処理及び包装
バイオテクノロジー（発酵・細胞培養）を応用した原薬	マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの確立	ワーキングセルバンクの維持管理	細胞培養又は発酵	分離及び精製	物理的加工処理及び包装
クラシカル発酵を応用した原薬	セルバンクの確立	セルバンクの維持管理	セルの発酵工程への導入	分離及び精製	物理的加工処理及び包装

2.2 原薬・医薬品添加剤製造所の構造設備に関わるGMP規則

1) 薬局等構造設備規則(GMPハード)

原薬製造所の構造設備はGMPハードの中の下記の条項に適合する必要がある。

- 1) 第5条の1 医薬品GMPソフトを適用しない原薬製造所の構造設備
- 2) 第5条の3 医薬品GMPソフトを適用する原薬製造所の構造設備

2. 3 医薬品添加剤製造所の構造設備に関わるGMP自主基準

1) 医薬品添加剤製造所の構造設備に関する自主基準GMPハード

医薬品添加剤製造所の構造設備は自主基準GMPハードに適合する必要がある。

ただし医薬品添加剤であっても日本薬局方記載のものは、その構造設備は薬局等構造設備規則に適合する必要がある。

2. 4 原薬GMPのガイドライン

このガイドラインは、各国のGMP法規を尊重したうえでの実施に関するガイドラインであるが、日・米・EU三極の官と産の合意の上で作成された事実上のグローバルスタンダードといえる。本指針では、基本的にこのガイドラインの用語、定義を採用している。

2. 5 「医薬品GMP解説 1999年版」、「医薬品GMP事例集 1999年版」

本指針の内容は、「医薬品GMP解説 1999年版」、「医薬品GMP事例集 1999年版」記載内容と矛盾しないように作成している。

2. 6 ISPEのBASELINE (注)

このBASELINEは、米国の医薬品ハード関連企業の団体(ISPE)が、米国の食品医薬品庁(FDA)及び製薬業界の協力を得て作成した、医薬品製造工場のGMPハード対応に関するガイドである。このうちの第1巻は原薬工場編で、本指針にとっても有益な参考資料としている。

(注) ISPE(International Society for Pharmaceutical Engineering)が発刊しているPharmaceutical engineering guides。

2. 7 医薬品の中間体製造工場について

わが国では、表1の「原薬出発物質の工程への導入」の工程およびそれ以降の中間体の製造工程で医薬品の中間体を製造しているが、最終製品たる原薬を製造していない工場は、現時点では医薬品GMPの適用対象外であるが、「原薬GMPのガイドライン」の制定の趣旨からしてこのガイドラインに沿った構造設備であることが望ましい。またこれらの工場の医薬品の中間体を用いた原薬あるいはこの原薬を用いた製剤を米国やEUに輸出する場合、これらの工場が「原薬GMPのガイドライン」への適合を求められることがある。

2. 8 本指針で用いられる用語の定義及びその解釈

1) 重要な

「原薬GMPのガイドライン」では、「原薬が規格に適合することを保証するために、予め定められた基準内で管理する必要がある工程段階、工程条件、試験要件又はその他の関連パラメータ又は項目であることを意味する。」としている。

2) 重要な計器

重要なパラメータを計測または制御するために使用する計器

3) 適格性評価 (Qualification)

平成7年3月1日薬発第158号の「バリデーション基準」では、「バリデーションは、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を目的とする。」としていて、構造設備もバリデーションの対象になることが述べられている。

「原薬GMPのガイドライン」では、「バリデーションは、原薬の品質及び純度に関して重要であると判断される作業に適用すること。」と定義し、さらに「プロセスバリデーションの作業を始める前に、重要な装置又は付帯設備の適格性評価 (Qualification) を完了すること。適格性評価は、通常、以下の作業を個々に、又は組み合わせて実施する。」としている。

ここでいう以下の作業とは、設計適格性評価 (DQ)、設備据付時適格性評価 (IQ)、運転時適格性評価 (OQ)、性能適格性評価 (PQ) をいう。

また適格性評価については、「装置又は付帯システムが適切に据え付けられ、正しく作動し、そして実際に期待される結果が得られることを証明し記録する活動。適格性評価はバリデーションの一部であるが、個々の適格性評価のステップのみではプロセスバリデーションとはならない。」と述べている。

以上から、構造設備のバリデーションとは、「原薬の品質及び純度に関して重要であると判断される作業に使用される装置及び付帯設備について、適格性評価(Qualification)を行うこと」であるといえる。

DQ、IQ、OQ、PQの定義とその解釈については、第10章で述べる。

4) 校正

厚生労働省の「バリデーション基準」では、「必要とされる精度を考慮し、適切な標準器や標準試料等を用いて製造行為中に使用される計測器の表す値と真の値との関係を求めることをいう」としている。

「原薬GMPのガイドライン」では、「特定の計器又は装置が、適切な測定範囲において、ある対照品又は追跡可能な標準品との比較によって、規定した限界値内の結果を示すことを実証すること」としている。

「校正」の詳細については、第9章で述べる。

第3章 製造工程における汚染防止対策

3.1 序論

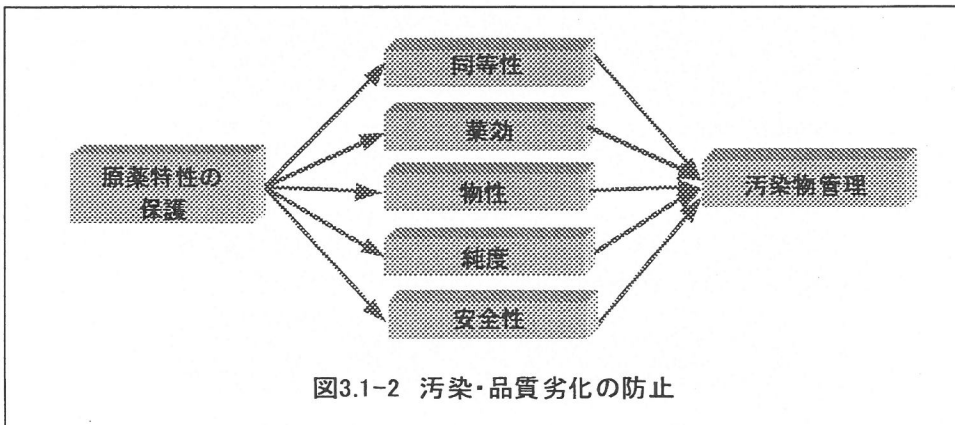
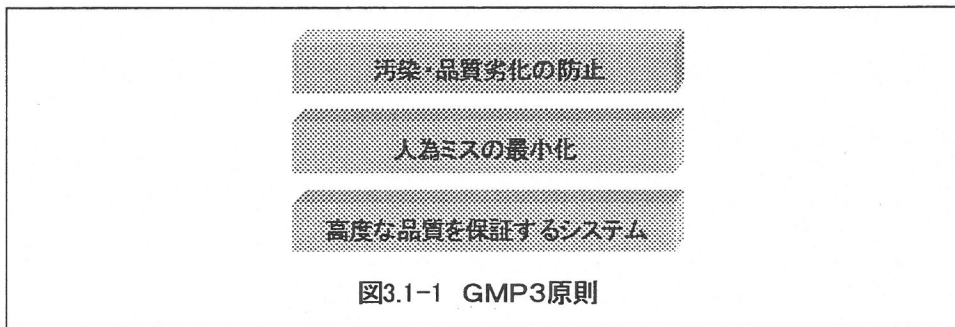
本書の中心テーマである「医薬品の品質確保」について、本章では汚染物管理の視点からその対策についてとりまとめる。
原薬の品質確保の基本原則はGMPの3原則であり、この原則を同時に満足するよう工程の作り込みや工程管理・品質管理が行う必要がある。
同等性、薬効、品質、純度、安全性といった原薬特性を維持することが原薬の品質確保につながる。汚染防止対策はこの品質の確保に対して製造工程管理の面で重要な対策を提示する。

本稿では、汚染物を特定・分類・整理して、個々の汚染物に対する対策を検討することにより、製造工程における汚染防止を具体的に進めるための指針を検討する。ここで、汚染物管理の観点からの検討が重要と考える理由は以下の2点である。

- 1) 一口に汚染物といっても、その内容が非常に多岐にわたる。
このため、対応策が個々ばらばらになりやすく系統的な対策が立てにくい。
- 2) 各種GMPガイドラインの表現が抽象的で、対策を行う対象と目的が具体的でない。

そこで、汚染物質を汚染の原因・発生場所毎に特定して分類・整理し、これに基づいて対応方法の検討を行う。
製造工程では原薬・中間体など、その製造工程の目的とする化学物質（目的物質）が生産されるが、それ以外の物質（目的外物質）も同時に副生される。一方、未反応原料も残留し、これらの副生物や未反応原料も原薬にとっては汚染物質となりうる存在であり適切な管理が必要となる。また、汚染物としては、製造工程に関連のない外来物質もあり、多種多様な汚染物、汚染形態が知られている。そこで本章では、原薬から見た場合汚染物となりうるこれら目的外物質、外来物質の両方を検討の対象とした。

また、最近、ハザード対応が必要な医薬品工場の計画が増えている。医薬品から環境、作業者を保護する事もハード構築の上では不可欠な視点と考えられるためハザード対策についても検討対象に含めた。



汚染物の種類があまりにも多く、対策の検討には何らかの系統的分類が必要。

対策の指針であるGMPの記述が抽象的であるため、具体的なハードウェアの検討に繋がる指針が必要。

図3.1-3 原薬製造設備計画上の課題

3. 2 原薬製造設備での汚染物管理の特徴と留意点

原薬製造設備の汚染物管理は、以下の点に留意する必要がある。

- 1) 製造の各工程における化合物の特性が、出発原料に始まり各工程を経て最終原薬になるまでの各工程を経るに従い変化する。従って、必ずしも医薬品を取り扱う工程として汚染物質の管理を行う必要のない場合も存在し、汚染物質の管理方針やその厳密さも工程ごとに評価が必要であり、一様ではない。
- 2) 取り扱われる原薬の量が、概して製剤工程に比較して多量であるため、その取り扱いに注意深い管理が必要となる。
- 3) 原料、中間体、原薬それぞれの形態が、気体、液体、固体、粉体、湿粉と多岐にわたる。この化合物の形態によって、汚染物質として製造環境に与える影響、あるいは製造環境に存在する汚染物質から与えられる影響の大きさが異なり、汚染物質管理の方法も異なってくる。
- 4) 製造工程の運転方法が完全密閉運転から完全開放運転まであり、環境に対する汚染物質としての影響や、環境に存在する汚染物質の工程への影響が異なる。

こうした事から原薬製造工程に対する汚染物質管理の方法を検討するためには、対象なる原薬製造工程毎にその特徴を把握することが不可欠となる。

汚染防止対策は、上記の特徴・留意点を理解した上で、

- －対象とする原薬製造工程でなにが汚染物質となるか。
- －汚染防止を行うために何を目的として対策を行うか。
- －どういう条件下で汚染物質となるのか、そのときの製造工程の特性は何か。
- －汚染はどう評価されるか。

といった内容を明らかにする事により具体化される。

製造工程に従い化合物の特性が変化するため、各工程毎の評価が必要となる。

概して取扱量が多いため厳格な管理が必要。

原材料、中間体、原薬の存在形態(気体、液体、固体、粉体、湿粉)により汚染の程度が異なる。

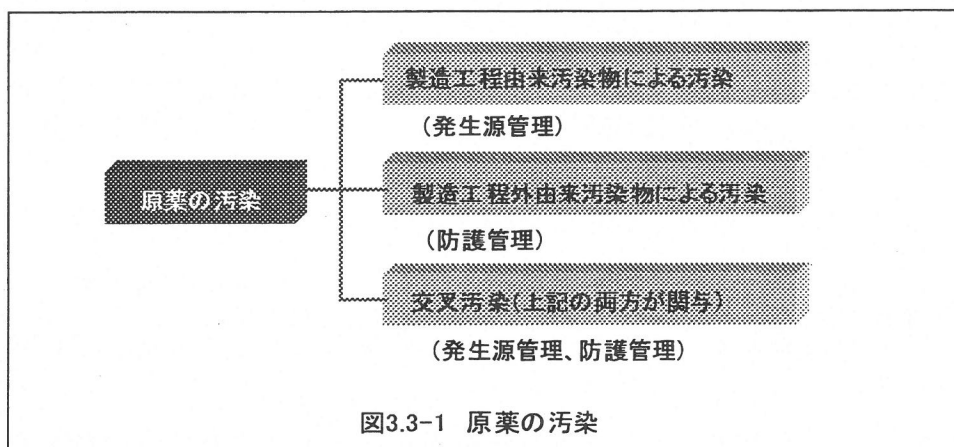
製造工程の環境に対する露の程度に差(完全密閉～完全開放)があり、その評価が必要。

図3.2-1 原薬製造工程の特徴と工程管理の留意点

3. 3 汚染物質の種類と発生源

原薬に対する汚染物質の管理方法を検討するためには、まず汚染物質を特定する必要があるが、分類の仕方によっては膨大な種類に上る。そこで、幾つかのグルーピングを行い、対応策の検討を容易とするため、汚染物を原薬の汚染原因と発生場所別に分類する。（添付、「汚染物の分類」参照）本稿では、この分類に基づいて汚染対策を検討する。

まず原薬の汚染を、製造工程内で起こる汚染（製造工程由来汚染）と製造工程外で起こる汚染（製造工程外由来汚染）、並びに交叉汚染に分類する。交叉汚染は工程内に残留した他種医薬品の残留物や、工程外から侵入する他種医薬品のように製造工程内・外で生起する汚染の両方が関与する。従って、製造工程の内外で起こる汚染と交叉汚染を取り扱うことにより汚染対策の全体を網羅出来ると考えられる。



1) 製造工程由来の汚染

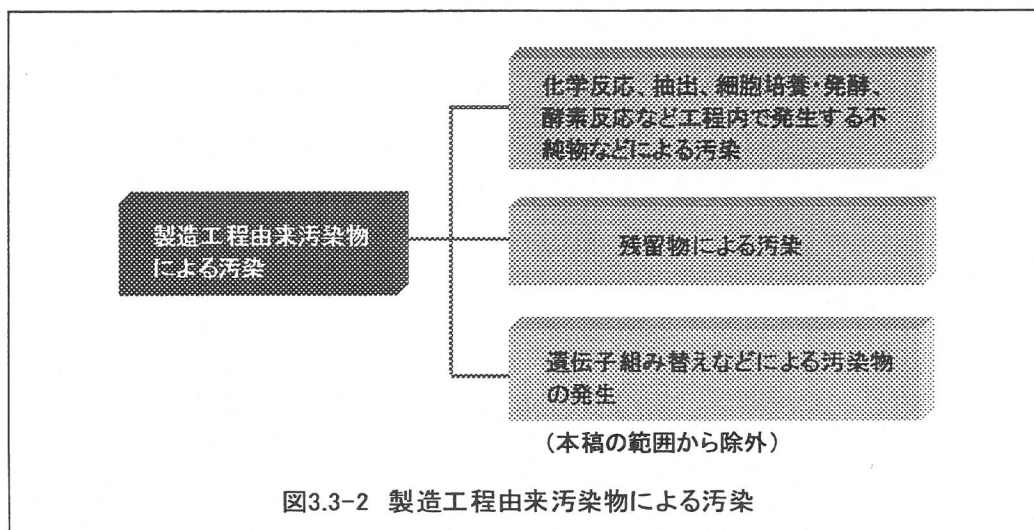
製造工程由来の汚染をその発生理由別に、

- a. 化学反応、抽出、細胞培養・発酵、酵素反応など製造工程操作に由来する汚染。（以下「工程操作由来汚染物」という）
- b. それ以外の工程操作に由来する汚染。
- c. 残留物による汚染

に分けて考える。

ここで、原薬の合成方法という観点からは直接的には関係しないが、製造工程内での工程操作に由来するという意味で、回収溶媒を a) の範疇に加えた。

この内、b) の場合は遺伝子組み換えDNA法やバイオテクノロジー法などが該当するが、ICHGMPガイドでは適用外となっているため、本検討から除外する。



1. 1) 工程操作由来の汚染

工程操作由来の汚染を、その発生場所別に、

- ・ 製造設備由来
- ・ 製造設備外由来

に分けて考える。

① 製造設備由来の汚染

原薬製造工程は、

- 化学合成、
- 抽出法、
- 細胞培養／発酵法、
- 酵素反応、
- 生体・天然物からの抽出、

あるいはこれら技術の組み合わせにより構成されている。

出発原料がこれらの製造工程を経ることにより、生理活性を有する目的化合物に合成されていく。

こうした原薬製造工程のプロセス特性から、工程操作由来で汚染物質になり得るものには、未反応原料、副生物、残存中間体、分解生成物、変成物、回収溶媒などが含まれてくる。

これらの汚染物質を管理するためには、原薬の製造方法に関する情報が不可欠である。

こうした情報は製造方法に特有であるため、種々の製造工程に対して一律に適用出来る管理方法を検討することは現実的ではない。

本稿では実施例も豊富で一般的な化学合成法による製造工程に絞って検討を行う。

既に明らかなように、工程操作由来汚染物質による汚染物質管理の方法を検討するためには、工程内への汚染物質の生成と除去について、

1) 原薬製造工程の開発段階の知見。

2) 製造条件に関する知見。

をもとに、その挙動を明らかにして、管理方法・制御方法を検討することが必要である。合成反応にかかわる未反応物、分解物、中間体などについては、原薬製造工程における化合物の生成と挙動に関する知見があれば管理可能である。

具体的には、原料中の不純物、合成過程の副生物・中間体、原薬の分解生成物・変性物などの生成・挙動に影響を与える因子を特定して、管理限界値の設定や管理方法の検討、並びに原薬に対する混入の許容レベルの設定や混入防止管理の方法を検討しなければならない。

つまり、原薬製造工程で最も重要な不純物プロファイルによる工程管理、品質管理が実施される。

特定される因子は、製造工程で管理できるパラメータ（温度、圧力、濃度、粒子径、粒度分布、時間など）である。

混入の許容レベルの設定は、医薬品製造者において決定され安全性の確認が必要な閾値未満に設定される。

不純物の構造が未だ決定されていない場合も多いが、この場合については不純物の量とその安全性の確認に関する指針が出されている。（参照文献、4）

回収溶媒

原薬の製造過程において使用される溶媒は、回収され原価低減の目的で循環使用される場合がある。

回収された溶媒は、溶媒回収槽で液液分離法や、蒸発蒸気を再凝縮することにより回収され、蒸留操作を経て溶媒中の不純物を許容濃度以下まで除去されたのち循環使用されることがある。

こうした溶媒は、溶媒の品質管理として純度、不純物が管理される。

また、ロット管理の観点から、循環使用される溶媒が特定されるよう管理さ

れる。ロット間で混合される場合は追加される溶媒が回収溶媒と混合される前に成分を試験し、確認する必要がある。

- ② 製造設備外（製造環境）由来の汚染原因による反応生成物
製造設備が設置されている製造室、又は屋外などからの汚染原因の混入や、あるいは作用（刺激）によって、原薬や反応原料、中間体などに化学変化が生じ不純物を生成することがある。
こうした汚染原因物質には、紫外線（日光）、酸素、水分、微生物などが知られており、これらが製造工程へ侵入し原薬を分解・変質させたりする。
従って、あらかじめ原薬の開発段階で定量的に評価される必要がある。
紫外線の場合は波長によって工程に対して汚染源となるかどうかの評価され、酸素や水分の場合、反応溶液中に残留する濃度により汚染物質の発生量が評価される。
必要な場合、汚染防止の管理はこうした情報をもとに管理限界値を設定する形で行われる。

1. 2) 残留物に由来する汚染物質
製造設備内に残留する汚染物の例として以下が知られている。

- ① 残留溶媒
化学合成による原薬の製造においてしばしば溶剤が用いられる。
こうした溶剤（アセトン、エタノールなど）は、合成過程の最終段階において水などの無害溶液と置換され除去されるか、乾燥・蒸発・昇華などの方法により、原薬から無害なレベルまで除去される。
残留溶媒は、こうした除去過程で原薬に残留する溶媒であって、製造者では、安全な残留量のレベル（許容残留量）を設定することが要求される。
また、医薬品の製造に当たっては、この許容残留量を厳密に管理出来かつ工程中の残留量が許容レベル以下であることをバリデートしなければならない。

- ② 洗浄残留物
洗浄残留物には、以下のような場合がある。
a. ロット間洗浄の結果、反応器、受槽などの残留物。
b. ロット間に跨る遠心分離機濾布上の残留物。
c. 品種切り替え時の洗浄残留物。
d. 同一品種の原薬製造設備であるが、複数の中間体を同一設備で製造する場合の、切り替え洗浄残留物。

a、bの場合のように、同一医薬品製造の場合の残留物は、安定性が確認されておりかつ適切な管理下にある場合は、ロット間混合として容認されている（参照文献、9）。

（遠心分離機濾布上の残留物は、濾布の性能維持のため数ロットに一度残留ケーキをある一定厚さに削り取るなど性能管理の理由から上下限管理値を設けている）異なる品種の場合は、洗浄残留物の持ち越し量を規定値以下に管理しなければならない。

近年、治験薬製造設備や商業生産設備においても原価低減を目的として、同一設備を用いて多品種医薬品の製造が行われるようになっており、洗浄残留物の管理（洗浄バリデーション）が重要となってきた。

また、同一品種の合成工程であっても、分割された合成工程を同一設備で行う場合は、同様な管理が必要となる。

- ③ 助剤などの残留
添加剤、触媒、重金属、濾過助剤など工程操作の必要に応じて外部より添加される助剤はその用を終えた後工程から速やかに除去され、後の工程に持ち越さない様工程管理される。

- ④生産機器に由来する汚染物質
生産設備を構成する機器・器具の部材などが、剥離・脱落することにより生産設備内に残留して異物化する場合がある。
以下の様な異物混入例が報告されている。

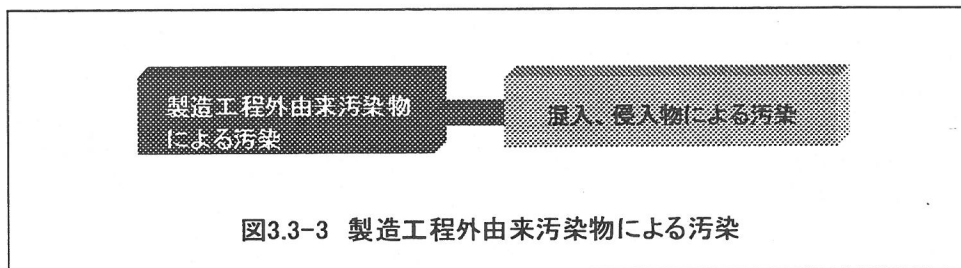
- a. 反応器攪拌機のライニング材の剥離。
- b. フィルター繊維の脱落・ちぎれ。
- c. 機器の破損による異物混入（ボルト、金属片）。
- d. 機器摺動部からの脱落、破損。
- e. 有害なシール液などの混入。

また、残留・混入以外にも、原料・反応物質と設備構成材料との反応、あるいは溶出などにより汚染物質が生成する場合などもある。
（原料とガラス容器・ゴム栓中の微量金属などとの反応など）

これらの汚染物質は、取り扱う化合物に対する製造設備機器の機械的・材質的な信頼性や適合性の不具合に起因している。

2) 製造工程外由来汚染

製造工程外から侵入・混入する汚染物に由来する汚染である。



これには、

- ①原料に由来する汚染物
- ②虫・動物に由来する汚染物
- ③人に由来する汚染
- ④当該工場棟以外の建物など外の事業所から侵入する粉塵・ガス・菌類
- ⑤建築・建築付帯設備・器具に由来する汚染
- ⑥空気由来の粉塵・ガス・菌類
- ⑦水由来の汚染
- ⑧洗浄などに使用する備品

が含まれる。

- ①原料に由来する汚染物
原料に由来する汚染物質には、下記の様な種類がある。
 - a. 原料に含まれる不純物。
 - b. 原料の付着物（紙片、繊維類、毛髪類、金属片）、虫・動物。
 - c. 吸湿、紫外線などにより原料が変質することによる汚染物質。
 - d. 表示ミス・管理ミスによる不適当な原料の混入。
- ②虫、動物に由来する汚染
医薬品に対する虫、動物による汚染は主として以下の経路による。
 - a. 工場建設時に建材などに付着又は侵入する。
 - b. 人（運転員、作業員など）に付着して製造場所へはいる。
 - c. 原料に付着して侵入する。

d. 製造施設の隙間より侵入する。
そこで、これらそれぞれの経路に個別の対応を施すことになる。
一方、虫、動物の駆除を網羅的に実施するためには、工場周辺の虫、動物の生息分布と行動特性を調査して、それに対応した対策を講じる必要があるとも言われている。

③人に由来する汚染物質

医薬品に対する汚染源として、人由来のものは最も一般的で汚染の例も多い。製造衛生管理の遵守事項として管理される一方、作業員教育を行い徹底が計られている。

具体的な汚染物質は、毛髪、衣服の繊維、衣服の付着物などである。

また、汚染となる原因として、

- a. 作業員の更衣規定や入退室基準あるいは作業室内での作業基準などの整備不良。
 - b. 上記基準の遵守不良。
 - c. 作業員への衛生管理教育の不備。
 - d. 第一線管理者の管理不足。
 - e. 汚染事故発生事例の管理基準へのフィードバック不良。
- が考えられる。

④工場外の事業所から侵入する粉塵・ガス・菌類

製造工場の周囲環境から侵入する、粉塵、ガス、菌類などが該当する。

原薬製造設備周辺に位置する他の化合物の製造設備、排水処理設備あるいは、大気汚染物質などが検討対象となる。

⑤建築・建築付帯設備・器具に由来する汚染

鉄骨に施された塗装あるいは、錆、ボルト・ナットなど建物や空調設備構成部品の一部が混入する場合がある。

⑥空気由来の粉塵・ガス・菌類

製造室内の空気を媒体とする粉塵・ガス・菌類など多種類の汚染物が含まれるが、汚染の媒体を共通因子として対策を検討することが出来る。

また、合成工程に対する影響の大きさによりこれら汚染物の管理方法も異なってくる。

⑦水由来の汚染

原薬製造に用いられる水の要求品質は、使用される水の用途により異なる。水由来の汚染は使用する水が要求品質を満たしていないために生じる汚染である。

製造用水のシステムは、使用目的に応じた製造用水製造装置とその水をユーザーへ供給する配管系から成り立っており第6章ではこうしたシステム全体を通じた品質管理について触れている。

使用される水は、その用途を満足する適切な水質を備えていることが前提であるが、これに関する製薬会社を対象としたアンケート調査の結果も第6章に纏められているので参照されたい。

⑧洗浄などに使用する備品

洗剤、ブラシ、手袋、靴、研磨剤など、洗浄操作に伴う備品が異物となって残留することがある。

3) 交叉汚染

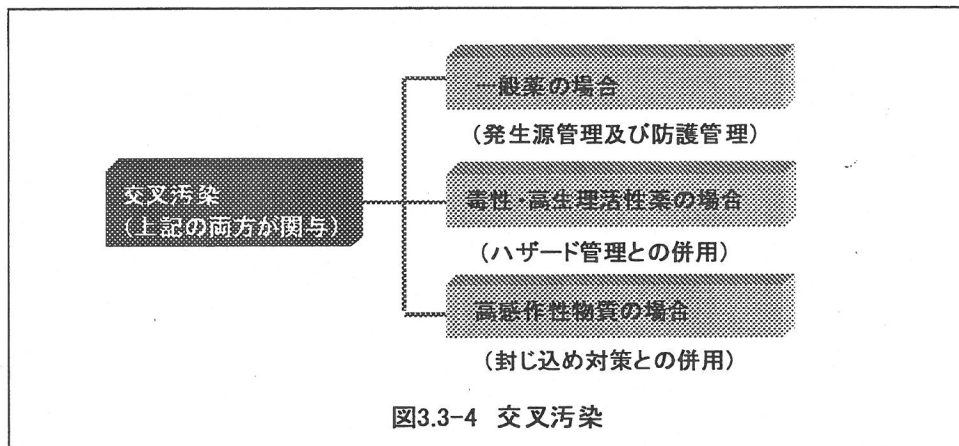
交叉汚染は、他の医薬品、又は製造工程に由来するものが、医薬品のなかに全く無関係に存在する場合であって、何らかの原因である医薬品が他の医薬品に一部置き換えられている場合（混同（ミックスアップ））とは区別される。

従って、交叉汚染の場合、汚染原因別に分類した製造工程由来汚染物質と、製造工程外由来汚染物質の両方が関係する。

汚染防止対策上は、汚染源となる中間体・原薬が

- ①一般薬・添加剤の場合
と

- ② 毒性・高生理活性薬の場合
 - ③ 高感作性物質の場合
- とでは取り扱いが異なってくる。



又、それぞれの中でも、下記の汚染発生事由によっても異なる。

- ① 空気・人由来による汚染

異なる製造設備間を往来する人や、空気を媒介として運ばれる出発原料・中間体・原薬が製造設備内に混入して汚染物となる。
また、これには倉庫や搬送経路（廊下）など共通に使用する設備において発生する場合も含まれる。
毒性・高生理活性薬の場合、一般薬に比べて汚染物としての影響が、医薬品・環境双方にとってより大きい。
従って、医薬品の特性から混入の許容レベルを明確にして対応した、保護、封じ込め対策を行うことが要求される。
ペニシリンやセファロsporin系抗生物質のような、感作性を有する原薬についても同様な対応が必要と考えられるが、現段階では許容残留量の定量的把握に係わる手法が確立されていないため今後の研究が待たれる。
- ② 品種切り替え由来による汚染

品種の切り替え時は、洗浄残留物の許容量を規定して、内部を洗浄することにより前の品種からの交叉汚染を防止することが必要である。しかしながら、高感作性物質の場合は、最大無作用量の把握やこれに基づく許容残留量の把握が困難であるため定量的な対策が難しい。

3. 4 汚染防止の方針

前章において汚染物質を分類し、その特徴や、汚染防止を検討する際の留意点を明らかにした。本項では、汚染防止対策について述べる。
最初に、汚染防止の方針と防止管理の考え方について触れ、ついで個々の汚染防止策について述べる。

以下の4つの観点から検討する。

- ・ 汚染物質の発生量を管理する。
- ・ 原薬、中間体などを汚染物質から保護する。
- ・ 交叉汚染を防止する。
- ・ ハザード管理と統合する。

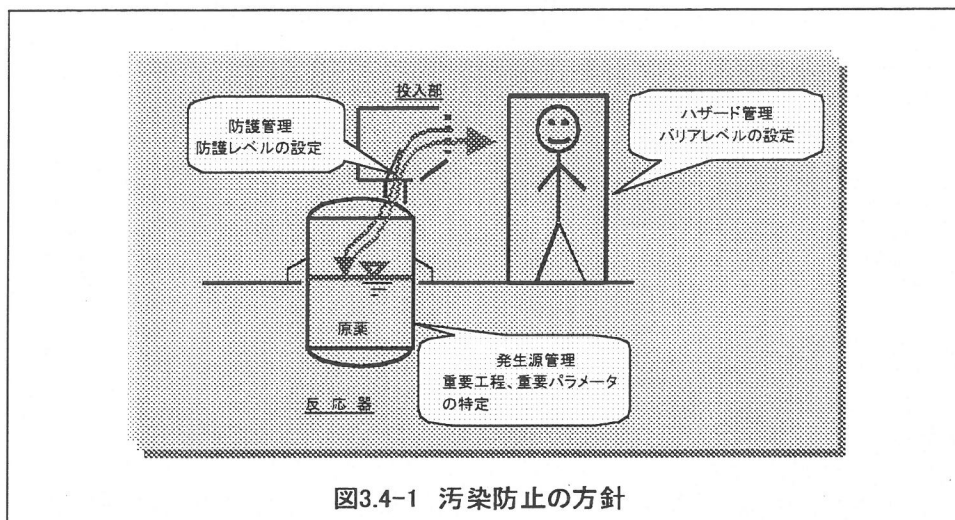


図3.4-1 汚染防止の方針

1) 汚染物質の発生量管理

汚染物質の発生管理は、残存中間体、未反応物、副生物、分解物などの汚染物が、製造工程内で発生する量、および工程から除去される量を、原薬製造工程の知見に基づいて管理することにより行われる。すなわち、不純物プロファイルの管理が行われ、残留物を除く製造工程由来汚染物に対して適用される。

発生量及び除去量の管理は、製造工程の管理が必要となるが、工程の重要度が異なるため、管理の程度は製造工程にわたって一様ではない。工程の重要度に応じて管理の程度を区分する考え方は、重要工程という概念としてISPEとFDAの共同研究によって提唱されており、こうした工程の解析に対して有効な分析ツールを与えている。

重要工程の概念を用いた工程分析は、大略以下のような手順により明らかにされる。(参照文献、1))

まず原薬の同一性、薬効、品質、純度、安全性に対して重大な影響を与える工程あるいは単位操作(重要工程)を特定する。

ついで、その工程で原薬の不純物プロファイルを支配するプロセスパラメータ(重要パラメータ)を特定してその管理範囲を設定し、汚染物の生成除去過程を制御する。

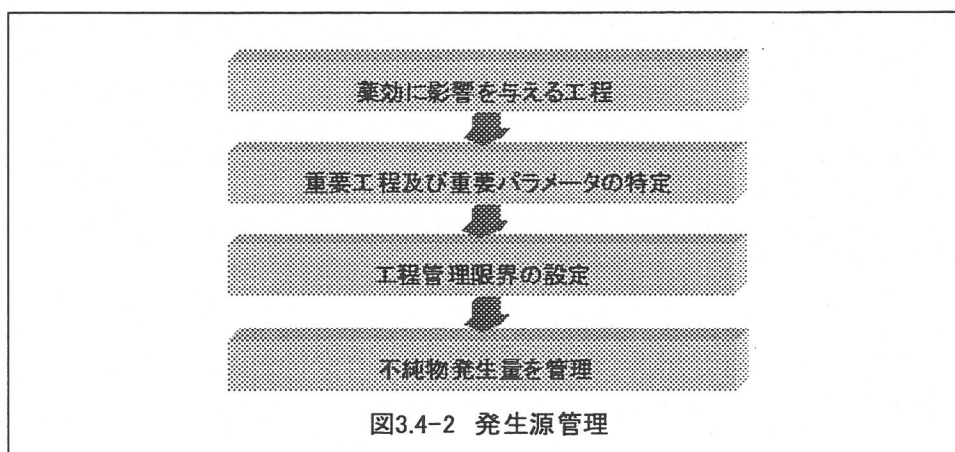


図3.4-2 発生源管理

2) 原薬、中間体などに対する汚染物質からの保護管理

汚染物質からの防護は、下記の2つの場合を含む。

- ・ 製造工程内の残留物からの防護。
- ・ 混入、侵入物など製造工程外由来汚染物質からの防護。

こうした防護対策は、工程の重要度と工程の環境への暴露の程度により異なり、1)の発生管理で述べた重要工程の分析がここでも有効である。
(添付資料「重要工程・重要パラメータ及び保護レベルの概念を用いた汚染防止管理の考え方」参照)

各汚染物に対して以下の管理が行われる。
残留物による汚染に対して：

- ① 残留溶媒の管理
- ② 洗浄残留物の管理
- ③ 助剤（添加剤、触媒、重金属、濾過助剤）などの残留物の管理
- ④ 生産機器由来の汚染物管理

これらの内、残留溶媒と洗浄残留物に対しては、許容残留量を設定して管理することが要求される。

混入・侵入による汚染に対して：

- | | | |
|--|---|---------------------------------------|
| ① 原料由来汚染物 | ： | 受入検査、倉庫管理 |
| ② 虫・動物に由来する汚染 | ： | 防虫・防鼠管理 |
| ③ 人に由来する汚染物 | ： | 建築計画、ゾーニング計画、更衣基準、
作業管理 |
| ④ 工場外の事業所から侵入する
粉塵、ガス、菌類 | ： | 工場立地、配置、空調計画 |
| ⑤ 建築・建築付帯設備、器具に
由来する汚染 | ： | 設備管理 |
| ⑥ 空気由来の粉塵・ガス・菌類 | ： | 建築計画、ゾーニング計画、空調計画、
清浄度管理、更衣基準、作業管理 |
| ⑦ 水由来の汚染物 | ： | 製造用水の管理 |
| ⑧ 洗浄などに使用する備品
(洗剤、ブラシ、手袋、靴、
研磨剤など) | ： | SOPによる管理 |

上記汚染物の防護管理の具体的方法は汚染物ごとに設定される。

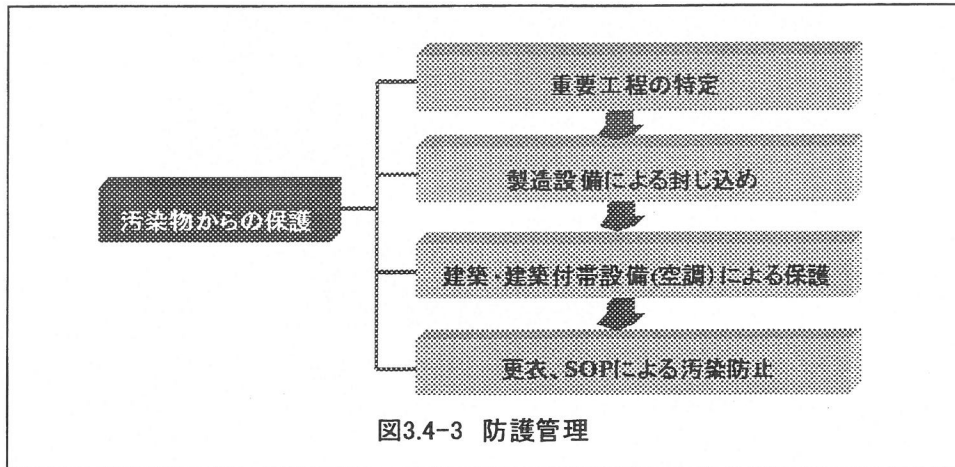
すなわち、

「原料に由来する汚染」に対しては、必要により受入基準を設けて不純物プロファイルの管理が行われることがある。

「虫・動物に由来する汚染」と「建築・建築付帯設備・器具に由来する汚染」、「洗浄などに使用する備品」などは、混入そのものを防止しなければならない。

そのほかのケースに対しては、各汚染形態に対応した防止計画及び管理を通じて不純物許容レベルの管理を行うことになる。

汚染からの防護は、重要工程と保護レベルの概念を用いて医薬品の保護レベルを設定し、対応するハードが構築される。



3) 交叉汚染の防止

交叉汚染の防止は、一般薬と、高生理活性薬・毒性薬、高感作性薬とでその対応方法が異なる。

一般薬の場合、不純物許容量や最小有効量を把握して、混入・侵入量や許容残留量を管理する。特に、人・空気由来汚染物に対しては、工程毎に保護レベルを設定して、対応するハードを具体化する方法が有効と考えられる。

一方、高生理活性薬・毒性薬の場合も、最小有効量や最大無作用量を把握しなければならないが、一般薬と同様に扱えるレベルから、極微量の存在が問題となり、アイソレータの採用や製造設備の分離までが選択肢とされるレベルまで多岐にわたる。

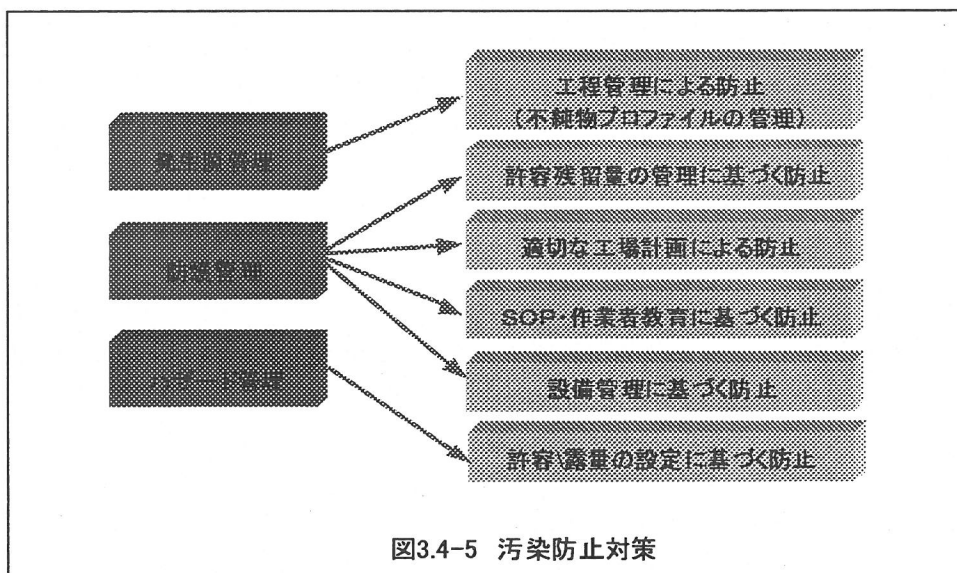
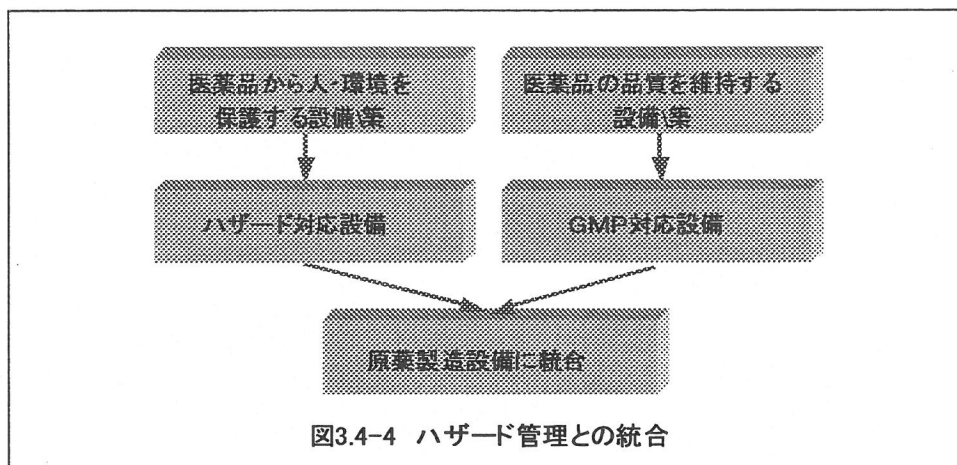
いずれも、中間体・原薬そのものが汚染源であり、工程によってどの程度まで封じ込めが必要かを評価する必要がある。

ペニシリンやセファロsporin系の抗生物質など感作性を有する医薬品では、現段階では、設備の専用化が推奨されている。

4) ハザード管理との統合

実際の汚染防止対策は、医薬品・中間体のハザード特性を考慮して決定しなければならない。医薬品の保護と医薬品からの環境の保護という2つの要求仕様を同一設備において実現するようハードとソフトを構築する必要がある。

ハザード対応方法の構築技術は、MSDSに基づいて暴露管理レベルを設定し、医薬品から環境・作業員を保護するバリアレベルに展開する手法が開発され、実設備の計画に応用されている。(参照文献、6))



3. 5 汚染防止対策

1) 製造工程由来汚染物質

1. 1) 工程操作由来 (化学反応、抽出、細胞培養・発酵、酵素反応あるいは回収溶媒など工程操作に由来する) 汚染物質

① 製造設備由来

a. 製造設備由来

工程操作由来汚染物質の汚染防止対策は、その発生量と除去量を合成工程のプロセス制御を通じて管理することにより行われる。

すなわち、汚染物質の発生・除去管理が行われる。

バリデーションにおいて、制御すべきプロセスパラメータのワーストケースを設定し、不純物プロファイルに問題のないことを検証して管理範囲の妥当性を確認する。

工程制御をコンピュータシステムを用いて行っている場合は、制御システムが十分な信頼性を有し意図した挙動のみを行うことをバリデートしなければならない。(参照文献、5))

b. 回収溶媒の精製

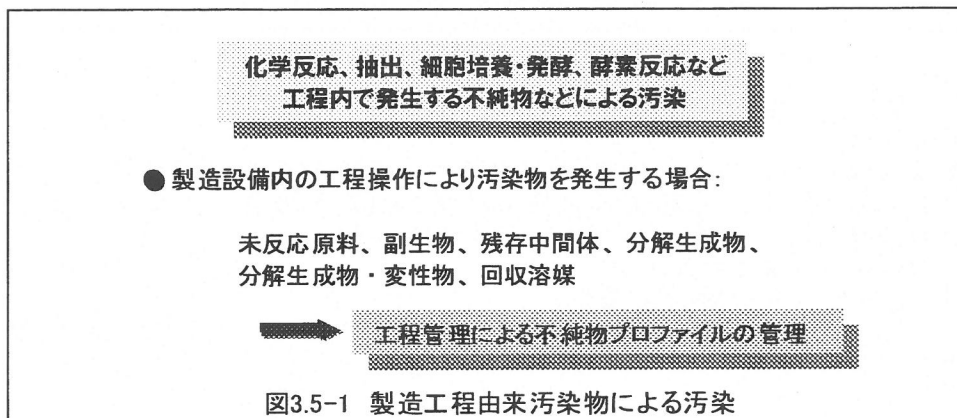
回収溶媒の精製には以下のような例がある。

- ・ 反応溶媒、結晶化溶媒などを直接蒸留して回収する。
これは、反応後や結晶を分離した後に行われることが多いが、反応中や結晶化前に行われることもある。
- ・ 水や他の溶媒などと液液分離して回収する。
蒸留とは異なる精製効果が期待される。
- ・ 特別な精製効果を得るために、活性炭やイオン交換など吸着を利用することがある。

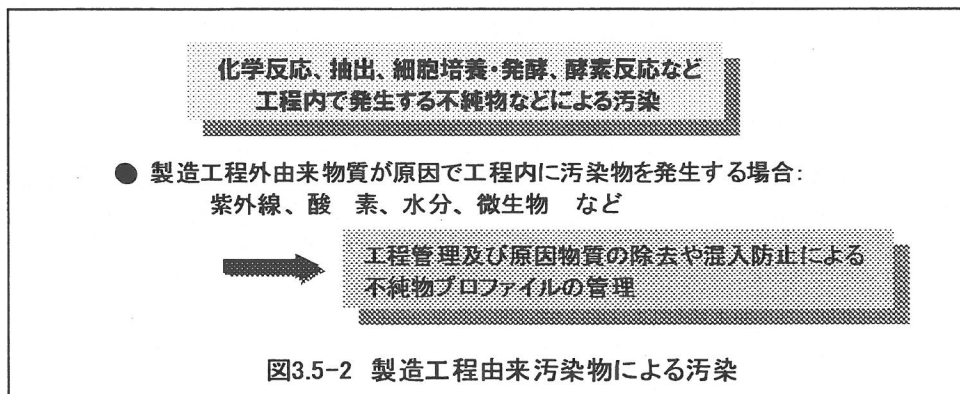
この他にも様々な方法がある。

これらの回収方法は単独に使用されることもあるが、一般的にはいくつかの方法を組み合わせて実施し、最終精製として蒸留法を採用することが多い。回収溶媒の品質（指定濃度と許容不純濃度）は、次の使用が同一品目か多目的か、あるいは反応溶媒か結晶化溶媒や洗浄溶媒など目的に合わせて設定される。

そして、回収操作は、その品質を得るために必要で十分な精製手段が適用される。従前の溶媒と混合してタンクに貯蔵する場合は、混合する前にGC分析などにより純度、不純物濃度を測定し、指定濃度と許容不純濃度が合致していることを確認する。このような場合のロット管理については、新しい回収溶媒が入った後再混合して新ロットとするか、混合が不可能な場合は新しい回収溶媒が入った時点で新ロットとする。



- ② 製造設備外（製造環境）由来
 汚染物質の発生管理が行われる。
 具体的には、反応物中の酸素濃度や溶媒中水分濃度などの、反応原料や中間体・原薬と反応する外来性汚染物質の濃度を管理して、反応の結果、許容濃度以上の不純物が生成しないように工程管理を行う。
 酸素濃度の管理については、一般的には窒素置換により酸素濃度を一定濃度以下に押さえる方法が採られる。効率良く置換するために、いったん減圧にしてから窒素を入れる方法も用いられる。
 紫外線の場合は、影響のある波長以下をカットする発光体の使用や遮蔽フィルムの使用がおこなわれている。



1. 2) 残留物に由来する汚染物質

① 残留溶媒

残留溶媒については、工程内に残留する溶媒をその許容濃度以下になるよう除去するが、特に重要工程以降の残留溶媒濃度の管理が重要となる。
 残留溶媒による汚染の発生を防止するためには、

- a. 無害の溶媒に変更する。
- b. 工程からの分離除去操作。

などの観点から検討が可能であるが、ここでは、原薬製造工程が所与であるとの前提に立って、原薬に残留する溶媒を極小化する分離操作に焦点をあてている。

(減圧) 乾燥による除去例

原薬の結晶は、遠心分離機などにおいて、含有溶剤を極力分離したのち乾燥機に送られて乾燥される。分離された溶媒は溶媒回収槽などに回収される。乾燥機では、原薬の熱感受性が高い場合は、乾燥機内を減圧にし低温で乾燥出来るよう配慮される。こうした乾燥操作により含有溶媒は許容残量溶媒量以下に除去される。乾燥後の原薬は、その粒度分布が所定の仕様になるよう粉碎にかけられることがある。

② 洗浄残留物

洗浄残留物の管理は、製造設備内に残留する汚染物量を許容量以下になるよう洗浄操作により制御することにより行われる。

洗浄操作は、洗浄対象物の汚れに対して、物理的・化学的洗浄エネルギーを与え、汚れを落とし、その後プロセス水水質に合致するリンス水で仕上げ洗浄を行う。

物理的洗浄エネルギーは熱的・機械的に汚れを落とす効果であり、最終的にデッドの存在がその有効性を左右する。

化学的洗浄エネルギーは、汚れの特性との相性（溶解力、界面活性力、化学反応力、酵素作用力）がその有効性を左右する。

従い、いずれもその有効性に限界があるため、その限界を適切に把握して代替案を用意することが不可欠である。