

ISPE Vol7(PACKLAW REV.B)における包装設備適格性評価の考え方

HIROSHI HIRASAWA Engineering Division, ease Limited
株式会社イーズ エンジニアリング本部 平澤 寛

ISPE Vol7(PACKLAW REV.B)における包装設備適格性評価の考え方

- PTP 充填・包装設備を例として -

はじめに

日本包装学会第 43 回シンポジウムでの講演内容の一部「今後の方向性」の中の ISPEVol7 (PACKLAW REV.B)ドラフト版について、PTP 充填・包装設備を例として解説する。

ISPEとは米国製薬業界の業界団体で米国FDAと緊密であり、製薬製造に関連した教育・トレーニング・技術出版を行う全世界を視野に入れた非営利団体である、日本では 2001 年 5 月に ISPE 国際製薬技術協会を設立し、グローバルな展開を積極的に行っている。

ISPEはcGMP・行政の規制に対応した包装設備・表示設備・倉庫設備の設計・製作・コミッションング(品質保証)及びクオリフィケーション(適格性評価)を実施するためのガイドライン(ドラフト版)として、2005 年 ISPEVol7(PACKLAW REV.B)を発表した。

情報によると 2007 年 8 月頃に正式なガイドラインとして発表される予定だ。

ISPEVol7(PACKLAW REV.B)の持つ意味は、従来から実施している PACKLAW 設備(包装・表示・倉庫)の設計を体系的に行うガイドであり、また PACKLAW 設備もクオリフィケーションの対象となることである。

今まで包装設備のクオリフィケーションは明確な指針がなく、品質保証として従来から実施している作業をそのままクオリフィケーションの資料として利用するケースや、ガイドラインがないために過剰な作業をクオリフィケーションとするケースがあった。

このような各社各様の包装設備に対するクオリフィケーションが ISPEVol7(PACKLAW REV.B)のガイドライン化により、装置に適したクオリフィケーションが体系的に実施出来るようになることはこれからの製薬業界の包装設備において非常に大きな意味を持つと思われる。

概要

本稿では包装設備の設計に関して ISPEVol7(PACKLAW REV.B)に則って行うべきことと、PTP 包装設備を例としてクオリフィケーションを実施する場合の考え方を紹介する。

ISPEVol7(PACKLAW REV.B)では、Risk Based Approach(本稿でのリスクベースアプローチとは、包装設備構築に関する手順一連のことをさす。)が前提となり、ミックスアップ、コンタミネーション、クロスコンタミネーションの防止を目的とし、不良品混入、製品のミックスアップ、表示のミックスアップ、表示ミスを防止するシステム及び手法の確立を目指している。適用範囲としては、固形剤などの一次包装から、その他の包装(2次、3次包装)、表示、倉庫までとしている。

そのため包装設備の構築ではcGMP等への適合と共に、ミックスアップ、コンタミネーション、クロスコンタミネーションを防止するための設計活動を行う必要がある。

ライン設計

本ガイドラインでは、以下の7項目を検討し、この7項目を管理項目として、設備の設計を行うことを推奨している。

1. 製剤の特徴 (Material Consideration)

PTP 包装における錠剤やカプセルを言う、たとえば錠剤の硬度が低い場合には錠剤が割れやすいことを考慮した搬送・充填機能を構築する必要がある。また錠剤の特性が高活性などの場合には、供給・搬送・充填・シールまでの必要な部分に陰圧制御による封じ込め対応が必要となるなど製剤の特徴を理解し、その特徴にあわせた装置を構築すること。

2. 運用 (Operations)

包装設備やラインにおける運用を完全に理解することの必要性を示している。PTP 包装設備の場合、装置自体の複雑性もさることながらフィルムの継目部分の検知と排出・シール前とシール後の検査と装置との連動・マーク合わせとインライン印刷など、生産する製品によって目的となる装置の詳細が変化する。その変化に伴った装置の運用を明確にすること。

3. 製品品種 (Product Mix)

包装設備で製造される製品の品種数により管理方法が異なることを理解する必要性を示している。たとえばPTP 包装設備の場合、一次包装エリアの装置は個別の部屋に区分されているが同一装置で多品種を製造することはごく一般的である。この場合、製品のミックスアップを防ぐためのソフト/ハードでの対応・クロスコンタミネーションを防ぐための部品の洗浄や保管・ワークの隔離保管等が必要となる。また二次包装エリアにおいては部屋の区分がない場合が多いため、ローパーテーションによる区分や作業エリアと使用前資材の隔離などが必要になる。このように1ライン上で製造する製品が多品種化することで、包装設備において最も重要な二つのファクター（クロスコンタミネーションとミックスアップ）の管理方法を確立すること。

4. 製品への危険 (Risk to Product)

製品が環境へ暴露されている時間がどの程度であるか、また管理上の問題がないかを理解することである。PTP 包装設備においては錠剤の供給・充填・シールまでの間に製剤として吸湿などの問題が発生しないか、またクロスコンタミネーションを引き起こすような危険性がないかを確認すること。

5. 自動化のレベル (Degree of Automation)

マニュアル設備に対し自動化された設備は、信頼性の向上と共により複雑な管理が必要となることを理解する。PTP 包装設備の検査に対して自動化のレベルが変わることで装置のサイズが変わり、自動検査を導入することで検査装置の保証をどうするかを含めより高度で複雑な管理となること。

6. セキュリティレベル (Level of Security)

米国主体の団体ならではの項目といえる、テロに対する設備上・建物上のセキュリティの構築を行う必要があること。

7. 天災時の対応 (Disaster Recovery)

天災発生時の対応を確認し理解しておくことが必要である、特に製剤が高活性などの場合には暴露することでオペレーターに危険が及ぶことなどを理解したうえで対策をとること。

リスクの混在

cGMP 上のリスクコンテキスト(リスクの混在)を確認する項目で各項目に PTP 充填・包装設備を該当した場合以下の管理が必要となる。

- 汚染製品の流通
PTP 充填・包装ラインに錠剤、カプセルを供給する際、前工程からの汚染の可能性を除去し、汚染された製品が装置内に混入のないようにすること、及び装置内での接薬部の管理・洗浄を確実にを行い、生産作業中における製品の汚染の可能性を除去すること。
- ミックスアップの防止
ラインクリアランスの徹底・製品の保管・供給時のソフト/ハードによる対応等が必要となること、たとえば異種混入対応として資材へのバーコードのプレ印刷とその検査などが考えられる。
- 表示ミスの防止
PTP シートに直接印刷する場合には印刷後の画像処理検査、カートナー等ではロット・使用期限などライン上で印刷しその印字の画像処理検査など、使用する資材が確実に該当製品に適合し保障すること。
- ロット番号・使用期限の判読性
シートへの個別表示としてのインライン印刷、カートナーへの印刷をライン上で行った場合に印字が正確で明確なことを保証するシステムの導入、たとえば前項での画像処理検査などが必要となること。
- 記録の正確性
データ管理装置等を設置し正確な記録を残すこと、またトレーサビリティの取れる状態を常に構築するよう努めることが必要となる。ただし運用とのバランスを考慮し無理のない構築を行うこと。
- 表示の調整
表示を実際の運用に適応し発行・管理を行うことでミックスアップ発生の可能性を低減させるよう努めるべきで、表示の内容・発行のタイミング・確認方法などを確立すること。
- 生産性の調整
効率的に生産し、ミックスアップの危険性を最小限にするためのソフト/ハードでの対応を行うこと、たとえばキャンペーン生産による生産性の向上・生産後のラインクリアランス・部品洗浄の保証など。
- ユニットドーズバーコードの判読性
PTP シートへの個別表示などの対応を検討すること。
- 包装の完全性
PTP シートの密閉性・ピロー包装の密閉性・遮光性など製品の特長によってさまざまな包装形態及び管理が必要となること。
- 製品の保護
包装の完全性と同様に PTP シートの密閉性・ピロー包装の密閉性・遮光性など製品の特長によってさまざまな包装形態及び管理が必要となること。

これらのリスクを理解し検討項目を以下の 6 項目のシステムに対応させ設備の設計を行うことを推奨している。

1. 品質システム
2. 建屋・支援システム
3. 原料システム

4. 生産システム
5. 包装表示システム
6. 研究管理システム

GEP 管理項目と GMP 管理項目の分類

初めに設備の管理項目を GEP 項目(コミッショニング)と GMP 項目(クオリフィケーション)に分類する作業を実施する。

まずプロセスフローを作成し管理項目「Active Control Profile (ACP)」を抽出する、次に管理項目(ACP)からクリティカルコントロールポイント「Critical Control Point (CCP)」を選別する。

クリティカルコントロールポイント(CCP)の選別は、GMP 上の管理項目・製造会社にて把握している製品・ラインなどの特徴など、全ての管理項目の中からクリティカル要素のみを抽出する。

クリティカルコントロールポイント(CCP)は実際のライン上、製造上でのリスク、つまり Active Risk Profile (ARP)を導き出すことになる。

上記作業終了後、クリティカルコントロールポイント(CPP)が製品の品質(製品とは包装された最終製品を指す)に直接的に影響する(Direct Impact)か、直接的に影響する項目に間接的に関わるか(Indirect Impact)、製品の品質に影響がないか(No direct Impact)を確認し分類していく。

この作業を行うことで、装置製造メーカーが実施する品質保証としての GEP 項目(コミッショニング)と製薬メーカーが保証する GMP 項目(クオリフィケーション)が明確に分類される。

この結果ライン上で全ての機能は品質保証項目として検査・確認され、クリティカルパラメーターは PTP 充填・包装設備をはじめ、全ての設備において適格性評価の対象項目となる。(クリティカルパラメーターがクオリフィケーションの対象項目となることは、同 ISPE の VOL5 Commissioning and Qualification の考え方であり、本ガイドラインは広くグローバルスタンダードとして世界中の製薬業界での指針の一つとなっている。)

この作業を行う上で、前述の 6 項目のシステムを考慮し GMP 管理上必要な重要項目や製造会社の実績・経験に基づいた管理項目を決定していくことが重要であり、また同じ建屋の同一ラインでも生産状況や品目数などによって管理項目「Active Control Profile (ACP)」が変化することも理解しておかなければならない。

次に Direct Impact を分類し、Risk Management を行うための Risk Priority を作成する。

分類方法は以下の 3 項目でそれぞれの機能毎に確認し、高中低の 3 段階にて評価する。

1. リスクの重要度(影響)(ユーザーにとって、もしくは cGMP 上)
2. 発生頻度
3. 検知頻度

たとえば3項目「リスクの重要度(影響)・発生頻度・検知頻度」が高くても結果としてリスクの優先順位は比較的低くなる、これはリスクの重要度及び発生頻度が高くても、確実に検知することが可能であることから判断される。またリスクの重要度が高く発生頻度も高いが検知頻度が低い場合には、リスクの優先順位は高くなりどのような機能を持って(ソフト/ハード)、管理するかを徹底的に検証することになる。

結論

一連の作業を体系的に実施し、製品の特性にあったライン設計を行い、明確にGEPとGMPを分類することで合理的なクオリフィケーションの実施が可能となる。

たとえば製造メーカーがグローバルスタンダード化されたPTP充填・包装設備のライン構築を行う場合、製品や製造に適合した設備を設計し製品に直接的な影響を及ぼす機能と補助的な機能を明確にすることにより品質保証とクオリフィケーション項目を分類することが出来る。

結果として今までのような過剰な対応や品質保証とまったく変わらない対応から、根拠のある対応を行うことが可能となる。

ISPEの提唱する本手法だけが唯一の方法ではないが、現状のガイドラインの中では非常に有用なツールであるといえよう。

また、製剤機械技術研究会 GMP委員会包装分科会では本内容をPTP充填・包装設備に適合させ具体的な管理項目の抽出・検討を行い、内服固形製剤設備の適格性評価「ブリストア充填・包装/ピロー包装設備の例」として2007年6月上旬に刊行した。

(注:2007年6月現在ISPEVol7(PACKLAW REV.B)はドラフト版であるため、上記内容はブリストア包装機、ピロー包装機の範囲に留めている)

PTP充填・包装設備における設備設計からコミッショニング及びクオリフィケーションにご興味のある方は是非ご一読頂きたい。

以上