

設備紹介

GMP ファシリティー

“GMP Facility”

1. はじめに

近年、がんや脳疾患の早期診断に有効な PET (ポジトロン断層撮影法: Positron Emission Tomography) が広く普及している。当社は、PET 検査に必須な酸素-18 同位体標識水 (Water-¹⁸O) を世界最大の生産能力 (600 kg/年) で生産、40 カ国以上に高品質な製品を安定供給し、市場シェア 35% を獲得している。Water-¹⁸O は、PET 用放射性診断薬 ¹⁸FDG (¹⁸Fluor-deoxy-glucose) の出発物質であり、当社では GMP (医薬品の製造管理及び品質管理の基準) に準拠して製品化している。2015 年、これまで培った GMP 体制を統合・高度化し、SI イノベーションセンター (東京都多摩市、図 1) 内に Water-¹⁸O の GMP 施設として GMP ファシリティーを新設した。また、医師主導型治験を実施する北海道大学の品質保証体制管理の下、2017 年に注射剤治験薬「¹⁷O 標識生理食塩液」を製造した。



図 1 大陽日酸 SI イノベーションセンター

2. Water-¹⁸O/Water-¹⁷O 製造工程

3 基の Water-¹⁸O 製造プラント (表 1) で生産された Water-¹⁸O 及び Water-¹⁷O の原材は、GMP ファシリティーにおいて、GMP に準拠した製造工程 (精製・製品充填・リーク検査・最終滅菌等、図 2) により製品化される。

表 1 Water-¹⁸O (≥98 atom%) 製造プラント

	年産	場所
1号機	100 kg	千葉サンソセンター五井工場
2号機	200 kg	千葉サンソセンター袖ヶ浦工場
3号機	300 kg	周南酸素

※3号機: Water-¹⁷O(10 atom%), 年産 30 kg

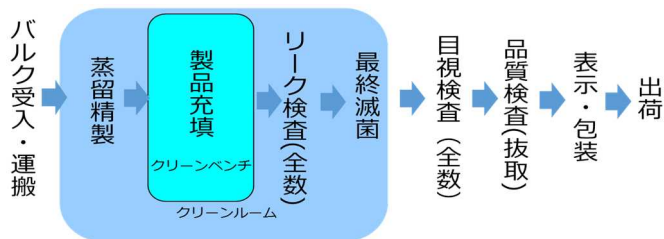


図 2 GMP 製造工程

3. GMP ファシリティー

3.1 施設概要

GMP ファシリティーの概要を表 2 に示す。製造工程、環境管理レベル、動線計画を考慮し、クリーンルームを 4 室設置した。

表 2 GMP ファシリティー施設概要

総床面積	270.46 m ²
クリーンルーム	4 室
保管室、検査室等 (一般空調)	4 室

3.2 施設管理

1) GMP 管理

Water-¹⁸O は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (薬機法)」では「医薬品」や「原薬」ではなく、PET 用放射性診断薬の「出発物質」という位置付けであるが、医療機関で使用されることから、原薬 GMP ガイドライン (ICH Q7) に準拠した製造管理及び品質管理を実施している (図 3)。

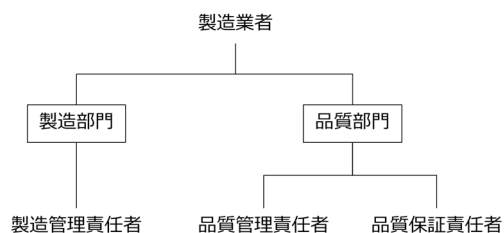


図 3 GMP 組織

2) 環境管理

クリーンルームは、作業工程毎に作業エリアを区画し、温湿度や室内差圧 (20Pa) を管理している。また、作業開始前の日常清掃や、毎週の定期清掃に加え、定期的な環境モニタリングを実施することにより、製造区域内の空気清浄度を GMP 規格のグレード C で制御している。

表 3 空気の清浄度と微生物評価基準 (GMP 規格)

グレード	最大許容微粒子数 0.5 μ m 以上: (個/m ³)		空中微生物数 (CFU/m ³)
	非作業時	作業時	
A	3,530	3,530	< 1
C	353,000	3,530,000	100



図 4 クリーンルーム (Water-¹⁸O 製造エリア)

3) 設備管理

GMP ファシリティーには、クリーンルームの清浄度を維持するための空調設備に加え、製造に関わる機器・装置及び付帯設備が設置されている。特に、製品の最終滅菌に使用するオートクレーブ (湿熱滅菌器) や、クリーンルーム内で使用する純水を製造する純水製造装置については、導入時に適格性評価を完了している。また、年間計画に従ったメーカーによるメンテナンスと、定期的な再バリデーションを実施している。

4) 教育管理

GMP ファシリティーで新たに就業する者は、定められた教育プログラムに則る教育訓練を受け、資格認定試験に合格することで、製造員として認定される。更に、資格技能試験を毎年実施することで、製造員の製造技能の適格性を維持・向上させ、その結果、GMP ファシリティーでの均質性を有する製造を可能としている。

5) 治験薬「¹⁷O 標識生理食塩液」の製造

2017 年に、「Water-¹⁷O」を原料とした ¹⁷O-MRI 用注射剤治験薬「¹⁷O 標識生理食塩液」の製造を治験薬 GMP に従って実施した。

治験薬は、薬機法上の規制を受けるため、厳格な品質管理が要求される。特に、直接人体に静脈注射で投与する無菌製剤である「¹⁷O 標識生理食塩液」は、より高度に GMP 管理された環境下で製造する必要がある。

そのため、1.5 倍の室内差圧 (30Pa) で管理した製造区域内に充填区域 (クリーンベンチ) を治験薬専用 に設置、専門業者による徹底した滅菌清掃及び環境モニタ

リングを実施することで、グレード A 相当の空気清浄度を達成した (表 3, 図 5)。更に、最終滅菌法を用いる製造プロセスをバリデートし、日本薬局方「生理食塩液」の規格を満たす「¹⁷O 標識生理食塩液」の製造を実現した。

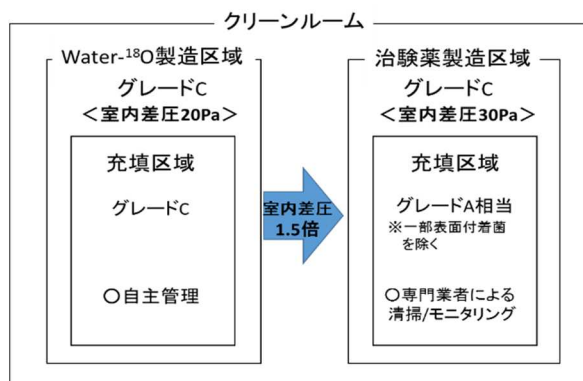


図 5 クリーンルームエリア概念図

北海道大学は、当社が製造した「¹⁷O 標識生理食塩液」を用いて、GCP (医薬品の臨床試験の実施基準) 準拠による医師主導型第 1 相治験を完了し、その後実施している臨床研究でも毒性や有害事象が全く認められていない¹⁾。

4. まとめ

GMP ファシリティーの運用開始後 5 年が経過した。厳格な GMP 管理の下、高品質な Water-¹⁸O を安定供給することで、高い評価を獲得している。また、国内外の査察や定期的な自主点検による改善を継続的に推進することで、さらなる管理レベルの向上を図っている。

今後は、¹⁷O をはじめとした新たな安定同位体 (¹³C, 重水素等) の GMP 製品化を推進し、グローバルな安定同位体診断薬市場の創出を目指す。



図 6 Water-¹⁸O (左) と Water-¹⁷O (右) 製品外観

参考文献

- 1) 原田太以佑, 工藤與亮 Rad Fan Vol.17 No.10(2019)

<問い合わせ先>
 メディカル事業本部 S I 事業部 技術部
 Tel. 03-5788-8550