



水管理システムの効率化: Wyeth と GE の協力により TOC による PAT の導入で大きな利益が得られることを実証

背景/課題

コスト管理を行い、製造業の資産の生産性を最大にすることは、すべての製薬会社にとって優先すべき事項です。しかし、製薬会社が成長段階にある場合、コスト管理や効率を犠牲にしても、競合会社やジェネリック医薬品といった他の競合医薬品が出現する前に患者の要求に応じるための製造能力の拡充に集中せざるを得ないことがしばしばあります。製品の厳格な品質要件や法的規制遵守といった要求が追加されれば、事業運営上の課題が増え、多くの場合、既存の経営資源にとっての負担になります。

こうした課題はもちろん今に始まったものではありませんが、近年、FDA と製薬業界は、製造上の課題を軽減し得る、科学的根拠を重視したリスクベースの製薬アプローチの促進に力を注いでいます。バリデーション済みの製造プロセスにおいて、リアルタイムまたは準リアルタイムで重要品質特性とバリデートされた製造工程の変数を分析・管理すれば、プロセス自体が製品の品質要件への適合性を保証することになります。したがって、非効率的で労働集約的なオフラインでの製造後の品質管理の負担が大幅に軽減されます。関心的是、法的規制と製品規格によって決められる製品性能からプロセス知識とプロセス性能へ移っています。この知識は、製造効率の向上、コスト削減、および継続的なプロセスや製品の改良に活用できます。

プロセス解析工学 (PAT) は、こうした概念やシステムに適用される用語です。しかし、PAT にはさまざまな問題を対象としているため、有益性は十分理解されているものの、多くの場合、その概念は不明確だと見られています。PAT の有益性とは何か、と 10 人に聞けば、ほとんど同じ答えが返ってくるでしょう。では、PAT とは何か、と同じ 10 人に聞くと、まったく異なる 10 通りの答えが返ってくるでしょう。「PAT プロジェクト」、即ち PAT を取り入れたプロセス管理技術は、多くの製薬会社で現在進行中であり、多くの場合、部門を越えた多くの



Sievers 500 RL オンライン TOC 分析計

メンバーからなる PAT チームが設置されています。大規模に実施されているプロジェクトが有益であることに疑いはありませんが、Wyeth および GE Analytical Instruments は、水の製造管理に関して広い意味で捉えながら、しかも単純なアプローチを試みました。

Wyeth は製造能力の課題に取り組み、PAT によって、問題が起こってから解決するという対処法よりはるかに単純なソリューションの枠組みが得られることを確認しました。これは広い意味での PAT プロジェクトが持つ魅力に欠けているかも知れませんが、品質を保証するだけでなく、改善もしながら複雑なものを単純化し、合理的でかつ革新的で、科学的根拠に基づく管理技術の変化こそが PAT の真髄なのです。PAT が医薬品製造のあらゆる側面に適しているからといって、一つの PAT を取り入れた管理技術ですべてを包含する必要はありません。別の見方をすると、範囲が比較的限定された PAT プロジェクトであっても、品質、効率、および法規制の遵守適合性が大いに向上すると考えられます。

目標

TOC を用いた PAT プロジェクトを開始する前に、水システムおよび TOC のサンプリング計画について明確なリスク評価を実施しました。Wyeth の PAT 技術者は、改善に向けてこのリスク評価から重要な 2 つの領域を特定しました。

1. TOC のサンプリングと分析にかかるコストを削減すること
2. 非効率な TOC サンプリングや規格外 (OOS) の結果を引き起こすことによる生産の遅れをなくすること

しかし、どちらも課題は生産や製品の品質に影響を及ぼすような大きな変更をシステムに加えずに、TOC サンプリング・プロセスを自動化し、リアルタイムで水に関する結果を報告する方法を見出すことでした。

Wyeth は 24 時間体制の製造スケジュールで稼働しており、品質検査や生産記録の再確認を含む生産活動を支えるには品質管理/保証のための人的資源のほとんどが必要とされます。毎日 25 カ所の水をサンプリングし、研究室で分析できる人的資源が限られているため、Wyeth は現行の手動サンプリング法に伴うサンプルの量を減らし、非効率な状況を改善する必要がありました。Wyeth はまた、研究室での TOC と導電率のサンプリングに関連するコストの削減を望んでいました。Wyeth の計算では月間のコストが 82,000 ドルを超えており、年間では約 985,000 ドルでした。

コストのかかる現行の TOC サンプリング・プロセスだけでなく、サンプリングの頻度および規格外の結果もさまざまな生産の遅れの原因となっていました。TOC サンプリングを実施し、研究室で分析を行うために必要な人的資源が限られていたため、試料の処理や TOC が「合格」したという重要な結果の生産フロアへの伝達が大幅に遅れることがよくありました。そのため、結果待ちにより生産が遅れるか、あるいは水の「使用承認」が得られるまで「リスクを伴いながら運転する」という 2 つの選択肢しか残されていませんでした。生産スケジュールは厳しく、融通が利かないため、「リスクを伴いながらの運転する」しか選択肢がないことも時にはありました。TOC の結果が規格外である場合、その結果が生産スケジュールに及ぼす影響は大きいと考えられました。規格外になった場合、QC 部門は限られた人的資源を移して、TOC の値が規格外となった原因が水システムの不調なのか、採取時に生じたサンプリング・ミスなのか調べる必要がありました。持続的なオンライン・モニタリングによって可能になる「警報」や「処置」の管理がなされていなかったため、Wyeth は規格外の結果が出てからやっと対応することになるため、手動の

サンプリングと分析による遅れをさらに拡大するしかありませんでした。実際に水システムが不調になった場合、オンライン・モニタリングを実施していれば、作業者に異常傾向を示す警報を発し、リアルタイムの対応によって処置レベルを回避できていたでしょう。

Wyeth は、サンプリング・ミスおよび生産の遅れを生じやすいコストのかかる固定化された手動プロセスから、リアルタイムで性能データ、警報および処置レベルを提示し、手動サンプリングで生じるばらつきを取り除くと同時に有用な人材および研究室資源を手動サンプリングから解放する持続的なモニタリング・プロセスへ移行させたいと考えました。

ソリューション

このような生産面および品質管理面の課題に対処するため、Wyeth のプラントでは GE Analytical Instruments 製の Sievers 500 RL オンライン TOC 分析計 4 台を PW (純水) および WFI (注射用水) システムに設置し、すべてのユースポイントを記録しました。また、Wyeth は適合性と保証を強化するため、ユースポイントでのサンプリング・プログラムを毎月、定期的実施してモニタリングしました。時間が経過しても水システムが規格外の傾向を示さないことを裏付けるにはオンライン・データで十分ですが、Wyeth はこのユースポイントでのサンプリング・プログラムこそ水システムの不具合を引き起こす要因が変動していないことを示す最善策であると考えました。

「当社は使いやすさ、優れた分析性能、そしてこの分析計が FDA 規則および『PAT』イニシアティブに適合しているという安心感から、GE Analytical Instruments 製の 500 RL 分析計を選びました。この分析計と、GE のオンサイト・バリデーション・サービスにより、迅速かつ効率的に測定法をバリデーションできるようになりました。」と、PAT プロジェクトを担当する Wyeth 社の PAT 技術者が断言しています。

500 RL オンライン分析計は、持続的に稼働して PW および WFI 用の水をモニタリング、及びリリースし、生産プロセスに原料を供給し、TOC および導電率の結果をバリデーション済みの SCADA 管理システムへ報告します。SCADA システムを介して、警報および処置アラームをそれぞれ 250 ppb および 350 ppb に設定し、操作者に水システム TOC の異常傾向を警告します。警報および処置アラームが設定されているため、大量の汚染やシステムの故障が認められない限り、水システムは TOC の規制限界値である 500 ppb を超えることはありません。水システムが限界値の 500 ppb を超えると、規格はずれアラームが作動します。この時点で、QA および作業担当者に電子信号が通知され、自動的にシステムが停止す

るようにバリデートされており、それ以上生産用に水がリリースされることはありません。

本プロジェクトにおいて 500 RL を選ぶ上での更なるメリットは、最先端のオートメーション性能をもたらす Super iOS (完全オンラインサンプラー) がオプションに含まれていることです。Super iOS により、規定のプロトコルに必要なすべての標準液が収納されたカートリッジを介してシステム適合性、校正、検証、および直線性等、システムのプロトコルが完全に自動化されています。分析装置は、自動的に標準液バイアルの分析を実行し、プロトコルが完了した後、TOC の分析が再開されます。

Super iOS は、手作業による転記や記録管理が不要な最新のデータ管理機能および 21 CFR part 11 セキュリティ機能を提供します。標準液のロット番号、化合物、濃度、および有効期限に関する情報またはメタデータは、バイアルセットを格納したカートリッジに埋め込まれたメモリチップに記録されています。標準液カートリッジを Super iOS に挿入すると分析装置のソフトウェアはこれらの情報を読み取り、情報を電子文書化し、手作業による転写や文書化で生じる誤りを排除します。プロトコルの結果及びおよび標準液のメタデータは、暗号化されたフォーマットで USB デバイス、あるいはコンピュータのシリアルポートを介してエクスポートできます。暗号化されたファイルは、21 CFR part 11 に準拠してデータの閲覧と共有はできますが、変更はできないようになっている付属の DataShare ソフトウェアによって開くことができます。

「500 RL の Super iOS により、全分析計におけるシステム適合性試験をすべて一括して同時に実行できるようになりました。Super iOS と標準液カートリッジの素晴らしい点は、すべてのデータが 21 CFR part 11 に準拠していること、そして各試験が自動化されており、試験が完了して合格が出ると分析計が自動的に分析を再開することなどです。」

Wyeth の PAT 技術者は、さらに続けました。「従来の装置では試験を実施するのに 8 時間かかりましたが、現在では文字どおり数分足らずで済みます。標準液パッケージを開封し、カートリッジを Super iOS に挿入し、タッチ画面のスタートボタンを押して、特定のプロトコル (例、システム適合性、校正、検証) を実行します。分析計のところに戻るのには標準液カートリッジを取り外し、データをエクスポートし、Wyeth の生産記録報告をプリントアウトする時だけです。」これらの機能強化も、

生産性および人的資源の利用において Wyeth の効率が向上した理由です。

結果

PAT による品質管理戦略および革新的な TOC 技術をまとめあげて、Wyeth は人的資源の利用を促進するだけでなく、品質管理を向上させました。500 RL 分析計によるオンライン分析の結果として、Wyeth の施設では手動の TOC サンプルングが 97% 減少すると同時に多くの規格外れの TOC 結果により実証されてきた手動によるサンプルングによるばらつきも減少しました。このような手動サンプルングの減少によって本分析計および設置、バリデーションなどの経費を除き、サンプルング・コストが年間 915,000 ドル削減されました。

プラントは規格外れに関する調査費が 65%、ロット・リリース時間も 40% 短縮され、結果的に品質が改善され、生産効率は向上し、製造プロセスのあらゆる面でコストが削減されました。

「稼働効率の向上、経済的利益、および品質向上という面で、オンライン TOC の導入はわれわれの期待以上の結果をもたらしました。」と、Wyeth の担当技術者は話しました。「このプロジェクトの実行により、主体的な品質プログラムが可能になり、将来的にの変更管理プロジェクトが可能になりました。財政面において、この分析計は容易に妥当性が示され、投資に対し素晴らしいリターンをもたらしました。効率の向上も素晴らしいですが、真の有益性は、水システムのサンプルングプロセスと品質管理が改善されることです。」

© 2010 GE ヘルスケア・ジャパン株式会社 本書の全部または一部を無断で複製複製することは、著作権法上の例外を除き、禁じられています。本書に掲載されている製品の名称、仕様などは改良のため予告なく変更される場合があります。掲載されている社名や製品名は、各社の商標または登録商標です。

GEヘルスケア・ジャパン株式会社

ライフサイエンス統括本部
〒169-0073

東京都新宿区百人町 3-25-1 サンケンビルディング

お問合せ：バイオダイレクトライン

TEL: 03-5331-9336 FAX: 03-5331-9370

e-mail: Tech-JP@ge.com



ISO 9001:2000認証取得