

第12期 無菌製剤教育研修会

第1回 最新 GMP の動向と無菌充填技術

田沼 直樹 大日本住友製薬株式会社 愛媛工場 品質保証部 品質管理グループ

I. はじめに

第12期無菌製剤教育研修会（全5回）の第1回目が2016年6月17日、18日に開催された。北陸新幹線開業1周年を迎えて活気に溢れる石川県金沢市にある澁谷工業(株)第3技術棟3Fホールおよび森本工場にて講義と実習が行われた。本研修会には製薬分野のみならず、医療機器、情報制御、あるいは建設分野など多種多様な業種の方々、総勢34名が参加されており、改めて注目度の高さを伺うことができた。

本研修会のプログラムは下記の通り。

【1日目（講義）】

1. GMPの進化／佐々木次雄氏
2. 日局第17改正「新規収載／改正微生物関連試験法」／佐々木次雄氏
3. 高活性化化合物の最適な無菌保証と封じ込めを達成するために考慮すべき点／James E. Akers氏
4. 無菌ハザード凍結乾燥製剤充填ラインの設計ポイント／太田正人氏
5. 無菌調製設備について／小石茂喜氏

【2日目（実習および事例研究）】

1. 乾燥滅菌テスト装置を用いたバイアル瓶の品温測定実習
2. 充填テストスタンドを用いて、バイアル瓶充填実習（質量流量計充填、重量充填）
3. アイソレータを用いた実習、無菌試験実習（グローブ操作の体験）
4. 無菌設備の事例研究

II. 講義内容

II-1 GMPの進化／佐々木次雄氏

1963年に米国FDAが“医薬品の製造と品質管理に関する基準”を制度化して以降、2014年に日本が45番目の加盟国としてPIC/Sに加盟するまでにGMPが辿ってきた歴史・進化について解説いただいた。

2010年以降、GMPは“法規遵守”、“頑強な品質シ

ステムの確立”および“データの完全性”が最重要視される時代に突入している。これらを維持向上させていくためには、患者様の安全を最優先に、高品質な医薬品を供給するための厳格な品質保証体制の確立が必要である。そして、そのためには健全な就業環境を作り、顧客を満足させるために品質に焦点を当てた文化、いわゆるQuality culture（品質文化）の構築が肝要である。

本講義は、「品質保証とは何か」「品質文化とは何か」といった観点で、生命関連産業に携わる者として大切な心構えや組織としての在り方を改めて考える機会となった。

II-2 日局第17改正「新規収載／改正微生物関連試験法」／佐々木次雄氏

日本薬局方第17改正において新規収載および改正された下記の微生物関連試験法などについて、日米欧の3極の違いも踏まえながら解説いただいた。

- ①微生物迅速測定法（新規収載）
- ②消毒法及び除染法
- ③保存効力試験法
- ④最終滅菌医薬品パラメトリックリリース
- ⑤バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験

本講義により、各微生物関連試験の改正ポイントについて整理することができた。また、微生物迅速試験



講義風景

法については今回新規収載であるが、既に欧州薬局方や米国薬局方においても代替微生物試験は収載されており、採用している企業も少なくないとのことであった。科学技術の進歩に伴う微生物管理レベルの向上および微生物汚染に伴うリスクの低減が期待されており、日本においても汚染検出確率の低い無菌試験法の代替とするなど、積極的に採用していく必要性を感じた。

II-3 高活性化合物の最適な無菌保証と封じ込めを達成するために考慮すべき点／James E. Akers 氏

澁谷工業(株)テクニカルコンサルタントの James E. Akers 氏から高活性化学物質の封じ込めと無菌性保証を両立するためのポイントについて解説いただいた。

近年、医薬品業界において高活性の化学物質を含有する無菌製剤が増えてきている。交叉汚染や労働者の安全を保証するために、高活性化学物質は製造プロセス内への封じ込めを行う必要がある一方で、無菌性保証を実現するためには外部からの汚染が製造プロセス内に侵入することを防ぐ必要がある。この相反する要求仕様を実現するために最も有用な技術がアイソレータである。

アイソレータは高活性物質の堅牢な封じ込めを実現できるとともに、ヒトの介入を最小限に抑えることが可能であることから無菌性保証においても優れた技術である。そのため、従来のクリーンルームや RABS では達成することのできない隔離状態を実現することができる。一方で、アクセスのフレキシビリティは低いことから、アイソレータ内の機器については最小限のヒトの介入で運転可能であることが求められる。また、高効率の封じ込めを達成するためには、毒物学・薬物学に基づき洗浄バリデーション手法およびキャリアオーバーの許容基準を決定し、効果的な洗浄・除染プログラムを構築する必要がある。

つまり、封じ込めと無菌性保証を実現するためには設計段階でのエンジニアリングに関する入念な議論が肝要である。

本講義の受講により各隔離技術の長所と短所を整理することができた。また品質保証を実現するための設計アプローチについても理解を深めることができた。

II-4 無菌ハザード凍結乾燥製剤充填ラインの設計ポイント／太田正人氏

幹事会社である澁谷工業(株)の太田正人氏からバイアル洗浄機、乾熱滅菌トンネル、充填打栓機、巻締機および外洗機など個々の設備の設計ポイントについてそ

れぞれ図や動画を交えながら解説していただいた。また無菌ハザード凍結乾燥製剤について、充填から凍結乾燥機への入庫まではアイソレータ内を陽圧に保持し、凍結乾燥の際にバイアルに付着するハザードの曝露を防止するため、出庫から外洗まではアイソレータ内を陰圧で管理する充填ラインのモデルケースを紹介いただいた。

本講義の受講により、無菌ハザードを取り扱うための基本的構造に対する理解が深まった。

II-5 無菌調製設備について／小石茂喜氏

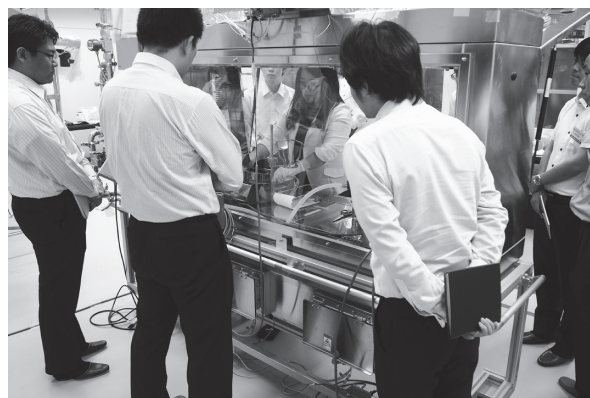
幹事会社である澁谷工業(株)の小石茂喜氏から充填システム、調製システムおよびシングルユースシステムのそれぞれの特長について解説いただいた。なお充填システムについては、サニタリ、CIP (cleaning in place: 定置洗浄)、SIP (sterilization in place: 定置滅菌)、および COP (cleaning outside of machine in place: 定置環境洗浄・殺菌) の観点から食品と製薬設備の相違点についても解説いただいた。

本講義では、無菌製剤の最新の製造設備の特徴に加えて、運用面での留意点についても学ぶことができ非常に有意義であった。

III. 実習内容

III-1 乾燥滅菌テスト装置を用いたバイアル瓶の品温測定実習

乾燥滅菌テスト装置を用いてバイアル瓶の品温測定を実施した。滅菌前の洗浄水がバイアル瓶に残ること、滅菌部の気流が上部 HEPA フィルターからの一方向気流であること、またバイアル瓶底がネットコンベアと接地していることなどの理由からワーストポイントと考えられるバイアル瓶底の滅菌中の温度をリアルタ



実習風景

イムでモニタリングした。雰囲気と品温の温度挙動の違いを視覚的に理解することができた。

Ⅲ-2 充填テストスタンドを用いて、バイアル瓶充填実習（質量流量計充填、重量充填）

コリオリ式質量流量計によって充填量を制御する質量流量計充填（液）とロードセルによる重量測定を行う重量充填（粉・液）について、テストスタンドを用いた実習を行った。

充填動作を確認しながら解説していただいたことにより、それぞれの充填方式の特徴についてよく理解することができた。

Ⅲ-3 アイソレータを用いた実習、無菌試験実習（グローブ操作の体験）

アイソレータ内での模擬無菌試験を体験した。

無菌試験用ユニットを用いた無菌試験の操作手順および留意点について、自身の手を動かしながら理解を深めることができた。またグローブ操作による感覚で感じることができ非常に有意義であった。

Ⅲ-4 無菌設備の事例研究

無菌充填のトレンドとして、近年はアイソレータおよび質量流量充填方式を採用する会社が増えてきているとのことであった。また、最新技術トピックスとして、高活性物質対応の凍結乾燥バイアルラインおよび滅菌済みネストシリンジ充填ラインについて動画を交えながら解説いただいた。製品特性によって求められる充填設備の仕様が異なることを理解した。

Ⅳ. 終わりに

本研修会においては講義に加えて様々な実習が行われたことにより、無菌充填技術の理解を大いに深めることができたと感じている。また無菌性保証やハザードの封じ込めを達成するためにエンジニアリングの視点をもつことが肝要であることを理解した。

本研修会には多様な業種の受講者が集まっていたため、有益な情報交換を行うことができ、また新しい考え方にも触れることができた。これだけ多くの業種の者が一同に会する研修は貴重であり、第2回以降も積極的な情報交換を行っていきたいと思う。

最後になりますが、御講義いただいた諸先生方および幹事会社の澁谷工業㈱の皆様方に感謝申し上げます。



第1回 澁谷工業株式会社での集合写真