

教育研修会に参加して

※ 101号に写真を載せずに掲載したため、写真と併せ再度掲載いたします。

第13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

山本 淳 中外製薬工業株式会社 宇都宮工場 製造第1グループ

I. はじめに

第13期無菌製剤教育研修会（全5回）の第1回目が2017年6月23日、24日に石川県金沢市にて開催された。

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）】

金沢東急ホテル5階 エクセレントルームにて

- 1) ISO 13408 シリーズの最新情報と無菌性に関する考え方／佐々木 次雄 氏
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 無菌調製設備について／小石 茂喜 氏

【2日目（実習および総合討論）】

澁谷工業株式会社 森本工場にて

- 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（乾燥滅菌実習）
- 2) 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）
- 3) 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、質量充填）
- 4) 無菌設備の事例研究

II. 講義内容

II - 1. ISO 13408 シリーズの最新情報と無菌性に関する考え方／佐々木 次雄 氏

ヘルスケア製品の滅菌法および滅菌保証に関する国際規格を作成する ISO/TC 198 が発足した1990年以降の、日本および世界が辿ってきた GMP を取巻く歴史・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. 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

澁谷工業株式会社テクニカルコンサルタントの James E. Akers 氏から高活性化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。しかし、医薬品製造における最も困難な課題は、交叉汚染や労働者の安全を保証するために、高活性化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



講義風景

侵入することを防がなければいけないという点である。

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や生物製剤、有害な化学物質の封じ込めに優れているだけでなく、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エーション手法およびキャリー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 - 3. 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式会社の太田 正人 氏から無菌ハザードにおける品質を保つ製品作りおよび最新設備のご紹介ということで、無菌ハザードアイソレータの他、超音波洗浄付き洗瓶機、充填打栓機、巻締機、外洗機、ハザードブースおよびゴム栓滅菌・無菌供給に至るまで個々の設備の設計ポイントについて解説いただいた。

また充填システムの紹介と液ロスについて「質量流量計充填」「ペリスタリックポンプ充填」および「質

量充填」の紹介並びに収率アップのための設計ポイントをご紹介いただいた。

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および、充填機の特性に応じたメリット・デメリットの理解が深まった。

II - 4. 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式会社の小石 茂喜 氏から充填システム、無菌調製システム、高活性調製システム、最新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徴について解説いただいた。

またプロセス設計の観点から、最新の事例という事でCIP (Cleaning In Place : 定置洗浄)、SIP (Sterilization In Place : 定置滅菌) のプログラムを調製、充填、凍結乾燥機まで一貫して行え、さらにフィルターの完全性試験システムも一貫して行えるという紹介をいただいた。

本講義では、食品と製薬設備の相違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。

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と乾燥滅菌機内の雰囲気温度をリアルタイムでモニタリング・比較した。品温と雰囲気温度挙動の違いを視覚的に理解することができた。

また乾燥滅菌機内におけるワーストポイントの解説をいただいた。まとまったバイアルの中央部は風が均一に当たり雰囲気が安定しているという点、それに比べバイアルの先頭および後端は雰囲気が不安定であ



実習風景

り、その中でも上位区分である充填室やアイソレータからの圧力差による風の影響で後端がワーストとなるという点は、自社で実施することがあるバリデーションの理解を深める手助けとなった。

Ⅲ - 2. 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。

佐々木 次雄 氏による講義では無菌試験の必要性に関して考えさせられたが、実際に自分の手で無菌試験の操作をすることで無菌試験自体の理解を深めることができた。

Ⅲ - 3. 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、質量充填）

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質量測定を行う質量充填（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



実習風景

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。加えて、質量充填と質量流量充填の組み合わせといったハイブリッドな充填方式もご紹介いただいた。

Ⅲ - 4. 無菌設備の事例研究

無菌充填のトレンドとして、近年は質量流量充填、凍結乾燥機を含めたアイソレータの搭載、シングルユース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、最新技術トピックとして、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。研究開発により次々と新しい充填方式が開発されていると感じ、将来の充填方式において興味を深まった。

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株式会社の皆様方に感謝申し上げます。



集合写真