

教育研修会に参加して

第13期 無菌製剤教育研修会

第3回 液剤検査装置・充填機の基本性能とパラメータの最適化

第4回 凍結乾燥の基礎技術とバリデーション

飯田 直記 Meiji Seika ファルマ株式会社 生産技術部 製剤技術室

■はじめに

2017年10月6日(金)、7日(土)に第13期無菌製剤教育研修会第3回目と第4回目が実施された。本稿では、ボッシュパッケージングテクノロジー株式会社にて実施された第3回目、および共和真空技術株式会社にて実施された第4回目の講義と実習内容を紹介する。

第3回 液剤検査装置・充填機の基本性能とパラメータの最適化

■講義内容

1. 無菌注射製造ライン

ボッシュパッケージングテクノロジー株式会社

宮下 忍 先生

無菌注射製造ライン向けの充填機、洗浄・滅菌機について動画も交え紹介された。アンプル、シリンジ、バイアル用の充填機を完備しており、充填方式も選択可能であるとのことであった。また、アンプルの密集状態から個別搬送への切り替え技術やバイアルの打栓部の駆動部をバイアルより下に配置し、ラミナフローを乱さない技術など独自の技術を多数有するとの説明がなされた。

2. 液剤検査機 AIM シリーズリーク検査機

ボッシュパッケージングテクノロジー株式会社

須藤 昇 先生

バイアル、アンプル、シリンジの液体自動検査機が紹介された。検査はカメラによる液量、色合い、打栓状況などの外観(瓶を回しながら変化部を確認)、液中、ケーキ側面への異物検査(直前で瓶の回転を止めて内部の移動物を確認)に加え、ボッシュの独自技術とし

て液面に光を当て、明るさの変化で異物を検出するSD検査を併用しており、カメラ検査では異物と見分けが付き難い気泡の除去が可能と説明された。また、検査精度を高めるためのシステムとして、容器を高速回転させることで気泡を除去したり、懸濁製剤を攪拌したりする予備スピンスystemが紹介された。さらに、新しいAIM8000シリーズでは処理量も従来の1.5倍の600本/分となり、カスタマイズのバラエティーも増えたとのことであった。

国内での導入はまだ無いが、FDAのガイダンスには無菌製品の容器密閉システムは全数検査によりリーク検査を行うよう記されているため、今後徐々に全数検査が増えてくるのではと説明された。

3. その他注射剤関連機器の御紹介

ボッシュパッケージングテクノロジー株式会社

中村 修 先生

液剤充填ライン、固形剤(カプセル)製造ライン、造粒・打錠・コーティング装置、横型カートナーが紹介された。



第3回 講義風景

■実習

1. 目視検査と自動検査の比較テスト

バイアル内の液体サンプルについて目視検査と自動検査の比較を行った。5本のサンプル中の異物の有無を目視、APK（バイアルの高速回転を機械で実施し目視確認）、自動検査にて確認した。目視ではあらゆる異物に対応できるが検査時間がかかること、検査員による差があること、また疲労等により精度が安定しないというデメリットがあるとのことであった。一方、自動検査では検査時間が1秒以内と短く精度の均一化が図れるが、撮影写真内の稼動ピクセルの面積で自動判別を行うため気泡の差別化が困難であると説明された。試験ではAPKと自動検査の回答は合致したが目視の正答率が80%程度であり、他の検査より時間を要したことから、目視検査の難しさと自動検査の精度の高さを実感した。



第3回 実習風景

2. シリンジへの充填と真空打栓のパラメータ設計とその実施

充填システムに関する基礎知識の講義とパラメータ推定の実習を行い、最後に実際の充填装置にて運転状況を見学した。充填方法にはピストンポンプ方式、タイムプレッシャー方式、マスフロー方式、ベリスタルティックポンプ方式、ダイヤフラムポンプ方式の主に5種あり、対象物の粘度や結晶の有無、油性か否かなどの製品特性により方式を選定し、充填針の最適な動作パラメータと組み合わせることで安定した充填が可能と説明された。実習では実際の充填針動作プログラムのパラメータをグループで計算、推定した。充填針動作は液体の特徴に合わせて設定し、充填針より液垂れしないようサックバックも考慮に入れるとのこと、最適化には経験やノウハウが重要であると感じた。

3. プラントツアー

機械見学 説明 デモンストレーション

実際の検査機の製造現場、バイアル・固形製剤の検査機のデモ運転を見学した。液体自動検査機（AIM8000）では1周目にて外観検査、2周目で異物検査を行う様子を現物で拝見することで実際の運転についてより理解することが出来た。固形製剤用の錠剤外観検査機では錠剤の色、割線の有無、印字、サイズなどを45万錠/時で確認できるとのこと、処理量に対する装置のコンパクトさも印象的だった。



第3回 集合写真

第4回 凍結乾燥の基礎技術とバリデーション

■講義内容

1. 凍結乾燥の基礎と実際

塩野義製薬株式会社

川崎 英典 先生

凍結乾燥技術の背景と凍結乾燥プロセス設計のアプローチについて講義された。凍結乾燥では特に凍結時の氷晶サイズを制御することが重要であり、大きな氷晶を形成することで一次乾燥時の乾燥効率を向上させることができるとのことであった。また、一次乾燥では品温がコラプス(崩壊)温度以上に上がらないように棚温度と真空度を適切に制御することが重要と説明された。ラボスケールテストより実生産スケールのデザインスペースを決定する際には伝熱係数(Kv)、乾燥抵抗(Rp)を理論的アプローチにより算出すると説明された。さらに、凍結制御により過冷却を抑えることでデザインスペースを絞ることができるとのことで、今後は凍結制御技術の進歩と普及が期待されると感じた。

2. 凍結乾燥過程とバリデーション

共和真空技術株式会社

林 秀彦 先生

凍結乾燥工程の制御ポイントとバリデーション方法について講義された。凍結乾燥の工程パラメータには棚温度、トラップ温度、真空度、壁温度があり、特に棚温度、真空度のバリデーションが重要とのことであった。棚温度が均一であっても周囲のバイアルの本数、壁からの距離などで10~100%昇華速度の差が出ることやバイアルのトレイ内配置の違いにより不良品発生率が異なる事例も説明された。製品温度の確認方法は誤差の生じやすい有線熱電対センサーに変わり、製品にセンサーを取り付けられない方法としてMTM法

(弁を短時間閉じることで庫内圧力を上昇させ、圧力上昇値から水蒸気量を算出する方法)やTM by SR法(乾燥庫とコールドトラップの圧力をそれぞれ測定し、昇華速度、製品温度を算出する方法)が紹介された。特にTM by SR法は熱電対センサーとの合致率が全工程を通して高く、センサーの挿入が不要でアイソレータ対応装置でも適応できることから現在では最も有用な方法であると解説された。

3. 凍結乾燥機の無菌保証について

共和真空技術株式会社

飯塚 幸紀 先生

法規制・ガイドラインについてと凍結乾燥機の無菌・無塵対応装備についての解説、および近年のGMP査察での指摘事項について講義された。AGVと(無人搬送車)とコンベア方式のメリット・デメリットが説明され、コンベア方式はアイソレータ対応が可能だが低温予冷ローディングや除染、洗浄バリデーションが困難とのことであった。復圧フィルターはその信頼性から2本ではなく1本にする事例もあると説明された。近年の査察ではPIC/S加盟に伴って厳しくなっている面もあり、乾燥庫の洗浄基準が無いことやフィルターの完全性テストを実施していないことなどが指摘されているとのことで、対応を検討していく必要があると感じた。

■実習

1. 電気抵抗による共晶点測定

凍結乾燥を行う上で重要なパラメータとなる共晶点を電気抵抗測定法より求めた。これは液相と固相で抵抗値が異なる特性を利用した手法で、あらかじめ測定された温度と電気抵抗の測定結果から温度と抵抗値の変化量をプロットし、抵抗値が急変する温度を共晶点として読み取った。今回はNaClをサンプルとし、文献値は-21.5℃、実習での測定値は-22.7℃となり、テスト乾燥を行う前に簡易的に共晶点を測定する方法として有用であると感じた。

2. 凍結乾燥顕微鏡実習

サンプルの冷却、加熱、真空引きが可能な凍結乾燥顕微鏡を用いてコプラス温度の測定を行った。実習時は-22℃付近でNaClが凍結状態から融解し始める様子を目視確認できた。本手法は試料が2μlと微量で測定出来ることに加え、コラプス温度を短時間で視覚的に確認できるメリットがあると感じた。



第4回 講義風景

3. 凍結乾燥機操作、機構説明

凍結乾燥機試験機 (Triomaster) にて実際の運転状況を見学した。金属トレイに入った水を乾燥庫に入れ610Pa 付近にて沸騰後凝固する様子を目視確認した。凍結乾燥中の薬液の様子をイメージすることができ、参考になった。

4. 密閉式凍結乾燥機について

講義後試験機を見学した。密閉型凍結乾燥機では始めにチューブ表面に氷膜を作り、内部に薬液を循環投入し凍結体を形成させ(アイスライニング)、薬液の乾燥とともに氷膜を昇華し、凍結乾燥品のみ粉碎後製品として回収できる。この技術によりチューブへの薬剤付着なしで凍結乾燥品を製造できることに加え、工



第4回 工場見学

場内の無菌エリアの大幅縮小を見込めるとのことで凍結乾燥バルク製品には非常にメリットのある方法であると感じた。

■工場見学

最後に2015年に建設された西工場を見学させていただいた。工場内は冷暖房が完備されており作業員の作業性、安全性に配慮されていると感じた。床板に一定間隔で鉄骨ラインを入れF±0にすることにより機器の平行出しの手間を省くなど各所に工夫がなされていた。

■所感

液体検査機、充填機、凍結乾燥についての基礎知識および実生産への応用についての理解を深める貴重な機会となった。最新機種や技術を知ることができ、是非、今後の技術検討に活かしたいと感じた。

■最後に

お忙しい中ご対応いただいたボッシュパッケージングテクノロジー株式会社の皆様、休日中にもかかわらずこのような機会をご提供下さいました共和真空技術株式会社の皆様、ご講義いただいた先生方、並びに本研修の開催にご尽力下さいました製剤機械技術学会の皆様、研修生を代表し心より感謝申し上げます。



第4回 集合写真