教育研修会に参加して

第14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

松村 一範　　Meiji Seika ファルマ株式会社　小田原工場　製造部

■はじめに

2018 年 6 月 15 日（金）、16 日（土）に第 14 期無菌製剤教育研修会第 1 回が石川県金沢市にて開催された。

本研修会には多くの製薬企業の受講生が参加されており、様々な観点から考えられる議論を行える貴重な研修の場であった。本稿では、佐々木次雄氏および James E. Akers 氏、澁谷工業株式会社にて実施された講義内容と実習内容を紹介する。

本研修会のプログラムは下記に示す。

【１日目（講義）】

金沢東急ホテル 5 階 フォレストルームにて

1）バリアシステム―アイソレータ、RABS―／佐々木 次雄 氏
2）Aseptic Processsing Risk Assessment ／ 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）アイソレーターを用いた実習、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たバイアル瓶充填実習（質量流量計充填、重量充填）
4）無菌設備の事例研究
5）総合討論

■講義内容

1．バリアシステム―アイソレータ、RABS ―／佐々木 次雄 氏

PIC/S Annex 1 の定義を含めたアイソレーター技術について解説された。

アイソレーターとは、高生理活性物質や生物学的製剤、有害な化学物質の製造プロセス内への封じ込めに優れ、なおかつ人の介入を最小限に抑えることができるため、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。アイソレーターについて PIC/S Annex 1 では、差圧や内部の気流、設置環境など多くについて定義されており、中でも除染方法について本講義では詳細が説明された。アイソレーターの除染方法として一般的には過酸化水素蒸気滅菌が用いられており、濃度と湿度が除染効果に影響を及ぼすことが説明された。過酸化水素は凝縮する瞬間に最も殺菌効果が高くなる特性を有していることから、濃度を高い状態にすることが望ましい。また湿度との影響調査では、湿度が高すぎても低すぎても死滅効果が薄れる結果であった。

つまり、アイソレーターの過酸化水素蒸気滅菌で最大除染能力を発揮するためには総注入量と相対湿度を管理することが肝要である。

受講により無菌性保証のための隔離技術を理解することができた。また過酸化水素蒸気滅菌を行う際の重要な条件についても理解することができた。

第１回　講義風景

2．Aseptic Processsing Risk Assessment／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 氏より、無菌操作のリスク評価について解説された。

無菌操作で一番の汚染源は「ヒト」であり、ヒトの介在に対するリスクは、介在回数、継続時間、暴露される無菌資材からの距離をそれぞれ数値化し、合計することで重大性を評価するアギャロコ／エイカース法が用いられる。無菌操作のリスクを低減するためには、合計の数値を最小限に管理することが必要となり、それは各項目のリスクを低減することである。本評価法は項目ごとに数値化するため、概算や憶測がなく、リスク原因が明確となり対応策を樹立するのが容易となる。また設計およびプロセスの技術評価、バッチレビューにおいても適応することができるため、柔軟性に優れている。

受講により無菌操作のリスクを客観的に捉える評価方法を学ぶことができた。また無菌操作のリスク評価方法は今後も改良されるとのことで、動向を注目したいと思う。

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より、無菌ハザードにおける品質と環境を保つ製品作りおよび最新設備のご紹介ということで、新無菌ハザードアイソレーターについて解説された。新型では循環ダクトと機械駆動部を一体化し、背面に設置することで作業性の向上をめざした設計になっている点について解説された。

また「質量流量計充填」という独自の充填ユニットの紹介では、全数データ管理かつ充填量自動補正システムとなっており収率向上につながることが説明され、充填システムについて理解が深まった。

受講により、無菌ハザードの基本構造および無菌ハザードを考慮したアイソレーターの機械構成について理解を深めることができ、新型の作業性が向上したアイソレーターの設計についても学ぶことができた。

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より充填システム、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特徴について解説された。

充填システムについては、食品と製薬設備の両方の観点から説明され、食品ではCOP（Cleaning outside of machine in place：定置環境洗浄・殺菌）を行うが、製薬では行わないという相違点について学ぶことができた。

またプロセス設計およびシステム連動の観点から、最新調製システムの事例として、無菌操作ラインの縮減および配管の勾配を行うことで残液ロス低減を行える充填機、並びに生産設備管理システムと完全性試験システム、CIP（Cleaning In Place：定置洗浄）・SIP（Sterilization In Place：定置滅菌）システムが連動することで一貫して行えるシステムについて紹介され、理解を深めることができた。

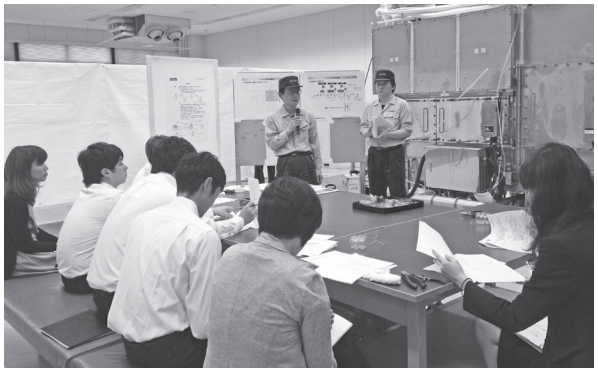
■　実習

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）

乾熱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。

品温の測定箇所であるワーストポイントについて、バイアル瓶では底部、乾燥滅菌機内は先頭および後端がワーストであると説明され、実際にバイアル瓶の底面部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し、データ比較した。実験結果より、品温と雰囲気温度の挙動の違いについて、データより視覚的に理解することができた。さらにアイソレーターにつながる乾熱滅菌機の場合は、圧力差による風の影響で後端がよりワーストとなると説明された。実習ではバリデーションの理解を深める手助けとなった。

またバイアル瓶の種類によっても温度の昇降に影響するとのことで、管瓶よりブロー瓶の方が温度は上がりにくいため乾燥滅菌条件の設定時には留意する必要があることについても理解を深められた。



第１回　実習風景

２．アイソレーターを用いた実習、無菌試験実習（グローブ操作の体験）

アイソレーター内での模擬無菌試験を体験した。

実際にグローブ操作で無菌試験を行うことで、グローブが厚い分操作しにくいことや可動域が限定されることについての操作性に関して色々と考えるきっかけとなった。

また佐々木次雄氏の講義で無菌操作技術に関して、グローブのリークテストの実施方法や頻度、微生物汚染について説明をいただいた上で、実際にグローブ操作することで理解を深めることができた。

自社では充填作業をアイソレーター内で実施予定のため、本実習および講義で学んだ無菌操作技術を考慮して議論する手助けとなった。

３．充填テストスタンドを用いたバイアル瓶充填実習（質量流量計充填、重量充填）

流量計によって充填量を制御する質量流量計充填（液）とロードセルによって充填量を測定する質量充填（粉・液）について、テストスタンドを用いた実習を行った。実際に充填動作を確認しながら説明されたことで、それぞれの充填方式の特徴や充填量の補正方法についても、よく理解することができた。

また原薬により充填設定が大きく異なるため、設計時から実粉および実液を用いて条件設定を行う必要があるとのことで、充填量を管理する仕組みはとても厳密であることを学んだ。

さらに、質量充填と質量流量充填の利点を組み合わせたハイブリットな充填方法についても紹介いただき、最新の充填方式についても理解を深めることができた。

４．無菌設備の事例研究

澁谷工業株式会社での無菌充填機の受託一覧より、近年は質量流量充填、凍結乾燥機を含めたアイソレーターの搭載、シングルユースを採用する会社が増える傾向にあるとのことであった。また、最新技術として、超音波水を用いた洗瓶機や質量充填についての動画を交えながら解説された。超音波式洗浄は最もトラブルの多い工程である水槽を使用しない洗浄方式であるため、トラブルが少なく、洗浄能力も同等であることから注目されていると紹介された。新しい洗浄方式である超音波洗浄について興味が深まった。

研究開発により新しい充填方式だけでなく洗瓶方式にも注力し、開発されていると感じ、将来の製剤における各工程すべてにおいて興味が深まった。

■　終わりに

本研修会での講義および実習は、無菌充填技術に対する理解を深める貴重な機会となった。また無菌ハザードを成功させるためには、手順と運用も重要であるが根底として機械構成が肝心であり、設備的視点からも考慮する必要があることを理解した。また本研修会に参加した方々との情報交換や討論は、多方面からの意見を伺うことができ、とても貴重な機会であった。今後の第２回以降も積極的な意見交換を行いたいと思う。

最後になりますが、お忙しい中ご対応いただいた澁谷工業株式会社の皆様、御講義いただいた諸先生方、ならびに本研修の開催にご尽力くださいました製剤機械技術学会の皆様に研修生を代表し心より感謝申し上げます。

第１回　澁谷工業株式会社での集合写真