

教育研修会に参加して

第14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

森内 舞 日本新薬株式会社 創薬研究所 CMC 技術研究部 製剤開発担当

●はじめに

2018年10月26日(金)、27日(土)に第14期無菌製剤教育研修会第3回、第4回が実施された。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、および共和真空技術株式会社にて実施された第4回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) 注射剤製造工程

ボッシュパッケージングテクノロジー株式会社

黒田 直樹 先生

注射剤の製造に用いられる設備(資材の洗浄、滅菌機、充填/溶閉/打栓機)について、動画を交えながら紹介された。新型の安ぷル/バイアル高速型充填機は、リニア搬送とBoxモーションを採用することで、安定したラミナーフローが実現できるなど、多数のメリットがあるとのことであった。ピストンやバリスタルティックなどの充填方式をコンビネーションすることが可能であり、製剤の特性による選択が実現できると説明があった。その他にも、液ロスを最小にするシステムや、液ゆれを防止することでより正確に充填量を計測するシステムなど、最新かつ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

ボッシュパッケージングテクノロジー株式会社

小澤 紳一朗 先生

最初に、検査の必要性、歴史から、目視検査と自動検査との比較について説明があった。目視検査では、

検査精度が安定しないなどといったデメリットがあることに對し、自動検査では安定した検査精度を維持でき、誤検知のリスクが低いとの説明があった。バイアルや安ぷルの自動検査機は、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(直前で瓶の回転を停止し、内部の移動物を確認)、ケーキ側面への異物検査に加え、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にく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システムが紹介された。

3) コンピュータ化システムバリデーションと GAMP 対応

ボッシュパッケージングテクノロジー株式会社

橋本 龍哉 先生

製剤機械における CSV とサプライヤー(製剤機械



第3回 講義風景

メーカー)の活用、ボッシュのクオリフィケーションサービスについて説明があった。複雑化した現代の製剤機械をユーザーのみで検証することは非効率であり、活動のピースのひとつとして、サプライヤーを活用することは有益であるとのことであった。

●実習内容

1) 目視検査の体験

サンプル内の液体サンプルについて、目視検査を体験した。5本のサンプルについて、ある照度の元で液中異物の有無を確認し、APK(機械で高速回転し、目視確認)の結果と比較した。目視では、あらゆる異物に対応できるものの、検査時間がかかること、検査員による差が生じること、疲労や体調などにより、検査



第3回 実習風景

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。

2) 自動検査の体験

目視検査を実施したのと同じサンプルに対し、自動検査にて確認した。自動検査では、検査時間が非常に短く、検査精度の均一化が図れる。一方、撮影した画像の稼働ピクセルの面積で自動判別を行うため、気泡を異物として誤判定するリスクがあると説明を受けた。体験を通じて、目視検査の難しさと自動検査の精度の高さを実感した。

3) 検査項目の種類など

デモ機を用いた、様々なサンプルに対するカメラ検査の説明を受けた。高粘度のサンプルは、差分が出づらいため、一方向のスピンドルで異物を検出することは困難だが、逆方向の回転と組み合わせることで異物を中央に寄せることが可能になり、検出する工夫があるとのことであった。また有色製剤については、850 nm程度の赤外線を用いる手法、透過しないものについては高速スピンドルをかけることによって異物を壁面に寄せるといった説明があった。また、ラインカメラでは、透過・反射が同時に可能であるものの、カメラに対して同じ方向の割れ・キズについては見えにくいというデメリットもあるとのことであった。



第3回 ボッシュパッケージングテクノロジー株式会社での集合写真

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・ガイドンス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査察でも指摘事項について講義された。AGV(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。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な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。

2) 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、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に基づき実生産スケールのデザインスペースを決定する際には、凍結乾燥機やバイアル種に依存する伝熱係数(Kv)、製剤処方に依存する乾燥抵抗(Rp)を理論的アプローチにより算出すると説明された。バイオ医薬品の市場は、今後益々拡大することが予想され、凍結乾燥技術はバイオ医薬品設計の上で必要不可欠な技術であるとのことであった。

3) 凍結乾燥過程とバリデーション

共和真空技術株式会社

細見 博 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、特に棚温度と真空度のバリデート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、壁からの距離などによって昇華速度に差が出ることや、バイアルのトレー内配置の違いにより、不良品発生率が異なる事例もあると説明された。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かわり、製品にセンサーを取り付けけない方法としてMTM法やTMbySR法が紹介された。特にTMbySR法は



第4回 講義風景

熱電対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もっとも有用な方法であると解説された。

●実習内容

1) 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、コラプス(崩壊)温度の測定を行った。実習時は、 -22°C 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 $2\mu\text{l}$ と微量で測定できることに加え、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。

2) 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。金属トレーに入った水を乾燥庫に入れ、沸騰後凝固する様子を目視にて確認した。

3) 密閉式凍結乾燥機について

装置の仕組み等に関する講義を受けた後、試験機を見学した。密閉型凍結乾燥機では、まずチューブ表面に氷膜を形成(アイスライニング)し、内部に薬液を循環投入して凍結体を形成させる。その後、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、チューブへの薬液の付着なしで凍結乾燥品を製造できることに加え、工場内の無菌エリアの大幅な縮小を実現でき、凍



第4回 実習風景

結乾燥バルク製品の製造には、非常にメリットのある手法であると感じた。

4) 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のひとつである、共晶点を電気抵抗測定法により求めた。この手法は、液相と固相で抵抗値が異なる特性を利用したものである。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。今回の実習では、NaClをサンプルとし、測定値は -22°C であった。文献値は、 -21.5°C であり、実習での測定値と近い値であったことから、テスト乾燥を行う前に、簡易的に共晶点を測定する手法として有用であると感じた。

●工場見学

最後に、2015年に建設された西工場を見学した。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ことが感じ取れた。床板に一定間隔で鉄骨ラインを入れることにより、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、凍結乾燥に関する基礎知識お



第4回 工場見学

よびラボスケールでの検討から実生産への応用についての理解を深める大変貴重な機会となった。最新機種や技術を知ることでもでき、今後の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、なら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 共和真空技術株式会社での集合写真