

教育研修会に参加して

第14期 無菌製剤教育研修会

第5回 無菌製剤製造設備設計の基本及び実習

宮田 元貴 アステラス ファーマ テック株式会社 高岡工場製造部技術プロセス担当

○始めに

第14期無菌製剤教育研修の第5回目「無菌製剤製造設備設計の基本及び実習」が開催された。日揮株式会社横浜本社での講義と実習、日新製薬株式会社山形工場での工場見学の概要を以下に紹介する。

11月4日（日）

日揮株式会社 横浜本社

○講義内容

1. 無菌製剤工場における生産機械設計

無菌製剤は経口剤などとは異なり、消化器管など身体のバリア機能を経由することなく直接体内へ投与されることから、製品汚染が患者さんの生命に危険を及ぼすリスクが非常に高い。

本テーマでは、無菌製剤工程における無菌コアとして、無菌化された薬液・資材が曝露されるあるいは直接接触する可能性の高い箇所を汚染から守るための、一連の工程デザインを学んだ。

はじめに、工程毎のグレード管理や無菌操作法についてバイアル製剤の工程フローに沿って説明を頂いた。製剤工程としては、原料の秤量・調製や容器の洗浄から始まり、様々な工程がある中で、製剤のろ過滅菌や容器の滅菌以降の工程では、製剤品の汚染リスクが高い箇所として、グレードAの管理が必要とされている。さらにグレードAにおいても、充填針やバイアル上部は、グローブ操作を含めたいかなる場合も人の介在を許さない領域として、クリティカルポイントとして定義されており、生産中の無菌操作や滅菌物のハンドリングにおいて一方向流を遮ることや、乱れさせるようなことがないよう、厳重な管理が必要であることを学んだ。次に充填・ゴム栓打栓後の巻締工程についてであるが、バイアルはゴム栓打栓のみでは、完全に密封されたとはみなされず、速やかにアルミキャップを巻締めする必要がある。そのため、巻締め



講義風景

工程についてもグレードAの管理が必要となる。しかしながら、不完全な打栓状態を検出し排出できるシステムがあるなど妥当性が得られる場合は、「グレードAの空気」で保護された環境(Grade A air supply)での保護でも可能ということであった。

次に、ゾーニングとしてグレードA環境を守るためのバリアシステムについて、説明を頂いた。高度な無菌性保証を実現する為にはRABSまたはアイソレーターを採用する必要がある。工程で取り扱う製品の特長や設置環境などオペレーション面を考慮してどのバリアシステムを採用するかを決定する必要があることを学んだ。

最後に、最新技術のトピックスとして、洗浄滅菌済みのReady to Use (RTU) 容器や、調製ユニットや送液チューブ、充填針などの各モジュールが使い捨てで、洗浄が不要なSingle Use (SU) 資材、RTU 容器をグレードAゾーンに搬入する為のNo Touch Transfer (NTT) をご紹介頂いた。アイソレーターを用いた無菌操作として、今後積極的に活用されるであろう技術なので、これらの技術には注目していきたい。

2. 無菌製剤工場における設計展開と設備適格性評価

工場建設時のバリデーション活動フローに沿って、各クオリフィケーションの目的や進め方について説明を頂いた。クオリフィケーションは、品質リスクマネジメントの考え方により実行される。システムインパクトアセスメントとして、工場をシステム単位で定義し、システムを構成部品などのコンポーネントごとに分割する。論理的な根拠を持ってリスクの有無を細かく区別することで、クオリフィケーションの対象設備や評価項目を選定できる。この活動により、過大で不必要なクオリフィケーションとバリデーション作業を低減することが可能となる。

次にリスク有と判断され、クオリフィケーション対応が必要と判断されたシステムについてはURS（ユーザー要求規格）を作成することになる。URSの作成に当たりGMPの3つの基本要件からくる規格、製品品質に関わる規格、ビジネス理由からの規格を集約する必要がある。これらの内容を受けGMP対応のエンジニアリングとして、以降のクオリフィケーションが遂行される。品質リスクマネジメントシステムやURSの規定により、以降のクオリフィケーションの進め方が決定されることから、エンジニアリング業務の品質とコストの両方に大きく関わる重要な要素と感じた。

3. 無菌製剤工場設計におけるレイアウト計画

無菌製剤工場設計の基本として、具体的なレイアウトや事例を挙げて説明頂いた。

工場設計は、まず与条件としてユーザーごとの要求事項から工場設計のコンセプトを作成する。その後、生産機能条件や従業員条件、法的条件などから工場に必要な機能を整理していく。これらの与条件を整理することで、最適なサイトプラン、動線、ゾーニング構成が得られる。サイトプランの中では、建設予定地の地盤状況やインフラから、虫の発生や空気などの外部環境を考慮して建屋の配置計画が決定される。次にモノ・人の動線を考慮して、汚染や混同のリスクを踏まえて、ゾーニングおよびレイアウトが検討される。これらの要求事項に対する検討のみではなく、建築基準法、労働安全衛生法などの法的要件への対応、製造工程内に見える化による見学者対応など、細かな検討・配慮がされる。基本設計活動はユーザーとエンジ会社が協同で漏れなく条件を整理して、作り込んでいくことが重要と感じた。

○実習内容

実習は7～8名ずつの班に分かれてグループに分かれてのグループワークで、班ごとに与えられたURSからオリジナルのレイアウト作成を行った。URSの内容は班ごとに異なり、コンセプトとアピールポイントをレイアウトに盛り込んで発表した。筆者のグループでは「世界最先端工場を目指したい」という要望であった。これまでの講義内容を活用してグループでの話し合い、レイアウト検討に取り組んだ。URSとしては、「凍結乾燥製剤」、「ハザード対応必要」、「見学者を配慮する」などの要求事項があり、これらの項目を満たす最先端技術の採用をコンセプトにおいた。まずは凍結乾燥製剤の工程フローを作成し、各工程のグレード管理と、ハザード品に対応するためのバリアシステムの採用について、最先端技術として何を採用するかなど活発な議論を交わした。実際にレイアウト化するにあたり、更衣室や資材搬入用のパスルーム、保管庫など、ヒトとモノの動線の無駄をなくすために、



グループ討議



グループ討議

試行錯誤して決定した。尚、今回のグループワークではメンバー全員がハザード対応工場の経験はなかったが、各社様々な部門の人材が集まっており、全員の強

みも持って話し合いが行えた。このような体験ができるのも本研修ならではの、多様な知恵を交換し合う良い機会であった。



日揮株式会社での集合写真

11月5日（月）

日新製薬株式会社 山形本社工場

○工場見学

2日目は山形県天童市の日新製薬株式会社の山形本社工場の第8工場を見学させて頂いた。山形第8工場は最新鋭の無菌製剤専用工場をコンセプトとして多品目生産に対応しており、点眼剤ライン、アンプルおよびプラスチックボトルの注射製剤ラインを有している。

最初に工場の概要についての説明を頂き、注射製剤ラインの見学を行った。

プラスチックボトルラインでは、ブローフィルシール機が採用されており、容器成型から充填、密封までが密閉されたグレードAの中で実施されていた。製剤の最終滅菌として、パルス光滅菌機が採用されていた。製品に熱はかからず、太陽光の2万倍の紫外線により滅菌が行える装置であり、高度な無菌性保証に用いることができる新技術として、非常に興味深かった。

アンプルラインでは、アイソレーターラインで容器の大小それぞれの一連ラインが設置されていた。アイ

ソレーターはグレードC環境に設置されており、乾熱滅菌機でグレードA内にアンプルが搬入され、充填、熔閉後にグレードDにて検査を行うレイアウトであった。コンパクトなライン設計でまとめられており、グレードCエリアでの作業動線の確保や、アイソレーターにおけるグローブ操作の作業性も考慮され



日新製薬株式会社 工場見学

た生産ラインである印象を受けた。

前日に基本設計の重要性や難しさを学んだ後の見学であったため、各ラインでは多品種製造の将来対応スペースが確保されていることや、空調機械室や製薬用水設備を製造エリアと分離していることなど、レイアウト設計として多くの工夫や知恵が出されている工場だと感じられた。

○最後に

本研修会では工場設計やエンジニアリングに関する

講義と最新鋭の工場見学から、普段の業務のみでは得られない体験ができた。また本研修会全体を通して、6月から無菌製剤ラインを構成するシステムを学んできた。今回の2日間は、研修の集大成といえる内容であった。この研修を通して学んだ知識を持ち帰り、今後も無菌製剤に関わる中で遺憾なく発揮していきたい。

末筆ではありますが、日揮株式会社ならびに日新製薬株式会社の皆様、有意義な研修の機会を提供頂いた製剤技術学会事務局の皆様に、心より感謝を申し上げます。



日新製薬株式会社での集合写真