

# 教育研修会に参加して

## 第15期 無菌製剤教育研修会 第1回 GMP 及び無菌充填技術の最新動向

福田 咲香 シオノギファーマ株式会社 生産技術部 製剤部門

### ■ はじめに

2019年6月14日(金)および15日(土)に、第15期無菌製剤教育研修会の第1回目が石川県金沢市にて開催された。本研修会には製薬企業や建設企業から多くの受講生が参加されており、講義や実習を通しての無菌製剤に関する知識習得をはじめ、受講生同士での情報交換や議論ができる貴重な研修の場であった。本稿では、1日目に受講した講義内容と2日目に実施した実習内容を紹介する。

### ■ 研修会プログラム

#### 1 日目 (講義)

場所：金沢東急ホテル5階 フォレストルーム

1. EU-GMP Annex1 で注目すべき要件および医薬品製造における微生物管理の問題点  
佐々木 次雄 氏
2. Considerations in Selection of Aseptic Processing Technology  
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 (実習と総合討論)

場所：澁谷工業株式会社 森本工場

1. 乾熱滅菌テスト装置を用いて、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、重量充填)
4. 無菌設備の事例研究
5. 総合討論

### ■ 講義

#### 1. EU-GMP Annex1 で注目すべき要件および医薬品製造における微生物管理の問題点

佐々木 次雄 氏

澁谷工業株式会社 技術顧問の佐々木 次雄 氏より、まず、無菌医薬品製造に関する規制環境について解説された。欧州医薬品庁(EMA)が発行する滅菌ガイドラインおよび現在、改定作業が進められているPIC/S Annex1の改定案について紹介があった。

次に、GMPを巡る最近の話題として下記の内容が紹介された。Pharm Tech Japanに詳細な記事が掲載されているため、内容は割愛する。

- ・製薬用水システムの管理
- ・清浄区域の消毒要件
- ・医薬品製造における環境モニタリング
- ・まだ無菌試験を行いますか？

受講により、最近の規制環境の動向や無菌薬品製造全体として起こっている流れを学び、無菌性保証の向上が常に追求されていることを感じた。微生物迅速法やパラメトリックリリースの導入、消毒剤の有効性検討、一過性の環境モニタリング異常発生に対する対応など、製造所においてリアルに直面する問題や検討し



第1回 講義風景

なければならない課題について取り上げられたことから、内容が興味深く、さらに理解を深めることができた。

## 2. Considerations in Selection of Aseptic Processing Technology

James E. Akers 氏

澁谷工業株式会社 技術顧問の James E. Akers 氏より、無菌操作技術の選択において考慮すべきことについて解説された。

無菌操作法は注射製剤の中で最も一般的な手法である。無菌操作法は滅菌済みの製品・容器・栓から微生物学的汚染を排除するため、分離の概念を理解しなければならない。

空気力学的な分離とは空気の動きが汚染を防止し、物理的な分離とはバリアやウォールが汚染を防止するものである。空気力学的または物理的な分離を可能とする一方向流のクリーンブース、RABS およびアイソレータの各無菌操作技術について、分離・初期設備コスト・操作上の障害・作業員の影響・複雑さ・封じ込めの可能性という項目における比較説明があった。製品の汚染リスクや封じ込めなどの製品要件やプロセスについて考慮し、適した無菌操作技術を選択することが必要である。アイソレータと c (closed) -RABS については汚染リスクが極めて低いため、従来のクリーンルームスタイルのモニタリング・培地充填テスト・無菌試験では検出限界を下回ることから、新しい法規制とバリデーション基準の作成が不可欠である。

受講により、最先端の無菌操作とされるアイソレータ技術をはじめ、無菌汚染リスク管理における業界の遍歴と無菌操作技術の進歩を学ぶことができた。「ヒト」が主な汚染源であるという事実は従来から課題とされており、その克服のために様々な分離技術が誕生したことから無菌操作技術が発展した。先に法規制が作られたのではなく、これまでに選択された技術の蓄積によって現在の法規制が作られているのであるということが理解できた。

## 3. 無菌ハザードにおける品質と環境を保つ製品作り

太田 正人 氏

澁谷工業株式会社の太田正人氏より、無菌製剤におけるハザード対応の基礎的な考え方について解説された。アイソレータの構造を考える際、内部が無菌かつハザード管理が必要な場合は、微生物汚染源の「ヒト」を製造環境から隔離し、ケミカル汚染源の「エア」を製造環境より隔離する必要がある。無菌ハザード管理

を成功させるためには、ハザードエリアの明確化、空調や差圧設計と管理、クロスコンタミを防止する手順や運用に併せ、これらの考え方を実現する機械構成や、正しい運用とメンテナンスを行うことが重要であると理解できた。

また、無菌ハザードを考慮した最新技術の紹介があった。HEPA フィルタを機械ベース下に設置することで、トラブル発生時にもハザード物質による環境汚染を防止する仕組みや、機械駆動部を背面に設置することによりオペレータの作業性向上を図る構造とするなど、アイソレータならではの課題について様々な対策や改善が施されていることを学ぶことができた。

## 4. 無菌調製設備について

小石 茂喜 氏

澁谷工業株式会社の小石茂喜氏により、充填システム、無菌調製システム、高活性調製システム、生産設備管理 PC システム (SOP に基づく操作 / ロット管理など) などの澁谷工業株式会社で実施可能な生産技術全般について解説された。現在の食品や医薬品の生産設備における基本となるサニタリー (C/SIP など) の考え方は、医薬品ではなく飲料が起源であることの説明があり、由来についても理解することができた。

充填機をアイソレータ内に設置することにより、充填機と液調製設備を近傍に設置することが可能となった。これにより無菌操作エリアおよび送液配管が極小化されることで、汚染リスクと残液ロス削減の両方を考慮した設計になっていることを学ぶことができた。

## ■ 実習

### 1. 乾熱滅菌テスト装置を用いて、バイアル瓶の品温測定実習

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。

乾熱滅菌トンネル内の雰囲気温度とバイアル瓶の底角部の品温を測定するため熱電対をセットし、リアルタイムでのモニタリングによりデータ比較を行った。バイアル瓶内の水分有無によっても昇温の挙動が異なるなど、各測定箇所における品温データの特徴について学ぶことができた。

乾熱滅菌トンネル内がバイアル瓶で満杯になるとき、先頭部と後端部が室間差圧による風の影響を受けやすく、熱が逃げやすく品温低下しやすいと説明があった。さらに、後端部の方がよりワーストケースになると考えられていることについて設備設計者の観点



第1回 実習風景

から詳細に解説いただくことで、設備について理解を深めることができた。

## 2. アイソレータを用いた実習、無菌試験実習

アイソレータ内での模擬無菌試験の実習を行った。

無菌試験用のアイソレータは、通常の作業エリアと突発的な除染に対応できるパスボックスエリアで構成されている。無菌試験は重要な試験であるが、アイソレータ内で実施すると可動域が限定されるため作業性が高いとは言えず、作業ミスの懸念も考えられる。しかし、あらかじめアイソレータ内での使用を考慮された分析キットを使用することで作業性を高めることが可能である。ラボエラーを防止するため、アイソレータ内での試験者の作業性を確保することも重要であることが理解できた。

## 3. 充填テストスタンドを用いて、バイアル瓶充填実習

質量流量計充填と重量充填について、テストスタンドを用いた実習を行った。実際に充填量の調整および充填を行い、各充填方式の特徴や充填精度の差について学ぶことができた。重量充填では製品の全数計量が可能であるが、ロードセルがアイソレータ内の気流の影響を受けにくい設計上の工夫が施されていると説明いただいた。また、薬液や充填量、求める充填精度や

洗浄レベルに合わせた充填方式の選択が重要であることも理解できた。

## 4. 無菌設備の事例研究

澁谷工業株式会社で生産に導入可能な生産技術全般について、事例や最新技術の紹介があった。

近年ではアイソレータ、シングルユースの導入例が増加傾向にあるとのことであった。充填機についても約半数の設備で製品の全数計量システムが導入されており、各社の医薬品製造における品質保証への意識が非常に高いことを感じた。

調製設備と充填設備を併せて導入することにより液ロス低減を考慮した設計や、製造工程全体のデータを一括管理することが可能なプロダクション管理システムについても紹介があった。設備ごとにメーカーや機種を選定することによって作り上げる製造ラインとは異なり、トータルで設計して設備導入する製造ラインならではのメリットを知ることができた。

### ■ 終わりに

本研修会の講義および実習は、無菌製剤に関する知識を深める貴重な機会となった。無菌製剤製造における基礎的な考え方から最新の無菌操作技術、また製造所でのリアルな課題に対する見解について解説いただき、これまでの無菌製剤工程の従事経験に重ねて理解を深めることができた。また本研修会に参加した方々との情報交換や討論は、自社の中だけでは聞くことのできない意見を伺うことができ、近年の動向や各社の選択を感じられる場となった。第2回以降も積極的な交流を行いたい。

最後になりますが、ご多忙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、ならびに本研修会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、研修生を代表し心より感謝申し上げます。

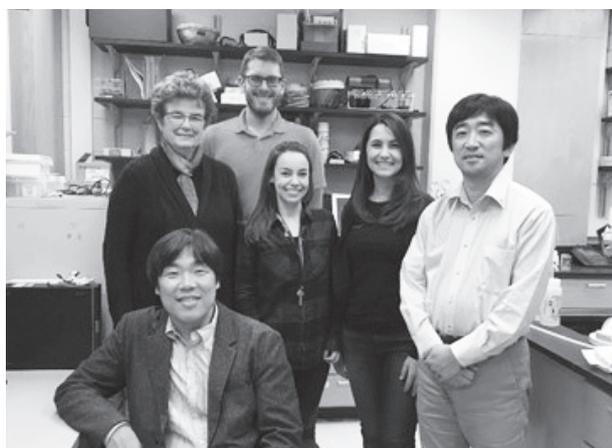


第1回 澁谷工業株式会社での集合写真

## 米国 Michigan 大学薬学部への再訪

2019年10月中旬、筆者は SCIX2019 という学会に参加した後、およそ4年ぶりに Michigan 大学薬学部の Rodríguez 教授を訪問した。この9月から摂南大学薬学部の片岡誠先生が隣のラボ(G. Amidon 先生)に留学しているという情報を得たので、その表敬訪問もまた大義名分の1つである。4年ぶりの Ann Arbor (アナーバー)は、見た目こそ大きな変化はなかったものの、キャンパス周辺では至るところで交通渋滞が見られた。これは Uber (ウーバー、スマホを利用した配車サービス)の影響だそうで、確かに広過ぎて公共交通機関がカバーしきれない米国においては普及が必然であると納得した。米国における様々な経済格差あるいはビジネス至上主義は教育の世界にも及び、学費が信じられない勢いで高騰していることを渡米の直前に堤未果さんの「貧困大国アメリカ」シリーズで読んでいたのだが、Rodríguez 先生からも厳しい実状をうかがうことができた。学生がマイカーを持つのがより困難な状況も Uber の普及に一役買っているのかもしれない。米国の現状は日本の将来予測にも直結するので、来年6月に企画されている30周年記念事業の米国視察ツアーでも現地の生情報が得られること、本会誌を通じて共有されることに期待したい。

(明治薬科大学 深水啓朗)



Michigan 大学薬学部の Nair Rodríguez-Hornedo 教授 (中列左)と大学院生、摂南大学薬学部の片岡誠先生 (右端)と筆者 (手前) @懐かしい留学時代のデスクにて