

教育研修会に参加して

第15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

第4回 凍結乾燥の基礎技術とバリデーション

伊藤 正晃 塩野義製薬株式会社 CMC 研究本部 製剤研究所 製品開発部門

1. 概要

2019年10月18日(金)および19日(土)に、第15期無菌製剤教育研修会の第3回および第4回がそれぞれ開催された。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開催された第3回、共和真空株式会社にて開催された第4回の、講義および実習内容を紹介する。

2. 第3回 液剤検査装置・充填機の基本性能

2.1 講義内容

2.1.1 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
山口 剛司 先生

液剤のバイアル・アンプル充填機の詳細と充填方式の種類について講義を受けた。充填部における容器サイズ違いのパーツは、作業性向上のため最小限のパーツ数になっているとのことであった。また、資材供給部から排出部までの一連のラインは、製造エリアに合わせて直線型と壁付け型のレイアウトが可能である。充填方式については、定量の薬液を吸引・吐出するピストンポンプや、薬液の圧力制御によって充填するタイムプレッシャーが主流であったが、近年はシングルユースシステムの採用増加によって、シリコンホース内の薬液をローラーで押し潰しながら移送するペリスタルティックポンプの需要が増えているとの説明を受けた。充填方式にはそれぞれメリットとデメリットがあり、薬液との相性や生産計画など多数の要素を考慮して選定する必要があると実感した。

2.1.2 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

液剤検査機の概要について講義を受けた。医薬品の異物検査では従来検査員による目視検査が行われていたが、検査精度や検査員間のバラつきなどに課題があった。自動検査機の開発・実装によって、検査精度が大きく向上したとのことであった。検査機の検査方式として、カメラによる差分を検知する方式や、異物の影を電圧に変換して検知するボッシュ独自の Static Division (SD) 式などの説明を受けた。一方で、自動検査においても泡の誤検知などの問題があるが、新技術として AI を検査機に搭載し、良品と不良品の違いを機械学習させる検査方式を紹介された。

2.1.3 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の説明



第3回 講義風景

を受けた。近年のガイドラインでは、機械や設備の検証だけでなく初期設計の重要性が指摘されており、機械の製品品質に対するリスクベースのアプローチも含め、ユーザーが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。

2.2 実習内容

2.2.1 目視検査 (Knapp 検査) の体験

目視検査 (Knapp 検査) を体験した。目視検査ブースには LED 照明と黒色・白色のプレートが用意され、異物混入の有無が不明な計 24 本の液剤ガラスアンプルを 1 本ずつ目視で確認して異物の有無を記録した。検査後に正解が発表されたが、周りの研修生同様、20 本近くあった異物を精確に検知することはできず、目視検査の難しさを十分に実感する時間となった。

2.2.2 自動検査装置の見学

自動検査装置のデモ機を見学し、検査の仕組みや項目などの説明を受けた。SD 検査とカメラ検査のダブルチェックを実施しており、検査項目として異物以外にも空気層の有無やキャップ巻き締め部などがあるとのことであった。見学においては稼働している様子を装置内部まで確認することができた。



第3回 実習風景

2.2.3 検査項目の種類など

カメラによる画像検査についての説明を受けた。高粘度のサンプルは、差分が出づらいことから一方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るとのことであった。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。特殊な検査方式として、可視光ではなく赤外線を使用することもあると紹介された。



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

3. 第4回 凍結乾燥の基礎技術とバリデーション

3.1 講義内容

3.1.1 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を受けた。凍結乾燥技術は拡大が予想されるバイオ医薬品市場に大きく貢献するものであるが、凍結制御手法やモニタリング手法の確立が課題となっている。本講義ではバイアル伝熱係数(K_v)と乾燥抵抗値(R_p)という2つのパラメータを評価し、理論式とデザインスペースの考えを用いることで、ラボから生産に至るまでのプロセス設計を標準化できると説明された。また、アニーリングやアイスフォグ法といった凍結制御手法や、プロセス分析技術(PAT)を用いた凍結乾燥中の製品温度評価手法を紹介され、これらの技術が凍結乾燥のプロセス設計に必要であると述べられた。

3.1.2 凍結乾燥過程とバリデーション

共和真空技術株式会社

細見 博 先生

GMPに基づくバリデーションはユーザーが実施するものであることを踏まえたうえで、凍結乾燥工程の制御要素とバリデーション方法について機械メーカーからの見地を交えて講義された。凍結乾燥工程のパラメータには棚温度・トラップ温度・真空度・壁温度があるが、季節によって変動する壁温度については考慮されていないケースがあると述べられた。また、従来の手法では正確な測定が難しい製品温度について、チャンバーとコールドトラップの圧力差によって昇華速度を計算し、製品温度を予測する手法(TM by SR)法の紹介をされた。



第4回 講義風景

3.1.3 凍結乾燥の無菌保証と規格について

共和真空技術株式会社

飯塚 幸紀 先生

三極における法規制やガイダンスの内容と、凍結乾燥機の無菌・無塵対応設備について講義を受けた。無人搬送車(AGV)とコンベア方式の各ローディングシステムについて解説され、洗浄・滅菌バリデーションの観点ではAGVが有利であると述べられた。凍結乾燥庫内は複雑な構造で洗浄・滅菌が難しいため、バリデーションの際はよく確認する必要がある。共和真空製のコールドトラップはプレート式を採用しており、従来のコイル式に比べて表面積は小さい一方で、洗浄性が向上していることを説明された。

3.2 実習内容

3.2.1 電気抵抗による共晶点温度測定

凍結乾燥工程において重要なパラメータのひとつである共晶点温度を、液相と固相での抵抗値の差を利用した電気抵抗測定法により求めた。事前に測定された温度と電気抵抗の値を用いて、温度と抵抗値の変化量を方眼紙にプロットし、抵抗値が急変する温度を共晶点として読み取った。また、本手法で読み取った共晶点温度が文献値と近い値を示すことを確認した。

3.2.2 凍結乾燥顕微鏡実習

凍結乾燥顕微鏡を用いて、塩化ナトリウム(NaCl)溶液のコラプス温度測定を実施した。実習に使用した凍結乾燥顕微鏡はサンプルの冷却・加熱だけでなく真制御も可能であり、実際の凍結乾燥条件に近い状態を再現できる。一度凍結させたNaCl溶液を徐々に加熱し、-22℃付近で融解する様子を目視で確認した。測定に必要なサンプルは2μLとごく少量であるため、凍結乾燥実験を実施する前の物性評価装置として非常に有用であると感じた。



第4回 実習風景

3.2.3 凍結乾燥機操作、機構説明

凍結乾燥の概要説明を受けた後、ラボスケールの凍結乾燥機(トリオマスター)による実際の運転状況を見学した。金属トレイに入った水を凍結乾燥庫に入れ、沸騰後凝固する様子を目視にて確認した。

3.2.4 密閉型(ICS)凍結乾燥機の説明と見学

密閉型(ICS)凍結乾燥機の仕組み等に関する講義を受けた後、試験機を見学した。本装置は凍結乾燥バルク品を円筒形のチューブで製造するもので、先に純水でチューブ内表面に氷膜を形成し(アイスライニング)、その上に薬液を流して凍結させる点が特徴的である。薬液は連続循環させることでチューブ上部から下部まで均一な凍結体にすることが可能であるが、均一性を確保するのに苦労したとの説明を受けた。乾燥後にアイスライニング層は昇華して薬液層のみが残るため、チューブへの凍結乾燥バルクの付着を減らして高収率を達成できる他、複雑な機構を持つ棚式凍結乾燥機に比べて装置全体の形状が単純であり、洗浄・滅菌も容易である。無菌エリアの省スペース化も実現可能で、固形製剤で導入が進む連続製造のコンセプトを取り入れた画期的な装置であると感じた。

3.3 工場見学

実習後、2015年に建設された埼玉西工場を訪問し、実際に凍結乾燥機が組み立てられている様子を見学した。工場内は冷暖房完備によって作業性に配慮されている他、資材の電子管理によって査察対応を容易にしていることの説明を受けた。

4. 全体の所感

注射剤、特に液剤の充填機と検査機、凍結乾燥に関する基礎知識や実際の装置についての理解を深める大変貴重な機会となった。無菌製剤の検討においては、各種ガイドラインの理解とバリデーションの重要性を改めて実感した。

謝辞

お忙しいなかご対応頂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ご対応頂いた共和真空技術株式会社の皆様、ご講義頂いた先生方、ならびに本研修の開催・運営にご尽力くださった製剤機械技術学会の皆様、研修生を代表して心より御礼申し上げます。



第4回 共和真空技術株式会社での集合写真