

的な内容について多く学ぶことができたため、非常に有意義であった。また、今年度は初めてのWEB開催であったが、ビデオを使用した実技の解説やチャット機能を利用した活発な質疑応答などにより実地開催と遜色ない内容となっていた。

末筆ではあるが、ご多忙の中にも関わらず講義やビ

デオ実習の機会をご提供いただいたフロイント産業株式会社の皆様、株式会社菊水製作所の皆様、講師の皆様、本研修会の開催にご尽力いただいた製剤機械技術学会の皆様に参加者を代表して感謝を申し上げ、第4回及び第5回の研修会報告の結びとさせていただきます。

第16期 無菌製剤教育研修会 第1回 無菌医薬品製造における重要ポイント

松田 泰徳 大塚製薬株式会社 生産技術部 (医薬品担当)

● はじめに

2021年6月11日(金)に、第16期無菌製剤教育研修会の第1回目(澁谷工業株式会社様担当分)が開催された。例年、本研修会では講義と実習にて無菌製剤を学ぶ場となっているが、昨今のCOVID-19の状況より本年はwebにて講義のみ行われた。本稿では、受講した講義内容を紹介する。

● 研修会プログラム

1. The Importance of Machine and Facility Design in Contamination Control
James E. Akers 氏
2. 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
3. アイソレータシステムの運用における注意点
谷本 和仁 氏

● 講義

1. The Importance of Machine and Facility Design in Contamination Control
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、汚染制御における機械・設備設計の重要性について解説された。

無菌製剤における最も重大な汚染制御の懸念事項は、微生物である。汚染の制御は汚染の測定よりも重要である。このため、汚染の排除によるリスク管理はモニタリングよりも重要である。この微生物学的汚染リスクを管理するための重要な課題として、必要とす

る作業員の数の制限、ガウニング室の設計とオペレータ研修を適切に行うことが重要である。

クリーンルームの設計として、無菌操作の重大区域全体は常にISO 5/Grade Aでなくてはならない。作業員、資材のフローは一方にするべきであり、資材はクリーンで汚染除去された資材のみ無菌操作区域に持込むことができる。ガウニングについては、3つのステージのガウニング(着衣前、1次ガウニング、最終ガウニング)が好ましいレイアウトである。日本ではエアシャワーが一般的だが欧米はまれである。

分離技術は、開放された製品の近くで介入が行われている区域から作業員を分離するシステムと定義されている。この分離技術の例として、アイソレータとRABS(アクセスが制限されたバリアシステム)がある。アイソレータは最善で最も完全性の高い分離を提供する。

人による汚染低減の代案として(介入の削減として)、機械の自動化とロボットによる実現、作業員不在で操作可能な機器のクリーンルーム設置可能により、低レベルのリスクを実現できる。

受講により、汚染がもたらす品質への影響、汚染を制御するためのプロセス、設備、機器のエンジニアリングが求められており、また、汚染の主たる要因は人であり、リスク低減として、機器の自動化、クリーンルームの設計、機器と分離技術について学ぶことができた。また、ガウニングについて欧米と日本でのエアシャワーの使用の有無について違いがあることが興味深かった。Akers氏の意見としては日本で一般的であるエアシャワーの使用を推奨されていた。無菌製剤

として製品を担保するために、機器の自動化などの最新の技術を取り入れることでリスクの低減、および継続的にプロセスを改善していくことで、潜在的なリスクを浮き彫りにさせ、リスクを管理する必要があると感じた。

2. 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考え方とコンテインメントの取り組みについて解説された。

冒頭に澁谷工業株式会社の紹介があった。医薬品メーカーの他に飲料水メーカーにも機器を納品している。ペットボトルへの滅菌方法として、電子線滅菌システムの説明があり、医薬品への実績として、当社の製品も紹介された。

装置から見た製薬業界として、新薬はバイオ医薬品が主流となっており、無菌ハザード充填ラインの導入が多くなっている。このハザードの管理指標として、OEL（許容暴露限界）、STEL（短期暴露限界）、LTEL（長期暴露限界）などがある。

コンテインメントの取り組みとして、澁谷工業のハザードアイソレータの実績について説明があった。充填工程における、製剤の無菌保持、封じ込め/洗浄性のシステム要件として、

- ① 気流シミュレーションによるエアコントロール
- ② 実質的な漏れのない強固なアイソレータ構造
- ③ 洗浄可能な内部機器

④ 充填機のハンドリングの信頼性/適切な充填方式がある。また、本講義にてアイソレータ内部を自動で洗浄できるアイソレータの紹介があり、次の谷本氏の講義にて動画を見せて頂き、興味深かった。

バイアルラインの仕様について、各アイソレータのレイアウト、充填ユニットやバイアル供給機のモデルケースと澁谷工業の新無菌ハザードアイソレータの構造について説明があった。従来の無菌ハザードアイソレータ構造と比較し、アイソレータ背面に機械駆動部と循環ダクトを一体化することで、よりコンパクトなアイソレータとなっている。さらに利点として、充填室をブレイクすることなく背面からメンテナンスが可能となっている。また、レイアウトとしてバルコニー貫ラインにすることで、コスト、省エネ、環境の向上がなされており、HEPA フィルタの設置スペースとして、アイソレータのフレーム下部に設置している。

設備メーカーの封じ込め技術の確認事項として、ラ

クトースを使用しているOELテストを実施していること。また、澁谷工業株式会社独自の充填技術として、質量流量計を使用している充填方法を学ぶことができた。当社にも、澁谷工業社製の設備を多く導入しており、改めて各設備の特徴やハザードアイソレータのリスクポイントを学ぶことができた。

3. アイソレータシステムの運用における注意点

谷本 和仁 氏

澁谷工業株式会社の谷本和仁氏より、アイソレータシステムについて解説された。まず、講義冒頭に無菌の定義についての説明があり、SterileとAseptic、無菌と除染の違いについてより理解を深めることができた。アイソレータ除染では、除染強度を算出する方法を「フラクションネガティブ法を用いる除染強度の算出」としている。また、環境の無菌性の設計として、アイソレータとRABSの設置環境について説明があり、各設備の特徴を学ぶことができた。

アイソレータを用いた無菌環境とバリデーションでは、アイソレータ内の気流のバリデーションやグローブのピンホールの解説があった。グローブに空いたピンホールはその形状により、検出性能に影響が出る。また、グローブのピンホールの検出において、圧力差による検出は難しく、動的に変化させた方が静的よりも検出できる可能性がある。グローブのピンホールの検出性の難しさとアイソレータ内の気圧の設定や気流の挙動について学ぶことができた。

● 終わりに

本研修会の講義に参加し、無菌製剤に関する知識を深める貴重な機会となった。無菌製剤の基礎から設備メーカーからの無菌保証に対する視点や取り組み、考え方を学ぶことができた。改めて、無菌製剤を製造していくために製造設備、設備環境の重要性を再認識することができた。

また、コロナ禍の影響にてWEB開催となった本研修会において、講義始めの方は受講生から講師の方への質問も全体的に消極的だったが、講義が進むにつれて受講生から多くの質問が上がった。残念ながらCOVID-19の影響で、例年施される実習は実施されず、他の受講者との意見交換や交流ができなかった。2回目以降は、講義へのより積極的な質問と他の受講者と交流を図っていきたい。

最後になりますが、コロナ禍の中において例年とは違う状況の中、ご対応して頂いた澁谷工業株式会社の

講師の方々、ならびに本研修会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14期 半固形製剤教育研修会 第1回 半固形製剤の研究開発・物性および品質評価

堀合 眞知 小林製薬株式会社 中央研究所 製剤研究グループ

◆ はじめに

半固形製剤教育研修会は今年で第14回目となり、半固形製剤の研究開発の考え方や処方設計、製剤物性評価、安全性評価、経皮吸収の評価、スケールアップ手法、工室設計や製剤設備のエンジニアリングなどの幅広い知識を学ぶことができる。昨年度はCOVID-19の影響のため中止となったが、今年度は製剤機械技術学会事務局の方々の御尽力によりWEBにて開催され、その第1回は「半固形製剤の研究開発・物性および品質評価」と題して4名の先生方にご講演頂いた。

◆ 講義 6月22日(火)

(1) 半固形剤の商品開発と製剤設計

東京理科大学 教授
稲木 敏男 先生

コロナ禍で新しい生活様式が求められる昨今、医薬品の開発においても新生活様式に則した製品設計・処方開発が必要となる。本講義では、時代のニーズを捉えた商品開発についてその実践製剤設計の例を交えながらご教授頂いた。

商品開発にあたっては平均寿命の延伸や温暖化などの環境変化を考えることはもちろん、近年目まぐるしい変化を遂げている「AI・IoTの発展」にどう対応するかが重要であると学んだ。例えば、OTC・化粧品分野ではその人の肌悩みに合わせた処方をつくる、パーソナライズスキンケア市場が走り始めている。AI・IoTの導入には考慮すべき点が多いが、特に人との棲み分けが重要となってくる。人の効率的な面を大事にしながらAIのブラックボックスをなくすことや、AIの活用場面について、知恵を絞る必要がある。

講義の後半では、元来内服剤であったインドメタシンの外用剤への変更に伴う検討経緯の解説から製剤設計のプロセスを学ぶことができた。溶解性、安定性、

皮膚への移行性および使用感を最適化することで良好な治療効果が得られる。特に外用剤は吸収性・使用感に影響する塗布後の変化に注意を払うと良い。

講義内容から、どんなに良い製剤を作ってもそこにニーズがなければ売れないことを改めて実感した。製剤設計をしていると、「有効性と使用感がこれだけ良いのだから売れるだろう」と過信してしまうことがある。時代背景や環境変化を敏感に察知しながらニーズ探索に努め、常に製品としてのアウトプットも一緒に考えていきたい。

(2) 経皮吸収の基礎と活用

城西大学 准教授
藤堂 浩明 先生

外用剤の製剤設計の際、経皮吸収による有効性と安全性とのバランスをどう基剤でコントロールするかに悩まされるが、これらを理解するためには、主薬がどの程度経皮吸収されるかを知るだけでなく、吸収後の動きを知ることも重要となる。本講義では、皮膚構造の基礎知識から化学物質の物性と皮膚透過性や皮膚中濃度との関係まで経皮吸収について幅広くご教授頂いた。

経皮吸収ルートには大きく分けて経角層経路、経付属器官経路の2つがある。皮膚表面積における付属器官の割合は0.1%であることから多くの物質は角層を透過するが、最近では経付属器官経路の1つである毛穴を透過するルートの寄与が予想以上に大きいことも報告されている。皮膚の透過性は薬物の物性・皮膚状態・基剤の影響を受け、一般的にLog Kowが2~3の薬物が最も吸収される。経皮吸収速度は薬物濃度ではなく薬物活量によって決定されるため、製剤設計時は剤形の選択が重要となる。薬物の経皮吸収を促進する方法としては、吸収促進剤を用いる方法、物理的な手法、ナノ化技術などがある。代表的な経皮吸収促