

明を受けた。動画では、CKD 株式会社小牧工場の紹介と実際の包装機の動作の様子を確認することができた。オンライン実演では、遠隔操作にて、離れた場所にいるユーザーの包装機の不都合を改善する様子が実演された。

4. 所感

本研修を通して、医薬品包装は、内容物を保護し、医薬品の品質を確保するだけでなく、正しい情報を伝える、取り扱い性を向上させるといった不可欠な目的を有しており、その目的を守るために包装機にあらゆる工夫が施されていることを学んだ。NIR を用いて異物検査を阻害する印刷を不可視化することで、効果的な異物検査が可能であったり、シール方法を工夫することで気密性を確保したりと、医薬品の品質をより確実に担保するために常に技術が向上していることが特に印象付けられた。また、医薬品の品質面だけでなく、各部品を工具レスで品種切り替え可能とするなど、作業面へも重視した機械設計になっており、包装機設計の奥深さを感じることができた。

オンライン実演では、トラブルの状況確認やある程度のトラブル対応であれば、遠隔操作にて十分に対応可能であるという印象を受けた。コロナ禍の移動が制限された状況だけでなく、緊急のトラブルにも早急な対応が可能であり、ユーザー側にとって大変心強い味方になると感じた。

普段の業務では包装機に馴染みがなかったが、講義だけでなく動画やオンライン実演、質疑応答、Q&A 集など、研修を通して PTP 包装機の各工程を詳細に説明頂き、包装の基礎的な知識を習得することができた。半日の研修と短い時間ではあったが、医薬品製造の最終工程の一端を学ぶことができ、今後の業務に非常に役立つ研修となった。

最後に、今日のコロナ禍の中、実際に工場にて研修を受けることができない状況にもかかわらず、種々の調整、工夫により、研修会を実現頂いた。講義に加えて動画やオンライン実演を通して、非常に分かりやすい研修会を実施して頂きました CKD 株式会社の皆様、研修会の開催にご尽力頂いた製剤機械技術学会の皆様に変更して感謝申し上げます。

第16期 無菌製剤教育研修会 第2回 無菌医薬品製造におけるろ過滅菌技術と環境モニタリング

得地 俊祐 アステラスファーマテック (株) 高岡工場 製造技術セクション 技術開発課

■ はじめに

2021 年 09 月 09 日 (木) に、第 16 期無菌製剤教育研修会の第 2 回がリモートで開催された。今回のテーマは「無菌医薬品製造におけるろ過滅菌技術と環境モニタリング」であり、以下の内容をご教授頂いた。

1. 液体ろ過フィルターの基礎及び完全性試験の理論
メルク株式会社 服部 剛 先生
2. 気体ろ過フィルターの基礎及び完全性試験の理論
メルク株式会社 花田 太一 先生
3. 自動完全性試験機のデモ
メルク株式会社 木村 夏実 先生
4. フィルター及びシングルユースにおけるバリデーションの必須項目
メルク株式会社 塩田 貴浩 先生
5. シングルユースデモ

メルク株式会社 井出 直人 先生

6. フィルターに関する規制上のトピックス

メルク株式会社 佐々木 次雄 先生

7. 無菌医薬品製造区域における環境モニタリングの手法とその注意ポイントについて

メルク株式会社 松本 泉 先生

■ 講義について

1. 液体ろ過フィルターの基礎及び完全性試験の理論

メルク株式会社 服部 剛 先生

服部 剛 先生より、ろ過滅菌について、メンブレンフィルターの種類と製造方法、ろ過滅菌に適したメンブレンの特性、ろ過滅菌用フィルターの完全性試験の背景、ディフュージョン/バブルポイント試験の原理についてご教授頂いた。

まず、フィルターを用いてのろ過滅菌の保証には、

最小バブルポイントの確定・メンブレン製造と試験・デバイス製造と試験・実際の製品によるバクテリアチャレンジ試験・使用者による完全性試験の全てが適切に実施されていることが必要であると説明された。さらに、液体ろ過フィルターの特徴の説明に加え、完全性試験について説明を受けた。

完全性試験は、ガイドラインやレギュレーションの規制上で滅菌を保証し、薬液汚染防止などに重要な試験であると位置づけられている。各フィルターにおいて、破壊試験（バクテリアチャレンジ試験）に代わる非破壊試験（バブルポイント試験・ディフュージョン試験・ハイドロコア試験）を適切に選択する必要がある。液体ろ過フィルターでよく用いられる完全性試験として、ディフュージョン試験（フィルター二次側に押し出される気体または液体の流量測定）・バブルポイント試験（フィルターの微細孔から液体が押し出されたときの差圧を測定）が挙げられる。

受講により、フィルターの構造、完全性試験の概要の理解および、フィルターに適した完全性試験の選択が重要であることが理解できた。今後、無菌技術が進歩していく中で、熱に弱い製剤などにはろ過滅菌が重宝されることが想定され、最適なフィルターを選択・保証することが今後さらに重要となることを学ぶことができた。

2. 気体ろ過フィルターの基礎及び完全性試験の理論

メルク株式会社 花田 太一 先生

花田 太一 先生より、気体フィルターの特徴、ガス流体における捕捉メカニズム、完全性試験についてご教授頂いた。

基本的には、気体のろ過には疎水性のフィルターが使用される。そのため完全性試験時には湿潤液としてイソプロピルアルコール（IPA）が使用されることが多く、プロセス中のインラインでの完全性試験となると残プロセス液とコンタミネーションが発生するため、水を湿潤液とするハイドロコア試験が主に完全性試験方法として用いられると説明された。

ハイドロコア試験の原理として、水の侵入に対してのフィルターの抵抗を図式で示した説明があり、水を満たしてから加圧していくとフィルター（プリーツ）の形状が圧縮され見かけ上の流量を測定していることを図式で確認でき、初見であったこともあり、興味深く学ぶことができた。

3. 自動完全性試験機のデモ

メルク株式会社 木村 夏実 先生

木村 夏実 先生より、自動完全性試験機のデモ操作を実施して頂いた。加圧タンクに水を溜め、徐々に加圧し加圧タンクと接続されているフィルターに水を供給する。フィルター内のエア及び、水を取り除き、圧力をかけてバブルポイントを測定していく原理をデモ操作で実施して頂いた。実際の機器での試験フロー、操作を丁寧に説明して頂き、理解することができた。

4. フィルターおよびシングルユースにおけるバリデーションの必須項目

メルク株式会社 塩田 貴浩 先生

塩田 貴浩 先生より、ろ過滅菌による無菌性保証概要、フィルターおよびシングルユース工程の化学的適合性評価と抽出物／溶出物評価、微生物捕捉性試験、薬液完全性試験についてご教授頂いた。

フィルターおよびシングルユースは、多くの標準化機構、規制当局、業界団体、薬局方により、取り扱うためのバリデーション項目などが定められている。フィルターおよびシングルユースの無菌性保証をする場合でも、バイオバーデン管理、作業訓練、設計、滅菌、性能、試験のすべてのソフトウェアおよびハードウェアが成立することが重要であると説明された。

抽出物／溶出物評価として、フィルターおよびシングルユースの構成成分で違いが出るため、段階的なアプローチを踏んで、文書化および試験が必要であると説明された。フィルターおよびシングルユースの使用頻度が高まる中、使用する薬液・工程で文書化および、試験が重要であることを学べたとともに、抽出物／溶出物評価は患者への安全性に関わってくる重要なファクターになることを理解できた。

5. シングルユースデモ

メルク株式会社 井出 直人 先生

井出 直人 先生に、シングルユースを使用したデモ操作を実施して頂いた。実際のシングルユースシステムを用いて、シングルユースの接続、送液を拝見することができた。シングルユースの取り扱い、私も現在の業務で使用していることもあり、理解しているつもりであったが、シングルユースの使用検討については、製剤などのろ過スピードや充填速度、溶液の溶解状態も踏まえて設計していくことが重要であることを学ぶことができた。

6. フィルターに関する規制上のトピックス

メルク株式会社 佐々木 次雄 先生

佐々木 次雄 先生より、無菌医薬品製造におけるろ過滅菌に関する各規制要件についてご教授頂いた。

佐々木 先生からは、ろ過滅菌の歴史や各規制要件に定められているフィルターについて紹介があり、その中で、古くからろ過滅菌が使用され、無菌を保証する重要な役割をしていたことを学ぶことができた。

次に、ろ過システム、0.1 μm フィルターの規制要件記載事項が紹介された後、フィルター完全性試験とデータインテグリティ、パイオバーデン試験に関しての説明を受けた。

フィルター完全性試験とデータインテグリティでの説明では、完全性試験の頻度、回数などの要件の紹介後、査察での完全性試験（データインテグリティ）に関しての指摘事項を、実例を挙げて説明して頂いた。データインテグリティをおろそかにすることは製品への保証および、安全性を害することになり、フィルター完全性試験だけではなく、その他の作業、項目においてもデータインテグリティの重要性および、確実性、データインテグリティの概念理解をすることは必須事項であると深く実感した。

7. 無菌医薬品製造区域における環境モニタリングの手法とその注意ポイントについて

メルク株式会社 松本 泉 先生

松本 泉 先生より、無菌医薬品製造における環境モニタリングに関してのガイドラインやエアーサンプラーおよび、培地についてご教授頂いた。

無菌医薬品製造の環境モニタリングにおいては、PIC/s、ISO 規格の記載内容を説明いただき、モニタリング時の規格値の設定、方法の確立が重要であることを学んだ。さらに環境の汚染原因は、「人」、「資材」由来となるため、クリーンルームの気流を理解し、作業時にどのような気流になるのか汚染のリスクを把握しておくことが必要であることが理解できた。

その後、培地を用いたモニタリング方法の種類の紹介があり、その中で、常設浮遊菌測定機の導入が進んでおり、実用化が進んでいることを知ることができた。測定器を常設すると、測定ポイントの位置や数を容易に変更できなくなるため、環境モニタリング時にアセスメントを確実に行うことが必要であると学ぶことができた。

■ おわりに

本研修会の講義およびデモ操作を拝見することで、無菌製剤に関する知識をさらに深めることができた。これからの医薬品は無菌製剤が多くなることが予想されており、本研修会で無菌製剤に関する基礎知識、技術を得られることは今後のキャリア形成に向けて大変有益と感じている。私自身を含め、参加されている皆さま方にとっても本研修会がますます有意義な時間となるよう引き続き微力ながら貢献していきたいと考えている。

最後になりますが、ご多忙中ご対応いただいたメルク株式会社の皆様、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に、研修生を代表し心より感謝申し上げます。

第16期 無菌製剤教育研修会 第3回 凍結乾燥の基礎技術とバリデーション

大塚 和摩 科研製薬株式会社 CMC センター製剤部

1. はじめに

2021 年 10 月 22 日に第 16 期 無菌製剤教育研修会の第 3 回目がオンラインで開催された。今回のテーマは、「凍結乾燥の基礎技術とバリデーション」であった。本稿では筆者の所感を交えながら以下に記載した講義及び実習の概要を紹介する。

講義

1) 凍結乾燥の基礎と実際

講師：川崎 英典 先生

所属：塩野義製薬株式会社

2) 凍結乾燥過程とバリデーション

講師：細見 博 先生

所属：共和真空技術株式会社

- 3) 凍結乾燥の無菌保証について
講師：飯塚 幸紀 先生
所属：共和真空技術株式会社

実習

- 1) 凍結乾燥とは
2) コラプス温度測定について
3) 凍結乾燥プログラム作成について

2. 講義について

2.1 凍結乾燥の基礎と実際

凍結乾燥技術の課題として、

- ① 経験則に基づくトライアル&エラー法にてプロセス設定・スケールアップを実施しているケースが多いこと、
- ② 凍結制御が困難であること、
- ③ 開発から生産まで一貫とした手法で製品温度をモニタリングする手法がないこと

が挙げられる。本講義では、上記①の課題への対策として、バイアル伝熱係数 (K_v) と乾燥抵抗値 (R_p) から昇華速度を算出し、昇華速度・棚温度・真空度からデザインスペースを作成することにより、ラボから生産に至るまでのプロセス設計を標準化する方法が説明された。上記②の課題への対策として、既存の手法ではアニーリングが挙げられるが、新規の手法として、加圧・減圧法 (急速な圧力変動による氷晶形成) やアイス・フォグ法 (液体窒素で冷却された霧状の蒸気を噴霧することによる氷晶形成) が解説された。上記③の課題への対策として、非接触で乾燥中の製品温度をモニタリングできる技術を駆使したプロセス分析技術 (PAT) について説明された。

2.2 凍結乾燥過程とバリデーション

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。凍結乾燥工程の制御要素には棚温度・トラップ温度・真空度・庫壁温度があり、それぞれについてバリデーションを行う必要があるが、季節による影響、温度分布、仕込み量の影響、バイアルの配置方法、ピラニー真空計と絶対圧真空計の差などが結果に影響を及ぼす可能性があること等の注意点について説明がなされた。また、凍結乾燥工程の制御要素に加えて、凍結乾燥機の洗浄バリデーションや真空完全性 (リーク試験) のバリデーションも必要となること、洗浄効果の確認方法 (食紅やビタミンを用いた洗浄試験) やリーク試験

の判定基準 (法規制での基準値はなく、メーカー独自で設定する必要があるが、米国機械学会では、許容基準を $7.2 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{hr}$ としている) について説明された。

2.3 凍結乾燥の無菌保証について

3極 (日米欧) における無菌製剤の製造管理、設備設計に関する法規制やガイダンスの内容、凍結乾燥機の無菌・無塵対応設備、査察での指摘事項について講義された。無菌の凍結乾燥製剤は、薬液の充填から凍結乾燥機への搬入・搬出、バルクの巻締めまでグレードAの作業環境 (巻締めについてはグレードC以上の環境でグレードAの空気配給が求められている) で行う必要がある。

無菌充填ラインから凍結乾燥機へバイアルを搬入するシステムは、無人搬送車 (AGV) 方式とコンベア方式がある。AGV方式と比較してコンベア方式はアイソレータの対応が可能であり、無菌室のエリア縮小にも繋がるメリットがあるが、輸送時に不安定なアンプルは不向きであること、洗浄・滅菌バリデーションが困難であることの説明がなされた。最近の査察での指摘事項としては、HEPA台車の差圧管理が不十分であること、凍結乾燥機の洗浄基準がないこと、バッチ毎にリークテストを実施していないこと、フィルターの完全性テストを実施していないことなどの紹介があった。

3. 実習について

3.1 凍結乾燥とは

本実習では、凍結乾燥における予備凍結工程、一次乾燥工程、二次乾燥工程について、実際の凍結乾燥の様子を録画した動画を示しながら説明された。予備凍結工程は薬液を凍らせる工程であり、細孔構造を決定するため、後の工程における乾燥効率に大きく影響する最も重要な工程である。一次乾燥工程は氷晶 (自由水) を昇華させる工程で、乾燥時間・棚温度・真空度を適切に制御し、凍結乾燥品の構造崩壊 (コラプス) を発生させず、効率的に自由水を除去することが重要となる。二次乾燥工程は一次乾燥後、凍結濃縮相に残存した結合水を除去する工程で、目標とする品質の凍結乾燥品が得られるように棚温度と時間を設定する。また、本実習では凍結乾燥の失敗事例について、考えられる原因やその対策についても紹介され、凍結乾燥に関する理解を深めることができた。

3.2 コラプス温度測定について

コラプス温度は凍結乾燥プログラムを設計していく

上で非常に重要な因子である。本実習では、コラプス温度の測定について、装置の写真や測定結果を示しながら説明された。コラプス温度の測定法としては、電気抵抗測定法、凍結乾燥顕微鏡、示差走査熱量計(DSC)がある。電気抵抗測定法は、電気抵抗値が変化するときの試料の温度を測定することにより共晶点(コラプス温度の指標)を求める。凍結乾燥顕微鏡は、凍結乾燥が進行する様子を顕微鏡で観察し(凍結乾燥は端から進行するため、試料の端を観察する)、コラプス発生時の温度を確認することでコラプス温度を求める。凍結乾燥顕微鏡はサンプルの冷却・加熱だけでなく真空制御も可能であり、実際の凍結乾燥条件に近い状態を再現できる。DSCは、試料と基準物質との間の熱量の差を計測することによりガラス転移点(コラプス温度の指標)を求める。

3.3 凍結乾燥プログラム作成について

本実習では、凍結乾燥工程と乾燥プログラムの設定項目について、各プログラムを設定する際の注意点について説明がなされた。一次乾燥温度については、品温がコラプス温度を超えないように設定する必要がある。一次乾燥真空度については、水蒸気移動抵抗と入熱量を考慮して決定する必要がある。真空度を高く設定し過ぎると水蒸気移動抵抗は小さくなるが、入熱量が小さくなるため、乾燥効率が落ちる可能性がある。また、昇華に伴う水分の体積増加により、真空度制御が困難になるリスクもある。真空度を低く設定し過ぎると入熱量は大きくなるが、水蒸気移動抵抗が大きくなるため、乾燥効率が落ちる可能性がある。一次乾燥

時間については、品温が棚温度と一致する時間を参考に決定する。一次乾燥時間を評価する際は、サンプルの仕込み量や品温を測定するバイアルの位置などの影響を受けるため、仕込み量はフル積載とし、品温を測定するバイアルはワースト条件の箇所(中央部:乾燥時間のワースト、端部:品温のワースト)にすることが望ましい。また、品温センサーの先端は、バイアルに触れないように、バイアルの底部に挿入する必要がある。

4. さいごに

講義、実習及び質疑応答を通して、凍結乾燥に関する基礎から応用、法規制やガイドラインの動向、凍結乾燥のトラブル事例やその対策などを学ぶことができ、非常に有意義な研修会であった。無菌製剤の製造において、各局の規制は年々厳しくなっていることから、各種ガイドラインについて理解した上で、最新の情報について常にアンテナを張ることが重要であると再認識した。

本研修会では、オンラインでの開催が余儀なくされる状況の中で、実際の凍結乾燥工程について画像や動画を交えながら説明して下さるなど、工夫が随所に施されていた。研修生の理解を深めるための配慮と趣向を凝らした研修会を開催してくださいました共和真空技術株式会社の皆様、ご講義頂いた先生方、並びに本研修の開催・運営にご尽力くださいました製剤機械技術学会の皆様、研修生を代表して心より御礼申し上げます。

第14期 半固形製剤教育研修会 第3回 半固形製剤の処方研究・外用剤容器・開発および工業化研究

北川 宙輝 マルホ株式会社 研究部 工業化研究グループ

1. はじめに

2021年8月19日に第14期 半固形製剤教育研修会の第3回目がリモートにて開催された。第3回目のテーマは「半固形製剤の処方研究・外用剤容器・開発および工業化研究」であり、各先生方に以下の内容をご教授頂いた。

- (1) 半固形製剤の処方研究と容器設計
岩手医科大学 薬学部 山内 仁史 先生
- (2) 半固形剤向け外用剤容器と要求機能
大成化工株式会社 中尾 正治 先生
- (3) 医薬品外用剤の設計と開発および工業化研究
マルホ株式会社 堀沢 栄次郎 先生