



Fig. 3 打錠室 C

れており非常にわかりやすい発表であった。固形製剤工場の設計を行う上で、コンセプトや具体的な要求仕様を明確にすることの重要性を改めて実感した。

【おわりに】

第 8 回固形製剤教育研修会を通して、第 1 回から第 7 回までに学んできた各製剤機械の工場への導入において検討が必要な項目について学ぶことができました。工場のコンセプト、生産スケール、生産方法の違いにより同じ製剤機械であっても製造室内のレイアウトは全く異なる配置となることを実体験を通して学ぶことができ、非常に有意義な研修会であった。また、実際に工

場設計を行う際にコンセプトや各設備仕様、レイアウトといった条件を決めていく中でエンドユーザー、エンジニアリング会社、各製剤機械メーカー間の協議は必ずでてくるもので、今回のグループワークでその過程を経験できたことも非常に有意義であった。

最後に、第 8 回固形製剤教育研修会でご講演いただいた大成建設株式会社の磯部様、リモート開催でのグループワークの準備、ご対応いただいた大成建設株式会社の皆様、コロナ禍という大変な状況の中、約半年にわたり本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ご礼申し上げます。

## 第16期 無菌製剤教育研修会 第 4 回 液剤検査装置・充填機の基本性能

二若 真菜 アルフレッサファーマ株式会社 サプライチェーン本部 岡山製薬工場  
生産技術部 生産技術 1 課

■はじめに

2021 年 10 月 29 日 (金) に、第 16 期無菌製剤教育研修会の第 4 回がオンラインにて開催された。本稿では、シンテゴンテクノロジー株式会社にて実施された第 4 回の講義内容を紹介する。

第 4 回 液剤検査装置・充填機の基本性能

■講義内容

1) 注射製剤検査機のみかニズム

シンテゴンテクノロジー株式会社  
小澤 紳一朗 先生

はじめに、検査の必要性について、説明があった。FDA の回収データによると、無菌製剤の回収の要因は無菌担保不可が 22 %、異物混入が 22 %、不純物 / 劣化が 9 % であり、これらは精度の高い検査機 (異物検査: AIM、リーク検査: CCI) を使用することにより、検知でき、回収を防止できた可能性があるとのことであった。

続いて、検査の歴史について説明があった。1960 年ごろは、最終包装工程の前に全数検査を目視検査員にて実施していたが、検査員のレベルによってバラツキがでる、人件費が莫大にかかる等の課題があった。そのため、異物検査機が開発され、1970 年代には現在も採用されている SD システムを搭載したアンプル自動異物検査機が実用化された。近年では、バイアル、シリンジ、カードリッジ用が開発され、外観の検査も自動で行われるようになってきたとのことであった。

次に、自動検査と目視検査について説明があった。目視検査では、検査精度が安定せず、異物を見逃すリスクがあるなどといったデメリットがあるのに対し、自動検査では、安定した検査精度を維持でき、誤検知のリスクが低いとの説明があった。

続いて、自動検査について、重要ポイントや異物の検査方式について説明があった。自動検査の重要ポイントは、「画像解析アルゴリズム」、「照明技術」であり、画像解析アルゴリズムでは、検査時の照度を常にモニタリングする照度計測、場所を認識する Edge、不良判定のためのエリアである Window がある。照明技術では透過光を用いる方法と反射光を用いる 2 種類の方法があり、透過光を用いる方法では、照明はカメラの反対側から当て、対象は黒系の異物である。異物がある場合は遮光するため影として映る。一方、反射光を用いる方法では、照明はさまざまな方向から単数または複数照射し、対象は白系異物で異物のみを反射させる。異物検査方式には、カメラ検査方式と SD 検査方式があるが、どちらも容器を回転 (自転) させ、停止する。すると、容器の中の薬液 (異物があれば異物も共に) はそのまま回転を続ける。このとき SD 検査方式では動いている異物がセンサー部を遮光したとき、カメラ検査方式では、撮影した画像の違いにより動いているものがあるとき異物と判断する。また、容器は停止しているため、容器自体の汚れや傷は異物と判断されることはない。異物検査の方法については、この他にも種類が多くあり、製品の特質 (粘性や製剤の透過性) に合わせて選択する必要があるとのことであった。

リーク検査について、リークの発生原因や種類、測定方法の説明があった。リークの発生原因はシール不良もしくはガラス容器由来であることが多く、これらを検知するには、外観検査では限界があり、リーク検査を実施する必要があるとのことであった。ヘッドスペース測定によるリーク検査では、ターゲット分子の周波数と一致するレーザー光を容器に照射する。吸収されるレーザー光の量はヘッドスペース内の標的分子の濃度に依存するため、出てきた光の量を測定することにより、ヘッドスペース内の標的分子の量を測定するという方法であった。この方法のメリットは、「非破壊でのヘッドスペース部の迅速計測可能であること」、「特定の測定が可能であること (例えば、760 nm の酸素)」、「恒久的および一時的なリークの検出が可能であること」、「敏感で高精度のリーク検知が可能であること」、「物理的ガスフローを検出可能であること」である。この測定法は海外で既に実績があり、今後日本でも展開予定であるとのことであった。

## 2) AI 仕様の検査機 最新の画像処理技術

シンテゴンテクノロジー株式会社

ホセ サナルディ 先生

はじめに、医薬品外観異物検査の目的と検査対象、外観検査における重要ポイントについて説明があった。目的は、「患者さんに安全な製品を届けること、製品の品質を保証すること、薬機法などのレギュレーションに対するコンプライアンスの遵守」であり、検査対象は、製品内にある異物や、容器の欠陥、液量 (充填高さ)、色など多くの検査対象があるとのことであった。重要ポイントは以下の 2 点であり、これらの両立を目指す必要があるとのことであった。

- ① 不良品の欠陥や異物を的確に検知し、不良品として排出すること  
検知率を限りなく高くすることにより、品質が保証される。
- ② 誤検知なく、良品は受け入れること  
誤検知率を限りなく低くすることにより、生産コストを削減できる。

続いて、自動検査の基礎知識として、画像処理の既存技術や自動検査の課題について説明があった。画像処理の既存技術では、画像処理ツールを駆使し、規定の計算方法 (ツール) を用いて、特定エリア内のピクセル群の解析を行っており、感度等の絶妙なパラメータ調整が必要であり、適切な画像処理の組み合わせとパラメータ調整はエンジニアの経験やノウハウが必要

となることであった。また、自動検査の課題として、高粘度製品や凍結乾燥製剤等の検査困難な製品の場合、ツールの数が増え、ビジョン・レシピ（画像処理ツールとその設定パラメータ）の作成と調整に時間を要するため、実運用開始まで時間を要することが挙げられた。

続いて、深層学習法（DEEP LEARNING：以下、DL）を駆使するAI検査について説明があった。DLによる画像処理技術では、人工ニューラル・ネットワーク（以下、ANN）、画像認識、画像分類を利用し、以下の流れに沿っての実施となることであった。

- ① 製品の撮像及び良品／不良品に分類
- ② ANN 学習及び DL モデルの作成
- ③ ビジョン・レシピに取り込む
- ④ 検査への使用

また、ANN 及び DL の原理、ANN の学習方法及び DL モデル作成法についても説明があり、DL を駆使する AI 検査の基礎を理解することができた。

次にバリデーションについて、画像処理や設備の運転に関わるパラメータ登録を含む検査レシピの管理が

必要となるが、バリデーションとしては通常の自動検査と実施する内容は同じであるとの説明があった。

最後に、生産実機への搭載について説明があり、DL を駆使する AI 検査は既に海外で実績があり、現在も生産に使用されており、検査能力が大幅に改善（検知率は 1.7 倍に増加し、誤検知率は 0.4 倍に減少）したとのことであった。

## ■全体の所感

液剤、特に注射剤の検査機に関する基礎知識や最新技術についての理解を深める大変貴重な機会となった。検査機は製品の品質担保及び生産コスト削減の両面において、非常に重要であると改めて実感することができた。

## ■最後に

今日状況の中、オンライン開催にてこのような機会を設けて頂いた製剤機械技術学会の皆さま、ご講義いただいた先生方に研修生を代表して、心より感謝申し上げます。

# 第16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

宮脇 晃平 鹿島建設株式会社 エンジニアリング事業本部

## 1. はじめに

本無菌製剤教育研修会は全5回に亘り無菌製剤に関わる主要な設備や技術、関連法規について包括的に学ぶことができる研修会である。第1回から第4回にかけて無菌製剤の封じ込め設備、シングルユース設備、凍結乾燥設備、検査設備といった各設備に関する研修を行い、第5回ではそれら設備をどの様にレイアウトに落とし込むかという講義及び演習を行った。各設備について詳細に学ぶことができ、その集大成として実際にレイアウトを検討することでより理解を深めることができる実りの多い研修会である。

本稿では2021年11月12日に開催された第5回のテーマである「無菌製剤製造設備設計の基本及び実習」の概要について記す。

## 2. 第5回研修会 概要

開催日：2021年11月12日（金）

幹事会社：日揮株式会社

テーマ：無菌製剤製造設備設計の基本及び実習

会場：Zoomを用いたWEB開催

参加者：製薬会社、設備メーカー、建設・エンジニアリング会社より53名

## 3. 講義内容

### 3.1 講義概要

第5回の研修会は以下に記す通り日揮株式会社より3つの講義があった。その後8つの班に分かれてレイアウト演習を行った。

講義1. 無菌製剤工場における生産設備設計

講師：日揮株式会社 中村 健太郎 先生

講義 2. 無菌製剤工場における設備展開と設備適格性評価

講師：日揮株式会社 三村 真代 先生

講義 3. 無菌製剤工場設計におけるレイアウト計画

講師：日揮株式会社 橋本 尚美 先生

### 3.2 無菌製剤工場における生産設備設計

本講義では無菌製剤工場構築における特有のポイントやゾーニング計画について学んだ。

無菌製剤の特徴は経口剤などと異なり、身体が備えるバリア機能をパスして直接体内へ投与されることである。つまり製品に汚染があった場合には直接的に身体へ影響を与え、患者の生命に危機を及ぼす。そのため無菌製剤の製造に関しては無菌化された薬品が曝露される、あるいは直接接触する可能性のある箇所を最も厳格に管理し、いかに薬品を汚染から守るかが最重要なポイントである。

ゾーニング計画では各工程がどのような設計思想に基づきゾーニング分けされているかを学んだ。例を挙げると調製後の薬品は無菌フィルタにてろ過滅菌されたのち、以降閉塞されるまで外部環境にさらされるため、グレード A の環境で保護されなければならない。

同様に充填されるバイアルについても注射用水で内外面を洗浄したのち、乾熱滅菌トンネルにて滅菌とパイロジェンの除去を行うため、以降閉塞されるまでバイアル内が汚染されないようグレード A の環境で保護されなければならない。

講義の中でバイアルの真空凍結乾燥機への入出庫方式やグレード A を守るための設備としてアイソレータと Restricted Access Barrier System (RABS) の違いなどについても比較してご教授いただいた。真空凍結乾燥機へのバイアルの入出庫方式については Automated Guided Vehicle (AGV) 方式とコンベヤ方式がある。AGV 方式では充填機にてバイアルへ薬液の充填を行ったあと AGV にて真空凍結乾燥機まで搬送される。凍結乾燥後全打栓されたバイアルは再び AGV にて巻締機まで搬送される。コンベヤ方式では充填機から巻締機までがコンベヤで連続的に繋がっており、真空凍結乾燥機へは入出庫装置と呼ばれるプッシャを用いて入出庫を行う。アイソレータが普及する前は AGV 方式が主流であったが、近年のアイソレータの普及に伴い、アイソレータとの組み合わせが困難な AGV 方式は採用が非常に少なくなっている。また、高い薬理活性を持つ製剤に対してはアイソレータによる封じ込めが必須であるためコンベヤ方式が主として

採用されている。グレード A を守るための設備としては RABS やアイソレータが用いられる。RABS の特徴としては RABS 内への作業者のアクセスを制限する物理的なバリアと周辺環境へ流出するダウンプロー気流による力学的バリアを組み合わせている点、グレード B 環境に設置する必要がある点などが挙げられる。アイソレータの特徴としてはステンレスやガラスで構成された筐体により、作業者をアイソレータ内のグレード A 環境から完全に隔離することができる点、グレード C あるいは D の環境に設置が可能などなどが挙げられる。

### 3.3 無菌製剤工場における設備展開と設備適格性評価

本講義では無菌製剤製造に関する GMP 規則および、医薬品工場建設における適格性評価について学んだ。無菌製剤にとどまらず医薬品製造工場を構築するには科学的根拠を以って GMP の 3 大原則に掲げられる誤操作防止、汚染防止、高品質を実現する必要がある。前節に記載のとおり無菌製剤は身体を持つバリア機能をパスして直接投与されるため特に汚染防止が重要である。

医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令および薬局等構造設備規則は無菌製剤を含む医薬品の一般要件について記されているが、無菌製剤に関する要件を記した章も含まれている。一方で無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針および最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針は無菌製剤に特化した要件を記した指針である。また、日本は PIC/S に加盟しているため PIC/S が発行している GMP ガイドラインについても併せて考慮するよう通知されている。GMP ガイドラインではアネックス 1「無菌医薬品の製造」およびアネックス 15「クオリフィケーション及びバリデーション」が無菌製剤製造に関するガイドラインとして記載されている。PIC/S の GMP ガイドラインの位置づけとしては法的拘束力があるものではないが査察時の指導にあたり PIC/S の GMP ガイドラインにある手法を求める場合があることや、GMP ガイドラインに倣わない場合においても製造業者自ら採用する手法で同等以上の品質が確保されていることを科学的、論理的に示す必要がある。そのため実質的には規制文書と同じであると考えられる。

### 3.4 無菌製剤工場設計におけるレイアウト計画

本講義では無菌製剤工場を構築する上で必要となる

工場の建設計画について学んだ。

工場の建設計画は User Requirement Specification (URS) ならびに薬局等構造設備規則、GMP ガイドライン、関連法規などを基に進められる。

工場の建設計画は全体計画から始まり、工場周辺住民への配慮、外部からの影響を考慮して工場の立地を検討する必要がある。外部からの影響としては虫の発生や工場に取り込む空気の汚染などが考えられるため、水田や河川の近くなど虫が多く発生する場所や近隣に化学工場や牧場、農地などがある場所は工場の立地として適さない。

無菌製剤にとどまらず医薬品工場を計画する上で動線計画は重要な検討事項である。動線は大きくモノ動線と人動線に分けられる。ここで言うモノとは原料や医薬品用容器、包装資材などを指す。モノ動線を検討する上で懸念される点としては原料や中間製品、製品などが他の動線と交差することで汚染されるリスクが挙げられる。対象作業エリアに対象作業と関連のないモノ動線が交差することで混同や汚染のリスクが発生するため、適所にバリア設備を配置したり、動線を分離したりすることでリスクの低減、排除を図る必要がある。

ゾーニング計画では各工程での汚染リスクを特定し、そのリスクに対して適したゾーニングの設定を行う。無菌製剤製造における汚染リスクの最も高いところは滅菌済みの製剤が外部環境に触れる充填工程や直接製品に触れる滅菌後のバイアルやゴム栓のハンドリング工程などである。これらの工程はクリティカルゾーンとして厳格なゾーニング区分を行う必要がある。クリティカルゾーンは微生物や異物制御の点、経済的な点から限定して小さくすることが好ましい。例として充填工程では製品が暴露するアイソレータなどの内部の空間はグレード A エリアとする必要があるが、作業者が作業を行う充填室全体をグレード A 環境とする必要

はない。

### 3.5 レイアウト演習

本演習では参加者が8つの班に分かれ無菌製剤工場のレイアウト検討を行った。レイアウトは与えられた4つのURSを基に各2班にてそれぞれ検討し、検討したレイアウトを提案書としてまとめプレゼンテーションを行った。最終的にどちらの班の提案が良いかを参加者の投票によって決めるという工夫が凝らされていた。

演習では与えられたURSを基に工程フローを整理し、クリティカルポイントを明確にしてゾーニングを行い、人・モノ動線を検討するという実際のレイアウト設計に倣ったフローでレイアウトの検討を行った。

演習を行う中で、これまでの研修会で学んだ知識を基に活発な議論が行われた。また、研修会で学んだ内容にとどまらず、各人が実際の業務の中で直面した問題や検討した例などを共有し合う姿も見られた。

## 4. おわりに

本講義を通じて、無菌製剤工場構築における生産設備設計、建設計画および関連する法規についての理解を深めることができた。経口剤などとは異なる無菌製剤特有のリスクとそのリスクに対する生産設備設計の考え方、建築計画への展開は自身の業務に直結するものであり大変実になった。講義のみならず適宜行われていた参加者からの質問の中で、特に製薬会社から参加された方の質疑内容は自身とは違った視点からのものが多くあり非常に参考となった。

最後に昨今のコロナ禍にも関わらず、学びの多い研修会を開催運営いただいた製剤機械技術学会の皆様並びに、ご講義いただいた日揮株式会社の先生方にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。