

際リスクを常に考え、試動による確認を念入りに行うべきである。また、適切な打錠圧力を確保すべく、質量／予圧を調整した後、本圧を設定し、過度の打錠圧力が杵にかからないよう、条件設定時には注意が必要である。

打錠障害は、顆粒側の原因と打錠機側の原因に大別されるが、各要因が複合的に重なり合うのがほとんどであり、混同しやすい。特にスティッキングとチッピングはその差が明瞭ではなく、改善対応が全く異なるため、注意が必要である。製造条件の変更により打錠障害を改善した事例として、予圧条件の最適化によるキャッピングの改善や杵のR（曲率半径）を大きくすることで打錠時の脱気を改善し、スティッキングを解決した事例、さらには、チッピングの解決として、キー溝付きの杵を採用することで杵の回転を押さえた事例が紹介された。打錠障害は、実生産で発生すると対応ができない場合が多いため、開発段階でのリスク抽出と原因特定を行い、発生状況に合わせた適切な対策を講じる必要がある。また、錠剤の割れ・欠けの原因は、打錠機組み付け不良と取り扱い（人的要因）が90%以上を占めるとし、その対策として、排出された錠剤を30 cm以上落下させないこと、粉取機の送りスクリーンを適切にセットするなどが挙げられた。

【所感】

打錠機は、超高速で回転する精密機器であり、組み付け時の隙間寸法は、製造性や製剤品質に影響を与える重要設定パラメータであることを認識した。また、打錠時のトラブルや事故を未然に防ぐため、特に打錠開始時には、組み付け状態や試運転による異音、粉漏れなどの確認が重要であると実感した。また、打錠障害については、事例をもとに原因と対策を学ぶことができ、理解が深まった。打錠障害の現象をよく捉え、原因を十分に考えながら対策を見つけ、その場の解決

だけでなく、先を見据えた対応を講じていくべきと感じた。

● 最後に

本研修を通して、改めて医薬品製造における打錠工程の重要性や高い工程管理の必要性などを認識することができた。打錠工程は、「粉体」が『錠剤』へと形が変わる重要岐点であり、製剤品質の特徴を決定づける工程の1つである。単に粉体を押し固めるのではなく、粉体の物理的特徴や打錠機の機械的特性を十分に理解し、部品の選定や条件の決定を行うことで、恒常的に安定した品質のつくり込みに繋がると感じた。打錠障害については、「よく現象を把握すること」が原因追及の近道であり、講義にて、より実践的な対策事例を学び、大変勉強になった。

本研修会では、前回同様、COVID-19の影響によりオンライン開催となったが、打錠機の取り扱いに関する講義では、オンラインを十分に活かし、実作業目線での組み付けの手順や留意点に着目した内容となっており、参考となった。参加者間で直接顔を合わせての受講ができず、残念ではあったが、動画による講義は、実用性が高く、工程の理解向上には非常に有用であると感じた。今後も動画を利用した実技の解説や操作手順の説明は、製造工程の正しい理解に繋がる新たな形式として続けてほしいと思う。講義後の質疑応答では、講義中の質問だけでなく、打錠工程における日頃の疑問や課題に関して、多くの議論が交わされ、講師の方からも基本から応用まで幅広く解説して頂き、現地対面と引けを取らない内容であった。

最後になりますが、貴重なお時間の中、講義及び動画をご準備下さいました株式会社菊水製作所の皆様、講師の皆様をはじめ、昨今の状況の中で、本研修の開催にご尽力頂きました製剤機械技術学会 事務局の皆様に感謝を申し上げます。

第17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」

長田 悠 アステラス製薬株式会社 製剤研究所 プロセス設計研究室

はじめに

2022年6月17日（金）に、第17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）が開

催された。例年、本研修会は講義と実習にて無菌製剤を学ぶ場となっていたが、COVID-19の影響により本年は2021度に引き続きwebでの講義のみ行われ

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. 無菌充填設備の設計ポイント
太田 正人 先生
2. A Technical and Regulatory Challenge - Achieving Containment and Sterility in the same process
James E. Akers 先生
3. 過酸化水素除染について
渡邊 壮馬 先生
4. 無菌調製設備について
竹中 正司 先生

講義

1. 無菌充填設備の設計ポイント

太田 正人 先生

澁谷工業株式会社 PSQ・品質本部 部長の太田 正人 先生より、無菌ハザードにおける品質と環境を保つ製品作りが解説された。

冒頭の会社紹介では、澁谷工業が得意とするアイソレータ・充填設備が世界中の無菌製造システムとして稼働していることが紹介された。近年、新薬はバイオ医薬品が主流となっており、無菌製造システムの導入が多くなっている傾向も説明され、無菌製造システムの重要性の高まりを感じた。また、我々の身近なところにある有名な飲料商品にも澁谷工業の充填設備が導入されていることが印象的であった。

続いて、封じ込め技術としてハザードアイソレータ技術が解説された。無菌製剤の充填工程における無菌保持、封じ込めのシステム要件として、以下の4点が挙げられた。

- 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

特に、洗浄性については実際に動画で分かりやすく説明され、スプレーボールによって洗浄しきれない部分をハンドガンで洗浄している様子が確認され、実際の操作を学ぶことができた。

次に、無菌ハザードアイソレータのリスクポイントと澁谷工業の改良点について説明があった。従来では、捕粒 HEPA フィルタの脱着やトラブルがあったときのブレイク、その際のハザード対策などが課題として挙げられていた。澁谷工業はアイソレータ構造を大幅に

見直して機械駆動部をバルコニー構造とし、循環ダクトと一体化させることで、ブレイクなしでの作業性の向上や省スペース・コスト化させることに成功した。また、HEPA フィルタをアイソレータ下部に設置することで、メンテナンスが容易となった。

講義ではアイソレータ内の差圧設計と管理など封じ込めの基礎的な部分を学ぶことができた。また、澁谷工業の独自のアイソレータ技術や充填技術の説明を受けることができ、高い技術力とアイデアを感じた。

2. A Technical and Regulatory Challenge - Achieving Containment and Sterility in the same process James E. Akers 先生

澁谷工業株式会社 テクニカルコンサルタントの James E. Akers 先生により、封じ込めと無菌を達成するための技術面および法規制における課題が解説された。

冒頭に無菌保証と化学的汚染の封じ込めは相反する条件であり、微生物や空気中の微粒子による汚染を排除しながら、製品を封じ込めなければならないことが説明された。また、大前提として無菌製品は患者さんに微生物学的リスクを与えてはいけない。アイソレータ技術は、高度な無菌保証と幅広い封じ込めを両立できる技術であると説明された。

アイソレータは作業員を Grade A の区域から分離することで無菌保証は比較的容易に達成でき、これは RABS にも同様のことがいえる。しかし、アイソレータは RABS に比べ封じ込めの能力が高く、リスクの大きいプロセスにおいてはアイソレータの方が優れていることを学んだ。アイソレータは Grade D 環境に設置することが可能であるのに対し、RABS は Grade B 以上が好ましい。

封じ込めは「完璧」であることよりもむしろ「十分」であることが必要という言葉が印象的で、各製品の封じ込めリスクに合わせて適切に選択・設計されるべきだと感じた。

3. 過酸化水素除染について

渡邊 壮馬 先生

澁谷工業株式会社 微生物制御技術部の渡邊 壮馬 先生により、過酸化水素除染について解説された。

冒頭でアイソレータと除染の定義について説明された。アイソレータの設置環境は少なくとも Grade D で内部環境は Grade A 相当であり、エア交換は HEPA フィルタなどの微生物捕集ろ過システムを介する。また、再現性がありバリデートされた方法で除染可能で

あることなどが挙げられた。

また、除染とは再現性のある方法により生存微生物を除去し、あらかじめ指定されたレベルまで減少させることで、一般に 6LRV 程度である。6LRV は生菌数 10^6 CFU の BI の全陰性を 3 回達成することが一般的だが、統計学的解析手法によって保証していくことが推奨されている。

本題である過酸化水素はアイソレータの除染剤として FDA に承認されており、PIC/S や ISO、無菌操作法指針などに記載されている。35 % 過酸化水素水として使用され、他の除染剤に比べ、除染効果が高く、毒性が低いことから一般的に採用される。過酸化水素は熱による不安定化によってラジカル化し、対電子を持つことで強い酸化力を持つ。この OH ラジカルの強い酸化力によって菌体は除染される。過酸化水素は水よりも蒸気になりにくいことから、過酸化水素水を蒸気化することで、過酸化水素が凝縮された状態を作り出し、菌体表面で強い酸化力を持たすことができる。分かりやすいイラストとともに解説され、理解度が高まった。

澁谷工業の HYDEC 除染方式では以下のフローで除染される。

- ① 昇温工程 (時間・風量・圧力など)
- ② 注入工程 (注入速度・注入量など)
- ③ 除染保持工程 (時間・風量・圧力など)
- ④ エアレーション工程 (時間・風量・圧力など)

また、除染検証は温度分布試験、蒸気 (ガス) 分布試験、除染サイクル開発、除染性能確認試験、残留濃度確認試験の順で実施される。温度センサーや BI・CI の最低設置数は ISO によって規定されているが、製品品質の観点と顧客のリクエストから設置数と場所を決定する。過酸化水素除染用 BI に関しては、Rogue BI が発生する可能性もあるため、予め統計学的な観点でクライテリアを設定することが重要であることを学んだ。

4. 無菌調製設備について

竹中 正司 先生

澁谷工業株式会社 エンジニアリング本部の竹中 正司 先生により、無菌調製設備について解説された。

この講義では基本プロセスの調製、ろ過滅菌、充填

について設備や注意点が説明された。調製工程ではタンクの仕様として設計圧力や材質、接液部仕上げなどが挙げられた。また、攪拌機の仕様としてマグネット式とメカニカルシール式に分かれ、それぞれ攪拌性や洗浄性、コストに特徴があった。いずれも粘性や懸濁性、活性などの製剤特性を考慮して設計されるべきと学んだ。

ろ過滅菌工程ではインライン自動完全性試験システムが紹介された。充填工程ではアイソレータの変化により、無菌操作エリアの極小化、配管の極少化が進んでいることが説明された。充填機の直近にファイナルフィルタを設置し、充填機までの配管を最短距離にすることで、無菌保証と残液ロス低減に効果があると学んだ。

シングルユースシステムの応用例として無菌タンクからのサンプリング、無菌接続による原薬投入、ろ過フィルタ周りからのサンプリング、ろ過フィルタの初流廃棄などが挙げられた。最後にワクチンや抗体製剤、懸濁製剤など様々なプラントの事例について紹介された。製造プロセスや製剤特性に合わせた設備・仕様の選定がとても重要であると感じた。

おわりに

本研修会は無菌製剤の基礎や製造設備について、設備メーカーの視点から学ぶことができたのは貴重な機会だった。澁谷工業を含め多くの高い無菌製造技術・設備に支えられて、製薬メーカーは医薬品を製造できることを実感した。より重要性が増していく無菌製造設備について今後も継続して勉強していきたい。

コロナ禍の影響で web 講義のみの開催となったが、講義の中では写真や動画、イラストを活用し分かりやすく説明いただいた。ただ百聞は一見に如かずではあるので、実際に現場で見学する機会があれば参加したいと感じた。また、他の受講者の中には製薬だけではなく機械やエンジニアリングなどの会社からの方もいられたため、意見交換や交流ができなかったのは残念だった。

最後になりますが、このような状況下で講師をご担当いただいた澁谷工業株式会社の方々、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ご心より感謝申し上げます。

第17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」

達 雄洸 テルモ株式会社 甲府医薬品工場 開発技術部 開発技術課

1. はじめに

2022年07月28日(木)に、第17期 無菌製剤教育研修会の第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」がオンライン開催された。本稿では、以下の講義の概要を筆者の所感を交えて紹介する。

2. 講義について

2.1 ろ過滅菌フィルターの基礎及び完全性試験の理論

講師：メルク株式会社 服部 剛 先生

本章ではろ過滅菌用フィルターの基礎として、ろ過滅菌保証のステップから、フィルターの種類と特徴、その完全性試験の方法についてご説明頂いた。まず、ろ過滅菌は、フィルターメーカーとユーザーの2ステップで保証している。フィルターメーカーではフィルターの最小バブルポイント値の確定、メンブレン製造および試験、デバイスの製造および試験による保証、ユーザーではバクテリアチャレンジ試験、使用者による完全性試験により、ろ過滅菌を保証している。ユーザーとしてのろ過滅菌保証を欠かさないのはもちろんのこと、フィルターメーカーがどのようにろ過滅菌保証を行っているか知り、確認することが重要であると理解した。完全性試験は、フィルターの完全性を確認する試験のことであり、メンブレンの完全性とは、その孔径よりも大きな粒子を補足する機能が損なわれていないことをいう。ろ過は工程において最も重要なステップとなることが多く、滅菌の保証や薬液の汚染防止の観点から完全性試験を実施する必要がある。

本章では、ろ過フィルターの特徴や完全性試験に関して理解することができた。ろ過工程は液体製剤の要となるプロセスでもあるため、正しい知識を身に付けてその工程を保証していく必要があると感じた。

2.2 気体用フィルターの基礎と完全性試験

講師：メルク株式会社 花田 太一 先生

本章では気体フィルターの基礎、特徴、完全性試験についてご説明頂いた。気体フィルターはベント、給

気、排気、充填、乾燥、圧送、除湿等の様々な箇所で使用される。気体用フィルターの評価基準として、湿潤状態(有機溶剤)あるいは乾燥状態でも微生物の捕捉が可能であること、スチーム滅菌が繰り返し可能であること、本質的に疎水性であることなどが挙げられる。ガスは低粘度高流量であることから、大きなパーティクルが流れてきやすい点や電位差による捕捉のため、乾燥を必要とする点など、ろ過フィルターとは異なる点がある。完全性試験もろ過フィルターとは異なり、有機溶剤を用いて湿潤させるが、これには下記のような問題点がある。配管中に残る試験溶媒の懸念からインライン試験の難しいという点と有機溶剤を使用するため、安全な区域と設備が必要となり、インライン試験のハードルを上げる要因となっている点である。前述の問題点を解決した完全性試験として、ハイドロコア試験がある。この試験は水を満たしたハウジングへ圧力をかけて試験を行う。気体フィルターは疎水性であることから、水と接しても濡れることがないためフィルターの乾燥を必要としないことが利点である。

本章では気体フィルターの基礎、特徴、完全性試験について理解することができた。ろ過フィルターは配管内に入り込み、製剤の中へ混入した微生物を捕捉するが、気体フィルターはプロセス内に微生物、微粒子を持ち込ませない役割を担っていると理解することができた。

2.3 シングルユースのデモンストレーション

講師：メルク株式会社 井出 直人 先生

本章ではシングルユースを使用したデモンストレーションを実施して頂いた。シングルユースの接続からろ過送液までの流れを理解することができた。ろ過送液ではゆっくり送液し、空気を逃がすことでフィルターの湿潤を行う。フィルターがしっかりと乾燥している場合、ベントフィルターを使用しなくても湿潤が可能である。シングルユースは内部が無菌状態であるため、シングルユースの接続は無菌接続の必要がある。ご紹介頂いた無菌接続はワンタッチで接続が可能

であり、押し込むことで非無菌箇所が隠れるような構造となっていた。また、無菌サンプリングで使用する Nova Septum はチューブ状にある金属部をカットし、暴露しないような構造となっている。

2.4 フィルター完全性試験のデモンストレーション

講師：メルク株式会社 木村 夏実 先生

本章ではフィルター完全性試験のデモンストレーションを実施して頂いた。手動による完全性試験と完全施試験機を用いた試験の2パターンをご紹介頂いた。どちらの試験法でもフィルターを湿潤し、圧力をかけていくという大まかな流れは同様であった。手動では水上置換法により、気体を集めて流量を測定し、人が判定をする。そのため、人による差を小さくする必要があり、作業や基準の標準化や教育訓練を確実に実施することが完全性を保証することに繋がると理解することができた。

2.5 フィルターおよびシングルユースシステムのバリデーションについて

講師：メルク株式会社 塩田 貴浩 先生

本章ではフィルターおよびシングルユースのバリデーションについてご説明頂いた。フィルターの使用時間について PIC/S GMP では「液体滅菌フィルターは一つのロットの処理に使用したら廃棄すること。同じフィルターを1作業日以上使用することは、そのような使用がバリデーションされている場合以外はしてはならない。」とあり、あらかじめバリデーションにて明確にする必要がある。また、フィルターの再利用について FDA ガイドラインでは「滅菌用フィルターは1ロットの製造後、通常は廃棄すべきである。但し、繰り返し使用が正当化される場合は滅菌用フィルターのバリデーションに最大ロット数を組み込まなくてはならない。」とあり、推奨されていないが、バリデーションにより、最大ロット数を示すことで再利用を可能としている。フィルターバリデーションは主に化学的合成評価、抽出物／溶出物評価、微生物捕捉性能試験の3項目があり、無菌保証のために抑えておく必要のある項目である。

本章では、ろ過工程においてフィルターは重要な存在であり、使用しているフィルターが薬液に適しているか、工程の条件に適合しているかをバリデーションすることが大切であると理解することができた。

2.6 ろ過滅菌フィルターに関する規制上のトピックス

講師：メルク株式会社 本吉 正幸 先生

本章ではろ過滅菌フィルターに関するガイドラインについてご説明頂いた。多段ろ過に関するガイドラインについて、リダンダントろ過や2段ろ過のガイドラインについてご説明頂いた。リダンダントろ過とは、後段フィルター（最終フィルター）の完全性不適時に前段フィルターの完全性試験を行い、ろ過滅菌の試験を適合とするろ過方法である。後段フィルターが不適となった場合、無条件で前段フィルターの結果で判定するのではなく、不適となった要因を解析し、プロセスとして問題ないことを確認することが必要であると理解した。また、2段ろ過は中間製品保管タンクを介した2段階のろ過のことをいう。2段ろ過では2つとも完全性試験を必要とする。サンプリングポイントはガイドライン上、基本的に最終滅菌フィルター前であり、無菌サンプリングを要するかに違いがあった。多段フィルターのサンプリング時にはフィルターを通した薬液のサンプリングは無菌サンプリングを推奨されていると理解した。

本章では、フィルターの設置位置と完全性試験の要否、サンプリングポイントについてガイドライン上どのような規制があるか理解することができた。

2.7 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

講師：メルク株式会社 松本 泉 先生

本章では、製造区域の汚染リスクや環境モニタリングの手法についてご説明頂いた。無菌設備には、作業、設備、ユーティリティ、材料、消毒剤、医薬用水等の様々な汚染リスクが存在している。様々な要因に対して、環境モニタリングではどこをどのようにモニタリングするかポイントを押さえて検討する必要がある。局方規格を確認し、規格値の設定やモニタリング方法の確立を行うことや、環境汚染原因が人や資材由来のものが多くと汚染リスクをあらかじめ把握することが重要であると理解することができた。

3. おわりに

本研修では、無菌製剤を取り扱う上に重要なろ過滅菌フィルターに関する項目をフィルターの特徴から無菌保証の方法やガイドライン上で規制されている内容や推奨されている項目について理解することができた。特にろ過滅菌フィルターのガイドラインに関し

て、現時点で規制されていることから今後の改訂でどのように変わっていくかを知ることができ、実業務の中で工程設計や改善に関して活かすことができる内容であった。

最後になりますが、新型コロナウイルスの感染拡大

の影響もありながら、オンラインという形でこのような研修を開催して頂いた製剤機械技術学会の皆様、オンラインでありながらもスライドだけでなく映像等を使用して分かりやすい講義をして頂いた講師の皆様にこの場をお借りしてお礼申し上げます。

第15期 半固形製剤教育研修会 第1回 「半固形製剤の商品開発と製剤設計、 界面活性剤の構造と半固形製剤の処方組み、 エマルション・ゲル・液晶製剤と機能付与」

遠藤 哲也 エーザイ株式会社 コンシューマー hhc 事業部
バリュークリエーション部 テクニカルマネジメントグループ

◆ はじめに

本年第15回目を迎える半固形製剤教育研修会は、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習得できる。また、多様な業種・メンバーが集う本会は貴重な人材交流の機会でもある。コロナ禍ではあるが今年度も製剤機械技術学会事務局の方々の御尽力によりWEB形式にて開催された。第1回は半固形製剤設計と工業化研究—半固形製剤の製剤技術と基礎知識—と題して3名の先生方にご講演頂いた。

◆ 講義 6月16日(木)

(1) 半固形剤の商品開発・製剤設計

東京理科大学 教授
稲木 敏雄 先生

コロナ禍において、求められる商品開発は多様化し、近年では感染症や免疫関連の研究開発に注目が置かれている。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、製品のニーズから販売までの流れとともに、時代のニーズを捉えた商品開発について体系的にご教授頂いた。

商品開発では人生100年時代における平均寿命の延伸や温暖化、AI・IoTの発展などの多くの環境変化に対応する必要があるが、特にコロナ禍での商品開発で注視すべきポイントや示唆を数多く学んだ。例えば、業務に必要な人とのかわりが減少している中で、工場、研究室、営業現場での実作業が困難な時代におい

ては効率的な作業計画の立案やDXを活用すべきであるという点である。

後段では、インドメタシンの外用剤を例に、皮膚への移行性を起点として製剤設計につなげるプロセスを学ぶことができた。治療効果を最大限に発揮するには、溶解性、安定性、皮膚への移行性および使用感の最適化が重要である。外用剤は副作用を考慮しつつ効果を最大に発現する設計に加え、固形製剤とは一線を画した使用感の評価が大切である旨学びとして得ることができた。

講義の中で、良い製剤と売れる製剤は相反することがあるとおっしゃられたことは印象深く、自らも経験してきた身である。製剤技術者が魂を込めて作った開発製品の良さをマーケティング側にも的確に伝え最大限生かすべきである。そのつなぎ役として製品アウトプットをしていく努力と決意を新たにしたところである。

(2) 界面活性剤の構造と半固形製剤の処方組み

日光ケミカルズ株式会社
宇治 謹吾 先生

半固形製剤は主に油相成分・界面活性剤・水相成分で構成され、特に界面活性剤はエマルションの形成に大きく寄与する。また、使用添加物原料によって乳化状態も感触も変わる。本講義は、界面活性剤・乳化の基礎知識及び半固形製剤の処方設計を中心に動画を多用しつつ展開されたため、生の講義に迫る臨場感を体験することができた。

界面活性剤は非イオン性とイオン性に大きく分ける