

# 第17期 無菌製剤教育研修会

## 第3回 「医薬品製造技術と品質評価」

### — 無菌製剤製造の基礎知識と重要プロセスのパラメータ —

#### 液剤検査装置・充填機の基本性能

山本 真実      マルホ株式会社      研究部工業化研究グループ

#### 1. はじめに

無菌製剤教育研修会は、無菌製剤の製造技術と品質に関連した内容の講義と演習を通じて無菌製剤技術の習得を目指す、若手技術者を対象とした研修会である。

本稿では全5回のうち、2022年9月2日開催の第3回「液剤検査装置・充填機の基本性能」について報告する。

#### 2. 第3回無菌製剤教育研修会概要

開催日：2022年9月2日（金）

研修内容：液剤検査装置・充填機の基本性能

会場：Zoom による WEB 開催

幹事会社：シンテゴンテクノロジー株式会社

#### 3. 講義内容

第3回は、無菌製剤の検査や充填に関する講義に併せ、演習を行った。演習では、グループワークとして充填及び真空打栓のパラメーター設定し、WEBを活用したデモンストレーションを実施した。

##### 3.1 注射製剤検査機のメカニズム

シンテゴンテクノロジー株式会社

小澤 紳一郎 先生

第一に、市場に不良品を出してはならない。このため無菌製剤は、最終包装工程前に全数検査を行っているが、不良品回収の消滅には至っていない。FDAの無菌製剤のリコールデータによると、リコールの半数以上は「無菌担保不可（22%）」、「異物混入（22%）」、「不純物質／劣化（9%）」が理由とされている。

言い換えると「無菌担保不可（22%）」及び「不純物質／劣化（9%）」はリーク検査（CCI）、「異物混入（22%）」は異物検査（AIM）の検査の精度が高まれば、リコールの半数以上が改善する。いかに無菌製剤の製造における高精度な検査が重要性かがえる。

その重要な無菌製剤の検査は、1960年代では「市場で人間の目に見えるもの」が「異物」であり、不良品とされていたため、目視検査員の目が担っていた。しかし、人の目だけに頼る目視検査は重労働であり、見落としや人為的なばらつき、高額な人件費といった問題を抱えていた。そこで検査機の開発が進められ、1970年代にはアンプルの自動異物検査機が実用化された。目視検査は時間の経過と共に人の疲れなどの影響を受けて検査精度が低下するが、自動検査は開始と同時に安定的な精度を維持し、良品を不良品とする誤検知のリスクも低い。

自動検査において重要なポイントは、「画像解析アルゴリズム」と「照明技術」である。「画像解析アルゴリズム」では、不良品を最大限に検知しつつ、解像度の高度化によって生じる良品の誤検知を最小限にすることが焦点となる。一方、照明には、透過方式と反射方式があり、透過光は照明をカメラの反対側から照射し、遮光による陰として黒系異物を検知の対象とするのに対し、反射光は様々な角度から照射し、反射によって白系異物を対象としている。従って異物の色に係る検知の可否は、「照明技術」によるところが大きく、検査対象に合わせた技術が求められる。

さらに自動検査の異物検査方式には、SDビデオとカメラ検査方式（差分）等がある。容器を回転・停止させ、薬液のみ回転するときに動く異物をSD方式では、センサー部の遮断、カメラ検査方式では、各画像の違いによって判断する。このとき容器は不動のため、容器由来の傷や汚れが検査結果に及ぼす影響はなく、誤検知のリスクが低い。

上記の通り、異物検査における自動検査には多くの利点があるが、その導入には検査のメカニズムの特徴を理解し、検査機の選定や生産本数、製剤の特性等を踏まえた費用対効果を考慮する必要がある。

また、リーク検査においても異物検査と同様に外観

検査だけでは、シール不良やガラス容器由来といったリーク発生源の検知には限界がある。そのため日局18改正では、具体的な漏れ検査の試験方法が参考情報として明記されている。中でもヘッドスペースガス・レーザー分析法は全数の非破壊漏れ検査として期待されている。

### 3.2 医薬品製剤向け生産設備の設計製作

シンテゴンテクノロジー株式会社

山口 剛司 先生

生産設備の設計計画のキーポイントは、設備技術・Global 文書・コストインパクトである。さらに、一口に生産設備といっても各装置・機能ごとに設計計画の重要ポイントは多岐にわたる。加えて、各装置が担う役割に応じ、製品品質を担保する項目を把握し、設計しなければならない。充填方式だけでも定量方式で吸引・吐出するピストンポンプ充填、薬液圧力により充填制御するタイムプレッシャー充填、流量計により充填制御するマスフロー充填、容積型ポンプでローラー回転充填制御するペリスタリックポンプ充填、定量方式で摺動部がダイヤフラムに保護されているダイヤフラムポンプ充填があり、充填する薬液の特性等を考慮して最適な充填方法を選定する必要がある。また、その装置や機能における製品品質担保のための項目を適切に見極め、管理していくことが求められる。本講義内ではグループワークとして、実際に数種類の機器を対象に製品品質担保のための適切な監視項目や制御・設定項目を選定した。グループ間で項目を選定するまでのロジックから結論までばらつきが生じたことから、各項目をどのように取り扱うべきか判断するために必要な装置や機能に関する知識の専門性の高さを実感した。

### 3.3 充填と真空打栓のパラメーター設計

シンテゴンテクノロジー株式会社

松原 一樹 先生

本講義では、液体充填及び真空打栓に関する基本理論を学び、実際にパラメーターを設定して機械動作することで機械への親近感を持つことを目的とし、グループワークを中心に進められた。

安定的な充填は「機械の設計」と「機械の設定」が掛け合わさって成り立つ。特に「機械の設定」のうち、針の動作調整には、液剤の飛び散りや針と液剤の接触が生じないように、充填中の液面上昇に合わせた適切な設定が求められる。

また、シリンジの打栓には、スリーブを用いるスリーブ方式と気圧差を利用した真空打栓方式があり、エアスペースのコントロールが重要となる。空気層の影響を抑制するにはエアスペースをより小さくすることが望ましいが、真空打栓方式では真空度を高くする必要があり、突沸のリスクが伴う。突沸は「液かみ」の原因となるため、十分な注意が必要であり、ボイルの法則を用いたエアスペースの予測を活用しながら、適切な真空度の設定が求められる。

以上のことを念頭に置き、充填と真空打栓の実習課題に取り組んだ。まず、充填では、容器と充填量から液面の位置を計算し、充填針の上昇距離と上昇タイミングから液はねのないスムーズな充填針の動作パラメーターを検討した。真空打栓では、目標エアスペースとなるように真空打栓時の真空度を設定した。そして、これらの各グループの結果を実際に機械に設定し、動作のデモンストレーションをリモートで確認した。

検討の道筋は提示されていたものの、業務として注射剤の充填や打栓に携わっている受講者は少なく、慣れない課題にグループワーク開始時には若干戸惑った様子もうかがえた。しかしグループ内で模索しながら議論する中で理解が深まり、デモンストレーションで実際の動作を確認できたことはさらなる学びにつながったと考える。

### 4. おわりに

本講座を通じ、液剤検査装置・充填機について理解を深めると同時に、製品品質を担保することの重要性和、維持していくことの難しさを改めて痛感した。

末筆ではございますが、先行き不透明な情勢が続く中、様々な工夫を凝らしていただき、リモート開催であっても対面開催と遜色ない学びの場をご提供いただいた、製剤機械技術学会の皆様並びにシンテゴンテクノロジー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。

# 第17期 無菌製剤教育研修会

## 第4回 「医薬品製造技術と品質評価」

### — 無菌製剤製造の基礎知識と重要プロセスの パラメータ —

#### 凍結乾燥の基礎技術とバリデーション

辻森 俊作      ロート製薬株式会社      上野工場 製剤グループ

#### 1. はじめに

2022年9月30日(金)に、第17期無菌製剤教育研修会 第4回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。

以下の内容の講義をご教授いただいたので、時間軸に沿って、自分なりに印象に残った部分を簡単に報告する。

#### 【実務講義】

- 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

#### 【講義】

- 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
- ② 凍結乾燥とバリデーション  
共和真空技術株式会社：細見 博 先生
- 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

#### 2. 実務講義について

##### 2.1 凍結乾燥とは

はじめに凍結乾燥についての説明があった。凍結乾燥とは、無菌性に対しての技術であり、基本工程として予備凍結、初期排気、一次乾燥、二次乾燥という流れで進められる。予備凍結とは薬液を凍らせる工程であり、これが十分でないで後工程で失敗に繋がる重要な工程である。次に、空気を排気し、真空状態を作ることによって薬液の沸点を下げる初期排気工程を経て、一次乾燥工程に移る。この工程では沸点の下がった薬液の

氷結晶を昇華により除去する。凍結状態そのままの形状を維持しながら乾燥し、多孔体化する。最後に二次乾燥工程として、多孔体化した固形物に結合している水分を脱湿し、完成となる。この凍結乾燥は低温乾燥であるために、熱に弱い物質の乾燥が可能である、また、真空状態での技術であるため酸化を防げる、物質内部が均等に乾燥できる、製品の復元性に優れるなどの利点がある。一方、コストが高く生産性に欠けるといった難点もある。上記の説明後、凍結乾燥での失敗について事例を元に複数紹介され、各々の原因やそれに対する処置、改善案も紹介いただいた。実際に起きた失敗ということもあり、対応も含めて身近に感じながら聞くことができた。

##### 2.2 コラプス温度測定について

コラプスとは、凍結不足が原因で一次乾燥中に品温が上昇し、凍結部分が溶解してしまう崩壊現象であり、これを発生させてしまうと製品として出荷できない。そこで、コラプスを防ぐために乾燥時に品温がコラプス温度を超えないようにする必要がある。大変重要なコラプス温度であるが、溶質ごとに特有の温度があるため、それぞれに適したコラプス温度を測定する必要がある。今回は、そのコラプス温度の三つの測定方法を紹介いただいた。

#### ■電気抵抗測定法

測定試料の温度変化に伴う抵抗値の変化を測定する方法である。共晶体については溶解時の抵抗値の変化が一気に下がるのでコラプス温度を取りやすいという特徴がある。逆に、非晶体が溶解するときの抵抗値の変化は徐々に下がってくるため、コラプス温度を設定するノウハウが要求される。

#### ■凍結乾燥顕微鏡

実際に凍結乾燥が進行する様子を観察し、コラプス温度を測定する方法である。凍結乾燥顕微鏡に溶液を



セットし、冷却して凍結させる。次に真空引きしながら昇温させ、凍結乾燥を極小スペースで進行させ、その様子を観察する。凍結乾燥は端から進行するため、サンプルの端を観察する。

#### ■示差走査熱量計 (DSC)

測定試料と基準物質との間の熱量の差を計測することで、融点やガラス転移点などを計測する。水溶液の濃度の影響を受けるため、濃度の濃い溶液で実施する。

### 2.3 凍結乾燥プログラムの作成について

ここでは、凍結乾燥工程を自動運転する際のプログラム作成について、生産スケールでの実装に至るまでの流れを基準として説明された。予備凍結について、凍結温度、冷却速度、冷却時間、アニーリングの有無をそれぞれ設定する。凍結温度については、試料のコラプス温度以下で確実に凍らせる。一次乾燥では、棚温、真空度、一次乾燥時間を設定する。品温がコラプス温度を超えないようにする必要があるため、目標品温についてはコラプス温度から余裕を設ける。必要な安全マージンは製剤の性質によって異なるが、目安として2～5℃程度の温度差を設けた方がよい。棚温度について、バイアルにより異なる熱伝導係数を使用し、入熱量を算出できる。真空度について、圧力が高いと気体による熱伝導が活発になるため、棚からの入熱量は大きくなるが、水蒸気の移動抵抗は大きくなる。逆に、圧力が低いと気体伝導が少なくなり入熱量は小さくなるが、水蒸気の脱出速度は大きくなる。このため、水蒸気量と入熱による昇華が釣り合う圧力が最も凍結乾燥の効率が良い。一般的には6.7～20 Pa程度が、一次乾燥工程での最適圧力と言われる。水蒸気移動抵抗について、乾燥層を通過する水蒸気の流量を示すものであり、乾燥工程が進むに伴い乾燥層が厚くなることで抵抗が増す。抵抗が増して流量が小さくなると入熱量が大きくなり、品温が上昇しやすい状態となる。よって、コラプスが発生しやすい状態となる。以上を踏まえ、圧力、棚温を決定し、長めの時間で一次乾燥を行う。バイアルごとに乾燥速度にばらつきがあるため、品温と棚温が横並びになってから3～4時間で乾燥終了するのが一般的である。試運転を実施するにあたり、バイアルの配置ごとに入熱条件が異なるので、最低でも中央部と端部の2点必要である。また、容器の中が実液、水、あるいは空であるかによっても入熱の大小が変化するので、なるべく実生産と同じ条件での運転が望ましい。それが不可であれば、最低でも測定バイアルの周囲は実液での試運転が良い。品温セン

サーの位置について、バイアルの底部に近い位置であり、容器底面に触れない状態が良い。薬液の昇華は上部から終了していくため、センサーが上部にあった場合、周辺の温度が上がり、その影響を受ける。また、センサー挿入部から水蒸気が抜け、乾燥速度が速くなるなどの影響を最小限にするために、センサーはできる限り細いものを使用する。試験機の扉についても、アクリル製であることが多いが、アクリルは輻射係数が高く、入熱が多くなる。その対策として、遮蔽板を設けるなどの対策を取ることで、アクリルの輻射の影響を防ぐことができる。試運転で得たデータから、プログラムを確立し、次に生産機へのスケールアップへと進む。注意点として、試験機と生産機では試験機の方が壁からの入熱量は大きい。そのため、庫壁温度、棚温、棚、庫壁、バイアル間の幾何関係、壁とバイアル側面の距離を十分考慮する必要がある。

### 3. 講義について

#### 3.1 凍結乾燥の基礎と実際

凍結乾燥について、それ自体の説明から、実際に生産工程を構築するまでの広範囲に渡る講義であった。

##### ●凍結乾燥とは？

凍結乾燥とは、形や機能を損なわず、長期間品質を維持できる技術であり、古くは自然の力を利用して凍結、昇華乾燥が実施されていた。凍結乾燥の構成として、水蒸気の移動を十分に誘発する温度設定が重要である。メリットとしては、低温乾燥が可能、乾燥時の酸化防止、乾燥前の形状を維持し復元性が担保できる、といったことがある。デメリットとしては、エネルギー効率が2%程度であるために生産性が低い。水蒸気が膨大に増加するため、設備自体も大型になるなど、現段階では高価な乾燥技術と言える。そのため、生産効率を上げていくことが今後の課題となる。

##### ●凍結乾燥技術の背景

凍結乾燥工程を構築するうえで、コラプス発生の原因にもなる製品温度のコントロールは非常に重要であるが、スケールが大きくなるにつれて庫内の製品を同じ温度でコントロールすることは難易度が高い。そこで、科学的にアプローチすることにより温度設定を標準化する動きが進められた。

##### ●凍結乾燥製剤開発の QdB ワークフロー

凍結乾燥工程の各ステップでの重要工程パラメーターを把握、定義、モニタリングし、これにより事前に定義された製品の重要な品質属性を常に達成で

きるようにする。凍結乾燥における一般的な重要工程パラメーターとして、凍結では凍結速度(℃/min)、アニーリングでは、アニーリング温度(℃)、時間(hr)などがある。

- プロセス設計の標準化

プロセス設定、スケールアップを実施する際、多くの時間やテスト原料を要している。そこで、プロセス設計を標準化することで、大幅な開発コストの削減に繋がる。乾燥プロセス設計において、製剤の安定性、大量生産などの製造性を考慮して選定する。凍結乾燥機的能力確認については、稼働時のバイアルへの伝熱量、昇華に使用される熱量から、バイアル伝熱係数を算出し、評価する。

- デザインスペース

これまでの評価を元にデザインスペースを作成し、標準化を図る。デザインスペースはあくまでも参考として捉える。

### 3.2 凍結乾燥過程とバリデーション

- バリデーションの概要

バリデーションとは、ユーザーが実施するものである。近年では、FAT、SATの実施文書をIQ、OQに引用を推奨されている。これにより、設備導入までのコスト、時間の短縮が可能となった。

- 凍結乾燥過程における制御要素とバリデーション

凍結乾燥機の重要なプロセスパラメータとしては、棚温度、製品温度、トラップ温度、乾燥庫圧、トラップ圧が含まれる。製造指示書には凍結乾燥サイクルに必要な時間、温度、圧力の諸限界値が記述されなければならない。棚温度については、各レーンの入り口、出口、真ん中、両端では違いが大きい。ため、各箇所複数本のサンプルを取る必要がある。

- 凍結乾燥過程工程における変動要因と製品品質

ここでは、実際のデータや乾燥不良発生事例から、凍結乾燥過程の測定注意点の説明がなされた。凍結乾燥過程の温度履歴、分布測定サンプリングにおける特異点(コールドスポット/ウォームスポット)と力価、含水率等との比較、各季節(夏場/冬場)での壁温度ワーストケース、棚単位での全数仕込み(余白の影響)が挙げられた。特に、サンプルは棚に対して全数仕込み、中身は実際に取り扱う薬液がよい。全数となると数が多くなるので、成分が似た薬液でもよいが、水や空容器では得られる結果が違ってしまうものになりかねない。

- 洗浄バリデーションとリーク量基準

洗浄バリデーションについて、各機関から発行された過去のガイドラインを見ながら、説明をいただいた。また、目視観察による洗浄性確認の例として、食紅、ビタミンを用いた場合の目視での見え方の違いについて、画像の紹介と共に説明があった。洗浄バリデーションの基本としては、健康リスク(毒性)に基づき、検出方法、判定値の決定はユーザーが行うものである。真空完全性についてもバリデーションが必要となっており、こちらもユーザーが独自に設定を行う。設備が新品の状態を基準とする例もある。

- データインテグリティの対応

ここでは、FDA、EMA 査察によるデータインテグリティに対する指摘が徐々に厳しくなってきたこと、また、指摘に繋がった事例を紹介しながらの問題点の解説があった。この10年でデータインテグリティについての指摘が厳しくなり、実際にワーニングレター発令まで至ったケースもある。データインテグリティについての関連ガイダンスとしてALCOA原則が発行されている。

Attributable (帰属性)

データの所有者、帰属・責任が明確であること

Legible (半読性)

全ての記録は読み取ることができること

Contemporaneous (同時性)

データが生成された時点で記録すること

Original (原本性)

データが原本であること、複製・転写ではないこと  
Accurate (正確性)

誤りがなく信用できること

以降も、データインテグリティに関しては、より厳しくなると予想される。無通告査察も増えており、日常管理に注意が必要である。

### 3.3 凍結乾燥機の無菌保証について

- 法規制、ガイダンス等について

無菌保証における取り決めを、実際の規制やガイダンスを用いて説明された。また、規制を守る仕様になっている設備の画像や図面を見ながらの構造や考え方の説明があった。日米欧のそれぞれの規制に共通することは、充填、凍結乾燥及び打栓までの開封状態にある製品は、グレードA下で管理されなければいけないということであった。乾燥庫内に外気を通さないよう、床に吸い込み口を設けて気流を

管理する仕組みがある。これには、床に吸い込みの設備を置かないといけないが、建屋の制限もあり後付けできない場合、設備の前面下部に空調リターンを取り付けるなど、様々な仕様に対応できる設備がある。グレード A 下での作業に対応した設備としてアイソレータがある。メリットとしてはグレードの隔たりがはっきりとされており、製品、作業への汚染、被曝のリスクが極めて少なくなることが大きなメリットであり、コンタミ防止にもつながる点では、受託する側から見てもしっかりとした体制が好印象となる。一方、デメリットとしてはイニシャルコストの増大、品種切り替え、メンテナンスといった設備に対するアプローチの難易度が高い、またはタイミングが限られるといったものがある。しかし、FDA などの各機関の考え方としては、古い設備には厳しく、新しい設備には優しく、といった意図を示していると言える。

#### 4. 凍結乾燥機の無菌・無塵対応設備について

凍結乾燥設備に使用するフィルターはインライン滅菌が望ましく、完全性試験の実施頻度は事業者が決定し文書化されていることとする。特に重要な機関については、使用前と使用後に確認をすべきである。また、液ろ過に関するフィルターについては、2 段階ろ過を推奨する機関のガイドラインもある。洗浄、滅菌についてはバリデーションの必要性が挙げられており、方法についても加熱滅菌法が推奨されている。この場合、庫内の構造が複雑であるため、洗浄工程での洗い残しや、滅菌工程での蒸気の到達性、残水のない排水機構などを保証できるバリデーションが求められる。それ

を達成するための設計についても設備画像を用いた説明があった。

#### 5. 最後に

実際に起こったトラブルや、既存の設備を例として進む講義に好印象を持った。また、機関ごとのガイドラインについても、歴史を遡り、今日に至るまでを丁寧に説明されたことで、自身が体験してきた査察などの流れと合致する部分もあり、納得の行く説明が各所でなされ、簡単に理解できる点が多く感じた。凍結乾燥という技術に対して、全く知識のない状態でこの研修を受講させていただいたが、先生方の丁寧な説明があったことで、凍結乾燥の技術に関して大きな理解を得る事ができた。専門的な技術であり、管理項目も多く、逸脱が不良品に直結する、そうなった場合の不良数は膨大な量になりかねないといったリスクが高い工程を作り上げる精度に対して、膨大な経験値があってこそ成しえるプロの仕事と感じた。その半面、ランニングコストなどの問題があり、まだまだ発展する必要のある分野であると感じる。

移り変わりの早いこの時代に、そう遠くない未来、自身にもこの知識が役立つ時がくることも十分考えられる。そういった意味で、自身のキャリアにも役立つ可能性のある知識を持つことができたことは大きなプラスに感じた。

最後になりますが、オンライン開催にてこのような機会を設けていただきました製剤機械技術学会の皆様、共和真空技術株式会社の皆様にはこの場をお借りして御礼申し上げます。

## 第15期 半固形製剤教育研修会 第 4 回 「半固形製剤設計と工業化研究」 —半固形製剤の製造技術と基礎知識— 半固形製剤の設計と開発および工業化研究、 半固形製剤の物性評価、半固形製剤の製剤学的評価

林 勇寿 興和株式会社 セルフケアグループ

#### 1. はじめに

2022 年 8 月 18 日 (木) に第 15 期半固形製剤教育

研修会の第 4 回が開催された。半固形製剤教育研修会は、処方設計や製造仕様をはじめ、製剤物性、経皮