

第17期 無菌製剤教育研修会

第5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 —

無菌製剤製造設備設計の基本及び実習

横田 広果 株式会社大林組 エンジニアリング本部生産施設設計画部

1. はじめに

第17期無菌製剤教育研修会の最終回となる第5回がオンラインにて開催された。第1回から第4回に渡り、無菌製剤に関わるコンテインメント設備、ろ過滅菌設備、シングルユース設備、充填機、凍結乾燥技術や各生産設備のバリデーションについて学んできた。

本稿では日揮株式会社諸先生方による「無菌製剤製造設備設計の基本及び実習」の講義内容を紹介する。

2. 第5回研修会概要

開催日：2022年11月4日（金）

テーマ：無菌製剤製造設備設計の基本及び実習

会場：ZoomによるWEB開催

内容：無菌製剤の製造プロセスと生産設備、医薬品工場建設におけるGMP規則と適格性評価に関する講義、無菌製剤工場のレイアウト計画のグループワーク

講師：日揮株式会社 中村 健太郎 先生、藤枝 浩 先生、橋本 尚美 先生

3. 講義内容

3.1 無菌製剤工場における生産設備設計

日揮株式会社

中村 健太郎 先生

本講義では無菌操作法で製造される充填工程での製剤フローおよび重要な無菌管理箇所についてご教授頂いた。

無菌製剤は直接患者の体内に投与されるため、薬品の曝露される箇所または薬品が直接接触する可能性のある箇所を厳格に管理する必要がある。今回はバイアル製剤を例に、無菌管理が必要な工程と管理すべきポイントを説明頂いた。薬液充填からゴム栓打栓までの工程は薬液が曝露するため、周囲の環境をグレードAとして無菌管理を行う。薬液に接触するバイアルの滅菌

後も同様にグレードAの環境とする必要がある。バイアルは注射用水で最終リンスをした後、乾熱滅菌トンネルにて滅菌とパiroジェン除去を行う。ゴム栓も同様に薬液に接触するため、ゴム栓洗浄滅菌装置にて洗浄し注射用水で最終リンスを行った後に蒸気による滅菌を行うか、滅菌バッグに入れてオートクレーブ滅菌を行った後、打栓機へ供給する。

凍結乾燥工程では製剤が凍結乾燥機内部で曝露するため、凍結乾燥機内はグレードA相当の環境が求められる。凍結乾燥自動入庫方法はAGV方式とコンベア接続方式があるが、高活性医薬品の製造ではアイソレータによる封じ込めが求められることもあり、現在はコンベア接続方式が主流となっている。

また、無菌管理に必要なグレードAの空間を守るための設備として、RABS、アイソレータがある。RABSは作業者のアクセスを制御するハードな間仕切りによる物理的バリアと、周辺環境へ流出するダウフロー気流による空気力学的バリアを組み合わせしており、RABSの周辺環境はグレードBとする必要がある。一方アイソレータは、作業者をステンレスおよびガラスでグレードAプロセス部から隔離するため、アイソレータの周辺環境はグレードD以上とすることができる。

3.2 無菌製剤工場における設計展開と設備適格性評価

日揮株式会社

藤枝 浩 先生

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クオリフィケーション活動についてご教示頂いた。

GMPでは科学的根拠をもって誤操作防止、汚染防止、高品質の三原則を実現する必要があるが、無菌製剤製造では特に汚染防止の管理が重要となる。無菌製剤製造に関する法令・指針は無菌製剤の章があるGMP

省令、薬局等構造設備規則の他、無菌製剤に特化した無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針、最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針がある。また、PIC/S の GMP ガイドライン Annex1「無菌医薬品の製造」、Annex15「クオリフィケーション及びバリデーション」については法的拘束力がないものの、査察時の指導に GMP ガイドラインの手法を求められる場合もあることから、無菌製剤製造の際には準拠する必要がある。

さらに医薬品工場建設時には建築や生産設備の適格性評価が必要となる。クオリフィケーション活動は URS (ユーザー要求仕様書) を作成した後、クオリフィケーション対象を選定するシステム区分とシステムリスクアセスメントを行い、URS と設計図書の整合を確認する DQ (設計時適格性評価) と、DQ で検証した設計が実現されていることを評価する IQ (据付時適格性評価) / OQ (運転時適格性評価) を行う。URS はシステム要件をまとめたものであるが、製品品質関連のユーザー要求は製品知識の CQA (重要品質特性)、プロセス知識の CPP (重要工程パラメータ) 等に基づいて作成される。

クオリフィケーション対象となる設備の選定にはシステム区分が用いられる。システム区分はこれまで3つのカテゴリーに分類されていたが、ISPE Baseline Guide Vol5 : C&Q 2nd Edition にて2つのカテゴリー分類に変更となった。システム毎に製品品質に影響を与えるものをダイレクト・インパクト・システム、影響しないものをノット・ダイレクト・インパクト・システムに区分する。コミッショニングはいずれのカテゴリーでも行うが、クオリフィケーションはダイレクト・インパクト・システムのみを実施する。

DQ は URS と設計図書との整合性を評価し、IQ/OQ では DQ で検証した設計が実現されていることを評価して文書化する。近年では効率的にクオリフィケーションを実施するために、エンジニアリング活動である FAT 等のコミッショニングの結果を IQ/OQ に引用することもあり、PIC/S GMP ガイドライン Annex15 にも FAT 又は他の段階において実施した検査は IQ/OQ において繰り返す必要はないことが明記されている。

また、データが完全で一貫性があり、正確であることを保証する DI (データ・インテグリティ) に関し、2021 年に国内改正 GMP 省令にて要件が明確化された。医薬品製品標準書および手順書や記録については継続的に信頼性を確保するため、文書および記録の欠

落がなく、内容が正確で不整合がないように継続的に管理することが求められる。PIC/S の GMP ガイドラインでも DI やコンピュータ化システムについて正式に明記されるなど、近年進むデジタル化に追随して法規関連も変更されている。

3.3 無菌製剤工場におけるレイアウト計画

日揮株式会社

橋本 尚美 先生

本講義では無菌製剤工場を計画する上で考慮すべき建物要件や設備要件についてご教示頂いた。

工場設計の与条件整理では、最新鋭製造設備の導入、作業工程の無人化・自動化の他、受託 / 後発医薬品製造においては見学動線が求められるなど多様な工場計画があるため、初めに工場のコンセプトを明確にすることが重要である。さらに工場の機能面として生産フロアや生産量、設備能力などの生産条件や従業員数、シフト、更衣規定などの従業員条件、建築基準法や工場立地法などの建築関連法規、医薬品製造施設に関わる GMP などの法的条件などを基に設計を行う。

配置計画ではトラックの入出荷動線や建物のメンテナンス動線の確保、既設建物との接続など工場の利便性に配慮し検討すべき項目と、周辺住民に対する配慮など敷地周辺への影響に配慮し検討すべき項目がある。建物が複数に分かれている場合、医薬品の製造・包装・保管等を行う GMP 管理エリアを明確にして計画する必要がある。

ゾーニング計画では、異物汚染や微生物汚染のリスクに対し、適切なゾーニング設定とすることで無菌製剤製造のクリティカルポイントを保護することが重要である。製品が曝露する充填工程は充填室全体をグレード A とするのではなく、充填機をラミナーブースやアイソレータで囲み限定した範囲をグレード A として管理するのがよい。秤量・調製工程やバイアルの洗浄・滅菌工程はグレード C、包装室はグレード D または E として計画することが多い。

また、更衣室の計画は作業員の人数や男女比、更衣手順に沿った更衣室レイアウトとするなどの配慮が必要である。粉体を扱う工程室への更衣は、衣服への粉体付着による持ち出しが原因となる交叉汚染を避けるために入退室ルートを分離させるのが望ましい。衣類の交換頻度や靴の使いまわしなどにも配慮して更衣室レイアウトを検討する必要がある。更衣室と同様に、異なったゾーン間にあるバリア設備の計画も無菌管理において重要となる。バリア設備にはパスボックスや

エアシャワー、エアロックの他、両扉式の滅菌機などが挙げられる。

空調設備は適切な製造環境を提供するために、空調方式、空調制御方法、エアフィルターの選定が重要となる。空調機の内部構成は工程室の清浄度設定に応じたフィルターと、一定した温湿度空気を供給するための加熱器／冷却器、加湿ユニットが必要となる。空調方式は循環空調方式、全外気空調方式、外気処理＋個別空調方式があるが、ハザード雰囲気の有無や多品種切替がある場合など、製造条件やコストに応じて適切な空調方式を採用することが求められる。

3.4 レイアウト演習

本演習では8グループに分かれ、4種類のURSに対し各2グループでレイアウトの検討を行った。URSに基づき製造工程フローを整理し、各工程室のレイアウト、人や物の動線を考慮した廊下、更衣室、パスルールの配置の検討を行った。URSには製品が液剤または凍結乾燥製剤であることや、封じ込め対応の要否、

階数制限、見学者への配慮などの差異があった。

演習では研修会で学んだ知識の他、各参加者の業務経験に基づいた積極的な議論が行われ、大変有意義な演習となった。発表では、工場内部の大きなゾーニングに着目した提案や、充填エリアの生産機器レイアウトに重点を置いた提案、階構成とエレベータによる縦の物搬送に着目した提案など、様々なアプローチがあり非常に参考になった。

4. おわりに

本講義では無菌製剤工場の生産設備設計および建築設計時の留意点に加え、関連法規について理解を深めることができた。無菌管理のポイントや想定される汚染リスクに対する具体的な対応例を学ぶことができ、非常に有意義な講義であった。

最後に、昨今のコロナ禍の状況の中、オンライン開催にて貴重な講義と演習に参加させていただき、製剤機械技術学会の皆様および日揮株式会社の先生方に心より御礼申し上げます。

第15期 半固形製剤教育研修会 第5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— 半固形製剤の外用容器と要求機能、半固形製剤製造の実際 (1) スケールアップの考え方と測定データの読み方

岡田 貴大 リードケミカル株式会社 研究開発部

1. はじめに

2022年9月9日に第15期半固形製剤教育研修会の第5回目がリモートにて開催された。第5回目のテーマは「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—」であり、各先生方に以下の内容をご教授いただいた。

- (1) 半固形製剤向け外用剤容器と要求性能について
大成化工株式会社 小川 幸弘 先生
- (2) 半固形製剤製造の実際【1】
みづほ工業株式会社 技術開発部次長
榎本 康孝 先生

講義1 乳化現象

講義2 攪拌に対する考え方

講義3 半固形製剤製造で使用する機械

講義4 乳化攪拌装置のスケールアップ

講義5 スケールアップを中心としたディスカッション

2. 講義について

2.1 半固形製剤向け外用剤容器と要求機能

本講義では、主に外用剤を充填する容器について幅広くご教授頂いた。当社では外用剤としてパップ剤やテープ剤を扱っており、その容器はアルミ袋である。その他の製剤やその容器に関しては全く知識がなく、詳しく学ぶ機会もそれほど多くなかったので貴重な内容を伺うことができた。