

# 第18期 無菌製剤教育研修会

## 第1回 ー 無菌製剤製造の基礎知識と重要プロセスの パラメータ ー

### 無菌医薬品製造における重要ポイント

岡田 明恵 大塚製薬株式会社 CMC 本部 製剤研究部

#### ■はじめに

報告内容：

2023年6月23日(金)および24日(土)に、第18期無菌製剤教育研修会の第1回目(澁谷工業株式会社)が石川県金沢市にて開催された。本研修会には、製薬企業や建設企業から多くの受講生が参加しており、講義や実習を通しての無菌製剤に関する知識習得をはじめ、受講生同士での情報交換・議論が出来る貴重な研修の場となった。COVID-19の影響により4年ぶりに対面での開催となった。本稿では、1日目に受講した講義内容と2日目に実施した実習内容を紹介する。

#### ■研修会プログラム

##### 1日目(講義)

場所：澁谷工業株式会社(大豆田本社)

1. Current Harmonized Compliance Requirements in Microbiology  
James E. Akers 先生
2. 無菌ハザードにおける品質と環境を保つ製品作り  
太田 正人 先生
3. 過酸化水素除染と OEL(封じ込め) 検証について  
渡邊 壮馬 先生  
松岡 智生 先生
4. 無菌調製設備について  
竹中 正司 先生

##### 2日目(実習と総合討論)

1. 乾熱滅菌テスト装置を用いて、バイアル瓶の品温測定実習(乾熱滅菌実習)
2. アイソレータを用いた実習、無菌試験実習(グローブ操作の体験)
3. 充填テストスタンドを用いて、バイアル瓶充填実習(質量流量計充填、重量充填)
4. 無菌設備の事例研究(パワーポイントを用いて)
5. 総合討論

#### ■講義

##### 1. Current Harmonized Compliance Requirements in Microbiology

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 先生より、無菌操作技術において考慮すべきことについて解説を受けた。最新のアイソレータや Restricted Access Barrier System (RABS) を使った高度な無菌操作は、非常に高い無菌保証レベル (Sterility assurance level : SAL) を達成することが出来るものの、厳密な SAL を求めることは分析的に不可能であり、無菌操作で包装までを行った製品の SAL は  $10^{-3}$  未満だと見なされている。一方、製品を最終滅菌できれば  $10^{-6}$  の SAL を達成することができ、これは非滅菌品の発生確率を 100 万分の 1 以下に抑制できることを意味する。法規制当局が最終滅菌を重視するのはそのためであり、医薬品開発において API および製剤が、熱や放射線照射に対して耐性がある・なしにかかわらず、これら最終滅菌の検討を注意深く実施することは必須となる。また、クリーンルームの汚染のほとんどは、クリーンルーム内部に由来する原因で発生しており、この汚染の 90% 以上は、病原性を否定できない物質の発生源であるヒトに起因する。規制当局が HEPA フィルタの完全性に懸念を持つことがあるが、最もよく使用される HEPA フィルタは  $0.3 \mu\text{m}$  の微粒子に対して 99.997 の捕集効率を持つため、作業員不在のクリーンルームでモニタリングを実施しても、空気中の汚染が検知されることは非常に稀である。

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こと、その一方で、法規制当局が最終滅菌を重要視する理由を理解した。環境モニタリング (EM) はデータ入手までに時間がかかり、また、検知能力も低いため EM のデータが想定範囲内であればすべてが安全であるという思い込みは誤解を招く可能性があるという言葉が印象的だった。微生物学的汚染の原因として水分を挙げており、水分検知

センサーに加え作業中周囲を注意深く観察し、リスクを共有することの重要性を学んだ。

## 2. 無菌ハザードにおける品質と環境を保つ製品作り

太田 正人 先生

澁谷工業株式会社バリデーション・品質本部 部長 太田 正人 先生より、無菌技術の基本的な考え方と最新技術について説明を受けた。近年、新薬の主流がバイオ医薬品になり、今まで以上に無菌製造システムの導入が増加傾向にあることが説明された。注射剤の製造(特に充填工程)のシステム要件として「製剤の無菌保持」および、「ハザードの封じ込め/洗浄性」が必要となった場合、これらを達成するために必要となる以下の4点について実機の図面・写真・動画を用いた説明を受けた。

- 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/適切な充填方法

作業時洗浄方法については動画での説明があり、アイソレータ内部に設置されているスプレーボールによる洗浄に加え、機械の裏側など洗浄が難しい箇所に対するハンドガンによる洗浄の様子を確認し、実際の洗浄操作について学ぶことができた。無菌ハザードアイソレータのリスクポイントとして、捕粒 HEPA フィルタの脱着トラブルによるブレイクを課題として挙げ、澁谷工業では HEPA フィルタをアイソレータ下部に設置することで容易なメンテナンス、アイソレータフレーム構造を大幅に見直し機械駆動部をバルコニー構造にすることで循環ダクトと一体化させ作業性の向上に加え省スペース・低コスト化に成功した。今回の講義により、無菌ハザード管理を成功させるためには、以下の6点が重要であることを学んだ。

- ① ハザードエリアの明確化
- ② 凍結乾燥品、液剤製品共に生産できる空調、差圧設計と管理
- ③ クロスコンタミを防止する手順と運用
- ④ 上記の考えを実現する機械構成
- ⑤ 設備の正しい運用とメンテナンス
- ⑥ 1次、2次封じ込めによる汚染防止

### 3-1. 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 技術 I 課 課長 代理 渡邊 壮馬 先生より、過酸化水素による除染方法

について説明を受けた。アイソレータと除染の定義について説明があり、アイソレータの設置環境は最低でも Grade D 以上、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必要があることを学んだ。除染の定義とは、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あり、そのレベルは一般に 6 LRV (Logarithmic Reduction Value : 対数減少) とされる。なお、滅菌の定義とは、再現性のある方法で SAL を  $10^{-6}$  以下にすること、あるいは 12 LRV 以上のオーバーキルとされる。6 LRV は生菌数  $10^6$  CFU の BI (Biological indicator) の全陰性を 3 回達成することで保証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。除染の方法として、過酸化水素が FDA に認可されており、PIC/S や ISO、無菌操作法指針などに記載されている。35%の過酸化水素水として使用され、ほかの除染法に比べ、除染効果が高く、毒性が低いことから一般的に採用されている。澁谷工業の HYDEC 除染方法は以下の順序で除染が進む。

- ① 昇温工程 (20 分)
- ② 注入工程 (20 分)
- ③ 除染保持工程 (30 分)
- ④ エアレーション工程 (40 分)

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 (Chemical indicator) の最低設置数は ISO により規定されているが、製品品質の観点と顧客のリクエストにより設置場所と数を決定する。BI をアイソレータのあらゆるところに設置することは Rogue BI の発生確率を高めるため得策ではなく、あらかじ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。真の「無菌」はアイソレータ除染だけでは成立せず、清拭・乾燥・除染・生産モニタリング・汚染リスク低減に対し、PDCA を回し取り組み続ける必要があると感じた。

### 3-2. OEL (封じ込め) 検証について

松岡 智生 先生

澁谷工業株式会社 微生物制御技術部 技術 II 課 課長 代理 松岡 智生 先生より、OEL (封じ込め) 検証についてについて説明があった。OEL (Occupational Exposure Limit : 職業暴露限界) とは、健康維持の観点からみて、作業者の暴露レベルを制限するために決めら

れる空気中の限界濃度であり、アイソレータをはじめとした封じ込め設備の性能は、この OEL を根拠として設定される。冒頭、封じ込め設備 (アイソレータ) について、無菌アイソレータと封じ込めアイソレータを比較した説明があった。無菌アイソレータは陽圧で管理され外部からアイソレータ内への汚染を制御している一方、封じ込めアイソレータは陰圧で管理され、アイソレータ内から外部への汚染をコントロールし、封じ込め検証で性能を確認している。2021 年 8 月に一部改正された GMP 省令により、交差汚染防止 (GMP) と産業衛生の観点から、近年、封じ込め設備 (アイソレータ) の需要が高まっている。澁谷工業では、2007 年に封じ込め用途のアイソレータ (秤量、乾燥ろ過) の製造を開始し、高速造粒機用・乾式造粒機用・流動層造粒機用・打錠機用・無菌ハザード用などの多様なニーズに合わせたアイソレータを製造し、それぞれに対し封じ込め検証を実施している。封じ込め検証は ISPE (日米欧のエンジニアリング、産業衛生、分析化学の専門家グループ) によって作成されたガイドラインで SMEPAC (Standardized Measurement of Equipment Particulate Airborne Concentration) と呼ばれており、この留意点として以下 3 点を挙げていた。

- ① 製薬機器の封じ込め性能を評価する。
- ② 測定結果は、OEL、もしくは作業者の安全に関連したそのほかの基準値と直接比較することを意図していない。
- ③ 測定結果は、交叉汚染や外部環境への負荷を評価するために直接比較するためのものではない。

封じ込め検証の結果は、あくまでも設備から環境への漏出飛散量を示しており、個人の暴露量 (OEL) ではないため、OEL は作業現場 (運用) を含めた全体でのリスクアセスメントであり個人暴露を評価する上での一助であることが理解できた。検証時の模擬粉体には水溶性が高く、安価で安全なラクトースが第一選択で API としては、アセトアミノフェン・ナプロキセン Na・インシュリン・リポフラビンが紹介されている。模擬作業についても適正な結果を得るために下記 3 点を挙げていた。

- ① 作業内容：可能な限り使用者が設定している機器およびシステムの典型的な操作手順に従う
- ② 作業時間：規定はないものの目標基準と模擬粉体の分析精度を考慮
- ③ 設備の運転状況：実運用で使用頻度の高い条件、換気回数が少ない条件 (N2 置換など)、低湿条件

#### 4. 無菌調製設備について

竹中 正司 先生

エンジニアリング本部 技術Ⅱ部 部長竹中 正司 先生より無菌調製設備について説明があった。この講義では、これまでに澁谷工業が納入した「飲料業界へのアセプティック充填システム」および、「高粘度製品の連続固液混合分散システム」の特徴について、図面および写真での紹介を受けた後に、注射水の製造、主副原料の秤量、調製、ろ過滅菌、充填という無菌製剤の基本的な製造プロセスに沿って設備の説明を受けた。

調製タンクの仕様について、加温が可能なジャケット付きのタイプは、タンク本体とジャケットとの伸びの差による繰返し応力作用で熱疲労による破損が起こる可能性があるため、設計時に破損の可能性がある場所をあらかじめ想定し、解析を行うと説明を受けた。タンクの洗浄性確認には、紫外線を当てると黄色く発光するリン酸リボフラビナトリウム水溶液を使用し、洗浄前後における変化について写真を用いて説明された。また、攪拌機には、攪拌軸を必要としないマグネット式と攪拌軸が貫通しているメカニカルシール式の 2 種類があり、それぞれの長所・短所についての説明を受けた。マグネット式は洗浄・滅菌に対するバリデーションが容易だが、小さい動力となるため高粘性の液体には不向きとなる。メカニカルシール型はその長所・短所が逆となる。

澁谷工業独自の設備として、ろ過滅菌と充填給液部を一体化したユニットの紹介を受けた。ろ過滅菌装置を充填工程のアイソレータ近傍に設置することで、ろ過滅菌フィルタ～充填機間が下り勾配でかつ最短距離でつなぐことができるため、配管ロスの極小化が可能とのことであった。最後にデータ管理システムについての説明があった。データインテグリティに対応したコンピュータシステムで、作業手順ミスの防止、記録書類の管理業務の効率化に加え電子署名や監査証跡に対応可能である。製造設備の最適化と共にデータ管理の重要性を改めて感じた。

#### ■実習

1. 乾熱滅菌テスト装置を用いて、バイアル瓶の品温測定実習 (乾熱滅菌実習)

乾熱滅菌テスト装置を用いて、バイアル瓶の品温測定を実施した。乾熱滅菌トンネル内の雰囲気温度とバイアル瓶底角部の品温を測定するため熱電対をセットし、リアルタイムモニタリングによりデータ比較を行った。洗浄後にバイアル瓶内および壁面の水分の有



第1回 実習風景

無により昇温の挙動が異なるなど、各測定箇所における品温データの特徴について学んだ。

乾熱滅菌トンネル内がバイアル瓶で満杯になるとき先頭部と後端部が室間差圧による風の影響を受けやすいため、熱が逃げやすく品温低下するため最後尾に押し枠を設置し対策していることを知った。

## 2. アイソレータを用いた実習、無菌試験実習（グローブ操作の体験）

アイソレータ内で模擬無菌試験の実習を行った。無菌試験は重要な試験であるが、アイソレータ内で実施すると可動域が制限され作業性が低くなる印象を受けた。作業者に合わせたグローブサイズの見直しや操作手順の熟練度に加え、アイソレータ内での使用が考慮さ

れた無菌試験用分析キットの選択も作業性に大きく影響すると感じた。

## 3. 充填テストスタンドを用いて、バイアル瓶充填実習（質量流量計充填、重量充填）

質量流量計充填と重量充填について、テストスタンドを用いた実習を行った。実際に充填量の調整および充填を行い、各充填方式の特徴や充填精度の差について学んだ。重量充填は製品の全数検査が可能である。ロードセルがアイソレータ内の気流の影響を受けないように設計上の工夫がされていた。薬液の充填量、充填精度、洗浄レベルに合わせた充填方式の選択があり、質量流量計充填と重量充填のハイブリット充填方法があることも知った。より良い製品の開発に向け、液切れがよく洗浄しやすさを考慮して製剤設計する必要があると感じた。

## 4. 無菌設備の事例研究（パワーポイントを用いて）

澁谷工業で生産に導入可能な生産技術全般について、実例や最新技術の紹介があった。近年では、アイソレータ、シングルユースの導入が増加傾向にあり、また、充填機においても約半数の設備で全数計量システムが導入されており、各社の医薬品製造における品質保証への意識が非常に高いと感じた。調製と充填設備を併せて導入することで液ロス低減を考慮した設計



第1回 集合写真

や、製造工程全体のデータの一括管理可能な管理システムについても紹介があった。設備ごとにメーカーや機種を選定した製造ラインとは異なり、全体設計して設備導入した製造ラインは、リークの可能性が高いグローブ数の削減と共に、製造機器面積がコンパクトになることで作業者の作業（製造・洗浄）効率の向上、結果的に高い品質管理が可能になると感じた。

#### ■おわりに

本研修会の講義および実習は、無菌製剤の製造に関する知識を深める貴重な機会となった。開発初期から製造を見据えた製剤設計を可能とするため、今後の研

修を通して各製造過程の特徴をさらに学びたいと思った。また、研修会に参加した方々との情報交換や討論は、自社だけでは聞くことが出来ない意見を伺うことができた。特に実習では、実際の設備や機器を用いた説明を受けた後に操作を行い、その結果を議論することができたため、より理解が深まった。第2回以降も積極的な交流を行いたい。

最後になりますが、ご多忙中ご対応いただいた澁谷工業株式会社の皆様、ご講義いただいた諸先生方、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、研修生を代表して感謝申し上げます。

## 第18期 無菌製剤教育研修会 第2回 – 無菌製剤製造の基礎知識と重要プロセスの パラメータ – 無菌医薬品製造におけるろ過滅菌技術と 環境モニタリング

竹島 里奈 科研製薬株式会社 CMC センター 製剤部

### 1. はじめに

2023年7月27日（木）に第18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」がメルク株式会社 Mlab コラボレーションセンターにてオンサイト/オンライン同時で開催された。本稿では、本研修会で行われた講義およびオンサイト受講者を対象とした実習の概要を筆者の所感を交えて紹介する。

### 2. 講義概要

#### 2.1 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

液体ろ過滅菌の保証には、滅菌用フィルターの有効性を示す必要がある。フィルターメーカーでは、一般的な条件下でのバクテリアチャレンジ試験（BC試験）にて除菌性能を保証している。ユーザーがフィルターの使用前に除菌性能を維持していることを確認する方法（完全性試験）として、バブルポイント試験（BP試

験）およびディフュージョン試験（DF試験）があり、その基準値はフィルターメーカーでBC試験との相関性を確認して設定されている。実際の無菌医薬品の製造において、製品特有の条件下（フィルターが実液で湿潤しているなど）で完全性試験を実施する場合、その条件下での除菌性能を担保するため、実液でのBC試験に基づいて設定された基準値で判定する必要がある。本講義ではBP試験とDF試験について、各々の原理について説明いただいた。各試験法の手順については、後述する実習にて手動と全自動の2方式を体験した。

#### 2.2 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

気体ろ過フィルターは主に製造設備の給気および排気に適用され、製品だけでなく、環境や作業員への汚染防止を目的としている。気体ろ過フィルターの材質は疎水性が適しており、インラインで使用されること

から複数回使用可能な耐熱性や機械的強度が求められる。気体ろ過フィルターの古典的な完全性試験ではフィルターの湿潤液にイソプロパノールやエタノールを使用する必要があり、コスト面や作業者の安全性の課題、残留物のコンタミネーションのリスクがあった。そこで、水を用いたハイドロコア試験が開発された。ハイドロコア試験ではフィルター一次側を水で満たした状態で加圧し、水圧によってプリーツが圧縮されることで生じた空間の容積が規定値以下のときフィルターの完全性が保証される。本試験法はフィルター孔内には水が浸入しないため乾燥が不要である利点があり、インライン試験に適している。

### 2.3 シングルユース技術による無菌充填工程の実例

メルク株式会社

小野 なつみ 先生

少量多品種の医薬品製造や交差汚染リスクの低減に適しており、製造ライン洗浄の省略や滅菌時間の短縮による生産稼働率の向上が期待できるシングルユースシステム(SU)を活用した医薬品製造が増加している。メルク社製SUは完全性試験装置を接続することが可能であり、排気および排水ラインも設計されているため、フィルターのフラッシングから完全性試験までを全てインラインで実施可能である。また、PIC/S GMP Annex 1において要求されている多段ろ過やPUPSIT(使用前滅菌後の完全性試験)にも対応しており、フィルターを含むSUがメーカーで滅菌された状態で納品されることから、使用前の完全性試験がPUPSITに相当するとの説明であった。SUの操作手順は、後述する実習にて実物を用いて解説いただいた。

### 2.4 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

ろ過滅菌におけるバリデーションでは①微生物捕捉性能、②完全性試験、③化学的適合性、④Extractables & Leachablesについて評価が必要である。①および②の評価は2.1項に記載した通りであり、③および④は、フィルターおよびSUの選定において重要となる。③では、選定したフィルターが実液と接することで変性するリスクが低いことを評価し、それを文書化する必要があり、一般的には実液を用いて確認する機会が多い。④Extractablesについて、メーカーのデータベースを活用できるが、データが不十分な場合には、

薬液の組成やpHに基づいて選択したモデル溶剤を用いて試験を行う。Extractablesの評価結果から患者の安全性リスクが認められた場合には、実液を用いてLeachablesを評価する必要がある。

### 2.5 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

本吉 正幸 先生

2022年9月19日付でPIC/S GMP Annex 1が発行され、多段ろ過やPUPSITに関するガイドラインが示された。多段ろ過にはリダンダントろ過と2段階ろ過の2つの方法があり、その目的は異なる。リダンダントろ過では2つの連続した滅菌フィルターでろ過を行い、後段が完全性試験に不合格だった場合に、前段の完全性を証明することでバッチロスを低減することができる。2段階ろ過は、ろ過前から充填までに中間製品タンクを挟み、その前後にろ過を行うことで汚染リスクを低減することが目的であり、完全性試験は2段共に合格することが必須となる。EUではろ過滅菌による無菌性保証に対する要件が厳しく、多段ろ過およびPUPSITが必須要件になることがあることなど、各極の規制の違いについても解説があり、医薬品の新規製造ラインの立ち上げにおいては、昨今のガイドラインの動向や海外展開を鑑み、将来求められる規制に適合する製造方法を確立する必要があると考えられた。

### 2.6 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

山本 明典 先生

無菌製造設備には、設備、作業員、容器など潜在的なコンタミネーションリスクがあることから、製造環境の清浄度を管理する必要があり、環境モニタリングはそのための手法である。また、日局では18局から環境モニタリングに関する記載が削除され、現在はPIC/S GMP Annex 1を参照することとなった。グレードAの環境下の許容基準は、日局17では一定面積または時間に対して1 CFU未満であったが、PIC/S GMP Annex 1では菌の生育を認めないと定められており、より厳しい基準となった。無菌環境下において、ヒトは高リスクな汚染源であることから、作業員の動作や更衣に関しては適切に教育を実施し、定期的なモニタリングによって管理することが重要である。



第2回 実習風景

### 3. 実習概要

#### 3.1 液体ろ過滅菌フィルター完全性試験実習・手動による試験

DF 試験および BP 試験を手動で実施した。各試験は、水で湿潤したカートリッジフィルターをハウジングにセットし、一次側に加圧タンク、二次側にチューブを接続後、空気の加圧によって発生する気泡を採取または確認することで実施した。DF 試験では1分間に発生した気泡を採取することによりディフュージョン流量を測定し、その値が基準値以下であればフィルターの完全性が保証される。BP 試験では、一定の圧力から10秒毎に10 kPaの昇圧を繰り返し、各圧力における気体の発生状態を目視にて観察した。気泡の発生は昇圧と共に激しくなり、バルク（速く連続的な気泡の発生）が確認された直前の圧力値（バブルポイント）が基準値以上であればフィルターの完全性が保証される。手動の試験法は時間と人工が必要であり作業効率が低いことに加え、BP 試験は目視による判定のため、判定結果に個人差が生じる可能性がある。現在は全自動完全性試験機を用いた方法が一般的だが、手動試験を経験したことで、完全性試験の原理および各試験法の違い、判定基準の考え方を理解することができた。

#### 3.2 自動完全性試験機のデモンストレーション

DF 試験および BP 試験について、メルク社製自動完全性試験機 Integritest<sup>®</sup> 5（以下、IT5）を用いて実施した。ハウジングにセットしたカートリッジフィルターの一次側に IT5 を接続し、DF 試験と BP 試験を連続で実施するプログラムを実行した。各試験の測定

結果は自動で算出され、基準値に基づいて完全性の有無が判定される。試験中に手動操作は不要であり作業効率が良く、作業員の手技に関わらず正確に判定される。なお、PES（ポリエーテルスルホン）のような一次側、二次側で孔径が非対称膜なフィルターでは BP 試験よりも DF 試験にて判定することが推奨されるとの説明があった。完全性試験に関する実習を通じて得た学びは、実務におけるフィルターの材質に合わせた試験法の選択および完全性試験の結果に対する考察に役立つものであった。

#### 3.3 シングルユース充填技術のデモンストレーション

SU におけるフラッシング～充填前までの操作についてデモンストレーションが行われた。フィルターは2段階ろ過仕様で接続されており、フラッシングは2段同時に実施された。エア抜きラインには、バック及び排気用フィルターが取り付けられており、閉鎖系で排気排水が可能である。また、二次側には、気体/液体に対応したろ過滅菌フィルターを装着することにより、完全性試験及びフィルターの乾燥時にもラインの無菌性が担保される構造であった。フィルターの湿潤は1段階目から順に行い、湿潤させたいフィルター以降の配管をコックで閉塞し、フィルターに圧力をかけることでフィルター膜全体を湿潤させた。デモンストレーションは湿潤までであったが、その後は SU に組み込まれた自動完全性試験機にてフィルター完全性試験を実施した後、ろ過を実施するとの解説であった。SU の実物を見学したのは初めてであったが、複数のバッグおよび配管のコックの開閉などは手動操作であ

ることから、詳細な SOP を作成し、写真や動画を用いた教育を行うなど、誤操作が発生しないよう配慮する必要があったと感じた。

#### 4. おわりに

本研修では、講義と実習を通じて、ろ過滅菌による無菌医薬品製造におけるフィルターの特徴や完全性試験の原理、製造工程のバリデーションについて深く理解することができた。また、PIC/S GMP Annex 1 に記載された多段ろ過や PUPSIT に関して解説いただき、近年注目されているシングルユースシステムに関して

も、無菌性保証の考え方や操作方法についてデモンストラクションを交えて解説いただいた。基礎から最新のトレンドまでの内容を含む研修であり、無菌製造工程の設計や改善、トラブルシューティングに必要な知識を得ることができ、大変有意義な研修会であった。

最後に、本研修を開催いただいたメルク株式会社 Mlab コラボレーションセンターの皆様、興味深い資料と実習をご準備頂いた講師の皆様、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にご心より御礼申し上げます。

## 第16期 半固形製剤教育研修会 第1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— 「半固形製剤の商品開発、経皮吸収の基礎と活用、 半固形製剤の物性評価」

米満 崇広 株式会社三和化学研究所 CMC 研究所

#### 【はじめに】

半固形製剤教育研修会では、若い技術者を対象とし、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、工室設計および製剤設備のエンジニアリングなどの知識を習得することができる。近年は新型コロナウイルスのためオンライン形式のみで開催されたが、本年度は対面形式の実習が復活し、座学だけの回のオンライン形式とあわせて、ハイブリッドでの開催となった。また、交流会も企画され、講師の先生方および研修生同士のネットワークも構築できる。

2023年6月15日に開催された第1回では「半固形製剤の商品開発、経皮吸収の基礎と活用、半固形製剤の物性評価」と題して3名の先生方にオンラインにてご講演いただいた。以下に講演内容を報告する。

#### 【講義】

##### 1. 半固形剤の商品開発

講師：興和株式会社

兼子 真紀 先生

開発部目線からの経験内容に基づいて一般用医薬品

(OTC 医薬品)を中心に商品開発の流れについて紹介された。

##### 1.1 企画立案

情報収集では、地道に無料の情報源を利用することが多い。特に生の声を重要視しており、有料でも POS データ (レジのデータ) や自社主催の消費者調査を実施する。生の声から想定外の使用方法やアイデアが見出されることもある。

##### 1.2 製品コンセプト作成

「誰に？」ということを具体的に設定することで、製剤、容器、デザイン、価格および販売ルートなど全ての要素の決定時に迷わないというペルソナマーケティングの考え方がある。

##### 1.3 製剤設計

部署間のコミュニケーションのための工夫点を多く紹介された。コストなどの前提条件はしっかり伝えるようにしている。定量化が難しい使用感には、人の感覚の違いによって誤って伝わらないよう官能評価による定量化 (QDA 法) を用いる。QDA 法では、言語化できるすべての項目 (のびの良さや高級感など) を挙げて、各項目を取り出し、入手が容易な基準製剤を相対