

4. おわりに

最終包装形態として患者様のもとへ届けられるPTP包装だが、その工程においては均一な厚みのポケット形成、シートカールの対策、異物検査の精度等といった面に高品質な医薬品包装を担保する技術が詰められていた。また連続生産に関する技術は将来的な安定製造といった面から、高品質な医薬品の提供に貢献する可能性の高い製造技術であると理解できた。包装技術・

連続生産技術によりこれからも高い品質管理下における安心安全な医薬品の提供が持続的に実現可能となると期待された。

最後に、本講義でご講演頂いた CKD 株式会社、第一三共株式会社、エーザイ株式会社の講師と関係者の皆さま、ならびに実りある研修会をご開催頂いた一般社団法人製剤機械技術学会の関係者の皆さまに、心より感謝を申し上げます。

第18期 無菌製剤教育研修会 第3回 液剤検査装置・充填機の基本性能 第4回 凍結乾燥の基礎技術とバリデーション

植月 勇貴 武田薬品工業株式会社 CMC ワクチン技術研究部

1. 概要

2023 年 9 月 15 日 (金) および 16 日 (土) に、第 18 期無菌製剤教育研修会の第 3 回目および第 4 回目が開催された。本稿では、シンテゴンテクノロジー株式会社にて開催された第 3 回目、共和真空技術株式会社にて開催された第 4 回目の講義および実習内容について報告する。

2. 第3回 液剤検査装置・充填機の基本性能

2.1 講義内容

2.1.1 注射製剤充填設備

シンテゴンテクノロジー株式会社
山口 剛司 先生

充填ラインの基本構成と各装置の方式について説明を受けた。シンプルでスリムなデザインをコンセプトに各ステップの装置をモジュール化することで、様々な容器形態（アンプル、バイアル、シリンジ、カートリッジ、タブ&ネストなど）や、多種多様な医薬品（水同様薬液、高粘度薬液、タンパク製剤、懸濁薬液、低温・高温薬液、結晶化製剤など）に対応可能な設備を実現している。

充填方式には、シリンジで定容積を直接押し出すピストンタイプ、チューブ内の薬液をローラーで押し出すペリスタタイプ、加圧した薬液をバルブの開閉で管理する圧送タイプがあり、圧送タイプには時間で制御するタイムプレッシャー、流量で制御するマスフロー、重量で制御するロードセルなどの制御方法があ

る。打栓方式、搬送方式なども同様に様々な方式があり、製剤特性と品質管理項目、生産計画（勤務シフト、生産品目、切替）などを考慮して適切に選定することが必要であり、機械の特徴を理解することが製剤技術者にも求められていると感じた。

2.1.2 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

注射剤の内容液異物が問題になる理由、目視検査と自動検査との比較、自動異物検査装置の測定原理および自動検査に必要な技術について学習した。

トレーニングを積んだ検査員は 50 μm レベルの異



第3回 講義風景

物まで検出可能であるが、時間経過とともに検査精度にバラつきが生じる。自動異物検査装置では常に一定の検査精度を維持できるが、あまり厳しい設定で評価すると誤検出が増加する。

現代では、カメラの解像度は十分向上しているため、様々な色や形の異物を如何に画像に取り込むか、画像をどのように解析して判定するかの設定が重要であり、反射光、透過光、背景色、撮影角度や距離などを調整する照明技術並びに検査領域と判定方法および判定基準を設定する画像解析アルゴリズムが重要である。

2.1.3 サプライヤーの適格性評価サービス

シンテゴンテクノロジー株式会社

橋本 龍哉 先生

直近で改訂のあった EU-GMP Annex 1 のポイントと機械導入時にサプライヤーが提供できる活動についての説明を受けた。

サプライヤーでの GMP GAP 分析は設備開発に活かされており、近年では新しい容器完全性試験機としてレーザーヘッドスペースアナライザーや全数検査装置を導入した充填機が開発されている。また、設備導入においても科学的根拠に基づくリスクベースアプローチが求められており、計画フェーズの充実が重要になりつつある。URS の段階でその要求事項の背景にある事情（目標製品品質プロファイル (QTPP) や GMP、生産性など）も含めてユーザーとサプライヤー間で共有することが質の高いコラボレーションに繋がると学んだ。

2.2 実習内容

2.2.1 充填動作とパラメータ

充填時の液はねは充填量不良や打栓不良の原因となるため、充填針を液面の上昇に合わせて動作させることが理想的である。本実習では設定されたポンプのパラメータ（吐出タイミング、吐出速度/時間）に対応する充填針の移動パラメータを探索した。実際にどのパラメータを変更するとどうなるかを予測しながら実機を操作する中で、それぞれの設備の 1 サイクルの動作を 360°で示す基準時間の考え方とそれぞれの時点の高さを設定することで時点間の移動速度を制御していることが感覚的に理解でき、機械への親近感が増した。

2.2.2 検査技術

異物混入が不明な 5 本のサンプルに対し、目視検査、半自動検査（手動でセットし下からの照明とスピ

ンを操作できる装置）、自動検査を実施し、それぞれの長所と短所について体験し、研修生間でディスカッションを行った。

大きい異物は浮遊しにくく沈みやすい、小さい異物は動きが速い、気泡は液面へと上昇する、白系異物は黒背景、反射光が見やすいなどの特徴が観察され、講義内容についての理解が深まった。

3. 第 4 回 凍結乾燥の基礎技術とバリデーション

3.1 講義内容

3.1.1 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

凍結乾燥とは、低温低圧化で水を水蒸気へと昇華させる技術であり、熱分解や酸化を防止しつつ、形状を維持したまま乾燥させることができる。一方で蒸発乾燥と比較して高いコストが必要となるため、最適な条件設計が重要となる。

一般的凍結乾燥プロセスは、温度を下げて対象となる製剤溶液を結晶化させる凍結工程、低温下で減圧し氷晶を水蒸気として取り除く昇華乾燥（一次乾燥）工程、凍結時に氷とならず溶質成分に取り込まれた不凍水を除く脱湿乾燥（二次乾燥）工程で構成されている。凍結工程には、搬入、予備冷却、凍結、アニーリング、再凍結のステップがあり、庫内温度と時間のパラメータおよび添加剤で、形成する氷晶のサイズとその均一性、溶質成分の結晶の物理的特性を制御し、乾燥効率や固体安定性への影響を管理している。一次乾燥工程では、棚温度、真空度、時間のパラメータで昇華速度と製品温度を制御し、コラプスの発生抑制と乾燥コストへの影響を管理しており、熱移動および状態変化を科学的に解析することが求められる。二次乾燥工程は、不凍水を取り除き、目的の水分値まで乾燥させる拡散脱着のステップであり、一般に一次乾燥工程よりも高い棚温度が必要になる。高温・長時間の乾燥では有効成分の類縁物質を増加させる可能性があり、低温・短時間の乾燥では残留水分値を許容値まで低減できない可能性がある。

本講義では、凍結乾燥における Quality by Design の考え方（重要品質特性 (CQA)、CQA に影響を与える重要物質特性 (CMA)、重要工程パラメーター (CPP) の特定）、プロセス設計の標準化、デザインスペースのアプローチについて、膨大な知識と豊富な経験を整理した結果を一例としてお示しいただき、一流の製剤技術者の思考に触れることができた。

3.1.2 凍結乾燥過程とバリデーション

共和真空技術株式会社

細見 博 先生

製剤の商用化に向けた設備導入とバリデーションに関して、実例を交えてラボスケールから変動する要因と検証時の注意点についての説明を受けた。

ローディングタイミングや乾燥庫内温度分布のバラつきおよび、過冷却状態から凍結が始まるタイミングが不規則であることが原因で、熱履歴に差が生じ、氷晶のサイズが異なることがある。乾燥庫壁面からの輻射熱や庫内の気流、棚やトレイ内の位置の違いや余白、隣接するバイアルの状況により熱の伝わり方が異なるため、昇華速度が不均一になることがある。

バリデーションを実施する際は、上記ケースを踏まえ、庫内最上段、最下段の四隅、中央段中央部、コールドスポット、ウォームスポットなどのワーストポイントで測定し、棚単位で全数バイアルを仕込む、実液サンプルの周りはプラセボサンプルで囲むなど、可能な限り実製造を反映した状態で行うことが重要であること。また、凍結乾燥サイクルに必要な時間、温度、圧力は幅を持って検証・設定することが求められていると述べられた。同じ品質の製品を一樣に製造することの難しさとバリデーションの重要性を理解した。

3.1.3 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

凍結乾燥機に求められる各種法規制・ガイダンスとともに、乾燥庫内へのローディング、乾燥後の復圧やフィルター管理、使用前後の洗浄・滅菌などの副次的な工程に関する設備構造や検証方法について学習した。

乾燥前の製品は半打栓状態であるため、グレード A 環境下で取り扱わなければならない。その対応方法は台車搬送方式（無菌室）とコンベア方式（アイソレータ）に大別される。台車搬送方式ではトレイを直接手作業で出し入れしている、開放式のトレイ台車を使用している、HEPA 台車の差圧管理が不十分であるなどの観察事項が査察時に挙げられている。製品と作業者を隔離でき且つ高いレベルでリスク管理できるアイソレータが査察官に好まれるトレンドがあると理解した。

凍結乾燥後について、大気圧に戻す際に製品内に空気が流入するため、無菌フィルターを通して復圧する必要があり、そのフィルターは乾燥庫内とともインラインで滅菌でき、定期的に完全性試験を行うこと、乾燥庫にリークが無いことをバッチごとに確認すること

などが、近年の査察での観察事項に挙げられていることを説明された。

洗浄・滅菌（定置洗浄（CIP）・定置滅菌（SIP））に関しては薬液調製設備等と同じくデッドレッグや勾配、排出口の位置など洗浄・滅菌がし易い構造が求められる。凍結乾燥機には棚板やフレキシブルチューブ、ノズル、油圧シリンダ、溶接ベローズ、コールドトラップなどがあり構造が複雑であるため、洗浄、滅菌の難易度をよく認識した上で洗浄・滅菌手順を定めることが求められるが、残留物が製品へ混入するリスクを考えると必ずしも直接接液する設備と同じ管理である必要はないと述べられた。

3.2 実習内容

3.2.1 電気抵抗によるコラプス温度測定

コラプスとは、一次乾燥中に品温が上昇し凍結部分が溶解する現象で、有効成分の失活やケーキの形状不良の原因となっている。本実習では固相と液相の電気抵抗の違いを利用して、固相から液相が生じる温度を測定することでコラプス温度を特定した。

3.2.2 凍結乾燥顕微鏡実習

温度調整機能と脱圧機能を搭載した顕微鏡を用いて極小スペースで凍結乾燥が進行する様子を画像にて確認した。過冷却から凍結が一気に進む様子、外側から乾燥が進んでいく様子、コラプス温度で融解、溶解が始まる様子が確認できた。また、観察されたコラプス温度は、電気抵抗測定法にて算出した温度とほとんど同じであった。本法は 2 μ l の極少量のサンプルで確認できるため、試料が貴重な場合に有用である。

3.2.3 凍結乾燥機操作、機構説明

実機による各機能の構造説明と自己凍結という現象を見学した。金属トレイに入った水が減圧するに従い、室温で沸騰を始め、その気化潜熱により氷となる様子を観察し状態変化と熱の移動を体感した。また、乾燥の終点を探るための品温測定のセンサー取り付け作業について実習した。凍結部、昇華面は温度が低いが既乾燥部は温度が上昇することを測定するため、バイアル底に接触しないギリギリのところに設置する必要があることを学んだ。

3.2.4 自動ローディング、密閉式凍乾機と凍結乾燥規格

ローディングに関して作業者の介入を最小限にする



第4回 グループに分かれての実習風景

ための無人搬送台車 (AGV) による自動ローディングやアイソレータによるコンベア搬送のウィークポイントとして、広い無菌エリアや洗浄・除染が必要なが課題として挙げられる。

今回見学させていただいた密閉型 (ICS) 凍結乾燥機は充填された薬液を凍結乾燥するのではなく、凍結乾燥した粉体を充填する方式であり、無菌的な搬送を容易にすることで上記課題を解決する設備であった。本設備の凍結乾燥庫は円筒型のチューブであり、薬液をスプレーして壁面に凍結させた後に減圧乾燥する仕様であった。先にチューブ表面に氷膜を形成し、その上に薬液を凍結させる工夫をすることで、昇華時に乾燥体とチューブ表面の間に隙間を作り、チューブ壁面へ

の付着を防止している (アイスライニング) との説明を受けた。本方式は、ASME BPE (American Society of Mechanical Engineers) の凍結乾燥機の規格にも認められており、粉体充填と共に凍結乾燥製剤の新しい製法のスタンダードになる可能性を感じた。

3.3 凍結乾燥機組立工場見学

実際に出荷する凍結乾燥機の組立や工場出荷前検査 (FAT) を実施している工場を見学した。36 m³ 以上の大型設備がわずか数か月間で組み上がり、試運転、FAT を経て、解体、出荷されていく動画を見せていただき、そのスピードに驚いた。また、5 S が行き届いたきれいな環境で作業されており、汚染防止への配慮を感じた。

4. 全体の所感

受付時から温かく丁寧にアテンドいただいたおかげで、心理的安全性が確保されており、初心者でも質問しやすく、活発なディスカッションができた。また、先生方のご経験やメーカーのノウハウを惜しみなくご教授いただいたおかげで、充填・検査、凍結乾燥に対する基礎を習得するとともにその奥深さに興味を抱くことができた。

5. 謝辞

最後になりますが、経験や知識が浅い若手にも分かりやすく、また未来につながるような研修会を対面形



第4回 集合写真

式で開催いただいたシンテゴンテクノロジー株式会社の皆様、共和真空技術株式会社の皆様、ご講義頂いた先生方、ならびに貴重な学習の機会をご提供くださ

った製剤機械技術学会の皆様に、研修生を代表して心よりお礼申し上げます。

第16期 半固形製剤教育研修会 第3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— 「経皮吸収の基礎と活用、貼付剤の製剤設計、 半固形製剤の安全」

鷲 敬明 シミック CMO 株式会社 製剤開発センター

1. はじめに

2023年8月8日に第16期半固形製剤教育研修会の第3回目がリモートにて開催された。第3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—「経皮吸収の基礎と活用、貼付剤の製剤設計、半固形製剤の安全性」であり、各先生方にご教授頂いた。

(1) 貼付剤（パップ剤・テープ剤）の製剤設計

岩手医科大学
山内 仁史 先生

(2) 半固形製剤における製剤学的評価

帝京平成大学
山本 佳久 先生

(3) 医療現場における半固形製剤の使われ方

帝京大学ちば総合医療センター
飯塚 雄次 先生

(4) 半固形製剤の実践製剤設計と商品開発の展望

東京理科大学
稲木 敏雄 先生

2. 貼付剤（パップ剤・テープ剤）の製剤設計

岩手医科大学 薬学部 日本薬剤学会 事務局
山内 仁史 先生

2.1 外用剤、貼付剤の分類

貼付剤はパップ剤とテープ剤に分類される。パップ剤は湿布に用いる外用剤であり、基剤に水溶性高分子を用いる。特徴として、多量の水を保有でき、患部の冷却効果を有していることが挙げられる。テープ剤は基剤に油脂性高分子を用いる。特徴として、非常に薄

くて軽く貼付部位が目立たないこと、伸縮性と粘着性に優れ稼働部位にもフィットすることが挙げられる。

2.2 インドメタシンパップ剤の有用性

インドメタシン製剤について、膝関節症の改善度をパップ剤と経口剤で比較したところ、改善度は同等であった。また、VAS（視覚的アナログスケール）において評価した結果でも、パップ剤と経口で同等であった。一方、経口剤では主な副作用は消化器症状や精神・神経系症状であるのに対して、パップ剤では発赤、掻痒、発疹であり、発現率は経口剤と比較して低い。インドメタシン製剤において、副作用が経口剤と比較して軽微である点において、パップ剤が有用であるといえる。

2.3 パップ剤、テープ剤の製造、品質管理、製剤評価

テープ剤に用いる接着剤にはゴム系、アクリル系、シリコン系があり、薬物溶解性、液体成分の保持能力、薬物との相互作用を考慮し、適切な接着剤を選択する。

製造工程（膏体調製→塗膏→裁断→包装）において注意すべきポイントの例として、塗膏工程では残留溶媒試験が必要になる。製剤の評価として放出試験、ボールタック試験、ピール試験、プローブタック試験があり、ボールタック試験はヒト皮膚への粘着性の参考として評価される。

投与部位から体循環血流に吸収されて薬効を発揮するケトプロフェンパップ剤について、製剤評価につい