

製剤機械技術学会 第15回 GMP 技術勉強会報告 15th GMP Technical Study Group

中川 礼一
Reiichi NAKAGAWA

アズビル株式会社 ビルシステムカンパニー EPS 事業推進室
Environment Particle Solution Department, Building System Company, Azbil Corporation

■ はじめに	精製水によるリンスの場合、菌の増殖の懸念から床などの室内の消毒を、基準を設けて実施する必要がある。
製剤機械技術学会 GMP 委員会 DB 分科会主催の GMP 技術勉強会が、2023 年 2 月 17 日（金）にオンライン形式で開催された。DB 分科会では、GMP の知見を深めることを目的として勉強会を年 2 回開催している。第 15 回となる今回は、「固形製剤の洗浄バリデーション：機器の洗浄」について、株式会社パウレックの大谷 茂義 氏を講師に迎え講演いただいた。以下に講演の概要を報告する。	2-2 洗浄しにくい原料と部品など 洗浄しにくい原料とは、必ずしも溶けにくい、あるいは溶けやすいということだけではなく、排液に残り乾燥後に固着するものもある。従って洗い流すことが基本となる。 洗浄しにくい部品とその洗浄のポイント： 流動層造粒機の製品容器スクリーン⇒高圧洗浄機で洗い流すことが有効である。洗浄後の目視確認、スワブの使用、接薬面積の計算など各社が取り組んでいる。 振動篩過機のスクリーン⇒高圧洗浄が有効であるが、洗浄時にシール部分を破損する可能性がある。洗浄後、指で触って破損が無いことを確認する手順を追加する。シール部分については洗浄水が残る場合があるので、立てかけて乾燥し、最後に圧空で飛ばす。高薬理製剤のコンテナの中には、高圧洗浄、ブラシ洗浄が容易なウェッジワイヤーのスクリーンが採用されているものがある。 空気輸送管においては管の形状により固着物の洗い残しが発生しやすい。形状にあった固有の治具を検討する必要がある。 洗浄用具について 洗浄の基本は水を流しながらブラシで擦ることである。しかしながら、洗浄用具が異物混入あるいは器具
■ 「洗浄バリデーション 機器の洗浄」	
第 1 章 洗浄作業とバリデーション	
洗浄作業はバリデーションの検討と異物混入防止、交叉汚染防止を同時に考える必要がある。	
洗浄バリデーションの定義	
品質に影響を及ぼす設備、器具について洗浄作業が有効成分及び洗浄剤などの除去に対して有効であることを確認し、文章化すること。	
第 2 章 製剤工程の洗浄作業	
2-1 洗浄用水と製造用水	
洗浄に硬水を使用することの多い外資系企業ではグローバル基準として、5 μm 程度のろ過フィルタ通過後の水で洗浄後、精製水によるリンスを実施している。	

に傷をつける原因となる場合がある。比較的使いやすいものは網で包んだスポンジである。使用後は市水で洗浄し、絞って乾燥保管することを標準作業手順書(SOP)に明記する必要がある。	高速攪拌造粒機：重いブレードを取外す必要がある。ベッセルの底の排水が難しい。オイルシールを分解する必要がある。
洗い流す洗浄が有効でない場合： 洗浄の基本は洗い流すことであるが、原料によっては洗い流すだけでは洗浄しにくいものがある。例えばエチルセルロース被膜の場合、水に不溶なため、洗剤あるいは溶剤を使用することになるが、できる限り使用しない方法として以下の手順で洗浄する：	流動層造粒機（古い機種）；溝とパッキングの間隙の水分が乾燥しにくい。洗浄の確認ができない。HEPA フィルタがある場合、菌の増殖の可能性はある。
1) 1 Lot ごとに洗浄する。	バグフィルタ：崩壊剤などが残る可能性があり、完全洗浄ができない。接葉面積が計算できない。
2) 熱水に浸す。	
3) 硬いナイロンブラシで擦り洗いを。	排気ダクト：洗浄排水が内壁に垂れる。ウイスキーが固着する。
4) 残った部分についてはエタノールを浸みこませた布巾で拭きとる。	バスケット型押し造粒機：隙間に洗浄水が浸みこみ生産中の擦れで黒い汁がでることがある。
2-3 使用する洗剤 水で洗浄が可能であれば洗剤を使用しないのが良いが、使用する場合は、以下を考慮する：	2-6 整粒・混合工程 整粒機および混合機の洗浄時の問題点を以下に挙げる：
1) 吸収毒性がないことが保証されていること	混合機：洗浄水の圧力が 20kg/cm ² を超えると配管ゴムから異物が発生する。
2) クリーニングバリデーションで残留洗剤が測定できること	湿式・乾式コーミル：上軸受けの洗浄確認がしづらい。
3) グローバルで使用され、一般的に知れ渡っている洗剤であること	フィッツミル：古い機種の場合、回転シャフトとナイフが一体化されていない、これらを分解し、洗浄する必要がある。
4) 洗剤の成分分量を変更する場合は、洗剤メーカーに文書で連絡することを契約しておくこと	アトマイザ；フィッツミルと同様の問題に加えてスクリーンの固着物の除去をどうするかが問題となる。
洗浄剤の選択基準を制定しておくことが必要である。例えば、グローバルな洗剤を採用することが、選択基準となる。	整流器：どこまで分解して洗浄するかを SOP に示す。分解不十分な場合、固着物が除去されないことがある。
2-4 秤量と作業室の洗浄作業 可能な限り室内で洗浄を実施する。器具乾燥機でパンチング板が採用されている場合、乾燥しやすいように傾斜した波板に変更する。	
2-5 造粒乾燥工程 機器毎の洗浄時の問題点を以下に挙げる。 バーチカルグラニュータ：金属束子は使用できない。 双軸または単軸練合機：軸受け部分の洗浄および洗浄確認が難しい。	2-7 打錠工程 打錠機の洗浄時の問題点を以下に挙げる： 接葉面積の算出について：機種、部品セット方法、製品などで異なる。明確な算出基準がない。

2-8 コーティング工程	3-4 Clean-in-Place (CIP) と Wash-in-Place (WIP)
コーティング工程の洗浄時の問題点を以下に挙げる： パンチング板の裏面について接薬面積として考慮するか、否か品質管理者は考慮すべきである。	CIP と WIP のニュアンスが海外と日本で異なるように思う。海外の CIP は、洗浄バリデーションで適合することで保証ができるためそのまま、乾燥後、別の製品の生産が可能となる完璧な洗浄で分解後の部品洗浄が不要。日本の CIP はそこまでの洗浄は求められていない。

第3章 洗浄バリデーション

3-1 洗浄バリデーションと生産のワーストケース

洗浄バリデーションの成立は、洗浄方法の SOP と連動する必要がある。SOP は生産 Lot 数と生産後放置日数を想定した、ワーストケース（洗い難さ）を考慮して作成する。

質疑応答

チャット機能にて実施した。質問とその回答について、参加者にメールにて連絡した。

3-2 手作業洗浄の再現性

製造指図記録書は製品ごとに作成するため製品情報が含まれる。SOP は装置ごとに作成する。受託会社の場合、機密保持の観点から SOP に製品名などは記載しない。

■ おわりに

今回の勉強会には、製薬企業、エンジニアリング会社、装置メーカーなどから、261 名の参加があった。これは当勉強会の過去最高の参加者数である。機器の洗浄バリデーションに多くの関心が寄せられていることを改めて認識した。講演は、豊富な資料と具体的な事例で説明いただき、大変理解しやすい内容となった。最後に、講師の株式会社パウレック 大谷 茂義 氏に厚く御礼申し上げます。

3-3 再現性のある洗浄システム

再現性のある洗浄システムの構築にはマニュアル洗浄から自動化洗浄への切り替えの検討が必要である。

紙面づくりに参加しませんか！（原稿等の募集）

「製剤機械技術学会誌」編集委員会では、紙面のさらなる充実を図ることを目的として会員各位から以下の原稿を募集しています。一般社会動向や本会関連動向、製剤機械技術に関連して日ごろ感じていること、本誌を見た感想、また紙面を飾るイラスト・写真等々、なんでも結構です。どしどしお寄せください。寄せられた原稿は下記の指針に従い編集委員会で採否を検討し、採用原稿は適宜本誌に掲載させていただきます。

【募集内容】

1. オピニオン（会員の声）：従来から募集しているものです。日ごろの皆様の意見をお寄せください。刷り上がり 1/2 から 1 頁以内。タイトルを付けて提出してください。
2. ショートコーナー：本会に関連する話題（本誌記事に関するコメントも含む）、思いなどを簡潔にまとめたもので、刷り上がり 1/4 から 1/2 頁以内。専門技術用語の解説、Q & A 集なども含む。
3. Book review：本会会員に有益と思われる新書、成書の紹介、読后感等。刷り上がり 1/4 から 1 頁程度。
4. 会告：本会主催以外の関連学会やセミナーなどの案内。刷り上がり 1 頁以内。
5. 会員企業からのご案内（新設）：会員企業主催のセミナー等の案内。刷り上がり 1/4 から 1/2 頁以内。
6. イラスト・写真：本会会員オリジナルのイラスト、絵、写真など。印刷は白黒になります。たとえば歴史的な製剤機械や建築物、人物の写真にタイトルまたは逸話を添えて。必ずしも製剤機械技術に関連しない趣味の写真でも可。

【投稿規定】

1. 投稿資格者：本会会員であること。
2. 文字数またはスペース：刷り上がり 1/4 頁とは 400 字程度、1/2 頁とは 800 字程度に相当する。
3. 採用の可否：原稿は随時受付、採用掲載の可否及び掲載箇所・時期は編集委員会が決定する。投稿者の氏名は希望によりイニシャルも可。編集委員会により一部修正またはタイトルを付加することがある。採用された場合には、投稿者にその旨を連絡する。
4. 原稿料及び著作権：採用された場合、薄謝を進呈する（会告および会員企業からのご案内を除く）。また著作権は製剤技術学会に属する。
5. 投稿先：製剤機械技術学会誌 編集委員会： e-mail：info@seikiken.or.jp