

密閉型チューブ式凍結乾燥システムの開発

Development of Integrated Closed System for Lyophilization

細見 博

Hiroshi HOSOMI

共和真空技術株式会社 技術本部技術部

Technical Dept, Kyowa Vacuum Engineering, Co., Ltd.

■要旨

密閉型チューブ式凍結乾燥機は、従来の棚式凍結乾燥機では実現が困難であった異物の排除・無菌保証・高活性医薬品の封じ込めも容易に実現し作業員の安全性も確保される。凍結乾燥の物理的挙動も大気圧下での薬液流下凍結を実現したことによりトレイ・バイアルと同様になり、製剤性状の同等性も検証されている。無菌室の面積も飛躍的に小さくなり、イニシャルコスト・ランニングコスト共に大幅な削減が見込まれる。また、アイスライニング技術の利用による乾燥物付着問題の解決により高回収率が達成できた。さらにインラインでの密閉系粉砕回収が実現できたことから本装置が無菌製剤生産ラインに組み込まれ、今後の無菌の連続製造の可能性も見えてきた。ここでは、本システムの構造・機構・凍結乾燥メカニズムについて説明する。

■ Summary

The ICS lyophilizer is able to solve the difficult subjects such as exclusion of foreign matters, sterile guarantee and containment of hyperactive API to protect workers from exposure, with which have not been easy to deal by the conventional shelf type lyophilizer. Freezing the formulated bulk solution in a manner of downward flow under atmospheric pressure made it possible that the physical behavior during lyophilization process and the quality of drug products become the same as those with the conventional shelf type lyophilizer. The aseptic area required, then, becomes so small that the initial and running costs can be drastically reduced. The use of ice lining technology solves the adhesion of the dried products on the surface of the tube to allow high recovery rate. By equipped with the in-line milling system, the ICS lyophilizer could be integrated to the continuous manufacturing system for sterile products. Here, the structure and mechanism of this equipment, and lyophilization process using this system are explained.

1 はじめに

近年、無菌製剤の連続製造プロセスについて議論がされるようになったが、棚式凍結乾燥機を使用したバイアル（アンプル）・トレイでの乾燥には以下の問題点が指摘されており、解決するために多大な努力が費やされたが問題解消に至らない点が数多く存在した。

- ① 内部に構造物が多く、結合部・摺動部等洗浄および滅菌の困難な箇所がある。
- ② 搬送時や棚板に製品を挿入する際の移動・摩擦

による異物混入の懸念。

- ③ 開放系での操作であり、高活性製剤・ハザード物質の封じ込めが困難。

これらの問題点を解決するために、アイソレータ接続型棚式凍結乾燥機の採用が増加しているがいまだに滅菌（除染）対応などの懸案事項も多く、密閉系の連続式凍結乾燥装置が望まれている。その要望に対応したのが、密閉型チューブ式凍結乾燥機（Integrated Closed System for Lyophilization：以下「ICS 凍結乾燥機」）である。

■ Keywords ■ lyophilization, sterile, aseptic, closed system, continuous, manufacturing

2 無菌製剤の連続製造

P.V.Arnun^{1),2)} の記述にあるように、連続したプロセスでの無菌製造が以下のように焦点になっている。

- ① 固形製剤の場合と同様に、連続無菌製剤製造にも製造経費の削減やプロセスの変動が低減できる利点がある。
- ② 連続無菌製造では、出来高増加が 100 ～ 400% となり、クリーンルーム環境維持費や保全費を含む製造経費全体が大きく減少した。
- ③ 無菌製剤の製造はチューブの中で実施する。
- ④ 技術的にはクリーンルームが不要になる。米国 FDA や EU の薬事規制当局は、連続無菌製剤製造法で製造される製品の品質と安全性にみられるいくつかの長所を理解し始めている。

ここにあるように調液から分注、凍結乾燥、粉碎までをチューブの中で一貫して実施することにより、棚式凍結乾燥機では困難であった無菌製剤の連続製造が行え、医薬品および作業者の安全性が飛躍的に向上する。

3 ICS 凍結乾燥機の開発履歴

薬剤の付着問題を解決したアイスライニング技術と多段凍結法を利用したシェルチューブ式凍結乾燥機(アイセル)が 1987 年に開発したが、残液・洗浄性等の問題が解決できず生産機への導入は実現しなかった³⁾。

真空中への薬液スプレーによる凍結乾燥機も実験されたが、真空中への噴霧の際の水分蒸発による自己凍結作用の突沸により組織が破壊されたり、本来の水からの昇華作用を利用した凍結乾燥とは異なる乾燥状態になることが観察された。このため多くの凍結乾燥製剤では、品質保証や均一性の確保が困難であり実用化は見送られた。

その後、従来のシェルチューブ式凍結乾燥機(アイセル)にも利用したアイスライニング技術と大気圧下での薬液流下を利用し、直立した単独のチューブに薬液を凍結するシステムの構築を始めた。これによりバイアルやトレイでの凍結乾燥製剤と同様の、予備凍結から乾燥に至る一連の凍結乾燥工程を密閉系内で再現できる 1 本当たり 15 リットル処理のチューブを 2 本連結したプロトタイプ装置が 2001 年に完成した。数々の製薬会社の協力を得てプラセボや実液のテストを重ねてチューブ毎の同等性や無菌性の保障も確認され、装置改良を加えた後にテスト用装置として 2008 年に納入された。生産設備としては 2015 年に設置されて、

現在稼動している。

4 システムの構成と運転工程⁴⁾

4.1 システム構成

ICS 凍結乾燥機は下記の装置で基本構成される。

- ① 液ろ過フィルタと 1 組 (2 個) のスプレー回収タンク、流下スプレーノズルからなる「薬液 (アイスライニング水) 供給システム」
- ② 棚式凍結乾燥機では棚板と容器に相当する、均等に凍結させるための特殊なジャケット構造を持った 1 本当たり最大 15 リットルを処理する「乾燥チューブ」
- ③ 乾燥チューブ下部に設置されチューブ内部の乾燥体を気体輸送に適した大きさに粉碎する「粗粉碎装置」
- ④ 乾燥チューブ内で昇華し発生した水蒸気をコールドトラップに導く「主管・主弁」
- ⑤ 昇華した水蒸気を再凝結して真空度を維持する「コールドトラップ」
- ⑥ 粗粉碎装置から運ばれた乾燥体を再粉碎し粒度分布を整える「微粉碎装置 (CS 解砕機)」
- ⑦ 微粉碎された粉末をサイクロンで回収する「回収装置」

これらのシステム構成を Fig. 1、実機概要写真を Fig. 2 に示す。

装置内部は粉碎装置も含めての全てが配管・円筒容器およびサニタリーバルブだけで構成されており回転・摺動・振動・駆動部が一切なく、無塵性の保証が容易である。

Fig. 3 に最大 4 リットル処理、Fig. 4 に最大 1 リットル処理の少量テスト用 ICS 凍結乾燥機を示す。

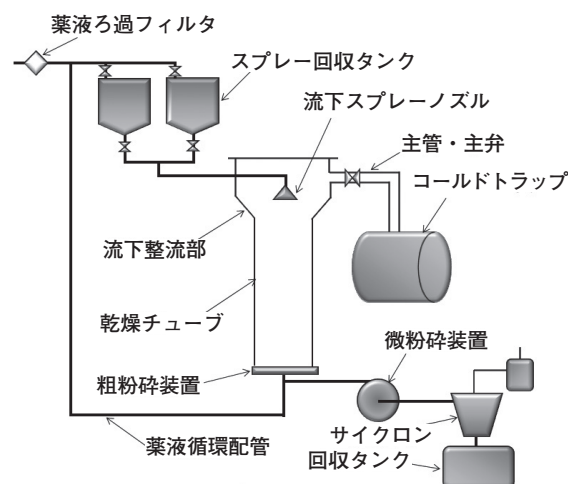


Fig. 1 ICS システム構成図

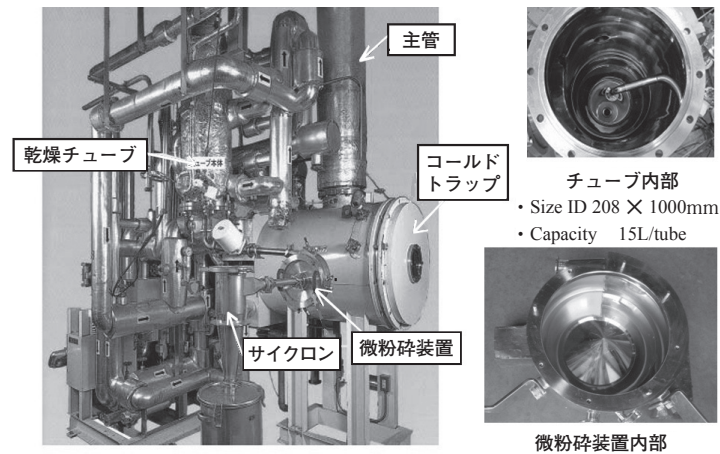


Fig. 2 ICS 凍結乾燥機

4.2 運転工程説明

① アイスライニング工程

チューブへの薬液付着を防止するために乾燥チューブ内面に薄い氷の膜を生成する準備工程である。まず精製水（WFI）を液ろ過フィルタを経由してスプレー回収タンクに注入し、無菌エア圧により流下スプレーノズルから薄膜状に吐出する。予備冷却し、温度制御した乾燥チューブ内に精製水を流下凍結させることにより、厚さ 2 mm 程度の均一な氷の薄膜を形成させる。

② 薬液凍結工程→予備凍結

アイスライニング工程と同様に、調液された薬液をスプレー回収タンクに注入し、チューブ内に流下凍結することによりアイスライニング層の上に薬液の凍結体が形成される。この際、流下後の未凍結薬液は薬液循環配管を通り他方のスプレー回収タンクに差圧を利用して送られる。一方のタンクが空になるとバルブを切り替えて他方のタンクから再度流下凍結し、これを

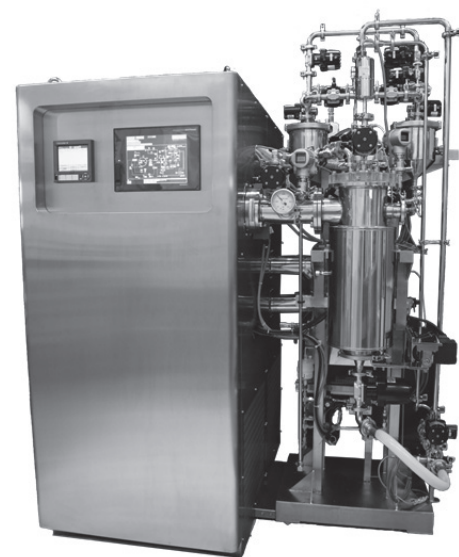


Fig. 4 1L 処理試験機

繰り返すことにより未凍結薬液が無くなるまで乾燥チューブ内部に流下凍結を続け、連続して予備凍結工程を所定時間実施する。

③ 乾燥工程

薬液が十分に予備凍結されたら庫内を真空排気し、乾燥工程に移行する。乾燥工程ではチューブ温度を適切にコントロールし、コラプス（薬液崩壊）が起らないように加温する。昇華した水蒸気は主管・主弁を通過してコールドトラップに移動し、冷却プレートで再凝結されることにより真空度を維持する。乾燥が進行すると最終的にはアイスライニング層の水が昇華される。薬液部分は固形分があるために竹輪状の乾燥体を形成するが、アイスライニング層は水だけであるので乾燥後は何も残らず、乾燥チューブ内面と乾燥体の間には隙間が空いた状態となる。



Fig. 3 4L 処理試験機

④ 復圧工程→粉碎工程

製品の乾燥が確認されたら、無菌エア（又は窒素）でチューブ内を大気圧に戻した後に乾燥チューブ下部に設置された粗粉碎装置のノズルから無菌エア（又は窒素）を吹き出すことにより竹輪状の乾燥体を下部からダルマ落としのように順次粉碎し、下流側に気流輸送する。

⑤ 製品回収

乾燥チューブから気体輸送された乾燥物は微粉碎装置で整粒され、サイクロンで回収容器内に収缶する。

尚、粉碎が不要なバルク乾燥の場合には、粉碎装置の無い構造でチューブ下蓋を開いて一括回収することも可能である。

5 アイスライニングおよび流下凍結の利点

5.1 アイスライニングの概要

アイスライニングは棚式凍結乾燥機でトレイ等の容器に凍結乾燥体が固着してしまうことを解決するために開発された。通常、薬液は容器に直接注入されて凍結させるが、薬液注入の前に水だけの氷の薄膜を生成し、その上に薬液を凍結させる。

凍結乾燥終了後に氷は消滅するので、乾燥体と容器の間には隙間が生じて製品固着が起らない（Fig. 5）。

Fig. 6 はチューブ内にアイスライニングを行わなかった場合の写真である。乾燥体は強固に固着して自然落下では回収出来ず、器具を使用してかき落としても製品残留が起こる。一方、Fig. 7 はアイスライニングを行った場合の製品自然落下後の写真である。金属の光沢面が見えるように一切の付着物はない。このようにアイスライニングは製品の回収率と異物混入のリスクが飛躍的に改善された技術であり、トレイによる凍結乾燥でも運用されている。

5.2 アイスライニングによる凍結状態の改善

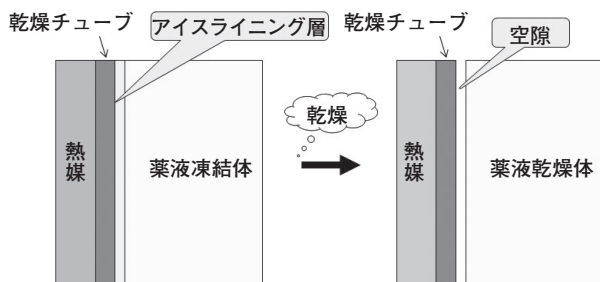


Fig. 5 アイスライニング概念

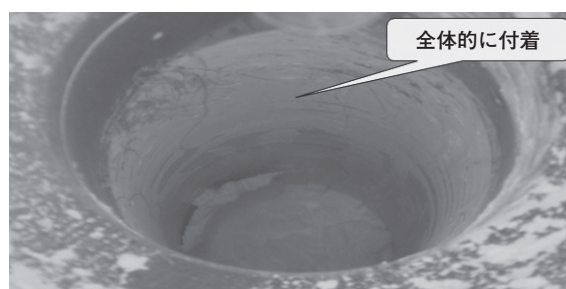


Fig. 6 アイスライニング効果無し

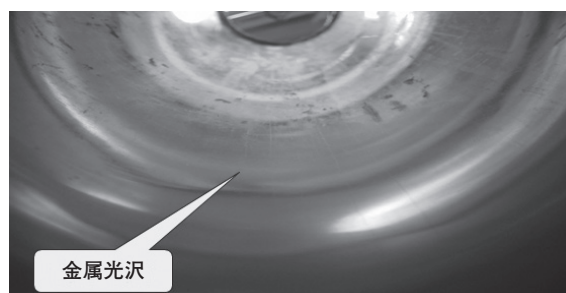


Fig. 7 アイスライニング効果有り

通常、薬液は容器内で過冷却を起こして瞬間的に不規則に凍結するために、氷晶の構造の制御が困難である。棚温度を正確且つ均等に制御してもバイアルやトレイ等の容器底面の形状による熱伝導の違いや、乾燥庫内の置き場所によって対流や輻射熱等の条件が大きく変わってしまい、氷晶は不規則に成長し、乾燥時の水蒸気移動抵抗の大きい凍結体になる場合が見受けられる（Fig. 8）。

アイスライニングを行った場合、薬液はチューブ内に形成された氷の内面を流下しながら凍結するために、氷の核の上に薬液の凍結層を積み上げるように霜柱状に氷核が成長する。このため水蒸気移動抵抗の少ない凍結乾燥に適した理想的な氷結晶を形成できる（Fig. 9）。

5.3 流下凍結の利点

乾燥チューブ内に均等に凍結層を形成するには、適切にチューブ内壁を温度コントロールしても通常のスプレーノズルによる噴霧では困難であった。そこで特

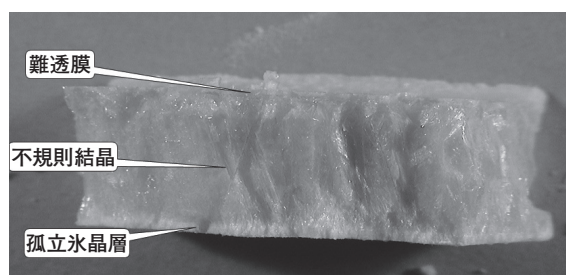


Fig. 8 アイスライニング効果無し

殊形状のスプレーノズルで薄膜状にスプレーした液を乾燥チューブ上部のロート部で整流して、適切に温度コントロールされたチューブ内面に均等な膜厚で流下させることにより、上下・円周方向共に均一に凍結する方法が確立された。この凍結工程は従来の棚式凍結乾燥機で容器を使用して凍結させた場合と同様に大気圧下で行われるため、バイアルやトレイ内部で凍結した場合と同様な氷結晶の成長過程となる。これに対して真空中へ薬液を噴射した場合には、過去の実験結果から水の蒸発による自己凍結作用が起こり薬液組成に影響がでる可能性があることが観察された。大気圧下での流下凍結では薬液の組成変化を起こさないことも利点である。懸念されたチューブ上下の濃度分布もほぼ均等になり製剤への影響がないことも確認された⁵⁾ (Fig.10)。

6 無菌管理エリアの縮小

従来の棚式凍結乾燥機の無菌バルク（60 L/Batch）製造時の無菌エリアの概念を Fig.11 および Fig.12 に、実機写真を Fig.13 に示す。

半打蓋状態のトレイをコンベア・自動搬送装置等で搬送して凍結乾燥機に挿入した後に無菌ろ過した薬

液を充填し、凍結乾燥を行う。

トレイ搬送から薬液分注、乾燥庫内で打蓋を行うまでは解放状態での操作であるので、広いエリアをクラス A の無菌室内で操作する必要がある。

次に ICS 凍結乾燥機のエリアの概念を Fig.14 および Fig.15 に、実機写真を Fig.16 に示す。薬液調整か

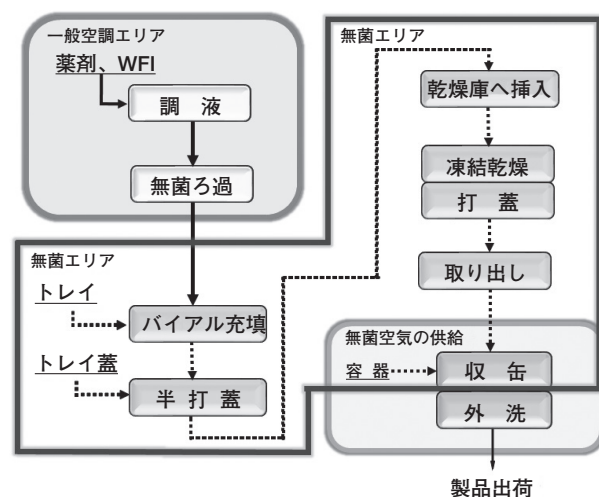


Fig.11 従来の棚式凍結乾燥機の作業エリア

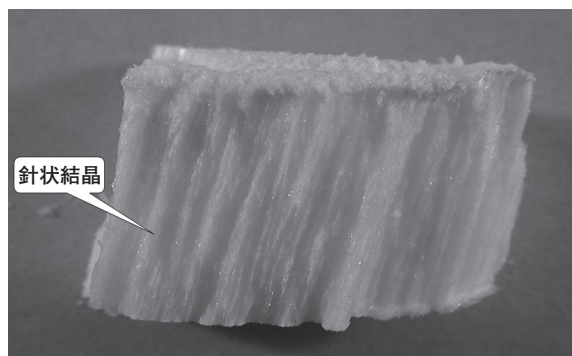


Fig.9 アイスライニング効果有り

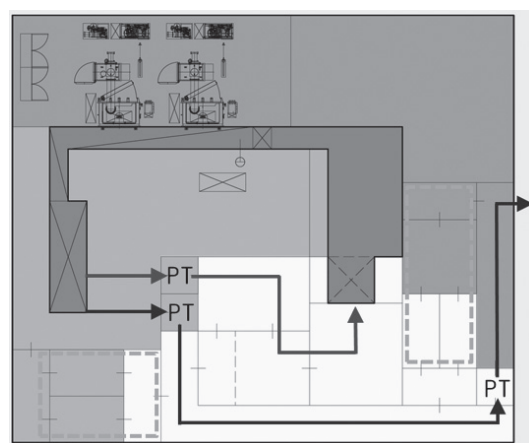


Fig.12 棚式凍結乾燥機配置図

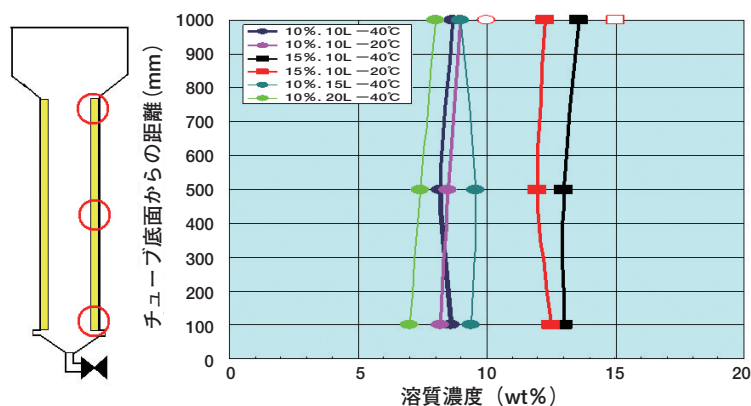


Fig.10 凍結部位による濃度変化（マンニトール 10%及び 15%）

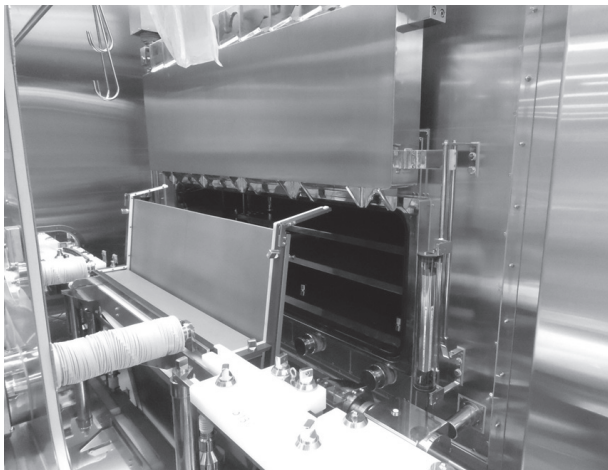


Fig.13 棚式凍結乾燥機導入機器

ら凍結乾燥、粉碎、回収までを一貫して密閉チューブ内で実施するために基本的には無菌室は不要となり、粉末製剤を分注する箇所のみを無菌又はハザード管理するだけで良く、クリーンルームの建設と維持管理のコストが飛躍的に低減できる。Fig.16は改修部のみをアイソレータ化し、一般空調の機械室に設置した実機導入例である。仮にインラインでC、SIPが可能な密閉系粉末充填機に直接配管で接続できれば、理論的にはクリーンルームは一切不要になる。

7 洗浄、滅菌

前述のように、本システムは給液設備から粉碎装置まで全ての構成機器が配管・円筒容器およびサニタリーバルブで構成されており、内部には一切の可動部や構造物が無いために棚式凍結乾燥機と比較して格段に洗浄性が良く、洗浄方法も滴水・流通・循環等の方

法により配管内を洗浄することと同様に行え、アルカリ洗浄による不活化や洗浄バリデーションも容易である。

滅菌についても同様にピュアスチームを流通させることで蒸気滅菌が容易に出来る。内部に構造物が無く棚式乾燥機と比較して装置の熱容量も少ないため、滅菌昇温時間および冷却時間共に短くなりエネルギーコストも削減できる。

8 プロセスシミュレーションテストの対応

凍結乾燥機は真空状態での運転状態が長く、外部からのリークによる保証をする必要があるが、培地充填でこれを確認しようとする真空状態で培地が凍ってしまい培地としての役割を果たせなくなってしまう。このため、棚式凍結乾燥機では棚冷却は+5℃程度で、減圧も若干の陰圧にするのみで工程運転の流れを再現しているだけである。減圧ー復圧を繰り返すことによ

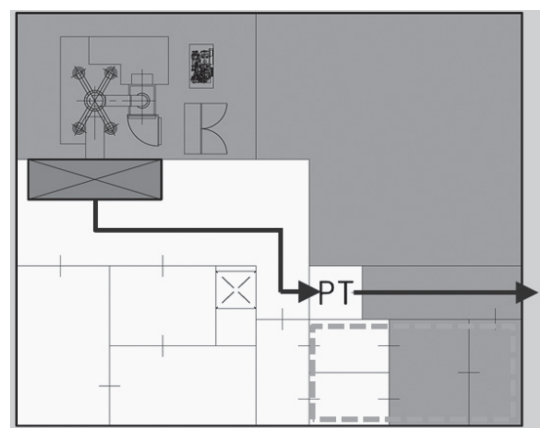


Fig.15 ICS 凍結乾燥機配置図

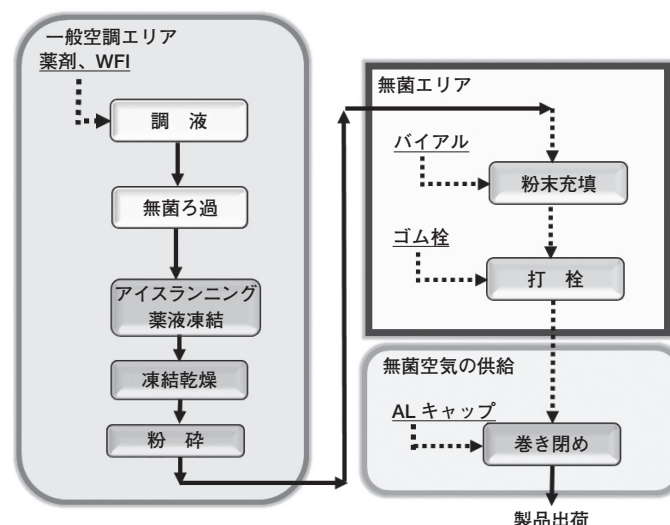


Fig.14 密閉型（チューブ式）凍乾機の作業エリア

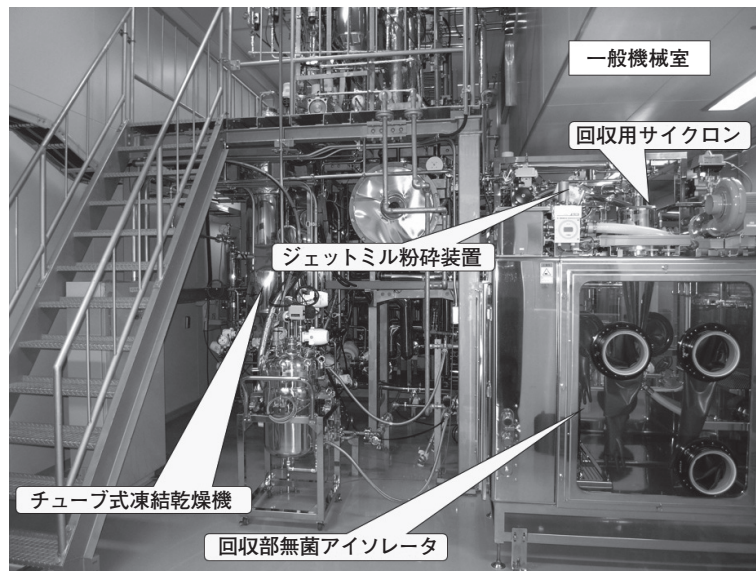


Fig.16 ICS 凍結乾燥機導入機

り、真空から大気圧への復圧時の流入気体体積を合わせることを行う場合があるが、完全性試験で復圧フィルタの健全さを毎バッチ確認している装置ではあまり意味の無い行為になっている。凍結乾燥中の汚染原因として懸念されるのは真空状態で保持している間の外部リークによるものであるが、本来の凍結乾燥工程ではなく、真空状態でない擬似的なプロセスシミュレーションでしか確認できなかった。

ICS 凍結乾燥機の場合は密閉系での操作であるので、まずプラセボを凍結乾燥した後に、粉碎回収した容器内に培地を大気圧下で薬液供給システムから乾燥チューブを経由して注入し、容器ごと培養試験にかけられる。プラセボの凍結乾燥は通常の凍結乾燥と同じプログラムで行うので、本来の凍結乾燥工程の再現が可能で、他設備と同様にワーストケースでのプロセスシミュレーションテストが行える。

9 封じ込めの対応

近年、バイオ製剤など高活性医薬品の対応要求が多く、作業員の被曝を最小限にすることやコンタミネーションを最小限にするために、棚式凍結乾燥機でも封じ込めアイソレータの接続や CIP によるアルカリ洗浄等で対応しているがその構造上、洗浄および滅菌（除染）のバリデーションには困難がともなう。

ICS 凍結乾燥機は前述のように洗浄・滅菌が容易で、コンタミネーションのリスクが飛躍的に低減できる。又、真空容器であるので毎バッチの真空によるリークテスト工程で漏れ検査をしており、陰圧管理での封じ込めにも対応し作業員の安全性確保が出来ることも

に、外部からの汚染に対しても保証が容易である。

10 凍結乾燥機システムの規格・規制について

凍結乾燥機に関する法規制は、JIS 規格はもとより GMP や無菌操作法でも明確に示された物は無く、何を指針にして良いかの判断が困難であったが「ASME-BPE 2014 年度版」⁷⁾ で初めて、「凍結乾燥機」単体として項目が制定された。しかし、ここには棚式凍結乾燥機の記述しかなく、他のシステムは認められていない状況であった。そこで 2015 年 1 月の ASME-BPE 委員会の場において ICS 凍結乾燥機の紹介をしたところ、その先進性が認められ改定要望書を出すように提言された。その後、2015 年 9 月の委員会で承認され、今年 10 月に発行された 2016 年版⁸⁾ では「棚式以外の凍結乾燥機も認める」一文が追加されることになった。ここでは「棚式以外の凍結乾燥機」と記載されているが、実際には「ICS 凍結乾燥機」のことを示している。

尚、ASME-BPE 規格は米国の規格ではあるが、その主要メンバーは世界各国の各分野から集まって形成されており、事実上のグローバルスタンダードになっている。

11 終わりに

密閉型チューブ式凍結乾燥システムの優位点を、現行の棚式凍結乾燥機との比較を交えて説明した。異物の発生を抑え、各種の汚染源から容易に隔離できることにより、製品の安全性を飛躍的に高められ、また同

時に作業員の保護も出来る。無菌性の保証に関しても当社の組み立て工場内の一般環境でも、薬液供給システムから製品回収容器まで一貫したシステムとして培地充填によるプロセスシミュレーション試験に合格した。これらの先進的な優位点が認められ2009年度新機械振興賞の経済産業大臣賞も受賞している⁶⁾。

現在も製薬会社の協力により実液およびプラセボによるテストを繰り返し、改良と解析を継続している。本システムが医薬品、作業員と環境の安全性向上の一助になれば幸いである。

参考文献

- 1) P.V.Arm, The potential of sterile manufacturing, Pharm Tech, 32(9), September, 2008
- 2) PHARM TECH JAPAN, 24(2), 2599, 2008
- 3) 小林正和, 冷凍, 63(730), 49-57, 1988
- 4) 池田康博, 斎藤正志, 密閉系凍結乾燥システム, 製剤機械技術学会誌, 15(1), 43-50, 2006
- 5) Akira Kusai, Evaluation of Innovative Integrated Closed System (ICS) -Lyophilizer for Preparation of Sterile Drug Powder, ISPE Annual Meeting, 2007
- 6) 池田康博, 斎藤正志, 細見博, 第7回新機械振興賞受賞者業績概要, 一般財団法人機械振興協会, 2009
- 7) J. Ankers, M. Pelletier, P. D. Stumpfoka 他, ASME BPE-2014 SD-5.4.1 Lyophilizers/Freeze Dryers, The American Society of Mechanical Engineers, 2014
- 8) J. Ankers, M. Pelletier, P. D. Stumpfoka 他, ASME BPE-2014 SD-5.4.1 Lyophilizers/Freeze Dryers, The American Society of Mechanical Engineers, 2016

