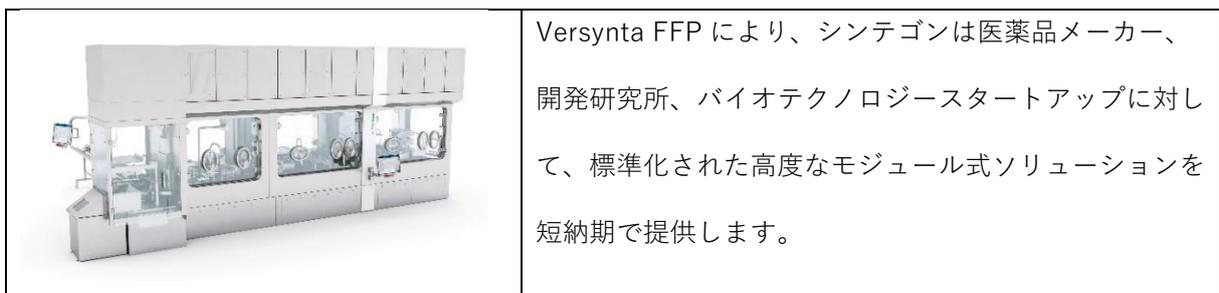


液剤の充填

## 小バッチとマイクロバッチは医薬品プロセスをどう変えているか

「より高レベルで、よりいっそう、より速く」——この原則は、特に医療分野で長い間不変の原則とされてきました。医薬品と言えば大量生産がここ数十年にわたり業界の基準でしたが、今日、病気との戦いでは個別化治療がますます重要な役割を果たし始めています。個別化治療で使用する医薬品は一般的にきわめて高価であり、研究開発に多くの力をかける必要があります。同時にこれらの医薬品においては、変化する要求に対応しながら小バッチおよび微小バッチを柔軟に処理できる新たな機械のコンセプトに関しても、高レベルの研究開発が必要です。



医薬品産業は劇的に変化しました。わずか 10 年前には、多くの医薬品研究企業および医薬品メーカーは、大規模バッチで製造される大型新薬や伝統的な医薬品に注目していました。もちろんこれらの医薬品は、現在も人々の健康に重要な貢献をし続けています。その中には、血液希釈薬や鎮痛剤、インスリンなど、ドラッグストアの棚に欠かせない存在になっているものもあります。これらの医薬品は 24 時間稼働のラインで製造されており、30 メートルもの長さのラインも存在します。精巧なプロセス技術および包装技術のおかげで、このような大量生産は当面確実に続くでしょう。

## 大型新薬から ATMP へ

それでも、病気治療のために治療法がますます個別化される状況では、考え方を考える必要があります。今日では、生命を脅かすようないくつかの疾患を治療したり、少なくとも進行を遅らせたりするために、特別な、多くの場合個別化された薬剤が利用できるようになりま

した。細胞および分子のバイオテクノロジーは、医薬品製造に革命をもたらしました。かつては高速で処理量の多い生産ラインが最も求められていましたが、現在はますます多くの製薬企業が、生産要件や充填要件が大きく異なる少量医薬品の開発と商業化に投資しています。細胞治療や遺伝子治療、生物工学により製造された組織製品などの先進治療医薬品（ATMP）がますます普及していることは、医薬品産業が着実に専門化し始めていることを示しています。これらの医薬品は、大規模なラインで製造されることはありません。それに替わる、一般に小バッチ生産として知られている方法が注目されています。

「小バッチ」という用語の正確な定義は、ICH ガイドラインには明記されていません。しかし、米国 FDA はジェネリックの非経口薬について回答を示しています。「産業界向けガイダンス、ANDA：原薬および医薬品の安定性試験、質問と回答（Guidance for Industry, ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products, Questions and Answers）」によると、小バッチは計画された最大の商業用バッチサイズの少なくとも 10%、または充填量に応じて 15,000 個ないし 60,000 個未満の容器で構成されます<sup>1</sup>。臨床試験に使用される非経口薬の場合、バッチサイズは数千個にまで減少します。自己細胞治療のような高度な専門治療の場合、バッチはさらに小さくなります。1 人の患者に必要な容器は、平均して 5～10 個程度です。

<sup>1</sup> FDA: Guidance for Industry. ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products – Questions and Answers, May 2014.



人間の介入は、依然として医薬品汚染の主な原因となっています。こうした介入を減らす、または無くすには自動化が不可欠です。

**可能な限り低い不良率で最高の柔軟性を**

開発段階にある細胞治療や遺伝子治療の数は増加しています。これは、ATMP の重要性を強調するものです。従来の高速な機械では、もはやこれら新製品の要件を満たすことはできません。しかし、これらの小バッチ、またはさらに微小なバッチを経済的に生産するにはどうすればいいのでしょうか？ 製薬企業と患者の両方を満足させるために、製造ラインはどのように動作すべきなのでしょう？ここで最も要求されるのは、柔軟性です。

ATMP の製造では、多種多様な製品を、バイアル、シリンジ、カートリッジといったさまざまなサイズやタイプの容器に充填する必要があります。シングルユース技術は洗浄バリデーションにかかる労力とコストが不要なので、これらのバイオ医薬品を柔軟な方法でハンドリングや処理するために特によく使用されています。柔軟性に関するもうひとつの基準は、医薬品製造装置のカスタマイズに必要なフォーマット部品を減らすことです。これにより、フォーマット変更に長い時間をかける必要がなくなります。さらに、これらの微量製造では製品収率を最大化すること、または不良品を少なくすることが必要です。一言で言えば、あらゆる製品損失を避けなければいけません。

### **自動化で安全性をさらに高める**

人間の介入は、依然として医薬品汚染の主な原因となっています。こうした介入を減らす、または無くすには自動化が不可欠です。例えば、FDA は 2004 年の時点で、「無菌処理に使用される機器の設計にあたっては、無菌操作での作業員の介入の数と複雑さを制限すべき」と要求しています。さらに FDA は、「ロボット工学を始めとする技術の使用などによって他のプロセス工程を自動化すれば、製品へのリスクをさらに減らすことができる」と述べています<sup>2</sup>。適切な技術の使用により、無菌充填は、長期的には人間中心の生産から完全に自動化された生産へと発展するでしょう。

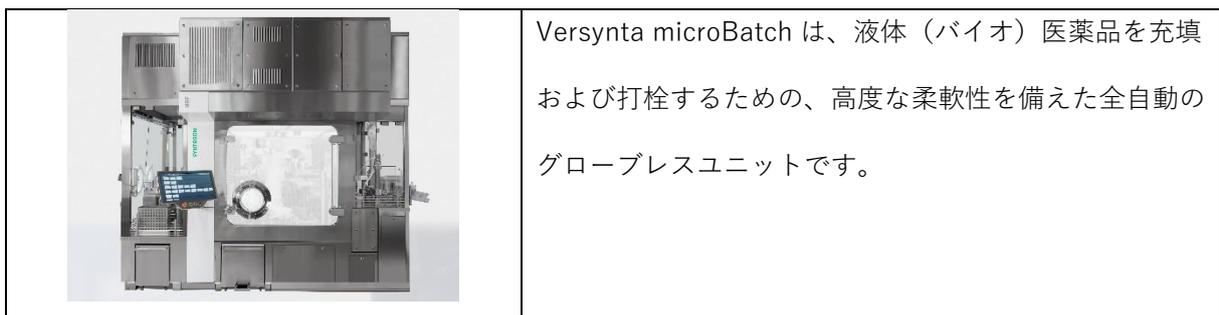
この変化はすでに本格化しています。例えば、アイソレーター内の容器がロボットアームによって充填ステーションや、その後の巻締ステーションに運ばれる場合、汚染リスクは何分の 1 にも減少します。また、ロボットを使えばフォーマット部品の数を減らせますし、ガラ

ス同士のあらゆる接触をなくすことも可能です。新たに開発されたシステム、例えばシンテゴンの [Versynta FFP](#) (Flexible Filling Platform) は、層流に最適化した設計も特徴としています。この設計により、空気の流れが阻害されずに容器に到達し、その周囲を流れるようになります。充填プロセス中に 100% の工程内管理 (IPC) を行うことで、製品損失を最小限に抑え、高品質な製品をほぼミリリットル単位で確実に充填できます。

<sup>2</sup> FDA: Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice, September 2004.

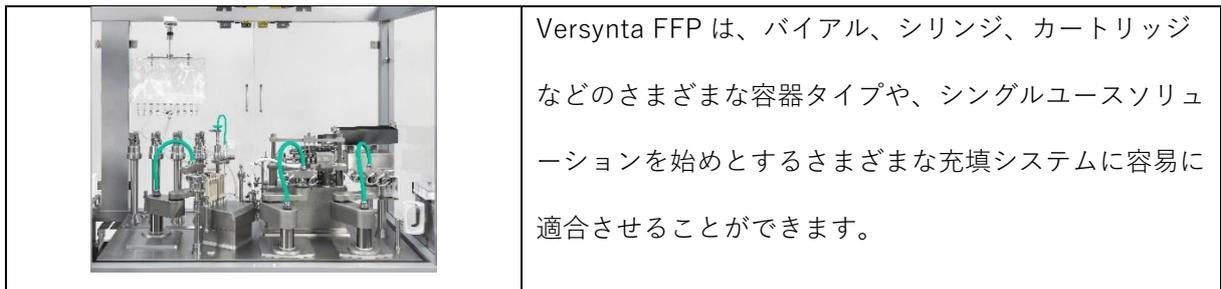
### グローブ操作を排除したマイクロバッチ生産

上述した小バッチの原則に従ってプロセスはさらに進化しますが、数字的には小さくなります。Versynta FFP のようなモジュール式の小バッチシステムは、1 時間当たり最大 3,600 個のバイアル、シリンジ、またはカートリッジを処理できますが、その「妹」である [Versynta microBatch](#) は 1 時間当たりわずか 120~500 個の容器しか処理しません。高度な柔軟性を備えた全自動の Versynta microBatch ユニットは、最小のバッチをさまざまな容器に充填して密封します。バッチの切り替えはわずか 2 時間で可能です。実質的な製品損失無しで、ガラス製またはプラスチック製のシリンジ、カートリッジ、バイアルに充填できます。



機械の寸法は、その製造量と同じくらい小さくなっています。機械は長さわずか 3.5 メートル、幅約 2 メートル、高さは 3 メートルで、既存の生産環境に容易に組み込むことができます。アイソレーター自体の大きさは、たったの 1.6×1.5 メートルです。その中には、タブオープナー、100% の工程内処理を実施する充填ステーション、打栓と巻締を行う統合ステーションが収容されています。空調設備が統合されているため、空気処理のための、建物や

専門的な天井設備との接続機構は必要ありません。この新たな開発により、特に自動化における新たな基準が打ち立てられました。空気処理を統合したグローブレスアイソレーターでは、作業員による手作業での介入が排除できるため、汚染リスクが大幅に低減します。また、microBatch のセットアップは Annex 1 に明記された最高の無菌要件を満たしています。蒸気滅菌された部品がポートシステムを通して供給され、ロボットによって取り付けられます。



## RTU 容器が増加している

小バッチ・マイクロバッチ分野における最新の開発動向は、別のトレンドを反映しています。RTU (Ready-to-use) 容器の市場が、ここ数年急速に拡大しているのです。これは驚くようなことではありません。これによって医薬品メーカーは処理手順の単純化、総所有コストの削減、柔軟性の向上による恩恵を受けるからです。RTU 容器は小バッチ生産に適した選択肢であり、その数は着実に増加しています。最近の報告<sup>3</sup>によると、RTU バイアルの市場だけでも今後 10 年間で世界的な売上高が約 11 億 8000 万米ドルになると見込まれており、成長率は 14.5%と推定されています。

一方、バイアルだけでなく滅菌済みカートリッジの普及も進んでいます。とは言え、早くも 1980 年代から他の滅菌済み容器の普及に向けて真っ先に道を切り開いてきたのは、RTU シリンジでした。実際、より小さなバッチにおける RTU 容器の利点は非常に大きいものです。例えば、バルクシリンジは非滅菌状態で供給されます。これらは自立しないため、機械内や充填プロセスにおける取り扱いが複雑になります。また、シリンジにはシリコーン処理が必要で、この処理にはフォーマットに依存する特殊なプロセスが含まれます。シリコーン

処理のプロセスは、シリンジの充填方法によって変化します。例えば、バイオテクノロジーで製造された医薬品の場合は、シリコーン処理のレベルを特に低くする必要があります。

<sup>3</sup><https://www.psmarketresearch.com/market-analysis/rtf-rtu-vials-market-trends>

	RTU (Ready-to-use) 容器の市場は、ここ数年、特に小ロット生産において急速に拡大しています。
	RTU 容器の第 1 位であるシリンジは、1980 年代以降、他の滅菌済み容器の普及に向けて道を切り開いてきました。

### 時間、空間、コストの節約

RTU 容器の利点は、上述のプロセス工程で特に明らかです。現時点ではまだ非常にコスト高ではありますが、RTU 容器は医薬品メーカーにとって、時間、空間、コストの大幅な節約になるのです。部品の洗浄、シリコーン処理、滅菌といった多くの工程は、RTU 容器の包装業者に委ねられます。彼らは専門知識を持ち、全てのプロセスが現行の世界的な要件に従って適格かつ検証されていること、また納品される容器のエンドトキシン、微生物、粒子濃度が認可の範囲内であることを確認してくれます。滅菌済みのシリンジシステムの場合は、必要なシリコーン処理プロセスに関する確認も含まれます。

高価格の ATMP とさまざまな RTU 包装材料に対する需要が着実に増加すると同時に、小ロットおよび微小ロットサイズ向けの新たな設備に対する要件も増加しています。この新たな設備は、包装材料の処理に柔軟性があるだけではいけません。適切な機械は、自動化や人間の介入を可能な限り最小限に抑えるという点でもトレンドを満たすべきです。最良のシナリオは、一次包装材料メーカーと機械メーカーが綿密に協力して新たな解決策を見出すことです。医薬品メーカーに対して完璧な製造プロセスを保証し、患者に対して最高レベルの製品

安全性を保証するシステムは、両パートナーがトレンドに反応するだけでなく、最初から先を見越して共にトレンドを形成することで初めて開発できるものなのです。