

製薬向け粉体ハンドリング用シングルユースバッグの開発

Development of Single-use Bag for Pharmaceutical Powder Handling

小嶋 威*1

Takeshi Kojima*1

*1 第3プロジェクト本部 産業システム設計部

*1 Industrial System Engineering Department, No.3 Project Division

要旨

製薬分野においては、わずかな残留物や保護容器の不具合が製品の品質に影響するため、その防止が要求される。これらの要求に対する従来の粉体ハンドリング用バッグの短所を克服し、かつ操作性にも優れたシングルユースバッグを開発した。

Abstract:

There is a demand in the pharmaceutical industry for means to prevent the occurrence of small amounts of residue in containers and the failure of protective containers themselves because these affect the quality of the product. In response to this demand, JGC has developed a single-use bag with excellent operability for pharmaceutical powder handling to overcome the disadvantages of conventional powder bags.

1. はじめに

製薬分野では、原薬及び中間体から最終製品に至るまで、多くの粉体プロセスが存在する。取り扱う粉体の特性は多種多様であり、一般的にすべてのプロセスを自動化することは難しい。近年では設備を少量多品種生産に対応させるために、全自動化された複雑な装置を導入するよりも、単純かつ直接的に粉体の確認が可能な手作業を部分的に取り入れるエンドユーザが増えている。

手作業の粉体ハンドリングでは、金属製の容器を用いることが一般的である。しかしながら、閉塞を防ぐためには大口径の接続口が必要であるため、容器の重量が重く、作業者に大きな負担を強いることがある。このような問題を解決するために、樹脂製のバッグ（以下、バッグとする）が金属製容器の代わりに利用されている。なお、製薬分野では器具類の洗浄工程を厳密に検証し管理する必要がある。バッグは原則として再利用しないためこれらの作業を省くことができることも、バッグ利用の大きな要因となっている。

2. バッグ利用とそのリスク

2. 1. バッグの一般的な利用方法

最も容易なバッグ利用は、チューブ状の樹脂フィルム的一端をシールしたバッグ（単純な袋）を用いて、開放系でハンドリングを行うことである（**Fig.1**）。この方法は最も安価であり、特段の改造も不要である。目視で粉体の状態を確認しながらの投入作業ができるため、排出性の

悪い粉体や少量粉体に対してハンドリング性が向上する。

既述の通り製薬分野では品質管理として洗浄工程の管理が厳密に行われている。したがって、残留がないことを確認するため、洗浄手順や洗浄液の流速、洗浄時間に至るまで、洗浄方法が適切であるかを評価（洗浄評価）する必要がある。一方でバッグは、一度使用した後に破棄する（シングルユースである）ため、洗浄評価が不要となる。そのためプラント立ち上げ時の試運転や規制当局に対する説明を、大幅に軽減することができる。

なお、製薬分野では無菌状態の粉体を取り扱う場合もある。この場合は洗浄工程の管理に加え、金属容器の表面が適切に滅菌されているか、また、有害とされる物質（パイロジェン）が基準値以下に管理されているかを評価する必要がある。具体的には金属容器の場合、洗浄後に250℃程度の高温で処理（乾熱滅菌）するか高価な注射用水で洗浄したうえで121℃以上の飽和蒸気で処理（湿熱滅菌）することが一般的である。滅菌後は再度菌に汚染されないよう無菌環境化で保管し、使用する位置まで無菌環境化で移動することが求められる。一方でバッグは、その製法から内面がパイロジェンに汚染されるリスクが少なく、また、放射線処理（γ線滅菌、電子線滅菌など）により、バッグの外装材ごと容易に滅菌が可能である。使用するまでは小さく密封された状態で保管できるため、保管しやすいという大きなメリットがある。

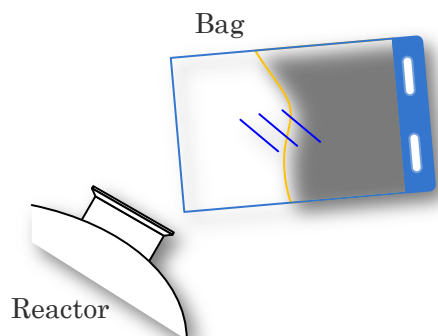


Fig.1 Powder handling with bag in open condition

2. 2. バッグの利用におけるリスク

このように製薬分野において粉体をハンドリングする場合は、金属容器の代替としてバッグを用いることで様々な負荷の軽減を期待することができる。ただし、単純な袋状のバッグを用いる場合は次のような品質管理上のリスクがあるため、その作業には注意が必要とされる。

- [1] 開放系であることによる粉体飛散のリスク
 - 飛散した粉体が工程室内に残留し次ロットへ混入し、結果として汚染が生じる。
 - 飛散した粉体が養分に富む場合には菌の温床となり、菌由来の汚染が生じる。
- [2] 操作ミスなどの粉体漏洩リスク
 - 付加価値の高い粉体を破棄することになり、大きな損失となる。
 - 適切な量を投入できず、濃度管理等プロセス上の品質が安定しない。
- [3] 開放系であることによる投入粉体以外の物質混入リスク
 - 開放系であるため、作業時に周辺にあるもの（バッグの留め具や閉止用部材）を誤って落としてしまう可能性がある。
- [4] 開放口からの菌汚染リスク（無菌粉体の場合）
 - 開放されている製品プロセスの近くで菌汚染リスクの高い作業者が作業を行うことになる。

これらの問題の多くは、ハンドリングを閉止系にすることでリスクを最小限に抑えることができる。既存品として、樹脂製の接続口（接続部品）が付属した粉体ハンドリング用のバッグ（**Fig.2**）が生産されており、シングルユースバッグのひとつとして利用されている。バッグを受入れ側の金属ノズルに接続することができるため、粉体を外部と遮断した状態で投入作業が可能である。

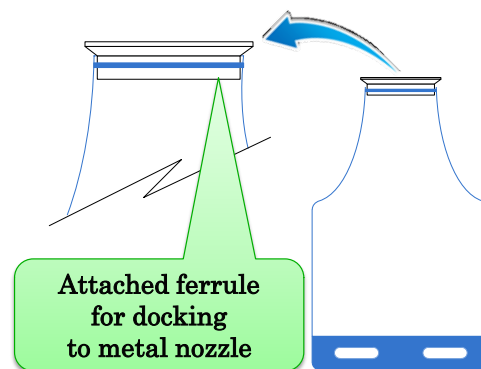


Fig.2 Conventional bag with flange for containment handling.

2. 3. 既存の閉止系バッグの改善すべき問題

あらかじめ接続部品が付属する閉止系バッグは、粉体ハンドリングの品質管理上のリスクを大きく改善することができる。しかし、既存の閉止系バッグの導入を見送るエンドユーザは、既存品に対し次の問題を指摘している。

<既存品に対する指摘事項>

- バッグと接続部品との接合部に十分な強度があるのか。
- バッグと接続部品との接合部に粉体が残留する隙間があるのではないのか。
- 接続部品の材質は製品との接触部材として適切なものか。
- 菌管理レベルは適切であるか。

上記の指摘はバッグと接続部品との接合方法に大きく起因している。主な接合方法ならびに指摘事項との関係は次の通り。

<主な接合方法と指摘事項との関係>

[1] ヒートシール

ヒートシールによりバッグを接続部品と溶着する接合方法がある。ヒートシールはバッグの溶着方法として一般的な方法である。この方法は、湾曲のない平面で、安定した圧力と温度を与える場合にのみ適切な品質を得られる。一方、接続部品は通常円筒形であり、これにバッグをヒートシールで溶着することは困難である。

実際に接続部品にバッグをヒートシールする場合、バッグ接合部の内径は接続部品を挿入可能なサイズまで広げる必要がある。そのためバッグ接合部に大きな余剰代が生じ、結果として、多数のしわが生じたままヒートシールを実施することになる。

ヒートシールは樹脂が熔融するまで熱を与えながら圧縮するため、しわの部分は溶着と共に著しく変形し、本来のバッグ厚みも大きく変化してしまう。そのため接合されたバッグは本来のバッグ厚みを維持できず、強度が部分的に低下してしまう（**Fig.3**）。

[2] 嵌合

接続部品をはめ込み可能な2種類の部材で構成し、その部材の間に袋を挟み込むことで接続する接合方法がある。組み立て時に必要な余剰長さがバッグにはあるために、組み込む際には多くのしわが生じる。このしわの凹凸を緩和するために、弾力のある材質を接続部品の構成部

品として用いる場合がある。この場合、しわによる隙間をうめることができず、結果としてその隙間に粉体が多く残留してしまう (Fig.4)。

この隙間は、径の異なる接続部品にバッグを接続する場合は嵌合に限らずヒートシールにおいても生じることになる。

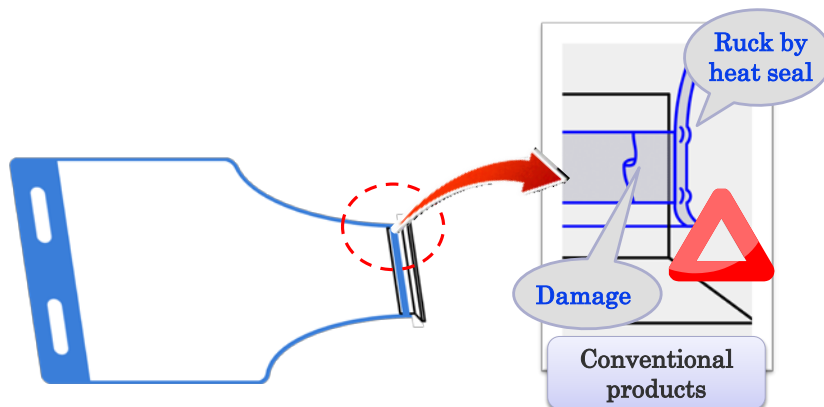


Fig.3 Damage on conventional bag.

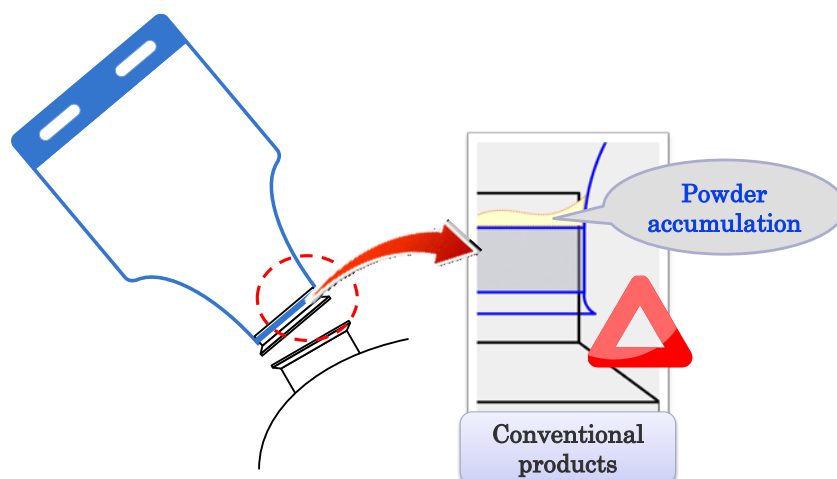


Fig.4 Residual powder in conventional bag.

[3] 接着

接着による接合の場合、バッグに物理的な力は掛からない。ただし、製品との接触部材が単一材質とならない場合が多く、製品に対する影響評価がより複雑となる。特に、菌管理として放射線滅菌（ガンマ線滅菌など）の実施が一般的であるが、放射線により変質しやすい樹脂もあるため、事前の確認が必須となる。

3. 新規バッグ開発体制と開発したバッグの特徴

本開発は、輸液バッグメーカーとして多くの製造実績をもつ、株式会社 細川洋行（以下、細川洋行）との共同開発により進められた。製薬プラントの設計ノウハウを持つ当社が、コンセプトおよび基本構造の検討を担当し、輸液バッグの製造において高度な製造ノウハウを有す

る細川洋行が、製造方法の詳細検討を担当した。

既存品の問題解決に加え、ハンドリングのし易さも向上させることを目標とし、多くの試作検討を行った。最終的に新たな接合方法である「Mono-flat™」(モノ-フラット)¹⁾と様々なハンドリングを考慮した形状である「Smoothlet™」(スムースレット)¹⁾を考案し、これまでにない特徴を有する製薬向け粉体ハンドリング用シングルユースバッグ「FULL-FLAT BAG®」(フルフラットバッグ®)^{a)}を開発した (Fig.5)。



Fig.5 FULL-FLAT BAG®.²⁾

a) 「FULL-FLAT BAG」、「フルフラットバッグ」及び「POLYELITE」は株式会社細川洋行の登録商標

3. 1. Mono-flat™

Mono-flat™ は、接続部品とバッグとの接合部が完全に一体化しており、既存品に対するエンドユーザの懸念事項を全て解決することができる。Fig.6の写真は、Mono-flat™により接合された部分の断面である。上部が接続部品であり、下部がバッグ部材となる。断面からも判るように、バッグは本来の厚みを失うことなく接続部品に接続されている。また、全周においてしわなどの形状変化もない。接続部品は、バッグと同じ高純度ポリエチレンから構成されており、バッグの内面がそのまま接続部品の内面へと連続した構造を持っている。

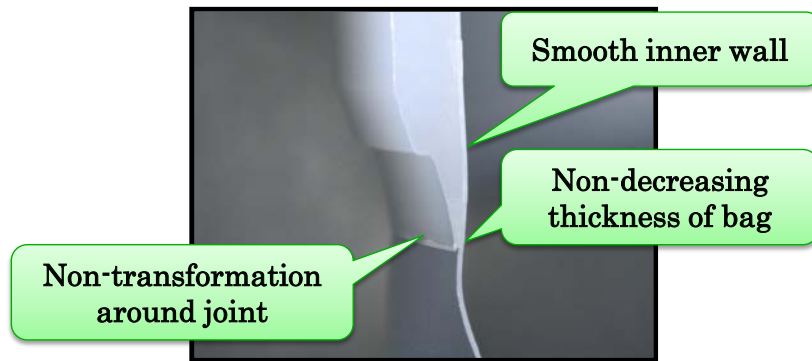


Fig.6 Cross-section of Mono-flat™. 1)

Mono-flat™により接合されたバッグは、その構造から接合部でバッグ強度を失うことなく、かつ粉体の溜まる隙間も存在しない。また、単一の高純度ポリエチレンからなることから、ガンマ線滅菌に十分に耐え得ることができる。照射テストでは、滅菌に必要な照射線量の2倍の強度においても、品質上問題となる劣化も確認されなかった。したがって、バッグ本来の特質を失うことなくガンマ線照射による滅菌ができ、菌汚染がない状態で出荷することができる。そのため、無菌ハンドリング用バッグとして利用することも可能である。このように Mono-flat™は、2章に示された既存品に対するエンドユーザの懸念を払拭することができる。

3. 2. Smoothlet™

Smoothlet™は、本バッグの接続部品の形状的特長であり、Fig.7のような形状をしている。フランジの接続規格はISO サニタリーヘルールフランジの4Sに準拠しており、先端に挿入ガイド、バッグ接合側に長めの円筒部を有している。既存品は独自の接続規格であることが多いが、Smoothlet™は規格品に準拠するため容易にレトロフィットが可能となっている。



Fig.7 Appearance of Smoothlet™. 1)

既存品はOリング溝状の位置決めがあるのみであるため、接続時に速やかに位置決めすることが難しい (Fig.8)。したがって、ガasketを落下させてしまうなどの操作ミスを誘発しやすいという問題があった。また、投入される側のフランジ端面とバッグ側のフランジ端面の位置が合う形で接続されるため、粉体は投入される側のフランジ内面全体に付着することになる。投入される側のノズルはバッグを外した後に再度閉止することになるが、その際にフランジ端面に粉体が付着しているため周囲を二次汚染してしまうリスクがあった。

一方、Smoothlet™は、挿入ガイドがあるため容易に接続の位置決めができ、操作ミスを防ぐことができる。また、接続後の粉体投入では挿入ガイドの内側を粉体が通過し、投入される側のノズルのフランジ端面には粉体は付着することがない。したがって、周囲を二次汚染するリスクも最小限に抑えることができる。

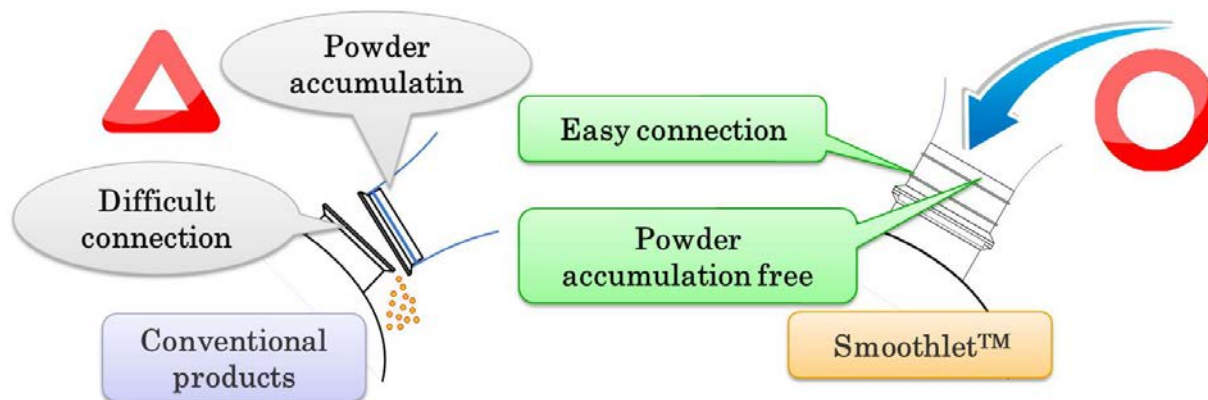


Fig.8 Comparison of connecting operation.

次に、既存品のフランジ下の円筒部は、バッグを接続するために最小限の長さしかない。そのため、接続部近傍まで作業者の指が近づいてしまい、手にはめているグローブ類をフランジ接続の際に挟んでしまうことがあった (Fig.9)。結果として、グローブが破損し、破損したグローブが異物として混入してしまうリスクがあった。また無菌ハンドリングの場合は、作業者の手に付着する菌が接続口近傍に接触することにより、製品が菌汚染されてしまうリスクもあった。

一方、Smoothlet™は十分な円筒部長さがあり、その円筒部には適度な凸部が2本デザインされている。この凸部により、作業者は自ずと十分に長さのある中央をもつことになる。結果として、フランジ接続部から適切に離れた位置で安定した保持のもと、接続作業を実施することができる。

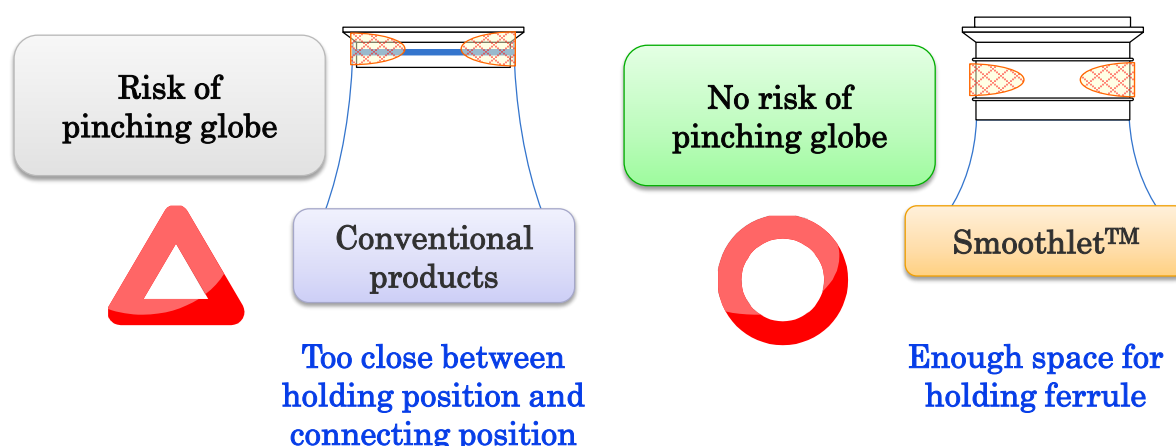


Fig.9 Comparison of holding position.

3. 3. 製造品質

FULL-FLAT BAG®は、最も厳しい無菌製剤の品質要求を満たすことができるように、高度にクリーン化された環境下で製造される。作業は標準化された製造手順書に基づき、十分にトレーニングされた作業者のみが製造作業を行う。**Fig.10**は、細川洋行の工場にて実際に構築された製造工程である。カートン包装されたバッグの製造後の品質は、 γ 線照射により 25kGy で確実に滅菌できる菌レベルであり、かつバッグ内面は注射剤で許容されるエンドトキシン^{b)}の残留レベルを下回るよう管理されている。

清浄度毎に包装がされているため、エンドユーザはカートン包装から製造工程の清浄度をさかのぼる様に開封することができる。製薬分野におけるハンドリング環境の清浄度は最も要求が高い無菌ハンドリングの場合でも ISO クラス 5 であり、細川洋行の製造工程はその基準を満たしている。そのため、製剤分野の全ての製造エリアまで FULL-FLAT BAG®を持ち込み、使用することができる。

b) 体内において体温上昇作用を及ぼす発熱物質（パイロジェン）のひとつ

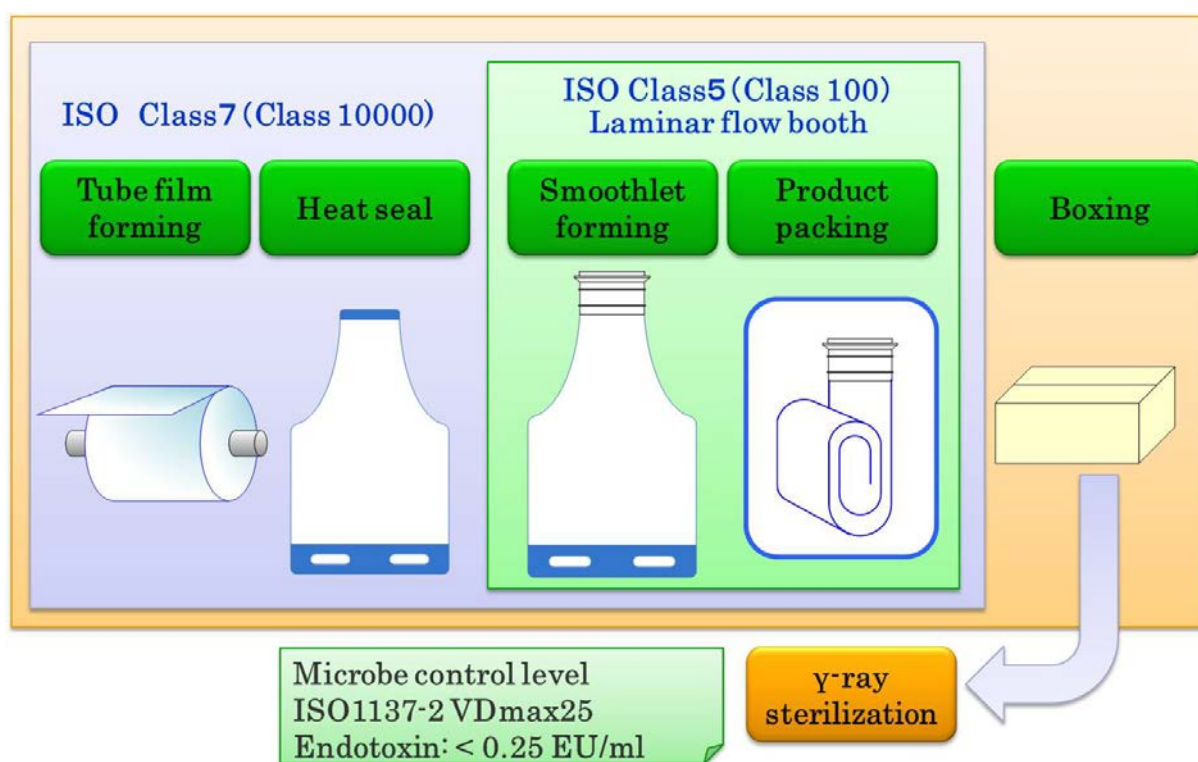


Fig.10 Cleanness and microbe control during production process

4. まとめ

既存品の懸念事項を全て解決する接合方法「Mono-flat™」(モノ・フラット)、および操作ミス防止形状「Smoothlet™」(スムーズレット)による、高付加価値な製薬向け粉体ハンドリング用シングルユースバッグ「FULL-FLAT BAG®」を開発した。

シングルユースバッグは液体ハンドリングに関する開発が先行しており、エンドユーザの洗

浄に関する検討負荷軽減の観点から、近年その市場拡大が著しい。その一方で、粉体ハンドリング用のシングルユースバッグは、液体ハンドリング用と比較して開発が遅れており、市場拡大の波に乗り遅れているのが実情であった。FULL-FLAT BAG®は、これまでエンドユーザが導入をためらう諸問題を克服しており、あらゆる製薬分野において利用可能なバッグとなっている。

本製品が粉体ハンドリングの品質向上とエンドユーザの負荷低減に応える技術のひとつとして、広く普及することを期待している。

参考資料

- 1) 国際特許出願 WO 2012070581 A1
- 2) 株式会社細川洋行カタログ抜粋