

# 第12期 無菌製剤教育研修会

## 第2回 無菌医薬品製造におけるろ過滅菌技術と環境モニタリング

三井 麻衣 鹿島建設株式会社 エンジニアリング事業本部 生産・研究施設第2グループ

### ■はじめに

第12期無菌製剤教育研修会の第2回目研修会が、9月16日（金）東京お台場のメルク株式会社カスタマーコラボレーションセンター M Lab にて開催された。M Lab には、セミナールーム、実験室、デモルームがあり、製品に触れられる設備が整っている。

本研修では、メルク様の方々からろ過滅菌フィルターの基礎、完全性試験の理論、バリデーション、フィルターに関する規制上のトピックス、無菌医薬品区域における環境モニタリングについてご講義頂いた。また、手動・自動の完全性試験の実習や、シングルユース無菌充填設備の見学を行った。

### ■講義概要

#### 1. ろ過滅菌フィルターの基礎及び完全性試験の理論：

勢メ 英明先生

ろ過滅菌の目的として、工程流体からのバクテリア除去、精製工程段階のバイオバーデン低減、高温滅菌ができない注射剤の滅菌がある。ろ過滅菌に使用するフィルターは、多様なポリマー材質でできており、フィルターを通す流体の性質に合わせて適切なフィルターを選定する必要がある。

フィルター性能の完全性は、メーカーによるバクテリアを使った出荷前の破壊試験と、使用者による無菌ろ過前後の非破壊試験によって確認されている。無菌ろ過工程において完全性試験を行うタイミングは、

①製造ラインへのフィルター設置後、

②製造ラインの SIP 後、

③薬液ろ過後となる。

これら3回の試験により、フィルターが気密性を保持して据付けられているか、SIP によってフィルター性能が失われていないか、ろ過後の薬液に欠損はないかを検査することができる。ライン上での試験が必要なため、試験用のラインを配管に組み込んでおく必要がある。

完全性試験の中でもバブルポイント試験について焦点を当て、その理論を解説して頂いた。バブルポイント試験は、湿潤したフィルターに圧力をかけ、液体が押し出された時の圧力を測定し、フィルターの完全性を確認する。講義の中では、シリンジとフィルターを使って、バブルポイント試験で実際にかかる圧力を体験した。

#### 2. 気体用フィルターの基礎及び完全性試験・自動完全性試験機の基礎：

古谷 隆先生

気体用のフィルターは、液体用とは異なり、基本的に疎水性のものを選定する。疎水性フィルターの最も大きい孔へ水が入り込む最少圧力（ウォーターイントラージョン圧）を利用して、疎水性フィルターの完全性試験を行う。メルク株式会社では独自のハイドロコア試験を行っている。ハイドロコア試験は、フィルター



講義風景



講義風景

ハウジング内に WFI を満たし、ウォーターイントラージョン圧の手前まで加圧する。圧力安定化後、一次側の見かけの水流量から圧力を算出する。完全性が保持されたフィルターであれば、水を通さず、規定値より一次側の流量が大きくなる。

また、自動完全性試験機の原理について解説があった。自動完全性試験機では、フィルターハウジングを加圧し、一次側の圧力降下を測定する。測定値から二次側の気体の流量を求め、流量の変化からバブルポイントを求めるという原理である。

### 3. ろ過工程及びシングルユースシステムのバリデーション：

矢吹 知佳子先生

ろ過工程のバリデーションでは、フィルターと薬液の相互作用により、薬液のフィルター性能への影響、フィルターからの溶出物が製品に与える影響を評価しなければならない。特に、シングルユースシステムにおいては、フィルターだけでなくバッグやチューブにも適応される。これらの評価手法について解説があった。

まずフィルターの選定において、メーカーのデータから、薬品への耐性が十分であるか確認する。情報が不十分な場合は、実際に使用する薬液でテストする必要がある。次に溶出物の評価を行い、製品を投与した際のリスク評価を行う。これらは実際のプロセスに基づき、プロセスのワーストケース条件を超えた過剰な条件下で検出された抽出物と、実際のプロセスに基づいた試験で検出された浸出物のデータを比較し評価を行う。

また微生物捕捉性能の評価として、使用する薬液でバクテリアチャレンジ試験を行う。薬液に微生物を懸濁し、フィルターでろ過、ろ過後の薬液を評価する。試験は工程上のワーストケースで行う。

最後に薬液完全性試験について解説があった。規制では、製品のろ過前後に完全性試験を行うよう定められているが、完全性試験にはろ過する薬液の使用が可能である。薬液完全性試験の利点は、ろ過前の薬液希釈を防ぐこと、ろ過後の水フラッシングを省略できることがある。

海外の規制でも、実際に使用する薬液・工程条件での評価が求められており、実工程に基づいたバリデーションが必要であると強調されていた。

### 4. シングルユース技術による無菌充填工程の実例とシングルユース充填プロセスの見学：

井出 直人先生

シングルユースの無菌プロセスの実例の紹介があった。実際に無菌プロセスのシングルユース製品を見学することができた。充填だけでなく、培養、調製のシングルユース製品があった。参加者の質問に対して、耐圧や遮光性にも対応できるという回答があった。またサンプリングバッグを使用して調製タンクから模擬サンプリングを行い、無菌接続の仕組みを知ることができた。

### 5. 手動・自動完全性試験の実習

はじめに、手動による完全性試験の実習を行った。手動でフィルターハウジングに加圧し、ハウジング出口から排出される、バブルポイント前後の気泡の違いを観察し、完全性の判定を行った。手動完全性試験は観察によって判定されるため、人によっては判定結果が異なる。現状、製造の現場では、ほとんど自動完全性試験が用いられている。

次に完全性試験器を用いて同フィルターのバブルポイント試験を行った。手動の試験結果と比較し、バブルポイントの数値は 10kPa ほど低く算出された。試験



実習風景



実習風景

機の合否判定をそのまま鵜呑みにするのではなく、テスト結果の読取が必要になるがその方法は後段の講義内容で述べる。

## 6. 自動完全性試験結果の判定方法：

勢ノ 英明先生

自動完全性試験機が判定した結果が合格であっても、試験結果のすべての情報を確認する必要がある。

試験結果の判定ポイントとしては、グラフが重要であることを学んだ。フィルターの洗浄不足、供給ガス不足や湿潤不足でグラフの形に影響を与えることに注意する。またインラインで完全性試験を行う場合、バルブの開け忘れなどヒューマンエラーによる試験ミスが発生するときもあるので、手順を確認してから試験に臨むのもポイントである。

## 7. 無菌医薬品製造に関する最近の規制動向：

佐々木 次雄先生

無菌医薬品の製造において、日米欧三極によって異なる製造要件があることについて解説があった。最終製剤の製法として、欧州の規制では無菌操作法を簡単に許容できないこととなっている。医薬品が最終滅菌法によって薬効を失わない限り、基本的には最終滅菌法を第一の選択肢とする。規制のデシジョンツリーに基づきリスク評価をしたうえで、無菌操作法の採用を正当化しなければならない点に注意が必要である。

ろ過法を採用した場合、潜在的リスクがあるため二段ろ過を行い、一方のフィルターの完全性が不合格になった場合でも、もう一方のフィルターで製品の品質を担保することが可能である。

## 8. 無菌医薬品製造区域における環境モニタリングの手法とその注意ポイントについて：

松本 泉先生

製造室における環境モニタリングのポイントの解説があった。無菌設備に影響する要因は多数あるが、その中で一番の汚染源は人間である。汚染源を持ち込むだけでなく、動作によって粉じんを舞い上げたり空調の気流を妨げたりするからである。汚染のリスクを把握した SOP を制定し、事故を防止することも重要である。講義の中では付着菌のモニタリングに使用する寒天培地の使用体験や、空中浮遊微生物測定機器の紹介があった。

### ■所感

今回はフィルターの完全性試験からシングルユース技術、環境モニタリングの観点まで幅広く説明頂いた。自身の業務の中で完全性試験を行うことはほとんどないので、手動から自動まで試験を体験できたのは非常に貴重な体験だった。

また、今回の講義や参加者からの質問の中で、無菌担保という課題に対して、ろ過設備、製造区域でどのような設備が求められているのか、作業にどのような影響があるのかを理解することができ、今後の業務に生かしていきたいと考えている。

### ■最後に

お忙しい中、充実した研修会を開催してくださったメルク株式会社の皆様、製剤機械技術学会の皆様に、参加者を代表して心より御礼申し上げます。



メルク株式会社での集合写真