

教育研修会に参加して

第13期 無菌製剤教育研修会 第2回 無菌医薬品製造におけるフィルターおよび、 シングルユース技術と環境モニタリング

埜村 尚司 鹿島建設株式会社 エンジニアリング事業本部 水・プラントグループ

■はじめに

第13期無菌製剤教育研修会の第2回目研修会が、9月1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、メルク様の方々に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、無菌医薬品製造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 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。ろ過滅菌フィルターは、無菌製剤の品質を確保する重要な要素であることから、流体の性質によって適切な材質、孔径、ろ過面積を選定し、フィルターの完全性を確認する必要がある。



講義風景

フィルターの除菌性能は、メーカーおよび使用者によるバクテリアを使った破壊試験により確認され、フィルターの完全性は、メーカーにおける出荷前および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。

①②は推奨であるが、③に関しては、レギュレーション上必須である。これら3回の試験により、フィルターの取付けに伴う損傷はないか、SIPによってフィルター性能が失われていないか、ろ過後の薬液による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。

完全性試験の非破壊試験は、親水性フィルターの場合、ディフュージョン試験とバブルポイント試験の2つがあるが、それぞれの試験の原理について解説して頂いた。ディフュージョン試験では、溶解ガスが圧力低下によって溶けきれずに発生したガス流量を測定する。一方バブルポイント試験は、供給圧力を徐々に増加させ、二次側で連続的な気泡になる変曲点を測定する。講義の中では、シリンジとフィルターを用いた簡単な実験により、バブルポイント試験における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紹介：

古屋 先生 木村 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。疎水性のため、水をはじくが、加圧することによりフィルターの最も大きい孔

へ水が入り込む最小圧力(ウォーターイントリュージョン圧)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、フィルターハウジング内に注射用水を満たし、ウォーターイントリュージョン圧の手前まで加圧する。加圧すると、ブリーツの圧縮を引き起こし、見かけ上の水流が生じるため、その際の圧力降下を測定する。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紹介があった。自動完全性試験機では、試験の実施、レポート閲覧、バックアップ等の権限が階層ごとに設定できる。また、Part11 対応となっているため、ログイン状況、変更履歴が確認でき、改ざん防止機能を有している。

3. 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。ディフュージョン試験では、圧力を規格値に設定し、二次側の気体流量を水上置換法により測定した。また、バブルポイント試験では、フィルターハウジング一次側を徐々に加圧し、ハウジング出口の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。手動の完全性試験では、人による操作のため、測定時間や判定基準が若干異なる。そのため、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のが現状である。

次に完全性試験機を用いて同フィルターのディフュージョン試験及びバブルポイント試験を行った。完全性試験機による測定では、手動の試験結果と比較し、ディフュージョン時の流量及びバブルポイント測定時の判定圧力は低く算出された。手動及び自動での測定を比較することにより、手動・自動の測定方法や測定原理の理解が深まった。



実習風景

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見学：

井出 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。また、調製タンク下部に設置されたマグネット攪拌機の攪拌状況や、無菌コネクタの接続を実際に確認することができた。

5. 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 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。これらの評価対象及び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、患者の安全性へ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、異なる3ロットのフィルターでろ過、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。レギュレーションでは、製品のろ過後に完全性試験を行うよう定められているが、完全性試験に使用する液体



実習風景

には、フィルターメーカーの推奨する液体または実際にろ過する液体が用いられる。また薬液による完全性試験の利点は、フィルターの水洗浄にかかる時間とコストが不要となり、実液の希釈排水量が低減できることがある。薬液のバブルポイントの規格値に関しては、水と薬液のバブルポイントレシオをラボスケール時に確認し、実スケール時の測定にて比較・検証を行う。

6. ろ過滅菌工程に関する最近の規制動向：

佐々木先生

無菌医薬品の製造における PIC/S Annex 1 の改正点や、各ガイドラインのトピックについての解説があった。日本薬局方ではすでに認めているが、ヨーロッパ薬局方の注射用水の製法に非蒸留法が示されたのは、注射用水の製造システムに大きく影響する改正点である。

無菌ろ過では、単一または多段のフィルター構成によってどのフィルターをバリデーション対象とするか判断する必要がある。また、フィルターの設置箇所や最適な公称径の設定は、レギュレーションを遵守する上で重要となる。

バイオバーデンサンプリングに関しても、フィルター構成により設置ポイントを考慮する必要があり、妥当性を確認しなければならない。



質疑応答



集合写真

7. 無菌医薬品製造区域の環境モニタリングの手法とその注意点について：

太田垣先生

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、動作によって粉塵を舞い上げたり空調の airflow を妨げたりするからである。環境モニタリングの設計に関しては、室別グレードの設定、サンプリング場所・頻度・方法を明確にし、汚染のリスク管理を行う必要がある。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、ろ過法を中心に無菌製剤における滅菌方法について、幅広く説明頂いた。特に、ろ過フィルターの完全性を担保する完全性試験については、測定原理の基礎的な知識の説明から実際の操作方法まで、詳細に説明頂いた。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、多品種少量の無菌製剤のニーズに合わせたシングルユースの紹介もあり、従来のステンレスを使ったハードタイプとの違いや、バリデーション評価対象の区分がより明確になった。今後の業務では、無菌製剤の設備を設計する上で、運用面とレギュレーションの双方の面から、最適なシステムを提案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下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。