

# 教育研修会に参加して

## 第14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 —無菌製剤製造の基礎知識と重要プロセスの パラメータ—

小山 隼平 科研製薬株式会社 生産統括部 業務グループ 設備チーム

### ■はじめに

第14期無菌製剤教育研修会の第2回目研修会が、9月7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、メルク株式会社の製品に触れられる設備が整っている。

本研修では、メルク株式会社の方々にろ過滅菌フィルターの基礎、完全性試験の理論、フィルターおよびシングルユースにおけるバリデーションの必要事項、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講義頂いた。また、手動および自動完全性試験の実習や、シングルユース技術による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および完全性試験の

理論：

服部 剛 先生

ろ過滅菌の目的として、工程内流体のバクテリア除去、精製工程内のバイオバーデン低減、高温に弱い製品の滅菌がある。また、信頼のあるろ過滅菌工程には、バクテリアチャレンジ試験とメーカーの定める完全性試験規格値に合格することが重要である。無菌ろ過工程内において、完全性試験を行うタイミングは、以下の3ポイントがある。

- ① 滅菌前フィルター取り付け時
- ② 製造ライン滅菌後
- ③ 薬液ろ過後

①ではハウジング不良や、新品の不合格フィルターの検出、②では、滅菌により引き起こされた不合格フィルターの検出、③では、ろ過時のストレスにより引き起こされた不合格フィルターの検出ができる。なお、③については、レギュレーション上必須条件であるが、①および②についても、製品のロットアウトを未然に防ぐといった観点から、実施すべきである。

親水性フィルターの非破壊完全性試験には、ディフュージョン試験とバブルポイント試験の2つがあり、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、適切な液でフィルターを十分に濡らし、バブルポイント以下の圧力で適切な気体により加圧したとき、拡散によってフィルターの二次側に押し出される気体の量を測定する。一方、バブルポイント試験は、適切な液でフィルターを十分に濡らし、適切な気体の加圧によって、フィルターの微細孔から、二次側に連続的に気泡となる変曲点を測定す



講義風景

る。ディフュージョン試験では、膜面積が小さいと二次側への通過量が少いため測定が難しく、膜面積が大きなものに適している。逆に、バブルポイント試験では膜面積が大きいとフィルターの一次側と二次側の差圧の変曲点が見分けにくくなるため膜面積が小さなものに適している。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があり、0.2  $\mu\text{m}$  のフィルターに実際にかかる 350kPa 以上の圧力を体験した。

## 2. 気体用フィルターの基礎および完全性試験：

花田 太一 先生 木村 夏実 先生

気体用のフィルターは、基本的に水をはじく疎水性のフィルターを選定する。疎水性のフィルターの完全性試験は、親水性フィルターの完全性試験で記載したディフュージョン試験やバブルポイント試験によって可能であるが、湿潤液にエタノールやイソプロピルアルコールを用いることから、インラインで行うことが難しく、プロセス中に残留するアルコールのコンタミネーション（以下：コンタミ）の問題やアルコールを用いるという本質的なリスクが発生する。これらの問題点を解消するために、水を用いた hidroコア試験が開発されている。hidroコア試験は、フィルターの一次側が水封された状態で加圧し、フィルターの最も大きい孔へ水が入り込む最小圧力（イントリュージョン圧）を利用し、プリーツ状の膜の構造に圧力をかけることによって起こる初期のコンプレッション（たわみ現象）に伴い1次側に発生する微量の水流量を測定する。hidroコア試験は、フィルターが乾燥している必要があるため、アルコールで湿潤された疎水性フィルターには利用できないが、気体のろ過に用いるフィルターの場合には、hidroコア試験を利用することで、乾燥状態が維持されるためインラインでの試験が可能であり、アルコールのコンタミも防ぐことができる。



実習風景

## 3. 手動および、自動完全性試験の実習

はじめに、手動による完全性試験を行った。実習では、10 インチ、PVDF 膜製の親水性フィルターを使用し、ディフュージョン試験では、水により湿潤されたフィルターにディフュージョン圧力をかけ、二次側に拡散した気体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、フィルターの一次側を徐々に加圧し、二次側に押し出された気体の状態を観察し、バブルポイントの測定を行った。手動による完全性試験では、目視判定を行うため、判定基準や測定時間の個人差が問題点となるが、試験の原理についてはよく理解できた。

次に完全性試験機を用いて、手動で用いた同じフィルターのディフュージョン試験およびバブルポイント試験を行った。人による作業は、試験機にホースを接続しタッチパネル上で操作を行うのみで、手動と比較し簡略化され、プリンターによる自動印刷によって改ざんはできないため、作業の簡略化とともに、フィルターの完全性を証明するためにも、自動完全性試験機を取り入れていくべきであると感じた。

## 4. シングルユース技術による無菌充填工程の実例

シングルユース充填技術の見学：

井出 直人 先生

シングルユースの無菌プロセスの実例紹介があり、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。シングルユースはコスト面の懸念はあるものの、ステンレス製配管等、従来の無菌充填設備と比較した場合、導入時のトータルコストが低く、洗浄滅菌も必要ないため、エネルギーコストも抑えられ、結果的にコストを圧縮出来る場合が多いことを知った。また、調液設備タンクに用いられているシングルユース製品の紹介もあり、磁力を用いたマグネット式



実習風景

攪拌機が稼動するため、メカニカルシールのような機械的なシール構造から発生する、異物の問題も未然に防ぐことができる。

## 5. フィルターおよびシングルユースシステムのバリデーションについて：

矢吹 知佳子 先生

製品に対し、基本的に最終滅菌が可能な場合は、最終滅菌法を採用するが、熱や放射線に対して不安定な被滅菌物の場合には、ろ過滅菌が採用される。フィルターの無菌性保証については、フィルターメーカーで実施する微生物捕捉性能と完全性試験の相関性確認と完全性試験値の確立などのクオリフィケーションと、フィルター使用者による、無菌医薬品製造時のバリデーションや、製造毎に実施する完全性試験により成り立っている。

次に、フィルターおよびシングルユースシステムの化学的適合性や抽出物および溶出物の評価の説明を受けた。化学的適合性がないと潜在的なフィルターへのダメージが発生し、メンブレンやカートリッジを破損する可能性があるため、フィルターメーカーのデータを確認し、フィルターを選定する必要があり、データが不十分な場合は、実際の薬液でテストする必要がある。抽出物および溶出物が安全性評価の基準内であることも、患者へのリスクを低減する上では重要な要素である。シングルユースシステムの評価の場合、フィルターだけでなく、バックやチューブなど患者に投与される液が触れる部分についても確認する必要がある。

## 6. ろ過滅菌工程に関する最近の規制動向：

佐々木 次雄 先生

無菌医薬品製造における PIC/S Annex1 の改訂点や、フィルターに関するガイドラインのトピックについて解説があった。ISO13408-2 にフィルターの抽出物や溶出物の用語が加わり、PIC/S Annex1 の改定案においては、フィルターの抽出物や溶出物を評価することが記載されていることから、今後のフィルター評価において、バリデーションや完全性試験とともに重要な要素となる。

ろ過滅菌におけるバイオバーデンサンプリングポイントに関しての解説があり、フィルター構成により設

置ポイントを考慮し、採取するシステムについても汚染を引き起こさないように設計する必要がある。

## 7. 無菌医薬品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必要性やモニタリングのポイントについて解説があった。クリーンルームの最大の汚染原因は人間であり、環境の汚染は製品の汚染に直結する。人由来のバイオバーデンが、ポンピング動作によって無塵衣のすき間から拡散し、動作による粉塵の巻き上げや、気流の妨げによって汚染は発生する。環境試験で菌が検出され、菌の同定により原因となった作業者が特定された場合、教育を実施する。それでも改善しない場合は配置転換も検討する必要がある。講義の中では、付着菌コンタクトプレートや、アイソレータ用スワブなどの製品の紹介もあった。

### ■所感

今回、無菌ろ過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。特に自動による完全性試験の経験はあったが、手動による完全性試験は実施した経験がなく、測定原理をよく理解できたため、非常に貴重な体験となった。

また、無菌充填工程の環境はアイソレータや RABS が使用され、環境試験モニタリングの器具も無菌的に採取可能であるものが開発されている。しかし、従来のクリーンブース型の充填システムも存在しており、環境試験はグレード A に介在して環境モニタリングを実施する必要があるため、アイソレータでは必要のない環境試験時の介在によるリスク評価を行うことで現行のガイドラインに適合していく必要がある。

最新の設備を学び、取り入れることは重要であるが、まずは、従来の設備機器の維持と評価をガイドラインに適合するよう証明していくことを考えていきたい。

### ■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。有難うございました。



集合写真