

教育研修会に参加して

第15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

藤原 優希 小野薬品工業株式会社 CMC・生産本部 製剤研究部 製剤設計グループ

■ はじめに

第15期無菌製剤教育研修会の第2回目研修会が、2019年9月6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)の製品に触れられる設備が整っている。

本研修会では、メルク(株)の方々に液体/気体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工程の見学を行った。

■ 講義概要

1. 液体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 先生

ろ過滅菌の目的として、工程の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、注射剤の滅菌がある。また、ろ過滅菌工程を保証するには、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必須である。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、①フィルター取り付け後かつSIP実施前、②SIP実施後、③薬液ろ過後の3点ある。①ではハウジング不良や、新品の不良フィルターの検出、②では滅菌による損傷等の検出、③ではろ過時のストレスにより引き起こされたフィルターの損傷等を検出できる。なお、③については3極の規制上必須条件である。また、②についてもPIC/S GMP Annex 1 draft 8.84に検証すべき旨の記載があることから、今後は実施が求められるよう

になると考える。

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は、フィルターを湿潤させ、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に、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、湿潤させたフィルターに対する適切な気体の加圧によって、二次側に連続的に気泡となる変曲点を測定する。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気体の通過量が少な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。

2. 気体ろ過滅菌フィルターの基礎および完全性試験：花田 先生、本城 先生

気体用のフィルターは、一般的には疎水性フィルターを選定する。疎水性フィルターの完全性試験は、



第2回 講義風景

前項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。しかしながら、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ため、システム中に残留するアルコールがコンタミネーションする問題や、アルコールを用いることのできる安全な区域と設備が必要であるという問題が発生する。これらの問題点を解消するために、水を用いたハイドロコア試験が開発された。ハイドロコア試験は、フィルターの一次側が水封された状態で加圧し、最も大きい孔へ水が浸透しようとする最小圧力(イントリュージョン圧)を利用した試験である。ハイドロコア試験は、疎水性フィルターの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ネーションも防ぐことができる。

3. 手動および、自動完全性試験の実習：花田 先生、本城 先生

はじめに、手動によるディフュージョン試験を行った。水により湿潤させたフィルターにバブルポイント以下の圧力をかけ、二次側に拡散した気体量を水上置換法により測定した。続いて、手動によるバブルポイント試験を行った。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泡の状態を観察してバブルポイントの測定を行った。気泡には間欠、連続、バルクフローの3種類があり、連続とバルクフローの間にバブルポイントは存在する。気泡の状態は目視判断のため、個人差が問題になると理解した。実際、試験中には410 kPaがバブルポイントであると判断したが、講師からは390 kPaがバブルポイントであると説明があった。

次に同じフィルターについて、自動完全性試験機を用いて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。試験機に配管を接続し、タッチパネル上で操作を行うのみであるため、手動と比較して、操作が簡便であった。加えて、プリンターにより結果が自動印刷されるため、データ改ざんができないためData Integrityが担保される。これらの利点より自動完全性試験機は手動による完全性試験よりも優れていると感じた。

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 先生

シングルユースの無菌充填工程の実例紹介があり、当該製品を実際に見学することができた。シングルユースはランニングコストの面、在庫管理の面、薬液

との適合性の面で懸念はあるものの、ステンレス製配管等の無菌充填設備と比較した場合、設備導入時のトータルコストが低く、設備内での滅菌も必要なく、かつ交差汚染の懸念も払拭できる。また、アッセンブリをアイソレータに無菌接続する際のコネクタの紹介があり、コネクタ周辺に*B. diminuta*を塗布あるいは噴霧した状態で接続した場合でも無菌接続できることを知って驚いた。

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：本吉 先生

注射剤製造の規制上、最終滅菌法が適用できる安定性を有する場合は最終滅菌法を採用するが、被滅菌物が熱や放射線に対して不安定な場合にはろ過滅菌法が採用される。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バクテリアチャレンジ試験と完全性試験の相関性確認と、完全性試験規格値の確立などのクオリフィケーション、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、製造毎の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ExtractablesおよびLeachablesの評価について説明された。化学的適合性がないとフィルターへの潜在的なダメージが発生し、メンブレンやカートリッジ、接続部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ベースを確認し、適合するフィルターを選定する必要がある。シングルユースシステムからのExtractablesについてもメーカーのデータベースより取得できるものもあるが、データが不十分な場合はモデル溶剤を用いて試験を行う。患者の安全性へのリスクがある場合は、実際の薬液あるいはプラセボ液でLeachablesの評価を行う必要がある。シングルユースシステムの場合、フィルターに加えてバックやチューブなどの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. フィルターに関する規制上のトピックス： 佐々木 次雄 先生

無菌医薬品製造におけるPIC/S GMP Annex 1の改定や、フィルターに関するガイドラインのトピックスについて解説があった。ISO 13408-2にフィルターのExtractablesやLeachablesの用語が加わり、PIC/S GMP Annex 1の改定案においては、これらについて評価する必要性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



第2回 実習風景

とともに重要な要素となる。他には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する解説があった。例えば、PIC/S GMP PI 032-2によると、ろ過滅菌用フィルターを二段設置した場合には第一段目のフィルター前後でサンプリングする必要があるが、特にフィルター後のサンプリングポイントについては、ポートからの採取が可能なシステムにするなど、薬液を汚染しないよう設計する必要がある。

7. 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。ヒトは汚染を持ち込んでしまうだけでなく、動作により細菌のキャリアとなる微粒子を巻き上げてしまうため、最大

の汚染源になる。他に、講義の中では、付着菌コンタクトプレートや、アイソレーター用スワブなどの製品の紹介もあった。付着菌コンタクトプレートは、簡便で高回収率であるというメリットがある一方で、接触箇所が培地成分で汚染されてしまう、あるいは凹凸のある表面に使用できない等のデメリットがある。

■ 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。特に完全性試験は手動、自動とも経験がなかったため、非常に貴重な体験となった。

また、シングルユースシステムについても実際に見学することができて有意義な時間であった。ステンレス製配管等の無菌充填設備と比較して一長一短ではあるものの、設備内での滅菌が不要である点や交差汚染の懸念がないことから大きなメリットがあるシステムだと感じた。

今後、今回学んだ知見を活かして無菌製剤開発を行っ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、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。



第2回 メルク株式会社での集合写真