



無菌製剤の無菌性維持管理における新しい容器完全性試験法と製造環境管理に関する研究

須藤, 浩孝

(Degree)

博士 (工学)

(Date of Degree)

2014-03-25

(Date of Publication)

2015-03-01

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6092号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006092>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(別紙様式 3)

論文内容の要旨

氏 名 須藤 浩孝

専 攻 工学研究科 応用化学専攻

論文題目：

無菌製剤の無菌性維持管理における新しい容器完全性試験法と製造環境管理に関する研究

指導教員 迫 和博

(注) 2, 000 字～4, 000 字でまとめること。

注射剤をはじめとする無菌製剤の製造管理においては、製品の無菌性を保証することが必要である。無菌製剤の製造においては、製造工程中の中間品の無菌化工程に加え、無菌性維持に関する種々の管理を行うことにより、総合的に無菌性を保証し担保することが基本である。無菌化工程に関しては、その手法と理論は既に確立されている。一方、無菌性維持管理に関しては、既存の方法はあるものの、未だ発展途上の領域である。特に、新規技術が無菌性維持管理に活用することにより、管理の精度と効率を改善し、より高度な無菌保証を可能にすることが期待される。本研究は、この新規技術の無菌性維持管理への応用の可能性に取り組んだ。

本論文は、序章である第1章の後、三つの章（第2章～4章）と、最後に総括である第5章から構成される。

第1章（序論）では、まず、注射剤の一般的な製造工程を述べるとともに、注射剤製造における無菌化の方法とその維持管理法について纏めた。無菌化方法に関しては、既に、種々の滅菌法（加熱、放射線照射、無菌濾過など）により、その理論は確立されている。これに加え、無菌化の維持管理として、定期的な滅菌法の再バリデーションを行うほか、培地を製剤容器に充填することによって、無菌操作製剤の製造方法を模擬的に実施しながら工程全体を検証することも行う。このように管理されて製造された製剤はロット毎に無菌試験が実施されるが、抜き取り試験であることから、個々の製剤についての直接的な無菌性を判断するものではない。現時点では、無菌試験の結果だけでなく、製造施設ならびに製造工程において、無菌性に関わる複数の要因が適切に管理されていることが、無菌性保証のための条件である。

本研究では、特に、種々の製造状況によって対応を構築する必要がある無菌性維持管理の方法について検討を行った。無菌性を維持管理するためには、まず、製造中に微生物を混入させないことがあり、これは精度の高い環境管理により達成される。また、一次容器に密封した後、外部からの微生物汚染を防ぐとともに、高感度で不良品を検出する試験、即ち、堅牢な容器完全性試験の開発が必要である。本研究では、新規技術3件を取り上げ、それぞれの無菌性維持管理への活用の可能性について検討を行った。具体的に、容器中の酸素濃度を測定するヘッドスペースアナライザーを用いたアンプル無菌製剤（非導電性溶液を含む）の完全性（密封性）試験の開発（第2章）、空中浮遊微生物の迅速モニタリング法を用いた無菌製剤製造環境測定法の開発（第3章）、更に、高生理活性無菌医薬品の製造に用いられるアイソレータ装置に関し、微粒子可視化技術を用いた封じ込めアイソレータのリークリスクマネジメントへの応用（第4章）である。

第2章では、非導電性溶液製剤の容器の完全性試験方法の検討結果について述べた。既に確立された完全性試験がある導電性溶液製剤とは異なり、非導電性溶液が充てんされたアンプル製剤の場合、既存容器完全性試験方法（真空染色法ならびに圧力降下型リーク検査法）では、検出感度および精度の観点から課題があり、従い、より高感度・高精度な試験方法の開発が望まれている。本研究では、ヘッドスペースアナライザー（HSA）による密封容器内の酸素濃度を測定することにより、これを容器完全性試験に活用できないか検討を行った。レーザー光を照射することにより、測定対象部に存在する酸素分子を励起させ、その際に減衰したレーザー光を受光部で検知することにより酸素濃度を測定することができる。この原理を有するHSA法は、クラックやピンホール等のアンプル不良品で認められる空間部の酸素濃度の上昇を検出するものであり、Bombing処理という加圧プロセスを与えることにより、より敏感に検出することができる。予備検討の結果、HSA法はリークテスターとして十分な機能を有し、また、従来法（真空染色法）よりも高感度であることが示唆された。

第3章では、空中浮遊微生物の迅速モニタリング法の評価検討結果について述べた。現在、無菌製剤の製造環境管理として、培養法による微生物試験があるが、測定に数週間を要するため、製造工程中のリアルタイムの環境管理には不適である。そのため、環境中の微生物を迅速に評価できる方法が求められている。本章では、まず、製造環境の清浄度グレードに応じた空中浮遊微生物の迅速測定の必要条件を整理した。その後、その要件に合致する空中浮遊菌のモニタリングツールとして、既存の培養法に変わる測定理論の異なる幾つかの迅速測定法について評価した。具体的には、リアルタイムに微生物由来の粒子を検知可能なリアルタイム微生物検出器（IMD）および生菌をリアルタイムではないが迅速に検知可能な高感度微生物ATP測定装置（BM）を組み合わせ、あるいは単一で用いることにより、迅速かつ高感度な微生物試験への活用について、実際の製薬企業3社でデータを取得し、その有用性を評価した。その結果、グレードA（直接中間品が暴露される作業区域）において、微生物モニタリングにおけるIMDの有用性が検証された一方、BMについては課題が確認された。

第4章では、微粒子可視化技術を用いた封じ込めアイソレータのリークリスクマネジメントの検討について述べた。無菌製剤製造に用いる陽圧型アイソレータにおいて、アイソレータに破損がある場合、内部は陽圧管理されているため、使用中の物質が容易にアイソレータ外に漏れ出し、外部汚染の可能性がある。そこで、化合物を内部に封じ込めるための製造機器に加え、漏れを確実に捉えるソフト面（運用）によるリスク対策が重要となる。本研究では、微粒子可視化装置を活用することにより、飛散時の粉体微粒子の挙動をモニターを行うことを検討した。具体的には、陽圧型アイソレータ内でラクトースを噴霧した際にどのような飛散挙動を示すのか、また、実際に粉体をリークさせた際に周囲にどのよ

うに飛散して行くのかを確認した。その結果、微粒子可視化技術を用い、微粒子の挙動を断面で評価することにより、アイソレータからの漏出部位の特定が可能であった。これを活用することにより、封じ込めアイソレータのリーク管理において、系統的なリスクマネジメント体制の構築が可能と考えられた。

第5章では、本論文の総括を述べた。無菌製剤の製造管理に関して取り組んだ3つの技術課題①高感度な容器の完全性試験法の開発、②タイムリーな空中浮遊菌の測定方法の開発、更に、③封じ込めアイソレータの管理法への取り組み、について、検討結果の概要とともに、更なる応用に向けた展望と課題について議論した。

以上、本論文では、無菌製剤製造において必須である無菌化維持管理に関し、新規技術の活用により、新しい観点からの管理手法を提案、実験的に検証し、更に、実際の応用についても提案を行った。ここで、取り組んだ技術的課題、より高感度な容器の完全性試験法、タイムリーな空中浮遊菌の測定方法、医薬品製造作業従事者に優しい封じ込めアイソレータの管理法への取り組み、を通じ、注射剤をはじめとした無菌性製剤についてのより高いレベルの無菌性維持管理方法構築の一助になったと考える。

氏名	須藤 浩孝		
論文 題目	無菌製剤の無菌性維持管理における新しい容器完全性試験法と製造環境管理に関する研究		
審査 委員	区分	職名	氏名
	主査	教授	迫 和 博
	副査	教授	大 村 直 人
	副査	教授	西 山 寛
	副査	准教授	森 淳 英
要 旨			
<p>注射剤をはじめとする無菌製剤の製造管理においては、製品の無菌性を保証することが必要である。無菌製剤の製造においては、製造工程中の中間品の無菌化工程に加え、無菌性維持に関する種々の管理を行うことにより、総合的に無菌性を保証し担保することが基本である。無菌化工程に関しては、その手法と理論は既に確立されている。一方、無菌性維持管理に関しては、既存の方法はあるものの、未だ発展途上の領域である。特に、新規技術を無菌性維持管理に活用することにより、管理の精度と効率を改善し、より高度な無菌保証を可能にすることが期待される。本研究は、この新規技術の無菌性維持管理への応用の可能性に取り組んだ。</p> <p>本論文は、第1章の後、三つの章（第2章～4章）と、最後に総括である第5章から構成される。</p> <p>第1章（序論）では、まず、注射剤の一般的な製造工程を述べるとともに、注射剤製造における無菌化の方法とその維持管理法について纏めた。無菌化方法に関しては、既に、種々の滅菌法（加熱、放射線照射、無菌濾過など）により、その理論は確立されている。これに加え、無菌化の維持管理として、定期的な滅菌法の再バリデーションを行うほか、培地を製剤容器に充填することによって、無菌操作製剤の製造方法を模倣的に実施しながら工程全体を検証することも行う。このように管理されて製造された製剤はロット毎に無菌試験が実施されるが、抜き取り試験であることから、個々の製剤についての直接的な無菌性を判断するものではない。現時点では、無菌試験の結果だけでなく、製造施設ならびに製造工程において、無菌性に関わる複数の要因が適切に管理されていることが、無菌性保証のための条件である。</p> <p>本研究では、特に、種々の製造状況によって対応を構築する必要がある無菌性維持管理の方法について検討を行った。無菌性を維持管理するためには、まず、製造中に微生物を混入させないことがあり、これは精度の高い環境管理により達成される。また、一次容器に密封した後、外部からの微生物汚染を防ぐとともに、高感度で不良品を検出する試験、即ち、堅牢な容器完全性試験の開発が必要である。本研究では、新規技術3件を取り上げ、それぞれの無菌性維持管理への活用の可能性について検討を行った。具体的に、容器中の酸素濃度を測定するヘッドスペースアナライザーを用いたアンプル無菌製剤（非導電性溶液を含む）の完全性（密封性）試験の開発（第2章）、空中浮遊微生物の迅速モニタリング法を用いた無菌製剤製造環境測定法の開発（第3章）、更に、高生理活性無菌医薬品の製造に用いられるアイソレータ装置に関し、微粒子可視化技術を用いた封じ込めアイソレータのリークリスクマネジメントへの応用（第4章）である。</p> <p>第2章では、非導電性溶液製剤の容器の完全性試験方法の検討結果について述べた。既に確立された完全性試験がある導電性溶液製剤とは異なり、非導電性溶液が充てんされたアンプル製剤の場合、既存容器完全性試験方法（真空染色法ならびに圧力降下型リーク検査法）では、検出感度および精度の観点から課題があり、従い、より高感度・高精度な試験方法の開発が望まれている。本研究では、ヘッドスペースアナライザー（HSA）による密封容器内の酸素濃度を測定することにより、これを容器完全性試験に活用できないか検討を行った。レーザー光を照射することにより、測定対象部に存在する酸素分子を励起させ、その際に減衰したレーザー光を受光部で検知することにより酸素濃度を測定することができる。この原理を有するHSA法は、クラックやピンホール等のアンプル不良品で認められる空間部の酸素濃度の上昇を検出するものであり、Bombing 処理という加圧プロセスを与えることにより、より鋭敏に検出することができる。予備検討の結果、HSA法はリークテスターとして十分な機能を有し、また、従来法（真空染色法）よりも高感度であることが示唆された。</p>			

氏名	須藤 浩孝
<p>第3章では、空中浮遊微生物の迅速モニタリング法の評価検討結果について述べた。現在、無菌製剤の製造環境管理として、培養法による微生物試験があるが、測定に数週間を要するため、製造工程中のリアルタイムの環境管理には不適である。そのため、環境中の微生物を迅速に評価できる方法が求められている。本章では、まず、製造環境の清浄度グレードに応じた空中浮遊微生物の迅速測定の必要条件を整理した。その後、その要件に合致する空中浮遊菌のモニタリングツールとして、既存の培養法に変わる測定理論の異なる幾つかの迅速測定法について評価した。具体的には、リアルタイムに微生物由来の粒子を検知可能なリアルタイム微生物検出器（IMD）および生菌をリアルタイムではないが迅速に検知可能な高感度微生物 ATP 測定装置（BM）を組み合わせて、あるいは単一で用いることにより、迅速かつ高感度な微生物試験への活用について、実際の製薬企業3社でデータを取得し、その有用性を評価した。その結果、グレードA（直接中間品が暴露される作業区域）において、微生物モニタリングにおける IMD の有用性が検証された一方、BM については課題が確認された。</p> <p>第4章では、微粒子可視化技術を用いた封じ込めアイソレータのリークリスクマネジメントの検討について述べた。無菌製剤製造に用いる陽圧型アイソレータにおいて、アイソレータに破損がある場合、内部は陽圧管理されているため、使用中の物質が容易にアイソレータ外に漏れ出し、外部汚染の可能性がある。そこで、化合物を内部に封じ込めるための製造機器に加え、漏れを確実に捉えるソフト面（運用）によるリスク対策が重要となる。本研究では、微粒子可視化装置を活用することにより、飛散時の粉体微粒子の挙動をモニターを行うことを検討した。具体的には、陽圧型アイソレータ内でラクトースを噴霧した際にどのような飛散挙動を示すのか、また、実際に粉体をリークさせた際に周囲にどのように飛散して行くのかを確認した。その結果、微粒子可視化技術を用い、微粒子の挙動を断面で評価することにより、アイソレータからの漏出部位の特定が可能であった。これを活用することにより、封じ込めアイソレータのリーク管理において、系統的なリスクマネジメント体制の構築が可能と考えられた。</p> <p>第5章では、本論文の総括を述べた。無菌製剤の製造管理に関して取り組んだ3つの技術課題① 高感度な容器の完全性試験法の開発、② タイムリーな空中浮遊菌の測定方法の開発、更に、③ 封じ込めアイソレータの管理法への取り組み、について、検討結果の概要とともに、更なる応用に向けた展望と課題について議論した。</p> <p>本研究は、無菌製剤製造において、無菌化維持管理の手法について研究したものであり、新規技術の活用によるより高度な管理方法の構築の可能性を示したものとして価値ある集積である。提出された論文は工学研究科学学位論文評価基準を満たしており、学位申請者の須藤浩孝は、博士（工学）の学位を得る資格があると認める。</p>	