

創包工学研究会 第27回講演会

PFS (Pre-filled Syringe) の 品質保証とバリデーション



2005年12月15日

 Pharma Solutions Co., Ltd.
ファルマ・ソリューションズ株式会社

白木澤 治



- PFS (Pre-filled Syringe)とは
- PFSの品質基準
- PFSの製造工程
- PFSの品質管理上の問題点
- PFSの機能性のバリデーション
- PFSの無菌性のバリデーション
- 容器の密封性に関する考察

プレフィルドシリンジ(PFS)とは



キット製品

医薬品と容器を含む医療用具(医療機器)又は2つ以上の医薬品を1つの投与体系として組み合わせた製品

プレフィルドシリンジ

ガラス又はプラスチック製のシリンジ(注射筒)型容器に医薬品を充填し、単回使用を目的とした製品

キット型製剤	: 340品目以上
プレフィルドシリンジ	: 約200品目以上(2004年9月)

キット製品の利便性



- 医療現場におけるメリット -

投与・薬調の作業が簡素化されるため感染や異物混入の危険が軽減される。

所定の投与量が予めパックされ、さらに薬剤名がラベルに個装単位で明記されているため、医療過誤の危険が軽減される。

緊急時の迅速な対応が可能となる。

投与・薬調作業の医療過誤へのストレスの軽減や作業効率の向上により、全体的な医療の質が向上する。

薬剤投与に伴う医療機器点数を削減でき、在庫管理の負担軽減、経費全体の節減に寄与する。

キット製品とプレフィルドシリンジ(1/3)

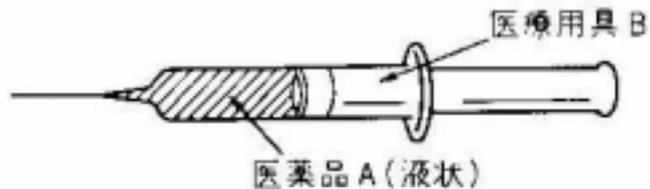


キット製品の事例

(昭和61年 薬審二第九八号より)

事例1:

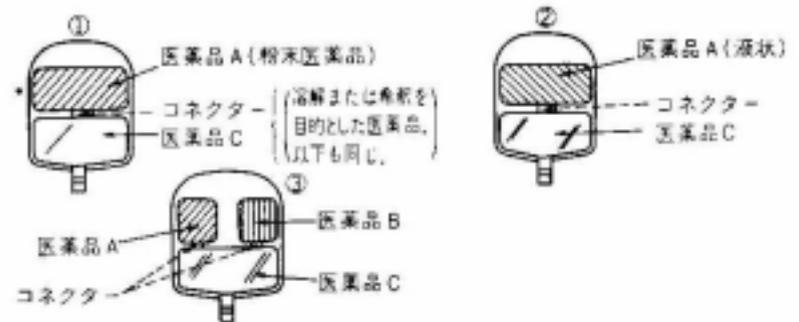
医療機器に(シリンジ等)に医薬品を予め充填したもの



主なメリット:即時投与可能

事例2:

医薬品を組み合わせることで単一の容器内にセットし、用事コネクターを介して混合可能としたもの。



主なメリット:

作業性の向上 過誤の軽減

キット製品とプレフィルドシリンジ(2/3)

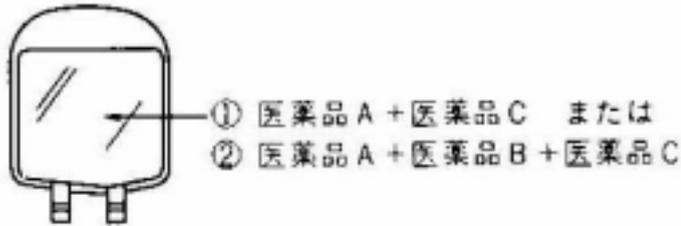


キット製品の事例

(昭和61年 薬審二第九八号より)

事例3:

複数の医薬品を予め溶解又は混合し単一容器内に充填したもの

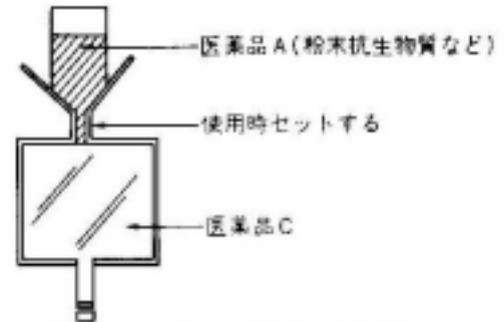


主なメリット:

作業性の向上 過誤の軽減

事例4:

抗生物質等用事溶解型注射剤と溶液型注射剤を接続できるような容器に充填したもの



主なメリット:

作業性の向上 過誤の軽減

キット製品とプレフィルドシリンジ(3/3)



キット製品の事例 (平成16年 薬審0213005号)より

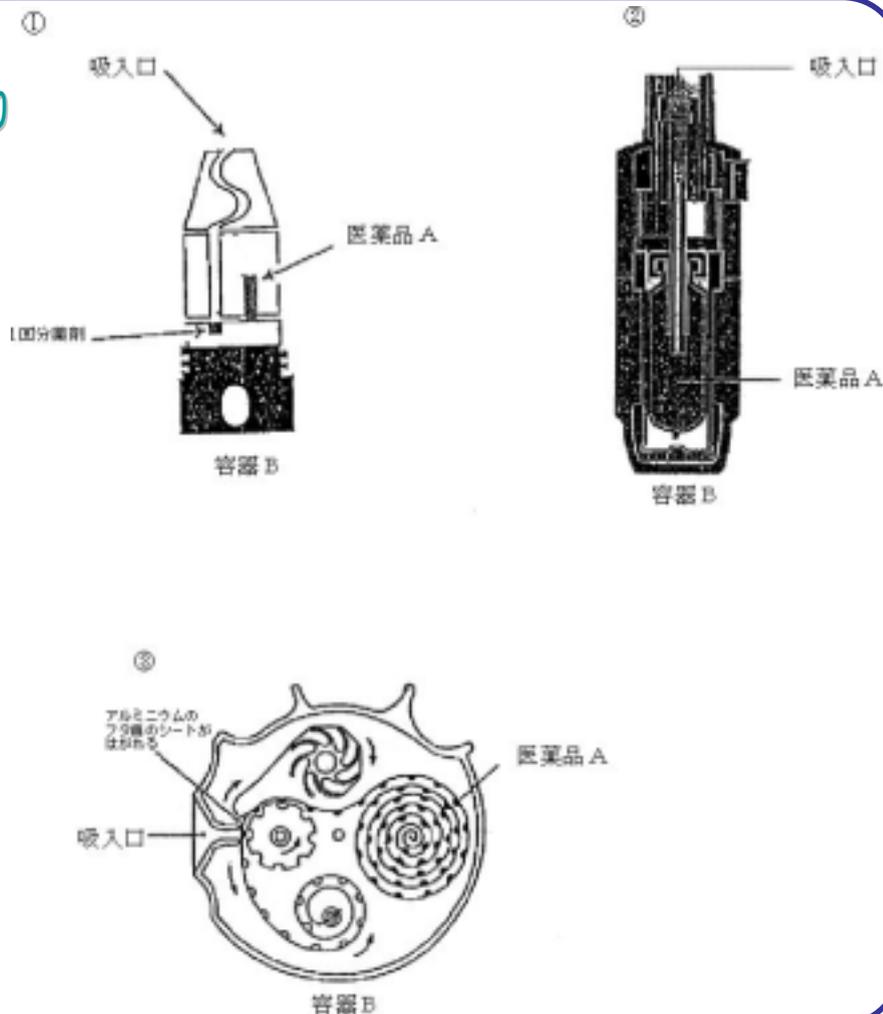
事例5:

薬剤を吸入用の容器に充填し、
医療上の有用性が期待できる
医薬品

主なメリット:

作業軽減

コンプライアンス向上



医療機器に係る「カテゴリー」と「安全対策」の見直し

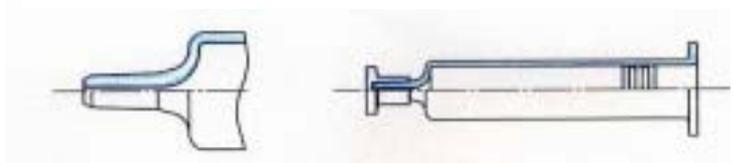


針無プレフィルド用シリンジ



クラス (販売業の届出不要)

< 一般医療機器 >



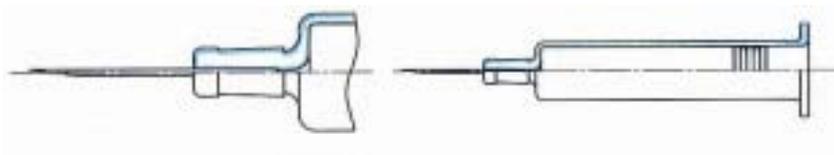
針付プレフィルド用シリンジ



クラス (認証機関による認証)

< 管理医療機器 >

(日本での実績なし)



類別コード	類別名称	中分類名	コード	一般的名称	一般的名称定義	クラス分類	GHTFルール	特定保守	旧一般的名称コード	旧一般的名称	旧クラス分類	旧修理種別
器74	医薬品注入器	採血・輸血用、輸液用器具及び医薬品注入器	70389000	プレフィル用シリンジ	ガラス又はプラスチック製のシリンジ型医薬品容器をいう。通常、1回分の医薬品が充填可能なようにつくられており、従来の注射筒のように使用する。主として製造の用に供する。本品は単回使用である。		2	-	100606083	手動式医薬品注入器		-
器74	医薬品注入器	採血・輸血用、輸液用器具及び医薬品注入器	70390000	針付プレフィル用シリンジ	ガラス又はプラスチック製の医薬品容器をいう。通常、1回分の医薬品が予め充填されている。従来の針付注射筒のように使用する。本品は単回使用である。		2/6	-	100606995	その他の医薬品注入器		-

医療機器に係る「カテゴリー」と「安全対策」の見直し



医療機器に係る「カテゴリー」と「安全対策」の見直し

国際分類	現状と改正後		EU 制度 概要	FDA 制度 概要	現行業事法		改正後				
	リスクによる医療機器の分類				販売規制 製造規制		分類	リスク	販売規制 元売規制		
クラスⅠ	不具合が生じた場合でも、 <u>人体へのリスクが極めて低い</u> と考えられるもの (例) 体外診断用機器、銅製小物、X線フィルム、歯科技工用用品		承認不要	承認不要	販売業の届出不要	製造承認不要	一般医療機器	極めて低	販売業の届出不要 元売承認不要		
クラスⅡ	不具合が生じた場合でも、 <u>人体へのリスクが比較的低い</u> と考えられるもの (例) MRI、電子式血圧計、電子内視鏡、消化器用カテーテル、超音波診断装置、歯科用合金		第三者 承認 制度 実地調査のみ 書面審査あり	承認 必要	販売業の届出制		管理医療機器	低	販売業の届出制 (※参照) 認定機関による認証		
クラスⅢ	不具合が生じた場合、 <u>人体へのリスクが比較的高い</u> と考えられるもの (例) 透析器、人工骨、人工呼吸器、バルーンカテーテル								高度管理医療機器	中・高	販売業の許可制の導入 元売に係る大臣承認
クラスⅣ	患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、 <u>生命の危険に直結する恐れ</u> があるもの (例) ペースメーカー、人工心臓弁、ステント						製造に係る大臣承認				

注) 例示している製品は、国際分類を踏まえて分類。なお、最終的に何処に分類されるかは、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、厚生労働大臣が定める。このほか、医療機器には賃貸業があるが、業事法上の規制は販売業同様であるため、この表では標記を省略。
※) 特定保守管理医療機器については、管理医療機器に分類されるものであっても、高度管理医療機器同様、販売業は許可制とする。

キット加算：薬価算定時にキット製品の利便性等を評価

既収載品を患者に投与する場合に比して、

1. 感染の危険を軽減すること
2. 調剤時の過誤の危険を軽減すること
3. 救急時の迅速な対応が可能となること
4. 治療の質を高めること

PFS製剤化の主な理由



PFS製剤化の主な理由

粘稠性の高い薬剤 (シリンジへの吸引に難がある薬剤)	ヒアルロン酸製剤
緊急時使用頻度の高い薬剤	エピネフリン製剤
輸液などに混在する薬剤 (無菌性の担保、クローズとシステム構築)	輸液補正剤、ビタミン剤
在宅療法に使用する薬剤	輸液との併用薬剤
シリンジポンプで投与される薬剤 (投与容量が大きい薬剤)	造影剤、強心剤
一度に多数本の製剤を用いる薬剤	制癌剤

PFS製剤化の主な理由



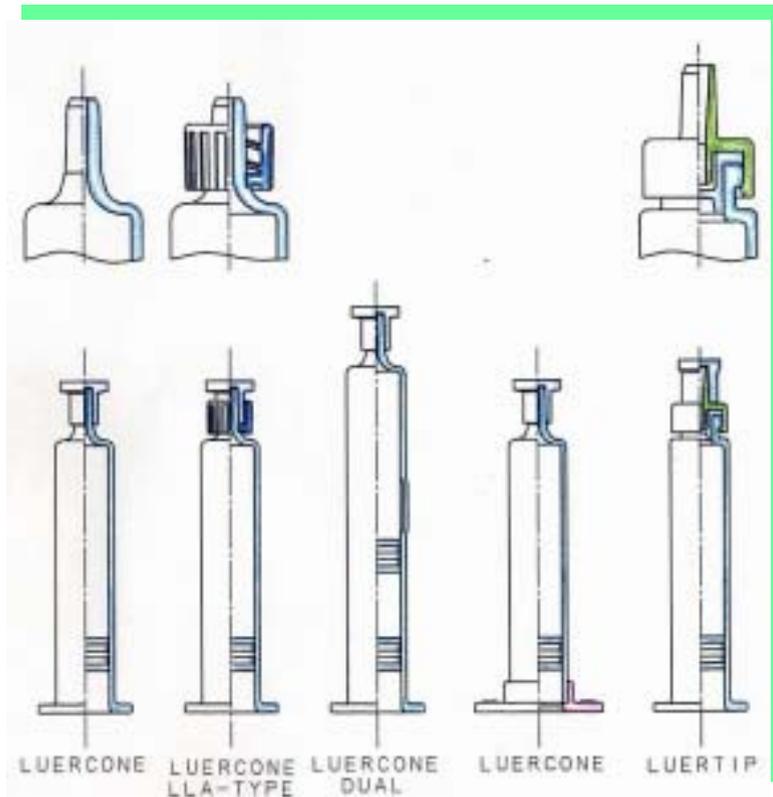
PFS製剤化の主な理由(つづき)

無菌性がより重要な薬剤 (日和見感染防止目的など)	免疫抑制剤、血液製剤
医療従事者及び環境への被爆・暴露回避	ホルモン剤、制癌剤
皮下・筋注投与薬剤 (無菌性担保、異物除去)	EPO製剤
高薬価薬剤 (使用時破損による損失回避、残液回避)	ホルモン製剤
一度に多数のヒトに投与する薬剤	ワクチン製剤
自己注射薬剤	インスリン

プレフィルドシリンジの各種形状



プレフィルドシリンジ上市製品概略図

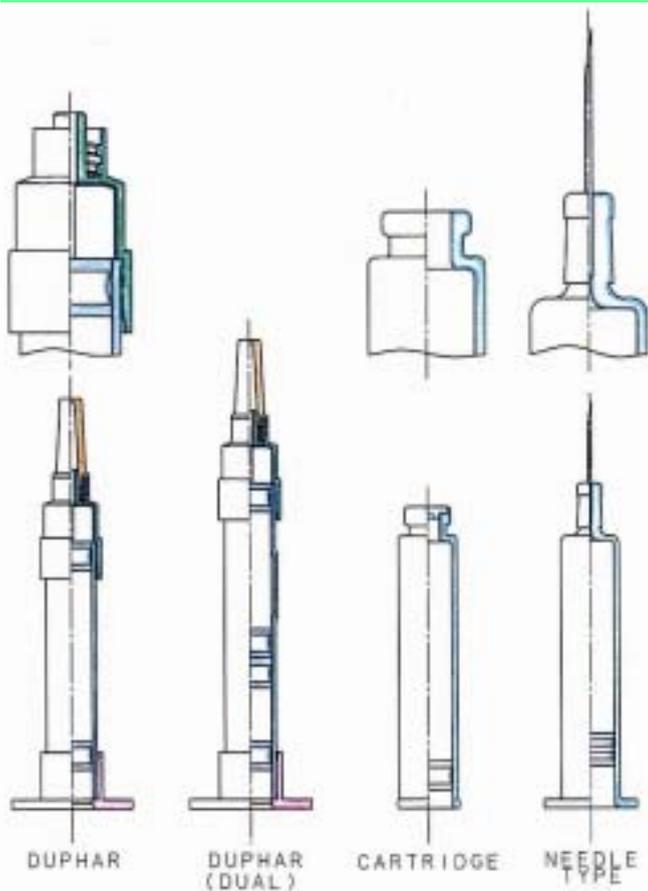


タイプ別		製造・販売・製品名(例)
A	ルアータイプ	生化学/科研(アルツァイスホ) 資生堂/マルホ(ヒアロス) テルモ(メディジェクト) ニプロファーマ(ハルリンロック)
A'	ルアーロック付	資生堂/千寿(オペリトHV) 第一製薬(オムコスキャン) 中外製薬(エホジン) キリン(エスポー)
B	ルアータイプデュアル	国内製無し(製造検討は数社有) 海外製(ワクチン等)
B'	デュアルマイクロファイン対応	JCR/大日本住友製薬 (グロウジェクト)
C	ルアータイプ樹脂グリップ付	マルコ/旭化成(ホスピロンテイスホ)
D	ルアーチップタイプ	日本メジフィジックス/第一ラジオアイソトープ研究所(カリウム, タリウム:放射性検査薬・特殊両刃が必要)

プレフィルドシリンジの各種形状



プレフィルドシリンジ上市製品概略図

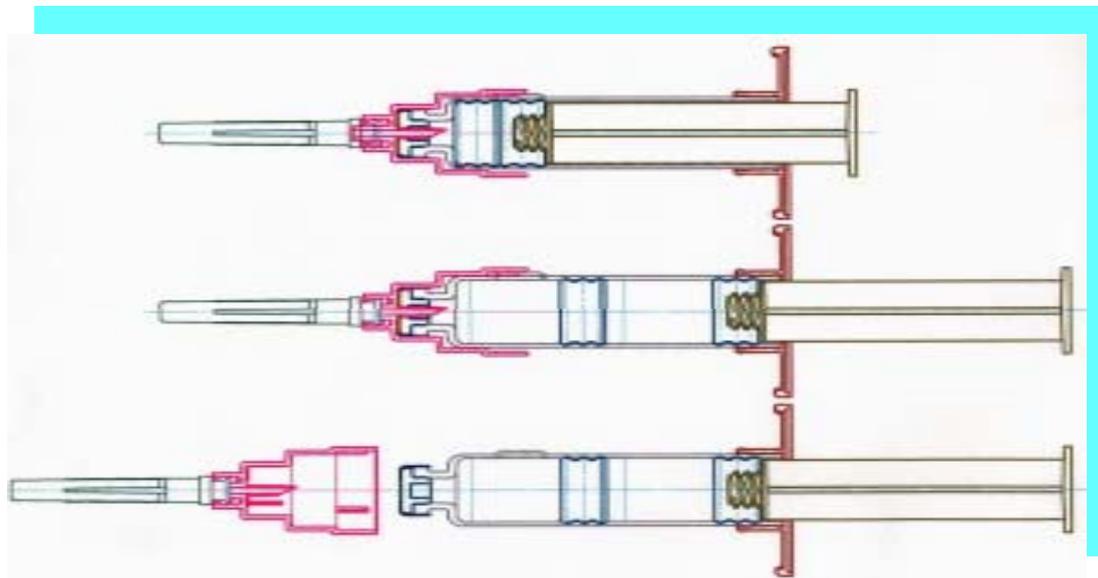


タイプ別		製造・販売・製品名(例)
E	デュファータイプ	電気化学/中外(スベニールディスプレイ) 武田薬品(ワクチン)
F	デュファードュアルタイプ	武田薬品(リュープリン・酢酸リュープリン)
G	カートリッジタイプ	(デンタル用麻酔薬 等)
H	針付きタイプ	日本では実績なし

プレフィルドシリンジの各種形状



- ルアー貫通針タイプ



タイプ別		製造・販売・製品名(例)
J	ルアー貫通針タイプ	エスエス製薬 (M.V.I.キット) マルコ/旭化成 (ホスピロンディスプレイ)

本日の内容



- PFS (Pre-filled Syringe) とは
- **PFSの品質基準**
- PFSの製造工程
- PFSの品質管理上の問題点
- PFSの機能性のバリデーション
- PFSの無菌性のバリデーション
- 容器の密封性に関する考察

プレフィルドシリンジ医薬品としての品質



- 医療機器……………厚生労働省基準
 - ◆ 滅菌済み注射筒基準
 - ◆ 輸液用ゴム栓試験
 - ◆ シリコン油基準
- 滅菌済み……………無菌性保証・厚生労働省基準
 - ◆ 滅菌バリデーション基準
 - ◆ 局方 エンドトキシン試験
 - ◆ 局方 無菌試験
- 直接容器……………保護性・化学的安定性
 - ◆ 局方 溶出物試験
- 注射剤用容器…無塵性・無菌性の維持
 - ◆ 異物混入の防止

プレフィルドシリンジ容器の品質基準(参考を含む)



	適用(または参考となる)基準
注射筒機能	平成10年12月11日 医薬発第1079号 滅菌済注射筒基準 (引用規格: ISO7886-1. ISO594-1/2など)
ガラス部	日局 一般試験法 注射剤用ガラス容器試験法
プラスチック部	日局 一般試験法 プラスチック製医薬品容器試験法
ゴム部	日局 一般試験法 輸血用ゴム栓試験法
潤滑剤	平成7年12月20日 薬機第327号 注射針及び注射筒等に潤滑油として用いるシリコン油の基準について
生物学的試験	医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方 (医薬審発第0213001号)

PFSの容器に要求される品質(1/5)



1 . 滅菌済み注射筒基準における性能要件（物理的要求事項）

デッドスペース	デッドスペースの容量が、公称容量の10%以下であること
圧力試験	所定量の水を充填し、プランジャーに一定圧力をかけた時、嵌合部から液漏れの無いこと
吸引試験	密閉状態からプランジャーを後方へ引いた時、ガスケット部から気泡が認められないこと
押し子移動試験	0目盛り位置のガスケットを後方へ引いた時、滑らかに移動すること(押し子の移動に要する最大圧力を規定)

PFSの容器に要求される品質 (2 / 5)



2 . 滅菌済注射筒基準における溶出物試験 (化学的要求事項)

溶出試験	基準値 (抜粋)
p H 試験	バレル内に所定量水を充填し、これを70 30分加温した試験液と標準液とのp Hの差が2.0以下
重金属試験	2.0 p p m以下
過マンガン酸カリウム	消費量の差が2.0m L 以下
蒸発残留物	1.0m g 以下
潤滑剤の量	潤滑剤のシリコン量が1本あたり8m g 以下 (公称容量 5ml未満の場合)

PFSSの容器に要求される品質(3/5)



3 . 滅菌済注射筒基準における**生物学的試験要件**

無菌性の保証	滅菌バリデーション規準又はこれと同等以上の外国の規準に基づき、無菌性の担保を図る
エンドトキシン試験	シリンジにエンドトキシン試験液を充填し、室温で1時間放置後に測定した結果、0.5EU / ml未満であること。



4 . 局方 注射剤用ガラス容器試験法

- 色・気泡
- 密封性
- アルカリ溶出試験
- 着色容器の鉄溶出試験
- 着色容器の遮光性試験



4 . 局方 プラスチック製医薬品容器試験法

- 灰化試験
- 溶出物試験
- 微粒子試験
- 透明性試験
- 水蒸気透過性試験
- 漏れ試験
- 細胞毒性試験
- 外観試験

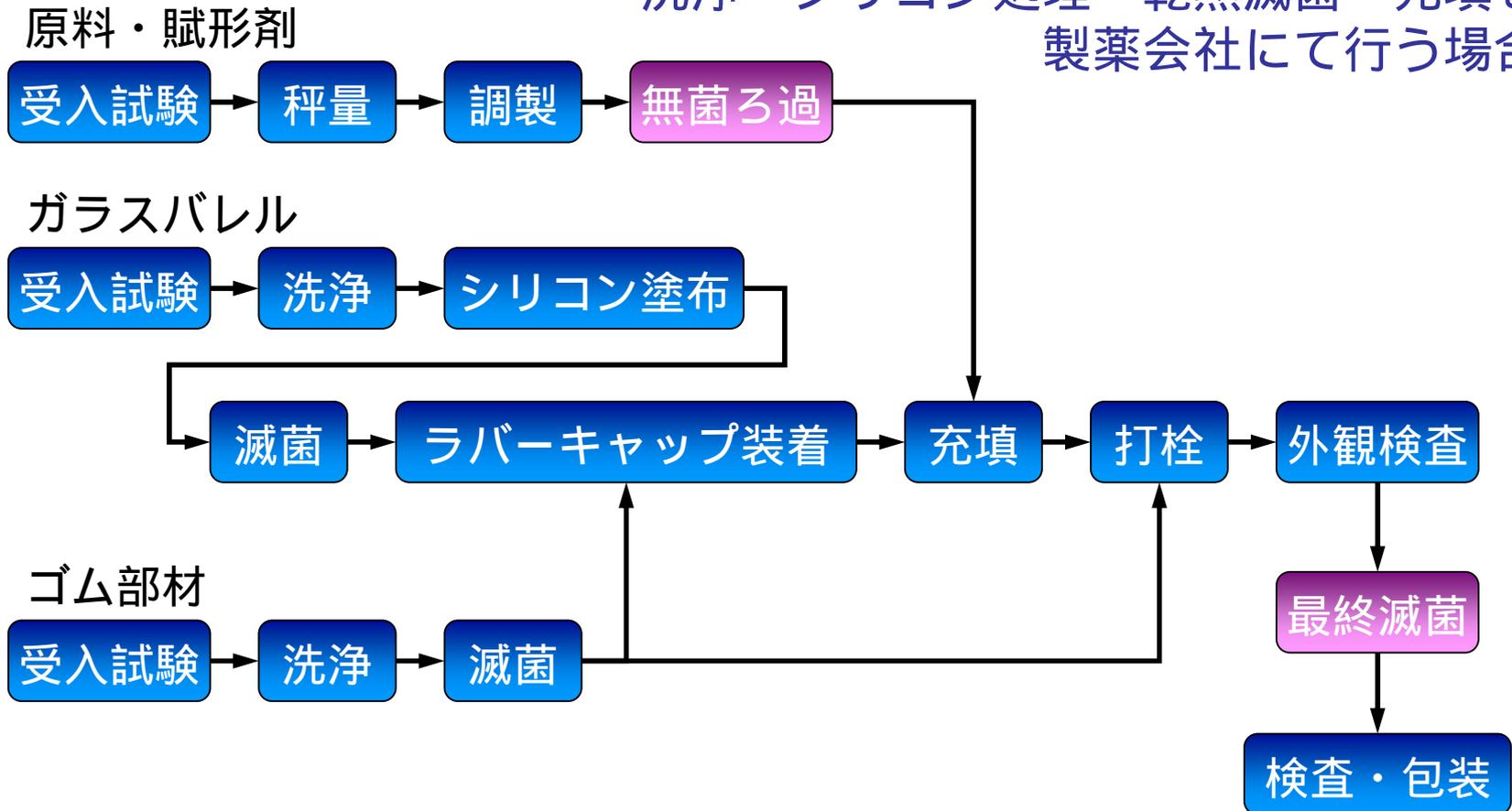
- PFS (Pre-filled Syringe) とは
- PFSの品質基準
- PFSの製造工程
- PFSの品質管理上の問題点
- PFSの機能性のバリデーション
- PFSの無菌性のバリデーション
- 容器の密封性に関する考察

PFSSの製造フローの例



ガラス製シリンジ

洗浄 シリコン処理 乾熱滅菌 充填を製薬会社にて行う場合



- バレル材質
ガラス製 v s 樹脂製
- シリコン塗布
- 医療機器 ~ 医薬品製造
協業形態の多様化
- 製品の無菌性保証の方法
最終滅菌 v s 無菌操作法

- PFS (Pre-filled Syringe) とは
- PFSの品質基準
- PFSの製造工程
- **PFSの品質管理上の問題点**
- PFSの機能性のバリデーション
- PFSの無菌性のバリデーション
- 容器の密封性に関する考察

プレフィルドシリンジの材質



- 医療現場の要望より
医療用具・注射剤容器：ガラス製 → 樹脂製へ
取扱いが楽な樹脂製（割れにくい）が主流

樹脂製シリンジの特質

メリット	デメリット
<ul style="list-style-type: none">◆ 破損しにくい （取扱いが容易）◆ 形状に多様性がある◆ 低コスト化（大量製造可）◆ アルカリ溶出の懸念がない	<ul style="list-style-type: none">◆ ガスバリア性が低い◆ 水分蒸散性が高い◆ 薬物の吸着の懸念◆ 凍乾製剤への対応に難◆ オーバーキル滅菌に難◆ 樹脂添加剤等の溶出の懸念

樹脂製シリンジの各種材質



● 主な樹脂製PFS供給サプライヤー

成形メーカー	樹脂の分類
テルモ	アペル (COC) , PP
大協精工	CZ (COP)
荒川樹脂	PP , COP
大成化工	COP , PP
ショット	トパス (COC)

COP : 環状ポリオレフィン樹脂

COC : 環状ポリオレフィンコポリマー

PP : ポリプロピレン

樹脂製シリンジの各種材質



● 特性比較（参考）

	透過率 (%)	耐熱 温度	水蒸気 透過性	収縮率
ガラス	90 ~ 100	600	<<	0 / 1000
COP	98	130	-	8 / 1000
COC	92	-	0.35	8 / 1000
PP	80 ~ 90	120	0.56	16 / 1000

その他

比重、吸水率、引張強度、弾性率、
曲げ強度、衝撃強度、低温強度、耐放射線強度、
ガス(EOG)吸着性 / 吸収率

樹脂製シリンジの問題点より



- ガラス容器では、従来の乾熱滅菌に対するバリデーション手法が適用できる！？（乾熱滅菌神話）



以下の要件に対する対応とその検証が重要

- パイロジェン管理
- シリコンの管理
- 充填後の最終滅菌工程における条件設定

樹脂製シリンジバレルの パイロジェン管理の手法



1. バイオバーデン管理による方法

2. 成型 → 充填を同一エリアで行う方法

PFSバレルのパイロジェン管理 バイオバーデン管理による方法



容器供給メーカー



製薬メーカー

インジェクション
成形

包 装

(例：クラス100管理)

納
品

(例：クラス100管理)

開 封

WFIによる洗浄

オートクレーブ滅菌

乾 燥

ラバーキャップ組立

PFSバレルのパイロジェン管理 成形～充填を同一エリアで行う方法



製薬メーカー

(例：クラス100管理)

インジェクション
成形



(例：クラス100管理)

ラバーキャップ組立

次工程へ

- インジェクション成形時点では、シリンジバレル自体のパイロジェンバーデンは極めて低い
- 成形・組み立て・充填・閉塞を一環して行うことで、パイロジェンフリー水による洗浄工程を省略したフロー
- 但し、原則として、最終滅菌が可能な製剤に適用されている

プレフィルドシリンジの シリコン処理について



● 樹脂製プレフィルドシリンジの 摺動性を助けるシリコン処理

ガラス製



熱処理による剥離及び
微粒子対策は比較的簡単

樹脂製



熱処理は樹脂の持つ耐熱温
度が低いため対応は困難

プレフィルドシリンジの シリコン処理について



● シリンジに使用されるシリコン

オイルタイプ

ガラス、樹脂シリンジに使用可能

《種類》

Dow Corning DC - 360 (Medical grade)

DOWCORNIG社以外のシリコン油

(メディカルグレード以外) 1000 ~ 100000 cst

エマルジョンタイプ

ガラスシリンジ用・焼付け要。
樹脂シリンジには不可

どちらも
薬機第327号(平成7年12月20日)
医療用具用潤滑剤シリコン油基準
(1)(2)適合

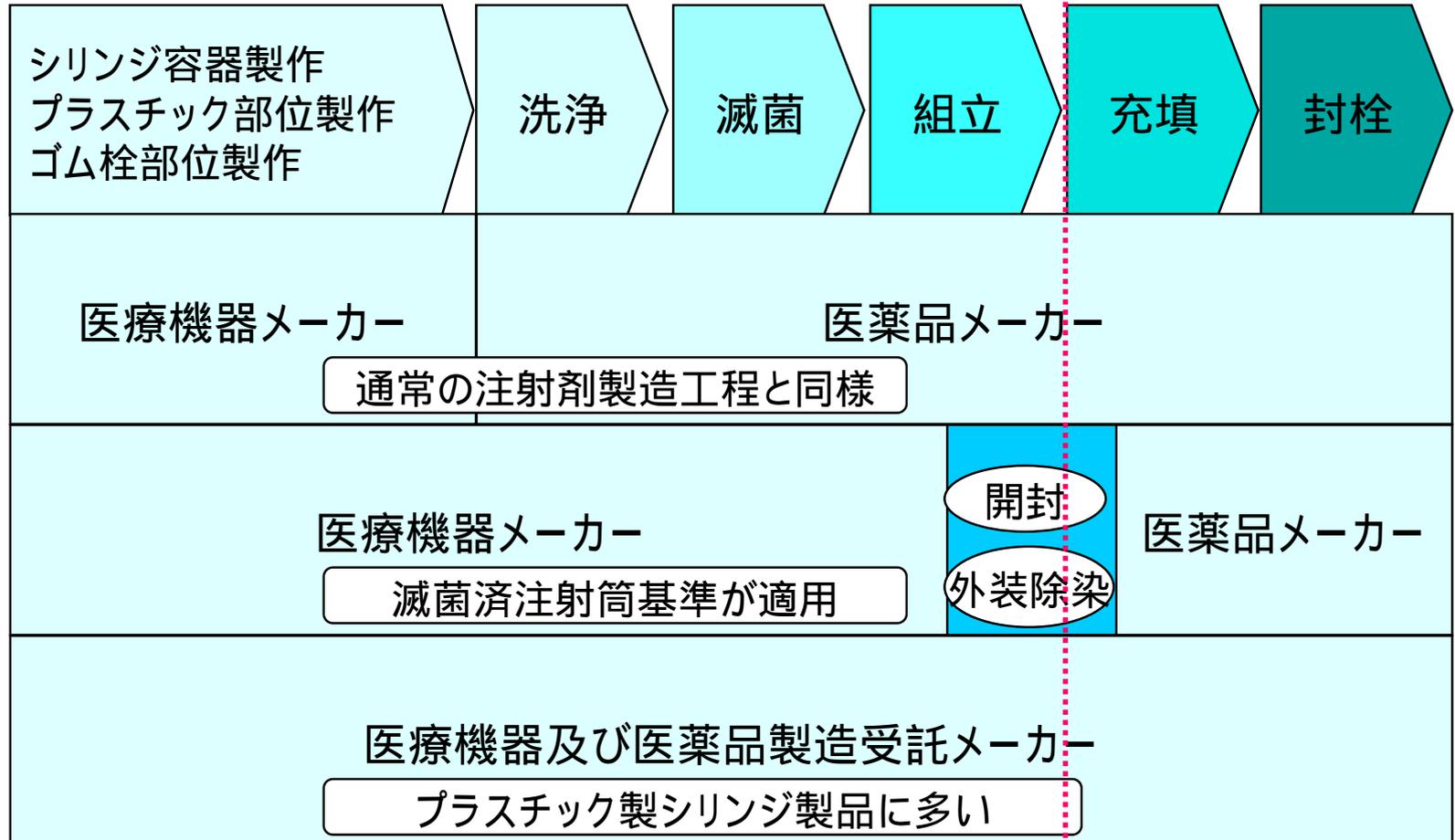
協業形態と品質保証



協業形態の多様化

デバイスと薬液が合体するポイント

デバイス製造 ← 剤

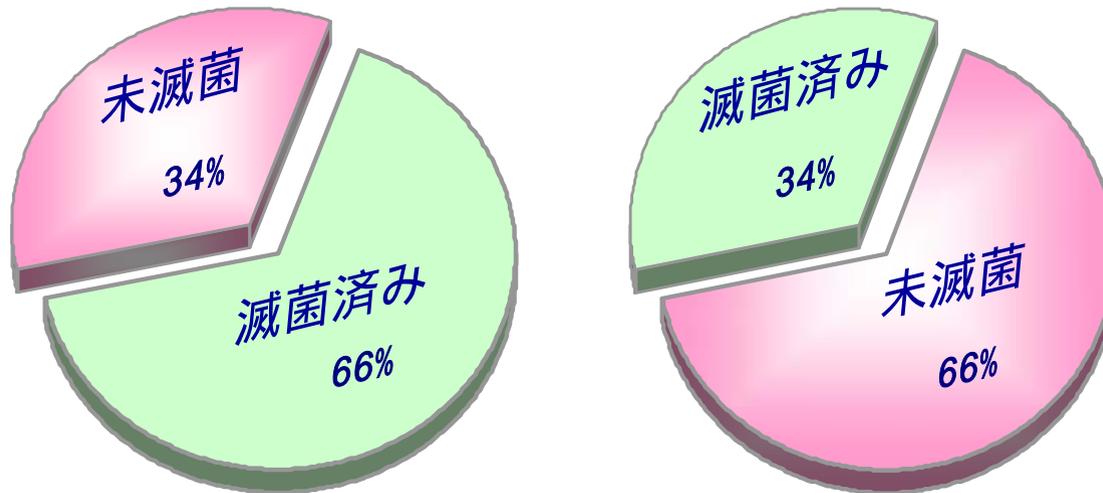


滅菌済シリンジの生産比率



- 滅菌済み：サプライヤーが滅菌
- 未滅菌：製薬会社で洗浄・滅菌

< 2003年度調査 >



欧米では「滅菌済み」供給が増加
(800万～1000万本/年以上のペース)

米国では滅菌済み供給方式がほとんど

滅菌済シリンジの供給メリット



医療機器供給	医薬品製造
<ul style="list-style-type: none">◆ 付加価値の高い製品を販売することにより、品質向上のための設備投資が容易となる。◆ 自社製造ラインに則した多様なプレフィルド・キット製品の提案、供給が容易	<ul style="list-style-type: none">◆ 洗浄・滅菌設備を必要とせず、設備投資の軽減が図れる。◆ 多様なプレフィルド・キット製品に対し、設備の変更をほとんど必要としないため、プレフィルド化への対応が迅速に進められる。

医療機器メーカーの製品開発はスピーディー！！

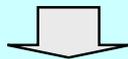
- ⇒ 医薬品メーカーが多様な製品開発を享受しやすくなる。
- ⇒ それぞれの高度な専門性のメリットを生かす。

滅菌済注射筒の潜在的問題

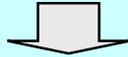


医療機器工場

ガラス製注射筒(バレル)成形



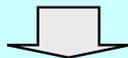
洗浄



シリコン塗布



部材組付(トップキャップ部)



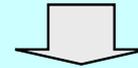
滅菌



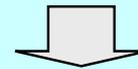
輸送

製剤工場

外装除染



無菌操作による
充填・封栓



包装

滅菌済注射筒の潜在的問題(開梱時)



- 開梱時に発塵し、製品容器への異物混入の危険性がある
 - ◆ 開梱作業時の発塵の特定
 - ◆ 粗大異物の発生回避
 - ◆ 再現性のある開梱方法

供給形態の工夫

ロボット開梱の導入

滅菌済注射筒の潜在的問題(輸送時)



- 輸送・搬送中に梱包内の無菌性が損なわれる危険がある
 - ◆ 輸送・搬送工程の管理
 - ◆ シール工程の管理
 - ◆ 完全性(リーク)の確認(無菌性保証の許容値の検証)

GSPの遵守

供給形態の工夫

有効なリークチェック / ピンホールチェック

滅菌済注射筒の潜在的問題 (APA持込時)



- 多くの梱包品 (シリンジトレイ) を無菌操作域へ搬入する際に、外装の付着菌を持ち込む危険がある
 - ◆ 外装の除染方法の検証

エタノール噴霧 + (UV殺菌)

照射滅菌 (光・電子線 等)

過酸化水素除染

シリンジバレルの供給形態



未滅菌の種梱包形態 (使い捨て又は、SUS製通い箱)



ロンドトレイ



SUS缶 + 滅菌袋

シリンジバレルの供給形態



滅菌済み梱包形態 (使い捨てトレイが一般的)



シリンジトレイ

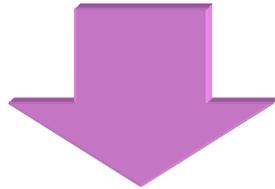


専用シリンジトレイ



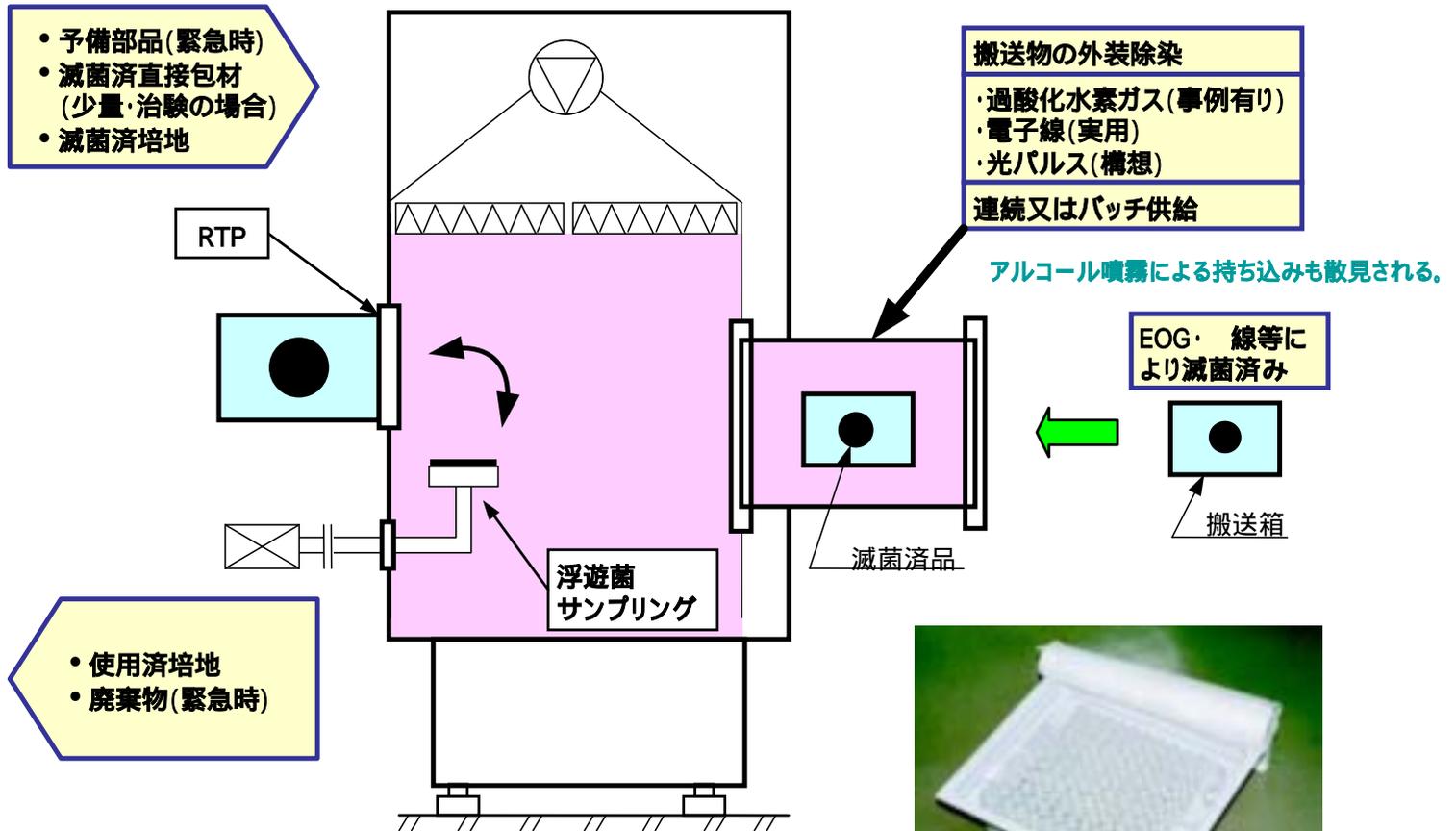
- トレイ、 Rond、 外装材
- 形状・材質
 - ◆ 通い箱 vs 使い捨て
 - ◆ 滅菌や除染の対象となるか？
 - ◆ 人手で供給するか、機械(ロボット等)を使用するか？
- しっかりしたものは...
 - ◆ 扱い易い
 - ◆ 重い
 - ◆ 繰り返し使える
 - ◆ コスト高

- 部品の形状、大きさの多様性
“一品一様”の開発要素が潜在

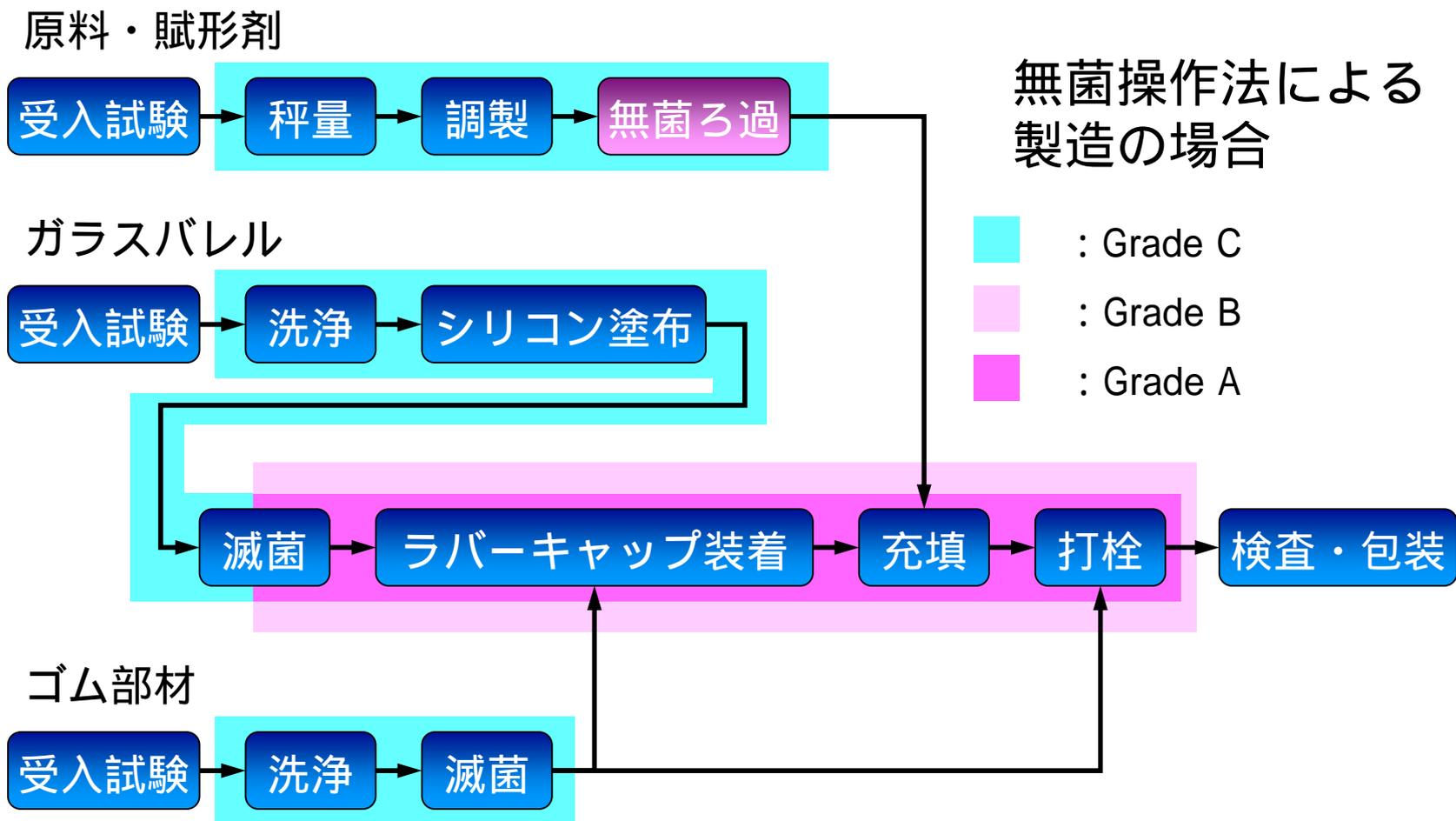


- 設計段階で、供給方法を詳細に検討
 - ◆ 具体的な手順、モノをイメージ
- サンプルを作成して、実際のハンドリングを確認
 - ◆ 試行錯誤
 - ◆ 判断は、製造担当、設備担当、品証担当等、関係者全員の総意で下す

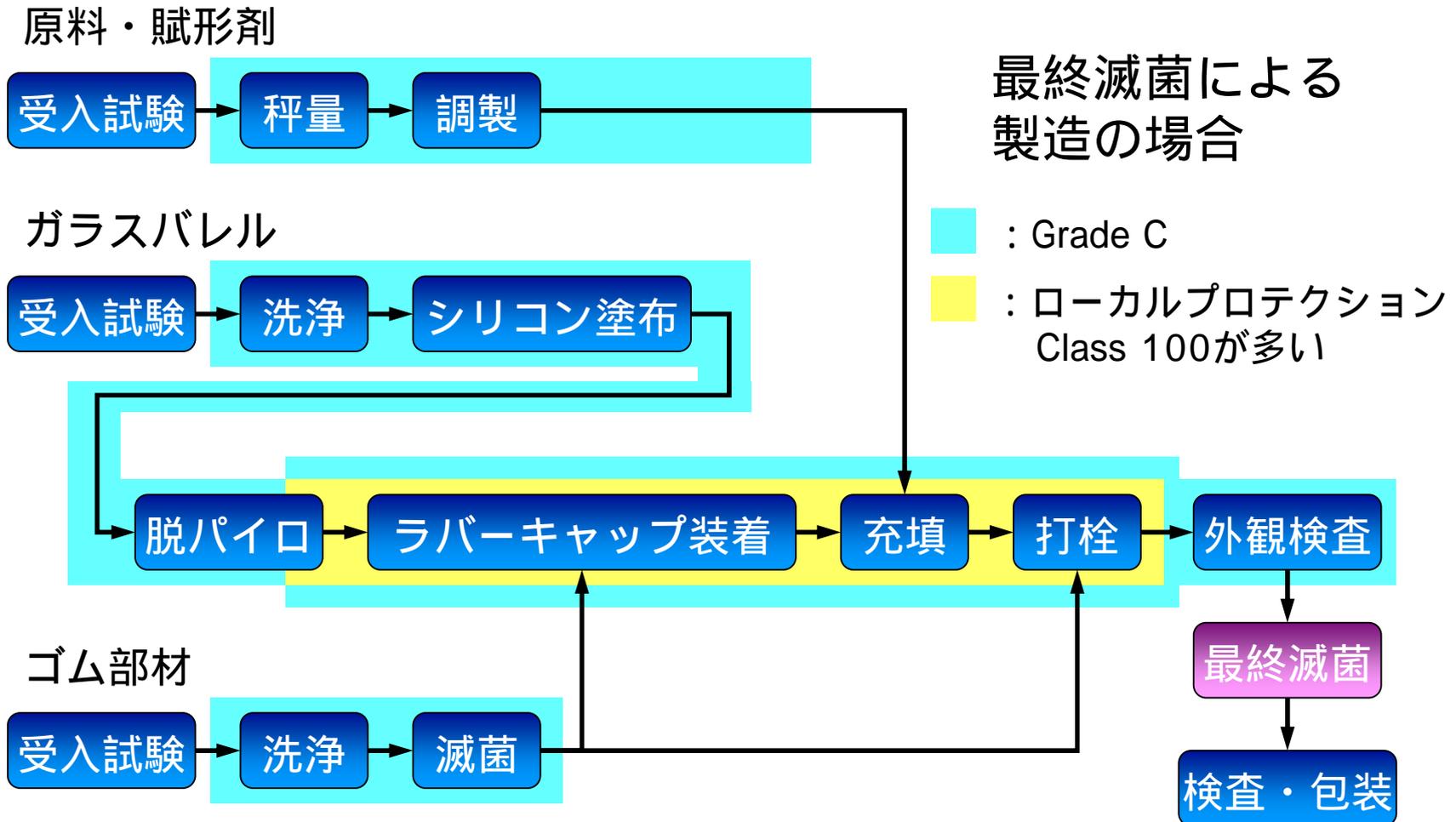
シリンジトレイ外装の除染・滅菌



製造方法によるゾーニング基準の適用例



製造方法によるゾーニング基準の適用例



- PFS (Pre-filled Syringe) とは
- PFSの品質基準
- PFSの製造工程
- PFSの品質管理上の問題点
- PFSの機能性のバリデーション
- PFSの無菌性のバリデーション
- 容器の密封性に関する考察

・新医薬品の規格及び試験方法の設定について (平成13年05月01日医薬審発第568号)



■ j)投与システムの機能性試験(Functionality testing of delivery system)

予め薬液を入れた注射筒、自己注射用カートリッジ、あるいはそれらと同等のものに充填された注射剤には、投与システムの機能性についての試験方法と判定基準を設定する必要がある。この判定基準には、注射筒の操作性、圧力、密閉性(漏れ)、ならびにtip cap removal force(チップとキャップの脱離強度)、piston release force(ピストンの初動抵抗)、piston travel force(ピストンの摺動抵抗)及びpower injector function forceのようなパラメータの管理も含まれる。場合によっては、これらの試験は工程内試験として行うことができる。開発段階のデータから妥当性が示される場合には、本試験をスキップ試験とすることやいくつかあるいはすべての項目を規格に設定しないことも可能である。



- 機能試験 滅菌済み注射筒基準より
 - ◆ 圧力試験
 - ◆ 吸引試験
 - ◆ 押し子移動試験
 - ◆ 公称容量試験(目盛付きの場合)

■ 摺動性試験

- ◆ 基準値を設定して確認する。

上市されている製品の摺動値(実測値)

製品名	容量	バレル素材	初動値(N)	摺動抵抗値(N)
A	1 ml	PP	9.4	1.5
B	5 ml	COP	34.0	25.0
C	10 ml	PP	35.2	3.9
D	20 ml	PP	46.1	13.6
E	5 ml	COP	20.0	16.0
F	5 ml	Glass	18.3	18.2
G	5 ml	Glass	16.7	18.2
H	5 ml	Glass	19.3	15.7



■ 確認項目

- ◆ 洗浄水の確認
- ◆ 洗浄確認
- ◆ シリコンの選択
- ◆ シリコン噴霧量の確認・・・シリコン噴霧ノズルからの噴霧量測定
- ◆ シリコンがバレル内に均一に塗布されているかの確認

バレルの洗浄, シリコン処理工程のバリデーション 洗浄水の確認



- 最終洗浄水の水質は, 注射水の規格に適合すること
 - ◆ 現時点では, 第14改正日本薬局方第2追補
第15改正を視野に入れて対応を検討
 - ◆ F D A 無菌操作法ガイド, 並びに U S P <1231>
 - ◆ E P

最終リンス水の規格に対する要求は, 3局で殆ど差が無い

バレルの洗浄, シリコン処理工程のバリデーション

洗浄確認



- 局方注射剤基準の不溶性微粒子数に適合
- 模擬異物を付着させて確認を行う
(実際に入りそうな物を選択)
 - ◆ 毛髪 (毛根の付いたものが落ちにくい)
 - ◆ 細紙片
 - ◆ プラスチック (包材) の削れカス
 - ◆ バレル自体の破片 等

バレルの洗浄, シリコン処理工程のバリデーション シリコンの選択



- 薬機第327号平成7年12月20日 注射針及び、注射筒に潤滑剤として用いるシリコン油基準に適合
- オイルシリコンor エマルジョンシリコンの比較
 - ◆ 耐熱 オイル<エマルジョン
 - ◆ 微粒子 オイル<エマルジョン
 - ◆ 取り扱い
 - オイル：粘度が高くなると噴霧するのに溶媒or加熱が必要
 - エマルジョン：噴霧は容易
 - 界面活性剤フリーの確認が必要

薬剤との適合性及び作業効率などを考慮して選定

バレルの洗浄, シリコン処理工程のバリデーション シリコン噴霧量の確認

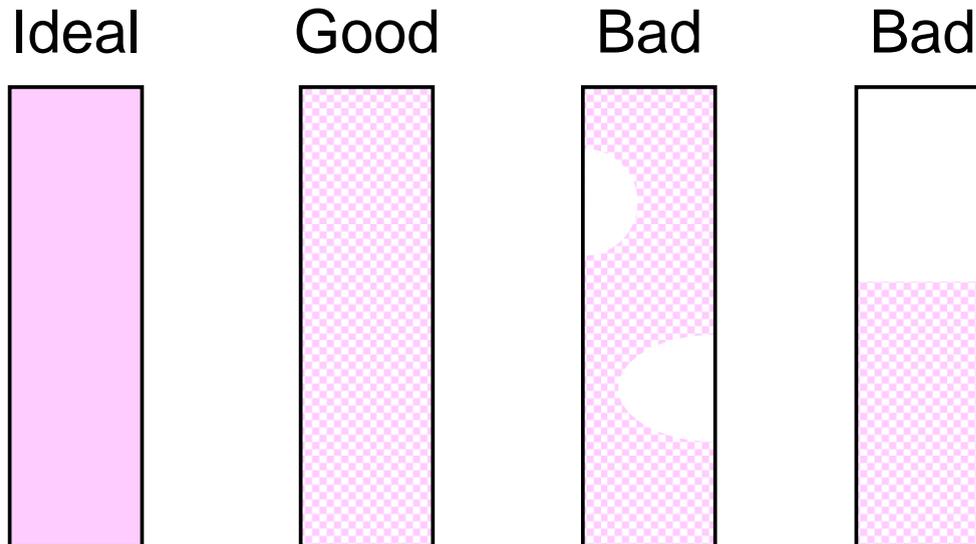


- シリコン噴霧ノズルからの噴霧量測定
- 注射筒基準 1本当たり 8 mg 以下となっているが、少ない方が良いので自主基準を設定して試験を行う。
- 潤滑剤の量 測定方法
 - ◆ 予め重量を測定したバレルにシリコン塗布を行い、塗布後のバレル重量を測定し、塗布されたシリコン量を算出する。
- 注射筒基準「潤滑剤の量測定」に準拠して行う。

バレルの洗浄，シリコン処理工程のバリデーション シリコンの塗布状態の確認



- シリコンがバレル内に均一に塗布されているかを確認
- タルカムパウダーを使用して可視化する。
- 全体的な均一性が重要
(ミクロ的に評価する必要は無い)



本日の内容



- PFS (Pre-filled Syringe) とは
- PFSの品質基準
- PFSの製造工程
- PFSの品質管理上の問題点
- PFSの機能性のバリデーション
- PFSの無菌性のバリデーション
- 容器の密封性に関する考察

PFSの無菌性のバリデーション

PFSの無菌性保証に関連する主な滅菌工程



工程名称	滅菌対象	滅菌方法
調製工程	調製設備	S I P
無菌濾過工程	フィルターユニット	S I P
無菌濾過工程	薬液	無菌ろ過
バレル滅菌・脱パイロ工程	バレル	乾熱滅菌
ゴム栓滅菌工程	ゴム栓	ゴム栓滅菌機・A/C
充填工程	充填機	S I P
パーツ滅菌工程	フィーダ・充填針	オートクレーブ
凍結乾燥工程	真空凍結乾燥機	S I P
最終滅菌工程	製品	オートクレーブ

乾熱滅菌（エンドトキシン不活化確認）



- 標準条件にて実施したエンドトキシン・チャレンジテストにて、不活化されていることを確認する。
- 局方 エンドトキシン試験に適合
- エンドトキシンの不活化温度と、シリコンの耐熱温度と、摺動性の確認を考慮した値の設定が重要である。
- 一般的には、オイルシリコンを使用する場合の温度設定は 270 以下
- エマルジョンシリコンを使用する場合の温度設定は 300 以下

PFSの無菌性のバリデーション エンドトキシン不活化に必要な熱量



■ 有用な文献

- ◆ 1) Tsuji, k., and S. J. Harrison. 1978. Dry - heat destruction of lipopolysaccharide: dry - heat destruction kinetics. Appl. Environ. Microbiol. 36:710 - 714
- ◆ 2) Tsuji, k., and A. R. Lewis 1978. Dry - heat destruction of lipopolysaccharide: dry - heat destruction mathematical approach to process evaluation. Appl. Environ. Microbiol. 36:715 - 719

PFSの無菌性のバリデーション

エンドトキシン不活化に必要な熱量(つづき)



■ 文献の要点

- ◆ パイロジェン(エンドトキシン)の耐熱性は、由来する微生物の種類に関係なく、ほぼ同じである。
- ◆ 乾熱によるパイロジェンの分解率は、パイロジェンの初期濃度には依存しない。
注: 低濃度のパイロジェンは、湿熱により容易に分解する。
- ◆ 乾熱によるパイロジェンの分解は、以下の式によって表すことができる。

$$\log Y = 2 + B(10Cx - 1)$$

Y: 残存パイロジェンのパーセンテージ

B, C: 温度に依存する定数

x: 処理時間(min)

- ◆ 分解できるパイロジェンのパーセントには限界があり、その程度は温度に依存している。

PFSの無菌性のバリデーション
エンドトキシン不活化に必要な熱量（つづき）

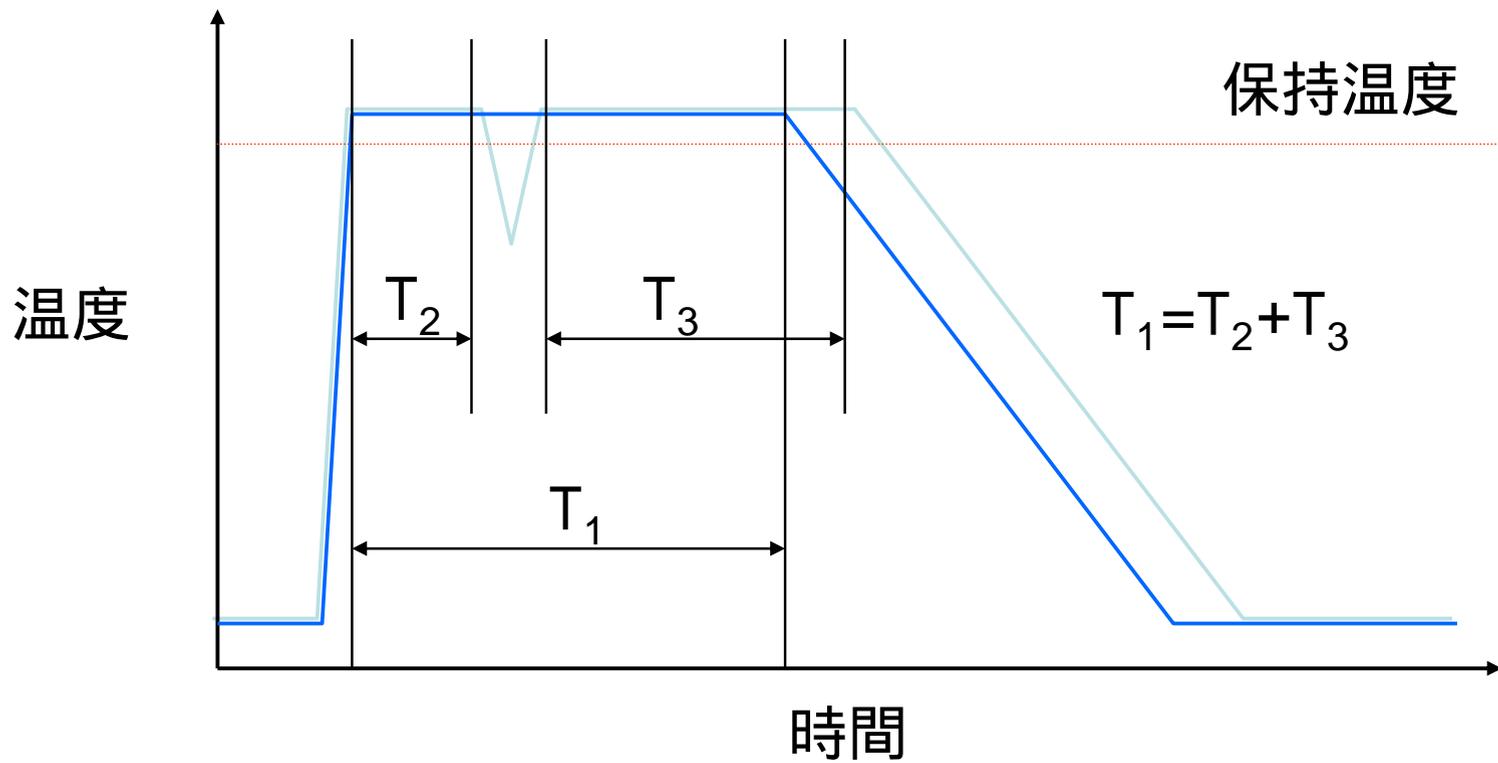


■ 製造現場における解釈

- ◆ パイロジェンレベルを出来るだけ下げることが重要
- ◆ 一般的な管理で，上記の目的は十分達成できる
- ◆ 現時点で採用されている一般的な乾熱条件は，十分な脱パイロジェン効果を有している

PFSの無菌性のバリデーション

オートクレーブ、SIPにおける温度低下時の対応

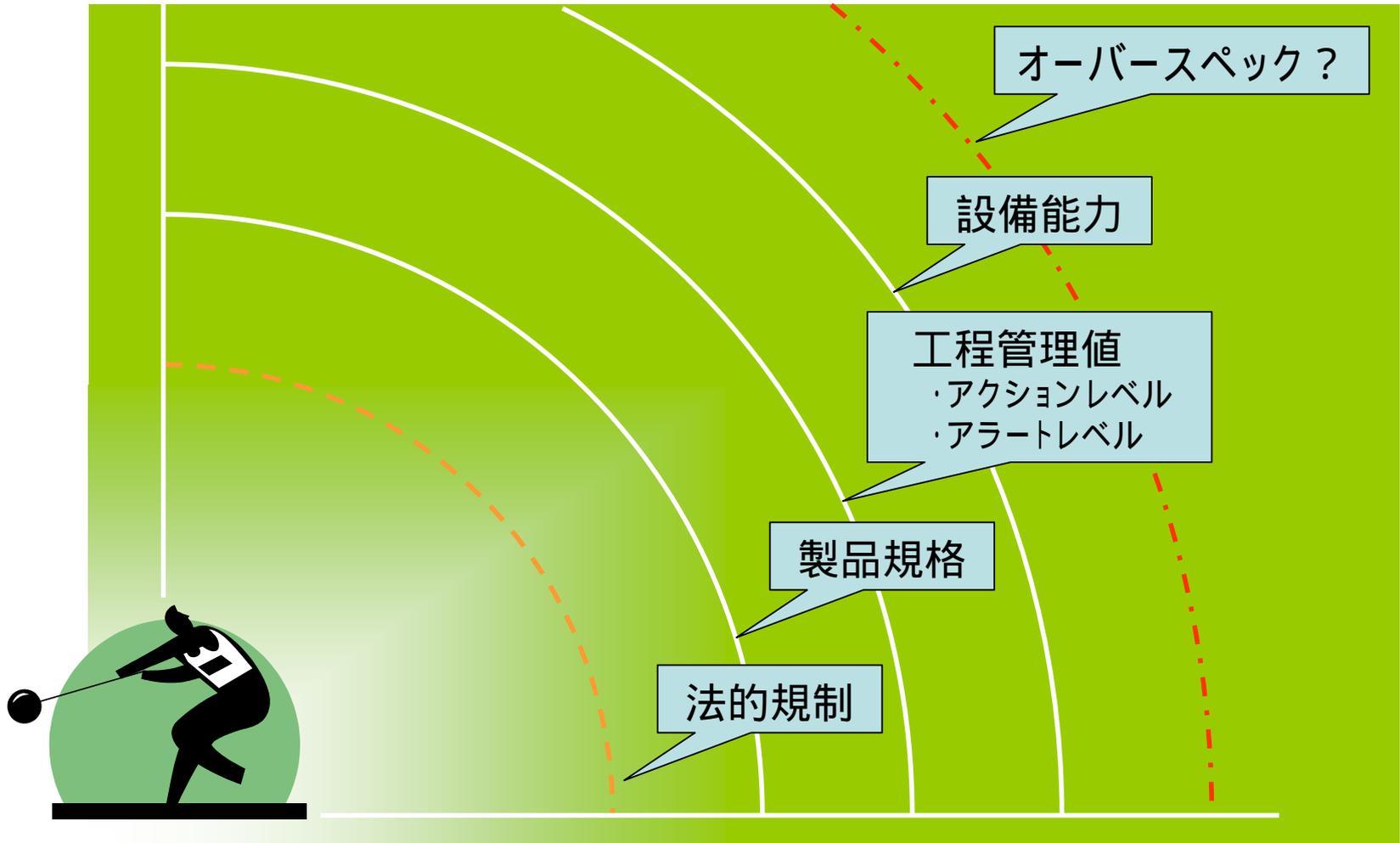


PFSの無菌性のバリデーション 温度低下時の対応(つづき)



- 工程の健全性確保のための制限(例)
 - ◆ 工程維持下限温度
 - ◆ 保持温度低下発生回数の上限
 - ◆ 1回の保持温度低下時間の上限
 - ◆ 保持温度低下時間の総計
 - ◆ 滅菌工程全体時間の総計

バリデーションの判定値：根拠となる値の相関(例)



- PFS (Pre-filled Syringe) とは
- PFSの品質基準
- PFSの製造工程
- PFSの品質管理上の問題点
- PFSの機能性のバリデーション
- PFSの無菌性のバリデーション
- 容器の密封性に関する考察

- 容器の密封性を確認する目的
 - ◆ PFSの充填及び検査包装後から使用(開封)されるまでの、搬送・保管期間の間に、製品品質の劣化が起きないことを確認する。

■ 9.1 容器 / 栓の完全性試験

9.1.1 容器 / 栓の形態の完全性は、次のように保証すべきである。：

9.1.2 容器に滅菌した培地を充填し、約 10^6 cfu/mlの適当な微生物を含む培養液にその容器を浸漬することによる閉塞システムのバリデーション。あらかじめ承認された時間の浸漬の後に、その容器を取り出して消毒し、次いで14日間、培養する。

微生物の成長があることは、その閉塞システムの欠陥を表すものである。

PIC / s, RECOMMENDATION ON THE VALIDATION OF ASEPTIC PROCESSES (PI 007 - 2, 1 July 2004)

<http://www.picscheme.org/>

微生物透過試験(事例1)



シリンジの中に培地を充填する
(無菌操作法にて)

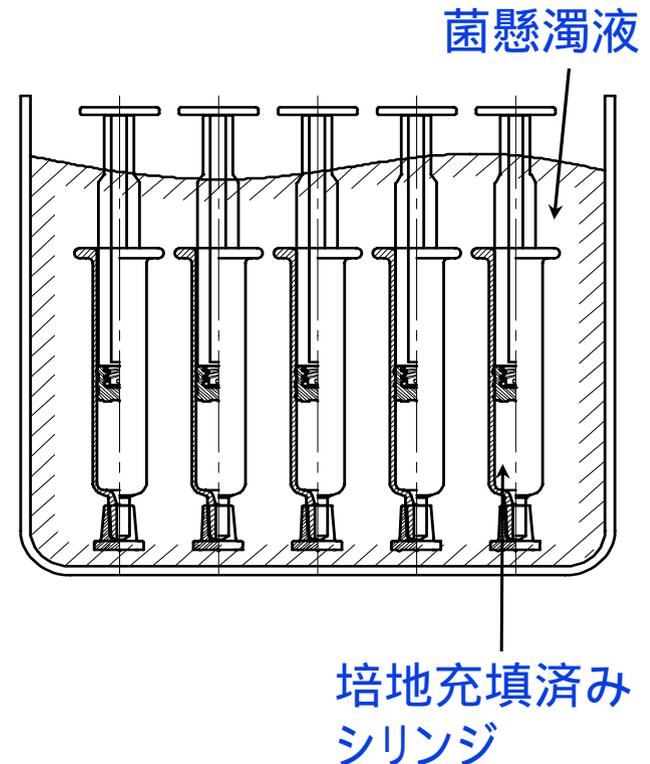
約2週間放置

(サンプルの無菌性の検証)

水槽の中にBIを入れた菌懸濁液を
作成

菌懸濁液の中に培地充填済みシ
リンジを投入

2週間後、ガスケットとバレルの間、
ルアー部とゴムキャップの間から菌
の移行が無いか確認

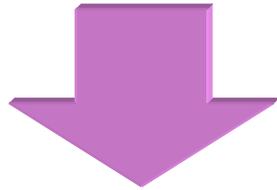


微生物透過性試験(事例2)



1. シリンジの中に培地を充填する(無菌操作法にて)
2. 約2週間放置(サンプルの無菌性の検証)
3. *Brevundimonas diminuta* の培養液を作成する
4. 菌懸濁液の中に培地充填済みシリンジを所定時間浸漬する(試験の目的によっては、加圧を考慮)
5. シリンジを取り出して、2週間培養後、微生物の増殖の有無を確認する

- 本来は、空中浮遊菌が侵入しないことを検証したい



- 微生物を空气中に定量的・均一に分散させ、その状態を維持することは容易ではない
 - ◆ 発生器の問題
 - ◆ 汚染拡大防止の問題
- フェノールレッド等の試薬を代替品として用いることにより、検出感度は上がる事があるが、汚染媒体が液体である問題は残る

密封試験に関する考察(まとめ)



- 密封によって、何を防ぐか？
 - ◆ 内容物(医薬品)の漏出
 - ◆ 異物の混入
 - ◆ 微生物の侵入
 - ◆ 湿気の侵入
 - ◆ ガス(酸素)の侵入
- バイアルやアンプルのように、「常識的な取扱条件の中では完全に気密性・密封性が保持される」という期待を持つことは、構造的に無理がある
- 要求事項を限定し、一次包装の信頼性や、輸送・保管条件と合わせて、評価

どうもありがとうございました



Pharma Solutions Co., Ltd.

ファルマ・ソリューションズ株式会社

白木澤 治

o.shirokizawa@ph-s.com