


プレフィルドシリンジの動向について (医療機器製造と医薬品製造の協業の実情から)



ミリポア バイオフォーラム 2005



2005年6月24日

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

竹田 守彦

目 次

1. プレフィルドシリンジの概要
2. プレフィルドシリンジの品質基準
3. プレフィルドシリンジの分類
4. プレフィルドシリンジの製剤ラインについて

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）

参考資料提供：メディパック・ラボ 澤氏

05.6.24-3

プレフィルドシリンジの普及

国際競争力がありながら日本市場に参入できない製品の貿易障害要因を分野別に討議する協議

1985年 日米MOSS協議(Market-Oriented, Sector-Selective : 市場重視型個別協議)においてキット製品の承認方法と薬価設定の方法が合意された。



『注射剤に溶解液等を組み合わせたキット製品等の取扱いについて』
薬審二第九八号(昭和61年3月12日)

キット製品（事例1～4）の承認・許可申請上の取扱いを定めた通知

抜粋；キット製品の形態の異なるものも今後開発されてくる可能性があり、また、別紙事例2以外においても委委託製造の申請が行われてくることが考えられる。そのような事例については、事前に申請方法等につき行政当局と相談することが望ましい。

05.6.24-4

キット製品とプレフィルドシリンジ(1/2)

キット製品の事例 (薬審二第九八号より)

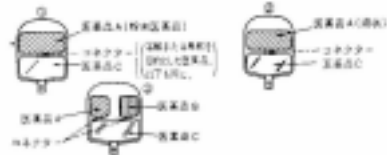
プレフィルドシリンジ

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



アンプル・バイアル入り製剤等と比べ、アンプルをカットし液薬を充填する作業が不要になり、即時投与が可能。

事例2：医薬品を組み合わせる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。尚、医薬品は複数組み合わせる事が可能



通常、固形の注射剤と溶解液及び混合のためのコネクターやシリンジ等を用意して、汚染に気遣いながら溶解操作を行わなければなりません。この事例によれば、これら操作が省かれますので、作業が大幅に改善されます。

05.6.24-5

キット製品とプレフィルドシリンジ(2/2)

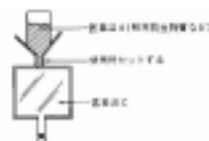
キット製品の事例 (薬審二第九八号より)

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



事例2と同様な事前準備及び混合 / 溶解操作も省かれますので、作業が大幅に改善されます。

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



事例2と同様な事前準備が省かれ、また接続部分が備わっている薬剤バイアル同士であれば、直接の接続及び再溶解が可能になります。

05.6.24-6

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。

05.6.24-7

プレフィルドシリンジの利便性

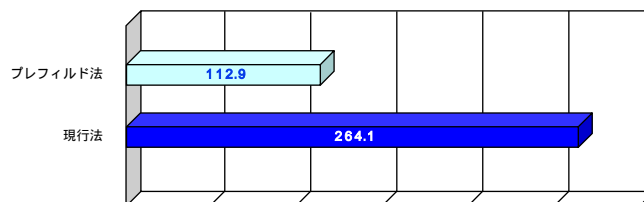
輸液調製時間の比較

【模擬処方】

50%ブドウ糖注射液 +

総合ビタミン剤	5ml x 2
ヘパリンナトリウム	10ml
塩化ナトリウム	20ml
塩化カリウム	20ml
硫酸マグネシウム	20ml

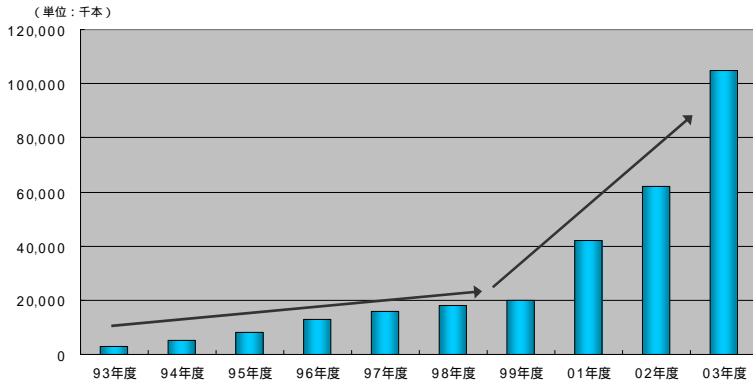
薬剤師による混注作業時間の比較



出典：「プレフィルドシリンジの有用性に関する研究」JJPEN 21(4), 1999

05.6.24-8

プレフィルドシリンジの販売数推移



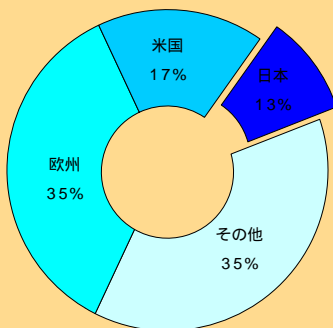
プレフィルドシリンジの販売本数推移

出展: 情報機構「プレフィルドシリンジ・キット」13章図19

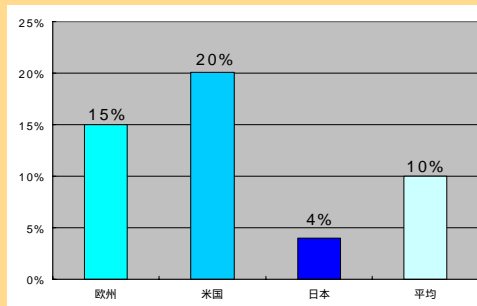
05.6.24-9

プレフィルド化率の比較

注射薬: 110億本



プレフィル化率



注記) インシュリン以外のカートリッジ品を含む。

参考資料提供: 日本ベクトン・ディッキンソン 清水氏

05.6.24-10

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



A A' B C D

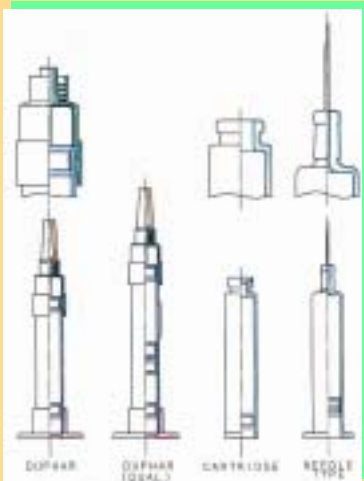
タイプ別	製造・販売・製品名(例)
A ルアータイプ	生化学/科研(アルテイス) 資生堂/マルボ(ヒアス) テルモ(ディジェクト) ニプロファーマ(ベルロック)
A' ルアーロック付	資生堂/千寿(オールドHV) 第一製薬(私スキャン) 中外製薬(エボジン) キリン(イス)
B ルアータイプ デュアル	国内製無し(製造検討は数社有) 海外製(ワチ)等
B' デュアルマイク ロファン対応	JCR/住友(グロジェクト)
C ルアータイプ 樹脂グリップ付	マルコ/旭化成(オビロテイス)
D ルアーチップ タイプ	日本メジックス/第一ラジオアイト 研究所(ガリム、クリム:放射性検 査薬・特殊両刃が必要)

参考資料提供: メディパック・ラボ 澤氏

05.6.24-11

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



E F G H

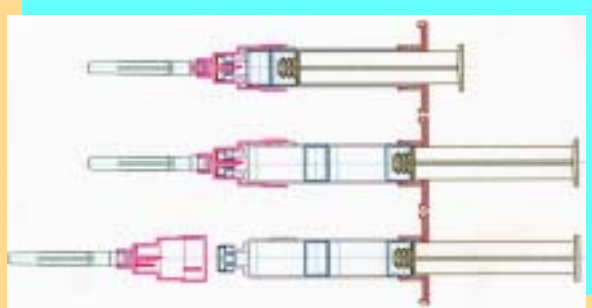
タイプ別	製造・販売・製品名(例)
E デュファータタイプ	電気化学/中外(スベニールイス) 武田薬品(ワチ)
F デュファータ デュアルタイプ	武田薬品(リュブリン・酢酸リュブリン)
G カートリッジ タイプ	デンコ用麻酔薬等)
H 針付きタイプ	日本では実績なし

参考資料提供: メディパック・ラボ 澤氏

05.6.24-12

プレフィルドシリンジの各種形状

- ルアー貫通針タイプ



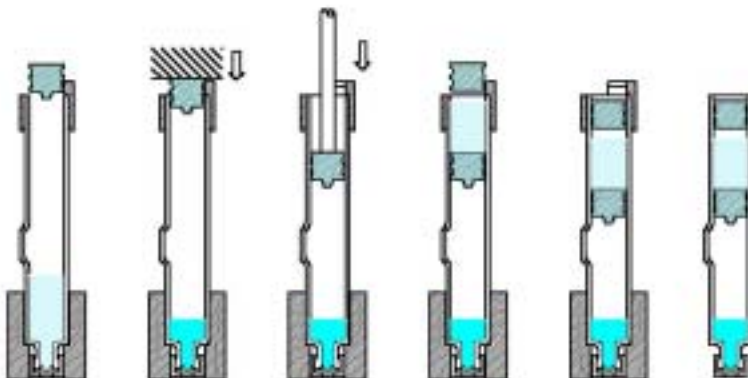
タイプ別	製造・販売・製品名(例)
J ルアー貫通針 タイプ	エスエス製薬 (M.V.I.キット) マコ/旭化成 (軟ビロデイズ®)

参考資料提供:メディパックラボ 源氏

05.6.24-13

凍結乾燥デュアルシリンジの製造方法

凍結乾燥庫内での打栓用治具



05.6.24-14

日本の主なシリンジサプライヤー

サプライヤー	備 考
1 日本ベクトン・ディッキンソン	世界最大手（本社：米国）
2 トップ	国産第一号の製造メーカー
3 アルテ	デュファータイプを主に生産
4 荒川樹脂	造影剤シリンジ（樹脂シリンジのみ）
5 大協精工	CZ樹脂シリンジ・・・ラミネート技術によりシコフリが売り物
6 ニプロファーマ	受託充填が主（樹脂製が主であるが硝子製も可）
7 堀ガラス	自動車ガラス製造から医療用具へ（樹脂シリンジ）
8 大成化工	主にVFシリンジの名称でISO規格品（硝子、樹脂）
9 テルモ	受託充填が主（樹脂プレフィルドが主）

参考資料提供：メディパック・ラボ 澤氏

05.6.24-15

2. プレフィルドシリンジの品質基準

プレフィルドシリンジ容器の品質基準

	適用基準
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ー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）

05.6.24-17

要求される品質(1/4)

① 滅菌済み注射筒基準における性能試験（物理的要求事項）

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）
公称容量試験	公称容量目盛りまで水を入れて射出した時、その水の量が公称±4%（5ml以上）以内のこと

05.6.24-18

要求される品質(2/4)

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)
pH 試験	パ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pHの差が2.0以下
重金属試験	2.0ppm以下
過マンガン酸カリウム	消費量の差が2.0mL以下
蒸発残留物	1.0mg以下
潤滑剤の量	潤滑剤のシリコン量が1本あたり8mg以下 (公称容量 5ml未満の場合)

05.6.24-19

要求される品質(3/4)

3 滅菌済注射筒基準・局方における生物学的試験

無菌試験	真菌、細菌の培養試験 それぞれ所定環境で14日間培養し、判定する
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、 0.5 / 未満 であること。

05.6.24-20

要求される品質(4/4)

4 シリンジ外観試験

工 程 名	主 な 不 良 項 目
生 地 管 成 型	泡すじ・キズ(擦りキズ)・埋没異物
パ レ ル 成 型	成型不良・ビリ(クラック)・キズ・割れ・カケ・汚れ
仕 上 げ	混入異物・汚れ・カケ・キズ
輸 送	擦りキズ・カケ・ビリ

赤字：完全排除 黒字：許容範囲

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

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)



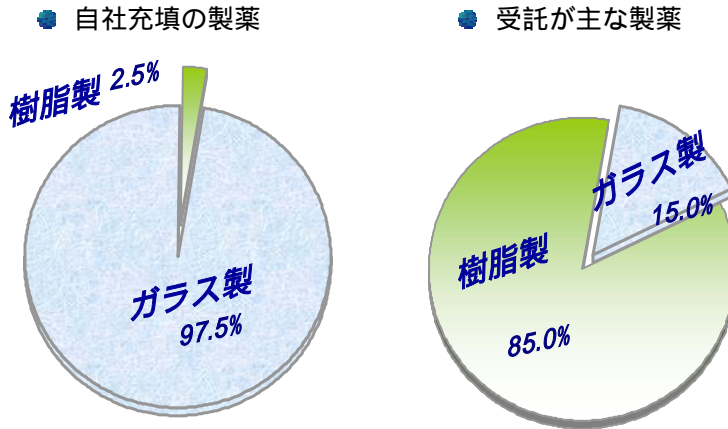
類別コード	類別名称	中分類名	コード	一般的名称	一般的名称定義	クラス分類	GHFFルール	特定保守	旧一般的名称コード	旧一般的名称	旧クラス分類	旧修理種別
器74	医薬品注入器	採血・輸血用、輸液用器具及び医薬品注入器	70389000	プレフィル用シリンジ	ガラス又はプラスチック製のシリンジが医薬品容器をいう。通常、1回分の医薬品が充填可能なようにつくられており、従来の注射筒のように使用する。主として薬液の用に供する。本品は単回使用である。		2	-	100606083	手動式医薬品注入器		-
器74	医薬品注入器	採血・輸血用、輸液用器具及び医薬品注入器	70390000	針付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

05.6.24-23

3. プレフィルドシリンジの分類

ガラス製シリンジとプラスチックシリンジ

< 2003年度調査 >



参考資料提供：メディパック・ラボ 澤氏

05.6.24-25

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

05.6.24-26

注射剤中のアルミニウム含量の規制

- 米国FDAは、2000年1月26日付Federal RegisterにおいてLVP、SVPおよび製剤原料バルク包装(pharmacy bulk packages:PBП)の中のアルミニウム含量に関する規制を公示し、2001年1月26日より施工した。
- LVP (容量100ml以上の非経口剤) のアルミニウム含量の上限を25 µg/Lとする。
- SVP (容量100ml以下の非経口剤) については、有効期限終了時のアルミニウムの最高濃度を直接ラベルに記載する。
アルミニウム摂取量を計算できるようにするため
- 警告欄に「この製剤はアルミニウムを含有し、腎機能障害のある患者が長期に非経口投与を受ける場合には、毒性が現れる可能性があり、特に未熟児にリスクがある」旨を記載する。
- 警告欄に「未熟児を含む腎機能障害のある患者への4~5 µg/kg/day以上のアルミニウムの非経口投与で、毒性にかかわる濃度のアルミニウムが蓄積するとの研究結果がある」旨を記載する。
- 製薬企業は、バリデートされたアルミニウムの定量法を確立すること。

解説文引用：情報機構「プレフィルドシリンジ・キット」第5章・表2

05.6.24-27

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

温度をかけにくい樹脂製機器に対する
バイロジェンフリー管理

◆ シリコンの管理

耐熱温度が低いため、摺動面に塗布するシリコンの定着がしにくく、剥離や微粒子発生に注意を要す。

充填後の後滅菌工程管理

ガラス製は熱膨張率が樹脂製よりも低い。
ガラスと同じ条件で行った場合、バレル部の膨張のため液漏れの可能性がでてくる。
またガスケットとの嵌合性をきつくすると摺動性が重くなる弊害が発生する可能性有り。

05.6.24-28

樹脂製シリンジバレルの パイロジェン管理の手法

1. アルカリ洗浄による方法

2. バイオバーデン管理による方法

3. 成型 → 充填を同一エリアで行う方法

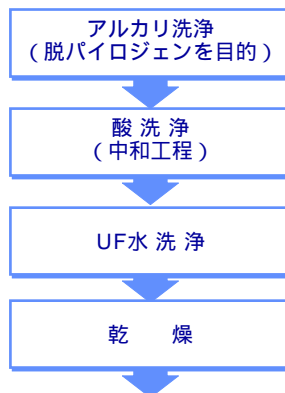
乾熱滅菌と比較するとバリデーションが困難

05.6.24-29

樹脂製プレフィルドシリンジの パイロジェン管理による製剤工程の違い

① アルカリ洗浄による方法

ゴム栓の洗浄工程などに適用



05.6.24-30

樹脂製プレフィルドシリンジバレルの パイロジェン管理による製剤工程の違い

1 アルカリ洗浄による方法



注意:

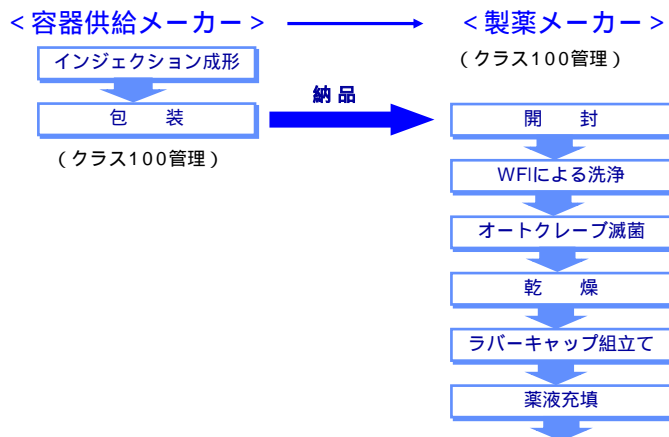
- 樹脂の耐アルカリ、製品の脱アルカリ処理、廃液処理、アルカリの取扱い、洗浄の条件設定（pH・洗浄時間・温度・洗浄の方法等）に十分な検討を要する。

05.6.24-31

樹脂製プレフィルドシリンジバレルの パイロジェン管理による製剤工程の違い

2 バイオバーデン管理による方法

インジェクション成形直後のパイロジェンフリー状態を維持し、最終的にパイロジェンフリー水による洗浄・滅菌をおこなう。



05.6.24-32

樹脂製プレフィルドシリンジバレルの パイロジェン管理による製剤工程の違い

3 成型 → 充填を同一エリアで行う方法

<製薬メーカー>

インジェクション成形

(クラス100管理)



<製薬メーカー>

ラバーキャップ組立

(クラス100管理)

薬液充填

インジェクション成形での高温高圧環境により、シリンジバレル自体のパイロバーデンは極めて低いと考えられる。従って、成形機から排出されたバレルの後工程の管理が重要となる。成形・組み立て・充填・閉塞を一環して行うことでその管理を容易とし、パイロジェンフリー水による洗浄工程が省略された製造方法。但し、原則として、後滅菌が可能な製剤に適用されている。

05.6.24-33

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

05.6.24-34

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

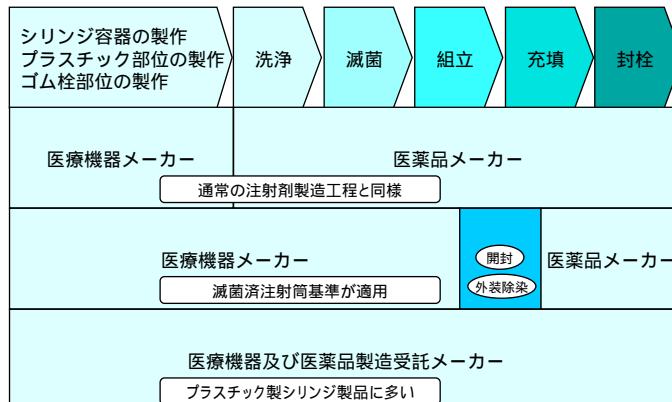
どちらも薬機第327号(平成7年12月20日)
医療用具用潤滑剤シリコン油基準(1)(2)適合

参考資料提供: メディパック・ラボ 澤氏

05.6.24-35

協業(医療機器と医薬品製造)と品質保証

協業形態の多様化

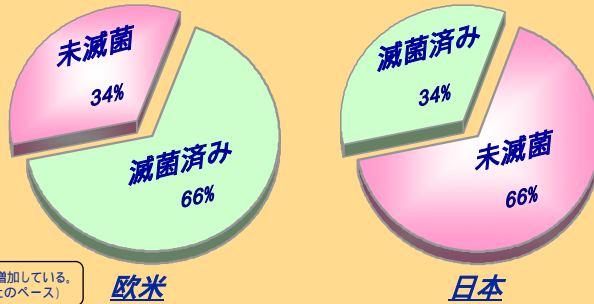


05.6.24-36

滅菌済シリンジの生産比率

<2003年度調査>

- 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



欧米では「滅菌済み」供給が増加している。
(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である。

参考資料提供：メディバック・ラボ 澤 氏

参考資料提供：日本ベクトン・ディッキンソン 清水 氏

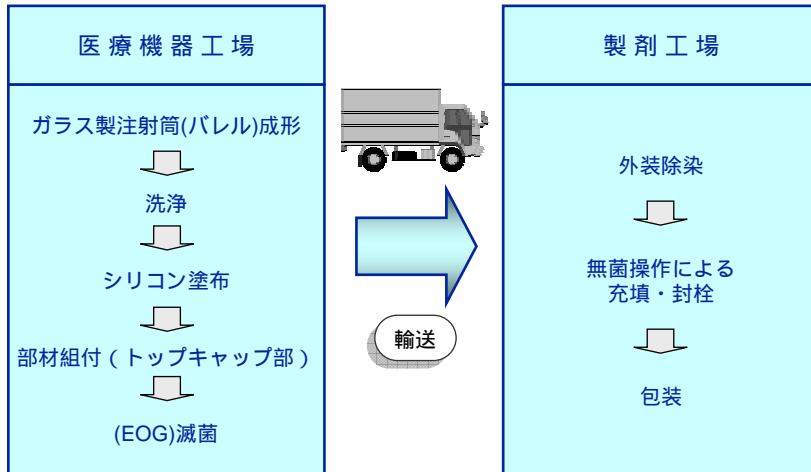
05.6.24-37

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。
<p>医療機器メーカーにおいては、医薬品製造メーカーに比べ製品開発がスピーディーに行われてきた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ 医薬品メーカーが多様な製品開発を享受しやすくなる。 ⇒ 「持ち屋」は、「持ち屋」のメリットを生かす。 	

05.6.24-38

滅菌済注射筒の潜在的問題(リスク)



05.6.24-39

滅菌済注射筒の潜在的問題 (リスク)

1 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と粗大異物の発生回避が必要

⇒ 再現性のある開梱方法 **ロボット開梱の導入など**

2 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（無菌保証の許容値の検証）

有効なリークチェック / ピンホールチェックがない

3 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 **アルコール噴霧+UV照射 / 光殺菌 / 電子線滅菌**

05.6.24-40

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



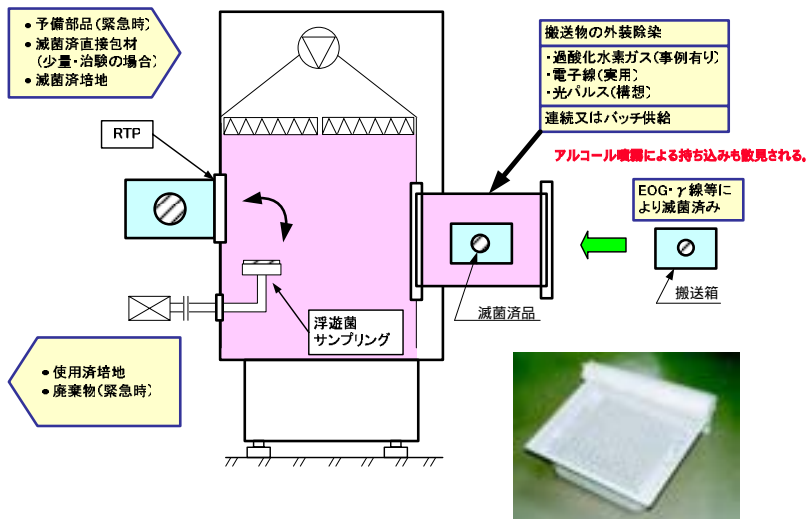
専用シリンジトレイ

参考資料提供: メディバック・ラボ 澤 氏

参考資料提供: 日本ベクトン・ディッキンソン 清水 氏

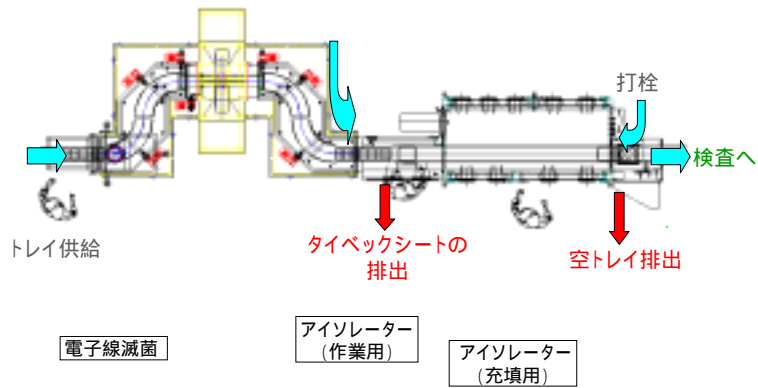
05.6.24-41

シリンジトレイ外装の除染・滅菌



05.6.24-42

電子線滅菌トンネルライン天面図



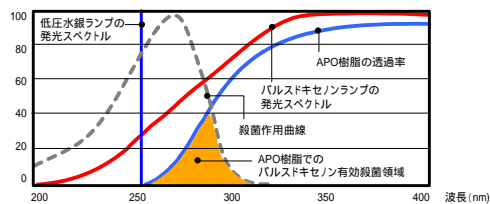
参考資料提供：SKAN JAPAN

05.6.24-43

光パルス殺菌（滅菌）の適用の可能性

- プラスチックシリンジの滅菌に光パルス法を適用できないか？
- シリンジトレイの外装の除染に光パルス法を適用できないか？

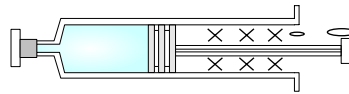
APO（アモルファスポリオレフィン）に対する殺菌性能の相関
（従来の紫外線に比べ、殺菌効果が期待できる。）



05.6.24-44

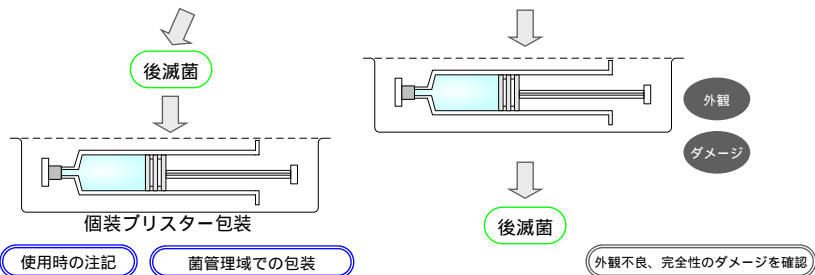
プレフィルドシリンジの包装形態

注射筒外内壁からの汚染リスクの観点より



サックバックをした場合、汚染のリスクが高い

プレフィルドシリンジ充填・封栓



05.6.24-45

プレフィルドシリンジの事情

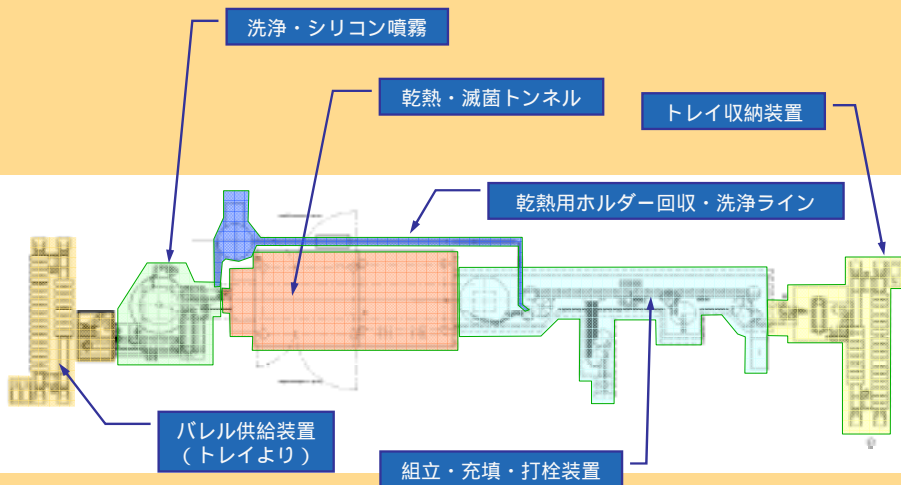
- 日本の特殊性 -

- 欧米と比較すると日本はシリンジの受託会社がここ数年増えてきた。
- 大洋薬品、テルモ、ニプロファーマ、**ジェイ・オー・ファーマ**と更にアビなど。
- 市場（医療従事者）の要望は樹脂シリンジである。（必ずしも強く要望されていないという市場調査結果もある。）
- テルモ、ニプロがいち早くそれまで大容量の造影剤しか使用されていなかった樹脂シリンジの成型 充填の一環製造ラインを構築して、日本の市場を変化させて来た。
- 欧米の主流はやはり硝子であり、樹脂製プレフィルドシリンジは、造影剤、ヘパリン、生食などのフラッシュ関係が主力である。
- 日本の市場だけが大きく樹脂化に向かっている現状である。
- ワールドNo.1のB/D社は海外では樹脂製シリンジを造影剤やフラッシュ用に上市しているが、日本では販売を見合わせている。その一方で、ショット社がCOC樹脂シリンジの販売を始めている。

05.6.24-46

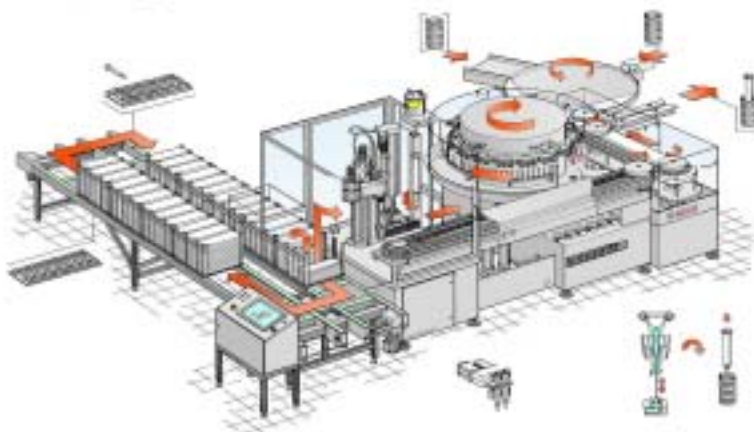
4. プレフィルドシリンジの製剤ラインについて

ガラス製プレフィルドシリンジラインの事例



資料提供：BOSCH

プレフィルドシリンジバレルの洗浄事例

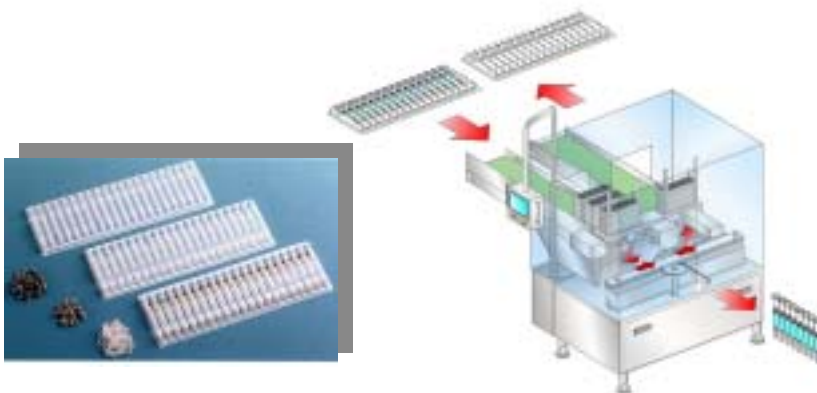


資料提供：BOSCH

05.6.24-49

バレルの供給形態

シリンジバレルをトレイに収容して搬送する供給方式

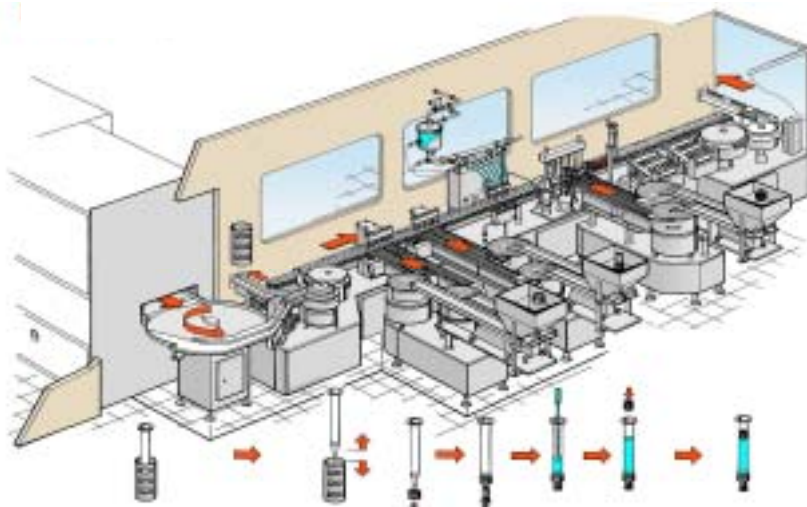


摩擦防止に有効。但し、消耗品としてのトレイ経費や機械設備が費用が割高。

資料提供：BOSCH

05.6.24-50

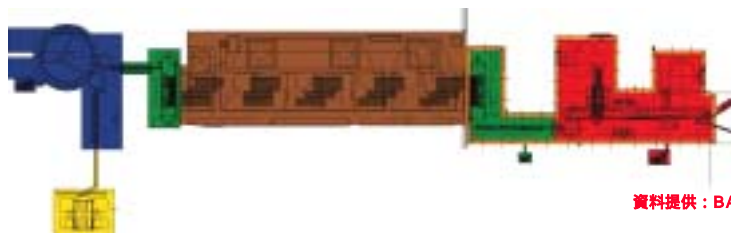
ホルダーによる乾熱ライン後の 充填・打栓ラインの事例



資料提供：BOSCH

05.6.24-51

ホルダーレス乾熱滅菌トンネルの事例



資料提供：BAUSCH

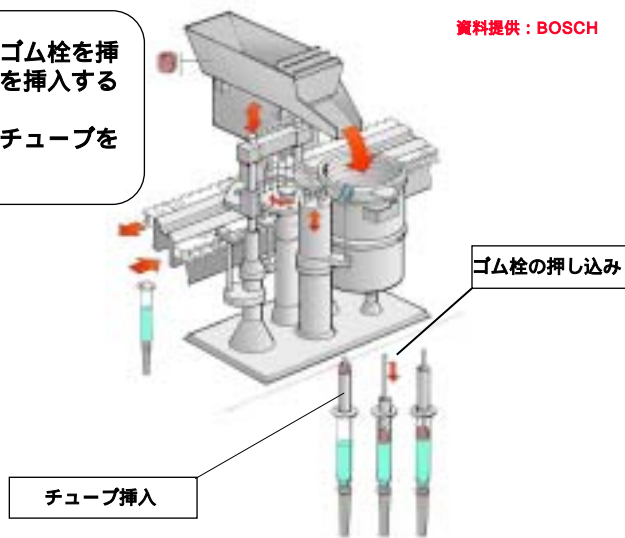
05.6.24-52

ゴム栓打栓機構 (チューブ挿入方式)

エア抜きをしながらゴム栓を挿入するために、チューブを挿入する方式

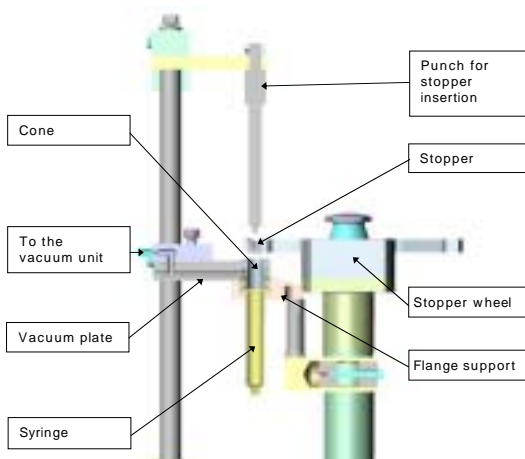
パレルを傷つせずに、チューブを挿入させることが重要。

資料提供：BOSCH



05.6.24-53

ゴム栓打栓機構 (真空打栓方式)

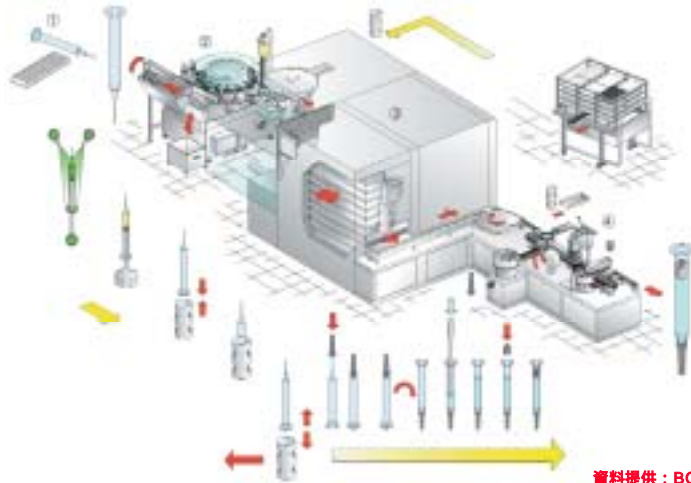


資料提供：BOSCH

05.6.24-54

樹脂製プレフィルドシリンジの 製剤ライン（事例）

洗浄・高圧蒸気滅菌・組立・充填・打栓



資料提供：BOSCH

05.6.24-55

ディスプレイザブル機器の可能性

高度な品質保証を確保しつつ、生産性の高い(多様化・変化に追従しやすい)製剤設備を持つ。



医療機器メーカーと製剤メーカーとの協業が重要となっていく。

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。

医療機器メーカーにおいては、医薬品製造メーカーに比べ製品開発がスピーディーに行われてきた。

⇒ 医薬品メーカーが多様な製品開発を享受しやすくなる。

⇒ [持ち屋]は、「持ち屋」のメリットを生かす。

05.6.24-56