

フィルターのオフライン完全性試験ユニット

“WITNESS(ウイットネス)”

HIROSHI HIRASAWA Engineering Division, ease Limited

株式会社イーズ エンジニアリング本部 平澤 寛

KOHJI TAKAGI BioPharmaceuticals Division, Nihon Pall Ltd.

日本ポール株式会社 製薬フィルター部 高木 光治

気体ろ過用滅菌フィルターのオフライン完全性試験に関する一考察

株式会社イーズ エンジニアリング本部 平澤 寛

HIROSHI HIRASAWA Engineering Division, ease Limited

日本ポール株式会社 製薬フィルター部 高木 光治

KOHJI TAKAGI BioPharmaceuticals Division, Nihon Pall Ltd.

はじめに

ベントフィルターを含めた気体ろ過用フィルターについては、過去にFDAをはじめ、さまざまな製薬関連の団体が管理指針を提示している。しかしながら、これら指針は一部のクリティカルな用途でのフィルターを除き、管理コンセプトのみを示している場合が多く、各製薬メーカーは参考にしつつも各社独自の判断で管理基準を作成し運用を行っているようである。

PDAでは現在、気体の滅菌ろ過に関するコミティー(PDA Sterile Gas Filtration Committee)が発足、活動しており、気体用フィルターの除去メカニズム、フィルターの選定とシステム設計のクライテリア、用途別の使用例、疎水性フィルターの滅菌方法、菌体の除去能力の確認方法、完全性試験、クリティカルな用途でのバリデーションなどの項目をテクニカルレポートとしてまとめつつある。これは、1998年に発刊されたPDAのテクニカルレポートNo. 26*1 と対をなすものである。

*1 PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology Technical Report No.26 “Sterilizing Filtration of Liquids”

また、FDAが2002年9月末に公開した「無菌操作法により生産される無菌医薬品ガイドライン」の改訂ドラフト、通称コンセプトペーパー*2 においても、構造設備の項に空気ろ過を独立させ、HEPAフィルターとは別にメンブレンフィルターについての記述を行い、その管理の重要性を解説している。

*2 FDA Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing Draft Preliminary Concept Paper
米国を中心としたこうした動向は、従来重点がおかれていた液体用フィルターの管理に加えて、今後気体用フィルターにも管理強化が要求されることを示唆している。特に、滅菌用フィルターの性能確認試験として一般的である完全性試験については、その要求の度合いが高まりつつある。

本稿では、上記の背景を踏まえ、リッカーマン社とポール社の共同開発による完全性試験ユニット“WITNESS(ウイットネス)”を例にあげ、気体用フィルターの完全性試験に関して考察してみたい。

気体用フィルターの管理

あらゆる用途の気体用フィルターを一律に管理しなければならないのだろうか。答えは否であるようだ。一例をあげると、無菌操作法において、現在日本国内においても大きな影響力を持っている

米国のガイドライン、すなわちFDAによる現行の「無菌操作法により生産される無菌医薬品ガイドライン」の構造設備(BUILDINGS AND FACILITIES)の項は、環境品質を重要区域と管理区域とに大別している。重要区域とは滅菌済みの調製液、容器および栓が環境に直接暴露される区域であり、一方、管理区域とは未滅菌の中間製品、工程使用原料および容器／栓を準備する区域を意味している。また、凍結乾燥機や熱風乾燥滅菌機(hot air sterilizer)など無菌エリアでの製剤化に使用される装置や滅菌製品を保管する容器へ導入される空気については、無菌であることを要求している。つまり、同項の指針(Guidance)に示されているとおり、無菌操作工程においては異なった管理を要求する様々な区域があり、空気の品質面でも管理度合を変える必要があるということである。そして、前述の改訂ドラフトにおいても、気体用フィルターに対するこうした考え方は踏襲されている。

気体用滅菌フィルター^{*3}

気体用フィルターの場合、主な用途が無菌ろ過や菌体の増殖防止であることから、滅菌用フィルターが使用されることが多い。そして、気体用を意図したフィルターであっても、滅菌性能のバリデーションは通常、液体用と同様に行われる。なぜなら、対象となる菌体は気体ろ過の用途にあっても常にエアロゾルの状態にあるとは限らず、定置蒸気滅菌後などには凝縮して液体の状態におかれるという事実に加え、微生物を含む微粒子は拡散遮断、慣性衝突や引力堆積といった補助メカニズムがより強く働くため、液体中でよりも気体中の方がフィルターに捕捉されやすいといった傾向をも考慮する必要があるからである。

こうしたフィルターには疎水性を有するメンブレンが使用される。素材としてはポリテトラフルオエチレン(PTFE)やポリビニリデンフロライド(PVDF)が主流となっている。こうした素材は、高い耐薬品性や強度を有するとともに、不飽和水蒸気や凝縮水によってメンブレンの内部で目詰まり状態を起こしてしまう事象をも低減することができる。WFIタンクなど高温の液体が保存される容器のベントなどに特に適しているのはこのためである。

^{*3} 滅菌フィルターには上述のとおり原則的に気体用、液体用の区分は存在しないが、ここでは“気体のろ過用途に使用される滅菌用フィルター”の意味で便宜上省略して表現した。

気体用滅菌フィルターの完全性試験法

気体用滅菌フィルターの完全性試験では従来のフォワードフロー試験法などに代わり、近年ウォーターインテリジェンション試験法が広く採用されるようになってきている。ウォーターインテリジェンション試験とは、基本的には水銀圧入法の原理に基づき、疎水性フィルターのある孔径に対して水が一定圧力下で膜の一次側に保持される現象を利用した試験法である。正常なフィルターでは水がそのまま二次側に流入することなく、蒸発して通過するのみである。そして、その際の水の流量を測定するのがこの試験の特徴である。もし、フィルターに損傷があれば大きな流量となり、異常が検知される。

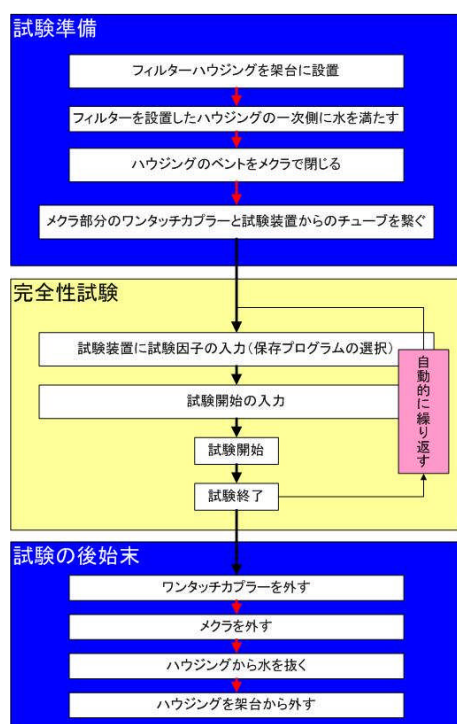
この試験法も他の完全性試験法と同様、ろ過滅菌性能との相関性を有していることが極めて重要

である。ただし、フィルターメーカーはあらかじめその点をバリデートしておかなければならず、どの疎水性フィルターでもこの試験が可能となるわけではない。詳細は各フィルターメーカーへ問い合わせされたい。

また、この試験法の特長は、水を試験液として使用するため安全性や廃棄の簡便さに優れているところ、および完全性試験終了後にフィルターの乾燥工程を必要としないところにある。

図1にウォーターイントリュージョン試験法による作業例を示した。

図1. ウォーターイントリュージョン試験法による作業例



気体用フィルターの完全性試験場所(インラインかオフラインかの判断について)

完全性試験をインラインで行うかオフラインで行うかといった点も、製薬メーカーにとっては判断が悩ましいところである。インラインでの完全性試験には、単にカートリッジ単体の滅菌性能を確認するばかりでなく、ハウジングとのシール部やハウジングと配管の一次側の接合部にリークがないかも併せて確認できる長所がある。FDAなども過去の査察事例においては、インラインでの完全性試験を指導する事例もあったことから、現有設備でも可能であるならインライン対応が望ましい。

しかしながら、前述したとおり、FDAにしても対象区域の重要度に応じての管理を要求していることを踏まえれば、すべての気体用フィルターをインラインで完全性試験すると考えるのは過剰対応というものだろう。

その滅菌フィルターの設置の目的が無菌保持であるのか、菌体の増殖防止であるのかによって

も、完全性試験を行う事情が大きく異なってくる。インラインの完全性試験は無菌操作法の中で、クリティカルな管理を要求される用途では最優先事項となるだろう。一方、ハウジングごと取り外して行うオフラインの完全性試験は、バイオバーデン低減を目的としたフィルターの管理手法としては妥当と認識されていると考えられる。

インラインかオフラインかの判断は、いわばフィルターに求めるユーザーの設置根拠によると言える。

気体用滅菌フィルターの完全性試験の頻度

インラインでの完全性試験と同様に、その頻度も製薬メーカーで議論の対象となる問題である。前述の改訂ドラフトでは、装着の際(upon installation)とそれ以後も定期的に(使用後の時点を含む)、と記述されている。頻度設定においても科学的根拠が求められることから、設置根拠を明確にした上で初期バリデーション期間にバッチ毎のように試験回数を重ね、頻度の設定を行うのが一般的であるようだ。

重要なのは、完全性試験に不合格だった場合のリスクをどのように考慮するかという点にある。

気体用フィルターのオフライン完全性試験の実際

上述をまとめてみると、オフラインでの完全性試験は図2のような位置づけで実施されることになる。

図2. オフライン完全性試験の位置づけ



IT: Integrity Test(完全性試験)の略

現在各フィルターメーカーは各種完全性試験装置を開発し販売しているが、ユーザーは従来フィルター1基の試験に平均20~30分の時間をかけている。加えて、タンクベントフィルターなど多数基をまとめて試験する場合、試験の準備→試験装置に試験開始を入力→試験後の後始末といった工程を1基毎に繰り返すため、その時間も加算せねばならなかった。

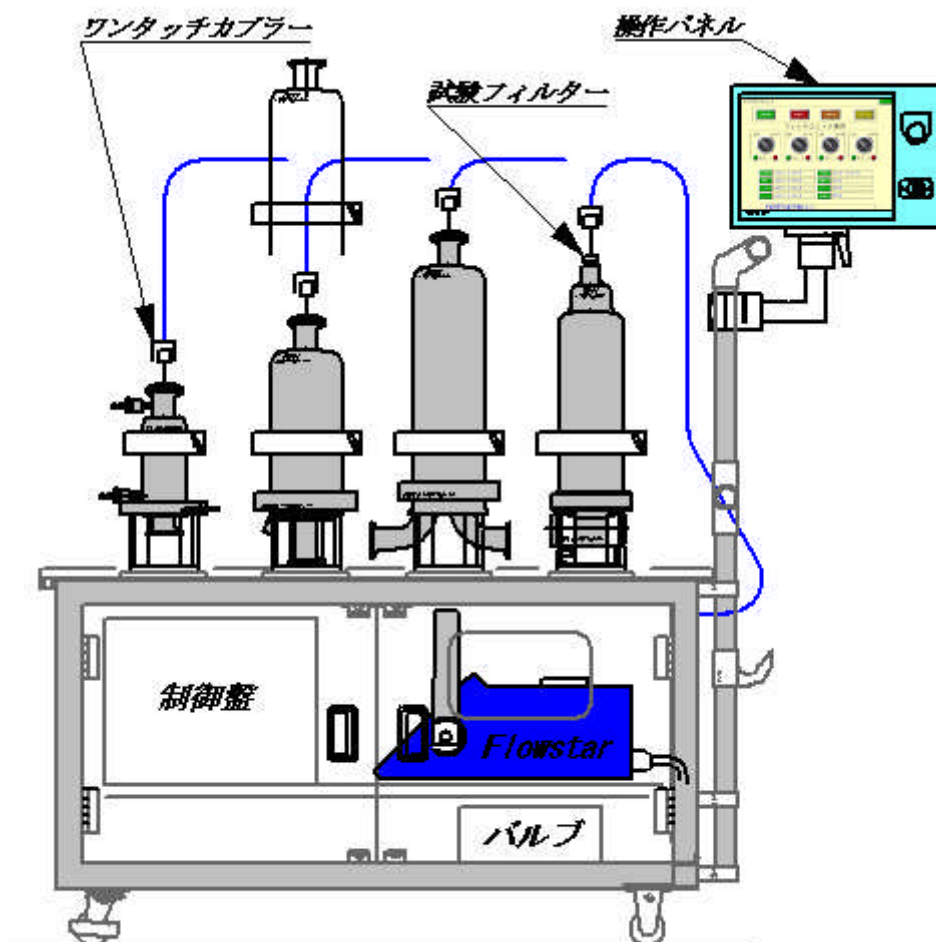
例えば1日に6本の完全性試験を行う場合、1回の試験に前後の作業を含め30分かかるとすると、都合3時間費やしてしまう計算になる。この際注目すべきは、30分ごとに試験対象フィルターを換えるため、作業者は他の作業に専従できないという点にある。“WITNESS(ウイットネス)”はこの問題を改善するため設計された。

オフライン完全性試験ユニット“WITNESS(ウイットネス)”では、複数基のフィルターの試験準備

を行った後、付属のグラフィックパネルから試験開始の入力を行えば、以降ユニットに設置した全てのフィルターの試験が終了するまで作業者の手を煩わせず、試験が終了するまでの時間を他の作業に振り替えることが可能となる。

1. ユニット概要 図3参照

図3. オフライン完全性試験ユニット概要図



- 複数基^{*4}のフィルターハウジングを設置する架台
 - ^{*4} 概要図では4連装だが、連装基数は任意に設定可能
- 日本ポール製完全性試験装置ポルトロニック“Flowstar”
- 配管と自動バルブ
- バルブとポルトロニック“Flowstar”のコントロールを行う PLC

2. 操作方法

- 1) あらかじめフィルターハウジング内に水を満たしておく。

2) 完全性試験装置ポールトロニック“Flowstar”とつながる配管(チューブ)をワンタッチカプラーでハウジングベント部に繋ぐ。

3) 操作パネルからの命令により自動で連続的に完全性試験を行う。

3. 操作パネルの画面

操作パネルでは図4のような画面が表示され、試験を行うフィルターの完全性試験因子とラインの選択を行う。

画面は日本語表示、操作は簡単なタッチパネル入力となっている。

図4. 操作パネル画面



オフライン完全性試験ユニット“WITNESS(ウイットネス)”の特長と利点

最後に同ユニットの特長と利点をまとめてみたい。

1. フィルターの設置後は自動で連続的に完全性試験を行うため、生産性が向上する。
2. あらかじめ PLC 側に完全性試験因子をプログラムするため、都度の試験因子入力の際に発生しがちなヒューマンエラーを防止できる。
3. 上位 PLC で 21CFR Part11 に対応するため、近い将来への投資としても有効である。

以上、この完全性試験ユニットが貴社の工程・品質改善等の生産性の向上に寄与できれば幸甚である。

尚、ポール社にはインラインタイプの自動完全性試験ユニット“AQUAWIT(アクアウィット)”があることも併せてお知らせしたい。

以上