



Visible Particle Testing (VPT)

異物低減プログラム

Simplifying Progress

SARTORIUS

シングルユースシステムにおける異物によるリスクの最小化

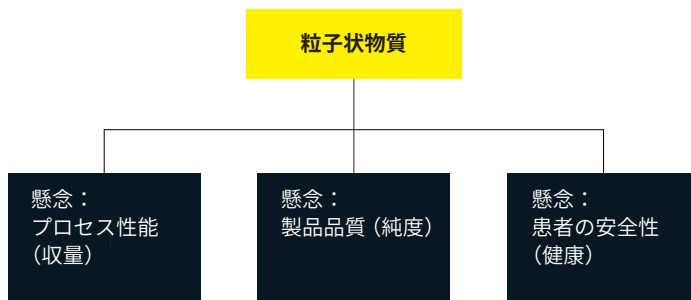
最終医薬品中の粒子状物質は、医薬品の品質に潜在的なリスクをもたらします。そのため、規制により、最終医薬品が visible particulate 物質を「基本的に含まない」または「事実上含まない」ことが要求されます。バイオ医薬品製造における潜在的な粒子状物質の発生源は、製造プロセスを取り巻く環境、製剤成分、シングルユースシステム (SUS) などの処理装置です。

SUS からの異物が最終医薬品を汚染するリスクは、ろ過滅菌がどこで行われるかに大きく依存します。多くのバイオプロセスアプリケーションでは、SUS はろ過滅菌のアップストリームで適用されます。ろ過滅菌では 0.2 μm を超える異物を除去します。このような SUS アプリケーションでは、SUS から放出された異物は最終医薬品を汚染する前にろ過されます。

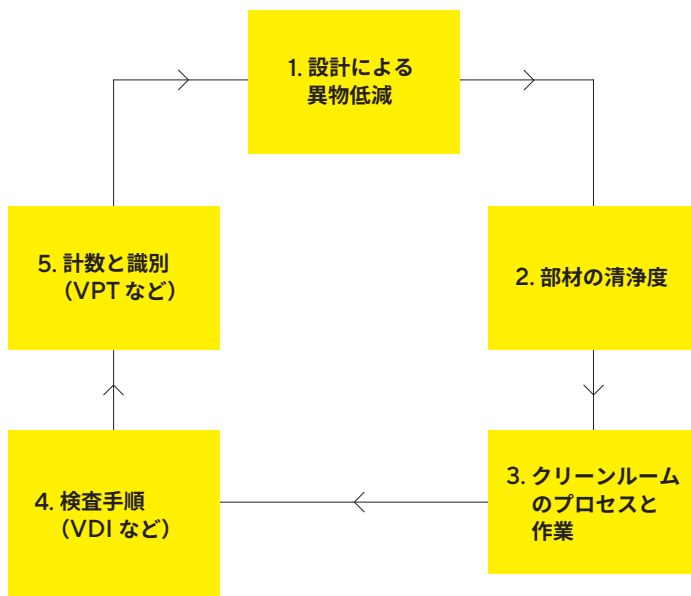
しかし、SUS はろ過滅菌のダウストリームにある最終充填アプリケーションや、ワクチンや細胞・遺伝子治療の無菌処理でますます利用されるようになっており、その場合、ろ過滅菌はできません。このような重要なアプリケーションにおいて、SUS の液体に接触する表面に存在する異物が放出され、最終医薬品を汚染する可能性があります。Bio-Process Systems Alliance (BPSA) のテクニカルガイドでは、SUS 中の異物に関する詳細な情報が提供されています¹。

2016 年の実施以来、ザルトリウスの異物低減プログラムの目標は、SUS に存在する異物の低減とリスクの最小化です。この包括的な戦略により実データをリスク低減に活用し、異物削減を促進させます。重要な測定手段が visible particle test (VPT) です。

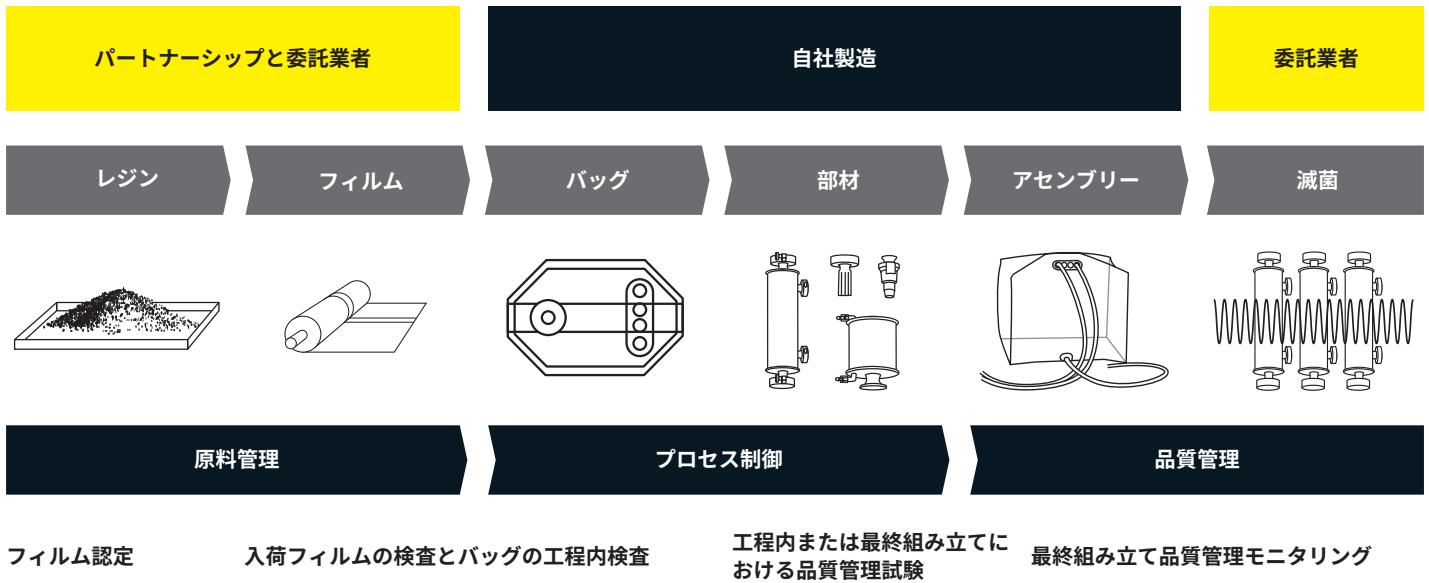
バイオ医薬品製造： 粒子状物質のリスクアセスメント



シングルユースシステム製造： 異物低減プログラム (Particle Prevention Program) P³



継続的改善とインプロセス制御を統合させた 5 つの戦略的要素



VDI (目視検査)
 バッグ・チャンバーは全て、visible particles を含む外観上の欠陥がないか検査されます。

VPT (異物抽出・測定)
 液体抽出と顕微鏡計数による代表的製品上の visible particles のモニタリング

ザルトリウスの SUS 製造施設では、visible particulates のさまざまな制御とモニタリングが統合されています。

SUS の目視検査

SUS の製造は ISO 規格 Class 7 のクリーンルームで、ザルトリウスで行われる「クリーンビルド」プロセスですが、切断、溶接、手作業による組み立てなどの工程は、残念ながら現在の SUS 製造技術では異物フリーではありません。製造後の SUS の供給業者による目視検査と、実施前のエンドユーザーによる目視検査はリスク低減に役立ちますが、SUS の目視検査では、最終医薬品で目視検出可能な異物全てを検出することはできません。プラスチックの大きさ、複雑さ、限られた透明性により、SUS 内部の異物の検出可能性が著しく制限されます。

Visible Particles に関する SUS 固有の基準の開発

これらの問題に対処するため、ASTM 基準を作成する取り組みが進行中です。SUS 表面からの粒子状物質抽出のための ASTM E3230 実施基準は、効果的な異物抽出手順を適格とする方法を説明しています³。検査法に関するガイダンスとバリデーション要件が記載された ASTM 基準は現在開発中です。

SUS における異物の目視検出に関する科学研究によると、2D バッグアセンブリーでは 2 ミリメートル (2,000 μm) 未満の異物は確実に検出されませんが、医薬品のバイアルの目視検査では、100 μm を超える異物が一貫して検出されます²。最終医薬品に対するリスクを真に理解し、異物レベルを低減するための対策を推進するためには、SUS における 100 μm を超える異物を確実に検出する検査方法が必要です。

Visible Particle Testing (VPT)

代表的製品の VPT

VPT では、各製品群の代表品を水で抽出し、その抽出液を自動化された顕微鏡で分析します。この方法では、浮遊異物を含む抽出液をメンブレンフィルターでろ過し、異物をメンブレンフィルター表面に保持させ、メンブレンフィルター表面を光学顕微鏡とデジタルカメラで画像化し、画像解析ソフトウェアを適用して異物の数と異物の径を測定します。

SUS の目視検査は、SUS の大きな表面積に分布する少数の異物を検出する必要があるため困難です。しかし、VPT 測定では、メンブレンフィルターの小さな表面積に異物を集中させ、顕微鏡でカウントするため、高い検出精度が得られます。

VPT のバリデーションと実施

ASTM E3230-20 に詳細に記載されている、SUS 表面からの異物液体抽出の有効性を最大化する多回抽出アプ

ローチは、VPT 抽出プロセスを適格とするために適用されました。

VPT モニタリング

ザルトリウス SUS の製造施設は、業界の品質要件のパイオニアであることに尽力しているため、VPT は代表的製品の定期的なバイオバーデン、細菌性エンドトキシン、sub-visible particle の各試験と並行して行われます。当社は、厳格な製造モニタリングを維持し、無菌性、清浄性、エンドトキシンレベルにおいて市場をリードする保証を提供するために、品質管理試験を実施しています。VPT は、有害事象や特殊要因の検出を可能にし、安定した SUS 製造プロセスの維持に役立つ visible particles の計数に焦点を当てています。

VPT は、全てのシングルユースバッグアSEMBリー施設で実施されている異物低減戦略の一環です。VPT は出荷前試験ではなく、異物の経時的なトレンドを評価することで、プロセスモニタリングと継続的な改善努力の



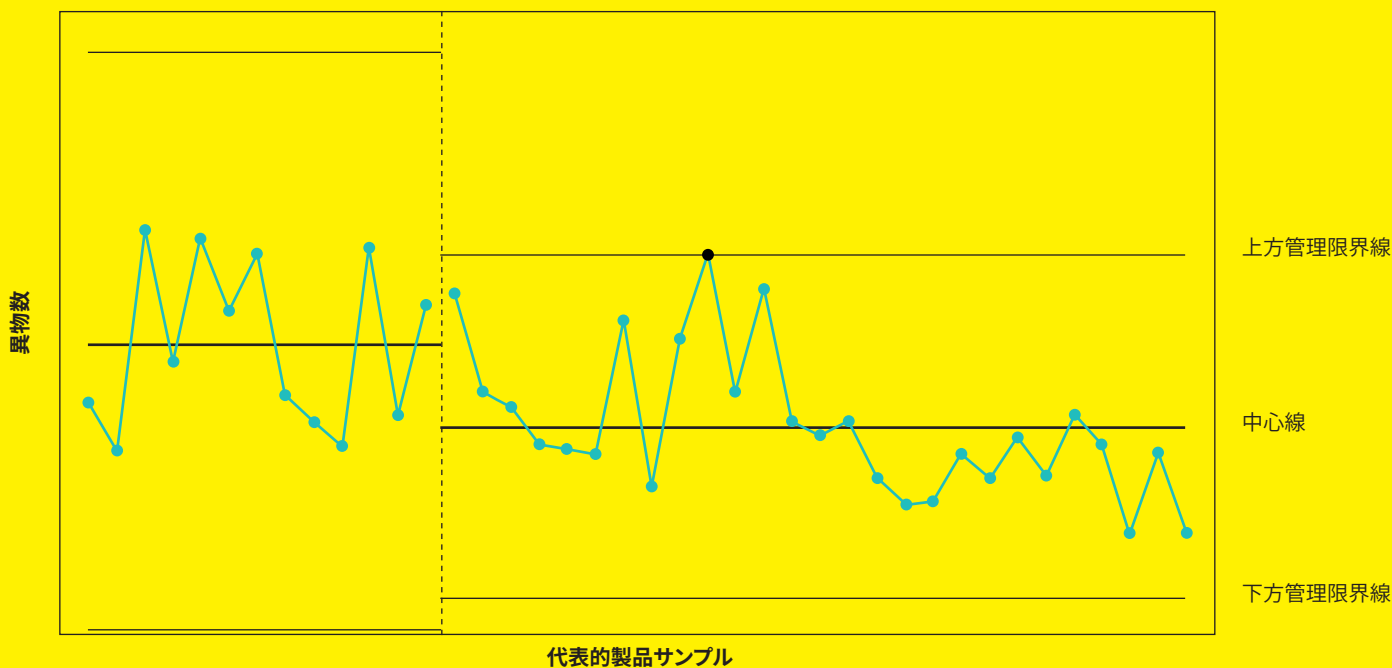
一環として適用されています。異物識別ライブラリーは、異物の発生源や原料に関するより深い洞察を提供し、現地の製造施設がより清浄度の高いプロセスを実現することに役立っています。

VPT は、製造環境、オペレーター、設備、製品設計に関連する事象やトレンドをモニタリングするために不可欠な手段です。定期的に行われる VPT は 2018 年に開始され、それ以来、代表的製品ごとに相当量の統計データポイントを収集しています。このデータにより、当社の製造施設は、代表的製品ごと、施設ごとに統計的管理限界値を導入し、管理表に従うことができるようになりました。外れ値、トレンド、シフト、またはドリフトを検出するために、統計的アラートルールが徐々に適用されています。図 1 に管理表の例を示します。

VPT により検査したシングルユース製品は、製品群のうち以下に列挙した現在の代表的製品 * です。

- Flexboy® | Celsius® FFT | Celsius® FFTp | Celsius® -Pak
- Transfer set | Biosafe® RAFT Bags
- Flexel® 2D Bags
- Flexel® 3D Bags
- Flexel® for Lev Mixer、Flexel® for Magnetic Mixer Bags
- Flexsafe® 2D Bags
- Flexsafe® 3D Bags
- Flexsafe® for Lev Mixer、Flexsafe® for Magnetic Mixer、Flexsafe® for Pro Mixer Bags

図 1：VPT 代表的製品の管理表例



異物低減の基礎を構築

VPT は異物低減プログラムのステップの一つに過ぎません。事象やトレンドの経時的な VPT モニタリングにより、粒子状物質の発生源や性質に関する理解を深められます。異物低減プログラムの別のステップと組み合わせることで、VPT は目に見える visible particle レベルを経時的に低下させるための継続的改善アプローチを可能にします。

VPT モニタリングの実施により、ザルトリウスは SUS における粒子状物質の研究と管理において業界をリードしています。VPT は、バッチ間の品質の一貫性を確保する柱の一つであり、製品品質の向上につながります。ザルトリウスの斬新なアプローチは、今後も重要なアプリケーションにおける SUS の使用を引き続きサポートします。



参考文献リスト

- ¹ BPSA 2020 Recommendations for Testing, Evaluation, and Control of Particulates from Single-Use Process Equipment, Bio-Process Systems Alliance (www.bpsalliance.org), 2020
- ² K. Wormuth, et al., Challenges in the Manual Visual Inspection of the Interior Surfaces of Single-Use Systems for the Presence of Particulate Matter, PDA Journal of Science and Technology, Vol. 75 (4), p. 332, 2021
- ³ ASTM E3230-20 Standard Practice for Extraction of Particulate Matter from the Surfaces of Single-Use Components and Assemblies Designed for Use in Biopharmaceutical Manufacturing, ASTM International, 2020

お問い合わせ先

詳細については、www.sartorius.com をご覧ください。

ザルトリウス・ステディム・ジャパン株式会社

営業部

Phone : 03 6478 5201 | Fax : 03 6478 5495

www.sartorius.com

〒140-0001 東京都品川区北品川 1-8-11 Daiwa 品川 North ビル 4 階

製品仕様は予告なく変更される場合があります。

Specifications subject to change without notice.

©2023 Sartorius Stedim FMT S.A.S., Avenue de Jouques - Zone Industrielle Les Paluds - C.S.91051, 13781 Aubagne Cedex, France

Order No.:1000065166

Status:12 | 2023