

ガラスシリンジの 最新加工技術と検査システム ～ガラス微粒子低減とCCI保証～



Philippe Lauwers

Matteo Falgari

Nipro PharmaPackaging International

Weihoek 3H, 1930 Zaventem, Belgium

www.nipro-pharmapackaging.com

info@nipro-pharmapackaging.com

本記事は Pharmaceutical Manufacturing and Packing Sourcer に掲載された記事を日本語に訳したものである。

February 2017, pages 42-46

©Samedan Ltd

ガラスシリンジの 最新加工技術と検査システム ～ガラス微粒子低減とCCI保証～

【著者】
Philippe Lauwers
Matteo Falgari
at Nipro PharmaPackaging

ガラス製プレフィルドシリンジにおいて、ドラッグデリバリーシステムの安全性に対する要求が厳しくなるに従い、製薬メーカーや包装メーカー側への要求事項もより厳しいものへと変化してきている。“レーザーカット技術”と“X線検査装置”がこれらの問題を解決する突破口となるかもしれない。

2000年中期から、プレフィルドシリンジ市場は急速に発展してきている。バイアルやアンプルのようなこれまで使用されていたガラス一次包装容器に比べて多くのメリットがあるため、皮下注射の分野において多くの薬剤が使用されるようになってきている。高齢化や慢性疾患患者の増加により治療に使用されるプレフィルドシリンジは、今後も数が伸びていく見込みである。

取り分けオートインジェクターに使われるプレフィルドシリンジは自己投与における服用方法の遵守と Quality of Life (QOL) の改善を安全かつ簡便に行うことができる。これは患者が病院ではなく自宅にて治療を行えることで治療費の削減にも繋がる。

Ready-to-use (RTU) の滅菌済みシリン

ジは世界のシリンジ容器市場の80%を占めており、その他20%は充填や最終工程の前に洗浄、シリコン塗布、組立、滅菌が必要なバルクシリンジである。商品群としてバルクシリンジは存在するが、今後RTUシリンジへと移行する、それゆえに一次包装メーカーへの業務委託が進むことは明らかである。

業務委託を行うのにはいくつかの理由がある。従来の一次包装容器とRTU滅菌済みシリンジを比較すると、製薬メーカーにとって投資額の低減、充填や最終工程前の処理（洗浄、乾燥、シリコン塗布、組立など）の省略化、という明らかなメリットがある。さらに、それは工程の簡略化により、品質の改善にも繋がる。これらにより、製薬メーカーは本来の主要な事業活動（例：製造方法の改善、安全で効果的な製薬の早期開発と製造）に専念することができる。

医薬品一次包装産業

医薬品の安全性に対する規制が厳しくなっていくこともあり、業務委託が進むにつれて、一次包装メーカーへの依存が高まっている。2006年より、FDA リコールの対象となる深刻な問題として約50種類の医薬品がガラス破損やガラス微粒子による問題を抱えており、1億ユニット以上の医薬品に影響がある (Ref. 1)。人体に無害であることが最も重要であるが、医薬品不足のようなもう一つの世界的な医療問題にも関わっている。注射剤の処方には複雑で高い要求がある。すべてのステップにおいて、製品の無菌性と容器完全性 (CCI) を保証することが重要となる。企業や規制当局の要望に応えるためには、製造業者は、最先端の生産・検査技術を導入しなければならない。その対応策として、前述のリスク

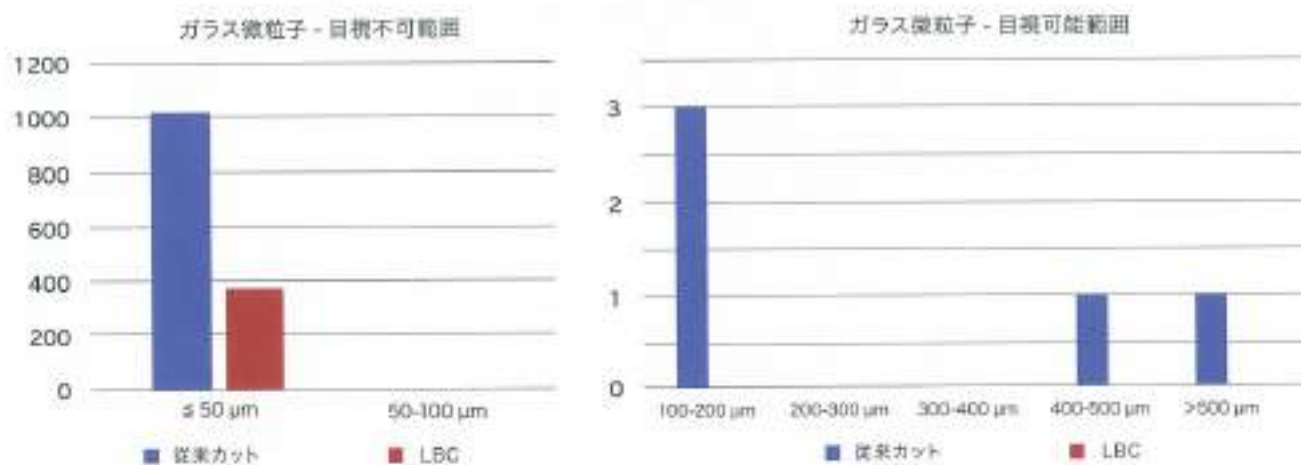
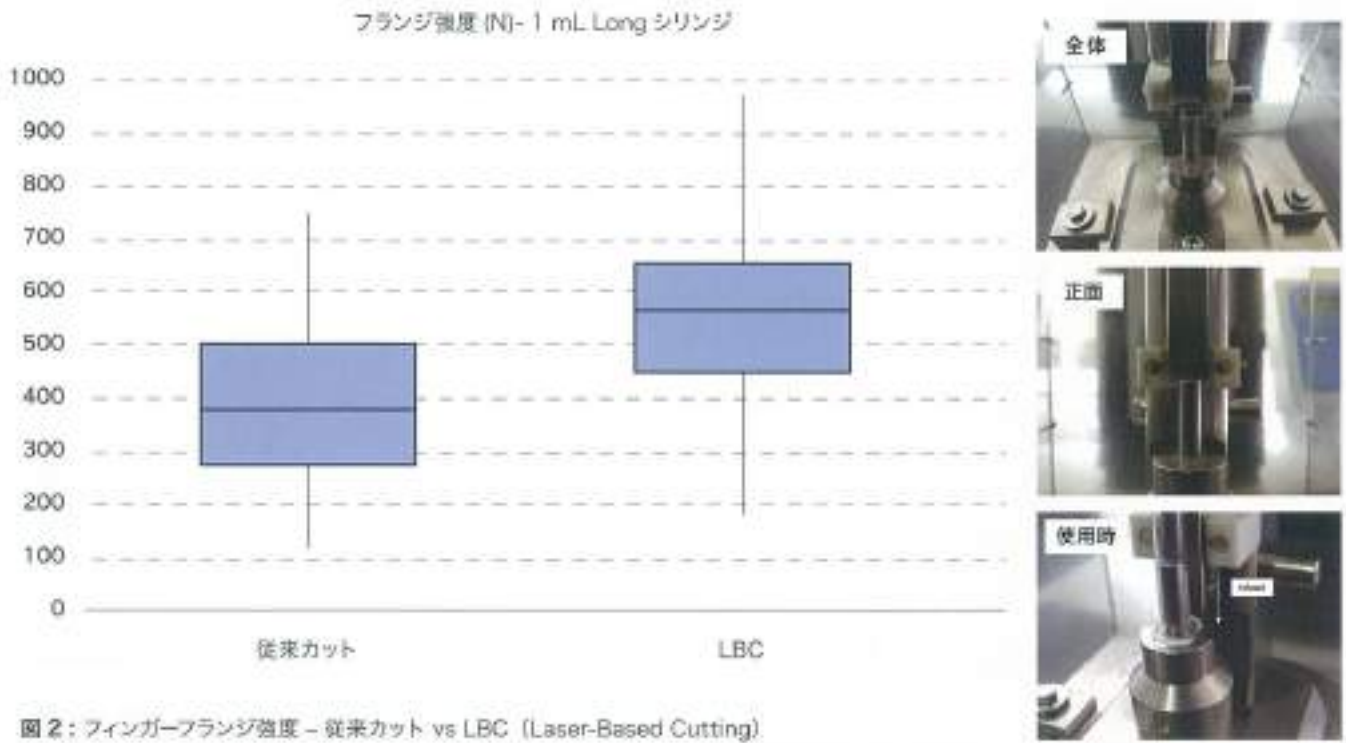


図1: ガラス微粒子の発生頻度 - 従来カット vs LBC (Laser-Based Cutting)

※ 縦軸: ガラス微粒子数 / シリンジ 60 本



を軽減することができる生産検査技術として以下の二つの技術がある。

① シリンジ製造ラインにおけるレーザーカットシステムの導入。最終製品の寸法精度や機械的特性の向上、ガラス微粒子の発生の低減に繋がる。

② 針付きシリンジに使用されるニードルシールドのX線検査装置は、従来の検査方法にくらべて優れた製品保証に繋がる。この方法は、ニードルシールド内の針の状態を直接的に管理することができる。

ガラス微粒子の発生

ガラス微粒子の発生には製造、充填、最終工程における破損、ガラス管やシリンジ成型時のガラスカットやシリンジの搬送に加え、デラミネーションなどのようにいくつかの要因が可能性として挙げられる。FDA の報告によると、2008 年 - 2012 年の間にリコールされた滅菌済み注射剤のうち 22% がガラス微粒

子を起因としており、デラミネーションや破損、微粒子の混入によるものである (Ref. 1)。

バイアル、シリンジとしては 1 億ユニット以上にのぼり、現在、ガラス微粒子が患者に対する安全性問題として上がっている。静脈注射用の医薬品においては、血管の閉塞、血栓の生成、血管における問題を引き起こす可能性がある。また皮下投与においては、肉芽腫の発症、局所注射部位のアレルギー反応および免疫原性の増加につながる可能性がある。また、リコールに直面した及び、可能性のある企業は、マーケットシェアの減少対策、市場における風評被害対策を行う必要がある。2011 年に FDA から発行された書面において、「the Agency advises firms to re-examine their supplier's quality management programme in order to ensure that they are not encountering this program.」との掲載があった (Ref. 2)。そのことから、包装システムの品質と完全性への要求が高まっていることは明らかである。

包装材料の選定と適正評価には、製剤の開発段階で一次包装メーカーとの密接なコミュニケーションを通し、リスクアセスメントを含めるべきである。

LBC (Laser-Based Cutting) 技術という先進的な硝子カット技術がある。カット工程はガラスの寸法精度やガラス微粒子発生、シリンジのフランジ強度のような機械的特性に影響を与える。社内外の調査により、この技術は上述の性能の向上が確認されている。従来のバルクシリンジの長さ調整をするためには三段階のカット工程がある。

- ① 工業用ダイヤモンドカッターにてガラス管を削る
 - ② 火炎による加熱を行う
 - ③ 細口のノズルにて冷水を吹きかけて、サーマルショックを利用した切断を行う
- ※研削ラインは 360°一周

今回紹介する技術は、火炎による加熱の代わりにレーザーを熱源とした加熱を行うというものである。これは加熱部位と冷却部位を非常に狭い範囲に限定することで切断面をシャープかつクリアにす



図3：X線検査システム・従来検査との違いとメリット

ることができる。さらに、ガラス微粒子の低減やフランジ強度の向上というメリットもある。

The Germany Center for Glass and Environmental Analysisと共同で、LBCと従来カットとの比較を行った。サンプルとして、LBC、従来カットのそれぞれでカット後すぐに採取し、水洗やエア洗浄などは行っていないガラスシリンジを60本準備した。蒸留水での洗浄、超音波洗浄、二次洗浄と工程を踏み、その後、0.2 μm以上の細孔があるメッシュフィルターを通し、顕微鏡を用いてガラス微粒子を計数した。LBCは従来カットに比べてより少なく、より小さなガラス微粒子がみられ、50 μm以下の粒子については、従来に比べて1/3の量であった。100 μm以上の粒子については、LBCシリンジでは全く見られなかった。(図1)

以前にも強調したが、ガラスのカット工程はフランジ強度に影響を与える一つの要因となっている。前述のガラス微粒子の試験と同様に用意したバルクシリンジを80本準備し、フランジ強度の試験を行った。形状及び、容量としては、1 ml long、ラウンド形状、Annex C ISO 11040-4の形状を採用した。その結果、

フランジ強度は平均 約550 Nと従来法に比べて40%の向上がみられた。また、LBCによって成形されたシリンジは平滑でクリアな断面の効果が示されている。(図2)

容器完全性 (CCI)

そのため、最終製品の無菌性を保証するためには、製造工程において厳密な無菌状態で製造する必要がある。CCI保証と同様に、高分子であるバイオ製薬は、基本的に外部の影響に敏感なことから最終滅菌を施すことができない。注射という用途上、RTUの滅菌済みシリンジは適したゴム栓を使用し、薬剤安定性と無菌環境をしっかりと保証した上で製造する必要がある。バルクからRTUにシリンジに対するニーズが移っていくに従って、今までなら製薬メーカーが担っていたCCI保証(ニードルシールドの組付けや検査)の責任を現在は一次包装メーカーが担うようになっている。

CCIステップの工程において、CCIを担保するためにニードルシールド内にシリンジチップが収納される。ニードルシールドによって、微生物の混入防止と保

存可能期間における薬剤漏れや蒸発対策を行っている。

不完全なCCIに繋がりがうる組付け失敗のリスク回避のために、シリンジ製品の検査は不可欠である。現在、製造業者は一般的なインライン検査に頼っているが、ニードルシールド外への針の貫通検査のためにレーザー検査や機械的検査システム、寸法管理、ニードルシールドの垂直偏差、圧力損失、高電位の印加などによる間接的な管理しか出来ない。それらのような一般的な検査方法では、組付け後の実際のニードルシールドの状態を管理することは出来ない。

X線検査装置

圧力損失や高電位の印加は針の飛び出し検査に幅広く利用されているが、ニードルシールド内にある針先の位置が正確にゴム部分に収まっているのかまでは確認することは出来ない。そのような場合、輸送、充填や最終工程や組付け、ハンドリングなどの外的要因によりニードルシールドから針先が飛び出してしまいう可能性がある。

従来の検査方法がもつ限界を打破するために、インラインでの100%全数X線検査を紹介する。これは、極わずかな時間(ミリ秒レベル)だけX線を照射することにより、放射線被ばくを最小限に抑え、ブレによる画像のぼけを防止することにつながっている。

0.1 mmの分解能にて測定することで、シリンジ先端とニードルシールドの先端の距離、針の垂直軸偏差の測定によりニードルシールド内部の組付け状況の確認が可能である。これにより、CCI重要品質項目を包括的に管理することが可能である(図4)。一般的に垂直軸偏差はRW針25GからTW針31Gと針の肉厚が薄く、外径が小さくなるにつれて大きくなる傾向が見られる。無痛注射の実現が目標ではあるが、無痛



注射用の針はシリンジシールド組付け中に曲がりやすく致命的な損傷が起こりやすいということが分かっている。

先進技術

ニードルシールド内の針位置を管理することは、充填薬剤の液漏れや蒸発を防止し、しいては針内部の閉塞や薬剤の結晶化、特に薬剤の高濃度化防止になると共に、製品の無菌性を保つという点においても重要になってくる。また、ニードルシールドの先端と針先の距離を測定し、許容される間隔の決定が出来ることは、プレフィルシリンジがオートインジェクターとして広く使用されている今、ますます重要になっている。オートインジェクターにシリンジを装填する際、

ニードルシールド側から押しつけてシリンジを押し込むため針が曲がっているとその分針がニードルシールドを破るリスクが増加するからである。

安定性と包括性のある技術を提供することによって、ニードルシールドの組付けと検査に関して信頼していただくことで、工程を簡略化することができる。また X 線検査装置を導入することによる CCI 保証の品質向上は、充填や最終工程における最終 CCI 検査にて不良率の低減に貢献することにもなる。特に、高価な薬剤の製造においてコストの削減に繋がることは確実である。

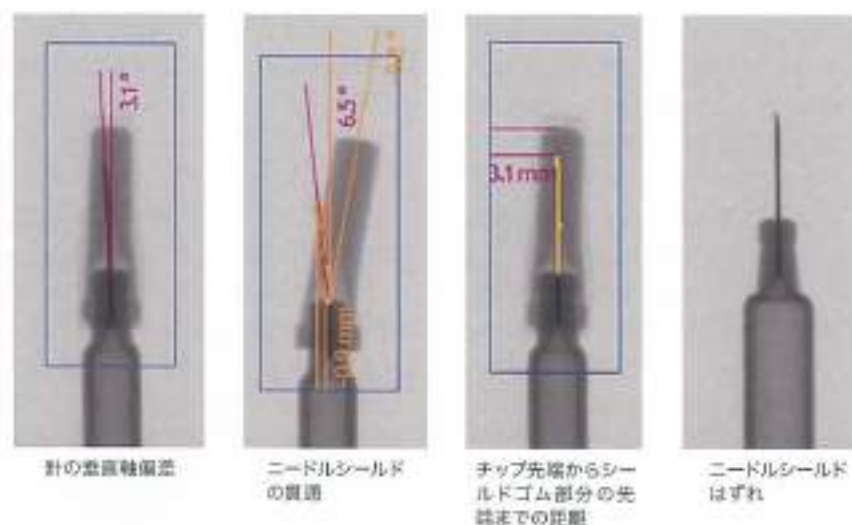


図 4：針 / ニードルシールド間の組付けにおける測定可能項目

著者について



Philippe Lauwers

ニプロ株式会社 ファーマパッケージング事業部
プレフィルシリンジビジネス部門 部長

ゼント大学（ベルギー）バイオサイエンス学部にてバイオテクノロジーを専攻し、ルーヴェンカトリック大学（ベルギー）にて研究員として勤務。その後バイオメディカルエンジニアリングの学位を取得し、アカデミックから工業の世界へと転身。現在、医療及び、医薬包装分野の様々な方面にて 10 年に渡り精力的に活動を続けている。

Email : philippe.lauwers@nipro-europe.com



Matteo Falgari

ニプロ株式会社 ファーマパッケージング事業部
プレフィルシリンジ ビジネス部門 部長

2015 年 10 月に弊社の中東、アフリカ、ヨーロッパ方面のプレフィルシリンジ ビジネス部門の責任者として就任した。ベルガモ大学（イタリア）の生産管理工学部を卒業。2012 年より医療一次包装の様々な販売とビジネス分野にて活躍中。

Email : matteo.falgari@nipro-pharma.com

Reference

1:

Particulate Matter and Visual Inspection: Industry Trends 2015:

John G. Shabushnig, Ph.D., Insight Pharma Consulting, LLC, November 2015

2:

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124780.htm>:

11. What should drug manufacturers do to prevent formation of glass lamellae (glass fragments) in injectable drugs filled in small-volume glass vials?,
FDA website on 25th March 2011



NIPRO

Nipro PharmaPackaging International

Weihoek3H,1930 Zaventem, Belgium

<https://www.nipro-pharmapackaging.jp/>

info@nipro-pharmapackaging.com

ニプロ株式会社 ファーマパッケージング事業部

〒566-8510 大阪府摂津市千里丘新町3番26号

TEL : 06-6310-6571

FAX : 050-3204-7012

pharmapackaging-japan@nipro.co.jp