

タイトル: 薬事申請における ePTFE HEPA フィルタ試験の代替的方法

著者: Eugene Bryan, Bill Kitch, Jim Meek, Dan Milholland, Nathaniel Nance

翻訳: 片田 紘貴 (Hirotaka Katada)

## はじめに

多孔質ポリテトラフルオロエチレン (expanded polytetrafluoroethylene; ePTFE) フィルタは、エネルギーコストを有意に節約することができ、化学的に不活性であり、優れた耐久性を持つ。こういった ePTFE フィルタの有用性は、重要な半導体アプリケーションとして長きにわたり知られている<sup>1</sup>。薬事申請において、ePTFE フィルタが幅広く用いられることがないのは、フィルタの完全性試験において、従来のエアロゾルフォトメータを使用する場合にフィルタにポリアルファオレフィン (poly-alpha-olefin; PAO) を充填するからである<sup>2</sup>。フィルタの不具合は、GxP を厳しく遵守する環境にある医薬品製造業者に大きなコスト損失をもたらす。薬事申請において、ePTFE フィルタを幅広く用いることができれば、エネルギー消費、生産停止時間、フィルタ修復時間などの削減につながり、財政的に大きなメリットを得ることができるだろう。そして、それらはすべて業務の効率化とリスクの低減につながる。

PAO によってシリコンゲルシールが分解される問題を解決する試みとして、ヨーロッパやアジアにおけるエレクトロニクス産業、航空宇宙産業で長く使用されている試験方法が、薬事申請においてフィルタからのリークを検知するための代替的な方法として評価された<sup>3,4</sup>。この方法は、フィルタ充填に与える影響が少ないと考えられる条件下で、ePTFE フィルタを試験する手段として採用された<sup>2</sup>。ePTFE 高性能エア (High Efficiency Particulate Air; HEPA) フィルタは、PAO を充填することによる影響を軽減し、マイクロエレクトロニクス産業と同じ方法で、薬事申請において ePTFE HEPA フィルタを使用するための基礎を築くための試みとして、超低濃度の PAO を用いた試験の対象となった。この試験方法により、PAO 充填のネガティブな影響を全く与えることなく、ePTFE フィルタのリークの大きさを決定できることが証明された。この試験方法の下では、構造的に完全な状態であること、また、エネルギーを節約することが重要視される厳格な ISO クラス 7 規格のクリーンな製造場所において、ePTFE を使用することは妥当であると言えるだろう。本稿では、試験方法の要約と結果を示す。

## 背景

1960 年代から 1980 年代の中ごろまで、フタル酸ジオクチル (dioctyl phthalate; DOP) は、HEPA フィルタのリーク試験におけるチャレンジ用のエアロゾルとして 80~100 mg/m<sup>3</sup> (µg/L) の濃度で使用された<sup>5</sup>。1980 年代、エアロゾルフォトメータは、固体電子工学を使用するまでに発達し、フィルタリークを検知するためのより高感度な装置として使用された。これらのより高感度で安定した装置を用いることで、チャレンジ用のエアロゾルとしての DOP の推奨濃度は、10mg DOP/m<sup>3</sup> (10µg

DOP/L)へと減少した<sup>6</sup>。1990年代の初め、DOPの発癌性が示唆されたことから、チャレンジ用のエアロゾルが見直された。Emery 3004 PAOは、これに代わる有害性のない物質として認識され、業界標準として使われ続けている<sup>7</sup>。

現在のフィルタ試験の方法に関する研究は、無菌性の製造環境においてePTFEが十分に役立っているかどうかを理解するために行われた。15mg/m<sup>3</sup>(µg/L)のPAOを用いてePTFE超高性能エア(Ultra Low Penetration Air; ULPA)フィルタを試験すると、約5.25時間、650cfmにおいて圧力損失が96%増加した<sup>2</sup>。経時的にフィルタの抵抗性(圧力損失)が大きく増加したことから、15mg/m<sup>3</sup>(µg/L)のPAOは、ePTFE ULPAフィルタにとって有害であることがはっきりと示された。この原因は、ePTFEにおける気泡の吸蔵である。

PAOをチャレンジ用のエアロゾルとして従来のように使用したePTFEフィルタの試験を考慮するとき、フィルタ表面の滲みもまた問題となる可能性があった。この問題は、ePTFEフィルタを試験するために熱的に発生させたPAOを使用する場合に起こるかもしれない。熱的に発生させたエアロゾルの質量平均粒径は0.10~0.45であり、フィルタの最大透過粒子径(Most Penetrating Particle Size; MPPS)により近くなるのが原因である。これにより、濃度を測定し、0.01%あるいはそれよりも大きなリークを検知するフォトメータに関わる問題が発生する。滲みは、それ自身が大きなリークとして誤って検知される可能性がある。また、0.025%あるいはそれよりも小さなリークを検知するフィルタでは、持続的に発生するリークとして検知される可能性もある。本稿で議論されるPAOの濃度レベルは、標準レベルよりはるかに低く、温度の低いPAOを発生させる方法が必要となる<sup>8</sup>。

### コストの節約

ePTFEを使用する際に重要なことは、使用者が負担するコストを節約することである。ePTFEには、標準のマイクロガラスよりもいくつか有用な点がある。製薬環境においては、物質強度が最も有用な点である。この物質強度は、個々のアプリケーションに対して修正可能な搬送基盤に応じて、マイクロガラスの10~100倍にもなる。これにより、清掃、取り付け、試験などの標準的な業務手順のもとで不具合が生じない濾材を作成し、エアフローからの汚染リスクのほぼすべてを低減するほどの耐久性を確保することができる。この濾材を用いたフィルタは、減退する、破ける、あるいは脱落することはないだろう。そうでなければ、ブリーツとチップが分離したままの状態になってしまう。この場合、代替りのフィルタの費用、フィルタを取り換えるための労力、FDAへの報告、そして品質性と適格性のフォローアップが必要となり、最悪の場合、リコールにもなりうる。個々の医薬品製造に関連するコストは様々であるが、不具合の大きさに応じて何千ドルものコストが容易に生じてしまう。その額は、フィルタコストの何倍にもなるだろう。

エネルギーコストもまた、電力にかかる費用によって様々である。例えば、比較可能な2,000cfmのフィルタにePTFEを使用すると、マイクロガラスを使用した場合と比較し、1kwhあたり0.1ドルとして年間250ドルのエネルギーコストを節約できるだろう。本稿で実施されたフィルタ試験の場合、末端のフィルタアプリケーションにおいて、年間32ドルのエネルギーコストを節約できると考えられる。リスクを低減することによって節約できる金額ほど大きくはないが、フィルタの寿命がある間は、フィ

ルタ関連の追加コストがかからないというメリットもある。

### エグゼクティブサマリー

この技術研究により、ePTFE フィルタの試験において、チャレンジ用のエアロゾルとして超低濃度 PAO を使用できることが結論付けられた。この方法を用いれば、これまで ePTFE フィルタの試験で確認されたフィルタ充填に関わる問題を劇的に減らすことができる<sup>2</sup>。概説した現在認められている試験方法と比較すると、フィルタへの PAO 曝露において 97% 以上の減少が認められた<sup>2</sup>。薬事申請において、ePTFE フィルタと超低濃度 PAO を用いた試験方法が許可され、使用可能となれば、向上した技術を活用する選択肢は大幅に広がるだろう。これにより、リスクの低減とともに、エネルギーコストの節約と連続稼働時間の増加を見込むことができる。

### 試験概要

ePTFE フィルタのチャレンジ試験において、超低濃度 PAO ( $<0.3\text{mg}/\text{m}^3$  ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )) の効果に関する技術研究は、本稿の著者により、2010 年 9 月に Baxter BioScience Thousand Oaks で行われた。この研究により、リークを検知し、そのサイズを決定するために超低濃度 PAO を使用することは、業界標準濃度の PAO ( $\geq\text{PAO}10\text{mg}/\text{m}^3$  ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )) を使用した場合と比較し、同等の効果があることが示された。

フォトメータと  $10\text{mg}/\text{m}^3$  ( $\mu\text{g}/\text{L}$ ) 以上の PAO を用いた従来の試験方法は、ePTFE フィルタにおける欠損のサイズを見分けるための手段として採用された。その結果は、粒子計測器 (Discrete Particle Counter; DPC) と超低濃度 PAO を用いた試験方法の結果と直接比較された。

試験は、ラミナーフローフード (Laminar Flow Hood; LFH) の HEPA フィルタに 12 か所の欠損部位<sup>1</sup> を作ることで実施された。比較試験のデータは 2 つの方法を用いて収集された。

サンプルの位置によって起こる抽出変動を取り除くための手段として、サンプルプローブの位置決め装置の方位を示す X-Y 軸が LFH の前に設置された。このユニットは、正確なプローブポジショニング ( $\pm 1\text{mm}$ ) のために、可動式の水平・垂直の直線が付いた基盤で構成された。

この研究は、図 1 のように、 $610\text{mm} \times 1220\text{mm}$  ( $2\text{ft} \times 4\text{ft}$ ) の水平の LFH を用いて行われた。研究のために使用された HEPA フィルタは、IEST-RP-CC001.5 に従い、MPPS で 99.95% の粒子捕集効率がある  $630\text{cfm}$  のメータ標準流量のタイプ C の ePTFE フィルタであった。IEST は、使用者と製造業者との間ですべての HEPA フィルタと ULPA フィルタに対して推奨される方法である。LFH においては、研究開始前の空気流速、リーク、そして一方向流が検査された。エアロゾルの均一性は、フィルタの上流部へ誘導するようにステンレス鋼を加工し、取り付けることによって確保された。そして、サンプルリングチューブがそのステンレス鋼に差し込まれ、そのチューブの口がステンレス鋼の末端に位置するように取り付けられた。フレキシブルダクト (直径  $30.5\text{cm}$  ( $12\text{in}$ )  $\times 5.5\text{m}$  ( $18\text{ft}$ )) は、上流部でエアロゾルが適切に混合されるようにフィルタの吸い込み口に設置された。

HEPA フィルタ上流部におけるエアロゾルのチャレンジ濃度を決定するための測定装置・試験装置として、フォトメータ、エアロゾルダイリユータとともにレーザーパーティクルカウンタが使用された。

このレーザーパーティクルカウンタとエアロゾルダイリュータの組み合わせは、エアロゾルとして超低濃度 PAO ( $<0.3\text{mg}/\text{m}^3$  ( $\mu\text{L}$ )) を用いたチャレンジ試験を行うにあたり、実際の PAO の粒子数を決定するために使用された(条件 1、2)。

### 試験条件

評価された 3 つの試験条件は、粒子サイズ(0.3 $\mu\text{m}$ 、0.5 $\mu\text{m}$ )、フォトメータ、DPC 試験装置、選択されたエアロゾルの濃度(PAO)の組み合わせから成る。試験装置、濃度、粒子サイズは、表 A のように定義される。

注)0.3 $\mu\text{m}$  より大きなサイズの粒子 3,800 万個を吹き出すことができるノズルから生成される PAO エアロゾルは、約  $0.1\text{mg}/\text{m}^3$  ( $\mu\text{g}/\text{L}$ ) に相当する。

### 試験の詳細

#### 装置と物質

- 粒子計測器(DPC)
- 携帯式自己内蔵型エアロゾルジェネレータ
- ポリアルファオレフィン(PAO)
- フォトメータ
- 2ft×4ft の水平のラミナーフローフード(LFH)
- X-Y 軸ポジショニングデバイス
- 12in×18ft のフレキシブルダクト
- エアデータマルチメータ
- 携帯式超音波風速計

#### ePTFE フィルタ

欠損部位(12 の穴)は、30 ゲージの皮下注射針をそれぞれの欠損部位へ 2 回ずつ差し込むことによって作られた。104fpm(192m/sec)の平均面速度は、超音波風速計を使って決定された。フィルタの表面積は  $6.52\text{ft}^2$  だった。フィルタを通過する空気流量は 675cfm と計算された。フィルタによる圧力損失は 0.16"wc と測定された。これは、ePTFE の空気流量の 90% で湿状のマイクロガラスを用いた場合の圧力損失(空気流量 650cfm、圧力損失 0.58"wc)の約 25% であると記録された。

エアロゾルが上流部で混合されたことは、チャレンジ試験に用いられた超低濃度の PAO とパーティクルカウンタを用いて確かめられた。測定は ePTFE フィルタの上流部 6 か所で行われた。サンプルは、欠損部位が作られた 2 列の間に配置された。表 B で示したように、6 か所のサンプル位置における測定値のばらつきは 1% より小さく、ISO14644-3 のセクション B.6.2.3 で定められているチャレンジエリア内でのばらつきの限界値  $\pm 15\%$  を十分に下回る値であった。

上流部での試験のために、エアロゾルレデューサ(18 ゲージのキャピラリーバイパスがあるオイルミストエリミネータ)と共にクウォーター Laskin ノズル発生装置が使用された。そして、6 か所のサン

プル位置それぞれに 32 個のサンプル(0.5ft<sup>3</sup>)が割りあてられた。1ft<sup>3</sup>あたりの粒子数は表 B の通りである。ダイリュータの差圧は 4.89"wc と計測された。これは、966 の希釈因子に合致する。エアロゾルレジェーサと共に用いたノズル発生装置により、1ft<sup>3</sup>あたり 0.3μm 以上の粒子約 2,000 万個と、0.5μm 以上の粒子約 700 万個のフィルタチャレンジを発生させた。統計的有意性を確保するために、この試験は 10 回繰り返された。

#### DPC を用いた超低濃度 PAO (<0.3mg/m<sup>3</sup> (μg/L)) チャレンジ試験 (条件 1、2)

ePTFE フィルタの試験は、0.3mg/m<sup>3</sup> (μg/L) より小さい超低濃度 PAO を用いて行われ、その測定にはフォトメータが使用された。欠損部位の測定は、欠損部位 1 から開始され、欠損部位 12 まで順次連続して行われた。統計的有意性を確保するため、この試験は 10 回繰り返された。

それぞれの試験の最初と最後で、上流部での測定値が記録された。8 回目の試験の最後で、上流部での濃度が大きく増加していた。これは、エアロゾルジェネレータの出力を減らすために使用されたオイルミストエリミネータの充填に関連したものであると考えられた。9 回目と 10 回目の試験は、濃度の急激な上昇のため、解析上除かれた。

#### エアロゾルフォトメータを用いた標準濃度の PAO (10.0 mg/m<sup>3</sup> (μg/L)) チャレンジ試験 (条件 3)

3 番目の条件は、ePTFE フィルタにおける欠損の計測のために従来の PAO エアロゾルとフォトメータを使用して行われた試験であった。ここでは、TEC 1.5 ノズル発生装置を 20psi で用いて、PAO 濃度が 10.7 mg/m<sup>3</sup> (μg/L) までの範囲(上流部での 10 回の試験平均)で試験された。欠損部位の測定は、欠損部位 1 から欠損部位 12 まで順次連続して行われた。この試験は 10 回繰り返され、欠損部位 1 から欠損部位 12 までのそれぞれの平均サイズは、以下に示した通りである。

### 要約

ePTFE の性能は、試験中は影響を受けなかった。1つの懸念は、PAO を高用量で使用した場合、2~3 時間で集められたデータに影響する可能性があることだった。データからは、少なくとも 99.99%の捕集効率かつ 0.16"H<sub>2</sub>O の圧力損失を維持して実施した試験では、ePTFE フィルタは影響を受けないことが示された。これは、空気流量の 90%を通すガラスフィルタでの 99.99%の捕集効率かつ 0.58"H<sub>2</sub>O の圧力損失に相当する。

3つの試験条件の平均リークサイズは、図 2 に示した通りである。試験方法における平均リークサイズを直接比較すると、フォトメータを使用した試験よりもパーティクルカウンタを使用した試験の方が、0.3 μm 以上および 0.5μm 以上のいずれの粒径の分布状態においても平均してわずかに小さかった。

Meek の研究<sup>3</sup>のデータでは、フォトメータを使用した試験よりもパーティクルカウンタを使用した試験の方が、平均してわずかに大きなリークサイズを記録していた。この研究で使用した測定装置・試験装置の再現性をよりよく理解するために、10 個のフォトメータを用いたリークサイズの直接比較が行われた<sup>9</sup>。その後、7 個のパーティクルカウンタを用いて同じ比較が行われた。研究結果

から、従来の試験方法で得られたリークサイズと、代替的な試験方法で得られたリークサイズの間  
に統計学的な有意差はないことが示された。

### 結論

ePTFE フィルタの欠損部位を検知するために、2つの試験方法が用いられた。

- DPCを用いた超低濃度 PAO (~0.3 $\mu\text{g/L}$ ) チャレンジ試験
- フォトメータを用いた標準濃度 PAO (~10 $\mu\text{g/L}$ ) チャレンジ試験

得られた結果から、ePTFE フィルタの欠損部位は、超低濃度 PAO とパーティクルカウンタを用い  
て正確に検知できることが示唆される。上記の試験方法によって、DPC を用いた 2 つの試験 ( $\geq$   
0.3 $\mu\text{m}$ 、 $\geq$ 0.5 $\mu\text{m}$  の欠損部位) は、フォトメータを使用した試験との比較において適切に実施され  
た。

先行研究<sup>3</sup>と本研究を比較すると、DPC を用いた場合のリークサイズのばらつきは、本研究で使  
用した個々のフォトメータにおけるばらつきの範囲内に収まる。この結果から、ePTFE フィルタのリ  
ークサイズを決定するために DPC を用いることは妥当であると言える。この方法論を用いることで、  
以前の試験をベースとした場合、フィルタ充填は 150~300 倍になるだろう。このことから、重要な薬  
事申請において、ePTFE の有用性を活かすことができる方法を示したことになる。

本文以上

< 図表の説明 >

表 A. 試験条件

表 B. 各リーク検知箇所における上流部の希釈粒子数

図 1. 試験装置

図 2. 測定装置によるリークサイズのばらつき