

過酸化水素除染プロセスを対象とする工学研究のアプローチ

Engineering research approaches for hydrogen peroxide decontamination processes

藪田 啓奨* 杉山 弘和* 川崎 康司**
Keisho Yabuta Hirokazu Sugiyama Koji Kawasaki

This article presents the collaboration research between Airex and the University of Tokyo, which applies engineering research approaches for decontamination processes using hydrogen peroxide. Decontamination is a process to establish adequate environment in isolators or clean rooms in order to manufacture so-called sterile drug products such as injectables. Using hydrogen peroxide as a typical decontaminant, the process is critical regarding quality assurance of the produced products, but also productivity in manufacturing because the process requires long time duration. So far, experiments were performed using a simple isolator at Airex, and a statistical model was constructed based on the experimental results. The developed model can be used to propose the conditions of hydrogen peroxide loading and initial humidity that minimizes the total time of the decontamination process, i.e., sterilization and aeration. In future, the scope will be extended to cover more detailed aspects such as diffusion, reaction and condensation of hydrogen peroxide for improving the applicability of the model. The presented research would bring the following benefits (i) acceleration of isolator development for isolator makers, (ii) enhancement of productivity for pharmaceutical companies, and (iii) exploration of new research field for academia.

KEY WORDS: Pharmaceuticals, Isolator, Decontamination, Process modeling, Process design

1. はじめに

昨今、高齢化社会の進行に伴い、医薬品の役割がより重要になっている。国立社会保障・人口問題研究所¹⁾によれば、65歳以上の「老年人口」の割合は、2010年では23.0%だったものが2060年には39.9%にまで増加すると予想されている。また、15歳から65歳までの「生産年齢人口」の割合は63.8%（2010年）から50.9%（2060年）に低下するとされている。長期的には、医薬品や関連するサービスの需要は増え、これらを効率的に生産・提供することが確実に求められてくる。

また、市場の現状に目を向けると、バイオ医薬品のシェア拡大、再生医療製品の市場化、ジェネリック医薬品の導入といった変化が進んでいる。医薬品製造においても、短期的変化に追いつこうとしながらも、長期的変化を見据えて、経済性や生産性はもちろん、環境や安全面など様々な面で優れたプロセスを実現していく必要がある。

株式会社エアレックスと東京大学は2015年に共同研究契約を締結し、医薬品製造用アイソレータの除染プロセス設計に関する研究をスタートさせた。企業と大学でそれぞれに蓄積されてきたノウハウを統合し、産業・学術の両面で価値のある成果を得ることが目的である。本稿では、除染プロセスを対象とした工学的研究の概要と、これまでの結果を紹介しつつ、産学共同研究のメリットについて述べる。

2. 過酸化水素を用いた除染プロセスの役割と課題

2.1 医薬品製造における除染プロセス

注射剤に代表される無菌製剤は、重篤な症状や無意識状態の患者に投与される医薬品である。日本における2016年の医療用医薬品、約16,000品目中に占める割合はわずか2割程度²⁾ではあるが、バイオ医薬品をはじめとする高価な製品が含まれている。無菌製剤は体内に直接投与されるといふ性質から、製品品質として無菌性の保証が求

* 東京大学大学院 工学系研究科化学システム工学専攻

** 株式会社エアレックス

められる。万一製品に汚染があった場合、その注射剤の使用によって感染症にかかる可能性がある。この為、高度に無菌化された製造環境下において、薬液がバイアル瓶などの容器に充填・密封されることで製品の無菌性が保証される。充填・密封は通常Fig. 1に示すような無菌製剤製造用のアイソレータ内で実施され、その内部を充填開始までに無菌化することが除染プロセスの役割である³⁾。



Fig. 1 Isolator for sterile manufacturing

2.2 過酸化水素を用いた除染プロセス

現在、アイソレータの内部に存在しうる微生物汚染を除去し、無菌化する為の除染剤として、過酸化水素が広く用いられている⁴⁾。除染プロセスは主として2つの操作から構成される。ひとつは無菌化操作であり、過酸化水素水を蒸発させ、気体状態となった過酸化水素をアイソレータ内部へ供給し、内部の微生物を殺滅させる。もうひとつはエアレーション操作で、触媒による過酸化水素の分解や換気によって過酸化水素濃度を低減させる。この2つの、操作中の過酸化水素濃度プロファイルを図2に示す。無菌化操作中の過酸化

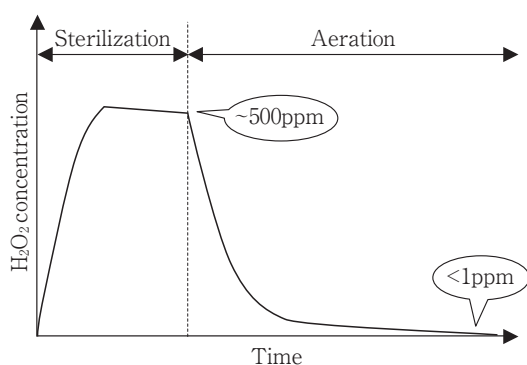


Fig. 2 H₂O₂ concentration profile in isolator

水素濃度は最大で500ppm程度となり、エアレーションの終了条件となる過酸化水素濃度は1ppmあるいはそれよりも低いppbオーダーの値となる。

2.3 除染プロセス課題と研究の必要性

アイソレータにおける過酸化水素を用いた除染プロセスの大きな課題として、エアレーション操作に長時間を要することが挙げられる。通常は4～6時間かかるが、過酸化水素濃度を十分に低下させる為、長いものでは10時間以上を要することもある。極端な場合、無菌製剤1バッチの製造に要する数時間の為に10時間以上の除染プロセスを実施し、製造後には再度無菌性を保証する為、また次の製造の為に除染プロセスを実施、となってしまう。バイオ医薬品や再生医療製品の市場拡大に伴い、製品の少量化・多品目化が進むことで、切り替え作業としての除染プロセスが占める製造時間の割合は増していく。従って、除染プロセスの時間短縮は生産性向上の観点から見ても急務である。

一方、エアレーションで過酸化水素排出が不十分だと、注射剤の充填中に過酸化水素が薬液中の成分を酸化させ、製品品質に悪影響を及ぼす。この為エアレーションはどうしても長時間を必要としてしまう。エアレーションを短時間で終える為、過酸化水素のアイソレータ内部への投入量を減らすという案があるが、投入量を減らすことで、無菌化が達成できなくなる恐れがある為、容易には実行できない。

除染プロセスは20～30年にわたって利用されており、その間に除染技術に関する報告も複数ある⁵⁻⁷⁾。しかし、これまでの報告は無菌化に重点を置き、低濃度域までの所要時間に関する問題は特に注目されてこなかった。無菌性を保証しつつ時間短縮を実施する為には、除染プロセスを理論的に取り扱えるようにすることが必要である。一方、化学工学の一分野であるプロセスシステム工学では、産業に関わる様々なプロセスのモデル化・シミュレーション・最適化が研究されており、医薬品製造を対象とした研究も盛んになっている^{8,9)}。除

染プロセスを数式化（モデル化）できれば、実証実験を行う前に、様々な条件を検討（シミュレーション）し、製品の無菌性保証と時間短縮を両立できるような条件を設定（最適化）できる。このような着想から筆者らの共同研究はスタートした。

3. 研究内容

3.1 研究目的

本研究の目的は、アイソレータにおける過酸化水素を用いた除染プロセスを対象にモデル化することで、無菌性保証や時間短縮のような様々な観点で優れたプロセスを設計できるようにすることである。過酸化水素の蒸発や凝縮・反応といった複雑な現象に対する理解を深め、合理的なプロセス設計を可能にすることを目標とした。

3.2 研究アプローチ

除染プロセスのモデル化に向け、アイソレータを用いた実験を実施することで、除染プロセスの設計変数と、無菌性保証やプロセスに要する時間といった目的関数の関係を明確化することを考えた。Fig. 3 にモデル構築で考慮する設計変数と目的関数の関係を示す。設計変数は過酸化水素水をどれだけ除染プロセスで使用するか（ H_2O_2 aq loading）や初期湿度といった、直接的に設定できるものであり、目的関数は、所要時間や無菌性保証の度合い、製品品質への影響など除染プロセスの評価指標である。

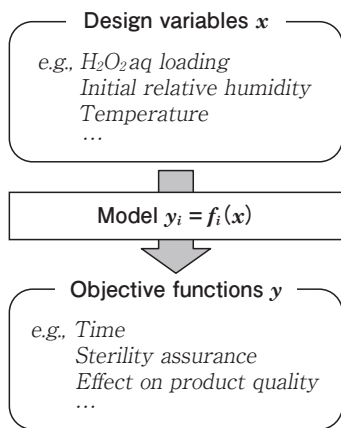


Fig. 3 Relationship between design variables and objective functions considered in the model

構築を目指すモデルは、設計変数を x 、目的関数を $y_i \in y$ として式 (1) のように表される。

$$y_i = f_i(x) \tag{1}$$

定式化の為に実験を実施し、統計分析により式 (1) を得る。実験では、設計変数をいくつかの水準で変化させて目的関数を測定することによって、関係性を調べる。実験結果から式 (1) を得る際には、得られた結果のうち一部を抽出し、残りのデータからモデル式を構築する。その後、抽出されたデータをモデル式の有効性確認の為に利用し、モデル式を用いて目的関数を推測できるかどうかを判断する。

除染プロセスは主として無菌化操作とエアレーション操作からなっており、これら2つの操作はそれぞれ製造環境の無菌化と過酸化水素濃度の低減という異なる目的がある。その為、除染プロセスに要する時間は、無菌化時間とエアレーション時間に分けて考え、それぞれの時間と設計変数との関係をモデル化する。エアレーション時間については、従来の無菌製剤製造では、エアレーション操作の目標値となる過酸化水素濃度は 1ppm が主流である。しかし、バイオ医薬品や再生医療製品の製造では残留過酸化水素による酸化影響を抑制する為、更に低い目標濃度の 50~100 ppb などが設定される可能性がある為、エアレーションの目標過酸化水素濃度もプロセスの評価・設計に利用できるようにする。このようなアプローチで研究を実施した。

3.3 これまでの結果

これまでの実験では、目的関数 y の一指標として、除染プロセスに要する時間 y_1 を設定した。実験で変化させた設計変数としては、除染プロセスの重要パラメータとして知られている過酸化水素水の投入速度 x_1 と除染開始時の初期湿度 x_2 を選択した。時間 y_1 は無菌化時間 t_1 とエアレーション時間 t_2 の和として式 (2) で表される。

$$y_1 = t_1 + t_2 \tag{2}$$

$$t_1 = g_1(x_1, x_2) \tag{3}$$

$$t_2 = g_2(x_1, x_2) \tag{4}$$

アイソレータを用いた実験は株式会社エアレックス・技術開発センターで計 31 回実施し、そのうち 26 回分のデータから g_1 及び g_2 を回帰分析によって得た。残りの 5 回分のデータは、回帰分析から得られた g_1 と g_2 の有効性を検証・確認する為に用いた。全 31 回の実験は、内部に充填機などの設備を持たない状態のアイソレータ 1 台で実施された。エアレーション操作の目標過酸化水素濃度としては、従来の主流である 1ppm と、それに加えて更に厳しい水準も設定した。

モデル式の出力結果の一例を Fig. 4 に示す。Fig. 4 はエアレーション目標濃度が 1ppm の場合の、除染プロセスに要する時間を推測した等高線図である。なお、グラフ中の数値はすべて最大値を 1 とし、標準化して記載している。Fig. 4 の x 軸は過酸化水素水の投入量 Q であり、過酸化水素水の投入速度 x_1 から求められる。この評価により、設計変数から除染プロセスに要する時間を計算することができ、短時間で除染できる条件を提案できるようになった。この他にも、エアレーションの目標濃度をより厳しくした場合の評価結果を得た。また、モデルの評価結果を解釈するにあたって、実験で測定されたデータから、等高線図が示す傾向の要因を分析した。過酸化水素濃度などの測定された値からアイソレータ内部に生じている過酸化水素と水の凝縮液の量を推算することで、エアレーション操作時間に凝縮液量が関与している可能性を示した。

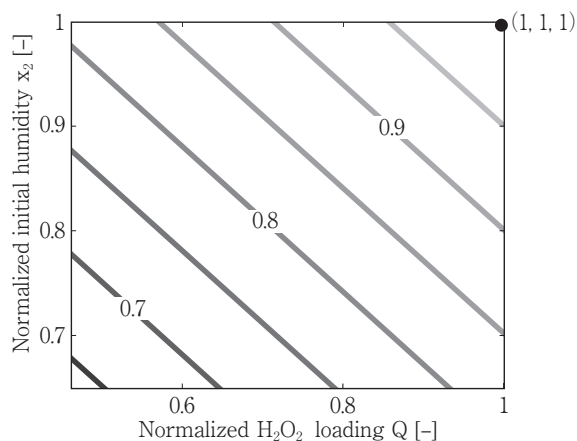


Fig. 4 Contour plot of total time y_1 as an example of the model output¹⁰⁾

3.4 今後の方針

Fig. 4 の等高線図の利用にあたっては、除染プロセスに要する時間だけではなく、その他の項目も考慮する必要がある。一例として無菌性保証レベル、すなわち除染プロセスが製造環境の無菌性をどの程度まで保証するかという指標が挙げられる。無菌性保証レベルは除染後に微生物が生存している確率を意味し、小さいほど高度に無菌性が保証できるという指標である。また、エアレーション後の残留過酸化水素による製品品質への影響も重要項目になる。時間、無菌性保証、品質影響などの複数指標によって評価することで、様々な観点から優れた除染プロセスが実現できる。現在のところ、無菌性保証レベルによる評価を始めている。

構築したモデルの克服すべき課題は大きく分けて 2 点ある。1 点目は、モデルが実験結果から統計的手法により得られたものであり、過酸化水素の拡散や分解反応といった現象を取り込めていないという点である。除染プロセスの科学的理解の為に、現象について深掘りする必要がある為、数式によるモデル化の検討を始めている。2 点目は、実験が簡略化された単一の系のみで実施された為、モデルの実用性・汎用性を向上する必要があるという点である。実生産用のアイソレータは内部に充填機や配管などの装置を持つ為、気流や過酸化水素濃度のばらつきが生じる。生産設備を持ったアイソレータや、クリーンルームなどの系にモデルを適用できるようにする為にも、実験機以外の系での検証実験が必要である。製品品質への影響まで考慮する為にも、実際の製造状況にできるだけ近い条件で実験することを検討している。

4. おわりに

本稿で紹介したモデルを利用して除染プロセスを設計することは、無菌性を保証しながらの時間短縮につながる。例えば Fig. 4 を用いると、グラフ右上の最長時間 (1, 1, 1) の点に対して、最大で 3 割強の時短が可能な条件であるグラフ左下の領域が特定できる。仮に 1 回 10 時間の除染プロセスを年間 100 回運用していたのであれば、

トータルの時短効果は300時間にもなる。生産スケールが小さく、生産品目数が多いバイオ医薬品や再生医療の製造では、除染プロセスの運転頻度は従来よりも高くなる為、時短の効果は更に大きくなる。本稿で紹介したモデルは、簡略化された単一のアイソレータでの実験に基づく為、実用性・汎用性の面で課題はあるが、少なくとも実験機に近いアイソレータでは除染時間の目安を求められるようになった。今後の研究で、実験機以外のアイソレータやクリーンルームなどの系にも適用できるようなモデルを構築することで、時間や無菌性保証などの点で優れた除染プロセス設計を実現できる。

Fig. 5に本研究の位置づけを示す。本研究によって、アイソレータを製作し実証実験を行う前に、除染プロセスに要する時間を推測することができる。これにより実証実験にかかる期間を短縮でき、アイソレータ開発スピードの加速が期待できる。ユーザーである製薬企業にとっては、除染プロセスが短時間で完了することは生産性向上につながる。アカデミアでも、研究領域を除染に拡大することで更なる科学的知見を蓄積できるようになる。今後、産学共同研究を遂行することで、更に広い範囲でメリットを生み出していくことが期待される。

	Current situation	This approach	Expected result
Isolator makers (e.g. Airex)	Experienced-based approach	Model development $y_i = f_i(x)$	Acceleration of isolator development
Pharmaceutical companies	Long time for decontamination		Enhancement of productivity
Academia	Needs for new research field		Exploration of new research field

Fig. 5 The role of this research in industry and academia

謝辞

本研究の遂行には、東京大学大学院工学系研究科化学システム工学専攻 平尾雅彦教授の協力を得た。実験・解析では、株式会社エアレックス二村はるか氏、矢崎至洋氏、郭志强氏、宮本実氏の

協力を得た。ここに記して感謝の意を表す。研究の一部は日本学術振興会科研費若手研究B (No. 26820343), 若手研究A (No. 17H04964), 財団法人永井記念薬学国際交流財団からの研究助成を得て実施した。あわせて感謝の意を表す。