

Quantitative evaluation of insoluble particulate matters in therapeutic protein injections using light obscuration and flow imaging methods.

Journal of Pharmaceutical Sciences. 2022 Mar;111(3):648-654. doi: 10.1016/j.xphs.2021.09.047.

Hiroko Shibata¹, Akira Harazono¹, Masato Kiyoshi¹, Akiko Ishii-Watabe¹

¹ 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

概要

近年開発された微粒子測定法の一つである Flow Imaging (FI) 法は、コントラストに基づいた画像解析により粒子情報を取得するため、従来の光遮蔽 (LO) 法では検出するのが難しい屈折率が低く透明度の高いタンパク質凝集体を評価するのに優れた方法として、タンパク質医薬品注射剤の規格及び試験方法としての利用が期待されている。多くの報告で、FI 法は LO 法よりも多くのタンパク質凝集体/不溶性微粒子を検出できることが報告されているものの、実際のタンパク質医薬品注射剤に含まれるタンパク質凝集体/不溶性微粒子について、FI 法と LO 法を直接比較した報告は殆どない。本研究では、市販製剤に含まれる FI 法で検出可能な微粒子の特性 (粒子径、形態、数など) を明らかにする目的で、タンパク質医薬品注射剤に含まれるタンパク質凝集体/不溶性微粒子を FI 法と LO 法で測定した。市販製剤には、バイアル製剤 6 製品 (うち凍結乾燥製剤 3 製品)、プレフィルドシリンジ製剤 4 製品を対象とした。2, 5, 10 及び 25 μm 以上の平均粒子数 (個/mL) を比較したところ、FI 法の平均粒子数は LO 法の約 2~100 倍多いことが判明した。この差は、製品に含まれる粒子の形状などの特徴によって異なっていた。一部の製品には、LO では検出されにくい、透明で細長い粒子が大量に含まれており、FI 法による平均粒子数は LO 法の規格値である 6000 個/容器を超えていた。また、シリコーン油滴のみを測定した結果から、LO 法が FI 法と比較してプレフィルドシリンジ製品中のシリコーン油滴のサイズと数を過小評価していることが示唆された。以上より、FI 法を品質試験法として使用する場合は、日局一般試験法で規定されている LO 法の規格値を適用するのではなく、個別の製品ごとに設定するのが妥当と考えられた。

