

PDT 医療用滅菌プローブの製造管理

秋山 昂一 Koichi Akiyama, 秋元 剛 Takeshi Akimoto

[要 旨]

今や日本人の2人に1人発症すると言われている悪性腫瘍(癌)は、1981年以降死因第1位で、全体の3割を占めている。癌の主な治療には、「手術療法」「化学療法」「放射線療法」の3種類があり、その中で外科手術による切除が約7割を占めている。しかし、その治療には痛みを伴い、臓器の温存が難しいとされており、化学療法や放射線療法は副作用を起こすという欠点があるなど患者には大きな負担となっている。そこで、患者の負担を軽減する治療として光感受性薬剤を投与し、病変へのレーザー光照射を行う光線力学的療法(PDT: Photodynamic Therapy)が注目されている。本論文では、PDTと当社がMeiji Seikaファルマ株式会社様から委託を受け開発した医療機器であるPDT用半導体レーザー(販売名:PDレーザー)について概要を説明するとともに、食道癌用に開発された単回使用PDT半導体レーザー用プローブ(販売名:EC-PDTプローブ)の製造方法、製造環境の管理について記す。EC-PDTプローブは、製造工程において滅菌処理を施すため衛生面・品質面に十分配慮する必要があり、独自の製造・管理体制を構築し運用している。

1 はじめに

悪性腫瘍(癌)とは、遺伝子変異によって自律的で制御されない増殖を行う細胞集団(腫瘍)のなかで、周囲の組織に浸潤し、または転移を起こすものである。国内では1900年代から主要な死因の一つとして挙げられ1981年以降の死因の第1位となっている。

悪性腫瘍の治療は古くから研究されており、主な治療として手術療法、化学療法、放射線療法がある。

またこれらの治療以外に免疫療法、光線力学的療法や補完代替治療等が存在する。

この中で光線力学的療法は、近年の癌治療において注目を集めている治療法であり、当社は光線力学的療法を行うために必要な医療機器を製造している。

本論文では、光線力学的療法と当社の医療機器の概要を述べるとともに医療機器の製造方法、製造環境の管理方法の工夫を行うことにより、安定した製造ができることを記載する。

2 光線力学的療法について

光線力学的療法(PDT:Photodynamic Therapy)は、腫瘍親和性のある光感受性物質とレーザー光との組み合わせで行う癌治療である。

図1に示すように、光感受性物質を投与した後、一定時間が経過すると、腫瘍組織に選択的に光感受性物質が集積する。そこへレーザー光を照射すると、光化学反応が起こり、その結果発生した一重項酸素が、腫瘍組織を変性・壊死させる。

一重項酸素の寿命は非常に短いため、その分散範囲は狭く、腫瘍組織に対して選択的に作用できる。



図1 PDT 原理

国内のPDTに用いる光感受性物質は、ポルフィマーナトリウム、タラポルフィンナトリウム、ベルテポルフィンが医薬品として認可されており、タラポルフィンナトリウム(レザフィリン®、Meiji Seikaファルマ株式会社)は、早期肺癌(病期0期またはI期肺癌)、原発性悪性脳腫瘍(腫瘍摘出手術を施行する場合に限る)、化学放射線療法または放射線療法後の局所遺残再発食道癌を対象疾患とする。

光感受性物質は、光吸収特性が高い波長のレーザー光を照射することによって光化学反応を起こしやすくなる。そのため固有の波長のレーザー光を照射できるPDT用のレーザー装置が必要である。

3 PDT用レーザー装置

PDTを目的としたレーザー装置には、PDTエキシマレーザー、PDT半導体レーザー、眼科用PDTレーザー装置が医療機器として定義されている。

当社が製造している医療機器であり、タラポルフィンナトリウムと組み合わせて使用するPDT半導体レーザー(Meiji Seikaファルマ株式会社、販売名:PDレーザー(HPL010B))を例として図2に示す。



図2 PDレーザ HPL010B

タラポルフィンナトリウムは波長 664 nm の光吸収特性が高く、ヘモグロビンの光吸収特性が低いため、PD レーザ HPL010B は出力波長 664 nm の半導体レーザを用いて、温度制御とレベル制御を行うことで波長、光出力の高安定化を実現している。

腫瘍組織に集積した光感受性物質にレーザ光を直接照射する必要があるため、光ファイバで構成された PDT 用プローブを使用する。PDT を施行するときは、内視鏡の鉗子口から PDT 用プローブを誘導し、腫瘍組織へレーザ光を照射する方法が主である。

PDT 用プローブの先端出力レベルは、75～500 mW の範囲で設定ができ、使用直前のセルフチェックにより、安定した出力が得られる。PDT の施行において、照射時間は自動で設定され、設定時間経過後にレーザ出力は自動停止される。これにより、過剰なレーザ光の照射を防いでいる。また、PDT 施行中、手が塞がっていてもレーザ光出力の On/Off が操作できるよう本体画面と同動作のフットスイッチを設けている。

図3にPDT施行の例を示す。

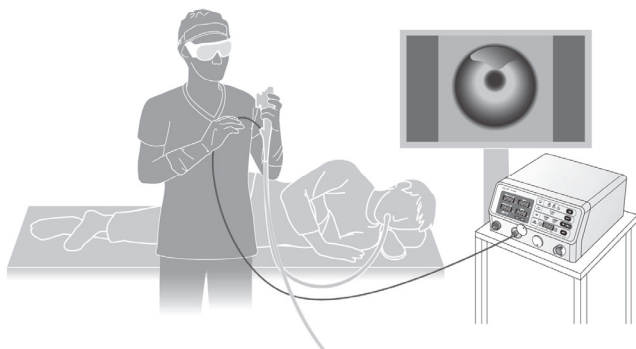


図3 PDT 施行例

PDT 用プローブは、先端の照射方向や広がりにより直射プローブ、側射プローブ、EC-PDT プローブの 3 種類が用意されており、対象疾患、病変の大きさ、位置を考慮した適切なプローブが選択できる。

早期肺癌は、PDT 用プローブ(直射プローブまたは側射プローブ)を PD レーザに接続して施行する。

直射プローブは、プローブ先端の前方方向にレーザ光を照射する PDT 用プローブであり、側射プローブは、プローブの光伝搬方向に対してラジアル方向にレーザ光を照射する PDT 用プローブである。病巣に対してレーザ光の照射を確実に行うように PDT 用プローブを選択する。

図4に直射プローブ、側射プローブを用いたレーザの照射範囲を示す。

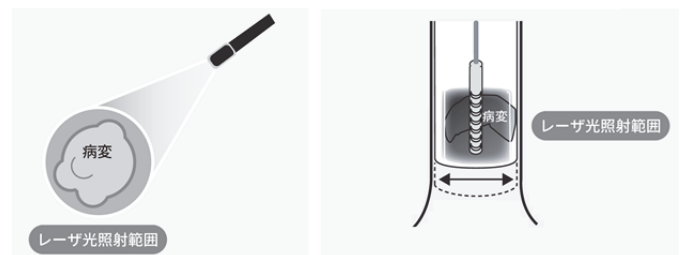


図4 レーザ照射範囲 左:直射プローブ、右:側射プローブ

図5に局所遺残再発食道癌に使用される PDT 用プローブ (EC-PDT プローブ)、図6に EC-PDT プローブのレーザ照射範囲を示す。

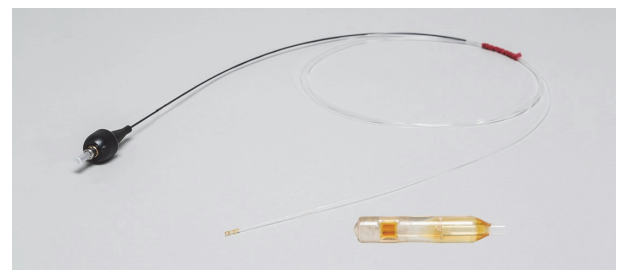


図5 EC-PDT プローブ HPP003A

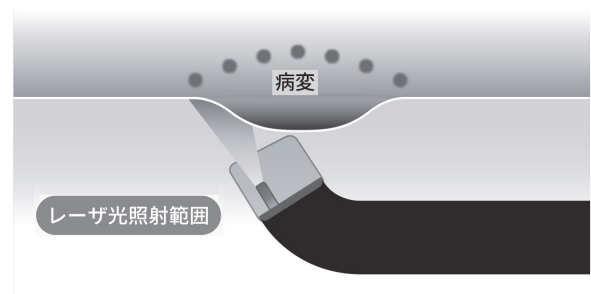


図6 EC-PDT プローブ レーザ照射範囲

EC-PDT プローブは、PD レーザと同じく医療機器で、単回使用 PDT 半導体レーザ用プローブとして定義され、厚生労働省に認可された。

EC-PDT プローブの照射方向は直射プローブと同じくプローブ先端の前方方向にレーザを照射する PDT 用プローブである。直射プローブ、側射プローブと大きく異なる点は、プローブに滅菌処理を施し、清浄な状態を維持して提供していることである。

プローブに滅菌処理を施すためには、工程の作業中であっても、プローブに対し菌の付着、繁殖がないよう努めなければならない。そのため EC-PDT プローブの製造を行うにあたり、滅菌方法の定義、使用する部品、保管・管理・作業環境、人員の環境、使用設備・工具に至る製造工程のすべてに対する衛生配慮を見直し、工夫を行った。

4 EC-PDT プローブの製造工程

4.1 EC-PDT プローブの滅菌方法

国内の無菌性保証水準(SAL: Sterility Assurance Level)は原則 10^{-6} 以下を達成することが要求されている。SAL は滅菌後に生育可能な 1 個の微生物が製品上に存在する確率であり、定量値として扱われ、 10^{-6} は 100 万の製品に対し 1 製品に微生物が生育する確率を示している。EC-PDT プローブでは SAL 10^{-6} 以下を保証するため、ガンマ線を用いた放射線滅菌を採用した。

ガンマ線は、透過力が優れているため製品の形状に依存せず、密封状態でガンマ線の照射を行うことができる。そしてガンマ線は電磁波であり、対象の物質中に留まることがないため、有害残留物がない。

放射線滅菌の採用により、滅菌を行う前までの製造工程が重要であり、当社が行う製造工程において、菌の付着を防止する製造方法の工夫を以下に記す。

4.2 菌の付着を防止する製造方法の工夫

当社で初めての滅菌医療機器製造に伴い、従来の製造方法から考え方を根本から見直す工夫が必要となった。

本来ならクリーンルームにおける製造が望ましいが既存の簡易クリーンルームとして使用されていたパーテーションを有効活用することとし、以降に述べる医療機器製造場所における工夫を施すことで補った。

菌や虫を侵入させない工夫として、医療機器の製造場所を図 7 に示すように 3 重の仕切りを設け、さらに図 8(a)に示すように空調の排出口へフィルターの設置を施した。これにより部品棚エリア、製造作業エリア、梱包作業エリアと各エリアを分離、部品の搬入・搬出エリアには高機能性軟質フィルムを活用することで医療機器の製造場所を 3 重に切り分けた。また、図 8(b)に示すように入口には消毒用のアルコールを配置することで医療機器の製造場所以外からの人、物

(部品)による菌の持ち込みを抑制した。さらに、製造作業エリアについては、図 8(c)に示すように製造作業時にはクリーンベンチを活用することで浮遊菌の侵入を防止し、また図 8(d)に示すように作業動作ごとにアルコール洗浄を行うことで菌の繁殖を抑制した。

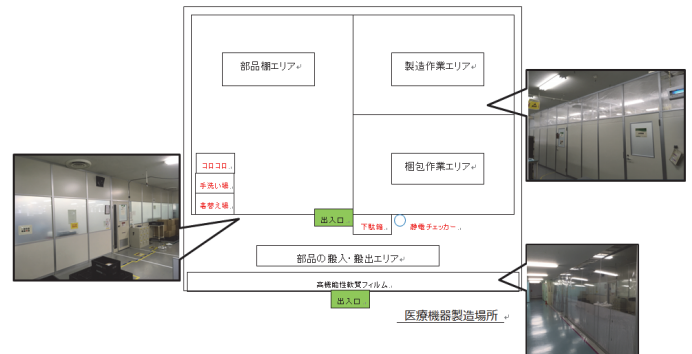


図 7 医療機器 製造場所

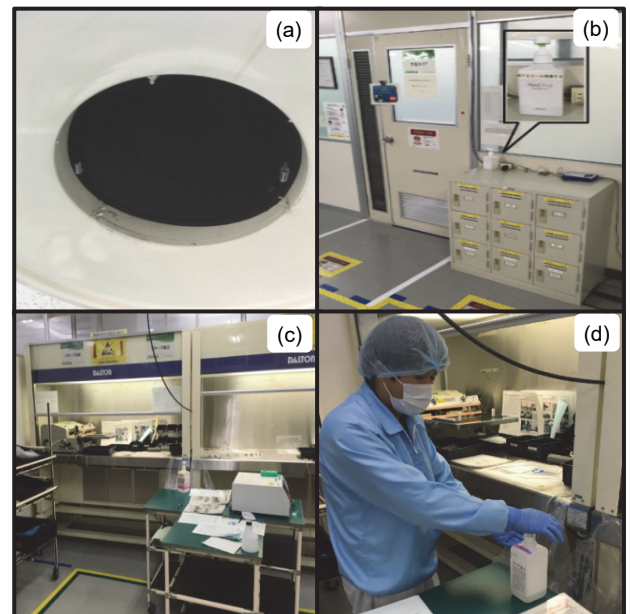


図 8 医療機器 製造場所の工夫

製造作業における菌の付着防止の工夫として、図 9 に示すように医療機器の製造場所内に洗面台を設置し、さらに入室者においては作業前身支度の徹底を義務付けた。

作業前身支度とは図 10 に示すように、専用靴の着用(図 9(a))→手洗いの実施(図 10(a))→無塵服の着用(図 10(b))やマスクの着用(図 10(c))→キャップの着用(図 10(d))→手袋の着用(図 10(e))→無塵服へ粘着クリーナーを掛ける(図 10(f))作業を順に実施することである。これらの行為により清浄度の維持向上を図り、発塵を防ぎ、菌の持ち込みも防止する。またこれらの行為を完了後には、実施の結果を記録することで作業者の行為のエビデンスとして保管される。

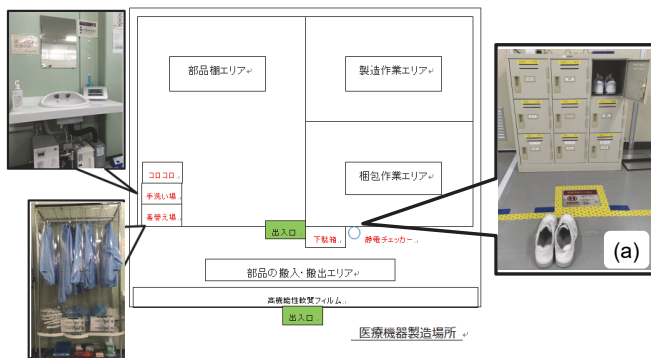


図9 医療機器 部品棚エリア

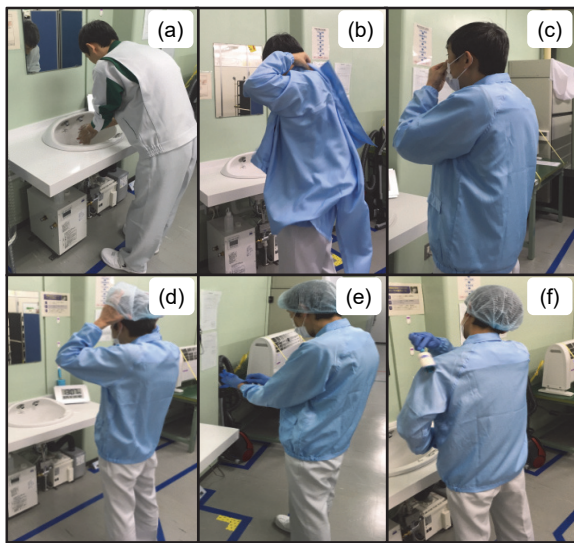


図10 作業前身体支度

4.3 医療機器の製造環境を維持する管理方法の工夫

医療機器の製造において最も注意を払うべき菌(微生物)との関わりである。菌は、清潔な環境の医療従事者であっても、 $1\text{ cm} \times 1\text{ cm}$ の面積に39,000個から4,600,000個の細菌が付着していると言われている。石鹸手洗いにより $1/63 \sim 1/630$ まで細菌が減少し、さらにアルコール消毒では $1/3000$ にまで減少する。皮膚常在菌は数10万～数100万個が共生していると言われている。

これら菌が生存(生き)・増加(繁殖)するのに不可欠な要素が水(水分・湿気)および汚れ(埃・ゴミ)である。そのため、医療機器の製造環境の清浄性の維持管理が必要となる。よって医療機器の製造場所に、図11に示した大型エアコンを設置し、工場全体を24時間の空調管理を施すことで、医療機器の製造場所における温湿度の維持を徹底している。さらに、プラズマクラスター発生器を配備して放電によるイオンを放出させることで、雑菌などのタンパク質を分解して無害化させ菌の少ない製造環境の維持を行っている。

図12に医療機器の製造場所の温湿度管理の結果を示す。標準温度 $15 \sim 34^{\circ}\text{C}$ と指定し、検査場所の $20 \pm 15^{\circ}\text{C}$ (JIS Z8703 標準温度状態 15 級)を現状の管理範囲に合わせて設定した。標準湿度は上限値を85%とし下限値は気温ごとに図13に定め、標準湿度は上限値と下限値の範囲内であることとした。



図11 大型エアコン

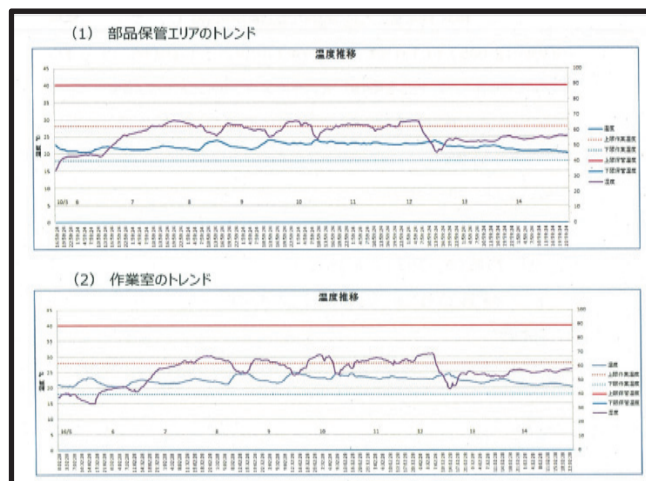


図12 医療機器製造場所の温湿度管理

表1		気温と湿度下限値									
気温℃	湿度%										
	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	
15	54.6	54.3	54.0	53.7	53.4	53.1	52.8	52.5	52.3	52.0	
16	51.7	51.4	51.1	50.8	50.5	50.3	50.0	49.7	49.4	49.2	
17	48.9	48.6	48.3	48.1	47.8	47.5	47.2	47.0	46.7	46.4	
18	46.2	45.9	45.6	45.4	45.1	44.9	44.6	44.3	44.1	43.8	
19	43.6	43.3	43.1	42.8	42.6	42.3	42.1	41.8	41.6	41.3	
20	41.1	40.8	40.6	40.3	40.1	39.9	39.6	39.4	39.2	38.9	
21	38.7	38.5	38.2	38.0	37.8	37.5	37.3	37.1	36.8	36.4	
22	36.4	36.2	36.0	35.7	35.5	35.3	35.1	34.9	34.6	34.2	
23	34.2	34.0	33.8	33.6	33.4	33.2	33.0	32.8	32.6	32.1	
24	32.1	31.9	31.7	31.5	31.3	31.2	31.0	30.8	30.6	30.2	
25	30.2	30.0	29.8	29.6	29.4	29.2	29.0	28.9	28.7	28.5	
26	28.3	28.1	28.0	27.8	27.6	27.4	27.2	27.1	26.9	26.7	
27	26.6	26.4	26.2	26.1	25.9	25.7	25.6	25.4	25.2	25.1	
28	24.9	24.7	24.6	24.4	24.3	24.1	24.0	23.8	23.7	23.5	
29	23.4	23.2	23.1	22.9	22.8	22.6	22.5	22.3	22.2	22.1	
30	21.9	21.8	21.6	21.5	21.4	21.2	21.1	20.8	20.8	20.7	
31	20.6	20.4	20.3	20.2	20.1	19.9	19.8	19.6	19.6	19.5	
32	19.3	19.2	19.1	19.0	18.9	18.8	18.7	18.4	18.4	18.3	
33	18.2	18.1	18.0	17.9	17.8	17.7	17.6	17.4	17.4	17.3	
34	17.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

図13 標準湿度 基準表

このように、設備・環境に工夫と改善および管理を組み合わせたことでアンリツ製造工場において滅菌医療機器の製造を実現できた。

5 むすび

光線力学的療法と当社の医療機器の概要を述べた。医療機器の製造工程において、製造場所に外部から菌や虫を侵入させない工夫、作業における医療機器への菌の付着防止の工夫、製造環境の清浄性の維持管理を行うことで、滅菌医療機器の製造を実現できた。

これらの製造方法の工夫と管理方法の工夫を行うことで、滅菌された製品を安定して提供し続けることができる。

執筆者



秋山 昂一
事業創発センター



秋元 剛
東北アンリツ株式会社