

## オンラインTOC計を用いたバイオ医薬品細胞培養槽の洗浄バリデーションシステム

田中美奈子 平松崇英

### ユーザーベネフィット

- ◆ オンライン計で洗浄効果を即時に確認でき、製造工程間の時間やコストのロスを圧縮できます。
- ◆ 燃焼式TOCを用いることで、培養液中の塩の影響を受けず、また想定外の物質や難分解性の物質も測定できることから、より精度の高い測定が可能です。

### ■はじめに

細胞や大腸菌・酵母菌等を培養し、その精製から得られるバイオ医薬品は、1つの生産ラインに多くの培養槽が存在します。それぞれの培養槽で洗浄状態を確認する必要があります。規定に合格してから次工程に移行することができます。業務フローの一例を図1に示します。

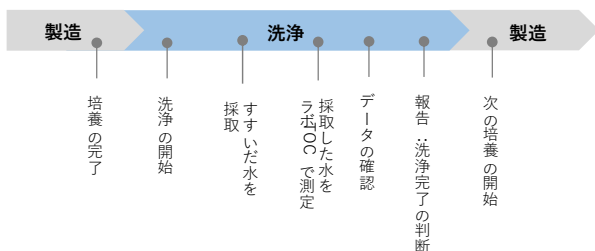


図1 業務フローの例

培養槽洗浄後の汚染状態がばらつくことで、次回培養の均一性が担保できなくなるため、培養槽の洗浄は非常に重要な工程です。また培養は数週間要するものもあり、洗浄が不十分であった場合、培養が想定通りに進行せずこの時間がすべて無駄になることもあります。

今回はオンラインTOC計によるバイオ医薬品の培養槽の洗浄バリデーション例を紹介します。オンラインTOC計を使用すると、工程間の滞留時間や作業を最小限に抑えることが可能です。培養槽をすすいだ水を自動で採取して周期的に測定を行い、取得したデータを逐次上位システムへ転送できるので、洗浄バリデーションの作業が大幅に削減できます。このシステムは連続生産への利用も期待されます。

### ■オンラインシステムの概要

洗浄確認にラボ用TOC計を用いる場合、担当者が培養槽などの設備をすすいだ水を採取し、それをラボへ持ち込み、TOC計で測定します。測定が終わればデータを確認し、TOCが予め決められたしきい値より低ければ、上長や他部門へ洗浄の完了を報告します。その後、次の製造工程に移ることができるようになります。このように各作業に人が介在するため、費用や時間を要します。

一方、オンラインTOC-4200を用いると、①自動でサンプリングを行い、②自動で測定、そして③自動で上位システムへ測定結果を送信します。最小測定間隔は4分で、培養槽の最新の情報をモニタリングすることができます。これによって上位システムは即時に次工程への移行を判断できるようになり、製造工程間の時間ロスを圧縮できます。また、これまで人の手によってなされてきたサンプリング・測定・データ評価はすべて自動で行われるため、人的ミスも軽減できます。

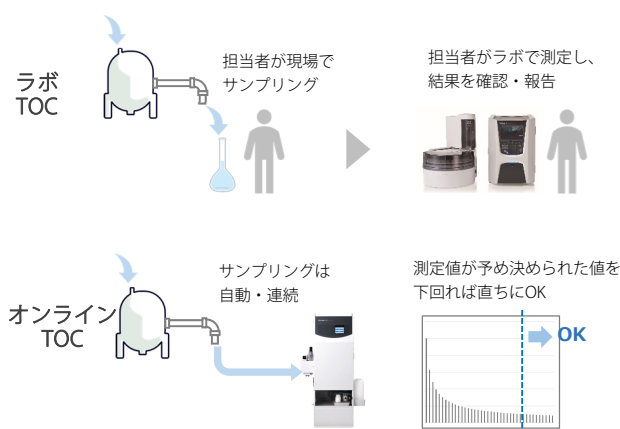


図2 業務フローの比較

オンラインTOCは①自動サンプリング・②自動測定・③上位システムへの自動データ送信が可能です。これによって人が介在する必要がなく、人件費・製造時間の削減につながります。

### ■燃焼式TOC計の利点

TOC-4200は燃焼式TOC計です。湿式タイプと比較してサンプルに含まれる塩類の干渉を受けにくく、精度の高い測定が可能です。LCで評価する場合には夾雑物となって測定結果に出てくる場合がありますが、燃焼式TOC計の場合、その影響はありません。

また試料を高温で燃焼酸化させているため、残留物の組成を問わず、確実に検出することができ、設備の汚染のリスクを最小限に抑えます。



図3 オンラインTOC計 TOC-4200

## ■ 測定試料

今回の測定では培養槽に見立てた図4の700mLステンレス容器を用意しました。この容器にRPMI培養液を入れて、以下の手順で洗浄してすすいだ水を試料としました。このTOCを測定することにより有機物量の減少を確認して洗浄評価をしました。



図4 ステンレス容器

### <洗浄方法>

- ① 容器内にRPMI培養液を入れて容器の内側全体に培養液を付着させてから捨てる。
- ② 容器に精製水を入れて攪拌し、容器から取り出す。この洗浄水を1回目のすすぎ水とする。
- ③ ②と同様に洗浄し、2回目以降のすすぎ水とする

## ■ 測定条件

上記の手順で準備した洗浄水試料をオンラインTOC計で測定しました。測定条件を表1に示します。

表1 測定条件

装置	: オンラインTOC計TOC-4200
測定原理	: 680℃燃焼触媒酸化-NDIR検出法
触媒	: 標準触媒
校正	: 0-5 mgC/L フタル酸水素カリウム水溶液による 2点検量線
測定項目	: NPOC (= 酸化・通気処理による TOC)
培養液	: 細胞培養液RPMI-1640 (富士フィルム和光純薬)

## ■ 測定結果

洗浄回数と洗浄水のTOC濃度の結果のグラフを図5に示します。洗浄によりTOC濃度が減少していく経緯を確認することができました。

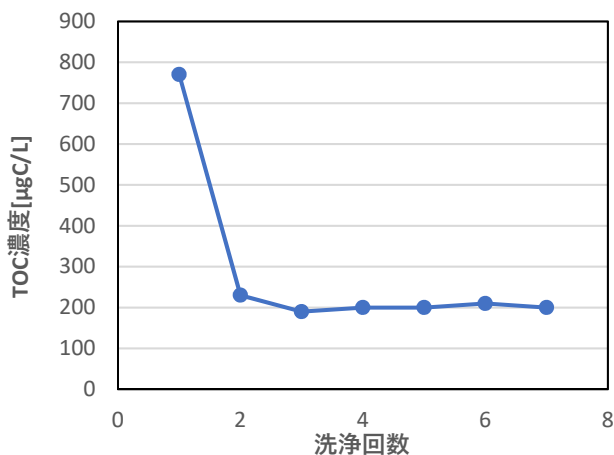


図5 すすぎ水のTOC濃度変化

## ■ まとめ

オンラインTOC計を使用することにより、培養槽の洗浄効果を即時にモニタリングできることがわかりました。これにより自動で、即時に洗浄確認をすることができます。したがって、工程に要する時間やコストを削減し、さらに作業ミスを防止することができるので、医薬品製造における高度な品質管理を実現できます。