

“Prefilled syringe Seminar 2018 Tokyo”
プレフィルドシリンジセミナー2018 東京
Program with Summary
講演プログラム 講演要旨付き

5月22日(火) May 22ed

開会 :9:20 日本PDA製薬学会 メディカルデバイス委員会 委員長 渡邊英二
Opening: J-PDA Device Committee Chairperson Mr. Eiji Watanabe (Terumo.)

A: 特別講演

A: Special Lecture

座長: 日本PDA製薬学会 理事長 寺田勝英 (高崎健康福祉大学教授)

Moderator: J-PDA Chairperson Dr. Katsuhide Terada (Takasaki Univ.)

9:30~10:20 A-1: PFSを含むコンビネーション製品の薬事行政について

Tentative Title: Regulatory administration of combination products including PFS

講演者: 厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課 治験係長 音窪 麻衣

Lecturer: Ms. Mai Otokubo (Assistant manager Pharmaceutical Evaluation Division Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau Ministry of Health, Labour and Welfare)

日本において、医薬品と医療機器を組み合わせたコンビネーション製品の安全性等をより一層担保するため、承認申請の取扱いや副作用・不具合報告の方法について、関連法令にて明示をしている。プレフィルドシリンジ製剤を含むコンビネーション製品の日本の薬事行政について説明する。

In Japan, in order to further secure the safety of combination products combining drugs and medical devices, the related laws and regulations indicate the handling of marketing application for combination products and the method of reporting adverse drug reactions / malfunctions. In this presentation, I will brief current situation of Japanese pharmaceutical affairs administration of combination products including prefilled syringes.

10:20~10:50 コーヒーブレイク Coffee Break

A-2: 欧州の薬事規制事例

A-2: The Topics about EU regulation

座長: 欧州 PDA PFS インタレストグループ長 ブリギッテ・ロイター・ヘレル(フェッターファルマ社)

Moderator: Chairperson of PDA EU Prefilled Syringe Interest Group :
Ms. Brigitte. Reutter- Haerle (Vetter)

10:50~11:40 A-2: 組み合わせられた製品: 新しい医療機器規制が規制枠組みをどのように変えたか?: Combined products: how the new Medical Device Regulation has changed the regulatory framework

講演者(Lecturer): Ms. Luisa Cabria (Pharma Quality Europe)

Summary: Drug delivery devices presented as an integral combination with a medicinal product, like prefilled syringes, are regulated in EU as medicinal products under EU Directive 2001/83/EC (MPD) regarding medicinal products for

human use. On May 25th, 2017, the new Medical Device Regulation (MDR) has entered into force and, Article 117, amends MPD. This change not only implies an additional scrutiny procedure and additional requirements for UDI, PMS, clinical evaluation etc., but also has a significant impact both on pharmaceutical manufacturers supplying drug delivery devices in combination with their medicinal products and on notified bodies. Combination products manufacturers are likely to be asked to provide copies of their declaration of conformity or obtain opinions from a notified body on the conformity of the device to the MDR. They will have to include, the results of the assessment of the conformity of the device part with the relevant general safety and performance requirements set out in Annex I to the MDR. If the technical documentation doesn't contain the evidence of the conformity of the device with the requirements of MDR Annex I, an opinion on this conformity is required by the Authority. This has to be issued by an appropriately-designated notified body. Manufacturers, who are developing novel drug delivery devices, and do not intend to place their devices on the market separately, need to consider this change in requirements, and they need to assess the impact on their development programs.

仮訳:プレフィルドシリンジのような医薬品と一体化して提示された薬物送達機器は、ヒト用の医薬品に関する EU Directive 2001/83 / EC (MPD) の下で医薬品として EU で規制されている。2017年5月25日、新しい医療機器規制(MDR)が発効し、第117条でMPDが改正されました。この変更は、追加の精査手続きやUDI、PMS、臨床評価などの追加要件を意味するだけでなく、医薬品と医薬品を組み合わせた医薬品製造業者および通知機関にも大きな影響を与えます。コンビネーション製品メーカーは、MDRへのデバイスの適合に関する通知された機関からの適合宣言書のコピーを提出するか、意見を得よう求められる可能性があります。MDRへの附属書Iに記載されている関連する一般的な安全性および性能要件との適合性の評価の結果を含めなければならない。技術文書にMDR附属書Iの要件に適合している証拠が含まれていない場合は、この適合に関する意見が当局によって要求される。これは、適切に指定された通知機関によって発行されなければならない。新規ドラッグデリバリーデバイスを開発しており、デバイスを市場に個別に置こうとしないメーカーは、この要件の変更を検討する必要がある、開発プログラムへの影響を評価する必要がある。

。 11:40~12:40 昼食 Lunch

B.開発の視点から : PFS: from the viewpoint of development

座長 (Moderator):高松博記 (バクスター):Mr. Hiroki Takamatsu (Baxter)

12:40~13:30 B-1:ネスプ注射液プラシリンジの開発

The development of NESP Drug Product in polymer based syringe

講演者(Lecturer):上野哲寛(協和発酵キリン):Mr. Akihiro Ueno (Kyowa Hakkou Kirin)

ネスプ注射液はアンプル、バイアルよりも投与時の作業工程の少ないプレフィルドシリンジを採用している。当初、ガラス製のシリンジで販売を開始したが、より軽量で割れづらく、加工が容易なプラスチック製のシリンジへの変更を行った。プラスチック製のシリンジに変更したことで先端のルアーロック部分がスライドする可動式ルアーロックの組み付けが可能となり、透析回路のいくつかの投与部位、皮下注射によらず、効率的に投与できるようになった。本講演では、バイオ医薬品をプラスチック製のシリンジで開発することのチャレンジについてお伝えしたい。

NESP Drug Product employs the pre-filled syringe dosage form which is more convenient and safer in clinical use compare to ampules or vials. Originally, NESP was launched in glass syringe dosage form and changed from glass to polymer based syringe. This change made it possible to attach movable slide Luer Lock to the syringe tip due to plasticity of polymer based syringe. In this lecture, the challenge of polymer based syringe dosage form development with bio pharmaceuticals will be discussed

13:30~14:20

B-2 ダブルチャンバーPFS:素材から開発した2室PFS 部材設計-製造-薬液充填-販売-患者投与まで

Double chamber PFS: 2 room PFS design developed from material - manufacture - chemical filling - sales - patient administration

講演者: 平山壽和(ニプロ)

Lecturer: Mr. Toshikazu Hirayama (Nipro)

プレフィルドシリンジは医薬品の直接容器であると共に医療機器としての機能担保が求められるコンビネーション製品である。

そこで、本公演では法規制、公的規格の観点から求められるそれぞれの要件について検討を行うと共に、プレフィルドシリンジの1種類であるダブルチャンバーシリンジ(デュアルチャンバーシリンジ)について、臨床上必用とされる要件、及び製造の観点から見た要件について、事例を上げながら報告を行う。

Prefilled syringe is combination product as the primary packaging container for pharmaceutical product and the medical device required functional assurance. In this presentation, we deal with the double chamber syringe (the dual chamber syringe), one of prefilled syringes, examine its requirements from the aspects of legal regulations and official standard, also report regarding its requirements for production and treatment at the hospital with case examples.

14:20~15:10

Moderator: :Mr. Gabriele Peron(Ompi)

B-3: "Development of a drug product in a prefilled syringe, cartridge and injection device: things to consider and lessons learnt"

講演者(Lecturer): Dr. Markus Neumeier (Vetter)

Developing a drug product in a prefilled syringe poses different challenges than developing in a simple vial: functionality aspects need to be taken into consideration, and components become even more important. This is very obvious when taking it one step further into a cartridge-injection device combination. This talk will discuss the principles of developing prefilled syringes, cartridges and injection devices. Real-life examples of lessons learnt and solutions to challenges will be shared in detail.

仮訳:プレフィルドシリンジで医薬品を開発するには、単純なバイアルで開発するよりもさまざまな課題があります。機能面を考慮する必要があり、構成部品がさらに重要になります。これはカートリッジインジェクションデバイスの組み合わせにさらに一歩進んだときにはっきりと分かります。この講演では、プレフィルドシリンジ、カートリッジ、注入機器の開発原理について説明します。学習した教訓の現実的な例と課題への解決策について詳細に説明します。

午後3:10~3:40 Coffee Break

C: 一次容器としてのブローフィルシール周辺技術

Technology around Blow fill sealed container as primary package

座長 (Moderator): 小林秀行 (ステリジャパン) Mr. Hideyuki Kobayashi (Steri Japan)

15:40~16:30 C-1: ワクチン用 PFS: BFS された PFS

Vaccine filling – A case study

講演者 (Lecturer): Mr. Eng. Rajeev Kabbur (Brevetti Angela)

Case study developed on a customer's project comparing the filling of vaccine solutions with different technologies: glass vials, single-dose pre-molded polymer containers and BFS technology. The study takes in consideration not only the technical features but also the cost-efficiency of each technology.

ガラスバイアル、ポリマー成形容器、BFS 技術など、さまざまな技術を用いたワクチン溶液の充填を比較した顧客プロジェクトのケーススタディ。この研究では、技術的な特徴だけでなく、各技術のコスト効率も考慮に入れている。

16:30~17:20 C-2: Blow/Fill/Seal an A Advanced Aseptic Technology

高度な無菌技術—ブロー・フィル・シール

講演者 (Lecturer): Mr. Andrew Goll (ワイラーエンジニアリング社: Weiler Engineering)

The Presentation will cover Blow/Fill/Seal for Biologics and the comparison between BFS vials vs. glass vials.

I will discuss the industry approach to Endotoxin testing in regards to the Extrusion process and work that has been performed previously and a risk assessment on how to handle this type of work.

I will also be talking about NO2 sterilization “Noxilizer” and the Patent Pending application for Noxilizer with a Blow/Fill/Seal machine.

バイオリジックス用のブローフィルシールとガラスバイアルとの比較を主として報告する。また、エンドトキシンテストの関して押し出しプロセス及び、従来より実査されてきた作業、またコロナに対するリスクアセスメントの取り扱いに対する製薬業界のアプローチの仕方について議論する。

17:30~ ミキサー Mixer

5月23日(水): May 23rd

D. 招待講演: Invitation Lecture

座長 (Moderator): 木南英明 (テルモ) Mr. Hideaki Kiminami (Terumo)

9:00~9:30

D-1: PIC/S-GMP Annex-1 改定案の概説と PDA からのコメント

The draft PIC/S- EU GMP Annex 1: Overview and PDA comments

講演者 (Lecturer) Dr. Georg Roessling, (EU-PDA)

9:30~11:00

D-2: バイオ医薬品に求められるプレフィルドシリンジの特性

Preferred properties of prefillable syringes for biopharmaceuticals

講演者: 大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻教授 内山進先生

Lecturer: Dr. Susumu Uchiyama (Department of Biotechnology Graduate School of Engineering Osaka Univ.)

抗体医薬を中心にプレフィルドシリンジ製剤として供給されるバイオ医薬品が増加している。一方で、バイオ医薬品は輸送、保管、使用時にストレスを受け、タンパク質を構成するアミノ酸の構造変化やタンパク質凝集などの劣化を起こしやすい。こうした劣化は免疫原性の要因となるため、製剤の適切なモニタリングと劣化の低減が求められている。近年の研究から、高濃度のタンパク質を主成分とするバイオ医薬品に適したプレフィルドシリンジの特性が明らかとなりつつある。本講演では、タンパク質溶液の物理化学的性質を説明しながら、バイオ医薬品に使用するプレフィルドシリンジを構成するバル、ニードル、およびストッパーに求められる特性、さらに、好ましい包装形態について紹介する。

The number of biopharmaceuticals especially therapeutic antibodies in prefillable syringe format has been increasing. Meanwhile, biopharmaceuticals have tendencies of degradations like chemical changes of constituent amino acids and protein aggregation because of various kinds of stresses during transportation and storage. Such degradations are potential risk of immunogenicity thus their proper monitoring and suppression are necessary. Recent studies have revealed preferred properties of prefillable syringes for biopharmaceuticals. In this talk, I will explain physico-chemical properties of protein solution and introduce suitable properties of prefillable syringes components including barrel, needle and stopper, and finally improved packaging system.

11:00~11:30 コーヒーブレイク Coffee Break

座長 (Moderator): Dr. Georg Roessling, (EU-PDA)

D-3: Evaluating the Potential Impact of Subvisible Particles and Aggregates in Prefilled Syringe Monoclonal Antibody Therapies

抗体医薬療法におけるプレフィルドシリンジの微粒子と凝集の潜在的影響の評価

Lecturer : John D. Ayres, M.D. (Eli Lilly and Company)

Prefilled syringes and auto-injectors have brought the convenience of a broad range of important biologic treatments to patients. These devices permit self-administration of the drug; but, that means the patient must self-report any adverse effects. As a result, it is vital that the product's critical quality attributes (CQAs) are appropriately evaluated for any potential impact to patient safety. One such attribute of concern is the presence of sub-visible particles and aggregates. And, while there is much in the literature that speaks to the "immunogenic potential of aggregates and subvisible particles," how does one go about assessing that risk when so much uncertainty is present in the evaluation? This presentation will review one approach companies and regulators might use to assess the impact of particles to the product's benefit-risk calculus including early development assessments, for-cause evaluations, aiding the setting of defect

criticality levels and post-marketing surveillance activities. A focus will be made on biotherapeutics administered via a Prefilled Syringe and the potential immunogenic impact of silicone oil, protein aggregates, inherent and stability-indicating or other particles to the patient.

12:20~13:20 昼食(Lunch)

座長(Moderator):竹内 稔, (ニプロ) Mr. Minoru Takeuchi

E:たんぱく製剤への対応 Corresponding to protein formulation

E-1:13:20~14:10

たんぱく製剤に対応した PFS 容器

Case Study: Advanced syringe technology for silicone sensitive protein drugs

講演者(Lecturer)Herve Soukiassian (BD Pharmaceutical Systems)

Silicone has been the gold standard lubricant for prefilled devices like cartridges and prefilled syringes for more than 60 years.

However, over the course of the last years and specifically for sensitive biopharmaceuticals, silicone has been controversially discussed. Depending on perspective, silicone is viewed as indispensable ingredient, necessity or cause of concerns.

Several silicone associated issues have been characterized, that are linked to the degradation of the lubrication layer and the formation of sub-visible silicone particles over the drug shelf life. They span from simple nuisances through challenges to meet ISO requirements to risks of incomplete dose delivery. In addition, a school of thought expresses concerns that silicone particles could form co-aggregates with the therapeutic proteins which, in turn could trigger patients' immune response.

This case study will highlight the different silicone related concerns and put in perspective their likelihood to occur and potential impact. It will highlight the impact of recent trends making silicone related concerns a burning issue today. The study will present the results collected with an advanced syringe technology addressing silicone related concerns. Beyond performance data it will assess compatibility with existing practices and infrastructure and the potential to mitigate business risks while maintaining an advantageous cost structure.

座長(Moderator):竹内 稔, (ニプロ) Mr. Minoru Takeuchi

F:ガラス周辺技術の話題 Technology around Glass Container

F-1:14:10~15:00

たんぱく製剤に対応した PFS 容器

Alternative Glass container for Drug Delivery Devices: design, manufacturing process and applications Key points:

講演者(Lecturer)Alessandro Morandotti(Ompi)

:Alternative Glass container for Drug Delivery Devices: design, manufacturing process and applications Key points:

- benefits and limits of actual glass prefillable syringes
- evaluation of existing alternative glass containers in the market
- reasons for a new proposal: gaps and solutions
- design and manufacturing process of a hybrid glass container fitting Autoinjectors and wearable devices

- benefits: no change in glass composition, no tungsten, standard silicon, high mechanical resistance, no change in F&F machines.

- real case histories.

.ドラッグデリバリーデバイスのためのオルタナティブガラス容器:設計、製造プロセスおよびアプリケーション要点:

- 実際のガラス予備充填シリンジの利点と限界
- 既存の代替ガラス容器の市場評価
- 新しい提案の理由:ギャップと解決策
- ハイブリッドガラス容器継手の設計と製造プロセスオートインジェクタとウェアラブル装置
- 利点:ガラス組成の変化なし、タングステン、標準シリコン、高い機械的抵抗、F&F機械の変更なし。
- 実際のケースの履歴

15:00~15:30 コーヒーブレイク Coffee Break

G:最新のプレフィルドシリンジの製造技術と工程検査技術に関する話題

Topics about latest technology of manufacturing and in line inspection

座長:村上大吉郎(平原エンジニアリングサービス):Mr. Daikichirou Murakami (Hirabara engineering Service)

15:30~16:20

G-1: **Advances in Deterministic Parenteral Container Closure Integrity (Probability of accepting lectures 100%)**

マイクロカレント HVLD (微電流高電圧リーク検査)を用いた決定論的注射容器栓完全性試験器

This presentation will outline the challenges facing parenteral container closure integrity (CCI) and recent developments in certain methods listed in USP 1207. The presentation will specifically explain the theory and capability behind MicroCurrent HVLD, a next generation technology aimed at inspecting the integrity of a wide class of parenteral product and container formats. High voltage leak detection is a method included in USP 1207 as a deterministic test methodology. The presentation will cover practical implementation and present hard data in the use of High Voltage Leak Detection for parenteral products. This new MicroCurrent HVLD technology uses unique voltage characteristics to inspect parenteral products with a wide range of product characteristics. Traditional HVLD has proven to be an effective solution for parenteral class products, with MicroCurrent HVLD increasing the range of liquid conductivity that can be tested and improving the overall safety of the high voltage solution. The nature of MicroCurrent HVLD allows for testing packages with extremely low conductivity liquids such as sterile water (WFI). MicroCurrent HVLD reduces voltage exposure to the product to less than 5% of the voltage exposure experienced when testing with comparable HVLD solutions, greatly reducing the voltage exposure to the product and environment.

The objective of the presentation is to provide attendees with an in-depth overview of the deterministic parenteral CCI methods as well as provide statistical test

result data on BFS, syringe and vial product classes. The study will draw on some comparisons between the new MicroCurrent HVLD technology compared with conventional HVLD methods. Attendees will learn the different aspects of different High Voltage applications for both traditional and MicroCurrent technologies.

このプレゼンテーションはプレフィルド・シリンジの容器栓完全性 (CCI) への挑戦と最近開発された高電圧リーク検査法 (High Voltage Leak Detection) を概説するものである。マイクロカレント HVLD (微電流高電圧リーク検査) は広範囲な注射製剤や容器形式の完全性を検査する事を目的とする次世代の技術である。高電圧リーク検査は決定論的テスト方法として USP1207 に含まれる方法である。このプレゼンテーションでは多種多様な注射製剤を、微電流高電圧リーク検査を使用しての実際的な実用例をカバーしておりハードデータを紹介している。

この新しいマイクロカレント高電圧リーク検査技術は独特の電圧特徴を用いて広範囲な製品特徴の有る注射製剤を検査する。伝統的な高電圧リーク検査 (HVLD) は注射剤クラス製品の効果的解決法である事が証明されている、マイクロカレント (微電流) 高電圧リーク検査がテストされる事が出来る液体の伝導率の範囲を増やして高電圧手法の全体的な安全性を改善した。マイクロカレント HVLD (微電流高電圧リーク検査) の特質は、注射用水 (WFI) などの極度に低い導電率の液体を使用したテストパッケージを可能にした事である。マイクロカレント HVLD (微電流高電圧リーク検査) は、同等の高電圧リーク検査手法でテストした場合の高電圧暴露時間を 5% 以上減少させ、製品への電圧暴露を低減し、製品および環境への電圧暴露を大幅に削減させた。

このプレゼンテーションの目的は、参加者にシリンジの CCI 試験方法の詳細な概要を提供することである。参加者は、従来技術とマイクロカレント (微電流) 技術の両方で高電圧アプリケーションのさまざまな側面を学び、これらのテクノロジーを効果的に導入するための経路を概説することである。

16:20~17:10

G-2 アイソレーター環境下でのバイオ医薬品製造の挑戦。

～製品の安全性と柔軟な生産システムの確立方法について～医療器としての PFS の製造方法

Challenges in flexible manufacturing of biological products in an isolator environment. How to balance product safety and production flexibility.

Lecturer: Mr. Felix Mausolf (groninger & co. Gmbh)

バイオ医薬品には様々な性質があり、複雑な特徴をしているため上流～下流全ての生産プロセスにおける管理が非常に困難である。

生産方法が複雑なことから、これらのバイオ医薬品は、生産自体に高い費用が掛かるため、充填機における生産の際には、原料の損失を最小限に保つ必要がある。バイオ医薬品製造において非常に大きな課題となるのが、装置の少ない使用頻度での少量バッチサイズの製造である。このような環境では、オペレーターが限られた少ない時間枠で生産フォーマットを変更できるようにすることが重要である。

これらの要求を満たすために、新しい技術及びコンセプトを開発している。例として、”ready-to-use”コンポーネントの無菌充填エリアへの搬送、パーティクル発生を最小限に抑えたタブの蓋剥がし、ストレス・フリーでの容器のハンドリング等が挙げられる。これらのコンセプトは、基本的には設計品質の基準に組み込むことにより、製品と生産の安全性全体に貢献する。本プレゼンテーションでは、API を容器 (ネストシリンジ、カートリッジ、バイアル) に充填するまでの各生産工程を順に紹介していく。また、リスクの最小化に伴い、既存機械での生産におけ

るデータ及び原理に基づき、個々のリスクとそれらの対策案についても紹介する。

Biological products can be very different in nature and at times complex to handle all along the manufacturing process. This starts from the beginning in the upstream manufacturing, continuing along the fill & finish operations and ends at the device integration and usage by the patient.

Because of the production complexity, these biological products are costly to produce and production losses in filling need to be kept to an absolute minimum, across all handling stations within a fill & finish machinery. The competing objective when it comes to biological products, is the low batch size resulting in low equipment usage. Here it becomes important to allow the equipment operator to be able to change over the production format in a very small time frame.

In order to fulfill these requirements, new concepts have been developed on production machinery, ranging e. g. from the transfer of ready-to-use components into the aseptic filling area, across particle-minimized tub opening and stress-free robotic handling of the primary containers to the use of validated single-use filling pathways. These concepts all contribute to overall product and production safety by incorporating quality-by-design principles from the very beginning.

The presentation will highlight and focus on the individual process steps of getting the API into the final delivery package (nested syringes, cartridges or vials).

Furthermore the individual risks will be evaluated and different approaches as to risk minimization underlined by rationales and data gathered from live machine operation are presented.

17:10~18:00

H パネルディスカッション:プレフィルドシリンジを医薬品と医療機器の側面から見えてきたものは何か?

Panel discussion: What was the result of seeing the prefilled syringe from the aspect of medicine and medical equipment?

各講演者及びモデレーター All Lecturer

:座長 (Moderator): 渡邊英二 (Mr. Eiji Watanabe)

18:00~ 閉会