

残留汚染物の許容量の設定は、残存許容量（異物、薬効、毒性のそれぞれに
対して）の設定を元に、

- a. バッチサイズ
- b. サンプルング面積
- c. 接プロセス面積
- d. スワブ回収率

などを考慮にいれて設定される。

物理的洗浄エネルギー投入効果の限界となるデッドには設備構成に起因する
マクロなデッド、と主として表面構造に起因するミクロなデッドとがある。
ミクロなデッドでは、溶け込み不良などの溶接欠陥のない施工管理や、必要
により表面研磨（機械研磨、電解研磨）の有効性などが検討される。
マクロなデッドでは、配管設計施工上でガス・液のたまり防止が検討対象と
なる。（図 3.5-3 参照）

容器やダクトでは、除き窓、排気ダクトなどが例としてあげられる。

対応方法の一般的な方針は、

- a. デッド部を極力削減する。
- b. デッド部への洗浄エネルギーを増加する
- c. 人手介入による洗浄エネルギーの到達を図る（分解洗浄含む）

である。

従って、洗浄による汚染物管理は、

- a. 洗浄操作の限界を設計段階から把握して
- b. 適切な洗浄方法の選定（洗浄剤、洗浄方法）、や
- c. 洗浄対象物の構造上の改善を図り、

その上で

- a. 最も洗浄の困難な箇所を明確にして
- b. 人手による洗浄箇所を特定すると同時に
- c. バリデーシヨンの重点管理領域を明らかにすること

である。

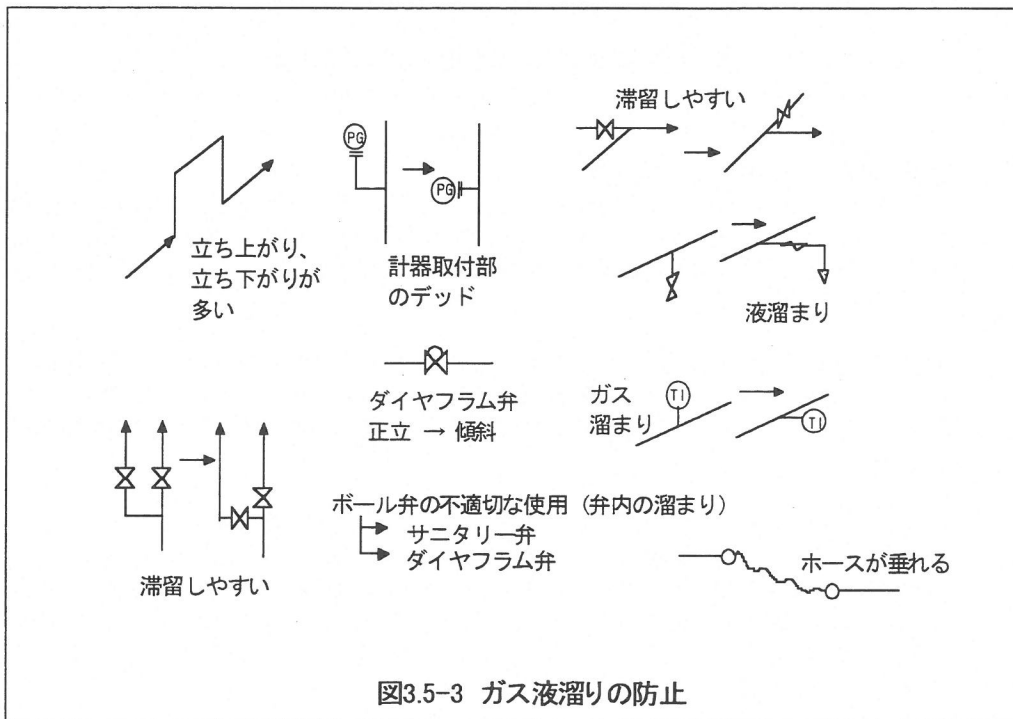
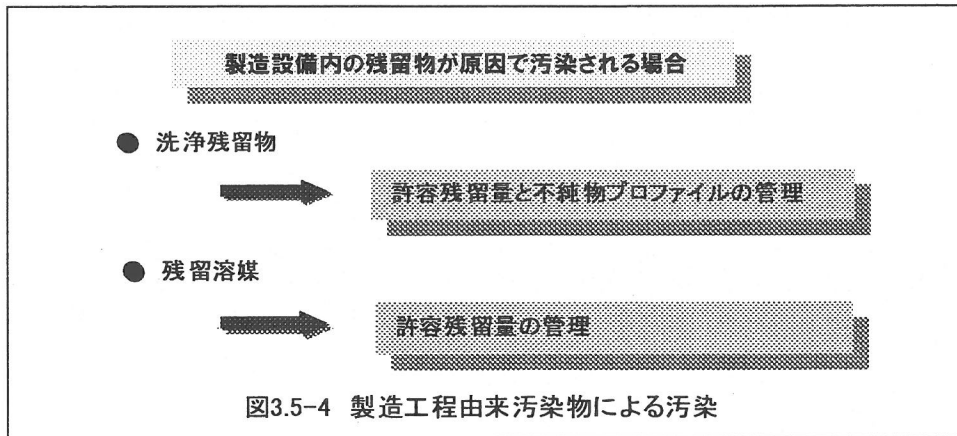
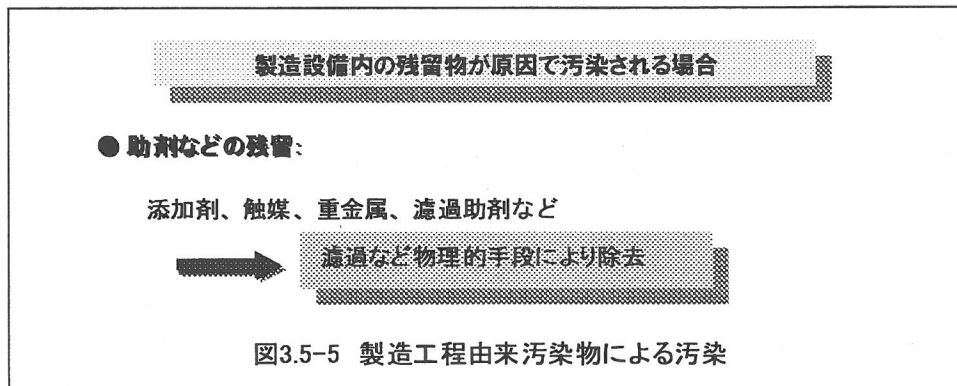


図3.5-3 ガス液溜りの防止



③ 助剤（添加剤、触媒、重金属、濾過助剤）などの残留
 通常工程内に除去設備を設けられる。通常はフィルターによる濾過や沈殿による方法など物理的手段により除去可能であり、製造工程開発段階で確立されている。



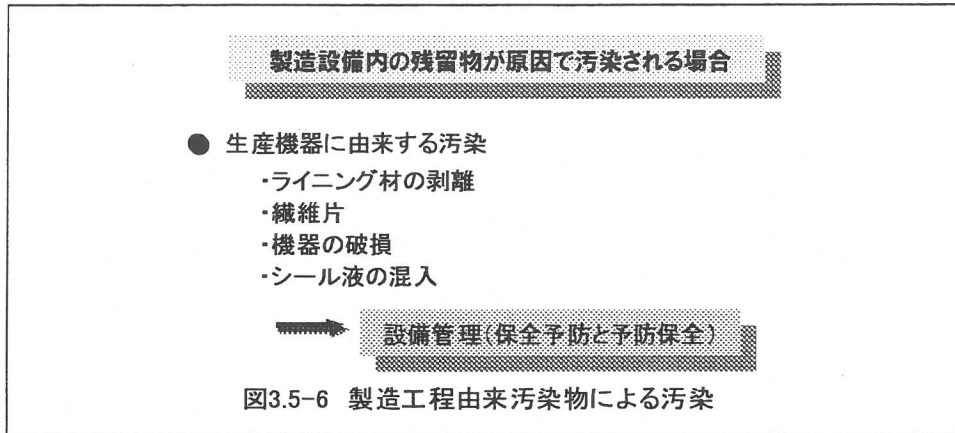
④ 生産設備に由来する汚染物
 生産設備に由来する汚染物管理は、設計の段階から設備構造や経験事例の検討などにより、あらかじめ十分な強度及び信頼性を持った機器構造を計画し（保全予防）、適切な保全活動（予防保全）を通じてその信頼性を維持していくことを意味する。

保全予防の立場からは、極力メンテナンスフリーの機器・生産設備を計画することが望まれるが、設備改善費用と（メンテナンス＋設備劣化による損失費用）とのトレードオフ関係で最適な設備構造・仕様を決定することが必要となる。

一方、予防保全の立場からは設備劣化による損失費用とメンテナンス費用とのトレードオフを考慮してメンテナンスの方法を決定することになる。いずれも費用対効果の観点からの検討が必要ということであるが、汚染物の混入により製品出荷が不可能になることによる損失や、PLPを考慮するとき設計段階からの対応と、その限界を見極めたメンテナンスの両方による対応が不可欠となる。

回転機などに使用されるシール液などの様に、あらかじめ使用制限があるものもある。FDAでは、食品に使用できる添加剤をリストアップしており、反応器の回転軸シール液は出来る限りこの中から選定すべきである。また、製品に直接接触する可能性のあるエラストマー（合成ゴム）や樹脂についてもその抽出物が問題となることが考えられるため、必要により、食品

衛生法の食品添加剤リストの残留規制のないものや、Title21. CFRに記載されているFDA登録材料から選定する必要がある。



2) 製造工程外由来汚染物質

製造工程外から侵入・混入する汚染物の管理は、3. 3、2) で述べた8項目の汚染物それぞれに対して以下の様な対策がとられる。

①原料由来汚染物質の混入防止管理

原料由来汚染物質の発生管理は、

- ・委託工場での品質管理
- ・製造工程への混入防止管理

の2つの視点を考慮する必要がある。

委託工場での品質管理は、製造委託している化合物が

- ・医薬品
- ・化学品

のいずれに相当するかによって異なる。

医薬品の場合は、本稿での内容がそのまま適用されるが、化学品として扱われる場合は、化学品の純度・物性などの取引基準に基づく受入検査が主となってくる。

医薬品として取り扱われる場合は、製造委託した化合物の重要度に応じて委託先製造業者の品質管理指導を行ったり、生産管理・資材管理状況（倉庫管理）などについて監査を行うなどの配慮も必要であろう。

製造工程に対する混入防止は、倉庫での受入検査による水際での混入防止が主となるので、製造委託した化合物の受入検査や倉庫管理が中心となる。倉庫業務における、原料・製品に対する汚染物質の混入防止方法、並びに委託先における監査に関する留意点は大略以下の点である。

a. 原料由来汚染物質が混入する工程

- ・ 受入・検収工程 : エアシャワー、高速シャッター、パルスームなどによる建築的対応
消毒・除虫・清掃作業、目視点検などソフト的対応
- ・ 搬入 : 定期的清掃、消毒、除虫作業
- ・ 保管 : 定期的清掃、消毒、除虫作業、必要に応じた湿度
・ 温度管理、清浄度管理
- ・ 出荷（ヒッキング） : 目視検査、清掃作業
- ・ 搬送工程 : 目視検査、清掃作業
- ・ 開梱工程 : 目視検査、清掃作業

b. 供給業者における品質管理の留意点

- ・ SOP、基準書/標準書類、原料仕様の標準化の整備状況。
- ・ 組織上の責任と権限の明確さ。
- ・ 品質管理組織の独立性。
- ・ 生産管理、製造管理からの検査・品質管理部門への生産情報の伝達、

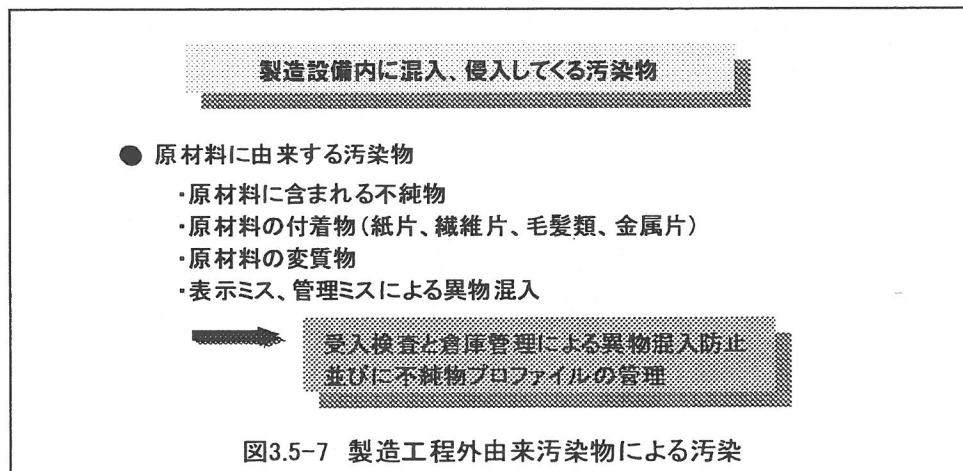
並びに品質管理部門からの検査情報の製造部門へのフィードバックなど生産管理情報の取り扱い状況。

- ・ 顧客クレーム情報の対応方法。
- ・ ISO9000の有無。(異物混入対策、クレーム処理についての取り決めの仕方などが参考になる)
- ・ 倉庫における現品管理の状況(在庫保管状況、や入出庫管理状況など)

c. 製造工程・作業室への混入防止対応

受入・検収を行う場所には防虫・防鼠対策と原料(荷)及び人に付着して持ち込まれるゴミ、虫、動物などの混入防止を目的として、A/S、A/Lなどの建築設備としての対応が行われる。さらに定期的に薬剤を用いた駆除が行われる。原料中に含まれる異物(金属、紙、毛など)混入については、現在のところ完全な方法はないため、設備管理、工程管理の一環として、品質作り込みによる汚染防止管理を検討することが重要と考えられる。

原料の外装や木製パレット(昆虫の卵などが付着している)などの製造工程への混入防止に対しては、開梱室あるいは荷捌き室などの専用化や製造エリアとの分離などが有効である。



②防虫・防鼠管理

防虫・防鼠に関する基本方針として、以下の4点があげられる。

- ・ 工場内外の発生源を極力少なくする。
- ・ 工場に近づけない。
- ・ 工場内に入れない。
- ・ 工場内に入った場合は確実に駆除する。

個別の対策は、工場設備と防虫・防鼠機器・設備、並びに予防・駆除の方法などメンテナンス体制を同時に考慮して決定される。

防虫管理

a. 工場内外の発生源対策

発生源対策を行うためには、その対象(特に虫)の生息分布を知る必要があると言われている。(ただし、工場周囲数kmの範囲で調査が必要とも言われており、実施に当たっては専門家による周到な計画が必要である。)

- ・ 湿潤環境の排除
 - ・ 屋外 : 工場外壁に沿った形での緑地帯は作らない
 - ・ 結露防止、天井/壁/床の汚れを洗淨
 - ・ 塵埃の清掃 : 電気掃除機で清掃
- などがあげられる。

b. 工場に近づけない対策

虫は、光、臭い、気流、温度などを誘引として工場に近づいてくる。
これに対して一般的には以下の対応が採られている。

- ・ 光対策（対象：夜間活動する虫のほとんど）：
工場から洩れる内部照明から昆虫が反応する波長を選択的にカットする。
飛翔性昆虫の反応する波長は、250～450 nm（人の可視光線の波長域：400～800 nm）であるので、450 nm以下の波長をカットする。
具体的対策として、嫌虫灯取付、ガラスに防虫フィルム（ポリエステルフィルムなど）貼り、防虫シートカーテン取付などがある。
- ・ 臭気対策（対象：ハエ類、ミズアブ類など）：
発酵臭・薬品臭については、空調の排気部に消臭装置を設置、腐敗臭については、生ゴミの密閉化、消臭剤の自動噴霧装置・オゾン脱臭装置の設置などの対策が採られる。
- ・ 気流（対象：アブラムシ有翅虫、キジラミ有翅虫など）及び温度対策（対象：カメムシ類、ガ類（フクラスズメ）など）給排気口に防虫網を取付ける、及びその周囲の密閉度をアップする。空調バランスの改善（陽圧化）を行うなどが有効である。

c. 工場内に入れない対策

以下がある。

- ・ 建物出入口部：
蛍光灯の嫌虫灯（低圧ナトリウム灯）への取替え
防虫カーテン（オレンジ色のビニールカーテン）の取り付け
エアーカーテン設置（例えば風速 8 m/sec 以上）
扉へのブラシ取付並びに隙間テープ貼付け
ガラス部への防虫フィルム貼（例えば 50 μ ポリエステルフィルム貼）
作業衣付着虫の除去のためのブラシの設置
（市販の洋服用ブラシ、ただしブラシからの繊維の混入に注意が必要）
外灯のランプを嫌虫灯に交換するなど
- ・ 各室出入口扉：
上記対策及び
ガラリ部に防虫網取付（例えば、ステンレス製、60メッシュ以下）
扉の型式変更（框型に変更、ヒンジはオートリターン方式）など
- ・ 各部コーキング：
天井のコーナー部、窓枠回り、床のコーナー部、ダクト、配管及び配線の各建物貫通部（不乾性パテ（エバシール、他）シリコンシーラントなど）など
- ・ 屋外：
排水路に薬剤噴霧（ユスリカ対策、各排水桝より噴霧、2回/年以上）
排水桝に防虫網取付（すべての桝に市販の防虫網を取付ける）
排水口に封水トラップ・キャップ取り付けを行う。
- ・ 建築全般：
ダブルコーナー化
外周の舗装（3m程度）
出入口に前室を設置する（製造室までの間に最低3枚の扉が必要）
開口面積を極力縮小（もしくは、無くす）する。
開口部の開放時間を短縮するあるいは、密閉化を図る
などの対策も有効である。

d. 駆除による対策

下記設備、器具による対策が採られる。

- ・ 捕虫用設備：粘着捕虫器類、光誘引捕虫器、フェロモントラップ
- ・ 殺虫機器、噴霧器：ULV（超微粒子噴霧器）、他
- ・ 電撃殺虫器：虫キラー、他
- ・ 小型噴霧器設置：除虫菊エキスをミストにして噴霧（例えば、噴霧量：0.1mL/回、噴霧間隔：約15分）
- ・ 薬剤噴霧：天井内への2～10 μ の燻蒸剤噴霧（例えばスミスクリン2回/年）

- さらに、建設時の対応として、
- ・建設時の土壌防蟻処理
 - ・工場建設時の殺虫処理
 - ・内装に木材を極力使用しない。
 - ・完成時の定期的清掃

などが有効である。

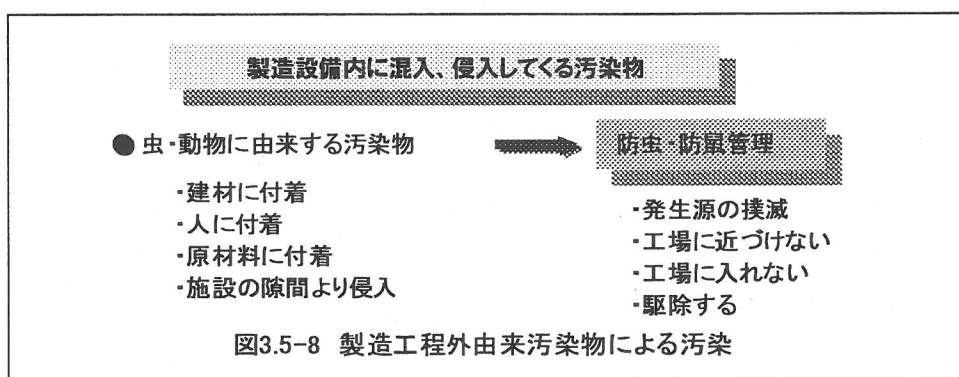
以上本稿の趣旨に沿って主としてハードを中心とした対策を述べたが、オペレータによる定期的清掃、薬剤による駆除、人、物の清掃などの対応を同時に行うことが不可欠である。また、使用した薬剤の残留がないことをバリデートする必要がある。

防鼠管理

防鼠管理については、鼠の活動に必要とされている、えさ、巣場所、巣からえさ場への通路、の3条件を何らかの方法で絶つことが挙げられる。

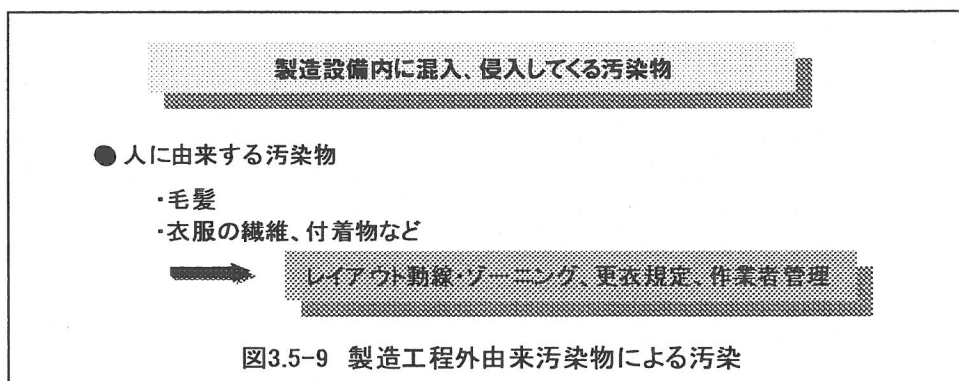
一方、鼠の特性を利用した、医薬品その他設備を保護する方法も考案されている。(例えば超音波防鼠機や、味覚の趣向を利用した方法など)

具体的な対策は、専門家を交え対象工場の実情を前提として検討をおこなう。



③ 人由来汚染物質

製造環境区分に適合した人・物動線計画やゾーニング計画、必要な清浄度計画を行い、これに適合した更衣規定、入退室基準あるいは作業室内での行動基準などの遵守事項を明確にし、生産現場において作業員教育及び管理を徹底することで防止対応が計られる。こうした対応は、製造設備の計画段階で実施し建築設備・空調設備構築の前提として実現しておくことが望ましい。



④ 工場外から侵入する粉塵・ガス・菌類

工場配置を計画する段階で、近隣の現有設備を確認して、

- ・劇物・毒物製造設備
- ・排水処理施設

などとの

- ・エリア分けによる人・もの・製品・廃棄物などの動線の分離
- ・空気由来汚染物による汚染防止対策

を考慮しておくことが望ましい。

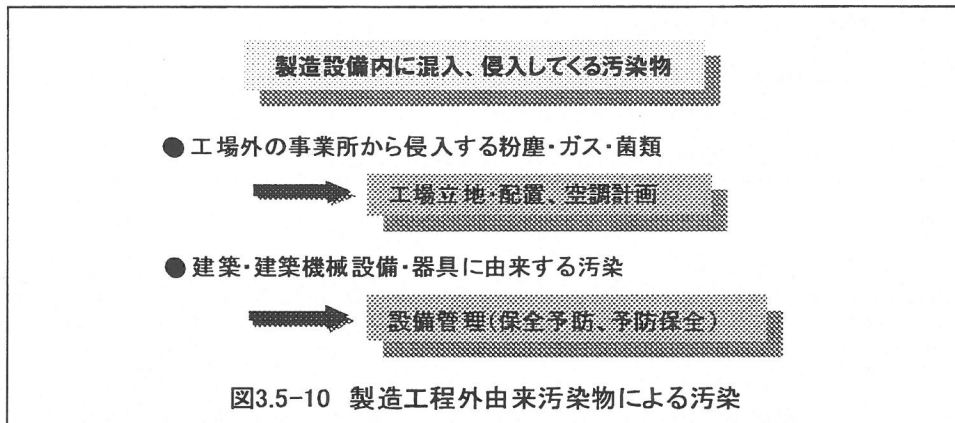
空気由来汚染物による汚染発生防止では、工場計画エリアの主風向データを利用して空調用エアークリーンテークの設置場所・方向を検討したり、防護用フィルターの設置を計画することなどの対応が行われている。

⑤ 建築・建築付帯設備・器具に由来する汚染

この項目に該当する汚染物は、本来設備またはその一部となっているものであるから、本体から剥離したり脱落したりすることを防ぐことが汚染の防止となる。

すなわち、こうしたことが起こらない様、設計、組み立て、製作、工事において品質管理を行うことが汚染防止の要件である。

例えば、梁の直下に反応器のマンホール開口部を置かない様計画し、万一脱落片（塗装など）などによる混入を避けるなどの配慮も必要であろう。



⑥ 空気由来の粉塵・ガス・菌類

空気由来の汚染防止は、設備計画段階での

- ・ 建築レイアウト
- ・ 動線・ゾーニング計画
- ・ 空調システム計画
- ・ 空気清浄度管理方針
- ・ 更衣基準
- ・ 作業教育・管理

などを通じて達成される。

各計画に対する必要条件やその実施の具体化は各章に詳述されている。

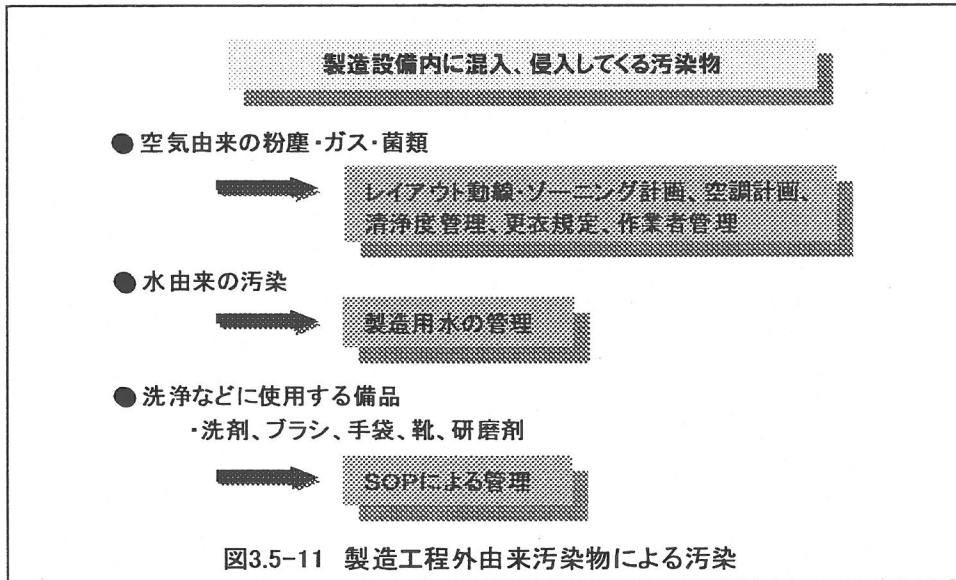
⑦ 水由来の汚染

製造用水の管理については、第6章を参照されたい。

水は菌汚染に注意し、特に精製した水は菌が繁殖しやすいため供給設備を含めた製造用水設備内の菌汚染を防ぐことが最も重要であることに留意する必要がある。

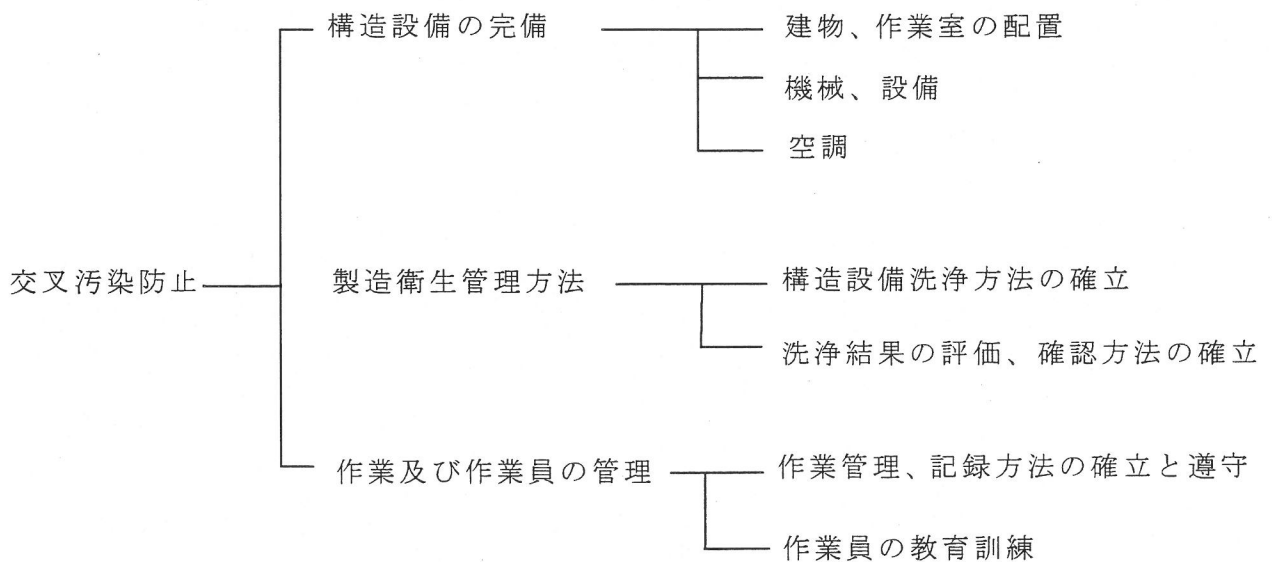
⑧ 洗浄などに使用する備品

系内洗浄をすべてCIP対応で行うことは出来ない。特に、原料の秤量・投入や最終工程など粉体を取り扱う工程では、手洗浄や分解洗浄が避けられない。こうした場合は、人為ミスが主因となるため、SOPを定め生産管理の一環として3S（整理、整頓、清掃）などを徹底することが有効である。



3) 交叉汚染

交叉汚染防止の効果的な実施は、構造設備、製造衛生管理、作業及び作業員管理の3要素の相互に矛盾なくバランスのとれた対策が必要とされている。
(参照文献、3)



製造工程における汚染物防止においてバランスのとれた対策を計画するためには、その前提として、製造工程における各工程の重要度と、その工程が汚染物に対し暴露される度合いを評価して、各工程に必要な防護レベルを設定しておくことが必要となる。
原薬製造工程は、工程を経るに従い薬効の出現度合いが変化するためこうした評価を行う必要がある。

① 一般薬・添加剤

- a. 異なる設備間並びに共用設備・器具（倉庫・保管場所、搬送経路）に於ける空気・人に由来する汚染

一般薬・添加剤が空気・人を經由して起こる交叉汚染は、各工程の保護レベルに基づいて

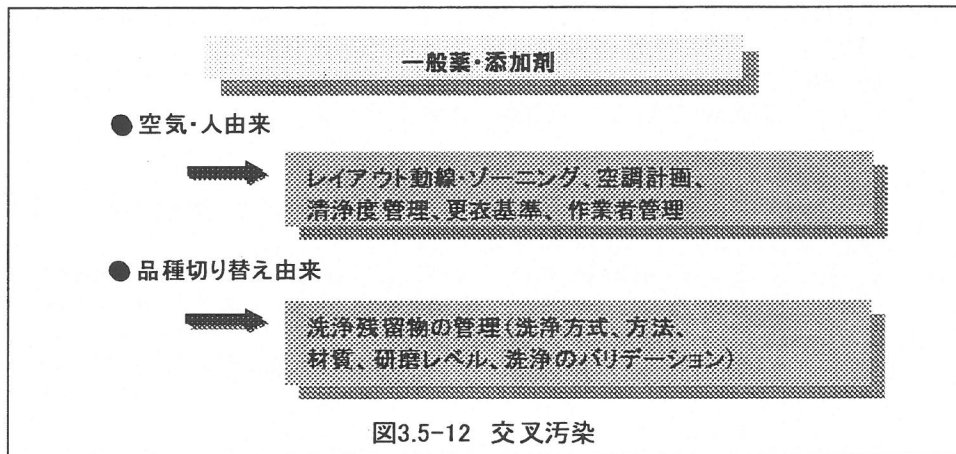
- ・ 製造設備、保管・搬送設備における封じ込め
- ・ 建築レイアウトによる人・製品・物の動線分離
- ・ ゾーニング計画による製造設備の適切な区分
- ・ 空調計画による適切な空調系統の分離
- ・ 工程ごとに要求される清浄度の計画
- ・ 更衣基準
- ・ 作業管理と SOP

などについて整合性をもった計画をたてることが有効である。

設備間を接続する廊下や昇降装置では、上記に加え医薬品を容器などの密閉環境下に置き環境から保護するなどの対応が採られる。

- b. 同一設備での品種切り替え由来汚染物

多品種製造の共用設備で、品種切り替えに際して行う洗浄操作は、医薬品への許容残留量に基づき設定された系内の許容残留量に基づいて、より厳密な管理が行う必要がある。



② 毒性・高生理活性薬

- a. 異なる設備間並びに共用設備・器具（倉庫・保管場所、搬送経路）に於ける空気・人由来汚染

毒性・高生理活性薬の場合は、医薬品の保護のみでなく、医薬品が環境に与える影響を同時に考慮する必要がある。

対応策においては、その毒性、生理活性の程度により、適切な建築・空調計画を行うことにより同一設備にて取り扱うことが可能な場合もあれば、製造設備を分離することが要求される場合もある。従って、取り扱う医薬品の毒性・生理活性の定量的評価が不可欠である。

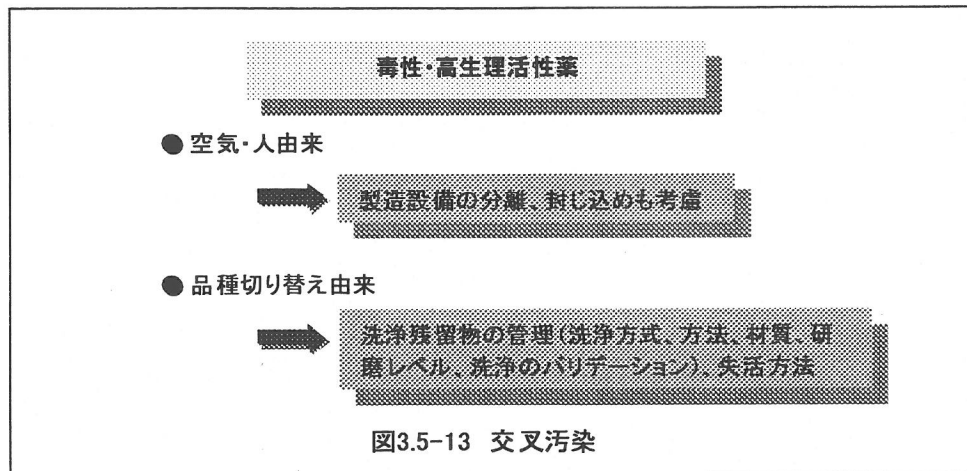
取り扱う量と毒性・生理活性の程度により、原薬そのものの封じ込めが必要となる場合もあり、こうした場合アイソレータの採用が検討されている。ハードに対する対応策については、ハザード対応との統合が必要である。

（3. 6 項ハザード管理参照）

- b. 共用設備での品種切り替え由来汚染物

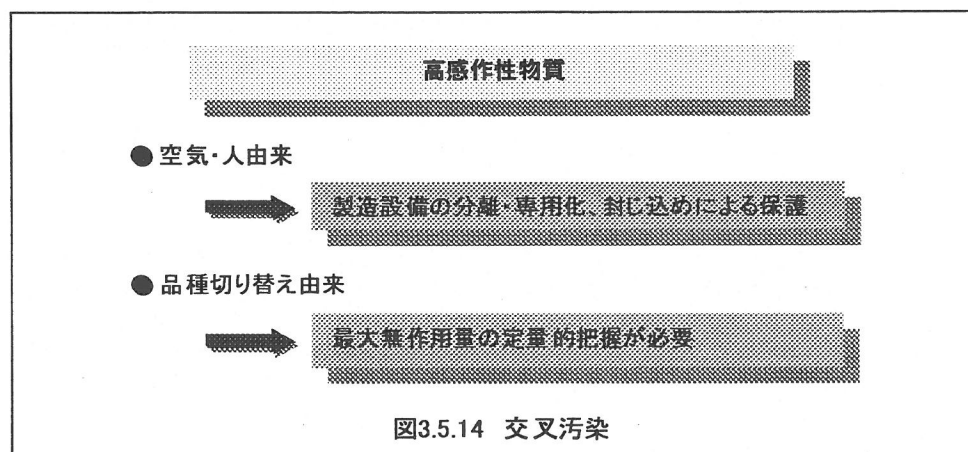
切り替え時の操作では、洗浄が行われるが、この場合許容残留量の管理に加え、失活操作を行い無害化することが必要となる。

排出物の最終処理においては、失活処理に加え焼却処理も考慮される。



③ 高感作性物質

- a. 異なる設備間並びに共用設備・器具（倉庫・保管場所、搬送経路）に於ける空気・人由来汚染
 高感作性物質については、すでに述べたように（3. 3, 4）項）その定量的評価方が確立されるに至っていないため他の医薬品のように、必要な防護レベルを定量的に設定することが出来ない。
 現段階では、製造設備を専用化し、かつ原薬そのものを封じ込めるなどの対応が実際的方法として検討されている。
- b. 共用設備での品種切り替え由来汚染物
 共用設備での製造が可能であるためには、不活性化の方法または、洗浄方法が確立されていなければならない。
 洗浄による対応を検討するためには、洗浄方法と洗浄残留量の基準値の設定が必要であるが、そのための科学的根拠（毒性、最大無作用量など）に基づいたガイドラインは現段階ではない。
 こうしたことから、専用設備での製造が義務付けられている。



4) アイソレータの動向

アイソレータは近年以前に増して一般的に採用されるようになってきている。採用の目的は以下の3点である。

- ・ 医薬品を汚染から保護する。
- ・ 危険性のある医薬品から人を防護する。
- ・ 環境を汚染物質あるいは好まれない物質から保護する。

一方、本稿の範疇から外れるが、無菌プロセスにおける設備設計の面でも、

- ・ 無菌エリアの局所化

- ・無菌性担保の信頼性向上
- ・バックグラウンド部分の製造環境条件の緩和（クラス 100,000）
- ・人由来汚染物の封じ込め条件の緩和と作業性の向上

といったメリットがあり、コスト削減に貢献するとされている。
 さらに、ハザード対策としてハザード物質を直接封じ込めることにより人・環境保護のための設備仕様をより軽減する効果が期待される。
 こうした利点のため、無菌製剤プロセス、無菌合成原薬プロセス、バイオ製剤、病院、プレフィルドシリンジなどの医薬分野にも広く使用されてきている。
 また、無菌注射剤の例では、充填ラインに適用した実生産プロセスでFDAの認可も増えてきた。（参照文献、7）

バリアー/アイソレータは、汚染源と環境とを隔離する（封じ込める）技術を総称している。汚染源と隔離する技術には、下記のような方法も一般に採用されている。バリアー/アイソレーション技術は、完全閉鎖系に継ぐ封じ込め性能が期待できる。

しかし、本体の卓越した封じ込め性能の一方で、以下の点で未だ発展途上の技術との位置付けも指摘されている。

- ・VHP（Vapor of hydro-peroxide）の滅菌性能（拡散性能、浸透性欠如、残留濃度）
- ・濃度測定方法
- ・使用するBIの妥当性
- ・資材・中間品などの搬入・搬出時の汚染
- ・無菌性担保に係わる問題

さらに、

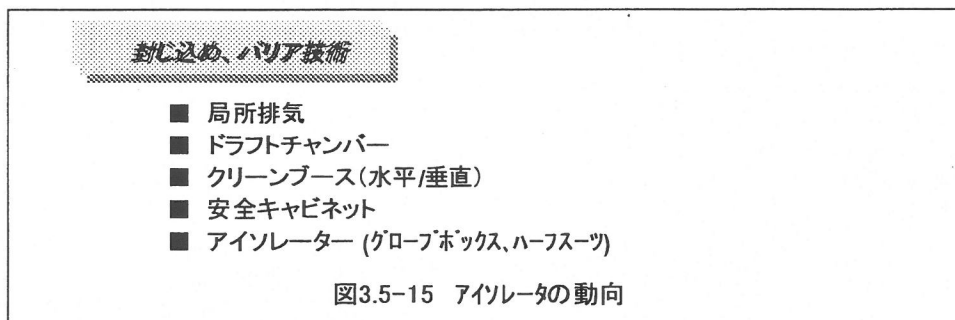
- ・製剤工程機器費用の増加
- ・安定稼働確保に至る調整期間の長期化

といった問題点も指摘されている。

現段階では、こうした課題、問題点を解決する一方、

- ・内部清掃の困難さ（グローブ）による開放系での清掃手順
- ・明確な保全プログラム（モニタリング）
- ・定期的リークチェック手順
- ・従業員教育

などのソフト部分を確立して、滅菌条件、無菌維持、保全プログラムなどの検証を行っていくことが求められる。



3. 6 ハザード管理

原薬の保護については、不純物管理、無菌管理などいろいろな対策が実施されている。近年、ハザード医薬品開発の急増に伴い、医薬品の保護だけでなく、人と環境を医薬品から保護することも重要となってきた。

GMP上はハザードに関する規定はなく、本稿の取り扱い範囲ではないが、ハザード医薬品に対する汚染防止対策を検討する場合、同時にハザード対策を満たす仕様としなければ具体的なハード/ソフトの仕様を決めることが出来ない。

こうした事情を考慮してハザード管理の方法についてふれる。

ハザード対策の手法については、MSDSのような化合物の安全データに基づいて暴露管理レベルを設定し、医薬品から環境・作業員を保護するバリアレベルに展開する手法が開発され、実設備の計画に応用されている。（参照文献、6）

以下に、このハザード対策の手法を紹介する。

1) ハザード対象物質の特性把握／暴露管理レベルの設定

まず対象医薬品の危険度（許容暴露量）を設定する。

許容暴露量は、医薬品の投与量、毒性、過敏性、発ガン性などの種々の指標により評価されるが、一般的には図-3.6-1の様に、5段階程度に設定される。

暴露管理レベルの設定例		1	2	3	4	5
暴露レベル (µg/Person-day)		1000~5000	100~1000	1~100	<1	NIL
1. 活性評価	力価 (mg/day)	>100	10~100	0.1~10	<0.1	<0.1
2. 有害性評価	毒性 LD50(mg/kgRat) 急性経口毒性 OSHA/HCS WHMIS(カナダ) 毒物劇物取締法 海洋汚染(GESAMP)	>2000: 無毒	500~2000: はば無毒 >500: 普通物質 >500: 普通物質 >300: 普通物質	50~500: わずかな毒性 50~500: 毒性物質 50~500: 毒性物質 30~300: 劇物	5~50: 毒性 <50: 猛毒性物質 <50: 猛毒性物質 <30: 毒物	<5: 猛毒性 <5: 猛毒性物質 <30: 毒物
	註毒性 薬理学一般則	>2000: Non-haz	500~2000: Practical Non-haz	50~500: Slightly hazard	5~50: Moderate hazard	<5: Highly hazard
3. その他	過敏性	低	低~中	中	中~高	高
	発ガン性 IARC	-	-	-	2A, 2B: 発ガン性疑いあり	1: 発ガン性あり
	日本産業衛生学会	-	-	-	2群A, 2群B: 発ガン性疑いあり	1群: 発ガン性あり

図3.6-1 ハザード対応設備設計手法

2) 工程分析とハザード対応レベルの設定

暴露管理レベルの設定により、対象医薬品そのものの危険度評価を明らかにしたのち、対象医薬品の取り扱い状態による危険度を評価する。

これにより、対象医薬品、中間体（ハザード性がある場合）の存在形態による危険度を統一的に評価するための指標を与える。

具体的には、それぞれの暴露管理レベルに設定された医薬品の存在形態に（ハザード状態）従って、改めて危険度（ハザード状態レベル）を設定する。

ハザード状態の種類は、製造工程の特性によるが、

例えば危険度の高い順から

- 多量粉体取り扱い
- 少量粉体取り扱い
- 液体又は湿粉体での取り扱い
- 微量粉体
- 密封系粉体又は液体

といった具合に設定される。

これらの状態と暴露管理レベルごとに危険度を評価する。

図3.6-2に暴露管理レベルとハザード状態レベルに対応した危険度の設定例を示す。本例では、暴露管理レベルとハザード状態レベルの組み合わせにより、I~Vの5段階で危険度を評価している。

3) バリアレベルの設定とハザード状態レベルとの対応

以上で対象医薬品のハザード状態が明らかになったので、これに対応して対象医薬品から人・環境を保護するバリアのレベルを、設定する。

ここでは、バリアのレベルを0~2次の間で図3.6-3の様に定義した例をしめす。

各暴露管理レベルのハザード状態レベルの設定例

暴露管理レベル ハザード状態レベル	1	2	3	4	5
多量粉体	II			V	V
少量粉体				III	
液体/湿粉体		II	III	III	IV
微量粉体			II	II	III
密封系粉体/液体		I	I	I	I

図3.6-2 ハザード対応設備設計手法

ハザード物質の状態と対応レベルの設定例

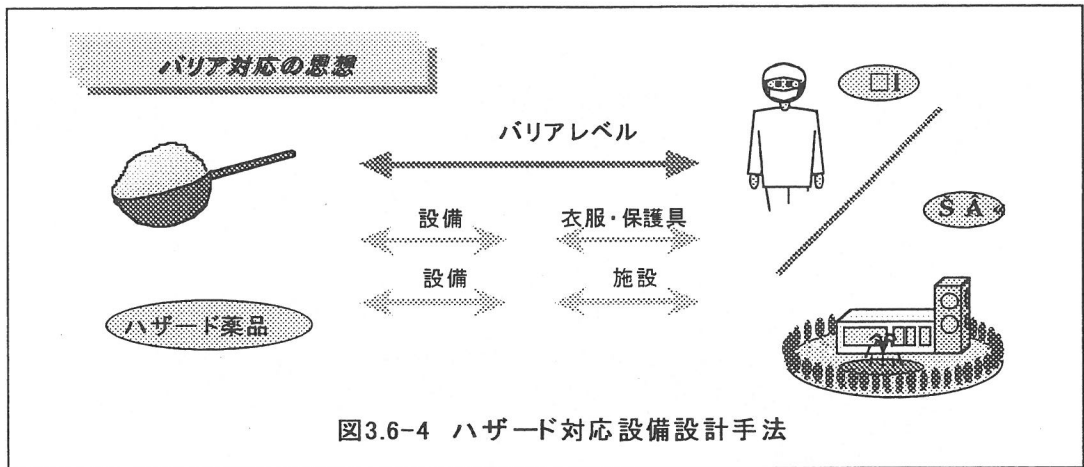
カテゴリ4の物質状態	ハザード対応レベル	バリアレベル
粉体(ドライ)	4-V	1.5次以上
液体/粉体(ウェット)/少量粉体	4-IV	1次以上
微量粉体/液体	4-III	1次
極微量粉体/液体	4-II	0.5次
密封系粉体/液体/キャリーオーバー	4-I	0次+SOP
ハザード不在	0	0次

バリア0次	バリア0.5次	バリア1次	バリア1.5次	バリア2次
ハザード物質に対して人、 環境が完全にノーガード	ハザード物質に対して人、 環境が部分的に不完全にガード	ハザード物質に対して人、 環境が完全(1重)にガード	ハザード物質に対して人、 環境が完全(1重以上)に ガード	ハザード物質に対して人、 環境が完全(2重)にガード

図3.6-3 ハザード対応設備設計手法

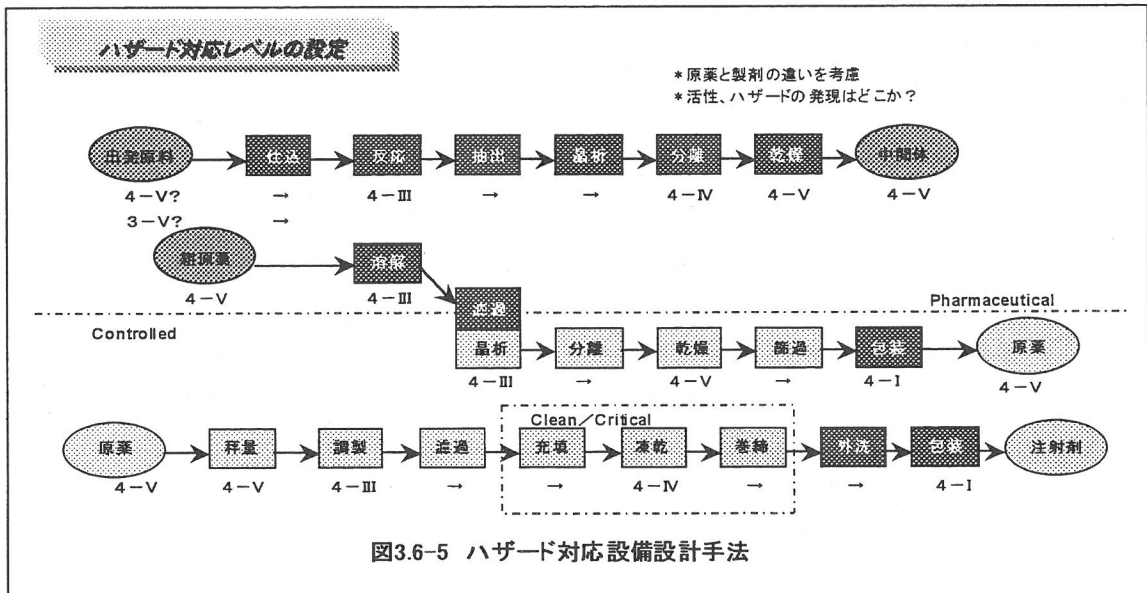
4) 設備、更衣、施設のハザード対応基準の設定

各ハザード状態に対応したバリアレベルは、工場施設、設備、更衣に分担されて達成される。一般的には、人の保護は、設備と更衣で、また環境に対する保護は、設備と工場施設で分担して対応設備を設計する。



5) 原薬工場に適用する場合の留意点

原薬製造工程では、出発原料から中間体を経て原薬に合成されていく過程で、取り扱っている化合物の薬効並びにハザード特性が変化する。このため、最終生成物となる原薬だけでなく、合成過程における取り扱い化合物の特性を把握して、それぞれのハザード状態レベルを適切に評価する必要がある。



清浄度とハザードレベル設定例・原案

ハザード対応 レベル 清浄度区分	0	4-I	4-II	4-III	4-IV	4-V
	不在	閉鎖系	極微量	液体	微量粉体	粉体
External	工場敷地内	-	-	-	-	-
Unclassified	原料倉庫 (一般) 事務所	原料倉庫 (ハザード) 製品倉庫	-	-	-	-
Pharmaceutical	-	包装	-	反応・抽出 晶析・溶解 濾過	粗結晶分離	原料仕込み 粗原薬乾燥 粗原薬仕込
Controlled	-	-	器具洗浄	濾過 晶析	結晶分離	原薬乾燥 原薬篩過

図3.6-6 ハザード対応設備設計手法

6) 医薬品の保護との統合

医薬品を汚染から保護する目的で構築されたハード/ソフト構成と、ハザード管理のためのハード/ソフト構成を総合して、ハザード医薬品の汚染防止設備を構築する。

医薬品の保護では、製造工程の重要度と環境への暴露レベルに対応して保護のレベルが設定され対応するハード、ソフトが構築される。

一方、医薬品の製造工程毎に明らかにされた暴露管理レベルと、医薬品のハザード状態レベルに対応してバリアレベルが設定され、これに対応したハード、ソフトが構築される。ハードの構築は、機器、保護具並びにゾーニング、室圧制御技術などの建築・空調技術などの対応技術により実現される。

医薬品の保護と環境の保護それぞれに対して構築されたハードは、同一の建築設備、空調設備、生産設備に具体化する必要があるが、医薬品を環境から保護することと、環境を医薬品から保護することは設備構築において相反する場合がある。こうした矛盾は、上記対応技術を駆使した設計作業を通じて両立されなければならない。

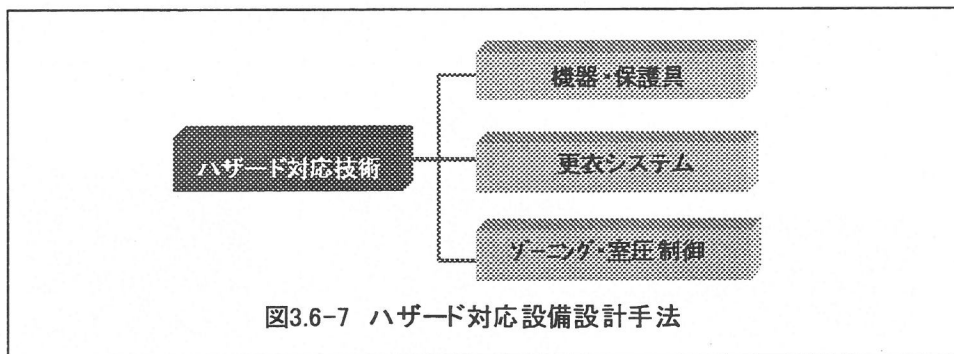
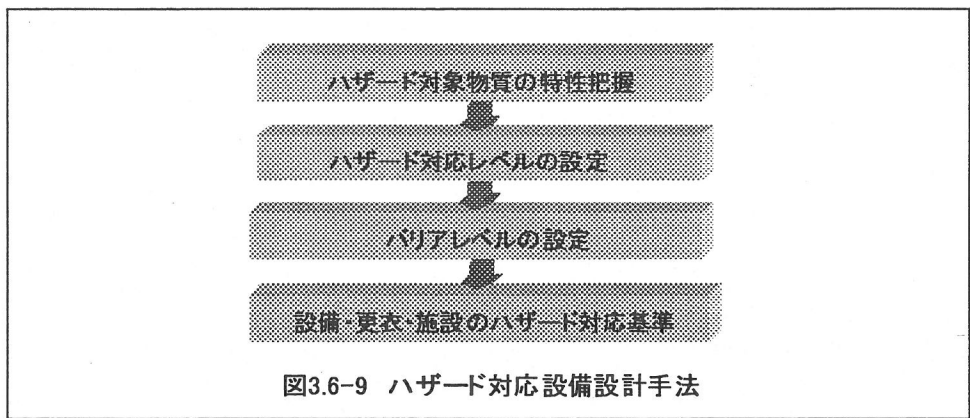
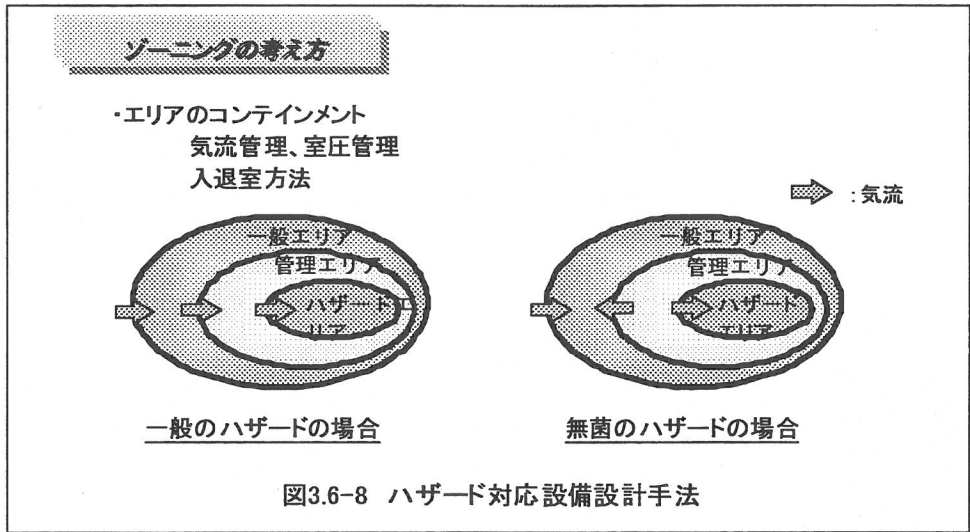


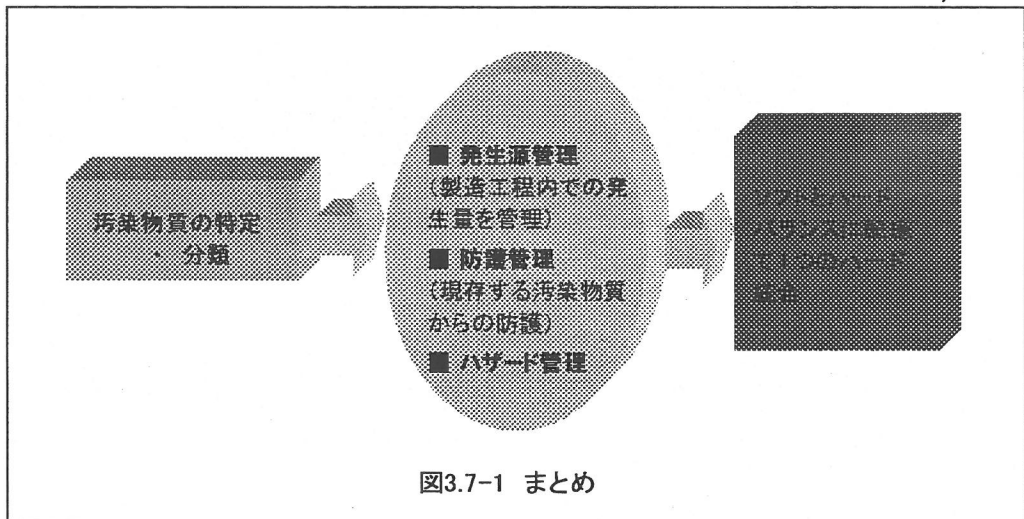
図3.6-7 ハザード対応設備設計手法



3. 7 まとめ

原薬にとって汚染物となる可能性のある物質（目的外物質と外来物質）を、発生の原因と場所に従って系統的に分類・特定した。ついでグループ分けされた汚染物毎に汚染防止対応の方法を検討してきた。

汚染防止の観点は、発生源管理、防護管理、並びにハザード管理でありこれら3つの視点に基づき検討された防止対策を1つのハードに総合化することが重要である。この場合、ハードに偏らずソフトとのバランス及び整合性を保つことが重要である。



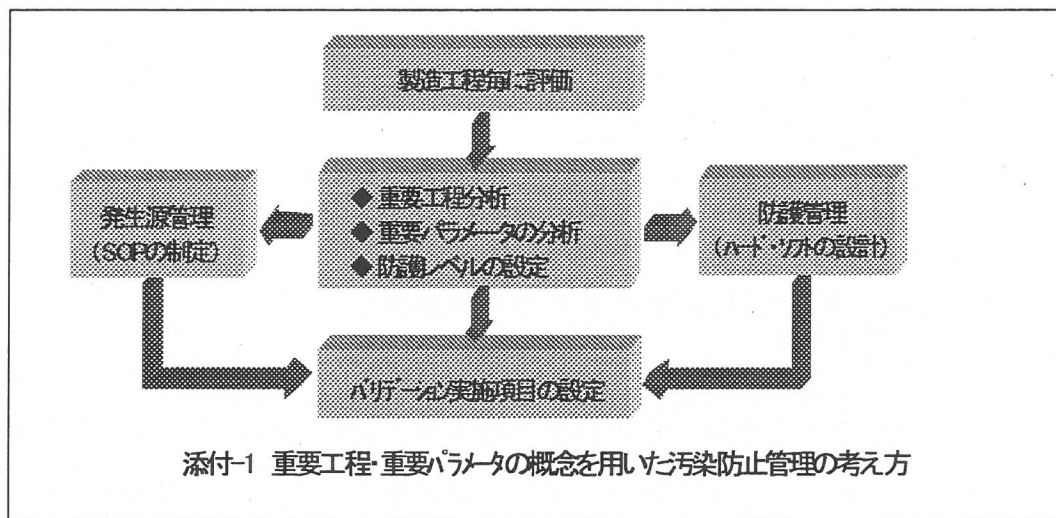
添付資料

「重要工程・重要パラメータ及び保護レベルの概念を用いた汚染防止管理の考え方」
(参照文献、1))

原薬製造工程に対する汚染防止対策の方法として、重要工程、重要パラメータ防護レベルの概念に基づいた考え方が提唱されており実際の計画に適用されている。この考え方は、工程の重要度と、環境（汚染物質）へ暴露される程度に基づいて防護レベルを設定するもので、原薬を汚染から防護する方法を検討するとき構造化した検討が行える。

以下の手順で進められる。

- 1) 原薬の特性把握
- 2) 原薬製造工程の分析
- 3) 重要工程分析と重要パラメータの選定
- 4) 防護レベルの設定とハード・ソフトの検討
- 5) バリデーション実施項目の決定



- 1) 原薬の特性把握
原薬の品質特性は
 - a. 同一性 (IDENTITY)
 - b. 薬効 (STRENGTH)
 - c. 品質 (QUALITY)
 - d. 純度 (PURITY)
 - e. 安全性 (SAFETY)により規定される。

これら特性の代用指標として

- a. 化学的性質（純度、不純物濃度、不純物プロファイル）
 - b. 物理的性質（結晶多形、粒子サイズ・分布、粒度分布、かさ比重）
 - c. 生物学的性質（エンドトキシン、微生物レベル）
- などが用いられている。

これらの代用指標を規定する製造工程の管理パラメータとして、

- a. 化学的性質（温度、圧力（差圧）、物質収支、エネルギー収支など）
 - b. 物理的性質（晶析条件（冷却速度、温度、時間）、粉碎機回転速度、残留溶媒濃度など）
 - c. 生物学的性質（エンドトキシン、微生物レベルなど）
- などが製造工程の単位操作ごとに検討され採用されている。

こうしたパラメータは、それぞれ管理限界をもうけて工程管理される事により、原薬の合成過程が制御され、同時に合成過程で発生する汚染物質の発生量の管理も行われる。

2) 製造工程の分析

(1) 製造工程の特性把握

原薬製造工程では、出発原料が製造工程を経て原薬に変化していくので取り扱われる化合物の薬効、ハザード性なども製造工程を経るに従って変化していく。そこで、個々の製造工程に対して適切な汚染対策を検討するためには、以下に列記する原薬製造工程の特徴に留意して対応策を検討する必要がある。

①原薬特性（同一性、薬効、品質、純度、安全性）

②製造工程の特性

- a. 治験薬設備との関係（治験薬設備における医薬品保護のハード/ソフトの実績）
- b. 薬効の発現工程の特定
- c. 重要工程の特定（基本骨格、重要不純物の生成・除去、最終精製工程）
- d. 化合物の取り扱い状態（ガス体、液体、湿粉体、粉体（多量、少量））
- e. 製造設備の密閉度（完全密閉、間欠密閉、完全開放形）
- f. 運転特性（完全密閉、間欠密閉、完全開放系運転）
- g. 製造設備特性
 - ・専用設備
 - ・共用設備
 - ・クラス分けの必要度
 - ・工場周囲環境

(2) 不純物許容レベルの把握

医薬品の品質保護は、不純物プロファイルと物理化学的性質に悪影響を与えないことが目的である。工程管理の指標となる不純物許容レベルを把握しておかなければならない。

3) 重要工程分析と重要パラメータの選定

(1) 重要工程分析

重要工程は、誤操作または異物混入があった場合、その後の工程で予定通りの性質及び不純物プロファイルを持つ原薬が出来ないという工程である。多様な原薬製造工程のGMP適合性の検討において、統一的な評価基準を与える。

一般的には重要工程は以下の工程が挙げられるが、具体的には製造工程の特殊性と製造管理の方法を考慮して製造業者により決定される。

- ①基本骨格を形成する工程
- ②問題となる不純物が生成する工程
- ③問題となる不純物を除去する工程
- ④最終精製工程

各要件の概要は以下のとおりである。

①薬効が発現（基本骨格を形成する）工程：

主要成分が製品となる医薬品と同程度の薬効を発現するか、または医薬品の基本骨格が形成される単位操作以降の工程は薬効に影響を及ぼす、という観点より選定する。

②問題となる不純物が生成する工程：

本工程は不純物プロファイルに影響を与えると言う観点から選定されるが、以下の2通りが考えられる。

- a. 管理条件内の運転操作では、それ以降の工程で除去不可能となる不純物を発生する可能性のある工程。
- b. 管理条件外の操作、異常、汚染などにより、以降の工程に重大な影響を与える、又は、以降の工程では除去不可能となる不純物を発生する可能性のある工程。

上記の内 b.については、重要工程に選定してフルバリデーションの対象とするより運転上の異常時対応としてソフト的に対応（工程をストップ、再工程処理または廃棄処分とするなど）する方法も選択枝に入ってくる。製品ロス、運転稼働率など生産性に与えるリスクとの関係も考慮して決

定する必要があると考えられる。

③問題となる不純物を除去する工程

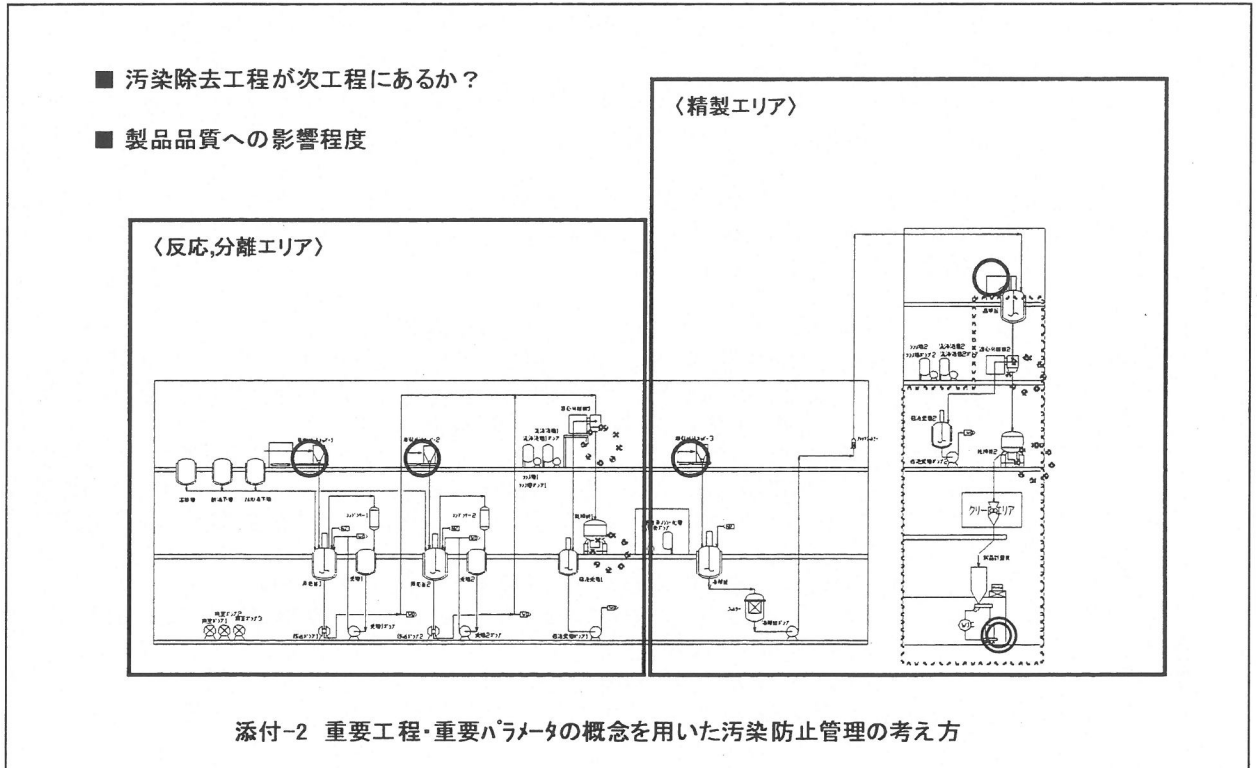
- a. 管理条件内の運転操作において、通常発生する不純物を除去する工程。
- b. 主要成分の濃縮、分離、回収、精製などの工程で結果的に不純物除去の効果を持つ工程。

を、不純物プロファイルに影響を与える、という観点から選定する。

- b.については、不純物の挙動と管理限界値を工程毎に設定する必要がある。

④最終精製工程

最終精製工程は、それ以降不純物を除去出来ず、不純物プロファイルに決定的影響を与える。



(2)重要パラメータの選定

重要パラメータは、重要工程またはその後の工程で、医薬品の性質又は不純物プロファイルに直接影響を与える製造工程の管理パラメータであり、各単位操作ごとに異なる。また、重要パラメータは、製造工程の知見に基づき定量的に評価され、厳密に管理する必要がある。

重要パラメータの決定は、各単位操作ごとに、重要工程又はその後の工程で、不純物プロファイルに直接影響をあたえるパラメータを特定することにより行われる。

その上で、パラメータと不純物発生量（濃度）との定量的関係に基づいて管理範囲の上下限を設定することになる。

これらのパラメータは、その測定値または、結果がプロセスの挙動に直結していなければならない。

例えば、反応工程を例にとると下表の様な関係がある。

パラメータ	結果
温度	収量、純度
時間	収量、純度
酸素圧	収量、純度
紫外線	収量、純度
炭酸ガス	収量、純度
媒体又は溶媒の使用	収量、純度
使用媒体のタイプ、純度、量	収量、純度
攪拌機のタイプ、スピード	粒度分布
反応物の比率	粒子の形状、ステレオ的特性
反応物の純度	触媒の性能
反応物の添加順序、比率	収量、純度、モルフォロジー

汚染防止管理の立場からは、これらのパラメータが結果に与える定量的関係と最悪条件分析（ワーストケースアナリシス）をもとに管理の上下限を設定して、不純物プロファイルに対する管理を維持することが目的である。

これらの作業には、医薬品製造会社の設備（工務）担当者だけでなく医薬品の開発に携わった担当者も参画し、医薬品の合成過程に影響を与えるプロセスパラメータの検討を行う必要がある。

4) 防護レベルの設定とハード・ソフトの検討

医薬品の特性、製造設備の分析、重要工程・重要パラメータの同定などの情報に基づいて、医薬品が環境へ暴露されることによる汚染からどの程度まで、またどのようなにして保護したらよいかを検討する。

保護の為の具体的な方法は、ハード、ソフトの両面からの検討が必要でありどこまでハードで実現し、どこまで運用で実現すべきかを総合的に検討する。

I S P E / F D A ベースラインでは、医薬品に対する危険性の評価軸（パラメータ）として下記をあげている。

- ・ 医薬品の環境への暴露の程度（暴露レベル）
（一般環境下に暴露される時間と、一般環境下に存在する可能性）
- ・ 汚染物質の危険性
- ・ 汚染される工程の重要度

医薬品の環境への暴露レベルとして、以下の区分を示している。

(1) 完全暴露工程：

- ① 遠心分離機、乾燥機からの中間体ケーキや最終製品のケーキ取り出し時などが該当する。
- ② 最終製品のケーキ取り出し工程は重要工程であるので、適切に管理された環境下での作業が必要である。例えばクリーンルーム内等の作業とするか、またはシュート、バグフィルターなど密閉系環境下での運転が考えられる。
- ③ 中間体の取り出し工程は、製造工程によっては非重要工程となることもある。この場合は、3方を囲うなどの防護設備を設置する前提で、一般の環境下での運転も可能である。

(2) 間欠暴露工程：

原料の投入工程、サンプリング工程、種晶投入工程などが相当する。
この場合も重要工程の該当する場合とそうでない場合がある。

- ① 原料投入工程 : 原料が出発原料の場合や、光学異性体の混合物のように重要中間体である場合などがある。
- ② サンプリング工程 : 製造室からの異物（工程外由来汚染物質）混入防止のため、密閉環境下でのサンプリング方式が採用される。
- ③ 種晶投入工程 : 製造室からの異物（工程外由来汚染物質）混入防止のため、晶析槽の投入口の周りを囲いやアイソレー