

らである。

汚染されないように保護された物品は、基本的に閉じられた容器内（例えば滅菌缶、滅菌バック）に収納された状態で移動される。従って、容器内の空気は閉じられた状態となっている。この状態で移動して、当該物品に気流が直接にあたる状態となっても、その気流が容器内に入り込むには空気抵抗を受けることから、収納容器内が汚染する可能性はかなり低いと考えられる。

しかし、その収納容器の外表面は空中浮遊菌の沈着や、手袋などの接触による付着菌の伝播の可能性が存在している。従ってこの段階での汚染は、次の「取付け」ステップでの操作における間接的リスクとなる。これらの汚染を日常の生産行為の中で検出することは、一般的には難しい。なぜならば、微生物検体を採取する箇所面積は限られており、サンプリング箇所が、汚染を受けた場所をも包含する確率はかなり低いと思われる。また移動する物品は次の「取付け」ステップでも同様な汚染を受ける可能性があり、このステップのみでの汚染状態を把握することは、かなり技術的な困難が伴う。

（3）取付け時のリスク：

移動においては、次のモジュールの必要とする清浄度よりも一般的に低い清浄度の区域を通過する。これは、例えば HEPA カートを使用することにより、同じ清浄度の空間を担保できると考えられるが、常にそれが担保されるか否かはハードウェアに依存する。

従って、多くの場合に取付けのステップで最初に行われる操作は、移動を行った物品の害表面の清浄化であろう。このため、最初の汚染リスクは、消毒剤の管理、清拭布を使用する場合はその無菌性、そしてそれを行う作業者の無菌操作法のテクニックにある。

次のリスクは取り扱う物品で異なるが、充てん器具などでは無菌的な接続に伴うリスクがかなり大きなものである。これは作業員から発散する空中浮遊菌の沈着および作業員の手袋や作業着との接触による表面付着菌の伝播という2つの汚染リスクが関与する。このリスクは、気流を考慮して作業員と対象物品の位置関係を保つ、作業員の体から距離を保って物品を扱う、そして手袋の消毒を頻繁に行うなどにより低減が可能と思われる。

また、パーツフィーダーへのゴム栓供給の場合は、一般的には空中浮遊菌の沈着によるリスクが主体となる。これは、気流に関して作業員の位置と取扱い物品の位置を適正にたもつことでリスク低減が出来ると考えられる。なお、ゴム栓収納容器の外側に付着した菌が、ゴム栓投入時にパーツフィーダー内に落下するリスクは、移動中の汚染防止や投入前の収納容器外表面の適正な清浄化により低減できる。

C-4 凍結乾燥工程におけるパラメトリックリリースの適用

（a）要旨

無菌製剤のパラメトリックリリース（以下 P R と略）は、最終滅菌のみ認められてい

る。PRは、高度な品質システムの下で、滅菌前のバイオーバーデンの管理、滅菌工程の管理、滅菌物と非滅菌物の区分、当局の査察と申請など厳密な運用が行われている。

一方、無菌製剤の無菌試験だけでは、品質の保証ができない。無菌試験は、製造工程中に検知できない異常がロット全体に発生したかを知る意義づけになっている。無菌試験の削除は出来ない状況である。

凍結乾燥製剤の場合では、無菌の達成でなく、無菌操作が適切におこなわれたことが実証できるならば、最終製剤の無菌試験の実施を行わなくても良いと考えられる。

(注3)

現在の技術水準の観点で、凍結乾燥工程に限れば、無菌操作の維持できるパラメータの値を科学的に設定できない。しかし、ワーストケースのシュミレーションテスト（培地充填）に基づく管理値を決め、厳密に運用するならば、最終製剤の無菌試験を減らす又はなくすことは可能であると考えられる。

(b) 凍結乾燥工程の無菌に関するパラメータの解析

凍結乾燥工程（CIP/SIP、ローデング、凍結乾燥（凍結、一次乾燥、二次乾燥、復圧、打栓）、アンローデング、巻き締め）の無菌に関するパラメータを、人、コンタミ、無菌化、無菌性の確保（無菌性の確保で重要なリーク、復圧、逆流について、無菌パラメータの管理値）、製品品質の観点でリスク分析を行った。

無菌操作上のパラメータで、管理のできない部分は「人の介入する作業」であった。

グレードAで、人の作業が、製品に与える影響をシュミレーションテスト（培地充填）で確認することで、保証となる。人の介入する作業のパラメータとして、製品への距離や時間などで管理することや作業をビデオ等で録画、管理者が立ち会うなどの方法があるが、まだ検討の余地がある。コンベンショナルな製造方法においても、充填～凍結乾燥～打栓～巻き締めまで全自動で行う設備もある。この場合には、通常の作業では人の介入がないが、設備トラブルなどでグレードAに人が入る可能性もあるので、この点もシュミレーションしておく必要がある。

凍結乾燥機のコンタミによるリスクとして、洗浄不良や異物混入によるものが考えられる。洗浄水の圧力や時間の管理又はリンス液のTOC分析によりコンタミの有無を検知できる。SIPの無菌化のリスクも、温度や時間F0等のパラメータで管理できる。

凍結乾燥機の無菌性確保として、リークテスト、復圧の完全性、排水ラインからの逆流、排気系からの逆流、媒体からの漏れのリクス分析を行った。リーク量と、製品の汚染と相関がない。リーク量・リーク場所により、製品への影響を考慮し判断すべきである。例えば、グレードAからのリークであれば、製品の影響（菌の汚染）はほとんどないと考えられる。また、リークの場所が真空ポンプの近くで、真空ポンプが稼動していれば、同様に製品の汚染が少ないと想定される。製品の汚染とリーク量の相関を規定することはできないが、リーク量の管理値を決め、定期的に管理・モニタリングすることは可能である。事前に問題の発生するような場合も想定して、必要に応

じてシュミレーションテストを行い、逸脱の手順書を定めておけば、リーク量と場所により製品の汚染はない場合には、製品を出荷することは可能と考える。

PDA 発行の Leak Testing of Dryers (Technical Monograph)には、リーク許容値 (acceptable leak rate) として $2 \times 10^{-2} \text{mbar} \cdot \text{liter/sec}$ が記載されている。またヒアリングによると一般的に多くの企業の凍結乾燥機の許容リーク量は、5-20 Lusec ということである。この値が直接無菌保持とは相関しないが、この値を目標にリーク量を管理していけば、凍結乾燥工程の無菌保持ができると推定される。

また、リーク口から進入した微粒子（生菌）は、真空下では空気による浮力がないため直ちに落下する。従って、微粒子（生菌）が半打栓した容器に直接進入する確率は極めて少ない。むしろ、凍結乾燥庫内に落下した微粒子（生菌）を凍結乾燥終了時に庫内を大気圧に復圧する時に巻き上がらないように、復圧流量を制御することが大切である。復圧流量（時間）管理は、パラメータとして管理可能である。また既存のコンベンショナルなシステムで作業者が手動バルブ操作で復圧しているシステムについても軽微な改造で復圧流量の制御が可能である。

逆流については、真空ポンプラインからの逆流とドレンラインからの逆流が想定される。真空ポンプラインからの低分子オイルの逆流は、一回の生産で直ちに乾燥庫内まで低分子オイルが逆流するとは考えられない。既存のコンベンショナルなシステムでも毎回アイスコンデンサーを融氷する事により真空ポンプラインの低分子オイルは洗

浄され乾燥庫までは到達しないと考えられる。また、凍結乾燥機に使用されるゴムパッキンや真空グリスなどは真空中でのガスコンタミネーションの確認試験を行ってから採用する必要がある。棚板やフレキシブルチューブからの媒体の漏れ等は、微小の場合リーク試験では発見できない、凍結乾燥された製品を再溶解した時点で製品が白濁し発見する事が出来る。製品の抜き取り検査として再溶解での濁度確認は必要であろう。ドレンラインからの逆流は排水時において、容器内が排出水により陰圧とならない様に管理する事で汚染のリスクを少なくする事が可能である。ドレンバルブのシール性はリーク量で判定が可能である。

製品品質のリスク分析からは、復圧、熱媒・冷媒漏れ、打栓の不良などが考えられたが、検知可能なパラメータで管理が可能である。以上より、凍結乾燥工程に限れば、無菌に関するパラメータを管理することが可能である。逸脱などの発生しない場合には（人のインターベンションが発生しない）、最終製剤の無菌試験を減らす、又はなくすることが可能と推定される。

（c）逸脱が発生した場合

凍結乾燥工程は、パラメータ管理値と無菌の相関性を求められないものの、シュミレーションテスト（培地充填）にもとづく管理値により、無菌管理することが可能である。もし、何らかのトラブルがあった場合には、汚染のあった範囲を特定し、その部分を排除すれば、出荷できる。その場合の厳密な品質システムの運用と汚染のあった範囲を適切に特定する方法が必要である。この場合、EU-GMP Annex 1 では重要なインターベンションがあった場合には無菌試

験のサンプルを採取することになっており
(注4)、パラメトリックリリースでなく、
無菌試験を追加したのち、出荷することも
ありえる。

(注3)

PIC/S Recommendation on guidance on
parametric release の 7.PsrtII (最終滅菌
の無菌製剤以外) Reduction or
elimination of other finished product
testing for parametric release の 7.1.2
The results of a comprehensive set of
in-process tests and controls may
constitute sufficient grounds for batch
release and provide greater assurance of
the finished product meeting certain
criteria in the specification without
the tests being repeated on a sample of
the finished product. と記載してある。
出荷の根拠となるような十分な管理により、
最終製品の無菌試験を減らす事が出来ると思
われる。

(注4)

EU-GMP Annex 1 Quality Control 93.
Samples taken for sterility testing
should be representative of the whole of
the batch, but should in particular
include samples taken from parts of the
batch considered to be most at risk of
contamination, e.g.

for products which have been filled
aseptically, samples should include
containers filled at the beginning and
end of the batch and after any
significant intervention.

重要なインターベンションの後には無菌試
験用のサンプルを取ることが記載されてあ

る。最終の製剤の無菌試験を省略している
場合でも、無菌試験の追加を行って、品質
の保証を行うことになるだろうか。

D. 考察

以下に4つのシステム毎の議論の結果およ
び考察を示す。

重要区域への空気供給システム：重要区域
に無菌空気を供給するシステム(H E P A)
は、実際に必要であろう微粒子の捕集能力
よりも大きな能力を持っている。しかし、
それが作り出す環境のモニタリングには限
界があるため、無菌性の直接評価は困難で
あるが、構成要素の間接的評価の組み合わ
せが可能と思われる。

製造環境システム：製造工程における無菌
性の確保は、作業環境の管理と作業員の管
理の二点が重要管理ポイントである。作
業環境の管理においては製品の無菌性を直
接支配するコアエリアの概念が必要になる。
また、最大汚染源である作業員に関しては、
更衣を含めた作業員のコアエリアへのアク
セスや動作をS O Pで定める必要がある。
ただし、作業員の行動結果の保証、検証を
どう行なうかが課題である。

移送システム：コンベンショナルな無菌操
作法の工程において、滅菌取り出し→移送
→取り付けというパターン化された操作が
必要であるが、これらに必ず作業員の介在
が伴う。これらの無菌操作はハードの構
成によって異なり支配される。作業者の
詳細な行動様式と操作の妥当性が必要であ
る。作業者の行動が予め設定された(無
菌の維持が可能な)範囲に収まっているこ
とを担保し、これを評価する方法が存在す
れば無菌保証につながる。

凍結乾燥システム：ここでは、自動化された入出庫システムを持つ凍結乾燥システムでのリスクを検討した。手動による入出庫作業のリスクは、製造システムの検討、移送システムの検討と同様だからである。凍結乾燥システムにおける一連の工程の内、真空時のリーク、復圧時の微生物の巻き上げ、逆流によるシステムの汚染に絞られる。汚染リスクの支配的要因である操作条件を管理することは可能であり操作の確実性を示す間接的評価の確立は可能と判断される。

E．結論

初年度の研究により、無菌操作法における無菌製剤製造のPRを可能にする（物理

的に測定可能な量で、当該製品の無菌性保証レベルと比例するか、もしくは明確な相関関係にあり、製造されるロット単位で得られる）パラメータの抽出には限界がある。特に最大の菌汚染源の作業員の行動と結果の評価は、非常に困難である。従って、今後、新しい評価方法の検討が必要と考えられる。

F．研究発表

本年度なし

G．知的所有権の取得状況

1．特許取得：なし

2．実用新案登録：なし

その他：なし

添付資料

表 1.初年度の会合実施日時場所および検討・活動内容

協力研究者会議	日時・開催場所	検討・実施内容
第1回	('06.09.26) (パシフィコ横浜)	・当該研究の遂行方針確認 ・PR の考え方について(佐々木先生) ・各協力研究者よりの話題提供
第2回	('06.10.26) (新梅田研修センター)	・「ろ過滅菌システムの PR、ディスカッション」(上久木田氏、曲田氏) ・「無菌操作とアイソレーター、ディスカッション」(小久保氏、川崎氏) ・詳細検討の分担を決定
第3回	('06.11.22) (パシフィコ横浜)	・無菌操作法のポイントについて各分担にて検討(簡易リスク分析手法にて実施。FMEA)
第4回	('06.12.18) (新梅田研修センター)	・第3回実施(無菌操作法のポイント)の継続(かなりポイントを絞った議論実施)
第5回	('07.01.17) (パシフィコ横浜)	・第4回実施(無菌操作法のポイント)の継続 ・収束に向けてのフリーディスカッション ・各分担のとりまとめ と各個人の収束に向けての意見を後日提出することで、最終の協力研究者会議とした。

表2:直接支援区域、重要区域、コアエリアに適用される設備や運用の基準(検討中)

	直接支援区域 (Grade B)	重要区域 (Grade A)	コアエリア
気流	乱流 その他の支援区域からの流入を認めない	一方向流 直接支援区域からの流入を認めない	一方向流 コアエリア以外からの流入を認めない
下位 Grade との境界	・部屋壁	・カステン(ラミネートケースの場合) ・筐体(アイソレーターの場合)	・概念のみ ・目印(見切り線等) ・カステン
オペレーターの介在 ¹⁾	・許容	・可能な限り排除	・許容しない ²⁾
消毒・除染	・追って検討	・追って検討	・追って検討
モニタリング	・追って検討	・追って検討	・追って検討

1):アイソレーターにおけるグローブ操作を除く。

2):やむを得ない場合は、オペレーター介在時に同時に存在した製品は、ラインから取り除く等の対応を取る。

工程	要求項目 (機能)	機能分解 (詳細)	部位	逸脱内容・原因	影響	リスク初期評価					重要パラメータ	リスク検知 制御・計測機能	備考	
						重要度 (S)	可能性 (P)	検出性 (D)			PRN			
						0 or 1	1～4	リアルタイム /定期	直接 間接	評価				
重要区域 Grade A への空気供給	清浄空気の供給	ラミネーターフロア装置	HEPAフィルターでの菌増殖	清浄度低下 微生物混入	1	2	リアル	直接	1	2	HEPAフィルターへ供給される空気の質	HEPAフィルターへの供給される空気の温度の管理	HEPAフィルターの通過エアの相対湿度を60%以下に管理できればP=1とすることが出来る？	
			HEPAフィルターのリーク・メディアの破損・取付状態の不備	清浄度低下 微生物混入	1	2	リアル 定期	間接 直接	2	4	HEPAフィルターの完全性	定期的リーク試験の実施 測定口設置 浮遊微粒子数測定 パーティクルカウンター設置 浮遊菌測定		
		一方向気流の確保	ラミネーターフロア装置	HEPAフィルターの部分的な閉塞	系内の乱流発生	1	1	リアル 定期	間接 直接	2	2	スクリーンの通過風速 & 均一性	定期的風速測定の実施 製造作業部における気流確認(スモークテスト)の実施 浮遊微粒子数測定 パーティクルカウンター設置 浮遊菌測定	大きな地盤があった場合などは、取付枠でのリークで、P>3の可能性もあり
				HEPAフィルターのリーク	系内の乱流発生	1	2	リアル 定期	間接 直接	2	4	スクリーンの通過風速 & 均一性	定期的風速測定の実施 製造作業部における気流確認(スモークテスト)の実施 浮遊微粒子数測定 パーティクルカウンター設置 浮遊菌測定	
	無菌性の維持			ファンの風量低下	系内の乱流発生	1	1	リアル 定期	直接 間接	1	1	スクリーンの通過風速 & 均一性	ファンの電流値確認 定期的風速測定 定期的風速測定の実施	
				スクリーンの破損	系内の乱流発生	1	1	リアル 定期	間接 直接	2	2	スクリーンの通過風速 & 均一性	定期的風速測定の実施 装置(スクリーンの)の目視確認 製造作業部における気流確認(スモークテスト)の実施 浮遊微粒子数測定 パーティクルカウンター設置 浮遊菌測定	
		隣接区域からの汚染空気混入防止	ラミネーターフロア装置	ファンの風量低下	清浄度低下 微生物混入	1	1	リアル	直接	1	1	風速	ファンの電流値確認 浮遊微粒子数測定 パーティクルカウンター設置 浮遊菌測定	
				開口部の乱流	清浄度低下 微生物混入	1	2	定期	間接	4	4	風速	開口部における気流確認(スモークテスト)の実施 浮遊微粒子数測定 パーティクルカウンター設置 浮遊菌測定	
	アイソレーター			圧力制御の不具合	清浄度低下 微生物混入	1	1	リアル	直接	1	1	圧力	圧力モニタリング 警報設置 浮遊微粒子数測定 パーティクルカウンター設置 浮遊菌測定	
				グローブやハーフスーツの破損	清浄度低下 微生物混入	1	2	リアル	直接	1	2	圧力	圧力モニタリング 警報設置 ... 検出可能？ 浮遊微粒子数測定 パーティクルカウンター設置 浮遊菌測定	
		系内の消毒・除染・滅菌	アイソレーター RABS ラミネーターフロアブース	介入後の消毒・殺菌不良 除染失敗	除染不良	1	2	定期	間接	4	8	曝露時間 曝露温度 系内圧力	工程内各ステップの歩進時間、過酸化水素水の消費量など	

【重要度】無菌が損なわれるかどうかで0 or 1J. 【可能性】小:1, 中:2, 大:3, 危険:4. 【検出性】リアル:1, 定期:2, 直接:1, 間接:2

工程	要求項目 (機能)	機能分解 (詳細)	部位	逸脱内容・原因	影響	重要パラメータ	リスク(逸脱を誘引する項目) 制御・計測機能	備考
無菌操作	作業環境	清掃／消毒	消毒剤	消毒剤の効果不十分による菌汚染	菌汚染	消毒剤の効果	消毒剤のバリデーション、環境PQ、定常環境モニタリング	
				消毒剤の使用法による不備(耐性菌)	菌汚染	使用消毒剤	消毒剤のバリデーション、環境PQ、定常環境モニタリング	
			清掃	清掃頻度の不備による菌汚染	菌汚染	清掃頻度	環境PQ、定常環境モニタリング	
				清掃方法の不備による菌汚染	菌汚染	清掃手順	環境PQ、定常環境モニタリング	
	更衣	無菌衣／保護具の機能	無菌衣／保護具	設計の不備に起因する菌汚染	菌汚染	材質(繊維種、ファスナー等)デザイン	無菌衣導入時のバリデーション(リスクアセスメント、浮遊微粒子の発生、作業性、作業者の発汗)	無菌衣／保護具の設計の不備に基づく、作業者の菌汚染
						使用回数(洗濯・滅菌)	洗濯／滅菌回数のトラッキング 作業者表面菌のモニタリング	品質の劣化に基づく、作業者からの菌汚染
		更衣システム	無菌衣／保護具	更衣手順の不備による、菌汚染	菌汚染	更衣手順更衣室のエリアわけ	設計者のデザインレビュー(リスクアセスメント) 作業環境の適格性の確認(PQ)	不適切な更衣室の設計に基づく作業者の汚染
						作業者表面菌のモニタリング 環境菌のモニタリング		
						更衣手順更衣方式(Overgowning/Changing,.)	更衣システムの設計時の評価(リスクアセスメント) 作業者表面菌のモニタリング	更衣方式と無菌衣／保護具デザインのミスマッチに基づく作業者の菌汚染(作業者の私服(含む絡髪)からの菌汚染、過度の密着みによる発汗、)
						更衣手順更衣方式(Overgowning/Changing,.)	更衣システムの設計時の評価(リスクアセスメント) 作業者表面菌のモニタリング	
				更衣室の管理不十分に基づく作業者の菌汚染	菌汚染	更衣手順更衣方式(Overgowning/Changing,.)	更衣システム設計時の評価(リスクアセスメント) 作業者表面菌のモニタリング	不適切な手順(設計)による作業者の菌汚染
						更衣室の清掃／消毒方法(消毒剤の効果)	消毒剤の効果確認(バリデーション) 環境菌のモニタリング	消毒剤の効果不足 耐性菌の発生
						更衣室の清掃／消毒方法(清掃手順)	環境菌のモニタリング	清掃手順の不備
						更衣室の清掃／消毒頻度	環境菌のモニタリング	菌汚染の変化 手動変動
				無菌衣及び保護具の管理不十分に基づく作業者の菌汚染	菌汚染	保管場所	更衣システムの設計時の評価(リスクアセスメント) 作業者表面菌のモニタリング 保管備品表面菌のモニタリング	無菌衣／保護具保管場所の不備による汚染
						有効期限	有効期限管理 作業者表面菌のモニタリング 保管備品表面菌のモニタリング	保管中の無菌衣／保護具の汚染に伴う作業者の菌汚染
				経験不足による、菌汚染に関連する作業ミス	菌汚染	経験年数	経験年数 過去の培地充填実績 過去の作業者表面菌モニタリング実績	作業者の経験に基づく菌汚染確率の変動
						健康 作業時間	作業時間管理 健康チェック	作業者の体調に基づく菌汚染確率の変動
		消毒	無菌室	消毒剤管理不備による菌汚染	菌汚染	保管方法	無菌室保管備品のバリデーション(リスクアセスメント) 消毒剤の生菌数モニタリング 有効期限管理 消毒剤の生菌数モニタリング	手指消毒用消毒剤に起因する作業者の菌汚染
						消毒剤の効果不十分による菌汚染	消毒剤の効果確認(バリデーション) 環境菌、作業者表面菌モニタリング結果	不適切な消毒剤の使用 耐性菌の発生による汚染
				手指消毒方法	菌汚染	消毒頻度	SOPでの規定(記録は?) 作業者表面菌モニタリング	作業者の手指消毒に起因する、作業者の汚染、管理が難しい
						消毒方法	SOPでの規定(記録は?) 作業者表面菌モニタリング	
	作業手順	定常作業	Grade A	Grade A内における定常作業	菌汚染	作業位置 作業時間 作業方法 作業人数 作業回数	リスクアセスメント、培地充填、気流ステディー 作業者表面菌モニタリング 環境菌モニタリング 記録書	詳細手順の標準化と気流ステディー、培地充填などで、一般的な危険性の評価は可能。 個別事象の評価は難しい
				Grade A内における非常作業(あらかじめ想定されているもの)	菌汚染	作業位置 作業時間 作業方法 作業人数 作業回数	リスクアセスメント、培地充填、気流ステディー 作業者表面菌モニタリング 環境菌モニタリング 記録書	
		非常作業	Grade A	Grade A内における非常作業(あらかじめ想定されていないもの)	菌汚染	作業位置 作業時間 作業方法 作業人数 作業回数	リスクアセスメント 作業者表面菌モニタリング 環境菌モニタリング 使用治具の生菌数調査 記録書	事前評価が行えないため、一般的な危険性の評価も難しい。 個別の事象に際しても評価は難しい。 詳細手順がないため、事後の評価も難しい
				Grade A内における非常作業(あらかじめ想定されていないもの)	菌汚染	作業位置 作業時間 作業方法 作業人数 作業回数	リスクアセスメント 作業者表面菌モニタリング 環境菌モニタリング 使用治具の生菌数調査 記録書	

定常作業: 日々の生産で必ず発生するGrade A内の作業
非常作業(想定されているもの): 定常ではないが、事前に想定される作業で、手順もあり、培地充填、気流ステディーなどで評価可能なもの
非常作業(あらかじめ想定されていないもの): 突発的な事象への対応など、事前に想定されていない作業

重要性: 3-製品の菌汚染に直接つながる
2-製品の菌汚染を起こす可能性が高い
1-製品の菌汚染には必ずしも結びつかない
可能性: 3-かなりの確率で発生することが予想される。
2-発生するかもしれない
1-ほとんど考えられない

リアルタイム: 発生時点で直ちに結果が得られる
定: 調査対象が全数ではないまたは全数でもその場では評価が得られない

直: 評価したい項目を直接評価できる
間: 評価したい項目を間接的に評価する。

まとめ
・製品に対する菌の汚染を直接評価することはできない
・作業によって発生する菌汚染は人(またはその保護具)を介するものであり、結果的には作業内容・方法が結果を左右する
・作業の影響を評価するパラメータは選定できるが、その評価に関しては作業環境、製造方法などによる影響が大きいため、絶対的(共通の)評価方法の確立は難しい
・作業者表面菌のモニタリングは、作業の影響を評価するための数少ない定量値となるが、サンプリング場所、頻度、タイミングを適切に設定しないと有用なデータは得られない。

分担研究報告書

ヒトの介在しない無菌製造技術の無菌性評価に関する研究

分担研究者

小久保護

澁谷工業株式会社微生物制御技術部長

研究要旨：平成 18 年度に 3 回の班会議を開催し、国内で使用されている無菌医薬品製造用のアイソレータの運転状況についてアンケートを実施し、結果の分析を行った。アンケートは 2006 年 12 月上旬に 113 社に対して発送し、89 社から回答が得られた。回答を分析した結果、装置としてのアイソレータは無菌操作の指針に照らしても概ね適正に管理されていると考えられるが、日常管理というソフト面では必ずしも十分とはいえないと判断された。パラメトリックリリースや無菌試験のスキップを論じる場合、特にグローブに対する予防保全計画は前提条件として考えなければならない項目のひとつであろう。

協力研究者：

1) ヒトの介在しない無菌製造技術の無菌性評価に関する研究，研究班員

石原 義光	（財団法人 化学及血清療法研究所）
上野 誠二	（中外製薬株式会社）
片山 博仁	（アステラス製薬株式会社）
川崎 康司	（株式会社エアレックス）
佐々木 裕子	（国立感染症研究所）
鈴木 正彦	（第一三共株式会社）
須藤 浩孝	（アステラス製薬株式会社）
出口 統也	（澁谷工業株式会社）
山西 弘記	（財）阪大微生物病研究会

A. 研究目的

非経口的に投与する注射薬などでは製剤の無菌性が求められる。こうした医薬品の多くはオートクレーブなどによって最終滅菌を行うことで無菌性を担保している。しかし、生物製剤など熱に不安定な製剤ではオートクレーブなどによる最終滅菌ができない。こうした無菌医薬品を製造する場合は容器や充填液/粉末を個々に滅菌し、重要区域において無菌組立てを行わなければならない。これらの医薬品容器や充填液/粉末

は、加熱滅菌や無菌ろ過によって比較的容易に無菌化することができるが、最も問題となるのは作業に携わる作業員からの汚染であるといわれている。このため、重要区域に作業員が直接介入しない方法で医薬品を製造すれば、より無菌性の高い医薬品を製造することができる。

無菌医薬品製造設備において、ヒトが直接重要区域に立ち入ることなく製造作業を行うことのできる設備としては、完全に自動化された設備、ブローフィルシールやア

イソレータ技術を採用したものがあげられる。

本研究ではこのうちアイソレータを採用した設備によって製造される無菌医薬品の無菌性に関する評価研究を行い、パラメトリックリリースの適用の可能性を追求する。さらに、PAT 技術や最新技術の導入について研究を行うことにより、より高度な無菌医薬品の安定製造ができるプロセスを検討する。

B. 研究方法

実際にアイソレータを使用している医薬品製造業者及びアイソレータを製造販売している業者から協力研究者を募り、研究班を組織した。研究の詳細については班会議を開催して検討した。

班会議は平成 18 年度に 3 回開催し、各年度毎の計画概要を纏めた。研究概要は以下の通り。

平成 18 年度

- ① 現在のアイソレータ設備の把握
- ② アイソレータ技術に期待するもの
- ③ アイソレータ導入を妨げる要因

平成 19 年度

- ④ アイソレータ設備の問題点の把握
- ⑤ パラメトリックリリースへの要件
 - ・アイソレータ
 - ・製造設備

平成 20 年度

- ⑥ パラメトリックリリースへの要件
- ⑦ 採用可能な新規技術

この研究計画に基づいて、平成 18 年度は国内の医薬品製造業者に対してアイソレータに関するアンケート調査を行った。

C. 研究経過

平成 18 年度：現状でのアイソレータの運転状況を把握するためのアンケートの項目について班会議で検討作業を行い、37 項目の質問を決定した。更にアンケート先を選定するために医薬工業協議会及び日本製薬工業協会に依頼して参加している製薬企業の連絡先を入手した。

アンケートは 2006 年 12 月上旬に 113 社に対して発送し、89 社から回答を得た。得られた回答から、現在日本ではアイソレータを採用している無菌医薬品製造ラインは 17 ラインあることが分かった。班会議ではこの 17 ラインについて分析を行い、運転状況を纏め上げた。また、アイソレータを採用していない企業からのアンケートから、アイソレータの導入を妨げている要因についても集計・分析を行った。

D. 考察

日本におけるアイソレータの運転状況が明らかになった。わが国でアイソレータシステムを採用した無菌医薬品の製造設備は 1995 年に初めて納入され、現在まで 17 ラインが稼動しているが、13 ラインは 2000 年以降に導入されたものであった。全世界的に見た場合、ほとんどが液剤の充填に使用されているが、国内では粉末の充填：液体の充填：その他がほぼ 1:1:1 の割合であった。アイソレータの構造については全回答がリジッドウォールタイプで、過酸化水素蒸気を除染剤として使用していた。但し、除染の強度については日米欧いずれのガイドラインでも 6 ログ減少を容認、推奨しているにもかかわらず、オーバーキルを採用

しているラインが9ラインもあった。

アイソレータ内部の差圧は15Paと20Paで運転しているものがそれぞれ1ラインあったが、その他については25Pa以上の差圧を有していた。

連続的な開口部について、日本の指針では“汚染を防ぐことができる構造”が必要であるとしているが、何らかの対応措置を講じていないものが7ラインあった。

アイソレータのウイークポイントであると指摘されるグローブの管理について、交換頻度を定めていないものが17ライン中12ラインと大半を占め、完全性に関しても客観的な方法を採用しているラインは5ラインのみであり、ほとんどが外観検査となっていた。また、外観検査頻度についても週1回といった回答が多く、グローブのピンホールなどによるリスクを重要視していない傾向が観察された。

アイソレータ内部の微生物学的モニタリングに関しては全く実施していないラインが1ラインあった他は、何らかのモニタリングを実施していた。モニタリングの方法として最も多かったのは空中浮遊菌の測定で、ほとんどのラインではスワブも併用していた。微粒子測定は17ライン中16ラインで実施しており、そのうち11ラインが連続的なモニタリングを実施していた。

アイソレータを導入していない企業へのアンケートで導入しない理由についての質問では、コスト高、一般的でない、バリデーションに対する不安、作業性及び維持管理が主な理由としてあげられていた。また、アイソレータに期待することとしては圧倒的に無菌性レベルの向上が上げられており、次いで日常管理の省略であった。

E. 結論

ハードとしてのアイソレータは無菌操作の指針に照らしても概ね適正に管理されていると考えられるが、日常管理という面では必ずしも十分とはいえない。パラメトリックリリースや無菌試験のスキップを論じる場合、グローブに対する予防保全計画は前提条件として考えなければならない項目のひとつであろう。

F. 研究発表

なし。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

課題番号	H18-医薬-一般-006
氏名	棚元憲一

著者（発表者）氏名 論文タイトル名 発表誌名 巻号，ページ，出版年

論文発表

1. 棚元憲一 第十五改正日本薬局方－生物試験法－ 医薬品研究 Vol. 37, 846-857, 2006
2. Muroi M. and Tanamoto K. Structural regions of MD-2 that determine the agonist-antagonist activity of lipid IVa. J. Biol. Chem. 281, 5484-5491, 2006
3. Igarashi A., Ohtsu S., Muroi M. and Tanamoto K. Effects of possible endocrine disrupting chemicals on bacterial component-induced activation of NF- κ B. Biol. Pharm. Bull. 29, 2120-2122, 2006
4. 山口進康, 那須正夫 蛍光染色による細菌の可視化と迅速・高精度検出 日本細菌学雑誌 61, 251-260, 2006