

<評価のまとめ>

以上より、凍結乾燥工程に限れば、逸脱時対応も含めた作業者の関与が発生しない場合は、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手法（防護性能の担保）の確立は可能と判断される。

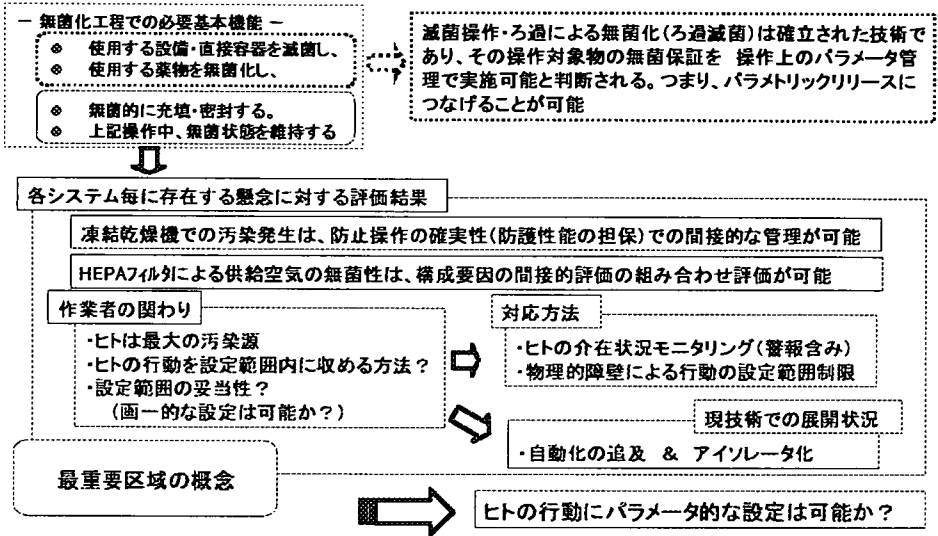


図4. 現状無菌操作法の評価結果

(5) 現状無菌操作法の評価のまとめ

以上の評価結果取りまとめを図4に示す。これらの現状無菌操作法の評価は各無菌製造工程におけるリスク評価を実施した結果とも言える。つまり、管理された無菌医薬品の製造において、製造工程・製造技術の無菌性評価にリスクマネジメント手法を導入する

場合の大きな前提であるハザードとなり得る要因、システムおよびその対象は、新しい管理区域概念である『最重要区域』の成立性に特定・絞り込めたとと言える。また、この成立性を制御する要因としてソフト中心対応からハード中心対応の確実性を評価することが無菌操作方法におけるリスクマネジメントと言える。以上の概念を図5に示した。

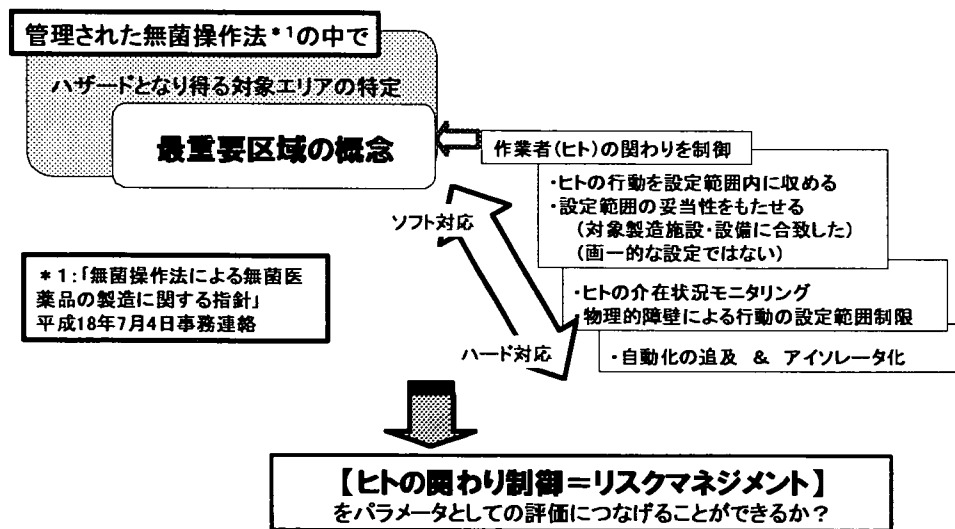


図5. 無菌操作法に対するリスク評価結果の概念

つまり、コンベンショナルな無菌操作法はソフト中心対応にて、自動化やアイソレータ導入はハード中心対応にて、この『最重要区域』を成立させているだけであり、無菌性の評価軸は変わらないものと言える。

2. 最重要区域の概念

最重要区域の概念を以下のように定義している。

『製造環境に暴露された薬物と直接接触する一次容器面、薬物及びそれらと直接接触する機器表面に対して直接気流によって汚染を及ぼす可能性のある区域。本区域は固定のエリアではなく、作業によって移動するものである。また、この最重要区域は構成設備、作業によって影響されるもので画一的に決められるものではなく、各作業特性に応じて適切に決定される必要がある。』

このため、『最重要区域』はHEPAフィルタによってろ過された無菌空気の流れによって無菌環境が担保されている必要がある。つまり適切な気流の確保と汚染の排除方法が図られていることと、作業者の『最重要区域』への介在が管理されている必要がある。

ところが、図5、図6に示すように、この『最重要区域』を実際の製造工程への適合を検討してみると、最重要区域そのものが以下のような特徴を有することが分かる。

- ・ 『最重要区域』は固定されたエリアではなく、作業によって移動する。
- ・ 『最重要区域』は構成設備、作業によって様々な形態を有する。
- ・ その形態は HEPA フィルタによる連続気流によって防御されるもの、密閉容器に

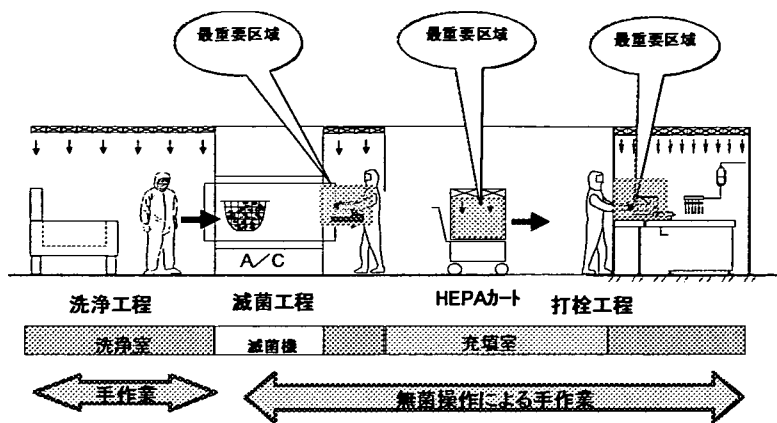


図6. 最重要区域の適合 (ゴム栓洗浄滅菌工程(小容量の例))

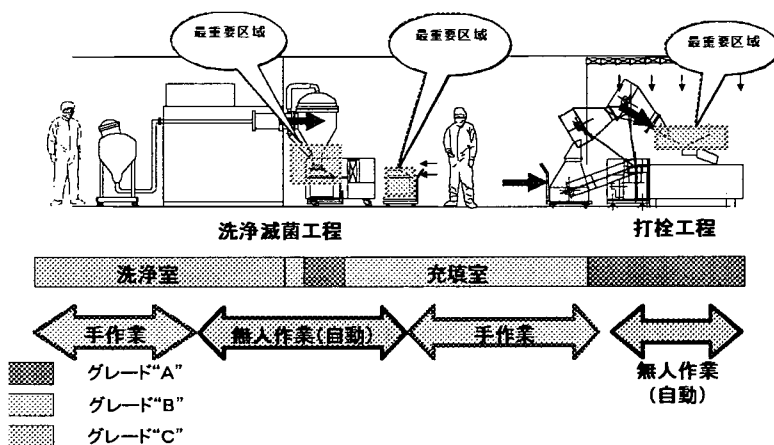


図7. 最重要区域の適合 (ゴム栓洗浄滅菌工程(大容量の例))

よって防御されるもの等さまざまな防御形態に分類される。

- ・ この防御形態の分類には、アイソレータ方式、自動化方式、コンベンショナル方式等があるが、基本的考えは同じである。
- ・ さらに、『最重要区域』での作業は、その保有する防御形態によって影響され、『最重要区域』を成立させる作業制限が存在する。

このような特徴を整理、評価することが、無菌操作法に対する、合理的な根拠を持たせた普遍的な品質保証技術につながることを示唆している。

C-3 本年度研究成果

1. 本研究のスタンス(客観的評価方法の必要性)

無菌性が損なわれるリスクの従来の分析方法は、製造工程の実際の状態(ハード面およびソフト面)の内容を解析し、どの部分が大きい汚染リスクをもっているかを評価するものである。そのため、様々なリスク分析法が提案されているが、それらに共通する視点は、汚染を起こす最大因子を特定して、それに対するリスクの低減をはかろうとするものである。しかし、ある一つの工程に注目しても、汚染を生じさせる可能性を持つ要因は多数存在する。さらにそれら要因の一つ一つが製品に微生物汚染を生起可能性は、その確率を直接求めることは、極めて困難である。さらに、様々な工程や施設の比較を行う場合は、相互の無菌性が損なわれるリスクの比較が極めて困難となる。

つまり、現在提案されているリスク分析は、対象とする工程についてそのハードウェアの内容まで考慮した「主観的」判断に基づいて細かく分析しているものが殆どであり、このような分析は、その分析対象となった製造工程にとっては極めて具体性を持った提言となり、実際のアクションに結びつくもので

あるが、具体的なるが故に、導き出される結論に普遍性を欠くことが避けられない。

「無菌性が損なわれるリスクの評価」手法に客観性が具備されれば、「行政／製造業者」、「無菌医薬品の製造の委託側／受託側」、等の関係者間の技術的合意は容易になることが推察される。例えば、承認申請や変更管理において、無菌性を保証する上で重要なバリデーション項目設定に際して、考えの行き違いや、非効率な議論を避けられることが出来ると期待される。

客観性が確保されることは、とりも直さず論理的あるいは系統的評価が可能になることも意味し、異なった製造方法・施設間の相互評価が可能にするものであり、新技術の開発・評価に役立つと考えられる。

今回開発した SA 状態分析手法は、このような客観性をもった評価(リスク分析)の確立との目標に向かって開発された手法である。

この考え方を表1に示す。

表1、Sterile/Aseptic状態分析の位置付け

区分	Sterile/Aseptic Status Analysis	Risk Analysis for Sterility in Aseptic Processing
解析対象	薬剤接触環境の無菌性状態の遷移解析	製造ラインでの微生物の侵入リスク評価
解析の方向性	論理的/戦略的リスク	実際の/戦術的リスク
主たる利用者	行政当局／製造販売業	行政当局／GMP部門
目的	製造様式のリスク評価(製造方法／工程)	製造作業の完全性のリスク評価(ハード／ソフト)
評価時点	承認申請時／一変時、新技術の評価時	自己点検、自己監査、GMP適合性調査

無菌医薬品の無菌性評価は、論理的と実際のの両方の側面からの評価が必要である。

2. SA 空間の概念提案

昨年度は医薬品の無菌性に直接的な影響を与える「最重要区域」という概念を提示し、製造工程・製造技術の無菌性評価を行うための対象システムは、新しい管理区域概念である『最重要区域』の成立性に特定・絞り込んだ。

今年度の研究は、「最重要区域」という概念検討から始め、その後の議論を経て、SA 区域は「Sterile/Aseptic」の何れか状態が必要条件であるという結論が導き出された。この概念は無菌製品全体に対して普遍化が可能と考えている。

なお、「最重要区域」概念の普遍化を行ったため、タンク、配管、アンプルあるいはバイアルの内部をも、その「最重要区域」の概念範囲に組み入れることとなった。そのため、タンク内や配管内を「区域」という用語を適用するのは不適切であり、この用語を「区域」から「空間」という名称に改め、「最重要空間」(SA 空間あるいは Sterile/Aseptic Space)と定義することも検討中である。

SA 空間は無菌の製品／中間体や対象とする無菌の器物(例えばゴム栓)を直接に取巻く環境である。あるSA空間に存在する無菌(sterile)の物質(製品／中間体／その他)の無菌性(sterile/aseptic)の状態は、そのSA空間の無菌性レベルに依存すると考えられる。

従って、評価対象は SA 空間の無菌性レベルであり、この SA 空間は如何なる要素で構成されるかを検討する必要がある。また、「無菌性レベル」の定義も明確にする必要がある。

(1)SA空間の構成要素

SA 空間の構成要素の検討は、無菌製品の製造過程および最終製品に至るまでの、「無菌」の物品を取巻く環境の内容を検討した結果、SA 空間は最大でも以下の3つの要素から構成されることが明らかとなった。この構成要素概念を図8に示す。

①SA 空間を限る境界面の微生物学的状態
この要素を「SA 境界面」と称す。SA 境界面の持つ機能は、SA 空間とその外側の環境との間に存在し、SA 空間の独立性を保持することである。SA 空間の事例として、アイソレータハードウォールの内側部分、密閉されたアンプル容器の内側、密封されたタンクの内面あるいは配管の内面も SA 境界面に該当する。また、物理的な障壁が存在しない場合も考えられ、HEPA フィルターよりの一方向

☆全ての無菌製品の微生物学的状態はSA空間の3つの要素で決定される。
但し、幾つかの要素が存在しない場合もある。

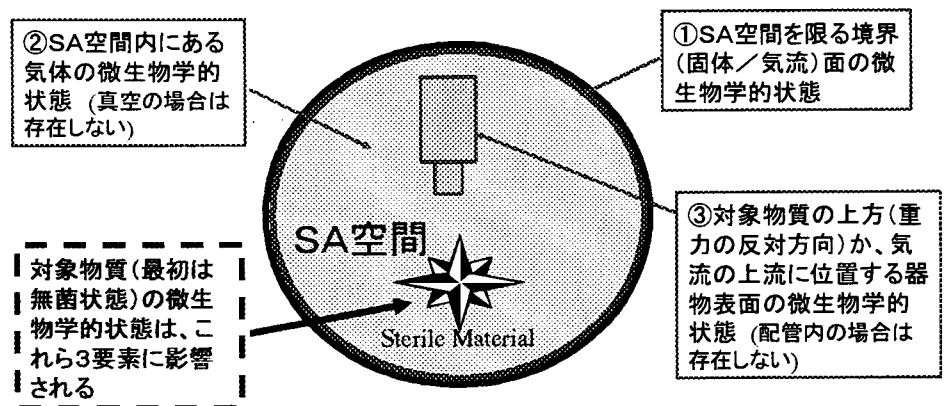


図8. SA空間の状態評価 (Sterile/Aseptic状態評価の3要素)

気流が確保されている状態は一方向気流自体を空力学的障壁とみなすことが出来る。

② SA 空間内の気体の微生物学的状態

この要素を「SA 空間内気体」と称する。SA 空間内気体は、静止状態にある場合と気流を持つ場合の2つの状態が考えられる。気流を持つ場合は、一方向気流(ラミナーフローを含む)と、乱流の場合が想定される。SA 空間内が一方向気流の事例は、HEPAフィルタから送風されているブースなどが挙げられ、SA 空間内気体が静止状態にある事例は、タンク内で陽圧保持されている状態や、配管内の空間などが挙げられる。

特殊な場合にはなるが、凍結乾燥工程のように気体そのものが存在しない場合も存在する。凍結乾燥の場合は、工程(ステップ)の範囲をどのように区切るかによって、SA 空間のあり方が異なる。凍結乾燥工程全体を SA 空間の考慮対象工程と捉えた場合は、SA 空間内気体は、静止状態 ⇒ 対流による気流の発生 ⇒ 減圧操作による気流の発生 ⇒ 気体の存在しない状態 ⇒ 復圧時の気流発生と様々な状態が想定される。

③ SA 空間内固体表面の微生物学的状態

概念的には HEPA フィルタを持つブースで充填を行う場合の充填容器にあたる気流の上流にあたる固体表面(例えば充填ヘッド部分)である。この表面に付着した微生物が気流により充填容器内に侵入する可能性がある。なお、凍結乾燥の真空中では、重力の加わる反対方向にある固体表面が対象となる。

SA 空間内にある無菌の物品の無菌性レベルは、この最大三つの要素の何れかの最も低い無菌性レベルになると考えられる。ただ

し、SA 空間に存在している「無菌」の医薬品を当該空間の評価要素に加えるか否かについては、今年度の議論での結論に達していない。前工程で無菌性レベルが下がった物品を、次工程の極めて無菌性の高い SA 空間に置いた場合、その SA 空間の無菌性レベルはその中に置かれた物品のレベルに一致する。「無菌」の物品の状態遷移を工程に従って評価することは、無菌製品の最終的に到達する無菌性レベルを評価するには適しているが、製造工程全体の無菌性担保能力を総合的に評価するには適していない。この取扱いは、次年度研究の一つの課題である。

(2) SA空間の無菌性レベル

「無菌(sterile)」は、無菌性保証レベル(Sterility Assurance Level; SAL)が 10^{-6} 以上の状態として定義される。無菌操作法により製造した無菌医薬品は、「無菌(sterile)」であるかは立証できない。一般的には培地充填試験により微生物の存在しないことを立証するが、これも一般的に「無菌」と言われる。この「微生物の存在しない状態」は「無菌(sterile)」の概念とは異なるものであり、両者を識別するためこれを「無菌(aseptic)」と表現する。無菌(aseptic)は幾つかのレベルに別けて考えるのが現実の姿に近いと思われる。問題は、どの様にそのレベルと区分するかである。

本研究では、無菌(aseptic)の SAL(Sterility Assurance Level)は、数値として表現することは困難であるため、この無菌(aseptic)のランクを、無菌(sterile)の状態が損なわれる(汚染される)リスクで区分することを提案した。これを表2に示す。

表2 無菌性の区分

名称	区分名称	概念
無菌(Sterile)	R-0	無菌 (Sterile)
無菌 (Aseptic)	R-1	隔離技術またはロボット技術による無菌性状態 (Aseptic Condition by Isolation or Robotics technology)
	R-2	物理的障壁による無菌性状態 (Aseptic Condition by Physical Barrier)
	R-3	無菌操作法の規則遵守による無菌性の状態 Aseptic Condition by Aseptic Rule
	R-4	無菌試験による無菌性保証 Aseptic Guarantee by Sterility Test

(3)決定樹(Decision Tree)の導入

SA空間の評価を行うに際し、評価尺度の客観性を高める方法として決定樹(Decision Tree)を導入した。しかし、それでもなお決定樹の幾つかのノード(node)は、その選択枝の決定に際して議論が生じることがあり、主観的要素がまだかなり残っていることが推測される。また、「全てのことに對して科学的論拠を与えることは困難である」であるため、評価対象に對して「それが適正に管理されて

いることを前提として、一定の無菌性レベルを与えるものである」という「約束事」を設定することとした。この様な「約束事」を“Rule Book”として整備することで、無菌性レベルを判断することに極めて高い客観性を与えることが可能となった。この“Rule Book”の記載事項を基にした決定樹の作成は、極めて

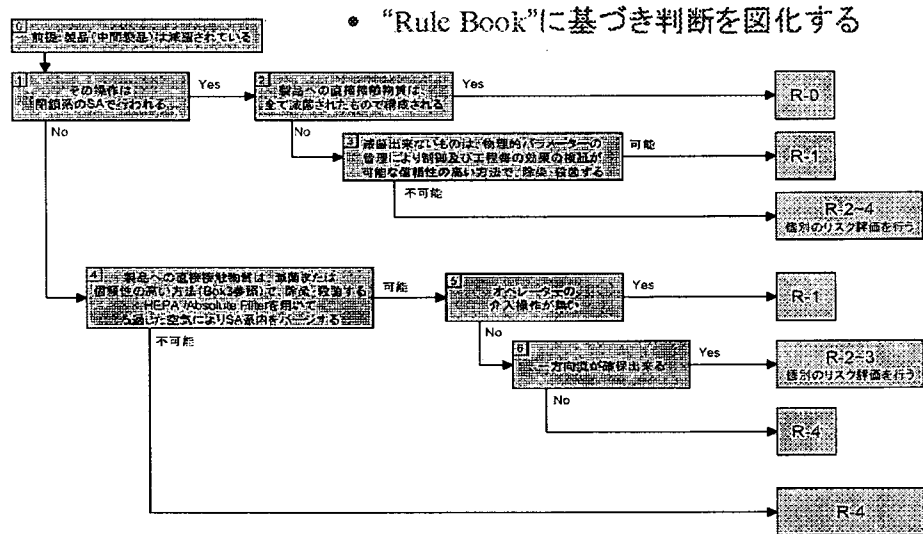


図9. Decision Treeの事例

論理的な意思決定(Decision-making)を可能にすると考えられ、“Rule Book”に記載するルールは、その時代において普遍化した技術的常識を付け加えることにより、あるいは普遍化した技術的常識に基づきルールを改定することにより、当該分析方法の陳腐化を避けることが出来ると考えている。

現在検討中の決定樹(Decision Tree)を図9に示す。また、現在想定しているRule Book記載内容を以下に列記する。

Rule 1 (実質的無菌の是認1):

Absolute フィルタによる無菌ろ過は SAL の保証は得られないが、完全性試験の実施を条件に、R-0 (=Sterile)と考える。オーバーキルだけでなく、バイオバーデン併用法等による無菌性保証でも良い。

Rule 2 (実質的無菌の是認2):

閉鎖系は陽圧保持が望ましいが、リークテストやバリデーション等により系の密封性が保証されている場合は、常圧や陰圧の系であっても、R-0 (=Sterile)と見なす(例:ゴム栓搬送タンク、滅菌バッグ、真空凍結乾燥機のチャンバー等)。逆に、密封性が保証されていない場合は、微生物汚染に関して閉鎖系と見なすことは出来ない。また、タンク等の容器が ベントフィルターとして Absolute フィルターを備えている場合は、完全性試験の実施を条件に、閉鎖系と見なし、R-0 (=Sterile)と見なす。

Rule 3 (HEPA フィルタの無菌性レベル) :

HEPA フィルターを介した空気は、そのフィルターの性能がリークテストにより適切に検証されていれば、R-1(=Aseptic)と見なす。

Rule 4 (ヒトの介在):

作業者の直接介入操作が無いと見なせるのは、基本的に工程が自動化されている場合

である。その他、アイソレータやRABSを使用した場合のグローブ操作も、グローブの除染と完全性の確認を条件として、作業者の直接介入操作とは見なさない。これらの点に不安要素がある場合は、介入操作有りと判断し、個々の操作の汚染リスクを評価する。

Rule 5 (一方向気流の取扱い):

一方向気流は、空気の供給ポイントから無菌性が確保された空間や表面を通り、そのまま SA の系外へ排出されるフローを意味する。必ずしもラミナーフローである必要はないが、無菌性が確保されていない空間や表面に一度でも接した空気がSAに流入することは許されない。

Rule 6 (リスク低減原則1) :

ヒトの介在などにより一過的に無菌レベルの低下が生じても、その影響(製品/中間製品などの対するものを含む)を全て取り去れば、そのレベルは元の無菌レベルが保持されていたと考える。

Rule 7 (リスク低減原則2) :

ある工程におけるリスクは、その下流の工程においてそれを取り除く処理を行えば、無菌性のランクを高めることが可能である。

事例1: コンベンショナルな無菌設備で無菌充填と閉塞を行った製剤(R-3)を、60℃で 30 分間の後処理を行う。(この場合は、R-3⇒R-2 とすることが可能である)

事例 2: 無菌を保持するライン部分でヒトにより配管接続作業を行ったが、当該部分について部分的SIPを実施する。(この場合は、R-4⇒R-0 とすることが可能である)

3. SA空間概念の適用事例

提案されるSA空間の概念を提示したが、これを実際の無菌操作法での製造工程に当てはめて、その妥当性を検証する必要がある。

ここでは、凍結乾燥工程および一連製造工程での適用事例について適用を検討した結果を示す。

(1)凍結乾燥工程への適用事例

無菌凍結乾燥製剤製造プロセスは、製剤形態や凍結乾燥機の形態により何種類かある。以下に概要を示す。

ケース1: 棚式凍結乾燥機に、滅菌された容器に無菌ろ過された薬液を液充填し、凍結乾燥機に挿入し乾燥工程を経て凍結乾燥庫内で密封されるケース(主にバイアル製剤)

ケース2: 棚式凍結乾燥機に、滅菌された容器に無菌ろ過された薬液を液充填し、凍結乾燥機に挿入し乾燥工程を経た後凍結乾燥庫外で密封されるケース(主にアンプル製剤)

ケース3: 棚式凍結乾燥機に、滅菌された容器に無菌ろ過された薬液を液充填し、凍結乾燥機に挿入し乾燥工程を経た後凍結乾燥庫外で粉末回収し、粉末充填後密封されるケース(主に無菌バルク製剤)

ケース4: チューブ式

凍結乾燥機で、インラインで薬液の無菌ろ過から、凍結乾燥、粉碎、粉末充填まで密閉系で行われるケース

これらのケースのうち、ケース4以外は人によるハンドリング操作が伴う。人によるハンドリング操作は作業者の関与度合いにより発生するリスクが変わってくるが、ここでは凍結乾燥工程そのものを評価することとする。

凍結乾燥機としての無菌製剤製造の工程遷移は一般的に図10に示すようになる。

*1: 凍結乾燥庫内の滅菌方法については、高圧蒸気滅菌からその他のガス滅菌方法・除染方法まで物理的パラメータによる証明の難易度がそれぞれ異なります

*2: 凍結乾燥庫内の陽圧保持が一番リスクの少ない方法ですが、真空容器として管理されたリーク量が確認されている容器であれば大気圧保持及び一時的な微陰圧状態が発生しても大きなリスクとは

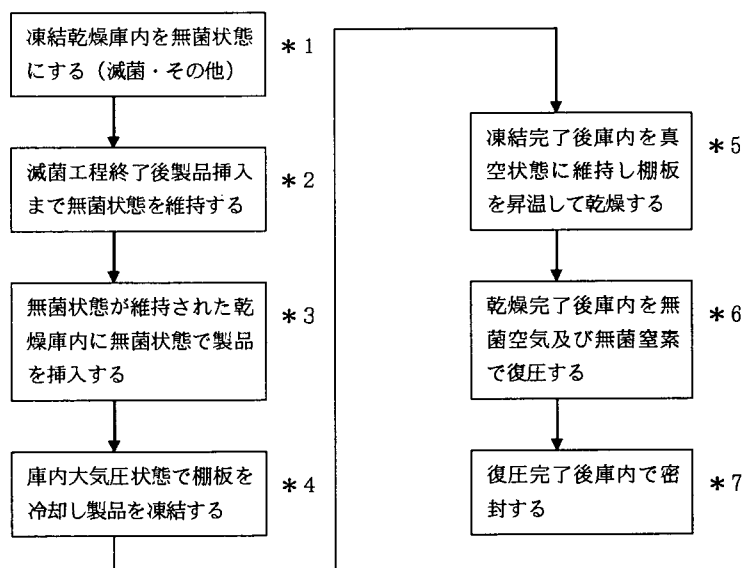


図10. 凍結乾燥機としての工程遷移

なりません

*3:ハンドリングのリスクについては他のグループのレポート参照願います

無菌ろ過された薬液が収容されている容器形態により汚染のリスクは異なりますが管理された無菌空気の一方向流の中で移動するのであれば、容器形態によるリスクは無視され作業者の関与度合いが最大のリスクとなります。自動挿入などの場合非無菌領域から乾燥庫内へ露出するアクチュエータなどについては物理的にカバーすることにより汚染のリスクが軽減されます

予め冷却された棚板への製品挿入の場合は、棚板への結露・結霜などについて無菌状態が維持出来ている事の確認が十分に成される事が必要となります

*4:乾燥庫内が大気圧状態で温度差が生ずる事から、庫内空気の流れが発生します。乾燥庫内の無菌が維持されている事が前提となりますので、庫内対流による汚染のリスクは無いものと判断します

*5:乾燥工程での汚染リスクは、真空リーク

とガスコンタミネーションです。リーク量は容器のリーク量を測定管理することにより判断が可能です。また、ガスコンタミネーションについては凍結乾燥製剤再溶解時の薬液の濁度により判断が可能です。

*6:真空状態からの復圧は、無菌ろ過された空気及び窒素で復圧される必要があります。アブソリュートフィルターでのろ過された気体及びHEPAを通過した無菌空気での復圧となります。無菌粉末では有りますが乾燥工程時水蒸気流と同伴した製品飛沫が容器外に存在しており、この飛沫を復圧時に復圧気流により巻き上げて再度容器内へ入らない様にする事が大切です

*7:乾燥庫内で密封する場合はその後のハンドリングによるリスクは回避されますが、開放容器のまま乾燥終了後凍結乾燥庫外に取り出され密封される場合及び無菌粉末として回収及び粉末充填される場合は、ハンドリング上のリスクが発生します

表3 凍結乾燥機のリスク

項目	無菌レベル				備考
	Sterile		Aseptic		
	リスクレベル				
	R-0	R-1	R-2	R-3	
滅菌 材料 消毒	高圧蒸気滅菌	高圧蒸気滅菌以外の滅菌及び除染		消毒	
滅菌後の維持	陽圧	大気圧		陰圧	
製品挿入	-	自動挿入	手動挿入		
製品挿入時露位置	-	小扉	大扉		
打栓	油圧シリンダーロード ペローズ有	油圧シリンダーロード ペローズ無	-	-	
復圧フィルター	インラインSIP/完全性 実施	インラインSIP/完全性 実施以外	-	-	フィルター設置が無い場合においても無菌空気 (HEPAを通過した空気)で復圧される事が最低条件
復圧速度制御	-	自動制御	手動操作		

* 真空容器としてのリーク量は規定値内に保たれている事が前提条件

以上工程推移の説明から、凍結乾燥機については装置の仕様により物理的パラメータで管理する項目に差が出てくることが分かる。無菌性確保の評価については、凍結乾燥装置では装置仕様上物理的パラメータでの管理項目により適用可否が判別されると判断します。但し、リーク量と汚染の相関関係など解明されていない項目もあるのが現状です。凍結乾燥工程については、予め検証された乾燥条件(温度・真空度・時間等)の物理的パラメータの検証を持って無菌性確保の評価とすることは可能と判断する。なお、現在検討している凍結乾燥機リスクを表3に示す。

(2) 一連無菌操作法での製造工程への適用事例

一連無菌操作法での製造工程として、一連無菌製剤サンプルとして、滅菌物(バイアル、ゴム栓、充填パーツ)をオートクレーブまたは乾熱滅菌器より取り出し、充填操作の重要区域へと供給する場合を考える。

① オートクレーブからの搬出

R-0: オートクレーブによる滅菌において、滅菌中は Sterile 状態であるが、この Sterile 状態を維持したまま取り出すデバイスは開発されていない。ゴム栓洗浄滅菌器の場合は、滅菌タンクごと切り離し Sterile を維持したまま搬送できる。

R-1: オートクレーブによる滅菌において、被滅菌物を自動化やインソレータにて Aseptic コンディションで取り出すデバイスは今のところ開発されていない。

R-2: オートクレーブによる滅菌において、被滅菌物をオペレータが手で取り出す場合には、開放したオートクレーブの扉の前、いわ

ゆるクールダウンエリアまで被滅菌物を取り出し、HEPAカートや搬送用の密閉容器に入れる作業が発生する。この際、この取り出し作業が被滅菌物を再汚染しないことはすでにバリデーションされているとして、このバリデートされた作業を間違いなく再現できる物理的な隔壁(二重カステンやRABS)を持つものとする。

R-3: R-2 と同様にクールダウンエリアまで被滅菌物を取り出し、HEPAカートや搬送用の密閉容器に入れる作業について、この取り出し作業が被滅菌物を再汚染しないことはすでにバリデーションされており、このバリデートできた作業が記述された SOP に基づき作業するという前提の場合の施設である。SOP にて無菌を守るとはいえ、ビニルカーテン付きの一方向流ブース程度はひつようである。また、被滅菌物は滅菌缶に保管されて搬送される。

R-4: R-3 と同様の作業となるが、クールダウンエリアはオープンプースであり、気流の再現性も確保が非常に難しい状態である。

② 被滅菌物の搬送

R-0: ゴム栓洗浄滅菌器の場合に、滅菌タンクごと切り離し Sterile を維持したまま搬送できる場合、および滅菌袋内に被滅菌物を入れて開封せずに搬送する場合を除いて、一度、一方向流下に置かれたものは人の介入がなくてもこの状態は存在しない。

R-1: HEPAカートなどの一方向流下に保管され人の介入がないまま搬送される場合である。

R-2: これに相当するデバイスは見当たらない。

R-3: 滅菌缶に保管し、人手の介入はないが、完全に密封ではないため再現性という意味

でリスクは残る。

R-4: 無菌試験では過去に汚染のない操作であるが、被滅菌物をクローズド化せずにグレード“B”下を通過させ搬送している。

③ 充填機へのセット

R-0: ゴム栓洗浄滅菌器の場合に、滅菌タンクごと切り離し Sterile を維持したまま搬送できる場合、および滅菌袋内に被滅菌物を入れて開封せずに搬送する場合でもグレード“ A ”内で開封するので、被滅菌物が“Sterile”の状態は存在しない。充填針などSIP対応のものは、滅菌直後まではこの状態だが、充填作業前に必ず一方向流下へ開放するのでやはり、“Sterile”の状態は存在しない。

R-1: アイソレータなどグレード“ A ”下に搬入した被滅菌物を人との接触なしに組みつけられれば、R-1と言える。この方法は、ロボットなどの採用で全く人と被滅菌物の接触がないか、アイソレータのグローブの材質上のピンホールの問題*1が解決されなければこのカテゴリーには入れられない。

R-2: グレード“ A ”下で、被滅菌物をオペレータが手で取り付ける場合には、この取り付け作業が被滅菌物を再汚染しないことはすでにバリデーションされており、このバリデートされた作業を間違いなく再現できる物理的な隔壁(二重カステンやRABS)を持つものとする。

R-3: R-2と同様にグレード“ A ”下で、被滅菌物をオペレータが手で取り付ける作業について、この取り出し作業が被滅菌物を再汚染しないことはすでにバリデーションされており、このバリデートできた作業が記述された SOP に基づき作業するという前提の場合の施設である。SOP にて無菌を守るとはいえ、

ビニルカーテン付きの一方向流ブース程度は必要である。接液部には直接オペレータは触ってはならない。

R-4: R-3と同様の作業となるが、クールダウンエリアはオープンブースであり、気流の再現性も確保が非常に難しい状態での取り付け作業である。

④ ゴム栓のパーツフィーダーへの投入

R-0: ゴム栓洗浄滅菌器の場合に、滅菌タンクごと切り離し Sterile を維持したまま搬送できる場合、および滅菌袋内に被滅菌物を入れて開封せずに搬送する場合でもグレード“ A ”内で開封するので、被滅菌物が“Sterile”の状態は存在しない。

R-1: 滅菌タンクからRTPポートへ直接、アイソレータ内のホッパーへ供給する場合、このカテゴリーとなる。この作業にグローブによる介入がないことが前提である。

R-2: ゴム栓のグレード“ A ”下へ供給時、オペレータの介入があるものはこのかてごりである。このゴム栓供給作業がゴム栓を再汚染しないことはすでにバリデーションされており、このバリデートされた作業を間違いなく再現できる物理的な隔壁(二重カステンやRABS)を持つものとする。

R-3: R-2と同様にグレード“ A ”下で、ゴム栓をオペレータが手で供給する作業について、この供給作業がゴム栓を再汚染しないことはすでにバリデーションされており、このバリデートできた作業が記述された SOP に基づき作業するという前提の場合の施設である。SOP にて無菌を守るとはいえ、ビニルカーテン付きの一方向流ブース程度は必要である。接液部のゴム栓が接触するパーツフィーダーのゴム栓接触面には直接オペレータは触ってはならない。

R-4:R-3と同様の作業となるが、充填ブースはオープンブースであり、気流の再現性も確保が非常に難しい状態でのゴム栓供給作業である。

⑤ バイアル瓶の供給

R-0: 乾熱滅菌トンネルを使用してバイアル瓶を乾熱滅菌する場合でもトンネルから充填のグレード“A”のブースまたはアイソレータ内グレード“A”に搬出されるので、バイアル瓶が“Sterile”の状態は存在しない。

R-1: 乾熱滅菌トンネルから直接アイソレータ内、またはグレード“A”下に搬出される場合、このカテゴリーとなる。この作業にグローブによる介入、または人の介入がないことが前提である。

*R-2、R-3の介入があった場合に、その対象バイアル瓶を廃棄するというのであれば廃棄されなかったバイアル瓶はR-1である。

R-2: バイアル瓶のアイソレータまたはグレード“A”下に搬送される場合、オペレータの介入があるものはこのカテゴリーである。介入作業は、倒瓶対策、サンプリンブ作業などである。介入作業がバイアル瓶を再汚染しないことはすでにバリデーションされており、このバリデートされた作業を間違いなく再現できる物理的な隔壁(二重カステンやRABS)を持つものとする。

R-3: R-2と同様にグレード“A”下で、バイアル瓶をオペレータが手で介入する作業について、この介入作業がバイアル瓶を再汚染しないことはすでにバリデーションされており、このバリデートできた作業が記述された SOP に基づき作業するという前提の場合の施設である。SOP にて無菌を守るとはいえ、ビニルカーテン付きの一方向流ブース程度は必

要である。バイアル瓶の接液部、または薬液充填のバイアル瓶上の一方向流を妨げてはならない。

R-4: R-3と同様の作業となるが、充填ブースはオープンブースであり、気流の再現性も確保が非常に難しい状態でのゴム栓供給作業である。

⑥ ラインからのバイアル瓶の除去

R-0: 乾熱滅菌トンネルを使用してバイアル瓶を乾熱滅菌する場合でもトンネルから充填のグレード“A”のブースまたはアイソレータ内グレード“A”に搬出されるので、バイアル瓶が“Sterile”の状態は存在しない。

R-1: 乾熱滅菌トンネルから直接アイソレータ内、またはグレード“A”下に搬出される場合、このカテゴリーとなる。この作業にグローブによる介入、または人の介入がないこと(ロボットによるバイアル瓶の除去)が前提である。

R-2: 倒瓶対策、サンプリンブ作業がバイアル瓶を再汚染しないことはすでにバリデーションされており、このバリデートされた作業を間違いなく再現できる物理的な隔壁(二重カステンやRABS)を持つものとする。

R-3: R-2と同様にグレード“A”下で、バイアル瓶をオペレータが手で介入する作業(倒瓶対策、サンプリンブ作業)について、この介入作業がバイアル瓶を再汚染しないことはすでにバリデーションされており、このバリデートできた作業が記述された SOP に基づき作業するという前提の場合の施設である。SOP にて無菌を守るとはいえ、ビニルカーテン付きの一方向流ブース程度は必要である。バイアル瓶の接液部、または薬液充填のバイアル瓶上の一方向流を妨げてはならない。

R-4: R-3と同様の作業となるが、充填ブース

はオープンブースであり、気流の再現性も確保が非常に難しい状態での介入作業である。

⑦ 凍結乾燥機へのバイアル瓶の投入

R-0:バイアル瓶の供給はグレード“A”のブースまたはアイソレータ内グレード“A”から排出されるので、バイアル瓶が“Sterile”の状態は存在しない。

R-1:アイソレータ内、またはグレード“A”下から直接、凍乾機に投入される場合、このカテゴリとなる。自動入出庫装置などにより、人の介入がないことが前提である。

*R-2、R-3の介入があった場合に、その対象バイアル瓶を廃棄するというのであれば廃棄されなかったバイアル瓶はR-1である。

R-2:アイソレータ内、またはグレード“A”下から直接、凍乾機に投入される場合、オペレータの介入があるものはこのカテゴリである。自動入出庫装置がない凍結乾燥機の場合、投入作業は、バイアルトレーからバイアル瓶を人手で凍乾機の棚へ挿入する場合である。投入作業がバイアル瓶を再汚染しないことはすでにバリデーションされており、このバリデートされた作業を間違いなく再現できる物理的な隔壁(二重カステンやRABS)を持つ場合である。

R-3:R-2と同様にグレード“A”下で、バイアル瓶をオペレータが手で凍乾機に投入する作業について、この投入作業がバイアル瓶を再汚染しないことはすでにバリデーションされており、このバリデートできた作業が記述された SOP に基づき作業するという前提の場合の施設である。SOPにて無菌を守るとはいえ、ビニルカーテン付きの一方向流ブース程度は必要である。手による投入時、バ

イアル瓶の接液部、または薬液充填のバイアル瓶上の一方向流を妨げてはならない。

R-4:R-3と同様の作業となるが、凍乾機前のブースはオープンブースであり、気流の再現性も確保が非常に難しい状態でのバイアル瓶の投入作業である。

⑧ トラブル対応(すべての作業負荷にて)

R-0:アイソレータ内または、グレード“A”に存在するものがトラブル対応であるため、被滅菌物の“Sterile”の状態は存在しない。

R-1:乾熱滅菌トンネルから直接アイソレータ内、またはグレード“A”下に搬出される場合、このカテゴリとなる。この作業にグローブによる介入、または人の介入がないこと(ロボットによるバイアル瓶の除去)が前提である。

R-2:被滅菌物のトラブル対応作業が被滅菌物を再汚染しないことはすでにバリデーションされており、このバリデートされた作業を間違いなく再現できる物理的な隔壁(二重カステンやRABS)を持つものとする。

R-3:R-2と同様にグレード“A”下で、被滅菌物をオペレータが手で介入するトラブル対応作業について、この介入作業が被滅菌物を再汚染しないことはすでにバリデーションされており、このバリデートできた作業が記述された SOP に基づき作業するという前提の場合の施設である。SOPにて無菌を守るとはいえ、ビニルカーテン付きの一方向流ブース程度は必要である。

R-4:R-3と同様の作業となるが、充填ブースはオープンブースであり、気流の再現性も確保が非常に難しい状態での介入作業である。

以上の結果も含めた設備のリスクを表4に示す。

表4 設備のリスク

項目	R-1		R-2		R-3		備考
	Sterile	Aseptic Isolation or Robotic	Aseptic Physical Barrier	Aseptic Rule	by Sterility Test		
施設	-	アイソレータ (グローブのピンホールの解決後、またはグローブでの介入なし)	RABS 一方向流二重カステン アイソレータ(現状のグローブで介入ありの場合)	一方向流ビニルカーテンブース	一方向流オープンブース		
設備・装置	クローズドタンク毎 搬出 滅菌袋	-	HEPAカート	滅菌缶	そのまま		ゴム栓に因しては完全自動搬出が可能。
施設	-	-	-	-	-		
設備・装置	クローズドタンク毎 搬送 滅菌袋	HEPAカート	-	滅菌缶	そのまま		滅菌袋の使用でsterile状態の維持が可能。
施設	-	アイソレータ (グローブのピンホールの解決後、またはグローブでの介入なし)	RABS 一方向流二重カステン アイソレータ(現状のグローブで介入ありの場合)	一方向流ビニルカーテンブース	一方向流オープンブース		アイソレータを使ってもグローブの介入で汚染の可能性が否めない。
設備・装置	SIP	ロボットによる SIPポートから取りはずし 充填パーツの組み立て	SIPポートから取りはずし 充填パーツの組み立て	充填パーツの組み立て	充填パーツの組み立て		
施設	-	アイソレータ (グローブによる介入なしの場合)	RABS 一方向流二重カステン	一方向流ビニルカーテンブース	一方向流オープンブース		RTPポートから介入なしでアイソレータ内のパーツフィーダーに投入が可能。
設備・装置	-	RTPポートからの自動投入	ブースの外から 気流に影響のない方法での手投入	気流に影響のない方法での手投入	ブース内に入って手投入		
施設	-	アイソレータ (グローブによる介入なしの場合)	RABS 一方向流二重カステン	一方向流ビニルカーテンブース	一方向流オープンブース		
設備・装置	-	滅菌トンネルからの搬出	-	トレーからコンベアへ 手供給	トレーからコンベアへ 手供給		
設備・装置	-(自動)	-(自動) または、介入なし (倒戻は放っておく)	ブースの外から作業、ピンセットなどでの間接接触且つ、逸脱行為ができない物理的障害	ブースの外または限定された所から作業、ピンセットなどでの間接作業	ブース内に入って作業		
施設	-	アイソレータ (グローブによる介入なしの場合)	RABS 一方向流カステン アイソレータ(現状のグローブで介入ありの場合)	一方向流ビニルカーテンブース	一方向流オープンブース		凍結乾燥機への投入時に必ず一方向流を通過するため、sterile状態のままの投入は不可。
設備・装置	-	自動ローディング	アイソレータによりグローブの介入でバイアルトレーを汚染させないように投入	バイアルトレーを汚染させないように投入	バイアルトレーを汚染させないように投入		
施設	-	アイソレータ (グローブのピンホールの解決後、またはグローブでの介入なし)	RABS 一方向流カステン アイソレータ(現状のグローブで介入ありの場合)	一方向流オープンブース	一方向流オープンブース		
設備・装置	-	ロボットによる介入または放っておく	ブースの外から作業、ピンセットなどでの間接接触且つ、逸脱行為ができない物理的障害	ブースの外または限定された所から作業、ピンセットなどでの間接作業	ブース内に入って作業		

4. SA空間のヒトの介在に対する堅牢性
 SA空間の無菌性レベルは、その状態がある時点で保持されていても、それが製造作業中に常に保たれていることの保証がなければロット全体の保証として無意味である。無菌性に最も大きな影響を与えるものは「ヒトの介在」である。そこで、製品の無菌性を担保するためには、ヒトの介在の無かったことを客観的に評価できる指標が必要と考える。ヒトの介在は、SA空間の構成要素の第一要素である①SA境界面の堅牢性に関する事項であり、その堅牢性を開口度(aperture)と

いう概念により区分し、表5に示した。
 SA空間の微生物汚染要因はヒトの介在が全てでないが、適正に管理されている製造環境下との条件下では、ヒトの介在が最大の要因となる。SA空間を囲む境界が完全に閉じている(すなわち、密封された空間)である場合は、ヒトの介在に対する堅牢性は最も高いと位置づけられ、その対極として、SA空間内にヒトが存在する場合は、その堅牢性が最も低いと位置づけられる。

表5 ヒト介在への堅牢性の区分(案)

区 分	状態の定義
A-0	微生物侵入の恐れのない閉鎖系空間 (滅菌し密封されたタンク/配管内、滅菌バック内など)
A-1	ハードウォールでほぼ完全に囲まれ、かつ HEPA フィルターなどにより陽圧保持された閉鎖空間 (グローブは完全性が担保される)
A-2	ヒトによる介在を管理出来る物理的障壁をもち、かつ HEPA フィルターなどにより陽圧保持された空間 (ラプスや、監視機能を持つダブルカーテン方式のブース)
A-3	物理的障壁はあるが、ヒトの介在の管理機能を持たず、かす HEPA フィルターなどにより陽圧保持された空間 (グレード B の中におかれた一重のカーテンのブース)
A-4	物理的障壁を持たず、恒常的な一方向気流が担保されていない開放型空間 (ヒトが立ち働くグレード A の空間)

(1) 人の介在の評価

SA 空間の概念を導入すると、製品の無菌性は SA 空間の無菌性に置き換えることができる。人が介在する作業を考慮した場合、SA 空間を人による微生物汚染から防御するのは、

- ① 人と SA 空間の間の物理的障壁(例、壁、気流)
- ② 適切に作業を行うことにより、SA 空間を汚染しない(例、手指、非滅菌の治具が SA 空間を汚染しない)

の 2 項目である。

第 1 項目は作業を行うエリアの設備によって決定される、ハードに依存する項目である。

一方、第 2 項目は適切な作業手順の確立及び、作業員がそれを遵守するというソフトに依存する項目である。ソフトに依存する項目はシステムが適切に稼動していることを証明するためには多くのデータを必要とすること

になる。

従来、無菌製造エリアで作業者の管理項目としては表6に示すものなどが上げられる。これらの評価項目が SA 空間の保護にどのように関わっているかを分類したものが表7である。

人が介在する作業に対して管理される項目のうち、SA 空間を直接成立させる要因は作業手順のみである。その他の項目は作業が不適切であった場合に、SA 空間が汚染されるリスクを軽減するための措置である。従って、人の介在する作業を評価する場合、ソフトに関しては直接 SA 空間を成立させる直接要因である作業手順に関して評価する必要がある。

人の介在する作業に対して、SA 空間を成立させる要因は、ハードである物理的障壁と作業手順である。ハードである物理的障壁は、変動要因が少なく効果が一定している。一方で、作業手順は、SOP 定められる内容は

表6. 人の介在作業に対する評価項目

人の介在の評価項目	
人の管理	作業の管理
<ul style="list-style-type: none"> ・ 保護具の選択 ・ トレーニング ・ 経験 ・ 健康状態 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 更衣手順 ・ 作業手順(作業位置、スピード、手指の消毒頻度等) ・ 作業時間 ・ 人数(空調設備に対する負荷)

表7 管理項目とSA空間の保護

項目	SA空間を成立させる直接要因	SAブレイク時のリスク軽減
作業手順	○	○
作業時間	×	○
保護具(無菌衣)の選択	×	○
教育	×	○
作業者の経験	×	○
作業者の健康状態	×	○

限度があり、同一人物でも再現性は乏しく、人が違えば更に際は大きくなる。これに対して都度の作業の妥当性を保証するためには、個々の作業に対して必要な全てのパラメータを特定し、それを記録として評価する必要があるため、システムの堅牢性の観点からは脆弱なシステムとなる。

従って、システムのSA空間の成立に対する堅牢性は、再現性のきわめて高い要因である物理的障壁と、再現性の極めて低い作業手順のそれぞれが関与する割合によって決定される。これは、無菌作業の実施エリアを構成する設備による区分と一致するため、客観的な分類が可能となる。(表8)

以上SAの概念の導入により、人介在の作業

の評価作業エリアを構成する設備区分と一致するため、客観的な評価が可能である。又、この評価結果は、今後のパラメトリックリリース適用への展開のみでなく、製造システムの客観的リスク評価の観点からも有用である。人介在作業の中で、作業手順に焦点を当てSAの成立がデータで検証可能な範囲を明確にすることにより、区分に応じた製造・品質管理のあり方を確立することは可能であると考えられる。

表8 製造システムの堅牢性に基づく区分とその例

区分	状態の定義	例	構成要素
A-0	微生物の侵入の恐れのない閉鎖系空間 (滅菌し密封されたタンクや配管や、滅菌バック内など)	滅菌済みタンク内の薬液の移動(タンク毎) 滅菌袋で滅菌されたゴム栓の移動	ハード ソフト
A-1	ハードウォールでほぼ完全に囲まれ、かつ HEPA フィルターなどにより陽圧保持された閉鎖空間 (グローブは完全性が担保される) (管理されたBFSや、完全性の担保されたフィルター・システム)	アイソレーター内での無菌操作(充填等)	
A-2	ヒトによる介在を管理出来る物理的障壁をもち、かつ HEPA フィルターなどにより陽圧保持された空間 (ラプスや、監視機能を持つダブルカーテン方式のブース)	ラプスシステム下での無菌操作(充填等)	
A-3	物理的障壁はあるが、ヒトの介在の管理機能を持たず、かつ HEPA フィルターなどにより陽圧保持された空間 (グレードBの中におかれた一重カーテンのブース)	コンベンショナルブースでの無菌操作(充填、ゴム栓補充等)(作業員はブース外で作業) 独立したベンチ内での無菌操作(薬液接続等)(作業員はベンチ外)	
A-4	物理的障壁を持たず、恒常的な一方向気流が担保されていない開放型空間 (ヒトが立ち働くグレードAの空間)	コンベンショナルブースでの無菌操作(充填、ゴム栓補充、薬液接続等)(作業員もブース内)	

D. 考察

今年度の研究は、医薬品の無菌性に直接的な影響を与える「最重要区域(SA 空間)」という概念を提示し、SA 空間は「Sterile/Aseptic」の何れか状態が必要条件であるという結論を導き出した。この概念は無菌製品全体に対して普遍化が可能であり、如何なる複雑な製造システムであっても、この SA 空間の構成要素が製品の無菌性(Sterile/Aseptic)に影響を与えることが、今年度の研究を通じて明らかとなった。

この構成要素の無菌(Sterile/Aseptic)状態を客観的に評価出来る手法を開発すれば、無菌医薬品全体に対する論理的な無菌性の議論の展開が可能となると予想される。換言すれば、この概念は無菌操作法と最終滅菌法という2つに区分される製造方法を区分する概念上の壁を取り除くものであり、無菌操作法も最終滅菌法も、同一の評価軸上で評価出来ることを示唆している。

SA 空間を「無菌性レベル」と「堅牢性」の概念を組み合わせることで評価した結果を図11に示す。基本的に無菌性リスクと堅牢性の記号区分の組合せは、マトリックスではなく、1対1の対応としている。この様に組合せを固定することで、SA 空間の各区分の概念を固

Risk evaluation of SA Space in a specific process by Sterile/Aseptic Status Analysis

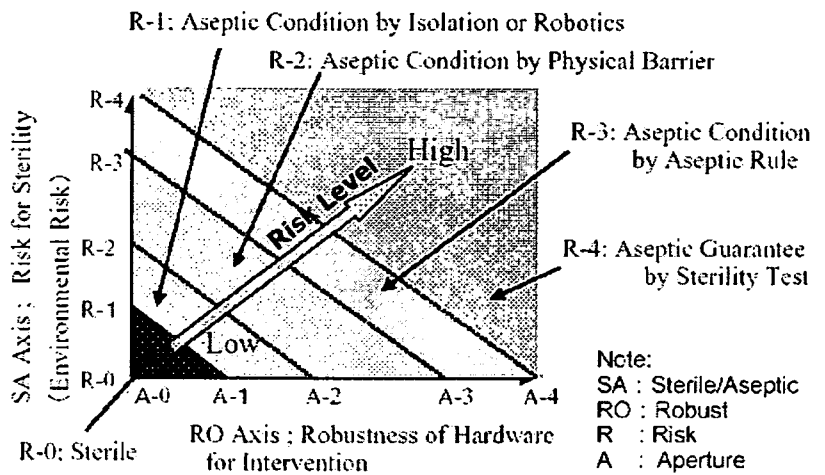


図11 SA空間の無菌性リスク区分

Technology Assessment for Sterility Assurance by Sterile/Aseptic Status Analysis

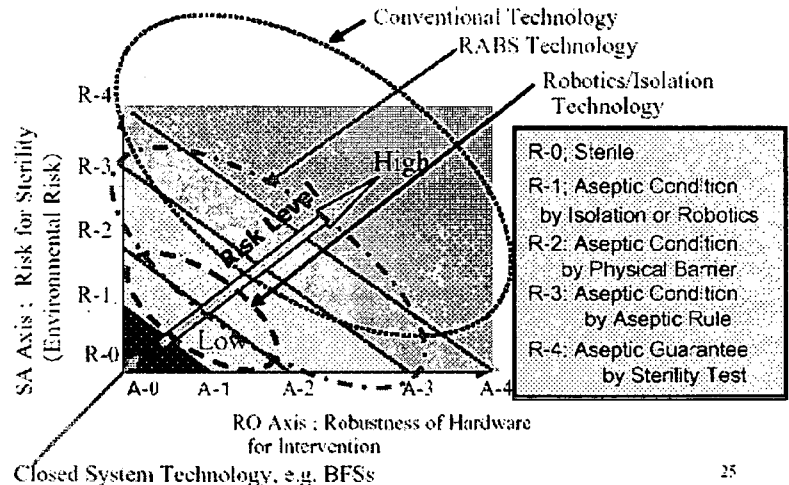


図12 無菌性リスク区分と製造技術の関連付

定化することが可能となる。

さらに、この概念を現在の各種の無菌操作法での製造技術との適合性を検証した結果を図12に示す。現実の技術とどの様に適合するかが課題となり、本研究の最終年度である次年度の大きなテーマと考えている。

E. 結論

無菌(Sterile)と無菌的(Aseptic)の間の距離は、極めて大きいものと考えられる。しかし、現状の製造技術とこれまでの長年の実績を踏まえて、無菌製品の無菌性保証を考えると、無菌試験はその保証に殆ど意味を持たないものである。今回提案する SA 状態分析は無菌性の状態を客観的に評価し、それをランク付け (R-0 から R-4 の 5 段階評価) する手法であるが、無菌の製品の製造では、時間的な広がりを持っており、その全体にわたって無菌性が保持されていなければならない。この無菌性の状態保持の堅牢性は、この研究においては物理的障壁の状態評価という概念を採用した。具体的にはヒトの介在に対する堅牢性を考え、SA 空間を囲む境界面の開口度合い (A-0~A-4 の 5 段階) で評価を行う。この無菌性のランクと開口度の組合せのある組合せ以上は、無菌製品の高い無菌性が担保されていると考えられる。換言すれば無菌試験が持つ担

保能力を十分に上回り、製造工程の管理状態の評価を以って出荷が可能と考える。

本研究の最終年度である次年度には更に今回の提案を肉付けし、第三者への理論的説得性も考慮した提案を行うのが大きなテーマと考えている。

F. 研究発表

●渡辺恵市郎:無菌操作法で製造する無菌医薬品のリスクマネジメント、日局シンポジウム:『無菌医薬品の製造に関する国内外の規制動向』平成 19 年 10 月 29 日開催

●渡辺恵市郎:無菌操作法で製造する無菌医薬品のリスクマネジメント、PHARM TECH JAPAN、Vol.24 No.2(2008)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得:なし

2. 実用新案取得:なし

その他:なし

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 19 年度に 2 回の班の全体会議の他、渡辺班との合同会議及び 3 回の分科会を開催した。研究計画に従って、本年度はアイソレータを採用した無菌医薬品製造設備の潜在リスクを分析し、ピックアップした項目に対して分担して調査を実施した。また、研究班員が所属し、実際にアイソレータを採用している製薬会社 5 社を対象に、これまでの運転中に発生したトラブルについてアンケートを実施し、結果を集計した。その結果、差圧低下による非常停止や非微生物粒子の増加、RTP 部のかみ合わせ不良、グローブのピンホールや破損などのトラブルの発生が報告された。この中でピックアップした項目でかつ、実際にトラブルが報告された差圧に関し、研究班では実際の生産設備を借用し、グローブ操作に伴う差圧の変化について検証を行い、20Pa 程度の差圧を維持していれば差圧の逆転現象が起こらないことを確認した。

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

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
河田 正人	財団法人 阪大微生物病研究会 観音寺研究所
川崎 康司	株式会社 エアレックス
小牧 正人	ニプロファーマ株式会社
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
竹内 正人	第一三共株式会社
出口 統也	澁谷工業株式会社
平井 武徳	財団法人 化学及血清療法研究所
三根 朗彦	財団法人 化学及血清療法研究所

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