

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(Process Analytical Technology)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。

班の全体会議は平成 19 年度に 2 回開催した他、渡辺班との合同会議及び 3 回の分科会を開催した。全体会議ではアイソレータ方式の無菌医薬品製造設備について、潜在リスクを分析してピックアップし、ピックアップされた項目に対して分担して調査を実施した。ピックアップされた項目の一部については、FMEA によるリスク分析表（別紙 1）を作成した。

ピックアップされた項目の内、差圧に関しては実際の製造設備を借用して試験を実施した。

## C. 研究経過

アイソレータを採用した無菌医薬品製造設備で考えられるリスクについて検討を行い発生し得る項目をピックアップした。

これらのリスク項目と、実際に稼働しているアイソレータで発生しているトラブル状況を比較するため、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使用している中で発生した全てのトラブルについてアンケート調査を行った。さらに、アンケート結果、及びピックアップしたリスクを検討し、アイソレータの差圧に関し、実際の生産設備を借用してグローブ操作に伴う差圧の変化について検証を実施した。

## D. 結果及び考察

アイソレータ方式の無菌医薬品製造設備で考えられるリスクについて、以下の 9 項目をピックアップした。

- ① グローブ  
ピンホール等の破損確認方法及び確認試験
- ② 気密度  
リーク試験の許容限度
- ③ マウスホール  
開口部からの逆流、グローブ操作による逆流監視
- ④ RTP  
疑惑のリング部分の文献調査
- ⑤ 圧力、気流、清浄度、HEPA  
現状のモニタリングの再評価
- ⑥ 除染

10<sup>6</sup> の BI の全数死滅、管理パラメータ

⑦ 洗浄

CIP の水質検査、乾燥の確認手段

⑧ トンネル滅菌機の冷却部滅菌

要滅菌、滅菌方法に応じたパラメータ管理  
(乾熱、過酸化水素、etc) が必要

⑨ その他 (トラブル、メンテナンス)

ピックアップされた項目の内、①グローブ、③マウスホール、④RTP、及び⑤圧力、気流、清浄度、HEPA については実際の生産時のトラブルであり、トラブル発生時においても、警報などによる報知がない可能性が高く、要注意リスク項目と判断した。また、リスク分析表は、⑤圧力、気流、清浄度、HEPA について作成したが、今後内容を吟味し、他の項目へ展開する予定である。さらに、実際にアイソレータを採用している製薬会社 5 社を対象にしたアンケート調査でもこれらのリスクが確認されたため、実際の生産設備を使用してリスクを検証することとした。トラブルに関するアンケート結果は別紙 2 に示した。生産実機でのリスクの検証は「財団法人化学及血清療法研究所」及び「財団法人 阪大微生物病研究会 観音寺研究所」の設備を借用し、まず、マウスホールの検証を実施した。検証方法及び検証結果を別紙 3 で報告した。

試験では、ワーストケースの考え方から、5 本のグローブを同時に操作し、マウスホールの気流を可視化装置で観察すると同時に、アイソレータ内部に微粒子カウンターを設置し、気流の変化と、逆流時の微粒子増加を測定・記録した。その結果、国内のガイドラインで示されている 17.5Pa 程度の差圧を維持していれば、空気の逆流や微粒子の変化は観察されなかった。しかし、

5 Pa 程度の差圧では微粒子の変化は認められなかったが、排出エアの脈動が観察され、5 Pa の差圧は十分ではない事が示された。

D. 研究発表

投稿中.

E. 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

別紙1 アイソレータ内製造作業の無菌保障 FMEA

作業設備	作成日	2007年10月31日
工程	作成部署	
作業資料	作成者	

アイソレータ  
リソジ・ハブ・ホトリ・凍乾・ハイプル・アンプル

【リスクアセスメント】

No	機能	故障モード	故障の影響	影響の大小	影響度 S	故障の原因	発生頻度 P	検出法		検出 確率 D	残存リスク R
								検出可能性	発見性		
1	無菌性 清浄度 維持	圧力	微粒子増加 異物混入	小	2	負荷の変動	4	圧力計	高	2	16
2						リーク	2	リーク試験	高	4	16
3						装置のトラブル	1	監視	低	2	4
4						クローブ操作	3	人的ミス	低	2	12
5						HEPAの劣化	2	劣化	低	4	16
6						負荷の変動	2	劣化	高	2	18
7						リーク	4	劣化	高	4	64
8						装置のトラブル	1	劣化	低	2	8
9						クローブ操作	3	人的ミス	低	2	24
10						HEPAの劣化	3	劣化	低	3	0
1	無菌性 清浄度 維持	流速	微粒子増加 異物混入	大	5	負荷の変動	2	風速計	高	2	20
2						装置のトラブル	1	監視	低	2	10
3						製造作業	2	人的ミス	低	4	40
4						HEPAの劣化	4	劣化	低	4	80
5						負荷の変動	3	劣化	高	2	18
6						装置のトラブル	1	劣化	低	2	6
7						製造作業	2	人的ミス	低	4	24
8						HEPAの劣化	4	劣化	低	4	48
9						負荷の変動	3	劣化	高	3	0
10						装置のトラブル	1	劣化	低	2	10
1	無菌性 清浄度 維持	気流	微粒子増加 異物混入	大	5	負荷の変動	3	ハリチーンション	高	3	45
2						装置のトラブル	1	監視	低	2	10
3						製造作業	4	人的ミス	低	4	80
4						HEPAの劣化	3	劣化	低	4	60
5						負荷の変動	2	劣化	高	3	30
6						装置のトラブル	1	劣化	低	2	10
7						製造作業	2	人的ミス	低	4	40
8						HEPAの劣化	3	劣化	低	3	0
9						負荷の変動	2	劣化	高	2	16
10						装置のトラブル	1	劣化	低	2	8
1	無菌性 清浄度 維持	換気回数	微粒子増加 異物混入	小	4	負荷の変動	2	風量(風速)	高	2	8
2						装置のトラブル	1	監視	低	2	8
3						製造作業	3	人的ミス	低	4	48
4						HEPAの劣化	4	劣化	低	4	48
5						負荷の変動	2	劣化	高	2	12
6						装置のトラブル	1	劣化	高	2	6
7						製造作業	3	人的ミス	低	4	36
8						HEPAの劣化	4	劣化	低	4	36
9						負荷の変動	2	劣化	高	2	0
10						装置のトラブル	1	劣化	低	2	0
1	無菌性 清浄度 維持	清浄度	微粒子増加 異物混入	大	5	負荷の変動	3	微粒子計・浮遊菌	高	3	45
2						装置のトラブル	3	劣化	高	3	45
3						クローブ操作	3	劣化	高	3	45
4						HEPAの劣化	4	劣化	低	4	80
5						負荷の変動	3	劣化	高	3	45
6						装置のトラブル	3	劣化	高	3	45
7						クローブ操作	3	劣化	高	3	45
8						HEPAの劣化	4	劣化	低	4	80
9						負荷の変動	3	劣化	高	3	45
10						装置のトラブル	3	劣化	高	3	45
1	無菌性 清浄度 維持	HEPA	微粒子増加 異物混入	大	5	HEPAのリーク	3	リーク試験	低	4	60
2						設置箇所リーク	2	劣化	低	4	40
3						負荷の変動	1	環境	低	4	20
4						過酸化水素滅菌	1	劣化	低	4	20
5						HEPAのリーク	2	劣化	低	4	0
6						設置箇所リーク	5	劣化	低	4	100
7						負荷の変動	1	環境	低	4	20
8						過酸化水素滅菌	1	劣化	低	4	20
9						HEPAのリーク	2	劣化	低	4	0
10						設置箇所リーク	5	劣化	低	4	20

アイソレータ内製造作業の無菌保障 FMEA 項目及び評価基準

【リスクアセスメント】

項目	内容	例
対象設備、工程	設備、工程名称	充填、アイソレータ、...
対象製剤	当該設備、工程が適用される製剤	シリンジ、バッグ、ボトル、バイアル、...
機能	当該設備、工程が本来果たすべき機能	仕込、調製、滅菌、充填、...
故障モード	当該現象が生じると、本来果たすべき機能が損なわれる	品温異常、滅菌不良、洗浄不良、乾燥不良、汚染、...
故障の影響	当該故障モードが発生する際、影響を受ける製品品質の種類	無菌性、充填量不足、異物混入、ハイジエン残留、...
	当該故障モードが製品品質に与える影響の大きさ	洗浄後の乾燥不良：無菌性への影響は中程度、...
影響の大小		
影響度(S)	無菌性に影響しない	
	Level 1	
	Level 2	製剤の無菌性への影響：なし
	Level 3	製剤の無菌性への影響：小
	Level 4	製剤の無菌性への影響：中
	Level 5	製剤の無菌性への影響：大(品質保証困難)
故障の原因	当該故障モードが発生する原因	
発生頻度(P)	当該原因の種類	
	Level 1	ほとんど発生しない
	Level 2	発生確率が低い
	Level 3	発生の可能性がある
	Level 4	実績で故障が多発している
	Level 5	故障の発生がほとんど確実
検知法	当該故障原因を検知する方法	
	当該検知法の的確性	
	当該故障を検知できるタイミング	
検出難易度(D)	連続(全数)検出できる	
	Level 1	
	Level 2	1Lotあたり数回検出できる
	Level 3	1Lotあたり1回検出できる
	Level 4	1~2回/年検出できる
	Level 5	検知できない、検知していない
リスク優先度	影響度(S) × 発生頻度(P) × 検出難易度(D)	
PAT適用ターゲット案(対策要否)	RPN **点以上：対策必要(O)、**点以上：対策希望(△)	
理由	対策が必要と判断した理由(ポイント)	
		1~125点、平均レベル:27点
		O or △ or 空欄
		検知法の的確性が低い、検知の頻度が低い、...

アイソレータ内製造作業の無菌保障 FMEA

対象設備 工程	作成日	2007年12月31日
対象原料	作成部署	
	作成者	
アイソレータ		
シリンジ・バグ・ホトル・凍乾・ハイプル・アンプル		

【リスクアセスメント】

No.	機能	故障モード	故障の影響		影響の大小	影響度 S	故障の原因		発生確率 P	検知法		検出 検出回数	10%検出率 RPN
			無菌性	微生物増加 異物混入			劣化	劣化		的確性	タイミング		
1	清浄度 維持	アイソレータ内汚染	無菌性	微生物増加 異物混入	大	5	HEPA劣化	劣化	2	パーティクルカウンタ	抜取	1	10
2						5	換気回数低下	劣化	2	風速計	常時	1	10
3						5	気流の乱れ、負荷の変動	?	3	なし	—	5	75
4						5	装置からの差塵	劣化	2	パーティクルカウンタ	抜取	1	10
5			無菌性		大	5	HEPA劣化	劣化	2	パーティクルカウンタ	抜取	3	30
6						5	換気回数低下	劣化	2	風速計	常時	3	30
7						5	気流の乱れ、負荷の変動	?	3	なし	—	5	75
4						5	クローブのリーク	人的ミス	3	サフリングチェック	年1回	3	45
8						5	庫内減菌不足	人的ミス	3	サフリングチェック	年1回	3	45

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
 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 別紙2

生産用アイソレーターのトラブルに関する調査

トラブル発生箇所	トラブルの内容	リスクの内容	製品品質への影響の程度	関連するパラメータ	発生頻度	その他(コメント)
アイソレーター	瞬時停電アイソレータ差圧低下	無菌性	重大	圧力	1回/3年	
アイソレーター	乾燥シャッター手動閉時アイソレータ緊急停止	無菌性	重大	圧力	3回/3年	
アイソレーター	アイソレータ機密性試験不合格(ドア締め付け不良)	無菌性	軽度	圧力	2回/3年	
アイソレーター	アイソレータ機密性試験不合格(駆動部カバー)	無菌性	重大	圧力	5-10回/3年	
アイソレーター	グローブピンホール	無菌性	重大	圧力	3回/3年	
アイソレーター	HEPAリークテスト不合格	無菌性	重大	圧力	4回/3年	
アイソレーター	除染運転後アイソレータ異常停止(真空チューブ損傷)	その他品質	中程度	圧力	1回/1年	
アイソレーター	除染工程中断	無菌性	軽度		10回以上/3年	
アイソレーター	アイソレーター内の塵埃数が基準値を超えた。	微粒子汚染	中程度		1回/2年	
アイソレーター	電力会社送電線への落雷により停電し、アイソレータがブレイクした。	無菌性	重大		5回/7年	
アイソレーター	地震により、クリーンルーム排煙ダクトが作動し、アイソレータがブレイクした。	無菌性	重大	室圧	1回/7年	
アイソレーター	VHP動作不良による除染異常。	無菌性	軽度	除染時の過酸化水素濃度	15回/7年	
アイソレーター	局排用真空ポンプバルブシートの破損	無菌性	中程度	サーマルエラー	1回/1年	リークテスト不合格
アイソレーター	筐体リークテストの不具合	その他品質	軽度	圧力	1回/1年	リークテスト歩進せず
アイソレーター	充填部庫内圧力下限異常	その他品質	軽度	圧力	1回/1年	除染工程時に発生
アイソレーター	RTP脱着不良	無菌性	中程度	なし	頻発/1年	RTP噛合わせ不良
アイソレーター	グローブ破損	無菌性	中程度	目視、リーク測定値	1回/1年	
製造機器	ゴム栓供給速度不足	その他品質	軽度		1回/2年	ボールフィーダーの締め付けの緩み
製造機器	アイソレーター内充填機バッファータンク配管からの薬液漏れ	その他品質	軽度		1回/2年	配管クラップの緩み パッキンの劣化
製造機器	バイアル外洗浄へのコンベアでの倒瓶	その他品質	軽度		1回/2年	搬送コンベアの調整不足
製造機器	充てん針の折れ	その他品質	軽度		1回/2年	センタリング調整不足
製造機器	凍結乾燥ローディング装置での段差発生	その他品質	軽度		1回/2年	バイアル挿入速度の調整不足
製造機器	巻締機調整不足による巻締め不良多発	無菌性	中程度		1回/2年	
製造機器	デコンタミネーション中にプッシャーが停止し、プッシャーのスリーブ/ピストン部の除染が保証されない	無菌性	軽度		1回/2年	
製造機器	パーティクルカウンタ故障(レーザーエラー)	その他品質	軽度	浮遊粒子	2回/3年	
製造機器	充填機ロードセル損傷	その他品質	重大	充填量	1回/3年	
製造機器	充填機リジェクトシャッター不良	その他品質	重大	充填量	2回/3年	
製造機器	ゴム栓パーツフィーダー制御不良	その他品質	軽度	稼働率	5-10回/3年	
製造機器	CSIP中断	無菌性	軽度		10回以上/3年	
製造機器	アイソレーター内機器の異常による、アイソレータの停止。	その他品質	軽度		10回/7年	
過酸化水素発生器	過酸化水素水の滴下速度センサーの故障	無菌性	軽度	滴下速度		
過酸化水素発生器	過酸化水素くみ上げ異常	無菌性	軽度	流量計 or センサー(?)	頻発/1年	エラーが発生すると工程停止し、エアレーション時間を含めると、工程時間がかなり延長する。
その他	アイソレーター内の塵埃数計測センサーの故障	無菌性	重大		1回/2年	
その他	バイアル乾燥トンネル出口シャッターのリークによる、除染工程中断	無菌性	軽度	リーク	1回/2年	
その他	アイソレーター内の操作による差圧変動に起因したアイソレータ停止	無菌性	重大	圧力	1回/2年	
その他	グローブリークテスターの故障	無菌性	軽度		1回/2年	
その他	バイアル乾燥トンネル出口シャッターの開閉部設定が不適切であり、差圧が低下してアイソレータ空調停止	無菌性	中程度		1回/2年	充てん開始時
その他	滅菌済みゴム栓容器のリークテスト不適	無菌性	軽度	リーク		
その他	ゴム栓供給容器の接続部RTPの不具合による接続不良	無菌性			1回/2年	ヒンジ部分の変形

## 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 別紙3

### （無菌操作アイソレーターのマウスホールにおける気流挙動の研究）

河田 正人<sup>1</sup>、平井 武徳<sup>2</sup>、平井 武徳<sup>2</sup>、三根 朗彦<sup>2</sup>、上野 誠二<sup>3</sup>、出口 統也<sup>4</sup>、川崎 康司<sup>5</sup>  
（<sup>1</sup>財団法人 阪大微生物病研究会、<sup>2</sup>財団法人 化学及血清療法研究所、<sup>3</sup>中外製薬工業㈱、<sup>4</sup>澁谷工業㈱、<sup>5</sup>㈱エアレックス）

#### 1. 研究目的

無菌製剤工程のアイソレーターにおけるマウスホールは、「隙間」や「孔」よりもはるかに大きな開口で、内部の無菌性を損なう恐れが高いことが予想されるが、一方で認識可能な開口であるので管理も容易である。

そこでここでは無菌アイソレーターでの製剤に対して、パラメトリックリリースを行う場合でのリスク要素の中のマウスホールに焦点を当て、アイソレーター内部の無菌性がグローブ操作や内部圧力などにより阻害されるものかを実際に運用されている装置を用いて検証する。

#### 2. 研究方法

本研究を行うに当たり、(財)阪大微生物病研究会殿所有のバイアル充填用アイソレーター及び(財)化学及血清療法研究所殿所有のシリンジ充填用アイソレーターを借用した。

##### 2-1-1 バイアル充填用アイソレーター

表1 アイソレーター仕様

庫内容積	1.5m×1.5m×1.0m
空気吹出し	全面 HEPA フィルター濾過/スクリーン整流
メインファン	インバーター機能付
差圧調整	インバーターによる調整
構造	シングルウォールチャンパー
材質	SUS304/ハードウォール
グローブ	5本
開口	横425mm×縦165mm ×1面

##### 2-1-2 試験日

2007年12月17日(9:00~14:00)



写真1 実験全景

### 2-1-3 実験条件

アイソレーターの内外差圧は基本的に10または25Paとし、マウスホール形状は横長でそのサイズは425×165mmで、1列のバイアル瓶を排出するが、実験ではバイアルの有り/無しの2ケースについて行った。

なおマウスホール出口部のプロテクションラミネアフローは停止した。

実験のパラメーターは以下の通りである。

- ① アイソレーターの内外差圧 : 10または25Pa
- ② バイアル : 有、無
- ③ 操作グローブ : 0本または5本(5本を同時に押し引きピストン操作する。2秒に1往復程度の速度)

### 2-1-4 気流挙動の測定・観測

マウスホールでの気流挙動は、超音波ミストをトレーサーとして気流の可視化を行い(日本エアータック, 装置型式: ACV-500)、マウスホールでの気流状態を目視及びVTRを用いて観測した。

またマウスホール部での微粒子数をパーティクルカウンター(Particle Measuring Systems, 型式: LASAIR II-310A 1CFM)で測定した。

さらにマウスホールでの気流の速度は、風速計(リオン株, 型式: AM-09T)で測定した。

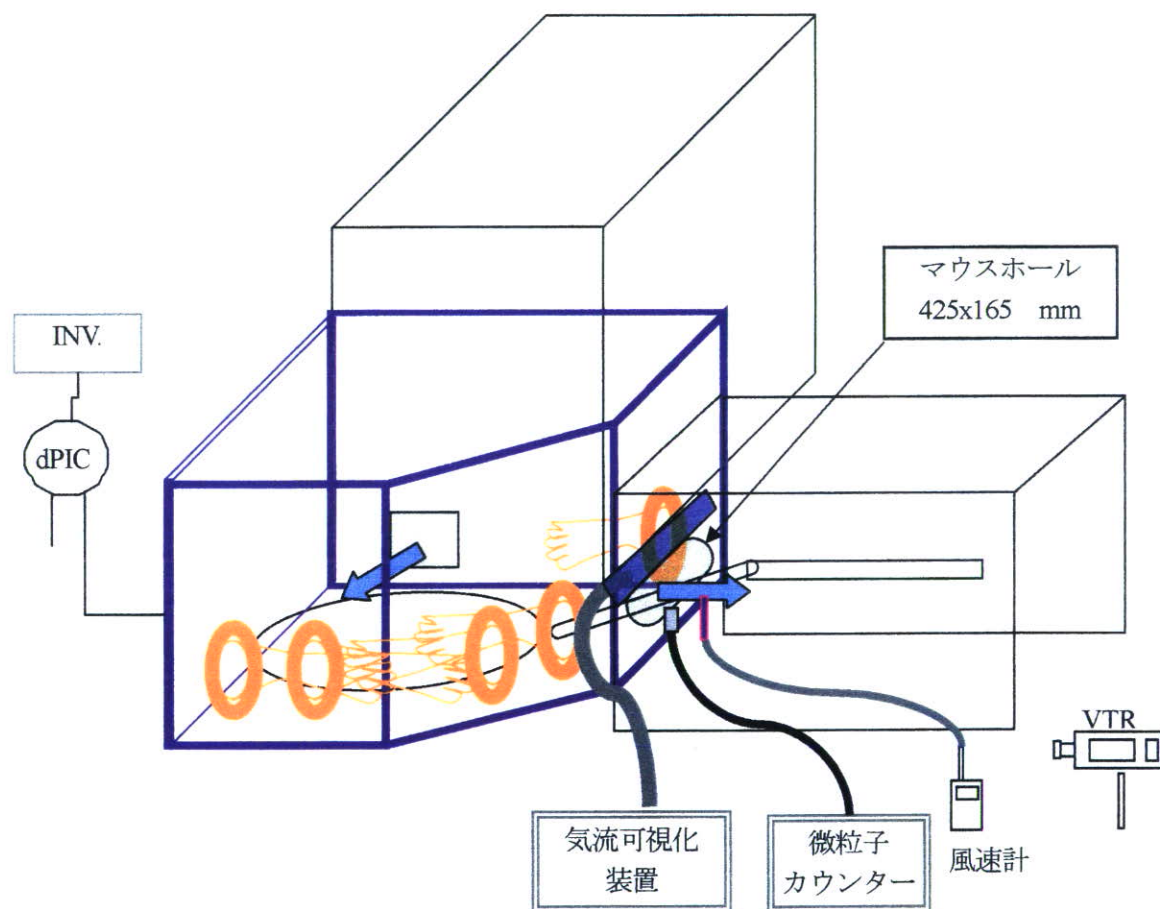
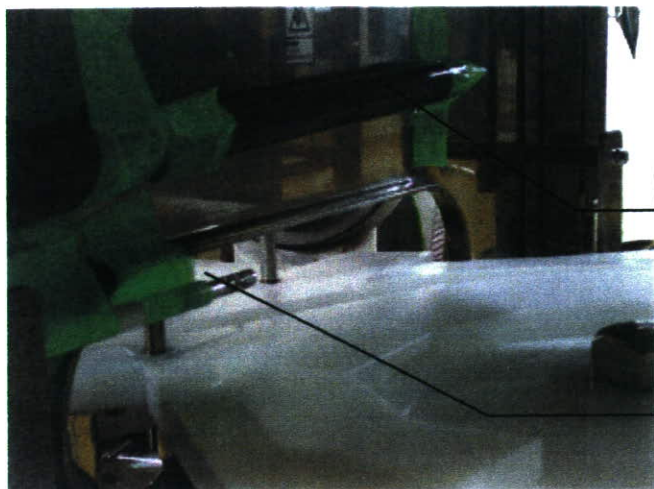


図1 実験の概念図





可視化トレーサーヘッダー

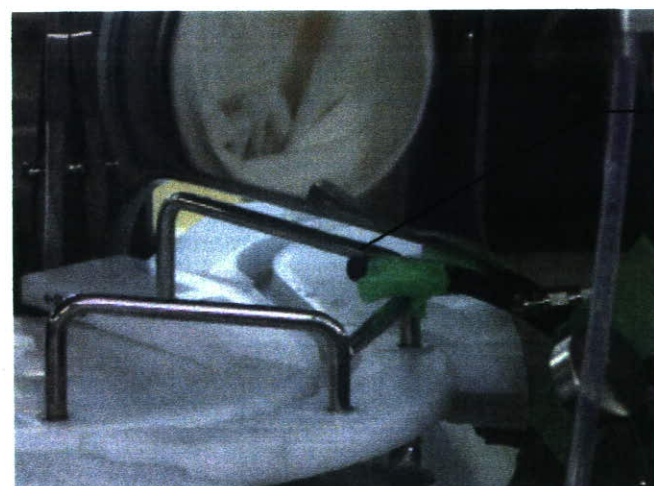
風速計

写真2 マウスホール部 (バイアル無し)



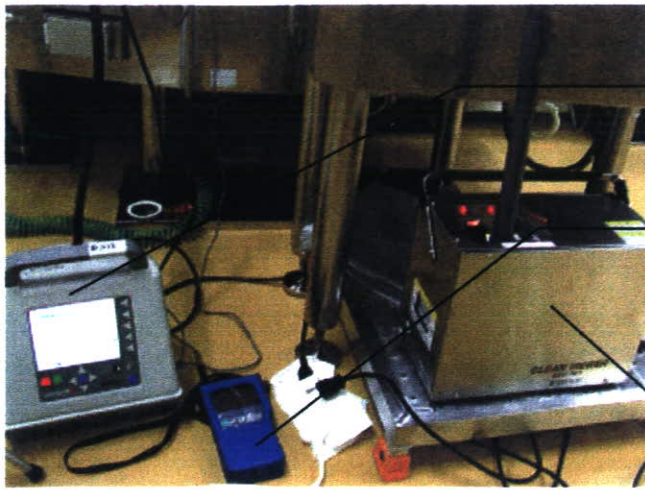
バイアル瓶

写真3 マウスホール部(バイアル有り)



微粒子サンプリングロ

写真4 実験全景



微粒子計

風速計

可視化レーザー発生装置

写真5 実験装置

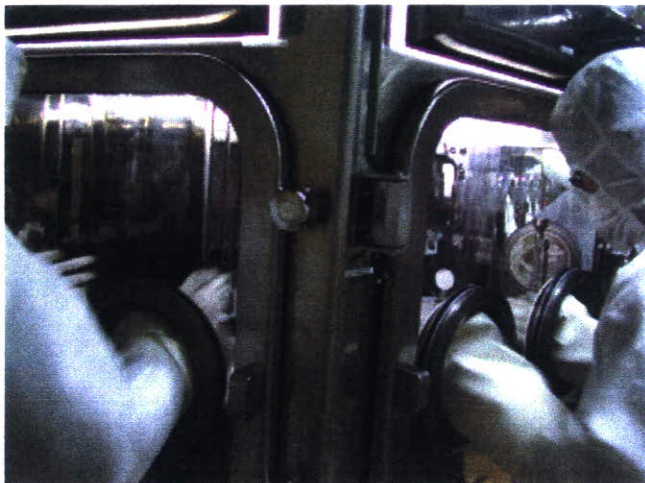


写真6 グローブ操作

#### 2-1-5 実験結果

実験の結果、

①アイソレーターの内外差圧 : 10または25Pa、②バイアル: 有無、③操作グローブ: 0本または5本、これらのパラメーターを変化させても、マウスホール部の気流が逆転することなく、また、微粒子の異常も確認しなかった。

実験の結果を以下にまとめる。

表2 実験結果

試験条件	A-1	A-2	B-1	B-2	C-1	C-2	D-1	D-2
試験回数	2	2	2	2	2	2	2	2
マウスホール	現状	現状	現状	現状	現状	現状	現状	現状
局所HEPA 吹き出し(有・無)	無	無	無	無	無	無	無	無
差圧(Pa)	26	25~26.5	25.5	27	10	10.2~11.9	10	10.2~12.0
パイアル(有・無)	無	無	有り	有り	無	無	有り	有り
操作グローブ本数	0	5	0	5	0	5	0	5
マウスホール風速(m/s)	5.1	5.1	5.2~5.3	5.1~5.2	3.2	3.0~3.1	3.3	2.8~3.1
マウスホール清浄度 (0.5 $\mu$ m $\leq$ 粒子 /m <sup>3</sup> )	0	0	0	0	0	0	0	0
気流状況	逆流無し	逆流無し	逆流無し	逆流無し	逆流無し	逆流無し	逆流無し	逆流無し
	—	脈動有り	—	脈動有り	—	脈動有り	—	脈動有り

2-2-1 シリンジ充填用アイソレーター

表3 アイソレーター仕様

庫内容積	24.3m <sup>3</sup>
空気吹出し	全面HEPAフィルター濾過/スクリーン整流
メインファン	インバーター機能付
差圧調整	インバーターによる調整
構造	ダブル/シングルウォールチャンバー
材質	SUS304/ハードウォール
グローブ	22本
開口	製品出口:横500mm×縦65mm ×1面 不良品排出口:横200mm×縦120mm ×1面 環境測定用培地 回収シュート:横150mm×縦30mm ×3面

2-2-2 試験日

2008年2月12日(9:00~13:00)

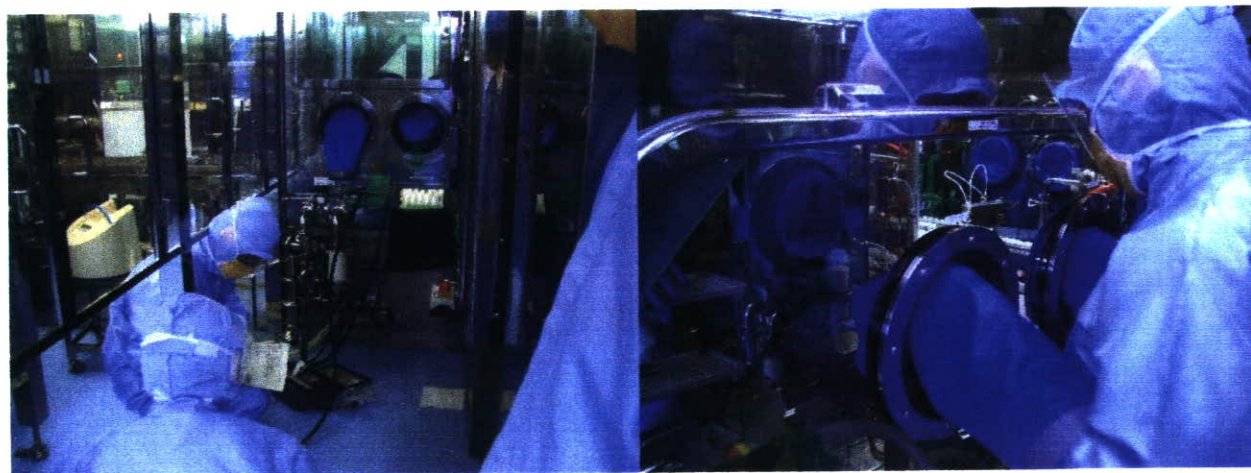


写真7, 8 実験風景

### 2-2-3 実験条件

アイソレーターの内圧は5、10、20Paとし、マウスホール形状は横長でそのサイズは500mm×65mm（製品出口）、200mm×120mm（不良品排出口）で、1列のシリンジを排出するが、実験ではシリンジ無しの状態で行った。

なお、アイソレーターの設置環境はグレード B、製品出口マウスホールには全面HEPAフィルター濾過／スクリーン整流のラミナーフローブースが設置されている。

実験のパラメーターは以下の通りである。

- ① アイソレーターの内外差圧 : 5Pa, 10Pa, 20Pa
- ② シリンジ : 無
- ③ 操作グローブ : 0本または5本(5本を同時に押し引きピストン操作する。2秒に1往復程度の速度)

### 2-2-4 気流挙動の測定・観測

マウスホールでの気流挙動は、超音波ミストをトレーサーとして気流の可視化を行い(日本エアテック, 装置型式:ACV-500)、マウスホールでの気流状態を目視及びVTRを用いて観測した。

またマウスホールでの気流の速度は、風速計(リオン株) 型式:AM-09T 及びAM-10)で測定した。

さらに不良品排出口マウスホール部での微粒子数をパーティクルカウンター(Particle Measuring Systems, 型式:LASAIR II -310A 1CFM)で測定した。(図2参照)

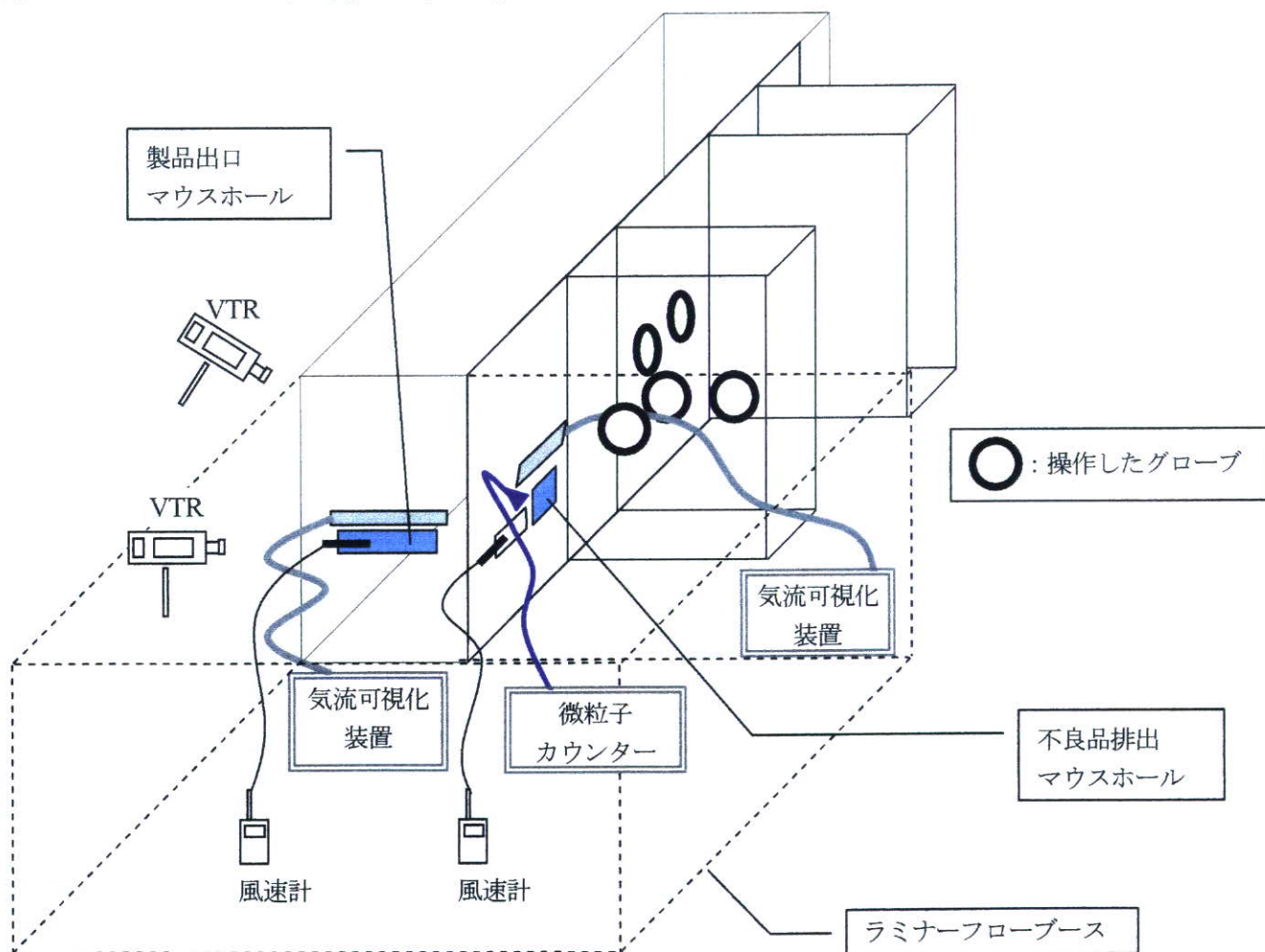


図2 実験の概念図

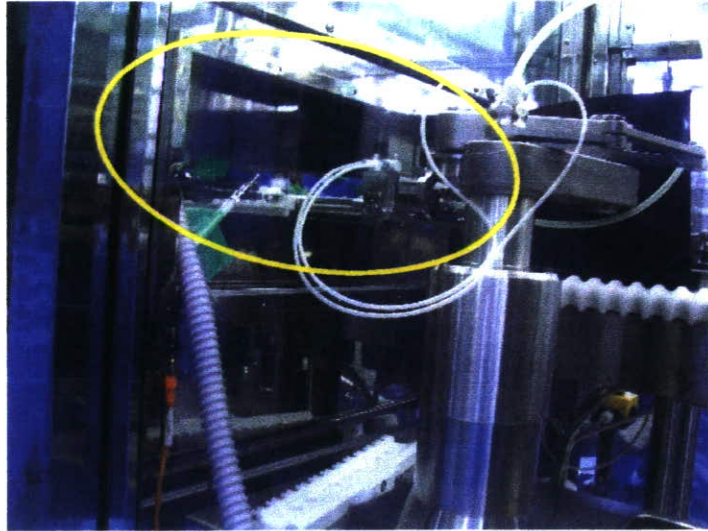


写真9 製品出口マウスホール

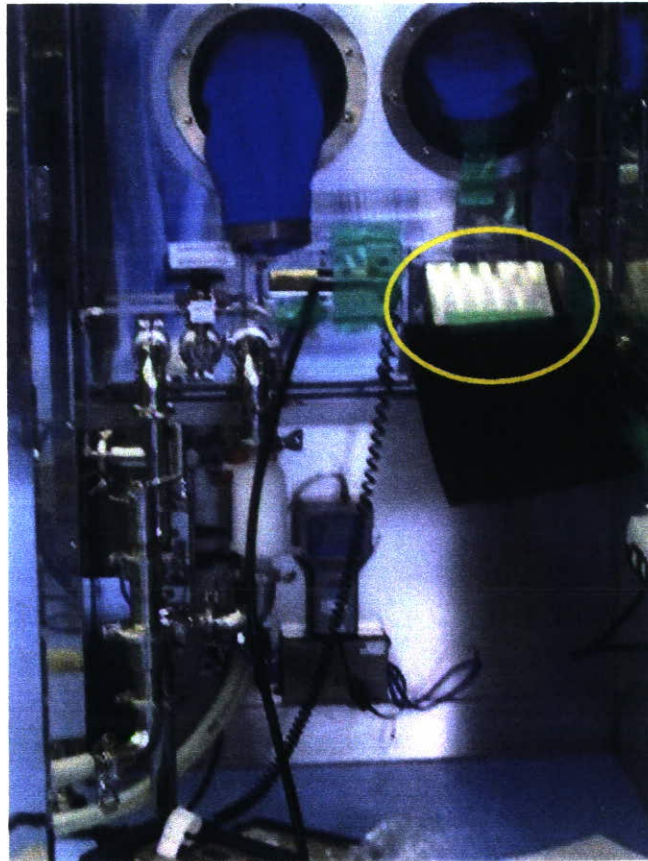


写真10 不良品排出マウスホール

#### 2-2-5 実験結果

実験の結果、①アイソレーターの外内差圧 : 5Pa、10Pa、20Pa②製品:無し③操作グローブ:0本または5本、これらのパラメーターを変化させた結果、マウスホール部の気流が逆転することは無かったものの、グローブ操作時に10Pa以下では脈動が観察された。特に5Paでは脈動が大きく、製品出口マウスホールにおいては瞬間的な逆流が懸念された。風速及び微粒子の異常は認められなかった。

実験の結果を表4、表5にまとめる。

表4 実験結果(製品出口マウスホール)

試験条件	A-1	A-2	A-3	B-1	B-2	B-3
マウスホール	現状	現状	現状	現状	現状	現状
試験回数	1	1	1	1	1	1
ラミナーフローブース HEPA 吹き出し(有・無)	有	有	有	有	有	有
アイソレーター差圧(Pa)	20	11.0~11.5	4.8	20	10.5	6.4
製品(有・無)	無	無	無	無	無	無
操作グローブ本数	0	0	0	5	5	5
マウスホール風速(m/s)	4.8~4.9	3.0	1.6	4.3	2.7	1.36~1.42
気流状況	逆流無し	逆流無し	逆流無し	逆流無し	逆流無し	瞬間的な逆流の懸念有
	—	—	—	—	脈動有り	脈動有り

表5 実験結果(不良品排出マウスホール)

試験条件	A-1	A-2	A-3	B-1	B-2	B-3
マウスホール	現状	現状	現状	現状	現状	現状
試験回数	1	1	1	1	1	1
アイソレーター差圧(Pa)	20	11.0~11.5	4.8	20	10.5	6.4
製品(有・無)	無	無	無	無	無	無
操作グローブ本数	0	0	0	5	5	5
マウスホール風速*(m/s)	5.2~5.3	3.5~3.7	2.20~2.33	4.7~5.0	3.3~3.5	2.24~2.37
マウスホール清浄度 (0.5 $\mu$ m $\leq$ 粒子/m <sup>3</sup> )	0	0	0	0	0	0
気流状況	逆流無し	逆流無し	逆流無し	逆流無し	逆流無し	逆流無し
	—	—	—	—	脈動有り	脈動有り

\* ) 気流確認の水蒸気の影響により測定値が大きく変動するため、近傍の環境測定培地回収用マウスホールにて風速を測定した。

### 3. まとめ

今回の実験から、マウスホール中央部での気流の逆転などは一般的な操業では起こらないことを確認した。このことは、無菌アイソレーターでのマウスホールによる無菌性を阻害するリスクが基本的にないことを意味すると考えられる。

### 謝辞

本実験を行うにあたり、多大なご助力を賜りました(財)阪大微生物病研究会様及び(財)化学及血清療法研究所様の皆様に厚く御礼申し上げます。

## 厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

### 分担研究報告書

#### 無菌医薬品製造ガイドラインの

#### フォローアップ研究

分担研究者 曲田純二 日本ミリポア(株)バイオプロセス事業本部次長

**研究要旨：**2006年に厚生労働省より「無菌操作法による無菌医薬品の製造指針」が事務連絡として発出され、また2008年2月にはEU GMP Annex1 revisionも発効された。2004年に発効されたUSのAseptic Processing Guidanceと合わせ、国際調和が重要となる。それら日米欧の無菌操作法に関する製造指針を参考にしながらISOとして新しい規格の検討しており、本年度はその作成作業内容を研究した。

#### A. 研究目的

無菌操作法に関する、日米欧のガイダンスに則り、その調和に向けた国際規格作成内容を研究する。

#### B. 研究方法

FDA "Aseptic Processing Guidance (2004)"、EU GMP Annex1 revision (2008)および日本の「無菌操作法による無菌医薬品の製造指針」(2006)および国際規格作成作業状況・内容を検証した。

#### C. 研究経過

1. 医薬品業界のグローバル化に伴い、日米欧の調和が重要視されており、その一環としてISO TC198/WG9においては各局の無菌操作法による無菌医薬品の製造の規格作成作業が行われている。この作成作業班に参加することによって日本の意見も反映させてきた。
2. その規格作成作業においての一つの重要なコンセプトとして「リスクアセスメントとコントロール」があり、FDA/PDA Joint ConferenceにおいてICH Q9 Risk Managementとの整合性を確認した。

3. 最近(2008年2月末)に発効されたEU GMP Annex1 revisionでは、日本やUSと調和された内容もある一方、EU独自の要求項目があり、その妥当性の検討と日本の指針の改定時の検討課題になる。

#### D. 考察

1. 無菌操作法の国際規格作成作業の中で、日米欧の調和の観点から、下記の要素を確立・文書化することを提唱している。
  - A. 無菌操作法を導入する妥当性(終末滅菌できないこと)
  - B. 適用される規制要求と指針
  - C. 適用される品質管理システム
  - D. 施設的设计
  - E. 設備的设计
  - F. 製品と搬送のシステム
  - G. 実施される工程と技術
  - H. 環境管理とモニタリング計画
  - I. マスターバリデーション計画(プロセスシミュレーションや単位操作のバリデーション)
  - J. 変更管理の手順
  - K. 製品出荷の手順

その詳細については参考資料として添付する。

2. この作成作業のもう一つの重要項目としてリスクアセスメントとコントロールがある。医薬品の原料、剤型、製造方法などによってそれぞれ微生物などの汚染リスクが異なり、また対処方法も変わるという考え方である。つまり無菌操作法で製造される医薬品というだけで一律化するのではなく、リスクに応じた管理をすべきであるという提唱である。ICH Q9 Risk Management においても ICH Q8 と 10 との組み合わせの中で、リスクを明確化しリスクに応じた管理をすべき趣旨が推奨されている。
3. EU GMP Annex1 revision においては、大きくは 4 点大きな変更があった。それは、環境中の微粒子モニタリング、プロセスシミュレーション、バイオバーデン、打線・巻き閉め工程である。粒子モニタリングについては、5 $\mu$ m の GradeA での規格が 20 個になるなど要求レベルは緩くなっているが、いずれにしても EU だけがこの粒子規格を出していることは今後の検討課題である。プロセスシミュレーションは調和の内容に変更された。バイオバーデン測定については、Over Kill 以外の蒸気滅菌や無菌充填される医薬品について毎製造バッチで測定することを要求している。これも独自の新しい内容である。凍結乾燥製剤の巻き閉め工程については Grade A での作業の要求はないが、Grade A レベルの空気供給を要求している。日本の指針では剤型によっては Grade C も許容する基準を出しており、これも検討課

題となる。

## E. 結 論

無菌操作法の製造指針においては、現在国際規格案が研究されており、その国際調和に向けて作業が進められている。一方、各局においては整合性が取れていない複数の重要事項もあり、日本においても「無菌操作法による無菌医薬品の製造指針」の改定作業もそれらの動向を見据え進める必要がある。次年度はその改定に向けて指針執筆者を中心とした、準備作業を予定する。

## F. 研究発表

1. 「日本薬局方 特別シンポジウム」  
“日米欧の無菌操作法製造指針に基づく最新の国際規格” 講演 2007 年 10 月 29 日

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 新実用案登録  
なし
3. その他  
なし



## 無菌操作法に関する日米欧ガイダンスおよび ICH Q9 に基づいた国際規格作成作業 ーリスク管理

### 一般要件

1. リスク管理は、ISO 14971 ないし ICH Q9 を適用し、運用すること。

無菌操作に関連するリスクは、無菌操作の定義のすべての構成要素 (\*1) の許容要件を  
確率するために明示し、管理されること。

\*1 : 無菌操作法の国際規格作成作業の中で、日米欧の調和の観点から、下記の要素を確  
立・文書化することを提唱している。

- A. 無菌操作法を導入する妥当性 (終末滅菌できないこと)
- B. 適用される規制要求と指針
- C. 適用される品質管理システム
- D. 施設的设计
- E. 設備的设计
- F. 製品と搬送のシステム
- G. 実施される工程と技術
- H. 環境管理とモニタリング計画
- I. マスターバリデーション計画 (プロセスシミュレーションや単位操作のバリデー  
ション)
- J. 変更管理の手順
- K. 製品出荷の手順

2. リスク管理の戦略は製品の性質と臨床での使用方法を考慮すること。微生物リスク管理  
は下記の 4 段階にしたがって進めること。

- a) 汚染リスクの同定
- b) 汚染リスクの評価
- c) 汚染のモニタリングと検出
- d) 汚染の予防

特定のリスク(\*2)は検討され、無菌操作はすべての同定された要素を考慮した上で設計され  
ること。

\*2：特定のリスク事例

対象	事例	特定の微生物学的汚染事例	管理方法の事例
原材料	生物由来 生薬 合成由来 抗菌性を有する原材料	高濃度の酵母、カビ、バクテリア マイコプラズマ ウイルス エンドトキシンレベル プリオン	サプライヤーの選択 サプライヤーの査察 サプライヤーの認証 受け入れ検査 前ろ過によるバイオバーデン管理（酵母、カビ、バクテリア） 限外ろ過（エンドトキシン）
製品の性質（性状）	溶液（保存する／しない） 結晶 凍結乾燥 クリーム／オイル状 固形製剤 組み合わせ製剤 抗菌性製剤	微生物の増殖を助長する可能性 バイオバーデンの増加 エンドトキシンの汚染 製造工程での汚染	製品中での増殖研究の実施 （含水の場合） 一回投与剤型 非滅菌バルクの保管限界 非滅菌バルクの冷凍 工程でのバイオバーデンモニタリング
製品の容器／設計	アンブル バイアル プレフィルドシリンジ ブローフィルシール 複数回投与容器	製造中の汚染	100%リーク試験 容器密封完全性試験 RABS（restricted access barrier system）あるいはアイソレーターの使用 2. 段ろ過、充填直前の最終フィルター 連続的微粒モニタリングを含む環境測定

製造工程の技術的複雑性	多数の製造工程 マニュアルでの組み立て工程 複雑な輸送装置	製造中の汚染	RABS あるいはアイソレーターの使用 保管中の無菌バルクタンクの陽圧保持 すべての無菌性品の接触部の CIP/SIP 機械による組み立て vs マニュアル 自動輸送と凍結乾燥製剤の入出
当該製品が適用される臨床での使用	局部使用 注射 点眼 一回投与 / 多数回使用 インプラント 防腐剤を含まない 多数回投与製剤の保存	製品の潜在的影響	患者に便利なデバイス 看護師に便利なデバイス 使用期限の研究 新しい保存システム

### 3. 微生物汚染リスクの同定

各単位操作は製品の品質に影響を及ぼす可能性のあるリスクを考慮すること。考慮する要素は下記を考慮すること。

- a) 汚染の原因
  - 1) 汚染源
- b) 汚染のルート
  - 1) 不適切な無菌技術
  - 2) 分離バリアを交差する微生物の可能性
  - 3) 操作区域間を移動する微生物
- c) 汚染の拡大
  - 1) 微生物汚染を助長する条件
- d) 汚染検出と除去
  - 1) 微生物汚染の検出
  - 2) 十分な微生物除去能力

注：高いリスクを持つ手順には、無菌製品、無菌中間製品、滅菌された設の作業者によるハンドリング、製品や重要表面が環境への暴露が含まれる。

#### 4. 汚染リスクの評価

特定された汚染リスクについては製品品質に潜在的に影響を及ぼす可能性を評価すること。この評価には、関連する工程あるいはモニタリングデータの評価を含むこと。リスクを極小化するための測定においてはリスク評価に基づき優先度を分けること。

注：Failure Mode and Effect Analysis(FMEA)や Hazard Analysis of Critical Control Point(HACCP)のような確立された手順は、リスクの特定に適用可能かもしれない。

#### 5. 汚染のモニタリングと検出

無菌操作をモニタリングする手順があること。

工程をモニタリングする手順は微生物汚染の単利と同定に限定されないこと。エンドトキシンや粒子も対象にすること。

注：粒子モニタリングは潜在的な工程逸脱のリアルタイム検出を可能にする。

原材料の微生物およびエンドトキシン量のモニタリングは、原材料の性質と微生物汚染の潜在性を考慮して実施されること。アラートおよびアクションレベルは、微生物の増殖リスクと製造工程に適用されるその管理方法を考慮して設定されること。

無菌操作は、微生物学的品質の包括的な管理を可能にするためにモニタリングすること。

- a) 製造工程中に明確化された段階での、製品の微生物学的品質
- b) 製造環境の微生物学的品質 例：空気、部屋の表面、設備の表面、器具
- c) 明確化された間隔での、作業者のグローブや着衣の微生物学的状況

注：行動の観察は、汚染の潜在要因の特定の目的に有用である。

モニタリング方法の根拠は文書化されること。

注：EP/JP/USP に記載されている”非無菌製剤の微生物測定：微生物試験“のような製剤手順は適用可能かもしれない。

モニタリング方法の妥当性やリスクを認識するためのこれらの手法によって得られた結果の信頼性については評価されること。

注：一般に、適用される微生物モニタリング方法はすべての微生物汚染を検出するためには十分な感度ではない。

収集されたモニタリングデータは評価され、妥当なアクションをとること。

#### 6. 汚染の防止