

添付資料

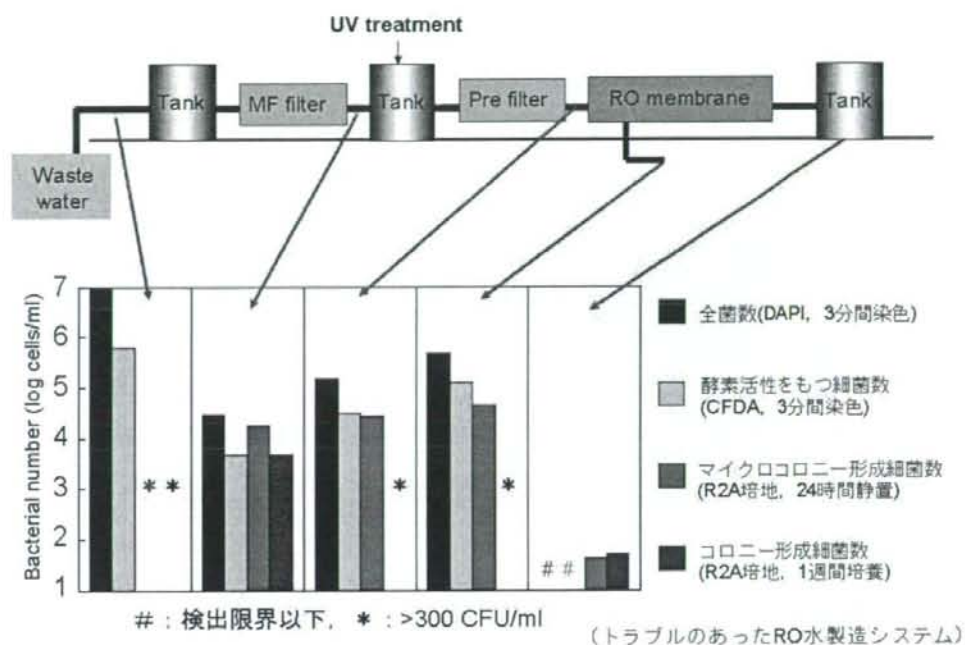


図1. RO水製造過程における細菌数の変化。

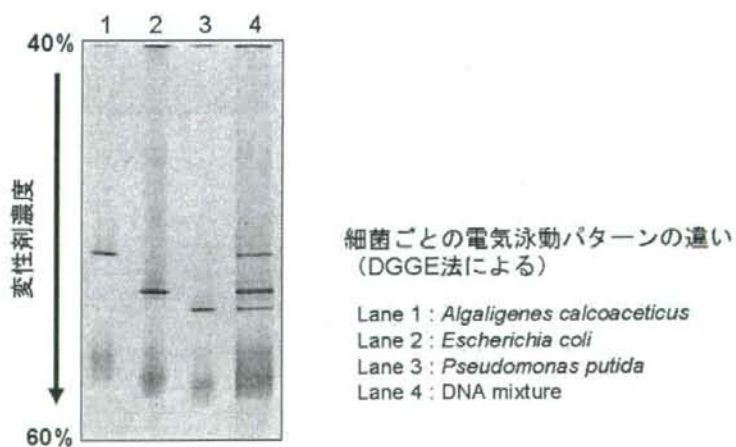
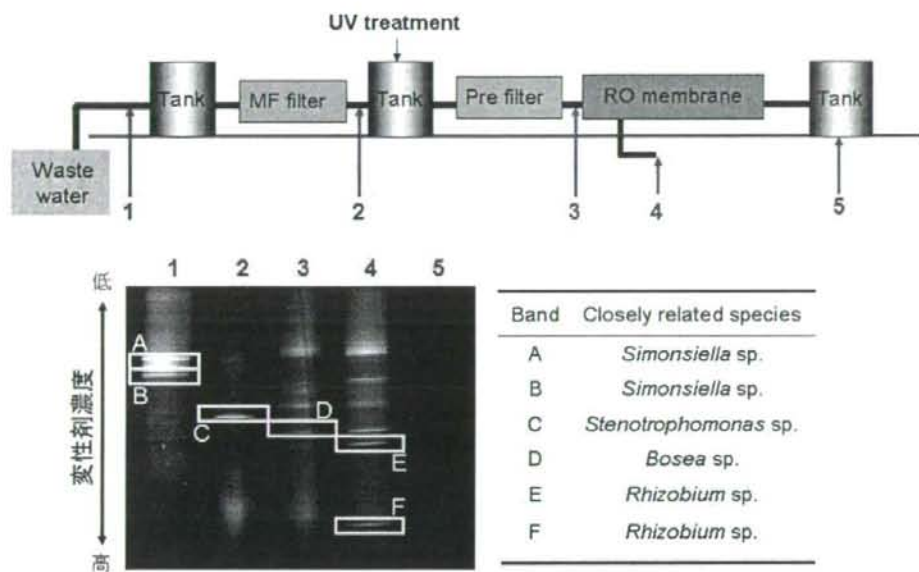


図2. PCR-DGGE 法による3種の細菌の区別。



(トラブルのあったRO水製造システム)

図3. RO水製造過程における細菌群集構造の変化

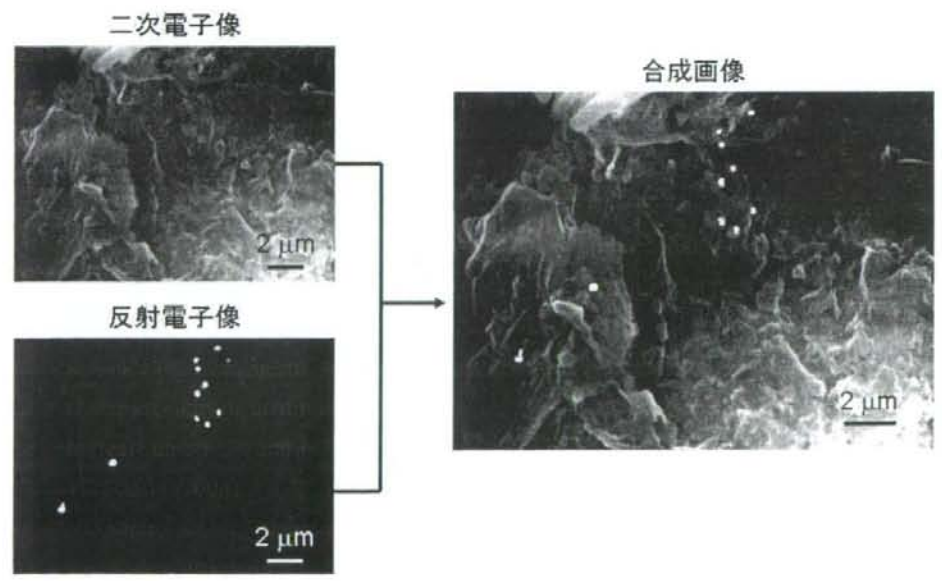


図4. SEM-ISH法によるRO膜上の細菌の可視化.

分担研究報告書

無菌操作法で製造する無菌医薬品へのパラメトリックリリースの適用に関する研究

研究分担者 渡辺恵市郎

日揮株式会社 技術理事

研究要旨:無菌操作法で製造する無菌医薬品の無菌性を、最終製品の無菌試験の結果によるのではなく、無菌操作法の製造工程の無菌性管理により保証する手法、つまりリスクに応じた柔軟性のある管理概念、実用性のある運営方法として、無菌を守るべき新規概念である「最重要区域(SA)」を評価する「SA 状態分析法」を開発、提案した。

SA 状態分析法は、最重要区域を構成する構造設備の静的な特性である状態評価と堅牢性評価によって対象物質の無菌性保持レベルを評価するもので、現状の無菌製剤製造工程への適用を検討することで、高い客観性と普遍性を有することを検証できたものである。

また、この SA 状態分析法は、行政当局および品質保証部門に寄与する製造設備の無菌性リスクの事前評価を可能とし、高い客観性から派生する第三者への説得力(「見える化」)による簡単な評価を可能とし、そして新技術や新規設備の評価も可能であることを提示した。

提案する SA 状態分析法は、まだ改善の余地があり、その有用性判断は実際の使用局面での利用結果を待つ必要があるが、今後の検討によってさらに展開が望める手法と考えている。

研究協力者:

貝瀬昭夫

共和真空技術株式会社

木坂博和

武田薬品工業株式会社

小暮慶明

東和薬品株式会社

高橋充博

アステラス富山株式会社

小林一幸

日本イーライリリー株式会社

浦山由巳

千代田化工建設株式会社

白木澤治

ファルマ・ソリューションズ株式会社

田原繁広

レターレアソシエイツ合同会社

A. 研究目的

本研究は「新しい無菌医薬品製造技術の無菌評価に関する研究」の一分担研究として発足した。その研究目的は、無菌操作法で製造する無菌医薬品の無菌性を、最

終製品の無菌試験の結果によるのではなく、無菌操作法の製造工程の無菌性管理により保証する手法の開発、つまりリスクに応じた柔軟性のある管理概念、実用性のある運営方法の提案を目指したものである。

最終年度である本年は、無菌を守るべき新規概念である「最重要区域(SA)」を評価する方法として、結論に普遍性があり、かつ高い客観性を持つ「SA 状態分析法」(Analysis of Sterile/Aseptic Status)を開発、提案することを目的とした。

B. 研究方法

研究分担者と過去 2 年間と同じ研究協力者メンバー 8 名が 8 回開催した研究協力者会議での問題提起と議論を繰り返すことによって研究を進めた。さらに、棚元先生、佐々木先生に研究協力者会議に適宜出席頂くことによって、周知を結集させた。なお、同じ研究班であるアイソレータグループ(ヒトの介在しない無菌技術の無菌性評価に関する研究)との意見交換、日本 PDA 無菌委員会メンバーとの意見交換も行い、議論の方向性確認、結果の妥当性確認を行いつつ、有効な成果創出に努めた。

議論は、過去 2 年間の検討成果である、現状無菌操作法の評価対象として絞り込んだ新しい管理概念である『最重要区域』の構成要素について検討し、最重要区域を構成する構造設備を中心とした静的な特性を評価する方法として、無菌性の達成状態を評価する状態評価と最重要区域を限る境界(バリアー)の外乱に対する堅牢性を評価する堅牢性評価によって対象物質の無菌性保持レベルを評価する SA 状態分析手法を提案した。

そして、この SA 状態分析法の無菌操作法による無菌医薬品の製造方法への適用性を検証するとともに、無菌操作法の評価に適用する場合の事例を挙げることによって、その有用性を示した。

C. 研究経過

過去 2 年間の成果である新しい管理概念である『最重要区域』の構成要素について検討した結果、最重要区域は、次の 3 つの要素によってその当該区域の無菌性とその維持が決定されることが判明した。

要素 1: 最重要区域の無菌性の達成状態

要素 2: 最重要区域を限る境界(バリア)の外乱(disturbance)に対する堅牢性

要素 3: 最重要区域が稼働状態にある時の外乱の「種類と大きさ」(magnitude)

この 3 要素のうち、最重要区域を構成する構造設備を中心とした静的な特性を評価する方法として、最重要区域の無菌性の達成状態を評価する状態評価と最重要区域を限る境界(バリアー)の外乱に対する堅牢性を評価する堅牢性評価によって対象物質の無菌性保持レベルを評価する SA 状態分析法を提案した。

最重要区域の無菌性の達成状態を評価する状態評価は、その状態を 4 つにランク分け、最重要区域を限る境界の外乱に対する堅牢性も 5 つにランク分け出来ることを示した。

以上の状態評価および堅牢性評価をそれぞれの評価軸にて評価し、その結果を 2 つの要素が構成する平面(マトリクス)上に、最重要区域の位置付けを行う SA 状態分析法のマッピング法を提案し、そのマッピング結果を大きく 3 つの領域(SA-1、SA-2、SA-3)に分けることを提案した。

SA-1 領域は SA 区域の状態を物理的パラメータで規定することが比較的容易であり、SA-1 領域の無菌性担保は、高い客観性を

持つ物理的パラメータにより裏付が取れるが、SA-3領域では物理的パラメータでの状態定義が事実上不可能であり、様々な要因を包括的に保証するプロセス・シミュレーション試験によりその保証を行う領域である。

つまり、SA-3領域はSA区域への製造作業に起因する外乱が大きく変動する動的な領域であり、SA状態分析よりリスク分析の比重が大きくなると言える。SA-2領域は、その中間的な区域と位置付けている。

一連の無菌操作法により製造される無菌製剤の製造工程に提案するSA状態分析法のマッピング法を適用した場合、各製造工程で一般的に用いられている技術がマトリックス上でどのように位置づけられるか、主にコンベンショナルなラミナーブース(RABSを含む)を用いた製造設備による凍結乾燥製剤の製造を例として、各構成工程毎の検証してみた。

その結果、凍結乾燥機内での動き以外の全ての操作を分類、説明できることが判明し、提案するSA状態分析法の有用性が判明した。さらにブローフィルシール技術による製造にも適用できることが検証できた。以上の結果をとりまとめることで、今後のSA状態分析法利用の資とすることが出来た。

今回提案したSA状態分析法は、1つのツールで無菌製剤製造プロセスを様々なレベルから評価することが可能と判断し、実際の適用事例を検討した。

その結果、評価する工程の大きさを適切に設定することにより、以下のような用途に対応することが出来ることを事例を示しながら、紹介した。

- ・製造所(製造ライン)の評価
- ・バリデーション、工程管理試験の実施根拠

- ・プロセス改善(優先付けおよび改善効果の比較)

- ・変更管理時の影響評価

- ・工程逸脱発生時の調査

D. 考察

提案する「SA状態分析法」は、対象とする無菌の物品の置かれている重要区域の無菌性のリスクを、構造設備面から評価する手法である。この方法は、HACCPやFMEAなどの従来のリスク分析手法(Risk Analysis)で評価しにくい構造設備面について、その考察を可能にするものである。換言すれば従来のリスク分析とこのSA状態分析を組み合わせることで、無菌製品の無菌性リスクをより正確に評価できる。

当該SA状態分析法の優れた特性は2つある。一つは高い客観性であり、いま一つは最終滅菌法か無菌操作法かと言った無菌医薬品製造方法の違いを乗り越えて、同じ評価軸上に対象となる製造方法の位置付けが可能なことである。高い客観性を持つことは、次の様な大きな長所を有している。

- ①評価者が異なっても、ほぼ同じ評価結果となる。

- ②複数の施設の構造設備の比較評価が可能となる。

- ③文書により構造設備の状況を事前に把握できるため、構造設備を実際に確認するにあたって、リスクの高い個所に資源をより集中させることが出来る。

また、製造方法を無菌医薬品の製造方法全体の位置付けにおいて評価できることは、次の様な長所を有している。

- ①現在の製造方法が持つ無菌的リスクを明

解に示すことが出来る。

- ②従来のリスク分析と異なり、その理解に各人の概念の深さを要求しないため、微生物学的知識の少ない第三者に対しても容易に理解を与えることが出来る。
- ③現在の製造方法が、無菌製品の製造法のどの様な位置付けにあるかを客観的に示せる。
- ④新技術の開発にあたって、従来技術との改善点を明確に示せる。

また、SA状態分析を適用することの一つ目の利点は、製造設備の無菌性リスクの事前評価を可能とすることである。これは行政当局あるいは製造販売業の品質保証部門が、ある無菌医薬品の構造設備の無菌性担保について、どの部分(工程)にリスクが高いかを事前に判断することが可能であり、どの部分(工程)は文書/記録による照査をすれば良いか、反面、どの部分(工程)を実際に確認しなければならないかを把握できる。

二つ目の利点は、高い客観性から派生するものであるが、第三者への説得力である。たとえば無菌工程の改善を経営陣に説明する場合、複雑な概念を駆使して説明をしなくても、SA状態分析のマップの位置の移動を説明することで、投資費用に対する効果を容易に説明が可能である。これは「見える化」の一つの手法とも言える。この「見える化」により、FMEAやHACCPなどの専門知識がない人でも、評価が簡単に行えるため、SA状態分析が活用できると思われる。

三つ目の利点は、新技術や新規設備の評価である。SA状態分析のマップは無菌製品製造におけるハード面全体を表してい

るものであり、その新技術あるいは新規設備の位置や分布のパターンを従来のそれと比較することで、その革新性/優越性を客観的に表現することが可能である。

F. 結論

三年間に亘る本研究では、研究分担者と研究協力者メンバー8名が合計21回開催した研究協力者会議での問題提起と議論を繰り返すことによって、研究目的である、無菌操作法の製造工程の無菌性管理により保証する手法の開発、つまりリスクに応じた柔軟性のある管理概念、実用性のある運営方法の提案を目指した。

その結果、高い客観性を持ち、最終滅菌法、無菌操作法等の無菌医薬品製造方法の違いを乗り越えて、同じ評価軸上で評価できるSA状態分析法を提案することが出来、所期の目的を達成することが出来た。

提案するSA状態分析法は、まだ改善の余地があり、その有用性判断は実際の使用局面での利用結果を待つ必要があるが、今後の検討によって更に新たな展開が望める手法と考えられる。我々研究班メンバーは、この分析手法が無菌製剤全体の管理に多少とも資することを願ってやまない。

G. 研究発表

当該年度は実績なし

H. 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

以上

詳細報告書(3カ年分)

1. 研究目的および研究経緯

1-1 研究目的

本研究は「新しい無菌医薬品製造技術の無菌評価に関する研究」の一分担研究として発足したものである。その研究目的は、無菌操作法で製造する無菌医薬品の無菌性を、最終製品の無菌試験の結果によるのではなく、製造工程の無菌性管理により保証する手法の開発を目指したものである。

無菌操作法により製造した無菌製品の無菌の保証を、汚染の検出力が低い無菌試験の結果に委ねることは、リスク管理概念を基本とする科学的見地からは、不十分と考えられる。製品の無菌性は、工程の管理を確実にすることで担保するものであり、無菌試験結果で製品の無菌性判断を行うことは、「出荷のためのセレモニー」とも言える。それでは、どのような無菌操作法条件を満たせば出荷が可能であるか。この点を明確にすることが当該研究の目的であり、この研究の目的に対して、リスクに応じた柔軟性のある管理概念、実用性のある運営方法の提案を目指し研究を遂行した。

1-2 研究の経緯

本研究を行うにあたり、当初のアプローチのイメージは、次の通りであった。

- ① 無菌製造工程におけるリスク評価をベースに無菌操作法で製造する医薬品へのPR(パラメトリックリリース)適用の

可能性を追求する。

- ②凍結乾燥製剤(又は粉末製剤)にPRを適用することをモデルにPR要件を追及し、パラメータの設定、管理方法等についてまとめる。

最終滅菌製剤ではPRは広く認められている概念である。その本質は、密封状態となっている製品に滅菌を施し、その滅菌の条件を物理的なパラメータで管理することによって、当該製品の無菌性を担保するというものである。すなわち、当該ロットに対して適用された滅菌法の物理的重要パラメータをモニタリングすることによって、無菌試験を省略して製品出荷を行うというものである。

しかし、本研究第一年度の基礎的研究において、無菌操作法ではPRという概念を設定することが出来ないことが明確になった。換言すれば無菌操作法は、製品の無菌性を担保する物理的なパラメータが存在していないとの結論に達した。つまり、パラメトリックリリースの概念ではなく、同時出荷(real time release; RTR)をするために必要な管理概念を追求すべきとの結論を得た。

次に検討した事項は、HACCPやFMEAなどのリスク分析手法により無菌操作法による工程の評価を行うことであった。リスク分析は広く用いられている手法であるが、2つ問題点が存在した。一つは、リスク分析の結果を普遍化し難いという点である。すなわち、ある工程について分析した結果は、通常、他の工程にそのまま適用することが出来ない。つまり、分析の結果はケースバイケースになるのである。もう一つは、リスクの抽出が、

その議論に参画するメンバーの知識、経験そして立場により異なる点である。従って、ある人たちが行ったリスク分析の結果は、他の人達がそれを理解することに、かなりの困難さが伴うことであった。

これらの点を踏まえて、本研究のアプローチの方法は「結論に普遍性があり、かつ高い客観性を持つ手法を開発する」こととした。この報告書において詳しく述べるが、この手法は構造設備部分とそれに直結するような運営面にのみ適用される部分に対して確立が可能であった。これを「SA 状態分析法」(Analysis of Sterile/Aseptic Status)と名付けることとした。

SA 状態分析法は、高い普遍性および客観性を持ち、なおかつ最終滅菌製剤/無菌操作製剤という概念を超えて無菌製剤を一つの評価軸上で評価をすることが可能である。この特性は後述するように様々なメリットをもたらす、行政当局、製造販売業者そして製造業者における資源(resource)の有効活用をもたらすものである。

その一方で SA 状態分析は明らかな限界も有していることも判明しており、提案する SA 状態分析と現状用いられているリスク分析の役割分担を明確にすることも必要

である。

つまり、無菌操作法により製造した無菌医薬品 (Sterile Products produced by Aseptic Processing) の無菌性リスクは、現状用いられているリスク分析と SA 状態分析の両方の側面から評価することが必要である。

2. 研究体制

3カ年に亘る当該分担研究は、同じ研究協力者メンバーが合計21回(初年度5回、2年度8回、最終年度8回)開催した協力研究者会議での問題提起と議論を繰り返すことによって実施された。

また、構成する研究協力者メンバーは無菌操作法で無菌医薬品を製造する医薬品会社メンバー、施設・設備の設計、構築の経験が豊富なエンジニアリング会社メンバーそして凍結乾燥機の製造メーカーメンバーで構成し、適宜棚元先生、佐々木先生に研

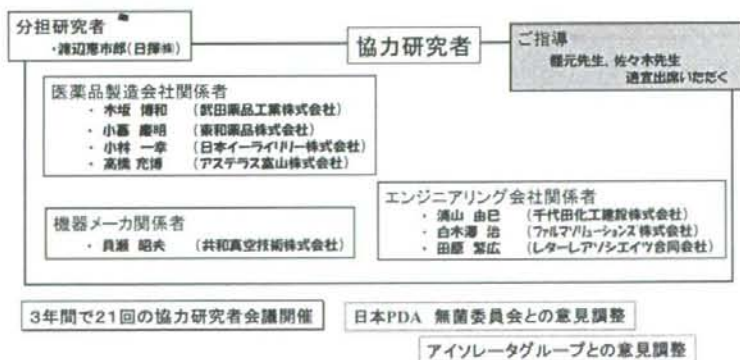


図1 分担研究実施体制

究協力者会議に出席頂くことによって、周知を結集させた。なお、同じ研究班であるアイソレータグループ(ヒトの介在しない無菌技術の無菌性評価に関する研究)との意見交換、日本PDA無菌委員会メンバーとの意見交換も行い、議論の方向性確認、結果の妥当性確認を行いつつ、有効な成果創出に努めた。

以上の研究体制を図1に示した。

3. 研究成果報告

3-1 現状無菌操作法の評価

無菌操作法による無菌医薬品の製造を無菌の視点から整理すると次の基本機能から構成されている。

- ①使用する設備・直接容器を滅菌し、
- ②使用する薬物を無菌化、または既に無菌化した薬物を使用し、
- ③無菌的に充填・密封する。
- ④そして、上記操作中、無菌状態を維持す

る。

これらの基本機能のうち、①②の滅菌操作やろ過による無菌化(ろ過滅菌)は確立された技術であり、その操作対象物の無菌性保証は操作上のパラメータ管理で実施可能と判断される。③の「無菌的に」および④の「無菌状態の維持」は図2に示すシステムから構成されており、これに凍結乾燥機を加えた4システムが評価の対象となり、その結果は以下のようにまとめることができた。

(1) 空気供給システム

ここでは、無菌操作法での無菌性を確保するために、重要区域にHEPAフィルタを介して空気を供給するシステムを「空気供給システム」と称している。空気供給システムは、単に空調機及びダクト、HEPAフィルタ等の設備構成(ハード)に留まらず、設備によって供給される空気品質、環境並びに設備のモニタリングプログラム、設備のメンテナンスプログラムを含むトータルシステムとして定義される。

<無菌性確保のための基本要件>

空気供給システムにおける無菌性確保の基本要件は以下の4点である。

- ① 清浄空気(無菌空気)の供給
温湿度が調整され、また、完全性が確認されたHEPAフィルタを介した十分に清浄な空気(無菌空気)が供給されること。

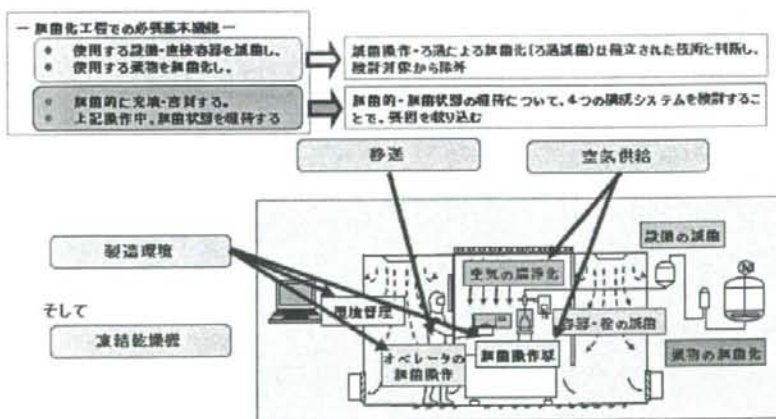


図2 無菌操作法での検討対象の絞込み

② 一方向気流の確保

重要区域に供給された空気は、供給時点において均一で十分な風速を持ち、重要区域内で発生した微粒子を速やかに系外に排出すること。また、原則的に渦流、逆流、巻き上げ、巻き込み流を持たず、重要区域内を清浄に維持するよう一方向気流となって流れること。

③隣接区域からの汚染空気混入防止

重要区域と隣接区域の境界に於いては、隣接区域から逆流や巻き込み流がないこと。

④系内の滅菌・除染

重要区域については、系内を適切な方法によって滅菌・除染出来ること。

<評価結果>

上述基本要件の中でのポイントとなるのは、HEPA フィルタを介した空気の無菌性に関する評価であるが、HEPA フィルタが有する大きな負荷対応の捕集能力を損なわない管理実施が無菌性確保の評価につながると言える。つまり一次側空気の負荷低減、温度、湿度、水分活性等の管理と HEPA ろ材、取り付け状態の健全性確保である。

<評価のまとめ>

以上より、重要区域に無菌空気を供給するシステムは、実際に必要であろう微粒子（および微生物）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、構成要因の間接的評価の組み合わせ評価（防護性能の確実性評価）は、可能と言える。

(2)製造環境システム

無菌操作法での無菌性を確保するために、対象となる薬物、薬物と直接接触する容器および機器表面が暴露する環境を製造環境システムと称している。

<無菌性確保のための基本要件>

製造環境システムにおける無菌性確保の基本要件は以下の2点である。

① 作業環境管理

重要区域及び直接支援区域に対しては十分な管理が重要であるが、製造環境に関するリスク分析に当たって、「重要区域」とは別に新しい管理区域概念が必要となる。

② 作業員管理

無菌操作法を実施する作業員からの菌汚染が大きなリスクとなる。作業員から発生する塵埃（微生物の媒体）を最小限にするための更衣システムの管理及び、製品及び直接容器を作業員の発生する塵埃から保護するための、作業管理が重要となる。

<評価結果>

上述基本要件の中でポイントとなるのは、従来の「重要区域」とは別に新しい管理区域概念を設定することである。これを『最重要区域』と称して、以下のように定義する。最重要区域とは、『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。』

<評価のまとめ>

以上より、製造環境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2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『最重要区域』と称する新しい管理区域概念が有効である。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最重要区域へのアクセスや動作をSOPで定める必要がある。ただし、作業員の行動結果を含む防衛性能の担保方法が課題である。

(3) 移送システム

無菌操作法での無菌性を確保するための、無菌性を担保しなければならない物品をあるモジュール(モジュールとは、例えば蒸気滅菌機、バイアル洗浄乾燥機といった一つのまとまりのある機能単位を意味で使用している)から、次ぎのモジュールに移動する過程を「移送システム」と称している。

<無菌性確保のための基本要件>

移送の対象となる物品は、製造用器具(例えばろ過装置、充てん用器具)、製造を行っている医薬品、あるいは直接資材と様々であるが、移送を機能面から分解とする図3に示すように次のステップから構成される。

- ・ 取り出し:あるモジュールより対象となる物品を取出し、必要な場合は保護的措置をおこなって次のモジュールへの移動するための準備するステップ

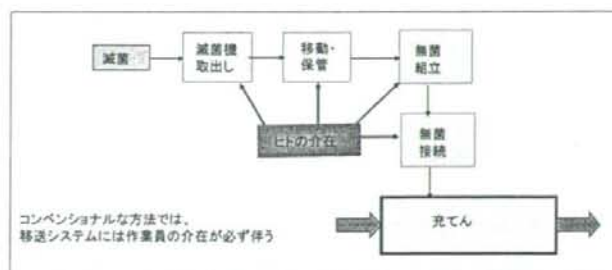


図3. 移送システムの構成

- ・ 移動:取出した物品を、次ぎのモジュールに移動するステップ
- ・ 取り付け:移動した物品を次ぎのモジュールにインプットするステップ

<評価結果>

移送における無菌性に関するリスクは、構成されるハードウェア(モジュール構成)に大きく依存する。つまり、各ステップにて発生する作業そのものが新たに提案している新管理区域概念である『最重要区域』での作業となる。つまり、移送システムでのポイントは対象モジュール構成毎での『最重要区域』での作業員が関わる作業の管理方法と言える。

<評価のまとめ>

以上より、無菌操作法において、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、この操作に伴って新規管理区域概念である『最重要区域』が移動し、各操作ステップに作業員の介在が伴う。作業員の行動が予め設定された範囲内(無菌性を危うくしない行動様式)に収まっていることを評価・担保する方法が存在すれば、

防護性能の保証につながるといえる。

(4)凍結乾燥システム

本研究は凍結乾燥製剤をモデルに検討を進めているため、凍結乾燥システムそのものの検討も必要であり、凍結乾燥工程(CIP/SIP、ローディング、凍結乾燥(凍結、一次乾燥、二次乾燥、復圧、打栓)、アンローディング、巻き締め)における各操作を凍結乾燥システムと称して、無菌性の確保(無菌性の確保で重要なリーク、復圧、逆流)の観点でリスク分析を行った。

<無菌性確保のための基本要件>

ここでは、自動化された出入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。手動による出入庫作業のリスクは、製造環境システムの検討、移送システムの検討と同様だからである。そのため、自動化された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対する検討が無菌性確保のための基本要因に絞られる。

<評価結果>

真空時のリーク量と製品への汚染との相関を規定することは出来ないが、今までの実績より、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により凍結乾燥工程の無菌保持

ができると推定される。

また、リーク口から侵入した塵埃(微生物の媒体)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、微生物が半打栓した容器に直接侵入する確率は極めて少ないと言える。また、落下した塵埃(微生物の媒体)が復圧時に巻き上がらないように、復圧制御することも可能である。逆流については、真空ポンプライン、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は適切な運転操作の実施。ドレンラインからはリーク量を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。

<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。

(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

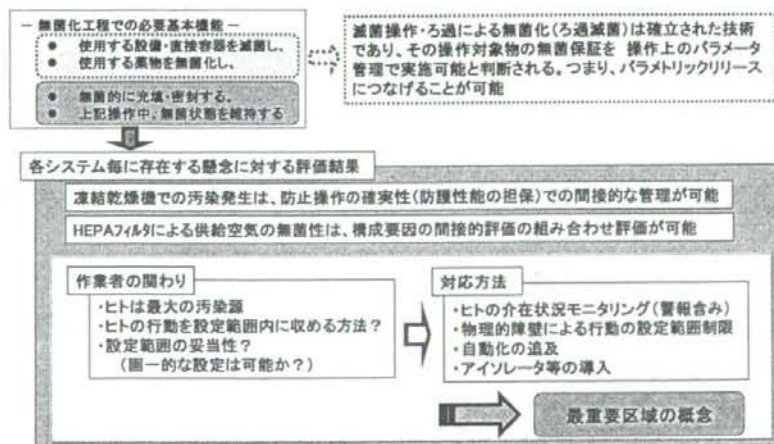


図4 現状無菌操作法の評価結果

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。

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より、自動化やアイソレータ導入はハード中心対応により、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。

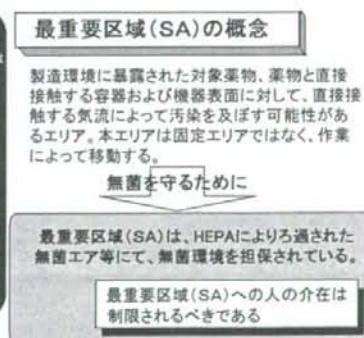
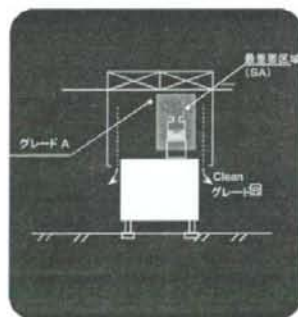


図6 最重要区域(SA)の概念

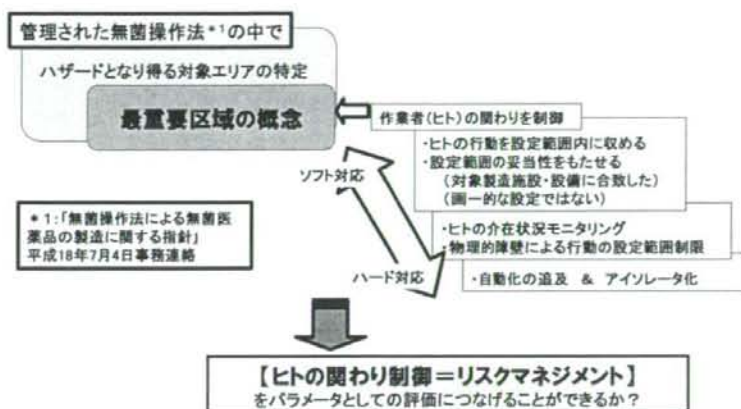


図5. 無菌操作法に対するリスク評価結果の概念

3-2. 提案する最重要区域の概念

前項にて、無菌操作法の評価対象を、新しい管理区域概念である『最重要区域』の成立性に特定・絞り込んだことを示した。

(1) 最重要区域の定義

最重要区域(S/A) (Sterile/Aseptic) の概念を以下に定義した(図6参照)。

『製造環境に暴露された薬物と直接接触する一次容器面、薬物及びそれぞれ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

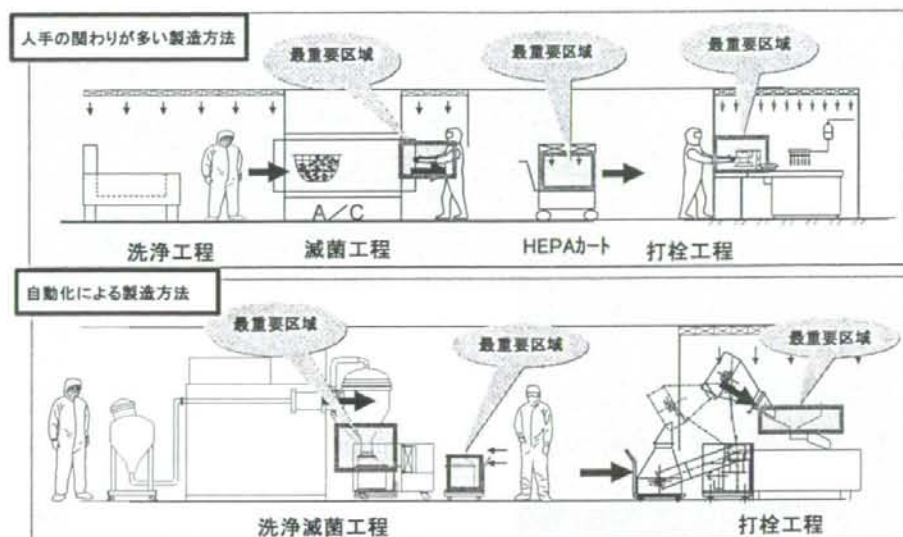


図7 最重要区域の事例(更なる検討対象の絞込み)

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、無菌を守るためには、『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連続流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、そして、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。

(2) 最重要区域(SA)の適用事例

ところが、図7に示すように、この『最重要区域』を実際の製造工程(ゴム栓の洗浄滅菌から充填工程への搬送工程)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。

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。

(3) 最重要区域(SA)を構成する要素

最重要区域(SA)は対象とする製品/中間体や対象とする直接容器等(例えばゴム栓)を取巻く環境とも言える。つまり、最重要区域に存在する物質(製品/中間体/その他)の無菌性(sterile/aseptic)の状態は、最重要区域(SA)の構成要素に依存する。

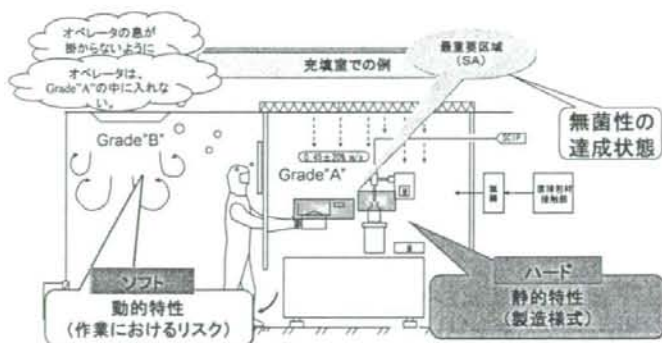


図8 最重要区域(SA)の構成

無菌製品の製造過程および最終製品に至るまでの対象物を取巻く環境の内容を検討した結果、図8に充填工程での構成要素をモデル的に示したように、最重要区域(SA)の構成要素は3つの要素から構成されることが明らかである。最重要区域(SA)の無菌性の達成状態(要素1)は、それを構成するハード:静的特性(要素2)とソフト:動的特性(要素3)にて「無菌を守る」ための対応状況(制御)を評価できると言える。

つまり、最重要区域は、次の3つの要素によってその当該区域の無菌性とその維持が決定されると考えられる。

要素1:最重要区域の無菌性の達成状態(達成過程(プロセス)も考慮される)

要素2:最重要区域を限る境界(バリア)の外乱(disturbance)に対する堅牢性

要素3:最重要区域が稼働状態にある時の外乱の「種類と大きさ」(magnitude)

要素1と要素2は概念的には独立したもの

であるが、現実の技術構築ではかなり密接な関係を持っている。バリアの堅牢性が低い最重要区域に対して、滅菌を適用する無菌化処理を施すことは、現実としては考えにくいですが、現在はあり得ない技術であっても、将来の技術進歩のためにその様な論理的な位置付けを設けることは意義があると考えられる。

要素3は、既に述べたリスク分析(FMEA や HACCPなどの分析手法)に関わる事項となる。リスク分析での評価は、要素1と要素2が同じであっても、その設置環境を含めた使われ方で異なったものとなる。リスク分析は、既に述べたようにその分析を行う参加者の主観的な要素が大きく働き、普遍的な結果を得ることや、関係者・第三者への理解を容易に得ることが困難である。

上記の要素1、2および3を、別な視点で考えることも可能である。すなわち、要素1および2は、当該重要区域が安定状態にある場合のリスクを考えているものである。製品の加工作業が行われていても、この状態はat-rest的な要素が大きな割合を占めている。つまり、SA状態分析法は、環境の物理的パラメータ(風速、風向それに微粒子)が存在しても、それは動きのない状態、すなわち静的なものである。それに反して要素3は、外乱の大きさが絶えず変化を起している状態であり、その意味から動的な状態である。要素3は、ある意味でin-operationの状態と

もいうことが出来る。換言すれば、リスク分析はハードとソフトが固定された状態で、in-operationにおける汚染リスクを分析しているものであり、それゆえ分析結果に普遍性が失われるが、その反面、半定量的な評価をすることを可能としているのである。

次項にて提案するSA状態分析法は、普遍性を持たせるために、要素1および要素2を独立した軸とみなして、この両者により構成される最重要区域(SA)の構造設備を中心とした静的な特性を評価するものである。

以上の考え方を図9に示す。

3-3. 提案するSA状態分析法

提案するSA(Sterile/Aseptic)状態分析法は対象とする最重要区域(SA)を構成する

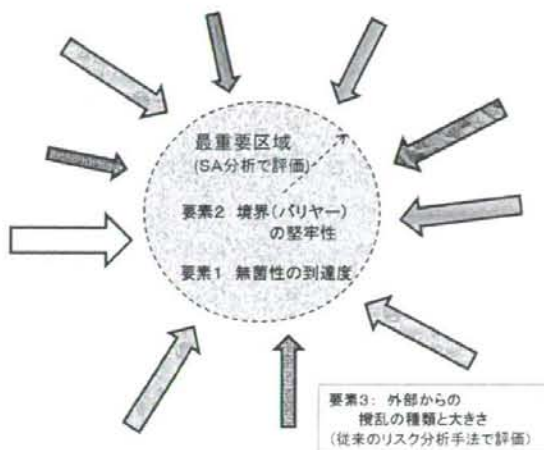


図9 最重要区域の無菌性レベル、維持能力および外乱の関係

要素のうち、最重要区域を構成する構造設備を中心とした静的な特性を評価するものである。

つまり、前項にて示した要素1：最重要区域の無菌性の達成状態を評価する状態評価と要素2：最重要区域を限る境界(バリアー)の外乱(disturbance)に対する堅牢性を評価する堅牢性評価によって対象物質の無菌性保持レベルを評価するものである。この考えを図10に示す。

対象物質(最初は無菌状態)の無菌性保持レベルは、SA区域の状態評価、堅牢性評価の2要素に影響される。

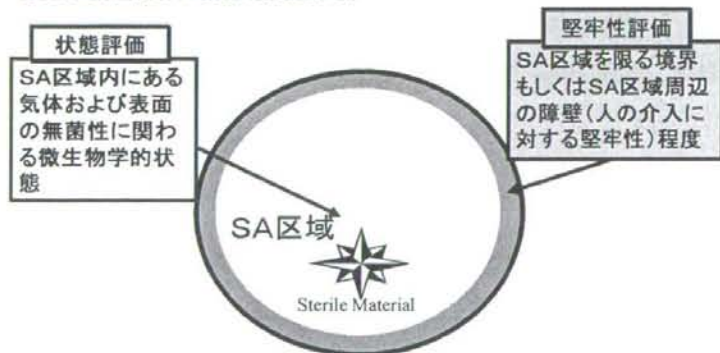


図10 SA(Sterile/Aseptic)状態分析の構成

(1)状態評価(「最重要区域の無菌性の達成状態」)

「無菌(sterile)」は、 10^{-6} 以上の無菌性保証レベル(Sterility Assurance Level; SAL)を有する状態として定義されるが、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「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。

そこで、要素1の「最重要区域の無菌性の達成状態」とは、最重要区域(SA)がどの様な方法によってその無菌化が図られたかを考えて、その状態をランク付けすることとした。すなわち、SA内にある「気体および表面」の無菌性に関わる微生物学的状態がどの様な手段により達成されたかにより、そのランク付け(注)を行った。以下にその定義を示す。

(注):記号「A」は、Assurances の先頭文字とした。

●A1:無菌状態

(Sterile Condition)

達成された状態は、次の全ての条件を満たす滅菌法により、無菌性が完全に担保されている。

- ①滅菌の機構が十分に解明されている。
- ②滅菌工程の物理的な重要パラメータが明確であり、それらの制御と測定が可能である。
- ③滅菌工程を適切な生物学的滅菌指標体(BI)を用いて、微生物学的にバリデート出来る。
- ④滅菌操作を効果的かつ再現性よく実施できる。

上記の①～④の項を全て満たすという条件は、最終滅菌法に適用される条件と同一の

ものである。なお、滅菌法に該当するものではないが、完全性が担保された滅菌フィルターから供給される空気は、このA1に分類する。

●A2:無菌的状态 H

(Highly Level of Aseptic Condition)

状態を達成する方法は、バイオリジカルインジケータ(BI)を用いたバリデーションが行われ、かつその方法(除染操作等)は適切に管理されている。除染レベルは、Log Reduction Value で6以上である。

この状態は、実質上は「無菌」であるが、無菌概念の定義により「無菌を完全には担保できない」ものである。具体的に言えば、A1の①～④の全ては満たされない状況とも言うことが出来る。また、適正に管理されている HEPA フィルタより供給される空気は、このA2に分類する。

●A3:無菌的状态 L

(Low Level of Aseptic Condition)

状態達成のために使用した消毒剤等の効果の適切性に関するバリデーション(回顧的バリデーションを含む)が実施され、消毒剤の効果のモニタリングもされている。無菌領域には原則として無菌の消毒剤が使用されている。

この状態は、それを達成する方法(燻蒸や噴霧による除染)が全ての微生物の殺滅が期待できない状態、すなわち抵抗性が高い芽胞の殺滅までは期待できない方法により達成された場合を意味する。SAの維持管理状態が適切であれば、この方法により得られる状態はA2に近いものとなるが、運営時点におけるその証明は困難である。

●A4:管理状態

(Controlled Condition)

管理されているが、状態達成のために使用した方法(燻蒸や噴霧による除染)の消毒剤等の効果確認、消毒効果のモニタリングがされておらず、消毒剤の無菌性管理も不十分な状態である。

この状態は、A3の状態に到達しない全ての無菌性の状態を含むものである。

(2)堅牢性評価(「最重要区域を限る境界(バリアー)の外乱(disturbance)に対する堅牢性」)

要素2の「最重要区域を限る境界(バリアー)の外乱(disturbance)に対する堅牢性」で問題となるのは、「境界(バリアー)」の概念である。ここでいう境界は、物理的障壁のみならず、空気力学的なバリアーも包括している。すなわち、壁のような可視的な物体のみならず、気流によって守られている場合も含まれる。このように、境界(バリアー)の事例である「壁」と「気流」を検討することは、要素2の概念の本質を明確にすることにつながる。

以下の議論では「密閉」、「気密」、および「密封」の概念を使用するが、その概念は日本薬局方の通則に記載する「密閉容器」、「気密容器」、および「密封容器」の概念に従うものである。すなわち、「密閉」→「気密」→「密封」の順に空隙が少なくなる。「密封」は通常の取扱、運搬および保管では気体の侵入しない状態をいう。「密閉」は通常の取扱、運搬および保管では固形の異物の

侵入を防ぐことが出来て、なおかつ内容医薬品の損失を防ぐことが出来る状態である。「気密」は両者の中間的状态と考えればよいと考えられる。

「密封された無菌区域」と「無菌の気流によって周囲を保護された区域」は、外的な力が加わらない場合は、その区域内の状態を維持することが出来る。しかし、その区域に例えば滅菌したピンセットを挿入しようとした場合(すなわち、外乱が発生した場合)、「密封された無菌区域」ではその境界の物理的ブレイク(取出部の開口もしくは一部の破壊)の必要が生じる。一方、「無菌の気流によって周囲を保護された区域」では何らの障害もなく、滅菌したピンセットを挿入することが可能である。これは、その境界(バリアー)の堅牢性の違いと捉えることが可能である。

なお、まだ十分に議論がなされていないが、最重要区域に侵入した外乱の存在、種類およびインパクトについてその証拠(evidence)を残すようにすることは、これからの技術的課題であろう。なお、この外乱のエビデンスは、リスク分析で議論されるべき課題かも知れない。

一方、「密閉容器」、「気密容器」、および「密封容器」のそれぞれを最重要区域の境界と見なして考えてみると、これらの容器を通常の室内環境下におけば、最重要区域に微生物が侵入する可能性は、その境界面の空隙の大きさに比例して、密閉容器が最も大きくなると言える。

上記の議論では気流と物理的障壁を対立的な視点からとらえたが、両者が複合して境界(バリアー)を形成する場合がある。代表的事例がアイソレータ(Isolators)とラプス(Restricted Access Barrier System ; RABS)である。これらは、物理的障壁と気流の両方を組み合わせることにより、最重要区域の境界(バリアー)を形成している。

この様な議論をベースに、最重要区域を限る境界(バリアー)の外乱(disturbance)に対する堅牢性を以下のように定義した。

●H1: 完全物理的障壁 1

SA 区域の状態は、完全な物理的障壁によって守られている。この物理的障壁の完全性は普遍的に担保できるもので、この障壁を介しての SA 区域への人介在は出来ないし、想定もされていない。つまり、汚染リスク発生を考えなくてもよい完全物理的障壁と言える。

事例は、タンク・配管内や、密封医薬品容器の内部、滅菌袋内等である。また、例えばロボットによる操作、自動搬送、自動サンプリングなど人による汚染リスク発生を考えなくてもよい システム構成も構成するシステム内容によっては当該分類とする。

●H2: 完全物理的障壁 2

SA 区域の状態は、完全な物理的障壁によって守られている。この物理的障壁の完全性は構成障壁の特徴に合わせて担保される。この障壁を介しての SA 区域への人介在は運転中(製品が存在している状態)には一切発生せず、設備を再立ち上げる時やメンテナンスなどの時に限定されている。

事例はアイソレータを構成する障壁等である。

●H3: 物理的障壁

SA 区域の状態は、完全ではないが明確な物理的障壁によって作業者と区分されることによって守られている。この物理的障壁の適格性は構成障壁の特徴に合わせて担保される必要がある。この障壁を介しての SA 区域への人介在は固定グローブや設定治具等に限定されるが、SA 区域を構成する一方向流は確実に守られている。

事例はラプスやハードウォールのコンベンショナルなブース等を構成する障壁である。

●H4: 不安定な物理的障壁

SA 区域の状態は、実用的な物理的障壁によって作業者と区分されることによって守られている。この物理的障壁単独の適格性評価は困難であり、運用との総合評価に委ねる必要がある。この障壁を介しての SA 区域への人介在は設定治具等に限定されるが、SA 区域を構成する一方向流は守られている。

事例はコンベンショナルブースを構成するソフトカーテンや見切り板等の障壁である。なお、ここで構成されている実用的な物理的障壁は、作業者によっての障壁介入が可能のため、不安定な物理的障壁と称する。

●H5: 物理的障壁なし

SA 区域の状態は、物理的障壁ではなく、作業者の運用によってのみ守られている。SA 区域への人介在は設定治具等に限定されるものの、物理的障壁がなく、作業者によ

て直接無菌操作が行われる。

事例は、SA区域が存在するグレードAのブースの中で人が作業行う場合である。

(3) マッピング法

SA状態分析法は、最重要区域(SA)の「状態」と「堅牢性」の2つの要素を評価するものである。つまり、評価対象のSA区域に対して、状態評価および堅牢性評価をそれぞれの評価軸にて評価し、その結果を2つの要素が構成する平面(マトリックス)上に、最重要区域の位置付け(マッピング)を行うものである。最重要区域(SA)のハード面での無菌保証度合いは、SA区域の状態については前述(1)項により評価し、SA区域の堅牢性については前述(2)項によって評価し、その2つの要素の評価結果が交叉する格子(グリッド)により表示するもので、これをマッピング方法と称している。この考え方を図11に示す。

このマッピング方法の運用上の問題点は対象製造工程をどの様に区分して最重要区域(SA)を評価するかである。論理的な区分は、無菌性に関するハードの均質性を前提として行うものであるが、現実にはかなり困難が伴う。どこまで細分化するかは、むしろその目的によって決定されると考えられる。

行政や製造販売業がある無菌製品の製造工程のたまかなハード面の無菌性リスクを考えたい場合は、無菌化工程以後を対象として、たとえば移送や充填といった大きな工程区分に従って行うことでも、所期の目的が達成されることもある。この場合は、その大きな工程区分に複数のハード的要素が内在されることがあるため、SA状態分析の実施に当たってはワーストの状態が評価対象となる。なお、このような分析を行う場合、

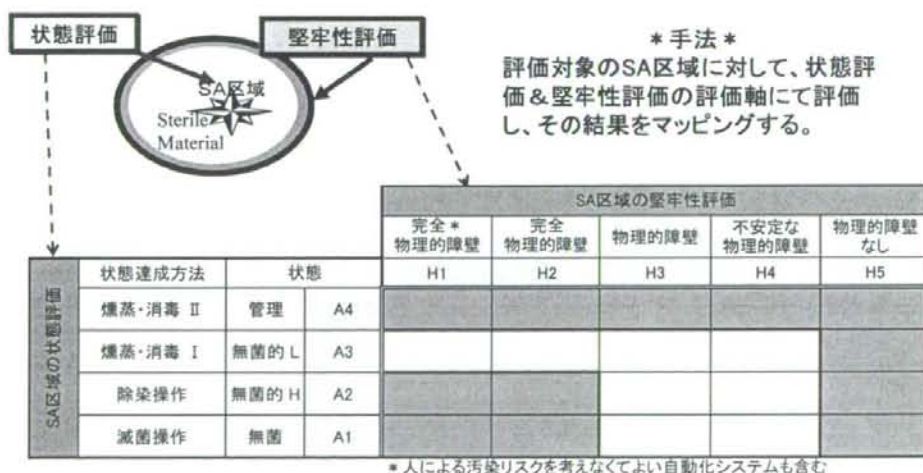


図11 提案するSA状態分析手法