

その対象工程がSA状態分析対象範囲の中でどの様な位置付けになるかを判り易くするために、工程フロー図もSA状態分析結果に添付すると、評価結果を説明するのに有効である。

一方、SA状態分析の対象工程を出来るだけ細分化した方が良い場合がある。例えば、対象工程のハード面の改良や新技術の客観的評価を行う場合である。これらはSA状態分析での位置(グリッド)が移動することによって、その改善の効果を視覚化(見える化)をすることが出来る。

(4) マッピングによる領域の設定

SA状態分析でマッピングするとA(状態評価)軸を縦軸に、H(堅牢性評価)軸を横軸とした時、表1に示すようにA1H1のグリッドがハード面からみた無菌性のリスクが最も低く、その対角線上の対極にあるA4H5の無菌リスクが最も高いことが判る。A1H1は、例えば、最終滅菌製剤や完全に密封状態で滅菌されたタンクが該当する。A4H5は、例えば、微生物学的管理が不十分な状態で、グレードA区域の中で人が立ち働く無菌操作法による無菌製剤の製造工程が挙げられる。

さらに、マッピング結果は大きく3つの領域に分けると、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ることが分かる。すなわち、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けをとれるが、SA-3領域は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(process simulation tests: PST)によりその保証を行うことになる。SA-2領域は、その中間的な領域である。

見方を変えるならば、SA-3領域はSA区域へ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。最終滅菌法のパラメトリックリリースは、A1H1のグリッドに相当する無菌製品に対して適用されていることから明らかのように、SA-1領域は製造作業による外乱が極めて小さいか、事実上無視できる程度のレベルにある領域と言える。多少とも思いきった言い方をすれば、物理的パラメータに基づくパラメトリックリリースあるいは同時出荷(real time release; RTR)が可能な領域と考える(注)。

表1 領域設定したSA状態分析マップ

		SA区域の堅牢性評価							
		完全* 物理的障壁	完全 物理的障壁	物理的障壁	不安定な 物理的障壁	物理的障壁 なし			
		H1	H2	H3	H4	H5			
SA区域の状態評価	状態達成方法	状態							
	燻蒸・消毒 II	管理	A4						SA-3領域
	燻蒸・消毒 I	無菌的 L	A3						
	除染操作	無菌的 H	A2						
	滅菌操作	無菌	A1						

* 人による汚染リスクを考えなくてよい自動化システムも含む

(注)

最終滅菌製剤のパラメトリックリリースは最終的に密封された製剤に対して滅菌を施すため、滅菌条件の物理的パラメータに基づいて製品の出荷の判断を行うものである。この場合、パラメータはロット毎に得られるのが特徴である。一方、同時出荷(RTR)は無菌化工程以降(すなわち、製品は無菌であるとされる)の無菌操作法を対象として、その環境因子を物理的パラメータで監視・制御を行うものである。この場合は製品ロット毎にパラメータ評価は困難である。

3-4 SA状態分析マッピング法の適用事例

SA 状態分析法は、無菌製剤製造工程において、各原材料を無菌化するプロセスから最終製品になるまでの間を通して、SA 区域の無菌性保証度合いがどのように移り変わるかを評価する方法である。無菌性保証度合いが一度低下すると、滅菌工程以外には科学的にその無菌性を向上させることはできない。従って、製品の無菌性保証度合いは滅菌工程以降の全てのプロセスを通して最も低い評価によって決定されることになる。

本分析法の使用に当たっては、対象とする工程をどのように分解しようとも、適切に評価が行われれば、最終の結果つまり製品の無菌性保証度合いは同じとなる。それは、上述の一度低下した無菌性保証度合いは向上しないため、無菌性保障度の最も低いものになるためである。但し、工程の分解の仕方により、結果の表現法は異なり、工程を

適切な大きさに分解することにより、使用目的に応じたわかりやすい結果を得ることが出来る。

無菌製剤製造プロセスをマクロ的に捉えて評価すれば、当該ラインで製造される製品の無菌性保証度合いが評価できるため、製造プロセスの選択など高所に立った判断が出来、また、ミクロ的に捉えて評価することにより、各小工程毎の無菌性保証度合いが評価できるため、改善の優先付けや管理レベルの重み付け、あるいはバリデーション実施レベルの判断の根拠となる。

(1) 無菌操作法による無菌医薬品の製造工程への適用事例

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システム評価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検証してみた。

なお、無菌操作法を実施するために適した最低限の環境を維持していることが評価の前提となるので、作業空間は適切なフィルター(無菌フィルターまたは HEPA フィルターと同等以上のフィルター)によりろ過された空気により守られているものとする。

(1-1)状態評価の事例(共通)

●A1:無菌状態

無菌操作工程において、作業空間の滅菌状態を維持したまま製造作業を行えるよう

な技術は今のところ存在しない。

例外としては、以下のようなものが挙げられる。

- ・滅菌陽圧タンクおよび配管による保管や液送工程
- ・被滅菌物が滅菌バッグやベントフィルター付滅菌缶などのように密封系内に置かれた状態で滅菌および保管される場合

●A2:無菌的状态 H

滅菌物を取り扱う空間に対して、BIによって効果がバリデートされ、適切に管理された除染工程が行われている場合は、被滅菌物の形態に依らず、A2 に位置づけられる。但し、再現性の高い確実な除染工程を実施するためには、除染対象空間を物理的に囲い、一定の気密性を持たせることが要求される。従って実際の施設において、コンベンショナルラミナーブースやRABSを除染する場合は、ブースの設置室と一緒に行うケースが一般的である。

実績のある具体的な除染剤としてはホルムアルデヒドや過酸化水素水、オゾンガス等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

●A3:無菌的状态 L

滅菌物を取り扱う空間に対して、適切に管理された燻蒸・消毒が行われ、環境微生物(浮遊菌、落下菌、付着菌等)の適切なモニタリング等により効果が確認されている場合は、被滅菌物の形態に依らず、A3 に位置づけられる。実績のある具体的な燻蒸・消毒剤としては、ホルムアルデヒド、エタノール、塩化ベンザルコニウム、グルタルアルデヒドなどが挙げられる。ガス状の薬剤を使用

する場合は、A2 の項で述べたとおり、その設置室と同時に燻蒸するケースが多い。液体の消毒剤を使用する場合は、対象をより限定し、ブース内のみを対象として実施することが可能である。

●A4:管理状態

滅菌物を取り扱う空間に対して、除染や燻蒸・消毒を行っていない場合は、A4 に位置づけられる。A2 や A3 で例としてあげたような薬剤を使用している場合であっても、効果が十分に確認されていない場合や、管理状態の不備が見られる場合も、A4 と見なす。

(1-2)堅牢性評価の事例

コンベンショナルラミナーブースや RABS を使用する場合、人が関わる通常の無菌操作には H3 以降が適用される。以下に各工程での事例を示す。

①オートクレーブからの取り出し

無菌製剤製造プロセスにおいて、滅菌工程は無菌レベル(10⁻⁶)を保証する絶対的な方法であるが、無菌操作法による場合、滅菌後のハンドリングプロセスは、被滅菌物の無菌性保証レベルに大きく影響する。特に、一次容器、薬液接触部位はそれ自体が SA 空間を構成する要素であり、状態遷移は重要な意味を持つ。

現行技術ではオートクレーブなど滅菌機からの被滅菌物の搬出は人手によるものが多く作業者が直接・間接に被滅菌物に接触し、搬出を行うため、作業者の立ち位置、作業者と被滅菌物の間の物理的障壁の存在の有無が評価要素となる。

表2 分析対象工程: オートクレーブからの取出し

			SA空間の堅牢性の度合い(外部に対する安定度)				
			完全物理的障壁1	完全物理的障壁2	物理的障壁	不安定な物理的障壁	物理的障壁なし
SA空間の構築案	状態達成方法	状態	H1	H2	H3	H4	H5
	滅菌・消毒 I	管理 A4	④	⑧	⑫	⑮	⑳
	滅菌・消毒 II	無菌的H A3	③	⑦	⑪	⑮	⑲
	除染操作	無菌的H A2	②	⑥	⑩	⑭	⑱
	滅菌操作	無菌 A1	①	⑤	⑨	⑬	⑰

☐ 現在の技術では存在しないシステム

- ① 滅菌機から、滅菌されたエリアへの被滅菌物の自動搬出。または、完全物理的障壁たる滅菌容器毎搬出。
(例: 滅菌室内で滅菌した被滅菌物、滅菌袋を破壊せず作業者が搬出。ペントフィルタ付き密閉タンク。滅菌袋入りパーツ、密閉型ゴム柱洗浄滅菌機等)
- ② 滅菌機から、除染されたHEPAカート、あるいは除染されたエリアへの被滅菌物の自動搬出。
(例: オートクレーブに接続されたアイソレータへの自動搬出)
- ③ 滅菌機から、微生物に対して十分に管理されているHEPAカート、あるいは微生物に関して十分に管理されているエリアへの被滅菌物の自動搬出
(例: オートクレーブから充分管理されたコンベンショナルブースへの自動搬出)
- ④ 滅菌機から、微生物に対して十分に管理されているとはいえないHEPAカート、又は微生物に関して十分に管理されているとはいえないエリアへの被滅菌物の自動搬出。
(例: オートクレーブから充分管理ではないコンベンショナルブースへの自動搬出)
- ⑤ 滅菌機から、滅菌されたエリアに対して、グローブ等完全性が保証されている物理的障壁を介する作業者の被滅菌物取出作業。
(現在の技術では滅菌技術の問題から存在しない)
- ⑥ 滅菌機から、除染されたエリアに対して、グローブ等完全性が保証されている物理的障壁を介する作業者の被滅菌物取出作業。
(例: 滅菌機に接続された除染されたアイソレータへのグローブ越しの作業による搬出)
- ⑦ 滅菌機から、微生物に対して十分に管理されているエリアに対して、グローブ等完全性が保証されている物理的障壁を介する作業者の被滅菌物取出作業。(例: 滅菌機に接続されたバリエートされた方法で消毒されているアイソレータへのグローブ越しの作業による搬出)
- ⑧ 滅菌機から、微生物に対して十分に管理されているとはいえないエリアに対して、グローブ等完全性が保証されている物理的障壁を介する作業者の被滅菌物取出作業。(例: 滅菌機に接続された管理が充分でない方法で消毒されているアイソレータへのグローブ越しの作業による搬出)
- ⑨ 滅菌機から、滅菌された作業エリアに対して、固定壁等容易に突破できない物理的障壁を介する作業者が、治具、固定手袋を通しての被滅菌物取出作業。(現在の技術では滅菌技術の問題から存在しない)
- ⑩ 滅菌機から、除染されたエリアに対して、固定壁等容易に突破できない物理的障壁を介する作業者が、治具、固定手袋を通しての被滅菌物取出作業。(例: オートクレーブに接続された、除染されたRABSIに固定手袋を介しての被滅菌器具の搬出)
- ⑪ 滅菌機から、微生物に対して十分に管理されているエリアに対して、固定壁等容易に突破できない物理的障壁を介する作業者が、治具、固定手袋を通しての被滅菌物取出作業。(例: オートクレーブに接続された、バリエートされた方法で消毒されているRABSIに固定手袋を介しての被滅菌器具の搬出)
- ⑫ 滅菌機から、微生物に対して十分に管理されているとはいえないエリアに対して、固定壁等容易に突破できない物理的障壁を介する作業者が、治具、固定手袋を通しての被滅菌物取出作業。(例: オートクレーブに接続された、管理が充分でないRABSIに固定手袋を介しての被滅菌器具の搬出)
- ⑬ 滅菌機から、滅菌されたエリアに対して、カーテンやたれ壁等容易に突破することが出来る物理的障壁を介する作業者が、治具、手袋を通しての被滅菌物取出作業。(現在の技術では滅菌技術の問題から存在しない)
- ⑭ 滅菌機から、除染されたエリアに対して、カーテンやたれ壁等容易に突破することが出来る物理的障壁を介する作業者が、治具、手袋を通しての被滅菌物取出作業。(例: オートクレーブから除染されたコンベンショナルブースにカーテン越しに作業による被滅菌物の搬出)
- ⑮ 滅菌機から、微生物に対して十分に管理されているエリアに対して、カーテンやたれ壁等容易に突破することが出来る物理的障壁を介する作業者が、治具、手袋を通しての被滅菌物取出作業。(例: オートクレーブから充分管理されたコンベンショナルブースにカーテン越しに作業による被滅菌物の搬出)
- ⑯ 滅菌機から、微生物に対して十分に管理されているとはいえないエリアに対して、カーテンやたれ壁等容易に突破することが出来る物理的障壁を介する作業者が、治具、手袋を通しての被滅菌物取出作業。
(例: オートクレーブから充分管理ではないコンベンショナルブースにカーテン越しに作業による被滅菌物の搬出)
- ⑰ 滅菌機から、滅菌されたエリアに対して、エリア内にいる作業者の被滅菌物取出作業。(現在の技術では滅菌技術の問題から存在しない)
- ⑱ 滅菌機から、除染されたエリアに対して、エリア内にいる作業者の被滅菌物取出作業
(例: オートクレーブから除染されたコンベンショナルブースへのブース内の作業による被滅菌物の搬出)
- ⑲ 滅菌機から、微生物に対して十分に管理されているエリアに対して、エリア内にいる作業者の被滅菌物取出作業
(例: オートクレーブから充分管理されたコンベンショナルブースへのブース内の作業による被滅菌物の搬出)
- ⑳ 滅菌機から、微生物に対して十分に管理されているとはいえないエリアに対して、エリア内にいる作業者の被滅菌物取出作業
(例: オートクレーブから管理が充分でないコンベンショナルブースへのブース内の作業による被滅菌物の搬出)

事例検討結果を表2に取りまとめたが、詳細を以下に示す。

H1: 被滅菌物が滅菌バッグやペントフィルタ一付滅菌缶などのように密封系内に置かれた状態で滅菌される場合は、バッグまたは

滅菌缶を開放するまでH1と見なすことが出来る。但し、バッグや滅菌缶の密封性が保証されない場合は、取扱方法に応じてH3~5の何れかに位置づけられる。

H3: オートクレーブからの取り出し用扉が

RABS やハードウォールのコンベンショナルラミナーブースに直接面しており、被滅菌物はグローブ越し、または治具を使用して取り出されるシステムが、H3に該当する。ブース内の一方向気流およびブース内から外へ向かう気流は恒常的に維持されている。RABS の場合、グローブの完全性は定期的を確認されている。グローブの完全性に疑義がある場合は、治具を使用して取り出し作業を行うことが要求される。グローブ付のHEPA 台車などもRABS の変形として考えることが出来る。オートクレーブから滅菌物をHEPA 台車に直接引き込む場合は、接続部の無菌性を確保するために、オートクレーブの出口にプロテクションラミナーを設置することが望ましい。

コンベンショナルラミナーブースの場合、ブース内に入るのはオペレーターの手首から先だけに限定され、直接製品に触れる操作は設定治具を介して行われる。また、手首に触れた気流が、その後に製品に触れることはない。

RABS、コンベンショナルラミナーブース、何れの場合も無菌性保証レベルの向上を目的としてプロテクションラミナーを採用する場合がある。但し、RABS の場合は非常時などにブースの扉を開けるときに初めてプロテクションラミナーの意味が出てくるが、コンベンショナルラミナーブースの場合は、オペレーターがブース内に手首を入れる部分には原則としてプロテクションラミナーを設置することが望ましい。

H4:ソフトウォールや見切り板などによって、被滅菌物の取り出し空間とオペレーターを隔てるシステムがH4に該当する。H3とは、

作業者の介入の度合いがハードウォールにより固定的に制限されていない点が異なる。製品の無菌性を維持するためには、製品に対してソフトウォールや見切り板などを越えて介入できる度合い(方向、姿勢)などが、厳密に守られなければならない。しかしながら、ソフトウォールや見切り板は作業を規定するには不十分な障壁と言わざるを得ず、逸脱を確実に検知できないため無菌操作の妥当性を高度に示すことは困難である。

H5:被滅菌物が取り出される空間と同一の場所にオペレーターが入り込むシステムがH5に該当する。製品の無菌性を維持するためには、被滅菌物に直接触れることや、オペレーターの体の一部に触れた空気が、その後に製品に触れることは絶対に避けなければならない。そのためには作業中の気流確認に基づく厳密なSOPを構築し、これを遵守することが必要不可欠である。しかしながら、無菌性維持の多くの部分を作業者の熟練度と注意力に依存しなければならず、無菌操作の妥当性をバッチ毎に示すことは極めて困難である。

②被滅菌物の搬送

事例検討結果を表3に取りまとめたが、詳細を以下に示す。

H1:滅菌バッグ、またはベントフィルターの付いた滅菌缶(密封缶)に入れた状態で搬送する場合である。さらに搬送をHEPA付きのカートで行う場合もあり、バッグや缶の外装の微生物負荷を下げるためには、その方が望ましい。

表3 分析対象工程:被滅菌物の搬送

			SA空間の堅牢性の度合い(外乱に対する安定度)				
			完全物理的障壁1	完全物理的障壁2	物理的障壁	不安定な物理的障壁	物理的障壁なし
			H1	H2	H3	H4	H5
SA空間の状態監視	状態運成方法	状態					
	燻蒸・消毒Ⅰ	管理 A4					㉑
	燻蒸・消毒Ⅱ	無菌的L A3				⑮	
	除染操作	無菌的H A2			⑩		
	滅菌操作	無菌 A1	①				

H3: オートクレーブから取り出し、すぐにラミナー下で HEPA 付きのカート(ハードウォール)に入れて搬送する場合である。オートクレーブの取り出し用扉が充填ブースに直接面し

ており、ブース内の搬送をグローブや設定治具を用いて手首より先に限定した作業で行う場合もH3に含まれる。

H4: 取り出した被滅菌物を作業者がグレード A 内の搬送路に腕を入れて充填部へ搬送する場合や、ソフトウォールの HEPA カートを用いて搬送する場合である。

H5: コンベンショナルなラミナーブース内を、作業者が台車で被滅菌物を搬送する場合である

③充填機組み立て

無菌製剤製造プロセスにおいて、充填機あるいは薬液と直接接触する機器は、設備 SA 区域を構成する要素の 1 部であることが多く、重要な管理ポイントの 1 つである。

昨今の技術の進歩から、C/SIP など最終滅菌法と同等の無菌性を保証できるシス

<解説>

①ペントフィルタ付き密封タンクのままの状態、滅菌袋入りパーツを人手により搬送、閉型ゴム栓洗浄滅菌機の容器のままの状態

⑩滅菌缶入りパーツを HEPA カートに入れて搬送、かご型ゴム栓洗浄滅菌機の容器を HEPA カートに入れて搬送

⑮ペントフィルタ無しの密封タンクのままの状態(フィルタはブース内で組み付け)

㉑滅菌缶入りパーツを人手により搬送、かご型ゴム栓洗浄滅菌機の容器を人手により搬送

テムが実現化されている。ただし、充填エリアそのものの滅菌を保証するシステムは現行では存在せず、A1 の状態に分類させる技術は現行では認められない。ただし、将来的に充填エリアそのものを滅菌する技術が確立されれば、A1 の分類に該当するプロセスの出現が予想される。事例検討結果を表 4 に取りまとめたが、詳細を以下に示す。

H3: 充填ポンプや充填針は滅菌バッグ、又は滅菌缶に入れて RABS 内に持込み、充填ポンプや充填針の取り付けをグローブを介して行う場合である。グローブの完全性は定期的に確認されている。グローブの完全性に疑義がある場合は、治具を使用して取り出し作業を行うことが要求される。持ち込む際は外装を消毒する。

SIP 対応の充填ポンプや充填針の場合であっても、SIP 後の充填針まわりの SIP 用カバーの取り外しをグローブを介して行う場合は

表4 分析対象工程: 充填機組立

			SA空間の整平性の度合い(外観に対する安定度)				
			完全物理的障壁1	完全物理的障壁2	物理的障壁	不安定な物理的障壁	物理的障壁なし
SA空間の状態	状態達成方法	状態	H1	H2	H3	H4	H5
	燻蒸・消毒 I	管理 A4	④	⑧	⑫	⑮	⑳
	燻蒸・消毒 II	無菌的L A3	③	⑦	⑪	⑮	⑲
	除染操作	無菌的H A2	②	⑥	⑩	⑭	⑱
	滅菌操作	無菌 A1	①	⑤	⑨	⑬	⑰

□ 現在の技術では存在しないシステム

<解説>

- ① 滅菌されたエリアで、a.CIP、SIP実施。必要な後処理は自動で実施。又はb.滅菌済み器具を使用してロボットが組み立て。
(現在の技術では滅菌の問題から存在しない)
- ② 除染されたエリアで、a.CIP、SIP実施。必要な後処理は自動で実施。又はb.滅菌済み器具を使用してロボットが組み立て。
(例:アイソレーター内でC/SIP、後処理は自動処理)
- ③ 微生物に対して十分に管理されたエリアでa.CIP、SIP実施。必要な後処理は自動で実施。又はb.滅菌済み器具を使用してロボットが組み立て。(例:充分管理されたコンベンショナルブースでCIP、SIP、後処理は自動処理)
- ④ 微生物に対して十分に管理されているとはいえないエリアでa.CIP、SIP実施。必要な後処理は自動で実施。又はb.滅菌済み器具を使用してロボットが組み立て。
(例:管理が充分でないコンベンショナルブースでCIP、SIP、後処理は自動処理)
- ⑤ 滅菌されたエリアで、a.CIP、SIP実施。必要な後処理はグローブ等完全性が保証されている物理的障壁を介する作業者が実施。又はb.滅菌済み器具を使用して、グローブ等完全性が保証されている物理的障壁を介する作業者が組立。
(現在の技術では滅菌技術の問題から存在しない)
- ⑥ 除染されたエリアで、a.CIP、SIP実施。必要な後処理はグローブ等完全性が保証されている物理的障壁を介する作業者が実施。又はb.滅菌済み器具を使用して、グローブ等完全性が保証されている物理的障壁を介する作業者が組立。
(例:除染されたアイソレーター内で、C/SIP、後処理はグローブ越しに作業者が実施)
- ⑦ 微生物に対して充分管理されたエリアで、a.CIP、SIP実施。必要な後処理はグローブ等完全性が保証されている物理的障壁を介する作業者が実施。又はb.滅菌済み器具を使用して、グローブ等完全性が保証されている物理的障壁を介する作業者が組立。
(例:リリドットされた方法で消毒されたアイソレーター内でC/SIP、後処理はグローブ越しに作業者が実施)
- ⑧ 微生物に対して十分に管理されているとはいえないエリアで、a.CIP、SIP実施。必要な後処理はグローブ等完全性が保証されている物理的障壁を介する作業者の滅菌物取出作業。又はb.滅菌済み器具を使用して、グローブ等完全性が保証されている物理的障壁を介する作業者が組立。
(例:管理が充分でない方法で消毒されたアイソレーター内でC/SIP、後処理はグローブ越しに作業者が実施)
- ⑨ 滅菌された作業エリアでa.CIP、SIP実施。後処理は固定壁等容易に突破できない物理的障壁を介する作業者が、治具、固定手袋を通して実施。又はb.滅菌済み器具を使用して、固定壁等容易に突破できない物理的障壁に、治具、固定手袋を通して作業者が組立。
(現在の技術では滅菌技術の問題から存在しない)
- ⑩ 滅菌された作業エリアでa.CIP、SIP実施。後処理は固定壁等容易に突破できない物理的障壁を介する作業者が、治具、固定手袋を通して実施。又はb.滅菌済み器具を使用して、固定壁等容易に突破できない物理的障壁に、治具、手袋を通して作業者が組立。
(例:RABS内でC/SIP、後処理は固定グローブを介して作業者が実施)
- ⑪ 微生物に対して十分に管理されているといえないエリアでa.CIP、SIP実施。後処理は固定壁等容易に突破できない物理的障壁を介する作業者が、治具、固定手袋を通して実施。又はb.滅菌済み器具を使用して、固定壁等容易に突破できない物理的障壁に治具、手袋を通して作業者が組立。
(例:充分に管理されているコンベンショナルブース内でC/SIP、後処理は固定壁越しに固定グローブを介して作業者が実施)
- ⑫ 微生物に対して十分に管理されているといえないエリアでa.CIP、SIP実施。後処理は固定壁等容易に突破できない物理的障壁を介する作業者が、治具、固定手袋を通して実施。又はb.滅菌済み器具を使用して、固定壁等容易に突破できない物理的障壁に治具、手袋を通して作業者が組立。
(例:管理が不十分なコンベンショナルブース内でC/SIP、後処理は固定壁越しに固定グローブを介して作業者が実施)
- ⑬ 滅菌された作業エリアでa.CIP、SIP実施。後処理はカーテンやたれ壁等容易に突破することが出来る物理的障壁を介する作業者が、治具、固定手袋を通して実施。又はb.滅菌済み器具を使用して、カーテンやたれ壁等容易に突破することが出来る物理的障壁に治具、固定手袋を介して組立。
(現在の技術では滅菌技術の問題から存在しない)
- ⑭ 除染された作業エリアでa.CIP、SIP実施。後処理はカーテンやたれ壁等容易に突破することが出来る物理的障壁を介する作業者が、治具、固定手袋を通して実施。又はb.滅菌済み器具を使用して、カーテンやたれ壁等容易に突破することが出来る物理的障壁に治具、固定手袋を介して組立。
(例:除染されたコンベンショナルブース内の充填機にカーテン越しに作業による組立)
- ⑮ 微生物に対して十分に管理されているといえないエリアでa.CIP、SIP実施。後処理はカーテンやたれ壁等容易に突破することが出来る物理的障壁を介する作業者が、治具、固定手袋を通して実施。又はb.滅菌済み器具を使用して、カーテンやたれ壁等容易に突破することが出来る物理的障壁に治具、固定手袋を介して組立。(例:充分管理されたコンベンショナルブース内の充填機にカーテン越しに作業による組立)
- ⑯ 微生物に対して十分に管理されているといえないエリアでa.CIP、SIP実施。後処理はカーテンやたれ壁等容易に突破することが出来る物理的障壁を介する作業者が、治具、固定手袋を通して実施。又はb.滅菌済み器具を使用して、カーテンやたれ壁等容易に突破することが出来る物理的障壁に治具、固定手袋を介して組立。(例:管理が充分でないコンベンショナルブース内の充填機にカーテン越しに作業による組立)
- ⑰ 滅菌された作業エリアでa.CIP、SIP実施。後処理はエリア内の作業者が実施。又はb.滅菌済み器具を使用して、エリア内の作業者が組立。
(現在の技術では滅菌技術の問題から存在しない)
- ⑱ 除染された作業エリアでa.CIP、SIP実施。後処理はエリア内の作業者が実施。又はb.滅菌済み器具を使用して、エリア内の作業者が組立。
(例:除染されたRABSの充填機を、エリア内の作業者が組立)
- ⑲ 微生物に対して十分に管理されている作業エリアでa.CIP、SIP実施。後処理はエリア内の作業者が実施。又はb.滅菌済み器具を使用して、エリア内の作業者が組立。(例:充分に管理されたコンベンショナルブース内で、エリア内の作業者が組立)
- ⑳ 微生物に対して十分に管理されているとはいえない作業エリアでa.CIP、SIP実施。後処理はエリア内の作業者が実施。又はb.滅菌済み器具を使用して、エリア内の作業者が組立。(例:充分に管理されているとはいえないコンベンショナルブース内で、エリア内の作業者が組立)

H3となる。

充填ポンプや充填針の充填機への装着作業は、手首から先だけに限定した操作で行うことは通常不可能であり、ハードウォールのブースであってもグローブが無い場合は、次のH4となる。

H4: 充填ポンプや充填針は滅菌バッグ、又は滅菌缶に入れてブースの開口部から持ち込み、持ち込む際は外装を消毒する。その後、手袋の消毒をしてから作業できる腕の最小限部位をハードウォールまたはソフトカーテンの開口部より入れて組み立て取り付けを行う場合である。

上述の通り、充填ポンプや充填針の充填機への装着作業は、手首から先だけに限定した操作で行うことは通常不可能であり、ハードウォールのブースであってもH4となる。

また、ブース内に設置された充填機がSIP仕様であっても、SIP後の充填針まわりのSIP用カバーの取り外しをソフトカーテンの開口部より手袋をした手で行う場合はH4に該当する。

H5: 充填ポンプや充填針は滅菌バッグ、又は滅菌缶に入れて作業員とともにブース内に持ち込まれ、組み立て取り付け作業を行ない、持ち込む際は外装を消毒する。作業員は決められた場所に立ち、作業員に触れた気流がポンプや充填針にかからないよう細心の注意を払って作業を行うことが必要で、作業は人により差異が出ることが予想され、リスクを伴う。

④バイアルの供給

事例検討結果の詳細を以下に示す。

H3: バッチ式の乾熱滅菌機から滅菌缶に入れられたバイアルをブース開口部より入れて、持ち込む際は滅菌缶の外装を消毒する。その後、グローブ操作、または手袋の消毒をしてから作業できる腕の最小限部位をハードウォール開口部よりいれて滅菌缶の蓋を治具等で取り、同じく治具等でバイアルを充填機へ供給する場合に該当する。

尚、連続式の乾熱滅菌トンネルから充填ラインに自動的にバイアルが供給される場合は、基本的にH1(無人操作)となるが、バイアル先頭の支持バーの取り外しなど特定の操作に関しては、別途評価が必要である。

H4: バッチ式の乾熱滅菌機から滅菌缶に入れられたバイアルをブース開口部より入れ、持ち込む際は滅菌缶の外装を消毒する。その後、手袋の消毒をしてから作業できる腕の最小限部位をソフトウォール開口部よりいれて滅菌缶の蓋を治具等で取り、同じく治具等でバイアルを充填機へ供給する場合に該当する。

H5: バッチ式の乾熱滅菌機から滅菌缶に入れられたバイアルは作業員とともにブース内に持ち込まれ治具などで滅菌缶の蓋を取り、同じく治具等でバイアルを充填機へ供給する場合に該当する。持ち込む際は滅菌缶の外装を消毒する。作業員に触れた気流がバイアルにかからないよう細心の注意を払って作業を行うことが必要で、作業は人により差異が出ることが予想され、リスクを伴う。

⑤ゴム栓の供給

事例検討結果を表5に取りまとめたが、

表5 分析対象工程:ゴム栓供給

			SA空間の整齊性の度合い(外乱に対する安定度)				
			完全物理的障壁1	完全物理的障壁2	物理的障壁	不安定な物理的障壁	物理的障壁なし
			H1	H2	H3	H4	H5
SA空間の状況	状態達成方法	状態					
	燻蒸・消毒Ⅰ	管理 A4	④	⑧	⑫	⑯	㉑
	燻蒸・消毒Ⅱ	無菌的L A3	③	⑦	⑪	⑮	⑲
	除染操作	無菌的H A2	②	⑥	⑩	⑭	⑱
	充填操作	無菌 A1	①	⑤	⑨	⑬	⑰

□ 現行の技術では存在しないシステム

■ 現行技術で一般的に実施されるもの

＜解説＞

④ パーツフィダは、(オートクレープで滅菌後、)設置エリア(アイソレータ)と共に製造ロット毎(又はバリデートされたロット数毎)に除染。ゴム栓投入はRTPを介し、完全性が保証されたグローブ操作、または設定治具により実施。

⑧ パーツフィダは、(オートクレープで滅菌後、)設置エリア(RABS、またはハードウォールのラミナーブース)と共に製造ロット毎(又はバリデートされたロット数毎)に除染。ゴム栓投入はブースの開口部より、完全性が保証されたグローブ操作、または設定治具により実施。

⑫ パーツフィダは、オートクレープで滅菌、設置エリア(RABS、またはハードウォールのラミナーブース)はバリデートされた条件で燻蒸、消毒。ゴム栓投入はブースの開口部より、完全性が保証されたグローブ操作、または設定治具により実施。

⑯ パーツフィダは、オートクレープで滅菌、設置エリア(RABS、またはハードウォールのラミナーブース)は燻蒸、消毒。ゴム栓投入はブースの開口部より、完全性が保証されたグローブ操作、または設定治具により実施。

⑲ パーツフィダは、(オートクレープで滅菌後、)設置エリア(ブース)と共にバリデートされた条件で燻蒸、消毒。ゴム栓投入はブースの開口部より作業者の手作業により実施されるが、管理された気流内で実施することにより、作業者の手そのものや、作業者に触れた空気がゴム栓に触れることは無い。

㉑ パーツフィダは、オートクレープで滅菌、設置エリア(ブース)は燻蒸、消毒。ゴム栓投入はブースの開口部より作業者の手作業により実施されるが、管理された気流内で実施することにより、作業者の手そのものや、作業者に触れた空気がゴム栓に触れることは無い。

③ 充填機が設置されたブース内に作業者が入り、ゴム栓供給を行うが、管理された気流内で実施することにより、作業者の手そのものや、作業者に触れた空気がゴム栓に触れることは無い。パーツフィダはオートクレープで滅菌、設置エリア(ブース)はバリデートされた条件で燻蒸、消毒。

⑦ 充填機が設置されたブース内に作業者が入り、ゴム栓供給を行うが、管理された気流内で実施することにより、作業者の手そのものや、作業者に触れた空気がゴム栓に触れることは無い。パーツフィダはオートクレープで滅菌、設置エリア(ブース)は燻蒸、消毒。

詳細を以下に示す。

H3:RABSを用い、RTPを介して完全性が保証されたグローブ操作で滅菌済みゴム栓の投入を実施する場合。またはハードウォールのコンベンショナルラミナーブース内で、作業者の手首から先だけの操作によりゴム栓投入を行う場合である。作業者の手首から先だけの操作でゴム栓投入を行うことは実際には困難なので、設定治具を利用することが必要になる。

H4:ゴム栓をブース開口部より入れる。持ち込む際は滅菌缶の外装を消毒する。その後、手袋の消毒をしてから作業できる腕の

最小限部位をソフトウォール開口部よりいれてゴム栓を充填機へ供給する場合に該当する。

H5:滅菌缶に入れられた滅菌済みゴム栓が作業員とともにブース内に持ち込まれ、治具などで充填機へ供給する場合に該当する。持ち込む際は滅菌缶の外装を消毒する。作業員に触れた気流がゴム栓にかからないよう細心の注意を払って作業を行うことが必要で、作業は人により差異が出るのが予想され、リスクを伴う。

⑥凍結乾燥機への挿入、搬出

事例検討結果の詳細を以下に示す。

H1:自動入出庫装置を使用する場合は、ブース自体はコンベンショナルなものであっても作業者の介入が全くないので、H1となる。当然、集積装置や凍乾燥機とのつなぎ部等、製品の無菌性に直接関わる全ての作業空間が一方向気流により守られていることが前提である。

H3:RABSを用い、完全性が保証されたグローブ操作で充填済みバイアルの凍結乾燥機への挿入、搬出を行う場合、またはハードウォールのコンベンショナルラミナーブース内で、作業者の手首から先だけの操作により挿入、搬出を行う場合である。作業者の手首から先だけの操作で行うことは実際には困難なので、設定治具を利用することが必要になる。

H4:ソフトウォールのコンベンショナルラミナーブース内で、作業者の手首から先だけの操作により挿入、搬出を行う場合である。作業者の手首から先だけの操作で行うことは実際には困難なので、設定治具を利用することが必要になる。ソフトウォールの柔軟性を利用し、腕までブース内に入れるなど、より大きな動作で作業を行うことも一般的に行われているが、この場合、汚染リスクの評価は困り一層困難である。

H5:充填済みバイアルは作業員とともにブース内に持ち込まれ、治具などで凍結乾燥機へ挿入される場合である。作業員に触れた気流が製品にかからないよう細心の注意

を払って作業を行うことが必要で、作業は人により差異が出ることが予想され、リスクを伴う。

(2)凍結乾燥機への適用事例

凍結乾燥機については、入出庫のハンドリングを除き今回提案するSA状態分析法のSA空間の堅牢性評価軸は該当しないと考えられる。その原因について、以下に解説する。

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に分離される。以下に概要を示す。

ケース1: 棚式凍結乾燥機へ、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: 棚式凍結乾燥機へ、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(主にアンブル製剤)

ケース3: 棚式凍結乾燥機へ、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、調液タンクからインラインで薬液を無菌ろ過し、チューブ内で凍結乾燥工程を経て粉碎した後、粉末充填を行うケース(主に無菌バルク製剤)

以上の4ケースのうち、ケース4以外はハンドリング操作が伴う。ハンドリング操作は全自動の場合を除き、作業者による場合は作業者の関与する度合いにより汚染の発生するリスクが変化しますが、凍結乾燥工程については凍結乾燥庫内での凍結乾燥工程そのものを評価する事とする。

棚式凍結乾燥機の無菌製剤製造工程遷移の一般例を図12に示す。

- * 1: 凍結乾燥庫内のSA状態達成方法はマッピング表のA軸にて定義される(高圧蒸気滅菌・ガス滅菌・ガス除染方法等により、管理する物理的パラメータの証明難易度が異なる)
- * 2: 乾燥庫内のSA状態維持は、庫内の陽圧保持を実施する事によりリスクが小さくなる。真空容器としてリーク量が管理され、確認された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にはならないと考える
- * 3: ハンドリングのリスクについては、移送レポートによる。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SA状態が維持出来ている事の検証確認が十分に成される事が必要となる。

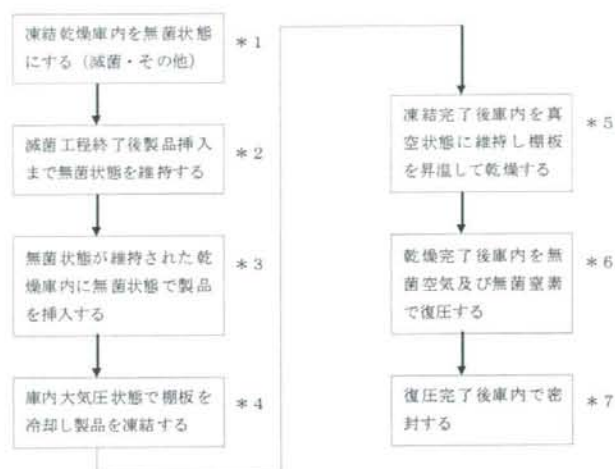


図12. 凍結乾燥機としての工程遷移

- * 4: 乾燥庫内は大気圧状態で、棚板と乾燥庫壁との温度差が生ずる事から、庫内空気の対流が発生する。乾燥庫内のSA状態が維持されている事が前提となる。
- * 5: 乾燥工程での製品汚染リスクは、外部からの真空リークと真空中のガスコンタミネーションである。外部からの真空リーク量は乾燥庫容器としてのリーク量を測定管理することにより判断が可能である。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定が可能である。
- * 6: 真空状態からの復圧は、無菌ろ過された空気及び室素で復圧される必要がある。完全性試験により確認されたアブソリュートフィルターで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る。無菌粉末では有るが乾燥工程時に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ある。

- *7:ハンドリングのリスクについては、移送レポートによる。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軽減されるが、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や無菌粉末として回収され粉末充填される場合のハンドリング上のリスクは挿入時と変わらない。

以上の工程推移説明から、凍結乾燥機については、入出庫のハンドリングを除き今回提案するマッピング表の、H軸の堅牢性評価軸は該当しない。人の介入しない凍結乾燥工程では、装置仕様により管理項目に差が生ずる為、別な観点での堅牢性評価軸が必要となる。但し、リーク量と菌汚染の相関関係、ガスコンタミネーションと菌汚染の相関関係など解明されていない事項も多く有るのが現状である。したがって、今回研究班では各々の個別工程や装置仕様の詳細には踏み込んでいない。

現状凍結乾燥工程については、予め検証されたSA状態の達成及びその維持管理方法、リーク量の測定管理、プロセスシュミレーションテスト結果、乾燥条件(温度・真空

度・時間等)の物理的パラメータの再現の検証を持って製品の無菌性保証としている。

(3) BFSシステムへの適用事例

ブローフィルシール技術(BFS 技術)とは、同一機械内でプラスチック樹脂を加熱溶解、押し出し、容器の成型を行い即、内容液の充填と密封を行うことのできるシステムの技術である。

一連プロセスが自動的に連続に行われ、作業者は介入しないため、容器/栓の加工処理の低減及び人の介入の低減した技術とされている。

(3-1) BFSの製造工程

ブローフィルシールは、次のステップで稼動する。

- ・プラスチック樹脂の加熱溶解(樹脂加熱溶解)
- ・押出機によるパリソンの形成(パリソン形成)
- ・高温ナイフを使用したパリソンの切断(パリソンカット)
- ・切断したパリソンのブローフィル針(マンドレル)の真下への移動(金型移動)
- ・金型の中でブロー成形(容器成形)
- ・成型した容器へ充填液の充填(充填)

表. 6 評価するための前提条件

項目	前提条件
SA 区域	グレード B (ISO 7) 及び A (ISO4)
作業室	グレード C
作業室の滅菌レベル	除染レベルでバリデーション実施済み
容器の滅菌レベル	加熱溶融による熱によって微生物を死滅させる。
薬液滅菌の方法	ろ過滅菌
BFS 機の稼動タイプ	一般的な金型可動タイプ

図12. 評価するブローフィルシール機の工程

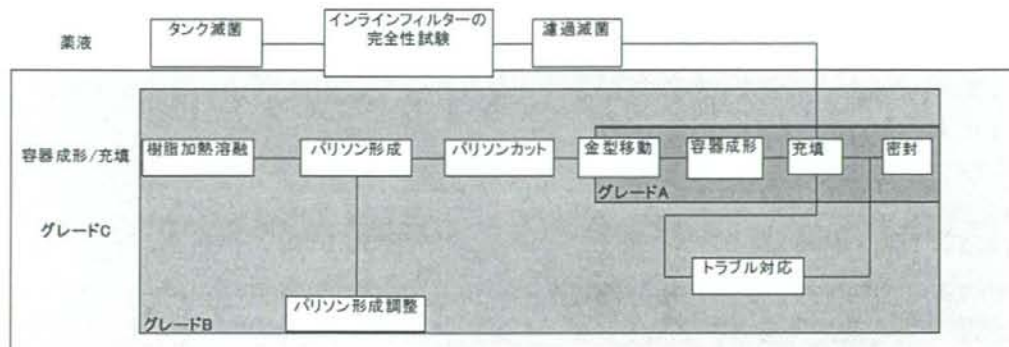


図13 容器の密封(密封)

バリソンを形成しブローさせてから充填する作業では、無菌空気を使用する。

一般的に①バリソンを切断するステップ、②バリソンをブローフィル針の真下へ移動させるステップ、③ブローフィル針を(閉塞直前に)取り除くステップの3つのステップについて、

周辺空気により汚染されることが考えられている。

なお、良く考慮されたブローフィルシール機はグレードBの環境に設置されている。

(3-2) ブローフィルシールの最重要区域(SA)の評価

表7 各工程の評価結果

			SA区域の堅牢性評価				
			完全* 物理的障壁	完全 物理的障壁	物理的障壁	不安定な 物理的障壁	物理的障壁 なし
SA区域の状態評価	状態達成方法	状態	H1	H2	H3	H4	H5
	燻蒸・消毒Ⅱ	管理 A4		③			
	燻蒸・消毒Ⅰ	無菌的 L A3		②			
	除染操作	無菌的 H A2		①			
	滅菌操作	無菌 A1					

*人による汚染リスクを考えなくてよい自動化システムも含む

<バリソncット工程>

- ① 除染された作業室内のブース内(グレードB)で自動的にバリソncットする
- ② 管理した燻蒸・消毒された作業室内のブース内で自動的にバリソncットする。
- ③ 管理が不十分か燻蒸・消毒された作業室内でブース内(グレードB)で自動的にバリソncットを行う。

<金型移動工程>

- ① 除染された作業室内のブース(グレードB)からグレードAへ金型移動がある。
- ② 管理した燻蒸・消毒された作業室内のブース(グレードB)からグレードAへ金型が移動する。
- ③ 管理が不十分か燻蒸・消毒された作業室内でブース(グレードB)からグレードAへ金型が移動する。

<容器成型、充填、密封工程>

- ① 除染された作業室内のグレードAで容器成型・充填・密封を行う
- ② 管理した燻蒸・消毒された作業室内のグレードAで容器成型・充填・密封を行う
- ③ 管理が不十分か燻蒸・消毒された作業室内のグレードAで容器成型・充填・密封を行う

製造直前の調整作業、製造作業、そして設

表8 バリソン形成調整工程の評価結果

			SA区域の堅牢性評価				
			完全* 物理的障壁	完全 物理的障壁	物理的障壁	不安定な 物理的障壁	物理的障壁 なし
SA区域の状態評価	状態達成方法	状態	H1	H2	H3	H4	H5
	燻蒸・消毒Ⅱ	管理 A4					
	燻蒸・消毒Ⅰ	無菌的 L A3					④
	除染操作	無菌的 H A2		①	②		③
	滅菌操作	無菌 A1					

*人による汚染リスクを考えなくてよい自動化システムも含む

- ① 除染された作業室内のブース外から作業者が専用器具を使用してブース内(グレードB)のバリソンヘッドを調整し、バリソンの取り出しはロボットが行う。
- ② 除染された作業室内のブース内(グレードB)に規定された手順に従い作業者の一部分(手)と器具が入りバリソンヘッドの調整を行い、バリソン取出しは作業者が行う。
- ③ 除染された作業室内で作業者がブース内(グレードB)に入りバリソンヘッドの調整を行い、バリソン取り出しは作業者が行う。(ブース内に入ることができるため)
- ④ 管理した燻蒸・消毒された作業室内で作業者がブース内(グレードB)に入りバリソンヘッドの調整を行い、バリソン取り出しは作業者が行う。(ブース内に入ることができるため)

置環境およびBFS機の稼働タイプなどの前提条件(表6、図13参照)を基にブローフィルシール最重要区域(SA)であるバリソン形成～容器成形・充填・密封を評価した。(表7、8参照)

各工程共に作業者の介在が無いことより、SA区域の状態要素によって「SA-1領域」から「SA-3領域」へと変化することが分かる。また、製造直前のバリソン調整は、作業者のバリソンの調整作業の内容によって「SA-1領域」から「SA-3領域」へと変化することが分かる。

(3-3)まとめ

ブローフィルシールは、作業者が製造中はSA区域に介在することができないため、SA区域の状態要素によって無菌性のリスクが変化する。また、製造前作業であるバリソン調整工程についても評価を行ったところ、作業内容によっては無菌性のリスクに大きく変化する。

ブローフィルシールは、自動化の進んだシステムであることより装置のバリデーションに比較的注目されるが、本解析法を使用し導入段階から設置環境や作業内容を確認することにより、無菌性の高いブローフィルシール製造が可能になると考えられる。

ブローフィルシール工程をマッピング方法

を適用して評価を行った。

ブローフィルシールの場合、バリソンカット後のオープンな状況や、容器外側の非無菌ゾーンの通過等の理由からグレードBのバックグラウンドの必要性が言われている。

今回、グレードBをバックグラウンドの環境でのブローフィルシール工程をSA状態分析手法 マッピング方法により評価を行った結果、SA区域の状態要素の低下によって、無菌性に影響するリスクが拡大することが確認できた。

3-5 提案する SA 状態分析法による、無菌操作法の評価適用事例

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なる。

ここでは、SA状態分析法による実際の適用例を紹介する。本評価方法は、評価する工程の大きさを適切に設定することにより、様々な用途に対応することが出来る。工程の大きさと考えられる用途を一覧にして表9に示す。

なお、SA状態分析法を行うに当たっては、結果の使用目的に応じて、適切な工程の

大きさにすることにより、目的とする結果を適切に得ることができる。以下にその事例を示す。

表9 SA状態分析法の適用事例

工程の大きさ	用途
大	製造所(製造ライン)の評価
中	バリデーション・工程管理試験の実施根拠プロセス改善
小	変更管理時の影響度評価 工程逸脱発生時の調査

(1)製造所(製造ライン)の評価

製造所(ライン)の選定や監査を行う場合、まずは大きく製造ラインとしてどの程度のリスクを有するかを把握することが重要となる。この場合、個々のプロセスあるいは作業内容(動的条件)ではなく、作業場所のレイアウトや、設備機器(静的条件)にて決定される比率が大きい。例として、凍結乾燥製剤の製造所を決定するために、2つの製造ラインの評価を実施した。

典型的なコンベンショナルなプロセスとアイソレータを導入し高度に製造エリア内から作業者の直接介入を排除したプロセスをSA状態分析法で比較した場合、大工程での分類を行うと、次のようになることが予想される。

図14に示すように、コンベンショナルな空間では、無菌性に与える影響はSA-3領域であるのに対して、アイソレータを導入した場合、ほとんどがSA状態分析法の評価ではSA-1領域となる。本結果が、工程の無菌性保証度合いに関する全てを表すものではないが、その工程の持つ本来の能力、潜在的なリスクは十分に評価することが出来る。この結果を製造所選択時の判断材料の1つとすることは大いに有用である。

(2)バリデーション、工程管理試験の実施根拠

最終製品の無菌性保証に関しては、最終滅菌が存在する工程においては、滅菌プロセスのバリデーションが重要な位置を占めるが、無菌操作法で製造される製品の無菌性保証に対しては、個々の工程に対して培地充填や気流の評価など適切なバリデーションを実施することが重要となる。更には、実施に当たっても個々の作業あるいはプロセスに対して培地充填や気流調査の対象とするかどうかの判断が必要となる。環境モニタリングなどの日常の管理項目の決定に当たっても、個々の作業あるいはプロセスに対して、どの程度のウェイトをおいて実施するかも重要な判断項目となる。

これらの設定に対して、SA状態分析法は有用な情報を与える。一般にSA-1は設備、機器の運転パラメータを管理することで無菌性を保証できるプロセスである。一方SA-3は動的要因の影響度が大きく、個々の作業が適切に管理された状態で実施されていることを保証する必要がある。

具体的な活用方法としては、目的とする工程を小工程に分割し、評価を行う。各小工



図14 製造ラインのSA状態分析結果(例)

程の結果をSA領域ごとに分類した場合、それぞれの工程において、無菌性を保証するには、表10に示すような項目において無菌性を保証すれば良いと考えられる。

また、気流調査実施時の対象作業、培地

充填実施時のシミュレートする作業、環境調査時のサンプリングポイント、作業員表面生菌数調査を行う場合の対象作業などを設定する場合に、各作業のSA領域分類は根拠となりえる。

例として充填済みバイアルの凍結乾燥機への搬入工程をバリデートする場合の適用を以下の3つのケースで考えると、

- ① アイソレーター+凍結乾燥機の設備でのアイソレーターを通しての人の作業
- ② ブース+HEPA付自動搬送機+凍結乾燥機での自動搬入

表10 各領域における無菌性保証項目

SA領域	特性	初期調査項目	日常管理
SA 1	設備及びその運転パラメータの確立により無菌性が保証できる。	滅菌・除染バリデーション等	運転パラメータ管理
SA 2	設備及びその運転パラメータと共に、作業手順の確立により、無菌性が保証できる。	気流調査、培地充填等、環境調査	環境調査
SA 3	設備及びその運転パラメータ、作業手順の確立と共に、日々個々の作業の管理がなければ、無菌性の保証はできない。	培地充填、気流調査、環境調査、作業員のクオリフィケーション	環境調査、作業員表面の生菌数調査、作業員の定期的クオリフィケーション

③ ブース+凍結乾燥機での手動搬入
それぞれの搬入作業の初期調査項目及び日常での管理項目は、表11に示すような例が考えられる。管理項目に重み付けを行う場合に、リスクアセスメントの結果(特にSA領域の評価結果)は十分な根拠として考えられる。

(3) プロセス改善(優先付けおよび改善効果の比較)

無菌性保証の向上のためにプロセスの改善を行う場合には、優先度を評価するための適切なツールが必要となる。改善に当た

っては限られたリソースで効率よく行うことが必要となるが、その際にはよりリスクの大きなものからリスクの軽減を行うのが妥当である。リスクの大きな問題を放置し、リスクの小さな問題にリソースを割いたり、あるいは結果としてリスクが増大する方向に工

表11 搬入工程での作業別無菌性保証項目

作業	評価	領域	初期調査項目	日常管理
①	A2H2	SA 1	滅菌・除染バリデーション	滅菌・除染条件 アイソレータ内圧
②	A3H1	SA 2	滅菌バリデーション、気流調査、培地充填、環境調査	滅菌条件、環境調査
③	A3H4	SA 3	滅菌バリデーション、気流調査、培地充填、環境調査、作業員のクオリフィケーション	滅菌条件、環境調査、作業員表面の生菌数調査、作業員の定期的クオリフィケーション

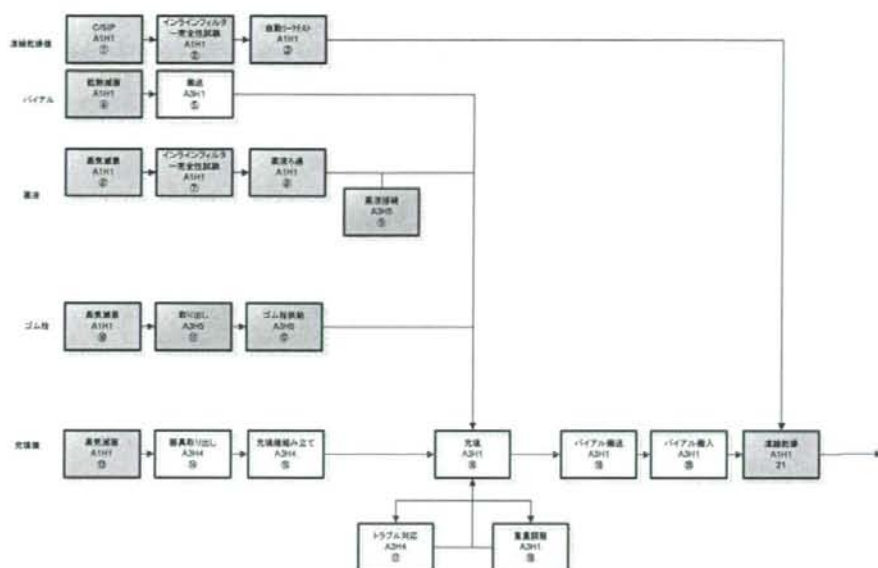


図15 凍結乾燥製剤製造工程へのSA状態分析適用事例

表12 凍結乾燥製剤製造工程へのSA状態分析評価結果

		SA空間の堅牢性の度合い(外乱に対する安定度)				
		完全物理的障壁 1	完全物理的障壁 2	物理的障壁	不安定な 物理的障壁	物理的障壁なし
		H1	H2	H3	H4	H5
凍結乾燥	状態達成方法	状態				
	凍蒸・消毒Ⅰ	管理	A4			
	凍蒸・消毒Ⅱ	無菌的L	A3	⑤⑩⑬⑭⑯		⑬⑭⑯
	除染操作	無菌的H	A2			
	滅菌操作	無菌	A1	①②③④⑥⑦ ⑧⑩⑬⑯		

程が変更されることを未然に防ぐ必要がある。

本方法は、優先順位を決定する場合のリスクの評価あるいは改善後のプロセスに対する評価に使用可能である。また、改善が必要なプロセスが特定できた場合に、改善の戦略を考える場合にも有効となる。

一般的なコンベンショナルブースでの凍乾製剤の製造工程をSA状態分析しマッピング

した例を図15に示し、評価結果を表12に示した。この結果より、以下がプロセス改善ポイントであることが理解できる。

SA-3の領域に3工程(⑨:薬液接続、⑩:ゴム栓取り出し、⑬:ゴム栓供給)が存在している。この⑩工程をSA-2に改善することが出来れば、製造プロセス全体としてもSA-2領域に分類されることになり、より好ましい状況となる。この場合いずれの作業も作業環境をA3→A2に変更することでは、依然SA-3領域から出ることはできず、SA領域と

作業者の間に物理的障壁(H5→H4 または H3)を設ける、あるいは自動化を検討する(H5→H2 または H1)ことが適切な改善案であることがわかる。

一方で、A3H4 に分類された工程 3 つ(⑭: 充填器具取出、⑮: 充填機組み立て、⑰: 充填工程中のトラブル対応)に関しては、改善の余地は充分あるが、現時点では SA-3 の工程改善に注力することが、製造プロセス全体の無菌性維持には有効であることがわかる。

(4) 変更管理時の影響度評価

無菌製剤の製造プロセスにおいて、作業方法を変更する場合、その変更が製品品質に対してどのような影響を持つか、あるいはその変更に対してどのような検証が必要かの判断に、当該 SA 状態分析法は重要な役割を持つ。

本使用方法の場合は、必ずしも変更後のプロセスの評価を向上させることが目的ではなく、変更後のプロセスの評価によって、クオリfikेशन/バリデーションにおける検討内容の決定及びその根拠とすることが目的である。従って(3)よりも(2)に近い使用方法である。ただし、評価が下が

る場合はその変更の実施の必要性を再検討することも必要である。

例として、充填機パーツに C/SIP プロセスを導入する変更を実施した場合の評価を考える。製造プロセスに関わらず、洗浄/滅菌のバリデーションを行うことは議論の余地は無いが、その他の追加の検証に関しては、SA 空間の状態によって影響を受ける。考え方は「(2)バリデーション、工程管理試験の実施根拠」と同じである。C/SIP 後に後処理を行う必要があるが、その場合の作業者と充填機間の物理的障壁の状態によって以下のような場合が考えられる。

- ①アイソレータ中に充填機がある場合
- ②コンベンショナルブース中に充填機はあるが、作業者と充填機間に物理的障壁(壁、カーテン)が存在する場合
- ③コンベンショナルブース中の充填機に作業者がブース内から作業する場合

それぞれの作業に対するリスク評価と、それに基づく調査項目の例を表13に示す

表13 SA状態分析法による変更管理時の影響評価例

作業	評価	領域	初期調査項目	日常管理
①	A2H2	SA 1	滅菌バリデーション	滅菌・除染条件 アイソレータ内圧
②	A3H3 又は A4H4	SA 2	滅菌バリデーション、気流調査、培地充填、環境調査	滅菌条件、環境調査
③	A3H5	SA 3	滅菌バリデーション、気流調査、培地充填、環境調査、作業者のクオリfikेशन	滅菌条件、環境調査、作業者表面の生菌数調査、作業者の定期的クオリfikेशन

が、調査項目は同じ領域であっても、それぞれのシステムによって内容の増減が考えられる。

(5) 工程逸脱発生時の調査

無菌製剤製造プロセスにおいて逸脱が発生した場合、その逸脱が製品品質に対してどのようなインパクトを持つのか。また、そのインパクトに応じて、以降の生産を再開する前に、どのような評価を行う必要があるかを判断するために、当該 SA 状態分析法を根拠として使用することが可能である。

特に、無菌製剤製造工程で発生する逸脱に関しては、その時点での環境調査が必要な場合などは、短時間で判断しすぐに作業に結び付けなければ評価でいないことが多い。本評価法は、短時間で比較的容易に行えるため、適した方法といえる。

今回、充填機にゴム栓を自動供給するシステムを有するラインにおいて、自動供給システムの故障により、作業者がゴム栓を供給する事態が発生した場合を検討する。作業者が直接ゴム栓を投入することによって発生する無菌性への影響は作業者とゴム栓ホ

ッパーあるいはゴム栓缶との間の物理的障壁によって決定される。

①アイソレータ中に充填機があり、手袋越しに作業を行う場合。

② コンベンショナルブース中に充填機はあるが、作業者とゴム栓ホッパー及びゴム栓缶との間に物理的障壁(壁、カーテン等)がある場合

③ 作業者がコンベンショナルブース中に入ってゴム栓を投入する場合

それぞれの作業に対するリスク評価と、それに基づく調査項目の例を表14に示すが、調査項目は同じ領域であっても、それぞれのシステムによって内容の増減が考えられる。

以上より、SA 状態分析法を用い、工程を適当な大きさに分割することによって様々な用途に使用できることが分かる。参考までに、いくつかの無菌操作法による無菌製剤製造プロセスに SA 状態分析法にて評価した事例を図16,17,18に示したので参考に願いたい。

表14 SA状態分析法による逸脱発生時の影響評価例

作業	評価	領域	逸脱での調査項目
①	A2H2	SA 1	ゴム栓投入実施中のアイソレータ運転パラメータ
②	A3H3 又は A4H4	SA 2	培地充填、気流調査
③	A3H5	SA 3	気流調査、培地充填、環境調査、作業者表面の生菌数調査

