

## 無菌製剤に適用されるアイソレータ技術について



第25回講演会創包工学研究会

2005年5月27日



 Pharma Solutions Co., Ltd.  
ファルマ・ソリューションズ株式会社

竹田 守彦

## 目次

1. アイソレータ技術の導入について

2. アイソレータ技術の潜在的問題(リスク)

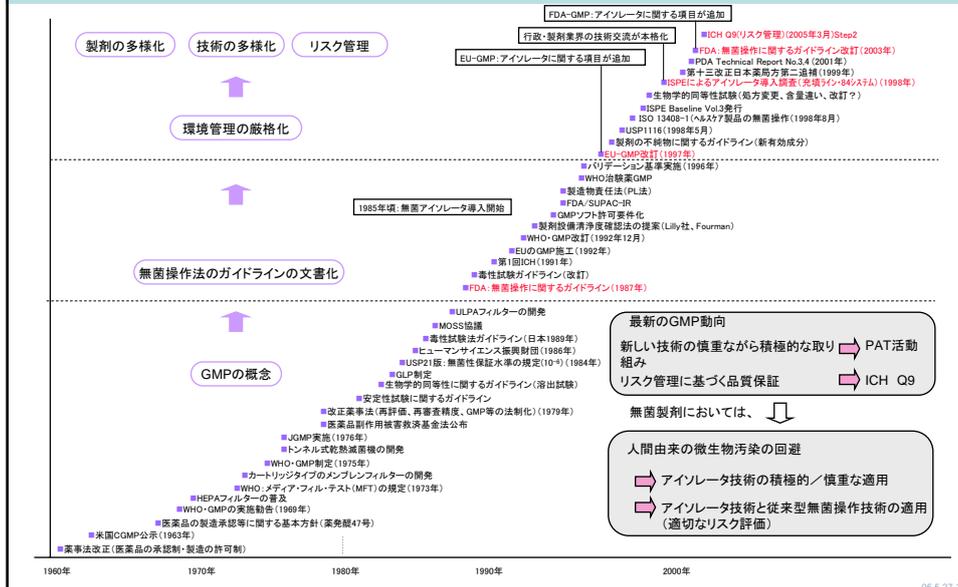
3. 無菌ハザード対応設備への適用

4. アイソレータ技術 vs RABS

5. 規格・基準の動向

6. まとめ

# 無菌製剤設備関連におけるGMPの変遷



05.5.27.3

# アイソレータとは

閉鎖系の制御された  
最小規模の環境を確保  
する装置

- 無菌管理域
- 清浄域
- 低湿度域
- 低酸素域

人間を工程(プロセス)から  
隔離する装置

- バイオハザード物質の操作
- ケミカルハザード物質の操作
- 放射性物質の操作
- 無菌担保品の操作

05.5.27.4

## ISPEの調査より

### Filling Barrier Isolators

1998	2000	2002
84	172	199

### Companies Using Barrier Isolation

1998	2000	2002
38	56	67

### Barrier Isolator Filling Lines with FDA Approval

1998	2000	2002
6	26	52

Lysfjord/Porter  
Survey Results 2002

05.5.27-5

## 無菌製剤工程にアイソレータを導入するに当って

アイソレータ導入の動機付け	備考
<p>1 製品に対する製剤工程における人的汚染を防止する手段として有効である。</p> <p>→ 「少なくとも1桁高い無菌性が実現できる。」(1999年ISPEセミナー) → "Cautiously Optimistic" about this technology(2000年6月・FDA Director) → 作業者の誤った無菌操作を回避できる。</p>	<p>● 国内某社は、特殊な製剤機械に、無菌的にある媒体を供給する工程を実現する為にのみ、アイソレータ技術を導入した。</p>
<p>2 無菌製剤のための建築・建築付帯設備に対する投資費用を削減できる。</p> <p>→ 5,000～6,000本/Hrバイアルライン@海外USA(1994年)の試算例 → 5,000本/Hrバイアルライン@日本(2002年)の試算例</p>	
<p>3 無菌製剤に係わるライフサイクル・コスト(空調ランニングコスト、主に品質管理に要する人件費、環境監視費用等)が削減される。</p>	
<p>4 高活性製品の製造に対する産業衛生(Industrial Hygiene)を向上させることが出来る。(海外の大手製薬会社は、今後の新薬が高活性化する事を念頭に、アイソレータ導入を積極的に進めているという発表がISPEセミナーであった。)</p>	<p>● 国内某社は、複数の高活性無菌製剤を生産する為の設備として、アイソレータ技術を導入した。</p> <p>● 国内某社は、高活性無菌バルク製剤の生産にアイソレータを導入した。</p>
<p>5 無菌操作を行う作業員の無菌環境維持の負担を軽減する。(無菌衣からの開放)</p> <p>→ FDAは、作業者への教育レベルを低減することは認めていない。</p>	<p>● 国内某社は、従業員を無菌衣の着用から開放する為に、既存ラインのアイソレータ化を進めている。</p>
<p>6 同一の空間(作業室)内で、クロスコンタミを誘発することなく、複数のラインを稼働する事を可能とする一つの手段である。それによって</p> <p>① 将来拡張計画が容易 ② 既存建業内での製剤設備の構築が容易</p>	<p>● 国内某社は、既存設備レイアウトの不備を解消する為に、アイソレータの導入を指向した。</p>
<p>7 戦略的な優位性の確保(Competitive Advantage)</p> <p>→ 新規参入、新規事業展開(受託製造等)に際して、品質保証上の優位性を示滅する為に有効。</p>	<p>● 国内某社は、自社の品質保証レベルの向上を行政、或いは業界にアピールする為に、アイソレータの導入を進めた。</p>

05.5.27-6

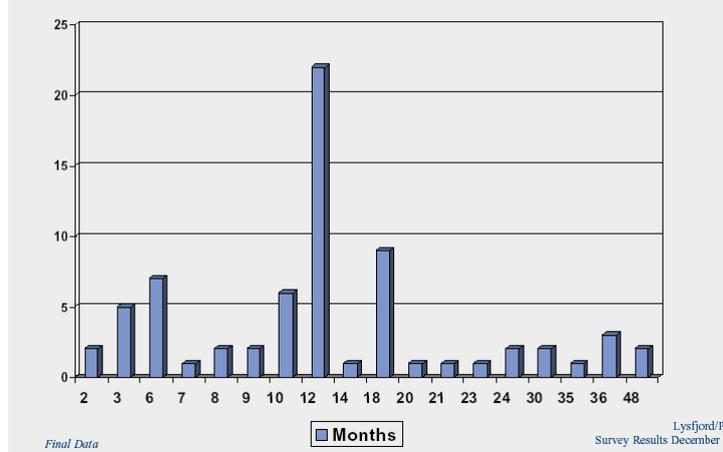
## 無菌製剤工程にアイソレータを 導入するに当って

アイソレータ導入に消極的な要因	備考
1 無菌操作に係わる製剤機器の設備費用が増大する。 → 5,000本~6,000本/Hr(海外@1994年)の試算例 ・アイソレータ対応 :4.8million \$ ・従来対応 :2.8million \$	
2 復旧作業時の作業性が悪い為、無菌操作に係わる製剤機器(特に充填、打栓工程)の安定稼働の確保を必要とする。	● 国内某社では、安定稼働の確保が充分に実現するまで、一部のラインを無菌環境下で運転している。
3 機器の納入後、生産を開始するまでの調整期間が長期化する。 ①機器の安定稼働達成の為の期間 ②アイソレータ内殺菌(Decontamination)のバリデーション期間 ③生産期間の無菌担保性能(VHPの頻度とMFTの対象期間の選定による。)	● 国内某社は、技術的検証不足と調整期間の長期化を懸念し、導入を見送った。
4 品種切替に伴う間接作業負担の増大 → 部品交換作業、稼働確認、アイソレータ内殺菌の一連の作業が必要 → 製品特性が多岐に渡る生産には不適	● 国内某社は、変種変量生産対応を重要とし、アイソレータの導入を行わなかった。 ● 国内某社は、約3,000本の洗浄・乾熱バイアル・アンブルで稼働確認を実施後、VHP殺菌を実施する。 ● 某海外ユーザーの場合、25shift毎に製品切替を行うラインにアイソレータを採用している。

05.5.27.7

## 調整(立上げ)の長期化に要する期間

**Months from Delivery to Start-up**  
Total Responses: 72

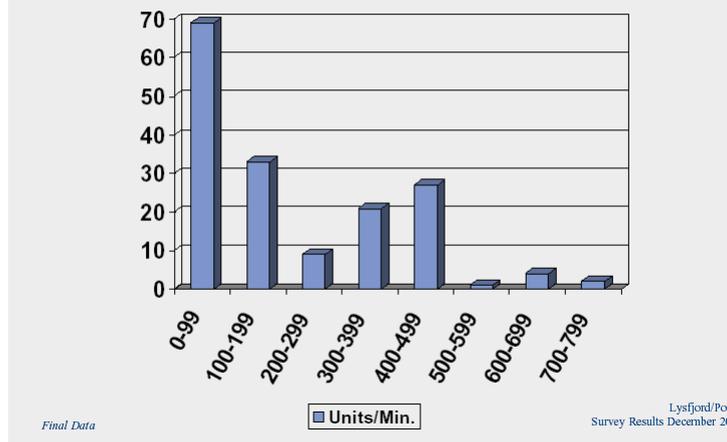


Lysfjord/Porter Survey Results 2002

05.5.27.8

## 対象工程の安定稼働

Maximum Speed  
Total Responses: 166



Lysfjord/Porter Survey Results 2002

05.5.27-9

## 目次

1. アイソレータ技術の導入について

2. アイソレータ技術の潜在的問題(リスク)

3. 無菌ハザード対応設備への適用

4. アイソレータ技術 vs RABS

5. 規格・基準の動向

6. まとめ

## アイソレータの潜在的問題(リスク)

### 1. アイソレータ技術の導入にあたって

A well-designed positive pressure isolator, supported by adequate procedures for its maintenance, monitoring, and control, offers tangible advantages over traditional aseptic processing, including fewer opportunities for microbial contamination during processing. However, users should remain vigilant to potential sources of operational risk. Manufacturers should also be aware of the need to establish new procedures addressing issues unique to isolators.

メンテナンス、モニタリング、及びコントロールが適切におこなわれていれば、優れた設計の陽圧バリアアイソレーターは、操作中に微生物汚染の危険がほとんどないため、従来の無菌操作に比べ優位性が認められる。しかしながら、ユーザーは、**作業リスクの潜在的要因**には絶えず警戒すべきである。製造者は、アイソレーターに特有の事象を記述した新たな手順(書)を確立する必要があることを認識すべきである。

「無菌操作法で製造される無菌医薬品に関するガイダンス」より

05.5.27-11

## アイソレータの潜在的問題(リスク)

### 2. 重要区域における気流

Other aseptic processing isolators employ unidirectional airflow that sweeps over and away from exposed sterile materials, avoiding any turbulence or stagnant airflow in the area of exposed sterilized materials, product, and container closures. In most sound designs, air showers over the critical area once and then is systematically exhausted from the enclosure.

他の(オープン系)無菌操作アイソレーターの設計では、滅菌された資材、製品、及び封栓資材の曝露されたエリアでの乱流や気流のよどみを避け、滅菌された資材を覆うように流れる一方向流が採用される。**健全な設計ではほとんどの場合、重要区域に一旦流入したエアは、そのままシステムに従って庫内から排出される。**

「無菌操作法で製造される無菌医薬品に関するガイダンス」より

05.5.27-12

## 設備における無菌保証の基本的考え方

### cGMP動向の事例

最重要区域に関するC-GMPの記述を「無菌製剤に関するガイドライン（2004年9月）」より引用し、以下にご紹介します。

「無菌製剤に関するガイドライン（2004年9月）より」（抄訳）

- IV. Building and Facilities (建屋及び設備) E. Design (設計)
- 露出した製品、容器の栓やその周辺環境への潜在的汚染を引き起こす不要な作業を回避する為に、人及び物の動線は、最適化されなくてはならない。
  - 無菌室への人の入出退は制限されなければならない。特に、重要区域への立ち入り制限は重要である。
  - 後述のアイソレータや、従来の製剤方法における重要区域への物の搬入頻度は、最少とすべきである。
- V. Personnel Training, Qualification & Monitoring (従業員の訓練・資格認定及びモニタリング)
- A. Personnel (製造作業員)
- 体全体が一方流の経路に入らない事
  - 製品の無菌性を損なう操作をしてはならない

最新のcGMPの動向としては：

- 重要区域（グレードA）に対しては、生産中ある程度の人の介在があることは否定しない。しかしながら、いかなる場合にも人の介在を許さない領域がある。

即ち：

- 重要区域（Critical Area）の中の最重要区域（生産中に人の介在を許さないエリア）を明確に特定する必要がある

05.5.27-13

## 最重要区域の確保

より高度な無菌環境の維持が追及される



**話題**： 無菌操作における  
Critical Core (最重要区域) の確保

人間由来の微生物汚染の回避のための  
アイソレータ技術が実践的なものとなりつつある

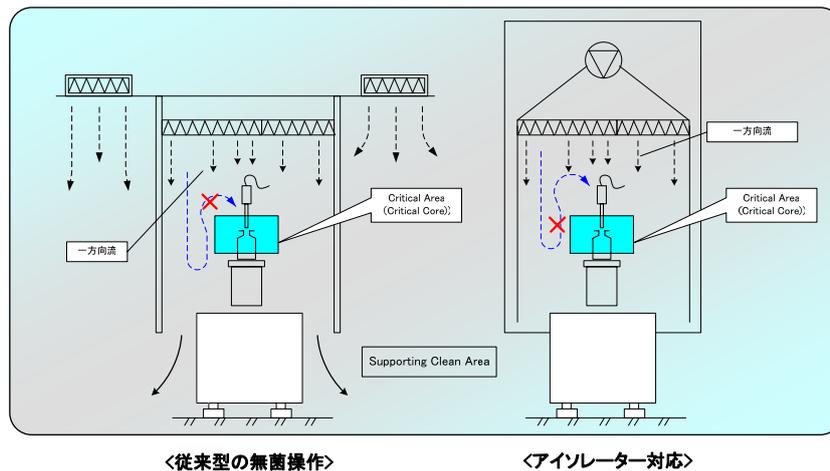


従来通りの無菌操作も、アイソレータ技術を導入した場合と同等の保証レベルを要求されていくようになる

05.5.27-14

## 最重要区域 (Critical Core) という考え方

- アイソレータ内全ての空間が最重要区域(Critical Core)ではない
- アイソレータ内の全表面が滅菌され無菌性を維持されるとは見做されない。



05.5.27-15

## INSPECTION FINDINGS

Richard L. Friedman, M.S.  
Center for Drug Evaluation & Research  
@ISPEセミナー2001

### Qualification

- Dynamic filling line conditions not evaluated. Filling line was not in operation during smoke studies.  
(実稼動時のスモークテスト)
- Airflow in the chamber moved upward (from below the filling line conveyer belt) but was not further evaluated. No environmental monitoring was performed at locations under filling line level.  
(充填ライン下部からの上昇気流が認められたが、その事象に対する、評価がなされていない。  
下部の環境モニターも実施していなかった。)
- Smoke studies did not evaluate the pressure changes caused by introducing a glove into the isolator, or retrieving the glove from the isolator.  
(グローブ操作時のスモークテスト)
- There was no data documenting isolator airflow parameters, such as air pressurization and velocities, during smoke studies. The acceptability of the lower air pressure limit was not evaluated.  
(スモークテスト時の庫内圧や風速といった気流を決定付けるパラメーターについての記録がなく、許容最低庫内圧に対する評価がなされていなかった。)

05.5.27-16

## アイソレータの潜在的問題(リスク)

### 3. 開口からの誘引と圧力制御

Isolators that include an open portal should be designed to ensure complete physical separation from the external environment.<中略> The appropriate minimum pressure differential established by a firm will depend on the system's design and, when applicable, its exit port.<中略>

The positive pressure differential should be coupled with an appropriately designed opening to the external environment to prevent potential ingress of surrounding room air by induction.

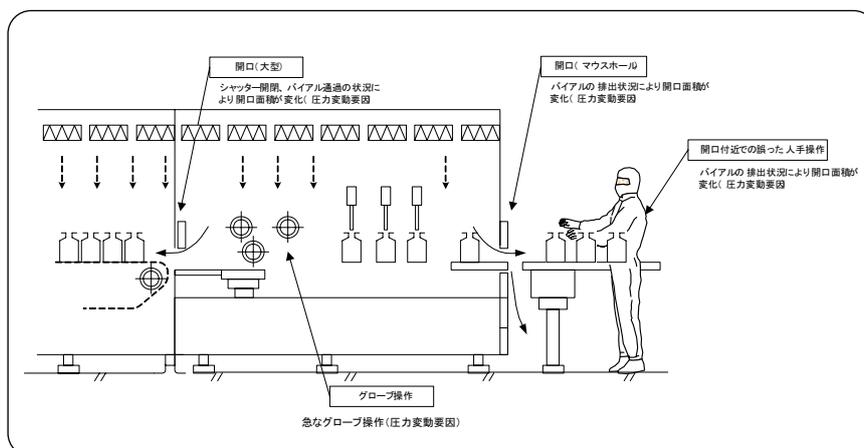
開口ポートを有するアイソレーターは、外部環境からの完全な物理的分離を確実にするよう設計されるべきである。<中略> 企業において確立される適切な最小の差圧値は、システム設計及び適用がある場合には、その出口ポートに依存する。<中略>

陽差圧の設定は、誘引により設置室の空気が侵入することを防ぐための開口部の適切な設計とともに考えられるべきである。

「無菌操作法で製造される無菌医薬品に関するガイダンス」より

05.5.27-17

## 開口からの誘引と圧力変動の要因



05.5.27-18

# 開口からの誘引と圧力制御

## 参考資料

HS研究レポート「マウスホールを有した無菌操作アインレーターの  
差圧設定方法に関する研究」からの抜粋  
第一製薬株式会社 製剤技術研究所  
奈田、山内、小島(敬称略)

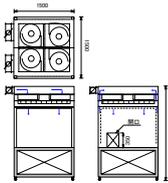


図-1 実験用アインレーター概略図

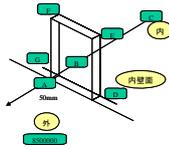


図-2 マウスホールにおける微粒子測定ポイント

表-1 マウスホールにおける無負荷時微粒子測定結果

差圧 /Pa	微粒子数(個/cft/min)						
	A	B	C	D	E	F	G
5	0	0	0	—	—	—	—
15	20	10	20	10	40	10	60
20	60	30	60	—	—	—	—
25	70	70	40	90	60	50	80
40	80	40	50	—	—	—	—

開口面積:50×80mm

表-3 マウスホールにおける負荷時微粒子測定結果

差圧 /Pa	微粒子数(個/cft/回 or min)*			
	フロー操作 1回	呼吸 1回	ファン 0.5m/s	バイアル 設置
5	138000	78000	0	40
15	4000	7000	0	10
20	2000	20000	—	—
25	30	6000	—	70
40	10	6000	—	40

開口面積:50×80mm  
\*フロー操作及び呼吸吹き付けについては1回あたり、ファン及びバイアル設置については1分あたりの値

表-4 微粒子測定結果(開口面積:30×48mm)

差圧 /Pa	微粒子数(個/cft/min or 回)* 無負荷時				フロー操作
	A	B	C	B	
25	0	0	0	138000	
30	70	0	0	4000	
40	0	10	40	2000	

表-5 微粒子測定結果(開口面積:100×160mm)

差圧 /Pa	微粒子数(個/cft/min or 回)* 無負荷時				
	A	B	C	フロー操作	B
10	70	110	90	2120	—
15	40	10	20	30	—
25	40	60	60	0	—

05.5.27-19

# アインレータの潜在的問題(リスク)

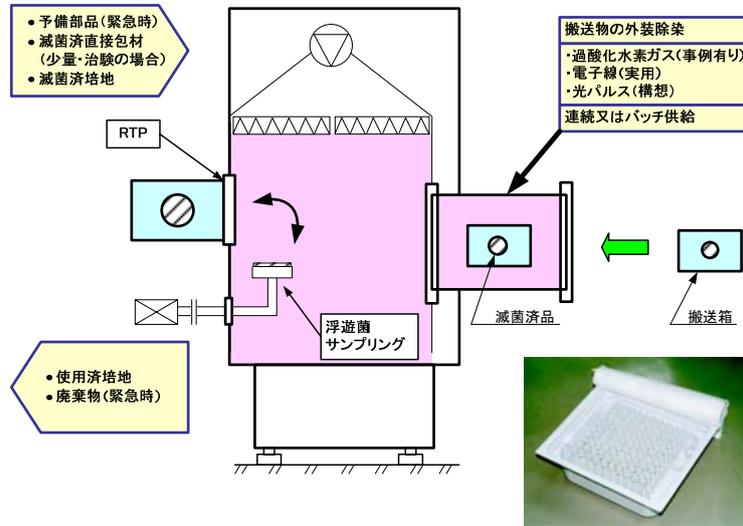
## 4. 物/供給物の移送

Multiple material transfers are generally made during the processing of a batch. Frequently, transfers are performed via direct interface with manufacturing equipment. Properly maintained and operated rapid transfer ports (RTPs) are an effective transfer mechanism for aseptic transfer of materials into and out of isolators. Some transfer ports might have significant limitations, including marginal decontaminating capability (e.g., ultraviolet) or a design that has the potential to compromise isolation by allowing ingress of air from the surrounding room.

一般的に、1バッチの工程中には多くのものが移送される。移送は、多くの場合、製造装置との直接的な接続部を経由して行われる。適切に維持され操作されたRTP(Rapid Transfer Port)は、アインレータへの物の出し入れを行う場合、効果的な無菌移送機構である。移送ポートによっては、構造的な制約があり、除染性能が不十分(例えば、紫外線)な装備を取り付けたものや設置室の空気の侵入を許し隔離状態を危うくするような設計のものがある。

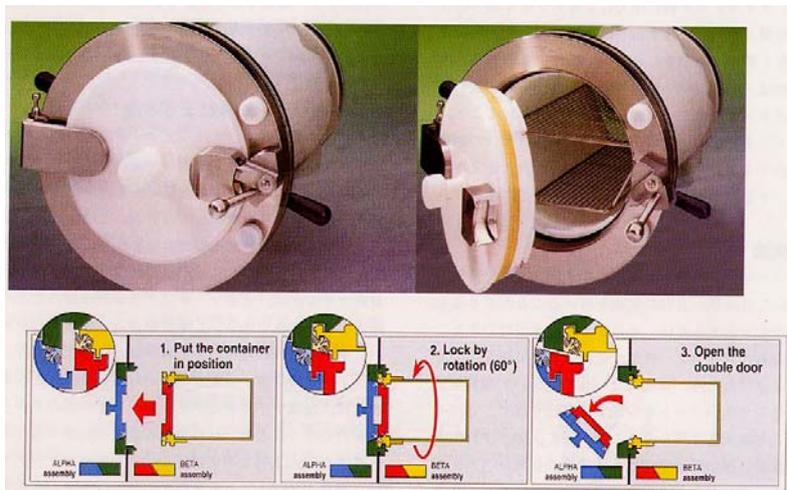
05.5.27-20

## アイソレータへの物の移送



05.5.27-21

## Rapid Transfer Portの原理図



05.5.27-22

# アイソレータの潜在的問題(リスク)

## 5. グローブ、ハーフスーツの完全性とリーク

a leak in certain components of the system can constitute a significant breach of integrity. The integrity of gloves, half-suits, and seams should receive daily attention and be addressed by a comprehensive preventative maintenance program. <中略>  
 Due to the potential for microbial migration through microscopic holes in gloves and the lack of a highly sensitive glove integrity test, we recommend affording attention to the sanitary quality of the inner surface of the installed glove and to integrating the use of a second pair of thin gloves.

システムのいくつかの構成要素におけるリークは、完全性を損なう重大な欠陥となりうる。グローブ、ハーフスーツ及び縫い目の完全性については、日々、点検をおこなうべきであり、包括的な予防保全プログラムに組み込まれるべきである。<中略>  
 グローブの微小な穴を通して微生物が侵入する可能性があり、その一方で高感度のグローブ完全性テストがないことを考えれば、取り付けられたグローブ内面の衛生状態に気を配り、薄いグローブを同時に使用することを推奨する。

「無菌操作法で製造される無菌医薬品に関するガイダンス」より

05.5.27-23

# ピンホール試験の検出限界

### 参考事例

HS研究レポート「アイソレータ用グローブのピンホール試験検出限界とピンホールのアイソレータ内部に及ぼす影響に関する研究」からの抜粋  
 中外製薬㈱ 製薬技術研究所  
 藤本一朗、上野誠二、酒井康行(敬称略)

#### 1) 検討方法

アイソレータ用グローブにピンホール(①亀裂200 $\mu$ m、②亀裂400 $\mu$ m、③亀裂800 $\mu$ m及び④孔100 $\mu$ m)を明け、アイソレータに設置(差圧40Pa)し、ピンホールを介したアイソレータ外部からの内部への微生物汚染のシミュレートとしてアンモニア(気体)及びアルカリ水溶液(液体)使用し、アイソレータ内部で検知布によりアルカリの検出を行った。また、一般的に使用されている試験方法である(1)圧力変化(加圧)試験、(2)ガス変色試験、(3)気泡確認試験及び(4)電気伝導性試験を用い、それらピンホールが検出可能か否かの検討を行った。

Table 1 アイソレータ設置時ピンホールの検出(差圧40Pa)

	①亀裂 200 $\mu$ m	②亀裂 400 $\mu$ m	③亀裂 800 $\mu$ m	④孔 100 $\mu$ m
気体[静置]	検出せず	検出せず	検出せず	検出せず
液体[静置]	検出せず	検出せず	検出せず	検出せず
気体[動的]	検出せず	検出	検出	検出
液体[動的]	検出	検出	検出	検出

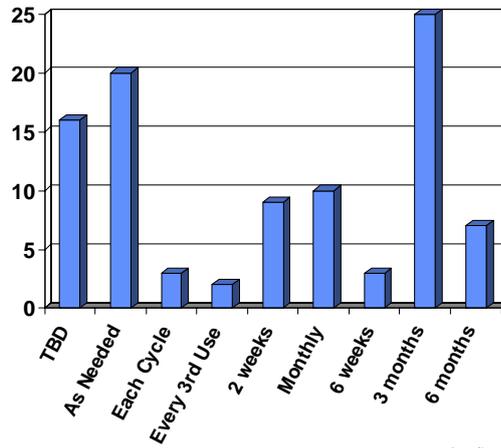
Table 2 各種ピンホール試験法によるピンホールの検出比較

	圧力	亀裂 200 $\mu$ m	亀裂 400 $\mu$ m	亀裂 800 $\mu$ m	孔 100 $\mu$ m
圧力変化試験	500Pa	検出せず	検出せず	検出せず	検出
ガス変色試験	600Pa	検出せず	検出せず	検出	検出
気泡確認試験	600Pa	検出せず	検出せず	検出せず	検出
電気伝導性試験	-	検出	検出	検出	検出
ガス変色試験[動的]	300Pa	検出	検出	検出	検出

05.5.27-24

## グローブの交換頻度

Glove Replacement Period  
Total Responses: 95

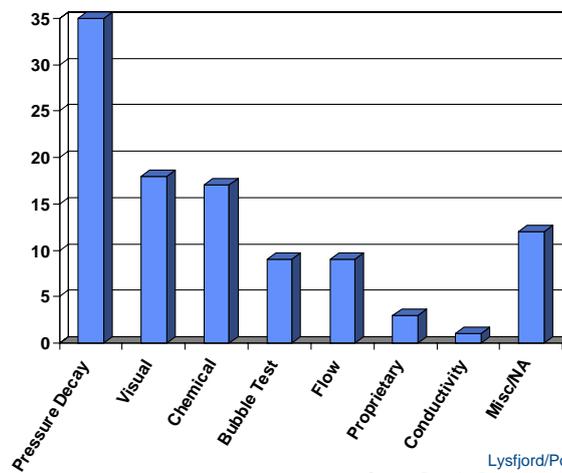


Lysfjord/Porter  
Survey Results December 2002

05.5.27.25

## グローブのリークチェック方法

Method for Integrity Testing of Gloves  
Total Responses: 104

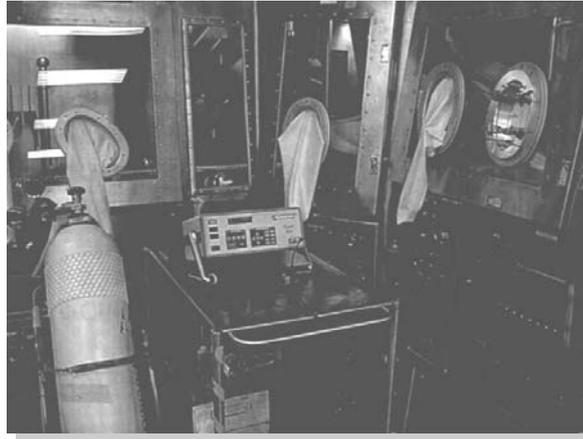


Lysfjord/Porter  
Survey Results December 2002

05.5.27.26

## グローブのリークチェック事例(1)

### リークチェック(1)



ISPE Barrier Isolation Technology 1999  
(Pharmacia Up-Jhon社 Davenport氏)

05.5.27-27

## アイソレータの潜在的問題(リスク)

### 6. アイソレータ構造のリークと完全性

Although no isolator forms an absolute seal, very high integrity can be achieved in a well-designed unit. However, a leak in certain components of the system can constitute a significant breach of integrity. The integrity of gloves, half-suits, and seams should receive daily attention and be addressed by a comprehensive preventative maintenance program.

<中略>

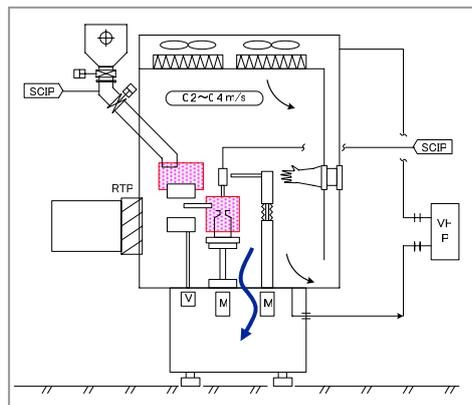
Transfer systems, gaskets, and seals are among the other parts that should be covered by the maintenance program.

完璧なシールを形成するアイソレータはないが、優れた設計のユニットにおいては、非常に高い完全性が認められる。しかしながら、システムのいくつかの構成要素におけるリークは、完全性に対する重大な欠陥となりうる。グローブ、ハーフスーツ及び縫ぎ目の完全性については、日々の点検を欠かさず、包括的な予防保全プログラムに記されるべきである。

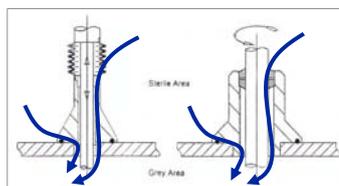
<中略>

他にも、移送システム、ガスケット、シールは、保全プログラムの対象とすべきパーツである。

## アイソレータの構造とリークチェック



アイソレータ自体のリークテストにより、アイソレータ構造の異変を検知することができる。(予防保全プログラムとして有効)



リークの発生が懸念される箇所

05.5.27-29

## アイソレータの潜在的な問題(リスク)

### 7. 除染(Decontamination)

Decontamination procedures should ensure full exposure of all isolator surfaces to the chemical agent. The capability of a decontaminant to penetrate obstructed or covered surfaces is limited. For example, to facilitate contact with the decontaminant, the glove apparatus should be fully extended with glove fingers separated during the decontamination cycle. It is also important to clean the interior of the isolator per appropriate procedures to allow for a robust decontamination process.

除染工程は、アイソレータの表面が化学的薬剤に十分に曝露されることにより達成される。遮られた、または覆われた表面へ除染剤が浸透し、拡散する能力には限度がある。例えば、除染剤との接触を容易にするため、除染サイクルの間は、グローブ器具を十分に伸ばし、グローブ指も分離しておくべきである。また、確実な除染工程を可能にするため、適切な手順に従って、アイソレーター内部を清掃することも重要である。

「無菌操作法で製造される無菌医薬品に関するガイダンス」より

05.5.27-30

## ISPEの調査より

### Barrier Isolator Sterilants

H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Vapor	135
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Spray	13
Miscellaneous Peracetic Acid	6
Alcohol Wipe	3
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> +Steam	1
Formalin	1
ClO <sub>2</sub>	1
Other	5
Total	165

Lysfjord/Porter  
Survey Results 2000

05.5.27-31

## VHP除染工程の検証

1. VHP(過酸化水素ガス)の滅菌パラメーターの特定が重要。
  - ……滅菌パラメーターは多岐にわたる。(色々な工程が是認される。)
  - 滅菌性能=F (ガス濃度、湿度、供給量、表面温度……)
  - ガス発生濃度(10%、30%、50%など)
  - 滅菌性能媒体(加湿、蒸気混入など)
2. アイソレータ内の構造が複雑な場合(充填機など)、  
浸透性が期待できないVHPによって、アイソレータ内の表面を満遍なく滅菌し、  
それを検証することは困難である。
  - ……最重要区域の特定がそのリスクを低減する。
  - VHPの庫内拡散性能の検証
  - 最重要区域の無菌保証とその他の領域の除染の相関を明確にする。

05.5.27-32

## VHP除染工程の検証

### 3. 使用するBIの妥当性

- 表面材質や仕上げにより、菌の死滅度合が違うか？  
……BIキャリア物質・表面仕上げの妥当性
- BIの品質(指標菌の塗布状態): quantified Biological Indicator (BI)

### 4. アイソレータ内のガス残留濃度(<math>< 1.0\text{ppm}</math>)

- ……排気ラインでの濃度測定では不十分

### 5. 除染の頻度の確認が必要

05.5.27-33

## VHP除染工程の検証

The decontamination method should render the inner surfaces of the isolator free of viable microorganisms. <中略>

The characteristics of these agents generally preclude the reliable use of statistical methods (e.g., fraction negative) to determine process lethality

An appropriate, quantified Biological Indicator (BI) challenge should be placed on various materials and in many locations throughout the isolator, including difficult to reach areas. Cycles should be developed with an appropriate margin of extra kill to provide confidence in robustness of the decontamination processes. Normally, a four- to six-log reduction can be justified depending on the application.

除染工程は、アイソレータの表面が化学的薬剤に十分に曝露されることにより達成される。  
<中略>

これらの薬剤の特性では、プロセス致死率を決定するための統計的方法(例えばfraction negative法)を信頼して使用することは一般的にできない。

チャレンジテストは、定量化された適切なBIを、さまざまな部材やアイソレータ内の届きにくいエリアを含む多くの場所に置き実施されるべきである。除染サイクルは、強固な除染プロセスが確実に実施されるために、「割り増しの致死力」(extra kill)として適切な安全率を見込んだものであるべきである。適用によるが、通常4から6LOG reductionが適正とされる。

「無菌操作法で製造される無菌医薬品に関するガイダンス」より

05.5.27-34

## VHPの滅菌性能 (Micro-Condensation)

### Hydrogen Peroxide - Physical Properties

Kill Data for a Flexible Film Isolator approx 0.75 m<sup>3</sup>

Test Organism *Stearothermophilus* on S/Steel

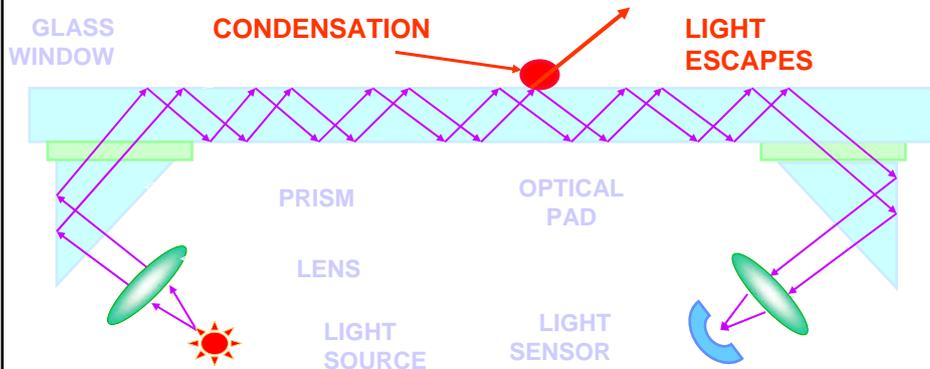
TIME	MINS.	Delivered Conc. ppm	Sat. Vap. Pressure ppm	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	
40°C	1610	773		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
30°C	1610	386		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
25°C	1610	268		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
20°C	1610	183		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
15°C	1610	123		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
30°C	2260	386		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-

ISPE Barrier Isolation Technology 6th-7th December 1999  
(BIOQUELL社 Dr. David Watling)

05.5.27-35

## VHPの滅菌性能 (Micro-Condensation)

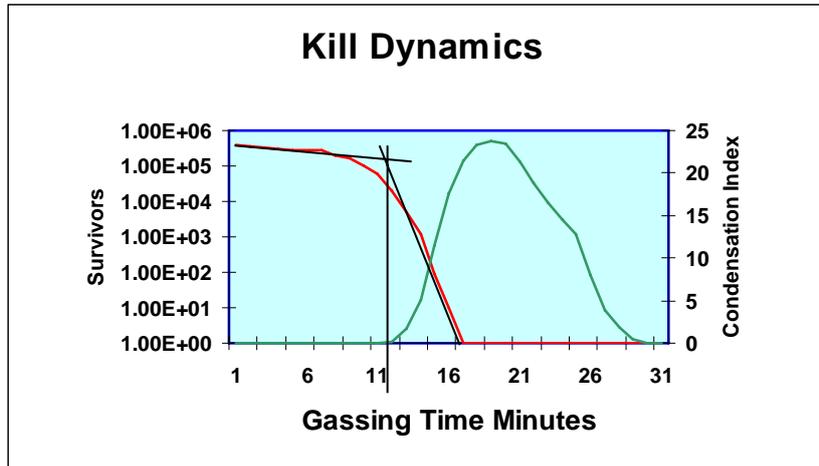
### INSIDE THE ISOLATOR



ISPE Barrier Isolation Technology 6th-7th December 1999  
(BIOQUELL社 Dr. David Watling/AIREX社)

05.5.27-36

## VHPの滅菌性能 (Micro-Condensation)



ISPE Barrier Isolation Technology 6th-7th December 1999  
(BIOQUELL社 Dr. David Watling)

05.5.27-37

## VHPの滅菌性能 (Micro-Condensation)

**Before Condensation “D” Value is**  
: **120 Minutes**

**After Condensation “D” Value is**  
: **1.08 Minutes**

“D” Value is the time for a 1 Log reduction in the viable count

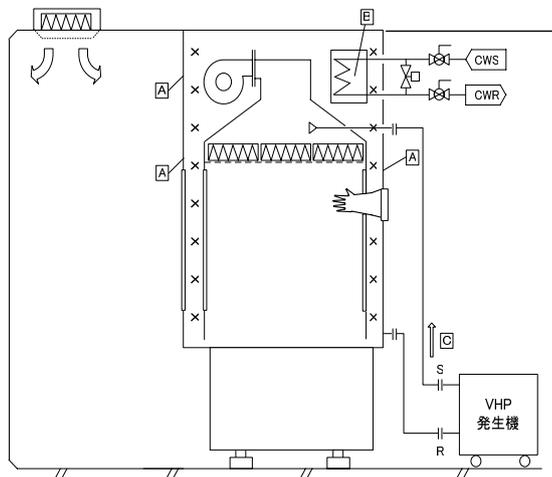


**Condensation equals Rapid Kills**

ISPE Barrier Isolation Technology 6th-7th December 1999  
(BIOQUELL社 Dr. David Watling)

05.5.27-38

## 除染性能の変動要因(事例)



- A : 外壁からの冷却で、コンデセートが2重壁内で促進される。(SUS板金部/強化ガラス部)
- B : 冷却コイル内の冷却水(17°C)残留によるコンデセートの促進。
- C : VHP(過飽和)高温給気により缶体が加温傾向となり、VHP滅菌時間が長くなれば、それだけコンデセートは抑制される。(D値ダウン)

05.5.27-39

## INSPECTION FINDINGS

Richard L. Friedman, M.S.  
Center for Drug Evaluation & Research  
@ISPEセミナー2001

### Validation

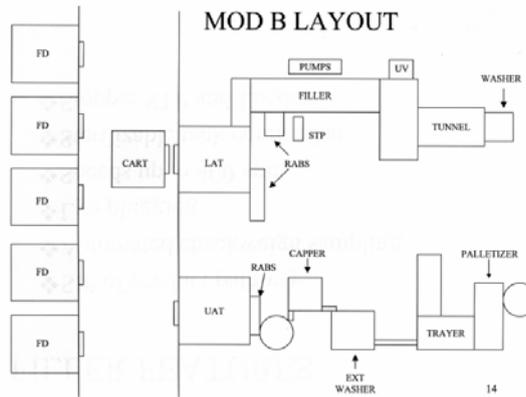
#### BIの検証を怠った箇所の指摘事例

- Between fingers of installed isolator gloves  
(グローブの指の間)
- Four of nineteen filling isolator gloves were evaluated, and only at the outside of the cuff  
(19個のグローブの内、4個だけ、しかも、そで口だけ)
- Occluded surface created by folding the glove into its gauntlet (sleeve) during the VHP cycle  
(滅菌中にグローブが折りたたまれて、その密着面)
- The stopper bowl locations of most concern  
(パーツフィーダー下部)

05.5.27-40

## 表面清掃の重要性

### 移動式アイソレーター/CIPの事例(1)

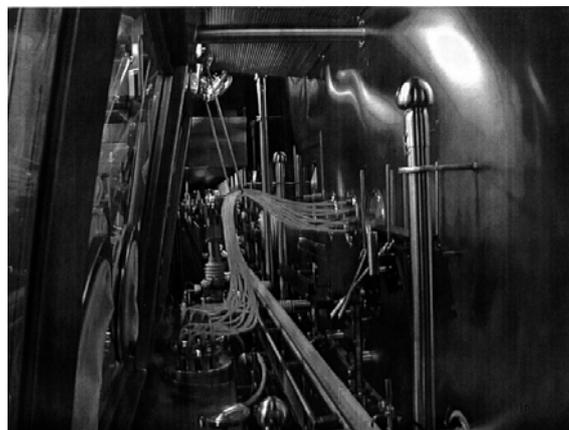


ISPE Barrier Isolation Technology 6th-7th December 1999

05.5.27-41

## 表面清掃の重要性

### 移動式アイソレーター/CIPの事例(2)



ISPE Barrier Isolation Technology 6th-7th December 1999

05.5.27-42

## VHP除染工程の検証

If the various isolator materials are thoroughly evaluated during cycle development, a firm might consider placing more focus on material texture and porosity during validation of the decontamination process.

サイクル開発に当たって、インレータの様々な構成材料を徹底的に評価するのであれば、除染プロセスのバリデーションにおいて、各材料の表面の仕上がりや多孔性について、より注意を払ったほうが良い。

「無菌操作法で製造される無菌医薬品に関するガイダンス」より

05.5.27-43

## 素材による表面滅菌のD値の相違

### VHP D-Values of *B. stearothermophilus* on Various Isolator and Equipment Materials

Materials	<sup>5</sup> D-Value (min)
<sup>1</sup> UHMWPE	1.6
<sup>2</sup> Hypalon	< 1.1
Stainless Steel (carrier)	1.7
Silicone	1.6
<sup>3</sup> ULTEM	1.7
ACETAL	1.6
Polyurethane	1.7
Nylacast Nylube	≤ 1.3
Glass	0.6
<sup>4</sup> Polyetheretherketone	≤ 0.7

<sup>1</sup>Ultra-High-Molecular-Weight Polyethylene

<sup>2</sup>Chlorosulfonated Polyethylene Synthetic Rubber

<sup>3</sup>Polyetherimide

<sup>4</sup>PEEK

<sup>5</sup>35% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 20 cmh, 2.0 gm/min., 1.5 mg/l VHP, Titer = 10E3/carrier

ISPE Barrier Isolation Technology 6th-7th December 1999  
(Pharmacia Up-Jhon社 Davenport氏)

05.5.27-44

## VHP除染工程の検証

The design of the interior and content of an isolator should provide for its frequent decontamination. When an isolator is used for multiple days between decontamination cycles, the frequency adopted should be justified.

アイソレータ内の内部物や機構は頻繁な除染に耐えられるように設計されるべきである。アイソレータが除染の合間に、数日間にわたって使用されるのであれば、その頻度は正当化されるべきである。

「無菌操作法で製造される無菌医薬品に関するガイダンス」より

05.5.27-45

## 目次

1. アイソレータ技術の導入について

2. アイソレータ技術の潜在的問題(リスク)

3. 無菌ハザード対応設備への適用

4. アイソレータ技術 vs RABS

5. 規格・基準の動向

6. まとめ

## ハザード無菌バルクへの適用 (ISPE調査より)

### Barrier Isolators Indicating Need for Containment

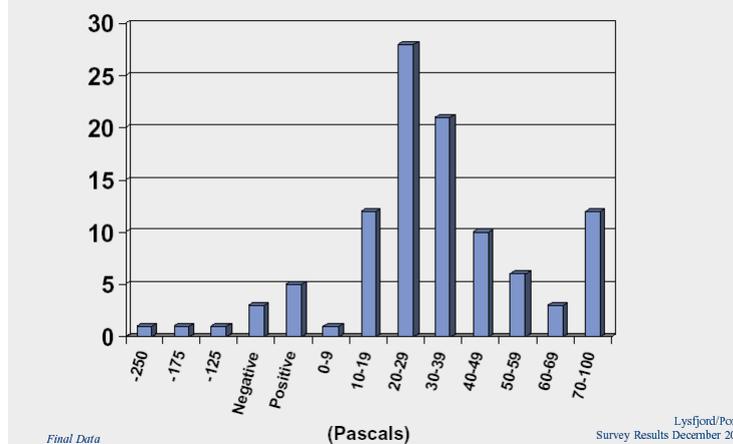
Yes		32
	Chemical	20
	Biological	5
	Chemical Biological	5
	Chemical Nuclear	2
No		76
Total		108

Lysfjord/Porter  
Survey Results 2000

05.5.27-47

## ハザード無菌バルクへの適用 (ISPE調査より)

### Pressure to Surrounding Rooms (12.5 Pascals = .05" Water) Total Responses: 105



Final Data

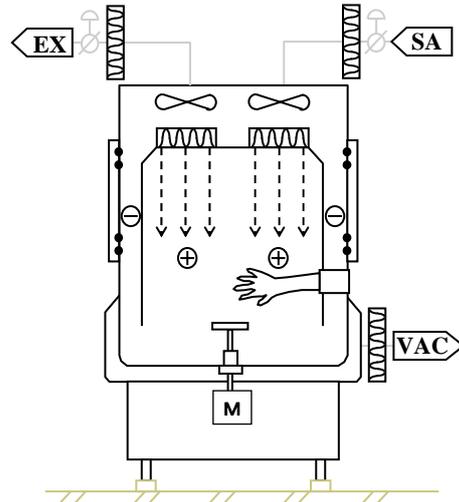
Lysfjord/Porter  
Survey Results December 2000

Lysfjord/Porter  
Survey Results 2000

05.5.27-48

## ハザード無菌バルクへの適用

### アイソレーターの二重構造(困難)



汚染ルートの特定が困難

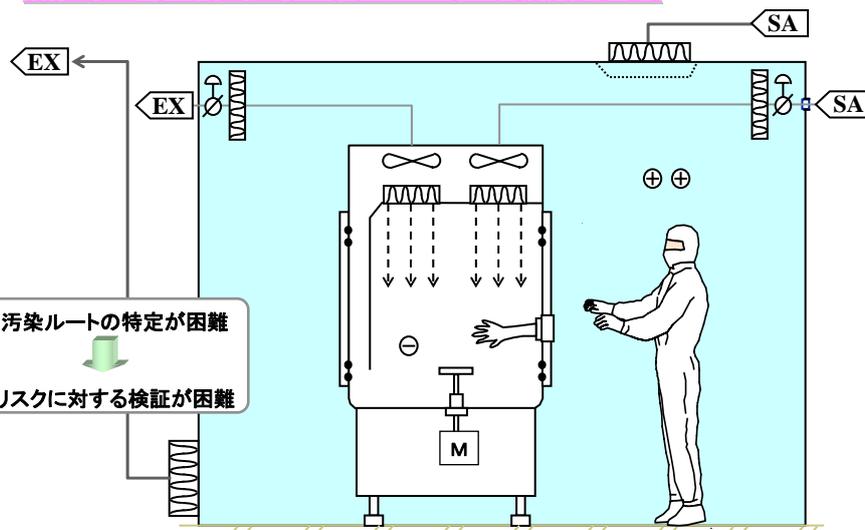


リスクに対する検証が困難

05.5.27-49

## ハザード無菌バルクへの適用

### 無菌室での陰圧アイソレータの採用事例



汚染ルートの特定が困難

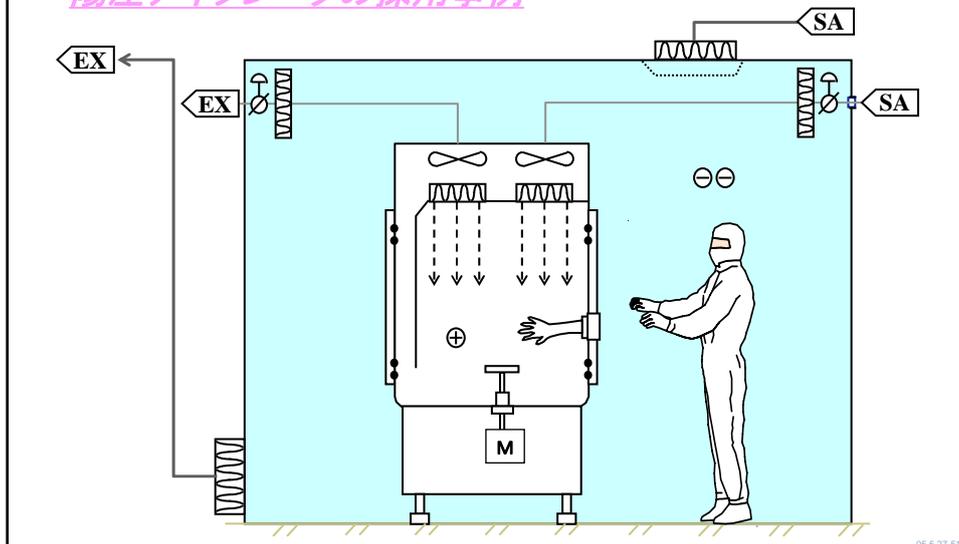


リスクに対する検証が困難

05.5.27-50

# ハザード無菌バルクへの適用

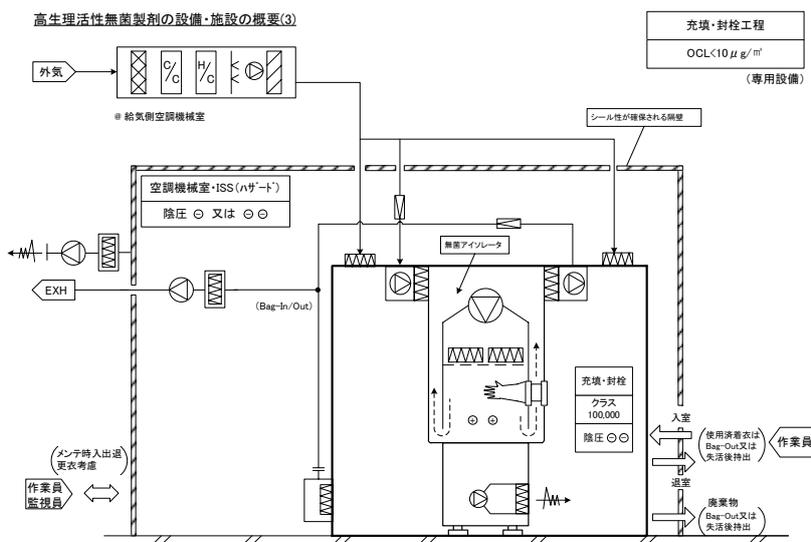
## 陽圧アイソレータの採用事例



05.5.27-51

# ハザード無菌バルクへの適用事例

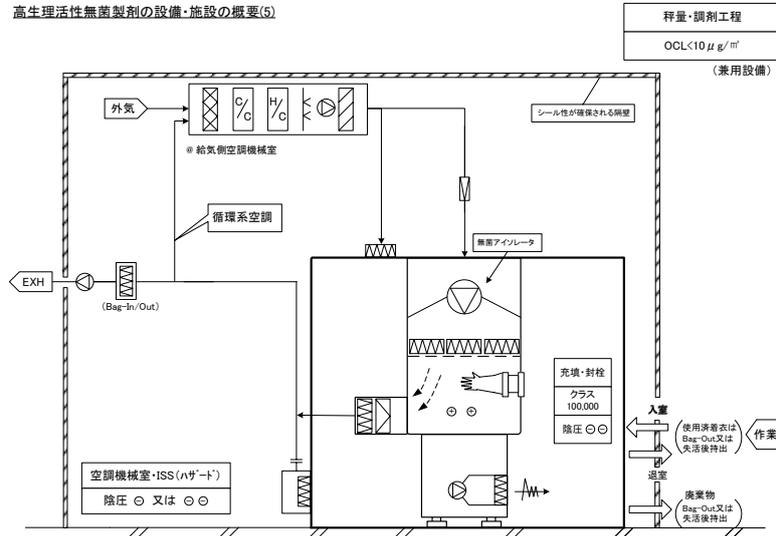
## 高生理活性無菌製剤の設備・施設の概要(3)



05.5.27-52

# ハザード無菌バルクへの適用事例

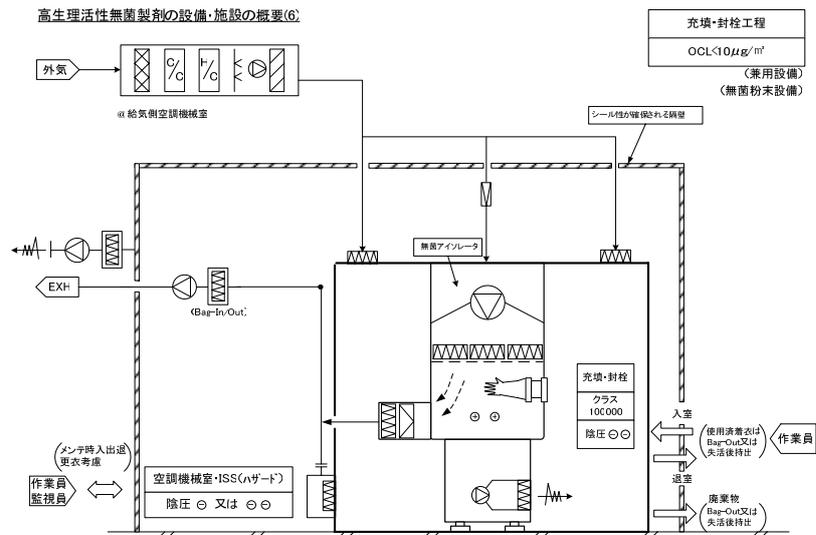
高生理活性無菌製剤の設備・施設の概要(6)



05.5.27-53

# ハザード無菌バルクへの適用事例

高生理活性無菌製剤の設備・施設の概要(6)

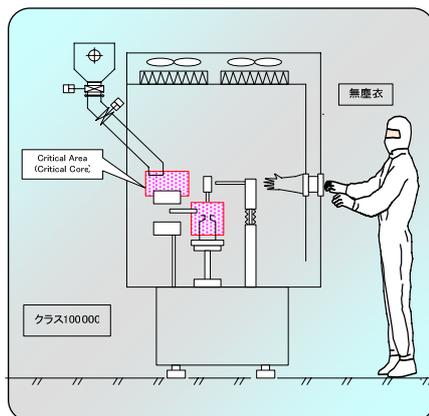


05.5.27-54

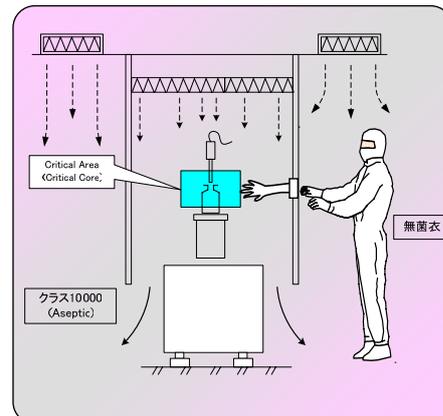
# 目次

- 1. アイソレータ技術の導入について
- 2. アイソレータ技術の潜在的問題(リスク)
- 3. 無菌ハザード対応設備への適用
- 4. アイソレータ技術 vs RABS
- 5. 規格・基準の動向
- 6. まとめ

## アイソレータ技術 VS RABS



<Isolator>



<RABS>

<Restricted Access Barrier Systems >

## アイソレータ技術 VS RABS

- ① 初期投資：「アイソレーター」＝「広義のラブス」≫「ラブス」>「ラミナー」
- ② 運用コスト：「ラミナー」＝「ラブス」＝「広義のラブス」>「アイソレーター」  
(初期投資回収期間は約6～8年)
- ③ 機器費：(生産スケールサイズの㎡単価)：
  - ・ アイソレータ：800～2500万¥
  - ・ ラミナー：50～120万¥
  - ・ ラブス：100～250万¥
- ④ 充填機：アイソレーター対応機械価格＝約「従来機×1.5～2.0倍」

05.5.27-57

## アイソレーション技術における規格・基準の動向

1. EN/ISO 14644-7 (Draft)  
“Cleanrooms and Associated Controlled Environments”
2. ISO/CD 13408-6 (Comments by 2003-02-01)  
Isolator and Barrier Technologies (Final Draft)
3. FDA「Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing」  
(2004年9月)  
Appendix 1: Aseptic Processing Isolators
4. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme  
“The Inspection of Isolator Technology”
5. PDA Technical Report No.34  
“Design and Validation of Isolator Systems”
6. ISPE Education Conference  
2005年6月 Barrier Isolation Tech. Seminar(米国・ワシントン)  
2005年9月 Barrier Isolation Tech. Seminar(EU・プラハ)

05.5.27-58

## まとめ

- アイソレータ技術は無菌保証をより確実なものとする為の有望な技術です。



今日まで

確立された手法がない事象  
(滅菌条件、無菌維持、保全プログラム等)  
に対し、実機に対する長い検証期間が必要でした。

近年の

- 定量的、経験的、科学的取り組みによって、
- 気流制御技術(微粒子、粗粒子の挙動)
  - 滅菌性能の探求
  - 稼働モニタリングの提言
  - 保全プログラムの提言



- アイソレータ技術は一步一步確実な技術として、導入が容易な技術となっています。