


日本防菌防黴学会

第21回GMPとバリデーションをめぐる諸問題に関するシンポジウム

# アイソレーターの 設計とバリデーション



2006年 2月24日

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

白木澤 治

# 本日の内容



1. アイソレータの役割
2. アイソレーター内部の無菌性保証の考え方
3. 無菌性保証とハザード対応の狭間で...
4. 除染工程確立に関する考察
5. まとめ

# アイソレータの役割



閉鎖系の制御された  
最小規模の環境を確保  
する装置

- 無菌管理区域
- 清浄域
- 低湿度域
- 低酸素域

作業者を工程(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
- 無菌操作

# 無菌製剤の製造工程における アイソレーター導入のメリット



- 製品に対する作業員由来の汚染防止
- 建築及び建築付帯設備のコスト低減
- 空調設備のランニングコスト低減
- 環境モニタリングの負荷軽減
- 重装備な無菌更衣からの開放
- 同一作業室内における複数ライン同時稼働
- 新薬の高活性化への対応
- 委受託製造における無菌性保証の優位性の示唆

# 無菌製剤の製造工程において アイソレーター導入を控える理由



- 製剤機器(充填機など)のアイソレーター対応コスト
- 製剤機器の安定稼働に対する要求の高度化
- バリデーション期間の長期化
- 品種切り替えに伴う間接作業の負荷増大

# 本日の内容

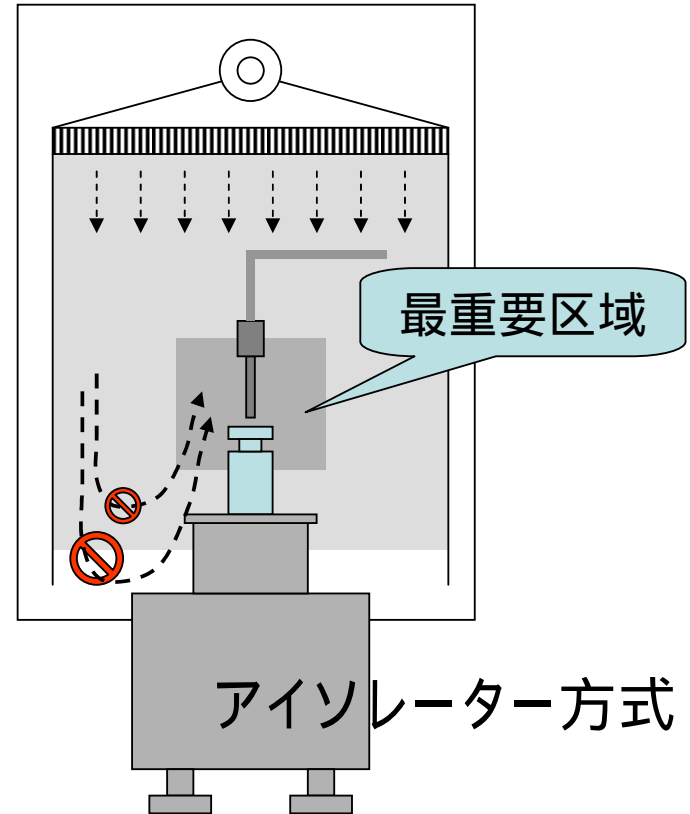
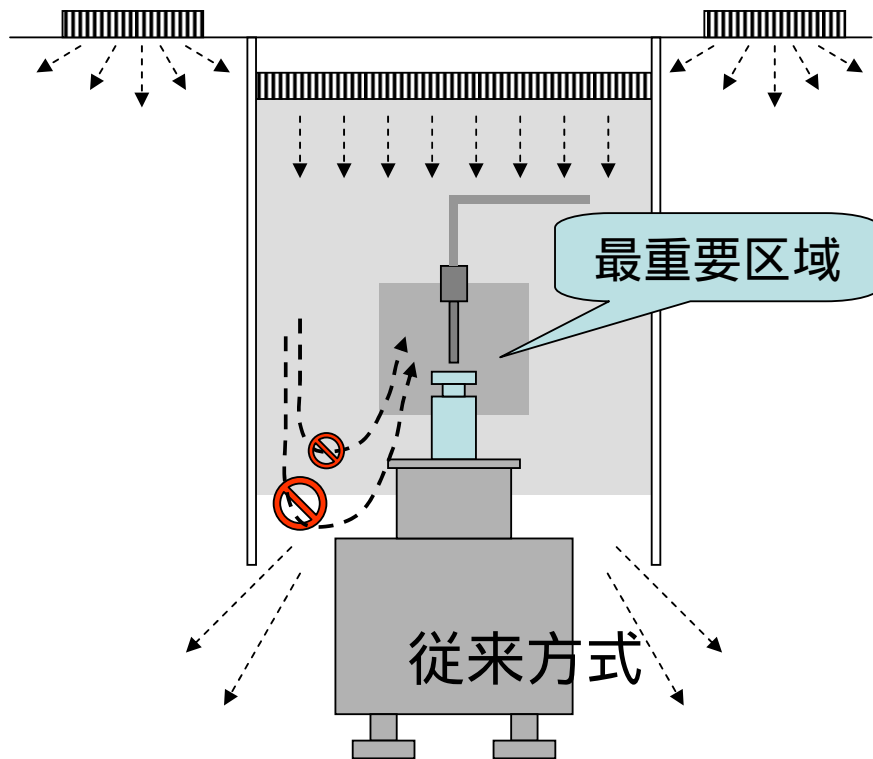


1. アイソレータの役割
2. アイソレーター内部の無菌性保証の考え方
3. 無菌性保証とハザード対応の狭間で...
4. 除染工程確立に関する考察
5. まとめ

# 最重要区域という考え方



- 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



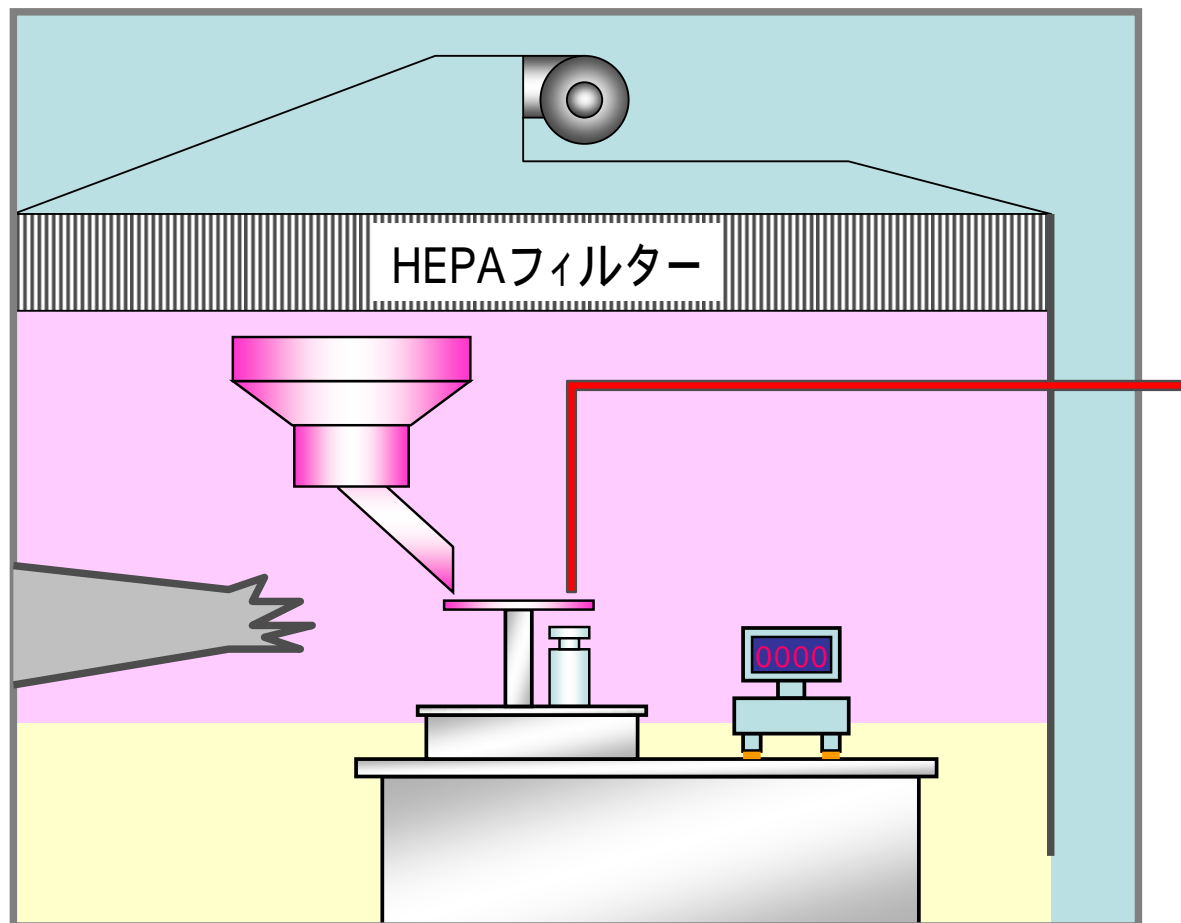
# アイソレーター内部の無菌性保証



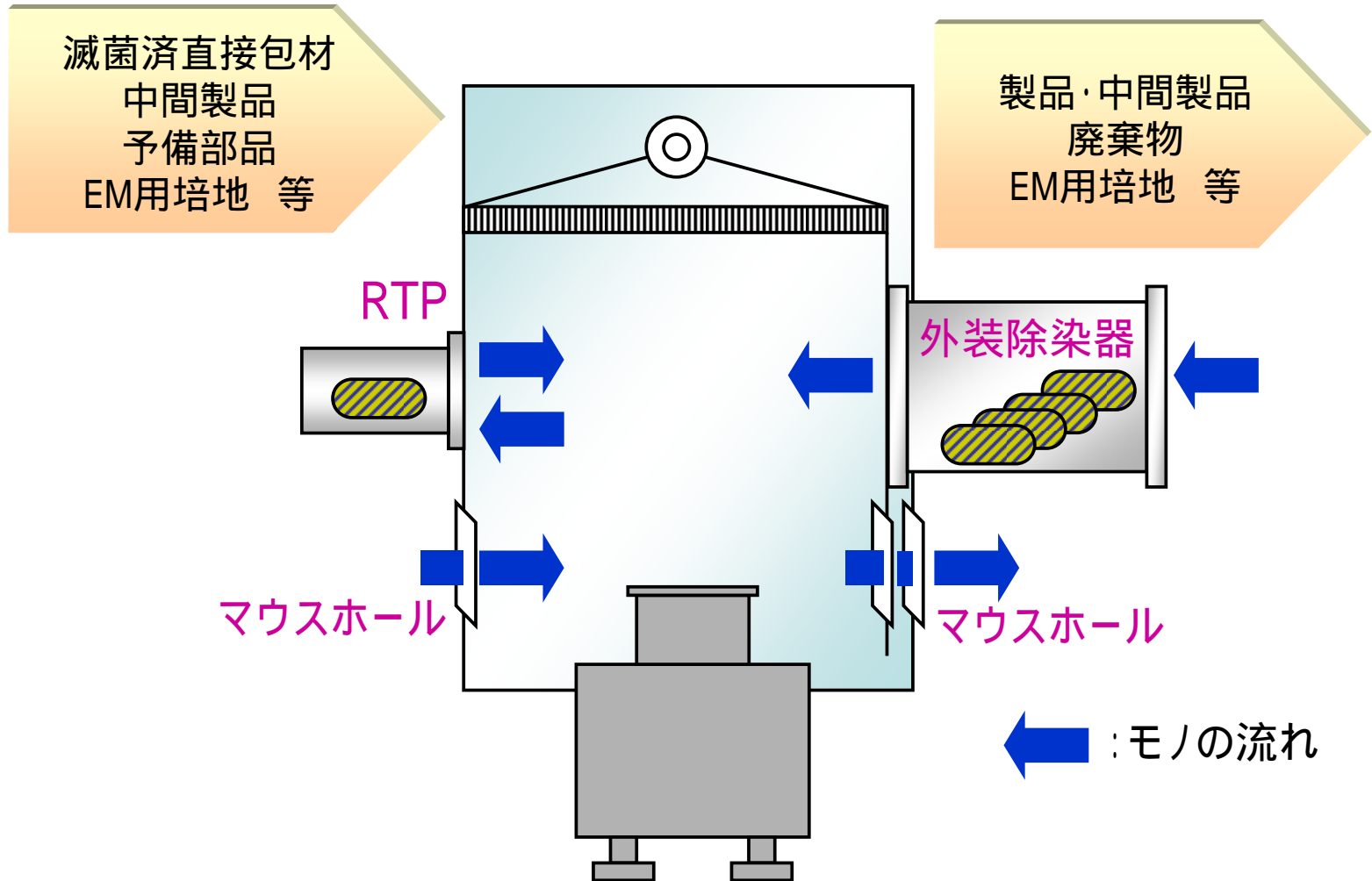
- 製品と同等の無菌性を保証する
  - ◆ オートクレーブで滅菌して無菌的に搬入
  - ◆ 据付型生産設備のSIP
  - ◆ オートクレーブで滅菌後、非無菌操作で搬入し、過酸化水素で除染
- 無菌操作区域としての環境を保証する
  - ◆ 過酸化水素で除染
  - ◆ HEPAフィルターを通した空気を供給
  - ◆ 殺菌・消毒剤で清拭



# アイソレーター内部の無菌性保証(つづき)



# アイソレータへの物の搬入・搬出

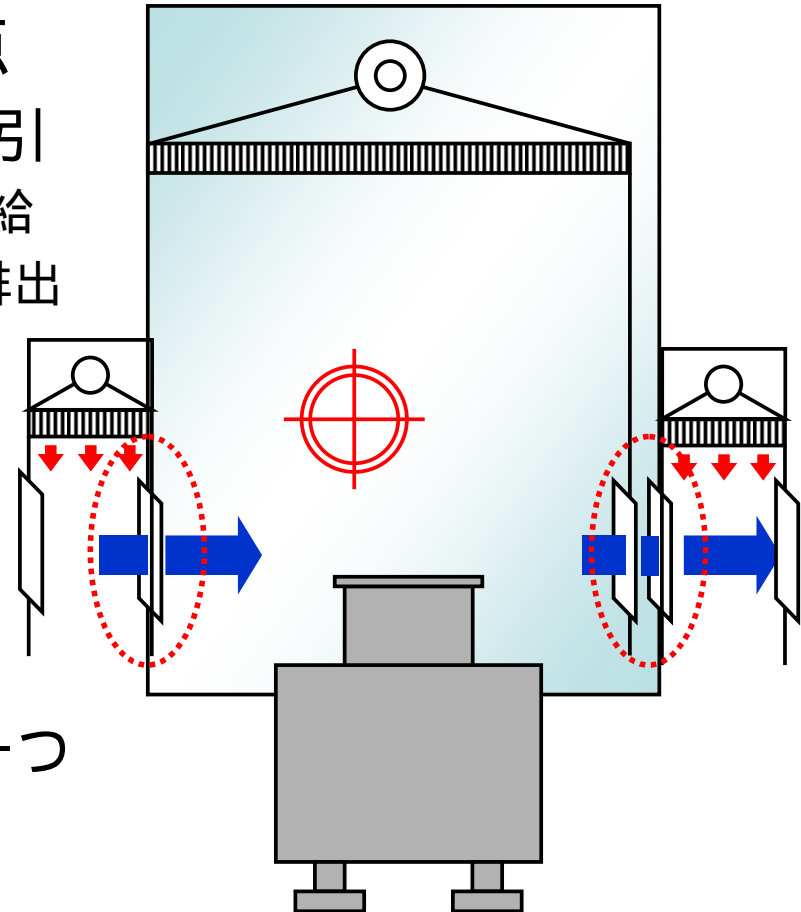


## ■ マウスホール採用時の留意点

- 圧力変動による外部空気の誘引
  - 乾熱トンネルからのバイアルの供給
  - アイソレーターからのバイアルの排出
  - 開口部における誤った操作
  - バイアルの急激なグローブ操作



- 出口にラミナーブースを設置するのは有効な対応策の一つ






- 搬入・搬出方法の選択規準
  - ◆ 物量・形態
  - ◆ 搬入・搬出物に要求される無菌性保証レベル
  - ◆ 適用可能な外装の処理方法
  - ◆ 搬入・搬出の頻度
  - ◆ 連続か、バッチか
  - ◆ 周辺設備との関連
  - ◆ コスト

# 本日の内容



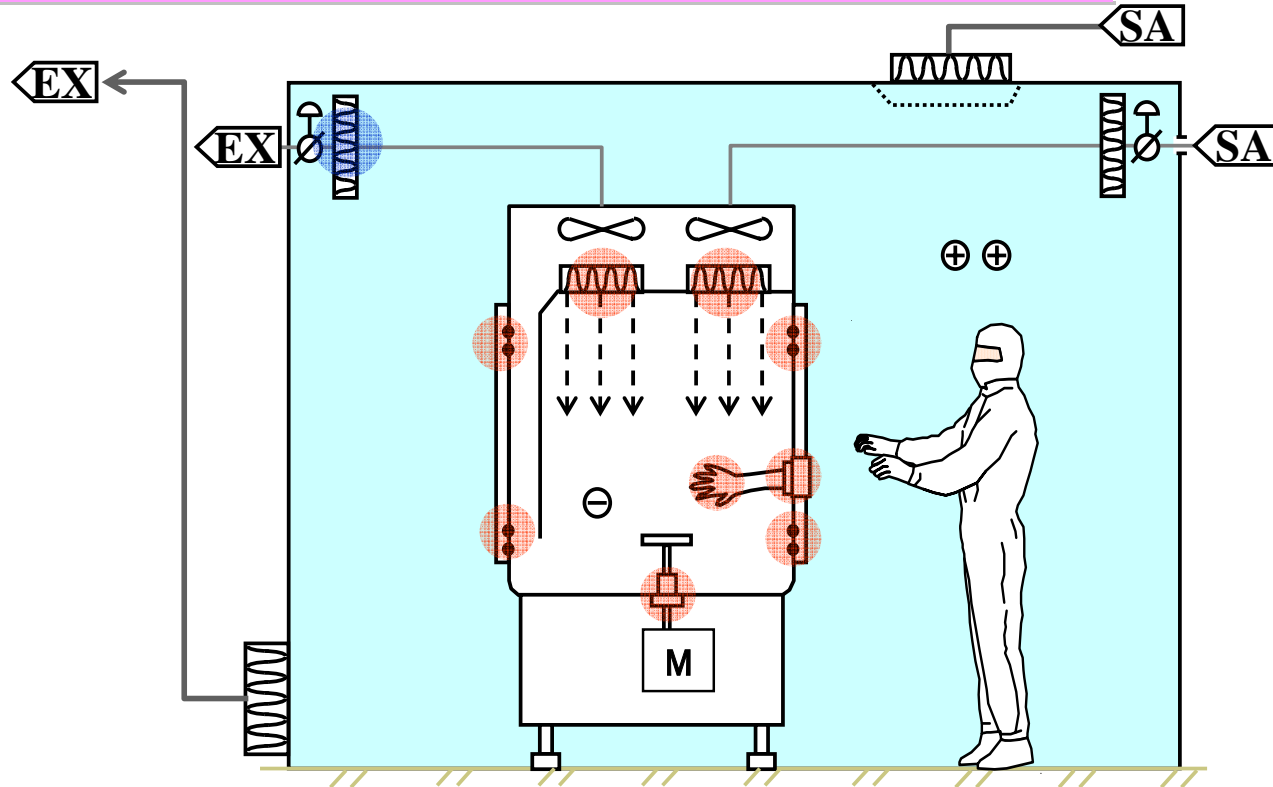
1. アイソレータの役割
2. アイソレーター内部の無菌性保証の考え方
3. 無菌性保証とハザード対応の狭間で...
4. 除染工程確立に関する考察
5. まとめ

- 製品の無菌性確保とハザード化合物の封じ込めは、設備設計上、相反する命題
    - ◆ 無菌性保証範囲の限定
    - ◆ ハザード対応エリアと対応レベルの設定
- 
- ◆ 陰圧バリア、陽圧バリアの選択と組合せ
  - ◆ HEPAフィルター設置の意味と、設置ポイント
  - ◆ 建築構造設備における配慮

# 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

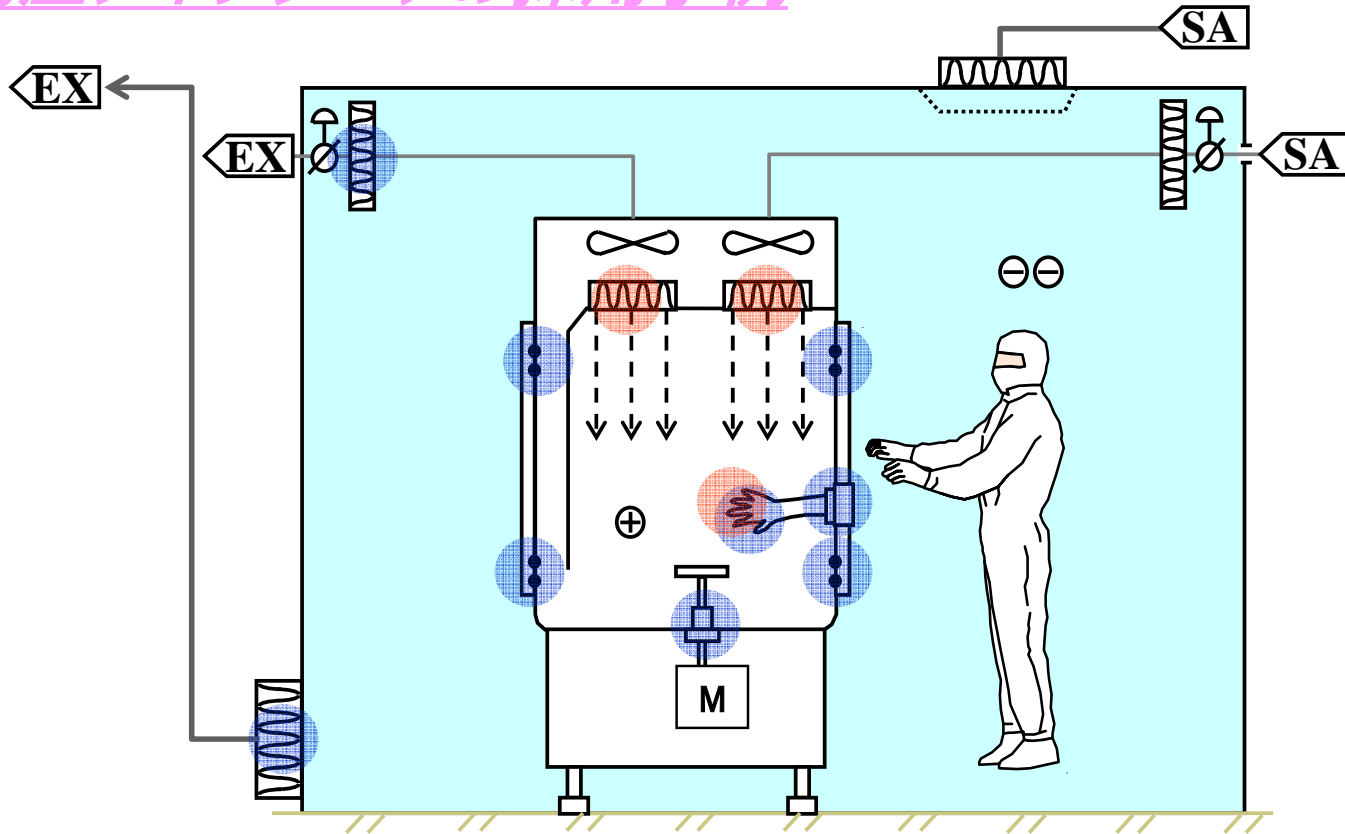


- : 製品の無菌性に関するリスクポイント
- : ハザード物質の飛散に関するリスクポイント

# 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



● : 製品の無菌性に関するリスクポイント

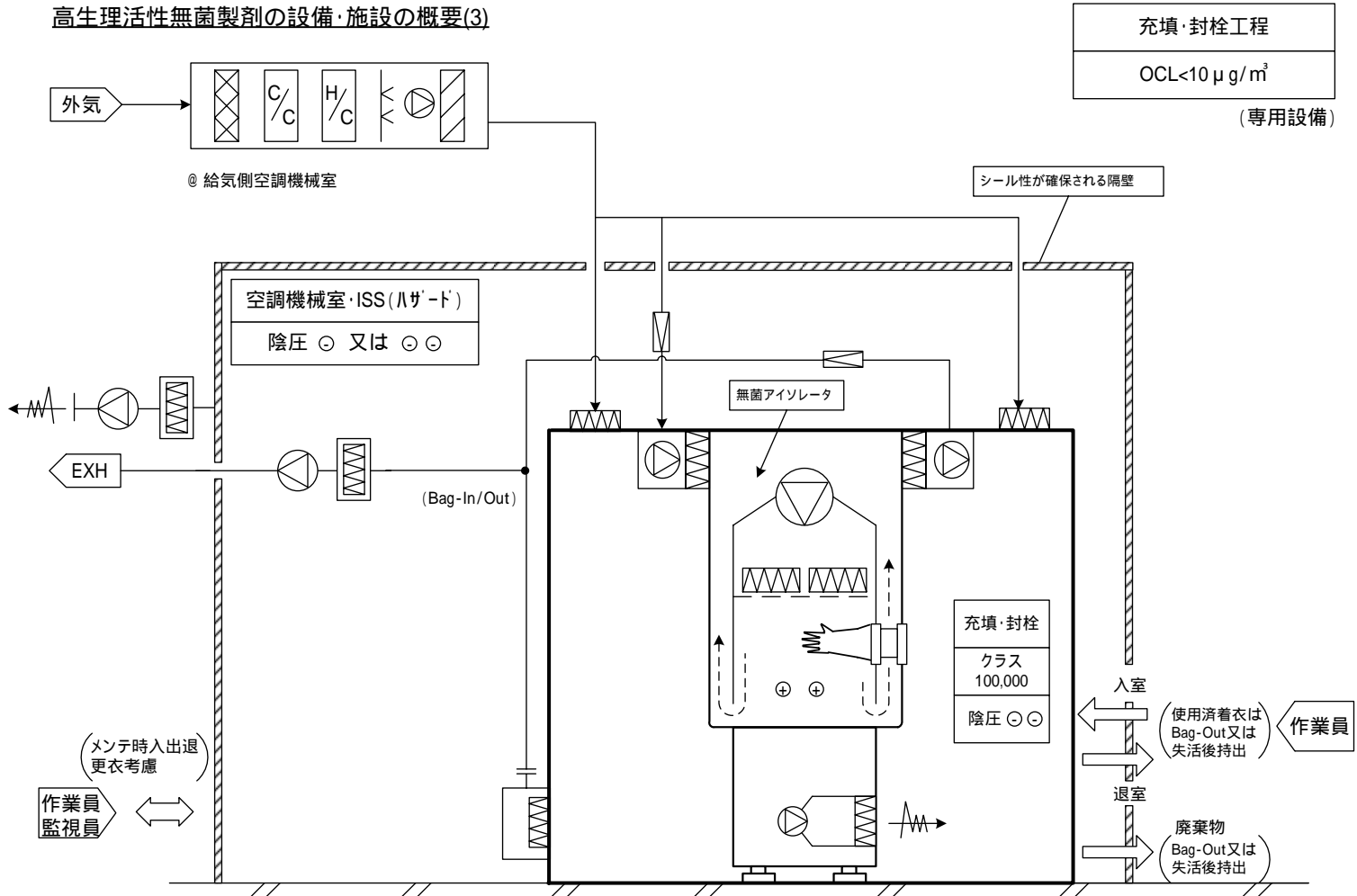
● : ハザード物質の飛散に関するリスクポイント



# ハザード無菌バルクへの適用事例



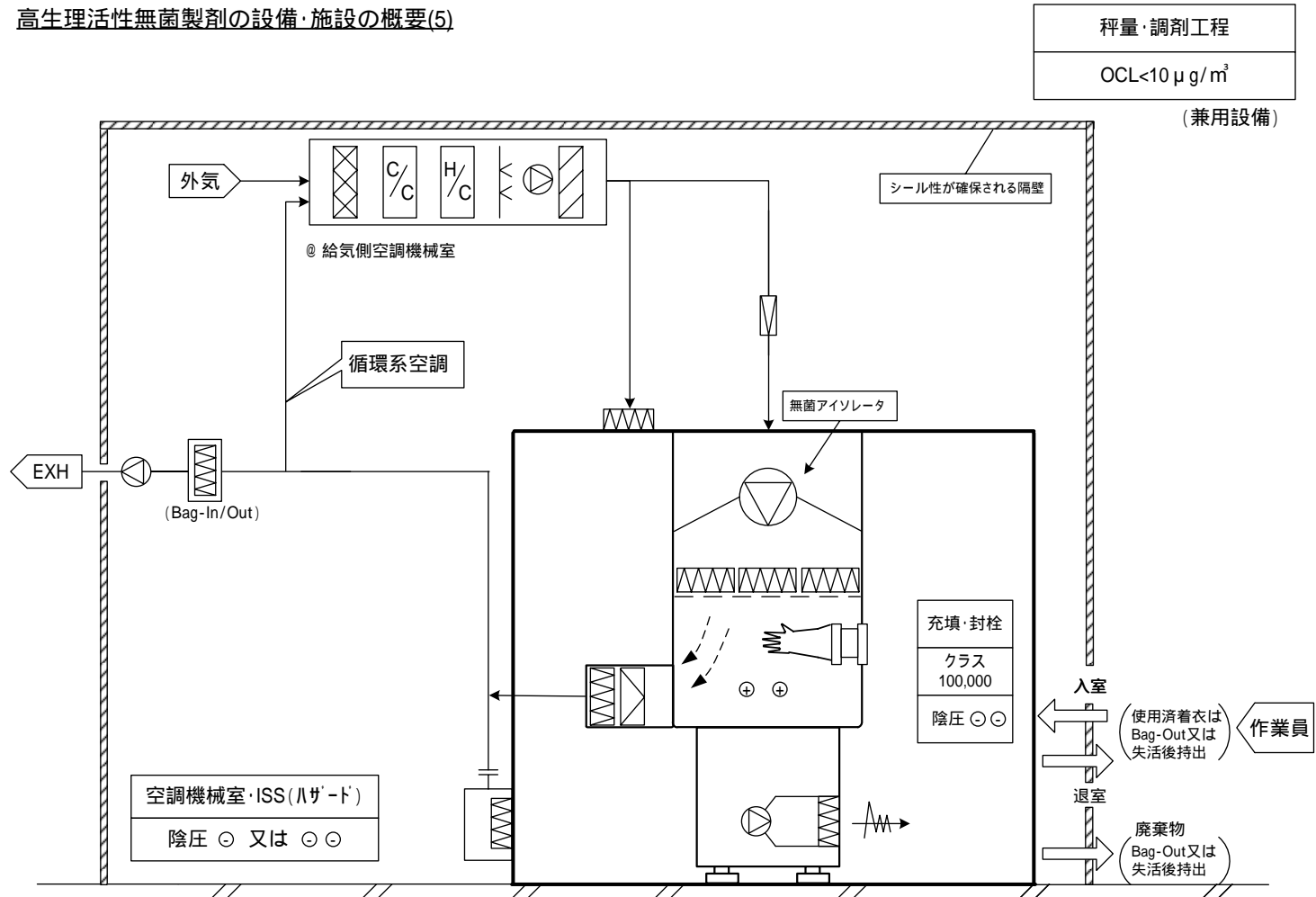
高生理活性無菌製剤の設備・施設の概要(3)



# ハザード無菌バルクへの適用事例



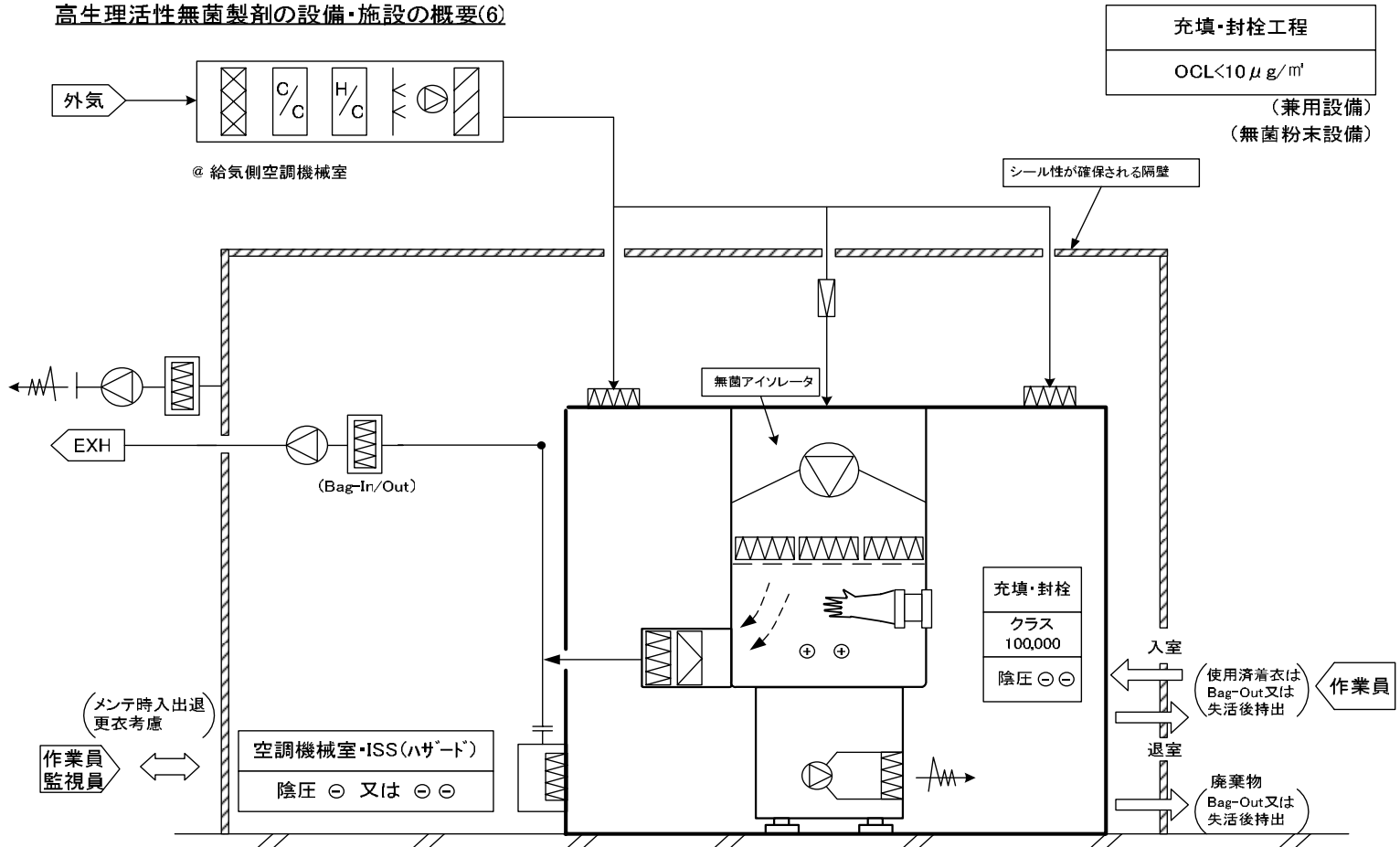
高生理活性無菌製剤の設備・施設の概要(5)



# 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)



# 本日の内容



1. アイソレータの役割
2. アイソレーター内部の無菌性保証の考え方
3. 無菌性保証とハザード対応の狭間で...
4. 除染工程確立に関する考察
5. まとめ

# アイソレータの除染とは… 「除染」の定義



- Decontamination :  
A process that eliminates viable bioburden via use of sporicidal chemical agents.  
(Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing Current Good Manufacturing Practice FDA Guidance 2004)

除染：

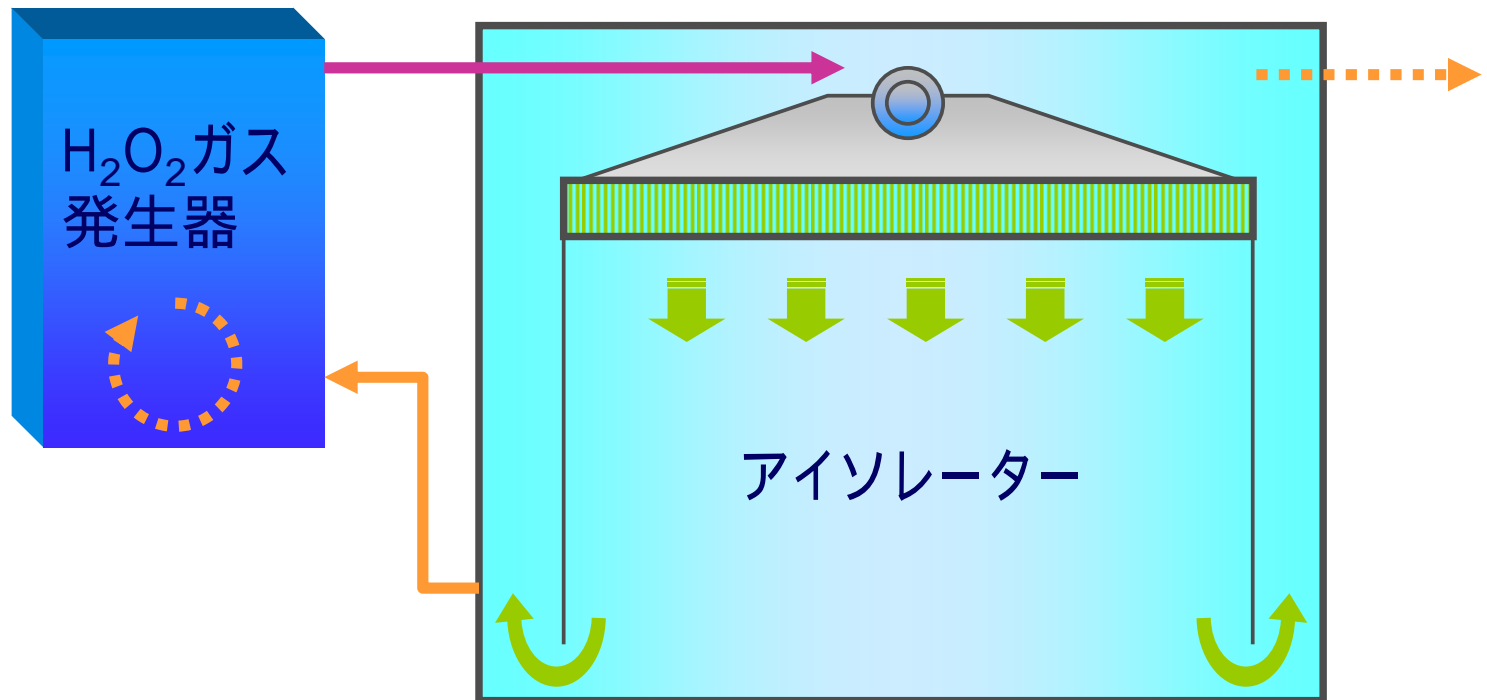
(微生物の) 孢子を殺すことの出来る薬剤を用いることによって、増殖可能なバイオバーデンを除去する工程。

- 除染効果の評価軸：  
指標微生物の Log Reduction

# 除染工程の概要

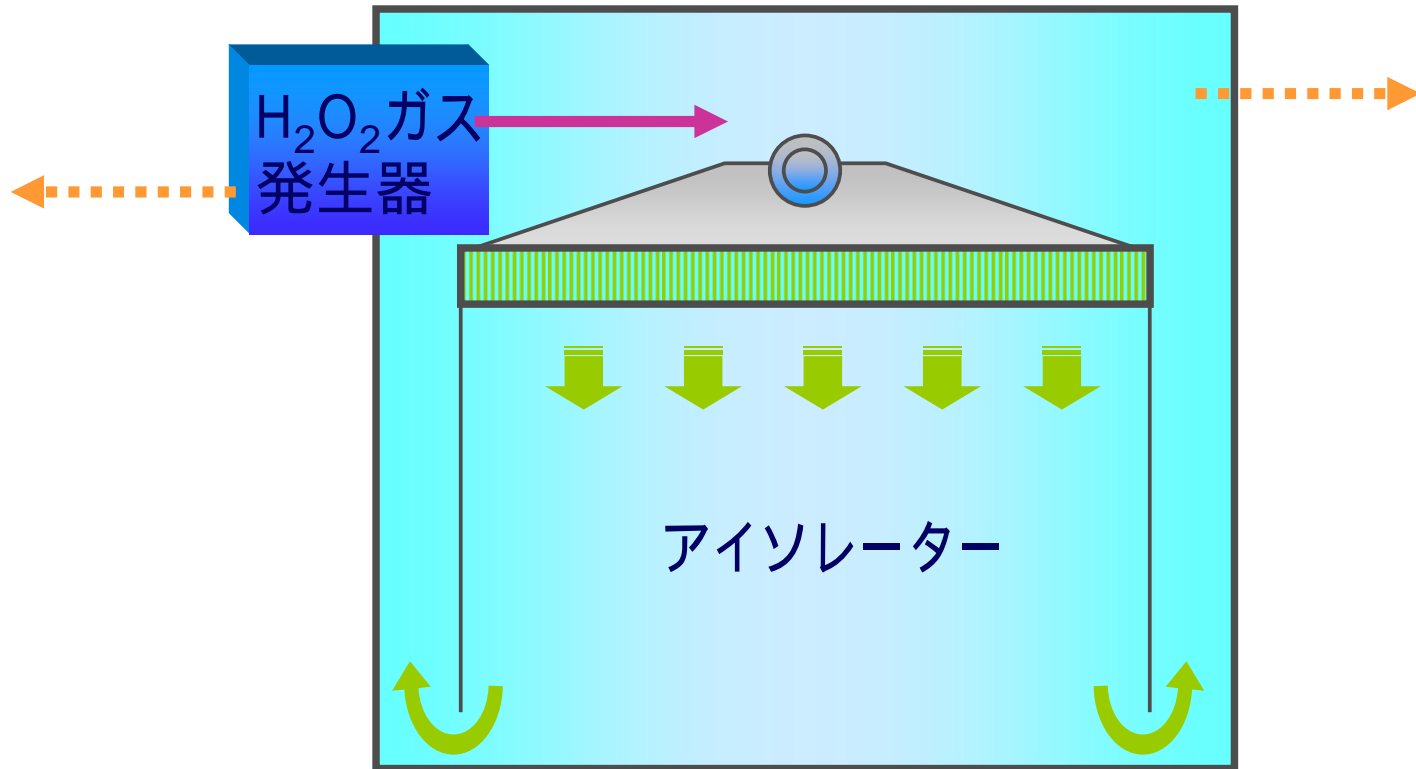
## 代表的なシステム構成

1

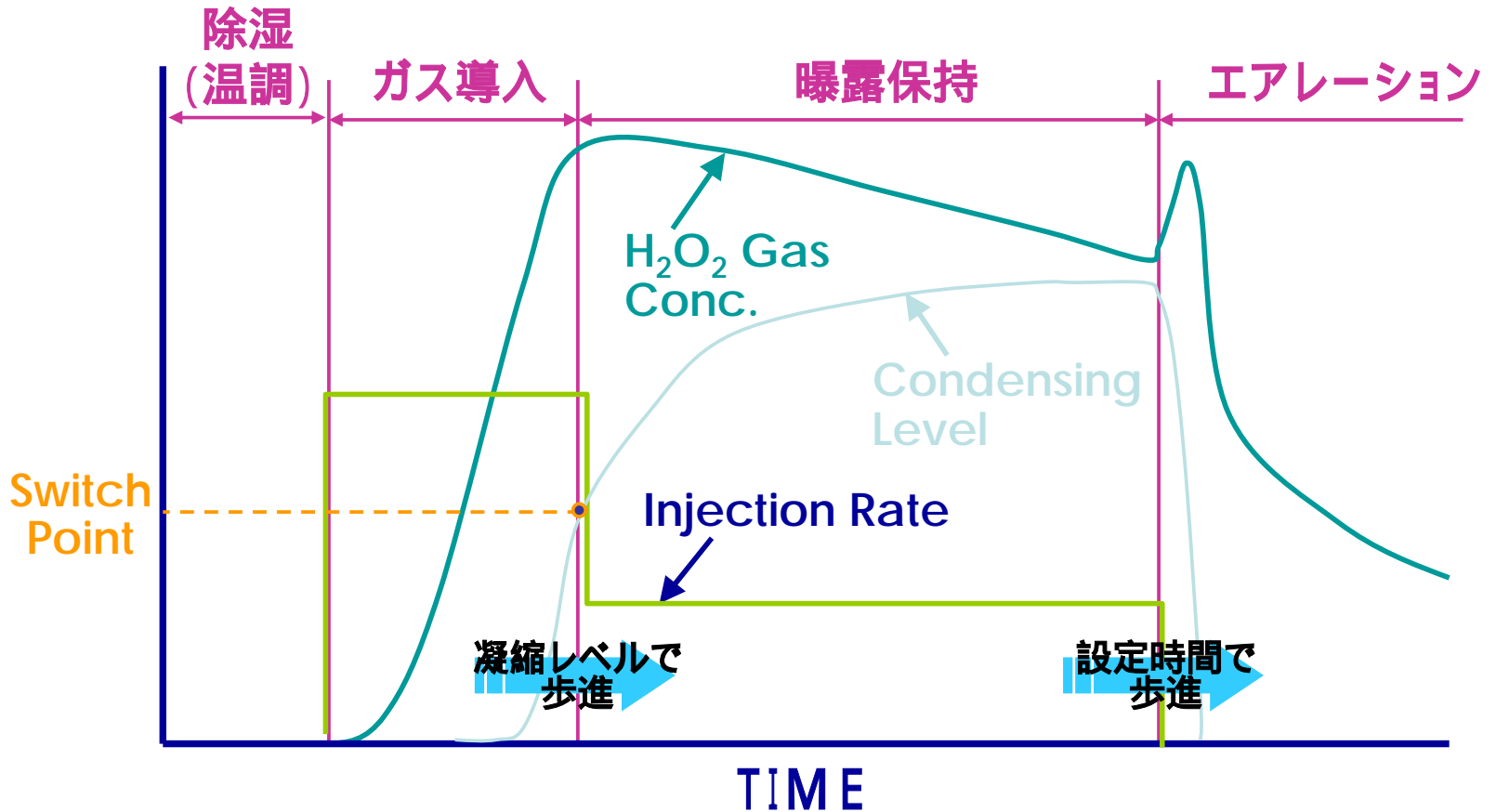


# 除染工程の概要

## 代表的なシステム構成 2

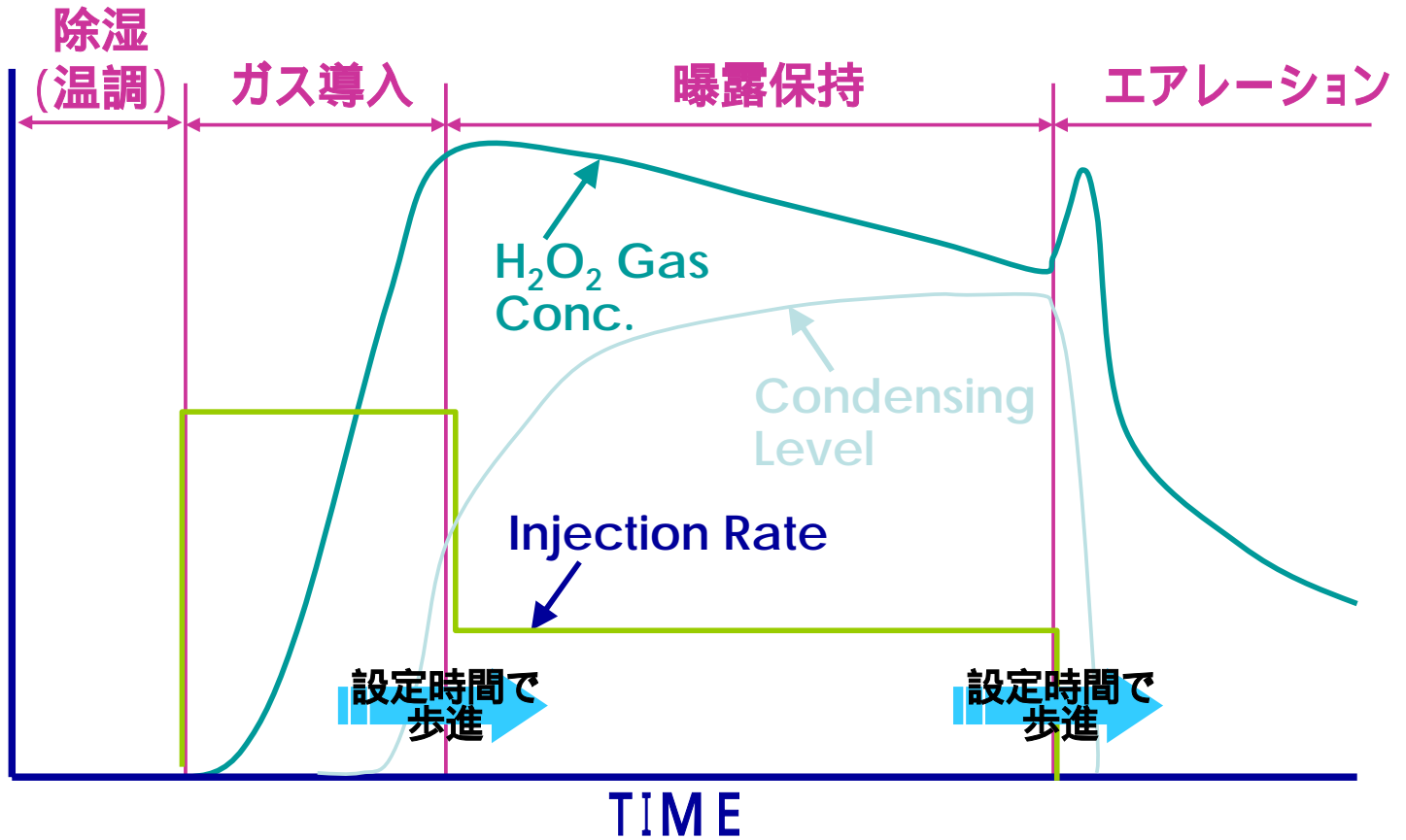


# 除染工程の概要 (例1)





# 除染工程の概要 (例2)



# ガス導入工程～曝露保持工程における モニタリング項目の比較例



	A社	B社
ガス導入工程中の重要モニタリング項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 投入量(I/A/R)</li> <li>• 経過時間(I/A/R)</li> <li>✓ H2O2ガス濃度(I)</li> <li>✓ 凝縮レベル(I)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 投入量(I/A/R)</li> <li>• 経過時間(I/R)</li> <li>✓ H2O2ガス濃度(I/R)</li> <li>✓ 凝縮レベル(I/R)</li> </ul>
曝露保持工程中のモニタリング項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 投入量(I/A/R)</li> <li>• 経過時間(I/R)</li> <li>✓ H2O2ガス濃度(I)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 投入量(I/A/R)</li> <li>• 経過時間(I/R)</li> <li>✓ H2O2ガス濃度(I/A/R)</li> <li>✓ 凝縮レベル(I/A/R)</li> </ul>
<p>ピンクの文字は、工程歩進のキーパラメーター                  ✓印は、A社、B社独自の計測パラメーター                  I:表示、R:記録、A:警報</p>		

# 除染工程運転パラメータの確立手順



- 基本運転パラメータの確定



- 除染し難いポイントの特定



- 運転条件の調整(ハード改造)



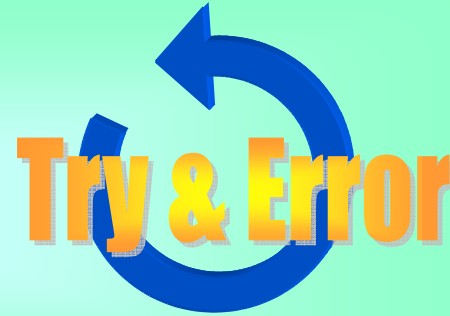
- BIを用いて除染工程のパラメータを開発



- BIを用いてバリデーションサイクルの除染効果を検証



- 実サイクル(曝露保持時間を倍に設定)の所要時間検証



# 除染工程確立の手順

## 決定すべき運転条件(1)



- 除湿工程工程(温度調整工程)
  - ◆ 次工程への歩進条件:時間、到達湿度(温度) 等
    - メーカー推奨値から検討を開始
    - タイマー歩進の場合は、設置環境の影響や運転方法に応じて設定値を調整
  
- ガス導入工程
  - ◆ 注入量(g/min) × 工程保持時間(min)
    - メーカー推奨値から検討を開始
    - アイソレーターの曇り具合、BI・CIの当たり試験結果、(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>濃度、凝縮レベルのプロフィール)等によって評価
    - 必要に応じて変更

# 除染工程確立の手順 決定すべき運転条件(2)



## ■ 曝露保持工程

### ◆ 注入量(g/min)



- メーカー推奨値から検討を開始
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>濃度、アイソレーターの曇り具合、BI・CIの当たり試験結果、(凝縮レベルの維持状況)等によって評価
- 必要に応じて変更

### ◆ 工程保持時間(min)

- メーカー推奨値から検討を開始
- マージンの程度を評価した上で、バリデーションRUNにおける保持時間を決定

# 工程パラメーターの妥当性の根拠の考え方



- 曝露保持工程中のD値は一定か？
  - ◆ アイソレーター庫内の気相中、並びに凝縮中の過酸化水素濃度は、経時的に変化する。  
D値は、常に変動する。
- 保持工程時間を、比例的にlog reductionと結びつけて評価することは困難
  - ◆ 10分で5 log reductionだから20分で10 log reduction  
…とはならない！！
- 工程の善し悪しを BI試験の結果に基づき、パラメーターセット間の比較によって、相対的に評価する

# パラメーターセットの評価試験計画の例



## ガス導入工程の投入量と、曝露保持工程の時間がクリティカルな場合

検証すべき基本パラメーターセット		チャレンジ A	
温調目標値	:a	温調目標値	:a
除湿目標値	:b %	除湿目標値	:b %
ガス導入工程 投入量	:c g/min	ガス導入工程 投入量	:c g/min
時間	:d min	時間	:d min
曝露保持工程 投入量	:e g/min	曝露保持工程 投入量	:e g/min
時間	:f min	時間	:f 10 min
チャレンジ B		チャレンジ C	
温調目標値	:a	温調目標値	:a
除湿目標値	:b %	除湿目標値	:b %
ガス導入工程 投入量	:c 1 g/min	ガス導入工程 投入量	:c 1 g/min
時間	:d min	時間	:d min
曝露保持工程 投入量	:e g/min	曝露保持工程 投入量	:e g/min
時間	:f min	時間	:f 10 min

個々のケースで、最もクリティカルなパラメーターに対して、マージンが評価出来る試験系を作る

# 試験結果の評価例



- 全てのRUNで、BIが陰性だった場合
  - ◆ 基本パラメーターをバリデーションRUNの試験条件として採用
  - ◆ 実運用サイクルにおける保持工程時間は、バリRUN × 1 ~ 2
- チャレンジA又はBで、陽性結果が出た場合
  - ◆ 基本パラメーターの上乗せを検討
  - ◆ 陽性箇所は、除染し難い箇所として記録
- チャレンジCのみで、陽性結果が出た場合
  - ◆ 基本パラメーターをバリデーションRUNの試験条件として採用
  - ◆ 陽性箇所は、除染し難い箇所として記録
  - ◆ 実運用サイクルにおける保持工程時間は、バリRUN × 2



# 本日の内容



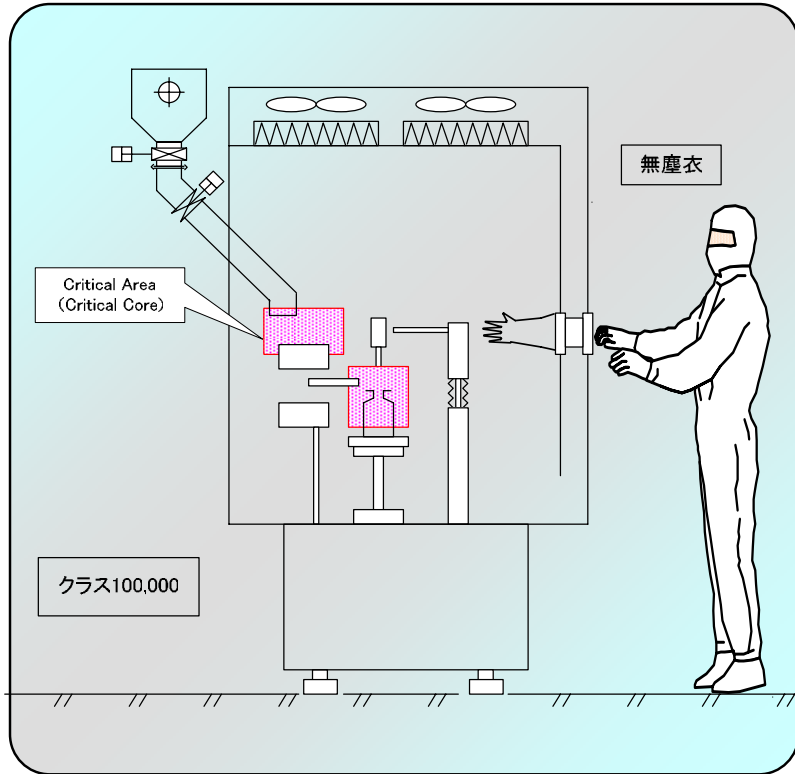
1. アイソレータの役割
2. アイソレーター内部の無菌性保証の考え方
3. 無菌性保証とハザード対応の狭間で...
4. 除染工程確立に関する考察
5. まとめ

- アイソレータ内部の無菌性保証
  - ◆ 対象部位毎に保証レベルとその方法を、個別に検討する
  - ◆ 表面的な方法の統一は、現実的ではない
- 無菌性保証とハザード封じ込めの両立
  - ◆ 複雑で困難な問題の一つ
  - ◆ アイソレーター、空調設備、建築設備、SOP全ての要素を相補的に組み上げて、総合的な保証システムを構築する
- 除染サイクルの確立
  - ◆ 物理・化学的なクリティカルパラメーターは、依然不透明
  - ◆ 監視、制御できるパラメーターを駆使して、再現性と確実性の高い工程を構築する

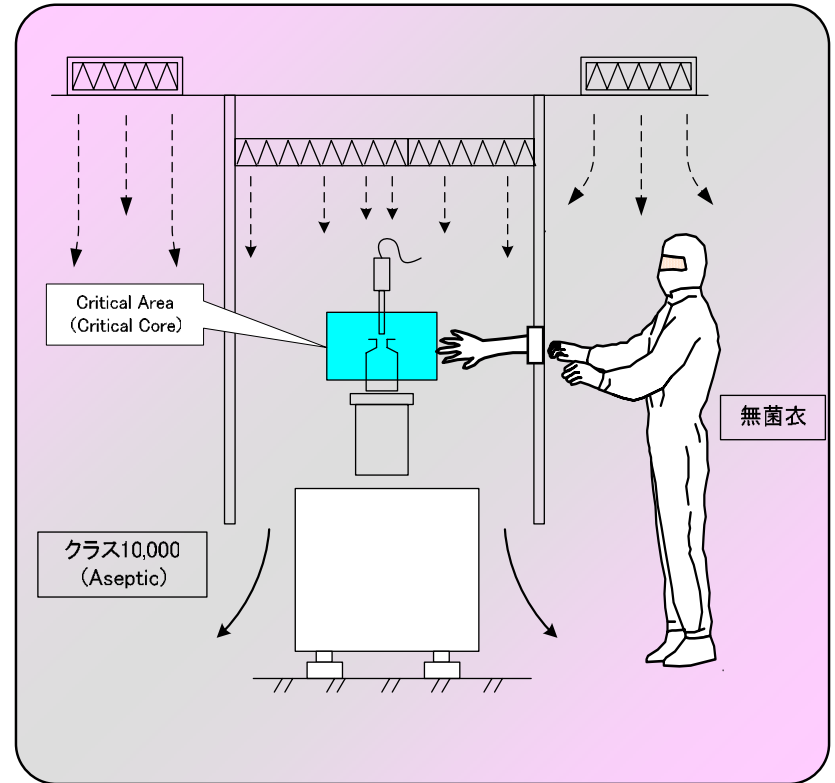
# Restricted Access Barrier System (RABS)

- 強固な壁によるオペレータと無菌操作工程の分離
- 一方向気流システムによるISO5環境の維持
- 接液部のSIP、または無菌操作による組立
- 資材の無菌的搬入
- グローブ、ハーフスーツ、自動化設備等による工程への介入
- 周辺環境の清浄度は、作業時ISO7以上
- 高度な消毒の実施
- 扉解放時の気流と、解放後の消毒と記録 等

# 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



初期投資：「アイソレーター」 = 「広義のラブス」 >> 「ラブス」 > 「ラミナー」

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)

機器費：(生産スケールサイズのm<sup>2</sup>単価)：

- ・ アイソレータ：800～2500万¥
- ・ ラミナー：50～120万¥
- ・ ラブス：100～250万¥

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」