

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

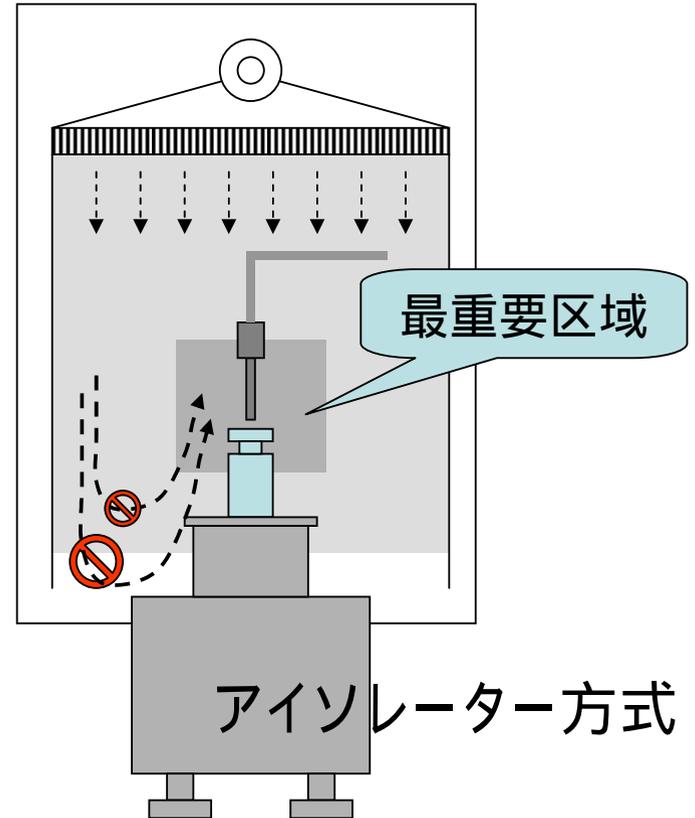
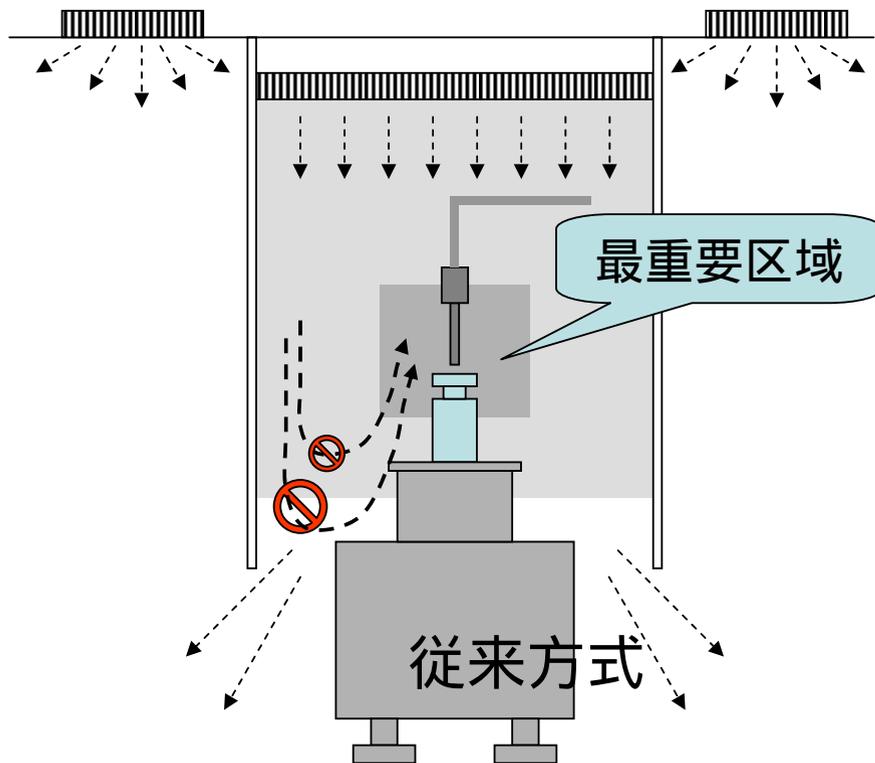


1. アイソレータの役割
2. アイソレーター内部の無菌性保証の考え方
3. 無菌性保証とハザード対応の狭間で...
4. 除染工程確立に関する考察
5. まとめ

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



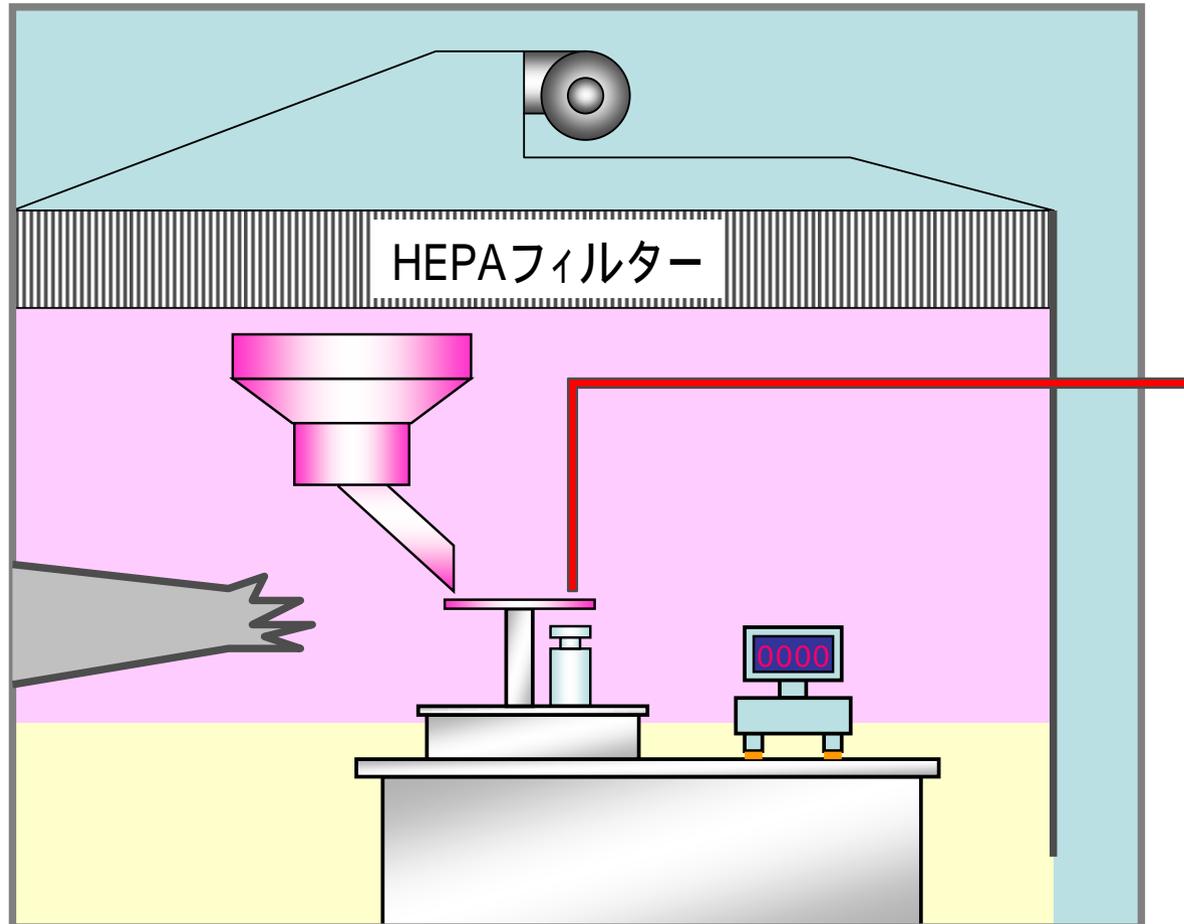
アイソレーター内部の無菌性保証



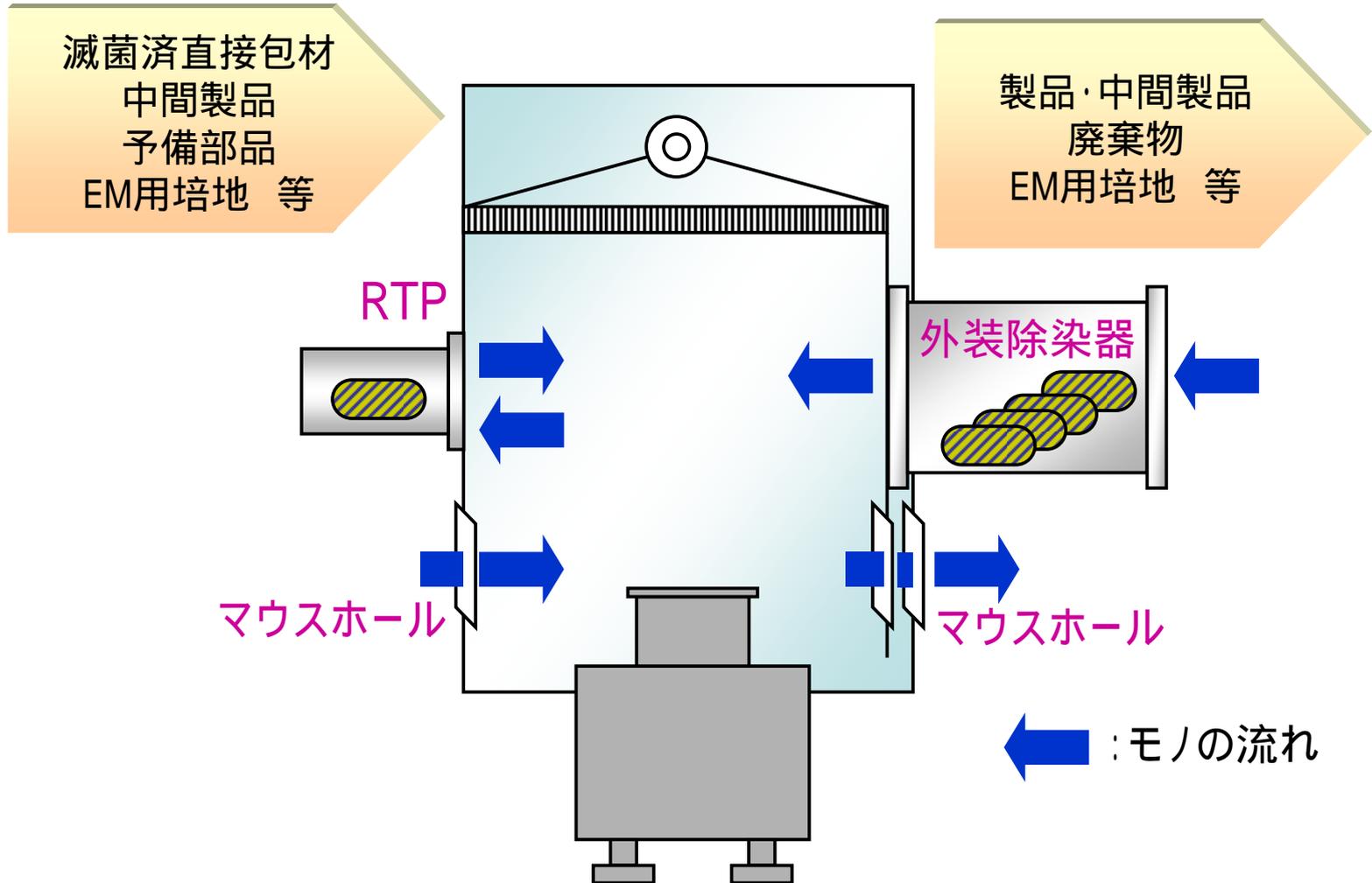
- 製品と同等の無菌性を保証する
 - ◆ オートクレーブで滅菌して無菌的に搬入
 - ◆ 据付型生産設備のSIP
 - ◆ オートクレーブで滅菌後、非無菌操作で搬入し、過酸化水素で除染

- 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

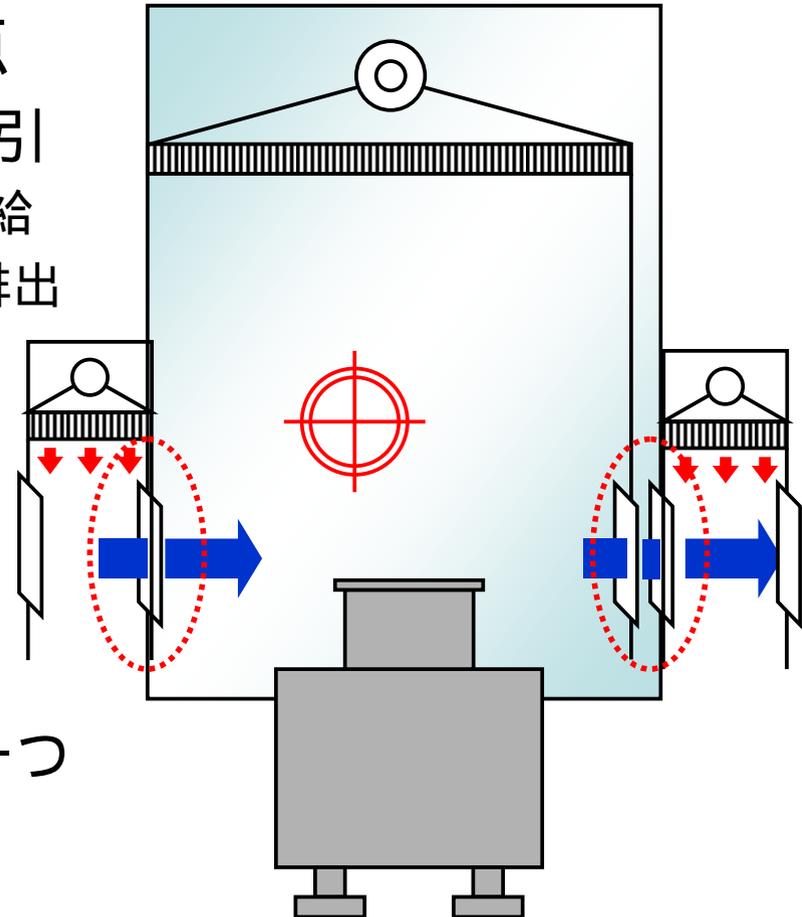


■ マウスホール採用時の留意点

- 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



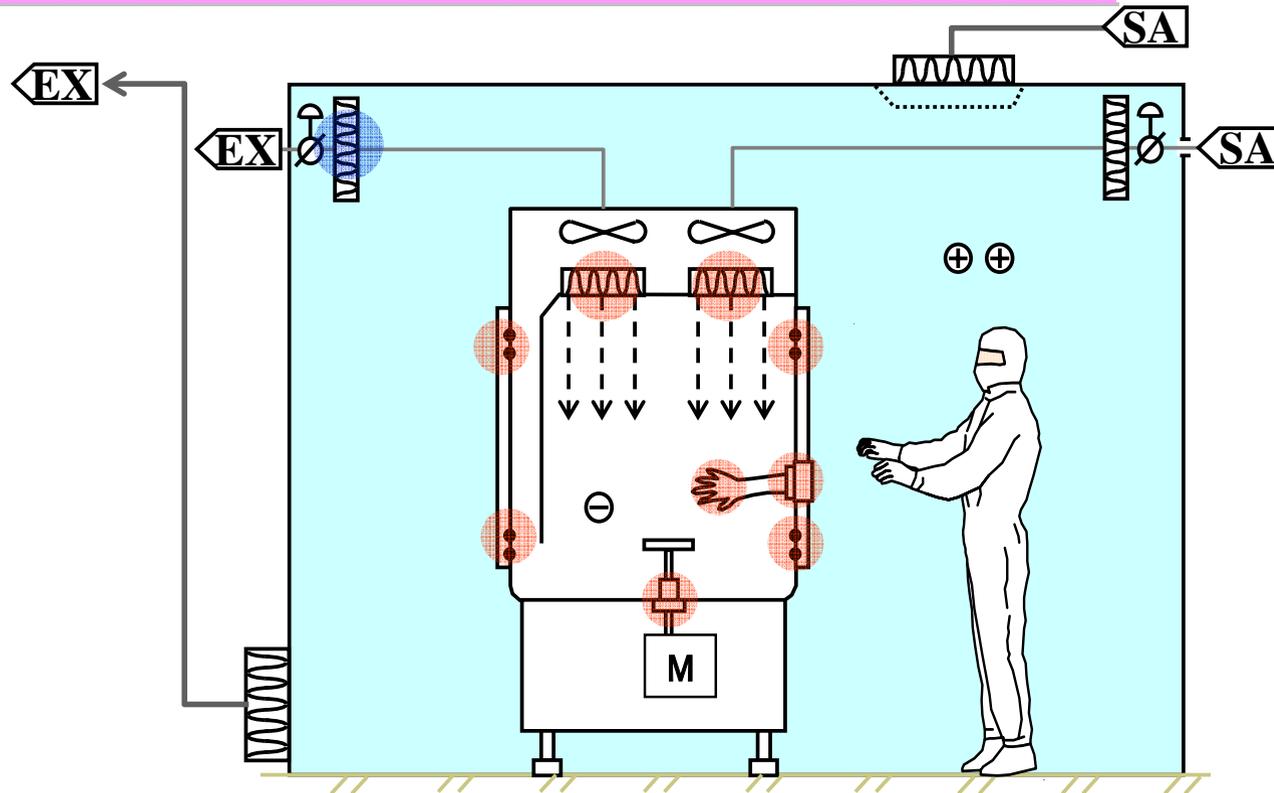
1. アイソレータの役割
2. アイソレーター内部の無菌性保証の考え方
3. 無菌性保証とハザード対応の狭間で...
4. 除染工程確立に関する考察
5. まとめ

- 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

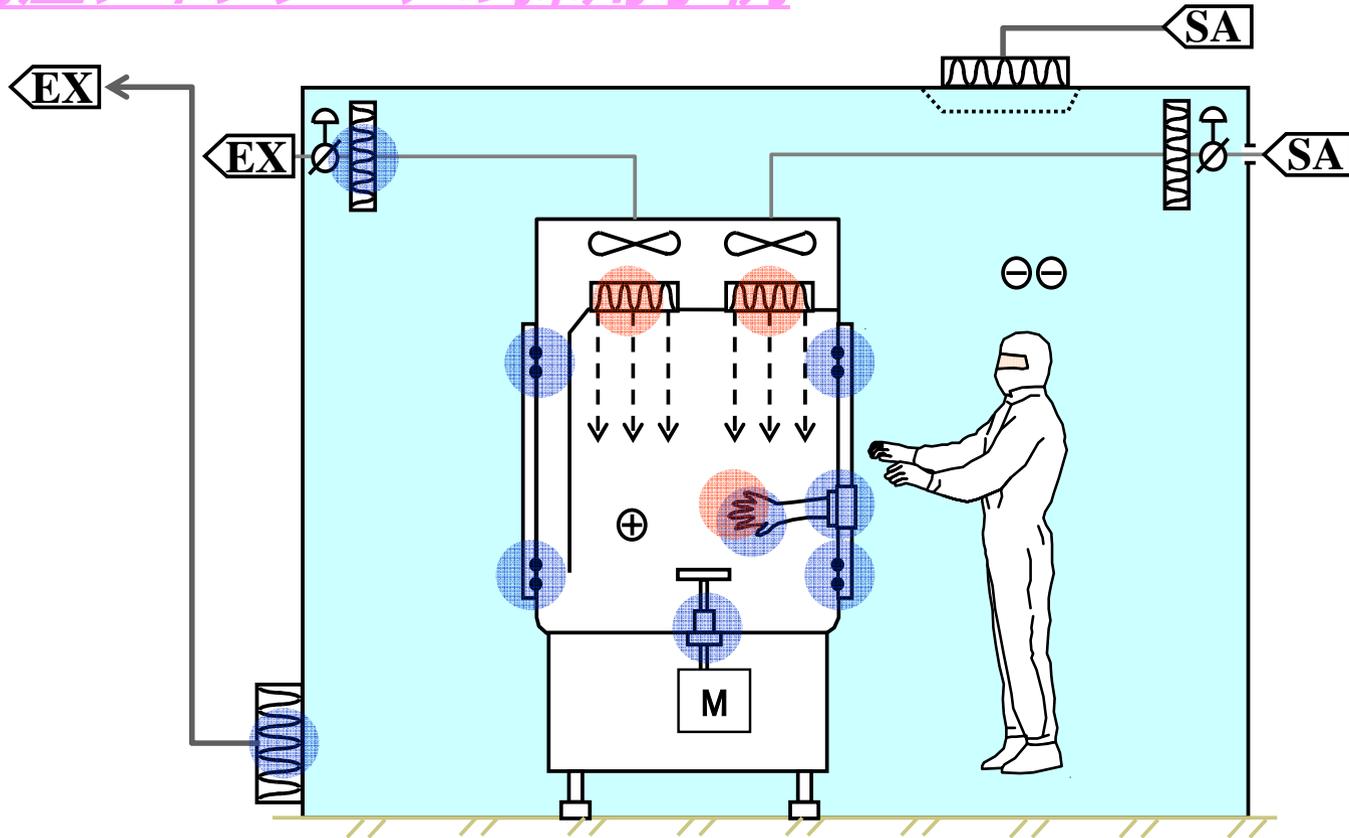


- : 製品の無菌性に関するリスクポイント
- : ハザード物質の飛散に関するリスクポイント

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



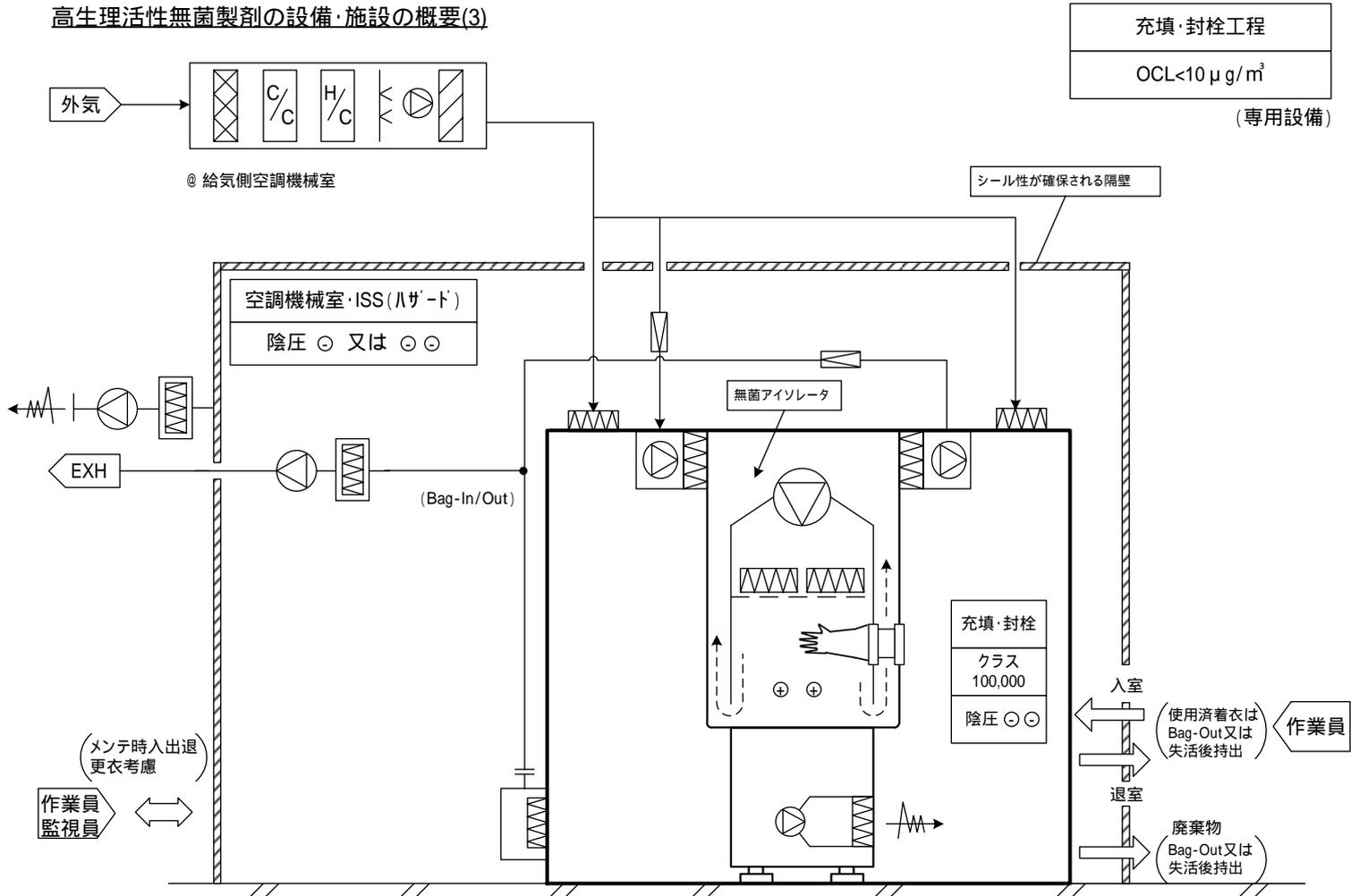
● : 製品の無菌性に関するリスクポイント

● : 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



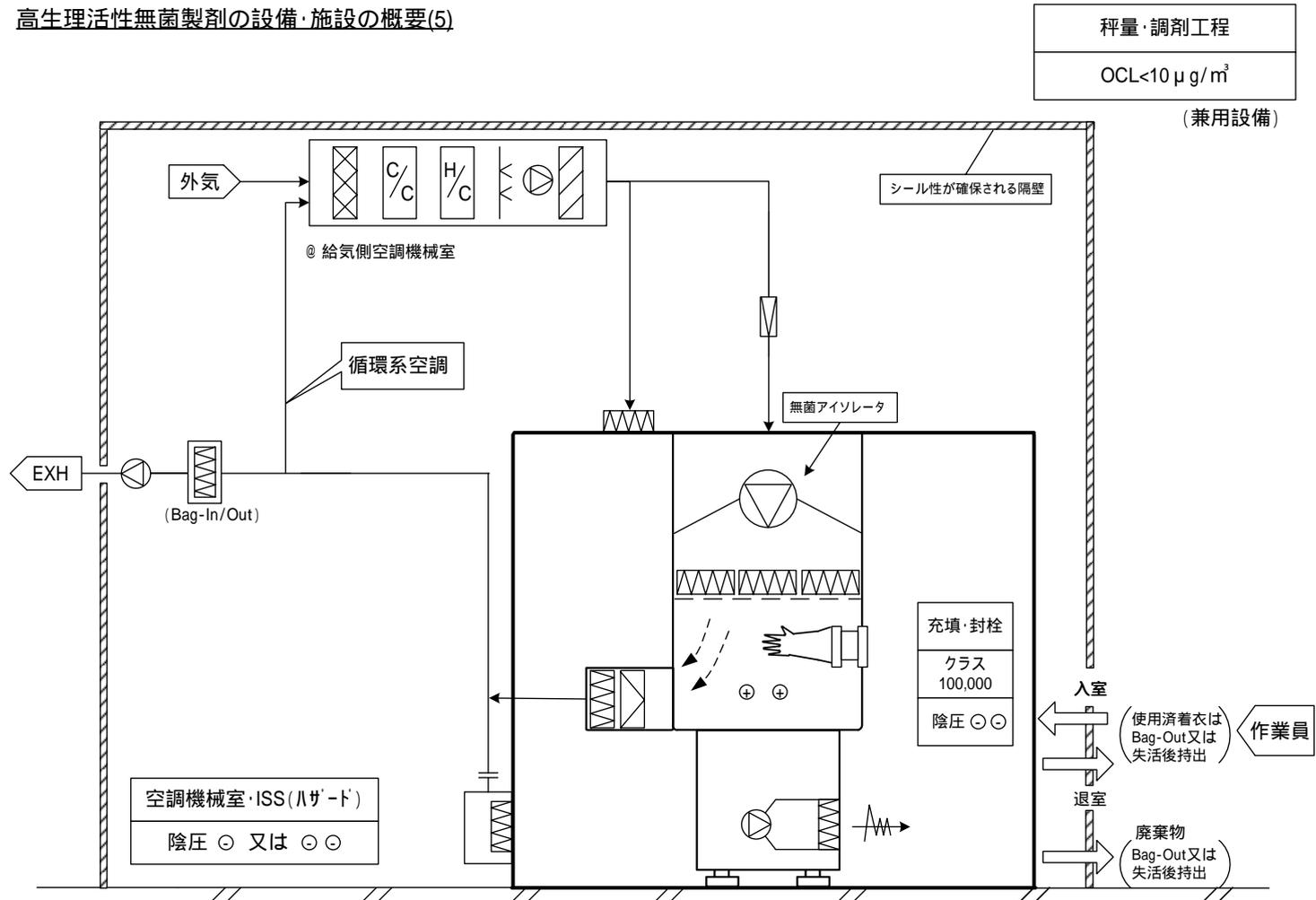
高生理活性無菌製剤の設備・施設の概要(3)



ハザード無菌バルクへの適用事例



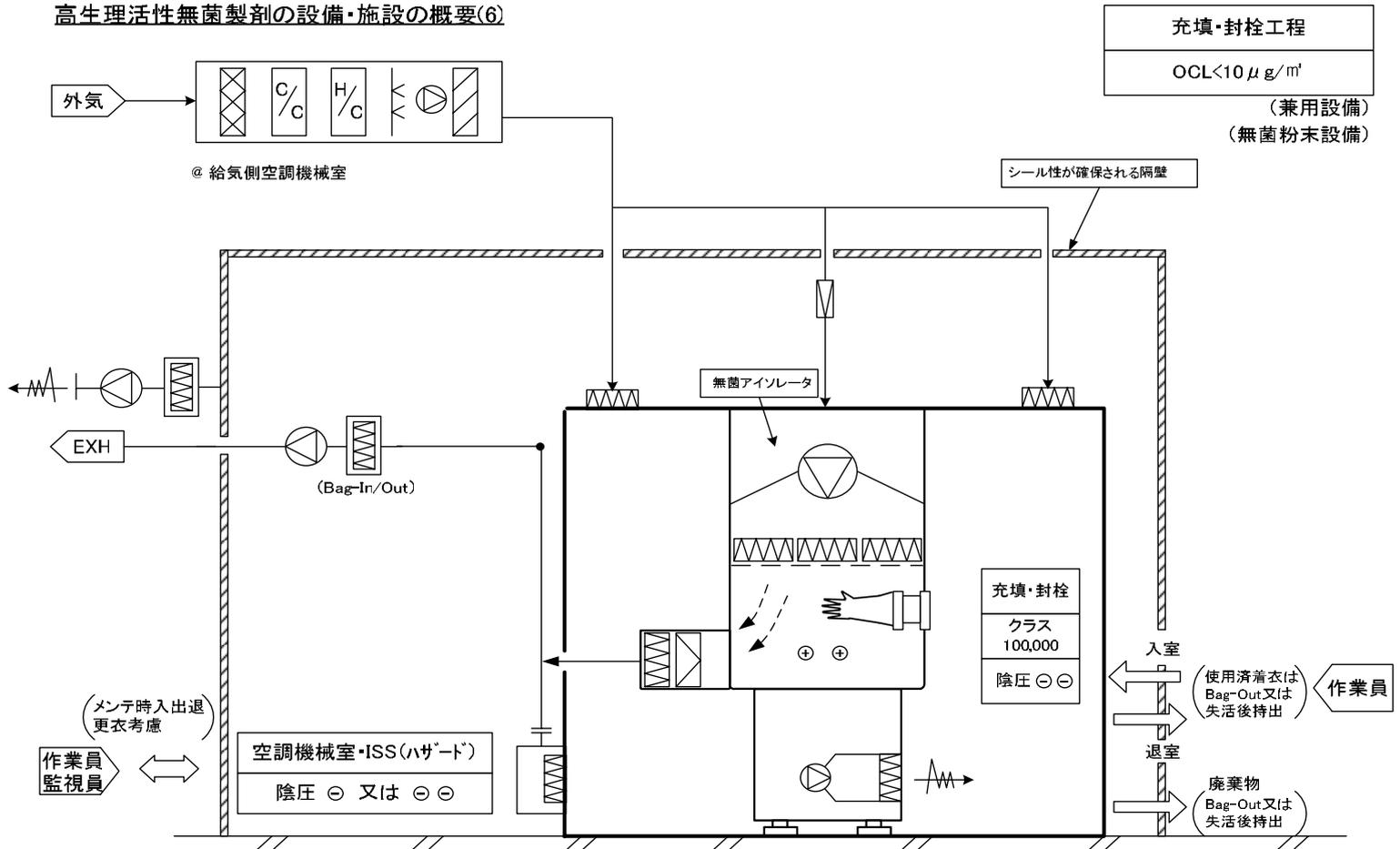
高生理活性無菌製剤の設備・施設の概要(5)



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：

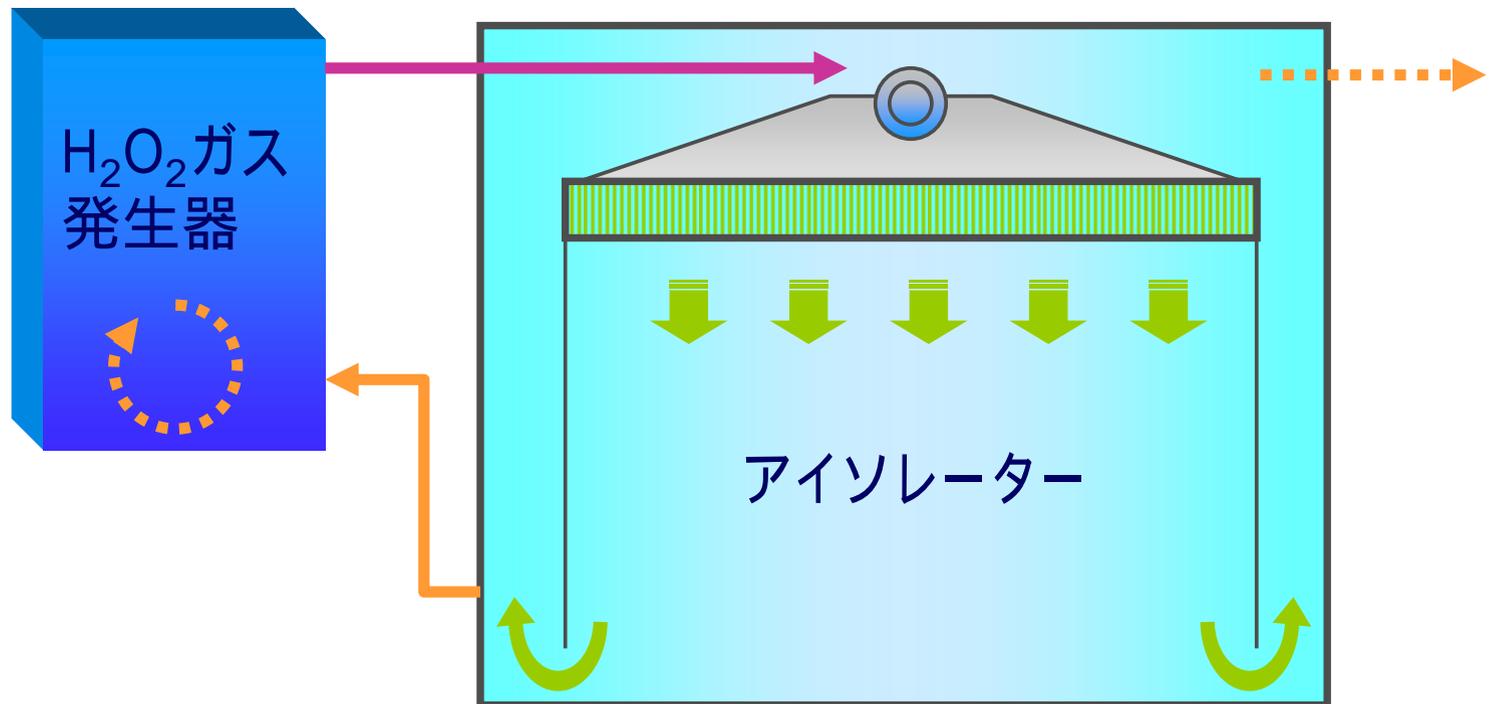
(微生物の) 胞子を殺すことの出来る薬剤を用いることによって、増殖可能なバイオバーデンを除去する工程。

- 除染効果の評価軸：
指標微生物の Log Reduction

除染工程の概要

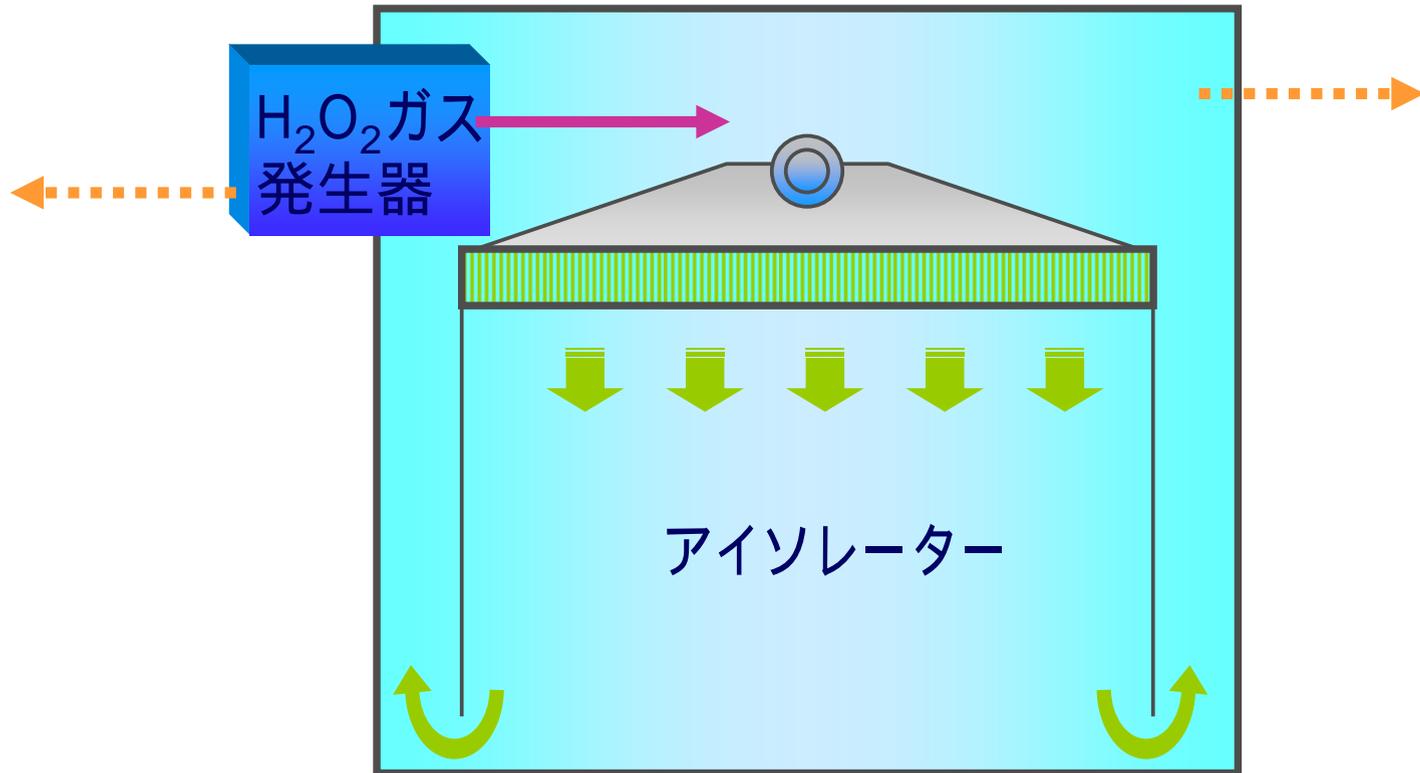
代表的なシステム構成

1

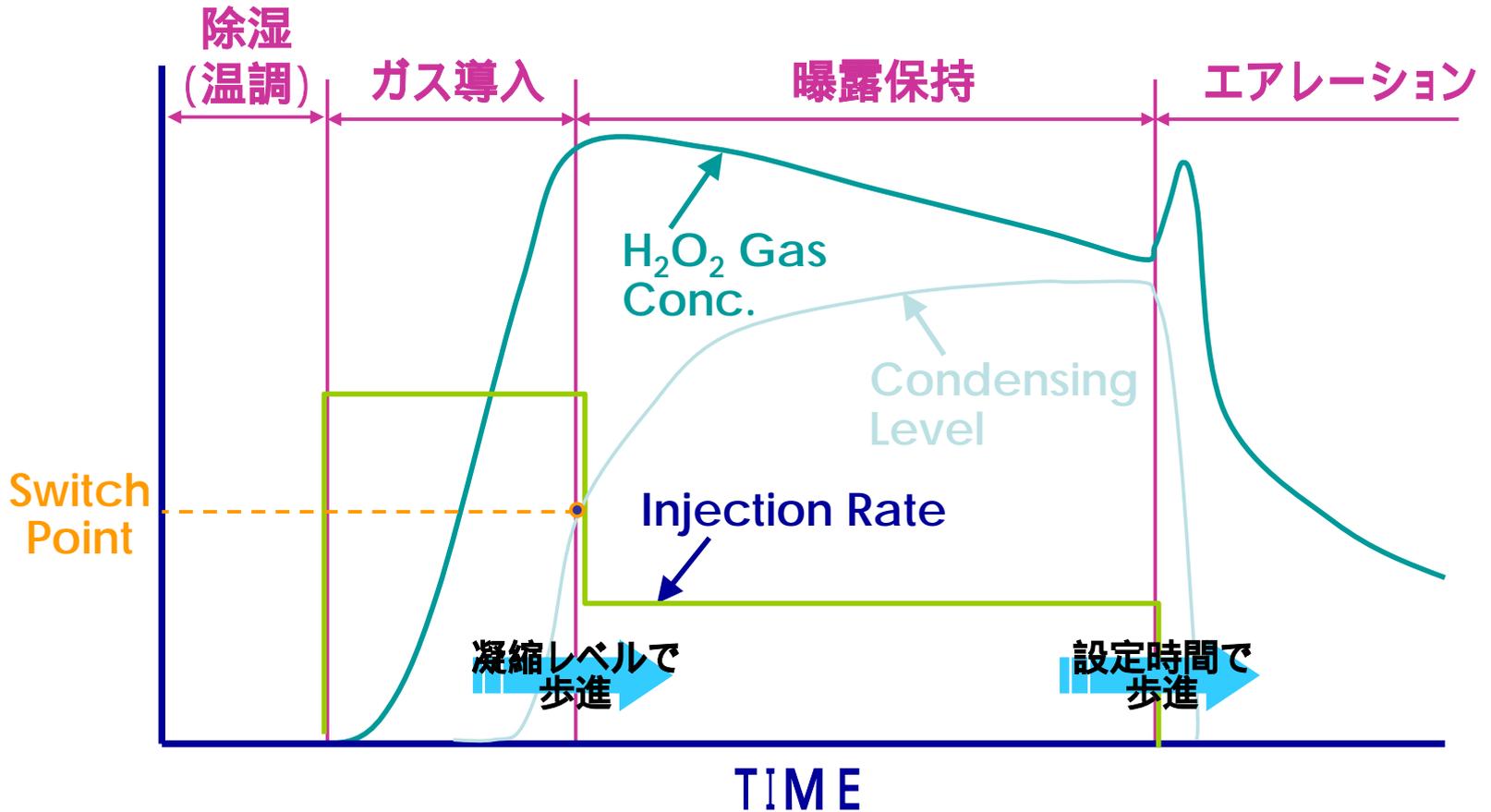


除染工程の概要

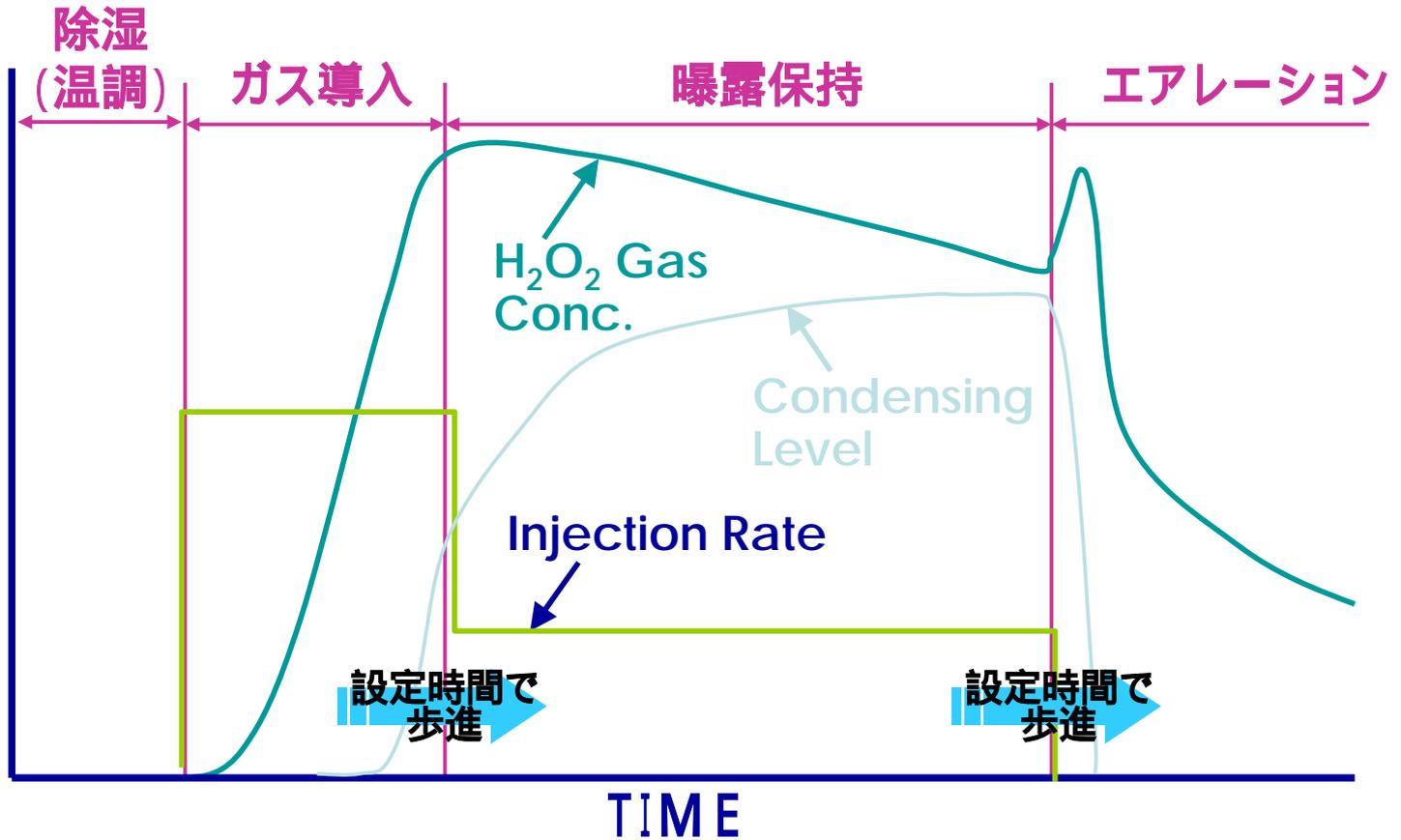
代表的なシステム構成 2



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"> • 投入量(I/A/R) • 経過時間(I/A/R) ✓ H2O2ガス濃度(I) ✓ 凝縮レベル(I) 	<ul style="list-style-type: none"> • 投入量(I/A/R) • 経過時間(I/R) ✓ H2O2ガス濃度(I/R) ✓ 凝縮レベル(I/R)
曝露保持工程中のモニタリング項目	<ul style="list-style-type: none"> • 投入量(I/A/R) • 経過時間(I/R) ✓ H2O2ガス濃度(I) 	<ul style="list-style-type: none"> • 投入量(I/A/R) • 経過時間(I/R) ✓ H2O2ガス濃度(I/A/R) ✓ 凝縮レベル(I/A/R)
<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、(H₂O₂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
 - H₂O₂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



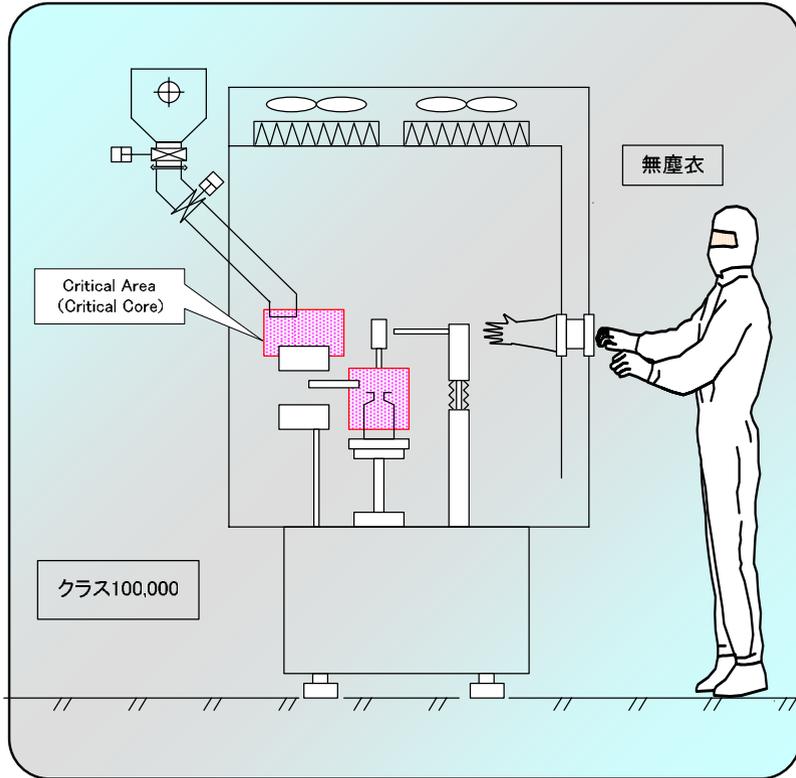
1. アイソレータの役割
2. アイソレーター内部の無菌性保証の考え方
3. 無菌性保証とハザード対応の狭間で...
4. 除染工程確立に関する考察
5. まとめ

- 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

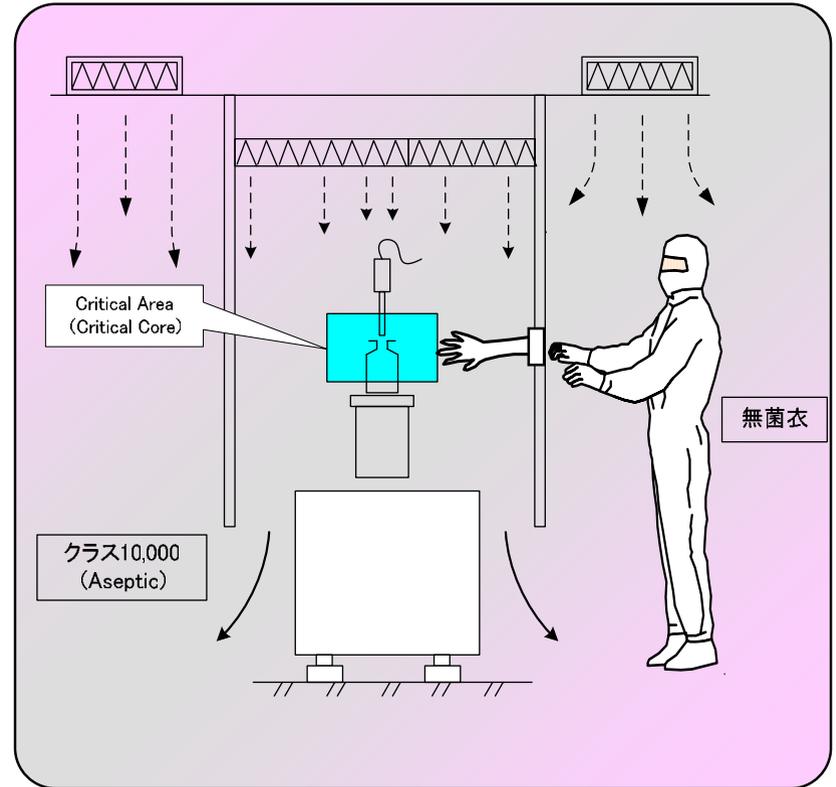
Restricted Access Barrier System (RABS)

- 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m²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」