

第5章 3極GMPを踏まえた微生物汚染対策の留意点

バイエル薬品(株) 片山 博仁

はじめに

医薬品の製造において微生物汚染の制御は重要な要素技術の一分野である。微生物汚染対策の留意点をまとめるにあたり、本稿においては医薬品製造におけるリスクに応じた対策という視点で留意点を整理してみたい。また、容易に入手可能な公定書などに詳しい微生物汚染対策の各論はできるだけ避け、比較的情報が少ないと思われる内容について紙面を割くことにした。

リスクベースアプローチとサイエンスベースアプローチは、日米欧の3極が推進する新しい医薬品製剤の品質保証の枠組みである日米EU医薬品規制国際調和会議(ICH)のガイドライン、ICH Q 8,9,10の流れの根底にあるものと考えられる。医薬品のガイダンス類のあらゆる分野で用いられるようになった重要なコンセプトである。

一方で、従来の微生物汚染対策に用いられた3極の発行しているGMPガイダンス類は、すでによく知られた微生物汚染リスクに対して注意を促し、その対応を具体的に解説したものであったと考えることができる。その意味では従来から微生物の汚染対策というものはほとんどの事業所で共通する重要なリスクに対してGMPによる規制があったといえる。

しかしながら、近年の新技術の登場に伴い、必ずしも一般的な汚染対策を一律にすべての医薬品製造施設、医薬品、原材料、機器、資材に適用させるということが合理的ではなくなってきた。

たとえば無菌医薬品製造においては、アイソレータやRABS(Restricted Access Barrier System)が採用を増やし、またクローズドバイアルによる無菌充填、新しいブローフィル技術などが登場した。微生物の管理に用いられるモニタリングや分析技術では、全有機炭素(TOC)測定装置が普及し、レーザの散乱や蛍光染色を使った新しい迅速測定法が登場してきた。これら技術の変化¹⁾に伴って、ガイダンスの改定も進み、たとえば製造用水のTOCと導電率による製造用水の管理が3極の局方で用いられるようになり、迅速測定法などが局方に記載されるようになった。またバイオ製品の増加に伴い、無菌保証は要求されないものの、微生物の汚染防止と除去を必要とする製造工程の管理方法もよく研究され、シングルユースの樹脂容器や接続器具が普及しだした。シングルユースの容器、器具類は現在では無菌製造分野にも使用が拡大されつつある。

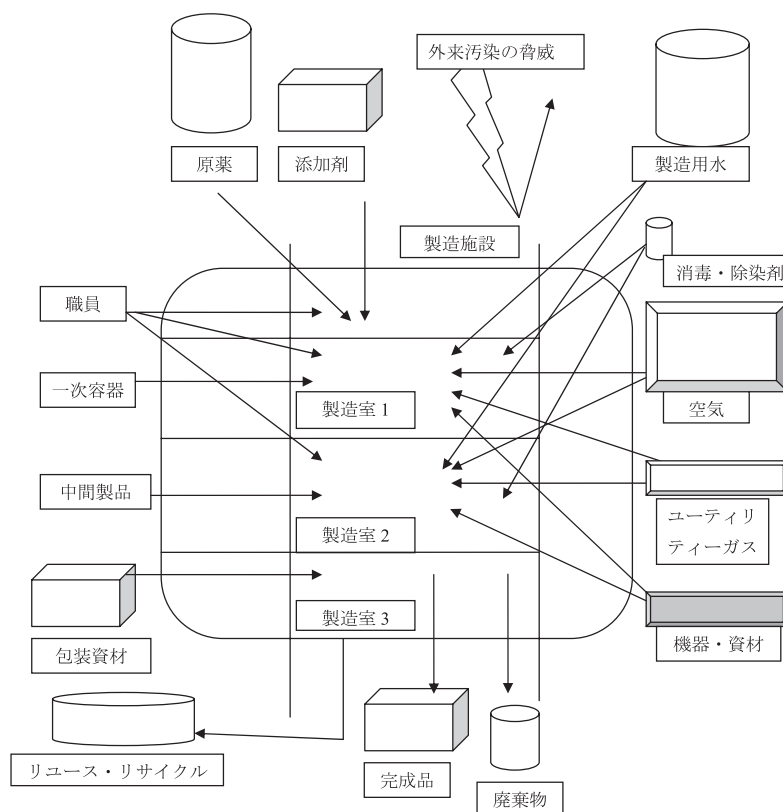
こうした技術革新は当然次々と起こってくるものであり、こうなるとガイダンスの改定も、

速度とカバーできる範囲には限度があろう。むしろ企業がそれぞれの事情や意図する技術進化の方向に向けて自らのリスクを分析し、サイエンスベースで証拠を集めて、タイムリーに技術進化を遂げる枠組みが合理的である。それが今や整備されつつあることは大変望ましいと考えられる。またグローバル化した今日では、ICHの仕組みを通して3極共通の枠組みができることは自然な流れといえる。

このような背景から、もちろん従来どおりの微生物汚染対策、微生物管理は基本的に継続されるものであるが、3極の先進的な企業では、新しい技術を使った場合のサイエンスベース、リスクベースでの微生物汚染対策の再構築を活発に試みるようになった。まさに技術のパラダイムシフトが進行しているととらえることができる。

さて、医薬品製造の微生物汚染のリスクの全体像を整理すると、概略は図1のようになる。医薬品製造における微生物汚染対策では、まずは管理すべき製品とその製造施設の全体像を俯

製造行為の全体像（イメージの例）



* 製造施設に持ち込まれるものはすべて、微生物汚染リスクを評価する。

図1 医薬品製造微生物汚染リスクの把握

第7章 3極GMPをふまえた環境微生物とモニタリング

(株)メルシャンクリンテック 松岡 宏

1. 微生物管理に関連する医薬製造施設のモニタリング項目

医薬製造施設の製造環境であるクリーンルームの性能を評価する項目としては、温度、湿度、清浄度(塵埃測定)、換気回数、気流パターン、風量、差圧、フィルタリーク、清浄度の立ち上り(回復特性)などがある。これらの項目は、建設時もしくは設備改造メンテナンス後に建設・空調メンテナンス業者により行なわれる。実際に医薬品を製造する段階では環境微生物が医薬品の品質に大きく左右される。清浄度(塵埃測定)、換気回数、気流パターン、風量、差圧、フィルタリーク、清浄度の立ち上り(回復特性)は、微生物学的な清浄度を維持する上でも非常に重要な項目である。クリーンルームの設計・メンテナンスでは、直接微生物を評価・管理できないため、これらの項目を管理することになる。したがって製造管理においては微生物管理だけに頼るのではなく、空調運転状況および塵埃の状況など総合的に評価すべきである。

空調機に関する換気回数、気流パターン、風量、差圧、フィルタリークについては、HEPAフィルターの交換時に専門業者が行うケースが多い。HEPAフィルターは捕集効率が証明されたもので完全性試験の実施済みのフィルターを用いる。また、HEPAフィルター取り付け後、フィルターとフィルター枠間のシールからの漏れ、小さな損傷などで漏れが生じる危険性があるため、リークテストを年に1度程度実施する。試験粒子として以前はDOPを用いていたがその毒性が懸念されるようになり、現在はPAO(ポリ・アルファ・オレフィン)を用いて行う。これらの規格および測定方法についてはISO14644シリーズ(クリーンルーム及び関連制御環境に関する規定)とISO14698シリーズ(微生物汚染管理に関する規定)をもとに行なうべきである。ただISO14644-1はTC209/WG1での検討により空中浮遊粒子の測定点数(従来√床面積)の変更が検討されており、2010年以降改正される予定である。また、医薬品製造施設では、GMP関連法規、特にヘルスケアの無菌製造法としてISO 13408シリーズにも、微生物に関連する規格が掲載されている。ここではGMP関連法規を中心に微生物モニタリングの方法と評価について述べる。

2. 微生物モニタリングの目的と意義

微生物モニタリングの目的には、製造領域の環境が適切に管理され、管理レベルの範囲内で

運用されているかを確認すること（環境評価）と、製造している製品の環境からの微生物汚染リスクの評価（製品リスク評価）の2つがある。管理レベルの範囲内で運転されているかを確認するには十分な測定ポイント数でサンプリングすることが必要となる。また、製造作業中の環境（作業員を含む）が定められた基準値にあるかどうかをモニタリングすることにより、製品への環境からの微生物汚染のリスクを評価することができる。環境評価では、測定ポイントの平均値で評価することが望ましく（EU-GMP Annex 1）、製品リスク評価では菌数測定結果の最大値でその製品のリスクを評価すべきである（FDA 無菌ガイダンス；cGMP¹⁾）。環境微生物のモニタリング方法については厳密にこの方法でなければならないという規定はなく医薬品の品質規格を試験する方法とかなり異なる。一般には、規格と試験方法は一体であるべきであるが環境微生物モニタリングではこの原則が当てはまらず、たとえば表面付着菌の測定では接触平板法やふき取り法があり微生物の回収率も異なる。また最近では科学技術の進歩により迅速微生物検出法が開発され、従来のコロニー培養法による計測ではカウントされなかったVBNC（viable but nonculturable）菌まで検出されるようになりその評価方法が議論されている。環境微生物モニタリングでは、環境に存在する微生物をすべて検出することを求めている技術的にも不可能である。一定の測定方法でその製造環境が基準内の衛生管理状態にあることを確認することが重要であるから、微生物モニタリングを行う装置、方法については、モニタリングの目的及び対象物によって適切な装置および方法を選定すればよい。

3. 微生物モニタリングの手順書

微生物モニタリングにおいては、まず標準操作手順書（SOP）を決めておかなければならない。この中には、モニタリングの頻度、種類、場所、サンプリング方法、器具装置、培養方法、評価方法と基準、基準（アラート・アクションレベル）を超えた場合にとるべき対策、責任体制、実施体制などを決めておく必要がある。また、製造品目の変更、改良などで製造施設のレイアウトが変更されたりした場合は、手順書の見直しが必要になる。

4. 3極GMP規格・ガイドラインの歴史と詳細

医薬品の製造におけるGMPガイダンスでは製造中の環境を評価することが重要と考えられており、歴史的には1997年EU-GMP補足ガイドラインにて作業時、非作業時の浮遊塵埃数が定められた。非作業時とは作業後無人状態となり15～20分経過後空気が入れ替わった状態を言う。ただし、無菌医薬品の製造において定めたものであり、すべてのクリーンルームが対象