

〈特集：医薬品の品質，有効性，安全性の確保〉

## バリデーションへの対応 (凍結乾燥注射剤製造所実態調査)

村田 俊郎

### 1. はじめに

昭和55年8月にGMPが省令化された時以来，地方庁でのGMPに取り組んできた，審査業務とGMP業務のリンケージョンという大きな変革期を迎え，今までに経験したGMP査察を振り返りながら，今後の地方庁でのバリデーション(GMP査察)への対応について考えてみた。

### 2. GMP省令化当初(昭和55年8月)のGMP査察

昭和55年7月からの一年間，大阪府下176ヶ所(全GMP適用製造所の90%)のGMP適用製造所に対し，ハード48項目，ソフト105項目について調査を実施した。

このGMP査察においては，(1)GMP査察の手順化，(2)GMP評価に基づいた各施設の類別化をし，その後のGMP査察の基礎とした。

### 3. バリデーションへの対応を考慮した実態調査

「バリデーション」は，前述の査察時には既にその考え方が示されていたが，その後のGMP査察では，バリデーションへの対応は殆どなされなかった。

その後，バリデーションに関する種々のリファレンス，国立公衆衛生院でのGMP研修，専門分野別研修等によりバリデーションへの取り組み方法が示されてきた。

更に，高度な製造管理・品質管理が要求される凍結乾燥注射剤製造所査察基準作成検討委員会への参画，GMPへのバリデーション導入予定の提示等，これらの動きを契機とし，バリデーション対応を考慮したデータベース構築の為，実態調査を実施した。

(大阪府環境保健部薬務課)

平成3年度の2ヶ月間で府下8ヶ所の凍結乾燥注射剤製造所，1ヶ所の粉末充填注射剤製造所，1ヶ所の溶液型注射剤製造所に対し調査を実施した。この内，1製造所については，延べ3日間の調査を行った。以下，この実態調査結果について述べていく。

#### イ. 調査内容の事前連絡

製造品目の概要，作業サイクル，凍結乾燥装置の冷媒・熱媒・真空ラインに関する概略図(装着フィルター，バリデーションデータポート，断面図含)，空気・蒸気・溶液のパイプライン図(勾配明示)，凍結乾燥装置の性能，使用フィルターの性能，設備器具の洗浄・滅菌方法，設備器具の整備点検等調査予定内容を16項目に大別し事前に連絡し，調査の効率化を図った。

又，装置・フィルター等に関しては，カタログ・仕様書での確認を依頼した。

#### ロ. 調査時の留意事項

調査時の留意事項としては，GMPテクニカルレポート等を参照した。特に，水の製造管理・品質管理の状況調査に重きを置いた。注射用水の製造設備の材質・構造，注射用水の供給設備の材質・構造，RO膜・UF膜モジュールの性能，RO膜・UF膜の性能劣下(a. 内部的要因，b. 外部的要因，c. 膜モジュールの劣下の予測)，RO・UFモジュールの工程管理項目，超ろ過膜の洗浄・殺菌(a. 一般的な膜の洗浄方法，b. 洗浄・殺菌に係る留意点)，超ろ過法を組み込んだ注射用水の管理目標値，注射用水の工程管理値等についても留意した。

#### ハ. 調査結果の集計方法

今後のGMP査察では，正確なデータ処理が必要となることから，結果の集計にパソコンを使用した。種々の方法が考えられたが，後のデータベースの有効活用を考慮し，あえて汎用性の高い表計算ソフト「LOTUS1・2・3」を使用した。

データ集計は、種々のマスターファイルを作成し、それを基に必要とするデータを検索した。

装置・設備関係の情報については、図面対応も考慮したが、後のDB活用の面から、他の情報と同様な方法でDB化した。

調査後、調査時収集した資料を数ヶ月かけて綿密に解析した。仕様書・カタログに関する情報も吸い上げ、表1、2のとりの取得データ数となった。

表1 水の製造・品質管理に関する取得データ数

I・製造設備(202)	II・製造工程管理(187)
III・設備機器の洗浄・滅菌管理(35)	IV・設備機器の点検・整備管理(129)
V・品質管理(382)	

(注) ( )内の数字:取得データ数を示す。総データ数:952

1データに複数の調査項目を含んでいるものもある。

表2 製造・品質管理に関する取得データ数

I・製造設備(584)	II・製造工程管理(537)	III・洗浄、滅菌(460)
IV・設備機器の点検・整備管理(1,467)		
V・設備機器のメンテナンス(12)	VI・品質管理(189)	
VII・清浄度管理(1,272)	VIII・フィルター(474)	
IX・バリデーション(538)	X・その他(10)	

(注) ( )内の数字:取得データ数を示す。総データ数:5,533

1データに複数の調査項目を含んでいるものもある。

二. 調査結果

A. 調査品目の概要

調査品目の概要を表3~7に示している。容器形態は、バイアルが6品目、アンプルが2品目であり、凍結乾燥を行う理由としては、蛋白製剤での活性維持の为一例、他は、水溶液での安定性が担保できない為であった。共晶点に影響を及ぼす賦形薬は、延べ12種類使用されていた。バッチサイズ、月平均製造ロット数から、各施設での製造規模についてはかなりバラツキがあること、製造開始時期より、1970年代から製造を行っている施設が3施設あり、凍結乾燥技術が医薬

表3 調査品目(溶液型注射剤除く)の薬効群と容器形態

No.	薬効群	容器形態	No.	薬効群	容器形態
1	循環器官用薬	アンプル	5	抗生物質	バイアル
2	循環器官用薬	バイアル	6	血液製剤	バイアル
3	利尿薬	アンプル	7	感染防御作用剤	バイアル
4	ホルモン剤	バイアル	8	抗生物質	バイアル

表4 凍結乾燥注射剤での使用賦形薬

No.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1		○	○									
2			○		○	○	○					
3	○											
4				○								
5						○			○	○		
6											○	
7			○							○	○	
8		○	○									

A:乳糖, B:7%酢酸  
C:水酸化ナトリウム, D:塩化ナトリウム  
E:安息香酸ナトリウム  
F:リン酸水素ナトリウム  
G:リソールチン, H:塩酸  
I:リソールチン  
J:D-マンニトール, K:トリエタール  
L:7%酢酸

表5 共晶点、月平均ロット数、バッチサイズ、製造開始時期

No.	共晶点	月平均ロット数	調製液量	バッチサイズ ( $\mu\text{m}^3/\text{バッチ}$ )	製造開始時期
1	-8℃~-10℃	10	111L	11,033V	1984.7
2	-7℃~-11℃	3	301L	37,700V	1985.5
3	-30℃± $\alpha$	8	25L	50,000A	1979.9
4	-24℃	2	179L	40,960V	1988.4
5	-20℃	7	41,128g	37,224V	1970
6	-29.5℃~-32℃	3	50L	49,010A	-
7	-8℃	1	123L	81,800V	1991.7
8	-24.5℃	3	32L	-	1987.4

表6 各製造施設での製造工程の特徴

- ◎CIP、SIP
- ◎全ての工程5℃以下の低温処理(ろ過室全体が $4 \pm 1.5^\circ\text{C}$ )
- ◎液調製→ろ過(8 $\mu$ )→膜外ろ過(分画分子量:6000、脱イオン)→無菌ろ過(0.2 $\mu$ )
- ◎無菌ゾーンの立体的構造
- ◎フィルターの装着時フィルターの内をドライアイスで微圧(槽低温時の結露防止)
- ◎凍結乾燥の予備凍結時にドライアイス供給(供給温度5℃)
- ◎液充填後に異物検査の実施。(全数検査)
- ◎凍結庫の外での凍結。
- ◎巻締工程の無菌ゾーン以外での実施。
- ◎粉末充填方法の種類(ホッパー方式とバキューム方式)

表7 工程のF.A化

- ◎ローディングの自動化
- ◎バイアル瓶の供給
- ◎ゴム栓の供給
- ◎トリ自動定位装置入り出し
- ◎凍乾前後のフィルターの搬入(出)口迄の運搬の自動化(電動車)

品部門へ導入されて20年以上経過していることも把握できた。製造工程の特徴としては、ローディング、バイアル瓶の供給、ゴム栓の供給等でのFA化等を表6、7に示しているが、巻き締め工程を無菌管理ゾーン以外で行っている施設も2施設あった。

B. 水の製造管理の調査結果

各施設で製造・使用している水の品質区分の把握に最も留意した。表8、9のとおり、19種の水質区分毎での製造設備の状況、6種の水質区分毎での製造管理状況を調査した。

表8 水質区分毎の製造設備

1・常水製造設備	2・RO水製造設備	3・UF(熱)水製造設備
4・精製水(40℃)製造設備	5・精製水(60℃)製造設備	
6・精製水(徐南)製造設備	7・精製水製造設備	8・精製水製造設備(超ろ過法)
9・注射用水製造設備(蒸留法)	10・注射用水製造設備(超ろ過法組込)	
11・洗浄・初期すすぎ・冷却水製造設備	12・洗浄水(ゴム栓)製造設備	
13・洗浄仕上水(ﾊﾞｲｱﾙ洗浄滅菌機用)製造設備	14・混水製造装置	
15・洗浄水(ﾄｲﾚﾄｲﾚｯﾄ洗浄消毒機用)製造設備	16・ﾋﾞｮﾌﾞｱｲﾝｰﾙの製造設備	
17・洗浄ﾘﾝｼﾞﾝｸﾞ水(ﾄｲﾚﾄｲﾚｯﾄ洗浄消毒機用)製造設備		
18・洗浄ﾘﾝｼﾞﾝｸﾞ水(ﾊﾞｲｱﾙ洗浄滅菌機用)製造設備	19・ボイラー水製造設備	

表9 水質区分毎の管理項目

1・精製水(RO水)製造管理項目	2・精製水の製造管理項目
3・加熱精製水の製造管理項目	4・注射用水(蒸留法・熱圧縮式)製造管理項目
5・注射用水(蒸留水・多重効用缶式)製造管理項目	
6・注射用水(UF装置組込)製造管理項目	

製造設備においては、RO装置を使用した精製水製造設備、RO装置を使用しない精製水製造設備、超ろ過装置を組込んだ注射用水製造設備、蒸留法による注射用水製造設備等、ピュアスチームを含め、ほぼ考えられる水質区分毎での製造設備状況が把握できたものと考えている。又、水の製造設備で使用されているフィルターの種類についても設置場所別に把握できた。水

表10 原料水の種類

No.	製造水の種類	原料水
1	前処理水	工業用水、再利用水
2	常水	上水
3	精製水	上水
4	精製水(40℃)	上水
5	RO水	加熱精製水
6	蒸留水	加熱精製水
7	洗浄仕上水(ﾊﾞｲｱﾙ洗浄滅菌機用)	加熱精製水
8	洗浄水(ゴム栓)	加熱精製水
9	洗浄水(ﾄｲﾚﾄｲﾚｯﾄ洗浄消毒機用)	加熱精製水
10	洗浄ﾘﾝｼﾞﾝｸﾞ水(ﾊﾞｲｱﾙ洗浄滅菌機用)	仕上洗浄水の排水
12	洗浄ﾘﾝｼﾞﾝｸﾞ水(ﾄｲﾚﾄｲﾚｯﾄ洗浄消毒機用)	仕上洗浄水の排水
13	ピュアスチーム	精製水

質区分毎に使用されていた原料水を参考までに表10に示した。

製造管理項目に関しては、項目別に許容範囲の具体的な数値も調査した。注射用水については、多重効用缶式、熱圧縮式、UF装置組込型別に管理項目を把握し、一例では、29項目の管理項目が設定されていた。今回の調査においては、各施設間で比較できるだけの調査結果を得なかったこともあり、許容範囲等の具体的な内容についての報告は省略する。

C. 水の工程管理の調査結果

水質区分毎に工程管理状況(サンプリング場所、試験項目、試験頻度、規格)を調査し、注射用水(蒸留法)、注射用水(RO装置組込)、注射用水(UF装置組込)、精製水(RO水)、UF水、脱イオン水、洗浄(初期ススギ)水、ピュアスチーム、ボイラー給水、原水について調査結果を得た。注射用水の工程管理状況(理化学試験を除く)を表11に示した。

注射用水の理化学項目を除く工程管理項目としては、TOC、導電率、不溶性微粒子、生菌数、大腸菌群試験、無菌試験、エンドトキシン、発熱性物質試験が

表11-1 注射用水の工程管理規格のモニタリング頻度

サンプリング場所	TOC	導電率	不溶性微粒子	生菌数	大腸菌群	無菌試験	エンドトキシン	発熱性物質	備考
A RO水製造装置	1/D	1/D	1/W	1/D	1/D		1/D		
B 貯蔵ﾀﾝｸ出口	1/W	1/D	1/W	1/D	1/D		1/D		
C UF貯水ﾀﾝｸ		2/D		2/W			2/W		
D 蒸留機		1/D		2/W			2/W		
E 蒸留装置							*2		
F UFﾍﾞﾝｼﾞｰﾙ		1/D		2/W			2/W		
G ﾕｰｽﾄﾞｲﾝﾄﾞ		2/D		2/W			2/W		
H 蒸留水貯水ﾀﾝｸ				2/W			2/W		
I ｺﾞﾑ栓洗浄室		1/W		1/W	1/W		1/W		
J 洗瓶室		1/W		1/W	1/W		1/W		
K 液調室		1/W		1/W	1/W		1/W		
L 5℃仕込水				1/W	1/W				
M ｱｲｽﾞｰﾝ検査台				1/M	1/M				
N 水切台流しB				1/M	1/M				
O 水切台流しA				1/M	1/M				
P 水切台流しC				1/M	1/M				
Q 5℃IP用				1/M	1/M				
R 7A	*1	*1	*1	1/W			1/W		
S 7B		*1		1/M					
T 7C							1/W		
U 7D								1/M	

\*1必要に応じ \*2製造開始時 \*3製造日毎(定量:1/W)

表11-2 注射用水の工程管理規格

	TOC (ppb)	導電率 ( $\mu$ s/cm)	不溶性微粒子(個)	生菌数 (cfu/ml)	エンドトキシン (EU/ml)	備考
A	$\leq 500$	$\leq 2.0$	$\leq 20(10\mu), \leq 2(10\mu)$	$\leq 10/100$	$\leq 0.25$	
B	$\leq 500$	$\leq 2.0$	$\leq 20(10\mu), \leq 2(10\mu)$	$\leq 10/100$	$\leq 0.25$	
C		$\leq 1.5$ *2		$\leq 10/100$	$\leq 0.25$	
D		$\leq 1.0$ *1		$\leq 1/100$	$\leq 0.25$	
E				$\leq 1.0$	$\leq 0.25$	
F		$\leq 1.5$ *2		$\leq 1/100$	$\leq 0.25$	
G		$\leq 1.0$ *1		$\leq 5/100$	$\leq 0.25$	
H				$\leq 5/100$	$\leq 0.25$	
I		$\leq 2.0$		$\leq 10/100$	$\leq 0.25$	
J		$\leq 2.0$		$\leq 10/100$	$\leq 0.25$	
K		$\leq 2.0$		$\leq 10/100$	$\leq 0.25$	
L				$\leq 10/100$	$\leq 0.25$	
M				$\leq 10/1$		
N				$\leq 10/1$		
O				$\leq 10/1$		
P				$\leq 10/1$		
Q				$\leq 10/1$		
R	$\leq 500$	$\leq 1.0$	$\leq 20(10\mu), \leq 2(10\mu)$	$\leq 10/100$	$\leq 0.25$	
S				$\leq 100/1$		
T						
U						

\*1: 17747 \*2: 17747

実施されていた。

TOCの工程管理値は、いずれのサンプリング場所においても、 $\leq 500$ ppbであった。導電率の工程管理値は、 $\leq 1.0\mu$ s/cm(インライン)、 $\leq 1.5\mu$ s/cm(オフライン)、 $\leq 2.0\mu$ s/cmとサンプリング場所により、異なった規格値が設定されていた。不溶性微粒子の工程管理値は、いずれのサンプリング場所においても、 $\leq 20$ 個( $10\mu$ ) $\leq 2$ 個( $25\mu$ )であった。生菌数の工程管理値は、 $\leq 1$ cfu/100ml、 $\leq 5$ cfu/100ml、 $\leq 10$ cfu/100ml、 $\leq 10$ cfu/ml、 $\leq 100$ cfu/mlとサンプリング場所により異なった規格値が設定されていた。エンドトキシンの工程管理値は、いずれのサンプリング場所でも、 $\leq 0.25$ EU/mlとなっており、その内、1つのサンプリング場所では、定量試験も行われていた。

サンプリング頻度も、クリティカルな工程と管理項目の組み合わせで、その頻度が高められていた。

いずれにしても注射用水の工程管理値は、テクニカルレポート等に示されている下記管理値と同様な結果となった。

注射用水の工程管理値

- 1 導電率： $1\mu$ S/cm以下、
- 2 生菌数：10cfu/100ml以下
- 3 エンドトキシン：0.25EU/ml以下、
- 4 不溶性微粒子 ( $10\mu$ m以上)：20コ/ml以下
- 5 不溶性微粒子 ( $25\mu$ m以上)：2コ/ml以下
- 6 TOC (in line)：300ppb以下
- 7 TOC (off line)：500ppb以下

D. 造設備機器の調査結果

凍結乾燥工程に直接関係する設備機器として、EOG滅菌系機器(循環時)、真空系機器、蒸気系機器、冷媒系機器、自動停止装置、制御系機器、チソソガス系機器、デフロスト系機器、ブライン系機器、復圧ガス系機器、油圧系機器、冷却系機器等計17系統での設備機器の設置状況、性能等について調査した。

又、配管系についても、タワー水系配管、デフロスト水系配管、加圧空気系配管、真空系配管、復圧ガス系配管、油圧系配管、冷媒系配管の7系統での配管の材質等について調査した。

表12に真空機器系統での調査結果を示している。棚有効面積 ( $m^2$ ) (凍結乾燥庫)は、9.5~27.1の間にあり、それぞれの凍結乾燥能力にはバラツキがみられた。真空接気部の材質としては、SUS304#200, SUS304#300, SUS304が使用されていた。

表12 凍結乾燥装置 (真空機器系)

項目	A	B	C	D	E	F	G	H
形式(コ-ホトタイプ):CT	*1	-	-	-	-	-	*10	-
融氷方式(CT)	*2	*6	*7	*6	*6	-	-	*2
凝結量(Kg)(CT)	200	260	-	600	420	100	-	180
真空接気部材質(CT)	*3	*3	-	*8	-	-	*8	*3
形式(乾燥釜):VC	*4	*4	*4	*4	-	*9	*4	*4
棚有効面積( $m^2$ )(VC)	11.9	11.9	13.9	27.1	-	9.5	12.6	-
真空接気部材質(VC)	*5	*5A	-	*5	-	*5	*8	*5
遮断弁	空圧	空圧	-	空圧	-	-	空圧	-
材質(乾燥棚)	*5	-	-	-	-	-	*5	*8
有効棚数	10	10	*13	-	9	-	5	-
熱媒方式	*11	*11	-	-	-	-	*11	*11
昇降方式	*12	*12	-	-	-	-	*14	*12

\*1立戻り配設式 \*2低圧蒸気式 \*3SUS304#200 \*4角機型、全面扉式  
 \*5SUS304#300 \*6真空低温融氷方式 \*7脱イ/水散水式 \*8SUS304  
 \*9縦型、全面扉式 \*10鋼管螺旋状コイル \*11内部循環式 \*12油圧昇降式  
 \*13トイ数128 \*14完全折畳式

凍結乾燥装置に付属する設備機器として、ゴム栓の滅菌設備、バイアル洗浄乾燥滅菌機設備、空気品質

毎の製造装置，一般部品洗浄滅菌用のEOガスの製造設備等について，設置状況，性能について調査した。

表13には，使用されていたブラインの種類等を示しているが，この結果は，凍結乾燥庫内の滅菌方法が，スチーム滅菌対応でないことをもの語っている。この調査結果では示していないが，スチーム滅菌対応型の凍結乾燥庫も少数あり，その機器においては，シリコン系のブラインが使用されていた。

表14には，凍結乾燥装置の配管の材質を示しており，デフロスト水系配管，真空系配管，復圧ガス系配管において，SUS304が使用されていた。

表13 ブラインの種類等

凍結乾燥装置のブライン	シリコーン系、シリコン系、シリコン系、シリコン系
凍結乾燥装置のデフロスト水	RO水、60℃脱イオン水
凍結乾燥装置の真空制御ガス	窒素ガス、乾燥エア
凍結乾燥装置の冷媒(C.T.用)	R13B1、充填量：80~100kg/1ユニット
凍結乾燥装置の冷媒(ブライ用)	R22、充填量：160kg/1ユニット

表14 凍結乾燥装置の配管の材質

No.	配管の種類	材質
1	凍結乾燥装置のブライン系配管	SGP
2	凍結乾燥装置のタワー水系配管	SGP
3	凍結乾燥装置のデフロスト水系配管	SUS304
4	凍結乾燥装置の加圧空気系配管	SGP
5	凍結乾燥装置の真空系配管	SGP, SS, SUS304
6	凍結乾燥装置の復圧ガス系配管	SUS304
7	凍結乾燥装置の油圧系配管	STPG38Sch#80
8	凍結乾燥装置の冷媒系(C.T.用)配管	Cu t
9	凍結乾燥装置の冷媒系(ブライ用)配管	Cu t
10	凍結乾燥装置の冷媒系配管	SGP

E. 製造管理の調査結果

表15には，凍結乾燥の終了点の確認項目を示しており，終了点の確認パラメータとしては，延べ11種類，最大4つのパラメータが組み合わされて使用されていたが，中でも，真空度，品温と棚温の差，所要時間，所定品温での乾燥時間，主弁閉鎖後の経過時間が，確認項目として，多く使用されていた。

表16には，凍結乾燥時のパラメータを示しており，15種類，最小6，最大17個のパラメータが使用されていた。品温度，棚温度は，殆ど全ての設備でパラメータとして使用されていたが，今回の調査では，更に，測定場所（棚段数，棚内での位置）についても調査し

表15 凍結乾燥の終了点の確認項目

確認項目	A	B	C	D	E	F	G	H
二次乾燥の時間	○							
真空度	○	○						
品温と棚温の差	○			○				○
所要時間	○				○			
所定品温での時間			○			○	○	
主弁閉鎖後の時間					○			
ブライ内の蒸気圧							○	
乾燥釜内の蒸気圧							○	
乾燥釜からCTへの流量							○	
真空度の落下速度								○
二次乾燥の時間								○
所要時間（通算）	19	34	19.4	65.5	-	48	-	24

表16 凍結乾燥時のパラメータ

パラメータの種類	A	B	C	D	E	F	G	H
品温Ⅰ	○	○	○	○	○	○	○	○
品温Ⅱ	○	○	○	○	○	○	○	○
品温Ⅲ	○	○	○	○	○	○	○	○
品温Ⅳ	○		○			○		○
棚温Ⅰ		○	○	○	○	○	○	○
棚温Ⅱ		○	○	○	○	○	○	○
棚温Ⅲ		○		○	○	○		○
棚温Ⅳ				○				○
棚温Ⅴ				○				○
乾燥釜真空度	○	○		○		○	○	○
コートブライ温度	○						○	
コートブライ真空度		○		○		○		
冷媒入口温度			○	○	○	○		○
冷媒出口温度			○	○	○	○		
ブライ入口温度			○	○				
ブライ出口温度			○	○				○
ブライ内部温度						○		○
乾燥後のブライ温度						○		○
乾燥釜壁温				○				
共晶点		○						○
開度調節機開度		○		○				
開度調節機後				○				

た，棚温，品温以外のパラメータとしては，乾燥庫内の真空度，冷媒の出口・入口温度がパラメータとして，多く使用されていた。

表17には，調査を行ったその他の凍結乾燥に関する管理事項を示しているが，その詳細は省略する。

表18には，キャップの滅菌方法の調査結果を示しているが，滅菌済み品の購入が一例，スチーム滅菌が一例あったが，他の3例はEOG滅菌であった。その他，キャップの滅菌後の減圧乾燥方法，キャップの滅菌後

表17 その他の凍結乾燥に関する管理項目

1ロット単位で複数の製造装置使用の有無	凍結乾燥の設定温度
作業管理区域	凍結乾燥の設定品温
ろ過器セットのフラッシング液の種類・量	凍結乾燥終了後の釜の復圧限界
充填量	凍結乾燥終了後の打栓圧
結乾燥の設定トラップ温度	凍結乾燥終了後の復圧ガスの圧力
凍結乾燥の設定ブライン温度	凍結乾燥終了後の復圧ガスの除菌方法
凍結乾燥の設定真空度	凍結乾燥終了後の復圧所要時間
凍結乾燥の設定真空流量	

表18 キャップの滅菌方法

◎EOG (55~65℃ (60℃)、3、5時間、1kg/cm <sup>2</sup> 、33%RH)
◎EOG (60℃、90分、2Kg/cm <sup>2</sup> )
◎滅菌済のものを購入
◎オートクレーブ (121℃、20+30分)
◎滅菌ガス(エチレンオキシドが10%、炭酸ガス90%)

表19 ゴム栓の滅菌方法

◎オートクレーブ (121℃、40分)、滅菌バックで密封
◎オートクレーブ (123℃、40分)
◎オートクレーブ (121℃、35分)
◎オートクレーブ (121℃、30分)
◎オートクレーブ (121℃、20分)
◎ピュアースチーム滅菌 (121℃、30分、排水5分間)
◎オートクレーブ (121℃、30分)
◎滅菌(121~127℃、30min、1.3±0.15kg/Cm <sup>2</sup> 、圧力・風量:1.3~0.15kg/Cm <sup>2</sup> )
◎ドラム式の高圧蒸気滅菌釜(2重釜)、搬入口(2級室)・出口(1級室)

表20 瓶の滅菌方法

◎乾熱滅菌 (280~320℃、コンベアスピード:70~76cm/min)
◎乾熱滅菌 (200℃)、40分間)
◎乾熱滅菌 (300℃以上、3分間以上)
◎乾熱滅菌 (340~350℃以上 (360℃)、15分間以上)
◎乾熱滅菌 (250℃以上、20分)
◎乾熱滅菌 (220℃以上、6時間以上)
◎乾熱滅菌 (250℃、30min)
◎乾熱滅菌 (300℃、20分間、冷却時間:10分間)
◎乾熱滅菌 (320℃、冷却部温度I:45℃、冷却部温度II:25℃、167mm/min)
◎乾熱滅菌 (295℃±2、ベルト速度:210±3mm/min)

の保管時間についても調査した。

表19には、ゴム栓の滅菌方法についての調査結果を示しているが、全てオートクレーブ滅菌であり、ほぼ同様な滅菌条件となっている。その他、ゴム栓の最終洗浄水、ゴム栓の洗浄後の保管時間、滅菌後の乾燥方法、滅菌後の保管時間についても調査した。

表20には、瓶の滅菌方法の調査結果を示しているが、滅菌方法はいずれも乾熱滅菌が行われていたが、滅菌

条件は、各施設においてバラツキがみられた。その他、瓶の洗浄方法、瓶の滅菌後の保管時間についても調査を実施した。

表21、22には、充填工程での工程検査、薬液のろ過でのメンブレンフィルターの調査結果を示しているが、薬液のろ過においては、ポアサイズは0.22のものが主として使用されていたが、多段ろ過を行う場合、プレフィルターには、ポアサイズの大きなフィルタが使用されていた。又、MFの使用状況については、薬液のろ過以外に、用途別に調査を実施し、その概要を表23に示しているが、製造ライン中でのMFの設置状況を詳細に把握することができた。一例では、一製造ラインで190ポイントでMFが設置されていた。

表21 工程検査 (充填工程)

許容範囲	測定器具	サンプリング方法
-0.01g~0.011g	上部電子天秤	開始直後、1時間毎、4A/1回
1.093g±7%	精密天秤	30min毎に3本
±3%	電子天秤	最初100本を充填後の12本(充填針数)、ワストロー
4.85±0.02mL	シリンジ	開始時2回、12V、5ストローク
±2%	電子天秤	30分毎、充填針本数、ワストロー
±3%	検査ビレット	最初100本を充填後の12本(充填針数)、ワストロー
10.16±0.08g	-	10分毎
±3%	-	6本/1万本
±3%	電子天秤	凍結乾燥機2段毎(7400本)、12V、ワストロー
±3%	検査ビレット	凍結乾燥機2段毎(7400本)、12V、ワストロー

表22 MF膜の使用状況 (薬液のろ過)

No	フィルター	フィルター材質	ポアサイズ (μm)	工程名	有効面積(Cm <sup>2</sup> )
1	カートリッジ	ナイロン66	0.2	ろ過	60~3250
2	カートリッジ	ナイロン66	1.5	ろ過	1860~3250
3	カートリッジ	ナイロン66	0.45	ろ過	1860~3250
4	ディスク	PTFE	0.2	ろ過	
5	ディスク・サブアル	PVDF	0.22	ろ過	1000
6	カートリッジ	PVDF	0.22	ろ過	500
7	ディスク	セルロースアセテート	0.22	ろ過	
8	ディスク・サブアル	PVDF	0.22	ろ過	500
9	ディスク・サブアル	PVDF	0.22	ろ過	1000
10	ディスク	トリフルオロエチレン	0.22	ろ過	
11	カートリッジ	PVDF	0.22	ろ過	7000~21000
12	カートリッジ	ナイロン66	0.2	ろ過	1860~3250
13	カートリッジ	ディスクPVDF	0.22	充填	2000
14	ディスク・サブアル	PVDF	0.22	ろ過	
15	カートリッジ	PVDF	0.65	ろ過	
16	カートリッジ	セルロースアセテート	0.2	ろ過	
17	カートリッジ	ディスクPVDF	1.2	充填	5300
18	ディスク・サブアル	PVDF	0.22	液調	1000
19	カートリッジ	PVDF	0.22	液調(回収液)	14000
20	カートリッジ	ナイロン66	0.8	液調(送液ライン)	7900

表23 薬液のろ過以外でのMFの使用状況

1・EOGのろ過	6・スチームのろ過	11・蒸留水のろ過
2・IPAのろ過	7・チッソガスのろ過	12・精製水のろ過
3・RO水のろ過	8・バントフィルター	13・注射用水のろ過
4・UF水のろ過	9・原料水のろ過	14・復圧用チッソガスのろ過
5・エアーのろ過	10・常水のろ過	15・溶媒のろ過

その他、UF モジュールのカタログ情報、UF 膜モジュールのピンホール試験についても調査を行った。

表24には、各作業室の空気清浄度に関する管理基準とモニタリング状況の調査結果を、落下細菌、付着細菌、浮遊細菌数、浮遊微粒子数別に示している。各製造所で設定されていた清浄度基準をA・B・C・Dの(グレードは、Aが一番高く、Dが一番低い)4区分に分け示している。

A区分には、減圧打栓機ベース、充填機瓶供給ライン下、充填機カステン内、充填機カステンベース、充

填機クリーンブース、洗浄室ゴム栓取出ラミナースキット上、打栓機カステンベース、凍乾庫内、凍結乾燥庫横、粉末篩過ラミナー内、閉塞機カステン内、保管庫内、アンプル洗浄滅菌チャンパー内等が該当している。

B区分には、EOG 滅菌室、ろ過室、器具洗浄室、更衣後室、更衣副室、充填～巻締室、充填～凍乾室、充填室、着衣室、調製室、通路、凍乾仕込室、凍乾室、粉末充填室、粉末調製室、閉塞室、無菌通路、滅菌容器等保管室、滅菌アンプル取出室、クリーンエレベーター床面、クリーンエレベーター前室、パスボックス等が該当している。

C区分には、CIP 室、液調室、原末保管室、脱衣室、洗瓶室、前室、容器洗浄室、ゴム栓洗浄室等が該当している。D区分には、一次更衣室、前室等が該当している。

表24 清浄度管理基準とモニタリング頻度

グレード	規格 (落下細菌) (cfu)	作業頻度			
		1 2hr	中 度	1 D	1 M
A	0/120min 0/30min <0.5/30min <1/30min ≤5	○	○		
B	0 <0.5/30min <1.25/30min ≤2/15min ≤2/30min ≤3 ≤5 ≤10/30min ≤20		○	○	○
C	<1/30min <1.25/30min ≤5/15min ≤5/30min ≤10 ≤20		○	○	○
D	≤15/30min ≤20				○
A	≤1(fung)		○		
B	≤1(fung)		○		
C	≤5(fung)		○		

  

グレード	規格 (付着細菌) (cfu)	作業頻度			
		中 度	2 度	1 M	1 M
A	<0/10Cm <sup>2</sup> ≤0/100Cm <sup>2</sup> <0.5/10Cm <sup>2</sup> ≤1 ≤50/400Cm <sup>2</sup>	○	○		○
B	<0.5/10Cm <sup>2</sup> <1.0/10Cm <sup>2</sup> ≤1 ≤2 ≤3 <10.0/10Cm <sup>2</sup> ≤10/100Cm <sup>2</sup> ≤100/400Cm <sup>2</sup> ≤20/100Cm <sup>2</sup>		○	○	○
C	<10.0/10Cm <sup>2</sup> ≤15 ≤100/100Cm <sup>2</sup> ≤200/100Cm <sup>2</sup> ≤1000/400Cm <sup>2</sup>		○	○	○
D	≤100				○
A	≤1(fung)		○		
B	≤1(fung)		○		
C	≤5(fung)		○		

  

グレード	規格 (浮遊細菌) (cfu)	作業頻度			
		1 W	2 M	1 M	1 M
A	0 0/160L 0.25/ft <sup>3</sup> <1.0/160L <1/320L ≤2.0/160L ≤2.0/160L		○		
B	≤1/ft <sup>3</sup> <1.0/160L ≤1 ≤2.8/160L ≤3/100L <3/320L <3.2/160L ≤3.5 <6/320L ≤10			○	○
C	≤10/100L			○	
D	≤30/100L			○	

  

グレード	規格 (浮遊微粒子) (0.5μ)	作業頻度			
		中 度	1 M	1 M	2 M
A	≤100/1ft <sup>3</sup> <100/0.1ft <sup>3</sup> ≤3.5/L ≤3.5/L	○	○		
B	≤35/L *1 ≤100 ≤350/L ≤1000/1ft <sup>3</sup> ≤10,000/1ft <sup>3</sup> ≤500,000/1ft <sup>3</sup>	○	○	○	○
C	≤350/L *1 ≤1000			○	
A	0/L(5μ)				
B	≤2.5/L(5μ)				

\*1:給気口

落下細菌においては、シャーレ露出時間は、120分、30分、15分とまちまちであった。A区分での管理基準値は、ほぼ横並びの結果となっており、他の区分よりは基準値が高めに設定されていた。モニタリング頻度においては、作業中でのモニタリングを実施している製造所は少なく、月一度のモニタリングが多く行われていた。又、真菌のモニタリングを実施している事例もあった。

付着菌においては、落下細菌と比べ、顕著に区分間での基準値に差があった。この結果においてやや基準値が低めに設定されている事例があるが、これは、最終滅菌を行う溶液型の注射剤製造所での事例であった。モニタリング頻度については、落下細菌と同様、作業中でのモニタリングを実施している施設は少なく、作業の都度のモニタリングと月一度のモニタリングが多く行われていた。又、真菌のモニタリングを実施している事例もあった。

浮遊細菌においては、区分C、Dでモニタリングを行っている事例は少なかった。区分Aにおいて1立方メートル単位に換算できた事例内では、基準値が、最小値：3.1/1m<sup>3</sup>、最大値：12.5/1m<sup>3</sup>であった。

区分Bにおいて1立方メートル単位に換算できた事例内では、最小値：9.4/1m<sup>3</sup>、最大値：35.3/1m<sup>3</sup>であった。モニタリング頻度は、月1～2度行っているのが主となっていた。

浮遊微粒子においても、区分Cでモニタリングを行っている事例は少なかった。区分Aにおいては、基準値が、最小値：3,500/1m<sup>3</sup>、最大値：35,000/1m<sup>3</sup>であり、一事例のみが、WHO-GMPのガイドラインでの空気清浄度の等級Aを満たしていなかった。区分Bにおいて1立方メートル単位に換算できた事例内では、最小値：35,000/1m<sup>3</sup>、最大値：17,000,000/1m<sup>3</sup>であった。自動モニタリングを行っている施設が2施設あったが、モニタリング頻度としては、月に一度実施されている事例が一番多かった。モニター微粒子径については、0.5μ以外に5μをもモニターしている事例もあった。

以上が、バリデーション実態調査結果の極一部の紹介であり、表25には、今回のレポートでは、報告できなかった調査項目を示している。

ホ. 調査結果の評価

表25 その他の調査項目

水の製造設備機器の洗浄・滅菌管理、水の製造設備機器の点検・整備管理 作業サイクルと一日の作業工程の範囲、資材の洗浄・滅菌設備 資材の洗浄・滅菌工程管理、選別工程管理、工程検査、中間製品の保管時間 設備機器の洗浄・滅菌管理、設備機器の点検・整備管理、設備機器のメンテナンス 規格（瓶、栓、原料、中間製品、製品）、異物試験、試験器具の点検・整備管理 試験機器のメンテナンス、BEPの設置状況、作業室の温度・湿度・送風基準 環境基準（橋本、BEP）、環境基準（換気、殺菌灯、風速） 環境基準（換気回数、殺菌灯、風速）、環境基準（確認方法）、作業人員 服装基準、作業服の洗浄・滅菌、入退室基準 作業室洗浄・滅菌、原料・資材の受入基準（洗浄・消毒） MFの完全性試験実施状況、MFの制御情報、限外ろ過の管理状況 限外ろ過の制御情報、実施済のメンテナンス、実施予定のメンテナンス
--

(1) 1施設当たり最高1万件近い情報が取得できたのは、コンピューター処理の為であり、今後、益々高度化するGMP査察において必須となるであろう査察情報のDB化の足がかりを作った。

(2) 無菌製剤の製造管理・品質管理に関し新しい観点から多くの情報を得た。メンブレンフィルターの情報等は、過去の無菌製剤の調査において何等把握されていなかったが、この調査においては、製造ラインでのMFの設置状況等を把握することができた。

今後のバリデーション対応において、クリティカルな情報の把握が重要だが、この調査で得た膨大な情報は、クリティカルな情報の把握の為の基礎資料として有用な情報となるものと考えている。

ヘ. 問題点

(1) 調査施設単位での収集情報量にバラツキがあり、調査施設間でのデータ比較が十分に出来なかった。

(2) バリデーションへの概念が不十分であったために、バリデーションに関する調査においては、当初期待した通りの情報が得られなかった。

4. 今後のGMP査察への考察

イ. バリデーション査察へのアプローチ方法の確立

今まで経験したGMP査察を振り返れば、GMP指導の面では、一応の成果を得たものと考えている。

しかしながら、GMPへの取り組みの中でのバリデーションに関しては何等の概念づけが出来ないまま今日に至ってしまった。前述の無菌製剤製造所の調査においてそのことを痛感した。(表26)



表26 バリデーション査察へのアプローチ方法(案)

<b>&lt; 総合論 &gt;</b>	
A・バリデーションプログラム。	B・バリデーション組織
C・プロセスバリデーションサイクル	
D・プロセスバリデーションの前提	
D- (1) 製品品質の目標水準	
D- (2) プロセスの目標水準	
D- (3) プロセスごとに要求される品質水準	
<b>&lt; 各論 &gt;</b>	
E・予測的プロセスバリデーション	
F・回顧的プロセスバリデーション	
G・同時的プロセスバリデーション	
H・再バリデーション	
I・試験分析方法のバリデーション	J・教育訓練

#### ロ. 統計処理技術の取得 (コンピューター活用)

今後、バリデーションに対応していく為には、取得した査察情報の統計的考察を行う必要がある。

今日までに行ってきたGMP査察において、統計的考察を行っていなかったこともあり、今後如何に統計的考察をGMP査察に取り入れていくかが大きな課題となっている。

我々GMPに携わる人間にとって、とかくバリデーションがなじみにくいという感じを持つことも統計処理に馴染みにくいということが一因となっているものと思われる。

統計処理において一番問題となるのは、計算処理であり、このことが統計処理が現実的なものとならない大きな原因となっている。ところが、近年種々のパソコンソフト (例: LOTUS123) において優れた統計関数が用意されており、これらを利用することで、統計

処理が現実なものとなった。

そこで、今後、パソコン活用し、統計処理の基礎への理解度を深め、GMP査察における統計的考察の手法の確立につなげていきたいものと考えている。

#### ハ. バリデーション定着化の為のGMP指導

先程から、我々サイドでのコンピューター活用の必要性を強調してきたが、対業者へのGMP指導、特に中以下の業者へのGMP指導においては、GMPの効率運用化を図らないとバリデーションの定着化は困難と思われる。GMP運用の効率化の為には、コンピューターでの対応も一つの方法であり、今後は積極的なGMP指導ということで、GMP効率化につながる情報を提供していきたい。

#### ニ. 承認申請時の添付資料へのGMP対応の可能性

医薬品の承認申請に際し、規格試験法に関する実測値データ、製品安定性試験に関する資料が添付されている。

製品安定性については、承認許可後、製品での安定性を時系列的に把握することは、バリデーションデータとしても有益なものである。

今後、製品での安定性が如何にホローされているか、その実態を把握し、試作品でのデータとの相関性を確認することで、将来、係る添付資料についてのGMP対応の可能性を考えてみたい。

又、規格試験法に関する実測値データについても、アッセイバリデーションが確立できれば、GMP対応となる可能性は十分に考えられる。

いずれにしても、今後のバリデーションの定着化の為にも、バリデーションが、承認申請の効率化と連動する必要があるものと思う。