



医薬品工場の環境衛生を目的とした自主的な管理基準

大阪府立公衆衛生研究所 横山 浩

1. はじめに

近年、国際調和と規制緩和の世界的な流れのなかで、わが国でも医薬品を製造する際、平成7年3月に国から出された医薬品のバリデーション基準に基づいて、平成8年4月からバリデーションの実施が義務づけられている。医薬品製造現場では、高度化されたGMPに対応しながら、目的とする製品の品質特性に応じて、バリデーション項目を適切に選定、実施して、重要工程を重点的に管理しながら、医薬品の有効性、安全性の確保を図っていく努力がなされている。

高品質の医薬品を製造するためには、重要工程や製剤機器類の管理だけでなく、その製造を行っている現場(その周辺環境を含む)の衛生管理を含む環境管理全般の取り組みと、その徹底が必要であり、さらに環境清浄度の等級(グレード)に応じた微生物管理が不可欠であるという考え方が浸透し、定着化しつつある。

そこで、本号では第13改正日本薬局方第2追補に参考情報として新しく収載が予定されている「無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法」(案)の内容や、既に大阪府から出されているGMPマニュアルの内容などを参考にしながら、バリデーション実施医薬品製造現場における環境衛生管理の内容や環境管理基準のあり方などについて以下に述べる。

2. 製造現場における環境衛生管理

医薬品は、その使用目的から有効性、安全性が強く求められる製品であり、かつその品質は物理的、理化学的だけでなく、微生物学的にも優れたものであることが望まれる。

医薬品はGMPに基づいて、高い品質保証体制の下で現在製造されているとは言っているものの、その品質は製造現場における種々の環境因子による影響を受けやすい。

したがって、製品の品質(とくに安全性)に悪影響を及ぼす環境因子を排除していくために、製造環境の構造、設備において環境衛生管理画から、多くの配慮が必要となる。

医薬品製造施設は、単に建築法や消防法などの数多くの法規制をクリアしておけばいいのではなく、GMP上から、原料の搬入から最終製品の包装、出荷に至るまで、全工程において異物の混入、塵埃、微生物による汚染や、他の医薬品製剤からのクロスコンタミネーション(交叉汚染)を防止できる構造、設備であることが求められている。

実際に医薬品製造環境では、製品中に【図1】に示す種々の異物による汚染(あるいは混入)が生じたり、光や熱などの物理的要因が原因となって、品質面で悪影響を及ぼす事例が認められることがある。

したがって、医薬品製造現場では、環境の清浄化に必要な基本的な衛生化対策(手法)【表1参照】を清浄度管理の目標に合わせて順次、導入し、最終的には微生物管理段階までクリアして、製造環境全体のクリーン化が確保されているなかで、製品の高品質化を図っていく努力をしているようである。

3. バリデーションからみた環境衛生管理

国が定めた医薬品のバリデーション基準では、バリデーションの実施対象として製造工程の他に、製造用水供給システムや空調処理システムなどの製造を支援するシステムと洗浄等の作業

を挙げている。

また、医薬品製造現場の環境管理に関しては、上記局方第2追補に収載される予定になっている「無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法」で、無菌性医薬品の製造における各作業別に要求されている空気清浄度【表2参照】や、無菌管理を行う環境とその周辺で実施される環境微生物のモニタリングの参考頻度【表3参照】及び環境微生物のグレード毎における評価基準【表4参照】が示されている。

したがって、実際の医薬品製造現場でも、無菌性医薬品の製造に限らず、非無菌性医薬品の製造に当たっても、重要工程の空気管理や洗浄作業管理を重視しながら、環境衛生管理に取り組む傾向が顕著に認められる。

具体的には、上記【表2～表4】に示された清浄度基準や環境微生物のモニタリング頻度や評価基準などを参考にしながら、製造を支援するシステムとしてバリデーションの対象になってくる環境微生物管理、微粒子管理、差圧管理、温・湿度管理、換気回数、風量制御、エアシャワー管理やフィルター管理などを含めた空気管理基準及び洗浄作業に必要な管理基準などを自主設定して、その目的達成に必要な作業に関する標準的な作業手順書(SOPなど)や作業計画書等を作成している。

そして、その試験検査、点検・確認方法を記したマニュアルや点検・確認あるいはデータを記入、記録するシート類を用意して、日常的、定期的、かつ計画的にチェックして、その記録を文書化し、保存しているようである。

当然のことながら、上記環境管理基準値から逸脱した場合における対応措置も用意されており、アラート、アクションレベルを前以て設定して、これらの基準(警報基準値、処置基準値)を外れた時の作業手順に関するSOPも作られていることは言うまでもない。

また、製造環境はゾーニング(製造管理区域の区分け)の下で消毒薬や洗浄剤を用いる環境殺菌や洗浄除菌などの作業が容易に出来得る建物構造、機械設備・配管等のレイアウトや内装、水捌けなどの衛生化仕様によるハード面の整備が図られ、作業体制の組織化、責任分担を明確にして、作業管理の効率的な運用を行っているところが多く認められる。

そして、ゾーニングによる製造作業区域毎に上記設定された物理的、化学的、生物的な清浄度、基準に合わせて、【表5】に例示するような清浄度管理を自主的、計画的に行って、製品の品質確保に万全を期しているようである。

その際、製品の品質確保に影響を及ぼす可能性がある【図1】に示す種々の環境因子の調査、測定に当たっては、環境調査やバイオバーデン測定に使用する試験検査機器や計測機器類が設定された管理基準値の範囲内で正常に機能(稼働)していることを日常的な保守点検も含めて、定期的なキャリブレーション(校正)を必ず実施して確認しておくことが不可欠となっている。これに加えて、環境調査やバイオバーデン測定の成績が正確かつ妥当な結果で得られるように、試験検査法の精度管理(自主的に行う内部精度管理と第三者が行う外部精度管理)も日常的、定期的、計画的に実施して、試験検査の信頼性を高めておく必要があり、その業務管理要領や組織運営規定、内部精度管理実施要領及び作業手順書(SOP)等が用意、整備されていることは言うまでもない。

また、環境の衛生化に用いられる洗浄作業のバリデーションに関しても、洗浄作業が使用現場で適正に行われるように、使用対象(機械設備や特定の場所など)毎に用いる洗浄方法や洗浄効果の判定基準(試験法を含む)などの必要性、妥当性や適格性を科学的に検証し、標準化して、洗浄作業の内容や手順等が効率的、かつ経済的に確率されていることが望まれる。

そして、実生産の場で実施されている洗浄作業が目的にそって適正に行われて、目標通りの成果(効果)を挙げていることを立証する記録、資料等を作成、保管して、後で製品や環境の品質保証面で洗浄作業が問題になった時に、これらの文書類が役立つようにしなければならない。

これは製造環境の微生物学的な衛生管理(滅菌作業や殺菌消毒作業など)を実施する場合においても全く同様なことが言える。

4. おわりに

以上、製品の品質確保を主な目的として、バリデーション実施医薬品製造環境で行われている環境衛生管理の現状を紹介しながら、環境衛生管理で実施されるバリデーションや環境管理基準のあり方などについて、筆者の私見を交えながら簡単に述べた。

ここ数年来、国際調和の形で製品安全対策の取り組みが一段と厳しく求められるなかで、国際的視野に立って、医薬品の品質保証や医薬品に対する信頼性のあり方を考えた時、製品の品質は、先にも記したように物理的、理化学的だけでなく、微生物学的にも優れたものが要求されている。

医薬品製造現場においても、環境中の微生物等異物や熱、光線等の物理的要因によって、製品の品質が悪影響を受けないように、今以上に高い品質確保がされた医薬品を恒常的に製造していくことが望まれている。それだけに、製造作業環境における環境管理、衛生管理の取り組み(とくに微生物検査を含む微生物管理など)は、今後もっと必要かつ重要になっていくものと思われる。

参考文献

- 1) 日本薬局方フォーラム, 6, N02, 16~20(1997)
- 2) 大阪府GMPマニュアル検討委員会作成「大阪府GMPマニュアル」(1995年10月)
- 3) 佐々木次雄:ISOに準拠したバイオバーデン試験法及び環境微生物試験法、日本規格協会(1996)

図1 製造環境に入ってくる異物、品質に悪影響を及ぼす環境因子(主な例)

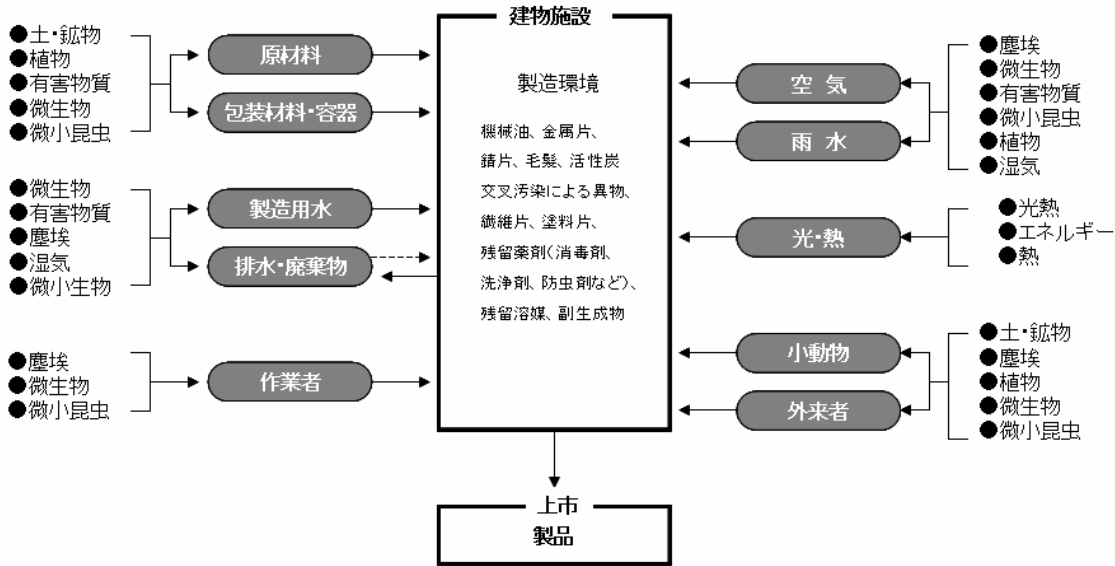


表1 製造環境の衛生化(洗浄化)に必要な基本的衛生対策(手法)

対象	衛生管理段階 ^{*1}	衛生管理(またはサニテーション)内容例	
施設外環境	1	清掃、グリーンキーピング	
	2	衛生動物防除	
	3	排水(汚水)管理、廃棄物管理	
	4	殺菌(消毒)	
施設内	環境 ^{*2} (物品を含む)	1	整理・整頓、補修、美化、採光(照明)、換気(風量)
		2	防鼠・防虫、防臭(消臭)、防湿(防露)、温・湿度、空調 ^{*3}
		3	a 清掃、清拭 ^{*4} 、洗浄 ^{*4} b ^{*5} 清拭 ^{*6} 、洗浄 ^{*6}
	4 ^{*5}	殺菌(消毒)、防菌、防黴施工、防塵	
	5 ^{*5}	殺菌(滅菌)、除菌、無菌、無塵、空調 ^{*7}	
	人	1 ^{*5}	衛生教育 ^{*8}
2 ^{*5}		衛生慣行 ^{*9} 、行動(動線)管理、作業管理	
3 ^{*5}		健康管理	

*1: 数字がおおくなるにしたがって、微生物汚染制御を目的とした衛生管理レベルは高くなる。*2: 衛生管理が容易に行える必要なサニタリーデザインやサニタリー構造の採用、導入を含む。*3: 除菌機能や室圧(差圧)制御機能を有しない。*4: 消毒剤や洗浄除菌などの化学薬剤を使用しない。*5: 微生物制御の段階になり、微生物検査を行って衛生対策の効果を確認する必要がある。*6: 熱水(約80℃以上)あるいは消毒剤、洗浄除菌剤などの化学薬剤を使用する。*7: 除菌機能や室圧(差圧)制御機能を有する。*8: GMP教育や訓練を含む。*9: 手指消毒及び服装管理などが中心になる。

表2 無菌性医薬品製造のための空気の清浄度

空気の清浄度レベル		最大許容微粒子数/m ³	
グレード ^{*1}	SI ^{*2}	非作業時	作業時
		0.5 μm	0.5 μm
A(層流作業区域)	M3.5	3,500	3,500
B(非層流作業区域)	M3.5	3,500	350,000
C	M5.5	350,000	3,500,000
D	M6.5	3,500,000	- ^{*3}

*1: WHO-GMP(1992年)
*2: 米国立規格209E(1992年)例えば、清浄度レベルM3.5は、次の式で計算される。粒子数/m³=10⁶(0.5/d)^{2.5}、ここでMはSI単位のクラス名称をいい、dは粒径(μm)をさす。
*3: 作業形態により、この区域の許容粒子数は異なる。

表3 微生物のモニタリングの参考頻度

製造区域		モニタリングの参考頻度
無菌操作法により製造される無菌性医薬品	重要区域(グレードA)	作業シフト毎
	重要区域に隣接する清浄区域(グレードB、C)	作業シフト毎
	他の清浄区域(グレードD)	週1回
最終滅菌法で製造される無菌性医薬品	製品と環境空気が直接接触する区域	週1回
	製品と環境空気が直接接触しない区域	2週に1回

表4 環境微生物の評価基準*1

グレード	空中微生物 (CFU/m ³)	最小空気 サンプリング量 (m ³)	表面付着微生物 (CFU/24~30cm ²)*2	
			機械、設備	作業員手袋
A	<1	0.5	<1	<1
B	10	0.5	5	5
C	100	0.2	25	—
D	200	0.2	50	—

*1:各条件における平均許容上限値を示す。

*2:コンタクトプレート(直径5.4~6.2cm)当たりに現れる生菌数を示す。拭き取り法を用いる場合には、25cm²当たりの表面積の換算値とする。

表5 環境佐合環境の清浄化(クリーン化)を目的とした環境管理*1(例)

管理項目	管理基準(値)	測定頻度	実測値(○年○月○日調査) n平均値 最小値 最大値	備考(測定法、測定機器等)
浮遊微生物	○○個以下/m ³	1回/週または作業シフト毎		スリットサンプリャー法、RCSサンプリャー法、メンブランフィルター法
付着微生物	○○個以下/25cm ²	1回/週または作業シフト毎		拭き取り法(スワブ法) スタンブ法(コンタクトプレート法など)
浮遊微粒子(>0.5μm)	○○個以下/49 ⁴ アラートレベル○○、アクションレベル○○	1回/日 1回/週		光学式(光散乱式)、粒子計数器、凝縮核粒子計数器、光学顕微鏡
付着物質または汚れ**	○○○ppm以下、○○○μg以下/10cm ² 、 投与量の1/1000以下、目視で残留物なし(---***)	1回/週または作業シフト毎		拭き取り法(スワブ法)、リンス法(洗浄抽出法)、HPLC法、目視法、吸光度法等機器分析法、呈色反応法、その他の物理的方法*4
温度	○○±○℃	1回/週		温度記録計
湿度	○○±○%(RH)	1回/週		湿度記録計
差圧	○○(開)~○○(閉)mmH ₂ O(Aq)	1回/週		圧力(微差圧)記録計
風速 換気回数	○○±○○m/sec ○○~○○回/時	1回/週 2回/年		風速計
照度	○○○~○○○Lux	1回/週		照度計
UVランプ	最高○○○時間*5	4回/年		UV強度計
その他()				

*1:清浄度区分(グレード、クラス別など)に応じて管理項目、管理基準(値)を設定する。

*2:壁面、床面、器物等の表面に付着している物質(エンドトキシン、交叉汚染物質、洗浄剤等の有機物、無機物など)

*3:肉眼で定性的に判断するケースが多いが、特異性と感度(検出限界)を前以て調べておく必要がある。

*4:光学的方法(赤外分光、紫外分光、蛍光等)やX線マイクロアナライザーなどが利用されている。

*5:原則として、定格出力の70%まで低下する時間/有効紫外線出力時間(定格寿命時間)で設定する。