PIC/S (EU) GMP Annex 1 Draftの環境管理の重要規定

技術資料：CCSA07O1806NK02

定期的な適格性評価
EU-GMP Annex-1 Draft：
5.28～5.30 項参照

(5.28) 作業中のプロセスでの環境モニタリングとは、明確に概念区別すること。
(5.29) 定期的に、及びQRMの原則に基づいて装置、設備、または工程の変更の後に、再評価を行うこと。

(5.29) 適格性再評価の間隔は、グレードA/Bでは最大で6か月間。

(5.30) 温度や相対湿度などの他の特性については、製品と実施する作業の特性に依存する。これらのパラメータは規定された清浄度を阻害しないこと。

気中微粒子

(9.12) 気中微粒子モニタリングシステムは、潜在的な汚染リスクを評価し、適格性評価された状態での無菌作業の環境を維持するためのデータを得られるように確立すること。
(9.13) 各グレードの気中微粒子濃度は表5に従う。
(9.14～16) Grade Aの気中微粒子は 28.3L/min 以上で、採取し、警報基準を上回れば、アラームを発報すること。Grade Bは、Grade Aと同様なシステム。

(9.17) Grade C/Dは、トレンド把握に十分なデータとする。

(9.18～20) 有害物および粉体の粒子モニタリングは、その作業前後でよい。

(9.21) 自動化システムで採取すべきサンプル量はクリーンルーム及びクリーンエアー装置の正規の適格性評価と同じサンプル量とする必要はない。

(9.22) 日常モニタリングでは、5μmの粒子を測定する。

(9.23) 粒子データは、そのトレンドを確認、解釈する。

(9.24) モニタリング条件および限度値はリスクアセスにより各製造区域について規定する。

日常的モニタリング
EU-GMP Annex-1 Draft：
9.1～9.3 : General
9.4～9.11 : Environmental monitoring
9.12～9.24 : Non-viable monitoring
9.25～9.33 : Viable monitoring
の各項参照

(9.34) APS中の汚染が特定出来るように、サンプリング箇所の追加を行う。
(9.35) 脱酸素下で行われる無菌プロセスは、嫌気培地でのAPSも必要である。 → 環境も嫌気性菌の試験が必要。
(9.36) ヒトの介在のシミュレートが必要。 → 付着菌は問題があっても浮遊菌の測定は必要と思われる。
(9.37) ヒトの介在時の汚染リスクはアセスメントを行い、承認すること。
(9.38) ワースト条件時の選定因子のJustificationが必要である。APS時間は、工程での最大保持時間以上とする。
(9.38) APS時間は、工程での最大保持時間以上とする。

(9.38) プロセスでの残留する物質が、微生物検出に悪影響を与えないとの立証が必要。
(9.43) Grade A/Bで菌を認めた場合のCAPAの実施。
→CAPAが出来るようなモニタリングの実施が必要である。
(9.48) 作業者の適格性評価が不適合の場合の入室制限。
→ 再評価の手順が必要となる。

無菌操作プロセスシミュレーション時の環境モニタリング（＝定期的ベリフィケーション）
EU-GMP Annex-1 Draft：
9.34～9.49 参照

微生物

(9.25) 無菌操作域では、各種の微生物モニタリングを頻繁に行うこと。

(9.26)「重大な人の介在を行った後」、と「グレードA/Bのプロセスを行っている

(9.27) グレードA/Bの区域での連続的（continuous）モニタリングは、重要なプロセスの全期間（full duration）するように取り組むこと。そのモニタリングは、全ての人の介在、一過性事象および全てのシステムの悪化を捕捉できて、かつモニタリング作業による人の介在が原因する如何なる

(9.28) 迅速微生物モニタリング方法は、バリデーションを実施後に適用が可能である。サンプリング方法は製造作業に汚染リスクをもたらさないこと。

(9.29) 微生物モニタリングは製造作業に汚染のリスクをもたらしてはならない。

(9.30) 追加的な微生物モニタリングは製造作業後に行う 。

(9.31) 微生物汚染のアクション限度値は表6による。

(9.32) モニタリング手順は、傾向管理の手法を明確に規定すること。
（事例項目は記載を省略）

(9.33) Grade A/Bの検出菌の種レベルまでの同定。

環境モニタリングの一般的事項

(9.3) 環境モニタリングは、バッチ出荷、プロセスレビュー、定期的アセスメントが必要。

(9.3) モニタリングの位置、頻度、サンプル量及び採取時間の長さは、リスクアセスメントと、適格性評価で得られた結果に基づいて決定。

(9.3) “In operation”での測定の実施。

環境モニタリング（共通事項）

(9.4) 気流可視化調査のような他の側面も含めること。

(9.4) リスクアセスによる再評価は、当該製造所のトレンド分析と汚染管理戦略の全体的状況と照らし合わせて、考慮する。

(9.4) リスクアセスメントは、環境モニタリング・プログラムの有効性を 確認するため、規定された間隔で、そのリスクアセスメントを 定期的に再評価すること。

(9.4) 気流可視化調査のような他の側面も、リスクアセスの評価に含めること。

(9.5) “In operation”での作業者とプロセスの評価。

(9.6) 製造作業中以外（例えば作業前の消毒）でのモニタリングも行うこと。

(9.4) モニタリング位置や頻度、培養条件などを確立するに、プロセスインプット、施設、装置、個々のプロセス、関連操作の詳細な知見、及び検出される典型的な微生物菌叢の知識に基づいて、適切なリスクアセスメントを行うこと。

(9.5) 位置、頻度、サンプル量、時間的長さは、リスクアセスと適格性評価の結果に基づいて定める。

(9.8, 9.9) アラート限度値は定期的見直しが必要である。

(9.11) 器物表面の微生物汚染調査要求。

(9.11) 重要作業後のヒトと器物表面の菌数調査要求。

Invention & Innovation NITTA

本書は"PIC/S (EU) GMP Annex 1"の改定Draftである"Manufacture of Sterile Medicinal Products"を
ニッタ株式会社が技術情報提供のため解説し作成したもので、訳文は原文を解釈するための参考です。判断と行動は原文により実施してください。