

PIC/S (EU) GMP Annex 1 Draft に規定されるクリーンルームの環境管理戦略

技術資料 : CCSA0701806NK01

	Qualification/ Monitoring Stages (Classification + viable counts) 各Stageの報告書承認後Stageに進む	Note (“Initial Validation相当時”とは、最初の施設建設時の 初期評価、および変更管理で初期評価同等の対応を 行うことを含む)	測定箇所の設定に関わる考え方	清浄度規格		測定条件												気流 *7 パターン (スモーク テスト) 風速				
						微粒子 [5.25項 Table 1]				浮遊菌				付着菌 (コンタクトプレート)		付着菌 (手袋)				落下菌 *6		
						最大許容粒子数 [個/m ³]	ISO Classification in ope./at rest For classification: ≥ 0.5 µm	最小 サンプリング容量 [L/回]*2	許容基準 [CFU/m ³]	サンプリング容量 [L/1回]*3	許容基準 [CFU/面積]	使用平板直径 [mm]	許容基準 [CFU/5指]	サンプリング 面積 [指]	許容基準 [CFU/プレート]	サンプリング時間 [hr/プレート]						
Initial Qualification [5.23~5.28, 5.30]	IQ-1 (設備未設置) 据付時適格性評価	Initial Validation相当時のみ as-built (設備設置前) Grade A/Bは除染前状態 部屋の仕様の確認 HVACは稼働状態	ISO 14644-1 :2015 のA.4.1のグリッド配置による [5.24~5.26]	as built (建設時)	A	3,520		ISO Class 5	5.68										▲	▲		
					B	3,520		ISO Class 5	5.68											▲	▲	
					C	352,000		ISO Class 7	0.06												▲	▲
					D	3,520,000		ISO Class 8	0.01												▲	▲
	IQ-2 (CR稼働、生産設備設置/非稼働) 据付時適格性評価	Initial Validation相当時のみ as-built (設備設置後) Grade A/Bは除染前状態 HVACおよび設備は運転状態 装置の仕様の確認	ISO 14644-1 :2015 のA.4.1のグリッド配置による クリーンエア機器の内外を含む [5.24~5.26]	as built (建設時)	A																	
					B																	
					C																	
					D																	
	OQ (CR稼働、生産設備稼働/非稼働)*1 運転時適格性評価	Initial Validation相当時のみ Grade A/Bは除染前状態 製造/模倣の作業はしていない Classificationは、粒径0.5µmによる OQでの微粒子の測定箇所が増えるのは、リスク評価でのPQ段階での測定点の削減を行うためである。	ISO 14644-1 :2015 のA.4.1の“規定数” + α “規定数”は、リスクに応じて確率をもって配分する。 αは汚染リスクの高い箇所への測定箇所追加 [5.24 ~ 5.28]	at rest*1 (非作業時) (作業者不在)	A	3,520		ISO Class 5	5.68	● : 1 *5	● : > 250 *5	▲ : 1	55				▲ : 1	4	★	★		
					B	3,520		ISO Class 5	5.68	● : 10 *5	● : > 250 *5	▲ : 5	55				▲ : 5	4	▲	▲		
					C	352,000		ISO Class 7	0.06													
					D	3,520,000		ISO Class 8	0.01													
PQ 稼働性能適格性評価 (模擬生産x3回) (Initial Validationとはほぼ同様の意味を持つ。PQは、APSの一部として行うことが可能である)	Grade A/B : Clean-Up & Decontamination (清浄化後の除染)				*8												*8					
	PQの微生物測定データは、その後のroutine monitoring、APSでの測定箇所を決定する基礎データとなる 粒子数-浮遊微生物数の相関/回帰の関係を把握する	OQと同一箇所を測定する。 [5.25~5.29] この確認を、APSの一部として行うことが可能である [5.26 d)]	in operation (作業時)	A	3,520		ISO Class 5	5.68	1	1000	1	55				1	4	★	★			
				B	352,000		ISO Class 7	0.06	10	1000	5	55				5	4	▲	▲			
				C	3,520,000		ISO Class 8	0.01	100	200	25	55				50	4					
D				Not defined*4		Not defined*4	Not defined	200	100	50	55				100	4						
PQ段階のQualification報告書作成				当施設での、今後の環境リスクの根拠資料となる。 粒子-微生物-風速-気流パターンを関連付け出来るデータが必要である Routine Monitoring 箇所については、6ヶ月毎 (Grade A/B) 及び12ヶ月毎 (Grade C/D) の定期的なRe-classificationが必要となる Re-classificationでの測定箇所は、IQ-2(At Rest)の測定場所が最小要求となる。				当施設での、今後の環境リスクの根拠資料となる。 粒子-微生物-風速-気流パターンを関連付け出来るデータが必要である 微生物関係のRequalification及び In OpのClassificationは、routine monitoring, Simulated Operation[9.19], APS を通じて省略が可能である[5.26 d)]。 この点に関して、どの様な方法と箇所で行うかを報告書に記載する必要がある。 Routine Monitoring の時の測定箇所と、APS中のMonitoring 箇所の2つのパターンを設定することが必要である。														
Environmental monitoring [9.4 ~ 9.49]	Routine Monitoring (Non-viable and Viable) including Aseptic Process Simulation (APS)	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とるように取り組むこと。そのモニタリングは、全ての人の介入、一過性事象および全てのシステムのエラーを捕捉でき、かつモニタリング作業による人の介入が原因する如何なるリスクも避けられるような方法であること [9.27] 「重大な人の介入を行った後」、どのグレードA/Bのプロセスを行っている区域からの退室時ヒトの微生物モニタリング要求 [9.26]	at rest (非作業時)	A	3,520	20																
				B	3,520	29																
				C	352,000	2,900																
				D	3,520,000	29,000																
			in operation (作業時)	A	3,520	20	ISO Class 5	Continuous	1	1000	1	55										
				B	352,000	2,900	ISO Class 7	0.06	10	1,000	5	55										
				C	3,520,000	29,000	ISO Class 8	0.01	100	200	25	55										
				D	Set a limit based on the risk assessment				200	100	50	55										
Re-qualification [5.29]	Re-qualification (Re-classification + Re-viable qualification) 据付時適格性評価	実施頻度は、Grade A/Bは6ヶ月を超えないこと、Grade C/Dは12ヶ月を超えないこと	測定箇所はInitial Qualification のOQと同一とするか、Initial validationの報告書中で予め決定する	at rest (非作業時)	A	3,520		ISO Class 5	5.68													
					B	3,520		ISO Class 5	5.68													
					C	352,000		ISO Class 7	0.06													
					D	3,520,000		ISO Class 8	0.01													
	in operation (作業時)	A	3,520		ISO Class 5	5.68	1	1000	1	55								★	★			
		B	352,000		ISO Class 7	0.06	10	1000	5	55								▲	▲			
		C	3,520,000		ISO Class 8	0.01	100	200	25	55												
		D	Not defined*4		Not defined*4	Not defined	200	100	50	55												

記号の説明
 ▲ : リスクアセス時の参考データの収集のため実施である
 実施するか否かは、ケースバイケースで決定する
 ● : 太字表記の部分は、実施が強く推奨される
 ★ : ISO 14644-1 : 2015 / Annex 1 Draft の要求事項

*1 : ISO 14644-1:2015 Part 1の3.3.3項のat-restの定義は以下である。

as-built : condition where the cleanroom or clean zone is complete with all services connected and functioning but with no equipment, furniture, materials or personnel present

at rest : operational agreed condition where the cleanroom or clean zone is functioning in the specified manner, with equipment operating and with the specified number of personnel present.

一方で、PIC/S GMP Annex 1 Draft (2017)のat-restの定義 (5.26項 b)) は、次の通りであり、内容に相違がある。

The definition of “at rest” is the room complete with all HVAC systems, utilities functioning and with manufacturing equipment installed as specified but without personnel in the facility and the manufacturing equipment is static.

*2 : ISO 14644-1:2015 Part 1のA.4.4項の計算式によった。

*3 : 菌数値が十分大きな場合は、ISO 14644-1:2015 Part 1のA.4.4項の計算式によった。ただし、計算式による空気量が1000Lを超える場合は、規格の単位である1000L (= 1 m³) をサンプリング量とした。

*4 : PIC/S GMP Annex 1 Draft (2017)の5.25項 Table 1 のコメントは、次の通りである。 : (a) For grade D, no “in operation” limits are defined; the company should establish in operation limits based on a risk assessment and on historical data, where applicable.

*5 : 除染前の状態であり、in-ope で、浮遊微生物が管理限度内に入るかの事前のリスクアセスの測定である。1 箇所当たりの吸引量が少ないのは、作業負荷を減少させるためである。

*6 : 落下菌平板を4時間曝露であると、乾燥による性能劣化が生じる可能性があるため、平板 1 枚当たりの曝露時間は、4時間以下で良いとしている。

*7 : Grade A では必須の要求である。Annex 1 では、一部の箇所にGrade Bでの測定の推奨が見られる。(5.12) 気流方向と風速の両方の測定を要求していることは、平面的な汚染の拡散だけではなく、三次元方向の汚染リスクの考慮を必要としている。

*8 : 赤枠内のRe-qualificationのIn-opeでのClassificationや微生物モニタリングに関しては、routine monitoring, Simulated Operation[9.19]APSと兼ねることが可能である[5.26 d)]。

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。

