PIC/S (EU) GMP Annex 1 改定ドラフト(2020)に規定されるクリーンルームの環境管理戦略

2020年7月 作成

技術資料：CCSA07O2007NK02

	Qualification/ Monitoring Stages (Classification + viable counts) 各Stageの報告書承認後次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 Occupancy states*1	Grade	測定条件 非生菌微粒子【Classification ：(4.29) Table 1】【環境モニタリング：(9.15) Table 6】 最大許容粒子数 [個/m³] ≧0.5μm	≧5.0μm	ISO Classification in ope./at rest For classification: ≧ 0.5 μm	最小サンプリング容量 [L/回]*2	生菌粒子 【Classification：(4.32) Table 7】【環境モニタリング：(9.30) Table 2】 浮遊菌 許容基準 [CFU/m³]	サンプリング容量 [L/1回]*3	付着菌（コンタクトプレート） 許容基準 [CFU/面積]	使用平板直径 [mm]	付着菌（手袋） 許容基準 [CFU/5指]	サンプリング面積 [指]	落下菌*6 許容基準 [CFU/プレート]	サンプリング時間 [hr/プレート]	気流*7 パターン (スモークテスト)	風 速
Annex 1 の 2 nd Draftに記載なし	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：空のCRの気流状態確認) ・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	as built (建設時) Empty Rooms	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：設備は停止状態) ・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 ・クリーンエアー機器の内外を含む	as built (建設時) After Installed Equip.	A													▲	▲
					B													▲	▲
					C														
					D														
Initial Qualification 【4.23 ～ 4.33, 4.35 】+(PIC/S GMP Annex 15)	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／模擬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、リスクに応じて疎密をもって配分する。** **・αは汚染リスクの高い箇所への測定箇所追加** **・ Item 4.25 - 4.33**	at rest*1 (非作業時) (作業者不在)	A	3,520	Not apprecable	ISO Class 5	5.68	●： 1 *5	●：＞250 *5	▲： 1	55			▲： 1	4	★	★
					B	3,520	Not apprecable	ISO Class 5	5.68	●： 10 *5	●：＞250 *5	▲： 5	55			▲： 5	4	▲	▲
					C	352,000	2,900	ISO Class 7	0.06										
					D	3,520,000	29,000	ISO Class 8	0.01										
	PQ 稼働性能適格性評価 (模擬生産：少なくとも成功裏に連続3回(ルーチンの製造条件で少なくとも連続3回の製造) ：Annex 15, Item 5.20)	**Grade A/B ： Clean-Up & Decontamination （清浄化後の除染）の実施**																	
		・PQの微生物測定のデータは、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。** **・この確認を、APSの一部として行うことが可能である**	in operation (作業時)	A	3,520	Not apprecable	ISO Class 5	5.68	No Growth	1000	No Growth	55			No Growth	4	★	★
					B	352,000	2,900	ISO Class 7	0.06	10	1000	5	55			5	4	▲	▲
					C	3,520,000	29,000	ISO Class 8	0.01	100	200	25	55			50	4		
					D	Not defined*4	Not defined*4	Not defined*4	Not defined	200	100	50	55			100	4		
		PQ段階のQualification報告書の作成と承認 適格性評価中に得られた「生菌粒子数・非生菌粒子数」、「温湿度」、「風速」、「気流可視化」及び「リスクアセスメント」の測定結果により、環境に関わるInitialの汚染管理戦略（CCS）を制定する。 このCCSは、環境データのトレンドを把握可能とする。：管理の視点は Item 9.4, 9.8 - 9.12 による。			・当該施設での、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ケ月毎（Grade A/B）及び12ケ月毎（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。					・当該施設での、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 【9.1 ～9.13 】	**Routine Monitoring (Non-viable and Viable)**	**・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】** **・「重大な人の介在を行った後」、と「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】**	**・グレードAゾーンのモニタリングでは、重要な操作中の無菌性の保持を実証すること。** **・モニタリングは、無菌機器の表面、容器、栓、および製品に対して、最大の汚染リスクが生じる位置で実施すること。** **・モニタリング位置の選定、およびサンプリング装置の向きと配置は、その論理的妥当性を示し、クリティカルゾーンから信頼できるデータを得られる、適切なものとすること。【9.6】**	at rest (非作業時)	A	3,520	29												
					B	3,520	29												
					C	352,000	2,900												
					D	3,520,000	29,000												
				in operation (作業時)	A	3,520	29	ISO Class 5	Continuous	No Growth	1000	No Growth	55	No Growth	5	No Growth	4		
					B	352,000	2,900	ISO Class 7	0.06	10	1,000	5	55	5	5	5	4		
					C	3,520,000	29,000	ISO Class 8	0.01	100	200	25	55			50	4		
					D	Set a limit based on the risk assessment				200	100	50	55			100	4		
Re-qualification 【4.34】	Re-qualification (Re-classification＋Re-viable qualification) 再適格性評価 パターン１：定期的実施 パターン２：ハードソフトの変更時 パターン３：上記１と２の同時実施	**・実施頻度は、Grade A/Bは6ケ月を超えないこと、Grade C/Dは12ケ月を超えないこと【4.34】**	**クリーンルームの再適格性評価の最小限のテスト要件は【4.34】の表３に定められている。この表で示す各モニタリング箇所での該当する各試験項目を、実施する必要がある。なお、CCSに従って各クリーンルームの状況を見直す必要があると思われる。**	at rest (非作業時)	A	3,520	29	ISO Class 5	5.68										
					B	3,520	29	ISO Class 5	5.68										
					C	352,000	2,900	ISO Class 7	0.06										
					D	3,520,000	29,000	ISO Class 8	0.01										
		【Item 4.34】 変更の重要度は変更管理プロセスにより決定すること。例えば、 ① クリーンルームの運転用途、またはHVACシステムの運転設定パラメータの変更 ② 設備の運転に影響を及ぼす気流の妨害 ③ 設備の運転に影響を及ぼす特別なメンテナンス（例えば、ファイナルフィルタの交換） 温度や相対湿度などの他の特性については、製品/プロセス要件に適合する範囲で制御し、規定の清浄度基準（例えば、グレードAまたはB）の維持をサポートすること。		in operation (作業時)	A	3,520	29	ISO Class 5	5.68	No Growth	1000	No Growth	55			No Growth	4	★	★
					B	352,000	2,900	ISO Class 7	0.06	10	1000	5	55			5	4	▲	▲
					C	3,520,000	29,000	ISO Class 8	0.01	100	200	25	55			50	4		
					D	Not defined*4	Not defined*4	Not defined*4	Not defined	200	100	50	55			100	4		

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の 2nd Draft の要求事項

routine monitoring においては、at rest 時のモニタリングは要求されない。ただし、in-ope状態が終了したのち、“clean up”期間後に、気中微粒子に関してのat-rest の基準に到達していることが要求される。【**9.15 Note1**】 そのため、In-opeで主要な箇所での運転停止後の、清浄性の復帰に関しての時間経過による変化を把握することになる。

半年毎の定期的な再適格性評価は、APS（Aseptic Process Simulation）のみならず、HEPAフィルターのリーク試験を始めとする設備機器の定期的な点検・校正が行われる。限られた期間内に多数の作業が集中するため、事前の綿密な計画と、トラブル発生時の対応を事前に考慮しておくことが必要となる。特にAPSに伴うMedia Fill Test の実施と最終判定日は、予定された生産計画との兼ね合いが重要になる。

*1：PIC/C GMP Annex 1の 2nd Draftでの at-rest および in operationの定義は次の通りである。(参考： ISO 14644-1:2015 Part 1 の 3.3.3項に、at-restの定義が書かれている)

① “非作業時"（at rest）の定義： 機能しているHVACシステムを含む全てのユーティリティが完全に据え付けられ、主要な製造機器が規定されたように設置され運転待機状態にあるが、室内に職員が存在しない状態。

② "作業時"（in operation）の定義： クリーンルームが完全に据え付けられ、HVACシステムが完全に運転し、製造機器が据え付けられて規定された運転モードで稼働しており、最大数の作業者が日常的な操作（またはシミュレート）している状態。
作業時のクラス分類は、シミュレートの運転時または無菌操作のプロセスシミュレーション（ワーストケースのシミュレーションが要求される場合）時に実施しても良い。

③ 上記の表1に示される"非作業時"の粒子限度値： 作業完了後に実施する“クリーンアップ”時間以内に達成されること。この“クリーンアップ ”時間は、当該室のクラス分類で決定する。（ガイダンス値として15～20分間）

*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：グレードDの場合、作業中の限度値は規定されていない。企業は、該当する場合には、リスクアセスメントと履歴データに基づき、作業中の限度値を設定すること。

*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：落下菌プレートは操作の時間を通して曝露し、4時間経過後に、必要に応じて交換すること（曝露時間は、回収試験を含むバリデーションに基づいて決定し、使用する培地の適合性に悪影響を与えないこと）。個々の落下菌プレートは、曝露時間が4時間未満でも良い。

*7：気流の可視化は、各所に記載がある。 詳しくはファルマソリューションズの掲載資料参照（リンク有り）

参考：ISO 14644-1:2015 Part 1の3.3.3項のat-restの定義は以下である。
at-rest：condition where the cleanroom or clean zone is complete with all services connected and functioning but with no equipment, furniture, materials or personnel present.

注1：上記の表で緑色のセル→ ［　　］ は、ガイダンスなどに直接的な記載はなく、ニッタ㈱が各種資料に基づく推奨です。

注2：近年のアイソレータやRABSにあっては、運転時中のヒトの介在は、安全面から、装置そのものの停止を伴う場合があります。
その様な場合にはQA部門と、装置メーカーも含め、対応の協議が必要になります。

Invention & Innovation NITTA

本資料は、医薬品製造システムの研究と改善を目的として、研究メンバーの情報の共有のために、"PIC/S GMP Annex1 Draft (2020)"をニッタ株式会社が対訳し作成したものです。著作権は全て当社に帰属します。また、訳文は原文を解釈するための参考であり、判断と行動は原文により実施してください。