

PIC/S GMP Annex 1 改定ドラフトに準拠した 環境モニタリング測定箇所の設定アプローチ

－ バイオパーティクルカウンタの利用による効率化 －

ニッタ株式会社
2018 年 2 月
(初版)

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。

目 次

1. 目的と概要	3
2. PIC/S GMP Annex 1 Draft における“at-rest”の用語定義の相違 .	4
3. バイオ CR の環境モニタリングに BioTrak を利用することの効果と利点 ...	5
4. バイオ CR の適格性評価と環境モニタリング設定の流れ	7
4.1 新設のバイオ CR の適格性評価	9
4.2 新設のバイオ CR の適格性評価で得られたデータのリスク評価	12
4.2.1 日常的環境モニタリングに関わる事項の概要	15
4.2.2 APS における環境モニタリングに関わる事項の概要	17
4.3 定期的再適格性評価時の測定箇所の選択.....	18
5. バイオ CR の適格性評価と環境モニタリングのまとめ.....	19
6. 気流確認と風速の関連付について	20

PIC/S GMP Annex 1 改定ドラフトに準拠した 環境モニタリング測定箇所の設定アプローチ

－ バイオパーティクルカウンタの利用による効率化 －

1. 目的と概要

本文書は、[PIC/S GMP Annex 1 Draft](#)に基づき、製薬用バイオクリーンルーム（以下：バイオ CR と略記）におけるグレード A またはグレード B と称される清浄度を持つ区域の、環境モニタリング測定箇所設定のためのアプローチの概要を述べたものである。

バイオ CR において無菌医薬品を製造するためには、そのバイオ CR を構成するクリーンルームが ISO 14644-1 に定める気中微粒子の規格に適合していることが必要である。このクリーンルーム規格に適合しているかの確認を行うことをクラス確認（classification）という。[PIC/S GMP Annex 1 Draft](#) では、ISO 14644-1 のクラス確認に適合していることに加えて、微生物学的推奨値にも適合しているか（つまりバイオ CR としての要件を満たしているか）を確認することを適格性評価（qualification）と称している。クリーンルームとしての適格性は定期的に確認する必要がある。これを再適格性評価（requalification）という。

バイオ CR が無菌医薬品を製造する区域として適切な管理状態にあるかは、気中微粒子と微生物という 2 つの側面についてモニタリングすることで評価する。この評価は「製造中の環境モニタリング」（以下、日常モニタリングと称する）および「無菌操作プロセスシミュレーション時のモニタリング」という 2 つの異なった時点について行われる。

適格性評価ならびにモニタリングの有効性と効率性を評価する手法は、品質リスクマネジメント（Quality Risk Management; QRM）である。リスクアセスメントにおいて、環境の気中微粒子および浮遊微生物による製品汚染のリスクの大きさを検討する際には、気流パターンと風速を重視する姿勢が、[PIC/S GMP Annex 1 Draft](#) の随所にみられる。これは、気中微粒子による製品汚染のみならず、気中微粒子に付着する微生物による製品の汚染を重視する考え方の現れと推測される。

本文書においては、気中微粒子とそれに付着する微生物の関係を数値により直接的に把握できるバイオパーティクルカウンタ（浮遊微生物粒子計数器）BioTrak の特性を最大限に利用して、バイオ CR のモニタリング箇所設定の効率的アプローチを述べている。

2. PIC/S GMP Annex 1 Draft における“at-rest”の用語定義の相違

クリーンルームの状態を示す重要な用語として、“as-built”（建設時）、“at-rest”（非作業時）および“in-operation”（作業時）がある。この3つの用語の定義を改めて以下に掲げる。これらの用語のうち、“at-rest”の用語は、ISO14644-1 と PIC/S GMP Annex 1 Draft では定義が異なっている（下記の②と③の下線部に注目）ため、注意が必要である。

① 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 (ISO14644-1 : 2015 の 3.3.1)

② at-rest : condition where the cleanroom or clean zone is complete with equipment installed and operating in a manner agreed upon, but with no personnel present. (ISO14644-1 : 2015 の 3.3.2)

（参考訳）

クリーンルームあるいはクリーンゾーンが機器を完全に据付け、かつ合意された方法で運転されているが、人が存在しない状態。

③ at rest : 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. (PIC/S-GMP Annex 1 Draft : 5.26 (b))

（参考訳）

全ての HVAC システム、ユーティリティ機能、および規定されたように設置された製造機器を備えているが、当該施設に職員が存在せず、かつ製造機器が停止 (static) している部屋である

④ The “in operation” state is the condition where the installation is functioning in the defined operating mode with the specified number of personnel working. (PIC/S-GMP Annex 1 Draft : 5.26 (c))

（参考訳）

in operation（作業時）は、設備は規定された運転モードで稼働し、所定の人数の作業者が就労している状態である。

3. バイオ CR の環境モニタリングに BioTrak を利用することの効果と利点

BioTrak の最大の特徴は、吸引した同一試料空気中の総微粒子数と浮遊微生物数を同時に連続・リアルタイム測定することである。また、この試料空気は微粒子と浮遊微生物を計数後にゼラチンフィルタでろ過され、捕集された微生物を、培養法などによるオフラインでの微生物叢の調査へ供することができる。このように、同一空気試料中の気中微粒子数、浮遊微生物数、及び微生物叢という、無菌製造環境に係る重要な 3 つのファクターの評価・モニタリングを可能とすることは、微生物の自家蛍光を検出する同様の原理を用いた他のバイオパーティクルカウンタと、機能を異にするところである。これらの機能を活用することで、微生物汚染リスクアセスメントを、データに基づいて実施することが可能となる。以下に BioTrak の具体的な活用例と利点を述べる。

(1) 「気中微粒子数と浮遊微生物数に係るサイエンスベースのアプローチ」が容易となる：

医薬品製造室などの管理された環境における気中微粒子数と浮遊微生物数の関係は、大きなバラツキはあるが、かなりの相関性を持つことが一般的である。これは微生物（細菌・カビ）が、一般的には皮膚片、塵埃、あるいは衣服の繊維片などに付着して浮遊しているという事実を反映しているためと考えられる。微生物の細胞そのものが単独で浮遊する例外的事例としては、カビが繁殖して胞子を飛散させることなどが挙げられる。

この上記の経験則は、気中微粒子と浮遊微生物の関係を回帰式として定義し、微生物の制御に利用することは技術的に問題があるが、気中微粒子・浮遊微生物の相関関係をリスクアセスメントに利用できることは、大きな有用性を持つことを意味する。

既に述べたように BioTrak の使用は、「気中微粒子-浮遊微生物数」の相関性を数値として提示を可能とする。これによって、PIC/S GMP Annex 1 Draft が求める無菌操作法による作業中の製品に対する汚染リスク評価を、より客観的にかつ効率的に進めることができる。そのような具体的な応用事例として次のものが挙げられる。

- ① 環境モニタリング測定箇所の決定およびその根拠に、明確な数値データを提供する。
- ② In-operation 状態から at-rest 状態に復帰するまでの時間的変化を、気中微粒子数に加え、浮遊微生物数と関連づけた数値によって、具体的に示すことが出来る。
- ③ 工程での一過的逸脱（excursion）発生時には、製品の無菌性リスク評価と、その原因について、より具体的な情報を提供する。

例えば「機械的な摩擦により発生した気中微粒子数」と「人の動きで発生した気中微粒子数」に対して、それぞれの浮遊微生物数の比率は異なっていると想定される。この比率の違いをもって、一過的な気中微粒子数のイベント（event）の発生原因が、人であるか否かの判断に対して、より客観的な判断材料の提供が可能である。

- ④ QRM（品質リスクマネジメント）に基づくクリーンルームの最大入室許容人数の根拠データの作成要求（PIC/S-GMP Annex 1 Draft：4.2）に、具体的データを提示することが可能である。

例えばグレード A/B のような区域の作業人数が増加すれば、その区域での気中微粒子数は増加すると予想される。この気中微粒子数のレベルにより、リスク評価によって最大入室人数を推測することは可能である。この時、BioTrak が浮遊微生物数との相関を具体的数値で提示できることは、第三者に対してリスク評価の結論過程をより客観的に提示することを可能にする。

(2) 「グレード A/B の微生物の連続モニタリング要求」に対応することが出来る：

PIC/S-GMP Annex 1 Draft 次のような項目の要求事項に対して、BioTrak は有効であると考えられる。

- ① グレード A および B の区域での連続（continuous）モニタリングは、重要なプロセスが動いている時間全体をカバーする方向性が求められている（PIC/S-GMP Annex 1 Draft : 9.27）。またモニタリングは、全ての人の介在（intervention）、一過性事象（transient events）および全てのシステムの悪化を捕捉でき、かつモニタリング作業による人の介在が原因となる如何なるリスクも避けられるような方法であることが必要である。グレード A/B のような高い清浄性が求められる区域では、環境からの汚染原因は、浮遊微生物がリスクのその主たる原因になる。従って製品の汚染リスク評価において、当該気流中の気中微粒子と浮遊微生物の同時測定を行うことは非常に有用である。
- ② APS（無菌操作プロセスシミュレーション）中の人の介在時の製品への影響のモニタリングが求められている（PIC/S-GMP Annex 1 Draft : 9.36）。この場合にあって、浮遊微生物と気中微粒子の同時測定は、人の介在のインパクト評価に大きく役立つ。
- ③ APS（無菌操作プロセスシミュレーション）中のある作業者の適格性が欠如していると判断された場合、当該作業者のグレード A/B への入室を禁止することが求められている（PIC/S-GMP Annex 1 Draft : 9.48）。

この作業者の適格性再評価のためには、教育と訓練が必要である。その教育・訓練内容は、少なくとも「ガウニングの方法」、「グレード A/B での行動の速さと大きさ」、および「無菌操作法のテクニック」が必要である。この再教育・訓練では、作業者の「動き」を伴う行動の評価は、気中微粒子数と浮遊微生物数の測定と、ビデオなどでの作業者の行動状態の評価が必要となる。行動状態の評価は、当該作業者と訓練指導者により議論することが必要である。その際に、発生する気中微粒子と浮遊微生物数の測定値は、客観的評価指標として重要である。

(3) 「浮遊微生物－菌叢のトレンド」を確立することが出来る：

BioTrak の最終段階にあるゼラチンフィルタは、高潔浄度域の菌数測定を行うものではなく、菌叢の調査用を意図している。製品の微生物汚染のリスク評価は、気中微粒子－浮遊微生物の比率を使用しても出来るが、その浮遊微生物の由来（汚染経路）の推定は、菌種の情報が不可欠である（PIC/S-GMP Annex 1 Draft: 9.4）。BioTrak は、この菌種の情報を得る手段を提供することが出来る。

例えば、具体的な応用事例として次のものが挙げられる。これらの状況が見られた時は、無菌性管理面で非常に問題である。

- ・ グレード A/B での芽胞菌の検出

- ・ グレード A/B でのカビの検出
- ・ 作業員からのカビの検出（この場合には、原因の十分な調査が必要）

(4) 「ヒトの適格性評価や教育訓練、サンプリング条件の決定のツール」として有効である：

(2)-(3)でも述べたように、BioTrak は作業員の適格性（更衣・行動）の評価ツールとして非常に有用である。PIC/S-GMP Annex 1 Draft は、“ヒトの適格性評価”を要求している。例えば、次のような事項に BioTrak を有効に利用することが可能である。

- ① クリーン区域の作業員の定期的な適格性再評価
(PIC/S-GMP Annex 1 Draft : 4.3)
- ② グレード A/B のクリーンルーム作業員の定期的訓練
(PIC/S-GMP Annex 1 Draft : 4.4)
- ③ グレード A/B のクリーンルーム作業員の無菌操作の動作の評価
(PIC/S-GMP Annex 1 Draft : 4.4)
- ④ グレード A/B のクリーンルーム入室の資格喪失者の再教育と作業員の再評価
(PIC/S-GMP Annex 1 Draft : 4.5)
- ⑤ APS のワースト条件の因子選定の論理的妥当性の説明を強化
(PIC/S-GMP Annex 1 Draft : 9.38a)

4. バイオ CR の適格性評価と環境モニタリング設定の流れ

PIC/S-GMP Annex 1 Draft は、クリーンルームの適格性評価（クラス確認を含む）に関わる事項を「5 Premises」（施設）の“Clean room and clean air device qualification”（クリーンルームとクリーンエア装置の適格性評価）に規定している。そして、環境モニタリングに関わる事項を「9. Viable and non-viable environment & process monitoring」（生菌（微生物）と非生菌（微粒子）の環境およびプロセスのモニタリング）に記載している。

PIC/S-GMP Annex 1 Draft は、クリーンルームの適格性評価について、 1 に示した考え方を示している。クリーンルームが無菌医薬品製造環境として適しているか否かは、「Qualification」（適格性評価）という用語概念で統一される。「Qualification」は、「Classification」（クラス確認）をも包括している。なお、クラス確認は 0.5µm 以上の気中微粒子数に基づくものである。

Initial Qualification（初回の適格性評価）は、それ以降の適格性評価、ならびに環境およびプロセスのモニタリングに大きな影響を与えるものである。このことは、Initial Qualification が“Initial Validation”と呼ばれる理由であると考えられる。

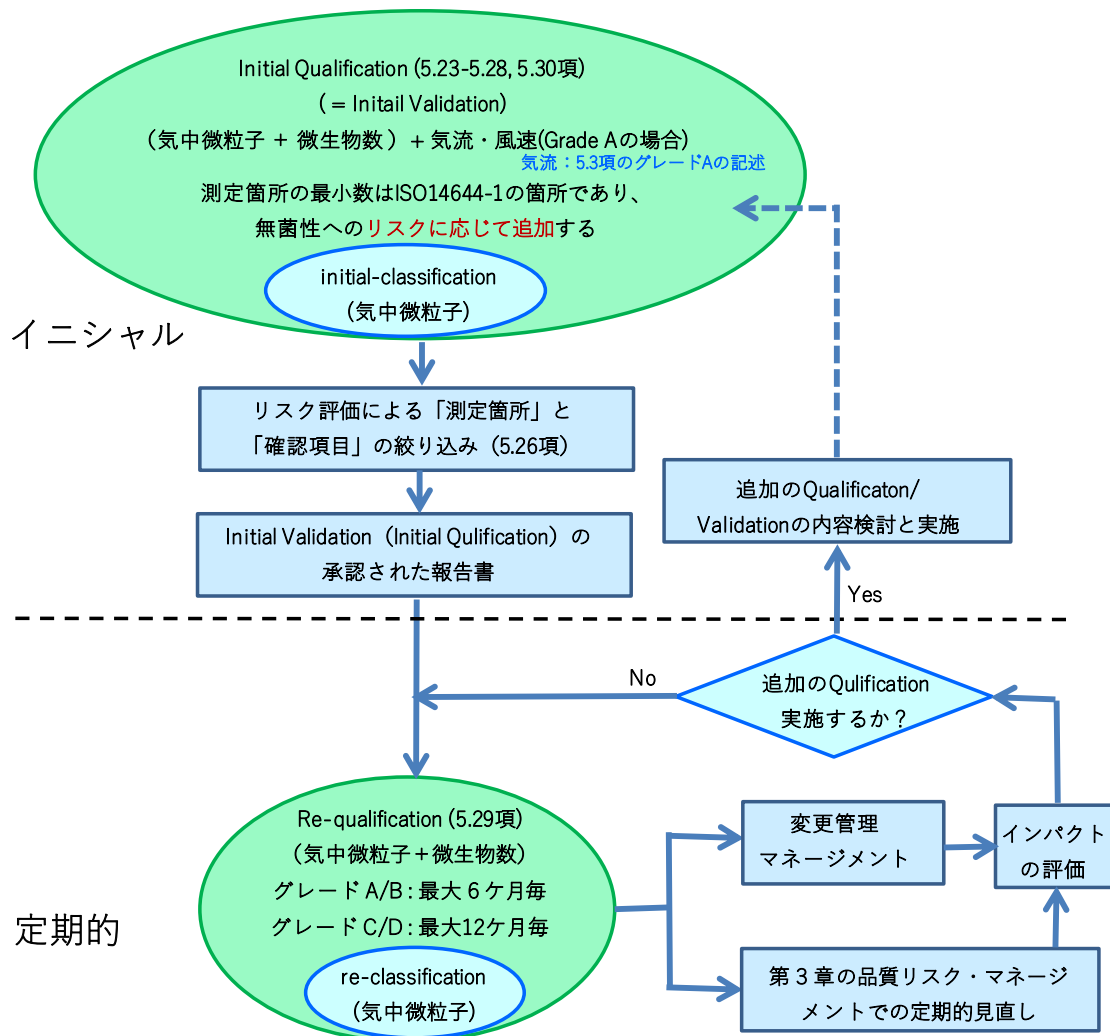


図1 クリーンルームの適格性評価 (Qualification) の運営概念

バイオクリーンルームの運営に最も重要かつ影響が大きな事項は、初回の適格性評価である。これは、バイオクリーンルームの初回のバリデーションに相当するものである。ここでのバリデーション報告書における、測定結果、リスクアセスメント、そして、そこから導き出される測定位置の結論が、その後のバイオクリーンルームの運営の枠組みを決めるものである。

また、グレード A におけるリスクアセスメントの面から強調されていることは、気流パターンであり、この際に風速との密接な関連付が要求されている。気流パターンの測定は、良質なスモーク発生装置と動画での撮影が必須の要素である。

既設のバイオ CR は、PIC/S-GMP Annex 1 Draft の考え方によってイニシャルのバリデーション報告書を見直し、リスク面についての再評価が必要となると考えられる。

環境およびプロセスのモニタリングは、日常的なモニタリングと無菌操作プロセスシミュレーション (Aseptic Process Simulation; APS) の 2 つの局面がある。APS による測定箇所は、日常モニタリングでの測定

箇所に加えて、APS で要求されている事項をカバーする測定箇所を加えたものとなる。

定期的適格性評価は、グレード A/B は最大でも 6 ヶ月毎の、そしてそれ以外のグレードは最大でも 12 ヶ月毎の再適格性評価が必要とされる。クラス再確認における気中微粒子の測定点は、ISO 14644-1 に示される測定箇所数（表 1）以上とすることが必要であるが、適格性評価やモニタリングに関しては、インシヤルの報告書によって特定された高リスク箇所とその周辺に絞こむことが可能である。

表 1 は、ISO-14644-1 で規定されるクリーンルームの面積当たりの最小測定箇所数に係る表を、1 箇所当たりの単位面積の観点から整理している。対象箇所の床面積（ m^2 ）が 10 を超えない場合は、1 箇所あたりの単位面積は 2m^2 に、それを超えて 36m^2 までは 4m^2 に、同じく 76m^2 までは 5.3m^2 に、同じく 116m^2 までは 6.5m^2 に、そして同じく 156m^2 までは 7.8m^2 というように段階的に広がっていることが理解出来る。

4.1 新設のバイオ CR の適格性評価

本項は、PIC/S-GMP Annex 1 Draft では、5.23～5.26 項の記載が大きく関係する。この「4.1 新設のバイオ CR のクラス確認」の項は、新規のバイオ CR のクラス確認（initial classification）についての記載であり、半年および 1 年

毎に実施する定期的クラス再確認（re-classification）の記載（PIC/S-GMP Annex 1 Draft）とは異なる点に留意する必要がある。

バイオ CR の適格性評価とモニタリングの測定箇所の設定を効率的に実施するキーポイントは、リスク評価である。IQ 段階における「クラス確認（classification）」に関わる箇所数は、基本的に「ISO 14644 シリーズの規定」に従うが、それは気中微粒子測定に対してのみ適用される。

表 1 Sampling location related to cleanroom area
(ISO14644-1 : 2015 Table A.1 に単位面積当たりの比率を追加)

面積S	箇所数P	S/P	面積S	箇所数P	S/P
2	1	2.00	104	16	6.50
4	2	2.00	108	17	6.35
6	3	2.00	116	18	6.44
8	4	2.00	148	19	7.79
10	5	2.00	156	20	7.80
24	6	4.00	192	21	9.14
28	7	4.00	232	22	10.55
32	8	4.00	276	23	12.00
36	9	4.00	352	24	14.67
52	10	5.20	436	25	17.44
56	11	5.09	636	26	24.46
64	12	5.33	1000	27	37.04
68	13	5.23			
72	14	5.14			
76	15	5.07			

IQ（据付時適格性評価）は、バイオ CR 内に設備が設置されていない段階（これを IQ-1 と略記する）、製造設備が設置されているが機械停止で人が不在の段階（これを IQ-2 と略記する；as-built の状態）

の 2 つの状態についての測定が必要である。この場合の測定箇所は、「ISO 14644 シリーズの規定」の箇所数を均等に分布させて測定することで良い。

IQ-1 および IQ-2 において、気流パターンを測定する必要があるが、無菌性へのリスク評価を目的としたものではない。したがって、OQ および PQ 時の気流を検討する際の評価上の参考となるレベル（クリーンルーム内の気流の大きな流れと、気流の渦の確認）で良い。IQ 段階では気中微粒子数の測定は必要であるが、リスク評価という観点からは微生物の測定は不要と考えられる。IQ 段階では内装材および設備機器の除染（クリーンアップを含む）はされていないので、表面付着菌の測定は管理面からの意味を持たない。ただし、次の段階への移行時に行われる除染（クリーンアップを含む）の効率性を評価する上で、「バイオバーデンの把握」をするという観点からは、有用な情報を提供する。

この IQ での測定結果を踏まえてリスクアセスメントを行い、報告書を作成する。この報告書で、次の OQ 段階での測定箇所の設定の根拠を明確にしておく必要がある。

それに続く OQ（運転時適格性評価）段階は、at-rest（非作業時）の状態を評価するものである。at-rest の用語は、一般的には「設備が空運転状態」であり、かつ「人が存在しない状態」を意味するが、PIC/S GMP Annex 1 Draft では、生産設備が停止状態であると述べている。現時点では、PIC/S GMP Annex 1 最終案の記述を待って、対応を判断する必要がある。

この OQ の場合は、グレード A（可能であれば B も同様に行うことが望ましい）に関しては IQ-2 の箇所に加えて、「重要な無菌性保証に関わる箇所の追加」とサンプリング量の増加を行う必要がある（PIC/S-GMP Annex 1 Draft: 5.26）。しかし C および D のグレードに関しては、気中微粒子に関しては、測定箇所を対象区域内に均一に分布させることで良い。

この測定箇所に関しては、気中微粒子のみならず、微生物（浮遊菌、落下菌、器物付着菌）の測定をも必要とするので、注意する必要がある。OQ 段階では測定点をやや多くして、その結果を踏まえて OQ の測定結果のリスクアセスメントと、PQ 段階での測定点の論理的妥当性の説明（justification）を報告書で行うことが必要である。

次の PQ（稼働性能適格性評価）段階は、OQ の状態に人の動きが追加された状態（in-operation）の下で、気中微粒子のみならず、微生物（浮遊菌、落下菌、器物付着菌）の測定を行うものである。また、PQ では、ヒトおよびモノの動線を確定し、その動きに沿った箇所で、気中微粒子、微生物（浮遊菌、落下菌、器物付着菌）数の確認が必要である。PIC/S-GMP Annex 1 Draft では in-operation でのクラス確認、（再）適格性評価は通常作業時、シミュレーション運転時、APS 時において実施可能としている。（PIC/S-GMP Annex 1 Draft : 5.26 d）

グレード A では、「気流パターンと風速」は、密接に関連付けて測定することが要求されている（PIC/S-GMP Annex 1 Draft : 5.3 (Grade A)）。なお、PIC/S-GMP Annex 1 Draft の 5.26 項は、追加の測定箇所に関わる記述があり、測定箇所の追加にあたっては、この内容を考慮することが必要である。

この PQ 段階時に、各箇所が気中微粒子について、どの位の時間で in-operation のレベルから、at-rest として推奨される値に到達するかを、連続的に測定し記録することが望ましい（PIC/S-GMP Annex 1 Draft : 5.26e 及び 9.13 Table 5 Note 1）。この時間は、15 分間を超えないこと（注：過去の PIC/S 文書などの記載からの推測）が必要である。この測定は、無菌性保証の面で重要な箇所に関しては、BioTrak を使用して測定を行い、気中微粒子と浮遊微生物の関連性を数値として持つことが推奨される。

この得られた気中微粒子のデータは、PIC/S-GMP Annex 1 Draft の **Table 1**（5.25 項：浮遊粒子）の in-operation と at-rest の推奨限度値に適合しなければならない。微生物のデータは in-operation の状態に対して適用されるものであるが、この値は PIC/S-GMP Annex 1 Draft の **Table 2**（5.27 項：in-operation における微生物の推奨限度値）に適合することが必要である。上記の流れを要約して、 2 に示した。

発生した気中微粒子と浮遊微生物が、どのような経路を経て系外（グレード A/B 外）へ排出されるかは、PIC/S-GMP Annex 1 Draft で別途要求されている「気流パターン（スモークテスト）と、それと密接に関連付した風速データ」が必要である。

グレード A/B 内では、カメラによる作業者の常時監視（PIC/S-GMP Annex 1 Draft : 5.14）が要求されている。作業者のクリーンウエアや機器などの表面接触は、監視カメラの画像解析により検出可能である。

従って、グレード A/B の陽圧クリーンルームにおいては、気中微粒子、浮遊微生物、および気流パターン（風速データを含む）の三者を把握することで、その無菌性リスクについての客観的データを得ることが出来る。

BioTrak は既に述べたように、「気中微粒子と浮遊微生物」の関係を直接的に関連付して測定することが出来る。この BioTrak の特性を最大限に発揮させることが、イニシャルバリデーションのみならず、その後の各種の測定での微生物リスク評価を、より客観的あるいは科学的なものとする事が出来る。

イニシャルの適格性評価での PQ での測定結果を踏まえて、モニタリングの箇所および項目に関して「定期的クラス再確認」、「日常モニタリング」および「APS 時の追加のモニタリング」の 3 つの状態の論理的理由付けの説明（justification）が必要である。

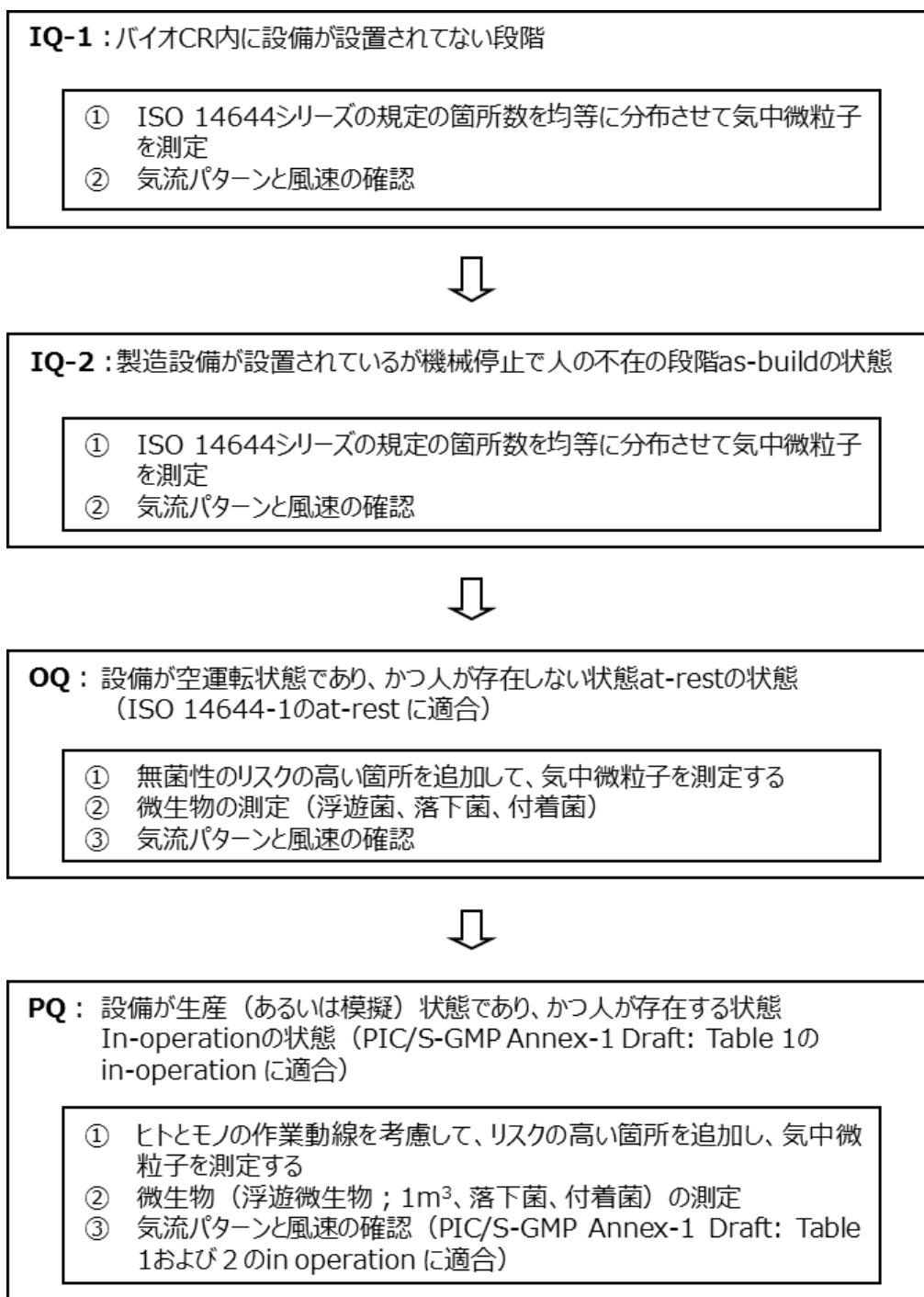


図 2 新規のバイオ CR の initial qualification の流れ

4.2 新設のバイオ CR の適格性評価で得られたデータのリスク評価

上記「4.1 新設のバイオ CR のクラス確認」での測定（OQ: at-rest、および PQ: in-operation）は、その測定箇所数が非常に多くなり、そのために作業量負荷も非常に大きくなる。このデータについて、以下のような視点からの解析が必要である。

なお、既設のバイオ CR で、4.1 項のようなデータが得られていない場合は、現在までに得られている知見を

整理し、不足部分をデータで補って、下記の各項目の要求の妥当性を述べられるリスクアセスメントを行う必要がある。

(1) 定期的クラス再確認時の測定箇所の選択

PIC/S-GMP Annex 1 Draft :

5.28 – 5.30 ; Clean room and clean air device qualification(クリーンルーム及びクリーンエア設備の適格性確認)

(2) 日常的モニタリングの測定箇所の選択

PIC/S-GMP Annex 1 Draft : 9. Viable and non-viable environment & process monitoring (生菌及び非生菌に関する環境およびプロセス・モニタリング)

9.1 – 9.3 : General (一般的事項)

9.4 – 9.11: Environmental monitoring (モニタリングの共通事項)

9.12 – 9.24: Non-viable monitoring (気中微粒子モニタリング)

9.25 – 9.33: Viable monitoring (微生物モニタリング)

(3) 無菌操作シミュレーション (APS) 時の測定箇所の選択

PIC/S-GMP Annex 1 Draft :

9.1 – 9.3 : General (一般的事項)

9.4 – 9.11: Environmental monitoring (環境モニタリング)

9.34 – 9.49: Aseptic process simulation (APS) (無菌操作プロセスシミュレーション)

これら(1)～(3)は、多くの要因を考慮しながら、リスクアセスメントに基づき、決定することが必要となる。これら(1)～(3)で考慮すべき事項 (PIC/S-GMP Annex 1 Draft での要求事項) を整理して図 3 に示した。

図 3 から明白なように、「日常モニタリング」と「無菌操作プロセスシミュレーション (APS) 」に関わる事項は、PIC/S-GMP Annex 1 Draft の「9. Viable and non-viable environment & process monitoring」(生菌(微生物)と非生菌(微粒子)の環境およびプロセスのモニタリング) に集約されている。この第 9 章の General (9.1 – 9.3) および Environmental monitoring (9.4 – 9.11) は、モニタリングに関わる共通の要求事項となっている。

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

技術資料：CCSA0701806NK02



4.2.1 日常的環境モニタリングに関わる事項の概要

日常モニタリングに関わる事項要求は、そのボリュームも大きく、内容も多様である。

PIC/S-GMP Annex 1 Draft の環境モニタリングに関わる章である“9. Viable and non-viable environment & process monitoring”は、約 8 頁の記述がある。そのうちの 5.5 頁が日常モニタリングに関わる。この日常モニタリングの項は、表 2 のように構成されている。

表 2 PIC/S-GMP Annex 1 Draft の日常的環境モニタリングに関わる記述ボリューム

項目範囲	分類題名	分量	備 考（主要考慮事項）
9.1 － 9.3	General 一般的事項	0.4 頁	- 環境モニタリングのバッチ出荷への反映 - モニタリング条件のリスクアセスと適格性評価の必要性 “in operation”状態での測定
9.4 － 9.11	Environmental monitoring モニタリングの共通 事項	1 頁	- 気流可視化調査を含める - トレンド分析の重視 - 規定された間隔での適格性再評価の実施 - モニタリングの位置、頻度、サンプル量などはリスクアセスメントと適格性評価の結果による - アラート限度値は、定期的な見直しが必要である - サンプリング手順は、トレンド分析の手法を明確に定義すること - グレード A/B からの分離菌は種（species）までの同定を行う
9.1 － 9.24	Non-viable monitoring 気中微粒子モニタ リング	1.7 頁	- 気中微粒子モニタリングは、クリーン環境が保持されているリスクの一つの指標とする - グレード B は、グレード A と同様な管理システムとする。ただし、測定の頻度は低くても良い - グレード C/D は、トレンドを把握出来る頻度でよい - 日常モニタリングでは 5µm 以上の粒子も計測する - 気中微粒子データはトレンドを確認し、解釈すること - モニタリング条件および限度値は、製造区域毎にリスク評価して規定する
9.25 － 9.33	Viable monitoring 微生物モニタリング	1.3 頁	- 無菌作業区域では、各種のモニタリングを頻繁に行う - ヒトの介在後とグレード A/B 退室時のヒトのモニタリングを行う - 微生物迅速測定法はバリデーションを経て適用可能 - グレード A/B での、連続モニタリングを可能とするように取り組むこと - サンプリング方法は、汚染リスクをもたらさないこと - モニタリング手法はトレンド分析の手法を明確に規定すること - グレード A/B からの分離菌は種（species）までの同定を行う

上記の表 2 から、キーワードとなる用語を抜き出せば、以下の通りである。：

- ・モニタリング結果のバッチ出荷への反映
- ・リスクアセスメントと適格性評価
- ・気流可視化調査
- ・トレンド分析の重視
- ・規定された間隔での適格性再評価
- ・グレード A での連続モニタリング（気中微粒子・浮遊微生物）への指向
- ・微生物迅速測定法はバリデーションを経て適用可能
- ・アラート限度値は、定期的な見直し
- ・日常モニタリングでは、5µm 以上の粒子も計測
- ・モニタリング条件・限度値は、製造区域毎にリスク評価して規定
- ・ヒトの介在後のモニタリング

一般的に適切なモニタリング箇所選定にあたっての考慮事項は、図 4 のようにまとめることが出来る。このような考え方に基づいて選定した測定箇所の妥当性評価を行い、それを承認することが必要となる。

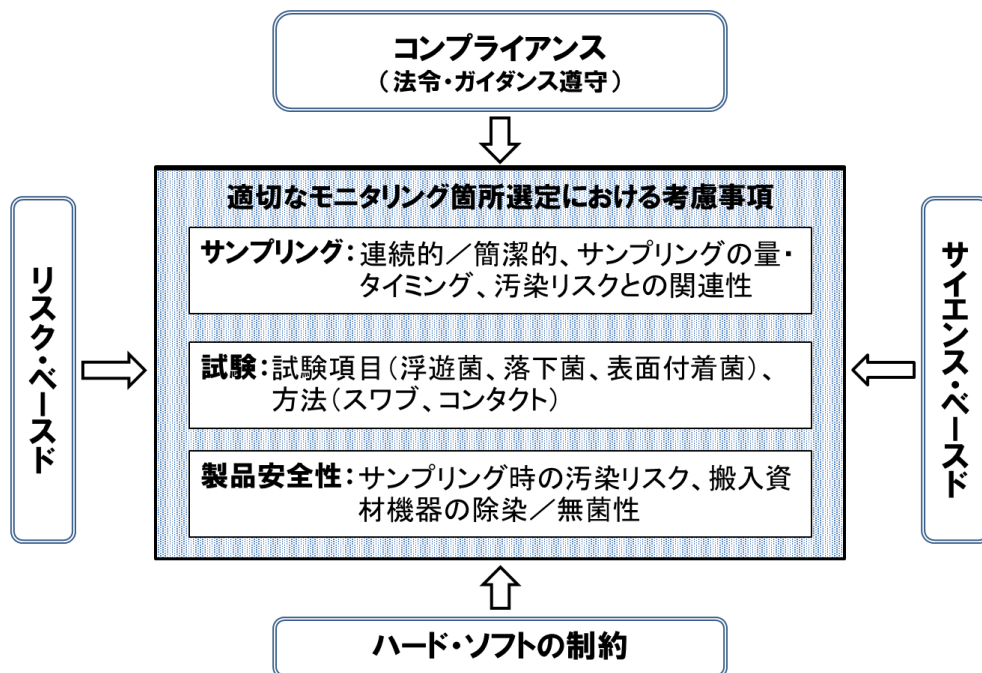


図 4 サンプリング場所設定にあたっての考慮事項

日常モニタリングの箇所選定において、その選定箇所のリスクを考える上での容易な方法は、当該箇所でアクション限度値を超えた場合を考え、当該ラインで製造した無菌医薬品の無菌性保証にどのようなインパクトを与えるかを、予め明確にして文書化しておくことが有効である。このアプローチは、当該箇所のリスクアセスメントによる結果と密接に関わるものである。

「アクション限度値オーバー」が現実起こった場合の、取るべき措置を明確にすることは、当該箇所のリスクアセスメントや適格性評価の結果を、違った方向から評価するものであり、別の面からそれらの妥当性を検証するものである。

また、グレード B を伴うグレード A の日常モニタリングでは、図 5 示した二面的性格を考えることも、モニタリング箇所の選定の上で参考になる。

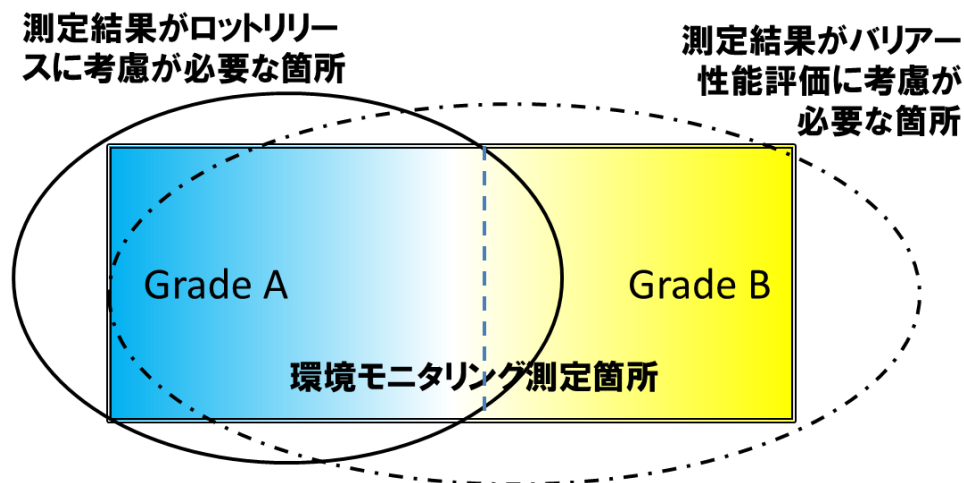


図 5 日常モニタリングが持つ二面的性格

4.2.2 APS における環境モニタリングに関わる事項の概要

「APS に関しての要求事項」は、日常モニタリングに上乗せする形で実施されるものである。その要求の視点は次のようにリスト化することが出来る。なお括弧内の数字は、PIC/S-GMP Annex 1 Draft の該当番号である。

- ① APS 中の汚染が特定出来るように、モニタリング箇所の追加を行う (9.34)
- ② 脱酸素下条件下での無菌プロセスは、嫌気性培地でのモニタリングを上乗せすることが必要である (9.35)
- ③ ヒトの介在シミュレーション中のモニタリングが必要である (9.36)
- ④ ヒトの介在シミュレーションのリスクアセスメントを行い、それを承認する (9.37)
 - モニタリングの方法（試験項目、評価方法（手段とサンプリング）、測定箇所、頻度などの設定が必要）
- ⑤ ワorst条件として選定した因子の論理的理由付けの説明（justification）が必要である

(9.38a)

→ 何らかのデータをもって論理的説明の補強が必要である

- ⑥ APS の参加者の不適格性が明確になった場合には、入室制限措置が必要である (9.48)

→ 当該参加者の適格性再評価プログラムが必要となる。

以上の諸点を考慮したうえで、初回の適格性評価（＝イニシャル・バリデーション）の結果に対する考察と結論を報告書として明確に提示する必要がある。この報告書の考察と結論は、無菌操作プロセスシミュレーション（APS）実施時の日常モニタリングの上乗せ事項の根拠の位置づけとなる。

4.3 定期的再適格性評価時の測定箇所の選択

定期的な再適格性評価は、グレード A/B では最大で 6 ヶ月毎、グレード C/D では最大で 12 ヶ月毎に行う必要がある（PIC/S-GMP Annex 1 Draft : 5.29）。

また 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が必要である。この時、イニシャルの適格性評価（＝イニシャル・バリデーション）について、PIC/S-GMP Annex 1 Draft を踏まえての測定と QRM の原則に基づいた結論を持った報告書が存在しない場合は、イニシャル・バリデーションやその後の再適格性評価の報告書の見直しが必要であろう。

クリーンルームの適格性評価（イニシャルおよび定期的）は、作業中のプロセスでの環境モニタリングとは、概念を明確に区別する必要がある（PIC/S-GMP Annex 1 Draft : 5.28）。つまり、「適格性評価（クラス確認を含む）」と「日常モニタリング」の両者が目指す所は異なっており、そのために測定箇所の考え方、およびモニタリングでのサンプル量も異なってくる。再適格性評価は、クリーンルームとしての適格性評価（PIC/S-GMP Annex 1 Draft の Table 1 および Table 2）を求めているものである。

バイオ CR の再適格性評価における測定箇所の要求数は、基本的に OQ および IQ の箇所数となる。しかし、初回の適格性評価（initial qualification）をそのまま再実施することは、非常に大きな負担となる。対応としては、この文書の 4.1 項で得られたデータを解析し、その箇所の削減が必要になるであろう。この方法を実施出来る法的根拠は、PIC/S-GMP Annex 1 Draft の“2. Principle”にある QRM（品質リスクマネジメント）と、管理戦略を通して得られたデータからの継続的改善（continuous improvement）の考え方である。

5. バイオ CR の適格性評価と環境モニタリングのまとめ

PIC/S-GMP Annex 1 の適格性評価と環境モニタリングの要求は複雑であるが、試験項目について要求事項を展開したものが表 3 である。

**表 3 PIC/S-GMP Annex 1 におけるバイオ CR の適格性評価と
環境モニタリングの試験項目要求**

試験項目 → 測定ステージ ↓		気中微粒子数		微生物数			
		0.5µm (個/m3)	5µm (個/m3)	浮遊菌 (cfu/m3)	落下菌 (cfu/4 h)	付着菌 (cfu/plate)	手袋 (cfu/glove)
		・28.3L/min 以上の流量 最小測定必要 時間（1分 間）	日常モニタ リングにのみ要 求される	グレード A/B 区 域 で は 、 1m3 当 たり の 菌 数 を 測 定 す る	直径 9cm の 培地平板を 4 時間曝露	直径 55mm の 培地平板の表 面を被験面に接 触	ヒトの重要な 介在時および CR 退室時
(再)適格性再確認 ((re-)Qualification) (定期的評価) A/B : 6 ヶ月毎 C/D : 12 ヶ月毎	At- rest	Classification ・ISO 14644 シ リーズの規定に 従う ・グレード D の In op.の限度 値は利用者が 設定					
	In- Op.			Grade : A/B 1 cfu/m3 28.3L/min の速度での測 定では約 36 分間必要であ る	Grade : A/B 1 cfu/4 h	Grade : A/B 1 cfu/25cm2	
日常モニタリング	At- rest	グレード A/B は、連続的サンプリ ングとなる					
	In- Op.			Grade : A 1 cfu/m3	Grade : A 1 cfu/4 h	Grade : A 1 cfu/25cm2	Grade : A 1 cfu/glove
APS	In- Op.	日常モニタリング + α		日常モニタリング + α			

表 3 からは、3 つの要素が読み取れる。第一の要素は“試験項目”であり、それは「気中微粒子」と「微生物」という 2 つの試験対象が存在している。第二の要素は“作業状態”であり、それは「At-rest（非作業時）」と「In-operation（作業時）」である。そして第三の要素は“時間軸”であり、「イニシャルの適格性評価（= Initial Qualification）」、「定期的再適格性評価」、「日常モニタリング」、そして「無菌操作プロセスシミュレーション（APS）」という当該区域の時間的サイクルである。なお、無菌操作プロセスシミュレーションは、初回実施時はイニシャル・バリデーションとしての位置づけとなり、その後、定期的実施する場合は、定期的バリデーションと表現されることもある。

第三の“時間軸”の要素は、「適格性評価（qualification）」と「日常的な環境モニタリング」という 2 つの異なった視点での評価が要求される。PIC/S GMP Annex 1 Draft では、この 2 つの異なった視点のそれぞれに対応する気中微粒子と微生物の推奨管理値の表を示している。

この2つは、気中微粒子の測定対象サイズが「0.5 μ m 以上」（クラス確認）と、「0.5 μ m 以上 + 5 μ m 以上」（日常モニタリング、APS）であることに象徴されるように、その管理をすべき目標が全く異なるのである。なお当然ではあるが、日常モニタリングでは、At-rest 時の微生物に関わる測定は要求されていない。

適格性評価における浮遊菌の測定は、サンプリング量として 1 m³ を必要とするため、その 1 箇所あたりのサンプリング時間が長くなるため、作業量が大きくなる。BioTrak を含む一般的な 28.3L/min のサンプリング量の装置では、1 箇所の測定に約 36 分間を必要とする。しかし、グレード A/B 区域の日常モニタリングは、微生物の連続的モニタリングを指向しているように読み取れる（PIC/S GMP Annex 1 Draft ; 9.27）。このことは、同一気流中の微粒子と浮遊微生物を、同時に連続で計測出来る BioTrak の有用性を高めるものであろう。

本文書では高速の微生物エアースンプラーを使用するのではなく、BioTrak を利用して、「気中微粒子数と浮遊微生物数」の関係を明確にして、それに「気流パターン」の情報を付加することで、日常的な気中微粒子と浮遊微生物のモニタリングの効率的なアプローチを提案することが目的である。

6. 気流確認と風速の関連付について

PIC/S-GMP Annex 1 Draft では、気流パターンと風速を非常に重視している。その第4章 Personnel（職員）の4.16 項は、次のように、その内容を詳しく述べている。（以下では仮訳を示す。最終的には原文を確認してほしい。）

「特に無菌操作の作業を行っている場合での、クリーン区域での活動（訳注：の大きさ）は、最小限に保つこと。そして過剰な活発さを伴う活動による微粒子と微生物の過剰な発散を避けるために、作業者の動きは、それを管理し、秩序だったものとする。

無菌操作を行う作業者は、常に、厳密な無菌操作のテクニックを忠実に守ること。低品質の空気の侵入を誘うような気流の変化（訳注：気流の渦などの発生）を防ぐために、重要区域近傍での動きには制限を加え、一方向気流の経路の妨害を避けなければならない（must）。

雰囲気温度および湿度は、作業者を冷やし過ぎ（過剰な動きを誘う）や、温めすぎることによる（訳注：粒子や菌の）発散を防ぐように設定すること。」

また第5章 Premises（施設）の5.3 項のグレード A の説明では、次のように述べている。

「グレード A：（訳注：汚染に関しての）高リスクの作業を行う局所的なゾーンである。例えば、充填ゾーン、ゴム栓ホッパー、開口アンプル・バイアルを扱うゾーン、無菌接続を行うゾーン等である。

通常このような条件は、ラミナーエアフローのワークステーションまたはアイソレータのような局所気流保護により提供される。一方向エアフローシステムは 0.36 - 0.54 m/s（ガイダンス

値) の範囲で均一な流速の空気を供給し、気流速度の計測位置は、プロトコル中に明確にその正当性を示すこと。

イニシャルの適格性評価及び再適格性評価においては、気流速度はターミナルエアフィルター前面に近接させて、若しくは作業高さに近接させて計測して良い。いずれで計測するにしても、高リスク作業や製品及び部品が暴露される作業高さで、製品や開放部品が一方向流による空気の流れて保護されていることを立証するため、気流可視化調査と気流速度計測を関連付けて確認することが主要目的であることに留意することが重要である。

グレード A 区域全体に渡り、一方向気流が維持されている事を立証し、バリデートすること。
グレード A への作業者の入室は、施設、プロセス、手順の設計により最小限にすること。」

また 5.12 項では、より具体的に、次のように述べている。

「気流パターンが汚染リスクを示さないことが立証されていること。例えば、製品へのより高いリスクを持つゾーンへ、発塵する作業、作業、機械から粒子が及ばないようにすることに注意を払うこと。

グレード A/B 区域では気流が一方向流であることを評価するために、気流パターンを可視化すること。一方向流が立証されなかった場合は、設計改良などの是正処置を実施すること。その他の区域では、気流パターンの立証の必要性はリスクアセスメントによること。

気流パターン調査は作業時 (dynamic conditions) の下で行うこと。気流パターンの動画記録が推奨される。気流パターン調査の結果は、当該施設の環境モニタリングプログラムの設定において考慮すること。」

これらの項の内容を整理すると、次の通りになる。

- ① 気流パターンは、グレード A/B 区域が対象であること
- ② 風速も測定すること
この時、測定箇所（位置と床からの高さ）を明確にすること
- ③ 記録は動画で行うこと
- ④ グレード A/B 区域全体で、渦流 (swirl) の無いことを立証出来るような画像をとること
- ⑤ 基本は、グレード A/B 区域の全体が一方向流であることを示すこと
- ⑥ 「気流パターンと風速のセットでの測定」の要求から推測すると、このセットでの測定は、充填部位などの重要な幾つかの測定点で許容されること

上記の①～⑥が、気流と風速の調査における留意点となる。

以上