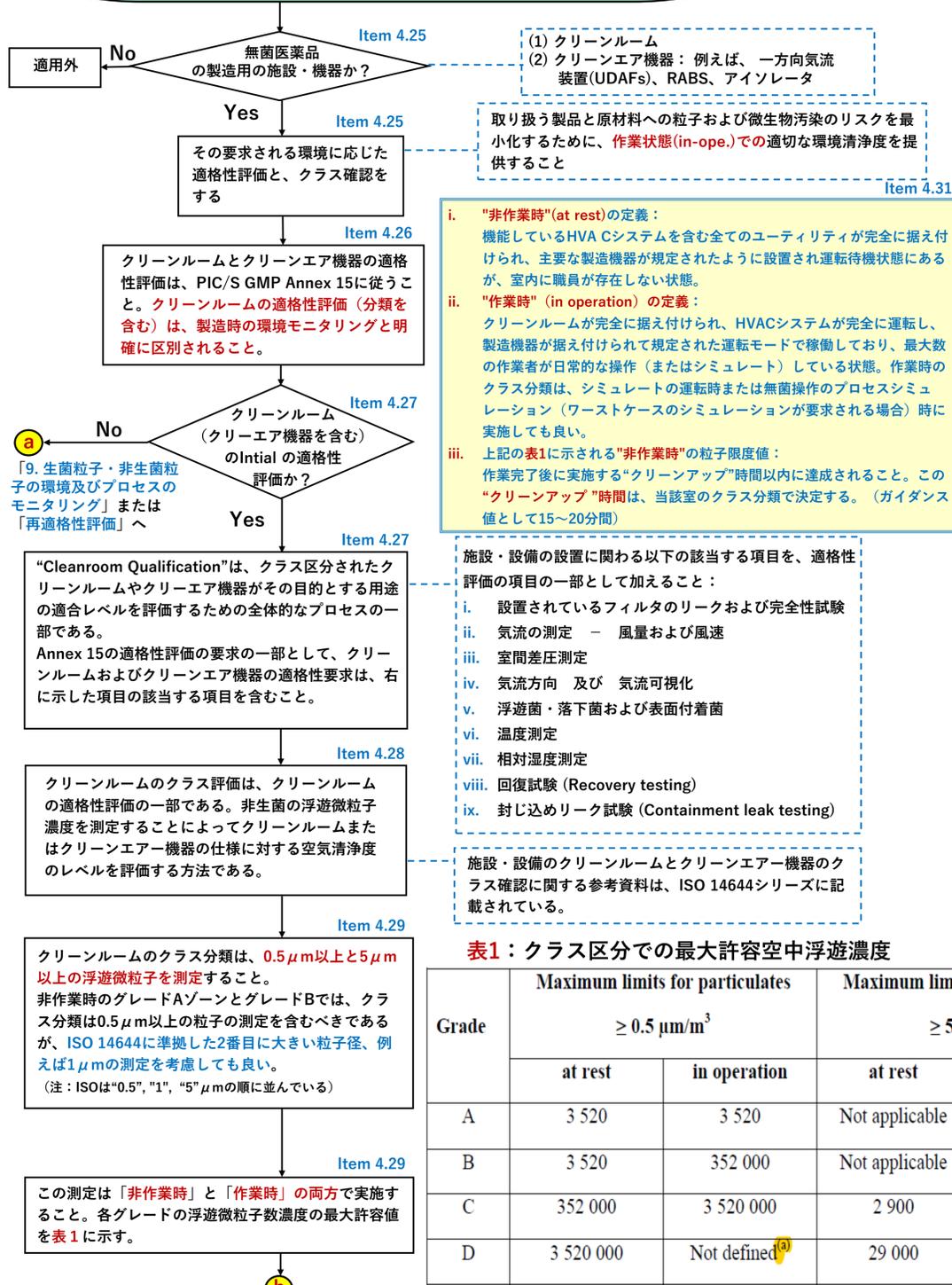


PIC/S GMP Annex 1 改定 2<sup>nd</sup> Draft (2020) Cleanroom Manufacture of Sterile Products (無菌医薬品のクリーンルームでの製造)

クリーンルームとクリーンエア機器の適格性評価

Item 4.25 - 4.35



(1) クリーンルーム  
(2) クリーンエア機器：例えば、一方向気流装置(UDAFs)、RABS、アイソレータ

取り扱う製品と原材料への粒子および微生物汚染のリスクを最小化するために、**作業状態(in-ope.)**での適切な環境清浄度を提供すること

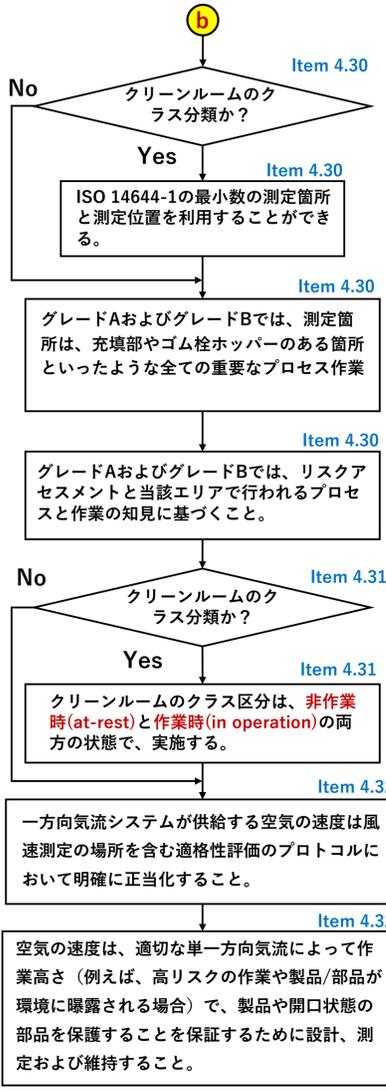
- i. "非作業時"(at rest)の定義：  
機能しているHVACシステムを含む全てのユーティリティが完全に据え付けられ、主要な製造機器が規定されたように設置され稼働状態にあるが、室内に職員が存在しない状態。
- ii. "作業時" (in operation) の定義：  
クリーンルームが完全に据え付けられ、HVACシステムが完全に運転し、製造機器が据え付けられて規定された運転モードで稼働しており、最大数の作業者が日常的な操作 (またはシミュレート) している状態。作業時のクラス分類は、シミュレートの運転時または無菌操作のプロセスシミュレーション (ワーストケースのシミュレーションが要求される場合) 時に実施しても良い。
- iii. 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)

- 施設・設備の設置に関わる以下の該当する項目を、適格性評価の項目の一部として加えること：
- i. 設置されているフィルタのリークおよび完全性試験
  - ii. 気流の測定 - 風量および風速
  - iii. 室温差圧測定
  - iv. 気流方向 及び 気流可視化
  - v. 浮遊菌・落下菌および表面付着菌
  - vi. 温度測定
  - vii. 相対湿度測定
  - viii. 回復試験 (Recovery testing)
  - ix. 封じ込めリーク試験 (Containment leak testing)
- 施設・設備のクリーンルームとクリーンエア機器のクラス確認に関する参考資料は、ISO 14644シリーズに記載されている。

表1：クラス区分での最大許容空中浮遊濃度

Grade	Maximum limits for particulates $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximum limits for particulates $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	Not applicable	Not applicable
B	3 520	352 000	Not applicable	2 900
C	352 000	3 520 000	2 900	29 000
D	3 520 000	Not defined <sup>(a)</sup>	29 000	Not defined <sup>(a)</sup>

(a)：グレードDについては、in operationの限度値が規定されていない。各社は、リスクアセスメントと、該当する場合は履歴データに基づいて限度値を決めること。



Item 4.32  
一方向気流システムは、CCSで科学的に正当化されない限り、作業位置で0.36~0.54m/s (ガイダンス値) の範囲で均一な空気速度を提供すべきである。気流可視化調査、空気速度の測定と相関させること。

Item 4.33  
クリーンルームの微生物濃度はクリーンルームの適格性評価の一環として決定すること。  
サンプリング箇所数はクラス分類結果、気流可視化調査結果および当該エリアで実施されるプロセスと作業の知見を含む文書化されたリスクアセスメントに基づくこと。

表2：適格性評価中の微生物汚染の限度値

Grade	Air sample cfu/m <sup>3</sup>	Settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours <sup>(a)</sup>	Contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate
A <sup>(b)</sup>		No growth <sup>(b)</sup>	
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

- (a)：落下菌プレートは、操作中は曝露を行い、4時間経過後に必要なに応じて交換すること。曝露時間は回収試験に基づくべきであり、使用した培地を乾燥させてはならない。
- (b)：グレードAに対しては、微生物の発育なしの結果が期待されることに注意すること。
- 注1：表中の個別のグレードに示されている全ての方法は、その個別のグレードのエリアの適格性評価に用いること。いずれの方法も用いない場合、あるいは他の方法を用いる場合は、採用したアプローチを適切に正当化すること。
- 注2：限度値は文書全体にわたってcfuを適用する。cfuとは異なる方法で結果を提供する別の技術または新しい技術を用いる場合、製造業者 (医薬品会社) は適用する限度値を正当化し、可能であればcfuと相関させること。
- 注3：作業者の更衣の適格性評価には、表7のコンタクトプレート及びグローブプリントの限度値を適用すること。
- 注4：サンプリング方法は、製造作業に汚染のリスクをもたらすものであってはならない。

Item 4.35  
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。

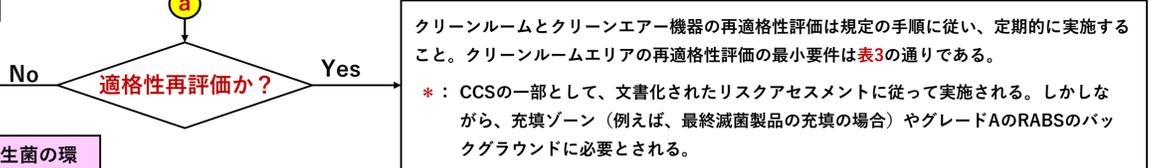


表3：クリーンルームの再適格性評価についての最小要求

Grade	Determination of the concentration of airborne viable and non-viable particles	Integrity Test of Terminal Filters	Airflow volume measurement	Verification of air pressure difference between rooms	Air Velocity test
A	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
B	Yes	Yes	Yes	Yes	*
C	Yes	Yes	Yes	Yes	*
D	Yes	Yes	Yes	Yes	*

Item 4.34  
グレードAとBエリアでは、再適格性評価の間隔は最大で6ヶ月である。  
グレードCとDエリアでは、再適格性評価の間隔は最大で12ヶ月である。  
少なくとも上記のテストからなる適切な再適格性評価は、適合していない機器や施設の状態を修正するために実施された是正措置の完了後、または機器、施設またはプロセスの変更後も実施すること。変更の重要度は変更管理プロセスにより決定すること。考慮すべき変更の例には以下が含まれるが、これに限定されるものではない。  
i. 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  
ii. 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。

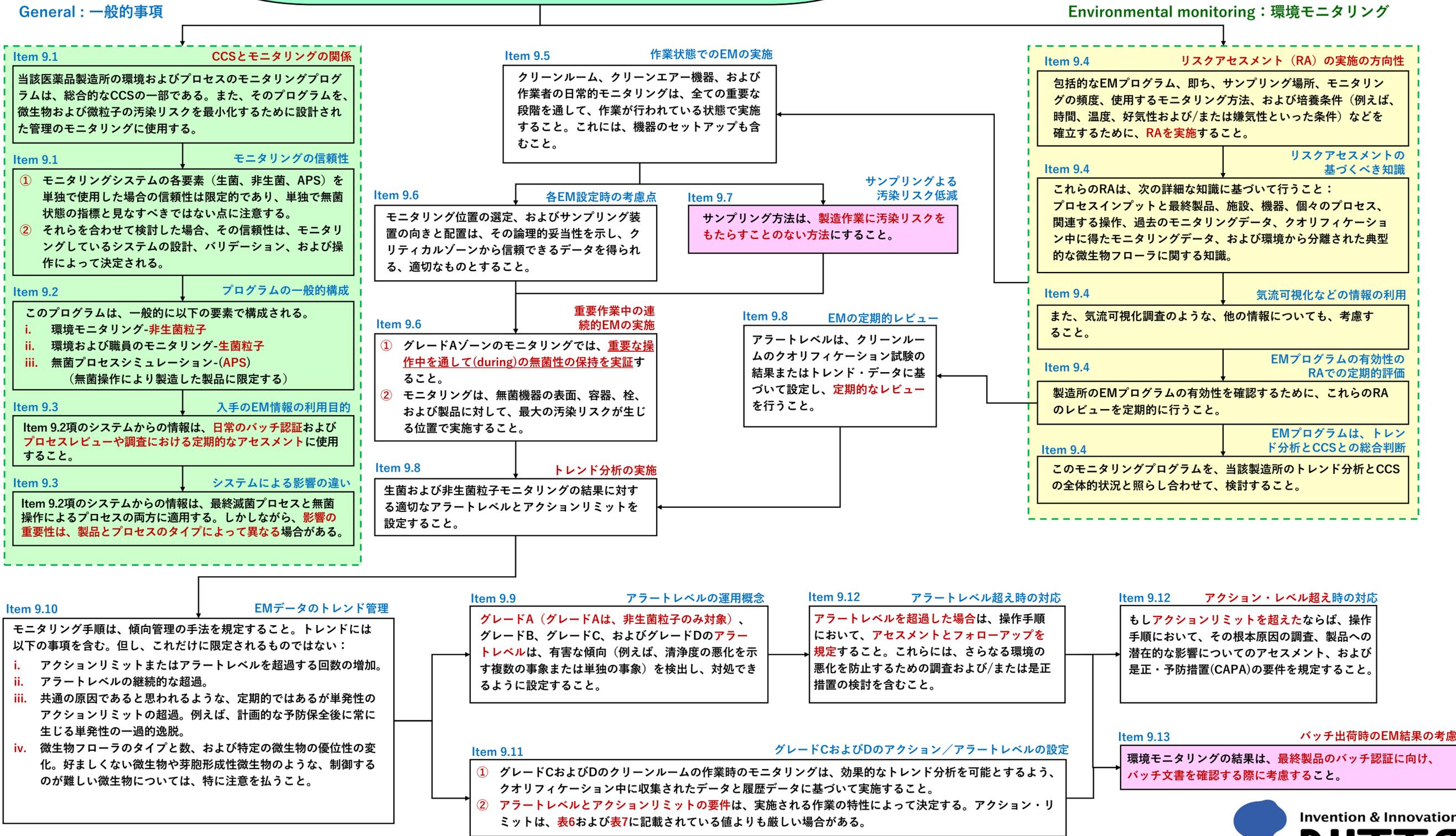


生菌および非生菌の環境およびプロセスのモニタリング (その1)

一般的事項 : Item 9.1 - 9.3  
環境モニタリング : Item 9.4 - 9.13

【略号表】

EM : 環境モニタリング (Environmental Monitoring)  
RA : リスクアセスメント (Risk Assessment)



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。



生菌および非生菌粒子の環境およびプロセスのモニタリング (その2)  
(微粒子) 環境モニタリング : Item 9.14 - 9.23

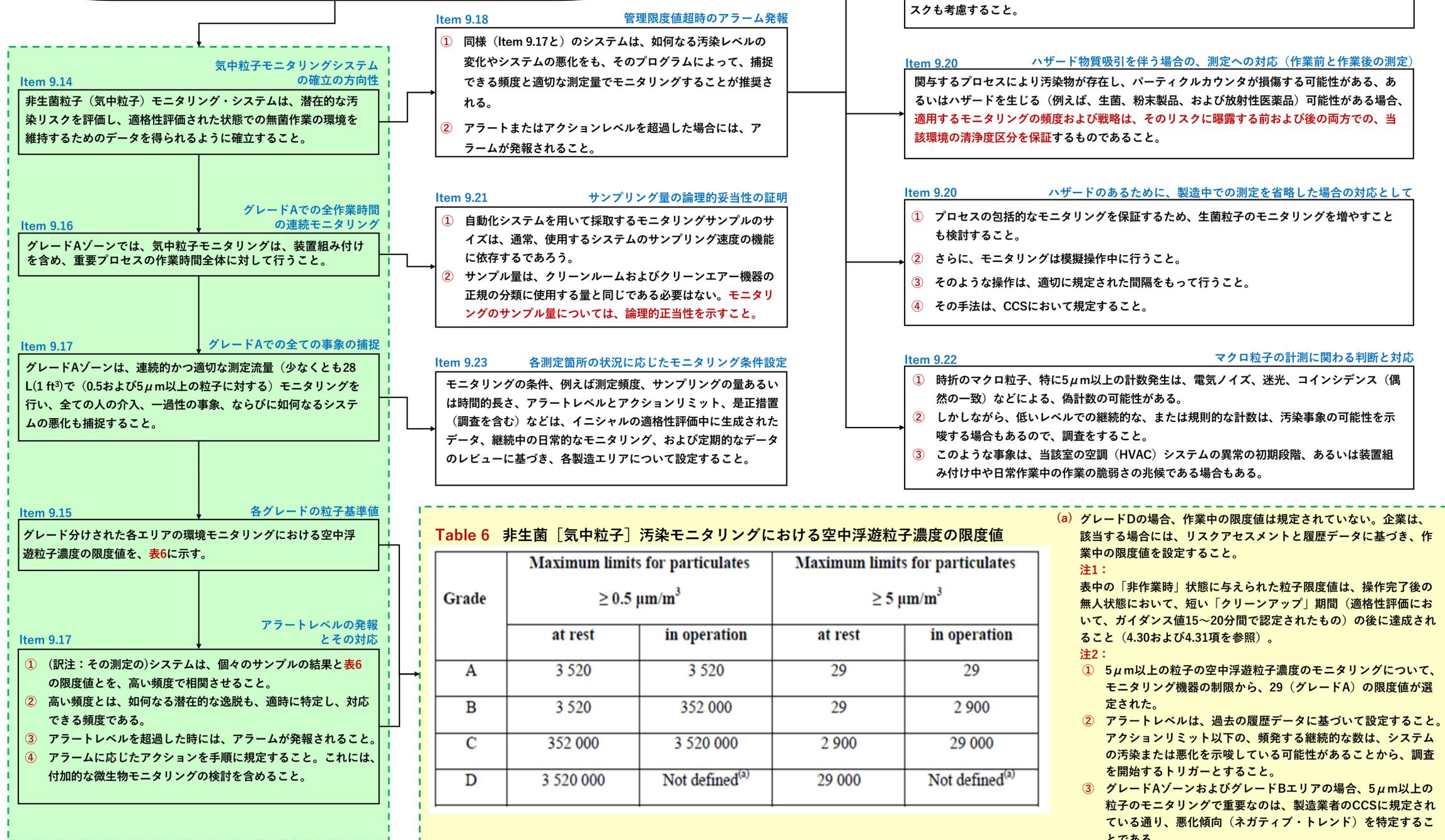


Table 6 非生菌 [気中粒子] 汚染モニタリングにおける空中浮遊粒子濃度の限度値

Grade	Maximum limits for particulates $\geq 0.5 \mu\text{m}^3$		Maximum limits for particulates $\geq 5 \mu\text{m}^3$	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 900
C	352 000	3 520 000	2 900	29 000
D	3 520 000	Not defined <sup>(a)</sup>	29 000	Not defined <sup>(a)</sup>

(a) 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。  
 注1: 表中の「非作業時」状態に与えられた粒子限度値は、操作完了後の無人状態において、短い「クリーンアップ」期間（適格性評価において、ガイダンス値15~20分間で認定されたもの）の後に達成されること（4.30および4.31項を参照）。  
 注2: ① 5 $\mu\text{m}$ 以上の粒子の空中浮遊粒子濃度のモニタリングについて、モニタリング機器の制限から、29（グレードA）の限度値が選定された。  
 ② アラートレベルは、過去の履歴データに基づいて設定すること。アクションリミット以下の、頻発する継続的な数は、システムの汚染または悪化を示唆している可能性があることから、調査を開始するトリガーとすること。  
 ③ グレードAゾーンおよびグレードBエリアの場合、5 $\mu\text{m}$ 以上の粒子のモニタリングで重要なのは、製造業者のCCSに規定されている通り、悪化傾向（ネガティブ・トレンド）を特定することである。

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。



生菌および非生菌の環境およびプロセスのモニタリング (その3)

環境およびヒトの、微生物モニタリング：Item 9.24 - 9.33

【略号表】

CCS：汚染管理戦略(Contamination Control Stratage)

EM：環境モニタリング(Environmental Monitring)

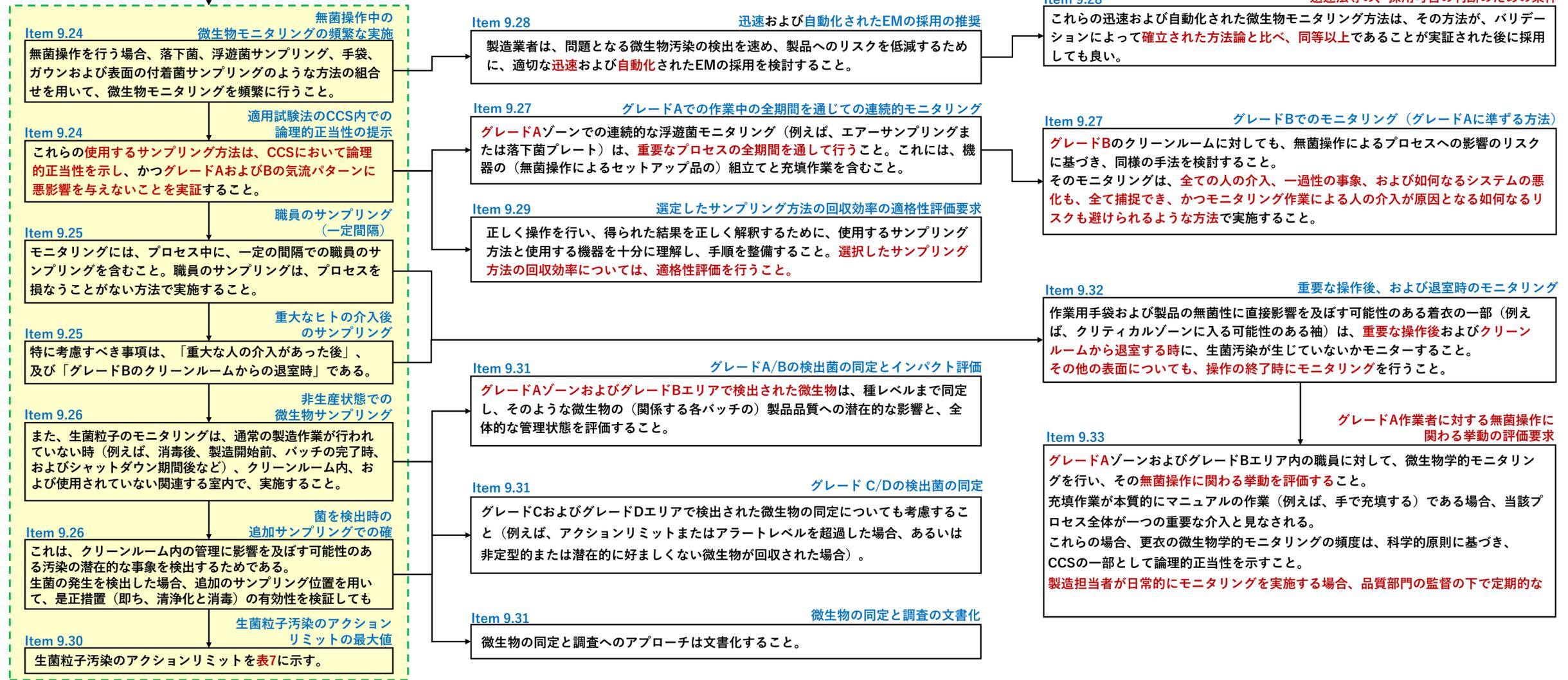


表7 生菌粒子汚染のアクションリミットの最大値

Grade	Air sample cfu/m <sup>3</sup>	Settle plates (diam. 90 mm) cfu/4 hours <sup>(a)</sup>	Contact plates (diam. 55mm), cfu/ plate <sup>(c)</sup>	Glove print, Including 5 fingers on both hands cfu/ glove
A	No growth <sup>(b)</sup>			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

- (a) 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。
- (b) グレードAでは、如何なる生長があった場合にも、調査を行うという点に注意すること。
- (c) コンタクトプレートの限度値は、グレードAゾーンおよびグレードBエリア内の機器のある部屋および衣服の表面に対して適用される。グレードCおよびDエリアでは、定期的な更衣モニタリングは通常必要とされないが、機能に応じて異なる。

注1：  
上記の表に記載しているモニタリング方法のタイプは事例であり、製品が汚染される可能性のある重要なプロセス全体（例えば、無菌的なラインのセットアップ、充填、凍結乾燥機の入庫など）に情報を提供するという目的に見合っていれば、他の方法を使用できる。

注2：  
ドキュメント全体を通し、限度値はcfuを用いて適用される。CFU（コロニー形成単位）以外の方法で結果を提示する、異なるまたは新たな技術を使用する場合、製造業者は適用する限度値の妥当性を科学的に示し、可能な場合には、その結果をCFUと相関させること。

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。

**Aseptic process simulation (APS) 無菌プロセスシミュレーション**  
シミュレートする上での基本的考え方 Item 9.35 - 9.42

【略号表】

PS : プロセスシミュレーション(Process Simulation)



