

無菌医薬品製造区域の清浄度管理について (パーティクルカウンタ)

ニッタ株式会社
クリーンエンジニアリング事業部

内容

- ①清浄度のクラス分類
- ②清浄度のエリア分類
- ③クリーンルームの認証
- ④モニタリングの要求事項
- ⑤清浄度管理のまとめ
- ⑥付帯情報

ISO-14644-1 清浄度クラスの上限濃度 (個/m³)

<2015年12月改訂>

清浄度	上限濃度 (個/m ³)					
	測定粒径					
	0.1 μm	0.2 μm	0.3 μm	0.5 μm	1 μm	5 μm
クラス(N)						
ISOクラス1	10					
ISOクラス2	100	24	10			
ISOクラス3	1,000	237	102	35		
ISOクラス4	10,000	2,370	1,020	352	83	
ISOクラス5	100,000	23,700	10,200	3,520	832	
ISOクラス6	1,000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	293
ISOクラス7				352,000	83,200	2,930
ISOクラス8				3,520,000	832,000	29,300
ISOクラス9				35,200,000	8,320,000	293,000

有効数字3桁以内の濃度データを使用して分類レベルを決定する。

無菌医薬品製造区域の空気清浄度

グレード	最大許容粒子数 個 /m ³			
	非作業時		作業時	
	0.5um	5.0um	0.5um	5.0um
A (ISO 5)	3,520	20	3,520	20
B (ISO 7)	3,520	29	352,000	2,900
C (ISO 8)	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D	3,520,000	29,000	—	—

「非作業時」

全ての空調設備の設置が終了し作動している。製造設備が設置され作業員がいない状態

「作業時」

全ての空調設備が設定された運転条件で作動していて規定数の作業員が作業をしている状態

グレード A :

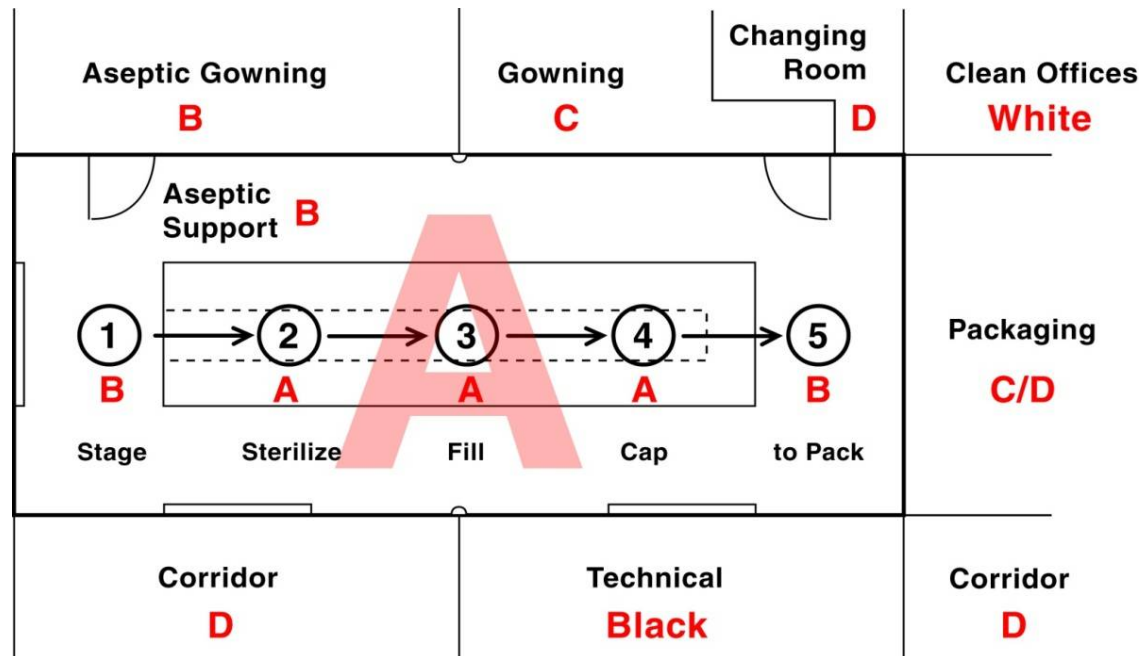
高リスクの作業を行う区域、即ち充てん区域、ゴム栓ホッパー、開口 アンブル・バイアルを扱う部分、無菌接続を行う部分等である。

グレード B :

無菌の調製や充てんの工程に関して、この区域はグレード A 区域のバックグラウンドの環境である。

グレード C及びD :

無菌製品の製造において、より重要度の低い工程を行う清浄区域である。



認証 vs. モニタリング

医薬品製造施設のクリーンルーム(CR)では、認証と同時にモニタリングを要求しています。CRはISO14644-1によって分類されていますが、そのことと製造工程稼働中の環境モニタリングとを混同してはなりません。

- 認証 = クリーンルームがISO standardに定められた規格を満足していることを証明すること。 (例えば、ゾーンAはISO-5であること)
- モニタリング = クリーンルームが‘normal’ な状態から逸脱してしまっていないことを継続的に検証すること
(例えば静的な検査で、ゾーンAがISOのクラス5に入っていれば良いと言うわけではない)

注：両者のどちらか一方だけの管理ではいけない。両方が並列して実施され、相互に補完的に機能することが求められている

測定対象粒径	0.1μから5μmの内、1粒径又は複数の粒径
評価方法・判定	最低測定容量を満たしていれば、各測定点において、1回測定でも構わない。同じ測定点を複数回測定する場合、個々の測定で上限粒子濃度以上の測定結果があっても、最終的に測定点毎に平均値を算出し、平均値が上限粒子濃度以下であればよい。 すべての測定点で上限粒子濃度を満たしていれば合格とする。
評価対象の清浄度クラス	清浄度クラス1～9
測定器	光散乱式気中粒子計数器 JIS B 9921に準拠(ISO21501-4)
最小サンプリング空気量	評価対象の清浄度クラスの上限粒子数において、20個となる容量又は、測定時間1分又は、容量2Lの内大きい容量とする。
サンプリング回数	各測定点で1回以上（最低測定容量を満たしていること）
サンプリング位置	原則として作業高さ
測定点の数	対象エリア床面積に応じた最小測定点数が定められた [Table A.1] を参照
試験頻度	クラス5より清浄なクラス：6ヶ月 クラス5を超えるクラス：12ヶ月

最小サンプリング空気量の算出

最小サンプリング体積 (1回の測定量)

$V_s = 1000 \times (20 / C_{n,m})$ で計算します。

V_s = 最小サンプリング体積(L)

$C_{n,m}$ = 関連クラスについて指定された最大のみなし粒度のクラス限界値(個/m³)

20 = 微小粒子濃度がクラス限度値にある場合計数の可能性のある定められた微小粒子数 (固定値)

例)

EU GMP Annex 1 Grad A ($C_{n,m}=20$ 個@5.0 μ m) の場合の最小サンプリング体積
 $1000 \times (20 / 20) = 1000L = 1m^3$

→ Grad A (ISOクラス5) の5.0 μ m粒子測定は、1000L (1m³) の測定が必要

- $1000L / 2.83L = 353$ 分 → 2.83L/minのパーティクルカウンタだと、約353分測定が必要
- $1000L / 28.3L = 35.3$ 分 → 28.3L/minのパーティクルカウンタだと、約35.3分測定が必要
- $1000L / 100L = 10$ 分 → 100L/minのパーティクルカウンタだと、10分測定で完了！

ISO 14644-1:2015

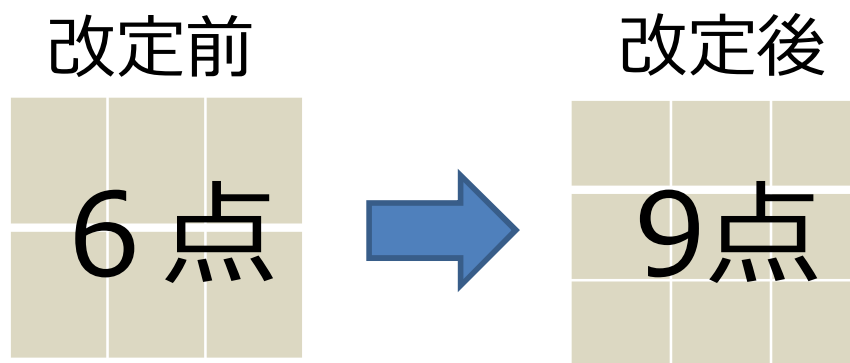
改定に伴い測定点数の変更

（2015年12月改訂）

- ◆ クリーンルームの平米あたりの測定点数が増えました

平方根ルールの廃止

例）「36m²の場合」



改訂後：床面積ごとの最小測定点数

Area of cleanroom (m ²) ≤	Minimum number of sample locations to be tested (N _L)
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
72	14
76	15
104	16
108	17
116	18
148	19
156	20
192	21
232	22
276	23
352	24
436	25
636	26
1000	27
>1000	See Equation

1000m²以上は右式を参照 $N_L = 27 \times (A/1000)$

グレードAの清浄度検証には、Model 9500 が有効



- 100LモデルはグレードA認証測定に有効
1m3(1000L)測定を10分で完了！
- バッテリーでの測定ができる
- プリンター内蔵
- 高清浄度区域の測定には大吸引量モデルで効率化

型式	9500	9310
最小粒径	0.5 μ m	0.3 μ m
粒径区分	0.5/0.7/1.0/3.0/5.0/10 μ m	0.3/0.5/1.0/3.0/5.0/10 μ m
吸引量	100L/min	28.3L/min
最大粒子濃度	710,000個/28.3L（計数損失10%以下）	820,000個/28.3L（計数損失10%以下）

●全般

- ✓ クリーンルーム及びクリーンエア設備は作業状態で日常モニタリングしなければならない。
- ✓ モニタリング位置は正式なリスク分析と、クリーンルームまたはクリーンエアシステムのクラス確認の過程で得られた結果に基づいて設定しなければならない。

【解説】

頻度、場所、測定点数は公式なリスク分析に基づくべきであり、ISO14644-1 には基づかない。
定期的に実施されるクラス分類時のデータや過去のモニタリングデータから考慮されるべきである。

●グレードAのモニタリング

- ✓ 設備の組み立てを含む重要工程の全操作の過程について実施する。
- ✓ 全ての介入、一過性の事象、及びシステムの劣化をもとらえる事ができる頻度と適切なサンプルサイズで実施し、万一アラート限度を越えた場合、警告がされるようになっていること。
- ✓ 浮遊微粒子数は、滅菌した接液パーツの組立て作業など重要な準備作業を含め無菌操作を行っている時間を通して連続的に測定することが望ましい。また、作業域にできるだけ近い位置で(30cm以内が望ましい)測定を行うこと。
- ✓ グレードA及びBの区域に於いては5.0 μm 以上の粒子のカウントは、異常の早期検知のための重要な判断材料であるという点で、特に重要である。充てん箇所においては、製品そのものの粒子或いは液滴がある為、5.0 μm 以上の粒子が常に低レベルでなくてもよい。

【解説】

製品が露出されている重要な区域においては、作業時間をカバーする連続的なモニタリングを実施すること。継続的とは、システムが短時間に起こる事象を含み、異常な粒子数を発生する可能性のある現象をすべて拾い上げることができなければならないという意味である。測定点順次切替えるマニホールドシステムは応答性に欠けるためにグレードAゾーンの監視には適さない。

●グレードBのモニタリング

- ✓ グレードBゾーンではサンプリング頻度は減らしてもよいが、グレードAと同様のシステムを用いることを推奨する。
- ✓ モニタリングシステムの重要度は隣接するグレードAの区域とBの区域の隔離の有効性により決めなければならない。
- ✓ 汚染レベルの変化及びシステムの劣化をとらえる事ができる頻度と適切なサンプルサイズで実施しアラートの限度を越えた場合、警告がされるようになっていなければならない。

【解説】

グレードAのモニタリング同様Annex1 の解説書においては、「マニホールドシステムは応答性に欠けるため、グレードBゾーンのモニタリングに適さない」と言及されている。

●グレードC・Dのモニタリング

- ✓ グレードC及びDの区域の作業中状態でのモニタリングは品質リスクマネジメントの原則に基づいて実施すること。要求事項、アラートレベル、アクションレベルは実施する作業に依存する。

【解説】

サンプリング点数およびサンプリング頻度は、少なくともリスクの識別、リスク分析およびリスクアセスメントによって決定されること。継続的なモニタリングは必要とされない。

●その他

- ✓ システムは単体のパーティクルカウンターその他、マニホールドシステムやそれらの組み合わせで構築しても良いが、各測定点において管理対象となる粒径サイズに適した適切なシステムを選択すること。

【解説】

1.5mのS字に配管されたチューブでは5 μ mの粒子を30%吸収するとされている。

リモートサンプリングシステムを使用する場合にはチューブの長さやチューブの曲率半径により粒子の減少が起こることを考慮し、0.5 μ mおよび5.0 μ m双方の粒子サイズに対し、サンプルシステムのバリデーションを実施しなければならない。

- ✓ モニタリングシステムにおけるサンプル量は、ISO14644-1のクラス分類で用いたサンプル量と同じである必要はない。

【解説】

モニタリングにとって重要なことは、素早くサンプリングを行い（特に重点区域）、微粒子の異常を実際の作業に結び付けるため、作業者が直ぐに警戒すべき状態に気づくように警報を発することである。従ってクラス分類時に求められる1m³のサンプリング量（36分測定）は、グレードAゾーンのモニタリングには不適切である。

グレードA及びBには・・・



- 24時間連続監視
- 常時監視で逸脱の早期発見
- 測定点毎に任意の警報値など設定
- 吸引ポンプは別置きと内蔵タイプを自由に組み合わせ
- 通信ケーブルを介して給電（POE-HUB or 監視盤）

型式	7510-22050
通信	Ethernet(TCP/IP) Modbus RTU オプション：LoRaWAN（長距離無線ネットワーク） オプション：4-20mA出力（粒径2ch/ステータス1ch）
粒径区分	0.5/5.0 μ m
吸引量	28.3L/min（1.0CFM）

ニッタ製の豊富なオプション・・・

センサ収納SUSボックス



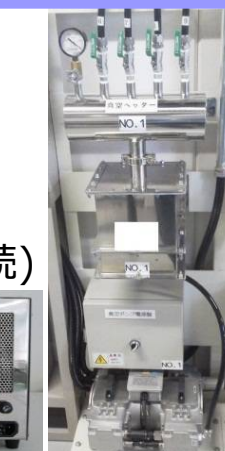
サンプリングプローブ



(壁面取付型)

ポンプユニット

(1センサ接続)



(4センサ接続)

(センサ収納型)



リモートI/O盤



- ✓ リモートI/O盤スイッチより、ポンプユニットおよびソフトウェア上のデータ収集を自動的に起動/停止（エリア毎の設定可能）
- ✓ 作業時・非作業時のモード切替により、ソフトウェア上の警報設定値の切替
- ✓ 外部システムへ一括警報の出力
- ✓ アナログの温湿度、差圧センサの取り込み

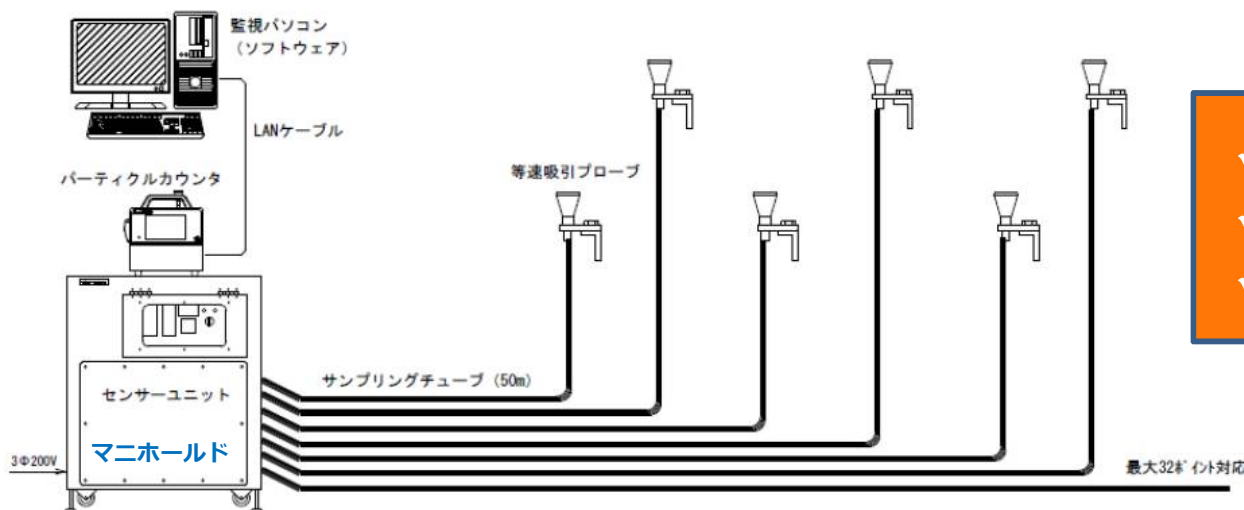
グレードC及びDには・・・

単体使用



型式	9310
最小粒径	0.3μm
粒径区分	0.3/0.5/1.0/3.0/5.0/10μm
吸引量	28.3L/min
最大粒子濃度	820,000個/28.3L（計数損失10%以下）

システム



- ✓ 切替式
- ✓ 最大32ポイント
- ✓ チューブ長50m

- ✓ 清浄度クラスの **“認証・検証”** と **“モニタリング”** が**区別**されている
- ✓ 連続モニタリングは**グレードAで要求、グレードBで推奨**されている。
- ✓ モニタリング対象粒径は、**グレードA/Bは0.5μmと5μm以上、
グレードC/Dは0.5μm以上**
- ✓ サンプリングチューブ内の粒子沈着への考慮から、特に5μm以上の測定には長いチューブは不適→マニホールドシステム不適

清浄度レベル	測定方式	測定頻度	測定対象粒径
グレードA	個別センサ方式	連続	0.5μm及び5μm
グレードB	個別センサ方式推奨	連続推奨	0.5μm及び5μm (または0.5μmのみ)
グレードC	フロー切替方式	適切な頻度	0.5μm
グレードD	フロー切替方式	適切な頻度	0.5μm

●“推奨”はやってもやらなくても良いということではない。(査察では)原則実施することを期待される。“やらない”時は、不要・不適を科学的根拠を持って示す必要がある。

● 最近の査察のトピック

日本がPIC/Sに加盟したことから、最近では導入後のシステムの査察時の指摘事項として次の項目があげられます。

1) チューブ延長による粒子沈着の考慮 → 回収率試験の実施

リモートサンプリングシステムを使用する場合にはチューブの長さやチューブの曲率半径により粒子の減少が起こることを考慮しなければならない。

2) 等速吸引サンプリングヘッドの使用 → 等速吸引プローブの導入

長いチューブを持つ遠隔サンプリング方式では比較的 $5.0\mu\text{m}$ 以上の粒子の沈殿が多いため、クラス分けの目的にはサンプリングチューブが短いパーティクルカウンターを使うこと。一方向気流のシステムにおいて使用する場合は等速吸引プローブを使用すること。

- 購入を検討されているお客様へデモ器貸出・操作説明対応
- バリデーション（CSV, IQ/OQ）対応
- 校正周期　： 1年に1回以上を推奨
- 校正期間　： 標準2週間（事前予約で納期短縮も相談可）
- 校正・修理：奈良サービスセンタ（ニッタ(株)奈良工場内）
東京サービスセンタ（東京都江戸川区）

おかげさまで、ニッタ(株)はパーティクル事業を30年以上続けております。
これも皆さまからのご支援の賜物であり、心より感謝申し上げます。

ニッタ株式会社
クリーンエンジニアリング事業部
モニタリング営業課

大阪本社
電話：06-6563-1235
東京支店
電話：03-6744-2740

微粒子ニッタ

