



GMP準拠クリーンルームの空気清浄度クラス分類と 日常的な環境モニタリング

はじめに

GMPに準拠したクリーンルームに関するさまざまなGMPガイドラインや国際ISO規格は複雑であり、しばしば矛盾するアドバイスを提供しているように見え、混乱や時には誤った解釈につながります。

日常的な環境モニタリングの場合、規範的なアドバイスはほとんどなく、クリーンルームの所有者は適切なモニタリング計画を自ら考案する責任があります。また、杓子定規なGMP業界では、直接的なガイダンスの欠如により、ユーザーは何をすべきかわからず、負担の大きいモニタリングプログラムを作成するか、空気清浄度クラス分類に使用されているのと同じモニタリング計画を単に使用しようとすることもあります。いずれも正しくありません。

1つ目は、過度に負担のかかるモニタリングプログラムが、重要なクリーンルームゾーンへの介入の増加と、それに伴う汚染イベントのリスクにつながる可能性があるためです。2つ目は、日常的な環境モニタリングプログラムは、製造工程における製品に対する汚染のリスクアセスメントに基づく必要があり、空気清浄度クラス分類のための規則はこれを考慮していないためです。

例えば、リスクアセスメントで製品がリスクにさらされている位置とモニタリングのためのサンプリング位置は、クリーンルーム自体の空気清浄度クラス分類に使用される位置とは大きく異なる場合があります。

本稿では、GMP準拠したクリーンルームの空気清浄度クラス分類と日常的な環境モニタリングの違いについて説明し、ベックマン・コールターがどのように支援できるかを説明します。

クリーンルームの空気清浄度クラス分類とは何ですか？

クリーンルームのクラス分類は、日常的な環境モニタリングとは異なり、クリーンルーム自体に焦点を当てています。ISO 14644-1:2015で定義されているサンプリング位置にユーザーが追加をしない場合、製造プロセスや製品が汚染リスクを高める可能性がある室内の特定のエリアは分類に考慮されません。これは時間のスナップショットであり、クリーンルームの性能の傾向を示すために使用できる一方で、典型的な再分類間隔は毎年であるため、データの統計的妥当性は弱いと見なされる場合があります。クラス分類は、クリーンルームのすべてのポイントで、全体としてその意図された空気粒子濃度クラス/制限に準拠していることを実証します。

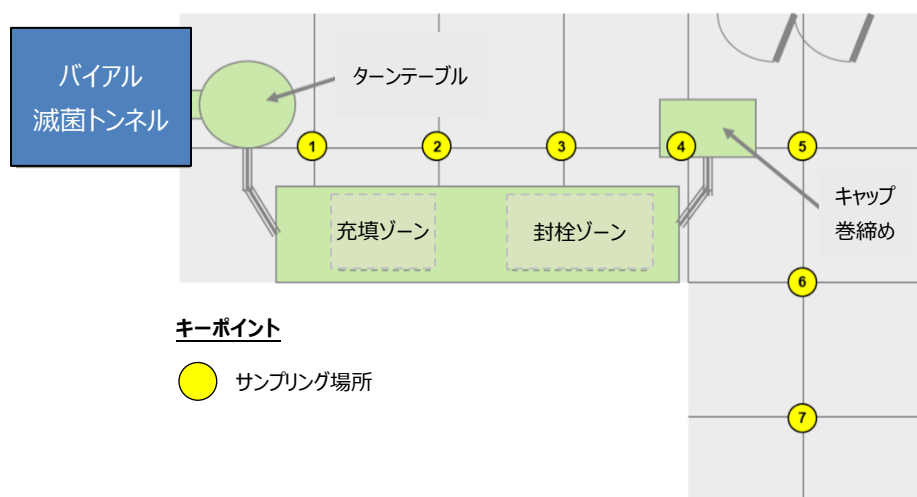


図1. ISO 14644-1 : 2015に準拠したクリーンルームの分類は、製品へのリスクではなく、クリーンルームのパフォーマンスに重点を置いています

EU GMP Annex 1:2009¹、FDA CGMP:2004²ともに、ISO 14644-1:2015³に規定された方法で分類するとしています。CGMPでは、クリーンルームの各グレードについて、ISO 14644-1:2015で定義された上限濃度に従います。GMP Annex 1では、Grade Aのクラス分類とモニタリングの両方で5µm粒子^{*注}の制限を含む独自の粒子制限がありますが、ISO 14644-1:2015では、グレードAに相当するISO Class5の5µm粒子に関する制限は定義されていません（^{*注} この文書の執筆時点でパブリックコメント用に公開されている新GMP Annex 14の最新ドラフトでは、ユーザーに両方を使用して分類するよう求めておらず、日常的な環境モニタリングプログラムに粒子径0.5µmと5µmの両方のモニタリングするよう求めている）

ISO 14644-1 : 2015 :

- i. 最少サンプリング位置数は、[表A.1-クリーンルーム面積に関連付けられたサンプリング位置]を使用して、クリーンルームの分類に必要なサンプリング位置の数を確定する。
- ii. サンプリング位置はクリーンルーム全体を面積が均等なるように分割する分散する。
- iii. サンプリングの為の等速吸引プローブは、クリーンルーム内の作業活動と同じ高さに配置する必要がある。
- iv. 一方向の気流が提供される場合、等速吸引プローブを使用し、気流の発生源に向けて、つまり一方向の気流の対向する流れに向ける必要がある。
- v. 最大粒径における粒子数が指定されたISOクラスの上限濃度である場合、各サンプリング位置において少なくとも20個以上の粒子を検出するのに十分な空気量をサンプリングする。例えば、そのサンプリング位置の粒子数が100個/M³の場合、0.2M³のサンプルで20個の粒子を捕捉できる。
- vi. 同じ位置で繰り返し測定した場合は、個々のサンプル粒子数濃度から平均粒子数を計算し評価する。
- vii. 各サンプリング位置で測定した平均粒子数濃度（1M³あたり粒子数で表現）が対象となるクリーンルームクラスの最大許容空気粒子濃度未満である場合、クリーンルームは空気清浄度分類の要求事項を満たしているとみなされる。

EU GMP Annex1は、非作業時と作業時の両方で分類を求めています。

- i. クリーンルームの分類は、クリーンルームに誰もいない状態（非作業時）とクリーンルーム内に通常の数の製造スタッフが存在し、通常の製造活動が行われている状態（作業時）に行う必要がある。

FDA CGMPは、運用における分類の重要性を強調しています（CGMPでは「動的条件」という用語を使用しています）

- i. エリアの適格性評価(Qualification)と空気清浄度分類(Classification)では、動的な条件下（すなわち、要員が存在し、機器が設置され、操作が進行している状態）で生成されたデータに最も重点を置くことが重要である。適切な無菌処理施設のモニタリングプログラムは、日常的に動的条件下での指定された空気清浄度クラス分類への適合性を定期的に評価するものである。

日常的な環境モニタリングとは何ですか？

空気清浄度クラス分類とは異なり、クリーンルームの日常的なモニタリングは、重要なゾーンでは毎日、重要度の低いエリアでは毎週行われるため、データを使用して全体的なクリーンルーム汚染の傾向を長期的に把握できます。

サンプリング位置は、製造工程や製品が汚染のリスクが高い可能性がある場所での汚染リスクのモニタリングに重点を置いています。これは、汚染リスクエリアが正しく機能していることを示すために製造開始前と製造中の両方で行われます。

最少サンプリング位置数が明確に定義されているクリーンルームの空気清浄度クラス分類とは異なり、日常的な環境モニタリングのサンプル位置は固定されていません。

代わりに、それらは個々のプロセスに固有であり、リスク評価を使用してプロセス所有者によって決定されます。

つまり、日常的な環境モニタリングのサンプリングは、製品が汚染のリスクにさらされる可能性のある場所で行う必要があります。製品を危険にさらす可能性のある例は以下のものがあげられますが、これらに限定されるものではありません。

- 充填ゾーン
- バイアルストッパー用ホッパー
- バイアルデスクランブラー テーブル
- 処理装置
- オペレーターが介入する可能性のある場所

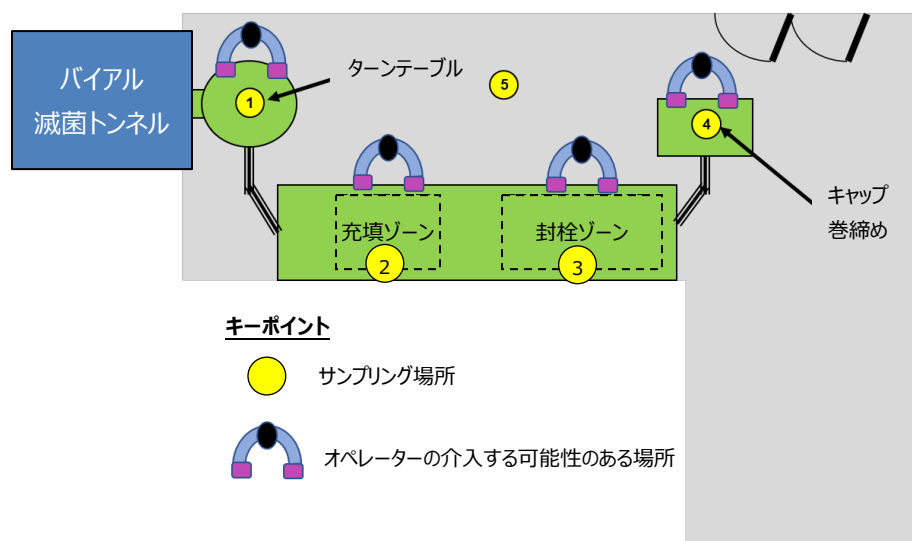


図2. 定期的な環境モニタリングは、製品が汚染のリスクがある可能性のある場所に焦点を当てています

リスクアセスメントの手引きはいくつかありますが、その例として以下のものがあります。FDA Q9 Quality Risk Management Guidance Document⁴ 及び the WHO Guidelines on Quality Risk Management TRS-981⁵を参照下さい。

以下は、FDA CGMPガイダンスからの不活性な空気粒子カウントに関する抜粋です。

- 適切な無菌製剤施設モニタリングプログラムは、動的条件下で指定されたクリーンエリア分類への適合性を日常的に評価する。
- 露出した滅菌容器/密閉容器および充填/閉栓作業に近接した空気は、作業現場から通常1ft（30,5cm）以内の代表的な位置の気流内で、充填／閉鎖作業中に0.5µm以上のサイズ範囲で1M³あたりの粒子数が3520個以下の場合、適切な粒子品質であると考えられる。
- 日常的なモニタリングは、各生産シフト中に実施されるべきである。

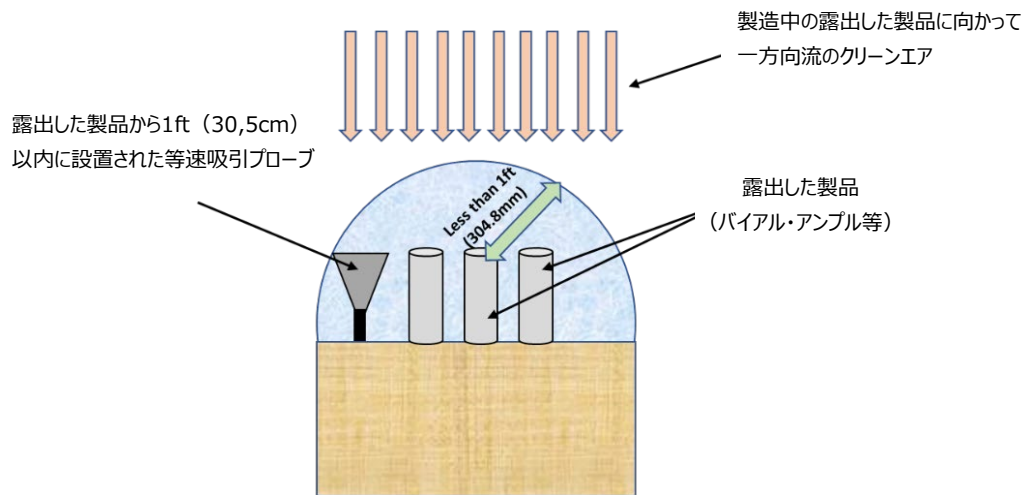


図3. 日常モニタリングの等速吸引プローブは、露出した製品から<1ft (30,5cm) 以内に設置する必要があります。

EU GMPガイダンスからの不活性な空気粒子カウントに関するいくつかの関連する抜粋：

- i. クリーンルームおよびクリーンエア装置は、運転中に定期的にモニターされるべきで、モニタリングする場所は正式なリスク分析研究とクリーンルームおよびクリーンエア装置のクラス分類により得られた結果に基づいて行います。
- ii. 自動化されたモニタリングシステムを使用して取得されるサンプルサイズは、通常、使用されるシステムのサンプリングレートのファンクションになります。サンプル量は、クリーンルームとクリーンエア装置の正式なクラス分類に使用されるものと同じである必要はありません。
- iii. グレードAゾーンは、すべての介入、一時的なイベント、およびシステムの劣化がキャプチャされ、アラート設定値を超えた場合にアラームがトリガーされるような頻度で、適切なサンプルサイズで監視する必要があります。
- iv. グレードAおよびBゾーンでは、 $5.0\mu\text{m}$ 以上の粒子濃度カウントの監視は、不具合の早期発見のための重要な診断手段であるため、特に重要な意味を持ちます。 $5.0\mu\text{m}$ 以上の粒子数が時折示されるのは、電子ノイズ、迷光、偶然などによる誤ったカウントをする可能性があります。しかし、連続または定期的に低レベルのカウントがされる場合は、汚染事象の可能性を示すものであるため、調査する必要があります。

ベックマン・コールターは、どのようなお手伝いができますか？

クリーンルームの日常的な環境モニタリングとクラス分類のSOPを設計し、検証することは時間が掛かるとともに複雑です。MET ONE 3400+は、両方のプロセスに一定レベルの自動化を行なうことを可能とし、データエラーを最小化するのに役立ちます。

電子SOPマップ

- SOPの一部としてカウンターに読み込まれるサンプリングマップは、毎日のモニタリングプログラムをガイドします。

インタラクティブなSOPマップ

- 各サンプル場所で、どのように、どこで測定すればよいかを画面上で説明します。各測定が完了すると、画面上でその測定場所が緑色に変わり、ユーザーに残りの作業が一目でわかるようになっています。

電子的なSOPバージョン管理

- 管理者は、電子署名を使用してカウンター内のSOPバージョンを管理します。更新されたSOPは、自動的にすべての機器に複製されます。

レビューと承認

- 測定が完了したら管理者がWebブラウザを使用して、リモートで結果を確認および承認することができます

電子記録

- 承認されると、電子署名が最終レポートに添付され、安全な電子形式でエクスポートすることができます。

バーコード機能

- バーコードリーダーを接続して、サンプルの場所や製造バッチIDなどを自動的に取得します。

21CFRパート11

- MET ONE 3400+は、ログオンと電子署名のためのユーザー名とパスワードコントロールにMicrosoft Active Directoryを使用しています。
- 各サンプリング記録には、SOPバージョン番号、ユーザー名、場所名、時間、日付、アラーム、カウンター構成、サンプリング結果、製造バッチIDが含まれています。
- データベースは安全で暗号化されており、ユーザー権限のオペレーターは記録を削除するアクセス権を持っていません。
- 安全な電子記録は、カウンターから直接エクスポートすることができます。
- 管理者は、カウンター内のSOPのバージョン管理を行ない、電子署名を使用して新しいバージョンを承認することができます。
- 監査証跡をユーザー別、アラートレベルの超過、ログイン失敗などでフィルタリングして、監査時に素早くレポートを提供します。



図4. MET ONE 3400+では、バージョン管理されたインタラクティブなSOPサンプリングマップをカウンター内に作成し、オペレーターにサンプリングの場所、各場所でのサンプリングプローブの配置方法、各場所のサンプリング完了時の表示などを指示し、管理者がWebブラウザを介して遠隔でその日のモニタリング記録を確認、承認できるようにすることができます

まとめ

不活性な空気粒子のGMP準拠クリーンルームの空気清浄度クラス分類と日常的な環境モニタリングは、全く異なるプロセスです。クラス分類とは、部屋自体の空気の品質が目標クラスの限界値よりも優れていることを確認することであり、ISO 14644-1によって決定されます。一方、日常的なモニタリングは リスクアセスメントによって決定され、製品がリスクにさらされる可能性のある場所で、空気の品質が目標クラスの限界値よりも優れていることを確認することです。

どちらのプロセスも複雑なため、MET ONE 3400+ で自動化レベルを追加することで、間違ったSOP が使用されるリスク、SOPが正しく守られていないリスク、ヒューマンエラーによるデータエラーを最小限に抑えると同時に、21CFR part 11 ALCOA に準拠したレビューと承認済みの電子記録の作成をサポートすることができます。

参考文献

1. European Commission. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice. Medicinal products for human and veterinary use, Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products, 14th February 2008. European Commission Enterprise and Industry Directorate-General, B-1049 Bruxelles / Europese Commissie, B-1049 Brussel – Belgium.
2. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Sterile drug products produced by aseptic processing – current good manufacturing practice, 2004. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Office of Regulatory affairs (ORA) Division of Drug Information, HFD-240 Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration 5600 Fishers Lane Rockville, MD 20857 USA
3. ISO 14644-1:2015 Cleanrooms and associated controlled environments — Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration. Viewed 19/3/2020:
<https://www.iso.org/standard/53394.html>
4. Food and Drug Administration: Q9 Quality Risk Management Guidance Document;
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q9-quality-risk-management> viewed 15th May 2020
5. World Health Organization: Guidelines on Quality Risk Management TRS-981;
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex2TRS-981.pdf viewed 15th May 2020

ベックマン・コールター株式会社

本社：〒135-0063 東京都江東区有明3-5-7 TOC有明ウエストタワー

お客様専用 ☎ 0120-566-730 ☎ 03-6745-4704

e-mail bckk_ls_web@beckman.com URL <https://www.beckman.jp>

