



無菌操作区域の微粒子清浄度管理 に係る日米欧3極指針

平成23年8月

ニッタ株式会社



アンカーテクノ株式会社

<本店・ご注文窓口>

〒630-8114 奈良県奈良市芝辻町4-2-2新大宮伝宝ビル

Tel: 0742-36-8031 Fax: 0742-36-8032

問合せE-mail: info@anchor-t.co.jp

<東京営業事務所>

〒110-0005 東京都台東区上野2-12-18

池之端ヒロハイツ2F インスクエア



目次

- 国際, 日米欧の指針と清浄度クラス分類
- 各国指針概要
 - 米国の指針
 - 欧州の指針
 - 日本の指針
- 日米欧3極の指針のとまとめ



無菌操作区域の微粒子清浄度管理に係る指針

■ 米国

- Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – CGMP September 2004 (保健福祉省、FDA他)

■ 欧州

- EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products 2008年2月14日作成、2009年3月1日発効

■ 日本

- 「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」
厚生労働省医薬食品局 平成23年4月20日(2011年) 事務連絡
- JPの参考情報(案)「無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法」

■ 関連規格

- ISO-14644-1 : クリーンルーム及び関連制御環境 (1999)

■ 参考情報

- 日本薬局方の参考情報(案)-パブコメ第2回目 「無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法」



参考—ISOの清浄度クラス分類

ISO-14644-1 -1999

Table 1 Selected airborne particulate cleanliness classes for cleanrooms and clean zones

ISO classification number (N)	Maximum concentration limits (particles/m ³ of air) for particles equal to and larger than the considered sizes shown below (concentration limits are calculated in accordance with 3.2)					
	0,1 μm	0,2 μm	0,3 μm	0,5 μm	1 μm	5 μm
ISO Class 1	10	2				
ISO Class 2	100	24	10	4		
ISO Class 3	1 000	237	102	35	8	
ISO Class 4	10 000	2 370	1 020	352	83	
ISO Class 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
ISO Class 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO Class 7				352 000	83 200	2 930
ISO Class 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO Class 9				35 200 000	8 320 000	293 000

NOTE: Uncertainties related to the measurement process require that concentration data with no more than three significant figures be used in determining the classification level.



清浄度クラス分類

ISO, 日, 米, 欧州の指針一覧(代表的な清浄度レベルと呼称)

上限粒子濃度 (個/m ³)*	ISO-14644-1	FDA・無菌製剤 ガイダンス	EU-GMP Annex1	厚労省・無菌医薬品 製造指針
3,520	ISOクラス5	Class100	グレードA	
			20 (個/m ³) ≥5um	
35,200	ISOクラス6	Class1,000	グレードB	
352,000	ISOクラス7	Class10,000		
3,520,000	ISOクラス8	Class100,000	グレードC	
			29,000 (個/m ³) ≥5um	
35,200,000	ISOクラス9		グレードD** (3,520,000)	

* 作業時の0.5 μm以上の規格, **非作業時(作業時の規定なし)



米国の指針 1/2

Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – CGMP

IV. BUILDING AND FACILITIES

清浄度の評価と認証は活動期(作業時)のデータに重きを置くことが重要。
作業時の日常的なモニタリングも重要。

TABLE 1 – Air Classifications^a

Clean Area Classification (0.5um particles/ft ³)	ISO Designation ^b	≥0.5um Particles/m ³
100	5	3,520
1,000	6	35,200
10,000	7	352,000
100,000	8	3,520,000

a- 全ての分類は、活動期の露出された材料/物品の近傍で採取されたデータに基づく

b- ISO-14644-1における表示はさまざまな産業向けクリーンルームにおける一律的な微粒子濃度について準備されている。ISO 5 のパーティクル濃度は Class 100 と等しく、概ね EU Grade Aと同等である。



米国の指針 2/2

Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – CGMP

IV. BUILDING AND FACILITIES (つづき)

- A. Critical Area(重要区域)–Class 100(ISO 5)
 - 充填/封止中のワークサイトの気流内、1フィート(約30cm)未満の測定点での0.5um以上の粒子数が3,520個/m³未満
 - 定期的(Regular)なモニタリングが各生産シフトごとに実施されること
 - 遠隔計測システム(remote counting system)を推奨する
- B. Supporting Clean Areas(支援清浄区域)
 - 無菌操作の直接近傍区域では、活動期においてClass 10,000(ISO 7)以上を推奨する

X. LABORATORY CONTROLS

- E. Particle Monitoring
 - 日常的な粒子モニタリング(routine particle monitoring)は空気清浄度の顕著な逸脱を迅速に検知するに有用である



ECの指針 1/3

EU-GMP Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products

条項 1～3: General

- 無菌製剤の製造はそれぞれの“作業時(in operation)”に適切な清浄度が必要。
- “作業時(in operation)”に適切な清浄度を得るために、“非作業時(at rest)”にある一定の清浄度に達するように設計されなければならない。



ECの指針 2/3

EU-GMP Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products

条項 4～7: Clean room and clean air device classification

●クリーンルームおよび清浄空気関連機器はEN ISO14644-1に従い分類(清浄度クラスの認証)されなければならない。清浄度クラスの“認証”は、稼動時の“工程環境モニタリング”と明確に区別されなければならない。

GRADE	Maximum Particles / m ³			
	AT REST		IN OPERATION	
	0.5um	5.0um	0.5um	5.0um
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Not defined	Not defined

- Grade Aの認証には、測定点当たり少なくとも1m³の測定空気容量が必要。
- 清浄度クラスの“認証”方法は、EN/ISO 14644-1に従う。
- サンプルングチューブの短いポータブルパーティクルカウンター(5um以上のチューブ内粒子沈着への考慮)と、等速吸引プローブを使用する。



ECの指針 3/3

EU-GMP Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products

条項 8～15: Clean room and clean device monitoring

- クリーンルームおよび清浄空気関連機器は作業時に日常的にモニタリングが必要(認証結果も考慮)。
- Grade Aでは、装置組み立てを含む重要プロセスの全ての期間において粒子モニタリングの実施が必要。
- Grade Aでは、全ての割りこみ(的な)事象、一過的な事象、及びいかなるシステムの悪化も検知され、警報基準値を超えた場合はアラームが発せられるよう、頻繁かつ適切な測定容量を持ってモニタリングされなければならない。
- Grade BではAと同様のシステムを推奨するが、その測定頻度を減らして良い。
- 遠隔測定システムを使用する場合は、チューブ内粒子沈着の観点から、サンプリングチューブ長と曲げ半径を考慮しなければならない。
- “モニタリング”では清浄度クラスの“認証”と同じ測定空気容量を得る必要はない。
- Grade A及びBにおいて、5.0um以上のモニタリングは障害の早期検出のために非常に重要なツールである。



日本の指針 1/3

「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」

7. 無菌医薬品に係る製品の作業所, 7.1 清浄度レベルによる作業所の分類, 表1 清浄区域の分類

名称		清浄度 レベル*1)	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
無菌操作 区域	重要区域	グレードA(ISO 5)	3,520	20	3,520	20
	直接支援 区域	グレードB(ISO 7)	3,520	29	352,000	2,900
その他の支援区域		グレードC(ISO 8)	352,000	2,900	3,520,000	29,000
		グレードD	3,520,000	29,000	作業形態 による*2)	作業形態 による*2)

*1) 括弧内のISOクラスは、作業時の微粒子数に対応したものである。

*2)最大許容微粒子数を規定しないケースもある。



日本の指針 2/3

「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」

- 粒径 $5\mu\text{m}$ 以上の浮遊微粒子数は定期的に測定し、傾向分析を行うことにより、環境条件の劣化を早期に発見するための有効な管理項目となる。
- 重要区域、、、、の空気の品質は、汎用されている現行の国内および国際的な空気の品質に関する基準においてグレードA、クラス100又はISO5と称される区分に相当する。
- 重要区域(グレードA): 製品の無菌性を確保する上で特に重要な箇所については、浮遊微粒子数及び微生物数について適切な方法及び頻度によりモニタリングを行うこと。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。
- 直接支援区域(グレードB): 直接支援区域においては浮遊微粒子数及び微生物について定期的にモニタリングを行うこと。その頻度と方法については、重要区域の製品に対する汚染リスクを評価し、適切に定めること。
- その他の支援区域(グレードC及びD): 適切な浮遊微粒子数の規定を設けること。



日本の指針 3/3

「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」

12. 環境モニタリング

- 環境モニタリングの目的：「微粒子数が要求される基準を超えないよう管理」、「環境の悪化を事前に把握し製品の汚染を防ぐ」、「清浄化の効果を継続的に評価」。
- 環境モニタリングは、無菌操作区域である重要区域(グレードA)及び直接支援区域(グレードB)並びに無菌操作区域に隣接するその他の支援区域(グレードC及びD)に適用する。
- 微粒子は粒径 $0.5\mu\text{m}$ 以上の浮遊微粒子とする。環境モニタリングをより適切に行うために、必要に応じて、適宜、他の粒子径(例： $5\mu\text{m}$ 以上)の計測を行う。
- 微粒子のサンプリング量は 1m^3 あたりに換算できる量とすること。
- グレードA及びグレードBにおける微粒子管理は、機器の組み立てから重要作業終了までは連続モニタリングを推奨する。
- 微粒子の計測については、サンプル量及び吸引能力により評価判定が異なるので、適切な評価ができるような機器及び評価方法によること。



日米欧3極の指針のまとめ1

■ 評価・管理対象粒径の違い

- 米国 : 0.5 μ m で規定
- 欧州 : 0.5 μ m と 5 μ m で規定
- 日本 : 0.5 μ m と 5 μ m で規定

■ 連続モニタリングの要求の違い

- 米国 : 遠隔測定システムによるモニタリングを推奨
- 欧州 : グレードAに要求され、周囲のグレードBに推奨される
- 日本 : グレードA, Bで、機器の組み立てから重要作業終了までは連続モニタリングを推奨する



日米欧3極の指針のまとめ2

● 3極対応特記事項

- 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0.5 μmと5 μm以上**、**グレードC, Dは0.5 μm以上**
- サンプルングチューブ内の粒子沈着への考慮から、特に5 μm以上の測定には長いチューブは不適→切替方式(マニホールド)不適

● 3極対応モニタリングシステムの要件

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	個別センサー方式	連続	0.5μm及び5μm
グレードB	個別センサー方式推奨 (またはチューブ切替方式)	連続推奨	0.5μm及び5μm (または0.5μmのみ)
グレードC	チューブ切替方式	適切な頻度	0.5μm
グレードD	チューブ切替方式	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。



<参考情報>

“2011年6月20日付 医薬品医療機器総合機構(PMDA)から、日本薬局方の参考情報(案)「無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法」に対する第2回目の意見募集(032-1106.pdf)”

【トピクス】

- 医薬品製造環境中では微生物数と同様に空中浮遊微粒子数についても一定の基準以下に制御されていることを保証しなければならない。
- 清浄度クラス分類は ISO14644-1にハ-モナイス[®]、EU-GMP Annex1に同等
- 清浄度クラスの検証
 - ・グレードA設計時の確認では測定1回当たり最小限1 m³のサンプリングを行う
 - ・5.0 μm以上の空中浮遊微粒子測定は必要に応じて行う
- 環境モニタリング(空中浮遊微粒子数)
 - ・0.5 μm以上を対象とする
 - ・グレードAでは作業シフトごとに適切な頻度でモニタリングを行う
 - ・グレードA及びBにおける5.0 μm以上の測定は環境の異常の早期検出に有用
- 微粒子測定
 - ・サンプリングチューブ長、直径及び曲がり部分の直径など考慮必要(→粒子沈着)
 - ・5.0 μm以上の測定には長いチューブの使用は避ける(→切替方式は不適)
 - ・グレードA区域は連続モニタリングが推奨される

【コメント】: タイトルには“環境モニタリング法”とあるが、“検証・認証(Classification)”と“モニタリング・監視(Monitoring)”の両方について言及されており、これらのより明確な区別が求められる。