

＜ GMP リサーチ ・ 企業内セミナーご案内 ＞

日米 EU3 極の無菌医薬品製造 GMP・ガイドンスの比較 ー 清浄度区分、空調条件、環境モニタリング等の製造環境要件を中心にー

医薬品の中にあつて無菌医薬品は無菌性保証が必要不可欠であり、そのために厳重な製造管理、品質管理が要求されます。そこで、日米 EU3 極(米国・FDA、EU・EC/EMA、日本・厚労省)や WHO などでは、詳細な規範を定めた無菌医薬品製造に関するガイドンスを発出していますが、これらの無菌医薬品の品質確保に対する基本的な考え方は変わらないものの、現実には具体的な方策などでは微妙な違いが顕在化しています。一方、今後は、わが国も加盟している PIC/S の GMP (EU の GMP を採用) にハーモナイズする方向にあると予想されますが、他との違いなどを把握しておくことは有益であると思われます。そこで、本セミナーでは、無菌医薬品の、主として製造環境要件について、これらのガイドンスの内容を比較して解説します。

なお、一昨年(2017 年)12 月に EU-GMP Annex 1(無菌医薬品製造)の改訂ドラフトが、PIC/S、WHO の協力の下、ようやく公表されましたので、この内容も交えて説明します。

また、無菌医薬品の製造環境を理解する上での基礎知識として、クリーンルームの国際規格 ISO 14644-1, -2 の概要(清浄度クラスの種類、評価、モニタリング)について、無菌医薬品の製造環境要件の比較に先立って紹介します。

◆ セミナー内容 (※ 都合により、内容を一部変更することがあります。ご了承願います。)

(1) クリーンルームに関する国際規格である ISO 14644 シリーズ(クリーンルーム及び関連制御環境)のうち、Part 1(粒子濃度による空気清浄度のクラス分類、評価)、Part 2(粒子濃度による空気清浄度に関するクリーンルームの性能を証明するためのモニタリング)が 2015 年 12 月におよそ 10 年間の審議、検討を経て改訂されました。特に Part 1 では大きく変更された点もあります。旧規格(1999 年)や、従来の国際的規格であった米国規格 Federal Standard 209E(1992 年)などとの比較も交えて解説します。

① ISO 14644-1: 2015

- ・ クリーンルームの規定状態
- ・ 各清浄度クラスにおける粒径毎の最大許容濃度
- ・ 各クリーンルームの最少測定点数
- ・ 各測定点における最少サンプル数
- ・ サンプルングされる最少空気量
- ・ 評価方法(統計処理、判定)

- ② ISO 14644-2: 2015
 - ・ 定期的試験の頻度、頻度
 - ・ 頻度、間隔に関する緩和条件

※ ISO 14644-1, -2 をベースに本年 3/20 付で制定されたわが国の JIS B 9920-1: 2019(クリーンルーム及び関連する制御環境－第 1 部: 浮遊粒子数濃度による空気清浄度の分類)、JIS B 9920-2: 2019(第 2 部: 浮遊粒子数濃度による空気清浄度に関するクリーンルーム性能を根拠付けるためのモニタリング)との相違などについても紹介します。

(2) 日米 EU3 極等の無菌医薬品製造の GMP・ガイダンスとして以下を取り上げ、その概要として、位置づけ、制定の変遷、特徴などを紹介します。

- ① FDA・無菌製剤ガイダンス(2004 年)
- ② EU-GMP Annex 1(無菌医薬品製造)(2008 年)(改訂ドラフト(2017 年)を含む)
- ③ 厚労省・無菌操作法指針(改訂版)(2011 年)
- ④ 厚労省・最終滅菌法指針(改訂版)(2012 年)
- ⑤ 日本薬局方(JP) 参考情報・無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法
- ⑥ WHO TRS961, Annex 6(無菌医薬品 GMP)(2011 年)
- ⑦ ISO 13408-1: 2008(ヘルスケア製品の無菌操作－パート 1: 一般要件)
- ⑧ 米国薬局方(USP)<1116>(無菌操作環境の微生物の管理及びモニタリング)

(3) 上記の無菌医薬品製造の GMP・ガイダンスのうち、主として FDA、EU、厚生労働省、WHO を対象に、無菌医薬品の製造環境に関する以下の項目に見られる相違点やハーモナイゼーションの状況を整理して説明します。

- ① 清浄度区分と制限値
 - ・ 微粒子制限値
 - ・ 微生物制限値
 - ・ at rest(非作業時)の定義
- ② モニタリング
 - ・ 微粒子の連続モニタリング
 - ・ 微生物基準値の位置づけ、評価法
 - ・ モニタリングの頻度
- ③ 空調設備要件
 - ・ クラス 100/グレード A の気流速度と測定位置
 - ・ 換気回数
 - ・ 清浄化時間(清浄度の回復時間)
 - ・ HEPA フィルターの使用区域
 - ・ HEPA フィルターのリーク試験の頻度
 - ・ 室間差圧
- ④ 製造工程に要求される清浄度区分

- ・ 無菌操作法の場合
 - ・ 最終滅菌法の場合
 - ・ キャッピング・巻締工程
 - ・ アイソレータの設置環境
 - ・ ブローフィルシール(BFS)の設置環境
- ⑤ その他(欧米との相違点)
- ・ 手洗用温水
 - ・ 無菌衣の交換頻度
 - ・ 更衣室の入退出ルート分離
 - ・ 消毒剤のローテーション
 - ・ 排水口、流しの:クラス 100,000 以下に設置環境

(注) 上記の日米 EU 等の無菌医薬品製造のガイダンスに加え、EU(PIC/S) Annex 1 の主たる変更点の解説書である PIC/S のリコメンデーション(PI 032-2(2010 年 1 月))の内容も交えて解説します。

- (4) 2015 年 2 月に EU-GMP Annex 1 の改訂を提案したコンセプトペーパーが公表され、上述のように 2017 年 12 月には改訂ドラフトがパブコメ用として出されました。本セミナーでは、製造環境に関する要件について、現行からの変更点を整理して説明します。

また、以下の事項についての考察内容も紹介します。

- ① 作業時のクラス評価の実施時期
- ② 5 μ m 以上の粒子の取り扱い
- ③ PIC/S リコメンデーション(PI 032)の反映例

(注) Annex 1 の改訂ドラフトを最終化すべく、現在、作業が進められており、正式版の発出は 2019 年秋頃との情報もあります。もし発出された場合には、できる限り、その内容をフォローする予定です。

◆ 開催要領

- ◇ 貴社のご指定場所に出向いてセミナーを開催致します。
- ◇ 開催時間は約 5 時間です(実施の例としては、10:30~16:30(昼食及び休憩の 1 時間を含む)ですが、開始時刻、終了時刻はご希望に応じて対応致します)。
- ◇ 最少催行人数は 2 名とし、その場合のセミナー費用は 75,600 円(消費税込み。1 名あたり 37,800 円)です。3 名以上参加の場合は、別途ご提示致します(参加者数が多いほど、割安になります)。なお、交通費は、開催場所が東京都及び神奈川県以外の場合、実費を請求させていただきます。また、セミナー費用は開催後、指定の銀行口座にお振込みいただきます(振込手数料はご負担願います)。
- ◇ テキストは参加人数分、簡易製本でご用意致します(もしくは、貴社にて複写していただくこと

も可能です)。

- ◇ PowerPointのスライドを映写するためのプロジェクター等を借用させていただきたくお願い致します。
- ◇ その他、セミナー内容の変更・追加等などについてご希望がございましたら、検討致します。
- ◇ 講師：山川康泰(GMPリサーチ 代表)

◆ 申込要領

セミナーの開催をご希望の方は、E-mail(又はFAX)で、件名に「企業内セミナー申込み」と書いて、下記の記載事項を明記の上、お申込み下さい。お申込み内容を確認、検討の上、返信メールを差し上げますので、その後、詳細を調整させていただきます。

記載事項：

- ・ 氏名(フリガナ)：
- ・ 所属(会社名、部署名)：
- ・ 住所：
- ・ 電話番号：
- ・ E-mail アドレス：
- ・ 希望の開催日時：(できれば第3希望まで)
- ・ 参加者数：
- ・ その他(お問い合わせ事項等があれば)：

申込み先、問い合わせ先：GMPリサーチ 山川宛

E-mail アドレス：gmp_research@ybb.ne.jp

TEL&FAX：046-872-6352

以上