

EU-GMP Annex1(無菌医薬品の製造) 関連資料

EU-GMP Annex1 は、無菌医薬品の製造に関する上乘せ基準で、現行の基準は2003年9月に発効したのですが、現在、修正作業が進められています。本資料は、EU-GMP Annex1 に関連する資料を取りまとめたものです。

資料1 : EU-GMP Annex1(2003年版)の翻訳

現行の EU-GMP Annex1 の翻訳版です。

資料2 : EU-GMP Annex1 の改訂内容比較表

現行の EU-GMP Annex1 (2003年版) の制定にあたっては、2002年から改訂作業が行われました。当該資料は、改訂内容について、旧版(1997年版)、改訂案(2002年11月公表)、改訂正式版(2003年版)を比較したものです。

資料3 : EU-GMP Annex1 修正案の翻訳及び原文

2005年11月11日に修正案が公表され、2006年4月末までコメントの収集が行われる予定です。当該資料は、その修正案の翻訳と原文です。

資料4 : EU-GMP Annex1 の項目対照表

EU-GMP Annex1 の修正案では、現行の93項目から、98項目に増えており、また項目の順番も変更されています。当該資料は、現行の2003年版と修正案の項目を対照させ、その構成の変更をわかりやすく示したものです。

翻訳にあたっては、正確を期しておりますが、万一、誤訳などにより不利益等が生じましても、責任を免除させていただきます。宜しくご了承願います。

[資料1]

EU-GMP Annex1 (2003年版) : 無菌医薬品の製造

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union
Volume IV - Medicinal Products for Human and Veterinary Use : Good
Manufacturing Practice

ANNEX1. Manufacture of Sterile Medicinal Products

原則

無菌製剤の製造では、微生物汚染及び微粒子やパイロジェンの汚染のリスクを最小限にするために特別の要件が必要とされ、関与する従事者の熟練度、訓練及び姿勢に大きく左右される。品質保証が特に重要であり、この種の製造では製造方法や手順を慎重に確立してバリデートし、それを厳密に遵守しなければならない。無菌性やその他の品質特性を保証するのに、最終工程あるいは最終製品テストにのみ依存してはいけない。

注記：

本ガイダンスは、微生物及び微粒子に関する空気、表面その他の清浄度測定法の詳細を規定してはいない。EN/ISO 規格などの他の文書類が参照されるべきである。

一般事項

- 1 . 無菌製剤の製造は清浄区域で行われ、従事者や装置、原材料などはエアロックを介して当該区域に入るべきである。清浄区域は、適切な清浄度基準に維持され、適切な効率のフィルターを通した空気が供給されるべきである。
- 2 . 原材料の準備、製品の調製、充填などの種々の作業は、清浄区域内のそれぞれの区域で実施されるべきである。
製造作業は、二つに分類される。一つは製品が最終滅菌されるものであり、二つ目は、いくつかあるいはすべての工程で無菌操作により製造されるものである。
- 3 . 無菌製剤の製造のための清浄区域は、要求される環境特性に従ってクラス分類される。取り扱われる製品や原料などの、微粒子や微生物の汚染のリスクを最小限にするために、それぞれの製造作業には、作業時状態において適切な環境の清浄度が要求される。

「作業時 (in operation) 」の状態を満たすためには、これらの区域は、「非作業

[資料2]

EU-GMP Annex1 改訂内容の比較

(1) EU-GMP Annex1 の改訂内容の比較 (原則 (Principle) 注記(Note))

旧版	改訂案	改訂正式版
注記： <u>現在のガイダンスは、微生物及び微粒子に関する空気、表面その他の清浄度測定法の詳細を規定してはいない。CEN/ISO 規格などの他の公定書類が参考にされる。</u>	注記： <u>本ガイダンスは、微生物及び微粒子に関する空気、表面その他の清浄度測定法の詳細を規定してはいない。EN/ISO 規格などの他の公定書類が参考にされるべきである。</u>	注記： <u>本ガイダンスは、微生物及び微粒子に関する空気、表面その他の清浄度測定法の詳細を規定してはいない。EN/ISO 規格(Standard)などの他の文書類が参考にされるべきである。</u>

(2) EU-GMP Annex1 の改訂内容の比較 (全般 (General) 第3項)

旧版	改訂案	改訂正式版
(1) 作業時及び非作業時の状態の適用について		
	「作業時(in operation)」及び「非作業時(at rest)」の状態が、それぞれのクリーンルーム、ないしはクリーンルーム群に対して規定されるべきである。	「作業時(in operation)」及び「非作業時(at rest)」の状態が、それぞれのクリーンルーム、ないしはクリーンルーム群に対して規定されるべきである。
(2) グレードAの空気流システム(エアフローシステム)について		
グレードA：充填ゾーン、ゴム栓供給用ボール、密封していないアンプルやバイアル、無菌的接続を必要とする作業等の汚染のリスクが高い局所的ゾーン。通常、作業場所の環境条件は層流(laminar air flow)によって形成される。層流によるエアフローシステムは、作業位置で、 <u>0.45m/sec ±20%(ガイダンス値)</u> の均一な速度の空気(エア)を供給すべきである。	グレードA：充填ゾーン、ゴム栓供給用ボール、密封していないアンプルやバイアル、無菌的接続を必要とする作業等の汚染のリスクが高い局所的ゾーン。通常、作業場所の環境条件は層流(laminar air flow)によって形成される。層流によるエアフローシステムは、 <u>開放系のクリーンルームでは、作業位置で、0.36～0.54m/secの範囲の均一な速度</u> の空気(エア)を供給すべきである。 <u>閉鎖系のアイソレータやグ</u>	グレードA：充填ゾーン、ゴム栓供給用ボール、密封していないアンプルやバイアル、無菌的接続を必要とする作業等の汚染のリスクが高い局所的ゾーン。通常、作業場所の環境条件は層流(laminar air flow)によって形成される。層流によるエアフローシステムは、 <u>開放系のクリーンルームでは、作業位置で、0.36～0.54m/sec(ガイダンス値)の範囲の均一な速度の空気(エア)</u> を供給すべきである。

[資料 3]

EU-GMP Annex1 修正案

第4項:(旧・第3項の表、注記(a), (d), (e))

クリーンルームおよびクリーンエア装置のクラス評価

クリーンルームおよびクリーンエア装置は、EN ISO 14644-1 にしたがってクラス評価が行われるべきである。クラス評価は、作業時における工程環境のモニタリングとは明確に区別されるべきである。各グレードに対する浮遊微粒子の最大許容濃度は下表に与えられる。

表1 各グレードにおける浮遊微粒子の最大許容濃度

グレード	非作業時 (at rest)		作業時 (in operation)	
	下記の粒径以上の微粒子に対する最大許容数 (微粒子数/m ³)			
	0.5 μ m	5.0 μ m	0.5 μ m	5.0 μ m
A	3 500	1 (*)	3 500	1 (*)
B	3 500	1 (*)	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	規定されない	規定されない

(*) 5.0 μ m以上の微粒子に対する最大許容数は1(微粒子数/m³)に設定される。しかしながら、電子ノイズ、迷光などに伴う偽計数があり得るため、20(微粒子数/m³)という制限値は考慮できよう。

クラス評価の目的のためには、グレード A のゾーンでは、最少サンプル量として1m³ サンプルングされるべきである。0.5 μ m 以上の微粒子に対しては、グレード A およびグレード B(非作業時)は、EN ISO5 と同じである。クラス評価の目的のために、EN/ISO 14644-1 における方法では、サンプルング個所の最小数と、最大の粒径のクラス制限値に基づくサンプル量を定義している。このため、28.3 L/分(1CFM)のサンプルング速度のパーティクルカウンターを用いた場合は、各サンプルング個所で約 35 分のサンプルング時間に上ってしまうことになるということに留意すべきである。

サンプルング用のチューブが短い携帯用のパーティクルカウンターがクラス評価の目的のために用いられるべきである。それは、遠隔式のサンプルングシステムの場合、チューブが長く、5.0 μ m 以上の微粒子では沈着する割合が比較的高いためである。一方向流のシステムでは、等速吸引のサンプルヘッドが使用される。

「作業時」のクラス評価は培地充填試験の間に実証されるかもしれない。それは、培地充填ではワーストケースのシミュレーションが要求されるためである。EN ISO 14644-2 は、指定された清浄度クラスに合致していることを継続的に実証するための試験について情報