

Pmda GMP指摘事例速報

< ORANGE* Letter >

(独)医薬品医療機器総合機構



* Observed Regulatory Attention / Notification of GMP Elements

無菌操作区域での環境モニタリングについて

《関連するGMP省令**条項：第二十四条第一号》

** GMP省令：医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令
(平成16年12月24日 厚生労働省令第179号)

指摘事例 汚染リスクを過小評価している恐れのある事例

<背景>

- ◆ GMP省令では、無菌医薬品の製造所の作業区域について、製造する製品の種類、剤形、特性、製造工程及び当該区域での作業内容等に応じて、作業環境の清浄度を適切に設定、管理することを規定。
- ◆ 当該製造所では、開放系のクリーンブース内で、ろ過滅菌法によるバイアル製剤の充填工程を実施（グレードA(クラス100、ISO 5相当)環境）。
- ◆ 落下菌、機器表面付着菌、作業者の付着菌は、それぞれ複数箇所測定し、測定項目ごとに測定結果を平均化して評価。グレードA環境の微生物の管理基準値は、「各測定項目の平均値が、1 CFU未満」と設定。

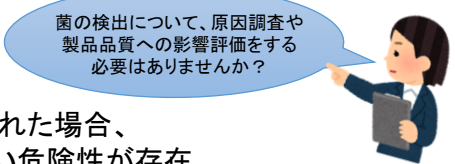
グレードA	ポイント	結果(CFU)		管理基準	判定
		実測値	平均値		
落下菌	①	0	0.66	<1	適合
	②	1			
	③	1			
機器表面付着菌	①	0	0.66	<1	適合
	②	2			
	③	0			
作業者付着菌(作業者A)	左手五指	0	0.5	<1	適合
	右手五指	1			
作業者付着菌(作業者B)	左手五指	0	0	<1	適合
	右手五指	0			

<確認された事例>

- ◆ グレードA環境下において、複数のモニタリングポイントから菌が検出されていたにもかかわらず、管理基準値内と評価し、原因調査、是正措置等を未実施。

<問題点・リスク>

- ◆ 打栓前のバイアルが通るライン等、高リスクなエリアで菌が検出された場合、製品の微生物汚染の可能性があり、製品の無菌性が担保できない危険性が存在。
- ◆ 設備や作業者の適格性に問題があっても、原因が特定されず、適切な是正・予防措置が講じられないまま、汚染リスクが高い状態で製造が継続されてしまう恐れ。



(国内/無菌製剤製造所)

Check Point



*** PIC/S: Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
(医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム)

- 無菌操作法で製造する場合、環境汚染のリスクを適切にモニタリングできる評価手法となっているか (対象物、サンプリング場所、タイミング、頻度、処置基準等の考慮)
- 複数のモニタリングポイントの結果を単純に平均化することにより、汚染リスクを過小評価していないか
- グレードA等の無菌操作区域で菌を検出した場合、製品品質への影響評価を行っているか

環境モニタリングは、無菌性保証の要！！

- ✓ 環境モニタリングを適切に実施し、その結果をもとに、調査の要否や製品品質への影響を適切に評価することが重要！
- ✓ 今後施行予定のPIC/S*** Annex 1 改訂版では、グレードAにおける微生物の処置限度値は“ No growth ”とされており、さらに、「グレードAについては、如何なる菌の生育の結果についても調査が必要」と規定。
- ✓ 上記に加えて、設備機器の維持管理、作業員の適格性の確保、無菌性保証に関するバリテーション等の総合的な活動が、汚染管理戦略 (CCS: Contamination Control Strategy) の構築に直結。

