

ORANGE Letter

< GMP/GCTP調査事例速報 >

* Observed Regulatory Attention / Notification of GMP Elements

無菌区域における気流可視化試験(スモークテスト)について

《関連するGMP省令**条項：第二十四条第三号》

** 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（国内／無菌製剤製造所）

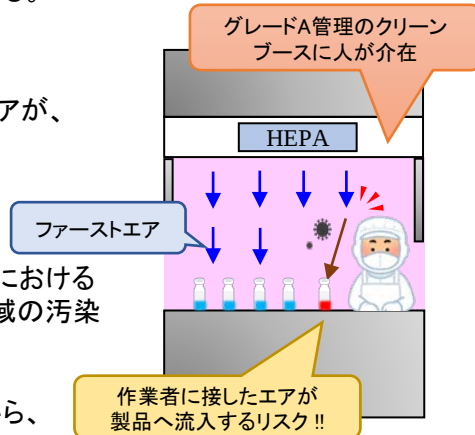
無菌区域で実施されたスモークテストにおいて、テスト結果が示唆する製品汚染リスクを検知できていなかったこと、一部の評価に抜け漏れがあったこと等、製品の汚染防止管理上の欠陥が認められた事例

<背景>

- ◆ 無菌医薬品の製造管理について、GMP省令では、原料、資材及び製品の微生物等による汚染を防止するために必要な措置をとることが求められている。
- ◆ PIC/S¹⁾ GMPガイドライン アネックス1には、実際の作業状態における気流の挙動を評価し、人や設備等による汚染リスクが管理されていることを確認するべきであると示されている。

<確認した事例>

- ◆ 凍結乾燥製剤ラインの無菌区域で実施されたスモークテストの動画を確認したところ、凍結乾燥機への製品の搬送を行う作業者に接したエアが、半打栓バイアルの開口部へ流れていた。しかし、当該気流が製品の無菌性に及ぼす潜在的リスクについて評価が行われていなかった。また、一部の作業工程のスモークテストが未実施であった。
- ◆ 当該ラインの無菌区域の環境モニタリングの結果を確認したところ、作業者由来と疑われる微生物を検出していた。このことは、無菌区域における汚染防止措置が十分に機能していなかった可能性、すなわち無菌区域の汚染制御戦略（CCS：Contamination Control Strategy）上の欠陥があることが示唆された。
- ◆ 製造所への聞き取りの結果、当該ラインは使用頻度が低かったことから、堅牢なバリアシステムの導入や、最新の規制要件及びガイドラインの要求事項への対応について優先度を下げていたことが判明した。



<その後の対応>

- ◆ あらためて実施したリスク評価の結果を踏まえ、製品搬送用の専用治具や遮蔽板の設置等の対策を講じることで、無菌区域への介在に伴う汚染リスクを低減した。また、未実施であった作業工程を含む追加のスモークテストを実施し、改善策の有効性を確認した。さらに、次回製造前に、無菌プロセスシミュレーション（APS：Aseptic process simulation）を3回実施する計画とした。

Check Point



1) 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協同スキーム)

- スモークテストは「気流の見える化」に留まらず、人の介在や物品の配置を含む実運用状態で評価しているか
- 無菌区域において、一方向気流（ファーストエア）が維持され、製品が適切に保護されていることを確認しているか
- 微生物検出等の異常シグナルが確認された場合、網羅的な原因究明を行い、実効的な再発防止策を講じているか

目的は気流動画の撮影ではありません！ 清浄な環境が本当に維持されていますか？

- ✓ 無菌区域でのスモークテストにおいては、一方向気流（ファーストエア）が維持され、製品が汚染リスクから保護されていることを、人の介在や物品の配置を含む実際の作業条件下で確認することが重要。また、テスト結果の評価に際しては、特定の部門又は担当者の判断に依拠することなく、複数部門の関与の下で客観的かつ多角的な評価を実施することが望ましい。
- ✓ 無菌製造において、人は最大の汚染源である。検証結果をもって人の介在を正当化するのではなく、技術の進歩に即して人の介在を減らしていく努力を怠ってはならない。介在作業が生じる場合は、より重厚な汚染防止措置が求められる。
- ✓ 製品の無菌性は、無菌試験だけでなく、原料の管理、作業員の適格性の確保、設備機器の維持管理、環境モニタリング、バリデーション、APS等の総合的な活動により保証するものである。スモークテストの結果に問題がなかったとしても、環境モニタリングやAPS等の結果を総合的に評価し、CCSの有効性を継続的に確認するとともに、より高度な無菌性保証の実現に向けた改善を継続していただきたい。

