

PIC/S GMP Annex1 Draft (2020)

微生物迅速試験法の利用の検討を推奨する改定ポイント

2020年6月

ニッタ株式会社

クリーンエンジニアリング事業部 技術部 モニタリング課



本資料は、医薬品製造システムの研究と改善を目的として、研究メンバーの情報の共有のために、"PIC/S GMP Annex1 Draft (2020)"をニッタ株式会社対訳し作成したものです。著作権保護の為、本書の目的外の配布を禁止します。また、訳文は原文を解釈するための参考であり、判断と行動は原文により実施してください。

【PIC/S GMP Annex1 Draftの経緯】

- 2008年リリース（この時点ではEU GMP Annex1）
- 2017年12月改定案（1st Draft : Manufacture of Sterile Medicinal Products）リリース
2008年版の16ページから改定案は50ページにまで記載が追加
- 2020年2月改定案（2nd Draft : Manufacture of Sterile Products）リリース
タイトルよりMedicinalという言葉が削除
医薬品に限らず、無菌製品全般（原薬、無菌添加物、一次包装材料、および最終製剤）の製造に適用される
2017年の改定後140以上の団体から多くのコメントを受け、Draft を修正
PIC/S加盟国以外の米国、WHOも参加した“グローバルスタンダード”である



この資料では、PIC/S GMP Annex 1 改定2nd Draftにおける「微生物迅速試験法の利用を検討することの推奨」に係る記載について、要求及び許容されている点をまとめ解説する。

【原文】

2.1 i. The use of **appropriate technologies** (e.g. Restricted Access Barriers Systems (RABS), isolators, robotic systems, rapid microbial testing and monitoring systems) should be **considered** to increase **the protection of the product from potential extraneous sources of particulate and microbial contamination** such as personnel, materials and the surrounding environment, and assist in the rapid detection of potential contaminants in the environment and product.

【参考訳】 ヒト、モノそして周辺環境の様な**潜在的な外来性の微粒子および微生物汚染源から、製品の保護を高めるために、**そして環境および製品での可能性ある汚染物の迅速な検出を支援するために、**適切な技術**（例えば、アクセス制御バリアシステム(RABS)、アイソレータ、ロボットシステム、**迅速微生物試験および迅速微生物モニタリングシステム**) の使用を**考慮すべきである。**

【解説】

適切な技術*の使用を考慮すべきことがその目的と共に示されている。

1. 作業員、原料、周囲環境など外来の粒子及び微生物汚染からの製品保護を強化するため
2. 環境や製品を汚染し得る汚染物を迅速に検出する助けとするため

* RABS、アイソレータ、ロボットシステム、微生物迅速試験及びモニタリングシステム

【原文】

Table 2 : Limits for microbial contamination during qualification

Grade	Air sample cfu/m ³	Settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours ^(a)	Contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate
A ^(b)		No growth ^(b)	
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

Grade	エアサンプラー cfu/m3	落下菌プレート (直径90mm) cfu/4時間	コンタクトプレート (直径55mm) cfu/プレート
A	発育なし		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

Note 1: All methods indicated for a specific Grade in the table should be used for qualifying the area of that specific Grade. If one of the methods is not used, or alternative methods are used, the approach taken should be appropriately justified.

【参考訳】表 2 : 適格性評価における微生物汚染の限度値

注 1 : 表中の特定のGradeに示されている全ての方法を、その特定のGradeのエリアの適格性評価に用いること。いずれかの方法を用いない場合、あるいは他の方法を用いる場合は採用したアプローチは適切に正当化すること。

【解説】

別法(エアサンプラー、落下菌プレート、コンタクトプレート以外の方法)について許容する記載が加わった。「別法」には、この2nd Draftの全体的な内容から、微生物迅速試験法も含まれると考えられる。

【原文】

Table 2 : Limits for microbial contamination during qualification

Grade	Air sample cfu/m ³	Settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours ^(a)	Contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate
A ^(b)		No growth ^(b)	
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

Grade	エアサンプラー cfu/m ³	落下菌プレート (直径90mm) cfu/4時間	コンタクトプレート (直径55mm) cfu/プレート
A		発育なし	
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

Note 2: Limits are applied using cfu throughout the document. If different or new technologies are used that present results in a manner different from cfu, the manufacturer should scientifically justify the limits applied and where possible correlate them to cfu.

【参考訳】 表 2 : 適格性評価における微生物汚染の限度値

注 2 : 限度値は文書全体にわたってcfuが適用されている。

cfuとは異なる方法で結果を示す別の技術または新しい技術を用いる場合、製造業者（医薬品会社）は適用する限度値の科学的な妥当性を示し、可能であればcfuと相関させること。

【解説】

cfu以外の単位を使用することが許容されている。その場合、限度値を科学的に正当化する必要があるが、cfuとの相関は「可能ならば(求める)」という表現にとどめられている。この記述により、cfu以外の単位を使用する微生物迅速試験法の適用が可能と解釈できる。

【2020年改定ドラフトの微生物管理要求】**□ 適切な技術の使用を検討すべき**

- 例えば、RABS、アイソレータ、ロボットシステム、迅速微生物試験および迅速微生物モニタリングシステムがあげられる。
- 使用目的は、①作業員、原料および周辺環境のような外因性の微粒子および微生物汚染の汚染源から製品を保護することの強化、②環境および製品の潜在的な汚染物質の迅速な検出の支援である。

□ 従来通り限度値はcfuを使用している**□ 条件を満たせばcfu以外の単位の使用が許容される****□ これまでの測定法以外の別法も許容している**

あくまで、これまでの踏襲でcfuを使用している。
「cfu以外の単位」と「これまで以外の測定法」の
使用を許容されていることから、
最適な方法(例えば微生物迅速試験法)を
使用できると考えられる。

【原文】

9.28 The adoption of suitable rapid or automated monitoring systems should be considered by manufacturers in order to expedite the detection of microbiological contamination issues and to reduce the risk to product. These rapid and automated microbial monitoring methods may be adopted after validation has demonstrated their equivalency or superiority to the established methodology.

【参考訳】

製造業者は、問題となる微生物汚染の検出を速め、製品へのリスクを低減するために、適切な迅速、または自動化されたモニタリングシステムの採用を検討すること。これらの迅速かつ自動化された微生物モニタリング手法は、その方法が、バリデーションによって確立された方法論と比べ、同等以上であることが実証された後に採用しても良い。

【解説】

「微生物汚染問題の検出を促進し、製品への汚染リスクを低減するために」、「適切な迅速、または自動化されたモニタリングシステムの採用を検討すること」と追加された。

- 微生物汚染検出の迅速化 → 異常の早期発見など
- 微生物汚染検出の自動化 → 人が介入することによる汚染を減らすこと

微生物迅速試験法の多くはこのどちらも満たしているので、「バリデーションを経て、微生物迅速試験法を採用しても良い」と解釈することが可能。

【原文】

10.10 For products with short shelf life, the environmental data for the time of manufacture may not be available; in these cases, the certification should include a review of the most recent available data. Manufacturers of these products should consider the use of rapid monitoring systems.

【参考訳】

有効期間が短い製品の場合、製造時の環境モニタリングデータが利用できない可能性がある。そのような場合、認証には直近の、利用可能なデータのレビューを含むこと。これらの製品の製造業者は、迅速モニタリングシステムの使用を検討すること。

【解説】

有効期限が短い製品（例えば、放射性医薬品であるPET検査薬）の製造には、環境モニタリングデータの取得に迅速法の使用の検討が強く推奨(should)された。

『PIC/S GMP Annex1 2nd Draft (2020)に見る、微生物迅速試験法の利用の検討を推奨する改定ポイント』

微生物汚染の検出法に関して：

【求められていること】

□ **適切な技術**(RABS、アイソレータ、ロボットシステム、迅速微生物試験、および迅速微生物モニタリングシステム)使用の検討

✓ 目的・理由①：製品保護の強化による汚染リスク低減

✓ 目的・理由②：汚染の早期検出

□ 有効期限が短い製品の製造における、迅速法使用の検討

✓ 目的・理由①：有効期限が短いと製造時のモニタリングデータ結果が、出荷までに間に合わないため

✓ 目的・理由②：汚染の早期検出

【許容されていること】

□ 従来法とは異なる方法(エアサンプラー、落下菌プレート、コンタクトプレート以外の方法)の使用(併用／変更)

□ cfu以外の単位の使用



無菌医薬品の製造において微生物迅速法の検討が推奨されている。