



非無菌医薬品の HVAC システムの ガイドライン (2019 年)

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-third report
(WHO Technical Report Series, No. 1019)

ISBN 978-92-4-121028-7

ISSN 0512-3054

© World Health Organization 2019

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations:
医薬品の規格に関する WHO 専門委員会
Fifty-third report 第 53 回報告

(WHO Technical Report Series, No. 1019)

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312316/9789241210287-eng.pdf?ua=1> 2019.11.13 アクセス

Annex 2 付属書 2

Guidelines on heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical products 非無菌医薬品の HVAC システムのガイドライン

Part 2: Interpretation of Guidelines on heating, ventilation and air-conditioning systems for
non-sterile pharmaceutical products
非無菌医薬品の HVAC のガイドラインについての解釈

Background 背景

The World Health Organization (WHO) published the first edition of its Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms in 2006 (1).

世界保健機関 (World Health Organization : WHO) は、2006 年に「Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms」(非無菌医薬品の空調システムの GMP に関する補遺ガイドライン) を公表した(1)。

Having considered various comments and the recommendations through public consultation over several years, the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations agreed, during its Fifty-first meeting held in October 2017, that the *Supplementary guidelines for good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms* guidelines, as amended, be adopted as Part 1 (2).

数年間にわたってのパブコメを通しての様々なコメントと推奨を得たので、WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (医薬品の規格に関する WHO 専門委員会) は、2017 年 10 月に開かれたその Fifty-first 会合中に、「*Supplementary guidelines for good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms* (非無菌医薬品の空調システムの GMP に関する補遺ガイドライン)」のガイドラインを改定し、Part 1 として採用することを決定した(2)。

It was agreed that Part 1 consists of guidelines that contain recommendations on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile products, and further agreed that Part 1 be supported by an additional document that reflects the interpretation of the recommendations in Part 1.

Part 1 は、非無菌製剤の空調システムについての GMP の推奨を含むガイドランで構成することが合意され、更に Part 1 は、その Part 1 の推奨の解釈を反映させる追加文書でのサポートを行うことが合意された。

This document is Part 2 and will be considered for adoption as such after consultation.

この文書は Part 2 であり、パブコメ後に寄せられた意見の採択を考慮することになる。

———— * * * ————

目 次

1. Introduction and scope :	序論および適用範囲	4
2. Risk assessment and design	リスクアセスメントとそのデザイン	6
2.1 Risk assessment	リスクアセスメント	6
2.2 Design parameters	設計に関わるパラメータ	7
3. Glossary	用語解説	7
4. Premises	施設	7
4.1 Premises design	施設の設計	7
4.2 Weighing/dispensing and sampling areas	秤量／小分けおよびサンプリングのエリア	10
5. Design of HVAC systems and components	HVAC システムの設計と構成要素	19
5.1 Containment	封じ込め	22
5.2 Cleanliness	清浄度	22
5.3 Automated monitoring systems	自動モニタリングシステム	23
5.4 Switching off air-handling units	空調機の切り替え	24
6. Full fresh air systems and recirculation systems	全排気空調系と循環空調系	24
7. Air filtration, airflow direction and pressure differentials	空気ろ過、気流方向 および 室間差圧	26
7.1 Airlocks	エアロック	31
8. Temperature and relative humidity	温度と相対湿度	34
9. Dust, vapour and fume control	ダスト、蒸気およびヒュームの制御	35
10. Protection of the environment	環境の保護	36
11. Commissioning	コミッショニング	36
12. Qualification	適格性評価	37
13. Maintenance	メンテナンス	40
References		40

1. Introduction and scope : 序論および適用範囲

This document represents Part 2 of the guidelines for good manufacturing practices (GMP) for heating, ventilation and air-conditioning (HVAC) systems. It contains non-binding examples, drawings, technical representations and interpretation in support of Part 1 of the HVAC systems guidelines (2).

この文書は、空調（訳注：HVAC は「エッチバック」と読む）システムの GMP のガイドラインを示している。この文書には HVAC システムのガイドラインの Part 1 の裏付ける参考の事例、図面類、技術的説明および解釈（non-binding examples, drawings, technical representations and interpretation）を含んでいる（2）。

It is intended to be a basic and explanatory guide for use by pharmaceutical manufacturers and GMP inspectors. It is not intended to be prescriptive in specifying requirements and design parameters but it attempts to facilitate a harmonized understanding of expectations for HVAC systems for manufacturers and regulators of non-sterile products.

またこの文書は、医薬品製造業者および GMP 査察官によって使用するための、基本的かつ注釈的なガイドとなることを意図している。（訳注：その一方で本文書の内容は）要求事項や設計上のパラメータを規定するための規範的文書とすることは意図していないが、非無菌医薬品の製造業者および規制当局のための、HVAC システムの期待事項についての（訳注：国際的な）調和した理解（harmonized understanding）を促進させるということを試みている。

Part 1 and Part 2 focus on good practices for HVAC systems for nonsterile products. Where applicable, some of the principles referred to may be considered in the HVAC design and approach for other dosage forms. These two documents are, however, not intended to be used as criteria for the design or review of HVAC systems for, for example, active pharmaceutical ingredients or sterile products.

Part 1 及び Part 2 は、非無菌医薬品の HVAC の良好な規範（good practices）に焦点をあてている。必要に応じて参照をしている原則の幾つかは、他の剤型の HVAC の設計とアプローチを参考とすることになる。しかしながら、これら 2 つの文書（Part 1 及び Part 2）は、例えば原薬（active pharmaceutical ingredients）や無菌製剤の HVAC システムの設計やレビューのための判断基準（criteria）として使用することは意図していない。

Other relevant national and international standards, as applicable, should be considered when

Part 1 and Part 2 are used. These include, but are not limited to, current publications such as ISO 14644 (3) and American Society of Heating and Air-Conditioning Engineers (ASHRAE) standards.

この Part 1 および Part2 を使用する場合、該当する場合にあっては、その他の関連する当該国の基準文書および国際的な基準文書を考慮すること。それらの基準文書としては、次のものが含まれる。ただしこれだけに限定されるものではない。

① ISO 14644 (3)

② American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers (ASHRAE) (訳注)

訳注：WHO の記載は “Refrigerating” の文字が欠落している。「アメリカ暖房冷凍空調学会」の略号。

In general, HVAC systems can play an important role in facilitating a suitable environment for the manufacture of quality pharmaceutical products. Therefore, careful consideration should be given to their design. When designing an HVAC system, careful consideration should also be given to the building design and layout of areas, as these may influence the decision and design relating to, for example, the number of air-handling units (AHUs), components in AHUs, room pressure, pressure differentials, pressure cascades, levels of filtration, humidification, dehumidification, and heating and cooling of air. These may, in turn, have an impact on the quality of materials and products, as well as the functioning of equipment and instruments.

一般的に、HVAC システムは、良質な医薬品 (quality pharmaceutical products) の製造のための適切な環境をつくり上げるうえでの重要な役割を果たすことが出来る。それゆえ、その設計には十分な考慮を払うべきである。HVAC システムを設計する場合は、建物の設計 (building design) および、その区域のレイアウト (layout of areas) に十分な考慮を払うべきである。と言うのは、例えば空気に関しての次のような事項に関して、その決定と設計に影響を与えるからである。

- 空調機 (air-handling units : AHUs ; 訳注 俗に「エアハン」と呼ぶ) の数
- AHUs の構成要素 (components in AHUs)
- 室圧 (room pressure)
- 室間差圧 (room differentials)
- 圧力低減のパターン (pressure cascades)
- ろ過のレベル (levels of filtration)
- 加湿 (humidification)
- 除湿 (dehumidification)
- 加熱および冷却 (heating and cooling)

別の視点でみれば、それらは、装置や機器の機能のみならず、原材料や製品の品質にインパク

トを与えるものである。

The conditions of areas should be defined and should be appropriate for storage, manufacture and use, as appropriate, of equipment, instruments, materials and products. It should further ensure that comfortable conditions are maintained for operators.

その区域の環境条件を規定し、かつ保管、製造（該当する場合はその用途）、機器（equipment）、器具（instruments）、原材料（materials）および製品に適切なものとする。更に、作業者にとって快適な条件（comfortable conditions）を維持すること。

2. Risk assessment and design リスクアセスメントとそのデザイン

2.1 Risk assessment リスクアセスメント

In line with the current approach in GMP, risk identification should be done for utilities such as HVAC systems. A science-based, comprehensive exercise of risk assessment should be used to determine risks related to possible failure of the HVAC system and AHUs (including their components and subcomponents). An appropriate risk-assessment tool, such as failure modes and effects analysis or fault tree analysis, should be selected. Controls should be identified to eliminate the risks, or minimize the risk to an acceptable level. For example, the effect of failure of one or more AHUs in the HVAC system; failure of dust-extraction systems; or failure of AHU components such as filters, heating coils, cooling coils and fans should be assessed, and appropriate controls should be identified and implemented.

GMP の最新のアプローチに沿った形で、HVAC システムのようなユーティリティ（用役）に対するリスク特定をすること。HVAC システム及び AHUs（それらの構成要素（components）及びその一段階下の構成要素（subcomponents）を含む）の故障（failure）の可能性に関するリスクを決定するために、サイエンス・ベースで広汎な経験を、リスクアセスメントに使用すること。適切なリスクアセスメント手法、たとえば故障モード影響分析（潜在的欠陥モード及び影響分析）（failure modes and effects analysis ; FMEA）あるいは故障の木分析（fault tree analysis : FTA）を選択すべきである。リスクを除くための、あるいは許容されるレベルまで、そのリスクを最小化するための管理を特定すること。例えば、HVAC システムでの一つ以上の AHUs の故障（failure）の影響； 塵埃吸引システム；あるいは AHU の構成要素（フィルタ、加熱コイル、冷却コイルおよびファンなど）をアセスメントし、適正な管理を特定し、そして実行すること。

For more information on risk assessment, refer to the current WHO [World Health Organization] guidelines on quality risk management (4).

リスクアセスメントに関してのより多くの情報は、品質リスクマネジメントについての最新の WHO [World Health Organization] ガイドラインを参照されたい (4)。

2.2 Design parameters 設計に関わるパラメータ

Manufacturers should define the design parameters of the HVAC system, to ensure appropriate operation and functioning of the system, which is needed for all the areas. Special consideration should be given to the required conditions for storage, manufacture and handling of materials and products, equipment and instrument functioning, personnel (operator) requirements and contamination control.

製造業者は、HVAC システムの設計パラメータを規定すること。これはそのエリアの全てに必要とされる、当該システムの適正な運転と機能発現を保証するためである。特に、「原材料および製品の保管、製造および取り扱い」、「機器と器具の機能」および「汚染管理」に関する要求される条件に対して、十分な考慮を与えること。

3. Glossary 用語解説

For definitions and abbreviations, see Part 1 (2).

定義および略号に関しては、Part 1 を参照のこと (2)。

4. Premises 施設

4.1 Premises design 施設の設計

Both the architectural design of the building and that of the HVAC system should be carefully considered when attempting to achieve the general objectives of preventing contamination and cross-contamination and ensuring an appropriate environment for the production and

control of pharmaceutical products. It is important to ensure that the required environmental conditions, cleanliness and containment are achieved and maintained.

「汚染と交叉汚染を防ぎ」、そして「医薬品の製造と管理のための適切な環境を保証とする」という、一般的目的を達成することを試みる場合には、建物の建築設計と HVAC システムの設計の両方を注意深く考慮すること。必要とされる環境の条件、清浄度、及び封じ込め (containment) が達成され、維持されることを確実にすることが重要である。

The infiltration of contamination from outside air should be minimized by the use of appropriate filtration, room pressure differentials and airlocks.

外部空気からの汚染の侵入は、適切なる過、室間差圧 (room pressure differentials) 及びエアロックの使用によって最小とすること。

Manufacturing facilities should normally be maintained at a positive pressure relative to the outside, to limit the ingress of contaminants. Where facilities are to be maintained at negative pressures relative to the ambient pressure, special precautions should be taken to avoid ingress and egress of contaminant.

製造施設は、汚染物の侵入を防ぐために、通常、その外部に対して陽圧で維持すること。その施設が周囲の圧力に関して陰圧に維持をする場合には、汚染物の侵入と排出を避けるために、特別な予防措置を講じること。

Risks of contamination should be controlled, especially in the case of potent contaminants, to ensure protection of materials, products, operators and the environment.

汚染のリスクを制御すること。特に、高活性の汚染物 (potent contaminants) の場合にあっては、原材料、製品、作業員および環境に関わる保護を確実にすること。

Where necessary, air locks, change rooms and pass-through hatches may be considered and provided with effective ventilation and filtered air. Special attention should be given to door design, as gaps between doors and floors, doors opening into low-pressure areas, and sliding doors can result in changes in the pressure differential between areas. An interlocking system and a visual and/or audible warning system may be used, where required, to prevent opening of more than one door at a time where required.

必要に応じて、エアロック、更衣室およびパスボックス (pass-through hatches) を考慮し、効果的な換

気とろ過した空気を与えることになる。特に、ドアのデザインは特別な注意を払うこと。というのは、ドアと床の間の隙間 (gaps)、低圧側区域へのドアの開口、およびスライド式ドア (引き戸) は、エリア間の差圧 (pressure differential) に変化を生じさせる。必要な場合には、一つ以上の扉の同時開口を防ぐために、インターロックシステム (interlocking system) および視覚及び／又は警報システム (visual and/or audible warning system) を使用することになるであろう。

In addition to the design of the premises, general controls should be in place to ensure protection of materials, products and personnel. The HVAC system can play a role in achieving this objective. Where identified, areas should be maintained within defined limits for temperature, relative humidity, and viable and non-viable particles. To ensure that the clean area is maintained at the defined limits, areas are normally classified. When classifying the area, the manufacturer should state whether the classification is for the “as built”, “at rest” or “in operation” condition. For details, including definitions, see ISO 14644 (3).

建物の設計に加えて、原材料、製品および職員の保護を確実にすべきである。HVAC システムは、この目的を達成させるための役割を果たすことが出来る。それらの区域は、必要性が特定された場合には、温度、相対湿度、および生菌と非生菌粒子の、規定された限度値の範囲内に維持すること。その正常な区域が規定された限度値の範囲内で維持されることを保証するために、通常はその区域の等級別けを行う。その区域の等級別けを行う時には、製造業者は、その等級別けが “as built” (建設直後の状態)、“at rest” (作業休止状態) あるいは “in operation” (作業中の状態) の何れであることを述べる。詳細については、その定義を含めて、ISO 14644 を参照のこと(3)。

Manufacturers may use different terms when classifying areas, including Grade A, B, C, D, or ISO 7, ISO 8, or Level 1, Level 2 or others (5) (see Table A2.1).

製造業者はある区域を等級別けする場合に、様々な用語を使用することになる。これには Grade A, B, C, D、ISO 7, ISO 8、Level 1, Level 2 あるいはその他の用語が含まれる(5) (表 A2.1 参照)。

When classifying an area, the class selected should be defined and described (see also Section 7).

区域の等級別けをするときは、その選定する等級を定義して、説明を述べる (Section 7 も参照のこと)。

Table A2.1 Examples of area classification (5)

表 A2.1 区域の等級別けの事例 (5)

Level	Example of area
Level 1	General area with normal housekeeping and maintenance, where there is no potential for product contamination, e.g. warehousing 通常清掃や保全を行う一般的なエリア。この場合は、製品汚染の可能性が存在していないような場合である（たとえば、倉庫）
Level 2	Protected area in which steps are taken to protect the pharmaceutical starting material or product from direct or indirect contamination or degradation, e.g. secondary packing, warehousing, first-stage change rooms 医薬品の出発物質 (starting material)、あるいは製品を直接的・間接的な汚染や劣化から保護するためのステップがとられる、保護された区域。 例えば、二次包装、倉庫、一次更衣室 (first-stage change rooms)。
Level 3	Controlled area in which specific environmental conditions are defined, controlled and monitored, to prevent contamination or degradation of the pharmaceutical starting material or product, e.g. where product, starting materials and components are exposed to the room environment; plus equipment wash and storage areas for equipment product contact parts 医薬品の出発原料あるいは製品の汚染や劣化を防ぐため、特定の環境条件を規定し、管理し、モニターされる制御されたエリア (controlled area)。例えば製品の場合、出発物質および処方成分 (components) がその室内環境に暴露されるエリア；それに加えて 機器の製品に接触する部品のための機器の洗浄と保管の区域。

The following describes approaches (with illustrations by means of diagrams) of different room arrangements and room pressures.

以下では、各種の「部屋の配置」や「部屋の圧力」のアプローチを（略図での説明で）述べる。

4.2 Weighing/dispensing and sampling areas 秤量／小分けおよびサンプリングのエリア

A room for weighing (e.g. dispensing of materials) should be of appropriate design (for examples, see Figs A2.1 and A2.2). It is often advantageous to have several rooms associated with the weighing activity. These may include a preweighing staging area, personnel airlock, material airlock, weighing area with a containment booth, post-weighing staging area, washing area and provision for waste removal. The HVAC system for such areas should ensure that the areas have at least the same area classification as other production areas where

materials and products are exposed to the environment, logical flow of material and personnel, and an appropriate number of AHUs, as well as appropriate pressure differentials, containment, dust control, and rate of air exchange.

秤量室（例えば原料の小分け）は、適切なデザインを持つこと（例えば、[図 A2.1](#) 及び [A2.2](#) を参照）。それは、しばしば、秤量作業に関連した幾つかの部屋を持つことが好都合の場合がある。それらには、前秤量段階区域（preweighing staging area）、作業用エアロック（personnel airlock）、原材料用エアロック（material airlock）、封じ込めブースを持った秤量区域（weighing area with a containment booth）、秤量後の作業エリア（post-weighing staging area）、洗浄エリア（washing area）、および廃棄物除去の設備（provision for waste removal）が含まれるであろう。そのような区域の HVAC システムは、少なくとも「その他の製造区域」と同一の区域清浄度等級（same area classification）持つことが保証されること。この「その他の製造区域」とは、原材料および製品がその環境に曝露される環境であって、適切な室間差圧（pressure differentials）、封じ込め（containment）、塵埃制御（dust control）そして換気回数（rate of air exchange）は勿論のこと、その環境（environment）、原材料と職員の論理的なフロー（logical flow of material and personnel）、および適当な数の空調機（AHUs）に曝露されるという環境である（訳注）。

訳注：この下線部分の訳文は正確な意味がとれず、推測で記入してある。原文を参照されたい。

The objective of having a booth in a weighing room is to provide dust containment and operator protection. For example, the dust generated at the weighing location should be extracted through a perforated worktop, thus protecting the operator from dust inhalation, but at the same time protecting the material and product from contamination by the operator by means of the vertical airflow stream. The airflow velocity should be such that it does not disrupt the sensitivity of balances.

秤量室にブースを設置する目的は、塵埃の封じ込めと、作業者の保護を与えるためである。例えば、秤量箇所が発生した塵埃は、パンチングをされた作業台（perforated worktop）を通して吸引される。それによって作業者はダストの吸引から保護される。しかし同時に、垂直型気流の方式をとることによって、原材料および製品は、作業者による汚染からも保護されるのである。気流速度は、天秤の感度に攪乱を与えないようにすること。

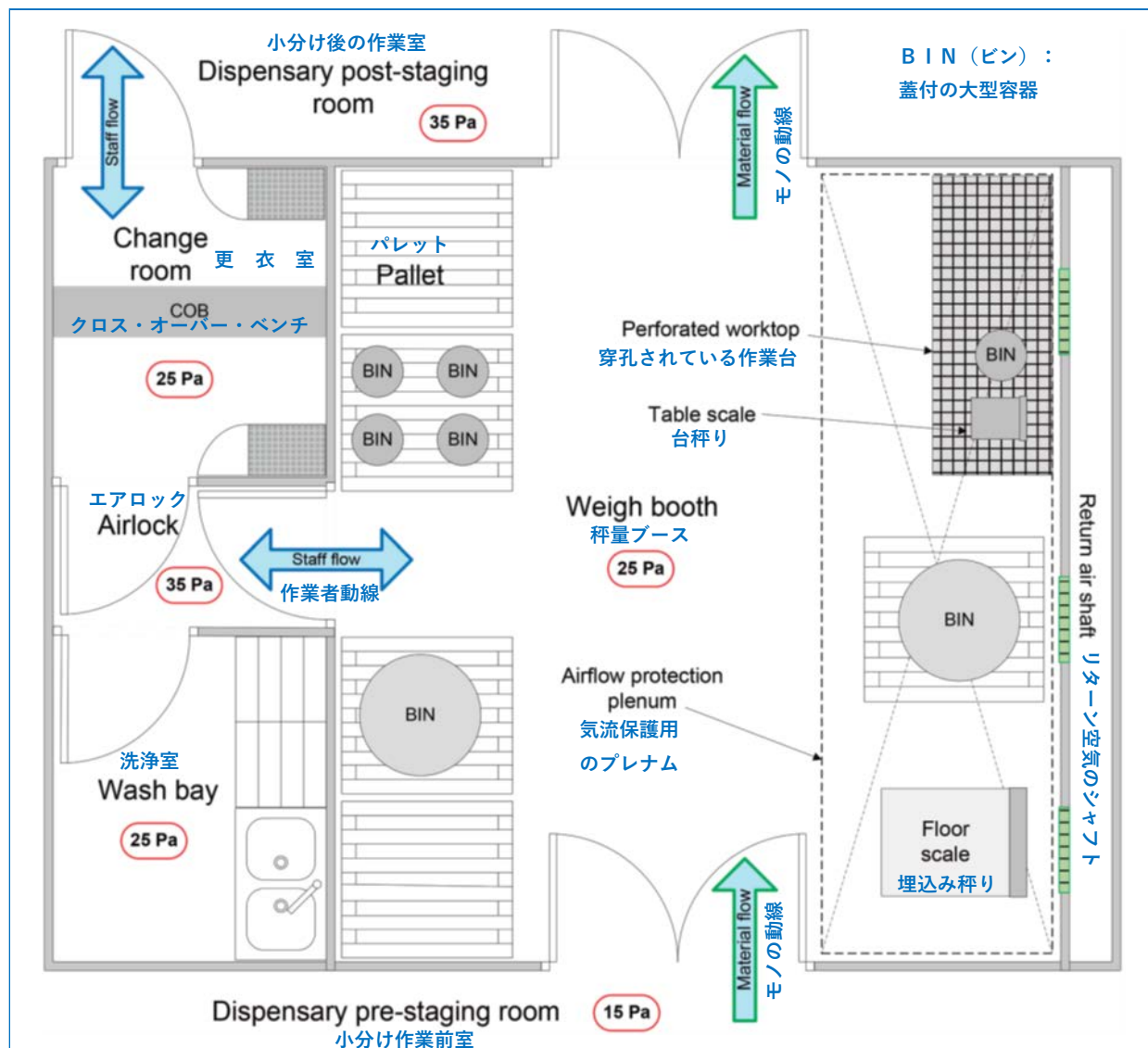


Fig. A2.1 Example of a weighing area

図 A2.1 秤量区域の事例

訳注 1 : Cross Over Bench

訳注 2 : Step Over Bench



訳文には誤訳、誤謬そしてタイプミスが必ずあります。訳文は原文を読む上でのヒント程度のもので、必ず誤りがあります。内容の解釈と、必要な場合にはそれに対するアクションは必ず原文によって下さい。

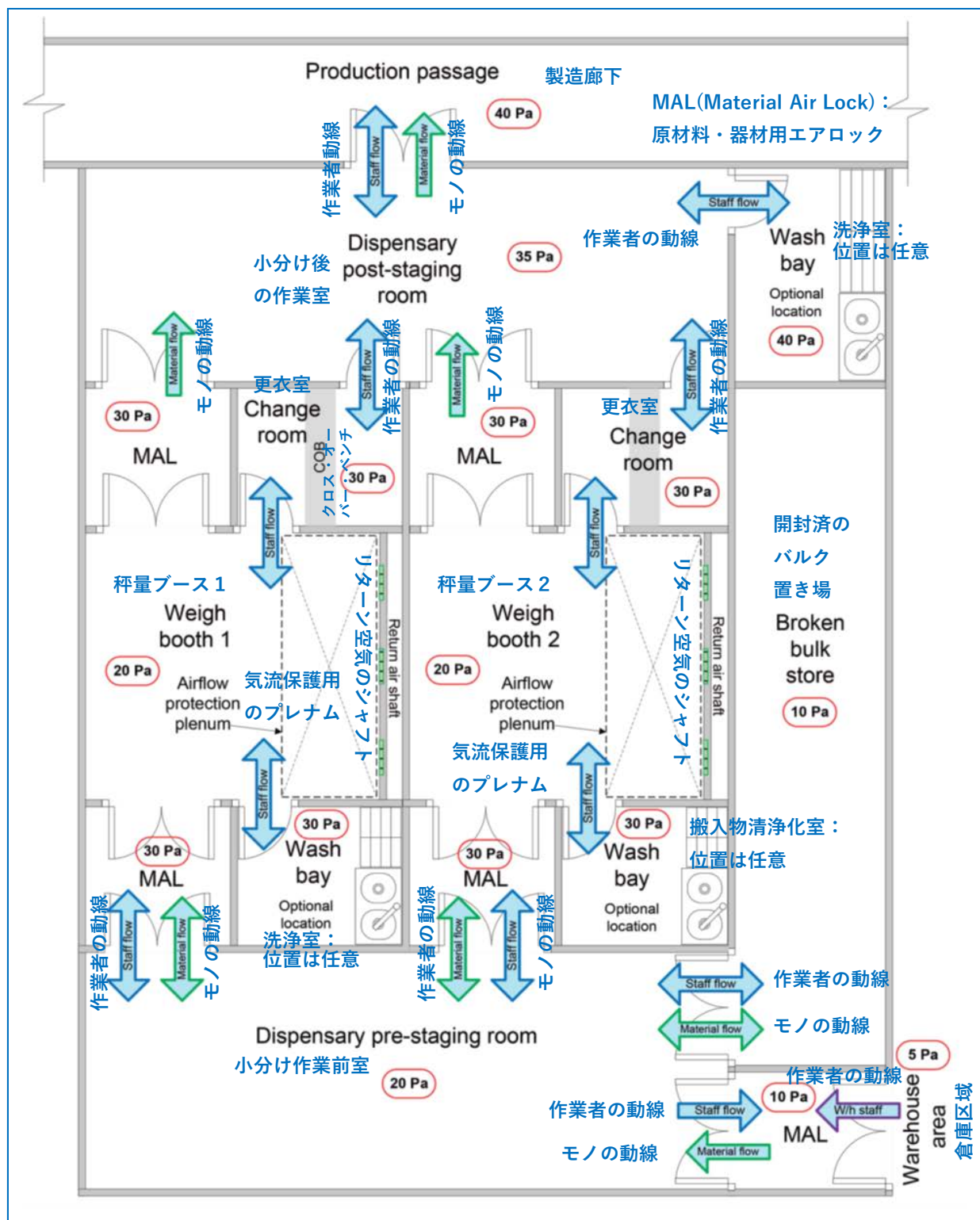


Fig. A2.2 Examples of weighing areas

図 A2.2 秤量室の事例

訳文には誤訳、誤謬そしてタイプミスが必ずあります。訳文は原文を読む上でのヒント程度のもので、必ず誤りがあります。内容の解釈と、必要な場合にはそれに対するアクションは必ず原文によって下さい。

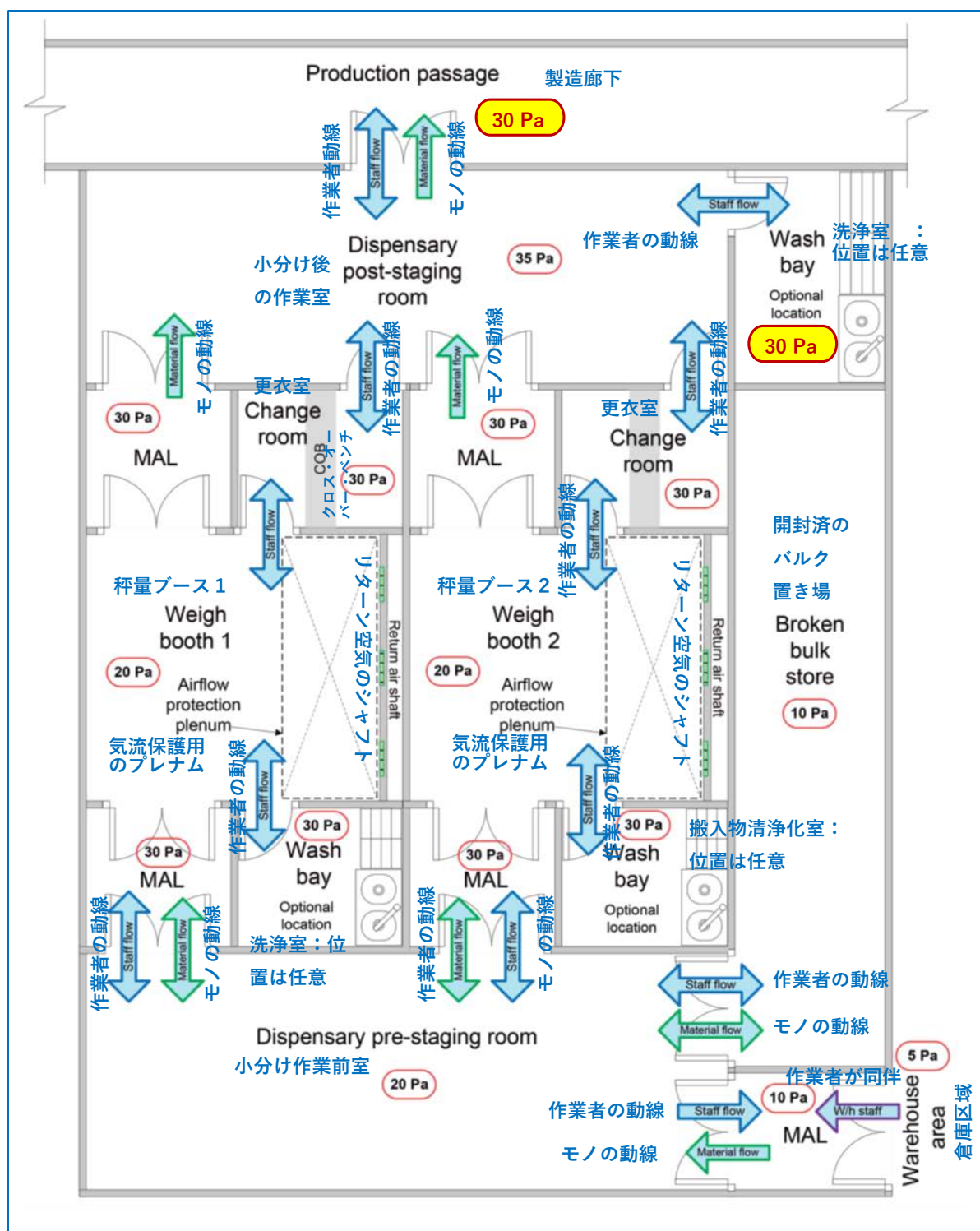


Fig A2.2 図 A2.2 (前からの続き) (訳注:「黄色地で赤字」の差圧の値のみが異なる)

Note that the adjacent room pressures impact on determining the dispensary pressures.

周辺の部屋の圧力が、秤量室の室圧の決定に影響を与えることに注意が必要である。

COB: cross-over bench; MAL: material airlock (パスルーム); W/h: warehouse (倉庫) .

Similar aspects may be considered when designing a sampling area, as materials and primary components may be exposed to the environment during sampling (for examples, see Figs A2.3 and A2.4).

同様な概念は、サプリング区域の設計をするときも考慮されることになるであろう。というのは、原料や一次包材 (primary components) は、サプリング中にその環境に暴露されることになるからである (例えば、図 A2.3 および A2.4 を参照のこと)。

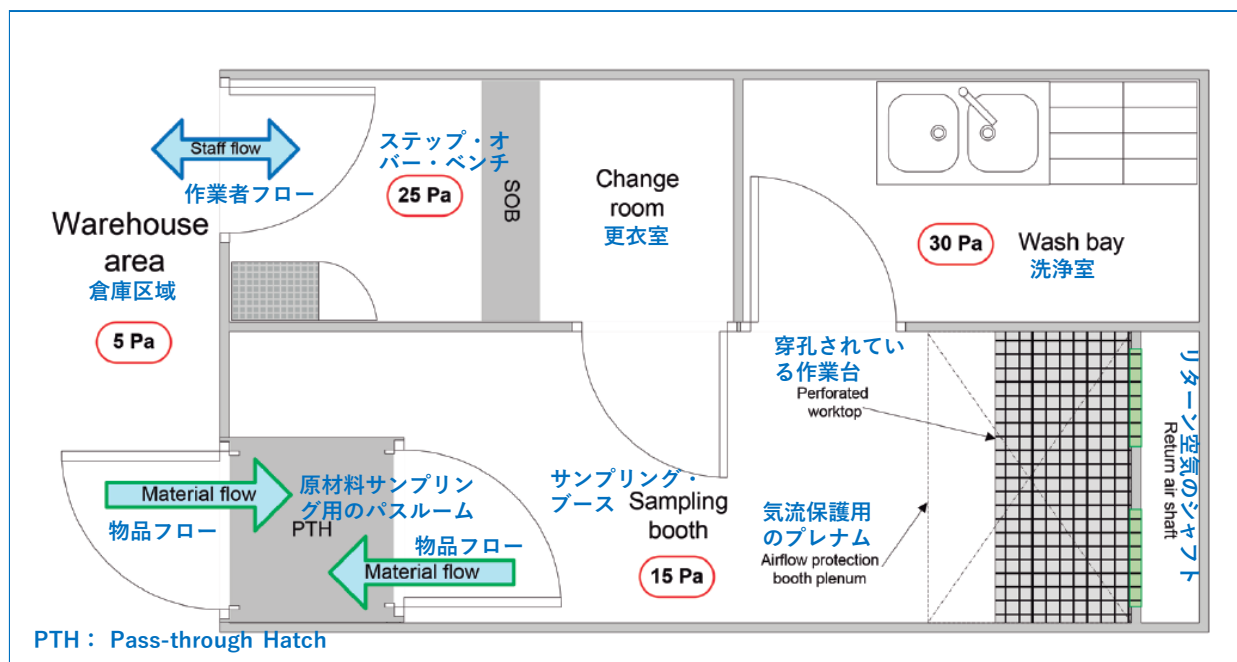


Fig. A2.3 Example of a sampling area

(PTH: pass-through hatch)

図 A2.3 サプリング区域の事例

(PTH: pass-through hatch : 物品用のサプリング用パスルーム／パスボックス)

Sampling of materials such as starting materials, primary packaging materials and products, should be carried out in the same environmental conditions that are required for further processing of the product.

原料 (starting materials : 訳注参照)、一次包装材料 (包材) および製品のような物品のサプリングは、その製品の更なる加工 (プロセス処理) で必要とされるのと同じ環境条件で行うことが必要である。

訳注 : このガイダンスは原薬ではなく、製剤を対象としている。したがって、製造受託などの場合を考慮すれば、その工程での最初に取り扱う物質を意味している。“いわゆる原料” のみならず、前工程 (他社の場合もあり得る) からの工程中間品も含むと解釈される。

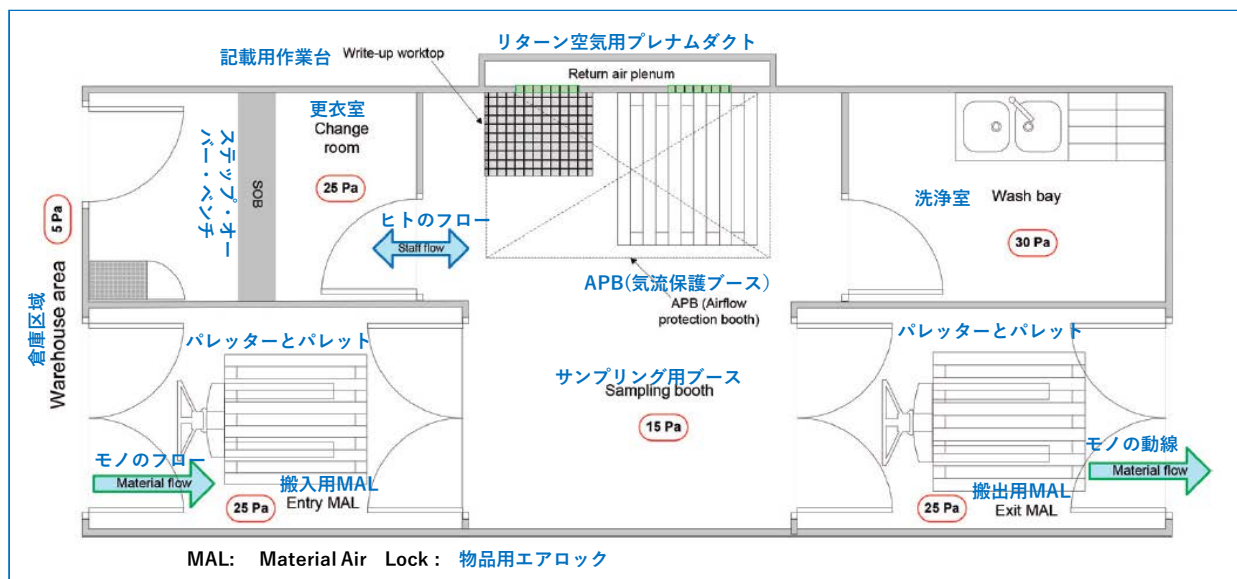


Fig. A2.4 Example of a sampling area

MAL: material airlock.

図 A2.4 サンプルング区域の事例

MAL: material airlock : 物品用エアロック

A clean corridor concept is usually recommended for non-sterile oral solid-dosage form production areas, where there is then a higher pressure in the corridor compared to airlocks or production rooms. This is to facilitate containment of dust and contaminants that may have been generated in production rooms (see also the principles mentioned in the text on weighing/dispensing and sampling areas) (for an example, see Fig. A2.5).

非無菌の経口固形剤の製造区域に対しては、通常、清浄廊下概念 (clean corridor concept) が推奨されている。この場合は、廊下はエアロックあるいは製造室に対して高い圧力を持っている。このことは、製造室で発生するダストおよび塵埃の封じ込めを容易にする (「秤量室／小分け室およびサンプルング室」の本文で言及した原則を参照のこと) (例えば、図 A2.5 を参照)。

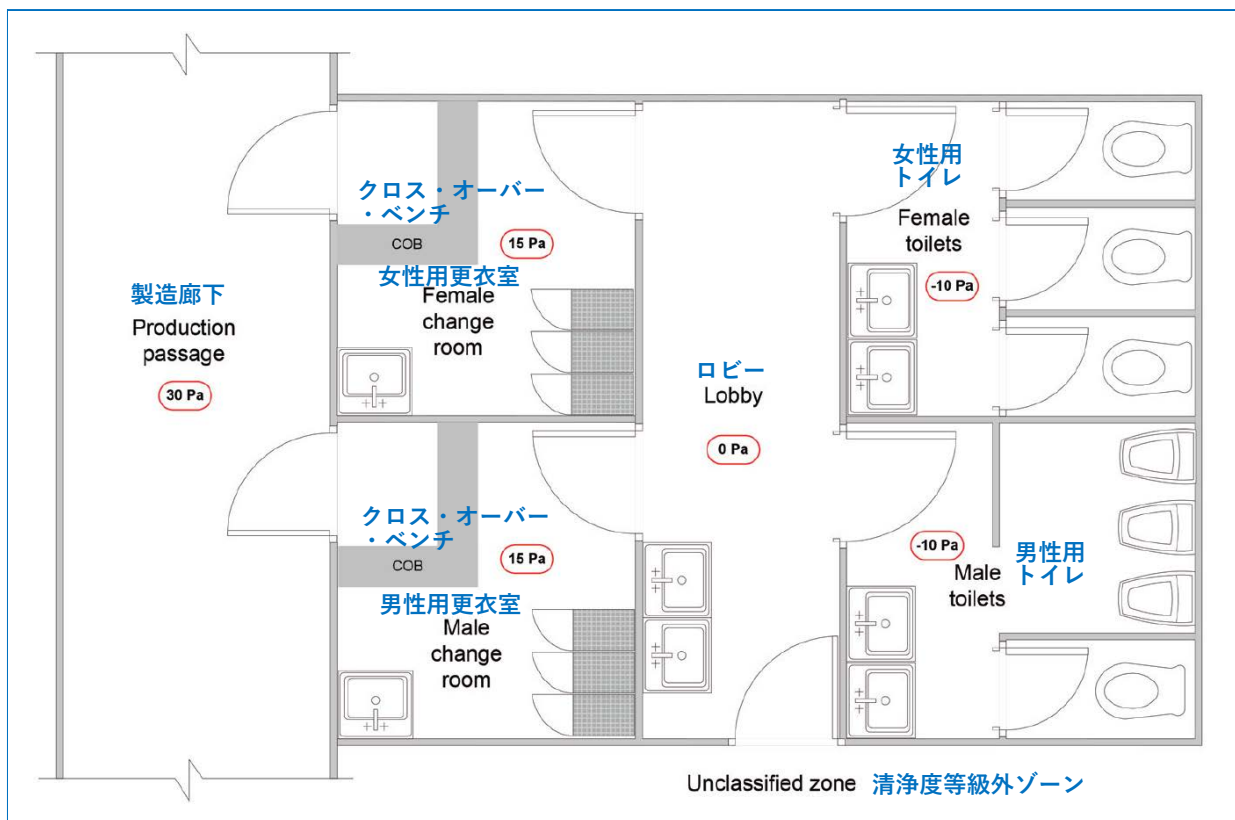


Fig. A2.5 Example of a change room and some production areas

図 A2.5 更衣室および幾つかの製造区域

To further support containment, consideration may also be given to having material airlocks (MALs) and personnel airlocks (PALs), where needed, for entry and exit of processing areas (for an example, see Fig. A2.6). Appropriately designed airlocks can assist in ensuring containment. Additional controls, such as pressure differentials between areas, an appropriate number of air changes in an area, and sufficient filtration of air, should be in place. The use of airlocks assists in ensuring containment; however, other means may be considered to achieve this objective, such as closed systems and pressure gradients between adjacent areas.

封じ込めを更に支援するためには、製造区域の入出のために、物品用エアロック (material airlocks : MALs) および、必要な場合にはヒト用エアロック (personnel airlocks : PALs) の設置を考慮することになる (例えば、図 2.6 を参照)。適切に設計されたエアロックは、封じ込めを支援することが出来る。区域間の室間差圧、区域の適切な換気回数、および空気の十分なる過といった付加的な制御を、適切なものとする。エアロックの使用は、封じ込めを確実にすることを支援するものである ; しかしながら、クローズド・システム (closed systems)、および周辺区域との圧力勾配 (pressure gradients) のような他の方法は、他の方法はこの目的を達成するためのものと考えてよい。

訳文には誤訳、誤謬そしてタイプミスが必ずあります。訳文は原文を読む上でのヒント程度のもので、必ず誤りがあります。内容の解釈と、必要な場合にはそれに対するアクションは必ず原文によって下さい。

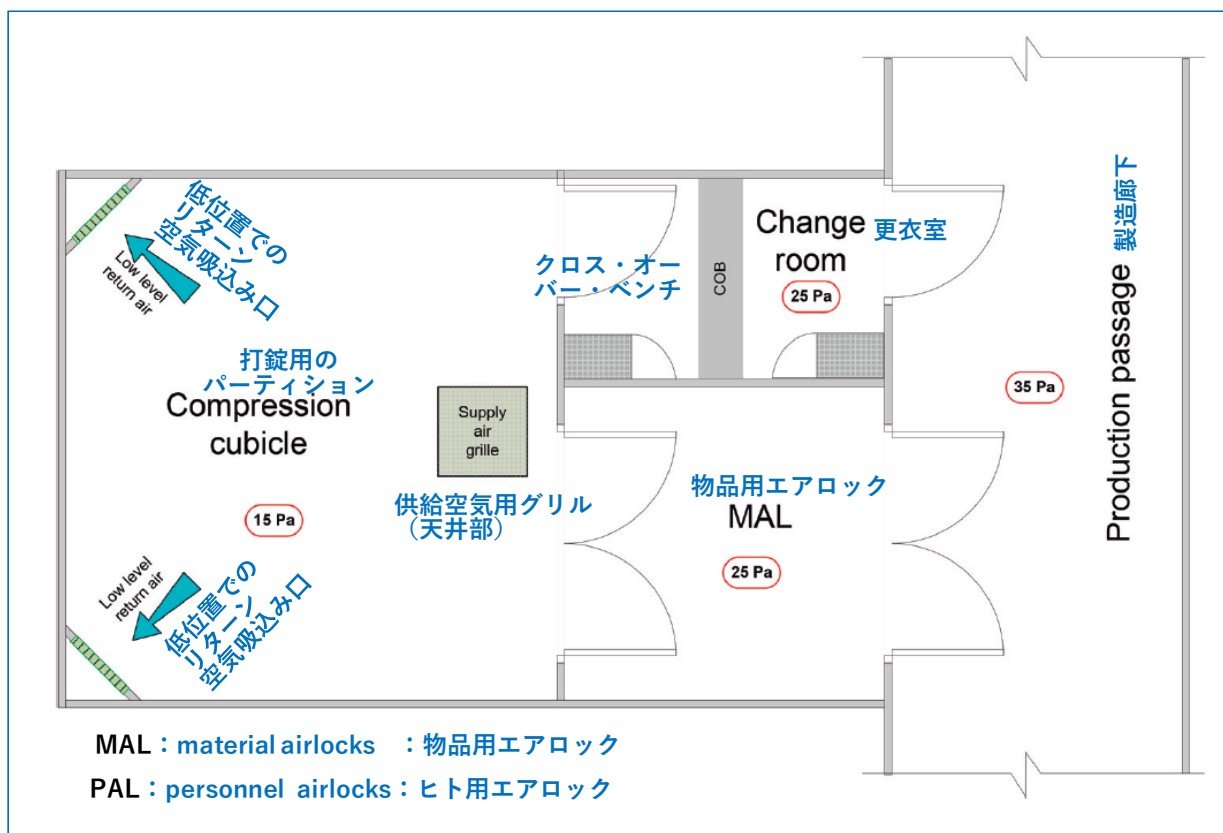


Fig. A2.6 Example of a compression cubicle with material (MAL) and personnel (PAL) airlocks (also used as an area to change garments)

図 A2.6 物品用エアロック (MAL) およびヒト用エアロック (PAL) を持つ打錠用のパーティション (更衣用の区域としてもまた使用される)

Washing areas should be designed and used in such a manner that equipment and components will not be re-contaminated after cleaning. The system supplying and extracting air from the area(s) should be suitably designed to ensure that this objective is achieved. Principles that may be considered include (but are not limited to) filtration of air, pressure differentials between areas, air changes per hour and airflow directions (for an example, see Fig. A2.7).

洗浄区域は、機器および部品 (components) が洗浄後に再汚染しないような方法に設計し、かつ使用すること。それらの区域 (単数または複数) からの空気を供給または排出するシステムは、この目的を達成することが確実となるように、適切に設計すること。考慮した方が良いである原則は、以下のものを含む (ただし、これだけに限定されるものではない) : 空気のろ過、区域間の室間差圧、1 時間当たりの換気回数 (air changes per hour)、および気流方向 (airflow directions) (例えば、図 A2.7 を参照のこと)。

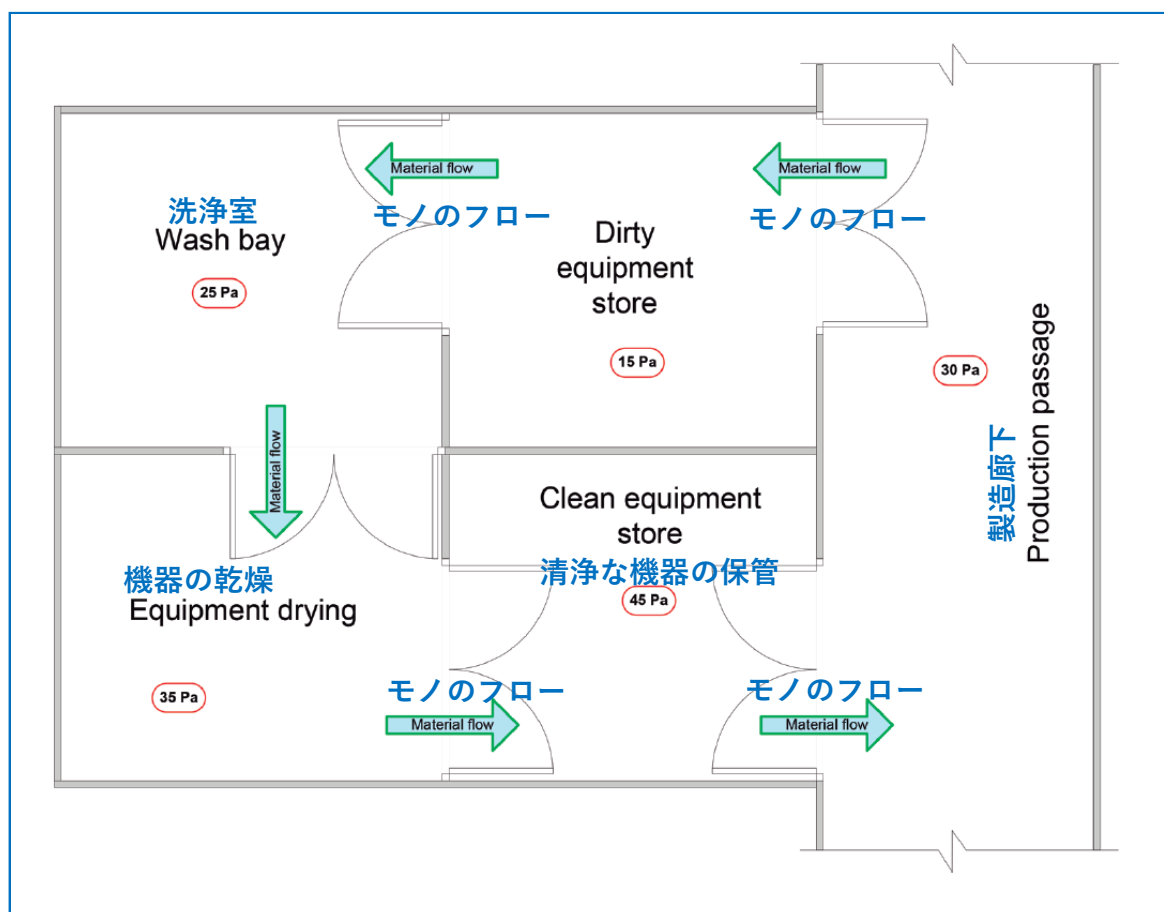


Fig. A2.7 Example of a washing area

図 A2.7 洗淨区域の事例

5. Design of HVAC systems and components HVAC システムの設計と構成要素

The HVAC system should be appropriately designed, taking into consideration the design of the facility, with various rooms or areas for storage of materials and in-process materials or products, processing, and movement of materials, products and personnel. The required cleanliness classification should be achieved, as well as other parameters, such as air filtration, airflow velocity, air volumes, pressure differentials, temperature, relative humidity, viable and non-viable particle counts and containment. Conditions and limits should be specified, based on need. Manufacturers should determine and define limits for these. These should be realistic, appropriate and scientifically justifiable at rest, in operation and as built at the time of design. In determining these, relevant factors and risks should be considered, including but not limited to possible failures of AHUs, seasonal variations, properties and types of materials

and products, numbers of personnel and risks of cross-contamination.

HVAC システムは、以下の事項を考慮に入れて、適切に設計すること：

- ・ 原材料あるいは工程中間品、あるいは製品の保管の各種の部屋と区域を持つ、施設のデザイン (design of the facility)
- ・ 工程での加工内容 (processing)
- ・ 原材料、製品および職員の動き (movement of materials, products and personnel)

必要とされる清浄度の等級別けは、例えば、次のような他のパラメータも考慮して達成させること：

- ・ 空気ろ過 (air filtration)
- ・ 風速 (airflow velocity)
- ・ 風量 (air volumes)
- ・ 室間差圧 (pressure differentials)
- ・ 温度 (temperature)
- ・ 相対湿度 (relative humidity)
- ・ 生菌粒子および非生菌粒子数 (viable and non-viable particle counts)
- ・ 封じ込め (containment)。

その条件および限度値は、必要性に基づいて規定すること。製造業者は、(訳注：その設定をした場合は) それらの管理限度値を調べて、規定を行うこと。その値は、設計時点で、製造作業休止時 (at rest)、製造作業時 (in operation) そして建設時 (as built) での、現実的で、適切で、かつ科学的な論理的説明が可能 (scientifically justifiable) とすること。それらの測定では、関連する因子およびリスクを考慮すること。例えば、これだけに限定されるものではないが、次のようなものである：

- ・ 空調機の故障 (failures of AHUs)
- ・ 季節間変動 (seasonal variations)
- ・ 原材料および製品の性質とタイプ (properties and types of materials and products)
- ・ 職員の数 (numbers of personnel) および
- ・ 交叉汚染のリスク (risks of cross-contamination)。

Other aspects, such as the number of AHUs, dust-collecting or dust extraction systems, the need for recirculation of air, percentage of fresh air (in the case of recirculated air) and the level of filtration of air should be defined by the manufacturer when considering the design of the facility and activities in different areas and rooms.

次のような他の側面は、当該施設のデザイン、および各種の区域および部屋での活動を考慮に入れながら、製造業者が規定すること。例えば：

- ・ 空調機の台数 (number of AHUs)
- ・ ダスト捕集あるいはダスト排気システム (dust-collecting or dust extraction systems)

- ・ 空気の再循環の必要性 (the need for recirculation of air)
- ・ フレッシュ空気の比率 (空気循環方式の場合) (percentage of fresh air (in the case of recirculated air))
- ・ 空気ろ過のレベル (the level of filtration of air)

Manufacturers should maintain schematic drawings of the HVAC system, AHUs and components. These should reflect the initial design and installation, as well as the current situation. Changes made during the life-cycle of the system should be reflected in change-control records and qualification protocols and reports, as appropriate.

製造業者は、HVAC システム、空調機 (AHUs) およびそれらの構成要素の図面 (schematic drawings) を保持すること。それらは、最新の状況と共に、その初期の設計と設置 (initial design and installation) の状況も参照できるように保持するものであること。そのシステムのライフサイクル中に行われた変更は、必要に応じて、変更管理記録書と適格性評価プロトコール (change-control records and qualification protocols)、および報告書に反映させること。

The components selected in an HVAC system should be of sufficient capacity to ensure that the design objectives are met (e.g. for heating, cooling, humidification, dehumidification, airflow volumes), taking impacting factors into consideration, such as loss of air due to leakage and seasonal variations.

ある HVAC システムで選定する構成要素は、設計目的に合致させるために、漏れによる風量の損失 (loss of air due to leakage) や季節間変動のようなインパクトを与える因子を考慮に入れて、十分な能力 (例えば、加熱、冷却、加湿、除湿、風量) を持つこと。

Materials for construction of components, and their placement, should be such that these do not become the source of contamination. For example, components should not shed particles and the sequence of components should be logical; for example, filters should be placed in such a manner that any possible contaminants generated in the system can be retained by filters and not be introduced into the production area.

構成部品の組立用の資材 (materials for construction of components) およびその配置は、それらが汚染源とならないようにすること。例えば、構成部品は粒子を発散しないこと。そして構成部品の配置順序は、論理的 (logical) であること ; 例えばフィルタは、そのシステム内で発生する可能性を持つあらゆる汚染物をフィルタで捕集し、製造区域へ出さないように配置すること。

To prevent contamination of areas, components such as ventilation dampers, filters and other services should be accessible from outside the manufacturing areas (such as service corridors).

製造区域の汚染を防ぐために、換気用ダンパー (ventilation dampers)、フィルタ、および他の構成部品 (services) は、(点検用廊下 (corridors) のような) 製造区域の外側からのアクセスを可能とすること。

The overall design should be such that there is no possibility of undesired, unfiltered air or contaminants entering manufacturing areas.

全体的なデザインは、「望まれていない、ろ過されていない空気あるいは汚染物」が製造区域に入る可能性を持たないこと。

5.1 Containment 封じ込め

Manufacturers should ensure that appropriate measures are taken to contain product dust in a manufacturing area, thus preventing or minimizing the risk of contamination of other areas and possible cross-contamination. In some cases, it may be advisable to have airlocks or pass-through hatches between rooms or areas. In addition, sufficient dilution, pressure differentials (recommended minimum values of 5 Pa) and airflow directions can further support containment in an area.

製造業者は、製造区域における製品起因のダスト (product dust) を含めることに、適切な対応をとること。それゆえ、他の区域の汚染および交叉汚染を防ぎ、またはそのリスクを最小とすること。幾つかの事例では、部屋間あるいは区域間の間に、エアロックまたはパスボックス (pass-through hatches) を設置することが望ましいものであろう。更に、十分な (ダストの) 希釈 (sufficient dilution)、室間差圧 (最小でも 5 Pa の値を推奨する) および気流方向は、ある区域の封じ込め (containment) を更に支援することが出来る。

5.2 Cleanliness 清浄度

Areas should be maintained at the defined levels of cleanliness and classifications.

区域 (areas) は、清浄度および等級の (訳注: 予め) 規定されたレベルに維持すること。

The HVAC system can support this through, for example, appropriate levels of filtration of air, dilution and dust removal. Equipment, containers, personnel and other related components should be appropriately located or placed in areas so as not to obstruct airflow and the effectiveness of the HVAC system.

HVAC システムは、例えば、空気のろ過、希釈およびダストの除去といったことを適切なレベルで行うことによって、これを一貫して維持することが出来る。HVAC システムの気流や有効性を妨げないようにして、機器、容器、職員および他の関連構成要素を、区域内に適切に配列するか設置すること。

Recontamination should be prevented by ensuring that movement of material and personnel is within the same area classification and not back and forth between areas of different classification. Where such back-and forth movement is unavoidable, appropriate controls should be identified and implemented, to ensure that moving from a higher class to a lower-classified area and back to a higher-classified area will not result in contaminants being brought into the cleaner classified area.

物品および職員の動きは、区域の清浄度等級が同じである範囲内とし、異なった等級間の往き来をしないことを確実にすることによって、再汚染 (recontamination) を防ぐこと。その様な往き来が避けがたい場合にあっては、「より清浄度の高いクラスから、より低いクラスへの移動」および「より清浄度の高いクラスに戻って行くこと」は、そのより高い清浄度等級の区域にもたらすような汚染物を生じないことを確実にするために、適切な管理を特定 (identified) して、それを実施すること。

5.3 Automated monitoring systems 自動モニタリングシステム

The performance of the HVAC system achieving and maintaining the desired results for parameters such as temperature, relative humidity, airflow and pressure differential should be carefully controlled and monitored. This is to ensure that there is no departure from these limits during manufacturing. Monitoring systems should be in place to ensure that the system operates within its design limits. Manual or automated (computerized) systems may be used.

温度、相対湿度、気流および室間差圧のようなパラメータは、注意深く制御し、かつモニタリングをすること。この理由は、製造中にそれらの限度値からのズレがないことを保証するためである。モニタリングシステムは、当該システムがその設計の限度値範囲内で運転することを保証するのに適切なものとする。マニュアルあるいは自動化 (コンピュータ化) したシステムの何れも使用してよい。

Automated monitoring systems may provide possibilities for ongoing monitoring with better assurance of compliance with the defined limits. Where these automated systems are considered to be good practice (GXP) systems, these should be appropriately validated. The scope and extent of validation of the computerized system should be determined, justifiable

and appropriately executed. This includes, but is not limited to, access and privileges to the software, setting of limits, monitoring and acknowledging alarms, audit trails, controls, and reporting.

自動モニタリングシステムは、規定された限度値内の順守を、より良好な保証を持っている継続的モニタリング (ongoing monitoring) の可能性を与えるものである。自動化システムが、より良い実践的システム (good practice (GXP) systems) であると考えられる場合は、それらを適切にバリデーションすること。コンピュータ化システムのバリデーションの適用範囲とその程度は、予め決定をし、その決定を行った理由の論理的背景の説明を行い (justifiable)、そして、適切に実行をすること。これには、以下のものが含まれるが、これに限定されるものではない：ソフトウェア、限度値の設定、モニタリングと認知を行わせる警報システム、監査証跡、制御（管理）および報告。

5.4 Switching off air-handling units 空調機の切り替え


It is recommended that the HVAC system be operational on an ongoing basis. Where a manufacturer decides to use energy-saving modes or switch some selected AHUs off at specified intervals, such as overnight, at weekends or for extended periods of time, care should be taken to ensure that materials and products are not affected. In such cases, the decision, procedures and records should be sufficiently documented and should include risk assessment, standard operating procedures, records and validation. This includes procedures and records for the start-up and shut-down sequence of AHUs.

HVAC システムは、継続的 (ongoing basis) に運転することを推奨する。製造業者がエネルギー節約モードを使用する場合や、幾つかの選定した空調機 (AHUs) に対して、(例えば、夜間、週末、あるいは停止時間を延ばすといったような) 規定された期間のスイッチを切る場合には、物品や製品が影響を受けないことを保証されるように注意すること。その様な場合、その決定理由 (decision)、方法 (procedures) および記録は、十分な文書化を行うこと。そして、リスクアセスメント、手順書 (standard operating procedures)、記録およびバリデーションをも含めること。これには、空調機のスタートアップとシャットダウンの手順と記録も含むこと。

6. Full fresh air systems and recirculation systems 全排気空調系と循環空調系

Manufacturers may select to have full fresh air systems (for an example, see Fig. A2.8) or recirculate treated air supplied to production areas (in a full fresh air system, no air is recirculated; in recirculation systems, a defined percentage of the air is recirculated). In both

cases, the air supplied to the production areas should be appropriately treated, to ensure that the environmental conditions specified are met and that the risks for contamination and cross-contamination are controlled.

製造業者は、オールフレッシュ空気システム (full fresh air systems) (例えば、 A2.8 参照)、あるいは製造区域へ供給された処理済みの空気を再循環させることの何れをも選択してもよい (オールフレッシュ空気システムの場合、空気は再循環しない；循環システムの場合、空気の決められたパーセンテージが再循環される)。何れのシステムにおいても、製造区域に供給する空気は、「規定された環境条件に適合していること」、および「汚染および交叉汚染のリスクが制御されていること」が保証されるように、適切に処理すること。

Manufacturers using recirculation systems should determine the percentage of fresh air to be supplied to the relevant manufacturing areas, as required by national and international standards. This volume of air should be verified during qualification.

再循環システムを使用する製造業者は、関連する製造区域へ供給すべきフレッシュ (新鮮) 空気の比率を、各国の、及び国際的な基準によって要求に従って決定すること。

In both scenarios, appropriate levels of filtration should be applied, to prevent contamination and cross-contamination. Manufacturers should ensure that when high-efficiency particulate air (HEPA) filters are used, these are appropriately installed, not damaged and thus suitable for the intended use (see tests described in Section 12).

この両方 (訳注：オールフレッシュと循環) のシナリオにおいて、汚染および交叉汚染を防ぐために、空気ろ過の適切なレベルを適用すること。製造業者は、HEPA (high-efficiency particulate air) フィルタを使用する場合は、「それに損傷を与えない」ように、そして「目的とする用途に適合することが保証される」ように、適切に設置すること (Section 12 に述べられている試験を参照のこと)。

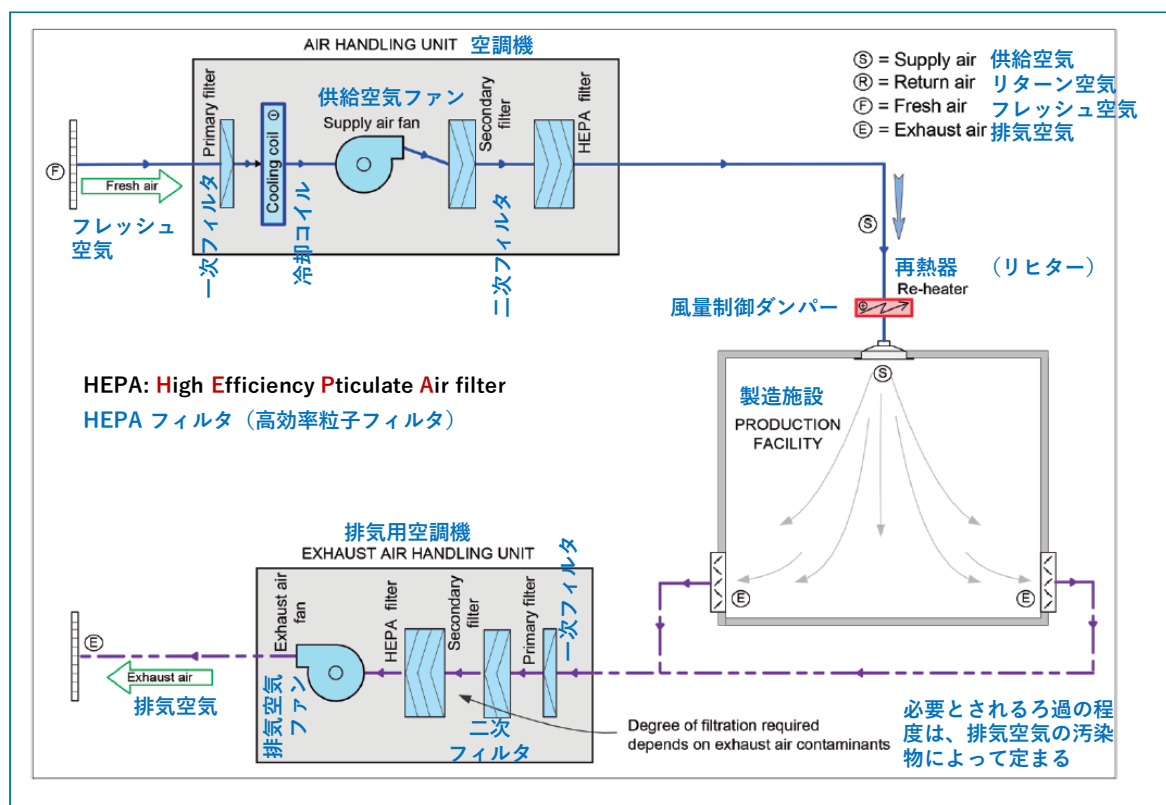


Fig. A2.8 Example of a full fresh air system

図 A2.8 オールフレッシュの空気システムの事例

7. Air filtration, airflow direction and pressure differentials

空気ろ過、気流方向 および 室間差圧

Effective ventilation and appropriate levels of filtration are recommended in basic GMP guidelines. Manufacturers should determine which classes of filters should be used in ensuring that contaminants from outside are not introduced into manufacturing areas and that where recirculation systems are used, filtration of recirculated air is carried out effectively, to ensure that there is no risk of cross contamination. Where different products are manufactured in different rooms in the same facility at the same time, appropriate controls should be in place to ensure containment and prevention of contamination and cross-contamination.

効果的な換気および適切なろ過のレベルは、基本的な GMP ガイドラインでの推奨が存在している。製造業者は、次のことが保証されるような、フィルタの等級を使用すること。

- ① 外部からの汚染物が製造区域に入ってこないこと
- ② 再循環システムを使用する場合は、循環させた空気のろ過は、交叉汚染のリスクが存在

訳文には誤訳、誤謬そしてタイプミスが必ずあります。訳文は原文を読む上でのヒント程度のもので、必ず誤りがあります。内容の解釈と、必要な場合にはそれに対するアクションは必ず原文によって下さい。

しないように、効果的に行うこと。

同じ施設内の様々な部屋で、各種の製剤を製造する場合は、汚染と交叉汚染の封じ込め (containment) と防止のために、適切な制御を行うこと。

Filters selected for air filtration should be determined and specified. When a manufacturer chooses to install HEPA filters to achieve the desired degree of filtration of air, these filters may be placed in the AHU, or may be installed terminally near the supply grille.

空気ろ過に関して選定されるフィルタを決定し、そして規定すること。製造業者が空気ろ過の望ましい度合いを達成するために、HEPA フィルタの設置という方策を選択する場合は、それらのフィルタは、空調機 (AHU) に設置しても良いし、空気供給グリル (supply grille) 近くに最終フィルタとして設置 (installed terminally) してもよい。

Filters have an impact on the cleanroom class or level of protection. The different levels of protection and recommended filter grades are presented in Table A2.2.

フィルタは、クリーンルームの等級や保護のレベルへのインパクト (強い影響) をもっている。各種の保護レベルおよび推奨されるフィルタの等級を、表 A2.2 に示している。

Table A2.2 Levels of protection and recommended filtration (5)

表 A2.2 保護のレベルと推奨されるろ過

Level of protection	Recommended filtration 推奨されるフィルタ
Level 1	Primary filters only (e.g. EN 779 G4 filters) 一次フィルタのみ (例えば、EN 779 G4 filters)
Level 2	Protected areas operating on 100% outside air: primary plus secondary filters (e.g. EN 779 G4 plus F8 or F9 filters) 外気 100%で運転することで保護する区域：一次フィルタ プラス 二次フィルタ (例えば、EN 779 G4 プラス F8 または F9 filters)
Level 3	Production facility operating on recirculated plus ambient air, where potential for cross-contamination exists: primary plus secondary plus tertiary filters (e.g. EN 779 G4 plus F8 plus EN 1822 H13 filters; for full fresh air system, without recirculation, G4 and F8 or F9 filters are acceptable) 再循環 プラス 外気 (ambient air) で運転する製造施設、この場合は、交叉汚染の可能性が存在している：一次フィルタ プラス 二次フィルタ プラス 三次フィルタ (tertiary filters) (例えば、EN 779 G4 プラス F8 プラス EN 1822 H13 フィルタ：再循環をしないオールフレッシュの空気システムでは、G4 と F8 または F9 フィルタが許容される)

The number of air changes or air-exchange rates should be sufficient. A guidance value is between 6 and 20 air changes per hour. Manufacturers should also establish how much time it takes for a room that is out of its classification to return within the specified class. This is often referred to as clean-up or recovery time. A guidance time period for clean-up or recovery is about 15–20 minutes.

換気回数 (number of air changes) あるいは換気比率 (air-exchange rates) は、十分なものとすること。ガイドダンス値は、1 時間あたり 6 ～20 回の換気回数である。製造業者は、その等級外となっていた状態の部屋が、規定されたクラスの範囲内に戻るために、どの位の時間を要するかも定める (establish) こと。これは、しばしば「クリーンアップ時間 (clean-up time)」または「回復時間 (recovery time)」と呼ばれる。このクリーンアップまたは回復に関してのガイドダンス面からの時間の長さは、約 15 ～ 20 分間である。

Airflow directions should be specified and proven to promote containment and not be adversely affected or obstructed by equipment, utilities, containers or personnel. The location of supply and return or exhaust air grilles should facilitate appropriate airflow directions in an area.

気流方向 (airflow directions) を規定し、これを立証すること。これは、封じ込めを促進し、かつ機器、用役 (utilities)、容器あるいは職員 (personnel) によって、悪影響を受けないことや、(訳注：気流の流れが) 妨害されないことを立証するためである。給気およびリターン (supply and return) のグリル、あるいは排気のグリル (grilles) の位置は、その区域の適切な気流方向を促進させるものであること。

Fig. A2.9 is a schematic diagram of an example of an air-handling system serving rooms with horizontal directional flow, vertical directional flow and turbulent flow, for rooms 3, 4 and 5, respectively. In these rooms, the HEPA filters are indicated to have been placed terminally mounted in the rooms and not in the AHU. Whenever HEPA filters are terminally mounted, it can assist with preventing cross-contamination from room to room in the event of a fan failure.

図 A2.9 は、空調システム (air-handling system) 事例の説明図である。この説明図に示した部屋の Room 3、Room 4、および Room 5 は、それぞれ、水平方向気流 (horizontal directional flow)、垂直方向気流 (vertical directional flow) および乱流 (turbulent flow) を持つ部屋を示している。それらの部屋では、HEPA フィルタは、空調機 (AHU) ではなく、各部屋に末端フィルタ (訳注：ターミナル HEPA) として設置されている状態で説明をしている。HEPA フィルタをターミナルとして設置する場合は、空調機のファンに欠陥が生じた時に、部屋間の交叉汚染を防ぐことに、常に役立つ。

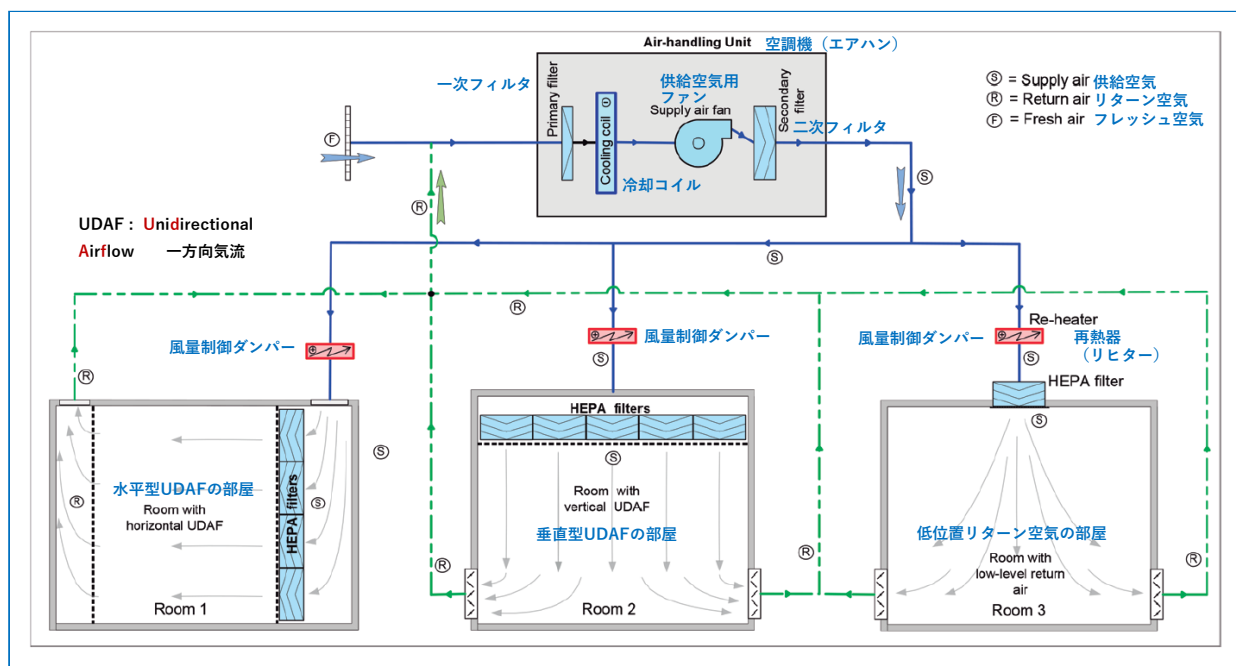



Fig. A2.9 Example of horizontal airflow, vertical flow and turbulent flow

図 A2.9 Example of 水平型気流、垂直型気流、および乱流の事例

The pressure differential should be of sufficient magnitude to ensure containment and prevention of flow reversal, but should not be so high as to create turbulence problems. It is suggested that pressure differentials of between 5 Pa and 20 Pa be considered. Where the design pressure differential is too low and tolerances are at opposite extremities, a flow reversal can take place. There should be no risk of overlap in the acceptable operating range, for example, 5 Pa to 15 Pa in one room and 15 Pa to 30 Pa in an adjacent room, resulting in failure of the pressure cascade (for examples, see Fig. A2.10). The upper and lower limits for pressure differentials between areas in a facility should be defined by the manufacturer. Where there are interleading rooms, the limits should be appropriate to ensure that there is no overlap in actual values, as this may result in loss in pressure differential between areas and even reversal of air flow.

室間差圧 (pressure differential) は、封じ込め (containment) を保証し、気流の逆転 (flow reversal) を防ぐことに十分な大きさ (sufficient magnitude) を持たせること。しかし、乱流の問題を生じるほどに高いものとしないこと。室間差圧は 5 Pa ～ 20 Pa であることが示唆される。設計上の室間差圧が非常に低く、かつその許容幅が対照的に極端 (extremities : (訳注) この用語の意味が取れなかった。“極端に広い” の意味ではないと思われる) であると、気流の逆転 (flow reversal) が生じる。例えば、ある部屋で 5 ～ 15 Pa で、周辺の部屋が 15 ～ 30 Pa であると、圧力カスケード (訳注 : 段階的な圧力低減) の障害で生じさせるよう

な、許容運転範囲でのオーバーラップのリスクは存在しない。(例えば、 A2.10を参照のこと)。
ある施設での区域間の室間差圧の上下限の限度値は、製造業者が規定すること。紛らわしい部屋
(interleading rooms) がある場合、その限度値は実際の値 (actual values) でのオーバーラップが存在しない
ことを保証するのに適切であること。というのは、このことが、室間差圧を失なわせ、かつ気流の
逆転を生じる原因になるかも知れないからである。

Cumulative tolerances for the instruments measuring pressure differential should not cause a situation where an undetected reversal of airflow is possible.

検知されない気流の逆転の可能性がある場合は、室間差圧を測定する機器の累積的な許容幅 (訳注：いわゆるループ精度の幅か?) は、そのような状態発生の原因とならないこと。

This can be accomplished by setting the limits such that there is no overlap in the differential between adjacent rooms at the extremes of acceptable tolerances, or by using a common reference point such as the corridor outside of a suite of rooms.

これは次のように、その限度値を設定することによって達成できる：

- ① 許容限界の端の値 (extremes of acceptable tolerances) で、
周辺の部屋との間に差圧のオーバーラップがない
- ② 一連の部屋 (a suite of rooms) の外側の廊下のような、
共通した (訳注：圧力の) 参照点を使用する。

The pressure control and monitoring devices used should be calibrated and, where possible, be linked to an alarm system set according to the determined levels.

使用される圧力制御とモニタリング用の機器は、校正を行うこと。そして可能な場合は、予め決定されたレベルに従って、アラームシステムに連動させること。

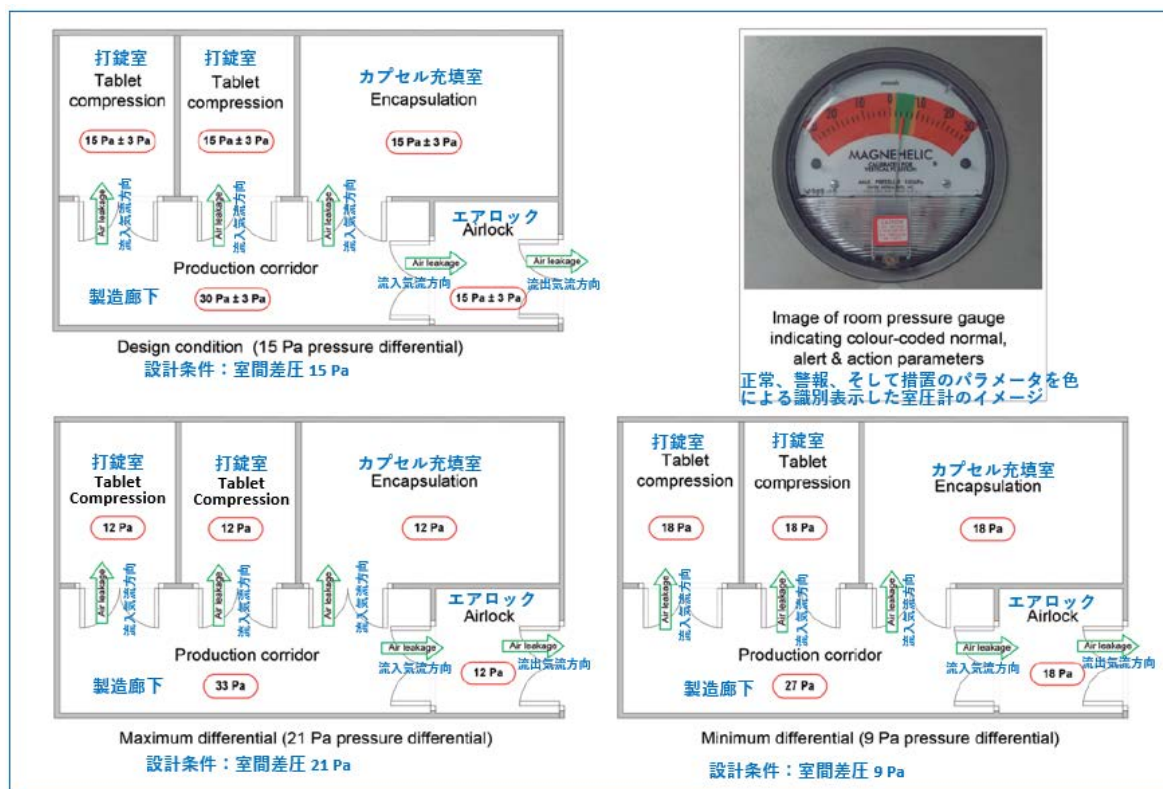


Fig. A2.10 Examples of pressure cascades

図 A2.10 室間差圧の事例

7.1 Airlocks エアロック

Airlocks with different pressure cascade regimes include the cascade airlock, sink airlock and bubble airlock:

様々な圧力カスケード（訳注：段階的な圧力低減方式）を持つエアロックは、カスケード型エアロック（cascade airlock）、シンク型エアロック（sink airlock）、およびバブル型エアロック（bubble airlock）が含まれる：

- cascade airlock: higher pressure on one side of the airlock and lower pressure on the other (for an example, see Fig. A2.11);

カスケード式エアロック：エアロックの一方の側が高い圧力をもち、他の一方が低い圧力の方式（例えば、図 A2.11 参照）；

- sink airlock: lower pressure inside the airlock and higher pressure on both outer sides (for an example, see Fig. A2.12);

シンク式エアロック：エアロックの内側の圧力が低く、両方の外側の圧力が高い方式

訳文には誤訳、誤謬そしてタイプミスが必ずあります。訳文は原文を読む上でのヒント程度のもので、必ず誤りがあります。内容の解釈と、必要な場合にはそれに対するアクションは必ず原文によって下さい。

(例えば、図 A2.12 参照) ;

- bubble airlock: higher pressure inside the airlock and lower pressure on both outer sides (for an example, Fig. A2.13).

バブル式エアロック : エアロックの内側の圧力が高く、外側の両方の圧力が低くなっている (例えば、Fig. A2.13参照)。

Fig. A2.11

Example of a cascade airlock: in most cases, the internal pressure of the airlock is not critical; the pressure differential between the two outer sides is the important criterion

図 A2.11

カスケード型エアロックの例 : 多くの場合、エアロックの内部圧力は重要ではない : 2つの外側の間の室間差圧が重要である。

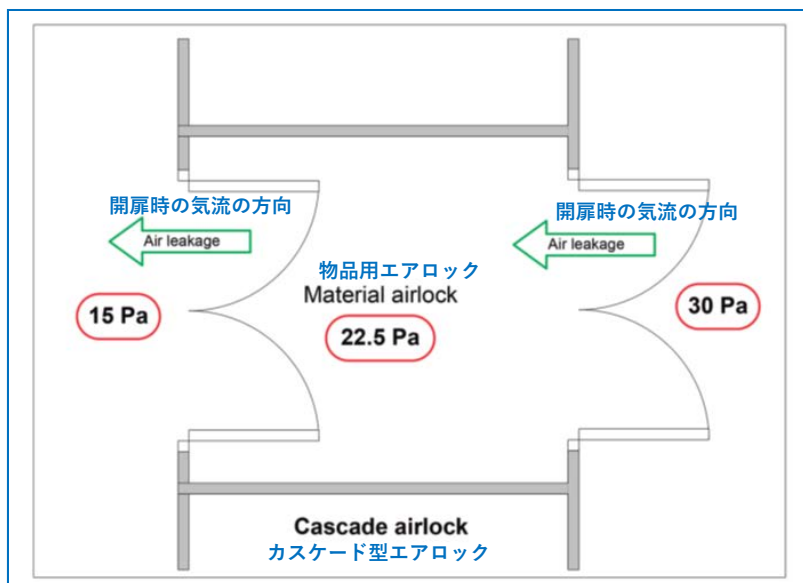
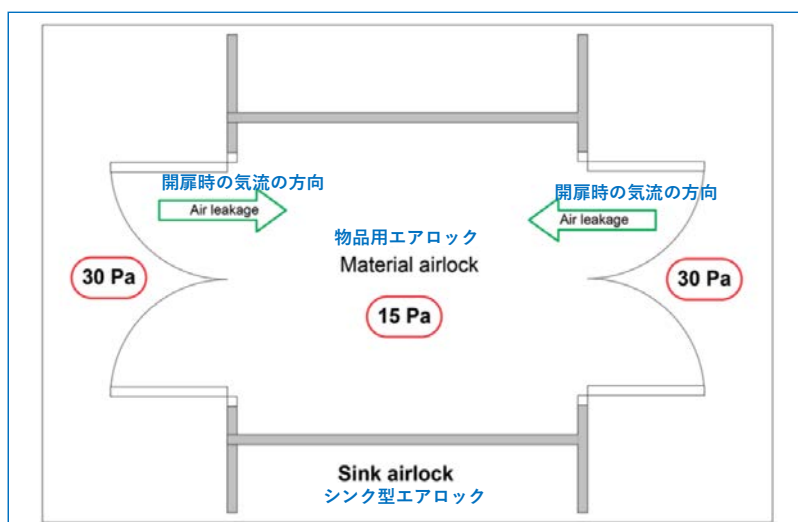


Fig. A2.12

Example of a sink airlock

図 A2.12

シンク型エアロックの例



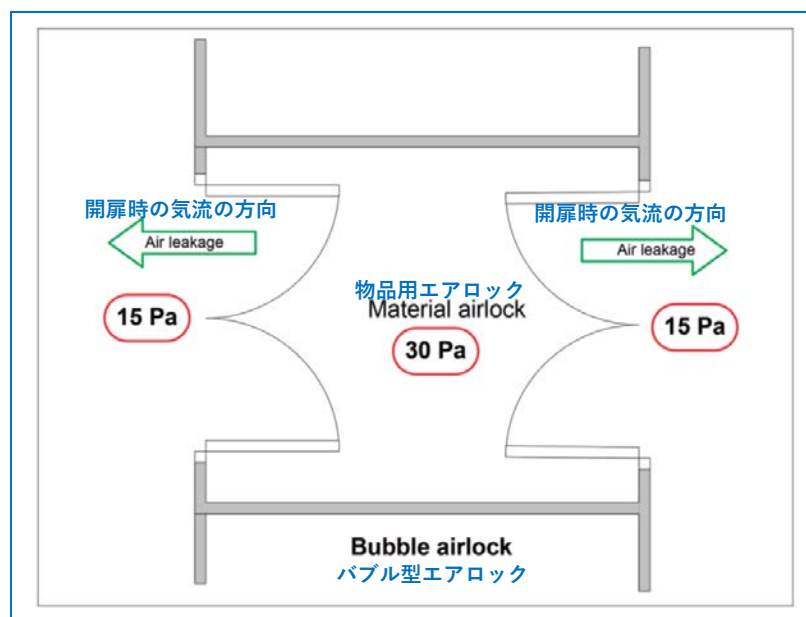


Fig. A2.13
Example of a bubble airlock

図 A2.13

バブル型エアロックの例

Note: The diagrams above and the differential pressures shown here are for illustration purposes only.

Pressures indicated in these examples are absolute pressures, whereas the local pressure indication would most likely be the pressure differential from room to room.

注：上の3つの図の説明図と、そこに示した室間差圧は、説明用としての目的で示したものである。それらの事例で示した圧力は絶対圧（absolute pressures）であるが、局所的な圧力表示は、部屋と部屋の中の室間差圧が、最も好ましいものである。

Additional controls should be identified through risk identification and risk assessment. For example, where possible, personnel should not move between different areas during production (such as compression rooms and in process control laboratories), unless there is no risk of contamination of other areas. Personnel often become sources of contamination, as they may carry dust from one area to another. Controls may include airlocks or gowning procedures.

リスク特定とリスクアセスメントを通して、更なる管理があるかを特定すること。

例えば、可能であれば、製造中に異なった区域間（例えば、打錠室と工程内管理のラボの間）を移動しないこと。

但し、他の区域の汚染リスクが無い場合は除かれる。職員はしばしば、汚染源となり得る存在である。というのは、ある区域から他の区域に移動するかもしれないからである。

8. Temperature and relative humidity 温度と相対湿度

Manufacturers should set appropriate upper and lower limits for temperature and relative humidity for different areas. The required storage conditions specified for the materials and products should be considered when the limits are defined.

製造業者は、各種の区域に対して温度と相対湿度の適切な上限および下限の管理限度値を設定すること。その限度値を設定する場合、原材料および製品に対して規定されている要求保管条件を考慮すること。

The HVAC system should be designed in such a manner that these limits can be achieved and maintained through all seasons.

その限度値が全ての季節を通して達成され、かつ維持することが出来るような方法で、HVACシステムを設計すること。

Systems for dehumidification or humidification require special considerations, owing to their contamination risk (e.g. condensate formation, bacterial and fungal contamination, contaminated steam and risks when using mobile systems between different areas). Chemicals such as corrosion inhibitors or chelating agents, which could have a detrimental effect on the product, should not be added to the boiler system. Humidification systems should be well drained.

除湿 (dehumidification) あるいは加湿 (humidification) のシステムは、特に注意が必要である。というのは、それが汚染のリスクを有するからである（例えば、凝縮物の形成、細菌およびカビの汚染、汚染した蒸気、そして異なった区域間での移送システム (mobile systems) を使用した場合のリスク）。腐食防止剤 (corrosion inhibitors) あるいはキレート剤 (chelating agents) のような化学薬剤は、製品に有害な影響を持つ可能性があり、ボイラーのシステムに添加しないこと。加湿システム (humidification systems) は、十分にドレインを流し出せること。

No condensate should accumulate in air-handling systems. Other humidification appliances such as evaporative systems, atomizers and water mist sprays, should not be used, because of the potential risk of microbial contamination. Air filters should not be installed immediately downstream of humidifiers, as moisture on the filters could lead to bacterial growth. Cold surfaces should be insulated to prevent condensation within the clean area or on air-handling components.

凝縮物 (condensate) を、空調機のシステム (air-handling systems) に蓄積させないこと。その他の加湿装置、例えば蒸発システム (evaporative systems)、アトマイザー (atomizers) および水ミスト噴霧装置 (water mist sprays) のようなものは、使用しないこと。これは微生物汚染の潜在的リスクを持つ

からである。エアフィルタは、加湿装置の下流の直近に設置しないこと。これは、フィルタについた水分が微生物の増殖を招く可能性をもつからである。冷たい表面 (cold surfaces) は、断熱処理をすること。これは、クリーン区域内あるいは空調機構成要素 (air-handling components) に、凝縮を防ぐためである。

Chemical driers using silica gel or lithium chloride are acceptable, provided they do not become sources of contamination.

シリカゲル (silica gel) あるいは塩化リチウム (lithium chloride) を使用する化学的乾燥剤は許容されるものであるが、それらが汚染源とならないことが、使用の前提である。

9. Dust, vapour and fume control ダスト、蒸気およびヒュームの制御

Manufacturers should ensure that dust-generated vapours and fumes are effectively removed from the manufacturing areas. Extraction or collecting systems should be designed and qualified to demonstrate this. Sufficient air velocity should be maintained in such systems to effectively remove dust and vapours.

製造業者は、ダスト (塵埃) を発生させる蒸気およびヒューム (fumes : 訳注 煙など) を、製造区域から効果的に除去すること。排出または捕集システム (extraction or collecting systems) を設計し、これ (訳注 : 有効性) を立証すること。ダスト及び蒸気を効果的に除去するために、そのようなシステムでは、十分な気流速度を維持すること。

A dust extractor should normally not serve different rooms where different products can be processed at the same time, owing to the risks such as backflow or flow from room to room, resulting in possible contamination and cross-contamination.

塵埃吸引装置 (dust extractor) は、異なった製品を同時に加工するような各種の作業室には、通常、役立たない。これは、逆流 (backflow) あるいは部屋間の気流の流れ (flow from room to room) といったリスクを生じるからである。これによって汚染あるいは交叉汚染を起こす可能性がある。

Wherever possible, dust or vapour contamination should be removed at source, that is, as close as possible to the point where the dust is generated.

可能な限り、ダストあるいは蒸気の汚染は、その発生部位で除去すること。すなわち、ダストが発生する部位に出来だけ近接させて除去すること。

Ducting for dust extraction should be designed with sufficient transfer velocity

(determined by the manufacturer, depending on materials and products processed), to ensure that dust is carried away, and does not settle in the ducting (a guidance value is 15–20 m/s). As vapours can be problematic, extraction may be supported by directional airflow to assist in the removal. The density of the vapour should be taken into consideration, with extract grilles at a high level or possibly at both high and low levels.

ダスト吸引の排気方式 (ducting for dust extraction) は、そのダストが取り除かれ、かつダクト内に沈降しないことを保証出来るだけの、十分な移送風速 (transfer velocity) を持つように設計すること (ガイダンス値は、15–20 m/sである)。この速度は、処理すべき物質および製品に基づき、製造業者が決定すること。蒸気 (vapours) の場合は問題を多く含んでいるので、その排出は、除去を手助けする方向性をもった気流 (directional airflow) によって下支えをすることが可能である。蒸気の密度を考慮すること。これは高い位置に吸引用のグリル (extract grilles at a high level) を設けるか、可能であれば高い位置と低い位置の両方に向けることを、考慮すること。

10. Protection of the environment 環境の保護

Manufacturers should have controls in place to ensure that air from production areas, including contaminated air from equipment such as fluid bed driers, is passed through appropriate levels of filtration, to ensure that the environment is not polluted. Manufacturers should consult national and international environmental legislation.

製造業者は、製造区域からの気流を、適切なレベルのろ過装置を通過させること。環境を汚染させないことを保証するために、これの対象には、流動層造粒乾燥機 (fluid bed driers) のような機器からの汚染空気を含むこと。製造業者は、当該国および国際的な法令を調べること。

11. Commissioning コミッショニング

Where manufacturers perform commissioning, this should be clearly documented.

製造業者がコミッショニング (訳注参照) を行う場合は、これを明確に文書化すること。

訳注：ISPEにサイト（＊）に詳細な説明がある。関係部分の一部を抜粋すれば、次の通りである：

ISPE Baseline® Guide 2001 年コミッショニングとクオリフィケーションの Baseline® Guide では、コミッショニングについて、「周到に計画されて、文書化され、かつ管理されたエンジニアリングの手法であり、エンド・ユーザーに対する施設／設備・システム・機器のスタートアップから引渡しに適用される。その結果、設計 要求に合致し、ステークホルダーの期待に沿った安全で機能的な環

境、状況を提供することになる。」と定義している。この定義に従う文書では、検査、運転テスト、性能テストを含む、プロセスとしてコミッショニングを位置づけている。

* : 「Solving the Terminology Conundrum Reprinted from The Official Journal of ISPE PHARMACEUTICAL ENGINEERING® July/August 2008, Vol.28 No.4 (専門用語の謎を解明する)」
https://www.ispe.gr.jp/ISPE/04_cop/pdf/pharmaceutical_02_ja.pdf 2019.11.11アクセス

12. Qualification 適格性評価

Manufacturers should consider all stages of qualification for their HVAC systems. This includes, where appropriate, user requirement specification, design qualification, factory acceptance test, site acceptance test, installation qualification, operational qualification and performance qualification. Qualification to be done over the life-cycle of the HVAC system should be described and executed, including, for example, when changes are made to the system.

製造業者は、そのHVACシステムの適格性評価の全ての段階を考慮すること。これには、該当する場合には、次のような項目が含まれる：

- | | |
|--------------|----------------------------------|
| ・ ユーザー要求仕様書 | (user requirement specification) |
| ・ 設計時適格性評価 | (design qualification) |
| ・ 工場出荷試験 | (factory acceptance test : FAT) |
| ・ 現地受入れ試験 | (site acceptance test : SAT) |
| ・ 設備据付時適格性評価 | (installation qualification) |
| ・ 運転時適格性評価 | (operational qualification) |
| ・ 性能適格性評価 | (performance qualification) |

HVACシステムのライフサイクルにわたって行うべき適格性評価は、それを規定し、かつ実施をすること。これには、例えばそのシステムの変更と行った場合を含むこと。

Validation master plan(s), protocols, reports and source data for tests should be available. The scope and extent of qualification should be determined based on risk assessment. Parameters with limits included in qualification (such as temperature test, airflow direction, viable and non-viable particle counts) should be justified by manufacturers. The procedures followed for the performance of the tests should generally be in line with the standard as described in ISO 14644 (3).

バリデーションマスタープラン（単数または複数）、プロトコール、報告書および、行った試験に関する元データ（source data for tests）は、常に利用可能な状態とすること。適格性評価の範囲

(scope) とその詳細さの程度 (extent) は、リスクアセスメントに基づいて決定すること。適格性評価 (温度検査、気流方向、生菌粒子および非生菌粒子数のような) に含めるべきパラメータ (管理限度値を持つこと) は、製造業者がその論理的妥当性の証明をすること (should be justified)。それ等の試験の実施に使用する手順は、一般的に、ISO 14644 (3) の様な基準に一致したものとすること。

Some of the typical HVAC system parameters that should be included in the tests during qualification are listed next and the selection of the parameters should be justified (for examples, see Table A2.3). It is recommended that the tests be done at defined intervals. The tests typically cover:

適格性評価中に試験に含めるべき代表的な HVAC システムのパラメータを、以下にリストした。それ等のパラメータの選定は、その論理的妥当性を証明する (justified) こと (例えば、Table A2.3 を参照)。それらの試験は、規定された一定間隔で行うことが推奨される。その試験の代表的なものは、以下のものが挙げられる：

- temperature; 温度
- relative humidity; 相対湿度
- supply air quantities; 供給空気量
- return air or exhaust air quantities; リターン空気または排気空気量
- room air-change rates; 部屋の換気回数
- room pressures and pressure differentials; 室圧および室間差圧
- airflow pattern tests; 気流パターン試験
- unidirectional airflow velocities; 一方向気流の速度
- containment system velocities; 封じ込めシステムの気流速度
- HEPA filter penetration tests; HEPA フィルタ透過試験
- room particle count tests; 室内粒子数計測試験
- duct leakage tests; ダクト・リーク試験
- materials of construction; 構造物の材質
- microbiological counts; 微生物数
- de-dusting and dust extraction systems. 塵埃除去および塵埃吸引システム。

Table A2.3 Considerations for test parameters and procedures

表 A2.3 試験パラメータと方法の考慮事項

Test parameter 試験対象パラメータ	Test procedure 試験方法	Note 注
Temperature 温度	ISO 14644 (3) and WHO Technical Report Series, No. 961 (6)	Adapt ISO tests in case of longer periods, and consider the temperature mapping test as described in WHO Technical Report Series 長期間の場合はISOの試験方法を採用し、WHO Technical Report Seriesで述べているような温度マッピング試験を考慮する
Relative humidity 相対湿度	ISO 14644 (3) and WHO Technical Report Series, No. 961 (6)	Adapt ISO tests in case of longer periods, and consider the temperature mapping test as described in WHO Technical Report Series 長期間の場合はISOの試験方法を採用し、WHO Technical Report Seriesで述べているような温度マッピング試験を考慮する
Pressure differential 室間差圧	ISO 14644 (3)	Consider extended periods to show consistency in performance 性能の恒常性を立証するため、期間の延長することを考慮する
Airflow volumes 風 量	ISO 14644 (3)	
Installed filter leakage 設置フィルタの漏れ	ISO 14644 (3)	
Particle counts 浮遊粒子数	ISO 14644 (3)	
Airflow direction 気流方向	ISO 14644 (3) or company procedure (smoke test) ISO 14644 (3) または自社の方法 (スモークテスト)	Ensure a continuous capture of the process, e.g. video, with correct angles to demonstrate air flow direction, and appropriate records and labelling indicating date, time, signatures and area filmed and recorded in a traceable manner 例えば、気流方向を立証するための適切なアングルからのビデオで、その過程の連続的な捕捉を確実にすること。それと共に、日付、時刻、(訳注：撮影者の) 署名、および撮影した場所を適切に記録し、表示をする。それらの記録は、トレース可能な方法で行われること。
Airflow velocity 気流速度	ISO 14644 (3)	
Recovery 気流の再循環比率？	In-house procedure 自社の方法	
Air-change rate 換気回数		

13. Maintenance メンテナンス

Manufacturers should maintain current documentation for HVAC systems, including operation and maintenance manuals, schematic drawings, procedures and records.

製造業者は、HVACシステムの現状の最新状態の文書を維持すること。これには、メンテナンスのマニュアル、図面 (schematic drawings)、手順および記録を含むこと。

Repairs, maintenance and preventive maintenance (including cleaning, replacement of components, changes, qualification) should be executed in accordance with procedures. Records for these should be maintained for an appropriate time.

修理、保全および予防保全 (preventive maintenance) (これには、クリーニング、構成要素の交換、変更および適格性評価を含む) は、その手順に従って行うこと。それらの記録は、適切な期間、維持すること。

References

1. Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and airconditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, fortieth report. Geneva: World Health Organization; 2006: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 937; https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43443/WHO_TRS_937_eng.pdf?sequence=1, accessed 7 February 2019).
2. Guidelines on heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, fiftysecond report. Geneva: World Health Organization; 2018: Annex 8 (WHO Technical Report Series, No. 1010; <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23455en/s23455en.pdf>, accessed 9 February 2019).
3. ISO 14644. Cleanrooms and associated controlled environments. Parts 1–15. Geneva: International Organization for Standardization; 2012–2018 (<https://www.iso.org/obp/ui/#search>, accessed 14 March 2019).
4. WHO guidelines on quality risk management. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, forty-seventh report. Geneva: World Health Organization; 2013: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 981;

https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex2TRS-981.pdf, accessed 9 February 2019).

5. Good practice guide: heating, ventilation, and air conditioning (HVAC). North Bethesda (MD): International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE); 2009.
6. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, forty-fifth report. Geneva: World Health Organization; 2011 (WHO Technical Report Series, No. 961; https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44079/WHO_TRS_961_eng.pdf?sequence=1, accessed 8 February 2019).

(End Of File : 2019.11.14 邦訳了)