

PIC/S GMP Annex 1 Draft【1st Draft(2017) 及び 2nd Draft(2020)】： 気流可視化調査に関わる記述の変化

1. 本文書の目的

この資料は、製薬用クリーンルームおよびその関連機器で、その気流状態の確認に関する記載を、標記の2つのドラフトの内容を比較し、その考え方の変化を確認したものである。

2. PIC/S GMP Annex 1 の Draft について

無菌医薬品の製造に関わる規制は、これまで米国、日本、WHO を始めとしてかなり多くのガイダンスが存在し、その内容の微妙な差異に各企業のみならず、規制当局間でも対応に苦勞をしていた。

この PIC/S GMP (EU GMP とほぼ同一) に集約され、これがグローバルなガイドラインとなる予定である。この PIC/S GMP Annex 1 の改定には、PIC/S 加盟の EU とそのメンバーの各国機関は勿論のこと、米国 (US-FDA)、WHO、そしてブラジル(ANVISA)も参画している。

この文書で利用した PIC/S GMP Annex 1 の 1st Draft は、2017年12月に公表された。このドラフトに対しては非常に多くのコメントが提出された。その 2nd Draft は、2020年2月に公表された。

この 1st Draft と 2nd Draft の記載内容を比較することは、約2年間の特に無菌操作による医薬品製造の技術的な方向性を把握する上で重要である。

3. 2nd Draft にみる 1st Draft からの変化

- ① 平均的にみて、2nd Draft の記載は、より詳細に、かつ厳しくなった傾向が読み取れる。1st Draft で “recommended” と記載は、“should” の単語に置き換えられている。ただ 1st Draft の “must” の単語も “should” に置き換えられている。その意味では、“ガイドライン的な表現” に統一化された、とも言えるかもしれない。
- ② 先進的な技術を取り込もうとする前向きな考え方が明確に示されている。その一つが RABS やアイソレータのヒトとの明確な物理的隔離や、BFS 技術などの記述量の大幅な増加、そして迅速法採用への強い期待である。
- ③ 条項の記載の仕方が包括的(概念的)となり、より広い対象に対して適用が可能な記述となった。
- ④ 1st Draft での「リスク論的な評価と対応」ではなく、それらが汚染管理戦略 (CCS) という用語に置き換わっている。これが、製造環境の適格性評価によるデータに裏付けされた対応を求めているかは、今後、注目が必要である。
- ⑤ 無菌操作法の環境管理における気流パターンの重視が顕著である。これが製薬用クリーンルームの設計、施工、そして適格性評価の全般に影響を与える可能性がある。本資料は、この面から2つの Draft の内容の検討を行ったものである。(以上)

4.15 (Sec. 4. Premises : 設備) 2 nd Draft (2020) 原文と参考訳	5.12 (Sec. 5. Premises : 設備) 1 st Draft (2017) 原文と参考訳	Version Up での変化	
<p>Airflow patterns within cleanrooms and zones should be visualised to demonstrate that there is no ingress from lower grade to higher grade areas and that air does not travel from less clean areas (such as the floor) or over operators or equipment that may transfer contaminant to the higher grade areas.</p> <p>Where air movement is shown to be a risk to the clean area or critical zone, corrective actions, such as design improvement, should be implemented. Airflow pattern studies should be performed both at rest and in operation (e.g. simulating operator interventions).</p> <p>Video recordings of the airflow patterns should be retained. The outcome of the air visualisation studies should be considered when establishing the facility's environmental monitoring program.</p>	<p>クリーンルームやゾーン内の気流パターンは、次の状態を実証するために、気流を可視化すること：</p> <p>①低グレードから高グレードへの空気の進入がないこと ②（床のような）清浄度のより低い区域からの気流、あるいは「空気が、汚染物質を移送するかもしれない作業員あるいは機器（訳注：の表面）」にあたった気流が、より高い清浄度の区域に侵入しないこと。</p> <p>空気の移動がクリーンエリアまたはクリティカルゾーンへのリスクであることが示された場合は、設計改善のような是正措置が実施すること。気流パターンの検討は、非作業時と作業時（例えば、作業員の介入をシミュレートする）の両方で実施すること。</p> <p>気流パターンのビデオ記録は、保存すること。当該施設の環境モニタリング・プログラムの設定を行う時に考慮すること。</p>	<p>It should be demonstrated that air-flow patterns do not present a contamination risk, e.g. care should be taken to ensure that air flows do not distribute particles from a particle generating person, operation or machine to a zone of higher product risk.</p> <p>Air flow patterns should be visualised in grade A/B areas to evaluate if airflow is unidirectional. Where unidirectional air flow is not demonstrated, corrective actions, such as design improvements, should be implemented.</p> <p>In the other areas, the need to demonstrate the air flow patterns should be based on a risk assessment.</p> <p>Air flow pattern studies should be performed under dynamic conditions. Video recordings of the airflow patterns are recommended. The outcome of the air visualisation studies should be considered when establishing the facility's environmental monitoring program.</p>	<p>1) 1st Draft と 2nd Draft の間に、基本的な方向性に大きな相違はない。</p> <p>2) 気流可視化で何を証明するかについて、2nd Draft ではより詳細記述された。</p> <p>3) 気流可視化調査は、1st Draft では作業時だけであったが、2nd Draft では非作業時の測定も加わった。</p> <p>4) ビデオによる気流パターン記録は、1st Draft では推奨であったが、2nd Draft では義務化された。 このため、記録の保持も義務化された。</p>
<p>【留意すべき事項】</p> <p>1) 2nd Draft では、1st Draft にあった“grade A/B areas”の用語となっている。2nd Draft では“cleanrooms and zones”となっている。文面の解釈のみ従えば Grade C/D に対しても“Airflow patterns”の可視化の要求が必要になる。その観点からは、特に高活性粉体の Grade C での器具洗浄などを考えた場合、1st Draft の記述（リスクアセスの実施）は妥当である。</p>	<p>2) 2nd Draft の訳文の①項は「気流の方向」での検証を行うことで立証が可能である。但し、扉や開口部の開閉をも考慮した「動的な状況」を含むかは明確でない。このことは②項の「作業員/および機器表面に当たった気流」という面にも関係する。“grade A/B areas”は通常、それに付属する“前室/パスボックス的な構造”を持つので影響が少ない。しかし、Grade C/D にまで対象が広がった場合は、生理活性の高い物質の取扱いの場合はさておき、様々な問題が出てくると思われる。</p>		

4.20 (Sec. 4. Premises : 設備) 2 nd Draft (2020) 原文と参考訳		5.17 (Sec. 5. Premises : 設備) 1 st Draft (2017) 原文と参考訳		Version Up での変化
<p>The critical zone of the RABS or open isolator used for aseptic processes should meet Grade A requirements with unidirectional airflow.</p> <p><u>In closed isolator systems where airflow may not be unidirectional</u>, it should provide Grade A conditions and be demonstrated to provide adequate protection for exposed products during processing.</p> <p>The design of the RABS and open isolators should ensure a positive airflow from the critical zones to the supporting background environment; (unless containment is required in which case localized air extraction is required to prevent contamination transfer to the surrounding room).</p> <p>Negative pressure isolators should only be used when containment of the product is considered essential and risk control measures are applied to ensure the critical zone is not compromised.</p>	<p>無菌操作プロセスに使用する RABS またはアイソレータのクリティカルゾーン は、一方向気流を備えたグレード A 要件に適合すること。</p> <p><u>気流が、単一方向気流ではない可能性があるクローズドのアイソレータ</u>では、グレード A の条件を提供し、工程中に曝露された製品に対して適切な保護を提供していることを実証すること。</p> <p>RABS やオープン・アイソレータの設計は、クリティカルゾーンから、それをサポートするバックグラウンド環境へ向かう確かな気流 (positive airflow) を確保すること。(封じ込めが必要な場合を除く。その場合は、周囲の部屋への汚染の移送を防ぐために、局所的な空気の排気が必要となる。)</p> <p>陰圧アイソレータは製品の封じ込めが不可欠と考えられ、クリティカルゾーンが損なわれないことを保証するためにリスク管理の手段が適用されている場合にのみ使用すること。</p>	<p>The critical zone of the RABS or isolator used for aseptic processes should meet grade A with unidirectional air flow.</p> <p>Under certain circumstances turbulent airflow may be justified in a closed isolator when proven to have no negative impact on the product.</p> <p>The design of the RABS and open isolators should ensure a positive airflow from the critical zones to the surrounding areas; negative pressure isolators should only be used when containment of the product is considered essential.</p>	<p>無菌操作プロセスに使用する RABS またはアイソレータの重要ゾーン は、一方向気流を備えたグレード A に適合すること。</p> <p>ある種の状況の下では、<u>クローズドのアイソレータでは、乱流 (turbulent airflow) は、製品への悪影響が無いことが証明される場合、正当性を持つものであろう。</u> RABS やオープン・アイソレータの設計は、重要ゾーンから周囲区域へ向かうハッキリした気流 (positive airflow) を確保すること。; 陰圧アイソレータ (negative pressure isolators) は、製品の封じ込めが不可欠と考えられる場合にのみ使用すること。</p>	<p>1) 1st Draft(2017)では、クローズド・アイソレータでは、「乱流」という明確な用語を用いて、一定の条件下では、その存在を許していた。</p> <p>2nd Draft (2020)では、その表現が抽象化され「グレード A の条件を提供し、工程中に曝露された製品に対して適切な保護を提供していることを実証する」との表現に変更された。</p> <p>2) 2nd Draft (2020)では、陰圧アイソレータの適用基準が追記された。</p>
<p>【留意すべき事項】</p> <p>1) クローズドのアイソレータの記述については、1st Draft にあった「一定の条件下での乱流の許容」という具体的な記述が削除されている。 2nd Draft の記述は「抽象的／概念的表現」になっており、1st Draft にあった具体的な記述を包括するかは、不明な点が存在している。</p>		<p>2) 2nd Draft では、“first air” の概念 (4.4 項、7.19 項、および用語解説) が新たに打ち出されているように思われる。“first air” は単純化して言えば、HEPA フィルタの直接的な気流である。この“first air” が、無菌性だけを目的にしているか、あるいは他の汚染物も含むものであるかは、アイソレータにおいては、設計概念が異なってくる可能性が高い。</p>		

4.27 (Sec. 4. Premises : 設備) 2 nd Draft (2020) 原文と参考訳	(1 st Draft で該当項なし) 1 st Draft (2017) 原文と参考訳	Version Up での変化
<p>Cleanroom Qualification is the overall process of assessing the level of compliance of a classified cleanroom or clean air equipment with its intended use. As part of the qualification requirements of Annex 15, the qualification of cleanrooms and clean air equipment should include (where relevant to the design/operation of the installation):</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Installed filter leakage and integrity testing. ii. Airflow measurement - Volume and velocity. iii. Air pressure difference measurement. iv. Airflow direction and visualisation. v. Microbial airborne and surface contamination. vi. Temperature measurement. vii. Relative humidity measurement. viii. Recovery testing. ix. Containment leak testing 	<p>クリーンルームの適格性評価は、分類されたクリーンルームまたはクリーンエア機器の使用目的に対する適合性レベルを評価する総合的なプロセスである。</p> <p>Annex15 の適格性評価の要件の一部として、クリーンルームとクリーンエア機器の適格性評価には以下を含むこと。(設備の設計/運用に関連する場合)</p> <ul style="list-style-type: none"> i. 据付時のフィルタリークと完全性試験 ii. 気流測定—風量と風速 iii. 室間差圧の測定 iv. 気流方向と可視化 v. 微生物による浮遊および表面汚染 vi. 温度測定 vii. 相対湿度測定 viii. 回復試験 ix. 封じ込めリーク試験 <p>当初の 1st Draft では、Sec. 5 の 5.23 から 5.30 まだが、“Clean room and clean air device qualification” という区分が設けられていた。</p> <p>この区分は、微粒子や微生物の管理限度値を含む重要な区画であった。確認はできないが、この箇所を修正するにあたって、“Cleanroom Qualification” という項を設けて、内容整理を行った可能性がある。</p> <p>現状の記述であると、クリーンルームとクリーンエア機器の適格性評価では「原則として、i ~ ix を実施すべきであり、該当しない項目は実施しなくてもよい」という記載である。</p> <p>このため「Airflow direction and visualisation」は、Clean Room Air Devices については、原則とて気流可視化(気流方向とセットとなる)を行うことが求められると解釈される。実施しない場合は、その理由を述べる必要がある。</p> <p>Cleanroom の場合の気流可視化は、「理想的には」次のような段階で実施する必要があると考えられる。なお、可視化箇所の測定点や、その可視化範囲は各段階での目的によって異なる。また、クローズド・アイソレータでは、2nd Draft (2020) の 4.20 項の記載の検討の必要はあるが、Stage 2 までを実施し、かつそれはアイソレータの製造業者による気流可視化の動画データの提供を受けることで、コンプライアンスに適合する可能性がある。</p> <p>Stage-1. As Build- I : (空室状態) 室内に機器が無く、空調が稼働している状態</p> <p>Stage-2. As Build- II : (機器稼働停止状態) 機器が設置されているが、停止状態である。ただし、空調が稼働している状態</p> <p>Stage-3. At Rest : (製造機器空運転状態) 機器が稼働しているが、製品の製造が行われておらず、作業者も当該空間中に不在な状態。建設時のみならず、定期的確認、機器の更新時、及びレイアウト変更の場合に実施する。</p> <p>Stage-4. In Operation : (製造作業状態) 機器を稼働して製品製造を行っている状態。建設時のみならず、定期的確認、機器の更新時、及びレイアウト変更の場合に実施する。</p>	<p>左記の記載参照のこと。</p>

4.24 (Sec. 4. Premises : 設備) 2 nd Draft (2020) 原文と参考訳	5.22 (Sec. 5. Premises : 設備) 1 st Draft (2017) 原文と参考訳	Version Up での変化		
<p>For RABS and isolator systems, decontamination methods should be validated and controlled within defined cycle parameters. The cleaning process prior to the disinfection step is essential; any residues that remain may inhibit the effectiveness of the decontamination process:</p> <p>i. For isolators, the decontamination process should be automated and should include a sporicidal agent in a suitable form (e.g. gaseous, aerosolized or vaporized form) to ensure thorough microbial decontamination of its interior. Decontamination methods (cleaning and sporicidal disinfection) should render the interior surfaces and critical zone of the isolator free of viable microorganisms.</p> <p>ii. For RABS systems, the disinfection should include the routine application of a sporicidal agent using a method that has been validated and demonstrated to robustly disinfect the interior and ensure a suitable environment for aseptic processing.</p> <p>Evidence should also be available to demonstrate that the agent used does not have adverse impact on the product produced within the RABS or isolator. The holding time before use of these systems should be validated.</p>	<p>RABS またはアイソレータシステムに関して、その除染方法はバリデートし、規定されたサイクルパラメータの範囲内で制御をすること。消毒工程前の清浄化の工程は、必須のものである。残留物は、除染工程の有効性を阻害する可能性がある。</p> <p>i. アイソレータに関しては、除染工程を自動化し、内部の微生物を完全に除染するのに適切な形態（例えば、ガス、エアロゾルまたは蒸気）の殺芽胞剤を含めること。除染方法（清浄化および殺芽胞剤による除染）は、アイソレータの内表面およびクリティカルゾーンに生育可能な微生物が存在しないようにすること。</p> <p>ii. RABS システムに関しては、消毒には殺芽胞剤の定期的な使用を含めること。殺芽胞剤を使用する方法はバリデートを行い、無菌操作を行う環境の内面を確実に消毒し、かつ適切な環境になることを保証すること。</p> <p>使用した薬剤が RABS またはアイソレータ内で製造する製品に有害な影響を及ぼさないことを示す証拠を、（訳注：査察／監査で）参照可能とすること。これらのシステムの使用前の保持時間を、バリデートすること。</p>	<p>Decontamination processes of an isolator or RABS should be validated and controlled in accordance with defined parameters.</p> <p>Evidence should also be available to demonstrate that the agent does not affect any process performed in the isolator or RABS, such as having an adverse impact on product or sterility testing.</p>	<p>アイソレータまたは RABS の除染プロセスはバリデートし、規定されたパラメータに従い管理すること。</p> <p>薬剤（訳注：除染剤）が、アイソレータや RABS で実施される如何なるプロセスにも悪影響を与えないこと立証することについて、その証拠の利用可能（訳注：第三者への提示が容易に可能）であること。悪影響とは、例えば製品や無菌試験への悪影響（negative impact）をもつことである。</p>	<p>Version Up での変化</p> <p>1) クリーンルームの内装表面、およびその中に置かれている設備機器表面に、残留物が存在していないことは重要である。2nd Draft ではこのような視点での記述が何箇所に記載されている。</p> <p>気流可視化調査で最も一般的なスモーク試験では、スモークの可視化時間を長くするために、ベースとなる水（最も良いのは滅菌した注射用水）に様々な物質を添加するが多い。</p> <p>2) 上記1)の場合にスモーク中に水以外の物質を添加した場合、その残留の評価が必要であることを理解するために、ここに記載したものである。</p>

5.4 (5. Equipment 機器) 2 nd Draft (2020) 原文と参考訳		6.5 (6. Equipment 機器) 1 st Draft (2017) 原文と参考訳		Version Up での変化
<p>The cleaning process should be validated to:</p> <p>i. Remove any residue or debris that would detrimentally impact the effectiveness of the disinfecting agent used.</p> <p>ii. Minimize chemical, microbial and particulate contamination of the product during the process and prior to disinfection.</p>	<p>清浄化のプロセスは以下について、バリデーションを実施すること。</p> <p>i) 使用する消毒剤の有効性に有害な影響を及ぼすかもしれない残留物または破片の除去。</p> <p>ii) プロセス中、および消毒前に製品への化学的、微生物学のおよび粒子による汚染を最小化する。</p>	<p>The cleaning process should be validated so that it can be demonstrated that it:</p> <p>a) Can remove any residues that would otherwise create a barrier between the sterilizing agent and the equipment surfaces.</p> <p>b) Prevents chemical and particulate contamination of the product during the process and prior to disinfection.</p>	<p>清浄化のプロセス (cleaning process) は、以下が証明出来るように、バリデーションをすること：</p> <p>a) 滅菌剤と機器表面の間のバリアーを何らかの方法で形成するかも知れない如何なる残存物も除去する</p> <p>b) プロセス中、および消毒前に、製品の化学的および粒子による汚染を防ぐ</p>	<p>1) 2nd Draft の 4.24 項は RABS とアイソレータに対する記述であったが、この 5.4 項は無菌操作工程全体に適用する規則である。</p> <p>2) 1st Draft より 2nd Draft の方が、表現が緩和されているが、実態として差異はない。</p>
<p>【留意すべき事項】</p> <p>1) 今回の Annex 1 の改定で特徴的な事項の一つとして「クリーンルーム／クリーンゾーンの表面の清浄化」を指摘することが出来る。</p> <p>従来から、微生物および粒子に関しては、注意が払われてきたが、表面に残留する化学物質には、あまり関心が向けられていなかった。具体的に言えば、使用している除染剤、消毒剤のクリーンルーム／クリーンゾーンの表面への残留である。</p> <p>これに関しては、次の資料を参照されたい。“Residue removal in cleanrooms: A regulatory overview,” CLEANROOM TECHNOLOGY, 13-Jan-2020. (URL は、下記欄外を参照のこと)</p> <p>2) 製薬工場の一部のクリーンルームの現状は、特に低グレード (Grade B や、Grade C の特定用途の部屋) では、床部分が軽い粘着性をもったり、赤色の着色を示していたりする事例が存在する。これらの原因は使用する消毒剤や除染剤であると推定される。</p>		<p>3) このことは、消毒剤や除染剤の使用の在り方や、その適用方法の根本部分を問うものであり、非常に大きな影響をあたえる。消毒剤であれば揮発性の薬剤では、表面残留を起こすことは必須である。そのような消毒剤は、使用後に無菌の WFI でのワイピングが必要になる。</p> <p>また除染剤のうち、現在では殆ど使用されなくなった燻蒸剤であるホルムアルデヒドは、表面残留の強いので、この面からの使用も規制される。蒸気化させた過酸化水素は、原理的には表面残留は起こさないと考えられるが、除染対象表面劣化をふくめて、影響の検証が求められる。可能性がある。</p> <p>4) この資料集との関連で言えば、スモークとして使用する物質は「WFI (無菌の注射用水)」が最も好ましいとの結論になる。</p> <p>スモークの長さ (可視化範囲) を大きくするために、WFI/精製水に他の物質を添加することがあるが、これらについてはその残留量の許容基準を明確にし、かつ実際の残留量の評価測定の実施、ならびに基準を超えて場合の清浄化方法を定めておく必要がある。</p>		

https://www.cleanroomtechnology.com/news/article_page/Residue_removal_in_cleanrooms_A_regulatory_overview/161330 Accessed 18 Jan. 2020.

7.19 (7. Personnel 職員) 2 nd Draft (2020) 原文と参考訳	4.16 (4. Personnel 職員) 1 st Draft (2017) 原文と参考訳	Version Up での変化
<p>Activities in clean areas that are not critical to the production processes should be kept to a minimum, especially when aseptic operations are in progress. Movement of personnel should be slow, controlled and methodical to avoid excessive shedding of particulates and organisms due to over-vigorous activity.</p> <p>Operators performing aseptic operations should adhere to aseptic technique at all times to prevent changes in air currents that introduce air of lower quality into the critical zone.</p> <p>Movement adjacent to the critical zone should be restricted and the obstruction of the path of the unidirectional (first air) airflow should be avoided.</p> <p>Airflow visualisation studies should be considered as part of the operator's training programme.</p>	<p>製造のプロセスに重要ではないクリーンエリアでの活動は、特に無菌操作の作業を行っている場合、最小限に保つこと。作業者の動きは、ゆっくりとし、管理し、秩序だったものとする。これは、過剰な活発さを伴う行動によっての微粒子と微生物の過剰な発散を避けるためである。</p> <p>無菌操作を行う作業者は、常に、無菌操作のテクニックを忠実に守ること。これは、クリティカルゾーンへの低品質の空気の侵入を誘うような気流の変化を防ぐためである。</p> <p>クリティカルゾーン近傍での動き(訳注：ヒトのみならず、機器の動きも含むか?)には制限を加え、一方向(ファーストエア)の気流の経路への妨害を避けること。</p> <p>気流可視化調査を、作業者の訓練プログラムの一環として検討すること。</p>	<p>Activities in clean areas, especially when aseptic operations are in progress, should be kept to a minimum and movement of personnel should be controlled and methodical to avoid excessive shedding of particles and organisms due to over-vigorous activity.</p> <p>Operators performing aseptic operations should adhere to strict aseptic technique at all times.</p> <p>To prevent changes in air currents that introduce lower quality air, movement adjacent to the critical area should be restricted and the obstruction of the path of the unidirectional airflow must be avoided.</p> <p>The ambient temperature and humidity should be set to prevent shedding due to operators becoming too cold (leading to excessive movement) or too hot.</p> <p>特に無菌操作の作業を行っている場合に、クリーンエリアでの活動は、最小限に保つこと。そして作業者の動きは、それを管理し、秩序だったものとする。これは、過剰な活発さを伴う活動に起因する微粒子と微生物の過剰な発散を避けるためである。</p> <p>無菌操作を行う作業者は、常に、無菌操作のテクニックを忠実に守ること。</p> <p>低品質の空気の侵入を誘うような気流の変化(訳注：気流の渦などの発生)を防ぐために、重要区域近傍での動きには制限を加え、一方向気流の経路の妨害を避けなければならない (must)。</p> <p>雰囲気の温度および湿度は、作業者を冷やし過ぎ(過剰な動きを誘う)や、温めすぎることによる(訳注：粒子や菌の)発散を防ぐように設定すること。</p>
<p>【参考情報】</p> <p>1) 作業者の更衣訓練は、少し古いですが、下記の文献「更衣の訓練：微生物評価と共にビデオ記録化の使用」で紹介されているアプローチは非常に優れたものである：</p> <p>CAROLE L. BEER, “Gowning Training: The Use of Video Recording Together with Microbial Assessment,” <i>Journal of Parenteral Science & Technology</i>, Vol. 45, No. 3, pp.128-131, 1991.</p>	<p>2) この論文の優れた所は、更衣のビデオ画像を見ながら、作業者と講師の議論を通じて、作業者自身に自分の動作・行動のインパクトを評価してもらうことである。この当時は、ビデオ撮影は最先端の方法であり、微生物の評価は培養法によっていた。</p> <p>現在では、ビデオ撮影のコストは安価になり、更に装置の小形が進んだ。また、更衣動作により発生する微粒子の測定も非常に容易になった。動作による発塵状況の画像確認は現在の技術では可能であるが、コスト面や撮影条件での制約が残っている。近年、バイオ蛍光測定による浮遊微生物測定が可能となり、訓練のその場での浮遊微生物数の評価が可能となっている。</p>	<p>1) 2nd Draft で注目すべき事項は、末尾の作業者の訓練への気流可視化調査の利用である。</p> <p>2) この記述は作業者の無菌操作テクニックの向上を目的としたものだと考えられる。</p> <p>3) クリーンウェアに更衣するテクニックとして、更衣動作をビデオにとり、その際の微生物モニタリングデータと突き合わせて、訓練講師との議論をする方法は、かなり以前に公表され、効果をあげていた。(下記参照)</p>

8.67 (Sec. 8. Production and specific technologies ; 生産および技術) 2 nd Draft (2020) 原文と参考訳		8.65 (Sec. 8. Production and specific technologies ; 生産および技術) 1 st Draft (2017) 原文と参考訳		Version Up での変化
<p>Dry heat sterilization/depyrogenation tunnels should be configured to ensure that airflow protects the integrity and performance of the Grade A sterilizing zone by maintaining pressure differentials and airflow through the tunnel from the higher grade area to the lower grade area.</p> <p>Airflow patterns should be visualised and correlated with temperature studies. The impact of any airflow change should be assessed to ensure the heating profile is maintained.</p> <p>All air supplied to the tunnel should pass through at least a HEPA filter and periodic tests should be performed to demonstrate air filter integrity (at least biannually).</p> <p>Any tunnel parts that come into contact with sterilized components should be appropriately sterilized or disinfected.</p> <p>Critical process parameters that should be considered during validation and/or routine processing should include, but may not be limited to:</p> <p>i. Belt speed or dwell time within the sterilizing zone.</p> <p>ii. Temperature – minimum and</p>	<p>乾熱滅菌／脱パイロジェン用のトンネルは、気流がグレード A の滅菌ゾーンの完全性と性能の保護を確実に与えるように設定すること。これは、より高いグレードのエリアから、より低いグレードのエリアへの室間差圧や気流を維持することによって行う。</p> <p>気流パターンは可視化し、温度（訳注：温度マッピングまでを含むか？）調査と関連させること。気流の変化による如何なる影響も評価を行い、その加熱のプロファイルが維持されていることを、確実にすること。</p> <p>トンネルに供給する全ての空気は、少なくとも HEPA フィルタを通して供給すること。フィルタの完全性を証明するために、定期的（少なくとも半年毎）な試験を行うこと。</p> <p>滅菌済のコンポーネント（訳注：ガラス製のバイアル／アンプル）と接触する如何なるトンネルの部品も、適切に滅菌または消毒すること。</p> <p>バリデーションおよび／または日常のプロセスを行う間に考慮すべき重要なプロセスパラメータには、次の事項を含めること。但し、これらに限定されるものではない：</p> <p>i. ベルト速度または滅菌ゾーン内における滞留時間。</p> <p>ii. 温度 — 最低および最高温度</p>	<p>Dry heat sterilization or depyrogenation tunnels are typically employed to prepare components for aseptic filling operations but may be used for other processes.</p> <p>Tunnels should be configured to ensure that airflow patterns protect the integrity and performance of the sterilizing zone, by maintaining a stable pressure differential and airflow pattern through the tunnel from the higher grade area to the lower grade area.</p> <p>All air supplied to the tunnel should pass through a HEPA filter; periodic tests should be performed to demonstrate filter integrity.</p> <p>Any tunnel parts that come into contact with sterilized components should be appropriately sterilized or disinfected.</p> <p>Critical process parameters that should be considered during validation and/or routine processing should include, but may not be limited to:</p> <p>a) Belt speed or dwell time within sterilizing zone.</p>	<p>乾熱滅菌あるいは脱パイロトンネルは、一般的に、無菌操作による充填作業のコンポーネントの準備に使用されるが、他のプロセスに対しても使用されるであろう。</p> <p>トンネルは、気流パターンが滅菌ゾーンの完全性と性能を保護することが確実となるように設定すること。これは、より高いグレードの区域から、より低いグレードの区域への安定した室間差圧や気流パターンを維持することによって行う。</p> <p>トンネルに供給する全ての空気は、HEPA フィルタを通して供給すること。； フィルタの完全性を証明するために、定期的な試験を行うこと。</p> <p>滅菌済のコンポーネント（訳注：バイアルなどの直接容器をいう）と接触する如何なるトンネルの部品も、適切に滅菌あるいは消毒すること。</p> <p>バリデーション 及び／又は 日常のプロセスを行う間に考慮すべき次のような重要なプロセスパラメータを含めること。但し、これだけに限定されるものではない：</p> <p>a) ベルト速度または滅菌ゾーン内における滞留時間。</p>	<p>1) 本項は乾熱滅菌機および脱パイロトンネルを前提に記載されている。1st Draft と 2nd Draft での記載内容はほぼ同じである。</p> <p>2) この項での問題は、気流の可視化を、どのようにして行うかという技術的な問題である。</p> <p>3) 器具類を滅菌対象とする乾熱滅菌機の運転温度範囲は、160～200℃である。また脱パイロジェンのトンネルは、250～300℃程度の温度範囲で運転がされる。 この気流可視化調査は、乾熱滅菌機あるいは脱パイロジェントンネルの温度マッピング調査と関連付をすることを求めている。 スモーク試験では、このような温度範囲では、スモークとして使用する物質が蒸発すると考えられる。すなわち、良質</p>



8.67 (Sec. 8. Production and specific technologies ; 生産および技術) 2 nd Draft (2020) 原文と参考訳		8.65 (Sec. 8. Production and specific technologies ; 生産および技術) 1 st Draft (2017) 原文と参考訳		Version Up での変化
maximum temperatures. iii. Heat penetration of the material/article. iv. Heat distribution/uniformity. v. Airflows – correlated with the heat distribution and penetration studies.	iii. 物品 (material/article) の熱浸透 iv. 熱分布/均一性 v. 気流 – 熱分布調査および熱浸透調査との関連付け	b) Temperature – Minimum and maximum temperatures. c) Heat penetration of material/article. d) Heat distribution/uniformity. e) Airflows – correlated with the heat distribution and penetration studies.	b) 温度 – 最低および最高温度 c) 物品 (material/article) の熱浸透 d) 熱分布/均一性 e) 気流 – 熱分布調査および熱浸透調査との関連付け	なスモークが得られ 難いと推定される。
【留意すべき事項】 1) この条項で求める“気流可視化”の規定は、ガラス製のアンブルやパイアルの“脱パイロトンネル”の適格性評価、バリデーションあるいは定期的な再適格性評価への影響が大きいと考えられる。 2) 現状では、微粒子の測定は実施している。しかし、250℃を超える高温の気体をそのまま粒子計測器には導入できないので、サンプリングした空気を、様々な工夫をして冷却後に計測している実態がある。		3) 気流可視化についての問題は、いわゆる従来のスモーク試験は実用上、適用が出来ない可能性がある。これは、現在使用されているスモーク発生物質が“水”あるいは“ある種の物質を添加した水溶液”だからである。これらは“脱パイロトンネル”の高温状態では殆どが気化してしまい、スモークを形成しない可能性がある。 このような問題点に対して、その解決のアプローチを提言できる状態にはない。今後、その対応を考えて行く必要がある。		

8.105 (Sec. 8. Production and specific technologies ; 生産および技術) 2 nd Draft (2020) 原文と参考訳	8.98 (Sec. 8 Production and specific technologies ; 生産および技術) (Sec.) 1 st Draft (2017) 原文と参考訳	Version Up での変化	
<p>The environmental control and monitoring program should take into consideration the moving parts and complex airflow paths generated by the BFS process and the effect of the high heat outputs of the process, e.g. by performing smoke studies and/or other equivalent studies.</p> <p>Environmental monitoring should be applied taking into consideration elements such as air-filter configuration, air filter integrity, cooling systems integrity, equipment design and installation.</p>	<p>環境管理とモニタリング・プログラムは、例えば、スモーク試験および/または他の同等の試験の実施などによって、可動部品および「BFSプロセスによって発生する複雑な気流の経路」と、「当該プロセスの高熱の放出の影響」を考慮に入れること。</p> <p>環境モニタリングは、エアフィルタの構成、エアフィルタの完全性、冷却システムの完全性、機器の設計および設置などの要素を考慮して適用すること。</p>	<p>The environmental control and monitoring program should take into consideration the complex gas flow paths generated by the BFS process and the effect of the high heat outputs of the process.</p> <p>環境管理とモニタリング・プログラムは、「BFSのプロセスによって発生する複雑な気体の流路」と、「当該プロセスの高熱の放出の影響」を考慮に入れること。</p>	<p>1) BFS(ブロー・フィル・シール ; 成形同時充填)技術を述べた項である。2nd Draft で、気流の可視化の実施の要求が追加された。</p>
<p>(コメントなし)</p>			

8.115 (Sec. 8. Production and specific technologies ; 生産および技術) 2 nd Draft (2020) 原文と参考訳	8.111 (Sec. 8 Production and specific technologies ; 生産および技術) 1st Draft (2017) 原文と参考訳	Version Up での変化
<p>Points to consider for the design of loading (and unloading), where the lyophilised material is not in a sealed container (e.g. open tray dried materials), include but are not limited to:</p> <p>i. The loading pattern within the lyophilizer should be specified and documented.</p> <p>ii. The transfer of partially closed containers to a lyophilizer should be undertaken under Grade A conditions at all times and handled in a manner designed to minimize direct operator intervention. Technologies such as conveyor systems, portable transfer systems (e.g. clean air transfer carts, portable unidirectional airflow workstations) should be used to ensure that the cleanliness of the system used to transfer the partially closed containers is maintained). Alternatively, where supported by validation, containers closed in the Grade A zone and not reopened whilst in the Grade B may be used to protect partially stoppered vials (e.g. sealed sterilized trays).</p> <p>iii. Airflow patterns should not be adversely affected by transport devices and venting of the loading zone.</p>	<p>凍結乾燥する物品がシールされた容器に入っていない (例えば、オープントレイに入った乾燥済の原材料) 場合、ローディング (及びアンロード) の設計は次の項目を考慮すること。但しこれらに限定されるものではない:</p> <p>i. 凍結乾燥機内のローディングパターン (载荷パターン) は、規定し、そして文書化すること。</p> <p>ii. 凍結乾燥機への半打栓容器の移送は、常に、グレード A の条件下で行い、作業者の直接的な介入を最小限に抑える設計とすること。</p> <p>半打栓容器の移送に使用するシステムの清浄度を維持するため、コンベヤシステム、ポータブル移送システム (例えば、クリーンエアーの移送カート、可搬式の一方向気流のワークステーションなど) の技術を使用すること。</p> <p>その他にも、バリデーションで裏付けされている場合は、グレード A ゾーンで閉塞され、グレード B にある間は再び開封されないことがない容器 (例えば、シールされた滅菌済トレイ) を使用して、半打栓されたバイアルを保護しても良い。</p> <p>iii. 搬送機器および、ローディングゾーンの換気によって、気流パターンが悪影響を受けないこと。</p>	<p>凍結乾燥機へのローディングとアンローディングに関して:</p> <p>a) 凍結乾燥機内のローディングパターン (载荷パターン) は、規定して、そして文書化すること</p> <p>b) 凍結乾燥機への移送、および凍結乾燥機への充填済製品あるいは他の器具のローディングは、グレード A 環境の下で行うこと</p> <p>c) 搬送機器および、ローディングゾーンの換気によって、気流パターンが悪影響を受けないこと。密閉していない容器は、グレード A 環境の下で保持すること。</p>

1) 凍結乾燥工程の特に移送を伴う部分は、大幅な加筆され、規定が細かくなった。

2) 移送に関しては 2nd Draft の “(e.g. sealed sterilized trays)” の「例えば、シールされた滅菌済トレイ」の事例の記述が興味もたれる。
“sealed” という用語が「密閉」を意味するのか、あるいは「微粒子、微生物の侵入のリスクが殆どない “蓋” 程度のも」ので良いのかという言である。

8.115 (Sec. 8. Production and specific technologies ; 生産および技術) 2 nd Draft (2020) 原文と参考訳	8.111 (Sec. 8 Production and specific technologies ; 生産および技術) 1st Draft (2017) 原文と参考訳	Version Up での変化
<p>iv. Unsealed containers (such as partially stoppered vials) should be maintained under Grade A conditions and should normally be separated from operators by physical barrier technology or any other appropriate measures.</p> <p>v. Where seating of the stoppers is not completed prior to opening the lyophilizer chamber, product removed from the lyophilizer should remain under Grade A conditions during subsequent handling.</p> <p>vi. Utensils used during transfer to and loading and unloading of the lyophilizer (such as trays, bags, placing devices, tweezers, etc.) should be subject to a validated sterilization process.</p>	<p>iv. シールされていない容器（半打栓バイアルのような）は、グレード A の条件下で維持し、通常は、物理的なバリア技術または他の適切な手段によって、作業者と分離すること。</p> <p>v. 凍結乾燥機の開扉以前に、栓のシーティング（配置）が完全でない場合、凍結乾燥機から取り出した製品は、その後の取扱いの間は、グレード A の条件下に保持すること。</p> <p>vi. 凍結乾燥機への搬送、装填（ローディング）および取出し（アンローディング）に使用する器具（例えば、トレイ、バッグ、配置する装置、ピンセットなど）は、バリデートされた滅菌プロセスを受けること。</p>	<p>A environment.</p> <p>d) Where seating of the stoppers is not completed prior to opening the lyophilizer chamber, product removed from the lyophilizer should remain under a grade A environment during subsequent handling.</p> <p>d) 凍結乾燥機の開扉以前に、栓のシーティング（seating：訳注 閉塞のためゴム栓などが施栓された状態）が完全でない場合、凍結乾燥機から取り出した製品は、その後の取扱いの間は、グレード A の環境下に保持すること。</p>
<p>【留意すべき事項】</p> <p>1) 凍結乾燥機に関わる気流可視化は、そのカバーすべき空間範囲が広いこともあり、多くの課題をもっている。検証すべき範囲が大きい、ある時点でスモークを発生できる範囲が小さく、検証区域全体をカバーするのに時間を要する上に、動画撮影面でもアングル的な面で制約を受ける可能性が高い。</p> <p>2) 製品の粒子・微生物汚染という観点からすれば、凍結乾燥段階が終了して、凍結乾燥機を復圧する時点が最も大きい（缶体内の気流は全体が乱流状態となる）。凍結乾燥機の缶体内圧力が低い場合は、空中浮遊粒子は、空気抵抗が小さくなり、“より垂直に近い”方向で落下すると予想される。この時点で、バイアルについては、半打栓状態となっているので、汚染リスクはやや低くなる。</p>	<p>3) 現状で、凍結乾燥工程で最も汚染（粒子・微生物の）リスクは高い、最終段階の復圧工程の気流可視化はあまり問題となっていない。これは、恐らくは可視化の技術的な限界によるものと推測される。</p> <p>4) 結論として、凍結乾燥機に関わる気流可視化のアプローチは、2nd Draft で強調された“First Air”の概念を、どの様に定義するかの影響が大きい。現状の文面上での解釈では、“First Air”は「一方向気流であり、無菌であり、かつ無塵である」と推測される。つまり、“First Air”が大前提にあり、気流可視化は第二段階での証明でも良いとも解釈できる。この点について、最終化の文章を厳密に検討する必要がある。</p>	

<p>9.24 (Sec. 9) 2nd Draft (2020) 原文と参考訳 9. Viable and non-viable environmental and process monitoring 生菌及び非生菌に関しての環境およびプロセスモニタリング</p>	<p>9.25 (Sec.9) 1st Draft (2017) 原文と参考訳 Viable and non-viable environmental and process monitoring 生菌及び非生菌に関しての環境およびプロセスモニタリング</p>		<p>Version Up での変化</p>	
<p>Where aseptic operations are performed, microbial monitoring should be frequent using a combination of methods such as settle plates, volumetric air sampling, glove, gown and surface sampling (e.g. swabs and contact plates). The method of sampling used should be justified within the CCS and should be demonstrated not to have a detrimental impact on Grade A and B airflow patterns.</p>	<p>無菌操作を行う場合、落下菌、浮遊菌サンプリング、手袋、ガウンおよび表面の付着菌サンプリングのような方法の組合せを用いて、微生物モニタリングを頻繁に行うこと。これらの使用するサンプリング方法は、CCS 内で論理的正当性を示し、グレード A および B の気流パターンに悪影響を与えないことを実証すること。</p>	<p>Where aseptic operations are performed, microbiological monitoring should be frequent using a combination of methods such as settle plates, volumetric air, glove print and surface sampling (e.g. swabs and contact plates).</p>	<p>無菌操作を行う所の区域では、落下菌、浮遊菌、グローブ付着菌、および器物表面サンプリングのような方法の組み合わせを用いて、微生物モニタリングを頻繁に行うこと。</p>	<p>1) 2nd Draft において記述が詳細になった。 「サンプリングによって許容できないリスクを生じてはならない」というのが、記載追加の背景にあると考えられる。</p>
<p>1) 気流可視化との関連で 2nd Draft を検討すると、「サンプリングにより気流パターンに悪影響を与えないことの実証」の記述が、注目される。 これは「エアースンプラーの排気による気流の乱れ」と考えたが、器物表面のロダックによるサンプリングの際に、グローブ操作も対象になる可能性をもっている。</p>	<p>2) 幾つかの論文や、エアースンプラーのメーカーなどの情報では、バクテリアル・エアースンプラー（能動的エアースンプラー）からの排気を Grade A/B 空間に出す場合は、気流パターンによる実証データが必要となる。これらのサンプラーからの排気は、少なくとも Grade A には排気すべきではないと考えられる。 また、別の対応方法として、エアースンプラーからの排気ライン末端に疎水性のエアフィルタを装着することも考えられる。しかし、この方法は浮遊菌のサンプリングに際して、培地面への高速の気流の衝突に伴って発生する培地のエアロゾルが、その末端の疎水性のエアフィルタに捕集され、微生物汚染源となり得る。従って、エアフィルタの日常的管理に、十分な留意が必要である。</p>			

(以上)