

無菌医薬品製造での無菌操作法に対する考え方 — FDA と PDA の比較 —

本資料は、無菌医薬品製造における無菌操作法について、49の項目に対するFDAとPDAの考え方を比較したもので、以下の文書に記載される内容のエッセンスを比較表としてまとめたものです。

[FDA]

Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice (September, 2004)

[PDA]

Points to Consider for Aseptic Processing, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Vol.57 No.2, Supplement (March/April, 2003)

翻訳にあたっては、正確を期しておりますが、万一、誤訳などにより不利益等が生じましても、責任を免除させていただきます。宜しくご了承願います。

本書は、無菌医薬品製造のための無菌操作法について、FDAとPDAの考え方を比較したものである。

1. FDAの考え方は、以下の無菌製剤ガイダンスに記載される内容から引用している。
Guidance for Industry, Sterile Drug Products for Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice (September, 2004) (以下、FDA Aseptic Guidance)
2. PDAの考え方は、以下のテクニカルレポートに記載される内容から引用している。
Points to Consider for Aseptic Processing, Vol.57 No.2 Supplement (March/April, 2003) (以下、PDA Points to Consider)
なお、当該レポートの発行時期は、上記1.のFDAガイダンスのドラフト版が公表された時期(2003年8月)よりも前である。
3. 比較表の説明
 - (1) PDA Points to Consider には、取り上げられている49のトピックの各々について、"Problem Statement"、"Recommendation"、"Rationale for Recommendation"、"References" の順に記載されている。
比較表では、"Problem Statement" の内容を PDA Topic の欄に、"Recommendation" の内容を PDA Position の欄に、それぞれ示した。
"Rationale for Recommendation" の内容については、適宜、PDA Position の欄に、(解説)として要点を示した。
また、"References" は本書では記載を省略した。
 - (2) FDA Aseptic Guidance の欄には、当該のトピックに対応するガイダンス内容をピックアップして示した。
なお、当該の内容が記載されているガイダンスの目次を、それぞれの欄の最初に、()で示した。
 - (3) 比較結果の欄には、上記(1)、(2)の記載内容をもとに、FDAとPDAの考え方を比較した結果を記号で示した。
記号の意味は、以下の凡例の通りで、該当する欄に、"1" を記入した。
(凡例)
A : 一致する
PA : 部分的に一致する
DA : 一致しない
NA : FDAでは言及していない

なお、比較結果については、作成者の評価、判断であり、厳密なものではない。参考扱いとしていただきたい(比較表の最後に、参考として、他の比較結果を紹介する)。

PDA Topic		PDA Position	FDA Aseptic Guidance	比較結果				備考	
				A	PA	DA	NA		
I. Physical Environment	Topic A : 気流速度	<p>充填ライン又は他の無菌操作区域では、気流速度はどこで測定されるべきか？</p>	<p>気流速度は、意味があり、かつ再現性のある結果が得られる場所で測定されるべきである。代表的には、フィルター面から6インチの距離のところである。</p> <p>(解説) このデータは、無菌プロセスが適切に保護されていることの確証を与えるために、スモークスタディ(気流パターンスタディ)のデータで補強されるべきである。最適な気流速度は、充填ラインの設計、部屋の設計、HVACシステムに依存する。これは、気流速度や気流パターンスタディから決定することができる。</p>	<p>(.D. 2.) 重要区域のHEPAフィルターに対しては、一方向流の速度は、フィルター面から6インチ離れたところ、及び作業面近傍の定められた距離で測定されるべきである。この測定結果は、その場所での気流パターン解析を行った時に設定された速度範囲と相関性を有すべきである。</p>			1		PDAは、フィルター面から6インチのところとし、FDAはさらに、作業面近傍にも言及している。
		<p>フィルター表面から6インチ以内で測定されるとき、90ft./min (0.457m/sec) ± 20% の気流速度が要求されるか？</p>	<p>特に作業位置や高さでの潜在的な環境汚染から、暴露された製品、製品と接触する包材、及び製品と接触する表面を保護するのに十分な気流速度とすべきである。それを達成するために実証され、規定された気流速度であれば受け入れられる。</p> <p>(解説) 最適な気流速度は、HVACシステムや製造設備(充填ラインや包装ラインを含む)の構成に大きく依存する。速度は、製品等を保護する気流パターンの結果で最適化されるべきである。</p>	<p>(.A.) HEPAフィルターを通した空気が、充填 / 閉塞区域から微粒子を吹き払い、作業中に一方向流を維持しうるのに十分な風速で重要区域に供給されるべきである。重要区域内での動的条件のもと、一方向流と空気の品質が維持されるよう、各作業工程に応じて、速度パラメーターが正当にかつ適切に設定されるべきである。</p> <p>(脚注) 0.45m/sec (90ft./min) (設定値) ± 20% の範囲の速度が設定されてきている。高い濃度の微粒子を発生させる作業においては、より速い速度が適切かもしれない。</p>			1		両者とも、重要区域内における製品等の保護に十分な気流速度としているが、FDAは、さらに気流速度の値を例示している。

PDA Topic		PDA Position	FDA Aseptic Guidance	比較結果				備考
				A	PA	DA	NA	
Topic O : 要求されるプロセスシミュレーションの実施回数	実施すべきプロセスシミュレーションの適切な回数をどのように決定するか？	<p>* 新規、ないしは重要な更新や変更のあった無菌プロセス、ライン、ないしはエリアの適格性を確認するには、3回連続でプロセスシミュレーションに合格することが必要である。</p> <p>* 環境モニタリング、無菌試験で問題がない場合、適格性の再確認は、単独のプロセスシミュレーションで最低限、半年に1回は実施すべきである。</p> <p>* 無菌プロセスに関係するプロセスシミュレーションで、不具合の原因(標準プロセスの一部ではない)がはっきりしたならば、無菌プロセス、ライン、ないしはエリアの適格性の再確認のために、1回だけプロセスシミュレーションの実施が必要である。</p> <p>* アクションレベルを超えるなど、プロセスシミュレーションの不具合の根本原因が見つからない場合には、適格性の再確認のため、3回連続でプロセスシミュレーションに合格することが要求される。</p> <p>* シャットダウン後に要求されるプロセスシミュレーションの回数は一定ではない。その回数は、変更管理の手順によるべきである。</p>	(. A. 2.) <p>工程ラインを最初に適格性確認する場合には、各培地充填は十分な回数、繰り返しされるべきである。 1回の実施では結論を出すことができないため、ラインの適格性確認を最初に実施する場合は、少なくとも3回連続して別々に運転し、それらが合格することを確認するよう、推奨する。その後は、各工程ラインを半年毎に定期的に適格性確認すれば、無菌プロセスの管理状態が評価されよう。</p> <p>培地充填のデータによって、その工程が管理できていないと判明した場合には、汚染源や問題の影響範囲を決定するために、調査が行われるべきである。一旦是正がなされたならば、欠陥が修正され、その工程が管理状態に復帰したことを確認するため、プロセスシミュレーション運転を1回か数回実施すべきである。調査の結果、培地充填の失敗の原因に関して十分に説明できる結論に達しない場合には、その製造工程をさらに綿密に調査した上で、3回の連続運転に合格すれば、その工程は管理できていると認められるかもしれない。</p>	1				
Topic P : 使用頻度の少ないライン	時々しか使用されない無菌プロセス、ライン、エリアに対しては、プロセスシミュレーションの要件は何か？	<p>最大許容時間(半年間)内に、使用されなかったり、適格性の再確認がなされなかったりした場合には、最低限、1度のプロセスシミュレーションを当該の無菌プロセス、ライン、ないしはエリアを使用する前に実施すべきである。</p>	(具体的記述無し)				1	