



EUROPEAN COMMISSION
 ENTERPRISE AND INDUSTRY DIRECTORATE-GENERAL
 Consumer goods
Pharmaceuticals
 Brussels, 14 February 2008

EudraLex
The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

Volume 4
EU Guidelines to
Good Manufacturing Practice
Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products
 (付属書 1 無菌医薬品の製造)

Document History (文書改定履歴)	
Previous version dated 30 May 2003, in operation since 2003年5月30日付の旧バージョン： 有効日	September 2003
Revision to align classification table of clean rooms, to include guidance on media simulations, bioburden monitoring and capping of freeze-dried vials クリーンルームの格付けの表を整理、培地シミュレーション、バイオバ ーデン・モニタリングおよび凍結乾燥のバイアルのキャッピングに関し て改定	November 2005 to December 2007
Date for coming into operation and superseding 有効日と差し替え日	01 March 2009 ¹

- ¹ Note: Provisions on capping of freeze-dried vials should be implemented by 01 March 2010.
 注：凍結乾燥バイアルのキャッピングに関する改定は、2010年3月1日より有効となる。

Commission Européenne, B-1049 Bruxelles / Europese Commissie,
 B-1049 Brussel – Belgium. Telephone: (32-2) 299 11 11



目 次

(目次は翻訳者が作成した)

原 則

(項なし)

一般的事項 (Items 1 - 3)

- ・ 清浄区域での作業の必要性、清浄度区分原則、ろ過した空気の供給(EU GMP Annex-1: 1)
- ・ 作業区域の作業原則、無菌製品製造の区分 (EU GMP Annex-1: Item 2)
- ・ 清浄度区分の考え方 (at rest, in operation, Grade区分など) (EU GMP Annex-1: Item 3)

クリーンルームとクリーンエア装置の分類 (格付け) (Items 4 - 7)

- ・ ISOの粒子規定とgradeの関係 (EU GMP Annex-1: Item 4)
- ・ 格付けのためのサンプリングと採取量 (EU GMP Annex-1: Item 5)
- ・ 5 μ m粒子の採取にあたってのチューブの規定 (EU GMP Annex-1: Item 6)
- ・ 「作業時」の格付け(EU GMP Annex-1: Item 7)

クリーンルームおよびクリーンエア装置のモニタリング (Items 8 - 20)

- ・ 日常モニタリング箇所 (EU GMP Annex-1: Item 8)
- ・ 日常モニタリングの実施原則とGrade Aの警報 (EU GMP Annex-1: Item 9)
- ・ Grade Bの警報 (EU GMP Annex-1: Item 10)
- ・ 粒子モニタリングシステムの類別と注意 (EU GMP Annex-1: Item 11)
- ・ サンプリング量 (EU GMP Annex-1: Item 12)
- ・ 5 μ m粒子の採取の考え方 (EU GMP Annex-1: Item 13)
- ・ Grade Aのクリーンアップ時間の規定 (EU GMP Annex-1: Item 14)
- ・ Grade C/Dのクリーンアップ時間の規定 (EU GMP Annex-1: Item 15)
- ・ 温度・湿度に対する考え (EU GMP Annex-1: Item 16)
- ・ 各Gradeの持つ機能 (EU GMP Annex-1: Item 17)
- ・ 微生物環境モニタリング原則 (EU GMP Annex-1: Item 18)
- ・ 微生物環境モニタリング限度値 (EU GMP Annex-1: Item 19)
- ・ 警報および処置の基準値、逸脱時の文書規定 (EU GMP Annex-1: Item 20)

アイソレータ技術 (Items 21 - 25)

- ・ アイソレータの意義と設計 (EU GMP Annex-1: Item 21)
- ・ アイソレータ内の気流 (EU GMP Annex-1: Item 22)
- ・ アイソレータの設置環境 (EU GMP Annex-1: Item 23)
- ・ アイソレータのバリデーション要求 (EU GMP Annex-1: Item 24)
- ・ アイソレータのモニタリング要求 (EU GMP Annex-1: Item 25)

ブロー／フィル／シール技術 (Items 26 - 27)

- ・ BFSの規定と設置環境、および更衣規定 (EU GMP Annex-1: Item 26)
- ・ BFSでの注意事項 (EU GMP Annex-1: Item 27)

最終滅菌製剤 (Items 28 - 30)

- ・ 作業環境の原則 (EU GMP Annex-1: Item 28)
- ・ 充填環境の清浄度規定 (EU GMP Annex-1: Item 29)
- ・ リスクが大きい場合の清浄度規定 (EU GMP Annex-1: Item 30)

無菌操作法による調製 (Items 31 - 35)

- ・ 洗浄済みコンポーネントの取扱い区域の清浄度 (EU GMP Annex-1: Item 31)
- ・ 薬液調製の実施区域の清浄度 (EU GMP Annex-1: Item 32)
- ・ 充填区域の清浄度 (EU GMP Annex-1: Item 33)
- ・ 閉塞区域の清浄度 (EU GMP Annex-1: Item 34)
- ・ 無菌軟膏区域の清浄度 (EU GMP Annex-1: Item 35)

職員 (Items 36 - 45)

- ・ 清浄区域の人数制限 (EU GMP Annex-1: Item 36)
- ・ 清浄区域の作業者の教育 (EU GMP Annex-1: Item 37)
- ・ ハーザード区域作業者の入室制限 (EU GMP Annex-1: Item 38)
- ・ 健康状態の申告と判断 (EU GMP Annex-1: Item 39)
- ・ 服飾品などの禁止 (EU GMP Annex-1: Item 40)
- ・ 更衣と手洗いの原則 (EU GMP Annex-1: Item 41)
- ・ 作業衣の原則 (EU GMP Annex-1: Item 42)
- ・ 各Grade に対する作業衣の原則 (EU GMP Annex-1: Item 43)
- ・ 外着の禁止原則 (EU GMP Annex-1: Item 44)
- ・ 洗濯の原則 (EU GMP Annex-1: Item 45)

施設 (Items 46 - 55)

- ・ 清浄区域の表面性状 (EU GMP Annex-1: Item 46)
- ・ 形状の平滑性および使用ドアについて (EU GMP Annex-1: Item 47)
- ・ 吊り天井の開口部のシール (EU GMP Annex-1: Item 48)
- ・ 配管およびユーティリティの平滑性 (EU GMP Annex-1: Item 49)
- ・ Grade A/Bのドレインおよび水封の禁止 (EU GMP Annex-1: Item 50)
- ・ 更衣室の原則 (EU GMP Annex-1: Item 51)
- ・ エアロックの扉の同時開放の禁止 (EU GMP Annex-1: Item 52)
- ・ 室間差圧の維持 (EU GMP Annex-1: Item 53)
- ・ 気流パターン測定 (EU GMP Annex-1: Item 54)

- ・ 差圧計の設置 (EU GMP Annex-1: Item 55)

設 備 (Items 56 - 60)

- ・ コンベヤーのベルトの取扱い (EU GMP Annex-1: Item 56)
- ・ 清浄区域外からの保全・修理可能な設計 (EU GMP Annex-1: Item 57)
- ・ 保守作業後の清浄化 (EU GMP Annex-1: Item 58)
- ・ 水供給システムと注射水の熱循環要求 (EU GMP Annex-1: Item 59)
- ・ ユーティリティのバリデーション要求 (EU GMP Annex-1: Item 60)

衛 生 (Item 61 - 63)

- ・ 複数消毒剤の使用要求 (EU GMP Annex-1: Item 61)
- ・ 消毒剤のモニタリングと無菌化要求 (EU GMP Annex-1: Item 62)
- ・ 燻蒸発毒 (EU GMP Annex-1: Item 63)

加工工程 (Items 64 - 82)

- ・ 滅菌前の汚染の最小化 (EU GMP Annex-1: Item 64)
- ・ 微生物由来製剤区域での製造の禁止 (EU GMP Annex-1: Item 65)
- ・ PST (プロセスシミュレーション試験) 用培地選択の原則 (EU GMP Annex-1: Item 66)
- ・ PST実施の原則 (EU GMP Annex-1: Item 67)
- ・ PST実施頻度 (EU GMP Annex-1: Item 68)
- ・ PSTでの充填容器数 (EU GMP Annex-1: Item 69)
- ・ PSTの陽性時の判断と対応 (EU GMP Annex-1: Item 70)
- ・ バリデーションに対する工程の保護 (EU GMP Annex-1: Item 71)
- ・ エンドトキシンのモニタリング (EU GMP Annex-1: Item 72)
- ・ 清浄区域での行動原則と無菌衣の特性 (EU GMP Annex-1: Item 73)
- ・ 原材料の微生物汚染抑制 (EU GMP Annex-1: Item 74)
- ・ 繊維発生の抑制 (EU GMP Annex-1: Item 75)
- ・ 最終製品からの微粒子汚染の抑制 (EU GMP Annex-1: Item 76)
- ・ コンポーネントなどの再汚染の抑制 (EU GMP Annex-1: Item 77)
- ・ 洗浄と滅菌の間の時間制限 (EU GMP Annex-1: Item 78)
- ・ 調液後からろ過滅菌までの時間制限 (EU GMP Annex-1: Item 79)
- ・ 滅菌前のバイオーバーデン管理 (EU GMP Annex-1: Item 80)
- ・ 清浄区域への持ち込み品の無菌化 (EU GMP Annex-1: Item 81)
- ・ 新たな方法のバリデーション要求 (EU GMP Annex-1: Item 82)

滅 菌 (Items 83 - 89)

- ・ 滅菌法のバリデーション実施要求 (EU GMP Annex-1: Item 83)
- ・ 滅菌工程の有効性の確認 (EU GMP Annex-1: Item 84)
- ・ 被滅菌物の滅菌効率の均一性 (EU GMP Annex-1: Item 85)

- ・ 載荷形態の確立 (EU GMP Annex-1: Item 86)
- ・ 生物学的滅菌指標体の使用 (EU GMP Annex-1: Item 87)
- ・ 滅菌品と未滅菌品の隔離 (EU GMP Annex-1: Item 88)
- ・ 滅菌記録チャートの取扱い (EU GMP Annex-1: Item 89)

加熱滅菌 (Item 90 - 93)

- ・ 滅菌の記録と温度プローブ位置 (EU GMP Annex-1: Item 90)
- ・ 指標体での物理的測定パラメータの代替禁止 (EU GMP Annex-1: Item 91)
- ・ 被滅菌物の昇温時間への配慮 (EU GMP Annex-1: Item 92)
- ・ 滅菌後の冷却中での被滅菌物の汚染防止 (EU GMP Annex-1: Item 93)

湿熱による滅菌 (Item 94 - 96)

- ・ パラメータとしての温度と圧力。自動制御時の保証 (EU GMP Annex-1: Item 94)
- ・ 被滅菌物の一次包装の材質 (EU GMP Annex-1: Item 95)
- ・ 使用蒸気の品質 (EU GMP Annex-1: Item 96)

乾熱による滅菌 (Item 97)

- ・ 滅菌缶体の気密性とエンドトキシン (EU GMP Annex-1: Item 97)

放射線による滅菌 (Items 98 - 103)

- ・ 放射線滅菌法の適用原則 (EU GMP Annex-1: Item 98)
- ・ 線量の測定と線量計の使用 (EU GMP Annex-1: Item 99)
- ・ 生物学的滅菌指標体の使用 (EU GMP Annex-1: Item 100)
- ・ 包装品密度変動時のバリデーション実施 (EU GMP Annex-1: Item 101)
- ・ 照射滅菌品と未照射の物品の異種混同の防止 (EU GMP Annex-1: Item 102)
- ・ 照射所要時間の規定 (EU GMP Annex-1: Item 103)

エチレンオキサイドでの滅菌 (Items 104 - 109)

- ・ エチレンオキサイド滅菌法の適用原則 (EU GMP Annex-1: Item 104)
- ・ エチレンオキサイド滅菌時の注意事項 (EU GMP Annex-1: Item 105)
- ・ 滅菌前の湿度との平衡化 (EU GMP Annex-1: Item 106)
- ・ 生物学的滅菌指標体でのモニター (EU GMP Annex-1: Item 107)
- ・ 滅菌工程パラメータの記録 (EU GMP Annex-1: Item 108)
- ・ 滅菌済品の保管のバリデーション実施 (EU GMP Annex-1: Item 109)

最終容器の状態滅菌できない製剤のろ過 (Item 110 - 115)

- ・ ろ過滅菌の適用原則 (EU GMP Annex-1: Item 110)
- ・ 第2段でのろ過滅菌の推奨 (EU GMP Annex-1: Item 111)
- ・ 繊維放出フィルターの使用禁止 (EU GMP Annex-1: Item 112)

- ・完全性試験の実施 (EU GMP Annex-1: Item 113)
- ・フィルター使用時間の制限 (EU GMP Annex-1: Item 114)
- ・フィルター使用による薬液変化の禁止 (EU GMP Annex-1: Item 115)

無菌製品の仕上げ (Items 116 - 124)

- ・半打栓状態のバイアルの保持環境 (EU GMP Annex-1: Item 116)
- ・熔封により閉塞した容器の全数完全性検査 (EU GMP Annex-1: Item 117)
- ・打栓済バイアルの巻き締め時間の最小化 (EU GMP Annex-1: Item 118)
- ・バイアルの巻き締め機の設置個所 (EU GMP Annex-1: Item 119)
- ・バイアルの巻き締め環境の要求 (EU GMP Annex-1: Item 120)
- ・施栓が不完全なバイアルの排除 (EU GMP Annex-1: Item 121)
- ・RABS/アイソレータの使用 (EU GMP Annex-1: Item 122)
- ・減圧下での打栓バイアルの減圧保持 (EU GMP Annex-1: Item 123)
- ・容器の目視検査 (EU GMP Annex-1: Item 124)

品質管理 (Items 125 - 127)

- ・無菌試験の位置づけ (EU GMP Annex-1: Item 125)
- ・パラメトリック・リリース時の管理 (EU GMP Annex-1: Item 126)
- ・無菌試験でのワーストサンプル採取 (EU GMP Annex-1: Item 127)

----- * * * -----

ANNEX 1 (付属書 1)

MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS

(無菌医薬品の製造)

Principle (原則)

The manufacture of sterile products is subject to special requirements in order to minimize risks of microbiological contamination, and of particulate and pyrogen contamination. Much depends on the skill, training and attitudes of the personnel involved. Quality Assurance is particularly important, and this type of manufacture must strictly follow carefully established and validated methods of preparation and procedure. Sole reliance for sterility or other quality aspects must not be placed on any terminal process or finished product test.

無菌医薬品の製造は、微生物による汚染のリスク、微粒子およびピロジェンによる汚染のリスクを最小限にするために、特別な要求事項を受けている。その多くは、関係者の能力(skill)、訓練(training)、行動(attitudes)に左右されるものである。特に品質保証が重要であり、この種の製造は、準備と手順の注意深く設定されバリデートされた方法を厳格に遵守しなければならない。無菌性および他の品質の側面の信頼性は、最終滅菌プロセスや最終製品の試験にのみ依存してはならない。

Note:

This guidance does not lay down detailed methods for determining the microbiological and particulate cleanliness of air, surfaces etc. Reference should be made to other documents such as the EN/ISO Standards.

注:

このガイダンスは、空気、表面などの微生物学的および微粒子に係る清浄度を決定するための詳細な方法を提示していない。これは、EN/ISOの基準といった、他の文書を参照されたい。

General (一般的事項)

1. The manufacture of sterile products should be carried out in clean areas entry to which should be through airlocks for personnel and/or for equipment and materials. Clean areas should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with air which has passed through filters of an appropriate efficiency.

無菌医薬品の製造は、清浄区域で実施すべきであり、この区域への立ち入は、人用のエアロック、

および／または設備・原材料用のエアロックを介して行うべきである。清浄区域は、適切な清浄度基準に従って保持し、適切な効率を有するフィルターを通過させた空気を供給すべきである。

2. The various operations of component preparation, product preparation and filling should be carried out in separate areas within the clean area. Manufacturing operations are divided into two categories; firstly those where the product is terminally sterilised, and secondly those which are conducted aseptically at some or all stages.

部品（コンポーネント：訳注 バイアルやゴム栓を含む）の準備、製品の調製、充填などの各種作業は、清浄区域内にある分離した区域で行うべきである。製造作業は、二つのカテゴリーに分かれる；第一のカテゴリーは、製品が最終滅菌されるものであり、第二のカテゴリーは、いくつかの製造ステージあるいはすべてのステージを無菌操作法により実施するものである。

3. Clean areas for the manufacture of sterile products are classified according to the required characteristics of the environment. Each manufacturing operation requires an appropriate environmental cleanliness level in the operational state in order to minimise the risks of particulate or microbial contamination of the product or materials being handled.

無菌医薬品製造の清浄区域は、環境の要求特性により分類する。各製造作業は、取り扱う製品、あるいは原料資材が微粒子や微生物による汚染を受けるリスクを最小限とするために、作業時に適切な環境清浄度が必要となる。

In order to meet “in operation” conditions these areas should be designed to reach certain specified air-cleanliness levels in the “at rest” occupancy state. The “at-rest” state is the condition where the installation is installed and operating, complete with production equipment but with no operating personnel present. The “in operation” state is the condition where the installation is functioning in the defined operating mode with the specified number of personnel working.

「作業時（“in operation”）」の条件を満たすため、これらの区域は「非作業時（“at rest”）」の状態において、ある明確に定めた空気清浄度が得られるよう設計すべきである。「非作業時（“at rest”）」状態とは、設置すべきものを設置し、それが稼動しており、製造機器は、完全な状態で動いているが、作業者が存在していない状況をいう。「作業時（“in operation”）」とは、設置した機器が規定された運転で稼動しており、かつ規定された人数の作業者が働いている状況をいう。

The “in operation” and “at rest” states should be defined for each clean room or suite of clean rooms.

「作業時（“in operation”）」および「非作業時（“at rest”）」の状態は、クリーンルーム毎に、あ

るいは一続きのクリーンルーム毎に定義すべきである。

For the manufacture of sterile medicinal products 4 grades can be distinguished.

無菌医薬品の製造では、四つのグレード別けをすることが出来る。

Grade A: The local zone for high risk operations, e.g. filling zone, stopper bowls, open ampoules and vials, making aseptic connections. Normally such conditions are provided by a laminar air flow work station. Laminar air flow systems should provide a homogeneous air speed in a range of 0.36 – 0.54 m/s (guidance value) at the working position in open clean room applications. The maintenance of laminarity should be demonstrated and validated.

A uni-directional air flow and lower velocities may be used in closed isolators and glove boxes.

Grade A : 高リスクの作業を行う局所的なゾーン (local zone) である。高リスクの作業とは充填ゾーン、栓の供給ホッパー、開放状態にあるアンプルおよびバイアル、無菌操作法による接続などである。通常、このような状態は、ラミナーエアフロー (層流状態にある空気の流れ) 下の作業ステーション (訳注: 作業を行う装置であり、ベンチ、ブースなど) で確保を行う。ラミナーエアフローシステムは、開放されたクリーンルーム用途の作業位置で0.36 – 0.54 m/s (指針値)の範囲で、均質な風速を供給すべきである。層流性の維持は、これを証明し、バリデートすべきである。

閉鎖系のアイソレータとグローブボックスでは、単一方向気流と、もっと低速の気流を使用してもよい。

Grade B: For aseptic preparation and filling, this is the background environment for the grade A zone.

Grade B : 無菌操作法による調製と充填に関しては、Grade Aゾーンのバックグラウンド環境である。

Grade C and D: Clean areas for carrying out less critical stages in the manufacture of sterile products.

Grade C, D : 無菌医薬品の製造での、重要性の低い作業 (stages) を実施するための清浄区域。

Clean room and clean air device classification

クリーンルームとクリーンエア装置の分類 (格付け)

4. Clean rooms and clean air devices should be classified in accordance with EN ISO 14644- 1.

Classification should be clearly differentiated from operational process environmental monitoring. The maximum permitted airborne particle concentration for each grade is given in the following table.

クリーンルームとクリーンエア装置は、EN ISO 14644-1に従って分類（格付け）すべきである。分類（格付け）は、作業プロセスの環境モニタリングとは、明確に（訳注：概念を）区別すべきである。各グレードの浮遊粒子の最大許容濃度を次表に示す。

Grade	Maximum permitted number of particles per m ³ equal to or greater than the tabulated size			
	At rest		In operation	
	0.5 µm	5.0µm	0.5 µm	5.0µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Not defined	Not defined

5. For classification purposes in Grade A zones, a minimum sample volume of 1m³ should be taken per sample location. For Grade A the airborne particle classification is ISO 4.8 dictated by the limit for particles ≥5.0 µm. For Grade B (at rest) the airborne particle classification is ISO 5 for both considered particle sizes. . For Grade C (at rest & in operation) the airborne particle classification is ISO 7 and ISO 8 respectively. For Grade D (at rest) the airborne particle classification is ISO 8. For classification purposes EN/ISO 14644-1 methodology defines both the minimum number of sample locations and the sample size based on the class limit of the largest considered particle size and the method of evaluation of the data collected.

グレードAゾーンの格付け目的に対しては、サンプル採取箇所毎に少なくとも1m³のサンプルを採るべきである。グレードAについては、5.0 µm以上の粒子数については、ISO 4.8の限度値を適用する。グレードB（非作業時）の両方の考慮すべき粒子サイズは、ISO 5である（下記訳注参照）。グレードC（非作業時と作業時）については、空中浮遊粒子数の格付けは、それぞれ、ISO 7、ISO 8である。グレードD（非作業時）については、その空中浮遊粒子数の格付けは、ISO 8である。格付け（classification）という目的に対しては、EN/ISO 14644-1の方法論は、サンプル採取を行う最少箇所数と（訳注：各箇所を採取する）サンプルの量の両方を規定するものであり、これは考慮すべき最大の粒子サイズのクラス限度値と採取したデータの評価方法に基づいている。

訳注：「両方の考慮すべき粒子サイズ」とは、作業時と非作業時を指していると考え

Table 1 — Selected airborne particulate cleanliness classes for cleanrooms and clean zones

ISO classification number (N)	Maximum concentration limits (particles/m ³ of air) for particles equal to and larger than the considered sizes shown below (concentration limits are calculated in accordance with equation (1) in 3.2)					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO Class 1	10	2				
ISO Class 2	100	24	10	4		
ISO Class 3	1 000	237	102	35	8	
ISO Class 4	10 000	2 370	1 020	352	83	
ISO Class 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
ISO Class 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO Class 7				352 000	83 200	2 930
ISO Class 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO Class 9				35 200 000	8 320 000	293 000

NOTE: Uncertainties related to the measurement process require that concentration data with no more than three significant figures be used in determining the classification level

られる。グレードAの5.0 µmの適用を、
変則的にISO 4.8としたことによる追
加記述であろう。右に、EN/ISO
14644-1の粒子サイズ規定を示す。

6. Portable particle counters with a short length of sample tubing should be used for classification purposes because of the relatively higher rate of precipitation of particles $\geq 5.0\mu\text{m}$ in remote sampling systems with long lengths of tubing. Isokinetic sample heads shall be used in unidirectional airflow systems.

格付けの目的では、短いサンプリング用チューブを装着した可搬式の粒子カウンターを使用すべきである。これは、長いサンプリングチューブを使用する遠隔サンプリングシステムでは、5.0µm以上の粒子が比較的早い速度で沈降するからである。単一方向気流システムにおいては、等速サンプリングヘッドを使用すべきである。

7. “In operation” classification may be demonstrated during normal operations, simulated operations or during media fills as worst-case simulation is required for this. EN ISO 14644-2 provides information on testing to demonstrate continued compliance with the assigned cleanliness classifications.

「作業時」の格付けは、通常作業中、作業シミュレーション中、あるいは培地充填試験中に証明することでもよい。というのは、これに関してはワーストケース・シミュレーションが要求されるからである。EN ISO 14644-2は、割り当てられた清浄度の格付けを、継続的に満たしているかを証明するための試験に関する情報を与えている。

Clean room and clean air device monitoring

クリーンルームおよびクリーンエア装置のモニタリング

8. Clean rooms and clean air devices should be routinely monitored in operation and the monitoring locations based on a formal risk analysis study and the results obtained during the classification of rooms and/or clean air devices.

クリーンルームおよびクリーンエア装置は、作業時に、そしてモニタリング箇所で、日常的にモニターすべきである。このモニタリング箇所は、正式なリスク分析と、クリーンルームやクリーンエア装置の格付け中に得られた結果に基づいて定める。

9. For Grade A zones, particle monitoring should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment assembly, except where justified by contaminants in the

process that would damage the particle counter or present a hazard, e.g. live organisms and radiological hazards.

グレードAゾーンについては、機器の組立てを含めて、重要な作業を行っている全ての時間において、粒子のモニタリングを実施すべきである。ただし、工程に微粒子カウンターを損なう汚染物質がある場合や、危害を伴う汚染物質がある場合を除く。例えば、生菌（訳注：生ワクチン製造の場合など）や放射性物質などの場合がある。

In such cases monitoring during routine equipment set up operations should be undertaken prior to exposure to the risk. Monitoring during simulated operations should also be performed.

このような場合、日常的な機器のセットアップ作業中のモニタリングは、その（訳注：モニタリングという汚染の）リスクに曝露される前に行うべきである。シミュレーション作業時のモニタリングもまた、実施すべきである。

The Grade A zone should be monitored at such a frequency and with suitable sample size that all interventions, transient events and any system deterioration would be captured and alarms triggered if alert limits are exceeded. It is accepted that it may not always be possible to demonstrate low levels of $\geq 5.0 \mu\text{m}$ particles at the point of fill when filling is in progress, due to the generation of particles or droplets from the product itself.

グレードAゾーンは、すべての人の介入、一時的な事象（訳注：いわゆる「チョコ停」であろう）、およびシステムの如何なる劣化（deterioration）をも捉えることができるような頻度と適切なサンプリング量でモニターし、もしアラート限度値を超えた場合には、警報を出すべきである。充填作業が行われている間に、製品自体からの粒子や液滴（訳注：エアゾール）の発生のために、充填部位で $5.0 \mu\text{m}$ 以上の粒子を必ずしも低レベルに抑えられないことは、許容される。

10. It is recommended that a similar system be used for Grade B zones although the sample frequency may be decreased. The importance of the particle monitoring system should be determined by the effectiveness of the segregation between the adjacent Grade A and B zones. The Grade B zone should be monitored at such a frequency and with suitable sample size that changes in levels of contamination and any system deterioration would be captured and alarms triggered if alert limits are exceeded.

同様のシステムは、グレードBゾーンについても、これを使用することを推奨する。ただし、サンプリング頻度を落としても良い。微粒子モニタリングシステムの重要性は、隣接するグレードAゾーン-グレードBゾーンの間での分離効率により左右される。グレードBゾーンは、汚染レベルの変化、すべてのシステム劣化（system deterioration）を捉えることができるような頻度とサンプリング

リング量でモニターすべきであり、アラート限度値を超えた場合、警報を出すようにすべきである。

11. Airborne particle monitoring systems may consist of independent particle counters; a network of sequentially accessed sampling points connected by manifold to a single particle counter; or a combination of the two. The system selected must be appropriate for the particle size considered. Where remote sampling systems are used, the length of tubing and the radii of any bends in the tubing must be considered in the context of particle losses in the tubing.

浮遊微粒子モニタリングシステムは、独立した微粒子カウンター； 一台の微粒子カウンターにマニホールド(多岐管)に接続した継続的にアクセスするサンプリン箇所からなるネットワーク；あるいは、その両者の組み合わせから構成されることになるであろう。選択をしたシステムは、考慮している粒子サイズに適切なものでなければならない。遠隔サンプリングシステムを使用する場合は、チューブの長さ、チューブの屈曲部の旋回半径を、配管チューブ中での粒子数減衰の観点から考慮しなければならない。

The selection of the monitoring system should take account of any risk presented by the materials used in the manufacturing operation, for example those involving live organisms or radiopharmaceuticals.

モニタリングシステムの選定は、製造作業で使用する原材料が持つリスクを考慮すべきである。例えば、生菌（訳注：生ワクチン製造など）や放射性医薬品を含む原材料の場合である。

12. The sample sizes taken for monitoring purposes using automated systems will usually be a function of the sampling rate of the system used. It is not necessary for the sample volume to be the same as that used for formal classification of clean rooms and clean air devices.

自動システムを用いてモニタリング目的で採取するサンプル量は、通常、使用するシステムのサンプリング速度の関数となる。クリーンルームやクリーンエア装置の正式な格付けに使用するのと同じのサンプル量とする必要はない。

13. In Grade A and B zones, the monitoring of the $\geq 5.0 \mu\text{m}$ particle concentration count takes on a particular significance as it is an important diagnostic tool for early detection of failure. The occasional indication of $\geq 5.0 \mu\text{m}$ particle counts may be false counts due to electronic noise, stray light, coincidence, etc.

グレードAゾーンおよびBゾーンにおいて、 $5.0 \mu\text{m}$ 以上の粒子濃度の計測は、特に重要である。というのは、これは、（訳注：機器の性能に関しての）不全を早期発見するための重要な診断ツ

ルになるからである。時折、5.0 µm以上の粒子のカウントは、電子ノイズ、迷光 (stray light)、この両者の同時発生などによる誤ったカウント (false counts) の可能性がある。

However consecutive or regular counting of low levels is an indicator of a possible contamination event and should be investigated. Such events may indicate early failure of the HVAC system, filling equipment failure or may also be diagnostic of poor practices during machine set-up and routine operation.

しかしながら、継続的に、あるいは規則的に低レベルのカウントは、汚染事象の可能性があるので、これを調査すべきである。その様な事象としては、HVACシステムの初期不全あるいは充填設備の不全などがあるが、設備のセットアップ時や日常的作業のやり方が不十分な兆候をしめしている場合もある。

14. The particle limits given in the table for the “at rest” state should be achieved after a short “clean up” period of 15-20 minutes (guidance value) in an unmanned state after completion of operations.

「非作業」の状態については、表に示している微粒子の限度値は、作業が完了したあとの無人の状態、15～20分間（ガイドダンスとしての値）の短時間の「クリーンアップ」の後に達成出来るべきである。

15. The monitoring of Grade C and D areas in operation should be performed in accordance with the principles of quality risk management. The requirements and alert/action limits will depend on the nature of the operations carried out, but the recommended “clean up period” should be attained.

作業時におけるグレード C、D 区域のモニタリングは、品質リスクマネジメントの原則に従い実施すべきである。要求規格、アラート／アクションの限度値は、作業の性質に依存するが、推奨する「クリーンアップ時間 (clean up period)」は、達成すべきである。

16. Other characteristics such as temperature and relative humidity depend on the product and nature of the operations carried out. These parameters should not interfere with the defined cleanliness standard.

温度、相対湿度などのようなこの他の特性は、製品や行うべき作業の性質により左右される。これらのパラメータが清浄度基準値に影響を与えるべきではない。

17. Examples of operations to be carried out in the various grades are given in the table below (see also paragraphs 28 to 35):

各種のグレードで行われるべき作業事例を下表に示す。(28～35章も参照されたい。)

Grade	Examples of operations for terminally sterilised products. (see paragraphs 28-30)
A	Filling of products, when unusually at risk
C	Preparation of solutions, when unusually at risk. Filling of products
D	Preparation of solutions and components for subsequent filling

Grade	Examples of operations for aseptic preparations. (see paragraphs. 31-35)
A	Aseptic preparation and filling.
C	Preparation of solutions to be filtered.
D	Handling of components after washing.

グレード	最終滅菌品の 作業の事例 (28～30章を参照のこと)
A	(通常よりもリスクがある場合の) 製品の充填
C	・ (通常よりもリスクがある場合の) 溶液の調製。 ・ 製品の充填
D	薬液調製、および充填に引き続くコンポーネント (*) の準備

* (訳注) : ゴム栓やバイアルなどの直接容器を意味すると思われる。

グレード	無菌操作法による調製の 作業の事例 (28～30章を参照のこと)
A	無菌操作法による調製および充填
C	ろ過を行う溶液の調製
D	洗浄後の直接容器 (コンポーネント) の取り扱い

18. Where aseptic operations are performed monitoring should be frequent using methods such as settle plates, volumetric air and surface sampling (e.g. swabs and contact plates). Sampling methods used in operation should not interfere with zone protection. Results from monitoring should be considered when reviewing batch documentation for finished product release. Surfaces and personnel should be monitored after critical operations. Additional microbiological monitoring is also required outside production operations, e.g. after validation of systems, cleaning and sanitisation.

無菌操作法による作業を行う場合、モニタリングは、落下菌平板、定量的エアサンプリング、および表面サンプリング (スワブ、コンタクトプレートなど) などの方法を用いて、頻繁に行うべきである。作業中に使用するサンプリング方法は、当該ゾーンの保護に影響を与えるべきではない。モニタリングの結果は、最終製品の出荷のために製造バッチの文書を照査する場合に、考慮すべきである (訳注: 「環境試験の結果も出荷判定の対象として照査対象にするべきである」との意味) 重要な作業の後では、表面や作業者をモニタリングすべきである。製造作業の範囲外、例えば、システムのバリデーション後、清掃後、およびサニテーション (消毒) 後などでも、付加的な微生物モニタリングは必要である。

19. Recommended limits for microbiological monitoring of clean areas during operation:

作業中での清浄区域の微生物モニタリングに推奨される限界値

Grade	Recommended limits for microbial contamination (a)			
	air sample cfu/m ³	settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours (b)	contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate	glove print 5 fingers cfu/glove
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notes

(a) These are average values.

(b) Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours.

微生物汚染に対する推奨される限度値 (a)				
グレード	空気のサンプル cfu/m ³	落下菌平板 (直径90mm) cfu/4時間 (b)	接触平板 (直径55mm) cfu/平板	グローブプリント 5指先 cfu/手袋
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	—
D	200	100	50	—

注：

(a) これらは平均値である

(b) 個々の落下菌平板は、4時間以下の場合もあり得る。

20. Appropriate alert and action limits should be set for the results of particulate and microbiological monitoring. If these limits are exceeded operating procedures should prescribe corrective action.

適切なアラートおよびアクション限度値を、微粒子、微生物のモニタリング結果に対して設定すべきである。もし、それらの限界値を超えたならば、SOPには、とるべき是正措置を規定しておくべきである。

Isolator technology

アイソレータ技術

21. The utilisation of isolator technology to minimize human interventions in processing areas may result in a significant decrease in the risk of microbiological contamination of aseptically manufactured products from the environment. There are many possible designs of isolators

and transfer devices.

工程区域での人の介入を最少化するためにアイソレータ技術を使用することは、無菌操作法により製造する製品の、環境からの微生物汚染のリスクを大きく減少させるであろう。アイソレータや搬送装置は、多くの可能性のあるデザインが存在している。

The isolator and the background environment should be designed so that the required air quality for the respective zones can be realised. Isolators are constructed of various materials more or less prone to puncture and leakage. Transfer devices may vary from a single door to double door designs to fully sealed systems incorporating sterilization mechanisms.

アイソレータやそのバックグラウンド環境（訳注：設置環境）は、該当ゾーンの要求される空気品質が実現するように、設計すべきである。アイソレータは、多かれ少なかれ、破れや漏れが発生する可能性を持つ各種の素材を用いて組み立てられている。搬送装置は、一重の扉のものから、滅菌機構を備えた十分にシール性のある二重扉のデザインまで、様々なものがある。

22. The transfer of materials into and out of the unit is one of the greatest potential sources of contamination. In general the area inside the isolator is the local zone for high risk manipulations, although it is recognised that laminar air flow may not exist in the working zone of all such devices.

当該装置への物品の出し入れは、最大の潜在的汚染源の一つである。一般的には、アイソレータの内側の区域は、高いリスクをもつ取り扱い作業を行う局所的な区域が存在するが、全てのそのような装置の作業ゾーンに、層流の空気の流れが存在しないことは、容認されるものである。

23. The air classification required for the background environment depends on the design of the isolator and its application. It should be controlled and for aseptic processing it should be at least grade D.

バックグラウンド環境（訳注：設置環境）に必要な空気清浄度のクラスは、アイソレータのデザインとその使い方により定まるものである。それ（訳注：アイソレータの設置環境）は、制御された環境におかれるべきであり、無菌操作法による工程では、少なくともグレードDの環境とすべきである。

24. Isolators should be introduced only after appropriate validation. Validation should take into account all critical factors of isolator technology, for example the quality of the air inside and outside (background) the isolator, sanitisation of the isolator, the transfer process and isolator integrity.

アイソレータは、必ずバリデーションしてから導入すべきである。バリデーションは、アイソレータ技術の重要な因子の全てを考慮すべきである。例えば、アイソレータの内側および外側（バックグラウンド）の空気品質、アイソレータの消毒方法、搬送工程、およびアイソレータの完全性などである。

25. Monitoring should be carried out routinely and should include frequent leak testing of the isolator and glove/sleeve system.

モニタリングは日常的に実施し、アイソレータやグローブ/スリーブシステムの、頻繁なリーク試験を含めるべきである。

Blow/fill/seal technology ブロー/フィル/シール技術

26. Blow/fill/seal units are purpose built machines in which, in one continuous operation, containers are formed from a thermoplastic granulate, filled and then sealed, all by the one automatic machine. Blow/fill/seal equipment used for aseptic production which is fitted with an effective grade A air shower may be installed in at least a grade C environment, provided that grade A/B clothing is used.

ブロー/フィル/シール装置は、容器を熱可塑性樹脂顆粒から成形し、それに充填し、次いで密封するという一連の作業の全てを、一つの自動機械で行えるように機器を組み込むことを目的としたものである。効果的なグレードAの空気品質を持つエアシャワーを備えた、無菌操作法による製造用のブロー/フィル/シール装置は、グレードA/Bの着衣を使用することを条件に、グレードC環境に設置しても良い

The environment should comply with the viable and non viable limits at rest and the viable limit only when in operation. Blow/fill/seal equipment used for the production of products which are terminally sterilised should be installed in at least a grade D environment.

その設置環境は、非作業時の生菌および非生菌（訳注 空中浮遊微粒子）の限度値を遵守すべきである。最終滅菌剤の製造に使用するブロー/フィル/シール装置は、少なくともグレードD環境に設置すべきである。

27. Because of this special technology particular attention should be paid to, at least the following:

この特別な技術のために、少なくとも次の事項について、特に注意を払うべきである：

- equipment design and qualification

機器のデザインと適格性確認

- validation and reproducibility of cleaning-in-place and sterilisation-in-place
CIP、SIPのバリデーションと再現性
- background clean room environment in which the equipment is located
設備を設置している所の、バックグラウンドとなるクリーンルームの環境
- operator training and clothing
作業者の訓練と更衣
- interventions in the critical zone of the equipment including any aseptic assembly prior to the commencement of filling.
当該設備の重要ゾーンへの人の介入。これには、充填の開始に先立っての、無菌操作法による組み立てを含む。

Terminally sterilised products 最終滅菌製剤

28. Preparation of components and most products should be done in at least a grade D environment in order to give low risk of microbial and particulate contamination, suitable for filtration and sterilisation. Where the product is at a high or unusual risk of microbial contamination, (for example, because the product actively supports microbial growth or must be held for a long period before sterilisation or is necessarily processed not mainly in closed vessels), then preparation should be carried out in a grade C environment.

コンポーネント（訳注：バイアルやゴム栓など）および多くの製品の準備作業は、少なくともグレードDの環境下で実施すべきである。これは、微生物や微粒子の汚染によるリスクを軽減し、適切なろ過および滅菌を行うためである。製品が微生物汚染に高いリスクを持ったり、通常よりもリスク大きかったりする場合（例えば、製品が積極的に微生物を発育させる場合や、滅菌までの間、長期間保存しなければならない場合、あるいは、必ずしも密封容器中で殆どの工程が行われない場合）には、それらの調製は、グレードC環境で行うべきである。

29. Filling of products for terminal sterilisation should be carried out in at least a grade C environment.

最終滅菌製剤の製品の充填は、少なくともグレードC環境で行うべきである。

30. Where the product is at unusual risk of contamination from the environment, for example because the filling operation is slow or the containers are wide-necked or are necessarily exposed for more than a few seconds before sealing, the filling should be done in a grade A zone with at least a grade C background. Preparation and filling of ointments, creams, suspensions and emulsions should generally be carried out in a grade C environment before

terminal sterilisation.

製品が環境から通常よりも大きな汚染のリスクを受ける可能性がある場合、充填は、少なくともグレードCのバックグラウンド（訳注：設置環境）を持つグレードAのゾーンで行うべきである。この様な「通常よりも大きな汚染のリスクを受ける可能性がある事例」としては、充填作業がゆっくりである、容器の口が大きい、（訳注：充填後に）シールするまでに必ず数秒間以上の暴露がある、などがあげられる。軟膏、クリーム、懸濁剤、エマルジョンの調製と充填は、一般的に、最終滅菌の前の（訳注：最終滅菌機に接するとの意味か？）グレードC環境で行うべきである。

Aseptic preparation 無菌操作法による調製

31. Components after washing should be handled in at least a grade D environment. Handling of sterile starting materials and components, unless subjected to sterilisation or filtration through a micro-organism-retaining filter later in the process, should be done in a grade A environment with grade B background.

洗浄済のコンポーネント（訳注：ゴム栓やバイアルも含まれる。以下同じ）は、少なくともグレードD環境の下で取り扱うべきである。無菌の原料とコンポーネント（sterile starting materials and components）の取り扱い、後続の工程で滅菌あるいは微生物捕集フィルターでろ過する場合を除いて、グレードB環境をバックグラウンドとして、グレードA環境の下で行うべきである。

32. Preparation of solutions which are to be sterile filtered during the process should be done in a grade C environment; if not filtered, the preparation of materials and products should be done in a grade A environment with a grade B background.

工程で無菌ろ過する溶液の調製は、グレードC環境下で行うべきである。；ろ過をしない場合は、グレードB環境をバックグラウンドにもつグレードA環境の下で行うべきである。

33. Handling and filling of aseptically prepared products should be done in a grade A environment with a grade B background.

無菌操作法より調製した製品の取り扱いと充填は、グレードB環境をバックグラウンドにもつ、グレードA環境の下で行うべきである。

34. Prior to the completion of stoppering, transfer of partially closed containers, as used in freeze drying should be done either in a grade A environment with grade B background or in sealed transfer trays in a grade B environment.

打栓の完了前に、凍結乾燥で使用するような半打栓状態の容器の搬送は、グレードB環境をバックグラウンドに持つグレードAの環境の下で行うか、あるいは、グレードB環境の密閉された搬送トレイを使用して行うべきである。

35. Preparation and filling of sterile ointments, creams, suspensions and emulsions should be done in a grade A environment, with a grade B background, when the product is exposed and is not subsequently filtered.

無菌の軟膏、クリーム、懸濁剤、エマルジョンの調製と充填は、その製品が暴露され、その後に行き過ぎない場合には、グレードBの環境をバックグラウンドに持つグレードA環境の下で行うべきである。

Personnel 職員

36. Only the minimum number of personnel required should be present in clean areas; this is particularly important during aseptic processing. Inspections and controls should be conducted outside the clean areas as far as possible.

清浄区域には、必要最小限のみ的人数が存在するべきである。 ; これは、無菌操作法による工程の場合、特に重要である。検査や管理は、可能な限り清浄区域の外で実施すべきである。

37. All personnel (including those concerned with cleaning and maintenance) employed in such areas should receive regular training in disciplines relevant to the correct manufacture of sterile products. This training should include reference to hygiene and to the basic elements of microbiology. When outside staff who have not received such training (e.g. building or maintenance contractors) need to be brought in, particular care should be taken over their instruction and supervision.

清浄区域で働くすべての人（清掃および保守作業に従事する人を含む）は、無菌製品の正しい製造方法に関する規律についての定期的な訓練を受けるべきである。この訓練には、衛生や微生物学に関する基本事項を含めるべきである。このような訓練を受けていない外部スタッフ（例えば、建設業者や保守業者など）を受け入れる必要のあるときは、その指示および監督に特別な注意を払う必要がある。

38. Staff who have been engaged in the processing of animal tissue materials or of cultures of micro-organisms other than those used in the current manufacturing process should not enter sterile-product areas unless rigorous and clearly defined entry procedures have been followed.

動物組織の加工や、現行の製造プロセスでは使用されない微生物の培養物の加工に従事した者は、厳格かつ明確に規定した入場手順に従わない限り、無菌製品の区域に立ち入るべきではない。

39. High standards of personal hygiene and cleanliness are essential. Personnel involved in the manufacture of sterile preparations should be instructed to report any condition which may cause the shedding of abnormal numbers or types of contaminants; periodic health checks for such conditions are desirable. Actions to be taken about personnel who could be introducing undue microbiological hazard should be decided by a designated competent person.

人の衛生や清浄度に関する高い基準は、必須の要素である。無菌医薬品の製造に従事する職員は、異常な数あるいは異常なタイプの汚染菌を発散の原因となるかも知れない健康状態について、如何なるものであろうとも報告するよう、指導すべきである。その様な、健康状態に関して、定期的な健康診断の実施が望ましい。過度な微生物学的危険をもたらす可能性のある職員についてとるべき処置は、予め指定された資格者（competent person）が決定すべきである。

40. Wristwatches, make-up and jewellery should not be worn in clean areas.

腕時計、化粧、宝飾品類は、清浄区域で着用すべきではない。

41. Changing and washing should follow a written procedure designed to minimize contamination of clean area clothing or carry-through of contaminants to the clean areas.

更衣や手洗いは、文書化した手順にしたがって実施すべきである。この手順は、清浄区域での作業衣を汚染すること、あるいは汚染物の清区域への持ち込を最小限にするように考えられたものとすべきである。

42. The clothing and its quality should be appropriate for the process and the grade of the working area. It should be worn in such a way as to protect the product from contamination.

作業衣とその品質は、着用するプロセスと作業区域の環境グレードに適切なものとすべきである。製品を汚染から守るような方法で、それを着用すべきである。

43. The description of clothing required for each grade is given below:

各グレードに必要な着衣の内容を、次に示す。

- Grade D: Hair and, where relevant, beard should be covered. A general protective suit and appropriate shoes or overshoes should be worn. Appropriate measures should be taken to avoid any contamination coming from outside the clean area.

グレードD：髪と、必要な場合には顎髭を覆うべきである。一般的な保護衣 (suit)、適切な靴または靴カバーを着用すべきである。清浄区域の外から侵入する汚染物質による汚染を避けるため、適切な方策を採るべきである。

- Grade C: Hair and where relevant beard and moustache should be covered. A single or two-piece trouser suit, gathered at the wrists and with high neck and appropriate shoes or overshoes should be worn. They should shed virtually no fibres or particulate matter.

グレードC：髪と、必要な場合、顎髭と口髭を覆うべきである。手首のところで絞りがあり、ハイネック（訳注：襟が立った形状）のシングル、またはツーピースの作業衣と、適切な靴または靴カバーを着用すべきである。繊維や微粒子をほとんど発散させないものを着用すべきである。

- Grade A/B: Headgear should totally enclose hair and, where relevant, beard and moustache; it should be tucked into the neck of the suit; a face mask should be worn to prevent the shedding of droplets.

Appropriate sterilised, non-powdered rubber or plastic gloves and sterilised or disinfected footwear should be worn. Trousers-legs should be tucked inside the footwear and garment sleeves into the gloves. The protective clothing should shed virtually no fibres or particulate matter and retain particles shed by the body.

グレードA/B：ヘッドギア（訳注：帽子・ターバン・フード・マスクなど頭部に装着する衣類の総称）は、頭髪を完全に覆うものとすべきであり、必要に応じて、顎髭と口髭も全面的に覆うものとすべきである。；それらは、裾を作業衣の襟に入れ込むべきである。；液滴（訳注：唾？）の発散を防止するために、フェースマスクを着用すべきである。適切に滅菌し、粉末の出ないゴム製あるいはプラスチック製の手袋と、滅菌あるいは消毒された履物 (footwear) を着用すべきである。ズボンの裾は履物の内側に、服の袖は手袋にそれぞれ入れ込むべきである。保護作業衣は、繊維や微粒子を殆ど発散させず、体から出る微粒子を封じ込められるものを着用すべきである。

44. Outdoor clothing should not be brought into changing rooms leading to grade B and C rooms. For every worker in a grade A/B area, clean sterile (sterilised or adequately sanitised) protective garments should be provided at each work session. Gloves should be regularly disinfected during operations. Masks and gloves should be changed at least for every working session.

外着をグレードB、Cに続く更衣室に持ち込むべきではない。グレードA、B区域のすべての作業には、清潔な無菌（滅菌した、あるいは適切に消毒した）保護衣を、作業セッション毎に支給すべきである。手袋は、作業中、定期的に消毒すべきである。マスクと手袋は、少なくとも作業セッション毎に交換すべきである。

45. Clean area clothing should be cleaned and handled in such a way that it does not gather additional contaminants which can later be shed. These operations should follow written procedures. Separate laundry facilities for such clothing are desirable. Inappropriate treatment of clothing will damage fibres and may increase the risk of shedding of particles.

清浄区域用の作業衣は、その後に発散するであろう汚染物質を堆積させないような方法で洗浄し、かつ取り扱うべきである。その手順は、文書化方法に従うべきである。そのような衣類の洗濯施設は、(訳注:他の洗濯施設と)分けるべきである。作業衣を不適切に取り扱くと、繊維を傷め、粒子の落下リスクを増大させるであろう。

Premises 施設

46. In clean areas, all exposed surfaces should be smooth, impervious and unbroken in order to minimize the shedding or accumulation of particles or micro-organisms and to permit the repeated application of cleaning agents, and disinfectants where used.

清浄区域では、曝露している全ての表面は、滑らかで不浸透性であり、かつ切れ目がない(unbroken)ものとすべきである。これは、粒子や微生物の堆積や発散を最少化し、洗浄剤や消毒剤を使用する場合にあっては、その繰返し使用が出来るようにするためである。

47. To reduce accumulation of dust and to facilitate cleaning there should be no uncleanable recesses and a minimum of projecting ledges, shelves, cupboards and equipment. Doors should be designed to avoid those uncleanable recesses; sliding doors may be undesirable for this reason.

塵埃の堆積を減少させ、かつ、清掃を容易にするため、清掃できない凹みをなくし、でっぱり、棚、もの入れ(戸棚)および機器は最少限にすべきである。ドアは、このような清掃できない凹みがないような設計にすべきである。;この理由から、引き戸は好ましくない。

48. False ceilings should be sealed to prevent contamination from the space above them.

吊り天井は、その上部空間からの汚染を防止するために、シールすべきである。

49. Pipes and ducts and other utilities should be installed so that they do not create recesses, unsealed openings and surfaces which are difficult to clean.

パイプやダクトおよびその他のユーティリティは、凹みや、シールしていない開口部、および清

掃が困難な表面がないよう設置すべきである。

50. Sinks and drains should be prohibited in grade A/B areas used for aseptic manufacture. In other areas air breaks should be fitted between the machine or sink and the drains. Floor drains in lower grade clean rooms should be fitted with traps or water seals to prevent backflow.

流しおよび排水管 (drains) は、無菌操作法による製造に使用するグレードA/B区域では禁止すべきである。その他区域でも、機械と流し (または排水管) の間は、エアブレイク (大気開放) を設置すべきである。低グレードのクリーンルームにおける床の排水溝 (フローア・ドレイン) は、逆流防止のため、トラップや水封を設けるべきである。

51. Changing rooms should be designed as airlocks and used to provide physical separation of the different stages of changing and so minimize microbial and particulate contamination of protective clothing. They should be flushed effectively with filtered air. The final stage of the changing room should, in the at-rest state, be the same grade as the area into which it leads. The use of separate changing rooms for entering and leaving clean areas is sometimes desirable. In general hand washing facilities should be provided only in the first stage of the changing rooms.

更衣室はエアロック仕様として、更衣の段階が異なる毎に物理的に分離し、保護作業衣の微生物や塵埃による汚染を最小化すべきである。それらの更衣室は、ろ過した空気で効果的に換気 (flush) すべきである。更衣室の最終段階は、非作業時では、その次に入っていく区域と同じグレードにすべきである。清浄区域への入退室を別の更衣室とすることは、しばしば、好ましいものである。一般的に、手の洗浄施設は、更衣室の最初の段階にのみ設けるべきである。

52. Both airlock doors should not be opened simultaneously. An interlocking system or a visual and/or audible warning system should be operated to prevent the opening of more than one door at a time.

エアロックの両方のドアを同時に開放すべきではない。インターロックシステム、あるいは、視覚や音で確認できる警報システムを使用し、同時に一つ以上のドアが開放しないように運営すべきである。

53. A filtered air supply should maintain a positive pressure and an air flow relative to surrounding areas of a lower grade under all operational conditions and should flush the area effectively. Adjacent rooms of different grades should have a pressure differential of 10 – 15 pascals (guidance values). Particular attention should be paid to the protection of the zone of greatest risk, that is, the immediate environment to which a product and cleaned components

which contact the product are exposed.

フィルターでろ過した給気は、すべての作業条件下で、それをとりまく低グレードの区域に対して陽圧とし、その気流が、低グレード区域へ流れるよう維持し、そして、効果的にその区域を換気すべきである。グレードの異なる隣接する部屋は、10-15パスカル（ガイダンスとしての値）の室間差圧を持つべきである。より大きなリスクを持つゾーンは、特に注意を払うべきである。より大きなリスクを持つゾーンとは、すなわち、製品や洗浄済みの製品と接触する部品を曝露する直接的な環境である。

The various recommendations regarding air supplies and pressure differentials may need to be modified where it becomes necessary to contain some materials, e.g. pathogenic, highly toxic, radioactive or live viral or bacterial materials or products. Decontamination of facilities and treatment of air leaving a clean area may be necessary for some operations.

空気供給および室間差圧に関しての様々な推奨事項は、ある種の物品がそこに含まれている場合には、変更が必要となるであろう。例えば、病原体、高毒性物質、放射性物質、あるいは生ウイルスあるいは生菌というような物品や製品の場合などである。ある種の作業については、施設の除染や清浄区域からの排出空気の処理が必要となることがある。

54. 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 particlegenerating person, operation or machine to a zone of higher product risk.

気流のパターンに、汚染のリスクが存在しないことを、証明すべきである。例えば、気流パターンが、粒子を発生させる原因となる人、作業、あるいは機械に由来のする粒子が、製品に対してより高いリスクを持つゾーンへと散乱しないことを確実にするように、注意を払うべきである。

55. A warning system should be provided to indicate failure in the air supply. Indicators of pressure differences should be fitted between areas where these differences are important. These pressure differences should be recorded regularly or otherwise documented.

空気供給に不全が生じた場合の警告システムを備えるべきである。室間差圧が重要な区域の間では、室間差圧の表示計を設置すべきである。室間差圧は定期的に記録するか、その他の方法で文書化しておくべきである。

Equipment 設 備

56. A conveyor belt should not pass through a partition between a grade A or B area and a

processing area of lower air cleanliness, unless the belt itself is continually sterilised (e.g. in a sterilising tunnel).

コンベヤーのベルトは、グレードAまたはグレードB区域と、これより空気清浄度の低いプロセスの区域の間を、隔壁（パーティション）を通り抜けて、行き来すべきではない。ただし、ベルト自体が（例えば滅菌トンネルのように）連続的に滅菌されている場合を除く。

57. As far as practicable equipment, fittings and services should be designed and installed so that operations, maintenance and repairs can be carried out outside the clean area. If sterilisation is required, it should be carried out, wherever possible, after complete reassembly.

可能な限り、機器、付属品および、それに接続する用役（services）は、操作、保全および修理が、清浄区域の外側から行えるように設計し、かつ設置すべきである。もし滅菌が必要な場合は、可能な限り、組立完了後に滅菌を実施すべきである。

58. When equipment maintenance has been carried out within the clean area, the area should be cleaned, disinfected and/or sterilised where appropriate, before processing recommences if the required standards of cleanliness and/or asepsis have not been maintained during the work.

清浄区域内で機器の保守作業を実施した場合は、もし、清浄度および／または無菌操作法の該当する基準が、作業中の保守作業を認めていない場合は、必要に応じて、工程作業を開始する前に、当該区域を、清浄化するか、消毒するか、あるいは／および、滅菌すべきである。

59. Water treatment plants and distribution systems should be designed, constructed and maintained so as to ensure a reliable source of water of an appropriate quality. They should not be operated beyond their designed capacity. Water for injections should be produced, stored and distributed in a manner which prevents microbial growth, for example by constant circulation at a temperature above 70°C.

水処理設備とその水供給システムは、適切な品質をもつ水の信頼できる供給源となるように、設計し、建設し、そして保守すべきである。水処理設備とその水供給システムは、その設計能力を超えて運転すべきではない。注射用水は、70°C以上温度で常時循環するなどの微生物の発育を防ぐ方法で、製造し、保存し、供給すべきである。

60. All equipment such as sterilisers, air handling and filtration systems, air vent and gas filters, water treatment, generation, storage and distribution systems should be subject to validation and planned maintenance; their return to use should be approved.

滅菌機、空調機（air handling and filtration systems）、エアベントならびにガスフィルター、水

の処理・製造・保存・供給設備などのすべての設備は、バリデーションを行い、保全計画を立案すること。 ; その使用を再開する場合は、承認を受けるべきである。

Sanitation 衛生

61. The sanitation of clean areas is particularly important. They should be cleaned thoroughly in accordance with a written programme. Where disinfectants are used, more than one type should be employed. Monitoring should be undertaken regularly in order to detect the development of resistant strains.

清浄区域のサニテーションは特に重要である。清浄区域は、文書化した計画に従って、十分に清浄化をすべきである。消毒剤を使用する場合は、2種類以上を使用するべきである。耐性菌の発生を検知するため、定期的にモニタリングすべきである。

62. Disinfectants and detergents should be monitored for microbial contamination; dilutions should be kept in previously cleaned containers and should only be stored for defined periods unless sterilised. Disinfectants and detergents used in Grades A and B areas should be sterile prior to use.

消毒剤および洗浄剤は、微生物汚染をモニタリングすべきである。消毒剤および洗剤を希釈したものは、予め清浄化した容器に保存し、それを滅菌しないのであれば、設定した期間のみの保存とする。グレードA、B区域で使用する消毒剤および洗浄剤は、使用前に無菌とすべきである。

63. Fumigation of clean areas may be useful for reducing microbiological contamination in inaccessible places.

清浄区域の燻蒸は、手の届かない箇所の微生物汚染を軽減するのに有効なことがある。

Processing 加工工程

64. Precautions to minimize contamination should be taken during all processing stages including the stages before sterilisation.

滅菌前の段階も含めて、すべての製造段階で、汚染を最小化するための予防措置を取るべきである。

65. Preparations of microbiological origin should not be made or filled in areas used for the

processing of other medicinal products; however, vaccines of dead organisms or of bacterial extracts may be filled, after inactivation, in the same premises as other sterile medicinal products.

微生物由来の製剤は、他の製剤の加工に使用する区域で製造したり、充填したりすべきではない。 ; しかしながら、死菌や微生物からの抽出物を用いて製造するワクチンは、不活性化後に、他の無菌医薬品に使用するのと同じ施設で充填することもある。

66. Validation of aseptic processing should include a process simulation test using a nutrient medium (media fill). Selection of the nutrient medium should be made based on dosage form of the product and selectivity, clarity, concentration and suitability for sterilisation of the nutrient medium.

無菌操作法のバリデーションは、栄養培地を用いたプロセスシミュレーションテスト(培地充填)を含めるべきである。栄養培地の選択は、当該製剤の剤型、および栄養培地の選択性、澄明性、濃度、および滅菌への適合性に基づいて選択すべきである。

67. The process simulation test should imitate as closely as possible the routine aseptic manufacturing process and include all the critical subsequent manufacturing steps. It should also take into account various interventions known to occur during normal production as well as worst-case situations.

プロセスシミュレーションテストは、日常の無菌操作法による作業工程をできるだけ厳密に模倣し、すべての重要な製造のステップを含めるべきである。プロセスシミュレーションテストは、ワーストケースの状況とともに、通常の製造中に発生することが知られている様々な人の介入(interventions)も考慮するべきである。

68. Process simulation tests should be performed as initial validation with three consecutive satisfactory simulation tests per shift and repeated at defined intervals and after any significant modification to the HVAC-system, equipment, process and number of shifts. Normally process simulation tests should be repeated twice a year per shift and process.

プロセスシミュレーションテストは、初期バリデーションとしては、シフト毎に3回連続の満足のゆくシミュレーション試験結果が得られるべきであり、更に、規定した間隔で行うべきである。それに加えて、HVAC(空調)システム、機器、工程、シフト回数的重要な変更があれば、それ毎に実施すべきである。通常、プロセスシミュレーションテストは、シフト毎、プロセス毎に年2回実施すべきである。

69. The number of containers used for media fills should be sufficient to enable a valid

evaluation. For small batches, the number of containers for media fills should at least equal the size of the product batch. The target should be zero growth and the following should apply:

培地充填試験に使用する容器の数は、妥当な評価を可能にする容器数とすべきである。小バッチの場合、培地充填試験の容器の数は、少なくとも、製造ロットと同じ大きさにすべきである。目標は、発育数0であり、次の様な事項を適用する。

- When filling fewer than 5000 units, no contaminated units should be detected.

充填数5000容器未満の場合、汚染容器未満を認めない

- When filling 5,000 to 10,000 units:

充填数 5000－10000容器未満の場合

- a) One (1) contaminated unit should result in an investigation, including consideration of a repeat media fill;

1 容器の汚染は、調査をするとともに、培地充填試験の繰り返しを検討する。

- b) Two (2) contaminated units are considered cause for revalidation, following investigation.

2 容器の汚染は、調査に続き、再バリデーションを検討する。

- When filling more than 10,000 units:

充填が10000容器を越える場合

- a) One (1) contaminated unit should result in an investigation;

1 容器の汚染は、調査をする。

- b) Two (2) contaminated units are considered cause for revalidation, following investigation.

2 容器の汚染は、調査に続き、再バリデーションを検討する。

70. For any run size, intermittent incidents of microbial contamination may be indicative of low-level contamination that should be investigated. Investigation of gross failures should include the potential impact on the sterility assurance of batches manufactured since the last successful media fill.

試行(注)での充填数量に関係なく、微生物汚染の断続的に発生は低レベルの汚染の存在を示唆

しているものであり、これは調査すべきである。大きな失敗（訳注：大規模な菌汚染）の調査は、最も最近に成功した培地充填以後に製造したバッチ（訳注：ロットと同義。以下同じ）の無菌性保証についての、潜在的なインパクトの評価を含めるべきである。

注：（訳注）原文にある“run”とは、各条件での、各繰返しを指す言葉である。適切な用語が無い場合、統計学で“run”に相当する訳語の「試行」を採用した。

71. Care should be taken that any validation does not compromise the processes.

いかなるバリデーションであっても、その工程を乱すことのないよう注意すべきである。

72. Water sources, water treatment equipment and treated water should be monitored regularly for chemical and biological contamination and, as appropriate, for endotoxins. Records should be maintained of the results of the monitoring and of any action taken.

水源（原水）、水処理設備、処理済水は、化学物質および微生物の汚染を、必要な場合には、エンドトキシンも、定期的にモニタリングすべきである。モニタリング結果、および行った処置についての記録を保存すべきである。

73. Activities in clean areas and 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. The ambient temperature and humidity should not be uncomfortably high because of the nature of the garments worn.

特に無菌操作法による作業を実施中の場合は、清浄区域での作業は最小限とし、過剰な動きによる粒子や微生物の過度の発散をさけるよう、人の動きを制御し、かつ秩序だっているべきである。周辺の温度・湿度は、着用する無菌衣の性質に応じた快適なものとするべきである。

74. Microbiological contamination of starting materials should be minimal. Specifications should include requirements for microbiological quality when the need for this has been indicated by monitoring.

原材料の微生物汚染は最少なものとするべきである。モニタリングにより必要であることが分かった場合は、微生物学的品質についての要求事項を規格に含めるべきである。

75. Containers and materials liable to generate fibres should be minimised in clean areas.

繊維を発生させやすい容器および物品は、清浄区域では、最小限とするべきである。

76. Where appropriate, measures should be taken to minimize the particulate contamination of the end product.

必要な場合は、最終製品の微粒子汚染を最少にするための方策を取るべきである。

77. Components, containers and equipment should be handled after the final cleaning process in such a way that they are not recontaminated.

コンポーネント（訳注：ゴム栓類など）、容器、および機器は、最終の洗浄を経た後に、再汚染されないよう取り扱うべきである。

78. The interval between the washing and drying and the sterilisation of components, containers and equipment as well as between their sterilisation and use should be minimized and subject to a time-limit appropriate to the storage conditions.

コンポーネント、容器、機器の洗浄・乾燥と滅菌の間隔は、滅菌後から使用までの間隔と同様に、最小限のものとして、かつ、その保管条件に応じた時間制限を行うべきである。

79. The time between the start of the preparation of a solution and its sterilisation or filtration through a micro-organism-retaining filter should be minimised. There should be a set maximum permissible time for each product that takes into account its composition and the prescribed method of storage.

液調製の開始から滅菌までの時間、あるいは液調製の開始からろ過滅菌までの時間は、最小限とすべきである。製品ごとに、組成や規定された保管条件を考慮して、最大許容時間を設定すべきである。

80. The bioburden should be monitored before sterilisation. There should be working limits on contamination immediately before sterilisation, which are related to the efficiency of the method to be used. Bioburden assay should be performed on each batch for both aseptically filled product and terminally sterilised products.

滅菌前のバイオバーデンをモニタリングすべきである。滅菌直前の微生物汚染度についての、限度値（working limits）を設定すべきである。この限度値は、使用する滅菌方法の効率に関係する。無菌操作法による充填製剤であるか、最終滅菌法による製剤であるかを問わず、各バッチ（ロット）について、バイオバーデンの測定を実施すべきである。

Where overkill sterilisation parameters are set for terminally sterilised products, bioburden

might be monitored only at suitable scheduled intervals. For parametric release systems, bioburden assay should be performed on each batch and considered as an in-process test. Where appropriate the level of endotoxins should be monitored.

最終滅菌製剤に、オーバーキルの滅菌パラメータが設定されている場合、バイオバーデンは適切に設定した間隔でモニタリングすることでも良い。パラメトリック・リリースのシステムの場合、バイオバーデンの測定は、各バッチ（ロット）について実施し、それは工程内試験として位置づけるべきである。必要に応じて、エンドトキシンのレベルをモニタリングすべきである。

All solutions, in particular large volume infusion fluids, should be passed through a micro-organism-retaining filter, if possible sited immediately before filling.

すべての溶液、特に大容量の輸液は、可能であれば、充填直前に位置させた微生物除去フィルターでろ過すべきである。

81. Components, containers, equipment and any other article required in a clean area where aseptic work takes place should be sterilised and passed into the area through double-ended sterilisers sealed into the wall, or by a procedure which achieves the same objective of not introducing contamination. Non-combustible gases should be passed through micro-organism retentive filters.

無菌操作法による作業を行う清浄区域で必要なコンポーネント、容器、設備および他の物品は、壁に組込み・シールをした両扉式滅菌機で清浄区域に滅菌して持ち込むか、あるいは汚染を持ち込まないという点に関して同じ目的を達成出来る方法によって、清浄区域に持ち込むべきである。
(訳注：窒素ガスなどの) 不燃性ガスは、微生物捕集用フィルターを通して供給すべきである。

82. The efficacy of any new procedure should be validated, and the validation verified at scheduled intervals based on performance history or when any significant change is made in the process or equipment.

新しく行う方法の有効性は、バリデートすべきであり、そのバリデーションは、実績に基づいた計画された間隔で確認すべきであり、そして、工程や機器に大きな変更を行った場合も同様である。

Sterilisation 滅菌

83. All sterilisation processes should be validated. Particular attention should be given when the adopted sterilisation method is not described in the current edition of the European

Pharmacopoeia, or when it is used for a product which is not a simple aqueous or oily solution. Where possible, heat sterilisation is the method of choice. In any case, the sterilisation process must be in accordance with the marketing and manufacturing authorizations.

すべての滅菌工程は、バリデートすべきである。採用した滅菌法が、現行の欧州薬局方に記載されていない場合、または単純な水溶性、あるいは油性でない製品（訳注：例えばエマルジョン製剤、懸濁製剤など）に適用する場合には、特に注意すべきである。可能な場合にあつては、加熱滅菌が、（訳注：まず最初に）選択すべき方法である。いかなる場合にあつても、その滅菌法は、製造販売申請書（marketing and manufacturing authorizations）と一致しなければならない。

84. Before any sterilisation process is adopted its suitability for the product and its efficacy in achieving the desired sterilising conditions in all parts of each type of load to be processed should be demonstrated by physical measurements and by biological indicators where appropriate. The validity of the process should be verified at scheduled intervals, at least annually, and whenever significant modifications have been made to the equipment. Records should be kept of the results.

どのような滅菌工程を採用する場合でも、それを採用する前に次の事項を物理的な方法によって証明をすること。また、該当する場合はバイオリジカル・インジケータ（生物学的滅菌指標体）によって、証明をすること。

- ・当該製品に対するその滅菌工程の適切性
- ・その滅菌工程が、処理を行う各タイプの被滅菌物の全ての部分で求められる滅菌条件を達成する有効性

当該滅菌の妥当性は、計画された間隔（少なくとも年次）で、検証すべきである。機器に重大な変更が加えられた場合も同様である。その結果についての記録は保存すべきである。

85. For effective sterilisation the whole of the material must be subjected to the required treatment and the process should be designed to ensure that this is achieved.

滅菌を効果的に行うためには、被滅菌物の全体が必要な処理を受けなければならないし、かつ、その滅菌工程をこの点が確実に達成されるように設計すべきである。

86. Validated loading patterns should be established for all sterilisation processes.

すべての滅菌プロセスについて、バリデートした載荷形態を確立すべきである。

87. Biological indicators should be considered as an additional method for monitoring the sterilisation. They should be stored and used according to the manufacturer's instructions,

and their quality checked by positive controls. If biological indicators are used, strict precautions should be taken to avoid transferring microbial contamination from them.

生物学的滅菌指標体は、滅菌をモニタリングするための付加的な方法と考えるべきである。生物学的滅菌指標体は、製造業者の指示書通りに保存し、かつ使用すべきである。また、その品質は、陽性対照により確認すべきである。もし、生物学的滅菌指標体を使用するのであれば、それからの微生物汚染の伝播を防ぐために、厳重な注意をすべきである。

88. There should be a clear means of differentiating products which have not been sterilized from those which have. Each basket, tray or other carrier of products or components should be clearly labelled with the material name, its batch number and an indication of whether or not it has been sterilised. Indicators such as autoclave tape may be used, where appropriate, to indicate whether or not a batch (or sub-batch) has passed through a sterilisation process, but they do not give a reliable indication that the lot is, in fact, sterile.

滅菌済みの製品から、未滅菌の製品を区分するための、明確な方法が存在すべきである。製品あるいはコンポーネントの各バスケット、トレイあるいは他の運搬器具は、その物品名、バッチ（ロット）番号、および滅菌済みか否かを明確に表示すべきである。当該バッチ（ロット）あるいはサブバッチ（サブロット）が滅菌工程を通過したか否かを示すために、オートクレーブテープのような指示体（インジケータ）を使用して良いが、これは、そのロットが実際に無菌となったという信頼性を持つ指標を与えるものではない。

89. Sterilisation records should be available for each sterilisation run. They should be approved as part of the batch release procedure.

滅菌記録は、各滅菌作業についてそれを参照可能なようにして残すべきである。この記録は、バッチ（ロット）の出荷手順の一部として承認を行うべきである。

Sterilisation by heat 加熱滅菌

90. Each heat sterilisation cycle should be recorded on a time/temperature chart with a sufficiently large scale or by other appropriate equipment with suitable accuracy and precision. The position of the temperature probes used for controlling and/or recording should have been determined during the validation, and where applicable also checked against a second independent temperature probe located at the same position.

各熱滅菌サイクルは、十分に大きな目盛を持つ時間／温度のチャートによって、あるいは適切な正確性と精度を有する機器によって、記録すべきである。制御および／または記録に使用する温

度プローブの位置は、バリデーションを通じて決定すべきであり、可能な場合には、同じ位置に設置した独立した第2の温度プローブでもまた、これをチェックすべきである。

91. Chemical or biological indicators may also be used, but should not take the place of physical measurements.

化学的および生物学的な滅菌指標体を使用してもよいが、これを物理的測定の代用とすることは出来ない。

92. Sufficient time must be allowed for the whole of the load to reach the required temperature before measurement of the sterilising time-period is commenced. This time must be determined for each type of load to be processed.

滅菌時間の測定を始める（訳注：滅菌タイマーが作動する）前に、被滅菌物全体が要求されている温度に達するための十分な時間を取らなければならない。この時間は、処理を行う被滅菌物の載荷形態ごとに決めなければならない。

93. After the high temperature phase of a heat sterilisation cycle, precautions should be taken against contamination of a sterilised load during cooling. Any cooling fluid or gas in contact with the product should be sterilised unless it can be shown that any leaking container would not be approved for use.

加熱滅菌サイクルの高温度のフェーズ（訳注：段階）が終了後に、冷却中での滅菌済み品の汚染に対して、注意が必要である。製品と接触する如何なる液体あるいは気体は、滅菌を行うべきである。ただし、漏れのある容器は出荷されない（would not be approved for use）ことを証明できる場合はこの限りでない。

Moist heat 湿熱による滅菌

94. Both temperature and pressure should be used to monitor the process. Control instrumentation should normally be independent of monitoring instrumentation and recording charts. Where automated control and monitoring systems are used for these applications they should be validated to ensure that critical process requirements are met.

（訳注：湿熱による滅菌）工程のモニタリングは、温度と湿度の両方を使用すべきである。制御用の計器は、通常、モニタリング用機器および記録チャートと独立させるべきである。自動制御およびモニタリング・システムを使用する場合は、重要要求項目を満足していることを保証するために、バリデートすべきである。

System and cycle faults should be registered by the system and observed by the operator. The reading of the independent temperature indicator should be routinely checked against the chart recorder during the sterilisation period.

システムおよびサイクルのトラブル (faults) は、システムによりそれが記録されるとともに、作業者が観察をすべきである。独立した温度指示器の指示値は、滅菌工程中に、チャートの記録計に対して、日常的にチェックをすべきである。

For sterilisers fitted with a drain at the bottom of the chamber, it may also be necessary to record the temperature at this position, throughout the sterilization period. There should be frequent leak tests on the chamber when a vacuum phase is part of the cycle.

缶体の底部にドレインを持つ滅菌機は、その滅菌工程を通じて、その位置 (訳注: ドレイン) の温度も記録することが必要である。滅菌サイクルの一部に、減圧段階 (フェーズ) を持つ場合には、缶体についてのリークテストを頻繁に行うべきである。

95. The items to be sterilised, other than products in sealed containers, should be wrapped in a material which allows removal of air and penetration of steam but which prevents recontamination after sterilisation. All parts of the load should be in contact with the sterilizing agent at the required temperature for the required time.

密封容器 (sealed container) に入っている製品を除き、被滅菌物は、空気と蒸気の通過は許すが、滅菌後の再汚染を防げるようなもので包むべきである。被滅菌物の全ての部分を、必要な温度で、所定の時間、滅菌剤と接触させるべきである。

96. Care should be taken to ensure that steam used for sterilisation is of suitable quality and does not contain additives at a level which could cause contamination of product or equipment.

滅菌に使用する蒸気は、適切な品質をもち、製品や機器に汚染を起こさせるレベルの添加剤を含まないことが確実となるように注意すべきである。

Dry heat 乾熱による滅菌

97. The process used should include air circulation within the chamber and the maintenance of a positive pressure to prevent the entry of non-sterile air. Any air admitted should be passed through a HEPA filter. Where this process is also intended to remove pyrogens, challenge tests using endotoxins should be used as part of the validation.

使用する滅菌工程には、缶体内の空気循環および非無菌の空気の侵入を防ぐための陽圧保持（訳注：のステップも）を含めるべきである。流入させる如何なる空気も、HEPAフィルターを通過させるべきである。この（滅菌の）プロセスがパイロジェン除去を目的としている場合は、エンドトキシンを用いたチャレンジテストを、バリデーションの一部として実施すべきである。

Sterilisation by radiation 放射線による滅菌

98. Radiation sterilisation is used mainly for the sterilisation of heat sensitive materials and products. Many medicinal products and some packaging materials are radiation-sensitive, so this method is permissible only when the absence of deleterious effects on the product has been confirmed experimentally. Ultraviolet irradiation is not normally an acceptable method of sterilisation.

放射線滅菌は主として、熱感受性の高い（訳注：熱に不安定な）物品および製品に使用する。医薬品および包装資材の多くは、放射線に感受性があるため、この方法は、製品に対して悪影響のないことが実験的に確認された場合に限り、使用が許されるものである。紫外線照射は、通常、滅菌として認められない。

99. During the sterilisation procedure the radiation dose should be measured. For this purpose, dosimetry indicators which are independent of dose rate should be used, giving a quantitative measurement of the dose received by the product itself. Dosimeters should be inserted in the load in sufficient number and close enough together to ensure that there is always a dosimeter in the irradiator.

滅菌工程中に、放射線量 (radiation dose) を測定すべきである。このためには、放射線量率 (dose rate) とは別の、独立した線量指標体 (dosimetry indicators) を使用すべきであり、そしてこれは、製品それ自身が受けた線量の定量的な測定を与えるべきである。この線量指標体 (dosimetry indicators) は、十分な数を被滅菌物に挿入し、かつ互いに近接させておくべきである。これは、照射器中に線量計が常に存在することを、確実にさせるためである。

Where plastic dosimeters are used they should be used within the time-limit of their calibration. Dosimeter absorbances should be read within a short period after exposure to radiation.

プラスチック製の線量計を使用する場合は、キャリブレーションの有効期限 (time-limit) 内で使用するべきである。線量計の吸収量は、放射線暴露後の短時間内に読み取るべきである。

100. Biological indicators may be used as an additional control.

生物学的滅菌指標体を、付加的な管理として使用してもよい。

101. Validation procedures should ensure that the effects of variations in density of the packages are considered.

バリデーシヨンの手順では、包装品の密度の変動があった場合の影響を、確実に考慮すべきである。

102. Materials handling procedures should prevent mix-up between irradiated and nonirradiated materials. Radiation sensitive colour disks should also be used on each package to differentiate between packages which have been subjected to irradiation and those which have not.

物品の取り扱い手順は、照射滅菌済みと未照射（訳注：未滅菌）の物品のミックスアップ（異種混合）を防ぐようなものとすべきである。照射済みと未照射の包装を区別するために、放射線に感受性のあるカラーディスクもまた、各包装品につけるべきである。

103. The total radiation dose should be administered within a predetermined time span.

予め決めた時間幅内で全放射線量を照射すべきである。

Sterilisation with ethylene oxide エチレンオキシドでの滅菌

104. This method should only be used when no other method is practicable. During process validation it should be shown that there is no damaging effect on the product and that the conditions and time allowed for degassing are such as to reduce any residual gas and reaction products to defined acceptable limits for the type of product or material.

この滅菌法は、他の滅菌法が使えない場合のみ使用すべきである。プロセスバリデーシヨンを通じて、製品にダメージが無いこと、および脱ガス（訳注：エアレーシヨン）のために設定した条件と時間が、残存ガスや反応生成物（訳注：例えばエチレンクロルヒドリン）を、製品あるは物品の（訳注：それぞれの）タイプの規定された許容限度値まで減少させるようなものであることを証明すべきである。

105. Direct contact between gas and microbial cells is essential; precautions should be taken to avoid the presence of organisms likely to be enclosed in material such as crystals or dried

protein. The nature and quantity of packaging materials can significantly affect the process.

エチレンオキシドガスと微生物の細胞が直接接触することが、必須の要件である。；結晶や乾燥した蛋白質のような物質に閉じ込められているかも知れない微生物が存在しないように、注意をするべきである。包装材料の性質や量は、滅菌工程に大きな影響を与える。

106. Before exposure to the gas, materials should be brought into equilibrium with the humidity and temperature required by the process. The time required for this should be balanced against the opposing need to minimize the time before sterilisation.

エチレンオキシドガスに曝露する前に、被滅菌物を、その滅菌工程に必要な湿度および温度と平衡状態にするべきである。これに必要な時間は、滅菌前の時間を最小化するために必要なことと、バランスさせるべきである。

107. Each sterilisation cycle should be monitored with suitable biological indicators, using the appropriate number of test pieces distributed throughout the load. The information so obtained should form part of the batch record.

各滅菌サイクルは、適切な滅菌生物指標体を、被滅菌物中に適切な数の試験ピース（訳注：BI ストリップ）を分布させることでモニターすべきである。その様にして得られた結果は、製造記録書の一部とするべきである。

108. For each sterilisation cycle, records should be made of the time taken to complete the cycle, of the pressure, temperature and humidity within the chamber during the process and of the gas concentration and of the total amount of gas used. The pressure and temperature should be recorded throughout the cycle on a chart. The record(s) should form part of the batch record.

各滅菌サイクルは、次の事項について記載すべきである。

- ・サイクルが完了するまでの所要時間
- ・滅菌工程を通じての缶体内の圧力、温度、および湿度
- ・ガス濃度
- ・使用したガスの総量

圧力および温度は、その滅菌サイクルを通して常に記録すべきである。それらの記録（単数または複数）は、製造記録の一部とするべきである。

109. After sterilisation, the load should be stored in a controlled manner under ventilated conditions to allow residual gas and reaction products to reduce to the defined level. This process should be validated.

滅菌後、被滅菌物は、バリデートした条件下で、管理された方法によって保存すべきである。これは、残存ガスと反応生成物を、規定されたレベルまで減少させるためである。この工程は、バリデートするべきである。

Filtration of medicinal products which cannot be sterilised in their final container

最終容器の状態での滅菌できない製剤のろ過

110. Filtration alone is not considered sufficient when sterilisation in the final container is possible. With regard to methods currently available, steam sterilisation is to be preferred. If the product cannot be sterilised in the final container, solutions or liquids can be filtered through a sterile filter of nominal pore size of 0.22 micron (or less), or with at least equivalent micro-organism retaining properties, into a previously sterilised container. Such filters can remove most bacteria and moulds, but not all viruses or mycoplasmas. Consideration should be given to complementing the filtration process with some degree of heat treatment.

最終容器での滅菌が可能な場合、ろ過のみでは（訳注：無菌性保証として）十分とは考えられない。まず利用すべき滅菌方法としては、蒸気滅菌が望ましい。もし製品を最終容器で滅菌できないのであれば、溶液あるいは液体を、公称孔径 0.22 μm 以下か、あるいは、少なくともそれに相当する微生物捕集性を有する無菌のフィルターを通して、予め滅菌した容器へろ過をする。その様なフィルターは、大部分の細菌やカビを取り除くことが出来るが、ウイルスやマイコプラズマを全て除去することは出来ない。ある程度の加熱処理により、ろ過工程を補完することを検討すべきである。

111. Due to the potential additional risks of the filtration method as compared with other sterilization processes, a second filtration via a further sterilised micro-organism retaining filter, immediately prior to filling, may be advisable. The final sterile filtration should be carried out as close as possible to the filling point.

ろ過滅菌法は、他の滅菌法と比べて潜在的な付加リスクがあるため、充填直前に、滅菌した微生物捕集フィルターで、第2回のろ過をすることが賢明であろう。最終の無菌ろ過は、充填ポイントにできるだけ近接させて行うべきである。

112. Fibre-shedding characteristics of filters should be minimal.

フィルターの繊維放出性 (fibre-shedding characteristics) は、最少なものとするべきである。

113. The integrity of the sterilised filter should be verified before use and should be confirmed immediately after use by an appropriate method such as a bubble point, diffusive flow or pressure hold test. The time taken to filter a known volume of bulk solution and the pressure difference to be used across the filter should be determined during validation and any significant differences from this during routine manufacturing should be noted and investigated. Results of these checks should be included in the batch record. The integrity of critical gas and air vent filters should be confirmed after use. The integrity of other filters should be confirmed at appropriate intervals.

滅菌したフィルターの完全性は、バブルポイント、拡散流量（訳注：フォワードフロー法のような）、プレッシャーホールド（圧力保持）のような適切な試験方法で、使用前と、使用后すぐに確認すべきである。バルク溶液の既知量をろ過するのに要する時間、およびフィルターに掛ける差圧（pressure difference to be used across the filter）は、バリデーションを通して決定すべきであり、日常の製造中にこれからの有意な差異は、それに注目し、調査すべきである。それらのチェックの結果は、製造記録に含めるべきである。重要なガス用フィルターおよびエア・ベント・フィルターの完全性は、使用後に確認すべきである。その他のフィルターの完全性は、適切な間隔で確認すべきである。

114. The same filter should not be used for more than one working day unless such use has been validated.

同じフィルターを一日間を超えて（for more than one working day）使用すべきではない。ただし、バリデートしている場合はこの限りではない。

115. The filter should not affect the product by removal of ingredients from it or by release of substances into it.

フィルターは、製品からその成分を取り去ったり、あるいはその中へ（訳注：フィルターから）物質を放出したりすることで、製品に影響を与えるべきではない。

Finishing of sterile products 無菌製品の仕上げ

116. Partially stoppered freeze drying vials should be maintained under Grade A conditions at all times until the stopper is fully inserted.

半打栓した凍乾バイアルは、栓が全打栓するまで、常時、グレード A 環境に置くべきである。

117. Containers should be closed by appropriately validated methods. Containers closed by

fusion, e.g. glass or plastic ampoules should be subject to 100% integrity testing. Samples of other containers should be checked for integrity according to appropriate procedures.

容器は、適切にバリデートした方法で閉塞すべきである。ガラスあるいはプラスチックのアンブルのような熔解して閉じる容器は、全数の完全性試験を実施すべきである。この他の容器のサンプルは、適切な手順に従ってサンプルの完全性を実施すべきである。

118. The container closure system for aseptically filled vials is not fully integral until the aluminium cap has been crimped into place on the stoppered vial. Crimping of the cap should therefore be performed as soon as possible after stopper insertion.

無菌操作法により充填したバイアルの容器栓システムは、打栓したバイアルをアルミキャップで巻締めるまでは、十分な完全性を有していない。それゆえ、キャップの巻締めは、打栓後出来るだけ速やかに行うべきである。

119. As the equipment used to crimp vial caps can generate large quantities of non-viable particulates, the equipment should be located at a separate station equipped with adequate air extraction.

バイアルキャップを巻締めるための機器は、大量の非生菌粒子 (non-viable particulates) を発生させるので、当該機器は、適切な排気システムを備えている別の箇所位置させるべきである。

120. Vial capping can be undertaken as an aseptic process using sterilised caps or as a clean process outside the aseptic core. Where this latter approach is adopted, vials should be protected by Grade A conditions up to the point of leaving the aseptic processing area, and thereafter stoppered vials should be protected with a Grade A air supply until the cap has been crimped.

バイアルの巻締めは、「滅菌したキャップを使用して無菌操作法による工程」として、あるいは「無菌操作法の中核部の外側の清浄区域で行う工程」として、取り扱ってよい。後者（訳注：清浄区域で行う工程）による方法を採用する場合は、バイアルは無菌操作法の区域を出るまでは、グレードA条件で保護すべきであり、その後では、打栓したバイアルを、そのキャップを巻締めるまでは、グレードA条件の空気保護すべきである。

121. Vials with missing or displaced stoppers should be rejected prior to capping. Where human intervention is required at the capping station, appropriate technology should be used to prevent direct contact with the vials and to minimise microbial contamination.

栓の無いバイアル、あるいは栓が外れたバイアルは、巻締め前に排除すべきである。巻締め箇所

で人の介入を必要とする場合は、適切な技術を使用してバイアルとの（訳注：バイアルと作業者との）直接の接触を防止し、それによって微生物汚染を最小化すべきである。

122. Restricted access barriers and isolators may be beneficial in assuring the required conditions and minimising direct human interventions into the capping operation.

必要条件を保証し、巻締め作業への人の直接介入を最小化するために、アクセス制限バリアーや、アイソレータは、有益なものであろう。

123. Containers sealed under vacuum should be tested for maintenance of that vacuum after an appropriate, pre-determined period.

減圧下で封をした容器は、適切かつ予め決めた期間の経過後に、その減圧度の保持について試験すべきである。

124. Filled containers of parenteral products should be inspected individually for extraneous contamination or other defects. When inspection is done visually, it should be done under suitable and controlled conditions of illumination and background. Operators doing the inspection should pass regular eye-sight checks, with spectacles if worn, and be allowed frequent breaks from inspection. Where other methods of inspection are used, the process should be validated and the performance of the equipment checked at intervals. Results should be recorded.

注射剤の充填済容器は、外部由来の汚染（extraneous contamination）や、その他の欠陥がないことを、個々に検査すべきである。目視検査を実施する場合は、照明と背景が適切かつ管理された条件の下で実施すべきである。検査を行う作業者は、もし眼鏡を使用しているのであればそれを着用して、定期的な視力チェックに合格することが必要であり、かつ、検査中も頻繁に休憩をとるようにすべきである。他の検査方法を使用する場合は、その方法をバリデートし、当該機器の性能を、周期的にチェックすべきである。それらの結果は、記録すべきである。

Quality control 品質管理

125. The sterility test applied to the finished product should only be regarded as the last in a series of control measures by which sterility is assured. The test should be validated for the product(s) concerned.

最終製品に適用する無菌試験は、無菌性を保証する一連の管理方法の最後のものとして位置づ

けるべきである。その試験方法は、製品(単数または複数)ごとにバリデートするべきである。

126. In those cases where parametric release has been authorised, special attention should be paid to the validation and the monitoring of the entire manufacturing process.

パラメトリック・リリースを承認している場合は、製造工程全体のバリデーションとモニタリングに特別な注意を払うべきである。

127. Samples taken for sterility testing should be representative of the whole of the batch, but should in particular include samples taken from parts of the batch considered to be most at risk of contamination, e.g.:

無菌試験用に採取するサンプルは、バッチ(ロット)全体を代表するものであるべきであるが、次に示すように、特に、バッチ(ロット)の汚染リスクの最も高いと思われる部分からのサンプルを含めるべきである。

a. for products which have been filled aseptically, samples should include containers filled at the beginning and end of the batch and after any significant intervention,

無菌操作法により充填した製品については、サンプルは、バッチ(ロット)の開始時と終了時、および有意な人の介在があった後の容器を含むべきである。

b. or products which have been heat sterilised in their final containers, consideration should be given to taking samples from the potentially coolest part of the load.

その最終容器で加熱滅菌する製品については、載荷形態の最も温度の低い箇所と思われる部分からのサンプルが入るように配慮するべきである。

(以上)