

News

REVISED TECHNICAL INTERPRETATION OF ANNEX 1 TO PIC/S GMP GUIDE

PIC/S GMP GUIDEのANNEX 1の改訂した技術的解釈

PIC/S has published a revised version of the recently adopted Recommendation for the technical interpretation of Annex 1 to the PIC/S GMP Guide, which has been prepared by Switzerland / Swissmedic.

The revised Recommendation is the outcome of recent consultations of EEA and PIC/S Competent Authorities in order to reach a common document between the EEA and PIC/S.

PIC/sは、PIC/S GMP GuideのAnnex 1への技術的解釈の最近採択した推奨の新たな版を公表した。これは、スイス当局（Switzerland / Swissmedic：訳注参照）が作成したものである。この改定した推奨は、EEA（欧州経済地域；European Economic Area）とPIC/Sの間で共通の文書としようとする、EEAとPIC/Sの関係当局の最近行った協議の成果である。

訳注：Swissmedicとは、スイスの医療用製品を管掌する当局（Swiss Agency for Therapeutic Products） <http://en.wikipedia.org/wiki/Swissmedic> を参照

The Recommendation summarises the interpretations which an inspector from a national regulatory authority should adopt when performing an inspection of a manufacturer of sterile medicinal products.

この推奨は、無菌医薬品の製造業者の査察を行う場合に、当該国の当局からの査察官が採用すべき解釈を要約したものである。

It reflects the most important changes introduced in the revised Annex 1 and addresses the feedback received from industry concerning the revision. The interpretation is not meant to address all changes in the revision.

そのガイドは改訂Annex 1に導入された最も重要な変更点を反映しており、当該改訂版に関する業界から受け取った意見のフィードバックについても言及している。なお、この技術的解釈は、当該改訂版の全ての変更点について言及したものではない。

The Recommendation entered into force on 1 January 2010.

当該推奨は、2010年1月1日より発効する。

— — — — — * * * — — — — —



PI 032-2
8 January 2010

RECOMMENDATION

GMP ANNEX 1 REVISION 2008, INTERPRETATION OF MOST IMPORTANT CHANGES FOR THE MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS

GMP Annex 1 2008 年改訂版
無菌医薬品の製造についての最も重要な変更についての解釈

(訳者注： 以下の訳文で赤字部分が 2009 年 12 月版からの変更部分)

Index (目次)

0. Document history.....	
この文書の履歴	
1. Purpose and scope.....	
目的および適用範囲	
2. Basics.....	
基本的事項	
2.1 Legal requirements (binding)	
法令の要求事項 (拘束力を有する事項)	
2.2 Regulatory guidance (to be justified if not applied)	
行政当局のガイダンス (適用しないならば、その理由を明確にすること)	
2.3 Relevant international norms (to be justified if not applied)	
関連する国際基準 (適用しないならば、その理由を明確にすること)	
3. Definitions and abbreviations	
定義および略号	
4. New texts and their interpretation.....	
新規のテキスト(訳注： Annex 1の本文) および その解釈	
4.1 Clean room / clean air device classification.....	

クリーン・ルーム／クリーン空気用機器の格付け

4.2 Clean room / clean air device monitoring
クリーン・ルーム／クリーン空気用機器のモニタリング

4.3 Microbiological monitoring.....
微生物学的モニタリング

4.4 Media simulations
培地によるシミュレーション

4.5 Pre-sterilisation bioburden monitoring.....
滅菌前のバイオーバーデンモニタリング

4.6 Provisions for environmental conditions for the handling of aseptically filled vials
after leaving the aseptic processing area up until final sealing.....
無菌操作法により充填したバイアルの、無菌操作法製造区域での製造が終了して最終
密封までの間の環境条件に関する規定

5. Revision history
改訂履歴

0. Document history (この文書の履歴)

The present technical interpretation of Annex 1 to the PIC/S GMP Guide (PE 009) on the manufacture of sterile medicinal products (hereinafter referred to as GMP Annex 1) was initially drafted by Switzerland / Swissmedic and then commented by PIC/S Participating Authorities. It was agreed ~~at the PIC/S Committee meeting in Uppsala (2-3 November 2009)~~ that the technical interpretation of GMP Annex 1 should be the same between the EU and PIC/S (1).

無菌医薬品の製造に関するPIC/S GMP Guide (PE 009)のAnnex 1 (以下では”GMP Annex 1”として略記した)の現在の技術的解釈は、最初に Switzerland / Swissmedic がドラフトを作成し、ついで、PIC/S Participating Authoritiesがコメントを行った。~~ウプサラ(スウェーデン)での会合(2009年11月2-3日)で、~~GMP Annex 1の技術的解釈は、EU当局と PIC/S の間で同一であるとの合意がなされた(1)。

(1): Annex 1 of the PIC/S GMP Guide is identical to Annex 1 of the EU GMP Guide (Eudralex Volume 4 GMP). Both Guides are equivalent in terms of GMP requirements.

PIC/S GMP Guideの Annex 1 は、EU GMP Guide (Eudralex Volume 4 GMP)のAnnex 1と同一である。両方のガイドは、GMP要求の観点からは同等(equivalent)である。

Adoption by Committee of PI 032-1	3 November 2009
-----------------------------------	-----------------

Entry into force of PI 032-1	1 December 2009
Entry into force of PI 032-2	1 January 2010

1. Purpose and scope (目的と適用範囲)

In order to assure a harmonised conduct of inspections, with respect to the 2008 revision of GMP Annex 1 (2), this document summarises the interpretations which an inspector of the competent regulatory authority should adopt when performing an inspection of a manufacturer of sterile medicinal products.

GMP Annex 1の2008年の改訂版(2)に関して、調和した査察の実施を保証するために、この文書は、無菌の医薬品の製造に関しての査察を行う場合に、関係する規制当局が適用すべき解釈を要約している。

(2) : The revision of Annex 1 to PIC/S GMP Guide was adopted on 12 November 2008 by the PIC/S Committee and entered into force on 1 March 2009.

PIC/S GMP GuideのAnnex 1の改訂は、PIC/S Committeeにより、2008年11月12日に採択され、2009年3月1日より発効した。

This document reflects the most important changes and also addresses the feedback from industry concerning the GMP Annex 1 Revision. It is not meant to address all changes within the Revision.

この文書は、そのうちの最も重要な変更を反映しており、また、そのGMP Annex 1 改訂版に関して業界からの意見のフィードバックにも言及している。また、この文書は、当該改訂版の全ての変更を取り上げていない。

2. Basics (基本的事項)

2.1 Legal requirements (binding) (法的要求事項) (拘束力を有する事項)

- Refer to national legislation (3).

当該国の法令を参照のこと

(3): E.g. for Switzerland: Federal Law on Medicinal Products and Medical Devices (Law on Therapeutic Products - LTP), SR 812.21 and Ordinance on Establishment Licenses (ELO), SR 812.212.1.

スイスの事例：医薬品および医療機器の連邦法(医療製品法：LTP; Law on Therapeutic Products) SR
812.21およびOrdinance on Establishment Licenses（既得承認権法に関する通知）、SR
812.212.1.

2.2 Regulatory guidance (to be justified if not applied)

行政当局によるガイダンス（適用しないならば、その理由を明確にすること）

- For EEA countries: Eudralex Volume 4 GMP, GMP Annex 1, revision of November 25th, 2008

欧州経済圏加盟国（EEA；European Economic Area）に対して：Eudralex Volume 4 GMP,
GMP Annex 1 2008年11月25日改訂版

- For non-EEA countries: PIC/S GMP Guide (PE 009), Annex 1 or equivalent

欧州経済圏非加盟国に対して：PIC/S GMP Guide (PE 009), Annex 1、
またはそれに相当するガイド

2.3 Relevant international norms (to be justified if not applied)

関連する国際基準（適用しないならば、その理由を明確にすること）

- EN ISO 14644-1 “Cleanrooms and Associated Controlled Environments-
- Part 1: Classification of Air Cleanliness”
- EN ISO 14644-2 “Cleanrooms and Associated Controlled Environments-
- Part 2: Specifications for Testing and Monitoring to Prove Continued
Compliance with ISO 14644-1”
- EN ISO 14644-3 “Cleanrooms & associated controlled environments-. Part 3:
Metrology and test methods”
- EN ISO 14644-4 “Cleanrooms and associated controlled environments-
Part 4: Design, construction and start-up”
- EN ISO 14644-5 “Cleanrooms and associated controlled environments -
Part 5: Operations, Category”

- EN ISO 14644-6 “Cleanrooms and associated controlled environments.
 - Part 6: Vocabulary”

(訳注：原文には下線部の記載なし)

The relevant international norms used in the context of this paper were applicable at the time this document was drafted. Future revisions of these norms do not automatically apply to this document.

この文書で使用するこれらの関係する規範は、この文書の時点ではドラフトとして使用したものである。それらの規範が将来に改定されても、この文書に自動的にそれが反映されるものではない。

The GMP Annex 1 Revision came into effect on March 1st, 2009; the provisions for crimp capping for all vials will come into effect in March 1st, 2010. However, especially for new installations with respect to crimp capping, conformance with the revised GMP Annex 1 is to be encouraged already today.

このGMP Annex 1の改訂版は、2009年3月1日に発効した。；全てのバイアルについてのキャップ巻き締め規定は、2010年3月1日に発効となる。しかし特に、キャップ巻き締めに関しての新たな追加は、この改訂されたGMP Annex 1に一致させることは、今現在でもそれを促すものである。

3. Definitions and abbreviations (定義および略号)

GMP Annex 1	<p>This Annex is concerned with “Manufacture of Sterile Medicinal Products”</p> <p>このAnnexは「無菌医薬品の製造」を取り扱っている</p>
<p>Room Classification 部屋の格付け</p>	<p>Room classification is part of the initial qualification of a facility and is also normally performed during routine re-qualification. Both, classification activities and the final / to be achieved classification status for clean rooms / clean air devices are meant. This Annex directly links to clean room / clean air device classification according to ISO 14644. For qualification and validation and re-qualification see also PIC/S GMP Guide Annex 15.</p> <p>部屋の格付けは、施設の最初の適格性確認の一部であり、かつ通常、日常的な適格性再確認中にも行われる。これは、クリーン・ルーム／クリーン</p>

	空気用の機器の格付けの行為と、最終的な／達成すべき格付け状態の両者を意味している。このAnnexは、ISO 14644に従ったクリーン・ルーム／クリーン空気用の機器の等級付に直接的に関連する。適格性確認とバリデーション、および適格性の再確認は、PIC/S GMP Guide Annex 15に参照すること。
SAL	Sterility Assurance Level 無菌性保証レベル
RAB S	Restricted Access Barrier Systems アクセス制限をしたバリアー・システム

4. New texts and their interpretation

(新規のテキスト(訳注：Annex 1の本文) および その解釈)

4.1 Clean room / clean air device classification

クリーン・ルーム／クリーン空気用機器の格付け

General interpretation (一般的解釈) : The GMP Annex 1 Revision distinguishes very clearly between clean room / clean air device classification which is described in sections 4 to 7, and clean room monitoring, which is described in sections 8 to 20.

このGMP Annex 1の改訂版は、クリーン・ルームとクリーン空気用機器の間の格付けを、非常に明確に区別している。このことは、sections 4 ~ 7 に述べられており、そして、クリーンルームモニタリングは sections 8 ~ 20 に述べている。

Section 3 defines at rest and in operation states, which is not new. However, it should be noted that the company needs SOPs to define at rest and in operation states, which might be specifically required per production room. These SOPs should include a definition of equipment to be installed and running, number of operators to be present.

Section 3 は、非稼働状態 (at rest state) および 稼働状態 (in operation state) を規定しているが、これは新しいものではない。しかしながら、企業は、SOPs に非稼働時および 稼働時の状態を規定する必要がある。これは特に製造室について必要なものである。それらのSOPs には、機器の設置や運転に必要とされる人員数の規定を含めること。

In general, clean room / clean air device classification is required to be performed according to EN ISO 14644-1 with the applicable limits for particle counts defined in the table in section 4 of GMP Annex 1. Probe-locations should be chosen in order to demonstrate the homogeneity across the room. A classification report should be

prepared according to section 4.4 of ISO 14644-1 and section B.1.4 of ISO 14644-3.

一般的に、クリーン・ルーム／クリーン空気用機器の格付けは、EN ISO 14644-1に従い、それにGMP Annex 1の section 4 の表に規定した粒子数を付加して適用することが必要である。プローブの位置は、当該室全体にわたって均一であることが証明するように選定すべきである。格付け報告書(classification report) は、ISO 14644-1の section 4.4 および ISO 14644-3 の section B.1.4 に従って作成すること。

Monitoring, on the other hand, does not need to be performed according to EN ISO 14644-1. It can be performed for a reduced number of sampling points and sampling volumes. A formal risk analysis study should be the basis ~~for the determination of frequencies and limits. Those frequencies and limits should be process based and the results of the qualification should be taken into account.~~ on experiments and analysis of the monitoring data (over at least 6 month operation) should provide a basis for the determination of frequencies and limits. Frequencies and limits should be process based and the results of the initial qualification and on going monitoring should be taken into account when setting operational alert and action limits. These limits and sample locations should be periodically reviewed for on-going validity of the risks initially considered.

一方、モニタリングは、EN ISO 14644-1に従って行う必要はない。サンプリング箇所およびサンプリング量に関しては、その数値を減じて行うことが出来る。~~頻度および限度値の決定については、正式なリスク分析調査を、その基礎とすべきである。それらの頻度および限度値は、当該工程に基づくものとし、適格性評価の結果を考慮に入れること。~~ 経験に基づいて、正式なリスク分析調査を行うべきであり、モニタリング・データ（少なくとも6ヶ月間の操業についての）の分析を、実施頻度および限度値の決定の基礎資料とすべきである。実施頻度および限度値は、そのプロセスに基づいて決めるべきものであり、操業時のアラートおよびアクションの限度値を設定するにあたり、最初の適格性確認および継続的なモニタリングの結果を考慮すべきである。それらの限度値およびサンプルの採取位置は、当初に考慮したリスクの継続的な妥当性があるかについて、定期的に照査をすべきである。

Those frequencies and limits should be process-based and the results of the qualification should be taken into account.

その頻度および限度値は、プロセスの内容に基づいたものとすべきであり、適格性確認 (qualification) を考慮すべきである。

Section 4:

New text (新規テキスト) : 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.

クリーン・ルームとクリーン空気用機器は、EN ISO 14644-1に従って格付けすべきこと。格付けは、稼働中の工程の環境モニタリング（operational process environmental monitoring）とは明確に区別すること。

Interpretation（解釈）： Qualification of clean rooms / clean air devices should be done according to provisions in EN ISO 14644-1. Compared with the prior version, the values for maximum permitted particles have been changed in this section. Especially the values for the maximum permitted number of $5 \mu\text{m}$ particles / m^3 for Grade A have been changed from 1 to 20. For Grade A, the corresponding ISO class is 4.8, based on the $5 \mu\text{m}$ counts.

クリーン・ルーム／クリーン空気用機器の格付けは、EN ISO 14644-1の規定に従って行うこと。以前の版との比較した場合、最大許容粒子数に対する値がこの section で変更されている。特に、Grade Aについての 1m^3 当たりの $5 \mu\text{m}$ の粒子の最大許容数の値が 1 から 20 に変更されている。Grade A は、 $5 \mu\text{m}$ 粒子数に基づけば、その対応する ISO クラスは 4.8 である。

For Grade D, no in operation limits are defined; the company should establish in operation limits based on a risk analysis and on historical data where applicable.

Grade D については、稼働時（in operation）の限度値は規定されていない。；企業はリスク分析および該当する箇所の履歴データに基づいて稼働時の限度値を、確立すべきこと。

Section 5:

New text（新規テキスト）： For classification purposes EN/ISO 14644-1 methodology defines both the minimum number of sampling locations and the sample size.

格付けという目的に関しては、EN/ISO 14644-1の方法論が、最少サンプリング箇所数とサンプルサイズの両方に対して適用される。

Interpretation（解釈）： Minimum amount of sampling points and sampling volume and also interpretation of the results are defined in EN ISO 14644-1 (confidence interval). See also provisions for outliers in appendix B 6.2 of EN ISO 14644-1.

サンプリング箇所とサンプリング量の最小値、およびその結果の解釈もまた、EN ISO 14644-1（信頼区間 confidence interval；*1）に規定されている。また、EN ISO 14644-1 appendix B 6.2（*2）における概略の条項も参照されたい。

* 1 : (訳注) EN ISO 14644-1には、“confidence interval” の用語は記載されていない。

恐らく “confidence limit” を指すのであろう。

* 2 : (訳注) EN ISO 14644-1 appendix B 6.2の規定は、次の通りである。

B.6.2 Treatment of outliers (異常値の処理)

The result of the 95% UCL calculation may fail to meet the specified ISO class designation. If the noncompliance is caused by a single, nonrandom “outlier” value resulting from an erroneous measurement (due to procedural error or equipment malfunction) or from an unusually low particle concentration (due to exceptionally clean air), the outlier may be excluded from the calculation, provided that:

- a) the calculation is repeated, including all remaining sampling locations;
- b) at least three measurement values remain in the calculation;
- c) no more than one measurement value is excluded from the calculation;
- d) the suspected cause of the erroneous measurement or low particle concentration is documented and accepted by both the customer and supplier.

NOTE Widely divergent values for particle concentrations among the locations sampled may be reasonable and even intentional, depending on the nature of the application of the clean installation under test.

ISO 14644-1 Annex f has an informative section on the use of sequential sampling techniques for non-viable particle monitoring. This technique may be useful in reducing the time needed for sampling very large clean-room areas, at rest. This method would not be considered suitable for “in operation” classification.

ISO 14644-1 Annex f の項は、非生菌粒子のモニタリングに関して、連続サンプリング方法の使用に関する情報の節を含んでいる。この方法は、非常に大きなクリーン・ルームの領域の、at restでのサンプリングに必要な時間を短縮するのに有用なものであろう。この方法は、“in operation”での格付け (classification) には不適切であろう。

The application of this method may be acceptable but it is unlikely to be the preferred method since most pharmaceutical facilities do not normally have the very large clean rooms of the type discussed in Annex f and therefore it is unlikely that significant time would be saved.

この方法の適用は容認されるものであるが、推奨するものではない。というのは、多くの製薬企業の施設は、Annex f で議論しているような非常に大きなクリーンルームを持っておらず、それゆえ大幅な時間の短縮は望めないからである。

Section 6:

New text (新規テキスト) : 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 $\geq 5 \mu\text{m}$ in remote sampling systems with long lengths of tubing.

清浄度の格付けの目的に対しては、サンプリングのチューブが短い可搬式粒子カウンターを使用すること。これは、長い配管を持つ遠隔式のサンプリング・システムでは、 $5 \mu\text{m}$ 以上の粒子が比較的早い速度で沈降することによる。

Interpretation (解釈) : This section implies that old central particle counters with long tube lengths will no longer be acceptable for clean room classification, as they absorb too many particles (especially $5 \mu\text{m}$ particles). Therefore, modern portable particle counters with short tubes or (even preferable when possible) those without tubes should be used for classification purposes. The certificate of calibration of the particle counter should mention the tube length and nature of material (inox or polymer).

このsectionは、長い配管長を持つ古い中央計測方式の粒子カウンターが、もはやクリーン・ルームの格付けに許容されるものではないことを意味する。これは、それらの配管が余りにも多くの粒子（特に $5 \mu\text{m}$ の粒子）を吸着するからである。それゆえ、格付け目的には、短い配管を持つ最新の可搬式粒子カウンター、あるいは（可能であれば常に）配管なしの最新の可搬式粒子カウンターを使用すべきである。粒子カウンターの校正の証明書は、配管長さや材質（inox(*) または polymer）を記載すべきこと。

* : (訳注) ステンレスの別名 http://en.wikipedia.org/wiki/Stainless_steel 参照

When calibration of the particle counter is performed outside by an external laboratory, the particle counting system should be qualified on site with a comparative measurement with an isokinetic probe. For impact on monitoring, see also section 11.

粒子カウンターの校正を外部ラボにより、外部依頼で行う場合は、粒子計測システムは、等速でのプローブ (isokinetic probe) での比較測定で、現場 (on site) で適格性確認を行うべきこと (*)。モニタリングについてのインパクトは、section 11も参照されたい。

* : (訳注) 粒子カウンターは外部依頼で行っても、実際に測定を行う「システム」は現場で確認を行う必要があるとの意味である。

Section 7:

New text (新規テキスト) : EN ISO 14644-2 provides information on testing to demonstrate continued compliance with the assigned cleanliness classifications.

EN ISO 14644-2は、割り当てられた清浄度格付けを、連続的に順守していることを証明するための試験の情報を与えている。

Interpretation (解釈) : This provision concerns clean room re-qualification. The company may choose to perform re-qualification of clean rooms according to provisions in EN ISO 14644-2 (including the proposed frequencies). For re-qualification of Grade A areas, it is generally expected to carry out the following activities also performed during initial classification: air velocity, filter integrity, differential pressure every 6 months. Other examples for frequencies: Grade B: every 6 months at rest, once a year in operation; other Grades: once a year, with maximum delay defined. If the company takes another approach, this should be justified, e.g. based on monitoring data.

この条項は、クリーン・ルームの適格性再確認に関するものである。企業は、EN ISO 14644-2の規定（提案された頻度を含む）に従ってクリーン・ルーム適格性再確認を行うことを選ぶことになる。

Grade A 区域の適格性再確認に関しては、最初の格付け中にも行うが、一般的に以下の活動を行うことが期待される。： 風速、フィルター完全性、6ヶ月毎の差圧。

頻度の他の事例： Grade B: 非稼働時(at rest)で6ヶ月毎、稼働時(in operation)で年1回：

他のグレード： 規定された最大の遅れで年1回。もし、企業が他のアプローチをとるのであれば、例えばモニタリングデータに基づいて、それを正当化する理由を述べること。

4.2 Clean room / clean air device monitoring

クリーン・ルーム／クリーン空気用機器のモニタリング

Section 8:

New text (新規テキスト) : 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／クリーン空気用機器は稼働時 (in operation) に日常的にモニターすべきである。モニタリング箇所は、正式のリスク分析調査、およびクリーン・ルームおよび／またはクリーン空気用機器の格付け中に得られた結果に基づくこと。

Interpretation (解釈) : Frequency, location and number of monitoring locations should be based on a formal risk assessment and not on ISO 14644-1. Data obtained during classification and previous monitoring data should be considered. Critical locations should be covered.

頻度、場所、およびモニタリング箇所数は、ISO 14644-1に従うのではなく、正式なリスク評価に基づくべきこと。格付け中に得られたデータおよび以前のモニタリングで得られたデータを考慮すること。重要な位置は、（訳注：モニタリング箇所として）カバーすること。

Section 9:

New text (新規テキスト) : 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. 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.

Grade Aゾーンに関しては、粒子モニタリングは、重要な工程の作業中を通じて考慮すべきである。この重要な工程には、機器組み立てを含む。ただし、粒子カウンターが損傷を受けるであろう、または、例えば生菌や放射線上の危害の様な、危害が存在する工程での汚染物によりそれを実施しない正当性を示すことが可能な場合は除く。Grade A zoneは、全ての介入(interventions)、一次的な現象(transient events) および、いかなるシステムの劣化(any system deterioration) をも捕捉できるような頻度と適正なサンプルサイズでモニターを行い、もし警報限度値を超えたならば、アラームを発生させる。

Interpretation (解釈) : In critical areas with exposed product continuous monitoring, covering the duration of the operations is expected. Continuous means that the system must be able to pick up any potentially occurring event of an unusual number of particles, including an event that occurs for a short time only. Manifold systems might not be suitable for Grade A Zone monitoring due to a lack in responsiveness. It is important that monitoring in Grade A comprises equipment assembly, because there is a high impact of the human operator. An SOP should be present defining alert levels and pre-defined corrective measures in cases of alerts and interventions.

曝露された製品の連続モニタリングの重要な区域では、作業の全持続時間にわたって測定をカバーすることが期待される。連続 (continuous) とは、そのシステムが、通常とは異なる数の粒子を発生するような如何なる現象も検出 (pick up) 可能とすることが必須であることを意味し、これには、極く短い時間で生じる現象も含まれる。マニホールド・システムは、その応答性が欠如しているために、Grade A zoneのモニタリングに不適切であろう。Grade Aのモニタリングは、機器の組み立て(equipment assembly)を含めることが重要である。というのは、作業員(human operator)の高いインパクト(impact)が存在するからで

ある。SOPには、アラート・レベルの規定、およびアラートや介在の場合に、および予め規定された是正措置を記載すべきである。

Section 10:

New text (新規テキスト): It is recommended that a similar system be used for Grade B zones although the sample frequency may be decreased. 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.

サンプル頻度を減少させるのであれば、同じようなシステムをGrade B zonesに対して使用することを推奨する。Grade B zoneは、汚染レベルの変化とシステムの如何なる劣化をも捕捉できて、かつアラーム限度値を超えたならば警報を発する引き金となる様な頻度と適正なサンプル量でモニターすること。

Interpretation (解釈): Continuous monitoring (see definition under interpretation to section 9) is expected while not fully integral containers are handled in the B zone, e.g. partially stoppered vials within a laminar air flow mobile unit prior to lyophilisation. Manifold systems might not be suitable for Grade B Zone monitoring due to a lack in responsiveness.

完全性が不十分な容器(not fully integral containers)をB zoneで取り扱っている間は、連続モニタリング (section 9の解釈の項の定義参照) を行うことが期待される。例えば、凍結乾燥に先立つラミナーフローの移動装置 (訳注: HEPAカートを意味するのであろう) 内で半打栓したバイアルなどの事例を挙げることが出来る。マニホールド (多岐管) システムは、Grade B zone のモニタリングに不適切であろう。というのは、その応答性が欠如しているからである。

Section 11:

New text (新規テキスト): 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 radii of any bends in the tubing must be considered in the context of particle losses in the tubing.

空中浮遊粒子のモニタリングシステムは、次の様なものとなるであろう。

- ・ 独立した粒子カウンターから構成されるもの
- ・ 1 台の粒子カウンターにマニホールド (多岐管) を接続し、

複数のサンプリング箇所に順次アクセスするネットワーク方式

- ・あるいは、上記の2つの方式の組合せ

選択するシステムは、考慮している粒子径に適切なものであることが必須の事項である。遠隔式のサンプリング・システムを使用する場合は、チューブの長さ、その配管の曲る部分の半径を、配管での粒子損失の観点から考慮することが必須の事項である。

Interpretation (解釈) : This section addresses concerns especially for the sedimentation of 5 μ m particles in remote systems (as a rough example, s-shaped bent tubing of 1.5 m length can already absorb about 30% of the 5 μ m particles.). The company must qualify their particle sampler and sampling system for both particle sizes, 0.5 μ m and 5 μ m.

このsectionは、特に、遠隔システムの5 μ m 粒子の沈降に対する懸念に言及したものである（というのは、大雑把な事例では、長さ 1.5m の S字型配管は、5 μ m の粒子の約30%を吸着する）。企業は、粒子サイズ0.5 μ m と5 μ m の両方について、この粒子サンプラーとサンプリング・システムの両方について、適格性の評価を行うことが必須の事項である。

Section 12:

New text (新規テキスト) : It is not necessary for the sample volume to be the same as that used for formal classification.

サンプル量を、正式な格付けに使用する量と、同じにする必要はない。

Interpretation (解釈) : The important point for sampling during monitoring is to be able to sample quickly (especially in critical areas), to be able to link a particle excursion to an actual event and to be able to generate an alarm so that operators are immediately aware of the alarm situation. Thus sampling of 1 m³ (which often takes 30 minutes) could be inadequate during monitoring of an A zone during operation.

モニタリング中の、サンプリングに関しての重要な事項は、（特にcritical areas においては）速やかに試料採取が可能ということである。それは、粒子の一過的な逸脱に実際の現象にリンク出来ること、そして、作業者がそのアラーム状況に直ちに気がつくように警報をだせるように出来ることが重要である。それゆえ、1 m³のサンプリング（しばしば 30分間が必要となる）は、作業中の Grade A zoneのモニタリング中は不適切なものとなる。

Section 15:

New text (新規テキスト) : 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.

稼働時 (in operation) における Grade C および D のモニタリングは、品質リスクマネジメントの原則に従って行うこと。規格値およびアラート/アクション値は、行われる作業の性質に依存するものであるが、推奨されている“清浄化に必要な時間(clean up period)”は達成すること。

Interpretation (解釈) : The number of sampling points and the sampling frequency are to be determined by at least a risk assessment, including risk identification, risk analysis and risk evaluation (see also GMP Annex 20). There is no need for a continuous monitoring. However, the frequency should be higher than that of Re-Qualification of these areas.

サンプリング箇所とその頻度は、少なくとも、リスク評価によって決定されるべきものであり、これには、リスクの特定、リスク分析およびリスク評価 (GMP Annex 20も参照のこと) を含んでいる。(訳注: Grade CおよびDに対する) 連続的なモニタリングの必要性はない。しかしながら、その頻度は、それらの区域の適格性再評価 (Re-Qualification) のそれよりも高くすべきである。

4.3 Microbiological monitoring (微生物学的モニタリング)

There are no changes to the provisions for microbiological monitoring (sections 18 and 19).

微生物モニタリングの条項 (sections 18 と 19) は、変更がない。

However, it is important to note that for critical sampling locations in Grade A areas where aseptic operations are performed, every found microorganism should result in a thorough investigation, the microorganism has to be identified and impact on batch release should be considered. An additional comment should be made on the limits for settle plates. These limits are interpreted as limit per settle plate. Also, the same limits apply when sampling time is less than 4 hours, e.g. for operations being shorter than 4 hours.

しかしながら、無菌操作法を行う Grade A 区域における重要なサンプリング箇所に対しては、次の事項が重要である。

- ・見出された全ての微生物は、調査を行うこと
- ・その微生物を同定すること
- ・バッチ出荷のインパクトを考察すること

落下菌平板試験の限度値について追加のコメントがされている。それらの限度値は、1平板当たりの限度値として解釈する。同様に、それらの限度値を、サンプリング時間が4時間未満である場合（例えば作業が4時間未満であるというような事例について）に適用する。

All methods indicated for a specific Grade in the table of section 19 should be used for monitoring the area of that specific Grade. If one of the methods is not used, this should be justified.

あるGradeの区域のモニタリングには、section 19 のGradeについて表の示されている全ての方法（訳注：空中浮遊菌、落下菌平板法、接触平板法および手袋のプリント）を使用すること。もし、その方法の一つを使用しないのであれば、その理由を正当化する理由を述べること。

4.4 Media simulations （培地シミュレーション試験）

The provisions for media simulations (sections 66-71) are now fully harmonized with FDA aseptic guide. This should not give rise to problems. Section 7 includes a need for media fills to be done under worst-case conditions.

培地でのシミュレーションの規定（sections 66 ~ 71）は、現在、FDAの無菌操作法ガイドと十分に調和している。これは問題を生じないであろう。Section 7 は、培地充填をワースト・ケース条件の下で行う必要性を含んでいる。

4.5 Pre-sterilisation bioburden monitoring （滅菌前バイオバーデンモニタリング）

Section 80:

New text (新規テキスト) : 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. Where overkill sterilisation parameters are set for terminally sterilised products, bioburden might be monitored only at suitable scheduled intervals. For parametric release systems, bioburden assays should be performed on each batch and considered as an in-process test. Where appropriate the level of Endotoxins should be monitored. All solutions, in particular large volume infusion fluids, should be passed through a micro-organism-retaining filter, if possible sited immediately before filling.

滅菌前にはバイオバーデンをモニターすること。滅菌直前の汚染に関して時間制限（working limits）を持つこと。これは、使用する（訳注：滅菌の）方法の効率に関係するであろう。バイ

オーバーデンの定量は、「無菌操作法により充填した製品」および「最終滅菌をする製品」の両方に対して、各バッチについて、行うべきである。最終滅菌製品に対してオーバーキルの滅菌条件が設定されている場合は、適切にスケジューリングした間隔でバイオーバーデンをモニターすることでも良い。パラメトリック・リリース・システムに関しては、バイオーバーデンの定量は、それを各バッチについて行い、その試験を工程内試験 (in-process test) との位置付けをすべきである。該当する場合には、エンドトキシンのレベルをモニターすべきである。全ての溶液に対して、特に大容量の輸液 (infusion fluids) においては、もし可能であれば、充填直前の部位に位置させた微生物捕集フィルター (micro-organism-retaining filter) を通過させること。

Interpretation (解釈) :

General (一般的事項) : **The contribution to bioburden of the various raw materials and packaging materials together with the manufacturing processes prior to the sterilisation step should be understood and controlled. A monitoring and control strategy including periodic monitoring and trending of bioburden prior to any bioburden reduction step should be established and justified on the basis of process risks. Volumes sampled should be justified and take account of the expected level of contamination**

滅菌段階に先立つ製造プロセスと共に、各種の原料や包材由来のバイオーバーデンの寄与を理解し、管理すること。モニタリングや管理の戦略を確立すべきであり、それには、あるバイオーバーデン低減の段階がある時、その前におけるバイオーバーデンの定期的モニタリングやトレンドを含むものである。そして、プロセスのリスクに基づいて、そのモニタリングや管理の正当性を示すこと。サンプリングを行うボリューム (大きさ) は、その正当性を示すと共に、汚染の予想されるレベルを考慮すること。

The bioburden should at least be determined for the product prior to the final sterilization step. Acceptance criteria for bioburden must be based on the sterilising step, a sterility assurance level of 10^{-6} must be met. The results of the bioburden assays must be present before release (unless an overkill cycle is used for terminal sterilisation). This favours the use of rapid micro-methods.

バイオーバーデンは、少なくとも、最終滅菌段階の前に、当該製品について測定すること。バイオーバーデンの許容される判定値は、滅菌段階に基づくことが必須の事項であり、 10^{-6} の無菌保証水準に合致することが必須の事項である。バイオーバーデンの定量結果は、出荷前に得られていることが必須の事項である (ただし、オーバーキル・アプローチを、最終滅菌のために使用する場合を除く)。これには、迅速微生物学的方法が好ましいものである。

A risk assessment should be performed in order to determine the need for endotoxin studies. When needed, endotoxins should be determined also for the units of product that were filled the last.

エンドトキシン調査が必要かについては、リスクアセスメントを行うこと。それが必要な場合にあつては、エンドトキシンはその最後に充填した製品の単位容器についてもまた測定すべきこと。

Terminal sterilisation (最終滅菌) : For terminal sterilisation the F_0 value has to be taken into account. The sampling should be performed on filled containers prior to sterilisation. For overkill sterilisation processes for terminally sterilized products, the company must justify the intervals chosen for bioburden testing.

最終滅菌に対しては、その F_0 値を考慮せねばならない。滅菌に先立って充填済み容器についてサンプリングを行うこと。最終滅菌製品についてのオーバーキル滅菌工程に対しては、企業は、選択したそのバイオバーデンの試験間隔に対して正当性の理由付けをすることが必須の事項である。

Aseptic operations (無菌操作法による作業) : For sterile filtration, filter efficacy studies must be taken into account when determining the acceptance criteria for the bioburden prior to filtration. This means that if two subsequent filtration steps are used, product has to be sampled prior to the last filtration step, if technically possible, e.g. first filtration into bulk tank, second filtration immediately prior to filling. However, if a system of two filters with redundancy is used (the second filter is used for security, if one fails the required SAL is still achieved), sampling should be performed upstream of these filters in order not to compromise the filtration step. The company has to justify its approach if sampling is done before the first filtration step. In addition, knowledge and trending of the bioburden prior to any bioburden-reducing step is useful in terms of process control.

無菌ろ過に対しては、ろ過前のバイオバーデンの許容される判断基準値を設定する場合は、フィルターの有効性の調査を考慮することが必須の事項である。これは、もし2つの引き続くろ過ステップ(two subsequent filtration steps)を使用するのであれば、技術的可能である限り、製品を最後のろ過段階の前でサンプリングしなければならないことを意味する。例えば、最初のろ過でバルクタンクに入り、充填直前のろ過の所で試料を採取すべきである。しかしながら、冗長性 (redundancy : *1) を持たせるために2つのフィルターのシステムを使用するならば、ろ過ステップに危害を与える可能性を回避するために、それらのフィルター群の上流でサンプリングを行うこと(冗長性を与えるためのろ過システムの場合には、2段目のフィルターは、もし必要なSALにまだ到達しなという場合に安心(security)を与えるために使用する)。企業は、もしサンプリングを最初のろ過ステップの前にするのであれば(*2)、そのアプローチを正当化するための理由付けをしなければならない。更に、バイオバーデンを減らすような段階の前での、バイオバーデンの知識と傾向 (knowledge

and trending)は、工程の管理の観点から有益なものである。

*1：（訳注） redundancyは「冗長性」と訳され、どちらかという「不要な」とか「無駄な」というマイナスイメージがある。しかし、IT業界などでの事例では、「安心を得るための多重化」というような意味もあり、プラスイメージの面も持っている。

*2：（訳注） フィルターに入る前で、試料を抜き取って試験を行う。

4.6 Provisions for environmental conditions for the handling of aseptically filled vials after leaving the aseptic processing area up until final sealing

（無菌操作法による加工区域から出て、最終的な密封まで間の、無菌操作法により充填バイアルの取り扱いについての環境条件についての規定）

General interpretation（一般的解釈）： these provisions are valid not only for freeze-dried vials but for all aseptically filled vials. If crimp-capping is done as a “clean process” (see section 120) these provisions define requirements for the environment for vials from the moment they leave the aseptic processing area until the crimp cap has been crimped into place on the stoppered vial.

これらの規定は、凍結乾燥バイアルのみならず、無菌操作法により充填したバイアルに対してもまた妥当なものである。もし、キャップ巻き締めが“clean process”（section 120 参照）として行われるのであれば、これらの規定は、「バイアルが無菌操作法の区域から出て、巻き締めキャップを打栓済みバイアルの上に置かれるまでの間」の動きに対する環境条件の要求を規定したものである。

Grade A air supply is required for conveyor tunnels connecting the aseptic processing area with the crimp capping machine for liquid products and powder, and the transport of freeze-dried vials from the freeze dryer to the crimp capping machine and the crimp capping machine itself.

次の区域に対して、Grade A の空気供給が要求される。

- ・コンベヤートンネル（このトンネルは、液体および粉末の製剤のキャップ巻き締め機を持つ無菌操作法区域と接続しているもの）
- ・凍結乾燥機からキャップ巻き締め機までの搬送
- ・キャップ巻き締め機それ自体

Grade D classification is considered to be the minimal requirement for the clean room in which the crimp-capping machine is located. The company has to justify their approach for choosing the appropriate room class.

巻き締め機を設置する場所のクリーン・ルームとしての最少要求は、Grade Dとしての格付けになると考える。企業は、巻き締め機を設置する部屋の等級に関して、その部屋の等級が適切であることを、正当化する理由づけ（訳注：文書化を伴う）をすべきである。

It is important to note that in order to avoid contamination of the product at this stage, not only one but several factors are important such as the design of the vial stopper combination, a thoroughly validated detection systems of misplaced or missing stoppers, restricted access of operators, good training of operators, thorough procedures for manual interventions and follow-up actions and adequate environmental conditions.

このステージ（段階）での製品の汚染を避けるためには、ただ一つの因子のみならず、次の様な幾つかの因子が重要である。

- ・バイアル・栓の組合せのデザイン
- ・栓が誤って置かれた場合、あるいは栓がされなかった場合に、これを排除するための十分にバリデードされたシステム
- ・オペレータがアクセスすることへの制限
- ・オペレータの優良な教育訓練
- ・人の介在とそのフォローアップ動作の場合についての十分な手順
- ・適切な環境条件

Section 116:

New text（新規テキスト）： Partially stoppered freeze drying vials should be maintained under Grade A conditions at all times until the stopper is fully inserted.

半打栓した凍結乾燥バイアルは、その栓が十分に挿入されるまで、常に、グレードAの環境下に置くべきである。

Interpretation（解釈）： There should be no problem with this point, which is basically equivalent with the provisions in section 12 of the prior version of the Annex.

この箇所については問題がないであろう。というのは、基本的にこの Annex の以前の版の Section 12 の規定と同等なものである。

Section 118:

New text（新しいテキスト）： 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.

無菌操作法により充填したバイアルの容器閉塞システムは、打栓したバイアル上にアルミキャップが置かれ、それが巻き締めされるまでは、まだ十分に完全なものではない。

Interpretation (解釈) : This is to be used as a definition. It does not mean that the product is considered open prior to crimp capping and therefore it is not a requirement for aseptic conditions up to crimp capping. However, for more detail on specific requirements see section 120.

これは定義として使用されているものである。「キャップの巻き締めをする前に、製品が開口している」と、考えていることを意味するものではない。それゆえ、キャップを巻き締めするまでの無菌操作条件を要求していることを意味するものではない。しかしながら、より詳細には、第120章を参照されたい。

Section 120:

New text (新しいテキスト) : Vial capping can be undertaken as an aseptic process using sterilized 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.

バイアルのキャッピング (*) は、次の2つの工程のいずれかとして理解される。

- ・滅菌済みキャップを使用する無菌操作法による工程
- ・無菌操作法の中核部の外側にあるクリーンな工程

この後者のアプローチを採用した場合、バイアルは、無菌操作法による加工工程区域を出るまでGrade Aの条件で保護し、ついで、その打栓したバイアルを、そのキャップが巻き締めされるまでは、グレードAの空気ですべて保護する。

* : (訳注) この「capping」という操作は、キャップを打栓したバイアルに被せる操作であり、巻き締め動作を含まないと解釈される。

Interpretation (解釈) : **For lyophilized products:** product transfer from filling machine to freeze dryer should be done under Grade A conditions (e.g. laminar air flow mobile unit) with Grade B surroundings. Transfer to the crimp-capping machine should be done under Grade A air supply.

For liquid products and powders: transfer from the aseptic processing area to the crimp capping machine should be done under Grade A air supply.

For all products: Crimp capping should be done under Grade A air supply. Sterilization of crimp caps is only mandatory, when crimp capping is performed in

the aseptic core.

凍結乾燥製剤に対して： 充填機から凍結乾燥機までの製品の搬送は、Grade B に囲まれたGrade A (*)条件の下（例えば、ラミナー・エアー・フローを持つ搬送装置）で行うこと。巻き締め機への搬送は、Grade A の空気供給の下で行うこと。

液体および粉末製品に対して： 無菌操作法での加工区域からキャップ巻き締め機までの搬送は、Grade A の空気供給の下で行うこと。

全ての製剤に対して： キャップの巻き締めは、Grade A の空気供給の下で行うこと。巻き締めるキャップの滅菌は、無菌操作法による加工環境でキャップの巻き締めを行う場合に限り、法的要件である。

*：（訳注）ここで“Grade A”という基準が出てくるが、この場合は粒子数の規定にとどまらず、菌数の規定も付加されると考えられる。

The new revision of Annex 1 mentions a new term, Grade A air supply, but no definition of this new term is given in the revised Annex. Inspectors and Industry therefore need an interpretation of this term, especially as a provision of a grade A air supply is one of the most significant changes in Annex 1.

Annex 1の改定版は、新しい用語「Grade Aの空気供給（Grade A air supply）」について述べているが、この新しい用語の定義は、改定したAnnexには与えられていない。それゆえ、査察官および業界関係者は、この新しい用語についての解釈を持つ必要がある。特に、Grade A空気供給の条項は、Annex 1における最も重要な変更の一つだからである。

The term grade A air supply is specifically used to describe a supply of air which is HEPA filtered, and at the point of supply meets when tested, the non-viable particulate requirements of a grade A area, as defined in paragraph 4 of the revised Annex 1. It is important to differentiate between the terms grade A air supply and grade A area. Grade A air supply is interpreted as follows:

用語「Grade Aの空気供給（Grade A air supply）」は、具体的には、HEPAでろ過された、そして、供給口の所で、試験した時に、改定されたAnnex 1 の第4項に規定したような、grade A領域の非生菌粒子に合致する所の空気の供給を述べるために使用するものである。「grade A の空気供給（grade A air supply）」と「grade A 領域（grade A area.）」という用語を、区別することが重要である。Grade Aの空気供給とは、次のように解釈する。：

Qualification requirements: (適格性確認要求)

- Qualification is done only at at rest conditions:

For the crimp-capping machine the at-rest state is achieved when the air supply is switched on, the crimp capping machine is operating (feeding of vials and crimp caps is not considered necessary) and there is no interference by operators.

For the conveyor tunnel for liquid products the at-rest state is achieved when the air supply is switched on, the conveyor belt is switched on and there is no interference by operators.

- 適格性確認は、非稼働状態（at rest state）でのみ行う。：

キャップ巻き締め機に対しては、非稼働状態は、次の場合である。；

空気の供給が行われており、キャップ巻き締め機が稼働し（バイアルおよび巻き締めキャップの供給を考慮する必要はない）、そして、作業者による干渉がない。

液体製品のコンベヤトンネルに対しては、非稼働状態は、空気の供給が行われており、コンベヤ・ベルトが動いており、かつ、作業者の影響がない。

- Non-viable particles should be measured and are expected to meet Grade A requirements. The probe should be located underneath the filter.

非生菌粒子を測定し、それはGrade Aの規定を満たすことが期待される。プローブは、フィルターの下部に位置させること。

- Smoke studies should be performed. Unidirectional air flow is not required, however, efficient protection of the vials should be demonstrated.

スモークパターン調査を行うこと。一方向気流は要求されないが、バイアルの効果的な保護がされていることを、証明すること。

- Limits for air velocity should be in place and justified.

風速についての限度値を適切に設定し、その正当性を述べること。

Monitoring requirements: （モニタリング規定）

- Monitoring requirements for non-viable particles and microbiological contamination should be defined by the company following a risk assessment.

非生菌粒子および微生物汚染に対するモニタリング要求は、リスク評価により、各社により規定すること。

Section 121:

New text (新しいテキスト) : 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 vials and to minimize microbial contamination.

栓が無いバイアル、あるいは栓の位置がずれたバイアルは、キャッピングを行う前に排除すること。キャッピング・ステーションで人の介入が必要な場合には、バイアルとの直接接触を防ぎ、かつ微生物汚染が最少となるような、適切な技術を使用すること。

Interpretation (解釈) : **It is essential that there is a robust** ~~There should be a~~ system capable of detecting with a very high probability displaced or missing stoppers prior to capping. These vials should be rejected prior to capping. For thoroughly validated systems, a physical ejection of rejected vials after the capping station is acceptable although physical ejection prior to capping is preferred. The better the controls are for correctly set stoppers and demonstration of integrity, ~~the fewer the requirements are for the environment (e.g. Grade D environment instead of Grade C).~~ **the lower the dependence is for the monitoring of the capping environment. If there is no such detection and rejection system in place, capping must be performed as an aseptic process rather than as a clean process.**

栓が位置ずれしたバイアル、あるいは栓が無いバイアルを、キャッピング (*) の前に、高い確率で検出が出来る**頑健性 (robust)** のあるシステムが存在することが、**必須の事項**である。それらのバイアル (訳注 : 栓が無いもの、位置ずれしたもの) は、キャッピング前に廃棄すること。十分にバリデートしたシステムとしては、キャッピング前の物理的排除 (physical ejection) の方が推奨されるものであるが、キャッピング・ステーション後の廃棄バイアルの物理的排除も許容される。しかし、栓が正しくセットされ、その完全性の証明に対する管理を良好すればするほど、~~当該環境に対する要求 (訳注 : 清浄度クラスに対する) は少なくなる。~~ (例えば ~~Grade C の代わりに Grade D で良いというように~~) **キャッピング環境のモニタリングへの依存度は小さくなる。もし、適切な検出機構あるいは排除機構が存在しないのであれば、キャッピングは、「クリーンな工程 (clean process)」よりも、むしろ、「無菌操作法環境 (aseptic process)」として行わなければならない。**

* : (訳注) このガイドでは、キャップにより巻き締め工程を次の2つに区分して用語を使い分けられていると思われる。

- capping (動名詞) ; 「キャッピング」という用語をあてた。「キャップをバイアルガに被せる」ことを意味している。この単語には巻き締め部分を含んでいない。両方の概念を含む場合は” crimp capping”という用語をあてている。
- crimp (動詞) : 「巻き締め」という用語をあてた。これは、既にキャップが被せられ

た状態にあり、そのキャップのスソを巻き締める部分のみを指す。

Procedures must be in place defining manual interventions, avoiding unnecessary contamination and measures in case of manual interventions. This is true also for the handling of the transport tunnel for liquid products.

人の介在（manual interventions）は、その方法を適切に規定することが必須の事項である。これは、人の介在がある場合の、不必要な汚染や測定を避けるためである。これはまた、液体製品の移送トンネルでのハンドリングに対しても真実のことである。

Section 122:

New text (新規テキスト) : Restricted access barriers and isolators may be beneficial in assuring the required conditions and minimising direct human interventions into the capping operation.

RABS(Restricted access barriers system) およびアイソレータ(isolators) は、必要とされる状態を保証し、キャッピング操作への直接的なヒトの介在を最少とする利点を持つであろう。

Interpretation (解釈) : The use of RABS systems or isolators is not a direct requirement; human impact can be reduced by other means as well.

RABSシステムあるいはアイソレータは、直接的な要求事項ではない。：ヒトへのインパクトは、他の方法によっても同じように減衰させることが出来る。

5. Revision history (改訂履歴)

Date	Version Number	Reasons for revision (改定理由)
1 January 2010	PI 032-2	<p>Revision of points below following parallel discussions within EEA and PIC/S:</p> <p>EEAとPIC/Sの並行協議を行ったのちに、以下の事項を改定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2.3 Relevant international norms; 2.3 関連する国際規格 - 4.1 Clean room / clean air device classification: general interpretation and section 5; 4.1 クリーンルーム／クリーン気流装置の等級付け：一般的解釈と section 5

		- 4.5 Bioburden monitoring: sections 80, 120 and 121. バイオバーデンモニタリング : sections 80, 120 および 121
