



PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION  
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PI 014-3

25 September 2007

## RECOMMENDATION

# ISOLATORS USED FOR ASEPTIC PROCESSING AND STERILITY TESTING

無菌操作及び無菌試験用のアイソレータ

© PIC/S September 2007

Reproduction prohibited for commercial purposes.

Reproduction for internal use is authorised,  
provided that the source is acknowledged.

営利目的での複製は禁止されています。

内部使用のための複製は許可されています。

ただし、出典が明記されている場合に限りです。

Editor: PIC/S Secretariat

e-mail: [info@picscheme.org](mailto:info@picscheme.org)

web site: <http://www.picscheme.org>



## 目次

1. DOCUMENT HISTORY 文書の履歴.....	3
2. INTRODUCTION はじめに.....	3
3. PURPOSE 目的.....	5
4. SCOPE 適用範囲.....	6
5. DEFINITIONS / GLOSSARY 定義/用語集.....	6
5.1. Pharmaceutical Isolator 製薬用アイソレータ.....	6
5.2. Industrial isolators used for aseptic processing. 産業用無菌操作プロセス用アイソレータ.....	6
5.3. Sporicidal process. 殺芽胞プロセス.....	7
5.4. Aseptic techniques and manipulations 無菌操作技術および取り扱い.....	7
5.5. Critical zone クリティカルゾーン.....	7
6. PRINCIPLES RELATED TO THE SELECTION AND USE OF ISOLATORS SUBJECTED TO A SPORICIDAL PROCESS. 殺芽胞プロセスを受けたアイソレータの選定と使用に関する原則.....	7
7. DETAILED POINTS TO BE CONSIDERED FOR THE IMPLEMENTATION OF THE PRINCIPLES TO ISOLATORS SUBJECTED TO A SPORICIDAL PROCESS. THESE POINTS ARE EXPANDED UPON IN APPENDIX 1. 殺芽胞プロセスを受けたアイソレータに対する原則を適用する際の考慮すべき詳細な点。これらの点は付属書 1で説明を行った。.....	9
7.4 Sporicidal process 殺芽胞プロセス.....	10
7.5 The prevention of recontamination 再汚染の防止.....	12
7.5.6 Air change, laminar/turbulent, aseptic technique, and ergonomics 換気、層流/乱流、無菌操作テクニック、人間工学.....	13
7.6 Monitoring and testing モニタリングと試験.....	13
8. REVISION HISTORY 改定履歴.....	14
APPENDIX 1 付属書 1.....	15
9. AN EXPANSION OF THE DETAILED POINTS TO BE CONSIDERED FOR THE IMPLEMENTATION OF THE PRINCIPLES TO ISOLATORS SUBJECTED TO A SPORICIDAL PROCESS. 殺芽胞プロセスを受けるアイソレータに対して、原則を導入する際に考慮すべき詳細な要点への展開.....	15
9.4 Sporicidal process 殺芽胞プロセス.....	18
9.5 The prevention of recontamination 再汚染の防止.....	33

————— \* \* \* —————



## 1. DOCUMENT HISTORY 文書の履歴

This document: Recommendation on isolators used for aseptic processing and sterility testing, has been derived in part from PS/W 3/97 (Rev. 2) (Inspection of Isolator Technology), which has not been issued, and other sources. The work of the original working group and coordinator is hereby acknowledged.

この“Recommendation on isolators used for aseptic processing and sterility testing”（無菌操作及び無菌試験用のアイソレータへの推奨）は、未発行の PS/W 3/97 (Rev. 2)（Inspection of Isolator Technology : アイソレータ技術の査察）およびその他の情報源から一部を引用している。ここに、当初のワーキンググループおよびコーディネーターの業績に謝辞を述べるものである。

Adoption by the Committee	24 April 2002
Entry into force	1 July 2002

## 2. INTRODUCTION はじめに

2.1 The term ‘Isolator’ as used in the Pharmaceutical Industry covers a variety of pieces of equipment. One group has the main objective of providing containment for the handling of dangerous materials either aseptically or not. Another group has the main objective of providing a microbiologically controlled environment within which aseptic operations can be carried out.

製薬業界で使われている「アイソレータ」(‘Isolator’) という用語は、様々な機器を意味している。グループの 1 つは、無菌的または非無菌的に危険な物質を取り扱うための封じ込め (containment) を主目的としている。別のグループは、無菌的な操作 (aseptic operations) を行うことができる微生物学的に制御された環境を提供することを主な目的としている。

Containment isolators often employ negative internal air pressure and most isolators used for aseptic processing employ positive pressure. A sporicidal process, usually delivered by gassing, can be used to aid microbiological control. Some large scale isolators provide an opening, often called a mousehole, to permit continuous removal of sealed product. Other isolators remain sealed throughout production operations. The capability for the isolator to be sealed allows operations to be carried out in controlled gaseous environments e.g. anaerobic conditions.

封じ込め型アイソレータ (containment isolators) は、その内部を陰圧としていることが多く、無菌操作に使用されるアイソレータの多くは陽圧を採用している。微生物な制御は、通常、除染ガスへの暴露による殺芽胞処理 (sporicidal process) が用いられることが多い。大型のアイソレータでは、密封された製品を連続的に取り出すことができるように、マウスホール (mousehole) と呼ばれる開口部が設けられているものもある。他のアイソレータは、製造作業中も密閉されたままである。密閉できるアイソレータの能力は、管理されたガス除染された環境、例えば嫌気的条件下で作業を行えることである。



2.2 Aseptic operations can include sterility testing or aseptic processing to produce medicinal products. This Recommendation deals mainly with the provision of a microbiologically controlled environment for aseptic processing for producing medicinal products labelled as sterile. The principles necessary to assure a microbiologically controlled environment for production, are also appropriate, in most cases, for isolators used for sterility testing.

無菌操作には、無菌試験又は医薬品を製造するための無菌操作プロセスが含まれる。この推奨は主に、無菌 (sterile) と表示された医薬品を製造するための無菌操作によるプロセッシングのための、微生物学的に制御された環境の規定を扱っている。生産のための微生物学的制御された環境を保証するために必要な原則は、ほとんどの場合、無菌試験に使用されるアイソレータにも適切である。

2.3 Controlled environments for aseptic operations are currently mainly provided by conventional clean rooms, of Grade B, containing workstations, of Grade A complying with the PIC/S and EC guide to GMP. A smaller number of controlled environments are provided by clean rooms, of Grade D or better containing equipment called isolators providing a Grade A environment.

現在、無菌操作のための管理環境は、主にPIC/SとECのGMPガイドに準拠したグレードAのワークステーションを備えた、グレードBの従来型クリーンルーム (conventional clean rooms) によって提供されている。ごく僅かな数の管理環境 (訳注を参照) は、グレード D 以上のクリーンルームに設置された、アイソレータ (グレードAの環境を提供する) と呼ばれる機器によって提供されている。

訳注：この推奨の発行年は2007年9月である。アイソレータの出現は1990年代前半である。従って、この記述は、当時の一般的状況を述べものである。

When isolators are used for sterility testing there is no formal requirement for them to be placed in a Grade D environment. The environment should be controlled e.g. allow access only to trained staff, but not necessarily classified.

アイソレータを無菌試験に使用する場合、「グレードDの環境に置かなければならない」という正式な要求はない。その環境は、訓練を受けたスタッフのみがアクセスできるようにするなど、管理されている必要があるが、必ずしも清浄度等級のなされたものである必要はない。

2.4 Isolators could be seen as a more encompassing development of the barriers used in conventional clean rooms. The clean room barriers evolved from plastic flexible curtains through to rigid barriers with glove ports. The objectives of barriers are to increasingly separate the surrounding clean room including the operator from the critical zone where aseptic operations are carried out and sterile materials are exposed. When the degree of containment is nearly complete, the sporicidal procedures used for many years in other applications could be applied without harming the operators.

アイソレータは、従来のクリーンルームで使用されていたバリアをより包括的に発展させたものと考えられる。クリーンルームのバリアは、プラスチック製のフレキシブルカーテンから、グローブポート付きのリジッド・バリア (rigid barriers : 訳注 “硬い壁を持ったバリア” の意味) へと



進化してきた。バリアの目的は、無菌操作が行われ、かつ無菌の物品が暴露されるクリティカルゾーン (critical zone) から、作業者を含む周囲のクリーンルームを、より大きく分離することである。封じ込めの度合いが完全に近いものとなると、他の応用分野で長年使用されてきた殺芽胞の方法を、作業者に害を与えることなく適用できるものとなる。

2.5 Another line of development, more applicable to small-scale aseptic activities, was to shrink the clean room together with its inlet and outlet airlocks to the size of a workstation with airlock hatches. A Grade A internal environment is created and manipulations are carried out through glove ports. The routine application of a sporicidal process to this type of equipment is not carried out, reliance being placed on conventional clean room sanitisation methods. This concept has been developed and implemented to create a type of environmental control equipment that is used for small-scale aseptic operations mainly in hospital pharmacies. These are commonly called isolators by the manufacturers and users.

小規模な無菌操作法の作業に適した別の開発ラインは、クリーンルームとその入口および出口のエアロックを、エアロックハッチ (airlock hatches) を備えたワークステーションのサイズに縮小することであった。(訳注:これによって) グレードAの内部環境が作りだされ、操作はグローブポート (glove ports) を通して行われる。この種の機器に対して、殺芽胞プロセスを日常的に適用することはなく、従来のクリーンルームでのサニタイジング (訳注:清掃と消毒を兼ね備えた清浄化の処理) 方法に依存している (訳注参照)。この概念が発展し、主に病院内の薬局で行われる小規模な無菌操作の作業に使用される環境制御機器が開発され、実装されている。これらの装置は、メーカーやユーザーからは「アイソレータ」と呼ばれている。

訳注:アイソレータの殺芽胞処理は「除染」 (decontamination) と呼ばれ、 *Geobacillus stearothermophilus* の芽胞の 6 log 減少を要求される。しかし、それは「滅菌」としては取り扱われていない。この文章で “conventional clean room sanitisation methods” の用語が使用されていることも、そのことと関連を持つのであろう。

2.6 This Recommendation addresses only isolators that are subjected to a sporicidal process (usually delivered by gassing) as they are the most frequently found types in licensed industrial facilities.

この推奨文書 (Recommendation) は、殺芽胞プロセス (通常、ガスを加えることによって行う) アイソレータのみを扱う。というのは、その方法が、認可を受けている産業施設で最も頻繁に見られるタイプだからである。

### 3. PURPOSE 目的

The purpose of this document is to provide guidance for GMP inspectors to use for training purposes and in preparation for inspections of isolators subjected to a sporicidal process used for aseptic processing and sterility testing.

この文書の目的は、GMP査察官について、無菌操作法によるプロセス処理や、無菌試験に使用するために、殺芽胞プロセスを行っているアイソレータの査察の訓練の目的とその準備のために提供するものである。



## 4. SCOPE 適用範囲

4.1 This Recommendation applies to isolators subjected to a sporicidal process used for aseptic processing and sterility testing.

この推奨は、無菌操作法によるプロセス及び無菌試験に使用する、殺芽胞プロセスを受けるアイソレータに適用する。

4.2 At the time of issue, this document reflected current state of the art. It is not intended to be a barrier to technical innovation or the pursuit of excellence.

この文書は、発行時点での最新の状況を反映させている。しかしながら、この文書は、技術革新や卓越性の追求の妨げになることを意図したものではない。

4.3 The advice in this Recommendation is not mandatory for industry. However, industry should consider these recommendations as appropriate.

この推奨の中の助言は、産業界にとって強制力を伴うものではない。しかし、産業界は必要に応じてこれらの推奨を検討すべきである。

## 5. DEFINITIONS / GLOSSARY 定義／用語集

### 5.1. Pharmaceutical Isolator 製薬用アイソレータ

An isolator is an arrangement of physical barriers that are integrated to the extent that the isolator can be sealed in order to carry out a routine leak test based on pressure to meet specified limits. Internally it provides a workspace, which is separated from the surrounding environment. Manipulations can be carried out within the space from the outside without compromising its integrity.

アイソレータは、物理的なバリアが一体化されたものである。そのアイソレータは、規定された限度値を満たすために、圧力に基づく日常的なリークテスト（leak test：漏れ試験）を行う程度まで、密閉することができる。その内部には、周囲の環境から分離された作業スペースがある。（訳注：物品の）取り扱いは、（訳注：アイソレータの）完全性を損なうことなく、外部から（訳注：その作業スペース内の）操作を行うことができる。

### 5.2. Industrial isolators used for aseptic processing.

#### 産業用無菌操作プロセス用アイソレータ

Industrial isolators used for aseptic processing are isolators in which the internal space and exposed surfaces are microbiologically controlled. Control is achieved by the use of microbiologically retentive filters, sterilization processes, sporicidal processes (usually by gassing) and prevention of recontamination from the external environment.

無菌操作法によるプロセス加工に使用される産業用アイソレータは、内部空間と露出した表面





が、微生物学的に制御されているアイソレータである。制御は、微生物学的に保持するフィルタの使用（訳注：HEPA ではなく、ガス用フィルタと思われる）、滅菌プロセス、殺芽胞プロセス（通常はガスへの暴露による）、および外部環境からの再汚染の防止によって達成される。

### 5.3. Sporicidal process. 殺芽胞プロセス

A gaseous, vapour or liquid treatment applied to surfaces, using an agent that is recognised as capable of killing bacterial and fungal spores. The process is normally validated using biological indicators containing bacterial spores. The number of spore log reductions is not specified in this definition, but a target of six log reductions is often applied. The process is applied to internal surfaces of the isolator and external surfaces of materials inside the isolator, when conventional sterilization methods are not required. The application of a sporicidal process to isolators is not considered to be a sterilization process in the same way as, for example, a sealed container subjected to a validated dry heat, moist heat or irradiation process.

細菌芽胞やカビの胞子を殺すことができると認識されている薬剤を用いて、表面に適用される気体、蒸気、あるいは液体による処理。この処理は通常、細菌の芽胞を含む生物学的滅菌指標体（biological indicators : BIs）を用いて検証される。芽胞数の対数減少値はこの定義では規定されていないが、**6対数減少という目標**がしばしば適用される。このプロセスは、従来の滅菌方法（訳注：の適用）が必要とされない場合に、アイソレータの内部表面およびアイソレータ内に置かれている物品の材料の外部表面に適用されるものである。アイソレータへの殺芽胞プロセスの適用は、例えば、バリデートされた乾熱、湿熱、あるいは照射プロセスを受ける密閉容器と同じ方法での滅菌プロセスとは見なされない。

### 5.4. Aseptic techniques and manipulations 無菌操作技術および取り扱い

The manipulation of sterile materials in such a way as to minimize the risk of microbiological contamination from the environment. These techniques usually involve eliminating surface to surface contacts (except between sterile surfaces) minimizing the area exposed and the duration of exposure.

環境からの微生物汚染のリスクを最小限に抑えるような方法で、無菌（sterile）の物品を取り扱うこと。これらのテクニックは通常、露出する面積と時間を最小限にすることで、表面同士の接触を排除（ただし、無菌の表面の間での接触を除く）することである。

### 5.5. Critical zone クリティカルゾーン

Zone within the Aseptic Processing Area where sterile product, product components or product contact surfaces are exposed to the environment.

無菌操作法によるエリア（Aseptic Processing Area）内で、無菌製品、製品の構成要素、または製品の接触面が環境に暴露されるゾーン。

## 6. PRINCIPLES RELATED TO THE SELECTION AND USE OF ISOLATORS

## SUBJECTED TO A SPORICIDAL PROCESS.

殺芽胞プロセスを受けたアイソレータの選定と使用に関する原則

- 6.1 The application of these principles to isolators used for sterility testing may be modified based on a suitable rationale.

無菌試験に使用するアイソレータへのこれらの原則の適用は、適切な根拠に基づいて修正することができる。

- 6.2 The reasons for selecting an isolator include containment, to protect the operator and environment, and reducing the risk of microbiological and other contamination of the product from the environment.

アイソレータを選定する理由には、操作者及び環境を保護するための封じ込め、及び環境から製品への微生物学的汚染及びその他の汚染のリスクを低減することが含まれる。

- 6.3 This Recommendation focuses on the aspect of reducing the risk of microbiological contamination arising from the environment.

この推奨 (Recommendation) は、環境から生じる微生物学的汚染のリスクを低減するという側面に焦点を当てている。

- 6.4 The general arrangements made to exclude living microorganisms and justify their absence being expected, include the following.

生菌 (living microorganisms) を排除し、その不在が期待されることを正当化するための一般的な取り決めには、以下のものが含まれる。

- 6.4.1 All surfaces that may be contaminated with microorganisms and that are in any way or at any time exposed to the critical zone should be sterilized or subjected to a validated sporicidal process. This includes the resident surfaces of the isolator and transient surfaces of materials moving into and out of the isolator.

微生物に汚染されている可能性があり、かつ何らかの方法で、あるいは何時でもクリティカルゾーンに暴露される全ての表面は、滅菌されるか、またはバリデートされた殺芽胞プロセスを受けること。これには「アイソレータ内の常に存在している表面 (resident surfaces)」と「アイソレータへ搬出入される物品の一時的な表面 (transient surfaces)」が含まれる。

- 6.4.2 None of the surfaces treated above should be exposed to recontamination within the isolator.

上記で処理を行った如何なる表面も、アイソレータ内で再汚染にさらすべきではない。

- 6.5 If the isolator is used for aseptic processing the surrounding room should comply with EC Grade D as a minimum. The potential for contamination from the room to enter the isolator during, for example maintenance, should be taken into account when returning the isolator to its production status.





アイソレータを無菌操作法によるプロセス加工に使用するならば、その周囲の部屋は最小限でもEC（訳注：GMP Annex 1の）Grade D に適合すること。アイソレータをその生産状態に戻すときには、例えば保全の最中に、部屋からアイソレータ内に汚染が入る可能性も考慮すること。

## 7. DETAILED POINTS TO BE CONSIDERED FOR THE IMPLEMENTATION OF THE PRINCIPLES TO ISOLATORS SUBJECTED TO A SPORICIDAL PROCESS. THESE POINTS ARE EXPANDED UPON IN APPENDIX 1.

殺芽胞プロセスを受けたアイソレータに対する原則を適用する際の考慮すべき詳細な点。これらの点は付属書1で説明を行った。

### 7.1 Training of a company team is essential to assure the safe routine operation and requalification of the system.

このシステムの安全な日常的運転と適格性再評価を保証するためには、企業のチームの訓練が不可欠である。

### 7.2 The materials that should be sterilized i.e. treated using a validated sterilization process as specified in the Pharmacopoeia, and those that should be subjected to a sporicidal process, should be identified. The rationale used should be documented, the list should be a controlled document and consistent with that used in validation. Particular attention should be paid to microbiologically retentive filters used to treat services to and from the isolator. When the sporicidal process cannot be assured the use of presterilized filters may be necessary.

「滅菌すべき物品」すなわち、薬局方に規定されているようにバリデートされた滅菌プロセスで処理される物品と、「殺芽胞プロセスを受ける物品」を特定（訳注：区分け）すること。その適用した区分は、文書化すること。当該リストは、管理対象文書（controlled document）とし、バリデーションで使用したリストと一致すること。アイソレータへの出し入れを処理するために使用される微生物除去フィルタ（microbiologically retentive filters）には、特に注意を払うこと（訳注1）。殺芽胞プロセス（訳注：の適用）が保証できない場合、予め滅菌しフィルタの使用が必要な可能性がある（訳注2）。

**訳注1**：この部分は、産業用無菌操作プロセス用アイソレータに関して、「制御は、微生物学的に保持するフィルタの使用、滅菌プロセス、殺芽胞プロセス（通常はガス処理による）、および外部環境からの再汚染の防止によって達成される。」という文章ですので、HEPAフィルタおよびアイソレータ内に入ってくるプロセスライン（薬液や窒素ガス、ベントエア）のろ過フィルタかと思われる。（某製薬設備関連企業エンジニアのコメントを転記）

**訳注2**：ここでは、「アイソレータへの（物品の）出し入れ」ですから、2つの手段が思い浮かびます。一つ目は、除染機能付きパスボックス、2つめはオートクレーブ可能なRTPコンテナです。除染機能付きパスボックスにはHEPAフィルタが組み込まれており、当社の場合、HEPAフィルタは除染範囲に含まれます。オートクレーブ滅菌可能なRTPコンテナには、蒸気ベント用の0.2ミクロン（疎水性）無菌フィルタが組み込まれています。いずれも工程中に殺芽胞あるいは滅菌されるという認識です。（某製薬設備関連企業エンジニアのコメントを転記）



7.3 The sterilization of equipment, product components and the formulation ready for filling is outside the scope of this document. Their introduction into the isolator system and prevention of recontamination is addressed below.

機器、製品の構成原材料 (product components)、および充填の準備が整った処方成分 (formulation) の滅菌は、この文書の範囲外である。それらのアイソレータシステムへの導入と再汚染の防止については、以下で扱う。

#### 7.4 Sporicidal process 殺芽胞プロセス

(when non gaseous systems are used the relevant principles should still be applied)  
(非ガス除染系のシステムを使用する場合でも、関連原則は適用する。)

7.4.1 The agent selected for gas generation should be sporicidal.

ガス発生のために選択した薬剤は、殺芽胞性を持つこと。

7.4.2 The correct identity and composition of the gassing agent charged into the gas generator should be assured.

ガス発生器に充填するガス発生剤 (gassing agent) の正確な同一性と組成を保証すること。

7.4.3 Gas generators should not be assumed to be equivalent to each other.

ガス発生器は「どれも同じ」であると仮定すべきではない。

7.4.4 The way in which the gas generator works should be understood by company staff. All critical parameters related to its operation should be identified and recorded throughout the process. Measuring instruments should be calibrated and where critical should have independent monitors or an assured and confirmed reliability. The gas generator should be included in the preventative maintenance program.

ガス発生器の動作方法は、(訳注: 当該) 企業のスタッフが理解していること。作業に関連する全ての重要なパラメータは、プロセスを通して特定され、記録されるべきである。測定機器は校正し、それが重要なものであるときは、(訳注: 他の) 独立したモニターまたは保証された信頼性を持つべきである。ガス発生器は、予防的保全プログラムに含めるべきである。

7.4.5 The release of the gassing process with regard to the gas generator should verify that all critical parameters met the specifications defined during validation.

ガス発生器に関するガス処理プロセスの始動 (release) は、全ての重要なパラメータがバリデーション中に定義された仕様に適合したことを確認しておくこと。

7.4.6 The delivery of gas from the generator into the isolator should assure that only the gas generated is supplied. All inlet and outlet filters associated with the isolator should be exposed to gas or sterilized. Any air supplied by the generator e.g. during a purge stage, should be filtered through microbiologically retentive filters that have been sterilized or



subjected to a sporicidal process.

アイソレータへの発生器からガスの供給は、生成されたガスのみが供給されることを保証すること。アイソレータに関連するすべての吸入および排出のフィルタ (inlet and outlet filters) は、(訳注: 除染の) ガスに暴露されるか滅菌されるべきである。パーズ段階などでガス発生器から供給される空気は、滅菌または殺芽胞プロセスを受けた微生物捕集フィルタ (microbiologically retentive filters) でろ過するべきである。

7.4.7 The delivery of the correct gas at the validated concentration to the isolator and/or leaving the exhaust system should be confirmed if possible, to supplement the control in 7.4.2

アイソレータへの正しい濃度のガスの供給、及び／又は排気システムからの排出を可能な限り確認すること。これは 7.4.2 項の管理を補完するためである。

7.4.8 The isolator should be cleaned prior to the sporicidal process. The surfaces of packaged materials and all other items to be gassed within the isolator should be clean.

アイソレータは殺芽胞プロセスの前に清掃すること。アイソレータ内でガスに暴露される包装品およびその他すべての物品の表面は清浄であること。

7.4.9 Delivery of gas or other sporicidal treatment to all necessary surfaces should be assured.

全ての必要な表面に、ガス又はその他の殺芽胞処理が与えられることを保証すべきである。

7.4.10 The risk of recontamination of sterilized containers leaving the sterilizing zone and entering the cooling zone of a tunnel integrated with an isolator system, should be evaluated. Consideration should be given to sterilization or sporicidal treatment of the cooling zone.

滅菌ゾーン (sterilizing zone) から出た滅菌済容器が、アイソレータシステムと一体化したトンネルの冷却ゾーンに入ることによる再汚染のリスクを評価すること。冷却ゾーンの滅菌または殺芽胞処理 (訳注: の実施) を考慮すること。

7.4.11 The sequence of the different aspects of cleaning, sterilization, sporicidal treatment, gassing, and degassing are of critical importance and should be carefully defined and verified before formal release of the system for production.

洗浄 (cleaning)、滅菌 (sterilization)、殺芽胞処理 (sporicidal treatment)、ガスへの暴露 (gassing)、脱気 (degassing) の様々な様相 (different aspects) の順序は非常に重要であり、生産のためにそのシステムに正式に移行する前に注意深く定義し、検証 (verified) するべきである。

7.4.12 The range of parameters and events that should be monitored to assure the delivery of the validated process should be defined.

バリデートされたプロセスの提供を保証するために、モニターするべきパラメータ及び事象の範囲は、これを定義すること。

7.4.13 The design, development and validation of the gassing process should encompass all



relevant aspects from methods of gas distribution to quantification of target lethality, selection, calibration and culture of the biological indicator and definition of the final protocols. The stage of degassing is critical in all applications and the absence of residual lethality due to inadequate degassing should be demonstrated for isolators used for sterility testing. Reference to Appendix 1 is recommended.

ガスによる除染プロセスの設計、開発及びバリデーションは、「バイオロジカルインジケータ（生物学的滅菌指標体）の目標とする致死率（target lethality）、選定、キャリブレーション、そして接種菌（culture）の定量化をするためのガスの分配方法」及び「最終プロトコルの明確化」の関連する全ての側面を包含すること。脱気（degassing：訳注 現在ではエアレーション（aeration）の用語が使用される）の段階は、すべての用途において重要なものである。無菌試験に使用するアイソレータは、不適切な脱気による残留する致死性の存在しないことを、証明すること。（訳注：この推奨の）Appendix 1への参照を推奨する。

7.4.14 The provisions for requalification and interpretation of results should be carefully and prospectively defined.

適格性再評価と結果の解釈に関する条項は、注意深く、かつ将来起こる可能性を予測して（prospectively）規定をすること。

## **7.5 The prevention of recontamination 再汚染の防止**

7.5.1 All gases, fluids and air supplied to the isolator or that may gain access, should be filtered using microbiologically retentive filters or sterilized prior to entry.

アイソレータに供給される、またはアクセスする可能性のある全てのガス、液体、空気は、入る前に微生物学的に保持可能なフィルタを用いてろ過するか、滅菌すること。

7.5.2 The control of leaks between the isolator and surrounding room and between different parts of the isolator system as necessary, should be assured as far as possible. As a guide a minimum of 10 Pascal positive differential air pressure should be maintained to protect against unforeseen circumstances. The maintenance of positive pressure should be monitored and fitted with an alarm.

「アイソレータと周囲の部屋の間」および、必要に応じて「アイソレータのシステムの異なる部分の間」の漏れの管理を、可能な限り確実なものとする。目安として、想定外の状況に備えて、少なくとも10 Pascalの陽圧を、維持すること。陽圧の維持は、これをモニターし、かつアラームを備えること。

7.5.3 A program to minimize the risk of loss of integrity of gloves, sleeves and suits should be present. This should include operator practices, vigilance and the absence of sharp edges. There should also be an all encompassing preventative maintenance program that includes specification of examination and preemptive replacements.

グローブ（手袋）、袖（sleeves）、スーツ（suits）の完全性が失われるリスクを最小化する

プログラムが、存在していること。これにはオペレータの作業実態 (practices) 、ビジランス (vigilance : 監視) 、及び鋭利な辺縁 (sharp edges) がないことを含むべきである。また、検査の仕様 (specification of examination) や事前の交換 (preemptive replacements) を含む包括的な予防的保全プログラムが存在していること。

#### 7.5.4 Transfer of material out of the isolator should not compromise the critical zone.

アイソレータから物品を取り出す際は、クリティカルゾーンを危険にさらさないこと。

#### 7.5.5 Transfer of material into the isolator should not compromise the critical zone.

アイソレータ内への物品の移動は、クリティカルゾーンを危険にさらさないこと。

### **7.5.6 Air change, laminar/turbulent, aseptic technique, and ergonomics**

換気 (air change) 、層流/乱流、無菌操作テクニック、人間工学

#### 7.5.6.1 The design of the isolator system should include consideration of air change rate, the use of laminar, unidirectional or turbulent airflow, the application of aseptic technique and risk of error due to human fallibility. The rationale for the decisions taken should be documented.

アイソレータシステムの設計は、次の事項についての考察を含むこと：空気置換率 (air change rate) 、層流/一方向気流/乱流 (laminar, unidirectional or turbulent airflow) の使用、無菌操作法 (aseptic technique) の適用、ヒトの誤りを起こす性質 (human fallibility) による過誤のリスク。決定事項に対しての論理的な根拠の理由説明 (rationale) を文書化すること。

### **7.6 Monitoring and testing** モニタリングと試験

#### 7.6.1 Physical monitoring and testing should be based on a systematic failure mode analysis or a suitable alternative and assure the detection of change, failure or aging that could compromise operations.

物理的モニタリング及び試験は、系統的な故障モード分析 (systematic failure mode analysis) または適切な別の手段に基づくべきであり、かつ運用を危うくする可能性を持つ変化/故障/経年劣化の検出を保証するものであること。

#### 7.6.2 Microbiological monitoring should take into account the special requirements for sensitivity of testing in isolators subjected to a sporicidal process and avoid compromising operations. The interpretation of results of environmental monitoring should be based on the premise that the detection of any microbiological contamination probably indicates a failure of the system.

微生物モニタリングは、殺芽胞プロセスを受けるアイソレータでの (訳注：当該モニタリングの) 試験感度に関する特別な要求を考慮し、(訳注：そのアイソレータでの) 運用を危うくすることを避けること。環境モニタリング結果の解釈は、いかなる微生物汚染の検出も、恐らくは、当該システムの故障を示すという前提に基づくこと。



7.6.3 Media fills and sterility testing should be carried out as normal for aseptic processing.

培地充填及び無菌試験は、通常の無菌操作の処理と同様に実施すること。

## 8. REVISION HISTORY 改定履歴

Date	Version Number	Reasons for revision
1 July 2004	PI 014-2	Change in the Editor's co-ordinates
25 September 2007	PI 014-3	Change in the Editor's co-ordinates





## APPENDIX 1 付属書 1

**9. AN EXPANSION OF THE DETAILED POINTS TO BE CONSIDERED FOR THE IMPLEMENTATION OF THE PRINCIPLES TO ISOLATORS SUBJECTED TO A SPORICIDAL PROCESS.**

殺芽胞プロセスを受けるアイソレータに対して、原則を導入する際に考慮すべき詳細な要点への展開

**9.1 Principles related to the selection and use of isolators subjected to a sporicidal process.**

殺芽胞プロセスを受けるアイソレータの選定及び使用に関する原則

**9.1.1 The principles of design, validation and use should arise from the objectives employed to make the decision to use an isolator subjected to a sporicidal process and the consequent user requirements specifications. It is recognized that the considerations may include operator protection and financial optimization as well as reduced risk of microbiological contamination of the product from the environment.**

設計、バリデーション及び使用の原則は、殺芽胞プロセスを受けるアイソレータを使用に対する決定をするために使用した目的と、その結果から生じるURS (user requirements specifications : ユーザー要求仕様書) から起こされるべきである。考慮すべき事項には、環境による製品の微生物汚染のリスクの低減は勿論であるが、作業者の保護、財務面での最適化 (financial optimization) が含まれることが認識されている。

Other aspects that should be considered are the principles of dedication to avoid cross contamination and mix up. These are general principles of GMP, but the particular risk of chemical contamination of the exhaust filters and potential for blowback into the adjacent critical zone should be considered. Standard approaches to design qualification, installation qualification, operational qualification and process qualification are appropriate with the additional provision for periods of development work particularly for the sporicidal process.

他に考慮すべき点は、交叉汚染や異種混同を避けるために専心すべき原則である。これらはGMPの一般原則にあたる事項であるが、特に排気フィルタの化学物質汚染のリスクと、隣接するクリティカルゾーンへのブローバック (blowback : 背圧) の可能性を考慮する必要がある。設計時適格性評価 (design qualification : DQ) 、設備据付時適格性評価 (installation qualification : IQ) 、運転時適格性評価 (operational qualification : OQ) 、および性能適格性評価 (process qualification : PQ) に対する標準的なアプローチが適切なものであるが、特に、殺芽胞プロセスの開発作業期間 (periods of development work) の追加規定が加わるものとなる。

**9.1.2 This Recommendation focuses on the aspect of reducing the risk of microbiological contamination arising from the environment.**

この推奨（訳注：この文書）は、環境から発生する微生物汚染のリスクを低減するという側面に焦点を当てている。

9.1.3 This position leads to an apparent paradox as to whether an isolator that has been subjected to a sporicidal process that demonstrates a classical clean room pattern of the occasional detection of microorganisms, is acceptable for aseptic processing.

It is difficult to conceive of an isolator that has been subjected to a sporicidal process being designed and validated to assure and demonstrate clean room performance if it is working correctly. The choice of an isolator that has been subjected to a sporicidal process inevitably drives up the standard; the presence of microorganisms implies that the validated condition probably no longer prevails and the fault should be identified and corrected.

Another factor to take into account is the method of use of the isolator. The lower risk of contamination may be used to justify different practices than used in clean rooms; these may include the following:

この立場は、明白なパラドックスにつながるものである。というのは「微生物の時折の検出が見られる古典的なクリーンルームパターン」が示されている殺芽胞プロセスを受けたアイソレータが、無菌操作法によるプロセス加工に許容されるかどうか、ということである。

殺芽胞プロセスを受けたアイソレータが正しく動作しているのであれば、「クリーンルーム性能を保証し、実証するように設計され、バリデートされている」と思い抱く考え方は問題である。殺芽胞プロセスを施したアイソレータを選択することは、必然的に高い基準を求めることになる。； 微生物の存在することは、もはや「バリデートされた状態が、成り立っていない」ことを意味しており、その欠陥を特定して、そして是正する必要がある。

考慮すべきもう一つの要因は、アイソレータの使用方法である。汚染のリスクが低いということは、クリーンルームで使用される場合とは、異なる使い方の論理的正当性の説明をする（justify）ことに使用される可能性をもっている。；これには、以下の事項が含まれる：

- Reduced frequency of autoclaving of indirect product contact parts. (See below).

間接的な製品接触部品のオートクレーブ滅菌の頻度の減少（以下を参照）

- Extend the allowable period of exposure of sterile surfaces and materials.

無菌の表面及び物品の暴露の許容時間を延長する。

- Reduce the need to discard open containers surrounding an intervention via the glove ports.

グローブポートを介しての介入（intervention）の時に、周辺にある開口している容器を廃棄する必要性を減少させる。



#### 9.1.4 The above practices would no longer be safe if a return to clean room criteria of performance took place.

上記のような行為は、もしクリーンルームの性能基準に戻った場合には、もはや安全なものではない。

#### 9.2 Training of a company team is essential to assure the safe routine operation and requalification of the system. An isolator system is still relatively new technology and there is no general knowledge available to the extent that it is available for conventional clean rooms.

システムの安全な日常運用と再適格性評価 (requalification) を保証するためには、企業内のチームの訓練が不可欠である。アイソレータシステムはまだ比較的新しい技術であり、従来のクリーンルームに関して利用できるような程度の一般的な知識はまだ存在していない (訳注参照)。

**訳注：**現在みられるような製薬用あるいは無菌試験用アイソレータのプロトタイプが出現するのは、1980年代の中頃の米国においてである。アイソレータは、1990年代に入ってから大きく普及して行く。この推奨文書の発行年は2007年である。

この時点では、1965年頃からの長い伝統を持つコンベンショナルクリーンルームと比較して、まだ「アイソレータの無菌管理知識の蓄積が不十分」との認識が存在していたと思われる。

アイソレータはその無菌環境の保持に非常に厳しい管理を課している。そのため、日常生産中に発生するいわゆる「チョコ停」(チョコチョコ停止/チョコッと停止)への対応に苦勞することが多い。

恐らくはそのような対応としてであると推測されているが、2010年代にはいるとRABS(アクセス制限バリアシステム)の出現と普及が進んでくる。RABSの出現により、無菌操作法を適用する上での利便性は大きく向上したが、それに相応してアイソレータでみられるような無菌性保持のための管理状態を緩和している一面は否定できない。

For this reason it is imperative that the company makes special provisions for training engineers, production and quality staff in the technology including the ergonomic aspects. Abdicating the job of design, installation, development, validation protocols and execution of the protocols entirely to suppliers and consultants is missing a valuable opportunity. The suppliers and consultants should be shadowed by the company team to enable enough knowledge to be accumulated to assure the safe routine operation and requalification of the system. This knowledge should then be cascaded to all people routinely involved.

この理由から、企業は技術者 (engineers)、製造スタッフ、品質スタッフに、人間工学的な側面を含めた技術のトレーニングを行うための特別な規定を設けることが不可欠である。設計、設置、開発、バリデーションプロトコル、及びプロトコルの実行をすべてサプライヤーやコンサルタントに任せるのは、貴重な機会を放棄することになる。サプライヤーやコンサルタントは、当該システムの安全な日常運用と再適格性評価を保証するための十分な知識を蓄積できるように、会社のチームに同行するべきである。そして、この知識を日常的に関わるすべての人に伝えていくべきである。



**9.3 The materials that should be sterilized i.e. treated using a validated sterilization process as specified in the Pharmacopoeia, and those that should be subjected to a sporicidal process, should be identified. The rationale used should be documented, the list should be a controlled document and consistent with that used in validation. Particular attention should be paid to microbiologically retentive filters used to treat services to and from the isolator. When the sporicidal process cannot be assured the use of presterilized filters may be necessary.**

滅菌すべき物品（薬局方に規定されているような、バリデートされた滅菌プロセスを用いて処理される物品）と、殺芽胞プロセスを施すべき物品を、特定する（訳注：区別して考える）こと。使用した合理的根拠（科学的な根拠説明：rationale）は文書化し、そのリストは管理された文書とし、バリデーションで使用したものと一致させるべきである。アイソレータへの出入りを処理するために使用される微生物捕集フィルタ（microbiologically retentive filters）には特に注意を払うべきである。（訳注：当該フィルタに対して）殺芽胞プロセスが保証できない場合は、予め滅菌したフィルタの使用が必要となる場合がある。

There is a hierarchy of risk leading to direct product contact parts being subject to a conventional sterilization process e.g. filling needles, stoppers etc. Non product contact surfaces including machine surfaces, gloves etc. are exposed to a sporicidal process. The indirect product contact surfaces such as stopper hoppers and delivery chutes should ideally be sterilized into the isolator to prepare for the start of each batch of product. Whether it is possible to maintain these surfaces in a satisfactory condition by a sporicidal process for some sequence of batches is unresolved. If the indirect product contact surfaces are exposed to the environment surrounding the isolator by being removed or due to loss of integrity of the isolator, then sterilization is necessary before reuse.

従来の滅菌プロセスを受ける製品の直接接触部分、例えば充填針、ゴム栓等は、それによって決まってくるリスクの階層（hierarchy of risk）がある。機械の表面や手袋などを含む製品に接触しない表面は、殺芽胞プロセスに暴露される。ゴム栓ホッパー（stopper hoppers）や供給シュート（delivery chutes）などの間接的な製品接触面は、理想的には製品の各バッチの開始に備えて、アイソレータ内で滅菌（sterilized：訳注 除染の意味と思われる）されるべきである。これらの表面を、いくつかの連続したバッチを行っている間について、殺芽胞プロセスによって満足のいく状態に維持することが可能かどうかは、未解決な事項である。間接的な製品接触面が、取り外されたり、アイソレータの完全性が失われたりして、アイソレータの周囲の環境に暴露された場合は、再使用前に滅菌が必要である。

#### 9.4 Sporicidal process 殺芽胞プロセス

(when non gaseous systems are used the relevant principles should still be applied).  
(非ガス系のシステムが使用される場合は、関係する原則が適用されるものとする)。

**9.4.1 The agent selected for gas generation should be sporicidal.** The agent used for gas

generation or other means of application should be capable of rapidly killing bacterial endospores, fungal spores and vegetative microorganisms.

Activity against virus, such as is claimed for peracetic acid, may be necessary in some applications or a general advantage. Peracetic acid, hydrogen peroxide and formaldehyde are used. The use of other chemicals such as chlorine dioxide is being developed.

ガス発生用に選択された薬剤は殺芽胞性であるものとする。ガスの発生またはその他の適用手段に使用する薬剤は、細菌の内生芽胞 (bacterial endospores : 訳注 細菌芽胞)、真菌孢子 (fungal spores) および栄養型細胞となっている微生物 (vegetative microorganisms) を迅速に殺菌 (killing) できること。

過酢酸について主張されているようなウイルスに対する活性は、いくつかの用途において必要であるか、または一般的な利点であるかもしれない。過酢酸 (peracetic acid)、過酸化水素 (hydrogen peroxide)、そしてホルムアルデヒド (formaldehyde) が使用される。二酸化塩素 (chlorine dioxide) のような他の化学物質の使用も開発中である。

#### 9.4.2 The correct identity and composition of the gassing agent charged into the gas generator should be assured.

The identity and chemical composition of incoming agent should be assured in the same way as any other critical starting material. The correct dilution and preparation of the agent and filling of the reservoir of the gas generator should be treated as a critical step in the process and comply with GMP. The storage conditions of the agent should be respected, thus, if refrigeration is required, storage in the gas generator reservoir is not appropriate.

ガス発生器に充填するガス発生剤の、正確な同一性 (identity) と組成を保証すること。

投入する薬剤の同一性 (identity) と化学的組成 (chemical composition) は、他の重要な出発物質と同様の方法で、保証をするべきである。ガス発生器のリザーバー (reservoir : 訳注 薬液を充填する容器) への、薬剤の正確な希釈・調製と充填は、プロセスの重要なステップとして扱われ、GMPに準拠すべきである。それゆえ薬剤の保管条件は注意をはらうべきであり、もし冷蔵が必要であれば、ガス発生器のリザーバー中での保管は適切ではない。

#### 9.4.3 Gas generators should not be assumed to be equivalent to each other. The design, operation, validation, maintenance and change control of the gas generator, as an independent piece of equipment, should be treated as critical and comply with GMP. Equivalence of gas generators should not be assumed. Each generator should be shown to deliver an equivalent gassing process to each other, in one or more isolators. If this cannot be demonstrated the gas generators should be treated as different pieces of equipment each with its specific cycle validated for each isolator.

ガス発生器は、どれも同じものと仮定すべきではない。独立した機器としてのガス発生器の設計、操作、バリデーション、メンテナンス及び変更管理は、重要なものとして扱い、GMPに準拠すべきである。ガス発生器の同等性を仮定すべきではない。各ガス発生器は、1つ以上のアイソレータで互いに同等のガス (訳注 : 除染) プロセスを与えることを立証すること。





もしこれが立証できない場合、ガス発生器はそれぞれのアイソレータについて立証された特定のサイクルを持つ別個の機器として扱うべきである。

#### 9.4.4 The way in which the gas generator works should be understood by company staff.

**All critical parameters related to its operation should be identified and recorded throughout the process. Measuring instruments should be calibrated and where critical should have independent monitors or an assured and confirmed reliability.** Assured and confirmed reliability is a combination of recognized robust design and satisfactory history of operation in the hands of the company.

ガス発生器の動作方法は、当該企業のスタッフが理解するべきである。操作に関連するすべての重要なパラメータは、プロセスを通して識別され、記録されるべきである。測定器は校正を行い、重要な（パラメータの）場合には独立したモニター、または保証され、かつ確認された信頼性を持つべきである。「保証されて、確認された信頼性」とは、認められた堅牢な設計と、当該企業の手による満足のいく運転履歴の組み合わせである。

#### 9.4.5 The release of the gassing process with regard to the gas generator should verify that all critical parameters met the specifications defined during validation.

ガス発生器に関するガス（訳注：除染）プロセスの始動（release）は、全ての重要なパラメータがバリデーション中に定義された規格（仕様）を満たしていることを検証すること。

#### 9.4.6 The delivery of gas from the generator into the isolator should assure that only the gas generated is supplied. All inlet and outlet filters associated with the isolator should be exposed to gas or sterilized. Any air supplied by the generator e.g. during a purge stage, should be filtered through microbiologically retentive filters that have been sterilized or subjected to a sporicidal process.

ガス発生器からアイソレータへのガスの供給は、発生したガスのみが供給されることを保証すべきである。アイソレータに関連するすべての入口と出口のフィルタは、ガスに暴露される（exposed）か滅菌される（sterilized）べきである。例えば、パージ段階（purge stage：訳注 除染ガスの排出段階）中にガス発生器から供給される空気は、滅菌（sterilized）された、または殺芽胞プロセスを受けた微生物学的捕集フィルタ（microbiologically retentive filters）でろ過されるべきである。

The delivery of gas to the isolator should be via defined ducts with no possibility of loss or contamination. Dispersed oil droplets used for integrity testing HEPA filters may break down the gas. This should be examined during validation and it may be necessary to consider the first gassing after testing as a neutralizing operation.

All of the gas should ideally enter by all of the air inlet filters and leave by all of the exhaust filters. If this is not possible arrangements should be made to assure that all terminal inlet and exhaust filters are exposed to gas.





If part of the process involves a reversal of the flow through a filter, the possibility of the filter becoming unseated should be investigated.

アイソレータへのガスの供給は、(訳注：ガスの) 損失や汚染の可能性のない規定のダクトを介して行うべきである。HEPA フィルタの完全性試験に使用される分散させた油滴は、ガスを分解する可能性がある。これはバリデーションの際に調べるべきであり、(訳注：完全性の) テスト後の最初のガス注入は、中和操作 (neutralizing operation) と見なすことが必要かもしれない。

全てのガスは、理想的にはすべての吸気フィルタから入り、すべての排気フィルタから出されるべきである。もし、それができない場合は、すべての吸気・排気フィルタが(訳注：除染ガス) に暴露されるように手配すべきである。

もし(訳注：除染の) プロセスの一部にフィルタを通過する流れの逆転 (reversal) が含まれるのであれば、フィルタのシールが切れてしまう可能性を調査すべきである。

#### 9.4.7 **The delivery of the correct gas at the validated concentration to the isolator and/or leaving the exhaust system should be confirmed if possible, to supplement the control in 9.4.2.**

It is recognized that the technology for such gas analysis is not always available. If this is the case it is even more imperative to assure the steps in 9.4.2.

もし可能であれば、9.4.2 項の制御を補完するために、「アイソレータへの正しいガスの供給」及び/又は「(訳注：アイソレータからの) 排出のシステム」を確認すること。

このようなガス分析の技術は常に利用できるわけではないことは、認識されている。そのような場合、9.4.2 の手順を確実にすることがより重要である。

#### 9.4.8 **The isolator should be cleaned prior to the sporicidal process. The surfaces of packaged materials and all other items to be exposed to the sporicidal process within the isolator should be clean.**

アイソレータは、殺芽胞プロセスの前に清浄にしておくこと。包装された物品の表面や、アイソレータ内での殺芽胞プロセスに暴露される全ての物品の表面は、クリーンとすること。

All the surfaces inside the isolator should be clean prior to exposure to the sporicidal process. Apart from removing chemical residues that may contaminate subsequent production, the presence of deposits may enable microorganisms to survive the process by physical shielding or neutralization of the process of inactivation.

The isolator should be designed to enable access to all surfaces for cleaning without major dismantling. Inlet and exhaust air pathways should be designed with this in mind.

If clean in place systems are used, any risks that may arise from the presence of spray balls, drains and retained fluids should be identified and eliminated. Whichever cleaning method is used it should result in a visibly clean dry surface free from risk of residues.

アイソレータ内のすべての表面は、殺芽胞プロセスに暴露される前にクリーン（清浄化されている）でなければならない。その後の生産を汚染する可能性のある化学的残留物（訳注：前の製造で使用された物質の沈着物）を除去することとは別に、沈殿物の存在することは、物理的な遮蔽（physical shielding）または（訳注：除染剤であるガスに対する）不活性化プロセスでの中和によって微生物がプロセスを生き延びることを可能にするかもしれない。

アイソレータは、大掛かりな解体（major dismantling）をすることなく、全ての表面にアクセスして洗浄できるように設計するべきである。吸気と排気の経路はこの点を考慮して設計すること。

もし設置清浄化システム（clean in place systems : CIP）を使用するのであれば、クリーン・イン・プレース・システムを使用する場合は、スプレーボール、排水口、滞留液の存在に起因するリスクを特定し、そのリスクを排除する必要がある。どのような清浄化方法であっても、残留物のリスクが無く、目視での乾燥した（残留リスクのない）表面となること。

#### 9.4.9 Delivery of gas or other sporicidal treatment to all necessary surfaces should be assured.

All the surfaces inside the isolator system that have to be treated (see 6.4.1) should be exposed to the validated process. There may be some surfaces where access of gas cannot be assured even by using pumps, fans, evacuation, use of point contacts such as round section wire, or other methods. These surfaces should be identified and designed out if possible e.g. by removing or sealing with gaiters, bellows etc.

Any remaining surfaces should be minimized and exposed to sporicidal agents e.g. by spraying, wiping, drenching or other means, such that survival of natural occurring microorganisms is unlikely. Direct or indirect product contact with these surfaces should be eliminated.

すべての必要な表面に（訳注：除染剤の）ガスまたは他の殺芽胞処理が行われることが保証されていること。

処理（訳注：除染の）がされるべきアイソレータシステムの内側の全ての表面（6.4.1 項参照）が、バリデートされたプロセスに暴露されること。ポンプ、ファン、排気（evacuation：訳注 空気を吸引して除染ガスの浸透を高めるものであろう）、丸い断面のワイヤなどによる点接点（point contacts）の適用、またはその他の方法を用いても、ガスのアクセスが保証されない表面があるかもしれない。それらの（訳注：除染が不十分となるリスクがある）表面は特定されるべきであり、可能であれば、除去するか、ゲートル（gaiters：下記訳注 参照）やベローズ（bellows：下記訳注 参照）などで密閉するように、設計すること。

残った表面は最小限にして、自然発生的な微生物の生存が起こりそうにないように、噴霧、清拭、ドレンチング（訳注：十分に濡らすこと）などの方法で殺芽胞剤に暴露すべきである。これらの表面への直接的または間接的な製品の接触は避けること。

訳注 gaiters : (definition) a protective covering of cloth or leather for the ankle and lower leg.

（参考訳）くるぶし及び、膝から下を布やレーザ（人工皮）による保護カバー。

（訳者注：「ゲートル」はドイツ語の読み方か？）（右は Google の写真検索画面の一部）



訳注 bellows : (definition) an instrument or machine that by alternate expansion and contraction draws in air through a valve or orifice and expels it through a tube.  
膨張と収縮を交互に繰り返すことで、バルブやオリフィスを通して空気を吸い込み、チューブを通して空気を排出する機器や機械のこと。  
(右は Google の写真検索画面の一部)



**9.4.10 The risk of recontamination of sterilized containers leaving the sterilizing zone and entering the cooling zone of a tunnel integrated with an isolator system, should be evaluated. Consideration should be given to sterilization or sporicidal treatment of the cooling zone.**

One area that may be a theoretical risk is the cooling zone of a sterilization tunnel attached to the isolator system. Exposing this zone to hot air sterilization would be ideal otherwise gassing back to the end of the sterilization zone may be possible.

アイソレータシステムと一体化したトンネルの滅菌ゾーンを出て冷却ゾーンに入る滅菌容器の再汚染のリスクを評価すること。冷却ゾーンの滅菌または殺芽胞処理を考慮すること。理論上のリスクとなりうる区域の一つは、アイソレータシステムに取り付けられた滅菌トンネルの冷却ゾーンである。乾熱滅菌 (hot air sterilization) にこのゾーンが暴露されると、滅菌ゾーンの端まで、除染ガスが戻ってくる可能性がある。

**9.4.11 The sequence of the different aspects of cleaning, sterilization, sporicidal treatment, gassing, and degassing are of critical importance and should be carefully defined and verified before formal release of the system for production.**

In a complex system where isolators, sterilizers etc. are linked together, the order in which operations are carried out is critical. When one part of the equipment is opened and exposed to adjoining equipment, newly exposed surfaces of the door as well as other surfaces may not be in a compatible state.

洗浄 (cleaning)、滅菌、殺芽胞処理、ガス除染処理 (gassing : 殺芽胞剤のガスに暴露すること)、脱気 (degassing) の各工程の順序は非常に重要であり、生産のシステムを正式に稼働 (formal release) する前に、注意深く定義し、検証 (verified) する必要がある。

アイソレータ、滅菌機などが一緒にリンクされている複雑なシステムでは、その操作を行う順番が重要である。装置の一部が開放され、隣接する装置に暴露された場合、新たに露出したドアの表面やその他の表面が同等な状態 (compatible state) でない可能性がある。

**9.4.12 The range of parameters and events that should be monitored to assure the delivery of the validated process should be defined. The delivery of the validated process will involve monitoring parameters and events in addition to those from the gas generator. These may include the following:**

バリデートされたプロセスが与えられていることを保証するためにモニターすべきパラメータ及びイベント (event) の範囲を定義すること。バリデートされたプロセスが与えられていることは、ガス発生器からのパラメータ及びイベントに加えて、モニタリングが必要となる。これらには以下のものが含まれる。



- Gas detection in the isolator/exhaust. アイソレータのガス検知／排気
- Gas concentration in the isolator/exhaust. アイソレータのガス濃度／排気
- Flow rate in exhaust. 排気の流速
- Gas inlet temperature. ガスの入り口の温度
- Isolator pressure. アイソレータの圧力
- Pressure drop across filters. フィルタによる圧力降下
- Condensation detection. 凝縮の検知
- Temperature of the external surface of the isolator. アイソレータの外側の温度
- Temperature of internal points in the isolator. アイソレータの内部箇所の温度
- Absence of alarm conditions. アラーム発報状態が存在しないこと
- Correct operation and position of gas drivers such as fans, pumps and evacuation.  
ファン、ポンプ、および吸引のようなガスの駆動力の正しい運転と位置
- Displacement to expose occluded surfaces.  
行き止まりとなった表面をガスに暴露するための置換
- Gas concentration during ventilation. 換気中のガス濃度
- Process step times. 各プロセスの保持時間

**9.4.13 The design, development and validation of the sporicidal process should encompass all relevant aspects from methods of gas distribution to quantification of target lethality, selection, calibration and culture of the biological indicator and definition of the final protocols.** The design, development and validation of a sporicidal process involving gassing should include at least the following steps.

殺芽胞プロセスの設計、開発及びバリデーションは、関連するすべての側面を含むべきである。すなわちガスの分配方法から、生物学的滅菌指標体 (BI) の標的致死率の定量化 (quantification of target lethality)、選定、校正及び培養、及び最終プロトコルの規定までの範囲を含むべきである。ガス (gassing) を用いた殺芽胞プロセスの設計、開発、バリデーションには、少なくとも以下のステップが含まれるべきである。

a) Identification of all surfaces that need to be gassed.

ガスでの処理する必要のあるすべての表面の特定。

b) Selection and validation of the gas agent and generator.



ガス除染の薬剤とその発生装置の選定とバリデーション。

- c) Method of distribution of gas to the target surfaces. This may be by mass movement amongst defined loads driven by the gas generator and coupled with passive diffusion along stabilized path lengths.

Alternatively, active distribution by fans, pumps, evacuation devices may be employed. Rapid gas cycles (less than two hours exposure to gas, depending on size of isolator) would need careful arrangements of these devices in defined loads to avoid shadowing effects, occluded surfaces etc. If parts of the target surfaces were to be reached by passive diffusion, rapid gas cycles would be unlikely to be effective.

ターゲット表面へのガスの分配方法。これは、ガス発生器によって駆動され、安定した経路長 (stabilized path lengths) に沿っての受動的拡散 (passive diffusion) と相まっての、質量移動 (mass movement) による可能性がある (訳注：この下線部の一文は要検討)。

あるいは、ファン、ポンプ、吸引装置 (evacuation devices) による能動拡散 (active distribution) を使用することでも良い。短時間のガスサイクル (アイソレータの大きさにもよるが、ガスへの暴露時間は2時間未満) では、陰影効果 (shadowing effects) や閉塞された表面 (occluded surfaces)などを避けるために、規定された被除染物 (defined loads) の中に注意深く配置する必要がある。もし対象となる表面の一部が受動的な拡散によって到達する場合、急速なガスサイクルを行うことは、効果的ではないと思われる。

- d) As detailed an understanding of the mechanisms for the gassing method chosen, as state of the art allows, is necessary. The effect of variation of all the parameters that may vary and be relevant should be explored during development.

選択したガス発生方法のメカニズムを、技術的に可能な限り詳細に理解する必要がある。開発時には、変動する可能性のあるすべてのパラメータの変動の影響を検討すること。

- e) An understanding of the relationship between the resistance of the bioburden and that of the biological indicator should be developed from trials and/or the literature.

バイオーバーデンの抵抗性と、生物学的滅菌指標体 (biological indicator : BIs) の抵抗性の間の関係の理解は、(訳注：除染での) トライアル (試行) および/または 文献から深めるべきである。

- f) The intended degree of inactivation or lethality can be defined following development trials and based on the information in section e) above.

Current practice is to seek six log reductions of the biological indicator organism recommended by the manufacturer of the gas generator. In this document this is intended to mean that at each point in the isolator the sporicidal process will reduce the survivors by six logs i.e. if there are  $2 \times 10^6$  spores in the BI to start with then there





will be 2 surviving spores after a six log reduction.

If there are no survivors, then a six log reduction is confirmed and there is an additional safety margin the size of which is not known. If there are other ways to verify delivery of the gassing process to all the target surfaces, supported by a well established mechanism of lethality, these may be considered.

不活化 (inactivation) あるいは致死力 (lethality) の意図した程度は、その後の開発過程でのトライアルと、上述のセクション e) の情報に基づいて定義することができる。

現状での実務運営 (current practice) では、ガス発生器の製造業者が推奨する「生物学的滅菌指標体 (BI) の微生物の 6 対数減少 (six log reductions)」が求められている。この文書では、このことは、アイソレータ内の各箇所で、殺芽胞プロセスによりよって、BI の生存菌数を (訳注: 初菌数から) 6 ログ減少させることを意味することを意味している。すなわち、BI 中に除染プロセスのスタート時点で  $2 \times 10^6$  個の芽胞が存在するのであれば、2 個の芽胞が生存していることを意味している。

もし生存菌が存在しないのであれば、この時、6 対数減少が確認される。ただし、付加的な安全のマージン大きさは不明である。もし、ターゲットとしている表面の全てに対して、ガス除染処理が与えられたことを確認できる他の方法があり、それが致死力 (lethality) についての十分に確立されたメカニズムによって裏付けられているのであれば、その方法を検討してもよい。

- g) The carrier type e.g. plastic, paper, metal or other, of the biological indicator organism should be relevant to the materials being gassed or shown to be irrelevant. If studies have been carried to show that lethality on carrier type a is similar to materials c,d,e etc. with a similar sporicidal process, this would mean that in house studies need not be carried out. The data would need to be from a reputable source.

生物学的滅菌指標体 (BIs) のキャリア (担体) の種類が、プラスチック(a)、紙(c)、金属(d)、または、その他(e) は、ガス除染処理をされる物品に対しての関係性を示すか、あるいは関係性がないこと (訳注: 担体の材質の影響を受けないことか、使用している BI の担体の方が大きな抵抗性を示すこと) を示すべきである。もし調査結果が、類似の殺芽胞プロセス (similar sporicidal process) で、担体タイプ “a” の致死力が、担体タイプ “c”、“d”、そして “e” などと同様であることを立証したのであれば、社内での研究を実施する必要はないことになる。そのデータは、信頼できるソース (reputable source) からのものである必要がある。

- h) The resistance of the biological indicator to the process being validated should be estimated. This can be carried out by plotting the number of survivors against the extent of the process (usually exposure time to the gas).

Fraction negative systems may also be used to provide this information. The testing should be carried out in zone that is readily and reproducibly exposed to the process and that is accessible so that biological indicators can be removed from exposure at



sequential times to generate a survivor curve.

This estimation is to support the requalification when resistance of the biological indicator to be used for requalification is shown to be similar to that used in the original validation, see section 9.4.14 b.

検証すべきプロセスに対する生物学的滅菌指標体 (BI) の耐性を推定すべきである。これは、生存菌数をプロセスの程度 (通常はガスへの曝露時間) に対してプロットすることで実施できる。

フラクション・ネガティブ・システム (訳注: 陰性分率法による菌数推定) もこの情報を得るために使用できる。この試験は、「容易にかつ再現性を可能な除染プロセスに曝露することが出来て」、かつ「生存曲線を作成できるように、生物学的滅菌指標体 (BIs) を (訳注: 除染プロセスの) 曝露から経時的に取出しをするためのアクセス可能なゾーンで実施されるべきである。

再適格性評価に使用する BI の抵抗性が、最初のバリデーションに使用したバリデーションのそれ (BIs の抵抗性に) 類似したものであることを立証する場合は、この推定は、その適格性評価を裏付けるものである (9.4.14 b.項参照)。

- i) The distribution of the gas should be explored using smoke to simulate it or more sophisticated methods to render gas flow visible.

Care should be taken to ensure that any residues from these trials that could be trapped on filters or surfaces can be removed or that they will not compromise subsequent gassing or operations, e.g. sulphur trioxide smoke residues break down hydrogen peroxide.

Chemical indicators may also be used to track the movement of gas.

ガスの分布は、それをシミュレートするためにスモークを使用するか、ガスの流れを可視化するために、より洗練された方法を用いて検討すべきである。

それらの実施で、「フィルタや表面にトラップされる残存物が除去可能である」ことや、「その後のガス除染工程 (gassing) や、作業 (operations) を危くしないこと」が確実となるように注意をすべきである。例えば、三酸化硫黄 (sulphur trioxide) のスモークの残存物は、過酸化水素を分解する (break down)。

化学的インジケータが、ガスの動きを追跡するために、使用されることもある。

- j) The BIs should be distributed to sample the full internal volume created by the isolator. In addition positions that are potentially less likely to be exposed to the full gassing process should be tested e.g. areas relying on passive diffusion, areas shadowed from the direct active delivery of gas etc. Continuously occluded surfaces do not qualify for such trials as they cannot be exposed to the process and should have been eliminated, sterilized or subjected to an additional validated process.

BI は、アイソレータの内部空間の全容積のサンプリングできるように配置すること。さ

らに、例えば、受動的な拡散に頼っている場所や、ガスの直接的で能動的な供給での影になっている場所など、十分な除染ガスプロセスに暴露されにくい箇所は、(BIによる) テストをする必要がある。継続的に塞がれている表面は、(訳注：そのような除染のプロセスに暴露されないために、このような試験には適しておらず、それらは、(訳注：微生物の) 除去、滅菌、または追加のバリデートされた(訳注：微生物を取り除く) プロセスを受けるべきである。

- k) The details of handling and culture of the BIs should be fully investigated and defined. At the end of the gassing phase there will be a lag as the ventilation reduces the gas concentration.

Gas may have absorbed into the material of the BI carrier and into the isolator and load. The desorption of this gas may be difficult to predict.

All these factors combine together to produce the potential for residual lethality which may be outside the controlled lethality delivered by the gassing cycle.

BI の取り扱いと培養の詳細は、十分に調査し、定義すること。ガス除染段階の終わり時点では、換気によってガス濃度が低下するため、タイムラグが生じる。

除染ガスは BIs の担体 (BI carrier) の素材や、アイソレータおよび被除染物に吸収されている可能性がある。このガスの脱離 (desorption) を予測するのは難しいかもしれない。

これらの要因の全てが組み合わさって、ガス除染サイクルで与えられる管理され範囲外の(訳注：不足の) 致死力 (lethality) を発生させる可能性がある。

When the BI is eventually placed into the tube of broth or carrier medium prior to culture, the gas absorbed in the BI may not be inactivated and could prevent the outgrowth of survivors.

BI は、最終的に液体培地試験管や培養前の移送用培地 (carrier medium prior to culture) に入れられるが、この時に、BI に吸収されたガスが不活性化されず、生存菌の発育 (outgrowth) を妨げる可能性がある。

The cultural conditions may not be optimized in terms of media, temperature and time for the outgrowth of survivors. The BI organism may be viable after exposure to the gas, but the recovery system may not be able to allow organisms exposed to the gassing agent to outgrow.

The fertility of the particular batch of media used may have varied. All these possibilities should be studied and taken into account in the design of the testing systems.

培養条件が、生存菌の増殖に必要な培地、温度、時間などについて最適化されていない可能性がある。BI の菌は、除染ガスにさらされても生存している可能性があるが、(訳注；BI 菌の) 回収システムは、ガス除染剤に暴露された微生物を生育させることができない場合がある。

使用した培地のあるバッチの繁殖力が変化している可能性もある。それらの全ての可能性を調査し、試験システムの設計において、それを考慮しなければならない。

- l) The process of ventilation and degassing should be examined to assure that production is not compromised by outgassing or residues of gas agent in product contact surfaces and materials.

For isolators used for sterility testing the absence of traces of residual lethality that could result in a false pass result, should be clearly demonstrated.

(訳注：除染ガスの) 換気と脱気のプロセスは、製品の接触表面やその製品自体 (訳注：materials) に除染ガスが漏れたり、あるいは残存物を残したりすることによって、製造を危うくすることがないことを保証できるかを調べること。

無菌試験に使用されるアイソレータについては、「誤った合格 (訳注：誤陰性) 結果をもたらす可能性をもつ残留致死性」の無いことを明確に証明すべきである。

- m) Once the development work is complete the formal protocols can be defined. These should specify the following aspects as a minimum.

開発作業が完了したら、正式なプロトコルを定義する。それらのプロトコルは最低限、以下の点を規定する必要がある：

- The gassing process to be validated.  
バリデートされた除染ガス化プロセス；
- The condition and loading of the isolator.  
アイソレータの状態とローディング (訳注：除染のための機材の配置条件) ；
- The disposition of specified biological indicators.  
BI の設置位置の規定；
- The time at which BIs are to be removed from each position. ;  
各位置からの BI の取り出し時点；
- The nature of the recovery medium and details of culture.  
(訳注：BI の) 回収培地の性質と培養の詳細；
- The ventilation and degas phase.  
換気と脱ガスの段階；
- The acceptance criteria for cycle parameters and BI results.  
(訳注：除染の) サイクルパラメータと BI の結果；
- The number of repeat studies required.  
必要とされる調査の反復数；



- The way in which the validated cycle will be enhanced for routine use (usually an additional gassing and ventilation time is added to allow for variation).

バリデーションをした除染サイクルを日常的に使用するために、それを強化する方法（通常は、変動を考慮して追加の脱気と換気（additional gassing and ventilation time）の時間を追加する）。

- The review and approval process.

そのプロセスのレビューと承認。

**9.4.14 The provisions for requalification and interpretation of results should be carefully and prospectively defined.** The provisions for requalification should be defined in written procedures. These should specify the following aspects as a minimum.

再適格性評価と結果の解釈に関する規定は、慎重かつ予測的（prospectively）に規定すること。再適格性評価の規定は、手順書に規定しておくこと。それらの手順書には、少なくとも、以下の点を規定する必要がある：

- a) The frequency of requalification should involve some repeat of the initial validation work, including degassing, on an annual basis. In addition there should be a program that ensures that all the particular gassing situations and cycles originally validated are requalified within a reasonable time period, which should be no longer than three years. ;

再適格性評価の頻度は、脱気（degassing）を含めて、イニシャルバリデーションの幾つかの項目を年次ベースで繰り返すべきである。更に、特定された脱気状況（gassing situations）と、最初にバリデーションしたサイクルの全てを合理的な期間（reasonable time period：3年間を超えない）内に、再適格性評価を行うことを確実にするプログラムを持つこと；

- b) The BIs to be used for requalification should be demonstrated to have a resistance to the gassing process originally validated that is similar to those originally used. This could be carried out by repeating the work described in 9.4.13.h in the same isolator.

再適格性再評価に使用する BI は、最初にバリデーションを行った除染カス化プロセス（the gassing process）に対する抵抗性と、最初に使用したものと同様な抵抗性を持つことを、証明すること。

これは、同じアイソレータに対して 9.4.13.h 項に述べられた調査を繰り返すことで、行うこと；

- c) The details of BI placement, time in the cycle before they are recovered, cultural conditions etc.

These should repeat the relevant aspects of the original validation without applying safety margins employed during routine gassing cycles.

BI の配置、回収されるまでのサイクル内の時間、培養条件などの詳細。

これらは日常的な除染ガス化処理サイクルで使用される安全マージンを適用せずに、最初のバリデーションでの関連部分を繰り返すこと；

- d) The evaluation of results should recognize that validations using BIs may not be able to be exactly repeated due to the inherent uncertainties surrounding biological systems. It is for this reason that large safety margins are added.

The process that delivers a six log reduction of the BI should be in excess of that necessary to kill the bioburden that can reasonably be anticipated. This, together with the additional gas exposure time applied routinely provide these safety margins.

結果の評価は、生物学的システムに固有の不確実性のために、BI を用いたバリデーションを正確に繰り返すことができない可能性があることを認識すること。大きな安全マージンを追加するのは、このことに拠っている。

BI の 6 対数減少を与えるプロセスは、妥当な範囲で予想できる (that can reasonably be anticipated) 所のバイオバーデンを死滅させるのに必要な大きさ (訳注 : lethality) を超えるものであること。これに加えて、(訳注 : 除染ガス化プロセスの) 暴露時間に安全性マージンを与えている。

- 9.4.14.1 Against the background of uncertainty described in 9.4.13d, the requalification and evaluation of results should be able to provide quantitative information about the actual log reductions found at each point in the isolator where BIs are placed.

There are a variety of ways that this may be carried out.

One BI may be placed in each position and be subjected to a process of washing off the spores or dispersing the BI followed by plate culture and counting of colonies, or culture of aliquots of the spore suspension to give a most probable number estimation of survivors. If there are survivors the number of log reductions can be calculated.

“9.4.13d” 項に記載された不確実性 (uncertainty) に対して、再適格性評価と結果の評価は、BI を設置したアイソレータ内の各ポイントで見られた (訳注 : BI 菌の) 実際の対数減少値 (actual log reductions) についての定量的情報を与えることができるようにすること。

これを実施するには様々な方法がある。

各位置に 1 つの BI を配置し、胞子を洗い流すか BI を分散させた後、プレート培養 (カンテン平板培地での生菌数計算) をしてコロニーを数えるか、胞子懸濁液の試料液の一部を培養して生存菌数を最確数 (most probable number) として推定するというプロセスを経ることになる。もし生存菌が存在する場合は、対数減少値を計算することができる。

Alternatively, if two BIs are placed at each position and one is refrigerated (storage would need validating) and the other placed in broth for incubation, a no growth from the broth gives a clear result.

If there is growth in the broth then one or more survivors are present, the remaining BI can then be analysed as above to determine the number of survivors and enable the





log reductions to be calculated.

あるいは、各位置に2つのBIを置き、一方を冷蔵保存し（保存状態をバリデートする必要がある）、もう一方を液体培地に入れて培養した場合、液体培地が澄明のままであれば、（訳注：BIが死滅したという）明瞭な結果を与えることが出来る。

もし液体培地で成長を認めたならば、これは1個（芽胞）以上の生存菌が存在しているのであり、その次の作業として、上記（訳注：上の段落）の様にして生存菌数を測定して、これによって対数減少値を算出する。

Another possibility is to place three or more BIs at each position in the isolator and put them individually into broth for incubation. If there are any positive broths the proportion of positive to negative can be used to estimate the number of survivors and thus the log reductions.

Given this information any variation in the process is estimated and the significance of it can be evaluated. If there is only one BI in each position, and only growth/no growth is established, then the number of any survivors is unknown and the size of the possible variation in the process cannot be estimated.

他の可能性は、アイソレータの各位置に3つ以上のBIを配置し、それらを個別に液体培地に入れて培養する方法もある。もし微生物の生長を示す陽性の液体培地があれば、陰性培地本数に対する陽性培地本数の比率を、生存菌数の推定に使用できる。それゆえ、対数減少を推定できる。

この情報が与えられることで、プロセスの変動を推定することが出来て、その（変動の）重大さを評価することが出来る。もし、各箇所に1枚のBIを置くのであれば“growth/no growth”（訳注“all-or-nothing”に同じ意味）を設定したことになり、生存菌数は判らないことになり、当該プロセスの可能性ある変動の大きさは、推定することが出来ない。

9.4.14.2 The significance of variation should take into account that gassing is an environmental control process that is at least one step removed from the control of product sterility. For example, if a variation at one position in the isolator resulted in only four log reductions being demonstrated, the cause of variation should be investigated and corrected, or if the cause cannot be found the safety margins added to specify the routine cycles used may need to be increased. The effect of the variation on past production will depend on the cause of the variation. If the routine delivery of four logs plus the safety margin, can reasonably be expected to reduce actual bioburden to a level where survivors would not be expected, it may be reasonable to conclude that production has not been compromised.

バラツキの重要性は、ガス処理が製品の無菌性の管理から少なくとも一段階離れた環境管理プロセスであることを考慮すべきである。

例えば、もしアイソレータのある個所の変動が、4対数減少であることが生じたならば、





その変動の原因を調べ、それを是正するべきである。あるいは、その原因が見つからなかったのであれば、使用をしている日常的なサイクルを規定するために加えられる安全マージンを大きくする必要があるかもしれない。

過去の生産へのその変動の影響の大きさは、当該変動の原因に左右されるものとなる。もし日常が、「4対数減少+安全マージン」（訳注：の除染強度）を与えて（delivery）いて、生存菌が無いことを期待できるレベルまで実際のバイオバーデンを期待することが妥当であれば、（訳注：過去の）生産に影響を与えていなかったと結論付けすることは妥当の考えられるものであろう。

## 9.5 The prevention of recontamination 再汚染の防止

### 9.5.1 All gases, fluids and air supplied to the isolator or that may gain access, should be filtered using microbiologically retentive filters or sterilized prior to entry.

アイソレータに供給される、またはアクセスされる可能性のあるすべてのガス、液体、空気は、それが入る前に微生物除去フィルタを使用してのろ過、あるいは滅菌すべきである。

All gases and fluids passing into the isolator should be filtered using microbiologically retentive filters or sterilized prior to entry through the envelope so that any escape inside the isolator will be of uncontaminated material. Any vacuum points should be guarded by filters.

アイソレータに入るすべてのガスや液体は、アイソレータ内側の如何なる箇所にも、汚染された物品を存在させないようにするために、エンベロープ（envelope：訳注 日本語不明。アイソレータとの物品の出し入れをするゾーン）領域を通過して入れる前に、微生物捕集フィルタでろ過するか、あるいは滅菌をすべきである。減圧となる如何なる箇所もフィルタによってガードすること。

Consideration should be given to providing a HEPA prefilter for the air inlet system mainly to provide redundancy in the event of failure of one of the filters. The duty to exclude penetration by microorganisms in the incoming air is probably higher than for conventional clean rooms as discussed in 9.1. The air that is supplied to the critical zone of a conventional clean room is generally double HEPA filtered i.e. once into the room and again into the Grade A zone. HEPA filtration is not absolute and a rare penetration is to be expected.

空気流入システムにはHEPAのプレフィルタを設置すべきであり、これは主に、HEPAフィルタの一つが欠陥をあった場合の冗長性（redundancy）を確保するためのものである。

流入する空気中の微生物を取り除くことの義務は、9.1項で述べたように、従来のクリーンルームよりも高いと思われる。

コンベンショナルクリーンルームの重要なゾーンに供給される空気は、一般的にダブルHEPAでのろ過される。すなわち、一旦はその部屋に供給されてから、再びGrade Aゾーン



(訳注：再びHEPAろ過され) に供給される。HEPAフィルタのろ過は絶対的 (absolute) なものではない。稀な (訳注：微生物の) 通過が予想される。

The main intention is to provide redundant filtration because if only single filtration is used in the isolator a filter failure could increase the risk of contamination significantly. HEPA filtration of the exhaust system is a standard precaution against backflow.

この主な目的は、冗長性を持つろ過を与えることにある。というのは、単一のろ過のみがアイソレータ内で使用されている場合、フィルタの欠損により汚染のリスクが大幅に増加する可能性のためである。排気システムのHEPAろ過は、逆流に対する標準的な予防策である。

**9.5.2 The control of leaks between the isolator and surrounding room and between different parts of the isolator system as necessary, should be assured as far as possible. As a guide a minimum of 10 Pascal positive differential air pressure should be maintained to protect against unforeseen circumstances. The maintenance of positive pressure should be monitored and fitted with an alarm.**

アイソレータと周囲の部屋の間、および必要に応じてアイソレータシステムの異なる部分の間の漏れを可能な限り制御する必要がある。目安として、不測の事態に備えて最低10パスカルの陽圧差を維持すべきである。陽圧の維持はこれを監視し、アラームが取り付けべきである。

The isolator should be designed to be free from leaks that are a microbiological risk and maintained in that state. It is recognized that there will be some leakage, but this should be due to essential engineering tolerances as opposed to poor design, construction and maintenance. There should be a program to reduce the risk of leaks due to accident and means of detecting them which have known sensitivity e.g. pressure hold tests, tracer gas penetration etc.

アイソレータは、微生物学的なリスクとなる漏れがないように設計し、その状態を維持すること。多少の漏れがあることは容認されているが、これは設計、施工、メンテナンスの不備ではなく、本質的な工学的許容範囲によるものであること。偶発的事故によるリークのリスクを減少させるプログラムが存在すること。これは既知の感度を有する、例えば圧力保持試験 (pressure hold tests)、トレーサーガス浸透試験 (tracer gas penetration) などを持つことで、それを検知することである。

The risk posed by undetected leaks and unanticipated deterioration can be reduced by operating the isolator at positive pressure with respect to lower grade connecting and surrounding areas. A pressure sufficient to maintain a differential of at least 10 Pa under all operating conditions is suggested. If requirements for operator safety drive the need to use a negative pressure critical zone, consideration should be given to enclosing it in a positive pressure envelope.

検出されない漏れや、予期せぬ劣化をもたらすリスクは、アイソレータを低グレードの接続部や周囲のエリアに対して陽圧で運転することで低減できる。すべての運転条件において、少なくとも10Paの差圧を維持するのに十分な圧力が推奨される。もし作業者の安全性の要求が、陰圧の重要ゾーンを使用するのを押すのであれば、陽圧の囲い（envelope）で包み込むことを検討すべきである。

**9.5.3 A program to minimize the risk of loss of integrity of gloves, sleeves and suits should be present. This should include operator practices, vigilance and the absence of sharp edges. There should also be an all encompassing preventative maintenance program that includes specification of examination and preemptive replacements.**

手袋、袖、スーツの完全性が損なわれるリスクを最小化するプログラムが存在すること。これには、作業者の作業のやり方、注意深さ、および鋭利なエッジの不使用が含まれること。また、検査の規格や事前の交換を含む包括的な予防的保全プログラムが必要である。

**9.5.3.1 Glove ports and full or half suits present particular risks for the following reasons:**

グローブポートやフルスーツ、ハーフスーツには以下に述べるようなリスクがある：

- They are more prone to damage.  
損傷を受けやすい。
- They may be very close to exposed sterile materials.  
曝露された無菌の物品に非常に近い距離にある。
- They may not be protected by positive pressure due to localized sealing effects, the piston effect of arms entering the sleeves and occlusion.  
局所的な密閉効果、腕が袖の中に入ることによるピストン効果、及び密閉によって、陽圧が保持されない可能性がある。
- The air and surfaces exposed by the leak may be microbiologically contaminated due to the proximity of the operator's body.  
リークによって暴露を受ける空気および表面は、作業者の体との近接性ため、微生物学的に汚染されている可能性がある。

**9.5.3.2 The analysis of these risks should be documented and preventative actions such as the following should be considered:**

これらのリスクの分析は文書化し、以下のような予防措置を検討すること。

- Selection of robust materials.  
堅牢な素材の選択。
- Use of double skinned sleeves where puncture of one or both of the skins causes separation of the two layers and is easily detected by the operator.



二重の層になっているスリーブの使用。これは、片方または両方の皮に穴が開くと 2 つの層が分離し、オペレータが容易に検知できるからである。

- Operator training to avoid damage and vigilance to examine for damage.

損傷を避けるための作業者の訓練と、損傷を調べるための注意。

- Frequent leak testing.

頻繁なリークテスト。

- Inner or outer sterile gloves.

内側または外側が滅菌された手袋。

- Sterile inner sleeves or garments.

滅菌された内袖または衣服。

- Preventative maintenance program that includes specification of examination and preemptive replacement

検査の規格と早めの交換 (preemptive replacement) を含む予防的保全プログラム

9.5.3.3 The use of aseptic techniques, to the extent possible in isolators, provides additional reduction in the risk to product arising from loss of integrity of sleeves and gloves.

アイソレータ内で可能な限り無菌操作テクニックを使用することは、(訳注: アイソレータのグローブ部分の) スリーブ (袖) やグローブ (手袋) の完全性が失われた場合に生じる製品へのリスクの更なる軽減を与える。

9.5.4 Transfer of material out 物品の取出し

**Transfer of material out of the isolator should not compromise the critical zone.**

Product and waste should ideally be removed from the isolator without loss of integrity. Alternating gassed accumulation airlocks or heat sealed sterile plastic film tube may be applicable depending on the scale of production.

アイソレータからの材料の取出しは、クリティカルゾーンを危うくするものであってはならない。製品や廃棄物は、理想的には完全性を損なわずにアイソレータから取り出すべきである。生産の規模によっては、交互に除染をする集積型エアロック (alternating gassed accumulation airlocks) や、ヒートシールした無菌のプラスチックフィルムチューブ (heat sealed sterile plastic film tube) が適用する場合がある。

When it is impossible (as opposed to inconvenient) to provide a continuous gassed/sterilized/ physical barrier, the opening should be properly designed. The design should ensure that the opening should be able to be sealed during gassing or when left unattended.

連続的なガス除染/滅菌/物理的バリアを提供することが (不便の対極としての) 非現実的



な場合、開口部を適切に設計するべきである。その設計は、ガス除染 (gassing) 中や、放置 (left unattended) 時は、密閉できるようにすること。

During use, the design should provide robust methods of preventing penetration by the use of, for example, directional airflow, transition chambers or tunnels and distance from the critical zone. When transfer out involves transition to another aseptic stage such as a lyophilizer connected to the isolator system, the transfer should assure the integrity of the isolator as well as the safety of the product.

使用中は、その設計は (訳注 : 汚染の) 侵入を防ぐ頑健な方法を提供すべきである。例えば気流方向、遷移用のチャンバー (transition chambers : 意味不詳 急激な状態変化を避けるためのバッファ用チャンバーか?) 又はトンネル、およびクリティカルゾーンからの距離をとるなどがある。取出しの際に、アイソレータシステムに接続された凍結乾燥機などの別の無菌ステージに移行する場合は、製品の安全性だけでなく、アイソレータの完全性を保証すべきである。

#### 9.5.5 Transfer of material in 物品の (アイソレータ内への) 移送

**Transfer of material into the isolator should not compromise the critical zone.**

Materials to be transferred into the isolator should comply with 6.4.1 to avoid them carrying contamination into the isolator once it is in its gassed state. Transfer to the isolator should be minimized and secure to prevent penetration of contaminants during the transfer process<sup>1</sup>. Examples of transfer in scenarios are as follows:

アイソレータ内への物品の移送は、クリティカルゾーンを危うくするものであってはならない。アイソレータ内に移送する物質は 6.4.1 項に準拠し、アイソレータがガス除染段階になった後には、汚染物質を持ち込まないこと。アイソレータへの物品の移送は最小限にとどめ、移送中に汚染物質が侵入しないように安全に行うべきである<sup>1</sup>。考えられる状況における移送の事例は以下の通りである :

<sup>1</sup> The special problem of the cooling zone in a sterilizing tunnel has been discussed above.

滅菌トンネルでの冷却ゾーンの特別な問題については前述している。

- Secure transfer ports from a separate autoclave, isolator, or supplier of sterile components, formulated drug powder etc. Any small area of the gasket that has been exposed to the external environment and is then exposed to the inside of the isolator should be managed (this includes the 'ring of concern' of rapid transfer ports). This may include manual surface sanitisation, or use of heat or light sporicidal processes coupled with no direct or indirect product contact.

別のオートクレーブ、アイソレータ、または無菌の処方成分 (components)、処方済薬の粉末などのサプライヤーからの移送ポートを確保する。外部環境に暴露されたガスケットの小さな部分がアイソレータの内部に露出している場合は、管理する必要がある (これには RTP (rapid transfer ports) の「**疑惑のリング (ring of concern)**」が含まれる)。

これには、直接または間接的な製品接触の禁止と組み合わせた、手作業による表面のサ





ニタイズ（訳注：清掃＋消毒）、熱または光（訳注：UV?）による殺菌プロセスの使用などが含まれる。

- Direct connection between the isolator and other isolators, autoclaves, hot air ovens, sterilizing tunnels etc.

The interfaces should be carefully designed to withstand the stresses of extreme temperatures, expansion and contraction and retain the integrity of the isolator system. When intervening doors are opened, there should not be any exposure of non-sterile or non-gassed surfaces or ingress of unfiltered air.

Ingress of steam and condensate from an autoclave should be prevented.

アイソレータと、他のアイソレータ、オートクレーブ、オーブン、滅菌トンネルなどを直接接続すること。

極端な温度、膨張と収縮のストレスに耐え、アイソレータシステムの完全性を保持するために、そのインターフェイス部分は慎重に設計すること。ヒトの介在用の扉

(intervening doors)を開いた時、非無菌の、またはガス除染されていない表面が露出したり、フィルタでろ過されていない空気が侵入すべきではない。

また、オートクレーブからの蒸気や凝縮水の侵入を防止すること。

#### 9.5.6 Air change, laminar/turbulent, aseptic technique, and ergonomics

空気交換、層流／乱流、無菌操作テクニック、および人間工学

The design of the isolator system should include consideration of air change rate, the use of laminar, unidirectional or turbulent airflow, the application of aseptic technique and the risk of error due to human fallibility. The rationale for the decisions taken should be documented.

アイソレータシステムの設計は、空気交換速度、層流 (laminar)、一方向気流 (unidirectional airflow) または乱流 (turbulent airflow) の使用、無菌操作テクニック、およびヒトの過誤によるエラーのリスクを考慮するものとする。とられた決定の合理的根拠 (rationale) は文書化すること。

##### 9.5.6.1 The air change rate should be sufficient to ventilate the operation avoiding build up of aerosols, powder, packaging particles and flushing away microorganisms in the unlikely event they are present.

空気交換率 (air change rate : 換気回数) は、エアロゾル、粉末、包装材の粒子の蓄積を防ぎ、万一微生物が存在する場合はそれを吹き流すのに十分な換気状態とすること。

##### 9.5.6.2 As the absence of microorganisms is expected the questions of laminar flow versus turbulent flow and the rigour of implementation of aseptic procedure may be irrelevant. During the design of isolators it may be as convenient to arrange for incoming air to be delivered to form a laminar or unidirectional flow or as a turbulent flow.

The lower air velocity generated by the laminar or unidirectional option may reduce risks of venturi effects and impacts on production operations.

In these cases, it would seem sensible to also gain another increment of sterility assurance and arrange airflows and production operations accordingly.

微生物は存在しないと予想されるため、層流と乱流の違いや無菌操作の厳密さは問題にならないと想定される。アイソレータを設計するに際しては、流入する空気を「層流または一方向気流」にするか、または乱流にするかのいずれかを選択するのが便利である。

層流または一方向流の場合、空気の速度が低くなるため、ベンチュリーの効果 (venturi effects : ネットより⇒流体の流れの断面積を狭めて流速を増加させると、圧力が低い部分が作り出される現象) のリスクや、生産作業への影響を軽減することができる。

このような場合には、無菌性の保証をさらに向上させ、それに合わせて気流や生産作業を調整することが賢明であると思われる。

9.5.6.3 On the occasion that manual operations are carried out it again seems sensible to gain another increment of sterility assurance and act as if gloves are contaminated and to use aseptic techniques to the extent possible in isolators.

手作業を行う場合には、無菌性の保証をさらに高め、手袋が汚染されているかのように行動し、アイソレータ内では可能な限り無菌操作テクニックを使用することが賢明と思われる。

9.5.6.4 The engineering and procedural arrangements to prevent recontamination and generally to secure production may be neutralized by mistakes by the operators. Isolator systems are not the same as clean rooms and different types of error are possible. The system should be designed and operated with due regard to human fallibility.

再汚染を防止し、生産を確保するための一般的な工学的及び手続き上の取り決めが、作業者のミスによって無効になる可能性がある。アイソレータシステムは、クリーンルームと同じものではなく、異なるタイプのエラーが起る可能性がある。システムは人間の誤謬性 (human fallibility) を十分に考慮して設計・運用するべきである。

## 9.5.7 Monitoring and testing モニタリング及び試験

9.5.7.1 Physical monitoring and testing should be based on a systematic failure mode analysis or a suitable alternative and assure the detection of change, failure or aging that could compromise operations.

物理的なモニタリング及び試験は、系統的な故障モード分析 (systematic failure mode analysis) 又は適切な代替手段に基づき、(訳注: アイソレータとしての) 運用を危うくする可能性のある変化、故障、経年変化の検知を保証すべきである。

9.5.7.1.1 The main thrust of control of this type of isolator is physical; therefore, physical monitoring and testing is preeminent. The testing should be organized to monitor the

parameters considered to be critical together with their alarm systems. Alarms should be latched so that the occurrence of the alarm is still evident even though the deviation leading to the alarm being triggered has corrected itself. This is valuable when the isolator is left unattended e.g. at night. The following should be considered.

このタイプのアイソレータの制御の主眼は、物理的なものである；そのため、物理的なモニタリングと試験が最も重要である。その試験は、アラームシステムによって、重要と考えられるパラメータを監視するように構成するべきである。アラーム（複数形）は、アラーム発生の原因となった逸脱（deviation）が是正されても、アラームの発生が明らかになるようにラッチ（latch：訳注：アラームが出たことの手がかりが残る）ようにするべきである。これは、夜間などにアイソレータが無人状態（is left unattended）となる場合に有効である。この場合、以下の点を考慮する必要がある。

- Isolator pressure. アイソレータの差圧
- Airflow in. Airflow out. 気流の入りと出。
- Pressure change across filters. フィルタでの差圧変化
- Temperature/Humidity-depends on process. プロセスに依存する温度／湿度
- Airborne particles, the position of the sampling probe for continuous monitoring should be carefully considered. If it is positioned just to sample a limited output of the air inlet filter it is unlikely to provide useful information. Sampling near the point of fill, in the recirculation ducts or exhaust ducts may be more informative. When powders are handled the sampling program should select times and positions to provide relevant information.

空中浮遊粒子の連続モニタリングのためのサンプリングプローブの位置は、慎重に検討すること。もし空気流入フィルタの限定されたアウトプットをサンプリングするためだけに位置させると、有益な情報が得られない可能性がある。充填地点の近く、再循環ダクト、または排気ダクトでのサンプリングは、より有益な情報となる可能性がある。粉体を扱う場合、サンプリングプログラムは、関連情報を提供するために時間と位置を選定すること。

#### 9.5.7.1.2 The following tests and programs should be considered:

以下に述べるプログラムを考慮すべきである。

- Leak testing. リーク試験
- Systematic visual examination. 系統的な目視試験
- Filter integrity. フィルタ完全性

- Calibration. 校正

- Maintenance checks of structure as well as equipment.

機器と共に、構造面での保全チェック

**9.5.7.2 Microbiological monitoring should take into account the special requirements for sensitivity of testing in isolators subjected to a sporicidal process and avoid compromising operations. The interpretation of results of environmental monitoring should be based on the premise that the detection of any microbiological contamination probably indicates a failure of the system.**

微生物モニタリングは、殺芽胞プロセスを受けるアイソレータでのテストの感度に関する特別な要件を考慮し、運用を損なわないようにする必要がある。環境モニタリングの結果の解釈は、「微生物汚染の検出はおそらくシステムの故障を意味する」という前提に基づくべきである。

**9.5.7.2.1 Media fills and sterility testing should be carried out as normal for aseptic processing.**

培地充填及び無菌試験は、無菌操作法によるプロセスでは、通常通り実施すること。

**9.5.7.2.2 Environmental monitoring within the isolator should not interfere with zone protection, and in process controls should not carry any risk for production.**

アイソレータ内の環境モニタリングは、ゾーンを保護する上での妨げにならないようにして、かつ工程内管理 (in process controls) は生産にリスクをもたらさないようにすること。

**9.5.7.2.3 The use of settle plates, contact plates, swabs and the presence of sampling points for active air samplers or particle counters may add risk to the system subjected to a sporicidal process. Some of the ways that this may be addressed include the following:**

落下菌平板、コンタクトプレート（接触平板）、スワブ（拭き取り試験）及び能動的エアースンプラー（又は微粒子カウンター）は、殺芽胞プロセスを受けるシステムに対しては、リスクを加えるものとなる。これに対応する方法の幾つかは、以下に述べる通りである：

- Sampling at the end of production.

生産終了時のサンプリング。

- Sampling at potentially worst case positions e.g. in an exhaust.

例えば排気口といった、潜在的ワーストケースでのサンプリング。

- Using multiple wrapped irradiated plates and swabs etc. may reduce the risk of introducing contamination into the system, but there have been instances when the supplier has made changes or mistakes and compromised processes. The fertility of irradiated media should be given special attention.



Testing the supplier's formula at extremes of the irradiation treatment using local isolates as well as standard cultures should be considered. The effect of exposure of wrapped plates etc. to the sporicidal process should be examined in case of loss of fertility due to penetration of the agent.

多重包装の照射滅菌済の培地平板やスワブ等を使用することは、システムへの汚染の侵入のリスクを減少させるものであろう。しかし、サプライヤーの変更をしたり、ミスをしたたりして、プロセスが損なわれた事例が報告されている。（訳注： $\gamma$ 線の）照射済の培地の微生物生育能（fertility：豊饒性）は、特に注意が必要である。

標準的な培養菌だけでなく、ローカルな（訳注：そのアイソレータや被除染物などからの）の分離菌を用いて、照射処理の極端な条件でサプライヤーの処方をテストすることを検討すべきである。殺芽胞プロセスに対する包装されたカンテン平板培地の暴露の影響は、除染剤の浸透によつての生育力（fertility）の喪失を検査すること。

- A significant risk to the interpretation of results is the accidental infection of plates etc. by subsequent handling, so incubation in sealed sterile pass out bags may be necessary.

Another risk to the interpretation of results is the presence of a colony that developed prior to irradiation.

結果を解釈する上での重要なリスクは、（訳注：サンプリング後の）その後の取り扱いによる培地平板などによる偶発的な感染である。そのため、密封された無菌パスアウト（訳注：取出し用の）バッグでの培養が必要となる。

結果を解釈する上でのその他のリスクは、照射前でのコロニーの出現である。

- Built in sampling systems should be gassed or otherwise assured to be free from contamination and not compromise operations, special arrangements of filters and/or valves may be used.

内蔵型のサンプリングシステムは、除染ガスのプロセスをするか、汚染から切り離されていて、（訳注：無菌試験の）操作を危うくすることが無いと仮定できる他の方法をとるべきであり、これは、フィルタ及び／又はバルブの特別な設置を使用するものとなる。

- Quantitative results are not as relevant as in conventional clean rooms because the detection of any contamination probably indicates something has failed.

Conventional sampling may be replaced by 'in house' devices known to be sterile, such as settling pots full of media or transport fluid. Large areas of the gloves and isolator surfaces may be swabbed and the swab incubated in sterile broth.

定量的結果は、コンベンショナルなクリーンルームの様に重要ではないであろう。というのは、汚染の検出は、何かが失敗したことを示していると考えられるからである。

従来のサンプリングは、培地や移送用液を入れたセトリングポット（settling pots）など





の、無菌であることが知られている「社内用」(‘in house’) の装置で代替ができるであろう。グローブやアイソレータの表面の広い範囲をスワブで拭き、そのスワブを無菌の液体培地で培養する。

#### 9.5.7.2.4 Evaluation of results 結果の評価

- The detection of any microorganisms from environmental monitoring inside the isolator should be considered as requiring a full scale investigation. Consideration should be given to the wisdom of releasing product still in house and the continued use of the isolator may not be appropriate.

アイソレータ内の環境モニタリングからの微生物の検出は、本格的な調査が必要であると考えるべきである。社内にまだ残っている製品を出荷するかどうかを検討すべきであり、そのアイソレータを継続して使用することは適切ではない可能性がある。

- If a clear cause is found, the implications on existing product could be evaluated based on the likely level and type of environmental contamination, together with the probability of contamination of product.

Loss of integrity of gloves, mistakes in transfer of materials into the system, and contaminated settle plates have been implicated as causes based on past experience.

If no clear cause is found after a genuinely searching investigation; and intensive monitoring shows no further contamination; this may be a case when the slight imperfections of the system are revealed, and as long as they do not reoccur they may have to be accepted.

もし明確な原因が発見されたならば、既存の製品との関わり合い (implications) を、製品の汚染確率と共に、環境汚染の可能性の最も可能性のあるレベルとタイプ (type) に基づいて評価できるであろう。

過去の経験に基づく経験としては、グローブの完全性の喪失、アイソレータシステムへの物品の移送のミス、及び汚染された落下菌平板が関わっている。

もし徹底的に調査しても明確な原因が見つからず、集中的なサンプリングで更なる汚染が立証できないのであれば、当該システムの僅かな欠陥が示されたものであり、それらが再発しない限りにおいては許容が出来る可能性をもっている。

- A positive media fill unit or positive sterility test unit is a more serious event and the effects on product in the field may have to be considered as there is some evidence of non-sterile product being produced and supplied.

微生物陽性の培地充填した単位容器や、陽性を示す無菌試験容器は、より重大な事象であり、その現場での製品についての影響を考えなくてはいけなくなる可能性がある。というのは、それは製造して供給された製品の幾つかが非無菌であるとのいくばくかの証拠だからである。

- In this case the investigation would not only involve possible failure of the isolator to



control the environment, but the whole sterility assurance system including components, formulated drug sterilization, on site and any off site sterilization processes, product integrity etc. It is only when the cause is found that appropriate action can be taken.

この場合、その調査は、その（訳注：試験の）環境を制御するアイソレータの故障の可能性のみならず、処方原材料（components）、処方薬剤の滅菌、その製造所（on site）そしてある事業所（any off site）の滅菌プロセス、製品の完全性（product integrity）を含めた、無菌保証システム全体に及ぶものとなる。原因が判明して初めて適切な処置を講じることができる。

———— \* \* \* ————

(EOF : 2021.10.12)

