

- ✓ 2016年7月～8月 レビュー
  - ✓ 2016年9月～10月 パブコメ
  - ✓ 2017年4月 制定
- GMP for ATMPs and ATIMPs
- ✓ これまでに、企業へのコンサル(2015年7月～11月 48企業と)、テレカン、F2F(2016年1月20日)の会議等により Joint Working Group(CAT, IWG, COM)で作業を進めてきた。引き続きテレカンを効率的に行って作業を進めていく。例えば、2016年2月9日に、Personnel 及び Documentation、2016年2月23日に、Premises 及び Equipment 等に関する内容を議論し、2016年6月7日に最終化のための会議を開くこと等が決定している。
  - ✓ ATMPにAnnex1を適用させるかは、今後検討課題。
- Impacts of GMP on MAHs
- ✓ Draft concept paper on Good Practice responsibilities for MAHs in relation to GMPについて紹介された。今後リフレクシオンペーパーが提出される予定。
  - ✓ current EC Guideでは、様々な箇所で、MAH及びそのGMPに関連する責任等を記述しているが、明確ではない。また、実用的なレベルでは理解されていない現状があるとのこと。そこで、MAHの責任、活動内容等を明確化しようとする動きの一つとして進めている。
  - ✓ ただし、GMPはMAHには適用されないことに注意すること。ただし、GMPを理解する必要がある。
- Shortage mitigation - amendment of SMF format and GMP Guide
- ✓ GMP Guide update on drug supply shortages v2について紹介された。
  - ✓ 前回の第80回IWGで、GMP Chapter 1のPQRの項目に供給不足軽減対策を盛り込むこととしていた。(製販が可視的に捉え、サプライチェーンを通して対策を講じられるようにする等、複数のベネフィットがあるとしていた。)
- Continuous Process Verification: Inspection strategy
- ✓ Continuous Process Verificationの事例が紹介された。
- Sterilisation of Primary Packaging materials
- ✓ Committeeに承認された。QWPのウェブに掲載されている。
  - ✓ 内容はGMP調査を実施するかではなく、Dossierにどのように記載するか。

- IPEC Europe から Excipients (賦形剤) のリスク評価の方法をまとめたガイドラインが解説された。IPEC Guide は HP で入手可能とのこと。
- Co-operation between EMA, EEA NCAs and EDQM in the context of the API International Cooperation Programme on GMP Inspections
  - ✓ EDQM が査察計画をデータベースに登録し、その内容を EEA-NCA と共有し、協力的な査察を展開するためのワークプランが提示されている。
  - ✓
- EU GMP guide の Annex1 及び ISO14644 の改訂について
  - ✓ EU GMP guide の Annex1 及び ISO14644 の改訂に伴い、Q&A が作成されているがその内容の修正確認が行われた。
  - ✓ また、次のように改訂後の Annex1 等の順守に猶予期間を定めて運用していくとのこと。It is also suggested that after 6 months it may be appropriate for inspectors to look for evidence that companies are aware of the revision and have plan for implementation. This moratorium will also allow the revision of annex1 to be completed.
  - ✓ PIC/S の Annex1 WG の現在の状況が紹介された (WG がドラフトの作成が完了し、コメントが提出されたところで、現在、Review が行われている。デッドラインがあまりにも後ろに擦れこむと PIC/S Committee meeting に提出するのが遅くなってしまうので、時間を遵守して進めていく予定。
  - ✓ EP と整合性が取れているのか等の質問が上がってきている。
- Procedure for compliance management / warning letters following GMDP inspections
  - ✓ 資料の内容が解説された。
- Priority Medicines Scheme (PRIME)について
  - ✓ PRIME scheme (承認、その後の流れ等も紹介) についての説明 (competitive として日本の「さきがけ」とアメリカの「break through」が紹介された)
  - ✓ Reflection Paper を 2016 年の第一四半期に発出予定とのこと。
- Meeting Management Documents (MMD) System for GMP/GDP IWG について
  - ✓ 会議用資料のアップロード、ダウンロード等の新たなシステムについての説明であったが、オブザーバーはこれまで通り、Eudralink からミーティング資料を入手する必要がある。

- ✓ pre-mailing は会議の約 1 週間前、post-mailing は会議の約 2 週間後となっている。
- Inspections, Non-compliance, Quality Defects and Referrals について
  - ✓ US FDA による査察後に不備が指摘された中国及びインドの製造所の事例が紹介され、欧州内で情報共有されている
  - ✓ EU 内での課題としては、次の 3 点となっている。今後の検討課題とのこと。
    - ① Gaps identified between the procedure definition and execution: 手順をレビューする必要は？
    - ② Concerns raised as a consequence of the different actions taken by US FDA + Health Canada (import alert) and the European actions: 483/Warning Letters/Regulatory actions に関連する EEA Action を標準化する必要は？
    - ③ EUGMP ガイドラインを改訂する必要は？
  - ✓ この他、天津爆発の最新情報が共有された。
- Authenticity of written confirmation issued by Chinese local authorities
  - ✓ 中国のローカル当局が発行した written confirmation を受け入れるべきかについて。通常は Chinese FDA がローカル当局の査察の後に発行しているが、ローカル当局も発行することもある。Data base にアップロードされるまで若干のタイムラグがあるため、有効であるか Chinese FDA のコンタクトパーソンに連絡して確認すること。
- A Risk Based Planning for Inspections of pharmaceutical Manufacturers
  - ✓ GMP 調査の頻度設定について、リスクベースに基づき頻度を定めること等ディスカッションされた。
- Proposed Q&As on GMP certificate validity
  - ✓ GMP certificate の有効期間は、原則 3 年であるが、手順に従い、発行した査察官に有効期間の変更の裁量があること等 Q&A の内容がディスカッションされた。
- Joint Audit Programme and Compliance Group update
  - ✓ 調査の範囲を GDP まで広げるのは難しい、との意見。
  - ✓ 2016 年は書面（チェックリスト）で確認を最初に実施し、その後実地を行う。実地ではスコープを狭めて確認をする。
- Data Integrity

- ✓ WG: MHRA, ANSM, HPRA が一緒にドラフトを作成する。
- ✓ 2月にTC。
- ✓ 他のガイドライン等を確認して、重複が無いかの確認を行う。また WHO のガイドラインを確認し、ハーモナイズされているかも確認する。
- ✓ Q&A は作成しない。
- ✓ ドラフトが TC の後に配信される予定。3月末までにコメント。5月に話し合いをしたい。

➤ MRAs and other agreements on GMP

日本：特段の進展はない。

➤ 不正に関する調査のディスカッションについて

IWG の枠内で時間をとっていただき、欧州の数か国の方とディスカッションを行った。

➤ PIC/S からの最新情報

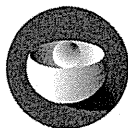
- ✓ 2016年7月 PIC/S Committee meeting 及び Seminar@マンチェスター (イギリス)
- ✓ 2016年9月26日-28日 Advanced QRM training@ロンドン (イギリス)
- ✓ 2016年4月12日-14日 4<sup>th</sup> GDP Expert Circle@プレトリア (南アフリカ)

➤ 今後の EU GMDP IWG の開催予定等

- ✓ 2016年5月11日-13日
- ✓ 2016年9月21日-23日 (Joint with QWP on 21 September)
- ✓ 2016年11月22日-24日 (Meeting with Interested Parties 23 November)
- ✓ 2017年2月14日-16日

➤ その他

- ✓ 前回と同様に主なディスカッション発言者は、ANSM, Ireland, MHRA 等であった。



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH



PHARMACEUTICAL INSPECTION  
CONVENTION  
PHARMACEUTICAL INSPECTION  
CO-OPERATION SCHEME

2 February 2015  
EMA/INS/GMP/735037/2014  
GMP/GDP Inspectors Working Group (GMP/GDP IWG)

5 February 2015  
PS/W 1/2015

## Concept paper on the revision of annex 1 of the guidelines on good manufacturing practice – manufacture of sterile medicinal products

Agreed by GMP/GDP IWG and PIC/S	January 2015
Start of public consultation	5 February 2015
End of consultation (deadline for comments)	31 March 2015

The proposed guideline will replace:

- 'Eudralex Volume 4: annex 1 manufacture of sterile medicinal products'
- for PIC/S participating authorities: PE 009-11: annex 1 - manufacture of sterile medicinal products

Comments should be provided using this [template](#). The completed comments form should be sent to [ADM-GMDP@ema.europa.eu](mailto:ADM-GMDP@ema.europa.eu)

Keywords	GMP, sterile, annex 1
----------	-----------------------

PIC/S - Rue du Roveray 14 - 1207 Geneva - Switzerland  
Phone: +41 22 738 92 15 // E-mail: [info@picscheme.org](mailto:info@picscheme.org)  
Web site: <http://www.picscheme.org>

© PIC/S, 2015. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

## 1. Introduction

This concept paper addresses the need to update annex 1 (manufacture of sterile medicinal products) of the good manufacturing practice (GMP) guide. Annex 1 is common to the member states of the European Union/European Economic Area as well as to the participating authorities of the Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)<sup>1</sup>. The original version was partially revised in 1996, 2003 and 2007; however, there has not been a complete review of the document since it was originally issued. Since this time there have been changes in technologies and significant changes in GMP following the adoption of the ICH Q9 and Q10 guidelines.

The current annex 1 is therefore being reviewed in order to facilitate implementation of the principles in these ICH guidelines, to extend the underlying concepts to include new areas of technology and processing not previously covered and also to clarify areas that have been highlighted as ambiguous due to the age of the document.

The current guideline, including its title, is focused on the manufacture of sterile medicinal products. However, this annex is the only source of guidance in EU-PIC/S GMP for the conditions of manufacture of some non-sterile finished products and for the early stages in the manufacture of a range of products.

## 2. Discussion

Since annex 1 was published, introduction of the relevant ICH concepts and consequential regulatory changes and technological advancements are not reflected in the current GMP guideline. In addition, and in keeping with greater international convergence, opportunities will be taken where appropriate to align this guideline with international requirements. The opportunity will also be taken to ensure maintenance of coherence with other EU or PIC/S pharmaceutical guideline documents.

The current GMP guideline on the manufacture of sterile medicinal products was developed before the development of the ICH Q9 risk management concepts that offer a systematic approach to quality risk management, Q10 describes a modern quality system in order to establish and maintain a state of control, the realisation of product quality and to facilitate continual improvement over the entire life cycle.

The revised guideline will clarify to what extent Q9 and Q10 should be followed in the design and implementation of facilities, equipment and processes for the manufacture of sterile medicinal products. Other changes that may require new GMP guidance include those for the revision to the Ph.Eur. monograph on methods other than distillation for the production of water for injection.

Since the current guideline is used to provide guidance on the conditions of the manufacture of some non-sterile finished products and the early stages in the manufacture of a range of products, the revised guideline will also clarify these areas of applicability utilising quality risk management principles. The scope and title of the guideline should therefore be broadened to encompass these references. It is stressed that this is a clarification of current practices and that no new expectations will be created.

The current guideline does not reflect the advances in the manufacture of sterile medicinal products; the revised guideline will embrace the use of new technologies to prevent detrimental impact on product and also to encourage the introduction of new technologies that are not currently covered.

The current guideline contains historical inaccuracies and areas of ambiguity, the revised guideline will correct the inaccuracies and offer more detail to remove ambiguity and to give clearer interpretation of GMP expectations.

---

<sup>1</sup> For the complete list of the 46 PIC/S Participating Authorities, see <http://www.picscheme.org/members.php>

### **3. Recommendation**

The GMP/GDP Inspectors Working Group and the PIC/S Committee jointly recommend that the current version of annex 1, on the manufacture of sterile medicinal products, is revised to reflect changes in regulatory and manufacturing environments. The new guideline should clarify how manufacturers can take advantage of new possibilities deriving from the application of an enhanced process understanding by using innovative tools as described in the ICH Q9 and Q10 guidelines.

The revision of annex 1 should also take into account related changes in other GMP chapters and annexes as well as in other regulatory documents. The revised guideline will seek to remove ambiguity and inconsistencies and will take account of advances in technologies.

### **4. Proposed timetable**

Preparation of draft concept paper - September 2014  
Approval of draft concept paper - October 2014  
Released for consultation - February 2015  
Deadline for comments - March 2015  
Discussion in PIC/S Committee - May 2015  
Discussion in GMDP IWG - June 2015  
Discussion with other Working Parties - June 2015 - September 2015  
Proposed date for release of draft guideline - October 2015  
Deadline for comments - April 2016  
Re-discussion in GMDP IWG - June 2016  
Re-discussion in PIC/S Committee - July 2016

### **5. Resource requirements for preparation**

A drafting group will be established by GMP/GDP Inspectors Working Group and the PIC/S Committee with a rapporteur from the UK and supporting experts from other EU member regulatory authorities and from non-EU PIC/S participating authorities.

The guideline will be discussed at GMP/GDP IWG and the PIC/S Committee as necessary and at other involved working parties and groups. Further discussions are expected with interested parties.

### **6. Impact assessment (anticipated)**

No adverse impact on industry with respect to either resources or costs is foreseen, although clarification of the use of new systems may lead to the requirement for some facilities, equipment and processes to be modified over a period of time.

Revision of the guideline will facilitate a better understanding of expectations which will lead to more consistent and improved manufacture of sterile medicinal products and thereby enhancing the continuity of supply.

### **7. Interested parties**

EMA (GMP/GDP Inspectors Working Group, Quality Working Party, Biologics Working party), PIC/S (Committee, Sub-committee on GMDP Harmonisation, WG on annex 1), national competent authorities of EU/EEA member states and PIC/S participating authorities, EDQM, the pharmaceutical industry.

## 8. References to literature, guidelines, etc.

ICH Q9 Quality Risk Management

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002873.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002873.pdf)

ICH Q10 Pharmaceutical Quality System

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002871.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002871.pdf)

GMP guide to good manufacturing practice for medicinal products annex 1

[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008\\_11\\_25\\_gmp-an1\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf)

FDA guidance for industry sterile drug products produced by aseptic processing - current good manufacturing practice

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf>

WHO annex 6 good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products

[http://apps.who.int/prequal/info\\_general/documents/TRS961/TRS961\\_Annex6.pdf](http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS961/TRS961_Annex6.pdf)



事 務 連 絡

平成 2 4 年 2 月 1 日

各都道府県衛生主管部（局）御中

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課

## P I C / S の G M P ガイドラインを活用する際の考え方について

我が国の医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理においては、医薬品及び医薬部外品の製造等に係る適合性確認の基準及び医薬品及び医薬部外品の製造業者等に対する遵守事項について、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（平成 1 6 年厚生労働省令第 1 7 9 号。以下「GMP 省令」という。）等により示しているところである。一方、近年の医薬品の品質確保に対する国際的な動向は著しく変化してきており、品質確保の手法として、外国での品質確保の実施方法を参考とし、業務に活用することが重要となる。さらに、GMP 調査においても国際的な協力や情報交換等の必要性が高まっている状態であり、その業務の実施体制を一層充実することが求められている。

このような状況を踏まえ、GMP 省令第 3 条の適用の範囲に規定される製造所及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年厚生省令第 2 8 号）第 1 7 条第 1 項及び第 2 6 条の 3 の規定に基づく「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）について」（平成 2 0 年 7 月 9 日付け薬食発第 0 7 0 9 0 0 2 号厚生労働省医薬食品局長通知。以下「治験薬 GMP 通知」という。）が適用される製造所に対し、国際整合等の観点から、医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム（以下「P I C / S」という。）の GMP ガイドラインを参考として活用する際の考え方を事務連絡としてとりまとめたので、下記事項に御留意のうえ、周知徹底方御配慮願いたい。

なお、本事務連絡の写しについては、別記の関係団体等あてに送付することを念のため申し添える。

## 記

P I C / S の G M P ガイドラインの活用に係る取扱いについては、以下のとおりとすること。

- (1) GMP省令は、薬事法施行令（昭和36年政令第11号）第20条第1項及び薬事法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第96条の規定に示すとおり、生薬を粉末にし、又は刻む工程のみを行う製造所や、医療用に供するガス類のうち厚生労働大臣が指定するものを製造する製造所には適用しないため、これらの製造所に対して、PIC/SのGMPガイドラインを活用する場合であっても、GMP省令を適用しない範囲に変更はないものであること。
- (2) 治験薬の品質確保については、従前の通り治験薬GMP通知を踏まえ、PIC/SのGMPガイドラインを活用するものであること。
- (3) 別紙に掲げるPIC/SのGMPガイドラインには外国における品質確保のための様々な具体的手法が示されているところであり、GMPを運用する上での参考となる品質確保の手法を示したものであること。実際の運用においては、製造業者等の自らの手法においてもPIC/SのGMPガイドラインの手法と同等以上の品質が確保される場合、PIC/SのGMPガイドラインの手法を活用することの是非については、製造業者等において主体的に判断して対応すべきものであること。
- (4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構及び都道府県のGMP調査に係る業務等にあたっては、PIC/SのGMPガイドラインを品質確保のための参考となる手法とし、製造業者等の自らの製造管理及び品質管理の手法によってもPIC/SのGMPガイドライン等の手法と同等以上の品質が確保されているか、科学的な知見に基づき検討すべきものであること。その結果、製造業者等の自らの手法において、許容できない品質及び保健衛生に対するリスクがあると判断される場合にあっては、GMP省令を踏まえた上で必要に応じPIC/SのGMPガイドラインにある手法を活用するよう指導しても差し支えないこと。
- (5) PIC/SのGMPガイドラインのうち、別紙に記載のないパートII、アネックス4、アネックス5、アネックス16、アネックス18及びアネックス20については、その対象が薬事法（昭和35年法律第145号）に該当しないもの又は国内で別途通知され、その取扱いが定められているものであること。また、同様に記載のないPIC/SのGMPガイドラインに付随して発行されている「Recommendations」に係る各文書に関しては、別紙の各ガイドラインをさらに詳細に記載したものであることから、各ガイドラインを用いる場合には業務の参考とし活用する対象となるものであること。

別紙	(1) PIC/S GMPガイドライン	パートI
別紙	(2) PIC/S GMPガイドライン	アネックス1
別紙	(3) PIC/S GMPガイドライン	アネックス2
別紙	(4) PIC/S GMPガイドライン	アネックス3

別紙	(5)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス6
別紙	(6)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス7
別紙	(7)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス8
別紙	(8)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス9
別紙	(9)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス10
別紙	(10)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス11
別紙	(11)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス12
別紙	(12)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス13
別紙	(13)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス14
別紙	(14)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス15
別紙	(15)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス17
別紙	(16)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス19

## 別記

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

日本製薬団体連合会

日本漢方生薬製剤協会

一般社団法人日本産業・医療ガス協会

日本製薬工業協会

日本医薬品原薬工業会

日本 OTC 医薬品協会

社団法人東京医薬品工業協会

大阪医薬品協会

社団法人日本薬業貿易協会

米国研究製薬工業協会在日技術委員会

在日米国商工会議所製薬小委員会

欧州製薬団体連合会在日執行委員会

別紙(2) PIC/S GMP ガイドライン アネックス1

原文	和訳
MANUFACTURE OF STERILE MEDICILNAL PRODUCTS	無菌医薬品の製造
PRINCIPLE	原則
<p>The manufacturer of sterile products is subject to special requirements in order to minimise risks of microbiological contamination, and of particulate and pyrogen contamination. Much depends on the skill, training and attitudes of the personnel involved. Quality Assuarane is particulaly important, and this type of manufacture must strictly follow carefully established and validated methods of preparation and procedure. Sole reliance for sterility or other quality aspects must not be placed on any terminal proess or finished product test.</p>	<p>無菌医薬品の製造は、微生物汚染、微粒子及び発熱物質の汚染リスクを最小限にする為、特別に定めた要求事項に従って実施しなければならない。製造に関わる人員の技術、訓練、姿勢が、無菌医薬品の製造に大きく影響する。とりわけ品質の保証が重要であり、製造の際は、慎重に設定し、バリデーション済みの準備、手順に従わなければならない。最終工程や最終試験において、無菌やその他の品質的観点のみ確認するだけでは不十分である。</p>
<p><u>Note:</u> This guidance does not lay down detailed methods for determining the microbiological and particulate cleanliness of air, surfaces, etc. Reference should be made to other documents such as the EN/ISO Standards.</p>	<p>注；本ガイダンスは空気、製品表面等の微生物、微粒子汚染の検知方法について詳細を規定していない。EN/ISO等、他の文書を参照のこと。</p>
GENERAL	全般事項
<p>1. The manufacture of sterile products should be carried out in clean areas entry to which should be through airlocks for personnel and/or for equipment and materials. Clean areas should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with air which has passed through filters of an appropriate efficiency.</p>	<p>1. 無菌製品の製造は清浄区域で行わなければならない、その区域に人ないし設備及び原材料を入れるにはエアロックを通じて行わなければならない。清浄区域は適切な清浄度に保持し、適切な効率のフィルターを通した空気を供給しなければならない。</p>
<p>2. The various operations of component preparation, product preparation and filling should be carried out in separate areas within the clean area. Manufacturing operations are divided into two categories; firstly those where the product is terminally sterilised, and secondly those which are conducted aseptically at some or all stages.</p>	<p>2. 成分の調製、薬液の調製及び充てんは清浄区域内の区分された区域で実施すること。製造操作法は2つのカテゴリーに分けられる。一つ目は、製品を最終滅菌する操作法であり、二つ目は、一部或いは全段階を無菌的に実施する操作法である。</p>
<p>3. Clean areas for the manufacture of sterile products are classified according to the required characteristics of the environment. Each manufacturing operation requires an appropriate environmental cleanliness level in the operational state in order to minimise the risks of particulate or microbial contamination of the product or materials being handled.</p>	<p>3. 無菌製剤を製造する清浄区域は、要求される環境特性に応じてクラス分けされる。取り扱う原材料及び製品の塵或いは菌の汚染を最小限にするため、製造作業は作業状態で、適切な環境の清浄度を必要とする。</p>
<p>In order to meet “in operation” conditions these areas should be designed to reach certain specified air-cleanliness levels in the “at rest” occupancy state. The “at rest” state is the condition where the installation is installed and operating, complete with production equipment but with no operating personnel present. The “in operation” state is the condition where the installation is functioning in the defined operating mode with the specified number of personnel working.</p>	<p>「作業時」の状態では要求に適合するためにこれらの区域は「非作業時」の状態では規定された空気清浄度を達成するように設計されなければならない。  「非作業時」: 全ての空調設備の設置が終了し作動している。製造設備が設置され作業員がいない状態  「作業時」: 全ての空調設備が設定された運転条件で作動していて規定数の作業員が作業をしている状態</p>

<p>The “in operation” and “at rest” states should be defined for each clean room or suite of clean rooms.</p>	<p>「作業時」及び「非作業時」の状態は各クリーンルーム毎或いは一連のクリーンルーム毎に規定しておかなければならない。</p>																																																																		
<p>For the manufacture of sterile medicinal products 4 grades can be distinguished.</p>	<p>無菌医薬品の製造は、4つのグレードに区分されている。</p>																																																																		
<p><u>Grade A:</u> The local zone for high risk operations, e.g. filling zone, stopper bowls, open ampoules and vials, making aseptic connections. Normally such conditions are provided by a laminar air flow work station. Laminar air flow systems should provide a homogeneous air speed in a range of 0.36 – 0.54 m/s (guidance value) at the working position in open clean room applications. The maintenance of laminarity should be demonstrated and validated. A uni-directional air flow and lower velocities may be used in closed isolators and glove boxes.</p>	<p><u>グレード A:</u> 高リスクの作業を行う区域、即ち充てん区域、ゴム栓ホッパー、開口アンプル・バイアルを扱う部分、無菌接続を行う部分等である。通常その条件はラミナーエアフローのワークステーションにより提供される。ラミナーエアフローシステムは、開放式の(アイソレータに対して)クリーンルーム設備の作業実施位置において、0.36–0.54m/sの範囲で均一な流速の空気を供給すること。層流の維持を証明し、バリデーションを実施すること。閉鎖式のアイソレータ或いはグローブボックスでは一方向気流でより低い流速を用いても良い。</p>																																																																		
<p><u>Grade B:</u> For aseptic preparation and filling, this is the background environment for the grade A zone.</p>	<p><u>グレード B:</u> 無菌の調製や充てんの工程に関して、この区域はグレードA区域のバックグラウンドの環境である。</p>																																																																		
<p><u>Grade C and D:</u> Clean areas for carrying out less critical stages in the manufacture of sterile products</p>	<p><u>グレード C及びD:</u> 無菌製品の製造において、より重要度の低い工程を行う清浄区域</p>																																																																		
<p>CLEAN ROOM AND CLEAN AIR DEVICE CLASSIFICATION</p>	<p>クリーンルーム及びクリーンエア設備の分類</p>																																																																		
<p>4. Clean rooms and clean air devices should be classified in accordance with EN ISO 14644-1. Classification should be clearly differentiated from operational process environmental monitoring. The maximum permitted airborne particle concentration for each grade is given in the following table:</p>	<p>4. クリーンルーム及びクリーンエア設備はENISO14644-1に従ってクラス確認しなければならない。クラス確認と工程作業中の環境モニタリングとは区別すること。各グレードの最大許容浮遊塵濃度を下の表に示す。</p>																																																																		
<table border="1" data-bbox="68 1429 727 1626"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Grade</th> <th colspan="4">Maximum permitted number of particles/m<sup>3</sup> equal to or greater than the tabulated size</th> </tr> <tr> <th colspan="2">At rest</th> <th colspan="2">In operation</th> </tr> <tr> <th>0.5µm</th> <th>5.0µm</th> <th>0.5µm</th> <th>5.0µm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>3,520</td> <td>20</td> <td>3,520</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>3,520</td> <td>29</td> <td>352,000</td> <td>2,900</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>352,000</td> <td>2,900</td> <td>3,520,000</td> <td>29,000</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>3,520,000</td> <td>29,000</td> <td>not defined</td> <td>not defined</td> </tr> </tbody> </table>	Grade	Maximum permitted number of particles/m <sup>3</sup> equal to or greater than the tabulated size				At rest		In operation		0.5µm	5.0µm	0.5µm	5.0µm	A	3,520	20	3,520	20	B	3,520	29	352,000	2,900	C	352,000	2,900	3,520,000	29,000	D	3,520,000	29,000	not defined	not defined	<table border="1" data-bbox="812 1429 1489 1639"> <thead> <tr> <th rowspan="3">グレード</th> <th colspan="4">最大許容微粒子/ リッボウメートル (各サイズ以上)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">非作業時</th> <th colspan="2">作業時</th> </tr> <tr> <th>0.5 マイクロメートル</th> <th>5.0 マイクロメートル</th> <th>0.5 マイクロメートル</th> <th>5.0 マイクロメートル</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>3,520</td> <td>20</td> <td>3,520</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>3,520</td> <td>29</td> <td>352,000</td> <td>2,900</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>352,000</td> <td>2,900</td> <td>3,520,000</td> <td>29,000</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>3,520,000</td> <td>29,000</td> <td>規定なし</td> <td>規定なし</td> </tr> </tbody> </table>	グレード	最大許容微粒子/ リッボウメートル (各サイズ以上)				非作業時		作業時		0.5 マイクロメートル	5.0 マイクロメートル	0.5 マイクロメートル	5.0 マイクロメートル	A	3,520	20	3,520	20	B	3,520	29	352,000	2,900	C	352,000	2,900	3,520,000	29,000	D	3,520,000	29,000	規定なし	規定なし
Grade		Maximum permitted number of particles/m <sup>3</sup> equal to or greater than the tabulated size																																																																	
		At rest		In operation																																																															
	0.5µm	5.0µm	0.5µm	5.0µm																																																															
A	3,520	20	3,520	20																																																															
B	3,520	29	352,000	2,900																																																															
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000																																																															
D	3,520,000	29,000	not defined	not defined																																																															
グレード	最大許容微粒子/ リッボウメートル (各サイズ以上)																																																																		
	非作業時		作業時																																																																
	0.5 マイクロメートル	5.0 マイクロメートル	0.5 マイクロメートル	5.0 マイクロメートル																																																															
A	3,520	20	3,520	20																																																															
B	3,520	29	352,000	2,900																																																															
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000																																																															
D	3,520,000	29,000	規定なし	規定なし																																																															

<p>5. For classification purposes in Grade A zones, a minimum sample volume of 1m<sup>3</sup> should be taken per sample location. For Grade A the airborne particle classification is ISO 4.8 dictated by the limit for particles <math>\geq 5.0 \mu\text{m}</math>. For Grade B (at rest) the airborne particle classification is ISO 5 for both considered particle sizes. For Grade C (at rest &amp; in operation) the airborne particle classification is ISO 7 and ISO 8 respectively. For Grade D (at rest) the airborne particle classification is ISO 8. For classification purposes EN/ISO 14644-1 methodology defines both the minimum number of sample locations and the sample size based on the class limit of the largest considered particle size and the method of evaluation of the data collected.</p>	<p>5. グレードA区域のクラス確認のためには、サンプリング場所毎に最低1m<sup>3</sup>のサンプル採取を行うこと。グレードAの浮遊塵のクラスは5.0 <math>\mu\text{m}</math>以上の粒子で規定されるISO4.8である。グレードBの(非作業時)の浮遊塵のクラスは、規定されている両方の粒子サイズについて、ISO5である。グレードCの浮遊塵のクラスは、非作業時でISO7、作業時でISO8である。グレードDの(非作業時の状態での)浮遊塵のクラスはISO8である。クラス確認の目的のために、EN/ISO14644-1の方法は、考慮される最大の粒子サイズについてのクラス毎の限度値に基づいたサンプル採取場所の必要最低数とサンプル量、及びデータの評価法を規定している。</p>
<p>6. Portable particle counters with a short length of sample tubing should be used for classification purposes because of the relatively higher rate of precipitation of particles <math>\geq 5.0 \mu\text{m}</math> in remote sampling systems with long lengths of tubing. Isokinetic sample heads should be used in unidirectional airflow systems.</p>	<p>6. 長いチューブを持つ遠隔サンプリング方式では比較的5.0 <math>\mu\text{m}</math>以上の粒子の沈殿が多いため、クラス分けの目的にはサンプリングチューブが短い携帯型のパーティクルカウンターを使うこと。一方向気流のシステムにおいて使用する場合は等速サンプルヘッドを使用すること。</p>
<p>7. "In operation" classification may be demonstrated during normal operations, simulated operations or during media fills as worst-case simulation is required for this. EN ISO 14644-2 provides information on testing to demonstrate continued compliance with the assigned cleanliness classifications.</p>	<p>7. 「作業時」のクラス確認は、通常の作業状態、模擬作業状態、或いはワーストケースにおけるシミュレーションが要求されるので、培地充てんの作業中に実証しなければならない。ENISO14644-2は、所定の清浄度クラスを継続して維持していることを実証するための試験法についての情報を提供する。</p>
<p>CLEAN ROOM AND CLEAN DEVICE MONITORING</p>	<p>クリーンルーム及びクリーンエア設備のモニタリング</p>
<p>8. Clean rooms and clean air devices should be routinely monitored in operation and the monitoring locations based on a formal risk analysis study and the results obtained during the classification of rooms and/or clean air devices.</p>	<p>8. クリーンルーム及びクリーンエア設備は作業状態で日常モニタリングしなければならない。また、モニタリング位置は正式なリスク分析と、クリーンルーム及び/又はクリーンエアシステムのクラス確認の過程で得られた結果に基づいて設定しなければならない。</p>
<p>9. For Grade A zones, particle monitoring should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment assembly, except where justified by contaminants in the process that would damage the particle counter or present a hazard, e.g. live organisms and radiological hazards. In such cases monitoring during routine equipment set up operations should be undertaken prior to exposure to the risk. Monitoring during simulated operations should also be performed. The Grade A zone should be monitored at such a frequency and with suitable sample size that all interventions, transient events and any system deterioration would be captured and alarms triggered if alert limits are exceeded. It is accepted that it may not always be possible to demonstrate low levels of <math>\geq 5.0 \mu\text{m}</math> particles at the point of fill when filling is in progress, due to the generation of particles or droplets from the product itself.</p>	<p>9. グレードAの区域における塵のモニタリングはパーティクルカウンターにダメージを与えたり、生きた微生物や放射性物質等の危険を生じさせる場合を除き、設備の組み立てを含む重要工程の全操作の過程について実施すること。ダメージや危険性の有る場合は、リスクに曝される前に、定期的な設備の設定操作におけるモニタリングを実施すること。又模擬操作状態でのモニタリングをも実施すること。グレードA区域でのモニタリングは全ての介入、一過性の事象、及びシステムの劣化をもとらえる事ができる頻度と適切なサンプルサイズで実施し、万アラート限度を越えた場合、警告がされるようになっていること。充てん箇所においては、製品そのものの粒子或いは液滴がある為、5.0 <math>\mu\text{m}</math>以上の粒子が常に低レベルでなくてもよい。</p>

<p>10. It is recommended that a similar system be used for Grade B zones although the sample frequency may be decreased. The importance of the particle monitoring system should be determined by the effectiveness of the segregation between the adjacent Grade A and B zones. The Grade B zone should be monitored at such a frequency and with suitable sample size that changes in levels of contamination and any system deterioration would be captured and alarms triggered if alert limits are exceeded.</p>	<p>10. グレードBの区域ではサンプリング頻度は減らしてもよいが、同様のシステムを用いることを推奨する。塵のモニタリングシステムの重要度は隣接するグレードAの区域とBの区域の隔離の有効性により決めなければならない。グレードB区域でのモニタリングは、汚染レベルの変化及びシステムの劣化をとらえる事ができる頻度と適切なサンプルサイズで実施し、もしアラートの限度を越えた場合、警告がされるようになっていなければならない。</p>
<p>11. Airborne particle monitoring systems may consist of independent particle counters; a network of sequentially accessed sampling points connected by manifold to a single particle counter; or a combination of the two. The system selected must be appropriate for the particle size considered. Where remote sampling systems are used, the length of tubing and the radii of any bends in the tubing must be considered in the context of particle losses in the tubing. The selection of the monitoring system should take account of any risk presented by the materials used in the manufacturing operation, for example those involving live organisms or radiopharmaceuticals.</p>	<p>11. 浮遊塵のモニタリングシステムは、独立したパーティクルカウンターでも、順次測定方式のマニホールドにより1台のパーティクルカウンターに連結されたサンプリングポイントのネットワーク、或いはそれらの組み合わせでも良い。該当する粒子のサイズに適切なシステムを選択すること。リモートサンプリングシステムを使用する場合にはチューブの長さやチューブの曲率半径により粒子の減少が起こることを考慮しなければならない。又、モニタリングシステムを選択する際には、生きた微生物や放射性医薬品の場合のような製造工程に使用する原材料によるリスクを考慮しなければならない。</p>
<p>12. The sample sizes taken for monitoring purposes using automated systems will usually be a function of the sampling rate of the system used. It is not necessary for the sample volume to be the same as that used for formal classification of clean rooms and clean air devices.</p>	<p>12. 自動システムでモニタリングするためのサンプルサイズは通常、使用するシステムのサンプリング速度に依存した量となる。それは必ずしもクリーンルームないしクリーンエア設備の正式なクラス確認で使用したサンプル量と同じである必要はない。</p>
<p>13. In Grade A and B zones, the monitoring of the <math>\geq 5.0 \mu\text{m}</math> particle concentration count takes on a particular significance as it is an important diagnostic tool for early detection of failure. The occasional indication of <math>\geq 5.0 \mu\text{m}</math> particle counts may be false counts due to electronic noise, stray light, coincidence, etc. However consecutive or regular counting of low levels is an indicator of a possible contamination event and should be investigated. Such events may indicate early failure of the HVAC system, filling equipment failure or may also be diagnostic of poor practices during machine set-up and routine operation.</p>	<p>13. グレードA及びBの区域に於いては<math>5.0 \mu\text{m}</math>以上の粒子のカウントは、異常の早期検知のための重要な判断材料であるという点で、特に重要である。散発的な<math>5.0 \mu\text{m}</math>以上の粒子の検出は電氣的ノイズ、偶発的な光、その他偶発的な理由による可能性がある。しかし、継続的或いは定常的に低レベルで検出される場合は、汚染の発生の可能性があるため、原因究明を行わなければならない。そのような件はHVACシステムの故障の初期段階や充填機の故障或いは機器の組み立てやルーチン操作に問題のあることを示している。</p>
<p>14. The particle limits given in the table for the “at rest” state should be achieved after a short “clean up” period of 15–20 minutes (guidance value) in an unmanned state after completion of operations.</p>	<p>14. 表に示された非作業時の浮遊塵の限度値は作業が終了後の15～20分(ガイダンス値)の「クリーンアップ期間」の後に人がいない状態で達成しなければならない。</p>
<p>15. The monitoring of Grade C and D areas in operation should be performed in accordance with the principles of quality risk management. The requirements and alert/action limits will depend on the nature of the operations carried out, but the recommended “clean up period” should be attained.</p>	<p>15. グレードC及びDの区域の作業中状態でのモニタリングは品質リスクマネジメントの原則に基づいて実施すること。要求事項、アラートレベル、アクションレベルは実施する作業に依存するが、推奨される「クリーンアップ期間」は達成されなければならない。</p>



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

16. 温度、相対湿度等の他の特性については、製品と実施する作業の特性に依存する。これらのパラメータは規定された清浄度を阻害しないこと。

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

17. 様々なグレードで行われる作業の例を以下の表に示した。(28項から35項も参照のこと)

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

グレード	最終製品の例 (28-30)
A	リスクの高い場合の充てん
C	リスクの高い場合の薬剤調整、通常の充てん
D	通常の場合の薬剤調整と、容器類の充てん前の調整

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

グレード	無菌工程による製剤の例 (31-35 参照)
A	無菌的薬剤調整、充てん
C	濾過前の薬剤調整
D	洗浄後の容器類の取り扱い

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

18. 無菌作業を行う箇所においては、落下菌、空気吸引、付着菌(スワブ、コンタクトプレート)等の収集方法により頻繁にモニタリングを行うこと。作業中のサンプリング方法が環境管理の妨げとならないよう注意すること。モニタリング結果は最終製品の出荷判定の際の製造記録の照査をする際に考慮すること。設備表面と作業員の付着菌のモニタリングはクリティカルな作業の後に行うこと。例えばシステム、洗浄、消毒のバリデーションの終了後等のように、製造作業時以外にも、追加の微生物のモニタリングを実施すること。

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

19. 作業中の清浄区域での菌の限度の推奨値

Recommended limits for microbial contamination <sup>(a)</sup>				
Grade	Air sample cfu/m <sup>3</sup>	Settle plates (diam. 90 mm), cfu/4 hours <sup>(b)</sup>	Contact plates (diam. 55 mm), cfu/plate	Glove print 5 fingers cfu/glove
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

微生物汚染の推奨リミット (a)				
グレード	浮遊微生物 cfu/リッポウメートル	落下微生物 (diam.90mm) cfu/4hours(b)	表面付着微生物 (diam.55mm) cfu/plate	手指付着微生物 5 fingers cfu/glove
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

**Notes:**

(a) These are average values.

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

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

**ISOLATOR TECHNOLOGY**

21. The utilisation of isolator technology to minimise human interventions in processing areas may result in a significant decrease in the risk of microbiological contamination of aseptically manufactured products from the environment. There are many possible designs of isolators and transfer devices. The isolator and the background environment should be designed so that the required air quality for the respective zones can be realised. Isolators are constructed of various materials more or less prone to puncture and leakage. Transfer devices may vary from a single door to double door designs to fully sealed systems incorporating sterilisation mechanisms.

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

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

**注**

(a)これらは平均値である。

(b)個々のプレートは4時間未満でもよい。

20. 塵及び菌のモニタリング結果について適切なアラート及びアクション値を設定すること。手順書には、これらの限度値を超えた場合の是正処置を規定すること。

**アイソレータ技術**

21. 作業区域への人の介入を最小限にするアイソレータ技術を使用することで、環境から無菌製造製品への微生物汚染のリスクを大幅に減少させるであろう。アイソレータ及び搬送設備には多くの設計が考えられる。アイソレータ及び周辺環境は、関連する区域に要求される空気の質が実現できるように設計しなければならない。アイソレータは多かれ少なかれ、穴あきや漏洩し易い様々な素材でできている。搬送設備は一重ドア、2重ドア設計から、滅菌機能を備えた完全密閉構造のものまで、様々である。

22. アイソレータへの物の出し入れが、最大の汚染源のひとつである。通常、アイソレータ内部はハイリスクな操作を行う区域であるが、全てのアイソレーターの内部の作業ゾーンが一方向気流となっているわけではない。

23. アイソレータの周辺区域の環境クラスはアイソレータの設計とその用途に依存する。それは管理されなければならない。そして、無菌操作のアイソレータの場合は少なくともグレードDでなければならない。

<p>24. Isolators should be introduced only after appropriate validation. Validation should take into account all critical factors of isolator technology, for example the quality of the air inside and outside (background) the isolator, sanitisation of the isolator, the transfer process and isolator integrity.</p>	<p>24. アイソレータを導入する前に、適切なバリデーションを実施しなければならない。バリデーションは内部と周辺区域の空気の質、アイソレータの消毒、搬送システム、アイソレータの完全性等のアイソレータ技術の重要な要因を考慮したものでなければならない。</p>
<p>25. Monitoring should be carried out routinely and should include frequent leak testing of the isolator and glove/sleeves system.</p>	<p>25. アイソレータ本体及びグローブ/スリーブシステムのリークテストを含むモニタリングを日常的に実施すること。</p>
<p>BLOW/FILL/SEAL TECHNOLOGY</p>	<p>ブロー/フィル/シール技術</p>
<p>26. Blow/fill/seal units are purpose built machines in which, in one continuous operation, containers are formed from a thermoplastic granulate, filled and then sealed, all by the one automatic machine. Blow/fill/seal equipment used for aseptic production which is fitted with an effective grade A air shower may be installed in at least a grade C environment, provided that grade A/B clothing is used. The environment should comply with the viable and non viable limits at rest and the viable limit only when in operation. Blow/fill/seal equipment used for the production of products which are terminally sterilised should be installed in at least a grade D environment.</p>	<p>26. ブロー/フィル/シールユニットは、熱可塑性の高分子顆粒から成形され、充填された後密封される操作が、全て1台の自動機で一連の継続した操作で行われる事を目的として建造した設備である。効果的なグレードAのエアシャワーが組み込まれたブロー・フィル・シール装置は、作業員がグレードA/Bの作業着を使用する場合はグレードCの環境に設置しても良い。装置周囲の環境は非作業時の状態で当該グレードの菌及び塵の基準を満たすこと、また作業中は菌の基準を満たさなければならない。最終滅菌製品を製造するブロー・フィル・シールの装置は少なくともグレードD以上の環境に設置しなければならない。</p>
<p>27. Because of this special technology particular attention should be paid to , at least the following</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* equipment design and qualification</li> <li>* validation and reproducibility of cleaning-in-place and sterilisation-in-place</li> <li>* background clean room environment in which the equipment is located</li> <li>* operator training and clothing</li> <li>* interventions in the critical zone of the equipment including any aseptic assembly prior to the commencement of filling</li> </ul>	<p>27. その技術的特性から、少なくとも以下に挙げた事柄に特に注意すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*装置のデザイン、適格性</li> <li>*CIP、SIPのバリデーション、再現性</li> <li>*装置が設置されているクリーンルームの環境</li> <li>*作業員の教育、更衣</li> <li>*充てん工程の準備作業におけるクリティカルゾーンへの人の介入</li> </ul>
<p>TERMINALLY STERILISED PRODUCTS</p>	<p>最終滅菌製剤</p>
<p>28. Preparation of components and most products should be done in at least a grade D environment in order to give low risk of microbial and particulate contamination, suitable for filtration and sterilisation. Where the product is at a high or unusual risk of microbial contamination, (for example, because the product actively supports microbial growth or must be held for a long period before sterilisation or is necessarily processed not mainly in closed vessels), then preparation should be carried out in a grade C environment.</p>	<p>28. 容器類の調製(洗浄・滅菌)、及び薬液調製は、濾過及び滅菌に適するような、菌と塵に関する低い汚染リスク達成のために、グレードDの環境で実施しなければならない。製品に微生物汚染に関して高リスク或いは通常以上のリスクのある場合(製品が菌の増殖を促進する場合、滅菌までの時間が長い場合、密閉系で作業ができない場合等)は、薬液調製はグレードCの環境で行わなければならない。</p>
<p>29. Filling of products for terminal sterilisation should be carried out in at least a grade C environment.</p>	<p>29. 最終滅菌製品の充てんは最低限グレードCの環境で実施すること。</p>

<p>30. Where the product is at unusual risk of contamination from the environment, for example because the filling operation is slow or the containers are wide-necked or are necessarily exposed for more than a few seconds before sealing, the filling should be done in a grade A zone with at least a grade C background. Preparation and filling of ointments, creams, suspensions and emulsions should generally be carried out in a grade C environment before terminal sterilisation.</p>	<p>30. 充てん作業が遅い、容器の開口部が広い、閉止までの時間が2,3秒以上かかる場合等の、環境からの汚染のリスクが高い場合は、充填は少なくともグレードC以上の環境に設置されたグレードAの環境で行うこと。最終滅菌前の軟膏、クリーム、懸濁液、エマルジョンの調製及び充てんはグレードCの環境で行うこと。</p>
<p>ASEPTIC PREPARATION</p>	<p>無菌製造</p>
<p>31. Components after washing should be handled in at least a grade D environment. Handling of sterile starting materials and components, unless subjected to sterilisation or filtration through a micro-organism-retaining filter later in the process, should be done in a grade A environment with grade B background.</p>	<p>31. 洗浄後の容器類は少なくともグレードD以上の環境で取り扱うこと。無菌原料及び容器類の取り扱い、その後の工程でろ過滅菌するか滅菌しない限りグレードBの中にあるグレードAの環境で実施すること。</p>
<p>32. Preparation of solutions which are to be sterile filtered during the process should be done in a grade C environment; if not filtered, the preparation of materials and products should be done in a grade A environment with a grade B background.</p>	<p>32. 工程内で濾過滅菌する薬液はグレードCの環境で調製すること、もし濾過滅菌を行わない場合は、グレードBの中にあるグレードAの環境で原料及び製品の調整を実施すること。</p>
<p>33. Handling and filling of aseptically prepared products should be done in a grade A environment with a grade B background.</p>	<p>33. 無菌的に調製された薬液の取り扱いや充てんはグレードBの中にあるグレードAの環境で行わなければならない。</p>
<p>34. Prior to the completion of stoppering, transfer of partially closed containers, as used in freeze drying, should be done either in a grade A environment with grade B background or in sealed transfer trays in a grade B environment.</p>	<p>34. 凍結乾燥で行われているように、打栓が完了するまでは、半打栓された容器の搬送はグレードBの中にあるグレードAの環境で行うか、或いはグレードBの環境下で密閉された搬送トレーで行わなければならない。</p>
<p>35. Preparation and filling of sterile ointments, creams, suspensions and emulsions should be done in a grade A environment, with a grade B background, when the product is exposed and is not subsequently filtered.</p>	<p>35. 無菌の軟膏、クリーム、懸濁液、エマルジョンの調製及び充てんは、製品が暴露される場合或いはその後の滅菌がない場合はグレードBの中にあるグレードAの環境で行わなければならない。</p>
<p>PERSONNEL</p>	<p>人員</p>
<p>36. Only the minimum number of personnel required should be present in clean areas; this is particularly important during aseptic processing. Inspections and controls should be conducted outside the clean areas as far as possible.</p>	<p>36. 清浄区域、特に無菌操作を行う区域で作業する人員は最小限に限定しなければならない。検査及び品質管理は可能な限り清浄区域の外で行わなければならない。</p>
<p>37. All personnel (including those concerned with cleaning and maintenance) employed in such areas should receive regular training in disciplines relevant to the correct manufacture of sterile products. This training should include reference to hygiene and to the basic elements of microbiology. When outside staff who have not received such training (e.g. building or maintenance contractors) need to be brought in, particular care should be taken over their instruction and supervision.</p>	<p>37. 清掃や維持管理に従事する人も含め、そのようなエリアに従事する全ての従業員は無菌製剤の正しい製造に関する定常的な訓練を受けなければならない。この訓練には衛生に関する事柄、菌についての基礎的な事柄を含まなければならない。建物の業者或いは維持管理業者等の外部作業員がそのような訓練を受けていない場合、それらの人の指導或いは監視に特別の注意を払わなければならない。</p>