

**USP34–NF29 Page 633**

**Pharmacopeial Forum: Volume No. 36(6) Page 1688** 本文書は、“USP38–NF33” との内容確認を行った。

**BRIEFING**

〈 1116 〉 Microbiological Evaluation of Clean Rooms and Other Controlled Environments, *USP* 32 page 608. A complete revision is proposed, including updated clean-room classification standards and a title change. (USP35 に向けての改訂案)

(GCM: R. Tirumalai..) RTS—C93982

**CHANGE TO READ:**

〈 1116 〉 MICROBIOLOGICAL CONTROL AND MONITORING OF ASEPTIC PROCESSING ENVIRONMENTS

無菌操作法によるプロセス環境の微生物管理とモニタリング

(原資料には目次が記載されていないが、利便性を高めるために目次の作成と本文へのリンクを行っている。

「英語の表現の無い項」および「項番号」は、訳者による挿入である)

**目 次**

1. はじめに.....	6
1.1 適用範囲.....	6
1.2 無菌操作法による作業の種別.....	6
1.3 無菌 (sterile) と無菌操作法による (aseptic) の峻別.....	8
1.4 環境モニタリングの限界.....	9
1.5 過剰な微生物モニタリングの抑制.....	9
1.6 環境に存在する微生物の損傷状態の考慮.....	10
1.7 汚染回収率 (contamination recovery rate) の判定基準値の確立.....	10
1.8 空気サンプリングの多様性の考慮.....	11
1.9 表面サンプリングの多様性の考慮.....	11

2. ADVANCED ASEPTIC TECHNOLOGIES (先進的無菌操作法技術)	12
3. CLEAN ROOM CLASSIFICATION FOR ASEPTIC PROCESSING ENVIRONMENTS (無菌操作法によるプロセッシング環境のためのクリーンルームの等級づけ)	13
3.1 生菌粒子と非生菌粒子の関係	13
3.2 製薬業界で一般的に使用されるクリーンルームの等級	14
3.3 アイソレータおよびクローズドドラブス	15
3.4 目安としての換気回数	16
3.5 一方向気流の確保	17
3.6 風速および換気回数	17
4. IMPORTANCE OF A MICROBIOLOGICAL EVALUATION PROGRAM FOR CONTROLLED ENVIRONMENTS (管理環境の微生物評価プログラムの重要性)	18
4.1 アイソレータおよびドラブスの管理指標としてのトータル粒子モニタリング	19
4.2 微生物モニタリングとその限界の理解	19
4.3 微生物モニタリング測定値の逸脱時の対応	22
5. PHYSICAL EVALUATION OF CONTAMINATION CONTROL EFFECTIVENESS (汚染制御の有効性の物理的評価)	24
5.1 L-R 法による気流の可視化による気流パターンの最適化	25
5.2 物理的特性に関する適切な試験と最適化	26
6. TRAINING OF PERSONNEL (職員の訓練)	27
6.1 無菌操作法によるプロセッシングの訓練の必要性	27
6.2 高度に自動化された区域での作業者自身によるモニタリングの可能性	27
6.3 無菌操作法に関わる訓練の方向性	28
6.4 監査者査察者の知識要件	28
6.5 関連する SOP の熟知の必要性	29
6.6 健康な人に対してのみの作業許可	30
6.7 更衣 (ガウニング) の基本原則	30

6.8	アイソレータのグローブの管理 .....	31
6.9	継続的監督と定期的 MFT/PST の必要性 .....	32
7.	CRITICAL FACTORS IN THE DESIGN AND IMPLEMENTATION OF A MICROBIOLOGICAL ENVIRONMENTAL MONITORING PROGRAM (微生物環境モニタリングプログラムの設計と実施における重要因子) .....	32
7.1	Selection of Growth Media (培地の選択) .....	33
7.2	Selection of Culture Conditions (培養条件の選択) .....	34
8.	ESTABLISHMENT OF SAMPLING PLAN AND SITES (サンプリング計画とサンプリング箇所の確立) .....	36
8.1	クリティカルゾーンの概念 .....	36
8.2	クリティカルゾーンの作業終了後のサンプリング .....	37
8.3	サンプリング頻度の決定因子 .....	37
8.4	充てんに引き続き滅菌前バイオバーデンの重要性 .....	38
8.5	サンプリング頻度に関わる考慮事項 .....	39
9.	SELECTION OF SAMPLE SITES WITHIN CLEAN ROOMS AND ASEPTIC PROCESSING AREAS (クリーンルームと無菌操作法プロセッシング区域内のサンプリング箇所の選定) .....	41
9.1	グリッドアプローチ .....	41
9.2	微生物サンプリングを行う部位の選定要素 .....	42
9.3	他の汚染経路の評価 .....	43
10.	MICROBIOLOGICAL CONTROL PARAMETERS IN CLEAN ROOMS AND ISOLATORS (クリーンルームおよびアイソレータの微生物学的制御パラメータ) .....	44
10.1	アラートレベルとアクションレベル .....	44
10.2	汚染回収率を重視する理由 .....	45
10.3	再サンプリングの意義 .....	46
10.4	作業着付着菌 .....	46
10.5	推奨される汚染回収率とその逸脱時の対応 .....	47

11. SIGNIFICANT EXCURSIONS (有意な一過的逸脱) .....	49
11.1 有意な一過的逸脱の判断基準 (15 cfu を超える値) .....	49
11.2 有意な一過的逸脱発生時の考慮事項 .....	50
12. FURTHER CONSIDERATIONS ABOUT DATA INTERPRETATION (データの解釈についてのより一層の解釈) .....	51
13. SAMPLING AIRBORNE MICROORGANISMS (空中浮遊菌のサンプリング) .....	53
13.1 スリットサンプラー .....	53
13.2 シーブインパクター .....	54
13.3 遠心型サンプラー .....	55
13.4 滅菌可能な微生物アトリウム .....	55
13.5 表面空気システムサンプラー .....	56
13.6 ゼラチンフィルターサンプラー .....	56
13.7 落下菌平板 .....	57
14. SURFACE SAMPLING (表面サンプリング) .....	58
15. CULTURE MEDIA AND DILUENTS (培地と希釈液) .....	60
16. IDENTIFICATION OF MICROBIAL ISOLATES (分離微生物の同定) .....	61
17. CONCLUSION (結論) .....	62
GLOSSARY (用語集) .....	63
Air Changes (換気回数) .....	63
Air Sampler (エアースンプラー) .....	64
Airborne Particulate Count (空中浮遊粒子数) .....	63
Airborne Viable Particulate Count (空中浮遊菌数) .....	63
Aseptic (無菌操作法による) .....	64
Aseptic Processing (無菌操作法によるプロセッシング) .....	64
Bioburden (バイオバーデン) .....	65

Clean Room (クリーンルーム)	65
Controlled Environment (管理された環境)	66
Commissioning of a Controlled Environment (管理された環境のコミッショニング)	65
Corrective Action (是正措置)	66
Critical Zone (クリティカルゾーン)	66
Detection Frequency (検出頻度)	66
Environmental Isolates (環境分離菌)	67
Environmental Monitoring Program (環境モニタリングプログラム)	67
Material Flow (モノの動線)	68
Media Fill (培地充てん)	68
Media Growth Promotion (培地性能試験)	69
Product Contact Areas (製品接触面)	69
Risk Assessment Analysis (リスク評価分析)	69
Sampling Plan (サンプリング計画)	70
Sampling Sites (サンプリング部位)	70
Standard Operating Procedures (標準作業手順 ; SOP)	70
Sterile or Aseptic Field (無菌あるいは無菌操作法によるフィールド)	71
Sterility (無菌)	71
Swabs for Microbiological Sampling (微生物サンプリング用スワブ)	71
Trend Analysis (トレンド分析)	72
REFERENCES	72

## 1. はじめに

### 1.1 適用範囲

Microbiologically controlled environments are used for a variety of purposes within the healthcare industry. This general information chapter provides information and recommendations for environments where the risk of microbial contamination is controlled through aseptic processing. Products manufactured in such environments include pharmaceutical sterile products, bulk sterile drug substances, sterile intermediates, excipients, and, in certain cases, medical devices. Aseptic processing environments are far more critical in terms of patient risk than controlled environments used for other manufacturing operations—for example, equipment and component preparation, limited bioburden control of non-sterile products, and processing of terminally sterilized products.

ヘルスケア業界では様々な目的のために、微生物学的に制御された環境を使用している。この一般情報の章 <1116> は、無菌操作法によるプロセッシングを通して微生物汚染のリスクを制御する場合の環境についての情報と推奨を与えるものである。そのような環境において製造される製品は、次のようなものが含まれる。 ;

- 無菌医薬品 (pharmaceutical sterile products)
- 無菌バルク (bulk sterile drug substances)
- 無菌中間体 (sterile intermediates)
- 無菌添加剤 (sterile excipients)
- (ある種の場合においては) 無菌の医療機器 (sterile medical devices)

無菌操作法によるプロセッシングの環境は、他の製造作業に使用する管理された環境 (controlled environments) よりも、患者へのリスクの関連から、はるかに重要なものである。他の製造作業の例として、機器や原材料の準備、非無菌製品の制限が設けられたバイオバーデン管理、および最終滅菌製剤のプロセッシングがある。

(訳者注 : USP 38 では、この項は削除されている。)

### 1.2 無菌操作法による作業の種別

In this chapter, the type of aseptic processing is differentiated by the presence or absence of human operators. Aseptic processing in the absence of human operators is termed *advanced aseptic processing*. Microbiological requirements for aseptic processing environments staffed by human operators must be especially stringent. [NOTE—A glossary of terms used in this chapter can be found at the end of the chapter. ]

この章において、無菌操作法によるプロセッシングのタイプは、作業員 (human operators) の有無により区分を行っている。作業員の存在しない無菌操作法によるプロセッシングを“先進的無菌操作法によるプロセッシング (advanced aseptic processing)”と称する。作業員が配置される (staffed) 無菌操作法によるプロセッシング環境の微生物学的要求は、とりわけ厳しくしなければならない【注 — この章に使用されている用語の解説は、章の終わりに掲げた。】

この部分の USP38 の記述は、下記の下線部を施した部分に変更されている。

In this chapter, the type of aseptic processing is differentiated by the presence or absence of human operators. An advanced aseptic process is one in which direct intervention with open product containers or exposed product contact surfaces by operators wearing conventional cleanroom garments is not required and never permitted. [NOTE—A description of terms used in this chapter can be found in the *Appendix* at the end of the chapter. ]

この章において、無菌操作法によるプロセッシングのタイプは、作業員 (human operators) の有無により区分を行っている。先進的な無菌操作法によるプロセスは、従来のクリーンルーム衣服を着用した作業員によって、開口した製品容器あるいは曝露された製剤接触表面と直接的な介在が必要とされず、かつ決して許されることがないプロセスである。【注—この章で使用される用語の記述は、章の終わりの *Appendix* で見ることが出来る】

訳者注：“advanced aseptic process”（先進的な無菌操作法によるプロセス）という定義を変更したことが注目される。

The guidance provided in this chapter and the monitoring parameters given for microbiological evaluation should be applied only to clean rooms, restricted-access barrier systems (RABS), and isolators used for aseptic processing. ISO-classified environments used for other purposes are not required to meet the levels of contamination control required for aseptically produced sterile products. The environments used for nonsterile applications require different microbial control strategies. (訳注：USP38 と同じ)

この章に与えられているガイダンスと微生物的評価のためのモニタリングパラメータは、次のものに対してのみ適用される。

- クリーンルーム (clean rooms)
- ラプス (アクセス制限バリアー・システム ; restricted-access barrier systems ; RABS)
- 無菌操作法によるプロセッシングに使用するアイソレータ  
(isolators used for aseptic processing)

他の目的に使用する ISO で等級づけされている環境には、無菌操作法により製造する無菌医薬品に必要な汚染制御レベルに合致することは要求されない。非無菌への適用のために使用される環境は、別の微生物制御戦略が必要である。

### 1.3 無菌 (sterile) と無菌操作法による (aseptic) の峻別

A large proportion of products labeled as sterile are manufactured by aseptic processing rather than terminal sterilization. Because aseptic processing relies on the exclusion of microorganisms from the process stream and the prevention of microorganisms from entering open containers during processing, product bioburden as well as the bioburden of the manufacturing environment are important factors governing the risk of unacceptable microbial contamination. (訳注：USP38 と同じ)

The terms *aseptic* and *sterile* are not synonymous. *Sterile* means having a complete absence of viable microorganisms or organisms that have the potential to reproduce. In the purest microbiological sense, an *aseptic* process means one that prevents contamination by the exclusion of microorganisms. In contemporary aseptic healthcare-product manufacturing, *aseptic* describes the process for handling sterilized materials in a controlled environment designed to maintain microbial contamination at levels known to present minimal risk. (訳注：USP38 と同じ)

無菌として表示されている大部分の医薬品は、最終滅菌法 (terminal sterilization) よりも、むしろ無菌操作法によるプロセッシングにより製造されている。無菌操作法によるプロセッシングは、プロセスの流れ (process stream) からの微生物の排除 (exclusion) と、プロセッシングを行っている間の開口容器から入ってくる微生物の阻止に依存しているため、製造環境のバイオバーデンと同様に製品のバイオバーデンは、受容出来ない微生物汚染リスクを支配する因子として重要である。

「無菌操作法による (aseptic)」と「無菌 (sterile)」は、同義語ではない。「無菌 (sterile)」とは、再生 (reproduce) の可能性を有する「生存能力を持つ微生物あるいは生物 (viable microorganisms or organisms)」の完全な非存在 (complete absence) の状態を持つことを意味している。微生物学的な概念を追い求めれば、「無菌操作法によるプロセス (aseptic process)」は、微生物の排除によって汚染を防ぐことを意味している。現在の無菌操作法によるヘルスケア製品の製造では、「無菌操作法による (aseptic)」は、微生物汚染を最小のリスクを示すことが知られているレベルに維持するように設計された制御環境 (controlled environment) において、滅菌済みの物品を取り扱うプロセスであるとされている。

訳者のコメント：“aseptic”の用語は、現在では“無菌操作法による”という意味で使用されているが、1965年当時は、英和辞典では「防腐的な」という訳語が記載されていた。これは20世紀の初め頃、英国の外科手術医であったジョゼフ・リスターが消毒剤（石炭酸が代表的なものである）で、手や手術環境の消毒を行って、手術の成功率を劇的に高めたことと関係する。“sterile”は上記に書かれているように「不毛な」という意味が強い。



#### 1.4 環境モニタリングの限界

In any environment where human operators are present, microbial contamination at some level is inevitable. Even the most cautious clean-room environment design and operation will not eliminate the shedding of microorganisms if human operators are present. Thus, an expectation of zero contamination at all locations during every aseptic processing operation is technically not possible and thus is unrealistic. There are no means to demonstrate that an aseptic processing environment and the product-contact surfaces within that environment are sterile. (USP38 追加 **Monitoring locations should be determined based upon a assessment of risk.**) Although manufacturers should review environmental monitoring results frequently to ensure that the facility operates in a validated state of control, monitoring results can neither prove nor disprove sterility. Because of the limitations of monitoring, manufacturers cannot rely directly on monitoring, statistics, or periodic aseptic-processing simulations to ensure a sterility assurance level.

(USP38 では、上記の括弧と下線を加えた一文が追加された)

作業員 (human operators) が介在する環境では、あるレベルでの微生物汚染は、不可避のものである。最大限の注意を払ったクリーンルーム環境の設計と作業であってさえ、作業員が存在するのであれば、微生物の発散は避けることが出来ない。それゆえ、あらゆる無菌操作法によるプロセッシングの作業中に、あらゆる箇所での汚染ゼロ (zero contamination) を期待することは、技術的に不可能であり、それゆえ非現実的である。無菌操作法によるプロセッシング環境と、その環境内にある製品接触表面が無菌であることを証明するのは無意味である。 (USP38 追加 **モニタリング箇所は、リスクアセスメントに基づいて決定すること。**) 当該施設がバリデートされた管理状態 (validated state of control) で運営されていることを確かめるために、製造者 (manufacturers) は頻繁に環境モニタリング結果をレビューすべきであるが、モニタリング結果は、無菌 (sterility) であることを立証するものでも、反証するものでもない。モニタリングの限界のために、製造者は、モニタリング、統計学、あるいは無菌性保証レベルを確かめるための定期的な無菌操作法によるプロセッシングのシミュレーション (periodic aseptic-processing simulations) に直接的に頼ることは出来ない。

#### 1.5 過剰な微生物モニタリングの抑制

Environmental monitoring is usually performed by personnel and thus requires operator intervention. As a result, environmental monitoring can both increase the risk of contamination and also give false-positive results. Thus, intensive monitoring is unwarranted, particularly in the ISO 5 environments that are used in the most critical zones of aseptic processing. (訳注 : USP38 と同じ)

環境モニタリングは、通常、人 (personnel) によって行われるので、人の介入 (operator intervention) が必要となる。その結果として、環境モニタリングは、汚染のリスクと、そして擬陽性 (false-positive) 結果をも与えるリスクの両方を増大させる。それゆえ、徹底的なモニタリング (intensive monitoring) は、特に、無菌操作法によるプロセッシングの最も重要なゾーンとして使用される ISO 5 環境においては、不当なもの (unwarranted) である。

## 1.6 環境に存在する微生物の損傷状態の考慮

A number of sampling methods can be used to assess and control the microbiological status of controlled environments for aseptic processing. At present, nearly all of these methods rely on the growth and recovery of microorganisms, many of which can be in a damaged state caused by environmental stress and therefore may be difficult to recover. The numerical values for air, surface, and personnel monitoring included in this chapter are not intended to represent limits or specifications but are strictly informational. Because of the variety of microbiological sampling equipment and methods, it is not scientifically reasonable to suggest that the attainment of these values guarantees microbial control or that excursions beyond values in this chapter indicate a loss of control. (訳注：USP38 と同じ)

無菌操作法によるプロセッシングの制御された環境の微生物学的な状態の評価と制御に、多数のサンプリング方法を使用することが出来る。現在では、それらの方法の大半は、微生物の生長 (growth) と回復 (recovery) に依存するものである。(訳注：これらの環境に存在する) 微生物の多くは、損傷を受けた状態 (damaged state) にあり、これは環境ストレスに起因するものである。それゆえ、回収が困難な場合がある。この章に含まれる空気、表面、および人のモニタリングに関わる数値 (numerical values) は、限度値 (limits) あるいは規格 (specifications) を提示することを意識しておらず、情報に限定されるものである。様々な微生物学的なサンプリング機器と方法があるので、これらの値を達成することが微生物学的管理状態を保証すること、あるいは、この章 <1116> の数値を超えた一過的逸脱 (excursions) が、管理状態の喪失 (loss of control) を示唆しているとするのは、科学的な合理性がない。

## 1.7 汚染回収率 (contamination recovery rate) の判定基準値の確立

The assessment of risks associated with manufacturing environments must be made over a significant period; and in each case, contamination recovery rate criteria should be established on the basis of a review of actual findings within the facility. The objective of each user should be to use contamination recovery rates to track ongoing performance and to refine the microbiological control program to foster improvements. When optimum operational conditions are achieved within a facility, contamination recovery rate levels typically become relatively stable within a normal range of variability. (訳注：USP38 と同じ)

意味のある期間 (significant period) にわたって、製造環境に関わるリスクの評価をしなければならない。 ; それゆえ、それぞれの事例について、当該施設内の実際の調査結果 (findings) に基づいて、汚染回収率 (contamination recovery rate) の判定基準値を確立すること。各ユーザーの目的とする所は、継続的に性能を追跡 (to track ongoing performance) し、改善を促進させるために、微生物学的管理モニタリングを洗練するために、汚染回収率を使用すること。最適な操作条件が当該施設内で達成されている場合は、汚染回収率のレベルは、一般的に、通常の変動範囲内に比較的安定する。

### 1.8 空気サンプリングの多様性の考慮

There are no standard methods for air sampling, and available literature indicates that air-sampling methods are highly variable. It should not be assumed that similar sample volumes taken by different methods will produce similar rates of recovery. Many factors can affect microbial recovery and survival, and different air sampler suppliers may have designed their systems to meet different requirements. Also, sample-to-sample variation in microbial sampling can be extensive. Limited data are available regarding the accuracy, precision, sensitivity, and limits of detection of monitoring methods used in the aseptic processing of healthcare products. (訳注 : USP38 と同じ)

空気サンプリング (air sampling) に関する標準的な方法は存在していないので、空気サンプリング方法は、非常に様々な方法が文献に示されている。異なった方法によって同じようなサンプル量を採取することが、それと同じような回収率を生じることが出来ない。微生物の回収と生存には多くの因子が影響を及ぼすものであり、エアー・サンプラーの供給者が異なれば、異なった要求事項に合致しているような別のシステムを設計することになるであろう。同様に、微生物サンプリングにおけるサンプル間の変動 (sample-to-sample variation) は、かなり大きなものである。ヘルスケア製品の無菌操作法によるプロセッシングで使用されるモニタリング方法の正確さ (accuracy)、精度 (precision)、感度 (sensitivity) そして限界 (limits) に関しては、殆どデータの入手が出来ない。

### 1.9 表面サンプリングの多様性の考慮

Surface sampling methods are also not standardized. Different media are employed, and in the case of swabs, different results have been reported for wet and dry swab methods and contact plates. Replicate sample contact plates should be expected to give similar results under identical conditions, but rates of recovery have been reported to be both lower than expected and highly variable. In general, surface monitoring has been found to recover <50%, even when used with relatively high inoculum levels on standardized coupons. In actual production environments where organisms are stressed to varying degrees, recovery rates may be lower. (訳注 : USP38 と同じ)

表面のサンプリング方法もまた標準化がされていない。様々な培地が使用され、スワブの場合には、「湿潤および乾燥のスワブ法」と、「接触平板 (contact plates)」について異なった結果となることが報告されている。接触平板の繰り返しサンプル (replicate sample contact plates) は、理想的な条件下では類似する結果を与えることが期待されるものであるが、回収率は期待値よりかなり低く、かつ大きく変動することが報告されている。一般に、表面モニタリングは、標準化された試験片 (standardized coupons) にかなりの高濃度の菌を接種して使用した時でさえ、50%以下になることが知られている。微生物が様々な程度にストレスを受けている実際の製造環境では、回収率はそれよりも低いものとなるであろう。

## 2. ADVANCED ASEPTIC TECHNOLOGIES (先進的無菌操作法技術)

Advanced aseptic technologies can be defined as those that do not rely on the direct intervention of human operators during processing. At present, technologies such as isolators, blow/fill/seal, and closed RABS (designs that are never opened during setup or operation) may be considered advanced aseptic technologies, provided that direct intervention by gowned personnel is disallowed during processing. In recent years, isolator technology has found a broad acceptance in healthcare manufacturing. Isolators and closed RABS effectively separate the operator from the critical aseptic processing environment. Because these systems substantially reduce contamination risk, their microbiological control levels are higher than those of conventional clean rooms that have the same particulate air classification level.

(USP38 では、下線部が次のように変更されている: that have comparable particulate air classification level, for example, ISO 5.)

先進的無菌操作法技術 (advanced aseptic technologies) は、プロセッシング中に作業者の直接的な介入 (direct intervention) に依存しない技術というように定義することが出来る。現時点では、アイソレータ (isolators)、ブローフィルシール (blow/fill/seal)、そしてクローズドラブス (セットアップや作業中に決して開口されない設計となっているもの) が、先進的無菌操作法技術として考えられるものであり、これらは更衣した作業者による直接的な介入がプロセッシング中に許可されないようになっている技術である。近年、アイソレータ技術は、ヘルスケア製品の製造で広く採用がされている。アイソレータおよびクローズドラブスは、作業者を、重要な無菌操作法によるプロセッシング環境から効果的に分離する。これらのシステムは、汚染リスクを大幅に減少させるものであるため、その微生物学的管理レベルは、同じ特定された空気清浄度レベルを持つ (USP38 での変更: 例えば ISO 5. のような、相当する粒子の空気清浄度クラスのレベルを持つ) 従来型のクリーンルーム (conventional clean rooms) のそれよりも、はるかに高いものとなる。

### 3. CLEAN ROOM CLASSIFICATION FOR ASEPTIC PROCESSING ENVIRONMENTS

#### (無菌操作法によるプロセッシング環境のためのクリーンルームの等級づけ)

The design and construction of clean rooms and controlled environments are covered in ISO 14644. This standard defines the performance of a clean environment with respect to the concentration of total particulates per unit volume. ISO 14644 stipulates the total particulate counts allowed for a clean environment to meet the defined air quality classifications. The reader is referred to this standard regarding the design characteristics and certification of clean environments. (訳注：USP38 と同じ)

クリーンルームおよび管理された環境 (controlled environments) の設計と構造 (design and construction) は、ISO 14644 で取り扱われている。この基準は、単位容積あたりのトータル粒子数の濃度で、清浄度環境の性能を規定している。ISO 14644 は、ある清浄度環境が、規定された空気品質の等級に合致するかについて、許容されるトータル微粒子数を規定している。この章(訳注;USP<1116>)を読む人は、クリーンルーム環境の設計上の特徴 (design characteristics) と認証 (certification) に関しては、この基準を参照されたい。

#### 3.1 生菌粒子と非生菌粒子の関係

Pharmaceutical manufacturers are concerned with nonviable particulate contamination in injectable products (see *Particulate Matter in Injections* 〈 788 〉). Unlike microbial contamination in which experimental data suggest that humans are the only significant source, nonviable particulates can arise both from humans and from processing equipment. Studies indicate that gowned humans slough particulate and microbial contamination at a rather consistent rate. However, the relationship between microbial (viable) and nonviable contamination does not hold for particulates shed by processing equipment. Where equipment is the primary source of particulate matter, the resulting particulates are essentially all nonviable. (訳注：USP38 と同じ)

医薬品製造者 (pharmaceutical manufacturers) は、注射剤 (injectable products) 中の微粒子 (nonviable particulate) 濃度に関心を持っている (*Particulate Matter in Injections*, USP <788> 参照)。微生物汚染は人のみが重大な汚染源であることを示唆した実験データがあるのとは異なり、微粒子 (nonviable particulates) は、人とプロセスに使用する機器の両方から発生する。更衣をした人は、むしろ一



貫してやや高めの割合で、粒子と微生物汚染を放出することが、研究で示されている。しかしながら、微生物 (viable) と微粒子 (nonviable) の汚染の関係は、プロセスに使用する機器によって粒子に関してもその状態が保たれているものではない。機器が粒子の主たる発生源 (primary source) である場合、そこから生じる粒子は、本質的に全てが非生菌粒子 (nonviable) である。

The argument that if fewer total particulates are present in a clean room, it is less likely that airborne microorganisms will be present is true only if human operators are the source of particulate matter. It is not possible to clearly distinguish between background total particulate contamination generated largely by mechanical operations and the total particulates contributed by personnel. (訳注 : USP38 と同じ)

もしクリーンルームのトータル粒子数が少なければ、空中浮遊微生物 (airborne microorganisms) が存在する可能性が低いであろうとする論拠 (argument) は、微粒子発生源が作業員 (human operators) であるという場合にのみ成り立つものである。大部分が機械運転 (mechanical operations) により発生しているバックグラウンドのトータル微粒子汚染と、人によって発生するトータル微粒子の間を、明確に区別することは不可能である。

### 3.2 製薬業界で一般的に使用されるクリーンルームの等級

Thus, it is both commonplace and proper for clean-room environmental monitoring programs to consist of both a total particulate component and a microbiological component. [Table 1](#) describes the clean room classifications commonly used in the pharmaceutical industry. The pharmaceutical industry uses clean rooms of ISO 14644 Classes 5–8.

(USP 38 は、下線部が次のように変更されている。 ; In aseptic processing, clean environments of ISO 14644-1 Classes 5–8 are typically used.)

それゆえ、クリーンルーム環境モニタリングプログラムは、トータル微粒子要素 (total particulate component) と微生物学的要素 (microbiological component) の両方の要素からなるという一般的でかつ妥当なものとなる。表 1 は、製薬業界で一般的に使用されるクリーンルームの等級を述べたものである。製薬業界では、ISO 14644 の Classes 5 から 8 までを使用する。

(USP 38 は、下線部が次のように変更されている。 ; 無菌操作法によるプロセッシングでは、ISO 14644-1 Classes 5-8 のクリーン環境が一般的に使用されている。)

Table 1. Airborne Total Particulate Cleanliness Classes<sup>a</sup>

表 1. 空中浮遊微粒子清浄度クラス<sup>a</sup>

ISO Class <sup>b</sup>	参考 (現在廃止) Fed. Std. 209E	Particles $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$
ISO 5	Class 100	3520
ISO 6	Class 1,000	35,200
ISO 7	Class 10,000	352,000
ISO 8	Class 100,000	352,000,000

<sup>a</sup> Taken from ISO International Standard 14644 Part 1, published by the International Organization for Standardization, May 1999.

ISO 国際基準 14644 Part 1 から採択したものである。これは ISO, May 1999 により公刊されたものである。

<sup>b</sup> The four ISO 14644-1 classes correspond closely to former U.S. Federal Standard 209E classifications. The relationships are ISO 5/Class 100, ISO 6/Class 1000, ISO 7/Class 10,000, and ISO 8/Class 100,000.

以前の U.S. Federal Standard 209E には、4 つの ISO 14644-1 クラスが厳密に対応している。この関係は、ISO 5/Class 100、ISO 6/Class 1000、ISO 7/Class 10,000、そして ISO 8/Class 100,000 である。

### 3.3 アイソレータおよびクローズドドラブス

Isolators and closed RABS present a different picture, because personnel are excluded from the aseptic processing environment and manipulations are made using glove-and-sleeve assemblies and half-suits made of thick, flexible plastic (such as polyvinyl chloride or synthetic rubber). Personnel have far less effect on the microbial quality of the environment within an isolator enclosure than in clean room environments. Some users have chosen to operate RABS in a manner that allows open, direct human intervention. In an open operational state, these systems are more similar in operation to conventional clean rooms and therefore cannot be considered advanced aseptic processing systems. In an open RABS, the ability of operators to adversely affect microbial contamination risk is higher than with closed RABS or isolators. (訳注: USP38 と同じ)

アイソレータおよびクローズドラブスは、異なった形態を示している。これは（訳注：アイソレータは）無菌プロセッシング環境から人を排除し、取り扱い作業 (manipulations) を、薄く、柔軟性のあるプラスチック（ポリ塩化ビニール、あるいは合成ゴムのようなもの）からなるグローブ・スリーブ・アセンブリ (glove-and-sleeve assemblies) とハーフスーツを使用しているからである。人は、クリーンルームの場合と比較して、アイソレータの内部 (isolator enclosure) の環境の微生物学的品質に、殆ど影響を与えない。ユーザーの一部の人達は、開けることが可能な（つまり直接的な人の存在を許す）ラブスを運転することを選択している。開扉された運転状態においては、このシステムは従来型の (conventional) クリーンルームで運連するものとほぼ同じものとなり、それゆえ、（訳注：この状態でのラブスは）先進的無菌操作法によるプロセッシングシステムと見なすことは出来ない。オープンラブス (open RABS) においては、微生物汚染リスクに悪影響を与えるために、作業者の能力は、クローズドラブスやアイソレータよりも高いことが必要である。

### 3.4 目安としての換気回数

Specifications for air changes per hour and air velocities are not included in ISO 14644, nor were they included in Federal Standard 209E. Typically, ISO Class 8/Class 100,000 rooms are designed to provide a minimum of 20 air changes per hour; ISO Class 7/Class 10,000 rooms are designed to provide more than 50 air changes per hour; and ISO Class 5/Class 100 clean rooms provide more than 100 air changes per hour. The design of some facility criteria may differ. By diluting and removing contaminants, large volumes of air are likely to reduce airborne contamination in aseptic production. Optimum conditions vary considerably, depending on process characteristics, particularly the amount of contamination derived from personnel. These specifications should be used only as a guide in the design and operation of clean rooms, because the precise correlations among air changes per hour, air velocity, and microbial control have not been satisfactorily established experimentally. (訳注：USP38 と同じ)

一時間あたりの換気回数 (air changes) と風速に関する規格は、ISO 14644 に含まれていない。これはまた、Federal Standard 209E にも含まれていなかった。一般的に、ISO Class 8/Class 100,000 の部屋は、一時間あたり少なくとも 20 回の換気を与えるように設計される。; ISO Class 7/Class 10,000 の部屋は、一時間あたり 50 回以上を与えるように設計される。; そして、Class 5/Class 100 のクリーンルームは、一時間あたり 100 回以上を与える。幾つかの施設の判断基準値の設計では、これとは異なったものとなるかもしれない。汚染を希釈あるいは除去するために、大量の空気を供給することは、無菌操作法による製造では、空中浮遊汚染を減少させるであろう。最適化の条件は、かなり変動するものであり、プロセスの特性、特に、作業者からの汚染の量



に依存する。これらの規格は、クリーンルームの設計や運転の目安 (guide) としてのみ使用すること。というのは、一時間当たりの換気回数、風速、および微生物管理の間の正確な相関関係は、実験的に十分に確立されていないからである。

### 3.5 一方向気流の確保

Manufacturers should maintain a predominantly unidirectional flow of air (either vertical or horizontal) in a staffed Class 5 clean room environment, particularly when products, product containers, and closures are exposed.

In the evaluation of air movement within a clean room, studying airflow visually by smoke studies or other suitable means is probably more useful than using absolute measures of airflow velocity and change rates. Risk assessment models are another useful way of reducing contamination risk and should be considered. (訳注 : USP38 と同じ)

製造者は、作業者の居る Class 5 のクリーンルーム環境 (staffed Class 5 clean room environment) においては、特に、製品、製品容器、および栓を暴露する場合は、大部分が一方向気流 (水平あるいは垂直の気流) を維持すること。

クリーンルーム内の空気の動き (air movement) の評価では、風速や換気回数の絶対的な測定 (absolute measures) を行うよりも、スモーク調査 (smoke studies) あるいは他の適当な方法により可視化した気流の調査が、恐らく、最も有益である。リスク評価モデル (risk assessment models) は、汚染リスクを減少させる他の有益な方法であり、その実施を考慮すること。

### 3.6 風速および換気回数

Air velocity and change rates are far less important in isolators or closed RABS than in clean rooms because personnel are more carefully separated from the product, product containers, and closures. Air velocities substantially lower than those used in human-scale clean rooms have proved adequate in isolator systems and may be appropriate in RABS as well. In zones within isolators where particulate matter poses a hazard to product quality, predominantly vertical or horizontal unidirectional airflow can be maintained. Experience has shown that well-controlled mixing or turbulent airflow is satisfactory for many aseptic processes and for sterility testing within isolators (see *Sterility Testing—Validation of Isolator Systems* 〈 1208 〉). (訳注 : USP38 と同じ)

風速および換気比率 (Air velocity and change rates) は、アイソレータやクローズドドラブスでは、クリーンルームよりも重要性が遥かに低い。というのは、作業者は、製品、製品容器、および栓か

ら十分に分離されているからである。アイソレータシステムでは、ヒューマンスケール (human-scale) のクリーンルームに使用する風速よりもかなり低い風速が適切であること立証されており、これはラプスでも同様である。粒子状物質が製品品質に危害を有するアイソレータ内のゾーンでは、主として垂直方向もしくは水平方向の気流を維持することが出来る。十分に制御された混合 (あるいは乱流の) 気流は、多くの無菌操作法によるプロセスと、アイソレータ内での無菌試験 (*Sterility Testing—Validation of Isolator Systems <1208>*) に十分なものであることは、経験的に立証されている。

#### 4. IMPORTANCE OF A MICROBIOLOGICAL EVALUATION PROGRAM FOR CONTROLLED ENVIRONMENTS (管理環境の微生物評価プログラムの重要性)

Monitoring of total particulate count in controlled environments, even with the use of electronic instrumentation on a continuous basis, does not provide information on the microbiological content of the environment. The basic limitation of particulate counters is that they measure particles of 0.5  $\mu\text{m}$  or larger. While airborne microorganisms are not free-floating or single cells, they frequently associate with particles of 10 to 20  $\mu\text{m}$ . Particulate counts as well as microbial counts within controlled environments vary with the sampling location and the activities being conducted during sampling. Monitoring the environment for nonviable particulates and microorganisms is an important control function because they both are important in achieving product compendial requirements for *Foreign and Particulate Matter* and *Sterility* under [Injections <1>](#). (訳注: USP38 と同じ)

管理された環境 (controlled environments) のトータル粒子数 (total particulate count) のモニタリングは、連続的に測定する電子的機器を使用しても、その環境の微生物含有量に関する情報を与えるものではない。粒子カウンターの基本的な限界は、0.5  $\mu\text{m}$  以上の粒子しか測れないことである。空中浮遊微生物は、自由に動いていたり、あるいは単一の細胞として存在していたりする訳ではないが、それら微生物はしばしば 10 ~ 20  $\mu\text{m}$  の粒子と挙動を共にしている。管理された環境 (controlled environments) 内の微生物数と同様に粒子数は、サンプリング位置とサンプリング中に行う活動で大きく変化する。微粒子 (nonviable particulates) と微生物についての環境モニタリングは、管理を行う上での重要な機能である。というのは、USP の [Injections<1>](#)の項に記載されているように、*Foreign and Particulate Matter* と *Sterility* に関して、製品についての公定書での要求事項を達成するために、両者 (訳注: 微粒子と微生物) とも重要だからである。

#### 4.1 アイソレータおよびラプスの管理指標としてのトータル粒子モニタリング

Total particulate monitoring may provide a better means of evaluating the overall quality of the environment in isolators and closed RABS than in most conventional clean rooms. The superior exclusion of human-borne contamination provided by an isolator results in an increased proportion of nonviable particulates. Total particulate counting in an isolator is likely to provide an immediate indicator of changes in contamination level. Microbial monitoring programs should assess the effectiveness of cleaning and sanitization practices by and of personnel who could have an impact on the bioburden. Because isolators are typically decontaminated using an automatic vapor or gas generation system, microbial monitoring is much less important in establishing their efficiency in eliminating bioburden. These automatic decontamination systems are validated directly, using an appropriate biological indicator challenge, and are controlled to defined exposure parameters during routine use to ensure consistent decontamination. (訳注：USP38 と同じ)

トータル粒子モニタリングは、多くのコンベンショナルなクリーンルームよりも、アイソレータおよびクローズドラプスの環境の総体的品質 (overall quality) を評価するための、よりよい方法を与えるものであろう。アイソレータによって与えられる人由来汚染 (human-borne contamination) の優れた排除は、非生菌粒子 (nonviable particulates) の比率の増大を生じる。アイソレータにおけるトータル粒子の計測は、汚染レベルの変化の直接的な指標 (immediate indicator) を与えるものであろう。微生物モニタリングプログラムは、バイオバーデンにインパクトを与える存在である「人」の評価と共に、清浄化 (クリーニング) およびサニタイゼーションのやり方 (practices) の有効性を評価するものである。アイソレータは、一般的に、自動的な蒸気あるいは気体の発生システム (automatic vapor or gas generation system) を使用して除染をするので、バイオバーデンの除去の効率の確立する上での微生物モニタリングは、重要性がはるかに低いものである。これらの自動的除染システムは、適切なバイオロジカル・インジケータ・チャレンジを使用して、直接的にバリデートを行うので、その自動的除染システムは、日常的使用を通しては、恒常的な除染を保証するために、暴露パラメータ (exposure parameters) を規定することで管理する。

#### 4.2 微生物モニタリングとその限界の理解

Microbial monitoring cannot and need not identify and quantify all microbial contaminants in these controlled environments. Microbiological monitoring of a clean room is technically a semiquantitative exercise, because a truly quantitative evaluation of the environment is not possible, given the limitations in sampling equipment. Both the lack of precision of enumeration methods and the restricted sample volumes that can be effectively analyzed suggest that environmental monitoring is incapable of providing direct quantitative information about sterility assurance. Analysts should remember that no

microbiological sampling plan can prove the absence of microbial contamination, even when no viable contamination is recovered. The absence of growth on a microbiological sample means only that growth was not discovered; it does not mean that the environment is free of contamination. (訳注：USP38 と同じ)

微生物モニタリングは、管理された環境 (controlled environments) 中の全ての微生物を特定や定量をすることは出来ないし、またその必要もない。クリーンルームの微生物学的モニタリングは、技術的には、半定量的な能力を持つ程度である。なぜならば、環境の真の定量的評価は不可能であり、サンプリング機器での限界もある。2つの欠陥、すなわち測定方法の精度の欠陥と、効果的な分析を行えるサンプリング量が制限されているという欠陥は、環境モニタリングが、無菌性保証についての直接的な定量的情報を与えることが出来ないことを示唆している。分析担当者は、微生物サンプリング計画が、微生物汚染 (viable contamination) が回収されなかった時であつてさえも、微生物汚染が存在していないことの立証が出来ないという点を念頭に置くこと。微生物学的サンプルにおいて生長がみられなかったことは、微生物の成長 (growth) が回収されなかったことを意味しているのに過ぎない。； 当該環境が微生物汚染から切り離された状態にあることは意味していない。

Routine microbial monitoring should provide sufficient information to demonstrate that the aseptic processing environment is operating in an adequate state of control. The real value of a microbiological monitoring program lies in its ability to confirm consistent, high-quality environmental conditions at all times. Monitoring programs can detect changes in the contamination recovery rate that may be indicative of changes in the state of control within the environment. (訳注：USP38 と同じ)

日常的微生物モニタリングは、無菌操作法によるプロセッシングの環境が、適切な管理状態で運営されていることを証明するのに十分な情報を与えること。微生物モニタリングプログラムの真の価値は、常に (at all times) 一貫した、高い品質を持つ環境条件にあることを確認するためのその能力にある。モニタリングプログラムは、汚染回収率 (contamination recovery rate) の変化を検出することができる。汚染回収率 (contamination recovery rate) は、当該環境内の管理状態の変化の指標となるものである。

Environmental microbial monitoring and analysis of data by qualified personnel can assist in ensuring that a suitable state of control is maintained. The environment should be sampled during normal operations to allow the collection of meaningful, process-related data. Microbial sampling should occur when materials are in the area, processing activities

are ongoing, and a full complement of personnel is working within the aseptic processing environment. (訳注：USP38 と同じ)

資格を有する職員 (qualified personnel) による環境微生物モニタリングと、そのデータの解析は、適切な環境状態が維持されていることを保証するための手助けとなるものである。意味のある、そしてプロセスに関連付が出来るデータの採取を可能とするために、通常の作業 (normal operations) 中に環境のサンプルを採取すること。微生物モニタリングは、次の場合に行うこと。

- 原材料が当該区域に存在している (materials are in the area)
- プロセッシングの活動が継続中である (processing activities are ongoing)
- 作業員の総員が当該無菌操作法によるプロセッシング環境内に存在している  
(full complement of personnel is working within the aseptic processing environment)

Microbial monitoring of manufacturing clean rooms, RABS, and isolators should include compressed gases, surfaces, room or enclosure air, and any other materials and equipment that might produce a risk of contamination. The analysis of contamination trends in an aseptic environment has long been a component of the environmental control program. In aseptic processing environments and particularly in ISO Class 5 environments, contamination is infrequently observed. In isolator enclosures, contamination is rarer still because of superior exclusion of human-borne contamination. Because of the criticality of these environments, even minor changes in the contamination incident rates may be significant, and manufacturers should frequently and carefully review monitoring data.

(訳注：USP38 と同じ)

製造を行っているクリーンルーム、RABS、およびアイソレータの微生物モニタリングには、次のものを含めること。；

- 圧縮ガス (compressed gases)
- 表面、室内空気あるいはインクロージャ (囲まれた空間) 内の空気 (room or enclosure air)
- 汚染リスクが生じるかも知れないその他の物品および機器。

無菌操作法を行う環境の汚染トレンドの解析は、昔から環境管理プログラムの構成要素の一つとなっている。無菌操作法によるプロセッシング環境、そして特に ISO Class 5 の環境では、汚染は殆ど見られない。アイソレータのインクロージャ (enclosure 訳注：囲まれた空間：つまり筐体の内側の空間) では、人由来汚染 (human-borne contamination) の優れた排除性により、汚染の存在は更に

希なものとなっている。(訳注：これらの区域では) その環境の重大性 (criticality) により、汚染の発生率 (contamination incident rates) の些細な変化であってさえ意味を持つものであり、製造者は、モニタリングデータを頻繁にかつ注意深くレビューすること。

In less critical environments, microbial contamination may be higher, but changes in recovery rates should be noted, investigated, and corrected. Isolated recoveries of microorganisms should be considered a normal phenomenon in conventional clean rooms, and these incidents generally do not require specific corrective action, because it is almost certain that investigations will fail to yield a scientifically verifiable cause. Because sampling itself requires an aseptic intervention in conventional clean rooms, any single uncorrelated contamination event could be a false positive. (訳注：USP38 と同じ)

重要性が低い環境 (less critical environments) では、微生物汚染はより高いものになるであろう。しかし、回収率の変化には注意を払い、調査し、これを是正すること。従来型のクリーンルーム (conventional clean rooms) では、微生物の分離をされることは、通常の見象と考えるべきであり、それらの菌が認められる事態の発生 (incidents) は特定の是正措置 (corrective action) は必要とされない。これは、調査をしても科学的に確認できるような原因を見いだせないことが、ほぼ確実視されるからである。サンプリングそれ自体は、従来型クリーンルームでは、無菌操作法による人の介入作業 (aseptic intervention) を必要とするので、ただ 1 回の相関関係がないと思われる汚染がみられた事象であっても、擬陽性を起こすこともあり得る。

#### 4.3 微生物モニタリング測定値の逸脱時の対応

When contamination recovery rates increase from an established norm, process and operational investigation should take place. Investigations will differ depending on the type and processing of the product manufactured in the clean room, RABS, or isolator. Investigation should include a review of area maintenance documentation; sanitization/decontamination documentation; the occurrence of nonroutine events; the inherent physical or operational parameters, such as changes in environmental temperature and relative humidity; and the training status of personnel. (訳注：USP38 と同じ)

汚染回収率が確立された基準 (norm) から増加した場合は、プロセスおよび作業に関する調査を行うこと。この調査の内容は、クリーンルーム、ラプス、あるいはアイソレータにおいて製造された製品の種類 (type) とプロセスの方法 (processing) に基づいて定まる。調査には、以下の事項のレビューを含めること。 ;



- 当該区域のメンテナンス関係の文書 (area maintenance documentation) ；
- サニテーション／除染関係の文書 (sanitization/decontamination documentation)
- 通常と異なる出来ごとの有無 (the occurrence of nonroutine events)
- 固有の物理的パラメータ、あるいは作業上のパラメータ。例えば環境の温度および相対湿度の変化 (the inherent physical or operational parameters, such as changes in environmental temperature and relative humidity)
- 作業者が訓練を受けている状態 (the training status of personnel)

In closed RABS and isolator systems, the loss of glove integrity or the accidental introduction of material that has not been decontaminated are among the most probable causes of detectable microbial contamination. Following the investigation, actions should be taken to correct or eliminate the most probable causes of contamination. Because of the relative rarity of contamination events in modern facilities, the investigation often proves inconclusive. When corrective actions are undertaken, they may include reinforcement of personnel training to emphasize acceptable gowning and aseptic techniques and microbial control of the environment. (訳注：USP38 と同じ)

クローズドラブスとアイソレータシステムにおいては、グローブの完全性の喪失、あるいは除染されていない物品の偶発的な取り込みは、多くの原因の中でも、検出可能な微生物汚染の最も可能性のある原因である。調査の後に、最も可能性のある汚染原因 (most probable causes) を是正するか、もしくは排除する措置をとること。先進的な施設 (modern facilities) では、汚染という事象が相対的に希であるので、この調査はしばしば、結論の出ないものとなることが示されている。是正措置に着手する場合、「容認できる更衣と無菌操作法のテクニック」と「当該環境の微生物管理」を強調するために、作業者の訓練 (personnel training) の強化を含める。

Some additional microbiological sampling at an increased frequency may be implemented, but this may not be appropriate during aseptic processing because intrusive or overly intensive sampling may entail an increased contamination risk. When additional monitoring is desirable, it may be more appropriate during process simulation studies. Other measures that can be considered to better control microbial contamination include additional sanitization, use of different sanitizing agents, and identification of the microbial contaminant and its possible source. (訳注：USP38 と同じ)

頻度を上げて追加の微生物サンプリングが行われることになるであろうが、これを無菌操作法によるプロセッシング中に行うことは適切ではない。なぜならば、煩わしい (intrusive)、あるいは過度に大規模なサンプリング (intrusive or overly intensive sampling) は、汚染のリスクの増大もまた伴うからである。追加のモニタリングが望ましい場合は、プロセスシミュレーション調査中に行うことがより適切であろう。微生物汚染をよりよく制御すると考えられる他の方法は、次のものが考えられる。 ;

- 追加のサニテーション (additional sanitization)
- 別のサニタイザー (消毒剤) の使用 (use of different sanitizing agents)
- および微生物汚染源とその可能性ある汚染源の特定 (identification of the microbial contaminant and its possible source) ◦

In any aseptic environment, conventional or advanced, the investigation and the rationale for the course of action chosen as a result of the investigation must be carefully and comprehensively documented. (訳注 : USP38 と同じ)

無菌操作法環境は、それが従来型 (conventional) のあるいは先進的 (advanced) を問わず、調査と、その調査の結果として選択する措置 (action) の経緯に関する理論的解釈 (rationale) は、注意深く、そして包括的に文書化しなければならない。

## 5. PHYSICAL EVALUATION OF CONTAMINATION CONTROL EFFECTIVENESS (汚染制御の有効性の物理的評価)

Clean environments should be certified as described in ISO 14644 in order to meet their design classification requirements. The design, construction, and operation of clean rooms vary greatly, so it is difficult to generalize requirements for parameters such as filter integrity, air velocity, air patterns, air changes, and pressure differential. In particularly critical applications such as aseptic processing, a structured approach to physical risk assessment, may be appropriate. (訳注 : USP38 と同じ)

クリーンな環境は、その設計上の格付け要求 (design classification requirements) に合致させるためには、ISO 14644 に述べられているようにして認証すること。クリーンルームの設計 (design)、構造 (construction) および運転 (operation) は、非常に多様である。そのために、パラメータの要求を一



般化することは困難である。パラメータの例としては、フィルター完全性 (filter integrity)、風速 (air velocity)、気流パターン (air pattern)、換気回数 (air changes) そして室間差圧 (pressure differential) がある。特に、無菌操作法によるプロセッシングのような重要な用途では、物理的な面でのリスク評価 (physical risk assessment) に対する体系的なアプローチ (structured approach) が適切であろう。

### 5.1 L-R 法による気流の可視化による気流パターンの最適化

One such method has been developed by Ljungqvist and Reinmüller. This method, known as the L-R method, challenges the air ventilation system by evaluating both airflow and the ability of an environment to dilute and remove airborne particles. In the L-R method, a smoke generator allows analysts to visualize the air movements throughout a clean room or a controlled environment, including vortices or turbulent zones, and the airflow pattern can be fine-tuned to minimize these undesirable effects. Following visual optimization of airflow, particulate matter is generated close to the critical zone and sterile field. This evaluation is done under simulated production conditions but with equipment and personnel in place. This type of test can also be used to evaluate the ability of RABS and isolator systems, particularly around product exit ports in these systems, to resist the effects of contamination. (訳注：USP38 と同じ)

Ljungqvist と Reinmüller により、一つの方法が開発されている。この方法は、L-R 法として知られているものであり、気流と当該環境の空中浮遊微粒子を希釈し除去する能力の両方を評価することにより、空気換気システム (air ventilation system) のチャレンジ試験を行うものである。L-R 法では、煙霧発生器 (smoke generator) を使うことによりクリーンルームあるいは管理された環境 (controlled environment) 内の空気の動きを、分析者が可視化することが出来る。可視化することにより渦 (vortices) あるいは乱流のゾーンをも可視的に確認することが出来る。これにより、気流パターン (airflow pattern) を、(訳注：吹き出し口) フィンを動かして悪影響が最小となるように出来る。気流を視覚的に最適化した後は、粒子 (particulate matter) は重要なゾーン (critical zone) および無菌のフィールド (sterile field) に近接して発生するようになる (訳注：粒子がこれらのゾーンに入り込まないことを意味していると思われる)。この評価は、シミュレートした生産条件下 (ただし、機器および作業員はその場に居る) で行われる。この種の試験はまた、ラプスやアイソレータのシステムの能力評価にも使用できるものであり、特に、汚染の影響を受けないようにするために、それらのシステムの製品取り出し口 (product exit ports) まわりに使用できるであろう。

Visual evaluation of air movement within clean rooms is a subjective process. Complete elimination of turbulence or vortices is not possible in operationing clean rooms that contain personnel and equipment. Air visualization is simply one step in the effort to

optimize clean room operations and is not a definitive pass/fail test, because acceptable or unacceptable conditions are not readily definable. (訳注 : USP38 と同じ)

クリーンルーム内の空気の動きの可視的な評価 (visual evaluation) は、主観的なプロセス (subjective process) である。人および機器が存在している運転中のクリーンルームでは、乱流 (turbulence) や渦 (vortices) を完全に排除することは不可能である。空気の可視化は、単に、クリーンルームの作業を最適化するための努力の一つのステップに過ぎないものであり、信頼するに足る適/不適試験 (definitive pass/fail test) ではない。なぜならば、許容条件や許容できない条件を、容易に明確化出来ないからである。

## 5.2 物理的特性に関する適切な試験と最適化

Proper testing and optimization of the physical characteristics of the clean room or isolator are essential before implementation of the microbiological monitoring program. (USP 38 での変更 Proper testing and optimization of the physical characteristics of the clean room, RABS, or isolator are essential before implementation of the microbiological monitoring program.) Assurance that the clean room or isolator is in compliance with its predetermined engineering specifications provides confidence that the ability of the facility systems and operating practices to control the bioburden and nonviable particulate matter are appropriate for the intended use.

These tests should be repeated during routine certification of the clean room or advanced aseptic processing systems, and whenever significant changes are made to the operation, such as personnel flow, equipment operation, material flow, air-handling systems, or equipment layout.

クリーンルームあるいはアイソレータの物理的特性に関する適切な試験と最適化は、微生物モニタリングプログラムを実施する前の必須の事項である。 (USP 32 での変更 適正な試験と、クリーンルーム、RABS、あるいはアイソレータの物理的特性の最適化は、微生物モニタリングの実施の前に行っておくべき必須の事項である) クリーンルームあるいはアイソレータが、その予め定められた工学的仕様 (engineering specifications) に従っていることの保証は、その「システムの能力」と「バイオーバーデンおよび非生菌粒子を制御するための運転方法 (operating practices)」が、その目的とする用途に対して適切であるとの信頼を与えるものである。

これらの試験は、クリーンルームおよび先進的無菌操作法によるプロセッシングシステム (advanced aseptic processing systems) の定例点検 (routine certification) を通して繰り返しておこなうこと。そして、次の事項の有意な変更 (significant changes) があつた場合も繰り返して行うこと。

- 作業者の動線 (personnel flow)
- 機器の運転 (equipment operation)
- モノの動線 (material flow)

- 空調システム (air-handling systems)
- 機器配置 (equipment layout)

## 6. TRAINING OF PERSONNEL (職員の訓練)

### 6.1 無菌操作法によるプロセッシングの訓練の必要性

Because good personnel performance plays an essential role in the control of contamination, proper training and supervision are central to contamination control. (USP 38 での変更 Good personnel performance plays an essential role in the control of contamination, proper training and supervision are central to contamination control.) Aseptic processing is the most critical activity conducted in microbiological controlled environments, and manufacturers must pay close attention to details in all aspects of this endeavor. Rigorous discipline and strict supervision of personnel are essential in order to ensure a level of environmental quality appropriate for aseptic processing.

適正な職員の能力 (good personnel performance) は、汚染の制御における必須の役割を果たしている  
ので、適切な訓練と監督 (supervision) は、汚染制御の中心をなすものである。(USP 38 での変更 適  
正な作業者の能力は、汚染管理で必須の役割を果たすものであり、適正な訓練と監視は、汚染  
管理に対する中核をなすものである。) 無菌操作法によるプロセッシングは、微生物学的に制  
御された環境において行われる最も重要な活動であり、そのため製造者は、この努力 (endeavor)  
の全ての側面の詳細に対して、綿密な注意を払わなければならない。作業者の厳しい規律  
(rigorous discipline) と厳重な監視 (strict supervision) は、無菌操作法によるプロセッシングに適切な環  
境品質のレベルを保証するために必須のものである。

### 6.2 高度に自動化された区域での作業者自身によるモニタリングの可能性

Training of all personnel working in controlled environments is critical. This training is equally important for personnel responsible for the microbial monitoring program, because contamination of the clean working area could inadvertently occur during microbial sampling. In highly automated operations, monitoring personnel may be the employees who have the most direct contact with the critical surfaces and zones within the processing area. Microbiological sampling has the potential to contribute to microbial contamination caused by inappropriate sampling techniques or by placing personnel in or near the critical zone. (訳注: USP38 と同じ)

A formal training program is required to minimize this risk. This training should be documented for all personnel who enter controlled environments. Interventions should always be minimized, including those required for monitoring activities; but when interventions cannot be avoided, they must be conducted with aseptic technique that approaches perfection as closely as possible. (訳注：USP38 と同じ)

管理された環境 (controlled environments) で作業する全ての職員の訓練を行うことは、重要である。この訓練は、微生物モニタリングプログラムに責任を有する職員についても同じように重要である。というのは、クリーンな作業区域の汚染は、微生物サンプリング中の不注意によって生じることもあるためである。高度に自動化された作業においては、モニタリングを行う職員は、当該プロセッシング区域内の重要な表面およびゾーンとの直接的な接触をする作業者となるであろう。微生物サンプリングは、不適切なサンプリングテクニックが原因となって、あるいは重要なゾーン内やその近くに人が入ることが原因となって、微生物汚染の一因となる可能性をもっている。

このリスクを最小にするためには、正規の訓練プログラムが必要である。この訓練は、管理された環境に入室する全ての職員について文書化すること。人の介入 (interventions) は、常に最小とすること。これには、モニタリングに関する活動も含まれる。 ;しかし、人の介入が避けられない場合には、その介入を行う作業者は、可能な限り完全なアプローチの無菌操作法テクニックを行わなければならない。

### 6.3 無菌操作法に関わる訓練の方向性

Management of the facility must ensure that personnel involved in operations in clean rooms and advanced aseptic processing environments are well versed in relevant microbiological principles. The training should include instruction about the basic principles of aseptic technique and should emphasize the relationship of manufacturing and handling procedures to potential sources of product contamination. (訳注：USP38 と同じ)

当該施設の管理運営 (マネージメント) は、クリーンルームおよび先進的無菌操作法によるプロセッシング (advanced aseptic processing) の環境で作業を行う人が、関連を持つ微生物学的な原則に十分に精通することを保証しなければならない。この訓練は、無菌操作法のテクニックの基本的原則についての教育を含めること。そして、その教育では製品の可能性のある汚染源としての、製造作業と (訳注：作業者による) 取扱い作業の関係に主眼を置くこと。

### 6.4 監査者査察者の知識要件

Those supervising, auditing, or inspecting microbiological control and monitoring activities should be knowledgeable about the basic principles of microbiology, microbial physiology, disinfection and sanitation, media selection and preparation, taxonomy, and sterilization. The staff responsible for supervision and testing should have academic training in medical or environmental microbiology. Sampling personnel as well as individuals working in clean rooms should be knowledgeable about their responsibilities in minimizing the release of microbial contamination. (訳注：USP38 と同じ)

微生物学的な管理およびモニタリング活動の監督 (supervising)、監査 (auditing) あるいは査察 (inspecting) は、次の様な事項の基本的原則について熟知している者によって行うこと。 ;

- 微生物学 (microbiology)
- 微生物生理学 (microbial physiology)
- 消毒とサニテーション (disinfection and sanitation)
- 培地の選定と調製 (media selection and preparation)
- 分類学 (taxonomy)
- 滅菌 (sterilization)。

監督と試験に責任を有するスタッフ (staff responsible for supervision and testing) は、医学または環境微生物学の学問的訓練を受けていること。クリーンルームで作業する人達は勿論のこと、サンプリングを担当する者は、微生物汚染の放出を最小とすることの責任を熟知していること。

## 6.5 関連する SOP の熟知の必要性

Personnel involved in microbial identification require specialized training about required laboratory methods. Additional training about the management of collected data must be provided. Knowledge and understanding of applicable standard operating procedures are critical, especially those procedures relating to corrective measures taken when environmental conditions require. Understanding of contamination control principles and each individual's responsibilities with respect to good manufacturing practices (GMPs) should be an integral part of the training program, along with training in conducting investigations and in analyzing data. (訳注：USP38 と同じ)

微生物の同定に関わる職員は、必要なラボでの方法に関しての特別な訓練が要求される。収集したデータのマネージメント (訳注：分析とそれから導かれる推論に基づく管理運営) については、追加的な訓練を行わなければならない。該当する標準操作手順書 (standard operating procedures ; SOPs) の知識と理解は非常に重要である。特に、環境的な条件が要求される場合に、とるべき是正措置 (corrective measures) に関しての手順は、非常に重要である。「汚染制御原則の理解」および「GMPs



「**に関しての各人の責任**」は、調査の実施やデータの解析の訓練と共に、訓練プログラムの切り離すことの出来ない部分 (integral part) である。

## 6.6 健康な人に対してのみの作業許可

The only significant sources of microbial contamination in aseptic environments are the personnel. Because operators disperse contamination and because the ultimate objective in aseptic processing is to reduce end-user risk, only healthy individuals should be permitted access to controlled environments. Individuals who are ill must not be allowed to enter an aseptic processing environment, even one that employs advanced aseptic technologies such as isolators, blow/fill/seal, or closed RABS. (訳注 : USP38 と同じ)

無菌操作法環境における問題となりえる唯一の微生物汚染源は、人 (personnel) である。作業者は汚染を発生させる存在であり、かつ無菌操作法によるプロセッシングの究極の目的は、エンドユーザーのリスクを低減することなので、健康な人 (healthy individuals) のみを、管理された環境へのアクセスを許可すること。アイソレータ、ブローフィルシール、あるいはクローズドドラブスのような先進的無菌操作法技術を使用している無菌操作法によるプロセッシング環境であっても、病気の人が、その環境に入ることを許可してはならない。

## 6.7 更衣 (ガウニング) の基本原則

The importance of good personal hygiene and a careful attention to detail in aseptic gowning cannot be overemphasized. Gowning requirements differ depending on the use of the controlled environment and the specifics of the gowning system itself. Aseptic processing environments require the use of sterilized gowns with the best available filtration properties. The fullest possible skin coverage is desirable, and sleeve covers or tape should be considered to minimize leaks at the critical glove-sleeve junction. Exposed skin should never be visible in conventional clean rooms under any conditions. The personnel and gowning considerations for RABS are essentially identical to those for conventional clean rooms. (訳注 : USP38 と同じ)

適正な個人衛生規範 (good personal hygiene) の重要性と、無菌操作法での更衣 (gowning) の細部にかかる細心の注意は、強調しすぎることはない。更衣の要求規定 (gowning requirements) は、管理された環境 (controlled environment) の用途、および更衣システムそれ自体の仕様 (specifics) により異なってくる。無菌操作法によるプロセッシング環境は、利用可能なもののうち最も良好なる過性能を有する滅菌済み衣服 (gowns) の使用が必要となる。最大限に皮膚を覆うことが望ましく、袖カバーあるいは袖テープ (sleeve covers or tape) は、重要な接合面である手袋-袖の合わせ目での

漏れを最小にすると考えられるようにすること。従来型のクリーンルームにおいては、如何なる状況下であっても、露出した皮膚が見えることがあってはならない。ラブスに関しては作業者と更衣についての考えは、従来型のクリーンルームのそれと本質的に同じである。

## 6.8 アイソレータのグローブの管理

Once employees are properly gowned, they must be careful to maintain the integrity of their gloves, masks, and other gown materials at all times.

Operators who work with isolator systems are not required to wear sterile clean-room gowns, but inadequate aseptic technique and employee-borne contamination are the principal hazards to safe aseptic operations in isolators as well as (USP38 追加 RABS, and ) in conventional clean rooms.

Glove-and-sleeve assemblies can develop leaks that can allow the mechanical transfer of microorganisms to the product. A second glove, worn either under or over the primary isolator (USP38 追加 /RABS ) glove, can provide an additional level of safety against glove leaks or can act as a hygienic measure. Also, operators must understand that aseptic technique is an absolute requirement for all manipulations performed with gloves within (USP38 追加 RABS and) isolator systems.

ひとたび、作業者が適切に更衣をしたならば、その手袋、マスク、および他の更衣に関わる必要物品を、常時、その完全性を維持するよう、注意をしなければならない。アイソレータシステムでの作業者は、無菌のクリーンルーム用衣服 (sterile clean-room gowns) の着用は要求されないが、不適切な無菌操作法テクニックと作業者由来の汚染 (employee-borne contamination) は、(USP38 追加 RABS および) 従来型のクリーンルームと同様に、アイソレータにおける無菌操作法テクニックの安全性に対する主たる危害 (principal hazards) となる。グローブ・スリーブ・アSEMBリ (glove-and-sleeve assemblies) は、微生物の製品への機械的移行 (mechanical transfer) を許すようなリークを起こさせる。手袋の二重化 ((USP38 追加 /RABS ) アイソレータの一次グローブの上または下に着用する) は、グローブのリークに対する安全性を高めることが出来るし、衛生的手段 (hygienic measure : 訳注参照) としても機能する。また、作業者は、無菌操作法テクニックが (USP38 追加 RABS および) アイソレータ内のグローブで行う全ての取り扱いで絶対的な要求事項 (absolute requirement) であることを理解しなければならない。

訳者注：USP フォーラムのドラフトに、RABS の用語が加えられている。RABS は「従来型クリーンルーム」の空間内に設置されるが、概念上は Advanced Aseptic Technology に分類されるため、追記したものであろう。

訳注：“can act as a hygienic measure”の意味は、良く判らない。推測ではあるが、グローブでの作業は汗をかなりかくものであり、他人の汗が付いた部分に自分の皮膚が接触するのは、かなり精神的な抵抗を感じるの、それを除けるという意味であろう。

## 6.9 継続的監督と定期的 MFT/PST の必要性

The environmental monitoring program, by itself, cannot detect all events in aseptic processing that might compromise the microbiological quality of the environment. Therefore, periodic media-fill or process simulation studies are necessary, as is thorough ongoing supervision, to ensure that appropriate operating controls and training are effectively maintained. (訳注：USP38 と同じ)

環境モニタリングプログラムは、それ自体では、当該環境の微生物学的品質を危うくするような無菌操作法プロセッシングの全ての出来事 (all events) を検出することが出来ない。それゆえに、適切な作業管理と訓練が効果的に維持されているかを保証するためには、継続的な監督 (ongoing supervision) を充分に行うと共に、定期的な培地充てん調査 (MFT) あるいはプロセスシミュレーション調査 (PST) が必要である。

## 7. CRITICAL FACTORS IN THE DESIGN AND IMPLEMENTATION OF A MICROBIOLOGICAL ENVIRONMENTAL MONITORING PROGRAM

(微生物環境モニタリングプログラムの設計と実施における重要因子)

Since the advent of comprehensive environmental monitoring programs, their applications in capturing adverse trends or drifts has been emphasized. In a modern aseptic processing environment—whether an isolator, RABS, or conventional clean room—contamination has become increasingly rare.

Nevertheless, a monitoring program should be able to detect a change from the validated state of control in a facility and to provide information for implementing appropriate countermeasures. An environmental monitoring program should be tailored to specific facilities and conditions.

It is also helpful to take a broad perspective in the interpretation of data. A single uncorrelated result on a given day may not be significant in the context of the technical limitations associated with aseptic sampling methods. (訳注：USP38 と同じ)



包括的な (comprehensive) 環境モニタリングプログラムが出現して以来、悪化傾向や悪化への一時的なズレ (adverse trends or drifts) を捉えることへの応用が強調されている。最近の無菌操作法によるプロセッシング環境は、それがアイソレータ、ラプス、あるいは従来型のクリーンルームであろうとなかろうと、汚染は徐々に希なものとなっている。

それにもかかわらず、モニタリングプログラムは、施設における管理のバリデートされた状態からの変化を検出することが可能であり、かつそれに対する適切な対応手段の実施についての情報を与え得るものであること。環境モニタリングプログラムは、その施設および条件に応じて個々に確立すること。

また、データの解釈について、大きな見方 (broad perspective) をすることもまた役に立つものである。ある日にたまたま起こったような単発的な相関関係を持たない結果 (single uncorrelated result) は、無菌操作法によるサンプリング法に関わる技術的限界ということに照らし合わせれば、それほど意味を持たない。

### 7.1 Selection of Growth Media (培地の選択)

A general microbiological growth medium such as soybean–casein digest medium (SCDM) is suitable for environmental monitoring in most cases because it supports the growth of a wide range of bacteria, yeast, and molds. This medium can be supplemented with additives to overcome or to minimize the effects of sanitizing agents or of antibiotics.

(訳注：USP38 と同じ)

多くの場合、soybean–casein digest medium (SCDM) のような一般的な微生物生育培地が、環境モニタリングに適切なものである。なぜならば、このような培地は、広い範囲の細菌、酵母およびカビの生長を支えるからである。この培地には、サニタイズ剤 (訳注：この場合は消毒剤と解釈してよい) や抗生物質の影響を最小化するため、あるいはそれに打ち勝つため、添加剤を補強することが出来る。

Manufacturers should consider the specific detection of yeasts and molds. Bacteria from aseptic processing environments plated on SCDM medium will not overgrow the medium.

(USP38 では、下線部分が削除された) If necessary, general mycological media such as Sabouraud’s, modified Sabouraud’s, or inhibitory mold agar can be used. In general, monitoring for strict anaerobes is not performed, because these organisms are unlikely to survive in ambient air.

(訳注：医薬品の) 製造者は、酵母 (yeasts) およびカビ (molds) について、特異的な検出方法を考えること。無菌操作法によるプロセッシング環境からの SCDM 培地平板上に生育した細菌は、その培地での過剰な生長 (overgrowth) を起こさない。(USP38 では、下線部分が削除された) もし必要であれば、Sabouraud's 寒天培地、modified Sabouraud's 寒天培地、あるいは inhibitory mold 寒天培地 (訳注参照) のような一般的な真菌用培地を使用することも差支えない。一般に、偏性嫌気性菌 (strict anaerobes) のモニタリングは行わないが、これはそれら微生物が外気 (ambient air) 中では生存しないと考えられるからである。

訳注：カビのコロニーの大きさを抑えるように工夫された寒天培地。例えばローズベンガルなどの添加により、カビのコロニーが大きくなるのを抑制する。これによって、サンプル中に混在する他の菌の計測を可能とする。

However, micro-aerophilic organisms may be observed in aseptic processing. Should anoxic conditions exist or if investigations warrant (e.g., identification of these organisms in sterility testing facilities or *Sterility Tests* < 71 > results), monitoring for micro-aerophiles and organisms that grow under low-oxygen conditions may be warranted. The ability of any media used in environmental monitoring, including those selected to recover specific types of organisms, must be evaluated for their ability to support growth, as indicated in Chapter < 71 >. (USP38 では、下線部分が削除された)

しかしながら、微好気性菌 (micro-aerophilic organisms) は、無菌操作法によるプロセッシング環境で観察されるかも知れない。無酸素的な状態 (anoxic conditions) は (訳注：無菌操作法による環境に) 存在するであろう。また、調査が当然であるならば (例えば無菌試験設備や無菌試験 <71> 結果で、それらの微生物が同定された場合など)、微好気性菌 (micro-aerophiles) と低酸素条件下で生育する微生物のモニタリングは、当然行うものである。環境モニタリングに使用する培地の能力は、それらの特定の微生物の回収のために選定した培地を含め、第 <71> 章に示されているように、微生物の生長を維持する能力について、評価を行わなければならない。

## 7.2 Selection of Culture Conditions (培養条件の選択)

Time and incubation temperatures are set once the appropriate media have been selected. Typically, for general microbiological growth media such as SCDM, incubation temperatures in the ranges of 22.5 ± 2.5° and 32.5 ± 2.5° (USP38 : 下線部変更 20° — 35° ) have been used with an incubation time of not less than 72 hours. Longer incubation times may be considered when contaminants are known to be slow growing. The temperature ranges given above are by no means absolute. Mesophilic bacteria and mold common to

the typical facility environment are generally capable of growing over a wide range of temperatures.

For many mesophilic organisms, recovery is possible over a range of approximately 20°. In the absence of confirmatory evidence, microbiologists may incubate a single plate at both a low and a higher temperature. Incubating at the lower temperature first may compromise the recovery of Gram-positive cocci that are important because they are often associated with humans.

培養の時間および温度は、ある適切な培地を選択したならば、その時点で設定されるものである。一般的に、SCDM のような一般的な微生物学的な生育用培地に関しては、22.5 ± 2.5° と 32.5 ± 2.5° (USP38: 下線部変更 20° - 35°) の範囲の培養温度で、72 時間以上の培養時間が使用されている。汚染菌の生長がゆっくりであることが知られている場合は、これより長い培養時間を考慮すべきであろう。上記の温度範囲は、決して絶対的なものではない。典型的な施設の環境に普遍的にみられる中温菌 (mesophilic bacteria) およびカビ (mold) は、一般的に、かなり広い温度域で成長が可能である。

多くの中温菌は、約 20° の温度幅にわたって回収することが可能である。確証が無い場合 (in the absence of confirmatory evidence)、微生物試験者 (microbiologists) は、低い温度と、それよりも高い温度の両方で培養をしてもよい。最初の培養温度を低くすることは、グラム陽性球菌 (Gram-positive cocci) の回収を危うくするかも知れない (訳注 1 参照)。このグラム陽性球菌というのは、しばしば人との密接な関わりがあり、それゆえ (訳注: 無菌操作法によるプロセッシング区域の汚染制御という面から) 重要である。

訳注 1: 培養を最初に高い温度で行うという考え方は、これと逆の考え方である。一般には障害を受けた菌を富栄養条件に置いた時、最初は低温度において代謝系の状態を修復する必要があるとされている。代謝系がアンバランスの状態では成長が始まるとやがてその細胞は死滅する現象が言われている。

ただ、この文章で対象となっているのは人由来のグラム陽性球菌である。表皮での当該菌種の至適温度は 36° 前後と言われているので、培養当初より至適温度におくという考え方であろう。

訳注: USP フォーラムでは培養温度を 2 温度表示としていたが、38 版段階では、その範囲の表記を変更して、ある意味では一温度表示となっている。それにも拘わらず、当初の培養温度を低くすることは問題があるとの記述は矛盾点を含んでいる。文章変更時にこのことを削り忘れたか、あるいは意識して残したかは、試験側にとって大きな影響の出る所である。

Sterilization processes for preparing growth media should be validated. When selective media are used for monitoring, incubation conditions should reflect published technical requirements. Contamination should not be introduced into a manufacturing clean room as a result of using contaminated sampling media or equipment. Of particular concern is the use of aseptically prepared sampling media. Wherever possible, sampling media and their

wrappings should be terminally sterilized by moist heat, radiation, or other suitable means. If aseptically prepared media must be used, analysts must carry out preincubation and 100% (USP38: 下線部を削除) visual inspection of all sampling media before introduction into the clean room. The reader is referred to *Microbiological Best Laboratory Practices* <1117> for further information regarding microbiology laboratory operations and control.

培地を調製する滅菌プロセスは、バリデーションを行うこと。モニタリングに選択培地 (selective media) を使用する場合は、その培養条件は、公表されている技術的要求事項を反映させること。汚染したサンプリング用の培地や器具を使用した結果として、製造を行うクリーンルームに汚染を引き入れないこと。特に懸念されるのが、無菌操作法により調製したサンプリング用培地である。可能な場合には、サンプリング用培地とその包装 (wrappings) は、湿熱、放射線、あるいは他の適当な方法によって、最終段階での滅菌を行うこと。もし、無菌操作法により調製した培地を使用しなければならないのであれば、分析者は、クリーンルームにそれを持ちこむ前に全てのサンプリング用培地を前培養 (preincubation) し、全数目視検査 (100% visual inspection) (USP38: 下線部を削除) を行わなければならない。微生物ラボの運営と管理に関する更なる情報は、*Microbiological Best Laboratory Practices* <1117> を参照されたい。

## 8. ESTABLISHMENT OF SAMPLING PLAN AND SITES

### (サンプリング計画とサンプリング箇所の確立)

#### 8.1 クリティカルゾーンの概念

During initial startup or commissioning of a clean room or other controlled environment, specific locations for air and surface sampling should be determined. Locations considered should include those in proximity to the exposed product, containers, closures, and product contact surfaces. In aseptic processing, the area in which containers, closures, and product are exposed to the environment is often called the *critical zone* (USP38 追記 —the critical zone is always ISO 5.) .

クリーンルームあるいは他の管理された環境 (controlled environment) の初期のスタートアップ (initial startup) あるいはコミッショニング (commissioning) の期間中に、空気および表面のサンプリングを行う特定の場所を決定すること。考慮すべき場所としては、製品、容器、栓、および製品接触面が暴露される場所に接近させた場所を含めること。無菌操作法によるプロセッシングにおい

ては、容器、栓、および製品が環境に暴露される区域 (area) は、しばしば、クリティカルゾーン (critical zone) (USP38 追記 — リティカルゾーンは常に ISO 5 である) と呼ばれる。

## 8.2 クリティカルゾーンの作業終了後のサンプリング

For aseptic operations the entire critical zone should be treated as a sterile field. A nonsterile object, including the operator's gloved hands or (USP38 での下線部の変更 **the gloved hands of clean room personnel or an RABS/** ) isolator glove, should never be brought into contact with a sterile product, container closure, filling station, or conveying equipment before or during aseptic processing operations. Operators and environmental monitoring personnel should never touch sterile parts of conveyors, filling needles, parts hoppers, or any other equipment that is in the product-delivery pathway. This means that surface monitoring on these surfaces is best done at the end of production operations.

無菌操作法による作業に関しては、クリティカルゾーンの全体を、無菌のフィールド (sterile field) として取り扱うこと。非無菌の物品、これには作業者の手袋を装着した手 (hands) あるいは (USP38 での下線部の変更 **クリーンルーム内作業者の手、あるいは RABS/**) アイソレータのグローブが含まれるが、これらは、無菌操作法によるプロセッシングの前やその作業を行っている間に、無菌の製品、容器栓、充てんステーション (filling station) あるいは搬送機器 (conveying equipment) と、決して接触してはならないこと。作業者および環境モニタリング担当者 (environmental monitoring personnel) は、コンベヤー (conveyors)、充てん針 (filling needles)、パーツホッパー (parts hoppers; (訳注) 例えばゴム栓供給ホッパー)、あるいは製品搬送経路 (product-delivery pathway) がある他の如何なる機器の無菌の箇所 (sterile parts) に触れてはならないこと。これは、それらの表面についての表面モニタリング (surface monitoring) を、当該製造作業が終了した時点で行うことがベストであることを意味する。

## 8.3 サンプリング頻度の決定因子

The frequency of sampling depends on the manufacturing process conducted within an environment. Classified environments that are used only to provide a lower overall level of bioburden in nonsterile product manufacturing areas require relatively infrequent environmental monitoring. Classified environments in which closed manufacturing operations are conducted, including fermentation, sterile API processing, and chemical processes, require fewer monitoring sites and less frequent monitoring because the risk of microbial contamination from the surrounding environment is comparatively low.

(訳注 : USP38 と同じ)



サンプリングの頻度は、当該環境内で行う製造プロセスによって左右される。非無菌の製品製造領域で、全体としてのバイオバーデンレベルをより低くするためにのみ使用する格付けされた環境 (classified environments ; 訳注参照) は、かなり少ない頻度 (relatively infrequent) での環境モニタリングで良い。厳密な製造作業を行う格付け環境には、醗酵 (fermentation)、無菌原薬のプロセッシング (sterile API processing) および化学的なプロセス (chemical processes) が含まれるが、これらは少ないモニタリング箇所と少ない頻度でのモニタリングで良い。というのは周辺環境からの微生物汚染のリスクは、比較的低いからである。

訳注：“classified environments”とは、この章で掲載している ISO 5~8 の清浄度の環境を意味する。

#### 8.4 充てんに引き続く滅菌前バイオバーデンの重要性

Microbiological monitoring of environments in which products are filled before terminal sterilization is generally less critical than the monitoring of aseptic processing areas. The amount of monitoring required in filling operations for terminal sterilization depends on the susceptibility of the product survival and the potential for proliferation of microbial contamination. The identification and estimated number of microorganisms that are resistant to the subsequent sterilization may be more critical than the microbiological monitoring of the surrounding manufacturing environments. (訳注：USP38 と同じ)

製品の充てんを行なってから最終滅菌 (terminal sterilization) を行う場合の環境の微生物モニタリングは、無菌操作法によるプロセッシング区域のモニタリングよりも、一般的に重要性は低い。最終滅菌のための充てん作業で必要とされるモニタリングの規模 (amount) は、製品中での微生物の生存の容易さ (susceptibility of the product survival) と、微生物が増殖を起こす可能性に依存する (訳注参照)。充てんに引き続く滅菌プロセスに抵抗性を有する微生物の同定 (identification) と菌数推定 (estimated number) は、製造を行う周辺環境の微生物モニタリングよりも、はるかに重要である。

訳注：微生物が製品中で生存していることと、増殖を起こすことは異なった意味を持っている。

例えば保存剤が製品処方中に存在していても、芽胞形態の微生物の死滅はあまり期待できないが、菌数は低ければ増殖の段階に至る可能性は少ない。しかし、芽胞が一個であっても、それがブドウ糖やアミノ酸の溶液中に存在していた場合は、増殖する可能性は大きい。

## 8.5 サンプリング頻度に関わる考慮事項

It is not possible to recommend microbial control levels for each type of manufacturing environment. The levels established for one ISO Class 7 environment, for example, may be inappropriate for another ISO Class 7 environment, depending on the production activities undertaken in each. The user should conduct a prospective risk analysis and develop a rationale for the sampling locations and frequencies for each controlled environment. The classification of a clean room helps establish control levels, but that does not imply that all rooms of the same classification should have the same control levels and the same frequency of monitoring. Monitoring should reflect the microbiological control requirements of manufacturing or processing activities. Formal risk assessment techniques can result in a scientifically valid contamination control program. (訳注：USP38 と同じ)

各種の製造環境について、微生物管理レベルを推奨することは不可能である。例えば、ある一つの ISO Class 7 の環境で確立されたレベルは、他の ISO Class 7 の環境に関しては不適切なものであろう。これは、それぞれの環境で行われる生産活動によって微生物管理レベルが異なってくるからである。ユーザーは、予測的ナリスク分析 (prospective risk analysis) を行い、各管理された環境 (controlled environment) に関するサンプリング箇所と頻度に関する論理的根拠 (rationale) を定めること。クリーンルームの格付け (classification) は、管理レベルの樹立を手助けするものであるが、同じ等級 (same classification) の全ての部屋が、同じ管理レベルでかつ同じモニタリング頻度を持つことを意味するものではない。モニタリングは、製造活動あるいはプロセッシング活動の微生物学的管理要求を反映させること。正式な形でのリスク評価テクニック (formal risk assessment techniques) は、科学的に妥当な汚染管理プログラムを生み出すことが出来る。

[Table 2](#) suggests frequencies of sampling in decreasing order of frequency and in relation to the criticality or product risk of the area being sampled. (USP38 追加 **This table distinguishes between aseptic processing where personnel are aseptically gowned and those where a lesser gowning is appropriate.**) Environmental monitoring sampling plans should be flexible with respect to monitoring frequencies, and sample plan locations should be adjusted on the basis of the observed rate of contamination and ongoing risk analysis. On the basis of long-term observations, manufacturers may increase or decrease sampling at a given location or eliminate a sampling location altogether. Oversampling can be as deleterious to contamination control as under sampling, and careful consideration of risk and reduction of contamination sources can guide the sampling intensity.

表 2 ([Table 2](#)) は、サンプリング頻度を示唆したものである。表の頻度は、多い方から少ない方への順番に、そして採取を行う当該区域の重要性あるいは製品リスクに関して配列してある。(USP<sup>38</sup> 追加 この表は「作業者が無菌的に着用した無菌衣での無菌操作法区域」と「それよりも緩やかな更衣で適切な無菌操作法区域」との間に区別をしている。) 環境モニタリングのサンプリング計画は、モニタリング頻度に関しては柔軟性を持つこと。そして、サンプルの計画上の位置 (sample plan locations) は、観察された汚染率 (observed rate of contamination) と継続的なリスク分析 (ongoing risk analysis) に基づいて調整を行うこと。長期間の観察 (long-term observations) に基づいて、製造者 (manufacturers) は、ある場所のサンプリングを増減させたり、あるいはあるサンプリングを完全に排除したりすることになるであろう。過剰なサンプリング (oversampling) は、サンプリング不足 (undersampling) と同様に、汚染管理にとって有害なものであり、「汚染についての注意深い考察」と「汚染源を減少させること」が、サンプリングの強度 (sampling intensity) を高めるガイドとなり得るものである。

Table 2.- Suggested Frequency of Sampling for Aseptic Processing Areas (USP フォーラム掲載)

表 2 無菌操作法によるプロセッシング領域について示唆されるサンプリング頻度

Sampling Area サンプリング対象区域	Frequency of Sampling サンプリングの頻度
ISO Class 5 or better ISO Class 5 以上	Each operating shift (作業シフト毎) (if a Class 5 rated hood is used only for control of nonviable particulates, microbiological testing is not required) (もし Class 5 と公称されるフードを非生菌粒子の制御のためにのみ使用するのであれば、微生物学的試験は要求されない)
Isolator systems: active air sampling アイソレータシステム： 能動的空気サンプリング	Once per day 一日に一回
Isolator systems: surface monitoring アイソレータシステム：表面サンプリング	At the end of each campaign 各キャンペーンの終了時
Aseptic processing area adjacent to ISO Class 5 (e.g., Class 7) ISO Class 5 に隣接する無菌操作法によるプロセッシング区域 (例えば Class 7)	Each operating shift 各作業シフト
Other support areas in aseptic processing (ISO Class 8) 無菌操作法によるプロセッシングでの他の支援領域 (ISO Class 8)	Once per week 週に 1 回



**Table 2. Suggested Frequency of Sampling for Aseptic Processing Areas<sup>a</sup> (USP 38 収載)**

Sampling Area/Location サンプリング区域	Frequency of Sampling サンプリング頻度
<b>Clean Room/RABS (クリーンルームと RABS)</b>	
<i>Critical zone (ISO 5 or better)</i>	
Active air sampling (エアアー・サンプラー)	Each operational shift (作業シフト毎)
Surface monitoring (表面モニタリング)	At the end of the operation (各作業の終わり)
<i>Aseptic area adjacent critical zone</i>	
All sampling (全てのサンプリング)	Each operating shift (作業シフト毎)
<i>Other nonadjacent aseptic areas (他の周辺ではない、無菌操作法を行う区域)</i>	
All sampling (全てのサンプリング)	Once per day (一日一回)
<b>Isolators</b>	
<i>Critical zone (ISO 5 or better)</i>	
Active air sampling (エアアー・サンプラー)	Once per day (一日一回)
Surface monitoring (表面モニタリング)	At the end of the campaign (キャンペーン生産の終わり)
<i>Nonaseptic areas surrounding the isolator (アイソレータ周辺の非無菌操作法を行う区域)</i>	
All sampling (全てのサンプリング)	Once per month (一月に一回)

<sup>a</sup> All operators are aseptically gowned in these environments (with the exception of background environments for isolators).

These recommendations do not apply to production areas for nonsterile products or other classified environments in which fully aseptic gowns are not donned.

これらの環境において、全ての作業者は作業着を無菌的に着用する（アイソレータのバック環境を除く）。

これらの推奨は、非無菌製品の生産区域、あるいは無菌衣の着用が要求されないその他の等級づけがされて環境 (classified environments) に対しては適用されない。

## 9. SELECTION OF SAMPLE SITES WITHIN CLEAN ROOMS AND ASEPTIC PROCESSING AREAS (クリーンルームと無菌操作法プロセッシング区域内のサンプリング箇所の選定)

### 9.1 グリッドアプローチ

ISO 14644 suggests a grid approach for the total particulate air classification of clean rooms. This approach is appropriate for certifying the total particulate air quality performance against its design objective. Grids may also have value in analyzing risk from

microbial contamination, although in general, grids that have no personnel activity are likely to have low risk of contamination. Microbial contamination is strongly associated with personnel, so microbiological monitoring of unstaffed environments is of limited value. (訳注：USP38 と同じ)

ISO 14644 は、クリーンルームのトータル粒子数に基づく空気清浄度各付けに対してグリッドアプローチ (grid approach：訳注参照) を示唆している。一般的に、人の活動がないグリッドは、汚染リスクが低いものであるが、グリッドアプローチはまた、微生物汚染のリスクを解析に価値をもっている。微生物汚染は、人と強い結びつきがある。そのため人が配置されていない環境 (unstaffed environments) の微生物モニタリングは、その価値が限定的なものとなる。

訳注：対象区域をマス目状に区切り、そのマス目に基づいて評価をしてゆく手法

## 9.2 微生物サンプリングを行う部位の選定要素

Microbiological sampling sites are best selected with consideration of human activity during manufacturing operations. Careful observation and mapping of the clean room during the qualification phase can provide useful information concerning the movement and positioning of personnel. Such observation can also yield important information about the most frequently conducted manipulations and interventions. (訳注：USP38 と同じ)

微生物サンプリングを行う部位は、製造作業中の人の活動についての考察によって選定することがベストである。適格性評価段階でのクリーンルームの注意深い観察とマッピングは、人の動きと位置決め (positioning) に関して、有益な情報を与えることが出来る。そのような観察はまた、最も頻繁に行われる作業での取り扱い (manipulations) と人の介在 (interventions) に関しての重要な情報も与える。

The location and movement of personnel within the clean room correlate with contamination risk to the environment and to the processes conducted within that environment. Sample sites should be selected so that they evaluate the impact of personnel movement and work within the area, particularly interventions and manipulations within the critical zone. (訳注：USP38 と同じ)

クリーンルーム内での作業者の位置 (location) と動き (movement) は、当該環境に対する、そしてその動きがある環境で行われるプロセスに対する、汚染リスクと関連を有する。サンプル採取箇所 (sample sites) は、人の動きのインパクトと当該区域内の作業、特に、人の介在 (interventions) とクリティカルゾーン内での取り扱い (manipulations) について評価できるように選択すること。

### 9.3 他の汚染経路の評価

(<sup>USP38 追加</sup> **The most likely route of contamination is airborne, so the samples most critical to risk assessment are those that relate to airborne contamination near exposed sterile materials.**) Other areas of concern are entry points where equipment and materials move from areas of lower classification to those of higher classification. Areas within and around doors and airlocks should be included in the monitoring scheme. It is customary to sample walls and floors, and indeed sampling at these locations can provide information about the effectiveness of the sanitization program. Sampling at these locations can take place relatively infrequently, because contamination there is unlikely to affect product. Operators should never touch floors and walls, so mechanical transmission of contamination from these surfaces to critical areas where product is exposed should not occur. The most likely route of contamination is airborne, so the samples most critical to risk assessment are those that relate to airborne contamination near exposed sterile materials. (USP38 は、下線部を削除)

(<sup>USP38 追加</sup> 汚染の最も可能性のある経路は空中浮遊由来 (airborne) である。そのためリスクアセスメントに最も重要なサンプルは、曝露される無菌物品周辺の空中浮遊菌汚染に関するサンプルである。) 他の懸念すべき箇所は、低い清浄度等級の区域から、より高い等級の区域へと、機器 (equipment) あるいは原材料 (materials) が動く場合の入り口 (entry points) である。扉まわりの区域 (areas within and around doors) およびエアロック (airlocks) は、モニタリングの枠組み (monitoring scheme) に含めること。壁や床からサンプルを採取することは一般的であり、実際に、それらの部位でのサンプリングは、サニテーションプログラム (sanitization program) の有効性についての情報を与えることが出来る。それらの箇所でのサンプリングは、比較的頻度を低く出来る。というのは、それらの汚染は製品に影響する可能性が低いからである。作業者 (operators) は、床や壁に決して触ってはならない。それらの表面から、製品が暴露される重要な区域への汚染の機械的な伝播 (mechanical transmission) を起こさせないこと。最も可能性の大きな汚染経路 (route of contamination) は、空中浮遊 (airborne) によるものである。そのため、リスク評価に最も重要な役割を果たすサンプルは、無菌の物品が暴露される近くでの空中浮遊菌汚染に関わるものである。

(USP38 は、下線部を削除 訳注：この部分が段落の始めに移動した)

Manufacturers typically monitor surfaces within the critical zone, although this should be done only at the end of operations. Residues of media or diluent from wet swabs should be avoided on surfaces, because they could lead to microbial proliferation. Also, cleaning surfaces to remove diluent or media requires personnel intervention and movements that can result in release of microbial contamination into the critical zone and can disrupt airflow. (訳注：USP38 と同じ)

製造者は一般的にクリティカルゾーン内の表面をモニターするが、これは作業の終わりの時点でのみ行うこと。湿ったスワブからの培地や希釈液の残存は避けること。これは、微生物の増殖を起こさせるかも知れないからである。同様に、希釈液や培地を取り除くために行う表面のクリーニング（清浄化）は、作業者の介在や動きを必要とするものであり、これはクリティカルゾーンへの微生物の汚染の放出を起こし、そして気流を乱してしまう。

## 10. MICROBIOLOGICAL CONTROL PARAMETERS IN CLEAN ROOMS AND ISOLATORS

(クリーンルームおよびアイソレータの微生物学的制御パラメータ)

(USP38 では、名称が次のように変更されている。MICROBIOLOGICAL CONTROL PARAMETERS IN CLEAN ROOMS, ISOLATORS, AND RABS ;クリーンルーム、アイソレータおよび RABS の微生物学的制御パラメータ)

### 10.1 アラートレベルとアクションレベル

Since the early 1980s, manufacturers have established alert and action levels for environmental monitoring. In recent years the numerical difference between alert and action levels has become quite small, especially in ISO 5 environments. Growth and recovery in microbiological assays have normal variability in the range of  $\pm 0.5 \log_{10}$ . Studies on active microbiological air samplers indicate that variability of as high as tenfold is possible among commonly used sampling devices. As a result of this inherent variability and indeterminate sampling error, the supposed differences between, for example, an alert level of 1 cfu and an action level of 3 cfu are not analytically significant. Treating differences that are within expected and therefore normal ranges as numerically different is not scientifically valid and can result in unwarranted activities. In a practical sense, numerical values that vary by as much as five- to tenfold may not be significantly different. (訳注：USP38 と同じ)

1980 年代の初期に、製造業者は環境モニタリングのアラート（警報）およびアクション（処置）レベルの概念を確立した。近年、アラートレベルおよびアクションレベルの数値的な差異は、特に ISO 5 の環境においては、かなり小さなものとなっている。微生物学的な定量法（microbiological assays）における生長と回収は、通常「 $\pm 0.5 \log_{10}$ 」の範囲の変動を持っている。能動的な微生物学のエアー・サンプラー（active microbiological air samplers；訳注 空気を強制的に吸引してサンプリングをする装置）についての研究は、一般的に使用されるサンプリング装置の間で、10 倍というような高いバラツキ（variability）のあることを示している。このような固有の変動（inherent variability）と予測が出来ないサンプリング・エラー（indeterminate sampling error）の結果として、例えば、1 cfu というアラートレベルと 3 cfu というアクションレベルの間に仮定される差異は、分析的な意味合いを持たない。期待された範囲内での差異を処理すること、それゆえ数値的な差異としての通常の範囲というものは、科学的に妥当なものではないので、（訳注：その対応に）不当な行動（unwarranted activities）を起こさせる可能性がある。実際的には、5～10 倍というように大きく異ならないのであれば、数値の差異は意味を持たないであろう。

## 10.2 汚染回収率を重視する理由

Because of the limited accuracy and precision of microbial growth and recovery assays, analysts can consider the frequency with which contamination is detected rather than absolute numbers of cfu detected in any single sample. Also, a cfu is not a direct enumeration of microorganisms present but rather is a measure of contamination that may have originated from a clump of organisms. （訳注：USP38 と同じ）

微生物の生長および回収率の定量法の正確さ（accuracy）と精度（precision）が限定されているので、分析者は、個々のサンプルで検出された菌数（cfu）の絶対的な数よりも、むしろ汚染が検出された頻度を考慮すべきである。また、cfu（訳注：colony forming unit 集落形成単位）は、存在している微生物数の直接的な推定値ではなく、むしろ微生物の塊に由来する汚染の測定単位（measure）である。

Mean contamination recovery rates should be determined for each clean room environment, and changes in contamination recovery rate at a given site or within a given room may indicate the need for corrective action. Within the ISO 5 critical zone, airborne and surface contamination recovery rates of 1% or less should be attainable with current methods. Contamination recovery rates for closed RABS and isolator systems should be significantly lower still and can be expected to be <0.1%, on the basis of published monitoring results. （訳注：USP38 と同じ）

各クリーンルーム環境について、平均汚染回収率 (mean contamination recovery rates) を決定すること。そのようにすれば、ある与えられた部位 (a given site) での、あるいはある部屋での汚染回収率の変化は、是正措置の必要性を示すものであるかも知れない。ISO 5 というクリティカルゾーンの内では、現在の方法で、1% 以下の空中浮遊菌および表面付着菌の汚染回収率を達成可能とすること。クローズドドラブスおよびアイソレータシステムの汚染回収率はそれよりもかなり低くするべきであり、公表されたモニタリング結果に基づけば、0.1%未満 (< 0.1%) であると予測されている。

### 10.3 再サンプリングの意義

Contamination observed at multiple sites in an environment within a single sampling period may indicate increased risk to product and should be carefully evaluated. The appearance of contamination nearly simultaneously at multiple sites could also arise from poor sampling technique, so careful review is in order before drawing conclusions about potential loss of control. Resampling an environment several days after contamination is of little value, because the conditions during one sampling occasion may not be accurately duplicated during another. (訳注: USP38 と同じ)

ある一つのサンプリング期間内 (within a single sampling period) で、ある環境の複数の箇所で汚染が観察されることは、製品への汚染リスクの増大を示す可能性があり、注意深く評価を行うこと。また、複数の箇所でほぼ同時に汚染が現れることは、サンプリングテクニックが貧弱であることを示す可能性があり、そのため、管理状態の喪失の可能性があると結論を導き出す前に、注意深いレビューをすることが望ましい。汚染後に数日を経たからの環境の再サンプリングは殆ど価値を持たない。というのは、あるサンプリングの場面の状態は、別の時では正確に再現できないからである。

### 10.4 作業着付着菌

Surface samples may also be taken from clean room garments. Personnel sampling should be emphasized during validation and is best done at the completion of production work in order to avoid adventitious contamination of the garments. In this case the average should be <1% for these sample sites as well. Gloves on closed RABS and isolators should meet the more rigorous expectation of <0.1% contamination recovery rates. (訳注: USP38 と同じ)

表面試験のサンプルは、クリーンルーム用衣服 (clean room garments) から採取が行われる。作業着からのサンプリングは、バリデーション中に行うことが強調されるものであり、クリーンルーム用衣服の偶発的な汚染 (adventitious contamination) を避けるために、製造作業の終了時点で行う



ことがベストである。この場合、平均は他のサンプル部位と同様に 1%未満 (<1%) とすること。クローズドドラブスおよびアイソレータのグローブは、0.1%未満 (<0.1%) の汚染回収率という、より厳しい期待値に合致すること。

## 10.5 推奨される汚染回収率とその逸脱時の対応

Because of the inherent variability of microbial sampling methods, contamination recovery rates are a more useful measure of trending results than is focusing on the number of colonies recovered from a given sample. [Table 3](#) provides recommended contamination recovery rates for aseptic processing environments. The incident rate is the rate at which environmental samples are found to contain microbial contamination.

For example, an incident rate of 1% would mean that only 1% of the samples taken have any contamination regardless of colony number. In other words, 99% of the samples taken are completely free of contamination. Contamination recovery rates that are higher than those recommended in [Table 3](#) may be acceptable in rooms of similar classification that are used for lower-risk activities. Action should be required when the contamination recovery rate trends above these recommendations for a significant time. (訳注：USP38 と同じ)

微生物学的サンプリング方法の固有な変動のために、あるサンプルから回収されたコロニーの数に焦点を合わせるよりも、汚染回収率 (contamination recovery rates) が、結果のトレンドに関してのより有用な評価尺度 (measure) である。表 3 は、無菌操作法によるプロセッシング環境に関しての、推奨される汚染回収率を示したものである。汚染発生率 (incident rate) は、環境からのサンプルが微生物汚染を含むことが見出された率 (rate) である。

例えば、1% の汚染発生率は、コロニー数とは関係なく、採取されたサンプルの僅か 1% に汚染があったことを意味している。換言すれば、採取したサンプルの 99% が汚染から完全に切り離されている。表 3 に推奨されている値よりも高い汚染回収率は、より低いリスクの作業に使用される同様な格付けの部屋で許容されるものであろう。汚染回収率が、ある意味を持つ時点でこれらの推奨値を上回る傾向がみられる場合は、対応が必要であらう。

Table 3. Suggested Initial Contamination Recovery Rates in Aseptic Environments<sup>a</sup>

無菌操作法環境における提案される初期の汚染回収率

(USP38 では、注記の “a” の部分が追加された)

Room Classification	Active Air Sample (%)	Settle Plate (9 cm) 4 h Exposure (%)	Contact Plate or Swab (%)	Glove or Garment (%)
Isolator/Closed RABS (ISO 5 or Better)	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
ISO 5	< 1	< 1	< 1	< 1
ISO 6	< 3	< 3	< 3	< 3
ISO 7	< 5	< 5	< 5	< 5
ISO 8	< 10	< 10	< 10	< 10

a All operators are aseptically gowned in these environments (with the exception of background environments for isolators). These recommendations do not apply to production areas for nonsterile products or other classified environments in which fully aseptic gowns are not donned.

これらの環境において、全ての作業者は作業着を無菌的に着用する（アイソレータのバック環境を除く）。これらの推奨は、非無菌製品の生産区域、あるいは無菌衣の着用が要求されないその他の等級づけがされて環境 (classified environments) に対しては適用されない。

Detection frequency should be based on actual monitoring data and should be retabulated monthly. Action levels should be based on empirical process capability. If detection frequencies exceed the recommendations in [Table 3](#) or are greater than established process capability, then corrective actions should be taken. Corrective actions may include but are not limited to the following: (訳注 : USP38 と同じ)

検出頻度は、実際のモニタリングデータに基づくこと。そしてその表を毎月更新すること。アクションレベルは、経験的なプロセス能力 (empirical process capability) に基づくこと。もし、検出頻度が表 3 の推奨を超えるか、あるいは確立されたプロセス能力より大きくなったならば、是正措置 (corrective actions) をとること。是正措置は以下のものが含まれるが、これに限定されるものではない。

- Revision of the sanitization program, including selection of antimicrobial agents, application methods, and frequencies

サニテーションプログラムの改訂。これには抗菌剤 (antimicrobial agents)、適用方法 (application methods) および実施頻度 (frequencies) が含まれる。

- Increased surveillance of personnel practices, possibly including written critiques of aseptic methods and techniques

作業者の実際の行動 (personnel practices) の監督の強化。恐らくこれには、無菌操作法や無菌操作法テクニックに関する文書化した批評 (written critiques : 訳注 注意喚起のための各人宛ての文書?) が含まれる。

- Review of microbiological sampling methods and techniques

微生物学的サンプリング方法およびサンプリングテクニックのレビュー

When higher-than-typical recovery levels for glove and garment contamination are observed, additional training for gowning practices may be indicated.

手袋および着衣に関して普通よりも高い (higher-than-typical) 回収率がみられた時は、更衣規範 (gowning practices) に関する追加の訓練が示唆される。

## 11. SIGNIFICANT EXCURSIONS (有意な一過的逸脱)

### 11.1 有意な一過的逸脱の判断基準 (15 cfu を超える値)

Excursions beyond approximately 15 cfu recovered from a single (USP38 追記 ISO 5 ) sample, whether from airborne, surface, or personnel sources, should happen very infrequently. When such (USP38 追記 ISO 5 ) excursions do occur, they may be indicative of a significant loss of control, particularly (USP38 は下線部分の単語を削除) when they occur within the ISO 5 critical zone in close proximity to product and components. Thus, any excursion >15 cfu should prompt a careful and thorough investigation.

空中浮遊、表面あるいは人という汚染源から、1つの (USP38 追記 ISO 5 ) サンプルで約 15 cfu を超える一過的逸脱 (excursions) が起こることは、非常に希である。そのような (USP38 追記 ISO 5 区域での) 一過的逸脱が生じた場合、特に、(USP38 は下線部分の単語を削除) 製品や原料に近接した ISO 5 のクリティカルゾーンで生じた場合は、かなり大きな管理状態の喪失 (significant loss of control) を意味している。それゆえ、15 cfu を超える如何なる一過的逸脱には、周到かつ十分な (careful and thorough) 調査を直ちに始めること。

## 11.2 有意な一過的逸脱発生時の考慮事項

A key consideration for an abnormally high number of recovered colonies is whether this incident is isolated or can be correlated with other recoveries. Microbiologists should review recovery rates for at least two weeks before the incident of abnormally high recovery so that they can be aware of other recoveries that might indicate an unusual pattern. Microbiologists should carefully consider all recoveries, including those that are in the more typical 1- to 5-cfu range. The identity of the organisms recovered is an important factor in the conduct of this investigation. (訳注：USP38 と同じ)

異常に高い数のコロニー回収に関する重要な考慮点は、そのインシデント（出来事）が、他の場所での微生物の回収と切り離されている（独立である）のか、それとも相関しているのか、である。微生物学者は、異常に高い回収のインシデントの発生時点の、少なくとも2週間前から回収率のレビューを行うこと。これは、通常とは異なったパターンを示すような他の回収率が無いかを知るためである。微生物学者は全ての回収率を注意深く見ること。これには、ごく一般的な（more typical）の1~5 cfu の範囲にある回収率も含まれる。回収された微生物の同定は、この調査を行う上での重要なファクターである。

In the case of an isolated single excursion, establishing a definitive cause probably will not be possible, and only general corrective measures can be considered. It is never wise to suggest a root cause for which there is no solid scientific evidence. Also, there should be an awareness of the variability of microbial analysis. Realistically, there is no scientific reason to treat a recovery of 25 cfu as statistically different from a recovery of 15 cfu. One should not consider A value of 15 cfu should not be considered significant in terms of process control (USP38 下線部を削除 A value of 15 cfu should not be considered significant in terms of process control, 訳注：ドラフトの文章に不用な文言が残っていて、それが削除された), because realistically there is no difference between a recovery of 14 cfu and one of 15 cfu. Microbiologists should use practical scientific judgment in their approach to excursions.

他とは切り離された単一の一過的逸脱の場合、明確な原因を確立することは恐らく不可能であり、それゆえ、ごく一般的な是正方法を考えることになる。確かな科学的証拠 (solid scientific evidence) が存在しないのに、根本原因を示唆することは、決して賢いものではない。また、微生物分析の変動 (variability) に自覚しておくこと。現実的には、25 cfu の回収率が、15 cfu の回収率とは統計的に異なるとする科学的理由は存在していない。15 cfu という値が、プロセス制御の観点か

らは、特別な意味のある値とは考えられない。なぜならば、現実には、14 cfu の回収率と 15 cfu の回収率の間に差異は無いからである。微生物学者は、一過的逸脱へのアプローチには、現実的な科学的判断を行うこと。

## 12. FURTHER CONSIDERATIONS ABOUT DATA INTERPRETATION

### (データの解釈についてのより一層の解釈)

In the high-quality environments required for aseptic processing, detection frequency typically is low. As can be seen from the rates recommended in [Table 3](#), the majority of samples taken in an aseptic processing area will yield a recovery of zero contamination. In the most critical areas within an aseptic processing operation, it is expected that less than 1% of the samples will yield any recoverable contamination.

In the most advanced of modern aseptic operations that use separative technologies such as isolators or closed RABS, the recovery rate will approach zero at all times. The microbiologist responsible for environmental control or sterility assurance should not take this to mean that the environmental quality approaches sterility. The sensitivity of any microbial sampling system in absolute terms is not known. In environmental monitoring, a result of zero means only that the result is below the limit of detection of the analytical system. A false sense of security should not be derived from the infrequency of contamination recovery in aseptic processing. (訳注：USP38 と同じ)

無菌操作法によるプロセッシングが要求される高い品質環境では、菌の検出頻度は概して低いものである。表3に推奨した汚染率から判るように、無菌操作法によるプロセッシング領域から採取されたサンプルの大部分は、ゼロ汚染の回収を生じるであろう。無菌操作法によるプロセッシングの作業の中でも最も重要な区域では、回収される汚染は1%未満であることが期待される。

アイソレータやクローズドドラブのような分離技術 (separative technologies) を使用する最も先進的な現在の無菌操作法による作業では、回収率は常にゼロに近いものである。環境管理あるいは無菌性保証に責任を有する微生物学者は、このことは「環境が無菌に近づいていることを意味しない」点を理解すること。絶対的な意味合いでの微生物サンプリングシステムの感度は、未知である。環境モニタリングにおいては、ゼロの結果は、単に分析のシステムが検出限度以下となったことを意味するの過ぎない。無菌操作法によるプロセッシングでの汚染回収がめったに起こらないからといって、安全性 (security) についての誤った考えを持たないこと。

Sterility assurance is best accomplished by the careful control of human-borne contamination, which industry experts agree is the primary significant risk in aseptic processing. (USP38 では下線部が大きく変更されている。Sterility assurance is best accomplished by a focus on human-borne contamination and the facility design features that best mitigate risk from this contamination. Greatest risk mitigation can be attained by reducing or eliminating human interventions through proper equipment design and by providing sufficient air exchanges per hour for the intended personnel population of the facility. Other risk mitigation factors include effective personnel and material movement and the proper control of temperature and humidity. Secondary factors for risk mitigation include cleaning and sanitization.) Risk analysis models that analyze processes prospectively to reduce human-borne contamination risk by minimizing operator interventions are more powerful tools for sterility assurance than monitoring. Environmental monitoring cannot prove or disprove in absolute terms the sterility of a lot of product. Environmental monitoring can only assure those responsible for a process that a production system is in a consistent, validated state of control. Care should be taken to avoid drawing inappropriate conclusions from monitoring results.

無菌性保証は、人由来の汚染 (human-borne contamination) の注意深い制御によって、最も良く達成される。このことは、製薬業界の専門家が、無菌操作法によるプロセッシングにおける最も重要なリスク (primary significant risk) であるとの意見の一致をみている。 (USP38 では下線部が大きく変更されている。

無菌性保証は、ヒト由来の汚染 (human-borne contamination) 、および (この汚染に由来するリスクを最も軽減する) 設備設計形状に焦点を絞ることで、最も良く達成される。リスク低減 (risk mitigation) を最大化することは、適正な機器設計を通しての人の介在の低減あるいは除去により、および当該施設の対象とする作業者の集団に対する 1 時間当たりの十分な換気回数を与えることにより、それを達成できる。それ以外のリスク低減のファクターとしては、効果的な人およびモノの動き (effective personnel and material movement) と、温度および湿度の正しい管理が含まれる。リスクに対する第二のファクターは、クリーニング (清浄化) とサニティゼーション (消毒) が含まれる) が含まれる。プロセスを解析し、作業者の介在を最小化することによって人由来の汚染を予測的に減少させというリスク分析モデルは、モニタリング以上に、無菌性保証に対するより強力なツールである。環境モニタリングは、製品のロットの無菌性を、絶対的な言葉で立証することも反証することも出来ない。環境モニタリングは単に、あるプロセスに対して、製造システムが、管理について恒常的でバリデートされた状態にあることを、保証するのに過ぎない。環境モニタリング結果からの不適切な結論を避けるよう、注意を払わなければならない。



### 13. SAMPLING AIRBORNE MICROORGANISMS (空中浮遊菌のサンプリング)

Among the most commonly used tools for monitoring aseptic environments are impaction and centrifugal samplers. A number of commercially available samplers are listed for informational purposes. The selection, appropriateness, and adequacy of using any particular sampler are the responsibility of the user. (訳注：USP38 と同じ)

無菌操作法による環境のモニタリングで最も一般的に使用される機器 (tools) は、とりわけ、衝突型サンプラー (impaction sampler) と遠心型サンプラー (centrifugal sampler) である。多数の市販品があり、これを以下に参考までにリストする。その選択 (selection)、適切性 (appropriateness)、およびあるサンプラーを使用するの妥当性 (adequacy) は、ユーザーの責任である。

#### 13.1 スリットサンプラー

*Slit-to-Agar Air Sampler (STA)* — The unit is powered by an attached source of controllable vacuum. The air intake is obtained through a standardized slit below which is placed a slowly revolving Petri dish that contains a nutrient agar. Airborne particles that have sufficient mass impact the agar surface, and viable organisms are allowed to grow. A remote air intake is often used to minimize disturbance of unidirectional airflow.

(訳注：USP38 と同じ)

*Slit-to-Agar Air Sampler (STA)* — この装置は、調整可能な吸引源により空気を吸引するものである。空気の取り込みは標準化されたスリット (訳注：細い溝) から行い、その下側に寒天培地を含むペトリ皿がゆっくりと回っている。十分な質量 (sufficient mass) を持つ空中浮遊粒子は、寒天培地表面に衝突 (impact) する。これにより生菌 (viable organisms) の生育が可能となる。(訳注：排気による) 一方向気流のかく乱 (disturbance) を最小とするために、しばしば遠隔式の空気の取り入れ (remote air intake) が使用される。

訳注： 以下に、参考までにスリットサンプラーの事例を示した。空中浮遊菌を時系列的に採取できることも、このサンプラーの大きな特徴である。運転時間は最大1時間が可能なものが一般的なタイプである。「スリット」の名称は、吸引口 (左の写真のステンレスの筒) 内にある細い溝 (スリット) に由来する。ここから一定量の空気が吸引されているので、その下に寒天培地をゆっくりと回転させる。吸引された粒子は慣性衝突により寒天培地表面に捕集される。粒子の捕捉性能は空気の吸引速度と旋回半径により物理的に定まる。従って、ゲージで減圧度を一定に保つ (吸引速度を定められた値に保つ) と共に、スリットの下端と寒天培地表面の間の距離を一定

に保つことも重要である。

ペトリ皿（寒天平板）は、直径 15cm 程度のものが使われ、粒子捕集面（吸引したサンプル空気があった面）は扇状に展開される。下に伝統的なスリットサンプラーを図示した。

伝統的なスリットサンプラー

サンプル空気  
の取り入れ口

運転時間の  
タイマー



減圧ゲージ

ペトリ皿の台の高さ調整ネジ  
内部で運転中に台が回転する

### 13.2 シーブインパクトター

*Sieve Impactor* — This apparatus consists of a container designed to accommodate a Petri dish that contains a nutrient agar. The cover of the unit is perforated with openings of a predetermined size. A vacuum pump draws a known volume of air through the cover, and airborne particles that contain microorganisms impact the agar medium in the Petri dish. Some samplers feature a cascaded series of sieves that contain perforations of decreasing size. These units allow determination of the size range distribution of particulates that contain viable microorganisms based on the size of the perforations through which the particles landed on the agar plates. (訳注：USP38 と同じ)

*Sieve Impactor* — この装置は寒天培地を含むペトリ皿（訳注：一般的な直径9cmのもの）に対応できるように設計された容器から成り立っている。装置のカバーは、予め定められた大きさの開口部を持つ孔が開けられている。（訳注：シーブ、すなわち篩の名称は、この形状に由来する。実際は皿状のステンレス板をイメージしたらよい。）真空ポンプにより開口部を通して既知量の空気が吸引され、微生物を含む空中浮遊粒子は、ペトリ皿内の寒天培地に衝突する。幾つかのサンプラーは、孔を次第に減じた多段のカスケード（訳注：段々滝の意味）のシーブを持っている（訳注：下記の Anderson サンプラーを参照）。この多段式の装置は、寒天培地平板の上に落ちた粒子を通して、孔（perforations）の大きさに基づいて生菌を含む粒子の粒径範囲分布の測定を可能とする。（訳注：USP38 と同じ）

#### 6 段式のアンダーセンサンプラーの例 (訳注)

各ステンレス円筒の中にはアルミ製などのシーブ（目皿）があり、その上にペトリ皿を置く。各段の目皿の孔の大きさは異なっているため、その目皿を通過する空気の流れは異なる（吸引されている空気量は一定のため）。目皿の下端と寒天培地面までの距離は、各段で一定に保たれている（吸引された空気の旋回半径は一定となる）。 右の図参照



### 13.3 遠心型サンプラー

*Centrifugal Sampler* — The unit consists of a propeller or turbine that pulls a known volume of air into the unit and then propels the air outward to impact on a tangentially placed nutrient agar strip set on a flexible plastic base. (訳注：USP38 と同じ)



遠心型サンプラーの事例 (訳注)

*Centrifugal Sampler* — この装置は、プロペラ (propeller) またはタービン (turbine) から構成され、装置内に既知量の空気を引き込む。引き込まれた空気は、この空気の流れの接線方向に置かれた寒天培地（柔軟性のあるプラスチック製器台上にセットされている）に衝突する。

### 13.4 滅菌可能な微生物アトリウム

*Sterilizable Microbiological Atrium* — The unit is a variant of the single-stage sieve impactor. The unit's cover contains uniformly spaced orifices approximately 0.25 inch in size. The base of the unit accommodates one Petri dish containing a nutrient agar. A vacuum pump controls the movement of air through the unit, and a multiple-unit control center as well as a remote sampling probe are available. (訳注：USP38 と同じ)



滅菌可能な微生物用  
アトリウムの例 (訳注)

*Sterilizable Microbiological Atrium* — この装置は一段式のシーブインパクトの改良版である。この装置のカバーは、大きさが 0.25 インチ (約 6.4mm) の等間隔に開いたオリフィスがある。この装置の器台は、寒天が入ったペトリ皿に適合するようになっている。真空ポンプにより当該装置内を通る空気の流れを制御する。遠隔式のサンプリングプローブと共に、複数装置を制御できる制御装置 (multiple-unit control center) を利用することができる。

### 13.5 表面空気システムサンプラー

*Surface Air System Sampler* — This integrated unit consists of an entry section that accommodates an agar contact plate. Immediately behind the contact plate is a motor and turbine that pulls air through the unit's perforated cover over the agar contact plate and beyond the motor, where it is exhausted. Multiple mounted assemblies are also available.

(訳注：USP38 と同じ)



*Surface Air System Sampler* — この統合化された装置 (integrated unit) は、寒天接触平板 (agar contact plate) に対応した入口部分 (entry section) から構成されている。接触平板のすぐ後ろにモーターおよびタービンがあり、寒天接触平板の直上にある当該装置の穿孔したカバーを通して空気を吸引し、モーターの後ろへと流れ、排気されてゆく。採取部分が複数の装置もまた、利用することが出来る。

(訳注：右に事例を示した。先端部に小さな穴が数多く開いている点に注意されたい)

### 13.6 ゼラチンフィルターサンプラー

*Gelatin Filter Sampler* — The unit consists of a vacuum pump with an extension hose terminating in a filter holder that can be located remotely in the critical space. The filter consists of random fibers of gelatin capable of retaining airborne microorganisms. After a specified exposure time, the filter is aseptically removed and dissolved in an appropriate diluent and then plated on an appropriate agar medium to estimate its microbial content.

(訳注：USP38 と同じ)

*Gelatin Filter Sampler* — この装置は、真空ポンプとそこに取り付けられた延長ホースから構成されている。ホースの先端にはフィルターの入ったホルダーが装着されている。このフィルターは、ゼラチン繊維をランダムに配列し空中浮遊菌を捕集するものである。規定された暴露時間後、このフィルターを無菌的に取り出し、適当な希釈液中で溶解し、適当な寒天培地で平板として、その微生物含量を推定する。

(訳注：参考に写真を貼付した)



### 13.7 落下菌平板

*Settling Plates*—This method is still widely used as a simple and inexpensive way to qualitatively assess the environments over prolonged exposure times. Published data indicate that settling plates, when exposed for 4- to 5-hour periods, can provide a limit of detection for a suitable evaluation of the aseptic environment. Settling plates may be particularly useful in critical areas where active sampling could be intrusive and a hazard to the aseptic operation. (訳注：USP38 と同じ)

*Settling Plates* — この方法は長時間の暴露によって環境を定性的に評価するための、簡単かつ安価の方法として、まだ広く使用されている。公表されたデータによれば、落下菌平板を 4～5 時間暴露した時、無菌操作法環境の適切な評価のための検出の限度（訳注参照）を与えることが出来る。落下菌平板は、重要な区域（critical areas）では、特に有益なものである。なぜならば、この重要な区域では、エアー・サンプラーによるサンプリング（active sampling）が無菌操作法による環境に対して介入的（intrusive）であったり、危害（hazard）を与えたりすることになるからである。

訳注：「検出限度付近の感度を持つ」との意味であろう

One of the major drawbacks of mechanical air samplers is the limited sample size of air being tested. When the microbial level in the air of a controlled environment is expected to contain extremely low levels of contamination per unit volume, at least 1 cubic meter of air should be tested in order to maximize sensitivity.

Typically, slit-to-agar devices have an 80-L/min sampling capacity (the capacity of the surface air system is somewhat higher). If 1 cubic meter of air were tested, then it would require an exposure time of 15 min. It may be necessary to use sampling times in excess of 15 min to obtain a representative environmental sample. Although some samplers are reported to have high sampling volumes, consideration should be given to the potential for disruption of the airflow patterns in any critical area and to the creation of turbulence.

(訳注：USP38 と同じ)

機械式のエアー・サンプラーの主要な欠点の一つは、試験できる空気量のサンプルサイズに限界があることである。管理された環境（controlled environment）の空気量の微生物レベルが単位空気量当たりの汚染レベルよりかなり低い量を含むと予想される場合、感度を最大にするため、少なくとも 1 m<sup>3</sup> の空気を試験すること。



一般的に、スリットサンプラー (slit-to-agar devices) は、80-L/min のサンプリング能力を持っている (表面空気システムの能力は、これよりも幾分高い)。もし  $1\text{ m}^3$  の空気を試験したならば、15 分間の暴露時間が必要となるであろう (訳注:  $80\text{-L/min} \times 15\text{min.} = 1200\text{ L} = 1.2\text{ m}^3$ )。代表的な環境のサンプルを得るためには、15 分間を超えるサンプリング時間が必要となるであろう。幾つかのサンプラーは、より高いサンプリング量を持つことが報告されているが、重要区域 (critical area) の気流パターンを乱す可能性、および乱流 (turbulence) を発生させることに対する考慮が必要である。

Technicians may wish to use remote sampling systems in order to minimize potential risks resulting from intervention by environmental samplers in critical zones. Regardless of the type of sampler used, analysts must determine that the extra tubing needed for a remote probe does not reduce the method's sensitivity to such an extent that detection of low levels of contamination becomes unlikely or even impossible. (訳注: USP38 と同じ)

専門家 (technicians) は、クリティカルゾーンでの環境用サンプラーによる人の介在から生じるリスクの可能性を最小とするために、遠隔式のサンプリングシステムを使用することを望むであろう。使用するサンプラーの種類に関わらず、分析者 (analysts) は、遠隔式のプローブに必要な追加の配管 (extra tubing) は、その方法の感度を減少させないように決定しなければならない。つまり、低レベルの汚染の検出が見込めないか、あるいは不可能な程度まで方法の感度を減少させてはならない。

#### 14. SURFACE SAMPLING (表面サンプリング)

Another component of the microbial-control program in controlled environments is surface sampling of equipment, facilities, and personnel. The standardization of surface sampling methods and procedures has not been as widely addressed in the pharmaceutical industry as has the standardization of air-sampling procedures. Surface sampling can be accomplished by the use of contact plates or by the swabbing method. (訳注: USP38 と同じ)

管理された環境 (controlled environments) の微生物管理プログラムの他の要素は、機器 (equipment)、設備 (facilities) および人 (personnel) の表面サンプリングである。表面サンプリング方法と手順の標準化は、空気サンプリング方法の標準化と同じく、製薬業界ではまだ広く取り上げられてい



ない。表面サンプリングは、接触平板 (contact plates)、あるいはスワブ法 (swabbing method) を使用して行われる。

Contact plates filled with nutrient agar are used for sampling regular or flat surfaces and are directly incubated for the appropriate time and temperature for recovery of viable organisms. Specialized agar can be used for the recovery of organisms that have specific growth requirements. Microbial estimates are reported per contact plate. (訳注: USP38 と同じ)

栄養培地を充てんした接触平板 (contact plates) は、一般的な (regular) あるいは平坦な (flat) 表面に使用されるものであり、生菌の回収のために、適当な時間と温度で直接に培養を行う。ある特定の生長要求を持つ菌の回収には、特殊な寒天培地 (specialized agar) を使用してもよい。微生物の推定値は、接触平板当たりの菌数として報告する。

The swabbing method can be used to supplement contact plates for sampling of irregular surfaces, especially irregular surfaces of equipment. The area that will be swabbed is defined with a sterile template of appropriate size. In general, it is in the range of 24 to 30 cm<sup>2</sup>. After sample collection the swab is placed in an appropriate diluent or transport medium and is plated onto the desired nutrient agar. The microbial estimates are reported per swab of defined sampling area. (訳注: USP38 と同じ)

スワブ法 (swabbing method) は、不定型な表面 (irregular surfaces)、特に機器の不定型な表面のサンプリングに、接触平板を補うかたちで使用される。スワブする (拭き取る) 面積は、適当な大きさの無菌のテンプレート (型枠) で規定する。このテンプレートの面積は、一般には 24 ~ 30 cm<sup>2</sup> である。試料採取後、スワブを適当な希釈液中に入れるか、搬送用培地 (transport medium) に入れ、適切な培地 (desired nutrient agar) で平板とする。微生物菌数の推定は、規定されたサンプリング面積を拭き取ったスワブ当たりの菌数として報告される。

Surface monitoring is used as an environmental assessment tool in all types of classified environments. In ISO 5 environments for aseptic processing, surface monitoring is generally performed beside critical areas and surfaces. Component hoppers and feed chutes that contact sterile surfaces on closures and filling needles can be tested for microbial contamination. Often in conventional staffed clean rooms, these product contact surfaces are steam sterilized and aseptically assembled. The ability of operators to perform these aseptic manipulations are evaluated during process stimulations or media fills,

although true validation of operator technique in this manner is not possible. Surface monitoring on surfaces that directly contact sterile parts or product should be done only after production operations are completed. Surface sampling is not a sterility test and should not be a criterion for the release or rejection of product. Because these samples must be taken aseptically by personnel, it is difficult to establish with certainty that any contamination recovered is product related. (訳注：USP38 と同じ)

表面モニタリングは、全てのタイプの格付けされた環境での環境評価ツールとして使用される。無菌操作法プロセッシングを行う ISO 5 においては、表面モニタリングの対象は、一般的に、重要な区域 (area) または表面そのものではなく、その脇の箇所について行われる。栓 (closures) の無菌表面が接触するコンポーネントホッパー (component hoppers) や供給シュート (feed chutes)、および充てん針 (filling needles) は、微生物汚染の試験を行うことが出来る。しばしば、従来型の人の居るクリーンルーム (conventional staffed clean rooms) では、それらの製品との接触表面は、まず蒸気滅菌を行い、ついで無菌操作法により組み立てを行う。これらの無菌操作法による取扱いを行う作業者の能力 (ability) は、プロセスシミュレーションや培地充てんを通して評価が行われる。しかしながら、この方法での作業者の真のバリデーションは不可能である。無菌のパーツや製品が直接に接触する表面モニタリングは、製造作業が完全に終了した後のみ行うこと。表面サンプリングは無菌試験ではないので、製品の適不適 (release or rejection) の判断を行わないこと。これらのサンプルは人 (personnel) によって無菌操作法により採取しなければならないので、回収された汚染が製品に関わるものかを間違いなく立証させることは困難である。

## 15. CULTURE MEDIA AND DILUENTS (培地と希釈液)

The type of medium, liquid or solid, used for sampling or plating microorganisms depends on the procedure and equipment used. Any medium used should be evaluated for suitability for the intended purpose. The most commonly used all-purpose solid microbiological growth medium is soybean–casein digest agar. As previously noted, this medium can be supplemented with chemicals that counteract the effect of various antimicrobials. (訳注：USP38 と同じ)

サンプリングや、微生物を平板に捉えるために使用する培地の種類 (液体、あるいは固体) は、使用方法 (procedure) および機器によって定まる。使用する培地が、意図している目的に適切であるかを評価すること。最も一般的に使用されている多目的用の固形の培地は、soybean–

casein digest agar (ソイビーンカゼインダイジェスト寒天培地) である。既に述べたように、この培地は各種の抗菌剤の影響を中和する (counteract) ための薬品を添加することが出来る。

## 16. IDENTIFICATION OF MICROBIAL ISOLATES (分離微生物の同定)

A successful environmental control program includes an appropriate level of identification of the flora obtained by sampling. A knowledge of the flora in controlled environments aids in determining the usual microbial flora anticipated for the facility and in evaluating the effectiveness of the cleaning and sanitization procedures, methods, agents, and recovery methods. The information gathered by an identification program can be useful in the investigation of the source of contamination, especially when recommended detection frequencies are exceeded. (訳注: USP38 と同じ)

環境管理プログラムを成功に導くためには、サンプリングによって得られたフローラ (微生物相) の適当なレベルでの同定が含まれる。管理された環境 (controlled environments) におけるフローラの知識は、次の事項を決定する上での助けとなる。

- ・当該施設で予想される通常の微生物フローラ
- ・清浄化とサニテーションの手順、方法、使用薬剤、微生物の回収方法の評価

同定プログラムによって集められる情報は、汚染源の調査、特に、推奨されている菌の検出頻度を超えた場合に有用なものである。

Identification of isolates from critical and immediately adjacent areas should take precedence over identification of microorganisms from noncritical areas. Identification methods should be verified, and ready-to-use kits should be qualified for their intended purpose. (訳注: USP38 と同じ)

クリティカルな区域およびそれに直接接する区域 (critical and immediately adjacent areas ; 訳注参照) からの分離菌の同定実施の比率は、ノンクリティカルな区域 (noncritical areas) からの微生物の同定よりも高いパーセンテージとなる。同定の方法は確認すること (should be verified) 、そしてそのまま使えるキット (ready-to-use kits) については、意図する目的についての適格性を評価すること。

訳注: 一般的には Grade A および Grade B が該当する。

## 17. CONCLUSION (結論)

Environmental monitoring is one of several key elements required in order to ensure that an aseptic processing area is maintained in an adequate level of control. Monitoring is a qualitative exercise, and even in the most critical applications such as aseptic processing, conclusions regarding lot acceptability should not be made on the basis of environmental sampling results alone. Environments that are essentially free of human operators generally have low initial contamination rates and maintain low levels of microbial contamination. (訳注：USP38 と同じ)

環境モニタリングは、無菌操作法によるプロセッシング区域が、適正な管理レベルに維持されていることを保証するために必要な幾つかの要素の一つである。モニタリングは定性的なものであり、無菌操作法プロセッシングのような最も重要な適用事例においてさえ、ロットの可否 (lot acceptability) に関わる結論は、環境のサンプリング結果のみに基づいて行わないこと。作業者 (human operators) から本質的に切り離されている環境は、一般的に、低い初発の微生物回収率を持つものであり、その微生物汚染の低いレベルを維持している。

Human-scale clean rooms present a very different picture. Studies conclusively show that operators, even when carefully and correctly gowned, continuously slough microorganisms into the environment. Therefore, it is unreasonable to assume that samples producing no colonies, even in the critical zone or on critical surfaces, will always be observed. Periodic excursions are a fact of life in human-scale clean rooms; but the contamination recovery rate, particularly in ISO 5 environments used for aseptic processing, should be consistently low. (訳注：USP38 と同じ)

人が立ち入るクリーンルーム (human-scale clean rooms) は、非常に様々な形態が存在している。多くの調査は、作業者は、注意を払い、そして正しく更衣をした時でさえ、その環境に微生物を発散していること最終的に示した。それゆえ、クリティカルゾーン (critical zone) あるいは重要な表面 (critical surfaces) においてさえ、コロニーを生じないサンプルが常に観察されるということを想定することは、実情にそぐわない。断続的な一過的逸脱が起こることは、人の居るクリーンルーム (human-scale clean rooms) では、紛れもない事実である。 ; しかし、特に、無菌操作法

によるプロセッシングに使用される ISO 5 環境における汚染回収率 (contamination recovery rate) は、常に低くあること。

Clean-room operators, particularly those engaged in aseptic processing, must strive to maintain suitable environmental quality and must work toward continuous improvement of personnel operations and environmental control. In general, fewer personnel involved in aseptic processing and monitoring, along with reduction in interventions, reduces risk from microbial contamination. (訳注 : USP38 と同じ)

クリーンルームの作業員、特に無菌操作法によるプロセッシングに従事する者は、適切な環境品質を維持するように努めなければならない。そして、人の作業 (personnel operations) と環境管理の継続的改善 (continuous improvement) に向けて努力しなければならない。一般的に、人の介入 (interventions) を減少させると共に、無菌操作法によるプロセッシングとモニタリングに従事する人が少なければ、微生物汚染のリスクも減少する。

## GLOSSARY (用語集)

(USP38 では、“APPENDIX”の名称に変更。幾つかの項目が追加されている)

**Airborne Particulate Count (空中浮遊粒子数)** (訳注 : USP38 と同じ)

(*Total Particulate Count* も参照されたい)

The total number of particles of a given size per unit volume of air.

単位空気量当たりの、ある大きさの粒子についての合計数

**Airborne Viable Particulate Count (空中浮遊菌数)** (訳注 : USP38 と同じ)

(*Total Airborne Aerobic Microbial Count* も参照されたい)

The recovered number of colony-forming units (cfu) per unit volume of air.

単位空気量当たりの回収されたコロニー形成単位 (colony-forming units ; cfu)

**Air Changes (換気回数)** (訳注 : USP38 と同じ)

The frequency per unit of time (minutes, hours, etc.) that the air within a controlled environment is replaced. The air can be recirculated partially or totally replaced.

時間単位（例えば分、時間など）当たりで、管理された環境（controlled environment）内の空気が置き換わる頻度。この空気は、部分的あるいは全体的に置き替わって循環する。

#### **Air Sampler**（エアール・サンプラー）（訳注：USP38 と同じ）

Devices or equipment used to sample a measured amount of air in a specified time to quantitate the particulate or microbiological status of air in the controlled environment.

管理された環境（controlled environment）の粒子あるいは微生物学的な状態を定量するために、規定された時間で、測定された量の空気を採取するために使用されるデバイス（devices）または機器（equipment）

#### **Aseptic**（無菌操作法による）（訳注：USP38 と同じ）

Technically, the absence of microorganisms, but in aseptic processing this refers to methods and operations that minimize microbial contamination in environments where sterilized product and components are filled and/or assembled.

技術的には、微生物の存在しないこと。しかし無菌操作法によるプロセッシングにおいては、滅菌済みの製品および原材料の充てんをする／または組み立てをする環境において、微生物汚染を最小とする方法および操作を意味する。

#### **Aseptic Processing**（無菌操作法によるプロセッシング）（訳注：USP38 と同じ）

An operation in which the product is assembled or filled into its primary package in an ISO 5 or better environment and under conditions that minimize the risk of microbial contamination. The ultimate goal is to produce products that are as free as possible of microbial contamination.

ISO 5 以上の環境において、かつ微生物汚染のリスクを最小とする条件下において、製品を組み立てる、あるいは製品をその一次包装容器（primary package）に充填する所の操作

#### **Barrier System**（バリアー・システム）（訳注：USP38 に新規追加）

Physical barriers installed within an aseptic processing room to provide partial separation between aseptically gowned personnel and critical areas subject to considerable contamination risk. Personnel access to the critical zone is largely unrestricted. It is subject to a high level disinfection.

無菌衣を着用した職員と考慮すべき汚染リスクの間で部分的な区分を行うために、無菌操作法の部屋に設置された物理的なバリアー。重要ゾーン（critical zone）への作業者のアクセスは、殆どは制限がされていない。当該区域は高いレベルの消毒（high level disinfection）を受けている。



## **Bioburden (バイオーバーデン) (訳注：USP38 と同じ)**

**Total number and identity of the predominant microorganisms detected in or on an article.**

物品の内外で検出された優勢な微生物の合計数と種類 (訳注参照)

訳注：この定義は注目に値する。「種類」と訳した用語は“identity”であり、種 (species) や属 (Genus) の用語を避けている。しかも「優勢な微生物 (predominant microorganisms)」という用語を使用することで、存在する全ての菌種とその数の明確化を求めている。

## **Clean Room (クリーンルーム) (訳注：USP38 と同じ)**

**A room in which the concentration of airborne particles is controlled to meet a specified airborne particulate cleanliness Class. In addition, the concentration of microorganisms in the environment is monitored; each cleanliness Class defined is also assigned a microbial level for air, surface, and personnel gear.**

空中浮遊微粒子の濃度が、規定された空中微粒子の清浄度クラス (cleanliness Class) に合致するように制御されている部屋。更に、この部屋では、環境の微生物濃度がモニターされている。 ; また、規定がされた各清浄度クラスは、空気、表面および作業員の服 (personnel gear) について、微生物レベルが指定される。

## **Commissioning of a Controlled Environment (管理された環境のコミッショニング)**

(訳注：USP38 と同じ)

**Certification by engineering and quality control that the environment has been built according to the specifications of the desired cleanliness class and that, under conditions likely to be encountered under normal operating conditions (or worst-case conditions), it is capable of delivering an aseptic process. Commissioning includes media-fill runs and results of the environmental monitoring program.**

次の事項に対するエンジニアリングおよび品質管理による認証。

- ・環境がその望ましい清浄度クラスの規格に従って建設されていること
- ・通常の運転条件 (あるいはワーストケースの条件) の下で遭遇すると思われる条件下において、無菌操作法によるプロセスを行えること

コミッショニングには、培地充てん試験 (media-fill runs) と環境モニタリングプログラムの結果が含まれる。

### Contamination Recovery Rate: (汚染回収率)

(訳注: USP38 に新規追加)

The contamination recovery rate is the rate at which environmental samples are found to contain any level of contamination. For example, an incident rate of 1% would mean that only 1% of the samples taken have any contamination regardless of colony number.

汚染回収率は、環境試験サンプルが汚染のあるレベルを含むことがわかったという比率である。例えば、1%の発生頻度 (incident rate) は、コロニーの数に関係なく、何らかの汚染があるサンプルの比率が 1%であることを意味する。

### Controlled Environment (管理された環境) (訳注: USP38 と同じ)

Any area in an aseptic process system for which airborne particulate and microorganism levels are controlled to specific levels, appropriate to the activities conducted within that environment.

無菌操作プロセスによるシステムの置かれる区域であって、空中浮遊微の粒子と微生物のレベルが規定されたレベルに制御されて、その環境内で行われる活動に適切なものとなっている。

### Corrective Action (是正措置) (訳注: USP38 と同じ)

Actions to be performed that are according to standard operating procedures and that are triggered when certain conditions are exceeded.

次の事を行うアクション

- ・ 標準操作手順書 (SOP) に従っているようにすること
- ・ もしある条件が (訳注: 予め定められている事項を) 超えている場合に、それを正す引き金を引くこと

### Critical Zone (クリティカルゾーン) (訳注: USP38 と同じ)

Typically the entire area where product and the containers and closures are exposed in aseptic processing.

一般的に、製品および容器・栓が、無菌操作プロセスに暴露される区域の全体を指す

### Detection Frequency (検出頻度) (訳注: USP38 と同じ)

The frequency with which contamination is observed in an environment. Typically expressed as a percentage of samples in which contamination is observed per unit of time.

汚染が環境で見られる頻度。一般的に、単位時間当たりで、汚染が観察されたサンプルの頻度として表現される

#### Environmental Isolates (環境分離菌) (訳注: USP38 と同じ)

Microorganisms that have been isolated from the environmental monitoring program.

環境モニタリングプログラムを通して分離された微生物

#### Environmental Monitoring Program (環境モニタリングプログラム) (訳注: USP38 と同じ)

Documented program implemented via standard operating procedures that describes in detail the methods and acceptance criteria for monitoring particulates and microorganisms in controlled environments (air, surface, personnel gear). The program includes sampling sites, frequency of sampling, and investigative and corrective actions.

標準操作手順書 (standard operating procedures ; SOP) を通して行われる文書化されたプログラム。この SOP は、管理された環境 (controlled environments) における微粒子および微生物のモニタリング (空気、表面、職員の服) に関する方法と許容基準 (acceptance criteria) を詳細に述べたものである。このプログラムは、サンプリング箇所 (sampling sites)、サンプリング頻度 (frequency of sampling) および調査と是正措置 (investigative and corrective actions) を含む

#### Equipment Layout (機器のレイアウト) (訳注: USP38 と同じ)

Graphical representation of an aseptic processing system that denotes the relationship between and among equipment and personnel. This layout is used in the *Risk Assessment Analysis* to determine sampling site and frequency of sampling based on potential for microbiological contamination of the product/container/closure system. Changes must be assessed by responsible managers, since unauthorized changes in the layout for equipment or personnel stations could result in increase in the potential for contamination of the product/container/closure system.

無菌操作法によるプロセッシングシステムの、機器と作業者の間 (between and among) の関係を示した図による表示。このレイアウトは、リスクアセスメント分析に使用される。このリスクアセスメント分析は、製品/容器/栓システムの微生物汚染の可能性に基づき、サンプリングの箇所と頻度を定めるために行うものである。変更を行う場合は、責任を有する管理職 (responsible managers) が評価 (assess) を行わねばならない。というのは、機器あるいは人の位置 (equipment or personnel stations) に関するレイアウトの未承認で変更することは、製品/容器/栓システムの汚染の可能性を増大させるからである。

## Isolator for Aseptic Processing: (無菌操作プロセス用アイソレータ)

(訳注：USP38 に新規追加)

An aseptic isolator is an enclosure that is over-pressurized with HEPA filtered air and is decontaminated using an automated system. When operated as a closed system, it uses only decontaminated interfaces or rapid transfer ports (RTPs) for materials transfer. After decontamination they can be operated in an open manner with the ingress and/or egress of materials through defined openings that have been designed and validated to preclude the transfer of contamination. It can be used for aseptic processing activities or for asepsis and containment simultaneously.

無菌操作用アイソレータは、HEPA フィルターでろ過した空気です圧し (over-pressurized) 、かつ自動化されたシステムで除染する筐体 (きょうたい) である。クローズドなシステムとして運転したときは、除染されたインターフェイスあるいは物品輸送用の rapid transfer ports (RTPs)のみを使用する。除染後には、汚染の侵入を排除するように設計され、かつバリデートされた規定された開口部 (defined openings) を通して、出し入れを、オープンな方法で操作することが出来る。アイソレータは、無菌操作の作業用として、または無菌操作と封じ込めの両方に対する作業用として使用することが出来る。

## Material Flow (モノの動線) (訳注：USP38 と同じ)

The flow of material and personnel entering controlled environments should follow a specified and documented pathway that has been chosen to reduce or minimize the potential for microbial contamination of the product/closure/container systems. Deviation from the prescribed flow could result in increase in potential for microbial contamination. Material/personnel flow can be changed, but the consequences of the changes from a microbiological point of view should be assessed by responsible managers and must be authorized and documented.

管理された環境 (controlled environments) に入るモノ (material) と人の動線は、規定されかつ文書化された経路 (pathway) に従うこと。この経路は、製品/容器/栓システムの微生物汚染の可能性を減少させるか、あるいは最小とするために選定されているものである。予め定められた動線からの逸脱は、微生物汚染の可能性の増大を生じさせるであろう。モノおよび人の動線は変更できる。しかし、微生物学的な観点からその変更の帰結 (consequences) は、責任を有する管理者 (responsible managers) が評価 (アセス) を行うこと。そしてその変更の帰結 (consequences) を承認し、文書化すること。

## Media Fill (培地充てん) (訳注：USP38 と同じ)

Microbiological simulation of an aseptic process by the use of growth media processed in a manner similar to the processing of the product and with the same container/closure system being used.

培地を使用して、製品のプロセッシングに類似する方法でプロセスを行い、そして、製品に使用するのと同じ容器／栓システムで、無菌操作法によるプロセスを微生物学的にシミュレートすること。

Media Growth Promotion (培地性能試験) (訳注：USP38 と同じ)

Procedure that references *Growth Promotion* under *Sterility Tests* <71> to demonstrate that media used in the microbiological environmental monitoring program, or in *media-fill* runs, are capable of supporting growth of indicator microorganisms and of environmental isolates from samples obtained through the monitoring program or their corresponding ATCC strains.

微生物学的環境モニタリングプログラム、あるいは培地充てん試験 (*media-fill* runs) に使用する培地が、指標菌の生長、あるいは環境モニタリングプログラムを通じて得たサンプルからの環境分離菌 (あるいはそれに対応する ATCC からの菌株) の生長を維持できることを証明するために、(USP の) 無菌試験 <71> の培地性能 (*Growth Promotion*) を参照して行う手順

**Product Contact Areas (製品接触面)** (訳注：USP38 と同じ)

Areas and surfaces in a controlled environment that are in direct contact with either products, containers, or closures and the microbiological status of which can result in potential microbial contamination of the product/container/closure system.

管理された環境内の区域および表面であって、この区域および表面では製剤、容器あるいは栓とが直接の接触 (訳者注；暴露の意味) がされている。その区域および表面の微生物学的状態は、製品／容器／栓システムの微生物汚染を起こさせる可能性を有している。

**Restricted Access Barrier System (RABS):** (アクセス制限バリアー・システム)

(訳注：USP38 に新規追加)

An enclosure that relies on HEPA filtered air over-spill to maintain separation between aseptically gowned personnel and the operating environment. It is subject to a high level of disinfection prior to use in aseptic process. It uses decontaminated (where necessary) interfaces or RTPs for materials transfer. It allows for the ingress and/or egress of materials through defined openings that have been designed and validated to preclude the transfer of contamination. If opened subsequent to decontamination, its performance capability is adversely impacted.

無菌的な衣服を装着した職員と作業環境の間の分離を維持するために、HEPA でろ過した空気の吹

き流し (over-spill) に依存している筐体 (きょうたい)。RABS は、無菌操作法によるプロセスの使用に先立って高レベルの消毒を受ける。汚染の伝播を避けるように設計され、かつバリデートされた、規定された開口部 (defined openings) を通して、物品の出し入れが可能である。もし、除染後に開口したままでおくと、その性能 (performance capability) は、悪影響を受ける。

#### Risk Assessment Analysis (リスク評価分析) (訳注: USP38 と同じ)

Analysis of the identification of contamination potentials in controlled environments that establish priorities in terms of severity and frequency and that will develop methods and procedures that will eliminate, reduce, minimize, or mitigate their potential for microbial contamination of the product/container/closure system.

管理された環境での汚染が起こる可能性を特定するための分析であって、重大性 (severity) と頻度の観点で優先順位 (priorities) を確立する。それによって、製品/容器/栓システムの微生物汚染の可能性を、取り除き、軽減させ、最小化し、あるいは緩和するところの方法と手順を開発するもの。

#### Sampling Plan (サンプリング計画) (訳注: USP38 と同じ)

A documented plan that describes the procedures and methods for sampling a controlled environment; identifies the sampling sites, the sampling frequency, and number of samples; and describes the method of analysis and how to interpret the results.

管理された環境をサンプリングするための手順と方法を述べている所の文書化された計画書。; サンプリング部位、サンプリング頻度、及びサンプルの数を特定する。; および分析の方法と、その結果を如何にして解釈するかを述べる。

#### Sampling Sites (サンプリング部位) (訳注: USP38 と同じ)

Documented geographical location, within a controlled environment, where sampling for microbiological evaluation is taken. In general, sampling sites are selected because of their potential for product/container-closure contacts.

微生物学的評価のためのサンプリングを行う場合の管理された環境内の文書化された位置 (documented geographical location) である。一般的に、製品/容器-栓と接触する可能性があるような箇所にサンプリング部位を選択する。

#### Standard Operating Procedures (標準作業手順書; SOP) (訳注: USP38 と同じ)

Written procedures describing operations, testing, sampling, interpretation of results, and corrective actions that relate to the operations that are taking place in a controlled environment



and auxiliary environments. Deviations from standard operating procedures should be noted and approved by responsible managers.

作業、試験、サンプリング、結果の解釈および是正措置を述べている文書化された手順であって、これらは、管理された環境 (controlled environment) および周辺環境 (auxiliary environments) で行われる作業に関わるものである。標準作業手順書からの逸脱は、これを記録 (note) し、当該事項に責任を有する管理者の承認をすること。

**Sterile or Aseptic Field** (無菌あるいは無菌操作法によるフィールド) (訳注: USP38 と同じ)

In aseptic processing or in other controlled environments, it is the space at the level of or above open product containers, closures, or product itself, where the potential for microbial contamination is highest.

無菌操作法プロセッシング、あるいは他の管理された環境において、開口した製品容器、栓、あるいは製品それ自体と同じレベル (高さ) あるいはその上の方の空間 (space) であり、これらの部分は、微生物汚染の可能性が最も高い所である。

**Sterility** (無菌) (訳注: USP38 と同じ)

Within the strictest definition of sterility, an article is deemed sterile when there is complete absence of viable microorganisms. *Viable*, for organisms, is defined as having the capacity to reproduce. Absolute sterility cannot be practically demonstrated because it is technically unfeasible to prove a negative absolute. Also, absolute sterility cannot be practically demonstrated without testing every article in a batch. Sterility is defined in probabilistic terms, where the likelihood of a contaminated article is acceptably remote.

最も厳密な無菌の定義では、生菌が完全に存在しない (complete absence of viable microorganisms) 場合に、その物品は無菌と見なせる。微生物では“生きている (*viable*) ”とは、増殖する能力を持っていると定義される。完全無菌 (absolute sterility) は、實際上、証明が出来ない。というのは、絶対否定 (absolute negative) を立証することは、技術的に不可能だからである。同じく、絶対無菌は、バッチの全ての物品を試験しない限り、事実上証明できない。無菌性は確率の用語で定義される。つまり、汚染された物品の存在の可能性が、許容されるほど十分に小さいものであるかという概念である。

**Swabs for Microbiological Sampling** (微生物サンプリング用スワブ) (訳注: USP38 と同じ)

Devices used to remove microorganisms from irregular or regular surfaces for cultivation to identify the microbial population of the surface. A swab is generally composed of a stick with an absorbent tip that is moistened before sampling and is rubbed across a specified area of the

sample surface. The swab is then rinsed in a sterile solution to suspend the microorganisms, and the solution is transferred to growth medium for cultivation of the microbial population.

表面の微生物集団の特定するため、不定形あるいは定型な表面 (irregular or regular surfaces) から微生物を採取し、培養するための器具。スワブは、一般的に、吸収性を持つチップがついたスティック (stick ; 柄) からなりたっており、サンプリング前にこの先端部を湿らせ、ついで、サンプリングを行う面を擦り取る。ついで、スワブを無菌の溶液でリンスし、微生物をその溶液に懸濁させる。この溶液を、培地に移植し、微生物を培養する。

#### Trend Analysis (トレンド分析) (訳注 : USP38 と同じ)

Data from a routine microbial environmental monitoring program that can be related to time, shift, facility, etc. This information is periodically evaluated to establish the status or pattern of that program to ascertain whether it is under adequate control. A trend analysis is used to facilitate decision making for requalification of a controlled environment or for maintenance and sanitization schedules.

時刻 (time) 、シフト (shift) 、施設 (facility) などに関連付が出来る日常的环境モニタリングプログラムからのデータ。この情報を、定期的に評価し、適切な管理状態下にあるかを解明するために、そのプログラムの状態 (status) あるいはパターン (pattern) を確立すること。トレンド分析は、管理された環境 (controlled environment) の適格性再確認 (requalification) ために、またはメンテナンスおよびサニダイゼーションのスケジュールに関しての意思決定 (decision making) を容易にするために使用されるものである。

## REFERENCES

- Agalloco J, Akers J. Risk analysis for aseptic processing: The Akers-Agalloco method. *Pharm Technol.* 2005;29(11):74–88.
- Agalloco J, Akers J. The simplified Akers-Agalloco method for aseptic processing risk analysis. *Pharm Technol.* 2006;31(7)60–72.
- Akers, J. The proper role of environmental monitoring in aseptic processing. *Am Pharm Rev.* 2006; 9(4):24–28.
- CDC, Healthcare Infection Control Advisory Committee. Guidelines for environmental control in healthcare facilities. *MMWR* 2003; 52( No. RR-10):1–42.

- Favero MS, Puleo JR, Marshall JH, Oxborrow GS. Microbiological sampling of surfaces. *J Appl Bacteriol.* 1968;31:336–346.
- Hussong D, Madsen R. Analysis of environmental microbiology data from clean room samples. *Pharm Technol.* 2004; Aseptic Processing Suppl:10–15.
- International Organization for Standardization (ISO). 14644-1, Clean rooms and associated environments, part 1: classification of air cleanliness. Geneva: ISO; 1999.
- International Organization for Standardization (ISO). 14644-2, Clean rooms and associated environments, part 2: specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with 14644 part 1. Geneva: ISO; 2000.
- Jensen PA, Todd WF, Davis GN, Scarpino PV. Evaluation of eight bioaerosol samplers challenged with aerosol of free bacteria. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1992;53:660–667.
- Ljungqvist B. Active sampling of airborne viable particulate in controlled environments: a comparative study of common instruments. *Eur J Parenter Sci.* 1998;3:59–62.
- Ljungqvist B, Reinmüller B. Airborne viable particles and total number of airborne particles: comparative studies of active air samples. *PDA J Sci Technol.* 2000;54:112–116.
- Ljungqvist B, Reinmüller B. Interaction between air movements and the dispersion of contaminants: clean zones with unidirectional air flow. *J Parenter Sci Technol.* 1993;47(2):60–69.
- Maruyama M, Matsuoka T, Deguchi M, Akers J. The application of robotics to aseptic surface monitoring. *Pharm Technol.* 2007;32(7):40–44.
- Process simulation testing for sterile bulk pharmaceutical chemicals. PDA Technical Report No. 28. *J Parenter Sci Technol.* 1998;52 S3.
- Reinmüller B. Dispersion and risk assessment of airborne contaminants in pharmaceutical cleanrooms. *Building Serv Eng Bull* (Sweden). 2001; Bulletin No. 56.
- Stewart SL, Grinshpun SA, Willeke K, Terzieva S, Ulevicius V, Donnelly J. Effect of impact stress on microbial recovery on an agar surface. *Appl Environ Micro.* 1995;61:1232–1239.
- Whyte W. Reduction of microbial dispersion by clothing. *J Parenter Sci Technol.* 1985;39(1):51–60.

この USP<1116>は、USP フォーラムに掲載された Draft 版です。正確な内容は最新の USP でご確認ください。

また、項目番号や内容に対するコメントは、理解を助けるために翻訳者が加えたものです。Page 74 of 74 pages

**LifeScientia**

---

**Auxiliary Information**— Please [check for your question in the FAQs](#) before contacting USP.

**Topic/Question Contact**

**Expert Committee**

General Chapter [Radhakrishna S Tirumalai, Ph.D.](#)

(GCM2010) General Chapters -  
Microbiology

Principal Scientific Liaison

1-301-816-8339

対訳第 3 版（本文書）：（2015 年 5 月 14 日了）

対訳第 2 版：2013 年 9 月 9 日了

対訳初版：2012 年 8 月 17 日了