

**USP PF 39(4) 2013年 USP <1115> 非無菌原薬および製剤のバイオーバーデン管理 :**

本資料は、米国薬局方に新規収載するためのドラフトであり、最終的な内容ではありません。

(USP) Pharmacopeia Forum, 39(4), 2013 ;

**BRIEFING** (背景説明)

<1115> **Bioburden Control of Nonsterile Drug Substances and Products.**  
**非無菌の製剤原料と製品のバイオーバーデン管理**

In terms of microbiological contamination risk control, there are two broad categories of drug products: a) sterile products and b) nonsterile products.

微生物汚染のリスク管理の観点から、医薬品には次の2つの大きなカテゴリが存在している :

- a) 無菌医薬品 (sterile products) 、 b) 非無菌医薬品 (nonsterile products)

Microbial content in nonsterile products is controlled to a level consistent with patient safety. Use of excessive controls that would add complexity or cost without a commensurate safety benefit is not advantageous in terms of added value to either the patient or the manufacturer. Therefore, a pragmatic scientific approach to management of the microbial bioburden in nonsterile products requires consideration of patient risk and contamination control objectives to achieve a practical and appropriate level of risk management.

非無菌医薬品中の微生物含有量は、患者の安全性と調和したレベルに制御されている。患者の釣り合いのとれた安全性の便益 (commensurate safety benefit) なしに、複雑性やコストを加えるような過剰な管理の使用は、患者あるいは製造業者の何れにとっても、価値を加えるという観点からは有益 (advantageous) なものではない。それゆえ、非無菌医薬品の微生物バイオーバーデンのマネジメントへの実利的な科学的アプローチ (pragmatic scientific approach) は、リスクマネジメントの実際的でかつ適切なレベルを得るために、患者のリスクと汚染管理目標 (contamination control objectives) の考察が必要となる。

This chapter outlines a risk-based approach to the control of potential contamination in nonsterile product manufacturing. It provides information about microbial control considerations in product development, microbial control considerations in routine manufacturing, microbial control of drug substance manufacturing, equipment design and use considerations, personnel, the manufacturing environment, microbial assessment of

nonsterile product manufacturing environments, active measures for microbial control, and overall management of a microbiological control program.

この章は、非無菌製品の製造における可能性をもつ汚染の管理に対するリスクベースドのアプローチを概説するものである。ここでは、以下の事項について情報を提供する。:

- 製品開発における微生物制御の考察 (microbial control considerations in product development)
- 日常の製造における微生物管理についての考察 (microbial control considerations in routine manufacturing)
- 製剤用原料の製造の微生物管理 (microbial control of drug substance manufacturing)
- 機器の設計と使用についての考察 (equipment design and use considerations)
- 作業員 (personnel)
- 製造環境 (the manufacturing environment)
- 非無菌製剤の製造環境の微生物学的アセスメント  
(microbial assessment of non-sterile product manufacturing environments)
- 微生物制御のための積極的対策 (active measures for microbial control)
- 微生物学的管理プログラムの全体的マネジメント (overall management of a microbiological control program)

(GCM: R. Tirumalai.)

Correspondence Number—C129896

Comment deadline (コメントの締切期日) : September 30, 2013

Add the following (以下を加える)

(訳者注：各項の先頭に付属する番号ならびに目次は、階層構造が判るように編者が付したものである)

< 1115 > BIOBURDEN CONTROL OF NONSTERILE DRUG SUBSTANCES  
AND PRODUCTS (非無菌原薬と製品のバイオバーデン管理)

目 次

1. INTRODUCTION (はじめに) .....	4
2. US REGULATORY GUIDANCE DOCUMENTS (米国の法規制ガイダンス文書) .....	8
3. MICROBIAL CONTROL CONSIDERATIONS DURING PRODUCT DEVELOPMENT (製品開発中の微生物汚染制御についての考慮) .....	9
4. MICROBIAL CONTROL CONSIDERATIONS DURING MANUFACTURING (製造中の微生物制御についての考慮) .....	11
5. Water Systems and Use (水システムとその使用) .....	12
5.1 Active Pharmaceutical Ingredients, In-Process Materials, and Excipients (原薬、工程中間品、および添加薬) .....	14
6. MICROBIAL CONTROL OF DRUG SUBSTANCE MANUFACTURING (原薬製造中の微生物管理) .....	17
6-1. Equipment Design and Use (機器の設計と用途) .....	18
6-2. Personnel (職員) .....	20
6-3. The Manufacturing Environment (製造環境) .....	21
7. MICROBIAL ASSESSMENT OF NONSTERILE PRODUCT MANUFACTURING ENVIRONMENTS (非無菌医薬品の製造環境の微生物学的評価) .....	23
7-1. Microbial Sampling (微生物学的サンプリング) .....	24
7-2. Active Measures for Microbial Control (微生物学的制御のための能動的対応) .....	27
8. OVERALL MANAGEMENT OF A MICROBIOLOGICAL CONTROL PROGRAM (微生物制御プログラムの総合的マネジメント) .....	28
REFERENCES (文献) .....	30
ネットでのPDFの参考資料 (訳者による追記) : .....	31

———— \* \* \* ————

## 1. INTRODUCTION (はじめに)

In terms of microbiological contamination risk control, there are two broad categories of drug products: a) sterile products, in which the bioburden is essentially eliminated using validated methodologies, and b) nonsterile products for which the final product bioburden is controlled to appropriate levels based on product attributes, route of administration, and target patient population.

微生物汚染リスクの制御の観点から、医薬品には次の2つのカテゴリが存在している。

- a) 無菌医薬品 : バイオバーデンは、バリデートされた方法論により、本質的に除かれている。
- b) 非無菌医薬品 : 最終製剤のバイオバーデンは、製品の特性、投与経路、およびターゲットとする患者の母集団に基づいて適切に管理がされている。

Microbial content in nonsterile products is controlled to a level consistent with patient safety. Use of excessive controls that would add complexity or cost without a commensurate safety benefit is not advantageous in terms of added value to either the patient or the manufacturer. Therefore, a pragmatic scientific approach to management of the microbial bioburden in nonsterile products requires consideration of patient risk and contamination control objectives to achieve a practical and appropriate level of risk management.

非無菌製剤中の微生物含有量は、患者の安全性と釣り合うレベルに管理されている。釣り合いのとれた患者の安全性の便益 (commensurate safety benefit) なしに、複雑性やコストを加えるような過剰な管理を使用することは、患者あるいは製造業者の何れにとっても、価値を加えるという観点からは有益 (advantageous) なものではない。それゆえ、非無菌医薬品の微生物バイオバーデンのマネジメントへの実利的な科学的アプローチ (pragmatic scientific approach) は、リスクマネジメントの実際的でかつ適切なレベルを得るために、患者のリスクと汚染管理目標 (contamination control objectives) の考察が必要となる。

A critical consideration in ensuring product quality is to prevent conditions within the manufacturing facility or manufacturing process that favor the proliferation of microorganisms. Microbial growth in excipients, components, and drug substances is a concern because it creates the possibility that viable microbial content could reach unacceptable levels. Bioburden levels lower than those recommended in Microbiological Examination of Nonsterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use <1111> are unlikely to pose a risk of microbial

toxins. Manufacturers should have a clear understanding of situations that favor microbial presence and growth within their facilities and materials and should implement practical countermeasures.

製剤品質の保証における重要な考慮事項は、製造設備および製造プロセス内で、微生物の増殖が起りやすいような状態を防ぐことである。添加剤 (excipients)、コンポーネント (components : 訳注 この箇所での対応する訳語は不明)、および原薬 (drug substances) 中の微生物の増殖は、懸念事項となる。というのは、生菌数含有量 (viable microbial content) が、許容できない含有レベルに到達させる可能を生じるからである。“Microbiological Examination of Non-sterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use <1111> ” に推奨されているよりも低いバイオバーデンレベルでは、微生物由来のトキシン (毒物) のリスクを持つことは、殆ど無いであろう。製造業者は、その施設および原材料内で微生物が存在し、かつ増殖が起こるかも知れない状況についての、明確な理解をもつべきである。そして、それに対する実用的な対抗手段 (practical countermeasures) を実行すべきである。

This chapter outlines a risk-based approach to the control of contamination in nonsterile product manufacturing. The manufacture of nonsterile products and the management of their microbiological content are distinctly different from those required for sterile products. Sterile products are administered parenterally by means of injection or are applied topically to sensitive tissues where the risk of infection is comparatively high. The products themselves are sterile or harbor a low population of microorganisms.

この章は、非無菌医薬品の製造における汚染管理のためのリスクベースなアプローチを概説するものである。非無菌医薬品の製造およびその微生物含有量のマネジメントは、無菌製剤に対して要求される管理とは、大きな違いが存在している。無菌医薬品は、注射により非経口的 (parenterally) に投与されるか、または感染のリスクが比較的高いセンシティブな組織 (訳者注 : 例えば目) に局所的に適用される。その製剤それ自体は無菌か、あるいは低い菌数 (low population of microorganisms) であることが望まれる。

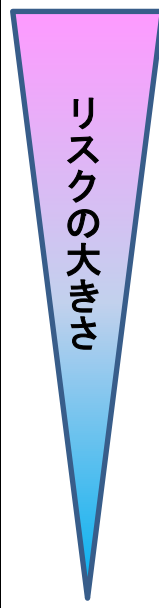
In contrast, nonsterile products are administered to regions of the human body that are rich in microbial flora and have physical or immunological barriers to infection. Examples include the oral cavity, skin, nasopharynx, vagina, and rectum, which harbor a high and diverse viable microbial population. Recent findings from the human microbiome project (1) underscore the enormous size and diversity of bacterial populations associated with humans. A healthy adult has a bacterial population that averages approximately  $10^{14}$  bacteria, a number that exceeds the individual's own cells by a factor of 10. All humans carry on or in their bodies microorganisms that under certain conditions may produce

infections in other humans. Because of the ubiquity of opportunistic pathogens within healthy individuals, it is inevitable that pathogens will be found in manufacturing areas where people work.

無菌製剤とは対称的に、非無菌製剤は人体の微生物叢 (microbial flora) が豊かで、かつ感染に対して物理的かつ免疫学的なバリアーを持つ体の部位に投与される。そのような例として、口腔 (oral cavity)、皮膚 (skin)、鼻咽頭 (nasopharynx)、膣 (vagina) および直腸 (rectum) があり、これらには菌数が高くかつ多様な微生物集団が形づくられている。ヒトの微生物叢研究プロジェクト (human microbiome project) (参考文献1) の最近の発見では、ヒトと関連を持つ巨大なサイズでかつ多様性を持つ微生物集団の存在が強調されている。健康な成人は、平均して約  $10^{14}$  の細菌を有しており、この数は、各人が持つ細胞数の10倍を超えるものである。全てのヒトは、ある種の条件下では、他のヒトに感染を起こさせるかも知れない微生物を、その身体の上や内部に担っている。健康なヒトの中には日和見病原菌 (opportunistic pathogens) が至る所に存在しているので、ヒトが作業する製造区域においては、その様な病原菌に遭遇することは避けえないものとなっている。

The following list provides a hierarchy of broad categories of nonsterile pharmaceutical products with respect to potential risk of microbiological contamination (from high to low) (2):

以下に述べるリストは、幅広い範囲の非無菌医薬品のカテゴリに対して、微生物汚染の潜在的リスクの階層構造 (リスクの高い方から低い方へ) を提示しているものである (参考文献2)。:

 <p>リスクの大きさ</p>	• metered-dose and dry powder inhalants 定量式および乾燥粉末の吸入剤
	• nasal sprays 鼻腔用スプレー
	• otics 耳用製剤
	• vaginal suppositories 膣用坐剤
	• topicals 局所製剤
	• rectal suppositories 直腸用坐剤
	• oral liquids (aqueous) 経口服液剤 (水溶性)
	• liquid-filled capsules 液体充填カプセル
	• oral tablets and powder-filled capsules 経口の錠剤および粉末充填カプセル



When formulators evaluate the susceptibility of nonsterile pharmaceutical products to microbial hazards, considerations include whether the active ingredient has inherent antimicrobial activity, the microbiological content of excipients, inclusion of antimicrobial preservatives in the formulation, and water activity. In addition, manufacturers should consider whether processing steps and hold periods could result in changes in the bioburden and whether the product is a multiple- or single-dose product.

処方設計者 (formulators) が、非無菌医薬品の微生物学的な危害 (microbial hazards) を対する感受性 (susceptibility) を評価する時は、その考慮事項は、次の事項が、どうであるかの評価が含まれる。

- ・ 活性成分が固有の抗菌性を持つか (active ingredient has inherent antimicrobial activity)
- ・ 添加剤 (賦形剤) 中の微生物含有量 (the microbiological content of excipients)
- ・ 製剤処方中に抗菌性をもつ保存剤の包含 (inclusion of antimicrobial preservatives in the formulation)
- ・ 水分活性 (water activity)

更に、製造業者は「加工段階および保管期間においてバイオバーデンの変化が生じるか」、および「その製剤が多回投与なのか、あるいは単回投与なのか」を考慮すること。

Nonsterile products are expected to have some bioburden, which should be controlled within a suitable range (see <1111> ). The risk of infection resulting from a nonsterile drug product generally is low, regardless of the route of administration, provided appropriate precautions and procedures are followed. General chapters Microbiological Examination of Nonsterile Products: Microbial Enumeration Tests <61> and Microbiological Examination of Nonsterile Products: Tests for Specified Microorganisms <62> provide methods, and <1111> provides information for the evaluation of microorganisms isolated during nonsterile drug product manufacturing. It is not possible to provide a comprehensive product-by-product list of objectionable microorganisms. The degree to which any organism may be objectionable depends on the product attributes, route of administration, and patient population. Manufacturers are responsible for determining whether microorganisms recovered from drug products are objectionable. In general, objectionable microorganisms are those that are known to be frankly pathogenic and, given the product's route of administration, are present in sufficient numbers that could result in an unacceptable level of patient risk. Microbiological risk should be assessed on a case-by-case basis during the development of a new product and should be evaluated during the validation of the manufacturing process.

非無菌製剤は多少のバイオバーデンを持つと予想されるものであり、そのバイオバーデンは適切な範囲 (<1111> 参照) に管理されるべきである。非無菌医薬品から生じる感染のリスクは、もし適切な予防措置 (precautions) と手順に従っているのであれば、投与経路 (route of administration) の

如何に係らず、一般的には低いものである。非無菌製剤の微生物試験の General chapters である “Microbial Enumeration Tests <61>” と “ Microbiological Examination of Nonsterile Products: Tests for Specified Microorganisms <62>” は試験方法を与えており、そして <1111> は、非無菌医薬品の製造中に分離された微生物の評価に関する情報を与えている。特定菌 (objectionable microorganisms) の製品ごとの広汎なリストを提供することは (訳注: USPとしては) 不可能である。微生物が特定微生物となるかもしれない度合は、当該製剤の特性 (product attributes)、投与経路 (route of administration)、および患者の母集団 (patient population) によって左右される。製造業者は、医薬品 (drug products) から回収された菌が特定菌であるか否かを決定する責任を有している。一般的に特定菌は、明確な病原性を持つ (frankly pathogenic) ことが知られている微生物であり、十分な菌数が存在すれば、その製剤の投与経路で与えられたならば、患者に許容できないようなリスクのレベルを生じるであろう。微生物学的なリスクは、新規の製剤の開発中に、その開発事例ごと (case-by-case basis) に評価すべきであり、かつ製造プロセスのバリデーション中に評価すべきである。

The proliferation of microbial contamination in a production facility, in products, or in product ingredients is an objectionable condition. Microbial proliferation within a facility creates conditions that favor the spread of contaminants, potentially in dangerous numbers, into ingredients, primary packaging materials, and even into product itself. Proliferation of microorganisms in ingredients or production intermediates must be prevented because not only is this a microbial toxin risk, but also in some cases it could result in damage to the chemical and pharmacological properties of the drug.

製造施設、製剤中、あるいは製剤成分中に微生物汚染があることは、好ましいものではない。施設内での微生物の増殖は、汚染菌の拡散を助け、危険な数までに微生物を繁殖させる可能性をもち、それが製剤の処方成分、一次包装材料、ひいては製剤それ自体を汚染させる状態をつくりだす。製剤処方成分や製造での中間製品 (production intermediates) での微生物の増殖は、防がねばならない。というのは微生物由来の毒物 (microbial toxin) のリスクのみならず、幾つかの場合においては、医薬品の化学的および薬理的性質にダメージを与えるからである。

## 2. US REGULATORY GUIDANCE DOCUMENTS (米国の法規制ガイダンス文書)

The US Code of Federal Regulations includes the Food and Drug Administration’s Good Manufacturing Practice (GMP) requirements, which are found in Part 211 (3). These regulations contain general requirements for the manufacture of pharmaceutical products. Pertinent sections require that buildings used for pharmaceutical manufacturing and associated activities should be of suitable size, construction, and location (211.42 Design and construction) and that adequate equipment to control microorganisms, dust, humidity,



temperature, and differential air pressures should be provided when appropriate for drug product manufacturing (211.46 Ventilation, air filtration, air heating and cooling).

US Code of Federal Regulations は、Part 211 に FDA の Good Manufacturing Practice (GMP)要求を含んでいる(3)。これら規則は、医薬品の製造に関しての一般的な要求を含んでいる。関連する sections では、医薬品の製造に使用する建物および関連する活動は、適切な大きさ、構造および配置をもつ(211.42 Design and construction) こと、および医薬品の製造に対して適切な場合は、微生物、塵埃(ダスト)、湿度、温度および室間差圧(differential air pressures)を制御するための適切な機器を備えること(211.46 Ventilation, air filtration, air heating and cooling) を要求している。

GMP regulations also require written procedures for use of suitable rodenticides, insecticides, fungicides, fumigating agents, and cleaning and sanitizing agents, and written procedures should be designed to prevent the contamination of equipment, components, drug product containers, closures, packaging, and labeling materials (211.56 Sanitation), and appropriate written procedures to prevent objectionable microorganisms in drug products not required to be sterile should be established and followed (211.113 Control of microbiological contamination).

GMP 規則はまた、殺鼠剤(rodenticides)、殺虫剤(insecticides)、殺カビ剤(fungicides)、燻蒸剤(fumigating agents)、および洗浄・消毒剤(cleaning and sanitizing agents) を使用する場合の手順書を要求しており、その手順書は、機器、処方成分(components)、医薬品容器、栓、包装、および表示材料(labeling materials) の汚染を防ぐように策定されていること(211.56 Sanitation)、および、無菌であることが要求されていない医薬品中の特定菌 (objectionable microorganisms) を防ぐための適切な手順書を制定し、それに従うこと (211.113 Control of microbiological contamination) も要求している。

### 3. MICROBIAL CONTROL CONSIDERATIONS DURING PRODUCT DEVELOPMENT (製品開発中の微生物汚染制御についての考慮)

A formal risk assessment program that identifies risk modalities and assigns critical control points for manufacture of nonsterile product is useful. Hazard Analysis and Critical Control Point programs (4) are widely used to assess and mitigate microbial risk in food manufacturing and may also be useful for manufacturers of nonsterile drug products. Points to be considered by pharmaceutical microbiologists when they assess the potential risk associated with nonsterile drug product manufacture are listed below:

リスクの様相 (risk modalities) を特定し、非無菌医薬品の製造での重要管理点を指定する所の、正式 (訳注: 「一定の書式に従った」との意味を持つ。以下同じ) なリスクアセスメントのプログラムは、有益

な方法である。危害分析重要管理点 (HACCP; Hazard Analysis and Critical Control Point) プログラム (4) は、食品製造における微生物汚染をアセス (評価) し、リスクを軽減するために広く使用されているが、この手法は非無菌の医薬品の製造にとっても有益なものである。非無菌医薬品の製造と関連する潜在的リスクを評価する時、医薬品関連の微生物学者が考慮すべきポイントは、以下にリストを掲げた通りである。

- **synthesis, isolation, and final purification of the drug substance**  
原薬の合成、分離、および最終精製
- **microbiological attributes of the drug substance**  
原薬の微生物学的特性
- **microbiological attributes of excipients**  
添加剤 (賦形剤) の微生物学的特性
- **formulation and chemical and physical attributes of the drug product**  
医薬品の処方、および化学的・物理的特性
- **water content and water activity of the drug product**  
医薬品の水分含量と水分活性
- **manufacturing process**  
製造プロセス
- **delivery system**  
デリバリーシステム (訳者注: 体内での薬物を患部に到達させるシステムのことか?)
- **packaging**  
包装
- **storage conditions for intermediates and the finished dosage form**  
中間製品および最終剤型 (finished dosage form) の保管条件
- **route of administration**  
投与経路
- **expected treatment procedure and dosage regimen**  
期待される処理手順と投薬計画

- age and probable general health of intended recipients of the drug product  
当該製剤の期待される患者の年代（年齢）と、見込まれる一般的な健康状態

Thorough consideration of these factors is valuable in defining appropriate manufacturing facility requirements and critical manufacturing process control points that reduce or eliminate conditions that favor microbial contamination.

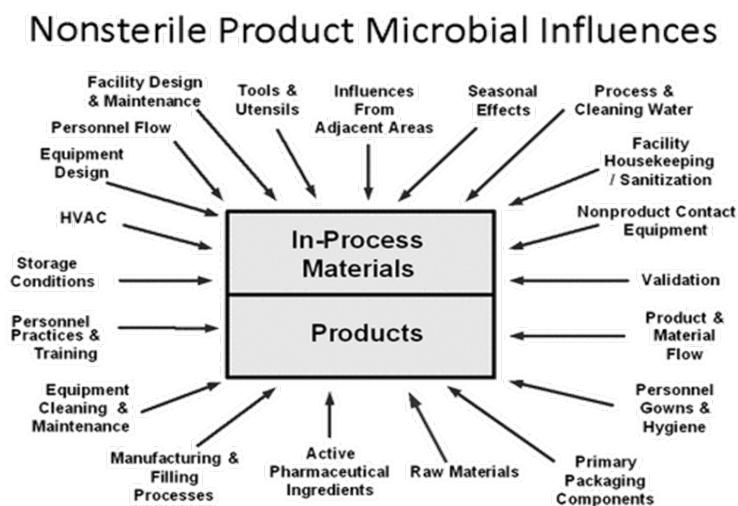
これらの因子を十分に考察することは、適正な製造施設要求と、製造工程での（微生物汚染を増幅させる条件を軽減あるいは除去する）重要な管理点を規定する上で価値あるものである。

#### 4. MICROBIAL CONTROL CONSIDERATIONS DURING MANUFACTURING (製造中の微生物制御についての考慮)

Although many factors (Figure 1) can result in the introduction of microorganisms, recent data about product failures and recalls indicate that some of these are more likely to result in product recalls because of higher than acceptable microbial levels.

多くの因子 (図 1) が微生物を侵入させるが、製品の不適合および回収に関する最近のデータは、それらの (訳注: 図 1 に示した) 因子の幾つかが、許容微生物レベルよりも高いために、製品回収を生じさせていることが示されている。

Figure 1.  
Factors that contribute to nonsterile product bioburden.



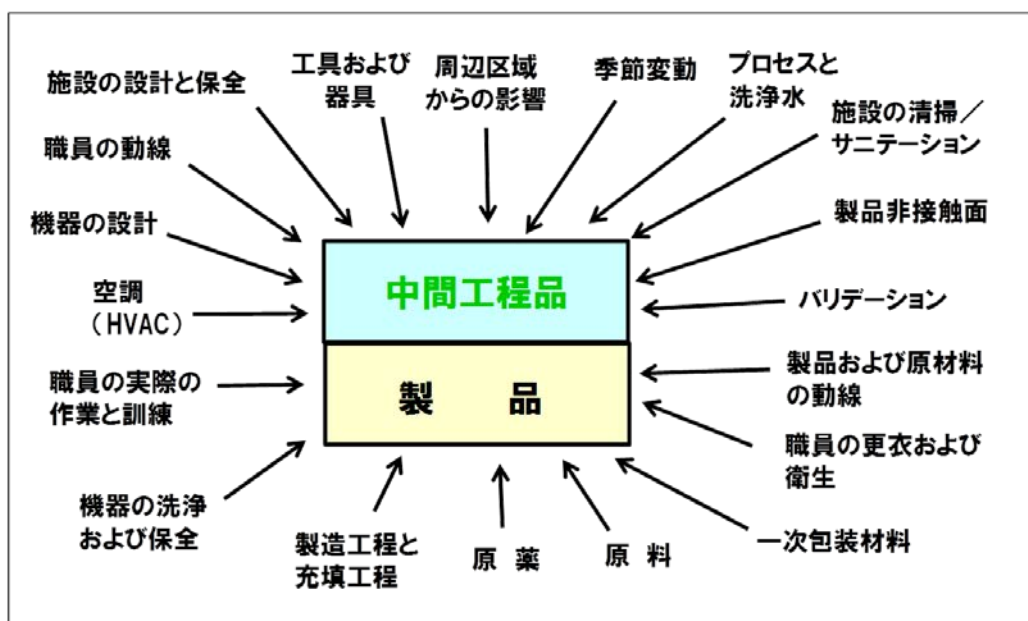


図1 非無菌製剤のバイオバーデンに寄与する因子

These manufacturing risk factors are, in descending order (5): (1) ingredient water, (2) pharmaceutical ingredients, (3) process equipment, (4) manufacturing personnel, and (5) manufacturing environment.

それらの製造に際してのリスク因子は、降順 (in descending order) で次の通りである :

因子のリスク寄与率	因子
	(1) ingredient water 仕込み水
	(2) pharmaceutical ingredients 製剤処方成分
	(3) process equipment プロセス用機器
	(4) manufacturing personnel 製造区域の職員
	(5) manufacturing environment. 製造環境

## 5. Water Systems and Use (水システムとその使用)

Process water is the single most important risk element contributing to the contamination of nonsterile products. The quality or type of water used for nonsterile product formulation and final rinse of clean equipment should be chosen based on product risk. Purified waters used in pharmaceutical manufacturing are deionized and thus do not contain chlorine to control microbial growth. Substantial populations of Gram negative rod-shaped bacteria and many

molds are able to grow in such purified dechlorinated water. Therefore, purified water should not be allowed to stand in pools or puddles for extended periods of time. Standing purified water should be drained or physically removed quickly and efficiently from both production vessels and equipment, as well as work surfaces and floors. Chlorinated potable water (city water) may be appropriate for early-stage cleaning and in housekeeping and sanitization activities, but such uses should be determined on a case-by-case basis and with a full understanding of risk. Additional guidance for water system design and operation can be found in Water for Pharmaceutical Purposes <1231> .

プロセス用の水は、非無菌製剤の汚染に影響を与える、単一の最も重要なリスク要素である。非無菌製剤の処方と、清浄な機器の最終リンスに使用する水の品質とタイプは、その製品のリスクに基づいて選定すべきである。医薬品の製造に使用する精製水は、脱イオンされており、それゆえ微生物の増殖を制御する塩素を含んでいない。かなりの種類と菌数のグラム陰性桿菌および多種のカビ (molds) が、その様な精製された脱塩素水中で生長することが可能である。それゆえ、精製水は長時間 (extended periods of time) にわたって溜め置きをしたり、水を張ったりした状態としておくことが許されない。静止した状態にある精製水は、作業面 (work surfaces) および床からは勿論のこと、製造用の容器 (production vessels) および機器の両方から、速やかにかつ効果的に排水するか、あるいは物理的に取り除くべきである。塩素を添加した飲料水 (市水) は、洗浄の初期段階や、清掃や消毒作業 (housekeeping and sanitization activities) に対して適切なものである。しかし、そのような使用は、ケースバイケースで決定し、かつリスクの十分な理解をもって決定すべきである。水システムの設計と運転に関しての追加のガイダンスは、“Water for Pharmaceutical Purposes <1231>” がある。

Process waters used for manufacturing of excipients, and, in some cases, active ingredients for nonsterile products present a substantial risk for microbial colonization and proliferation, particularly for ingredients of natural origin that have received minimal processing to reduce bioburden or to control microbial proliferation. Formulating and manufacturing equipment can be a source of contamination, and risks are higher when water and ingredients that are susceptible to microbial survival or growth are used.

非無菌製剤の添加剤、そして幾つかの事例では原薬 (active ingredients) の製造に使用するプロセス水 (process waters) は、微生物のコロニー化 (microbial colonization : 訳注 マイクロコロニー化の意味か?) と増殖に関して、かなりのリスクがある。特に天然物由来の成分はリスクがあるが、これはバイオバーデンを減少させることや、微生物の増殖を制御することに関して、最小限の加工しか受けていないためである。処方化 (訳注: 各処方成分の混合工程か?) のための機器や製造用の機器 (formulating and manufacturing equipment) は、汚染源となり得るので、微生物の生存や増殖をさせやすい成分や水を使用する場合には、高いリスクを与える。

Therefore, cleaning, drying, and, where appropriate, sanitization of manufacturing equipment can be beneficial, but disinfectant residues should be limited in the operating environment and should be removed from product-contact surfaces. The isolation of waterborne organisms, particularly Gram negative rods, is a likely indicator of failure to remove standing water on equipment and environmental surfaces.

それゆえ、製造機器の洗浄、乾燥、および（該当する場合は）サニティゼーション（消毒）は有益なものであるが、消毒剤の残留は作業環境では制限を加えるべき事項であり、製品接触面からは取り除くこと。水棲菌、特にグラム陰性桿菌の分離は、機器および環境表面に溜まっている水を除去している程度の指標となるものである。

#### 5.1 Active Pharmaceutical Ingredients, In-Process Materials, and Excipients

（原薬、工程中間品、および添加薬）

Ingredients and excipients used in nonsterile product manufacturing processes are important sources of microbiological contamination. Vendor audits, specifications, testing, package selection, shipping, storage conditions, and expiry dates are all critically important in the reduction of microbial risk associated with these materials. When manufacturers cannot conduct extensive vendor audits, they should select vendors who have submitted a Drug Master File to a competent regulatory authority and have satisfactorily passed GMP inspections conducted by regulators. Of particular concern are unprocessed materials of natural origin and those that have a high level of water activity.

非無菌製品の製造プロセスに使用される成分（訳注：原薬）と添加剤（賦形剤）は、重大な微生物汚染源である。供給者監査（vendor audits）、規格、試験、包装の選択、保管条件、及び有効期限のいずれもが、それらの原料（訳注：原薬および添加剤）と関連する微生物学的リスクの減少に重要である。製造業者が広範囲にわたる供給者監査を行えない場合は、関係する当局に対して Drug Master File を提出して、そして規制当局により行われた GMP 査察に適合した供給者を選定すべきである。特に懸念されるのは、天然物由来の未加工品、および高い水分活性値を持っている物質である。

Manufacturers should sample incoming materials and should ensure proper contamination-control conditions for weighing and compounding. All sampling and weighing equipment should be properly cleaned, sanitized, stored, and labeled with respect to microbiological status. The activities and the associated controls implemented to prevent



microbial colonization and proliferation should be based on a documented, prospective risk-assessment and contamination-control strategy.

製造業者は入荷原料のサンプルを採取し、秤量および調合に関して適正に汚染を制御した条件を保証すること。サンプリング用および秤量用の全ての機器は、微生物学的な状態に関して、適正にクリーン化し、消毒し、保存し、かつ表示を行うこと。微生物のコロニー形成化および増殖を防ぐために行われる活動および関連する制御は、文書化を行った、予想されるリスクアセスメントおよび汚染管理戦略に基づくべきである。

Pharmaceutical ingredients of consistently suitable microbiological quality are an important element of the microbiological control program for nonsterile products. Procurement of ingredients of appropriate microbial quality requires the identification of vendors with the demonstrated capacity to produce drug substances or excipients of suitable quality. Supplier audits should be conducted to establish that the supplier has a well-designed and validated microbiological control program for its manufacturing and packaging facilities. Depending on the microbial characteristics of an ingredient, manufacturers should consider periodic monitoring of the supplier's facility to assess microbiological contamination. Materials that have low water activity, possess high or low pH, are not of natural origin, are inherently antimicrobial, or contain an antimicrobial preservative have a low risk for microbial colonization or proliferation. Risk assessments should consider ingredient characteristics regarding microbial survival, support of microbial growth, or frank antagonism to microbial survival.

一貫して安定な微生物学的品質を持つ医薬品原料 (Pharmaceutical ingredients) は、非無菌製剤の微生物学的管理プログラムの重要な要素である。適切な微生物学的な品質を持つ成分 (ingredients) の入手には、適切な原薬および添加剤を製造する証明された能力を持つ製造業者 (vendors) を特定することが必要となる。供給者監査 (supplier audits) は、そのサプライヤーが、製造および包装施設の良くデザインされて、かつバリデートされた管理プログラムを持っていることを確認する (establish) ために行うべきである。処方成分 (ingredient) の微生物学的特性に基づいて、製造業者は微生物学的汚染を評価 (assess) するために、供給者の施設 (supplier's facility) の定期的モニタリングを考慮すべきである。次の様な原料は、微生物のコロニー化あるいは増殖について、そのリスクは低い。 ;

- ・ 低い水分活性
- ・ 高いあるいは低い pH
- ・ 天然物由来ではない
- ・ 固有の抗菌性を有する
- ・ 抗菌性の保存剤を含む

リスクアセスメントは、微生物生存、微生物増殖のサポート、あるいは微生物生存に対する明確な拮抗作用 (frank antagonism) について実施すべきである。

The introduction of moisture into stored materials notably increases the risk of microbial contamination. Condensation in storage tank headspace or impermeable storage containers can result in contamination of materials with waterborne organisms even when the product under storage is expected to preclude microbial colonization or proliferation.

保管されている原料に水分が入り込むと、微生物汚染のリスクが著しく増大する。保管されている製品が、微生物のコロニー化あるいは増殖を排除すると期待されていても、保存タンクのヘッドスペース部分 (storage tank headspace)、あるいは不透過性の保管容器類 (impermeable storage containers) は、水棲菌での原料の汚染を生じさせる可能性を持っている。

Microbiological examination of pharmaceutical ingredients (see chapters <61>, <62>, and <1111> ) can provide important insights into the microbiological quality of drug substances and excipients, but manufacturers may be required to demonstrate method suitability to meet specific analytical requirements. Manufacturers also should consider the suitability of methods for detecting relevant noncompensial organisms.

医薬品の処方成分 (ingredients) の微生物検査 (chapters <61> , <62> , および <1111>を参照のこと) は、原薬および添加剤の微生物学的品質に重要な見識を与えることが出来るが、しかし製造業者は、特定の原薬および添加剤の分析要求に合致させるために、試験方法の適切性を証明することが要求されるであろう。製造業者はまた、関連する公定書に記載されていない微生物の検出のための、方法の適切性を考慮すべきである。

Primary packaging and intermediate containers (e.g., drum liners, plastic bags, and so on) can be a source of microbial contamination, and manufacturers should consider their initial quality, storage conditions, preparation, and handling procedures.

一次包装容器あるいは中間製品容器 (intermediate containers) (例えば、ドラムライナー drum liners、プラスチックバックなど) は、微生物汚染源となり得るものであり、製造業者はその初期品質 (initial quality)、保管条件 (storage conditions)、保管条件 (storage conditions) および取扱い方法 (handling procedures) を考慮すること。

## 6. MICROBIAL CONTROL OF DRUG SUBSTANCE MANUFACTURING

### (原薬製造中の微生物管理)

The approaches to microbial control described in this chapter can be applied with minimal change to drug substances manufactured either by biological processes or organic synthesis. The processes in organic synthesis often use extremes of temperature, pressure, pH, and other conditions that inhibit or actively destroy microorganisms. When the process for manufacturing a drug substance is lengthy, the final steps have the greatest potential effect on the bioburden. As is the case for drug product manufacturing, the water used in the process presents the greatest challenge to microbial control. The types of water used in these processes vary. Potable water typically is used in early-stage processing and cleaning, and Purified Water and Water for Injection often are used for downstream processing and cleaning. These processes frequently are performed almost entirely within closed vessels, which minimizes environmental considerations. Some process equipment is suitable for clean-in-place operations that use agents that are not only effective cleansers but also in some cases inhibit microorganisms. The materials used in drug substance manufacturing include natural substances, organic compounds of various types, inorganic salts, acids, bases, and organic solvents, and the potential for microbial contamination from these materials clearly is variable. Personnel interventions in these processes is limited by the nature of the equipment and consideration for worker safety, and in biologics processing and certain late stages of organic synthesis the manufacturing environments may be classified (e.g., ISO 7 and ISO 8). Limiting the involvement of personnel and use of controlled environments both reduce opportunities for microbiological contamination.

この章に述べる微生物制御のアプローチは、生物学的プロセスあるいは有機合成の何れかによって製造する原薬に対して、最小限の変更で適用することが出来る。有機合成のプロセスは、微生物を抑制したり、あるいは強く破壊したりするところの、極端な温度、圧力、pH および他の条件を使用する。原薬の製造ステップが長い場合は、最終ステップがバイオバーデンに、最大の影響の可能性を持つ。医薬品の製造の場合と同様に、プロセスに使用する水は、微生物制御に対する最大の課題 (challenge) を示す。それらのプロセスに使用する水のタイプは、様々である。一般的に、飲料水 (potable water) は、初期段階での加工、および洗浄に使用され、精製水 (Purified Water) および注射用水 (Water for Injection) は、しばしば、下流側の工程および洗浄に使用される。それらの工程はしばしば、閉じられた容器内でほぼ完全に行われる。このような状況は、環境的な考慮事項を最小化させるものである。幾つかのプロセス用機器は、CIP (clean-in-place ; 定置洗浄) 作業に適切なものとなっている。この CIP は効果的な洗浄剤としてのみならず、ある場合には微生物をも抑制する、効果的な作用素 (agents) としても使用される。原薬製造に使用される原料は、天然物由来、各種の有機化合物、無機塩類、酸、塩基、および有機溶剤を含み、それら原料からの微生物汚染の可能性は、様々である。それらのプロセスへのヒトの介在 (personnel

interventions) は、機器の性質、および作業者の安全への配慮により制限を受けている。そして、生物学的なプロセスおよび有機合成の最後の方の段階 (late stages) においては、その製造環境は清浄度の等級づけされた環境 (e.g., ISO 7 および ISO 8) となる場合がある。職員の関与への制限、および管理された環境の使用の両者は、微生物汚染に遭遇する機会を減少させるものである。

#### 6-1. Equipment Design and Use (機器の設計と用途)

When possible, specifications for the selection of equipment that will be used in the manufacture of nonsterile products should include sanitary design. Equipment and utensils should be cleanable so contaminants and residual products can be reliably removed. Equipment should use sanitary fittings and should be designed for easy use of cleaning and sanitizing agents and complete rinse water drainage. Residual water in tanks, piping, or on equipment surfaces introduces the risk of colonization by waterborne organisms. Manufacturing equipment that cannot be cleaned in place should be readily accessible for manual cleaning, and parts that must be cleaned out of place should be not only easily accessible but also readily or easily removable. A further consideration is the compatibility of equipment with the typical range of disinfectants, including sporicides, used in cleaning procedures to sanitize equipment.

可能な場合は、非無菌製剤の製造に使用する機器の選定の規格には、サニタリー設計 (sanitary design) を含めるべきである。機器および用具 (utensils) は、汚染物および残存製剤が容易に除去できるように洗浄性が容易とすべきである。機器はサニタリーの部品を使用し、洗浄およびサニタイズ剤の容易な使用、およびリンス液 (濯ぎ水) の完全な排水が出来るように設計すべきである。タンク、配管あるいは機器表面に残存する水は、水棲菌によるコロニー化のリスクを導入するものである。定置状態 (in place) で清浄化が出来ない製造用機器は、ヒトの手による洗浄 (manual cleaning) を直ぐに行うことが出来るようになっていること。取り外して (out of place) 洗浄しなければならない部品は、直ぐに洗浄が出来るようになっているのみならず、速やかに、かつ容易に取り外しが出来るようになっていること。更に考慮しておく事項は、機器をサイニタイズするために洗浄手順で使用される代表的な範囲の消毒剤 (殺芽胞剤を含む) に対する、機器の適合性 (訳注: 腐食や消毒剤の残留時のリスク) である。

The preferred material of construction for equipment and utensils that will be in contact with product is austenitic stainless steel. Manufacturers should consider the surface finish on product-contact materials, for which a roughness average (RA) of 15–20  $\mu\text{m}$  is a reasonable rule of thumb. Surfaces for general equipment and machine surfaces need not be polished beyond these RA values. Other materials of construction should be

nonporous, smooth, and compatible with the products and cleaning materials. Process piping systems also should follow sanitary design principles and should be sloped to facilitate drainage, and the equipment should contain flush gaskets to prevent material build-up and to facilitate cleaning. The 3A Sanitary Standards (see [www.3-A.org](http://www.3-A.org)) provide generally useful guidance for process layout and design and machinery selection. Equipment cleaning procedures should be detailed and should ensure that the equipment is completely dry after cleaning and is stored in a manner that prevents microbial proliferation. Manufacturers should implement procedures for the protection of cleaned equipment and utensils before their next use. Cleaning and sanitization processes should include the evaluation of microbial content both after sanitization and before use. Properly designed storage protection should mitigate the possibility of microbial growth before use, so after proper storage conditions are validated ongoing monitoring of equipment and utensils should not be required. Surface microbial sampling either immediately after cleaning or immediately before use must be done with caution; media residues and residual moisture must be carefully eliminated if sampling is performed.

製品と接触する機器および用具類 (utensils) の構成用の推奨される材質は、オーステナイト系のステンレス鋼 (austenitic stainless steel) である。(訳注: 医薬品の) 製造業者は製剤接触材質の表面仕上げ (surface finish) を考慮すること。妥当な経験則 (reasonable rule of thumb) は、15–20 μm の表面粗さ (roughness average ; RA) である。一般的な機器の表面、および機械表面は、その RA (訳注: 15–20 μm) 値を超えての研磨は必要でない。機器および用具類を構成する他の材質は、非ポーラス (nonporous) で、平滑 (smooth) で、かつ製品と洗浄剤との相性が良い (compatible with) ものとすべきである。プロセスの配管システムもまた、サニタリーの設計原則に従うべきであり、排水を容易にするために勾配をつけるべきであり、そして、その機器は、原材料などの堆積 (build-up) を防ぎ、洗浄を容易にするために、flush gaskets を含めるべきである。3A Sanitary Standards (see [www.3-A.org](http://www.3-A.org)) (訳注: リンクあり) は、プロセスのレイアウトと設計と機器の選択に関する有用なガイダンスを与えている。機器の洗浄方法は詳細なものとするべきであり、機器の洗浄後に完全に乾燥させ、微生物の増殖を抑制するような方法で保管することを実行すべきである。製造業者は、その次の使用前の清浄化した機器および用具の保護に関する手順を実施すべきである (訳注: この一文の邦訳は、内容の検討が必要である)。洗浄および消毒 (sanitization) のプロセスには、消毒後 (after sanitization) と使用前の両方の微生物数の評価を含めるべきである。適正に設計された保管中の保護 (properly designed storage protection) は、使用前の微生物の増殖の可能性を軽減させるべきである。例えば、適正な保管条件が、機器および用具の継続的モニタリング (ongoing monitoring) を通してバリデートされた後には、(訳注: そのようなモニタリングが) 要求されないといったようなことである。洗浄直後あるいは使用直前の表面の微生物サンプリングは、注意しなければならない。というのは、もしサンプリングを行ったならば、培地の残存あるいは残存する水分を注意深く除去しなければならないからである (訳注: そのようにしないと微生物の増殖が起こる可能性がある)。



Manufacturers should evaluate whether products that are manufactured using a piece of processing equipment may, under some processing circumstances, promote the growth of microorganisms. This evaluation is necessary to properly establish processing hold times and to define equipment use conditions following cleaning. The use of sanitizing agents on product-contact surfaces is not recommended when the cleaning procedures that remove chemical residues also remove microorganisms. In addition, there is a risk of product contamination with sanitization agents. With a validated cleaning process, the absence of chemical residues and visible standing water may provide assurance of the cleanliness of the equipment without routine chemical disinfection and also may obviate the need for microbiological monitoring.

製造業者は、ある一つのプロセス用（加工用）機器を使用して製造した製品が、ある種の加工条件下で、微生物の生長を促進するかも知れないかを、評価すべきである。この評価は、加工保持時間（processing hold times）を適正に確立し、かつ、洗浄に引き続く機器の使用条件を規定するために、必要なものである。製品接触表面への消毒剤（sanitizing agents）の使用は、化学的な残存物を除去する洗浄方法が、微生物もまた除去する場合には推奨されるものではない

（訳注：この下線部分の訳文は、内容の検討が必要である。原文の訳としては正しいと思われるが、意味が通じない）。それに加えて、消毒剤（sanitization agents）で製品が汚染されるリスクも存在する。バリデートされた洗浄プロセスで、化学薬剤の残存物（chemical residues）や可視的な水の残存（visible standing water）が無いことは、日常的な化学消毒剤を使わなくても、清浄性の保証を与えるものであり、また微生物学的モニタリングの必要性をも取り除くものであろう。

## 6-2. Personnel （職員）

In addition to maintaining personal hygiene, operators should be trained and dressed appropriately for the function they are performing (Table 1).

職員の衛生に保持することに加えて、オペレータ（作業員）は、訓練を受け、彼らが行う機能に適切にように服装を行うべきである（表1）



**Table 1. Gowning in Manufacturing Areas (表1 製造区域でのガウニング)**

<b>Protective Clothing (保護衣)</b>	<b>Operators in Formulation and Primary Packaging Areas (処方区域、一次包装区域におけるオペレータ)</b>
Plant uniform or plant uniform with overall for high-risk product and environment (工場ユニホーム、または高いリスクを持つ製剤および環境に対してのオーバーオール(つなぎ服)の工場ユニホーム)	Yes (該当する)
Hair/beard covering (頭髪顎鬚のカバー)	
Safety glasses (安全メガネ)	
Dedicated shoes or shoe coverings (専用靴または靴カバー)	
Gloves (手袋)	Yes (if in direct product contact) (該当する：もし製品と直接に接するすのであれば)
Face masks (フェイスマスク)	

### 6-3. The Manufacturing Environment (製造環境)

As noted, the environmental risks and controls for nonsterile products are different from those for aseptically manufactured sterile products. Unlike aseptic processing for which facility requirements are generally uniform in specification and performance, nonsterile product manufacturing environments typically involve diverse products and microbial contamination control requirements. In general, liquid, cream, or ointment products require a greater level of contamination risk mitigation than do solid dosage forms.

Common design elements to control microbial contamination may include the following:

既に述べたように、環境リスクと非無菌製品の制御は、無菌操作法により製造される無菌医薬品のそれとは大きく異なっている。施設に関する要求が一般的に規格および性能が均一的な無菌操作法製剤とは違い、非無菌製剤の製造環境は、一般的に種々の製品および微生物汚染管理要求を伴っている。通例、液剤、クリームあるいは軟膏は、固形投与剤型で行うよりも大きなレベルの汚染のリスク軽減 (risk mitigation) を要求される。微生物汚染を制御するための共通する設計要素は、以下の通りである。

- Walls, ceilings, and floors are constructed of nonporous materials that are readily cleanable and are resistant to cleaning agents and disinfectants.  
壁、床および床は、容易に清浄化出来るように、非多孔質の材質から構成し、洗浄剤および消毒剤に抵抗性を有すること
- Floor drains are permitted in nonsterile product manufacturing areas provided that they can be closed during processing or fitted with a suitable air break if they are open during

**area and equipment cleaning.**

床排水口 (floor drains) は、非無菌製剤の製造区域では許容される。ただし、製造中はクローズにすることが出来るか、その区域や機器の洗浄作業中に排水口を開口させているならば、適切なエアブレイク (air break) を備え付けていることが必要である。

- **Access should be limited to essential personnel.**  
アクセスは、必要な職員 (essential personnel) に限定すること
- **Material, equipment, and personnel flows should avoid contamination.**  
原材料、機器、および職員の動線は、汚染を避けること。
- **Ventilation and air filtration should be adequate to maintain the specified cleanliness, space pressurization (if required), temperature, and relative humidity.**  
換気と空気ろ過は、規定された清浄度、室間差圧 (space pressurization) (もし必要であるならば)、温度、および相対湿度を維持するのに適切であること
- **Good housekeeping and good general hygiene should be applied at all times.**  
良好な設備の維持管理 (good housekeeping) と、良好な一般的な衛生管理 (good general hygiene) を常に適用すること
- **Cleaning and use status of all tools and used in production and all process equipment should be known at all times.**  
製造中に使用する全ての用具 (tools) と備品 (implements) の洗浄および使用状態、および全てのプロセス機器の洗浄および使用状態は、常に知っておくこと
- **Product-contact or water-supply tubing, valves, and fittings should be cleaned and sanitized according to a defined schedule, should be stored dry, and should be labeled with respect to status.**  
製品と接触する、または水を供給する配管、バルブおよび部品 (fittings) は、常に清浄とし、そして、規定されたスケジュールに従ってサニタイズし、乾燥状態で保管し、その状況に関して状態表示をする。
- **Manufacturers should implement a formal housekeeping and sanitization program for operating areas, corridors, equipment storage, material staging, and other common areas.**  
製造業者は、作業区域 (operating areas)、廊下 (corridors)、機器保管区域 (equipment storage)、material staging (原材料の待機用の保管区域?)、および他の共通区域 (other common areas) に関して、正式な清掃・消毒プログラム (housekeeping and sanitization program) を実施すべきである。

Classified environments are not required for nonsterile product manufacturing, e.g., those specified in ISO 14644-1 (6). ISPE Baseline Guide No. 2, Oral Solid Dosage Forms (7) provides minimal acceptable design features for facilities for manufacturing nonsterile products.

例えば、ISO 14644-1 (6)に規定されているような、クリーンルームとして等級づけされた環境 (Classified environments) は、非無菌製剤の製造に要求されない。ISPE Baseline Guide No. 2, Oral Solid Dosage Forms (7) は、非無菌製剤の製造用施設として、最小限の許容される設計上の特徴を提供している。

## 7. MICROBIAL ASSESSMENT OF NONSTERILE PRODUCT MANUFACTURING ENVIRONMENTS (非無菌医薬品の製造環境の微生物学的評価)

As described above, microbiological monitoring of the manufacturing environment can serve as an adjunct to control and generally is a qualitative assessment tool in a properly implemented formal risk-based microbiological control program. A monitoring program commensurate with the product bioburden risk can help confirm the effectiveness of microbiological controls and may facilitate early detection of potential problems. Microbial methods and practices for aseptic facilities may be used, but the contamination recovery rates defined in Microbiological Control and Monitoring of Aseptic Processing Environments <1116> are not intended for nonsterile environments. Classified environments of the same class do not necessarily have similar microbiological control capabilities.

上述したように、製造環境の微生物モニタリングは、管理に付随させて役立てることが出来る。そして、一般的に、正しく行われた正式なリスクベースの微生物学的管理プログラムにおける定性的なアセスメントでのツールとなる。製品のバイオバーデンリスクに相応したモニタリングプログラムは、微生物管理の有効性を確かめるために役立ち、かつ潜在的な問題の早期の検出を容易にするであろう。微生物学的方法と無菌操作を行う施設での規範 (practices) は、使用されるであろうが、Microbiological Control and Monitoring of Aseptic Processing Environments <1116> に規定されている汚染回収率 (contamination recovery rates) は、非無菌の環境を意図したものではない。クリーンルームの同じクラスの等級づけした環境 (classified environments) であっても、(訳注：固形剤の場合にあっては) 同様な微生物管理の能力を持つ必要がない。

Because the majority of organisms recovered in environmental monitoring are of human origin, the levels of transient contamination recovered depend largely on the level of human activity and gowning requirements. Gowning requirements are not as extensive in nonsterile product manufacturing as they are in aseptic processing, and thus in nonsterile environments manufacturers can monitor bioburden with reduced frequency and with expectations of higher bioburden recovery. Periodic assessments of production plant hygiene can offer useful insights into the effectiveness of the facility's cleaning and environmental controls.

環境モニタリングで回収した大部分の微生物は、ヒト由来のものであるので、回収された一時的な汚染 (transient contamination) レベルは、人間の活動レベルと、更衣規定 (gowning requirements) に大きく依存する。更衣規定は、非無菌製剤の製造においては、無菌操作法によるプロセスほどは厳しいものではない。それゆえ非無菌の製造環境においては、製造業者は、(訳者注: 測定) 頻度を下げ、より高いバイオバーデンの回収の予想のもとで、バイオバーデンをモニターすることが出来る。製造プラントの衛生状態の定期的な評価は、当該施設のクリーニングおよび環境制御の有効性に関しての、有用な見識 (useful insights) を与えることが出来る。

During nonsterile product manufacturing, microbiological monitoring of the environment need not be as rigorous as that required during aseptic processing. Similarly, during nonsterile product manufacturing microbial risk mitigation is different from that for sterile products. In nonsterile products, manufacturers can expect intrinsic microbial bioburden that, properly controlled, does not result in risk to the end user. Manufacturers should establish acceptable levels of microorganisms within each product (3) and should sufficiently identify microorganisms to gain an appropriate understanding of bioburden patterns and seasonal variability.

非無菌製剤の製造中に、その環境の微生物モニタリングをすることは、必要ない。というのは、無菌操作法によるプロセス中に要求されるほどの厳密さが、要求されないからである。同様に、非無菌製剤の製造中の、微生物汚染リスクの低減 (microbial risk mitigation) は、無菌製剤のそれとは異なっている。非無菌製剤においては、製造業者は、固有の微生物のバイオバーデン (intrinsic microbial bioburden) を予想することが出来る。このバイオバーデンは、適正に管理されたならば、エンドユーザーにリスクを生じない性質のものである。製造業者は、各製品の微生物の許容レベルを確立すべきであり (3)、バイオバーデンのパターンおよび季節変動 (seasonal variability) の適切な理解を得るために充分なだけの微生物を同定すべきである。

#### 7-1. Microbial Sampling (微生物学的サンプリング)

During nonsterile product manufacturing, the air sampling methods used for environmental monitoring are active or passive. Active devices sample appropriate air volumes and deposit viable organisms on solid media plates or strips. Results typically are expressed as colony-forming units per unit volume. Passive sampling in the form of settling plates can be used in lieu of active air samplers.

非無菌製剤の製造中の、環境モニタリングに使用するエアースAMPLING方法は、能動的（訳注：サンプル空気を吸引する方法）あるいは受動的（訳注：落下菌平板法など）なものがある。能動的な方法の機器は、適当量の空気量を採取するものであり、その中にある生菌を固形平板培地あるいはストリップに沈降させるものである。その結果は、単位量当たりのコロニー形成数（colony-forming units）として表現される。落下菌平板の形での受動的なサンプリグは、能動的なエアースAMPLERの替わりに使用することが出来る。

Personnel monitoring typically is not required in nonsterile product manufacturing except when classified environments require a near-aseptic manufacturing quality of gowning materials.

ヒトに関してのモニタリングは、非無菌製剤の製造では、一般的に要求されない。ただし、クリーンルームとして格付けされた環境が、無菌操作法に近い製造品質を持つ更衣の布地材質を要求する場合を除く。

Sampling locations should be selected based on risk evaluation followed by a general hygienic survey of the environment. High-traffic areas where materials are transferred into and out of the area may be particularly prone to transient microbial contamination. Microbiological monitoring is not required in areas beyond the point where product has been placed into primary packaging containers.

サンプリグ位置は、その環境の一般的な衛生管理面での調査を行い、引き続きリスクに基づいての選択を行うべきである。その区域への、あるいはその区域からの、原材料移送が非常に多い、通行量が多い区域（high-traffic areas）は、一時的（transient）な微生物汚染を起こしやすい傾向がある。微生物モニタリングは、製品が既に一次包装容器内に入っている場所を超えての区域には必要でない。

Modern non-growth-based microbiological methods can be substituted for growth-based methods at the option of the user. Because there are no standardized environmental sampling methods and because monitoring is intended as a qualitative evaluation of general facility hygiene, there is no need for extensive comparative studies between growth- and

non-growth-based methods to assess equivalence. A small number of parallel samples is sufficient to establish a comparative baseline for an environment.

ユーザーが自主的に行っている培養に基づく方法 (growth-based methods) については、その代替法として培養によらない最新の微生物学的方法 (non-growth-based microbiological methods) を取り入れることが出来る。標準化された環境サンプリング方法というのは存在せず、かつ、そのモニタリングは一般的な施設衛生状態 (general facility hygiene) という定性的な評価を目的としたものである。培養による方法と培養に依らない方法との間での広汎な比較調査を行うことは不必要である。その環境の比較ベースラインの確立は、少数の並行サンプルで十分である。

The frequency of monitoring should reflect the potential risk associated with the dosage form (see Introduction). Additionally, some products may have innate antimicrobial activity because of their attributes such a low water activity or inclusion of an antimicrobial preservative or an active ingredient that is itself an antimicrobial agent, e.g., an antibiotic or antitumor agent. Products that are resistant to microbial colonization or have microbiocidal or microbiostatic characteristics require little or no microbiological monitoring.

モニタリングの頻度は、剤型と関連する潜在的リスクを反映させるべきである (Introduction の項を参照)。更に、ある種の製剤は、固有の抗菌性を有している。これは、水分活性が低い、抗菌性物質を含有している、あるいは抗生物質や抗ガン剤 (antitumor agent) のように、原薬それ自体が抗菌性を有しているからである。微生物のコロニー化に対して抵抗性を有する製剤、あるいは殺菌的 (microbiocidal) あるいは静菌的 (microbiostatic) 特性を持つ製品は、微生物モニタリングは行うことがあってもそれは僅かなものでよく、殆どの場合には必要もない。

In general, environments for tablet and powder- and liquid-filled capsule manufacturing should require no monitoring or infrequent monitoring. Monitoring programs should be risk based, and the intensity and number of sampling sites should reflect the risk level. Manufacturing areas for higher-risk dosage forms such as inhalant products require more frequent monitoring and typically are manufactured in rooms classified to a particulate air quality level, e.g., ISO 8.

一般的に、錠剤および、粉体あるいは液体を充填したカプセルの製造の環境は、モニタリングを必要としないか、あるいは極まれな頻度のモニタリングでよい。モニタリングプログラムは、リスクベースとすべきであり、サンプリングの強さ (intensity) と数は、そのリスクレベルに相応させるべきである。吸入剤 (inhalant products) のような高いリスクをもつ投与剤型の製造区域は、より頻繁なモニタリングが必要であり、一般的に微粒子に関する品質レベルが格付け (例えば ISO 8) された部屋で製造される。



For most nonsterile product manufacturing environments, because of their limited environmental controls and comparatively low product risk, the establishment of alert and action levels may not be required. Environmental monitoring is considered an informational survey of the general hygienic conditions of the environment and should not be used in product-release decisions.

多くの非無菌製剤の製造環境は、その制限をされた製造管理と比較的低い製品リスクのために、アラート（警報）およびアクション（処置）の設定は、要求されない。環境モニタリングプログラムは、その環境の一般的な衛生状態の情動的な調査と見做すことが出来るものであり、製品出荷可否の決定（product-release decisions）に使用されるものではない。

General information chapter Microbial Characterization, Identification, and Strain Typing <1113> contains general information about microbial characterization. In most nonsterile hygienic assessments, characterization of the microorganisms, cellular morphology, gram reaction, and simple diagnostic testing are sufficient.

一般情報の chapter “Microbial Characterization, Identification, and Strain Typing <1113>” は、微生物の特徴付に関して一般情報を含んでいる。多くの非無菌の衛生面（の環境）のアセスメントにおいては、微生物の特徴付け、細胞形態（cellular morphology）、グラム染色への反応性（gram reaction）および簡単な診断的なテスト（simple diagnostic testing）で十分である。

#### 7-2.Active Measures for Microbial Control （微生物学的制御のための能動的対応）

In addition to facility and process design considerations and equipment cleaning and storage controls, there are instances in which active means for addressing the contamination potential are required. The microbiological control of nonsterile products can be enhanced by the adoption of direct contamination control processes such as the following:

施設およびプロセス設計の考慮、および機器の洗浄および保管の制御に加えて、汚染の可能性を取り上げる積極的な方法（active means）が要求される場合の事例が存在する。非無菌製剤の微生物学的管理は、以下に述べるような直接的な汚染制御プロセスの採用によって高めることが出来る。 :

- decontamination of product contact surfaces, materials, and containers, typically by means of heat treatment (in the most critical applications sterilization can be used)  
製品接触表面、原材料、および容器の除染。一般的には加熱処理による  
(最も重要な用途においては、滅菌が使用できる)

- **chemical or physical (e.g., dry or moist heat) bioburden reduction treatments for raw materials and active ingredients**  
原料 (raw materials) および原薬 (active ingredients) に関する化学的または物理的 (例えば乾熱あるいは湿熱) なバイオバーデン低減処理
- **use of closed, cleaned or decontaminated systems for handling and transfer of materials**  
原材料の取扱いと移送のための、閉じられた、清浄にした、あるいは除染したシステムの使用
- **use of disposable components or utensils**  
 Disposableの部品あるいは用具の使用
- **improved gowning materials for operational personnel**  
作業を行う職員のためのガウニング (更衣) の素材を改良する
- **use of classified environments in high-risk operations**  
高いリスクの作業に対しては、清浄度の等級づけがされた環境の使用

These measures can be applied as required to improve the microbial contamination control during the manufacture of nonsterile products. These procedures support compliance with <1111>. The implementation of these active control mechanisms is unnecessary when current practices are known to be sufficient.

非無菌医薬品の製造中の微生物汚染管理を改善するために、必要に応じてこれらの方法を適用することが出来る。それらの方法は、<1111> の遵守を裏付けるものである。それらの積極的な管理メカニズムは、現在のやり方 (current practices) が十分であると判っている場合は、不必要なものである。

## 8. OVERALL MANAGEMENT OF A MICROBIOLOGICAL CONTROL PROGRAM (微生物制御プログラムの総合的マネジメント)

The management of a successful microbiological control program includes the following: identification of suitable suppliers of pharmaceutical ingredients and excipients that have good microbiological quality; conducting a microbial risk assessment of the manufacturing

process and packaging system; and the establishment of an appropriate monitoring and control system.

良好な微生物管理プログラムのマネジメントは、次のような事項を含んでいる。 :

- ・ 良好な微生物学的品質を持つ製剤用原薬 (pharmaceutical ingredients) および添加剤の適切な供給者 (suppliers) を特定する ;
- ・ 製剤化プロセスおよび包装システムの微生物学的リスクアセスメントの実行 ;
- ・ 適切なモニタリングおよび管理システムの確立

Although environmental contamination is by no means the most significant cause of nonsterile product recalls or contamination events, environmental monitoring may be a useful component in the overall microbiological control program.

環境汚染は非無菌医薬品の回収や汚染発生事象の最も重大な原因を意味するものではないが、環境モニタリングは、総合的な微生物管理プログラムでの有用な構成要素であろう。

The microbiological contamination control program should be developed for identifying and controlling product risk, based on a formal assessment of risk modalities. The risk analysis should result in the identification of critical control points and should facilitate proper equipment selection, process layout and design, and facility requirements.

リスク様式の正式なアセスメント (formal assessment of risk modalities) に基づき、製品リスクの特定し、管理をするための、微生物学的管理プログラムを制定すること。リスク分析は、重要管理点の特定を行い、適正な機器の選定、プロセスのレイアウトおよびデザイン、および施設の要求を容易にさせること。

Critical factors for the prevention of microbiological contamination during nonsterile product manufacturing are the control of the microbiological quality of ingredients and water, along with the development of proper cleaning and sanitization procedures. Microbiological monitoring does not mitigate risk, but it can serve as a sentinel.

非無菌製剤の製造中の微生物汚染を防ぐための重要な因子は、適正な洗浄および消毒方法 (cleaning and sanitization procedures) の制定と共に、原料および水の微生物学的汚染の管理である。微生物学的モニタリングはリスクを軽減しないが、(訳注: 非無菌製剤の微生物汚染を) 監視するには役立つ。

No monitoring program can provide the assurance of contamination control like a proper proactive analysis of potential sources of contamination followed by the adoption of sound preventive measures. Consistent control of contamination can be achieved mainly by process evaluation via risk assessment and studies to ensure that measures are in place to prevent conditions conducive to contamination.

モニタリングプログラムは、汚染制御の保証を与えることが出来る。例えば、汚染の可能性のある原因の適正な分析し、引き続きしっかりとした予防的な対応策をとることが出来る。汚染の一貫性のある管理は、主としてリスクアセスメントと、その対応策が汚染を抑制するのに適切であることを保証する調査を経ての、プロセス評価によって達成できる。

## REFERENCES (文献)

1. Faust K, Sathirapongsasuti JF, Izard J, et al. (2012) Microbial co-occurrence relationships in the human microbiome. PLoS Comput Biol. 2012;8(7):e1002606.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3395616/pdf/pcbi.1002606.pdf>  
*Accessed 11 April 2015 (added by translator)*
2. Cundell AM. Risk based approach to pharmaceutical microbiology. In: Miller MJ, ed. Encyclopedia of Rapid Microbiology Methods. River Grove, IL: Davis Healthcare International Publishing: 2005.
3. 21 CFR 211. Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals.
4. FDA. Hazard analysis and control point principles and application guidelines. 1997.  
<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/HACCP/ucm2006801.htm>.  
*Accessed 07 February 2013.*
5. Anderson AS, Bassett G, Burke MT, et al. Microbiological monitoring of environmental conditions for nonsterile pharmaceutical manufacturing. Pharm Technol. 1997;21(3):58–74.  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf).  
*Accessed 07 February 2013.*

6. ISO. 14644-1:1999. Cleanrooms and associated controlled environments  
—part I: classification of air cleanliness. 1999.

[http://www.iso.org/iso/catalogue\\_detail.htm?csnumber=25052](http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=25052).

Accessed 07 February 2013.

7. ISPE. Baseline guide volume 2: oral solid dosage forms. 2009.

<http://www.ispe.org/baseline-guides/oral-solid-dosage>.

Accessed 07 February 2013. 2S (USP37)

**Auxiliary Information** - Please check for your question in the FAQs  
before contacting USP.

ネットでの PDF の参考資料 (訳者による追記) :

“USP <1115> Bioburden Control of Non - sterile Drug Substances and Products: Intent, Implementation  
Implementation and Impact,” Tony Cundell, Ph. D., Consulting Microbiologist, Scarsdale, NY,  
2014 August 4,

[http://www.cbinet.com/sites/default/files/files/Cundell\\_Tony\\_Updated.pdf](http://www.cbinet.com/sites/default/files/files/Cundell_Tony_Updated.pdf)

“A new standard for bioburden testing: USP chapter in development”

[file:///C:/Users/Kogure/Downloads/Bioburden%20GMP%20Vol12No3\\_Tim%20Sandle%20pp10-12.pdf](file:///C:/Users/Kogure/Downloads/Bioburden%20GMP%20Vol12No3_Tim%20Sandle%20pp10-12.pdf)

(2015年4月22日邦訳了)