

2018年3月4日作成

2018年4月25日改訂第1版

## 対訳資料：PIC/S(EU) GMP Annex 1 Draft

ファルマソリューションズ株式会社

本資料は、2017年11月末に公表されたEU(PIC/S) GMP Annex 1の改定のためのDraftである“Manufacture of Sterile Medicinal Products”の対訳資料であり、内容の社内検討を行うために多少のコメントを追記している。

なお、この対訳版改訂第1版では、訳文のタイプミスの修正（青字と下線で表記：3箇所）と、関連する情報の追記を行った。

2017年11月に公表されたDraft版は、2015年1月8日で公表されたCocept Paperで概要を知ることが出来る。この内容を読むと2017年11月末に公表されたDraftが、2015年10月の予定であったから、約2年間の遅れがあることが判る。

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

The proposed guideline will replace:

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

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/02/WC500181863.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/02/WC500181863.pdf)

2018.04.25 アクセス

このDraft版の重要性に関しては、下記のGMP Publishingの記事が参考となる。

<https://www.gmp-publishing.com/en/lead-article/gmp-aktuell/gmp-logfile-07-2018-whats-new-annex-1-part-1.html>

(2018.4.25 アクセス)

**GMP LOGFILE Features**

2018-02-21  
LOGFILE No. 07/2018 - What's new in the draft of Annex 1 of the EU GMP Guidelines? - Part 1

**What's new in the draft of Annex 1 of the EU GMP Guidelines? - Part 1**

6 minutes reading time

A commentary by Ruven Brandes and Fritz Röder

On 20 December 2017, the European Commission published the long-awaited draft of Annex 1 "Manufacture of Sterile Medicinal Products" of the EU GMP Guide. A public consultation period will run until 20 March 2018.

What's new in the draft? Our authors Ruven Brandes and Fritz Röder have carried out a detailed analysis. You will learn what topics and requirements it holds for you, as well as what problems remain and which are entirely new.

**Stay informed!**

You'd like to be regularly informed on the latest developments in Good Manufacturing Practices?

Subscribe to our free GMP Newsletter LOGFILE!  
>>> REGISTER NOW

**LOGFILE FEATURES**

**April 2018**

Principles of Qualification.pdf  
Inspections & Audits: Pitfalls and Criteria for Success - Part 2.pdf  
Inspections & Audits: Pitfalls and

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

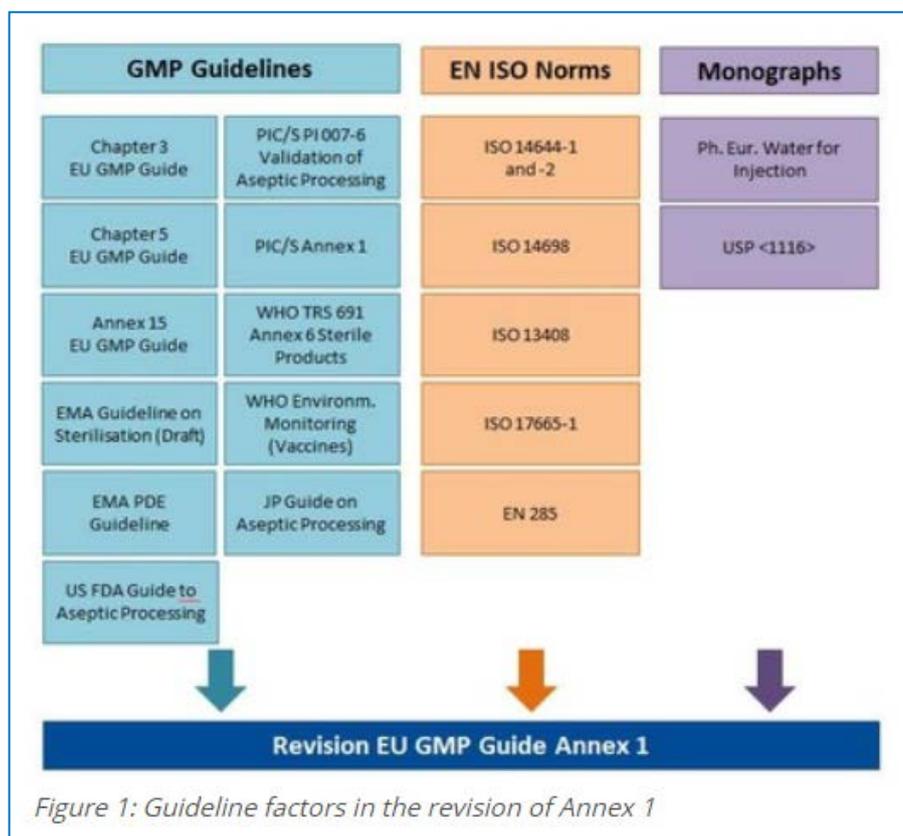
下記に掲げた図の説明は、その重要性を良く言い表している。

“Figure 1 illustrates the reasons for why Annex 1 of the EU GMP Guidelines urgently needed to be reviewed. The numerous changes to the European and American guidelines in recent years must be harmonised with the new Annex 1. ”

以下の Web の検索結果のリストは 2018 年 4 月 25 日現在で、検索エンジンとして GOOGLE を使用してヒットしたアドレスである。

検索キーワード：

“Submission of comments on Revision of ‘Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products’” pdf



ECA のコメント

[https://www.eca-foundation.org/files/userFiles/pdf/ECA-Comments\\_Annex1-Revision.pdf](https://www.eca-foundation.org/files/userFiles/pdf/ECA-Comments_Annex1-Revision.pdf)

(全 31 頁)

PDA コメント

<https://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/scientific-and-regulatory-affairs/regulatory-comments-resources/2018/pda-annex-1-comments-20march2018.pdf>

(全 28 頁)

Agalloco & Associates Inc. – James Agalloco, Russell Madsen and James Akers

[https://www.sterilize.it/wp-content/uploads/2018/02/NT38\\_Agalloco\\_Madsen\\_Akers\\_EMA\\_Annex-1\\_revised-2017\\_comments.pdf](https://www.sterilize.it/wp-content/uploads/2018/02/NT38_Agalloco_Madsen_Akers_EMA_Annex-1_revised-2017_comments.pdf)

(全 30 頁)

[https://c.ymcdn.com/sites/phss.site-ym.com/resource/resmgr/files/PHSS\\_Annex1\\_Group\\_2\\_comments.pdf](https://c.ymcdn.com/sites/phss.site-ym.com/resource/resmgr/files/PHSS_Annex1_Group_2_comments.pdf)

(全 17 頁)

[https://c.ymcdn.com/sites/phss.site-ym.com/resource/resmgr/files/PHSS\\_Annex1\\_Group\\_1\\_Pharma\\_i.pdf](https://c.ymcdn.com/sites/phss.site-ym.com/resource/resmgr/files/PHSS_Annex1_Group_1_Pharma_i.pdf)

(全 83 頁)

[https://www.efpia.eu/media/361706/efpia-response\\_ec-consultation-on-annex-1\\_final190318.pdf](https://www.efpia.eu/media/361706/efpia-response_ec-consultation-on-annex-1_final190318.pdf)

(全 4 頁)

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

<https://eipg.eu/wp-content/uploads/2018/03/eipg-comments-on-revised-annex-1.pdf>（全 26 頁）

これらのコメントは、Draft の行番号に基づいて記載されているので、原文は、次の Web site からダウンロードされたい。

[https://ec.europa.eu/health/human-use/quality/developments/pc\\_2017\\_12\\_sterile\\_medical\\_products\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/quality/developments/pc_2017_12_sterile_medical_products_en)

Draft へのコメント期間は既に終了しているが、これらのコメントを読むことは、無菌医薬品の製造に関わる問題意識を理解する上で、大変参考となる。

なお、PIC/S への当該 Draft への意見は、PIC/S メンバーの機関以外は、直接的に提出することが出来ない。しかし、以下の EC（欧州委員会）のサイトに意見提出をすることは可能であった。また、このサイトには、当該 Annex 1 改定に関する状況も記載しており参考となる。

“Targeted stakeholders consultation on the revision of annex 1, on manufacturing of sterile medicinal products, of the Eudralex volume 4”

[https://ec.europa.eu/health/human-use/quality/developments/pc\\_2017\\_12\\_sterile\\_medical\\_products\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/quality/developments/pc_2017_12_sterile_medical_products_en)（2018.03.4 アクセス）

下記情報では、この Draft は、2018 年（第 4 四半期）中に、RO による注射用水の製造と、バイオフィルム形成防止に関わる Q&A の情報追加する形で、制定予定とのことである。

“Work plan for the GMP/GDP Inspectors Working Group for 2018”

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/10/WC500004875.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004875.pdf)  
(2018.03.04 アクセス)

これまでの EMA のガイダンスの発布に関わる状況から推定して、2019 年 1 月よりの法規制を考えていると可能性が高い。

最終化された後の当該 Annex 1 は、PIC/S の GMP Annex 1 としても位置付けられるため、厚生労働省より対訳版が事務連絡等の形で公表されると思われる。一方、この Draft 版はパブコメを受けるための資料であり、公式に邦訳されて公表されることは無いと考えられる。

しかし、Draft と Finalized された文書の相違を検討することは、最終文書の条文解釈に重要な情報をもたらすと考えられる。まずは、参考として付した訳文を一瞥し、関係部分について原文を精読し、その内容の正しい理解と解釈を行うことが必要である。訳文は原文の意味やニュアンスを正確に表示できることは望めない。

Document map (ドキュメント マップ)

Section Number セクション番号		General overview 総括
1.	Scope 適用範囲	Additional areas (other than sterile medicinal products) where the general principles of the annex can be applied. この付属書の一般原則を適用が可能な (無菌医薬品以外の) 付加的な分野
2.	Principle 原則	General principles as applied to the manufacture of medicinal products. 医薬品の製造に適用する所の一般的原則
3.	Pharmaceutical Quality System (PQS) 医薬品品質システム	Highlights the specific requirements of the PQS when applied to sterile medicinal products. 無菌医薬品に適用する場合の、PQS の特定の要求事項のハイライト
4.	Personnel 職員	Guidance on the requirements for specific training, knowledge and skills. Also gives guidance to the qualification of personnel. 特定の訓練、知識および能力の要求に関するガイダンス。 また、職員の適格性評価に関わるガイダンスも提示する。
5.	Premises 施設	General guidance regarding the specific needs for premises design and also guidance on the qualification of premises including the use of barrier technology. 施設の設計に係る特定の要求に関わる一般的なガイダンス。および施設の適格性評価に関するガイダンス。これには、バリアー技術の使用を含む
6.	Equipment 機器	General guidance on the design and operation of equipment. 機器の設計と運転についての一般的なガイダンス
7.	Utilities 用役	Guidance with regards to the special requirements of utilities such as water, air and vacuum. 水、空気、および真空 (減圧) のような、用役の特定の要求事項に関してのガイダンス
8.	Production and specific technologies 生産 および 技術	Discusses the approaches to be taken with regards to aseptic and terminal sterilisation processes. Also discusses different technologies such as lyophilization and Blow Fill Seal (BFS) where specific requirements may be required. Discusses approaches to sterilization of products, equipment and packaging components. 無菌操作法によるプロセス及び最終滅菌によるプロセスに関してとるべきアプローチに関して議論する。同様に、特定の要求が必要とされるかも知れない凍結乾燥および Blow Fill Seal (BFS) のような様々な技術を議論する。製品、機器および直接包材 (コンポーネント*) の滅菌に対するアプローチを議論する。 * 訳注: 本文書のコンポーネントの意味は多様である。末尾の用語の定義以外

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

		の概念でも多用されている。
9	<p>Viable and non-viable environmental and process monitoring</p> <p>生菌及び非生菌に関しての環境およびプロセスモニタリング</p>	<p>This section differs from guidance given in section 5 in that the guidance here applies to ongoing routine monitoring with regards to the setting of alert limits and reviewing trend data.</p> <p>The section also gives guidance on the requirements of Aseptic Process Simulation.</p> <p>このセクションは、セクション5に示されたガイダンスとは異なる。このセクション9は、警報限度値の設定およびトレンド・データのレビューに関して、同時的な日常的なモニタリングに適用するものである。また、Aseptic Process Simulation (無菌操作によるプロセスシミュレーション) の要求事項に関するガイダンスを与えるものである。</p>
10	<p>Quality control (QC)</p> <p>品質管理 (QC)</p>	<p>Gives guidance on some of the specific Quality Control requirements relating to sterile medicinal products.</p> <p>無菌医薬品に関する特定の品質管理要求事項のいくつかについてのガイダンスを提供する。</p>
11	Glossary 用語集	用語の説明

## 1 Scope 適用範囲

項	原文	訳文案	コメント
	<p>The manufacture of sterile medicinal products covers a wide range of product types, (sterile active substance through to finished dosage form), batch sizes (single unit to multiple units), processes (from highly automated systems to manual processes), primary packaging materials and technologies (e.g. biotechnology, classical small molecule manufacturing and closed systems).</p>	<p>無菌医薬品の製造は、製品のタイプ（無菌原薬から最終製剤まで）、バッチサイズ（単一の単位から、複数の単位まで）、プロセス（高度に自動化されたシステムからマニュアル（手動）プロセスまで）、一次包装材料および技術（バイオテクノロジー、伝統的な小分子の物質に関わる製造、閉鎖システムなど）の広い範囲をカバーするものである。</p>	
	<p>This Annex provides general guidance that should be used for all sterile medicinal products and sterile active substances, via adaptation, using the principles of Quality Risk Management (QRM), to ensure that microbial, particulate and pyrogen contamination associated with microbes is prevented in the final product.</p>	<p>この付属書は、最終製剤での、微生物粒子および微生物と関連を持つピロジェン（訳注）汚染を防ぐことを確実にするために、Quality Risk Management（QRM；品質リスク・マネジメント）の原則を用い、その運用を通して、全ての無菌医薬品と無菌原薬に適用すべき一般的なガイダンスを提示するものである。</p>	<p>QRMの原則の適用</p>
	<p>（訳注） pyrogenは「発熱性物質」と邦訳される。発熱性物質は微生物起源（いわゆるbacterial endotoxin）だけではなく、生体に発熱を起こさせる物質の総称である。そのため、この文書では、「微生物と関連を持つピロジェン」との但し書きを記載している。 なお、RQMについては、PMDAのICH Q9の下記HPを参照のこと： <a href="https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0049.html">https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0049.html</a></p>		
	<p>The intent of the Annex is to provide guidance for sterile medicinal products. However some of the principles and guidance, such as contamination control strategy, room qualification, classification, monitoring and gowning, may be used to support the manufacture of other products that are not intended to be sterile (such as certain liquids, creams, ointments and low bioburden biological intermediates) but where the control of microbial, particulate and pyrogen contamination, to reduce it as far as possible, is considered important.</p>	<p>本付属書の目的は、無菌医薬品のためのガイダンスを提供することである。しかしながら、無菌であることを目的としなが、微生物、微粒子、およびピロジェン汚染を出来る限り低減させることば望ましい考えられる他の製剤（例えば、液剤、クリーム剤、軟膏、及び低いバイオバーデンが重要と考えられている生物学的な中間製品（中間体））の製造を支援することにも使用することが出来るであろう。</p>	<p>無菌製剤以外の本文書の適用</p>

## 2 Principle (原則)

項	原文	訳文案	コメント
	The manufacture of sterile products is subject to special requirements in order to minimize risks of microbiological, particulate and pyrogen contamination. The following key areas should be considered:	無菌医薬品の製造は、微生物学的、微粒子及びパイロジェンによる汚染のリスクを最小限にするために、特別な要件の適用を受けることになる。次に述べるような重要な領域を考慮すべきである：	
	a) Facility, equipment and process design must be optimized qualified and validated according to Annex 11 and Annex15 of EU GMP. The use of appropriate current technologies should be implemented to ensure protection and control of the product from potential extraneous sources of particulate and microbial contamination such as personnel, materials and the surrounding environment.	a) 施設、設備及びプロセスの設計は、EU GMP の付属書 11 (Computerised Systems) および 付属書 15 (Qualification and Validation) に従って、最適化し、適格性を評価し、そしてバリデーションをしなければならない (must)。職員、物品およびそれを取り巻く環境のような外因性の微粒子および微生物汚染の汚染源から、製品を保護し、かつ管理することを確実にするために、現行の最新の適切な技術を使用すること。	
	b) Personnel must have appropriate skills, training and attitudes with a specific focus on the principles involved in the protection of sterile product during the manufacturing, packaging and distribution processes.	b) 職員は、製造、包装および移送 (distribution) のプロセス中の無菌医薬品の保護に関わる原則に特化した、適切な能力 (skills) をもち、訓練 (training) を受け、そして立ち振る舞い (attitudes) をしなければならない (must)。	
	c) Processes and monitoring systems for sterile product manufacture must be designed, commissioned, qualified and monitored by personnel with appropriate process, engineering and microbiological knowledge.	c) 滅菌製品製造のためのプロセスおよびモニタリングのシステムは、プロセス、エンジニアリング、そして微生物学的な適切な知識を持つ職員が、設計し、コミッションし、適格性の評価を行い、そして監視 (モニター) しなければならない (must)。	
	Processes, equipment, facilities and manufacturing activities should be managed in accordance with QRM principles that provide a proactive means of identifying, scientifically evaluating and controlling potential risks to quality. Risk assessments should be used to justify alternative approaches to those specified in this Annex only if these alternative approaches meet or surpass the intent of this Annex	プロセス、機器、施設、そして製造に関わる活動は、QRM (品質リスクマネジメント) の原則にしたがって、管理すること。QRM の原則は、品質に関わる潜在的リスクを特定し、科学的に評価し、かつ管理することの先を見越した活動を提供するものである。この Annex に規定された事項とは別のアプローチ (alternative approaches) を使用するのであれば、それらの別のアプローチが、この Annex の目的に合致するか、あるいは上回ることを	<b>QRM 原則に従う事。</b>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
		論理的に正当化する (justify) には、リスクアセスメントを使用すること。	
	<p>(訳注) 本文書では “Risk Assessment”、“Risk Management”、そして “RQM principles” の用語が多用されている。しかしこれらの用語が意味を持って使い分けされているかは不明である。全般的な印象は、その時の文章の流れの中で明確な区別をすることなく、使用されている感がある。</p> <p>なお、RQM については、PMDA の ICH Q9 の下記 HP を参照のこと： <a href="https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0049.html">https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0049.html</a></p>		
	<p>Quality Assurance is particularly important, and manufacture of sterile products must strictly follow carefully established and validated methods of manufacture and control. A contamination control strategy should be implemented across the facility in order to assess the effectiveness of all the control and monitoring measures employed. This assessment should lead to corrective and preventative actions being taken as necessary.</p>	<p>品質保証は特に重要であり、無菌製品の製造は、注意深く確立し、そしてバリデーションした製造および管理の方法に厳密に従わなければならない (must)。使用されている全ての管理及びモニタリングの方法の有効性を評価 (アセス) するために、当該施設 (工場) 全体を横断する所の汚染管理戦略を実施すること。このアセスメントは、必要に応じて、とるべき是正措置および予防措置を導くものであること。</p>	
	<p>The strategy should consider all aspects of contamination control and its life cycle with ongoing and periodic review and update of the strategy as appropriate.</p>	<p>当該戦略は、同時的および定期的なレビューによる汚染管理とそのライフサイクルの全ての側面と、必要に応じて戦略の更新を考慮すること。</p>	
	<p>Contamination control and steps taken to minimise the risk of contamination from microbial and particulate sources are a series of successively linked events or measures. These are typically assessed, controlled and monitored individually but these many sources should be considered holistically.</p>	<p>微生物および微粒子の汚染源からの汚染リスクを最小化するためにとるべき汚染管理とそのステップとは、一連の成功裏に関連付された事象や方法となる。それらは、一般的に個々にアセスされ、管理され、そしてモニタリングがされるが、それらの多くの汚染源は、全体として関連性を持つものとして考えるべきこと。</p>	
	<p>The development of such strategies requires thorough technical and process knowledge. Potential sources of contamination are attributable to microbiological and cellular debris (e.g. pyrogens/endotoxins) as well as particulate matter (glass and other visible and sub-visible particles).</p>	<p>このような戦略の開発には、深い技術的な、およびプロセスに関わる知識が必要となる。潜在的な汚染源としては、微生物学および細胞屑(例えば、発熱物質/エンドトキシン)ならびに微粒子 (ガラス粒子および、目視可能な粒子や目視では見ることのできない粒子) に起因するものがある。</p>	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	Elements to be considered within such a documented contamination control strategy should include (but not be limited to):	そのような文書化した汚染管理戦略で考慮すべき要素としては、次のようなものを含むべきである（ただし、これだけに限定されるものではない）：	
	a) Design of both the plant and process.	a) プラント及びプロセスの両方の設計	
	b) Equipment and facilities.	b) 機器および施設	
	c) Personnel.	c) 職員	
	d) Utilities.	d) 用 役	
	e) Raw Materials Control – including in-process controls.	e) 原料管理 – 工程内管理を含む	
	f) Product containers and closures.	f) 製品容器と閉塞具（栓）	
	g) Vendor approval – such as key component suppliers, sterilization of components and single use systems, and services.	g) ベンダーの承認 – 例えば主要な原材料供給業者、原材料の滅菌と単回使用システム、及びサービス	
	h) For outsourced services, such as sterilization, sufficient evidence should be provided to the contract giver to ensure the process is operating correctly.	h) 滅菌のような外部委託サービスに関しては、そのプロセスが正しく運営されるのを確実にするために、委託者（contract giver）は、十分な証拠（sufficient evidence）を提供すること。	
	i) Process risk assessment.	i) プロセスのリスクアセスメント	
	j) Process validation.	j) プロセスのバリデーション	
	k) Preventative maintenance – maintaining equipment and premises (planned and unplanned maintenance) to a standard that will not add significant risk of contamination.	k) 予防保全 – 汚染の重大なリスクが加わらないことを基準化するために、機器および施設（計画的および計画外の保全）の維持	
	l) Cleaning and disinfection.	l) 清掃および消毒	
	m) Monitoring systems - including an assessment of the feasibility of the introduction of scientifically sound, modern methods that optimize the detection of environmental contamination.	m) モニタリング・システム – 環境汚染の検出を最適化する所の、科学的に確実で最新の方法の導入の実現可能性のアセスメントを含む	
	n) Prevention – Trending, investigations, corrective and preventive actions (CAPA), root cause determination and the need for more robust investigational tools.	n) 予防 – トレンドをみること、是正措置および予防措置（CAPA）、根本原因の決定および、より頑健性のある調査ツールの必要性	
	o) Continuous improvement based on information from the above systems.	o) 上記のシステムからの情報に基づく、継続的な改善	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	<p>The manufacturer should take all steps and precautions necessary to assure the sterility of the products manufactured within its facilities. Sole reliance for sterility or other quality aspects must not be placed on any terminal process or finished product test.</p>	<p>製造業者は、その施設内で製造された製品の無菌性を保証するために必要なすべての手順及び予防措置をとること。如何なる最終段階のプロセス (terminal process) あるいは最終製品の試験によっても、それ単独では、無菌性や他の品質的側面の信頼を与えてはならない。</p>	
	<p>Note 1: This guidance does not lay down detailed methods for determining the microbiological and particulate cleanliness of air, surfaces etc. Reference should be made to other documents such as the EN/ISO Standards and Pharmacopoeial monographs for more detailed guidance.</p>	<p>Note 1: 本ガイダンスは、空気、表面等の微生物学的および微粒子の清浄度を測定するための詳細な方法を規定するものではない。より詳細なガイダンスについては、EN/ISO の規格や薬局方のモノグラフなどの、他の文書を参照すること。</p>	
	<p>Note 2: Where national legislation permits, additional guidance regarding the preparation of unlicensed sterile medicinal products normally performed by healthcare establishments for direct supply to patients, reference may be made to the Annex 1: “Guidelines on the standards required for the sterile preparation of medicinal products” of the PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments, PE 010.</p>	<p>Note 2: "当該国の国内法が許す場合は、医療施設が患者に直接支給するために一般的に実施する未承認 (unlicensed) の無菌医薬品の調製 (訳注 1) についての追加的ガイダンスは、PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments (PE010) の、Annex 1: “Guidelines on the standards required for the sterile preparation of medicinal products” (訳注 2) を参照しても良い。</p>	
	<p>訳注 1 : 混注液の調製などのことか？ 訳注 2 : PE 010-4 ; 1 March 2014 (全 54 頁) <a href="https://www.picscheme.org/layout/document.php?id=156">https://www.picscheme.org/layout/document.php?id=156</a> 2017.12.30 アクセス</p>		

### 3 Pharmaceutical Quality System (PQS) (医薬品品質システム (PQS))

項	原文	訳文案	コメント
3.1	<p>The manufacture of sterile medicinal products is a complex activity that requires additional controls and measures to ensure the quality of products manufactured. Accordingly, the manufacturer's Pharmaceutical Quality System (PQS) should encompass and address the specific requirements of sterile product manufacture and ensure that all activities are effectively controlled so that all final products are free from microbial and other contamination. In addition to the PQS requirements detailed in chapter 1 of the EU GMPs, the PQS for sterile product manufacturers should also ensure that:</p>	<p>無菌医薬品の製造は、製造する製品の品質を保証するために、付加的な管理と対策を必要とする複雑な活動である。従って、製造業者の医薬品品質システム(PQS)は、無菌医薬品の製造の特定の要件を包括し、対処し、かつ全ての最終医薬品が微生物およびその他の汚染から切り離されるような効果的管理を行う全ての活動を保証すること。EU GMPの第1章に詳述されているPQS要求事項に加えて、無菌医薬品製造業者に関わるPQSは、次の事項を確実にものとする：</p>	
	<p>a) There is an effective risk management system integrated into the product life cycle to minimise microbial contamination to ensure the safety, quality and efficacy of sterile manufactured product, including assurance of sterility.</p>	<p>a) 無菌性の保証を含め、製造された無菌医薬品の安全性、品質および有効性を保証するために、微生物汚染を最小化させる製品ライフサイクルへと統合化した、効果的なリスク・マネジメント・システムが存在する。</p>	
	<p>(訳注) この項では何のリスクに対してアセスメントするかが、不明確である。例えば、微生物汚染による安全性のイメージは連想可能であるが、品質や有効性に関しては微生物の増殖により医薬品成分の品質劣化や、その劣化による成分分解の有効性の低下なのかを意味するか否かが読み取れない。より明瞭な記載が要望される。</p>		
	<p>b) The manufacturer has sufficient knowledge and expertise in relation to the products manufactured and the manufacturing methods employed.</p>	<p>b) 製造業者は、製造した製品及び使用した製造方法に関して、十分な知識と専門知識を有している。</p>	
	<p>c) Root cause analysis of procedural, process or equipment failure is key to ensure that the risk to product is correctly understood and suitable corrective and preventative actions are implemented.</p>	<p>c) 操作面、プロセス上の、そして機器の欠陥に関わる根本原因分析は、製品へのリスクを正しく理解し、かつ適切な是正措置及び予防措置を実施する上で重要である。</p>	
	<p>d) Risk assessment is performed to identify, assess, eliminate (where applicable) and</p>	<p>d) リスクアセスメントは、次のような目的をもって行われる。：</p>	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	<p>control contamination risks to prevent contamination, to monitor and detect contamination, and to establish process requirements and acceptance criteria for all elements of a sterile manufacturing process. The risk assessment should be documented and should include the rationale for decisions taken in relation to mitigating risks, discounting of potential risks and residual risk. The risk assessment should be reviewed regularly as part of on-going quality management, during change control and during the periodic product quality review.</p>	<p>① 汚染を防ぐために、汚染のリスクを特定し、評価し、(該当する場合には) 除去し、制御すること                  ② 汚染をモニターし、検出すること                  ③ 無菌の製造プロセスの全ての要素について、プロセスの要求と許容基準 (process requirements and acceptance criteria) を制定すること                  リスクアセスメントは、文書化を行い、かつリスクの低減、潜在的リスクの削減 (discounting of potential risks) および残留リスク (residual risk) に関してとられた決定の合理的解釈 (rationale) を含めること。                  リスクアセスメントは、変更管理を通じて、および定期的製品品質レビューを通じて、継続的品質マネジメント・システムの一部として、定期的にレビューすること。</p>	
	<p>e) Processes associated with the finishing and transport of sterile products should not compromise the finished sterile product in terms of container integrity or pose a risk of contamination and ensure that medicinal products are stored and maintained in accordance with registered storage conditions.</p>	<p>e) 無菌医薬品の最終加工および移送に関連するプロセスは、容器の完全性の観点から最終医薬品を危うくしたり、汚染のリスクを課したりしないこと。そして、医薬品が登録された保存条件に従って、保存されかつ維持されることを確実なものとする。</p>	
	<p>f) Persons responsible the quality release of sterile medicines should have appropriate access to manufacturing and quality information and possess adequate knowledge and experience in the manufacture of sterile dosage forms and their critical quality attributes in order to be able to ascertain that the medicines have been manufactured in accordance with the registered specification and are of the required safety, quality and efficacy.</p>	<p>f) 無菌医薬品の品質面の出荷に責任を有する職員は、製造及び品質の情報に適切にアクセスすることが出来て、かつ無菌の投与剤型 (sterile dosage forms) の製造とその重要な品質特性に適切な知識と経験を有すること。これは、その医薬品が承認された仕様 (registered specification) に従って製造され、かつ要求される安全性、品質そして有効性 (efficacy) を有することを確認するものとするためである。</p>	
<p>3.2</p>	<p>Investigations should be performed into</p>	<p>無菌試験の不合格、あるいは確立された</p>	<p>「一過的逸脱」と</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	<p>non-conformities, such as sterility test failures or environmental monitoring excursions or deviations from established procedures, with a specific focus regarding the potential impact to sterility, to not only the specific batch concerned but also any other potentially impacted batch. The reasons for including or excluding product from the scope of the investigation should be clearly recorded and justified within the investigation.</p>	<p>方法（established procedures）からの一過的逸脱（excursions）あるいは逸脱（deviations）は、無菌性への潜在的インパクトに特別に注目しながら不適合（non-conformities）の調査を行うこと。なお、その調査はその特定の懸念されるバッチのみならず、そのほかのインパクトを受けた可能性のあるバッチに対してもまた、実施すること。その調査の範囲に含めた、あるいは対象外とした製品について、その理由を明確に記録し、当該調査に関わる範囲内で、その理由の論理的妥当性明確にする（justified）こと。</p>	<p>いう考え方の定義が必要。</p> <p>“調査範囲”の明確化必要。対象と非対象の品目の両方に対して、Justificationが必要である。</p>

#### 4 Personnel (職員)

項	原文	訳文案	コメント
4.1	The manufacturer should ensure that there are sufficient appropriate personnel, suitably qualified and experienced in the manufacture and testing of sterile medicines and any of the specific manufacturing technologies used in the site's manufacturing operations, to ensure compliance with Good Manufacturing Practice applicable to the manufacture of sterile medicinal products.	製造業者は、無菌医薬品の製造に対して適用されるGMP (Good Manufacturing Practice) の順守を確実なものとするために、次の事項に関して、適切に適格性評価がされ、かつ経験を有する十分な数の職員数が存在すること： ① 無菌医薬品の製造と試験 ② 当該製造所の製造作業に使用される特定の製造技術	
4.2	Only the minimum number of personnel required should be present in cleanrooms. The maximum number of operators in critical areas should be determined based on QRM principles, documented in the contamination control strategy, and validated during activities such as initial qualification and aseptic process simulations, so as not to compromise sterility assurance. This is particularly important during aseptic processing. Inspections and controls should be conducted outside the clean areas as far as possible.	クリーンルームには必要最小限の職員のみが存在すること。重要区域 (critical areas) における作業の最大人数は、QRM (品質リスクマネジメント) の原則に基づいて決定すること。この汚染管理戦略は、無菌性保証を危うくすることが無いように、イニシヤルの適格性評価 (initial qualification) および無菌操作のプロセスシミュレーションのような活動を通じて文書化を行うこと。これは特に、無菌操作法によるプロセスで重要である。検査と管理 (inspections and controls) は、可能な限りクリーン区域の外側で行うべきこと。	入室人数の妥当性に関して、QRMに基づく最大許容人数の決定が必要。  汚染管理戦略の裏付けを持つことが必要である。  “initial qualification”の用語に注目
4.3	All personnel (including those performing cleaning and maintenance) employed in such areas should receive regular training, qualification (including sampling of the operators bioburden, using methods such as contact plates, at key locations e.g. hands arms and chest) and assessment in disciplines relevant to the correct manufacture of sterile products. This training should include reference to	そのような区域で働く全ての職員 (そこでのクリーニングやメンテナンスを行う人達を含む) は、定期的に訓練、適格性評価 (例えば手、腕、そして胸などの重要な部位での、接触平板 (コンタクトプレート) のような方法によって、作業員 (operators) のバイオバーデンのサンプリングを含む) 、及び無菌医薬品の正しい製造に関わる規律についての評価を受けること。この訓練は、次の事項への言及も含むこと：	職員の定期的な適格性の再評価を行うことが必要である。

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	<p>hygiene, cleanroom practices, contamination control, aseptic techniques, and potential safety implications to the patient of a loss of product sterility and in the basic elements of microbiology.</p>	<p>衛生 (hygiene)、クリーンルームでの規範 (cleanroom practices)、汚染管理 (contamination control)、無菌操作法のテクニック (aseptic techniques)、製品の無菌性の喪失による患者の可能性を持つ安全性の予測 (potential safety implications to the patient of a loss of product sterility)、及び微生物学の基本的要素 (basic elements of microbiology)。</p>	
4.4	<p>The personnel working in a grade A/B cleanroom should be trained for aseptic gowning and aseptic practices. Compliance with aseptic gowning procedures should be assessed and confirmed and this should be periodically reassessed at least annually and should involve both visual and microbiological assessment (using additional locations such as arms and chest). Only trained personnel who have passed the gowning assessment and have participated in a successful aseptic process simulation (APS) test, during which they performed their normal duties, should be authorized to enter any grade A/B area, in which aseptic operations will be conducted, or are being conducted, whilst unsupervised.</p> <p>The microbial monitoring of personnel in the grade A/B area should be performed to assess their aseptic behaviour. This monitoring should take place immediately after completion of a critical intervention and upon each exit from the cleanroom. It should be noted that there should also be an ongoing continuous monitoring program for personnel including some consideration of periodic monitoring under the supervision of the quality unit.</p>	<p>グレード A/B のクリーンルームで作業する職員は、無菌操作法によるガウニング (着衣方法) と無菌操作の実際 (aseptic practices) に関して訓練を受けること。無菌操作によるガウニング方法の順守は、それを評価し、かつ確認すること。そしてこれは、少なくとも年次で定期的に再評価し、目視 (visual) と微生物学的評価 (腕および胸のような箇所を追加することにより) の両方を含むこと。無菌操作を行う場合、あるいは監視をされていない (whilst unsupervised) 状態でそれを行う場合に、グレード A/B 区域への入室は、次のような訓練を受けた職員に対してのみ承認をすること：</p> <p>平常の職務を行っている間に、</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 更衣動作の評価に合格していること。</li> <li>② 成功裏に終わった無菌操作によるプロセスシミュレーション (successful aseptic process simulation ; APS) 試験に参加していること。</li> </ol> <p>grade A/B区域での職員は、その無菌操作法に関わる挙動 (aseptic behaviour) を評価するために、微生物学的モニタリングを行うこと。このモニタリングは、重大な人の介入 (critical intervention) の直後に、そして当該クリーンルームから出た直後に行うこと。このことは、職員の同時的な継続的モニタリング・プログラムがある事を意味</p>	<p>更衣の訓練と評価。</p> <p>作業者の更衣は、年次での定期的評価が必要である。</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
		<p>するものであり、それには、品質部門の監督の下 (under the supervision of quality unit) での定期的なモニタリングに関する幾つかの考察も含まれる。</p>	
4.5	<p>There should be systems in place for disqualification of personnel from entry into cleanrooms, based on aspects including ongoing assessment and/or the identification of an adverse trend from the personnel monitoring program. Once disqualified, retraining and requalification is required before permitting the operator to have any further involvement in aseptic practices. This should include consideration of participation in a successful Aseptic Process Simulation (APS).</p>	<p>クリーンルームに入室する職員の不適格を評価するための適切なシステムが存在すること。これは、職員のモニタリング・プログラムからの同時的な評価 (ongoing assessment) 及び/又は 悪化傾向 (adverse trend) を含めた側面に基づくものであること。(訳注:入室の) 資格を喪失しならば、無菌操作作業 (aseptic practices) を更に行うためには、当該作業者の入室許可を与える前に、再訓練と適格性再評価が要求される。これ (訳注:再訓練と適格性再評価) には、成功裏の無菌操作によるプロセスシミュレーション (successful Aseptic Process Simulation ; APS) の参画も含むこと。</p>	<p>CRに入る職員の不適格を評価するための、評価システムが存在することが必要である。</p> <p>資格喪失者の再評価</p>
4.6	<p>Manufacturers should establish written procedures outlining the process by which outside staff who have not received such training (e.g. building or maintenance contractors) need to be brought into grade A/B areas. Access by these persons should only be given in exceptional circumstances, evaluated and recorded in accordance with the PQS.</p>	<p>製造業者は、そのような訓練を受けて無くて、グレード A/B 区域に入室する必要のある外部スタッフ (例えば、建物やメンテナンスの受託業者) に、当該プロセスの概要を述べている手順書 (written procedures) を制定すること。それらの人達のアクセスは、例外的事例 (exceptional circumstances) とし、PQS (医薬品品質システム) に従って、評価し、それを記録すること。</p>	<p>外部スタッフの入室のルールの制定が必要である</p>
4.7	<p>High standards of personal hygiene and cleanliness are essential. Personnel involved in the manufacture of sterile preparations should be instructed to report any specific health conditions or ailments which may cause the shedding of abnormal numbers or types of contaminants and therefore preclude clean room access; periodic health checks for such conditions should be performed. Actions to be taken with regard to personnel who could be</p>	<p>職員の衛生および清浄さ (personal hygiene and cleanliness) の高い基準は、必須のものである。無菌製品 (sterile preparations) の製造に関わる職員は、詳細な健康状態あるいは、(慢性的な) 病気を報告すること。これらのことは、汚染菌の異常な数や菌種の発散の原因となり得るものであり、それゆえに、クリーンルームへのアクセスを排除するものである。 ; そのような状態に関する定期的チェックを行うこと。過度の微生物学的危害 (ハザード) を導き</p>	<p>作業者の健康状態の管理</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	introducing an undue microbiological hazard should be described in procedures decided by a designated competent person.	入れるであろう職員に関して取るべき措置を、指定された権限を持つ職員 (designated competent person) が決定する手順を述べること。	
4.8	Staff who have been engaged in the processing of human or animal tissue materials or of cultures of micro-organisms, other than those used in the current manufacturing process, or any activities that may have a negative impact to quality, e.g. microbial contamination, should not enter sterile product areas unless rigorous, clearly defined and effective entry procedures have been followed.	次のようなスタッフは、「厳格で、明確に規定され、かつ効果的な入室手順」に従う場合を除き、無菌製品製造区域に入室しないこと； ①「人あるいは動物組織や微生物の培養物を取扱ったスタッフ」、あるいは ②「品質に対してネガティブな影響 (negative impact) を持つ (例えば微生物汚染) 活動に関わったスタッフ」	入室禁止者について
4.9	Wristwatches, make-up and jewellery and other personal items such as mobile phones should not be allowed in clean areas.	腕時計、メイク(化粧)、宝飾品類(jewellery) および携帯電話のようなその他の個人的物品は、クリーン区域では許可しないこと。	クリーン区域での装飾品の着用の禁止
4.10	Changing and hand washing should follow a written procedure designed to minimize contamination of clean area clothing or carry-through of contaminants to the clean areas. Garments should be visually checked for cleanliness and integrity prior to entry to the clean room. For sterilized garments, particular attention should be taken to ensure that garments and eye coverings have been sterilized and that their packaging is integral before use. Re-usable garments should be replaced based at a set frequency determined by qualification or if damage is identified.	更衣および手洗いは、クリーン区域の衣服の汚染、あるいはクリーン区域への汚染物の持ち込み (carry-through) を最小とすることを目的とした手順書に従うこと。着衣は、クリーンルームに入る前に清浄性 (訳注：汚れのないこと) と完全性 (訳注：ほつれや、破れがないこと) を、目視によりチェックすること。滅菌した着衣は、「当該着衣と目のカバー (訳注：ゴーグル) が滅菌されており」、かつ「その包装が使用前に完全である」ことに、特に注意を払うこと。再使用する着衣 (re-usable garments) は、適格性によって決定された設定頻度に到達するか、あるいは損傷が特定されたならば、それに基づき交換すること。	着衣に関わる規定(1)
4.11	The clothing and its quality should be appropriate for the process and the grade of the working area. It should be worn in such a way as to protect the product from contamination.	衣料 (clothing) とその品質は、当該プロセスと作業区域のグレードに適切なものであること。汚染から製品を保護出来るような方法で、それを着用すること。	着衣に関わる規定(2)

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
4.12	The description of clothing required for each grade is given below:	各グレードに要求される服装の記述は、以下の通りである。:	各グレードの着衣規定
	a) Grade D: Hair, beards and moustaches should be covered. A general protective suit and appropriately disinfected shoes or overshoes should be worn. Appropriate measures should be taken to avoid any contamination coming from outside the clean area.	a) グレード D: 頭髪、顎ひげ、及び口ひげは、カバーすること。一般的な保護衣 (protective suit) および適切に消毒した靴 (又はオーバーシューズ) を着用すること。クリーン区域の外側から入ってくる如何なる汚染も避けられるような、適切な方法を講じること。	グレードDの規定
	b) Grade C: Hair, beards and moustaches should be covered. A single or two-piece trouser suit gathered at the wrists and with high neck and appropriately disinfected or sterilized shoes or overshoes should be worn. They should shed virtually no fibres or particulate matter.	b) グレード C: 頭髪、顎ひげ、及び口ひげは、カバーすること。手首周りの絞り (wrists) とハイネック (high neck; (訳注) 立て襟) を備えた、シングル、またはツープiecesのトロジャースーツ (trouser suit) で、適切に消毒した靴 (又はオーバーシューズ) を着用すること。それらのものは、繊維または粒子が目視観察では発散していないこと。	グレードCの規定
	c) Grade A/B: Sterile headgear should totally enclose hair and facial hair; it should be tucked into the neck of the sterile suit; a sterile face mask and sterile eye coverings should be worn to cover all facial skin and prevent the shedding of droplets and particles. Appropriate sterilized, non-powdered rubber or plastic gloves and sterilized footwear should be worn. Trousers-legs should be tucked inside the footwear and garment sleeves into the gloves. The protective clothing should shed virtually no fibres or particulate matter and retain particles shed by the body. Garments should be packed and folded in such a way as to allow operators to change into the garments with contact to the outer surfaces of the garment reduced to a minimum.	c) グレード A/B: 無菌のヘッドギアは、頭髪および顔の毛を完全に覆うこと; そのヘッドギアは、無菌のスーツの首の内側への入れること; 顔の皮膚の全てを覆うために、無菌のフェイスマスクと無菌のアイカバー (訳注: 通常は無菌のゴーグル) を着用し、水滴および粒子の発散を防ぐこと。適切に滅菌した、パウダーフリーのゴム製またはプラスチック製のゴム手袋と、滅菌した履物を着用すること。トロジャーのズボンの裾の部分は、履物の内側に入れ込み、着衣の袖は、グローブの内側に入れ込むこと。保護衣は繊維あるいは粒子を、目視での発散を認めず、かつ身体から発散する粒子を保持すること。無菌の着衣の外側表面への接触を最小に減らせるような更衣動作を作業者に可能とするような方法で、着衣を包装し、これを保持すること。	グレードCの規定
	Note: This is minimum guidance and	Note: これは最小限のガイダンスであっ	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	higher standards of clothing may be required dependent on the processes performed in the specific area.	て、特定の区域で行うプロセスによっては、着衣のより高い基準が必要とされる場合がある。	
4.13	Outdoor clothing should not be brought into changing rooms leading to grade B and C rooms. It is recommended that facility suits, including dedicated socks be worn before entry to change rooms for grade C and B. Where clothing is reused this should be considered as part of the qualification.	外着 (outer clothing) を、グレードBおよびCの部屋に続く更衣室に持ち込んではいならない。専用の靴下を含め、工場衣 (facility suits) は、グレードCおよびBへ続く更衣室に持ち込まないこと。着衣を再使用する場合には、これを適格性評価の一部として見なすこと。	グレードBおよびCへの入室のための更衣室への外着 (outer clothing) の持ち込み禁止規定
4.14	For every worker in a grade A/B area, clean sterilized protective garments (including eye coverings and masks) of an appropriate size should be provided at each work session. Gloves should be regularly disinfected during operations. Garments and gloves should be changed at least for every working session.	グレード A/B の区域の各作業者は、適切なサイズの清浄で滅菌済の保護衣 (アイカバーとマスクを含む) を、各作業セッションで支給されること。グローブは作業中、定期的に消毒すること。着衣とグローブは、最低限、各作業セッション (訳注: “入室の都度”の意味) で交換すること。	グレード A/B の区域は、入室の都度に更衣する
4.15	Clean area clothing should be cleaned, handled and worn in such a way that it does not gather additional contaminants which can later be shed. These operations should follow written procedures. Separate laundry facilities for such clothing are desirable. Inappropriate treatment of clothing will damage fibres and may increase the risk of shedding of particles. After washing and before sterilization, garments should be checked for integrity.	クリーン区域の着衣はクリーンであり、付加的な汚染物が蓄積して、その後に発散することが無いような方法で、取り扱い、かつ着用すること。それらの作業は、文書化された方法に従うこと。そのような着衣に対しては、専用の洗濯施設 (separate laundry facilities) が望ましい。着衣の不適切な処理は繊維を痛め、粒子の発散のリスクを増加させるであろう。洗濯後でかつ滅菌前に、着衣はその完全性をチェックすること。	クリーン衣の洗濯
4.16	Activities in clean areas, especially when aseptic operations are in progress, should be kept to a minimum and movement of personnel should be controlled and methodical to avoid excessive shedding of particles and organisms due to over-vigorous activity. Operators performing aseptic operations should	特に無菌操作の作業を行っている場合での、クリーン区域での活動 (訳注: の大きさ) は、最小限に保つこと。そして過剰な活発さを伴う活動によっての微粒子と微生物の過剰な発散を避けるために、作業者の動きは、それを管理し、秩序だったものとする。無菌操作を行う作業者は、常に、厳密な無菌操作のテクニックを忠実に	無菌操作区域内でのゆっくりとした行動の必要性  無菌操作法の順守と、気流の流れの妨害を避ける

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	adhere to strict aseptic technique at all times. To prevent changes in air currents that introduce lower quality air, movement adjacent to the critical area should be restricted and the obstruction of the path of the unidirectional airflow must be avoided. The ambient temperature and humidity should be set to prevent shedding due to operators becoming too cold (leading to excessive movement) or too hot.	守ること。低品質の空気の侵入を誘うような気流の変化（訳注：気流の渦などの発生）を防ぐために、重要区域近傍での動きには制限を加え、一方向気流の経路の妨害を避けなければならない（must）。雰囲気温度および湿度は、作業者を冷やし過ぎ（過剰な動きを誘う）や、温めすぎることによる（訳注：粒子や菌の）発散を防ぐように設定すること。	こと

## 5 Premises 施設

項	原文	訳文案	コメント
5.1	The manufacture of sterile products should be carried out in clean areas, entry to which should be through airlocks for personnel and/or for equipment and materials. Clean areas should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with air which has passed through filters of an appropriate efficiency.	無菌医薬品の製造は、清浄な区域で実施すること。これらの区域への職員及び/または装置や原料の入室はエアロックを介すること。清浄区域は適切な清浄度基準に維持し、適切な効率を持ったフィルタを通過した空気を供給すること。	エアロックの 必要性
5.2	The various operations of component preparation, product preparation and filling should be carried out with appropriate technical and operational separation measures within the clean area.	原材料の準備、製品の調製および充填などの様々な操作は、清浄な区域内で適切な技術的及び運用上の隔離手段を持って実施すること。	
5.3	For the manufacture of sterile medicinal products 4 grades of clean room can be distinguished.	無菌医薬品の製造では、クリーンルームは4グレードに区分される。	
	<p>Grade A:</p> <p>The local zone for high risk operations, e.g. filling zone, stopper bowls, open ampoules and vials, making aseptic connections. Normally, such conditions are provided by a localised air flow protection, such as laminar air flow work stations or isolators.</p> <p>Unidirectional air flow systems should provide a homogeneous air speed in arange of 0.36 – 0.54 m/s (guidance value), the point at which the air speed measurement is taken should be clearly justified in the protocol.</p> <p>During initial qualification and requalification air speeds may be measured either close to the terminal air filter face or at the working height. Where ever the measurement is taken it is important to note that the key objective is to ensure that air visualization studies should correlate with the airspeed measurement to demonstrate air movement that supports</p>	<p>グレード A :</p> <p>(訳注：汚染に関しての) 高リスクの作業を行う局所的なゾーンである。例えば、充填ゾーン、ゴム栓ホッパー、開口アンプル・バイアルを扱うゾーン、無菌接続を行うゾーン等である。通常このような条件は、ラミナーエアフローのワークステーションまたはアイソレータのような局所の気流保護により提供される。</p> <p>一方向エアフローシステムは0.36 - 0.54 m/s (ガイダンス値) の範囲で均一な流速の空気を供給し、気流速度の計測位置は、プロトコール中に明確にその正当性を示すこと。</p> <p>イニシャルの適格性評価及び適格性再評価においては、<b>気流速度はターミナルエアフィルタ前面に近接させて、若しくは作業高さに近接させて計測して良い。</b> いずれで計測するにしても、高リス</p>	<p>グレードAの規定</p> <p>区域の表記に、「ゾーン」と「エリア」の2つのパターンがある</p> <p>「イニシャルの適格性評価」と「適格性再評価」の記述</p> <p>風速の測定高さ</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	<p>protection of the product and open components with unidirectional air at the working height, where high risk operations and product and components are exposed. The maintenance of unidirectional airflow should be demonstrated and validated across the whole of the grade A area. Entry into the grade A area by operators should be minimized by facility, process and procedural design.</p>	<p>ク作業や製品及びコンポーネントが暴露される場合は、作業高さで、製品や開口したコンポーネントが、一方向流による空気の流れで保護されていることを立証するため、<b>気流可視化調査は、気流速度計測と関連付けて確認すること</b> (to ensure) が<b>主要目的</b>であることに留意することが重要である。グレード A 区域全体に渡り、一方向気流が維持されている事を立証し、バリデートすること。グレード A への作業者の入室は、施設、プロセス、手順の設計により最小限にすること。</p>	<p><b>気流速度の測定位置</b> ここでの「コンポーネント」は、<b>滅菌済のアンフルやバイアルなどを指すと思われる。気流可視化と気流計測を関連付することが重要である。</b></p>
	<p>Grade B: For aseptic preparation and filling, this is the background environment for the grade A zone. In general, only grade C cleanrooms should interface with the grade B aseptic processing area. Lower grades can be considered where isolator technology is used (refer to clause 5.19-5.20).</p>	<p>グレード B: 無菌操作による調製や充填の工程に関して、この区域はグレード A 区域のバックグラウンドの環境である。一般に、グレード Bの無菌操作区域に隣接するのはグレード Cのみとすること。アイソレータ技術が利用される場合、より低いグレードも考慮することが出来る (条項5.19~5.20参照)</p>	<p><b>グレード B</b></p>
	<p>Grade C and D : Clean areas for carrying out less critical stages in the manufacture of sterile products.</p>	<p>グレード C及びD : 無菌製品の製造において、より重要度の低い工程を行う清浄区域</p>	<p><b>グレード C</b> <b>グレード D</b></p>
5.4	<p>In clean areas, all exposed surfaces should be smooth, impervious and unbroken in order to minimize the shedding or accumulation of particles or micro-organisms and to permit the repeated application of cleaning agents, and disinfectants, where used.</p>	<p>清浄な区域では、全ての露出表面は粒子、微生物等の発散或いは蓄積を防止し、かつ洗剤、消毒剤 (使用する場合) の繰り返しの使用を可能にするために、平滑であり、傷んだり破損したりしにくいものとする。</p>	<p><b>清浄区域での露出表面への規定</b></p>
5.5	<p>To reduce accumulation of dust and to facilitate cleaning there should be no uncleanable recesses and a minimum of projecting ledges, shelves, cupboards and equipment. Doors should be designed to avoid uncleanable recesses.</p>	<p>塵の蓄積を減少させ、洗浄し易くするために、清掃できない凹みを無くし、庇、棚、戸棚、設備は最小限とすること。ドアは洗浄できない凹みを避けた設計にすること (訳注 : 引き戸などは不可ということの意味している)。</p>	<p><b>清浄区域での露出表面の形状に関わる規定</b></p>
5.6	<p>Materials liable to generate fibres should not be</p>	<p>繊維を発生しやすい材料は、清浄な区</p>	<p><b>発塵性材質の使</b></p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	permitted in clean areas.	域では使用しないこと。	用の禁止
5.7	False ceilings should be designed and sealed to prevent contamination from the space above them.	釣り天井は、その上部の空間からの汚染を防止するように設計し、シールをすること。	釣り天井の構造への要求
5.8	Sinks and drains should be prohibited in grade A/B areas. In other areas air breaks should be fitted between the machine or sink and the drains. Floor drains in lower grade rooms should be fitted with traps or water seals to prevent back flow and should be regularly cleaned and disinfected.	グレード A/B の区域では流し及び排水口を禁止すること。他の区域で設置する場合は、流しあるいは設備と排水口との間に空気遮断装置を設置すること。より低グレード区域の床の排水口は、逆流防止用のトラップあるいは水封を設置し、定期的に清掃及び消毒すること。	Grade A/Bの床排水設置の禁止
	<p>(訳注) 高生理活性物質を取扱うアイソレータにおいては、その物質の漏洩が起こった場合は、アイソレータの内部を水でwet-down や、大量の水で洗浄する必要がある。この規定は、それらの状況に対応出来なくなるため、条文の変更が望まれる。当該条文の記載が残ったまま最終化された場合は、高生理活性物質を取扱う無菌アイソレータの構造にかなりの検討が必要とされると思われる。</p>		
5.9	Airlocks should be designed and used to provide physical separation and to minimize microbial and particulate contamination of the different areas, and should be present for material and personnel moving from different grades, typically airlocks used for personnel movement are separate to those used for material movement. They should be flushed effectively with filtered air. The final stage of the airlock should, in the at-rest state, be the same grade as the area into which it leads. The use of separate changing rooms for entering and leaving clean areas is generally desirable.	エアロックは、異なる区域を物理的に区分し、微生物及び粒子汚染を最小化するために、エアロックを設計し使用すること。そして、別のグレードからの原材料や職員のために、エアロックを存在させること。一般的に、職員の移動に使用されるエアロックは、原材料の移動に使用するエアロックとは分離させる。これらはフィルタを通した清浄空気で効率的に空気の置換させること。at-restの状態において、エアロックの最終段階は、その先に通じる区域と同じグレードであること。一般的に、清浄区域への入室と退出で別の更衣室を利用することが望ましい。	モノとヒトのエアロックの分離  更衣室の入退室の部屋の分離
	a) Personnel airlocks. A cascade concept should be followed for personnel (e.g. from grade D to grade C to grade B). In general hand washing facilities should be provided only in the first stage of the changing rooms.	a) 職員用エアロック。 職員用(訳注: のエアロック)は、カスケード概念によるものでなければならない(例えば、グレードDからグレードCへ、(グレードCから)グレードBへ)。	職員用エアロックと手洗い設備

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
		一般に、手洗い設備は更衣室の最初の段階にのみ提供すること。	
	b) Material airlocks (used for materials and equipment).	b) 原材料用エアロック (原材料と装置に使用)	原材料用エアロック
	i. Pass through hatches without active filtered air supply should be avoided. If necessary, provisions and procedures should be in place to avoid any risk of contamination (e.g. by the incoming material or by entering air).	i. フィルタを通した空気供給の無い貫通出入り口は避けること。必要な場合、(例えば、持ち込む原材料や流入する空気による) 如何なる汚染リスクをも回避するよう、規定条項と手順を定めること。	
	ii. For airlocks leading to grade A and B areas, only materials and equipment that have been included as part of the qualification list should be allowed to be transferred into the grade A/B area via the air lock or pass through; the continuity of grade A should be maintained in the aseptic core when the materials have to be transferred from grade B to grade A areas, consideration should be given to listing these items on an authorized list. Any unapproved items that require transfer should be an exception. Appropriate risk evaluation and mitigation strategies should be applied and recorded as per the manufacturer's contamination control strategy and should include a specific sanitisation and monitoring regime approved by quality assurance.	ii. グレード A 及び B に通じるエアロックでは、適格性評価リストに含まれている原材料や装置のみが、エアロックやパスボックス (pass through) を介してグレード A や B に持ち込みを許可されること; 原材料をグレード B から A に移動されなければならない時に、無菌操作的中核区域 (aseptic core) では、グレード A の継続性が維持されていること。これらの物品を承認済みリストに記載することを考慮すること。非承認物品の必要による移動は例外的事項とすること。適切なリスク評価とリスク低減の戦略を、製造業者の汚染管理戦略として適用し、記録すること。そして、それには品質保証部門により承認された、特定のサニテーションとモニタリングの体制を含めること。	
	iii. The movement of material from clean not classified (CNC) to grade C should be based on QRM principles, with cleaning and disinfection commensurate with the risk.	iii. 非区分清浄区域 (CNC ; clean not classified) からグレード C への原材料の移動は、QRM の原則に基づき、リスクに応じた洗浄と消毒を伴うこと。	CNC という概念の導入 (ISPE は、clean not classified では?)
	(訳注) CNC から Grade C への原材料移動のリスクアセスメントは、どのような視点を行うべきかが明確となっていない。むしろ、グレード C の清浄性の維持と、微生物汚染リスクの低減という視点を明確にすべきと思われる。現在の医薬品工場の一般的状況を見ると、CNC 区域に置かれている原料器材の外表面は、かなりの清浄さを保っている。経験		

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
		<p>的には長期間の保管品の外表面に沈降した塵埃である。機器の保管に関しては、一般的にClean Hold Timeの設定が求められているが、業界の実態としては、使用直前に再洗浄を行っている事例が一般的である。</p>	
5.10	<p>Both airlock doors should not be opened simultaneously. The opening of more than one door at a time should be prevented, for airlocks leading to grade A and B an interlocking system should usually be used; for airlocks leading to grade C and D at least a visual and/or audible warning system should be operated. Where required to maintain zone segregation, a time delay between the closing and opening of interlocked doors should be established.</p>	<p>エアロックの扉は同時に両方が開いてはならないこと。一度に一つ以上の扉を開くことを防止すること。グレード AやBに通じるエアロックは、通常インターロックシステムを使用すること。グレード CやDに通じるエアロックでは、少なくとも可視的及び/または可聴式警報システムを作動させておくこと。区域の分離の維持が必要とされる場合、インターロックされた扉の閉鎖と開放に時間差を設定すること。</p>	<p>エアロックの同時開放の防止機構の設置</p> <p>インターロックされた扉の閉鎖と開放に時間差の設定が必要</p>
5.11	<p>A HEPA or ULPA filtered air supply should maintain a positive pressure and an air flow relative to surrounding areas of a lower grade under all operational conditions and should flush the area effectively. Adjacent rooms of different grades should have a pressure differential of 10 - 15 Pascals (guidance values). Particular attention should be paid to the protection of the zone of greatest risk, that is, the immediate environment to which a product and cleaned components which contact the product are exposed. The recommendations regarding air supplies and pressure differentials may need to be modified where it becomes necessary to contain some materials, e.g. pathogenic, highly toxic, radioactive or live viral or bacterial materials or products. Decontamination of facilities, e.g. the clean rooms and HVAC, and the treatment of air leaving a clean area may be necessary for some operations.</p>	<p>HEPAまたはULPAフィルタを通した空気の供給は、全ての作業条件において周囲の低グレードの区域に対し陽圧と気流が維持され、区域が効率的に（訳注：清浄空気により）吹き流されること。隣接するグレードの異なる区域間の差圧は10-15 パスカ（ガイダンス値）であること。より大きなリスクをもつゾーンの保護に特別な注意を払うこと。すなわち、このゾーンとは、製品及び、製品が接触する清浄化されたコンポーネントが暴露される直接的な環境である。空気供給（air supply）と室間差圧（pressure differential）に関しての推奨は、病原性物質、高毒性物質、放射性物質、生ウイルスまたは微生物の原料または製品等を扱う区域については、修正が必要となるかも知れない。例えばクリーンルームや空調システムなど施設の除染、及び清浄区域からの排出空気の処理は、何らかの運営上の対応（some operations）が必要となるかも知れない。</p>	<p>ここでのコンポーネントは、滅菌済のアンプル、バイアルといった一次包装材料と考えられる。</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
5.12	<p>It should be demonstrated that air-flow patterns do not present a contamination risk, e.g. care should be taken to ensure that air flows do not distribute particles from a particle generating person, operation or machine to a zone of higher product risk. Air flow patterns should be visualised in grade A/B areas to evaluate if airflow is unidirectional. Where unidirectional air flow is not demonstrated, corrective actions, such as design improvements, should be implemented. In the other areas, the need to demonstrate the air flow patterns should be based on a risk assessment. Air flow pattern studies should be performed under dynamic conditions. Video recordings of the airflow patterns are recommended. The outcome of the air visualisation studies should be considered when establishing the facility's environmental monitoring program.</p>	<p>気流パターンが汚染リスクを示さないことが立証されていること。例えば、製品へのより高いリスクを持つゾーンへ、発塵する作業、作業、機械から粒子が及ばないようにすることに注意を払うこと。グレード A/B 区域では気流が一方向流であることを評価するために、気流パターンを可視化すること。一方向流が立証されなかった場所は、設計改良などの是正処置を実施すること。その他の区域では、気流パターンの立証の必要性はリスクアセスメントによること。気流パターン調査は作業時 (dynamic conditions) の下で行うこと。気流パターンの動画記録が推奨される。気流パターン調査の結果は、当該施設の環境モニタリング・プログラムの設定において考慮すること。</p>	<p>気流パターンは作業時 (dynamic conditions) に、動画での記録が必要。</p>
	<p>(訳注) 本項では気流可視化についての記述を、“A/B”としている。現在の記述であると、グレードBにおいても乱流を許さない表現となる。グレードBに乱流が存在することは、むしろ一般的と言えるものであり、当該項の記述に問題を残している。</p>		
5.13	<p>A warning system should be provided to indicate failure in the air supply and reduction of pressure differentials below set limits. Indicators of pressure differences should be fitted between areas, based on QRM principles. These pressure differences should be recorded regularly or otherwise documented.</p>	<p>供給空気の異常や設定された限度値以下への室間差圧 (pressure differentials) の減少を示す警報システムを備えること。QRM (品質リスクマネジメント) の原則に基づき、差圧表示器をエリア間に設置すること。これらの室間差圧は、定期的に記録するか、他の方法で文書化すること。</p>	<p>室間の差圧計にどのようなRQMを行うのか、必要性が不明確である。気中微粒子や浮遊菌侵入のリスクアセスではないのか？</p>
5.14	<p>Consideration should be given to designing facilities that permit observation of activities from outside the clean areas, e.g. through the provision of windows or remote camera access with a complete view of the area and processes to allow observation and supervision without entry.</p>	<p>クリーン区域の外側から (訳注: その生産の) 活動の観察を可能とする施設的设计を考慮すること。例えば、入室することなしに観察 (observation) と監視 (supervision) を可能とするために、当該区域やプロセスの全体を窓の設置や遠隔カメラのアクセスによるというものである。</p>	<p>クリーンルーム域内の監視カメラの設置</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

### Barrier Technologies (バリアー技術)

項	原文	訳文案	コメント
5.15	<p>Isolator or Restricted Access Barrier System (RABS) technologies, and the associated processes, should be designed so as to provide maximum protection of the grade A environment. The transfer of materials into and out of the RABS or isolator is one of the greatest potential sources of contamination and therefore the entry of additional materials following sterilisation should be minimized. Any activities that potentially compromise the sterility assurance of the critical zone should be assessed and controls applied if they cannot be eliminated.</p>	<p>アイソレータまたはアクセス制限バリアーシステム(RABS)技術、及びその関連するプロセスは、グレード A 環境の最大限の保護を提供出来るように設計すること。RABSやアイソレータへの物の出し入れは最大の汚染源と成り得るものの一つであり、従って滅菌後の追加の物品の持ち込みは最小限にすること。重要なゾーン (critical zone) の無菌性保証を損なう恐れのある如何なる行為も評価し、もしそれを取り除くことができないのであれば、管理すること。</p>	
	<p>(訳注) この項では概説的な性格を持っている意味もあってか、アイソレータと RABSを同一の項として扱っている。アイソレータとRABSでは、その設計やバリアーの思想が全くことなり、別項として扱うことが望ましいように思われる。空間の無菌性保証という観点からみれば、アイソレータが格段に優れている。RABSの良い点は、トラブル時の製造ラインへの人の介入を許していることである。新規設備導入にあたっては、両者のリスクとベネフィットの十分な検討が必要であろう。</p>		
5.16	<p>The design of the RABS or isolator shall take into account all critical factors associated with these technologies, including the quality of the air inside and the surrounding area, the materials and component transfer, the decontamination, disinfection or sterilization processes and the risk factors associated with the manufacturing operations and materials, and the operations conducted within the critical zone.</p>	<p>RABSまたはアイソレータの設計は、それらのテクノロジーと関連する全ての重要なファクターを考慮すること。これには、「その内側および隣接区域の空気品質」、「物品 (materials and component) の移送」、「除染、消毒、あるいは滅菌プロセスおよび製造作業と物品に関わるリスク因子」、及び「重要ゾーン内で行われる作業」が含まれる。</p>	
5.17	<p>The critical zone of the RABS or isolator used for aseptic processes should meet grade A with unidirectional air flow. Under certain circumstances turbulent airflow may be justified in a closed isolator when proven to have no negative impact on the product. The design of the RABS and open isolators should ensure a positive airflow from the critical zones to the surrounding</p>	<p>無菌操作プロセスに使用するRABSまたはアイソレータの重要ゾーンは、一方向気流を備えたグレード A (訳注：の基準) に適合すること。ある種の状況の下では、クローズドのアイソレータでは、乱流 (turbulent airflow) は、製品への悪影響が無いことが証明される場合、正当性を持つ</p>	<p>陰圧アイソレータは無菌操作で使用するには、リスクが大き過ぎる。Aseptic coreは周辺環境より陽圧とすべきである。Aseptic</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	<p>areas; negative pressure isolators should only be used when containment of the product is considered essential.</p>	<p>つものである。RABSやオープン・アイソレータの設計は、重要ゾーンから周囲区域へ向かう<u>ハッキリした気流 (positive airflow)</u> を確保すること。; <b>陰圧アイソレータ (negative pressure isolators)</b> は、製品の封じ込めが不可欠と考えられる場合にのみ使用すること。</p>	<p>coreの外側に陰圧の部分を持つ二重構造が必要である。</p>
<p>5.18</p>	<p>For RABS, the background environment should meet grade B. For open RABS, or where doors may be very rarely opened during processing, and studies should be performed to demonstrate the absence of air ingress.</p>	<p>RABSに関しては、そのバックグラウンドの環境はグレード Bに適合すること。オープンRABS、またはプロセス(加工)を行っている間に扉を開くことが極めて希(訳注: という)な設備に関しては、空気の侵入が無いことを立証する調査を実施すること。</p>	<p><b>RABSの気流調査</b></p>
<p>5.19</p>	<p>For open, positive pressure isolators or closed isolators with decontamination by a sporicidal agent, the surrounding area should correspond to a minimum of grade D. The disinfection regime should be included as a key consideration when performing the risk assessment to design the contamination control strategy for an isolator.</p>	<p>殺芽胞剤で除染をする、陽圧のオープン・アイソレータまたはクローズド・アイソレータに対しては、その周囲区域は少なくともグレード Dに相当させること。アイソレータの汚染管理戦略を設計するためのリスクアセスメントを実施する際に、重要な考慮事項として、消毒の体制を含めること。</p>	<p><b>アイソレータの除染と設置環境のグレード</b></p>
<p>5.20</p>	<p>For isolators, the required background environment can vary depending on the design of the isolator, its application and the methods used to achieve bio-decontamination. <u>The decision as to the supporting background environment should be documented in a risk assessment where additional risks are identified, such as for negative pressure isolators. Where items are introduced to the isolator after disinfection then a higher grade of background should be considered.</u></p>	<p>アイソレータについては、その必要とされるバックグラウンドの環境は、「アイソレータの設計」、その用途、及び「生物学的除染 (bio-decontamination) を達成するための方法」により異なる。陰圧アイソレータのような追加のリスクが特定される場合のリスクアセスメントは、その<u>バックグラウンド環境</u> についての決定を文書化すること。消毒後のアイソレータに物品が持ち込む時は、より高いグレードのバックグラウンドを考慮すること。</p>	<p>aseptic coreを周辺環境より陰圧とするのはリスクが大きすぎる。aseptic coreを陽圧とし、周辺環境との間に陰圧の囲い構造を設置することが望まれる。 <b>バックグラウンド環境の決定理由の文書化が必要</b></p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	<p>訳注：現実の問題として、陰圧アイソレータの微生物汚染の装置上の構造的な部分は、薬物の封じ込めのアプローチと構造的には相反する要求となることが多く、リスクアセスメントの実施が困難と考えられる。</p> <p>原文の“where additional risks are identified”は、高生理活性物質の陰圧アイソレータの場合などが想定される。しかし陰圧アイソレータへのリスクアセスは、技術的にみて困難であろう。aseptic core を周辺環境に対して陽圧とし、その外側に陰圧となる囲いを設けるようなアイソレータの構造で規定することが望ましいと思われる。これらに対しては十分実績もある。</p> <p>これらの対応の詳細は、文献 “Current Approaches in Leak Testing Pharmaceutical Packages”, Dana Morton Guazzo, PDA Journal November 24, 2014を参照することが望ましい。</p>		
5.21	<p>Glove systems, as well as other parts of an isolator, are constructed of various materials that can be prone to puncture and leakage. The materials used shall be demonstrated to have good mechanical and chemical resistance. Integrity testing of the barrier systems and leak testing of the isolator and the glove system should be performed using visual, mechanical and physical methods. They should be performed at defined periods, at a minimum of the beginning and end of each batch, and following any intervention that may affect the integrity of the unit.</p>	<p>アイソレータの他の部品と同様に、グローブシステムは穴あきや漏れが発生しやすい様々な材料で構成されている。使用される材料は、良好な機械的及び化学的耐性を持つと立証すること。「バリアーシステムの完全性試験」および「アイソレータとグローブシステムのリーク試験」は、可視的、機械的及び物理的方法を用いて行うこと。これらは定められた期間で実施し、少なくとも各バッチの最初と最後、及び単位容器（訳注：製品容器）の完全性に影響するかも知れない人の介在後に実施すること。</p>	<p>アイソレータに使用する材質</p> <p>グローブリーク試験の間隔</p>
5.22	<p>Decontamination processes of an isolator or RABS should be validated and controlled in accordance with defined parameters. Evidence should also be available to demonstrate that the agent does not affect any process performed in the isolator or RABS, such as having an adverse impact on product or sterility testing.</p>	<p>アイソレータまたはRABSの除染プロセスはバリデートし、規定されたパラメータに従い管理すること。薬剤（訳注：除染剤）が、アイソレータやRABSで実施される如何なるプロセスにも悪影響を与えないこと立証することに対して、その証拠の利用可能（訳注：第三者への提示が容易に可能）であること。悪影響とは、例えば製品や無菌試験への悪影響（negative impact）をもつことである。</p>	<p>アイソレータまたはRABSの除染プロセスのバリデート要求</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

Clean room and clean air device qualification

クリーンルームとクリーンエア装置の適格性評価

項	原文	訳文案	コメント
5.23	Clean rooms and clean air devices (clean areas) for the manufacture of products should be qualified according to the required characteristics of the environment. Each manufacturing operation requires an appropriate environmental cleanliness level in the operational state in order to minimize the risks of particulate or microbial contamination of the product or materials being handled.	製品製造のためのクリーンルームとクリーンエア装置は、その環境の必要とされる特性に従って、適格性評価を行うこと。それぞれの製造作業は、取り扱う製品や原材料の微粒子汚染または微生物汚染のリスクを最小化するように、作業時の状態 (in the operational state) に適切な環境清浄度レベルを必要とする。	
	Note: Classification is a method of assessing the level of air cleanliness against a specification for a cleanroom or clean area device by measuring the airborne particle concentration. The classification is part of the qualification of a clean area.	注 : クラス確認 (classification) は、気中粒子濃度を測定することでクリーンルームやクリーンエア装置の規格に対して、空気清浄度のレベルを評価する方法である。クラス確認は、クリーン区域の適格性評価の一部である。	classificationと qualificationの関係に注意する必要がある。末尾の参考資料1の図1を参照のこと
5.24	Clean rooms and clean air devices should be qualified in accordance with Annex 15 of EU GMP. Reference for the classification of the clean rooms and clean air devices can be found in the ISO 14644 series of standards.	クリーンルームとクリーンエア装置は、EU GMP Annex 15に従い適格性評価をすること。 クリーンルームとクリーンエア装置のクラス確認への参照は、ISO 14644シリーズの基準で見ることが出来る。	下欄の訳注参照のこと
	(訳注) ISO 14644シリーズでの清浄度の評価粒子は、MPPSとして規定しており、0.3 μm という数値では記載されていない。実施的に0.3 μm に近い粒径になるが、同一の粒径であるとは言えない。		
5.25	For classification, the airborne particles equal to or greater than 0.5 μm should be measured. This measurement should be performed both at rest and in operation. The maximum permitted airborne particle concentration for each grade is given in table 1.	クラス確認では、0.5μm以上の気中粒子を測定すること。この測定は非作業時 (at rest) と作業時 (in operation) の両方で実施すること。各グレードの最大許容気中粒子濃度を表1に示す。	Classificationは、0.5μm以上の気中粒子を測定すること (5 μm は、日常モニタリングに適用)

Table 1: Maximum permitted airborne particle concentration during classification

表 1: クラス確認における最大許容気中粒子濃度

Grade	Maximum permitted number of particles equal to or greater than 0.5 µm		
	At rest equal to or greater than 0.5 µm per m <sup>3</sup>	In operation equal to or greater than 0.5 µm per m <sup>3</sup>	ISO classification in operation/at rest  <u>訳注：下記の分母と分子の関係が逆転している</u>
A	3 520	3 520	5/5
B	3 520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	Not defined <sup>(a)</sup>	8

(a) For grade D, no “in operation” limits are defined; the company should establish in operation limits based on a risk assessment and on historical data, where applicable.

グレード D では、“作業時 (in operation)” の限度値は、規定されていない； 企業は、もし適用する場合にあつては、リスクアセスメントや履歴データに基づき作業時の限度値を設定すること。

項	原文	訳文案	コメント
5.26	For initial classification the minimum number of sampling locations can be found in ISO 14644 Part 1. However, a higher number of samples and sample volume is typically required for the aseptic processing room and the immediately adjacent environment (grade A/B) to include consideration of all critical processing locations such as point of fill stopper bowls. With the exception of the aseptic processing room, the sampling locations should be distributed evenly throughout the area of the clean room. For later stages of qualification and classification, such as performance qualification, locations should be based on a documented risk assessment and knowledge of the process and operations to be performed in the area	イニシャルのクラス確認については、最小数の測定箇所は、ISO 14644 Part 1 を利用することできる。しかし、無菌操作を行う部屋及びそれに直接接する環境 (グレード A/B) は、一般的に、より多くの測定箇所と測定容量が必要である。(訳注：このような箇所として) 充填用のゴム栓ホッパー (fill stopper bowls) のある箇所といったような重要な全てのプロセス箇所が考慮対象に含まれる。 <u>無菌操作を行う部屋を除き</u> 、測定場所はクリーンルームの区域全体を通して均等に分布させること。稼働性能適格性評価 (performance qualification) のような、適格性評価やクラス確認の後半の段階では、測定場所はリスクアセスメントと当該区域で行われるプロセスと作業の区域で実施されるプロセスの知見に基づくこと。	イニシャルのクラス確認は、ISO 14644 Part 1 の記載の箇所数が、最小限必要である。A/Bは、より多くの箇所の測定が必要である (特に、リスクの高い箇所は、測定ポイントを増やす必要がある) また、左記の下線部の“裏返し”として、無菌操作を行う部屋は、リスクに応じて測定箇所を決められる。測定箇所は QRMによること。末尾の参考資料の図 1 参照

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	a) The “in operation” and “at rest” states should be defined for each clean room or suite of clean rooms.	a) "作業時" (in operation) と"非作業時" (at-rest) の状態は、各クリーンルームあるいは一続きのクリーンルーム (suite of clean rooms) 毎に規定しておくこと。	in operationと at-restの状態定義の必要性
	b) The definition of “at rest” is the room complete with all HVAC systems, utilities functioning and with manufacturing equipment installed as specified but without personnel in the facility and the manufacturing equipment is static.	b) 非作業時" (at rest) の定義は、全てのHVACシステム、ユーティリティ機能、および規定されたように設置された製造機器を備えているが、当該施設に職員が存在せず、かつ製造機器が停止 (static) している部屋である	At-restの定義が、これまでの概念と異なる。製造機器の停止を求めている。
	c) The “in operation” state is the condition where the installation is functioning in the defined operating mode with the specified number of personnel working.	c) "作業時" (in operation) 状態は、設備は規定された運転モードで稼働し、所定の人数の作業者が就労している状態である。	in ope.時の人数規定に注目。アイソレータの場合は如何するか？
	d) “In operation” classification, qualification and requalification may be performed during normal operations, simulated operations or during aseptic process simulations (where worst case simulation is required).	d) "作業時"のクラス確認、適格性評価、適格性再評価は、通常作業中、シミュレーした運転中または無菌操作のプロセスシミュレーションに行ってもよい	定期的確認の実施時期の規定 (運営の整理が必要である)
	e) The particle limits given in Table 1 above for the “at rest” state should be achieved after a “clean up” period on completion of operations. The "clean up" period should be determined during the initial classification of the rooms.	e)上記の表1に示される"非作業時"の粒子限度値は、作業完了後に実施する“クリーンアップ”時間後に達成されること。この“クリーンアップ”時間は、当該室のイニシャルのクラス確認で決定すること。	Clean-up 時間は、気中粒子数によって定める。これらはinitial qualificationで決定する
	f) In order to meet “in operation” conditions these areas should be designed to reach certain specified air-cleanliness levels in the “at rest” occupancy state.	f) "作業時"の条件に適合させるために、これらの区域は"非作業時"の占有状態 (occupancy state) において、所定の空気清浄度レベルが達成されるよう設計すること。	In-ope時の要求に到達させるために、at-restのレベルを適合させる
5.27	The microbial load of the clean rooms should be determined as part of the clean room qualification. The recommended maximum limits for microbial contamination during qualification for each grade are given in table 2.	クリーンルームの微生物学的負荷を、当該クリーンルームの適格性評価の一部として決定すること。各グレードの適格性評価中の微生物汚染の推奨される最大限度値は、表2に示されている。	in operationの微生物汚染の限度値は、表2による

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

Table 2: Recommended limits for microbial contamination in operation

表2 作業時 (in operation) における微生物汚染の推奨される限度値

Grade	air sample cfu/m <sup>3</sup>	settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours <sup>(a)</sup>	contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate
A <sup>(b)</sup>	1	1	1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(a) Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours. Where settle plates are exposed for less than 4 hours the limits in the table should still be used, no recalculation is necessary. Settle plates should be exposed for the duration of critical operations and changed as required after 4 hours.

個々の落下菌プレートは4時間未満の暴露でもよい。落下菌プレートが4時間未満の暴露であっても、この表の管理値をそのまま使用すること。計算（訳注：曝露した時間当たりへの換算）は不必要である。落下菌プレートは、重要操作の期間中は暴露を行い、4時間経過後も必要に応じて交換すること。

(b) It should be noted that for grade A the expected result should be 0 cfu recovered; any recovery of 1 cfu or greater should result in an investigation.

グレードAに対しては、0 cfuの回収が期待されることに注意すること；1 cfu以上の（訳注：菌の）回収は調査を、行うこと。

Note: For qualification of personnel, the limits given for contact plates and glove prints in table 6 should be applied.

作業者の適格性評価では、表6のコンタクトプレート及びグローブプリントの限度値を適用すること。

項	原文	訳文案	コメント
5.28	Clean room qualification (including classification) should be clearly differentiated from operational process environmental monitoring.	クリーンルームの適格性評価(クラス確認含む)は、作業中のプロセスでの環境モニタリングとは、明確に区別すること。	qualificationと monitoringの概念の峻別の必要性
5.29	Clean rooms should be requalified periodically and after changes to equipment, facility or processes based on the principles of QRM. For grade A and B zones, the maximum time interval for requalification is 6 months. For grades C and D,	クリーンルームは定期的に、及びQRMの原則に基づいて装置、設備、または工程の変更の後に、 <u>適格性の</u> 再評価を行うこと。グレードAあるいはBでは、適格性再評価の間	Re-qualificationの最大許容期間の規定

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	the maximum time interval for requalification is 12 months.	隔は最大で6ヶ月間である。グレード CあるいはDでは、適格性再評価の間隔は最大で12ヶ月である。	
5.30	Other characteristics, such as temperature and relative humidity, depend on the product and nature of the operations carried out. These parameters should not interfere with the defined cleanliness standard.	温度や相対湿度などの他の特性については、製品と実施する作業の特性に依存する。これらのパラメータは規定された清浄度を阻害しないこと。	温湿度の規定は、他の作業時の特性に依存する

### Disinfection (消毒)

項	原文	訳文案	コメント
5.31	The disinfection of clean areas is particularly important. They should be cleaned and disinfected thoroughly in accordance with a written programme (for disinfection to be effective, cleaning to remove surface contamination must be performed first)., More than one type of disinfecting agent should be employed, and should include the periodic use of a sporicidal agent. Disinfectants should be shown to be effective for the duration of their in use shelf-life taking into consideration appropriate contact time and the manner in and surfaces on which they are utilized. Monitoring should be undertaken regularly in order to show the effectiveness of the disinfection program and to detect the development of resistant and/or spore forming strains. Cleaning programs should be effective in the removal of disinfectant residues.	クリーン区域の消毒は、特に重要である。それらは文書化されたプログラムに従って、十分に清掃（清浄化）し、かつ消毒する（消毒を効果的にするためには、表面の汚染物を取り除くための清浄化を、まずは行わなければならない; must)。複数種の消毒剤を採用し、定期的な殺芽胞剤の使用も含むこと。消毒剤は、その使用有効期間（use shelf-life）にわたって有効であることを立証すること。この使用有効期間は、それを適用する表面について、適切な接触時間および適用方法を考慮したものであること。「消毒プログラムの有効性を立証して」、かつ「耐性菌や芽胞形成菌の発生を検出する」ために、モニタリングを実施すること。清浄化のプログラムは、消毒剤残渣の除去に効果的であること。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・消毒剤適用前の有機物の除去</li> <li>・消毒剤の残留物は除去すること</li> <li>・消毒対象面における消毒剤有効時間を考慮した有効性の立証の要求</li> </ul>
5.32	Disinfectants and detergents should be monitored for microbial contamination; dilutions should be kept in previously cleaned containers and should only be stored for defined periods. Disinfectants and detergents used in grade A and B areas should be sterile prior to	消毒剤及び洗剤は、その微生物汚染をモニタリングすること。希釈した液は予め清浄にした容器に保管し、その液は、規定された期限内で保管すること。グレード A及びB の区域内で使用する消毒剤及び洗剤は、使	希釈した消毒剤の保存に関して

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	use.	用前には無菌であること。	
5.33	Disinfectants should be shown to be effective when used on the specific facilities, equipment and processes that they are used in.	消毒剤は、それを適用する設備、装置および工程に対し有効であることの立証をすること。	
5.34	Fumigation or vapour disinfection of clean areas such as Vapour Hydrogen Peroxide (VHP) may be useful for reducing microbiological contamination in inaccessible places.	蒸気化過酸化水素（VHP）などによる燻蒸や蒸気による消毒は、クリーン区域の手の届かない箇所の微生物汚染の低減に有効であろう。	

## Equipment (機器)

項	原文	訳文案	コメント
6.1	A written, detailed description of the equipment design should be produced (including diagrams as appropriate) and kept up to date. It should describe the product and other critical gas and fluid pathways and controls in place.	機器の設計の文書化された詳細な記述書 (該当する場合はダイアグラムを含む) を作成し、最新な状態に保つこと。製品とその他の重要なガス、及び流体の経路と管理を適切に述べること。	設備機器や配管の最新図面のメンテに留意が必要である。 流体表示要求
6.2	Equipment monitoring requirements should be determined during qualification. Process alarm events should be reviewed and approved and evaluated for trends.	機器のモニタリングの要求は、適格性評価を通じて決定すること。プロセスの警報イベントは、レビューおよび承認し、そのトレンドを評価すること。	プロセスの警報イベントのレビューとトレンドの確認
6.3	As far as practicable equipment, fittings and services should be designed and installed so that operations, maintenance, and repairs can be carried out outside the clean area, if maintenance has to be performed in the clean area then precautions such as additional disinfection and additional environmental monitoring should be considered. If sterilization is required, it should be carried out, wherever possible, after complete reassembly.	実用的機器に関する限り、運転、保全、および修理がクリーン区域の外側から行える様に、調整とサービスを設計し、それを設置すること。 もし保全をクリーン区域内で行わなければならないのであれば、追加の消毒や追加の環境モニタリングのような予防措置を考慮すること。もし滅菌が必要であれば、可能な場合には、再組立てが完了したのちに行うこと。	設備機器のクリーンルーム域外からの調整とサービスを可能とする設計の要求
6.4	When equipment maintenance has been carried out within the clean area, the area should be cleaned, disinfected and/or sterilized where appropriate, before processing recommences if the required standards of cleanliness and/or asepsis have not been maintained during the work.	機器の保全をクリーン区域内で行った時は、もし当該作業中に、必要とされる清浄度及び/又は無菌操作の基準が維持されてなかったのであれば、プロセスを再開する前に、当該区域は清浄化し、消毒し、適切な場合は滅菌をすること。	保全後のクリーン化について
6.5	The cleaning process should be validated so that it can be demonstrated that it:	清浄化のプロセス (cleaning process) は、それ (訳注: 以下のa)およびb)) が証明出来るように、バリデーションをすること:	洗浄バリの要求
	a) Can remove any residues that would otherwise create a barrier between the sterilizing agent and the equipment surfaces.	a)滅菌剤と機器表面の間のバリアーを何らかの方法で形成するかも知れない如何なる残存物も除去する	残留物の除去の要求
	b) Prevents chemical and particulate	b)プロセス中、および消毒前に、製造の	作業中および消

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	contamination of the product during the process and prior to disinfection.	化学的および粒子による汚染を防ぐ	毒間の清浄化の 必要性
6.6	All critical surfaces that come into direct contact with sterile materials should be sterile.	無菌の物品と直接的に接する全ての重要表面は、無菌であること。	無菌製品接触表面の無菌化
6.7	All equipment such as sterilizers, air handling and filtration systems, water treatment, generation, storage and distribution systems should be subject to qualification, monitoring and planned maintenance; their return to use should be approved.	滅菌機、エアハンドリング・ろ過システム、水処理、発生器 (generation)、保管、および分配 (distribution) システムは、適格性評価、モニタリングおよび計画保全 (planned maintenance) をすること；その使用再開 (return to use) は承認を受けること。	機器の適格性、モニタリング及び 保全計画の実施 再使用する前の、 承認の必要性
6.8	A conveyor belt should not pass through a partition between a grade A or B area and a processing area of lower air cleanliness, unless the belt itself is continually sterilized (e.g. in a sterilizing tunnel).	コンベヤベルトは、「グレード A あるいは B」と「より低い空気清浄度のプロセス区域」の間のパーティションを通過しないこと。ただし、ベルトそれ自体が連続的に滅菌されている (例えば滅菌トンネル) の場合を除く。	低グレード域通過のコンベヤの 規制と、高グレード域戻り時の滅菌要求
6.9	Particle counters should be qualified (including sampling tubing). Portable particle counters with a short length of sample tubing should be used for qualification purposes.  Isokinetic sample heads shall be used in unidirectional airflow systems.	パーティクルカウンタは、(サンプリングチューブを含め) 適格性評価を行うこと。短いサンプリングチューブを持つポータブル式パーティクルカウンタを、適格性評価用の目的に使用すること。一方向気流システムには、等速サンプリング用ヘッドを使用すること。	一方向気流に対する等速サンプリングの要求
6.10	Where unplanned maintenance of equipment critical to the sterility of the product is to be carried out, an assessment of the potential impact to the sterility of the product should be performed and recorded.	製品の無菌性にとって重要な機器の計画外保全 (unplanned maintenance) を行わなければならない時は、製品の無菌性に対する潜在的インパクトのアセスメントを行い、それを記録すること。	計画外保全(例えばトラブル発生による修理)時の 対応要求

## 7. Utilities 用役

項	原文	訳文案	コメント
7.1	The nature and amount of controls associated with utilities should be commensurate with the risk associated with the utility determined via risk assessment.	用役に関する管理の特質とその程度は、リスクアセスメントを経て決定した当該ユーティリティと関連するリスクと相応したものとすること。	用役系管理レベルはそのリスクと相応させる
7.2	In general higher risk utilities are those that:	一般的に、以下の事項は高いリスクを持つ用役系である：	高リスクの用役系の事例
	a) Directly contact product e.g. compressed gases.	a) 直接に製品と接触するもの。例えば圧縮ガス類	
	b) Contact materials that ultimately will become part of the product.	b) 最終的に製品の一部となるもの（訳注：例えば製薬用水）	
	c) Control contamination of surfaces that contact the product.	c) 製品と接触する表面の汚染管理	
	d) Or otherwise directly impact the product.	d) または製品と他の方法で直接に接触するもの	
7.3	Utilities should be installed, operated and maintained in a manner to ensure the utility functions as expected.	用役は、当該用役の期待されている機能が保証されるような方法で、設置し、運転し、かつ保守すること	用役設備の設置・運営・保守管理
7.4	Results for critical parameters of the high risk utility should be subject to regular trend analysis to ensure that system capabilities remain appropriate.	高いリスクを持つ用役の重要なパラメータの結果は、当該システムの能力が適切になっていることを保証するために、定期的なトレンド分析を行うこと。	重要なパラメータの結果のトレンド管理の要求
7.5	Current drawings should be available that identify critical system attributes such as: pipeline flow, pipeline slopes, pipeline diameter and length, tanks, valves, filters, drains and sampling points.	重要なシステムを特定出来る所の、最新の図面が利用可能であること。例えば：パイプラインのフロー図、パイプラインの勾配、パイプラインの直径と長さ、タンク、バルブ、フィルタ、ドレイン、およびサンプリング・ポイント。	最新図面の維持管理要求
7.6	Pipes and ducts and other utilities should be installed so that they do not create recesses, unsealed openings and surfaces which are difficult to clean.	パイプとダクトおよびその他の用役系は、清掃が困難な所の、窪み、シールしていない開口部、および表面を設けないこと。	用役設備に清掃困難部分を設けないこと

### Water System 水システム

項	原文	訳文案	コメント
7.7	Water treatment plants and distribution systems should be designed, constructed and maintained to minimize the risk of microbial contamination and proliferation so as to ensure a reliable source of water of an appropriate quality. Water produced should comply with the current monograph of the relevant Pharmacopeia.	水の処理プラントおよび分配システムは、微生物の汚染と増殖のリスクを最小とるように、設計し、建設し、そして維持すること。これは適切な品質を持つ信頼性のある原水 (reliable source of water) とするためである。製造した水は、該当する薬局方の最新の各条に適合すること。	原水管理と、製造した用水の薬局方への適合
7.8	Water for injections (WFI) should be produced from purified water, stored and distributed in a manner which prevents microbial growth, for example by constant circulation at a temperature above 70°C. Where the WFI is produced by methods other than distillation further techniques post Reverse osmosis (RO) membrane should be considered such as nanofiltration, and ultra-filtration.	注射用水 (Water for injections ; WFI) は、精製水 (purified water) から製造し、微生物汚染を防ぐような方法で保存し、分配すること。例えば、70°Cで絶えず循環するというようなものである。WFIを蒸留法以外の方法により製造する場合は、RO (逆浸透圧) メンブランの後段に、ナノろ過や限外ろ過のような技術の適用も考えるべきである。	非蒸留法によるWFI製造に関して  70°C循環の要求
7.9	Water systems should be validated to maintain the appropriate levels of physical, chemical and microbial control, taking seasonal variation into account.	水システムは、物理的、化学的そして微生物学的管理の適切レベルを維持するためのバリデーションを行うこと。また季節変動を考慮すること。	水システムの季節変動への考慮
7.10	Water flow should remain turbulent through the pipes to prevent microbial adhesion.	水流は微生物の付着を防ぐために、配管内では乱流を維持すること。	用水配管の乱流の維持の要求
7.11	The water system should be configured to prevent the proliferation of microorganisms, e.g. sloping of piping to provide complete drainage and the avoidance of dead legs. Where filters are included in the system, special attention should be taken with regards to the monitoring and maintenance of these filters.	水システムは、微生物の増殖を防ぐように構成すること。例えば、ドレインを完全に排出するための配管の傾斜や、デッドレッグを防ぐなどである。そのシステム内にフィルタが組み込まれている場合は、それらのフィルタの維持と保全に特別な注意を払うこと。	水システムの微生物汚染防止の構造に関わる規定
7.12	Where WFI storage tanks are equipped with hydrophobic bacteria retentive vent filters the filters should be sterilized, and the integrity of the filter tested before and after use.	WFIの保存タンクが、疎水性の微生物捕集のベントフィルタを備えている場合は、そのフィルタは滅菌し、使用の前後に完全性試験を行うこと。	WFIタンクのベント用フィルタの滅菌と完全性試験の要求

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
7.13	To prevent the formation of biofilms, sterilization or disinfection or regeneration of water systems should be carried out according to a predetermined schedule and also when microbial counts exceed action and alert limits. Disinfection of a water system with chemicals should be followed by a validated rinsing procedure. Water should be analyzed after disinfection/regeneration; results should be approved before the start of use of the water system.	バイオフィルムの形成を防ぐため、水システムの滅菌、消毒あるいは再生を、次の時点で行うこと。 ① 予め定められたスケジュールによる ② 微生物の菌数がアクションおよびアラートを超えた時 化学薬剤を使用した水システムの消毒は、（訳注：消毒後は）バリデートされた洗浄方法に従うこと。	バイオフィルムの形成防止の要求
7.14	A suitable sampling schedule should be in place to ensure that representative water samples are obtained for analysis on a regular basis.	水システムの代表的なサンプルを、定期的な分析を確実にするために、適切なサンプリングスケジュールに従って実施すること。	水のサンプリングのスケジュール立案の要求
7.15	Regular ongoing chemical and microbial monitoring of water systems should be performed with alert limits based on the qualification that will identify an adverse trend in the performance of the systems. Sampling should include all outlets and user points at a specified interval. A sample from the worst case sample point, e.g. the end of the distribution loop return, should be included each time the water is used for manufacturing and manufacturing processes. A breach of an alert limit should trigger review and follow-up, which might include investigation and corrective action. Any breach of an action limit should lead to a root cause investigation and risk assessment.	水システムの化学的および微生物学的の正規の同時的モニタリングは、アラート限度値を以って行うこと。そのアラート限度値は、当該システムの性能の悪化傾向を特定出来るような適格性評価の結果に基づくこと。ワーストケースのサンプリング・ポイント（例えば、送水のリターン・ループの末端）からのサンプルを、その水を製造や製造プロセスに使用する各時点で、含めること。アラート限度値が破られることは、レビューや調査の引き金となるものであり、調査や是正措置が含まれるものとなるだろう。アクション限度値が少しでも破られれば、根本原因調査やリスクアセスメントを開始する引き金とすること。	水システムのアラートおよびアクションの管理値設定の要求
7.16	WFI systems should include continuous monitoring systems such as Total Organic Carbon (TOC) and conductivity.	WFIシステムは、全有機炭素（Total Organic Carbon + TOC）および導電率（conductivity）のような連続的モニタリングシステムを含むこと。	WFIシステムのTOCおよび導電率の連続モニタリング要求

Steam used for sterilization 滅菌用蒸気

項	原文	訳文案	コメント
7.17	Purified water, with a low level of endotoxin, should be used as the minimum quality feed water for the pure steam generator.	ピュアースチーム発生器の最小限の品質を持つ原水として、エンドトキシンが低レベルである精製水を使用すること	ピュアースチームの原水は精製水の要求
7.18	Steam used for sterilization processes should be of suitable quality and should not contain additives at a level which could cause contamination of product or equipment. The quality of steam used for sterilization of porous loads and for Steam-In-Place (SIP) should be assessed periodically against validated parameters. These parameters should include consideration of the following examples: non-condensable gases, dryness value (dryness fraction), superheat and steam condensate quality.	滅菌プロセスに使用する蒸気は適得な品質を持つこと。そして製品あるいは機器の汚染の原因となるかも知れないレベルでの添加剤を含まないこと。ポーラスロード (訳注: 蒸気が直接接触することで滅菌される被滅菌物) 滅菌および定置滅菌 (Steam-In-Place ; SIP) に使用する蒸気の品質は、バリデートされたパラメータに対して定期的に評価を行うこと。それらのパラメータには、例えば次の様な事項を考慮すること: 非凝縮性ガス (non-condensable gases)、乾燥度 (dryness value ; dryness fraction)、過熱度 (superheat) および蒸気凝縮物の品質。	滅菌用蒸気の品質と定期的なモニタリング項目

Compressed gases and vacuum systems 加圧ガスおよび減圧システム

項	原文	訳文案	コメント
7.19	Compressed gases that come in direct contact with the product/container primary surfaces should be of appropriate chemical, particulate and microbiological purity, free from oil with the correct dew point specification and, where applicable, comply with appropriate pharmacopoeial monographs. Compressed gases must be filtered through a sterilizing filter (with a nominal pore size of a maximum of 0.22µm) at the point of use. Where used for aseptic manufacturing, confirmation of the integrity of the final sterilization gas filter should be considered as part of the batch release process.	製品/容器の一次表面 (primary surfaces) と直接に接触する加圧ガスは、適切な化学、粒子、および微生物の純度を持ち、正しい露点規格 (correct dew point specification) でオイルフリーであり、そして該当する場合は、薬局方の該当する各条に適合すること。 加圧ガスは、使用箇所で、(最大で0.22 µmの公称孔径を持つ) 滅菌用フィルタでろ過しなければならない (must)。無菌操作法による製造に使用する場合は、最終の滅菌用ガスフィルタの完全性の確認は、バッチ出荷プロセスの一部と考えること。	製品/容器の一次表面と直接に接する加圧ガスの品質要求

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
7.20	There should be prevention of backflow when any vacuum or pressure system is shut off.	減圧あるいは加圧システムを止める時は、逆流 (backflow) を防ぐこと。	加圧ガスの逆流防止

### Cooling systems 冷却システム

項	原文	訳文案	コメント
7.21	Major items of equipment associated with hydraulic and cooling systems should, where possible, be located outside the filling room. Where they are located inside the filling room there should be appropriate controls to contain any spillage and/or cross contamination associated with the hydraulics of cooling system fluids.	油圧および冷却システムと関連する機器の主要な部分 (major items) は、可能な場合は充填室外に位置させること。それらを充填室内に設置する場合は、適切な管理を行うこと。これには、冷却システムの油圧と関連した漏れ (spillage) 及び/または交叉汚染を含むこと。	油圧/冷却システムの機器の主要な部分は、原則として充填室外に位置する
7.22	Any leaks from the cooling system must be detectable (i.e. an indication system for leakage). In addition, there must be adequate cooling flow within the system.	冷却システムからの如何なる漏れも検出可能で無ければいけない (即ち、漏れの表示システムがあること) (must)。	冷却システムからの漏れ検知の可能は必須事項
7.23	The cooling circuit should be subject to leak testing both periodically and following any maintenance.	冷却回路 (cooling circuit) は、定期的に、及びその後のメンテナンスの両方のリーク試験を行うこと。	冷却回路の定期的メンテナンスとリーク試験の要求
7.24	There should be periodic cleaning/disinfection of both the vacuum system and cooling systems.	減圧システム及び冷却システムの両方の定期的な清浄化/消毒を行うこと。	システムの定期的な清浄化と消毒要求

## 8 Production and Specific Technologies

### Terminally sterilized products 最終滅菌製品

項	原文	訳文案	コメント
8.1	Preparation of components and most products should be done in at least a grade D environment in order to give a low risk of microbial, pyrogen and particulate contamination, so that the product is suitable for filtration and sterilization. Where the product is at a high or unusual risk of microbial contamination, (for example, because the product actively supports microbial growth and/or must be held for a long periods before sterilisation and/or is not processed mainly in closed vessels), then preparation should be carried out in a grade C environment.	コンポーネントや多くの製品の調製は、その製品が適切なる過および滅菌が受けられるようにするために、最小限でもグレードD環境で行うこと。これは、微生物、パイロジェン、および粒子汚染のリスクが低くするためである。その製品が微生物汚染の高い、あるいは一般的ではないリスクを持つ場合(例えば、製剤の活性が微生物の生長を助ける、及び/又は 滅菌前に長時間保持しなければならない、及び/又は大部分がクローズドのシステムで処理されない)、調製はグレード C 環境において行うこと。	この文書での“components”の用語は、その時々で意味が変化する。ここでのコンポーネントは、アンプルやバイアルなどの一次包装材料と思われる。 <b>微生物リスクの高い製品の調製はグレードCで行う。</b>
8.2	Filling of products for terminal sterilization should be carried out in at least a grade C environment.	最終滅菌を行う製品の充填は、最低限、グレード C 環境で行うこと。	<b>最終滅菌品の充填区域のグレードはC以上</b>
8.3	Where the product is at an unusual risk of contamination from the environment because, for example, the filling operation is slow, the containers are wide necked or are necessarily exposed for more than a few seconds before closing, or the product is held for extended periods prior to terminal sterilization, then the product should be filled in a grade A zone with at least a grade C background. Preparation and filling of ointments, creams, suspensions and emulsions should generally be carried out in a grade C environment before terminal sterilization.	例えば、充填作業がユックリであり、広口であるか、または閉塞まで数秒間以上を必要とすると言った、環境からの汚染が通常とは異なる場合や、当該製剤を最終滅菌まで長時間保持すると言ったような場合は、少なくとも Grade C のバックグラウンドを持った Grade A zone で充填すること。軟膏、クリーム、懸濁液、及びエマルジョンの調製と充填は、一般的に、最終滅菌前には Grade C 環境で行うこと。	<b>高いリスクを持つ製品の調製はグレードC環境で行う</b>
8.4	Processing of the bulk solution should include a filtration step to reduce bioburden levels and particulates prior to filling into the final product containers.	バルク溶液の調製は、バイオバーデンレベルを下げ、最終製品容器への充填前の粒子数を下げ、ろ過ステップと含めること。	<b>バルク液調製時のバイオバーデンレベル低減への配慮</b>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
8.5	Examples of operations to be carried out in the various grades are given in table 3.	各種のグレードで行うべき作業の事例は、表3に示している。	

Table 3: Examples of operations and grades they should be performed in for terminally sterilized products  
最終滅菌製品で行うべき作業とグレードの事例

A	<b>Filling of products, when unusually at risk.</b> 一般的でないリスクがある場合の、製品の充填
C	<b>Preparation of solutions, when unusually at risk. Filling of products.</b> 一般的でないリスクがある場合の、溶液の調製。製剤の充填
D	<b>Preparation of solutions and components for subsequent filling.</b> その後に充填がある溶液や処方成分の調製

### Aseptic preparation 無菌操作による調製

項	原文	訳文案	コメント
8.6	Aseptic processing is the handling of sterile product, containers and/or devices in a controlled environment, in which the air supply, materials and personnel are regulated to prevent microbial contamination. Additional requirements apply to Restricted Access Barrier Systems (RABS) and isolators (refer clauses 5.15-5.22).	無菌操作法による加工 (aseptic processing) は、無菌 (sterile) の製品、容器 及び/又は 器具 (devices) を制御された環境 (controlled environment) で取扱うこと。この制御された環境とは、空気供給、原材料および職員が微生物汚染を防ぐために (訳注: 行動に) 制限を受けている環境である。Restricted Access Barrier Systems (RABS) および アイソレータに対しては、付加的要求が適用される (5.15-5.22 を参照)	sterileと asepticの概念の違いは、用語集のAsepsisの項の訳注を参照のこと
8.7	The aseptic process should be clearly defined. The risks associated with the aseptic process, and any associated requirements, should be identified, assessed and appropriately controlled. The site's contamination control strategy should clearly define the acceptance criteria for these controls, requirements for monitoring and the review of their effectiveness. Methods and procedures to control these risks should be described and implemented. Residual risks should be justified.	無菌操作によるプロセスは、明瞭に規定すること。無菌操作法でのプロセスに伴うリスク、及びそれに関連する如何なる要求事項も、特定し、アセスメントし、そして適切にコントロールすること。そのサイト (製造所) の汚染管理戦略は、その許容管理基準、モニタリング要求、及びその有効性の評価を明確に規定すること。それらのリスクをコントロールするための方法と手順を述べ、それを実行すること。残留リスクに関しては、その論理的正当性の説明 (justified) をすること。	無菌操作に関わる全ての作業はリスクアセスメントが必要。残留リスクに対しては論理的正当性の説明 (justified) が必要である

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
8.8	Precautions to minimize microbiological, pyrogen and particulate contamination should be taken, as per the site's contamination control strategy, during the preparation of the aseptic environment, during all processing stages, including the stages before and after filter sterilization, and until the product is sealed in its final container. Materials liable to generate fibres should not be permitted in clean areas.	微生物、パイロジェンそして粒子の汚染を最小化するための予防策をとること。これは、当該製造所の汚染管理戦略、無菌操作環境の準備中、全てのプロセス段階中(ろ過滅菌前後の段階を含む)に対して行い、その製品が最終容器に密封されるまで行うこと。繊維 (fibres) を発生させやすい材質は、クリーン領域では許可しないこと。	微生物汚染とパイロジェン汚染の管理戦略の策定要求。 繊維の発生し易い材質の使用禁止
8.9	Where possible, the use of equipment such as RABS, isolators or closed systems, should be considered in order to reduce the need for interventions into the grade A environment and minimize the risk of contamination. Automation of processes should also be considered to remove the risk of contamination by interventions (e.g. dry heat tunnel, automated lyophilizer loading, SIP).	グレード A への人の介在の必要性を減少させ、かつ汚染のリスクを最小限とするために、出来る限り、RABS, アイソレータあるいは閉鎖系システム (closed systems) を考慮すること。ヒトの介在による汚染リスクを取り除くために、プロセスの自動化もまた、考慮すること (例えば、乾熱トンネル、凍結乾燥機への自動のローディング、SIP; 定置滅菌など)。	閉鎖系システム (closed systems) の導入の推奨
8.10	Examples of operations to be carried out in the various environmental grades are given in the table 4.	各種の環境グレードで行うべき作業の事例は、表 4 に与えられている。	

Table 4: Examples of operations and which grades they should be performed in

作業と、それを行うべきグレードの事例

A	<p>Critical processing zone. 重要な加工を行うゾーン</p> <p>Aseptic assembly of filling equipment. 充填機器の無菌操作による組み立て</p> <p>Aseptic connections (should be sterilized by steam-in-place whenever feasible). 無菌操作法による接続 (可能な場合にあっては、蒸気による定置滅菌を行うこと)</p> <p>Aseptic compounding and mixing. 無菌操作による処方成分の秤量と混合</p> <p>Replenishment of sterile product, containers and closures. 無菌の製品、容器および栓の補充</p> <p>Removal and cooling of items from heat sterilizers. 加熱滅菌機からの物品の取り出しと冷却</p> <p>Staging and conveying of sterile primary packaging components. 無菌の一次包装材料のステージング(訳注：“セッティング”と同様な意味?)と搬送</p>
---	--

B	<p>Direct support zone for the critical processing (grade A) zone. 重要な加工 (グレード A) ゾーンの直接支援ゾーン</p> <p>Transport and preparation of packaged equipment, components and ancillary items for introduction into the grade A zone. グレード A ゾーンへ入れるための、包装した器具、構成部品 (components) および付属部品の搬送と準備</p> <p>Removal of sealed product from the grade A zone. グレード A ゾーンからのシールした製品の取り出し</p>
C	<p>Preparation of solutions to be filtered. ろ過を行う溶液の調製</p>
D	<p>Cleaning of equipment. 機器の清浄化</p> <p>Handling of components, equipment and accessories after washing. Assembly of cleaned equipment to be sterilized. 洗浄後のコンポーネント、器具および付属部品 (accessories) の取扱い</p>

Note: If Isolators are used then a risk assessment should determine the necessary background environment grade; at least a minimum of grade D should be used. Refer clauses 5.19-5.20.

もしアイソレータを使用するならば、必要なバックグラウンド環境をリスク評価で決定すること。最小限、グレードDをバックグラウンドとして使用すること。5.19～5.20項を参照のこと。

項	原文	訳文案	コメント
8.11	Where the product is not subsequently sterile filtered, the preparation of equipment, components and ancillary items and products should be done in a grade A environment with a grade B background.	その後に (訳注 ; その下流の製造プロセスで) 製品の無菌ろ過をしない場合は、「器具、コンポーネント (components) そして付属品 (ancillary) の準備」と「製品」は、グレードBのバックグラウンドをもったグレード A 環境で取扱うこと。	Componentsは用語定義がされている。一次包装材料を指すと考えられる。例えばアンプルやバイアル。
8.12	Preparation and filling of sterile products such as ointments, creams, suspensions and emulsions should be performed in a grade A environment, with a grade B background, when the product and components are exposed and the product is not subsequently filtered or sterilized.	軟膏、クリーム、懸濁液、そしてエマルジョンのような無菌医薬品の調製と充填は、その製品とコンポーネント (components) が曝露され、かつその後ろろ過あるいは滅菌がされない場合は、グレードBのバックグラウンドを持ったグレード A 環境で行うこと。	コンポーネントは直接容器を指すと思われる。この項では、例えばガラス容器が想定される。
8.13	Unless subsequently sterilized by steam-in-place or conducted with validated intrinsic sterile connection devices, aseptic connections should be performed in a grade A environment with a grade B background	無菌操作による接続は、定置蒸気滅菌 (steam-in-place) によりその後ろに滅菌されるか、あるいはバリデートされたイントリンシックの無菌接続器具を用いないのであれば、例えば、作業員あるいは低グレードと	無菌接続に関わる要求事項

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	<p>(or in an isolator with a suitable background), in a way that minimizes the potential contamination from the immediate environment, e.g. from operators or boundaries with lower grades.</p> <p>Aseptic connections, including those performed to replace equipment, should be appropriately assessed and their effectiveness verified as acceptable by process simulation tests. (For requirements regarding intrinsic sterile connection devices (refer clause 8.115).</p>	<p>の境界部といった、周辺環境からの汚染の可能性を最小化するような方法で、グレード B のバックグラウンドを持ったグレード A 環境 (または、適切なバックグラウンドの区域を持つアイソレータ) で行うこと。</p> <p>無菌操作による接続は、機器の交換のために行う場合も含め、適切に評価を行い、プロセスシミュレーション試験によって大丈夫であったというような、効果的な確認 (effectiveness verified) を行うこと。(固有の無菌接続器具に関する要求は、8.115項を参照のこと)</p>	
8.14	<p>The transfer of partially closed containers to a lyophilizer, should be done under grade A conditions (e.g. HEPA filtered positive pressure) at all times and, where possible, without operator intervention.</p> <p>Portable transfer systems (e.g. transfer carts, portable Laminar Flow Work Stations, etc.) should ensure that the integrity of transfer system is maintained and the process of transfer should minimize the risk of contamination.</p>	<p>凍結乾燥機への半打栓容器の移送は、常にグレード A 条件 (例えば、HEPAフィルタでろ過した陽圧空気) の下で行うこと。可能な場合は、作業者の介在が無いこと。</p> <p>ポータブルな搬送システム (例えば、搬送カート、ポータブルなラミナー・フロー・ワークス・ステーション) は、移送システムの完全性が維持されることを保証し、移送の過程での汚染のリスクを最小化すること。</p>	凍結乾燥機への半打栓容器の移送に関する要求
8.15	<p>Aseptic manipulations (including non-intrinsic aseptic connections) should be minimized using engineering solutions such as the use of preassembled and sterilized equipment. Whenever feasible, product contact piping and equipment should be pre-assembled, then cleaned and sterilized in place.</p> <p><b>The final sterile filtration should be carried out as close as possible to the filling point and downstream of aseptic connections wherever possible</b></p>	<p>無菌操作法による取扱い (これには、一般的な (non-intrinsic) 無菌操作による接続を含む) は、エンジニアリング的解決 (例えば、事前組み立てをして、滅菌を行った機器を使用するといったような) によって、最小限のものとする。実現可能な場合は常に、製品と接触する配管および機器は、予め組み立てを行い、次いで清浄化し、かつその位置で滅菌を行うこと。</p> <p><b>最終的な無菌ろ過は、可能な場合には充填するポイントに可能な限り近づけ、かつ無菌接続の下流側で行うこと。</b></p>	<p>人による無菌操作の減少の努力要求</p> <p><b>最終ろ過の充填部位への可能な限りの近接要求</b></p>
8.16	<p>The duration for each aspect of the aseptic manufacturing process should be limited to a defined and validated maximum, including:</p>	<p>無菌操作法による製造プロセスの各局面の時間的長さは、明確に規定されていて、バリデートが行われた最大長さまでに、限定</p>	<p>各作業の時間規定の設定要求</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
		すること。これには以下の事項を含むこと：	
	a) Time between equipment, component, and container cleaning, drying and sterilization.	a) 器具、コンポーネントおよび容器の洗浄、乾燥、および滅菌の間の時間。	コンポーネントは直接容器を指す
	b) Holding time for sterilized equipment, components, and containers prior to and during filling/assembly.	b) 充填／組み立て前（及びそれらの間の）滅菌された器具、コンポーネントおよび容器の保持時間	<b>Sterile Hold Time</b> の確認要求
	c) The time between the start of the preparation of a solution and its sterilization or filtration through a micro-organism-retaining filter. There should be a set maximum permissible time for each product that takes into account its composition and the prescribed method of storage.	c) 溶液の「調製開始」と「その滅菌、あるいは微生物捕集フィルタでのろ過」の間の時間。各製品は、その組成と保管の規定された方法を考慮して、セットの最大許容時間を設定すること。	溶液の「調製開始」と「その滅菌、あるいは微生物捕集フィルタでのろ過」の間の時間の設定要求
	d) Aseptic assembly.	d) 無菌操作法による組み立て	
	e) Holding sterile product prior to filling.	e) 充填までの無菌の製品の保持	
	f) Filling.	f) 充填	
	g) Maximum exposure time of sterilized containers and closures in the critical processing zone (including filling) prior to closure.	g) 閉塞（closure）される前の、critical processing zone（重要なプロセス加工を行うゾーン）に置かれる滅菌済の容器・栓の最大曝露時間	

Finishing of sterile products 無菌医薬品の仕上げ

項	原文	訳文案	コメント
8.17	Partially stoppered vials or prefilled syringes should be maintained under grade A conditions (e.g. use of isolator technology grade A with B background, with physical segregation from operators) or grade A LAF carts (with suitable grade B background environment and physical segregation from operators) at all times until the stopper is fully inserted.	半打栓したバイアル、あるいはプレフィルドシリンジは、次のように維持すること ① 「グレード A 条件 (例えば、アイソレータ技術の使用、作業員から物理的隔離をした、グレードBのバックグラウンドを持ったグレード) の下に維持する。 あるいは、 ② 「栓が完全に挿入されるまで、常にグレードA のラミナーエアフロー (LAF) カートに維持する。	半打栓したバイアル、あるいはプレフィルドシリンジの維持に関する要求
8.18	Containers should be closed by appropriately validated methods. Containers closed by fusion, e.g. Form-Fill-Seal Small Volume Parenteral (SVP) & Large Volume Parenteral (LVP) bags, glass or plastic ampoules, should be subject to 100% integrity testing.  Samples of other containers should be checked for integrity utilising validated methods and in accordance with QRM, the frequency of testing should be based on the knowledge and experience of the container and closure systems being used. A statistically valid sampling plan should be utilized.  It should be noted that visual inspection alone is not considered as an acceptable integrity test method.	容器は適切にバリデートされた方法によって閉塞すること。溶着 (fusion) によって閉塞される容器、例えばForm-Fill-Seal Small Volume Parenteral (SVP) や Large Volume Parenteral (LVP) のバッグ、ガラスあるいはプラスチックアンプルは、全数 (100%) の完全性試験を受けること。  他の容器のサンプルは、バリデートした方法を使用しての完全性のチェックを受けること。そしてQRMの原則に従って、使用する容器・栓システムの知識と経験によって、試験頻度を定めること。統計的に妥当なサンプリング計画を使用すること。  目視検査のみでは、許容される完全性試験方法としては不十分と考えられる事に、留意すること。	溶着 (fusion) によって閉塞される容器の全数に対する完全性試験要求
	(訳注) : 容器完全性については、USPなどの局方でそれを評価する動きがある。JPの当該記載は製剤設計のアプローチに対するもの (JPはGMPに関わる項は扱わない方針) であるが、USPは製剤設計段階に限定されていない。この項は今後、議論を呼ぶと思われる。		
8.19	Containers sealed under vacuum should be tested for maintenance of vacuum after an appropriate, pre-determined period and during shelf life.	減圧下でシールした容器は、適切な、予め定められた期間後と、有効期間中にわたって、減圧度の維持を試験すること。	減圧下で閉塞した容器の有効期間中の維持の証明要求

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
8.20	The container closure integrity validation should take into consideration any transportation or shipping requirements.	容器・栓の完全性試験のバリデーションは、どのような (any) 搬送や出荷要求であるかを考慮に入れること。	完全性試験への搬送形態の考慮
8.21	As the equipment used to crimp vial caps can generate large quantities of non-viable particulates, the equipment should be located at a physically separate station equipped with adequate air extraction.	バイアルの巻締に使用する機器は、大量の非生菌粒子を発生するので、当該機器は適切な空気吸引を備えた、物理的隔離がされたステーションに位置させること。	巻締装置の設置要件(1)
8.22	<p>Vial capping can be undertaken as an aseptic process using sterilized caps or as a clean process outside the aseptic core.</p> <p>Where this latter approach is adopted, vials should be protected by grade A conditions up to the point of leaving the aseptic processing area, and thereafter stoppered vials should be protected with a grade A air supply until the cap has been crimped.</p> <p>Where capping is a manual process it must be performed in grade A conditions with a grade B background.</p>	<p>バイアルのキャッピングは、滅菌したキャップを使用した無菌操作法プロセスか、無菌操作法区域の中核部 (aseptic core) の外側に位置するクリーン・プロセスの様な箇所を考慮すること。</p> <p>後者 (訳注: クリーンプロセスの使用) のアプローチを使用する場合は、無菌操作法によるプロセス区域を出る時点まで、バイアルをグレード A で保護し、その後は、打栓されたバイアルが巻締めされるまで、グレード A の空気を供給することで、保護をすること。</p> <p>キャッピングがマニュアル (人の手による) プロセスの場合は、それをグレード B を備えたグレード A の条件において行わなければならない (must) 。</p>	巻締装置の設置要件(2)
8.23	<p>In the case where capping is conducted as a clean process with grade A air supply protection, vials with missing or displaced stoppers should be rejected prior to capping.</p> <p>Appropriately validated, automated methods for stopper height detection should be in place. Microbial ingress studies (or alternative methods) should be utilized to determine the acceptable stopper height displacement.</p>	<p>キャッピングをグレード A の空気供給の保護を持つクリーンなプロセスとして実施する場合は、ミスをしたバイアルや置き直した栓 (displaced stoppers) のバイアルは、キャッピング前に排除すること。</p> <p>栓の高さの検知のための、適切にバリデートされた自動化された方法を、適切に行うこと。栓の許容される最も高い位置 (acceptable stopper height displacement) を決定するために、微生物侵入試験 (あるいはその変法) を使用すること。</p>	バイアルのキャップをする前の状態検知と不良状態品の排除  栓の浮き上がりの最大許容値での微生物チャレンジ試験の実施要求

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
8.24	<p>Where human intervention is required at the capping station, appropriate technology should be used to prevent direct contact with the vials and to minimize microbial contamination.</p>	<p>キャッピング・ステーションで、人の介入が必要とされる場合は、バイアルとの直接的な接触を防ぐための、そして微生物汚染を最小化するための、適切な技術を使用すること。</p>	<p>キャッピング・ステーションで、人の介入に関わる管理要求</p>
8.25	<p>RABS and isolators may be beneficial in assuring the required conditions and minimising direct human interventions into the capping operation.</p>	<p>RABSおよびアイソレータは、キャッピング作業への人の直接的な介入を管理するために要求される条件を確実なものとするのに、便益を与えるものであろう。</p>	<p>RABSおよびアイソレータの人の介入インパクト低減</p>
8.26	<p>All filled containers of parenteral products should be inspected individually for extraneous contamination or other defects. QRM principles should be used for determination of defect classification and criticality. Factors to consider include, but are not limited, to the potential impact to the patient of the defect and the route of administration.</p> <p>Different defect types should be categorized and batch performance analyzed. Batches with unusual levels of defects, when compared to routine defect levels for the process, should lead to investigation and consideration of partial or the whole rejection of the batch concerned.</p> <p>A defect library should be generated and maintained which captures all known defects.</p> <p>The defect library can be used as a training tool for production and quality assurance personnel. Critical defects should not be identified during any subsequent sampling of acceptable containers as it indicates a failure of the original inspection process.</p>	<p>注射剤の全ての充填済み容器は、外来の汚染 (extraneous contamination) あるいは他の欠陥を検査すること。欠陥のクラス分類と重大性の決定には、QRM原則を使用すること。考慮すべきファクターは、欠陥の患者への潜在的インパクト、および投与経路に対する事項を含むこと。但し、それだけに限定されるものではない。</p> <p>様々な欠陥のタイプは分類を行い、そしてバッチの性能 (performance ; 訳注 品質状況?) を解析すること。当該プロセスの日常的欠陥レベルと比較した時、欠陥が通常ではないレベル (unusual levels) を持つバッチは調査を行い、当該バッチの部分的あるいは全部の廃棄をするかの考慮を行うこと。</p> <p>欠陥品ライブラリー (defect library) を立ち上げ、全ての既知の欠陥を集めて、それを保持すること。</p> <p>この欠陥ライブラリーは、製造および品質保証部門の職員の訓練ツールとして使用することが出来る。致命的欠陥 (critical defects) は、受け入れた容器 (acceptable containers) の、その後のサンプリング中に特定されない (訳注 : 発見されない) こと。というのは、それは元々の検査工程の欠陥を示すものだからである。</p>	<p>注射剤の全ての充填済み容器の検査要求とその内容</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
8.27	<p>When inspection is done manually, it should be done under suitable and controlled conditions of illumination and background. Inspection rates should be appropriately validated. Operators performing the inspection should undergo robust visual inspection qualification (whilst wearing corrective lenses, if these are normally worn) at least annually.</p> <p>The qualification should be undertaken using appropriate sample sets and taking into consideration worst case scenarios (e.g. inspection time, line speed (where the product is transferred to the operator by a conveyor system), component size or fatigue at the end of shift) and should include consideration of eyesight checks. Operator distractions should be removed and frequent breaks of appropriate duration from inspection should be taken.</p>	<p>検査を人が行っている（manually）時には、適切かつ管理された照明および背景の下で行うこと。検査速度は、適切にバリデートすること。検査を行う作業者は、少なくとも年次で、視力検査（もし普段に矯正用コンタクトレンズを装着しているならば、検査の際も着用する）による頑健性のある適格性評価（robust visual inspection qualification）を受けること。</p> <p>適格性評価は、適切なサンプルセットの使用と、ワーストケースのシナリオを考慮すること。ワーストケースのシナリオは、例えば、検査時間、ライン速度（製品がベルトコンベヤーによって検査者に移送される場合）、コンポーネントの大きさ、あるいはシフトの終わり時点での検査者の疲れなどがあり、加えて、視力チェックへの考慮も含まれること。検査者のイライラ（operator distractions）を取り除き、検査を行っている間の頻繁なブレイク（休憩）を取ることを。</p>	<p>目視検査に関わる規定要求</p> <p>ここでのコンポーネントは、直接容器を指すと考えられる。</p>
8.28	<p>Where automated methods of inspection are used, the process should be validated to detect known defects with sensitivity equal to or better than manual inspection methods and the performance of the equipment checked prior to start up and at regular intervals.</p>	<p>自動の検査方法を使用する場合は、そのプロセスは、ヒト（manual）による検査方法と同等以上の感度をもって既知の欠陥を検出することをバリデートし、かつ当該機器の性能をスタートアップと定期的な間隔でチェックを行うこと。</p>	<p>自動検査機のバリデートの要求</p>
8.29	<p>Results of the inspection should be recorded and defect types and levels trended. Reject rates for the various defect types should also be trended. Investigations should be performed as appropriate to address adverse trends or discovery of new defect types. Impact to product on the market should be assessed as part of this investigation.</p>	<p>検査の結果は記録を行い、欠陥のタイプとレベルはトレンドを見ること。各種の欠陥タイプに関しての排除比率（reject rates）に関してもまた、トレンドをみること。悪化傾向（adverse trends）や新たな欠陥タイプの発見に適切に対処出来るように、（訳注：それらに対して）調査を行うこと。この調査の一部として、市場に出荷済の製品へのインパクトを評価すること。</p>	<p>検査結果の記録とトレンドの要求</p>

## Sterilization 滅菌

項	原文	訳文案	コメント
8.30	Where possible, finished product should be terminally sterilized using a validated and controlled sterilization process as this provides a greater assurance of sterility than a validated and controlled sterilizing filtration process and/or aseptic processing. Where it is not possible for a product to undergo a sterilisation, consideration should be given to using terminal bioburden reduction steps, such as heat treatments (pasteurization), combined with aseptic processing to give improved sterility assurance.	可能な場合には、最終製品は、バリデートされ、かつ制御された滅菌プロセスを用いて、最終的に滅菌を行うこと。これは、バリデートされかつ管理された無菌ろ過のプロセスおよび/または無菌操作法によるプロセスよりも、無菌性のより大きな保証を与えるからである。製品が滅菌を受けることが出来ない場合には、最終的なバイオバーデンの低減のためのステップの使用を考慮すること。例えば、加熱処理 (pasteurization) や、無菌性保証を改善するため無菌操作法と組み合わせるといったステップである。	本項に関しては、末尾の参考資料の3に掲げた
8.31	The selection, design and location of the equipment and cycle/programme used for sterilization should be decided using QRM principles. Critical parameters should be defined, controlled, monitored and recorded.	滅菌に使用する機器およびサイクル/プログラムの選定、設計および場所は、QRMの原則を用いて決定すること。重要なパラメータは、これを規定し、管理し、モニターし、かつ記録すること。	滅菌に関わる QRMの実施と決定に至る文書化の要求
8.32	There should be mechanisms in place to detect a cycle that does not conform to the validated parameters. Any failed or atypical sterilization cycles must be formally investigated.	バリデートされたパラメータに適合しなかったサイクルを検知するのに適切なメカニズムが存在すること。如何なる失敗した、あるいは非定型的 (atypical) な滅菌サイクルも、正式な調査をしなければならない (must)。	滅菌不全発生時の調査要求
8.33	All sterilization processes should be validated. Particular attention should be given when the adopted sterilization method is not described in the current edition of the Pharmacopoeia, or when it is used for a product which is not a simple aqueous solution. Where possible, heat sterilization is the method of choice. Regardless, the sterilization process must be in accordance with the registered marketing and manufacturing specifications.	全ての滅菌プロセスは、バリデートをすること。次の場合には特別な注意を払うこと： (1) 採用している滅菌方法が薬局方の最新版に記載されていない (2) 単純な水溶液ではない製品に使用する とき 可能な場合は、選択すべき方法は加熱滅菌であること。それには関わりなく、滅菌プロセスは、承認された販売・製造規格 (registered marketing and manufacturing specifications) に従うこと。	加熱滅菌が第一選択肢であること

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
8.34	<p>Before any sterilization process is adopted, its suitability for the product and equipment and its efficacy in achieving the desired sterilizing conditions in all parts of each type of load to be processed should be demonstrated by physical measurements and by biological indicators where appropriate.</p>	<p>如何なる滅菌プロセスでも、それを採用する前には、「製品および機器に関してのその適切性」と、「処理すべき各タイプのロード（載荷物）の全ての箇所で、望ましい滅菌条件を達成するその有効性(efficacy)」を、物理的な計測によって、そして適切な場合にはバイオロジカル・インジケータ（訳注：を更に追加すること）によって、証明すること。</p>	<p>滅菌プロセスの物理的、生物学的な評価による妥当性の証明</p>
8.35	<p>The validity of the process should be verified at scheduled intervals, with a minimum of at least annually. Revalidation of the sterilization process should be conducted whenever significant modifications have been made to the product, product packaging, sterilization load configuration, sterilizing equipment or sterilization process parameters.</p>	<p>当該プロセスの妥当性は、最小限でも年次での、スケジュールを行った間隔で確認（バリファイ）すること。重大な変更が、製品、製品の包装、滅菌載荷形態、滅菌機器、あるいは滅菌プロセスパラメータに重大な変更を行った時は、直ちに滅菌プロセスの再バリデーションを実施すること。</p>	<p>滅菌プロセスの定期的な間隔での確認要求</p>
8.36	<p>For effective sterilization, the whole of the material and equipment must be subjected to the required treatment and the process should be designed to ensure that this is achieved.</p>	<p>実効性のある滅菌のために、原材料および機器の全体を、必要とされる対応 (treatment) を行わなければならない (must)。そして、これを達成されていることが保証されるように、当該プロセスを設計すること。</p>	<p>滅菌設計要求について</p>
8.37	<p>Routine operating parameters should be established and adhered to for all sterilization processes, e.g. physical parameters and loading patterns, etc.</p>	<p>日常的な運転パラメータは、全ての滅菌プロセスについて確立し、これを遵守すること。「運転パラメータ」とは、物理的なパラメータおよび載荷パターンなどである。</p>	<p>日常的な運転パラメータの確立要求</p>
8.38	<p>Suitable biological indicators (BIs) placed at appropriate locations may be considered as an additional method for monitoring the sterilization. BIs should be stored and used according to the manufacturer's instructions. Prior to use of a new batch/lot of BIs, the quality of the batch/lot should be verified by confirming the viable spore count and identity. Where BIs are used to validate</p>	<p>適切な場所に設置した、適切なバイオロジカルインジケータ (BIs) は、滅菌をモニタリングするための付加的な方法として考慮されることになるであろう。BIsは、製造業者の指示に従って保管し、かつ使用すること。 BIsの新たなバッチ/ロットを使用する前に、当該バッチ/ロットの品質を、生育可能な芽胞数と同定結果を確かめることに</p>	<p>BIチャレンジに関わる事項に関する要求項目</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	<p>and/or monitor a sterilization process (e.g. for Ethylene Oxide), positive controls should be tested for each sterilization cycle, with strict precautions in place to avoid transferring microbial contamination from BIs, including preventing positive control BIs from contaminating BIs exposed to the sterilization cycle.</p> <p>If biological indicators are used, strict precautions should be taken to avoid transferring microbial contamination to the manufacturing or other testing processes.</p>	<p>よって、確認（ベリファイ）すること。BIsを滅菌プロセス（例えばエチレンオキシド）のバリデート および／または モニターに使用する場合は、BIsからの伝播による微生物汚染を避けるために適切な、厳重な予防措置を行いながら、陽性対照を各滅菌サイクルに使用すること。この予防措置には、滅菌サイクルに暴露済のBIを、陽性対照BIsの汚染から防ぐことも含まれる。</p> <p>もし、バイオロジカル・インジケータを使用するのであれば、製造プロセスや他の試験プロセスに微生物汚染が伝播することを避けるために、厳重な予防措置をとること。</p>	
8.39	<p>There should be a clear means of differentiating products, equipment and components, which have not been sterilized from those which have.</p> <p>Each basket, tray or other carrier of products, items of equipment or components should be clearly labelled with the material name, its batch number and an indication of whether or not it has been sterilized.</p> <p>Indicators such as autoclave tape, or irradiation indicators may be used, where appropriate, to indicate whether or not a batch (or sub-batch) has passed through a sterilization process.</p> <p>However, these indicators show only that the sterilization process has occurred; they do not necessarily indicate product sterility or achievement of the required sterility assurance level.</p>	<p>製品、器具、そして原材料について、滅菌済品と、未滅菌品とを区別する明瞭な手段が存在すること。</p> <p>バスケット、製品のトレイあるいはキャリアー、機器もしくは原材料の物品の各々に、その物品名称、バッチ番号、及び滅菌済か否かの表示を明確に表示すること。滅菌プロセスを通過したバッチ（あるいはサブバッチ）であるか否かを示すために、オートクレーブテープ（autoclave tape）あるいは照射滅菌インジケータ（irradiation indicators）を使用しても良い。</p> <p>しかしながら、そのインジケータは、それが滅菌プロセスを受けたか否かを示すものである。；それは必ずしも製品の無菌性や、必要とされる無菌性保証レベルの達成を示すものではない。</p>	<p>滅菌前後の製品の明確な状態表示区分の必要性</p> <p>ケミカルインジケータ等の使用に関して</p>
8.40	<p>Sterilization records should be available for each sterilization run. They should be reviewed and approved as part of the batch release procedure.</p>	<p>滅菌記録は、各滅菌の実施（run）について、利用可能であること。それらはバッチ出荷手順の一部として、レビューし、かつ承認を行うこと。</p>	<p>各滅菌バッチでの滅菌記録の製品出荷時のレビュー要求</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
8.41	<p>Where possible, materials, equipment and components should be sterilized by validated methods appropriate to the specific material. Suitable protection after sterilization should be provided to prevent recontamination.</p> <p>If items sterilized “in house” are not used immediately after sterilization, these should be stored, using appropriately sealed packaging, in at least a grade B environment, a maximum hold period should also be established.</p> <p>Components that have been packaged with multiple sterile packaging layers need not be stored in grade B (where justified) if the integrity and configuration (e.g. multiple sterile coverings that can be removed at each transfer from lower to higher grade) of the sterile pack allows the items to be readily disinfected during transfer into the grade A zone.</p> <p>Where protection is achieved by containment in sealed packaging this process should be undertaken prior to sterilisation.</p>	<p>可能な場合には、器材、器具、およびコンポーネントは、その物品に適切なバリデートされた方法により滅菌を行うこと。汚染を避けるために、滅菌後の適切な保護を行うこと。</p> <p>もし“自社 (in house)” で滅菌した物品を、滅菌後に直ちに使用しないのであれば、それらは適切にシールを行った包装（パッケージング）を使用し、少なくともグレードB環境において保管し、最大保管期間も設定すること。</p> <p>多重の無菌包装（multiple sterile packaging layers）で包装されているコンポーネントは、（その理由の論理的根拠が説明されている場合は）グレードBで保管する必要はない。ただし、その無菌のパック（包装物）の完全性と形態（例えば、低いグレードから高いグレードへの、各移送段階で包装の各層を取り去ることが出来ると言った）は、グレードAゾーンの移送中に容易に消毒を可能にすること。</p> <p>この保護がシールした包装物（パッケージング）中に封じ込めることによって達成する場合は、この封じ込めるプロセスは滅菌前に行うこと。</p>	<p>ここでのコンポーネントは、直接容器（例えば、アンプルやバイアル）を指すと思われる。</p> <p>滅菌済品の保管管理に関する要求</p>
8.42	<p>Transfer of materials, equipment, and components into an aseptic processing area should be via a unidirectional process (e.g. through a double-door autoclave, a depyrogenation oven, effective transfer disinfection, or, for gaseous or liquid materials, a bacteria-retentive filter).</p>	<p>無菌操作法区域への物品（materials）、器具およびコンポーネントの移送は、一方向のプロセス（unidirectional process）を通して行うこと。（例えば、両扉オートクレイブ、脱パイロオープン、効果的な移送中の消毒、またガス状あるいは液状の物品に対しては、細菌捕集フィルタが、一方向のプロセスといえる）。</p>	<p>ここでのコンポーネントの意味は直接容器（例えばアンプル、バイアル）をいう。</p>
8.43	<p>Where materials, equipment, components and ancillary items are sterilized in sealed packaging and then transferred into the grade A/B area, this should be done using appropriate, validated methods (for example,</p>	<p>物品（materials）、器具、コンポーネントおよび付属部品をシールした包装中で滅菌し、次いでグレードA/Bへと移送する場合は、その密封された包装の外側の消毒と共に、適切にバリデートされた方法（例えば、</p>	<p>ここでのコンポーネントの意味は直接容器（例えばアンプル、バイアル）をいう。</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	<p>airlocks or pass through hatches) with accompanying disinfection of the exterior of the sealed packaging.</p> <p>These methods should be demonstrated to be effective in not posing an unacceptable risk of contamination of the grade A/B area and, likewise, the disinfection procedure should be demonstrated to be effective in reducing any contamination on the packaging to acceptable levels for entry of the item into the grade A/B area.</p> <p>Packaging may be multi-layered to allow removal of a single layer at each interface to a higher grade.</p>	<p>エアロックやパスボックスpass through hatches) を使用して行うこと。</p> <p>それらの方法は、グレードA/Bの汚染の許容できないリスクを引き起こさないことに効果的であることを証明すること。そして、同じく、消毒方法は、グレードA/B区域への物品の持ち込みに関して、その包装品を許容できるレベルまで減少させることに効果的であること。</p> <p>その包装品は、より高いグレードへの各境界部分 (訳注: 例えばパスボックス) で、一枚ずつその層を取り去ることが出来るように、多重の層としてもよい。</p>	<p>滅菌済品の移送、高グレードへの物品移送等の手順に関わる要求</p>
8.44	<p>Where materials, equipment, components and ancillary items are sterilized in sealed packaging or containers, the integrity of the sterile protective barrier should be qualified for the maximum hold time, and the process should include inspection of each sterile item prior to its use to ensure that the sterile protective measures have remained integral.</p>	<p>物品 (materials)、器具、コンポーネントおよび付属物品が、シールされた包装や容器中で滅菌を行う時、無菌の保護バリアーの完全性は、最大保持時間 (maximum hold time) に関する適格性を評価すること。そして、そのプロセス (訳注: 手順) は、無菌を保護する手段が、完全な状態にあることを保証するために、その使用前に各無菌の物品の検査を含めること。</p>	<p>ここでのコンポーネントの意味は直接容器 (例えばアンプル、バイアル) をいう。</p> <p>無菌の保護バリアーの完全性は、最大保持時間に関する適格性を評価要求</p>
8.45	<p>For materials, equipment, components and ancillary items that are necessary for aseptic processing but cannot be sterilized, an effective and validated disinfection and transfer process should be in place. These items once disinfected should be protected to prevent recontamination. These items, and others representing potential routes of contamination, should be included in the environmental monitoring program.</p>	<p>無菌操作のプロセスにとって必要であるが、しかし滅菌することのできない物品 (materials)、器具、コンポーネント、および付属部品 (ancillary items) に対しては、効果的でバリデートされた消毒および移送の手順が適切であること。ひとたび消毒を行った物品は、再汚染を防ぐように保護すること。それらの物品 (items) および汚染の潜在的経路となるかも知れない他の物品は、環境モニタリング・プログラムに含めること。</p>	<p>ここでのコンポーネントの意味は直接容器 (例えばアンプル、バイアル) をいう。</p> <p>滅菌出来ない物品の対応</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
8.46	When a depyrogenation process is used for any components or product contact equipment, validation studies should be performed to demonstrate that the process will result in a minimum 3 log reduction in endotoxin. There is no additional requirement to demonstrate sterilization in these cases.	コンポーネントや製品と接触する器具に脱パイロプロセスを使用する場合、当該プロセスが、エンドトキシンの少なくとも3ログ減少 (3 log reduction) を生じるものであることを立証するための、バリデーション調査を行うこと。それらの場合にあっては、滅菌を立証するための付加的な要求は存在していない。	ここでのコンポーネントの意味は直接容器(例えばアンプル、バイアル)をいう。 <b>脱パイロプロセスへの適用物品は、滅菌の証明は不要である。</b>

### Sterilization by heat 加熱滅菌

項	原文	訳文案	コメント
8.47	<p>Moist heat sterilization utilises clean steam, typically at lower temperatures and shorter duration than dry heat processes, in order to sterilize a product or article. Moist heat sterilization is primarily effected by latent heat of condensation and the quality of steam is therefore important to provide consistent results.</p> <p>The reduced level of moisture in dry heat sterilization process reduces heat penetration which is primarily effected by conduction. Dry heat processes may be utilized to sterilize or control bioburden of thermally stable materials and articles. Dry heat sterilization is of particular use in the removal of thermally robust contaminants such as pyrogens and is often utilized in the preparation of aseptic filling components.</p> <p>Moist heat sterilization processes may be utilized to sterilize or control bioburden (for non-sterile applications) of thermally stable materials, articles or products and is the preferred method of sterilization, where possible.</p>	<p>湿熱滅菌はクリーン蒸気を使用するものであり、製品や物品を滅菌するために、一般的に、乾熱滅菌よりも低い温度と短い時間で行なわれる。湿熱滅菌は、主として蒸気の凝縮時の潜熱 (latent heat) によるものであり、それゆえ蒸気の高品質は、一貫性のある結果を与える上で重要である。</p> <p>乾熱滅菌プロセスでの水分 (moisture) レベルの低さは、熱の透過を減少させる。これは、熱透過が主として伝導 (conduction) によって行われるからである。乾熱プロセスは、熱に安定な原材料や物品 (materials and articles) の滅菌やバイオバーデン制御に利用されている。乾熱滅菌は、パイロジェンのような熱に頑健性のある汚染物の除去に、特定の用途に使用されるものであり、しばしば、無菌操作により充填するコンポーネントの準備に使用される。</p> <p>湿熱滅菌プロセスは、熱に安定な物品 (、あるいは製品 (materials, articles or products) の滅菌やバイオバーデンの制御 (非無菌的な適用事例) に利用されており、適用可能な場合は、望ましい滅菌方法でもある。</p>	<p>滅菌方法の選択に関しては、末尾の参考資料の3を参照のこと</p> <p>ここでのコンポーネントの意味は直接容器(例えばアンプル、バイアル)をいう。</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
8.48	In those cases where parametric release has been authorized, a robust system should be applied to the product lifecycle validation and the routine monitoring of the manufacturing process. This system should be periodically reviewed.	パラメトリックリリースが承認されている場合は、製品のライフサイクルバリデーションと、製造プロセスの日常的モニタリングに対して、頑健性のあるシステム (robust system) を適用すること。このシステムは定期的にレビューすること。	パラメトリックリリースに関する記述
8.49	Each heat sterilization cycle should be recorded on a time/temperature chart with a sufficiently large scale or by other appropriate equipment with suitable accuracy and precision. Monitoring and recording systems should be independent of the controlling system.	各加熱滅菌サイクルは、十分な大きな目盛りをもった時間/温度チャートか、あるいは適正な正確さと精度をもった他の適切な機器に記録すること。モニタリングおよび記録システムは、(訳注: 滅菌の) 制御システム (controlling system) とは、独立した系統とすること。	滅菌チャートの目盛り幅の要求 (EN 285には具体的記載あり)  モニタリングのセンサーと滅菌制御センサーの独立性の要求
8.50	The position of the temperature probes used for controlling and/or recording should have been determined during the validation (which should include heat distribution and penetration studies), and, where applicable, also checked against a second independent temperature probe located at the same position.	制御/記録に使用する温度プローブの位置は、バリデーション (このバリデーションには、熱分布および熱透過の調査を含むこと) を通して決定すること。そして、可能な場合は、同じ箇所に設置した第二の独立した温度プローブに対してチェックすること。	制御/記録に使用する温度プローブの位置のバリデーションでの決定
8.51	Chemical or biological indicators may also be used, but should not take the place of physical measurements.	化学的インジケータ (CI) あるいは生物学的インジケータ (BI) も使用して良いが、(訳注: それらは) 物理的測定の代替とは出来ないこと。	CIは、BIの代替とはなり得ないこと
8.52	Sufficient time must be allowed for the whole of the load to reach the required temperature before measurement of the sterilizing time-period is commenced. This time must be determined for each type of load to be processed.	滅菌時間 (sterilizing time-period) の計測が始まる前に、載荷物全体が要求される温度に到達することが可能となるような、十分な時間を考慮しなければならない (must)。この時間は、処理すべき載荷物の各タイプについて決定しなければならない (must)。	加熱上昇時間を十分なものとする。 また、この上昇必要時間の決定は、各載荷形態に対して設定すべきものであること

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
8.53	After the high temperature phase of a heat sterilization cycle, precautions should be taken against contamination of a sterilized load during cooling. Any cooling fluid or gas in contact with the product should be sterilized unless it can be shown that any leaking container would not be approved for use.	加熱滅菌サイクルの高温度域（high temperature phase）後では、冷却中の被滅菌済の載荷物の汚染に対して注意をすること。製品と接触する如何なる冷却用の液体あるいは気体も滅菌すること。但し、リークを起こす如何なる容器も、その使用が阻まれることが立証出来る場合を除く。	滅菌後の強制冷却に関わる留意事項

### Moist heat sterilization 湿熱滅菌

項	原文	訳文案	コメント
8.54	Time, temperature and pressure should be used to monitor the process. Each item sterilized should be inspected for damage, seal and packaging material integrity and moisture on removal from the autoclave.  Seal and packaging integrity should also be inspected immediately prior to use. Any items found not to be fit for purpose should be removed from the manufacturing area and an investigation performed.	湿熱滅菌プロセスのモニタリングには、時間、温度および圧力を使用すること。滅菌を行う各物品は、損傷、密封性および包装材の完全性、および水分の除去を検査すること。  シール性や包装完全性もまた、使用直前に検査すること。その目的に適合しないことが発見された如何なる物品も製造区域から移動させ、調査を行うこと。	滅菌前の被滅菌品の検査要求
8.55	System and cycle faults should be registered and recorded by the control and monitoring system and appropriate actions taken prior to release of the process.	システムやサイクルの欠陥は、制御およびモニタリングシステムにより検知し、かつ記録すること。そのプロセス（訳注：を受けた物品が）出荷される前に適切な処置をとること。	滅菌プロセスの欠陥の検知と、出荷製品への処置
8.56	For sterilizers fitted with a drain at the bottom of the chamber, it may also be necessary to record the temperature at this position throughout the sterilization period. For Steam-In- Place (SIP) systems, it may also be necessary to record the temperature at condensate drain locations throughout the sterilization period.	チャンバー（訳注：滅菌機の缶体）の底部にドレイン抜きを備えた滅菌機に対しては、滅菌プロセス中全体を通して、この位置での温度を記録することもまた必要である。定置滅菌（Steam-In- Place : SIP）システムに対しては、滅菌プロセス中の全体を通して、（訳注：蒸気の）凝縮したドレイン位置での温度を記録することもまた必要である。	ドレインライン温度の記録の要求

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
8.57	Validation should include a consideration of equilibration time, exposure time, correlation of pressure and temperature and maximum temperature range during exposure for porous cycles and temperature, time and Fo for fluid cycles. These critical parameters should be subject to defined limits (including appropriate tolerances) and be confirmed as part of sterilization validation and routine cycle acceptance criteria. Revalidation should be performed annually.	バリデーションは、次の項目についての考察を含むこと： <ul style="list-style-type: none"> <li>・平衡化時間 (equilibration time)</li> <li>・曝露時間 (exposure time)</li> <li>・「圧力と温度」の相互関係、及びポーラスロード (*) サイクルへの曝露中の最大温度範囲</li> <li>・液体の滅菌サイクルに対しては、温度、時間、およびFo</li> </ul> それらの重要なパラメータは、明確に規定された限度範囲 (適切な許容範囲を含める) を持ち、滅菌バリデーションの一部として、および日常サイクルの許容判定基準値として、確認を行うこと。再バリデーションは、年次で行うこと。	*: (訳注) ポーラス・ロード・サイクルの(蒸気が熱の伝導媒体としてではなく、直接に接する滅菌剤として作用するような滅菌サイクル) の記述  重要パラメータの定期的確認要求
8.58	There should be frequent leak tests on the system to be sterilized when a vacuum phase is part of the cycle or the system is returned, post-sterilization, to a pressure equivalent to or lower than the environment surrounding the sterilized system. The frequency of testing should be based on the principles of QRM.	滅菌のシステムが以下のような場合には、頻繁にリーク試験を行うこと。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・サイクルの一部として減圧のフェーズがある</li> <li>・システムが、滅菌後に、その滅菌システムの環境と同等もしくはそれ以下の圧力になる</li> </ul> 試験の頻度はQRMの原則に基づくこと。	リーク試験の実施の要求
8.59	When the sterilization process includes air purging (e.g. porous autoclave loads, lyophilizer chambers) there should be adequate assurance of air removal prior to and during sterilization. Loads to be sterilized should be designed to support effective air removal and be free draining to prevent the build-up of condensate.	滅菌プロセスがエアーパージ (*) を含むとき (例えば、ポーラスのオートクレイブ滅菌、凍結乾燥機のチャンバー) は、滅菌前および滅菌中の空気除去の適切な保証が存在すること。滅菌を行う載荷物は、効果的な空気除去が得られるように、そして蒸気凝縮物の発生 (build-up) を防ぐように、設計をすること。	*: (訳注) 空気排除の意味。通常は「減圧→蒸気注入→減圧→」といったサイクルを数回繰り返す。  凝縮水の発生の防止
8.60	The items to be sterilized, other than products in sealed containers, should be dry, wrapped in a material which allows removal of air and penetration of steam but which prevents recontamination after sterilization. All load items should be dry upon removal	密封した容器中の製品以外の、滅菌をする物品は、乾燥していること。そして、空気の通過と蒸気の透過は許すが、滅菌後の汚染を防げる所の材質で梱包 (wrapped) すること。載荷物の乾燥度 (load dryness) は、滅菌プロセスの承諾要件の一部として	乾燥状態での蒸気滅菌の実施

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	<p>from the sterilizer. Load dryness should be confirmed as a part of sterilization process acceptance.</p>	<p>確認をすること。</p>	
8.61	<p>Distortion and damage of flexible containers, such as containers produced by Blow-Fill-Seal and Form-Fill-Seal technology that are terminally sterilized, should be prevented by setting correct counter pressure and loading patterns.</p>	<p>Blow-Fill-Seal や Form-Fill-Seal技術によって製造された容器のような、フレキシブルな容器の歪み (distortion) や損傷 (damage) は、適正なカウンター圧力 (counter pressure; 逆圧) と载荷形態を設定することによって、防止すること。</p>	<p>フレキシブルな容器の歪みの防止</p>
8.62	<p>Care should be taken to ensure that materials or equipment are not contaminated after the sterilization exposure phase of the cycle due to the introduction of non-sterile air into the chamber during subsequent phases; typically only sterile filtered air would be introduced into the chamber during these phases.</p>	<p>当該サイクルの滅菌曝露フェイズ後のフェイズ中の、滅菌機缶体へ非無菌の空気を導入することにより、物品 (materials) や器具が汚染を起こさないことが確保されるように注意を払うこと；一般的には、それらの (訳注：滅菌後の) フェイズ中には、缶体にはろ過した無菌の空気のみを導入すること。</p>	<p>滅菌後の滅菌機缶体へ非無菌の空気の流入防止</p>
8.63	<p>Where Sterilization in place (SIP) systems are used, (for example, for fixed pipework, vessels and lyophilizer chambers), the system should be appropriately designed and validated to assure all parts of the system are subjected to the required treatment.</p> <p>The system should be monitored for temperature, pressure and time at appropriate critical locations during routine use, this is to ensure all areas are effectively and reproducibly sterilized; these critical locations should be demonstrated as being representative, and correlated with, the slowest to heat locations during initial and routine validation.</p> <p>Once a system has been sterilized by SIP it should remain integral prior to use, the maximum duration of the hold time should be qualified.</p>	<p>定置滅菌 (Sterilization in place ; SIP) システムを使用する場合 (例えば、固定配管、ベッセルおよび凍結乾燥機) は、そのシステムの全ての部分が要求された処理を受けていることが保証されるように、そのシステムを適切に設計し、バリデーションすること。</p> <p>そのシステムは、日常使用中に、適切な重要な箇所、温度、圧力、および時間をモニターすること。これは、全ての箇所が効果的に、かつ再現性をもって滅菌されていることを保証するためである。；それらの重要な箇所は、次のことを証明すること；</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ (訳注：SIPを行う対象の) 代表的箇所であること</li> <li>・ イニシャルおよびルーチンのバリデーション中の加熱箇所の最も (訳注：温度の) 低い箇所か、そこと相関性を持つ古書であること</li> </ul>	<p>SIPについての規定</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
		ひとたびあるシステムをSIPにより滅菌したならば、そのシステムを使用するまで完全な状態で保持すること。および保持時間の最大期間の適格性評価を行うこと。	

Dry heat sterilization 乾熱滅菌

項	原文	訳文案	コメント
8.64	The combination of time and temperature to which product, components and equipment are exposed should produce an adequate and reproducible level of lethality and/or pyrogen (endotoxin) inactivation/removal when operated routinely within the established tolerances.	製品、コンポーネントおよび器具が曝露される時間と温度の組合せは、確立された許容範囲で日常的に運転したとき、致死力 (lethality) およびピロジェン (エンドトキシン) 不活化/除去の適切かつ再現性のあるレベルを生じさせること。	ここでのコンポーネントの意味は直接容器(例えばアンプル、バイアル)をいう。
8.65	Dry heat sterilization or depyrogenation tunnels are typically employed to prepare components for aseptic filling operations but may be used for other processes. Tunnels should be configured to ensure that airflow patterns protect the integrity and performance of the sterilizing zone, by maintaining a stable pressure differential and airflow pattern through the tunnel from the higher grade area to the lower grade area.  All air supplied to the tunnel should pass through a HEPA filter; periodic tests should be performed to demonstrate filter integrity. Any tunnel parts that come into contact with sterilized components should be appropriately sterilized or disinfected.  Critical process parameters that should be considered during validation and/or routine processing should include, but may not be limited to:	乾熱滅菌あるいは脱パイロトンネルは、一般的に、無菌操作による充填作業のコンポーネントの準備に使用されるが、他のプロセスに対しても使用されるであろう。トンネルは、気流パターンが滅菌ゾーンの完全性と性能を保護することが確実となるように設定すること。これは、より高いグレードの区域から、より低いグレードの区域への安定した室間差圧 (pressure differential) や気流パターンを維持することによって行う。  トンネルに供給する全ての空気は、HEPAフィルタを通して供給すること。 ; フィルタの完全性を証明するために、定期的な試験を行うこと。滅菌済のコンポーネント (訳注: バイアルなどの直接容器をいう) と接触する如何なるトンネルの部品も、適切に滅菌あるいは消毒をすること。  バリデーション 及び/又は 日常のプロセスを行う間に考慮すべき次のような重要なプロセスパラメータを含めるこ	ここでのコンポーネントの意味は直接容器(例えばアンプル、バイアル)をいう。  脱パイロトンネルの記述

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
		と。但し、これだけに限定されるものではない：	
	a) Belt speed or dwell time within sterilising zone.	a) ベルト側とおよび滅菌ゾーン内における保持時間（dwell time）	
	b) Temperature – Minimum and maximum temperatures.	b) 温度 – 最小および最大温度	
	c) Heat penetration of material/article.	c) 物品（material/article）の熱透過	
	d) Heat distribution/uniformity.	d) 熱分布／均一性	
	e) Airflows – correlated with the heat distribution and penetration studies.	e) 気流 – 熱分布調査および熱透過調査との関連付け	
8.66	When using endotoxin spiked containers these need to be carefully managed with a full reconciliation performed. Endotoxin quantification and recovery efficiency should also be demonstrated.	エンドトキシンをスパイクした（塗布した）容器を使用する時は、その実施した容器の十分な数量照合（reconciliation）によって、注意深く管理する必要がある。 （訳注：スパイクする）エンドトキシンの定量化と回収効率もまた、証明を行うこと。	パイロチャレンジ時の留意事項
8.67	Dry heat ovens are typically employed to sterilize or depyrogenate primary packaging components, finished materials or APIs but may be used for other processes. They should be maintained at a positive pressure to lower grade areas. All air entering the oven should pass through a HEPA filter. Critical process parameters that should be considered in validation qualification and/or routine processing should include, but may not be limited to:	乾熱オーブンは、一般的に、一次包装材料（primary packaging components）、最終製品、あるいはAPIs（原薬）に使用されるが、他のプロセスにも使用される。それらは、よりグレードの低い区域に対して陽圧を維持すること。そのオーブンに入る全ての空気は、HEPAフィルタを通過させること。バリデーションの適格性評価及び／又は 日常のプロセス処理では考慮すべき重要なパラメータは、以下の事項を含むこと。ただし、これだけに限定されるものではない。：	乾熱オーブンの陽圧保持要求
	a) Temperature.	a) 温度	
	b) Exposure period/time.	b) 曝露を行う期間／時間	
	c) Chamber pressure.	c) チャンバー圧力	
	d) Heat penetration of material/article (slow to heat spots and different loads).	d) 物品（material/article）の熱透過（ヒートスポットとロード（荷物）での異なりを示す）	“slow”は“show”のミスタイプと推測した
	e) Heat distribution/uniformity.	e) 熱分布／均一性	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
8.68	For dry heat sterilization of starting materials and intermediates the same principles should be applied. Consideration should be given to factors affecting heat penetration such as the container type, size and packing matrix.	出発物質および中間製品の乾熱滅菌に関して、同じ原則を適用すること。容器のタイプ、サイズ、梱包 (packing matrix) のような、熱透過に影響を与える因子に考慮すること。	熱透過に影響を与える因子への考慮

### Sterilization by radiation 放射線滅菌

項	原文	訳文案	コメント
8.69	Guidance regarding ionising radiation sterilization can be found within Annex 12 of the EU GMP.	イオン化照射滅菌に関するガイダンスは、EU GMPのAnnex 12で見ることが出来る。	
8.70	Radiation sterilization is used mainly for the sterilization of heat sensitive materials and products. Many medicinal products and some packaging materials are radiation- sensitive, so this method is permissible only when the absence of deleterious effects on the product has been confirmed. Ultraviolet irradiation is not normally an acceptable method of sterilization.	放射線滅菌は、熱に不安定な原材料及び製品 (heat sensitive materials and products) に対して使用される。多くの医薬品とある種の包装材料は、放射線による感受性が高い (radiation- sensitive) 。そのため、この方法は製品への有害な影響 (deleterious effects) が無いことが確認されている場合にのみ許可される。紫外線照射は、通常は許容される滅菌法ではない。	紫外線照射は滅菌法としては認められない
8.71	Validation procedures should ensure that the effects of variations in density of the packages are considered.	バリデーションの方法は、梱包物の密度の変動の影響を考慮することを、確実にすること。	被滅菌物内の物質密度に関わる考慮

### Sterilization with ethylene oxide エチレンオキサイドによる滅菌

項	原文	訳文案	コメント
8.72	This method should only be used when no other method is practicable. During process validation it should be shown that there is no damaging effect on the product and that the conditions and time allowed for degassing to reduce any residual ethylene oxide (EO) gas and reaction products to defined acceptable limits for the type of product or material.	この方法は、他の滅菌法が現実的ではない場合にのみ使用すること。バリデーション中に、次の事項を立証すること： ①製品に損傷を与えるような影響がないこと ②製品あるいは物品の各タイプに関して、その条件と時間が、残留するエチレンオキサイド (EO) ガスと、反応	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
		生成物を、明確に規定された許容限度値まで、減少させるための脱ガスを可能とするものであること	
8.73	Direct contact between gas and microbial cells is essential; precautions should be taken to avoid the presence of organisms likely to be enclosed in material such as crystals or dried protein. The nature and quantity of packaging materials can significantly affect the process.	エチレンオキシドガスと微生物細胞の直接的な接触が、必須である：結晶あるいは乾燥したタンパク質のような物質に閉じ込められているような微生物の存在を避けること。包装材の性質と量は、エチレンオキシド滅菌のプロセスの性質と量に重大な影響を与える。	
8.74	Before exposure to the gas, materials should be brought into equilibrium with the humidity and temperature required by the process. The time required for this should be balanced against the opposing need to minimize the time before sterilization.	エチレンオキシドガスに暴露する前に、物品は当該プロセスによって要求される湿度と温度と平衡化させること。これに必要な時間は、滅菌前の時間を最小化させるために必要なopposing (訳注：詳細不明) に対してバランスさせること。	
8.75	Each sterilization cycle should be monitored with suitable biological indicators, using the appropriate number of test pieces distributed throughout the load unless parametric release has been authorized by the National Competent Authority.	各国の所轄当局 (National Competent Authority) が、パラメトリックリリースを承認していない限り、各滅菌サイクルは、適切な数でのバイオリジカル・インジケータでモニター (BI) すること。このBIは、載荷物 (load) の全体に分布させた、適切な数のテストピースを使用して行うこと。	
8.76	Critical process variables that should be considered as part of sterilization process validation and routine monitoring include, but are not limited to: EO gas concentration, relative humidity, temperature and EO gas pressure and exposure time.	滅菌プロセスのバリデーションおよび日常モニタリングの一部であると考えられる重要なプロセス変動因子は、次のものである。ただし、これだけに限定されるものではない：EOガス濃度、相対湿度、温度とEOガス圧力、及び曝露時間。	
8.77	After sterilization, the load should be aerated to allow EO gas and/or its reaction products to desorb from the packaged product to predetermined levels. Aeration can occur within a sterilizer chamber and/or in a separate aeration chamber or aeration room. The	滅菌後、載荷物は、包装された製品から、吸着しているEOガス 及び/又は反応生成物を、予め決定されているレベルまで脱着 (desorb) するための曝気を行うこと。曝気は、滅菌機のチャンパー (缶体) 内、及び/又は 別の曝気用チャン	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	aeration phase should be validated as part of the overall EO sterilization process validation.	バー、あるいは曝気室で行うことが出来る。曝気フェイズは、総合的なEO滅菌プロセスバリデーションの一部としてバリデートすること。	

Filtration of medicinal products which cannot be sterilized in their final container  
最終容器中で滅菌出来ない医薬品のろ過

項	原文	訳文案	コメント
8.78	<p>If a liquid product cannot be terminally sterilized by a microbiocidal process, it should be sterilized by filtration through a sterile, sterilizing grade filter (with nominal pore size of 0.22 micron (or less) or with at least equivalent micro-organism retaining properties), and subsequently aseptically filled into a previously sterilized container, the selection of the filter used should ensure that it is compatible with the product, see 8.119.</p> <p>Suitable bioburden reduction and/or sterilizing grade filters may be used at multiple points during the manufacturing process to ensure a low and controlled bioburden of the liquid prior to the primary sterilizing grade filter.</p> <p>Due to the potential additional risks of a sterilizing filtration process as compared to other sterilization processes, a second filtration through a sterile, sterilising grade filter (positioned as per clause 8.15), immediately prior to filling, is advisable</p>	<p>もし液体の製品が微生物を死滅させるところのプロセス (microbiocidal process) によって、最終滅菌出来ないのであれば、無菌の、滅菌グレードのフィルタ (公称孔径0.22 μ mあるいはそれ以下を持つ) もしくは少なくとも同等の微生物捕集性 (equivalent micro-organism retaining properties) をフィルタで、最終的な滅菌を行い、引き続き、予め滅菌した容器に無菌的に充填をすること。使用するフィルタの選定は、製品との適合性を持つこと。8.119項を参照のこと。</p> <p>バイオバーデン低減の適切なフィルタ及び/又は 滅菌グレードのフィルタを、製造プロセスの複数の箇所で使用しても良い。これは本来の滅菌グレードのフィルタの前に、その液のバイオバーデンを低くし、かつ管理することを確実にするためである。</p> <p>他の滅菌方法と比較しての、滅菌ろ過プロセスの潜在的な付加的リスクによって、充填の直前に、<u>無菌の滅菌グレードのフィルタ (8.15項に記述されているように設置する) を通しての第二のろ過をすることを助言する。</u></p>	<p>ろ過滅菌に関する要求事項</p> <p>二段ろ過の要求</p> <p>末尾の参考資料の2および3を参照のこと</p>
8.79	The selection of components for the filtration system (including air, gas and vent filters) and their interconnection and	ろ過システム (空気、ガスおよびベントフィルタを含む) のコンポーネント (*) の選定と、ろ過システム範囲内の相互連結	* : この場合のコンポーネントは、直接容器で

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	<p>arrangement within the filtration system, including pre-filters, should be based on the critical quality attributes of the products, documented and justified.</p> <p>The filtration system should not generate fibres, unacceptable levels of impurities or otherwise alter the quality and efficacy of the product.</p> <p>Similarly, the filter characteristics should not be adversely affected by the product to be filtered. Adsorption of product components and extraction/leaching of filter components should be evaluated (see Single- Use-Systems, Clauses 8.117-8.119).</p>	<p>と配置 (プレフィルタを含む) は、当該製品の重要な品質特性に基づかせ、文書化し、そして論理的解釈の説明 (justified) を行うこと。</p> <p>ろ過システムは、ファイバー (fibres) を発生させず、不純物の許容されないレベルを生じさせず、あるいは別の理由によって製品の品質や有効性を変化させないこと。</p> <p>同様に、フィルタの特性はろ過を行う製品による悪影響を受けないこと。製品の処方成分の吸着や、フィルタを構成する材質からの抽出物/溶出物を評価すること (単回使用システム ; Single- Use-Systemsの 8.117-8.119項を参照のこと)</p>	<p>はなく、ろ過システムの構成要素と思われる。</p> <p>ろ過システムに関わる要求事項</p>
8.80	<p>The filtration system should be designed to:</p>	<p>ろ過システムは、次の点を考慮して設計すること :</p>	<p>ろ過システム設計時の考慮事項</p>
	<p>a) Allow operation within validated process parameters.</p>	<p>a) バリデートされたプロセスパラメータの範囲内での操作を可能とする</p>	
	<p>b) Maintain the sterility of the filtrate.</p>	<p>b) ろ過液の無菌性を保持する</p>	
	<p>c) Minimise the number of aseptic connections required between the sterilizing filter and the final filling of the product.</p>	<p>c) 「滅菌用フィルタ」と「製品の最終的充填」の間で必要となる無菌のコネクション (訳注 : 接続部) を最小とする</p>	
	<p>d) Allow cleaning procedures to be conducted as necessary.</p>	<p>d) 必要に応じて行われるようなクリーニング方法を可能とさせる</p>	
	<p>e) Allow sterilization procedures, including SIP, to be conducted as necessary. The sterilization procedures should be validated to ensure achievement of a target sterilization assurance level (SAL) of 10<sup>-6</sup> or better (e.g. 10<sup>-7</sup>).</p>	<p>e) 必要に応じて行われる滅菌方法 (SIPを含む) を可能とする。その滅菌方法は10<sup>-6</sup>あるいはそれ以上 (10<sup>-7</sup>) の目標滅菌保証レベルの到達を保証するようにバリデートすること。</p>	
	<p>f) Permit in-place integrity testing, preferably as a closed system, prior to filtration as necessary. In-place integrity testing methods should be selected to avoid any adverse impact on the quality of the product.</p>	<p>f) 必要に応じて、ろ過前の定置完全性試験 (in-place integrity testing) を可能とすることである。この定置完全性試験は望ましくは、クローズドのシステムとすることである。定置完全性試験方法は、製品の品質への如何なる悪化に関わるインパクトも避けるように選定すること</p>	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
8.81	Liquid-sterilizing filtration should be validated during initial process validation. Validation can be grouped by different strengths or variations of a product, but should be done under worst-case conditions. The rationale for grouping fluids should be justified and documented.	液体のろ過滅菌は、イニシャルバリデーション中にバリデートすること。バリデーションは、製品の強度 (strengths : 訳注 ここでは“表示量”と考えてもよい) の違い、あるいはバリエーション毎にグループ化出来るが、ワーストケース条件で行うこと。液体のグルーピングに関しての合理的根拠 (rational) は、その論理的妥当性の解釈を説明し、文書化すること。	ろ過滅菌のバリデーション
8.82	Wherever possible, the product to be filtered should be used for bacterial retention testing. Where the product to be filtered is not suitable for use in bacterial retention testing, a suitable surrogate product should be justified for use in the test. The challenge organism used in the bacterial retention test should be justified.	可能な場合には、ろ過を行う製品を、細菌捕集試験 (bacterial retention testing) に使用すること。ろ過を行う製品が、細菌捕集試験での使用に適していない場合は、適切な代替製品をその試験の使用することの、論理的妥当性の解釈を述べること。細菌捕集試験に使用したチャレンジ菌は (訳注 : その使用に関しての) 論理的妥当性の解釈を文書化すること。	実液での微生物チャレンジ試験の実施要求の記述。
8.83	Filtration parameters that should be considered in validation and routine processing should include but are not limited to:	バリデーションや日常のプロセスで考慮すべきろ過のパラメータは、次の事項を含むこと。但し、これだけに限定されるものではない :	バリデーションや日常プロセスでの考慮すべきろ過のパラメータ
	a) If the system is flushed or integrity tested in-situ with a fluid other than the product, then flushing with the product should be part of the process.	a) もしそのシステムを製品以外の液体でフラッシュするか、in-situ (訳注 : そのままの状態) で完全性の試験をするのであれば、次に、製品でのフラッシングを当該プロセスの一部として行うこと	フラッシングに関わる要求事項
	b) The wetting fluid used for filter integrity testing based on filter manufacturer's recommendation or the fluid to be filtered. For the latter, the appropriate integrity test value specification should be established.	b) フィルタ製造業者の推奨に基づくフィルタの完全性試験に使用する湿潤用の液体 (wetting fluid) 、もしくはろ過をすべき液体でのフィルタの湿潤。後者に関しては、適切な完全性試験値の規格を設定すること	使用後の完全性試験の規格設定
	c) Filtration process conditions including:	c) ろ過プロセスの条件は、次のことを含める :	ろ過プロセスの条件
	i. Fluid prefiltration holding time and effect on bioburden.	i. 液体のろ過前の保持時間およびバイオバーデンの影響	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	ii. Filter conditioning, with fluid if necessary.	ii. もし必要であれば、液体が入った状態でのフィルタのコンディショニング	
	iii. Maximum filtration time/total time filter is in contact with fluid.	iii. 最大のろ過所要時間 / (フィルタが液体と接触する所の) 合計時間	
	iv. Flow rate.	iv. 流速	
	v. Filtration volume.	v. ろ過量	
	vi. Temperature.	vi. 温度	
	vii. The time taken to filter a known volume of bulk solution and the pressure difference to be used across the filter. Any significant differences from those validated to those observed during routine manufacturing should be noted and investigated. Results of these checks should be included in the batch record.	vii. 既知量のバルク溶液をろ過するために要する時間、およびフィルタを通過 (across) させるために使用する差圧。バリデートされた差圧値から日常製造中に認められた差圧の、如何なる有意な差異は、それに注意して、調査を行うこと。それらのチェックの結果は、バッチ記録書に含めること。	ろ過の所要時間の記載と、乖離時の調査要求
8.84	<p>The integrity of the sterilized filter assembly should be verified by testing before use, in case of damage and loss of integrity caused by processing, and should be verified by on line testing immediately after use by an appropriate method such as a bubble point, diffusive flow, water intrusion or pressure hold test.</p> <p>It is recognised that for small batch sizes, this may not be possible; in these cases an alternative approach may be taken as long as a formal risk assessment has been performed and compliance is achieved. There should be written integrity test methods, including acceptance criteria, and failure investigation procedures and justified conditions under which the filter integrity test can be repeated.</p> <p>Results of the integrity tests (including failed and repeated tests) should be included in the batch record.</p>	<p>滅菌済のフィルタアセンブリ (訳注: ろ過装置) の完全性は、プロセスが原因するダメージや、完全性の喪失がある場合は、使用前に試験によって確認すること。そして、バブルポイント、ディフージョンフロー、ウォーターインクルージョンあるいはプレッシャーホールドの試験のような、適切な方法によって、使用直後でのオンライン試験によって確認すること。</p> <p>小さなバッチサイズに関しては、これは可能でないことは認識されている。; そのような場合は、<u>正式なリスクアセスメントを行い、法的順守が達成されている限りにおいては、別のアプローチをとることが許される</u>であろう。文書化された完全性試験方法が存在していること。その試験方法は、許容判定基準 (acceptance criteria) と不適合時の調査手順を含み、そのフィルタ完全性試験を繰り返して行える条件の論理的妥当性の説明 (justified) を含むこと。</p> <p>完全性試験 (不適合となった、および繰り返して行った試験を含む) の結果は、バッチ記録書に記載すること</p>	滅菌済フィルタの完全性試験要求に関して

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
8.85	The integrity of critical sterile gas and air vent filters in the filter assembly should be verified by testing after use. The integrity of non-critical air or gas vent filters should be confirmed and recorded at appropriate intervals.	「重要な無菌ガス」および「フィルタアセンブリ (訳注:ろ過装置) のエアベントフィルタ」の完全性は、使用後の試験によって確認すること。フィルタアセンブリの重要性の低いガスあるいは空気のベントフィルタの完全性は、適切な間隔で確認し、かつ記録すること。	気体ろ過フィルタの完全性の試験要求
8.86	For gas filtration, the avoidance of unintended moistening or wetting of the filter or filter equipment is important. This can be achieved by the use of hydrophobic filters.	ガスのろ過に関しては、フィルタあるいはフィルタセットされている器具の意図していない湿り (moistening) あるいは濡れ (wetting) を避けることが重要である。これは疎水性のフィルタの使用によって達成することが出来る。	
8.87	Where serial filtration (one filtration is followed by a subsequent filtration) is a process requirement the filter train is considered to be a sterilizing unit and all sterilizing-grade filters within it should satisfactorily pass integrity testing both before use, in case of damage during processing, and after use.	連続ろ過 (ある一つのろ過に続き、次のろ過が引き続き行われる) が、プロセスの要求となっている場合は、そのフィルタトレイン (filter train ; 訳注 一続きのフィルタのセット) は滅菌用のユニット (装置) であると考えられるので、その範囲内の全ての滅菌グレードのフィルタは、使用前 (プロセス中のダメージが生ずる場合 ; 訳注 前段のフィルタのダメージの可能性と考えられる) と、使用後の両方の完全性試験を、十分に適合するものであること。	連続ろ過におけるフィルタの完全試験の要求内容
8.88	Where a redundant sterilizing filter is used, the additional filter does not require post-integrity testing unless the primary sterilizing filter fails, in which case the redundant filter must then satisfactorily pass post-use integrity testing. Bioburden samples should be taken prior to the first filter and the sterilizing filter, systems for taking samples should be designed so as not to introduce contamination.	リダンダント (redundant ; 訳注 念のため) の滅菌用フィルタを使用する場合、本来の滅菌フィルタが不適合にならない限り、その付加的役割のフィルタは、プロセス終了後の完全性試験を行う必要がない。そのような場合 (訳注 : primary sterilizing filter が不適合となった場合) は、リダンダントフィルタは、使用後の完全性試験に十分な適合をしなければならない (must) 。最初のフィルタおよび滅菌用フィルタの前にバイオバーデン用のサンプルを採取すべきである。サンプルを採取するシステムは、汚染を導入することがないように設計すること。	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
8.89	Liquid sterilizing filters should be discarded after the processing of a single lot. The same filter should not be used for more than one working day unless such use has been validated.	液体滅菌用フィルタは、ある一つのロットのプロセス処理後に廃棄すること。同じフィルタを1作業日 (one working day) 以上の間、使用しないこと。ただし、そのような使用がバリデートされている場合を除く。	ろ過滅菌フィルタの1作業日以内の使用

**Form-Fill-Seal ブロー・フロー・シール** (訳注：この項は訳文の正確性に問題あり)

項	原文	訳文案	コメント
8.90	<p>Form-Fill-Seal (FFS) units include blow moulding from thermoplastic granulate and thermoforming from thermoplastic film typically known as Blow-Fill-Seal (BFS) and Vertical-Form-Fill-Seal (VFFS) respectively.</p> <p>VFFS process is an automated filling process, typically for terminally sterilized processes, that may utilize a single or dual web system which constructs the primary container out of a flat roll of thermoplastic film while simultaneously filling the formed bags with product and sealing the filled bags in a continuous process.</p> <p>All such containers are considered to be sealed by fusion and, as such, fall under the requirement to perform 100% integrity testing.</p>	<p>Form-Fill-Seal (FFS)装置は、熱可塑性プラスチック (thermoplastic) の顆粒からのブロー成形 (blow moulding) と、熱可塑性プラスチックのフィルムを加熱成形するものであり、Blow-Fill-Seal (BFS：訳注 成形同時充填)や、Vertical-Form-Fill-Seal (VFFS：訳注 ピロー包装)が、それぞれ広く知られている。</p> <p>VFFSのプロセスは自動充填のプロセスであり、シングル (単層の) あるいはデュアル (二層) のwebシステム (訳注：“webシステム”の意味は不詳) が利用される。このシステムは、熱可塑性フィルムのフラットのロールから連続的に一次容器 (primary container) を形成して、同時に充填がされる。</p> <p>その様な全ての容器は溶着 (fusion) によってシールをすと考えられ、それがために、100% (全数?) の完全性試験を行う要求に該当すると見なされる。</p>	<p>USPでの用語使用事例では、“100% integrity testing” は、日本語の全数検査とはやや異なった概念の使用例が見られる。</p>
8.91	Process parameters relating to seal integrity should be validated and appropriately controlled. Critical parameters include, but are not limited to: seal strength, seal uniformity, sealing temperatures, pressures, sealing times and dwell time for filling. Seal strength and uniformity should be monitored routinely.	シール完全性に関するプロセスパラメータはバリデートを行い、かつ適切に管理すること。重要なパラメータ次のもが含まれるが、これだけに限定されるものではない：シール強度、シール均一性、シール温度、圧力、シール時間、および充填のデュエルタイム (dwell time for filling)。シール強度と均一性は、日常的にモニターすること。	シール完全性の重要パラメータ

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
8.92	Samples of filled containers should be tested for general performance e.g. ease-of- opening, and seal uniformity. Sample size and frequency should be based on the principles of QRM.	充填した容器のサンプルは、一般的な性能 (例えば、開封の容易性やシール均一性) を試験すること。サンプルサイズと頻度は、QRMの原則に基づくこと。	充填容器の性能 試験要求

### Blow-Fill-Seal technology ブロー・フィル・シール (成形同時充填) 技術

項	原文	訳文案	コメント
8.93	Blow-Fill-Seal (BFS) units are purpose built machines in which, in one continuous operation, containers are formed from a thermoplastic granulate, filled and then sealed, all by the one automatic machine, see glossary for full definition.	Blow-Fill-Seal (BFS)は、特注機として作成されるものであり、一つの連続的な作業で、熱可塑性樹脂のペレットから容器の成形を行い、充填し、そしてシールするものである。これら全てを1台の自動機器で行う。より完全な定義は、用語集を参照されたい。	BFSの概要
8.94	Risk management principles should be used to justify the machine’s design and operational controls. These controls should be in alignment with the site’s contamination control strategy. Aspects to be considered should include (but are not limited to):	当該機械の設計と運転管理の論理的正当性の説明 (justify) には、リスクマネジメントの原則を使用すること。それらの管理は当該製造所の汚染管理戦略と整合させること。考慮すべき事項として次の点があげられる。ただし、これだけに限定されるものではない：	BFS機の設計時の考慮事項
	a) Determination of the “critical zone” that should be protected from contamination, and its control.	a) 汚染から保護すべき「重要ゾーン」の決定と、その管理	
	b) Environmental control and monitoring, both of the BFS machine and the background in which it is placed.	b) 環境の管理とそのモニタリング。BFSの機械とそれが置かれたバックグラウンドの両方	
	c) Integrity testing of the BFS product pathways.	c) BFSでの製品経路の完全性試験	
	d) Duration of the batch or filling campaign.	d) バッチ製造と充填作業のキャンペーンの期間の長さ	
	e) Control of polymer starting material.	e) ポリマーの出発原料	
	f) Cleaning-in-place and sterilization-in-place of equipment, and air and product pathways.	f) 機器および「空気と製品の経路」の定置洗浄と定置滅菌	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
8.95	Shuttle and Rotary-type equipment used for aseptic production which is fitted with an effective grade A air shower should be installed in at least a grade C environment, provided that grade A/B clothing is used.	効果的なグレードA空気（訳注：HEPAフィルターを通過させた気流）のエアーシャワーを備えた無菌操作による製造用のシャトル型（往復式）およびロータリー型（回転式）の装置は、少なくともグレードC環境に設置すること。ただし、グレードA/Bの更衣を行うこと。	
8.96	For Shuttle-type equipment, the environment should comply with the viable and non-viable limits at rest and the viable limit only when in operation. The shuttle zone should meet grade A viable limits.	シャトル型の機器に対しては、その環境はat rest（非作業時）の生菌および非生菌（気中微粒子）の限度値に適合し、in-operation（作業時）の時では生菌の限度値に適合しなければならない（訳注：機械が作動すると発塵により、限度値に入らないことがあるためと思われる）。シャトルゾーン（訳注：往復動作が行われる区域）は、グレードAの限度値に合致すること。	
8.97	For Rotary-type equipment the environment should comply with the viable and non-viable limits "at rest". It is not normally possible to perform environmental monitoring within the parison during operation" Monitoring of the background environment should be performed in accordance with risk management principles	ロータリー型の機器に関しては、その環境は“at rest”（非作業時）の生菌および非生菌の限度値に適合すること。稼働中のパリソン（parison）内の環境モニタリングを行うことは、通常、不可能である。バックグラウンド環境のモニタリングは、リスクマネジメントの原則に従って実施すること。	
	<p>（訳注）（ウィキペディア）：パリソンとは、ペレット状のプラスチック原料をブロー成形機にて溶かして、パイプ状にする（通称パリソンと呼ぶ）。ホットパリソン法と呼ばれる。パリソンは上から下にでてくるが、このパリソンを製品の外側のみ膨らんでいる金型で挟み込み、中に空気を吹き込む。この空気で膨らませて製品を作ることがブロー成形である。</p>		
8.98	The environmental control and monitoring program should take into consideration the complex gas flow paths generated by the BFS process and the effect of the high heat outputs of the process.	環境管理とモニタリング・プログラムは、「BFSのプロセスによって発生する複雑な気体の流路」と、「当該プロセスの高熱の放出の影響」を考慮に入れること。	
8.99	In addition, for Shuttle-type designs, the area between parison cutting and mould sealing should be covered by a flow of	更に、シャトル型の設計に関しては、パリソンのカットと、モールド（成形物）のシーリング（密封）の間の区域は、その重要	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	HEPA filtered or sterile air of appropriate quality to provide grade A at the critical zone.	なゾーンでグレードAとするのに十分な品質のHEPAフィルタを通した、あるいは無菌の空気の気流によって、カバー(覆う)こと。	
8.100	Blow-Fill-Seal equipment used for the production of products which are terminally sterilized should be installed in at least a grade D environment.	最終滅菌を行う製品の製造に使用するBFS装置は、少なくともグレードC環境に設置すること。	
8.101	External particle and microbial contamination of the polymer should be prevented by appropriate design, control, and maintenance of the polymer storage and distribution systems.	ポリマー由来の外部からの微粒子および生物汚染は、ポリマーの貯蔵および分配システムの適切な設計、管理、およびメンテナンスで防ぐこと。	
8.102	Interventions requiring cessation of filling and/or blowing and sealing and, where required, re-sterilization of the filling machine should be clearly defined and well described in the aseptic filling procedure, and included in the aseptic process simulation (refer clause 9.36).	「充填及び／又はブローイング」およびシーリング(密封)、および必要な場合は、充填機の再滅菌は、明確に規定し、そして無菌操作による充填手順に十分に記載すること。また、無菌操作プロセスシミュレーションにも含めること(9.36項)も参照のこと。	
8.103	Process validation should take into consideration critical operating parameters and variables of the equipment that impact on the quality of the product, e.g. filling speed, extrusion temperature, filling times.	プロセスバリデーションは、製品の品質にインパクトを与えるような、当該機器の重要な運転パラメータおよび変動因子を考慮すること。例えば、充填速度、吐出温度(extrusion temperature)、充填時間である。	
8.104	Samples of filled containers should be tested for general performance e.g. ease-of-opening and wall thickness; sample size and frequency should be based on the principles of QRM.	充填済容器のサンプルを、一般的な性能について試験すること。例えば、開封のし易さ(ease-of-opening)と壁面部の厚さである；サンプルのサイズ(訳注：数量)と頻度は、QRMの原則に基づくこと。	

### Lyophilization 凍結乾燥

項	原文	訳文案	コメント
8.105	Lyophilization is a critical process step and all activities that can affect the sterility of the product or material need to be regarded as extensions of the aseptic processing of that sterilized product or material. The lyophilization equipment and its processes should be designed so as to ensure product or material sterility is maintained during lyophilization by preventing microbiological and particulate contamination between the filling operation and completion of lyophilization process. All control measures in place should be determined by the site's contamination control strategy.	凍結乾燥は重要なプロセスのステップであり、製品あるいは原料の無菌性に影響する全ての活動は、滅菌済の製品あるいは原材料の無菌操作によるプロセス処理の延長であると見なすことが必要である。凍結乾燥用機器とそのプロセスは製品あるいは原材料の無菌性が凍結乾燥中に維持されることを保証するように設計すること。これは、充填操作と凍結乾燥プロセスの完了までの間に、微生物学的汚染および微粒子の汚染を防ぐことによって達成される。全ての管理方法 (control measures) は、その製造所の汚染管理戦略によって決定を行うこと。	凍結乾燥機の概要と汚染管理戦略の要求
8.106	The lyophilizer should be sterilized before each load. The lyophilizer should be protected from contamination after sterilization.	凍結乾燥機は、各ロード (訳注: 被凍結乾燥物の装填) の前に滅菌をすること。凍結乾燥機は、滅菌後、汚染から保護すること。	凍結乾燥機の滅菌時点
8.107	Where there is a closing system for partially closed containers, the surfaces of any equipment protruding into the chamber to effect sealing should also be sterilized.	半打栓容器に対する閉塞システムが存在する場合は、閉塞を達成するためにチャンパー内に突き出る如何なる器具の表面も滅菌をすること。	チャンパー内の器具の表面の無菌性の確保
8.108	Lyophilization trays should be checked to ensure that they are not misshapen and damaged.	凍結乾燥をするトレイは、歪であったり (misshapen) でなく、傷があったりしてないことを確実にチェックすること。	凍結乾燥をするトレイの検査
8.109	The maximum permitted leakage of air into the lyophilizer should be specified.	凍結乾燥機内への空気sの最大許容リーク量 (maximum permitted leakage) は、規定すること。	リークの確認要求
8.110	The integrity of the system should be monitored periodically along with consideration of the leak rate test.	リーク速度試験の考慮と共に、当該システムの完全性を定期的にモニターすること。	凍結乾燥機の完全性の定期的モニター
8.111	With regard to loading and unloading the lyophilizer:	凍結乾燥機へのローディング (訳注: 装填) とアンローディング (訳注: 取り出し) :	凍結乾燥機の運転の注意事項
	a) The loading pattern within the lyophilizer should be specified and documented.	a) 凍結乾燥機内のローディングパターン (載荷形態) は、規定して、文書化する	載荷形態の文書による規定

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
		こと	
	b) Transport to the lyophilizer and loading of filled product, or other equipment into the lyophilizer should take place under a grade A environment.	b) 凍結乾燥機への移送、および凍結乾燥機への充填済製品あるいは他の器具のローディングは、グレードA環境の下で行うこと	グレードA環境の下でのローディング要求
	c) Airflow patterns should not be adversely affected by transport devices and venting of the loading zone. Unsealed containers should be maintained under grade A environment.	c) 搬送機器および、ローディングゾーン（訳注：装填する区域）の換気によって、気流パターンが悪影響を受けないこと。密閉していない容器（unsealed containers）は、グレードA環境の下で保持すること	密閉していない容器のグレードA環境の下で保持
	d) Where seating of the stoppers is not completed prior to opening the lyophilizer chamber, product removed from the lyophilizer should remain under a grade A environment during subsequent handling.	d) 凍結乾燥機の開扉以前に、栓のシーティング（seating）が完全でない場合、凍結乾燥機から取り出した製品は、その後の取扱いの間は、グレードAの環境下に保持すること。	凍結乾燥機の開扉以前での、密閉が不完全な容器のグレードAの環境下での保持
	e) Utensils used during transfer to, loading and unloading of, the lyophilizer (such as trays, bags, placing devices, tweezers, etc.) should be subjected to a validated sterilization process.	e) 凍結乾燥機への搬送、ローディングおよびアンローディングに使用する器具（例えば、トレイ、バッグ、placing devices（訳注：設置具？）、ピンセット（tweezers）など）は、バリデートされた滅菌プロセスを受けること。	凍結乾燥機に関わる器具の滅菌要求

### Closed systems クローズドシステム

項	原文	訳文案	コメント
8.112	Closed systems can be both single use systems (SUS) (i.e. disposable) and fixed systems (such as vessels with fixed pipework). Guidance in this section is equally applicable to both systems.	クローズドシステムは、シングルユースシステム（single use systems ; SUS）（すなわちディスポーザブル）と、固定システム（fixed systems）（例えば固定された配管を持つベッセル）の両方が存在する。このセクションのガイダンスは、両方のシステムに等しく適用される。	密閉系のシステムの2つの形態の存在
8.113	The use of closed systems can reduce the risk of both microbial and chemical contamination due to interventions.	クローズドシステムの使用は、ヒトの介入（interventions）による微生物および化学的な汚染のリスクを減少させることが出来る	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
8.114	<p>It is critical to ensure the sterility of product contact surfaces of closed systems used for aseptic processing. The design and selection of any closed system used for aseptic processing must ensure maintenance of sterility. Tubing/pipework that is not assembled prior to sterilization should be designed to be connected aseptically, e.g. by intrinsic aseptic connectors or fusion systems.</p>	<p>無菌操作によるプロセスに使用するクローズドシステムの製品接触面の無菌性を、確実にすることが重要である。無菌操作によるプロセスに使用する如何なるクローズドシステムの設計と選定は、無菌性の維持を確実にものとしなければならない。滅菌前に組付けを行わないチューブや配管は、無菌的に接続できるように設計をすること。例えばイントリンシックの無菌操作コネクタ (intrinsic aseptic connectors) あるいは溶着システム (fusion systems) を使用しての無菌的接続である。</p>	<p>無菌接続に関する留意事項と、2つの形態の存在</p>
8.115	<p>Appropriate systems should be in place to assure the integrity of those components used. The manner in which this is conducted should be determined based on QRM principles. Appropriate system integrity tests should be considered when there is a risk of compromising product sterility.</p>	<p>使用するそれら構成要素の完全性の保証は、適切なシステムが然るべく存在していること。これを行う方法は、QRMの原則に基づいて決定すること。製品の無菌性を危うくするリスクが存在する場合は、適切なシステム完全性試験を考慮すること。</p>	<p>ここでのコンポーネントは、8.114項のシステムを構成する要素であると推測した。</p>
8.116	<p>The background in which closed systems are located will vary. If there is a high risk that the system will not remain integral during processing it should be located in a grade A environment. If the system can be shown to remain integral at every usage then lower grades, including grade D, can be considered.</p>	<p>クローズドシステムが設置されるバックグラウンドの環境は様々なものとなる。もし、プロセスを行っている間に、そのシステムが完全性を保てないという高いリスクが存在するのであれば、それ (訳注: クローズドシステム) は、グレードA環境に位置させること。もし当該システムが、より低いグレード (グレードDを含む) の毎回使用で、完全性を保っていることが立証出来るのであれば、(訳注: そのような低いグレードでの使用を) 考えることが出来る。</p>	<p>クローズドシステムの設置のバックグラウンド環境</p>

**Single use systems シングルユース (単回使用) システム**

項	原文	訳文案	コメント
8.117	Single use systems (SUS) are those technologies used in manufacture of sterile medicinal products which are designed to replace reusable equipment. SUS are typically defined systems made up of components such as bags, filters, tubing, connectors, storage bottles and sensors.	シングルユースシステム (single use systems; SUS) は、無菌医薬品の製造に使用される技術であって、再使用する機器に置き換えるために設計されている。SUSは、バッグ、フィルタ、チューブ、コネクタ、貯蔵容器およびセンサーのような構成要素からなる、一般的に定義されたシステムである。	
8.118	There are some specific risks associated with SUS which include, but are not limited to:	SUSに関わる幾つかの特定のリスクとして次のようなものが存在する。ただし、これに限定されるものではない:	
	a) Interaction between the product and product contact surface (adsorption, leachable and extractables).	a) 製品と製品接触面との相互作用 (吸着、溶出物、抽出物)	
	b) More fragile than fixed reusable systems.	b) 固定された再使用システムよりも、かなり壊れ易い	
	c) Increase in number and complexity of manual operations and connections made.	c) マニュアルによる操作と接続をする回数と複雑性が増大する	
	d) Design of the assembly.	d) アセンブリー (訳注: 組み立て前の部品) のデザイン	
	e) Performance of the pre-use integrity testing for sterilizing grade filters. (Refer to clause 8.84.)	e) 滅菌用グレードのフィルタに関しての使用前完全性試験の実施 (8.84項を参照)	
	f) Integrity testing.	f) 完全性試験	
	g) Pin-hole and leakage.	g) ピンホールと漏れ	
	h) The potential for compromising the system at the point of opening the outer packaging.	h) 外側の包装を開梱する時点での、当該システムを危うくする可能性	
	i) Assessment of suppliers of disposable systems (including sterilization of these disposable systems).	i) ディスポーザブルのシステムの供給者のアセスメント (当該ディスポーザブルのシステムの滅菌を含む)	
	j) Risk of particulate contamination.	j) 粒子汚染のリスク	
8.119	The compatibility of materials used for product contact surfaces with the products should be ensured under the process conditions by evaluating e.g. adsorption and	製品と、製品接触面に使用する材質の適合性 (compatibility) は、プロセスの条件の下での評価 (例えば、吸着や製品に対する反応性) を確実に行うこと	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	<p>reactivity to the product.</p>		
<p>8.120</p>	<p>Extractable profile data obtained from the supplier of the components of SUS may be useful to ensure that extractables and leachables from the SUS do not alter the quality of the product. A risk assessment should be conducted for each component to evaluate the applicability of the extractable profile data. For components considered to be at high risk to leachables, including those taking up leachables extensively or those stored for longer periods, an assessment of leachable profile studies, including safety concerns, and should be taken into consideration, as necessary. If applying simulated processing conditions these should accurately reflect the actual processing conditions and be based on a scientific rationale.</p>	<p>SUSの構成部品のサプライヤーからの得た抽出物（extractable）プロファイルのデータは、SUSからの抽出物および浸出物（leachables）が製品の品質を変えないことを保証するうえで有益なものとなるだろう。抽出物プロファイルのデータの適用可能性（applicability）を評価するために、各構成要素について、リスクアセスメントを実施すること。浸出物（leachables）に対して高いリスクを持つと考えられる構成部品に対しては、広範囲な溶出物が出てくること、あるいは長期間の保存を考慮に入れること、溶出物質プロファイル調査のアセスメントには、安全性への懸念を含めることを、必要に応じて考慮すること。もしシミュレートしたプロセス条件を適用するならば、それらは実際のプロセスで行っている条件を正確に反映させ、科学的な妥当性根拠（scientific rationale）に基づくこと。</p>	
<p>8.121</p>	<p>SUS should be designed so as to maintain integrity during the intended operational conditions and duration, especially the structural integrity of the single use components under extreme process and transport conditions such as during freeze and thaw processes. This should include verification that intrinsic aseptic connections (both heat and mechanical) remain integral under these conditions.</p>	<p>SUSは、目的とする運転条件と期間中の完全性が保持されるように設計すること。特に、凍結および解凍プロセスというような極端なプロセスや移送条件中のシングルユースの構成部品の構造的な完全性が保持されるようにすること。これには、イントリンシックの無菌操作接続部（熱と機械的の両方）が、それらの条件の下でも、なお完全性を残していることの確認（verification）も含むこと</p>	
<p>8.122</p>	<p>Acceptance procedures should be established and implemented for SUS corresponding to the risks or criticality of the products and its processes. On receipt, a visual inspection of outer packaging (e.g. appearance of exterior carton, product pouches), label printing, and</p>	<p>受入れ基準を確立し、製品と、そのプロセスのリスクや重大性（criticality）に相応させて、SUSについてそれを実施すること。受領時に、外側の包装（例えば、外側の段ボールの概観、製品の入れ物）、ラベルの印字、および添付されている文</p>	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	attached documents (e.g. Certificate of Analysis, radiation certificate) should be carried out. Prior to use, each piece of SUS should be checked to ensure that they have been manufactured and delivered in accordance with the approved specification.	書（例えば、試験成績書、照射滅菌証明書）の目視での確認を、行うこと。使用前に、SUSの各部品は承認された規格に従って製造され、かつ納品されていることをチェックすること。	
8.123	Critical manual handling operation of SUS, such as assembling and connecting, should be subject to appropriate controls and verified during the aseptic process simulation test.	組み立て及び接続のような、SUSの重要な、マニュアルでのハンドリング作業は、適切な管理を行い、かつ無菌操作プロセスシミュレーション試験を通じて確認（verified）すること。	

## 9. Viable and non-viable environment & process monitoring

### 生菌（微生物）と非生菌（微粒子）の環境およびプロセスのモニタリング

#### General（一般的事項）

項	原文	訳文案	コメント
9.1	The site's environmental and process monitoring program forms part of the overall contamination control strategy designed to minimise the risk of microbial and particulate contamination.	当該医薬品製造所の環境及びプロセスのモニタリング・プログラムは、微生物及び微粒子の汚染リスクを最小化するために設計された総合的な汚染管理戦略の一部を成すものである。	
9.2	This program is typically comprised of the following elements:	この（環境及びプロセスモニタリング）プログラムは、一般的に以下の要素で構成される。	モニタリングの構成要素
	a) Environmental monitoring – non viable.	a) 環境モニタリング - 非生菌	気中粒子
	b) Environmental monitoring – viable.	b) 環境モニタリング - 生菌	微生物
	c) Aseptic process simulation (aseptically manufactured product only).	c) 無菌プロセスシミュレーション（無菌操作により製造した製品に限る）	無菌操作シミュレーション
9.3	These key elements provide information with regards to the process and facility capabilities with respect to the maintenance of sterility assurance. The information from these systems should be used for routine batch release and for periodic assessment during process review or investigations.	これらの主たる要素は、無菌性保証の維持に関する「当該プロセス」と「施設の能力」に係る情報を与える。これらのシステムから得られた情報は日常のバッチ出荷、及びプロセスレビューや調査における定期的なアセスメントに使用すること。	環境モニタリングは、バッチ出荷、プロセスレビュー、定期的アセスメントが必要である

#### Environmental monitoring（環境モニタリング）

項	原文	訳文案	コメント
9.4	In order to establish a robust environmental monitoring program, i.e. locations, frequency of monitoring and incubation conditions (e.g. time, temperature(s) and aerobic and or anaerobic), appropriate risk assessments should be conducted based on detailed knowledge of the process inputs, the facility, equipment, specific processes, operations involved and knowledge of the typical	頑健な環境モニタリング・プログラム、すなわちモニタリング位置や頻度、培養条件（例えば、時間、温度、好気性/嫌気性）などを確立するに、プロセスインプット（訳注：プロセスに加える物品など）、施設、装置、個々のプロセス、関連操作の詳細な知見、及び検出される典型的な微生物フローラの知識に基づいて、適切なリスクアセスメントを行うこ	① モニタリングでの典型的な微生物フローラ（→ Biotrakのゼラチンfilter の利用）  気流可視化調査：  環境モニタリン

項	原文	訳文案	コメント
	<p>microbial flora found, consideration of other aspects such as air visualization studies should also be included. These risk assessments should be re-evaluated at defined intervals in order to confirm the effectiveness of the site’s environmental monitoring program, and they should be considered in the overall context of the trend analysis and the contamination control strategy for the site.</p>	<p>と。そして気流可視化調査のような他の側面も含めること。これらのリスクアセスメントは、製造所の環境モニタリング・プログラムの有効性を確認するため、規定された間隔で、そのリスクアセスメントを定期的に再評価すること。そして、それらを、当該製造所のトレンド分析と汚染管理戦略の全体的状況と照らし合わせて、考慮すること。</p>	<p>グ・プログラムの有効性の定期的リスクアセスメントの実施</p> <p>トレンド分析と汚染管理戦略の全体的状況との照合で考慮する</p>
	<p>(訳注) 末尾の参考資料の1の3つの図版の内容を確認し、概要を理解したうえで、この項の文章を読むことを、推奨する。</p>		
9.5	<p>Routine monitoring for clean rooms, clean air devices and personnel should be performed “in operation” throughout all critical stages, including equipment set up. The locations, frequency, volume and duration of monitoring should be determined based on the risk assessment and the results obtained during the qualification.</p>	<p>クリーンルーム、クリーンエア装置、および作業者の日常的モニタリングは、全ての重要な段階を通じて “In operation” (訳注：製造工程が生産している状態)で行うこと。これには機器のセットアップも含むこと。モニタリングの位置、頻度、(サンプルの採取の)容量及び採取時間の長さは、リスクアセスメントと、適格性評価で得られた結果に基づいて決定すること。</p>	<p>“In operation”での作業者とプロセスの評価</p> <p>位置、頻度、サンプル量、時間的長さは、リスクアセスと適格性評価の結果に基づく</p>
9.6	<p>Monitoring should also be performed outside of operations within the area, e.g. pre-disinfection, post-disinfection, prior to start of manufacturing and after a shutdown period etc., in order to detect potential incidents of contamination which may affect the controls within the areas. The number of samples and frequency of monitoring should be considered in the context of the risk assessments and contamination control strategy.</p>	<p>モニタリングは、当該区域内において、作業を行っていない間 (outside of operations) も実施すること。例えば、作業前の消毒、作業後の消毒、製造の開始前、およびシャットダウン期間 (訳注：当該区域のブレイク期間) 後などである。これは、当該区域内の管理に影響するかも知れない汚染の潜在的発生事象を検出するためである。サンプル数およびモニタリングの頻度は、リスクアセスメントと汚染管理戦略との関連を考慮すること。</p>	<p>製造作業中以外のモニタリングも行うこと</p> <p>サンプリング数と頻度はリスクアセスの実施が必要である</p>
9.7	<p>For grade A monitoring, it is important that sampling should be performed at locations posing the highest risk of contamination to the sterile equipment surfaces, container-closures and product in order to</p>	<p>グレード A のモニタリングでは、重要操作中の無菌性の維持を評価するために、無菌装置の表面、容器-栓、および製品に対して最大の汚染リスクを与える位置でサンプリングすることが重要</p>	<p>Grade Aのモニタリング位置は製品への最大の汚染リスクを与える位置で行う</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	evaluate maintenance of aseptic conditions during critical operations.	である。	
9.8	Appropriate alert and action limits should be set for the results of particulate and microbiological monitoring. Alert levels should be established based on results of Performance Qualification (PQ) tests or trend data and should be subject to periodic review.	微粒子及び微生物モニタリングの結果に対する適切なアラート、アクション管理値を設定すること。アラートレベルは、稼働時適格性評価（PQ）の結果やトレンド・データに基づき設定し、定期的に見直しを行うこと。	アラート限度値の定期的見直しが必要
9.9	The alert limits for grade B, c and D should be set based on the area performance, with the aim to have limits lower than those specified as action limits, in order to minimise risks associated and identify potential changes that may be detrimental to the process.	グレード B, C およびDのアラート管理値は、当該区域の性能に基づいて設定すること。この値は、アクション管理値として規定された数値よりも低い限度値を持たせるようにすること。 <u>その理由は、関連するリスクを最小化し、かつプロセスに有害な影響を与えるかも知れない潜在的变化を特定するためである。</u>	アラート限度値の持つ意味
9.10	If action limits are exceeded operating procedures should prescribe a root-cause investigation followed by corrective and preventive action. If alert limits are exceeded, operating procedures should prescribe scrutiny and follow-up, which might include investigation and corrective action.	もしアクション管理値を超えたならば、その根本原因調査を述べ、その後に是正措置および予防措置を述べること。もしアラート管理値を超えたならば、その運営手順は、まず詳細な調査結果（scrutiny）を述べ、そしてフォローアップ（訳注：事後措置）を述べること。これらには、調査（訳注：発見時点から30日間以内に提出する）および是正措置（訳注：逸脱発生によるインパクトの解消）が含まれるであろう。	アクションオーバー時の調査内容
9.11	Surfaces and personnel should be monitored after critical operations. Results from monitoring should be considered when reviewing batch documentation for finished product release.	重要操作の後では、器物表面と作業者（訳注：の付着菌）のモニタリングをすること。モニタリングの結果は、最終製品の出荷のためにバッチ文書をレビューする際に考慮すること。	重要作業後のヒトと器物表面の菌数調査要求

**Non-viable monitoring (非生菌モニタリング (気中粒子モニタリング))**

項	原文	訳文案	コメント
9.12	Non-viable particle monitoring systems should be established to obtain data for assessing potential contamination risks and to maintain the environment for sterile operations in the qualified state.	非生菌粒子 (気中粒子) モニタリングシステムは、潜在的な汚染リスクを評価し、適格性評価された状態での無菌 (sterile) 作業の環境を維持するためのデータを得られるように確立すること。	
9.13	The recommended limits for airborne particle concentration in monitoring for each grade are given in Table 5.	各グレードのモニタリングにおける気中粒子濃度の推奨管理値を、表5に示す。	

Table 5: Recommended limits for airborne particle concentration for the monitoring of non-viable contamination

非生菌 [気中粒子] 汚染モニタリングにおける気中粒子濃度の推奨管理値

Grade	Recommended maximum limits for particles $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Recommended maximum limits for particles $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	in operation	at rest	in operation	at rest
A	3 520	3 520	20	20
B	352 000	3 520	2 900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2 900
D	Set a limit based on the risk assessment	3 520 000	Set a limit based on the risk assessment	29 000

Note 1: The particle limits given in the table for the “at rest” state should be achieved after a short “clean up” period defined during qualification in an unmanned state after the completion of operations (see 5.26e).  
表中の“at rest”状態に与えられた粒子限度値は、操作完了後の無人状態 (unmanned state) において、適格性評価で設定された短い “クリーンアップ” 期間の後に達成されること。(5.26e 参照)

Note 2: With regards to the monitoring of  $5.0 \mu\text{m}$ , the limit of 20 is selected due to the limitations of monitoring equipment. It should be noted that alert limits should also be set based on historical and qualification data, such that frequent sustained recoveries below the action limit should also trigger an investigation.  
 $5.0\mu\text{m}$  のモニタリングについて、20 の限度値はモニタリング装置の制限 (訳注: 能力限界) により選定されたものである。アラート管理値もまた、過去の履歴データ (historical data) および適格性評価データ (qualification data) に基づくこと。それはまた、アクション管理値以下であっても、頻発する継続的な

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

ータのような場合にも、調査を開始するトリガー（引き金）とすること。

項	原文	訳文案	コメント
9.14	For grade A zones, particle monitoring should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment assembly.	グレード A ゾーンでは、気中粒子モニタリングは、装置組み付けを含め、重要プロセスの作業時間全体（full duration）に対して行うこと。	Grade Aでの作業時中の気中粒子モニタリング要求
9.15	The grade A zone should be monitored continuously and with a suitable sample size (at least 28 litres (a cubic foot) per minute) so that all interventions, transient events and any system deterioration would be captured and alarms triggered if alert limits are exceeded.	グレード A ゾーンは、連続的かつ適切な測定量(少なくとも毎分28リットル(=1立方フィート))で連続でモニタリングすること。これは、全ての人の介在、一過性の出来事、及び如何なるシステムの悪化も捕捉し、もしアラート管理値を超過した時には、アラーム(警報)を発報されるようにするためである。	Grade Aでの気中粒子の連続モニタリング要求  警報基準超え時の発報
9.16	It is recommended that a similar system be used for grade B zones although the sample frequency may be decreased. The design of the monitoring system should be based on risk assessment and be commensurate with the risk of the process to the product sterility assurance. The grade B zone should be monitored at such a frequency and with suitable sample sizes that the programme captures any change in levels of contamination and system deterioration. If alert limits are exceeded, alarms should be triggered.	グレード Bゾーンでは測定頻度は減らしても良いが、(訳注:グレード Aと)同様のシステムの使用が推奨される。モニタリングシステムの設計は、リスクアセスメントに基づき、製品無菌性保証へのプロセスのリスクに応じたものとする。グレード B ゾーンは、如何なる汚染レベルの変化や如何なるシステムの悪化をも、その(訳注:モニタリングの)プログラムを行うことによつて、捕捉できる頻度と測定量(sample size)でモニタリングすること。アラート限度値を超過した時には、アラームが発報すること。	Grade Bは、Grade Aと同様なシステム。但し、頻度は少なくても良い
9.17	The monitoring of grade C and D areas in operation should be performed in accordance with the principles of QRM to provide sufficient data to allow effective trend analysis. The requirements and alert/action limits will depend on the nature of the operations carried out.	グレード C区域及び D 区域の作業時(in operation)のモニタリングは、効果的なトレンド分析を可能とする十分なデータを提供するように、QRMの原則に従って実施すること。要求事項とアラート/アクション管理値は、実施される作業の特性によって定まる。	Grade C/Dは、トレンド把握に十分なデータ
9.18	The selection of the monitoring system should take account of any risk presented by	モニタリングシステムの選定は、製造作業に使用する物品が与える、如何な	高生理活性物質に適用可能か?

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	<p>the materials used in the manufacturing operation, for example those involving live organisms or radiopharmaceuticals that may give rise to biological or chemical hazards</p>	<p>るリスクも考慮すること。例えば、例えば生体や放射性医薬品を含み生物学的または化学的有害性を増加し得る生菌製剤や、放射性医薬品などである。</p>	
9.19	<p>In the case where contaminants present due to the processes involved would damage the particle counter or present a hazard, e.g. live organisms and radiological hazards, the frequency and strategy employed should be such as to assure the environment classification both prior to and post exposure to the risk. Additionally, monitoring should be performed during simulated operations. Such operations should be performed at appropriately defined intervals. The approach should be defined in the contamination control strategy.</p>	<p>汚染菌が、パーティクルカウンタが損傷を起こすかもしれない、あるいは生菌によるハザードや放射性物質によるハザードのようなハザードが存在するかも知れないプロセスが存在する場合は、適用する (訳注: モニタリングの頻度および管理戦略は、そのリスクに曝露する前および後の両方での、当該環境の等級付け (the environment classification) を保証すること。更に、モニタリングは模擬操作 (simulated operations) 中に行うこと。その様な操作は、適切に規定された間隔をもって行うこと。そのアプローチは、汚染管理戦略において明確に規定すること。</p>	<p>高生理活性物質に適用可能か?</p>
9.20	<p>Where powdery products are manufactured, monitoring of particles may have to take into consideration an alternative monitoring scheme and frequency, e.g. monitoring for particle levels prior to and after the manufacturing process step.</p>	<p>粉末状の製剤を製造する製造場所では、微粒子のモニタリングは別のモニタリング計画や頻度を考慮しなければならないであろう。例えば、製造プロセスの前と後での段階で、粒子レベルをモニタリングするといったことである。</p>	<p>粉体に適用出来るのであれば、粉体の高生理活性にも適用が可能と思われる</p>
9.21	<p><u>The sample sizes taken for monitoring purposes using automated systems will usually be a function of the sampling rate of the system used.</u> It is not necessary for the sample volume to be the same as that used for formal qualification of clean rooms and clean air devices.</p>	<p><u>自動化システムを用いたモニタリングで採取すべきサンプル量は、通常は、使用されるシステムのサンプリング速度の関数となるであろう。</u> このサンプル量は、クリーンルーム及びクリーンエア装置の正規の適格性評価と同じサンプル量とする必要はない。</p>	<p>左記下線部の意味を再検討する必要あり。</p>
9.22	<p>Although monitoring of <math>\geq 5.0 \mu m</math> particles are not required for room</p>	<p>5<math>\mu</math>m以上の粒子のモニタリングは、部屋の適格性評価 (qualification) および等</p>	<p>日常モニタリングでの 5 <math>\mu</math> m の</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	<p>qualification and classification purposes, it is required for routine monitoring purposes as they are an important diagnostic tool for early detection of machine, equipment and HVAC failure.</p>	<p>級付け (classification) に対しては要求されないが、それら (訳注: 5µm以上の粒子の測定) は、機械、装置、空調システムの異常 (failure) の早期検知に重要な診断ツールであるため、日常のモニタリングの目的に関して要求されるものである。</p>	<p>粒子の測定要求</p>
<p>9.23</p>	<p>The occasional indication of macro particle counts, especially <math>\geq 5.0 \mu\text{m}</math>, may be considered false counts due to electronic noise, stray light, coincidence, etc. However, consecutive or regular counting of low levels may be indicative of a possible contamination event and should be investigated. Such events may indicate early failure of the room air supply filtration (HVAC) system, filling equipment failure, or may also be diagnostic of poor practices during machine set-up and routine operation.</p>	<p>時折の粗大粒子、特に5µm以上の計数発生は、電気ノイズ、迷光 (stray light)、コインシデンス (coincidence ; 訳注 偶発的に複数個の微粒子が重なり合った量として計数されること) などによる偽計数の可能性がある。しかしながら、低いレベルでの継続的 (consecutive) な、または規則的 (regular) な計数は、汚染事象の可能性を示唆する場合もあるので、調査をすること。このような事象は、当該室の空調 (HVAC) システムの異常の初期段階、充填装置の故障を示す場合もあるし、あるいは装置組み付け中や日常作業中の作業の脆弱さ (poor practices) の兆候を示す場合もある。</p>	<p>粒子データのトレンドの確認要求</p>
<p>9.24</p>	<p>Monitoring conditions such as frequency, sampling volume or duration, alert and action limits and corrective action including investigation should be established in each manufacturing area based on risk assessment.</p>	<p>モニタリングの条件、例えば測定頻度、サンプリングの量あるいは時間的長さ、アラートとアクション限度値、調査を含む是正処置などは、リスクアセスメントに基づき各製造区域について設定すること。</p>	<p>モニタリ条件および限度値はリスクアセスにより各製造区域について規定する</p>

**Viable monitoring (生菌モニタリング (微生物モニタリング))**

項	原文	訳文案	コメント
9.25	Where aseptic operations are performed, microbiological monitoring should be frequent using a combination of methods such as settle plates, volumetric air, glove print and surface sampling (e.g. swabs and contact plates).	無菌操作を行う所の区域では、落下菌 (settle plate) 、浮遊菌 (volumetric air) 、グローブ付着菌 (glove printing) 、および器物表面サンプリング (surface sampling) のような方法の組み合わせを用いて、微生物モニタリングを頻繁に行うこと。	無菌操作域では、各種の微生物モニタリングを頻繁に行うこと。
9.26	Monitoring should include sampling of personnel at periodic intervals during the process. Particular consideration should be given to monitoring personnel following involvement in critical interventions and on exit from the grade A/B processing area.	モニタリングは、プロセス中に、一定の間隔での職員のサンプリングを含むこと。特に考慮すべき事項は、「重大な人の介在を行った後」、および「グレード A/B のプロセスを行っている区域からの退室時」である。	「重大な人の介在を行った後」、と「グレード A/B のプロセスを行っている区域からの退室時」ヒトの微生物モニタリング要求
9.27	Continuous monitoring in grade A and B areas should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment (aseptic set up) assembly and filling operations (i.e., an understanding of function and interactions of each clean area). The monitoring should be performed in such a way that all interventions, transient events and any system deterioration would be captured and any risk caused by interventions of the monitoring operations is avoided.	グレード AおよびBの区域での連続的 (continuous) モニタリングは、重要なプロセスの全期間 (full duration) するように取り組むこと。これには、機器の (無菌操作によるセットアップ品の) 組み立てと充填作業 (即ち、各クリーン区域の機能と相互関係の把握) を含むこと。そのモニタリングは、全ての人の介在 (intervention) 、一過性事象 (transient events) および全てのシステムの悪化を捕捉できて、かつモニタリング作業による人の介在が原因する如何なるリスクも避けられるような方法であること。	Grade A/Bでの微生物は連続モニタリングが理想である
9.28	Rapid microbial monitoring methods may be adopted after validation as long as they are demonstrated to be at least equivalent to the established methodology.	迅速微生物モニタリング方法は、その方法が確立された方法論 (established methodology) に対して少なくとも同等以上であることが立証されたならば、バリデーションを実施したのち、適用が可能であろう。	迅速微生物モニタリングの適用の記述

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
9.29	Sampling methods should not pose a risk of contamination to the manufacturing operations.	サンプリング方法は製造作業に汚染リスクをもたらさないこと。	
9.30	Additional microbiological monitoring should also be performed outside production operations, e.g. after validation of systems, cleaning and disinfection.	追加的な微生物モニタリング (Additional microbiological monitoring) は、製造作業の範疇外 (outside production operations) で行うこと。例えば、システムのバリデーション後、「清掃と除染」などの時である。	追加的な微生物モニタリングは製造作業後に行う
9.31	Recommended action limits for microbial contamination are shown in Table 6.	微生物汚染のアクション限度値の推奨値を、表6に示す。	

Table 6: Recommended maximum limits for microbial contamination

表 6 : 微生物汚染のアクション限度値の推奨値

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

(a) Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours. Where settle plates are exposed for less than 4 hours the limits in the table should still be used. Settle plates should be exposed for the duration of critical operations and changed as required after 4 hours.

個々の落下菌プレートは曝露時間が4時間未満でも良い。落下菌プレートが4時間未満の曝露であっても、表の管理値をそのまま適用すること。重要操作を行っている間は、落下菌プレートを曝露し、4時間経過後に、(訳注：表で) 要求されているように、交換をすること。

(b) It should be noted that for grade A the expected result should be 0 cfu recovered; any recovery of 1 cfu or greater should result in an investigation.

グレード A では 0 cfu の回収が期待されることに注意すること; 1 cfu 以上の回収は、如何なる場合でも調査を行うこと。

項	原文	訳文案	コメント
9.32	Monitoring procedures should define the approach to trending. Trends can include but	モニタリング手順は、傾向管理の手法を明確に規定すること。傾向管理は以	トレンド分析の管理項目

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	are not limited to:	下の事項を含むがこの限りでは無い:	
	a) Increasing numbers of action or alert limit breaches.	a) アクションまたはアラート管理値を超過する回数の増加	
	b) Consecutive breaches or alert limits.	b) アラート管理値の継続的 (consecutive) な超過	
	c) Regular but isolated breaches of limits that may have a common cause, for example single excursions that always follow planned preventative maintenance.	c) ありふれた原因であると思われるような、規則的ではあるが単発性の管理値の超過。 例えば、計画的予防保全後に常に生じる単発性の一過的逸脱 (single excursions)。	
	d) Changes in flora type and numbers.	d) 微生物の菌叢と数の変化	
9.33	If microorganisms are detected in a grade A or B zone, they should be identified to species level and the impact of such microorganisms on product quality (for each batch implicated) and state of control should be evaluated. Consideration may also be given to the identification of grade C and D contaminants and the requirements should be defined in the contamination control strategy.	グレード AまたはB 区域で微生物が検出された場合、それらは種レベルまで同定し、このような微生物の (関係する各バッチの) 製品品質への影響と、管理状態を評価すること。グレード C及びDにおいても汚染微生物の同定について検討し、汚染管理戦略に必要な事項を明示すること。	Grade A/Bの検出菌の種レベルまでの同定

### Aseptic process simulation (APS)<sup>1</sup> 無菌プロセスシミュレーション(APS)<sup>1</sup>

1 For further details on the validation of aseptic processing, please refer to the PIC/S Recommendation on the Validation of Aseptic Processing (PI 007) For PICS version only

無菌プロセスのバリデーションの詳細は、PIC/S の Recommendation on the Validation of Aseptic Processing (PI 007)を参照されたい。(訳注: この文書は) PICS バージョンのみ。

項	原文	訳文案	コメント
9.34	Periodic verification of the effectiveness of the controls in place for aseptic processing should include a process simulation test using a sterile nutrient media and/or placebo. Selection of an appropriate nutrient media	無菌操作によるプロセスにおける管理の有効性の定期的ベリフィケーション (periodic verification) は、無菌の培地及び/又は プラセボを使用してのプロセスシミュレーション試験を包括する	APS=「定期的ベリフィケーション」の概念  APSの方法論の

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	<p>should be made based on the ability of the media to imitate product characteristics at all processing stages. Where processing stages may indirectly impact the viability of any introduced microbial contamination, (e.g. sterile aseptically produced semi-solids, powders, solid materials, microspheres, liposomes and other formulations where product is cooled or heated or lyophilized, etc.), alternative surrogate procedures that represent the operations as closely as possible can be developed and justified. Where surrogate materials, such as buffers, are used in parts of the process simulation, the surrogate material should not inhibit the growth of any potential contamination.</p>	<p>こと。適切な培地を選択は、当該培地 が全てのプロセス段階での製品の特性 を模倣することに関しての能力に基づ いて行うこと。あるプロセス段階が、 何処からか入ってくる如何なる微生物 汚染菌の活性に間接的なインパクトを 与えるかも知れない場合（例えば、無菌 操作により製造される半固形物、粉 末、固形物、マイクロスフェア、リポ ゾーム、および製品が冷却または加熱 される、あるいは凍結乾燥などされる 他の処方の場合）、可能な限り厳密に作 業を模倣した代替操作（surrogate procedures）を開発し、その論理的正当 性を文書化（justified）すること。緩衝 液のような代替物質（surrogate material） をプロセスシミュレーションの一部と して使用する場合は、その代替物質 は、可能性ある如何なる汚染（訳注：汚 染菌）の生長をも抑制してはならないこ と。</p>	<p>規定</p>
9.35	<p>The process simulation test should imitate as closely as possible the routine aseptic manufacturing process and include all the critical manufacturing steps. Specifically:</p>	<p>無菌プロセスシミュレーションは、日 常的な無菌操作による製造プロセス を、可能な限り模倣すること。そして 重要な製造のステップを全て包括する こと。特に：</p>	<p>APSは日常的作 業を模倣するこ と</p>
	<p>a) Process simulation tests should assess all aseptic operations performed subsequent to the sterilisation of materials utilised in the process.</p>	<p>a) プロセスシミュレーション試験は、 当該プロセスで使用される物品の滅菌 以降に行われる全ての無菌操作を評価 すること。</p>	<p>無菌化工程以降 の全ての操作を 模倣する</p>
	<p>b) For non-filterable formulations any additional aseptic steps should be assessed.</p>	<p>b) ろ過（滅菌）出来ない処方に関して は、付加的な無菌操作の如何なるステ ップも評価を行うこと。</p>	<p>ろ過滅菌出来な い製品は全ステ ップを評価</p>
	<p>c) Aseptic manufacturing performed in a strict anaerobic environment should be evaluated with an anaerobic media in addition to aerobic evaluation.</p>	<p>c) 厳密な嫌気的環境において行われる 無菌操作プロセスは、好氣的評価 （aerobic evaluation：訳注 好気性菌用 培地での評価）に加えて、嫌気性菌用培</p>	<p>脱酸素下で行わ れる無菌プロセ スは、嫌気培地で のAPSも必要で</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
		地での評価を行うこと。	ある
	d) Processes requiring the addition of sterile powders should employ an acceptable surrogate material in containers identical to those utilised in the process being evaluated.	d) 無菌の粉体の添加を必要とするプロセスは、評価を行う当該プロセスで使用する容器と同一の容器で、許容されるような代替物質を使用すること。	粉体のプロセスは同一の容器で代替物質を使用の使用が可能
	e) Processes involving blending, milling and subdivision of a sterile powder require similar attention.	e) 無菌の粉末と混合(blending)、粉砕(milling) および分割(subdivision)を伴うプロセスは、(訳注：生産時と)同様な注意が必要である。	粉体制剤は実生産プロセスと同様な注意が必要である
	f) The process simulation test for lyophilized products should include the entire aseptic processing chain, including filling, transport, loading, chamber dwell, unloading and sealing. The process simulation should duplicate the lyophilization process, with the exception of freezing and sublimation, including partial vacuum and cycle duration and parameters as appropriate for the media. Boiling over or actual freezing of the solution should be avoided.	f) 凍結乾燥製剤のプロセスシミュレーション試験は、無菌操作のプロセスの繋がりの全体(entire aseptic processing chain)を包括すること。これには、充填、移送、ローディング、チャンバー内保持(chamber dwell)、アンローディング(訳注：チャンバーからの取り出し)および密封(sealing)を含むこと。プロセスのシミュレーションは、凍結および昇華を除いて、凍結乾燥プロセスを写し取ったものであること。これには、減圧度とそのサイクル時間(partial vacuum and cycle duration)および培地に対して適切なパラメータを含むこと。当該溶液の噴きこぼれ(boiling over)および、実際に凍結させることを、避けること。	凍結乾燥製剤は、ローディングからアンローディング(密封を含む)までを含むこと。  培地の凍結は避けること。
9.36	The process simulation testing should take into account various aseptic manipulations and interventions known to occur during normal production as well as worst-case situations, including:	プロセスシミュレーション試験は、ワーストケースと共に、通常の生産中に発生することが知られている既知の無菌操作の各種の取扱い、およびヒトの介入(intervention)を考慮すること。これらには次のものが含まれる。：	ワーストケース、既知の無菌操作の各種取扱い、ヒトの介入をシミュレート
	a) Inherent interventions at the maximum accepted frequency per number of filled units.	a) 充填された単位容器の総数あたりで許容される最大の頻度での、固有な人の介入(inherent interventions)	許容される固有な人の介入の上限を模倣

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	b) Corrective interventions in representative number and with the highest degree of intrusion acceptable.	b)代表的な回数と、許容される介入 (intrusion) の最も高い度合いでの、(訳注：状態の) 是正のための人の介入 (corrective interventions)	ヒトの介在時のリスクはアセスメント済であること
9.37	There should be an approved list of allowed interventions, both inherent and corrective, which may occur during production and in the APS. The procedures listing the types of inherent and corrective interventions, and how to perform them, should be updated, as necessary, to ensure consistency with the actual manufacturing activities.	製造中およびAPS (無菌操作シミュレーション) 中に生じるであろう、(訳注：その製剤のプロセスに) 固有な人の介入、および (訳注：状態の) 是正のための許容される人の介入について、承認済のリスクが存在すること。「固有な、そして是正のための人の介入のタイプのリスト」と、「それをどの様に行うか」は、実際の製造活動との一致を保証するために、必要に応じて更新をすること。	ヒトの介在時のリスクは、予めアセスし、承認済であること
9.38	In developing the process simulation test plan, risk management principles should be used and consideration should be given to the following:	プロセスシミュレーション試験計画を制定するにあたり、リスクマネジメントの原則を適用し、次の事項を考慮すること。：	APS時の考慮事項
	a) Identification of worst case conditions covering the relevant variables and their microbiological impact on the process. The outcome of the assessment should justify the variables selected.	a) 当該プロセスへの関連する変動因子をカバーするワーストケース条件と、その微生物学的インパクトの特定。そのアセスメントの結果 (訳注：の文書) は、選定した変動因子の論理的正当性を述べること。	ワースト条件時の選定因子の Justificationが必要である
	b) Determining the representative sizes of container/closure combinations to be used for validation. Bracketing or a matrix approach can be considered for initial validation of the same container/closure configuration.	b) バリデーションに使用する容器/栓の組合せの代表的サイズを決定すること。同一の容器/栓形態のイニシャルバリデーションには、ブラケットイングアプローチ (bracketing approach) またはマトリックスアプローチ (matrix approach) を考慮することができる。	培地充填容器のサイズと栓の要件
	c) The volume filled per container, which should be sufficient to ensure that the media contacts all equipment and component surfaces that may directly contaminate the sterile product.	d) 一容器当たりの充填容量：当該培地が無菌製品を直接的に汚染させるかも知れない全ての機器および原材料の表面と接触することが確実となるように、十分な量とすること。	培地の一容器当たりの充填量の要件

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	d) Maximum permitted holding times for sterile product and associated sterile components exposed during the aseptic process.	d) 無菌医薬品と、無菌操作プロセス中に暴露される関連する無菌の原材料についての、最大許容保持時間	APS時の模擬時間要件
	e) Ensuring that any contamination is detectable.	e) 如何なる汚染も検出可能であることを、保証する	
	f) The requirement for substitution of any inert gas used in the routine aseptic manufacturing process by air, unless anaerobic simulation is intended.	f) 日常の無菌操作による製造プロセスで使用されている何らかの不活性ガス（訳注：例えば窒素）を、空気で置き換えることの要求。但し、嫌気性菌のシミュレーションを目的とするときは、この要求は除く。	不活性ガスは、APS時は空気で置き換えることの要求
	g) The duration of the process simulation filling run to ensure it is conducted over the maximum permitted filling time. If this is not possible, then the run should be of sufficient duration to challenge the process, the operators that perform interventions, and the capability of the processing environment to provide appropriate conditions for the manufacture of a sterile product.	g) プロセスシミュレーションの充填のラン（run；試行）の時間的長さは、最大許容充填時間の長さを超えることを確実にすること。もしそれが可能でないのであれば、その時には当該ランは、プロセス、人の介入を行う作業員数、そして無菌医薬品の製造に関する適切な条件を提供するプロセス環境に対して、十分なチャレンジを行える十分な時間的な長さを持つこと。	APSの最大許容時間の条件
	h) Simulating normal aseptic manufacturing interruptions where the process is idle. In these cases, environmental monitoring should be conducted to ensure that grade A conditions have been maintained.	h) プロセスが待ち状態（idle）の場合の、通常は無菌操作による製造の中断のシミュレートをする。このような場合、グレード A の状態が維持されていることを保証するために、環境モニタリングを行うこと。	プロセスが待ち状態中の製造中断のシミュレート。
	i) The special requirements and considerations for manually intensive operations.	i) 人が強く関与する業に関する、特別な要求と考慮	ヒトの関与動作を考慮する
	j) Where campaign manufacturing occurs, such as in the use of barrier technologies or manufacture of sterile active substances, consideration should be given to designing and performing the process simulation so that it simulates the risks associated with both the beginning and the end of the campaign and	j) バリアー技術や、あるいは無菌の原薬の製造のような、キャンペーン製造が行われる場合には、プロセスシミュレーションの計画や実施に考慮をすること。例えば、当該キャンペーンの最初と最後の両方で、関連するリスクをシミュレートするとか、当該キャンペー	プロセスの残留物質が悪影響を及ぼさないとの立証

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	<p>demonstrating that the campaign duration does not pose any risk.</p> <p>If end of production campaign APS are used, then it should be demonstrated that any residual product does not negatively impact the recovery of any potential microbiological contamination.</p>	<p>ン期間中に如何なるリスクをも有しないことを立証するかなどである。</p> <p>もし製造キャンペーンの終わりでのAPS (無菌操作シミュレーション) 試験を行うのであれば、この時、残留している如何なる製品も、可能性を持つ如何なる微生物汚染の回収について、ネガティブなインパクトを与えないという立証をすること。</p>	
	<p>k) Where barrier technologies (RABS, isolators, BFS, etc.) are used in the routine aseptic manufacturing process, the relative risk and unique aspects of these technologies should be taken into consideration when assessing the design of aseptic process simulation tests.</p>	<p>k) バリアテクノロジー (RABS, isolators, BFS, など) を、日常の無菌操作による製造プロセスに使用している場合は、無菌操作によるプロセスシミュレーション試験の設計を評価する時、それらの技術の相対的リスクおよび固有の側面を考慮すること。</p>	<p>RABSなどのバリアテクノロジー機器は、APS時は、その固有の側面を考慮すること</p>
<p>9.39</p>	<p>For sterile active substances, batch sizes should be large enough to represent routine operation, simulate intervention operation at the worst case, and cover potential contact surfaces. In addition, all the simulated materials (surrogates of growth medium) should be subjected to microbiological evaluation. The recovery rate from simulation materials should be sufficient to satisfy the evaluation of the process being simulated and should not compromise the recovery of micro-organisms.</p>	<p>無菌原薬については、バッチサイズは日常の作業を代表するのに十分な大きさとする。そして、ワーストケースでの人の介入をシミュレートし、かつ接触の可能性を持つ表面をカバーすること。更に、シミュレートする全ての物質 (培地の代替物) は、微生物学的評価を行うこと。シミュレートに使用する物質からの回収比率は、シミュレートする当該プロセスの評価に十分ものとし、かつ微生物の回収を損ねないものとする。</p>	<p>無菌原薬の場合のAPSの記述</p>
<p>9.40</p>	<p>Process simulation tests should be performed as initial validation, generally with three consecutive satisfactory simulation tests per shift, and after any significant modification to the HVAC system, equipment, major facility shut down, process and number of shifts, etc.</p> <p>Normally process simulation tests (periodic revalidation) should be repeated twice a year</p>	<p>イニシャルのバリデーションとして、プロセスシミュレーション試験を行うこと。これ (訳注: イニシャル・プロセスシミュレーション試験) は、一般的に、シフト当たり、連続3回の成功裏のシミュレーション試験 ( three consecutive satisfactory simulation tests per shift) (訳注: の結果が得られること) であり、か</p>	<p>イニシャルのAPSは連続3回の成功が必要である</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	<p>(approximately every six months) for each aseptic process and filling line, and at least annually for each operator.</p> <p>Consideration should be given to performing an APS after the last batch prior to shut down, before long periods of inactivity or before decommissioning or relocation of a line.</p>	<p>つHVACシステム、機器、主要な施設のシャットダウン (major facility shut down) プロセス、およびシフトの数 (number of shifts) などの全ての重大な変更の後に行うことが必要である。</p> <p>通常のプロセスシミュレーション試験 (定期的再バリデーション) は、各無菌操作プロセスと充填のラインについて、年2回 (大よそ、6ヶ月間毎) で繰り返すこと。そして、各作業者は、少なくとも年次で参加すること。</p> <p>「シャットダウンの前の最後のバッチ」、「長期間の製造停止 (long periods of inactivity) 前」あるいは「ラインの廃止 (decommissioning) または移設 (relocation) 前」は、APS (無菌操作プロセスシミュレーション) の実施を考慮すること。</p>	
9.41	<p>Where manual filling occurs, each product, container closure, equipment train and operator should be revalidated approximately every 6 months. The APS batch size should mimic that used in the routine aseptic manufacturing process. An aseptic process or filling should be subject to a repeat of the initial validation when:</p>	<p>人の手 (manual) による充填が発生する場合、各製品、容器、栓、一連の機器 (equipment train) および作業者は、おおよそ6ヶ月毎に再バリデーションをすること。APS (無菌操作によるプロセスシミュレーション) のバッチサイズは、日常の無菌操作による製造プロセスで使用するサイズを模倣 (mimic) すること。無菌操作によるプロセスあるいは充填は、以下の場合、イニシャルのバリデーションを繰り返すこと:</p>	<p>ヒトの介在が無ければ、APSの期間は変更可能か?</p> <p>イニシャルのバリデーションを繰り返す状況</p>
	<p>a) Revalidation of the unique process has failed and corrective actions have been taken.</p>	<p>a) unique (ある一つの?) プロセスの再バリデーションが不適合となり、是正措置がとられた</p>	<p>再バリの不適合</p>
	<p>b) The specific aseptic process has not been in operation for an extended period of time.</p>	<p>b) ある無菌操作プロセスが、延長した時間の長さで作業されていなかった (訳注: ある無菌操作プロセスの時間の長さは、APSでシミュレートされていなかった)</p>	<p>時間に関するカバーの不足</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	c) A change to the process, equipment, personnel, procedures or environment that has potential to affect the aseptic process or the addition of new product containers or container-closure combinations.	c) 無菌操作によるプロセスに影響する可能性を持つ、プロセス、機器、職員、あるいは環境の変更。あるいは新たな製品容器あるいは容器-栓の組合せの追加	プロセスに影響する可能性を持つ条件の変更
9.42	The number of units processed (filled) for process simulation tests should be sufficient to effectively simulate all activities that are representative of the aseptic manufacturing process; justification for the number of units to be filled should be clearly captured in the PQS. For small batches, e.g. those under 5,000 units filled, the number of containers for media fills should at least equal the size of the production batch.	プロセスシミュレーション試験で加工する(充填する)単位容器の数は、無菌操作による製造プロセスを代表する全ての活動を効果的にシミュレートするのに十分なものとする: 充填を行う単位容器の数の論理的根拠説明は、PQS (医薬品品質システム) で明確に記録されていること。例えば充填される単位容器数が5,000本以下というような小規模のバッチに対しては、充填する本数は、少なくとも製造バッチの大きさと同等とすること。	充填本数の根拠の必要性。
9.43	The target should be zero growth and any contaminated unit should result in an investigation (refer to clause 9.47) to determine the root cause (if possible) and to identify appropriate CAPA. Following implementation of CAPA, a repeat APS will be required to validate the effectiveness of the CAPA. The number of APS to be repeated should be determined using QRM principles taking into consideration the number and type of CAPA and the level of contamination found in the failed APS. Typically 3 successful consecutive repeat APS would be expected; any differences to this expectation should be clearly justified prior to repeat performance.	目標は微生物の生長がゼロ (zero growth) であり、汚染を示した如何なる単位容器も、根本原因(可能な場合)を調べるために調査(9.47項参照)し、適切なCAPA(是正措置・予防措置)を特定すること。CAPA実施後に、繰り返して行ったAPSはCAPAの有効性をバリデートすることが必要となる。繰り返して行うAPSの回数は、以下の事項を考慮に入れたQRM(品質リスクマネジメント)を使用して決定すること: CAPAの数とタイプ、不適合となったAPSで見出された汚染のレベル。一般的に、連続3回の成功裏が続くAPS(3 successful consecutive repeat APS)が期待される。この期待からの如何なる差異も、繰り返し実施をする前に、その論理的正当性を明確にすること。	Grade A/Bで菌を認めた場合のCAPA。
9.44	Filled APS units should be agitated, swirled or inverted before incubation to ensure contact of the media with all interior surfaces	充填をしたAPSの単位容器は、培養前に振とうし(agitated)、渦巻き状に回転させ(swirled)、倒立させる(inverted)	培地充填バイアルの培養前の作業手順

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
	<p>in the container. Cosmetic defects, non destructive weight checks and all other units should be identified and incubated with the other units. Units discarded during the process simulation and not incubated should be comparable to units discarded during a routine fill.</p>	<p>こと。これは当該容器の全ての内表面と培地が接触することを確実にするためである。外観欠点 (cosmetic defects) のチェックおよび非破壊の重量チェックを行って、問題となる単位容器を特定し (訳注: 下線部の部分は幾つかの単語が欠落しているか?)、その他の全ての単位容器を特定し、他の単位容器と共に培養すること (訳注: 文章が不完全と思われ、意味を明確に捉えられないが、欠点があるとして区分した単位容器も識別をしたのち、その他の容器と共に培養する・・・ことを述べていると思われる。)。プロセスシミュレーション試験中に捨てられて、かつ培養を行わなかった単位容器の数は、日常の充填中に捨てられた単位容器と同程度であること。</p>	<p>外観不良等の程度は、通常の生産と同様な程度であること</p>
9.45	<p>Filled APS units should be incubated in a clear container to ensure visual detection of microbial growth. Microorganisms isolated from contaminated units should be identified to at least the genus, and to the species level when practical, to assist in the determination of the likely source of the contaminant. The selection of the incubation duration and temperature should be justified and appropriate for the process being simulated and the selected growth medium.</p>	<p>充填を行ったAPSの単位容器は、微生物の生長の目視による検出を容易にするために、澄明な容器 (clear container) で培養すること。汚染した単位容器から分離された微生物は、少なくとも属レベルまで同定し、実用的に意味ある場合は種レベルまで同定し、汚染菌のそれらしき汚染源 (likely source) の決定を支援すること。培養期間および温度の選定は、その論理的正当性を示すこと、そしてシミュレートするプロセスと選定した培地に対して、適切なものであること。</p>	<p>培地充填容器の要件と、汚染した場合の菌の同定レベル</p>
9.46	<p>All products that have been manufactured on a line subsequent to the process simulation should be quarantined until a successful resolution of the process simulation has occurred.</p>	<p>プロセスシミュレーション後のラインで製造した全ての製品は、当該プロセスシミュレーションの成功裏の判断 (successful resolution) が得られるまで、隔離保管を行うこと。</p>	<p>APS直後の製品は、製造しても良いが、出荷停止措置と隔離保管を行うこと</p>

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
9.47	<p>In the case of a failed process simulation there should be a prompt review of all appropriate records relating to aseptic production since the last successful process simulation. The outcome of the review should include a risk assessment of the non-sterility for batches manufactured since the last successful process simulation, and the justification for the disposition of batches of product affected. Subsequent to a failed APS, in addition to a full investigation, production should resume only upon further successful APS unless adequately justified. The number of repeat successful APS prior to resuming production should also be justified.</p>	<p>プロセスシミュレーションが不適合の場合、直近の成功裏のプロセスシミュレーション（last successful process simulation）以後の無菌操作による生産に関わる全ての該当する記録の、緊急のレビューを実施すること。レビューの実施結果は、最後の成功裏のプロセスシミュレーション以降に製造したバッチについて、非無菌に関するリスクアセスメント、および影響を受けた製品バッチの廃棄（disposition）に関する論理的正当性（justification）を含むこと。不適合となったAPS以降は、完全な調査（full investigation）に加えて、適切に論理的正当性が述べられているか否かに関わらず、更なる成功裏のAPSが得られた場合のみ、生産の再開を行うこと。生産を再開する前の、繰り返しとなる成功裏のAPSの回数は、その論理的正当性を述べること。</p>	<p>APS不適合の場合の、既製造バッチへの対応</p>
9.48	<p>Where results indicate that an operator may have failed qualification, actions to restrict entry of the operator to the aseptic processing areas should be taken.</p>	<p>作業者の適格性評価が不適合の結果が示された場合、その無菌操作によるプロセス区域に対する当該作業者の入室を制限する措置を行うこと。</p>	<p>作業者の適格性評価が不適合の場合の入室制限</p>
9.49	<p>All process simulation runs should be fully documented and include a reconciliation of units processed and changes in the custody of the APS batch. All interventions performed during the process simulations should be recorded, including the start and end of each intervention.</p>	<p>全てのプロセスシミュレーションのランは十分に文書化し、APSバッチの加工した単位容器数と保管した数の数量照合を含むこと。プロセスシミュレーション中に行った全ての人の介在を記録すること。これには、各介在の開始と終了（訳注：の時間）を含むこと。</p>	<p>APSにおける充填本数と、培養した容器数の員数照合 APS中の、人の介在の全ての記録</p>

## 10 Quality Control (QC) 品質管理 (QC)

項	原文	訳文案	コメント
10.1	Microbiological contamination of starting materials should be minimal. Specifications should include requirements for microbiological quality when the need for this has been indicated by monitoring and/or by the contamination control strategy.	出発原料の微生物汚染は最小限とすること。この必要性が、モニタリング及び/または管理戦略で必要とされている場合は、規格項目に微生物学的品質の要求を含めること。	出発原料の微生物汚染の最小化
10.2	The bioburden assay should be performed on each batch for both aseptically filled product and terminally sterilized products and the results considered as part of the final batch review. There should be working limits on contamination immediately before sterilization, which are related to the efficiency of the method to be used.	無菌製造製品及び最終滅菌製品のいずれでも各バッチに対しバイオバーデン調査を実施し、その結果は最終のバッチのレビュー項目の一部として考慮すること。滅菌直前の汚染（バイオバーデン）の限度値を設定すること。この限度値は、使用する滅菌法の効力に応じたものとする。	各バルクに対してのBioburden試験を行うこと
10.3	Where overkill sterilization parameters are set for terminally sterilized products, bioburden should be monitored at suitable scheduled intervals.	オーバーキル滅菌パラメータが設定されている最終滅菌製品は、バイオバーデンを適切に設定した間隔でモニタリングすること。	オーバーキル滅菌のバイオバーデンの測定頻度
10.4	For parametric release systems, the bioburden assay should be performed on each batch and considered as an in-process test. Where appropriate, the level of endotoxins should be monitored.	パラメトリックリリース（訳注：母集団特性に基づく出荷）システムでは、バイオバーデン調査を各バッチについて実施し、かつそれを工程内管理試験として扱うこと。該当する場合には、エンドトキシンのレベルをモニターすること。	パラメトリックリリース時のバイオバーデン調査の各バッチについての実施
10.5	The sterility test applied to the finished product should only be regarded as the last in a series of control measures by which sterility is assured. The test should be validated for the product(s) concerned.	最終製品の無菌試験は、無菌性を保証する一連の管理手段の最後に位置づけられるものと考え（訳注：無菌試験に合格していると言っても、当該バッチ/ロットの無菌性が適当していると、見なさないこと）。対象製品に対して無菌試験法のバリデーションを実施すること。	無菌試験の対象製品に対するバリデーションの実施

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
10.6	The sterility test should be performed under aseptic conditions, which are at least consistent with the standard of clean room required for the aseptic manufacture of pharmaceutical products.	無菌試験は、少なくとも医薬品の無菌製造に必要とされるクリーンルームの規格を満たす、無菌操作の条件下で実施すること。	無菌試験室の実施環境の要求
10.7	Samples taken for sterility testing should be representative of the whole of the batch, but should in particular include samples taken from parts of the batch considered to be most at risk of contamination, for example:	無菌試験用サンプルはバッチ全体を代表するものであること、しかし特に、バッチの中でも汚染のリスクが高いと考えられる部分から採取したサンプルを含むこと、例えば：	無菌試験用サンプルに滅菌工程のワースト部位を含むこと
	a) Products which have been filled aseptically, samples should include containers filled at the beginning and end of the batch and after any significant intervention.	a) 無菌的に充填された製品は、その（訳注：無菌試験用の）サンプルに、バッチの開始時と終了時に充填された製品、及び如何なる有意な人の介入の後の製品を含むこと。	無菌充填では、最初と最後、介入時のサンプルを含むこと
	b) Products which have been heat sterilized in their final containers, consideration should be given to taking samples from the potentially coolest part of the load.	b) その最終容器を加熱滅菌する製品は、滅菌用載荷形態の最も温度が低い可能性をもつ場所からのサンプルの採取を考慮すること。	加熱滅菌する製品は、コールドスポット部のサンプルを含める
	c) Each sterilized load should be considered as different batches and require a separate sterility test.	c) 各滅菌済みの載荷形態（訳注：各滅菌バッチ）は、異なったバッチと考えること。それゆえ、それぞれの滅菌バッチについて無菌試験が要求されるものであること。	各滅菌バッチに対する無菌試験の実施が必要
	d) Products that have been lyophilized in different lyophilization loads.	d) それぞれの凍結乾燥載荷形態（訳注：凍結乾燥バッチ毎）で凍結乾燥されている製剤（訳注：のサンプルを含むこと）。	凍結乾燥品は、各凍乾バッチ毎のサンプル
	Note: Where sterilization or lyophilization leads to separate sterility tests, consideration of performing separate testing for other finished product tests should also be given.	Note: 滅菌工程や凍結乾燥工程がそれぞれ別の無菌試験を要する時、他の最終製品試験についてもそれぞれ個別の試験の実施の必要性を検討すること。	このNoteの文章の技術的解釈は要検討
10.8	Any process (e.g. VHP) used to decontaminate sterility samples prior to testing should not negatively impact the sensitivity of the test method.	試験前に無菌製品サンプルの除染に使用する如何なる工程（例、VHP）も、無菌試験の感度に悪影響を及ぼさないこと。  （訳注：除染剤によってサンプル中の	除染剤の影響のないことの確認

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

項	原文	訳文案	コメント
		微生物に損傷を与えたり、除染剤が残留したりすることにより、無菌試験の感度低下を起こさないこと・・・という意味である)	
10.9	Media used for environmental monitoring and APS should be tested for its growth promotion capability, in accordance with a formal written program.	環境モニタリング及び無菌プロセスシミュレーションで使用する培地は、正式に文書化されたプログラムに従い、その培地性能試験を実施すること。	培地性能試験の要求
10.10	Environmental monitoring data generated in grade A and B areas should be reviewed as part of product batch release. A written plan should be available that describes the actions to be taken when data from environmental monitoring are found out of trend or out of specification.	グレード AおよびB 区域で得られた環境モニタリングデータは、製品バッチリリースの一部としてレビューすること。環境モニタリングのデータが悪化傾向または規格外を示した時に取るべきアクションを述べた文書化された計画書が利用可能であること。	グレード A・B 区域で得られた環境モニタリングデータの製品バッチリリースでのレビュー要求。
10.11	The use of rapid microbial methods can also be considered. These methods should be validated for the product(s) or processes concerned and be approved in the registered product testing specification.	微生物迅速試験法の使用もまた、考慮すべきこと。これらの方法は、対象の製品や工程に対しバリデーションを行い、当該製品の承認済の製品試験規格として承認を受けること。	微生物迅速試験法の使用について

## 11 Glossary 用語解説

用語	原文	訳文案	コメント
Air lock エア ロック	A small room with interlocked doors, constructed to maintain air pressure control between adjoining rooms (generally with different air cleanliness standards). The intent of an aseptic processing airlock is to preclude ingress of particulate matter and microorganism contamination from a lesser controlled area.	インターロックの扉を持つ小さな部屋。隣接する部屋（一般的に、異なった空気清浄度を持つ）間の空気圧力管理を維持するために組み入れられる。無菌操作によるプロセスでのエアロックの目的は、より低い管理がされている区域からの微粒子および微生物の侵入を排除することである。	
Alert Level アラート レベル (警報レベル)	An established microbial or airborne particle level giving early warning of potential drift from normal operating conditions and triggers appropriate scrutiny and follow up to address the potential problem. Alert levels are always lower than action levels and are established based on historical and qualification trend data and periodically reviewed.	通常の運転状態からのドリフト（drift；訳注 “漂流” の意味）の可能性について早期の警告を与える、確立された微生物あるいは気中微粒子のレベル。これは適切な監視と引き金となり、その可能性がある問題に取り組むかをフォローする。アラートレベルは常にアクションレベルより低いものであり、履歴データおよび適格性評価のトレンド・データに基づき設定がされる。定期的にレビューを行う。	
Action Level アクションレ ベル (措置レベル)	An established microbial or airborne particle level that, when exceeded, should trigger appropriate investigation and corrective action based on the investigation.	その値を超えた時、適切な調査を実施する引き金となる所の確立された微生物および気中微粒子のレベルであって、その調査結果に基づき是正措置がとられる	
Aseptic Manufacturing Area 無菌操作による 製造区域	The classified part of a facility that includes the aseptic processing room and ancillary cleanrooms. For purposes of this document, this term is synonymous with “aseptic processing facility”	無菌操作によるプロセスを行う部屋およびその付随する部屋を含む所の施設のクラス等級付けがされた部分。この文書の目的では、この用語は“aseptic processing facility”（無菌操作法施設）と同義語である	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

用語	原文	訳文案	コメント
Aseptic Processing Facility 無菌操作によるプロセス施設	A building, or segregated segment of it, containing cleanrooms in which air supply, materials, and equipment are regulated to control microbial and particle contamination.	無菌操作による加工を行う建物、または区分されたセグメント（訳注：部分）。ここには、空気供給、原材料、および器具が微生物および微粒子の汚染の制御をしている部屋を含んでいる	
Aseptic Processing Room 無菌操作プロセス室	A room in which one or more aseptic activities or processes are performed.	一つ以上の無菌操作活動あるいは無菌操作プロセスが行われる部屋である	
Asepsis 無菌的状态	A state of control attained by using an aseptic work area and performing activities in a manner that precludes microbiological contamination of the exposed sterile product.	無菌操作作業区域を使用することによって達成される管理の状態であり、曝露されている無菌製品の微生物汚染が起きないような方法で、活動が行われる。	
	(訳注) “sterility” と “asepsis” は、異なる意味を持つ。sterilityの本来の意味は“不毛”とか“不妊”の意味であり、生命力の無い状態をいう。無菌性保証論上は、微生物が存在する確率が10 <sup>-6</sup> 以下であることを意味する。一方“asepsis” は、“sepsis”（敗血症）を否定する接頭語の“a”を付けた用語であり、初めは“外科手術で敗血症を起こさない状態”を意味していた。この場合に、sterilityのような無菌性の確立概念を伴わない。しかし“asepsis”は微生物によるチャレンジ試験が出来ないため、その状態を推測する方法はaseptic process simulationによっている。そのため、現実的には10 <sup>-3</sup> レベルの検証しかできない。		
Bacterial retention testing バクテリア チャレンジ試験	This test is performed to validate that a filter can remove bacteria from a gas or solution. The test is usually performed using a standard organism, such as <i>Brevundimonas diminuta</i> at a minimum concentration of 10 <sup>7</sup> Colony Forming Units/ml.	この試験は、フィルタが気体あるいは溶液から細菌を除去出来ることをバリデートするために行われる。この試験は通常、(訳注：水溶性の液体に対しては) <i>Brevundimonas diminuta</i> のような標準菌を使用して、10 <sup>7</sup> CFU/mL (訳注：コメント欄参照のこと)で行われる。	この定義は誤っている。チャレンジレベルはフィルタの有効面積の1cm <sup>2</sup> 当たりには、 <i>Brevundimonas diminuta</i> の濃度でチャレンジするものである。
Bioburden バイオバーデン (微生物負荷)	The total number of microorganisms associated with a specific item prior to sterilization.	滅菌前の特定の物品に関連した微生物の合計菌数	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

用語	原文	訳文案	コメント
Barrier バリアー	A physical partition that affords aseptic processing area (grade A) protection by partially separating it from the surrounding area such as RABS or isolators.	物理的な区画（physical partition）であって、周辺の区画から部分的にそれを分離することによって、無菌操作プロセス区域（グレードA）の保護を与えるものである。例えば、アクセス制限バリアーシステム（RABS）とアイソレータがある	
Biological Indicator (BI) バイオロジカル・インジケータ （生物学的滅菌指標体）	A population of microorganisms inoculated onto a suitable medium (e.g. solution, container or closure) and placed within appropriate sterilizer load locations to determine the sterilization cycle efficacy of a physical or chemical process. The challenge microorganism is selected based upon its resistance to the given process. Incoming lot D-value and microbiological count define the quality of the BI.	適当な媒体（例えば溶液、容器、あるいは栓）に接種した微生物の集団であって、物理的あるいは化学的プロセスの滅菌サイクル効力を決定するために、滅菌機の載荷物の適切な位置にそれを置く。チャレンジ菌は、与えられたプロセスに対するその抵抗性によって選定される。入手したロットのD値と微生物数がBIの品質を規定することになる。	
Blow-Fill-Seal 成形同時充填	<p>Blow-Fill-Seal (BFS) technology is a pharmaceutical filling process in which containers are formed from a thermoplastic granulate, filled with product, and then sealed in a continuous, integrated, automatic operation.</p> <p>The two most common types of BFS machines are the Shuttling machine (with Parison cut) and the Rotary machine (Closed Parison) types. The equipment design, operation, and therefore controls for these differ. For Shuttling systems the processes of container extrusion and filling occur at two separate locations within the machine.</p> <p>The extrusion of the container parison occurs adjacent to the filling</p>	<p>成形同時充填（BFS）は、医薬品の充填プロセスであって、容器は熱可塑性プラスチック顆粒から容器が成形され、製品が充填され、次に連続的な一体化された自動操作でシールされる。</p> <p>BFS機械の最も普遍的な2つのタイプは、シャトル型機械（パリソンの切断をする）と、ロータリー型装置（クローズドパリソン）である。その機器の設計、運転、更に管理は、夫々で異なっている。シャトル型システムに関しては、容器の吐出成形と充填のプロセスは、装置内の離れた別々の場所で行われる。</p> <p>容器パリソンの吐出成形は、充填ゾーンの近くで行われ、吐出されたプラスチックは、吐出ヘッ</p>	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

用語	原文	訳文案	コメント
	<p>zone, the extruded plastic is collected from underneath the extruder head, is cut and formed and automatically transferred (usually by horizontal shuttling) to the filling and sealing zone.</p> <p>For Rotary design machines the filling needles are enclosed within the extruded parison and therefore there is limited exposure of the inner surfaces of the container to the external environment.</p>	<p>ド（extruder head）の下側に集められて、カットされて成形され、そして充填・シールゾーンに自動的に（通常、水平的な往復によって）自動的に移送される。</p> <p>ロータリー（回転）型の装置では、充填針は吐出されたパリソン内に閉じ込められており、それゆえ、外部環境にその容器の内表面の暴露は限定的なものである。</p>	
<p>Clean Area 清浄区域（クリーンエリア）</p>	<p>An area with defined particle and microbiological cleanliness standards.</p>	<p>規定された微粒子と微生物的清浄度基準を持つ区域である。</p>	
<p>Cleanroom クリーンルーム</p>	<p>A room designed, maintained, and controlled to prevent particle and microbiological contamination of drug products. Such a room is assigned and reproducibly meets an appropriate air cleanliness classification.</p>	<p>医薬品の粒子および微生物の汚染を防ぐように設計され、維持され、そして管理されている部屋。そのような部屋は、適切な空気清浄度のクラス確認が求められ、そして再現性をもってそれに合致する。</p>	
<p>Clean Non Classified (CNC) area クリーン・ノット・クラシフィайд（CNC）区域</p>	<p>An area that does not meet any of the formal pre-determined grades of cleanliness included in the Annex, i.e. grades A to D, but where a manufacturer defined level of microbial control is still required.</p> <p>The area should be subject to a formal cleaning/disinfection regime and formal environmental monitoring program to achieve the defined level of control.</p> <p>The level, type and frequency of both the cleaning program and the environmental monitoring program (including contamination limits) should be based on a formal risk assessment (captured within the wider contamination control strategy) and should be</p>	<p>このAnnexに含まれる清浄度の正式な予め決定されたグレード、すなわちグレードA～Dに合致しないが、微生物管理について当該製造業者の規定したレベルがなお要求される区域。</p> <p>この区域はその規定された管理レベルを達成するために、正式な清浄化／消毒体制と正式な環境モニタリング・プログラムを行うこと。</p> <p>この清浄化モニタリング・プログラムおよび環境モニタリング・プログラム（汚染の限度値を含む）の両者のレベル、タイプおよび頻度は、（より広い汚染管理戦略の中で捉えた）正式</p>	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

用語	原文	訳文案	コメント
	<p>commensurate with the specific risks to the processes and product performed manufactured within each CNC area.</p> <p>It is possible that different CNC areas within the same facility may have different approaches to control and monitoring, based on differing risks to processes and products.</p>	<p>なりスクアセスメントにもとづき、各CMC区域内で行われたプロセスや製造された製品に対する特定のリスクと釣り合うものであること。</p> <p>同じ施設内の異なったCNC区域は、プロセスおよび製品に対するリスクの違いに基づき、管理およびモニタリングに対して異なったアプローチを持つ可能性がある。</p>	
<p>Clean Zone 清浄ゾーン (クリーンゾーン)</p>	<p>See Clean Area</p>	<p>清浄区域 (クリーンエリア) を参照のこと。</p>	
<p>Closed system クローズドシステム</p>	<p>A system in which the sterile product is not exposed to the surrounding environment.</p>	<p>無菌の製品が、その周囲の環境に暴露されないようなシステムである。</p>	
<p>Colony Forming Unit (cfu) コロニー形成単位</p>	<p>A microbiological term that describes the formation of a single macroscopic colony after the introduction of one or more microorganisms to microbiological growth media. One colony forming unit is expressed as 1 cfu.</p>	<p>微生物学的増殖培地に1つ以上の微生物が入ったのち、単一の肉眼的集落(コロニー)の形成について述べる微生物学的用語。1つのコロニー形成単位は1 cfu と表記される。</p>	
<p>Commissioning コミッショニング</p>	<p>Activities to verify that equipment and systems are installed according to specification</p>	<p>機器およびシステムが、仕様に従って設置されたことを確認するための活動</p>	
	<p>訳注 : コミッショニング (製造業技術用語集の説明)</p> <p><a href="https://www.weblio.jp/content/commissioning">https://www.weblio.jp/content/commissioning</a></p> <p>コミッショニングとは、建築物やその設備について企画から設計、施工、運用までの各段階において、第三者・中立的な立場から発注者への助言や必要な確認を行い、受け渡し時には機能性能試験を実施して、設備の適正な運転・保守が可能な状態であることを検証すること。元々、契約社会である欧米で発達してきた考え方で、設計者や工事請負者以外の第三者が公正なコミッショニングを行うことで、発注者の要求(省エネ、コスト削減、快適性など)どおりの設備が作られ、品質が保証され、トラブルやクレームを減少できるというメリットがある。</p> <p>国内では2004年に空気調和・衛生工学会(コミッショニング委員会)</p>		

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

用語	原文	訳文案	コメント
	<p>により初めてコミッショニングのガイドラインが整備されている。「性能検証」と訳される場合があるが、内容は検証にとどまらない。</p> <p>これ以外にも、特に海外および外資系の企業では、コミッショニングを「機器・装置・車両などを搬入、設置し、試運転や動作試験までを行って、顧客からOKをもらう仕事」という意味で、サービスやメンテナンスと同列の用語として使用することがある。</p>		
Component コンポーネント	<p>Any ingredient intended for use in the manufacture of a drug product, including those that may not appear in the final drug product.</p>	<p>医薬品の製造に使用することを目的とした原材料 (ingredient) であり、これには最終の医薬品で現れないもの (訳注: 例えば凍乾製品の製造に使用した製薬用水) も含まれる。</p>	<p>8.47の事例では脱ピロするアンプル/バイアルにもこの語を使用する</p>
	<p>(訳注)</p> <p>“Component” の用語は、このAnnex 1 ではかなり広い範囲にわたって使われている。医薬品製造では、非常に狭い意味としては、「薬剤の処方成分」であるが、一次包材容器 (例えば一次包材容器) も含まれる場合がある。装置の構成部品も含まれる場合もあり、その都度、状況に応じて訳語を工夫する必要がある。このDraftでも、componentは様々な意味で使用されている。</p>		
Critical Area 重要区域	<p>An area designed to maintain sterility of sterile materials. Sterilized product, containers, closures, and equipment may be exposed in critical areas such as the grade A area or a closed system.</p>	<p>無菌の物品の無菌性を維持するように設計された部屋。滅菌済みの製品、容器、栓および器具は、グレードAあるいはクローズドのシステムのような重要区域で曝露しても良い</p>	
Critical surfaces 重要表面	<p>Surfaces that may come into contact with, or directly affect, a sterilized product or its containers or closures. Critical surfaces are rendered sterile prior to the start of the manufacturing operation, and sterility is maintained throughout processing.</p>	<p>滅菌済みの製品あるいはその容器や栓と接触する、あるいは直接的に影響する表面である。重要表面は、製造作業の開始前に無菌とし、プロセス全体を通して無菌性を維持する。</p>	
Critical zone 重要ゾーン	<p>See critical area</p>	<p>重要区域を参照のこと</p>	
D value D値	<p>The time (in minutes) of exposure at a given temperature that causes a one-log or 90 per cent reduction in the population of a specific microorganism.</p>	<p>ある微生物の菌数が 1 logあるいは90%の減少を生ずる所の、ある温度での曝露時間 (単位は分)</p>	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

用語	原文	訳文案	コメント
Deadleg デッドレグ	length of pipe that is not part of the circuit that is greater than 3 internal pipe diameters	循環する配管の一部ではなく、かつその配管の長さが、当該配管の内径の3倍より長い箇所	
Decontamination 除染	A process that eliminates viable bioburden via use of chemical agents.	化学薬品の使用によりバイオバーデンを除去するプロセス	
	(訳注) 微生物を対象とした場合には、“バイオ除染” (Bio-decontamination) という表現をする場合がある。		
Depyrogenation 脱パイロジェン (脱パイロ)	A process used to destroy or remove pyrogens (e.g. endotoxin).	パイロジェン(例えばエンドトキシン)を破壊または除去するために使用するプロセス	
Disinfection 消毒	The process by which surface bioburden is reduced to a safe level or eliminated. Some disinfection agents are effective only against vegetative microbes, while others possess additional capability to effectively kill bacterial and fungal spores.	表面上のバイオバーデンを安全なレベルまで減少あるいは除去するプロセス。幾つかの消毒剤は栄養型の微生物細胞にのみ有効であるが、その他の消毒剤は、細菌芽胞および真菌胞子を効果的に殺滅するための、追加的能力を持っている。	
Dynamic 動的な (ダイナミック)	Conditions relating to clean area classification under normal production operations.	通常の生産作業の下での清浄区域のクラス確認に関わる条件	
Endotoxin エンドトキシン	A pyrogenic product (e.g. lipopolysaccharide) present in the bacterial cell wall. Endotoxin can lead to reactions in patients receiving injections ranging from fever to death.	細菌細胞壁に存在する発熱性を有する生成物質(例えば、lipopolysaccharide)。エンドトキシンは、それを注射として投与された患者に、発熱から死に至る反応を起こすことができる。	
Extractables 溶出物	Chemical entities that migrate from the surface of the process equipment contacting with model solvents under appropriate testing conditions (e.g. kind of solvent, temperature) that exceed “worst case” process conditions.	“ワーストケース”のプロセス条件を超える適切な試験条件(例えば、溶剤の種類や温度)の下で接触させたプロセス用機器から移動する化学的物質	
Form Fill seal フォームフィルシール	Similar to Blow fill Seal, this involves the formation of a large tube formed from a flexible packaging material, in	Blow Fill Seal (成形同時充填)と同様に、この方法はフレキシブルな包装材から形成した大形のチ	

用語	原文	訳文案	コメント
	the filling machine, the tube is then filled to form large volume bags.	チューブの形成を伴うものである。次に、チューブに充填し、大容量のバックを成形させる。	
	(訳注) “Form Fill seal” は、色々な訳語が見られる。例えば、成形同時充填、製袋充填、あるいは成形充填シールといった用語である。		
Gowning Qualification 更衣の適格性評価	A program that establishes, both initially and on a periodic basis, the capability of an individual to don the complete sterile gown in an aseptic manner.	初期およびその後は定期的なベースの両方で、無菌操作法のやり方によって、完全な無菌のガウンを着用する確認の能力を確定させるためのプログラム	
Grade A air グレードAエア	Air which is passed through a filter qualified as capable of producing grade A non-viable quality air, but where there is no requirement to continuously perform non-viable monitoring or meet grade A viable monitoring limits.	グレードAの非生菌の品質を持つ空気を生じる能力のあること 適格性が確認されたフィルタを通過した所の空気。 但し、非生菌粒子モニタリングを連続的に行う必要性も、グレードAの生菌のモニタリング限度値に合致する必要性もない	
HEPA filter HEPAフィルタ	High efficiency particulate air filter with minimum 0.3 μm particle retaining efficiency of 99.97 percent.	粒径 0.3 μm の粒子でチャレンジしたとき、99.97%以上の捕集効率を持つ高効率粒子空気フィルタ	訳文は、原文の文意を修正してある
	(訳注) ISO 14644および29463では、評価粒子径としてMPPSを述べている。実質的には粒径 0.3 μmに近い値とはなるが、厳密に同一の粒径として扱えない。		
HVAC エッチバック	Heating, ventilation, and air conditioning	暖房、換気および空調 訳注：略して“空調”とも呼ぶ	
Intervention 介在、介入、人の介在”	An aseptic manipulation or activity that occurs at the critical area.	重要区域で起きる無菌操作での (訳注：人による) 取扱い、あるいは活動	
Intrinsic sterile connection device イントリンシック無菌接続器具	A device that removes the risk of contamination during the connection process; these can be mechanical or fusion devices.	接続の過程での汚染リスクを除去した器具:それらは機械的装置あるいは融着装置によって行える	
Isokinetic sampling head 等速サンプリング	A sampling head designed to disturb the air as little as possible so that the same particles go into the nozzle as would	ノズルがそこに置かれなくても、ノズルが置かれた区域を通過するのと同じ粒子(訳注; 同じ粒径	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

用語	原文	訳文案	コメント
ヘッド	<p>have passed the area of the nozzle had it not been there.</p>	<p>分布を持つ空気)が入って来るように、可能な限り空気の乱れを小さくなるように設計したサンプリングヘッド</p>	
<p>Isolator アイソレータ</p>	<p>A decontaminated unit supplied with grade A (ISO 5) or higher air quality that provides uncompromised, continuous isolation of its interior from the external environment (e.g., surrounding cleanroom air and personnel).</p> <p>There are two major types of isolators:</p> <p>Closed isolator systems exclude external contamination from the isolator's interior by accomplishing material transfer via aseptic connection to auxiliary equipment, rather than use of openings to the surrounding environment. Closed systems remain sealed throughout operations.</p> <p>Open isolator systems are designed to allow for the continuous or semi-continuous ingress and/or egress of materials during operations through one or more openings. Openings are engineered (e.g., using continuous overpressure) to exclude the entry of external contamination into the isolator.</p>	<p>グレードA (ISO 5) あるいはそれ以上に高い空気の品質を供給出来る除染された装置。この装置は、外部環境（例えばそれを取り巻くクリーンルームの空気や作業員）から、その装置内部の危なげがなく、かつ連続的な分離（isolation）を与えるものである。アイソレータは2つの主要なタイプがある：</p> <p>クローズド・アイソレータ・システムは、周辺環境への開口部を使用するというよりも、補助的な機器への無菌操作による物品移送を達成することで、アイソレータの内部から、外部汚染を排除する。クローズドシステムは、作業中を通じて密封された状態が維持される。</p> <p>オープン・アイソレータは、1箇所以上の開口部を通して、作業中に連続的あるいは半連続的な物品の出し入れが可能となるように設計されている。アイソレータへの外部汚染の侵入を排除するために、（例えば、連続的な高い圧力（overpressure）を使用することなどによって）開口部は巧みに設計されている。</p>	
<p>Laminar flow ・ラミナーフロー ー ・層流</p>	<p>An airflow moving in a single direction and in parallel layers at constant velocity from the beginning to the end of a straight line vector.</p>	<p>一定速度での直線のベクトルを、初めから終わりまでもつ、単一方向でかつ、平行な層状で移動する気流</p>	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

用語	原文	訳文案	コメント
		(訳注) Laminar flowとUnidirectional flowの定義の記述は、両者を明確に区分するのには不足している。むしろ“Laminar flow”という記述の必要性に疑問が残る。“Laminar”という用語自体が比喩的であり、適切な表現でないように感じる。	
Leachables 浸出物	Chemical entities that migrate into medicinal products from the product contact surface of the process equipment under actual product and process conditions.	実際の製品と工程条件下で、プロセスで使用する機器の製品接触表面から医薬品中に移行する化学物質	
Lyophilization 凍結乾燥	A physical-chemical drying process designed to remove solvents from both aqueous and non-aqueous systems, primarily to achieve product or material stability.  Lyophilization is synonymous to the term freeze-drying.	製品や物質の安定性を得ることを主たる目的として、水溶性および非水溶性システムの両方から、溶剤を除去することを目的とした物理的-化学的な乾燥プロセス。  凍結乾燥 (lyophilization) は、フリーズドライ (freeze-drying) の用語と同義である。	
Manual Filling 手充填	Where the product is transferred into the final container by systems where operator intervention is required to complete the filling of each container e.g. pipetting liquids.	製品を最終容器に移す場合、各容器の充填を完了させるために、作業者の介在が必要であるシステム (例えば、液体のピペッティング)	
Operator ・ 作業者 ・ オペレータ	Any individual participating in the aseptic processing operation, including line set up, filler, maintenance, or other personnel associated with aseptic line activities.	ラインのセットアップ、充填材 (filler)、保全をふくめ、無菌操作のプロセス作業に関わる全ての職員。あるいは、無菌操作のラインの活動に関わる他の職員	
Overkill sterilization process オーバーキル滅菌工程	A process that is sufficient to provide at least a 12 log reduction of microorganisms having a minimum D value of 1 minute.	最小で1分間のD値を持つ微生物の、少なくとも12ログ 減少 (12対数減少) を与えるのに十分な (訳注 滅菌の) プロセス	
Pass through hatch パススルーハッチ	refer to airlock.	エアロックを参照のこと	
Pyrogen パイロジェン	A substance that induces a febrile reaction in a patient	患者に発熱反応を誘発させる物質	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

用語	原文	訳文案	コメント
<p>Qualification</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 適格性評価</li> <li>・ 適格性確認</li> </ul>	<p>Establishing documented evidence that provides a high degree of assurance that equipment or facilities will perform to the required specification detailed in the user requirement specification and the design qualification.</p>	<p>機器または施設が、ユーザ要求仕様書及び設計の適格性評価に詳細に規定されている要求規格に従うとの高い保証を与える所の、承認された (establishing) 文書化による証拠</p>	
<p>Restricted Access Barrier System (RABS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ アクセス制限バリアーシステム</li> <li>・ RABS</li> </ul>	<p>A restricted access barrier system (RABS) provides an enclosed, but not closed, environment meeting defined cleanroom conditions using a rigid-wall enclosure and air overspill to separate its interior from the surrounding environment.</p> <p>Active RABS: integral HEPA-filtered air supply</p> <p>Passive RABS: air supply by ceiling mounted HEPA-filters.</p> <p>Open RABS. Where there are vents in the barrier that allow air to move from the grade A to the grade B area.</p>	<p>アクセス制限バリアーシステム (RABS)は、囲まれてはいるが、密閉されていないシステムであって、周辺環境からその内部を分離するために、剛壁の囲いと、空気の溢流を使用することで、規定されたクリーンルーム条件に環境的に合致させている。</p> <p><b>アクティブRABS</b> : HEPAフィルタでろ過した空気の欠けた部分がない (integral) 供給</p> <p><b>パッシブRABS</b> : 天井に取付けた HEPA フィルタによる空気供給</p> <p><b>オープンRABS</b> : グレードA からグレードB 区域への空気の流れが可能となるように、そのバリアー内にベント (訳注: 通気口) があるもの</p>	
<p>Sterile Product</p> <p>無菌製品</p>	<p>For purposes of this guidance, sterile product refers to one or more of the elements exposed to aseptic conditions and ultimately making up the sterile finished drug product. These elements include the containers, closures, and components of the finished drug product.</p>	<p>このガイダンスの目的に関しては、無菌製品は、無菌操作による状態 (aseptic conditions) に曝露した一つ以上の要素を、最終的に無菌最終製品へとつくり上げることをいう。それらの要素には、容器、栓及び最終医薬品の処方成分 (components) が含まれる。</p>	
<p>Sterilizing grade filter</p> <p>滅菌グレードフィルター</p>	<p>A filter that, when appropriately validated, will remove a defined microbial challenge from a fluid stream, producing a sterile effluent.</p>	<p>適切にバリデートした時、液体の流れから規定された微生物を取り除き、無菌の流出物 (sterile effluent) を生じるであろうフィルター</p>	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

用語	原文	訳文案	コメント
<p>Single Use Systems (SUS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ シングルユースシステム</li> <li>・ 単回使用システム</li> </ul>	<p>Systems in which some product contact components are used only once (i.e. single use components) to replace reusable equipment such as stainless steel transfer lines or bulk containers. SUS covered in this document are those that are used in manufacturing processes of sterile medicinal products (e.g. sterile API, sterile bio bulk, sterile finish dosage), and are typically made up of components such as bags, filters, tubing, connectors, storage bottles and sensors.</p>	<p>ステンレス製の移送ラインやバルク容器のような再使用可能な器具の代わりに、製品と接触するある種 (some) の構成要素を、一度のみ使用する (すなわち単回使用器具) システム。この文書で取扱うSUSは、次のようなものである：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 無菌医薬品の製造プロセスに使用するもの (例えば、無菌原薬、無菌のバイオ・バルク、無菌の最終剤型)</li> <li>② 構成要素 (components) を作りあげているもので、例えば、バッグ、フィルタ、チューブ、コネクタ、保存用ボトル、およびセンサー</li> </ul>	
<p>Terminal sterilization 最終滅菌</p>	<p>The application of a lethal sterilizing agent to finished product within a sealed container to achieve a predetermined sterility assurance level (SAL) of 10<sup>-6</sup> or better (i.e. the theoretical probability of there being a single viable microorganism present on or in a sterilized unit is equal to or less than 1 x 10<sup>-6</sup> (one in a million)).</p>	<p>予め決定されている無菌性保証レベル (sterility assurance level ; SAL) である10<sup>-6</sup> あるいはそれ以上を達成させるために、密封容器中の最終製品に対して致死性をもつ滅菌剤 (lethal sterilizing agent) を適用すること。 SALは、滅菌済み単位容器の内外に、一つの (訳注：一つの細胞) 生菌が存在する論理的確率が1 × 10<sup>-6</sup> (百万分の一)以下であることを意味する</p>	
<p>ULPA filter ULPA フィルタ</p>	<p>Ultra-low penetration air filter with minimum 0.3 μm particle retaining efficiency of 99.999 per cent.</p>	<p>粒径0.3 μmの粒子でチャレンジしたとき、捕集効率が99.999%以上である所の、粒子透過性が極端に低い空気用フィルタ</p>	<p>訳文は原文のもつ文意を修正してある</p>
<p>Unidirectional flow</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 一方向気流</li> <li>・ 一方向流</li> </ul>	<p>An airflow moving in a single direction, in a robust and uniform manner, and at sufficient speed, to reproducibly sweep particles away from the critical processing or testing area.</p>	<p>頑健性と均一性を持つ方法で発生させた、一方向に動いている気流であって、重要なプロセスを行っている区域、あるいは試験区域から再現性よく粒子を吹き流す</p>	

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

用語	原文	訳文案	コメント
		のに十分な速度を持つ	
Validation バリデーション	Establishing documented evidence that provides a high degree of assurance that a specific process will consistently produce a product meeting its predetermined specifications and quality attributes.	プロセスがその事前に決定された規格および品質特性に合致する製品を恒常的につくり出すという、高い保証を与えるという文書化された証拠を確立すること	
Worst case ワーストケース (最悪事例)	A set of conditions encompassing upper and lower processing limits and circumstances, including those within standard operating procedures, that pose the greatest chance of process or product failure (when compared to ideal conditions). Such conditions do not necessarily induce product or process failure.	「上限・下限のプロセス限度値」と、(理想的条件と比較したとき)「プロセスあるいは製品の不適合の最も大きな機会をもたらす状況」のセット。 ただし、その状況は、標準操作手順の範囲内の状況に含まれるものである。そのような条件は、必ずしも、製品やプロセスの不適合を誘発させるものではない。	

(2018.03.03 現在)

参考資料

- ニッタ株式会社, 「PIC/S GMP Annex 1 改定ドラフトに準拠した環境モニタリング測定箇所の設定アプローチ – バイオパーティクルカウンタの利用による効率化 –, (改訂: ドラフト\_0版), 技術資料 CCSA2001802NK01、2018年2月  
(ニッタ株式会社殿のご好意により、幾つかの図版の転載をご許可頂いた)

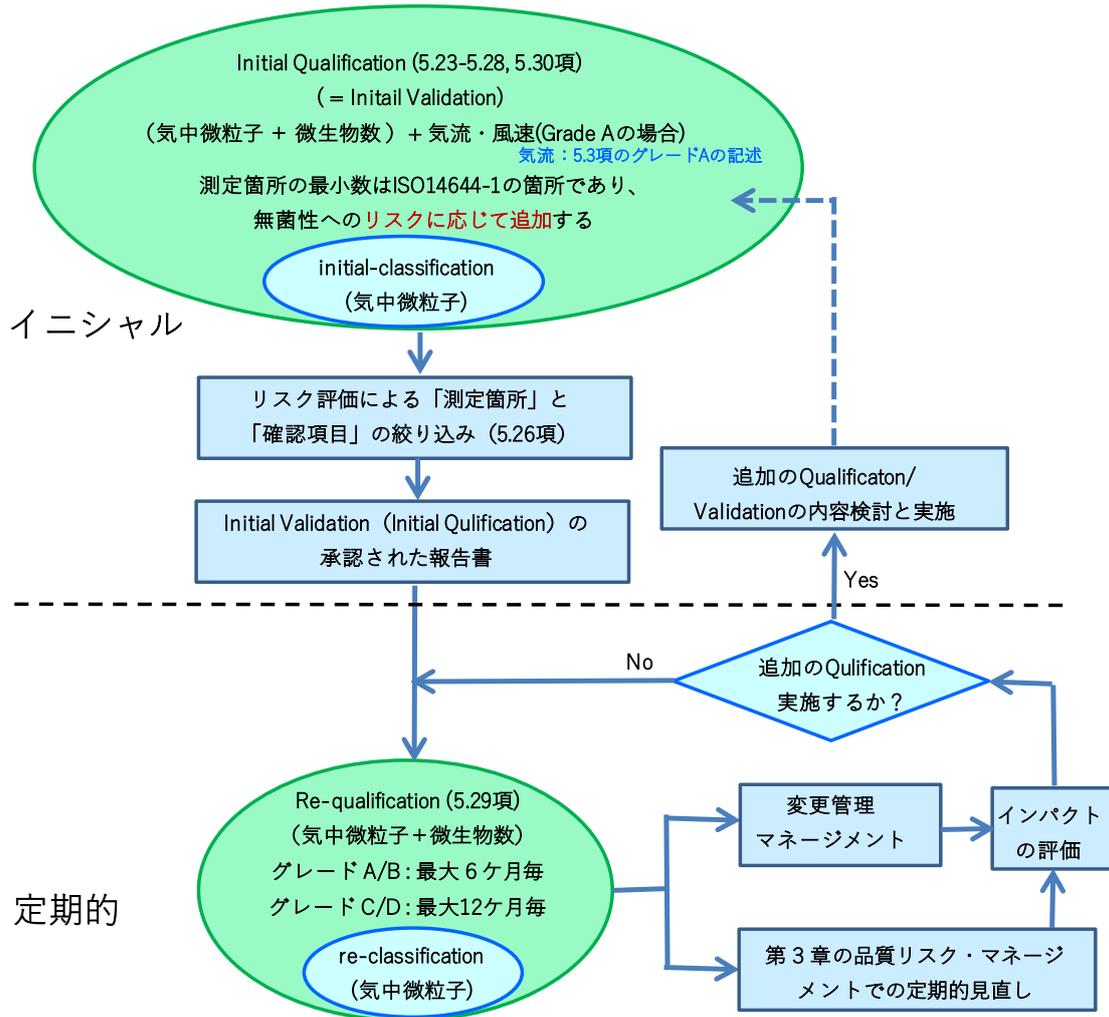


図1 クリーンルームの適格性評価 (Qualification) の運営概念

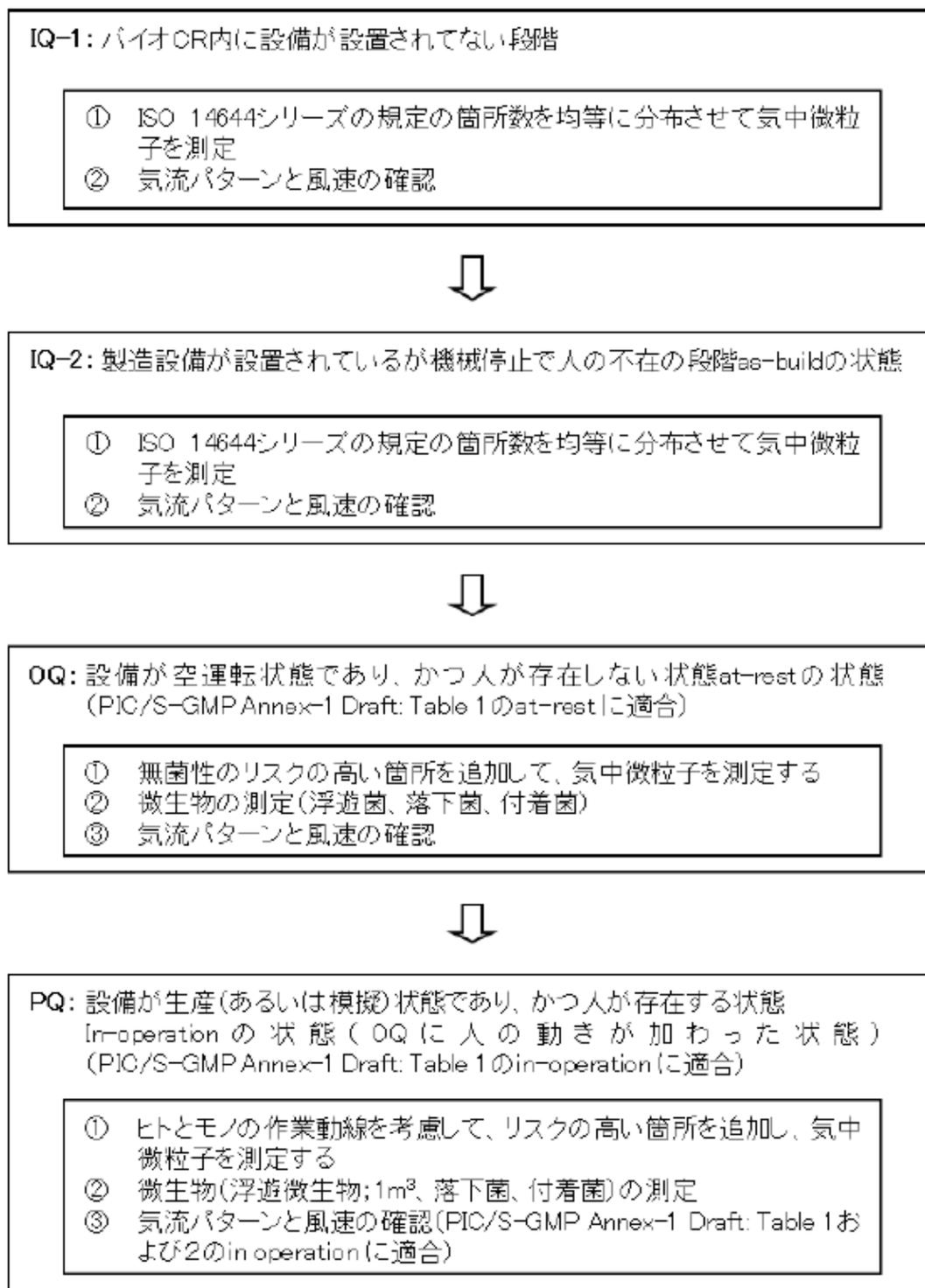


図2 新規のバイオCRのinitial qualificationの流れ



図3 日常モニタリング、定期的な適格性評価およびAPSでの環境モニタリング測定箇所の留意事項

訳文には誤訳、誤謬、タイプミスがあります。訳文は目安ですので、判断と行動は必ず原文によって行って下さい。

## 2. : **Guideline on manufacture of the finished dosage form**

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/08/WC500233239.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/08/WC500233239.pdf)

4 July 2017 EMA/CHMP/QWP/245074/2015

Committee for Human Medicinal Products (CHMP)

Date for coming into effect 6 months after publications

(2017年7月に公表されており、2018年2月時点では発効していると推測される)

### 4.2. Batch Formula

The batch formula for the intended batch size should be stated. In case a range of batch sizes is proposed, the range should be stated and the batch formula should be provided for at least the largest and smallest batch sizes.

An application for a range of batch sizes should be adequately justified as not adversely impacting the critical quality attributes (CQAs) of the finished product in accordance with the guideline on process validation (ref. 4).

If the bulk product is assembled into different presentations or packs, the production batch size should be defined by the bulk before any division. When the length of the subsequent processes and assembly is considered critical (e.g. filling time for aseptically manufactured products), the worst-case scenario of the division pattern (e.g. in respect of total filling time) should be indicated.

### 4.4. Controls of Critical Steps and Intermediates

(中略)

Where relevant, the maximum holding times of the bulk product or, alternatively, the maximum batch manufacturing time from start of product manufacture to completion of packaging into the final primary container for marketing should be stated, appropriately justified and supported by data in relevant parts of the dossier (e.g. challenging the maximum hold time in process validation studies or providing dedicated stability studies for the bulk storage).

**The reasons for any prolonged storage/processing times should be stated and be consistent with GMP. Time limits for processing should be minimised and limits should be justified and appropriate to ensure product quality. As a general rule, prolonged storage means more than 30 days for solid oral dosage forms and more than 24 hours for sterile products. Where relevant, stability data to support the holding time should be provided on at least two pilot scale batches.** The stability studies should be performed at relevant temperature and humidity with regards to the expected bulk storage conditions (if relevant

temperature and humidity during storage does not correspond with ICH condition, other conditions should be used).

The product shelf-life should be calculated according to the Note for Guidance on the start of shelf-life of the finished dosage form (ref. 9). If other approaches to calculate the start of shelf life are proposed, these should be described and justified by the inclusion of supporting data from batches that represent the full proposed holding time of the bulk product (intermediate) in the finished product stability program.

For transportation of bulk product (intermediate) between manufacturing sites guidance is given in GMP Annex 15 on how transport should be taken into consideration. The impact of short or longer excursions outside of the original storage conditions should be discussed, where necessary, supported by accelerated or real time stability data.

The suitability of the proposed bulk product (intermediate) container closure system for bulk storage (and transport if relevant) should be justified in relevant parts of the dossier. The materials used for the bulk container closure system should be described along with the control specification for primary bulk packaging.

## Definitions

(中略)

### Control Strategy:

A planned set of controls, derived from current product and process understanding that ensures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control (ref. 8).

(中略)

### Hold Time:

Hold time can be considered as the established time period for which materials (dispensed raw materials, intermediates and bulk dosage form awaiting final packaging) may be held under specified conditions and will remain within the defined specifications (ref. 11).

なお、ref. 11は、次の通りである。

- Supplementary guidelines on GMP: General guidance on hold-time studies. In: WHO Expert,

Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-ninth report. Geneva: World Health Organization; 2015: Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 992)

3 : **(Draft) Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container**

11 April 2016

EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/850374/2015 2

Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP) 3

Committee for Medicinal Products for Veterinary use (CVMP) 4

Quality Working Party (QWP) 5

Biologics Working Party (BWP) 6

なお、本文書の対訳版はライフサイエンティア㈱の技術資料のHPに掲載されている。

232行目 : **Sterile filtration**

The type and number of sterilising filters, filter area, material and nominal pore size should be described together with a description of the filter integrity testing (principle of the test and details when the tests are performed including limits before and after filtration). The integrity of the sterilised filter should be verified before use but after its sterilisation unless specifically justified and validated, and should be confirmed immediately after use. **Nominal pore sizes of 0.22 µm or less are acceptable without further justification, in accordance with Ph. Eur.**

**For routine commercial manufacturing, bioburden testing should be performed on the bulk solution immediately before sterile filtration. If a pre-sterilising filter is additionally installed, the filter closest to the filling point in the final container is generally characterised as the sterilising filter. The sampling for bioburden testing may be performed prior to the pre-filtration, provided that no holding time is scheduled for the solution between the two filtration steps.**

In most situations, a limit of NMT 10 CFU/100 ml (TAMC) would be acceptable for bioburden testing. If a pre-filter is added as a precaution only and not because the unfiltered bulk solution has a higher bioburden, this limit is applicable also before the prefilter and **is strongly recommended from a GMP point of view. A bioburden limit of higher than 10 CFU/100 ml before pre-filtration may be acceptable if this is due to starting material known to have high microbial contamination.** In such cases, it should be demonstrated that the first filter is capable of achieving a bioburden of NMT 10 CFU/100 ml prior to the last filtration. **Bioburden should be tested in a product sample of 100 ml in order to ensure the**

**sensitivity of the method.** Other testing regimes to control bioburden at the defined level could be accepted if adequately justified.

Filter validation data should be included. The filter should be validated with regards to bacterial retention capacity, solution compatibility and leachable filter materials. The solution to be filtered should be used in the validation unless justified, (for instance when the pre-filtration integrity test is performed using water for injections during routine production).

**If a sterilising filter is used for more than one working day or is re-used for additional batches, the total filtration time and the number of batches the filter is used for should be stated and justified.** If re-used, the filter should be dedicated to a single product and sterilised before re-use. Its integrity should be tested before and after each use. Suitable evidence of the bacterial-retention capability after challenging the filter system to simulate exposure during a campaign should be provided. This simulation should include any physical handling of the filter during its use, such as maximum combined sterilisation time and temperature, integrity testing, mechanical handling and maximum filtration volume at maximum pressure.

The maximum holding time between bulk solution preparation and sterile filtration should be stated, minimised and appropriately supported by data.

**If a sterile bulk solution is not filled immediately into the final product containers, the sterile filtration should, unless justified, be repeated immediately before filling in containers.**

(EOF) 2018年3月5日 邦訳完了