

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。



PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PS/INF 26/2022 (Rev. 1)

9 September 2022

REVISED ANNEX 1
(MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS)
TO
GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS
改定 Annex 1
(無菌医薬品の GMP ガイド)

Revised Annex 1 will be incorporated into the PIC/S GMP Guide (PE 009) and enter into force on 25 August 2023, except for point 8.123 which is postponed until 25 August 2024

改定 Annex 1 は、PIC/S GMP Guide (PE 009)に包括され、2023年8月23日から有効となる。

ただし、point 8.123 については、2024年8月25日まで繰り下げる。

© PIC/S 2022
Reproduction prohibited for commercial purposes.
Reproduction for internal use is authorised,
provided that the source is acknowledged.

Editor: PIC/S Secretariat
14 rue du Roveray
CH-1207 Geneva

e-mail: info@picscheme.org
web site: <https://www.picscheme.org>

PS/INF 26/2022 (Rev. 1)

1 of 58

9 September 2022

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

訳注：2024年8月25日まで繰り下の8.123項は、凍結乾燥器の入出庫に関わる、次の規定事項である。

8.123 Lyophilizers and associated product transfer and loading/unloading areas should be designed to minimize operator intervention as far as possible. The frequency of lyophilizer sterilisation should be determined based on the design and risks related to system contamination during use. Lyophilizers that are manually loaded or unloaded with no barrier technology separation should be sterilised before each load. For lyophilizers loaded and unloaded by automated systems or protected by closed barrier systems, the frequency of sterilisation should be justified and documented as part of the CCS.

(参考訳)

凍結乾燥機及び関連する製品の移送、及びローディング／アンローディングのエリアは、作業者の介入を可能な限り少なくするように設計するべきである。凍結乾燥機の滅菌の頻度は、設計及び使用中のシステム汚染に関連するリスクに基づいて決定するべきである。バリア技術による分離がなく、手動で積み下ろしする凍結乾燥機は、各ロード（入庫）前に滅菌するべきである。自動化されたシステムでアンロード（出庫）する、あるいはクローズドのバリアシステムで保護された凍結乾燥機については、滅菌の頻度の論理的な正当性を文書化（justified）し、CCS（汚染管理戦略）の一部として文書化するべきである。

Document map 文書マップ

Section Number	章番号	General overview	全体的な概観
1.	Scope 適用範囲	Includes additional areas (other than sterile products) where the general principles of the annex can be applied. この付属書の一般原則を適用可能な（無菌製品以外の）付加的な分野を含む	
2.	Principle 原則	General principles as applied to the manufacture of sterile products. 無菌製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 products. 無菌製品に適用する場合の、PQS に関わる特定の要求事項に焦点を当てる	
4.	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. 施設の設計に関係す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、バリア技術の使用を含む	
5.	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	

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

6.	Utilities ユーティリティ	<p>Guidance regarding the special requirements of utilities such as water, gas and vacuum.</p> <p>水、ガス、および真空のような、ユーティリティの特定の要求事項についてのガイダンス</p>
7.	Personnel 職員	<p>Guidance on the requirements for specific training, knowledge and skills. Also gives guidance regarding the qualification of personnel.</p> <p>特定の訓練、知識および技能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。</p>
8.	Production and specific technologies 生産および特定の技術	<p>Guidance on the approaches to be taken regarding aseptic and terminal sterilization processes. Guidance on the approaches to sterilization of products, equipment and packaging components. Also guidance on different technologies such as lyophilization and Form-Fill-Seal where specific requirements apply.</p> <p>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ついてのガイダンス。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についてのガイダンス。同様に、特定な要求が必要とされる凍結乾燥および、フォーム・フィル・シールのような様々な技術を議論する。</p>
9.	Environmental and process monitoring 環境およびプロセスのモニタリング	<p>This section differs from guidance given in section 4 in that the guidance here applies to ongoing routine monitoring regarding the design of systems and setting of action limits alert levels and reviewing trend data.</p> <p>The section also gives guidance on the requirements of Aseptic Process Simulations (APS).</p> <p>このセクションは、セクション4に示されたガイダンスとは異なる。このセクション9は、システムの設計およびアクション限度値とアラート（警報）レベルの設定、ならびに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。</p> <p>また、無菌操作によるプロセスシミュレーション(APS)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.	Quality control (QC) 品質管理(QC)	<p>Guidance on some of the specific Quality Control requirements relating to sterile products.</p> <p>無菌製品に関する特定の品質管理要求事項の幾つかについてのガイダンスを提供する。</p>

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

11.	Glossary 用語集	Explanation of specific terminology. 特定用語の説明
-----	--------------	---

目次 (邦訳者による作成)

1 Scope 適用範囲	6
2 Principle 原則	7
3 Pharmaceutical Quality System (PQS) 医薬品品質システム (PQS)	12
4 Premises 施設	14
Barrier Technologies バリア技術	24
Cleanroom and clean air equipment qualification クリーンルームおよびクリーンエア装置の適格性評価	29
Disinfection 消毒	38
5 Equipment 機器	39
6 Utilities ユーティリティ (用役)	42
Water systems 水システム	44
Steam used as a direct sterilising agent 直接的な滅菌剤として使用する蒸気	47
Gases and vacuum systems ガス 及び 減圧システム	48
Heating and cooling and hydraulic systems 加熱・冷却及び油圧システム	49
7 Personnel 職員	50
8 Production and Specific Technologies 生産及び特定の技術	58
Terminally sterilised products 最終滅菌製品	58
Aseptic preparation and processing 無菌操作法での調製とプロセス処理	60
Finishing of sterile products 無菌製品の最終化	67
Sterilisation 滅菌	72
Sterilisation by heat 加熱による滅菌	78

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

Moist heat sterilisation 湿熱による滅菌	80
Dry heat sterilisation 乾熱滅菌	84
Sterilisation by radiation 放射線による滅菌	87
Sterilisation with ethylene oxide エチレンオキサイドによる滅菌	88
Filter sterilisation of products which cannot be sterilised in their final container	
最終容器内で滅菌できない製品のフィルタによる滅菌	89
Form-Fill-Seal (FFS) フォーム・フィル・シール (FFS)	98
Blow-Fill-Seal ブロー・フィル・シール	101
Lyophilization 凍結乾燥	108
Closed systems クローズドシステム	111
Single use systems (SUS) シングルユースシステム	112
9 Environmental & process monitoring 環境及びプロセスのモニタリング	116
General 一般的事項	116
Environmental and process monitoring 環境及びプロセスのモニタリング	117
Environmental monitoring – total particle 環境モニタリングー全微粒子	121
Environmental and personnel monitoring – viable particle	
環境およびヒトのモニタリングー生菌粒子	125
Aseptic process simulation (APS) (also known as media fill)	
無菌プロセスシミュレーション (APS ; 培地充填としても知られている)	130
10 Quality Control (QC) 品質管理 (QC)	142
Glossary 用語集	147

— * * * —

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

1 Scope 適用範囲

The manufacture of sterile products covers a wide range of sterile product types (active substance, excipient, primary packaging material and finished dosage form), packed sizes (single unit to multiple units), processes (from highly automated systems to manual processes) and technologies (e.g. biotechnology, classical small molecule manufacturing systems and closed systems). This Annex provides general guidance that should be used in the design and control of facilities, equipment, systems and procedures used for the manufacture of all sterile products applying the principles of Quality Risk Management (QRM), to ensure that microbial, particulate and endotoxin/pyrogen contamination is prevented in the final product.

無菌製品の製造は、無菌製品のタイプ（原薬、添加剤、一次包装材料、および最終投与形態）、梱包サイズ（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）および技術（例えば、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、クローズドシステムなど）の広い範囲をカバーするものである。この付属書は、微生物、微粒子及びエンドトキシン／パイロジェンの汚染を最終製品で確実に防止するために、品質リスクマネジメント（QRM : Quality Risk Management）の原則を適用し、すべての無菌製品の製造に用いられる施設、設備、システム及び手順の設計及び管理において使用すべき一般的なガイダンスを提供する。

QRM applies to this document in its entirety and will not, normally, be referred to in specific paragraphs. Where specific limits or frequencies or ranges are specified, these should be considered as a minimum requirement. They are stated due to historical regulatory experience of issues that have been identified and have impacted the safety of patients.

QRM（Quality Risk Management）は、この文書全体に適用されるものであり、通常、特定の段落で言及されることはない。特定の管理限度値、頻度、あるいは範囲が指定されている場合、これらは最小限の要求事項として考慮するべきである。これらは、特定された問題点についての、そして、患者の安全性に影響を及ぼす問題点についての、これまでの行政当局のヒストリカルな経験・知識に基づいて記載されている。

The intent of the Annex is to provide guidance for the manufacture of sterile products. However, some of the principles and guidance, such as contamination control strategy, design of premises, cleanroom classification, qualification, validation, monitoring and personnel gowning, may be used to support the manufacture of other products that are not intended to be

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

sterile such as certain liquids, creams, ointments and low bioburden biological intermediates, but where the control and reduction of microbial, particulate and endotoxin/pyrogen contamination is considered important. Where a manufacturer elects to apply guidance herein to non-sterile products, the manufacturer should clearly document which principles have been applied and acknowledge that compliance with those principles should be demonstrated.

この付属書の目的は、無菌製品の製造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、汚染管理戦略 (CCS : contamination control strategy)、施設的设计、クリーンルームの区分 (classification)、適格性評価 (qualification)、バリデーション、モニタリング及び職員の更衣などの原則及びガイダンスの一部は、幾つかの液体、クリーム、軟膏及び低いバイオバーデンの生物学的中間体などの、無菌を意図しない他の製品の製造に使用できるが、それでもなお微生物、微粒子及びエンドトキシン/ピロジェン汚染の管理及び低減は、重要であると考えられる。製造業者が本ガイダンスを無滅菌製品に適用することを選択した場合、製造業者はどの原則を適用したかを明確に文書化し、それらの原則への準拠を実証しなければならないことに、同意すべきである。

2 Principle 原則

2.1 The manufacture of sterile products is subject to special requirements in order to minimize risks of microbial, particulate and endotoxin/pyrogen contamination. The following key areas should be considered:

無菌医薬品の製造は、微生物、微粒子、及びエンドトキシン/ピ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エリアを考慮すべきである：

- i. Facility, equipment and process should be appropriately designed, qualified and/or validated and where applicable, subjected to ongoing verification according to the relevant sections of the Good Manufacturing Practices (GMP) guidelines. The use of appropriate technologies (e.g. Restricted Access Barriers Systems (RABS), isolators, robotic systems, rapid/alternative methods and continuous monitoring systems) should be considered to increase the protection of the product from potential extraneous sources of endotoxin/pyrogen, particulate and microbial contamination such as personnel, materials and the surrounding environment, and assist in the rapid detection of potential contaminants in the environment and the product.

施設、設備及びプロセスは、適切に設計し、適格性評価、そして/又はバリデーションを行

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

い、該当する場合には、GMP ガイドラインの関連するセクションに従って、継続的確認 (ongoing verification) を行うべきである。適切な技術 (例えば、アクセス制限バリアシステム (RABS)、アイソレータ、ロボットシステム、迅速微生物試験および迅速微生物モニタリングシステム) の使用を考慮すべき事項であり、それはエンドトキシン/パイロジェン、微粒子、そして微生物の汚染からの保護を高めるものである。そして、環境および製品での可能性ある汚染菌の迅速検出で、それらが助けられる。

- ii. Personnel should have adequate qualifications and experience, training and behaviour with a specific focus on the principles involved in the protection of sterile product during the manufacturing, packaging and distribution processes.

職員は、無菌製品の製造、包装および輸送のプロセス中の保護に関連する原則に特化した適切な適格性評価と経験 (qualifications and experience) を持ち、訓練と立ち振る舞い (behaviour) を行うこと。

- iii. Processes and monitoring systems for sterile product manufacture should be designed, commissioned, qualified, monitored and regularly reviewed by personnel with appropriate process, engineering and microbiological knowledge.

無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、試運転を行い、適格性の評価をして、そして監視 (モニタリング) すること。

- iv. Raw materials and packaging materials should be adequately controlled and tested to ensure that level of bioburden and endotoxin/pyrogen are suitable for use.

原材料および包装材は、バイオーバーデンおよびエンドトキシン/パイロジェンのレベルが使用に適していることを保証するために、適切に管理および試験をすべきである。

2.2 Processes, equipment, facilities and manufacturing activities should be managed in accordance with QRM principles to provide a proactive means of identifying, scientifically evaluating and controlling potential risks to quality. Where alternative approaches are used, these should be supported by appropriate rationale, risk assessment and mitigation, and should meet 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、品質に関わる潜在的なリスクを特定し、科学的に評価し、かつ管理するという先を見越した方法を提供するために、QRM (品質リスクマネジメント) の原則にしたがって、管理 (マネージ) すること。別のアプローチを使用する場合、これらのアプローチは適切な合理的根拠 (rationale) とリスクアセスメントにより支援され、本付属書の意図に合致すること。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

In the first instance, QRM priorities should include appropriate design of the facility, equipment and processes, followed by the implementation of well-designed procedures, and finally application of monitoring systems as the element that demonstrates that the design and procedures have been correctly implemented and continue to perform in line with expectations. Monitoring or testing alone does not give assurance of sterility.

まず始めに、QRM の優先順位は、施設、機器、およびプロセスの適切な設計を行い、次に適切に策定された手順の実施を含めること。そして最後に、設計及び手順が正しく実施され、期待通りに機能し続けることを実証する最終要素として、モニタリングのシステムの適用を含むべきである。モニタリングや試験だけでは、無菌性を保証することはできない。

2.3 A Contamination Control Strategy (CCS) should be implemented across the facility in order to define all critical control points and assess the effectiveness of all the controls (design, procedural, technical and organisational) and monitoring measures employed to manage risks to medicinal product quality and safety. The combined strategy of the CCS should establish robust assurance of contamination prevention. The CCS should be actively reviewed and, where appropriate, updated and should drive continual improvement of the manufacturing and control methods. Its effectiveness should form part of the periodic management review. Where existing control systems are in place and are appropriately managed, these may not require replacement but should be referenced in the CCS and the associated interactions between systems should be understood.

汚染管理戦略（CCS : Contamination Control Strategy）は、施設全体として実施すべきである。それは、すべての重要管理点を定義し、全ての管理（設計、手順、技術、及び組織的）の有効性を評価し、そして医薬品の品質と安全性に対するリスクを管理するために使用している方法をモニタリングするためである。CCS の複合的戦略（combined strategy）は、汚染予防の強固な保証（robust assurance）を確立すべきである。CCS は積極的に見直しを行い、適切な場合には更新を行い、製造及び管理方法の継続的な改善（continual improvement）を促進するものでなければならない。その有効性は、定期的なマネジメントレビューの一部を構成すべきである。既存の管理システムがあり、適切に管理されている場合は、置き換え必要はないかもしれないが、CCS（訳注：の観点）で参照されるべきであり、システム間の関連する相互作用が、理解されているべきである。

2.4 Contamination control and steps taken to minimize the risk of contamination from microbial, endotoxin/pyrogen and particle sources includes a series of interrelated events and measures. These are typically assessed, controlled and monitored individually but their collective effectiveness should be considered together.

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

微生物、エンドトキシン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は、一連の相互に関連をもつ事象 (interrelated events) と方法を含むものである。それらは、一般的に個々にアセス (評価) され、管理され、そしてモニタリングがされるが、それらの結集した努力は全体で考えること。

2.5 The development of the CCS requires detailed technical and process knowledge. Potential sources of contamination are attributable to microbial and cellular debris (e.g. pyrogen, endotoxin) as well as particulate (e.g. glass and other visible and sub-visible particles).

CCS の開発には、詳細な技術的な面の、そして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、微生物および細胞屑 (cellular debris) (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。

Elements to be considered within a CCS should include (but are not limited to):

CCS の範囲内で考慮すべき要素は、次のようなものが含まれる (ただし、これだけに限定されるものではない) :

i. design of both the plant and processes including the associated documentation.

プラントとプロセスの両方の設計。これには関連する文書化を含む。

ii. premises and equipment. 施設と機器

iii. personnel. 職員

iv. utilities. ユーティリティ (用役)

v. raw material controls – including in-process controls.

原料管理 – 工程内管理を含む

vi. product containers and closures. 製品容器と栓

vii. vendor approval – such as key component suppliers, sterilisation of components and single use systems (SUS), and critical service providers.

ベンダーの承認 – 例えば主要な原材料供給業者、原材料の滅菌とシングルユースシステム (SUS)、及び重要なサービスのプロバイダー

viii. management of outsourced activities and availability/transfer of critical information between parties, e.g. contract sterilisation services.

外部委託活動とパーティ間の重要な情報の利用可能性 (availability) / 伝達 (transfer) のマ

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

ネジメント。例えば、外部委託の滅菌サービス。

ix. process risk management. プロセスのリスクマネジメント

x. process validation. プロセス・バリデーション

xi. validation of sterilisation processes. 滅菌プロセスのバリデーション

xii. preventative maintenance – maintaining equipment, utilities and premises (planned and unplanned maintenance) to a standard that will ensure there is no additional risk of contamination.

予防保全 – 汚染の更なるリスクが加わらないように、機器、ユーティリティおよび施設（計画的および計画外の保全）を基準内に維持する

xiii. cleaning and disinfection. クリーニングおよび消毒

xiv. monitoring systems - including an assessment of the feasibility of the introduction of scientifically sound, alternative methods that optimize the detection of environmental contamination.

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別の方法を導入する可能性についてのアセスメントを含む

xv. prevention mechanisms – trend analysis, detailed investigation, root cause determination, corrective and preventive actions (CAPA) and the need for comprehensive investigational tools.

予防的な仕組み – トレンド分析、是正措置および予防措置（CAPA）、詳細な調査、根本原因の決定、是正措置・予防措置（CAPA）および、より包括的な調査ツール（comprehensive investigational tools）の必要性

xvi. continuous improvement based on information derived from the above.

上記から生成された情報に基づく、継続的な改善（continuous improvement）

2.6 The CCS should consider all aspects of contamination control with ongoing and periodic review resulting in updates within the pharmaceutical quality system as appropriate. Changes to the systems in place should be assessed for any impact on the CCS before and after implementation.

CCS は、医薬品品質システム内での継続的かつ定期的なレビューにより、汚染管理のあらゆる側面を考慮し、適宜、更新されるべきである。実施中のシステムの変更は、実施前及び実施後に CCS に与える影響を評価する必要がある。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

2.7 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 should not be placed on any terminal process or finished product test.

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、すべての手順と予防措置を講じる必要がある。無菌性またはその他の品質面は、最終工程または最終製品の試験に全面的に依存してはならない。

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

3.1 The manufacture of sterile products is a complex activity that requires specific controls and measures to ensure the quality of products manufactured. Accordingly, the manufacturer’s PQS should encompass and address the specific requirements of sterile product manufacture and ensure that all activities are effectively controlled so that the risk of microbial, particulate and endotoxin/pyrogen contamination is minimized in sterile products. In addition to the PQS requirements detailed in Chapter 1 of the GMP Guide(Part I – Basic Requirements for Medicinal Products), the PQS for sterile product manufacture should also ensure that:

無菌製品の製造は、製造された製品の品質を保証するために特定の管理及び措置を必要とする複雑な活動である。したがって、製造業者の PQS は、無菌製品製造の特定の要求事項を包含し、対処し、微生物、微粒子及びエンドトキシン/ピロジェン汚染のリスクが無菌製品で最小化するように、すべての活動が効果的に管理されることを保証することを確実なものとしなければならない。GMP ガイド第 1 章（第 1 部：医薬品の基本要件）に詳述されている PQS の要件に加え、無菌製剤製造の PQS は、以下を確保する必要がある：

- i. An effective risk management system is integrated into all areas of the product life cycle with the aim to minimize microbial contamination and to ensure the quality of sterile products manufactured.

効果的なリスク管理システムが、微生物汚染を最小限に抑え、かつ製造された無菌製品の品質を確保することを目的として、製品ライフサイクルの全領域に統合されていること。

- ii. The manufacturer has sufficient knowledge and expertise in relation to the products manufactured and the equipment, engineering and manufacturing methods employed that have an impact on product quality.

製造業者は、製品品質に影響を及ぼす所の、製造している製品と設備、エンジニアリン

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

グ及び製造方法に関して、十分な知識と専門知識を有していること。

- iii. Root cause analysis of procedural, process or equipment failure is performed in such a way that the risk to product is correctly identified and understood so that suitable corrective and preventive actions (CAPA) are implemented.

手順 (procedural)、プロセス、機器の不具合 (failure) の根本原因分析 (root cause analysis) は、製品へのリスクを正しく特定・理解し、適切な是正・予防措置 (CAPA) が行われるような方法で実施されていること。

- iv. Risk management is applied in the development and maintenance of the CCS, to identify, assess, reduce/eliminate (where applicable) and control contamination risks. Risk management should be documented and should include the rationale for decisions taken in relation to risk reduction and acceptance of residual risk.

リスク・マネジメントは、汚染リスクの特定、評価、低減/除去 (該当する場合)、管理のために、CCS の開発及び維持管理に適用される。リスク・マネジメントは、文書化するべきであり、リスク低減及び残留リスクの受容に関連する決定の根拠 (rationale) を含むべきである。

- v. Senior management should effectively oversee the state of control throughout the facility and product lifecycle. Risk management outcome should be reviewed regularly as part of the on-going quality management, during change, in the event of a significant emerging problem, and during the periodic product quality review.

上級管理者は、施設および製品のライフサイクルを通して、管理されている状態 (state of control) を効果的に監督すること。リスクマネジメントの結果は、継続的品質マネジメント (on-going quality management) の一環として、変更時、重大な問題が顕在化した場合、そして定期的な製品品質レビュー (periodic product quality review) 時に、定期的に見直すべきである。

- vi. Processes associated with the finishing, storage and transport of sterile products should not compromise the sterile product. Aspects that should be considered include: container integrity, risks of contamination and avoidance of degradation by ensuring that products are stored and maintained in accordance with the registered storage conditions.

無菌製品の最終化 (finishing)、保管、輸送に関連するプロセスは、無菌製品を危ういものとしてはならない。考慮すべき側面は、次のものが含まれる：

容器の完全性 (container integrity)、汚染のリスク、製品が登録された保管条件に従って保管・維持されることによる劣化の回避 (avoidance)。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

vii. Persons responsible for the certification/release of sterile products have appropriate access to manufacturing and quality information and possess adequate knowledge and experience in the manufacture of sterile products and the associated critical quality attributes. This is in order to allow such persons to determine if the sterile products have been manufactured in accordance with the registered specifications and approved process and are of the required quality.

無菌製品の認証／出荷 (certification/release) の責任者は、製造及び品質情報への適切なアクセスを有し、無菌製品の製造及び関連する重要な品質特性に関する適切な知識及び経験を有していること。

これは、無菌製品が登録された規格及び承認されたプロセスに従って製造され、要求される品質を有しているかどうかを当該担当者が、判断することを可能にするためである。

3.2 All non-conformities, such as sterility test failures, environmental monitoring excursions or deviations from established procedures should be adequately investigated before certification/release of the batch. The investigation should determine the potential impact upon process and product quality and whether any other processes or batches are potentially impacted. The reason for including or excluding a product or batch from the scope of the investigation should be clearly justified and recorded.

無菌試験不合格、環境モニタリング逸脱、又は確立された手順からの逸脱等のすべての不適合は、バッチの認証／出荷前に適切に調査すべきである。この調査は、プロセス及び製品品質への潜在的な影響 (impact)、及び他のプロセス又はバッチが潜在的な影響 (impact) を受けているか否かを判断 (determine) すべきである。製品又はバッチを調査範囲に含める、又は除外する理由は、明確な論理的正当性の説明 (justified) をして、記録をするべきである。

4 Premises 施設

4.1 The manufacture of sterile products should be carried out in appropriate cleanrooms, entry to which should be through change rooms that act as airlocks for personnel and airlocks for equipment and materials. Cleanrooms and change rooms should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with air that has passed through filters of an appropriate efficiency. Controls and monitoring should be scientifically justified and should effectively evaluate the state of environmental conditions of cleanrooms, airlocks and pass-through hatches.

無菌製品の製造は適切なクリーンルームで実施すべきであり、そこへのヒトの入退室や機器

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

や原材料の搬入・搬出は、人員用のエアロックおよび機器・材料用エアロックとして機能する交換室 (change rooms) を通して行うべきである。クリーンルーム及び交換室は、適切な清浄度基準に維持され、適切な効率を持つフィルタを通過した空気を供給するべきである。制御 (controls) とモニタリングは科学的に正当化 (scientifically justified) すべきであり、かつクリーンルーム、エアロック、パススルーハッチの環境状態を、効果的に評価すべきである。

4.2 The various operations of component preparation, product preparation and filling should be carried out with appropriate technical and operational separation measures within the cleanroom or facility to prevent mix up and contamination.

原材料準備 (component preparation)、製品の調製 (product preparation) 及び充填 (filling) の様々な操作は、異種混同 (mix up) 及び汚染を防ぐために、クリーンルーム又は施設内で適切な技術的及び操作的分離手段 (appropriate technical and operational separation measures) により実施すべきである。

4.3 Restricted Access Barrier Systems (RABS) or isolators are beneficial in assuring required conditions and minimizing microbial contamination associated with direct human interventions in the critical zone. Their use should be considered in the CCS. Any alternative approaches to the use of RABS or isolators should be justified.

アクセス制限バリアシステム (RABS) 又はアイソレータは、必要な条件を保証し、クリティカルゾーンにおける直接的なヒトの介在 (direct human interventions) に伴う微生物汚染を最小化する上で有益である。その使用は、CCS (汚染管理戦略) において考慮すべきである。RABS 又はアイソレータの使用に対する如何なる代替アプローチも、その論理的正当性の説明 (justified) をすべきである。

4.4 For the manufacture of sterile products, there are four grades of cleanroom/zone.

無菌製品の製造には、クリーンルーム/ゾーンの4つのグレードがある。

Grade A: The critical zone for high-risk operations (e.g. aseptic processing line, filling zone, stopper bowl, open primary packaging or for making aseptic connections under the protection of first air).

Normally, such conditions are provided by a localised airflow protection, such as unidirectional airflow workstations within RABS or isolators. The maintenance of unidirectional airflow should be demonstrated and qualified across the whole of the grade A area.

Direct intervention (e.g. without the protection of barrier and glove port technology) into the grade A area by operators should be minimized by premises,

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

equipment, process and procedural design.

グレード A : リスクの高い作業についてのクリティカルなゾーン（例えば、無菌操作のプロセスのライン、充填ゾーン、ストッパーボウル（訳注；ゴム栓供給用ボウル）、曝露している一次包装、またはファーストエア（first air）の保護下で無菌接続を行うためのクリティカルゾーン）。

通常、このような条件は、RABS またはアイソレータ内の一方向気流ワークステーションのような局所的気流保護によって提供される。一方向気流の維持は、グレード A エリア全体にわたって実証され、適格性評価されること。

作業によるグレード A エリアへの（例えば、バリアやグローブポート技術による保護なしでの）直接介在は、施設、設備、プロセス、操作手順の設計により最小限に止めるべきである。

Grade B: For aseptic preparation and filling, this is the background cleanroom for grade A (where it is not an isolator). Air pressure differences should be continuously monitored.

Cleanrooms of lower grade than grade B can be considered where isolator technology is used (see paragraph 4.20).

グレード B : 無菌操作による調製・充填については、グレード A（アイソレーターでない場合）のバックグラウンドのクリーンルームとなる。室間差圧（air pressure differences）は、連続的にモニターする（continuously monitored）必要がある。

アイソレータ技術が使用されている場合、グレード B より低いクリーンルームを考慮することがでる（paragraph 4.20 参照）。

Grade C and D: These are cleanrooms used for carrying out less critical stages in the manufacture of aseptically filled sterile products or as a background for isolators. They can also be used for the preparation/filling of terminally sterilised products. (See section 8 for the specific details on terminal sterilisation activities).

グレード C と D : 無菌操作により充填された無菌製品の製造において、あまり重要でない段階を実施するために、またはアイソレータのバックグラウンドのために使用されるクリーンルームである。また、最終滅菌製品の調製・充填にも使用できる。（最終滅菌作業の詳細は section 8 項を参照）。

4.5 In cleanrooms and critical zones, all exposed surfaces should be smooth, impervious and unbroken in order to minimize the shedding or accumulation of particles or micro-organisms.

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

クリーンルーム 及び クリティカルゾーンでは、全ての暴露表面は、微粒子又は微生物の飛散、又は蓄積を最小限にするため、滑らかで、不浸透性 (impervious) で、切れ目なく (unbroken) あるべきである。

4.6 To reduce accumulation of dust and to facilitate cleaning there should be no recesses that are difficult to clean effectively, therefore projecting ledges, shelves, cupboards and equipment should be kept to a minimum. Doors should be designed to avoid recesses that cannot be cleaned. Sliding doors may be undesirable for this reason.

埃の蓄積を減らし清掃を容易にするため、効果的な清掃 (クリーニング) が困難な凹部 (recesses) があってはならない。突起部 (projecting ledges)、棚、戸棚および機器は最小限にとどめること。ドアは清掃しにくい凹部 (recesses) を避けるよう設計する。引き戸 (sliding doors) は、この理由から好ましくない可能性がある。

4.7 Materials used in cleanrooms, both in the construction of the room and for items used within the room, should be selected to minimize generation of particles and to permit the repeated application of cleaning, disinfectant and sporicidal agents where used.

クリーンルームに使用される材料は、部屋の構造および部屋内で使用されるものの両方において、粒子の発生を最小限に抑え、洗浄剤、消毒剤および殺孢子剤を使用する場合にはその繰り返し適用を可能にするものを選択すること。

4.8 Ceilings should be designed and sealed to prevent contamination from the space above them.

天井は、その上の空間からの汚染を防ぐように設計され、密閉するべきである。

4.9 Sinks and drains should be prohibited in the grade A and grade B areas. In other cleanrooms, air breaks should be fitted between the machine or sink and the drains. Floor drains in lower grade cleanrooms should be fitted with traps or water seals designed to prevent back flow and should be regularly cleaned, disinfected and maintained.

シンクおよび排水口は、グレード A およびグレード B のエリアでは禁止すること。その他のクリーンルームでは、「機械またはシンク」と排水口との間にエアブレイク (air breaks : 大気開放) を設けること。低グレードのクリーンルームの床排水口 (floor drains) には、逆流を防ぐように設計されたトラップ (traps) または水封 (water seals) を取り付け、定期的に清掃、消毒、保守を行うこと。

4.10 The transfer of equipment and materials into and out of the cleanrooms and critical zones

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

is one of the greatest potential sources of contamination. Any activities with the potential to compromise the cleanliness of cleanrooms or the critical zone should be assessed and if they cannot be eliminated, appropriate controls should be implemented.

クリーンルーム及びクリティカルゾーンへの機器及び原材料 (materials) の出し入れは、最大の潜在的汚染源 (greatest potential sources of contamination) の1つである。クリーンルーム又はクリティカルゾーンの清浄度を損なう可能性のある活動を評価し、排除できない場合は、適切な管理を実施すること。

4.11 The transfer of materials, equipment, and components into the grade A or B areas should be carried out via a unidirectional process. Where possible, items should be sterilised and passed into these areas through double-ended sterilisers (e.g. through a double-door autoclave or depyrogenation oven/tunnel) sealed into the wall.

Where sterilisation upon transfer of the items is not possible, a procedure which achieves the same objective of not introducing contamination should be validated and implemented, (e.g. using an effective transfer disinfection process, rapid transfer systems for isolators or, for gaseous or liquid materials, a bacteria-retentive filter).

The removal of items from the grade A and B areas (e.g. materials, waste, environmental samples) should be carried out via a separate unidirectional process. If this is not possible, time-based separation of movement (incoming/exiting material) by procedure should be considered and controls applied to avoid potential contamination of incoming items.

グレード A または B エリアへの原材料 (materials)、機器 (equipment)、そして資材 (components) の移送は、一方向のプロセスで行うべきである。可能であれば、物品は滅菌し、壁に密閉 (訳注：壁の間に設置し、壁の表面の接合部分は密封する) された両扉滅菌器 (例えば、両開きオートクレーブ)、または脱パイロジェン炉/トンネル) を通じてこれらの区域へと通過させるべきである。

移送時の滅菌が不可能な場合、汚染を引き起こさないという同じ目的を達成する手順をバリデート (例えば、効果的な移送消毒プロセス、アイソレータ用の迅速移送システム、気体または液体物質用のバクテリア保持フィルタを使用) し、(訳注：その後、製造においてこれ) を実施する必要がある。

グレード A 及び B エリアからの物品 (例えば、物品 (materials)、廃棄物、環境試験用サンプル) の搬出は、個別の一方向のプロセスで実施するべきである。

もしこれが不可能な場合、手順による時間ベースの移動 (物品の搬入/搬出) の分離を考慮し、搬入品の潜在的な汚染を避けるための管理を適用するべきである。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

4.12 Airlocks should be designed and used to provide physical separation and to minimize microbial and particle contamination of the different areas and should be present for material and personnel moving between different grades. Wherever possible, airlocks used for personnel movement should be separated from those used for material movement. Where this is not practical, time-based separation of movement (personnel/material) by procedure should be considered.

エアロックは、物理的な分離 (physical separation) を提供し、異なる区域からの微生物及び微粒子の汚染を最小化するように設計し、そして使用し、異なるグレード間の物品 (material) 及びヒトの移動のために存在させること。可能な限り、ヒトの移動に使用されるエアロックは、物質の移動に使用されるエアロックと分離すべきである。これが現実的でない場合、手順による時間ベースの移動 (人/物) の分離を考慮すべきである。

Airlocks should be flushed effectively with filtered air to ensure that the grade of the cleanroom is maintained. The final stage of the airlock should, in the "at rest" state, be of the same cleanliness grade (viable and total particle) as the cleanroom into which it leads. エアロックは、クリーンルームのグレードが維持されるように、ろ過された空気でも効果的にフラッシュされるべきである。エアロックの最終段階は、"at rest" 状態で、それがつながるクリーンルームと同じ清浄度 (生菌数及び全粒子数) であるべきである。

The use of separate change rooms for entering and leaving the grade B area is desirable. Where this is not practical, time-based separation of activities (ingress/egress) by procedure should be considered. Where the CCS indicates that the risk of contamination is high, separate change rooms for entering and leaving production areas should be used. Airlocks should be designed as follows:

グレード B エリアへの出入りは、分離した更衣室を使用が望ましい。これが現実的でない場合、手順による時間ベースの活動 (入室/退室) の分離を考慮すべきである。CCS が汚染のリスクが高いことを示す場合、製造区域への出入りのために、別の更衣室を使用すべきである。エアロックは、以下のように設計するべきである。

i Personnel airlocks: Areas of increasing cleanliness used for entry of personnel (e.g. from the grade D area to the grade C area to the grade B area). In general hand washing facilities should be provided only in the first stage of the changing room and not be present in changing rooms directly accessing the grade B area.

人員用エアロック: ヒトが入室するために使用する清浄度を高めたエリア (例えば: グレード D エリアからグレード C エリアを経由して、グレード B エリアへ)。

一般に、手洗い設備は更衣室の第一段階のみに設けられ、グレード B のエリアに直接

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

アクセスする更衣室には設置するべきではない。

ii. Material airlocks: used for materials and equipment transfer.

マテリアル（物品）用エアロック：原材料および機器の移動に使用される。

- Only materials and equipment that have been included on an approved list and assessed during validation of the transfer process should be transferred into the grade A or grade B areas via an airlock or pass-through hatches. Equipment and materials (intended for use in the grade A area) should be protected when transiting through the grade B area. Any unapproved items that require transfer should be pre-approved as an exception. Appropriate risk assessment and mitigation measures should be applied and recorded as per the manufacturer's CCS and should include a specific disinfection and monitoring programme approved by quality assurance.

承認済リストに記載され、かつ移送プロセスのバリデーション (validation of the transfer process) で評価された材料・機器のみを、エアロックまたは通過式ハッチ (pass-through hatches) を介して、グレード A またはグレード B エリアに移送する必要がある。(グレード A エリアでの使用を目的とした) 機器や原材料 (materials) は、グレード B エリアを通過する際に保護するべきである。移送を必要とする未承認の物品は、例外として事前に承認するべきである。適切なリスクアセスメント及び緩和措置 (mitigation measures) は、製造業者の CCS (汚染管理戦略) に従って適用し、記録するべきであり、品質保証 (訳注：の部門) によって承認された特定の消毒及び、モニタリングプログラムを含むべきである。

- Pass-through hatches should be designed to protect the higher-grade environment, for example by effective flushing with an active filtered air supply.

パススルーハッチは、例えば、アクティブ (能動的/自律的) なフィルタ付き空気供給による、効果的な (訳注：気流の) フラッシングによって、高グレードの環境を保護するように設計すべきである。

- The movement of material or equipment from lower grade or unclassified area to higher-grade clean areas should be subject to cleaning and disinfection commensurate with the risk and in line with the CCS.

低グレードまたは、クラス区分に入らない低いエリア (unclassified area) から、高グレードのクリーンエリアへの原材料 (material) または機器の移動は、リスクに見合った、そして CCS に沿った清浄化 (cleaning) と消毒を受けるべきである。

4.13 For pass-through hatches and airlocks (for material and personnel), the entry and exit

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

doors should not be opened simultaneously. For airlocks leading to the grade A and grade B areas, an interlocking system should be used. For airlocks leading to grade C and D areas, a visual and/or audible warning system should be operated as a minimum. Where required to maintain area segregation, a time delay between the closing and opening of interlocked doors should be established.

パススルーハッチ及びエアロック（原材料及びヒト用）は、入口及び出口のドアを同時に開けないこと。グレード A 及びグレード B の区域に通じるエアロックは、インターロックシステムを使用すること。グレード C 及び D の区域に通じるエアロックは、最低限、「視覚 及び／又は 聴覚による警告システム」を運営すべきである。エリアの隔離（area segregation）を維持するために必要な場合、インターロックドアを閉じた時と、開く時の間に、時間な遅れ（time delay）を設けるべきである。

4.14 Cleanrooms should be supplied with a filtered air supply that maintains a positive pressure and/or an airflow relative to the background environment of a lower grade under all operational conditions and should flush the area effectively.

クリーンルームは、ろ過された空気供給を備えるべきであって、それはすべての運転条件の下で、低グレードのバックグラウンド環境に対して陽圧 及び／又は 気流を維持し、そのエリアを効果的にフラッシュ（訳注：気流での掃き出し）をすることが望ましい。

Adjacent rooms of different grades should have an air pressure difference of a minimum of 10 Pascals (guidance value). Particular attention should be paid to the protection of the critical zone. The recommendations regarding air supplies and pressures may need to be modified where it is necessary to contain certain materials (e.g. pathogenic, highly toxic or radioactive products or live viral or bacterial materials). The modification may include positively or negatively pressurized airlocks that prevent the hazardous material from contaminating surrounding areas.

異なるグレードの隣接する部屋（adjacent rooms）は、最低 10 パスカル（ガイダンス値）の室間差圧（air pressure difference）を持つべきである。特に、クリティカルゾーンの保護には、注意を払う必要がある。ある種の物質（例えば病原性（pathogenic）の、高い毒性（highly toxic）を持つ、あるいは放射性（radioactive）を持つ製剤、あるいは生きたウィルスまたは細菌の物質（live viral or bacterial materials）など）を封じ込める必要がある場合、空気の供給と圧力に関する推奨の修正が必要となる場合がある。この修正には、有害物質が周辺エリアを汚染するのを防ぐための陽圧又は陰圧のエアロックが含まれる場合がある。

Decontamination of facilities (e.g. the cleanrooms and the heating, ventilation, and air-conditioning (HVAC) systems) and the treatment of air leaving a clean area, may be

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

necessary for some operations. Where containment requires air to flow into a critical zone, the source of the air should be from an area of the same or higher grade.

施設（例えば、クリーンルーム及び空調（HVAC : heating, ventilation, and air-conditioning）システム）の除染、及びそのクリーンエリアから出る空気の処理が、ある種の作業では必要となる場合がある。封じ込め（containment）が、重要区域に空気を流入させる必要がある場合、空気の供給源は、同じグレードまたはそれ以上のエリアからのものとすべきである。

4.15 Airflow patterns within cleanrooms and zones should be visualised to demonstrate that there is no ingress from lower grade to higher grade areas and that air does not travel from less clean areas (such as the floor) or over operators or equipment that may transfer contamination to the higher grade areas. Where unidirectional airflow is required, visualisation studies should be performed to determine compliance, (see paragraphs 4.4 & 4.19).

クリーンルーム及びゾーン内の気流パターンは、低いグレードのエリアから、より高いグレードのエリアへの気流の侵入がないこと、及び空気がより低いエリア（例えば床のような）から移動してこないこと、あるいは、より高いグレードのエリアに汚染を運ぶ可能性のある「作業員や機器」の上を移動しないことを実証するために、気流を視覚化すること。一方向気流が要求される場合、適合しているかを判断するために、気流可視化調査を行うこと(paragraphs 4.4 & 4.19 を参照のこと)。

When filled, closed products are transferred to an adjacent cleanroom of a lower grade via a small egress point, airflow visualization studies should demonstrate that air does not ingress from the lower grade cleanrooms to the grade B area.

Where air movement is shown to be a contamination risk to the clean area or critical zone, corrective actions, such as design improvement, should be implemented. Airflow pattern studies should be performed both at rest and in operation (e.g. simulating operator interventions). Video recordings of the airflow patterns should be retained. The outcome of the air visualisation studies should be documented and considered when establishing the facility's environmental monitoring programme.

充填され、密閉された製品が、小さな出口（small egress point）を経由して低グレードの隣接するクリーンルームに移送される場合、気流の可視化調査は、低グレードのクリーンルームからグレード B エリアに空気が侵入しないことを証明すること。

気流の動きがクリーンエリアやクリティカルゾーンの汚染リスクであることが示されている場合、設計の改善などの是正措置を実施するべきである。気流パターン調査は、at rest と、in operation の両方において（例えば、操作者の介在をシミュレートすることにより）

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

実施すること。気流パターンのビデオ録画を保存すること。

気流可視化調査の結果は文書化を行い、当該施設の環境モニタリングプログラムを確立する際に考慮すべきである

4.16 Indicators of air pressure differences should be fitted between cleanrooms and/or between isolators and their background. Set points and the criticality of air pressure differences should be considered within the CCS. Air pressure differences identified as critical should be continuously monitored and recorded. A warning system should be in place to instantly indicate and warn operators of any failure in the air supply or reduction of air pressure differences (below set limits for those identified as critical). The warning signal should not be overridden without assessment and a procedure should be available to outline the steps to be taken when a warning signal is given. Where alarm delays are set, these should be assessed and justified within the CCS. Other air pressure differences should be monitored and recorded at regular intervals.

室間差圧 (air pressure differences) のインジケータは、クリーンルーム間、及び／又はアイソレータとそのバックグラウンドとの間に取り付けるべきである。室間差圧の設定値 (set points) と重要性は、CCS (汚染管理戦略) の中で考慮すべきである。重要であると認識された室間差圧は、連続的 (continuously) にモニターし、記録するべきである。警告システムは、空気供給における故障、または室間差圧の減少 (重要であると特定されたものについては、設定値以下) を即座に示し、オペレータに警告を発するように設置すること。アラートのシグナルは、評価することなく、無効化されるべきではなく、アラートのシグナルが発せられたとき取るべき措置の概要を示す手順が利用可能 (訳注: 手順書として存在すべき) こと。警報遅延 (alarm delays) が設定される場合、これらは CCS 内で評価され、その論理的妥当性の正当化を説明 (justified) すること。その他の室間差圧は、定期的にモニターし、記録するべきである。

4.17 Facilities should be designed to permit observation of production activities from outside the grade A and B areas (e.g. through the provision of windows or remote cameras with a full view of the area and processes to allow observation and supervision without entry). This requirement should be considered when designing new facilities or during refurbishment of existing facilities.

施設は、グレード A 及びグレード B のエリア外から、その生産活動を観察できるように設計するべきである (例えば、エリア及びプロセスの全景が見える窓、又は遠隔カメラを設置することにより、立ち入らずに観察及び監督 (supervision) ができるようにする)。この要件は、新規施設の設計時または既存施設の改修時に考慮すべきである。

Barrier Technologies バリア技術

4.18 Isolators or RABS, which are different technologies, and the associated processes, should be designed to provide protection through separation of the grade A environment from the environment of the surrounding room. The hazards introduced from entry or removal of items during processing should be minimized and supported by high capability transfer technologies or validated systems that robustly prevent contamination and are appropriate for the respective technology.

異なる技術であるアイソレータまたは RABS、および関連するプロセスは、周囲の部屋の環境からグレード A 環境を分離することによって、保護を提供するように設計すべきである。プロセスで加工をする物品の持ち込みや、取り出しからもたらされるハザード（危害）は最小化するべきで、汚染を確実に（robustly）に防止し、それぞれの技術に適した高い能力をもつ搬送技術（transfer technologies）やバリデートされたシステムによって支援されるべきである。

4.19 The design of the technology and processes used should ensure appropriate conditions are maintained in the critical zone to protect the exposed product during operations.

使用される技術及びプロセスの設計は、操作中に暴露した製品を保護するために、重要なゾーン領域において適切な条件が維持されることを保証するべきである。

i. Isolators: アイソレータ

a. The design of open isolators should ensure grade A conditions with first air protection in the critical zone and unidirectional airflow that sweeps over and away from exposed products during processing.

開放型アイソレータ（open isolators）の設計は、クリティカルゾーンのファーストエア（first air）での保護と、プロセス作業中に暴露した製品の上を吹き流す（sweeps over and away）一方向気流をもつ、グレード A 条件を確実にすべきである。

b. The design of closed isolators should ensure grade A conditions with adequate protection for exposed products during processing. Airflow may not be fully unidirectional in closed isolators where simple operations are conducted.

However, any turbulent airflow should not increase risk of contamination of the exposed product.

Where processing lines are included in closed isolators, grade A conditions should be ensured with first air protection in the critical zone and unidirectional airflow

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

that sweeps over and away from exposed products during processing.

閉鎖型アイソレータ (closed isolators) の設計は、プロセス作業中に暴露した製品の適切な保護を伴う、グレード A の条件を確保すべきである。シンプルな作業が行われている場合の閉鎖型アイソレータは、十分な一方向気流ではない可能性がある。しかしながら、乱流の気流 (turbulent airflow) があっても、暴露した製品の汚染リスクを増大させるべきではない。

プロセスが行われるラインが密閉型アイソレータに含まれる場合、グレード A の条件は、クリティカルゾーンのファーストエアによる保護 (first air protection) と、プロセスの行われている間に、暴露した製品の上を吹き流す (sweeps over and away) 一方向気流を、確保すべきである。

- c. Negative pressure isolators should only be used when containment of the product is considered essential (e.g. radiopharmaceutical products) and specialized risk control measures should be applied to ensure the critical zone is not compromised.

陰圧アイソレータは、製品の封じ込めが必須と考えられる場合 (例えば、放射性医薬品) にのみ使用し、クリティカルゾーンが損なわれないようにするために、特別なリスク管理措置を適用する必要がある。

ii. RABS: ラブス

The design of RABS should ensure grade A conditions with unidirectional airflow and first air protection in the critical zone. A positive airflow from the critical zone to the supporting background environment should be maintained.

RABS の設計は、クリティカルゾーンでの、一方向気流とファーストエア (first air) により、グレード A 条件を確保すること。クリティカルゾーンからサポートのバックグラウンド環境への、確実な気流 (positive airflow) が維持されていること。

4.20 The background environment for isolators or RABS should ensure the risk of transfer of contamination is minimized.

アイソレータまたは RABS のバックグラウンド環境は、汚染の移送のリスクが最小化されることを、確実にすること。

i. Isolators: アイソレータ

- a. The background environment for open isolators should generally correspond to a

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

minimum of grade C. The background for closed isolators should correspond to a minimum of grade D. The decision on the background classification should be based on risk assessment and justified in the CCS.

開放型アイソレータ (open isolators) のバックグラウンド環境は、一般に、少なくともグレード C に相当すべきである。閉鎖型アイソレータのバックグラウンドの清浄度のクラス区分は、少なくともグレード D に相当するものとすべきである。バックグラウンドのクラス区分に関する決定は、リスクアセスメントに基づき、かつ CCS において論理的妥当性を説明 (justified) すべきである。

- b. Key considerations when performing the risk assessment for the CCS of an isolator should include (but are not limited to); the bio-decontamination programme, the extent of automation, the impact of glove manipulations that may potentially compromise 'first air' protection of critical process points, the impact of potential loss of barrier/glove integrity, transfer mechanisms used and activities such as set-up or maintenance that may require the doors to be opened prior to the final bio-decontamination of the isolator.
- Where additional process risks are identified, a higher grade of background should be considered unless appropriately justified in the CCS.

アイソレータの CCS についてのリスクアセスメントを行う時の主要な考慮事項は、次のものを含むべきである (ただし、これだけに限定されない) ; バイオ汚染除去プログラム、自動化の程度、重要なプロセス箇所の“ファーストエア”の保護を危うくする可能性のあるグローブ操作の影響、バリア/グローブの完全性の喪失時の可能性の影響、アイソレータの最終バイオ除染去前に、ドアを開ける必要のあるセットアップやメンテナンスなどの作業。

追加のプロセス上のリスクが特定される場合には、CCS で適切に論理的正当性の説明 (justified) がされない限り、より高いグレードのバックグラウンドを考慮すべきである。

- c. Airflow pattern studies should be performed at the interfaces of open isolators to demonstrate the absence of air ingress.

開放型アイソレータの界面で、空気の侵入がないことを証明するために、気流パターンの研究を行うべきである。

ii. RABS: ラブス

The background environment for RABS used for aseptic processing should correspond to a minimum of grade B and airflow pattern studies should be performed

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

to demonstrate the absence of air ingress during interventions, including door openings if applicable.

無菌操作のプロセスに使用される RABS のバックグラウンド環境は、最低でもグレード B に相当し、かつヒト介在中に空気の侵入がないことを実証するために、該当する場合はドア開口時を含め、気流パターン調査を実施すべきである。

4.21 The materials used for glove systems (for both isolators and RABS), should be demonstrated to have appropriate mechanical and chemical resistance. The frequency of glove replacement should be defined within the CCS.

グローブシステム（アイソレータと RABS の両方について）に使用される材料は、適切な機械的および化学的な耐性を有することを実証すべきである。グローブの交換頻度は、CCS の範囲内で定義すべきである。

i. Isolators: アイソレータ

a. For isolators, leak testing of the glove system should be performed using a methodology demonstrated to be suitable for the task and criticality. The testing should be performed at defined intervals. Generally glove integrity testing should be performed at a minimum frequency of the beginning and end of each batch or campaign. Additional glove integrity testing may be necessary depending on the validated campaign length.

アイソレータについては、グローブシステムのリークテストは、作業とその重要性に適していることが実証されている方法を用いて実施すべきである。その試験は、規定された間隔で実施すべきである。一般的に、グローブの完全性試験は、すくなくとも、各バッチまたはキャンペーン (campaign) の最初と最後の頻度で実施するべきである。バリデートされたキャンペーンの長さによっては、追加のグローブの完全性テストが必要な可能性もある。

Glove integrity monitoring should include a visual inspection associated with each use and following any manipulation that may affect the integrity of the system.

グローブの完全性モニタリングは、各使用後、及びその（訳注：グローブの）システムの完全性に影響を及ぼす可能性をもつあらゆる操作の後の、目視検査を含めること。

For manual aseptic processing activities where single unit or small batch sizes are produced, the frequency of integrity verification may be based on other criteria, such as the beginning and end of each manufacturing session.

単一のユニット (single unit)、又は小バッチサイズを生産するマニュアル (手動による)

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

での無菌操作法によるプロセス活動では、完全性確認 (integrity verification) の頻度は、「各製造セッションの開始と終了」のような、他の基準に基づいてもよい。

b. Integrity / leak testing of isolator systems should be performed at defined intervals.

アイソレータシステムの完全性/漏れ検査 (Integrity / leak testing) は、定められた間隔で実施すべきである。

ii. RABS: RABS (ラプス)

For RABS, gloves used in the grade A area should be sterilised before installation and sterilised or effectively bio-decontaminated by a validated method prior to each manufacturing campaign. If exposed to the background environment during operation, disinfection using an approved methodology following each exposure should be completed. Gloves should be visually examined with each use, and integrity testing should be performed at periodic intervals.

RABS の場合、グレード A エリアで使用するグローブは、設置前に滅菌し、各製造キャンペーンの前にバリデートされた方法で滅菌するか、または効果的にバイオ除染を行うべきである。もし操作中にバックグラウンド環境にさらされるのであれば、各曝露後に承認された方法を用いて消毒 (disinfection) を完了させること。グローブは使用するたびに目視で検査し、定期的に完全性試験を実施すべきである。

4.22 Decontamination methods (cleaning and bio-decontamination, and where applicable inactivation for biological materials) should be appropriately defined and controlled. The cleaning process prior to the bio-decontamination step is essential; any residues that remain may inhibit the effectiveness of the decontamination process. Evidence should also be available to demonstrate that the cleaning and bio-decontamination agents used do not have adverse impact on the product produced within the RABS or isolator.

除染方法 (クリーニングとバイオ除染、及び該当する場合は、生物学的物質の不活性化) は、適切に規定し、管理すること。バイオ除染の前のクリーニングプロセスは不可欠である； 如何なる残留物も、除染プロセスの有効性を阻害する可能性がある。また、使用される洗浄剤 (cleaning agents) 及びバイオ除染剤が、RABS 又はアイソレータ内で生産される製品に悪影響を与えないことを証明する証拠を、利用可能とすること。

i. For isolators アイソレータについて

The bio-decontamination process of the interior should be automated, validated and controlled within defined cycle parameters and should include a sporicidal agent in a

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

suitable form (e.g. gaseous or vaporized form). Gloves should be appropriately extended with fingers separated to ensure contact with the agent. Methods used (cleaning and sporicidal bio-decontamination) should render the interior surfaces and critical zone of the isolator free from viable microorganisms.

その内部のバイオ除染プロセスは、定義されたサイクルパラメータ内で自動化し、バリデートし、制御されるものとし、かつ適切な形態（例えば、気体または気化状態）の殺芽胞剤を含むべきである。グローブは、その薬剤（殺芽胞剤）との接触を確実にするため、指の間を離して適切に伸ばすべきである。使用される方法（クリーニングおよび殺芽胞性のバイオ除染）は、アイソレータの内表面およびクリティカルゾーンを、生菌からフリーとすべきである。

ii. For RABS RABS について

The sporicidal disinfection should include the routine application of a sporicidal agent using a method that has been validated and demonstrated to robustly include all areas of the interior surfaces and ensure a suitable environment for aseptic processing.

殺芽胞性の消毒は、殺芽胞性薬剤の日常的な適用を含むべきである。その使用する方法は、バリデートされており、かつ頑健性が証明されており、内表面の全領域を確実に含み、無菌操作プロセス処理に適した環境を確実に確保すること。

Cleanroom and clean air equipment qualification

クリーンルームおよびクリーンエア装置の適格性評価

4.23 Cleanrooms and clean air equipment such as unidirectional airflow units (UDAFs), RABS and isolators, used for the manufacture of sterile 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 risk of contamination of the product or materials being handled. Appropriate cleanliness levels in the “at rest” and “operational” states should be maintained.

無菌製品の製造に使用されるクリーンルーム及び一方向気流装置（UDAF）、RABS、アイソレータ等のクリーンエア機器は、その環境の要求特性に従って適格性評価をすべきである。各製造作業では、取り扱う製品または物品の汚染リスクを最小化するために、その作業状態（in the operational state）での適切な環境清浄度レベルが必要である。“at rest” 及び “operational”の状態において、適切な清浄度を維持すべきである。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

4.24 Cleanrooms and clean air equipment should be qualified using methodology in accordance with the requirements of Annex 15. Cleanroom qualification (including classification) should be clearly differentiated from operational environmental monitoring.

クリーンルーム及びクリーンエア装置は、付属書 15 の要求事項に従った方法論を用いて適格性評価をすべきである。クリーンルームの適格性評価（クラス分類を含む）は、作業時の環境モニタリング（operational environmental monitoring）と明確に区別するべきである。

4.25 Cleanroom and clean air equipment qualification is the overall process of assessing the level of compliance of a classified cleanroom or clean air equipment with its intended use. As part of the qualification requirements of Annex 15, the qualification of cleanrooms and clean air equipment should include (where relevant to the design/operation of the installation):

クリーンルーム及びクリーンエア機器の適格性評価とは、クラス区分されたクリーンルーム又はクリーンエア装置がその使用目的に適合しているレベルを評価する全体的なプロセスである。付属書 15 の適格性評価要求事項の一部として、クリーンルーム及びクリーンエア機器の適格性は、（設置の設計／運用に 関連する場合）以下を含むべきである。:

- i. installed filter system leakage and integrity testing. 設置されたフィルターシステムの漏れと完全性試験。
- ii. airflow tests - volume and velocity. 気流試験 — 容積 及び 速度。
- iii. air pressure difference test. 室間差圧試験。
- iv. airflow direction test and visualisation. 気流方向試験および（気流の）可視化。
- v. microbial airborne and surface contamination. 微生物の落下菌および表面の汚染。
- vi. temperature measurement test. 温度測定試験
- vii. relative humidity test. 相対湿度測定試験。
- viii. recovery test. 回復試験
- ix. containment leak test. 封じ込めのリーク試験

Reference for the qualification of the cleanrooms and clean air equipment can be found in the ISO 14644 series of standards.

クリーンルームとクリーンエア機器の適格性評価に関する参照図書（reference）は、ISO

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

14644 シリーズの規格で、見ることが出来る。

4.26 Cleanroom classification is part of the cleanroom qualification and is a method of assessing the level of air cleanliness against a specification for a cleanroom or clean air equipment by measuring the total particle concentration. Classification activities should be scheduled and performed in order to avoid any impact on process or product quality. For example, initial classification should be performed during simulated operations and reclassification performed during simulated operations or during aseptic process simulation (APS).

クリーンルームのクラス区分は、クリーンルームの適格性評価の一部であり、全微粒子濃度を測定することにより、クリーンルーム又はクリーンエア機器の規格に対する空気清浄度レベルを評価する方法である。クラス区分の活動は、プロセスや製品の品質への影響を避けるために、予定を立てて、実行するべきである。例えば、イニシャルのクラス区分はシミュレーション運転中に行い、クラスの再区分 (reclassification) はシミュレーション運転中または無菌プロセスシミュレーション (APS : aseptic process simulation) 中に行う必要がある。

4.27 For cleanroom classification, the total of particles equal to or greater than 0.5 and 5 µm should be measured. This measurement should be performed both at rest and in simulated operations in accordance with the limits specified in Table 1.

クリーンルームのクラス区分は、0.5µm 及び 5µm 以上の粒子の合計を、測定すべきである。この測定は、表 1 に規定された限度値に従って、“at rest” 及び“模擬動作” (simulated operations) の両方で行うこと。

Table 1: Maximum permitted total particle concentration for classification

Grade	Maximum limits for total particle $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximum limits for total particle $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	Not specified (a)	Not specified (a)
B	3 520	352 000	Not specified (a)	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Not predetermined (b)	29 300	Not predetermined (b)

表 1. クラス区分の最大許容の全微粒子濃度

グレード	$\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ の総微粒子数の最大限度値		$\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ の総微粒子数の最大限度値	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	Not specified (a)	Not specified (a)
B	3 520	352 000	Not specified (a)	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Not predetermined (b)	29 300	Not predetermined (b)

(a) Classification including $5\mu\text{m}$ particles may be considered where indicated by the CCS or historical trends.

$5\mu\text{m}$ の粒子を含むクラス区分は、CCS (汚染管理戦略) や過去のトレンド (historical trends) によって示される場合には、考慮する可能性がある。

(b) For grade D, in operation limits are not predetermined. The manufacturer should establish in operation limits based on a risk assessment and routine data where applicable.

グレード D については、操作上の限度値は予め設定されていない。製造業者は、リスクアセスメント及び、該当する場合には日常的なデータ (routine data) に基づいて、“in operation” の限度値を設定すべきである。

4.28 For classification of the cleanroom, the minimum number of sampling locations and their positioning can be found in ISO 14644 Part 1. For the aseptic processing area and the background environment (the grade A and grade B areas, respectively), additional sample locations should be considered and all critical processing areas such as the point of fill and container closure feeder bowls should be evaluated. Critical processing locations should be determined by documented risk assessment and knowledge of the process and operations to be performed in the area.

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

クリーンルームのクラス区分については、サンプリング位置の最小数及びその位置が、ISO 14644 Part 1 に記載されている。無菌操作法のプロセスエリア及びバックグラウンド環境（それぞれグレード A 及びグレード B のエリア）については、追加のサンプリング箇所を考慮すべきであり、充填部位、及び容器用栓のフィーダーボウルのようなすべての重要なプロセス処理エリア区域を評価すべきである。重要プロセス処理の箇所は、文書化されたリスクアセスメント及びそのエリアで行われるプロセス及び操作のナレッジ（訳注参照）により決定するべきである。

訳注：ここでの「ナレッジ (knowledge)」とは、単なる「知識」という意味を超えて、ICH Q10 で述べている「医薬品品質システム」用語の概念で引用している。つまり、「製品、製造プロセス及び構成資材の情報を獲得し、分析し、保管し、及び伝播するための体系的取り組み」から得られた情報を意味している。

4.29 Cleanroom classification should be carried out in the “at rest” and “in operation” states.

クリーンルームのクラス区分は、" at rest" 及び " in operation "で実施すべきである。

- i. The definition of “at rest” state is the condition whereby the installation of all the utilities is complete including any functioning HVAC, with the main manufacturing equipment installed as specified but not operating and without personnel present in the room.

“at rest” の状態の定義は、空調 (HVAC ; エッチバック) が機能していることを含め、全てのユーティリティ (用役) の設置が完了し、主な製造装置が指定通りに設置されているが、それは稼働しておらず、室内に人がいない状態である。

- ii. The definition of “in operation” state is the condition where the installation of the cleanroom is complete, the HVAC system fully operational, equipment installed and functioning in the manufacturer’s defined operating mode with the maximum number of personnel present performing or simulating routine operational work.

“in operation” の状態の定義は、クリーンルームの設置が完了し、機器が設置され、それが製造業者が規定した運転モードで機能し、最大数の要員がルーチンの運転作業を実施しているか、シミュレートしている状態である。

- iii. The total particle limits given in Table 1 above for the “at rest” state should be achieved after a “clean up” period on completion of operations and line clearance/cleaning activities. The "clean up" period (guidance value of less than 20 minutes) should be determined during the qualification of the rooms, documented and adhered to in procedures to reinstate a qualified state of cleanliness if disrupted during operation.

“at rest” の状態について、上記の表 1 に示される全微粒子限度値は、作業 (operations) 及

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

びラインクリアランス (line clearance) / クリーニング活動 (cleaning activities) 時間の終了後に達成されるべきである。この"clean up" 時間 (20 分間未満のガイダンス値) は、当該室の適格性評価の期間中に決定し、文書化し、そしてもし作業中に中断があったならば、清浄性の適格性評価がされた状態に戻すための手順としてそれを順守すること。

4.30 The speed of air supplied by unidirectional airflow systems should be clearly justified in the qualification protocol including the location for air speed measurement. Air speed should be designed, measured and maintained to ensure that appropriate unidirectional air movement provides protection of the product and open components at the working position (e.g. where high-risk operations occur and where product and/or components are exposed). Unidirectional airflow systems should provide a homogeneous air speed in a range of 0.36 – 0.54 m/s (guidance value) at the working position, unless otherwise scientifically justified in the CCS. Airflow visualization studies should correlate with the air speed measurement.

一方向気流のシステムにより供給される空気の色度は、気流速度の測定場所を含む適格性評価プロトコルにおいて、明確にその論理的正当性の説明 (clearly justified) すること。風速は、適切な一方向の空気の動きが、作業位置 (例えば、高リスクの作業が行われ、製品及び/又は構成部品が暴露される場所) において製品及び開放されている構成部品を確実に保護するように設計、測定、維持されること。一方向気流システムは、作業位置において 0.36 ~ 0.54 m/s (ガイダンス値) の範囲の均質な気流を提供することが必要である。ただし、CCS において科学的に正当化されている場合を除く。気流の可視化調査 (airflow visualization studies) は、気流速度の測定値と相関を持つべきである。

4.31 The microbial contamination level of the cleanrooms should be determined as part of the cleanroom qualification. The number of sampling locations should be based on a documented risk assessment and the results obtained from room classification, air visualization studies and knowledge of the process and operations to be performed in the area. The maximum limits for microbial contamination during qualification for each grade are given in Table 2. Qualification should include both "at rest" and "in operation" states.

クリーンルームの微生物汚染レベルは、クリーンルームの適格性評価の一環として決定すべきである。サンプリング箇所の数は、文書化されたリスクアセスメントと部屋のクラス区分、空気の可視化調査、およびそのエリアで行われるプロセスや作業のナレッジから得られた結果に基づいて決定されるべきものである。各グレードの適格性評価中の微生物汚染の最大許容限度値は表 2 に示されている。適格性評価は、“at rest” と “in operation” の両方の

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

状態を含めるべきである。

Table 2: Maximum permitted microbial contamination level during qualification

Grade	Air sample CFU/m ³	Settle plates (diameter 90 mm) CFU/4 hours ^(a)	Contact plates (diameter 55 mm) CFU/plate
A	No growth		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

表 2：適格性評価中の微生物汚染の最大許容値

グレード	空気の試料 CFU/m ³	落下菌平板 (直径 90 mm) CFU/4 hours (a)	コンタクトプレート (直径 55 mm) CFU/plate
A	菌の生長を認めない		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(a) Settle plates should be exposed for the duration of operations and changed as required after a maximum of 4 hours. Exposure time should be based on recovery studies and should not allow desiccation of the media used.

落下菌平板は、作業中を通じて暴露し、最大 4 時間であり、必要に応じて交換すべきである。暴露時間は、(訳注：微生物の) 回収調査に基づくべきであり、使用する培地の乾燥 (訳注：回収調査での微生物回収率の有意な低下) は許容されない。

Note 1: All methods indicated for a specific grade in the table should be used for qualifying the area of that specific grade. If one of the methods tabulated is not used, or alternative methods are used, the approach taken should be appropriately justified.

表中の特定のグレードについて示した全ての方法は、その特定のグレードのエリアを、適格性評価するために使用するべきである。

もし表中の方法を使用しないのであれば、または代替方法を使用するのであれば、その方法を、適切に論理的正当性を説明する (justified) する必要がある。

Note 2: Limits are applied using CFU throughout the document. If different or new technologies are used that present results in a manner different from CFU, the

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

manufacturer should scientifically justify the limits applied and where possible correlate them to CFU.

限度値 (limits) は、この文書では、CFU を使用して制限値を適用している。もし CFU と異なる方法で結果を示す技術や、技術や新しい技術を使用するのであれば、製造業者は適用する管理限度値を科学的に正当化 (scientifically justify) し、可能であれば CFU との相関を示すべきである。

Note 3: For the qualification of personnel gowning, the limits given for contact plates and glove prints in Table 6 should apply.

オペレータの更衣の適格性評価については、表 6 のコンタクトプレート (訳注: 別名 Rodac Plate) とグローブのプリント (訳注: 別名 finger print と呼ばれる) に与えられた限度値を適用する。

Note 4: Sampling methods should not pose a risk of contamination to the manufacturing operations.

サンプリング方法は、製造作業に汚染のリスクを及ぼすべきではない。

4.32 The requalification of cleanrooms and clean air equipment should be carried out periodically following defined procedures. The requalification should include at a minimum the following:

クリーンルーム及びクリーンエア装置の適格性再評価は、定められた手順に従って定期的
に実施すべきである。適格性再評価は、少なくとも次の事項を含むべきである:

i. cleanroom classification (total particle concentration).

クリーンルームのクラス区分 (全微粒子濃度)。

ii integrity test of final filters.

ファイナルフィルタ (訳注: 最終段のフィルタ) の完全性試験。

iii airflow volume measurement. 気流量の測定。

iv Verification of air pressure difference between rooms.

部屋間の気圧差 (訳注: 室間差圧) の検証。

v air velocity test 気流速度試験。

(Note: For grade B, C and D the air velocity test should be performed according to a risk assessment documented as part of the CCS. However, it is required for filling zones supplied with unidirectional airflow (e.g. when filling terminally sterilised products or background to grade A and RABS). For grades with non-unidirectional airflow, a measurement of recovery testing should replace velocity testing).

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

(注：グレード B、C 及び D については、CCS の一部として文書化されたリスクアセスメントに従って、気流速試験を実施すべきである。しかしながら、一方向気流が供給される充填ゾーンには（訳注：この試験が）必要である（例えば：最終滅菌製品または、グレード A および RABS に対するバックグラウンド）。非一方向気流を持つグレードについては、速度試験の代わりに回復試験（recovery testing）の測定が必要である）。

The maximum time interval for requalification of grade A & B areas, is 6 months.

グレード A および B の適格性再評価の間隔は、最長で 6 ヶ月である。

The maximum time interval for requalification of grade C & D areas, is 12 months.

グレード C および D エリアの適格性再評価の間隔は、最長で 12 ヶ月である。

Appropriate requalification consisting of at least the above tests should also be carried out following completion of remedial action implemented to rectify an out of compliance equipment or facility condition or after changes to equipment, facility or processes as appropriate. The significance of a change should be determined through the change management process. Examples of changes to be considered include but are not limited to the following:

少なくとも上記の試験で構成される妥当な適格性再評価は、適合しない機器または施設の状態を是正（rectify）するために実施された救済処置（remedial action）の完了後に、または必要に応じて機器、施設またはプロセスの変更後にも、実施しなければならない。変更の重要性は、変更管理プロセス（change management process）を通じて決定すべきである。考慮すべき変更の例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない：

- i. interruption of air movement which affects the operation of the installation.
設置された設備の運転に影響を与える空気の流れの妨害。
- ii. change in the design of the cleanroom or of the operational setting parameters of the HVAC system.
クリーンルームの設計又は HVAC システムの運用設定パラメーターの変更。
- iii. special maintenance which affects the operation of the installation (e.g. change of final filters).
設備の運用に影響を与える特別な保守（例えば、ファイナルフィルターの交換）。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

Disinfection 消毒

4.33 The disinfection of cleanrooms is particularly important. They should be cleaned and disinfected thoroughly in accordance with a written programme. For disinfection to be effective, prior cleaning to remove surface contamination should be performed. Cleaning programmes should effectively remove disinfectant residues. More than one type of disinfecting agent should be employed to ensure that where they have different modes of action, their combined usage is effective against bacteria and fungi. Disinfection should include the periodic use of a sporicidal agent. Monitoring should be undertaken regularly in order to assess the effectiveness of the disinfection programme and to detect changes in types of microbial flora (e.g. organisms resistant to the disinfection regime currently in use).

クリーンルームの消毒は特に重要である。文書化されたプログラムに従い、十分にクリーンとし、かつ消毒を行うべきである。消毒が効果的であるためには、表面の汚染を除去するための事前クリーニングが行われる必要がある。クリーニング・プログラムは、消毒剤の残留物を効果的に除去するべきである。消毒剤は、2種類以上 (more than one type) を使用すべきである。これは、作用機序が異なる場合、それらを組み合わせて使用することにより、細菌および真菌に対して確実なものとするためである。消毒は、殺芽胞剤 (sporicidal agent) の定期的な使用を含むべきである。消毒プログラムの有効性を評価し、微生物菌叢 (microbial flora) の種類の変化 (例えば、現在使用されている消毒の枠組み (disinfection regime) に耐性を持つ微生物) を検出するために、定期的にモニタリングを行うべきである。

4.34 The disinfection process should be validated. Validation studies should demonstrate the suitability and effectiveness of disinfectants in the specific manner in which they are used and on the type of surface material, or representative material if justified, and should support the in-use expiry periods of prepared solutions.

消毒のプロセスはバリデートすべきである。バリデーション調査は、消毒剤を使用するその特定の方法 (specific manner : 訳注 それぞれのユーザーが用いる使用方法) 及び表面材質の種類 (type of surface material) について、その消毒剤の適合性および有効性 (suitability and effectiveness) を (もし、妥当性を証明できるのであれば、代表的な材質について) 証明し、かつ調製した溶液の使用できる有効期間 (in-use expiry periods of prepared solutions) を裏付けるべきである。

4.35 Disinfectants and detergents used in grade A and grade B areas should be sterile prior to use. Disinfectants used in grade C and D may also be required to be sterile where

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

determined in the CCS. Where the disinfectants and detergents are diluted / prepared by the sterile product manufacturer, this should be done in a manner to prevent contamination and they should be monitored for microbial contamination. Dilutions should be kept in previously cleaned containers (and sterilized where applicable) and should only be stored for the defined period. If the disinfectants and detergents are supplied "ready-made" then results from certificates of analysis or conformance can be accepted subject to successful completion of the appropriate vendor qualification.

グレード A およびグレード B で使用される消毒剤および洗剤 (detergents) は、使用前に無菌にするべきである。グレード C 及びグレード D で使用される消毒剤もまた、CCS (汚染管理戦略) で定められている場合には、無菌であることが要求される場合がある。消毒剤及び洗剤が無菌製品製造業者により希釈/調製される場合、汚染を防止する方法で行い、微生物汚染をモニタリングする必要がある。希釈液はあらかじめクリーンにした (場合によっては滅菌した) 容器に入れ、決められた期間だけ保管する。もし消毒剤及び洗剤が "ready-made" (訳注: そのまま使える状態の製品) として供給されるのであれば、適切なベンダーの適合性評価の資格の取得を条件として、分析証明書又は適合性証明書 (certificates of analysis or conformance) による結果を受け入れることができる。

4.36 Where fumigation or vapour disinfection (e.g. Vapour-phase Hydrogen Peroxide) of cleanrooms and associated surfaces are used, the effectiveness of any fumigation agent and dispersion system should be understood and validated.

クリーンルームおよび関連する表面の燻蒸 (fumigation)、または蒸気相による消毒 (vapour disinfection) (例えば、気相での過酸化水素) を使用するのであれば、いかなる燻蒸剤 (any fumigation agent) および、いかなる分散システム (dispersion system) についての有効性も、これを理解し、バリデートすべきである。

5 Equipment 機器

5.1 A written, detailed description of the equipment design should be available (including process and instrumentation diagrams as appropriate). This should form part of the initial qualification package and be kept up to date.

機器設計の書面による詳細な説明書が、利用可能であること (必要に応じてプロセス及び計器の図表を含む)。これはイニシャルの適格性評価パッケージの一部を形成し、常に最新の状態に保たれているべきである。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

5.2 Equipment monitoring requirements should be defined in “user requirements specifications” during early stages of development, and confirmed during qualification. Process and equipment alarm events should be acknowledged and evaluated for trends. The frequency at which alarms are assessed should be based on their criticality (with critical alarms reviewed immediately).

装置のモニタリング要件は、開発の初期段階において「ユーザー要求仕様書（URS）」で定義し、適格性評価中に確認すべきである。プロセス及び装置のアラームの事象（events）は認識され、傾向について評価すべきである。アラームを評価する頻度は、その重要度に基づいて決定すべきである（重要なアラームは直ちに評価する）。

5.3 As far as practicable, equipment, fittings and services should be designed and installed so that operations, maintenance, and repairs can be performed outside the cleanroom. If maintenance has to be performed in the cleanroom, and the required standards of cleanliness and/or asepsis cannot be maintained, then precautions such as restricting access to the work area to specified personnel, generation of clearly defined work protocols and maintenance procedures should be considered. Additional cleaning, disinfection and environmental monitoring should also be considered. If sterilisation of equipment is required, it should be carried out, wherever possible, after complete reassembly.

実行可能な限り、装置、付属品及びサービスは、操作、保守及び修理がクリーンルームの外で行えるように設計し、そして設置すべきである。もしメンテナンスをクリーンルーム内で行う必要があり、要求される清浄度及び／又は無菌操作的状態（asepsis）が維持できない場合は、「作業区域へのアクセスを特定の人員に制限する」、「明確に規定された作業プロトコル」及び「メンテナンス手順を作成する」などの予防的措置を考慮する必要がある。また、追加のクリーニング、消毒及び環境モニタリングも考慮すべきである。もし機器の滅菌が必要であれば、可能な限り完全に組み立て直した後に、実施すべきである。

5.4 The cleaning process should be validated to be able to:

洗浄（クリーニング）のプロセスは、以下のことが可能なようにバリデートすべきである：

i. remove any residue or debris that would detrimentally impact the effectiveness of the disinfecting agent used.

使用される消毒剤の有効性に悪影響を及ぼすような残留物（residue）や堆積物（debris）を除去すること。

ii. minimize chemical, microbial and particulate contamination of the product during

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

the process and prior to disinfection.

プロセス中および消毒前の、製品の化学的、微生物学のおよび微粒子汚染を最小限に抑えること。

5.5 For aseptic processes, direct and indirect product contact parts should be sterilised. Direct product contact parts are those that the product passes through, such as filling needles or pumps. Indirect product contact parts are equipment parts that do not contact the product, but may come into contact with other sterilised surfaces, the sterility of which is critical to the overall product sterility (e.g. sterilised items such as stopper bowls and guides, and sterilised components).

無菌操作法でのプロセスの場合、直接的、及び間接的な製品接触部は滅菌すべきである。製品と直接的に接触する部品は、充填針やポンプなど、製品が通過する部品である。製品が間接的に接触する部分は、製品に接触しないが、他の滅菌済の表面と接触する可能性があり、製品全体の無菌性 (overall product sterility) にとって、その無菌性が重要である装置部品をいう (例：栓のボウルやガイド (stopper bowls and guides)、滅菌済の包材(components))。

5.6 All equipment such as sterilisers, air handling systems (including air filtration) and water systems should be subject to qualification, monitoring and planned maintenance. Upon completion of maintenance, their return to use should be approved.

滅菌機、空気処理システム (空気ろ過を含む)、水システムなどのすべての機器は、適格性評価、モニタリング、計画的な保全を受けるべきである。保全の完了後、その使用への復帰を承認すべきである。

5.7 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.

製品の無菌性に重要な装置の計画外保全 (unplanned maintenance) を実施する場合、製品の無菌性への潜在的インパクトの評価を実施し、記録すべきである。

5.8 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 sterilised (e.g. in a sterilising tunnel).

コンベアベルト (conveyor belt) は、ベルト自体が継続的に滅菌されている (例えば、滅菌トンネル内を通す) 場合を除き、「グレード A 又はグレード B のエリア」と「より低い空気清浄度のプロセスエリア」の間の仕切りを通過すべきではない。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

5.9 Particle counters, including sampling tubing, should be qualified. The manufacturer’s recommended specifications should be considered for tube diameter and bend radii. Tube length should typically be no longer than 1m unless justified and the number of bends should be minimized. Portable particle counters with a short length of sample tubing should be used for classification purposes. Isokinetic sampling heads should be used in unidirectional airflow systems. They should be oriented appropriately and positioned as close as possible to the critical location to ensure that samples are representative.

パーティクルカウンターは、サンプリングチューブを含め、適格性評価がされているべきである。チューブの直径および曲げ半径 (bend radii) については、製造業者の推奨仕様を考慮すること。チューブの長さは、論理的妥当性の説明がされていない限り通常 1m 以下とし、かつ曲げの数は最小限にすること。短いサンプルチューブを有する携帯用パーティクルカウンターは、クラス区分 (classification) の目的で使用するべきである。一方向の気流システムでは、等速度サンプリングヘッドを使用するべきである。サンプルが代表的なものであることを確保するため、(訳注：サンプリングヘッドは) 適切な向きに設置し、重要な場所にできる限り近づけるべきである。

6 Utilities ユーティリティ (用役)

6.1 The nature and extent of controls applied to utility systems should be commensurate with the risk to product quality associated with the utility. The impact should be determined via a risk assessment and documented as part of the CCS.

ユーティリティシステムに適用する管理の性質及び範囲は、そのユーティリティに関連する製品品質へのリスクに見合うものとすべきである。その影響 (impact) は、リスクアセスメントを通じて決定し、CCS の一部として文書化すべきである。

6.2 In general, higher risk utilities are those that:

一般に、高リスクのユーティリティは以下のものである：

i. directly contact product e.g. water for washing and rinsing, gases and steam for sterilisation.

製品に直接接触するもの：例えば、洗浄見水及びリンス水、滅菌用のガスおよび蒸気

ii. contact materials that will ultimately become part of the product.

最終的に製品の一部となる材料に接触するもの。

iii. contact surfaces that come into contact with the product.

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

「製品に接触する表面」に接触するもの。

iv. otherwise directly impact the product.

その他、製品に直接影響を与えるもの。

6.3 Utilities should be designed, installed, qualified, operated, maintained and monitored in a manner to ensure that the utility system functions as expected.

ユーティリティは、ユーティリティのシステムが期待通りに機能することを保証する方法で、設計し、設置し、適格性評価し、運転し、維持 (maintained) し、そして監視 (モニタリング) しなければならない。

6.4 Results for critical parameters and critical quality attributes of high risk utilities should be subject to regular trend analysis to ensure that system capabilities remain appropriate.

高リスクのユーティリティの重要なパラメータ及び重要な品質特性の結果は、そのシステム能力が適切であることを保証するために、定期的な傾向 (トレンド) 分析の対象とすべきである。

6.5 Records of utility system installation should be maintained throughout the system's life-cycle. Such records should include current drawings and schematic diagrams, construction material lists and system specifications. Typically, important information includes attributes such as:

ユーティリティシステムの設置の記録は、当該システムのライフサイクルを通じて維持すべきである。そのような記録は、現在の (最新の) 図面及び概略図 (current drawings and schematic diagrams)、建設資材リスト (construction material lists) 及びシステム仕様書 (system specifications) を含むべきである。一般的に、重要な情報には以下のような属性が含まれる。

i. pipeline flow direction, slopes, diameter and length.

パイプライン (配管) の流れ方向、勾配、直径、長さ。

ii. tank and vessel details.

タンクおよび容器の詳細

iii. valves, filters, drains, sampling and user points.

バルブ、フィルター、排水口、サンプリングおよびユーザーポイント。

6.6 Pipes, ducts and other utilities should not be present in cleanrooms. If unavoidable, then they should be installed so that they do not create recesses, unsealed openings and surfaces which are difficult to clean. Installation should allow cleaning and disinfection

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

of outer surface of the pipes.

パイプ、ダクト及びその他のユーティリティは、クリーンルーム内に存在すべきではない。もし、それが避けられないのであれば、「凹み、密閉されていない開口部、清掃（クリーニング）が困難な表面」を作らないように設置すべきである。設置にあたっては、配管類の外面のクリーニングや消毒が可能とすべきである。

Water systems 水システム

6.7 Water treatment plant and distribution systems should be designed, constructed, installed, commissioned, qualified, monitored and maintained to prevent microbiological contamination and to ensure a reliable source of water of an appropriate quality. Measures should be taken to minimize the risk of presence of particulates, microbial contamination/proliferation and endotoxin/pyrogen (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 given to their monitoring and maintenance. Water produced should comply with the current monograph of the relevant Pharmacopeia.

水処理施設（water treatment plant）及び分配システム（distribution systems）は、微生物汚染を防止し、適切な品質の信頼できる水源（reliable source）を保証するように、設計し、建設し、設置し、試運転し（commissioned）、適格性評価し（qualified）、監視し（monitored）、そして維持管理（maintained）されるべきである。微粒子（particulates）、微生物の汚染／増殖（microbial contamination/proliferation）、エンドトキシン／パイロジェン（endotoxin/pyrogen）の存在するリスクを最小化するための対策が、とられているべきである（例えば、完全に排水できるような配管の勾配、デッドレグの回避など）。フィルタがそのシステムに含まれている場合、そのモニタリングとメンテナンスに特別な注意を払うべきである。製造される水は、関連する薬局方の現行のモノグラフ（各条）に適合すべきである。

6.8 Water systems should be qualified and validated to maintain the appropriate levels of physical, chemical and microbial control, taking the effect of seasonal variation into account.

水システムは、季節変動の影響を考慮し、物理的、化学的及び微生物的な管理の適切なレベルを維持するよう、適格性評価およびバリデーションを行うべきである。

6.9 Water flow should remain turbulent through the pipes in water distribution systems to minimize the risk of microbial adhesion, and subsequent biofilm formation. The flow rate should be established during qualification and be routinely monitored.

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

水の流れは、水の分配システムの配管内で乱流を維持すべきである。これは微生物の付着と、それに続くバイオフィルムの形成を最小化するためである。流速 (flow rate) は、適格性評価によって確立し、日常的にモニターすべきである。

6.10 Water for injections (WFI) should be produced from water meeting specifications that have been defined during the qualification process, stored and distributed in a manner which minimizes the risk of microbial growth (e.g. by constant circulation at a temperature above 70°C). WFI should be produced by distillation or by a purification process that is equivalent to distillation. This may include reverse osmosis coupled with other appropriate techniques such as electrodeionization (EDI), ultrafiltration or nanofiltration

注射用水 (WFI : Water for injections) は、適格性評価プロセスを通じて特徴付けされた水から製造し、微生物の増殖のリスクを最小とした方法 (例えば、70°C以上の温度での常に循環にさせる) で保管し分配すべきである。WFI は、蒸留または蒸留と同等の精製プロセスによって製造すべきである。これには、逆浸透 (reverse osmosis) と、電気脱オン処理 (EDI : electrodeionization)、限外ろ過 (ultrafiltration)、またはナノろ過 (nanofiltration) などの、他の適切な技術との組み合わせが含まれる場合がある。

6.11 Where WFI storage tanks are equipped with hydrophobic bacteria retentive vent filters, the filters should not be a source of contamination and the integrity of the filter tested before installation and after use. Controls should be in place to prevent condensation formation on the filter (e.g. by heating).

WFI 貯蔵タンクが疎水性の細菌保持ベントフィルタ (hydrophobic bacteria retentive vent filters) を備えている場合、そのフィルタは汚染源とならないとの位置づけをして、設置前および使用後にフィルタの完全性を試験する。フィルタへの結露の形成を防ぐために、管理 (例えば、加熱による) を行うべきである。

6.12 To minimize the risk of biofilm formation, sterilisation, disinfection or regeneration of water systems should be carried out according to a predetermined schedule and as a remedial action following out-of-limit or specification results. Disinfection of a water system with chemicals should be followed by a validated rinsing/flushing procedure. Water should be tested after disinfection/regeneration. Chemical testing results should be approved before the water system is returned to use and microbiological/endotoxin results verified to be within specification and approved before batches manufactured using water from the system are considered for certification/release.

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

バイオフィルム形成のリスクを最小限にするため、水システムの滅菌、消毒または再生 (regeneration) を、予め決定したスケジュールに従って、そして「管理限界値または規格値を外れた (out-of-limit)」ことの事後の是正処置 (remedial action) として実施するべきである。化学物質による水システムの消毒は、その後にバリデートされたすすぎ (rinsing) / フラッシング手順を続けて行うべきである。水は、消毒/再生 (regeneration) 後には、検査をすべきである。化学物質の検査結果は、水システムが使用に戻る前に承認し、微生物学的/エンドトキシンの結果が規格範囲内であることが確認され、そしてその水システムの水を用いて製造されたバッチが認証され/出荷される前に承認されるべきである。

6.13 Regular ongoing chemical and microbial monitoring of water systems should be performed to ensure that the water continues to meet compendial expectations. Alert levels should be based on the initial qualification data and thereafter periodically reassessed on data obtained during subsequent re-qualifications, routine monitoring, and investigations. Review of ongoing monitoring data should be carried out to identify any adverse trend in system performance. Sampling programmes should reflect the requirements of the CCS and should include all outlets and points of use, at a specified interval, to ensure that representative water samples are obtained for analysis on a regular basis. Sample plans should be based on the qualification data, should consider the potential worst case sampling locations and should ensure that at least one representative sample is included every day of the water that is used for manufacturing processes.

水が公定書 (訳注: 薬局方) の規格に連続して合致していることを確実なものとするために、水システムの規則正しい化学的及び微生物学的モニタリングを行うべきである。アラートレベル (alert levels) は、最初の適格性評価結果に基づき、その後は定期的に、それ以降の適格性評価、日常モニタリングそして調査中に得られたデータに基づき、定期的な再評価を行った結果に基づくべきである。システム性能のあらゆる悪化傾向 (adverse trend) を特定するために、継続的なモニタリング (ongoing monitoring) データの見直しを実施するべきである。サンプリングプログラムは、CCS の要求事項を反映すべきであり、それは全ての出口 (outlets) 及び使用箇所 (points of use) を、指定された間隔で含むべきである。これは代表的な水サンプルが、定期的に分析のために得られることを確実にするためである。サンプリング計画は、適格性評価のデータに基づくべきであり、潜在的なワーストケースのサンプリング箇所を考慮すべきであり、かつ製造プロセスに使用される水について、少なくとも毎日1つの代表サンプルを含めることを確実にすべきである。

6.14 Alert level excursions should be documented and reviewed, and include an investigation to determine whether the excursion is a single (isolated) event or if results are indicative

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

of an adverse trend or system deterioration. Each action limit excursion should be investigated to determine the probable root causes and any potential impact on the quality of products and manufacturing processes as a result of the use of the water.

アラートレベルからの一過的逸脱 (excursions) は文書化し、レビューすべきであり、逸脱が単一 (孤立的) な事象であるか、又は結果が悪化傾向、あるいはシステム劣化 (system deterioration) を示すものであるかの調査を含むべきである。各アクション (処置) 管理限度値の一過的逸脱は、可能性を持つ根本原因 (probable root causes) 及び、その水の使用による製品及び製造工程の品質への如何なる潜在的影響 (any potential impact) をも決定するために、調査すべきである。

6.15 WFI systems should include continuous monitoring systems such as Total Organic Carbon (TOC) and conductivity, as these may give a better indication of overall system performance than discrete sampling. Sensor locations should be based on risk.

WFI システムは、全有機体炭素 (TOC) 及び導電率のような連続モニタリングシステムを含むべきであり、これらは個別のサンプリングよりもシステム性能全体のより良い指標を与えるかもしれない。センサーの位置は、リスクに基づくべきである。

Steam used as a direct sterilising agent 直接的な滅菌剤として使用する蒸気

6.16 Feed water to a pure steam (clean steam) generator should be appropriately purified.

Pure steam generators should be designed, qualified and operated in a manner to ensure that the quality of steam produced meets defined chemical and endotoxin levels.

ピュアスチーム (クリーン蒸気) 発生装置への供給水は、適切に精製されるべきである。ピュアスチーム発生装置は、生成される蒸気の品質が、規定された化学的及びエンドトキシンのレベルを満たすことが保証する方法で設計し、適格性評価し、そして運転されるべきである。

6.17 Steam used as a direct sterilising agent should be of suitable quality and should not contain additives at a level that could cause contamination of product or equipment. For a generator supplying pure steam used for the direct sterilisation of materials or product-contact surfaces (e.g. porous hard-goods autoclave loads), steam condensate should meet the current monograph for WFI of the relevant Pharmacopeia (microbial testing is not mandatory for steam condensate). A suitable sampling schedule should be in place to ensure that representative pure steam is obtained for analysis on a regular basis. Other aspects of the quality of pure steam used for sterilisation should be assessed

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

periodically against validated parameters. These parameters should include the following (unless otherwise justified): non-condensable gases, dryness value (dryness fraction) and superheat.

直接的な滅菌剤として使用される蒸気は、適切な品質を持つべきであり、製品または装置の汚染を引き起こす可能性のあるレベルの添加物を含むべきではない。原材料 (materials) または製品接触面 (例: 多孔質ハード物品のオートクレーブ載荷物) の直接滅菌に使用するピュアスチームを供給する発生装置の場合、蒸気凝縮物 (steam condensate) は関連する薬局方の WFI (注射用水) の現行モノグラフに適合すべきである (蒸気凝縮物 (steam condensate) に対する微生物試験は必須ではない)。代表的なピュアスチームが定期的に分析用に得られることを確実にするために、適切なサンプリングスケジュールを実施すべきである。滅菌に使用されるピュアスチームの品質の他の側面は、バリデートされたパラメータに対して定期的に評価することである。これらのパラメータには、(正当な理由がない限りにおいては) 非凝縮性ガス (non-condensable gases)、蒸気乾き度 (dryness value : dryness fraction)、過熱度 (superheat) の項目を含むこと。

Gases and vacuum systems ガス 及び 減圧システム

6.18 Gases that come in direct contact with the product/primary container surfaces should be of appropriate chemical, particulate and microbial quality. All relevant parameters, including oil and water content, should be specified, taking into account the use and type of the gas, the design of the gas generation system and, where applicable, comply with the current monograph of the relevant Pharmacopeia or the product quality requirement.

製品/一次容器の表面と直接に接触するガスは、適切な化学的、微粒子的及び微生物的品質とすべきである。油分及び水分含有量を含む全ての関連パラメータは、ガスの用途及び種類、ガス発生システムの設計を考慮して規定するべきで、該当する場合、関連薬局方の現行の各条、又は製品品質要求事項に適合すべきである。

6.19 Gases used in aseptic processes should be filtered through a sterilising grade filter (with a nominal pore size of a maximum of 0.22 µm) at the point of use. Where the filter is used on a batch basis (e.g. for filtration of gas used for overlay of aseptically filled products) or as product vessel vent filter, then the filter should be integrity tested and the results reviewed as part of the batch certification/release process. Any transfer pipework or tubing that is located after the final sterilising grade filter should be sterilised. When gases are used in the process, microbial monitoring of the gas should be performed

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

periodically at the point of use.

無菌操作プロセスで使用するガスは、使用箇所 (point of use) で滅菌グレードのフィルタ (公称孔径: 最大 0.22 μm) を通してろ過すべきである。フィルタがバッチベースで使用される場合 (例えば、無菌充填製品のオーバーレイ (重層) に使用されるガスのろ過) 又は、製品容器のベント (通気) フィルタとして使用される場合、フィルタは完全性試験を受け、その結果はバッチの認証/出荷のプロセスの一部としてレビューするべきである。最終滅菌グレードフィルタの後 (訳注: 下流側) に位置する移送用の配管又はチューブは、全て滅菌するべきである。プロセスでガスが使用される場合、ガスの微生物モニタリングは、使用箇所 (point of use) で定期的実施すべきである。

6.20 Where backflow from vacuum or pressure systems poses a potential risk to the product, there should be mechanism(s) to prevent backflow when the vacuum or pressure system is shut off.

真空又は加圧システムからの逆流が製品に潜在的なリスクをもたらす場合、真空 (減圧: vacuum) 又は加圧システムが遮断されたときに逆流を防止する機構が存在するべきである。

Heating and cooling and hydraulic systems 加熱・冷却及び油圧システム

6.21 Major items of equipment associated with hydraulic, heating and cooling systems should, where possible, be located outside the filling room. There should be appropriate controls to contain any spillage and/or cross contamination associated with the system fluids.

油圧、加熱及び冷却システム (hydraulic, heating and cooling systems) に関連する主要機器は、可能な場合、充填室の外に配置すべきである。それらのシステムの液体 (system fluids) に関連するあらゆる流出および/または交差汚染を封じ込めるための適切な管理が存在するべきである。

6.22 Any leaks from these systems that would present a risk to the product should be detectable (e.g. an indication system for leakage).

製品にリスクをもたらすであろう、これらのシステムからのあらゆる漏れは、検出可能であるべきである (例えば、漏れについての表示システム)。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

7 Personnel 職 員

7.1 The manufacturer should ensure that there are sufficient appropriate personnel, suitably qualified, trained and experienced in the manufacture and testing of sterile products, and any of the specific manufacturing technologies used in the site’s manufacturing operations, to ensure compliance with GMP applicable to the manufacture and handling of sterile products.

製造業者は、無菌製品の製造及び取り扱いに適用される GMP の遵守を確保するため、無菌製品の製造及び試験、及び当該施設の製造業務で使用される特定の製造技術のいずれについても、適切な適格性評価がされ、訓練を受け、経験を有する十分な人員が存在することを確実にすべきである。

7.2 Only the minimum number of personnel required should be present in cleanrooms. The maximum number of operators in cleanrooms should be determined, documented and considered during activities such as initial qualification and APS, so as not to compromise sterility assurance.

クリーンルームには必要最小限の人員のみが存在すべきである。クリーンルーム内の作業者の最大人数は、無菌性保証を損なわないように、イニシャルの適格性評価や APS 等の活動を通じて、決定し、文書化し、そして考慮すべきである。

7.3 All personnel including those performing cleaning, maintenance, monitoring and those that access cleanrooms should receive regular training, gowning qualification and assessment in disciplines relevant to the correct manufacture of sterile products. This training should include the basic elements of microbiology and hygiene, with a specific focus on cleanroom practices, contamination control, aseptic techniques and the protection of sterile products (for those operators entering the grade B cleanrooms and/or intervening into grade A) and the potential safety implications to the patient if the product is not sterile. The level of training should be based on the criticality of the function and area in which the personnel are working.

クリーニング、保全 (maintenance)、モニタリング及びクリーンルームにアクセスする者を含む全ての職員は、定期的な訓練、ガウン着用の適格性評価 (gowning qualification)、及び無菌製品の正しい製造に関連する分野についての評価を受けるべきである。この訓練は、微生物学及び衛生学の基本要素を含み、特にクリーンルームでの作業、汚染制御 (contamination control)、無菌操作法のテクニック、及び (グレード B のクリーンルームに入る及び/又はグレード A に介入する作業者について) 無菌製品の保護、製品が無菌でない場合の患者に対

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

する潜在的な安全性の意味合い (potential safety implications) に重点を置くべきである。トレーニングのレベルは、職員が働いている機能と領域の重要性に基づいて決定するべきである。

7.4 The personnel accessing grade A and B areas should be trained for aseptic gowning and aseptic behaviours. Compliance with aseptic gowning procedures should be confirmed by assessment and periodic reassessment at least annually, and should involve both visual and microbial assessment (using monitoring locations such as gloved fingers, forearms, chest and hood (facemask / forehead). See paragraph 9.30 for the expected limits). The unsupervised access to the grade A and grade B areas where aseptic operations are or will be conducted should be restricted to appropriately qualified personnel, who have passed the gowning assessment and have participated in a successful APS.

グレード A とグレード B のエリアにアクセスする職員は、無菌操作によるガウン着用 (aseptic gowning) と無菌操作の振る舞い (aseptic behaviours) についての訓練を受けるべきである。無菌操作法によるガウン着用手順の遵守は、少なくとも年 1 回の評価及び定期的な再評価により確認されるべきであり、目視及び微生物評価 (手袋をした指、前腕、胸、フード (フェイスマスク/額) 等のモニタリング場所を使用。期待される管理限度値については paragraph 9.30 を参照のこと。) の両方を含むべきである。無菌操作が行われている、又は行われる予定のグレード A 及びグレード B エリアへの、監督者なしのアクセス (unsupervised access) は、ガウンの更衣のアセスメントに合格し、成功裏の APS に参加している所の、適格性評価がされた職員に限定するべきである。

7.5 Unqualified personnel should not enter grade B cleanrooms or grade A in operation. If needed in exceptional cases, manufacturers should establish written procedures outlining the process by which unqualified personnel are brought into the grade B and A areas. An authorized person from the manufacturer should supervise the unqualified personnel during their activities and should assess the impact of these activities on the cleanliness of the area. Access by these persons should be assessed and recorded in accordance with the PQS.

適格性評価がされていない者は、作業中のグレード B クリーンルーム又はグレード A に入るべきでない。例外的に必要な場合には、製造業者は、適格性評価がされていない者がグレード B 及びグレード A 区域に入る手順の概要を記載した手順書を制定すべきである。製造業者から権限を与えられた者が、適格性評価を受けていない者の活動を監督 (supervise) し、これらの活動がそのエリアの清浄度に及ぼす影響を評価すべきである。これらの人達によるアクセスは、PQS に従って評価され、記録されるべきである。

7.6 There should be systems in place for the disqualification of personnel from working in or

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

given unsupervised entry into cleanrooms that is based on aspects including ongoing assessment and/or identification of an adverse trend from the personnel monitoring programme and/or after being implicated in a failed APS. Once disqualified, retraining and requalification should be completed before permitting the operator to have any further involvement in aseptic practices. For operators entering grade B cleanrooms or performing intervention into grade A, this requalification should include consideration of participation in a successful APS.

クリーンルームでの作業、あるいは監督されない状態での入室 (unsupervised entry) が出来る職員からの資格はく奪 (disqualification) の適切なシステムが存在すべきである。その判断評価は、「職員のモニタリングプログラムでの悪化傾向についての継続的評価 (ongoing assessment) 及び/又は 悪化傾向 (adverse trend)」、及び/又は「不適合となった APS に関与した後」についての場合を含めた考え方に基づくべきである。ひとたび適格性評価の資格を喪失したならば、無菌操作法の作業 (aseptic practices) に更に携わる前に、その作業者は再訓練 (retraining) 及び適格性再評価 (requalification) を終了しているべきである。グレード B のクリーンルームに入る、又はグレード A に介在する作業者の場合、この再認証 (requalification) は成功裏の APS への参加の考慮を含むべきである。

7.7 High standards of personal hygiene and cleanliness are essential to prevent excessive shedding or increased risk of introduction of microbial contamination. Personnel involved in the manufacture of sterile products should be instructed to report any specific health conditions or ailments that may cause the shedding of abnormal numbers or types of contaminants and therefore preclude cleanroom access. Health conditions and actions to be taken with regard to personnel who could be introducing an undue microbial hazard should be provided by the designated competent person and described in procedures.

職員の高水準の衛生 (hygiene) と清潔さ (cleanliness) は、微生物汚染の過度の発散 (excessive shedding) や、侵入のリスク増大を防ぐために不可欠である。無菌製品の製造に携わる職員は、異常な数又は種類の汚染菌の発散の原因となるような特定の健康状態や病気を報告させるべきであり、従ってクリーンルームへのアクセスをさせないようにすべきである。健康状態および過度の微生物学的ハザードをもたらす可能性のある職員に関して取るべき処置は、指定された有資格者 (designated competent person) により与えられるべきであり、それは手順書に記述すべきである。

7.8 Personnel 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

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

contamination), should not enter clean areas unless clearly defined and effective decontamination and entry procedures have been followed and documented.

ヒト又は動物組織材料、又は現在の製造工程で使用される以外の微生物の培養物の処理、又は品質に悪い影響（例えば、微生物汚染）を与える可能性のある活動に従事していた職員は、明確に定義され効果的な除染、及び入室手順が守られ文書化されていなければ、クリーンエリアに入室すべきではない。

7.9 Wristwatches, make-up, jewellery, other personal items such as mobile phones and any other non-essential items should not be allowed in clean areas. Electronic devices used in cleanrooms, e.g. mobile phones and tablets, that are supplied by the manufacturer solely for use in the cleanrooms, may be acceptable if suitably designed to permit cleaning and disinfection commensurate with the grade in which they are used. The use and disinfection of such equipment should be included in the CCS.

腕時計、化粧品、宝飾品、携帯電話等のその他の個人用品、及びその他の必要でない物品は、クリーンエリアに持ち込むことを許すべきではない。クリーンルームで使用される電子機器、例えば携帯電話やタブレット端末は、クリーンルームで使用するためだけにメーカーから供給されるもので、それらが使用されるグレードに見合ったクリーニング及び消毒ができるよう適切に設計されていれば許容される場合がある。そのような機器の使用及び消毒は、CCS に含めるべきである。

7.10 Cleanroom gowning and hand washing should follow a written procedure designed to minimize contamination of cleanroom clothing and/or the transfer of contaminants to the clean areas.

クリーンルームへの更衣および手洗いは、クリーンルーム衣服の汚染 及び／又はクリーンエリアへの汚染物質の移動を最小限にするよう設計された、文書化された手順に従うべきである。

7.11 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. When the type of clothing chosen needs to provide the operator protection from the product, it should not compromise the protection of the product from contamination. Garments should be visually checked for cleanliness and integrity immediately prior to and after gowning. Gown integrity should also be checked upon exit. For sterilised garments and eye coverings, particular attention should be taken to ensure they have been subject to the sterilisation process, are within their specified hold

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

time and that the packaging is visually inspected to ensure it is integral before use.

Reusable garments (including eye coverings) should be replaced if damage is identified, or at a set frequency that is determined during qualification studies. The qualification of garments should consider any necessary garment testing requirements, including damage to garments that may not be identified by visual inspection alone.

服装とその品質は、プロセス及び作業区域の等級に適切なものとすべきである。それは、製品を汚染から保護するような方法で着用すべきである。選択された衣服の種類が、作業者を製品から保護する必要がある場合、製品を汚染から保護することを損なってはならない。衣服は、ガウンを着用する直前と直後に、清潔さ (cleanliness) と完全性 (integrity) を目視でチェックすべきである。ガウンの完全性は、退出時にもチェックすべきである。滅菌された衣服及びアイカバー (eye coverings) については、それらが滅菌プロセスを経ていること、規定された保持時間内にあること、及び使用前に包装 (packaging) が完全であることを目視で確認することに、特に注意する必要がある。再利用可能な衣服 (アイカバーを含む) は、損傷が確認された場合、又は適格性評価の調査を通して決定された一定の頻度で交換するべきである。衣服の適格性評価では、目視検査だけでは特定できない衣服の損傷など、必要な衣服の試験要件を考慮すべきである。

7.12 Clothing should be chosen to limit shedding due to operators' movement.

衣服は作業者の動きによる脱落を制限するように選択すべきである。

7.13 A description of typical clothing required for each cleanliness grade is given below:

各清浄度のグレードに必要とされる典型的な衣服の説明は以下に示すとおりである：

- i. **Grade B** (including access / interventions into grade A): appropriate garments that are dedicated for use under a sterilised suit should be worn before gowning (see paragraph 7.14). Appropriately sterilised, non-powdered, rubber or plastic gloves should be worn while donning the sterilised garments. Sterile headgear should enclose all hair (including facial hair) and where separate from the rest of the gown, it should be tucked into the neck of the sterile suit. A sterile facemask and sterile eye coverings (e.g. goggles) should be worn to cover and enclose all facial skin and prevent the shedding of droplets and particles. Appropriate sterilised footwear (e.g. over-boots) should be worn.

グレード B (グレード A へのアクセス/介入を含む) : ガウンを着用する前に、滅菌済みスーツの下で使用するための適切な衣服 (訳注: インナー) を着用すること (paragraph 7.14 参照)。滅菌された衣服の着用中は、適切に滅菌された非粉末のゴムまたはプラス

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

チック手袋を着用すること。無菌のヘッドギアは、すべての髪（顔の髪（facial hair）を含む：訳注 髭など）を包み、ガウンの他の部分と分かれている場合は、無菌服の首の部分に収納すること。滅菌マスクと滅菌アイカバー（ゴーグル等）を着用し、顔の皮膚をすべて覆い、囲い、飛沫（droplets）や粒子の飛散を防ぐべきである。滅菌された適切な履物（オーバーブーツなど）を着用すること。

Trouser legs should be tucked inside the footwear. Garment sleeves should be tucked into a second pair of sterile gloves worn over the pair worn while donning the gown. The protective clothing should minimize shedding of fibres or particles and retain particles shed by the body. The particle shedding and the particle retention efficiencies of the garments should be assessed during the garment qualification. Garments should be packed and folded in such a way as to allow operators to don the gown without contacting the outer surface of the garment and to prevent the garment from touching the floor.

ズボンの脚は履物（footwear：訳注 例えばブーツが使われる）の中に入れる。衣服の袖は、ガウンを着用する際に着用した滅菌手袋の上に着用したもう一組の滅菌手袋の中に入れる。防護服（protective clothing）は、繊維や粒子の脱落を最小限に抑え、身体から脱出した粒子を保持すべきである。衣服の粒子排出と粒子保持効率は、衣服の適格性評価中に評価すべきである。衣服は、作業者が衣服の外面に接触することなく着用できて、衣服が床に接触するのを防ぐような方法で梱包され、折りたたまれているべきである。

- ii. **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 shoes or overshoes should be worn. They should minimize the shedding of fibres and particles.

グレードC： 髪、ひげ、口ひげはカバーすべきである。手首にギャザーを寄せ、ハイネックのシングル又はツーピースのパンツスーツ、および適切に消毒された靴又はオーバーシューズを着用すること。繊維や粒子の脱落は、最小限とすべきである。

- iii. **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 ingress of contaminants from outside the clean area.

グレードD： 髪、ひげ、口ひげはカバーすべきである。一般的な保護スーツ、および適切に消毒された靴またはオーバーシューズを着用すること。クリーンエリアの外側からの汚染物質の侵入を防ぐために、適切な措置がとられるべきである。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

iv. Additional gowning including gloves and facemask may be required in grade C and D areas when performing activities considered to be a contamination risk as defined by the CCS.

CCS によって規定された、汚染リスクと考えられる活動を行う場合、グレード C および D のエリアでは、手袋とフェイスマスクを含む追加のガウニングが必要となる場合がある。

7.14 Cleanroom gowning should be performed in change rooms of an appropriate cleanliness grade to ensure gown cleanliness is maintained. Outdoor clothing including socks (other than personal underwear) should not be brought into changing rooms leading directly to grade B and C areas. Single or two-piece facility trouser suits, covering the full length of the arms and the legs, and facility socks covering the feet, should be worn before entry to change rooms for grades B and C. Facility suits and socks should not present a risk of contamination to the gowning area or processes.

クリーンルームのガウニングは、ガウンの清潔さを維持するために、適切な清浄度のグレードの更衣室で行う必要がある。靴下を含む屋外用衣類（個人用下着以外）は、グレード B およびグレード C のエリアに直接つながる更衣室に持ち込まないようにすべきである。グレード B 及びグレード C の更衣室に入る前に、腕と脚を完全に覆うシングルまたはツーピースの施設用パンツスーツと、足を覆う施設用ソックスを着用すべきである。施設のスーツ（訳注：工場区域内の制服）や靴下は、ガウン着用エリアやプロセスに汚染のリスクを及ぼすべきではない。

7.15 Every operator entering grade B or A areas should gown into clean, sterilised protective garments (including eye coverings and masks) of an appropriate size at each entry. The maximum period for which the sterilised gown may be worn before replacement during a shift should be defined as part of the garment qualification.

グレード B またはグレード A に入室する全ての作業者は、入室毎に適切なサイズの清潔で滅菌された保護衣（目カバーとマスクを含む）に着替えるべきである。滅菌済みガウンを、シフト（訳注参照）中に交換するまでの最長着用期間は、衣服の資格の一部として定義されるものとする。

訳注：この文書では、“shift” の用語定義はされていない。従来の無菌操作法による医薬品製造での一般的な解釈は、「同じメンバーで構成される作業チームであって、その最大業務時間は 12 時間を超えない」というものである。

この 7.15 項の記載は、グレード B またはグレード A への入室時の「既に着用した更衣類の、再着用の実質的な禁止」についての規定であると考えられる。なお、業界の現在の De Facto Standard は、「入室都度、新たな洗浄・滅菌済品の使用」という運営である。

海外では、滅菌済みの Tyvek などのディスが製品を使用している企業も多いようである。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

7.16 Gloves should be regularly disinfected during operations. Garments and gloves should be changed immediately if they become damaged and present any risk of product contamination.

作業中、手袋は定期的に消毒すべきである。衣服及び手袋は、もし損傷し、製品汚染のリスクがあるならば、直ちに交換すべきである。

7.17 Reusable clean area clothing should be cleaned in a laundry facility adequately segregated from production operations, using a qualified process ensuring that the clothing is not damaged and/or contaminated by fibres or particles during the repeated laundry process. Laundry facilities used should not introduce risk of contamination or cross-contamination. Inappropriate handling and use of clothing may damage fibres and increase the risk of shedding of particles. After washing and before packing, garments should be visually inspected for damage and visual cleanliness. The garment management processes should be evaluated and determined as part of the garment qualification programme and should include a maximum number of laundry and sterilisation cycles.

再利用可能なクリーンエリア用の衣類は、生産作業から適切に隔離された洗濯施設で洗濯すべきである。この洗濯は、洗濯を繰り返す間に衣類が損傷したり、繊維や粒子で汚染したりしないように、適格性の評価がされたプロセスで洗濯すべきである。使用されるランドリー施設は、汚染または二次汚染のリスクをもたらすべきではない。衣類の不適切な取り扱いおよび使用は、繊維を損傷し、粒子の発散のリスクを増大させる可能性がある。洗濯後、そして梱包する前に、衣類は損傷や見た目の清浄性を目視で検査すべきである。衣料品の管理過程は、衣料品の適格性評価プログラムの一環として評価し、決定すべきであり、それには洗濯および滅菌の最大サイクル数を含むべきである。

7.18 Activities in clean areas that are not critical to the production processes should be kept to a minimum, especially when aseptic operations are in progress. Movement of personnel should be slow, controlled and methodical to avoid excessive shedding of particles and organisms due to over-vigorous activity. Operators performing aseptic operations should adhere to aseptic technique at all times to prevent changes in air currents that may introduce air of lower quality into the critical zone. Movement adjacent to the critical zone should be restricted and the obstruction of the path of the unidirectional (first air) airflow should be avoided. A review of airflow visualisation studies should be considered as part of the training programme.

生産のプロセスにとって重要でないクリーンエリアでの活動は、特に無菌操作での作業の進

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

行中には、最小限にとどめるべきである。ヒト (personnel) の移動は、過度の活発な活動による粒子や生物の過度の発散を避けるため、ゆっくり (slow) で、管理された (controlled)、そして秩序だった (methodical) ものとするべきである。無菌操作法の作業を行う作業者は、気流の変化によりクリティカルゾーンに低品質の空気が入ることを防ぐために、常に無菌操作のテクニックを遵守すべきである。クリティカルゾーンに隣接する動きは制限されるべきであり、そして一方向 (ファーストエア) の気流経路の妨害は避けるべきである。気流の可視化調査のレビューは、トレーニングプログラムの一部として考慮するべきである。

8 Production and Specific Technologies 生産及び特定の技術

Terminally sterilised products 最終滅菌製品

8.1 Preparation of components and materials should be performed in at least a grade D cleanroom in order to limit the risk of microbial, endotoxin/pyrogen and particle contamination, so that the product is suitable for sterilisation.

Where the product is at a high or unusual risk of microbial contamination (e.g. the product actively supports microbial growth, the product must be held for long periods before filling or the product is not processed mostly in closed vessels), then preparation should be carried out in at least a grade C environment.

Preparation of ointments, creams, suspensions and emulsions should be carried out in at least a grade C environment before terminal sterilisation.

Specific guidance regarding terminally sterilised veterinary medicinal products can be found within Annex 4 of the GMP Guide.

成分 (components) 及び材料 (materials) の準備／調製 (preparation) は、微生物、エンドトキシン／パイロジェン及び微粒子の汚染リスクを制限するため、少なくともグレードDのクリーンルームで行い、製品が滅菌に適するようにすべきである。

製品が微生物汚染の高い (high) または通常と異なる (unusual) なリスクにさらされる場合 (例えば、製品が汚染菌の増殖を加速させる、製品を充填までに長時間保持する必要がある、または製品が密閉容器でほとんど処理されない) には、調製は少なくともグレードCの環境で実施すべきである。軟膏、クリーム、懸濁液、乳剤 (emulsions) の調製は、最終滅菌の前に少なくともグレードCの環境で実施すべきである。

動物用医薬品の最終滅菌に関する具体的なガイダンスは、GMP ガイドの付属書 4 に記載されている。

8.2 Primary packaging containers and components should be cleaned using validated

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

processes to ensure that particle, endotoxin/pyrogen and bioburden contamination is appropriately controlled.

一次包装の容器及びコンポーネント（材料：訳注 ここではゴム栓を指すと思われる）は、微粒子、エンドトキシン／ピロジェン、及びバイオバーデンの汚染が適切に管理されることを確実にするため、バリデートされたプロセスを用いて洗浄すべきである。

8.3 Filling of products for terminal sterilisation should be carried out in at least a grade C environment.

最終滅菌を行う製品の充填は、少なくともグレード C 環境で実施すべきである。

8.4 Where the CCS identifies that 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, then the product should be filled in grade A with at least a grade C background.

製品が環境からの通常とは異なる (unusual risk) リスクを受けていると CCS が特定した場合、例えば充填作業が遅い、容器が広口である、あるいは閉じる前に必ず数秒以上暴露されるというような場合、当該製品は、少なくともグレード C のバックグラウンドを持つグレード A で充填すべきである。

8.5 Processing of the bulk solution should include a filtration step with a microorganism retaining filter, where possible, to reduce bioburden levels and particles prior to filling into the final product containers and there should be a maximum permissible time between preparation and filling.

バルク溶液のプロセス処理は、最終製品容器への充填前に、バイオバーデンレベルと微粒子を減らすために、可能であれば微生物保持フィルタによるろ過工程を含み、調製と充填の間に最大許容時間を設定すべきである。

8.6 Examples of operations to be carried out in the various grades are given in Table 3.

各グレードで実施する作業の事例を表 3 に示す。

**Table 3: Examples of operations and grades
for terminally sterilised preparation and processing operations**
最終滅菌製品とプロセス作業についての、作業とグレードの事例

Grade A	- Filling of products, when unusually at risk. 通常と異なるリスクの場合の、製品の充填
Grade C	- Preparation of solutions, when unusually at risk. 通常と異なるリスクの場合の、溶液の調製 - Filling of products. 製品の充填
Grade D	- Preparation of solutions and components for subsequent filling. その後に充填する溶液や資材の準備。

Aseptic preparation and processing 無菌操作法での調製とプロセス処理

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 CCS 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. Accepted residual risks should be formally documented.

無菌操作法によるプロセスは、明確に規定すべきである。無菌操作法のプロセスに関連するリスク及び関連する要求事項は、特定し、評価し、適切に管理すべきである。当該サイト（製造所）の CCS（汚染管理戦略）は、これらの管理の許容基準（acceptance criteria）、モニタリングの要求事項、およびその有効性のレビューを、明確に定義すべきである。これらのリスクを制御する方法と手順は、記述され、実施されるべきである。許容された残留リスク（accepted residual risks）は、正式に文書化すべきである。

8.8 Precautions to minimize microbial, endotoxin/pyrogenic and particle contamination should be taken, as per the site’s CCS, during the preparation of the aseptic environment, during all processing stages (including the stages before and after bulk product sterilisation), and until the product is sealed in its final container. The presence of materials liable to generate particles and fibres should be minimized in cleanrooms.

微生物、エンドトキシン／パイロジェニック（発熱性物質）及び微粒子の汚染を最小化する予防措置が、無菌操作環境の準備中、全ての処理段階（バルク製品の滅菌前後の段階を含む）、及び製品がその最終容器に密封されるまで、そのサイトの CCS に従って実施されるべ

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

きである。粒子や繊維を発生させやすい物質の存在は、クリーンルームにおいて、最小限にすべきである。

8.9 Where possible, the use of equipment such as RABS, isolators or other systems, should be considered in order to reduce the need for critical interventions into grade A and to minimize the risk of contamination. Robotics and automation of processes can also be considered to eliminate direct human critical interventions (e.g. dry heat tunnel, automated lyophilizer loading, sterilisation in place).

可能な場合、グレード A への重大なヒト介入の必要性を減らし、汚染リスクを最小化するために、RABS、アイソレータ又はその他のシステムのような設備の使用を、検討すべきである。ロボット工学 (robotics) 及びプロセスの自動化もまた、ヒトによる直接的な重大な介入を排除するために考慮の対象となるものである (例えば、乾熱トンネル、凍結乾燥機への自動ローディング、定置滅菌など)。

8.10 Examples of operations to be carried out in the various environmental grades are given in Table 4.

様々な環境グレードで実施される操作の例を表 4 に示す。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

Table 4: Examples of operations and grades for aseptic preparation and processing operations 無菌操作法による調製とプロセス処理の作業とグレードの例

<p>Grade A</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Aseptic assembly of filling equipment. 充填用機器の無菌操作法による組み立て - Connections made under aseptic conditions (where sterilised product contact surfaces are exposed) that are post the final sterilising grade filter. 最終滅菌グレードのフィルターの下流側に位置する無菌操作条件の下での接続 (滅菌された製品接触面が暴露される場合) - These connections should be sterilised by steam-in-place whenever possible. 可能である場合は常に、接続部は定置滅菌 (SIP) を行うこと - Aseptic compounding and mixing. 無菌操作による調合と混合 - Replenishment of sterile bulk product, containers and closures. 無菌のバルク製品、容器および栓の補充 - Removal and cooling of unprotected (e.g. with no packaging) items from sterilisers. 滅菌機からの保護されていない (例えば包装されていない) 物品の取り出しと冷却 - Staging and conveying of sterile primary packaging components in the aseptic filling line while not wrapped. 包装されていない間の、無菌操作での充填ラインでの無菌一次包装材料のステージングと搬送 - Aseptic filling, sealing of containers such as ampoules, vial closure, transfer of open or partially stoppered vials. 無菌操作による充填、アンプルのような容器のシーリング、バイアルの封栓・打栓または半打栓されたバイアルの搬送 - Loading of a lyophilizer. 凍結乾燥器への入庫
<p>Grade B</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Background support for grade A (when not in an isolator). • Grade A ゾーンのバックウランド支援 (アイソレータ内でない場合) - Conveying or staging, while protected from the surrounding environment, of equipment, components and ancillary items for introduction into grade A. 周辺環境から保護した状態で、グレードAゾーンに導入するための、機器、コンポーネント及び付属品の移送
<p>Grade C</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Preparation of solutions to be filtered including sampling and dispensing. • ろ過を行う溶液の調製 (サンプリングと分注を含む)
<p>Grade D</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Cleaning of equipment. 機器のクリーニング - Handling of components, equipment and accessories after cleaning. コンポーネント、機器および付属部品の取扱い - Assembly under HEPA filtered airflow of cleaned components, equipment and accessories prior to sterilisation. 滅菌前の清浄化されたコンポーネント、機器および付属部品の HEPA ろ過した気流下での組み立て - Assembly of closed and sterilised SUS using intrinsic sterile connection devices. イントリンシックの無菌接続コネクション器具を使用したクローズドの滅菌済 SUS (単回使用システム) の組立て

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

8.11 For sterile products where the final formulation cannot be filtered, the following should be considered:

最終的な処方（訳注：最終製剤バルク）がろ過できない無菌製剤は、以下の事項を考慮すべきである。

i. all product and component contact equipment should be sterilised prior to use.

全ての製品及び処方成分の接触する器具は、使用前に滅菌すべきである。

ii. all raw materials or intermediates should be sterilised and aseptically added.

全ての原料又は中間体は滅菌し、無菌操作法により添加すべきである。

iii. bulk solutions or intermediates should be sterilised.

バルクの溶液 又は 中間体は、滅菌すべきである。

8.12 The unwrapping, assembly and preparation of sterilised equipment, components and ancillary items with direct or indirect product contact should be treated as an aseptic process and performed in grade A with a grade B background. The filling line set-up and filling of the sterile product should be treated as an aseptic process and performed in grade A with a grade B background. Where an isolator is used, the background should be in accordance with paragraph 4.20.

直接又は間接的に製品に接触する滅菌済み機器、構成部品及び補助品の包装解除、組立及び準備は、無菌操作法のプロセスとして扱われ、グレード B のバックグラウンドを持つグレード A で実施すべきである。充填ラインのセットアップ及び無菌製品の充填は、無菌操作プロセスとして扱われ、グレード B のバックグラウンドを持つグレード A で実施するべきである。アイソレータを使用する場合、バックグラウンドは paragraph 4.20 に従うべきである。

8.13 Preparation and filling of sterile products such as ointments, creams, suspensions and emulsions should be performed in grade A with a grade B background when the product and components are exposed to the environment and the product is not subsequently filtered (via a sterilising grade filter) or terminally sterilised. Where an isolator or RABS is used, the background should be in accordance with paragraph 4.20.

軟膏、クリーム、懸濁液、乳液のような無菌製品の調製と充填は、その製品及び処方成分が環境に暴露され、製品がその後ろ過（滅菌グレードフィルタを經由）又は最終滅菌されない場合、グレード B のバックグラウンドをもつグレード A で行うべきである。アイソレータまたは RABS が使用される場合、バックグラウンドは paragraph 4.20 に従うべきである。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

8.14 Aseptic connections should be performed in grade A with a grade B background unless subsequently sterilised in place or conducted with intrinsic sterile connection devices that minimize any potential contamination from the immediate environment. Intrinsic sterile connection devices should be designed to mitigate risk of contamination.

無菌操作による接続 (aseptic connections) は、グレード B のバックグラウンドをもつ、グレード A で行うべきである。ただし、その後にその接続した状態で滅菌されるか、あるいは直接的な環境 (immediate environment) からの可能性を持つ汚染を最小限にするイントリンシクな無菌の接続器具 (intrinsic sterile connection devices) で行う場合を除く。イントリンシク (訳注参照) な無菌の接続器具は、汚染のリスクを軽減するように設計されるべきである。

訳注：“intrinsic” は、対応する適切な日本語がないため、音訳して“イントリンシク”とした。

“intrinsic” の英英辞書の記述は、“belonging to a thing by its very nature” とあり、「本来的に内在している」との意味である。

Where an isolator is used, the background should be in accordance with paragraph 4.20. Aseptic connections should be appropriately assessed and their effectiveness verified. For requirements regarding intrinsic sterile connection devices see paragraphs 8.129 and 8.130.

アイソレータが使用される場合、そのバックグラウンドは paragraph 4.20 に従うべきである。無菌操作法による接続は適切に評価し、その有効性は検証 (verified) されるべきである。イントリンシクの無菌接続器具に関する要求事項については、paragraph 8.129 及び paragraph 8.130 を参照すること。

8.15 Aseptic manipulations (including non-intrinsic sterile connection devices) should be minimized through the use of engineering design solutions such as preassembled and sterilised equipment. Whenever feasible, product contact piping and equipment should be pre-assembled, and sterilised in place.

無菌操作法による取扱い (ノン-イントリンシクな無菌接続器具を含む) は、組立済みで、かつ滅菌済み器具 (preassembled and sterilised equipment) のような、工学的設計ソリューションの使用により最小化すべきである。実行可能な場合、製品が接触する配管及び機器は、事前に組み立てられ、その状態での滅菌をするべきである。

8.16 There should be an authorized list of allowed and qualified interventions, both inherent and corrective, that may occur during production (see paragraph 9.34). Interventions should be carefully designed to ensure that the risk of contamination of the environment, process and product is effectively minimized. The process of designing

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

interventions should include the consideration of any impact on air-flows and critical surfaces and products.

生産中に発生する可能性のある、固有な (inherent)、そして是正的 (corrective) な、その両方の許容された、かつ適格性評価がされたヒトの介入 (allowed and qualified interventions) の承認済リストが存在するべきである (paragraph 9.34 参照)。ヒトの介入は、環境、プロセス、そして製品の汚染リスクが、効果的に最小化されることを確実にするように、注意深く設計すべきである。ヒトの介入を設計するプロセスは、気流 (air-flows)、及び重要な表面と製品 (critical surfaces and products) への、あらゆる影響についての考慮を含めるべきである。

Engineering solutions should be used whenever possible to minimize incursion by operators during the intervention. Aseptic technique should be observed at all times, including the appropriate use of sterile tools for manipulations. The procedures listing the types of inherent and corrective interventions, and how to perform them, should be first evaluated via risk management and APS and be kept up to date.

ヒト介入中の作業者による侵入 (incursion) を可能な限り最小にするために、可能な限り技術的解決策 (engineering solutions) を使用するべきである。無菌操作テクニックは、取り扱いのための無菌ツールの適切な使用を含め、常に遵守するべきである。固有な及び、是正的なヒト介入の種類、並びにそれらをどのように行うか列挙した手順は、まずリスクマネジメント及び APS を通じて評価をするべきであり、そして常に最新に保つべきである。

Non-qualified interventions should only be used in exceptional circumstances, with due consideration of the risks associated with the intervention and with the authorisation of the quality unit.

適格性の評価がされていないヒトの介入は、例外的な状況においてのみ使用されるべきであり、その場合であってもヒトの介入に関連するリスクに十分な考慮をはらい、かつ品質部門 (quality unit) の承認を得るべきである。

The details of the intervention conducted should be subject to risk assessment, recorded and fully investigated under the manufacturer's PQS. Any non-qualified interventions should be thoroughly assessed by the quality department and considered during batch disposition.

実施したヒトの介入の詳細は、リスクアセスメントの対象となり、記録され、製造業者の PQS に基づいて十分に調査されるべきである。適格性評価がされていないヒトの介入は、品質部門 (quality department) により十分に評価し、バッチ廃棄 (batch disposition) の際に考慮の対象とすべきである。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

8.17 Interventions and stoppages should be recorded in the batch record. Each line stoppage or intervention should be sufficiently documented in batch records with the associated time, duration of the event, and operators involved (ref to paragraph 9.34).

ヒトの介在と（訳注：ラインの）停止は、バッチ記録に記録すべきである。各ライン停止又はヒトの介在は、関連する時刻、その事象の持続時間、及び関与した作業者と共に、バッチ記録書に十分に記載をすべきである（paragraph 9.34 参照）。

8.18 The duration of each aspect of aseptic preparation and processing should be minimized and limited to a defined and validated maximum time, including:

無菌操作による調製とプロセスでの処理の各側面の持続時間は、最小限に抑えるべきであり、以下を含めて、規定し、バリデートされた、最長時間に制限すべきである：

i. the holding time between equipment, component, and container cleaning, drying and sterilisation.

「装置、部品、及び容器のクリーニング」、乾燥、滅菌の（訳注：各ステージの）間の保持時間。

ii. the holding time for sterilised equipment, components, and containers before use and during filling/assembly.

使用前および充填・組立中の、滅菌済の機器、部品、及び容器の保持時間。

iii. the holding time for a decontaminated environment, such as the RABS or isolator before use. 使用前の RABS やアイソレータのような、除染環境の保持時間。

iv. the time between the start of the preparation of a product and its sterilisation or filtration through a microorganism-retaining filter (if applicable), through to the end of the aseptic filling process. There should be a maximum permissible time for each product that takes into account its composition and the prescribed method of storage. 製品の調製を開始し、滅菌または微生物保持フィルターによるろ過（該当する場合）を経て、無菌操作充填プロセスの終了までの時間。各製品には、その組成及び所定の保存方法を考慮した最大許容時間を持つべきである。

v. the holding time for sterilised product prior to filling.

充填前の滅菌済みの製品の保持時間。

vi. the aseptic processing time. 無菌操作のプロセス処理の時間

vii. the filling time. 充填時間

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

8.19 Aseptic operations (including APS) should be observed on a regular basis by personnel with specific expertise in aseptic processing to verify the correct performance of operations including operator behaviour in the cleanroom and address inappropriate practices if detected.

無菌操作法での作業 (APS を含む) は、定期的に観察すべきである。これは、無菌操作プロセスでの処理についての専門的知識を有する者 (personnel) によって、クリーンルーム内の作業者の行動を含む操作の正しい実行を検証 (verify) し、もしそれが検出された場合は、不適切な慣行 (inappropriate practices) に対処するためである。

Finishing of sterile products 無菌製品の最終化

8.20 Open primary packaging containers should be maintained under grade A conditions with the appropriate background for the technology as described in paragraph 4.20. For partially stoppered vials or prefilled syringes (see paragraph 8.126).

開口している一次包装容器は、paragraph 4.20 に記載されているように、その技術に適した背景を持つグレード A の条件下で維持すべきである。半打栓をしたバイアル又はプレフィルドシリンジについては (paragraph 8.126 参照)。

8.21 Final containers should be closed by appropriately validated methods.

最終容器は、適切にバリデートされた方法によって閉塞 (closed) すべきである。

8.22 Where final containers are closed by fusion, e.g. Blow-Fill-Seal (BFS), Form-Fill-Seal (FFS), Small and Large Volume Parenteral (SVP & LVP) bags, glass or plastic ampoules, the critical parameters and variables that affect seal integrity should be evaluated, determined, effectively controlled and monitored during operations.

最終容器が融着 (fusion) によって閉塞される場合、例えば、ブローフィルシール (BFS)、フォーム・フィル・シール (FFS)、小容量及び大容量非経口剤 (SVP 及び LVP) のバッグは、そのシールの完全性に影響をする重要なパラメータ及び変動因を評価し、決定し、そして操業中に効果的に制御し、モニターすべきである。

Glass ampoules, BFS units and small volume containers (≤ 100 ml) closed by fusion should be subject to 100% integrity testing using validated methods.

ガラス製アンプル、BFS の単位容器 (units) 及び融着により閉塞させた小容量容器 (100ml 以下) は、バリデートされた方法を用いて 100% の完全性試験を行うべきである。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

For large volume containers (>100 ml) closed by fusion, reduced sampling may be acceptable where scientifically justified and based on data demonstrating the consistency of the existing process, and a high level of process control. It should be noted that visual inspection is not considered as an acceptable integrity test method.

融着により閉塞させた大容量容器 (>100ml) は、科学的に正当化 (scientifically justified) され、既存プロセスの普遍性 (consistency) 及び、高水準のプロセス管理を実証するデータに基づく場合、サンプリングを低減することが許容される場合がある。目視検査 (visual inspection) は、許容される完全性試験方法とは見なされないことに留意すべきである。

8.23 Samples of products using systems other than fusion should be taken and checked for integrity using validated methods. The frequency of testing should be based on the knowledge and experience of the container and closure systems being used. A scientifically justified sampling plan should be used. The sample size should be based on information such as supplier management, packaging component specifications and process knowledge.

融着以外のシステムを使用する製品のサンプルは、バリデートされた方法を用いて、完全性について、(訳注：サンプルを?) 採取し、チェックすべきである。試験の頻度は、使用されている容器及び閉塞システムの知識と経験に基づいて決定すべきである。科学的に正当化 (scientifically justified) されたサンプリング計画を使用すべきである。サンプルの大きさは、供給者管理 (supplier management)、包装部品規格 (packaging component specifications) 及びプロセスのナレッジ (process knowledge) などの情報に基づくべきである。

8.24 Containers sealed under vacuum should be tested for maintenance of vacuum after an appropriate pre-determined period prior to certification/release and during shelf life.

真空 (減圧) 下で密封された容器は、認証/出荷前、及び保存期間中に、予め定められた適切な期間の後に、真空度 (減圧度) の維持を試験すべきである。

8.25 The container closure integrity validation should take into consideration any transportation or shipping requirements that may negatively impact the integrity of the container (e.g. by decompression or extreme temperatures).

容器閉塞の完全性バリデーション (container closure integrity validation) は、容器の完全性に悪影響を及ぼす可能性のある輸送又は出荷の要件 (例：減圧又は極端な温度による：訳注参照) を考慮に入れるべきである。

訳注：このような “decompression or extreme temperatures” の条件は、航空機での

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

貨物輸送を想定の前提としている。

8.26 Where the equipment used to crimp vial caps can generate large quantities of non-viable particle, measures to prevent particle contamination such as locating the equipment at a physically separate station equipped with adequate air extraction should be taken.

バイアルキャップの巻締め (crimp) に使用される装置が、大量の非生菌粒子 (non-viable particle) を発生させ得る場合、適切な空気抽出装置を備えた物理的に分離されたステーションに装置を配置するなどの、微粒子汚染を防ぐ措置を講じるべきである。

8.27 Vial capping of aseptically filled products can be undertaken as an aseptic process using sterilised caps or as a clean process outside the aseptic processing area. Where the 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. The supporting background environment of grade A air supply should meet at least grade D requirements. Where capping is a manual process, it should be performed under grade A conditions either in an appropriately designed isolator or in grade A with a grade B background.

無菌操作による充填製品のバイアルのキャッピングは、滅菌済キャップを使用する無菌操作プロセスとして、または無菌操作プロセス処理のエリア外のクリーンプロセスとして実施することができる。後者のアプローチ (訳注: クリーンプロセス) として実施する場合、バイアルは無菌操作プロセス処理のエリアを出る時点までグレード A の条件で保護され、その後キャップが巻締め (crimped) されるまで、全打栓 (stoppered vials) 済バイアルはグレード A の空気供給 (grade A air supply) で保護するべきである。グレード A の空気供給 (grade A air supply) を支えるバックグラウンド環境は、少なくともグレード D の要件を満たすべきである。キャッピング (訳注参照) が手作業である場合、それは、適切に設計されたアイソレータ内、またはグレード B の背景を持つグレード A の条件下で実施すべきである。

8.28 Where capping of aseptically filled sterile product is conducted as a clean process with grade A air supply protection, vials with missing or displaced stoppers should be rejected prior to capping. Appropriately qualified, automated methods for stopper height detection should be in place.

無菌操作法により充填された無菌製品のキャッピングが、グレード A の空気供給 (grade A air supply) の保護によるクリーンプロセスとして実施される場合、栓 (stoppers) が欠落した、又はズレた (displaced) バイアルは、キャッピング (訳注: キャップを被せる) 前に排除すべきである。栓の高さを検知するための適切な適格性評価のされた自動化された方法が、

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

行われるべきである。

8.29 Where human intervention is required at the capping station, appropriate technological and organizational measures should be used to prevent direct contact with the vials and to minimize contamination. RABS and isolators may be beneficial in assuring the required conditions

キャッピングのステーションにおいて人の介在が必要な場合、バイアルとの直接の接触を防ぎ、汚染を最小化するために、適切な技術的及び組織的措置 (organizational measures) を使用するべきである。RABS 及びアイソレータは、必要な条件を保証する上で有益であろう。

8.30 All filled containers of parenteral products should be inspected individually for extraneous contamination or other defects. Defect classification and criticality should be determined during qualification and based on risk and historical knowledge. Factors to consider include, but are not limited to, the potential impact of the defect to the patient and the route of administration.

非経口製品 (parenteral products : 訳注 通常、注射剤を意味する) の全ての充填済み容器は、外来汚染、又はその他の欠陥がないかを個別に検査するべきである。

欠陥の分類 (defect classification) 及び重要性の区分は、適格性評価中に、リスク及び過去のナレッジ (knowledge) に基づいて決定するべきである。考慮すべき要素には、欠陥が患者に及ぼす潜在的影響 (potential impact) 及び投与経路が含まれるが、これだけに限定されない。

Different defect types should be categorized and batch performance analysed. Batches with unusual levels of defects, when compared with routine defect numbers for the process (based on routine and trend data), should be investigated. A defect library should be generated and maintained which captures all known classes of defects. The defect library should be used for the training of production and quality assurance personnel.

様々な欠陥の種類は分類 (categorized) し、バッチの性能 (batch performance) を分析すべきである。そのプロセスの日常的な欠陥数と比較して、何時もと異なるレベルの欠陥があるバッチは、これを調査すべきである。既知の欠陥の全のクラスを収めた欠陥ライブラリ (defect library) を作成し、これを維持するべきである。この欠陥ライブラリは、製造及び品質保証の担当者 (personnel) のトレーニングに使用するべきである。

Critical defects should not be identified during any subsequent sampling and inspection of acceptable containers. Any critical defect identified subsequently should trigger an investigation as it indicates a possible failure of the original inspection process.

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

その後の容器のサンプリングや検査では、致命的欠陥 (critical defects) が発見されるべきではない。その後に発見された重大な欠陥は、最初の検査プロセス (original inspection process) の失敗の可能性を示しているため、調査の引き金とするべきである。

8.31 When inspection is performed manually, it should be conducted under suitable and controlled conditions of illumination and background. Inspection rates should be appropriately controlled and qualified. Operators performing the inspection should undergo visual inspection qualification (whilst wearing corrective lenses, if these are normally worn) at least annually.

検査が手動 (manually) で行われる場合、照明及び背景の適切に管理された条件下で実施すべきである。検査速度 (inspection rates) は適切に管理し、適格性の評価をすべきである。検査を行う作業者は、少なくとも年次で目視検査の適格性評価 (visual inspection qualification) (もし矯正レンズを、通常使用しているのであれば、それを着用して行う) 受けるべきである。

The qualification should be undertaken using appropriate samples from the manufacturer's defect library 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, container size or fatigue) and should include consideration of eyesight checks. Operator distractions should be minimized and frequent breaks, of an appropriate duration, should be taken from inspection.

適格性評価は、製造業者の欠陥ライブラリセット (defect library sets) から適切なサンプルを用いて、最悪のシナリオ (検査時間、コンベヤーシステムで製品が検査員に搬送される場合のライン速度、容器のサイズ又は疲労など) を考慮して行い、視力検査 (eyesight checks) も考慮するべきである。検査員の注意力散漫 (distractions) は最小限にとどめ、検査中に適切な時間の休憩を頻繁に取るべきである。

8.32 Where automated methods of inspection are used, the process should be validated to detect known defects (which may impact product quality or safety) and be equal to, or better than, manual inspection methods. The performance of the equipment should be challenged using representative defects prior to start up and at regular intervals throughout the batch.

自動検査方法を使用する場合、そのプロセスは既知の (製品の品質または安全性に影響を与えうる) 欠陥を検出することに対してのバリデーションを行い、手動の検査方法 (manual inspection methods) に対して同等以上となるべきである。当該装置 (訳注: 異物検査機) の性能

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

は、スタート前、及びバッチ全体を通して一定の間隔で、代表的な欠陥を使用してチャレンジするべきである。

8.33 Results of the inspection should be recorded and defect types and numbers trended.

Reject levels for the various defect types should also be trended based on statistical principles. Impact to product on the market should be assessed as part of the investigation when adverse trends are observed.

検査の結果は記録し、欠陥の種類と数のトレンドを示すべきである。様々な欠陥の種類に対する不合格レベルも統計的原則に基づいて、そのトレンドを示すべきである。悪化傾向 (adverse trends) が観察された場合、調査の一部として、市場での製品へのインパクトを評価すべきである。

Sterilisation 滅菌

8.34 Where possible, finished product should be terminally sterilised, using a validated and controlled sterilisation process, as this provides a greater assurance of sterility than a validated and controlled sterile filtration process and/or aseptic processing. Where it is not possible for a product to undergo terminal sterilisation, consideration should be given to using post-aseptic processing terminal heat treatment, combined with aseptic process to give improved sterility assurance.

可能な場合、最終製品はバリデートされ、かつ管理された滅菌プロセスを使用して、最終的に滅菌するべきである。というのは、これはバリデートされ管理された無菌ろ過プロセス及び/又は無菌操作法によるプロセス処理よりも、より大きな無菌性保証 (assurance of sterility) を与えるからである。製品が最終滅菌を受けることが不可能な場合、無菌性の保証を向上させるために、無菌操作法のプロセス処理と組み合わせた、無菌操作法でのプロセス処理後の最終加熱処理 (post-aseptic processing terminal heat treatment) の適用を、考慮すべきである。

8.35 The selection, design and location of the equipment and cycle/programme used for sterilisation should be based on scientific principles and data which demonstrate repeatability and reliability of the sterilisation process. All parameters should be defined, and where critical, these should be controlled, monitored and recorded.

滅菌に使用される機器及びサイクル・プログラムの選定、設計、設置位置は、滅菌プロセスの再現性と信頼性を実証する科学的原則 (scientific principles) 及びデータに基づくべきである。全てのパラメータが定義されており、重要な場合にあつては、それらは制御され、

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

モニタリングされ、記録されるべきである。

8.36 All sterilisation processes should be validated. Validation studies should take into account the product composition, storage conditions and maximum time between the start of the preparation of a product or material to be sterilised and its sterilisation. Before any sterilisation process is adopted, its suitability for the product and equipment, and its efficacy in consistently achieving the desired sterilising conditions in all parts of each type of load to be processed should be validated notably by physical measurements and where appropriate by Biological Indicators (BI). For effective sterilisation, the whole of the product, and surfaces of equipment and components should be subject to the required treatment and the process should be designed to ensure that this is achieved.

全ての滅菌プロセスは、バリデートされるべきである。バリデーション調査は、製品組成、保管条件及び、「被滅菌製品又は被滅菌資材 (material) の準備開始から、滅菌までの最大時間」を考慮する必要がある。いかなる滅菌プロセスも、それを採用する前に製品及び装置に対するその適合性、及び滅菌処理される各種負荷 (load) のすべての部分において、望ましい滅菌条件を一貫して達成するその有効性を、特に物理的測定及び、必要に応じて生物学的滅菌指標体 (Biological Indicators : BI) によりバリデートすべきである。効果的な滅菌のためには、製品全体そして機器及び構成部品 (equipment and components) の表面が、要求されるプロセスを受けるべきであり、そのプロセスはこれが確実に達成されるように設計するべきである。

8.37 Particular attention should be given when the adopted product sterilisation 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 sterilisation is the method of choice.

採用された製品の滅菌方法が薬局方の現行版に記載されていない場合、または又は単純な水溶液 (simple aqueous solution) でない製品に使用される場合、特に注意する必要がある。可能な場合には、加熱滅菌 (heat sterilisation) が、選定されるべき方法となる。

8.38 Validated loading patterns should be established for all sterilisation processes and load patterns should be subject to periodic revalidation. Maximum and minimum loads should also be considered as part of the overall load validation strategy.

全ての滅菌プロセスについて、バリデートされたローディングパターン (載荷形態) が確立され、かつローディングパターンは定期的な再バリデーションを受けるべきである。最大

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

載荷量及び最小載荷量も、全体的なロードのバリデーション戦略の一部として考慮されるべきである。

8.39 The validity of the sterilizing process should be reviewed and verified at scheduled intervals based on risk. Heat sterilization cycles should be revalidated with a minimum frequency of at least annually for load patterns that are considered worst case. Other load patterns should be validated at a frequency justified in the CCS.

滅菌プロセスの妥当性 (validity) は、リスクに基づいて、予定された間隔で見直し、検証 (verified) すべきである。加熱滅菌サイクルは、ワーストケースと考えられるローディングパターンについて、最低年1回の頻度でバリデーションを行うべきである。その他のローディングパターンは、CCS で正当化される頻度で妥当性確認すべきである。

8.40 Routine operating parameters should be established and adhered to for all sterilisation processes, e.g. physical parameters and loading patterns.

日常的な操作パラメータを、全ての滅菌プロセスについて確立し、遵守すべきである：例えば、物理的パラメータとローディングパターンがある。

8.41 There should be mechanisms in place to detect a sterilisation cycle that does not conform to the validated parameters. Any failed sterilisation or sterilisation that deviated from the validated process (e.g. have longer or shorter phases such as heating cycles) should be investigated.

バリデーションされたパラメータに適合しない滅菌サイクルを、検知する仕組みが存在すべきである。失敗した滅菌、又はバリデートされたプロセスから逸脱した滅菌（例えば、加熱サイクルのようなステージが長い、あるいは短い）は、調査すべきである。

8.42 Suitable BIs placed at appropriate locations should be considered as an additional method to support the validation of the sterilisation process. BIs should be stored and used according to the manufacturer’s instructions. Where BIs are used to support validation and/or to monitor a sterilisation process (e.g. with ethylene oxide), positive controls should be tested for each sterilisation cycle. If BIs are used, strict precautions should be taken to avoid transferring microbial contamination to the manufacturing or other testing processes. BI results in isolation should not be used to override other critical parameters and process design elements.

その滅菌プロセスのバリデーションを支援する付加的な方法として、適切な位置 (appropriate locations) に置かれた適切な Bis を考慮すべきである。その設置した Bis は、その製造業者の

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

指示に従って保管及び使用すべきである。バリデーションの支援 及び/又は 滅菌プロセスのモニタリング（例えば、酸化エチレンによる）のために BI を使用する場合、各滅菌サイクルで、陽性対照（positive controls）を試験しなければならない。もし BI 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移行することを避けるために、厳重な予防措置 をとるべきである。単独での BI の結果は、他のクリティカルなパラメータや、プロセスの設計要素を無効化するものではない。

8.43 The reliability of BIs is important. Suppliers should be qualified and transportation and storage conditions should be controlled in order that BI quality is not compromised. Prior to use of a new batch/lot of BIs, the population, purity and identity of the indicator organism of the batch/lot should be verified. For other critical parameters, e.g. D-value, Z-value, the batch certificate provided by the qualified supplier can normally be used.

BI の信頼性は重要である。供給者の適格性評価をするべきであり、移送（transportation）及び保管（storage）の条件は、BI の品質が損なわれないように管理すべきである。新しいバッチ/ロットの BI を使用する前に、そのバッチ/ロットの指標微生物の集団（訳注：菌数）、純度（purity）及び同一性（identity）が検証（verified）されるべきである。その他の重要なパラメータ（例えば、D 値、Z 値）については、通常、適格なサプライヤーが提供するバッチ証明書を使用することができる。

8.44 There should be a clear means of differentiating products, equipment and components, which have not been subjected to the sterilisation process from those which have. Equipment such as baskets or trays used to carry products, other items of equipment and/or components should be clearly labelled (or electronically tracked) with the product name and batch number and an indication of whether or not it has been sterilised. Indicators such as autoclave tape, or irradiation indicators may be used, where appropriate, to indicate whether or not a batch (or sub-batch material, component, equipment) has passed through a sterilisation process. However, these indicators show only that the sterilisation process has occurred; they do not indicate product sterility or achievement of the required sterility assurance level.

滅菌処理されていない製品、機器及び構成部品を、滅菌プロセスを受けたものと区別する明確な手段が存在すべきである。製品の運搬に使用されるバスケットやトレイなどの機器、その他の機器及び/又は構成部品には、製品名、バッチ 番号及び滅菌済みか否かの表示を明確にラベル付けする（又は電子的に追跡する）べきである。バッチ（又はサブバッチ物品、構成部品、機器）が滅菌プロセスを経たかどうかを示すために、適切な場合には、オートクレーブテープや放射線照射インジケータなどのインジケータを使用可能であ

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

るかもしれない。しかしながら、これらのインジケータは滅菌プロセスが行われたことを示すだけである； それらは製品の無菌性や、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。

8.45 Sterilisation records should be available for each sterilisation run. Each cycle should have a unique identifier. Their conformity should be reviewed and approved as part of the batch certification/release procedure.

滅菌記録は、各滅菌プロセスの運転 (sterilisation run) について利用可能とするべきである。各滅菌サイクルは一意的な識別子 (unique identifier : 訳注 例えば滅菌バッチ番号) を持つべきである。その (訳注 : 規定された滅菌サイクルへの) 適合性は、バッチの認証/出荷の手順の一部としてレビューされ、承認されるべきである。

8.46 Where required, materials, equipment and components should be sterilised by validated methods appropriate to the specific material. Suitable protection after sterilisation should be provided to prevent recontamination.

必要な場合、材料、機器、コンポーネントは、その特定の物品に適切なバリデートされた方法で滅菌すべきである。再汚染を防ぐために、滅菌後の適切な保護を行うべきである。

If sterilised items are not used immediately after sterilisation, these should be stored using appropriately sealed packaging and a maximum hold time should be established.

滅菌した物品を、滅菌後すぐに使用しない場合、これらは適切に密封された包装を用いて保管し、そして最大保管時間を設定すべきである。

Where justified, components that have been packaged with multiple sterile packaging layers need not be stored in a cleanroom if the integrity and configuration of the sterile pack allows the items to be readily disinfected during transfer by operators into grade A (e.g. by the use of multiple sterile coverings that can be removed at each transfer from lower to higher grade). Where protection is achieved by containment in sealed packaging, this packaging process should be undertaken prior to sterilisation.

複数の滅菌包装の層で包装 (訳注 : 滅菌バッグ等による多重包装) されたコンポーネント (訳注 : 器具や資材など) は、論理的な正当性の説明 (justified) がされている場合、滅菌包装の完全性及び構成により、オペレータがグレード A へ移動する間に容易に消毒できる場合 (例えば、低グレード域から高グレード域への移動毎に、取り除きが可能な複数の無菌カバーの使用により)、それをクリーンルームに保管する必要はない。保護が、密封包装に封じ込めることにより達成される場合、この包装のプロセスは、滅菌の前に実施すべきである。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

8.47 Where materials, equipment, components and ancillary items are sterilised in sealed packaging and then transferred into grade A, this should be done using appropriate validated methods (for example, airlocks or pass-through hatches) with accompanying disinfection of the exterior of the sealed packaging. The use of rapid transfer port technology should also be considered. These methods should be demonstrated to effectively control the potential risk of contamination of the grade A and grade B areas 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 B and grade A areas.

原材料 (materials)、機器、構成部品および付属品が密封包装で滅菌され、その後グレード A に移送される場合、これは密封包装の外側の消毒を伴う適切なバリデート済みの方法 (例えば、エアロックまたはパススルーハッチ) を用いて行うべきである。また、迅速移送ポート技術 (rapid transfer port technology) の使用も考慮するべきである。これらの方法は、グレード A 及びグレード B の区域の汚染の可能性のあるリスクを効果的に制御することが実証されるべきであり、同様に、消毒の方法は、グレード B 及びグレード A のエリアに物品を入れるための許容レベルまで、包装上のあらゆる汚染を低減するのに有効であることを実証すべきである。

8.48 Where materials, equipment, components and ancillary items are sterilised in sealed packaging or containers, the packaging should be qualified for minimizing the risk of particulate, microbial, endotoxin/pyrogen or chemical contamination, and for compatibility with the selected sterilisation method. The packaging sealing process should be validated. The validation should consider the integrity of the sterile protective barrier system, the maximum hold time before sterilisation and the maximum shelf life assigned to the sterilised items. The integrity of the sterile protective barrier system for each of the sterilised items should be checked prior to use.

原材料 (materials)、機器、構成部品 (components) および付属品 (ancillary items) が、密封包装または容器 (containers) で滅菌される場合、その包装は微粒子、微生物、エンドトキシン/ピロジェンまたは化学的汚染 のリスクを最小限に抑え、選定した滅菌方法と適合性をもつように、適格性評価をするべきである。包装のシーリングをするプロセスは、バリデートすべきである。バリデーションは、無菌の保護バリアシステムの完全性 (integrity of the sterile protective barrier system)、滅菌前の最大保持時間、及び滅菌済物品に割り当てられた最大保存期間を考慮する必要がある。滅菌済の品の各々についての無菌性保護バリアシステムの完全性は、使用前にチェックされるべきである。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

8.49 For materials, equipment, components and ancillary items that are not a direct or indirect product contact part and are necessary for aseptic processing but cannot be sterilised, 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 programme.

直接または間接的な製品接触部分でなく、無菌操作プロセス処理が必要であるが、滅菌できない原材料 (materials)、機器 (equipment)、構成部品 (components) および付属部品 (ancillary items) については、効果的でバリデートされた 消毒と移送のプロセスを実施すべきである。これらの物品は、消毒後、再汚染を防止するために保護するべきである。これらの物品、及び汚染の潜在的経路となるその他の物品は、環境モニタリングプログラムに含めるべきである。

Sterilisation by heat 加熱による滅菌

8.50 Each heat sterilisation cycle should be recorded either electronically or by hardcopy, using equipment with suitable accuracy and precision. The system should have safeguards and/or redundancy in its control and monitoring instrumentation to detect a cycle not conforming to the validated cycle parameter requirements and abort or fail this cycle (e.g. by the use of duplex/double probes connected to independent control and monitoring systems).

各加熱殺菌サイクルは、適切な正確さと精度を有する装置を用いて、電子的に、又はハードコピーによって記録するべきである。そのシステムは、バリデートされたサイクルパラメータの要求事項に適合しないサイクルを検知し、そのサイクルを中止又は不合格にするため、その 制御及びモニタリング機器に安全装置 (safeguards) 及び/又は冗長性 (redundancy) を有するべきである (例えば、独立した制御及びモニタリングシステムに接続した双方向 (duplex) /二重のプロブ (double probes) の使用による)。

8.51 The position of the temperature probes used for controlling and/or recording should be determined during the validation and selected based on system design and in order to correctly record and represent routine cycle conditions. Validation studies should be designed to demonstrate the suitability of system control and recording probe locations, and should include the verification of the function and location of these probes by the use of an independent monitoring probe located at the same position during validation.

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

制御及び／又は記録に使用される温度プローブの位置は、バリデーション中に決定し、システム設計に基づき、ルーチンのサイクル条件を正しく記録し表現するように選定すべきである。バリデーション調査は、システム制御及び記録用プローブの位置の適切性を実証するように設計するべきであり、そしてバリデーションを通して同じ位置に配置された、独立したモニタリング用プローブの使用により、これらのプローブの機能及び位置の検証 (verification) を含むべきである。

8.52 The whole of the load should reach the required temperature before measurement of the sterilising time-period starts. For sterilisation cycles controlled by using a reference probe within the load, specific consideration should be given to ensuring the load probe temperature is controlled within defined temperature range prior to cycle commencement.

ロード (load : 負荷) の全体は、滅菌時間の期間の測定が始まる前に (訳注 : 滅菌タイマーが始動し始める前に) 要求される温度に達していなければならない。ロード内の基準プローブ (reference probe) を使用して制御される滅菌サイクルについては、サイクル開始前にロード用のプローブの温度が規定された温度範囲内に制御されることを確実にするために、特別な配慮をすべきである。

8.53 After completion of the high temperature phase of a heat sterilisation cycle, precautions should be taken against contamination of a sterilised load during cooling. Any cooling liquid or gas that comes into contact with the product or sterilised material should be sterilised.

加熱滅菌サイクルの高温段階 (high temperature phase) が完了した後、冷却中の滅菌済ロードの汚染に対する予防措置を取るべきである。製品又は滅菌済品に接触する冷却液 又はガスは、滅菌されているべきである。

8.54 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. Further guidance regarding parametric release is provided in Annex 17.

パラメトリックリリース (parametric release) が承認されている場合、製品ライフサイクルのバリデーション及び製造プロセスの日常的モニタリングに、堅牢なシステム (robust system) が適用されなければならない。このシステムは、定期的に見直をするべきである。パラメトリックリリースに関する更なるガイダンスは、付属書 17 に記載されている。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

Moist heat sterilisation 湿熱による滅菌

8.55 Moist heat sterilisation can be achieved using steam, (direct or indirect contact), but also includes other systems such as superheated water systems (cascade or immersion cycles) that could be used for containers that may be damaged by other cycle designs (e.g. Blow-Fill-Seal containers, plastic bags).

湿熱滅菌は蒸気（直接又は間接の接触）を用いて達成されるが、過熱水システム（カスケード型のサイクル又は浸漬サイクル）のような他のシステムも含んでいる。この過熱水システム（superheated water systems）は、他のサイクル設計では損傷を受ける可能性のある容器（例えば、ブローフィルシール容器、プラスチックバック）に使用できる可能性がある。

8.56 The items to be sterilised, other than products in sealed containers, should be dry, packaged in a protective barrier system which allows removal of air and penetration of steam and prevents recontamination after sterilisation. All loaded items should be dry upon removal from the steriliser. Load dryness should be confirmed by visual inspection as a part of the sterilisation process acceptance.

滅菌を行う物品であって、密封容器内の製品以外は、乾燥しているべきであり、空気の除去と蒸気の浸透を可能にし、滅菌後の再汚染を防止する保護バリアシステム（protective barrier system）に包装するべきである。すべての載荷品（all loaded items）は、滅菌機から取り出すときに乾燥しているべきである。載荷物の乾燥状態（load dryness）は、滅菌プロセスの適合判断の一部として、目視検査で確認するべきである。

8.57 For porous cycles (hard goods), time, temperature and pressure should be used to monitor the process and be recorded. Each sterilised item should be inspected for damage, packaging material integrity and moisture on removal from the autoclave. Any item found not to be fit for purpose should be removed from the manufacturing area and an investigation performed.

ポーラスのサイクル（硬質の物品）については、時間、温度、圧力をプロセスのモニタリングに使用し、それを記録すべきである。各滅菌品は、オートクレーブから取り出す際に、損傷（damage）、包装材の完全性（packaging material integrity）、水分（moisture）を検査すべきである。目的に適さないことが判明した物品は、製造エリアから除去し、調査を実施すべきである。

8.58 For autoclaves capable of performing prevacuum sterilisation cycles, the temperature should be recorded at the chamber drain throughout the sterilisation period. Load probes may also be used where appropriate but the controlling system should remain related to

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

the load validation. For steam in place systems, the temperature should be recorded at appropriate condensate drain locations throughout the sterilisation period.

プレバキューム (訳注1 参照) のステージをもつ滅菌サイクルを実行できるオートクレーブでは、滅菌期間 (sterilisation period) 中、チャンバーのドレインの温度を記録すべきである。適切な場合には載荷物用のプローブも (訳注: ドレインの温度の記録に?) 使用することができるが、制御用のシステムはロードのバリデーション (load validation) に関連づけたままとすべきである (訳注: センサーの位置は、バリデーションで確定した位置をそのまま維持する、との意味か?)。steam in place systems (訳注: 蒸気が固定配管で供給されているシステムを指すと思われる: 定置の蒸気供給システム: 8.63 項も参照) については、滅菌温度保持期間 (sterilisation period) 中は、適切な凝縮水ドレインの位置で温度を記録しなければならない (訳注2 参照)。

訳注 1: 湿熱滅菌において、空気存在は無菌性の到達のうえで、最大の障害となる。そのため、滅菌の前工程として、滅菌機の缶体内の空気排除を行うステージをもつ場合がある。空気の排除は、水封式ポンプにより行われる。減圧と蒸気注入のサイクルを数回繰り返すことで、滅菌プロセスの設計上で問題の生じない程度の温度均一性を達成する。

訳注 2: この 5.58 項の後半の記述は良く理解できないので、要検討である。蒸気滅菌機の缶体内で最も温度の低い箇所は凝縮水 (ドレイン) の部分となるので、その温度も管理 (記録) を行うことを求めている記述と思われる。

8.59 Validation of porous cycles should include a calculation of equilibration time, exposure time, correlation of pressure and temperature and the minimum/maximum temperature range during exposure. Validation of fluid cycles should include temperature, time and/or F_0 . Critical processing parameters should be subject to defined limits (including appropriate tolerances) and be confirmed as part of the sterilisation validation and routine cycle acceptance criteria.

ポーラスサイクルのバリデーションは、平衡化所要時間 (equilibration time)、暴露時間 (exposure time)、圧力と温度の相関 (correlation of pressure and temperature)、及び暴露中 (訳注: 滅菌温度に維持している段階での) の最小/最大温度範囲の計算を含むべきである。液体サイクル (訳注: 8.55 項の過熱水を使用するシステムと思われる) のバリデーションは、温度、時間及び/又は F_0 を含むべきである。プロセス上の重要なパラメータは、規定された限度値 (適切な許容範囲を含む) に従うものとし、滅菌バリデーション及びルーチンサイクルの受入基準の一部として確認すべきである。

8.60 Leak tests on the steriliser should be carried out periodically (normally weekly) when a vacuum phase is part of the cycle or the system is returned, post-sterilisation, to a pressure lower than the environment surrounding the steriliser.

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

滅菌器のリークテストは、真空（減圧）フェーズがサイクルの一部にある場合、またはシステムが滅菌後、滅菌器周囲の環境より低い圧力に戻される場合に、定期的に（通常毎週）実施すべきである。

8.61 There should be adequate assurance of air removal prior to and during sterilisation when the sterilisation process includes air purging (e.g. porous autoclave loads, lyophilizer chambers). For autoclaves, this should include an air removal test cycle (normally performed on a daily basis) or the use of an air detector system. Loads to be sterilised 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パージ（空気除去）を含む場合（例：ポーラス（多孔性の）オートクレーブのロード、凍結乾燥機チャンバー）、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べきである。オートクレーブの場合、これには空気除去テストサイクル（通常、毎日実施）又は空気検知器システムの使用が含まれるべきである（訳注1参照）。滅菌されるロードは、効果的な空気除去をサポートし、かつ凝縮水の蓄積を防ぐために、自由にドレインの排出できるように設計すべきである（訳注2参照）。

訳注1：この記述は、一般的に“Bowie-Dick Test”のようなインジケータ（右の挿図の左側）の使用の要求と解釈される。近年は電子的に測定できるシステム（右の挿図の右側）も存在している。



訳注2：蒸気滅菌中、滅菌機の缶体内では蒸気の凝縮が起こり、その凝縮した液滴が被滅菌物の表面に落下する。滅菌機の缶体は保温のためのジャケットをもっているが、それでもなお、蒸気凝縮水のドレインはかなりの量である。缶体壁や被滅菌物表面を流れ落ちた凝縮水は缶体底部から、ドレイン弁を通じて排出される。このドレイン弁が作動不良を起こすと、ドレインが溜まり、滅菌不全を起こす場合もある。ドレイン弁の管理は重要である。

8.62 Distortion and damage of non-rigid containers that are terminally sterilised, such as containers produced by Blow-Fill-Seal or Form-Fill-Seal technologies, should be prevented by appropriate cycle design and control (for instance setting correct pressure, heating and cooling rates and loading patterns).

ブローフィルシール又はフォーム・フィル・シールの技術によって製造された容器のような、軟質容器（non-rigid containers）の歪み（distortion）と損傷（damage）は、適切なサイクル設計と制御（例えば、正しい圧力、加熱および冷却速度、並びに載荷物パターンの設定）により防止すべきである。

8.63 Where steam in place systems are used for sterilisation (e.g. 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. The system should

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

be monitored for temperature, pressure and time at appropriate locations during routine use to ensure all areas are effectively and reproducibly sterilised. These locations should be demonstrated as being representative of, and correlated with, the slowest to heat locations during initial and routine validation. Once a system has been sterilised by steam in place, it should remain integral and where operations require, maintained under positive pressure or otherwise equipped with a sterilising vent filter prior to use.

滅菌のために定置の蒸気システムが使用される場合（例えば、固定配管、容器、凍結乾燥機チャンバー）、そのシステムは、システムの全ての部分が必要とされる処理を受けることを確実にするため、適切に設計し、バリデートすべきである。システムは、すべての部分が効果的かつ再現性よく滅菌されることを保証するために、日常的な使用中、適切な位置で温度、圧力及び時間をモニターするべきである。それらの（訳注：設置の）箇所は、イニシャルおよびルーチンのバリデーション中に、最も加熱の遅い場所を代表し、それと相関があることが示されるべきである。システムが適切に蒸気滅菌を終了した後は、そのシステムはそのような完全なままに維持されているべきであり、作業が必要な場合には、陽圧状態で維持するか、あるいは滅菌（除菌）用のベントフィルタ（vent filter）での他の方法を維持するべきである。

8.64 In fluids load cycles where superheated water is used as the heat transfer medium, the heated water should consistently reach all of the required contact points. Initial qualification studies should include temperature mapping of the entire load. There should be routine checks on the equipment to ensure that nozzles (where the water is introduced) are not blocked and drains remain free from debris.

加熱媒体として過熱水（superheated water）を使用する流体によるロードの滅菌サイクル（fluids load cycles）は、過熱水が必要とされるすべての接触点に絶えずして到達していることが望ましい。イニシャルの適格評価の調査は、ロード全体の温度マッピングを含めるべきである。ノズル（水が導入される箇所）が詰まっていないこと、及び排水口にゴミがないことを確実にするために、装置の定期的なチェックを行うべきである。

8.65 Validation of the sterilisation of fluids loads in a superheated water autoclave should include temperature mapping of the entire load and heat penetration and reproducibility studies. All parts of the load should heat up uniformly and achieve the desired temperature for the specified time. Routine temperature monitoring probes should be correlated to the worst case positions identified during the qualification process.

過熱水オートクレーブにおける液体のロードの滅菌のバリデーションは、載荷物全体（entire load）の温度マッピング、熱浸透、及び再現性の調査を含むべきである。ロードの

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

すべての部分が均一に加熱され、規定された時間内に所定の温度を達成すべきである。日常的な温度モニタリングのプロブは、適格性評価のプロセス中に特定されたワーストケースの位置と相関させるべきである。

Dry heat sterilisation 乾熱滅菌

8.66 Dry heat sterilisation utilizes high temperatures of air or gas to sterilise a product or article. Dry heat sterilisation is of particular use in the thermal removal of difficult-to-eliminate thermally robust contaminants such as endotoxin/pyrogen and is often used in the preparation of components for aseptic filling. The combination of time and temperature to which product, components or equipment are exposed should produce an adequate and reproducible level of lethality and/or endotoxin/pyrogen inactivation/removal when operated routinely within the established limits. The process may be operated in an oven or in a continuous tunnel process, e.g. for sterilisation and depyrogenation of glass containers.

乾熱滅菌は、製品または物品 (article) を滅菌するために高温の空気またはガスを利用する。乾熱滅菌は、特に、エンドトキシン/パイロジェンのような熱的な除去が困難な汚染物質の加熱除去に用いられ、無菌操作法での充填のためのコンポーネント (訳注: 例えばガラスバイアル) の準備に、しばしば使用される。製品、部品、または装置が曝される時間と温度の組み合わせは、確立された管理限度値内で日常的に運転される場合、致死力 (lethality) および/またはエンドトキシン/パイロジェンの不活性化/除去の適切で再現可能なレベルをもたらすべきである。このプロセスは、例えば、ガラス容器の滅菌及び脱パイロジェン化のために、オープン又は連続的なトンネルプロセスで運転することができる。

8.67 Dry heat sterilisation/depyrogenation tunnels should be configured to ensure that airflow protects the integrity and performance of the grade A sterilising zone by maintaining appropriate pressure differentials and airflow through the tunnel. Air pressure difference profiles should be assessed. The impact of any airflow change should be assessed to ensure the heating profile is maintained. All air supplied to the tunnel should pass through at least a HEPA filter and periodic tests (at least biannually) should be performed to demonstrate air filter integrity. Any tunnel parts that come into contact with sterilised components should be appropriately sterilised or disinfected. Critical process parameters that should be considered during validation and/or routine processing should include, but are not limited to:

乾熱滅菌/脱パイロトンネルは、トンネルを通して適切な圧力差および気流を維持するこ

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

とにより、気流がグレード A の滅菌ゾーンの完全性および性能を保護するよう構成すべきである。室間差圧 (air pressure difference) のプロファイルを、評価すべきである。加熱プロファイルが維持されることを確実にするために、気流変化の影響 (impact) を評価すべきである。そのトンネルに供給されるすべての空気は、少なくとも HEPA フィルタを通過すべきであり、そのエアフィルタの完全性を実証するために、定期的なテスト (少なくとも 2 年に一度) を実施すべきである。滅菌されたコンポーネント (訳注: 例えばガラスバイアル) と接触する全てのトンネル部品は、適切に滅菌または消毒されるべきである。バリデーション及び/又はルーチンのプロセス処理中に考慮されるべき重要な工程パラメータは、以下を含むがこれだけに限定されるものではない。

i. belt speed or dwell time within the sterilising zone.

ベルトの速度または滅菌ゾーン内の滞留時間。

ii. temperature – minimum and maximum temperatures.

温度 - 最低温度と最高温度。

iii. heat penetration of the material/article.

原材料/物品 (material/article) の熱浸透性。

iv. heat distribution/uniformity.

熱分布/均一性

v. airflows determined by air pressure difference profiles correlated with the heat distribution and penetration studies.

熱分布と熱浸透の調査に関連した室間差圧プロファイルによって決定される気流。

8.68 When a thermal process is used as part of the depyrogenation process for any component or product contact equipment/material, validation studies should be performed to demonstrate that the process provides a suitable Fh value and results in a minimum 3 log₁₀ reduction in endotoxin concentration. When this is attained, there is no additional requirement to demonstrate sterilisation in these cases.

加熱プロセスを、コンポーネント又は製品接触機器/材料の脱ピロジェン化プロセスの一部として使用する場合、バリデーション調査は、そのプロセスが適切な Fh 値 (訳注参照) を提供し、エンドトキシン濃度の最低 3 log₁₀ 減少をもたらすことを実証するために実施すべきである。これが達成された場合、これらのケースで滅菌を実証するための追加要件は存在していない。

訳注: “Fh” は乾熱滅菌の場合の物理的な累積致死熱量の指標である。乾熱滅菌の場合、基準音 D は 170 °C で、z = 20 として計算される (蒸気滅菌の場合は z = 10) しかし、脱ピロジェン化プロセスの加熱では、基準温度を 250°C として、z = 50 を適用することが USP<1228.1>に記載

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

されている。脱パイロ処理を目的とした場合は、微生物を対象とする乾熱滅菌と区別するために“Fd”の記号が用いられる場合がある。

この 8.68 項では、“Fh”との記載であるが、各製造業者が使用する当該乾熱滅菌プロセスが、脱パイロのプロセスを志向しているのであれば、その正当性の説明 (justification) を文書化し、“Fd”の計算式を適用することが科学的にみて合理的と考えられる。

なお、脱パイロ処理については、USP <1228.1>を参照されたい。なお、このドラフト段階の対訳版は、下記のサイトに掲載されている。

<http://lifescientia.com/wp/wp-content/uploads/2015/03/15->

[008_%E5%AF%BE%E8%A8%B3%E7%89%88_USP_%E4%B9%BE%E7%86%B1%E3%81%AB%E3%82%88%E3%82%8B%E8%84%B1%E3%83%91%E3%82%A4%E3%83%AD%E6%94%B9%E5%AE%9A%E6%A1%882014%E5%B9%B4.pdf](http://lifescientia.com/wp/wp-content/uploads/2015/03/15-008_%E5%AF%BE%E8%A8%B3%E7%89%88_USP_%E4%B9%BE%E7%86%B1%E3%81%AB%E3%82%88%E3%82%8B%E8%84%B1%E3%83%91%E3%82%A4%E3%83%AD%E6%94%B9%E5%AE%9A%E6%A1%882014%E5%B9%B4.pdf)

(アクセス : 2022.09.26)

8.69 Containers spiked with endotoxin should be used during validation and should be carefully managed with a full reconciliation performed. Containers should be representative of the materials normally processed (in respect to composition of the packaging materials, porosity, dimensions, nominal volume). Endotoxin quantification and recovery efficiency should also be demonstrated.

エンドトキシンをスパイク (訳注 : 故意にターゲット物質を添加すること) した容器を、バリデーション中に使用し、かつその完全な数量照合 (reconciliation) を行い、慎重に管理すべきである。容器は通常処理されるその物品 (materials) を代表 (包装材料の組成、空隙率 (porosity)、寸法 (dimensions)、公称容積 (nominal volume) に関して) するものでなければならない。エンドトキシンの定量化 (quantification) 及び回収効率 (recovery efficiency) もまた、実証するべきである。

8.70 Dry heat ovens are typically employed to sterilise or depyrogenate primary packaging components, starting materials or active substances but may be used for other processes. They should be maintained at a positive pressure relative to lower grade clean areas throughout the sterilisation and post sterilisation hold process unless the integrity of the packaging is maintained. All air entering the oven should pass through a HEPA filter. Critical process parameters that should be considered in qualification and/or routine processing should include, but are not limited to:

乾熱オーブンは通常、一次包装材、出発原料又は原薬の滅菌又は脱パイロジェン化のために採用されるが、他の工程に使用されることもある。包装の完全性が維持されない限り、滅菌及び滅菌後の保持プロセスの間、低グレードのクリーンエリアに対しての陽圧に維持

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

するべきである。オーブンに入るすべての空気は、HEPA フィルタを通過すべきである。適格性評価 及び/又は ルーチンのプロセス処理で考慮すべき重要な工程パラメータは、以下が含まれるが、これだけに限定されない：

- i. temperature. 温度。
- ii. exposure period/time. 曝露期間/時間。
- iii. chamber pressure (for maintenance of over pressure).
チャンバー圧力 (過圧の維持のため)。
- iv .air speed. 風速
- v. air quality within the oven. オーブン内の空気の質
- vi. heat penetration of material/article (slow to heat spots).
材料/物品の熱浸透性 (ヒートスポットへの遅れ)。
- vii. heat distribution/uniformity. 熱の分布/均一性。
- viii. load pattern and configuration of articles to be sterilised/depyrogenated
including minimum and maximum loads.
最小・最大のロード量を含む、殺菌/脱パイロされる物品のローディングパターン
及びその形態。

Sterilisation by radiation 放射線による滅菌

8.71 Sterilisation by radiation is used mainly for the sterilisation of heat sensitive materials and products. Ultraviolet irradiation is not an acceptable method of sterilisation. Guidance regarding ionising radiation sterilisation can be found within Annex 12.

放射線による滅菌は、主として、熱に敏感な材料 (materials) や製品の滅菌に使用される。紫外線照射は、滅菌としての許容される方法ではない。イオン化照射線滅菌に関するガイダンスは、付属書 12 に記載されている。

8.72 Validation procedures should ensure that the effects of variation in density of the product and packages are considered.

バリデーション手順は、製品及び包装の密度のばらつきの影響が考慮されることを確実にすべきである。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

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

8.73 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 result in the reduction of any residual ethylene oxide (EO) gas and reaction products to defined acceptable limits for the given product or material.

この方法は、他の方法が実用的でない場合にのみ使用するべきである。プロセスのバリデーションを行っている間、製品に有害な影響がないこと、及び脱ガス (degassing) に許容される条件及び時間により、残留する酸化エチレン (ethylene oxide : EO) ガス及び反応生成物が、所定の製品又は材料に対して定められた許容限界まで減少することが立証されるべきである。

8.74 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, porosity and quantity of packaging materials can significantly affect the process.

ガスと微生物細胞との直接接触は必須であり、結晶又は乾燥したタンパク質のような物質に包まれている可能性の高い微生物の存在を避けるための予防措置をとるべきである。包装材料の性質、多孔性 (porosity) 及び量 (quantity) は、プロセスに大きな影響を与える可能性がある。

8.75 Before exposure to the gas, materials should be brought into equilibrium with the humidity and temperature required by the process. Where steam is used to condition the load for sterilisation, it should be of an appropriate quality. The time required for this should be balanced against the opposing need to minimize the time before sterilisation.

ガスへの暴露の前に、物品 (materials) はそのプロセスで要求される湿度と温度の平衡状態にすべきである。滅菌のためにロード (被滅菌物) の条件を整えるために蒸気を使用する場合、それは適切な品質をもつべきである。このために必要な時間は、滅菌前の時間を最短にするという相反性との間でバランスをとるべきである。

8.76 Each sterilisation cycle should be monitored with suitable BIs, using the appropriate number of test units distributed throughout the load at defined locations that have been shown to be worst case locations during validation.

各滅菌サイクルは、適切な BI でモニターすべきであり、BI はバリデーション中にワース

トケースであることが示された規定された箇所で、ロード（被滅菌物）全体に分布するような、適切な数の試験単位（訳注：BI）を用いるべきである。

8.77 Critical process parameters that could be considered as part of the sterilisation process validation and routine monitoring include, but are not limited to:

滅菌プロセスのバリデーション、及び日常的モニタリングの一部として考慮されるべき重要なプロセスのパラメータは以下を含むが、これだけに限定されるものでない。

- i. EO gas concentration. EO ガス濃度。
- ii. pressure. 圧力。
- iii. amount of EO gas used. EO ガスの使用した量。
- iv. relative humidity. 相対湿度。
- v. temperature. 温度。
- vi. exposure time. 曝露時間。

8.78 After sterilisation, 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 steriliser chamber and/or in a separate aeration chamber or aeration room. The aeration phase should be validated as part of the overall EO sterilisation process validation.

滅菌後、包装された製品から EO ガス及び／又はその反応生成物が所定のレベルまで離脱することを可能にするため、ロード（被滅菌物）をエアレーション（爆気）するべきである。エアレーションは、滅菌チャンバー内、及び／又は別のエアレーションチャンバー、若しくはエアレーション（曝気）室で行うことが出来る。エアレーションの段階は、EO 滅菌プロセス全体のバリデーションの一部として検証すべきである。

Filter sterilisation of products which cannot be sterilised in their final container

最終容器内で滅菌できない製品のフィルタによる滅菌

8.79 If the product cannot be sterilised in its final container, solutions or liquids should be sterilised by filtration through a sterile sterilising grade filter (with a nominal pore size of a maximum of 0.22 µm that has been appropriately validated to obtain a sterile filtrate) and subsequently aseptically filled into a previously sterilised container. The selection of the filter used should ensure that it is compatible with the product and as described in the marketing authorization (see paragraph 8.135).

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

もし製品を最終容器中で滅菌できないのであれば、溶液 (solutions) 又は液体 (liquids) は、無菌の滅菌グレードのフィルタ (無菌ろ液を得るために適切にバリデートされた、公称孔径 0.22 µm 以下) でろ過し、その後事前に滅菌をした容器に無菌充填することによって滅菌するべきである。使用するフィルタの選定は、製品との適合性をもち、製造販売承認書 (paragraph 8.135 参照) に記載されている通りであることを、確実なものとする。

8.80 Suitable bioburden reduction prefilters and/or sterilising 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 final sterilising filter. Due to the potential additional risks of a sterile filtration process, as compared with other sterilisation processes, an additional filtration through a sterile sterilising grade filter, as close to the point of fill as possible, should be considered as part of an overall CCS.

最終滅菌用フィルタに至る前に、当該液体の低く、かつ管理されたバイオバーデンとなることを確実なものとするために、製造プロセス中の複数の箇所 (multiple points during the manufacturing process) で適切なバイオバーデン低減用のプレフィルタ、及び/又は滅菌グレードフィルタを使用する可能性がある。他の滅菌プロセスと比較して、無菌ろ過プロセスの潜在的な追加リスクのため、全体的な CCS の一部として、可能な限り充填部位に近い無菌の滅菌グレードのフィルタを通しての、追加ろ過を考慮するべきである。

8.81 The selection of components for the filtration system and their interconnection and arrangement within the filtration system, including pre-filters, should be based on the critical quality attributes of the product, justified and documented. The filtration system should minimize the generation of fibres and particles, not cause or contribute to unacceptable levels of impurities, or possess characteristics that otherwise alter the quality and efficacy of the product. Similarly, the filter characteristics should be compatible with the fluid and not be adversely affected by the product to be filtered. Adsorption of product components and extraction/leaching of filter components should be evaluated (see paragraph 8.135).

プレフィルタを含め、ろ過システムの構成部品の選択及び、ろ過システム内の相互接続と配置は、製品の重要な品質特性に基づき、その論理的正当性の説明 (justified) を行い、それを文書化すべきである。ろ過システムは、繊維や微粒子の発生を最小限に抑え、許容できないレベルの不純物 (impurities) を発生させたり、その一因となったりすることがなく、また製品の品質や有効性 (quality and efficacy) を変化させない特性を、有するべきである。同様に、フィルタの特性は流体と適合し、ろ過される製品に悪影響を与えるべきである。製品成分の吸着及び、フィルタ成分の抽出・溶出を評価するべきである (paragraph 8.135 参照)。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

8.82 The filtration system should be designed to:

ろ過システムは以下のように設計すべきである：

i. allow operation within validated process parameters.

バリデートされたプロセスパラメーターの範囲内で操作を可能にすること。

ii. maintain the sterility of the filtrate.

ろ液の無菌性を維持すること。

iii. minimize the number of aseptic connections required between the final sterilising grade filter and the final filling of the product.

最終滅菌グレードのフィルターと製品の最終充填との間に必要な無菌接続の数を最小にすること。

iv. allow cleaning procedures to be conducted as necessary.

必要に応じて洗浄（クリーニング）手順が実施できるようにする。

v. allow sterilisation procedures, including sterilisation in place, to be conducted as necessary.

必要に応じて、定置滅菌（sterilisation in place）を含む滅菌手順を可能とする。

vi. permit in-place integrity testing, of the 0.22 µm final sterilising grade filter, preferably as a closed system, both prior to, and following filtration as necessary. In-place integrity testing methods should be selected to avoid any adverse impact on the quality of the product.

0.22 µm のファイナルの滅菌グレードのフィルタの “in-place”（訳注：ラインに組み込まれた状態）での完全性試験を可能とする。これは好ましくは閉鎖系とし、ろ過の前と、ろ過後の両方で可能とする。定置での完全性試験方法（in-place integrity testing methods）は、製品の品質への悪影響を回避するように選定すべきである。

8.83 Sterile filtration of liquids should be validated in accordance with relevant Pharmacopeia requirements. Validation can be grouped by different strengths or variations of a product but should be done under worst-case conditions. The rationale for grouping should be justified and documented.

液体の無菌ろ過は、関連する薬局方の要求事項に従ってバリデートすべきである。バリデーションは、製品の異なる力価（different strengths）又はバリエーション（variations）によってグループ化することができるが、ワーストケース条件下で行うべきである。このグルーピングの科学的な根拠説明（rationale）は、その論理的妥当性の説明を行い、それを文書化すべきである。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

8.84 During filter validation, wherever possible, the product to be filtered should be used for bacterial retention testing of the sterilising grade filter. 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.

フィルタのバリデーション中は、可能な限り、ろ過をされる製品は、滅菌グレードのフィルタの細菌保持試験に使用されるべきである（訳注：実液でのチャレンジ試験の推奨）。ろ過される製品が細菌保持試験（bacterial retention testing）での使用に適さない場合、適切な代替製品（surrogate product）は、試験での使用について、その論理的正当性の説明（justified）をするべきである。細菌保持試験（bacterial retention test）で使用されるチャレンジ菌は、その正当性の説明（justified）をすべきである。

8.85 Filtration parameters that should be considered and established during validation should include, but are not limited to:

バリデーション中に考慮し、確立するべきろ過のパラメータは以下を含むが、これだけに限定されるものではない。

i. The wetting fluid used for filter integrity testing:

フィルターの完全性試験に使用する湿潤液（wetting fluid）。

- It should be based on the filter manufacturer's recommendation or the fluid to be filtered. The appropriate integrity test value specification should be established.
フィルタ製造業者の推奨または、ろ過される流体に基づくべきである。適切な完全性試験値の規格が確立されているべきである。
- If the system is flushed or integrity tested in-situ with a fluid other than the product, appropriate actions are taken to avoid any deleterious effect on product quality.
製品以外の流体でシステムの洗浄または完全性試験を、その状態（in-situ）で行う場合、製品品質への悪影響を避けるために適切な処置をとる。

ii. Filtration process conditions including:

ろ過プロセスの条件は、次のものが含まれる：

- fluid pre-filtration holding time and effect on bioburden.
流体の前ろ過の保持時間、及びバイオバーデンへの影響。
- filter conditioning, with fluid if necessary.

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

必要な場合、液体を用いたフィルタのコンディショニング。

- maximum filtration time/total time filter is in contact with the fluid.
最大ろ過時間／フィルタが液体と接触している総時間。
- maximum operating pressure. 最高使用圧力。
- flow rate. 流速。
- maximum filtration volume. 最大ろ過量。
- temperature. 温度。
- the time taken to filter a known volume of bulk solution and the pressure difference to be used across the filter.

既知の体積のバルク溶液の、ろ過要する時間、およびフィルタにかかる圧力差。

8.86 Routine process controls should be implemented to ensure adherence to validated filtration parameters. Results of critical process parameters should be included in the batch record, including but not limited to the minimum time taken to filter a known volume of bulk solution and pressure difference across the filter. Any significant difference from critical parameters during manufacturing should be documented and investigated.

バリデートされたろ過パラメータの遵守を確実にするため、日常的なプロセス制御を実施すべきである。重要なプロセスパラメータの結果は、バッチ記録書に次のものを含めるべきである。ただし、これだけに限定されるものではない：バルク溶液の既知量をろ過するのに要する最小時間、及びフィルタにかける圧力差 (pressure difference across the filter)。

製造中に、重要なパラメータとの有意な差がみられた場合は、それを文書化し、調査すべきである。

8.87 The integrity of the sterilised filter assembly should be verified by integrity testing before use (pre-use post sterilisation integrity test or PUPSIT), to check for damage and loss of integrity caused by the filter preparation prior to use. A sterilising grade filter that is used to sterilise a fluid should be subject to a non-destructive integrity test post-use prior to removal of the filter from its housing. The integrity test process should be validated and test results should correlate to the microbial retention capability of the filter established during validation.

滅菌済みフィルターアセンブリの完全性は、使用前にフィルタ準備での損傷や完全性の喪

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

失をチェックするために、使用前後の完全性試験（PUPSIT：パプシット：pre-use post sterilisation integrity test）によって、確認すべきである。液体の滅菌に使用される滅菌グレードのフィルタは、フィルタをハウジングから取り外す前に、使用後の非破壊的完全性試験を行うべきである。完全性試験のプロセスはバリデートをするべきであり、試験結果はバリデーション中に、確立されたフィルタの微生物保持能と相関が存在するべきである。

Examples of tests that are used include bubble point, diffusive flow, water intrusion or pressure hold test. It is recognized that PUPSIT may not always be possible after sterilisation due to process constraints (e.g. the filtration of very small volumes of solution). In these cases, an alternative approach may be taken providing that a thorough risk assessment has been performed and compliance is achieved by the implementation of appropriate controls to mitigate any risk of a non-integral filtration system. Points to consider in such a risk assessment should include but are not limited to:

使用されるテストの事例としては、bubble point（バブルポイント）、diffusive flow（拡散フロー）、water intrusion（水侵入）あるいは pressure hold（圧力保持）の試験がある。プロセスの制約（例えば、非常に少量の溶液のろ過）により、滅菌後に PUPSIT が常に可能とは限らない可能性がある。このような場合、徹底的なリスクアセスメントを実施し、非一体型ろ過システム（non-integral filtration system）のリスクを軽減する適切な管理の実施により、法的基準への適合（compliance）が達成されれば、別の方法をとれる可能性がある。このようなリスクアセスメントで考慮すべき点は、以下を含むが、これだけに限定されるものではない：

i. in depth knowledge and control of the filter sterilisation process to ensure that the potential for damage to the filter is minimized.

フィルターへのダメージの可能性を最小限にするために、フィルタ滅菌プロセスの深い知識と制御を行うこと。

ii. in depth knowledge and control of the supply chain to include:

以下を含むサプライチェーンに関する深い知識と管理。

- contract sterilisation facilities. 受託滅菌施設。
- defined transport mechanisms. 明確に規定された輸送メカニズム。
- packaging of the sterilised filter, to prevent damage to the filter during transportation and storage.

移送及び保管中のフィルタへの損傷を防止するための滅菌済みフィルタの包装。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

iii. in depth process knowledge such as: 以下のような深いプロセス知識:

- the specific product type, including particle burden and whether there exists any risk of impact on filter integrity values, such as the potential to alter integrity-testing values and therefore prevent the detection of a non-integral filter during a post-use filter integrity test.

特定の製品タイプ。これには、微粒子負荷 (particle burden) や、フィルタの完全性試験の値に影響 (impact) を与えるリスクが存在するか否か、そして、それによって使用後のフィルタの完全性試験中に、不完全なフィルタ (non-integral filter) の検知が妨げられる可能性が含まれる。

- pre-filtration and processing steps, prior to the final sterilising grade filter, which would remove particle burden and clarify the product prior to the sterile filtration.

最終的な滅菌グレードのフィルタの前段の、前ろ過及びプロセス処理のステップで、滅菌ろ過に先立ち、微粒子の負荷を取り除き、製品を清澄化する。

8.88 The integrity of critical sterile gas and air vent filters (that are directly linked to the sterility of the product) should be verified by testing after use, with the filter remaining in the filter assembly or housing.

重要な無菌のガス及びエアVENTフィルター（製品の無菌性に直接関連する）の完全性は、使用後に、「フィルターアセンブリ」又は「ハウジング」にフィルタを残したまま、試験により検証 (verified) すべきである。

8.89 The integrity of non-critical air or gas vent filters should be confirmed and recorded at appropriate intervals. Where gas filters are in place for extended periods, integrity testing should be carried out at installation and prior to replacement. The maximum duration of use should be specified and monitored based on risk (e.g. considering the maximum number of uses and heat treatment/ sterilisation cycles permitted as applicable).

重要性の低い (non-critical) 空気またはガス用のVENTフィルタの完全性は、適切な間隔で確認および記録するべきである。ガス用フィルタが長期間設置される場合、完全性試験は設置時及び交換前に実施するべきである。最長使用期間は、リスクに基づいて規定し、かつモニターするべきである（例えば、該当する場合、許可される最大使用回数、及び熱処理/滅菌サイクルを考慮する）。

8.90 For gas filtration, unintended moistening or wetting of the filter or filter equipment should be avoided.

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

ガスのろ過の場合、フィルタ又はフィルタ設備の意図しない湿潤又は濡れは、避けるべきである。

8.91 If the sterilising filtration process has been validated as a system consisting of multiple filters to achieve the sterility for a given fluid, the filtration system is considered to be a single sterilising unit and all filters within the system should satisfactorily pass integrity testing after use.

もし、滅菌用のろ過プロセスが、与えられた流体の無菌性を達成するために複数のフィルタからなるシステムとしてバリデートされている場合、ろ過システムは単一の滅菌ユニットとみなされ、そのシステムの範囲内の全てのフィルタは、使用後に完全性試験に合格するべきである。

8.92 In a redundant filtration system (where a second redundant sterilising grade filter is present as a backup but the sterilising process is validated as only requiring one filter), post-use integrity test of the primary sterilising grade filter should be performed and if demonstrated to be integral, then a post-use integrity test of the redundant (backup) filter is not necessary.

リダンダントろ過システム (redundant filtration system : 訳注参照) (第2段 (second) のリダンダントの滅菌グレードのフィルタがバックアップとして存在するが、その滅菌のプロセスは、1つのフィルタとしてバリデートがされる) においては、第1段 (primary) の滅菌グレードフィルタの使用後の完全性試験 (post-use integrity test) を実施して、完全であることが実証された場合、リダンダント (バックアップ) フィルタの使用後の完全性試験は必要とされない。

However, in the event of a failure of the post-use integrity test on the primary filter, post-use integrity test on the secondary (redundant) filter should be performed, in conjunction with an investigation and risk assessment to determine the reason for the primary filter test failure.

しかしながら第一段のフィルタの使用後の完全性テストが不合格の場合、第一段のフィルタのテスト不適合の理由を決定するための調査及びリスク評価と併せて、第二段 (リダンダント) のフィルタの使用後の完全性テストを実施すべきである。

訳注：“redundant” は一般的に“冗長な”という意味で邦訳されるが、別に“serving as a duplicate for preventing failure of an entire system (such as a spacecraft) upon failure of a single component” (参考訳：単一のコンポーネントの故障によって、システム全体の故障を防ぐために二重化として役立たせる) という意味をもっている (<https://www.merriam-webster.com/dictionary/redundant>, Assessed 220209/04)。適切な訳語がないため、音訳で挿入した。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

8.93 Bioburden samples should be taken from the bulk product and immediately prior to the final sterile filtration. In case where a redundant filtration set-up is used, it should be taken prior to the first filter. Systems for taking samples should be designed so as not to introduce contamination.

バイオバーデンのサンプルは、バルク製剤であって、かつ最終の無菌ろ過の直前から採取すべきである。リダンダントのろ過のセットアップ（訳注：ろ過システム）を使用している場合は、第一段のフィルタの手前で採取すべきである。試料採取のためのシステムは、汚染をもたらさないように設計すべきである。

8.94 Liquid sterilising grade filters should be discarded after the processing of a single batch and the same filter should not be used continuously for more than one working day unless such use has been validated.

液体用の滅菌グレードのフィルタは、ひとつのバッチのプロセス処理後に廃棄すべきであり、その同じフィルタは、その使用がバリデートされていない限り、同一のフィルタを1営業日以上継続して使用すべきではない。

8.95 Where campaign manufacture of a product has been appropriately justified in the CCS and validated, the filter user should:

キャンペーンによる製品の製造が CCS で適切に正当化され、バリデートされた場合、フィルタ使用者は以下のことを行うべきである。

i. assess and document the risks associated with the duration of filter use for the sterile filtration process for a given fluid.

ある流体の無菌ろ過のプロセスにおけるフィルタの使用期間に関連するリスクを評価し、文書化する。

ii. conduct and document effective validation and qualification studies to demonstrate that the duration of filter use for a given sterile filtration process and for a given fluid does not compromise performance of the final sterilising grade filter or filtrate quality.

次の事項を証明するための効果的なバリデーションと適格性評価調査を行い、かつそれを文書化すること：

所定の無菌ろ過プロセス、及び所定の液に対するフィルタ使用期間が、最終の滅菌グレードのフィルタの性能又はろ過液の品質を損なわないことを実証する。

iii. document the maximum validated duration of use for the filter and implement

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

controls to ensure that filters are not used beyond the validated maximum duration.
Records of these controls should be maintained.

フィルタの使用についてのバリデートされた最大の使用期間を文書化し、そのフィルタが、バリデートされた最大の使用期間を超えて使用されないことを確実にするような管理を行う。それらの管理の記録を維持するべきである。

iv. implement controls to ensure that filters contaminated with fluid or cleaning agent residues, or considered defective in any other way, are removed from use.

「液体や洗浄剤の残留物で汚染されたフィルタ」、または「その他の方法で欠陥があると考えられるフィルタ」を使用から除外することを確実にするための管理を実施する。

Form-Fill-Seal (FFS) フォーム・フィル・シール (FFS)

8.96 The conditions for FFS machines used for terminally sterilised products should comply with the environmental requirements of paragraphs 8.3 and 8.4 of this Annex. The conditions for FFS machines used in aseptic manufacture should comply with the environmental requirements of paragraph 8.10 of this Annex.

最終滅菌製品に使用される FFS 機器の条件は、この付属書の paragraphs 8.3 および paragraphs 8.4 の環境面の要求事項に適合するべきである。無菌操作法による製造に使用される FFS 機器の条件は、この付属書の paragraphs 8.10 の環境要求事項に準拠すべきである。

8.97 Contamination of the packaging films used in the FFS process should be minimized by appropriate controls during component fabrication, supply and handling. Due to the criticality of packaging films, procedures should be implemented to ensure that the films supplied meet defined specifications and are of the appropriate quality, including material thickness and strength, microbial and particulate contamination, integrity and artwork, as relevant. The sampling frequency, the bioburden and, where applicable, endotoxin/pyrogen levels of packaging films and associated components should be defined and controlled within the PQS and considered in the CCS.

FFS プロセスで使用される包装用フィルムの汚染は、部品の製造 (component fabrication)、供給 (supply) および取り扱い (handling) 中の適切な管理によって最小化するべきである。包装用フィルムの重要性のために、供給されるフィルムが規定された規格を満たし、適切な品質を持つことを保証するための手順を実施すべきである。これには、材料の厚さ及び強度、微生物及び微粒子の汚染、完全性及び、該当する場合にはアートワーク (artwork : 容器化された時の図柄/記載事項?) が含まれる。包装フィルム及び関連する部品のサンプリング

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

頻度、バイオーバーデン（微生物負荷）、及び該当する場合はエンドトキシン／ピロジェンレベルは、PQS の中で定義し・管理され、CCS（汚染管理戦略）の中で考慮されるべきである。

8.98 Particular attention should be given to understanding and assessing the operation of the equipment, including set-up, filling, sealing and cutting processes, so that critical process parameters are understood, validated, controlled and monitored appropriately.

機器の操作の理解（セットアップ、充填、密封、切断工程を含む）と評価に特別な注意を払うべきである。そのようにして、重要なプロセスパラメータが理解され、バリデートされ、管理され、モニタリングされるようにする。

8.99 Any product contact gases, e.g. those used to inflate the container or used as a product overlay, should be appropriately filtered, as close to the point of use as possible. The quality of gases used and the effectiveness of gas filtration systems should be verified periodically in accordance with paragraphs 6.18 and 6.19.

製品接触する全てのガス、例えば容器を膨らませるために使用される、又は製品のオーバーレイ（訳注 窒素などのガスで製品を重層する）として使用されるガスは、出来るだけ使用箇所に近接させて、適切にろ過すべきである。使用されるガスの品質、及びガスのろ過システムの有効性は、paragraphs 6.18 及び paragraphs 6.19 に従って定期的に検証（verified）するべきである。

8.100 The controls identified during qualification of FFS should be in alignment with the CCS. Aspects to be considered include but are not limited to:

FFS の適格性評価中に特定すべき管理は、CCS（汚染管理戦略）と整合しているべきである。考慮すべき側面は、以下を含むがこれだけに限定されない。

i. determination of the boundaries of the critical zone.

クリティカルゾーンの境界の決定。

ii. environmental control and monitoring, both of the machine and the background in which it is placed.

機械、及び機械が置かれるバックグラウンドの両方の環境制御とモニタリング。

iii. personnel gowning requirements. 作業者のガウン着用要件

iv. integrity testing of the product filling lines and filtration systems (as relevant).

製品充填ライン及びろ過システムの完全性テスト（関連する場合）。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

v. duration of the batch or filling campaign.

バッチ又は充填のキャンペーンの期間 (訳注：期間の長さ)。

vi. control of packaging films, including any requirements for film decontamination or sterilisation.

包装用フィルムの管理、これには、フィルムの除染又は滅菌の要求事項を含む。

vii. cleaning-in-place and sterilisation-in-place of equipment as necessary.

必要に応じて、装置の定置洗浄及び定置滅菌を行う。

viii. machine operation, settings and alarm management (as relevant).

機械の操作、設定、(関連する) アラーム管理

8.101 Critical process parameters for FFS should be determined during equipment qualification and should include, but are not limited to:

FFS の重要プロセスのパラメータは、機器適格性評価中に決定し、以下を含むべきであるが、これだけに限定されるものではない。

i. settings for uniform package dimensions and cutting in accordance with validated parameters. パッケージの寸法を均一にし、バリデートされたパラメータに従って切断するための設定。

ii. setting, maintenance and monitoring of validated forming temperatures (including pre-heating and cooling), forming times and pressures as relevant.

バリデートされた成形温度 (予熱及び冷却を含む)、成形時間及び (関連する場合には) 圧力の設定 (setting)、維持 (maintenance) 及びモニタリング。

iii. setting, maintenance and monitoring of validated sealing temperatures, sealing temperature uniformity across the seal, sealing times and pressures as relevant.

バリデートされたシール温度、シール中の温度均一性、シール時間及び (該当する場合は) 圧力の設定、維持及びモニタリング。

iv. environmental and product temperature. 環境温度 及び 製品温度

v. batch-specific testing of package seal strength and uniformity.

パッケージシールの強度、及び均一性の、バッチ毎の特定した試験

vi. settings for correct filling volumes, speeds and uniformity.

適正な充填の量、速度及び均一性に関する設定

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

vii. settings for any additional printing (batch coding), embossing or debossing to ensure that unit integrity is not compromised.

単位容器の完全性が損なわれないようにするための追加印刷（バッチコードの印刷）、エンボス化（embossing）、デボス化（debossing）の設定。

viii. methods and parameters for integrity testing of filled containers (see paragraph 8.22).

充填済み容器の完全性試験方法及びパラメータ（paragraph 8.22 を参照）。

8.102 Appropriate procedures for the verification, monitoring and recording of FFS critical process parameters and equipment operation should be applied during production.

FFS の重要プロセスパラメータおよび機器操作の検証（verification）、モニタリング、及び記録のための適切な手順が、生産中に適用されるべきである。

8.103 Operational procedures should describe how forming and sealing issues are detected and rectified. Rejected units or sealing issues should be recorded and investigated.

作業手順書は、成形と密封の問題がどのように検知され、修正されるかを記述するべきである。排除された単位容器または密封の問題（sealing issues）は記録され、調査されるべきである。

8.104 Appropriate maintenance procedures should be established based on risk, and include maintenance and inspection plans for tooling critical to the effectiveness of unit sealing. Any issues identified that indicate a potential product quality concern should be documented and investigated.

適切な保守手順がリスクに基づいて確立し、それにはユニット密封の有効性に重要な工具の据付け（tooling）の保守及び検査計画を含むべきである。製品品質への潜在的な懸念を示すことが特定された問題は、文書化し、調査をするべきである。

Blow-Fill-Seal ブロー・フィル・シール

8.105 Blow-Fill-Seal equipment used for the manufacture of products which are terminally sterilised should be installed in at least a grade D environment. The conditions at the point of fill should comply with the environmental requirements of paragraphs 8.3 and 8.4.

最終滅菌される製品の製造に使用されるブローフィルシール装置は、少なくともグレード

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

D の環境に設置すべきである。充填の箇所は、paragraphs 8.3 及び paragraphs 8.4 の環境要求事項に適合すべきである。

8.106 BFS used for aseptic processing: 無菌操作のプロセス処理に使用される BFS。

- i. For shuttle type equipment used for aseptic filling, the parison is open to the environment and therefore the areas where parison extrusion, blow-moulding and sealing take place should meet grade A conditions at the critical zones. The filling environment should be designed and maintained to meet grade A conditions for viable and total particle limits both at rest and when in operation.

無菌操作での充填に使用されるシャトル型機器の場合は、パリソン (parison) は環境に開放されているため、パリソンの押出、ブロー成形及びシーリングが行われる領域は、クリティカルゾーンにおいて、グレード A 条件に合致すべきである。充填環境は、at rest 及び in operation の両方において生菌数及び全粒子数の両方の限度値について、グレード A 条件が満たされるように維持されるべきである。

- ii. For rotary-type equipment used for aseptic filling, the parison is generally closed to the environment once formed, the filling environment within the parison should be designed and maintained to meet grade A conditions for viable and total particle limits both at rest and when in operation.

無菌操作法での充填に使用される回転式装置については、パリソンは形成されると、一般的に、環境に対して閉じられるが、パリソン内の充填環境は、at rest 時、及び in operation 時の両方において、生菌数及び全微粒子の管理限度値について、グレード A の条件を満たすように、設計され、そして維持されるべきである。

- iii. The equipment should be installed in at least a grade C environment, provided that grade A/B clothing is used. The microbiological monitoring of operators wearing grade A/B clothing in a grade C area, should be performed in accordance with risk management principles, and the limits and monitoring frequencies applied with consideration of the activities performed by these operators.

装置は、グレード A/B の衣類が使用されることを前提に、少なくともグレード C の環境に設置すべきである。グレード C のエリアでグレード A/B の衣類を着用した作業者の微生物学的モニタリングは、リスク管理の原則に従って実施し、管理限度値およびモニタリング頻度は、これらの作業者が行う活動を考慮して適用すべきである。

8.107 Due to the generation of particles from polymer extrusion and cutting during operation, and the restrictive size of critical filling zones of BFS equipment, in operation monitoring of total particle for BFS equipment is not expected. However, data should be

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

available to demonstrate that the design of the equipment ensures that critical zones of the filling process environment would meet grade A conditions in operation.

運転中のポリマー押出及び切断による粒子の発生、及び BFS 装置の重要な充填ゾーンの制限されたサイズのため、BFS 装置の総粒子の運転中のモニタリングは期待されていない。しかしながら、装置の設計により、充填工程環境の重要なゾーンが in operation においてグレード A 条件を満たすことが保証されることを示すデータが、利用可能であるべきである。

8.108 Viable environmental monitoring of BFS processes should be risk-based, and designed in accordance with section 9 of this Annex. In operation viable monitoring should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment assembly. For rotary-type BFS equipment, it is acknowledged that monitoring of the critical filling zone may not be possible.

BFS プロセスの生菌の環境モニタリングは、リスクベースとすべきであり、かつこの付属書の section 9 に従って設計されるべきである。“in operation”での生菌モニタリングは、装置の組み立てを含む重要なプロセス処理の全期間にわたって実施されるべきである。回転式 BFS 装置の場合、クリティカルな充填ゾーンのモニタリングは不可能な可能性がある。

8.109 The environmental control and monitoring programme should take into consideration the moving parts and complex airflow paths generated by the BFS process and the effect of the high heat outputs of the process, (e.g. through the use of airflow visualization studies and/or other equivalent studies). Environmental monitoring programmes should also consider factors such as air-filter configuration, air-filter integrity, cooling systems integrity (see paragraph 6.21), equipment design and qualification.

環境管理及びモニタリングプログラムは、BFS プロセスにより発生する可動部及び複雑な気流経路（例えば、気流可視化調査及び／又は他の同等の調査の使用を通して）、並びにプロセスの高熱の出力の影響を考慮に入れるべきである。環境モニタリングプログラムはまた、エアフィルタの構成、エアフィルタの完全性、冷却システムの完全性（paragraph 6.21 参照）、機器の設計及び適格性評価などの要因を考慮すべきである。

8.110 Air or other gases that make contact with critical surfaces of the container during extrusion, formation or sealing of the moulded container should undergo appropriate filtration. The quality of gas used and the effectiveness of gas filtration systems should

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

be verified periodically in accordance with paragraphs 6.18 and 6.19.

成形容器の押出、成形又は密封中に容器の重要な表面と接触する空気又は他のガスは、適切なる過を受けるべきである。使用されるガスの質及びガスのろ過システムの有効性は、paragraphs 6.18 及び paragraphs 6.19 に従って定期的に確認すべきである。

8.111 Particulate and microbial contamination of the polymer granulate should be prevented by appropriate design, control, and maintenance of the polymer granulate storage, sampling and distribution systems.

ポリマーの顆粒の微粒子及び微生物汚染は、ポリマー顆粒の保管、サンプリング及び分配システムの適切な設計、管理及び保守により、防止すべきである。

8.112 The capability of the extrusion system to provide appropriate sterility assurance for the moulded container should be understood and validated. The sampling frequency, the bioburden and, where applicable, endotoxin/pyrogen levels of the raw polymer should be defined and controlled within the PQS and considered in the CCS.

成形された容器 (moulded container) について、適切な無菌性保証を提供する押出成形システムの能力は、理解され、バリデートがされるべきである。原料ポリマーのサンプリング頻度、バイオバーデン及び該当する場合はエンドトキシン/ピロジェンレベルは、PQS の中で規定し、管理し、かつ CCS の中で考慮されるべきである。

8.113 Interventions requiring cessation of filling and/or extrusion, moulding and sealing and, where required, re-sterilisation of the filling machine should be clearly defined and described in the filling procedure, and included in the APS as relevant (see paragraphs 9.34, 9.35 and 9.36).

充填 及び/又は 押出、成形、密封の中断 (cessation) を必要とするヒトの介在、及び必要な場合は、その充填機の再滅菌は、明確に規定し、充填の手順に記述し、関連する APS に含めるべきである (paragraphs 9.34, 9.35 及び 9.36 参照)。

8.114 The controls identified during qualification of BFS should be in alignment with the site's CCS. Aspects to be considered include but are not limited to:

BFS の適格性評価中に特定された管理は、そのサイト (製造所) の CCS と整合しているべきである。考慮すべき側面は、以下が含まれるが、これだけに限定されない。

i. determination of the boundaries of the critical zone.

クリティカルゾーンの境界の決定。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

ii. environmental control and monitoring, both of the machine and the background in which it is placed.

機械及び、その機械が置かれているバックグラウンドの両方の、環境制御とモニタリング。

iii. personnel gowning requirements. 作業者のガウン着用の要件

iv. integrity testing of the product filling lines and filtration systems (as relevant).

製品充填ライン及びろ過システムの完全性テスト（関連する場合）。

v. duration of the batch or filling campaign. バッチ又は充填キャンペーンの期間。

vi. control of polymer granulate, including distribution systems and critical extrusion temperatures.

ポリマーの顆粒の管理。これには分配システムとクリティカルな押出温度を含む

vii. cleaning-in-place and sterilisation-in-place of equipment as necessary.

必要に応じて、装置の定置洗浄及び定置滅菌を行う。

viii. machine operation, settings and alarm management (as relevant).

機械の操作、設定及びアラーム管理（必要に応じて）。

8.115 Critical process parameters for BFS should be determined during equipment qualification and should include, but are not limited to:

BFS のクリティカルなプロセスパラメータは、機器の適格性評価中に決定する。

それには以下のものが含まれるが、これだけに限定されない：

i. clean-in-place and sterilisation-in-place of product pipelines and filling needles (mandrels).

製品パイプライン及び充填用ニードル（マンドレル）の定置洗浄及び定置滅菌。

ii. setting, maintenance and monitoring of extrusion parameters, including temperature, speed and extruder throat settings for parison thickness.

温度、速度、パリソン厚のための押出機スロート設定などの押出パラメータの設定、維持及びモニタリング。

iii. setting, maintenance and monitoring of mould temperatures, including rate of cooling where necessary for product stability.

金型温度の設定、維持、モニタリング。製品安定性のために必要な冷却速度を含む。

iv. preparation and sterilisation of ancillary components added to the moulded unit, e.g.

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

bottle caps.

ボトルキャップなどの、成形された単位容器追加する補助部品の準備と殺菌。

v. environmental control, cleaning, sterilisation and monitoring of the critical extrusion, transfer and filling areas as relevant.

関連する重要な押出、移送、充填エリアの環境の制御、モニタリング、滅菌、モニタリング。

vi. batch-specific testing of package wall-thickness at critical points of the container.

容器の重要な箇所でのパッケージの壁厚の、バッチ毎の特定の試験 (batch-specific testing)。

vii. settings for correct filling volumes, speeds and uniformity.

適切な充填量、速度、均一性の設定。

viii. settings for any additional printing (batch coding), embossing or debossing to ensure that unit integrity and quality is not compromised.

単位容器の完全性と品質が損なわれないようにするために、追加印刷 (バッチコーディング)、エンボス加工、又はデボス加工 (debossing) のための設定。

ix. methods and parameters for integrity testing of 100% of all filled containers (see paragraph 8.22).

充填された全容器の 100%の完全性試験の方法、及びパラメータ (paragraph 8.22 を参照)。

x. settings for cutters or punches used to remove waste plastic surrounding filled units (flash removal).

充填された単位容器の周囲の廃プラスチックを除去するために使用されるカッター又はパンチの設定 (フラッシュ除去)。

8.116 Appropriate procedures for the verification, monitoring and recording of BFS critical process parameters and equipment operation should be applied during production.

生産中に、BFS の重要なプロセスのパラメータと設備操作の検証 (verification)、モニタリング、記録のための適切な手順が、適用されるべきものである。

8.117 Operational procedures should describe how blowing, forming and sealing issues are detected and rectified. Rejected units or sealing issues should be recorded and investigated.

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

作業手順書は、ブローイング (blowing)、成形 (forming)、そして密封 (sealing) の問題、がどのように検知されるかを、記述すべきである。排除された単位容器、又は密封 (sealing) の問題は記録され、調査されなければならない。

8.118 Where the BFS process includes the addition of components to moulded containers (e.g. addition of caps to LVP bottles), these components should be appropriately decontaminated and added to the process using a clean, controlled process.

BFS のプロセスが成形された容器へのコンポーネント (部品) の添加を含む場合 (例えば、LVP ボトルへのキャップの添加)、それらのコンポーネントは、適切に除染され、クリーンで管理されたプロセスを使用して、そのプロセスに添加すべきである。

i. For aseptic processes, the addition of components should be performed under grade A conditions, to ensure the sterility of critical surfaces, using pre-sterilised components.

無菌操作法によるプロセスの場合、部品 (components) の添加は、重要な表面の無菌性を確実にするため、事前に滅菌した部品 (components) を用いて、グレード A の条件下で実施すべきである。

ii. For terminally sterilised products, the validation of terminal sterilisation processes should ensure the sterility of all critical product pathways between the component and moulded container, including areas that are not wetted during sterilisation.

最終滅菌を行う製品については、最終滅菌プロセスのバリデーションは、滅菌中に濡れない部分 (訳注参照) を含め、部品 (component) と成形容器の間のすべての重要な製品の通過通路の無菌性を確実にすべきである。

訳注：この記述は、過熱水などによる滅菌についての記述と思われる。

iii. Testing procedures should be established and validated to ensure the effective sealing of components and moulded containers.

部品 (components) と成形容器の効果的な密封を確実にするために、検査手順を確立し、バリデートをすべきである。

8.119 Appropriate maintenance procedures should be established based on risk, and include maintenance and inspection plans for items critical to unit sealing, integrity and sterility.

適切な維持管理手順は、リスクに基づいて確立し、単位容器の密封性 (sealing)、完全性、そして無菌性に重要な項目の、維持管理と検査計画を含むべきである。

8.120 The moulds used to form containers are considered critical equipment and any changes

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

or modification to moulds should result in an assessment of finished product container integrity, and where the assessment indicates, should be supported by validation. Any issues identified that indicate a potential product quality concern should be documented and investigated.

容器成形に使用される金型は、重要な器具 (critical equipment) みなされ、金型への変更又は修正は、最終製品容器の完全性の評価を行うべきであり、その評価が示された場合、バリデーションによって裏付けられるべきである。潜在的な製品の品質への懸念を示すことが特定された問題は、文書化を行い、調査をすべきである。

Lyophilization 凍結乾燥

8.121 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 the sterilised product. The lyophilization equipment and its processes should be designed to ensure that product or material sterility is maintained during lyophilization by preventing microbial and particle contamination between the filling of products for lyophilization, and completion of lyophilization process. All control measures in place should be determined by the site’s CCS.

凍結乾燥は重要なプロセスのステップであり、製品又は原材料 (material) の無菌性に影響を与え得る全ての活動は、滅菌製品の無菌操作プロセスの延長と見なす必要がある。凍結乾燥装置及びそのプロセスは、凍結乾燥のための製品の充填から凍結乾燥工程の完了までの間に、微生物及び粒子の汚染を防止することにより、製品又は原材料の無菌性が、凍結乾燥中に確実に維持されるように設計されているべきである。実施される全ての管理手段は、当該サイト (製造所) の CCS によって決定すべきである。

8.122 The sterilisation of the lyophilizer and associated equipment (e.g. trays, vial support rings) should be validated and the holding time between the sterilisation cycle and use appropriately challenged during APS (see paragraph 9.33). The lyophilizer should be sterilised regularly, based on system design. Re-sterilisation should be performed following maintenance or cleaning. Sterilised lyophilizers and associated equipment should be protected from contamination after sterilisation.

凍結乾燥機及び関連機器 (例えば、トレイ、バイアルサポートリング) の滅菌は、バリデートされ、滅菌サイクルと使用の間の保持時間は、APS 中に適切にチャレンジするべきである (paragraph 9.33 を参照)。凍結乾燥機は、システムの設計に基づき、定期的に滅菌

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

すべきである。再滅菌は、メンテナンスまたはクリーニングの後に行うべきである。滅菌された凍結乾燥機とその関連機器は、滅菌後の汚染から保護するべきである。

8.123 Lyophilizers and associated product transfer and loading/unloading areas should be designed to minimize operator intervention as far as possible. The frequency of lyophilizer sterilisation should be determined based on the design and risks related to system contamination during use. Lyophilizers that are manually loaded or unloaded with no barrier technology separation should be sterilised before each load. For lyophilizers loaded and unloaded by automated systems or protected by closed barrier systems, the frequency of sterilisation should be justified and documented as part of the CCS.

凍結乾燥機及び関連する製品の移送・搬出入エリアは、作業者の介在を可能な限り少なくするように設計するべきである。凍結乾燥機の滅菌の頻度は、設計及び使用中のシステム汚染に関連するリスクに基づいて決定するべきである。バリア技術による分離がなく、手でロード／アンロードする凍結乾燥機は、各ロード（入庫）する前に滅菌するべきである。自動化されたシステムでアンロード（出庫）する、あるいはクローズドのバリアシステムで保護された凍結乾燥機については、滅菌の頻度は、論理的な正当性（justified）を文書化し、CCS（汚染管理戦略）の一部として文書化するべきである。

8.124 The integrity of the lyophilizer should be maintained following sterilisation and during lyophilization. The filter used to maintain lyophilizer integrity should be sterilised before each use of the system and its integrity testing results should be part of the batch certification/release. The frequency of vacuum/leak integrity testing of the chamber should be documented and the maximum permitted leakage of air into the lyophilizer should be specified and checked at the start of every cycle.

凍結乾燥機の完全性は、滅菌後及び凍結乾燥中に維持するべきである。凍結乾燥機の完全性を維持するために使用されるフィルタは、システムの各使用前に滅菌されるべきであり、その完全性試験結果はバッチの認証／出荷の一部とすべきである。チャンバーの真空度／リークの完全性試験の頻度は文書化し、凍結乾燥機への最大許容空気漏れの度合い（maximum permitted leakage）は規定され、毎サイクルの開始時にチェックするべきである。

8.125 Lyophilization trays should be checked regularly to ensure that they are not misshapen or damaged.

凍結乾燥トレイ（lyophilization trays）は定期的にチェックし、形状不良（misshapen）や損傷がないことを確認するべきである。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

8.126 Points to consider for the design of loading (and unloading, where the lyophilised material is still unsealed and exposed), include but are not limited to:

ローディング（及び、凍結乾燥材料がまだ密封されておらず暴露している場合にはアンローディングも）の設計において考慮すべき点は、以下を含むがこれに限定されない：

i. The loading pattern within the lyophilizer should be specified and documented.

凍結乾燥機内のローディングパターンを規定し、文書化するべきである。

ii. The transfer of partially closed containers to a lyophilizer should be undertaken under grade A conditions at all times and handled in a manner designed to minimize direct operator intervention. Technologies such as conveyor systems or portable transfer systems (e.g. clean air transfer carts, portable unidirectional airflow workstations) should be used to ensure that the cleanliness of the system used to transfer the partially closed containers is maintained. Alternatively, where supported by validation, trays closed in grade A and not reopened whilst in the grade B area may be used to protect partially stoppered vials (e.g. appropriately closed boxes).

半打栓された容器の凍結乾燥機への移送は、常にグレード A の条件下で行い、作業者の直接的な介入を最小化するように設計された方法で処理されるべきである。半打栓した容器の移送をするために使用されるシステムの清浄度が維持されることを確実にするために、コンベヤーシステムあるいは可搬式の搬送システム（クリーンエア搬送カート、可搬式一方向気流ワークステーション等）のような技術を、使用すべきである。あるいは、バリデーションで裏付けられた場合には、グレード A で閉じたトレイをグレード B のエリアで再び開けないようにして、（訳注：凍結乾燥機にローディングの際に）半打栓をしたバイアルを保護することができる（例えば、適切に閉じたボックス）。

iii. Airflow patterns should not be adversely affected by transport devices and venting of the loading zone.

気流パターンは、搬送装置やローディングゾーンの換気により悪影響を受けないこと。

iv. Unsealed containers (such as partially stoppered vials) should be maintained under grade A conditions and should normally be separated from operators by physical barrier technology or any other appropriate measures.

（半打栓バイアルのような）密封されていない容器は、グレード A 条件に維持し、通常、物理的バリア技術またはその他の適切な手段で作業員から分離すべきである。

v. Where seating of the stoppers is not completed prior to opening the lyophilizer chamber, product removed from the lyophilizer should remain under grade A

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

conditions during subsequent handling.

凍結乾燥機チャンバーを開ける前に、栓のシーティング (seating : 訳注 打栓) が完了しない場合、凍結乾燥機から取り出された製品は、その後の取扱い中もグレード A の条件下で維持されるべきである。

vi. Utensils used during loading and unloading of the lyophilizer (e.g. trays, bags, placing devices, tweezers) should be sterile.

凍結乾燥機のローディング及びアンローディングに使用する器具 (例 : トレイ、バッグ、設置器具、ピンセット) は滅菌されているべきである。

Closed systems クローズドシステム

8.127 The use of closed systems can reduce the risk of microbial, particle and chemical contamination from the adjacent environment. Closed systems should always be designed to reduce the need for manual manipulations and the associated risks.

クローズドシステムの使用は、隣接環境からの微生物、微粒子及び化学物質による汚染のリスクを低減することができる。クローズドシステムは常に、手動操作 (manual manipulations) の必要性、及び関連リスクを低減するよう設計すべきである。

8.128 It is critical to ensure the sterility of all product contact surfaces of closed systems used for aseptic processing. The design and selection of any closed system used for aseptic processing should ensure maintenance of sterility. Connection of sterile equipment (e.g. tubing/pipework) to the sterilised product pathway after the final sterilising grade filter should be designed to be connected aseptically (e.g. by intrinsic sterile connection devices).

無菌操作のプロセスの処理に使用されるクローズドシステムでの、全ての製品接触面の無菌性を確保することは重要である。無菌操作のプロセスに使用する全てのクローズドシステムの設計と選定は、無菌性の維持を保証すべきである。最終滅菌グレードのフィルタ後の (訳注 : 下流側の) 滅菌済み製品の経路への、無菌機器 (例えば、チューブ/配管) の接続は、無菌的に接続されるよう設計すべきである (例えば、イントリンシックの無菌接続装置による)。

8.129 Appropriate measures should be in place to ensure the integrity of components used in aseptic connections. The means by which this is achieved should be determined and captured in the CCS. Appropriate system integrity tests should be considered when there is a risk of compromising product sterility. Supplier assessment should include the

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

collation of data in relation to potential failure modes that may lead to a loss of system sterility.

無菌操作接続 (aseptic connections) で使用される部品 (components) の完全性を確保するために、適切な措置を実施すべきである。これを達成する手段を決定し、CCS に取り込むべきである。製品の無菌性を損なうリスクがある場合、適切なシステム完全性試験を考慮すべきである。供給者評価 (supplier assessment) は、システムの無菌性の喪失につながる可能性のある故障モード (failure modes) に関するデータの照合を含むべきである。

8.130 The background environment in which closed systems are located should be based on their design and the processes undertaken. For aseptic processing and where there are any risks that system integrity may be compromised, the system should be located in grade A. If the system can be shown to remain integral at every usage (e.g. via pressure testing and/or monitoring) then a lower classified area may be used. Any transfer between classified areas should be thoroughly assessed (see paragraph 4.10).

If the closed system is opened (e.g. for maintenance of a bulk manufacturing line) then this should be performed in a classified area appropriate to the materials (e.g. grade C for terminal sterilisation processes, or grade A for aseptic processing) or be subject to further cleaning and disinfection (and sterilisation in case of aseptic processes).

閉鎖系システムが位置するバックグラウンド環境は、その設計及び考慮しているプロセスに基づくべきである。無菌操作のプロセス処理については、そしてシステムの完全性が損なわれるかもしれない何等かのリスクがある場合、そのシステムはグレード A に位置させるべきである。もしそのシステムが、すべての使用において (例えば、加圧試験 (pressure testing) 及び/又は、モニタリングを通じて) 完全性を保つことが示されるならば、より低いクラス区分が使用可能である。クラス区分されたエリア間の移動は、徹底的に評価すべきである (paragraph 4.10 参照)。

もしクローズドシステムを開放する (例えばバルク製造ラインのメンテナンス) のであれば、これはその取扱い物質 (materials) に適したクラス区分のエリア (例えば、最終滅菌プロセスのグレード C、又は無菌操作プロセスのグレード A) で行うか、又は更なるクリーニング及び消毒 (そして、無菌操作プロセスの場合には滅菌) の対象とすべきである。

Single use systems (SUS) シングルユースシステム

8.131 SUS are those technologies used in manufacture of sterile products which are used as an alternative to reusable equipment. SUS can be individual components or made up of multiple components such as bags, filters, tubing, connectors, valves, storage bottles

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

and sensors. Single use systems should be designed to reduce the need for manipulations and complexity of manual interventions.

SUS (single use systems : 訳注 : 単回使用システムの意味) とは、無菌製品の製造に再使用可能な機器 (reusable equipment) の代替として使用される技術である。SUS は個々の部品 (individual components) であるか、あるいはバッグ、フィルタ、チューブ、コネクタ、バルブ、保存バッグ、センサー などの複数の部品から構成されている。シングルユースシステムは、操作の必要性や手作業のヒトの介在の複雑さを軽減するように設計するべきである。

8.132 There are some specific risks associated with SUS which should be assessed as part of the CCS. These risks include but are not limited to:

CCS の一部として評価されるべき、SUS に関連するいくつかの特定のリスクが存在する。これらのリスクは以下を含むが、これだけに限定されない。

i. the interaction between the product and product contact surface (such as adsorption, or leachables and extractables).

製品と製品接触面との間の相互作用 (吸着、又は浸出物及び抽出物のような)。

ii. the fragile nature of the system compared with fixed reusable systems.

固定された再利用可能なシステムと比較した場合の、システムの脆弱性。

iii. the increase in the number and complexity of manual operations (including inspection and handling of the system) and connections made.

手動操作 (システムの検査や取り扱いを含む) や接続の回数や複雑さが増えること。

iv. the complexity of the assembly. 組み立ての複雑さ。

v. the performance of the pre- and post-use integrity testing for sterilising grade filters (see paragraph 8.87).

滅菌グレードのフィルタに対する使用前及び使用後の完全性試験の実施 (paragraph 8.87 参照)。

vi. the risk of holes and leakage. 穴や漏れのリスク。

vii. the potential for compromising the system at the point of opening the outer packaging. 外装を開けた時点で、そのシステムを危険にさらす可能性。

viii. the risk of particle contamination. 粒子汚染のリスク。

8.133 Sterilisation processes for SUS should be validated and shown to have no adverse

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

impact on system performance.

SUS の滅菌プロセスは、バリデーションされ、システム性能に悪影響を与えないことを示すべきである。

8.134 Assessment of suppliers of disposable systems including sterilisation is critical to the selection and use of these systems. For sterile SUS, verification of sterility assurance should be performed as part of the supplier qualification and evidence of sterilisation of each unit should be checked on receipt.

滅菌を含め、ディスポーザブルのシステムの供給者（サプライヤー）の評価は、これらのシステムの選択と使用にとって重要である。無菌 SUS については、無菌保証の検証（verification）は、供給者の適格性認定（supplier qualification）の一部として実施し、各装置の滅菌の証拠（evidence）を、受領時（on receipt）に確認すべきである。

8.135 The adsorption and reactivity of the product with product contact surfaces should be evaluated under process conditions.

製品接触面への製品の吸着及び反応性は、プロセスの条件下で評価すべきである。

8.136 The extractable and leachable profiles of the SUS and any impact on the quality of the product especially where the system is made from polymer-based materials should be evaluated. An assessment should be carried out for each component to evaluate the applicability of the extractable profile data. For components considered to be at high risk from leachables, including those that may absorb processed materials or those with extended material contact times, an assessment of leachable profile studies, including safety concerns, should be taken into consideration. If applying simulated processing conditions, these should accurately reflect the actual processing conditions and be based on a scientific rationale.

特にシステムがポリマーベース材料で作られている場合、SUS の抽出物（extractable）と浸出物（leachable）のプロファイルと、特に製品の品質へのあらゆる影響（any impact）を評価すべきである。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、各成分について評価を行うべきである。浸出物（leachable）がハイリスクであると考えられる成分（プロセスで取り扱っている物質の吸着を含む）または、材料（material）の接触時間が長い成分については、浸出物のプロファイルの調査（安全性への懸念を含む）を、考慮に入れるべきである。プロセスの加工条件のシミュレーションを適用する場合は、実際のプロセスの条件を正確に反映させ、そして科学的な根拠（scientific rationale）に基づくべきである。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

8.137 SUS should be designed to maintain integrity throughout processing under the intended operational conditions. Attention to the structural integrity of the single use components is necessary where these may be exposed to more extreme conditions (e.g. freezing and thawing processes) either during routine processing or transportation. This should include verification that intrinsic sterile connection devices (both heat sealed and mechanically sealed) remain integral under these conditions.

SUS は、意図された操作条件下での処理の間を通して、完全性を維持するように設計されているべきである。単回使用部品の構造的完全性への配慮は、それらが日常的な処理又は輸送の間のより過酷な条件（例：凍結及び融解のプロセス）にさらされる可能性がある場合には必要である。これには、イントリンシックな無菌接続装置（ヒートシール及びメカニカルシールの両方）が、これらの条件下で完全性（integral）を保っていることの検証も含まれるべきである。

8.138 Acceptance criteria should be established and implemented for SUS corresponding to the risks or criticality of the products and its processes. On receipt, each piece of SUS should be checked to ensure that they have been manufactured, supplied and delivered in accordance with the approved specification. A visual inspection of the outer packaging (e.g. appearance of exterior carton, product pouches), label printing, and review of attached documents (e.g. certificate of conformance and proof of sterilisation) should be carried out and documented prior to use.

製品およびそのプロセスのリスクまたは重要性に対応する SUS の受入基準を確立し、実施するべきである。受入時に、SUS の各部品は、それらが承認された規格に従って製造され、供給され、そして出荷されたことを確認するために、チェックをするべきである。外装の目視検査（例えば、外装箱、製品パウチの外観）、ラベル印刷（label printing）、添付書類（例えば、適合証明書（certificate of conformance）、滅菌証明書（proof of sterilisation））の確認は、使用前に実施し、文書化すべきである。

8.139 Critical manual handling operations of SUS such as assembly and connections should be subject to appropriate controls and verified during APS.

組立や接続のような SUS の重要な手作業（manual handling）は、適切な管理の対象となるものであり、APS 中に検証（verified）すべきである。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

9 Environmental & process monitoring 環境及びプロセスのモニタリング

General 一般的事項

9.1 The site’s environmental and process monitoring programme forms part of the overall CCS and is used to monitor the controls designed to minimize the risk of microbial and particle contamination. It should be noted that the reliability of each of the elements of the monitoring system (viable, non-viable and APS) when taken in isolation is limited and should not be considered individually to be an indicator of asepsis. When considered together, the results help confirm the reliability of the design, validation and operation of the system that they are monitoring.

サイト（訳注：製造施設）の環境及びプロセスのモニタリングプログラムは、全体的な CCS（汚染管理戦略）の一部を形成し、微生物及び微粒子汚染のリスクを最小化するために設計された管理をモニタリングするために使用される。モニタリングシステムの各要素（生菌、非生菌、そして APS）を単独で捉えた場合の信頼性は限定的であり、無菌操作可能な状態（asepsis）を示す指標として個別に考慮すべきではないことに、注意すべきである。それらを総合的に考慮した場合には、その結果は、モニタリングしているシステムの設計、バリデーション及び運用（operation）の信頼性を確認するのに役立つ。

9.2 This programme is typically comprised of the following elements:

このプログラムは、通常、以下の要素で構成される：

i. environmental monitoring – total particle.

環境モニタリング – 全微粒子（訳注：生菌粒子 + 非生菌粒子）。

ii. environmental and personnel monitoring – viable particle.

環境及びヒトのモニタリング – 生菌粒子。

iii. temperature, relative humidity and other specific characteristics.

温度、相対湿度 及び その他の特定の特性。

iv. APS (aseptically manufactured product only).

APS（無菌プロセスシミュレーション）（無菌操作法により製造された製品のみ）。

9.3 The information from these systems should be used for routine batch certification/release and for periodic assessment during process review or investigation. This applies for both terminal sterilisation and aseptic processes, however, the criticality of the impact may differ depending upon the product and process type.

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

これらのシステムからの情報は、日常的なバッチ認証／出荷、及びプロセスレビューや調査の間の定期的な評価に使用すべきである。これは、最終滅菌 (terminal sterilisation) 及び無菌操作プロセス (aseptic processes) の両方に適用されるが、その影響の重大性 (criticality of the impact) は、製品及びプロセスの種類によって異なる可能性がある。

Environmental and process monitoring 環境及びプロセスのモニタリング

9.4 An environmental monitoring programme should be established and documented. The purpose of the environmental monitoring programme, is to:

環境モニタリングプログラムは、これを確立し、文書化すべきである。環境モニタリングプログラムの目的は、以下の通りである：

i. Provide assurance that cleanrooms and clean air equipment continue to provide an environment of appropriate air cleanliness, in accordance with design and regulatory requirements.

クリーンルーム及びクリーンエア装置が、設計及び法的規制要求事項 (regulatory requirements) に従って、適切な空気清浄度の環境を提供し続ける保証を提供する。

ii. Effectively detect excursions from environmental limits triggering investigation and assessment of risk to product quality.

製品品質に対するリスクの調査、及び評価を行うトリガー (triggering : 引き金) となる環境管理限度からの一過的逸脱 (excursions) を効果的に検出する。

Risk assessments should be performed in order to establish this comprehensive environmental monitoring programme, i.e. sampling locations, frequency of monitoring, monitoring methods and incubation conditions (e.g. time, temperature(s), aerobic and/or anaerobic conditions).

この包括的な環境モニタリングプログラム、すなわちサンプリング箇所、モニタリング頻度、モニタリング方法、及び培養条件 (例：時間、温度、好気性及び／又は嫌気性条件) を確立するために、リスクアセスメントを実施すべきである。

These risk assessments should be conducted based on detailed knowledge of; the process inputs and final product, the facility, equipment, the criticality of specific processes and steps, the operations involved, routine monitoring data, monitoring data obtained during qualification and knowledge of typical microbial flora isolated from the environment.

これらのリスクアセスメントは、次のような詳細なナレッジ (knowledge : 4.28 項の訳注を参

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

照)に基づいて行うべきである;

プロセスへのインプット (inputs) と最終製品、施設 (facility)、設備 (equipment)、特定のプロセス及びステップの重要性 (criticality of specific processes and steps)、関連する操作 (operations involved)、日常のモニタリングデータ (routine monitoring data)、適格性評価 (qualification) 中に得られたモニタリングのデータ、及び環境から分離された典型的な微生物叢 (typical microbial flora) の知識。

The risk assessment should include the determination of critical monitoring locations, those locations where the presence of microorganisms during processing may have an impact upon product quality, (e.g. grade A, aseptic processing areas and the grade B areas that directly interface with the grade A area). Consideration of other information such as air visualisation studies should also be included. These risk assessments should be reviewed regularly in order to confirm the effectiveness of the site's environmental monitoring programme. The monitoring programme should be considered in the overall context of the trend analysis and the CCS for the site.

リスクアセスメントには、重要なモニタリング箇所、すなわちプロセス中の微生物の存在が製品の品質に影響を及ぼす可能性のある箇所 (例えば、グレード A、無菌操作プロセスエリア及び「グレード A エリアと直接に接するグレード B エリア」) の測定を含むべきである。また、気流可視化調査 (air visualisation studies) などの、他の情報の考慮も含むべきである。これらのリスクアセスメントは、施設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に定期的に見直すべきである。モニタリングプログラムは、当該サイトのトレンド分析、及び CCS (汚染管理戦略) の全体的な脈絡の中で検討するべきである。

9.5 Routine monitoring of cleanrooms, clean air equipment and personnel should be performed in operation throughout all critical stages of processing, including equipment set-up.

クリーンルーム、クリーンエア機器、及びヒトの定期的モニタリングは、装置のセットアップを含むプロセスの処理の全ての重要な段階を通して、作業中に実行すべきである。

9.6 Other characteristics, such as temperature and relative humidity, should be controlled within ranges that align with product/processing/personnel requirements and support maintenance of defined cleanliness standards (e.g. grade A or B).

温度や相対湿度などのその他の特性は、製品/プロセスでの加工/ヒト (訳注: の快適性の) 要求と合致し、定義された清浄度基準 (例えば、グレード A または B) の維持を支援する範囲内で制御すべきである。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

9.7 The monitoring of grade A should demonstrate the maintenance of aseptic processing conditions during critical operations. Monitoring should be performed at locations posing the highest risk of contamination to the sterile equipment surfaces, containers, closures and product. The selection of monitoring locations and the orientation and positioning of sampling devices should be justified and appropriate to obtain reliable data from the critical zones.

グレード A のモニタリングは、重要な作業中の無菌操作条件の維持を実証すべきである。モニタリングは、無菌の装置の表面、容器、栓及び製品への汚染のリスクが最も高い箇所で実施すべきである。モニタリング箇所の選定、サンプリング装置の方向及び位置は、クリティカルゾーンから信頼できるデータを得るために、正当かつ適切なものでなければならない。

9.8 Sampling methods should not pose a risk of contamination to the manufacturing operations.

サンプリング方法は、製造作業に汚染のリスクをもたらさないようにすべきである。

9.9 Appropriate alert levels and action limits should be set for the results of viable and total particle monitoring. The maximum total particle action limits are described in Table 5 and the maximum viable particle action limits are described in Table 6. However, more stringent action limits may be applied based on data trending, the nature of the process or as determined within the CCS. Both viable and total particle alert levels should be established based on results of cleanroom qualification tests and periodically reviewed based on ongoing trend data.

生菌粒子及び全微粒子モニタリングの結果に対して、適切なアラートレベル (alert levels) 及びアクション限度値 (action limits) を設定すべきである。最大全微粒子のアクション限度値 (action limits) は表 5 に、最大生菌粒子の管理限度値は表 6 に記載されている。しかしながら、データのトレンド、プロセスの性質、または CCS 内で決定されたことに基づいて、より厳しいアクション管理限度値が適用される場合がある。生菌粒子および全微粒子のアラートレベルは、クリーンルームの適格性評価試験の結果に基づいて確立し、継続中のトレンドデータ (ongoing trend data) に基づいて定期的に見直すべきである。

9.10 Alert levels for grade A (total particle only) grade B, grade C and grade D should be set such that adverse trends (e.g. a numbers of events or individual events that indicate a deterioration of environmental control) are detected and addressed.

グレード A (全微粒子のみ)、グレード B、グレード C、及びグレード D のアラートレベ

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

ルは、悪化傾向 (adverse trends) (例えば、環境管理の悪化を示す事象の数、または個別事象の数) が検知され、対処されるように設定されるべきである。

9.11 Monitoring procedures should define the approach to trending. Trends should include, but are not limited to:

モニタリング方法は、トレンド分析へのアプローチを規定すべきである。トレンドは以下を含むべきであるが、これだけに限定されるものではない。

i. Increasing numbers of excursions from action limits or alert levels.

アクション管理限度値またはアラートレベルからの一過的逸脱の数の増加。

ii. Consecutive excursions from alert levels.

アラートレベルからの連続的な一過的逸脱。

iii Regular but isolated excursion from action limits that may have a common cause, (e.g. single excursions that always follow planned preventative maintenance).

共通の原因を持つ可能性のある、アクション管理限度値からのいつも (regular) の、しかし単発的な一過的逸脱 (例えば、計画的な予防保守にの後に常にみられる単発の一過的逸脱)。

iv. Changes in microbial flora type and numbers and predominance of specific organisms. Particular attention should be given to organisms recovered that may indicate a loss of control, deterioration in cleanliness or organisms that may be difficult to control such as spore-forming microorganisms and moulds.

微生物叢のタイプ、数および特定の微生物の有意性のある変化 (訳注参照)。管理の喪失、清浄度の悪化、または芽胞形成微生物やカビなど管理が困難な微生物を示す可能性のある回収微生物に特に注意を払うべきである。

訳注: クリーンルームなどの清浄度の高いエリアの微生物管理は、検出する菌数はかなり低いので、数による管理だけでは効率的とはいえない。

汚染の再発を防ぐためには、汚染経路の特定が非常に重要である。この汚染経路の特定は、菌種に関わる情報が不可欠である。

検出した微生物の本来の棲息場所 (habitat) を確認し、クリーンルームに関わる周辺環境、器物、そしてヒトなどが、そのような微生物の棲息場所や運搬者 (キャリア) になっている可能性を検討し、CCS に反映させる必要がある。

9.12 The monitoring of grade C and D cleanrooms in operation should be performed based on data collected during qualification and routine data to allow effective trend analysis. The requirements of alert levels and action limits will depend on the nature of the operations carried out. Action limits may be more stringent than those listed in Table 5 and Table 6.

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

稼働中のグレード C 及び D のクリーンルームのモニタリングは、効果的なトレンド分析を可能にするために、適格性評価中に収集したデータ、及び日常的なデータに基づいて実施すべきである。アラートレベル及びアクション管理限度値の要求は、実施する作業の性質に依存する。アクション管理限度値は表 5 及び表 6 に記載されたものよりも厳しい場合がある。

9.13 If action limits are exceeded, operating procedures should prescribe a root cause investigation, an assessment of the potential impact to product (including batches produced between the monitoring and reporting) and requirements for corrective and preventive actions. If alert levels are exceeded, operating procedures should prescribe assessment and follow-up, which should include consideration of an investigation and/or corrective actions to avoid any further deterioration of the environment.

アクション管理限度値を超えたことを考えて、作業手順書は、根本原因調査 (root cause investigation)、製品 (モニタリング時点と報告時点の間に製造されたバッチを含む) への潜在的影響の評価、および是正措置・予防措置の要求を規定すべきである。アラートレベルを超えたことを考えて、作業手順書はその評価とフォローアップを規定するものとし、これには環境のさらなる悪化を避けるための調査及び/又は是正処置の検討を含めるべきである。

Environmental monitoring – total particle 環境モニタリングー全微粒子

9.14 A total particle monitoring program should be established to obtain data for assessing potential contamination risks and to ensure the maintenance of the environment for sterile operations in a qualified state.

潜在的汚染リスクを評価するためのデータを入手し、適格性評価がされた環境で、**無菌**作業 (**sterile** operations) の状態に維持することを確実にするため、全微粒子モニタリングプログラムを確立すべきである。

訳注：上記の “sterile operations” は、“aseptic operations” の概念と異なるものなのかは、不明である。

なお、EU-GMP Annex 1 も、この表現となっている。

9.15 The limits for environmental monitoring of airborne particle concentration for each graded area are given in Table 5.

各グレードのエリアの空气中浮遊微粒子濃度の環境モニタリングの管理限界値は、表 5 に示されている。

Table 5: Maximum permitted total particle concentration for monitoring.

モニタリングに関する最大の許容全微粒子濃度

Grade	Maximum limits for total particle ≥ 0.5 μm/m ³		Maximum limits for total particle ≥ 5 μm/m ³	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Not predetermined ^(a)	29 300	Not predetermined ^(a)

(a) For grade D, in operation limits are not predetermined. The manufacturer should establish in operation limits based on a risk assessment and on routine data, where applicable.

グレード D については、in operation の管理限度値は予め定められていない。製造業者は、リスクアセスメント及び該当する場合は日常的なデータに基づき、in operation の管理限度値を設定する必要がある。

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 (guidance value of less than 20 minutes) in an unmanned state, after the completion of operations (see paragraph 4.29).

"at rest" 状態について、この表に示された微粒子管理限度値は、作業完了後、無人の状態 (unmanned state) において、適格性評価中に定められた短い "クリーンアップ" 期間 (20 分未満のガイダンス値) 後に達成されるべきである (paragraph 4.29 参照)。

Note 2: The occasional indication of macro particle counts, especially ≥ 5 μm, within grade A may be considered to be false counts due to electronic noise, stray light, coincidence loss 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 system, equipment failure, or may also be diagnostic of poor practices during machine set-up and routine operation.

グレード A 内のマクロ粒子計数、特に ≥ 5 μm が時折表示されるのは、電子ノイズ (electronic noise)、迷光 (stray light)、コインシデンス損失 (coincidence loss : 訳注参照) 等による誤計数と考えることができる。しかし、低レベルのカウントが連続または定期的に行われる場合は、汚染事象の可能性を示している可能性があり、調査する必要がある。そのような事象は、室内空気供給フィルタ・システム (room air supply filtration system) の初期段階の故障、機器の故障を示す場合もあれば、機器のセットアップや日常的な操作の際の不手際の兆の可能性もある。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

訳注：コインシデンス損失 (coincidence loss) とは、粒子濃度が高いために、検知器に粒子が完全に、あるいは部分的に重なりあった状態で捉えられ、計測される粒子数が低めにカウントされること。

9.16 For grade A, particle monitoring should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment assembly.

グレード A については、微粒子モニタリングを、重要なプロセス処理（機器組立を含む）の全期間にわたって実施すべきである。

9.17 The grade A area should be monitored continuously (for particles ≥ 0.5 and $\geq 5 \mu\text{m}$) and with a suitable sample flow rate (at least 28 litres (1ft³) per minute) so that all interventions, transient events and any system deterioration is captured. The system should frequently correlate each individual sample result with alert levels and action limits at such a frequency that any potential excursion can be identified and responded to in a timely manner. Alarms should be triggered if alert levels are exceeded. Procedures should define the actions to be taken in response to alarms including the consideration of additional microbial monitoring.

グレード A のエリアは、すべてのヒトの介在 (interventions)、過渡事象 (transient events) 及びシステムの如何なる悪化が捕捉されるよう、適切なサンプル流量（少なくとも毎分 28 リットル (1ft³)）で連続的に (0.5 μm 以上及び 5 μm 以上の粒子について) モニタリングすべきである。システムは、可能性のある一過的逸脱が適時に特定され、かつ対応できるような頻度で、個々の試料結果をアラートレベル およびアクション管理限度値と頻繁に関連付けるべきである。もしアラートレベルを超えたならば、アラーム（警報）が作動すること。手順書では、追加の微生物モニタリングの考慮を含め、アラーム（訳注：の発報）に対応するために、取るべき行動内容を規定すべきである。

9.18 It is recommended that a similar system be used for the grade B area although the sample frequency may be decreased. The grade B area should be monitored at such a frequency and with suitable sample size that the programme captures any increase in levels of contamination and system deterioration. If alert levels are exceeded, alarms should be triggered.

同様のシステムをグレード B エリアに使用することが推奨される。ただし、サンプルの採取頻度を減らしてもよい。グレード B エリアは、汚染レベルおよびシステム劣化の、いかなる増大もプログラムが捕捉するような頻度および適切なサンプルサイズで、モニターすべきである。アラートレベルを超えた場合、アラーム（警報）が作動すべきである。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

9.19 The selection of the monitoring system should take into account any risk presented by the materials used in the manufacturing operation (e.g. those involving live organisms, powdery products or radiopharmaceuticals) that may give rise to biological, chemical or radiation hazards.

モニタリングシステムの選択は、生物学的、化学的又は放射線によるハザードを生じさせるかもしれない製造作業で使用される原材料 (materials) (例えば、生菌を含むもの、粉末製品あるいは放射性医薬品) によってもたらされる、あらゆるリスクを考慮すべきである。

9.20 In the case where contaminants are present due to the processes involved and would potentially damage the particle counter or present a hazard (e.g. live organisms, powdery products and radiation hazards), the frequency and strategy employed should be such as to assure the environmental classification both prior to and post exposure to the risk. An increase in viable particle monitoring should be considered to ensure comprehensive monitoring of the process. Additionally, monitoring should be performed during simulated operations. Such operations should be performed at appropriate intervals. The approach should be defined in the CCS.

汚染物質が関係するプロセスに存在し、パーティクルカウンターを損傷する可能性があったり、又は ハザード (例：生菌、粉末状製品、放射線危害) を示す場合、使用される (訳注：サンプリングの) 頻度及び戦略は、リスクへの暴露前及び暴露後の両方の環境のクラス区分 (environmental classification) を保証すべきである。プロセスの包括的なモニタリングを確実にするため、生菌粒子モニタリングの増加を検討すべきである。さらに、モニタリングは模擬作業 (simulated operations) 中に実施すべきである。このような運営は適切な間隔で行うべきである。その方法は、CCS で規定すべきである。

9.21 The size of monitoring samples taken using automated systems will usually be a function of the sampling rate of the system used. It is not necessary for the sample volume to be the same as that used for formal classification of cleanrooms and clean air equipment. Monitoring sample volumes should be justified.

自動化システムを用いて採取するモニタリングのサンプルのサイズは、通常、使用されるシステムのサンプリング速度 (sampling rate) の関数となる。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式なクラス区分 (formal classification) に使用されるものと同じである必要はない。モニタリングのサンプルの量は、その論理的正当性の説明 (justified) をすべきである。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

Environmental and personnel monitoring – viable particle

環境およびヒトのモニタリングー生菌粒子

9.22 Where aseptic operations are performed, microbial monitoring should be frequent using a combination of methods such as settle plates, volumetric air sampling, glove, gown and surface sampling (e.g. swabs and contact plates). The method of sampling used should be justified within the CCS and should be demonstrated not to have a detrimental impact on grade A and B airflow patterns. Cleanroom and equipment surfaces should be monitored at the end of an operation.

無菌操作を実施する場合、微生物モニタリングは、落下菌平板 (settle plates)、定量的エアサンプリング (volumetric air sampling)、グローブ、ガウンおよび表面のサンプリング (例えば、スワブおよびコンタクトプレート) などの方法の組み合わせを使用して、頻繁に行うべきである。使用されるサンプリング方法は、CCSの中で論理的妥当性を説明 (justified) するべきであり、グレード A 及びグレード B の気流パターンに有害な影響を与えないことを実証しなければならない。クリーンルームや機器の表面は、作業の終了時にモニターすべきである。

9.23 Viable particle monitoring should also be performed within the cleanrooms when normal manufacturing operations are not occurring (e.g. post disinfection, prior to start of manufacturing, on completion of the batch and after a shutdown period), and in associated rooms that have not been used, in order to detect potential incidents of contamination which may affect the controls within the cleanrooms. In case of an incident, additional sample locations may be used as a verification of the effectiveness of a corrective action (e.g. cleaning and disinfection).

生菌粒子のモニタリングはまた、クリーンルーム内の管理に影響を及ぼす可能性のある汚染事故 (incidents of contamination) を検出するために、通常の製造業務が行われていない時 (例えば、消毒後、製造開始前、バッチ完了時、シャットダウン期間後)、及び使用されていない関連室内でも、実施すべきである。事故 (incident) が発生した場合、是正処置 (例: 清掃及び消毒) の有効性の検証として、追加のサンプル採取箇所が使用されるかもしれない。

9.24 Continuous viable air monitoring in grade A (e.g. air sampling or settle plates) should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment (aseptic set-up) assembly and critical processing. A similar approach should be considered for grade B cleanrooms based on the risk of impact on the aseptic processing. 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.

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

グレード A の連続的な生菌の空気モニタリング（例えば、エアサンプリングまたは落下菌平板）は、重要なプロセス処理（processing）の全期間中について考慮すべきである。この「重要なプロセス処理」には、装置（無菌セットアップ）組立ておよび重要なプロセス処理が含まれる。同様のアプローチが、無菌操作によるプロセス処理への影響（インパクト）のリスクに基づいて、グレード B のクリーンルームに対しても考慮すべきである。モニタリングは、すべての、ヒトの介入（interventions）、過渡的事象（transient events）及び、あらゆるシステムの劣化を捕捉し、モニタリング操作の介入によって引き起こされるあらゆるリスクを回避するような方法で実行すべきである。

9.25 A risk assessment should evaluate the locations, type and frequency of personnel monitoring based on the activities performed and the proximity to critical zones. Monitoring should include sampling of personnel at periodic intervals during the process. Sampling of personnel should be performed in such a way that it will not compromise the process.

リスクアセスメントは、実施する活動及びクリティカルなゾーンに対する近接性（proximity）に基づき、ヒトのモニタリングの箇所、種類及び頻度を評価すべきである。モニタリングは、そのプロセスを通して、定期的な間隔でのヒトのサンプリングを含むべきである。ヒトのサンプリングは、プロセスを危うくしないような方法で行うべきである。

Particular consideration should be given to monitoring personnel following involvement in critical interventions (at a minimum gloves, but may require monitoring of areas of gown as applicable to the process) and on each exit from the grade B cleanroom (gloves and gown).

クリティカルなヒト介入に関与した後の職員のモニタリング（最低でも手袋、ただしプロセスに適用されるガウンの箇所（areas；複数形）のモニタリングを必要とする場合がある）、そしてグレード B のクリーンルームからの各退出時（手袋およびガウン）に、特に配慮すべきである。

Where monitoring of gloves is performed after critical interventions, the outer gloves should be replaced prior to continuation of activity. Where monitoring of gowns is required after critical interventions, the gown should be replaced before further activity in the cleanroom.

重要なヒトの介入の後にグローブのモニタリングを実施する場合、（作業の）活動を継続する前に（訳注：二重に手袋を着用しているので）外側の手袋を交換すべきである。ガウンのモニタリングが重要な介入の後に必要とされる場合は、ガウンはクリーンルームでの更なる活動

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

をする前に交換するべきである。

9.26 Microbial monitoring of personnel in the grade A and grade B areas should be performed. Where operations are manual in nature (e.g. aseptic compounding or filling), the increased risk should lead to enhanced emphasis placed on microbial monitoring of gowns and justified within the CCS.

グレード A およびグレード B のエリア内のヒトに対する微生物モニタリングを、実施すべきである。操作が本質的に手作業である場合（例えば、無菌操作法による調合又は充填）には、その増大したリスクは、ガウンの微生物モニタリングをより重視し、CCS 内でその論理的正当性の説明 (justified) をする必要がある。

9.27 Where monitoring is routinely performed by manufacturing personnel, this should be subject to regular oversight by the quality unit (refer also to paragraph 8.19).

モニタリングが製造担当の要員によって日常的に実施される場合、これは品質部門 (quality unit) による定期的な監視 (regular oversight) を受けるべきである (paragraph 8.19 も参照のこと)。

9.28 The adoption of suitable alternative monitoring systems such as rapid methods should be considered by manufacturers in order to expedite the detection of microbiological contamination issues and to reduce the risk to product. These rapid and automated microbial monitoring methods may be adopted after validation has demonstrated their equivalency or superiority to the established methods.

微生物汚染問題の検出を迅速化し、製品へのリスクを低減するため、迅速法などの適切な代替のモニタリングシステムの採用が、製造業者によって検討されるべきである。これらの迅速かつ自動化された微生物モニタリング方法は、バリデーションにより確立された方法との同等性 (equivalency) 又は優越性 (superiority) が証明された後に採用することになるであろう (may be adopted)。

9.29 Sampling methods and equipment used should be fully understood and procedures should be in place for the correct operation and interpretation of results obtained. Supporting data for the recovery efficiency of the sampling methods chosen should be available.

使用されるサンプリング方法及び装置は完全に理解されるべきであり、正しい操作及び得られた結果の解釈のための手順を整備するべきである。選定したサンプリング方法の回収効率 (recovery efficiency) に関する裏付けデータが利用可能 (available) とするべきである。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

9.30 Action limits for viable particle contamination are shown in Table 6

生菌粒子汚染に対するアクション管理限度値を、表 6 に示す。

Table 6: Maximum action limits for viable particle contamination

生菌粒子汚染に対する最大アクション管理限度値

Grade	エアサンプラ Air sample CFU /m ³	落下菌 Settle plates (diam. 90 mm) CFU /4 hours (a)	コンタクトプレート Contact plates (diam. 55mm), CFU / plate (b)	グローブプリント Glove print, Including 5 fingers on both hands CFU / glove
A	No growth (c)			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

- (a) - Settle plates should be exposed in grade A and B areas for the duration of operations (including equipment set-up) and changed as required after a maximum of 4 hours (exposure time should be based on validation including recovery studies and it should not have any negative effect on the suitability of the media used).

落下菌平板の暴露は、グレード A および B のエリアでは作業時間中（機器のセットアップを含む）、最大 4 時間後に必要に応じて交換するべきである（暴露（訳注：可能な）時間は（訳注；微生物でチャレンジした）回収調査（recovery studies）を含むバリデーシオンに基づくべきで、使用する培地の適合性（suitability）に悪影響を及ぼすものであってはならない）。

- For grade C and D areas, exposure time (with a maximum of 4 hours) and frequency should be based on QRM.

グレード C および グレード D のエリアでは、暴露時間（最大 4 時間）とその頻度は QRM（品質リスクマネジメント）に基づいて決定するべきである。

- Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours.

個々の落下菌平板は 4 時間未満の暴露でもよい。

- (b) Contact plate limits apply to equipment, room and gown surfaces within the grade A and grade B areas. Routine gown monitoring is not normally required for grade C and D areas, depending on their function.

コンタクトプレートでの管理限度値は、グレード A およびグレード B のエリア内の装置、部屋およびガウンの表面に適用される。グレード C および D エリアでは、その（訳注：エリアの担っている）機能により、通常では、日常的なガウン・モニタリングは

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

必要がない。

(c) It should be noted that for grade A, any growth should result in an investigation.

グレード A については、如何なる菌の増殖（訳注：菌の検出）であっても、調査を行うことに留意すべきである。

Note 1: It should be noted that the types of monitoring methods listed in the table above are examples and other methods can be used provided they meet the intent of providing information across the whole of the critical process where product may be contaminated (e.g. aseptic line set-up, aseptic processing, filling and lyophilizer loading).

上表に記載されたモニタリング方法の種類は事例であり、製品が汚染される可能性のある重要なプロセスの全体（例えば、無菌ラインのセットアップ、無菌処理、充填、凍結乾燥機へのローディング）に情報を提供するという意図に合致すれば、他の方法を用いることができる点に、注意が必要である。

Note 2: Limits are applied using CFU throughout the document. If different or new technologies are used that present results in a manner different from CFU, the manufacturer should scientifically justify the limits applied and where possible correlate them to CFU.

この文書では、管理限度値を CFU を用いて適用している。CFU とは異なる方法で結果を示す別の技術や、又は新しい技術を使用する場合、製造業者は適用される管理限度値を科学的に正当化 (scientifically justify) し、可能であれば CFU と関連させるべきである。

9.31 Microorganisms detected in the grade A and grade B areas should be identified to species level and the potential impact of such microorganisms on product quality (for each batch implicated) and overall state of control should be evaluated.

Consideration should also be given to the identification of microorganisms detected in grade C and D areas (for example where action limits or alert levels are exceeded) or following the isolation of organisms that may indicate a loss of control, deterioration in cleanliness or that may be difficult to control such as spore-forming microorganisms and moulds and at a sufficient frequency to maintain a current understanding of the typical flora of these areas.

グレード A 及びグレード B のエリアで検出された微生物は、種 (species) レベルまで同定すべきであり、そのような微生物が製品品質（関係する各バッチ）及び、全体的な管理されている状況 (overall state of control) についての、可能性のある影響 (impact) を評価すべき

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

である。

また、グレード C 及び D のエリアで検出された微生物（例えば、アクション管理限度値、又はアラートレベルを超えた場合）、又は管理状態の喪失（loss of control）、清浄性（cleanliness）の悪化を示す可能性のある微生物、又は芽胞形成菌（spore-forming microorganisms）及びカビ（moulds）のような管理が困難な生物の分離後に、これらのエリアの典型的な微生物菌叢の現状の理解を維持することを、十分な頻度で考慮する必要がある。

Aseptic process simulation (APS) (also known as media fill)

無菌プロセスシミュレーション（APS；培地充填としても知られている）

9.32 Periodic verification of the effectiveness of the controls in place for aseptic processing should include an APS using a sterile nutrient media and/or surrogate in place of the product.

The APS should not be considered as the primary means to validate the aseptic process or aspects of the aseptic process. The effectiveness of the aseptic process should be determined through process design, adherence to the pharmaceutical quality system and process controls, training, and evaluation of monitoring data. Selection of an appropriate nutrient media and/or surrogate should be made based on the ability of the media and/or surrogate to imitate physical product characteristics assessed to pose a risk to product sterility during the aseptic process.

Where processing stages may indirectly impact the viability of any introduced microbial contamination, (e.g. aseptically produced semi-solids, powders, solid materials, microspheres, liposomes and other formulations where product is cooled or heated or lyophilized), alternative procedures that represent the operations as closely as possible should be developed.

Where surrogate materials, such as buffers, are used in parts of the APS, the surrogate material should not inhibit the growth of any potential contamination.

無菌操作プロセス処理のために実施される管理の有効性の定期的な検証（periodic verification）は、製品の代わりに無菌の栄養培地（nutrient media）及び／又はサロゲイト（surrogate：訳注 製品を代替する物質）を使用する APS（無菌プロセスシミュレーション）を含むべきである。

APS は、無菌操作プロセス又は無菌操作プロセスの様相をバリデートするための主要な手段と見なすべきではない。無菌操作プロセスの有効性は、プロセス設計、医薬品品質システム、及びプロセス管理の遵守、訓練、並びにモニタリングデータの評価により決定するべきである。適切な培地及び／又はサロゲイトの選定は、無菌操作プロセス中に製品の無菌性に対してリスクをもたらすと評価された物理的な製品特性を模倣（imitate）することに対する培

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

地 (media) 及び/又はサロゲート (surrogate) の能力に基づいて行うべきである。

プロセス処理のステージが、取り込んだ微生物汚染の活性 (viability) に間接的に影響を与える可能性を持つ場合 (例えば、無菌的に製造された半固形物、粉末、固体物質、マイクロスフェア、リポソーム及び、製品が冷却 又は 加熱されるその他の製剤)、その操作をできるだけ正確に再現する代替の手順を開発するべきである。

緩衝液のようなサロゲイト物質を APS の一部で使用する場合、そのサロゲイト物質は、潜在的な汚染菌の発生を、如何なる抑制をするものであってはならない。

9.33 The APS should imitate as closely as possible the routine aseptic manufacturing process and include all the critical manufacturing steps, specifically:

APS は、通常の無菌操作の製造プロセスを可能な限り模倣 (imitate) し、全ての重要な製造ステップを含むべきである :

- i. The APS should assess all aseptic operations performed subsequent to the sterilisation and decontamination cycles of materials utilised in the process to the point where the container is sealed.

APS は、プロセスで使用される原材料 (materials) の滅菌・除染サイクルに続いて、容器が密封される時点までに実施される全ての無菌操作の作業を評価すべきである。

- ii. For non-filterable formulations, any additional aseptic steps should be assessed.

ろ過が出来ない処方 (non-filterable formulations) については、何等かの無菌操作のステップを評価すること。

- iii. Where aseptic manufacturing is performed under an inert atmosphere, the inert gas should be substituted with air in the process simulation unless anaerobic simulation is intended.

無菌操作法による製造が不活性ガスの雰囲気 (inert atmosphere) の下で行われる場合、嫌気性菌を対象としたシミュレーション (anaerobic simulation) を意図していない限り、そのプロセスシミュレーションでは、不活性ガスを空気で代用するべきである。

- iv. Processes requiring the addition of sterile powders should use an acceptable surrogate material in the same containers as those used in the process under evaluation.

無菌の粉体の添加が必要なプロセスでは、評価をしているプロセスで使用する容器と同じ容器に入れた許容可能な代替物質 (acceptable surrogate material) を使用すること。

- v. Separate simulations of individual unit operations (e.g. processes involving drying, blending, milling and subdivision of a sterile powder) should be avoided. Any use of individual simulations should be supported by a documented justification and ensure

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

that the sum total of the individual simulations continues to fully cover the whole process.

個々の単位操作（例えば、乾燥、混合、粉碎及び滅菌粉末の小分けを含むプロセス）の個別のシミュレーションは避けるべきである。個々の（単位操作の）シミュレーションの使用は、文書化された正当性の説明（justification）によって裏付けを行い、個々のシミュレーションの合計が、全プロセスを十分にカバーし続けることを確認すべきである。

- vi. The process simulation procedure for lyophilized products should represent the entire aseptic processing chain including filling, transport, loading, a representative duration of the chamber dwell, unloading and sealing under specified, documented and justified conditions representing worst case operating parameters.

凍結乾燥製品のプロセスシミュレーションの手順は、無菌操作プロセスの処理チェーンの全体（entire aseptic processing chain）表すべきである。これには、ワーストケースの運転パラメータを代表している、規定され、文書化され、そしてその論理的妥当性を説明（justified）した条件の下での、充填（filling）、移送（transport）、ローディング（loading）、チャンバー内滞在の代表的時間（a representative duration of the chamber dwell）、アンローディング（unloading；取り出し）及び密封（sealing）が含まれる。

- vii. The lyophilization process simulation should mimic all aspects of the process, except those that may affect the viability or recovery of contaminants. For instance, boiling-over or actual freezing of the solution should be avoided. Factors to consider in determining APS design include, where applicable:

凍結乾燥プロセスのシミュレーションは、プロセスの全ての側面を模倣すべきである。ただし、汚染菌（contaminants）の生存率や回収に影響を及ぼす可能性のあるものを除く。例えば、溶液の沸騰（boiling-over）や、実際の凍結は回避すべきである。APS の設計を決定する際に考慮すべき要因には、該当する場合、以下が含まれる：

- the use of air to break vacuum instead of nitrogen or other process gases.
真空のブレイクには、窒素または他のプロセスガスではなく、空気を使用する。
- replicating the maximum interval between sterilisation of the lyophilizer and its use.
凍結乾燥機の滅菌とその使用との間の、最大間隔を再現すること。
- replicating the maximum period of time between filtration and lyophilization.
ろ過と凍結乾燥の間の最大期間を再現すること。
- quantitative aspects of worst-case situations, e.g. loading the largest number of

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

trays, replicating the longest duration of loading where the chamber is open to the environment.

ワーストケースの定量的側面。

例えば、最大数のトレイを装填すること、チャンバーが環境に開放されている場合の（訳注：ロードの）装填時間を最長にすることの再現。

9.34 The APS should take into account various aseptic manipulations and interventions

known to occur during normal production as well as worst-case situations, and take into account the following:

APS は、ワーストケースの状況だけでなく、通常の生産中に発生することが知られている様々な無菌操による取扱い (aseptic manipulations)、及びヒトの介入 (interventions) を視野にいれ、以下を考慮すべきである。

i. Inherent and corrective interventions representative of the routine process should be performed in a manner and frequency similar to that during the routine aseptic process.

ルーチンのプロセスを代表する固有な、そして是正的なヒトの介入 (corrective interventions) は、ルーチンの無菌操作プロセス中と同様の方法及び頻度で実施すべきである。

ii. The inclusion and frequency of interventions in the APS should be based on assessed risks posed to product sterility.

APS にヒトの介入を含めること、及びその頻度は、製品の無菌性にもたらされる評価済みのリスクに基づくべきである。

9.35 APS should not be used to justify practices that pose unnecessary contamination risks.

APS は、不必要な汚染リスクをもたらす行為を正当化するために使用すべきではない。

9.36 In developing the APS plan, consideration should be given to the following:

APS の計画の策定では、以下を考慮すべきである。

i. Identification of worst case conditions covering the relevant variables, such as container size and line speed, and their impact on the process. The outcome of the assessment should justify the variables selected.

容器サイズやライン速度などの関連変数を網羅したワーストケース条件の特定、及びそれらのプロセスへの影響。アセスメントの結果は、選定した変数を正当化 (justify) するものでなければならない。

ii. Determining the representative sizes of container/closure combinations to be used for

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

validation. Bracketing or matrix approach may be considered for validation of the same container/closure configuration for different products where process equivalence is scientifically justified.

バリデーションに使用する容器と栓の組合せの代表的な大きさの決定。プロセスの同等性が科学的に正当化される場合、異なる製品について同じ容器／栓の構成のバリデーションを行うために、ブラケット法又はマトリックス法を考慮することができる。

iii. Maximum permitted holding times for sterile product and equipment exposed during the aseptic process.

無菌操作法のプロセス中に曝露される無菌の製品および機器の最大許容保持時間。

iv. 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. The volume used should provide sufficient headspace to support potential microbial growth and ensure that turbidity can be detected during inspection.

容器当たりの充填容量は、無菌製品を直接汚染する可能性のある全ての機器及び部品表面に、培地が接触することを確実にするのに、十分な量とすべきである。使用される容量 (volume) は、可能性のある微生物の増殖を支え、検査中に濁りを確実に検出できるような、十分なヘッドスペース (上部空間) を与えるべきである。

v. The requirement for substitution of any inert gas used in the routine aseptic manufacturing process by air unless anaerobic simulation is intended. In these situations, inclusion of occasional anaerobic simulations as part of the overall validation strategy should be considered (see paragraph 9.33 point iii).

嫌気性菌のシミュレーションを意図していない限り、日常の無菌操作の製造プロセスで使用している不活性ガスを、空気で代替することの要求。このような状況では、全体的なバリデーション戦略の一部として、時折の嫌気性シミュレーションを含めることを、考慮すべきである (paragraph 9.33 point iii を参照)。

vi. The selected nutrient media should be capable of growing a designated group of reference microorganisms as described by the relevant pharmacopeia and suitably representative local isolates.

選定した栄養培地は、関連する薬局方に記載されている指定された基準微生物群 (reference microorganisms) 及び、適切に代表している製造環境の分離菌株を増殖できるものとすべきである。

vii. The method of detection of microbial contamination should be scientifically justified

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

to ensure that contamination is reliably detected.

微生物汚染の検出方法は、汚染が確実に検出されるように、科学的に正当化の説明がされるべきである。

- viii. The process simulation should be of sufficient duration to challenge the process, the operators that perform interventions, shift changes and the capability of the processing environment to provide appropriate conditions for the manufacture of a sterile product.

プロセスシミュレーションは、プロセス、介入を行うオペレータ、シフトの変更、および無菌製品の製造に適切な条件を提供するプロセス処理の環境の能力にチャレンジするための十分な持続時間を持つべきである。

- ix. Where the manufacturer operates different or extended shifts, the APS should be designed to capture factors specific to those shifts that are assessed to pose a risk to product sterility, for example the maximum duration for which an operator may be present in the cleanroom.

製造業者が様々なシフト、又は延長されたシフトを運用する場合、APSは、製品の無菌性にリスクをもたらすと評価されるこれらのシフトに特有の要因（例えば、オペレータがクリーンルームに存在することができる最大時間）を捕捉するよう設計されなければならない。

- x. Simulating normal aseptic manufacturing interruptions where the process is idle (e.g. shift changeovers, recharging dispensing vessels, introduction of additional equipment).

プロセスが休止 (idle) している場合の通常の無菌操作法による製造の中断のシミュレーション（例えば、シフトの切り替え、分注容器の再チャージ、追加機器の導入）。

- xi. Ensuring that environmental monitoring is conducted as required for routine production, and throughout the entire duration of the process simulation.

日常の生産に必要な環境モニタリングが、プロセスシミュレーションの全期間を通じて実施されることを確実にすること。

- xii. 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 demonstrating that the campaign duration does not pose any risk.

バリア技術 (Barrier Technologies) の使用、又は無菌の原薬の製造のようなキャンペーン

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

製造が行われる場合、キャンペーンの開始と終了の両方に関連するリスクをシミュレートし、キャンペーン期間が如何なるリスクももたらさないことを実証するように、プロセスシミュレーションを設計し実行することを考慮すべきである。

- xiii. The performance of "end of production or campaign APS" may be used as additional assurance or investigative purposes; however, their use should be justified in the CCS and should not replace routine APS. If used, it should be demonstrated that any residual product does not negatively impact the recovery of any potential microbial contamination.

追加の保証として、又は調査目的として、「生産終了時又はキャンペーン時の APS」の実施が使用される可能性がある；しかしながら、それらの使用は、CCS（汚染管理戦略）において論理的正当性の説明（justified）をするべきであり、日常的な APS に取って代わるべきものではない。もし使用するのであれば、可能性をもつ微生物汚染の回収に、残留している製品が悪影響を与えないことを実証すべきである。

- 9.37 For sterile active substances, batch size should be large enough to represent routine operation, simulate intervention operation at the worst case, and cover all surfaces that may come into contact with the sterile product. In addition, all the simulated materials (surrogates or growth medium) should be subjected to microbial evaluation. The simulation materials should be sufficient to satisfy the evaluation of the process being simulated and should not compromise the recovery of micro-organisms.

無菌原薬については、バッチサイズは日常業務を表すのに十分なほど大きく、ワーストケースのヒト介在する作業をシミュレートし、無菌製剤と接触する可能性のある全ての表面をカバーすべきである。更に、すべての模擬物質（simulated materials）（サロゲイトまたは増殖培地）は、微生物学的評価を受けるべきである。シミュレーション用の物質は、シミュレーションされるプロセスの評価を満足させるのに十分でなければならず、また、微生物の回収を損なうべきではない。

- 9.38 APS should be performed as part of the initial validation, with at least three consecutive satisfactory simulation tests that cover all working shifts that the aseptic process may occur in, and after any significant modification to operational practices, facilities, services or equipment which are assessed to have an impact on the sterility assurance of the product (e.g. modification to the HVAC system, equipment, changes to process, number of shifts and numbers of personnel, major facility shut down).

APS は、イニシャルのバリデーションの一環として行うべきであり、無菌操作プロセスが発生する可能性のあるすべての作業シフトをカバーする少なくとも連続3回の満足できる

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

シミュレーションテストで行われるべきである。その後は、次の事項に対する何等かの重要な変更 (significant modification) を行った場合に行う可能性がある ;
作業手順 (operational practices)、施設 (facilities)、製品の無菌性保証に影響 (impact) をもつために (訳注: リスクの) 評価を行うべきサービスあるいは機器 (例えば、HVAC (空調) システム、機器、プロセス・シフト数・オペレータ数に対する変更、主要な施設のシャットダウン)。

Normally, APS (periodic revalidation) should be repeated twice a year (approximately every six months) for each aseptic process, each filling line and each shift. Each operator should participate in at least one successful APS annually. 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.

通常、APS (定期的再バリデーション) は、各無菌工程、各充填ライン及び各シフトについて、年 2 回 (約半年毎) 繰り返すべきである。各作業者は、少なくとも年に 1 回の成功裏の APS に参加するべきである。「シャットダウン前の最後のバッチの後」、「長期の非稼働期間の前」、又は「ラインの廃止若しくは移設の前」に APS の実施を考慮すべきである。

9.39 Where manual operation (e.g. aseptic compounding or filling) occurs, each type of container, container closure and equipment train should be initially validated with each operator participating in at least 3 consecutive successful APS and revalidated with one APS approximately every 6 months for each operator. The APS batch size should mimic that used in the routine aseptic manufacturing process.

手動操作 (manual operation : 例えば無菌操作による調合や充填) が行われる場合、各タイプの容器、容器用の栓 (container closure) 及び機器トレイン (equipment train : 訳注 一連となっている機器の単位) は、各オペレータが少なくとも連続 3 回の成功裏の APS に参加して最初にバリデーションを行い、各オペレータについて約半年毎に 1 回の APS で再バリデーションをされるものとする。APS のバッチサイズは、日常の無菌操作法の製造プロセスで使用されるサイズを模倣すべきである。

9.40 The number of units processed (filled) for APS 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 CCS. Typically, a minimum of 5000 to 10000 units are filled. For small batches (e.g. those under 5000 units), the number of containers for APS should at least equal the size of the production batch.

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

APS の処理（充填）される単位容器数は、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ために十分とするべきである。充填する単位容器数の論理的正当性の説明（justification）は、CCS に明確に記載すべきである。

通常、最低 5000～10000 単位容器が充填される。小バッチ（例えば、5000 単位容器未満のバッチ）の場合、APS 用の容器の数は、少なくとも製造バッチのサイズと同じとすべきである。

9.41 Filled APS units should be agitated, swirled or inverted before incubation to ensure contact of the media with all interior surfaces in the container. All integral units from the APS should be incubated and evaluated, including units with cosmetic defects or those which have gone through non-destructive in-process control checks.

充填された APS の単位容器は、培養前に攪拌（agitated）、旋回（swirled）または反転（inverted）させ、容器内のすべての内表面への、培地の接触を確保すべきである。APS からのすべての完全なユニット（integral units）は、培養し、そして評価する。これには、外観不良（cosmetic defects）、あるいは非破壊の工程内管理チェックを経た単位容器が含まれる。

If units are discarded during the process simulation and not incubated, these should be comparable with units discarded during a routine fill, and only if production SOPs clearly specify that units must be removed under the same circumstances (i.e. type of intervention; line location; specific number of units removed).

もし単位容器がプロセスシミュレーション中に廃棄され、培養されないならば、これらは通常の充填中に 廃棄される単位容器と同等（comparable）であるべきであり、製造 の SOP（訳注：標準作業手順書）が同じ状況（すなわち、ヒト介在の種類、ラインの位置、除去される単位容器の特定の数）で単位容器を取り除かなければいけないと明確に規定している場合に限り、 そのようなユニットを廃棄すべきである。

In no case should more units be removed during a media fill intervention than would be cleared during a production run. Examples may include those that must be discarded during routine production after the set-up process or following a specific type of intervention.

いかなる場合においても、生産運転中に除去されるよりも多くの単位容器が、培地充填作業中に除去されるべきではない。例としては、セットアップのプロセスの後、又は特定の種類のヒト介在の後、通常の生産中に廃棄されなければならない単位容器が含まれる場合がある。

To fully understand the process and assess contamination risks during aseptic setup or

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

mandatory line clearances, these units would typically be incubated separately, and would not necessarily be included in the acceptance criteria for the APS.

プロセスを完全に理解し、無菌操作のセットアップ又は、義務的なラインクリアランス (mandatory line clearances) 中の汚染リスクを評価するために、これらの単位容器は、通常別々に培養され、必ずしも APS の許容判断基準 (acceptance criteria) に含めるものではないであろう。

9.42 Where processes include materials that contact the product contact surfaces but are then discarded (e.g. product flushes), the discarded material should be simulated with nutrient media and be incubated as part of the APS, unless it can be clearly demonstrated that this waste process would not impact the sterility of the product.

製品接触面に接触するがその後廃棄される物品 (materials) を含むプロセスの場合 (例えば製品洗浄)、その廃棄される物質 (discarded material) は栄養培地でシミュレートし、APS の一部として培養すべきである。ただし、この廃棄される物質が、製品の無菌性に影響を与えないことが明確に証明されている場合を除く。

9.43 Filled APS units should be incubated in a clear container to ensure visual detection of microbial growth. Where the product container is not clear (e.g. amber glass, opaque plastic), clear containers of identical configuration may be substituted to aid in the detection of contamination. When a clear container of identical configuration cannot be substituted, a suitable method for the detection of microbial growth should be developed and validated. Microorganisms isolated from contaminated units should be identified to the species level when practical, to assist in the determination of the likely source of the contaminant.

充填された APS の単位容器は、微生物の増殖の可視的検出を確実にするために、透明な容器で培養すべきである。製品容器が透明でない (例: 琥珀色のガラス、不透明なプラスチック) 場合、汚染の検出を助けるために、同一の形態 (identical configuration) の透明な容器で代用してよい。同じ形状の透明な容器で代用できない場合、微生物増殖の検出のための適切な方法を開発し、バリデーションを行うべきである。汚染された単位容器から分離された微生物は、汚染源と思われる場所の特定を支援するため、事実上の種レベルまで同定すべきである。

9.44 Filled APS units should be incubated without unnecessary delay to achieve the best possible recovery of potential contamination. The selection of the incubation conditions and duration should be scientifically justified and validated to provide an appropriate

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

level of sensitivity of detection of microbial contamination.

充填（訳注：培地を）された APS の単位容器は、可能性のある汚染の最良の回収を達成するために、不必要な遅延（unnecessary delay）をすることなく培養すべきである。培養条件及び培養期間の選択は、微生物汚染の適切な検出感度を提供するために、科学的に論理的正当性を説明（scientifically justified）し、バリデートを行うべきである。

9.45 On completion of incubation: 培養の完了時

- i. Filled APS units should be inspected by personnel who have been appropriately trained and qualified for the detection of microbiological contamination. Inspection should be conducted under conditions that facilitate the identification of any microbial contamination.

充填された APS の単位容器は、微生物汚染の検出についての適切な訓練と適格性評価がされた職員によって、検査がされるべきである。検査は、如何なる微生物汚染の特定も容易のような条件の下で行うべきである。

- ii. Samples of the filled units should undergo positive control by inoculation with a suitable range of reference organisms and suitably representative local isolates.

充填され単位容器のサンプルは、適切な範囲の基準微生物（reference organisms）及び、適切に代表している製造環境の分離菌株を接種することにより、陽性対照を置くものとする。

9.46 The target should be zero growth. Any contaminated unit should result in a failed APS and the following actions should be taken:

目標はゼロ成長（訳注：菌汚染した単位容器がゼロ）とすべきである。汚染された単位容器は、APS を不合格とするものであり、以下の措置をとるべきである：

- i. an investigation to determine the most probable root cause(s).
最も可能性の高い根本原因を決定するための調査。
- ii. determination and implementation of appropriate corrective measures.
適切な是正措置の決定及び実施。
- iii. a sufficient number of successful, consecutive repeat APS (normally a minimum of 3) should be conducted in order to demonstrate that the process has been returned to a state of control.

そのプロセスが管理されている状態（state of control）に戻ったことを実証するため、成

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

功裏の連続する十分な回数（通常、最低 3 回）の APS を実施すること。

iv. a prompt review of all appropriate records relating to aseptic production since the last successful APS.

前回成功した APS 以降の無菌操作法による生産に関連する、全ての適切な記録を、速やかにレビューする。

a) The outcome of the review should include a risk assessment of potential sterile breaches in batches manufactured since the last successful APS.

レビューの結果は、前回の成功裏の APS 成功以降に製造されたバッチにおける、可能性をもつ無菌性の破綻（potential sterile breaches）のリスクアセスメントを含むべきである。

b) All other batches not released to the market should be included in the scope of the investigation. Any decision regarding their release status should consider the investigation outcome.

市場に出荷されていない他の全てのバッチは、調査の範囲に含めるべきである。これらのバッチの出荷状況に関するいかなる決定も、この調査結果を考慮すべきである。

v. all products that have been manufactured on a line subsequent to a process simulation failure should be quarantined until a successful resolution of the process simulation failure has occurred.

プロセスシミュレーションの不適合の後に、ラインで製造されたすべての製品は、プロセスシミュレーションの不適合が成功裏に解決（successful resolution）されるまで隔離すべきである。

vi. where the root cause investigation indicates that the failure was related to operator activity, actions to limit the operator’s activities, until retrained and requalified, should be taken.

根本原因の調査（root cause investigation）が、その不適合（failure）が、オペレータの活動に関連することを示した場合、再訓練（retrained）され、そして適格性の再評価を受けるまで、そのオペレータの活動を制限する措置を取るべきである。

vii. production should resume only after completion of successful revalidation.

生産は、再バリデーションが成功裏に完了した後にのみ、再開するべきである。

9.47 All APS runs should be fully documented and include a reconciliation of units processed (e.g. units filled, incubated and not incubated). Justification for filled and non-incubated

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

units should be included in the documentation. All interventions performed during the APS should be recorded, including the start and end time of each intervention and the involved person. All microbial monitoring data as well as other testing data should be recorded in the APS batch record.

すべての APS の実行は、完全に文書化し、プロセス処理された単位容器の数量照合 (reconciliation) (例えば、充填された単位容器数、培養された単位容器数、培養されていない単位容器数) を含むべきである。充填されたが、培養されていない単位容器数については、その正当な理由が文書に含まれるべきである。APS 中に行われたすべてのヒトの介在は、各介在の開始・終了時刻、及びそれに関与したヒトを含めて記録されるべきである。すべての微生物モニタリングのデータ及びその他の試験のデータは、APS バッチ記録書 (APS batch record) に記録するべきである。

9.48 An APS run should be aborted only under circumstances in which written procedures require commercial lots to be equally handled. An investigation should be documented in such cases.

APS の実行 (run) は、手順書 (written procedures) が、商業ロットと同等に取り扱われることを要求している状況下でのみ、中断をすべきである。そのような場合の調査は文書化すべきである。

9.49 An aseptic process should be subject to a repeat of the initial validation when:

無菌操作法によるプロセスは、以下の場合、イニシャルのバリデーションの繰り返しを行うべきである：

i. the specific aseptic process has not been in operation for an extended period of time.

特定の無菌操作法によるプロセスが、長期間にわたって稼動していない。

ii. there is a change to the process, equipment, procedures or environment that has the potential to affect the aseptic process or an addition of new product containers or container-closure combinations.

無菌操作プロセスに影響を及ぼす可能性のあるプロセス、装置、手順又は環境の変更がある場合、又は新しい製品容器又は容器-栓の組合せが追加される場合。

10 Quality Control (QC) 品質管理 (QC)

10.1 There should be personnel available with appropriate training and experience in microbiology, sterility assurance and knowledge of the processes to support the design

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

of the manufacturing activities, environmental monitoring regime and any investigation assessing the impact of microbiologically linked events to the safety of the sterile product.

製造活動、環境モニタリング体制、及び微生物学的関連事象が、無菌製品の安全性に及ぼす影響 (impact) を評価する調査の設計を支援するために、微生物学、無菌性保証及びプロセスに関する知識の適切な訓練と経験を有する職員を利用可能とすべきである。

10.2 Specifications for raw materials, components and products should include requirements for microbial, particulate and endotoxin/pyrogen limits when the need for this has been indicated by monitoring and/or by the CCS.

原料、成分および製品の規格は、モニタリングおよび／または CCS (汚染管理戦略) によりその必要性が示された場合、微生物、微粒子、エンドトキシン／パイロジェンの管理限度値に関する要求事項を含むべきである。

10.3 The bioburden assay should be performed on each batch for both aseptically filled product and terminally sterilised products and the results considered as part of the final batch review. There should be defined limits for bioburden immediately before the final sterilising grade filter or the terminal sterilisation process, which are related to the efficiency of the method to be used. Samples should be taken to be representative of the worst-case scenario (e.g. at the end of hold time). Where overkill sterilisation parameters are set for terminally sterilised products, bioburden should be monitored at suitable scheduled intervals.

バイオーバーデンの定量 (bioburden assay) は、無菌操作法による充填製品及び最終滅菌製品の両方についてバッチごとに実施し、その結果を最終バッチのレビューの一部として行うべきである。最終滅菌グレードのフィルタ、又は最終滅菌工程の直前についての、バイオーバーデンの管理限界値を規定すべきである。それらは使用される (訳注: 滅菌の) 方法の効率 (efficiency) に関わる事項である。サンプルは最悪のシナリオ (例えば、ホールドタイム終了時) を代表するように採取するべきである。最終滅菌製品にオーバーキル滅菌パラメータ (overkill sterilisation parameters) が設定されている場合、バイオーバーデンは適切な定期的な間隔でモニターするべきである。

10.4 For products authorised for parametric release, a supporting pre-sterilisation bioburden monitoring programme for the filled product prior to initiating the sterilisation cycle should be developed and the bioburden assay should be performed for each batch.

The sampling locations of filled units before sterilisation should be based on a worst case

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

scenario and be representative of the batch. Any organisms found during bioburden testing should be identified and their impact on the effectiveness of the sterilising process determined. Where appropriate, the level of endotoxin/pyrogen should be monitored.

パラメトリックリリースが承認された製品は、滅菌サイクルの開始前に、充填された製品に対して、それを裏付けする滅菌前バイオバーデンモニタリングプログラム (supporting pre-sterilisation bioburden monitoring programme) を開発し、バッチ毎にバイオバーデンの定量をすべきである。

滅菌前の充填済単位容器のサンプリング位置は、ワーストケースのシナリオに基づき、各バッチを代表するべきである。バイオバーデン試験中に発見された微生物はすべて同定し、滅菌プロセスの有効性に対するその影響を決定するべきである。該当する場合にあっては、エンドトキシン/パイロジェンのレベルをモニターすべきである。

10.5 The sterility test applied to the finished product should only be regarded as the last in a series of critical control measures by which sterility is assured. It cannot be used to assure sterility of a product that does not meet its design, procedural or validation parameters. The test should be validated for the product concerned.

最終化した製品 (finished product) に適用する無菌試験は、無菌性を保証する一連の重要な管理手段の最後のものとしてのみ、見なすべきである。無菌試験は、設計面、手順上の事項、又はバリデーションパラメータを満たさない製品の無菌性を保証するために使用することはできない。この試験は、当該製品についてバリデートされていること。

10.6 The sterility test should be performed under aseptic conditions. 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:

無菌試験は無菌操作法の条件下で実施すべきである。無菌試験のために採取される試料は、バッチ全体を代表すべきであるが、特に、最も汚染リスクが高いと考えられるバッチの部分から採取された試料を含むべきである。例えば：

i. For products which have been filled aseptically, samples should include containers filled at the beginning and end of the batch. Additional samples, e.g. taken after critical interventions should be considered based on risk.

無菌操作法により充填した製品については、サンプルには、バッチの最初と最後に充填された容器を含むべきである。例えば重大なヒト介在の後に、追加のサンプルをリスクに基づいて検討するべきである。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

- ii. For products which have been heat sterilised in their final containers, samples taken should be representative of the worst case locations (e.g. the potentially coolest or slowest to heat part of each load).

最終容器内で加熱滅菌された製品については、採取されたサンプルはワーストケースの箇所を代表するものでなければならない（例えば、各ロード（被滅菌物）の中で最も温度が低い箇所、又は最も加熱が遅い可能性のある箇所など）。

- iii. For products which have been lyophilized, samples taken from different lyophilization loads.

凍結乾燥された製品については、異なる凍結乾燥のロード（訳注：凍結乾燥の処理ロードや、異なった凍結乾燥機を使用して行った処理ロード）から採取したサンプル。

Note: Where the manufacturing process results in sub-batches (e.g. for terminally sterilised products) then sterility samples from each sub-batch should be taken and a sterility test for each sub-batch performed. Consideration should also be given to performing separate testing for other finished product tests.

製造プロセスがサブバッチになる場合（例えば、最終滅菌製品（terminally sterilised products））、各サブバッチから無菌試験サンプルを採取し、各サブバッチの無菌試験を実施すること。また、他の最終製品の試験（finished product tests）についても個別に試験を行うこと。

10.7 For some products it may not be possible to obtain a sterility test result prior to release because the shelf life of the product is too short to allow completion of a sterility test. In these cases, the additional considerations of design of the process and additional monitoring and/or alternative test methods required to mitigate the identified risks should be assessed and documented.

幾つかの製品については、出荷前に無菌試験結果を得ることが出来ない可能性がある。というのは、当該製品の有効期限（shelf life）が、無菌試験を完了するには余りにも短いからである。このような場合、特定されたリスクを軽減するために、必要なプロセスの設計および追加のモニタリング、及び／又は代替試験方法（alternative test methods）に関する追加の考慮事項を評価し、文書化すべきである。

10.8 Any process (e.g. Vaporized Hydrogen Peroxide, Ultra Violet) used to decontaminate the external surfaces of sterility samples prior to testing should not negatively impact the sensitivity of the test method or the reliability of the sample.

試験前に無菌試験サンプルの外部表面を除染するために使用する如何なるプロセス（例え

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

ば、蒸気化させた過酸化水素 (Vaporized Hydrogen Peroxide ; VHP)、紫外線) は、試験方法の感度あるいは試料の信頼性に悪影響を及ぼすべきではない。

10.9 Media used for product testing should be quality control tested according to the related Pharmacopeia before use. Media used for environmental monitoring and APS should be tested for growth promotion before use, using a scientifically justified and designated group of reference microorganisms and including suitably representative local isolates. Media quality control testing should normally be performed by the end user. Any reliance on outsourced testing or supplier testing of media should be justified and transportation and shipping conditions should be thoroughly considered in this case.

製品試験に使用する培地は、使用前に関連する薬局方に従って品質管理試験を行うべきである。環境モニタリング及び APS (無菌プロセスシミュレーション) に使用する培地は、使用前に、科学的に正当化され指定された基準となる微生物 (reference microorganisms : 訳注 該当する薬局方に定められている基準菌株)、及び適切に代表的な製造環境分離菌株 (suitably representative local isolates) を含めて、培地性能 (growth promotion) を試験すべきである。

培地の品質管理試験は、通常、エンドユーザーが行うべきである。培地の外部委託試験 (outsourced testing) または培地の供給者の試験 (supplier testing of media) への信頼性は、その正当性の説明 (justified) すべきであり、この場合、輸送および輸送条件を十分に検討すべきである。

10.10 Environmental monitoring data and trend data generated for classified areas should be reviewed as part of product batch certification/release. A written procedure should be available that describes the actions to be taken when data from environmental monitoring are found out of trend or exceeding the established limits. For products with short shelf life, the environmental data for the time of manufacture may not be available; in these cases, the compliance should include a review of the most recent available data. Manufacturers of these products should consider the use of rapid/alternative methods.

クラス区分されたエリア (classified areas) に関して、生成された環境モニタリングデータ及びトレンドデータは、製品バッチの認証/出荷の一部としてレビューすべきである。環境モニタリングからのデータがトレンドから外れている (out of trend)、または確立された管理限度値を超えていることが判明した場合、それに対して取るべき措置を記述した手順書を利用可能とするべきである。

有効期間の短い (short shelf life) 製品については、製造時の環境データが入手できない場合がある ; このような場合、そのコンプライアンス (compliance : 法令順守) には、入手可能な

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

最新のデータのレビューを含むべきである。それらの製品の製造業者は、迅速／代替の方法の利用を検討すべきである。

10.11 Where rapid and automated microbial methods are used for general manufacturing purposes, these methods should be validated for the product(s) or processes concerned.

迅速かつ自動化された微生物法 (rapid and automated microbial methods) が一般的な製造目的で使用される場合、これらの方法は当該製品又はプロセスについてバリデートすべきである。

Glossary 用語集

Airlock – An enclosed space with interlocked doors, constructed to maintain air pressure control between adjoining rooms (generally with different air cleanliness standards). The intent of an airlock is to preclude ingress of particle matter and microorganism contamination from a lesser controlled area.

エアロック – インターロック扉を備えた、閉鎖された空間。隣接する部屋（一般的に、異なる空気清浄度を持つ）間の空気圧力管理を維持するために、(訳注：このエアロックが) 組み入れられる。エアロックの目的は、より低い管理がされているエリアからの微粒子および微生物の汚染の侵入を排除することである。

Action limit – An established relevant measure (e.g. microbial, or airborne particle limits) that, when exceeded, should trigger appropriate investigation and corrective action based on the investigation.

アクションリミット (アクション限度値) – その値を超えた時、適切な調査を実施するきっかけとなり、その調査に基づき、是正措置がとられる、確立された関連基準（例えば、微生物または空中浮遊粒子限度値）である。

Alert level – An established relevant measure (e.g. microbial, or airborne particle levels) giving early warning of potential drift from normal operating conditions and validated state, which does not necessarily give grounds for corrective action but triggers appropriate scrutiny and follow-up to address the potential problem. Alert levels are established based on routine and qualification trend data and are periodically reviewed. The alert level can be based on a number of parameters including adverse trends, individual excursions above a set limit and repeat events.

アラートレベル – 通常の運転条件およびバリデートされた状態からのドリフト（ズレ）の可能性を早期に伝える、確立された関連する基準（例えば、微生物または空中浮遊粒子レベ

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

ル)。これは、必ずしも是正措置の根拠となるものではないが、潜在的な問題に対処するための適切な調査とフォローアップを行うきっかけとなる。

アラートレベルは、日常的なトレンドデータおよび適格性評価のトレンドデータに基づいて設定され、定期的にレビューを行う。

アラートレベルは、悪化傾向 (adverse trends)、設定された限度値を超える単発的な一過的逸脱 (individual excursions)、および繰り返される事象 (repeat events) などを含む、複数のパラメータに基づき設定することができる。

Aseptic preparation/processing – 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, endotoxin/pyrogen and particle contamination.

無菌操作による準備・調製／プロセス処理 – 微生物、エンドトキシン／パイロジェン及び粒子の汚染を防ぐように、空気供給、原材料及びヒトが規制された環境の下で、無菌の製品、容器及び／又は器具類を取り扱うことをいう。

Aseptic Process Simulation (APS) – A simulation of the entire aseptic manufacturing process in order to verify the capability of the process to assure product sterility. Includes all aseptic operations associated with routine manufacturing, e.g. equipment assembly, formulation, filling, lyophilization and sealing processes as necessary.

無菌プロセスシミュレーション (APS) – 製品の無菌性を保証するプロセスの能力を検証 (verify) するために、無菌操作による製造プロセス全体をシミュレーションすること。日常的な製造に関連するすべての無菌操作、例えば、機器の組み立て、処方調製 (formulation)、充填、凍結乾燥、及び必要に応じての密封化プロセス (sealing processes) が含まれる。

Asepsis – A state of control attained by using an aseptic work area and performing activities in a manner that precludes microbial contamination of the exposed sterile product.

無菌操作状態 – 無菌操作の作業エリア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。

Bacterial retention testing – This test is performed to validate that a filter can remove bacteria from a gas or liquid. The test is usually performed using a standard organism, such as *Brevundimonas diminuta* at a minimum concentration of 10^7 Colony Forming Units/cm².

バクテリアチャレンジ試験 – この試験は、フィルタが気体又は液体から細菌を除去でき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、*Brevundimonas diminuta* のような標準菌を使用して、 10^7 CFU/cm² の最小の菌濃度で行われる。(訳注参照)

(訳注) 菌濃度を、約 10^7 CFU/cm² の菌濃度にするのが重要であるといわれている。この濃度が計算上

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

では、あるいは SEM (走査電顕) 画像では、フィルタ表面に単層 (mono-layer) を形成するといわれている。これ以上の菌濃度にした場合は、チャレンジ菌 (*Brevundimonas diminuta*) がフィルタ表層上に層をなし、ろ材 (filter media) のよう働きをするとも言われている。

Barrier – A physical partition that affords aseptic processing area (usually grade A) protection by separating it from the background environment. Such systems frequently use in part or totally the Barrier Technologies known as RABS or isolators.

バリア – 物理的な区画であって、バックグラウンド環境からそれを分離することによって、無菌操作プロセスエリア (グレード A) の保護を与えるものである。

そのようなシステムは、RABS またはアイソレータとして知られるバリア技術の一部に、あるいは全体に対して頻繁に使用されている。

Bioburden – The total number of microorganisms associated with a specific item such as personnel, manufacturing environments (air and surfaces), equipment, product packaging, raw materials (including water), in-process materials, or finished products.

バイオバーデン – 特定のアイテムに関連した微生物の合計菌数。特定のアイテムとは、職員、製造環境 (空気および表面)、機器、製品の包装、原料 (水を含む)、工程内の原材料、または最終製品などである。

Bio-decontamination - A process that eliminates viable bioburden via use of sporicidal chemical agents.

生物学的除染 (バイオ除染) – 殺芽胞性の化学薬剤の使用により、生存しているバイオバーデンを除去するプロセス。

Biological Indicators (BI) – A population of microorganisms inoculated onto a suitable medium (e.g. solution, container or closure) and placed within a steriliser or load or room locations to determine the sterilisation or disinfection cycle efficacy of a physical or chemical process.

The challenge microorganism is selected and validated based upon its resistance to the given process. Incoming lot D-value, microbiological count and purity define the quality of the BI.

バイオロジカル・インジケータ (BI) (生物学的滅菌指標体) – 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なプロセスの滅菌または消毒サイクルの効力を決定するために、滅菌機、載荷物 (load)、または部屋の、ある場所 (locations) にそれを置く。

チャレンジ菌 (訳注: BI のキャリアに接種する微生物) は、その与えられたプロセスに対する抵抗性に基づいて選定し、バリデートされる。受入ロットの D 値、微生物数および純度によって、BI の品質が決まる。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

Blow-Fill-Seal (BFS) – A technology in which containers are formed from a thermoplastic granulate, filled with product, and then sealed in a continuous, integrated, automatic operation. The two most common types of BFS machines are the Shuttle type (with Parison cut) and the Rotary type (Closed Parison).

ブローフィルシール (BFS) – 熱可塑性の顆粒から容器を形成し、製品を充填し、連続的な一体化された自動操作で、シールする技術。BFS の機械で最も一般的な2つのタイプは、シャトル型（パリソンのカットあり）と、ロータリー型（クローズドのパリソン）である。

Campaign manufacture – A manufacture of a series of batches of the same product in sequence in a given period of time with strict adherence to established and validated control measures.

キャンペーン製造 – 確立されバリデートされた管理手段を厳格に遵守し、ある一定期間に、同一製品の一連のバッチを連続して製造すること。

Classified area – An area that contains a number of cleanrooms (see cleanroom definition).

クラス区分されたエリア – 複数のクリーンルームを含むエリア
(クリーンルームの定義を参照)

Cleaning – A process for removing contamination e.g. product residues or disinfectant residues.

クリーニング/洗浄 – 汚染（例えば、製品の残留物および消毒剤の残留物など）を除去するプロセス。

Clean area – An area with defined particle and microbiological cleanliness standards usually containing a number of joined cleanrooms.

清浄エリア (クリーンエリア) – 規定された微粒子と微生物学的清浄度基準を持つエリアで、通常、複数の繋がったクリーンルームを含む。

Cleanroom – A room designed, maintained, and controlled to prevent particle and microbial contamination of drug products. Such a room is assigned and reproducibly meets an appropriate air cleanliness level.

クリーンルーム – 医薬品の粒子及び微生物汚染を防止するように設計、維持及び管理される部屋。そのような部屋は適切な空気清浄度レベルが割り当てられ、適切な空気清浄度のレベルに再現性よく合致する。

Cleanroom classification – A method of assessing the level of air cleanliness against a specification for a cleanroom or clean air equipment by measuring the total particle concentration.

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

クリーンルームのクラス区分 – 総粒子濃度を測定することによって、クリーンルームまたは清浄空気装置の規格に対する空気清浄度のレベルを評価する方法。

Cleanroom qualification – A method of assessing the level of compliance of a classified cleanroom or clean air equipment with its intended use.

クリーンルームクオリフィケーション (クリーンルームの適格性評価) – クラス区分されたクリーンルーム又はクリーンエア機器の、その用途への適合レベルを評価する手法。

Closed system – A system in which the product is not exposed to the surrounding environment. For example, this can be achieved by the use of bulk product holders (such as tanks or bags) that are connected to each other by pipes or tubes as a system, and where used for sterile products, the full system is sterilised after the connections are made. Examples of these can be (but are not limited to) large scale reusable systems, such as those seen in active substance manufacturing, or disposable bag and manifold systems, such as those seen in the manufacture of biological products. Closed systems are not opened until the conclusion of an operation. The use of the term “closed systems” in this Annex does not refer to systems such as RABS or isolator systems.

クローズドシステム – 製品が、その周囲の環境に曝露されないようなシステム。例えば、これは、バルク製品の保持容器 (タンクやバッグといったもの) の使用によって、これを達成できる。この保持容器は、システムとしてお互いが配管またはチューブで接続されており、このシステムは接続後に滅菌される。これらの例として挙げられる (但し、これらに限定されるものではない) のは、原薬の製造で見られるような大規模な再利用システム (reusable systems)、または生物学的製品の製造で見られるような使い捨てのバッグ (disposable bag) や、マニフォールドのシステム (manifold systems) などである。クローズドシステムとは、作業が終了するまで開放されないシステムである。この Annex で使用する “クローズドシステム (closed systems)” は、RABS またはアイソレータシステムといったバリア技術と呼ばれるシステムを指すものではない。

Colony Forming Unit (CFU) – A microbiological term that describes a single detectable colony that originates from one or more microorganisms. Colony forming units are typically expressed as CFU per ml for liquid samples, CFU per m³ for air sample and CFU per sample for samples captured on solid medium such as settle or contact plates.

コロニー形成単位 (CFU) – 1つ以上の微生物に由来する、単一の、検出可能なコロニー (集落) を表す生物学的用語。CFU (コロニー形成単位: Colony Forming Units) は、通常、液体のサンプルの場合には、CFU/ml で、空気のサンプルは CFU/m³ で、そして落下菌プレートまたは接触平板 (コンタクトプレート) などの個体培地に捕集されたサンプルの場合、1 サンプルあたりの CFU で表記される。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

Contamination – The undesired introduction of impurities of a microbiological nature (quantity and type of microorganisms, pyrogen), or of foreign particle matter, into or onto a raw material, intermediate, active substance or drug product during production, sampling, packaging or repackaging, storage or transport with the potential to adversely impact product quality.

汚染 – 製品の品質に悪影響を与える可能性のある、微生物学的な性質を持つ不純物（微生物の菌数および菌種、パイロジェン）、または外来粒子状物質の望ましくない侵入。これらの物質が、製造、サンプリング、包装または再包装、保管あるいは搬送中に、原料、中間製品、原薬、または医薬品の中に、もしくはその上に侵入する。

Contamination Control Strategy (CCS) – A planned set of controls for microorganisms, endotoxin/pyrogen and particles, derived from current product and process understanding that assures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to active substance, excipient 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.

汚染管理戦略 (CCS) – プロセスの性能と製品の品質を保証する、現行の製品およびプロセスの理解から導き出された、微生物、パイロジェン、および粒子をコントロールするための一連の管理計画。この管理には、原薬、添加剤、医薬品の原料および資材、施設および機器の運転条件、工程内管理、最終製品の規格に関するパラメータや特性や、モニタリングと管理（制御）に関連する手法とその頻度を含めることになる。

Corrective intervention – An intervention that is performed to correct or adjust an aseptic process during its execution. These may not occur at a set frequency in the routine aseptic process. Examples include such as clearing component jams, stopping leaks, adjusting sensors, and replacing equipment components.

是正のためのヒトの介入 – その一過的トラブル (execution) 中に、無菌操作によるプロセスを是正もしくは調整するために行われるヒトの介入。これらは、日常の無菌操作によるプロセスでは、設定された頻度で生じることはない。事例としては、部品の詰まりの除去、漏れの停止、センサーの調整、そして装置部品の交換などが挙げられる。

Critical surfaces – Surfaces that may come directly into contact with, or directly affect, a sterile 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.

重要な表面 (クリティカルサーフェイス) – 無菌製品又はその容器や栓と直接接触する、ある

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

いは直接的に影響する表面。重要な表面は、製造操作の開始前に無菌化され、プロセスが動いている間は、無菌が維持される。

Critical zone – A location within the aseptic processing area in which product and critical surfaces are exposed to the environment.

クリティカルゾーン – 製品 および クリティカルサーフェスが環境に曝露される所の、無菌操作プロセスが行われるエリア内の場所

Critical intervention – An intervention (corrective or inherent) into the critical zone.

重大な介入 – クリティカルゾーンへの（是正または固有の）ヒトの介入

D-value – The value of a parameter of sterilisation (duration or absorbed dose) required to reduce the number of viable organisms to 10 per cent of the original number.

D値 – もとの菌数を 10%にまで減少させるために必要な滅菌のパラメータ値（時間または吸収線量）の値。

Dead leg – Length of non-circulating pipe (where fluid may remain static) that is greater than 3 internal pipe diameters.

デッドレグ – 循環していない配管（液体が静止している可能性がある）の長さであり、その長さが、内管径の3倍より大きいもの。

Decommission – When a process, equipment or cleanroom are closed and they will not be used again.

ディコミッション – プロセス、装置、クリーンルームを閉鎖し、再び使用しないこと。

Decontamination – The overall process of removal or reduction of any contaminants (chemical, waste, residue or microorganisms) from an area, object, or person. The method of decontamination used (e.g. cleaning, disinfection, sterilisation) should be chosen and validated to achieve a level of cleanliness appropriate to the intended use of the item decontaminated. See also Bio-decontamination.

除染 – エリア、物品、または人からの、何らかの汚染物質（化学物質、廃棄物、残留物または微生物）を除去する、あるいは低減するところの、プロセスの全体。使用する除染方法（例えば、クリーニング、消毒、滅菌）は、除染する物品の用途に適した清浄度レベルを達成するよう選定し、バリデートすること。

Depyrogenation – A process designed to remove or inactivate pyrogenic material (e.g. endotoxin) to a specified minimum quantity.

脱ピロジェン（脱パイロ） – 発熱性を持つ物質（pyrogenic material：例えばエンドトキシンなど）を指定された最小量まで除去または不活性化するために設計されたプロセス。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

Disinfection – The process by which the reduction of the number of microorganisms is achieved by the irreversible action of a product on their structure or metabolism, to a level deemed to be appropriate for a defined purpose.

(消毒) – 規定された目的に適していると判断されるレベルまで、微生物の数を低減するプロセス。これは、ある製品が微生物の構造又は代謝に不可逆的に作用することにより、達成される。

Endotoxin – A pyrogenic product (i.e. lipopolysaccharide) present in the Gram negative bacterial cell wall. Endotoxin can lead to reactions in patients receiving injections ranging from fever to death.

エンドトキシン – グラム陰性菌の細胞壁に存在する発熱性物質 (例えば、リポ多糖類)。エンドトキシンは、注射を受けた患者に発熱から死に至るまでの様々な反応を引き起こす可能性がある。

Equilibration time – Period which elapses between the attainment of the sterilisation temperature at the reference measurement point and the attainment of the sterilisation temperature at all points within the load.

平衡所要時間 – 基準測定点における滅菌温度の到達と、載荷物 (load) 内の全ての点における滅菌温度の到達の間で経過する (訳注: 遅れる) 時間

Extractables - Chemical entities that migrate from the surface of the process equipment, exposed to an appropriate solvent at extreme conditions, into the product or material being processed.

溶出物 – 極端な条件 (extreme conditions) で、適切な溶媒に曝露された場合に、プロセス機器の表面から、プロセス処理される製品または原材料へ移動する化学物質

First Air – Refers to filtered air that has not been interrupted prior to contacting exposed product and product contact surfaces with the potential to add contamination to the air prior to reaching the critical zone.

ファーストエア – 曝露している製品や製品接触面と接触するのに先立って、遮られていない、ろ過された気流を指す。その気流は、クリティカルゾーンに到達する前に、(訳注: 曝露されている製品や製品接触面に) 汚染を与える可能性を持たないこと。

Filter Integrity test - A test to confirm that a filter (product, gas or HVAC filter) retain their retentive properties and have not been damaged during handling, installation or processing.

フィルタ完全性試験 – フィルタ (製品用、ガス用 又は 空調用フィルタ) が、その保持特性を維持し、取扱われ、設置され、又はプロセスの間に、損傷を受けていないことを確認する

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

ための試験。

Form-Fill-Seal (FFS) – An automated filling process, typically used for terminally sterilised products, which constructs the primary container out of a continuous flat roll of packaging film while simultaneously filling the formed container with product and sealing the filled containers in a continuous process. FFS processes may utilize a single web system (where a single flat roll of film is wrapped around itself to form a cavity), or a dual web system (where two flat rolls of film are brought together to form a cavity), often with the aid of vacuum moulds or pressurised gases. The formed cavity is filled, sealed and cut into sections. Films typically consist of a polymeric material, polymeric coated foil or other suitable material.

フォーム・フィル・シール (Form-Fill-Seal : FFS) – 一般的に、最終滅菌製品に使用される自動充填プロセスであって、連続したフラットロールの包装フィルムから一次容器を組立て、形成した容器に同時に製品を充填し、充填した容器を連続プロセスで密封するものである。FFS プロセスは、シングルウェブシステム (single web system ; 1本のフラットロールフィルムを巻きつけて空洞を形成する)、またはデュアルウェブシステム (2本のフラットロールフィルムを合わせて空洞を形成する) を、真空金型または加圧ガスの助けを借りて利用することが多い。形成された空洞は、充填され、密封され、そして切断される。フィルムは通常、高分子材料、高分子被覆箔またはその他の適切な材料から構成される。

Gowning qualification – A programme that establishes, both initially and on a periodic basis, the capability of an individual to don the complete gown.

更衣の適格性評価 – 最初 (initially) に、およびその後は定期的に、無菌のガウンを完全に着用する個人の能力を確立するためのプログラム。

Grade A air supply – Air which is passed through a filter qualified as capable of producing grade A total particle quality air, but where there is no requirement to perform continuous total particle monitoring or meet grade A viable monitoring limits. Specifically used for the protection of fully stoppered vials where the cap has not yet been crimped.

グレードA 給気 – グレードAの総粒子数の品質を持つ空気を生じる能力があるとの適格性評価がされたフィルタを通した空気。但し、連続的な非生菌粒子モニタリングを行う必要性も、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。特に、キャップの巻締がされていない全打栓済のバイアルの保護に使用される。

HEPA filter – High efficiency particulate air filter specified in accordance with a relevant international standard.

HEPA フィルタ – 関連する国際規格に従って規定された高効率微粒子エアフィルタ。

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

Inherent interventions – An intervention that is an integral part of the aseptic process and is required for either set-up, routine operation and/or monitoring (e.g. aseptic assembly, container replenishment, environmental sampling). Inherent interventions are required by procedure or work instruction for the execution of the aseptic process.

固有のヒトの介在 – 無菌操作によるプロセスの不可欠な部分であり、セットアップ、日常的な操作および/またはモニタリング（例えば、無菌操作法による組立て、容器の補充、環境サンプリングなど）に必要なヒトの介在。固有のヒトの介在は、無菌操作によるプロセスを実施するために、手順または作業指示によって要求される。

Intrinsic sterile connection device – A device that reduces the risk of contamination during the connection process; these can be mechanical or fusion sealing.

イントリンシック無菌接続器具 – 接続の過程での汚染リスクを低減する器具。それらは、機械的または溶着によるシーリングによって行われる。

訳注：“intrinsic”とは、英英辞典では“being an extremely important and basic characteristic of a person or thing”と記載されている。日本語の概念用語としては、「本来備わっている」あるいは「(それ自体に)内在する」の記載がある。(8.14 項にも、同様な説明を記載)

Isokinetic sampling head – A sampling head designed to disturb the air as little as possible so that the same particles go into the nozzle as would have passed the area if the nozzle had not been there (i.e. the sampling condition in which the mean velocity of the air entering the sample probe inlet is nearly the same (± 20 percent) as the mean velocity of the airflow at that location).

等速サンプリングヘッド – ノズルがなかった場合にその領域を通過するのと同じ粒子がノズルに入るように、空気をできるだけ乱さないように設計されたサンプリングヘッド（すなわち、サンプルプローブの入口に入る空気の平均速度がその位置の気流の平均速度とほぼ同じ ($\pm 20\%$) であるサンプリング条件)。

Isolator – An enclosure capable of being subject to reproducible interior bio-decontamination, with an internal work zone meeting grade A conditions that provides uncompromised, continuous isolation of its interior from the external environment (e.g. surrounding cleanroom air and personnel). There are two major types of isolators:

アイソレータ – 内部を再現性のあるバイオ除染することが可能であって、内部作業区域がグレード A の条件を満たし、外部環境（周囲のクリーンルームの空気やヒトなど）から内部を損なわれることなく (uncompromised)、連続的に隔離することができるエンクロージャ（囲い）。アイソレータには、大きく分けて 2 つのタイプがある。

- i. Closed isolator systems exclude external contamination of the isolator’s interior by accomplishing material transfer via aseptic connection to auxiliary equipment, rather

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

than use of openings to the surrounding environment. Closed systems remain sealed throughout operations.

クローズド（閉鎖型）・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、補助装置への無菌的な接続によって、物質の移動を行うことで、アイソレータ内部の外部汚染を排除している。クローズドシステムは、作業中を通じて、密閉された状態を維持する。

- ii. 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 contaminant into the isolator.

オープン（開放型）アイソレータ・システムは、1つ以上の開口部を通して、運転中の物質の連続的または半連続的な出入りを可能にするように設計されている。開口部は、（例えば、連続的な過圧（continuous overpressure）を使用することで）アイソレータへの外部汚染物質の侵入を排除するように設計されている。

Leachables – Chemical entities that migrate into products from the product contact surface of the process equipment or containers under normal condition of use and/or storage.

浸出物 – 通常の使用及び／又は保管条件下で、プロセス機器又は容器の製品接触面から製品中に移行する化学物質。

Local isolates – Suitably representative microorganisms of the site that are frequently recovered through environmental monitoring within the classified zone/areas especially grade A and B areas, personnel monitoring or positive sterility test results.

環境分離菌 – クラス分類されたゾーン／エリアで、特にグレードA及びBエリア、ヒトのモニタリング、又は無菌試験の陽性結果を通して、頻繁に回収される、当該製造所を適切に代表する微生物

Lyophilization – A physical-chemical drying process designed to remove solvents, by way of sublimation, from both aqueous and non-aqueous systems, primarily to achieve product or material stability. Lyophilization is synonymous to the term freeze-drying.

凍結乾燥 – 製品や原料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、昇華という方法により、溶剤を除去するための物理的－化学的な乾燥プロセス。凍結乾燥は、フリーズドライ（freeze-drying）という用語と同義である。

Manual aseptic processing – An aseptic process where the operator manually compounds, fills, places and /or seals an open container with sterile product.

マニュアルによる無菌操作充填 – 作業者が、無菌製品を手作業で調合し、充填し、開放してい

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

る容器に、調製物を開放容器に充填し、配置し、及び／又は、密封するという、無菌操作のプロセス。

Operator - Any individual participating in the processing operation, including line set-up, filling, maintenance, or other personnel associated with manufacturing activities.

作業員／オペレータ - ラインのセットアップ、充填、保全を含む、無菌操作のプロセス作業に関わる全ての職員。あるいは、その他の製造作業に関わるその他の職員。

Overkill sterilisation – A process that is sufficient to provide at least a 12 log₁₀ reduction of microorganisms having a minimum D-value of 1 minute.

オーバーキル滅菌 - 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（訳注：計算上で、指標微生物の12対数減少）を与えるのに十分なプロセス

Parison – The "tube" of polymer extruded by the BFS machine from which containers are formed.

パリソン - BFS機で押し出されたポリマーの「チューブ」で、そこから容器が形成される。

Pass-through hatch – Synonymous with airlock (see airlock definition) but typically smaller in size.

パススルーハッチ - エアロックと同義（エアロックの定義を参照）であるが、一般的により小さいサイズ。

Patient – Human or animal including participants in a clinical trial.

患者 - 臨床試験の参加者を含むヒトまたは動物。

Post-aseptic processing terminal heat treatment – A terminal moist heat process employed after aseptic processing which has been demonstrated to provide a sterility assurance level (SAL) $\leq 10^{-6}$ but where the requirements of steam sterilisation (for example, $F_0 \geq 8$ min) are not fulfilled. This may also be beneficial in the destruction of viruses that may not be removed through filtration.

無菌操作処理後の最終加熱処理 - 無菌操作プロセス後に使用される最終湿熱プロセスであり、無菌保証レベル（SAL） $\leq 10^{-6}$ を提供することが実証されているが、蒸気滅菌の要件（例えば、 $F_0 \geq 8$ 分）が満たされていない場合などに採用される。また、ろ過では除去できないウイルスの破壊にも有効である。

Pyrogen – A substance that induces a febrile reaction in patients receiving injections;

ピロジェン - 注射を受ける患者に発熱反応を誘発する物質。

Rapid Transfer System/Port (RTP) – A System used for the transfer of items into RABS or

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

isolators that minimizes the risk to the critical zone. An example would be a rapid transfer container with an alpha/beta port.

高速移送ポートシステム／ポート (RTP) – RABS やアイソレータ内に物品を搬送するために使用されるシステムであって、クリティカルゾーンのリスクを最小限に抑える。例えば、アルファ／ベータポートを備えた高速移送容器である。

Raw material – Any ingredient intended for use in the manufacture of a sterile product, including those that may not appear in the final drug product.

原料 – 無菌製品の製造に使用することを目的としたあらゆる成分である。なお、最終医薬品に含まれないものも含む。

Restricted Access Barrier System (RABS) – System that provides an enclosed, but not fully sealed, environment meeting defined air quality conditions (for aseptic processing grade A), and using a rigid-wall enclosure and integrated gloves to separate its interior from the surrounding cleanroom environment. The inner surfaces of the RABS are disinfected and decontaminated with a sporicidal agent. Operators use gloves, half suits, RTPs and other integrated transfer ports to perform manipulations or convey materials to the interior of the RABS. Depending on the design, doors are rarely opened, and only under strictly pre-defined conditions.

アクセス制限バリアシステム (RABS) – 規定された空気品質条件（無菌操作によるプロセスではグレード A）を満たす、完全には密閉されていないが密閉された環境を提供するシステムであって、周囲のクリーンルーム環境からその内部を分離するために、硬質壁の筐体 (rigid-wall enclosure) と一体型のグローブ (integrated gloves) を使用しているシステム。RABS の内面は消毒され、かつ殺芽胞剤で除染される。作業者はグローブ、ハーフスーツ、RTPs やその他の統合化された移送ポートを使用して、RABS の内部で操作を行ったり、原材料を移送したりする。設計によっては、ドアは極く稀にしか開かず、厳密に事前に規定された条件下でのみ使用される。

Single Use Systems (SUS) – Systems in which product contact components are used only once 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 products and are typically made up of disposable components such as bags, filters, tubing, connectors, storage bottles and sensors.

シングルユースシステム (単回使用システム : SUS) – 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、製品と接触するコンポーネントを、一度のみ使用するシステム。この文書で取扱う SUS は、無菌製品の製造工程で使用されるものであって、バッグ、フィルタ、チューブ、コネクタ、貯蔵ボトル、及びセンサーのような、使い捨て

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

のコンポーネントから構成されている。

Sporicidal agent – An agent that destroys bacterial and fungal spores when used in sufficient concentration for specified contact time. It is expected to kill all vegetative microorganisms.

殺芽胞剤 – 所定の接触時間、十分な濃度で使用した時、細菌芽胞および真菌胞子を破壊する薬剤。全ての栄養型微生物を殺傷することが期待される。

Sterile Product – For purpose of this guidance, sterile product refers to one or more of the sterilised elements exposed to aseptic conditions and ultimately making up the sterile active substance or finished sterile product. These elements include the containers, closures, and components of the finished drug product. Or, a product that is rendered sterile by a terminal sterilisation process.

無菌製品 – 本ガイダンスにおいて無菌製品とは、「無菌操作条件に暴露された滅菌済みの一つ以上の要素 (エレメント)」、及び「最終的に無菌の原薬または最終無菌製剤につくりあげられるもの」をいう。これらの要素には、最終医薬品の容器、栓、及び処方成分 (components) が含まれる。または、最終滅菌プロセスによって無菌化された製品がある。

Sterilising grade filter – A filter that, when appropriately validated, will remove a defined microbial challenge from a fluid or gas producing a sterile effluent. Usually such filters have a pore size equal or less than 0.22 µm.

滅菌グレードフィルタ – 適切にバリデートした場合に、液体または気体から規定された微生物チャレンジを取り除くフィルタ。通常、このようなフィルタは 0.22µm 以下の孔径を有する。

Terminal Sterilisation – The application of a lethal sterilising agent or conditions to a product in its final container to achieve a predetermined sterility assurance level (SAL) of 10^{-6} or better (e.g. the theoretical probability of there being a single viable microorganism present on or in a sterilised unit is equal to or less than 1×10^{-6} (one in a million)).

最終滅菌 – 予め決定されている無菌性保証レベル (SAL) である 10^{-6} あるいはそれ以上を達成させるために、密閉容器中の最終製品に対して、致死性を持つ滅菌剤または条件を適用すること。(即ち、SAL は、滅菌済単位容器の内外 (on or in) に、一つの生菌が存在する理論的確立が 1×10^{-6} (百万分の一) 以下であることを意味する)

Turbulent airflow – Air that is not unidirectional. Turbulent air in cleanrooms should flush the cleanroom via mixed flow dilution and ensure maintenance of acceptable air quality.

乱流 – 一方向ではない空気。クリーンルーム内の乱流は、混合した気流の希釈によってクリ

この文書は、厚労省の訳文が公表されるまでの、当社の社内用参考資料です。

ームルーム内をフラッシュし（洗い流し）、許容される空気品質の維持を確保する。

Unidirectional airflow – 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.

一方向気流 – 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。そしてクリティカルなプロセスや試験を行っているエリアから粒子を再現性よく掃き出すために、十分な速度を持つ。

Unidirectional Airflow (UDAF) unit – A cabinet supplied with filtered unidirectional airflow (previously referred to as a Laminar Airflow Unit or LAF).

一方向気流 (UDAF) ユニット – ろ過された、一方向気流が供給されるキャビネット（以前は、ラミナーエアフローユニットまたは LAF と呼ばれた）

Worst case – A set of conditions encompassing processing limits and circumstances, including those within standard operating procedures, that pose the greatest chance of process or product failure (when compared with ideal conditions). Such conditions have the highest potential to, but do not necessarily always result in product or process failure.

ワーストケース – （理想的な条件と比較した場合）プロセス又は製品が不適合（failure）となる可能性が最も高い、プロセスの管理限度値及び状況（circumstances）を包含する一組の条件をいう（標準作業手順書の（訳注：記載されている）範囲内でものを含む）。このような条件は、製品またはプロセスの不適合を誘発する可能性が最も高いが、必ずしも不適合を誘発するものではない。

Water system – A system for producing, storing and distributing water, usually compliant to a specific pharmacopeia grade (e.g. purified water and water for injection (WFI)).

水システム – 水を製造、貯蔵及び分配するためのシステムであり、通常、その水は、特定の薬局方グレードに準拠している（例えば、精製水、注射用水（WFI））。

Z-value – The temperature difference that leads to a 10-fold change in the D-value of the biological indicators.

Z 値 – 生物学的滅菌指標体の D 値に 10 倍の変化をもたらす温度差。

(EOF : 2022.09.26 邦訳了)