

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

医薬品検査条約
医薬品検査協力スキーム

PS/INF 26/2022 (Rev. 1)
9 September 2022

PS/INF 26/2022 (Rev. 1)
2022 年 9 月 9 日

REVISED ANNEX 1
(MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS)
TO GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS

改訂された附属書 1
(無菌医薬品の製造) 医薬品の適正製造基準へのガイド

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

改訂された附属書 1 は PIC/S GMP ガイド(PE 009)に組み込まれ、2023 年 8 月 25 日に発効する。ただし、ポイント 8.123 は 2024 年 8 月 25 日まで延期される。

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

© PIC/S 2022
営利目的の転載禁止。
内部使用のための複製は許可されている。
ただし、出典が明示されていることを条件とする。

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

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

編集者：PIC/S 事務局

14 rue du Roveray

CH-1207 ジュネーブ

電子メール: info@picscheme.org

ウェブサイト: <https://www.picscheme.org>

Document map

ドキュメント マップ

Section Number General overview

セクション番号 総括

1. Scope

Includes additional areas (other than sterile products) where the general principles of the annex can be applied.

1. 範囲

附属書の一般原則を適用できる追加領域（滅菌製品以外）を含む。

2. Principle

General principles as applied to the manufacture of sterile products.

2. 原則

滅菌製品の製造に適用される一般原則。

3. Pharmaceutical Quality System (PQS)

Highlights the specific requirements of the PQS when applied to sterile products.

3. 医薬品品質システム (PQS)

滅菌製品に適用される PQS の特定の要件にハイライトする。

4. Premises

General guidance regarding the specific needs for premises design and also guidance on the qualification

of premises including the use of Barrier Technology.

4. 敷地

施設設計の特定のニーズに関する一般的なガイダンス、およびバリア技術の使用を含む施設の適格性に関するガイダンス。

5. Equipment

General guidance on the design and operation of equipment.

5. 設備

機器の設計と操作に関する一般的なガイダンス。

6. Utilities

Guidance regarding the special requirements of utilities such as water, gas and vacuum.

6. ユーティリティ

水、ガス、真空などのユーティリティの特別な要件に関するガイダンス。

7. Personnel

Guidance on the requirements for specific training, knowledge and skills. Also gives guidance regarding the qualification of personnel.

7. 要員

特定のトレーニング、知識、およびスキルの要件に関するガイダンス。また、要員の資格に関するガイダンスも提供する。

8. Production and specific technologies

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.

8. 生産および特定技術

無菌および最終滅菌プロセスに関するアプローチについてのガイダンス。製品、機器、および包装コンポーネントの滅菌のアプローチに関するガイダンス。また、特定の要件が適用される凍結乾燥や Form-Fill-Seal などのさまざまな技術に関するガイダンス。

9. Environmental and process monitoring

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.

The section also gives guidance on the requirements of Aseptic Process Simulations (APS).

9. 環境およびプロセスのモニタリング

このセクションは、セクション 4 のガイダンスとは異なり、システムの設計、アクションリミットやアラートレベルの設定、および傾向データのレビューに関する継続的な定期的な監視に適用される。

このセクションでは、無菌プロセスシミュレーション (APS) の要件に関するガイダンスも提供する。

10. Quality control (QC)

Guidance on some of the specific Quality Control requirements relating to sterile products.

10.品質管理 (QC)

滅菌製品に関連する特定の品質管理要件の一部に関するガイダンス。

11. Glossary

Explanation of specific terminology.

11. 用語集

特定の用語の説明。

1 Scope

1 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.

滅菌製品の製造は、滅菌製品の種類（活性物質、賦形剤、一次包装材、最終製剤）、包装サイズ（1 単位から複数単位）、工程（高度自動化システムから手動工程まで）、技術（バイオテクノロジー、従来の低分子製造システム、閉鎖系など）の広い範囲を対象としている。本付属書は、品質リスクマネジメント (QRM) の原則を適用し、微生物、粒子、エンドトキシン／パイロジェン汚染を最終製品で確実に防止するため

に、すべての滅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使用されるべき一般的ガイダンスを提供するものである。

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 はこの文書全体に適用され、通常、特定の段落で言及されることはない。特定の制限、頻度、または範囲が指定されている場合、これらは最低限の要件と見なす必要がある。それらは、特定され、患者の安全に影響を与えてきた問題の過去の規制上の経験に基づいて述べられている。

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 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.

附属書の意図は、滅菌製品の製造に関するガイダンスを提供することである。ただし、汚染管理戦略、施設の設計、クリーンルームクラス確認、適格性評価、バリデーション、モニタリング、および要員のガウンなどの原則とガイダンスの一部は、特定の液体、クリーム、軟膏、低生物負荷生物中間体などの無菌を意図しない他の製品の製造を支援するために使用することができるが、微生物、粒子、エンドトキシン/パイロジェン汚染の制御と削減は重要であると考えられている。製造業者がここでのガイダンスを非滅菌製品に適用することを選択した場合、製造業者は適用された原則を明確に文書化し、それらの原則への準拠が実証されるべきであることを認識する必要がある。

2 Principle

2 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:

2.1 滅菌製品の製造には、微生物、微粒子、およびエンドトキシン/パイロジェン汚染のリスクを最小限に抑えるための特別な要件に従わなければならない。次の重要な領域を考慮する必要がある。

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) guide. 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.

i. 施設、機器、およびプロセスは、適切に設計、適格性検証および/またはバリデートされ、該当する場合は、適正製造基準（GMP）ガイドの関連セクションに従って継続的な検証を受ける必要がある。適切な技術（例：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／代替手法、連続モニタリングシステム）の使用は、要員、材料、周辺環境などのエンドトキシン／パイロジェン、微粒子、微生物汚染の外来源からの製品の保護を強化し、環境及び製品中の潜在的汚染物質の迅速検出を支援することを考慮する必要がある。

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.

ii. 要員は、製造、包装、および流通プロセスにおける滅菌製品の保護に関連する原則に特に焦点を当てた、適切な資格と経験、トレーニングおよび行動を備えている必要がある。

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.

iii. 滅菌製品製造のプロセスおよびモニタリングシステムは、適切なプロセス、工学及び微生物学的知識を有する要員によって設計、試運転、資格認定、モニタリング及び定期的なレビューがなされる必要がある。

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.

iv. 原材料及び包装材は、バイオバーデン及びエンドトキシン/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、適切に管理され、試験される必要がある。

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.

2.2 プロセス、設備、施設、および製造活動は、品質に対する潜在的なリスクを特定し、科学的に評価し、管理するための積極的な手段を提供するために、QRM の原則に従って管理する必要がある。代替アプローチが使用される場合、これらは適切な理論的根拠、リスクアセスメント、および緩和によってサポートされ、本附属書の意図に合致する必要がある。

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.

第一に、QRM の優先事項には、施設、設備、およびプロセスの適切な設計、次いで適切に設計された手順の実施、最後に設計と手順が正しく実施され、期待通りに機能し続けていることを証明する要素としてのモニタリングシステムの適用が含まれる必要がある。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.

2.3 汚染管理戦略（CCS）は、すべての重要な管理点を定義し、医薬品の品質および安全性に対するリスクを管理するために採用されたすべての管理（設計、手順、技術、および組織）およびモニタリング手段の有効性を評価するために、施設全体で実施する必要がある。CCS の複合戦略は、汚染防止の確実な保証を確立する必要がある。CCS は積極的に見直し、必要に応じて更新し、製造および管理方法の継続的な改善を推進する必要がある。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る必要がある。

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、これらは交換の必要はないかもしれないが、CCS で参照する必要がある、システム間の関連する相互作用を理解する必要がある。

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.

2.4 微生物、エンドトキシン/パイロジェン、および粒子源からの汚染のリスクを最小限に抑えるための汚染管理と手順には、相互に関連する一連のイベントおよび措置が含まれる。これらは通常、個別に評価、管理、モニターされるが、それらの総合的な有効性は一緒に検討する必要がある。

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).

2.5 CCS の開発には、詳細な技術およびプロセスの知識が必要である。汚染の潜在的な原因は、微生物や細胞の破片（パイロジェン、エンドトキシンなど）や微粒子（ガラスやその他の目に見える粒子や目に見えない粒子など）に起因する。

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

CCS 内で考慮される要素には、次のものを含める必要がある（ただし、これらに限定されない）。

- i. design of both the plant and processes including the associated documentation;
- ii. premises and equipment;
- iii. personnel;
- iv. utilities;
- v. raw material controls – including in-process controls;
- vi. product containers and closures;
- vii. vendor approval – such as key component suppliers, sterilisation of components and single use systems (SUS), and critical service providers;
- viii. management of outsourced activities and availability/transfer of critical information between parties, e.g. contract sterilisation services;
- ix. process risk management;
- x. process validation;
- xi. validation of sterilisation processes;
- 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;
- iii. cleaning and disinfection;
- xiv. monitoring systems - including an assessment of the feasibility of the introduction of scientifically sound, alternative methods that optimize the detection of environmental contamination;
- xv. prevention mechanisms – trend analysis, detailed investigation, root cause determination, corrective and preventive actions (CAPA) and the need for comprehensive investigational tools;
- xvi. continuous improvement based on information derived from the above.

- i. 関連文書を含むプラントとプロセスの両方の設計。
- ii. 施設と設備;
- iii. 要員;
- iv. ユーティリティ;
- v. 原材料管理 – プロセス管理を含む;
- vi. 製品の容器と蓋;
- vii. ベンダーの承認 - 主要なコンポーネントのサプライヤー、コンポーネントやシングルユースシステム (SUS) の滅菌、および重要なサービスプロバイダーなど。
- viii. アウトソーシング活動の管理、および関係者間の重要な情報の可用性/伝達 (例: 滅菌業務委託);
- ix. プロセスリスクマネジメント;
- x. プロセスバリデーション;
- xi. 滅菌プロセスのバリデーション;
- xii. 予防メンテナンス – 追加の汚染リスクがないことを保証する基準に合わせて、設備、ユーティリティ、施設 (計画的および計画外のメンテナンス) を維持する。
- xiii. 洗浄と消毒;
- xiv. モニタリングシステム - 環境汚染の検出を最適化する科学的に健全な代替方法の導入の実現可能性の評価を含む;
- xv. 予防メカニズム – 傾向分析、詳細な調査、根本原因の特定、是正措置および予防措置 (CAPA)、および包括的な調査ツールの必要性。
- xvi. 上記から得られた情報に基づく継続的な改善。

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.

2.6 CCS は、汚染管理のすべての側面を考慮し、継続的かつ定期的なレビューを行い、医薬品品質システム内で必要に応じて更新する必要がある。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。

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.

2.7 製造業者は、施設内で製造される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について、最終工程または完成品の試験に全面的に依存してはならない。

3 Pharmaceutical Quality System (PQS)

3 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:

3.1 滅菌製品の製造は、製造された製品の品質を保証するために特定の管理およ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、滅菌製品製造の特定の要件を包含し、対処し、滅菌製品における微生物、微粒子及びエンドトキシン／パイロジェン汚染のリスクを最小化するように、すべての活動が効果的に管理されることを保証する必要がある。GMP ガイド第 1 章（パート I-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 は以下を保証する必要がある。

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.

i. 微生物汚染を最小限に抑え、製造された滅菌製品の品質を確保する目的で、効果的なリスクマネジメントシステムが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.

ii. 製造業者は、製造される製品および製品の品質に影響を与える採用する設備、技術、製造方法に関して十分な知識及び専門性を有していること。

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.

iii. 手順、プロセス、または設備不良の根本原因分析は、製品へのリスクが正しく特定および理解され、適切な是正・予防処置（CAPA）が実施されるような方法で行われていること。

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.

iv. 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の開発およ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必要があり、リスクの低減と残存リスクの受容に関連する決定の根拠を含める必要がある。

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.

v. 上級経営陣は、施設および製品のライフサイクル全体にわたって管理状態を効果的に監督する必要がある。リスクマネジメントの結果は、進行中の品質管理の一環として、変更中、重大な問題が発生した場合、および定期的な製品品質レビュー中に定期的にレビューする必要がある。

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.

vi. 滅菌製品の完成、保管、および輸送に関連するプロセスは、滅菌製品を損なわないようにするものとする。考慮すべき側面には、容器の完全性、汚染のリスク、及び製品が登録された保管条件に従って保管および維持されることを保証することによる劣化の回避が含まれるものとする。

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.

- vii. 滅菌製品の認証/リリースの責任者は、製造および品質情報に適切にアクセスし、滅菌製品の製造および関連する重要な品質属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、滅菌製品が登録された仕様およ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、その者が判断することができるようにするためである。

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.

3.2 無菌試験の失敗、環境モニタリングの逸脱、または確立された手順からの逸脱などのすべての不適合は、バッチの認証/リリースの前に適切に調査する必要がある。調査では、プロセスと製品の品質への潜在的な影響と、他のプロセスまたはバッチが影響を受ける可能性があるかどうかを判断する必要がある。調査の範囲から製品またはバッチを含めたり除外したりする理由は、明確に正当化され、記録されるべきである。

4 Premises

4 建物

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 which 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.

4.1 滅菌製品の製造は、適切なクリーンルームで行われるべきであり、クリーンルームへの入室は、要員のためのエアロック、機器や材料のためのエアロックとして機能する更衣室を経由して行われる必要がある。クリーンルームおよび更衣室は、適切な清浄度基準に維持され、適切な効率のフィルターを通過した空気が供給する必要がある。制御とモニタリングは科学的に正当化され、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る必要がある。

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.

4.2 コンポーネントの調整、製品の調整、および充填のさまざまな操作は、混合や汚染を防ぐために、クリーンルームまたは施設内で適切な技術的および操作上の分離手段を使用して実行する必要がある。

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.

4.3 アクセス制限バリアシステム（RABS）またはアイソレータは、必要な条件を保証し、重要なゾーンでの直接的な人間の介入に関連する微生物汚染を最小限に抑えるのに役立つ。それらの使用は CCS で考慮する必要がある。RABS またはアイソレータの使用に対する代替アプローチは正当化される必要がある。

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

4.4 滅菌製品の製造には、4つの等級のクリーンルーム/ゾーンがある。

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, equipment, process and procedural design.

グレード A: リスクの高い操作の重要なゾーン（例：無菌操作ライン、充填ゾーン、ストッパーボウル、一次包装の開封、または最初の空気の保護の下での無菌接続の実施）。通常、このような状態は、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。一方向の気流の維持は、グレード A エリア全体で実証され、認定されている必要がある。作業によるグレード A エリアへの直接介入（バリアやグローブポート技術の保護なしなど）は、施設、機器、プロセス、および手順設計によって最小限に抑える必要がある。

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: 無菌調製および充填の場合、これはグレード A (アイソレータではない場合) のバックグラウンドクリーンルームとなる。空気圧の差は継続的にモニターする必要がある。アイソレータ技術が使用される場合、グレード B より低いグレードのクリーンルームを考慮することができる (4.20 項を参照)。

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 および D: これらは、無菌充填された滅菌製品の製造において重要度の低い工程やアイソレータのバックグラウンドとして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／充填にも使用されることがある。(最終滅菌作業の詳細は 8 項参照)。

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.

4.5 クリーンルームおよび重要なゾーンでは、粒子または微生物の飛散または蓄積を最小限に抑えるために、すべての露出面が滑らかで、不浸透性で、壊れていない必要がある。

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.

4.6 ほこりの蓄積を減らし、清掃しやすくするため、清掃しにくい凹部は避け、突起物、棚、食器棚、備品は最小限にとどめる。ドアは、清掃できないくぼみを避けるように設計する必要がある。このような理由から、引き戸は望ましくない場合がある。

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.

4.7 クリーンルームで使用される材料は、部屋の構造と部屋内で使用されるものの両方で、粒子の生成を最小限に抑え、洗浄剤、消毒剤および殺芽胞剤を使用する場合には、繰り返し適用できるように選択する必要がある。

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

4.8 天井は、その上の空間からの汚染を防ぐように設計および密閉する必要がある。

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.

4.9 グレード A とグレード B のエリアでは、シンクや排水口を禁止する必要がある。他のクリーンルームでは、機械やシンクと排水口の間に空気遮断機を設置する必要がある。低グレードのクリーンルームの床排水口には、逆流を防ぐように設計されたトラップまたは水封を取り付け、定期的に清掃、消毒、および保守を行う必要がある。

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

4.10 クリーンルームや重要なゾーンへの機器や材料の出し入れは、最大の汚染源となる可能性がある。クリーンルームまたは重要なゾーンの清浄度を損なう可能性のある活動を評価し、それらを排除できない場合は、適切な管理を実施する必要がある。

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.

4.11 グレード A または B エリアへの材料、機器、コンポーネントの移送は、一方向のプロセスで行われる必要がある。可能であれば、物品は滅菌され、壁に密閉された両端滅菌器（例えば、両開きオートクレーブまたは脱パイロジェンオーブン/トンネルなど）を介してこれらの区域に渡されるべきである。品目の移送時の滅菌が不可能な場合、汚染をもたらさないという同じ目的を達成する手順がバリデーションし、実施する必要がある（例：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

液体材料用の細菌保持フィルタの使用)。グレード A 及び B エリアからの物品（例：材料、廃棄物、環境試料）の搬出は、個別の単方向プロセスで実施されるべきである。これが不可能な場合、手順による時間ベースの移動（入庫／出庫）の分離が考慮され、入庫品の潜在的な汚染を避けるための管理が適用する必要がある。

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. 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. 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:

4.12 エアロックは、物理的な分離を提供し、さまざまなエリアの微生物および粒子汚染を最小限に抑えるように設計および使用する必要がある、異なるグレード間を移動する材料および要員のために存在する必要がある。可能な限り、要員の移動に使用されるエアロックは、物資の移動に使用されるエアロックから分離する必要がある。これが実際的でない場合は、時間に基づいて手順ごとに移動（要員/資材）を分離することを検討する必要がある。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、濾過された空気の効果的にフラッシュする必要がある。エアロックの最終段階は、「静止」状態で、それが入るクリーンルームと同じ清浄度（生菌数及び全粒子数）である必要がある。グレード B エリアへの出入りには別々の更衣室を使用することが望ましい。これが実際的でない場合は、手順ごとに活動（入退室）を時間ベースで分離することを検討する必要がある。CCS が汚染のリスクが高いことを示す場合、生産エリアに出入りするための別の更衣室を使用する必要がある。エアロックは次のように設計する必要がある。

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.

- i. 要員用エアロック：要員の立ち入りに使用される清潔度の高いエリア（例えば、グレード D エリアからグレード C エリア、グレード B エリアへ）。一般に、手洗い設備は更衣室の第 1 段階にのみ設置する必要がある、グレード B エリアに直接アクセスする更衣室には存在しないものとする。

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

ii. 材料エアロック：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.

- 承認リストに記載され、移送プロセスのバリデーションで評価された材料・機器のみを、エアロックまたはパススルー ハッチを介してグレード 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材料は、グレード B エリアを通過する際に保護する必要がある。移送を必要とする未承認の物品は、例外として事前承認する必要がある。適切なリスクアセスメント及び緩和措置は、製造者の CCS に従って適用および記録する必要があり、品質保証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める必要がある。

- 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、たとえばアクティブなフィルター付き空気供給による効果的なフラッシングによって、より高度な環境を保護するように設計する必要がある。

- 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.

- 低グレードまたは未分類のエリアから上位のクリーンエリアへの材料または機器の移動は、リスクに見合った CCS に沿った洗浄と消毒を行う必要がある。

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

4.13 パススルー ハッチとエアロック（物資と要員用）については、入口ドアと出口ドアを同時に開けないこと。グレード A およびグレード B エリアにつながるエアロックには、インターロックシステムを使用する必要がある。グレード C および D エリアに通じるエアロックについては、視覚的および/または聴覚的警告システムを最低限作動させる必要がある。エリアの分離を維持する必要がある場合は、インターロックドアの開閉に時間遅延を設定する必要がある。

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. 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. 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 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.

4.14 クリーンルームには、すべての操作条件下で低グレードの周辺環境に対して陽圧および/または気流を維持し、エリアを効果的に洗浄するフィルター付き空気供給を供給する必要がある。異なるグレードの隣接する部屋には、最低 10 パスカル（ガイダンス値）の気圧差が必要である。重要なゾーンの保護には特に注意を払う必要がある。特定の物質（病原性、毒性、放射性物質、生きたウイルスや細菌など）を封じ込める必要がある場合、空気の供給や圧力に関する推奨事項を修正する必要がある場合がある。この修正には、有害物質が周辺地域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。施設の汚染除去（例：クリーンルーム、暖房、換気、および空調（HVAC）システム）およびクリーンエリアから出る空気の処理は、一部の操作で必要になる場合がある。封じ込めのために重要なゾーンに空気を流す必要がある場合、空気の供給源は同じかそれ以上のグレードの領域からのものである必要がある。

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). 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.

4.15 クリーンルーム及びゾーン内の気流パターンは、低グレードのエリアから高グレードのエリアへの侵入がないこと、および空気が低グレードのエリア（床など）から、または高グレードのエリアに汚染を移す可能性のある作業員または機器の上を移動しないことを実証するために、視覚化される必要がある。一方向気流が必要な場合は、適合性を判断するために可視化調査を実施する必要がある（4.4 項と 4.19 項を参照）。充填され、密閉された製品が、小さな出口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必要がある。空気の動きがクリーンエリアまたは重要なゾーンに対する汚染のリスクであることが示されている場合は、設計の改善などの是正措置を実施する必要がある。気流パターンの調査は、非作業時と作業時の両方で実行する必要がある（例：作業員介入のシミュレーション）。気流パターンのビデオ記録を保持する必要がある。施設の環境モニタリング プログラムを確立する際には、空気の可視化試験の結果を文書化し、検討する必要がある。

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.

4.16 クリーンルーム間および/またはアイソレータとその背景の間に気圧差のインジケータを取り付ける必要がある。気圧差の設定値と重要性は、CCS 内で考慮する必要がある。重要であると特定された気圧差は、継続的に監視され、記録する必要がある。警告システムは、空気供給における故障または気圧差の減少（臨界と特定されたものについては設定値以下）を即座に示し、作業員に警告するために設置する必要がある。警告信号は、評価なしに無効化されるべきではなく、警告信号が発せられたときに取るべき措置の概要を示す手順が利用可能である必要がある。アラームの遅延が設定されている場合、これらは CCS 内で評価され、正当化される必要がある。その他の気圧差は、定期的に監視および記録する必要がある。

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.

4.17 施設は、グレード A および B エリアの外から生産活動を観察できるように設計する必要がある（たとえば、エリアおよびプロセス全体が見える窓または遠隔カメラを提供し、立ち入らずに観察と監督を可能にする）。この要件は、新しい施設を設計するとき、または既存の施設を改修するときに考慮する必要がある。

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.

4.18 異なる技術であるアイソレータまたは RABS および関連プロセスは、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、保護がなされるように設計する必要がある。処理中のアイテムの持ち込みまたは取り出しによってもたらされるハザードは最小限とするべきであり、汚染を確実に防止し、それぞれの技術に適した高機能の移送技術またはバリデート済みのシステムによってサポートする必要がある。

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.

4.19 使用される技術とプロセスの設計は、作業中に露出した製品を保護するために、重要なゾーン内において適切な条件が維持されるようにする必要がある。

i. Isolators:

- 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.
- 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 that sweeps over and away from exposed products during processing.

- 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.

i. アイソレータ:

- a. オープンアイソレータの設計では、重要なゾーンにおける最初の空気の保護および、作業中に露出した製品を一掃する一方向気流により、グレード A の条件を確保する必要がある。
- b. 閉鎖式のアイソレータの設計は、作業中に露出した製品を適切に保護するグレード A の条件を確保する必要がある。単純な操作が行われる閉鎖式のアイソレータでは、気流が完全に一方向ではない場合がある。ただし、乱気流によって、露出した製品の汚染のリスクが増大してはならない。作業ラインが閉鎖式のアイソレータに含まれている場合、グレード A の条件は、重要なゾーンでの最初の空気の保護および、作業中に露出した製品を一掃する一方向気流で確保する必要がある。
- c. 陰圧アイソレータは、製品の封じ込めが不可欠であると考えられる場合(放射性医薬品など)にのみ使用する必要があり、重要なゾーンが危険にさらされないように、特別なリスクマネジメント手段を適用する必要がある。

ii. RABS:

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.

ii. RABS:

RABS の設計では、一方向気流および重要なゾーンでの最初の空気の保護により、グレード A の条件を確保する必要がある。重要なゾーンから支援する周辺環境への正の気流を維持する必要がある。

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

4.20 アイソレータまたは RABS の周辺環境は、汚染の移動のリスクが最小限に抑えられるようにする必要がある。

i. Isolators:

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

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

i. アイソレータ:

- a. オープンアイソレータの周辺環境は、通常、最低限グレード C に対応する必要がある。閉鎖式のアイソレータの周辺環境は、最低限グレード D に対応する必要がある。周辺環境分類の決定は、リスク評価に基づき、CCS で正当化される必要がある。
- b. アイソレータの CCS のリスク評価を実施する際の重要な考慮事項には、次のものが含まれる（ただし、これらに限定されない）：バイオ汚染除去プログラム、自動化の程度、プロセスの重要ポイントである「最初の空気」の保護を損なう可能性のあるグローブ着用での作業の影響、バリア/グローブインテグリティが損なわれる可能性の影響、使用される移送メカニズムおよび、アイソレータの最終的な除染の前にドアを開ける必要があるセットアップやメンテナンスなどの活動。追加のプロセスリスクが特定された場合、CCS で適切に正当化されない限り、より高いグレードの周辺環境を考慮する必要がある。
- c. 空気の侵入がないことを実証するために、オープンアイソレータのインターフェースで気流パターンの調査を実施する必要がある。

ii. RABS:

The background environment for RABS used for aseptic processing, should correspond to a minimum of grade B and airflow pattern studies should be performed to demonstrate the absence of air ingress during interventions, including door openings if applicable.

ii. RABS:

無菌操作に使用される RABS の周辺環境は、最低でもグレード B に対応する必要がある、該当する場合はドアの開口部を含め、介入中に空気の侵入がないことを示すために気流パターンの調査を実施する必要がある。

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.

4.21 グローブシステム（アイソレータおよび RABS の両方）に使用される材料は、適切な機械的および化学的耐性があることを実証する必要がある。グローブの交換頻度は、CCS 内で定義する必要がある。

i. Isolators:

- 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. Glove integrity monitoring should include a visual inspection associated with each use and following any manipulation that may affect the integrity of the system. 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.
- b. Integrity / leak testing of isolator systems should be performed at defined intervals.

i. アイソレータ:

- a. アイソレータの場合、グローブシステムのリークテストは、タスクおよび重要性に適していることが実証された方法を用いて実施する必要がある。テストは、定義された間隔で実行する必要がある。一般に、グローブの完全性試験は、最小限の頻度として、各バッチまたはキャンペーンの最初と最後に実施する必要がある。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になる場合がある。グローブの完全性のモニタリングには、各使用に関連する目視検査と、システムの完全性に影響を与える可能性のある作業の後の目視検査を含める必要がある。単一のユニットまたは小さなバッチサイズが生産される手動無菌操作の場合、完全性検証の頻度は、各製造セッションの開始時と終了時など、他の基準に基づく場合がある。
- b. アイソレータシステムの完全性/リークテストは、定義された間隔で実行する必要がある。

ii. RABS:

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.

ii. RABS:

RABS の場合、グレード A エリアで使用されるグローブは、取り付け前に滅菌し、各製造キャンペーンの前にバリデート済みの方法で滅菌または効果的にバイオ除染をする必要がある。作業中に周辺環境にさらされた場合は、暴露ごとに承認された方法を使用して消毒を完了する必要がある。グローブは使用の度に目視検査し、定期的に完全性試験を実施する必要がある。

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.

4.22 汚染除去方法（洗浄とバイオ汚染除去、および該当する場合は生物材料の不活化）は、適切に定義および管理されるべきである。除染ステップの前の洗浄プロセスは不可欠である。残留物が残っていると、汚染除去プロセスの効果が阻害される可能性がある。使用される洗浄剤および汚染除去剤が RABS またはアイソレータ内で製造される製品に悪影響を及ぼさないことを示す証拠も入手できる必要がある。

i. For isolators

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 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.

i. アイソレータの場合

内部のバイオ汚染除去プロセスは、自動化され、バリデートされ、定義されたサイクルパラメータ内で制御されるべきであり、適切な形態（例えば、気体または気化形態）の殺芽胞剤を含むべきである。薬剤との接触を確実にするために、グローブは指を離して適切に伸ばす必要がある。使用される方法（洗浄および殺芽胞バイオ汚染除去）は、アイソレータの内部表面および重要なゾーンに生存微生物が存在しないようにする必要がある。

ii. For RABS

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.

ii. RABS の場合

殺芽胞消毒には、内部表面のすべての領域を確実に含み、無菌操作に適した環境を確保することがバリ

デートされ、かつ実証された方法を使用して、殺芽胞剤を定期的に適用する必要がある。

Cleanroom and clean air equipment qualification

クリーンルームおよびクリーンエア機器の適格性評価

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.

4.23 滅菌製品の製造に使用される一方向気流ユニット（UDAF）、RABS、およびアイソレータなどのクリーンルームおよびクリーンエア機器は、環境の必要な特性に従って認定する必要がある。各製造作業では、製品または取り扱う材料の汚染のリスクを最小限に抑えるために、作業状態で適切な環境清浄度レベルが必要である。「非作業時」および「作業時」の状態で適切な清浄度レベルを維持する必要がある。

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.

4.24 クリーンルームとクリーンエア機器は、Annex 15 の要件に従った方法論を用いて適格性評価する必要がある。クリーンルームの認定（クラス確認を含む）は、運用環境モニタリングとは明確に区別する必要がある。

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):

4.25 クリーンルームおよびクリーンエア機器の適格性評価は、クラス確認されたクリーンルームまたはクリーンエア機器の意図された用途への準拠レベルを評価する全体的なプロセスである。Annex 15 の要件の一部として、クリーンルームとクリーンエア機器の適格性評価には、次のものが含まれている必要がある（設備の設計/操作に関連する場合）。

- i. installed filter system leakage and integrity testing,

- ii. airflow tests - volume and velocity,
- iii. air pressure difference test,
- iv. airflow direction test and visualisation,
- v. microbial airborne and surface contamination,
- vi. temperature measurement test,
- vii. relative humidity test,
- viii. recovery test,
- ix. containment leak test.

- i. インストールされたフィルタースステムのリークおよび完全性テスト、
- ii. 気流テスト - 体積および速度、
- iii. 気圧差試験、
- iv. 気流方向のテストおよび視覚化、
- v. 微生物の空中浮遊および表面汚染、
- vi. 温度測定試験、
- vii. 相対湿度試験、
- viii. リカバリーテスト、
- ix. 封じ込めリークテスト。

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

クリーンルームおよびクリーンエア機器の適格性評価に関する参考資料は、ISO 14644 シリーズの規格に記載されている。

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).

4.26 クリーンルームクラス確認は、クリーンルームの適格性評価の一部であり、総粒子濃度を測定することにより、クリーンルームまたはクリーンエア機器の仕様に対する空気清浄度のレベルを評価する方法である。プロセスまたは製品の品質への影響を回避するために、分類作業をスケジュールして実行する必要がある。たとえば、最初の分類はシミュレートされた操作中に実行し、再分類はシミュレート操作中または無菌プロセスシミュレーション（APS）中に実行する。

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.

4.27 クリーンルームクラス確認では、0.5 および 5 µm 以上の粒子の合計を測定する必要がある。この測定は、表 1 に指定されている制限に従って、非作業時とシミュレートされた操作の両方で実行する必要がある。

Table 1: Maximum permitted total particle concentration for classification

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	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: クラス確認のための最大許容総粒子濃度

等級	総粒子の上限 ≥ 0.5 µm/m ³		総粒子の上限 ≥ 5 µm/m ³	
	非作業時	作業時	非作業時	作業時
A	3 520	3 520	指定なし (a)	指定なし (a)
B	3 520	352 000	指定なし (a)	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	規定なし ^(b)	29 300	規定なし ^(b)

(a) Classification including 5µm particles may be considered where indicated by the CCS or historical trends.

(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.

(a) CCS または過去の傾向によって示される場合、5µm の粒子を含むクラス確認が考慮される場合がある。

(b) グレード D については、作業上の制限はあらかじめ定められない。製造業者は、該当する場合、リスク評価および日常的なデータに基づいて運用上の制限を設定する必要がある。

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.

4.28 クリーンルームクラス確認については、サンプリング場所の最小数およびその配置は ISO 14644 パート 1 に記載されている。無菌操作エリアおよび周辺環境（それぞれグレード A とグレード B エリア）については、追加のサンプリング位置を検討する必要がある、充填ポイントやコンテナクロージャー フィーダーボウルなどのすべての重要な操作エリアを評価する必要がある。重要な作業場所は、文書化されたリスク評価および、当該区域で実行されるプロセスおよび作業に関する知識によって決定する必要がある。

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

4.29 クリーンルームクラス確認は、「非作業時」および「作業時」の状態で行う必要がある。

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.

i. 「非作業時」状態の定義は、機能している HVAC を含むすべてのユーティリティの設置が完了し、主要な製造設備が指定どおりに設置されているが動作しておらず、部屋に要員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.

ii. 「作業時」状態の定義は、クリーンルームの設置が完了し、HVAC システムが完全に稼働し、機器が設置され、製造業者が定義した作業モードで機能し、最大数の要員が存在して定期的な運用作業を実行または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.

- iii. 上記の表 1 に示す「非作業時」状態の総粒子制限値は、作業およびラインクリアランス/クリーニング作業の完了時の「クリーンアップ」期間の後に達成する必要がある。「クリーンアップ」期間（20 分未満のガイダンス値）は、部屋の適格性確認において決定され、文書化され、作業が中断された場合に適格性確認された清潔な状態を回復するための手順に準拠する必要がある。

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.

4.30 一方向気流システムによって供給される空気の流れは、空気流速測定の方法を含む適格性評価プロトコルで明確に正当化されるべきである。空気流速は、適切な一方向の空気の動きが作業位置で製品およびオープンコンポーネントを確実に保護するように設計、測定、および維持する必要がある（たとえば、リスクの高い操作が行われる場所や、製品および/またはコンポーネントが露出している場所）。一方向気流システムは、CCS で科学的に正当化されていない限り、作業位置で 0.36 ～ 0.54 m/s（ガイダンス値）の範囲の均一な気流速度を提供する必要がある。気流の可視化調査は、風速測定と相関する必要がある。

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.

4.31 クリーンルームの微生物汚染レベルは、クリーンルーム適格性確認の一部として決定する必要がある。サンプリング場所の数は、文書化されたリスク評価および、部屋のクラス確認、空気の可視化調査、およびその区域で実行されるプロセスおよび作業に関する知識から得られた結果に基づいている必要がある。各グレードの適格性確認における微生物汚染の最大値を表 2 に示す。適格性確認には、「非作業時」と「作業時」の両方の状態を含める必要がある。

Table 2: Maximum permitted microbial contamination level during qualification

Grade	Air sample CFU/m ³	Settle plates (diameter 90 mm)	Contact plates (diameter
-------	-------------------------------	--------------------------------	--------------------------

		CFU/4 hours ^(a)	55mm) CFU/plate
A	No growth		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

表 2: 適格性評価中の最大許容微生物汚染レベル

等級	空気サンプル CFU/m ³	セトル プレート (直径 90 mm) CFU/4 時間 ^(a)	コンタクトプレート (直径 55mm) CFU/プレート
A	なし		
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.

(a) 処理中は沈降プレートを露出させ、最大 4 時間後に必要に応じて交換する必要がある。暴露時間はリカバリー調査に基づいている必要があり、使用する培地を乾燥させてはならない。

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.

注 1: 表の特定の等級に示されているすべての方法は、その特定の等級の区域の適格性確認をするために使用する必要がある。表に示した方法のいずれかが使用されていない場合、または代替方法が使用されている場合は、採用したアプローチを適切に正当化する必要がある。

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

注 2: 本文書全体で CFU を使用した制限が適用される。CFU とは異なる方法で結果を示す別の技術または新しい技術が使用されている場合、製造業者は適用される制限を科学的に正当化し、可能であればそれらを CFU に関連付ける必要がある。

Note 3: For the qualification of personnel gowning, the limits given for contact plates and glove prints in

Table 6 should apply.

注 3: 作業員のガウンの適格性確認については、表 6 のコンタクトプレートおよびグローブ プリントに与えられた制限を適用する必要がある。

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

注 4: サンプルング手法は、製造作業に汚染のリスクをもたらすべきではない。

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:

4.32 クリーンルームとクリーンエア機器の再適格性確認は、定義された手順に従って定期的を実施する必要がある。再適格性確認には、少なくとも次の事項を含める必要がある。

- i. cleanroom classification (total particle concentration),
- ii. integrity test of final filters,
- iii. airflow volume measurement,
- iv. verification of air pressure difference between rooms, and
- v. air velocity test

- i. クリーンルームクラス確認（総粒子濃度）、
- ii. 最終フィルターの完全性試験、
- iii. 風量測定、
- iv. 部屋間の気圧差の検証、および
- v. 風速試験

(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).

(注: グレード B、C、および D については、CCS の一部として文書化されたリスク評価に従って、気流速度試験を実施する必要がある。ただし、一方向気流が供給される充填ゾーンには必要である（例えば、最終滅菌製品の充填または周辺環境をグレード A および RABS の場合）。非一方向気流のグレードについては、速度試験の代わりにリカバリー試験の測定を行う必要がある)。

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

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

グレード A および B エリアの再適格性確認の最大期間は 6 か月である。
グレード C および D エリアの再適格性確認の最大期間は 12 か月である。

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:

また、少なくとも上記のテストからなる適切な再適格性確認は、コンプライアンス違反の機器または施設の状態を是正するために実施された是正措置の完了後、または機器、施設、またはプロセスの適切な変更後に実施する必要がある。変更の重要性は、変更管理プロセスを通じて決定する必要がある。考慮すべき変更の例には、以下が含まれるが、これらに限定されない。

- i. interruption of air movement which affects the operation of the installation,
- ii. change in the design of the cleanroom or of the operational setting parameters of the HVAC system,
- iii. special maintenance which affects the operation of the installation (e.g. change of final filters).

- i. 装置の操作に影響を与える空気の流れの中断、
- ii. クリーンルームの設計または HVAC システムの操作設定パラメータの変更、
- iii. 設備の運用に影響を与える特別なメンテナンス（最終フィルターの交換など）。

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).

4.33 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って徹底的に洗浄および消

毒する必要がある。消毒を効果的に行うには、表面の汚染を除去するための事前の洗浄を行う必要がある。洗浄プログラムは、消毒剤の残留物を効果的に除去する必要がある。異なる作用機序を持つ消毒剤を複数種類使用して、それらを組合せて使用すると細菌や真菌に対して効果的であることを確認する必要がある。消毒には、殺芽胞剤の定期的な使用を含める必要がある。消毒プログラムの有効性を評価し、微生物フローラのタイプの変化を検出するために、モニタリングを定期的の実施する必要がある（例：現在使用されている消毒体制に耐性のある生物）。

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.

4.34 消毒プロセスをバリデートする必要がある。バリデーションスタディは、消毒剤が使用される特定の方法で、および表面材料のタイプ、または正当化されている場合は代表的な材料のタイプで、消毒剤の適合性と有効性を実証する必要がある、調製された溶液の使用中の有効期限をサポートする必要がある。

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 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.

4.35 グレード A およびグレード B のエリアで使用される消毒剤および洗剤は、使用前に無菌である必要がある。グレード C および D で使用される消毒剤は、CCS で決定されている場合、無菌である必要がある場合もある。消毒剤と洗剤が滅菌製品の製造業者によって希釈/調製される場合、これらは汚染を防ぐ方法で行われるべきであり、それらは微生物汚染について監視されるべきである。希釈液は、先に洗浄した容器に保管し（該当する場合は滅菌して）、定義された期間でのみ保管する必要がある。消毒剤と洗剤が「既製」で提供される場合、適切なベンダーの適格性確認が適切に完了することを条件として、分析または適合の証明書におけ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.

4.36 クリーンルームおよび関連する表面の燻蒸または蒸気消毒（気相過酸化水素など）が使用される場

合、燻蒸剤および分散システムの有効性を理解し、バリデートする必要がある。

5 Equipment

5 装置

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.

5.1 装置設計の書面による詳細な説明が利用可能である必要がある（必要に応じて、プロセスおよび計装図を含む）。これは、最初の適格性確認パッケージの一部を形成し、最新の状態に保つ必要がある。

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).

5.2 機器の監視要件は、開発の初期段階で「ユーザー要求仕様」に定義し、適格性確認時に確認する必要がある。プロセスおよび機器のアラームイベントを確認し、傾向を評価する必要がある。アラームを評価する頻度は、その重要度に基づいている必要がある（重要なアラームはすぐに確認する）。

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.

5.3 実行可能である限り、機器、付属品、およびサービスは、操作、メンテナンス、および修理がクリーンルームの外で実行できるように設計および設置する必要がある。メンテナンスをクリーンルームで実施する必要がある、必要な基準の清潔さおよび/または無菌状態を維持できない場合は、作業エリアへのアクセスの特定の要員への制限、明確に定義された作業プロトコルの生成、およびメンテナンス手順などの予防措置を検討する必要がある。追加の洗浄、消毒、および環境モニタリングも考慮する必要がある。機器の滅菌が必要な場合は、可能な限り完全に再組み立てした後に実施する必要がある。

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

5.4 洗浄プロセスは、次のことができるようにバリデートする必要がある。

- i. remove any residue or debris that would detrimentally impact the effectiveness of the disinfecting agent used,
- ii. minimize chemical, microbial and particulate contamination of the product during the process and prior to disinfection.

- i. 使用した消毒剤の有効性に悪影響を与える可能性のある残留物や破片を取り除く。
- ii. プロセス中および消毒前の製品の化学的、微生物的、粒子的汚染を最小限に抑える。

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).

5.5 無菌プロセスでは、製品が直接および間接的に接触する部分を滅菌する必要がある。製品が直接接触する部分とは、充填ニードルやポンプなど、製品が通過する部分である。間接的な製品接触部品は、製品とは接触しないが、他の滅菌済み表面と接触する可能性がある機器部品であり、その滅菌性は製品全体の滅菌性にとって重要である（例：ストッパーボウルやガイドなどの滅菌済みアイテム、および滅菌済みコンポーネント）。

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.

5.6 滅菌器、空気処理システム（空気濾過を含む）、および給水システムなどのすべての機器は、適格性確認、モニタリング、および計画的なメンテナンスの対象となる必要がある。メンテナンスが完了したら、使用への復帰を承認する必要がある。

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.

5.7 製品の無菌性にとって重要な設備の予定外のメンテナンスが実施される場合、製品の無菌性への潜在的な影響の評価を実施し、記録する必要がある。

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).

5.8 コンベアベルトは、ベルト自体が継続的に滅菌されていない限り（滅菌トンネル内など）、グレード A または B エリアと空気清浄度の低い作業エリアとの間の仕切りを通過してはならない。

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.

5.9 サンプリングチューブを含む粒子カウンターは、適格性確認がなされている必要がある。チューブの直径と曲げ半径については、製造業者の推奨仕様を考慮する必要がある。正当な理由がない限り、通常、チューブの長さは 1m を超えてはならず、曲げの数を最小限に抑える必要がある。クラス確認目的では、サンプルチューブの長さが短いポータブルパーティクルカウンターを使用する必要がある。一方向気流システムでは、等速サンプリングヘッドを使用する必要がある。サンプルが代表的であることを保証するために、それらは適切な方向に向けられ、重要な場所のできるだけ近くに配置されるべきである。

6 Utilities

6 ユーティリティ

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.

6.1 ユーティリティシステムに適用される管理の性質と範囲は、ユーティリティに関連する製品品質へのリスクに見合ったものでなければならない。影響は、リスク評価によって決定し、CCS の一部として文書化する必要がある。

6.2 In general, higher risk utilities are those that:

6.2 一般に、リスクの高いユーティリティとは、次のようなものである。

- i. directly contact product e.g. water for washing and rinsing, gases and steam for sterilisation,
- ii. contact materials that will ultimately become part of the product,

- iii. contact surfaces that come into contact with the product,
- iv. otherwise directly impact the product.

- i. 製品に直接接触する。例) 洗浄およびすすぎのための水、滅菌のためのガスおよび蒸気、
- ii. 最終的に製品の一部になる接触材料、
- iii. 製品と接触する表面、
- iv. 製品に直接影響を与えるその他のもの。

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

6.3 ユーティリティは、ユーティリティシステムが期待どおりに機能することを保証する方法で、設計、設置、適格性確認、運用、維持、および監視する必要がある。

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.

6.4 リスクの高いユーティリティの重要なパラメータと重要な品質属性の結果は、システムの機能が適切な状態に維持されていることを確認するために、定期的なトレンド分析の対象となる必要がある。

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:

6.5 ユーティリティシステムの設置の記録は、システムのライフサイクル全体にわたって維持する必要がある。そのような記録には、現在の図面と概略図、建設資材リスト、システム仕様が含まれている必要がある。通常、重要な情報には次のような属性が含まれる。

- i. pipeline flow direction, slopes, diameter and length,
- ii. tank and vessel details,
- iii. valves, filters, drains, sampling and user points,

- i. パイプラインの流れ方向、勾配、直径と長さ、
- ii. タンクおよび管の詳細、
- iii. バルブ、フィルター、ドレン、サンプリング、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 of outer surface of the pipes.

6.6 パイプ、ダクト、およびその他のユーティリティは、クリーンルームに存在してはならない。やむを得ない場合は、くぼみ、密閉されていない開口部、および清掃が困難な表面を作らないように設置する必要がある。設置により、パイプの外表面を洗浄および消毒できる必要がある。

Water systems

給水システム

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.

6.7 水処理プラントおよび配水システムは、微生物汚染を防止し、適切な品質の信頼できる水源を確保するために、設計、製造、設置、試運転、適格性評価、監視、および保守を行う必要がある。微粒子、微生物汚染/増殖、およびエンドトキシン/パイロジェンの存在のリスクを最小限に抑えるための対策を講じる必要がある（例：完全な排水を提供するための配管の傾斜およびデッドレッグの回避）。フィルターがシステムに含まれている場合は、そのモニタリングとメンテナンスに特別な注意を払う必要がある。生成される水は、関連する薬局方の最新のモノグラフに準拠する必要がある。

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.

6.8 給水システムは、季節変動の影響を考慮して、適切なレベルの物理的、化学的、および微生物管理を維持するために適格性確認およびバリデーションする必要がある。

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.

6.9 水流は、配水システムのパイプを通る乱流を維持して、微生物の付着とその後のバイオフィーム形成のリスクを最小限に抑える必要がある。流速は適格性評価中に確立し、定期的に監視する必要がある。

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.

6.10 注射用水（WFI）は、適格性確認プロセス中に定義された仕様を満たす水から生成し、微生物の増殖のリスクを最小限に抑える方法で保管および配布する必要がある（たとえば 70°C を超える温度で一定の循環を行うなど）。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る必要がある。これには、電気脱イオン（EDI）、限外濾過またはナノ濾過などの他の適切な技術と組合せた逆浸透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).

6.11 WFI 貯蔵タンクに疎水性バクテリア保持通気フィルターが装備されている場合、フィルターは汚染源とならないようにし、設置前と使用後にフィルターの完全性をテストする必要がある。フィルター上での結露の形成を防ぐための制御を行う必要がある（加熱などによる）。

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.

6.12 バイオフィーム形成のリスクを最小限に抑えるために、給水システムの滅菌、消毒、または再生は、所定のスケジュールに従って、また限界または仕様の結果に続く是正措置として実施する必要がある。化学薬品による給水システムの消毒の後には、検証済みのすすぎ/洗浄手順を実施する必要がある。水は消毒/再生後にテストする必要がある。化学試験の結果は、給水システムが使用に戻される前に承認され、微生物学的/エンドトキシンの結果が仕様内にあることが検証され、システムからの水を使用して製造されたバッチが認証/リリースを検討される前に承認される必要がある。

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.

6.13 水が公定法上の期待を満たし続けることを確実にするために、給水システムの定期的なオンゴーイングでの化学的および微生物的モニタリングを実施する必要がある。アラートレベルは、最初の適格性確認データに基づいて設定し、その後、その後の再適格性確認、定期モニタリング、および調査中に取得したデータに基づいて定期的に再評価する必要がある。システムパフォーマンスの悪い傾向を特定するために、継続的な監視データのレビューを実行する必要がある。サンプリングプログラムは CCS の要件を反映する必要がある、代表的な水サンプルが定期的に分析のために取得されるように、指定された間隔であるすべてのアウトレットと使用ポイントを含める必要がある。サンプリング計画は、適格性確認データに基づいている必要がある、潜在的なワーストケースのサンプリング場所を考慮し、製造プロセスに使用される水の少なくとも 1 つの代表的なサンプルが毎日含まれていることを確認する必要がある。

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 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.

6.14 アラートレベルの一過的逸脱は文書化してレビューする必要がある、一過的逸脱が単一の（孤立した）事象であるかどうか、または結果が悪い傾向またはシステムの劣化を示しているかどうかを判断するための調査を含める必要がある。考えられる根本原因と、水の使用の結果としての製品の品質および製造プロセスへの潜在的な影響を判断するために、それぞれのアクションリミット一過的逸脱を調査する必要がある。

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.

6.15 WFI システムには、総有機炭素（TOC）や導電率などの継続的なモニタリングシステムを含める必要がある。これは、個別のサンプリングよりもシステム全体のパフォーマンスをより適切に示す可能性があるためである。センサーの位置は、リスクに基づいている必要がある。

Steam used as a direct sterilising agent

直接滅菌剤として使用される蒸気

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.

6.16 ピュアスチーム（クリーンスチーム）発生器への給水は、適切に浄化する必要がある。ピュアスチーム発生器は、生成される蒸気の品質が定義された化学物質およびエンドトキシンのレベルを確実に満たすように設計、適格性確認、および操作する必要がある。

6.17 Steam used as a direct sterilising agent should be of suitable quality and should not contain additives at a level which 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-good 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 periodically against validated parameters. These parameters should include the following (unless otherwise justified): non-condensable gases, dryness value (dryness fraction) and superheat.

6.17 直接滅菌剤として使用される蒸気は、適切な品質であるべきであり、製品または機器の汚染を引き起こす可能性のあるレベルの添加物を含んではならない。材料または製品接触面の直接滅菌に使用されるピュアスチームを供給する発生器（例：多孔性/硬質のオートクレーブ負荷）の場合、蒸気凝縮物は、関連する薬局方の WFI に関する現在のモノグラフに適合する必要がある（蒸気凝縮物の微生物試験は必須ではない）。適切なサンプリングスケジュールを設定して、定期的に分析するための代表的なピュアスチームを確実に取得する必要がある。滅菌に使用されるピュアスチームの品質のその他の側面は、バリデーション済みのパラメータに対して定期的に評価する必要がある。これらのパラメータには、（特に断りのない限り）以下を含める必要がある：非凝縮性ガス、乾き値(乾き度)、過熱度

Gases and vacuum systems

ガスおよび真空システム

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.

6.18 製品/一次容器の表面と直接接触するガスは、適切な化学的、粒子状、および微生物的品質でなければならない。ガスの用途と種類、ガス発生システムの設計を考慮して、油分と水分含有量を含むすべての関連するすべてのパラメータを指定し、該当する場合は、関連する薬局方の最新のモノグラフまたは製品品質要件に準拠する必要がある。

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 periodically at the point of use.

6.19 無菌プロセスで使用されるガスは、使用時に滅菌グレードのフィルター（公称孔径が最大 0.22 µm）で濾過する必要がある。フィルターがバッチベースで使用される場合（例えば、無菌的に充填された製品のオーバーレイに使用されるガスの濾過用）、または製品容器ベントフィルターとしてフィルターを使用する場合、フィルターは完全性をテストし、結果をバッチ認証/リリースプロセスの一部としてレビューする必要がある。最終滅菌グレードフィルターの後にある移送配管またはチューブはすべて滅菌する必要がある。プロセスでガスを使用する場合は、ガスの微生物モニタリングを使用時に定期的を実施する必要がある。

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.

6.20 真空または圧力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、真空または圧力システムが遮断されたときに逆流を防止するメカニズムが必要である。

Heating and cooling and hydraulic systems

冷暖房および油圧システム

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.

6.21 油圧、加熱、冷却システムに関連する主要な機器は、可能な場合、充填室の外に配置する必要がある。システム流体に関連する流出および/または相互汚染を封じ込めるための適切な管理が必要である。

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).

6.22 製品にリスクをもたらすこれらのシステムからの漏れは、検出可能でなければならない（例：漏れの表示システム）。

7 Personnel

7 要員

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.

7.1 製造業者は、滅菌製品の製造及び取扱いに適用される GMP の遵守を確保するために、滅菌製品の製造および試験、並びにサイトの製造業務で使用される特定の製造技術について適切な資格、訓練及び経験を有する十分な要因を確保する必要がある。

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.

7.2 クリーンルームには、必要最小限の人員のみを配置する必要がある。クリーンルーム内の最大作業人数は、無菌性保証を損なわないように、初期資格認定や APS などの活動中に決定し、文書化し、考慮する必要がある。

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.

7.3 清掃、メンテナンス、モニタリング、及びクリーンルームに入る者を含む全ての要員は、滅菌製品の正しい製造に関連する分野の定期的なトレーニング、ガウン適格性確認およびアセスメントを受ける必要がある。このトレーニングは、微生物学及び衛生学の基本的要素を含み、特にクリーンルームでの作業、汚染管理、無菌技術、および滅菌製品の保護（グレード B のクリーンルームに入る、および／またはグレード A へ介入する作業向け）、製品が無菌でない場合の患者への潜在的安全性への影響に焦点をあてるべきである。トレーニングのレベルは、要員が働いている機能と領域の重要性に基づいている必要がある。

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.

7.4 グレード A および B のエリアにアクセスする要員は、無菌ガウン着用および無菌行動のための訓練を受ける必要がある。無菌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って確認する必要がある、目視および微生物評価（手袋をした指、前腕、胸、フード（フェイスマスク／額）などのモニタリング場所を使用。予想される限界値については 9.30 を参照のこと）の両方が必要である。無菌操作が行われている、または行われる予定のグレード A およびグレード B エリアへの監視なしのアクセスは、ガウン評価に合格し、APS に参加した適切な資格を有する要員に制限する必要がある。

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.

7.5 資格のない要員はグレード B のクリーンルームまたは稼働中のグレード A に入るべきではない。例外的に必要な場合、製造業者は、資格のない要員がグレード B および A エリアに入るプロセスを概説する手順書を作成する必要がある。製造業者から権限を与えられた担当者は、資格のない要員の活動を監督し、これらの活動がエリアの清浄度に及ぼす影響を評価する必要がある。これらの人物によるアクセスは、PQS に従って評価および記録する必要がある。

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

7.6 継続的な評価および/または要員モニタリングプログラムからの有害傾向の特定、および/または 不合格の APS の関与後を含む側面に基づき、クリーンルームでの作業、または監視されていないクリーンルームへの立ち入りを許可しない要員の資格はく奪のためのシステムが整備される必要がある。失格となった場合、作業者に無菌操作への更なる関与を許可する前に、再トレーニングと再適格性確認を完了する必要がある。グレード B のクリーンルームに入る、またはグレード A に介入する作業者の場合、この再適格性確認は合格した APS への参加の検討を含む必要がある。

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 which 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.

7.7 過剰なシェディングや微生物汚染のリスク増大を防ぐためには、個人の高水準の衛生と清潔が不可欠である。滅菌製品の製造に携わる要員は、異常な数や種類の汚染物質の排出を引き起こし、クリーンルームへのアクセスを妨げる可能性のある特定の健康状態や疾病を報告するように指示する必要がある。過度の微生物危害をもたらす可能性のある要員に関してとられるべき健康状態と行動は、指定された有能な人によって提供され、手順に記載されるべきである。

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

7.8 ヒトや動物の組織材料、または現在の製造工程で使用されているもの以外の微生物の培養物の処理に従事していた要員、または品質に悪い影響を与える可能性のある活動（例えば、微生物汚染）に従事していた要員は、明確に定義され効果的な汚染除去と入室手順が守られ文書化されていない限り、クリーンエリアに入室してはならない。

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.

7.9 腕時計、化粧品、宝飾品、携帯電話などの身の回りの品、その他必要でないものは、クリーンエリア内に持ち込むことはできない。クリーンルームで使用する電子機器、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製造業者から供給されているもので、使用されるグレードに見合った洗浄と消毒ができるように適切に設計されていれば、許容される場合がある。このような機器の使用と消毒は、CCSに含まれる必要がある。

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.

7.10 クリーンルームのガウンと手洗いは、クリーンルームの衣類の汚染および/またはクリーンエリアへの汚染物質の移動を最小限に抑えるように設計された書面による手順に従う必要がある。

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 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.

7.11 衣類とその品質は、プロセスと作業エリアのグレードに適している必要がある。製品を汚染から保護するような方法で着用する必要がある。選択された衣服の種類が製品から作業者を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わないようにする必要がある。衣服は、ガウンを着用する直前と直後に、清潔さと完全性を目視でチェックする必要がある。ガウンの完全性も退出時にチェックする必要がある。滅菌された衣服およびアイカバーについては、滅菌プロセスが行われていること、指定された保持時間内にあること、そしてパッケージが使用前に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、又は適格性確認中に決定される一定の頻度で交換する必要がある。衣服の適格性確認では、目視検査だけでは特定で

きない衣服の損傷を含め、必要な衣服のテスト要件を考慮する必要がある。

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

7.12 作業者の動きによる脱落を制限する衣服を選択する必要がある。

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

7.13 各清浄度グレードに必要な典型的な衣類の説明を以下に示す。

- 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. 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.

- i. グレード B (グレード A へのアクセス／介入を含む)：ガウンの前に滅菌済みスーツの下で使用する専用の適切な衣服を、ガウンを着る前に着用する必要がある (7.14 項を参照)。滅菌された衣類を着用する際は、適切に滅菌された粉末のないゴム製またはプラスチック製のグローブを着用する必要がある。滅菌ヘッドギアは、すべての髪（顔の髪を含む）を包み、ガウンの他の部分と分かれている場合は、滅菌服の首の部分に押し込む必要がある。滅菌フェイスマスクと滅菌アイカバー（ゴーグルなど）を着用し、顔の皮膚をすべて覆って囲み、飛沫や粒子の飛散を防止する必要がある。適切に滅菌された履物（オーバースーツなど）を着用する必要がある。ズボンの脚は履物の内側に入れる必要がある。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必要がある。防護服は、繊維や粒子の脱落を最小限に抑え、体から脱落した粒子を保持する必要がある。衣服の粒子排出と粒子保持効率は、衣服の適格性確認中に評価する必要がある。衣服は、作業者が衣服の外面に接触することなくガウンを着用でき、衣服が床に接触するのを防ぐような方法で梱包し、折りたたむ必要がある。

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.

ii. グレード C: 髪、あごひげ、口ひげは覆われている必要がある。手首にギャザーを寄せ、ハイネックのシングルまたはツーピースのズボンスーツを着用し、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必要がある。繊維や粒子の脱落を最小限に抑える必要がある。

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.

iii. グレード D: 髪、あごひげ、口ひげは覆われている必要がある。一般的な防護服と、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必要がある。クリーンエリア外からの汚染物質の侵入を防ぐために、適切な対策を講じる必要がある。

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.

iv. グレード C および D エリアでは、CCS で定義されている汚染リスクと見なされる活動を行う際に、手袋とフェイスマスクを含む追加のガウン着用が必要になる場合がある。

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.

7.14 クリーンルームのガウンは、ガウンの清潔さを確実に維持するために、適切な清潔度の更衣室で実施する必要がある。靴下を含む屋外用衣類（個人の下着を除く）は、グレード B および 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ること。グレード B および 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る必要がある。施設のスーツや靴下は、ガウン着用エリアやプロセスに汚染のリスクを及ぼしてはならない。

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.

7.15 グレード B または A のエリアに入るすべての作業者は、入るたびに適切なサイズの清潔で滅菌された防護服（アイカバーとマスクを含む）に着替える必要がある。シフト中に交換する前に滅菌済みガウンを着用できる最長期間は、衣服の適格性確認の一部として定義する必要がある。

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.

7.16 手袋は、作業中も定期的に消毒する必要がある。衣服や手袋が損傷し、製品汚染のリスクがある場合は、すぐに交換する必要がある。

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.

7.17 再利用可能なクリーンエリアの衣類は、製造作業から適切に隔離された洗濯施設で、繰り返しの洗濯プロセス中に衣類が損傷したり、繊維や粒子によって汚染されたりしないことを保証する適格なプロセスを使用して洗浄する必要がある。使用する洗濯設備は、汚染または交差汚染のリスクをもたらすものであってはならない。衣類の不適切な取り扱いと使用は、繊維を損傷し、粒子が脱落するリスクを高める可能性がある。洗濯後、梱包する前に、衣類の損傷や見た目の清潔さを目視で検査する必要がある。衣類管理プロセスは、衣類の適格性確認プログラムの一部として評価および決定する必要がある、最大数の洗濯および滅菌サイクルを含める必要がある。

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.

7.18 生産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、特に無菌操作の進行中は最小限に抑える必要がある。要員の移動は、過度の激しい活動による粒子や生物の過度の脱落を避けるため、ゆっくり、管理され、整然と行われる必要がある。無菌操作を行う作業者は、気流の変化によりクリティカルゾーンに低品質の空気を取り込むことを防ぐため、常に無菌技術を遵守する必要がある。クリティカルゾーンに隣接する動きは制限される必要があり、一方向性（最初の空気）気流の経路の妨害は回避される必要がある。気流の可視化試験のレビューは、トレーニングプログラムの一部として考慮する必要がある。

8 Production and Specific Technologies

8 生産および特定技術

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.

8.1 コンポーネントおよび材料の調製は、微生物、エンドトキシン／パイロジェンおよび粒子汚染の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実施し、製品が滅菌に適するようにする必要がある。製品が微生物汚染の高いまたは異常なリスクにさらされる場合（例：製品が積極的に微生物の増殖をサポートする、製品を充填前に長時間保持する必要がある、製品が密閉容器でほとんど処理されない）、調製は少なくともグレード C の環境で実施する必要がある。軟膏、クリーム、懸濁液、乳剤の調製は、最終滅菌の前に少なくともグレード C の環境で実施される必要がある。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 ガイドの附属書に記載されている。

8.2 Primary packaging containers and components should be cleaned using validated processes to ensure that particle, endotoxin/pyrogen and bioburden contamination is appropriately controlled.

8.2 一次包装容器およびコンポーネントは、粒子、エンドトキシン／パイロジェンおよびバイオバーデンの汚染が適切に管理されていることを確認するために、検証済みのプロセスを使用して洗浄する必要がある。

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

8.3 最終滅菌のための製品の充填は、少なくともグレード C の環境で実施する必要がある。

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.

8.4 CCS が、例えば充填作業が遅い、容器の首が広い、閉じる前に数秒以上露出する必要があるなどの理由で、製品が環境からの異常な汚染リスクにあることを特定する場合、製品は、少なくともグレード C のバックグラウンドにおいてグレード A で充填される必要がある。

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.

8.5 バルク溶液の処理には、最終製品の容器に充填する前にバイオバーデンレベルと粒子を低減らすために、可能であれば微生物保持フィルターを使用した濾過ステップを含める必要があり、調整と充填の間に最大許容時間を設ける必要がある。

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

8.6 各等級で実施される操作の例を表 3 に示す。

Table 3: Examples of operations and grades for terminally sterilised preparation and processing operations

Grade A	– Filling of products, when unusually at risk.
Grade C	– Preparation of solutions, when unusually at risk. – Filling of products.
Grade D	– Preparation of solutions and components for subsequent filling.

表 3：最終滅菌調製および加工操作の操作とグレードの例

グレード A	– 異常に危険にさらされている場合の製品の充填。
グレード C	– 異常に危険にさらされている場合の溶液の調整。 – 製品の充填。
グレード D	– その後の充填のための溶液とコンポーネントの調整。

Aseptic preparation and processing

無菌調製および処理

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.

8.7 無菌プロセスは明確に定義される必要がある。無菌プロセスに関連するリスクおよび関連する要件は、特定され、評価され、適切に管理される必要がある。サイトの CCS は、これらの管理の受け入れ基準、モニタリングの要件、およびその有効性のレビューを明確に定義する必要がある。これらのリスクを制御する方法と手順を説明し、実施する必要がある。許容された残留リスクは、正式に文書化される必要がある。

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.

8.8 微生物、エンドトキシン／パイロジェン及び粒子汚染を最小化するための予防策は、サイトの CCS に従って、無菌環境の準備中、全ての処理段階（バルク製品の滅菌前後の段階を含む）、および製品が最終容器に密封されるまでの間に講じる必要がある。クリーンルームでは、粒子や繊維を生成しやすい物質の存在を最小限に抑える必要がある。

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).

8.9 可能であれば、グレード A への重要な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、その他のシステムなどの機器の使用を検討する必要がある。プロセスのロボット工学および自動化も、人による直接的な重要な介入を排除するために考慮することができる。（例：乾熱トンネル、自動凍結乾燥機への投入、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.

8.10 さまざまな環境グレードで実行される操作の例を表 4 に示す。

Table 4: Examples of operations and grades for aseptic preparation and processing operations

Grade A	<ul style="list-style-type: none"> - Aseptic assembly of filling equipment. - Connections made under aseptic conditions (where sterilised product contact surfaces are exposed) that are post the final sterilising grade filter. These connections should be sterilised by steam-in-place whenever possible. - Aseptic compounding and mixing. - Replenishment of sterile bulk product, containers and closures. - Removal and cooling of unprotected (e.g. with no packaging) items from sterilisers. - Staging and conveying of sterile primary packaging components in the aseptic filling line while not wrapped. - Aseptic filling, sealing of containers such as ampoules, vial closure, transfer of open or partially stoppered vials. - Loading of a lyophilizer.
Grade B	<ul style="list-style-type: none"> - Background support for grade A (when not in an isolator). - Conveying or staging, while protected from the surrounding environment, of equipment, components and ancillary items for introduction into grade A.
Grade C	<ul style="list-style-type: none"> - Preparation of solutions to be filtered including sampling and dispensing.
Grade D	<ul style="list-style-type: none"> - Cleaning of equipment. - Handling of components, equipment and accessories after cleaning. - Assembly under HEPA filtered airflow of cleaned components, equipment and accessories prior to sterilisation. - Assembly of closed and sterilised SUS using intrinsic sterile connection devices.

表 4：無菌調製および加工操作の操作とグレードの例

グレード A	<ul style="list-style-type: none"> - 充填装置の無菌組立。 - 無菌状態（滅菌された製品の接触面が露出している状態）で行われる結合は、最終滅菌グレードのフィルターより後である。これらの結合は、可能な限りスチームインプレイスにより滅菌する必要がある。 - 無菌配合および混合。 - 無菌のバルク製品、容器、クロージャーの補充。 - 滅菌器から保護されていない（例えば、包装されていない）アイテムの取り外しおよび冷却。 - 無菌充填ラインにおける無菌一次包装コンポーネントの非包装状態でのステージングと搬送。
--------	--

	<ul style="list-style-type: none"> - 無菌充填、アンプルなどの容器の密封、バイアルの閉鎖、開いたバイアルまたは部分的に栓をしたバイアルの移送。 - 凍結乾燥機の搭載。
グレード B	<ul style="list-style-type: none"> - グレード A のバックグラウンド対応（アイソレータ非搭載時）。 - 周囲の環境から保護された状態での、グレード A に導入する機器、コンポーネント、および付属品の運搬またはステージング。
グレード C	<ul style="list-style-type: none"> - サンプリングおよび分注を含む、濾過される溶液の調整。
グレード D	<ul style="list-style-type: none"> - 機器の清掃。 - 洗浄後のコンポーネント、機器、付属品の取り扱い。 - 滅菌前の洗浄されたコンポーネント、機器、および付属品を HEPA フィルターによる気流下での組み立て。 - 本質的無菌接続デバイスを使用した密閉および滅菌済み SUS の組み立て。

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

8.11 最終製剤を濾過できない滅菌製品の場合、以下を考慮する必要がある。

- i. all product and component contact equipment should be sterilised prior to use,
- ii. all raw materials or intermediates should be sterilised and aseptically added,
- iii. bulk solutions or intermediates should be sterilised.

- i. すべての製品およびコンポーネントに接触する機器は、使用前に滅菌する必要がある。
- ii. すべての原材料または中間体は滅菌し、無菌的に添加する必要がある。
- iii. バルク溶液または中間体は滅菌する必要がある。

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.

8.12 直接または間接的に製品に接触する滅菌機器、コンポーネントおよび付属品の開梱、組立、および調整は、無菌プロセスとして扱われ、グレード B の背景を持つグレード A で実施する必要がある。充填ラインのセットアップおよび滅菌製品の充填は、無菌プロセスとして扱われ、グレード B の背景を持つグレード A で実施する必要がある。アイソレータを使用する場合、バックグラウンドは 4.20 に従う必要がある。

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.

8.13 軟膏、クリーム、懸濁液、乳液などの滅菌製品の調製および充填は、製品とコンポーネントが環境にさらされ、製品がその後（滅菌グレードフィルターを介して）濾過されず、または最終的に滅菌されない場合には、グレード A でグレード B のバックグラウンドで実施される必要がある。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段落 4.20 に従う必要がある。

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.

8.14 無菌接続は、その後その場で滅菌するか、あるいは直接の環境からの汚染の可能性を最小限に抑える本質的無菌接続デバイスを用いて実施しない限り、グレード A でグレード B のバックグラウンドで実施する必要がある。本質的無菌接続デバイスは、汚染のリスクを軽減するように設計する必要がある。

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.

アイソレータを使用する場合、バックグラウンドは 4.20 項 に従う必要がある。無菌接続は適切に評価し、その有効性を検証する必要がある。本質的無菌接続デバイスに関する要件については、8.129 項及び 8.130 項 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.

8.15 無菌操作（非本質的無菌接続デバイスを含む）は、予め組み立てられ、滅菌された機器等の工学的設計ソリューションを使用して最小限に抑える必要がある。可能な限り、製品に接触する配管及び機器は事前に組み立て、所定の滅菌をする必要がある。

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

8.16 生産中に発生する可能性のある、内在的及び是正的な、許可され適格である介入の認可されたリストが存在する必要がある (9.34 項を参照)。環境、プロセス、および製品の汚染のリスクが効果的に最小限に抑えられるように、介入を慎重に設計する必要がある。介入を設計プロセスには、気流や重要な表面や製品への影響を考慮する必要がある。介入中の作業による侵入を最小限に抑えるために、可能な限りエンジニアリングソリューションを使用する必要がある。無菌操作は、操作のための無菌ツールの適切な使用を含め、常に観察する必要がある。内在的および是正的介入の種類、並びにそれらの実行方法をリストした手順は、まずリスクマネジメント及び APS によって評価され、最新の状態に保つ必要がある。非適格な介入は、介入に関連するリスクを十分に考慮し、品質部門の承認を得て、例外的な状況でのみ使用する必要がある。実施された介入の詳細は、リスクアセスメントの対象となり、製造者の PQS に基づいて記録され、十分に調査する必要がある。不適格な介入は、品質部門により徹底的に評価され、バッチ処分の際に考慮する必要がある。

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).

8.17 介入および停止は、バッチ記録に記録する必要がある。各ラインの停止または介入は、関連する時間、イベントの持続期間、関与した作業とともに、バッチ記録に十分に文書化する必要がある (9.34 項を参照)。

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:

8.18 無菌調製および処理の各側面の期間は、最小限に抑え、定義およびバリデートされた最大時間に制

限する必要がある。

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">i. the holding time between equipment, component, and container cleaning, drying and sterilisation;ii. the holding time for sterilised equipment, components, and containers before use and during filling/assembly;iii. the holding time for a decontaminated environment, such as the RABS or isolator before use;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;v. the holding time for sterilised product prior to filling;vi. the aseptic processing time;vii. the filling time. |
|--|

- i. 機器、コンポーネント、および容器の洗浄、乾燥、滅菌の間の保持時間。
- ii. 使用前および充填/組み立て中の滅菌された機器、コンポーネント、および容器の使用前および充填・組立中の保持時間;
- iii. 使用前の RABS やアイソレータなどの除染環境の保持時間。
- iv. 製品の調製の開始から、滅菌または微生物保持フィルター（該当する場合）による濾過の間、無菌充填プロセスの終了までの時間。製品ごとに、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設定する必要がある。
- v. 充填前の滅菌済み製品の保持時間。
- vi. 無菌操作時間;
- vii. 充填時間。

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.

8.19 無菌操作（APS を含む）は、クリーンルーム内での作業者の行動を含む操作の正しい実施を検証するために、無菌操作に関する特定の専門知識を有する要員によって定期的に観察され、不適切な行為が検出された場合には対処する必要がある。

Finishing of sterile products

滅菌製品の仕上げ

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).

8.20 開放された一次包装容器は、4.20 で説明されているように、技術の適切な背景を備えたグレード A の条件下で維持する必要がある。半栓付きバイアルまたはプレフィルドシリンジの場合（8.126 項を参照）。

8.21 Final containers should be closed by appropriately validated methods.

8.21 最終容器は、適切にバリデートされた方法で閉じられる必要がある。

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

8.22 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）バッグ、ガラス又はプラスチックアンプル等、最終容器を融着により閉鎖する場合、シールの完全性に影響する重要なパラメータ及び変数を評価、決定し、操作中に効果的に制御及び監視する必要がある。ガラス製アンプル、BFS ユニット及び融着により閉鎖された小容量容器（100ml 以下）は、バリデートされた方法を用いて 100%完全性試験を行う必要がある。融着によって閉じられた大容量容器（ > 100 ml）については、科学的に正当化され、既存プロセスの一貫性及び高レベルのプロセス管理を実証するデータに基づく場合、サンプリングの削減が許容される場合がある。目視検査は、許容される完全性試験方法とはみなされないことに留意する必要がある。

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.

8.23 融着以外のシステムを使用する製品のサンプルを採取し、バリデートされた方法を用いて完全性をする必要がある。テストの頻度は、使用されている容器とクロージャースステムの知識と経験に基づいている必要がある。科学的に正当化されたサンプリング計画を使用する必要がある。サンプルサイズは、

供給者管理、パッケージコンポーネントの仕様、プロセス知識などの情報に基づいている必要がある。

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.

8.24 真空下で密封された容器は、認定/リリース前および保存期間中に、あらかじめ定められた適切な期間の後、真空の維持について試験する必要がある。

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).

8.25 容器閉鎖の完全性バリデーションは、容器の完全性に悪影響を及ぼす可能性のある輸送または出荷要件（例：減圧又は極端な温度による）を考慮に入れる必要がある。

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.

8.26 バイアルキャップを圧着に使用する機器が大量の非生細胞性粒子を生成する可能性がある場合、適切な空気抽出装置を備えた物理的に離れたステーションに装置を配置するなど、粒子汚染を防止するための措置を講じる必要がある。

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.

8.27 無菌的に充填された製品のバイアルキャッピングは、滅菌済みキャップを使用する無菌プロセスとして、または無菌操作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。

後者のアプローチを採用する場合、バイアルは、無菌操作エリアを離れる時点までグレード A の条件で保護する必要がある、その後、栓付きバイアルは、キャップが圧着されるまでグレード A の空気供給で保護する必要がある。グレード A の空気供給をサポートする周辺環境は、少なくともグレード D の要件を満たす必要がある。キャッピングが手プロセスの場合、適切に設計されたアイソレータ、またはグレード B のバックグラウンドを持つグレード A の条件下で実施する必要がある。

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.

8.28 無菌充填された滅菌製品のキャッピングが、グレード A の空気供給保護を伴う清浄プロセスとして実施される場合、ストッパーが欠損または移動したバイアルは、キャッピング前に拒否する必要がある。ストッパーの高さを検出するための適切な資格を有する自動化された方法を導入する必要がある。

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.

8.29 キャッピングステーションで人の介入が必要な場合、バイアルとの直接接触を防ぎ、汚染を最小限に抑えるために、適切な技術的および組織的対策を使用する必要がある。RABS およびアイソレータは、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. 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. 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.

8.30 非経口製剤の充填された容器はすべて、外来異物やその他の欠陥がないか個別に検査する必要がある。欠陥の分類および重大度は、適格性確認中に、リスクおよび過去の知識に基づいて決定する必要がある。考慮すべき要因には、欠陥が患者に及ぼす潜在的影響および投与経路が含まれるが、これらに限定されない。さまざまな欠陥の種類を分類し、バッチの性能を分析する必要がある。異常なレベルの欠陥を持つバッチは、(ルーチンおよび傾向データに基づく)プロセスの通常欠陥数と比較して調査する必要がある。既知のすべてのクラスの欠陥をキャプチャする欠陥ライブラリを生成し、維持する必要がある。欠陥ライブラリは、製造及び品質保証担当者のトレーニングに使用する必要がある。重大な欠陥は、その後の容器のサンプリングや検査で特定されるべきではない。その後に特定された重大な欠陥は、元の検査プロセスの失敗の可能性を示しているため、調査を開始する必要がある。

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. 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.

8.31 手動で検査を行う場合は、照明および背景を適切に管理した条件下で実施する必要がある。検査率は適切に管理され、適格化する必要がある。検査を実施する作業者は、少なくとも年に一度、（通常、矯正レンズを着用している場合は、それを着用しながら）目視検査の適格性確認を受ける必要がある。適格性確認は、製造者の欠陥ライブラリセットから適切なサンプルを用いて、ワーストケースのシナリオ（検査時間、コンベヤシステムで製品が作業者に搬送される場合のライン速度、容器のサイズまたは疲労など）を考慮して実施する必要がある、視力検査も考慮に含める必要がある。作業者の気を散らすものは最小限にとどめ、検査中に適切な時間の休憩を頻繁に取る必要がある。

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.

8.32 自動化された検査方法を使用する場合、プロセスは、既知の欠陥（製品の品質または安全性に影響を与える可能性がある）を検出し、手動の検査方法と同等またはそれ以上であることをバリデーションする必要がある。装置の性能は、起動前およびバッチ期間中一定の間隔で、代表的な欠陥を使用して確認する必要がある。

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.

8.33 検査結果は記録し、欠陥の種類と数は傾向として把握する必要がある。さまざまな欠陥タイプの不合格レベルも、統計的原則に基づいてトレンド分析する必要がある。不利な傾向が観察された場合、調査の一環として、市場における製品への影響を評価する必要がある。

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.

8.34 可能な場合、完成品はバリデートされ管理された滅菌プロセスを用いて最終的に最終滅菌する必要がある。これは、バリデートされ管理された無菌濾過プロセスおよび/または無菌操作よりも高い無菌性が保証される。製品が最終滅菌を受けることが不可能な場合、無菌操作後の最終加熱処理と無菌プロセスとの組合せにより、無菌性の保証を向上させることが考慮する必要がある。

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.

8.35 滅菌に使用する機器およびサイクル/プログラムの選択、設計、および配置は、滅菌プロセスの再現性と信頼性を実証する科学的原則とデータに基づいている必要がある。すべてのパラメータを定義する必要があり、重要な場合は、これらを制御、監視、および記録する必要がある。

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.

8.36 すべての滅菌プロセスはバリデートする必要がある。バリデーション試験は、製品組成、保管条件、滅菌する製品または材料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採用する前に、製品および装置に対する適合性、並びに処理される各タイプの負荷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有効性は、特に物理的測定および必要に応じて生物指標 (BI) によりバリデートする必要がある。効果的な滅菌のためには、製品全体、装置及び構成部品の表面が要求される処理を受けるべきであり、プロセスはこれが確実に達成されるように設計される必要がある。

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.

8.37 採用された製品の滅菌方法が現在の薬局方に記載されていない場合、または単純な水溶液ではない製品に使用される場合は、特に注意が必要である。可能であれば、加熱滅菌が最適な方法である。

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.

8.38 すべ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を確立し、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。最大ローディングと最小ローディングもまた、全体的なローディングバリデーション戦略の一部として考慮する必要がある。

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.

8.39 滅菌工程の妥当性は、リスクに基づき、予定された間隔でレビューおよび検証する必要がある。加熱滅菌サイクルは、ワーストケースと見なされるローディングパターンにつき少なくとも年 1 回の頻度で再バリデーションする必要がある。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バリデートする必要がある。

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

8.40 すべての滅菌プロセスについて、物理的パラメータやローディングパターンなどの日常的な操作パラメータが確立し、遵守する必要がある。

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.

8.41 バリデートされたパラメータに適合しない滅菌サイクルを検出するメカニズムが整備されている必

要がある。失敗した滅菌又はバリデートされた工程から逸脱した滅菌（例えば、加熱サイクルのような段階が長いまたは短いフェーズがある）を調査する必要がある。

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.

8.42 適切な場所に設置された適切な BI は、滅菌プロセスのバリデーションを支援する追加的な方法として考慮する必要がある。BI は、製造業者のインストラクションに従って保管および使用する必要がある。バリデーションの支援および／または滅菌プロセスの監視（例えば、酸化エチレンによる）のために BI を使用する場合は、各滅菌サイクル陽性対照をテストする必要がある。BI を使用する場合は、微生物汚染が製造プロセスやその他の試験プロセスに移行しないように、厳密な予防措置を講じる必要がある。BI の分離結果は、他の重要なパラメータやプロセス設計要素を無効化するために用いるべきではない。

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.

8.43 BI の信頼性は重要である。BI の品質が損なわれないように、サプライヤーは適格性を持ち、輸送および保管条件を管理する必要がある。BI の新しいバッチ／ロットを使用する前に、バッチ／ロットの指標生物の個体数、純度、および同一性を検証する必要がある。その他の重要なパラメーター（例：D 値、Z 値）については、通常、適格性をもつ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.

8.44 滅菌プロセスを受けていない製品、装置、およびコンポーネントを、滅菌処理されたものの区別する明確な手段が必要である。製品の運搬に使用されるバスケットやトレイなどの装置、その他の装置および／またはコンポーネントには、製品名、バッチ番号および滅菌済みかどうかを明確にラベル付け（又は電子的に追跡）する必要がある。バッチ（またはサブバッチ材料、コンポーネント、装置）が滅菌工程を経たかどうかを示すために、必要に応じて、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することがある。しかし、これらの指標は滅菌プロセスが行われたことを示すだけで、製品の無菌性または要求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.

8.45 滅菌記録は、滅菌の実行ごとに利用可能である必要がある。各サイクルには一意の識別子が必要である。その適合性は、バッチ認証／リリース手順の一部としてレビューされ、承認される必要がある。

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. 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. 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.

8.46 必要に応じて、材料、装置、およびコンポーネントは、特定の材料に適したバリデートされた方法で滅菌する必要がある。再汚染を防ぐために、滅菌後に適切な保護を提供する必要がある。滅菌されたアイテムが滅菌直後に使用されない場合、これらは適切に密閉されたパッケージを使用して保管され、最大保持時間が設定する必要がある。正当な理由がある場合、複数の滅菌包装層で包装されたコンポーネントは、滅菌包装の完全性及び構成により、グレード A に移送する間に作業者が容易に消毒できるのであれば、クリーンルームに保管する必要はない（例えば、低級から上級への移送ごとに除去できる複数の滅菌カバーの使用によるもの）。密封包装による保護が達成される場合、この包装プロセスは滅菌の前に実施する必要がある。

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.

8.47 材料、装置、コンポーネント、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、密封包装の外部の消毒を伴う適切なバリデートされた方法（例えば、エアロックやパススルー ハッチ）を用いて行われる必要がある。また、高速転送ポート技術の使用も検討する必要がある。これらの方法は、グレード A およびグレード B のエリアの汚染の潜在的リスクを効果的に管理することを実証する必要がある。同様に、消毒手順は、グレード B およびグレード A のエリアに品目を入れるために許容できるレベルまで包装上の汚染の減少に有効であることを実証する必要がある。

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.

8.48 材料、装置、コンポーネント、および付属品が密封された包装または容器で滅菌される場合、包装は、粒子、微生物、エンドトキシン/パイロジェンまたは化学汚染のリスクを最小限に抑え、選択した滅菌方法との適合性を確認するために適格である必要がある。包装の密封工程はバリデートされなければならない。バリデーションは、無菌保護バリアシステムの完全性、滅菌前の最大保持時間、および滅菌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。各滅菌品の滅菌保護バリアシステムの完全性は、使用前にチェックする必要がある。

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.

8.49 直接または間接の製品接触部分でなく、無菌操作に必要であるが滅菌できない材料、装置、コンポーネント、および付属品については、効果的でバリデートされた消毒および移送プロセスを実施する必要がある。これらのアイテムは、消毒後、再汚染を防止するために保護する必要がある。これらのアイテムは、および潜在的な汚染経路を表すその他のアイテムを、環境モニタリングプログラムに含める必要

がある。

Sterilisation by heat

加熱滅菌

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).

8.50 各加熱滅菌サイクルは、正確さおよび精度を備えた装置を使用して、電子的またはハードコピーで記録する必要がある。システムは、バリデートされたサイクルパラメータ要件に適合しないサイクルを検出し、そのサイクルを中止または不合格にするために、その制御・監視装置に安全装置および／または冗長性を備えている必要がある（例えば、独立した制御・監視システムに接続した二重／二重プローブの使用によるもの）。

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.

8.51 制御および／または記録に用い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いて選択し、ルーチンサイクル条件を正しく記録し、表す必要がある。バリデーション試験は、システム制御および記録用プローブの位置の適合性を実証するように設計する必要があり、バリデーション中に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を使用して、これらのプローブの機能および位置を検証することを含める必要がある。

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.

8.52 滅菌時間の測定を開始する前に、負荷全体が必要な温度に達する必要がある。負荷内の参照プローブを使用して制御される滅菌サイクルの場合、サイクル開始前に負荷プローブの温度が定義された温度

範囲内に確実に制御されるように特別に考慮する必要がある。

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.

8.53 加熱滅菌サイクルの高温段階の完了後、冷却中に滅菌負荷の汚染に対して予防措置を講じる必要がある。製品または滅菌済み材料に接触する冷却液またはガスは、滅菌する必要がある。

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.

8.54 パラメトリックリリースが承認された場合、製品のライフサイクルバリデーションと製造プロセスの日常的な監視に強固なシステムを適用する必要がある。このシステムは定期的に見直す必要がある。パラメトリックリリースに関する詳細なガイダンスは、附属書 17 に記載されている。

Moist heat sterilisation

湿熱滅菌

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).

8.55 湿熱滅菌は、蒸気（直接または間接接触）を用いて達成することができるが、過熱水システム（カスケードまたは浸漬サイクル）など、他のサイクル設計で損傷を受ける可能性がある容器（例：ブローフィルシール容器、プラスチックバッグ）に使用できるシステムも含まれる。

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.

8.56 密閉容器に入った製品以外の滅菌対象物は、乾燥し、空気の排除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で包装されている必要がある。装填されたすべてのアイテムは、滅菌器から取り出した時点で乾燥している必要がある。負荷の乾燥は、滅菌プロセスの受け入れの一環として、目視検査によって確認する必要がある。

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.

8.57 多孔性サイクル（ハードグッズ）の場合、時間、温度、および圧力を使用してプロセスを監視し、記録する必要がある。各滅菌品は、オートクレーブから取り出す際に、損傷、包装材料の完全性、湿気について検査する必要がある。目的に適さないことが判明したアイテムは、製造エリアから削除し、調査を実施する必要がある。

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

8.58 前真空滅菌サイクルを実行できるオートクレーブの場合、滅菌期間中、チャンバーのドレンで温度を記録する必要がある。必要に応じて負荷プローブを使用できるが、制御システムは負荷のバリデーションに関連したままにする必要がある。スチームインプレースシステムの場合、滅菌期間中、適切な復水ドレン位置で温度を記録する必要がある。

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 F0. 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.

8.59 多孔質サイクルのバリデーションには、平衡時間、曝露時間、圧力と温度の相関、曝露中の最低／最高温度範囲の計算を含める必要がある。流体サイクルのバリデーションには、温度、時間及び／又はF0を含める必要がある。重要なプロセスパラメータは、定義された限界値（適切な許容範囲を含む）に従う必要があり、滅菌バリデーション及びブルーチンサイクルの受け入れ基準の一部として確認する必要がある。

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.

8.60 滅菌器のリークテストは、真空フェーズがサイクルの一部である場合、または滅菌後にシステムが滅菌器の周囲の環境よりも低い圧力に戻される場合に、定期的に（通常は毎週）実行する必要がある。

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.

8.61 滅菌工程にエアパージが含まれる場合（例：多孔性オートクレーブ負荷、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十分な保証が必要である。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）または空気検知器システムの使用が含まれる。滅菌される負荷は、効果的な空気除去をサポートし、凝縮液の蓄積を防止するために自由に排水できるように設計する必要がある。

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).

8.62 Blow-Fill-Seal または Form-Fill-Seal 技術によって製造された容器など、最終滅菌された非剛性容器の歪みと損傷は、適切なサイクル設計と制御（たとえば、正しい圧力、加熱・冷却速度、ローディングパターンの設定）によって防止する必要がある。

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 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.

8.63 滅菌に定置蒸気を使用する場合（例：固定配管、容器、凍結乾燥機チャンバー）、システムは適切に設計され、バリデートされて、システムの全ての部分が必要な処理を受けていることを確実にする必要がある。システムは、すべての領域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、通常の使用中に適切な位置で温度、圧力および時間をモニターされる必要がある。これらの場所は、初期および通常のバリデーション中に、最も加熱の遅い場所を代表し、それと相関していることを示す必要がある。システムが定位置で蒸気滅菌された後、そのシステムは一体型のままである必要があり、運用上必要な場

合は、使用前に陽圧下に維持されるか、滅菌ベントフィルターを装備する必要がある。

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.

8.64 熱媒体として過熱水を使用する流体負荷サイクルでは、加熱された水が必要なすべての接点に一貫して到達する必要がある。初期の認定調査には、負荷全体の温度マッピングを含める必要がある。ノズル（水が導入される場所）が塞がれておらず、排水管に破片がないことを確認するために、機器を定期的にチェックする必要がある。

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.

8.65 過熱水オートクレーブでの液体負荷の滅菌のバリデーションには、負荷全体の温度マッピング、熱浸透及び再現性の研究を含める必要がある。負荷のすべての部分が均一に加熱され、指定時間内に所望の温度を達成する必要がある。定期的な温度監視プローブは、適格性評価プロセス中に特定されたワーストケースの位置に関連付ける必要がある。

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.

8.66 乾熱滅菌は、高温の空気またはガスを利用して製品や物品を滅菌する。乾熱滅菌は、エンドトキシン/ピロジェンなどのような熱的に除去しにくい汚染物質の熱除去に特に用いられ、無菌充填用のコンポーネントの調整によく使用される。製品、コンポーネント、または装置が曝される時間と温度の組合せ

は、確立された制限内で日常的に操作された場合、致死率および/またはエンドトキシン/パイロジェンの不活性化/除去の適切かつ再現可能なレベルを生成する必要がある。この工程は、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、オープンまたは連続的なトンネルプロセスで操作することができる。

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:

8.67 乾熱滅菌／脱パイロジェントンネルは、適切な圧力差とトンネル内の気流を維持することにより、気流がグレード A 滅菌ゾーンの完全性および性能を確実に保護するように構成する必要がある。気圧差プロファイルは評価する必要がある。気流変化の影響は、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評価する必要がある。トンネルに供給されるすべての空気は、少なくとも HEPA フィルターを通過する必要がある、エアフィルターの完全性を実証するために、定期的なテスト（少なくとも年 2 回）を実行する必要がある。滅菌された部品と接触するトンネル部品は、適切に滅菌または消毒されなければならない。バリデーションおよび/またはルーチン処理中に考慮が必要な重要なプロセスパラメータには、以下を含むがこれらに限定されない。

- i. belt speed or dwell time within the sterilising zone,
- ii. temperature – minimum and maximum temperatures,
- iii. heat penetration of the material/article,
- iv. heat distribution/uniformity,
- v. airflows determined by air pressure difference profiles correlated with the heat distribution and penetration studies.

- i. 滅菌ゾーン内のベルト速度または滞留時間、
- ii. 温度 - 最低温度と最高温度、
- iii. 材料/物品の熱浸透、
- iv. 熱分布/均一性、
- v. 熱分布および貫通研究と相関のある空気圧差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 F_h value and results in a minimum $3 \log_{10}$ reduction in endotoxin concentration. When this is attained, there is no additional requirement to demonstrate sterilisation in these cases.

8.68 コンポーネントまたは製品に接触する機器／材料の脱パイロジェンプロセスの一部として熱処理を使用する場合、そのプロセスが適切な F_h 値を提供し、エンドトキシン濃度の最小 $3 \log_{10}$ の減少をもたらすことを実証するために、バリデーション試験を実施する必要がある。これが達成されると、これらの場合に滅菌を実証するための追加要件はない。

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.

8.69 エンドトキシンをスパイクした容器は、バリデーション期間中に使用する必要があり、完全な調整を行って慎重に管理する必要がある。容器は、通常処理される材料を代表するものである必要がある。(包装材料の組成、空隙率、寸法、公称容積に関して)。エンドトキシンの定量化および回収効率も実証する必要がある。

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:

8.70 乾熱オーブンは、通常、一次包装の構成要素、出発原料または活性物質の滅菌またはパイロジェン除去に使用されるが、他のプロセスに使用することもできる。包装の完全性が維持されない限り、滅菌および滅菌後の保持プロセス全体を通して、低グレードのクリーンエリアに対して陽圧に維持する必要がある。オーブンに入るすべての空気は、HEPA フィルターを通過する必要がある。適格性確認および/またはルーチン処理で考慮すべき重要なプロセスパラメータは、以下を含むがこれらに限定されない。

- i. temperature,
- ii. exposure period/time,
- iii. chamber pressure (for maintenance of over pressure),
- iv. air speed,
- v. air quality within the oven,
- vi. heat penetration of material/article (slow to heat spots),
- vii. heat distribution/uniformity,

iii. load pattern and configuration of articles to be sterilised/depyrogenated including minimum and maximum loads.

- i. 温度、
- ii. 暴露期間/時間、
- iii. チャンバー圧力（過圧維持用）、
- iv. 対気速度、
- v. オープン内の空気の質
- vi. 材料/物品の熱浸透（ヒートスポットが遅い）、
- vii. 熱分布/均一性、
- viii. 最小負荷と最大負荷を含む、滅菌／パイロジェン除去される物品のローディングパターンおよび構成。

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.

8.71 放射線による滅菌は、主に熱に弱い材料や製品の滅菌に使用される。紫外線照射は、許容される滅菌方法ではない。電離放射線滅菌に関するガイダンスは、附属書 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.

8.72 バリデーション手順では、製品およびパッケージの密度のばらつきの影響が考慮されていることを確認する必要がある。

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.

8.73 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必要がある。プロセスバリデーションでは、製品に有害な影響がないこと、脱ガスに許容される条件と時間により、残留する酸化エチレン (EO) ガスと反応生成物が所定の製品または材料に対して定められた許容限度まで減少することを示す必要がある。

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.

8.74 ガスと微生物細胞との直接接触は必須であり、結晶や乾燥タンパク質などの材料に封入されている可能性のある生物の存在を避けるための予防措置を講じる必要がある。包装材料の性質、空隙率、および量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.

8.75 ガスに暴露する前に、材料は、プロセスに必要な湿度と温度で平衡状態にする必要がある。滅菌のために負荷を調整するために蒸気を使用する場合、蒸気は適切な品質である必要がある。このために必要な時間は、滅菌前の時間を最小限に抑えるという相反するニーズとのバランスを取る必要がある。

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.

8.76 各滅菌サイクルは、バリデーション中にワーストケースの場所であることが示されている定義された場所で、負荷全体に適切な数のテストユニットを分散させて、適切な BI で監視する必要がある。

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:

8.77 滅菌プロセスのバリデーションおよび日常的なモニタリングの一部と見なすことができる重要なプロセスパラメータには、以下を含むがこれらに限定されない。

i. EO gas concentration,

- ii. pressure,
- iii. amount of EO gas used,
- iv. relative humidity,
- v. temperature,
- vi. exposure time.

- i. EO ガス濃度、
- ii. 圧力、
- iii. EO ガスの使用量、
- iv. 相対湿度、
- v. 温度、
- vi. 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.

8.78 滅菌後、包装された製品から EO ガスおよび/またはその反応生成物を所定のレベルまで脱着させるために、負荷に通気を行う必要がある。通気は、滅菌チャンバー内および/または別の曝気チャンバーまたは曝気室で行うことができる。エアレーション段階は、全体的な EO 滅菌プロセスのバリデーションの一部としてバリデートする必要がある。

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

最終容器で滅菌できない製品のフィルター滅菌

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).

8.79 製品を最終容器で滅菌できない場合、溶液または液体を滅菌グレードのフィルター（公称孔径 0.22 μm 以下で、滅菌濾液が得られることが適切にバリデートされている）で濾過して滅菌し、その後、滅菌済みの容器に無菌的に充填する必要がある。使用するフィルターの選択は、それが製品と互換性があり、販売承認に記載されていることを確認する必要がある（8.135 を参照）。

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.

8.80 適切な生物負荷低減プレフィルターおよび／または滅菌グレードフィルターは、最終滅菌フィルターに至る前に液体の生物負荷が低く制御されていることを保証するために、製造プロセス中の複数の時点で使用されてもよい。他の滅菌プロセスと比較して、滅菌濾過プロセスの潜在的な追加のリスクのため、可能な限り充填点に近い無菌滅菌グレードのフィルターによる追加の濾過を、全体的な CCS の一部として考慮する必要がある。

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).

8.81 濾過システムの構成コンポーネントの選択、プレフィルターを含む濾過システム内での相互接続と配置は、製品の重要な品質属性に基づいており、正当化され、文書化される必要がある。濾過システムは、繊維や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を発生させたり、その一因となったりせず、また製品の品質や有効性を変化させる特性を有する必要がある。同様に、フィルターの特性は流体に適合し、濾過される製品によって悪影響を受けないようにする必要がある。製品成分の吸着およびフィルター成分の抽出/浸出を評価する必要がある（8.135 項を参照）。

8.82 The filtration system should be designed to:

8.82 濾過システムは、次のように設計する必要がある。

- i. allow operation within validated process parameters;
- ii. maintain the sterility of the filtrate;
- iii. minimize the number of aseptic connections required between the final sterilising grade filter and the final filling of the product;
- iv. allow cleaning procedures to be conducted as necessary;
- v. allow sterilisation procedures, including sterilisation in place, to be conducted as necessary;

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.

- i. バリデートされたプロセスパラメータ内での操作を可能にする。
- ii. 濾過液の無菌性を維持する。
- iii. 最終滅菌グレードのフィルターと製品の最終充填の間に必要な無菌接続の数を最小限にすること。
- iv. 必要に応じて清掃作業を実施できるようにする。
- v. 必要に応じて、定置滅菌を含む滅菌処置を行うことができる。
- vi. 0.22 µm の最終滅菌グレード フィルターのインプレース完全性試験を、できればクローズドシステムとして、必要に応じて濾過の前と後の両方で許可する。製品の品質への悪影響を避けるために、現場での完全性試験方法を選択する必要がある。

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.

8.83 液体の無菌濾過は、関連する薬局方の要求事項に従ってバリデーションを行う必要がある。バリデーションは、製品の異なる強度やバリエーションごとに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実施する必要がある。グループ化の根拠は、正当化し、文書化する必要がある。

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.

8.84 フィルターバリデーションでは、可能な限り、濾過される製品を滅菌グレードフィルターの細菌保持試験にする必要がある。濾過される製品が細菌保持試験での使用に適さない場合、適切な代替製品を試験で使用するのを正当化する必要がある。細菌保持試験に使用されるチャレンジオーガニズムは、正当化する必要がある。

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

8.85 バリデーションの際に考慮し設定する濾過パラメータには、以下を含むがこれらに限定されない。。

- i. The wetting fluid used for filter integrity testing:
 - 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.

- 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.

i. フィルター完全性試験に使用される湿潤液:

- フィルター製造業者の推奨または濾過する流体に基づく必要がある。適切な完全性試験値の仕様を確立する必要がある。
- システムが製品以外の流体でその場で洗浄または完全性試験される場合、製品の品質への悪影響を避けるために適切な措置が取られる。

ii. Filtration process conditions including:

- fluid pre-filtration holding time and effect on bioburden,
- filter conditioning, with fluid if necessary,
- maximum filtration time/total time filter is in contact with the fluid,
- maximum operating pressure,
- flow rate,
- maximum filtration volume,
- temperature,
- the time taken to filter a known volume of bulk solution and the pressure difference to be used across the filter.

ii. 以下を含む濾過プロセス条件:

- 流体前濾過保持時間とバイオバーデンへの影響、
- 必要に応じて液体を使用したフィルター調整
- 最大濾過時間/フィルターが流体と接触している合計時間、
- 最大作動圧力、
- 流量、
- 最大濾過量、
- 温度、
- 既知の量のバルク溶液を濾過するのにかかる時間と、フィルター全体で使用される圧力差。

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.

8.86 バリデートされた濾過パラメータを確実に遵守するために、定期的なプロセス管理を実施する必要

がある。重要なプロセスパラメータの結果は、既知の容量のバルク溶液を濾過するのにかかる最短時間やフィルター間の圧力差などを含め、バッチ記録に記載する必要がある。製造中に重要なパラメータから著しい差異が生じた場合は、文書化し、調査する必要がある。

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. 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:

8.87 滅菌済みフィルターアセンブリの完全性は、使用前のフィルター準備による損傷や完全性の喪失を確認するために、使用前の完全性試験（使用前滅菌後完全性試験または PUPSIT）により検証する必要がある。液体の滅菌に使用される滅菌グレードのフィルターは、ハウジングからフィルターを取り外す前に、使用後に非破壊完全性試験を受ける必要がある。完全性試験プロセスをバリデートし、バリデーション中に確立されたフィルターの微生物保持能力と試験結果を関連付ける必要がある。使用されるテストの例には、バブルポイント、拡散フロー、水の侵入、または圧力保持テストが含まれる。プロセスの制約（例：非常に少量の溶液の濾過）により、滅菌後に PUPSIT が常に可能であるとは限らないことが認識されている。このような場合、完全なリスクアセスメントが実施され、非一体型濾過システムのリスクを軽減する適切な管理策の実施によりコンプライアンスが達成されるのであれば、別の方法をとることも可能である。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、これに限定されない。

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

i. フィルターの損傷の可能性を最小限に抑えるためのフィルター滅菌プロセスに関する詳細な知識と管理

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

- contract sterilisation facilities,
- defined transport mechanisms,
- packaging of the sterilised filter, to prevent damage to the filter during transportation and

storage.

ii. 以下を含むサプライチェーンの深い知識と管理：

- 契約滅菌施設、
- 定義されたトランスポートメカニズム、
- 輸送および保管中のフィルターの損傷を防ぐための滅菌済みフィルターの梱包。

iii. in depth process knowledge such as:

- 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; and
- 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.

iii. 次のような深いプロセス知識:

- 粒子負荷を含む特定の製品タイプおよび完全性試験値を変更する可能性があり、それゆえ、使用後のフィルター完全性試験中に非統合フィルターの検出を妨ぐというフィルター完全性値に影響を与えるリスクの存在の有無
- 最終的な滅菌グレードのフィルターの前に前濾過と処理段階があり、これにより滅菌濾過の前に粒子の負荷が除去され、滅菌濾過の前に製品がきれいになる。

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.

8.88 重要な無菌ガスおよびエアVENTフィルター（製品の無菌性に直接関係する）の完全性は、フィルターアセンブリまたはハウジング内にフィルターを残したまま、使用後に試験によって検証する必要がある。

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).

8.89 重要でない空気またはガスVENTフィルターの完全性は、適切な間隔で確認および記録する必要がある。ガスフィルターが長期間設置されている場合は、設置時および交換前に完全性試験を実施する必要がある。最大使用期間は、リスクに基づいて規定および監視する必要がある（例えば、適用可能な最大および使用回数及び熱処理／滅菌サイクルの考慮）。

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

8.90 ガス濾過では、フィルターまたはフィルター装置の意図しない湿潤または濡れを避ける必要がある。

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.

8.91 滅菌濾過プロセスが、特定の流体の滅菌を達成するために複数のフィルターからなるシステムとしてバリデートされている場合、濾過システムは単一の滅菌ユニットと見なされ、システム内のすべてのフィルターは使用後の完全性試験に十分に合格する必要がある。

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. 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.

8.92 冗長濾過システム（バックアップとして第二の冗長滅菌グレードフィルターが存在するが、滅菌プロセスは1つのフィルターしか必要としないとバリデートされている場合）において、第一の滅菌グレードフィルターの使用後完全性試験を実施し、完全であることが証明されれば、冗長（バックアップ）フィルターの使用後完全性試験は必要でない。しかしながら、一次フィルターの使用後完全性試験に不合格となった場合、一次フィルターの試験不合格の理由を決定するための調査及びリスクアセスメントと併せて、二次（冗長）フィルターの使用後完全性試験を実施する必要がある。

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.

8.93 バイオバーデンのサンプルは、最終滅菌濾過の直前にバルク製品から採取する必要がある。冗長濾過セットアップを使用する場合は、最初のフィルターの前に取得する必要がある。サンプルを採取するためのシステムは、汚染を導入しないように設計する必要がある。

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.

8.94 液体滅菌グレードのフィルターは、単一バッチの処理後は廃棄し、その使用がバリデートされていない限り、同じフィルターを1営業日を超えて連続して使用しないこと。

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

8.95 製品のキャンペーン製造が CCS で適切に正当化され、バリデートされた場合、フィルタユーザーは、以下を行う必要がある。

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

i. 特定の液体の滅菌濾過プロセスでのフィルターの使用期間に関連するリスクを評価し、文書化すること。

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;

ii. 特定の無菌濾過プロセスおよび特定の液体のフィルター使用期間が、最終滅菌グレードのフィルターの性能または濾過液の品質を損なわないことを実証するために、効果的なバリデーションおよび適格性確認調査を実施し、文書化すること。

iii. document the maximum validated duration of use for the filter and implement controls to ensure that filters are not used beyond the validated maximum duration. Records of these controls should be maintained;

iii. フィルターのバリデートされた最大使用期間を文書化し、フィルターがバリデートされた最大使用期間を超えて使用されないようにするための管理を実装すること。これらの管理の記録を維持する必要がある。

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.

- iv. 液体または洗浄剤の残留物で汚染されたフィルター、またはその他の理由で欠陥があると見なされたフィルターが使用されないようにするための管理を実施すること。

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.

8.96 最終滅菌製品に使用される FFS 機器の条件は、本附属書の 8.3 および 8.4 の環境要件に準拠する必要がある。無菌製造で使用される FFS 機器の条件は、本附属書の 8.10 の環境要件に準拠する必要がある。

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.

8.97 FFS プロセスで使用される包装フィルムの汚染は、コンポーネントの製造、供給、および取り扱い中の適切な管理によって最小限に抑える必要がある。包装フィルムは重要であるため、供給されるフィルムが定義された仕様を満たし、適切な品質であることを保証する手順を実装する必要がある。これには、材料の厚さおよび強度、微生物と粒子の汚染、関連する場合、完全性及びアートワークが含まれる。サンプリング頻度、バイオバーデン、および該当する場合は、包装用フィルムおよび関連コンポーネントのエンドトキシン/ピロジェンレベルを PQS 内で定義および管理し、CCS で考慮する必要がある。

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.

8.98 セットアップ、充填、シール、切断プロセスを含む装置の操作の理解と評価に特に注意を払い、重要なプロセスパラメータを理解し、バリデーションし、制御し、適切にモニターする必要がある。

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.

8.99 製品に接触するガス、例えば容器を膨らませるために使用されるガスまたは製品の上掛けとして使用されるガスは、可能な限り使用点の近くで適切にフィルタリングする必要がある。使用するガスの品質とガス濾過システムの有効性は、6.18 項と 6.19 項に従って定期的に検証する必要がある。

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:

8.100 FFS の適格性評価中に特定される管理は、CCS と整合している必要がある。考慮すべき側面は以下を含むが、これに限定されない。

- i. determination of the boundaries of the critical zone,
- ii. environmental control and monitoring, both of the machine and the background in which it is placed,
- iii. personnel gowning requirements,
- iv. integrity testing of the product filling lines and filtration systems (as relevant),
- v. duration of the batch or filling campaign,
- vi. control of packaging films, including any requirements for film decontamination or sterilisation,
- vii. cleaning-in-place and sterilisation-in-place of equipment as necessary,
- viii. machine operation, settings and alarm management (as relevant).

- i. 重要なゾーンの境界の決定、
- ii. 機械と機械が置かれている背景の両方の環境制御および監視、
- iii. 要員のガウン要件、
- iv. 製品の充填ラインと濾過システムの完全性試験（関連する場合）、
- v. バッチまたは充填キャンペーンの期間、
- vi. フィルムの汚染除去または滅菌に関する要件を含む、包装フィルムの管理
- vii. 必要に応じて、装置の定置洗浄および定置滅菌、
- viii. 機械の操作、設定、およびアラーム管理（関連する場合）。

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

8.101 FFS の重要なプロセスパラメータは、装置の適格性評価中に決定する必要があり、以下を含む必要

があるが、これらに限定されない。

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">i. settings for uniform package dimensions and cutting in accordance with validated parameters;ii. setting, maintenance and monitoring of validated forming temperatures (including pre-heating and cooling), forming times and pressures as relevant;iii. setting, maintenance and monitoring of validated sealing temperatures, sealing temperature uniformity across the seal, sealing times and pressures as relevant;iv. environmental and product temperature;v. batch-specific testing of package seal strength and uniformity;vi. settings for correct filling volumes, speeds and uniformity;vii. settings for any additional printing (batch coding), embossing or debossing to ensure that unit integrity is not compromised;viii. methods and parameters for integrity testing of filled containers (see paragraph 8.22). |
|--|

- i. パッケージの寸法が均一になる設定、バリデートされたパラメータに従った切断。
- ii. バリデートされた成形温度（予熱と冷却を含む）、成形時間、圧力の設定、維持、監視。
- iii. バリデートされたシーリング温度、シール全体のシーリング温度の均一性、シーリング時間および関連する圧力の設定、維持および監視。
- iv. 環境および製品温度;
- v. パッケージのシール強度と均一性のバッチ固有のテスト。
- vi. 正確な充填量、速度、および均一性のための設定;
- vii. ユニットの完全性が損なわれないようにするための追加の印刷（バッチコーディング）、エンボス加工またはデボス加工の設定。
- viii. 充填された容器の完全性試験の方法とパラメータ（8.22 項を参照）。

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

8.102 FFS の重要なプロセスパラメータと装置操作の検証、監視、および記録のための適切な手順を、生産中に適用する必要がある。

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.

8.103 操作手順には、成形およびシーリングの問題をどのように検出して修正するかを記載する必要がある。不合格品や封止の問題は、記録して調査する必要がある。

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.

8.104 リスクに基づいて適切なメンテナンス手順を確立する必要があり、ユニットのシーリングの有効性に不可欠なツールのメンテナンスおよび検査計画を含める必要がある。製品の品質に関する潜在的な懸念を示す問題が確認された場合は、文書化して調査する必要がある。

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.

8.105 最終滅菌された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 D の環境に設置する必要がある。充填時の条件は、8.3 項および 8.4 項の環境要件に準拠する必要がある。

8.106 BFS used for aseptic processing:

8.106 無菌操作に使用される 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.

i. 無菌充填に使用されるシャトル型の装置の場合、パリソンは環境にさらされているため、パリソンの押出、ブロー成形、およびシーリングが行われる領域は、重要なゾーンでグレード A の条件を満たしている必要がある。充填環境は、非作業時及び作業時の両方において、生菌数及び全粒子数の限界についてグレード A 条件を満たすように設計および維持する必要がある。

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.

ii. 無菌充填に使用される回転式装置の場合、パリソンは形成されると一般に環境に対して閉鎖されるため、パリソン内の充填環境は、非作業時および作業時の両方で生菌および全粒子限界のグレード

A 条件を満たすように設計および維持する必要がある。

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.

- iii. グレード A/B の衣類が使用されることを前提に、装置は少なくともグレード C の環境に設置する必要がある。グレード A/B の衣類を着用した作業者のグレード C のエリアでの微生物学的モニタリングは、リスクマネジメントの原則に従って実施する必要がある、限界値と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る必要がある。

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 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.

8.107 動作中のポリマーの押出および切断による粒子の生成、ならびに BFS 装置の重要な充填ゾーンのサイズの制限により、BFS 装置の全粒子の動作中モニタリングは期待されない。ただし、装置の設計により、充填プロセス環境の重要なゾーンが動作中のグレード A の条件を満たしていることが保証されることを示すデータが利用可能である必要がある。

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.

8.108 BFS プロセスの実行可能な環境モニタリングは、リスクに基づき、この附属書のセクション 9 に従って設計される必要がある。稼働中の実行可能なモニタリングは、装置の組み立てを含む重要な処理の全期間にわたって実施する必要がある。回転式 BFS 装置の場合、臨界の充填ゾーンの監視が不可能な場合があることが認識されている。

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.

8.109 環境制御および監視プログラムは、BFS プロセスによって生成される可動部および複雑な気流経路、並びにプロセスの高熱出力の影響を考慮に入れる必要がある(例えば、気流の視覚化研究および／または他の同等の研究の使用を通じて)。環境モニタリングプログラムは、エアフィルター構成、エアフィルターの完全性、冷却システムの完全性(6.21 項を参照)、機器の設計および適格性確認などの要因も考慮する必要がある。

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 be verified periodically in accordance with paragraphs 6.18 and 6.19.

8.110 成形容器の押し出し、成形、または密閉中に容器の重要な表面と接触する空気またはその他のガスは、適切な濾過を受ける必要がある。使用するガスの品質およびガス濾過システムの有効性は、6.18 項と 6.19 項に従って定期的に検証する必要がある。

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.

8.111 ポリマー顆粒の粒子および微生物による汚染は、ポリマー顆粒の保管、サンプリング、および分配システムの適切な設計、制御、および保守によって防止する必要がある。

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.

8.112 成形容器に適切な滅菌保証を提供する押出システムの能力を理解し、バリデートする必要がある。サンプリング頻度、バイオバーデン、および該当する場合は生ポリマーのエンドトキシン/パイロジェンレベルは、PQS 内で定義および管理し、CCS で考慮する必要がある。

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).

8.113 充填および／または押出、成形および密封の停止、並びに必要なに応じて充填機の再滅菌を必要とする介入は、明確に定義し、充填手順に記載し、関連する APS に含める必要がある (9.34、9.35 および

9.36 項を参照)。

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:

8.114 BFS の適格性確認中に特定された管理は、サイトの CCS と整合している必要がある。考慮すべき側面には、以下を含む必要があるが、これらに限定されない。

- i. determination of the boundaries of the critical zone,
- ii. environmental control and monitoring, both of the machine and the background in which it is placed,
- iii. personnel gowning requirements,
- iv. integrity testing of the product filling lines and filtration systems (as relevant),
- v. duration of the batch or filling campaign,
- vi. control of polymer granulate, including distribution systems and critical extrusion temperatures,
- vii. cleaning-in-place and sterilisation-in-place of equipment as necessary,
- viii. machine operation, settings and alarm management (as relevant).

- i. 重要なゾーンの境界の決定、
- ii. 機械および機械が置かれている背景の両方の環境制御および監視、
- iii. 要員のガウン要件、
- iv. 製品の充填ラインと濾過システムの完全性試験（関連する場合）、
- v. バッチまたは充填キャンペーンの期間、
- vi. 分配システムおよび重要な押出温度を含む、ポリマー顆粒の制御
- vii. 必要に応じて、機器の定置洗浄および定置滅菌、
- viii. 機械の操作、設定、およびアラーム管理（関連する場合）。

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

8.115 BFS の重要なプロセスパラメータは、機器の適格性確認中に決定する必要があり、以下を含む必要があるが、これらに限定されない。

- i. clean-in-place and sterilisation-in-place of product pipelines and filling needles (mandrels);
- ii. setting, maintenance and monitoring of extrusion parameters, including temperature, speed and extruder throat settings for parison thickness;
- iii. setting, maintenance and monitoring of mould temperatures, including rate of cooling where necessary for product stability;
- iv. preparation and sterilisation of ancillary components added to the moulded unit, e.g. bottle caps;

- v. environmental control, cleaning, sterilisation and monitoring of the critical extrusion, transfer and filling areas as relevant;
- vi. batch-specific testing of package wall-thickness at critical points of the container;
- vii. settings for correct filling volumes, speeds and uniformity;
- viii. settings for any additional printing (batch coding), embossing or debossing to ensure that unit integrity and quality is not compromised;
- ix. methods and parameters for integrity testing of 100% of all filled containers (see paragraph 8.22);
- x. settings for cutters or punches used to remove waste plastic surrounding filled units (flash removal).

- i. 製品パイプラインおよび充填針（マンドレル）の定置洗浄および定置滅菌。
- ii. パリソンの厚さに対する温度、速度、押出機のスロート設定など、押出パラメータの設定、維持、および監視。
- iii. 製品の安定性に必要な冷却速度を含む、金型温度の設定、維持、および監視。
- iv. ボトルキャップなど、成形ユニットに追加される補助コンポーネントの準備と滅菌。;
- v. 関連する重要な押出、移送、および充填エリアの環境管理、洗浄、滅菌、および監視。
- vi. 容器の重要なポイントでのパッケージの壁厚のバッチ固有のテスト;
- vii. 正確な充填量、速度、および均一性のための設定;
- viii. ユニットの完全性と品質が損なわれないようにするための追加印刷（バッチコーディング）、エンボス加工またはデボス加工の設定。
- ix. 充填されたすべての容器の 100% の完全性試験のための方法およびパラメータ（8.22 項を参照）。
- x. 充填ユニット周辺の廃プラスチックの除去（フラッシュ除去）に使用するカッターまたはパンチの設定。

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

8.116 BFS の重要なプロセスパラメータおよび機器操作の検証、監視、および記録のための適切な手順を、生産中に適用する必要がある。

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.

8.117 操作手順には、吹き付け、成形、およびの問題がどのように検出され、修正されるかを説明する必要がある。不合格品または封印の問題は、記録して調査する必要がある。

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.

8.118 BFS プロセスが成形容器へのコンポーネントの追加（例えば、LVP ボトルへのキャップの追加）を含む場合、これらのコンポーネントは適切に除染され、クリーンで制御されたプロセスを使用してプロセスに追加する必要がある。

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.

i. 無菌プロセスの場合、コンポーネントの追加は、重要な表面の無菌性を確保するために、予め滅菌されたコンポーネントを使用して、グレード A の条件下で実施する必要がある。

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.

ii. 最終滅菌製品の場合、最終滅菌プロセスのバリデーションにより、滅菌中に濡らされない領域を含む、コンポーネントと成形容器の間のすべての重要な製品経路の無菌性を確保する必要がある。

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

iii. コンポーネントと成形容器の効果的な密閉を確実にするために、試験手順を確立し、バリデートする必要がある。

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.

8.119 リスクに基づいて適切なメンテナンス手順を確立する必要がある、ユニットの密閉、完全性、および無菌性にとって重要なアイテムのメンテナンスおよび検査計画を含める必要がある。

8.120 The moulds used to form containers are considered critical equipment and any changes 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.

8.120 容器の成形に使用される金型は重要な設備とみなされ、金型の変更または修正は、完成品容器の完全性の評価につながり、評価が示す場合には、バリデーションによってサポートされなければならない。潜在的な製品品質に関する懸念を示す問題が特定された場合は、文書化し、調査する必要がある。

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.

8.121 凍結乾燥は重要なプロセスステップであり、製品または材料の無菌性に影響を与える可能性のあるすべての活動は、滅菌製品の無菌操作の延長と見なす必要がある。凍結乾燥装置およびそのプロセスは、凍結乾燥のための製品の充填と凍結乾燥プロセスの完了の間の微生物および粒子の汚染を防ぐことにより、凍結乾燥中に製品または材料の無菌性が維持されるように設計する必要がある。実施されているすべての管理手段は、サイトの CCS によって決定される必要がある。

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.

8.122 凍結乾燥機および関連機器（トレイ、バイアルサポートリングなど）の滅菌をバリデートし、滅菌サイクルと使用の間の保持時間を APS 中に適切に検討する必要がある（9.33 項を参照）。凍結乾燥機は、システム設計に基づいて定期的に滅菌する必要がある。再滅菌は、メンテナンスまたはクリーニング後に実行する必要がある。滅菌済みの凍結乾燥機および関連装置は、滅菌後に汚染から保護する必要がある。

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.

8.123 凍結乾燥機および関連する製品の移送および搬出入エリアは、作業者の介在を可能な限り最小限

に抑えるように設計する必要がある。凍結乾燥機の滅菌の頻度は、設計およ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必要がある。バリア技術による分離がなく、手動で積み下ろしされる凍結乾燥機は、各ロードの前に滅菌する必要がある。自動化されたシステムによって積み下ろしされる、あるいは閉鎖バリアシステムによって保護されている凍結乾燥機については、滅菌の頻度を正当化し、CCS の一部として文書化する必要がある。

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.

8.124 凍結乾燥機の完全性は、滅菌後および凍結乾燥中に維持する必要がある。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ーは、システムを使用するたびに滅菌する必要がある。その完全性試験の結果は、バッチ認証／リリースの一部にする必要がある。チャンバーの真空／リーク完全性テストの頻度を文書化し、凍結乾燥機への空気の最大許容リークを規定し、各サイクルの開始時にチェックする必要がある。

8.125 Lyophilization trays should be checked regularly to ensure that they are not misshapen or damaged.

8.125 凍結乾燥トレイは、定期的にチェックし、変形や損傷がないことを確認する必要がある。

8.126 Points to consider for the design of loading (and unloading, where the lyophilized material is still unsealed and exposed), include but are not limited to:

8.126 投入（および凍結乾燥材料がまだ開封されて露出している場合の取り出し）の設計について考慮すべき点には、以下が含まれるが、これらに限定されない。

i. The loading pattern within the lyophilizer should be specified and documented.

i. 凍結乾燥機内の投入パターンを規定し、文書化する必要がある。

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).

- ii. 部分閉鎖容器の凍結乾燥機への移送は、常にグレード A の条件下で実施され、作業者の直接介入を最小限に抑えるように設計された方法で取り扱う必要がある。コンベヤーシステムまたはポータブル搬送システム（清浄空気搬送カート、ポータブル一方向気流ワークステーション等）のような技術は、部分的に密閉された容器の搬送に用いられるシステムの清浄度が維持されることを保証するために使用する必要がある。あるいは、バリデーションで裏付けられた場合、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、部分的に栓をしたバイアルを保護することができる（例：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.

- iii. 気流パターンは、搬送装置や積載ゾーンの通気によって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.

- iv. 密閉されていない容器（部分的に栓をしたバイアルなど）は、グレード A の条件で維持する必要がある。通常、物理的なバリア技術またはその他の適切な手段によって作業員から分離する必要がある。

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 conditions during subsequent handling.

- v. 凍結乾燥機のチャンバーを開く前にストッパーの取り付けが完了していない場合、凍結乾燥機から取り出した製品は、その後の取り扱い中にグレード A の状態を維持する必要がある。

vi. Utensils used during loading and unloading of the lyophilizer (e.g. trays, bags, placing devices, tweezers) should be sterile.

- vi. 凍結乾燥機への積み下ろしの際に使用する器具（トレイ、バッグ、配置器具、ピンセットなど）は滅菌する必要がある。

Closed systems

閉鎖系

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.

8.127 クローズドシステムの使用は、隣接する環境からの微生物、粒子、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、手動操作の必要性和それに伴うリスクを低減するように設計する必要がある。

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).

8.128 無菌操作に使用されるクローズドシステムのすべての製品接触面の無菌性を確保することが重要である。無菌操作に使用されるクローズドシステムの設計および選定は、無菌性の維持を保証する必要がある。最終滅菌グレードフィルター後の滅菌製品経路への無菌機器（例：チューブ／配管）の接続は、無菌的に接続されるように設計する必要がある（例：固有の本質的無菌接続デバイスによる）。

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 collation of data in relation to potential failure modes that may lead to a loss of system sterility.

8.129 無菌接続に使用されるコンポーネントの完全性を確保するために、適切な手段を講じる必要がある。これを達成する手段を決定し、CCSに取り込む必要がある。製品の無菌性を損なうリスクがある場合は、適切なシステム完全性試験を検討する必要がある。サプライヤーの評価には、システムの無菌性の喪失につながる可能性のある潜在的な故障モードに関するデータの照合を含める必要がある。

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).

8.130 クローズドシステムが位置する周辺環境は、その設計と実行されるプロセスに基づいている必要がある。無菌操作の場合、およびシステムの完全性が損なわれるリスクがある場合、システムはグレード A に配置する必要がある。もしシステムがすべての使用において完全性を保つことが示せるなら（例えば、圧力試験及び／又はモニタリングを通じて）、より低いクラスの区域が使用できる可能性がある。クラス確認されたエリア間の移動は、徹底的に評価する必要がある（4.10 項を参照）。クローズドシステムを開放する場合（例えば、バルク製造ラインのメンテナンス）、これは材料に適したクラス確認されたエリア（例えば、最終滅菌プロセスのグレード C、または無菌操作のグレード A）で実行するか、またはさらなる洗浄および消毒（無菌プロセスの場合は滅菌）の対象とする必要がある。

Single use systems (SUS)

シングルユースシステム (SUS)

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 and sensors. Single use systems should be designed to reduce the need for manipulations and complexity of manual interventions.

8.131 SUS は、再利用可能な装置の代替として使用される滅菌製品の製造に使用される技術である。SUS は、個々のコンポーネントである場合もあれば、バッグ、フィルター、チューブ、コネクタ、バルブ、貯蔵ボトル、センサーなどの複数のコンポーネントで構成されている場合もある。シングルユースシステムは、操作の必要性や手作業の複雑さを軽減するように設計する必要がある。

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:

8.132 CCS の一部として評価される必要のある SUS に関連する特定のリスクがいくつかある。これらのリスクには以下が含まれるが、これらに限定されない。

- i. the interaction between the product and product contact surface (such as adsorption, or leachables and extractables),
- ii. the fragile nature of the system compared with fixed reusable systems,
- iii. the increase in the number and complexity of manual operations (including inspection and handling of the system) and connections made,
- iv. the complexity of the assembly,

- v. the performance of the pre- and post-use integrity testing for sterilising grade filters (see paragraph 8.87),
- vi. the risk of holes and leakage,
- vii. the potential for compromising the system at the point of opening the outer packaging,
- viii. the risk of particle contamination.

- i. 製品と製品接触面の間の相互作用（吸着、または浸出物と抽出物など）、
- ii. 固定された再利用可能なシステムと比較して、システムの壊れやすい性質、
- iii. 手動操作（システムの検査と取り扱いを含む）と接続の数と複雑さの増加、
- iv. 組み立ての複雑さ、
- v. 滅菌グレードフィルターの使用前および使用後の完全性試験の実施（8.87 項を参照）、
- vi. 穴や漏れのリスク、
- vii. 外装パッケージを開ける時点でシステムが危険にさらされる可能性、
- viii. 粒子汚染のリスク。

8.133 Sterilisation processes for SUS should be validated and shown to have no adverse impact on system performance.

8.133 SUS の滅菌プロセスはバリデートされ、システムの性能に悪影響を及ぼさないことが示される必要がある。

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.

8.134 滅菌を含むシングルユースシステムの供給者の評価は、これらのシステムの選択と使用に不可欠である。滅菌済み SUS の場合、滅菌保証の検証はサプライヤー適格性確認の一部として実施する必要があり、各ユニットの滅菌の証拠は受領時に確認する必要がある。

8.135 The adsorption and reactivity of the product with product contact surfaces should be evaluated under process conditions.

8.135 製品接触面の吸着および反応性は、プロセス条件下で評価する必要がある。

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.

8.136 SUS の抽出および浸出性プロファイル、および特にシステムがポリマーベース材料から作られている場合は製品の品質への影響を、評価する必要がある抽出可能なプロファイルデータの適用可能性を評価するために、各コンポーネントに対して評価を実行する必要がある。処理された材料を吸収する可能性があるものや材料との接触時間が長いものなど、浸出物によるリスクが高いと考えられるコンポーネントについては、安全上の懸念を含む浸出性プロファイル研究の評価を考慮する必要がある。シミュレートされた処理条件を適用する場合、実際の処理条件を正確に反映し、科学的根拠に基づいている必要がある。

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.

8.137 SUS は、意図された操作条件下での処理全体にわたって完全性を維持するように設計する必要がある。シングルユースコンポーネントの構造的完全性への配慮は、通常の処理または輸送中に、より厳しい条件（例：凍結および解凍プロセス）にさらされる可能性がある場合に必要である。これには、本質的無菌接続デバイス（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一体性を保っていることの検証も含まれるものとする。

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.

8.138 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 の承認基準を確立し、実施する必要がある。SUS の受入時には、承認された仕様に従って製造、供給、出荷されたことを確認する必要がある。使用前に、外装の目視検査（例：外装カートン、製品パウチの外観）、ラベル印刷、および添付書類（例：適合証明書および滅菌証明書）のレビューを実施し、文書化する必要がある。

8.139 Critical manual handling operations of SUS such as assembly and connections should be subject

to appropriate controls and verified during APS.

8.139 組み立てや接続などの SUS の重要な手動処理操作は、適切な管理を実施し、APS で検証する必要がある。

General

全般的

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.

9.1 サイトの環境およびプロセスモニタリングプログラムは、CCS 全体の一部を構成し、微生物および粒子汚染のリスクを最小化するために設計された制御を監視するために使用される。モニタリングシステムの各要素（生存、非生存、および APS）を単独で捉えた場合の信頼性は限定的であり、無菌状態を示す指標として個別に考えるべきものではないことに留意する必要がある。これらを総合して考えると、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、運用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:

9.2 このプログラムは通常、次の要素で構成されている。

- i. environmental monitoring – total particle;
- ii. environmental and personnel monitoring – viable particle;
- iii. temperature, relative humidity and other specific characteristics;
- iv. APS (aseptically manufactured product only).

- i. 環境モニタリング – 全粒子;
- ii. 環境および要員の監視 - 生菌;
- iii. 温度、相対湿度、およびその他の特定の特性。
- iv. APS（無菌的に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.

9.3 これらのシステムからの情報は、定期的なバッチ認証／リリース、およびプロセスのレビューまたは調査の際の定期的な評価に使用する必要がある。これは、最終滅菌および無菌プロセスの両方に適用されるが、影響の重大性は製品とプロセスの種類によって異なる場合がある。

Environmental and process monitoring

環境およびプロセス監視

9.4 An environmental monitoring programme should be established and documented. The purpose of the environmental monitoring programme, is to:

9.4 環境モニタリングプログラムを確立し、文書化する必要がある。環境モニタリングプログラムの目的は、次のとおりである。

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.

i. クリーンルーム及び清浄空気装置は、設計および規制要件に従って、適切な空気清浄度の環境を提供し続けることを保証すること。

ii. Effectively detect excursions from environmental limits triggering investigation and assessment of risk to product quality.

ii. 環境限界からの逸脱を効果的に検出し、製品品質に対するリスクを調査し評価する。

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).

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場所、モニタリングの頻度、モニタ

リング方法及び培養条件（例えば、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る必要がある。これらのリスクアセスメントは、プロセスの入力および最終製品、施設、設備、特定のプロセスとステップの重要性、関連する操作、定期的なモニタリングデータ、適格性確認中に得られたモニタリングデータおよび環境から分離された典型的な微生物フローラの知識に関する詳細な知識に基づいて実施する必要がある。

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場所、すなわち加工中の微生物の存在が製品品質に影響を与える可能性のある場所（例えば、グレード A、無菌加工エリア及びグレード A エリアと 直接接するグレード B エリア）の決定を含める必要がある。空気の可視化調査などの他の情報も考慮する必要がある。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、定期的に見直す必要がある。モニタリングプログラムは、そのサイトの傾向分析および CCS の全体的なコンテキストで検討する必要がある。

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.

9.5 クリーンルーム、清浄空気装置、および要員の定期的なモニタリングは、装置のセットアップを含む、プロセスのすべての重要な段階を通じて実施する必要がある。

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).

9.6 温度や相対湿度などのその他の特性は、製品/処理/要員の要件に合わせて、定義された清浄度基準（グレード A または B など）の維持をサポートする範囲内で制御する必要がある。

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.

9.7 グレード A のモニタリングは、重要な操作の間、無菌操作条件の維持を実証する必要がある。モニタリングは、無菌装置の表面、容器、栓および製品への汚染のリスクが最も高い場所で実施する必要がある。モニタリング場所の選択、サンプリング装置の方向および位置は、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ある必要がある。

9.8 Sampling methods should not pose a risk of contamination to the manufacturing operations.

9.8 サンプリング方法は、製造作業に汚染のリスクをもたらしものであってはならない。

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.

9.9 生残量及び全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およびアクションリミットを設定する必要がある。全粒子に関するアクションリミットは表 5 に、生粒子に関するアクションリミットは表 6 に記載されている。しかしながら、データの傾向、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リミットが適用される場合がある。生存粒子及び全粒子のアラートレベルは、クリーンルームの適格性確認の結果に基づいて確立され、進行中の傾向データに基づいて定期的に見直す必要がある。

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.

9.10 グレード A (全粒子のみ)、グレード B、グレード C、およびグレード D のアラートレベルは、有害な傾向（例えば、環境制御の悪化を示す多数のイベントまたは個々のイベント）を検出し、対処するように設定する必要がある。

9.11 Monitoring procedures should define the approach to trending. Trends should include, but are not limited to:

9.11 モニタリング手順は、傾向分析へのアプローチを定義する必要がある。トレンドには次のものが含まれる、これらに限定されない。

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">i. increasing numbers of excursions from action limits or alert levels;ii. consecutive excursions from alert levels;iii. regular but isolated excursion from action limits that may have a common cause, (e.g. single excursions that always follow planned preventative maintenance);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. |
|---|

- i. アクションリミットまたはアラートレベルからの逸脱の数が増加。
- ii. アラートレベルからの連続した逸脱;
- iii. 共通の原因があると思われる、アクションリミットからの定期的かつ単発の逸脱（例：計画的な予防保守に常に従った単発の逸脱）。
- iv. 微生物叢の種類と数および特定の生物の優勢における変化。特に、制御の喪失、清潔さの悪化、または芽胞形成微生物やカビのような制御が困難な生物を示す可能性のある回収生物に注意を払う必要がある。

<p>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.</p>
--

9.12 稼働中のグレード C および D のクリーンルームの監視は、効果的な傾向分析を可能にするために、適格性確認中に収集されたデータおよび日常のデータに基づいて実行する必要がある。アラートレベルやアクションリミットの要件は、実施される操作の性質に依存する。アクションリミットは、表 5 および表 6 にリストされている制限よりも厳しい場合がある。

<p>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.</p>

9.13 アクションリミットを超えた場合、操作手順では、根本原因の調査、製品への潜在的な影響の評価（モニタリングと報告の間に生成されたバッチを含む）、および是正および予防措置の要件を規定する必要がある。アラートレベルを超えた場合、運用手順では評価とフォローアップを規定する必要がある。これには、環境のさらなる悪化を回避するための調査および/または是正措置の検討が含まれる必要がある。

Environmental monitoring – total particle

環境モニタリング – 全粒子

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.

9.14 潜在的な汚染リスクを評価するためのデータを取得し、無菌操作のための環境を適格な状態に維持することを保証するために、全粒子モニタリングプログラムを確立する必要がある。

9.15 The limits for environmental monitoring of airborne particle concentration for each graded area are given in Table 5.

9.15 各グレードエリアの空气中粒子濃度の環境モニタリングの限界値は、表 5 に示すとおりである。

Table 5: Maximum permitted total particle concentration for monitoring.

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	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)

表 5: モニタリングのための最大許容総粒子濃度

等級	総粒子の上限 $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		総粒子の上限 $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	非作業時	稼働中	非作業時	稼働中
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	未定 ^(a)	29 300	未定 ^(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.

^(a) グレード D の場合、操作上の制限は事前に設定されていない。製造業者は、該当する場合、リスクアセスメントおよび日常的なデータに基づいて運用上の制限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).

注 1: 「静止」状態の表に示されている粒子限界値は、操作の完了後、無人状態で適格性確認中に定義された短い「クリーンアップ」期間（ガイダンス値 20 分未満）の後に達成する必要がある。（4.29 項を参照）。

Note 2: The occasional indication of macro particle counts, especially $\geq 5 \mu\text{m}$, 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.

注 2: グレード A 内の特に $5 \mu\text{m}$ 以上のマクロ粒子カウントが時折表示される場合は、電子ノイズ、迷光、コインシデンスロスなどによる誤カウントと考えられる。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。このような事象は、室内空気供給フィルターシステムの初期の故障、装置の故障を示している可能性があり、機械のセットアップや日常的な操作の際の不適切な慣行を診断している可能性もある。

9.16 For grade A, particle monitoring should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment assembly.

9.16 グレード A については、装置の組み立てを含む重要な処理の全期間にわたって粒子モニタリングを実施する必要がある。

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.

9.17 グレード A エリアは、すべての介入、一時的な事象、およびシステムの劣化を把握できるように、適切なサンプル流量（少なくとも毎分 28 リットル（1 フィート³））で継続的に（粒子が 0.5 以上およ

び $5\mu\text{m}$ 以上の場合) 監視する必要がある。システムは、潜在的な一過的逸脱を特定してタイムリーに対応できる頻度で、個々のサンプル結果をアラートレベルおよびアクションリミットと頻繁に関連付ける必要がある。アラートレベルを超えた場合は、アラームをトリガーする必要がある。手順では、追加の微生物モニタリングの検討を含む、アラームに対応してとるべき行動を定義する必要がある。

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.

9.18 グレード B のエリアでも同様のシステムを使用することが推奨されるが、サンプリングの頻度は減らしてもかまわない。グレード B エリアは、プログラムが汚染レベルの増加とシステム劣化を捕捉するような頻度と適切なサンプルサイズで監視する必要がある。アラートレベルを超えた場合は、アラームを作動する必要がある。

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.

9.19 モニタリングシステムの選定では、製造作業で使用される材料（例えば、生きた有機体を含むもの、粉末状の製品、または放射性医薬品）が、生物学的、化学的、または放射線障害を引き起こす可能性のあるリスクを考慮に入れる必要がある。

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.

9.20 関連プロセスにより汚染物質が存在し、粒子カウンターを損傷する可能性またはハザード（生きた有機体を含むもの、粉末状の製品、放射線ハザード）をもたらす可能性がある場合、リスクへの暴露前及び暴露後の環境分類を保証するような頻度と戦略を採用する必要がある。プロセスの包括的なモニタリングを確実にするため、生粒子モニタリングの増設を検討する必要がある。このような操作は、適切な間隔で実行する必要がある。アプローチは CCS で定義する必要がある。

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.

9.21 自動化されたシステムを使用して採取されるモニタリング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レート関数になる。サンプル量は、クリーンルームとクリーンエア装置の正式なクラス確認に使用される量と同じである必要はない。サンプル量のモニタリングは正当化されるべきである。

Environmental and personnel monitoring – viable particle

環境および要員のモニタリング – 生存粒子

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.

9.22 無菌操作が行われる場合、微生物モニタリングは、沈殿プレート、容量式エアサンプリング、手袋、ガウン及び表面サンプリング（スワブ及び接触プレート等）などの方法の組合せを使用して頻繁に行う必要がある。使用されるサンプリング方法は、CCSの中で正当化される必要があり、グレードA及びBの気流パターンに有害な影響を与えないことが実証される必要がある。クリーンルームや装置の表面は、操作の終了時にモニターされる必要がある。

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).

9.23 クリーンルーム内の制御に影響を及ぼす可能性のある潜在的な汚染事故を検出するために、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）、および使用されていない関連室内でも生存粒子のモニタリングを実施する必要がある。インシデントが発生した場合、是正処置（清掃や消毒など）の有効性を検証するために、追加のサンプル場所を使用することができる。

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.

9.24 グレード A における連続的な生存空気モニタリング（例：空気サンプリング又は沈降板）は、装置（無菌セットアップ）の組立ておよび重要な処理を含む重要な処理の全期間にわたって実施する必要がある。無菌操作への影響のリスクに基づいて、グレード B のクリーンルームについても同様のアプローチを検討する必要がある。モニタリングは、すべての介入、過渡事象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施する必要がある。

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. 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). 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.

9.25 リスクアセスメントは、実施される活動および重要区域への近接性に基づいて、要員モニタリングの場所、種類及び頻度を評価する必要がある。モニタリングには、プロセス中の定期的な間隔での要員のサンプリングが含まれる必要がある。要員のサンプリングは、プロセスを損なわないような方法で実行する必要がある。特に、重要な介入に関与した後の要員員のモニタリング（最低でも手袋、ただしプロセスに適用されるガウンの領域のモニタリングを必要とする場合がある）、及びグレード B クリーンルームからの各退出時（手袋およびガウン）のモニタリングを考慮する必要がある。手袋のモニタリングが重要な介入の後に実施される場合、外側の手袋は活動の継続前に交換する必要がある。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、ガウンはクリーンルームでの更なる活動の前に交換する必要がある。

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.

9.26 グレード A およびグレード B のエリアで要員の微生物モニタリングを実施する必要がある。 操作が手作業である場合（例：無菌調合または充填）、リスクの増加により、ガウンの微生物モニタリングに重点を置き、CCS 内で正当化する必要がある。

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).

9.27 製造担当者が定期的にモニタリングを実施する場合、品質部門による定期的な監視の対象となる必要がある（8.19 項も参照）。

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.

9.28 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に、製造業者は迅速な方法などの適切な代替モニタリングシステムの採用を検討する必要がある。これらの迅速かつ自動化された微生物モニタリング法は、バリデーションにより確立された方法との同等性または優位性が証明された後に採用することができる。

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.

9.29 使用するサンプリング方法および装置を完全に理解し、正しい操作および得られた結果の解釈のための手順を整備する必要がある。選択したサンプリング方法の回収効率を裏付けるデータが利用可能である必要がある。

9.30 Action limits for viable particle contamination are shown in Table 6

9.30 生存粒子汚染のアクションリミットを表 6 に示す。

Table 6: Maximum action limits for viable particle contamination

Grade	Air sample CFU /m ³	Settle plates (diam. 90 mm) CFU /4 hours ^(a)	Contact plates (diam. 55mm), CFU / plate ^(b)	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	-

表 6: 生存粒子汚染のアクションリミット

等級	空 気 サ ン プ ル CFU /m ³	セトルプレート (直 径 90 mm) CFU /4 時間 ^(a)	コンタクトプレー ト(直径 55mm)、 CFU/プレート ^(b)	グローブプリン ト、両手 5 本指含 む CFU/グローブ
A	成長なし ^(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).

^(a)- セトルプレートの暴露は、作業中（装置のセットアップを含む）、グレード A および B のエリアで行い、最大 4 時間後に必要に応じて交換する必要がある（暴露時間は、回復試験を含むバリデーションに基づくべきで、使用する媒体の適合性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.
- Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours.

- グレード C および D のエリアの場合、暴露時間（最大 4 時間）と頻度は QRM に基づく必要がある。
- 個々のセトルプレートは、4 時間未満露出することがある。

^(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.

^(b) 接触板の制限は、グレード A およびグレード B 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、その機能により、通常、定期的なガウンのモニタリングは必要ない。

(c) It should be noted that for grade A, any growth should result in an investigation.

(c) グレード A については、成長があれば調査が必要であることに注意する必要がある。

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).

注 1: 上記の表に記載されているモニタリング方法の種類は一例であり、製品が汚染される可能性がある重要なプロセス全体にわたって情報を提供するという意図を満たしている場合は、他の方法を使用することに注意する必要がある。(例えば、無菌ラインのセットアップ、無菌操作、充填、および凍結乾燥機のローディング)。

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.

注 2:本書では、限界値は CFU を用いて適用される。CFU とは異なる方法で結果を提示する別の技術または新しい技術が使用されている場合、製造業者は適用される制限を科学的に正当化し、可能であればそれらを CFU に関連付ける必要がある。

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.

9.31 グレード A およびグレード B のエリアで検出された微生物は、種レベルまで特定し、そのような微生物が製品の品質（関係する各バッチについて）および全体の管理状態に及ぼす潜在的影響を評価する必要がある。また、グレード C および D エリア（例えば、アクションリミットまたはアラートレベルを超えた場所）で検出された微生物、または制御の喪失、清潔度の低下を示す可能性のある生物、または芽胞形成微生物およびカビなどの制御が困難な生物の分離後、これらのエリアの典型的細菌相の現状把握を維持するのに十分な頻度で検討する必要がある。

Aseptic process simulation (APS) (also known as media fill)

無菌プロセスシミュレーション (APS) (メディア フィル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

9.32 無菌操作のために実施されている管理の有効性の定期的な検証には、製品の代わりに滅菌栄養培地および／またはサロゲートを使用する APS を含める必要がある。APS は、無菌プロセスまたは無菌プロセスの側面を検証するための主要な手段と見なされるべきではない。無菌プロセスの有効性は、プロセス設計、医薬品品質システムとプロセス管理の遵守、トレーニング、およびモニタリングデータの評価を通じて判断する必要がある。適切な栄養培地及び／又はサロゲートの選択は、無菌プロセス中に製品の無菌性に対するリスクをもたらすと評価された物理的製品の特性を模倣する培地および／またはサロゲートの能力に基づいて行う必要がある処理段階が導入された微生物汚染の生存率に間接的に影響を与える可能性がある場合（例えば、無菌的に製造された半固体、粉末、固体材料、マイクロスフェア、リポソーム、および製品が冷却または加熱または凍結乾燥されるその他の製剤）、次のような操作を表す代替手順可能な限り密接に開発する必要がある。緩衝剤のような代替物質が APS の一部で使用される場合、代替物質は潜在的な汚染物質の増殖を抑制してはならない。

9.33 The APS should imitate as closely as possible the routine aseptic manufacturing process and include all the critical manufacturing steps, specifically:

9.33 APS は、通常は無菌製造プロセスを可能な限り模倣し、すべての重要な製造ステップを含む必要がある。具体的には、次のとおりである。

- 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.

- i. APS は、プロセスで使用される材料の滅菌および汚染除去サイクルに続いて、容器が密閉される時点までに実行されるすべての無菌操作を評価する必要がある。

ii. For non-filterable formulations, any additional aseptic steps should be assessed.

- ii. 非濾過性製剤の場合、追加の無菌的工程を評価する必要がある。

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.

- iii. 無菌製造が不活性雰囲気下で行われる場合、嫌気性シミュレーションが意図されていない限り、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必要がある。

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.

- iv. 無菌粉末の添加を必要とするプロセスでは、評価中のプロセスで 사용되는ものと同じ容器で許容可能な代用材料を使用する必要がある。

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 that the sum total of the individual simulations continues to fully cover the whole process.

- v. 個々の単位操作の個別のシミュレーション（例えば、無菌粉末の乾燥、混合、粉碎、および細分化を含むプロセス）は避けるべきである。個々のシミュレーションを使用する場合は、正当な理由を文書化し、個々のシミュレーションの合計がプロセス全体を完全にカバーし続けることを保証する必要がある。

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.

- vi. 凍結乾燥製品のプロセスシミュレーション手順は、ワーストケースの動作パラメータを表す、特定され、文書化され、正当化された条件下で、充填、輸送、積み込み、代表的なチャンバー滞留時間、積み下ろし、および密閉を含む無菌操作チェーン全体を表す必要がある。

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:

vii. 凍結乾燥プロセスのシミュレーションは、汚染物質の生存率または回復に影響を与える可能性があるものを除いて、プロセスのすべての側面を模倣する必要がある。たとえば、溶液の沸騰や実際の凍結は避ける必要がある。APS の設計を決定する際に考慮すべき要素には、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,
- replicating the maximum interval between sterilisation of the lyophilizer and its use,
- replicating the maximum period of time between filtration and lyophilization, and
- quantitative aspects of worst-case situations, e.g. loading the largest number of trays, replicating the longest duration of loading where the chamber is open to the environment.

- 真空破壊に窒素などのプロセスガスではなく、空気を使用すること。
- 凍結乾燥機の滅菌から使用までの最大間隔を再現すること。
- 濾過から凍結乾燥までの最大期間の再現。
- 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し、チャンバーが環境に開放されている状態で装填の最長時間を再現する。

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:

9.34 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作や介入を考慮し、以下を考慮する必要がある。

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.

i. ルーチンプロセスの代表的な固有および是正的介入は、ルーチンの無菌プロセス中と同様の方法および頻度で実行する必要がある。

ii. The inclusion and frequency of interventions in the APS should be based on assessed risks posed to product sterility.

ii. APS への介入の包含および頻度は、製品の無菌性にもたらされる評価されたリスクに基づいている

必要がある。

9.35 APS should not be used to justify practices that pose unnecessary contamination risks.

9.35 APS は、不必要な汚染リスクをもたらす慣行を正当化するために使用されるべきではない。

9.36 In developing the APS plan, consideration should be given to the following:

9.36 APS 計画の策定にあたっては、以下を考慮する必要がある。

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.

i. 容器のサイズやライン速度などの関連する変数をカバーするワーストケースの条件の特定と、それがプロセスに与える影響。評価の結果は、選択した変数を正当化する必要がある。

ii. Determining the representative sizes of container/closure combinations to be used for 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.

ii. バリデーションに使用する容器／クロージャーの組合せの代表的なサイズを決定すること。プロセスの同等性が科学的に正当化される場合、さまざまな製品の同じ容器／クロージャー構成でバリデーションを行う場合、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.

iii. 無菌プロセス中に暴露される滅菌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.

iv. 滅菌製品を直接汚染する可能性のあるすべての装置およびコンポーネントの表面に培地が確実に接触するのに十分な、1 容器あたりの充填量。使用する量は、潜在的な微生物の増殖をサポートし、検査中に濁りを確実に検出できるように十分なヘッドスペースを提供する必要がある。

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).

v. 嫌気性シミュレーションが意図されていない限り、通常の無菌製造プロセスで使用される不活性ガスを空気に置き換える要件。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検討する必要がある（9.33 項の 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.

vi. 選択された栄養培地は、関連する薬局方に記載された指定された基準微生物群および適切に代表的な局所分離株を増殖させることができるものでなければならない。

vii. The method of detection of microbial contamination should be scientifically justified to ensure that contamination is reliably detected.

vii. 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されている必要がある。

iii. 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.

viii. プロセスシミュレーションは、プロセス、介入を行う作業員、シフトの変更、および滅菌製品の製造に適切な条件を提供する処理環境の能力に挑戦するのに十分な期間である必要がある。

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.

ix. 製造者が異なるシフト又は延長されたシフトを運用する場合、APS は、例えば、作業員がクリーンルームにいる最大時間など、製品の無菌性にリスクをもたらすと評価されるシフトに固有の要因を把握するように設計する必要がある。

x. Simulating normal aseptic manufacturing interruptions where the process is idle (e.g. shift changeovers, recharging dispensing vessels, introduction of additional equipment).

- x. プロセスがアイドル状態である通常の無菌製造の中断をシミュレートする（例：シフトの切り替え、分配容器の再充填、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.

- xi. 環境モニタリングが、通常の生産に必要なものであり、プロセスシミュレーションの全期間を通じて実施されていることを確認すること。

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.

- xii. バリア技術の使用や無菌活性物質の製造など、キャンペーン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いか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の設計と実行を考慮する必要がある。

iii. 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.

- xiii. 「生産終了またはキャンペーン APS」のパフォーマンスは、追加の保証または調査目的として使用される場合がある。ただし、それらの使用は CCS で正当化されるべきであり、日常的な APS を置き換えるべきではない。使用する場合、残留物が潜在的な微生物汚染の回復に悪影響を及ぼさないことを実証する必要がある。

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.

9.37 無菌活性物質の場合、バッチサイズは日常業務を表すのに十分な大きさとし、ワーストケースの介入業務をシミュレートし、滅菌製品と接触する可能性のあるすべての表面をカバーする必要がある。さらに、すべてのシミュレートされた材料（サロゲートまたは増殖培地）は、微生物評価を受ける必要がある。

る。シミュレーション材料は、シミュレートされるプロセスの評価を満たすのに十分である必要があり、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). 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.

9.38 APS は、初期バリデーションの一環として、無菌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 回の満足のいくシミュレーション試験で、また、製品の無菌性保証に影響を与えると評価される操作方法、施設、サービスまたは装置の重大な変更（例：HVAC システム、装置、プロセスの変更、シフト数および要員数の変更、施設の大規模停止）の後に実施することが望ましい。通常、APS（定期的再バリデーション）は、各無菌プロセス、各充填ラインおよび各シフトについて年 2 回（約半年毎）繰り返される必要がある。各作業者は、少なくとも年に 1 回の APS に参加し、成功させる必要がある。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、またはラインの廃止もしくは移設の前に APS を実施することを検討する必要がある。

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.

9.39 手動操作（例：無菌調合または充填）が行われる場合、各タイプの容器、容器栓および装置トレインは、各作業者が少なくとも連続 3 回の APS に参加して最初にバリデートされ、各作業者について約 6 ヶ月毎に 1 回の APS で再バリデートされる必要がある。APS のバッチサイズは、通常の無菌製造プロセスで使用されるものと類似している必要がある。

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.

9.40 APS の処理（充填）単位数は、無菌製造プロセスを代表するすべての活動を効果的にシミュレーションするために十分である必要がある。充填する単位数の正当性は、CCS に明確に記載する必要がある。通常、最低 5000～10000 単位が充填される。小バッチ（例えば、5000 単位未満のもの）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にする必要がある。

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. 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). 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. To fully understand the process and assess contamination risks during aseptic setup or mandatory line clearances, these units would typically be incubated separately, and would not necessarily be included in the acceptance criteria for the APS.

9.41 充填された APS ユニットは、培地が容器内のすべての内表面と確実に接触するように、培養前に攪拌、回転、反転させる必要がある。APS からのすべての一体型ユニットは、外観上の欠陥のあるユニットまたは非破壊的な工程内管理チェックを経たユニットを含め、培養および評価する必要がある。ユニットがプロセスシミュレーション中に廃棄され、培養されない場合、これらは通常の充填中に廃棄されるユニットと比較する必要がある。製造 SOP が同じ状況（すなわち、介入の種類、ラインの位置、除去されるユニットの特定の数）下でユニットを除去しなければならないと明確に規定している場合のみである。いかなる場合においても、生産稼働中に除去されるよりも多くのユニットが媒体充填の介入中に除去されるべきではない。例としては、セットアッププロセスの後、または特定の種類の介入の後、通常の生産中に廃棄しなければならないものが含まれる場合がある。プロセスを完全に理解し、無菌セットアップ中または強制的なラインクリアランス中の汚染リスクを評価するために、これらのユニットは通常、別々に培養され、必ずしも APS の受け入れ基準に含まれるとは限らない。

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.

9.42 プロセスに製品接触面に接触するがその後廃棄される材料が含まれる場合（例：製品洗浄）、この廃棄プロセス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ない限り、廃棄材料は栄養培地でシミュレートされ、APS の一部として培養されるものとする。

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.

9.43 充填された APS ユニットは、微生物の増殖を確実に目視で検出できるように、透明な容器で培養する必要がある。製品容器が透明でない場合（例：琥珀色のガラス、不透明なプラスチック）、汚染の検出を補助するために、同じ形状の透明な容器で代用することができる。同一の構成の透明な容器を代用できない場合は、微生物の増殖を検出するための適切な方法を開発し、バリデーションする必要がある。汚染されたユニット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、実際のところ種レベルまで同定されなければならない。

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 level of sensitivity of detection of microbial contamination.

9.44 充填された APS ユニットは、潜在的な汚染の可能な限り最良の回復を達成するために、不必要な遅延なく培養する必要がある。培養条件および培養時間の選択は、微生物汚染の検出感度が適切なレベルであることが科学的に正当化され、バリデートされている必要がある。

9.45 On completion of incubation:

9.45 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.

i. 充填された APS ユニットは、微生物汚染の検出について適切な訓練を受け、資格を有する要員が検査する必要がある。検査は、微生物汚染の特定を容易にする条件下で実施する必要がある。

ii. Samples of the filled units should undergo positive control by inoculation with a suitable range of reference organisms and suitably representative local isolates.

- ii. 充填されたユニットのサンプルは、適切な範囲の基準生物および適切に代表的な局所分離株を接種することにより、陽性対照を受ける必要がある。

9.46 The target should be zero growth. Any contaminated unit should result in a failed APS and the following actions should be taken:

9.46 目標は成長ゼロであるべきである。汚染されたユニットはいずれも APS の失敗につながり、次のアクションを実行する必要がある。

i. an investigation to determine the most probable root cause(s);

- i. 最も可能性の高い根本原因を特定するための調査。

ii. determination and implementation of appropriate corrective measures;

- ii. 適切な是正措置の決定と実施。

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;

- iii. プロセスが制御状態に戻ったことを示すために、十分な数の成功した連続した APS（通常は最低 3 回）を実施する必要がある。

iv. a prompt review of all appropriate records relating to aseptic production since the last successful APS;

- iv. 最後に成功した APS 以降の無菌生産に関連するすべての適切な記録の迅速なレビュー。

a) The outcome of the review should include a risk assessment of potential sterile breaches in batches manufactured since the last successful APS.

- a) レビューの結果には、最後に成功した APS 以降に製造されたバッチの潜在的な無菌観戦のリスクアセスメントが含まれている必要がある。

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.

- b) 市場にリリースされていない他のすべてのバッチは、調査の範囲に含める必要がある。リリース状況に関する決定は、調査結果を考慮する必要がある。

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;

- v. プロセス シミュレーションの失敗に続く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失敗が正常に解決されるまで隔離する必要がある。

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;

- vi. 根本原因の調査により、失敗が作業者の活動に関連していたことが示された場合、再訓練を受けて資格が再取得されるまで、作業者の活動を制限する措置を講じる必要がある。

vii. production should resume only after completion of successful revalidation.

- vii. 生産は、再バリデーションが正常に完了した後にのみ再開する必要がある。

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 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.

9.47 すべての APS 実行は完全に文書化され、処理された単位の調整が含まれている必要がある（例：充填された単位、培養された単位、および培養されなかった単位）。充填および非培養ユニットの正当性を文書に含める必要がある。APS 中に実施されたすべての介入は、各介入の開始時間と終了時間、および関与者を含めて記録する必要がある。すべての微生物モニタリングデータおよびその他の試験データは、APS バッチレコードに記録する必要がある。

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.

9.48 APS 実行は、書面による手順で商用ロットを同等に処理する必要がある状況でのみ中止する必要がある。このような場合、調査を文書化する必要がある。

9.49 An aseptic process should be subject to a repeat of the initial validation when:

9.49 無菌プロセスは、次の場合に最初のバリデーションを繰り返す必要がある。

i. the specific aseptic process has not been in operation for an extended period of time; or

i. 特定の無菌プロセスが長期間稼働していない。

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.

ii. 無菌プロセスに影響を与える可能性のあるプロセス、装置、手順、または環境の変更、または新しい製品容器または容器とクロージャーの組合せが追加される場合。

10 Quality Control (QC)

10 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 of the manufacturing activities, environmental monitoring regime and any investigation assessing the impact of microbiologically linked events to the safety of the sterile product.

10.1 微生物学、無菌性保証、および製造活動の設計、環境モニタリング計画、および微生物学的に関連する事象が滅菌製品の安全性に及ぼす影響を評価する調査をサポートするためのプロセスに関する知識に関する適切な訓練と経験を備えた要員が利用できる必要がある。

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.

10.2 モニタリングおよび/または CCS によって必要性が示されている場合、原材料、コンポーネント、および製品の仕様には、微生物、微粒子、およびエンドトキシン/ピロジェンの制限に関する要件を含める必要がある。

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.

10.3 バイオバーデン測定は、無菌充填製品および最終滅菌製品の両方についてバッチ毎に実施され、その結果は最終バッチレビューの一部として検討する必要がある。使用する方法的効率に関連する、最終滅菌グレードのフィルターまたは最終滅菌プロセスの直前に、バイオバーデンの制限を定義する必要がある。サンプルは、ワーストケースのシナリオを代表するように取得する必要がある（たとえば、保留時間の終了時）。最終滅菌製品にオーバーキル滅菌パラメータが設定されている場合、バイオバーデンは適切なスケジュールされた間隔で監視する必要がある。

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 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.

10.4 パラメトリックリリースが認可された製品については、滅菌サイクルを開始する前に、充填製品の滅菌前バイオバーデンモニタリングプログラムをサポートするように開発し、バッチごとにバイオバーデンアッセイを実施する必要がある。滅菌前の充填ユニットのサンプリング場所は、ワーストケースのシナリオに基づいており、バッチを代表するものである必要がある。バイオバーデン試験中に発見された微生物を特定し、滅菌プロセスの有効性に対するそれらの影響を決定する必要がある。必要に応じて、エンドトキシン/パイロジェンのレベルを監視する必要がある。

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.

10.5 最終製品に適用される無菌性試験は、無菌性が保証される一連の重要な管理手段の最後としてのみ考慮されるべきである。設計、手順、また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。テストは、関連する製品についてバリデートされる必要がある。

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:

10.6 無菌試験は無菌条件下で実施する必要がある。無菌試験のために採取されたサンプルは、バッチ全体を代表するものである必要があるが、特に、汚染のリスクが最も高いと考えられるバッチの部分から採取されたサンプルを含める必要がある。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.

i. 無菌的に充填された製品の場合、サンプルには、バッチの最初と最後に充填された容器が含まれている必要がある。追加のサンプル、例えば重要な介入の後に採取されたサンプルは、リスクに基づいて重要な介入を検討する必要がある。

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).

ii. 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ケースの場所を代表するものとする（例えば、各負荷の潜在的に最も低温または最も加熱が遅い部分）。

iii. For products which have been lyophilized, samples taken from different lyophilization loads.

iii. 凍結乾燥された製品の場合、さまざまな凍結乾燥負荷から採取されたサンプル。

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.

注: 製造プロセスがサブバッチになる場合（例えば、最終滅菌製品の場合）、各サブバッチから無菌サンプルを採取し、各サブバッチの無菌試験を実施する必要がある。他の完成品試験のために別の試験を実施することも考慮する必要がある。

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.

10.7 製品によっては、製品の保存期間が短すぎて無菌試験を完了できないため、リリース前に無菌試験結果を取得できない場合がある。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、追加のモニタリングおよび／または代替試験方法に関する追加の考慮事項を評価し、文書化する必要がある。

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.

10.8 試験前に無菌サンプルの外面を除染するために使用されるプロセス（例：気化過酸化水素、紫外線）は、試験方法の感度またはサンプルの信頼性に悪影響を与えるべきではない。

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.

10.9 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必要がある。環境モニタリングおよび APS に使用される培地は、使用前に、科学的に正当化され指定された基準微生物群を使用し、適切に代表的な局所分離株を含めて、増殖促進試験を行う必要がある。培地の品質管理テストは、通常、エンドユーザーが実行する必要がある。培地の外部委託試験または供給者の試験への依存は正当化する必要があり、この場合、輸送および出荷条件を十分に検討する必要がある。

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.

10.10 環境モニタリングデータおよびクラス確認された領域について作成された傾向データは、製品バッチ認証／リリースの一部としてレビューする必要がある。環境モニタリングからのデータが傾向から外れている、または設定された制限を超えていることが判明した場合に取るべき行動を説明する記述した手順を利用できるようにする必要がある。保存期間の短い製品については、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、コンプライアンスには、入手可能な最新のデータのレビューを含める必要がある。これらの製品の製造業者は、迅速/代替方法の使用を検討する必要がある。

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.

10.11 迅速かつ自動化された微生物法が一般的な製造目的で 사용되는場合、これらの方法は、関連する製品またはプロセスに対して検証する必要がある。

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 – 隣接する部屋の間で空気圧制御を維持するように構築された、インターロックされたドアのある密閉空間（通常、異なる空気清浄度基準）。エアロックの目的は、粒子状物質や微生物汚染が管理の行き届いていないエリアから侵入することを防ぐことである。

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 – 確立された関連する措置（例：微生物、または浮遊粒子の限界）を超えた場合、適切な調査と当該調査に基づく是正措置を引き起こす必要がある。

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 – 確立された関連する措置（例：微生物または浮遊粒子のレベル）であり、通常の動作条件およびバリデーション済みの状態からの潜在的な逸脱を早期に警告するもの。これは、必ずしも是正措置の根拠を与えるわけではないが、潜在的な問題に対処するための適切な精査とフォローアップを引き起こす。アラートレベルは、定期的な適格性確認の傾向データに基づいて設定され、定期的に見直される。アラートレベルは、不利な傾向、設定された制限を超える個々の一過的逸脱、繰り返しイベントなど、多くのパラメータに基づくことが可能である。

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.

無菌調製/処理 – 微生物、エンドトキシン/パイロジェン、および粒子汚染を防ぐために、空気供給、材料、および要員が規制されている管理された環境での滅菌製品、容器、および/または機器の取り扱い。

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するための無菌製造プロセス全体のシミュレーション。定期的な製造に関連するすべての無菌操作が含まれる。必要に応じて、装置の組み立て、製剤化、充填、凍結乾燥、および密封プロセス。

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 – 無菌作業エリアを使用し、暴露された滅菌製品の微生物汚染を排除する方法で活動を行うことによって達成される管理状態。

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.

細菌保持試験 - この試験は、フィルターが気体または液体から細菌を除去できることを検証するために実施される。この試験は通常、最低濃度 10^7 コロニー形成単位/cm² の *Brevundimonas diminuta* などの標準生物を使用して実施される。

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 – 周辺環境から分離することにより、無菌操作エリア（通常はグレード A）の保護を提供する物理的なパーティション。このようなシステムでは、RABS またはアイソレータとして知られる Barrier Technologies を部分的または全体的に使用することがよくある。

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 – 要員、製造環境（空気および表面）、機器、製品パッケージ、原材料（水を含む）、工程内材料、完成品などの特定の項目に関連する微生物の総数。

Bio-decontamination - A process that eliminates viable bioburden via use of sporicidal chemical agents.

バイオ除染 - 殺芽胞化学剤を使用した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.

生物学的指標 (BI) – 物理的または化学的プロセスの滅菌サイクルまたは消毒サイクルの有効性を判断するために、適切な媒体（溶液、容器、クロージャーなど）に接種され、滅菌器、載荷、または部屋といったロケーションに配置された微生物の集団。チャレンジ微生物は、特定のプロセスに対する耐性に基づいて選択され、バリデートされる。入荷ロットの D 値、微生物数、および純度が BI の品質を定義する。

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).

Blow-Fill-Seal (BFS) – 容器が熱可塑性粒子から形成され、製品が充填され、連続かつ統合された自動操作で密封される技術。最も一般的な BFS マシンの 2 つのタイプは、シャトル タイプ（パリソンカット付き）とロータリータイプ（クローズドパリソン）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守して、一定期間内に同じ製品の一連のバッチを順番に製造すること。

Classified area – An area that contains a number of cleanrooms (see cleanroom definition).

クラス確認されたエリア – 多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 – 汚染を除去するプロセス。例）製品の残留物または消毒剤の残留物。

Clean area – An area with defined particle and microbiological cleanliness standards usually containing a number of joined cleanrooms.

クリーン エリア – 定義された粒子および微生物学的清浄度基準を持つエリアで、通常は複数のクリーンルームが結合されている。

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 – 医薬品の粒子および微生物汚染を防止するために設計、維持、管理された部屋。このような部屋が割り当てられ、再現可能性を以て適切な空気清浄度レベルを満たす。

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.

クリーンルームクラス確認 – 総粒子濃度を測定することにより、クリーンルームまたはクリーンエア機器の仕様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.

クリーンルームの適格性確認 – クラス確認されたクリーンルームまたはクリーンエア機器の意図された用途への準拠レベルを評価する方法。

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 – 製品が周辺環境にさらされていないシステム。たとえば、これは、システムとしてパイプまたはチューブによって相互に接続されたバルク製品ホルダー（タンクまたはバッグなど）を使用することによって達成できる。滅菌製品に使用される場合、接続が行われた後にシステム全体が滅菌される。これらの例は、活性物質の製造に見られるような大規模な再利用可能なシステム、または生物学的製品の製造に見られるような使い捨てバッグおよびマニホールドシステムである可能性がある（ただし、これらに限定されない）。クローズドシステムは、操作が完了するまで開かれない。本附属書における「クローズドシステム」という用語の使用は、RABS やアイソレータシステムなどの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 つまたは複数の微生物に由来する単一の検出可能なコロニーを表す微生物学用語。コロニー形成単位は通常、液体サンプルの場合は ml あたりの CFU、空気サンプルの場合は m³ あたりの CFU、沈降または接触プレートなどの固体媒体で捕捉されたサンプルの場合はサンプルあたりの CFU として表される。

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性質の不純物(微生物の量および種類、バイロジェン)または異物が、原材料、中間体、活性物質または医薬品に、製造、サンプリング、包装または再包装、保管または輸送中に望ましくない形で混入すること。

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.

Contamination Control Strategy (CCS) – 微生物、エンドトキシン/パイロジェン、および粒子の一連の管理計画であり、現在の製品とプロセスの理解から導き出され、プロセスのパフォーマンスと製品の品質を保証する。管理には、活性物質、賦形剤および医薬品の材料と成分、施設と機器の操作条件、工程内管理、最終製品の仕様、および関連する監視と管理の方法と頻度に関連するパラメータと属性を含めることができる。

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.

是正的介入 – 無菌プロセスの実行中にそのプロセスを修正または調整するために実行される介入。これらは、定期的な無菌プロセスでは設定された頻度で発生しない場合がある。例としては、部品詰まりの解消、漏れの停止、センサーの調整、機器部品の交換などがある。

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 - 滅菌製品またはその容器またはクロージャーと直接接触するか、直接影響を与える可能性のある表面。重要な表面は、製造作業の開始前に無菌状態にされ、無菌性はプロセス全体で維持される。

Critical zone – A location within the aseptic processing area in which product and critical surfaces are exposed to the environment.

重要なゾーン – 製品および重要な表面が環境にさらされる無菌操作エリア内の場所。

Critical intervention – An intervention (corrective or inherent) into the critical zone.

重要な介入 – 重要なゾーンへの介入（修正的または固有の）。

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 – 生存可能な生物の数を元の数の 10%に減らすために必要な殺菌のパラメータ（持続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.

デッドレッグ – 非循環パイプの長さ（流体が静止している可能性がある場所）で、パイプの内径の3倍を超える長さ。

Decommission – When a process, equipment or cleanroom are closed and they will not be used again.

廃止 – プロセス、機器、またはクリーンルームが閉鎖され、再び使用されなくなること。

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.

汚染除去 – エリア、物体、または人から汚染物質（化学物質、廃棄物、残留物または微生物）を除去または削減する全体的なプロセス。使用する除染方法（洗浄、消毒、滅菌など）は、除染対象物の用途に適した清浄度レベルを達成するために選択し、バリデートする必要がある。バイオ除染も参照。

Depyrogenation – A process designed to remove or inactivate pyrogenic material (e.g. endotoxin) to a specified minimum quantity.

脱パイロジェン – 発熱性物質（エンドトキシンなど）を特定の最小量まで除去または不活性化するように設計されたプロセス。

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 – 定義された目的に適していると見なされるレベルまで、製品の構造または代謝に対する不可逆的な作用によって、微生物の数を減らすプロセス。

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生成物（リポ多糖など）。エンドトキシンは、注射を受けた患者に、発熱から死亡に至るまでの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.

平衡時間 – 参照測定ポイントでの滅菌温度の達成と、負荷内のすべてのポイントでの滅菌温度の達成の間に経過する時間。

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.

抽出物 - 極端な条件下で適切な溶媒にさらされたプロセス機器の表面から、処理中の製品または材料に移行する化学物質。

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.

最初の空気 - 露出した製品および製品接触面に接触する前に中断されていない濾過された空気を指し、重要なゾーンに到達する前に空気に汚染を加える可能性がある。

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.

フィルター完全性試験 - フィルター（製品、ガスまたは HVAC フィルター）が保持特性を維持し、取り扱い、設置、または処理中に損傷を受けていないことを確認する試験。

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.

Form-Fill-Seal (FFS) – 通常、最終滅菌製品に使用される自動充填プロセスで、包装フィルムの連続した平らなロールから一次容器を構築すると同時に、形成された容器に製品を充填し、充填された容器を連

続プロセスで密封する。FFS プロセスでは、多くの場合、真空モールドまたは加圧ガスを使用して、シングル ウェブ システム（フィルムの 1 つのフラット ロールをそれ自体に巻き付けてキャビティを形成する）またはデュアル ウェブ システム（フィルムの 2 つのフラット ロールを合わせてキャビティを形成する）を利用することができる。形成されたキャビティは、充填され、密閉され、セクションに切断される。フィルムは、典型的には、ポリマー材料、ポリマーコーティングされた箔、または他の適切な材料からなる。

Gowning qualification – A programme that establishes, both initially and on a periodic basis, the capability of an individual to don the complete gown.

ガウン適格性確認 - ガウンを完全に着用する個人の能力を、初期および定期的に確立するプログラム。

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 の空気供給 – グレード A の総粒子品質の空気を生成できると認定されたフィルターを通過する空気であるが、継続的な総粒子の監視を実行する必要があるか、グレード A の実行可能な監視制限を満たす必要はない。キャップがまだ圧着されていない、完全に栓のされたバイアルの保護に特に使用される。

HEPA filter – High efficiency particulate air filter specified in accordance with a relevant international standard.

HEPA フィルター – 関連する国際規格に従って指定された高効率微粒子エアフィルター。

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.

固有の介入 – 無菌プロセスの不可欠な部分であり、セットアップ、ルーチン操作、および/または監視に必要な介入（例：無菌アセンブリ、容器の補充、環境サンプリング）。無菌プロセスの実行には、手順または作業指示によって固有の介入が必要である。

Intrinsic sterile connection device – A device that reduces the risk of contamination during the connection process; these can be mechanical or fusion sealing.

本質的無菌接続デバイス – 接続プロセス中の汚染のリスクを軽減するデバイス。これらは、機械的シーリングまたは融着シーリングである。

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).

等速性サンプリング ヘッド – 空気の乱れをできるだけ少なくするように設計されたサンプリングヘッドで、ノズルが存在しなかった場合に領域を通過した粒子と同じ粒子がノズルに入る（つまり、ノズルの平均速度が一定になるサンプリング条件）。 サンプル プローブ入口に入る空気は、その位置での気流の平均速度とほぼ同じ（ $\pm 20\%$ ）である）。

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 – 外部環境（クリーンルームの周囲の空気や要員など）から内部を妥協のない継続的な隔離を提供するグレード A の条件を満たす内部作業ゾーンを備えた、再現可能な内部のバイオ除染を受けることができるエンクロージャー。アイソレータには、主に次の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 than use of openings to the surrounding environment. Closed systems remain sealed throughout operations.

i. 閉鎖式のアイソレータシステムは、周囲環境への開口部を使用するのではなく、補助機器への無菌接続を介して材料を移送することにより、アイソレータ内部の外部汚染を排除する。クローズドシステムは、運用中ずっと密閉されたままである。

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.

ii. オープンアイソレータシステムは、1つまたは複数の開口部を介して、作業中に材料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、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（例：継続的な過圧を使用）。

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 – 通常の使用および/または保管条件下で、プロセス機器または容器の製品接触面から製品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.

局所分離株 – クラス確認されたゾーン/エリア、特にグレードAおよびBエリア内の環境モニタリング、人的モニタリング、または陽性の無菌試験結果を通じて頻繁に回収される、サイトの適切な代表的な微生物。

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 – 主に製品または材料の安定性を達成するために、水系と非水系の両方から昇華によって溶媒を除去するように設計された物理化学的乾燥プロセス。 Lyophilization は、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.

手動無菌操作 – 作業者が滅菌製品の入った開封された容器をもって、手動で調合、充填、配置、および/または密封する無菌プロセス。

Operator - Any individual participating in the processing operation, including line set-up, filling, maintenance, or other personnel associated with manufacturing activities.

作業員 - ラインのセットアップ、充填、保守、または製造活動に関連するその他の要員を含む、処理操作に参加する個人。

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 D 値が 1 分の微生物を少なくとも $12 \log_{10}$ 減少させ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 – 容器が形成される BFS マシンによって押し出されるポリマーの「チューブ」。

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（エアロックの定義を参照）と同義であるが、通常はサイズが小さくなる。

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.

無菌操作後の最終加熱処理 – 無菌操作後に採用される最終湿熱処理で、滅菌保証レベル (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（たとえば、 $F_0 \geq 8$ 分）は満たされない。これは、濾過によって除去されないウイルスの破壊にも役立つ可能性がある。

Pyrogen – A substance that induces a febrile reaction in patients receiving injections;

Pyrogen – 注射を受けた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 isolators that minimizes the risk to the critical zone. An example would be a rapid transfer container with an alpha/beta port.

ラピッド トランスファー システム/ポート (RTP) – 重要なゾーンへのリスクを最小限に抑える RABS またはアイソレータへのアイテムの転送に使用されるシステム。例としては、アルファ/ベータ ポートを備えた高速転送コンテナがある。

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.

原材料 – 滅菌製品の製造に使用することを意図したあらゆる成分。最終的な医薬品には含まれない可能性があるものも含まれる。

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) – 閉鎖されているが完全に密閉されていない、定義された空気品質条件（無菌操作グレード A の場合）を満たす環境を提供し、堅固な壁の筐体と統合されたグローブを使用して、その内部を周囲のクリーンルーム環境から分離するシステム。RABS の内面は消毒され、殺芽胞剤で除染される。作業者は、グローブ、ハーフ スーツ、RTP、およびその他の統合された転送ポートを使用して、操作を実行したり、材料を RABS の内部に搬送したりする。設計によっては、ドアが開かれることはめったになく、厳密に事前に定義された条件下でのみ開かれる。

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 (SUS) – 製品接触コンポーネントが 1 回だけ使用され、ステンレス鋼の移送ラインやバルク コンテナなどの再利用可能な機器を交換するシステム。このドキュメントで扱う SUS は、滅菌製品の製造プロセスで使用されるものであり、通常、バッグ、フィルター、チューブ、コネクタ、保存ボトル、センサーなどの使い捨てコンポーネントで構成されている。

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 – 指定された接触時間、十分な濃度で使用されると、細菌および真菌の孢子を破壊する薬剤。すべての栄養微生物を殺すことが期待されている。

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.

滅菌製品 – 本ガイダンスの目的上、滅菌製品とは、無菌状態にさらされ、最終的に滅菌活性物質または最終滅菌製品を構成する 1 つまたは複数の滅菌要素を指す。これらの要素には、完成した医薬品の容器、クロージャー、コンポーネント、または、最終滅菌プロセスによって滅菌された製品が含まれる。

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 フィルター – 適切に検証された場合に、滅菌廃液を生成する液体またはガスから定義された微生物攻撃を除去するフィルター。通常、このようなフィルターの孔径は 0.22 μm 以下である。

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 – 10^{-6} 以上の所定の滅菌保証レベル (SAL) を達成するために、最終容器内の製品に致死滅菌剤または条件を適用すること (例えば、単一の生存可能な微生物が存在する理論的確率) 滅菌単位で 1×10^{-6} (100 万分の 1) 以下である。

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.

乱気流 – 一方向ではない空気。クリーンルーム内の乱気流は、混合流希釈によってクリーンルームを流れ、許容可能な空気品質の維持を確保する必要がある。

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 – 重要な処理または試験領域から粒子を再現可能に一掃するために、堅牢かつ均一な方法で十分な速度で一方向に移動する気流。

Unidirectional Airflow (UDAF) unit – A cabinet supplied with filtered unidirectional airflow (previously referred to as a Laminar Airflow Unit or LAF).

一方向エアフロー (UDAF) ユニット – フィルター処理された一方向エアフローが供給されるキャビネ

ット（以前は層流ユニットまたは LAF と呼ばれていた）。

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 – プロセスまたは製品の故障の可能性が最も高い（理想的な条件と比較した場合）、標準的な操作手順内のものを含む、処理の限界と状況を含む一連の条件。このような状態は、製品またはプロセスの不具合につながる可能性が最も高いが、必ずしも常にそうであるとは限らない。

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)).

給水システム – 通常、特定の薬局方の等級（精製水や注射用水（WFI）など）に準拠した、水の製造、保管、分配のためのシステム。

Z-value – The temperature difference that leads to a 10-fold change in the D-value of the biological Indicators.

Z 値 – 生物学的指標の D 値の 10 倍の変化につながる温度差。