別紙（２）アネックス１

原文	和訳
MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS	無菌医薬品の製造
Document map	目次
Section Number / General overview	項番号と概要
1. Scope Includes additional areas (other than sterile products) where the general principles of the annex can be applied.	１．適用範囲 アネックスの一般原則を適用し得る追加的領域（無菌製品以外）を含む。
2. Principle General principles as applied to the manufacture of sterile products.	２．原則 無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） 無菌製品に適用する際のＰＱＳについての特定の要求事項を特記。
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．建物 建物の設計に特に必要な事項に関しての一般的なガイダンス、また、建物の適格性評価のガイダンスでもあり、バリア技術の利用を含む。
5. Equipment General guidance on the design and operation of equipment.	５．設備 設備の設計及び操業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、気体及び真空等のユーティリティについての特別な要求事項に関してのガイダンス。
7. Personnel Guidance on the requirements for specific training, knowledge and skills. Also gives guidance regarding the qualification of personnel.	７．人員 特定の教育訓練、知識及び技能を要求する事項に関するガイダンス。人員の資格についてのガンダンスも示す。
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．製造及び特有の技術 無菌操作及び最終滅菌工程に関して行われるべきアプローチに関するガイダンス。製品、設備及び包装構成物の滅菌に対するアプローチに関するガイダンス。また、特有の要求事項が適用される凍結乾燥及びフォームフィルシール等の異なる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	９．環境及び工程のモニタリング 本項は第４項に示すガイダンスと異なり、ここでのガイダンスは、各種システムの設計並びに処置限度値・警報限度値の設定及び傾向データの照査に関しての持続的な通常時のモニタリングに適用するもの。 本項では、無菌操作プロセスシミュレーシ

requirements of Aseptic Process Simulations (APS).	ョン（ＡＰＳ）についての要求事項に関するガイダンスも示す。
10. Quality control (QC) Guidance on some of the specific Quality Control requirements relating to sterile products.	10. 品質管理（ＱＣ） 無菌製品に関連した特有の品質管理要件のいくつかに関するガイダンス。
11. Glossary Explanation of specific terminology.	11. 用語解説 特定用語の説明
1 Scope	1　適用範囲
The manufacture of sterile products covers a wide range of sterile product types (active substance, excipient, primary packaging material and finished dosage form), packed sizes (single unit to multiple units), processes (from highly automated systems to manual processes) and technologies (e.g. biotechnology, classical small molecule manufacturing systems and closed systems). This Annex provides general guidance that should be used in the design and control of facilities, equipment, systems and procedures used for the manufacture of all sterile products applying the principles of Quality Risk Management (QRM), to ensure that microbial, particulate and endotoxin/pyrogen contamination is prevented in the final product.	無菌製品の製造には、無菌製品の類型（有効成分、添加剤、１次包装材料及び最終剤形）、包装サイズ（１個包装～複数個包装）、工程（高度に自動化されたシステム～手作業工程）及び各種技術（例：バイオテクノロジー、古くからある低分子製造システム、閉鎖システム）の広範囲が含まれる。本アネックスは、全ての無菌製品の製造用の施設、設備、システム及び手順の設計及び管理において、品質リスクマネジメント（ＱＲＭ）の原則を適用して用いられるべき一般的なガイダンスを定めて、最終的な製品において微生物、微粒子及びエンドトキシン／発熱性物質の汚染が防止されることを確保するものである。
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、本文書に全体的に適用されており、通常、特定の節において参照されることはない。特定の限度値若しくは頻度又は範囲が規定されている場合には、それらは最低限の要求事項とみなすこと。それらは、これまでに特定されており、患者の安全性にインパクトを与えている種々の問題についての規制経験から記載されている。
The intent of the Annex is to provide guidance for the manufacture of sterile products. However, some of the principles and guidance, such as contamination control strategy, design of premises, cleanroom classification, qualification, validation, monitoring and personnel gowning, may be used to support the manufacture of other products that are not intended to be 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	本アネックスの目的は、無菌製品の製造に関するガイダンスを定めることである。なお、汚染制御ストラテジー、建物の設計、クリーンルームの等級分け、適格性評価、バリデーション、モニタリング及び人員の作業衣着用等のいくつかの原則及びガイダンスは、ある種の液剤、クリーム剤、軟膏剤及び低バイオバーデンの生物由来中間体等の無菌であることを目的としていないが、微生物、微粒子及びエンドトキシン／発熱性物質の汚染の低減及び制御が重要と考えられる他製品の製造をサポートするため用い得る。このガイダンスを製造業者が非無菌製品に適用することとする場合には、当該製造業者は、どの原則が適用され

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.	ているかを明確に文書化するとともに、それら原則に準拠していることが実証されるべきである旨を認識すること。
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 無菌製品の製造は、微生物、微粒子及びエンドトキシン／発熱性物質の汚染のリスクを最小化するために、特別な要求事項の対象となっている。以下の主要分野が検討されていること。
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、設備及び工程が、適切に設計され、適格性評価及び／又はバリデートされていて、且つ該当する場合には、ＧＭＰガイドラインの関連する項に従って持続的な検証の対象となっていること。エンドトキシン／発熱性物質、微粒子及び微生物の汚染の外因性発生源となり得るもの（人員、原材料及び周囲環境等）から製品の保護を高めるとともに、環境及び製品中にある汚染物質となり得るものの迅速な検出に資するように、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・代替法及び連続モニタリングシステム）の利用が検討されていること。
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. その製造、包装及び流通の過程における無菌製品の保護に関わる原則に特有の焦点を当てて、人員が適切な資格及び経験を有し、適切な教育訓練を受けていて、適切な挙動が身に付いていること。
iii. Processes and monitoring systems for sterile product manufacture should be designed, commissioned, qualified, monitored and regularly reviewed by personnel with appropriate process, engineering and microbiological knowledge.	iii. 適切な工程、工学及び微生物学の知識を有する人員が、無菌製品製造の工程及びモニタリングシステムを設計し、試運転し、適格性評価し、モニターし、定期的に照査すること。
iv. Raw materials and packaging materials should be adequately	vi. 製造材料及び包装材料を適切に管理し、試験して、バイオバーデン及びエン

controlled and tested to ensure that level of bioburden and endotoxin/ pyrogen are suitable for use.	ドトキシン／発熱性物質のレベルが使用に適していることを確保すること。
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 品質への潜在的リスクを特定し、科学的に評価し、管理する積極的な方法となるようＱＲＭの原則に従って、工程、設備、施設及び製造作業が運営されていること。代わりに別のアプローチを用いる場合には、適切な理論的根拠、リスクの評価及び低減策によって裏付けられ、本アネックスの趣旨に合致するものであること。
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、設備及び工程の適切な設計、その次にきちんと定められた手順の実施、そして最後にその設計及び手順が正しく実施されていて期待に沿って機能し続けることを実証する要素としてモニタリングシステムを適用することを含めること。モニタリング又は試験のみで無菌性の保証が得られる訳ではない。
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 全ての重要管理ポイントを明確に定め、医薬品の品質及び安全性へのリスクを管理するため採用された（設計、手順、技術及び組織の）管理及びモニタリング措置全ての有効性を評価するために、汚染制御ストラテジー（ＣＣＳ）が当該施設横断的に実施されていること。ＣＣＳの複合ストラテジーで汚染防止の頑健な保証を確立すること。ＣＣＳは、積極的に照査され、（適宜）更新されていること、且つ製造及び管理方法の継続的改善を推進すること。ＣＣＳの有効性は、定期的なマネジメントレビュー対象の一部とすること。既存の管理システムが整っていて適切に運営されている場合には、それらを置き換える必要がないこともあり得るが、ＣＣＳにおいてそれらを参照するとともに、システム間の付随する相互作用を理解しておくこと。
2.4 Contamination control and steps taken	2.4 汚染の管理及び微生物、エンドトキシ

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.	ン／発熱性物質及び微粒子の発生源から汚染のリスクを最小化するため行われる手立てには、互いに関連付けられた一連の事象及び措置が含まれる。それらは一般的に、個別に評価され、管理され、モニターされるが、それらの集約的な有効性が併せて検討されていること。
2.5 The development of the CCS requires detailed technical and process knowledge. Potential sources of contamination are attributable to microbial and cellular debris (e.g. pyrogen, endotoxin) as well as particulate (e.g. glass and other visible and sub-visible particles).	2.5 ＣＳＳの策定には、詳細な技術・工程知識を要する。汚染の発生源となり得るものとして、微生物及び細胞の断片（例：発熱性物質、エンドトキシン）や微粒子（例：ガラスその他目に見える微粒子及び可視未満の微粒子）が考えられる。
Elements to be considered within a CCS should include (but are not limited to):	ＣＳＳの中で検討すべき要素には、以下を含めること（ただし、これらに限定されるものではない）。
i. design of both the plant and processes including the associated documentation;	i. その製造所及び工程（付随する文書を含む）双方の設計
ii. premises and equipment;	ii. 建物及び設備
iii. personnel;	iii. 人員
iv. utilities;	iv. ユーティリティ
v. raw material controls – including in-process controls;	v. 製造材料の管理－工程内管理を含む
vi. product containers and closures;	vi. 製品の容器及び密栓
vii. vendor approval – such as key component suppliers, sterilisation of components and single use systems (SUS), and critical service providers;	vii. ベンダーの承認－主要構成物の供給業者、構成物の滅菌及び単回使用システム（ＳＵＳ）並びに重要業務サービスの提供業者など
viii. management of outsourced activities and availability/transfer of critical information between parties, e.g. contract sterilisation services;	viii. 外部委託作業の管理及び関係者間での重要情報の入手／伝達（例：滅菌業務サービス請負）
ix. process risk management;	ix. プロセスリスクマネジメント
x. process validation;	x. プロセスバリデーション
xi. validation of sterilisation processes;	xi. 滅菌工程のバリデーション
xii. preventative maintenance – maintaining equipment, utilities and premises (planned and unplanned maintenance) to a standard that will ensure there is no additional risk of contamination;	xii. 予防的な保守管理－汚染の追加的リスクがないことを確保する水準まで設備、ユーティリティ及び建物を保守管理する（計画された保守管理及び計画外の保守管理）
xiii. cleaning and disinfection;	xiii. 清浄化及び消毒
xiv. monitoring systems - including an assessment of the feasibility of the introduction of scientifically sound, alternative methods that optimize the detection of environmental	xiv. モニタリングシステム－科学的にきちんと根拠がある代替法であって環境汚染の検知を最適化するものを導入することについての実現可能性の評価を含む。

contamination;	
xv. prevention mechanisms – trend analysis, detailed investigation, root cause determination, corrective and preventive actions (CAPA) and the need for comprehensive investigational tools;	xv. 予防メカニズム－傾向分析、詳細な原因調査、根本原因の特定、是正措置及び予防措置（ＣＡＰＡ）、並びに包括的な調査ツールの必要性
xvi. continuous improvement based on information derived from the above.	xvi. 上記から得られた情報に基づいた継続的改善
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、医薬品品質システムを適宜最新化することにつながる持続的な且つ定期的な照査により、汚染防御のあらゆる側面を検討するものであること。既存システムへの変更については、適用前後でＣＣＳへのインパクトの評価がなされていること。
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、あらゆる必要な手立て及び予防措置を講じて、自らの施設内で製造された製品の無菌性を保証すること。無菌性又は他の品質面について、最終工程又は最終製品試験を唯一の頼りとしてはならない。
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 無菌製品の製造は複雑な作業であり、製造される製品の品質を確保するには特有の管理及び措置を要する。そのため、その製造業者のＰＱＳは、無菌製品の製造についての特定の要求事項を包含し、対処するものであるとともに、無菌製品中での微生物、微粒子及びエンドトキシン／発熱性物質の汚染のリスクが最小化されるように全ての作業が効果的に管理されていることを確保にするものであること。ＰＩＣ／ＳのＧＭＰガイドライン（パートⅠ：医薬品の基本的要求事項）の第１章に詳述されているＰＱＳの要求事項に加えて、無菌製品製造のためのＰＱＳは、以下の事項を確保するものであること：
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. 効果的なリスクマネジメントのシステムが、微生物汚染を最小化するとともに製造された無菌製品の品質を確保することを目的として、製品ライフサイクルの全領域に集約されている。
ii. The manufacturer has sufficient	ii. 製造業者が、その製造する製品及び用

knowledge and expertise in relation to the products manufactured and the equipment, engineering and manufacturing methods employed that have an impact on product quality.	いる設備、工学的手法及び製造方法であって製品の品質にインパクトを与えるものに関して、十分な知識及び専門性を有している。
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、工程又は設備の不備についての根本原因分析は、製品へのリスクを正しく特定し且つ理解した方法で行い、適した是正措置及び予防措置（ＣＡＰＡ）が実施されるようにする。
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. ＣＣＳの策定及び維持点検においてリスクマネジメントを適用して、汚染リスクを特定し、評価し、低減／除去し、且つ制御する。リスクマネジメントが文書化されていること、且つそれには、リスクの低減及び残るリスクの許容に関して下した決定の理論的根拠が含まれていること。
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. 上級経営陣が、製品ライフサイクルに亘って施設の隅々まで管理の状態を効果的に監督すること。リスクマネジメントの結果は、変更時、重大な問題発生時、及び定期的な製品品質の照査の際に、持続的な品質マネジメントの一環として、定期的に照査すること。
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. 無菌製品の仕上げ、貯蔵及び運搬に伴うプロセスが、その無菌製品を毀損してはならない。検討すべき観点には、以下が含まれる：容器の完全性、汚染のリスク、登録された貯蔵条件に従って製品が貯蔵され、維持管理されていることを確保することで品質低下の回避。
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	vii. 無菌製品の認証／出荷可否判定の責任者が、製造及び品質の情報を適切に閲覧できる、また、無菌製品の製造及び付随する重要な品質特性に十分な知識及び経験を有する。このことは、無菌製品が登録された規格及び承認された工程に従って製造されており、所要の品質であるかどうかを、当該者が判定できるようにするためである。

sterile products have been manufactured in accordance with the registered specifications and approved process and are of the required quality.	
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 全ての不適合（無菌試験の不合格、環境モニタリングの外れ値又は確立された手順からの逸脱等）が、当該バッチの認証／出荷可否判定の前に、適切に原因調査されていること。当該調査では、工程及び製品品質への潜在的インパクトを判定するとともに、他の工程及びバッチが潜在的にインパクトを受けているかどうかを判定すること。ある製品又はバッチを当該調査の範囲に含める又は除外する理由は、明確に妥当性が示され且つ記録作成されていること。
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 無菌製品の製造が適切なクリーンルーム内で行われていること、当該クリーンルームには、エアロックとして機能する更衣室を通って人員が入室し、且つ設備及び原材料がエアロックを通して搬入されていること。クリーンルーム及び更衣室は、適切な清浄度基準に維持管理され、且つ適切な効率のフィルタを通った空気が供給されていること。管理及び監視では、科学的に妥当性を示すこと、且つクリーンルーム、エアロック及びパススルーハッチについての環境条件の状態を効果的に評価すること。
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 構成物の準備、製品の調製及び容器充填の種々の作業は、クリーンルーム又は施設内において技術的及び作業的に分離する適切な措置を図った上で行い、混同及び汚染を防止すること。
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	4.3 重要区画において要求される条件を確保するとともに直接人が介在することに伴う微生物汚染を最小化するには、アクセス制限バリアシステム（ＲＡＢＳ）又はアイソレータが役立つ。それらを用いることがＣＣＳの中で検討されていること。ＲＡＢＳ又はアイソレータを用いる代わりに別のアプローチがあれば、その妥当性が示されていること。

justified.	
4.4 For the manufacture of sterile products there are four grades of cleanroom/ zone.	4.4 無菌製品の製造には、クリーンルーム／区画について４つの清浄度等級がある。
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：高リスク作業のための重要区画（例：無菌操作ライン、容器充填区画、止栓ボウル、開口状態の１次包装又はファーストエアの保護下で無菌接続を行う区画）。通常、当該条件は、局所的な気流保護（ＲＡＢＳ又はアイソレータ内での一方向気流作業台等）によって得られる。一方向気流が保たれていることが、グレードＡ区域全体にわたって実証され且つ適格性評価されていること。作業者によるグレードＡ区域内への直接の介入操作（例：バリア技術又は手袋ポート技術での保護されていない介入操作）を最小化するように、建物、設備、工程及び手順が設計されていること。
Grade B: For aseptic preparation and filling, this is the background cleanroom for grade A (where it is not an isolator). Air pressure differences should be continuously monitored. Cleanrooms of lower grade than grade B can be considered where isolator technology is used (see paragraph 4.20).	グレードＢ：無菌操作法による調製・容器充填作業のための、（アイソレータでない場合に）グレードＡのバックグラウンドのクリーンルームである。差圧が連続してモニターされていること。アイソレータ技術を用いている場合には、グレードＢより低い等級のクリーンルームを検討し得る（4.20 節を参照）。
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及びＤ：無菌操作法により容器充填済みの無菌製品の製造における比較的重要でない段階に用いられ、又はアイソレータのバックグラウンドとして用いられるクリーンルームである。また、最終滅菌法による製品の調製／容器充填作業に用いられることもある。（最終滅菌作業に関する特別な詳細については８項を参照）。
4.5 In cleanrooms and critical zones, all exposed surfaces should be smooth, impervious and unbroken in order to minimize the shedding or accumulation of particles or micro-organisms.	4.5 クリーンルーム及び重要区画内では、微粒子又は微生物の拡散又は蓄積を最小化するために、全ての露出表面が平滑、不浸透性で且つ破損のないものであること。
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	4.6 塵埃が溜まるのを低減し、清浄化し易くするため、効果的に清浄化することが難しい凹みがないこと。よって、突き出た棚、棚板、戸棚及び設備は最小限度にしておくこと。ドアは、清浄化できない凹みがないように設計されて

minimum. Doors should be designed to avoid recesses that cannot be cleaned. Sliding doors may be undesirable for this reason.	いること。そのため、スライドドアは望ましくないことがあり得る。
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 クリーンルーム内で用いられる材質（当該室の構造建材及び当該室内部で使用される物品の材質の両方）は、微粒子の発生が最小化されるように、また、清浄化剤、消毒剤及び殺芽胞剤を使用する場合には、それらを繰り返し適用できるように、選定されていること。
4.8 Ceilings should be designed and sealed to prevent contamination from the space above them.	4.8 天井は、上部空間からの汚染を防止するように設計され且つ閉塞されていること。
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 シンク及び排水口を、グレードA及びグレードBの区域内に設置しないこと。その他のクリーンルーム内では、エアブレイクが機器又はシンクと排水口の間に取り付けられていること。低い等級のクリーンルーム内の床排水口には、逆流を防止する設計のトラップ又はウォータシールが取り付けられ、定期的に清浄化され、消毒され、保守管理されていること。
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 クリーンルーム及び重要区域に設備及び原材料を搬出入することは、汚染の最大の発生源となり得るものの１つである。クリーンルーム又は重要区域の清浄度を損なう可能性のある作業を評価し、当該作業を排除できないときには、適切な管理を実施すること。
4.11 The transfer of materials, equipment, and components into the grade A or B areas should be carried out via a unidirectional process. Where possible, items should be sterilised and passed into these areas through double-ended sterilisers (e.g. through a double-door autoclave or depyrogenation oven/tunnel) sealed into the wall. Where sterilisation upon transfer of the items is not possible, a procedure which achieves the same objective of not introducing contamination should be validated and implemented, (e.g. using an effective transfer disinfection process, rapid	4.11 グレードA又はBの区域内へ原材料、設備及び構成物の搬入は、一方通行のプロセスで行われること。なるべく壁の中に密封された通過式滅菌器を通過させて（例：双扉式のオートクレーブ又は脱発熱性物質化オーブン／トンネルを通過させて）物品を滅菌し、当該区域内へ受け渡すこと。当該物品の搬送に際して滅菌が不可能である場合には、汚染を持ち込ませない同じ目的が達成される手順をバリデートした上で実施すること（例：効果的な搬送消毒工程、アイソレータの迅速搬送システムの使用、気体又は液体の原材料に細菌捕捉フィルタの使用）。グレードA及びBの区域から物品の取出しは

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.	（例：原材料、廃棄物、環境検体）、搬入時と別の一方通行プロセスで行われること。それが可能でなければ、移動（物品の搬入／搬出）の時間を別にする手順を検討し、搬入物品の潜在的汚染を回避するように管理が適用されていること。
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、物理的な分離を与えるように、且つ、異なる区域の微生物・微粒子汚染が最小化されるように設計され、使用されていること、且つ異なる清浄度等級間を移動する原材料及び人員に供されていること。人員の移動用のエアロックは、なるべく原材料の移動用のエアロックと別になっていること。それが実践的でない場合には、（人員／原材料の）移動する時間を別にする手順を検討すること。エアロックをフィルタ処理された空気で効果的に換気して、クリーンルームの等級が維持管理されていることを確保にすること。エアロックの最終段階は、「非作業時」の状態において、そこからつながるクリーンルームと同じ清浄度等級（生菌数及び総微粒子量）になっていること。グレードＢ区域を入退室する際には、別々の更衣室を使うことが望ましい。それが実践的でない場合には、（入室／退室）作業の時間を別にする手順を検討すること。ＣＣＳで汚染のリスクが高いことが示されている場合には、製造区域の入退室で別々の更衣室が使われること。エアロックは、以下のように設計されていること：
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	i. 人員用のエアロック：人員の立入りに使われる、清浄度が次第に高くなる区域（例：グレードＤ区域からグレードＣ区域へ、続いてグレードＢ区域へ）。一般に手洗い施設は、更衣室の第一段階にのみ設けることとし、グレードＢ区域に直接つながっている更衣室内にあっては

changing rooms directly accessing the grade B area.	ならない。
ii. Material airlocks: used for materials and equipment transfer.	ii. 原材料用のエアロック：原材料及び設備の搬送に使われる。
● 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.	● 承認を受けたリストに収載されている原材料及び設備であって搬送工程のバリデーションの際に評価済みであるもののみが、グレードＡ又はグレードＢの区域内へエアロック又はパススルーハッチを通して搬入されていること。設備及び原材料（グレードＡ区域内で用いようとするもの）がグレードＢ区域を通過する際に保護されていること。承認を受けていない物品で搬送を要するものがあれば、例外として事前承認を受けること。リスクの適切な評価及び軽減措置は、その製造業者のＣＣＳに則って適用され且つ記録作成されていること、また、品質保証担当によって承認を受けた特別な消毒及びモニタリングのプログラムを含めること。
● Pass-through hatches should be designed to protect the higher-grade environment, for example by effective flushing with an active filtered air supply.	● パススルーハッチは、（例えば、有効なフィルタ処理された給気で効果的に換気することで）より高い等級の環境を保護するように設計されていること。
● 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.	● より低い等級の区域又は等級分けされていない区域からより高い等級の区域への原材料又は設備の搬送は、ＣＣＳに沿ってリスクに相応した清浄化及び消毒の対象となっていること。
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 パススルーハッチ及び（原材料用及び人員用の）エアロックについて、入口及び出口のドアを同時に開けてはならない。グレードＡ及びグレードＢの区域につながるエアロックには、インターロックのシステムが用いられること。グレードＣ及びＤの区域につながるエアロックについては最低限、視覚的及び／又は聴覚的な警報システムを作動させること。区域の隔離を保持することが求められる場合には、インターロック付きドアの開閉する間で時間の遅延が確立していること。
4.14 Cleanrooms should be supplied with a filtered air supply that maintains a	4.14 クリーンルームは、全ての作業条件下で、より低い等級のバックグラウンド

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.	環境に比して陽圧及び／又は気流を保持するフィルタ処理された給気が供給されていること、また、その給気は当該区域を効果的に換気するものであること。異なる清浄度等級の隣接する部屋には、少なくとも 10 パスカル（ガイダンス値）の気圧差があること。重要区域の保護には、特別な注意を払うこと。ある種の原材料（例：病原性、高毒性若しくは放射性の生成物、又は生きたウイルス若しくは細菌性の原材料）を封じ込めることが必要な場合において、給気及び気圧に関する推奨事項を修正しなければならないことがあり得る。当該修正には、危険物質が周囲の区域を汚染するのを防止する陽圧又は陰圧がかかったエアロックが含まれうる。施設（例：クリーンルーム及び暖房、換気、空調（ＨＶＡＣ）システム）の除染及び清浄区域から出ていく空気の処理が必要とされ得る作業もある。封じ込めで重要区域に空気を流入させることを要する場合には、当該空気の供給源は、同等以上の等級の区域からとすること。
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	4.15 クリーンルーム及び清浄区画内での気流パターンを視覚化して、低い等級から高い等級の区域へ流入することがない旨、また、低い等級の区域（床など）から又はより高い等級の区域へ汚染を運ぶおそれのある作業者又は設備の上を空気が漂うことのない旨を、実証すること。一方向気流を要する場合には、視覚化検討試験を行って適合を判定すること（4.4 節及び 4.19 節を参照）。容器充填され且つ閉塞された製品を小さな搬出口を介してより低い等級の隣接クリーンルームへ搬送する際には、空気がより低い等級のクリーンルームからグレードＢ区域へ入り込むことがない旨を、気流視覚化検討試験で実証すること。空気が動くことで清浄区域又は重要区域に対する汚染リスクになることが判明している場合には、是正措置（設計改良など）を実施すること。気流パターンの検討試験は、

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.	非作業時及び作業時（例：作業者の介在をシミュレートする）の両方が行われていること。気流パターンのビデオ記録が保存されていること。空気の視覚化検討試験の結果を文書化するとともに、その施設の環境モニタリングプログラムを策定する際に検討すること。
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 気圧差の表示器が、クリーンルーム及び／又はアイソレータとそのバックグラウンドとの間に取り付けられていること。設置箇所及び気圧差の重要度が、ＣＳＳの中で検討されていること。重要と特定された気圧差は、連続してモニターされ且つ記録作成されていること。警報システムが整っていて、空気供給に不具合及び気圧差の低下（重要と特定された箇所について設定された限度値を下回る）があれば作業者に即時に表示され警報を発するようになっていること。警報シグナルを評価なしに無効としてはならず、警報シグナルが発せられたときにとるべき手立てを概説する手順が用意されていること。警報の遅延を設定する場合には、ＣＣＳにおいて評価し、妥当性を示すこと。その他の気圧差は、規則的な間隔でモニターされ且つ記録されていること。
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 グレードＡ及びＢの区域の外側から製造作業の観察ができるように（例：当該区域及び工程の全体を見渡せる窓又は遠隔カメラを設置して中に入らなくても観察及び監督をできるようにする）施設が設計されていること。新たな施設を設計する又は既存の施設を改修する際には、この要求事項を検討すること。
BARRIER TECHNOLOGIES	バリア技術
4.18 Isolators or RABS, which are different technologies, and the associated processes, should be designed to	4.18 アイソレータ又はＲＡＢＳ（これらは異なる技術である）及びそれに伴う工程は、グレードＡ環境が周囲の部屋の

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.	環境から分離されることで保護されるように設計されていること。操作の際に物品の出し入れから生じる危害を最小化するとともに、汚染を頑健に防止し、且つ各々の技術に相応の高い能力の搬送技術又はバリデートされたシステムによって裏付けること。
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 用いられる技術及び工程の設計では、重要区画内において適切な条件が保たれることを確保して、作業の際に露出している製品を保護すること。
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. 開口式アイソレータの設計では、重要区画内においてファーストエアで保護され、且つ操作の際に露出している製品の上を一方向気流が吹き流れるグレードＡ条件を確保すること。 b. 閉鎖式アイソレータの設計では、操作の際に露出している製品を十分に保護するグレードＡ条件を確保すること。単純な作業が実施される閉鎖式アイソレータ内においては、気流が完全に一方向でないことがあり得るが、露出した製品の汚染リスクを乱動気流で増大させてはならない。閉鎖式アイソレータ内に操作ラインを収容する場合には、重要区画内においてファーストエアで保護され、且つ操作の際に露出している製品の上を一方向気流が吹き流れるグレードＡ条件を確保すること。 c. 陰圧のアイソレータは、製品の封じ込めが不可欠と考えられる場合（例：放射性医薬品製品）にのみ用いること、且つ特別なリスク管理措置を適用して、重要区画が毀損されないことを確保すること。
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	ii. ＲＡＢＳ ＲＡＢＳの設計は、重要区画内において一方向気流及びファーストエアで保護されているグレードＡ条件を確保するものであること。重要区画から周囲のバ

the critical zone to the supporting background environment should be maintained.	ックグラウンド環境への陽圧気流が保たれていること。
4.20 The background environment for isolators or RABS should ensure the risk of transfer of contamination is minimized.	4.20 アイソレータ又はＲＡＢＳのバックグラウンド環境は、汚染の伝播するリスクが最小化されていることを確保するものであること。
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. 開口式アイソレータのバックグラウンド環境は一般に、最低限グレードＣ相当であること。閉鎖式アイソレータのバックグラウンド環境は、最低限グレードＤ相当であること。バックグラウンドの等級分けの決定は、リスク評価に基づくものであり、且つＣＣＳにおいて妥当性が示されているものであること。 b. アイソレータについてのＣＣＳのリスク評価を行う際の主要な検討事項には、以下を含めること（ただし、これらに限定されるものではない）：バイオ除染プログラム、自動化の程度、重要工程ポイントの「ファーストエア」保護を損なうおそれのある手袋操作のインパクト、バリア／手袋の完全性が失われた場合のインパクト、用いられる搬送メカニズム、及び始動準備又は保守管理等の作業のうちアイソレータの最終的なバイオ除染前にそのドアを開けることを要し得るもの。追加的な工程リスクが特定された場合には、バックグラウンドをより高い等級とすることを検討すること（なお、ＣＣＳにおいて適切に妥当性が示れているときには、この限りでない）。 c. 気流パターンの検討試験を開口式アイソレータの境界面で行って、空気が入ってこないことを実証すること。
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 無菌操作用のＲＡＢＳのバックグラウンド環境は最低限グレードＢ相当であること、また、気流パターンの検討試験を行って、介入操作（該当する場合にはドアを開くことを含む）の際に空気が入ってこないことを実証すること。
4.21 The materials used for glove systems (for both isolators and RABS) should be demonstrated to have appropriate	4.21 （アイソレータ及びＲＡＢＳの両方について）手袋システムに使われる材質は、機械的及び化学的な耐久性を適切

mechanical and chemical resistance. The frequency of glove replacement should be defined within the CCS.	に有することが実証されていること。手袋交換の頻度がＣＣＳに定められていること。
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. アイソレータについて、手袋システムの漏れ試験が、その役割及び重要度に適していることが実証された方法を用いて行われていること。その試験は、所定の間隔で行われていること。一般的に手袋完全性試験は、最低限の頻度として各バッチ又はキャンペーン生産の開始時及び終了時に行われるべきものである。バリデートされたキャンペーン生産の長さ応じて、追加的な手袋完全性試験が必要とされることがあり得る。 手袋完全性モニタリングには、使用する都度に、及び当該システムの完全性に影響を及ぼすおそれのある操作後毎に、付随する目視検査を含めること。 １個単位又は小バッチサイズで生産される場合における手動無菌操作の活動については、完全性検証の頻度が別の判断基準に基づくこともあり得る（製造期間毎の開始時及び終了時など）。 b. アイソレータシステムの完全性／漏れ試験が、所定の間隔で行われていること。
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については、グレードＡ区域内で使用する手袋が据付け前に滅菌され、且つバリデートされた方法で各製造キャンペーン前に滅菌され、又は効果的にバイオ除染されていること。作業の際にバックグラウンド環境に曝露したときには、曝露した都度に承認を受けた方法を用いて消毒を完了すること。手袋は使用する都度に目視検査すること、また、完全性試験が定期的な間隔で行われていること。
4.22 Decontamination methods (cleaning and bio-decontamination, and where applicable inactivation for biological materials) should be appropriately	4.22 除染方法（清浄化及びバイオ除染、並びに（該当する場合）生物学的原材料の不活化）が適切に定められ、且つ管理されていること。バイオ除染ステッ

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.	プ前の清浄化工程が不可欠である：残留物が残っていると、除染工程の有効性が阻害され得る。清浄化及びバイオ除染に使われる薬剤がＲＡＢＳ又はアイソレータ内で造られる製品に好ましくないインパクトを与えることがない旨を実証するエビデンスも入手しておくこと。
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. アイソレータについて その内部のバイオ除染工程が自動化され、バリデートされ、且つ所定の一巡処理パラメータ内に管理されていること、また、適当な形態（例：ガス状又は気化形態）の殺芽胞剤を当該除染工程に含めること。手袋は、指どうしを離して適切に広げ、当該薬剤に確実に接触させること。用いられる方法（清浄化及び殺芽胞バイオ除染）は、アイソレータの内部表面及び重要区画に生育可能な微生物がいない状態にするものであること。
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について 殺芽胞消毒には、内部表面の全域が頑健にカバーされていて無菌操作に適した環境が確保されていることがバリデートされ且つ実証された方法による、殺芽胞剤の通常適用を含めること。
CLEANROOM AND CLEAN AIR EQUIPMENT QUALIFICATION	クリーンルーム及び清浄空気設備の適格性評価
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、無菌製品の製造用のクリーンルーム及び一方向気流ユニット（ＵＤＡＦｓ）、ＲＡＢＳ及びアイソレータ等の清浄空気設備は、当該環境の所要の特性に応じて適格性評価されていること。扱われている製品又は原材料の汚染のリスクが最小化されるためには、製造作業毎に適切な環境清浄度レベルが要求される。「非作業時」及び「作業時」の状態における適切な清浄度レベルが保たれていること。
4.24 Cleanrooms and clean air equipment	4.24 クリーンルーム及び清浄空気設備は、

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.	アネックス15の要求事項に準拠する方法を用いて適格性評価されていること。クリーンルームの適格性評価（等級分けを含む）は、運用時の環境モニタリングと明確に区別されていること。
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 クリーンルーム及び清浄空気設備の適格性評価は、等級分けされたクリーンルーム又は清浄空気設備がその用途に適合するレベルを評価するプロセス全体である。アネックス15の適格性評価要件の一部として、クリーンルーム及び清浄空気設備の適格性評価には（当該設備の設計／運用に関連する場合において）以下を含めること：
i. installed filter system leakage and integrity testing,	i. 据付けフィルタシステムの漏れ及び完全性の試験
ii. airflow tests - volume and velocity,	ii. 気流試験－流量及び流速
iii. air pressure difference test,	iii. 気圧差試験
iv. airflow direction test and visualisation,	iv. 気流方向の試験及び視覚化
v. microbial airborne and surface contamination,	v. 浮遊菌及び表面汚染
vi. temperature measurement test,	vi. 温度測定試験
vii. relative humidity test,	vii. 相対湿度試験
viii. recovery test,	viii. 回復試験
ix. containment leak test.	ix. 封じ込めの漏れ試験
Reference for the qualification of the cleanrooms and clean air equipment can be found in the ISO 14644 series of standards.	クリーンルーム及び清浄空気設備の適格性評価のための参考資料が、ＩＳＯ14644シリーズの規格に示されている。
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 クリーンルームの等級分けは、クリーンルームの適格性評価の一部であり、また、微粒子の総濃度を測定することでクリーンルーム又は清浄空気設備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。工程又は製品品質へのインパクトを回避するためには、等級分け作業が予定を組んで行われていること。例えば、導入時の等級分けがシミュレートされた作業の際に行われ、再等級分けがシミュレートされた作業又は無菌操作プロセスシミュレーション（ＡＰＳ）の際に行われていること。

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 クリーンルームの等級分けには、0.5 µm 及び5 µm 以上の微粒子の総量を測定すること。この測定は、表１に規定された限度値に準拠して、非作業時及びシミュレートされた作業時の両方で行われるものであること。

Table 1: Maximum permitted total particle concentration for classification

Grade	Maximum limits for total particle ≥ 0.5 µm/m³		Maximum limits for total particle ≥ 5 µm/m³	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	Not specified [a]	Not specified [a]
B	3 520	352 000	Not specified [a]	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Not predetermined [b]	29 300	Not predetermined [b]

[a] Classification including 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.

表１：等級分けでの総微粒子量の許容上限

グレード	総微粒子量の上限 0.5 µm 以上/m³		総微粒子量の上限 5 µm 以上/m³	
	休止時	作業時	休止時	作業時
A	3 520	3 520	規定せず[a]	規定せず[a]
B	3 520	352 000	規定せず [a]	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	予め決めず[b]	29 300	予め決めず[b]

[a] ＣＣＳ又は過去の傾向により示された場合には、５µm 微粒子を含めて等級分けを検討し得る。

[b] グレードＤについては、作業時の限度値を予め定めていない。リスク評価及び通常時のデータに基づいて、製造業者が作業時の限度値を確立すること（該当する場合）。

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	4.28 クリーンルームの等級分けについて、検体採取箇所の最低限の数及び位置決めがＩＳＯ14644 パート１に示されている。無菌操作区域及びそのバックグラウンド環境（それぞれグレードＡ及びグレードＢの区域）については、追加の検体採取箇所を検討すること、また、容器充填部位及び容器密栓補充ボウル部等の重要工程区域は、全て評価すること。重要操作箇所は、文書化されたリスク評価及び当該区域内で行われる工程・作業についての知識によって決定すること。

documented risk assessment and knowledge of the process and operations to be performed in the area.	
4.29 Cleanroom classification should be carried out in the “at rest” and “in operation” states.	4.29 クリーンルームの等級分けは、「非作業時」及び「作業時」の状態において行うこと。
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、ＨＶＡＣを機能させることを含め全てのユーティリティの据付けが完了しており、主要な製造設備が規定どおりに据え付けられているが稼働しておらず、且つ室内に人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、クリーンルームの据付けが完了して、ＨＶＡＣシステムが完全に稼働中で、設備が据え付けられて製造業者の定めた稼働モードで機能しており、最大限の数の人員が居合わせて通常時の運用作業を実行している又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. 「非作業時」状態について上記表１中に示した総微粒子量の限度値は、作業及びラインクリアランス／清浄化が完了した「クリーンアップ」期を経た後に達成されるものであること。「クリーンアップ」期（ガイダンス値として 20 分未満）は、当該クリーンルームの適格性評価の際に決定され、文書化されていること、また、適格性評価された清浄度の状態が作業の際に途絶えたときには、復旧手順を厳守すること。
4.30 The speed of air supplied by unidirectional airflow systems should be clearly justified in the qualification protocol including the location for air speed measurement. Air speed should be designed, measured and maintained to ensure that appropriate unidirectional air movement provides protection of the product and open components at the working position (e.g. where high-risk operations occur and where product and/or components are exposed). Unidirectional airflow systems should provide a homogeneous air speed in a range of 0.36 – 0.54 m/s (guidance value) at the working position, unless otherwise	4.30 一方向気流システムによって供給される空気の速度は、空気速度測定の箇所を含めて適格性評価の実施計画書中において明確に妥当性を示しておくこと。空気速度を設定し、測定し、維持管理して、作業ポジション（例：高リスク作業が行われる箇所、製品及び／又は構成物が露出している箇所）において製品及び開口状態の構成物が適切な一方向の空気の動きで保護されるようになっていることを確保すること。一方向気流システムは、当該作業ポジションにおいて毎秒 0.36～0.54ｍの範囲内（ガイダンス値）の均一な空気速度を供するものであること（ＣＣＳにおいて科学的に妥当性が示されているときには、この限りでない）。気流可

scientifically justified in the CCS. Airflow visualization studies should correlate with the air speed measurement.	視化検討試験は、空気速度測定との相関を示すものであること。
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が、そのクリーンルームの適格性評価の一部として決定されていること。検体採取箇所の数は、文書化されたリスク評価、及び部屋の等級分け、気流視覚化検討試験及び当該区域内で行われる工程・作業についての知識から得られた結果に基づくものであること。各グレードの適格性評価の際の微生物汚染の最大限度値を、表２に示す。適格性評価には「非作業時」及び「作業時」状態の両方を含めること。

Table 2: Maximum permitted microbial contamination level during qualification

Grade	Air sample CFU/m³	Settle plates (diameter 90 mm) CFU/4 hours[a]	Contact plates (diameter 55 mm) CFU/plate
A	No growth		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

[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.

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.

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.

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

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

表２：適格性評価の際の微生物汚染レベルの許容上限

グレード	浮遊菌検体 ＣＦＵ／ｍ^3	落下菌 計測用プレート （直径 **90 mm**） ＣＦＵ／４時間[a]	表面付着菌 計測用プレート （直径 **55mm**） ＣＦＵ／プレート
A	生育なし		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

[a] 落下菌計測用プレートを作業の間、曝露させておき、必要に応じて最長でも４時間後に交換すること。曝露時間は、再生育検討試験*[訳注]に基づくものであること、また、用いる培地の乾燥をさせてはならない。

（*訳注：培地が乾燥して落下菌の再生育を阻害することがないことを確認するためのもの）

注１：表中の特定グレードについて示されている全ての方法が、その特定グレードの区域の適格性評価に用いられること。表中の方法の１つを用いない、又は代わりに別の方法を用いるときには、そうしたアプローチに妥当性が適切に示されていること。

注２：本文書全体を通して、ＣＦＵを使って限度値を適用している。別の又は新たな技術を用いてＣＦＵと異なるやり方の結果がもたらされるときには、製造業者が、適用される当該限度値に妥当性を科学的に示すこと、また、なるべくＣＦＵとの相関を示すこと。

注３：人員の作業衣着用の適格性評価には、表面付着菌計測用プレート及び手袋押捺について表６中に示されている限度値を適用すること。

注４：検体採取の方法が製造作業に汚染のリスクをもたらしてはならない。

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 クリーンルーム及び清浄空気設備の適格性再評価が、所定の手順に従って定期的に行われていること。その適格性再評価には最低限、以下を含めること：
i. cleanroom classification (total particle concentration),	i. クリーンルームの等級分け（総微粒子量）
ii. integrity test of final filters,	ii. 最終フィルタの完全性試験
iii. airflow volume measurement,	iii. 気流量測定
iv. verification of air pressure difference between rooms, and	iv. 部屋間の気圧差の検証
v. air velocity test (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).	v. 空気速度試験 （注：グレードＢ、Ｃ及びＤについては、ＣＣＳの一環として文書化されたリスク評価に従って、空気速度試験が行われていること。ただし、一方向気流が供給される容器充填区画（例：最終滅菌法による製品を容器充填する際、又はグレードＡ及びＲＡＢＳのバックグラウンド）には、空気速度試験が要求される。気流が一方向でない等級については、回復試験の計測で速度試験を代替すること。

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及びＢの区域についての適格性再評価の最長間隔は、６ヶ月である。グレードＣ及びＤの区域についての適格性再評価の最長間隔は、12 ヶ月である。
Appropriate requalification consisting of at least the above tests should also be carried out following completion of remedial action implemented to rectify an out of compliance equipment or facility condition or after changes to equipment, facility or processes as appropriate. The significance of a change should be determined through the change management process. Examples of changes to be considered include but are not limited to the following:	少なくとも上記の試験で構成される適切な適格性再評価を、不適合となった設備を是正するため実施された改善措置の完了後にも、又は設備、施設又は工程に変更を加えた後にも適宜、行うこと。変更管理プロセスを通じて、変更の重大性を判定すること。検討すべき変更の事例には以下が含まれるが、これらに限定されるものではない：
i. interruption of air movement which affects the operation of the installation,	i. 空気の動きが遮られ、設備の稼働に影響を及ぼす場合
ii. change in the design of the cleanroom or of the operational setting parameters of the HVAC system,	ii. クリーンルームの設計変更、又はＨＡＶＣシステムの作動設定パラメータ変更
iii. special maintenance which affects the operation of the installation (e.g. change of final filters).	iii. 設備の稼働に影響を及ぼす特別な保守管理（例：最終フィルタの交換）
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、クリーンルームが徹底的に清浄化され、消毒されていること。消毒を効果的なものとするには、表面の汚染を除去する事前の清浄化が行われていること。清浄化プログラムは、消毒剤の残渣を効果的に除去するものであること。複数種類の消毒剤を用いて、それらが異なる作用機序を有することで、その組み合わせが細菌及び真菌に対して効果を発揮することを確保すること。消毒には、殺芽胞剤の定期的な使用を含めること。消毒プログラムの有効性を評価し、微生物叢の種類の変化（例：現行用いられている消毒法に対して耐性がある微生物）を検出するためには、定期的にモニタリングが行われること。
4.34 The disinfection process should be validated. Validation studies should	4.34 消毒工程は、バリデートされたものであること。バリデーションでは、消毒

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.	剤が使われる特定の方法で、消毒表面材質の種類（又は妥当性を示すことができれば代表的な材質）への消毒剤の適切性及び有効性を実証すること。また、調製済み消毒液の使用状態での有効期限をバリデーションで裏付けること。
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及びグレードBの区域内で使う消毒剤・洗浄剤は、使う前に無菌であること。グレードC及びDで使う消毒剤も、CCSで決まっている場合には、無菌であることが要求され得る。無菌製品の製造業者が消毒剤・洗浄剤を希釈／調製する場合には、汚染を防止する方法で行うこと、且つ微生物汚染についてモニターすること。希釈液は、事前に清浄化済みの（該当する場合には滅菌済みの）容器中で保存すること、また、貯蔵は所定の期間に限ること。当該消毒剤・洗浄剤が供給された「既製品」であるときには、適切なベンダー適格性評価が問題なく完了していることを条件として、試験成績証明書又は適合証明書の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 クリーンルーム及び付随する表面に燻蒸又は蒸気消毒（例：気相過酸化水素）を用いる場合には、燻蒸剤及び拡散システムの効果を理解し且つバリデートすること。
5 Equipment	5 設備
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 設備の設計について詳細に記述した文書（適宜、工程及び計装の図表を含む）が用意されていること。当該文書は、導入時の適格性評価パッケージの構成要素とするとともに、最新の内容に保っておくこと。
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	5.2 設備のモニタリング要求事項が、開発の初期段階において「ユーザー要求事項仕様書」中に定められ、且つ適格性評価の際に確認されていること。工程及び設備の警報発生事象を認知し、傾向について評価すること。警報を評価する頻度は、その重大性に基づくものであること（重大な警報は直ちに照査

alarms are assessed should be based on their criticality (with critical alarms reviewed immediately).	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 実践可能な限り、設備、備品類及び付帯装置が、作業、保守管理及び修理をクリーンルームの外側で行うことができるように設計され、設置されていること。保守管理をクリーンルーム内で行わなければならず、所要の清浄度及び／又は無菌状態の基準を保つことができないときには、作業区域への立入りを特定の人員に制限する、明確に定められた作業計画書及び保守管理手順を作成する等、予防措置を検討すること。追加的な清浄化、消毒及び環境モニタリングも検討すること。設備の滅菌を要するときには、なるべく組立て完了後に実行すること。
5.4 The cleaning process should be validated to be able to:	5.4 清浄化工程は、以下が可能となるようにバリデートされていること：
i. remove any residue or debris that would detrimentally impact the effectiveness of the disinfecting agent used,	i. 使われた消毒剤の効果に悪いインパクトを与える残留物及びゴミを除去すること、
ii. minimize chemical, microbial and particulate contamination of the product during the process and prior to disinfection.	ii. 操作中及び消毒前の製品の化学物質汚染、微生物汚染、微粒子汚染を最小化すること。
5.5 For aseptic processes, direct and indirect product contact parts should be sterilised. Direct product contact parts are those that the product passes through, such as filling needles or pumps. Indirect product contact parts are equipment parts that do not contact the product, but may come into contact with other sterilised surfaces, the sterility of which is critical to the overall product sterility (e.g. sterilised items such as stopper bowls and guides, and sterilised components).	5.5 無菌操作のため、製品に直接接触する部品及び間接的に接触する部品は、滅菌されたものであること。製品に直接接触する部品とは、充填針又は充填ポンプなど、製品が通過する部品である。製品が間接的に接触する部品とは、製品に接触しないが、滅菌された他の表面と接触し得る設備部品であって、その無菌性が製品全体の無菌性に重要なものである（例：止栓ボウル及び止栓ガイド、並びに滅菌済みの構成物）。
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	5.6 滅菌器、空気処理システム（空気のフィルタ処理を含む）及び給水システム等の全ての設備が、適格性評価、モニタリング及び計画的な保守管理の対象となっていること。保守管理が完了した際には、その使用再開について承認

to use should be approved.	を受けること。
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 製品の無菌性に重要な設備についての計画外の保守管理を行おうとする場合には、製品の無菌性に対する潜在的インパクトの評価を行うとともに記録作成すること。
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 コンベアのベルトは、グレードＡ又はＢの区域とより低い空気清浄度の工程区域との間の障壁を通過してはならない（なお、当該ベルト自体が（例：滅菌トンネル内で）連続的に滅菌されるときには、この限りでない）。
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 微粒子計数器（サンプリング管を含む）は、適格性評価されていること。チューブの直径及び曲がり半径については、その製造元の推奨仕様を検討すること。チューブの長さは一般的に１ｍ以内であること（なお、妥当性が示されているときには、この限りでない）、且つ屈曲箇所の数が最小化されていること。サンプリング管の長さが短い携帯式微粒子計数器は、等級分け目的で用いること。等速サンプリングヘッドは、一方向気流システムにおいて用いること。微粒子計数器は、適切な方向に向けて重要箇所にできるだけ近く配置して、採取検体が全体を反映するものであることを確保すること。
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する管理の内容及び範囲は、そのユーティリティに伴う製品品質へのリスクに相応するものであること。そのインパクトは、リスク評価を通じて決定し、ＣＣＳの一部として文書化すること。
6.2 In general, higher risk utilities are those that:	6.2 一般的に、比較的高いリスクのユーティリティとは、次のものである。
i. directly contact product e.g. water for washing and rinsing, gases and steam for sterilisation,	i. 製品に直接接触するもの（例：洗浄及びすすぎ用の水、滅菌用のガス及び水蒸気）
ii. contact materials that will ultimately become part of the product,	ii. 最終的に製品の一部となる原材料に接触するもの
iii. contact surfaces that come into contact with the product,	iii. 製品と接触することとなる表面に接触するもの
iv. otherwise directly impact the product.	iv. その他、製品に直接インパクトを与えるもの
6.3 Utilities should be designed, installed, qualified, operated, maintained and	6.3 ユーティリティは、そのユーティリティのシステムが期待通りに機能するこ

monitored in a manner to ensure that the utility system functions as expected.	とを確保するように設計され、設置され、適格性評価され、稼働し、保守管理され、且つモニターされていること。
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パラメータ及び重要品質特性の結果を定期的な傾向分析の対象にして、システム能力が適切な状態に保たれていることを確保すること。
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据付けの記録書は、そのシステムのライフサイクルに亘って保管されていること。当該記録書には、現状の図面及び概略図表、建設資材リスト及びシステム仕様を含めること。一般的に、次のような特性が重要情報に含まれる：
i. pipeline flow direction, slopes, diameter and length,	i. パイプラインの流れ方向、傾斜、直径及び長さ
ii. tank and vessel details,	ii. タンク及び槽の詳細
iii. valves, filters, drains, sampling and user points,	iii. バルブ類、フィルタ類、排水設備、検体採取箇所及びユーザーポイント
6.6 Pipes, ducts and other utilities should not be present in cleanrooms. If unavoidable, then they should be installed so that they do not create recesses, unsealed openings and surfaces which are difficult to clean. Installation should allow cleaning and disinfection of outer surface of the pipes.	6.6 配管、ダクトその他のユーティリティがクリーンルーム内に出ていてはならない。それが避けられないときには、清浄化するのが困難な凹部、閉塞されていない開口部及び表面ができないように据え付けること。据付けは、配管の外部表面の清浄化及び消毒を可能にするものであること。
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 微生物汚染を防ぎ、適切な品質の水の信頼できる供給源を確保するように、水処理設備及び配水システムが設計され、組み立てられ、据え付けられ、就役され、適格性評価され、モニターされ、且つ保守管理されていること。微粒子、微生物の汚染／増殖及びエンドトキシン／発熱性物質の存在のリスクを最小化するよう措置を講じること（例：配管に傾斜を付けて完全に排水できるようにして、デッドレグをなくす）。システム中にフィルタが含まれている場合には、そのモニタリング及び保守管理に特別な注意を払うこと。生産された水は、関連する薬局方の現行のモノグラフに適合すること。

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 適切なレベルの物理的、化学的及び微生物学的管理（季節変動の影響を考慮に入れる）を保持するように、給水システムが適格性評価され且つバリデートされていること。
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 配水システム内の配管を通る水の流れを乱流状態に保って、微生物の付着及びその後のバイオフィルム形成のリスクを最小化すること。流量は、適格性評価の際に確立され、且つ日常的にモニターされていること。
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、適格性評価の際に定められている規格に合致する水から生産し、微生物生育のリスクを最小化する方法（例：70℃を超える温度で常時循環させる）で貯蔵及び分配すること。ＷＦＩは、蒸留又は蒸留と同等の精製工程で生産すること。これには、電気脱脱イオン、限外濾過又はナノフィルタ処理等の他の適切な技術と組み合わせた逆浸透法が含まれ得る。
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の貯蔵タンクに疎水性の細菌捕捉通気フィルタが取り付けられている場合には、そのフィルタが汚染の発生源となってはならず、その据付け前及び使用後にフィルタの完全性を試験すること。当該フィルタ上の結露を防止する管理（例：加熱による）が整っていること。
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	6.12 バイオフィルム形成のリスクを最小化するため、予め定めたスケジュールに従って、また、限度値又は規格から外れる結果となった後の改善措置として、給水システムの滅菌、消毒又は再生が行われていること。化学剤で給水システムの消毒を行った後には、バリデートされた濯ぎ／洗い流し手順を実施すること。消毒／再生の後には、水を試験すること。当該給水システムを再び使用に供する前に、化学的試験の結果について承認を受けること。また、微生物学的試験／エンドトキシン試験の結果について、規格値内であること

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.	を検証するとともに、当該給水システムの水を使って製造されたバッチが認証／出荷可否判定にかかる前に承認を受けること。
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 給水システムについて定期的に化学物質及び微生物の持続的なモニタリングを行って、その水が公定書規格に適合し続けることを確保すること。警報基準値は、導入時の適格性評価データに基づくものであること、また、その後の適格性再評価、通常時のモニタリング及び原因調査の際に得られたデータに基づいて、定期的に見直すこと。持続的なモニタリングデータの照査を行って、システム性能に好ましくない傾向があれば特定すること。検体採取プログラムは、ＣＣＳの要求事項に応じたものとすること、また、水の取出し箇所及び使用する箇所の全てを所定の間隔でカバーして、システム全体を反映する水検体が定期的に分析に供されていることを確保すること。検体採取計画は、適格性評価データに基づくものであること、考え得るワーストケースの検体採取箇所を検討すること、また、製造工程に用いられる各日の水を反映する検体が少なくとも１つ含まれることを確保すること。
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 警報基準からの外れ値は、文書化し、照査すること、且つ、当該外れ値が１回限り（単発）の事象か、又は好ましくない傾向若しくはシステム低下を示している結果かどうか判定する調査を行うこと。処置限度値毎の外れ値を原因調査して、考えられる根本原因を判定し、且つ、その水を使う結果として製品の品質及び製造工程への潜在的インパクトがないか判定すること。
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	6.15 ＷＦＩシステムには、総有機炭素量（ＴＯＣ）及び伝導率等を連続モニタリングするシステムを含めること。それらは、不連続な検体採取よりも、システム性能全体についての優れた指標となり得るからである。検知器の設置場所は、リスクに基づくものであるこ

risk.	と。
STEAM USED AS A DIRECT STERILISING AGENT	直接滅菌剤として用いられる水蒸気
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 純水蒸気（清浄水蒸気）発生装置への供給水は、適切に精製されたものであること。純水蒸気発生装置は、生成される水蒸気の品質が所定の化学物質及びエンドトキシンのレベルに合致していることを確保するように設計され、適格性評価され、運用されていること。
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 直接滅菌剤として用いられる水蒸気は、適切な品質のものであること、また、製品又は設備の汚染を引き起こし得るレベルの添加物を含有してはならない。原材料又は製品接触面（例：多孔質／硬質性のオートクレーブ載荷物）の直接滅菌用の純水蒸気を供給する発生装置については、水蒸気の凝縮液が関連する薬局方のＷＦＩの現行モノグラフ（微生物試験は水蒸気凝縮液に必須でない）に適合すること。適切な検体採取スケジュールが整っていて、装置全体を反映する純水蒸気が定期的に分析に供されることを確保すること。滅菌用の純水蒸気の品質についてのその他事項として、バリデートされたパラメータに対して定期的な評価がなされていること。それらパラメータには以下を含めること（なお、別途妥当性が示されているときには、この限りでない）：非凝縮性ガス、乾燥度（乾燥率）及び加熱度。
GASES AND VACUUM SYSTEMS	ガス類及び真空システム
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／１次容器の表面と直接接触することとなるガス類は、化学的品質、微粒子及び微生物についての品質が適切なものであること。当該ガスの用途及び種類、当該ガス発生装置の設計を考慮に入れて、全ての関連パラメータ（油分及び水分の含有量を含む）規定されていること。また（該当する場合）それらのパラメータは、関連する薬局方の現行モノグラフ又は当該製品の品質要求事項に適合すること。
6.19 Gases used in aseptic processes	6.19 無菌操作において用いるガス類は、滅

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.	菌グレードフィルタ（公称孔径が最大0.22μm）を通して、用いるその場においてフィルタ処理すること。当該フィルタをバッチで使用する場合（例：無菌操作法により容器充填済みの製品の気相部置換用のガスのフィルタ処理）又は製品槽の通気フィルタとして使用する場合には、フィルタの完全性試験を行って、その結果をバッチ認証／出荷可否判定プロセスの一部として照査すること。最終的な滅菌グレードフィルタ以降に設置された移送用の配管又はチューブがあれば、滅菌されていること。工程中でガス類を用いるときには、用いるその場で定期的に、当該ガスの微生物モニタリングが行われていること。
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 真空システム又は加圧システムからの逆流が製品に対して潜在的リスクをもたらす場合には、当該真空システム又は加圧システムが停止した際に逆流を防止する機構が備わっていること。
HEATING AND COOLING AND HYDRAULIC SYSTEMS	加熱・冷却用の水力学システム
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 水力学的に加熱・冷却するシステムに付随する設備の主要なものは、なるべく容器充填室外側に設置されていること。そのシステム流体物に付随した流出及び／又は交叉汚染を食い止める適切な管理がなされていること。
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 それらシステムからの漏洩が製品に対してリスクをもたらすことがあれば、検出可能であること（例：漏洩検知システム）。
7 Personnel	7 人員
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、適切に適性評価を受け、教育訓練を受けており、且つ無菌製品の製造及び検査、並びにその製造所の製造作業に用いられる特定の製造技術に経験を有する適切な人員を十分に確保して、無菌製品の製造及び取扱いに適用されるＧＭＰ遵守を確保すること。
7.2 Only the minimum number of personnel required should be present in	7.2 クリーンルーム内には最小限の数だけの必要人員とすること。クリーンルー

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.	ム内の作業者の最大人数を定めて文書化するとともに、導入時の適格性評価及びＡＰＳ等を行う際に検討し、無菌性保証を損なわないようにすること。
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 清浄化、保守管理、モニタリングを実行する者及びクリーンルームに立ち入る者を含む全ての人員は、定期的な教育訓練、作業衣着用の適格性評価及び無菌製品の適正製造に関連する専門分野における評価を受けること。この教育訓練には、微生物学及び衛生学の基礎を含めること、また、クリーンルーム実務、汚染制御、無菌操作技術及び無菌製品の保護（グレードＢクリーンルームに入室する作業者及び／又はグレードＡへの介入操作を行う作業者向け）並びに製品が無菌でないときの患者に対する安全性上の潜在的影響に特に重点が置かれること。教育訓練のレベルは、その人員が従事する役割及び区域の重要度に基づくものであること。
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及びＢの区域に立ち入る人員は、無菌操作の作業衣着用及び無菌操作の挙動の教育訓練を受けていること。無菌作業衣着用手順の遵守状況について、評価及び少なくとも年１回の定期的な再評価によって確認されていること、また、目視評価と微生物評価の両方を含めること（手袋をした指、前腕、胸部及びフード（顔面マスク／額）等をモニタリング部位とする。適合とされる限度値については、9.30 節を参照）。無菌作業が行われている又は行われる予定のグレードＡ及びグレードＢの区域へ監督者なしに立ち入るのは、適切に適性評価を受けている人員（作業衣着用評価に合格しており、且つ問題ない結果となったＡＰＳに参加していた者）に限られていること。
7.5 Unqualified personnel should not enter grade B cleanrooms or grade A in operation. If needed in exceptional	7.5 適性評価を受けていない人員は、グレードＢクリーンルーム又は作業中のグレードＡ区域に入ってはならない。例

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.	外的ケースにおいて必要であれば、製造業者は、グレードＢ及びＡの区域内に適性評価を受けていない人員を入れる手続きを概説する手順書を確立すること。適性評価を受けていない人員が作業する際には、製造業者から権限を与えられた者が監督し、当該作業がその区域の清浄度に与える影響を評価すること。当該人員による立入りは、ＰＱＳに従って評価し、記録作成すること。
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 持続的な評価並びに／又は人員モニタリングプログラムで判明した好ましくない傾向、及び／若しくは不合格のＡＰＳに関与した後に判明した好ましくない傾向等の観点に基づいて、クリーンルーム内で従事する又は監督者なしにクリーンルームへ立ち入る人員を不適格とする体制が整っていること。一旦不適格とされた作業者には、無菌実務に引き続き従事することを認める前に、再教育訓練及び適性再評価が完了していること。グレードＢクリーンルームに入室する作業者又はグレードＡ内への介入操作を実行する作業者については、問題ない結果となったＡＰＳへの参加の検討を、この適性再評価に含めること。
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 人員の衛生及び清浄が高水準であることは、微生物汚染の端緒となるリスクの極端な拡散又は増大を防止するため不可欠である。無菌製品の製造に関わる人員には、異常な数又は種類の汚染菌の拡散を引き起こすおそれがある特定の健常状態又は疾病があれば報告するよう指示して、クリーンルーム入室させないこと。不適当な微生物の危害をもたらし得る人員の健康状態及び講じるべき措置を、指名を受けた権限のある人員が定めて手順書に記載しておくこと。
7.8 Personnel who have been engaged in the processing of human or animal tissue materials or of cultures of	7.8 ヒト若しくは動物組織原材料又は微生物の培養物（現に製造工程で使用されているものを除く）の加工処理、又は

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.	品質に対するネガティブなインパクトを有し得る作業（例：微生物汚染）に従事していた人員は、清浄区域に入ってはならない（なお、明確に定められた有効な除染及び入室の手順に従い、且つ文書記録されているときには、この限りでない）。
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、化粧道具、宝石その他携帯電話等の個人の持ち物及びその他必要でない物品が清浄区域内に持ち込まれてはならない。クリーンルーム内で用いられる電子機器（例：携帯電話及びタブレットで、クリーンルーム内専用として製造業者が支給したもの）は、それらが用いられる箇所の清浄度等級に相応した清浄化及び消毒ができるよう適切に設計されたものであれば、許容し得る。当該機器の使用及び消毒は、ＣＣＳ中に含まれていること。
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 クリーンルームの作業衣着用及び手洗いは、クリーンルーム着衣の汚染及び／又は汚染物質の清浄区域への移行を最小化するように設計された手順書に従うこと。
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	7.11 着衣及びその品質は、その作業区域の工程及び清浄度等級に適したものであること。着衣は、製品を汚染から保護するようにする方法で着用すること。作業者を製品から保護する必要性から着衣の種類を選定したときには、当該着衣が汚染からの製品の保護を損なってはならない。作業衣着用の直前及び直後に清浄度及び完全性を目視チェックすること。退出の際に、作業衣の完全性もチェックすること。滅菌済みの作業衣及び眼部被覆物については特に注意を払い、滅菌処理されていて且つ所定のホールドタイム内であることを確保すること、また、その包装を目視検査して、使う前に問題がないことを確保すること。再使用可能な作業衣（眼部被覆物を含む）は、破損が見つかったときに、又は適格性評価の際に決められた所定の頻度で、交換すること。作業衣の適格性評価では、目視検査のみでは見つけられないおそれのある作業衣への破損を含めて、何らか必要な

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.	作業衣試験要件を検討すること。
7.12 Clothing should be chosen to limit shedding due to operators' movement.	7.12 着衣は、作業者が動くことによる毳立ちを抑えられたものが選定されていること。
7.13 A description of typical clothing required for each cleanliness grade is given below:	7.13. 各清浄度等級について要求される代表的な着衣の解説を、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への立入り／介入操作を含む）：滅菌済みスーツの下に専用の適切な作業衣を、スーツ着用の前に着用すること（7.14 節を参照）。滅菌済み作業衣を身に纏っている間は、適切に滅菌された、粉の付いていないゴム製又はプラスチック製の手袋を着用すること。無菌頭巾で全ての髪の毛（顔の毛を含む）を覆うこと、作業衣の裾からはみ出す場合には、滅菌スーツの襟の中に押し込めること。無菌の顔面マスク及び眼部被覆物（例：ゴーグル類）を着用して、顔面皮膚全体を覆い被せて落屑物及び微粒子の拡散を防止すること。適切な滅菌済み履き物（例：オーバーブーツ）を着用すること。ズボンの裾は履き物の中に押し込めること。作業衣の袖は、作業衣を身に纏っている間着用する２組目の無菌手袋の中に押し込めておくこと。保護衣は、繊維又は微粒子の拡散を最小化するものであること、また、本体から剥落した微粒子を保持するものであること。微粒子の剥落及び作業衣の保持効果については、作業衣の適格性評価の際に評価されていること。作業衣は、作業者がその作業衣の外表面に接触することなく、その作業衣を身にまとえるにする方法で包装され、折りたたまれていること。
ii. Grade C: Hair, beards and moustaches should be covered. A single or	ii. グレードC：毛髪、顎髭及び口髭を覆うこと。手首にはギャザーが付いていて

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.	ハイネックになっている、上下つなぎ又はツーピースのズボンスーツ、及び適切に消毒済みのシューズ又はオーバーシューズを着用すること。それらの作業衣は、繊維及び微粒子の拡散が最小化されているものであること。
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：毛髪、顎髭及び口髭を覆うこと。一般的な保護スーツ及び適切に消毒済みのシューズ又はオーバーシューズを着用すること。清浄区域の外部から汚染物質が入り込むのを防止する適切な措置がとられていること。
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. 汚染リスクと考えられるものとしてCCSで定められた作業を行っているときには、グレードC及びDの区域内において手袋及び顔面マスク等の追加的な作業衣着用が要求され得る。
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 クリーンルームの作業衣着用は適切な清浄度等級の更衣室内で行って、作業衣の清浄度が保持されていることが確保されていること。靴下等の室外着衣（個人の下着を除く）がグレードB及びCの区域に直接つながる更衣室内に持ち込まれてはならない。上下つなぎ又はツーピースの施設ズボンスーツ（腕部及び脚部の全体を覆うもの）及び足部を覆う施設靴下を、グレードB及びCのための更衣室へ入る前に着用すること。施設スーツ及び施設靴下が、作業衣着用の区域又は過程に汚染のリスクをもたらすものであってはならない。
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又はAの区域に入る各作業者は、入る都度に適切なサイズの清潔な滅菌済み保護作業衣（眼部被覆物及びマスクを含む）を着用すること。作業シフトの際に交換するまでの間に当該滅菌済み作業衣を着用し得る最長期間が、作業衣の適格性評価の一部として定められていること。
7.16 Gloves should be regularly disinfected during operations. Garments and gloves should be changed immediately if they become damaged and present	7.16 作業の際に手袋を定期的に消毒すること。作業衣及び手袋が破損して製品汚染のリスクをもたらすときには、直ちに交換すること。

any risk of product contamination.	
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 再使用可能な清浄区域着衣は、当該着衣が破損しておらず及び／又は繰返し洗濯プロセスの際に繊維又は微粒子で汚染されていないことを確保する適格性評価済みのプロセスを用いて、製造作業から適切に隔離されている洗濯設備において清浄化すること。用いる洗濯設備が汚染又は交叉汚染のリスクの端緒となってはならない。着衣の不適切な取扱い及び使用は、繊維を破損して微粒子の拡散のリスクを増大させるおそれがある。洗浄後及び包装前に、作業衣の損傷及び外観の清浄度を目視検査すること。作業衣の適格性評価プログラムの一環として、その作業衣管理プロセスを評価し、規定しておくこと。また、洗濯・滅菌の一巡処理の最大回数を含めて規定しておくこと。
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 無菌区域における作業のうち製造工程に重要でないものは、無菌作業が進行しているときには特に、最小限にとどめること。人員の動きはゆっくりと、管理されて規則正しいものとし、過度の激しい活動による微粒子及び微生物の極端な拡散を防止すること。無菌作業を実行している作業者は常に無菌操作技術を厳守して、低品質の空気を重要区画内に流入させるおそれのある空気の流れの変化を防止すること。重要区画近辺での動きを制限し、一方向（ファーストエア）気流の経路の妨げとならないようにすること。気流可視化検討試験の照査を、教育訓練プログラムの一環として、検討すること。
8 Production and Specific Technologies	8　製造及び特有の技術
TERMINALLY STERILISED PRODUCTS	最終滅菌法による製品
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,	8.1 微生物、エンドトキシン／発別性物質及び微粒子のリスクを限定するため、構成物及び原材料の準備作業は最低でもグレードＤクリーンルーム内で行

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.	い、製品が滅菌に適した状態となるようにすること。製品に微生物汚染のリスクが高い又は通常でない場合（例：製品が微生物生育を活発にする場合、製品を容器充填前に長期間保持しておく必要がある場合、又は製品が殆ど密閉槽内で処理されない場合）には、準備作業は最低でもグレードＣ環境中で行うこと。軟膏剤、クリーム剤、懸濁化剤及び乳化剤の調製作業は、最低でもグレードＣ環境中で最終滅菌前に行うこと。最終滅菌法による動物用医薬品に関する特定のガイダンスは、ＧＭＰガイドラインのアネックス４に示されている。
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 １次包装の容器及び構成物は、バリデートされたプロセスを用いて清浄化して、微粒子、エンドトキシン／発熱性物質及びバイオバーデンについて適切に汚染制御されていることを確保すること。
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容器充填は、少なくともグレードＣ環境中で行うこと。
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 例えば、容器充填作業がゆっくりである、容器の口が広い又は容器を閉じる前に数秒間以上おく必要がある等、製品が環境から通常でない汚染のリスクにおかれることがＣＣＳで同定される場合には、最低でもグレードＣバックグラウンドのグレードＡにおいて当該製品を容器充填すること。
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 バルク溶液の処理工程では、微生物捕捉フィルタでの濾過処理ステップをなるべく入れて、最終的な製品容器に充填する前にバイオバーデンレベル及び微粒子を低減すること。また、バルク溶液の調製から容器充填までの間の最大許容時間が定められていること。
8.6 Examples of operations to be carried out in the various grades are given in Table 3.	8.6 種々の清浄度等級において行われる作業の具体例を、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：最終滅菌法による調製・工程作業のための清浄度等級及び作業の具体例

グレードＡ	- 製品の容器充填作業（リスクが通常でない場合）
グレードＣ	- 薬液の調製作業（リスクが通常でない場合） - 製品の容器充填作業
グレードＤ	- その後の容器充填のための薬液の調製作業及び構成物の準備作業

ASEPTIC PREPARATION AND PROCESSING	無菌操作法による調製・工程作業
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 無菌操作工程が、明確に定められていること。その無菌操作工程に伴うリスクについて、また、付随する要求事項があれば、特定され、評価され、適切に管理されていること。それら管理のための許容基準、モニタリングの要求事項及びその有効性の照査を、その製造所のＣＣＳで明確に定めること。当該リスクを管理する方法及び手順が記載され、実施されていること。残るリスクで許容したものは、正式に文書化しておくこと。
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 無菌操作環境の準備作業中、（バルク製品滅菌の前後の段階を含む）全ての工程段階の間、及び製品を最終容器中に密封するまでの間において、微生物、エンドトキシン／発熱性物質及び微粒子の汚染を最小化する予防措置が、その製造所のＣＣＳに従って、講じられていること。微粒子及び繊維を発生しやすい材質の存在は、クリーンルーム内で最小化されていること。
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	8.9 グレードＡへの重大な介入操作の必要性を減らして汚染のリスクを最小化するためには、なるべくＲＡＢＳ、アイソレータその他システムの設備を用いることを検討すること。工程をロボット化及び自動化して、直接人が重大な介入操作を行わないようにすることも検討し得る（例：乾熱処理トンネル、

direct human critical interventions (e.g. dry heat tunnel, automated lyophilizer loading, sterilisation in place).	自動化された凍結乾燥機搬入、定置滅菌）。
8.10 Examples of operations to be carried out in the various environmental grades are given in Table 4.	8.10 種々の環境清浄度等級において行われる作業の具体例を、表４に示す。

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

Grade A	- 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	- 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	- Preparation of solutions to be filtered including sampling and dispensing.
Grade D	- 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：無菌操作法による調製・工程作業のための清浄度等級及び作業の具体例

グレードＡ	- 容器充填設備の無菌操作による組立て作業。 - （滅菌済みの製品接触面が露出している場合において）無菌条件下に設けられた接続部のうち、最終的な滅菌グレードフィルタ以降にあるもの。それら接続部は、なるべく定置水蒸気滅菌すること。 - 無菌調製・混合作業。 - 無菌バルク製品、容器及び密栓の補充作業。 - 保護されていない（例：包装されていない）物品の滅菌器からの取出し・冷却作業。 - 無菌容器充填ライン内で被包されていない状態の無菌１次包装構成物の停留・搬送作業。 - 無菌操作法による容器充填作業、アンプル等の容器の密封作業、バイアルの密栓作業、開口状態又は部分的に止栓されたバイアルの搬送作業。 - 凍結乾燥機への載荷作業。
グレードＢ	- グレードＡのためのバックグラウンド支援（アイソレータ内でない場合）。 - グレードＡ内に導入する設備、構成物及び付属品の（周囲環境から保護された状態での）搬送・停留作業。
グレードＣ	- フィルタ処理されることとなる薬液の調製作業（検体採取・分注作業を含む）。
グレードＣ	- 設備の清浄化作業。 - 清浄化後の構成物、設備及びアクセサリー類の取扱い作業。 - 滅菌前の清浄化済み構成物、設備及びアクセサリー類の、ＨＥＰＡフィルタ処理済み気流の下での組立て作業。 - 封入され且つ滅菌されたＳＵＳの、組込み式無菌接続器具を用いる組立て作業。

8.11 For sterile products where the final formulation cannot be filtered, the following should be considered:	8.11 最終的な製剤を濾過することができない無菌製品については、以下の事項が検討されていること：
i. all product and component contact equipment should be sterilised prior to use,	i. 全ての製品及び構成物に接触する設備を用いる前に滅菌すること。
ii. all raw materials or intermediates should be sterilised and aseptically added,	ii. 全ての製造材料又は中間製品を滅菌し、且つ無菌的に添加すること。
iii. bulk solutions or intermediates should be sterilised.	iii. バルク溶液又は中間製品を滅菌すること。
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	8.12 製品に直接的又は間接的に接触する滅菌済みの設備、構成物及び付属品の開封作業、組立作業及び準備作業は、無菌操作工程として扱い、グレードＢバックグラウンドを有するグレードＡ内で行うこと。容器充填ラインの始動準備及び無菌製品の容器充填作業は、無菌操作工程として扱い、グレードＢバックグラウンドを有するグレードＡ内で行うこと。アイソレータを用いる場合には、そのバックグラウンドが

isolator is used, the background should be in accordance with paragraph 4.20.	4.20 節に準拠すること。
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 軟膏剤、クリーム剤、懸濁剤及び乳剤等の無菌製品の調製作業及び容器充填作業は、その製品及び構成物が環境中に露出し、その製品が（滅菌グレードフィルタで）濾過されず又は最終滅菌されないときには、グレードＢバックグラウンドを有するグレードＡ内で行うこと。アイソレータ又はＲＡＢＳを用いる場合には、そのバックグラウンドが 4.20 節に準拠すること。
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、グレードＢバックグラウンドを有するグレードＡ内で行うこと（なお、続いてその場で滅菌する、又は隣接環境からの潜在的汚染を最小化する組込み式無菌接続器具で行うときには、この限りでない）。組込み式無菌接続器具は、汚染のリスクを軽減するように設計されていること。
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.	アイソレータを用いる場合には、そのバックグラウンドが 4.20 節に準拠すること。無菌接続が適切に評価され、その有効性が検証されていること。組込み式無菌接続器具に関する要求事項については、8.129 節及び 8.130 節を参照。
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 予め組立て済み・滅菌済みの設備等、工学設計上の解決策を用いることを通じて、無菌操作（非組込み式無菌接続器具を含む）を最小化すること。製品と接触する配管及び設備は、なるべく、予め組立て済みのものであること、また、定置滅菌すること。
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	8.16 生産に際して発生し得る介入操作（9.34 節を参照）であって許容されていて且つ適格性評価済みのもの（本来的な介入操作及び是正介入操作の両者）についての、承認されたリストがあること。介入操作は、環境、工程及び製品の汚染のリスクが効果的に最小化されていることを確保するよう慎重に設計されていること。介入操作を設計するプロセスには、気流及び重要接

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.	触面並びに製品へのインパクトについての検討を含めること。工学的解決策をなるべく用いて、介入操作の際の作業者による侵襲を最小化すること。操作に無菌の道具を適切に用いることを含めて、無菌操作技術を常に遵守すること。本来的な介入操作及び是正介入操作の種類、及びそれらをどのように行うかを掲げる手順が、リスクマネジメント及びＡＰＳで第１に評価され、且つアップデートされていること。適格性評価されていない介入操作は、その介入操作に伴うリスクを十分検討し、且つ品質部門の承認を受けた上で、例外的な状況でのみ用いられること。実施された当該介入操作の詳細は、リスク評価の対象とし、記録作成し、且つその製造業者のＰＱＳの下で完全に調査すること。適格性評価されていない介入操作は、品質部門が徹底的に評価を行い、バッチの処分に際して検討すること。
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 介入操作及び操作中断が、そのバッチ記録書中に記録されていること。ライン毎の操作中断及び介入操作が、関連する時刻、その事象が続いた時間、及び関わった作業者と共に、バッチ記録書中に不足なく文書化されていること（9.34 節を参照）。
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 無菌操作法による調製・工程作業の各局面の所要時間を最小化するとともに、最長でもバリデートされた所定の時間（以下のものを含む）までに限ること：
i. the holding time between equipment, component, and container cleaning, drying and sterilisation;	i. 設備、構成物及び容器を清浄化、乾燥してから滅菌するまでの間のホールドタイム；
ii. the holding time for sterilised equipment, components, and containers before use and during filling/assembly;	ii. 設備、構成物及び容器を滅菌してから使用までのホールドタイム、及び容器充填／組立ての際のホールドタイム；
iii. the holding time for a decontaminated environment, such as the RABS or isolator before use;	iii. ＲＡＢＳ又はアイソレータ等の環境を除染してから使用までのホールドタイム；
iv. the time between the start of the preparation of a product and its	iv. 製品の調製作業の開始からその滅菌又は（該当する場合）微生物捕捉フィル

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;	タを通すフィルタ処理、その無菌容器充填工程の終了までの間の時間。製品毎に、その組成及び所定の貯法を考慮に入れた、許容される最長時間が定められていること。
v. the holding time for sterilised product prior to filling;	v. 滅菌済み製品について容器充填前のホールドタイム
vi. the aseptic processing time;	vi. 無菌操作時間
vii. the filling time.	vii. 容器充填時間
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 無菌操作に特定の専門性を有する人員が定期的に無菌操作（ＡＰＳを含む）を観察して、クリーンルーム内における作業者の挙動を含めて適正に実行していることを検証するするとともに、不適切な実践が見つかったら対処すること。
FINISHING OF STERILE PRODUCTS	無菌製品の仕上げ作業
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 開口状態の１次包装容器は、4.20 節に記載の技術に適切なバックグラウンドを有するグレードＡ条件下に保つこと。部分的に止栓されたバイアル又はプレフィルドシリンジについては、8.126 節を参照。
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塞すること。
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	8.22 最終容器を溶着によって閉塞する場合（例：成形同時充填（ＢＦＳ）、フォームフィルシール（ＦＦＳ）、小容量及び大容量の非経口製剤（ＳＶＰ＆ＬＶＰ）のバッグ、ガラス製又はプラスチック製のアンプル）には、密封の完全性に影響を及ぼす重要パラメータ及び変動因子を評価し、決定するとともに、作業の際に効果的に管理し、モニターすること。ガラス製アンプル、ＢＦＳ容器及び溶着閉塞された小容量容器（100mL 以下のもの）は、バリデートされた方法を用いて全数完全性試験の対象とすること。大容量容器（100mL を超えるもの）については、科学的に妥当性が示され且つ既存工程の一貫性を実証するデータに基づく場合には、検体採取を少なくすることが許容され得る。目視検査は許容できる完全性試験方法とみなされないことに留意すること。

as an acceptable integrity test method.	
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 溶着以外のシステムを用いる製品の検体を採取し、バリデートされた方法を用いて完全性をチェックすること。試験の頻度は、用いられている容器・密栓システムについての知識・経験に基づくものであること。科学的に妥当性が示された検体採取計画によること。検体サイズは、供給者管理、包装構成物の規格及び工程知識等の情報に基づくものであること。
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 真空状態に密封した容器は、認証／出荷可否判定前に予め決められた適切な期間を経た後、及び有効期間の間、真空状態の保持について試験すること。
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 容器密栓の完全性バリデーションには、容器の完全性に負のインパクトを与えるおそれのある輸送又は発送の要求事項（例：減圧又は極端な温度によるもの）を考慮に入れること。
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 バイアルのキャップ巻締め用の設備が大量の非生育微粒子を発生させ得る場合には、当該設備を物理的に離れていて適切な排気装置が備わっている作業場所に設置する等、微粒子汚染を防止する措置を講じること。
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	8.27 無菌操作法により容器充填された製品のバイアルキャップ巻締めは、滅菌済みキャップを用いる無菌操作工程として、又は無菌操作区域外で清浄工程として、行われる場合がある。後者のアプローチを採択する場合には、無菌操作区域を離れる時点まで、グレードＡ条件でバイアルを保護すること、且つ、その後、止栓されたバイアルは、キャップが巻き締めされるまでグレードＡ空気供給で保護すること。グレードＡ空気供給をサポートするバックグラウンド環境は、少なくともグレードＤ要件を満たすこと。キャップ巻締めが手作業工程である場合には、適切に設計されたアイソレータ内、又はグレ

performed under grade A conditions either in an appropriately designed isolator or in grade A with a grade B background.	ードＢバックグラウンドを有するグレードＡ内のいずれかのグレードＡ条件下で行うこと。
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 無菌操作法により容器充填された無菌製品のキャップ巻締めをグレードＡ空気供給保護されている清浄工程として行う場合には、止栓がなくなっている又は位置ずれしたバイアルをキャップ巻締め前に排除すること。適切に適格性評価された、止栓の高さを自動検知する方法が整っていること。
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 キャップ巻締め作業を行う場所で人の介在を要する場合には、適切な技術的・組織的措置を講じて、バイアルと直接接触するのを防止し、汚染を最小化すること。ＲＡＢＳ及びアイソレータは、所要の条件を保証する上で有益なものとなり得る。
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	8.30 非経口製剤製品が充填された容器は全て、異物汚染又はその他の不良について個別に検査すること。適格性評価の際に、リスク及び来歴知識に基づいて、不良の格付け・重大性を決めておくこと。検討すべき要素には、当該不良が患者に与える潜在的インパクト及び投与経路が含まれるが、それらに限定されるものではない。様々な不良の類型を区分けし、バッチ処理パフォーマンスを分析すること。その工程の通常時の不良件数（通常時の傾向データに基づくもの）と比較して異常なレベルの不良が生じたバッチは、原因調査すること。これまでに知られている全ての種類の不良を取り纏めた不良事例集を作成し、保管すること。不良事例集は、製造担当及び品質保証担当の人員の教育訓練に使うこと。適合とされた容器について、その後の検体採取及び検査の際に重大な不良が見つかることがあってはならない。重大な不良が後から見つかったら、元の検査プロセスの不備がある可能性を示していることから、原因調査を開始すること。

inspection process.	
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 検査を手作業で行うときには、照明及び背景が適切且つ管理された条件下で行うこと。検査する速さは、適切に管理され、適格性評価されたものであること。当該検査を実行する作業者は、少なくとも年１回、目視検査の適性確認（度付き眼鏡を普段かけているならば、かけたままで）を受けること。当該適性確認は、その製造業者の欠陥事例一式から適切な見本を用いて、且つワーストケース想定（例：検査の時間、コンベアシステムで製品が作業者まで移動するライン速度、容器サイズ又は疲労）を考慮に入れて、行うこと。また、視力チェックも検討すること。作業者の注意力低下を最小化すること、また、検査作業からの休憩を頻繁に適当な長さでとること。
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用いる場合には、そのプロセスをバリデートして、（製品の品質又は安全性にインパクトを与えるおそれのある）欠陥を検出し、且つ手作業の検査方法と同等又はそれ以上であるようにすること。始動準備の前に、及びバッチ全体を通じて一定間隔で、代表的な不良品を用いて、当該設備の性能をチャレンジ試験すること。
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 検査の結果が記録作成されていること、且つ不良の類型及び件数が傾向分析されていること。種々の不良類別についての不適合率も、統計学的原則に基づいて傾向分析されていること。好ましくない傾向が観察されたときには、その原因調査の一環として、市場にある製品へのインパクトを評価すること。
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	8.34 なるべく最終製品を、バリデートされ管理されている滅菌工程を用いて、最終滅菌処理すること。これにより、バリデートされ且つ管理された濾過滅菌工程及び／又は無菌操作よりも、強固

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.	な無菌性の保証が得られる。製品が最終滅菌処理に耐え得ない場合には、無菌操作後の最終加熱処理を無菌操作工程と組み合わせて用いて無菌性保証を向上させることにつき、検討がなされること。
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 滅菌用の設備及び一巡処理／プログラムの選定、設計及び設置場所は、その滅菌工程の再現性・信頼性を実証する科学的原則及びデータに基づくものであること。全てのパラメータが定められ、重要なものについては管理され、モニターされるとともに記録作成されていること。
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 全ての滅菌工程が、バリデートされたものであること。バリデーションでは、製品の組成、貯蔵条件、及び滅菌対象となる製品又は原材料の調製作業の開始からその滅菌までの間の最長時間を考慮に入れること。如何なる滅菌工程も採択される前に、製品及び設備への適切性、及び対象となる各種載荷物の全ての部位において望ましい滅菌条件を一貫して達成する上での有効性が、とりわけ物理的測定により、また適宜、バイオロジカルインディケータ（ＢＩ）により、バリデートされていること。効果的な滅菌のため、製品の全体、及び設備及び構成物の表面に所要の処理がなされていること、また、それが達成されることを確保するように当該工程が設計されていること。
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 採択した製品滅菌方法が、現行の薬局方に記載されていないものであるとき、又は単なる水溶液でない製品に用いられるときには、特別な注意を払うこと。なるべく、加熱滅菌が選択される方法である。
8.38 Validated loading patterns should be established for all sterilisation processes and load patterns should be subject to periodic revalidation.	8.38 バリデートされた載荷パターンが、全ての滅菌工程について確立されていること、また、載荷パターンは定期的な再バリデーションの対象とすること。

Maximum and minimum loads should also be considered as part of the overall load validation strategy.	載荷バリデーション全体のストラテジーの一環として、最大及び最小の載荷量についても検討すること。
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 滅菌工程の有効性が、リスクに基づいてスケジュール立てた間隔で照査及び検証されていること。加熱滅菌の一巡処理は、ワーストケースと考えられる際かパターンについて、少なくとも年１回以上の頻度で再バリデートされていること。その他の載荷パターンは、ＣＣＳ中に妥当性が示された頻度で、バリデートされていること。
8.40 Routine operating parameters should be established and adhered to for all sterilisation processes, e.g. physical parameters and loading patterns.	8.40 通常時の作業パラメータ（例：物理的パラメータ及び載荷パターン）が全ての滅菌工程について確立され、厳守されていること。
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準拠していない滅菌の一巡処理を検出するメカニズムが整っていること。不合格の滅菌又はバリデートされた工程から逸脱した滅菌（例：加熱の一巡処理等の段階が長すぎ又は短すぎている）があれば、原因調査すること。
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ＢＩを適切な場所に配置することを、滅菌工程のバリデーションをサポートする追加的方法として検討すること。ＢＩは、製造元の取扱説明書に従って、貯蔵・使用すること。ＢＩを使用してバリデーションをサポートし、及び／又は滅菌工程（例：酸化エチレンを用いるもの）をモニターする場合には、滅菌処理が一巡する毎に陽性対照を試験すること。ＢＩを使用するときには、厳格な予防措置を講じて、製造工程又はその他試験工程に微生物汚染が移るのを回避すること。ＢＩの結果を単独で用いて、他の重要パラメータ及び工程設計要素を覆してはならない。
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	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するため、供給者が適格性評価され、且つ運搬・貯蔵条件が管理されていること。新しいバッチ／ロットのＢＩを使用する前には、そのバッチ／ロットの指標微生物の総数、純度及び同一性を検証すること。他の重要パラメータ（例：Ｄ値、Ｚ値）については、通常、適格性評価

parameters, e.g. D-value, Z-value, the batch certificate provided by the qualified supplier can normally be used.	された供給者が提供したバッチ証明書を利用し得る。
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 滅菌処理されていない製品、設備及び構成物を、滅菌処理済みのものと区別する明確な方策がなされていること。製品を運ぶのに用いられるバスケット又はトレイ等の設備、その他設備及び／又は構成物の物品には、製品名及びバッチ番号並びに滅菌済みか否かの標識が明確にラベル付け（又は電子的に追跡管理）されていること。オートクレーブテープ又は照射インジケータを適宜用いて、バッチ（又はサブバッチの原材料、構成物、設備）が滅菌工程処理済みか否かを示し得る。ただし、それら標識は、滅菌工程がなされている旨を示すに過ぎず、製品無菌性又は所要の無菌性保証レベルを達成していること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 滅菌の記録書が、滅菌を実行した毎に閲覧可能になっていること。処理が一巡する毎に固有の識別子が付されていること。バッチ認証／出荷可否判定手順の一環として、それらの適合性が照査され且つ承認されていること。
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	8.46 （求められる場合）原材料、設備及び構成物は、その特定の材質に適したバリデートされた方法で、滅菌すること。滅菌後に適切な保護を行って、再汚染を防止すること。滅菌後すぐに滅菌済み物品を使用しないときには、適切な密封包装を用いて貯蔵すること、また、最長ホールドタイムを確立しておくこと。妥当性を示すことができる場合には、多層無菌包装で包装されている構成物で、当該無菌パックの完全性及び形状により当該物品を作業者がグレードＡ内へ搬入する際に容易に消毒できる（例：無菌の多重被包を用いることにより、低い等級から高い等級へ搬送する毎に取り除くことができる）ようになっていれば、クリーンルーム内で貯蔵する必要はない。密封包装に封じ

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.	込めることにより保護が達成される場合には、当該包装工程は滅菌前に行うこと。
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 原材料、設備、構成物及び付属品を密封包装中で滅菌してからグレードＡ内へ搬入する場合には、当該密封包装の外部を消毒するとともに、適切なバリデートされた方法（例えば、エアロック又はパススルーハッチ）を用いて行うこと。迅速搬送ポート技術の利用も検討すること。それらの方法は、グレードＡ及びグレードＢの区域の汚染の潜在的リスクを効果的に制御することが実証されていること、同様に、消毒手順は、グレードＢ及びグレードＡの区域内への物品搬入について、その包装に汚染があれば許容可能なレベルまで低減することに有効であることが実証されていること。
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 密封包装又は容器に入った原材料、設備、構成物及び付属品を滅菌する場合には、当該包装が微粒子、微生物、エンドトキシン／発熱性物質又は化学物質の汚染のリスクを最小化することについて、及び選定された滅菌方法に適していることについて、適格性評価されていること。包装の閉塞工程は、バリデートされたものであること。当該バリデーションでは、無菌保護バリアシステムの完全性、滅菌前の最長ホールドタイム及び滅菌済み物品に付される最長有効期間を検討すること。滅菌済み物品毎の無菌保護バリアシステムの完全性が、用いる前にチェックされていること。
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	8.49 原材料、設備、構成物及び付属品のうち製品と直接的又は間接的に接触する部分ではなく、無菌操作に必要であるが滅菌処理できないものについては、効果的且つバリデートされた消毒及び搬送のプロセスが整っていること。そ

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.	れらの物品は、一旦消毒したら、再汚染を防止するように保護すること。それらの物品、及びその他汚染の経路になり得るものは、環境モニタリングプログラムに含めること。
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 加熱滅菌の処理が一巡する毎に、適切な正確性及び精度を有する設備を用いて、電子的に又はハードコピーで、記録作成すること。そのシステムには、安全装置を備えて、及び／又は制御機器及びモニタリング機器に重複性を持たせて、バリデートされた加熱滅菌の一巡処理パラメータの要求事項に準拠していない一巡処理を検出するとともに、当該一巡処理を中断し又は不合格とすること（例：独立した制御系及びモニタリング系に接続された複式／二重検知器を用いるシステム）。
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 制御及び／又は記録用の温度検知器の位置は、バリデーションの際に決定されていること、且つ、通常時の一巡処理条件を正確に記録し且つ表示させるため、システム設計に基づいて選定されていること。バリデーションは、システム制御及び記録用探知器の位置の適切性を実証するように設計されていること、且つ、バリデーションの際に同じ位置に独立したモニタリング用検知器を設置して用いることにで、それら検知器の機能及び位置の検証を含めること。
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 滅菌時間の始期を計時する前に、載荷物全体が所要温度に達すること。載荷物内の参照検知器を用いて制御される滅菌の一巡処理については、処理周囲開始の前に載荷式検知器温度が所定の温度範囲内に制御されていることを確保することにつき、特に検討がなされること。
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	8.53 加熱滅菌の一巡処理の高温期の完了後には、冷却する際に、滅菌済み載荷物の汚染に対する予防措置を講じること。製品又は滅菌済み原材料と接触することとなる冷却用の液体又はガスが

cooling liquid or gas that comes into contact with the product or sterilised material should be sterilised.	あれば、滅菌されたものであること。
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ている場合においては、その製品のライフサイクルに亘るバリデーション及びその製造工程の通常時モニタリングに対して、頑健なシステムが適用されていること。そのシステムが定期的に照査されていること。パラメトリックリリースに関して更なるガイダンスが、アネックス 17 に規定されている。
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（直接接触又は間接接触）を用いて成し遂げることができる、なお、過熱水システム（カスケード式又は浸漬式の一巡処理）等の他のシステムで、それ以外の一巡処理の設計では破損するおそれがある容器（例：成形同時充填容器、プラスチック製バッグ）に用いることが可能であれば、それも湿熱滅菌に含まれる。
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 滅菌対象となる物品（密封容器に収められている製品以外）は乾燥していること、また、空気が抜けて蒸気が浸透するようになっていて且つ滅菌後の再汚染を防ぐ保護バリアシステム中に包装されていること。全ての載荷物が滅菌器から取り出す際に乾燥していること。載荷物が乾燥していることを、その滅菌工程の適否判定の一環として、目視検査により確認すること。
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 多孔性載荷物の一巡処理（硬質物）については、時間、温度及び内圧で工程をモニターし、記録作成すること。滅菌済みの各物品をオートクレーブから取り出す際に、破損、包装材料の完全性及び湿気を検査すること。用途に適さないことが判明した物品があれば、製造区域から排除し、原因調査を行うこと。
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	8.58 事前に真空にする滅菌の一巡処理を行うことが可能なオートクレーブについては、滅菌の間ずっとチャンバーの排水部で温度を記録すること。載荷式検知器を適宜用いて差し支えないが、その制御系が載荷バリデーションに関連付いたものとなっていること。定置水蒸気システムについては、滅菌の間

steam in place systems, the temperature should be recorded at appropriate condensate drain locations throughout the sterilisation period.	ずっと、凝縮水排水部の適切な箇所で温度を記録すること。
8.59 Validation of porous cycles should include a calculation of equilibration time, exposure time, correlation of pressure and temperature and the minimum/maximum temperature range during exposure. Validation of fluid cycles should include temperature, time and/or F_0. Critical processing parameters should be subject to defined limits (including appropriate tolerances) and be confirmed as part of the sterilisation validation and routine cycle acceptance criteria.	8.59 多孔性載荷物の処理サイクルのバリデーションには、平衡時間、曝露時間、内圧と温度の相関、及び曝露の際の最低／最高の温度幅についての計算を含めること。流体物処理サイクルのバリデーションには、温度、時間及び／又はF_0値を含めること。重要工程パラメータは、所定の限度値（適切な許容域を含む）に従っていること、また、滅菌バリデーション及び通常時の一巡処理の適否判断基準の一部として確立されたものであること。
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 その一巡処理の一部に真空段階がある、又はそのシステムが滅菌後に滅菌器周囲の環境よりも低圧に戻される場合には、滅菌器の漏れ試験を定期的に（通常、毎週１回）行うこと。
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 脱気段階が滅菌工程に含まれる場合（例：多孔性オートスレーブ載荷物、凍結乾燥チャンバー）には、その滅菌の前及び処理中に空気が抜けることが十分に保証されていること。それには、オートクレーブについて、脱気試験の周期（通常、１日１回行う）を含める、又は空気検知器システムの使用を含めること。滅菌対象となる載荷物は、空気が効果的に抜けることを裏付けるように設計されていること、また、凝縮水が蓄積しないよう排水に支障がないこと。
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 最終滅菌済みの非剛性容器（成形同時充填又はフォームフィルシールの技術により生産された容器など）の歪み・破損を、適切な一巡処理の設計・制御（例えば、正確な蒸気圧、加熱・冷却速度及び載荷パターンに設定する）によって防止すること。
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	8.63 滅菌に定置水蒸気システムを用いる場合には（例：固定された配管、滅菌槽及び凍結乾燥チャンバー）、そのシステムの全ての部位が所要の処置を受けていることを保証するように、その

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.	システムを適切に設計し且つバリデートすること。通常時の使用に際して、そのシステムを適切な箇所で温度、内圧及び時間についてモニターして、全ての領域が効果的且つ再現性をもって滅菌されていることを確保すること。モニター箇所は、熱せられるのが最も遅い箇所を反映するものであり、且つ当該箇所との相関が示されていることが、導入時及び定期的なバリデーションの際に実証されていること。システムが定置水蒸気により滅菌を完了したら完全な状態に保たれること、また、作業に要する場合には、陽圧に保つ、ないしは使用の前に滅菌通気フィルタを装備すること。
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 過熱水を熱伝導媒体として用いる流体物載荷の一巡処理においては、熱せられた水が所要の接触点全てに一貫して到達すること。導入時の適格性評価に、載荷物全体の温度分布図作成を含めること。その温度に関して通常時のチェックがなされることで、ノズル（水を導入する部位）が詰まっておらず且つ排水部位にゴミが残っていない状態を確保すること。
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内での流体載荷物の滅菌バリデーションには、載荷物全体の温度分布図作成及び熱の浸透性・再現性の検討試験を含めること。載荷物の全ての部位が均一に熱され、所定の時間で望みどおりの温度に達すること。通常時の温度モニタリング用検知器は、適格性評価プロセスの際に特定されたワーストケースの位置との相関が示されていること。
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	8.66 乾熱滅菌では、高温の空気又はガスを利用して製品又は物品を滅菌する。乾熱滅菌は、エンドトキシン／発熱性物質等の熱に強く除去が困難な汚染物質の熱による除去に特に有用であり、また、無菌容器充填用の構成物の準備作業においてしばしば用いられる。製品、構成物又は設備に曝露させる時間及び温度の組合せは、確立された限度内で

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.	日常的に作業がなされたときに十分且つ再現性のあるレベルの殺滅度及び／又はエンドトキシン／発熱性物質の不活化／除去を生み出すものであること。その工程はオーブン内で運用される、又は連続トンネル工程で運用され得る（例：ガラス製容器の滅菌・脱発熱性物質）。
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／脱発熱性物質トンネルを設定して、適切な差圧及びトンネル内の気流を保つことによって、気流がグレードＡ滅菌区画の完全性及び性能を保護することを確保すること。空気の差圧分析結果を評価すること。気流変化があれば、そのインパクトを評価して、加熱の分析結果に変化がないことを確保すること。トンネルに供給される全ての空気は最低限ＨＥＰＡフィルタを通すこと、また、定期的な試験（少なくとも２年に１度）を行って、空気フィルタの完全性を実証すること。滅菌済みの構成物と接触することとなるトンネルの部位があれば、適切に滅菌又は消毒すること。バリデーション及び／又は通常時の処理作業の際に検討すべき重要工程パラメータには、以下を含めること（ただし、これらに限定されるものではない）。
i. belt speed or dwell time within the sterilising zone,	i. ベルト速度又は滅菌区画内での滞留時間
ii. temperature – minimum and maximum temperatures,	ii. 温度－最低温度及び最高温度
iii. heat penetration of the material/ article,	iii. 原材料／物品*[訳注]の熱浸透性 （*訳注：滅菌対象となるもの）
iv. heat distribution/uniformity,	iv. 熱の分布／均一性
v. airflows determined by air pressure difference profiles correlated with the heat distribution and penetration studies.	v. 空気の差圧分析結果により決定され、熱の分布・浸透性の検討試験との相関が示された気流
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	8.68 構成物又は製品に接触する設備／材質に対する脱発熱性物質工程の一部として熱処理を用いるときには、バリデーションを行って、その工程が適切なF_h値をもたらし且つエンドトキシン

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.	濃度が最低限3 $\log_{10}$低減する結果となることを実証すること。それが達成されているときには、そうした場合における滅菌を実証する追加的な要求事項はない。
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 バリデーションの際には、エンドトキシンを添加した容器を用いること、且つ完全な収支計算を行って慎重に管理すること。容器は、（包装材料の組成、多孔性、寸法、公称容積に関して）通常処理される資材を反映するものであること。エンドトキシンの定量化及び回収効率も実証すること。
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 乾熱オーブンは一般的に、1次包装構成物、原料又は有効成分を滅菌するのに採用されるが、他の工程に用い得る。滅菌中及び滅菌後のホールド過程ですっと、より低い等級の清浄区域に対して陽圧に保たれていること（なお、包装*訳注の完全性が保持されているときには、この限りでない）。オーブンに入る空気は全て、ＨＥＰＡフィルタを通すこと。適格性評価及び／又は通常時の処理作業において検討すべき重要工程パラメータには、以下を含めること（ただし、これらに限定されるものではない）。 （＊訳注：被滅菌物品の包装）
i. temperature,	i. 温度
ii. exposure period/time,	ii. 曝露期間／時間
iii. chamber pressure (for maintenance of over pressure),	iii. チャンバー内圧（過圧の保持のため）
iv. air speed,	iv. 空気の流速
v. air quality within the oven,	v. オーブン内の空気品質
vi. heat penetration of material/article (slow to heat spots),	vi. 原材料／物品*訳注の（加熱箇所に対してゆっくりした）熱浸透性 （＊訳注：滅菌対象となるもの）
vii. heat distribution/uniformity,	vii. 熱の分布／均一性
viii. load pattern and configuration of articles to be sterilised/depyrogenated including minimum and maximum loads.	viii. 滅菌／脱発熱性物質の対象となる物品の載荷パターン及び構成（載荷物の最小・最大を含む）
STERILISATION BY RADIATION	放射線滅菌
8.71 Sterilisation by radiation is used mainly for the sterilisation of heat sensitive materials and products.	8.71 放射線滅菌は、主として熱に弱い原材料及び製品の滅菌に用いられる。紫外線照射は、受入れ可能な滅菌の方法で

Ultraviolet irradiation is not an acceptable method of sterilisation. Guidance regarding ionising radiation sterilisation can be found within Annex 12.	ない。電離放射線滅菌に関するガイダンスは、アネックス 12 に示されている。
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は、製品及び包装の密度が変動することの影響が検討されていることを確保するものであること。
STERILISATION WITH ETHYLENE OXIDE	酸化エチレンガス滅菌
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、実施可能な他の方法がないときにのみ用いること。製品に損害を与える影響がない旨、脱ガスに許容されている条件及び時間で残留酸化エチレン（ＥＯ）ガスが低減し、且つ反応生成物が当該製品又は原材料について所定の許容限度値まで低減する結果となる旨が、プロセスバリデーションの際に示されていること。
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 ガスが微生物細胞と直接接触することが不可欠であり、予防措置を講じて結晶又は乾燥したタンパク質等の中に封じ込められていることがある微生物の存在を回避すること。包装材料の性質、多孔性及び数量が、当該工程に多大に影響を及ぼし得る。
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 材料がガスに曝露される前に、当該工程に必要とされる湿度及び温度で平衡状態に至っていること。滅菌のための載荷物を調整するため水蒸気が用いられる場合には、適切な品質のものであること。これに要する時間は、滅菌前の時間を最小化する必要性に相反するが、それとのバランスが図られたものであること。
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 滅菌処理が一巡する毎に、適当なＢＩで（バリデーションの際にワーストケースの位置であることが示されている所定の位置で、載荷物全体に分散させた適切な試験品の数を用いて）モニターすること。
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 滅菌工程バリデーション及び通常時のモニタリングの一部として検討され得る重要工程パラメータには以下が含まれるが、これらに限定されるものではない：
i. EO gas concentration,	i. ＥＯガス濃度
ii. pressure,	ii. ガス圧

iii. amount of EO gas used,	iii. ＥＯガス使用量
iv. relative humidity,	iv. 相対湿度
v. temperature,	v. 温度
vi. exposure time.	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 滅菌後に載荷物を曝気して、包装された製品からＥＯガス及び／又はその反応生成物を所定のレベルまで離脱させること。曝気は、滅菌チャンバー内で及び／又は別の曝気チャンバー若しくは曝気室の中で行われる場合がある。曝気期は、そのＥＯ滅菌全体のプロセスバリデーションの一環として、バリデートされていること。
FILTER STERILISATION OF PRODUCTS WHICH CANNOT BE STERILISED IN THEIR FINAL CONTAINER	最終容器に収められた状態で滅菌できない製品の濾過滅菌
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 製品が最終容器に収められた状態で滅菌することができないときには、溶液又は液剤は、滅菌グレードの無菌フィルタ（公称孔径が最大 0.22µｍ、無菌の濾液を得られることが適切にバリデートされているもの）を通す濾過処理で滅菌し、続いて予め滅菌済みの容器中へ無菌操作法により充填すること。用いるフィルタの選定には、それが対象製品と合致するものであり且つ販売承認事項に記載されているものであることを確保すること（8.135 節を参照）。
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 バイオバーデン低減に適切な前処理フィルタ及び／又は滅菌グレードフィルタを製造工程の間の複数ポイントで用いて、最終的な濾過滅菌前の当該液剤のバイオバーデンが低く制御されていることを確保し得る。濾過滅菌工程には（他の滅菌工程と比較して）追加の潜在的リスクがあるため、できるだけ容器充填部位の近くで、滅菌グレードの無菌フィルタを通す追加の濾過を、ＣＣＳ全体の一環として、検討すること。
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.	8.81 濾過システムの構成物の選定、並びにそれらの相互接続部及び当該濾過システム内での配置は、前処理フィルタを含めて、製品の重要品質特性に基づいていて、妥当性が示され且つ文書化されていること。濾過システムは、繊維及び微粒子の発生を最小化するもので

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).	あること、許容し得ないレベルの不純物を生じさせ又はそれに寄与しないこと、又はそれ以外に製品の品質及び有効性を変化させる特性を有しないこと。同様に、フィルタの特性は、当該流体物に合致していて、且つ濾過対象となる製品で好ましくない影響を受けないものであること。製品成分の吸着及びフィルタ成分の抽出／浸出が評価されていること（8.135 節を参照）。
8.82 The filtration system should be designed to:	8.82 濾過システムは、以下のように設計されていること：
i. allow operation within validated process parameters;	i. バリデートされた工程パラメータの範囲内で、作業が行えること
ii. maintain the sterility of the filtrate;	ii. 濾液の無菌性を保つこと
iii. minimize the number of aseptic connections required between the final sterilising grade filter and the final filling of the product;	iii. 最終的な滅菌グレードフィルタと製品の最終的な容器充填との間に要する無菌接続部の数を最小化すること
iv. allow cleaning procedures to be conducted as necessary;	iv. 必要に応じて清浄化手順が行えること
v. allow sterilisation procedures, including sterilisation in place, to be conducted as necessary;	v. 必要に応じて滅菌手順（定置滅菌を含む）が行えること
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.	vi. 0.22µmの最終的な滅菌グレードフィルタの定置完全性試験が、必要に応じて濾過の前及び後の両方で、望ましくは閉鎖システムとして、行えること。定置完全性試験の方法を選定して、製品の品質への好ましくないインパクトを回避すること。
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 液剤の濾過滅菌は、関連する薬局方の要求事項に準拠して、バリデートされたものであること。バリデーションは、異なる力価又は製品のバリデーションにより群分けし得るが、ワーストケースの条件下で行うこと。その群分けの合理的根拠は、その妥当性が示され且つ文書化されていること。
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	8.84 フィルタのバリデーションの際には、なるべく濾過対象となる製品を、滅菌グレードフィルタの細菌捕捉試験に用いること。濾過対象となる製品が細菌捕捉試験で用いるのに適さない場合には、適当な代用製品を当該試験で用い

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.	ることの妥当性を示すこと。細菌捕捉試験で用いる添加菌は、その妥当性が示されたものであること。
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検討し、確立すべきフィルタ処理パラメータには、以下を含めること（ただし、これらに限定されるものではない）：
i. The wetting fluid used for filter integrity testing:	i. フィルタの完全性試験用の湿潤液：
● It should be based on the filter manufacturer's recommendation or the fluid to be filtered. The appropriate integrity test value specification should be established.	● フィルタ製造業者の推奨事項又は濾過対象となる流体物に基づいたものであること。適切な完全性試験の規格値が確立していること。
● 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.	● そのシステムを製品以外の流体物で洗い込む又は定置完全性試験がなされるときには、適切な措置を講じて製品品質への悪影響を回避すること。
ii. Filtration process conditions including:	ii. 以下を含む濾過工程条件：
● fluid pre-filtration holding time and effect on bioburden,	● 流体物の濾過前ホールドタイム及びバイオバーデンへの影響
● filter conditioning, with fluid if necessary,	● フィルタのコンディショニング（必要ならば流体物を用いて）
● maximum filtration time/total time filter is in contact with the fluid,	● 最長濾過時間／フィルタが流体物と接触している合計時間
● maximum operating pressure,	● 作業時の最高圧
● flow rate,	● 流速
● maximum filtration volume,	● 最大濾過量
● temperature,	● 温度
● the time taken to filter a known volume of bulk solution and the pressure difference to be used across the filter.	● 既知量のバルク溶液を濾過するのにかかる時間及びフィルタに加わる圧力差
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 通常時の工程管理を実施して、バリデートされた濾過パラメータの厳守を確保すること。既知量のバルク溶液を濾過するのにかかった時間及びフィルタへの圧力差（ただし、これらに限定されるものではない）等の重要工程パラメータの結果は、バッチ記録中に含めること。製造している間に重要パラメータとの顕著な差異があれば、文書化し、原因調査すること。
8.87 The integrity of the sterilised filter assembly should be verified by	8.87 滅菌済みフィルタ組立品の完全性は、使う前の完全性試験（使用前滅菌後完

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:	全性試験：ＰＵＰＳＩＴともいう）で検証して、使用する前のフィルタ準備作業で生じた損傷及び完全性の欠損をチェックすること。流体物の滅菌用の滅菌グレードフィルタは、使った後でフィルタをハウジングから取り出す前に、非破壊完全性試験の対象とすること。完全性試験プロセスは、バリデートされたものであること、また、試験の結果は、バリデートの際に確立したフィルタの微生物捕捉性能との相関を示すものであること。行われる試験項目の事例には、バブルポイント試験、拡散流量試験、浸水性試験又は圧力保持試験が含まれる。工程の制約（例：極少量の溶液の濾過）により、ＰＵＰＳＩＴが常に滅菌後に可能であるとは限らないと認識されている。そうした場合においては、代わりに別のアプローチをとり得るが、徹底したリスク評価が行われていて、且つ完全性を欠く濾過システムのリスクがあれば軽減する適切な管理の実施によって適合が達成されていること。そうしたリスク評価において検討すべき点には、以下を含めること（ただし、これらに限定されるものではない）：
i. in depth knowledge and control of the filter sterilisation process to ensure that the potential for damage to the filter is minimized,	i. 当該濾過滅菌工程についての詳細な知識・管理により、フィルタへの損傷の可能性が最小化されていることを確保する。
ii. in depth knowledge and control of the supply chain to include:	ii. サプライチェーンについての詳細な知識・管理には、以下を含める：
● contract sterilisation facilities,	● 受託滅菌施設
● defined transport mechanisms,	● 所定の運搬の仕組み
● packaging of the sterilised filter, to prevent damage to the filter during transportation and storage.	● 滅菌済みフィルタの包装：運搬・貯蔵の際のフィルタへの損傷を回避するため
iii. in depth process knowledge such as:	iii. 以下のような詳細な工程知識：
● the specific product type, including particle burden and whether there exists any risk of impact on filter integrity values, such as the potential to alter integrity-testing values and therefore prevent the detection of a non-integral filter during a post-use filter integrity test;	● 特定の製品類型（微粒子の負荷、及びフィルタの完全性値へのインパクトを与えるリスク（完全性試験の値を変化させ、それにより使用後フィルタの完全性試験の際に完全性を欠くフィルタの検出を妨げる可能性等）が存在するか否かを含む）

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.	● 最終的な滅菌グレードフィルタより前の予備濾過及び処理ステップ（濾過滅菌の前に微粒子の負荷を除き、製品を澄んだ状態にするもの）
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 無菌のガス・空気交換フィルタで重要なもの（製品の無菌性に直結するもの）の完全性を、使用後に当該フィルタ組立品又はハウジング内に残っているフィルタについて試験することで検証すること。
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 空気・ガス交換フィルタで重要でないものの完全性は、適切な間隔で確認し、記録作成すること。ガス用フィルタが長期間定置である場合には、その据付け時及び交換の前に完全性試験を行うこと。使用の最長期間は、リスクに基づいて（例：最大使用回数及び（該当する場合）熱処理／滅菌の一巡処理の許容最大回数を検討して）定めてモニターすること。
8.90 For gas filtration, unintended moistening or wetting of the filter or filter equipment should be avoided.	8.90 ガスのフィルタ処理については、当該フィルタ又はフィルタ設備の意図しない湿潤又は濡れを避けること。
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 濾過滅菌工程について、所定の流体物について無菌性を達成する複数のフィルタで構成されている１システムとしてバリデートされているときには、当該濾過システムは単一の滅菌ユニットであるとみなされ、システム内の全てのフィルタが使用後の完全性試験に合格すること。
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	8.92 重複性のある濾過システム（バックアップとして第２の余分な滅菌グレードフィルタがあるが、当該滅菌工程には１フィルタのみを要しているとバリデートされている場合）においては、第１の滅菌グレードフィルタの使用後完全性試験を行うこと、それで完全性が実証されれば、余分な（バックアップの）フィルタの使用後完全性試験は必要でない。ただし、第１のフィルタの使用後完全性試験が不合格となった事象においては、第１のフィルタ試験不合格の理由を判定する調査及びリスク評価と併せて、第２の滅菌グレードフィルタに関して使用後完全性試験を行うこと。

determine the reason for the primary filter test failure.	
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 バイオバーデンの検体は、バルク製品から、その最終的な滅菌濾過処理の直前に採取すること。重複性のある濾過装置を用いる場合においては、１つ目のフィルタ前に採取すること。検体を採取するシステムは、汚染を招くことのないように設計されていること。
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 液剤の滅菌グレードフィルタは、単一バッチの処理の後に廃棄すること、また、１稼働日を超えた期間続けて同じフィルタを使ってはならない（なお、そうした使用がバリデートされているときには、この限りでない）。
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において適切に妥当性が示され且つバリデートされている場合には、フィルタの使用者は以下を行うこと：
i. assess and document the risks associated with the duration of filter use for the sterile filtration process for a given fluid;	i. 所定の流体物の濾過滅菌工程用のフィルタの持続時間に伴うリスクを評価し且つ文書化する。
ii. conduct and document effective validation and qualification studies to demonstrate that the duration of filter use for a given sterile filtration process and for a given fluid does not compromise performance of the final sterilising grade filter or filtrate quality;	ii. 効果的なバリデーション及び適格性評価を実施し且つ文書化して、所定の濾過滅菌工程及び所定の流体物へのフィルタ使用の持続時間が最終的な滅菌グレードフィルタの性能又は濾液の品質を損なわないことを実証する。
iii. document the maximum validated duration of use for the filter and implement controls to ensure that filters are not used beyond the validated maximum duration. Records of these controls should be maintained;	iii. 当該フィルタについてバリデートされた使用の最長持続時間を文書化するとともに、そのバリデートされた最長持続時間を超えてフィルタが使われないことを確保するように管理を実施する。それら管理の記録書が保管されていること。
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. 流体物又は清浄化剤の残留で汚染され、又は他の理由で不良とみなされたフィルタが使用から除かれることを確保するように管理を実施する。
FORM-FILL-SEAL (FFS)	フォームフィルシール（ＦＦＳ）
8.96 The conditions for FFS machines used for terminally sterilised products should comply with the environmental requirements of paragraphs 8.3 and 8.4 of this Annex. The conditions for FFS machines used in aseptic manufacture should comply with the	8.96 最終滅菌法による製品用のＦＦＳ機械の条件は、本アネックスの 8.3 節及び 8.4 節の環境要求事項に適合すること。無菌操作法製造用のＦＦＳ機械の条件は、本アネックスの 8.10 節の環境要求事項に適合すること。

environmental requirements of paragraph 8.10 of this Annex.	
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工程中で用いられる包装フィルムの汚染が、構成物の製作、供給及び取扱いの際の適切な管理によって最小化されていること。包装フィルムの重要性のため、供給された当該フィルムが所定の規格に合致し且つ適切な品質（材質の厚み及び強度、微生物・微粒子汚染、完全性及び図柄（関連する場合）を含む）のものであることを確保する手順が実施されていること。包装フィルム及び付随する構成物についての検体採取の頻度、バイオバーデン及び（該当する場合）エンドトキシン／発熱性物質レベルが、ＰＱＳ中に定められ且つ管理され、また、ＣＣＳ中で検討されていること。
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 重要工程パラメータが適切に理解され、バリデートされ、管理され且つモニターされるように、設備の運用（始動準備、容器充填、閉塞及び切断の工程を含む）を理解し且つ評価することに特別な注意を払うこと。
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：容器を膨らませる用のもの、又は製品中の上部空間置換用のもの）は、できるだけ使用場所の近くで、適切にフィルタ処理すること。使用するガスの品質及びガスのフィルタ処理システムの有効性を、6.18 節及び 6.19 節に従って定期的に検証すること。
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の適格性評価の際に特定された管理項目は、ＣＣＳと整合するものであること。検討すべき見地には以下が含まれるが、これらに限定されるものではない：
i. determination of the boundaries of the critical zone,	i. 重要区画の境界線の決定
ii. environmental control and monitoring, both of the machine and the background in which it is placed,	ii. 環境の管理及びモニタリング（ＦＦＳ機械及びそれが設置されているバックグラウンドの両方）
iii. personnel gowning requirements,	iii. 職員の作業衣着用要件
iv. integrity testing of the product filling lines and filtration systems (as relevant),	iv. 製品の容器充填ライン及びフィルタ処理システム（関連する場合）の完全性試験

v. duration of the batch or filling campaign,	v. バッチ又は容器充填のキャンペーン工程の継続時間
vi. control of packaging films, including any requirements for film decontamination or sterilisation,	vi. 包装フィルムの管理（フィルムの除染又は滅菌についての要求事項があればそれを含む）
vii. cleaning-in-place and sterilisation-in-place of equipment as necessary,	vii. 設備の定置清浄化及び定置滅菌（必要に応じて）
viii. machine operation, settings and alarm management (as relevant).	viii. 機械の操作、設定及び警報管理（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の重要工程パラメータが、設備の適格性評価の際に決定されていること、また、それには以下を含めること（ただし、これらに限定されるものではない）：
i. settings for uniform package dimensions and cutting in accordance with validated parameters;	i. バリデートされたパラメータに従って均一なパッケージ寸法及び切断のための設定
ii. setting, maintenance and monitoring of validated forming temperatures (including pre-heating and cooling), forming times and pressures as relevant;	ii. バリデートされた成形温度（予熱及び冷却の温度を含む）、成形の時間及び圧力（関連する場合）の設定、保守管理及びモニタリング
iii. setting, maintenance and monitoring of validated sealing temperatures, sealing temperature uniformity across the seal, sealing times and pressures as relevant;	iii. バリデートされた閉塞温度、閉塞物全体に亘る閉塞温度の均一性、閉塞の時間及び圧力（関連する場合）の設定、保守管理及びモニタリング
iv. environmental and product temperature;	iv. 環境及び製品の温度
v. batch-specific testing of package seal strength and uniformity;	v. 包装閉塞の強度及び均一性についてのバッチ特定の試験
vi. settings for correct filling volumes, speeds and uniformity;	vi. 正確な容器充填量、充填速度及び充填均一性の設定
vii. settings for any additional printing (batch coding), embossing or debossing to ensure that unit integrity is not compromised;	vii. 付加的な印字（バッチ記号）、エンボス加工又はデボス加工がされても単位容器の完全性を損なわないことを確保する設定
viii. methods and parameters for integrity testing of filled containers (see paragraph 8.22).	viii. 充填済み容器の完全性試験の方法及びパラメータ（8.22 節を参照）
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の重要工程パラメータ及び設備の運用についての検証、モニタリング及び記録作成の適切な手順が、生産の際に適用されていること。
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 成形及び閉塞の問題をどのように検出して是正するか、作業手順書に記載しておくこと。不合格判定された単位容器又は閉塞の問題は、記録作成し、原因調査すること。
8.104 Appropriate maintenance procedures	8.104 適切な保守管理手順をリスクに基づ

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.	いて確立し、それに単位容器の密封の有効性に重要な工作機械の保守管理・検査計画を含めること。潜在的な製品品質の懸念を示唆する問題が特定されたらば、文書化し、原因調査すること。
BLOW-FILL-SEAL	成形同時充填
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 最終滅菌される製品の製造用の成形同時充填設備は、少なくともグレードD環境中に据え付けること。容器充填部の条件は、8.3.節及び 8.4.節の環境要求事項に適合すること。
8.106 BFS used for aseptic processing:	8.106 無菌操作に用いられる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. 無菌容器充填用のシャトル式設備については、パリソンが環境に開放されていることから、パリソンの押出し、射出成型及び閉塞が行われる区域は、重要区域におけるグレードＡ条件に合致すること。容器充填環境は、生菌数及び総微粒子量の限度値について非作業時及び作業時の両方でグレードＡ条件に合致するように設計され且つ維持管理されていること。
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. 無菌容器充填用のロータリー式設備については、パリソンが成形されると一般的に環境に対して閉鎖されており、パリソン内の容器充填環境は、生菌数及び総微粒子量の限度値について非作業時及び作業時の両方でグレードＡ条件に合致するように設計され且つ維持管理されていること。
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. 設備は少なくともグレードＣ環境中に据え付けられていること、ただし、グレートＡ／Ｂの着衣を使用すること。グレードＣ区域内でグレードＡ／Ｂの着衣を着用している作業者の微生物モニタリングが、リスクマネジメント原則に従って行われていること、また、その限度値及びモニタリング頻度は、当該作業者が実行する作業を考慮して適用されていること。
8.107 Due to the generation of particles from polymer extrusion and cutting during operation, and the restrictive	8.107 作動の際に樹脂の押出し・切断から微粒子が生じること、及びＢＦＳ設備の重要容器充填区画のサイズ制限があ

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.	るため、ＢＦＳ設備について作動時の総微粒子量モニタリングは求められていない。ただし、容器充填工程環境の重要区画が作動中にグレードＡ条件に合致することを当該設備の設計により実証するデータが利用可能であること。
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工程の生菌数の環境モニタリングは、リスクに基づき且つ本アネックスの９項に従って、設計されていること。作業時の生菌モニタリングは、重要操作（設備の組立てを含む）の全期間で行うこと。ロータリー式ＢＦＳ設備については、重要容器充填区画のモニタリングが可能でない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 環境管理・モニタリングプログラムは、可動部分及び当該ＢＦＳ工程により発生する複雑な気流経路並びに当該工程の高い発熱の影響を考慮に入れること（例：気流視覚化検討試験及び／又はその他同等の検討試験を用いることを通じて）。環境モニタリングプログラムは、空気フィルタの構成、空気フィルタの安全性、冷却システムの完全性（6.21 節を参照）、設備の設計及び適格性評価等の要因も検討すること。
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 成型された容器の押出し、成形又は閉塞の際に当該容器の重要接触面と接触する空気又はその他のガスは、適切なフィルタ処理がなされること。用いられるガスの品質及びガスのフィルタ処理システムの有効性は、6.18 節及び 6.19 節に従って、定期的に検証すること。
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 粒状樹脂の微粒子・微生物汚染を、当該粒状樹脂の貯蔵、検体採取及び配送のシステムを適切に設計し、管理し且つ保守管理することによって、防止すること。
8.112 The capability of the extrusion	8.112 成型された容器について適切な無菌

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.	性保証を供する押出しシステムの能力を理解し且つバリデートすること。製造材料樹脂についての検体採取頻度、バイオバーデン、及び（該当する場合）エンドトキシン／発熱性物質レベルが、ＰＱＳに定められ且つ管理され、また、ＣＣＳ中で検討されていること。
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 容器充填及び／又は押出し、成型及び閉塞の中断を要する介入操作並びに（求められる場合）容器充填機の再滅菌を明確に定めて、容器充填手順に記述されていること、また、（関連する場合）ＡＰＳに含めること（9.34 節、9.35 節及び 9.36 節を参照）。
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の適格性評価の際に同定された管理項目は、ＣＣＳと整合していること。検討すべき見地には以下が含まれるが、これらに限定されるものではない：
i. determination of the boundaries of the critical zone,	i. 重要区画の境界線の決定
ii. environmental control and monitoring, both of the machine and the background in which it is placed,	ii. 環境の管理及びモニタリング（ＢＦＳ機械及びそれが設置されているバックグラウンドの両方）
iii. personnel gowning requirements,	iii. 職員の作業衣着用要件
iv. integrity testing of the product filling lines and filtration systems (as relevant),	iv. 製品容器充填ライン及びフィルタ処理システムの完全性試験（関連する場合）
v. duration of the batch or filling campaign,	v. バッチ又は容器充填のキャンペーン工程の継続時間
vi. control of polymer granulate, including distribution systems and critical extrusion temperatures,	vi. 粒状樹脂の管理（配送システム及び重要押出し温度を含む）
vii. cleaning-in-place and sterilisation-in -place of equipment as necessary,	vii. 設備の定置清浄化及び定置滅菌（必要に応じて）
viii. machine operation, settings and alarm management (as relevant).	viii. 機械の操作、設定及び警報管理（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 設備の適格性評価の際にＢＦＳの重要工程パラメータを決定すること、且つ重要工程パラメータには以下を含めること（ただし、これらに限定されるものではない）：
i. clean-in-place and sterilisation-in-place of product pipelines and filling needles (mandrels);	i. 製品パイプライン及び充填針（芯金）の定置清浄化及び定置滅菌
ii. setting, maintenance and monitoring of extrusion parameters, including temperature, speed and extruder throat settings for parison thickness;	ii. 押出しパラメータ（温度、速度及びパリソン厚みについての押出し口の設定を含む）の設定、維持管理及びモニタリング

iii. setting, maintenance and monitoring of mould temperatures, including rate of cooling where necessary for product stability;	iii. 成型温度（製品の安定性のため必要な場合における冷却の速度を含む）の設定、維持管理及びモニタリング
iv. preparation and sterilisation of ancillary components added to the moulded unit, e.g. bottle caps;	iv. 成型された単位容器に取付けられる補助構成物（例：ボトルキャップ）の準備作業及び滅菌
v. environmental control, cleaning, sterilisation and monitoring of the critical extrusion, transfer and filling areas as relevant;	v. 重要な押出し、搬送及び容器充填の区域（関連する場合）の環境管理、清浄化、滅菌及びモニタリング
vi. batch-specific testing of package wall-thickness at critical points of the container;	vi. 容器の重要箇所における厚みについてのバッチ特定の試験
vii. settings for correct filling volumes, speeds and uniformity;	vii. 正確な容器充填量、充填速度及び充填均一性の設定
viii. settings for any additional printing (batch coding), embossing or debossing to ensure that unit integrity and quality is not compromised;	viii. 追加する印字（バッチ記号）、エンボス加工又はデボス加工が単位容器の完全性を損なわないことを確保する設定
ix. methods and parameters for integrity testing of 100% of all filled containers (see paragraph 8.22);	ix. 全ての充填済み容器についての 100%の完全性試験の方法及びパラメータ（8.22 節を参照）
x. settings for cutters or punches used to remove waste plastic surrounding filled units (flash removal).	x. 充填済み単位容器周囲の不用プラスチックを除去する（バリ除去）用の切断機又は打抜き機の設定
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の重要工程パラメータ及び設備の運用についての検証、モニタリング及び記録作成の適切な手順が、生産の際に適用されていること。
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 射出、成形及び閉塞の問題をどのように検出して是正するか、作業手順書に記載しておくこと。不合格判定された単位容器又は閉塞の問題は、記録作成し、原因調査すること。
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 成型された容器への構成物の取付け（例：ＬＶＰボトルへのキャップの取付け）がＢＦＳ工程に含まれる場合には、当該構成物を適切に除染した上で、清浄且つ管理されたプロセスを用いて当該工程に加えること。
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. 無菌操作工程については、構成物の取付けをグレードＡ条件下で、重要接触面の無菌性を確保するように予め滅菌済みの構成物を用いて行うこと。
ii. For terminally sterilised products, the validation of terminal sterilisation	ii. 最終滅菌法による製品については、当該構成物と成型された容器との間の全

processes should ensure the sterility of all critical product pathways between the component and moulded container, including areas that are not wetted during sterilisation.	ての重要製品経路（滅菌の際に湿潤しない区域を含む）の無菌性を、最終滅菌工程のバリデーションで確保すること。
iii. Testing procedures should be established and validated to ensure the effective sealing of components and moulded containers.	iii. 試験手順は、構成物及び成型された容器の有効な密封を確保するように確立し、バリデートすること。
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 適切な保守管理手順をリスクに基づいて確立し、それに単位容器の密封、完全性及び無菌性に重要な項目の保守管理及び検査の計画を含めること。
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 容器成形用の金型は重要設備とみなされており、金型に変更又は修正があれば、最終製品容器の完全性の評価に帰結させること、また、当該評価から示される場合にはバリデーションで裏付けること。潜在的な製品品質の懸念を示す問題が特定されたらば、文書化し、原因調査すること。
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 凍結乾燥は重要工程ステップであり、製品又は原材料の無菌性に影響を及ぼし得る全ての作業は、滅菌済み製品の無菌操作の延長として考える必要がある。凍結乾燥設備及びその工程は、凍結乾燥にかかる製品の容器充填から凍結乾燥工程の完了までの間の微生物・微粒子汚染を防止することによって、凍結乾燥の際に製品又は原材料の無菌性が保たれていることを確保するように設計されていること。講じられる全ての管理措置は、その製造所のＣＣＳによって決定すること。
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	8.122 凍結乾燥機及び付随する設備（例：トレイ、バイアル支持環）の滅菌は、バリデートされたものであること、また、その滅菌の一巡処理から使用までの間のホールドタイムは、ＡＰＳの際に適切にチャレンジ試験されていること（9.33 節を参照）。凍結乾燥機は、システム設計に基づいて、定期的に滅菌されていること。保守管理又は清掃

should be performed following maintenance or cleaning. Sterilised lyophilizers and associated equipment should be protected from contamination after sterilisation.	の後には、再滅菌が行われること。滅菌済みの凍結乾燥機及び付随する設備は、滅菌後の汚染から保護されていること。
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.[1]	8.123 凍結乾燥機及び付随する製品搬送／搬出入区域は、作業者の介在が可能な限り最小化されるように設計されていること。凍結乾燥機の滅菌の頻度は、その設計及び使用の際のシステム汚染に関連するリスクに基づいて決定されていること。バリア技術での分離によらずに手動で載荷物が出し入れされる凍結乾燥機は、毎回載荷の前に滅菌すること。自動化システムで載荷物が出し入れされ、又は閉鎖されたバリアシステムで保護される凍結乾燥機については、ＣＣＳの一部として、滅菌の頻度に妥当性が示され、文書化されていること。[1]
[1] This provision enters into force on 25 August 2024.	[1] 本規定は、2024 年 8 月 25 日に発効する。
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が、滅菌した後及び凍結乾燥の際に保たれていること。凍結乾燥機の完全性の維持管理用のフィルタは、当該システムの毎回の使用前に滅菌し、その完全性試験の結果はバッチ認証／出荷可否判定の一部とすること。チャンバーについての真空状態／漏れの完全性試験の頻度を文書化するとともに、凍結乾燥機内への空気漏れ量の許容上限を定めて、一巡処理毎の開始時にチェックすること。
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て、変形し又は損傷していないことを確保すること。
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 載荷搬入（及び搬出：凍結乾燥された原材料が未だ密封されておらず露出している場合）の設計について検討すべき点には、以下が含まれるが、これらに限定されるものではない：
i. The loading pattern within the lyophilizer should be specified and documented.	i. 凍結乾燥機内での載荷パターンを定めて文書化すること。
ii. The transfer of partially closed containers to a lyophilizer should be undertaken under grade A conditions at	ii. 部分的に栓がされた容器の凍結乾燥機への搬送は、常時グレードＡ条件下で行うとともに、直接の作業者介在が最小化

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).	されるように設計された方法で取り扱うこと。コンベアシステム又は可搬式システム等の技術（例：清浄空気搬送台車、可搬式一方向気流作業台）を用いて、部分的に栓がされた容器の搬送用システムの清浄度が維持管理されていることを確保すること。代替として、バリデーションで裏付けられる場合には、グレードAで閉塞されてグレードB区域内にある間は再び開けられないトレイを使い、部分的にストッパーが取り付けられたバイアルを保護し得る（例：適切に閉塞された箱）。
iii. Airflow patterns should not be adversely affected by transport devices and venting of the loading zone.	iii. 気流パターンが、搬送装置及び載荷区画の通気口によって好ましくない影響を受けてはならない。
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. 密封されていない容器（部分的にストッパーが取り付けられたバイアル等）が、グレードA条件下に保たれること、且つ、通常は物理的バリア技術又は他の適切な措置によって作業者から隔てられること。
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. 凍結乾燥機チャンバーを開ける前にストッパーの密封が完了していない場合には、凍結乾燥機から取り出された製品が、その後の取扱いの際にグレードA条件下に保たれること。
vi. Utensils used during loading and unloading of the lyophilizer (e.g. trays, bags, placing devices, tweezers) should be sterile.	vi. 凍結乾燥機への載荷物搬入・搬出の際に用いる器具（例：トレイ、バッグ、配置器具、ピンセット）が、無菌であること。
CLOSED SYSTEMS	閉鎖システム
8.127 The use of closed systems can reduce the risk of microbial, particle and chemical contamination from the adjacent environment. Closed systems should always be designed to reduce the need for manual manipulations and the associated risks.	8.127 閉鎖システムの使用は、隣接環境からの微生物、微粒子、化学物質の汚染のリスクを低減させることができる。閉鎖システムは、手動での操作の必要性及びそれに伴うリスクを低減させるように常に設計されていること。
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.	8.128 無菌操作用の閉鎖システムの全ての製品接触面の無菌性を確保することが重要である。無菌操作用の閉鎖システムの設計及び選定は、無菌性の保守管理を確保するものであること。最終的な滅菌グレードフィルタ以降の滅菌済み製品経路への無菌設備の接続部

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).	（例：チューブ／配管）は、無菌的に接続されるように設計されていること（例：組込み式無菌接続器具）。
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 適切な措置が整っていて、無菌接続部に使われる構成物の完全性が確保されていること。それを達成する方策が決定され、ＣＣＳ中に取り纏められていること。製品のみ均整を損なうリスクがあるときには、適切なシステム完全性試験を検討すること。供給者の評価には、システムの無菌性の喪失につながるおそれのある潜在的不具合の態様に関連するデータの照合を含めること。
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 閉鎖システムが設置されているバックグラウンド環境は、それらの設計及び行われる工程に基づくものであること。無菌操作についてシステム完全性が損なわれ得るリスクがあれば、そのシステムをグレードＡ内に設置すること。そのシステムが毎回の使用において完全性を保っていることを（例：圧の試験及び／又はモニタリングにより）示し得るときには、より低い等級の区域を使い得る。等級分けされた区域間での搬送があれば、徹底的に評価すること（4.10 節を参照）。閉鎖システムが（例：バルク製造ラインの保守管理のため）開放されるときには、その原材料に適当な等級分け（例：最終滅菌工程にはグレードＣ、無菌操作にはグレードＡ）がなされた区域内で行う、又は更なる清浄化及び消毒（無菌操作工程の場合においては滅菌）の対象とすること。
SINGLE USE SYSTEMS (SUS)	単回使用システム（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	8.131 ＳＵＳは、無菌製品の製造で用いられる技術で、再使用可能な設備の代替として用いられるものである。ＳＵＳは、個別の構成物であることもあれば、バッグ、フィルタ、チューブ、コネクタ、バルブ、貯蔵用ボトル及び検知機等の複数の構成物で出来ていることも

bottles and sensors. Single use systems should be designed to reduce the need for manipulations and complexity of manual interventions.	ある。単回使用システムは、操作の必要性及び手動での介入操作の複雑さを低減させるように設計されていること。
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 ＳＵＳに伴う特定のリスクのうち、ＣＣＳの一部として評価すべきものがいくつかある。それらのリスクには以下が含まれるが、これらに限定されるものではない：
i. the interaction between the product and product contact surface (such as adsorption, or leachables and extractables),	i. 製品と製品接触面との間の相互作用（吸着又は浸出物・抽出物）
ii. the fragile nature of the system compared with fixed reusable systems,	ii. 固定式で再利用可能なシステムと比較して損傷しやすいシステムの性質
iii. the increase in the number and complexity of manual operations (including inspection and handling of the system) and connections made,	iii. （システムの検査及び取扱いを含めて）手動での作業及び接続部の数及び複雑さの増大
iv. the complexity of the assembly,	iv. 組立ての複雑さ
v. the performance of the pre- and post-use integrity testing for sterilising grade filters (see paragraph 8.87),	v. 滅菌グレードフィルタについて使用前及び使用後の完全性試験の成績（8.87節を参照）
vi. the risk of holes and leakage,	vi. 穴・漏れのリスク
vii. the potential for compromising the system at the point of opening the outer packaging,	vii. 外部包装を開封する時点でシステムを毀損する可能性
viii. the risk of particle contamination.	viii. 微粒子汚染のリスク
8.133 Sterilisation processes for SUS should be validated and shown to have no adverse impact on system performance.	8.133 ＳＵＳの滅菌工程は、バリデートされたものであり、且つシステム性能への好ましくないインパクトがないことが示されていること。
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 使い捨てシステム（滅菌を含む）の供給者の評価は、そのシステムの選定・使用に重要である。無菌のＳＵＳについては、無菌性保証の検証が、供給者の適格性評価の一環として行われていること、また、受入れの際に各ユニットについての滅菌の立証がチェックされていること。
8.135 The adsorption and reactivity of the product with product contact surfaces should be evaluated under process conditions.	8.135 製品接触面との製品の吸着及び反応性が、工程条件下で評価されていること。
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	8.136 ＳＵＳが樹脂ベースの材質で造られている場合には特に、当該ＳＵＳの抽出物・浸出物の分析結果並びに製品の品質へのインパクトを評価すること。構成物毎に評価を行って、抽出物の分析結果データの適用性を評価するこ

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.	と。浸出物由来のリスクが高いと考えられる構成物（取り扱う原材料を吸着し得るもの又は原材料との接触時間が長いものを含む）については、浸出物の分析結果検討の評価（安全性上の懸念事項を含む）を考慮に入れること。シミュレートされた操作条件を適用するときには、当該条件が実際の操作条件を正確に反映していて且つ科学的根拠に基づくものであること。
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、意図された作業条件下で操作の間ずっと完全性を保つように設計されていること。単回使用構成物が通常時の処理又は輸送の際のどちらかでより極端な条件（例：凍結・解凍処理）に曝露され得る場合には、その構造的な完全性に対する注意が必要である。それには、組込み式無菌接続器具（加熱密封されたもの及び機械的に密封されたものの両方）が当該条件下で完全性を保つことの検証を含めること。
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 製品及びその工程の重要度に相応して、許容判断基準がＳＵＳについて確立され、実施されていること。受入れ時にＳＵＳの各部品をチェックして、承認された規格に従って製造され、供給され且つ配送されていることを確保すること。使用の前に、外部包装（例：外装ボール箱、製品袋の外観）、レベル印字の目視検査、及び添付書類の照査を行い、文書化すること。
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 組立て及び接続等、ＳＵＳについての手動での重要操作作業は、適切な管理の対象とし、ＡＰＳの際に検証すること。
9 Environmental & process monitoring	9　環境及び工程のモニタリング

GENERAL	全般事項
9.1 The site's environmental and process monitoring programme forms part of the overall CCS and is used to monitor the controls designed to minimize the risk of microbial and particle contamination. It should be noted that the reliability of each of the elements of the monitoring system (viable, non-viable and APS) when taken in isolation is limited and should not be considered individually to be an indicator of asepsis. When considered together, the results help confirm the reliability of the design, validation and operation of the system that they are monitoring.	9.1 その製造所の環境及び工程のモニタリングプログラムは、そのＣＣＳ全体の一部を形成するとともに、微生物・微粒子汚染のリスクを最小化するように設計された管理をモニターするため用いられる。そのモニタリングシステムの各要素（生菌、非生菌及びＡＰＳ）を単独で捉えてもその信頼性は限定的であって、個別に無菌状態の指標とみなしてはならないことに留意すること。それらの結果は、併せて検討するときに、それらがモニターしているシステムの設計、バリデーション及び運用の信頼性を確認することに役立つ。
9.2 This programme is typically comprised of the following elements:	9.2 本プログラムは一般的に、以下の要素で構成される：
i. environmental monitoring – total particle;	i. 環境モニタリング－総微粒子量
ii. environmental and personnel monitoring – viable particle;	ii. 環境及び人員のモニタリング－生菌粒子
iii. temperature, relative humidity and other specific characteristics;	iii. 温度、相対湿度その他特定の特性
iv. APS (aseptically manufactured product only).	iv. ＡＰＳ（無菌操作法により製造された製品のみ）
9.3 The information from these systems should be used for routine batch certification/release and for periodic assessment during process review or investigation. This applies for both terminal sterilisation and aseptic processes, however, the criticality of the impact may differ depending upon the product and process type.	9.3 これらモニタリングのシステムから得た情報は、通常時のバッチ認証／出荷可否判定に、並びに工程照査の際の定期的な評価及び原因調査に用いられるものであること。これは最終滅菌と無菌操作工程の両方に適用されるが、そのインパクトの重大性は、製品及び工程の類型によって異なり得る。
ENVIRONMENTAL AND PROCESS MONITORING	環境及び工程のモニタリング
9.4 An environmental monitoring programme should be established and documented. The purpose of the environmental monitoring programme, is to:	9.4 環境モニタリングプログラムが確立され、文書化されていること。環境モニタリングプログラムの目的は以下のとおり：
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設備が、設計及び規制上の要求事項に従って、適切な空気清浄度の環境を提供し続けることの保証を得る。
ii. Effectively detect excursions from environmental limits triggering investigation and assessment of risk to	ii. 環境限度値からの外れ値を効果的に検知して、原因調査及び製品品質へのリスクの評価の端緒とする。

product quality.	
Risk assessments should be performed in order to establish this comprehensive environmental monitoring programme, i.e. sampling locations, frequency of monitoring, monitoring methods and incubation conditions (e.g. time, temperature(s), aerobic and/or anaerobic conditions).	こうした包括的な環境モニタリングプログラム、即ち検体採取箇所、モニタリングの頻度、モニタリング方法及び培養条件（例：時間、温度、好気性及び／又は嫌気性条件）を確立するために、リスク評価を行うこと。
These risk assessments should be conducted based on detailed knowledge of; the process inputs and final product, the facility, equipment, the criticality of specific processes and steps, the operations involved, routine monitoring data, monitoring data obtained during qualification and knowledge of typical microbial flora isolated from the environment.	これらのリスク評価は、以下の詳細な知識に基づいて実施すること；工程でのインプット及び最終的な製品、その施設、設備、特定の工程及びステップの重要度、関連する作業、通常時のモニタリングデータ、適格性評価の際に得られたモニタリングデータ、及び環境から分離される典型的な微生物叢についての知識。
The risk assessment should include the determination of critical monitoring locations, those locations where the presence of microorganisms during processing may have an impact upon product quality, (e.g. grade A, aseptic processing areas and the grade B areas that directly interface with the grade A area). Consideration of other information such as air visualisation studies should also be included. These risk assessments should be reviewed regularly in order to confirm the effectiveness of the site's environmental monitoring programme. The monitoring programme should be considered in the overall context of the trend analysis and the CCS for the site.	そのリスク評価には、重要なモニタリング箇所、即ち工程処理の際に微生物が存在することで製品品質へのインパクトを有し得る箇所（例：グレードＡの無菌操作区域、及びグレードＡ区域と直接連結するグレードＢ区域）の決定を含めること。空気視覚化検討試験等、その他の情報の検討も含まれていること。これらのリスク評価は、その製造所の環境モニタリングプログラムの有効性を確認するため、定期的に照査されていること。そのモニタリングプログラムは、その製造所の傾向分析及びＣＣＳの全体的な状況において、検討されるものであること。
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、清浄空気設備及び人員について通常時のモニタリングが、工程の重要段階全て（設備の始動準備を含む）に亘って作業中に行われていること。
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 温度及び相対湿度等、その他の特性が、製品／工程処理／人員の要求事項に合う範囲内に管理されていて、所定の清浄度基準（例：グレードＡ又はＢ）が維持管理されていることを裏付けること。
9.7 The monitoring of grade A should	9.7 グレードＡについてのモニタリング

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.	は、重要作業の際に無菌操作条件が保たれていることを実証するものであること。無菌設備表面、容器、密栓及び製品への汚染のリスクが最も高くなる箇所で、モニタリングを行うこと。モニタリング箇所の選定並びに検体採取装置の向き及び配置は、妥当性が示されていて、且つ重要区域から信頼できるデータを得るのに適切なものであること。
9.8 Sampling methods should not pose a risk of contamination to the manufacturing operations.	9.8 検体採取方法が、製造作業に汚染のリスクをもたらしてはならない。
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 生菌粒子及び総微粒子量のモニタリングの結果に対して、適切な警報基準値及び処置限度値が設定されていること。総微粒子量の処置限度値の上限は表５に記載されている、また、生菌粒子の処置限度値の上限は表６に記載されている。なお、データ傾向分析、その工程の性質、又はＣＣＳ中で決定されたことに基づいて、一層厳格な処置限度値が適用され得る。生菌粒子と総微粒子量の両方の警報基準値が、クリーンルームの適格性評価試験の結果に基づいて確立され、且つ持続的な傾向分析データに基づいて定期的に照査されていること。
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（総微粒子量のみ）、グレードＢ、グレードＣ及びグレードＤの警報基準値は、好ましくない傾向（例：環境管理の低下を示す一定数の事象又は個別の事象）が検知され且つ対処されるように、設定されていること。
9.11 Monitoring procedures should define the approach to trending. Trends should include, but are not limited to:	9.11 モニタリング手順には、傾向分析への対応を規定すること。傾向分析には、以下を含めること（ただし、これらに限定されるものではない）：
i. increasing numbers of excursions from action limits or alert levels;	i. 処置限度値又は警報基準値からの外れ値の件数増大
ii. consecutive excursions from alert levels;	ii. 警報基準値からの外れ値続発
iii. regular but isolated excursion from action limits that may have a common cause, (e.g. single excursions that always follow planned preventative maintenance);	iii. 処置限度値からの単発的だが定期的に生じる外れ値で、共通した原因を有するおそれがあるもの（例：計画された予防的な保守管理の後で常に生じる単発の外れ値）

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.	iv. 微生物叢の種類及び数並びに特定微生物の優勢における変化。制御の喪失、清浄度の低下を示すおそれがある微生物の再生育、又は芽胞形成菌及びカビ等の制御することが困難なおそれのある微生物には、特に注意を払うこと。
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.	9.12 グレードC及びDのクリーンルームについての作業中のモニタリングは、適格性評価の際に収集されたデータ及び通常時のデータに基づいて行って、効果的な傾向分析ができるようにすること。警報基準値及び処置限度値についての要求事項は、行われる作業の性質により異なってくる。処置限度値は、表5及び表6に掲げられた値よりも厳格になり得る。
9.13 If action limits are exceeded, operating procedures should prescribe a root cause investigation, an assessment of the potential impact to product (including batches produced between the monitoring and reporting) and requirements for corrective and preventive actions. If alert levels are exceeded, operating procedures should prescribe assessment and follow-up, which should include consideration of an investigation and/or corrective actions to avoid any further deterioration of the environment.	9.13 処置限度値を超過しているときの、根本原因調査、製品（そのモニタリングから報告までの間に生産されたバッチを含む）への潜在的なインパクト、及び是正措置・予防措置の要求事項を、作業手順に規定すること。警報基準値を超過しているときの、評価及びフォローアップを作業手順に規定して、それらに環境の更なる低下を回避するための調査及び／又は是正措置・予防措置の検討を含めること。
ENVIRONMENTAL MONITORING – TOTAL PARTICLE	環境モニタリング　－　総微粒子量
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が得られるように総微粒子量のモニタリングを確立して、無菌作業の環境が適格性評価された状態に維持管理されていることを確保すること。
9.15 The limits for environmental monitoring of airborne particle concentration for each graded area are given in Table 5.	9.15 グレード毎の浮遊微粒子汚染の環境モニタリングの限度値を、表5に示す。

Table 5: Maximum permitted total particle concentration for monitoring.

Grade	Maximum limits for total particle ≥ 0.5 µm/m³		Maximum limits for total particle ≥ 5 µm/m³	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Not predetermined [a]	29 300	Not predetermined [a]

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

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).

Note 2: The occasional indication of macro particle counts, especially ≥ 5 µm, within grade A may be considered to be false counts due to electronic noise, stray light, coincidence loss etc. However, consecutive or regular counting of low levels may be indicative of a possible contamination event and should be investigated. Such events may indicate early failure of the room air supply filtration system, equipment failure, or may also be diagnostic of poor practices during machine set-up and routine operation.

表５：モニタリングでの総微粒子量の許容上限

グレード	総微粒子量の上限 0.5 µm/m³ 以上		総微粒子量の上限 5 µm/m³ 以上	
	休止時	作業時	休止時	作業時
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 9300
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	予め決めず[a]	29 300	予め決めず[a]

[a] グレードＤについては、処置限度値は予め定められていない。リスク評価及び通常時のデータに基づいて、製造業者が作業時の限度値を確立すること（該当する場合）。

注１：「非作業時」状態について表中に示されている微粒子限度値は、作業の完了後に無人状態で、適格性評価の際に定められた短時間の「クリーンアップ」期（ガイダンス値として 20 分未満）を経た後に達成されるものであること（4.29 節を参照）。

注２：グレードＡ中においてマクロ粒子（特に５μｍ以上のもの）計数が時折表示される場合は、電気的なノイズ、迷光、偶然一致した減損等による誤計数であると考えてよい。ただし、低レベルで連続した又は規則的な計数があるときには、汚染事象の可能性を示唆していることがあり得るので調査すること。そうした事象は、室内空気供給のフィルタ処理システムの初期不具合、設備不具合を示しているおそれがあり、又は機械の始動準備及び通常時の作業の際の杜撰な慣行を診断することにもなり得る。

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、重要操作（設備の部品組立てを含む）の間はずっと、微粒子のモニタリングがなされること。
9.17 The grade A area should be monitored continuously (for particles ≥0.5 and ≥5 μm) and with a suitable sample flow rate (at least 28 litres ($1ft^3$) 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区域は、（0.5μｍ以上及び５μｍ以上の微粒子について）連続的に、且つ適切な検体流量（少なくとも毎分 28 リッター（１ｆｔ^3））でモニターして、全ての介入操作、一過性の事象及びシステム低下が捕捉されるようにすること。そのシステムは、各個別検体の結果について、潜在的な外れ値を同定して適時に対応することができるような頻度で、警報基準値及び処置限度値との相関を頻繁に示すものであること。警報基準値を超過しているときには、警報が発せられること。追加の微生物モニタリングの検討を含めて、警報に対応してとるべき処置が、手順に定められていること。
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 検体採取の頻度は減らし得るが、グレードＢ区域に同様のシステムを用いることが推奨される。グレードＢ区域は、汚染のレベルの増大及びシステム低下があれば、そのプログラムが捕捉することができるような頻度及び適切な検体サイズで、モニタリングすること。警報基準値を超過しているときには、警報が発せられること。
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には、その製造作業に用いられる原材料（例：生きている微生物、粉状製品又は放射性医薬品）であって、生物学的、科学的又は放射線の危害を引き起こすおそれのあるものによってもたらされるリスクを考慮に入れること。
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	9.20 関係のある工程のため汚染が存在し、微粒子計数装置を損傷するおそれがある、又は危害（例：生きている微生物、粉状製品及び放射線の危害）をもたらす場合においては、そのリスクに曝される前と後の両方で環境等級分けを保証するような頻度及びストラテジーが採用されること。その工程の包括的なモニタリングを確保するように、生菌粒子のモニタリングを増やすことを検討すること。加えて、シミュレートさ

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.	れた作業の際にもモニタリングを行うこと。そうした作業は、適切な間隔で行われていること。そのアプローチは、ＣＣＳ中に定められていること。
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 自動化システムを用いて採取されるモニタリング検体のサイズは、通常、当該システムの検体採取速度との相関関係になる。検体量について、クリーンルーム及び清浄空気設備の正式な等級分けに用いられた量と同じである必要はない。モニタリング検体量には、妥当性が示されていること。
ENVIRONMENTAL AND PERSONNEL MONITORING – VIABLE PARTICLE	環境及び人員のモニタリング－生菌粒子
9.22 Where aseptic operations are performed, microbial monitoring should be frequent using a combination of methods such as settle plates, volumetric air sampling, glove, gown and surface sampling (e.g. swabs and contact plates). The method of sampling used should be justified within the CCS and should be demonstrated not to have a detrimental impact on grade A and B airflow patterns. Cleanroom and equipment surfaces should be monitored at the end of an operation.	9.22 無菌作業が行われる場所では、落下菌計測用プレート、一定体積の空気検体採取、手袋、作業衣及び表面の検体採取（例：スワブ及び表面付着菌計測用プレート）等の方法を組み合わせて用いて、微生物モニタリングを頻繁に行うこと。用いられる検体採取の方法は、ＣＣＳ中で妥当性が示されていること、且つグレードＡ及びＢの気流パターンへの有害なインパクトがないことが実証されていること。クリーンルーム及び設備の表面は、１作業の終了の都度にモニターすること。
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 クリーンルーム内での管理に影響を及ぼすおそれがある潜在的な汚染の事案を検知するためには、普段の製造作業が行われていないとき（例：消毒後、製造の開始前、バッチの完了時、及び停止期間の後）のクリーンルーム内、及び使われていない付随する室内でも、生菌粒子モニタリングが行われていること。事案が生じた場合には、是正措置（例：清浄化及び消毒）の効果の検証として、検体採取箇所を追加して行うこともあり得る。
9.24 Continuous viable air monitoring in grade A (e.g. air sampling or settle	9.24 重要な処理（設備（無菌操作装置）の組立て及び重要工程を含む）が行われ

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.	ている全期間に亘って、グレードA内での継続的な浮遊生菌モニタリング（例：空気検体採取又は落下菌計測用プレート）がなされていること。類似のアプローチが、グレードBクリーンルームについて、その無菌操作へのインパクトのリスクに基づいて検討されていること。全ての介入操作、一過性の事象及びシステム低下が捕捉され、且つモニタリング作業の介入操作で引き起こされるリスクを避けるようにする方法で、モニタリングが行われていること。
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 リスク評価では、行われる作業及び重要区域への近接さに基づいた人員のモニタリングの箇所、種類及び頻度を評価すること。モニタリングには、工程中に定期的な間隔で、人員についての検体採取を含めること。人員についての検体採取は、工程を毀損しない方法で行うこと。重要介入操作に関わった後（少なくとも手袋で、なお、その工程に該当する場合には作業衣部分でのモニタリングを要し得る）及びグレードBクリーンルームから退室する都度に（手袋及び作業衣で）人員をモニターすることにつき、特に検討がなされること。手袋のモニタリングを重要介入操作後に行う場合には、作業の続行前に、外側の手袋を交換すること。重要介入操作後に作業衣のモニタリングを要する場合には、そのクリーンルーム内で更に作業する前に、その作業衣を交換すること。
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及びグレードBの区域内における人員の微生物モニタリングを行うこと。作業が本質的に手作業である場合（例：無菌操作法による調製作業又は容器充填作業）には、リスクが増大することから、作業衣の微生物モニタリングに重点を強めるとともに、ＣＣＳ中で妥当性を示すこと。
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 モニタリングを日常的に製造人員が実行する場合には、品質部門による定期的な監督の対象とすること（8.19 節も参照）。

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且つ製品へのリスクを低減させるために、迅速法等の適切な代替のモニタリングシステムの採択が、製造業者によって検討されていること。それらの迅速・自動化微生物モニタリング方法は、それらの有効性又は確立されている方法に対する優位性がバリデーションで実証された後に、採択され得る。
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 検体採取方法及び用いられる設備が十分に理解されていること、また、正しい作業及び得られた結果の解釈のため、手順書が整っていること。選択された検体採取方法の回収効率を裏付けるデータが用意されていること。
9.30 Action limits for viable particle contamination are shown in Table 6.	9.30 生菌粒子汚染の処置限度値を、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	-

[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).

- 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.

[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.

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

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).

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.

表６：生菌粒子汚染の処置限度値の上限

グレード	浮遊菌検体 ＣＦＵ／m^3	落下菌 計測用プレート （直径 **90 mm**） ＣＦＵ／４時間[a]	表面付着菌 計測用プレート （直径 **55mm**），ＣＦＵ／プレート[b]	手袋押捺 （両手５指を含む） ＣＦＵ／手袋
A	生育なし[c]			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

[a] - 落下菌計測用プレートを作業（設備の始動準備を含む）の間、グレードＡ及びＢの区域内で曝露させておき、必要に応じて最長でも４時間後に交換すること（曝露時間は、再生育検討試験*訳注を含むバリデーションに基づくものであること、また、使用培地の適合性に負の影響があってはならない）。

（＊訳注：培地が乾燥して落下菌の再生育を阻害することがないことを確認するためのもの）

- グレードＣ及びＤの区域については、曝露時間（最長４時間まで）及び頻度はＱＲＭに基づくものであること。
- 個々の落下菌計測用プレートは、４時間未満で曝露させることがあり得る。

[b] 表面付着菌計測用プレートの限度値は、グレードＡ及びグレードＢの区域内の設備、部屋及び作業衣の表面に適用する。通常時の作業衣モニタリングは、通常、グレードＣ及びＤの区域には要求されておらず、それら区域の機能に応じて行う。

[c] グレードＡについて生育があれば、原因調査を行うこととなることに留意すること。

注１：上記の表中に掲げられたモニタリング方法の種類は例示であり、製品が汚染され得る重要工程の全体（例：無菌操作ラインの始動準備、無菌操作、容器充填及び凍結乾燥機載荷）に亘って情報を提供するという目的に合致すれば、他の方法を用い得る。

注２：本文書全体を通して、ＣＦＵを使って限度値を適用している。別の又は新たな技術を用いてＣＦＵと異なるやり方の結果がもたらされるときには、製造業者が、適用される当該限度値に妥当性を科学的に示すこと、また、なるべくＣＦＵに対する相関を示すこと。

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	9.31 グレードＡ及びグレードＢの区域内で検出された微生物は、種レベルまで同定すること、また、製品品質（関係するバッチ毎）及び管理された状態全体への、当該微生物の潜在的なインパクトを評価すること。グレードＣ及びＤの区域内（例えば、処置限度値又は警報基準値を超過した場所）で検出された微生物の同定、又は管理の喪失、清浄度の低下を示すおそれのある又は芽胞形成菌及びカビ等の制御することが困難であるおそれのある微生物の分離の後の同定についても、十分な頻度

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.	で検討して、それら区域の典型的な微生物叢についての最新の理解を維持すること。
ASEPTIC PROCESS SIMULATION (APS) (ALSO KNOWN AS MEDIA FILL)	無菌操作プロセスシミュレーション（ＡＰＳ）（培地充填ともいう）
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 無菌操作になされている管理の有効性の定期的な検証には、製品の代わりに無菌の栄養培地及び／又は代用物を用いるＡＰＳを含めること。そのＡＰＳは、無菌操作工程又は無菌操作工程の局面をバリデートする第一の手段とみなしてはならない。工程設計、医薬品品質システム及び工程管理の厳守、教育訓練、及びモニタリングデータの評価を通じて、無菌操作工程の有効性を判定すること。適切な栄養培地及び／又は代替物の選定は、無菌操作工程の際に製品無菌性にリスクをもたらすと評価された物理的な製品特性を模する、培地及び／又は代用物の能力に基づいてなされるものであること。入り込んだ微生物汚染の生存性に工程段階が間接的にインパクトを与え得る場合（例：無菌操作法により生産された半固形剤、散剤、固形剤、マイクロスフェア、リポゾーム及びその他の製剤で、製品が冷却され、又は加熱され、又は凍結乾燥される場合）には、その作業にできるだけ近くなる代替手順を開発すること。代用材料（緩衝液等）がＡＰＳの一部に用いられる場合には、その代用材料が潜在的な汚染の生育を阻害するものであってはならない。
9.33 The APS should imitate as closely as possible the routine aseptic manufacturing process and include all the critical manufacturing steps,	9.33 ＡＰＳは、通常時の無菌製造工程に可能な限り近く模したものであること、また、特に以下の重要な製造ステップを全て含めること：

specifically:	
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. その工程で使用される原材料の滅菌・除染の一巡処理に続いて行われる、容器が密封されるところまでの全ての無菌操作作業が、そのＡＰＳで評価すること。
ii. For non-filterable formulations, any additional aseptic steps should be assessed.	ii. フィルタ処理のできない製剤について、追加的な無菌操作ステップがあれば評価すること。
iii. Where aseptic manufacturing is performed under an inert atmosphere, the inert gas should be substituted with air in the process simulation unless anaerobic simulation is intended.	iii. 無菌製造が不活性ガス環境下で行われる場合には、その不活性ガスの代わりに空気を当該プロセスシミュレーションで用いること（なお、嫌気性条件のシミュレーションを目的とするときには、この限りでない）。
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. 無菌の粉体の添加を要する工程では、評価対象の工程で用いられるものと同じ容器に収められている、許容し得る代用材料を用いること。
v. Separate simulations of individual unit operations (e.g. processes involving drying, blending, milling and subdivision of a sterile powder) should be avoided. Any use of individual simulations should be supported by a documented justification and ensure that the sum total of the individual simulations continues to fully cover the whole process.	v. 個別の単位作業（例：無菌の粉体の乾燥、混合、粉砕及び小分けを含む工程）を分離してシミュレーションするのは、避けること。個別シミュレーションを用いるときには、文書化された妥当性説明によって裏付けられること、且つ当該個別シミュレーションの合算で工程全体を完全にカバーすることを確保すること。
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の手順は、ワーストケースの作業パラメータを反映して文書化された妥当性のある特定の条件下での容器充填、凍結乾燥機への搬送、搬入、代表的なチャンバー内滞留時間、搬出及び容器閉塞を含めて、無菌操作の連鎖全体を反映するものであること。
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. 凍結乾燥工程のシミュレーションは、その工程の全ての局面（汚染菌の生存又は再生育に影響を及ぼすおそれのあるものを除く）を真似るものであること。例えば、凍結乾燥される溶液が沸騰し又は実際に凍結することは避けること。ＡＰＳの設計を決定するに当たって検討すべき要素には、以下が含まれる（該当する場合）：
● the use of air to break vacuum instead of nitrogen or other process	● 真空状態を解除するために、窒素その他のガスの代わりに空気を用いる

gases,	
● replicating the maximum interval between sterilisation of the lyophilizer and its use,	● 凍結乾燥機を滅菌してから使用するまでの間の最長間隔を再現する
● replicating the maximum period of time between filtration and lyophilization, and	● 濾過処理から凍結乾燥までの間の最長時間を再現する
● 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.	● ワーストケース状況の定量的観点（例：トレイの最大数を載荷する、チャンバーが環境に開放されている場合における載荷の最長継続時間を再現する）
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では、通常の生産の際に起こることが分かっている種々の無菌操作及び介入操作、並びにワーストケース状況を考慮に入れ、且つ以下を考慮に入れること：
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. 通常時の工程を反映する固有の介入操作及び是正操作が、通常時の無菌操作工程の際と同様の方法及び頻度で行われること。
ii. The inclusion and frequency of interventions in the APS should be based on assessed risks posed to product sterility.	ii. ＡＰＳにおける介入操作の包含及び頻度は、製品の無菌性にもたらされるものと評価されたリスクに基づくものであること。
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ってはならない。
9.36 In developing the APS plan, consideration should be given to the following:	9.36 ＡＰＳ計画を策定するに当たって、以下について検討がなされること：
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. 関連する変動要因（容器サイズ及びライン速度等）及び工程へのそれらのインパクトをカバーしているワーストケース条件の同定。その評価の結果は、選定された変動要因の妥当性を示すものであること。
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. バリデーションに用いる容器／密栓複合物の代表的なサイズを決定する。工程の同等性が科学的に妥当性を示されている場合には、別製品の同じ容器／栓複合物構成のバリデーションについて、ブラケティング又はマトリクスのアプローチを検討し得る。
iii. Maximum permitted holding times for sterile product and equipment exposed during the aseptic process.	iii. 無菌操作工程の際に露出する無菌の製品及設備のホールドタイムの許容上限

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. 容器毎の充填量は、無菌製品を直接汚染し得る全ての設備・構成物の表面に培地が接触することを確保するに十分な量であること。その使用量は、十分な上部空間ができて潜在的な微生物を生育し易くし、且つ検査の際に濁りを検出できることを確保するものであること。
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. 通常時の無菌製造工程で用いられる不活性ガスの代わりに空気を用いる要求事項（なお、嫌気性条件のシミュレーションを目的とするときには、この限りでない）。そうした状況においては、バリデーション全体のストラテジーの一環として、不定期で嫌気性条件のシミュレーションを検討すること（9.33 節 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. 選定した栄養培地は、関連する薬局方に記載されている所定の指標菌、及び適切に全体を反映する現地分離菌を生育させることができるものであること。
vii. The method of detection of microbial contamination should be scientifically justified to ensure that contamination is reliably detected.	vii. 微生物汚染の検出の方法に科学的な妥当性を示して、信頼性をもって汚染が検出されることを確保すること。
viii. The process simulation should be of sufficient duration to challenge the process, the operators that perform interventions, shift changes and the capability of the processing environment to provide appropriate conditions for the manufacture of a sterile product.	viii. 無菌操作プロセスシミュレーションは、その工程、介入操作を実行する作業者、作業シフト交代、及び無菌製品の製造に適切な条件を与える無菌操作環境の能力をチャレンジ試験するのに十分な期間であること。
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. 製造業者がいくつもの作業シフト又は延長作業シフトを運用している場合には、そうした作業シフトに特異的な要因のうち製品の無菌性にリスクをもたらすと評価されたもの（例えば、クリーンルーム内に滞在し得る最長時間）を盛り込むように、ＡＰＳが設計されていること。
x. Simulating normal aseptic manufacturing interruptions where the process is idle (e.g. shift changeovers, recharging dispensing vessels, introduction of additional equipment).	x. 工程が一時停止になっている場合における通常の無菌製造の中断（例：作業シフトの切替え、分注槽への補充、追加設備の導入）をシミュレートする。
xi. Ensuring that environmental	xi. 通常時の生産に求められているとお

monitoring is conducted as required for routine production, and throughout the entire duration of the process simulation.	りに、且つ当該プロセスシミュレーションの全期間に亘って、環境モニタリングが実施されていることを確保する。
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. バリア技術の利用又は無菌原薬の製造等においてキャンペーン製造が生じる場合には、そのキャンペーン製造の開始時及び終了時の両方に付随するリスクをシミュレートするように当該プロセスシミュレーションを設計・実行すること、及びキャンペーン製造期間がリスクを全くもたらさないことを実証することにつき、検討がなされること。
xiii. The performance of "end of production or campaign APS" may be used as additional assurance or investigative purposes; however, their use should be justified in the CCS and should not replace routine APS. If used, it should be demonstrated that any residual product does not negatively impact the recovery of any potential microbial contamination.	xiii. 「生産終了時又はキャンペーン製造終了時に行われたＡＰＳ」の成績は、上乗せの保証又は調査の目的で使用し得る；ただし、そうした目的の使用にはＣＣＳ中で妥当性が示されていること、なお、通常時のＡＰＳに代えてはならない。使用するときには、残留産物があっても潜在的な微生物汚染の再生育に負のインパクトを全く与えないことが実証されていること。
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 無菌原薬については、通常時の作業を反映させ、ワーストケースにおける介入作業をシミュレートし、且つ当該無菌製品と接触することになる表面全てをカバーするのに十分な大きさのバッチサイズであること。加えて、全てのシミュレーション材料（代用物又は生育培地）が、微生物評価の対象になっていること。当該シミュレーション材料は、シミュレートされる工程の評価を納得するに足りるものであること、且つ微生物の再生育を阻害するものであってはならない。
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,	9.38 最初のバリデーションの一環として、無菌造作工程が生じ得る全ての作業シフトをカバーする少なくとも３回連続した満足のいくシミュレーション試験と併せて、ＡＰＳが行われていること、且つ、作業実務、施設、付帯設備又は設備のうち、製品の無菌性保証にインパクトがあると評価されているものに重大な変更（例：ＨＶＡＣシステム、設備の改修、工程、作業シフトの数及び人員の数の変更、主要施設の操業停止）があった後にも、ＡＰＳが行われ

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.	ていること。通常、ＡＰＳ（定期的な再バリデーション）は、無菌操作工程毎に、容器充填ライン毎に、且つ作業シフト毎に年２回（概ね６ヶ月毎に）繰り返すものであること。各作業者は、少なくとも毎年１回、問題ない結果となったＡＰＳに参加していること。長期間の活動停止又はラインを廃止若しくは移転する前に、操業停止前の最後のバッチ後のＡＰＳを行うことにつき、検討がなされること。
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 手動での作業（例：無菌操作法による調製作業又は容器充填作業）が生じる場合には、容器、容器密栓及び一連の設備の種類毎に、それぞれ少なくとも３回連続して問題ない結果となったＡＰＳに参加している作業者で、導入時にバリデートし、且つ各作業者について概ね６ヶ月毎に１回のＡＰＳで再バリデートすること。ＡＰＳのバッチサイズは、通常時の無菌製造工程において用いられているサイズを模したものであること。
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で処理される（充填される）培地*訳注の本数は、その無菌製造工程全体を反映する全ての活動を効果的にシミュレートするに十分な数であること。充填される培地*訳注の本数の妥当性説明が、ＣＣＳ中に明確に取り纏められていること。一般的に、少なくとも5000から10000本の培地が充填される。バッチサイズが小さいもの（例：5000本未満）については、ＡＰＳのための容器の本数は少なくとも生産バッチのサイズと等しくすること。 （＊訳注：充填した１本単位）
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	9.41 充填したＡＰＳ培地*訳注は、培養前に撹拌し、振り混ぜ又は倒立させて、培地が容器内側表面全体に接触することを確保すること。ＡＰＳで得られる培地本数を全て（外観上の不良がある単品又は工程内管理の非破壊チェックを受けたものを含めて）培養・評価すること。当該プロセスシミュレーションの際に培地*訳注が破棄されて培養されないときには、通常時の容器充填の際に破棄されるものに相当し得るものであること、且つ同じ状況下において除

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.	去しなければならないこと（介入操作の種類；操作ライン配置；除去する本数の特定）が生産ＳＯＰに明確に定められているときに限る。如何なる場合でも、培地充填の介入操作の際に除去される培地本数が、生産の実行の際に取り除かれるものよりも多いことがあってはならない。始動準備過程の後又は特定種類の介入操作の後の通常生産の際に破棄しなければならないものが、事例に含まれ得る。工程を完全に理解し、且つ無菌操作法による始動準備又は必須とされるラインクリアランスの際の汚染リスクを評価するため、除去された培地*訳注は一般的に、別途に培養されるが、ＡＰＳの適否判断に必ずしも含めることは要しない。 （＊訳注：充填した１本単位）
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 原材料のうち製品接触面に接触するが破棄されるもの（例：製品の洗い流し液）が工程に含まれる場合には、破棄される当該原材料を栄養培地でシミュレートし、ＡＰＳの一環として培養すること（なお、その廃棄過程が製品の無菌性にインパクトを与えないことを明確に実証し得るときには、この限りでない）。
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 充填したＡＰＳ培地*訳注は、透明な容器中で培養して、微生物成育の目視検知を確保すること。製品容器が透明でない場合（例：褐色ガラス、不透明なプラスチック）には、汚染の検出を容易にするように、同一組成の透明容器が代用となり得る。同一組成の透明容器が代用できないときには、微生物成育の検出に適切な方法を開発し、バリデートすること。汚染された培地*訳注から分離された微生物は、実施できれば種レベルまで同定して、可能性のある汚染源の特定に役立てること。 （＊訳注：充填した１本単位）
9.44 Filled APS units should be incubated without unnecessary delay to achieve the best possible recovery of potential	9.44 充填したＡＰＳ培地*訳注は、潜在的な汚染の再生育に可能な限り到達させるように、不要な遅滞なく培養すること。

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.	培養の条件及び期間の選定は、科学的に妥当性が示され、且つ適切なレベルの微生物汚染の検出感度をもたらすことがバリデートされているものであること。 （＊訳注：充填した１本単位）
9.45 On completion of incubation:	9.45 培養の完了時には；
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. 微生物汚染の検出について適切に教育訓練を受け、且つ適性評価を受けている人員が、充填したＡＰＳ培地*訳注を検査すること。検査は、微生物汚染があれば検出し易くする条件下で実施すること。 （＊訳注：充填した１本単位）
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. 充填した培地*訳注の検体に適切な範囲の指標菌及び適切に全体を反映する現地分離菌を播種して、陽性対照試験を行うこと。 （＊訳注：充填した１本単位）
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 生育なしを目標とすること。汚染された培地*訳注があれば、不合格のＡＰＳとすること、また、以下の措置をとること： （＊訳注：充填した１本単位）
i. an investigation to determine the most probable root cause(s);	i. 可能性が最も高い根本原因を判定するための調査
ii. determination and implementation of appropriate corrective measures;	ii. 適切な是正措置の決定・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. 工程が管理された状態に復旧していることを実証するためには、連続して繰り返し問題ない結果となった十分な回数のＡＰＳ（通常は、最低限３回）が実施されること。
iv. a prompt review of all appropriate records relating to aseptic production since the last successful APS;	iv. 直近で問題ない結果となったＡＰＳ以降の、無菌操作法による生産に関連する適当な記録書全ての迅速な照査；
a) The outcome of the review should include a risk assessment of potential sterile breaches in batches manufactured since the last successful APS.	a) 照査の結果には、直近で問題ない結果となったＡＰＳ以降の製造バッチにおいて無菌性が破れている可能性についてのリスク評価を含めること。
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) 市場に出荷されていない他のバッチ全てを、当該調査の対象範囲に含めること。それらの出荷可否判定状況に関して決定するには、その調査結果を検討すること。
v. all products that have been manufactured on a line subsequent to a process simulation failure should be	v. プロセスシミュレーション失敗となった後の作業ラインで製造されていた全ての製品を、当該プロセスシミュレーシ

quarantined until a successful resolution of the process simulation failure has occurred;	ョン失敗が問題なく解決されるまで、区分保管すること。
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. 当該失敗が作業者の活動に関連するものであったことが根本原因調査で示された場合には、再教育訓練・再適性評価を受けるまで、その作業者の活動を制限する措置をとること。
vii. production should resume only after completion of successful revalidation.	vii. 生産は、問題ない結果となった再バリデーションの完了後に限り、再開すること。
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 全てのＡＰＳの実行が完全に文書化され、処理された培地*訳注（例：充填した培地、培養された培地、培養されなかった培地）の収支が示されていること。充填して培養されなかった培地*訳注について妥当性が、その文書中に示されていること。ＡＰＳの際に行われた全ての介入操作（各介入操作の開始・終了時間、関与した人物を含む）が記録作成されていること。全ての微生物モニタリングデータが他の試験データと同様に、ＡＰＳバッチ記録中に記録されること。 （＊訳注：充填した１本単位）
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の実行を中断するのは、商業生産ロットと等しく取り扱う旨を手順書で定めている状況下に限ること。そうした場合においては、原因調査を文書化すること。
9.49 An aseptic process should be subject to a repeat of the initial validation when:	9.49 以下の場合には、無菌操作工程を、最初のバリデーションのやり直し対象とすること。
i. the specific aseptic process has not been in operation for an extended period of time; or	i. 特定の無菌操作工程が一定期間、休止していた場合
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. 無菌操作工程に影響を及ぼす可能性がある工程、設備、手順又は環境の変更がある場合、又は新たな製品容器若しくは容器・密栓複合物がある場合
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	10.1 適切な教育訓練を受け且つ微生物学、無菌性保証の経験及び工程についての知識を有する人員が揃っていて、製造活動の設計、環境モニタリング体制、及び微生物学的に関連付く事象が無菌製品の安全性に与えるインパクトを評価する調査を支援すること。

of microbiologically linked events to the safety of the sterile product.	
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 材料物質、構成物及び製品の規格に、微生物、微粒子及びエンドトキシン／発熱性物質の限度値の要求事項を含めること（モニタリング及び／又はＣＣＳによって、その必要性が示されている場合）。
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、無菌操作法により容器充填された製品と最終滅菌法による製品の両方について、バッチ毎に行うこと、且つその結果は、最終的なバッチ照査の一環として検討すること。最終的な滅菌グレードフィルタ又は最終滅菌工程の直前でのバイオバーデンについて限度値（用いられる滅菌方法の有効性に関わるもの）が定められていること。検体は、ワーストケース想定（例：ホールドタイムの終期）を反映するものとなるように採取すること。最終滅菌法による製品についてオーバーキル滅菌パラメータが設定されている場合には、スケジュール立てた適切な間隔で、バイオバーデンをモニターすること。
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、滅菌の一巡処理を始める前の容器充填済み製品の滅菌前バイオバーデンモニタリングを支援するプログラムを開発すること、且つバイオバーデン測定をバッチ毎に行うこと。滅菌前の充填済み単位容器の検体採取箇所は、ワーストケース想定に基づくものであること、且つバッチ全体を反映するものであること。バイオバーデン試験の際に微生物が見つかったら同定すること、且つ滅菌工程の有効性へのインパクトを判定すること。適宜、エンドトキシン／発熱性物質のレベルをモニターすること。
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	10.5 最終製品に適用される無菌試験は、保証する一連の重要管理措置における最後の措置と考えられるに過ぎないものであること。設計、手順又はバリデーションのパラメータに合致しない製品の無菌性を保証するため用いることは

does not meet its design, procedural or validation parameters. The test should be validated for the product concerned.	できない。無菌試験は、関係する製品毎にバリデートされたものであること。
10.6 The sterility test should be performed under aseptic conditions. Samples taken for sterility testing should be representative of the whole of the batch but should in particular include samples taken from parts of the batch considered to be most at risk of contamination, for example:	10.6 無菌試験は、無菌条件下で行うこと。無菌試験用に採取された検体は、そのバッチ全体を反映するものであること、ただし、例えば以下に示すような、そのバッチのうち汚染のリスクが最も高いと考えられる部分を特に含めること：
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. 無菌的に容器充填されている製品については、そのバッチの最初及び最後に容器充填されたものを、検体に含めること。リスクに基づいて、追加の検体（例：重大な介入操作後に採取された検体）を検討すること。
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. 最終容器に入った状態で加熱滅菌されている製品については、採取検体が、ワーストケースの位置（例：各載荷のうち温度が最も低い又は熱が最も伝わりにくい可能性がある部分）を反映するものであること。
iii. For products which have been lyophilized, samples taken from different lyophilization loads.	iii. 凍結乾燥されている製品については、異なる凍結乾燥載荷物から採取された検体。
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：製造工程でサブバッチができる場合（例：最終滅菌法による製品）には、各サブバッチから無菌試験検体を採取し、サブバッチ毎の無菌試験を行うこと。その他の最終製品試験を別々に試験することについても、検討すること。
10.7 For some products it may not be possible to obtain a sterility test result prior to release because the shelf life of the product is too short to allow completion of a sterility test. In these cases, the additional considerations of design of the process and additional monitoring and/or alternative test methods required to mitigate the identified risks should be assessed and documented.	10.7 一部の製品については、その製品の有効期間が短く無菌試験を完了できないことから、出荷可否判定の前に無菌試験結果を得ることができない場合があり得る。そのような場合には、工程の設計についての追加検討、並びに同定されたリスクを軽減するため必要な追加のモニタリング及び／又は代替試験法を評価し、文書化すること。
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	10.8 無菌試験前の検体の外部表面を除染するため用いられる工程（例：気化酸化エチレン、紫外線）が、試験方法の感度又は当該検体の信頼性に負のインパクトを与えてはならない。

the test method or the reliability of the sample.	
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 製品試験用の培地は、関連する薬局方に従って、使用前に品質管理試験がされていること。環境モニタリング用及びＡＰＳ用の培地は、科学的に妥当性が示されている所定の指標菌を用いて、且つ適切に全体を反映する現地分離菌を含めて、使用前に生育性能の試験がされていること。培地の品質管理試験は通常、それを使用する者が行うこと。外部委託された試験又は供給業者による培地の試験に依拠するには、その妥当性を示すこと、且つその場合においては、運搬及び出荷の条件が余すことなく検討されていること。
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 等級分けされた区域について生成された環境モニタリングデータ及び傾向分析データが、製品のバッチ認証／出荷可否判定の一環として照査されていること。環境モニタリングからのデータが傾向を外れている又は設定された限度値を超過していることが判明したときにとるべき措置を記述した、手順書が用意されていること。有効期間が短い製品については、製造の時点で環境データが揃っていないことがあり得る；そうした場合においては、利用可能な直近データの照査を適合判定に含めること。当該製品の製造業者は、迅速／代替法を用いることを検討すること。
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 自動化された微生物迅速試験法が一般的な製造目的で用いられる場合には、その方法は、関連する製品毎に又は工程毎にバリデートされたものであること。
Glossary	用語解説
Airlock – An enclosed space with interlocked doors, constructed to maintain air pressure control between adjoining rooms (generally with different air cleanliness standards). The intent of an airlock is to preclude ingress of particle matter and microorganism contamination from a lesser controlled area.	エアロック – インターロック付きドアのある囲まれた空間で、隣接する室（一般に、異なる空気清浄基準が異なるもの）間の気圧制御を保持するよう構築されたもの。エアロックの目的は、より低い管理がなされる区域から微粒子物質及び微生物の汚染が入り込むのを防ぐことである。
Action limit – An established relevant	処置限度値 – 適切な設定指標（例：微生物

measure (e.g. microbial, or airborne particle limits) that, when exceeded, should trigger appropriate investigation and corrective action based on the investigation.	又は浮遊微粒子の限度値）であり、超過したときには、適切な原因調査及び当該原因調査に基づいた是正措置が開始されるべきもの。
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.	警報基準値 – 通常の作業条件及びバリデートされた状態から外れている可能性の早期警報を発する適切な設定指標（例：微生物又は浮遊微粒子のレベル）であり、必ずしも是正措置の根拠となるものではないが、適当な精査及びフォローアップが開始され潜在的な問題に対処することになるもの。警報基準値は、通常時の適格性評価での傾向データに基づいて設定され、定期的に見直される。当該警報基準値は、好ましくない傾向、所定の限度値を超えた個別の外れ値及び繰り返し事象等の多くのパラメータに基づき得る。
Aseptic preparation/processing – The handling of sterile product, containers and/or devices in a controlled environment in which the air supply, materials and personnel are regulated to prevent microbial, endotoxin/pyrogen and particle contamination.	無菌操作法による調製／工程作業 – 微生物、エンドトキシン／発熱性物質及び微粒子で汚染されることがないように空気供給、原材料及び人員が統制されている管理環境において無菌製品、容器及び／又は機器を取り扱うこと。
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.	無菌操作プロセスシミュレーション（ＡＰＳ） – 無菌製造工程の能力を検証する当該工程全体のシミュレーションであり、製品の無菌性を保証するもの。通常時の製造に付随する全ての無菌作業（例：必要に応じて、器具組立て、調合、容器充填、凍結乾燥及び容器閉塞の工程）を含む。
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.	無菌状態 – 無菌作業区域を使って、曝露した無菌製品の微生物汚染が起こらないようにする方法で作業を行うことで到達される、管理された状態。
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/cm^2.	細菌捕捉試験 – 本試験は、フィルタが気体又は液体から細菌を除去できることをバリデートするため行われる。本試験は通常、*Brevundimonas diminuta* 等の標準菌を最低限 10^7 コロニー形成単位／cm^2 の濃度で用いて行われる。
Barrier – A physical partition that affords aseptic processing area (usually grade A) protection by separating it from the	バリア – 無菌操作区域（通常はグレードＡ）をバックグラウンド環境から切り離すことにより保護する物理的障壁。バリアシ

background environment. Such systems frequently use in part or totally the Barrier Technologies known as RABS or isolators.	ステムには、ＲＡＢＳ又はアイソレータとして知られるバリア技術が部分的又は全体的に用いられることが多い。
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 – 人員、製造環境（空気及び表面）、設備、製品の包装、製造材料（水を含む）、工程内原材料又は最終製品等の特定物品に付随する微生物の総数。
Bio-decontamination - A process that eliminates viable bioburden via use of sporicidal chemical agents.	バイオ除染 – 殺芽胞化学剤を用いることにより生育可能なバイオバーデンを除去する工程。
Biological Indicators (BI) – A population of microorganisms inoculated onto a suitable medium (e.g. solution, container or closure) and placed within a steriliser or load or room locations to determine the sterilisation or disinfection cycle efficacy of a physical or chemical process. The challenge microorganism is selected and validated based upon its resistance to the given process. Incoming lot D-value, microbiological count and purity define the quality of the BI.	バイオロジカルインジケータ（ＢＩ） – 一定量の微生物を適切な培養基（例：溶液、容器又は密栓）上に植え付けて、滅菌器若しくは載荷物又は部屋の内部に設置して、物理的又は化学的な１工程での滅菌又は消毒の一巡処理の有効性を判定するもの。当該微生物は、当該滅菌・消毒処理への抵抗性に基づいて選定され、バリデートされる。受入れロットのＤ値、微生物学的な計数及び純度でＢＩの品質が決まる。
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).	成形同時充填（ＢＦＳ） – １つの連続した集積された自動作業で容器を熱可塑性粒状物から成形し、製品が充填されてから閉塞する技術。ＢＦＳ機械で最も一般的な２方式は、シャトル式（パリソンがカットされるもの）及びロータリー式（パリソンが閉塞されるもの）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 – 確立され且つバリデートされた管理措置を厳守しつつ、同じ製品の一連のバッチについて一定期間内に続けて行う製造。
Classified area – An area that contains a number of cleanrooms (see cleanroom definition).	等級分けされた区域 – 複数のクリーンルームを内在する区域（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.	清浄化 – 汚染物質（例：製品の残留成分又は消毒剤の残留成分）を除去する工程。
Clean area – An area with defined particle and microbiological cleanliness standards usually containing a number of joined cleanrooms.	清浄区域 – 微粒子及び微生物の清浄度基準が定められている区域で、通常は複数のつながったクリーンルームを内在する。
Cleanroom – A room designed, maintained, and controlled to prevent particle and microbial contamination of drug products.	クリーンルーム – 微粒子及び微生物で薬剤が汚染されるのを防止するように設計され、維持され、管理されている部屋。そう

Such a room is assigned and reproducibly meets an appropriate air cleanliness level.	した部屋は、適切な空気清浄度レベルが規定されていて、その清浄度レベルに再現性よく合致する。
Cleanroom classification – A method of assessing the level of air cleanliness against a specification for a cleanroom or clean air equipment by measuring the total particle concentration.	クリーンルームの等級分け – 総微粒子量を測定することで、クリーンルーム又は清浄空気設備の規格に対して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評価 – 等級分けされたクリーンルーム又は清浄空気設備について、その使用目的に適合する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.	閉鎖システム – 製品が周囲環境に曝露されることのないシステム。これは例えば、１つのシステムとして配管又はチューブで互いに接続されたバルク製品収納器（タンク又はバッグなど）で、無菌製品に用いる際にそのシステム全体を接続後に滅菌して用いることで達成され得る。そうした例には（活性物質の製造において見られるような）大規模な再利用可能なシステム、又は（生物学的製品の製造において見られるような）使い捨てのバッグ及びマニホールドシステムが挙げられる（ただし、これらに限定されるものではない）。閉鎖システムは、１つの作業が完結するまで開放されない。本アネックスにおいて「閉鎖システム」という用語を用いるときには、ＲＡＢＳ又はアイソレータシステムなどのシステムを指していない。
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 m^3 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又は複数の微生物を起源とする単一の検出可能なコロニーをいう微生物学用語。コロニー形成単位は一般的に、液体検体では mL 当たりのＣＦＵ、浮遊菌検体ではm^3当たりのＣＦＵ、落下菌計測用プレート又は表面付着菌計測用プレート等の固形培地上に捕捉された検体では検体あたりのＣＦＵとして表記される。
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 – 生産、検体採取、包装又は再包装、貯蔵又は運搬の際に、製造材料、中間製品、原薬又は薬剤の内部又は表面への微生物由来の不純物（微生物の量及び種類、発熱性物質）又は微粒子異物の望ましくない入り込みで、製品品質に好ましくないインパクトを与えるおそれがあること。
Contamination Control Strategy (CCS) – A	汚染制御ストラテジー（ＣＣＳ） – 微生物、

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.	エンドトキシン／発熱性物質及び微粒子を制御する計画一式であり、現行の製品及び工程の理解から導き出され、工程性能及び製品品質を保証するもの。当該制御には、原薬、添加剤並びに薬剤の原材料及び構成物、施設及び設備の操作条件、工程内管理、最終製品の規格、並びに付随するモニタリング及び管理の頻度及び方法に関連するパラメータ及び特性が含まれ得る。
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.	是正操作 – 無菌操作工程をその実行中に是正し又は調整するため行われる介入操作。通常時の無菌操作工程において一定頻度で発生しないこともあり得る。例として、構成物詰まりの解消、漏出止め、センサー調整、設備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.	重要接触面 – 無菌製品若しくはその容器又は密栓と直接接触する、又は直接影響を及ぼすおそれのある表面。重要接触面は、製造作業の開始前に滅菌処理され、操作の間ずっと無菌性が維持される。
Critical zone – A location within the aseptic processing area in which product and critical surfaces are exposed to the environment.	重要区画 – 無菌操作区域内において、製品及び重要表面が環境に曝露する場所。
Critical intervention – An intervention (corrective or inherent) into the critical zone.	重要介入操作 – 重要区画内への介入操作（是正操作又は固有の介入操作）。
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 – 生菌の数を元の数の 10 パーセントに減らすために必要とされる滅菌のパラメータの値（滅菌時間又は吸収線量）。
Dead leg – Length of non-circulating pipe (where fluid may remain static) that is greater than 3 internal pipe diameters.	デッドレグ – 循環していない配管（流体が停滞しているおそれのある箇所）で配管内径の３倍以上の長さであるもの。
Decommission – When a process, equipment or cleanroom are closed and they will not be used again.	廃止 – ある工程、設備又はクリーンルームが閉鎖されて、再度使用されなくなる場合。
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	除染 – ある区域、物体又は人から汚染物質（化学物質、廃棄物質、残留物質又は微生物）を除去又は低減する全般的な工程。用いられる除染の方法（例：清浄化、消毒、滅菌）は、除染対象物の使用目的に応じた

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.	適当なレベルの清浄度を達成できるよう選定し、バリデートすること。バイオ除染の項も参照すること。
Depyrogenation – A process designed to remove or inactivate pyrogenic material (e.g. endotoxin) to a specified minimum quantity.	脱発熱性物質 – 発熱性物質（例：エンドトキシン）を所定の最小限の量まで除去又は不活性化するように設計された工程。
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 – 微生物の構造又は代謝に関する生成物に不可逆的に作用することで、所定の目的に照らして適当と考えられるレベルまで微生物の数の低減を達成する工程。
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 – グラム陰性細菌の細胞壁中に存在する発熱性生成物（すなわち、リポ多糖類）。エンドトキシンが注射を受けた患者に引き起こし得る反応は、発熱から死亡までの範囲に及ぶ。
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 – 参照計測ポイントで滅菌温度に達してから滅菌載荷内の全てのポイントで滅菌温度に達するまでの間に経過する期間。
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 – 極端な条件で適当な溶媒に曝された工程設備の表面から、工程処理されている製品又は原材料中へ移行する化学物質。
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.	ファーストエア – フィルタ処理された空気で、重要区画に到達する前の空気を汚染するおそれのある露出した製品及び製品接触表面に接触する前に遮られていないものをいう。
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.	フィルタの完全性試験 – フィルタ（製品用、気体用又はＨＶＡＣ用のフィルタ）が捕捉特性を保っており、取扱い、据付け又は工程処理の際に破損していない旨を確認する試験。
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	フォームフィルシール（ＦＦＳ） – 自動充填工程のうち、連続した平らな包装フィルムのロールから１次容器を造ると同時に成形されたその容器に製品を充填して、充填済みの容器を一連の工程で閉塞するもので、一般的に最終滅菌法による製品に用いられる。ＦＦＳ工程では、シングルウエブシステム（１つの平らなフィルムロールが丸まって空洞を成形する）又はデュアルウ

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.	エブシステム（２つの平らなフィルムロールが合わさって空洞を成形する）が利用されることがあり、それには真空成形又は加圧ガスがよく使われる。成形された空洞は、充填され、閉塞され、節片に細断される。フィルムは一般的に、樹脂性材料、樹脂コーティングされたホイルその他適切な材料で構成される。
Gowning qualification – A programme that establishes, both initially and on a periodic basis, the capability of an individual to don the complete gown.	作業衣着用の適格性評価 – 各人が完璧に作業衣を身に纏う能力を導入時及び一定期間ごとに確証するプログラム。
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空気供給 – 総微粒子量がグレードＡ品質の空気を産することができるものとして適格性評価されたフィルタを通した空気（なお、持続的に総微粒子量モニタリングを行う要求事項はなく、グレードＡの生菌モニタリング限度値に合致する要求事項もない）。キャップがまだ巻締めされていないが完全に止栓されているバイアルの保護に特に用いられる。
HEPA filter – High efficiency particulate air filter specified in accordance with a relevant international standard.	ＨＥＰＡフィルタ – 関連する国際規格に準拠して規定された空気中微粒子高効率フィルタ。
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.	固有の介入操作 – 無菌操作工程の不可欠な部分であり、始動準備、通常時の作業及び／又はモニタリングのいずれについても要求される介入操作（例：無菌組立、容器の補充、環境中検体採取）。固有の介入操作は、当該無菌操作を実施するための手順書又は業務指示書によって要求される。
Intrinsic sterile connection device – A device that reduces the risk of contamination during the connection process; these can be mechanical or fusion sealing.	組込み式無菌接続器具 – 接続の際に汚染のリスクを軽減する器具：機械的に又は溶着式で閉塞するものもある。
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).	等速サンプリングヘッド – 可能な限り空気の乱れが生じないように設計されていて、ノズルがなかったとしてもノズル面積を通過したであろう微粒子と同量（すなわち、検体採取口に入ってくる空気の平均速度がその場での気流の平均速度とほぼ同じ（±20 パーセント）になる検体採取条件）の微粒子がノズルに入るようになっているサンプリングヘッド。
Isolator – An enclosure capable of being subject to reproducible interior bio-	アイソレータ – 内部に再現性のあるバイオ除染を行うことが可能な筐体で、グレー

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:	ドＡ条件に合致する内部作業区画を有し、その内部を毀損することなく外部環境（例：クリーンルームの周囲の空気及び人員）から持続的に隔離状態にするもの。アイソレータには主要な２つの種類がある。
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. 閉鎖式アイソレータシステムは、周囲環境への開放部を用いずに、補助的設備への無菌接続部を介して原材料を搬送することにより、アイソレータの内部が外から汚染されないようにする。閉鎖システムは作業の間、密封状態に保たれる。
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. 開口式アイソレータシステムは、１以上の開口部があり、作業の際に連続的又は半連続的に原材料を出し入れできるように設計されている。開口部は、外からの汚染物質がアイソレータに入り込まないようにする造り（例：持続的な過圧を用いる）になっている。
Leachables – Chemical entities that migrate into products from the product contact surface of the process equipment or containers under normal condition of use and/or storage.	浸出物 – 使用及び／又は貯蔵の通常条件下で工程設備又は容器の製品接触面から製品中へ移行する化学物質。
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.	現地分離菌 – 等級分けされた区画／区域、特にグレードＡ及びＢの区域内での環境モニタリング、人員モニタリング又は陽性の無菌試験結果からしばしば検知される、その実地を適切に反映する微生物群。
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 – 水性及び非水性の系の両方から溶媒を昇華させることで除去して、主として製品又は原材料の安定性を達成するように設計された物理的・化学的な乾燥工程。凍結乾燥とは、フリーズドライ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 – 作業者が手作業で調製し、容器充填し、配置し及び／又は無菌製品が入った開口状態の容器を閉塞する場合における無菌操作工程。
Operator - Any individual participating in the processing operation, including line set-up, filling, maintenance, or other personnel associated with manufacturing activities.	作業者 – 工程作業（作業ラインの始動準備、容器充填、保守管理を含む）に参画する個々人、又は製造作業に関与するその他の人員。
Overkill sterilisation – A process that is sufficient to provide at least a 12 $\log_{10}$	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 ログ減少させるに十分

reduction of microorganisms having a minimum D-value of 1 minute.	な処理。
Parison – The "tube" of polymer extruded by the BFS machine from which containers are formed.	パリソン – ＢＦＳ機械で押し出された樹脂の「チューブ」で、その「チューブ」から容器が成形されるもの。
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、一般的に寸法が小さいもの。
Patient – Human or animal including participants in a clinical trial.	患者 – 治験の参加者を含めて、ヒト又は動物。
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 – 無菌性保証レベル（ＳＡＬ）10^{-6} 以下となることは実証されているが水蒸気滅菌の要求事項（例えば、F_0 が８分以上）を満たさない無菌操作の後に用いられる最終湿熱処理。これは、フィルタ処理で除去されないおそれがあるウイルスを破壊することにおいても有益であり得る。
Pyrogen – A substance that induces a febrile reaction in patients receiving injections;	発熱性物質 – 注射剤の投与を受けた患者に発熱反応を引き起こす物質
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.	迅速搬送システム／ポート（ＲＴＰ）– ＲＡＢＳ又はアイソレータ内への物品搬送用のシステムで、重要区画へのリスクを最小化するもの。一例として、アルファ／ベータのポートがある迅速搬送容器が挙げられる。
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.	製造材料 – 無菌製品の製造において使用することが目的とされている材料（最終的な薬剤中に現れないであろうものを含む）。
Restricted Access Barrier System (RABS) – System that provides an enclosed, but not fully sealed, environment meeting defined air quality conditions (for aseptic processing grade A), and using a rigid-wall enclosure and integrated gloves to separate its interior from the surrounding cleanroom environment. The inner surfaces of the RABS are disinfected and decontaminated with a sporicidal agent. Operators use gloves, half suits, RTPs and other integrated transfer ports to perform manipulations or convey materials to the interior of the RABS. Depending on the design, doors are rarely opened, and only under strictly pre-defined conditions.	アクセス制限バリアシステム（ＲＡＢＳ） – 所定の空気品質条件（無菌操作にはグレードＡ）に合致する閉鎖された（だが完全密封ではない）環境を提供するシステムで、堅牢な壁で囲われた筐体と一体化した手袋を用いて、周囲のクリーンルーム環境からその内部を分離するシステム。ＲＡＢＳの内表面は殺芽胞剤で消毒及び除染される。作業者は、手袋、半身スーツ、ＲＴＰその他の一体化された搬送ポートを使用して、ＲＡＢＳ内部に操作を実行したり原材料を搬入したりする。その設計によっては、ドアが開かれることは稀であり、予め厳密に定められた条件下でのみ開けられる。
Single Use Systems (SUS) – Systems in which product contact components are used	単回使用システム（ＳＵＳ） – 製品に接触する部品を１回のみ使用するシステムで、

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.	ステンレス鋼の搬送ライン又はバルク容器などの再使用可能な設備に代わるもの。本文書中で取り上げられているＳＵＳは、無菌製品の製造工程において使用されるものであり、一般的にはバッグ、フィルタ、チューブ、コネクタ、貯蔵用ボトル及び検知機等の使い捨て構成物で出来ている。
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 – 規定された接触時間にわたって十分な濃度で使用されれば細菌及び真菌の芽胞を破壊する薬品。全ての栄養型微生物を殺滅することが期待されるもの。
Sterile Product – For purpose of this guidance, sterile product refers to one or more of the sterilised elements exposed to aseptic conditions and ultimately making up the sterile active substance or finished sterile product. These elements include the containers, closures, and components of the finished drug product. Or, a product that is rendered sterile by a terminal sterilisation process.	無菌製品 – 本ガイダンスの目的上、無菌製品とは、１以上の滅菌済み物品が無菌条件に呈され、最終的に無菌の原薬又は最終製品に仕上がるものをいう。それらの物品には、容器、密栓及び最終製剤の構成物が含まれる。又は、最終滅菌工程で無菌化される製品をいう。
Sterilising grade filter – A filter that, when appropriately validated, will remove a defined microbial challenge from a fluid or gas producing a sterile effluent. Usually such filters have a pore size equal or less than 0.22 µm.	滅菌グレードフィルタ – 適切にバリデートされていれば、液体又は気体から所定の微生物負荷量を除去して無菌の流出物を産するフィルタ。通常、当該フィルタは 0.22 μｍ以下の孔径である。
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 x 10^{-6} (one in a million)).	最終滅菌 – 最終容器に収められた製品に致死量の滅菌剤又は滅菌条件を適用して、10^{-6} 以上（例：滅菌された表面又は内部に１生菌が存在する確率が理論上１×10^{-6}（100万分の１）以下）に予め設定された無菌性保証レベル（ＳＡＬ）を達成すること。
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.	乱動気流 – 一方向でない気流。クリーンルーム内の空気乱動は、混合流の希釈によりクリーンルームを換気するものであり、許容し得る品質の空気が保たれていることを確保すること。
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 – 重要工程区域又は試験区域から微粒子を再現性よく排除するよう単一方向に、頑健で均一な仕方で、且つ十分な速度で流れる気流。
Unidirectional Airflow (UDAF) unit – A cabinet supplied with filtered unidirectional airflow (previously referred to as a Laminar	一方向気流（ＵＤＡＦ）ユニット – フィルタ処理された一方向気流が供給されるキャビネット（以前はラミナー気流ユニット又

Airflow Unit or LAF).	はＬＡＦと呼ばれていたもの）
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 – 標準的な操作手順の範囲内である場合を含め、工程又は製品の不良が（理想的な条件と比べて）最も生じやすくなる処理の限度値及び状況を包含する一連の条件。当該条件で工程又は製品の不良のおそれが最も高まるが、必ずしも常に工程又は製品の不良に帰結するものではない。
Water system – A system for producing, storing and distributing water, usually compliant to a specific pharmacopeia grade (e.g. purified water and water for injection (WFI)).	給水システム – 水（通常は、特定の薬局方グレード）に合致するもの（例：精製水及び注射用水（ＷＦＩ））を生産し、貯蔵し、分配するためのシステム。
Z-value – The temperature difference that leads to a 10-fold change in the D-value of the biological indicators.	Ｚ値 – バイオロジカルインジケータのＤ値が 10 倍変化する温度差。