



6 March 2019

EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015

Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP)

Committee for Medicinal Products for Veterinary use (CVMP)

Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container

医薬品、原薬、添加剤及び一次包装容器の滅菌のガイドライン

Draft agreed by QWP and BWP	December 2015
Adopted by CHMP for release for consultation	January 2016
Adopted by CVMP for release for consultation	February 2016
Start of public consultation	13 April 2016
End of consultation (deadline for comments)	13 October 2016
Agreed by BWP	July 2018
Agreed by CAT	September 2018
Agreed by QWP and GMDP IWG	October 2018
Adopted by CHMP for publication	15 November 2018
Adopted by CVMP for publication	6 December 2018
Date for coming into effect	1 October 2019



This guideline replaces the document *Decision trees for the selection of sterilisation methods* (CPMP/QWP/054/98), which is an annex to the *note for guidance on development pharmaceuticals* (CPMP/QWP/155/96); and the document *Decision trees for the selection of sterilisation methods* (EMA/CHMP/CVMP/065/99) which is an annex to the *note for guidance: Development pharmaceuticals for veterinary medicinal products* (EMA/CHMP/CVMP/315/98).

このガイドラインは、次の文書と置き換える：

(1) *Decision trees for the selection of sterilisation methods* (CPMP/QWP/054/98)

この文書は *note for guidance on development pharmaceuticals* (CPMP/QWP/155/96)の付属書である。

(2) *Decision trees for the selection of sterilisation methods* (EMA/CHMP/CVMP/065/99)

この文書は *note for guidance: Development pharmaceuticals for veterinary medicinal products* (EMA/CHMP/CVMP/315/98) の付属書である。

Keywords Active substance, Aseptic processing, Container, Decision trees, Excipients, Filtration, Finished Dosage form, Sterilisation, Sterilisation assurance level, Terminal sterilisation, Post-aseptic processing terminal heat treatment.

キーワード

原薬, 無菌操作工程, 容器, デシジョン・ツリー, 添加剤, ろ過, 最終投与形態, 滅菌, 滅菌保証レベル, 終末滅菌, 無菌無菌操作工程後の終末加熱処理.



Guideline on sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container

医薬品、原薬、添加剤及び一次包装容器の滅菌のガイドライン

目 次

1. Introduction (background) はじめに (背景).....	4
2. Scope 適用範囲.....	6
3. Legal basis 法的な根拠.....	8
4. General requirements 一般的要求事項.....	9
4.1. Requirements for the manufacture of sterile medicinal products and sterile components 無菌医薬品および無菌コンポーネントの製造に関わる要求.....	9
4.1.1. Steam sterilization 蒸気滅菌.....	12
4.1.2. Dry heat sterilization 乾熱滅菌.....	21
4.1.3. Ionization radiation sterilization イオン化照射滅菌.....	23
4.1.4. Gas sterilization ガス滅菌.....	24
4.1.5. Sterile filtration 無菌ろ過.....	28
4.1.6. Aseptic processing 無菌操作プロセスでの加工.....	31
4.2. Good manufacturing practice for sterile active substances, sterile excipients and sterile containers 無菌原薬、無菌添加剤、および無菌容器についての GMP.....	33
4.2.1. Active substances 原薬.....	33
4.2.2. Excipients 添加剤.....	34
4.2.3. Containers 容器.....	35
4.3. Selection of sterilisation method 滅菌方法の選定.....	37
5. Decision trees デシジョン・ツリー.....	42
6. Definitions 用語定義.....	48
7. References 参考文献.....	54



Executive summary エグゼクティブ・サマリー

Guidance is provided on the selection of appropriate methods of sterilisation for sterile products. Although, terminal sterilisation using a reference condition of the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) is the method of choice whenever possible, this guideline provides information on when other terminal sterilisation processes, sterilising filtration or aseptic processing, (either alone or when combined with an additional post-aseptic processing terminal heat treatment), could be accepted as an alternative.

このガイダンスは、無菌医薬品の滅菌の適切な方法の選定を提供するものである。とはいえ、欧州薬局方（European Pharmacopoeia ; Ph. Eur.）の標準（基準）条件（reference condition）を使用する終末滅菌（terminal sterilisation）が、可能な場合は常に選択すべき方法であり、このガイドラインは、他の終末滅菌プロセス、滅菌ろ過、あるいは無菌操作プロセス（それ等の単独または、付加的な無菌操作プロセス後の最終的な加熱処理（additional post-aseptic processing terminal heat treatment）との組み合わせた場合に）が、代替の手段として受入れられるであろう所の情報を提供している。

Guidance is provided on the documentation expected for sterile finished products, sterile active substances, sterile excipients and sterile primary containers (referred to as container in this guideline) in a new marketing authorisation application or a variation application for a medicinal product, (called quality dossier throughout the guideline).

この文書は、ガイダンスには、医薬品（medicinal product）についての新規の販売承認申請（marketing authorisation application）あるいは一部変更申請（variation application）における無菌最終製品（sterile finished products）、無菌原薬（sterile active substances）、無菌添加剤（sterile excipients）および無菌一次容器（sterile primary containers）（このガイドラインでは単に“容器”と称する）に対して期待される文書（このガイドラインを通して“quality dossier”（**訳注**参照）と呼ぶ）についてのガイダンスを提供している。

訳注：新規／一変の申請時に提出する品質に関わる添付書類を意味する。

Terminology definitions are included at the end of the document.

用語に関する定義は、この文書の末尾に掲載している。

1. Introduction (background) はじめに (背景)

Sterility is a critical quality attribute for all sterile substances, products and containers. Sterility cannot be assured by testing, it needs to be assured by the use of a suitably designed, validated and controlled manufacturing process. Sterility is achieved by controlling several factors such as the bioburden, the sterilisation procedure, the integrity of the container closure system and in the case of aseptic processing, the use of satisfactory aseptic technique.

訳文には必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。邦訳は原文を読むための目安程度のもので、内容の正確性を保証出来ません。必ず、原文に基づき、判断と行動をされて下さい。

無菌性 (sterility) は、全ての無菌の原料、製品そして容器についての重要な品質特性 (critical quality attribute) である。無菌性は試験によって保証することが出来ないの、適切に設計され、バリデートされ、そして管理された製造プロセスを使用することによって保証することが必要である。無菌性は、バイオオーバーデン、滅菌方法、容器閉塞システムの完全性、そして無菌操作プロセスでの加工の場合は満足のゆく無菌操作テクニックの使用のような幾つかの因子を制御することで達成される。

Terminal sterilisation is preferred to sterilisation by filtration and/or aseptic processing because it is lethal to micro-organisms and a reliable sterility assurance level (SAL) is possible to calculate, validate and control, and thus incorporates a safety margin. For sterile filtration followed by aseptic processing, this is not applicable as accidental contamination caused by inadequate technique cannot be reliably eliminated by monitoring and control. Therefore, terminal sterilisation provides the highest assurance of sterility and should be used whenever possible.

終末滅菌 (terminal sterilisation) (訳注参照)は、ろ過による滅菌および／または無菌操作によるものよりも、好ましい方法であるとされている。なぜならば、その方法は微生物に対して致死性 (lethal) であり、そして信頼性のある無菌性保証レベル (sterility assurance level : SAL) を算出し、バリデートし、そして制御することが出来るものであり、それによって安全性のマーヅンを取り込むことが出来るからである。無菌ろ過後に無菌操作法によるプロセスでの加工は、このような考え方は適用することが出来ない。というのは、不適切なテクニックが原因で生じた偶発的汚染は、モニタリングや管理によって、信頼性をもって取り除くということが出来ないからである。それ故に、終末滅菌は無菌性の最も高い保証を与えるものであり、可能な場合は常にこれを使用すべきである。

訳注：“terminal sterilisation”を「最終滅菌」とした方が用語として適切な感じを受けるが、“finished products”は「最終製品」として訳されることが一般的である。“finished products”を“terminal sterilisation”するというような場合に、「最終製品を、最終滅菌する」というように「最終」の用語が重なり、訳文に違和感を残す。そのため本訳文では“terminal sterilisation”に「終末滅菌」の用語をあてることにする。

For highly sensitive products, such as most biological products, where terminal sterilisation of the finished product is not possible, sterile filtration and/or aseptic processing under validated and controlled conditions can be accepted.

生物学的製品のような、加熱に対して非常に不安定な製品は、最終製品の最終的な滅菌が適用不可能であり、無菌ろ過あるいは／および、バリデートされ・制御された条件の下での無菌操作によるプロセスでの加工を許容することになる。

Sterile filtration and aseptic processing are closely related and difficult to consider separately, since sterile filtration in most cases is followed by at least one aseptic processing step such as filling. In order to focus on the most important aspect of filtration and aseptic processing at each section of this guideline, only one of the two steps may be mentioned, even if both steps are related.

「無菌ろ過」と「無菌操作法によるプロセスでの加工」は、密接な関連性を持っており、別々に考えることは困難である。というのは、多くの場合に無菌ろ過は、充填のような少なくとも一つの無菌

操作によるプロセスでの加工のステップが続くからである。このガイドラインの各セクションでの、無菌ろ過と無菌操作によるプロセスでの加工の最も重要な側面に焦点をあてるために、その両方のステップは互いに関連するものではあるが、その一つひとつについて、言及して行くこととする。

In addition to those finished products where the formulation itself prohibits the possibility of terminal sterilisation, the use of aseptic processing can be accepted in certain situations, even if the formulation itself can be terminally sterilised, if other benefits are gained for patients or users of the product. These situations are specified below in section 4.3.

製品処方それ自身が終末滅菌の可能性を妨げている場合の最終製品に加えて、例えその製品処方の終末滅菌が可能なものであっても、一定の状況 (situations) の下では無菌操作法によるプロセス加工の使用を許容することは可能である。この場合には、患者あるいはその製品のユーザーにとって、他の便益 (benefits) が得られるということが必要である。それらの状況については、section 4.3.に規定している。

Container integrity is discussed in ICH Q8, (adopted for human medicinal products only, nevertheless the same principles are also applicable to veterinary medicinal products and containers of sterile substances and containers).

容器完全性 (Container integrity) は、ICH Q8 において議論がされている。(ICH Q8 はヒト用の医薬品に対してのみ適用されるものであり、それと同じ原則を、動物用医薬品および無菌の原料や容器に適用されることはない。)

2. Scope 適用範囲

The guideline applies to chemical and biological medicinal products for human and veterinary use but is not applicable to immunological veterinary medicinal products.

このガイドラインは、ヒト用および動物用の化学的および生物学的医薬品 (chemical and biological medicinal products for human and veterinary use) に対して適用されるが、免疫学的な動物用医薬品 (immunological veterinary medicinal products) には適用されない。

It is acknowledged that the recommendations provided for in this guideline may require some adaptation to the specific characteristics of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) for human use (e.g. difficulties to differentiate between starting material, active substance and finished product in some cases, scarcity of starting materials/active substance/finished product (autologous products and matched-donor scenario), small volumes of production). The level of documentation that is expected to be included in marketing authorisation applications for ATMPs may be adapted provided that this is justified under a risk-based approach. For veterinary cell based novel therapies, cross reference is made to EMA/CVMP/ADVENT/751229/2016 Questions and Answers on allogenic stem cell-based products for veterinary use: specific questions on

sterility.

このガイドラインで示している推奨は、ヒト用の ATMPs (Advanced Therapy Medicinal Products for human use ; (訳注) 先端医療医薬品) のある種の特性に対しても要求されるものであろうことは、既に承認されている (例えば、ある種の事例における出発物質 (starting material)、原薬 (active substance) と最終製品 (finished product) 間の区別の困難さ、出発物質/原薬/最終製品の希少性 (scarcity) (autologous products (訳語不明: 自己細胞製品?) および matched-donor scenario (訳語不明: マッチすることが確認されたドナーでのシナリオ?)、製造量が少量であること)。ATMPs の販売承認申請 (marketing authorisation applications) に含めることが期待される文書化のレベルは、もしリスクに基づくアプローチで論理的妥当性を示す (justified under a risk-based approach) のであれば、受諾される可能性がある。動物用の cell based novel therapies (訳注: 用語不明。細胞に基づく革新的治療?) に対しては、[“EMA/CVMP/ADVENT/751229/2016 Questions and Answers on allogenic stem cell-based products for veterinary use: specific questions on sterility”](#) (リンク在り: 2019.04.15 現在) を交互参照すること。

Guidance is provided on the choice of sterilisation method, the development data and manufacturing data required to demonstrate the suitability of the selected sterilisation process. The same principles (choice of method of sterilisation, development data and manufacturing data) apply to sterile active substances, excipients and primary containers. Only the information expected in the quality dossier, including information related to Good Manufacturing Practice (GMP) certificates, is described. Not all GMP requirements (e.g. environmental monitoring, sterilisation of manufacturing equipment) are referenced in the guideline, only those that are considered specifically relevant for the quality dossier.

このガイダンスは、滅菌方法の選択、開発データおよび、その選択した滅菌のプロセスの適合性を証明するために必要な製造データに関する事項を提供している。同じ原則 (滅菌方法の選択、開発データおよび製造データ) は、無菌原薬、添加剤および一次容器に対しても適用される。(訳注: このガイドラインでは主に) 品質に関わる添付文書 (quality dossier) に関わる情報のみを述べているが、Good Manufacturing Practice (GMP) への適合証明 (certificates) に関連する情報も含んでいる。全ての GMP 要求 (例えば、環境モニタリング、製造機器の滅菌) を、このガイドラインにおいて参照しているのではなく、品質に関わる添付資料 (quality dossier) に特に関係するもののみを、考慮している。

The scope of this document includes:

この文書の適用範囲は、次のものを含んでいる :

- Terminal sterilisation by steam, dry heat and ionising irradiation using the reference conditions of Ph. Eur. 5.1.1 “Methods of preparation of sterile products” or other conditions stated in that monograph
Ph. Eur. 5.1.1 “Methods of preparation of sterile products” の標準 (基準) 条件、あるいは (Ph. Eur. の) 各条で述べられている他の条件を使用する所の、蒸気、乾熱およびイオン化照射 (ionising irradiation) による終末滅菌

- Sterilisation by filtration and aseptic processing
ろ過による滅菌および無菌操作プロセスでの加工
- Sterilisation by gas
ガス滅菌

The concepts in this guideline refer only to absence or removal of bacteria, fungi and bacterial endotoxins. The absence, removal or inactivation of viruses, mycoplasma, prions and other adventitious agents, which could contaminate a product, are not considered. For virus validation reference is made to the Guideline *Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses*, CPMP/BWP/268/95. このガイドラインのコンセプトは、細菌、真菌およびバクテリアルエンドトキシンが存在しないこと (absence) あるいは、除去に対してのみ考慮をしている。製品を汚染するかも知れないウイルス (viruses)、マイコプラズマ (mycoplasma)、プリオン (prions) およびその他の外来性生物 (adventitious agents) の存在の有無、除去あるいは不活化は、考慮していない。ウイルスのバリデーションは、ガイドライン *Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses*, CPMP/BWP/268/95 (訳注：2019.04.15 リンク確認) を参照すること。

訳注：ウイルスに関しては上記の外に、次のようなガイドラインが存在している。：

- 1) NOTE FOR GUIDANCE ON VIRUS VALIDATION STUDIES: THE DESIGN, CONTRIBUTION AND INTER-RETATION OF STUDIES VALIDATING THE INACTIVATION AND REMOVAL OF VIRUSES.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-virus-validation-studies-design-contribution-interpretation-studies-validating_en.pdf
- 2) GUIDELINE ON VIRUS SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGICAL INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-virus-safety-evaluation-biotechnological-investigational-medicinal-products_en.pdf

3. Legal basis 法的な根拠

This guideline should be read in conjunction with Directive 2001/83/EC on the community code relating to medicinal products for human use, Directive 2001/82/EC on medicinal products for veterinary use as amended and also the current Ph. Eur.

このガイドラインは、以下と併せて読むこと：

- Directive 2001/83/EC (the community code relating to medicinal products for human use)
- Directive 2001/82/EC (medicinal products for veterinary use as amended)
- 最新の欧州薬局方

In addition, this guideline should be read in conjunction with all other relevant directives and regulations, and all relevant Commission, (V)ICH and CXMP guidelines, Q&A documents and

訳文には必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。邦訳は原文を読むための目安程度のもので、内容の正確性を保証出来ません。必ず、原文に基づき、判断と行動をされて下さい。

other documents as linked to or published on the EMA website (www.ema.europa.eu).

更に、このガイドラインは以下のものと併せて読むこと：

- ・他の関連する全ての指令 (directives) および規則 (regulations)
- ・関連する全ての委員会 (Commission)
- ・(V)ICH and CXMP ガイドライン
- ・EMA website (www.ema.europa.eu)にリンク付されているか、または公表されている他の文書

4. General requirements 一般的要求事項

The guideline concerns specific requirements related to sterility, sterilisation processes and aseptic processing of sterile products and product components.

このガイドラインは、無菌製剤および製剤のコンポーネント (訳注: 処方成分および一次包装容器) の無菌性、滅菌プロセス、および無菌操作プロセスに関する特定の要求事項に関わるものである。

4.1. Requirements for the manufacture of sterile medicinal products and sterile components 無菌医薬品および無菌コンポーネントの製造に関わる要求

The choice of sterilisation method or aseptic processing should be justified, see section 4.3

Selection of sterilisation method.

滅菌法か無菌操作法かの選択は、その論理的根拠の正当性を述べる (justified) こと。これについては、「4.3 Selection of sterilisation method (滅菌法の選択)」を参照すること。

All sterilisation processes should be carried out according to the instructions of the Ph. Eur. unless justified.

全ての滅菌プロセスは、その論理的根拠の正当性 (justified) を述べた場合を除き、欧州薬局方 (Ph. Eur.) の指示に従って行うこと。

All sterilisation procedures for the finished product, active substance, the excipient(s) or the containers and the name and address of the sterilisation site should be stated. A description of the sterilization method and/or aseptic processing, including in-process controls and validation data should be provided.

最終製品、原薬、添加剤 (単数または複数)、あるいは容器に関わる全て滅菌方法、及び滅菌施設 (sterilisation site) の名称と住所を述べること。工程内管理およびバリデーションデータを含め、滅菌方法、および/又は無菌操作の記述を提示すること。

When parametric release of sterility is proposed, the Guideline on real time release testing (formerly Guideline on parametric release), EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1 (human products only), the Guideline on Parametric release, EMEA/CVMP/QWP/339588/2005



(veterinary products only) and the text of Ph. Eur. Chapter 5.1.1 should be taken into account.

無菌性に関するパラメトリック・リリースを提案する場合は、「[Guideline on real time release testing](#) (以前の名称 : [Guideline on parametric release](#)) : MA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1 (ヒト用医薬品のみ)」、[「Guideline on Parametric release : EMEA/CVMP/QWP/339588/2005 \(veterinary products only\)」](#) および Ph. Eur. Chapter 5.1.1 本文を考慮に入れること。

The bioburden control criteria should be specified prior to all sterilisation processes. High bioburden acceptance criteria should not be justified by the capacity of the sterilisation process or any bioburden reducing step before sterilisation. Acceptance criteria for bioburden are discussed under the relevant sub-sections of 4.1 below.

バイオーバーデン管理の判定基準値 (bioburden control criteria) は、いずれの滅菌プロセスであっても、その工程を行う前 (の状態) に対して規定すること。バイオーバーデンの許容基準値が高いことは、滅菌プロセスの能力 (capacity) や、滅菌前の如何なるバイオーバーデン低減ステップ (bioburden reducing step) によっても、これを正当化すべきではないこと。バイオーバーデンに関する許容判断基準値は、以下に述べる 4.1 項の関連するサブ・セクションで議論している。

The levels of bacterial endotoxins in the finished product can be impacted by the bioburden and bacterial endotoxins in the components (i.e. active substance, excipients and containers), and by microbiological contaminants introduced during manufacture. To ensure an acceptable level of bacterial endotoxins in the finished product, the level of microbiological contaminants of the components should be minimal. Acceptance criteria for bioburden and, where relevant, bacterial endotoxins in components and bulk solutions should be specified.

最終製品中のバクテリアル・エンドトキシンのレベルは、「コンポーネント (すなわち、原薬、添加剤および容器) 中のバイオーバーデンとバクテリアルエンドトキシン」および「製造中に入って来る汚染菌 (microbiological contaminants)」による影響を受けることになる。最終製品中のバクテリアル・エンドトキシンの許容レベルを保証するために、コンポーネント中の汚染菌のレベルを最小化すること。コンポーネントおよびバルク溶液中のバイオーバーデンの許容判断基準値を、そして該当する場合はバクテリアル・エンドトキシンの許容判断基準値も規定すること。

All filters used in the manufacture of the finished product that come in contact with the finished product, or with any component (substance or intermediate product) incorporated in the finished product should be described and the information stated in Table 3, section 4.1.5 should be provided in the quality dossier. The information should be in line with the requirements stated in Eudralex GMP Annex 1. For ATMPs, the Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products should be followed.

最終製品の製造に使用される全てのフィルタを述べること。「全てのフィルタ」とは、最終製品あるいは、最終製品に組込まれる全てのコンポーネント (原料あるいは中間製品)」と接触するフィルタである。(それらのフィルタについて) section 4.1.5 の項の Table 3 に述べた情報を、その品質



に関わる添付資料 (quality dossier) に提示すること。その情報は、Eudralex GMP Annex 1 に述べられている要求事項と整合させること。ATMPs (先端医療医薬品) に関しては、[Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products](#) (訳注：リンクあり：2019.04.27 現在) に従うこと。

If a secondary container (e.g. secondary pouch for infusion bags or blisters intended to keep the outside of the container sterile) is used to provide a specific protection to the medicinal product, the packaging process should be described, including a risk assessment, since it may affect the sterility of the finished product; for example, trapping moisture between the primary and secondary containers. Information should be provided as to when the packaging step is performed (before or after sterilisation) and any aseptic techniques employed. The proposed processes should be justified from a microbiological perspective. If the use of a secondary container means additional sterilisation of the finished product is performed, this should be justified with regard to sterility assurance and any potential impact on finished product quality.

もし二次包装容器 (secondary container：例えば、容器の外側を無菌に保つための輸液バックあるいはブリストアパック (blisters) の二次ポーチ (pouch)) を、医薬品に特定の保護を与えるために使用するのであれば、その包装プロセスを含めること。これには、リスクアセスメントを含めること。その理由は、最終製品の無菌性に影響を及ぼすかも知れないからである。：例えば、一次容器と二次容器の間に、水分をトラップするかも知れないからである。包装のステップを行った場合 (滅菌の前後) および使用する如何なる無菌操作のテクニックに関しても、情報を提供すること。その提案したプロセスは、微生物学的観点 (microbiological perspective) から、論理的妥当性を述べる (justified) こと。もし二次容器の使用が、最終製品の追加的滅菌を行うことを意味するのであれば、これについての無菌性保証と、最終製品の品質についての潜在的なインパクトの論理的妥当性を述べる (justified) こと。

Documentation regarding sterilisation and aseptic processing to be included in the quality dossier is presented below. The documentation could, for practical reasons, be presented in connection with the item which is to be sterilised if a reference to the location of the documents is provided in section 3.2.P.3.3 or in Part 2 B. The documents may be provided for human products in sections 3.2.S.2 Manufacture, 3.2.P.2 Pharmaceutical development, 3.2.P.3 Manufacture, 3.2.P.4 Control of excipients, or 3.2.P.7 Container closure system, or for veterinary products in Part 2 A.4 Development pharmaceuticals, Part 2 B.1 Manufacturing method, Part 2 C.1 Active substance, Part 2 C.2 Excipients or Part 2 C.3 Container closure systems. The documentation should be provided for all sites performing sterilisation or aseptic processing, regardless of whether the processes are performed in-house or outsourced.

品質に関わる添付文書 (quality dossier) に包括するべき「滅菌および無菌操作による加工に関わる文書化」を、以下の箇所に示すことになる。もしその文書の収載箇所への参照が、(訳注：「品質に関わる添付資料」の section 3.2.P.3.3 あるいは Part 2 B に示されるのであれば、実務的な理由から、その文書は

滅菌すべき物品 (item) に関連付けて提示する。この文書は、ヒト用医薬品に関しては、次の該当する項 (sections) である：3.2.S.2 Manufacture, 3.2.P.2 Pharmaceutical development, 3.2.P.3 Manufacture, 3.2.P.4 Control of excipients, あるいは 3.2.P.7 Container closure system。

動物用医薬品に関しては、次の該当する項 (sections) である：Part 2 A.4 Development pharmaceuticals, Part 2 B.1 Manufacturing method, Part 2 C.1 Active substance, Part 2 C.2 Excipients あるいは Part 2 C.3 Container closure systems。

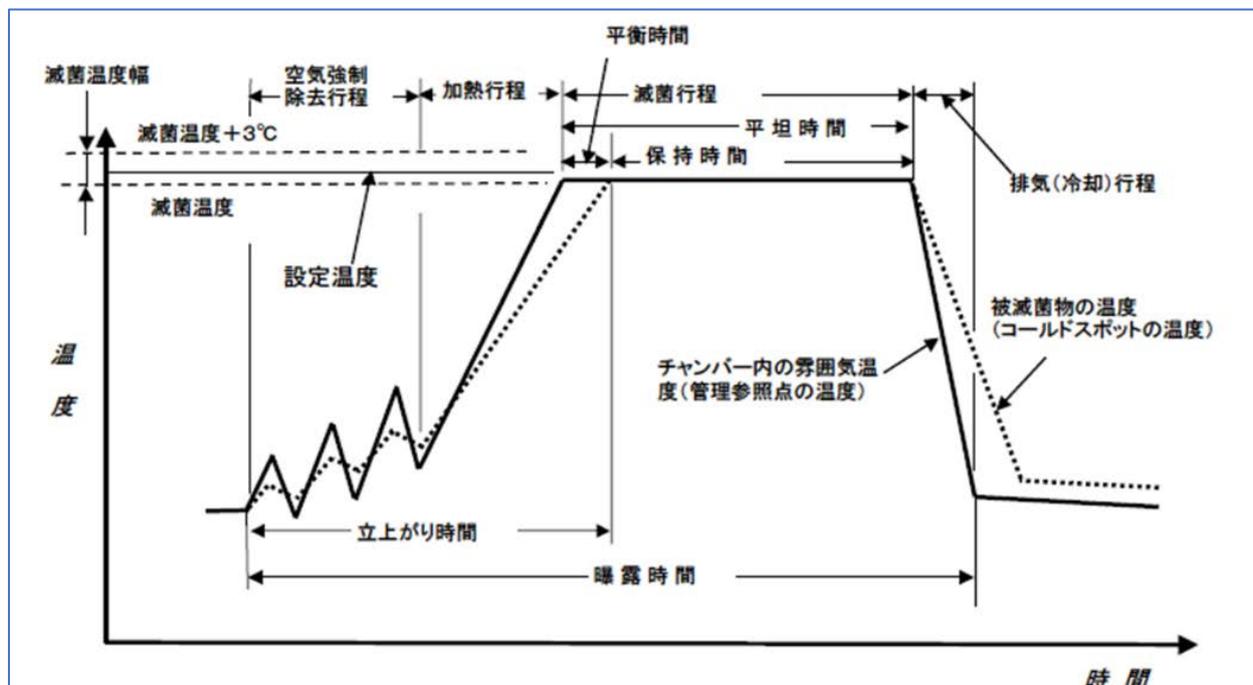
この文書は、そのプロセスを自社 (in-house) ですか、委託して (outsourced) 行うかに関わらず、滅菌あるいは、無菌操作による加工を行う全ての製造所に関して提出すること。

Process parameters such as processing and holding times are assessed and agreed during the evaluation of the quality dossier. These may be further reviewed during GMP inspections, which may result in changes to the registered dossier being required.

プロセス時間や保持時間のようなプロセス・パラメータを、品質に関わる添付文書 (quality dossier) の評価中にアセスメントを行い、かつ同意を行う。GMP 査察中に更にレビューをすることがある。そのような場合は、要求された既に登録済の添付資料への変更が生じるかも知れない。

4.1.1. Steam sterilization 蒸気滅菌

(訳者注：蒸気滅菌工程の理解を容易にするために、下記に、ISO に基づく滅菌工程の図を示した。：『ヘルスケア製品の滅菌および無菌性保証』、日本規格協会より転載)



All steam sterilisation processes require a minimum lethality of $F_0 \geq 8$ minutes and a minimum process hold temperature of 110 °C.

全ての蒸気滅菌のプロセスは、「 $F_0 \geq 8$ 分間以上の最小致死力 (minimum lethality)」であって、「 110°C の最小プロセス保持温度 (minimum process hold temperature)」以上が必要である。

Sterilisation processes of different levels of lethality are presented in Table 1, along with the documentation to be included in the quality dossier. The processes in the table are presented with decreasing lethality when read from top to bottom, thus the first feasible process should be selected.

様々な致死力 (lethality) のレベルを持つ滅菌プロセスを、品質に関わる添付資料 (quality dossier) に含めるべき文書化事項と共に、表 1 に示した。その表のプロセスは、先頭から末尾へと読むとき、致死力が次第に低くなるように配列をしている。それゆえ、(訳注：そのように読んでいって、その滅菌対象物に対して) 最初に実現可能なプロセスを選定すること。

For sterilisation using a reference condition of the Ph. Eur. 5.1.1 ($\geq 121^\circ\text{C}$, ≥ 15 min in all units) validation data for the sterilisation cycle is not required to be submitted in the quality dossier.

欧州薬局方 (Ph. Eur.) 5.1.1 項の基準条件 ($\geq 121^\circ\text{C}$, ≥ 15 min : 全ての単位容器に対して) を使用する滅菌に関しては、当該滅菌サイクルのバリデーションのデータを、品質に関わる添付資料 (quality dossier) 中に提示することは要求されない。

If used as an additional control to measure the process lethality, F_0 , should be stated, together with the lowest temperature measured by the temperature sensors to determine F_0 .

もし、プロセス致死力 (F_0) を測定することを追加的管理として使用したのであれば、 F_0 を測定するための温度センサーによって測定された最も低い温度 (lowest temperature) も一緒に、(訳注：そのプロセスを) 述べること。

Steam sterilisation performed with finished product temperature below 115°C during the holding phase is an exceptional case and should be scientifically justified and supported by additional data as described in Table 1. If temperatures below 110°C are included (during heat-up and cool-down) in the determination of F_0 , this should be justified.

温度保持フェイズ (訳注：前頁の挿入図の滅菌行程に相当) を 115°C 以下の最終製品温度で行う蒸気滅菌は例外的事例であり、その科学的に論理的正当性を説明して、表 1 に述べられているような追加データで裏付けを示すこと。もし F_0 の測定で、(加熱行程と冷却行程中の) 110°C 以下の温度を含んでいるのであれば、その論理的正当性を述べる (justified) こと (訳注参照)。

訳注：この記述では、 F_0 測定での加熱行程と冷却行程の間の F_0 の測定は、原則として行ってはいけないように読み取れる。しかし「滅菌行程の間のみ F_0 計算を行うこと」の運営が原則であるかは、断定できない。

Information regarding the F_0 concept and microbial reduction is provided in Ph. Eur. 5.1.5 *Application of the F_0 concept to steam sterilisation of aqueous preparations.*

F_0 の概念と微生物数の減少に関わる情報は、欧州薬局方 (Ph. Eur.) 5.1.5. *Application of the F_0 concept to steam sterilisation of aqueous preparations* に提示されている。

訳文には必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。邦訳は原文を読むための目安程度のもので、内容の正確性を保証出来ません。必ず、原文に基づき、判断と行動をされて下さい。

The bioburden limit should be in line with any pre-sterilisation bioburden reduction process capability (e.g. filtration). For aqueous solutions, the limits stated in Table 1 are acceptable for active substances and drug product formulations without further justification. Other testing regimes and limits to control bioburden at the defined level should be justified.

バイオバーデン (bioburden : 微生物学的負荷) の限度値は、滅菌前のバイオバーデン低減プロセスの能力 (例えば、ろ過) と整合させること。水溶性の溶液に対して、表 1 に述べた限度値を原薬あるいは製剤処方に採用するのであれば、その論理的正当性の更なる説明を要しない。規定されたレベルにバイオバーデンを制御するための、他の試験の枠みや限度値は、その論理的正当性を説明する (justified) こと。

Moist heat processes with an $F_0 < 8$ min may be suitable as a post-aseptic processing terminal heat treatment for formulations that cannot withstand a complete terminal sterilisation cycle. Such processes may further ensure a SAL of sterile filtered (or otherwise sterilised) bulk components, which have been aseptically filled. Post-aseptic processing terminal heat treatments are also presented in Table 1.

$F_0 < 8$ min を持つ湿熱滅菌プロセス (訳注 : $F_0 < 8$ の低い加熱処理) は、完全な終末滅菌サイクルに耐えることの出来ない処方に関して、「無菌操作プロセス後の終末加熱処理 (post-aseptic processing terminal heat treatment) : 訳注 : この用語は定着したものではない」として適切な方法であろう。そのようなプロセスは、無菌ろ過 (あるいは他の方法で無菌化した) し、その後に無菌操作により充填を行う、バルク形態のコンポーネントの SAL を更に保証するものであろう。ポスト無菌操作プロセス終末加熱処理は、表 1 にも示している。

It is emphasised that this additional post-aseptic processing terminal heat treatment should not compensate for poor aseptic manufacturing practice. The same requirements for the aseptic part of the process apply as for finished products manufactured without such an additional post-aseptic processing terminal heat treatment.

この付加的な無菌操作後の終末熱処理は、脆弱な無菌操作による製造の実態を相殺させるものではない点を強調する。当該プロセスの無菌操作部分に関しての同じ要求は、付加的なポスト無菌操作プロセス終末加熱処理のような処理をもたずに製造する最終製品にも同じものが適用される (訳注参照)。

訳注 : この文章で強調したい点は、「付加的な無菌操作後の終末熱処理」をするからといって、無菌操作の管理を緩めてはならないということを述べたいのだと思われる。

Table 1 Cycles for steam sterilisation and post-aseptic processing terminal heat treatment and corresponding data required in the quality dossier

Cycle	Type of process	Information in dossier*	Bioburden level before steam sterilisation or terminal heat treatment	Bioburden Characterised	Process hold temperature
Ph. Eur. 5.1.1 Reference Cycle	Sterilisation	1, 6	100 CFU/100ml(non-routine)	No	≥ 121 °C for ≥15 minutes
Overkill cycle Fo >12 min	Sterilisation	1, 2, 3, 4, 7	100 CFU/100ml (non-routine)	No	≥ 121 °C
Fo > 8 min	Sterilisation	1, 2, 3, 4, 7	100 CFU/100ml (routine)	No	> 115 °C
Fo > 8 min	Sterilisation	1, 2, 3, 5, 7, 8	100 CFU/100ml (routine)	Yes**	> 115 °C
Fo > 8 min	Sterilisation	1, 2, 3, 4, 7	100 CFU/100ml (routine)	Yes	> 110 °C
Fo > 8 min	Sterilisation	1, 2, 3, 5, 7, 8	100 CFU/100ml (routine)	Yes**	> 110 °C
Fo <8 min	Post-aseptic processing terminal heat treatment	1, 2, 3, 4, 7, 8	0 CFU/100ml, aseptic filtration and processing prior to terminal heat treatment (routine)	Yes***	> 110 °C****
Fo <8 min	Post-aseptic processing terminal heat treatment	1 2, 3, 5, 7, 8	0 CFU/100ml, aseptic filtration and processing prior to terminal heat treatment (routine)	Yes***	> 110 °C****

* For clarification of the code numbers, see below

** In-process control demonstrating acceptable heat resistance of bioburden

*** The bioburden prior to the sterilisation step (i.e. filtration) should be characterised for heat resistance

**** Temperatures below 110 °C may be used if justified. The requirement for additional documentation for such cycles is evaluated on a case by case basis



表 1 蒸気滅菌およびポスト無菌操作プロセス終末加熱処理のサイクルと、品質に関わる添付資料 (quality dossier) に要求される付随データ

サイクル	工程のタイプ	添付資料での情報*	蒸気滅菌前あるいは終末加熱処理前のバイオバーデンレベル	バイオバーデンの特徴付	プロセスの保持温度
欧州薬局方 5.1.1 項の基準サイクル	滅菌	1, 6	100 CFU/100ml (非定期的)	No	≥ 121 °C for ≥15 minutes
Overkill cycle Fo >12 min	滅菌	1, 2, 3, 4, 7	100 CFU/100ml (非定期的)	No	≥ 121 °C
Fo > 8 min	滅菌	1, 2, 3, 4, 7	100 CFU/100ml (定常的)	No	> 115 °C
Fo > 8 min	滅菌	1, 2, 3, 5, 7, 8	100 CFU/100ml (定常的)	Yes**	> 115 °C
Fo > 8 min	滅菌	1, 2, 3, 4, 7	100 CFU/100ml (定常的)	Yes	> 110 °C
Fo > 8 min	滅菌	1, 2, 3, 5, 7, 8	100 CFU/100ml (定常的)	Yes**	> 110 °C
Fo < 8 min	ポスト無菌操作プロセス終末加熱処理	1, 2, 3, 4, 7, 8	0 CFU/100ml : 無菌操作による過剰、終末加熱処理 (定常的)	Yes***	> 110 °C****
Fo < 8 min	ポスト無菌操作プロセス終末加熱処理	1, 2, 3, 5, 7, 8	0 CFU/100ml : 無菌操作による過剰、終末加熱処理 (定常)	Yes***	> 110 °C****

* 当該コード番号の明確化に関しては、以下を参照のこと

** バイオバーデンに関して、許容し得る熱抵抗性を証明する工程内管理

*** 滅菌段階 (即ち、ろ過) の前のバイオバーデンは、熱抵抗性の特徴づけを行うこと。

**** 110 °C 以下の滅菌温度は、もしその論理的正当性がされたならば、使用が可能な場合がある。そのようなサイクルの追加的な証明の要求は、ケースバイケースで評価することになる。

Clarification of the information to be presented in the quality dossier

品質に関わる添付書類 (quality dossier) に提示すべき情報の明確化

1: Sterilisation time, temperature profile

滅菌時間、温度プロファイル

2: Sterilisation method (for instance saturated steam cycle, air/steam-overpressure cycle, vacuum phase) description including SAL

SAL を含む滅菌方法 (例えば、飽和蒸気サイクル、空気/蒸気一過剰圧サイクル (訳注: この滅菌方法はシリンジなどに対して行われる)、減圧行程)

3: Validation of Fo Phys and Fo Bio

Fo Phys と Fo Bio のバリデーション (訳注参照)

訳文には必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。邦訳は原文を読むための目安程度のもので、内容の正確性を保証出来ません。必ず、原文に基づき、判断と行動をされて下さい。



訳注：“ $F_{0\text{Phys}}$ ”とは、熱電対を使用して物理的方法で測定するものであり、 $z=10$ を前提に F_0 を算出する。

“ $F_{0\text{Bio}}$ ”は、BI (Biological Indicator)の D_{121} を使用して、その値に菌数減少値の対数を乗じて致死量 (Lethality) を算出する方法である。

$$F_{0\text{Bio}} = D_{121} \times (\log_{10} A - \log_{10} B) \quad \text{式 1}$$

ここで、A：滅菌前の単位量（例えば BI の 1 枚あたり）の菌数

B：滅菌後の同じ単位量当たりの菌数

上記の式 1 は $F_{0\text{Phys}}$ と $F_{0\text{Bio}}$ の z 値が 10 である時は、論理的にはほぼ同じになる。しかし、多くの BI の z 値は 10 よりも小さい場合が多く（例えば $z=8$ ）、その値は一致しないことが普通である。滅菌温度の上昇時および下降時の時間的に長い場合は、両者の値の違いが大きくなる。

4: Biological indicator with a $D_{121} \geq 1.5$ minutes used in the validation

バリデーションに使用した、 $D_{121} \geq 1.5$ minutes を持つバイオロジカル・インジケータ

5: Biological indicator with a $D_{121} < 1.5$ minutes used in the validation

バリデーションに使用した、 $D_{121} < 1.5$ minutes を持つバイオロジカル・インジケータ

6: No validation data requested in the dossier, only a confirmation that validation has been performed.

当該添付資料として要請されるバリデーションデータが無いならば、バリデーションを行ったとの確認の記載のみとなる。

7: Validation data to be provided in the dossier is presented below

添付資料中に提示すべきバリデーション・データは、以下に示している。

8: Additional validation data to be provided in the dossier is presented below

添付資料中に提示すべき追加のバリデーション・データは、以下に示している。

Validation data to be provided in the quality dossier for all steam sterilisation processes that do not fulfil the requirements of Ph. Eur. 5.1.1 standard process (required information 7 in Table 1):

欧州薬局方 (Ph. Eur.) 5.1.1 の標準プロセスの要求を達成できない蒸気滅菌プロセスの全てに関して、品質に関わる添付書類に提示すべきバリデーション・データ (Table 1 の情報 7 で要求されている事項) :

- Load mapping of the chamber and load mapping distribution of the items in the chamber (including the slowest to heat locations); summary or confirmation of performance.
滅菌機缶体の載荷物マッピングと、滅菌機缶体内の物品の載荷物マッピング分布 (最も昇温の遅い加熱箇所を含む) : 要約または性能の確認

訳注：この記述では、① “Load mapping of the chamber” と② “load mapping distribution of the items in the chamber” の違いが、イメージとしてハッキリ捉えられない。蒸気滅菌機での被滅菌物の搬入は滅菌台車

に入れて滅菌機缶体に入れることを考えると、①は「滅菌機缶体での滅菌台車の位置」を、②は末尾に “including the slowest to heat locations” の言葉が添えられているので、各滅菌台車での温度マッピング調査(heat distribution study：熱分布調査)が、これらの記述に該当するのではないかと思われる。

滅菌工程の開発は幾つかのアプローチの様式がある。以下にアプローチの一例を示す。

被滅菌物の個々の容器内の熱透過調査 (heat penetration study) は、無菌性の保証を行う上で必須のものである。一般的な滅菌プロセス開発過程では、製剤等の熱安定性を調査して許容できる加熱条件の上限を確認することから始まる。次に製剤の確定された容器形態での加熱を受けた時の安定性を、ラボのレベルで行い、許容できる滅菌条件の上限を把握することが必要となる。

一般的に滅菌工程は、滅菌機の缶体内にどの位の量の被滅菌物をロードできるかによって、その管理戦略が大きく異なってくる。これは“滅菌バッチ”に対する管理の考え方に関連するからである。

この熱透過性の事前調査結果を基に、1回の滅菌でロードする被滅菌物の量が決定される。このロード量で滅菌剤（熱、蒸気、ガス、イオン化照射線などの滅菌剤）の浸透性の容易さが異なってくるので、致死力 (Lethality) に大きな影響を与える。

滅菌工程のバリデーションは、熱分布と熱透過の2つの調査をどの様に行うかは幾つかのパターンがあり、各企業の判断である。また、日常的生産でも熱透過をベースに F_0 の計算をすることが望ましいが、これを可能にするような様々な工夫がされている。多くの場合は“フリーセンサー”と呼ばれる方式によるものである。これはその“フリーセンサー”を模擬的容器に入れ、より容器内部の“薬剤”の受ける致死力に近い状態を再現しようというものである。

これ以外に、予め内容物が所定滅菌温度に到達するまでの遅延時間を調査しておき、それを熱浸透調査で得られた滅菌行程時間に上乗せする方式もある。

なお、本ガイドラインでは滅菌剤（加熱媒体）に（飽和）蒸気を使用する方式を述べているが、製薬工業界では、熱水を滅菌機の缶体上部から散布する方式もある。なお、熱水であっても、その必要な温度を保つには、それを噴霧する環境での圧力が必要である。例えば 121°C という温度を保つには、“大気圧の2倍”という圧力が必要である。

- Physical and biological cycle effect confirmation summary of at least three sterilisation runs demonstrating an $\text{SAL} \leq 10^{-6}$, as described in Ph. Eur. 5.1.1 ensuring:

$\text{SAL} \leq 10^{-6}$ を証明する (訳注：SALについては、“6.用語の定義”を参照のこと) 所の少なくとも3回の滅菌試行の物理的および生物学的サイクルの影響確認の要約。これは、欧州薬局方 (Ph. Eur.) 5.1.1 項に述べられているよう、以下の確認をするものである：

- Demonstration that the sterilisation load in the steriliser chamber achieves the specified cycle parameters, including time, temperature, pressure and F_0 , if applicable;
滅菌機の缶体内の被滅菌物が、規定されたパラメータを達成していることの証明。
これには、時間、温度、圧力、そして該当する場合は F_0 を含む。;
- Acceptable temperature differences between temperature sensors in the load;
被滅菌物 (ロード) の温度センサー間が、許容された温度差内にあること；

— Acceptable F_0 variability within the load;

被滅菌物（ロード）の内（within：訳注参照） F_0 の変動が許容範囲内であること；

訳注：“within”の用語が使われており、被滅菌物の内部（すなわち、熱透過分布）の可能性はある。

— Relationship between physical and biological validation.

物理的および生物学的バリデーションの間の関係。（訳注参照）

訳注：この記載は、 $F_{0\text{ Phys}}$ と $F_{0\text{ Bio}}$ の関係を述べるものであるが、どのような関係であれば適切な状態かに関わる判断は示されていない。恐らく $F_{0\text{ Phys}}$ が規定された適正の範囲内にあり、そこに設定したBIの死滅が $F_{0\text{ Phys}}$ の値から期待される範囲内にあるとの結果を示せば、当局の承認を得られと考えられる。

For the biological validation, a biological indicator as described in Ph. Eur. chapter 5.1.2 *Biological indicators and related microbial preparations used in the manufacture of sterile products* with a D_{121} -value of ≥ 1.5 minutes should be used.

生物学的なバリデーションについては、欧州薬局方（Ph. Eur.）chapter 5.1.2 *Biological indicators and related microbial preparations used in the manufacture of sterile products* に述べられているようにして、 ≥ 1.5 minutes の D_{121} -値を持つ BI を使用して行うこと。

The SAL should be determined, its microbiological basis should be justified and details of calculations provided in the quality dossier. Preferably it should be calculated from the maximum bioburden per container and the D-value of the biological indicator used in the validation.

SAL を決定し、その微生物学的な基礎的事項の論理的妥当性を説明し（should be justified）、品質に関わる当該添付資料（the quality dossier）に計算の詳細を提示すること。望ましくは、それ（訳注：SAL）を、1 容器当たりの最大バイオバーデンと、バリデーションに使用した D-値から算出すること。

Additional validation data to be provided in the quality dossier for low energy steam processes or where a bio-indicator with a D_{121} -value of < 1.5 minutes is used in the validation of the sterilisation process (required information 8 in Table 1):

低いエネルギーの蒸気プロセス、あるいは D_{121} -値が < 1.5 minutes バイオリジカル・インジケータを滅菌プロセスのバリデーションに使用する時に、品質に関わる添付資料（quality dossier）に提示すべき追加のバリデーション・データ（Table 1 の 情報 8 で要求されている事項）：

The following additional data should be provided:

以下に述べる追加のデータを提示すること：

- A justification for the start point of the sterilisation phase, that is the temperature when the temperature sensors record the F_0 from the start to end of the process;

滅菌段階 (phase) のスタート時点の論理的妥当性の説明 (justification)。すなわち温度センサーが、当該プロセスの最初から終わりの時点まで、その F_0 の記録をする温度。(訳注参照)

訳注： F_0 計算は一般的に、被滅菌物の内部温度によって積算して行くので、この項は、その開始温度の説明を述べている。この記述を読むと、申請者側は幾つかの技術的な問題を考慮し、論理的妥当性をシステムチックに組み立てておく必要がある。なお、この説明に関しては技術的に複雑の説明が必要となるので、「4.1.1. Steam sterilization 蒸気滅菌」のタイトルの下に挿入した説明図を良く理解しておくことが必要である。

- ① F_0 の計算は、上記のように被滅菌物の内部温度を測る必要がある。缶体内雰囲気温度が滅菌行程に到達しても、被滅菌物温度はその時間に到達していない。そのため、 F_0 計算を開始するトリガー温度を決めなければならない。

被滅菌物の形状や内容物によっては、雰囲気が規定された温度に到達しても、極端な場合は、滅菌行程の最後の時点まで被滅菌物の温度は滅菌温度に到達しない場合がある。

このことは“平衡時間”というものの大きさをどの様に考えるかが技術的問題となり、それに対する Justification (論理的妥当性の説明) が必要になる。この説明は、様々な要因を考慮して、その論理を組み立てることになる。これを定式化することは困難であり、事例ごとの考察となる。

- ② 特に加熱行程時間が長い滅菌プロセスでは、被滅菌物が長時間の加熱 (およびそれに伴う熱分解) を受けるので、微生物学的な面のみならず、理化学的な面 (熱安定永性) を考慮することが必要である。
- ③ 上記②の観点から、バリデーション調査では、“cold spot” (温度上昇の遅れる箇所、あるいは温度が上昇せずに低いままの箇所) と共に、“hot spot” (最も温度が高い点：医薬品の処方成分が熱により分解を受けやすい箇所) を把握して、総合的観点から、滅菌プロセスの管理条件 (プロセスパラメータ) を確立する必要がある。

- Biological indicators with suitable resistance at the actual temperature range as described in Ph. Eur. 5.1.2 should be included in the validation to demonstrate sensitivity to the process.
欧州薬局方 (Ph. Eur.) 5.1.2 項に述べられているように、実際の温度範囲で適切な抵抗性を持つバイオロジカル・インジケータを、当該プロセスの感度を証明するために、そのバリデーションに取り込むこと。

More detailed validation data is requested to ensure that the proposed sterilisation process is suitable for low temperature processes and for processes using biological indicators of low heat resistance because:

提案する滅菌プロセスが、低い温度のプロセスに関して、及び低い熱抵抗性を持つバイオロジカル・インジケータを使用するプロセスに関して適切であることを保証するために、より詳細なバリデーション・データが要求されることになる。その理由は次の通りである；

- The change in lethal effect in relation to the process temperature may not be log linear at lower sterilisation temperatures.

プロセス温度に関しての致死力の効果の変化は、低めの滅菌温度では対数直線性 (log linear) を

持たないこと。

訳注：この記述は、z 値の直線性範囲に関わる問題である。バリデーションに使用する BI は、プロセス温度範囲（F₀ 計算起点温度を含む）で、z 値の値を求めておくことが必要である。別の観点からみると、F₀ 計算の起点温度は、出来るだけ 121℃に近い温度とすることが、申請戦略上で有意なものとなる。

- The SAL demonstrated in the validation of a sterilisation process is dependent on the heat resistance of the biological indicator used in the validation of the process. When a biological indicator of low D-value is used in the validation of the sterilisation process, the SAL demonstrated becomes numerically higher, but does not provide as high a safety margin as where a more resistant biological indicator is used. The SAL should always be established in relation to a D-value that is higher than that of the normal bioburden at routine production.

滅菌プロセスのバリデーションで証明される SAL は、当該プロセスのバリデーションで使用するバイオロジカル・インジケータの熱抵抗性に依存している。低い D-値をもつバイオロジカル・インジケータを滅菌プロセスのバリデーションに使用する時は、その証明された SAL は数値上では高いものとなる。しかし、より高い抵抗性を持つバイオロジカル・インジケータを使用する場合のような、高い安全性のマージン (safety margin) は与えない。SAL は常に、日常的な生産での通常のバイオバーデン (normal bioburden) のそれよりも高い D-値 (訳注：をもっているバイオロジカル・インジケータ) に関連付して確立すること (訳注参照)。

訳注：日常生産でのバイオバーデン (normal bioburden) は、滅菌においては菌数のみならず、その耐熱性も重要である。かつて欧州系の文献で、バイオバーデンを「菌数の対数 × D_T」(は、滅菌温度 T における D 値) として表現する方式が記載されていた。一般的には、滅菌前の耐熱性の菌の数を推定するために、ボイリングテスト (煮沸処理による抵抗性菌の一次スクリーニング処理) を行う方式が行われる。なお、エンドトキシンに対する管理という観点からみれば、ボイリングテスト前後の菌数と菌種を把握しておくべきであろう。

4.1.2. Dry heat sterilization 乾熱滅菌

Time and temperature of the sterilisation cycle and a bioburden limit should always be stated. For sterilisation using a reference condition of the Ph. Eur. 5.1.1 (a minimum of 160 °C for at least 2 h), the validation data for the sterilisation cycle is not required to be submitted in the quality dossier.

「滅菌サイクルの時間と温度」および「バイオバーデン限度値」は必ず述べること。欧州薬局方 (Ph. Eur.) 5.1.1 の基準条件 (最小でも 160 °C で 2 時間以上) を使用する滅菌に関しては、その滅菌サイクルのバリデーション・データは、その品質に関わる添付資料 (quality dossier) に提出する必要はない。



For sterilisation cycles with time and/or temperature lower than the reference conditions of the Ph. Eur., physical and biological validation of the sterilisation cycle should be provided to demonstrate an SAL of $\leq 10^{-6}$, as described in Ph. Eur. 5.1.1. The SAL of such a sterilisation process should be calculated from the maximum bioburden per container.

欧州薬局方 (Ph. Eur.) の基準条件よりも少ない時間および/または温度での滅菌サイクルに関しては、当該滅菌サイクルの物理的および生物学的バリデーションは、欧州薬局方 (Ph. Eur.) の 5.1.1. 項に述べられているように、 $SAL \leq 10^{-6}$ の証明を与えること。そのような滅菌プロセスの SAL は、1 容器当たりの最大バイオバーデンから算出すること。

Where required, sufficient validation data should be submitted to demonstrate that an SAL of $\leq 10^{-6}$ is obtained for all containers. The data submitted should include at least, but is not limited to:

必要な場合にあつては、全ての容器に対して SAL of 10^{-6} が得られていることの証明を提出すること。提出されたデータは、少なくとも以下の事項を含むこと。ただし、これだけに限定されるものではない。:

- Load mapping of the chamber and load mapping distribution of the items in the chamber (including the slowest to heat locations) – summary or confirmation of performance;
滅菌機缶体の載荷物マッピングと、滅菌機缶体内の物品の載荷物マッピング分布 (最も遅い加熱箇所を含む) : 要約または性能の確認 ;

訳注 : この記述は、① “load mapping” と② “load mapping distribution of the items” の2つの表現を持つことが注目される。常識的には①は滅菌機缶体内の“滅菌台車”の配置であり、②は各滅菌台車の“個々の被滅菌物”の載荷状態の図示を意味していると思われる。

- Physical and biological cycle effect confirmation summary of at least three sterilisation runs ensuring:

以下の事項を保証する、少なくとも3回の滅菌試行の物理的および生物学的サイクルの影響確認の要約 :

- Demonstration that the sterilisation load in the steriliser chamber achieves the specified cycle parameters, including time, temperature, and, lethality;
滅菌機のチャンバー (滅菌缶体) 内の被滅菌物が、規定されたパラメータを達成していることの証明。これには、時間、温度、そして致死力 (lethality) を含む。;
- Acceptable temperature differences between temperature sensors in the load;
被滅菌物内の温度センサー間での、許容し得る温度差 ;
- Acceptable lethality variability within the load;
被滅菌物内の許容し得る致死力の変動 ;

— Relationship between physical and biological validation.

物理学および生物学的なバリデーションの間の関連性

For the biological validation, a biological indicator as described in Ph. Eur. chapter 5.1.2 should be used.

生物学的なバリデーションに関しては、欧州薬局方（Ph. Eur.）の chapter 5.1.2 に述べられているようなバイオリジカル・インジケータを使用すること。

A maximum bioburden limit of 100 CFU/100 g or 100 CFU/100 ml would be acceptable for parenteral finished product formulations without further justification. For active substances and finished products that are not used for parenteral administration, a maximum total bioburden limit of 10 CFU/g or 10 CFU/ml is acceptable. Other testing regimes and limits to control bioburden at the defined level should be justified. A justified bioburden limit should also be established for empty containers.

100 CFU/100 g あるいは 100 CFU/100 mL という最大バイオバーデン限度値は、更なる論理的妥当性の説明 (justification) をすることなく、注射（非経口）用の最終製品の処方に対して許容されるであろう。注射用を目的としない原薬および最終製品に関しては、10 CFU/g あるいは 10 CFU/mL の最大の合計バイオバーデン限度値が、更なるリスクベースの論理的妥当性の説明をすることなく (without further risk based justification)、許容されるものである。規定されたレベルにバイオバーデンを制御するための他の試験体制 (testing regimes) および限度値は、その論理的妥当性の説明をすることなく (justified) こと。空容器 (empty containers) について、論理的妥当性をもつバイオバーデン限度値 (justified bioburden limit) を定めること。

Dry heat at temperatures of greater than 220 °C for a validated time is frequently used for both sterilisation and depyrogenation of glassware and other heat-resistant container materials e.g. aluminium crimps. In this case, demonstration of a 3 log reduction in heat-resistant endotoxins can be used as validation criteria.

バリデートを行った時間について 220 °C 以上の乾熱温度は、ガラス容器および、その他の耐熱性容器材質（例えば、アルミニウム製のクリンプ：訳注参照）の滅菌と脱ピロジェンに、頻繁に使用される。この場合、耐熱性エンドトキシンの 3 log reduction の証明を、バリデーション基準値として使用することが出来る。

訳注：ゴム栓をバイアルの口唇部に押し付けるための金具（右図参照）



4.1.3. Ionization radiation sterilization イオン化照射滅菌

For this method of sterilisation, the reference absorbed dose is ≥ 25 kGy. Other doses may be used to achieve an SAL $\leq 10^{-6}$, if justified and validated.

この滅菌方法に関しては、基準とする吸収線量は ≥ 25 kGy である。他の線量は、もしその論理的

訳文には必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。邦訳は原文を読むための目安程度のものですので、内容の正確性を保証出来ません。必ず、原文に基づき、判断と行動をされて下さい。



妥当性の説明がされ、バリデートするのであれば、 $SAL \leq 10^{-6}$ を達成するために使用できるであろう。

Data as requested in Note for Guidance “The use of Ionization Radiation in the Manufacture for Medicinal Products” and in compliance with Ph. Eur. chapter 5.1.1 should be provided. Relevant guidance in establishing the radiation dose other than 25 kGy is available in ISO standard 11137.

Note for Guidance “The use of Ionization Radiation in the Manufacture for Medicinal Products” で求められているようなデータ、および欧州薬局方 (Ph. Eur.) の chapter 5.1.1 に適合していることを、提示すること。25 kGy 以外の照射線量を確立する関連するガイダンスは、ISO standard 11137 を利用できる。

Where any requirements in ISO 11137 are in contradiction to requirements stated in any Note for Guidance issued by the EMA or Ph. Eur. monograph, the requirements of the Ph. Eur. and the Note for guidance apply.

ISO 11137 での要求事項が、EMA の発行した Note for Guidance あるいは欧州薬局方 (Ph. Eur.) 各条に述べている要求事項と矛盾している場合は、欧州薬局方 (Ph. Eur.) あるいは Note for guidance の要求を適用する。

4.1.4. Gas sterilization ガス滅菌

4.1.4.1 General considerations 一般的考慮事項

Generally, gas sterilisation is only acceptable if no other method of sterilisation is possible. Gas sterilisation provides sterilisation of the surface of materials. It is mainly employed for sterilizing packaging materials and equipment, and has therefore only been included in the decision tree for containers. To ensure adequate sterility, sufficient penetration by gas and moisture is essential. This should be followed by a purging process to ensure that any residues of gas or related transformation by-products are below concentrations that could give rise to toxic effects during use of the finished product. The effectiveness of the purging process should be demonstrated.

一般的にガス滅菌は、他の滅菌法が可能でない場合にのみ許容されるものである。ガス滅菌は物品の表面のみの滅菌を与えるものである。主に包装材料および機器を滅菌するために使用されるものであり、それゆえに、容器に対するデシジョン・ツリーにのみ収載されている。適切な無菌性を保証するために、ガスおよび水分 (moisture) の十分な発生は、必須のものである。これに続き、エアレーション (purging) プロセスを行う。この工程はガスの残存や、関係する transformation by-products (訳語不明：EOG 滅菌により存在する物質が遷移することにより生じた副産物?) が、最終製品の使用中に毒性学的影響を与えるとされる濃度以下にあることを保証するために行うものである。エアレーション



(purging) プロセスの有効性を、証明すること。

Gas sterilisation of porous compounds, such as dry powders, is not acceptable unless other methods of sterilisation are not feasible and its use is scientifically justified. Prior to the gas sterilisation, the active substance or excipient should be sterile filtered and crystallised under aseptic conditions to minimize bioburden and entrapment of micro-organisms within the crystals. Convincing evidence should be provided demonstrating that the material to be sterilised is not susceptible to compression preventing gas and moisture penetration during sterilisation.

乾燥粉体のような多孔質の化合物のガス滅菌は、「他の滅菌法が適用できなくて」、かつ「その使用が科学的な論理性をもって系統的な説明」がされない限り、許容されない。ガス滅菌前に、バイオバーデンや微生物が結晶の内部にトラップされることを最小化するために、原薬あるいは添加剤を無菌ろ過し、結晶化すること。滅菌をすべき物品が、滅菌中のガスおよび水分の透過を妨げる圧縮に感受性を持たない（訳注：圧縮されにくい）ことを証明する説得力のある証拠（convincing evidence）を提示すること。

A description of the apparatus, quantitative data on gas(es) to be used, the bioburden prior to sterilisation, the time of exposure to the gas, the temperature and humidity prior to and during each step of the sterilisation cycle, and, if applicable, the conditions for the removal of any toxic gas residues should be provided.

Humidity used for the preconditioning and/or conditioning of the material to be sterilised shall be generated by clean steam. These conditions should be monitored by appropriate in-process controls with justified acceptance criteria.

The process should be developed and validated in compliance with Ph. Eur. 5.1.1 and 5.1.2. A risk assessment with regards to residual toxic impurities should be conducted and a control strategy should be provided where applicable. The requirements should be in accordance with the requirements of ICH M7 “Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk”. Even if the relevant product is outside the scope of that guideline, its limits for highly toxic impurities could be applied.

次の事項の記述を行うこと。：「使用する機器」、「使用するガス（単数または複数）の定量的データ」、「滅菌前のバイオバーデン」、「当該ガスへの曝露時間」、「滅菌サイクルの各段階の前および最中の温度と湿度」、そして、もし該当するのであれば、「全ての毒性ガスの残留を除去するための条件」。

被滅菌物のプレコンディショニング（訳注：滅菌行程に入る前の条件を整えること）および／またはコンディショニング（訳注：条件調整）のために使用する湿度（humidity）は、クリーン蒸気によって生成させること。それらの環境状態は、論理的正当性を持つ許容判定基準（justified acceptance criteria）をもつ適切な工程内管理によってモニターすること。

当該プロセスは、欧州薬局方（Ph. Eur.）の 5.1.1 項および 5.1.2 項に従って開発し、バリデートすること。残留する毒性不純物に関してのリスクアセスメントを行うこと。そして、該当する場合は

管理戦略 (control strategy) を提示すること。その (訳注: 管理戦略での) 要求事項は、[ICH M7 “Assessment and control of DNA reactive \(mutagenic\) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk”](#)

(リンク在り; 訳注参照) の要求事項に従っていること。もし当該製品がこのガイドラインの適用範囲外であったとしても、非常に毒性の高い不純物に関してのその限度値は、適用を受けることになる。

訳注: [“潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 \(変異原性\) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて”](#) (リンク在り: 2019.04.21 現在)

Results of the process validation should demonstrate an SAL of $\leq 10^{-6}$.

プロセスバリデーションの結果は、SAL of $\leq 10^{-6}$ を示すこと。

The effectiveness of the process should be routinely checked for every batch confirming that the process parameters and biological indicators are all within their acceptance criteria and by sterility testing. Parametric release is not acceptable for gas sterilisation (according to Ph. Eur. chapter 5.1.1).

プロセスの有効性は、次の確認を、全てのバッチについて日常的に行うこと:

- ① プロセスパラメータとバイオリジカルインジケータが、何れも許容判断基準値内にあること
- ② 無菌試験に適合していること

(欧州薬局方の 5.1.1 項に基づき)、パラメトリック・リリースは許容されない。

4.1.4.2 Ethylene oxide sterilization エチレンオキサイド滅菌

Ethylene oxide (ETO) sterilisation processes should be developed and validated in compliance with Ph. Eur. 5.1.1 and 5.1.2. Relevant guidance in establishing the sterilisation process cycle parameters and validation is available in ISO standard 11135.

エチレンオキサイド (Ethylene oxide : ETO) 滅菌プロセスは、欧州薬局方 (Ph. Eur.) の 5.1.1 項及び 5.1.2 項に従って開発し、バリデートをする。その滅菌プロセス・サイクルの確立に関するガイダンスは、ISO standard 11135 を利用することが可能である。

ETO is a gas which is highly toxic. ETO sterilisation is generally only acceptable if no other method of sterilisation is possible. The risk assessment should consider the residual known genotoxic impurities (such as ETO and halogenated ethylenehydrines). This should be evaluated in accordance with the requirements of ICH M7 “Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk”, unless the relevant product is outside the scope of that guideline. For products outside the scope of ICH M7, the applicant should apply limits for highly toxic impurities in accordance with ICH M7, or the acceptance criteria stated in Table 2, whichever is most appropriate.

ETO は高い毒性を有するガスである。ETO 滅菌は、一般的に他の滅菌方法が無い場合にのみ許容されるものである。(ETO およびハロゲン化エチレンクロルヒドリンの様な) 残留する既知の遺伝毒性不純物 (genotoxic impurities) に対し、リスクアセスメントの実施を考慮すること。これは、当該製品が、ICH M7 “Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk” (訳注参照) の要求に従って評価をすること。なおこれは、当該製品が当該ガイドラインの適用範囲外にあっても実施すること。ICH M7 の適用範囲外の製品に関しては、申請者 (applicant) は、「ICH M7 にしたがう」か、「表 2 に述べられている許容判断基準値」の何れかの最も適切な方により、高度毒性不純物 (highly toxic impurities) に対する限度値を設定すること。

訳注：[“潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 \(変異原性\) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて”](#) (リンク在り：2019.04.21 現在)

For empty containers intended to be filled with aqueous products, (e.g. prefilled syringes), the need to justify the use of ETO in the sterilisation of the container prior to filling can be waived, as the degradation kinetics of ETO in an aqueous medium have been sufficiently demonstrated. However, the levels of toxic residues (ETO and halogenated ethylenehydrides) in the finished product need to fulfil the requirements of ICH M7, or the limits stated in Table 2 below, as applicable.

水溶性製品の充填を目的とする空容器 (例えばプレフィルドシリンジ) に関しては、充填前に当該容器の滅菌での ETO 使用の論理的正当性を説明することの必要性を適用しない。というのは、水溶性の媒体 (aqueous medium) 中での ETO の分解の動力学は、十分に立証されているからである。しかしながら、最終製品中の毒性残留物 (ETO およびハロゲン化エチレンクロルヒドリン) は、ICH M7 の要求に従うか、以下の表 2 に述べられた限度値の、見合った方に適合 (fulfil) することが必要である。

Table 2 Limits for toxic gas residues from ethylene sterilisation where the ICH M7 limits do not apply

Material	Ethylene oxide	Ethylene chlorhydrin (or any other halogenated ethylenehydride)
Raw materials	1 µg/g	50 µg/g
Finished product (when used on the finished product)	1 µg/g	50 µg/g
Container (based on simulated use)	1 µg/ml	50 µg/ml

表 2 ICH M7 の限度値が適用されない場合の、エチレン滅菌からの毒性ガス残存物の限度値

対象物品	Ethylene oxide	エチレンクロルヒドリン (又は他のハロゲン化エチレンクロルヒドリン)
原料	1 µg/g	50 µg/g
最終製品 (最終製品に使用した場合)	1 µg/g	50 µg/g
容器 (模擬的な使用に基づいて)	1 µg/ml	50 µg/ml

4.1.5. Sterile filtration 無菌ろ過

The filter data to be provided in the quality dossier is summarised in Table 3.

品質に関わる添付資料 (quality dossier) に提示すべきフィルタのデータを、表 3 に要約する。

Table 3 Filter data to be provided in the quality dossier for filters in contact with the drug product or components of the drug product

Parameter	Filter		Comment
	Nonsterilising ¹	Sterilising ¹	
General information on filter			
Type of material, nominal pore size	X	X	
Number of filters	X	X	
Filter area	-	X	
Filter integrity test	-	X	Principle of the test, details on when the tests are performed, solution(s) used in the test and acceptance criteria before and after filtration should be described.
Filter validation			Solution used
Potential sorption of solution components to filter	X	X	Product
Solution Compatibility	X	X	Product
Filter retention capacity	-	X	Product ²
Filter integrity test limits	-	X	Product ³
Extractable and leachable substances from the filter	X	X	Product ⁴
			Justified surrogate solution may be used.

1 As defined in GMP, Annex 1

2 Validation of filter retention capacity may be combined with solution compatibility. If the product solution affects the indicator organisms negatively, it should be neutralised before adding the organisms. For validation, a suitable challenge microorganism representing the worst-case challenge to the filter should be used.

3 If the test is performed using a different solution in routine manufacture (for instance water for injections),

訳文には必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。邦訳は原文を読むための目安程度のもので、内容の正確性を保証出来ません。必ず、原文に基づき、判断と行動をされて下さい。



the limits should be established in this solution.

4 Data on leachables is relevant only if the extractables data indicate that toxic components may leach into the solution to be filtered.

Table 3 製品あるいは製品のコンポーネントと接触するフィルタに関して、
 医薬品の添付文書 (quality dossier) に提供をすべきフィルタのデータ

パラメータ	フィルタ		コメント	
	非滅菌用 ¹	滅菌用 ¹		
フィルタに関する一般的な情報				
材質のタイプ、公称孔径	X	X		
フィルタの番号	X	X		
フィルタの面積	-	X		
フィルタ完全性試験	-	X	試験の原理、試験を行う時の詳細、試験に使用する溶液（単数または複数）及びろ過前後の許容判断基準値を述べること。	
フィルタのバリデーション			使用した製品	コメント
フィルタへの溶液成分の吸着の可能性	X	X	製品名	
溶液の適合性	X	X	製品名	例えば、滅菌プロセス、接触時間、ろ過時間、圧力、ろ過した容量
フィルタ保持容量	-	X	製品名 ²	論理的正当性を説明された指標菌と実際の溶液を使用して、最小でも 10 ⁷ CFU/cm ² をもつ
フィルタの完全性試験の限度値	-	X	製品名 ³	
フィルタからの抽出物(extractable)と溶出物(leachable)	X	X	製品名 ⁴	論理的正当性を説明された代替溶液を使用してもよい。

- 1 GMP, Annex 1 に規定されている通りである
- 2 フィルタの微生物保持能力のバリデーションは、溶液との適合性との組み合わせとなるであろう。もしその製品の溶液が指標菌にネガティブな影響を与えるのであれば、その指標菌を加える前に中和をすること。バリデーションに関しては、当該フィルタに対するワーストケース・チャレンジを示す適切なチャレンジ菌を使用すること。
- 3 もし日常的な製造を別の溶液（例えば、注射用水）を使用して行っているならば、その限度値を、この溶液で確立すること。

- もし毒性の成分がろ過された溶液へと溶出するかも知れないことを、抽出物のデータ (extractables data) が示した場合には、溶出物 (leachables) についてのデータが関係してくる。

The integrity of the sterilised filter should be verified by testing before use unless specifically justified and validated, and should be verified by on line testing immediately after use. Nominal pore sizes of 0.22 µm or less are acceptable without further justification, in accordance with Ph. Eur.

滅菌用フィルタの完全性は、具体的に論理的正当性の説明がされて、かつバリデートがされない限り、使用前の試験によって確認 (verified) し、そして使用直後のラインでの試験 (line testing) によって確認 (verified) すること。公称孔径 0.22 µm 以下であれば、それは欧州薬局方 (Ph. Eur.) に従うものであり、更なる論理的正当性の説明をすることなく、許容されるものである。

For routine commercial manufacturing, bioburden testing should be performed on the bulk solution immediately before sterile filtration.

日常的な商業ベースの製造に関しては、バイオバーデン試験を無菌ろ過の直前のバルク溶液について行うこと。

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

多くの状況においては、TAMC (総好気性微生物数) が、10 CFU/100 mL 以下の限度値が、バイオバーデン試験において許容されるものであろう。もしプレフィルタを予防的な目的としてのみ加え、ろ過していない状態の溶液がより高いバイオバーデンを持たないのであれば、この限度値をフィルタでのろ過前にもまた適用することが、GMP 的観点 (GMP point of view) から強く推奨されるものである。ろ過前の 10 CFU/100 mL よりも高いバイオバーデン限度値は、固有 (inherent) の微生物汚染を持つことが既知である (訳注: 原料のもつ固有の性質として、菌数が高いことが避けられない) 出発物質 (starting material) によるものであるならば、許容されるものであろう。そのような場合、最初のフィルタ (訳注: 第一段のフィルタ) は、最終のろ過前に 10 CFU/100 ml 以下のバイオバーデンを達成できる能力をもつことを証明すること。バイオバーデンは、その試験方法の感度を保証するために、バルクの 100 mL の試料を試験すること。規定されたレベルにバイオバーデンを制御するための他の試験の形態は、論理的妥当性を説明すること。

The maximum time between the start of bulk solution preparation and sterile filtration should be



stated, minimised and appropriately supported by data. Filtration times longer than 24 hours should be justified.

「バルク溶液の調製の開始」と「無菌ろ過」の間の最大時間（訳注：最大許容時間）を述べ、その（訳注：許容時間を）最小化として、データによって適切な裏付けをすること。ろ過時間が24時間以上である場合は、その論理的妥当性を説明すること。

If a sterile filtered bulk solution is not filled into the final product containers within 24 hours, the sterile filtration should, unless justified, be repeated immediately before filling. An additional bioburden test should be performed before any further bioburden reduction step after the holding time. The holding time should be adequately justified.

もし、無菌ろ過済みのバルク溶液を24時間以内に最終の製品容器に充填しないのであれば、その論理的妥当性の説明がされていない限り、充填の直前に無菌ろ過を繰り返すこと。追加的なバイオバーデン試験を、その保持時間（holding time）後の更なるバイオバーデン低減ステップの前に行うこと。保持時間は適切に論理的妥当性を説明すること。

4.1.6. Aseptic processing 無菌操作プロセスでの加工

Aseptic processing is not considered to be a sterilisation process but concerns the usage of technologies to process sterile components avoiding addition of microbiological contaminants, e.g. use of an isolator or Restricted Access Barrier System (RABS).

無菌操作プロセスでの加工は、滅菌プロセスと考えるべきものではないが、微生物学的な汚染が加わるのを避けるべき無菌のコンポーネントを加工するための技術の使用（例えば、アイソレータや RABS（Restricted Access Barrier System）の使用）は重要である。

For aseptic processing, information on the bulk holding time before filling and on the filling time should be stated and appropriately supported by data. The times should be minimised. The grounds for holding and filling times longer than 24 hours should be justified and supported by a risk assessment.

無菌操作プロセスによる加工に関しては、充填前バルク保持時間と充填時間に関する情報を述べ、データによって適切に裏付けること。その時間間隔は、最小化すること。保持および充填時間が24時間以上になることに関する理由（grounds）の論理的正当性を説明（justified）し、リスクアセスメントによって裏付けること。

It should be verified that the results of the media simulations support the proposed holding and processing times. The actual results of media simulations fall within the field of GMP and need not be presented routinely, but may be requested by the competent authorities in certain circumstances since such data are important to justify proposed holding and filling times.

培地シミュレーション（media simulations）の結果が、提示した保持時間および加工時間（holding and

processing times) を裏付けていることを確認する (verified) こと。培地シミュレーションの実際の結果は、GMP の範疇内にあるが、日常的な提出は必要とされていない。しかし、そのようなデータは、提出された保持時間および充填時間の論理的妥当性を示すために重要であるので、ある種の状況の下では、関係する当局によって開示の請求を受ける可能性がある。

Sterile containers should be used for aseptically treated active substances, excipients and finished products.

無菌操作により処理を行った原薬、添加剤および最終製品には、無菌の容器を使用すること。

Where blow-fill-seal technology is used for aseptically treated products, a summary of the validation data should be provided to confirm that the container produced is sterile. The validation should, using a biological indicator with a suitable resistance, demonstrate a SAL of $\leq 10^{-6}$ for the surface of the container. The bioburden of the material(s) used for the manufacture of the blow-fill-seal container should be controlled. The limit should be justified in relation to the lethality of the validated blow-fill seal process. The bioburden limit should also include a safety margin as a precaution for any possible bioburden enclosed within the material.

無菌操作により処理する製品に対して、ブロー・フィル・シール技術を使用する場合は、製造された当該容器が無菌であることを確かめられるバリデーション・データの要約を提出すること。適切な抵抗性を有するバイオロジカル・インジケータを使用して、容器表面に対して、 $\leq 10^{-6}$ の SAL を証明すること。ブロー・フィル・シール容器の製造に使用する原料（単数または複数：訳注参照）のバイオバーデンは、制御をすること。その管理値は、バリデートされたブロー・フィル・シールのプロセスの致死力 (lethality) に関連付けて、論理的妥当性を説明 (justified) すること。当該原料の内部（訳注：樹脂ペレットの内部）に取り込まれたバイオバーデンの可能性に対する予防措置として、安全性のマージンもまた含めること。

訳注：ブロー・フィル・シール技術において容器製造に使用する原料（樹脂のペレット）が耐熱性の菌で汚染していた場合、容器成型過程で死滅せず、一部は生き残ることが論文で報告されている。

The majority of ATMPs cannot be terminally sterilised. In such cases, the manufacturing process should be conducted aseptically. Further details on aseptic manufacturing for ATMPs can be found in the Guidelines on Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products.

ATMPs（先端医療製品）の大部分は、最終滅菌出来ない。そのような場合、その製造プロセスは、無菌操作により行うこと。ATMPs の無菌操作による製造に関しての更なる詳細は、[Guidelines on Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products](#)（リンクあり：2019.04.22 現在）で見ることが出来る。

4.2. Good manufacturing practice for sterile active substances, sterile excipients and sterile containers

無菌原薬、無菌添加剤、および無菌容器についての GMP

Volume 4 of "The rules governing medicinal products in the European Union" contains guidance for the interpretation of the principles and guidelines of good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use laid down in Commission Directives 91/356/EEC, as amended by Directive 2003/94/EC, and 91/412/EEC respectively. For Advanced Therapy Medicinal Products, the Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products should be followed.

["The rules governing medicinal products in the European Union"の Volume 4](#) (リンクあり : 2019.04.23 現在) は、["guidance for the interpretation of the principles"](#) と ["guidelines of good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use"](#) を包括している。これらは [Commission Directives 91/356/EEC](#) により展開されているものであり、それぞれ [Directive 2003/94/EC](#) および [91/412/EEC](#) で改定がされている (訳注参照)。

先端医療製品に関しては、先端医療製品に特化した GMP のガイドラインに従うこと。

訳注 : この下線部の文章は、"The rules governing medicinal products in the European Union"の Volume 4" の先頭部分に記載されている注記文章と同一である。

4.2.1. Active substances 原薬

The basic GMP requirements for active substances used as starting materials (European Union (EU) GMP guide part II) apply to the manufacture of sterile active substances up to the point immediately prior to the active substance being rendered sterile. The sterilisation and aseptic processing of sterile active substances are not covered by EU GMP Part II but should be performed in accordance with the principles and guidelines of GMP as laid out in the relevant EU Directive and interpreted in the GMP Guide including its Annex 1.

出発物質として使用される原薬の GMP 要求 ([European Union \(EU\) GMP guide part II](#)) (リンクあり : 2019.04.22 現在) に関する基本的な GMP 要求は、当該原薬を無菌とする直前段階まで、無菌原薬の製造に対して適用される。無菌原薬の滅菌と無菌操作プロセスによる加工は、EU GMP Part II では扱っていないが、関連する EU Directive (EU 指令) に展開されている GMP の原則やガイドラインおよびガイダンスに従って行うことになり、その GMP Guide には Annex 1 (訳注 : 無菌製品のガイダンス) も含まれていると解釈される。

The sterilisation and aseptic processing of active substances is considered to be a step in the manufacture of the medicinal product. This implies that for any active substance manufacturer who performs sterilisation and subsequent aseptic handling of the active substance, a valid



manufacturing authorisation or GMP certificate from an EEA authority or from an authority of countries where mutual recognition or other Community arrangements apply has to be submitted.

原薬の滅菌と無菌操作プロセスでの加工は、医薬品製造の一つの段階と考えられる。これは、次のことを意味している：原薬の滅菌とそれに続く無菌操作による取扱いを行う全ての原薬製造業者については、「有効な製造承認 (valid manufacturing authorisation)」または「GMP certificate (GMP 認証)」を提出しなければならない。この GMP 認証は、EEA (欧州経済地域) 当局からのものか、相互承認か他の Community 協定を適用され国々の当局からのものであること。

The same GMP and data requirements also apply to sterile active substances supported by a Certificate of Suitability issued by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) or described in an Active Substance Master File (ASMF).

同じ GMP とデータ (訳注：の提出の) 要求は、European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) によって発行された Certificate of Suitability (訳注：適合性証明書) によって裏付けられた無菌の原薬、または原薬マスターファイル (Active Substance Master File : ASMF) に述べられた無菌の原薬にも適用される。

4.2.2. Excipients 添加剤

All the excipient sterilisation sites should be stated by name and address in the dossier. For excipients required to be sterile (i.e. those subsequently used in an aseptic manufacturing process), the site where sterilisation of the excipients takes place may not have undergone inspection by an EU authority and consequently may not hold an EU GMP certificate in relation to this activity. Nevertheless the sterilisation of an excipient is a critical process and the sterility of the excipient is a critical quality attribute to ensure the sterility of the finished product. When a GMP certificate is not available, a statement should be provided confirming that the finished product manufacturer has evaluated all the manufacturers of sterile excipients with regards to their quality system related to the sterilisation of the excipient. For products for human use this evaluation should be conducted in line with the (GMP) Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use by taking into account the specific requirements of Annex 1 of EU GMP-Guidelines.

添加剤の滅菌施設 (excipient sterilisation sites) は全て、その添付資料 (the dossier) に名称と所在地を述べること。無菌であることを要求される添加剤 (すなわち、その後無菌操作による製造プロセスに使用される添加剤) に関しては、その添加剤の滅菌を行う施設は、EU 当局の査察を受けず、それ故に、この活動に関しての EU GMP 認証を持たない。それにもかかわらず、添加剤の滅菌は、重要なプロセスであり、その添加剤の無菌性が、最終製品の無菌性を保証するための、重要な品質特性 (critical quality attribute) となる。GMP 認証を利用できない場合は、最終医薬品の製造業者が当該添加剤



の滅菌に関わるその品質システムに関係する無菌添加剤の全ての製造業者を評価しているとの声明書 (a statement) を提示すること。ヒト用の製品に関しては、この評価は [2015年3月19日の\(GMP\) Guidelines](#) (リンクあり : 2019.04.23 アクセス) と整合させるように行うこと。つまり、EU GMP ガイドラインの Annex 1 の関連する要求事項を考慮して、ヒト用の医薬品用添加剤の適切な GMP を確実に行うことに関しての、正式なリスクアセスメント (formalised risk assessment) について、[2015年3月19日の\(GMP\) Guidelines](#) (リンクあり : 2019.04.23 アクセス) と整合させること。

4.2.3. Containers 容器

For containers required to be sterile (i.e. those subsequently used in an aseptic manufacturing process), the site where sterilisation of the containers takes place may not have undergone inspection by an EU authority and consequently may not hold an EU GMP certificate in relation to this activity¹. When a GMP certificate is not available, certification that the sterilisation has been conducted and validated in accordance with the following ISO standards would be considered sufficient to provide an acceptable level of sterility assurance for the **empty** container:

無菌であることが要求される容器 (すなわち、その後、無菌操作による製造プロセスで使用される容器) に関しては、容器の滅菌を行う施設は、EU 当局による査察を受けることはなく、それ故に、この活動に関しての EU GMP 認証を持つことはない¹。GMP 認証が利用できない場合は、以下の ISO 基準に従って滅菌が行われ、バリデートがされていることの認証は、その空容器 (empty container) が、無菌性保証の許容されるレベルを与えていることを、十分に考慮すること：

¹ Sites located in the EU which perform sterilisation of primary containers only are not required to hold a Manufacturer's/Importer's Authorisation (MIA). Sites located in the EU, which carry out sterilisation of medicinal products, are required to hold a MIA in relation to these activities.

EU 内に所在し、一次容器のみの滅菌を行う所の施設は、Manufacturer's/Importer's Authorisation (MIA) を保持することを要求されない。医薬品の滅菌を行う所の、EU 内に所在する施設は、それらの活動に関しての MIA の保持が要求される。

1. I.S. EN ISO 20857 *Sterilization of Health Care Products - dry Heat - Requirements for the Development, Validation and Routine Control of a Sterilization Process for Medical Devices*;
2. I.S. EN ISO 11135 *Sterilization of Health-care Products - Ethylene Oxide - Requirements for the Development, Validation and Routine Control of a Sterilization Process for Medical Devices*;
3. I.S. EN ISO 17665-1 *Sterilization of Health Care Products - Moist Heat - Part 1: Requirements for the Development, Validation and Routine Control of a Sterilization*

訳文には必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。邦訳は原文を読むための目安程度のもので、内容の正確性を保証出来ません。必ず、原文に基づき、判断と行動をされて下さい。



Process for Medical Devices, and, ISO/TS 17665-2 Sterilization of health care products -- Moist heat -- Part 2: Guidance on the application of ISO 17665-1;

4. I.S. EN ISO 11137-1 *Sterilization of Health Care Products - Radiation - Part 1: Requirements for Development, Validation and Routine Control of a Sterilization Process for Medical Devices;*
5. I.S. EN ISO 11137-2 *Sterilization of Health Care Products - Radiation - Part 2: Establishing the Sterilization Dose;*
6. I.S. EN ISO 11137-3 *Sterilization of Health Care Products - Radiation - Part 3: Guidance on Dosimetric Aspects.*

It is the responsibility of the manufacturer of the medicinal product, to ensure the quality, including sterility assurance, of containers. The site where QP certification of the finished product takes place, and other manufacturing sites which are responsible for outsourcing this sterilisation activity, should have access to the necessary information to demonstrate the ongoing qualification status of suppliers of this sterilisation service. This may be checked during inspections of the manufacturer of the finished product. The Competent Authorities may also decide, based on risk, to carry out their own inspections at the sites where such sterilisation activities take place.

容器の無菌性保証を含む品質を保証することは、医薬品製造業者の責務である。最終医薬品の QP (訳注: Qualified Person) の認証が行われる施設 (site)、およびこの滅菌作業を外部委託することに関して責任を有する他の製造施設 (other manufacturing sites) は、この滅菌サービスのサプライヤーの適格性評価状態 (ongoing qualification status) を継続的に証明するための必要な情報に、アクセスをしていること。これ (訳注: を実施していること) は、最終製品の製造業者の査察中にチェックを受けることになるであろう。関係当局 (Competent Authorities) は、リスクに基づき、そのような滅菌作業が行われる施設で、“own inspections” (訳注参照) を行うことを決定するかも知れない。

訳注: “own inspections” はあまり耳慣れない言葉であるが、調べた限りでは特定の定まった訳語は無いと思われる。インターネットでの各種の用例をみると、「委託先への監査」に近いようなイメージである。“own” の形容詞の持つ意味に「自らの」というものがあり、この意味で使用されているものと思われる。

Quality Dossier requirements 品質に関わる添付資料 (quality dossier) にかんする要求

The following details regarding the sterilisation of the container components should be included in the quality dossier:

容器というコンポーネントの滅菌に関して、以下に述べる詳細を、品質に関わる添付資料 (the quality dossier) に含めること:

1. The sterilisation method and sterilisation cycle;

滅菌方法と滅菌サイクル；

2. Validation of the sterilisation cycle if the sterilisation cycle does not use the reference conditions stated in the Ph. Eur.;

もし、その滅菌サイクルが欧州薬局方（Ph. Eur.）に述べられている基準条件（reference conditions）を使用していないのであれば、その滅菌サイクルのバリデーション；

3. The name and address of the site of sterilisation and, where available*, details of GMP certification of the site.

滅菌を行う施設の名称と所在地、および、入手が可能な場合*は、その GMP 認証の詳細。

* Where the container component is a CE-marked Class Is sterile device (e.g. sterile syringe), a declaration from the device manufacturer that the component is a Class Is sterile device, together with a copy of the certificate of conformity from the Notified Body will suffice. In the absence of a GMP certificate or declaration that the component is a CE-marked Class Is medical device, confirmation by finished product manufacturer that the sterilisation process has been conducted and validated in accordance with the relevant ISO standards should be provided.

容器コンポーネントが CE-marked Class Is sterile device (例えば、無菌シリンジ)である場合は、そのコンポーネントが Class Is sterile device であることの当該医療機器製造業者の宣誓書 (declaration) を、その Notified Body (公認団体) からの適合性証明のコピーを添えて提出することで十分である。当該コンポーネントが CE-marked Class Is medical device であるとの GMP 証明や宣誓書が無い場合、滅菌プロセスが、関連する ISO 基準に従って行われ、バリデートしている最終製品製造業者による確認書 (confirmation) を提示すること。

4.3. Selection of sterilisation method 滅菌方法の選定

Finished products intended to be sterile should be terminally sterilised in their final container whenever possible, as clearly stated in the Ph. Eur., general chapter 5.1.1. Similarly, active substances, excipients and containers when required to be sterile should be packed before they are sterilized whenever possible. When terminal sterilisation by heat is not possible, the application of an alternative method of terminal sterilisation, sterilising filtration and/or aseptic processing may be considered. It is recognised that terminal sterilisation processes utilising conditions other than the Ph. Eur. Reference conditions may be developed to provide satisfactory SALs and such alternative processes may be acceptable when properly designed, validated and controlled.

無菌を目的とする最終製品は、可能な場合は常に、欧州薬局方（Ph. Eur.）の general chapter 5.1.1 に明

確に述べられているように、その最終容器中で終末滅菌を行うこと。同じように、無菌であることが要求される時に、原薬、添加剤および容器は、可能である場合は常に、それらが滅菌される前に包装されていること。加熱による終末滅菌が出来ない場合は、終末滅菌、ろ過滅菌および/または無菌操作プロセスによる加工の変法 (alternative method) の適用を考慮すること。欧州薬局方 (Ph. Eur.) 以外の条件を使用する終末滅菌でのプロセスは認められる。(訳注: そのような場合の) 基準条件は、満足に行く SALs を与えることを開発することになるであろう。そしてそのような変法のプロセス (alternative processes) は、正しく設計し、バリデートし、そして制御される場合は、承認が得られるであろう。

If a sterilisation process using principles other than those described in the Ph. Eur. (steam, dry heat, ionising radiation, gas sterilisation and sterilising filtration) is intended to be used for the sterilization of an active substance, excipient, container or finished product, the applicant may consider seeking scientific advice regarding the acceptability of the method and the documentation required.

もし欧州薬局方 (Ph. Eur.) に述べられている原理 (蒸気、乾熱、イオン化照射、ガス滅菌、および滅菌ろ過) 以外の原理を使用する滅菌プロセスを、原薬、添加剤、容器あるいは最終製品の滅菌に適用することを意図するのであれば、申請者はその方法の受容性と、必要とされる文書化に関しての科学的アドバイスを (訳注: 審査当局に対して) 求めることを考慮することになるであろう。

During the manufacturer's evaluation of whether a terminal sterilisation cycle is possible, substantial efforts should be made to enable terminal sterilisation. If the active substance or another component of the finished product is shown to degrade significantly or an impurity limit is exceeded during shelflife under even the least stressful terminal sterilisation conditions, the efforts made to develop a formulation and container capable of undergoing terminal sterilisation should be presented in the development section. Such efforts could be selection of optimal pH, choice of excipients (qualitative and quantitative), container, optimisation of sterilisation method and manufacturing conditions.

終末滅菌サイクルが可能であるかどうかの製造業者での評価中に、終末滅菌を可能にするためには、(訳注: 製造業者は) かなりの努力を行うことになる。もし最終製品に関わる原薬あるいは他のコンポーネント (訳注: 最終製剤の製造に必要な原材料など) が、大きく劣化することが立証されたり、あるいは最もストレスが小さい終末滅菌条件の下でも、品質保持期間 (shelflife) 中に不純物の限度値を超えるのであれば、考慮している (undergoing) 終末滅菌の出来る処方および容器を開発するために行った努力を、その開発セクション (development section: 承認申請書の「開発」の項のセクションか?) に提示すること。そのような取り組みが、至適 pH、添加剤の選択 (定性的、定量的)、容器、滅菌方法の至適化、および製造条件の選定することになるだろう (訳注: 当局に対して “これだけの努力を行って決定された” との説明をするための資料にするという意味か?)。

In case of medicinal products containing highly sensitive active substances, (e.g. proteins or other heat labile biological substance), where it is well known that terminal sterilisation is not

possible, a justification based on a scientific rationale is generally acceptable and further justification of the choice of aseptic processing discussed later in section 4.3 may not be needed. 終末滅菌が不可能であることが良く知られている所の、非常に感受性の高い原薬（例えば、たん白質や、その他の熱に不安定な生物学的な物質）の場合は、科学的な合理性（scientific rationale）に基づく論理的妥当性の説明（justification）は一般的に許容されるものであり、次の第 4.3 項で議論されている無菌操作プロセスによる加工を選択に関しての更なる論理的妥当性の説明（justification）は、必要としないであろう。

The principles for the choice of sterilisation process for finished products and containers are presented in the form of decision trees in section 5 of this guideline. The principles of the decision trees may also be applied for the sterilisation of active substances and excipients. 最終製品と容器に関しての滅菌プロセスの選択に関する原則（principles）は、このガイドラインの第 5 項にデシジョン・ツリーの形で提示されている。デシジョン・ツリーの原則は、原薬や添加剤の滅菌に対してもまた適用される。

For finished products where terminal sterilisation is not possible and aseptic processing is proposed, the decision trees should be applied to individual components or mixtures of components in the formulation. An impact on the shelf-life or storage conditions caused by a terminal sterilisation process is not in itself a reason to exclude terminal sterilisation, unless the new storage condition or shelf-life would cause significant problems for the user.

終末滅菌が不可能のために無菌操作プロセスによる加工が提案される最終製品に関しては、そのデシジョン・ツリーを、その最終製品の個々のコンポーネントあるいはその処方コンポーネントの混合物に適用すること。終末滅菌プロセスが原因する品質保証期間（shelf-life）と保管条件へのインパクトは、新たな保存条件あるいは品質保証期間がユーザーにとって重大な問題の原因とならない限り、それ自体では終末滅菌を行わないとの理由にはならない。

Terminal sterilisation should not be ruled out purely on the basis of an increase in degradation products above the qualification thresholds in ICH Q3A/VICHGL10 (active substances), ICH Q3B/ VICH GL11 (finished products) or the impurity limits in ICH M7 for products in the scope of that guideline without additional justification. If impurities are either metabolites or are generated at levels already qualified, then terminal sterilisation is still considered feasible. However, if the degradation products are not qualified at the level at which they occur, then sterile filtration and aseptic processing may be selected. For medicinal products for human use impurities which occur above the identification threshold should be specified in the finished product specification.

終末滅菌は、次のガイドラインの適格性評価された閾値（qualification thresholds）以上の分解生成物の増加を理由として、更なる論理的正当性を説明することなし（without additional justification）に、それらガイドラインの適用範囲外としてはならない：

① ICH Q3A/VICHGL10 (active substances)

訳文には必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。邦訳は原文を読むための目安程度のもので、内容の正確性を保証出来ません。必ず、原文に基づき、判断と行動をされて下さい。



・ ICH Q3A, “IMPURITIES IN NEW DRUG SUBSTANCES :Q3A(R2)”

② ICH Q3B/ VICH GL11 (finished products)

・ VICH Topic GL11, “QUALITY: IMPURITIES IN NEW VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS”

③ 製品に関する ICH M7 の不純物限度値

「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」。 原題
“ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS
TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK” <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0036.html>

もし不純物が代謝産物 (metabolites) か、あるいは既に適格性評価をしたレベルで発生するならば、終末滅菌は、まだ実現の可能性を残している。しかしながら、分解生成物が生じるレベルが基準を満たすものではない (not qualified at the level) のであれば、その時には、無菌ろ過と無菌操作プロセスによる加工が選択されることになるであろう。ヒト用医薬品に関しては、特定した閾値 (identification threshold) 以上に生じる不純物は、最終製品の規格に規定すること。

The risk induced by the degradation should be balanced by the risk induced with an aseptic manufacturing method, also taking in account the posology of the finished product and the nature of the degradation products. Attempts to find terminal sterilisation conditions adjusted to give acceptable impurity levels based on degradation mechanisms of the active substance and the actual bioburden should be described in the quality dossier.

分解によって誘発されるリスクは、無菌操作による製造方法で誘発されるリスク（訳注：非無菌となるリスク）とのバランスをとること。また、最終製品の薬量学 (posology) と、分解生成物の性質も考慮すること。「原薬の分解メカニズムに基づく許容される不純物レベル」と「実際に得られるバイオバーデン (actual bioburden)」を調整したという、終末滅菌条件を見出す試みを、品質に関わる添付資料 (quality dossier) に述べること。

In certain cases, as described in the bullet points below, the use of aseptic processing may be accepted, even if the formulation itself can be terminally sterilised. The approach should be clearly documented, explained and scientifically justified. Such cases could be justified by:

以下の箇条書きに述べたように、ある場合においては、無菌操作プロセスによる加工は、処方それ自体が終末滅菌をすることが可能であっても、許容される可能性を有している。そのアプローチは、明確に文書化し、説明を行い (explained)、そして科学的に論理的妥当性を説明する (scientifically justified) こと。そのような事例は、以下の様な事項について論理的正当性を説明すること：

・ User benefit provided by a container that cannot be terminally sterilised such as:

次のような、終末滅菌が出来ない容器で得られるユーザーの便益：

— Eye drop containers enabling administration of single drops to the eye;

眼に単一な液滴の投与を可能にする点眼剤容器；

— Containers enabling non parenteral multi-dose preservative free medicinal products for

human use;

注射によらない、多回投与用の、保存剤無添加のヒト用の医薬品を可能とする容器；

— Enhanced ease of administration;

投与の容易性を高める；

— Safer handling of toxic products, for instance plastic vials instead of glass vials for cytotoxic medicinal products.

毒性を有する製品の、より安全な取扱い。例えば、細胞毒性を有する医薬品に関して、ガラスバイアルをプラスチックバイアルにする。

The choice to use a heat-labile container cannot in itself be the sole reason for not applying a terminal sterilisation process and alternative materials should be investigated. Thus, a discussion regarding the efforts made to develop a container that may be terminally sterilised should be included.

熱に不安定な容器を使用することの選択は、それ自体では終末滅菌を適用しないとの唯一の理由にすることは出来ないので、別の材質を調査すること。したがって、終末滅菌を出来るような容器の開発に対して行った努力に関する議論を含めること。

• Enabling as long a shelf-life as possible for radiopharmaceutical medicinal products with a shelf-life of less than one week.

一週間未満の製品品質寿命 (shelf-life) をもつ放射性医薬品 (radiopharmaceutical medicinal products) に関しては、出来るだけ長い製品品質寿命を持つことを可能にすること。

The acceptability of aseptic processing should be based on the application of the decision tree and a risk assessment. The bullet points below are not intended to be used to justify aseptic processing as such, but are only intended to provide guidance on issues that are considered when evaluating the acceptability of a sterilisation or aseptic processing. Considerations include (but are not limited to):

無菌操作プロセスによる加工の容認に関しては、デシジョン・ツリーとリスクアセスメントの適用に基づくこと。以下に述べる箇条書きは、そのような無菌操作プロセスによる加工の論理的正当性を説明することへの使用を意図したものではなく、滅菌または無菌操作プロセスによる加工の受容性を評価する時に考慮すべき事項についてのガイダンスを提示することを目的としているものである。考慮すべき点としては次のものを含んでいる（しかし、これに限定されるものではない）：

• Evidence that the proposed container with enhanced user benefits is fit for purpose;

高められたユーザー・ベネフィット（訳注：患者さんへの便益）が、その目的にかなったものであることの証拠；

• Stability of the active substance, the degradation mechanism(s) and the toxicity of impurities



formed during the sterilisation process;

原薬の安定性、劣化のメカニズム（単数あるいは複数）、滅菌プロセス中に形成される不純物の毒性；

- The volume to be administered per dose.
1回あたりの投与量（容量）。

In conclusion, the justification for the chosen sterilisation or aseptic processing should include a thorough benefit risk evaluation and it should be demonstrated that suitable development efforts have been made.

結論として、終末滅菌あるいは無菌操作プロセスによる加工の選択についての論理的妥当性の説明は、便益とリスクの評価を含めるべきであり、適切な開発努力がなされたことを証明すること。

For advanced therapy medicinal products, the microbiological quality of all components, process equipment and the aseptic techniques of the manufacturing processes are of utmost importance when the finished product cannot be sterilised. For those medicinal products that cannot be sterilised, such as cell based medicinal products, a detailed risk assessment with regards to microbial contamination should be provided. A risk based approach is already foreseen for these ATMP (see Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products EMA/CAT/CPWP/686637/2011).

先端医療医薬品（advanced therapy medicinal products：ATMP）に関しては、最終製品が滅菌出来ない場合は、製造プロセスでの全てのコンポーネント、プロセスで使用する機器、および無菌操作テクニックが最も重要なものとなる。細胞ベースの医薬品のような滅菌出来ない医薬品に関しては、微生物汚染に関する詳細なアセスメントを提示すること。リスクに基づくアプローチは、既にそれら ATMP について予測されたものである（“[Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products EMA/CAT/CPWP/686637/2011](#)”（リンクあり：2019.04.29 アクセス）を参照のこと）。

5. Decision trees デシジョン・ツリー

The decision trees in **Figures 1 and 2** are intended to assist in the selection of the optimal sterilization method taking into account the various issues to be considered. When moving down the decision trees, the methods generally show a decreasing assurance of sterility and therefore, the first feasible option should normally be chosen.* The decision trees have been elaborated primarily for finished products containing chemical active substances, but may be applicable also to other types of products (including active substance and excipients). Figure 3 provides the corresponding information for empty containers. The decision tree is not applicable to sterile



empty containers that are CE marked medical devices. In the case of biological products, an alternative approach may be appropriate.

図 1 および図 2 のデシジョン・ツリーは、考慮すべき様々な問題を視野にいれて、最適の滅菌方法を選択することの手助けすることを目的としている。デシジョン・ツリーを下の方角にたどって行くことにより、その方法は一般的に無菌性保証が減少することを示している。したがって、通常は、最初に該当する実現可能な選択肢*を選ぶこと。それらのデシジョン・ツリーは、主として、化学的な原薬 (chemical active substances) を含む最終製品に対するものであるが、他の種類の製剤 (原薬および添加剤を含む) に対してもまた、適用が可能である。図 3 は、空容器に関する同様な情報を与えている。そのデシジョン・ツリーは、CE マーク (訳注参照) を必要とする所の、医療機器に該当する無菌の空容器には適用できない。生物学的製品の場合は、別のアプローチをすることが適切である。

訳注 : CE マーキング ([日本貿易振興機構の HP](#) より)

EU で販売 (上市) される指定の製品が EU の基準に適合していることを表示するマークである。[医療機器はこの対象リストに掲載されているが](#) (リンクあり。2019.04.24 現在)、医薬品は対象外となる。

*: While sterilisation by heat and sterilisation by ionising irradiation provide the same assurance of sterility, sterilisation by heat has lower risk (e.g. radiolysis impurities) and is more easily controlled than sterilisation by ionising irradiation. For these reasons, heat is given priority over ionizing irradiation in the decision trees.

加熱による滅菌とイオン化照射による滅菌は、無菌に関して同一の保証を与えるものであるが、加熱による滅菌は低いリスク (例えば、放射線分解による不純物に較べて) をもち、そしてイオン化照射による滅菌よりも、より容易に制御できる。この理由から、加熱は、デシジョン・ツリーでのイオン化照射を上回る優先位を与えるものである。



Figure 1 Decision tree for sterilisation choices for aqueous products

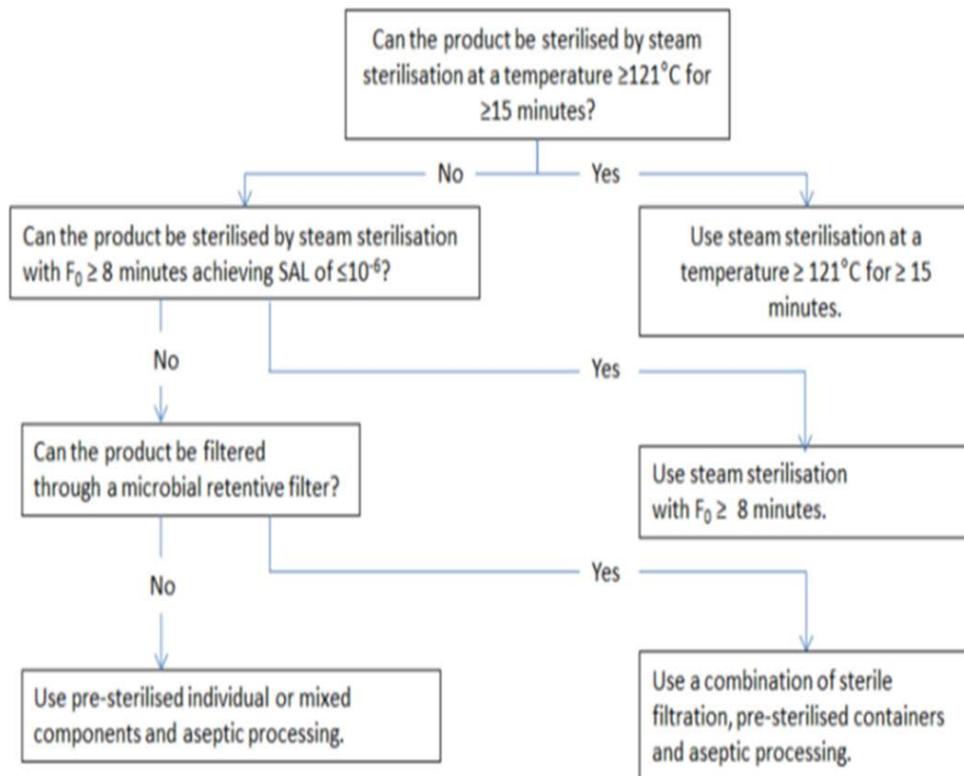


Figure 2 Decision tree for sterilisation choices for dry powder products, non-aqueous liquid or semi-solid products

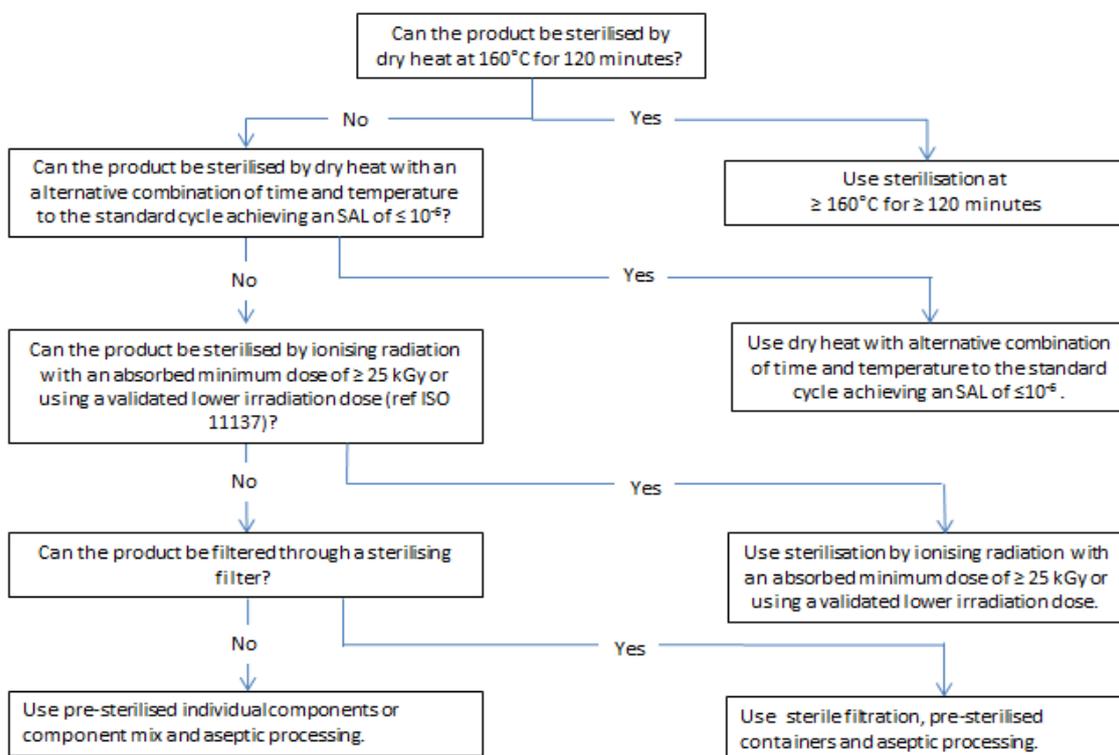


Figure 3 Decision tree for sterilisation choices for containers

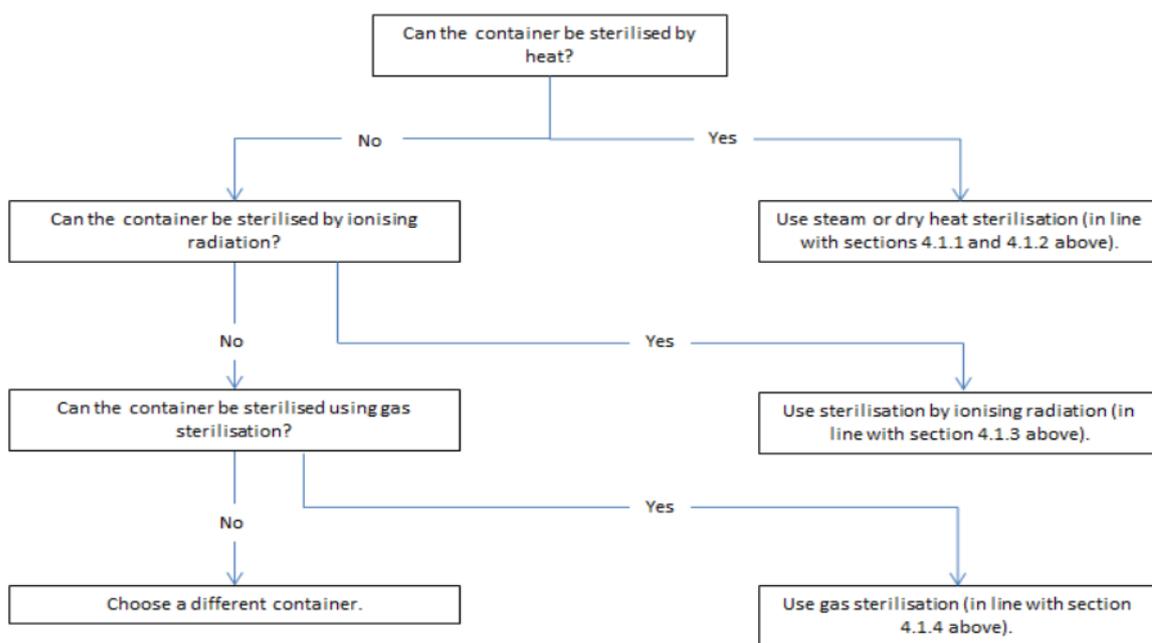


図 1 水溶性製剤の滅菌条件選定のためのデシジョン・ツリー

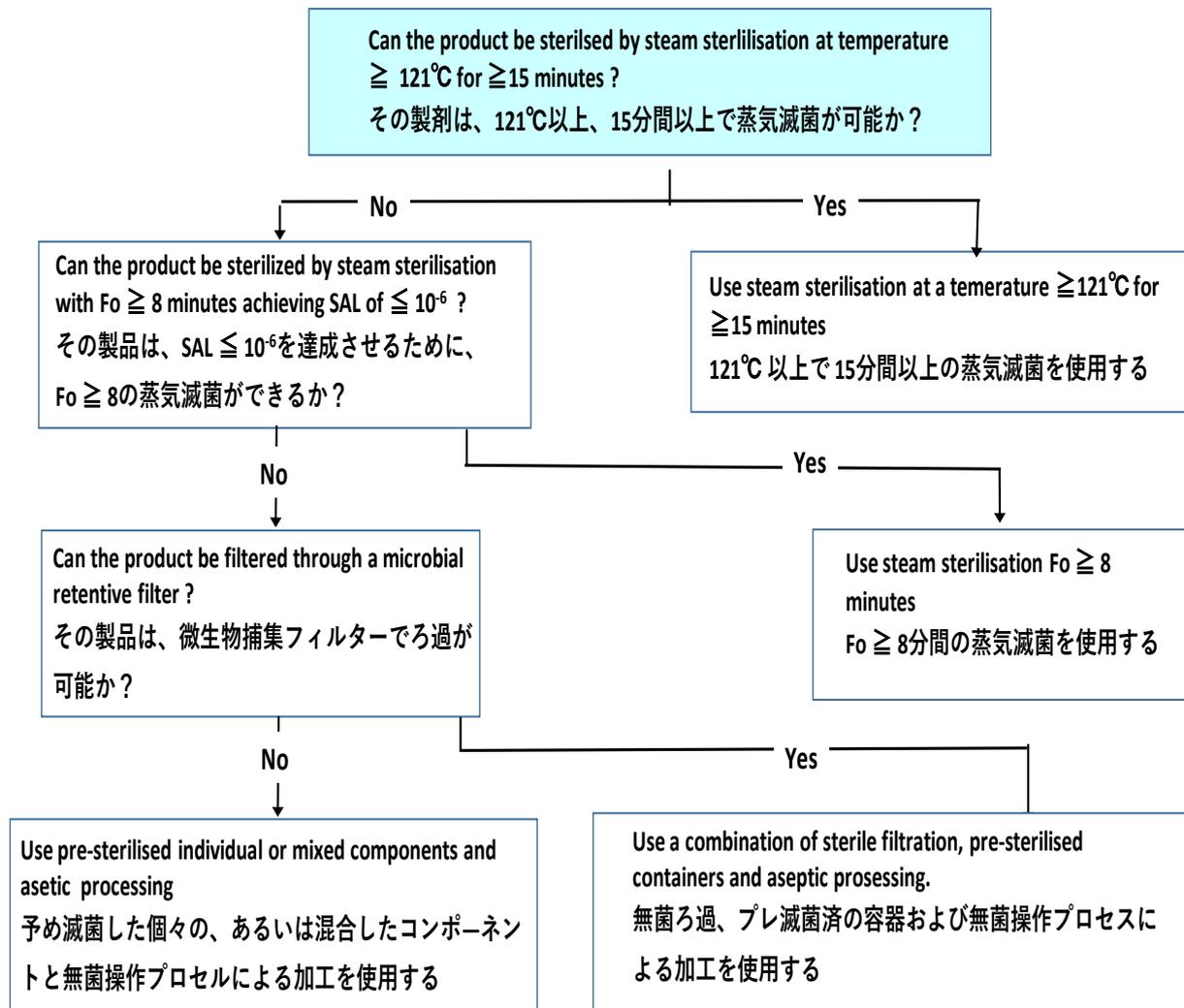


図 2 乾燥粉末製剤、非水溶性液体または半固形製剤の滅菌選択のためのデシジョン・ツリー

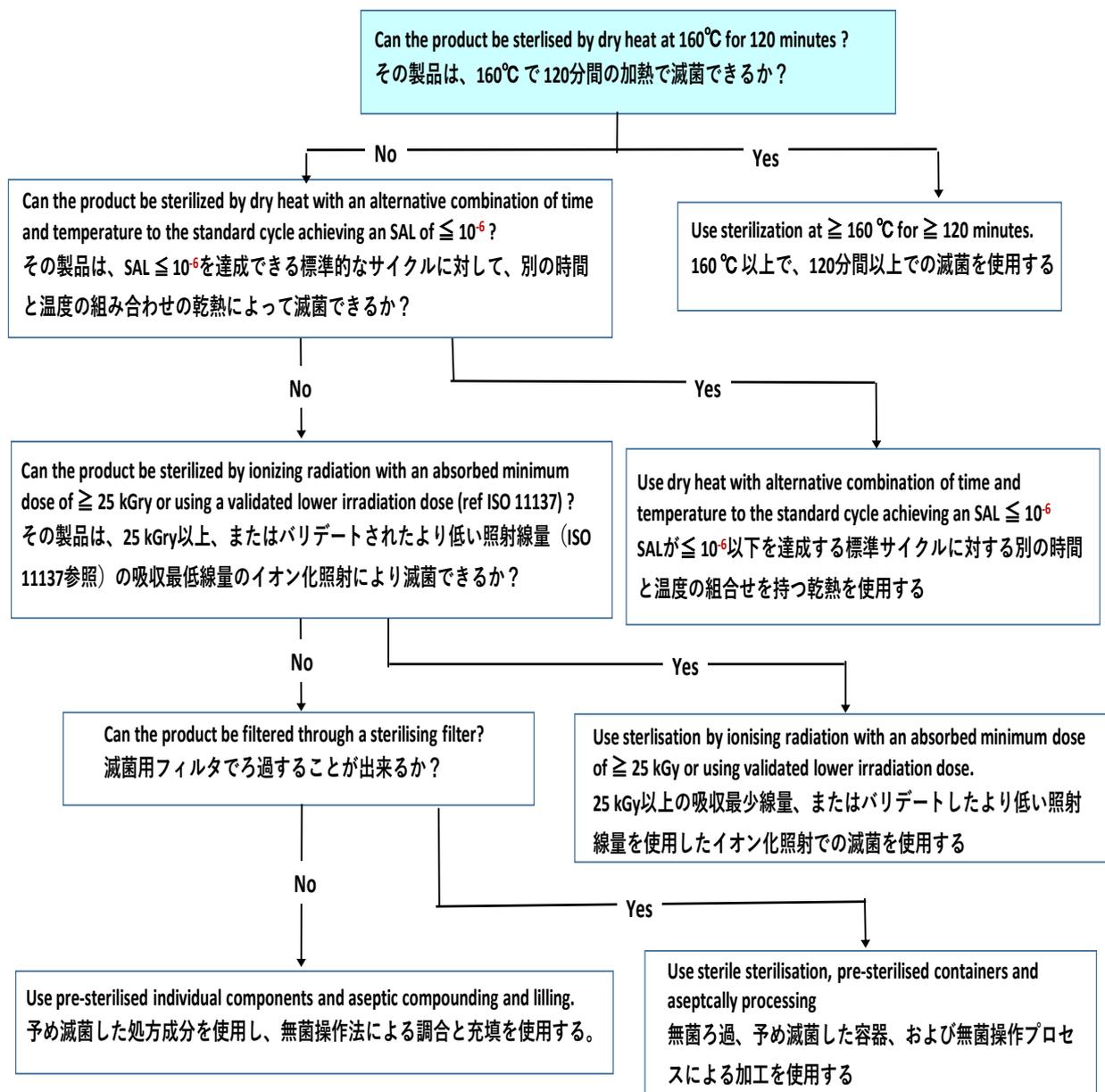
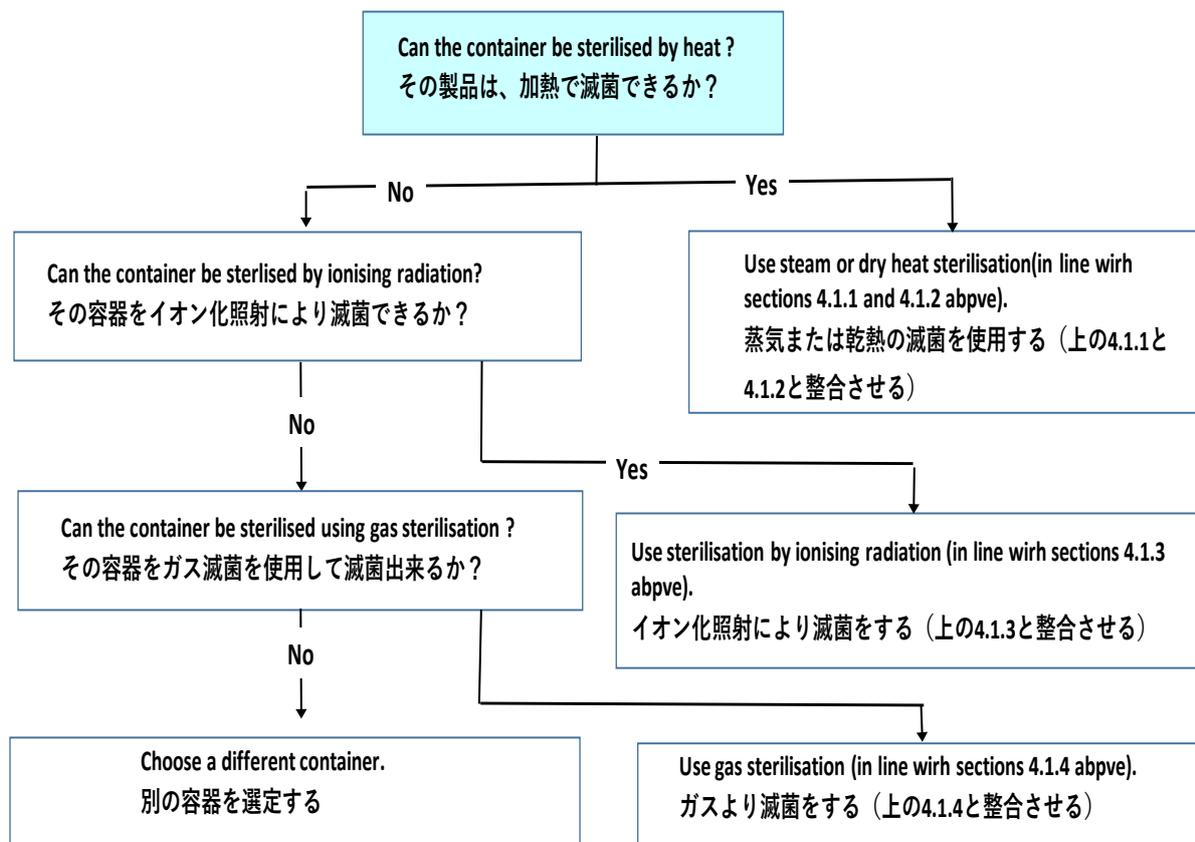


図3 容器の滅菌選択のためのデシジョン・ツリー



6. Definitions 用語定義

Aseptic processing 無菌操作プロセスによる加工 (無菌操作プロセス)

A process performed maintaining the sterility of a product that is assembled from components, each of which has been sterilised by steam, dry heat, ionizing radiation, gas or sterile filtration. This is achieved by using conditions and facilities designed to prevent microbiological contaminants.

製品の無菌性を維持しながらコンポーネントを組み立てるプロセスであって、その個々のコンポーネントは、蒸気、乾熱、イオン化照射 (ionizing radiation)、ガスあるいは無菌ろ過によって滅菌を行う。これは、微生物汚染を防ぐように設計された条件と施設を使用して達成される。

Bioburden バイオバーデン

The total number of micro-organisms associated with a specific item prior to any sterilisation or bioburden reduction step.

滅菌あるいはバイオバーデン低減段階 (行程) に先立っている段階での、その物品 (item) に関



連する微生物の合計数。

Biological indicator バイオロジカル・インジケータ

Biological indicators are test systems containing viable microorganisms (usually spores of bacteria) that provide a defined challenge to verify the required effectiveness of a specified sterilisation process.

バイオロジカルインジケータは、生菌（通常、細菌の芽胞）を含む試験システムであって、特定の滅菌プロセスの要求される有効性を確認 (verify) するために、規定されたチャレンジに提供されるものである。

Colony Forming Unit (CFU) コロニー形成単位 (CFU)

A microbiological term that describes the formation of a single macroscopic colony after the introduction of one or more micro-organisms to microbiological growth media. One colony forming unit is expressed as 1 CFU.

微生物学的生育培地（培地／培養基）に、一つ以上の微生物細胞を取り込んだ後に、単一の可視的集落 (single macroscopic colony) を述べる微生物学的な用語。

一つのコロニー形成単位を “1 CFU” と表現する。

Critical Quality Attribute 重要品質特性

A physical, chemical, biological or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate acceptance criteria, range, or distribution to ensure the desired product quality.

望ましい製品品質を保証するために、適切な許容判断基準 (acceptance criteria)、範囲 (range)、あるいは分布 (distribution) 内に存在すべき物理的、化学的、生物学的、あるいは微生物学的な性質 (property) あるいは特性 (characteristic)。

Depyrogenation 脱パイロジェン (脱パイロ)

A process used to destroy or remove pyrogens (e.g. endotoxins).

発熱性物質（例えば、エンドトキシン）を破壊もしくは除去するために使用するプロセス。

D-value (decimal reduction value) D値 (10進減少値)

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. It is only of significance under precisely defined experimental conditions.

D_{121} is the D-value of the relevant spores at 121 °C.

最初の菌数の10%にまで生菌数を減少させるために必要な滅菌のパラメータ（時間的長さ、

あるいは吸収線量) の値。その値は精密に規定された実験条件の下でのみ意味を持っている。

(訳注：例えば D_{121} とは、 121°C での、その該当する芽胞のD-値を意味する。

F₀ value F₀ 値

The F₀ value of a saturated steam sterilization process is the lethality expressed in terms of the equivalent time in minutes at a temperature of 121°C delivered by the process to the load in its container with reference to micro-organisms possessing a theoretical Z-value of 10.

飽和蒸気での滅菌プロセス (訳注1) の F₀ 値は、容器中の被滅菌物 (load) に対してプロセスが加える 121°C の温度での等価時間 (分) の観点からの表現である。この値は、論理的な Z 値として 10 を有している微生物に関連付けしてのものである。

訳注1：ここで“飽和”蒸気と断っているのは、シリンジ入りの薬液を滅菌する場合に使用する、蒸気-空気の混合気体での蒸気滅菌を意識している可能性がある。この場合は蒸気と空気の分離を防ぐために、滅菌缶体内の蒸気-空気の混合気体を常に攪拌する必要がある。密封された製品などの滅菌に飽和蒸気を使用するのは、蒸気凝縮時に放出される熱量が最大であることによる。

訳注：“F₀”は、正しくは“エフサブオー”と読む。“エフゼロ” / “エフォー”でも通用する。

Filling time 充填時間

The time used to fill a bulk product into containers until the container is closed or, in the case of a product which is lyophilized after the filling, until the lyophilisation chamber is closed.

バルク製品を容器へ充填し、閉塞までに使用された (必要とされた) 時間である。または、凍結乾燥後に充填をする製品の場合は、凍結乾燥機のチャンバー (缶体) を閉塞するまでの時間である。

Holding time 保持時間

The time between two process steps.

二つのプロセス段階の間の時間。

Immunological veterinary medicinal product 免疫学的動物用医薬品 (IVMP)

A veterinary medicinal product administered to animals in order to produce active or passive immunity or to diagnose the state of immunity.

能動免疫あるいは受動免疫の獲得のために、あるいは免疫状態の診断のために、動物に投与される動物用医薬品

Lethal (process) 致死力 (致死的过程)

A process that kills the microorganisms exponentially.

微生物を指数的に死滅させるプロセス。(訳注：まだ定着した邦語がない。音訳されることが多い)

Overkill sterilization オーバキル滅菌

A process with a lethality of $F_{0\text{ BIO}} > 12$ minutes.

For example a process that provides at least a 12 log reduction of biological indicator microorganisms having a minimum D value of 1 minute.

$F_{0\text{ BIO}} > 12$ 分間の致死力を持つプロセス。

例えば、1分間の最小D値をもつバイオロジカル・インジケータの、少なくとも12 log 減少を与えるプロセス。

Ph. Eur. sterilisation reference conditions 欧州薬局方収載の滅菌基準条件

The reference conditions for sterilisation specified in Ph. Eur. 5.1.1, i.e. terminal steam sterilization at $\geq 121^\circ\text{C}$ for 15 min, terminal dry heat sterilisation at $\geq 160^\circ\text{C}$ for ≥ 2 h or terminal ionising radiation of 25 kGy.

欧州薬局方 (Ph. Eur.) 5.1.1 項に規定する滅菌の基準条件。

すなわち、終末蒸気滅菌では $\geq 121^\circ\text{C}$ for 15 min、終末蒸気滅菌では $\geq 160^\circ\text{C}$ for ≥ 2 h、終末イオン化照射では ≥ 25 kGy である。

Post-aseptic processing terminal heat treatment

無菌操作プロセス後の最終的な加熱処理

A terminal moist heat process employed after aseptic processing which has been demonstrated to provide a SAL $\leq 10^{-6}$, but where the requirements of steam sterilisation (for example, $F_0 \geq 8$ min) are not fulfilled.

無菌操作プロセスによる加工後に適用される終末湿熱プロセス。

このプロセス (訳注：「無菌操作プロセスによる加工」と「操作終了後の最終的な加熱処理」の組合せ) は、SAL $\leq 10^{-6}$ (訳注：SAL が 10^{-6} 以下である) を与えることが立証されているが、蒸気滅菌についての要求 (例えば、 $F_0 \geq 8$ 分間) は満たさないものである。

SAL Sterility Assurance Level. SAL : 無菌性保証レベル

The SAL for a given sterilisation process is expressed as the probability of microorganisms surviving in a product item after exposure to the process. An SAL of 10^{-6} , for example, denotes a probability of not more than 1 non-sterile item in 1×10^6 sterilised items of the final product.

ある与えられた滅菌プロセスに関する SAL は、プロセスに暴露された後の製品 (product

item) で生存する微生物の確立として表現する。例えば、 10^{-6} の SAL は最終製品の 1×10^6 個に非無菌の物品が 1 以下の確率 (probability of not more than 1 non-sterile item in 1×10^6 sterilised items of the final product) (訳注：100 万個に 1 個以下の確立) を意味する。

Slowest to heat locations 加熱が最も遅い場所

Location in the load that remains coldest or where the temperature is raising slowest during the sterilisation process.

It could, in a figurative sense, also be used for other sterilisation methods for the location in the load achieving the lowest level of sterilizing energy.

(訳注：温度が) 最も低い状態で残る箇所。あるいはその温度が滅菌プロセス中で最も遅くなる箇所。

他の滅菌方法に関しては、比喩的表現 (figurative sense) では、滅菌を行うエネルギーの最も低いレベルとなる被滅菌物の箇所にも使用される。

Steam sterilization 蒸気滅菌

Reference is made to the description in Ph. Eur. 5.1.1.

基準は、欧州薬局方 5.1.1 項の記述となる。

Sterilisation 滅菌

A suitably designed, validated and controlled process that inactivates or removes viable microorganisms in a product until sterility is obtained.

無菌性を到達できる (訳注：レベル) までに、製品中の微生物を不活化するか、あるいは除去する所の、適切に設計され、バリデートされ、そして制御されたプロセス。

Sterility 無菌 (無菌性)

Sterility is the absence of viable microorganisms, as defined by a sterility assurance level equal to or less than 10^{-6} .

The inactivation of microorganisms by physical or chemical means follows an exponential law; thus there is always a finite statistical probability that a micro-organism may survive the sterilizing process. For a given process, the probability of survival is determined by the number, types and resistance of the microorganisms present and by the environment in which the organisms exist during treatment.

無菌は、無菌性保証レベルが 10^{-6} 以下であることよって定義されるような、「生菌が存在しないこと」(訳注：状態あるいはレベル) である。

物理的あるいは化学的な方法による微生物の不活化は、指数関数の法則に従う：それゆえ、微生物が滅菌プロセスに生き残るのは、常に、有限な統計学的確率 (finite statistical

probability) に従う。例えば、あるプロセスに関して、生存の確率は、「(訳注：滅菌開始前に) 存在する微生物の数、種類および抵抗性」および「微生物が滅菌処理中に存在している環境」によって決定される。

TAMC 総好気性微生物数

Total aerobic microbial count: The total aerobic microbial count (TAMC) is considered to be equal to the number of CFU found using casein soya bean digest agar.

Total aerobic microbial count: 総好気性微生物数は、casein soya bean digest agar を用いて見いだされた CFU の数に等しいと考えられる。

Terminal process 終末プロセス (最終プロセス)

A process where a finished product is processed in its primary container, for example terminal sterilisation or post-aseptic processing terminal heat treatment.

最終製品がその一次容器 (primary container) 中で処理される所のプロセス。例えば、終末滅菌/最終滅菌 (訳注参照) あるいは無菌操作プロセス後の最終的な加熱処理 (post-aseptic processing terminal heat treatment) がある。

訳注：“terminal sterilisation” を「最終滅菌」と訳す方が、言葉の響きは良いが、finished products の用語がある場合は、「最終製品を最終滅菌する」というような訳文が生じてしまう場合がある。そのため“finished products”との関連で“terminal”を訳す時は、意識的に「終末」の訳語を意識して使用している。

Validation バリデーション

Establishing documented evidence that provides a high degree of assurance that a specific process will consistently produce a product meeting its predetermined specifications and quality attributes.

ある特定のプロセスが、予め定められた規格および品質特性に恒常的に合致するであろうことが、高い保証の度合いを与える所の、文書化された証明を確立すること。

Worst case ワーストケース (最悪事例)

A set of conditions encompassing upper and lower processing limits and circumstances, including those within standard operating procedures, that pose the greatest chance of process or product failure (when compared to ideal conditions). Such conditions do not necessarily induce product or process failure.

「上方および下方のプロセスでの加工の限度値」と「標準操作手順書状況 (circumstances)」を包括している条件のセット。その条件は、プロセスの不適合あるいは製品の不適合の発生が最も大きくなる可能性が、(理想的な状態と比較して) 存在している状態である。そのような状態は、必ずしも製品の、あるいはプロセスの不適合を起こさせるものではない。



z-value z-値

The z-value is the change in temperature required to alter the D-value by a factor of 10.
z-値は、D-値が 10 倍（あるいは 1/10）に変化するために必要な温度変化の大きさである。

7. References 参考文献

Decision trees for the selection of sterilisation methods, CPMP/QWP/054/98;

Note for Guidance: Development Pharmaceutics for veterinary medicinal products: Decision tree for the selection of sterilisation methods, EMEA/CVMP/065/99;

Note for guidance on manufacture of the finished dosage form, CPMP/QWP/486/95;

Note for Guidance: Manufacture of the finished dosage form, EMEA/CVMP/126/95;

ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development, EMA/CHMP/ICH/167058/2004;

European Pharmacopoeia general chapter 5.1.1 ‘Methods of preparation of sterile products’;

Note for Guidance: Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses, EMA/CPMP/BWP/268/95;

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, as amended;

Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products, as amended;

Guideline on real time release testing (formerly Guideline on parametric release),
EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1;

Guideline on Parametric release, EMEA/CVMP/QWP/339588/2005;

EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines;

European Pharmacopoeia general chapter 5.1.5 ‘Application of the *F0* concept to steam sterilisation of aqueous preparations’;

European Pharmacopoeia general chapter 5.1.2 ‘Biological indicators and related microbial preparations used in the manufacture of sterile products’;

NfG on The use of Ionisation Radiation in the Manufacture of Medicinal products 3AQ4A;

EN/ISO 11137, Sterilisation of health care products – Radiation;

ICH guideline M7 on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in
pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk (EMA/CHMP/ICH/83812/2013);

European Pharmacopoeia general chapter 5.1.7 ‘Viral Safety’

Human cell-based medicinal products, EMEA/CHMP/410869/2006

Questions and Answers on allogenic stem cell-based products for veterinary use: specific
questions on sterility EMA/CVMP/ADVENT/751229/2016

Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products,
EMA/CAT/80183/2014

I.S. EN ISO 20857 Sterilization of health care products - dry Heat - Requirements for the
development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

I.S. EN ISO 11135 Sterilization of health-care products - Ethylene Oxide - Requirements for the
development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices I.S.
EN ISO

(EOF : 2019.04.30 (平成年号最後の目) 訳了)

