

## Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practice Requirements | Equipment

[f Share](#) [Tweet](#) [LinkedIn](#) [Email](#) [Print](#)



Guidances (Drugs)

---

Product-Specific Guidances for Generic Drug Development

---

Guidance Snapshot Pilot

1. [Many leading analytical balance manufacturers provide built-in "auto-calibration" features in their balances. Are such auto-calibration procedures acceptable instead of external performance checks? If not, then what should the schedule for calibration be?](#)
2. [Is there a list of CDER-approved drug manufacturing equipment?](#)
3. [Can Total Organic Carbon \(TOC\) be an acceptable method for detecting residues of](#)

Content current as of:  
09/15/2022

## Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practice Requirements | Equipment

CGMP の要求 : 機器 Q&A

Content current as of: 09/15/2022

<https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/questions-and-answers-current-good-manufacturing-practice-requirements-equipment> Accessed 09/29, 2022

### 目 次

**1. Many leading analytical balance manufacturers provide built-in "auto-calibration" features in their balances. Are such auto-calibration procedures acceptable instead of external performance checks? If not, then what should the schedule for calibration be?**

多くの主要な分析用天びんメーカーは、"auto-calibration" (自動校正) 機能を内蔵させている。このような自動校正は、外部による性能チェック (external performance checks) の代わりに行ってもよいだろうか？ そうでない場合、校正のスケジュールはどのようにした良いだろうか？

**2. Is there a list of CDER-approved drug manufacturing equipment?**

CDER が承認した医薬品製造機器のリストはあるか？

**3. Can Total Organic Carbon (TOC) be an acceptable method for detecting residues of contaminants in evaluating cleaning effectiveness?**

全有機体炭素 (TOC) は、洗浄効果の評価において、汚染物質の残留を検出するための方法として許容できるか？

**4. A firm has multiple media fill failures. They conducted their media fills using TSB (tryptic soy broth) prepared by filtration through a 0.2 micron sterilizing filter. Investigation did not show any obvious causes. What could be the source of contamination?**

ある会社で、培地充填の複数回の失敗があった。孔径 0.2 ミクロンの滅菌用フィルターでろ過して調製した TSB（トリプティック・ソイ・ブイオン）を用いて培地充填を行った。調査の結果、明らかな原因は見つからなかった。汚染源は何であろうか？

**5. What are the cleaning validation requirements for potent compounds (e.g., compounds that are cytotoxic, mutagenic, or have high pharmacologic activity), and is dedicated equipment required?**

高活性化合物（細胞毒性、変異原性、高薬理活性の化合物など）に対する洗浄バリデーションの要件は、どのようなものか？ そして専用機器が必要となるか？

**6. How do I perform cleaning validation, including for homeopathic drug products?**

ホメオパシー医薬品を含め、クリーニングバリデーションを行うにはどうしたらよいか？

**7. Does equipment need to be clean enough to meet limits based on the most sensitive possible methods of residue detection or quantification?**

機器（訳注：製造用の）は、残留物（residue）の検出または定量化の可能な限り最も感度の高い方法に基づく限度値に合致するように、十分にクリーンにすべきか？

**8. Do firms need to quantify the total amount of residue remaining on equipment surfaces after manufacturing a product (before cleaning) to support cleaning validation studies?**

企業は、洗浄（クリーニング）バリデーション調査の裏付けのために、製品製造後（洗浄前）の機器表面に残留する総量を定量化する必要があるか？

**9. Should laboratory glassware be included in a firm's equipment cleaning validation program?**

実験室のガラス器具は、企業の機器洗浄バリデーション・プログラムに含めるべきか？

**10. What is an acceptable level of detergent residue, and what is the basis for arriving at this level, if any?**

残留洗剤の許容レベルとはどの程度か、また、（そのレベルがある場合）このレベルに達する根拠は何か？

**11. If a procedure's ability to clean a piece of equipment made of a particular material, such as 316 stainless steel, is acceptable and validated, can that "material-specific" cleaning procedure be applied to other pieces of equipment and compounds without extensive validation?**

もし、ある洗浄方法が、316 ステンレス鋼のような特定の材料で作られた装置の洗浄に有効である場合、その「材料固有 (material-specific)」の洗浄方法は、広範なバリデーションを行わずに、他の機器や部品 (equipment and compounds) に適用できるか?

**12. Is testing rinse solution enough to support residue determinations for cleaning validation?**

洗浄 (クリーニング) バリデーションの残留物の測定を裏付けるのに十分なリンス溶液というのは、存在するものなのか?

**13. Does FDA prefer one type of material over another (e.g., polyvinylidene difluoride over stainless steel) for construction of recirculating loops in water for injection (WFI) systems?**

注射用水 (WFI) システムの循環ループの構造について、FDA は、ある種の材料を他の材料 (例えば、ステンレス鋼よりポリフッ化ビニリデン) より好むのか?

## —— 本 文 ——

**1. Many leading analytical balance manufacturers provide built-in "auto-calibration" features in their balances. Are such auto-calibration procedures acceptable instead of external performance checks? If not, then what should the schedule for calibration be?**

多くの主要な分析用天びんメーカーは、"auto-calibration" (自動校正) 機能を内蔵している。このような自動校正は、外部による性能チェック (external performance checks) の代わりに行ってもよいだろうか? そうでない場合、校正のスケジュールはどのようにした良いだろうか?

The auto-calibration feature of a balance may not be relied upon to the exclusion of an external performance check (21 CFR 211.68). For a scale with a built-in auto-calibrator, we recommend that external performance checks be performed on a periodic basis, but less frequently as compared to a scale without this feature. The frequency of

performance checks depends on the frequency of use of the scale and the criticality and tolerance of the process or analytical step.

天びんの自動校正機能は、外部性能チェックを除外して信頼することはできない (21 CFR 211.68)。自動校正装置を内蔵した天びんの場合、外部性能チェックを定期的に行うことを推奨するが、この機能を持たない天びんと比較すると、(訳注：自動校正装置を内蔵した天びんの外部性能チェックの) 頻度は低くなる。性能チェックの頻度は、天びんの使用頻度、プロセスや分析ステップの重要度や許容範囲に依存する。

Note that all batches of a product manufactured between two successive verifications would be affected should the check of the auto-calibrator reveal a problem. Additionally, the calibration of an auto-calibrator should be periodically verified—a common frequency is once a year—using National Institute of Standards and Technology (NIST)-traceable standards or NIST-accredited standards in use in other countries.

自動校正器のチェックで問題が見つかった場合、2回の連続した成功裏の確認 (two successive verifications) の間に製造された製品の全バッチに影響する点について、留意すること。さらに、自動校正器の校正は、米国標準技術局 (NIST) トレーサブル標準器 (traceable standards : 訳注 国家標準まで遡及性をもつ基準器) または、他の国々で使用されている NIST 認定標準器を用いて定期的に検証する必要がある (一般的な頻度は1年に1回である)。

## References:

- 21 CFR 211.68: Automatic, mechanical, and electronic equipment (本項の下部に掲示)
- 21 CFR 211.160(b)(4): General requirements (Laboratory Controls) (本項の下部に掲示)
- United States Pharmacopeia (USP) General Chapter <41> Weights and Balances
- See also ASTM Standard E 617, 2013, Standard Specification for Laboratory Weights and Precision Mass Standards, West Conshohocken, PA: [ASTM International External Link Disclaimer](#) (This standard is incorporated into the USP by reference; other widely recognized standards may be acceptable.)
- **Date: 8/4/2004**

訳注： **Sec. 211.68** Automatic, mechanical, and electronic equipment. (自動、機械および電子的装置)

(a) Automatic, mechanical, or electronic equipment or other types of equipment, including computers, or related systems that will perform a function satisfactorily, may be used in the manufacture, processing, packing, and

holding of a drug product. If such equipment is so used, it shall be routinely calibrated, inspected, or checked according to a written program designed to assure proper performance. Written records of those calibration checks and inspections shall be maintained.

(a) (自動化、電子的設備の使用)

医薬品の製造、加工、包装、および保管に、自動化、機械化、または電子化した設備もしくはコンピュータを含む他のタイプの設備、あるいは機能を十分に果たす関連するシステムを使用することが出来る。もし、そのような機器を前記のようにして使用するのであれば、適切な性能を保証するように設計され、文書化されたプログラムに従って、日常的に校正し、検査し、またはチェックすること。それらの校正チェックや検査の文書化された記録を、維持管理すること。

(b) Appropriate controls shall be exercised over computer or related systems to assure that changes in master production and control records or other records are instituted only by authorized personnel. Input to and output from the computer or related system of formulas or other records or data shall be checked for accuracy. The degree and frequency of input/output verification shall be based on the complexity and reliability of the computer or related system.

(b) (記録の確認とバックアップ)

製造および管理記録原本または他の記録の変更が、権限を与えられた職員によってのみ行われることを保証するために、コンピュータまたは関連システムについて、適切な管理を実施すること。処方またはその他の記録（あるいはデータ）のコンピュータまたは関連システムへのインプットとアウトプットは、正確性をチェックすること。インプット/アウトプットの確認（ベリフィケーション）の程度と頻度は、そのコンピュータまたは関連システムの複雑性や信頼性に基づくこと。

A backup file of data entered into the computer or related system shall be maintained except where certain data, such as calculations performed in connection with laboratory analysis, are eliminated by computerization or other automated processes. In such instances a written record of the program shall be maintained along with appropriate validation data.

コンピュータまたは関連システムに入力したデータのバックアップ・ファイルを保持すること。ただし、ラボの分析に関連して実施された計算のように、コンピュータ化または他の自動プロセスによって除外されるある種のデータは例外とする。そのような場合、適切なバリデートされたデータと共に、そのプログラムの記載された記録を保持すること。

Hard copy or alternative systems, such as duplicates, tapes, or microfilm, designed to assure that backup data are exact and complete and that it is secure from alteration, inadvertent erasures, or loss shall be maintained.

ハードコピーまたは、それに代わる他のシステムを保持すること。他のシステムは、バックアップ・データが正確かつ完全であること、および、改ざん、不注意による消去、または消失の恐れがないことを保証することを意図したものであって、複製物(duplicates)、テープ、またはマイクロフィルムなどのようなものがある。

(c) Such automated equipment used for performance of operations addressed by 211.101(c) or (d), 211.103, 211.182, or 211.188(b)(11) can satisfy the requirements included in those sections relating to the performance of an operation by one person and checking by another person if such equipment is used in conformity with this section, and one person checks that the equipment properly performed the operation.

(c) (第三者によるチェックの省略)

§ 211.101 (c) または (d) 、 211.103、 211.182、 または 211.188 (b) (11) に記載した作業を実行するのに使用する自動化設備は、もしそのような設備を、このセクションに適合するように使用し、かつ、1名の職員がその設備が作業を正しく行っていることをチェックするのであれば、ある職員の作業の実施を、他の職員がチェックするというに係る、それらのセクションの要求を満足するものである。

(訳者注：婉曲な言い回しになっているが、簡単に言えば、バリデートされたシステムであれば、1名の職員が装置の正常運転を確認することにより、第三者による地チェックが不要であることを述べている。)

[43 FR 45077, Sept. 29, 1978, as amended at 60 FR 4091, Jan. 20, 1995; 73 FR 51932, Sept. 8, 2008]

訳注：Subpart I--Laboratory Controls (試験室管理)

Sec. 211.160 General requirements. (一般要件)

(b) Laboratory controls shall include the establishment of scientifically sound and appropriate specifications, standards, sampling plans, and test procedures designed to assure that components, drug product containers, closures, in-process materials, labeling, and drug products conform to appropriate standards of identity, strength, quality, and purity. Laboratory controls shall include:

(b) (ラボ管理の要件)

ラボ管理は、原料成分、医薬品容器、閉塞具、中間製品、表示材料、および医薬品が、同一性、力価、品質、および純度の適切な基準に適合していることが保証できるように設計された所の、科学的にしっかりした裏付けをもった適切な規格、基準、サンプリング計画、および試験手順を含んでいること。ラボ管理には以下の事項を含めること：

- (1) Determination of conformity to applicable written specifications for the acceptance of each lot within each shipment of components, drug product containers, closures, and labeling used in the manufacture, processing, packing, or holding of drug products. The specifications shall include a description of the sampling and testing procedures used. Samples shall be representative and adequately identified. Such procedures shall also require appropriate retesting of any component, drug product container, or closure that is subject to deterioration.
- (1) 医薬品の製造、加工、包装、または保管で使用する原料成分、医薬品容器、閉塞具、および表示物の出庫を承認するための適切な文書化された規格に対する適合性を決定すること。規格は、使用するサンプリングと試験の手順を含むこと。サンプルは代表的なものであり、かつ適正に識別されていること。そのような手順はまた、劣化を受ける原料成分、医薬品容器あるいは閉塞具の適切な再試験 (retesting) の要求を含むこと。
- (2) Determination of conformance to written specifications and a description of sampling and testing procedures for in-process materials. Such samples shall be representative and properly identified.
- (2) 中間製品の規格への適合ならびにサンプリングおよび試験についての記載事項に適合していることを確認すること。そのようなサンプルは、代表的なものであり、かつ適切に識別されていること。
- (3) Determination of conformance to written descriptions of sampling procedures and appropriate specifications for drug products. Such samples shall be representative and properly identified.
- (3) 医薬品のサンプリング手順および適切な規格を記載した文書内容に適合していることの決定。そのようなサンプルは、代表的であり、かつ適切に識別確定できること。
- (4) The calibration of instruments, apparatus, gauges, and recording devices at suitable intervals in accordance with an established written program containing specific directions, schedules, limits for accuracy and precision, and provisions for remedial action in the event accuracy and/or precision limits are not met. Instruments, apparatus, gauges, and recording devices not meeting established specifications shall not be used.
- (4) 適切な間隔での機器、器具、計器、および記録計のキャリブレーション。このキャリブレーションは、具体的な指図、計画、正確性と精度の限度、および正確性または精度の限度がみとされない場合の改善措置の規定を含むものである。設定された規格に適合しない機器、器具、計器、および記録計は使用しないこと。



[43 FR 45077, Sept. 29, 1978, as amended at 73 FR 51932, Sept. 8, 2008]

## 2. Is there a list of CDER-approved drug manufacturing equipment?

CDER が承認した医薬品製造機器のリストはあるか？

No. The CGMP regulations neither approve nor prohibit specific equipment for use in manufacturing of pharmaceutical products (with the exception of asbestos and fiber-releasing filters, see 21 CFR 211.72). We do not maintain a list of approved equipment. Firms are afforded the flexibility to select equipment that best satisfies their particular needs and that is capable of meeting the relevant CGMP requirements. Each firm is responsible for selecting all equipment used in their manufacturing process to produce quality products in accordance with CGMP. They are also responsible for selecting the appropriate intended use for the equipment's operation and are free to modify standard equipment designs to best suit their process and that are compatible with the product under process.

存在していない。CGMP 規則は、医薬品の製造に使用する特定の機器を承認も禁止もしていない（アスベストおよび繊維放出フィルターを除く、21 CFR 211.72 を参照）。FDA は、承認済み機器のリストも保持していない。企業には、特定のニーズを最もよく満たし、関連する CGMP 要件を満たすことができる機器を選択する柔軟性が与えられている。各企業は、CGMP に従って高品質の製品を生産するために、製造プロセスで使用されるすべての機器を選択する責任がある。彼らはまた、その機器の運転に関して適切な意図した用途を選定することに責任を有しており、標準的な機器の設計をそのプロセスに最も適合するように、かつそのプロセスで加工される製品に適合するように、変更することについての制約を受けていない。

The CGMP regulations require that equipment be of appropriate design to facilitate operations for its intended use and for cleaning and maintenance (see 21 CFR 211.63 and 211.67) and, that any equipment surface in contact with components, in-process materials, or drug products not be reactive, additive, or absorptive so as to "alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug product beyond the official or other established requirements" (see 21 CFR 211.65).

CGMP 規則では、機器は意図された用途での操作を容易にし、かつ清掃及び保守のために適切な設計であること（21 CFR 211.63 及び 211.67 参照）、また、成分、工程内原材料（in-process materials）又は 医薬品と接触する機器の表面は、「医薬品の安全性、同一性、力価、品質又は純度を公式又は他の確立した要件を越えて変える」ような、反応性（reactive）、添加性

(additive) 又は吸収性 (absorptive) がないこと (21 CFR 211.65 参照) などが要求されている。

(訳注：それぞれの CFR を下記に引用)

**References:** (訳注：下記の CFR の条文と参考訳を下記に掲げた)

- 21 CFR 211.63: Equipment design, size, and location
- 21 CFR 211.65: Equipment construction
- 21 CFR 211.67: Equipment cleaning and maintenance
- 21 CFR 211.68: Automatic, mechanical, and electronic equipment
- 21 CFR 211.72: Filters

Date: 5/18/2005

訳注：Sec. 211.63 Equipment design, size, and location. (装置の設計、寸法および配置)

Equipment used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall be of appropriate design, adequate size, and suitably located to facilitate operations for its intended use and for its cleaning and maintenance.

医薬品の製造、加工、包装または保管に使用する設備は、適切な設計と適切なサイズであり、意図した用途での作業に、ならびに洗浄や保全が容易なように、配置されていること。

訳注：Sec. 211.65 Equipment construction. (装置の構造)

(a) Equipment shall be constructed so that surfaces that contact components, in-process materials, or drug products shall not be reactive, additive, or absorptive so as to alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug product beyond the official or other established requirements.

(a) (製造機器の表面に対する規定)

機器は、処方成分、工程中間製品、あるいは医薬品の接触する表面が、公的あるいはその他の確立された要求を超えて、その医薬品の安全性、真正性、力価、品質または純度を変えてしまうような、反応性、混和性、あるいは吸着性を持たないこと。

(b) Any substances required for operation, such as lubricants or coolants, shall not come into contact with components, drug product containers, closures, in-process materials, or drug products so as to alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug product beyond the official or other established requirements.

(b) (潤滑油や冷却剤の混入防止)

潤滑油や冷却剤などの、運転に必要とされる如何なる物質も、原料、医薬品容器、閉塞具、工程中間製品または製品と接触しないこと。これは、公的あるいはその他の確立された要求を超えて、その医薬品の安全性、真正性、力価、品質または純度を変えてしまうことが無いようするためである。

訳注：Sec. 211.67 Equipment cleaning and maintenance. (装置の清浄化と保全)

(a) Equipment and utensils shall be cleaned, maintained, and, as appropriate for the nature of the drug, sanitized and/or sterilized at appropriate intervals to prevent malfunctions or contamination that would alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug product beyond the official or other established requirements.



## (a) (適切な間隔での設備等の保全)

設備および器具は、医薬品の安全性、本質、力価、品質または純度が、公的なあるいは他の確立された要件を超えて変化するような、機能不全あるいは汚染を防止するために、適切な間隔で、清浄化し、保全を行い、そして医薬品の性質に応じて、消毒（及び／または滅菌）を行うこと。

## (b) Written procedures shall be established and followed for cleaning and maintenance of equipment, including utensils, used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product. These procedures shall include, but are not necessarily limited to, the following:

## (b) (製造設備の衛生管理手順書)

医薬品の製造、加工、包装、または保管で使用する器具を含む設備を洗浄し保全するための手順書を作成し、これを遵守すること。これら手順書は、以下の事項を記載すること。ただし、これだけに限定されるものではない。

## (1) Assignment of responsibility for cleaning and maintaining equipment;

設備の洗浄と保全の責任の割り当て；

## (2) Maintenance and cleaning schedules, including, where appropriate, sanitizing schedules;

保全および洗浄日程計画、ならびに該当する場合には、清浄化作業日程計画を含む；

## (3) A description in sufficient detail of the methods, equipment, and materials used in cleaning and maintenance operations, and the methods of disassembling and reassembling equipment as necessary to assure proper cleaning and maintenance;

以下についての詳細な記述

- ・ 洗浄ならびに保全作業で使用する方法、設備、および物品
- ・ 適正な洗浄と保全を保証するために必要な機器の分解と組み付け方法

## (4) Removal or obliteration of previous batch identification;

先行したバッチの表示の、除去または消去

## (5) Protection of clean equipment from contamination prior to use;

清浄な設備を使用するまで汚染を防止すること

## (6) Inspection of equipment for cleanliness immediately before use.

使用直前に、設備の清浄性を検査すること

## (c) Records shall be kept of maintenance, cleaning, sanitizing, and inspection as specified in 211.180 and 211.182.

(機器の洗浄保管記録の保持) § 211.180 および 211.182 に規定されているように、保全、洗浄、消毒、および検査の記録を保持していること

[43 FR 45077, Sept. 29, 1978, as amended at 73 FR 51931, Sept. 8, 2008]

## 訳注： 21 CFR 211.68: Automatic, mechanical, and electronic equipment (自動、機械および電子的装置)

## (a) Automatic, mechanical, or electronic equipment or other types of equipment, including computers, or related systems that will perform a function satisfactorily, may be used in the manufacture, processing, packing, and holding of a drug product.

If such equipment is so used, it shall be routinely calibrated, inspected, or checked according to a written program designed to assure proper performance. Written records of those calibration checks and inspections shall be maintained.

## (a) (自動化、電子的設備の使用)

医薬品の製造、加工、包装、および保管に、自動化、機械化、または電子化した設備もしくはコンピュータを含む他のタイプの設備、あるいは機能を十分に果たす関連するシステムを使用すること

が出来る。

もし、そのような機器を前記のようにして使用するのであれば、適切な性能を保証するように設計された文書化されたプログラムに従って、日常的に校正し、検査し、またはチェックすること。それらの校正チェックや検査の文書化された記録を、維持管理すること。

- (b) Appropriate controls shall be exercised over computer or related systems to assure that changes in master production and control records or other records are instituted only by authorized personnel. Input to and output from the computer or related system of formulas or other records or data shall be checked for accuracy. The degree and frequency of input/output verification shall be based on the complexity and reliability of the computer or related system.

A backup file of data entered into the computer or related system shall be maintained except where certain data, such as calculations performed in connection with laboratory analysis, are eliminated by computerization or other automated processes. In such instances a written record of the program shall be maintained along with appropriate validation data. Hard copy or alternative systems, such as duplicates, tapes, or microfilm, designed to assure that backup data are exact and complete and that it is secure from alteration, inadvertent erasures, or loss shall be maintained.

- (b) (記録の確認とバックアップ)

製造および管理記録原本または他の記録の変更が、権限を与えられた職員によってのみ行われることを保証するために、コンピュータまたは関連システムについて、適切な管理を実施すること。処方またはその他の記録（あるいはデータ）のコンピュータまたは関連システムへのインプットとアウトプットは、正確性をチェックすること。インプット/アウトプットの確認（ベリフィケーション）の程度と頻度は、そのコンピュータまたは関連システムの複雑性や信頼性に基づくこと。

コンピュータまたは関連システムに入力したデータのバックアップ・ファイルを保持すること。ただし、ラボの分析に関連して実施された計算のように、コンピュータ化または他の自動プロセスによって除外されるある種のデータは例外とする。そのような場合、適切なバリデートされたデータと共に、そのプログラムの記載された記録を保持すること。

ハードコピーまたは、それに代わる他のシステムを保持すること。他のシステムは、バックアップ・データが正確かつ完全であること、および、改ざん、不注意による消去、または消失の恐れがないことを保証することを意図したものであって、複製物(duplicates)、テープ、またはマイクロフィルムなどのものがある。

- (c) Such automated equipment used for performance of operations addressed by 211.101(c) or (d), 211.103, 211.182, or 211.188(b)(11) can satisfy the requirements included in those sections relating to the performance of an operation by one person and checking by another person if such equipment is used in conformity with this section, and one person checks that the equipment properly performed the operation.

- (c) (第三者によるチェックの省略)

§ 211.101 (c) または (d) 、211.103、211.182、または211.188 (b) (11) に記載した作業を実行するのに使用する自動化設備は、もしそのような設備を、このセクションに適合するように使用し、かつ、1名の職員がその設備が作業を正しく行っていることをチェックするのであれば、ある職員の作業の実施を、他の職員がチェックするというに係る、それらのセクションの要求を満足するものである。

(訳者注：婉曲な言い回しになっているが、簡単に言えば、バリデートされたシステムであれば、1名の職員が装置の正常運転を確認することにより、第三者によるチェックが不要であることを述べている。)

[43 FR 45077, Sept. 29, 1978, as amended at 60 FR 4091, Jan. 20, 1995; 73 FR 51932, Sept. 8, 2008]

**訳注 : Sec. 211.72 Filters. (フィルター)**

Filters for liquid filtration used in the manufacture, processing, or packing of injectable drug products intended for human use shall not release fibers into such products. Fiber-releasing filters may be used when it is not possible to manufacture such products without the use of these filters. If use of a fiber-releasing filter is necessary, an additional nonfiber-releasing filter having a maximum nominal pore size rating of 0.2 micron (0.45 micron if the manufacturing conditions so dictate) shall subsequently be used to reduce the content of particles in the injectable drug product. The use of an asbestos-containing filter is prohibited.

ヒトへの使用を意図した注射用医薬品の製造、加工、または包装で使用する液体ろ過用フィルターは、その製品へ繊維を放出しないこと。そのような（繊維放出性の）フィルターを使用しないで、製品を製造することが不可能な場合には、繊維放出性フィルターを使用が許される。繊維放出性フィルターを使用することが必要な場合、ポアサイズが0.2ミクロン（製造条件で指定されている場合には0.45ミクロン）の最大公称孔径を持つ繊維放出性でないフィルターを追加設置して注射用医薬品での微粒子含量を低減させること。アスベストを含有するフィルターの使用は、禁止されている。

[73 FR 51932, Sept. 8, 2008]

### 3. Can Total Organic Carbon (TOC) be an acceptable method for detecting residues of contaminants in evaluating cleaning effectiveness?

全有機体炭素（TOC）は、洗浄効果の評価において、汚染物質の残留を検出するための方法として許容できるか？

Yes. Since the publication of the inspection guide on cleaning validation in 1993, a number of studies have been published to demonstrate the adequacy of TOC in measuring contaminant residues.

許容できる。1993年に洗浄バリデーションに関する査察ガイドが発行されて以来、多くの研究が汚染物質の残留を測定する際のTOCの妥当性を証明することが発表されている。

TOC or TC can be an acceptable method for monitoring residues routinely and for cleaning validation. In order for TOC to be functionally suitable, it should first be established that a substantial amount of the contaminating material(s) is organic and contains carbon that can be oxidized under TOC test conditions. This is an important exercise because some organic compounds cannot be reliably detected using TOC.

TOC または TC は、残留物を日常的にモニタリングし、そしてクリーニングバリデーションでの許容される方法となり得る。TOC が機能的に適切であるためには、まず汚染している物質（単数または複数）の相当量が有機物であり、TOC 試験条件下で酸化され得る炭素を含んでいることを確認する必要がある。幾つかの有機化合物は、TOC では検出できないものがあるため、これは重要な作業である。

TOC use may be justified for direct surface sample testing as well as indirect (rinse water) sample testing. In either case, because TOC does not identify or distinguish among different compounds containing oxidizable carbon, any detected carbon is to be attributed to the target compound(s) for comparing with the established limit. Thus, a firm should limit background carbon (i.e., carbon from sources other than the contaminant being removed) as much as possible. The established limit, or the amount of residue detected for comparison to the specification, should correct for the target material's composition of carbon. As for any cleaning method, recovery studies are necessary (21 CFR 211.160(b)). If TOC samples are being held for long periods of time before analysis, a firm should verify the impact of sample holding time on accuracy and limit of quantitation.

TOC の使用は、直接的な表面サンプルの試験と共に、間接的な（すすぎ水）サンプルの試験において、正当化される場合がある。いずれの場合も、TOC は酸化可能な炭素（oxidizable carbon）を含む様々な化合物を特定または区別しないため、全ての検出された炭素は、設定された限度値と比較するために、対象とする化合物（単数または複数）に起因するものでなければならぬ。したがって、企業はバックグラウンドとなる炭素（すなわち、除去すべき汚染物質以外からの炭素）を可能な限り制限する必要がある。設定された限界値、または規格と比較するために検出された残留物の量は、対象物質の炭素組成を補正する必要がある。どのような洗浄方法であっても、回収の調査が必要である（21 CFR 211.160(b)）。もし TOC の試料を分析前に長時間保持する場合は、試料保持時間が精度や定量限界に与える影響を検証する必要がある。

## References:

- 21 CFR 211.67: Equipment cleaning and maintenance  
(訳文は 1 項末尾に掲載)
- 21 CFR 211.160(b): General requirements (Laboratory Controls)  
(訳文は 1 項末尾に掲載)
- USP General Chapter <643> Total Organic Carbon
- [FDA Guide to Inspections: Validation of Cleaning Processes](#)

Date: 5/18/2005

**4. A firm has multiple media fill failures. They conducted their media fills using TSB (tryptic soy broth) prepared by filtration through a 0.2 micron sterilizing filter. Investigation did not show any obvious causes. What could be the source of contamination?**

ある会社で、培地充填の複数回の失敗があった。孔径 0.2 ミクロンの滅菌用フィルターでろ過して調製した TSB（トリプティック・ソイ・ブイヨン）を用いて培地充填を行った。調査の結果、明らかな原因は見つからなかった。汚染源は何であろうか？

A firm had multiple media fill failures. The media fill runs, simulating the filling process during production, were conducted inside an isolator. The firm used TSB (nonsterile bulk powder) from a commercial source and prepared the sterile solution by filtering through a 0.2 micron sterilizing filter. An investigation was launched to trace the source of contamination.

The investigation was not successful in isolating or recovering the contaminating organism using conventional microbiological techniques, including the use of selective (e.g., blood agar) and nonselective (e.g., TSB and tryptic soy agar) media, and examination under a microscope.

The contaminant was eventually identified to be *Acholeplasma laidlawii* by using 16S rRNA gene sequence. The firm subsequently conducted studies to confirm the presence of *Acholeplasma laidlawii* in the lot of TSB used. Therefore, it was not a contaminant from the process, but from the media source.

ある企業で、複数回の培地充填の失敗が発生した。製造中の充填プロセスをシミュレートしたところの培地充填ラン（media fill runs）は、アイソレータ内で行っていた。この会社は市販の TSB（非無菌のバルクパウダー：訳注 TBS は“Tris-Buffered Saline”の略記と思われる）を使用し、孔径 0.2 m $\mu$  の滅菌フィルターでろ過して無菌の溶液を調製した。

汚染源を特定するための調査が開始された。この調査では、汚染菌の分離や回収に成功しなかった。調査には、従来の微生物学的テクニックを使用した。これには、選択培地（血液寒天培地など）や非選択培地（TSB（訳注：Trypticase Soy Medium とと思われる）やトリプティックソイ寒天培地（訳注：Trypticase Soy Agar）など）の使用、及び顕微鏡での検査が含まれる。

汚染菌は、結局、16S rRNA の塩基配列から *Acholeplasma laidlawii* であることが判明した。その会社は、使用した TSB のロットから *Acholeplasma laidlawii* の存在を確認するための調査を実施したところ、*Acholeplasma laidlawii* が検出された。それゆえ、従って、プロセスからの汚染菌ではなく、培地を汚染源とする汚染菌であることが判明した。

*Acholeplasma laidlawii* belongs to an order of *Mycoplasma*. *Mycoplasma* contain only a cell membrane and have no cell wall. They are not susceptible to beta-lactams and do not

take up Gram stain. Individual organisms are pleomorphic (assume various shapes from cocci to rods to filaments), varying in size from 0.2 to 0.3 microns or smaller. It has been shown that *Acholeplasma laidlawii* is capable of penetrating a 0.2 micron filter, but is retained by a 0.1 micron filter (see Sundaram, Eisenhuth, et al. 1999). *Acholeplasma laidlawii* is known to be associated with animal-derived material, and microbiological media is often from animal sources. Environmental monitoring of *Mycoplasma* requires selective media (PPLO broth or agar).

*Acholeplasma laidlawii* は、*Mycoplasma* (マイコプラズマ) の目 (“モク” と読む: order) (訳注: [リンクあり](#)) に属している。マイコプラズマは、細胞膜のみを含み、細胞壁を持たない。β-ラクタム薬に感受性がなく、グラム染色に反応しない。個々の微生物 (訳注: 菌体) は多形性 (pleomorphic: 球菌、桿菌、糸状菌など様々な形をとるとされている) で、大きさは 0.2~0.3 ミクロンまたはそれ以下である。*Acholeplasma laidlawii* は孔径 0.2 ミクロンのフィルターを通過することができるが、孔径 0.1 μm のフィルターでは保持されることが示されている (Sundaram, Eisenhuth, 他、1999 を参照)。*Acholeplasma laidlawii* は動物由来の物質 (原料: material) と関連することが知られており、微生物学的培地は、しばしば動物由来の物質を用いている。*Mycoplasma* の環境モニタリングには、選択培地 (PPLO のブロス (ブイオン) または寒天培地) が必要である。

#### **Resolution:** 対応策

For now, this firm has decided to filter prepared TSB, for use in media fills, through a 0.1 micron filter (note: we do not expect or require firms to routinely use 0.1 micron filters for media preparation). In the future, the firm will use sterile, irradiated TSB when it becomes available from a commercial supplier. (Firm's autoclave is too small to permit processing of TSB for media fills, so this was not a viable option.) The firm will continue monitoring for *Mycoplasma* and has revalidated their cleaning procedure to verify its removal. In this case, a thorough investigation by the firm led to a determination of the cause of the failure and an appropriate corrective action.

今のところ、この会社は、培地充填に使用するために調製した TSB を孔径 0.1 μm ミクロンのフィルターでろ過することにした (注: FDA は、培地調製に孔径 0.1 ミクロンのフィルターを日常的に使用することを期待も要求もしない)。将来、商業的な供給業者から無菌の照射済み TSB が入手可能になった場合、この会社はそれを使用する予定である(この会社のオートクレーブは小さすぎて、培地充填用の TSB を処理することができないため、これ (蒸気滅菌) は実行可能な選択肢ではなかった)。この会社は、*Mycoplasma* のモニタリングを継続し、その

*Mycoplasma* の除去を確認するために洗浄方法の再バリデーションを行った。この事例では、その会社による徹底的な調査により、不具合の原因が特定され、適切な是正措置がとられた。

## References:

- 21 CFR 211.113: Control of microbiological contamination (訳注：この対訳文は下掲)
- 21 CFR 211.72: Filters (訳注：この対訳文は2項の“機器リスト”に記載した)
- 21 CFR 211.84(d)(6): Testing and approval or rejection of components, drug product container, and closures (訳注：この対訳文は下掲)
- Sundaram, S, J Eisenhuth, G Howard, and H Brandwein, 1999, Application of Membrane Filtration for Removal of Diminutive Bioburden Organisms in Pharmaceutical Products and Processes, PDA J Pharm Sci Technol, 53(4):186–201
- Kong, F, G James, S Gordon, A Zekynski, and GL Gilbert, 2001, Species-Specific PCR for Identification of Common Contaminant Mollicutes in Cell Culture, Appl Environ Microbiol, 67(7):3195–3200
- Murray, P, E Baron, M Pfaller, F Tenover, and R Tenover, 1995, Manual of Clinical Microbiology, 6th ed., Washington, DC: ASM Press

訳注：Sec. 211.113 Control of microbiological contamination. (微生物汚染管理)

(a) Appropriate written procedures, designed to prevent objectionable microorganisms in drug products not required to be sterile, shall be established and followed.

(a) (非無菌製剤のオブジェクショナル微生物の管理)

無菌である必要がない医薬品では、その中のオブジェクショナル微生物が防止できるように設計された適切な手順書を作成し、これを遵守すること。

(b) Appropriate written procedures, designed to prevent microbiological contamination of drug products purporting to be sterile, shall be established and followed. Such procedures shall include validation of all aseptic and sterilization processes.

(b) (滅菌および無菌操作プロセスのバリデーション)

無菌を目的とする医薬品の微生物汚染を防ぐように設計された、適切な手順書を作成し、これを遵守すること。

そのような手順には、無菌操作プロセスおよび滅菌プロセスのバリデーションを含むこと。

訳注：Sec. 21 CFR 211.84 Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures. (原料、医薬容器、および施栓系の試験の合格判定)

211.84(d)(6) : (d) (サンプルの検査と試験) Samples shall be examined and tested as follows:

サンプルは、次のとおり検査し、試験すること。

(6) Each lot of a component, drug product container, or closure with potential for microbiological contamination that is objectionable in view of its intended use shall be subjected to microbiological tests before use.

- (6) 意図した用途の観点からみてオブジェクショナルな微生物汚染が生ずる可能性を持つ原料成分、医薬品容器、または閉塞具の各ロットは、使用前に微生物試験を行うこと。

[43 FR 45077, Sept. 29, 1978, as amended at 73 FR 51932, Sept. 8, 2008]

Date: 5/18/2005

## 5. What are the cleaning validation requirements for potent compounds (e.g., compounds that are cytotoxic, mutagenic, or have high pharmacologic activity), and is dedicated equipment required?

高活性化合物（細胞毒性、変異原性、高薬理活性の化合物など）に対する洗浄バリデーションの要件は、どのようなものか？ そして専用機器が必要となるか？

Separation or dedication of equipment and facilities for the manufacture of potent compounds is not specifically required by CGMP regulations. However, manufacturers should identify drugs with such risks and define the controls necessary to eliminate risk of product cross-contamination in nondedicated equipment and facilities. Such controls include proper cleaning, cleaning validation, and other contaminant controls. Firms must validate that cleaning procedures are adequate to ensure that cross-contamination does not occur. CGMP regulations establish requirements to guide development and execution of cleaning validation plans.

高活性化合物の製造のための機器及び設備の分離又は専用化は、CGMP規則で特に要求されていない。しかし、製造業者は、そのようなリスクを伴う医薬品を特定し、非専用機器および施設（nondedicated equipment and facilities）における製品の交差汚染のリスクを排除するために、必要な管理方法を規定する必要がある。そのような管理には、適切な洗浄（クリーニング）、洗浄（クリーニング）バリデーション、及びその他の汚染物質の管理が含まれる。企業は、交差汚染が起こらないことを確実にするために、洗浄手順が適切であることをバリデートしなければならない。CGMP規則は、洗浄（クリーニング）バリデーション計画の開発及び実行を導くための要件を定めている。

In designing a facility, firms should carefully evaluate manufacturing processes to determine the best procedural controls and floor plan—optimizing the flow of materials, equipment, and people—to help prevent product contamination.



施設の設計にあたっては、企業は製造プロセスを慎重に評価し、製品の汚染を防ぐために最適な手順管理と平面図 (floor plan) (材料、機器、人の流れを最適化する) を決定する必要がある。

## References:

- 21 CFR 211.42: Design and construction features  
(訳注: この対訳文は下に掲げた)
- 21 CFR 211.67: Equipment cleaning and maintenance  
訳注: この対訳文は第1項の天びんの掲に掲げた)

訳注: **Sec. 211.42 Design and construction features.** (設計および構造特性)

(a) Any building or buildings used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall be of suitable size, construction and location to facilitate cleaning, maintenance, and proper operations.

(a) (構造等の適切性)

医薬品の製造、加工、包装または保管に用いる建物(単数または複数)は、清掃、保全および適正な作業が遂行できるのに適したサイズ、構造および立地条件を備えていること。

(b) Any such building shall have adequate space for the orderly placement of equipment and materials to prevent mixups between different components, drug product containers, closures, labeling, in-process materials, or drug products, and to prevent contamination. The flow of components, drug product containers, closures, labeling, in-process materials, and drug products through the building or buildings shall be designed to prevent contamination.

(b) (汚染防止可能な構造要求)

これらすべての建物には、以下の事項に対応していること。

- 設備と原材料を整然と配置するための適切なスペースがあること
- 異なる(バッチ/ロット間で)原料成分、医薬品容器、閉塞具、表示材料、中間製品、または医薬品の混同が防止できること
- 汚染が防止できること
- 原料成分、医薬品容器、閉塞具、表示材料、中間製品および医薬品が建物内または建物間を移動する流れは、汚染が防止できるように設計されていること

(c) Operations shall be performed within specifically defined areas of adequate size. There shall be separate or defined areas or such other control systems for the firm's operations as are necessary to prevent contamination or mixups during the course of the following procedures:

(c) (適切な広さの作業域の確保)

作業は、明確に規定され適切な大きさを持つ作業区域内で実施すること。以下の作業手順を実施する際に、汚染または混同を防止するのに必要な、その企業の作業としての分離したあるいは明確に区分した区域、あるいは、そのような管理システムが存在すること。

- (1) Receipt, identification, storage, and withholding from use of components, drug product containers, closures, and labeling, pending the appropriate sampling, testing, or examination by the quality control unit before release for manufacturing or packaging;  
原料、医薬品容器、閉塞具、およびラベリングの受入、同定（特定）、使用の差し止め（withholding from use）。製造あるいは包装の出荷（出庫）前の品質管理部門(QUC)による適切なサンプリング、試験または検査の結果が出るまでの使用の差し止め（pending）；
- (2) Holding rejected components, drug product containers, closures, and labeling before disposition;  
不適の原料成分、医薬品容器、閉塞具、および表示材料を処分するまでの一時保管作業；
- (3) Storage of released components, drug product containers, closures, and labeling;  
出庫された原料成分、医薬品容器、閉塞具、および表示材料の保管作業；
- (4) Storage of in-process materials; 中間製品の保管作業；
- (5) Manufacturing and processing operations; 製造作業および加工作業手順；
- (6) Packaging and labeling operations; 包装作業および表示作業手順；
- (7) Quarantine storage before release of drug products; 医薬品の出荷までの隔離保管作業；
- (8) Storage of drug products after release; 出荷解除後の医薬品の保管作業；
- (9) Control and laboratory operations; 管理および試験室作業手順；
- (10) Aseptic processing, which includes as appropriate: 適宜、以下を含む無菌操作作業手順；
- (i) Floors, walls, and ceilings of smooth, hard surfaces that are easily cleanable;  
容易に清浄化できる平滑で硬質の表面を持つ床、壁、および天井；
- (ii) Temperature and humidity controls; 温度および湿度の管理；
- (iii) An air supply filtered through high-efficiency particulate air filters under positive pressure, regardless of whether flow is laminar or nonlaminar;  
気流が層流か非層流かを問わず、陽圧下で HEPA エアフィルターでろ過された空気の供給；
- (iv) A system for monitoring environmental conditions; 環境条件のモニタリングシステム；
- (v) A system for cleaning and disinfecting the room and equipment to produce aseptic conditions;  
作業室および設備を無菌操作法条件とするための洗浄および消毒システム；
- (vi) A system for maintaining any equipment used to control the aseptic conditions  
無菌操作法条件を管理するのに使用する設備の保全システム
- (d) Operations relating to the manufacture, processing, and packing of penicillin shall be performed in facilities separate from those used for other drug products for human use.
- (d) (ペニシリンの製造作業)
- ペニシリンの製造、加工、および包装に関する作業は、ヒト用の他の医薬品に使用する施設と分離された施設で実施すること

[43 FR 45077, Sept. 29, 1978, as amended at 60 FR 4091, Jan. 20, 1995]

Date: 6/8/2015

## 6. How do I perform cleaning validation, including for homeopathic drug products?

ホメオパシー医薬品を含め、クリーニングバリデーションを行うにはどうしたらよいか？

(訳注) homeopathic drug products については、例えば下記のアドレスを参照されたい。

<https://www.ejim.ncgg.go.jp/public/overseas/c02/05.html>

21 CFR 211.67(a) requires that any equipment, including dedicated and multipurpose equipment, is “cleaned, maintained, and, as appropriate for the nature of the drug, sanitized and/or sterilized at appropriate intervals to prevent malfunctions or contamination that would alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug product beyond the official or other established requirements.” You must therefore ensure that residues (e.g., active ingredients, cleaning agents) are adequately removed from product contact surfaces of all equipment during product changeovers and/or between production campaigns, depending on the types of materials and surfaces in use.

21 CFR 211.67(a)は、専用機器及び多目的機器を含むあらゆる機器が「医薬品の安全性、同一性、力価、品質または純度が、公的なあるいは他の確立された要件を超えて変化するような機能不全あるいは汚染を防止するために、適切な間隔で、清浄化し、保全を行い、そして医薬品の性質に応じて、消毒（及び／または滅菌）を行うこと」を要求している。したがって、使用する材料や表面の種類に応じて、製品の切り替え時や、生産キャンペーン間で、すべての機器の製品接触面から残留物（有効成分、洗浄剤など）が適切に除去されていることを確認しなければならない（must）。

Cleaning procedures should be well-documented and consistent for their intended use. Cleaning validation programs should provide assurance that residues are effectively removed from product contact surfaces, and manufacturers should select test methods that demonstrate their effectiveness. FDA does not provide extensive guidance on conducting cleaning validation but does recommend consulting guidelines published by various trade and professional associations for additional information (e.g., International Society for Pharmaceutical Engineering, Parenteral Drug Association).

クリーニング（洗浄）手順は、十分に文書化され、その使用目的に対して一貫しているべきである。クリーニング（洗浄）バリデーション・プログラムは、残留物が製品接触面から効果的に除去されることを保証すべきであり、製造業者はその有効性を証明する試験方法を選択すべきである。FDAは、クリーニング（洗浄）の実施に関する広範なガイダンスを提供していないが、追加情報については、様々な業界及び専門家協会が発行するガイドラインを参照す

ることを推奨している（例えば、International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) , Parenteral Drug Association (PDA) ) 。

## Reference:

- 21 CFR 211.67: Equipment cleaning and maintenance

(訳注：対訳文は1項の末尾に示した)。

Date: 6/8/2015

## 7. Does equipment need to be clean enough to meet limits based on the most sensitive possible methods of residue detection or quantification?

機器 (訳注：製造用の) は、残留物 (residue) の検出または定量化の可能な限り最も感度の高い方法に基づく限度値に合致するように、十分にクリーンにすべきか？

No. CGMP regulations require that equipment be cleaned to prevent contamination that “would alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug product beyond the official or other established requirements” (see 21 CFR 211.67).

The preamble to the CGMP regulations (see 43 FR 45014) indicates that this phrase was added because absolute cleanliness for multiuse equipment is neither valuable nor feasible in many circumstances. The degree of cleanliness needed, therefore, cannot depend on the method of detection because improvements in method sensitivity would necessitate ever-lower limits and ever-increasing wash cycles.

Equipment should be as clean as can be reasonably achieved to a residue limit that is documented to be safe, causes no product quality concerns, and leaves no visible residues. Contamination that is reasonably avoidable and removable is never considered acceptable.

その必要はない。CGMP 規制では、「医薬品の安全性、同一性、力価 (strength)、品質、または純度を、公式の、またはその他の確立された要件を超えて変更する」汚染を防ぐために、機器を洗浄 (クリーン) することを義務付けている (21 CFR 211.67 を参照)。

CGMP 規則の前文 (43 FR 45014 参照) によれば、この文言は、共用機器 (multiuse equipment) の絶対的な清浄度 (absolute cleanliness) は、多くの状況において価値を持たないものであり、かつ実行不可能であるため追加されたものである。したがって、必要な清浄度は検出方法に依存させることはできない。なぜならば、検出方法の感度を向上には、より低い限界値と、洗浄サイ

クルを増加させることが必要になるからである。

装置は、安全であることが文書化され、製品品質に懸念を持たず、目に見える残留物を残さない残留限界まで、合理的に達成できる限り清浄（クリーン）とすべきである。合理的に回避可能で除去可能な汚染は、決して許容されるとは考えられない。

## References:

- 21 CFR 211.67: Equipment cleaning and maintenance  
(訳注：対訳文は1項の末尾に示した)。
- [Preamble to the Current Good Manufacturing Practice final regulations \(43 FR 45014, Sept 29, 1978\)](#)[External Link Disclaimer](#)

Date: 6/8/2015

## 8. Do firms need to quantify the total amount of residue remaining on equipment surfaces after manufacturing a product (before cleaning) to support cleaning validation studies?

企業は、洗浄（クリーニング）バリデーション調査の裏付けのために、製品製造後（洗浄前）の機器表面に残留する総量を定量化する必要があるか？

No. In validating original cleaning procedures, firms need not quantify the level of chemical contamination remaining after manufacturing a product and before cleaning. Firms must, however, ensure that they validate proposed cleaning procedures as for routine use and should not pre-clean or otherwise attempt to make it easier for the procedures being validated to meet their cleaning objectives.

その必要はない。オリジナルの洗浄方法をバリデートするにあたり、企業は、製品製造後、洗浄前に残存する化学物質汚染のレベルを定量化する必要はない。しかし、企業は、提案された洗浄（クリーニング）手順を日常的に使用するものとしてバリデートすることを確実にすべきである。そして前洗浄（pre-clean）やバリデートされている手順が、洗浄目的を達成するのを簡易化（easier）するようなことを試みるべきではない。

For example, batches significantly smaller than full-scale would not offer sufficient assurance that the cleaning procedure could reliably remove residues to acceptable levels after full-scale production. The material being cleaned should be manufactured at a similar scale and manner as during validation. Also, firms should sample equipment that is stored

uncleaned for a longer time than validated to demonstrate that their cleaning procedures are effective.

例えば、フルスケールよりかなり小さいバッチでは、フルスケール生産後に、その洗浄手順が残留物を許容レベルまで確実に除去できることを十分に保証することはできない。洗浄される物質 (material) は、バリデーション時と同様の規模及び方法で製造される必要がある。また、企業は、その洗浄手順が効果的であることを実証するために、バリデーション時よりも長い期間、洗浄されずに保管されている機器をサンプリングする必要がある。

Once equipment surfaces are cleaned by validated procedures, firms generally are not expected to analytically examine them after each cleaning. (Manual cleaning methods may be an exception to this general rule because of inherent variability in operator compliance and abilities.) However, a residue-monitoring program whose frequency and methods have been determined by risk assessment is recommended.

ひとたび機器の表面がバリデートされた手順で洗浄されると、企業は一般に、各洗浄のたびに分析的に検査することを、期待されることはない。(手動洗浄方法 (manual cleaning methods) は、作業者のコンプライアンス (訳注: 手順書の規定順守) と、(訳注: 洗浄作業の) 能力に固有のばらつきがあるため、この一般的規則の例外となる場合がある)。しかし、リスクアセスメントで決定された頻度と方法で残留物モニタリングプログラムを行うことが推奨される。

## Reference:

- [FDA Guide to Inspections: Validation of Cleaning Processes](#)

Date: 6/8/2015

## 9. Should laboratory glassware be included in a firm's equipment cleaning validation program?

実験室のガラス器具は、企業の機器洗浄バリデーション・プログラムに含めるべきか？

No. FDA does not expect laboratory glassware to be included in the processing equipment cleaning validation program. Glassware must, of course, be clean, and CGMP regulations consider laboratory equipment to be included within the scope of 21 CFR 211.67.

Cleanliness is best assessed by inspecting laboratory procedures for the following:

含めなくてもよい。FDA は、実験用のガラス器具をプロセス用の装置洗浄（クリーニング）バリデーション・プログラムに含めることは想定していない。ガラス器具はもちろんクリーンでなければならず、CGMP 規則では、実験器具は 21 CFR 211.67 の適用範囲に含まれると考えている。クリーンな度合いは、次のような実験室の手順を検査することによって評価するのがベストである：

- Use of nondedicated glassware and other equipment  
共用（nondedicated）のガラス器具および機器の使用
- Method validation (e.g., ruggedness)  
メソッドのバリデーション（例えば、堅牢性）
- Absence of extraneous or interfering data in the results of sample analyses  
サンプルの分析結果に無関係なデータ（extraneous data）または干渉データ（interfering data）がないこと。

Laboratory cleaning procedures may include repetitive rinses with the solvent used to prepare the analyte, followed by oven drying. The equipment need not be swabbed or otherwise tested to ensure removal of potentially contaminating residues. A firm may elect to sample its glassware for residual contamination to exclude or explore the possibility of interference in the case of particularly sensitive analyses or difficult-to-clean compounds.

実験室の洗浄方法には、分析対象物の調製に使用した溶媒で繰り返し洗浄し、その後オープン乾燥することが含まれる場合がある。汚染する可能性のある残留物を確実に除去するために、機器にスワブやその他のテストを行う必要はない。企業は、特に敏感な分析または洗浄が困難な化合物の場合、干渉の可能性を排除または調査するために、ガラス器具の残留汚染をサンプリングすることを選択することが可能である。

The possibility of carryover contamination affecting a method's performance or integrity of the results is generally considered of low risk to the product and consumers, with the exception of potent compounds. Contaminated laboratory equipment, however, should not be a frequent excuse for rejecting or discarding aberrant results. Glassware that is not properly cleaned can make it difficult to determine if the source of aberrant analytical results is related to the unclean glassware or residues from manufacturing equipment. We expect firms to maintain laboratory equipment in a clean and sanitary manner to provide confidence in the analytical results.

キャリーオーバーによる汚染が分析法の性能または結果の完全性に影響を及ぼす可能性は、高い活性をもつ化合物 (potent compounds) を除き、一般的に製品および消費者に対するリスクは低いと考えられている。しかしながら、汚染された実験器具は、異常な結果 (aberrant results) を排除または棄却するための頻繁な言い訳であってはならない。適切に洗浄されていないガラス器具は、異常な分析結果の原因が不潔なガラス器具にあるのか、製造装置からの残留物にあるのかを判断することを困難にすることがある。FDA は、企業が分析結果に信頼性を与えるために、実験器具をクリーンで衛生的な方法で維持することを期待している。

### Reference:

- 21 CFR 211.67: Equipment cleaning and maintenance

(訳注：対訳文は 1 項の末尾に示した)

Date: 6/8/2015

---

## 10. What is an acceptable level of detergent residue, and what is the basis for arriving at this level, if any?

残留洗剤の許容レベルとはどの程度か、また、(そのレベルがある場合) このレベルに達する根拠は何か？

It is the firm's responsibility to establish acceptance limits and to be prepared to provide the basis for those limits to FDA. Thus, there is no universal standard for levels of detergent residue. Residues must not exceed their established acceptance limits and must not adversely alter drug product safety, efficacy, quality, or stability (see references below).

許容範囲を設定し、その限度値の根拠を FDA に提供することは、企業の責任である。それゆえ、洗剤の残留レベルに関する普遍的な基準は存在していない。残留物は、設定された許容限度を超えてはならず (must)、医薬品の安全性、有効性、品質、安定性に悪影響を及ぼしてはならない (must) (下記の参考文献を参照)。

### References:

- 21 CFR 211.67: Equipment cleaning and maintenance  
(訳注：対訳文は 1 項の末尾に示した)
- [FDA Guide to Inspections: Validation of Cleaning Processes](#)



Date: 6/8/2015

**11. If a procedure's ability to clean a piece of equipment made of a particular material, such as 316 stainless steel, is acceptable and validated, can that "material-specific" cleaning procedure be applied to other pieces of equipment and compounds without extensive validation?**

もし、ある洗浄方法が、316 ステンレス鋼のような特定の材料で作られた装置の洗浄に有効である場合、その「材料固有 (material-specific)」の洗浄方法は、広範なバリデーションを行わずに、他の機器や部品 (equipment and compounds) に適用できるか?

No. In establishing an effective cleaning procedure for a particular piece of equipment, firms must consider its material of construction/fabrication, exact design, conditions of use, and, in particular, the specific substances that could contaminate the equipment. Therefore, to demonstrate proof of cleaning for a given piece of equipment, firms should have data that relate to all of these factors.

適用することはできない。機器のある部品についての効果的な洗浄 (クリーニング) 方法を確立においては、企業は、その機器の構造の材料/製作、正確な設計、使用条件、そして特に機器を汚染する可能性のある特定の物質を考慮しなければならない (must)。したがって、機器のある部品の洗浄 (クリーニング) の裏付けを証明するために、企業はこれらの要素すべてに関連するデータを持つ必要がある。

**References:**

- 21 CFR 211.67: Equipment cleaning and maintenance  
(訳注: 対訳文は1項の末尾に示した)
- [FDA Guide to Inspections: Validation of Cleaning Processes](#)

Date: 6/8/2015

## 12. Is testing rinse solution enough to support residue determinations for cleaning validation?

洗浄（クリーニング）バリデーシヨンの残留物の測定を裏付けるのに十分なリンス溶液というのは、存在するものなのか？

No. For cleaning validation, rinse samples alone would not be acceptable; firms should also measure the residue or contaminant on the equipment surface using a direct method (if feasible). One disadvantage of rinse samples is that the rinse solvent may not remove the residue or contaminant. Rinse samples are capable of sampling large surface areas, particularly ones that are difficult to access; therefore, some firms use both swab and rinse samples during the course of their cleaning validation. This is acceptable if the rinse solvent has been demonstrated to dissolve residues of concern and is otherwise suitable for use on the surfaces to be sampled.

存在していない。 洗浄（クリーニング）バリデーシヨンでは、リンスサンプルのみでは許容されるものではない；また、企業は（実行可能の場合には）直接法を用いて、機器表面の残留物または汚染物質を測定すべきである。リンスサンプルの欠点は、リンスをする溶剤が、残留物または汚染物質を除去しない可能性をもつことである。リンスサンプルは、広い表面積を、特にアクセスが困難な所もサンプリングが出来る；それゆえに、一部の企業は、洗浄（クリーニング）バリデーシヨンの過程で、スワブ（拭き取り）サンプルとリンスサンプルの両方を使用している。もし、リンス使用する溶剤が、懸念される残留物を溶解することが実証され、かつ、サンプリングされる表面への使用に適している場合、これ（リンス法の適用）は容認される。

For routine equipment cleaning after validation, a residue-monitoring program whose frequency and methods have been determined by risk assessment is recommended to demonstrate that the validated process continues to consistently clean the equipment.

バリデーシヨン後の日常的な装置の洗浄（クリーニング）については、バリデートされた洗浄（クリーニング）プロセスが一貫して装置を洗浄し続けていることを証明するために、リスクアセスメントにより頻度と方法が決定された残留物のモニタリングプログラムの実施が推奨される。

The purpose of cleaning validation is to demonstrate that a particular cleaning process will consistently clean the equipment to a predetermined standard; the sampling and analytical test methods should be scientifically sound and should provide adequate scientific rationale to support the validation.

洗浄（クリーニング）バリデーションの目的は、特定の洗浄（クリーニング）プロセスが所定の基準で一貫して機器を洗浄（クリーニング）することを実証することである；サンプリングおよび分析試験方法は科学的に堅実なもの（scientifically sound）でなければならず、バリデーションを裏付ける十分な科学的に合理性のある根拠の説明（scientific rationale）を提供する必要がある。

### References:

- 21 CFR 211.67: Equipment cleaning and maintenance  
(訳注：対訳文は1項の末尾に示した)
- [FDA Guide to Inspections: Validation of Cleaning Processes](#)

Date: 6/8/2015

### 13. Does FDA prefer one type of material over another (e.g., polyvinylidene difluoride over stainless steel) for construction of recirculating loops in water for injection (WFI) systems?

注射用水（WFI）システムの循環ループの構造について、FDAは、ある種の材料を他の材料（例えば、ステンレス鋼よりポリフッ化ビニリデン）より好むのか？

No. There is no official agency preference for one material over another. Whatever material a firm selects for its WFI system must be suitable for its intended use. This holds true for virtually all production equipment.

そのようなことはない。ある材料と他の材料との間に、FDAとしての優先順位は存在していない。企業がWFIシステムに選定する材料（material）は、その意図する用途に適したものでなければならない（must）。このことは、事実上すべての生産設備に当てはまる。

When evaluating the suitability of a WFI system's piping, consider the surface texture or finish of the piping's interior wall (e.g., smoothness, waviness), its ability to resist high temperatures and pressures, and its ability to withstand sterilizing and sanitizing agents and procedures.

WFIシステムの配管の適合性を評価する場合、配管内壁の表面の構造（texture）又は仕上げ（finish）（例えば：平滑性（smoothness）、うねり（waviness））、又は仕上げ（例：平滑性、うねり）、高温および高圧に耐える性能、及び滅菌剤およびサニタイズ（消毒）剤、そしてその処理方法への耐える性能を考慮すること。

Equipment surfaces that are in contact with components, in-process materials, or drug products must not be reactive, additive, or absorptive so as to alter the drug product's safety, identity, strength, quality, or purity beyond its official or established requirements.

処方成分 (components)、工程内原材料 (in-process materials) 又は医薬品と接触する機器の表面は、医薬品の安全性、同一性、力価 (strength)、品質、又は純度を、公式な、又は確立された要件を超えて変更するような反応性 (reactive)、添加性 (additive)、又は吸収性 (absorptive) を持つものであってはならない。

#### References:

- 21 CFR 211.65: Equipment construction  
(訳注：対訳文は2項の末尾に示した)
- 21 CFR 211.67: Equipment cleaning and maintenance  
(訳注：対訳文は2項の末尾に示した)

Date: 6/8/2015

---

#### Contact for further information:

[CDER-OPQ-Inquiries@fda.hhs.gov](mailto:CDER-OPQ-Inquiries@fda.hhs.gov)

(EOF: 2022年10月06日)