



Health
Canada

Santé
Canada

Your health and
safety... our priority.

Votre santé et votre
sécurité... notre priorité.

Cleaning validation guide クリーニング（洗浄）のバリデーション ガイド



GUI-0028

June 29, 2021



Date issued 訳注 <[上記のリンクは、ここをクリック](#)>

Date issued（発行日）：**June 29, 2021**

Date implemented（有効日）： See below（[下記参照](#)）**

Replaces（差替えの旧版）：Cleaning Validation Guidelines (**January 1, 2008**)

** To allow industry to adapt accordingly, the date of implementation will be phased in as follows:

業界が適応できるようにするため、導入日は、次のように段階的に導入される。[\(次の頁に進む\)](#)

訳文中には、多くの誤訳が存在します。必ず、原文に基づき解釈をして下さい。



Pharma-bio Futakami

訳者注：“Cleaning Validation”の用語では、“Cleaning”の他に、「クリーニング」と「洗浄」とが混在している。

日本国内のこれらの用語使用の混乱を受けて、「クリーニング」と音訳をしたり、「清浄化」、あるいは「洗浄」の用語が使用されたりしている。この訳文では、国内の用語の用法の混乱を受けて、「クリーニング」と音訳をしたり、「清浄化」・「洗浄」の用語を使用したりしている、用語が、混在しているのは、このような背景を有している。

「クリーニング（Cleaning）」の用語の概念は、「洗浄」という概念と同一ではない。洗浄は、「正常な状態を得るための手段の一つ」に過ぎないが、この英語と日本語の使用にギャップがある点について、ご理解を頂きたい。

この用語概念の、日本語と他言語のギャップの解消は、日本国内での課題の一つである。

1. For drugs introduced for the first time into shared manufacturing facilities: Dec 29, 2021 (6 months from publication of this guideline).

Shared Manufacturing Facilities（共用（キャンペーン生産）製薬製造施設）に初めて導入される医薬品の場合： 2021年12月29日（このガイドラインの発行から6か月間）。

訳注（ネットより転載）：“Shared Manufacturing Facilities”とは：

All Project Facilities, the use of which is or will be shared with the Sponsor or a Sponsor Affiliate that owns the assets related to “Phase II” of the Front-End Manufacturing Facility and the Back-End Manufacturing Facility.”

参考訳（全てのプロジェクト施設。その使用は、フロントエンド製造施設およびバックエンド製造施設の「フェーズ II」に関連する資産を所有するスポンサーまたはスポンサー関連会社と共有される、または共有される予定となっているもの。）

Health Canada is the federal department responsible for helping the people of Canada maintain and improve their health. We assess the safety of drugs and many consumer products, help improve the safety of food, and provide information to Canadians to help them make healthy decisions. We provide health services to First Nations people and to Inuit communities. We work with the provinces to ensure our health care system serves the needs of Canadians.

カナダ保健省は、カナダ国民の健康維持と増進を支援する連邦省庁です。我々は、医薬品や多くの消費者製品の安全性を評価し、食品の安全性向上を支援し、カナダ国民が健康的な選択をするための情報を提供します。また、先住民やイヌイトのコミュニティに医療サービスを提供しています。カナダ国民のニーズに応える医療制度を確保するために、州と協力しています。

2. For drugs already produced in shared manufacturing facilities the guidance will be implemented, or existing arrangements should be scientifically justified, within:

共用製造施設で、既に生産されている医薬品については、以下の期限内でガイダンスが実施されるか、既存の取り決めが科学的に正当化（scientifically justified）される必要がある。：

- June 29, 2022 (1 year after publication of the guideline) for manufacturers of products for human use including those who manufacture human and veterinary drugs using shared manufacturing facilities.

共用（キャンペーン生産）の製造施設を使用して、ヒト用医薬品と動物用医薬品を製造するメーカーを含む、ヒト用製品の製造業者については、2022年6月29日（ガイドライン発行から1年後）まで。

- June 29, 2023 (2 years after publication of the guideline) for manufacturers solely producing products for veterinary use. （ガイドライン発行から2年後）まで。

動物用製品のみを製造する製造業者向け：2023年6月29日

Health Canada is the federal department responsible for helping the people of Canada maintain and improve their health.

カナダ保健省は、カナダ国民の健康の維持と増進を支援する責任を負う連邦省庁である。

We assess the safety of drugs and many consumer products, help improve the safety of food, and provide information to Canadians to help them make healthy decisions. We provide health services to First Nations people and to Inuit communities. We work with the provinces to ensure our health care system serves the needs of Canadians.

私たちは医薬品や多くの消費者製品の安全性を評価し、食品の安全性の向上を支援し、カナダ人が健康的な意思決定を行うのに役立つ情報を提供します。私達は先住民族（First Nations people）とイヌイトのコミュニティ（Inuit communities）に医療サービスを提供しています。私たちは州（provinces；プロヴィンス）と協力して、医療システムが、カナダ人のニーズに確実に応えられるように努めています。（中略）

(Publication date 公表日: June 2021) (訳注：この部分は原文の3頁目中ほどの記載)

About this document この文書について：（中略）上記のガイダンス文書の Summary 版が発行されている（下の画像）。そのアドレスは、次の通りである：

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-manufacturing-practices/validation/cleaning-validation-guidelines-guide-0028.html>



The screenshot shows the official Canadian government website for the document. It features the Government of Canada logo, a search bar, and a breadcrumb trail: Canada.ca > Departments and agencies > Health Canada > Drugs and health products > Compliance and enforcement: Drug and health products > Good Manufacturing Practices > Validation. The main heading is 'Cleaning validation guide (GUI-0028) - Summary'. Under 'Overview', it states: 'This document provides guidance on cleaning validation. It will help you understand and comply with Part C, Division 2 of the Food and Drug Regulations (the Regulations). Guidance documents like this one are meant to help industry and health care professionals understand how to comply with regulations. They also provide guidance to Health Canada staff, so that the rules are enforced in a fair, consistent and effective way across Canada. Health Canada inspects establishments to assess their compliance with the Food and Drugs Act and associated regulations. When conducting an inspection,'. A sidebar titled 'Related guides and help' lists: 'Good manufacturing practices guide (GUI-0001)', 'Annex 4 to the Current Edition of the Good Manufacturing Practices Guidelines - Veterinary Drugs (GUI-0012)', and 'Annex 7 to the Good Manufacturing Practices Guide for drug products'.

———以下は、要約集ではなく、原文の該当頁ではなく、この対訳文の頁である———

目 次

1. Purpose 目的 (原文)	(原文 6/37 頁目)	7
<p>This document is for anyone involved in pharmaceutical, biological and radiopharmaceutical fabrication and packaging activities for drugs sold in Canada, including: この文書は、カナダで販売される薬剤 (drugs) に関して、医薬品 (pharmaceutical)、生物学的及び放射性医薬品 (biological and radiopharmaceutical) の製造 (fabrication) および包装 (packaging) 活動に携わる全ての人を対象 (次の人々を含む) としている。..... 7</p>			
2. Scope 適用範囲	(原文 6/37 頁目)	8
3. Introduction はじめに	(原文 7/37 頁目)	9
Guidance ガイダンス	(原文 9/37 頁目)	10
4. Principles 原則.....			10
4.1 About safe threshold values 安全な閾値について		12

5. Applying QRM principles to control cross-contamination risks 交叉汚染リスク制御のための の QRM 原則の適用	14
6. Cleaning validation master plan	15
7. Cleaning validation lifecycle approach クリーニング・バリデーション・ライフサイクル・ アプローチ	18
7.1 Phase 1 - Cleaning process design and development.....	21
フェイズ1 - クリーニング・プロセスの設計と開発.....	21
7.1 Phase 1 - Cleaning process design and development	
フェイズ1 クリーニング・プロセスの設計と開発 【原文 14/37 頁】	22
7.1.1 Control of manual cleaning processes ヒトの手による清浄化プロセスの管理	25
7.1.2 Control of automated cleaning processes 自動クリーニング・プロセスの制御	26
7.2 Phase 2 - Cleaning process qualification クリーニング・プロセスの適格性評価	28
7.3 Phase 3 - Ongoing monitoring フェイズ3 - 継続的モニタリング	31
7.3.1 Change control and requalification 変更管理と適格性再評価	34
7.3.2 Introducing new products to a facility 製造施設への新製品の導入.....	35
8. Analytical and sampling methods 分析とサンプリングの方法	36
9. Assessment of cleaning クリーニングについての評価	38
9.1 Visual inspection 目視検査	38
9.2 Equipment sampling 機器についてのサンプリング	40
10. Establishing limits 限度値の確立	42
11. Microbiological controls 微生物管理.....	44
12. General equipment cleaning considerations	
機器のクリーニングに係る一般的な考慮事項.....	46
12.2 Last rinse:.....	47
12.2 Last rinse: 最終すすぎ（ファイナル・リンス）	47
13. Additional considerations for cleaning of API production equipment 原薬生産機器のク リーニングの追加の考慮事項.....	48
14. Additional considerations for cleaning validation of biotechnology processes	50

Appendix A – Prevention of cross-contamination 交叉汚染の防止	52
Appendix B – Glossary 用語集	55
Appendix C 付属書 C – References 文献	57
Laws and regulations 法令 及び 規則	57
About this document この文書（GUI-0028）について	60
1. Purpose 目的	60
2. Scope 適用範囲	60
3. Introduction はじめに	61
4. Principles 原則	62
4.1 About safe threshold values	62
5. Applying QRM principles to control cross-contamination risks 交叉汚染リスクの管理のため の QRM 原則の適用	63
7.1 Phase 1 - Cleaning process design and development	67
Appendix B – Glossary（用語集）	81

（原文 5 頁目）

The following are the two types of icons used in this document, and the way they are intended to be used.

本書で使用する 2 種類のアイコンとその使用方法は次のとおりである。



Important: Key or cautionary information for people to know.

重要（原色は赤色）： 人々が知っておくべき重要な情報または注意事項。



Information: Supplementary information like quotes and legal references.

情報（原色は青色）： 引用や法的参照などの補足情報。

----- * * * -----

About this document この文書について

1. Purpose 目的（原文）（原文 6 / 37 頁目）

This document is for anyone involved in pharmaceutical, biological and radiopharmaceutical fabrication and packaging activities for drugs sold in Canada, including:

この文書は、カナダで販売される薬剤（drugs）に関して、医薬品（pharmaceutical）、生物学的及び放射性医薬品（biological and radiopharmaceutical）の製造（fabrication）および包装（packaging）活動に携わる全ての人を対象（次の人々を含む）としている。

- regulated industry 規制を受ける業界
- inspectors and evaluators 査察官（inspectors）及び評価者（evaluators）

It provides guidance on cleaning validation. It will help you understand and comply with Part C, Division 2 of the Food and Drug Regulations (the Regulations).

この文書は、洗浄のバリデーション（cleaning validation）に関するガイダンスを提供している。これは、食品及び医薬品規則（Food and Drug Regulations）（法令）の Part C の、Division 2 を理解し、遵守するのに役立つ。

This guide is also intended to establish inspection consistency and uniformity with respect to equipment cleaning procedures. Principles incorporated in international guidance have been taken into account when preparing this document.

このガイド（guide）はまた、機器のクリーニング手順に関する査察（inspection）の恒常と均一性（consistency and uniformity）を確立することも、その目的としている。この文書を作成する際には、国際的なガイダンスに組み込まれている原則が考慮されている。

訳文中には、多くの誤訳が存在します。必ず、原文に基づき解釈をして下さい。



2. Scope 適用範囲 （原文 6/37 頁目）

This guide addresses special considerations and issues when validating cleaning procedures for equipment used to fabricate and package:

このガイドでは、組立 (fabricate) および包装 (package) に使用される機器の洗浄手順をバリデートする際の特別な考慮事項と問題について説明する。

- active pharmaceutical ingredients (APIs) 原薬 (API)
- pharmaceuticals 医薬品
- radiopharmaceuticals 放射性医薬品
- biological drugs 生物学的製剤
- veterinary drugs 動物用医薬品

It covers validation of equipment cleaning for:

以下の機器の洗浄（クリーニング）のバリデーションについて取り扱う：

- the removal of residues associated with products used in the previous production run, such as active ingredients, breakdown or by-products of concern, intermediates, residues of cleaning agents, and processing agents
 前回の生産 (previous production run) で使用された製品に関連する残留物の除去
 例えば、有効成分 (ingredients) , 懸念される分解物や副産物 (breakdown or by-products of concern) , 中間体 (intermediates) , 洗浄剤の残留物 (residues of cleaning agents) ,
 及びプロセスで使用される薬剤 (processing agents)。
- the control of potential microbial contaminants
 潜在的な微生物汚染菌の制御

【訳注：ここから information の項の始まり】



Additional guidance on cleaning validation for certain veterinary drugs and Category IV drugs can be found in these Health Canada guidance documents:

特定の動物用医薬品およびカテゴリー IV 医薬品の洗浄のバリデーションに関する追加のガイダンスは、次のカナダ保健省ガイダンス文書に記載されている；

- *Annex 4 to the Current Edition of the Good Manufacturing Practices Guidelines – Veterinary Drugs (GUI-0012)*
 適正製造規範の最新ガイドライン – 動物用医薬品 (GUI-0012)
- *Annex 7 to the Good manufacturing practices guide for drug products - Selected non-prescription drugs (GUI-0066)*
 医薬品の適正製造規範ガイドに対する付属書 7 – 指定された処方箋不要薬 (GUI-0066)



————— * * * —————



While this document is about cleaning validation, the following references on impurities from the International Council for Harmonisation (ICH) may also be useful:

この文書はクリーニングのバリデーションに関するものであるが、国際調和評議会 (ICH) の不純物に関する次の参考文献も役立つ場合がある。(訳注；以下の各項のリンクは削除した)

- [ICH M7 - Assessment and Control of DNA Reactive \(Mutagenic\) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk](#)
- [ICH Q3A - Impurities in New Drug Substances](#)
- [ICH Q3B - Impurities in New Drug Products](#)
- [ICH Q3C - Impurities: Guideline for Residual Solvents](#)
- [ICH Q3D - Guideline for Elemental Impurities](#)

【information の項、ここで終わり】

3. Introduction はじめに (原文 7/37 頁目)

These guidelines interpret the requirements for good manufacturing practices (GMP) in Part C, Division 2 of the Regulations. They were developed by Health Canada in consultation with stakeholders.

これらのガイドラインは、当該規則 (the Regulations) の Part C、Division 2 における適正製造規範 (good manufacturing practices : GMP) の要求事項を解釈 (説明) しているものである。これらは、利害関係者 (stakeholders) との協議を経て、Health Canada (カナダ保健省) が作成したものである。

Guidance documents like this one are meant to help industry and health care professionals understand how to comply with regulations. They also provide guidance to Health Canada staff, so that the rules are enforced in a fair, consistent and effective way across Canada.

このようなガイダンス文書は、法令・規則を如何にして遵守するかを、関連する業界、並びに医療関係の従事者に対して、ガイダンスとして提供するものである。これはまた、カナダ全土にわたって、公正 (fair) で、一貫性があり (consistent)、そして効果的な方法 (effective way) でその規則が施行されるよう、カナダ保健省のスタッフへの指導も行っている。

Health Canada inspects establishments to assess their compliance with the Food and Drugs Act (the Act) and associated regulations. When Health Canada conducts an inspection, inspectors will use this document as a guide in assessing the site's compliance with GMP requirements with respect to equipment cleaning.

カナダ保健省 (Health Canada) は、食品医薬品法 (the Act) および関連規制の遵守を評価するために、施設 (establishments) を査察して、評価をしている。カナダ保健省 (Health Canada) が査察



(inspection) を実施する場合、検査官はこの文書をガイドとして使用し、機器のクリーニングに関する 当該施設の GMP 要件への順守 (the site's compliance with GMP requirements) を評価する。

These guidelines are not the only way GMP regulations can be interpreted, and are not intended to cover every possible case.

Other ways of complying with GMP regulations will be considered with proper scientific justification.

これらのガイドライン (guidelines : 訳注 “guidances” ではなく “guidelines” との表記であり、より強い法的拘束力を以っている可能性がある) は、GMP 規制の解釈を可能とする唯一の方法ではなく、また考えられるすべてのケースをカバーすることを意図したものでもない。

GMP 規制に準拠する他の方法は、適正な科学的妥当性での証明 (proper scientific justification ; 訳注 “justification” の用語が使用されているので、「科学的に正当性のある適切な推論を積み重ねることで、そのアプローチが妥当であることを導く方法論をとる」との意味) を行うことである。

Also, as new technologies emerge, different approaches may be called for. This document builds on other international guidance (see References)

また、新しいテクノロジーが登場すると、異なるアプローチが必要になる場合がある。

この文書は、その他の国際的なガイダンス (other international guidance) に基づいている (参考文献の項を参照)。

Guidance documents are administrative and do not have the force of law. Because of this, they allow for flexibility in approach. Use this guide to help you develop specific approaches that meet your unique needs.

ガイダンス文書 (Guidance documents) は行政上 (administrative) の文書であり、法的強制力はない。このため、柔軟な運用アプローチが可能になる。このガイドは、(訳注：このガイダンスを利用する各社の) 独自のニーズを満たす特定のアプローチを開発するのに役立つものである。

Guidance ガイダンス (原文 9/37 頁目)

4. Principles 原則

Cleaning validation is performed to ensure that the equipment cleaning process will consistently reduce the possibility of cross contamination via carryover in a drug manufacturing process.

クリーニング・バリデーションは、次のことを「確実なものとする」ために行うものである；機器をクリーニングするプロセス (equipment cleaning process) が、薬剤の製造プロセスにおけるキャリーオーバー (carryover) による、交叉汚染 (cross contamination) の可能性を恒常的に減少させる

ことを保証する。

It provides documented evidence that an approved cleaning process will reproducibly remove previous products, by-products of concern or cleaning agent residues that may remain on the equipment to below scientifically set limits. These limits are calculated based on safe threshold values, which are determined by toxicological evaluation.

これは、承認されたクリーニングのプロセス（approved cleaning process）が、以前の製品、懸念される副生成物（by-products of concern）、又は装置に残留の可能性があるクリーニング剤の残留物を、科学的に設定された限度値以下（to below scientifically set limits）まで再現可能に除去することについて、文書化された証拠を提供するものである。これらの限度値は、毒性学的評価により決定される安全な閾値に基づいて計算される。

All cleaning processes for product contact equipment should be validated in accordance with Quality Risk Management (QRM) principles. Consideration should also be given to non-contact parts from which product may migrate. These should be based on risk.

製品接触機器の全てのクリーニングのプロセスは、品質リスク・マネジメント（Quality Risk Management；QRM）の原則に従ってバリデートすべきである。製品が移動（migrate）する可能性がある非接触部分（from which product may migrate）（訳注：「の清浄性」）についても考慮する必要がある。これらはリスクに基づいて行う必要がある。

Remediation actions must be implemented when a cleaning process is not capable of consistently producing adequate results. Examples of remediation actions include improved cleaning procedures and equipment/facility dedication. Continued cleaning failures and/or testing until clean (i.e. continually cleaning and testing until acceptable results are achieved) are not acceptable.

清浄化プロセスが、一貫して適切な結果を生み出すことができない場合は、是正措置（remediation actions）を実行する必要がある。是正措置の例としては、クリーニング手順の改善（improved cleaning procedures）や、設備/施設の専用化（equipment/facility dedication）などが挙げられる。

Continued cleaning failures and/or testing until clean (i.e. continually cleaning and testing until acceptable results are achieved) are not acceptable.

継続的な洗浄の失敗（continued cleaning failures）、及び／又は、クリーニングされるまでのテスト（つまり、許容可能な結果が得られるまで連続的（continually）なクリーニングの実施と（訳注：残留性の）テストを行うことは、許容されるものではない。

It is also important to demonstrate that the facility and equipment are designed, cleaned and used in a manner that will prevent microbial contamination of products.

また、施設や設備（facility and equipment）が製品の微生物汚染を防ぐような方法で設計され（designed）、清浄化され（cleaned）、使用されている（used）ことを実証することも重要である。

4.1 About safe threshold values 安全な閾値について

It is Health Canada's intention to align with guidance adopted July 1, 2018 by the Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) on use of toxicological evaluation in setting Health Based Exposure Limits (HBEL).

カナダ保健省は、健康に基づく曝露限界値（Health Based Exposure Limits ; HBEL）の設定における毒性評価の使用に関して、医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム（PIC/S）によって、2018年7月1日に採択されたガイダンスに準拠する意向である。

With this approach, an evaluation of all pharmacological and toxicological data should be undertaken by a qualified person to determine a safe daily threshold value, such as Permissible Daily Exposure (PDE) or Threshold of Toxicological Concern (TTC).

このアプローチでは、資格のある担当者（qualified person）が、全ての薬理学的および毒物学的データの評価を実施して、許容一日曝露量（Permissible Daily Exposure : **PDE**）や毒性懸念閾値（Threshold of Toxicological Concern ; **TTC**）などの安全な一日の閾値を決定する必要がある。

【Information の項の始まり】

（原文 10/37 頁）

The **PDE** represents a substance specific dose that is unlikely to cause an adverse effect if an individual is exposed at or below this dose every day for a lifetime.

PDE（許容一日曝露量 ; Permissible Daily Exposure）は、個人が生涯にわたってこの用量以下で毎日曝露された場合に悪影響を引き起こす可能性が低い（unlikely to cause an adverse effect）、物質固有の用量（substance specific dose）を表す。

The **TTC** represents the genotoxic impurity exposure level associated with a theoretical cancer risk of 1 additional cancer in 100,000 patients when exposed over a lifetime.

毒性懸念閾値（Threshold of Toxicological Concern ; **TTC**）は、生涯にわたって曝露された場合、100,000人の患者につき、癌が更に1件が（訳注：追加される形で）発生するという、理論上の発がんリスクに関連する遺伝毒性不純物の曝露レベルを表す。

Definitions are from PIC/S Guideline on exposure limits - Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities (PI 046-1).

この定義は、曝露限度値についての PIC/S ガイドラインによるものである。当該定義は、曝露限度に関する PIC/S ガイドライン - 「**共有施設 (shared facilities)** でのさまざまな医薬品の製造におけるリスク特定」に使用するための、「健康に基づく曝露限度の設定に関するガイドライン」 (**PI 046-1**) によるものである。

Additional information can be found in the following question and answer document published by PIC/S.

追加情報は、PIC/S によって発行された次の「Q&A ; 質問と回答」の文書に記載されている：

Questions and answers on implementation of risk-based prevention of cross-contamination in production and 'Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities' (PI 053-1).

「生産における交叉汚染のリスクベースの予防の実施についての Q & A」および

「Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities（共用施設でのさまざまな医薬品の製造におけるリスク特定に使用するための健康ベースの曝露制限の設定に関するガイドライン）に関する質疑応答」(PI 053-1)。

【Information の項は、ここで終わり】 【原文 10/37】

The HBEL, such as the PDE or TTC, can then be used in risk identification and justification of maximum safe carryover limits into the next product.

Other approaches to determining health based exposure limits may be considered acceptable in accordance with QRM principles and if scientifically justified.

PDE（許容一日曝露量；Permissible Daily Exposure）や TTC (Threshold of Toxicological Concern；毒性懸念閾値) などの HBEL（Health Based Exposure Limits；健康に基づく曝露限界値）は、リスクの特定と、次の製品への最大安全キャリーオーバーの限度値の正当化に使用できる。

健康に基づいた曝露限度値 (HBEL) を決定するための他のアプローチは、QRM 原則に従い、もし科学的に正当化される (scientifically justified) のであれば、それが許容されるとみなされる可能性がある。

It should be noted that the PIC/S Guideline also states that the PDE and ADE (Allowable

Daily Exposure) are effectively synonymous.

PIC/S ガイドラインでは、PDE と ADE (Allowable Daily Exposure) は事実上同義であるとも述べられていることに注意されたい。

【原文 10/37】

5. Applying QRM principles to control cross-contamination risks

交叉汚染リスク制御のための QRM 原則の適用

You have an obligation to prevent the cross contamination of drugs. This is achieved by developing a contamination control strategy, which will include designing and establishing appropriate controls of the premises, equipment and all associated processes.

あなたは、薬物の交叉汚染を防ぐ義務がある。これは、施設、設備、及び関連する全てのプロセスの適切な管理の設計と確立を含む汚染管理戦略を開発することにより達成される。

It should be recognized that equipment cleaning is only one of many measures that should be taken to control risk of cross-contamination in a multi-product facility or on equipment proposed to be shared.

機器の清浄化 (equipment cleaning) は、多品目製品の生産を扱う施設や、(訳注：製品製造の) 共用が提案されている機器 (equipment proposed to be shared) における交叉汚染のリスクを制御するために講じるべき、多くの対策の一つにすぎないことを認識する必要がある。

1. Actions should be taken on a level proportional to the identified risks e.g. greater control is required for products with lower HBELs.

特定されたリスクに比例したレベルで、その対応措置 (actions) をとるべきである。

HBELs が低い製品には、より高度な管理が必要となる。

2. All potential sources of cross contamination should be assessed via a documented QRM process. The QRM process should evaluate risks based on scientific knowledge and assessment, and determine measures that can be taken to reduce those risks.

可能性を持つ交叉互汚染源は全て、文書化された QRM (品質リスクマネジメント) プロセスを通じて評価される必要がある。QRM プロセスでは、科学的知識 (scientific knowledge) とアセスメント (assessment) に基づいてリスクを評価し、それらのリスクを軽減するために講じるべき措置 (measures) を決定する必要がある。

3. The outcome of the QRM process should be the basis for determining the extent of the

technical and organizational measures required to control risks for cross-contamination. Refer to Appendices of this document for a list of technical and operational measures to consider.

QRM（品質リスクマネジメント）プロセスの結果は、交叉汚染のリスクを制御するために必要な技術的および組織的対策（technical and organizational measures）の範囲を決定するための基礎とするべきである。考慮すべき技術的および運用上の対策（technical and operational measures）のリストについては、この文書の付録を参照されたい。

4. Measures to prevent cross-contamination and their effectiveness should be reviewed periodically according to set procedures.

交叉汚染を防止するための措置とその有効性は、予め定められた手順に従って定期的に見直す必要がある。

5. If the QRM process confirms that the drug can safely be made on shared equipment, validate any equipment cleaning process(es) to be used.

もし、QRM プロセスが、共用機器（shared equipment）で医薬品を安全に製造できることが確認された場合は、使用する設備洗浄プロセス（単数または複数形）をバリデートする。

【情報の項 ここから、始まり】

【原文 11/37】

Additional information on QRM can be found in [ICH Q9 - Quality Risk Management and ASTM E3106 - 18e1 Standard Guide for Science-Based and Risk-Based Cleaning Process Development and Validation.](#)

QRM（品質リスクマネジメント）に係る追加情報は、以下から入手可能である：

- ① [ICH Q9 - Quality Risk Management](#)
- ② [ASTM E3106 - 18e1 Standard Guide for Science-Based and Risk-Based Cleaning Process Development and Validation.](#)

【情報の項 ここで、おわり】

【原文 11/37】

6. Cleaning validation master plan

クリーニング・バリデーション・マスタープラン

You should maintain a Cleaning Validation Master Plan (or equivalent document) to outline the general cleaning validation policies at your site.

貴社の製造所での一般的なクリーニング・マスター プランの概要を示すために、
Cleaning Validation Master Plan (または同等の文書) を維持する必要がある。

1. Product and equipment may be grouped in accordance with QRM principles:

製品及び機器類は、**QRM** (品質リスクマネジメント) の原則に従い、グループ化することが可能である。

- a. You may choose to conduct cleaning validation studies on all products at the facility or on worst case products only (the product family approach).

当該施設内の全ての製品に対してクリーニング・バリデーション調査 (cleaning validation studies) を実施するか、最悪の場合の製品のみに対してクリーニング・バリデーションを実施するかを選択できる (製品ファミリー アプローチ ; the product family approach)。

You must stipulate and justify, as required, which approach is being used in the Cleaning Validation Master Plan. If a worst case approach is being used, you should document:

必要に応じて、クリーニング・バリデーション・マスタープラン (Cleaning Validation Master Plan) で、どのアプローチを使用するかを規定し (stipulate)、かつその論理的正当性を述べる (justify) 必要がある。もしワースト・ケース・アプローチ (worst case approach) を使用するのであれば、そのこと(訳注；下記の2つの文) についての文書化を行うべきである。

- the methodology/scientific rationale used in determining the worst case products.

ワースト・ケースの状況を判断するために使用される
方法論／科学的根拠 (the methodology/scientific rationale)。

- the actual worst case products including a listing of all products deemed to be represented by the identified worst case products.

特定したワースト・ケースの製品 (identified worst case products.) によって代表されると見做される (deemed to be represented by)、全ての製品のリストを含む、実際のワースト・ケースの 製品のリスト化。

【情報の項、ここからはじまり】

【原文 12/37】

Examples of factors that can be included in the assessment of worst case products include:

ワースト・ケースの製品のアセスメントに含めるべきファクター（factors/要因）は、次のものが含まれる：

- HBEL of the residue 残存物の HBEL
- difficulty in cleaning or product cleanability
清浄化での困難さ、または 製品の清浄化の容易性
- solubility of residues in cleaning agents and cleaning solvents
洗浄剤 及び クリーニング用の溶剤に対する残存物の溶解性
- physical characteristics of the product, active substance or excipients
製品、原薬、添加剤の物理的特性
- past experience (for example during development and with similar products).
過去の経験（例えば、開発中の、及び類似製品の使用など）

It should be noted that there may be multiple worst case products.

For example, an insoluble product with a high HBEL value may be the most difficult product to clean but not necessarily worst case compared to a partially soluble product with a low HBEL value.

ワースト・ケースの製品が複数存在する可能性があることに注意されたい。

例えば、HBEL 値が高い不溶性製品は、クリーン化をすることが最も困難な製品に該当する可能性があるが、低い HBEL 値を持つ所の幾分か可溶性の製品と比較して、必ずしもワースト・ケースではない。

【情報の項 ここで終わり】

【原文 12/37 頁】

- b.** You may choose to conduct cleaning validation studies for all equipment or by grouping similar equipment, such as ‘like for like’ equipment. A representative approach is only suitable if equipment is equivalent in terms of size, design, function, cleaning procedure and cleanability.

If there are any differences in equipment, the proposal to group them should be based on data.

If an equipment grouping approach is being used, you should document:

全ての機器に対してクリーニング・バリデーションの調査を実施することも、“like for like”（類似の機器）などの機器をグループ化して実施することも出来る。代表的なアプローチは、機器がサイズ、デザイン、機能、洗浄手順、およびクリーン・アビリティ（洗浄性）の点で同等である場合にのみ適している。

もし機器に差異がある場合は、データに基づいてグループ化を提案する必要がある。

もし、機器のグループ化アプローチが使用されている場合は、以下を文書化する必要がある。

- the approach/scientific rationale by which equipment were grouped together.

機器をグループ化したアプローチ／その科学的根拠（scientific rationale）。

訳注：“scientific rationale”とは、「科学的なデータで、正当性示す」という意味を持つ。

- the listing of all equipment in each group, identifying the equipment in each group that is considered to be worst case, with proper justification.

各グループ内のすべての機器のリスト。適切な理由を付けて、最悪のケースと考えられる各グループ内の機器を特定する。

2. All cleaning processes must be equivalent if cleaning validation studies are to be conducted following a worst case product and/or equipment grouping approach.

もし、クリーニング・バリデーション調査（cleaning validation studies）を、ワースト・ケース製剤 及び／又は 機器のグルーピングアプローチに従って行うのであれば、全てのクリーニングのプロセスは、同等（equivalent）の状態としなければならない。

【原文 13/37 頁】

7. Cleaning validation lifecycle approach

クリーニング・バリデーション・ライフサイクル・アプローチ

Validation, in a lifecycle approach, involves the collection and evaluation of data throughout the product’s lifecycle. Learnings from each phase are critical in ensuring appropriate controls are established. Refer to section 7.2: Phase 2 - Cleaning process qualification for additional information.

ライフサイクル・アプローチにおけるバリデーションには、製品のライフサイクル全体（throughout the product’s lifecycle）にわたるデータの収集と評価が含まれる。適切な制御を確実に確立するには、各フェイズからの学習が重要である。より詳細な情報詳細については、セクション 7.2: フェイズ 2 - 洗浄プロセスの認定を参照されたい。

For cleaning validation, the lifecycle approach normally involves the following phases:

クリーニングのバリデーションについては、そのライフサイクル・アプローチは、通常以下のフェイズ（phases：調査の段階）を伴っている。

● **Phase 1 - Cleaning process design and development:**

Develop effective cleaning procedures in a controlled and documented manner prior to implementation.

● **Phase 1（フェイズ1）－ クリーニングのプロセスの設計と開発：**

実施に先立ち、管理され、かつ文書化する方法で、効果的なクリーニング方法を開発する。

● **Phase 2 - Cleaning process qualification:**

Evaluate cleaning processes to ensure they are effective and reproducible. Cleaning process qualification studies involve conducting cleaning verification assessments a predetermined number of times under specified conditions.

● **Phase 2（フェイズ2）－ クリーニング・プロセスの適格性評価：**

クリーニング・プロセスを評価して、それが、効果的で再現可能であることを確認する。

クリーニング・プロセスの適格性評価の調査（cleaning process qualification studies）では、規定された条件の下で、予め定められた回数、クリーニングの確認の評価（cleaning verification assessments）の実施がなされる。

● **Phase 3 - On-going monitoring:** Ensure cleaning procedures remain effective and controlled via an ongoing monitoring program.

● **Phase 3（フェイズ3）－ 継続的な監視：継続的なモニタリング・プログラム（ongoing monitoring program）**を通じて、クリーニングの手順が効果的であり、管理されていることを確認する。

It is important to differentiate between three important terms with respect to where they fit into the overall cleaning lifecycle approach.

3つの重要な用語を、クリーニング・ライフサイクル・アプローチ全体のどこに当てはまるかに関して、区別することが重要である。

Cleaning verification refers to the gathering of evidence through an appropriate analytical method after each batch/campaign to show that the residues of concern have been reduced below pre-defined carryover limits derived from scientifically set safe threshold levels.

クリーニング・ベリフィケーション（Cleaning verification；クリーニング（清浄性の継続的確認））は、各バッチ／キャンペーンの後に、適切な分析方法を通じて証拠（evidence）を収集し、科学的に設定された安全な閾値レベルから導き出される、事前定義されたキャリーオーバー限度値未満にまで、問題の残留物が減少していることを示すものである。

Cleaning verification refers to an individual cleaning and sampling exercise or study to assess equipment cleanliness and is used throughout the lifecycle approach.

Cleaning verification studies should be conducted in accordance with an established cleaning procedure or a protocol.

クリーニング・ベリフィケーション（cleaning verification；清浄性の継続的確認）とは、機器の清浄度（equipment cleanliness）を評価するための、個別の洗浄およびサンプリングの実施または調査を指し、ライフサイクル・アプローチ全体を通して使用される。

クリーニング・ベリフィケーション（cleaning verification）は、確立された「クリーニング手順」あるいは「プロトコル」に従って、行うべきである。

Sampling requirements during a cleaning verification study should be, at a minimum, equivalent to those during the cleaning process qualification phase.

クリーニング・ベリフィケーション（cleaning verification；清浄化の継続的確認）中のサンプリングの要求は、少なくとも、クリーニング・プロセス適格性評価フェイズ（cleaning process qualification phase）のそれと同等なものとするべきである。

Cleaning process qualification refers to a defined phase within the cleaning validation lifecycle, which demonstrates that the cleaning process is robust and reproducible.

It will normally be comprised of multiple cleaning verification runs/studies for all equipment involved in the cleaning process qualification study.

クリーニング・プロセスの**適格性評価**（Cleaning process qualification）は、クリーニング・バリデーション・ライフサイクルでの、定義されたフェーズ（段階）を指し、洗浄プロセスが堅牢で再現可能であることを実証するものである。

これは通常、洗浄プロセスの認定調査に関与するすべての機器に対する複数のクリーニング・バリデーション・ライフサイクル洗浄検証の実行/調査で構成される。

Cleaning validation refers to the overall validation program, from the development stage all the way through the ongoing monitoring stage. The cleaning validation program is comprised of appropriately controlled cleaning procedures and having sufficient data to demonstrate their effectiveness.

クリーニング（清浄化）・バリデーションは、開発段階からの継続的なモニタリング段階

までの全体的なバリデーション・プログラムを指す。クリーニング・バリデーション・プログラムは、適切に管理されたクリーニング手順で構成されており、その有効性を実証するのに十分なデータを持つものである。

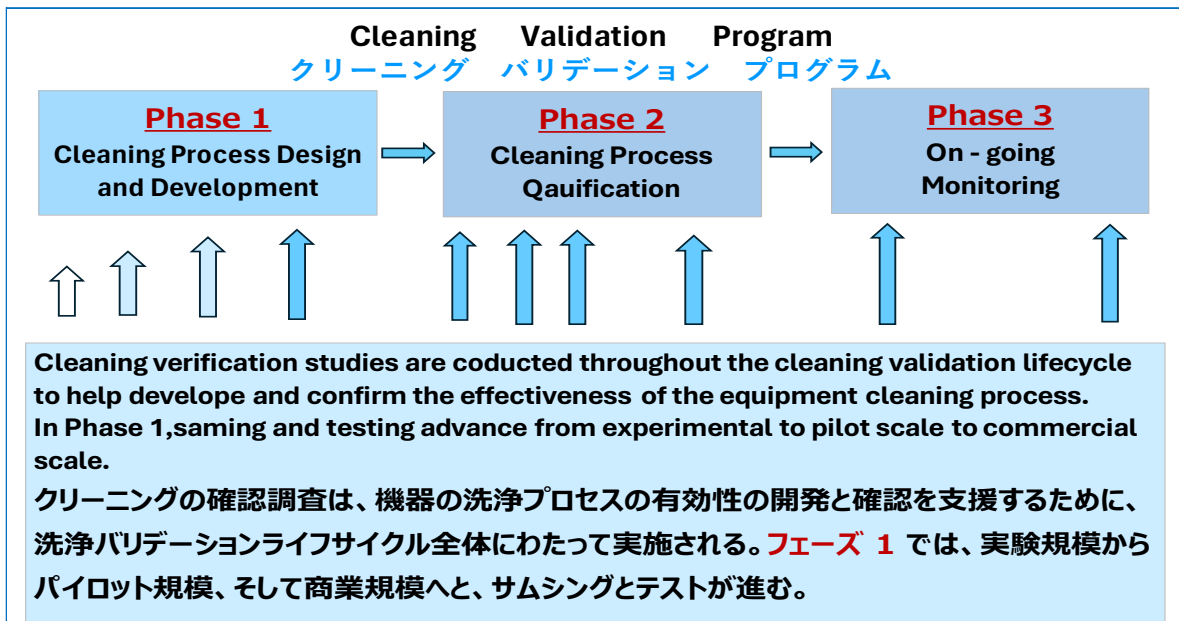


Figure 1 – Overview of the cleaning validation program

図 1 – クリーニング バリデーション プログラムの全体像

【原文 14/37 頁】

7.1 Phase 1 - Cleaning process design and development

フェーズ 1 – クリーニング・プロセスの設計と開発

Cleaning procedures should be developed in a controlled manner in accordance with QRM principles and tools to ensure cleaning processes are effective and reproducible. Factors that can influence cleaning effectiveness should be identified and controlled.

クリーニング手順は、そのプロセスが効果的で再現可能であることを保証するために、QRM（品質リスク・マネジメント）の原則とツールに従って、管理された方法で開発する必要がある。クリーニング効果に影響を与える可能性のある要因を特定し、それを制御する必要がある。

1. Appropriate effort and resources need to be applied when designing and developing cleaning processes. This could include laboratory, material coupon, bench top or pilot scale trials through to commercial scale trials.

クリーニングのプロセスを設計し、そして開発する際には、適切な労力とリソース（appropriate effort and resources）を投入する必要がある。これには、ラボ（試験室）、材料クーポン（material coupon）、ベンチトップ（bench top）またはパイロット規模の試験（bench top）から商業規模の試験（commercial scale trials）までが含まれる。

2. It is important that potential issues that could impact the effectiveness and reproducibility of cleaning processes be considered when developing new or revised cleaning processes. Items for consideration include:

新規または改訂された洗浄プロセス（new or revised cleaning processes）を開発する際には、クリーニング・プロセスの有効性と再現性に影響を与える可能性のある潜在的な問題を考慮することが重要である。考慮すべき項目は次のとおりである。

7.1 Phase 1 - Cleaning process design and development

フェイズ1 クリーニング・プロセスの設計と開発 【原文 14/37 頁】

Cleaning procedures should be developed in a controlled manner in accordance with QRM principles and tools to ensure cleaning processes are effective and reproducible. Factors that can influence cleaning effectiveness should be identified and controlled.

クリーニングの手順は、そのQRMの原則と、クリーニングが効果的で再現可能（effective and reproducible）であることを保証するために、ツール（tools）に従って管理された方法で開発する必要がある。クリーニング効果（cleaning effectiveness）に影響を与える可能性のある要因を特定し、制御する必要がある。

1. Appropriate effort and resources need to be applied when designing and developing cleaning processes. This could include laboratory, material coupon, bench top or pilot scale trials through to commercial scale trials.

洗浄プロセスを設計および開発する際には、適切な労力とリソース（effort and resources）を適用する必要がある。これには、ラボ（laboratory）、材料クーポン（material coupon）、ベンチトップ（bench top；実験台上の）又は、パイロット規模の試験から商業規模の試験までが含まれる。

2. It is important that potential issues that could impact the effectiveness and reproducibility of cleaning processes be considered when developing new or revised cleaning processes. Items for consideration include:

新規または改訂されたクリーニングのプロセスを開発する際には、洗浄プロセスの有効性（effectiveness）と再現性（reproducibility）に影響を与える可能性のある潜在的な問題を考慮することが重要である。考慮すべき項目は次のとおりである：

- a) Understand the chemical and physical properties of the actives, excipients and by-products or degradants. This knowledge is required to help determine which cleaning agents, solvents and cleaning process parameters would be most appropriate. It should be noted that by-products can also be created through interaction with the cleaning agents and solvents.

有効成分 (actives)、添加剤 (excipients)、副生成物 (by-products) または分解物 (degradants) の化学的および物理的特性を理解する。この知識は、どの洗浄剤 (cleaning agents)、溶剤 (solvents)、および洗浄プロセス (cleaning process) のパラメータが最も適切かを判断するのに必要である。クリーニング剤 (cleaning agents) や溶剤 (degradants) との相互作用によっても副生成物 (by-products) が生成される可能性があることに注意されたい。

- b) Review the design of the equipment. Consider engineering drawings, experience of maintenance and cleaning personnel, examination of disassembled equipment in the clean and dirty state to establish areas at risk for residue accumulation or migration. Pay attention to materials of construction for equipment parts, their smoothness, and evaluate any differences these substrates have on residue removal. All sampling sites should be appropriately justified. This is an important consideration during product scale-up, as equipment size and design should be evaluated.

装置の設計をレビューされたい。エンジニアリング図面 (engineering drawings)、メンテナンス (機器保全) および清掃担当者の経験 (experience of maintenance and cleaning personnel)、きれいな状態と汚れた状態の分解された機器の検査を考慮して、残留物の蓄積または移行 (residue accumulation or migration) する危険性のある領域を特定する。機器部品の構成材料 (materials) とその平滑性 (smoothness) に注意を払い、残留物の除去 (residue removal) に関してこれらの基板の違いを評価されたい。全てのサンプリング場所は適切に位置調整される必要がある。機器のサイズと設計を評価する必要があるため、これは製品のスケールアップ時に重要な考慮事項である。

- c) Evaluate any risk for endotoxin contamination or microbial proliferation in susceptible products through incoming materials, usage, handling, hold times and storage. Evaluate whether any additional disinfection or endotoxin control steps are required after equipment storage, where appropriate.

入荷する材料、使用方法、取り扱い (handling)、保持時間 (hold times)、保管期間を通じて、影響を受けやすい製品におけるエンドトキシン汚染または微生物の増殖のリスクを評価する。必要に応じて、機器の保管後に、追加の消毒またはエンドトキシン制御手順が必要かどうかを評価する。

- d) Determine whether any variation in raw materials might affect cleanability.

原材料の変動が、洗浄性に影響を与える可能性があるかどうかを判断 (測定) する。

- e) Examine the environment in which the cleaning is proposed to be conducted. Ensure suitable facility and environmental controls are in place to facilitate

required cleaning, contact time and drying, and to prevent any potential for cross contamination.

クリーニングを実施する環境を検討する。必要とされるクリーニング、接触時間、乾燥を容易にし、二次汚染の可能性を防ぐために、適切な施設および環境制御が整備されていることを確認する。

3. All cleaning process elements, parameters and controls such as cleaning agents, solvents, critical cleaning parameters (time, temperature, pressures, and action such as scrubbing, soaking, circulating or reflex) should be scientifically established. Specific challenge trials may be required. The goal is to identify critical cleaning parameters and understand the impact of variability of such parameters on cleaning performance.

全てのクリーニング・プロセスの要素、クリーニング剤、溶剤、重要なクリーニング・パラメータ（時間、温度、圧力、及び、スクラブイング（訳注：ゴシゴシ擦ること）、浸漬（soaking）、循環（circulating）、あるいは漬け置き？（reflex）などのパラメータおよび制御は、科学的に確立される必要がある。特定のチャレンジ・トライアル（challenge trials：意味不詳；課題に対する挑戦的試行？）が必要な場合がある。目標は、重要なクリーニング・パラメータを特定し、そのようなパラメータの変動がクリーニングの性能に及ぼす影響を理解することである。

4. Document learnings during the cleaning development process to ensure knowledge transfer, and use them to construct a detailed cleaning procedure. Use risk assessment tools to identify any potential risks with respect to the cleaning procedure and make the necessary adjustments.

ナレッジ（知識：knowledge）の伝達を確実にするために、クリーニング開発プロセス中に学んだことを文書化し、それを使用して、詳細なクリーニング手順を構築する。

リスク・アセスメントをツールとして使用して、クリーニング手順に関する潜在的なリスクを特定し、必要な調整を行う。

5. You should have confidence that cleaning procedures will be effective and reproducible in full/commercial scale equipment.

クリーニングの手順は効果的であり、フル／商業規模の機器においても、効果的及び再現可能なものとすべきである。

Cleaning verification(s) may be done in full-scale equipment as the last step of cleaning process design and development to confirm understanding of the effectiveness of the proposed cleaning process.

クリーニング（清浄化）の継続的確認（Cleaning verification(s)）は、フルの／商業規模の装

置でも再現可能であるようにして、行われる必要がある。

See 7.2.1. Release of equipment for guidance about release of commercial equipment used for cleaning verification studies.

（訳注：これについては、） クリーニング（清浄化）の継続的確認の調査（Cleaning verification studies.）の7.2.1. 項「Release of equipment for guidance about release of commercial equipment used for cleaning verification studies.」を参照のこと

6. The outcome of the cleaning design and development process should be a defined cleaning process that is both reproducible and effective.

クリーニングの設計、及び開発プロセスの結果は、再現可能であって効果的（reproducible and effective）な両方を併せ持つ、定義されたクリーニング・プロセスの必要がある。

【原文 16/37】

7.1.1 Control of manual cleaning processes ヒトの手による清浄化プロセスの管理

Ensuring operator consistency is one of the biggest challenges in a manual cleaning program. The QRM evaluation should clearly identify steps required to ensure both consistency in how the procedures are conducted and the overall outcome of the cleaning validation process.

作業者の一貫性を確保すること（ensuring operator consistency）は、ヒトの手によるクリーニングのプログラムにおける最大の課題の1つである。QRM（品質リスク・マネジメント）による評価では、手順の実施方法とクリーニング・バリデーションのプロセスの全体的な結果の両方の恒常性（consistency）を確保するために必要な手順を明確に特定する必要がある。

Ensure manual cleaning procedures are consistently performed by doing the following:

以下の述べる手順を実行して、マニュアル（ヒトの手による）クリーニングの手順が恒常的に実行されていることを確認する。

1. Have adequately detailed instructions and establish range/value of the applicable critical process parameters:

適切な詳細を持つ指示（adequately detailed instructions）を用意し適用可能な重要なプロセス・パラメータの範囲/値を確立する。

- detailed disassembly instructions 詳細な分解手順
- sequence of the cleaning steps クリーニング手順の流れ
- cleaning agent to be used and its concentration

使用するクリーニング剤とその濃度

- cleaning agent application means (e.g., soaking or scrubbing)
 クリーニング剤塗布手段（浸け置きや、こすり洗い等）
- contact time 接触時間
- temperature of the cleaning solutions or rinses
 クリーニング溶液又はリンスの温度
- rinsing techniques (i.e., pre-rinses, soaking, flushing, times and pressures)
 濯ぎのテクニック（つまり、前すすぎ、つけ置き、フラッシング、時間と圧力）
- method of drying 乾燥方法

2. Establish and maintain operator training programs, which may include certification requirements based on risk. It is not acceptable to repeatedly justify cleaning failures on inappropriate cleaning techniques such as operator error, as this indicates inadequate control.

作業者の訓練プログラムを確立し、それを維持する。これには、リスクに基づく認定要件（certification requirements based on risk）が含まれる場合がある。作業者のミスなどの、不適切な洗浄テクニックによる洗浄の失敗を繰り返し正当化（justify）することは、そのような管理が不適切であることを示すため、容認できない。

3. Ensure that cleaning procedures and critical parameters are adequately documented and verified, where appropriate. Records should be sufficiently detailed to confirm the completion of key steps in the cleaning process.

クリーニング方法（cleaning procedures）とクリティカルなパラメータ（critical parameters）が適切に文書化され、必要に応じて確認されている（verified, where appropriate）ことを確認する。記録類は、クリーニング・プロセスの主要なステップの完了を確認するための、十分に詳細に記録をとる必要がある。

4. Verify that calibrated measuring devices (such as timers, temperature probes, dosing pumps and flow meters), if required, are used.

必要に応じて、校正された測定装置（タイマー（timers）、温度プローブ（temperature probes）、注入ポンプ（dosing pumps）、流量計（flow meters）など）が使用されていることを確認する。

【原文 17/37】

7.1.2 Control of automated cleaning processes 自動クリーニング・プロセスの制御

Control automated cleaning equipment (e.g. Clean-In-Place) and processes as follows:

以下のように、自動クリーニング機器（例えば、CIP；定置洗浄）とそのプロセスを次の様に

制御する。

1. Have adequately detailed procedures describing the automated cleaning process, controls and requirements such as equipment preparation or disassembly, and loading patterns.

自動洗浄プロセス（automated cleaning process）、機器の準備や分解（equipment preparation or disassembly）、载荷パターン（loading patterns）などの制御と要件を説明する十分に詳細な手順を用意する。

2. Qualify equipment used for such cleaning and verify that all product contact surface areas are being appropriately contacted by the cleaning/rinsing agents.

そのようなクリーニングに使用される機器を認定し、すべての製品接触表面積がクリーニング剤/すすぎ剤（cleaning/rinsing agents）と適切に接触していることを確認する。

3. Ensure that appropriate calibration and maintenance programs are established and maintained.

適切な校正および保守プログラムが確立され、維持されていることを確認する。

4. Define cleaning sequences including all temperatures, concentrations, valve openings, spray rates, pressures and volumes. It is also important to ensure that cleaning sequences controlled by automated recipes are appropriately protected against unapproved or uncontrolled changes.

全ての温度、濃度、バルブ開度（valve openings）、スプレー速度、圧力、容量を含む洗浄シーケンスを定義する。自動レシピ（automated recipes）によって制御されるクリーニング・シーケンス（cleaning sequences）が、未承認または制御されていない変更に対して、適切に保護されていることを確認することも重要である。

5. Monitor critical control points and parameters with appropriate sensors and alarms to ensure the process is highly controlled. Critical alarms should be identified and regularly checked or verified. Procedures should outline steps to be taken in response to such alarms.

そのプロセスを保証するために、重大なアラームを特定し、それを、定期的にチェックまたは、確認（checked or verified）する必要がある。

6. Ensure cleaning sequences and data, including alarms, are appropriately controlled and reviewed.

クリーニングのシーケンスとアラームを含むデータが適切に制御され、レビューされていることを確実なものとする。

7.2 Phase 2 - Cleaning process qualification

クリーニング・プロセスの適格性評価

1. You may begin a cleaning process qualification study once you have a fully defined cleaning process. This can be before the start of commercial production if equipment, batch sizes, and formulation/operating parameters are not subject to change. The cleaning process qualification study is normally started when commercial production is initiated.

クリーニングのプロセスを十分に定義したら、クリーニングのプロセスの適格性調査を開始しても良い。もし機器、バッチサイズ、及び処方（formulation）／運転パラメータ（operating parameters）の変更がされないのであれば、通常の場合、これは商業生産（commercial production）の開始前に行われる。

2. Conduct cleaning process qualification studies for all products, or worst case products if a product family approach is used.

全ての製品、または製品ファミリーのアプローチが使用されている場合は、ワースト・ケースの場合の製品について、洗浄プロセス認定調査を実施する。

3. Use QRM principles to determine the extent and scope of cleaning process qualification requirements.

QRM 原則を使用して、クリーニング・プロセスの適格性評価の要件の範囲と範囲を決定する。

- a. Determine the number of cleans to be assessed using a documented risk assessment. Although a three-clean assessment has long been the industry norm, your risk assessment may result in a recommendation to evaluate a different number of cleans.

文書化されたリスク評価を使用して、評価する洗浄の回数を決定する。「3回のクリーン化の評価」（訳注：バリデーションの適合性評価基準としての、連続3回の成功裏の結果）が業界標準として長い間行われてきているが、リスク評価により、異なる洗浄数を評価することが推奨される場合がある。

- b. Although worst case challenge testing should be evaluated during the cleaning process design phase, it may be appropriate to verify critical process parameter limits during qualification studies. Examples of challenge testing may include minimum detergent contact time, minimum or maximum temperatures and minimum rinse time/volume/pressure. Worst case challenge testing is of particular importance when manual cleaning systems are employed.

最悪事例のチャレンジ・テスト（worst case challenge testing）は、適格性評価調査

(qualification studies) 中の重要プロセス・パラメータ限度値 (critical process parameter limits) を確認することが、適切な場合がある。チャレンジ・テストの事例としては、洗剤の最小接触時間 (minimum detergent contact time)、最小または最大温度 (minimum or maximum temperatures)、最小すぎ時間/量/圧力 (minimum rinse time/volume/pressure) などが挙げられる。ワースト・ケースのチャレンジ・テストは、ヒトの手による洗浄システム (manual cleaning systems) を使用する場合に特に重要である。

- c. Operator variability should also be assessed, particularly when manual cleaning processes are being used.

特に手動の洗浄プロセスが使用されている場合は、作業者のバラツキも評価する必要がある。

4. Document the cleaning process qualification requirements in a protocol. The protocol should include:

クリーニング・プロセスの適格性評価要件 (cleaning process qualification requirements) をプロトコルに文書化する。そのプロトコルには以下を含める必要がある。

- a. objective and scope of the cleaning qualification exercise.

クリーニングの適格性評価試験の目的と範囲。

- b. responsibilities for performing and approving the qualification study.

適格性評価試験の実施と承認に対する責任。

- c. description of the equipment to be used for the process and for cleaning.

プロセスおよびクリーニングに使用される機器の説明。

- d. references and descriptions of the cleaning procedures and parameters to be used, with a description of all critical parameters.

使用するクリーニングの手順とパラメータの参照と説明、及び全ての重要なパラメータの説明。

- e. any worst case challenges to be evaluated in the study.

その調査で評価されるべきワースト・ケースでの課題。

- f. the number of cleaning cycles to be performed.

実行するクリーニング・サイクルの回数。

- g. sampling procedures.

サンプリング手順。

- h. clearly defined sampling locations, with rationale for their selection.

明確に定義されたサンプリング場所と、その選択の根拠。

i. validated analytical methods, that are appropriate for the residue limits under consideration and data on recovery studies.

検討中の残留制限値、及び回収調査 (recovery studies) のデータに適した、バリデートされた分析方法。

j. the acceptance criteria, including the rationale for setting the specific limits.

その特定の限度を設定する理論的根拠 (rationale) を含む、許容基準。

Note – Rationale and data to support approaches taken may be contained in other documents to which the protocol may refer.

注 – 採用されたアプローチをサポートする理論的根拠とデータは、プロトコルが参照する他の文書に含まれている場合がある。

5. Ensure you have data to demonstrate that the following variables do not impact cleaning effectiveness:

以下に述べる変数 (variables) が、クリーニングの有効性 (cleaning effectiveness) に影響を与えないことを示すデータがあることを確認する。

a. The length of time between the completion of manufacturing and start of cleaning (**dirty hold time**).

製造の完了時点から洗浄開始までの時間 (ダーティホールドタイム ; dirty hold time) 。

b. The maximum allowable number of batches of the same product manufactured prior to full cleaning, specifying maximum campaign lengths in days and/or number of batches.

完全なクリーニングに先立って (prior to full cleaning) 製造された同じ製品の「最大許容バッチ数」「キャンペーンの最大期間」を、日数および/またはバッチ数で指定する。

6. Investigate any cleaning failure as per quality system requirements.

品質システムの要件に従って、全ての (any) 品質システムの要求についての、如何なるクリーニングの不適合を調査する。

7. Prepare a final qualification report. The conclusions of this report should state if the cleaning process has been qualified successfully.

最終的な適格性評価レポートを作成する。このレポートの結論には、クリーニング・プロセスが成功裏に認定されたかどうか記載されている必要がある。

【原文：19/37】**7.2.1 Release of equipment 機器の使用禁止の解除**

It is understood that it may take time to assess the required number of cleaning verification runs during the qualification phase.

適格性評価段階中（during the qualification phase）に、必要なクリーニング・リフィケーション（清浄性の継続的確認）の実行回数を評価（assess）するには、時間がかかる場合があることを、理解する必要がある。

In addition, it is anticipated that full-scale equipment used for other commercial products will sometimes need to be used for cleaning verification studies during the design and development phase and when introducing new products to a facility.

また、他の市販製品に使用されるフルスケールの機器（full-scale equipment）は、しばしば、設計及び開発段階や新製品を施設に導入する際の、そして、クリーニング・バリフィケーション（清浄性の継続的確認）に使用する必要性も生じることがあるだろう。

QRM principles should be used to determine whether release of equipment for manufacture of other commercial products is acceptable before the cleaning qualification phase is completed.

QRM（品質リスクマネジメント）の原則は、クリーニングの適格性評価段階（cleaning qualification phase）が完了する前に、他の市販製品の製造のための当該機器の使用禁止の解除（release）が許容されるか否を決定するために使用するべきである。

The data from the verification study(ies) should be reviewed and determined to be sufficient to support release of the equipment. The risk of subsequent failures during cleaning verification runs should be taken into consideration.

更に、設計・開発段階や新製品を当該施設に導入する際のクリーニング・バリデーションの調査（study；単数形または複数形）には、他の市販製品で使用されている本格的な装置を使用する必要がある場合も想定される。

【原文：19/37】**7.3 Phase 3 - Ongoing monitoring フェイズ3 — 継続的モニタリング**

1. Establish ongoing monitoring requirements after the completion of the cleaning process qualification phase to demonstrate the process remains in a state of control.

そのプロセスが、**管理された状態（state of control）**にあることを証明するために、クリーニングのプロセスの適格性評価フェイズ（段階）の完了後に日常的モニタリング要求を確立する。

2. Ongoing monitoring can include a number of different activities such as:

継続的（日常的）モニタリング（ongoing monitoring）は、次のような多くの様々な活動を包含させる可能性を持つ。

- a) data analysis (such as data generated from automated processes)
データ分析（自動化されたプロセスから生成されたデータのような）
- b) additional cleaning verification studies
追加的なクリーニング継続的確認調査
- c) rinse sample analysis
リンス法によるサンプルの分析

3. The amount and nature of ongoing monitoring requirements and the frequency at which additional cleaning verification assessments are proposed to be performed should be determined by QRM principles. Activities such as rinse sample analysis may be used to help monitor the program and provide data to indicate it remains in a state of control.

継続的なモニタリング要件の、量と性質（amount and nature of ongoing monitoring requirements）、及び追加のクリーニング・バリデーションのアセスメント（評価）の実行が提案される頻度は、QRM 原則によって決定される必要がある。リンス法によるサンプルの分析のような活動の活動は、そのプログラムのモニターを助けるように、そしてそれが管理状態にある（it remains in a state of control）ことを示すデータを提供する。

Cleaning verification normally provides a more in-depth analysis of cleaning process performance.

As such, activities such as rinse monitoring do not eliminate the need to conduct periodic cleaning verification assessments.

クリーニングの継続的確認（cleaning verification）では、通常、クリーニング・プロセスのパフォーマンス（performance ; 性能）を、より詳細に分析する。

従って、リンスのモニタリングなどの活動を行うことで、定期的なクリーニングの継続的確認のアセスメントを実施する必要性が、無くなる訳ではない。

4. Areas of special concern, in terms of on-going monitoring, include:

継続的な監視（on-going monitoring）に関して、特に懸念される分野には、以下が含まれる。

- a) products with low HBEL values which are generally more hazardous products
HBEL 値が低い製品。一般的に、より危険な製品である。
- b) products for which visual inspection cannot be used to estimate cleanliness of the

equipment, meaning HBEL derived residue levels cannot be visually detected
目視検査が、当該機器の清浄性（cleanliness）の推定に出来ない製品。このことは、
HBEL（Health Based Exposure Limits；曝露限界値）から求められた残留物量が、目視により
検出が出来ないことを意味している。

- c) equipment and products with a history of failure or highly variable testing results during verification and qualification testing
継続的確認（verification）および適格性評価（qualification）の試験中に故障の履歴がある、またはテスト結果が大きく変動する装置および製品
- d) manual cleaning processes
手洗いによるクリーニング・プロセス
- e) locations or surfaces that are difficult to access or clean
アクセスまたはクリーン化が困難な場所または表面
- f) equipment which cannot be appropriately visually inspected
適切な目視検査ができない設備

5. Appropriate and timely action must be taken if there are any signs that cleaning processes are inadequately controlled. Evidence of inadequate control can come through:

もし、クリーニング・プロセスが不適切に管理されている兆候がある場合は、適切かつタイムリーな措置を講じる必要がある。不適切な管理の証拠は次のような形で現れる可能性がある：

- a) statistical evaluation of data generated through cleaning verifications and/or any data generated from routine cleaning process itself.
クリーニングの継続的確認（cleaning verifications）を通じて生成されたデータ、および/または日常的なクリーニングのプロセス自体から生成されたデータの統計的評価。
- b) review of traditional quality indicators such as complaints, deviations and lab failures.
クレーム（complaints）、逸脱（deviations）、ラボの失敗（lab failures）などの、従来の品質指標のレビュー。

6. Cleaning process data and quality indicators should be regularly reviewed for any trends or failures that may indicate the need for a review of technical or operational measures. クリーニング・プロセスのデータと品質指標（quality indicators）は、技術的または運用上の対策の見直しの必要性を示す可能性のある傾向や不具合（failures）がないかを、定期的に確認する必要がある。

【原文 20/37 頁】

7.3.1 Change control and requalification 変更管理と適格性再評価

1. Ensure a change control system is in place to assess and document all changes that might impact the cleaning process. The review should include consideration of whether the cleaning procedure should be re-developed and/or re-qualified.

クリーニング・プロセスに影響を与える可能性のあるすべての変更を評価し、文書化するための変更管理システムが導入されていることを確認する。そのレビューは、レビューには、クリーニングの手順を、再開発 および/または 再認定する必要があるかどうかの検討が含まれる必要がある。

2. Changes that may potentially impact cleaning process qualification/validation include:

クリーニング・プロセスの適格性評価 (qualification) /バリデーションにインパクト (訳注：ネガティブな影響) を与える可能性を持つ変更は、次のものが含まれる。

- a. new products

新規製品

- b. changes to the cleaning process

クリーニングのプロセスに対する変更

- c. changes in the formulation and/or process of products

処方 (formulation) 及び/又は、製品のプロセスの変更

- d. raw material changes (e.g. change in impurity profile or physical properties)

原料の変更 (例えば、不純物プロファイルや物理的特性の変化)

- e. new cleaning agents and/or changes in cleaning agent formulation

新たなクリーニング剤、及び/又は、クリーニング剤の組成の変更

- f. significant equipment changes or new equipment

大幅な設備の変更または新しい設備

- g. lot size or campaign length changes

ロット・サイズ 又は キャンペーンの長さの変更

- h. changes in analytical procedures or sampling method or materials

分析方法、又は サンプルング方法 又は 物品 (materials) の変更

- i. changes to cleaning limits, which might happen upon periodic review of the data which form the basis of the HBEL

クリーニング限度値の変更に対する変更。これは、これはHBE (健康に基づく曝露限界値：Health Based Exposure Limits) の基礎を形成するデータの、定期的なレビューを行った際に発生する可能性がある。



Note: The installation of used equipment such as equipment sourced from other sites, may pose special challenges in terms of ensuring the cleanliness of such equipment is appropriately evaluated prior to use. This should be considered as per QRM principles.

注：他の製造所から調達された機器などの、中古機器（used equipment）の設置は、そのような機器の清浄度が使用前に適切に評価されていることを確認するという点で特別な課題を引き起こす可能性がある。これは QRM 原則に従って考慮される必要がある。

【原文：21／37 頁】

7.3.2 Introducing new products to a facility 製造施設への新製品の導入

All new product introductions should be reviewed through the QRM process and change control to determine whether the existing technical and organizational controls are sufficient or need to be modified. Consider the following:

全ての新製品の導入は、QRM（品質リスク・マネジメント）プロセスと変更管理を通じてレビューし、既存の技術的および組織的管理が十分であるか、または変更する必要があるかを判断する必要がある。以下の点について留意すべきである。

- The HBEL of the new product and evaluate the suitability of the product for your facility and whether dedicated facilities/equipment or other additional controls are required.

新製品の HBEL（健康に基づく曝露限界値：Health Based Exposure Limits）及び、貴社の施設（facility）における製品の安定性（suitability）、及び「専用の施設（dedicated facilities）／機器か又は、その他の追加の管理が必要かどうかを評価する。

- The ease of cleaning the equipment used to make the new product whether the new product is a new worst case product.

Then determine if existing cleaning processes are adequate or if a new or revised process is required. If additional development of the cleaning process is required, see 7.1 Phase 1 - Cleaning process design and development.

新規の製品が、新たなワースト・ケースとなるか否かは、その新規製剤を製造するために使用する機器のクリーニングを行うことの容易さ（に左右される）。

次に、既存のクリーニングの方法が適切であるか否か、あるいは、もし新たな、又は改善したプロセスが必要であるか否かを、判断すべきである。もし、クリーニング・プロセスの更なる開発が必要であれば、7.1 項の “Cleaning process design and development”（クリーニングプロ

セスの設計と開発)を参照されたい。

- Any new equipment and/or equipment modification that may impact cleanability.

クリーン化の容易さに影響を与える可能性のある、新たな設備や設備の改造。

Verification studies will then normally be conducted in commercial equipment to demonstrate equipment has been adequately cleaned following production of the new product (development, technology transfer or clinical trial batches).

その後、通常、新製品（開発、技術移転、または臨床試験バッチ）の製造後に機器が適切に洗浄されていることを実証するために、商用機器で検証研究（確認調査）が実施される。

【原文；22／37頁】

8. Analytical and sampling methods 分析とサンプリングの方法

1. Validate analytical methods used to measure residue and contaminants on equipment (for example, product active drug or degradants and cleaning agent residue).

装置上の残留物と汚染物質（製品の活性薬剤や分解物、洗浄剤の残留物など）の測定に使用される分析方法をバリデートする。



(情報)

Refer to Q2 Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology for general information with respect to how to validate analytical methods.

分析方法の検証方法に関する一般情報については、「Q2 分析手順の検証: テキストと方法論」を参照されたい。

2. Determine the limits of quantification and detection to ensure the sensitivity of the analytical method is appropriate for the residue levels under consideration. You may also need to evaluate whether the selectivity of the analytical method needs to be established in relation to potential degradants such as those formed during the cleaning process.

分析法の感度が検討中の残留物レベル (residue levels) に適切であることを確認するために、定量および検出の限界を決定する。また、クリーニング・プロセス中に形成される分解物などの可能性ある分解物 (potential degradants) に関連して、分析法の選択性 (selectivity of the analytical method) を確立する必要があるかどうかの評価する必要がある場合もある。

3. Conduct recovery studies for all sampling methods used with analytical methods:

分析方法で使用される全てのサンプリング方法の回収調査を実施する。

- a) Ensure the sampling method used in the laboratory is equivalent to the method used in manufacturing.

ラボ（laboratory）で使用されるサンプリング方法が製造で使用される方法と同等であることを確認する。

- b) Conduct recovery studies for all applicable product contact materials of construction to be sampled in the equipment.

機器（訳注：製造機器）において、サンプリングが行われる全ての該当する製品が接触する材料の回収調査（recovery studies）を実施する。

- c) Establish percent recovery for each surface/material of construction and use this in the calculation of residual contaminants.

機器（訳注：製造に使用した）の各表面／材料についての回収率を確立し、これを残留汚染物質の計算に使用する。



- d) Low or variable recovery of standard concentrations of residue during recovery studies may not be acceptable as it is indicative of an inadequate sampling or extraction technique.

回収調査中の残留物の標準濃度（standard concentrations）の回収率が低い、または変動する場合は、それがサンプリングまたは抽出技術が不適切であることを示しているために、許容できない場合もある。

【原文：23／37 頁】



重 要

Recovery studies demonstrate that the  and  methods can adequately measure residue that may be present on equipment surfaces.

（訳注：クリーニング調査における残留物質の）回収調査（recovery studies）は、サンプリング及び試験の方法が機器の表面に存在するかも知れない残存物を適切に測定出来ることを証明するものである。

Such studies are performed by spiking material coupons with the residue under consideration at low levels representative of amounts after cleaning, then sampling the residue according to the applicable method.

そのような調査は、クリーニング後に低レベルの代表的な量を代表すると考えられると考えられるような残存物量を、検討対象の残留物を材料クーポンにスパイクし、次に適用可能な方法に従って残留物をサンプリングすることによって行われる。

Testing results should then be compared with the actual quantity spiked onto the coupon.

このような調査での試験結果は、次に、テスト結果をクーポンに添加された実際の量と比較する必要がある。

4. Non-specific analytical methods, for example total organic carbon (TOC) and conductivity, may be used with appropriate justification.

In such cases, you must establish the effectiveness of your non-specific method to detect the target residue. You must assume that the testing result is entirely due to the target residue in such cases. You must still demonstrate that the method will provide adequate and reproducible recovery.

適切な論理的正当性の説明（appropriate justification）が行えるのであれば、全有機炭素（total organic carbon ; TOC）や導電率（conductivity）などの非特異的な分析方法を使用することもできる。

このような場合、ターゲットとしている残留物を検出するための非特異的方法の有効性

（effectiveness）を確立する必要がある。このような場合、試験結果は完全にターゲット残留物（target residue）によるものであると想定する必要がある。

さらに、その方法が適切かつ再現可能な回復（adequate and reproducible recovery）を提供することを、証明する必要がある。

【原文：23／37 頁】

9. Assessment of cleaning クリーニングについての評価

9.1 Visual inspection 目視検査

Visual inspection is a qualitative method of evaluating equipment cleanliness and involves verifying that equipment is free of visible residue and foreign material at product changeover. It is also useful to detect damage or wear to equipment, which may render it more difficult to clean.

目視検査（visual inspection）は、機器の清浄度を評価する定性的な方法であり、製品切り替え時に、機器に可視的な残留物や外来異物（foreign material）がないことを確認することが含まれる。また、清掃が困難になる可能性を持つ機器の、損傷（damage）や摩耗（wear）を検出するのにも役立つ。

This is an important element of every cleaning process, whether done during cleaning qualification studies or during routine production.

これはまた、クリーニングの適格性評価の学習中の、または日常的な生産中に行われるか否かにかかわらず、全てのクリーニングのプロセスの重要な要素である。

1. Conduct visual inspections after all cleans and before conducting any cleaning verification/qualification/on-going monitoring sampling activities. Document the results.

全てのクリーン化の後に、そして、如何なるクリーニングの継続的確認（verification）／適

格性評価確認 (qualification) / 日常的 (継続的) モニタリング・サンプリング活動 (on-going monitoring sampling activities) の前後にも、目視検査を実施する。その結果は記録する。

2. Establish procedures detailing how visual inspections are to be conducted. Include clear instructions with respect to:

どの様にして目視検査を行うかを、詳細に述べた手順を制定する。それには、以下に関しての明確な指示を含める。

- ensuring equipment is dry. 機器が乾燥していることを確認する
- disassembly instructions 分解に係る説明書
- use of an appropriate light source and lighting conditions
適切な光源と照明条件の使用
- how to assess difficult areas, such as the bottom of mixing blades
攪拌翼の底などの難しい箇所の評価方法

3. Ensure visual inspection is only conducted by trained personnel. For more hazardous products, have a program in place to demonstrate the ability of visual inspection personnel to detect residues.

目視検査 (visual inspection) は、訓練を受けた担当者のみが行う。より危険な製品 (more hazardous products) については、残留物 (residues) を検出する目視検査担当者の能力 (ability of visual inspection personnel) を実証するのに適切プログラムを導入すべきである。

4. Reliance of visual inspections as the sole means of routine verification and release of equipment should be based on a QRM assessment.

機器の定期的な確認 (routine verification) 及び、使用許可 (release) の唯一の手段としての目視検査 (visual inspections) への依存は、QRM (品質リスクマネジメント) の評価に基づく必要がある。

Spiking studies may be required to determine visual inspection thresholds of different products on different surfaces.

様々な表面上の様々な製品の目視検査の閾値 (visual inspection thresholds) を決定するには、スパイク調査 (spiking studies; 訳注 幾つかの残存物量を意図的に汚染させて、その残存量状態を調べる調査手法) が必要になる場合がある。

This is of particular concern for products with a lower HBEL.

これは、HBEL (健康に基づく曝露限界値 ; Health Based Exposure Limits) が低い製品の場合に特に懸念される。

5. Investigate any visual inspection failures through the applicable quality system. Visual

inspection failures should be rare when a cleaning process has been validated and may be indicative of an inadequately controlled cleaning process.

適用される品質システムを通じて、目視検査（visual inspection）の欠陥を調査する。洗浄プロセスがバリデートされている場合、目視検査の失敗は稀であると予測されて、クリーニング・プロセスが不適切に管理されていることを示している可能性がある。

9.2 Equipment sampling 機器についてのサンプリング

Equipment sampling is generally conducted via direct surface sampling (swab/wipe method), rinse sampling or a combination of the two.

機器からのサンプリングは、通常、直接表面サンプリング（スワブ／ワイプ法）、リンス サンプリング、またはその 2 つの組み合わせによって行われる。

9.2.1 Direct surface sampling (swab/wipe method)

直接的表面サンプリング（スワブ／拭き取り法）

Swab sampling involves wiping an equipment surface with a specified material wetted with solvent to recover residue from the surface.

スワブでのサンプリングでは、溶剤で湿らせた特定の素材で機器の表面を拭き、表面から残留物を回収する。

1. Conduct swab/wipe sampling on areas determined during the risk assessment and specifically on identified hardest to clean areas. In addition, consider taking representative samples of large surfaces. Clearly specify hardest to clean areas in relevant protocols. The choice of swabbing locations should be justified with appropriate supporting data.

リスク・アセスメントを通じて決定された箇所、特に清浄化することが困難であると特定された箇所について、swab/wipe（拭き取り法）によるサンプリングを行う。

それに加えて、大きな表面についても、代表的なサンプルを採取することを考慮する。関連するプロトコルにおいて、最も掃除が難しい領域を明確に指定する。拭き取り位置の選択は、適切な裏付けデータによって正当化される必要がある。

2. Consider the following when determining hardest to clean areas:

クリーンとすることが難しい箇所を決定する場合には、以下の事項を考慮する。

- a) accessibility アクセシビリティ（アクセスすることの容易性）
- b) equipment geometry 機器の形状
- c) potential for residue accumulation 残存物が蓄積する可能性

d) material of construction 構造的な材質部分

3. Specify the material to be used for swabbing and the sampling medium or solvent.

スワブに使用する素材と、サンプリング用の媒体または溶媒 (medium or solvent.) を指定する。

4. Ensure production equipment is sampled in the same way as during recovery studies in the laboratory. Measures to ensure consistency may include:

ラボでの回収調査中と同じ方法で製造装置のサンプリングが行われていることを確認する。

恒常性 (consistency) を確保するための対策には次のようなものがある。

- detailed procedures 詳しい手順
- qualification/certification of swabbing personnel to demonstrate suitable recovery
適切な回収を立証するための、拭き取りを行う職員の適格性評価／認証
- on the job training and supervision of swabbing personnel when swabbing manufacturing equipment.
製造装置を拭き取る際の、拭き取り担当者の実務訓練と監督 (supervision)。

9.2.2 Rinse sampling リンス法によるサンプリング

Rinse sampling involves rinsing the relevant equipment surfaces with a defined quantity of a specified solvent to remove residue. Measure the residue levels in the rinsing liquid.

Rinse samples allow the sampling of a large surface area and of systems that are inaccessible or that cannot be routinely disassembled.

リンスサンプリングでは、関連する機器の表面を規定量の指定溶剤でリンスして残留物を除去します。リンス液中の残留物レベルを測定します。リンスサンプルを使用すると、広い面積や、アクセスできない、または日常的に分解できないシステムのサンプリングが可能になる。

9.2.3 Placebo sampling プラセボのサンプリング

Placebo sampling is another alternative that can be used for assessment of cleaning effectiveness. Placebo sampling involves the processing of a placebo batch after cleaning activities have been completed and then analyzing the placebo for traces of the previous product. Such evaluations are normally conducted to complement swab and/or rinsing studies.

プラセボのサンプリングは、クリーニングの効果の評価に使用できるもう 1 つの代替手段である。プラセボのサンプリングは、クリーニング作業が完了した後のプラセボ・バッチの処理と、以前の製品の痕跡がないかプラセボを分析することが含まれる。このような評

価は通常、スワブ (swab) および/またはすすぎ (rinsing) の研究を補完するために行われる。

【原文：25/37 頁】

10. Establishing limits 限度値の確立

The amount of residue allowed on equipment and/or a process train after cleaning is referred to as a maximum safe carry over limit.

クリーニング後の、装置 及び/又は、プロセス・トレイン (process train ; 訳注参照) で許容される残存物 (residue) の量は、maximum safe carry over limit (正式な訳語不明：仮名称「最大安全キャリーオーバー限度値」と呼ばれる。

訳注：“Process Train” の Web からの訳文 (リンク有り：) 日本 ISPE の用語リンクより

連続的な工程の進行および原材料から中間体や最終製品を製造する目的で、2 つ以上のプロセス機器が連結されている状態。

This limit is determined by calculating how much of the active substance of the first product made could safely be carried over into the second product (after the clean) such that the maximum daily dose of the second product doesn't contain more than the HBEL of the first product.

この限度値は、最初につくられた製品の原薬の、どの位の多くの量が、(設備のクリーン後に(製造する)) 2 番目の製品の最大一日投与量へと、安全にキャリーオーバーを許容可能かという計算によって決定を行うものである。これは、その二番目の製品の最大一日投与量が、(訳注：最初に製造した) 製品の HBEL より以上に含まないというものである (訳注：この段落の訳文の正確さと表現に、問題あり)。

When you take into account the surface area of the equipment and any other safety considerations, the preliminary swab or rinse limits can be calculated. The final cleaning limits chosen should not exceed this value.

機器の表面積や、その他の安全上の考慮事項を考慮すると、予備的なスワブ (拭き取り法) またはリンス (“リンス (濯ぎ) による方法”) の限度値を計算することが出来る。選択した最終洗浄限度値は、この値を超えてはならない。

1. Use risk management principles when determining maximum allowable carryover calculations for residues of concern. Such limits should be based on toxicological evaluation and documented in the form of a risk assessment.

懸念される残留物の最大許容キャリーオーバー計算を決定する際には、リスク管理原則を使用されたい。このような限度値は毒性学的評価に基づき、リスク評価の形で文

書化される必要がある。

Further guidance on calculating limits can be found in various guidance documents such as the ISPE Baseline Guide Vol 7: Risk-Based Manufacture of Pharma Products 2nd Edition.

限度値の計算に関する更に詳細なガイダンスは、「ISPE ベースライン ガイド Vol 7: Risk-Based Manufacture of Pharma Products 第 2 版」などの、様々なガイダンス文書に記載されている。

【原文：25/37 頁 末尾】



重要事項

Further guidance on calculating limits can be found in various guidance documents such as the ISPE Baseline Guide Vol 7: Risk-Based Manufacture of Pharma Products 2nd Edition.

限度値の計算に関する詳細なガイダンスは、「ISPE ベースライン ガイド Vol 7: Risk-Based Manufacture of Pharma Products 第 2 版」などのさまざまなガイダンス文書に記載されている。

2. Consider establishing alert limits in the event that HBEL derived cleaning limits are significantly higher than historic cleaning limits (for example, 1/1000th of a dose and 10 PPM).

クリーニングの限度値 (cleaning limits) から導かれた HBEL (健康に基づく曝露限界値; Health Based Exposure Limits) は、歴史的なクリーニングの限度値 (例えば、投与量の 1/1000th 及び 10PPM) よりもかなり高い (訳注: 厳しい要求となる) と考えられる。

Cleaning procedures that are capable of achieving better limits than those derived from HBELs should continue to do so. Note that cleaning limits must also continue to meet the visually clean criteria.

HBEL に由来する洗浄手順よりも優れた限度値を達成できている洗浄手順は、引き続き実行する必要がある。クリーニング限度値も、引き続き視覚的クリーンな基準を満たさなければならないことに注意されたい。

3. Ensure the analytical methods used are capable of detecting residues at an acceptable level below these limits. If this is not possible, improvements to the analytical methods can be explored or alternative means of risk reduction should be considered such as equipment dedication.

使用される分析方法が、これらの限度値を下回る許容レベルの残留物を検出できることを確認されたい。それが不可能な場合は、分析方法の改善を検討するか、機器の専



用化などのリスク軽減の代替手段を検討する必要がある。

4. Establish calculated cleaning acceptance criteria accounting for the cumulative impact of residue from multiple shared equipment (the process train effect).

複数の共有機器からの残留物の累積的な影響（プロセス トレインの影響）を考慮して、計算された洗浄許容基準を確立する。

6. It is recommended that HBELs be periodically reevaluated and the impact of any changes on the overall cleaning validation program be assessed and documented.

HBEL（健康に基づく曝露限界値；Health Based Exposure Limits）を定期的に再評価し、その全体的なクリーニング・プログラムを評価し、文書化を推奨されているべきである。

【原文：26/37 頁 末尾】

11. Microbiological controls 微生物管理

1. Ensure that equipment and facility design, operation, cleaning and maintenance will appropriately control microbiological bioburden. Focus on preventative measures rather than removal of contamination once it has occurred.

設備及び施設（equipment and facility）の設計（design）、運転（operation）、クリーニング（清浄化）及び保全（maintenance）は、微生物学的バイオバーデン（microbiological bioburden）を適切に管理することを確実なものとする。ひとたび発生した（微生物の）汚染の除去よりもむしろ、予防的対応（preventative measures）に焦点を合わせるべきである。

2. Use QRM principles to determine: **QRM 原則を使用して以下を決定する：**

a. the need for including microbiological and/or endotoxin contamination evaluation as part of verification/qualification and on-going monitoring assessments.

継続的確認（verification）／適格性評価（qualification）及び日常的なモニタリング評価（on-going monitoring assessments）の一部としての、微生物学的 及び／又は エンドトキシン汚染評価を含めることの必要性

b. sampling locations in equipment, which should consider those locations or materials that might be more prone to microbial growth.

機器内のサンプリング箇所。この箇所は、微生物が増殖しやすい場所（locations）、材質（materials）の部分を考慮すべきである。

c. the type, nature and scope of an ongoing environmental monitoring program.

日常的环境モニタリング・プログラムの種類 (type)、性質 (nature)、範囲 (scope)。

3. Areas of special concern for microbiological considerations include the following.

微生物学的に特に考慮すべき領域には、次のようなものがある。

- a. Establish a maximum period of time that cleaned equipment can be held before use without re-cleaning or re-sanitization (commonly referred to as clean hold time). Demonstrate that the maximum allowable clean hold or storage time does not result in microbial proliferation.

洗浄した機器を再クリーニング (re-cleaning) または再消毒 (re-sanitization) せずに使用前に保持できる最大期間（一般にクリーン保持時間 (clean hold time) と呼ばれる）を確立する。最大許容クリーン保持時間または保管時間が微生物の増殖をもたらさないことを実証する。

- b. Ensure that microbiological assessments are considered, as per risk management principles, when assessing maximum campaign lengths.

キャンペーンの最大期間を評価する (assessing maximum campaign lengths) 際には、リスク管理原則に従って微生物学的評価が考慮されていることを確認すべきである。

Note – the microbiological considerations stated above may not be applicable for some API products.

注 – 上記の微生物学的考慮事項は、一部の API 製品には適用されない場合がある。

- c. Ensure that stagnant water is not allowed to remain in equipment after cleaning or use. Equipment should be drained/dried before use or storage.

洗浄後や使用後に装置内に滞留水が残らないようにされたい。機器は使用する前、または保管する前にドレインを排除し、乾燥する必要がある。

- d. Ensure that procedures are established for the appropriate handling of hoses. Hoses, such as purified water hoses, are a known area of potential microbial contamination.

ホースを適切に取り扱うための手順が確立されていることを確認されたい。精製水ホースなどのホースは、微生物汚染の可能性があると知られている領域である。

4. Ensure that any microbiological limits are scientifically justified.

微生物学的限度値が、科学的に正当化されていることを確認する。

【原文：27/37頁 末尾】

12. General equipment cleaning considerations

機器のクリーニングに係る一般的な考慮事項

Ensure all processing equipment is designed to facilitate cleaning and permit visual inspection (where possible). Equipment should have smooth surfaces and be made of non-reactive materials. Piping of the equipment should be sloped continuously to ensure adequate drain ability of the lines. Dead legs should be avoided.

全てのプロセス処理装置（processing equipment）は、クリーニングが容易であり、そして（可能な場合は）目視検査（visual inspection）が容易なように設計すべきである。機器は、表面が平滑（smooth surfaces）であり、非反応性の材質（non-reactive materials）で製造されているべきである。機器の配管（piping）は、そのラインからの適切なドレイン（drain）排出を保証するように、連続する勾配となっているべきである（should be sloped continuously）。デッド・レッグは避けるべきである。

Special consideration should be given to long transfer lines. Appropriate cleaning processes will involve flooding the entire pipe to ensure contact with all surfaces. Turbulent flow is generally preferred in terms of ensuring optimal cleaning. Consider ensuring there are removable sections, where appropriate for the process, to evaluate the efficacy of the cleaning process by visual, swab testing and/or rinse sample.

長い移送ライン（long transfer lines）は、特別な配慮が必要である。適切なクリーニング・プロセスでは、すべての表面と確実に接触するように、パイプ内の全体を溢流（involve flooding）させる。最適な洗浄を確保するという観点からは、一般に乱流が好まれる。そのプロセスで適用可能な場合には、クリーニング・プロセスの有効性を評価するために、目視、スワブ（拭き取り）による試験、及び／又は、リンス（濯ぎ）のサンプルによって、取り外し可能なセクションがあるかを確認／検討する。

12.1 Cleaning agents: クリーニング剤

1. When selecting cleaning agents, ensure that their composition is known. Preference should be given to cleaning agents whose components have favorable toxicological profiles and limits. Ensure that you are notified of any changes in composition of the cleaning agent.

クリーニング剤（cleaning agents）を選択するときは、その組成がわかっていることを確認する。成分が好ましい毒物学的プロファイルと制限を備えている洗浄剤を優先する必要がある。

る。クリーニング剤の組成に変更があった場合は、それを確実に周知する。

2. Ensure that cleaning agents are easily removable.

クリーニング剤が簡単に除去できることを確認する。



重要事項

Removal of cleaning agents is an important consideration in any cleaning validation program. Evidence should be available that cleaning procedures will effectively remove cleaning agents to below predetermined levels.

クリーニング剤の除去は、クリーニング・バリデーション・プログラムにおいて重要な考慮事項である。クリーニング手順により、クリーニング剤が所定のレベル以下まで効果的に除去されるという証拠が入手可能である必要がある。

【原文：27/37 頁】

12.2 Last rinse: 最終すすぎ（ファイナル・リンス）

1. If water is used to perform the last rinse, ensure it is equivalent to or better than the grade and standard of water being used at that stage of the process. Water quality attributes (chemical, microbiological and endotoxin) should be appropriate for the given application.

もし水を最後のすすぎ（ファイナル・リンス）を行うために使用するのであれば、プロセスのその段階で使用される水のグレードおよび標準と同等以上であることを確保すべきである。水の品質特性（化学的、微生物学的、エンドトキシン）は、特定の用途に適切である必要がある。

2. If the cleaning procedure requires a solvent as the last rinse, the quality of the solvent should be appropriate.

もしクリーニング手順で、最後のすすぎ（last rinse）に溶剤（solvent）が必要な場合、その溶剤の品質は適切なものとすべきである。

12.3 Dedicated equipment and facilities 専用の機器と設備

The decision as to whether dedicated facilities or dedicated equipment are required should be based on QRM principles and toxicological evaluation. It may be possible to dedicate parts of equipment which are particularly difficult to assess or clean (e.g. filter bags, gaskets or screens), while validating the remainder of the equipment train for shared use. Refer to Good manufacturing practices guide for drug products (GUI-0001)

for additional information.

専用の施設または専用の機器が必要かどうかの決定は、QRM（品質リスクマネジメント）の原則と毒性評価（toxicological evaluation）に基づいて行う必要がある。特に評価やクリーン化が難しい機器の部品（フィルターバッグ、ガスケット、スクリーンなど）を専用にし、残りの共用機器連結系列（remainder of the equipment train for shared use）を共有使用できるようにバリデートすることも可能かもしれない。詳細については、医薬品の適正製造基準ガイド（Good manufacturing practices guide for drug products ; GUI-0001）を参照されたい。

Use QRM principles to determine cleaning validation requirements when using dedicated equipment or facilities. Areas of concern include:

専用の機器または施設を使用する場合は、QRM 原則を使用してクリーニング・バリデーションの要件を決定する。懸念される領域は次のとおりである。

- microbiological considerations 微生物学的考察
- cleaning agent removal クリーニング剤の除去
- potential product degradants and process impurities
潜在的な製品分解物、およびプロセス起因の不純物

【原文：29/37 頁】

13. Additional considerations for cleaning of API production equipment

原薬生産機器のクリーニングの追加の考慮事項

1. Cleaning validation is a requirement to minimize cross contamination risks in the production of APIs. Per risk management principles, such activities should be focused on process steps that pose the greatest risk to product quality such as later stage intermediates and final processing and handling stages.

クリーニング・バリデーションは、API（Active Pharmaceutical Ingredient；原薬）の製造における交叉汚染のリスクを最小限に抑えるための要件である。リスク・マネジメントの原則に従って、そのような活動は、プロセスの後期段階の中間体（later stage intermediates）や最終加工（final processing）および取り扱い段階（handling stages）など、製品品質に最大のリスクをもたらすプロセス段階に焦点を当てる必要がある。

2. In general, cleaning control and evaluation requirements for the final API production processes should be equivalent to those required for finished dosage form manufacture. For example:

一般的に、API（原薬）の最終製造プロセスに係わるクリーニング管理及び評価要求は最終の剤形の製造に必要な要件と同等である必要がある。

例えば：

- a. relevant cleaning processes should be validated in accordance with a lifecycle approach

関連するクリーニング・プロセスはライフサイクルのアプローチに従ってバリデートされる必要がある。

- b. equipment should be designed in accordance with the same concepts as used for finished drug products

機器は最終医薬品（finished drug products）に使用されるのと同じ概念に従って、設計される必要がある。

3. API cleaning processes normally involve significant use of solvents. In such cases:

API のクリーニング・プロセスでは、通常、大量の溶剤が使用される。

そのような場合には、以下のような事項を考慮する：

- a. ensure the API is soluble in the agent being used for cleaning and rinse recovery studies

その API が、クリーニング及び、リンスでの回収研究に使用される薬剤に可溶であることを確認する。

- b. ensure the solvents used for the cleaning process, including the final rinse, are of appropriate quality

ファイナル・リンスを含むクリーニング・プロセスに使用される溶剤が適切な品質であることを確認する。

- c. consider reflux or boil-out steps

還流（reflux）または煮沸（boil-out）のステップを検討する。

Note: reflux or boil-out steps may be important when cleaning reactors and similar equipment to ensure appropriate solvent contact with the entire product contact equipment surface area. A reflux or boil-out step may also be included when collecting a rinse sample for qualification, verification, or monitoring activities.

注：反応器（reactors）や同様の装置を洗浄する場合、製品と接触する装置の表面積全体が、適切な溶媒の接触することを確保するために、還流（reflux）またはボイルアウト（boil-out；煮沸）のステップが重要になる場合がある。適格性評価（qualification）、継続的確認（verification）、または監視活動（monitoring activities）のために、リンスサンプルを収集するときに、還流またはボイルアウトのステップが含まれる場合もある。

【原文：30 / 37頁】

14. Additional considerations for cleaning validation of biotechnology processes

バイオテクノロジーのプロセスでの洗浄検証に関する付加的な考慮事項

1. The principles outlined in this document can generally be applied to the cleaning validation of biotechnology processes as well.

この文書で概説されている原則は、一般的にバイオテクノロジープロセスのクリーニング・バリデーションにも適用できる。

2. Cleaning development programs need to consider removal of a large number of substances such as media, proteins, acids, bases, salts etc.

クリーニングの開発プログラムは、培地 (media)、蛋白質 (proteins)、酸 (acids)、塩基 (bases) 塩類 (salts) などの、多数の物質の除去を考慮する必要がある。

3. Biotechnology cleaning processes often involve conditions that cause protein molecules to denature or degrade so residual measurements are often performed using a non-specific test method such as TOC.

バイオテクノロジーのクリーニング・プロセスには、タンパク質分子の変性または分解を引き起こす条件が含まれることが多いため、残留測定は TOC (全有機体炭素：TOC) などの非特異的試験方法 (non-specific test method) を使用して実行されることがよくある。

4. Cleaning validation requirements for biological drugs should normally include a microbiological and endotoxin assessment.

生物学的製剤のクリーニング・バリデーションの要件には、通常、微生物学のおよびエンドトキシンの評価が含まれる必要がある。

5. Validation of the cleaning of shared product-contact equipment should normally be evaluated for each product and process.

製品と接触する共用機器のクリーニングのバリデーションは、通常、製品およびプロセスごとに評価する必要がある。

6. Bracketing for similar products or equipment is acceptable, provided there is appropriate justification that is based on sound and scientific rationale. Some examples include:

堅固で科学的な根拠に基づいた適切な論理的正当性 (appropriate justification that is based on sound and scientific rationale) がある場合、類似の製品または機器に対するブラケッチング

(bracketing) は許容されます。例としては次のようなものがある。

訳注：ブラケットング手法については、厚生労働省の通知 [\(リンクあり\)](#) を参照のこと。

- a. cleaning of fermenters of the same design but with different vessel capacity, used for the same type of recombinant proteins expressed in the same or similar cell lines and cultivated in closely related growth media

同じ設計であるが容器容量が異なる発酵槽の洗浄。これは、同じまたは類似の細胞株で発現され、密接に関連した増殖培地で培養された同じ種類の組換えタンパク質に使用される。

- b. for multi-antigen vaccines, use of a representative antigen (or combinations of them) when validating the same or similar equipment.

複数の抗原からなるワクチンについては、同じまたは類似の機器をバリデートする際に、代表的な抗原（またはそれらの組み合わせ）を使用する。

7. QRM principles should be used in setting appropriate limits for carry over taking into account the manufacturing process and the stage of manufacture.
Stringency of limits may increase through the purification process.

製造のプロセスと製造の段階（stage of manufacture）を考慮して、キャリーオーバーの適切な限度値を設定する際には、QRM（品質リスク・マネジメント）原則をする必要がある。

- a. Bulk Manufacture: Carryover calculations may not be applicable for bulk manufacture where the specific product residues may be present at low concentrations or it can be demonstrated that the cleaning conditions render the product permanently inert.

バルク製造：特定の製品残留物が低濃度で存在する可能性がある場合、または洗浄条件により、製品が永久的に不活性になる（render the product permanently inert）ことが実証される場合、キャリーオーバー計算は、バルク製造には適用できない場合がある。

- b. Formulation and Final Filling: Limits are calculated based on an HBEL that has been established from a toxicological assessment.

処方と最終充填：限度値は、毒性評価から確立された HBEL に基づいて計算が可能である。

【原文：30/37 頁の終】

Appendices 付属書

Appendix A – Prevention of cross-contamination 交叉汚染の防止



情報

The following guidance is taken from PIC/S - Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part 1, Chapter 5 [PE 009-14 (Part 1)]

以下に述べるガイダンスは、Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part 1, Chapter 5 [PE 009-14 (Part 1)] から取り込んだものである。

5.21 The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the extent of technical and organisational measures required to control risks for cross-contamination. These could include, but are not limited to, the following:

品質リスク・マネジメントのプロセス結果は、交叉汚染のリスクを制御するために必要な技術的および組織的対策の範囲を決定するための基礎とするべきである。これらには次のものが含まれるが、これだけ限定されるものではない。

Technical Measures 技術的対策

i	Dedicated manufacturing facility (premises and equipment); 専用の製造施設（設備及び機器）
ii	Self-contained production areas having separate processing equipment and separate heating, ventilation and air-conditioning (HVAC) systems. It may also be desirable to isolate certain utilities from those used in other areas; 独立したプロセス処理装置と独立した暖房、換気、空調 (HVAC) システムを備えた自己完結型の生産エリア。特定のユーティリティを他の領域で使用されているものから分離することも望ましい場合もある。
iii	Cleaning verification after each product campaign should be considered as a detectability tool to support effectiveness of the Quality Risk Management approach for products deemed to present higher risk; 各製品キャンペーン後のクリーニングの継続的確認 (cleaning verification) は、高リスクとみなされる製品に対しての、品質リスク・マネジメントのアプローチの有効性を支援するための検出ツール (detectability tool) として考慮される必要がある。;
iv	Depending on the contamination risk, verification of cleaning of non-product contact surfaces and monitoring of air within the manufacturing area and/or adjoining areas in order to demonstrate effectiveness of control measures against airborne contamination or contamination by mechanical transfer ;

	<p>空中落下菌 (airborne contamination)、または機械的な移送 (mechanical transfer ; メカニカル・トランスファ) による汚染に対する管理措置 (control measures) の有効性を実証することは、汚染リスク (contamination risk)、「製品非接触面のクリーニングの清浄性の継続的確認 (verification of cleaning)」、及び「製造区域内 及び／又は、周辺区域の内の空気モニタリング」に大きく依存する。</p>
v	<p>Specific measures for waste handling, contaminated rinsing water and soiled gowning; 廃棄物の取扱い、汚染したリンス水、及び、汚れた作業着 (soiled gowning) についての廃棄物処理。</p>
vi	<p>Recording of spills, accidental events or deviations from procedures 液のコボシ (spills)、偶発的な事象 (accidental events) または、手順からの逸脱を記録する。</p>
vii	<p>Design of cleaning processes for premises and equipment such that the cleaning processes in themselves do not present a cross-contamination risk ; クリーニング・プロセス自体が交叉汚染のリスクを引き起こさないように、施設および設備の洗浄プロセスを設計する。</p>
viii	<p>Design of detailed records for cleaning processes to assure completion of cleaning in accordance with approved procedures and use of cleaning status labels on equipment and manufacturing areas; 承認された手順に従ってクリーニングが完了したことを保証するための、クリーニング・プロセスの詳細な記録の設計、及び機器および製造エリアのクリーニングについてのステータスラベル (状態表示レベル) の使用。</p>
ix	<p>Use of common general wash areas on a campaign basis; キャンペーン・ベースでの、共用の一般的洗い場の使用</p>
x	<p>Supervision of working behaviour to ensure training effectiveness and compliance with the relevant procedural controls. トレーニングの有効性と関連する手順管理の順守を確保するための作業行動の監督。</p>
xi	<p>Minimizing the risk of contamination caused by recirculation or re-entry of untreated or insufficiently treated air; 未処理 (untreated) または不十分に処理された空気 (insufficiently treated air) の再循環 (recirculation) または再流入 (re-entry) によって引き起こされる汚染のリスクを最小限に抑える。</p>
xii	<p>Use of automatic clean in place systems of validated effectiveness; 有効性がバリデートされた自動定置洗浄システム (automatic clean in place systems) の使用。</p>
xiii	<p>For common general wash areas, separation of equipment washing, drying and storage areas. 一般的な洗浄エリアに対しては、機器の洗浄、乾燥、保管の分離。</p>

Organizational Measures 組織的な対応

i.	<p>Dedicating the whole manufacturing facility or a self-contained production area on a campaign basis (dedicated by separation in time) followed by a cleaning process of validated effectiveness;</p> <p>製造施設全体または自己完結型生産エリア (self-contained production area) をキャンペーン・ベースで専用化し（時間帯に分離して専用化）、その後有効性がバリデートされた洗浄プロセスを実施する；</p>
ii	<p>Keeping specific protective clothing inside areas where products with high risk of cross-contamination are processed;</p> <p>交叉汚染の高いリスクを持つ製品をプロセス処理する場合、その区域の内側での二次汚染のリスクが高い製品が加工されるエリア内に特定の防護服を着用する。</p>
iii	<p>Cleaning verification after each product campaign should be considered as a detectability tool to support effectiveness of the Quality Risk Management approach for products deemed to present higher risk;</p> <p>各製品キャンペーン後のクリーニングの継続的確認は、リスクが高いとみなされる製品に対する品質リスク・マネジメント・アプローチ (Quality Risk Management approach) の有効性をサポートする検出ツールとして考慮する必要がある。</p>
iv	<p>Depending on the contamination risk, verification of cleaning of non- product contact surfaces and monitoring of air within the manufacturing area and/or adjoining areas in order to demonstrate effectiveness of control measures against airborne contamination or contamination by mechanical transfer ;</p> <p><u>(訳注：本項は、正確な翻訳が出来なかったため、原文と訳文の検討が必要である)</u></p> <p>汚染リスクに応じて、空気感染または機械的移送による汚染に対しての、管理措置の有効性を実証するために、製造エリアおよび／または隣接エリア内の非製品接触面の洗浄と空気のモニタリングを確認 (verification) するものである。</p>
v	<p>Specific measures for waste handling, contaminated rinsing water and soiled gowning;</p> <p>廃棄物の処理、汚染された濯ぎ水、及び汚れたガウンに対する具体的な措置。</p>
vi	<p>Recording of spills, accidental events or deviations from procedures;</p> <p>こぼれ (spills)、偶発的な出来事 (accidental events)、または「手順からの逸脱」の記録。</p>
vii	<p>Design of cleaning processes for premises and equipment such that the cleaning processes in themselves do not present a cross-contamination risk;</p> <p>洗浄プロセス自体が相互汚染のリスクを引き起こさないように、施設および設備の洗浄プロセスを設計する。</p>
viii	<p>Design of detailed records for cleaning processes to assure completion of cleaning in accordance with approved procedures and use of cleaning status labels on equipment and manufacturing areas;</p> <p>承認された手順に従って洗浄が完了したことを保証するための洗浄プロセスの詳細な記録の設計、および機器および製造エリアの洗浄等級ラベルの使用。</p>

ix	Use of common general wash areas on a campaign basis; キャンペーン・ベースでの共用の一般洗い場の利用。
x	Supervision of working behaviour to ensure training effectiveness and compliance with the relevant procedural controls. トレーニング（訓練）の有効性（effectiveness）及び、関連する手順管理の順守を確保するための作業行動の監督（supervision of working behaviour）。

【原文：31/37】

訳注：以下は正確な訳文が必要であるため、訳文の推敲を行わなかった。

Appendix B – Glossary 用語集

Acronyms アクロニム（訳注：頭文字からなる略号）

API: Active pharmaceutical ingredient 活性医薬品成分

GMP: Good manufacturing practices 適正製造規範

HBEL: Health based exposure limit 健康に基づく曝露限界値

ICH: International Council for Harmonisation 医薬品規制調和国際会議

PDE: Permissible daily exposure、一日曝露許容量

PIC/S: Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム

QRM: Quality risk management 品質リスク・マネジメント

TOC: Total organic carbon 全有機体炭素

TTC: Threshold of toxicological concern 毒性学的懸念の閾値

Terms 用語

These definitions explain how terms are used in this document, as well as in the annexes (unless otherwise specified). Definitions cited directly from other documents are noted in brackets at the end of the definition. If there is a conflict with a definition in the Food and Drugs Act or Food and Drug Regulations, the definition in the Act/Regulations prevails.

この文書および付録（特に指定のない限り）で用語がどのように使用されるかを説明する。

他の文書から直接引用した定義は、定義の最後に括弧内に記載している。

もし食品医薬品法（Food and Drugs Act）または食品医薬品規則（Food and Drug Regulations）の定義と矛盾する場合は、法律／規則の定義が優先される。

（訳注：邦訳者の語学力では本項（以下の用語の定義）を、他の公的文書との厳密な比較・推敲を行え

訳文中には、多くの誤訳が存在します。必ず、原文に基づき解釈をして下さい。



Pharma-bio Futakami

ないので、邦訳を省略する。)

Drug – Includes any substance or mixture of substances manufactured, sold or represented for use in: the diagnosis, treatment, mitigation or prevention of a disease, disorder or abnormal physical state, or its symptoms, in human beings or animals, restoring, correcting or modifying organic functions in human beings or animals, or disinfection in premises in which food is manufactured, prepared or kept;
(Section 2 of the Food and Drugs Act)

薬物 (Drug) –

From Division 1 A of the FDR;

- (2) In this Division and in Division 2, drug does not include any of the following:
- (a) a dilute drug premix;
 - (b) a medicated feed as defined in subsection 2(1) of the Feeds Regulations, 1983;
 - (c) an active ingredient that is for veterinary use and that is not an active pharmaceutical ingredient;
 - (d) an active pharmaceutical ingredient for veterinary use that is not required to be sold pursuant to a prescription and that is also a natural health product as defined in subsection 1(1) of the Natural Health Products Regulations;
 - (e) a drug that is used only for the purposes of an experimental study in accordance with a certificate issued under section C.08.015.

Fabricate – “To prepare and preserve a drug for the purpose of sale.” (C.01A.001)

Permissible daily exposure – The PDE represents a substance-specific dose that is unlikely to cause an adverse effect if an individual is exposed at or below this dose every day for a lifetime. (PIC/S PI 046-1)

Threshold of toxicological concern - The TTC represents the genotoxic impurity exposure level associated with a theoretical cancer risk of 1 additional cancer in 100,000 patients when exposed over a life time. (PIC/S PI 046-1)

Validation – A documented program that provides a high degree of assurance that a specific process, method, or system will consistently produce a result meeting pre-determined acceptance criteria. (ICH Q7)

Appendix C 付属書 C – References 文献

Laws and regulations 法令 及び 規則

Food and Drugs Act

laws.justice.gc.ca/eng/acts/F-27/

Food and Drug Regulations

laws.justice.gc.ca/en/F-27/C.R.C.-C.870

Health Canada guidance documents

Good manufacturing practices guide for drug products (GUI-0001)

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-manufacturing-practices/guidance-documents/gmp-guidelines-0001/document.html>

Annex 4 to the Current Edition of the Good Manufacturing Practices Guidelines - Veterinary Drugs (GUI-0012)

www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-manufacturing-practices/guidance-documents/annex-4-current-edition-guidelines-veterinary-drugs-0012.html

Annex 7 to the Good Manufacturing Practices Guide for drug products - Selected non-prescription drugs (GUI-0066)

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-manufacturing-practices/guidance-documents/annex-7-good-manufacturing-practices-guide-drug-products-selected-non-prescription-drugs-0066.html>

International guidance documents

ASTM E3106 - 18e1 Standard Guide for Science-Based and Risk-Based Cleaning Process Development and Validation www.astm.org/Standards/E3106.htm

ICH M7 - Genotoxic Impurities - Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk

www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/international-conference-harmonisation/multidisciplinary/m7r1-notice.html

ICH Q2 - Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology

訳文中には、多くの誤訳が存在します。必ず、原文に基づき解釈をして下さい。



www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/international-conference-harmonisation/quality/validation-analytical-procedures-text-methodology.html

ICH Q3A - [Impurities in New Drug Substances](#)

www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/international-conference-harmonisation/quality/impurities-new-drug-substances-topic.html

ICH Q3B - Impurities in New Drug Products

www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/international-conference-harmonisation/quality/industry-impurities-new-drug-products-topic.html

ICH Q3C - [Impurities: Guideline for Residual Solvents](#)

database.ich.org/sites/default/files/Q3C-R6_Guideline_ErrorCorrection_2019_0410_0.pdf

ICH Q3D - Guideline for Elemental Impurities

database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R1EWG_Document_Step4_Guideline_2019_0322.pdf

ICH Q7 - Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients

database.ich.org/sites/default/files/Q7_Guideline.pdf

ICH Q9 - Quality Risk Management

www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/international-conference-harmonisation/quality/adoption-international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use.html

ISPE Baseline Guide Vol 7: Risk-Based Manufacture of Pharma Products

ispe.org/publications/guidance-documents/risk-mapp-management-plan

[*Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme - Guideline on exposure limits - Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities \(PI 046-1\)*](#)

Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme - Questions and answers on

implementation of risk-based prevention of cross-contamination in production and ‘Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities’ (PI 053-1).

Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme - Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Product Annexes [PE 009-14(Annexes)]

www.picscheme.org/en/publications?tri=gmp

Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme - Guide to good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I, Chapter 5 [PE 009-14 (Part 1)]

www.picscheme.org/en/publications?tri=gmp

Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme - Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation and Cleaning Validation (PI 006-3)

www.picscheme.org/en/publications?tri=gmp

VICH GL 18 – Residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (Revision)

www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/veterinary-drugs/legislation-guidelines/guidance-documents/vich/vich-guidelines-adopted-canada.html

“Cleaning validation guide” (End of File : 2025.04.05)

About this document この文書（GUI-0028）について

1. Purpose 目的

This document is for anyone involved in pharmaceutical, biological and radiopharmaceutical fabrication and packaging activities for drugs sold in Canada, including:

- regulated industry
- inspectors and evaluators

It provides guidance on cleaning validation. It will help you understand and comply with Part C, Division 2 of the Food and Drug Regulations (the Regulations).

This guide is also intended to establish inspection consistency and uniformity with respect to equipment cleaning procedures. Principles incorporated in international guidance have been taken into account when preparing this document.



2. Scope 適用範囲

This guide addresses special considerations and issues when validating cleaning procedures for equipment used to fabricate and package:

- active pharmaceutical ingredients (APIs)
- pharmaceuticals
- radiopharmaceuticals
- biological drugs
- veterinary drugs

It covers validation of equipment cleaning for:

- the removal of residues associated with products used in the previous production run, such as active ingredients, breakdown or by-products of concern, intermediates, residues of cleaning agents, and processing agents
- the control of potential microbial contaminants



Additional guidance on cleaning validation for certain veterinary drugs and Category IV drugs can be found in these Health Canada guidance documents:

- Annex 4 to the Current Edition of the Good Manufacturing Practices Guidelines - Veterinary Drugs (GUI-0012)

- Annex 7 to the Good manufacturing practices guide for drug products - Selected non-prescription drugs (GUI-0066)



While this document is about cleaning validation, the following references on impurities from the International Council for Harmonisation (ICH) may also be useful:

- ICH M7 - Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk
- ICH Q3A - Impurities in New Drug Substances
- ICH Q3B - Impurities in New Drug Products
- ICH Q3C - Impurities: Guideline for Residual Solvents □ ICH Q3D - Guideline for Elemental Impurities

3. Introduction はじめに

These guidelines interpret the requirements for good manufacturing practices (GMP) in Part C, Division 2 of the Regulations. They were developed by Health Canada in consultation with stakeholders.

Guidance documents like this one are meant to help industry and health care professionals understand how to comply with regulations. They also provide guidance to Health Canada staff, so that the rules are enforced in a fair, consistent and effective way across Canada.

Health Canada inspects establishments to assess their compliance with the Food and Drugs Act (the Act) and associated regulations. When Health Canada conducts an inspection, inspectors will use this document as a guide in assessing the site's compliance with GMP requirements with respect to equipment cleaning.

These guidelines are not the only way GMP regulations can be interpreted, and are not intended to cover every possible case. Other ways of complying with GMP regulations will be considered with proper scientific justification. Also, as new technologies emerge, different approaches may be called for. This document builds on other international guidance (see References)

Guidance documents are administrative and do not have the force of law. Because of this, they allow for flexibility in approach. Use this guide to help you develop specific approaches that meet your unique needs.



Guidance ガイダンス

4. Principles 原則

Cleaning validation is performed to ensure that the equipment cleaning process will consistently reduce the possibility of cross contamination via carryover in a drug manufacturing process. It provides documented evidence that an approved cleaning process will reproducibly remove previous products, by-products of concern or cleaning agent residues that may remain on the equipment to below scientifically set limits. These limits are calculated based on safe threshold values, which are determined by toxicological evaluation.

All cleaning processes for product contact equipment should be validated in accordance with Quality Risk Management (QRM) principles. Consideration should also be given to non-contact parts from which product may migrate. These should be based on risk. Remediation actions must be implemented when a cleaning process is not capable of consistently producing adequate results. Examples of remediation actions include improved cleaning procedures and equipment/facility dedication. Continued cleaning failures and/or testing until clean (i.e. continually cleaning and testing until acceptable results are achieved) are not acceptable.

It is also important to demonstrate that the facility and equipment are designed, cleaned and used in a manner that will prevent microbial contamination of products.

4.1 About safe threshold values

It is Health Canada's intention to align with guidance adopted July 1, 2018 by the Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) on use of toxicological evaluation in setting Health Based Exposure Limits (HBEL). With this approach, an evaluation of all pharmacological and toxicological data should be undertaken by a qualified person to determine a safe daily threshold value, such as Permissible Daily Exposure (PDE) or Threshold of Toxicological Concern (TTC).

The PDE represents a substance specific dose that is unlikely to cause an adverse effect if an individual is exposed at or below this dose every day for a lifetime.

TTC represents the genotoxic impurity exposure level associated with a theoretical

cancer risk of 1 additional cancer in 100,000 patients when exposed over a lifetime.

Definitions are from *PIC/S Guideline on exposure limits - Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities (PI 046-1)*.

Additional information can be found in the following question and answer document published by PIC/S.

Questions and answers on implementation of risk-based prevention of cross-contamination in production and 'Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities' (PI 053-1).

The HBEL, such as the PDE or TTC, can then be used in risk identification and justification of maximum safe carryover limits into the next product. Other approaches to determining health based exposure limits may be considered acceptable in accordance with QRM principles and if scientifically justified.

It should be noted that the PIC/S Guideline also states that the PDE and ADE (Allowable Daily Exposure) are effectively synonymous.

5. Applying QRM principles to control cross-contamination risks

交叉汚染リスクの管理のための QRM 原則の適用

You have an obligation to prevent the cross contamination of drugs. This is achieved by developing a contamination control strategy, which will include designing and establishing appropriate controls of the premises, equipment and all associated processes. It should be recognized that equipment cleaning is only one of many measures that should be taken to control risk of cross-contamination in a multi-product facility or on equipment proposed to be shared.

1. Actions should be taken on a level proportional to the identified risks e.g. greater control is required for products with lower HBELs.
2. All potential sources of cross contamination should be assessed via a documented QRM

- process. The QRM process should evaluate risks based on scientific knowledge and assessment, and determine measures that can be taken to reduce those risks.
3. The outcome of the QRM process should be the basis for determining the extent of the technical and organizational measures required to control risks for cross-contamination. Refer to Appendices of this document for a list of technical and operational measures to consider.
 4. Measures to prevent cross-contamination and their effectiveness should be reviewed periodically according to set procedures.
 5. If the QRM process confirms that the drug can safely be made on shared equipment, validate any equipment cleaning process(es) to be used.



Additional information on QRM can be found in [ICH Q9 - Quality Risk Management](#) and [ASTM E3106 - 18e1 Standard Guide for Science-Based and Risk-Based Cleaning Process Development and Validation](#).

6. Cleaning validation master plan クリーニング・バリデーション・マスタ・プラン

You should maintain a Cleaning Validation Master Plan (or equivalent document) to outline the general cleaning validation policies at your site.

1. Product and equipment may be grouped in accordance with QRM principles:

製品及び機器は、QRMの原則に従ってグループ別けすることが可能である。

- a. You may choose to conduct cleaning validation studies on all products at the facility or on worst case products only (the product family approach). You must stipulate and justify, as required, which approach is being used in the Cleaning Validation Master Plan. If a worst case approach is being used, you should document:

Additional information on QRM can be found in ICH Q9 - Quality Risk Management and ASTM E3106 - 18e1 Standard Guide for Science-Based and Risk-Based Cleaning Process Development and Validation.

- the methodology/scientific rationale used in determining the worst case products
- the actual worst case products including a listing of all products deemed to be represented by the identified worst case products

重要事項

Examples of factors that can be included in the assessment of worst case products include:

HBEL of the residue difficulty in cleaning or product cleanability solubility of residues in cleaning agents and cleaning solvents physical characteristics of the product, active substance or excipients past experience (for example during development and with similar products) It should be noted that there may be multiple worst case products. For example, an insoluble product with a high HBEL value may be the most difficult product to clean but not necessarily worst case compared to a partially soluble product with a low HBEL value.

- b. You may choose to conduct cleaning validation studies for all equipment or by grouping similar equipment, such as ‘like for like’ equipment. A representative approach is only suitable if equipment is equivalent in terms of size, design, function, cleaning procedure and cleanability. If there are any differences in equipment, the proposal to group them

should be based on data. If an equipment grouping approach is being used, you should document:

- the approach/scientific rationale by which equipment were grouped together
- the listing of all equipment in each group, identifying the equipment in each group that is considered to be worst case, with proper justification.

2. All cleaning processes must be equivalent if cleaning validation studies are to be conducted following a worst case product and/or equipment grouping approach.

7. Cleaning validation lifecycle approach

Validation, in a lifecycle approach, involves the collection and evaluation of data throughout the product's lifecycle. Learnings from each phase are critical in ensuring appropriate controls are established. Refer to section 7.2: Phase 2 - Cleaning process qualification for additional information.

For cleaning validation, the lifecycle approach normally involves the following phases:

- Phase 1 - Cleaning process design and development: Develop effective cleaning procedures in a controlled and documented manner prior to implementation.
- Phase 2 - Cleaning process qualification: Evaluate cleaning processes to ensure they are effective and reproducible. Cleaning process qualification studies involve conducting cleaning verification assessments a predetermined number of times under specified conditions.
- Phase 3 - On-going monitoring: Ensure cleaning procedures remain effective and controlled via an ongoing monitoring program.

It is important to differentiate between three important terms with respect to where they fit into the overall cleaning lifecycle approach.

Cleaning verification refers to the gathering of evidence through an appropriate analytical method after each batch/campaign to show that the residues of concern have been reduced below pre-defined carryover limits derived from scientifically set safe threshold levels.

Cleaning verification refers to an individual cleaning and sampling exercise or study to assess equipment cleanliness and is used throughout the lifecycle approach. Cleaning verification studies should be conducted in accordance with an established cleaning procedure or a protocol. Sampling requirements during a cleaning verification study should be, at a minimum, equivalent to those during the cleaning process qualification phase.

Cleaning process qualification refers to a defined phase within the cleaning validation lifecycle, which demonstrates that the cleaning process is robust and reproducible. It will normally be comprised of multiple cleaning verification runs/studies for all equipment involved in the cleaning process qualification study.

Cleaning validation refers to the overall validation program, from the development stage all

the way through the ongoing monitoring stage. The cleaning validation program is comprised of appropriately controlled cleaning procedures and having sufficient data to demonstrate their effectiveness.

Figure 1 – Overview of the cleaning validation program

7.1 Phase 1 - Cleaning process design and development

Cleaning procedures should be developed in a controlled manner in accordance with QRM principles and tools to ensure cleaning processes are effective and reproducible. Factors that can influence cleaning effectiveness should be identified and controlled.

1. Appropriate effort and resources need to be applied when designing and developing cleaning processes. This could include laboratory, material coupon, bench top or pilot scale trials through to commercial scale trials.
2. It is important that potential issues that could impact the effectiveness and reproducibility of cleaning processes be considered when developing new or revised cleaning processes. Items for consideration include:
 - a) Understand the chemical and physical properties of the actives, excipients and by-products or degradants. This knowledge is required to help determine which cleaning agents, solvents and cleaning process parameters would be most appropriate. It should be noted that by-products can also be created through interaction with the cleaning agents and solvents.
 - b) Review the design of the equipment. Consider engineering drawings, experience of maintenance and cleaning personnel, examination of disassembled equipment in the clean and dirty state to establish areas at risk for residue accumulation or migration. Pay attention to materials of construction for equipment parts, their smoothness, and evaluate any differences these substrates have on residue removal. All sampling sites should be appropriately justified. This is an important consideration during product scale-up, as equipment size and design should be evaluated.
 - c) Evaluate any risk for endotoxin contamination or microbial proliferation in susceptible products through incoming materials, usage, handling, hold times and storage. Evaluate whether any additional disinfection or endotoxin control steps are required after equipment storage, where appropriate.
 - d) Determine whether any variation in raw materials might affect cleanability.
 - e) Examine the environment in which the cleaning is proposed to be conducted. Ensure suitable facility and environmental controls are in place to facilitate required cleaning, contact time and drying, and to prevent any potential for cross contamination.

3. All cleaning process elements, parameters and controls such as cleaning agents, solvents, critical cleaning parameters (time, temperature, pressures, and action such as scrubbing, soaking, circulating or reflex) should be scientifically established. Specific challenge trials may be required. The goal is to identify critical cleaning parameters and understand the impact of variability of such parameters on cleaning performance.
4. Document learnings during the cleaning development process to ensure knowledge transfer, and use them to construct a detailed cleaning procedure. Use risk assessment tools to identify any potential risks with respect to the cleaning procedure and make the necessary adjustments.
5. You should have confidence that cleaning procedures will be effective and reproducible in full/commercial scale equipment. Cleaning verification(s) may be done in full-scale equipment as the last step of cleaning process design and development to confirm understanding of the effectiveness of the proposed cleaning process. See 7.2.1 Release of equipment for guidance about release of commercial equipment used for cleaning verification studies.
6. The outcome of the cleaning design and development process should be a defined cleaning process that is both reproducible and effective. 7.1.1 Control of manual cleaning processes

Ensuring operator consistency is one of the biggest challenges in a manual cleaning program. The QRM evaluation should clearly identify steps required to ensure both consistency in how the procedures are conducted and the overall outcome of the cleaning validation process.

Ensure manual cleaning procedures are consistently performed by doing the following:

1. Have adequately detailed instructions and establish range/value of the applicable critical process parameters:
 - detailed disassembly instructions
 - sequence of the cleaning steps
 - cleaning agent to be used and its concentration
 - cleaning agent application means (e.g., soaking or scrubbing)
 - contact time
 - temperature of the cleaning solutions or rinses
 - rinsing techniques (i.e., pre-rinses, soaking, flushing, times and pressures)
 - method of drying
2. Establish and maintain operator training programs, which may include certification requirements based on risk. It is not acceptable to repeatedly justify cleaning failures on inappropriate cleaning techniques such as operator error, as this indicates inadequate

control.

3. Ensure that cleaning procedures and critical parameters are adequately documented and verified, where appropriate. Records should be sufficiently detailed to confirm the completion of key steps in the cleaning process.
4. Verify that calibrated measuring devices (such as timers, temperature probes, dosing pumps and flow meters), if required, are used.

7.1.2 Control of automated cleaning processes

Control automated cleaning equipment (e.g. Clean-In-Place) and processes as follows:

1. Have adequately detailed procedures describing the automated cleaning process, controls and requirements such as equipment preparation or disassembly, and loading patterns.
2. Qualify equipment used for such cleaning and verify that all product contact surface areas are being appropriately contacted by the cleaning/rinsing agents.
3. Ensure that appropriate calibration and maintenance programs are established and maintained.
4. Define cleaning sequences including all temperatures, concentrations, valve openings, spray rates, pressures and volumes. It is also important to ensure that cleaning sequences controlled by automated recipes are appropriately protected against unapproved or uncontrolled changes.
5. Monitor critical control points and parameters with appropriate sensors and alarms to ensure the process is highly controlled. Critical alarms should be identified and regularly checked or verified. Procedures should outline steps to be taken in response to such alarms.
6. Ensure cleaning sequences and data, including alarms, are appropriately controlled and reviewed.

7.2 Phase 2 - Cleaning process qualification

1. You may begin a cleaning process qualification study once you have a fully defined cleaning process. This can be before the start of commercial production if equipment, batch sizes, and formulation/operating parameters are not subject to change. The cleaning process qualification study is normally started when commercial production is initiated.
2. Conduct cleaning process qualification studies for all products, or worst case products if a product family approach is used.
3. Use QRM principles to determine the extent and scope of cleaning process qualification requirements.
 - a. Determine the number of cleans to be assessed using a documented risk assessment. Although a three-clean assessment has long been the industry norm, your risk assessment may result

- in a recommendation to evaluate a different number of cleans.
- b. Although worst case challenge testing should be evaluated during the cleaning process design phase, it may be appropriate to verify critical process parameter limits during qualification studies. Examples of challenge testing may include minimum detergent contact time, minimum or maximum temperatures and minimum rinse time/volume/pressure. Worst case challenge testing is of particular importance when manual cleaning systems are employed.
 - c. Operator variability should also be assessed, particularly when manual cleaning processes are being used.
4. Document the cleaning process qualification requirements in a protocol. The protocol should include:
- a. objective and scope of the cleaning qualification exercise
 - b. responsibilities for performing and approving the qualification study
 - c. description of the equipment to be used for the process and for cleaning
 - d. references and descriptions of the cleaning procedures and parameters to be used, with a description of all critical parameters
 - e. any worst case challenges to be evaluated in the study
 - f. the number of cleaning cycles to be performed
 - g. sampling procedures
 - h. clearly defined sampling locations, with rationale for their selection
 - i. validated analytical methods, that are appropriate for the residue limits under consideration and data on recovery studies
 - j. the acceptance criteria, including the rationale for setting the specific limits
- Note – Rationale and data to support approaches taken may be contained in other documents to which the protocol may refer.
5. Ensure you have data to demonstrate that the following variables do not impact cleaning effectiveness:
- a. The length of time between the completion of manufacturing and start of cleaning (dirty hold time).
 - b. The maximum allowable number of batches of the same product manufactured prior to full cleaning, specifying maximum campaign lengths in days and/or number of batches.
6. Investigate any cleaning failure as per quality system requirements.
7. Prepare a final qualification report. The conclusions of this report should state if the cleaning process has been qualified successfully.

7.2.1 Release of equipment

It is understood that it may take time to assess the required number of cleaning verification runs during the qualification phase. In addition, it is anticipated that full-scale equipment

used for other commercial products will sometimes need to be used for cleaning verification studies during the design and development phase and when introducing new products to a facility. QRM principles should be used to determine whether release of equipment for manufacture of other commercial products is acceptable before the cleaning qualification phase is completed. The data from the verification study(ies) should be reviewed and determined to be sufficient to support release of the equipment. The risk of subsequent failures during cleaning verification runs should be taken into consideration.

7.3 Phase 3 - Ongoing monitoring

1. Establish ongoing monitoring requirements after the completion of the cleaning process qualification phase to demonstrate the process remains in a state of control.
2. Ongoing monitoring can include a number of different activities such as:
 - a) data analysis (such as data generated from automated processes)
 - b) additional cleaning verification studies
 - c) rinse sample analysis
3. The amount and nature of ongoing monitoring requirements and the frequency at which additional cleaning verification assessments are proposed to be performed should be determined by QRM principles. Activities such as rinse sample analysis may be used to help monitor the program and provide data to indicate it remains in a state of control. Cleaning verification normally provides a more in-depth analysis of cleaning process performance. As such, activities such as rinse monitoring do not eliminate the need to conduct periodic cleaning verification assessments.
4. Areas of special concern, in terms of on-going monitoring, include:
 - a) products with low HBEL values which are generally more hazardous products
 - b) products for which visual inspection cannot be used to estimate cleanliness of the equipment, meaning HBEL derived residue levels cannot be visually detected
 - c) equipment and products with a history of failure or highly variable testing results during verification and qualification testing
 - d) manual cleaning processes
 - e) locations or surfaces that are difficult to access or clean
 - f) equipment which cannot be appropriately visually inspected
5. Appropriate and timely action must be taken if there are any signs that cleaning processes are inadequately controlled. Evidence of inadequate control can come through:
 - a) statistical evaluation of data generated through cleaning verifications and/or any data generated from routine cleaning process itself.
 - b) review of traditional quality indicators such as complaints, deviations and lab failures.

6. Cleaning process data and quality indicators should be regularly reviewed for any trends or failures that may indicate the need for a review of technical or operational measures. 7.3.1

Change control and requalification

1. Ensure a change control system is in place to assess and document all changes that might impact the cleaning process. The review should include consideration of whether the cleaning procedure should be re-developed and/or re-qualified.
2. Changes that may potentially impact cleaning process qualification/validation include:
 - a. new products
 - b. changes to the cleaning process
 - c. changes in the formulation and/or process of products
 - d. raw material changes (e.g. change in impurity profile or physical properties)
 - e. new cleaning agents and/or changes in cleaning agent formulation
 - f. significant equipment changes or new equipment
 - g. lot size or campaign length changes
 - h. changes in analytical procedures or sampling method or materials
 - i. changes to cleaning limits, which might happen upon periodic review of the data which form the basis of the HBEL

Note: The installation of used equipment such as equipment sourced from other sites, may pose special challenges in terms of ensuring the cleanliness of such equipment is appropriately evaluated prior to use. This should be considered as per QRM principles.

7.3.2 Introducing new products to a facility

All new product introductions should be reviewed through the QRM process and change control to determine whether the existing technical and organizational controls are sufficient or need to be modified. Consider the following:

- The HBEL of the new product and evaluate the suitability of the product for your facility and whether dedicated facilities/equipment or other additional controls are required.
- The ease of cleaning the equipment used to make the new product whether the new product is a new worst case product. Then determine if existing cleaning processes are adequate or if a new or revised process is required. If additional development of the cleaning process is required, see 7.1 Phase 1 - Cleaning process design and development.
- Any new equipment and/or equipment modification that may impact cleanability.

Verification studies will then normally be conducted in commercial equipment to demonstrate equipment has been adequately cleaned following production of the new product (development, technology transfer or clinical trial batches).

8. Analytical and sampling methods

1. Validate analytical methods used to measure residue and contaminants on equipment (for example, product active drug or degradants and cleaning agent residue).

Refer to Q2 Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology for general information with respect to how to validate analytical methods.

2. Determine the limits of quantification and detection to ensure the sensitivity of the analytical method is appropriate for the residue levels under consideration. You may also need to evaluate whether the selectivity of the analytical method needs to be established in relation to potential degradants such as those formed during the cleaning process.
3. Conduct recovery studies for all sampling methods used with analytical methods:
 - a) Ensure the sampling method used in the laboratory is equivalent to the method used in manufacturing.
 - b) Conduct recovery studies for all applicable product contact materials of construction to be sampled in the equipment.
 - c) Establish percent recovery for each surface/material of construction and use this in the calculation of residual contaminants.
 - d) Low or variable recovery of standard concentrations of residue during recovery studies may not be acceptable as it is indicative of an inadequate sampling or extraction technique.

Recovery studies demonstrate that the sampling and analytical methods can adequately measure residue that may be present on equipment surfaces. Such studies are performed by spiking material coupons with the residue under consideration at low levels representative of amounts after cleaning, then sampling the residue according to the applicable method.

Testing results should then be compared with the actual quantity spiked onto the coupon.

4. Non-specific analytical methods, for example total organic carbon (TOC) and conductivity, may be used with appropriate justification. In such cases, you must establish the effectiveness of your non-specific method to detect the target residue. You must assume that the testing result is entirely due to the target residue in such cases. You must still demonstrate that the method will provide adequate and reproducible recovery.

9. Assessment of cleaning

9.1 Visual inspection

Visual inspection is a qualitative method of evaluating equipment cleanliness and involves verifying that equipment is free of visible residue and foreign material at product changeover. It is also useful to detect damage or wear to equipment, which may render it more difficult to clean. This is an important element of every cleaning process, whether done during cleaning qualification studies or during routine production.

1. Conduct visual inspections after all cleans and before conducting any cleaning verification/qualification/on-going monitoring sampling activities. Document the results.
2. Establish procedures detailing how visual inspections are to be conducted. Include clear instructions with respect to:
 - ensuring equipment is dry
 - disassembly instructions
 - use of an appropriate light source and lighting conditions
 - how to assess difficult areas, such as the bottom of mixing blades
3. Ensure visual inspection is only conducted by trained personnel. For more hazardous products, have a program in place to demonstrate the ability of visual inspection personnel to detect residues.
4. Reliance of visual inspections as the sole means of routine verification and release of equipment should be based on a QRM assessment. Spiking studies may be required to determine visual inspection thresholds of different products on different surfaces. This is of particular concern for products with a lower HBEL.
5. Investigate any visual inspection failures through the applicable quality system. Visual inspection failures should be rare when a cleaning process has been validated and may be indicative of an inadequately controlled cleaning process.

9.2 Equipment sampling

Equipment sampling is generally conducted via direct surface sampling (swab/wipe method), rinse sampling or a combination of the two. 9.2.1 Direct surface sampling (swab/wipe method)

Swab sampling involves wiping an equipment surface with a specified material wetted with solvent to recover residue from the surface.

1. Conduct swab/wipe sampling on areas determined during the risk assessment and specifically on identified hardest to clean areas. In addition, consider taking representative samples of large surfaces. Clearly specify hardest to clean areas in relevant protocols. The choice of swabbing locations should be justified with appropriate supporting data.
2. Consider the following when determining hardest to clean areas:
 - a) accessibility
 - b) equipment geometry
 - c) potential for residue accumulation
 - d) material of construction
3. Specify the material to be used for swabbing and the sampling medium or solvent.
4. Ensure production equipment is sampled in the same way as during recovery studies in the

laboratory. Measures to ensure consistency may include:

- detailed procedures
 - qualification/certification of swabbing personnel to demonstrate suitable recovery
 - on the job training and supervision of swabbing personnel when swabbing manufacturing equipment
- ### 9.2.2 Rinse sampling

Rinse sampling involves rinsing the relevant equipment surfaces with a defined quantity of a specified solvent to remove residue. Measure the residue levels in the rinsing liquid. Rinse samples allow the sampling of a large surface area and of systems that are inaccessible or that cannot be routinely disassembled.

9.2.3 Placebo sampling

Placebo sampling is another alternative that can be used for assessment of cleaning effectiveness. Placebo sampling involves the processing of a placebo batch after cleaning activities have been completed and then analyzing the placebo for traces of the previous product. Such evaluations are normally conducted to complement swab and/or rinsing studies.

10. Establishing limits

The amount of residue allowed on equipment and/or a process train after cleaning is referred to as a maximum safe carry over limit. This limit is determined by calculating how much of the active substance of the first product made could safely be carried over into the second product (after the clean) such that the maximum daily dose of the second product doesn't contain more than the HBEL of the first product. When you take into account the surface area of the equipment and any other safety considerations, the preliminary swab or rinse limits can be calculated. The final cleaning limits chosen should not exceed this value.

1. Use risk management principles when determining maximum allowable carryover calculations for residues of concern. Such limits should be based on toxicological evaluation and documented in the form of a risk assessment.

Further guidance on calculating limits can be found in various guidance documents such as the ISPE Baseline Guide Vol 7: Risk-Based Manufacture of Pharma Products 2nd Edition.

2. Consider establishing alert limits in the event that HBEL derived cleaning limits are significantly higher than historic cleaning limits (for example, 1/1000th of a dose and 10 PPM). Cleaning procedures that are capable of achieving better limits than those derived from HBELs should continue to do so. Note that cleaning limits must also continue to meet the visually clean criteria.
3. Ensure the analytical methods used are capable of detecting residues at an acceptable level below these limits. If this is not possible, improvements to the analytical methods can be explored or alternative means of risk reduction should be considered such as equipment

dedication.

4. Establish calculated cleaning acceptance criteria accounting for the cumulative impact of residue from multiple shared equipment (the process train effect).
5. It is recommended that HBELs be periodically reevaluated and the impact of any changes on the overall cleaning validation program be assessed and documented.

11. Microbiological controls

1. Ensure that equipment and facility design, operation, cleaning and maintenance will appropriately control microbiological bioburden. Focus on preventative measures rather than removal of contamination once it has occurred.
2. Use QRM principles to determine:
 - a. the need for including microbiological and/or endotoxin contamination evaluation as part of verification/qualification and on-going monitoring assessments
 - b. sampling locations in equipment, which should consider those locations or materials that might be more prone to microbial growth
 - c. the type, nature and scope of an ongoing environmental monitoring program.
3. Areas of special concern for microbiological considerations include the following.
 - a. Establish a maximum period of time that cleaned equipment can be held before use without re-cleaning or re-sanitization (commonly referred to as clean hold time). Demonstrate that the maximum allowable clean hold or storage time does not result in microbial proliferation.
 - b. Ensure that microbiological assessments are considered, as per risk management principles, when assessing maximum campaign lengths.

Note – the microbiological considerations stated above may not be applicable for some API products.

- c. Ensure that stagnant water is not allowed to remain in equipment after cleaning or use. Equipment should be drained/dried before use or storage.
 - d. Ensure that procedures are established for the appropriate handling of hoses. Hoses, such as purified water hoses, are a known area of potential microbial contamination.
4. Ensure that any microbiological limits are scientifically justified.

12. General equipment cleaning considerations

Ensure all processing equipment is designed to facilitate cleaning and permit visual inspection (where possible). Equipment should have smooth surfaces and be made of non-reactive materials. Piping of the equipment should be sloped continuously to ensure adequate drainability of the lines. Dead legs should be avoided.

Special consideration should be given to long transfer lines. Appropriate cleaning processes will involve flooding the entire pipe to ensure contact with all surfaces. Turbulent flow is generally preferred in terms of ensuring optimal cleaning. Consider ensuring there are removable sections, where appropriate for the process, to evaluate the efficacy of the cleaning process by visual, swab testing and/or rinse sample.

12.1 Cleaning agents:

1. When selecting cleaning agents, ensure that their composition is known. Preference should be given to cleaning agents whose components have favorable toxicological profiles and limits. Ensure that you are notified of any changes in composition of the cleaning agent.
2. Ensure that cleaning agents are easily removable.

Removal of cleaning agents is an important consideration in any cleaning validation program. Evidence should be available that cleaning procedures will effectively remove cleaning agents to below predetermined levels.

12.2 Last rinse:

1. If water is used to perform the last rinse, ensure it is equivalent to or better than the grade and standard of water being used at that stage of the process. Water quality attributes (chemical, microbiological and endotoxin) should be appropriate for the given application.
2. If the cleaning procedure requires a solvent as the last rinse, the quality of the solvent should be appropriate.

12.3 Dedicated equipment and facilities

The decision as to whether dedicated facilities or dedicated equipment are required should be based on QRM principles and toxicological evaluation. It may be possible to dedicate parts of equipment which are particularly difficult to assess or clean (e.g. filter bags, gaskets or screens), while validating the remainder of the equipment train for shared use. Refer to Good manufacturing practices guide for drug products (GUI-0001) for additional information.

Use QRM principles to determine cleaning validation requirements when using dedicated equipment or facilities. Areas of concern include:

- microbiological considerations
- cleaning agent removal
- potential product degradants and process impurities

13. Additional considerations for cleaning of API production equipment

1. Cleaning validation is a requirement to minimize cross contamination risks in the production of APIs. Per risk management principles, such activities should be focused on process steps that pose the greatest risk to product quality such as later stage intermediates and final processing and handling stages.
2. In general, cleaning control and evaluation requirements for the final API production

processes should be equivalent to those required for finished dosage form manufacture.

For example:

- a. relevant cleaning processes should be validated in accordance with a lifecycle approach
 - b. equipment should be designed in accordance with the same concepts as used for finished drug products
3. API cleaning processes normally involve significant use of solvents. In such cases:
- a. ensure the API is soluble in the agent being used for cleaning and rinse recovery studies
 - b. ensure the solvents used for the cleaning process, including the final rinse, are of appropriate quality
 - c. consider reflux or boil-out steps

Note: reflux or boil-out steps may be important when cleaning reactors and similar equipment to ensure appropriate solvent contact with the entire product contact equipment surface area. A reflux or boil-out step may also be included when collecting a rinse sample for qualification, verification, or monitoring activities.

14. Additional considerations for cleaning validation of biotechnology processes

1. The principles outlined in this document can generally be applied to the cleaning validation of biotechnology processes as well.
2. Cleaning development programs need to consider removal of a large number of substances such as media, proteins, acids, bases, salts etc.
3. Biotechnology cleaning processes often involve conditions that cause protein molecules to denature or degrade so residual measurements are often performed using a non-specific test method such as TOC.
4. Cleaning validation requirements for biological drugs should normally include a microbiological and endotoxin assessment.
5. Validation of the cleaning of shared product-contact equipment should normally be evaluated for each product and process.
6. Bracketing for similar products or equipment is acceptable, provided there is appropriate justification that is based on sound and scientific rationale. Some examples include:
 - a. cleaning of fermenters of the same design but with different vessel capacity, used

- for the same type of recombinant proteins expressed in the same or similar cell lines and cultivated in closely related growth media
- b. for multi-antigen vaccines, use of a representative antigen (or combinations of them) when validating the same or similar equipment.
7. QRM principles should be used in setting appropriate limits for carry over taking into account the manufacturing process and the stage of manufacture. Stringency of limits may increase through the purification process.
- a. Bulk Manufacture: Carryover calculations may not be applicable for bulk manufacture where the specific product residues may be present at low concentrations or it can be demonstrated that the cleaning conditions render the product permanently inert.
- b. Formulation and Final Filling: Limits are calculated based on an HBEL that has been established from a toxicological assessment.

Appendices 補遺

Appendix A – Prevention of cross-contamination

The following guidance is taken from PIC/S - Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part 1, Chapter 5 [PE 009-14 (Part 1)] 5.21 The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the extent of technical and organisational measures required to control risks for cross-contamination. These could include, but are not limited to, the following: Technical Measures

付録 A – 相互汚染の防止

以下のガイダンスは、PIC/S - 医薬品の適正製造基準ガイド、パート 1、第 5 章 [PE 009-14 (パート 1)] から引用したものです。5.21 品質リスク管理プロセスの結果は、品質リスク管理プロセスの範囲を決定するための基礎となるべきです。相互汚染のリスクを制御するために必要な技術的および組織的対策。これらには以下が含まれますが、これらに限定されません: 技術的対策

- i. Dedicated manufacturing facility (premises and equipment);
- ii. Self-contained production areas having separate processing equipment and separate heating, ventilation and air-conditioning (HVAC) systems. It may also be desirable to isolate certain utilities from those used in other areas;
- iii. Design of manufacturing process, premises and equipment to minimize risk for cross-contamination during processing, maintenance and cleaning;

- iv. Use of “closed systems” for processing and material/product transfer between equipment;
- v. Use of physical barrier systems, including isolators, as containment measures;
- vi. Controlled removal of dust close to source of the contaminant e.g. through localized extraction;
- vii. Dedication of equipment, dedication of product contact parts or dedication of selected parts which are harder to clean (e.g. filters), dedication of maintenance tools;
- viii. Use of single use disposable technologies; ix. Use of equipment designed for ease of cleaning; x. Appropriate use of air-locks and pressure cascade to confine potential airborne contaminant within a specified area; xi. Minimizing the risk of contamination caused by recirculation or re-entry of untreated or insufficiently treated air; xii. Use of automatic clean in place systems of validated effectiveness;
- xiii. For common general wash areas, separation of equipment washing, drying and storage areas.

Organizational Measures

- i. Dedicating the whole manufacturing facility or a self-contained production area on a campaign basis (dedicated by separation in time) followed by a cleaning process of validated effectiveness;
- ii. Keeping specific protective clothing inside areas where products with high risk of cross-contamination are processed;
- iii. Cleaning verification after each product campaign should be considered as a detectability tool to support effectiveness of the Quality Risk Management approach for products deemed to present higher risk;
- iv. Depending on the contamination risk, verification of cleaning of non- product contact surfaces and monitoring of air within the manufacturing area and/or adjoining areas in order to demonstrate effectiveness of control measures against airborne contamination or contamination by mechanical transfer;
- v. Specific measures for waste handling, contaminated rinsing water and soiled gowning;

- vi. Recording of spills, accidental events or deviations from procedures;
- vii. Design of cleaning processes for premises and equipment such that the cleaning processes in themselves do not present a cross-contamination risk;
- viii. Design of detailed records for cleaning processes to assure completion of cleaning in accordance with approved procedures and use of cleaning status labels on equipment and manufacturing areas;
- ix. Use of common general wash areas on a campaign basis;
- x. Supervision of working behaviour to ensure training effectiveness and compliance with the relevant procedural controls.

Appendix B – Glossary (用語集)

Acronyms アクロニム (訳注：頭文字からなる略号)

API:	Active pharmaceutical ingredient	原薬
GMP:	Good manufacturing practices	適正製造規範
HBEL ;	Health based exposure limit	一日曝露許容量
ICH:	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
PDE	Permissible daily exposure	1日に許容される摂取限度値
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme	医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム
QRM:	Quality risk management	品質リスクマネジメント
TOC:	Total organic carbon	全有機体炭素

TTC: Threshold of toxicological concern 毒性学的懸念の閾値

情報

These definitions explain how terms are used in this document, as well as in the annexes (unless otherwise specified). Definitions cited directly from other documents are noted in brackets at the end of the definition.

これらの定義は、この文書および付録（特に指定のない限り）で用語がどのように使用されるかを説明している。他の文書から直接引用した定義は、定義の最後に括弧内に（出典を）記載している。

If there is a conflict with a definition in the *Food and Drugs Act* or *Food and Drug Regulations*, the definition in the Act/Regulations prevails.

食品医薬品法または食品医薬品規則の定義と矛盾する場合は、法律/規則の定義が優先される。

Terms 用語

Drug – Includes any substance or mixture of substances manufactured, sold or represented for use in:

薬物 – 以下で使用するために製造、販売、または代理される、あらゆる物質または物質の混合物が含まれる：

- (a) the diagnosis, treatment, mitigation or prevention of a disease, disorder or abnormal physical state, or its symptoms, in human beings or animals,
人間または動物における病気、障害、異常な身体的状態、あるいはその症状の診断、治療、緩和または予防
- (b) restoring, correcting or modifying organic functions in human beings or animals, or
ヒトや動物の器官的機能を回復、修正、修正すること、または
- (c) disinfection in premises in which food is manufactured, prepared or kept;
食品が製造、調理、または保管される施設内の消毒。

From Division 1 A of the FDR;

(2) In this Division and in Division 2, drug does not include any of the following:

この部門および部門2では、薬物には以下のいずれも含まれない。

訳文中には、多くの誤訳が存在します。必ず、原文に基づき解釈をして下さい。

- (a) a dilute drug premix; 希釈した薬剤プレミックス。
- (b) a medicated feed as defined in subsection 2(1) of the Feeds Regulations, 1983;
 1983年の飼料規則の第2条(1)に定義されている薬用飼料。
- (c) an active ingredient that is for veterinary use and that is not an active pharmaceutical ingredient;
 獣医学用の有効成分であり、医薬品有効成分ではないもの。
- (d) an active pharmaceutical ingredient for veterinary use that is not required to be sold pursuant to a prescription and that is also a natural health product as defined in subsection 1(1) of the Natural Health Products Regulations;
 処方箋に従って販売する必要がなく、自然健康製品規則の第1条(1)項に定義されている自然健康製品でもある獣医学用の有効医薬品成分。
- (e) a drug that is used only for the purposes of an experimental study in accordance with a certificate issued under section C.08.015.
 セクション C.08.015 に基づいて発行された証明書に従って、実験研究の目的のみに使用される薬物。

Fabricate – “To prepare and preserve a drug for the purpose of sale.” (C.01A.001)

捏造／改竄 – 「販売目的で医薬品を準備し、保存すること」。 (C.01A.001)

Permissible daily exposure – The PDE represents a substance-specific dose that is unlikely to cause an adverse effect if an individual is exposed at or below this dose every day for a lifetime. (PIC/S PI 046-1)

許容一日暴露量 – PDE は、個人が生涯にわたってこの用量以下で毎日暴露された場合に悪影響を引き起こす可能性が低い物質固有の用量を表す。 (PIC/S PI 046-1)

Threshold of toxicological concern - The TTC represents the genotoxic impurity exposure level associated with a theoretical cancer risk of 1 additional cancer in 100,000 patients when exposed over a life time. (PIC/S PI 046-1)

毒性学的懸念の閾値 – TTC は、生涯にわたって曝露された場合（when exposed over a life time）、理論上、患者 100,000 人につき 1 件の癌が発生するという理論上の発がんリスクに

関連する遺伝毒性不純物の曝露レベルを表す。(PIC/S PI 046-1)

Validation – A documented program that provides a high degree of assurance that a specific process, method, or system will consistently produce a result meeting pre-determined acceptance criteria. (ICH Q7)

バリデーション – 特定のプロセス、方法、またはシステムが、事前に決定された許容基準を満たす結果を一貫して生成することを高度に保証する文書化されたプログラム。(ICH Q7)

⇒ ICH Q7 の定義を調査すること

Appendix C – References 付属書 C – 文献

Laws and regulations 法令と規則

Food and Drugs Act

laws.justice.gc.ca/eng/acts/F-27/

Food and Drug Regulations 食品と医薬品の規則

laws.justice.gc.ca/en/F-27/C.R.C.-C.870

Health Canada guidance documents Health Canada のガイダンス文書

Good manufacturing practices guide for drug products (GUI-0001)

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-manufacturing-practices/guidance-documents/gmp-guidelines-0001/document.html>

Annex 4 to the Current Edition of the Good Manufacturing Practices Guidelines -

Veterinary Drugs (GUI-0012) 動物用 GMP 付属書 4

www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-manufacturing-practices/guidance-documents/annex-4-current-edition-guidelines-veterinary-drugs-0012.html

Annex 7 to the Good Manufacturing Practices Guide for drug products - Selected non-prescription drugs (GUI-0066) 選定された非処方箋薬の GMP 付属書 7

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-manufacturing-practices/guidance-documents/annex-7-good-manufacturing-practices-guide-drug-products-selected-non-prescription-drugs-0066.html>

International guidance documents 国際的なガイダンス文書

1) **ASTM E3106 - 18e1 Standard Guide for Science-Based and Risk-Based Cleaning Process Development and Validation**

www.astm.org/Standards/E3106.htm

2) **ICH M7 - Genotoxic Impurities - Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk Cleaning validation guide (GUI-0028) V5 Page 36 of 37**

www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/international-conference-harmonisation/multidisciplinary/m7r1-notice.html

3) **ICH Q2 - Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology**

www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/international-conference-harmonisation/quality/validation-analytical-procedures-text-methodology.html

4) **ICH Q3A - Impurities in New Drug Substances**

www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/international-conference-harmonisation/quality/impurities-new-drug-substances-topic.html

5) **ICH Q3B - Impurities in New Drug Products**

www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/international-conference-harmonisation/quality/industry-impurities-new-drug-products-topic.html

6) **ICH Q3C - Impurities: Guideline for Residual Solvents**

database.ich.org/sites/default/files/Q3C-R6_Guideline_ErrorCorrection_2019_0410_0.pdf

7) **ICH Q3D - Guideline for Elemental Impurities**

database.ich.org/sites/default/files/Q3D-

[R1EWG_Document_Step4_Guideline_2019_0322.pdf](#)

- 8) **ICH Q7 - Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients**
database.ich.org/sites/default/files/Q7_Guideline.pdf

- 9) **ICH Q9 - Quality Risk Management**
www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/international-conference-harmonisation/quality/adoption-international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use.html

- 10) **ISPE Baseline Guide Vol 7: Risk-Based Manufacture of Pharma Products**
ispe.org/publications/guidance-documents/risk-mapp-management-plan
[Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme - Guideline on exposure limits - Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities \(PI 046-1\)](#)
[Cleaning validation guide \(GUI-0028\) V5 Page 37 of 37](#)
www.picscheme.org/en/publications?tri=gmp

- 11) **Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme - Questions and answers on implementation of risk-based prevention of cross-contamination in production and ‘Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities’ (PI 053-1).**
www.picscheme.org/en/publications?tri=gmp

Other related documents その他の関連文書

- 1) Food and Drug Administration – Validation of Cleaning Processes (7/93)
www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074922.htm

- 2) Parenteral Drug Association - Technical Report no. 29 (Revised 2012) “Points to Consider for Cleaning Validation”
store.pda.org/tableofcontents/tr2912_toc.pdf

- 3) Parenteral Drug Association - Technical Report No. 49 (Revised 2010) “Points to Consider

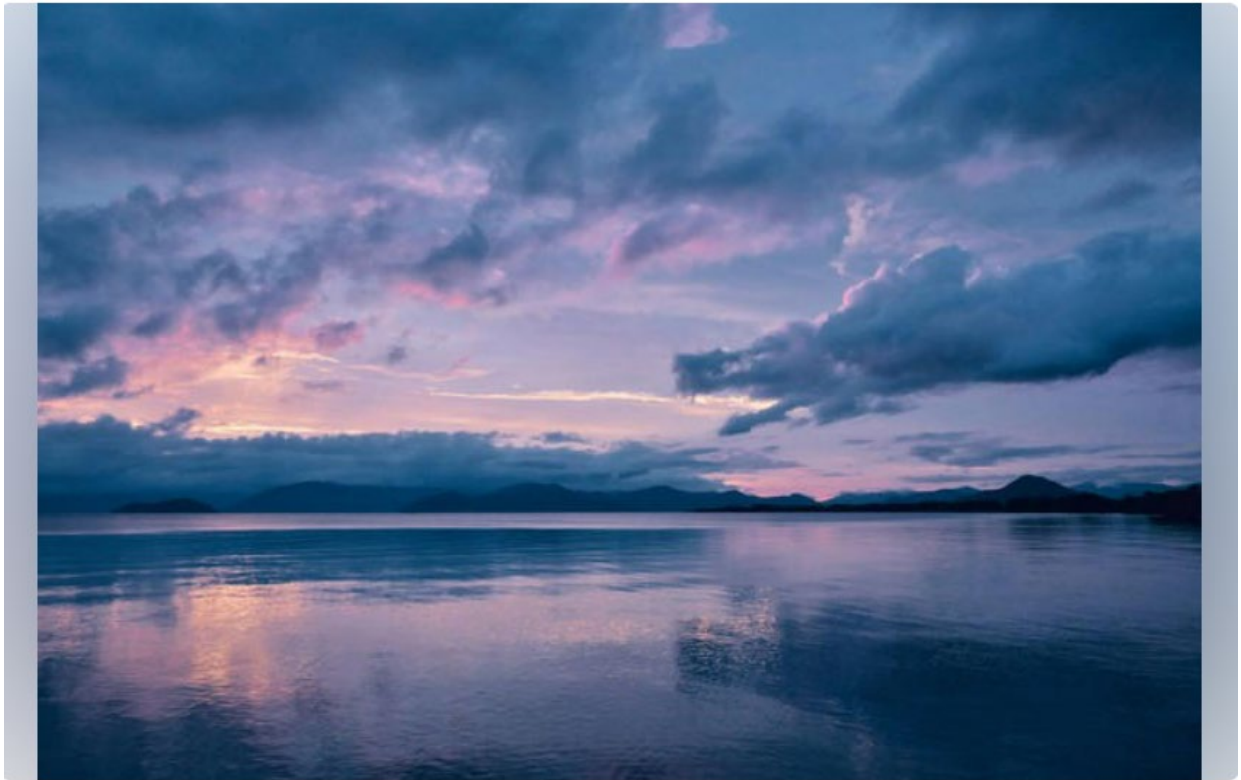
for Biotechnology Cleaning Validation”

store.pda.org/tableofcontents/tr49_toc.pdf

- 4) [Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme - Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Product Annexes \[PE 009-14\(Annexes\)\]](https://www.picscheme.org/en/publications?tri=gmp)
www.picscheme.org/en/publications?tri=gmp
- 5) [Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme - Guide to good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I, Chapter 5 \[PE 009-14 \(Part 1\)\]](https://www.picscheme.org/en/publications?tri=gmp)
www.picscheme.org/en/publications?tri=gmp
- 6) [Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme - Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation and Cleaning Validation \(PI 006-3\)](https://www.picscheme.org/en/publications?tri=gmp)
www.picscheme.org/en/publications?tri=gmp
- 7) [VICH GL 18 – Residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients \(Revision\)](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/veterinary-drugs/legislation-guidelines/guidance-documents/vich/vich-guidelines-adopted-canada.html)
www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/veterinary-drugs/legislation-guidelines/guidance-documents/vich/vich-guidelines-adopted-canada.html

(2024年11月)

(EOF)



— 琵琶湖に舞い降りた龍神とXで話題に（Photo by 琵琶湖写真家 辻田新也）

<https://shinyatsujita.myportfolio.com/>

龍神が舞い降りた！？ 毎日琵琶湖を撮り続ける写真家が遭遇した奇跡の瞬間 四季折々の変化に富む湖に惹かれ...「自分にしか撮れない」

公式 WEB サイト

<https://shinyatsujita.myportfolio.com/>