

U.S. Pharmacopeial Forum, 41(5) (Sept.-Oct. 2015, Web 掲載). この資料は USP の改定案 (パブコメ用) であり最終的な内容ではありません。確定した内容については、最新の USP をご参照下さい。

USP 改定案 : In-Process Revision:

<1229.13> STERILIZATION-IN-PLACE (定置滅菌)

U.S. Pharmacopeial Forum, 41(5) (Sept.-Oct. 2015, Web 掲載). In-Process Revision: <1229.13> STERILIZATION-IN-PLACE

BRIEFING (概要説明)

The General Chapters — Microbiology Expert Committee proposes this new general chapter as an addition to the Sterilization of Compendial Articles (1229) family of chapters. This chapter discusses sterilization of a system or piece of process equipment in situ (sterilization-in-place; SIP) to reduce the need for post-sterilization handling. This chapter provides information on the common elements of the SIP process, different physical methods used for performing SIP, and routine process control.

「General Chapters—Microbiology Expert Committee」は、標記の新たな章を、当該の Sterilization of Compendial Articles (1229) ファミリーに加えることを提案する。この章は、滅菌後の取扱いの必要性を減じるために、原位置において、システムまたはプロセス機器の一部を滅菌することを議論する。この章は、SIP のプロセス、SIP を行うために使用される各種の物理的方法、およびルーチンの日常管理についての情報を提供する。

(GCM: R. Tirumalai.)

Correspondence Number—C161848

Comment deadline: November 30, 2015

目次

1. INTRODUCTION (はじめに)	2
2. COMMON ELEMENTS OF STERILIZATION-IN-PLACE PROCESSES (定置滅菌プロセスの共通要素)	2
3. CLOSED SYSTEMS (閉鎖系)	5
4. STERILIZATION-IN-PLACE METHODS (定置滅菌法).....	6
4.1 Moist Heat (湿熱)	6
4.2 Superheated Water (加熱水)	7
4.3 Dry Heat (乾熱)	7
4.3 Gas (ガス)	7

U.S. Pharmacopeial Forum, 41(5) (Sept.-Oct. 2015, Web 掲載). この資料は USP の改定案 (パブコメ用) であり最終的な内容ではありません。確定した内容については、最新の USP をご参照下さい。

4.4 Liquid (液体)	7
4.5 Vapor (蒸気)	8
5. ROUTINE PROCESS CONTROL (日常プロセス管理)	8

Add the following:

(1229.13) STERILIZATION-IN-PLACE (定置滅菌)

1. INTRODUCTION (はじめに)

Sterilization-in-place (SIP) can be defined as the sterilization of a system or piece of process equipment in situ. The purpose of SIP is to eliminate, or greatly reduce, the need for post-sterilization handling, including that necessary to make aseptic connections. Mobile process equipment (e.g., portable tanks, storage vessels, and other equipment), once sterilized in this manner, may be relocated. The SIP process can be carried out by using any of the following physical methods: moist heat, dry heat, gas, liquid, or vapor (described below) according to the approaches described in Sterilization of Compendial Articles (1229), as adapted for use with the specific equipment or system.

定置滅菌 (Sterilization-in-place ; SIP) は、「原位置においてシステムを、またはプロセス機器の一部を滅菌すること」として定義することが出来る。SIP の目的は、無菌的な接続をする必要性を含めて滅菌後の取扱い (post-sterilization handling) を取り除いたり、あるいは大きく減少させたりすることである。この方法で滅菌をすれば、移動するプロセス機器(例えば、ポータブルタンク (portable tanks)、保存容器 (storage vessels) および その他の機器) を、再配置することが出来るであろう。SIP プロセスは、次の様な物理的方法の何れかを使用して行うことが出来る。 : (USP の) Sterilization of Compendial Articles (1229)に述べられているような、湿熱、乾熱、ガス、液体、またはベイパー (vapor) (以下に述べる)。それぞれの機器またはシステムでの使用に応じて、それらを選択する。

2, COMMON ELEMENTS OF STERILIZATION-IN-PLACE PROCESSES

(定置滅菌プロセスの共通要素)

There are a number of considerations appropriate for the design and use of SIP procedures that apply to all of the sterilization methods:

SIP 法の設計と使用に対して適切な多くの考え方が存在しており、これらは滅菌法の全てにも適用が出来るものである。 :

翻訳には必ず誤訳/誤謬/ミスタイプが伴います。翻訳文は理解をする上での一つの助けに過ぎません。最終的な判断、および行動にあたっては、必ず原文によって下さい。

U.S. Pharmacopeial Forum, 41(5) (Sept.-Oct. 2015, Web 掲載). この資料は USP の改定案 (パブコメ用) であり最終的な内容ではありません。確定した内容については、最新の USP をご参照下さい。

- The use of an SIP method is normally associated with a “closed system.” Closed systems are almost always sterilized in situ, and the design elements of the typical closed system are consistent with many SIP process needs.

SIP method の使用は、通常は、“閉鎖系 (closed system)” と関連するものである。閉鎖系は殆どの場合、原位置 (in situ) で滅菌されるものであり、代表的な閉鎖系の設計要素は、多くの SIP プロセスの必要性と一致するものである。

- For large systems, it may be necessary to sterilize in portions. The individual sterilization processes should overlap to ensure treatment of all internal surfaces.

大型のシステムに対しては、部分ごとに滅菌することが必要になるかも知れない。この個々の滅菌プロセスは、全ての内部表面の処理が確実となるように、オーバーラップをさせること。

- The focus of the SIP procedure is sterilization of the product contact surfaces (the interior of the system). Demonstration of process lethality relies upon physical measurements and biological indicators. This confirmation should extend to the “sterile boundary” of the system, including vessel headspace, connections to other vessels/equipment, and other parts of the system. The interior surfaces of the process equipment, irrespective of their materials of construction, should be exposed to lethal conditions sufficient to sterilize the system and confirmed as lethal with an appropriate biological challenge.

SIP 方法の焦点をあてる箇所は、製品接触面 (システムの内側) の滅菌である。プロセス致死力 (process lethality) の証明は、物理的測定とバイオロジカルインジケータに頼っている。この確認は、そのシステムの “sterile boundary (無菌的な境界)” にも及ぶべきである。このような “sterile boundary” には、容器のヘッドスペース、他の容器/機器との接続、およびシステムの他の部分が含まれる。構造 (construction) の材質に係わりなく、プロセス機器の内表面はそのシステムを滅菌するのに十分な致死条件 (lethal conditions) に曝露し、かつ適切な生物学的なチャレンジ (appropriate biological challenge) により、その致死性 (lethal) を確認するべきである。

- SIP is accomplished almost exclusively using the overkill approach to sterilization. The components of the physical equipment should be chosen based upon their ability to withstand the sterilizing conditions to be used. Filters, whether membrane or high-efficiency particulate air (HEPA), in the process system are typically the most susceptible to damage during SIP, and care must be taken to preserve the integrity of the filters. Filter manufacturers can provide guidance on acceptable sterilization methods and parameters.

U.S. Pharmacopeial Forum, 41(5) (Sept.-Oct. 2015, Web 掲載). この資料は USP の改定案 (パブコメ用) であり最終的な内容ではありません。確定した内容については、最新の USP をご参照下さい。

SIP は、殆ど例外なく、滅菌のオーバーキル・アプローチを使用している。その物理的な機器構成は、使用される滅菌条件に耐えることが出来る能力 (ability) に基づいて選択されるべきである。そのプロセスのフィルター (メンブラン、または HEPA) は、SIP 中での最もダメージを受けやすい箇所であり、フィルターの完全性を保護するために、注意を払う必要がある。フィルターの製造業者は、許容される滅菌方法とパラメータについてのガイダンスを提供している。

- The absence of specifically designed equipment in which the sterilization process is performed places the bulk of responsibility for design onto the user. SIP systems ordinarily cannot be purchased directly in the way one purchases a steam sterilizer or a dry heat oven. Instead, the system, which was designed for the operating process, may require modification to accommodate the SIP process to be used. The user must assume the role of designer for the process, equipment, and control system.

滅菌プロセスを行う特別の機器が存在しないことは、設計に関しての大部分の責任をユーザーが負うことになる。蒸気滅菌機あるいは乾熱滅菌機を購入するような方法で、SIP システムを直接に購入することは出来ない。むしろ、操業するプロセス用に設計されているシステムは、使用する SIP プロセスを達成するために改造が必要となるであろう。プロセス、機器および管理システムのために、ユーザーは、設計者の役割を負わなければならない。

- The system design and operating procedures must provide for an efficient means of introducing and removing the sterilization agent. Establishment of a reliable process sequence is a critical part of the cycle development exercise. The sterilizing agent is normally introduced through a filter on the system that may also serve as a process, purge gas, or vent filter.

システムの設計および運転手順は、滅菌剤 (sterilizing agent) の導入と除去についての有効な方法を与えなければならない。信頼出来るプロセスのシーケンスの確立は、SIP サイクルの開発を行う上での重要な一部である。滅菌剤は、通常、システムのフィルター (プロセス用として、パージ・ガス用として、あるいはベントフィルターとして使われるであろう) にも導入を行う。

- At the conclusion of the sterilization process sequence and until ready for use, the system should be pressurized with a purge gas (sterile air or nitrogen are the most common) to prevent the introduction of contaminants to the sterilized system.

U.S. Pharmacopeial Forum, 41(5) (Sept.-Oct. 2015, Web 掲載). この資料は USP の改定案（パブコメ用）であり最終的な内容ではありません。確定した内容については、最新の USP をご参照下さい。

滅菌プロセスの終了時点と、その使用の準備ができるまでは、滅菌済システムに汚染が入って来ることを防ぐために、パージ・ガス（無菌の空気あるいは窒素が最も一般的である）で、加圧状態とすべきである。

- The critical process parameters for the SIP process should be recorded as the process is executed. The important parameters may include temperature, pressure, concentration, flow rate, humidity, and time, among others.

SIP プロセスの重要なプロセスパラメータは、そのプロセスを実行と同時に記録すべきである。重要なパラメータとしては、とりわけ、温度、圧力、濃度、流速、湿度、および時間が含まれるであろう。

3. CLOSED SYSTEMS（閉鎖系）

In pharmaceutical manufacturing operations, closed systems are used for various applications including maintenance of large quantities of materials (liquids or powders) in a sterile state; manufacture of biological and synthetic organic active ingredients (especially where microbial absence is essential); and preparation of process equipment for use in sterile drug product manufacturing and filling. The use of closed systems provides superior separation of sterile materials from the surrounding environment. Typically, closed systems are maintained under positive pressure at all times. The characteristics of a closed system that establish its designation as “closed” include the following:¹

医薬品製造作業において、閉鎖系は様々な用途に使用されている。これには、無菌状態での大量の物質（液体または粉末）の保持；生物学的および合成による有機性の主薬の製造（特に、微生物の存在しないことが必須の要件の場合）；および無菌医薬品の製造と充填で使用するプロセス機器の準備などが含まれる。閉鎖系の使用は、無菌の物質をその周辺環境からの、優れた分離を与える。一般的に、閉鎖系は、常に陽圧下で保持される。“クローズド”であるとして、その名称を獲得する閉鎖系の特徴は、以下のものが含まれる：¹

- It maintains integrity during all operating periods and under all conditions.
運転期間中および全ての条件下において、完全性が維持される。
- It is sterilized-in-place or sterilized while closed before use.
定置滅菌（sterilized-in-place）がされるか、または使用のクローズドの状態の間に滅菌がされる。

U.S. Pharmacopeial Forum, 41(5) (Sept.-Oct. 2015, Web 掲載). この資料は USP の改定案 (パブコメ用) であり最終的な内容ではありません。確定した内容については、最新の USP をご参照下さい。

- It can be adapted for materials transfer in and/or out while maintaining its sterile state.
無菌状態が維持されている間に、その内外に、物品の移送を行うことが出来る。
(訳者注：この翻訳文は問題あり)
- It can be connected to other closed systems while maintaining the integrity of all systems.
全てのシステムの完全性が維持されている間に、他の閉鎖系と接続することが出来る。
- It is subject to scheduled preventive maintenance.
スケジュールが立てられた形での予防保全がされる。
- It uses sterilizing-grade filters for sterilization of liquid and gas process streams.
液体および気体のプロセス流体 (liquid and gas process streams) の滅菌に関して、滅菌グレードのフィルターを使用する。

4. STERILIZATION-IN-PLACE METHODS (定置滅菌法)

4.1 Moist Heat (湿熱)

The use of saturated steam is the most prevalent method for SIP of large systems. The majority of installations use gravity displacement cycles adapted from those originally used in steam sterilizers (the size and complexity of many systems preclude the use of pre-vacuum cycles). Important considerations include the provision for air removal, condensate discharge, and steam removal post-dwell.^{2,3} This method is commonly used for bioreactors, sterile bulk production, holding tank and delivery lines, and other large systems.

飽和蒸気の使用は、大型システムの SIP での最も普及している方法である。大部分の装置は、重力置換サイクル(gravity displacement cycles)を使用しており、これは、蒸気滅菌機が当初使用していた方式を採用したものである (大きくかつ複雑な多くのシステムは、プレバキュームのサイクルの使用が不可能である)。重要な考慮事項としては、空気の排除、凝縮液の排出、steam removal post-dwell (訳注：蒸気排出の後半の滅菌保持行程?) の条項が含まれる^{2,3}。この方法は、一般的に、バイオリクター (bioreactors)、無菌バルク製造(sterile bulk production)、保持タンクと送液ライン(holding tank and delivery lines)およびその他の大型システムに一般的に使用される。

U.S. Pharmacopeial Forum, 41(5) (Sept.-Oct. 2015, Web 掲載). この資料は USP の改定案（パブコメ用）であり最終的な内容ではありません。確定した内容については、最新の USP をご参照下さい。

4.2 Superheated Water（加熱水）

Systems used for Water for Injection and Purified Water can be sterilized by using superheated water (water that is heated above its boiling point and pressurized to maintain it as a liquid) circulating through the system. This method has the ability to sterilize vessels, filters, and other wetted components at the same time.⁴

注射用水および精製水を使用するシステムは、そのシステムを循環する過熱水（superheated water；その沸点以上に加熱し、液体としてそれが保持するために加圧を行った水）を使用することで、滅菌することが出来る。この方法は、同時に、ベッセル(vessels)、フィルター、その他の湿らせた構成部品(other wetted components)を滅菌することが出来る⁴。

4.3 Dry Heat（乾熱）

Dry heat has been used for SIP of spray dryers and their associated material collection systems. The air supply for sterilization in these systems is provided through HEPA filters.

乾熱は、スプレードライヤー(spray dryers)およびその関連する物品の集合システム(associated material collection systems)の SIP に使用されている。これらのシステムの滅菌に使用される空気供給は、HEPA フィルターを通して供給される。

4.3 Gas（ガス）

Gas-phase SIP has been used for non- and low-pressure-rated process equipment, such as freeze dryers, pre-freezers, process vessels, and other equipment.

気相 SIP (gas-phase SIP) は、凍結乾燥機(freeze dryers)、pre-freezers、プロセスベッセル(process vessels)、およびその他の機器のような、非加圧のプロセス (non- pressure-rated process) に、および低圧プロセス (low-pressure-rated process) に使用されている。

4.4 Liquid（液体）

Liquid chemical sterilization is best suited for liquid-handling systems and can be used only for fully wetted surfaces.

U.S. Pharmacopeial Forum, 41(5) (Sept.-Oct. 2015, Web 掲載). この資料は USP の改定案（パブコメ用）であり最終的な内容ではありません。確定した内容については、最新の USP をご参照下さい。

液状の化学滅菌は、液体を取扱うシステムに最も適しており、十分に濡れた表面にのみ使用することが出来る。

4.5 Vapor（蒸気）

Sterilizing vapors have been used for the in situ sterilization of the same types of process equipment as those treated with sterilizing gases. The precautions associated with vapor sterilization described in Vapor Phase Sterilization (1229.11) are required.

滅菌用ベイパーは、滅菌用ガス (sterilizing gases) での処理と同様に、プロセス用機器の同じタイプの原位置滅菌 (in situ sterilization) に使用されている。Vapor Phase Sterilization (1229.11) に述べられているベイパー滅菌と関連する注意事項が必要となる。

5. ROUTINE PROCESS CONTROL（日常プロセス管理）

SIP processes are subject to formal controls that maintain a validated state over time. The practices outlined in (1229) include the general requirements appropriate for all sterilization systems as well as those specific to an individual sterilization method. Sterilization is accomplished by a number of related practices that are essential for continued use of the process over an extended period of time. The essential practices to maintain validated status include calibration, physical measurements, physical integrators or indicators, ongoing process control, change control, preventive maintenance, periodic re-assessment, and training. **2S (USP39)**

SIP は、フォーマルな管理を受けることになるが、これは経過期間に亘ってバリデートされた状態を維持していることを意味するものである。(1229) に概説されている実践内容 (practices) は、個々の滅菌法に対して特異的であると共に、全ての滅菌システムに対しても適切なものである、一般的な要求事項を含んでいる。滅菌は多数の関連する実践内容によって達成されるものであり、これは幅広い時間に亘って当該プロセスの連続的使用に必須のものである（この訳文は検討が必要である）。バリデートされた状態を維持するための必須の実践内容は、校正、物理的な計測、物理的なインテグレータまたはインジケータ (physical integrators or indicators)、継続的プロセス管理、変更管理、予防保全、定期的再評価、およびトレーニングがある。 **(USP39 版 第二追補)**

U.S. Pharmacopeial Forum, 41(5) (Sept.-Oct. 2015, Web 掲載). この資料は USP の改定案 (パブコメ用) であり最終的な内容ではありません。確定した内容については、最新の USP をご参照下さい。

文 献

- 1 Parenteral Drug Association, Technical Report No. 28, Revised. Supplement Volume 60, No. S-2. Process simulation testing for sterile bulk pharmaceutical chemicals. PDA, Bethesda, MD; 2005.
- 2 Agalloco J. Steam sterilization-in-place technology and validation. In: Agalloco J, Carleton FJ, editors. Validation of Pharmaceutical Processes. 3rd ed. Informa USA, New York; 2007.
- 3 Parenteral Drug Association, Technical Report No. 61. Steam in place. PDA, Bethesda, MD; 2013.
- 4 Haggstrom M. Sterilization-in-place using steam or superheated water. In: Proceedings of the PDA Basel Conference. PDA, Bethesda, MD; 2002.

Auxiliary Information - Please [check for your question in the FAQs](#) before [contacting USP](#).

EOF (2015 年 9 月 25 日邦訳了)