



11 April 2016

EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/850374/2015

Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP)

Committee for Medicinal Products for Veterinary use (CVMP)

Quality Working Party (QWP)

Biologics Working Party (BWP)

## Draft

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

(医薬品、原薬、添加剤、および一次容器の滅菌のガイダンス)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/04/WC500204724.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/04/WC500204724.pdf)

(2016年4月14日ダウンロード)

Draft agreed by QWP and BWP	December 2015
Adopted by CHMP for release for consultation	January 2016
Adopted by CVMP for release for consultation	February 2016
Start of public consultation	13 April 2016
End of consultation (deadline for comments)	13 October 2016

This guideline replaces Decision trees for the selection of sterilisation methods (CPMP/QWP/054/98), the Annex to the note for guidance on development pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96); and

このガイドラインは「Decision trees for the selection of sterilisation methods (CPMP/QWP/054/98)」および「Annex to the note for guidance on development pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96)」に置き換わる文書である。

The Annex “Decision trees for the selection of sterilisation methods” (EMA/ CVMP/065/99) to the note for guidance: Development pharmaceuticals for veterinary medicinal products (EMA/ CVMP/315/98).

そして、note for guidance: Development pharmaceuticals for veterinary medicinal products (EMA/ CVMP/315/98)に対する Annex “Decision trees for the selection of sterilisation methods” (EMA/ CVMP/065/99)にも置き換わる文書である。

Comments should be provided using this template. The completed comments form should be sent to [QWP@ema.europa.eu](mailto:QWP@ema.europa.eu)

## Keywords

Active substance, Aseptic processing, Container, Decision trees, Excipients, Filtration, Finished Dosage form, Sterilisation, Sterilisation assurance level, Terminal sterilization

————— \* \* \* —————

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

(医薬品、原薬、添加剤、および一次容器の滅菌のガイダンス)

## 目 次

Executive summary (エグゼクティブ・サマリー) .....	4
1. Introduction (background) (はじめに (背景)) .....	4
2. Scope (適用範囲) .....	6
3. Legal basis (法的根拠) .....	7
4. General requirements (一般的要求) .....	7
4.1. Manufacturing of sterile medicinal products (無菌医薬品の製造) .....	8
Steam sterilization (蒸気滅菌) .....	10
Dry heat sterilization (乾熱滅菌).....	13
Ionization radiation sterilisation (イオン化照射滅菌) .....	15
Gas sterilisation (ガス滅菌) .....	15
Sterile filtration (無菌ろ過).....	17
Aseptic processing (無菌操作法) .....	20
4.2. Good manufacturing practice for sterile active substances and sterile excipients (無菌原薬および無菌添加剤の GMP) .....	21
4.3. Selection of sterilisation method (滅菌方法の選択).....	22
5. Decision trees (デシジョン・ツリー) .....	26
6. Definitions (用語の定義) .....	30
Aseptic process (無菌操作法) .....	30
Bioburden (バイオバーデン) .....	30
Critical Quality Attribute (重要品質特性) .....	30
D-value (decimal reduction value) (D 値) .....	30
F <sub>0</sub> value (F <sub>0</sub> 値) .....	30
Filling time (充填時間) .....	31
Holding time (保持時間) .....	31
Large-volume parenteral (大容量注射剤 ; LVP) .....	31
Microbial reduction process (微生物低減プロセス) .....	31
Ph. Eur. sterilisation reference conditions (欧州薬局方滅菌基準条件) .....	31
SAL (Sterility Assurance Level ; 無菌性保証水準) .....	31

Sterilisation (滅菌)	32
Sterility (無菌)	32
TAMC (総好気性生菌数)	32
Terminal microbial reduction process (of product) (製品の) 最終的微生物減少工程	32
Terminal sterilisation (of product) (製品の) 最終滅菌	32
Validation (バリデーション)	33
Z-value (Z-値)	33
7. References	33

## Executive summary (エグゼクティブ・サマリー)

This guideline provides guidance on the documentation expected for sterile products in the quality dossier for a marketing authorisation application or a variation application for a medicinal product, (called quality dossier throughout the guideline), and the selection of appropriate methods of sterilisation for sterile products. Although, terminal sterilisation using a reference condition of the European Pharmacopoeia (Ph. Eur) is the method of choice whenever possible, this guideline provides information on when other terminal sterilisation processes, sterilising filtration or aseptic processing, (either alone or when combined with an additional terminal microbial reduction process), could be accepted as an alternative to a reference terminal sterilisation process.

このガイドラインは、医薬品の販売承認申請あるいは一部変更申請 (variation application) の品質に係る添付資料 (このガイドラインでは、品質添付文書 (quality dossier) と呼ぶ) と、無菌医薬品の適切な滅菌方法の選択において、無菌医薬品に期待される文書化についてのガイダンスを提供する。欧州薬局方 (European Pharmacopoeia ; Ph. Eur) に記載されている基準条件 (reference condition) を使用する最終滅菌 (terminal sterilisation) が、それが適用可能な場合には、常に選択すべき滅菌方法となる。しかしながら、このガイダンスは、基準最終滅菌プロセス (訳注 : 欧州薬局方に記載する滅菌方法と滅菌条件) の代替として許容されるであろう他の滅菌方法を与える。その滅菌方法とは、他の最終滅菌プロセス (terminal sterilisation processes)、無菌ろ過 (sterilising filtration)、あるいは無菌操作法 (aseptic processing) であり、これらは、単独で使用するか、あるいは追加的な最終的微生物低減プロセス (additional terminal microbial reduction process) を組み合わせて使用される。

This guideline replaces the previous Annexes to Pharmaceutical development Decision trees for the selection of sterilisation methods, (human and veterinary). In addition, the information on methods of sterilisation previously described in Note for Guidance on manufacture of the finished dosage form (human and veterinary) has been revised and included in this guideline.

このガイドラインは、前述の付属書の (人および動物用の) 滅菌方法選択のための医薬品開発のデシジョン・ツリーに置き換わるものである。更に、Note for Guidance on manufacture of the finished dosage form (human and veterinary) に以前に述べられていた滅菌方法についての情報を改定し、このガイドラインに包括している。

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

Sterility is a critical quality attribute for all sterile products. Sterility of the medicinal product cannot be assured by testing, it needs to be assured by the use of a suitable and validated manufacturing process. Sterility is dependent on several factors such as the bioburden of the formulation components, the sterilisation procedure, the integrity of the

container closure system, (abbreviated as container in this document), and in the case of aseptic processing, the use of satisfactory aseptic technique. Container integrity is discussed in ICH Q8, (formally adopted for human medicinal products only, nevertheless the same principles are also applicable to veterinary medicinal products).

無菌性は、全ての無菌医薬品にとって重要な品質特性である。医薬品の無菌性は、試験によって保証できない。それは、適切であって、かつバリデートがされた製造プロセスの使用によって保証されることが必要である。無菌性は、次のような幾つかの因子によって左右される。

- 処方成分のバイオバーデン (bioburden of the formulation components)
- 滅菌方法 (sterilisation procedure)
- 容器栓システムの完全性 (the integrity of the container closure system)  
この文書では単に容器 (container) として略記する。
- 無菌操作法による場合は、満足のゆく無菌操作法のテクニックの使用  
(the use of satisfactory aseptic technique)

容器の完全性 (container integrity) は、ICH Q8 で議論されている。(ICH は、正式にはヒト用医薬品に対して採択されたものであるが、同じ原則が動物用医薬品に対してもまた適用される。)

Terminal sterilisation is preferred to sterilisation by filtration and/or aseptic processing because it provides a sterility assurance level (SAL) that is possible to calculate, validate and control, and thus incorporates a safety margin. For aseptic processes, a SAL is not applicable as accidental contamination caused by inadequate technique cannot be reliably eliminated by monitoring, control or validation. Therefore, terminal sterilisation provides the highest assurance of sterility and should be used whenever possible. For highly sensitive products such as biological products where terminal sterilisation of the drug product is not possible, aseptic processing under controlled conditions provides a satisfactory quality of the drug product.

最終滅菌 (terminal sterilisation) は、ろ過滅菌、及び／又は無菌操作法よりも、推奨される方法である。なぜならば、最終滅菌法は、予測し (calculate)、バリデートし、そして制御することで、安全性のマージン (safety margin) を組み込むことが可能な無菌性保証レベル (sterility assurance level ; SAL) を与えことが出来るからである。無菌操作法については、SAL を適用できない。その理由は、不適切なテクニックに原因する偶発的汚染 (accidental contamination) は、モニタリング、管理あるいはバリデーションでは、信頼性を以って除去できないからである。それゆえに、最終滅菌は最も高い無菌性保証を提供するものであり、可能な場合には常に採用すべき方法である。医薬品の最終滅菌が不可能な生物学的製剤のような高度に感受性の高い (訳注：すなわち不安定な) 製品 (highly sensitive products) に関しては、管理された条件の下での無菌操作法による加工がその医薬品の満足のゆく品質 (satisfactory quality) を与える。

In addition to those products where the formulation itself prohibits the possibility of terminal sterilisation, the use of aseptic processing can be accepted in certain situations even if the formulation itself can be terminally sterilised if other benefits are gained for the

patients or users of the product. These situations are specified below in section 4.3.

処方成分それ自体が最終滅菌の可能性を禁止されるそれらの (訳注: 生物学的製剤などの) 製品に加えて、例えば、処方成分それ自体が最終滅菌を行えるとしても、他の便益 (benefits) が患者で、あるいは製品のユーザーが得られるのであれば、一定の状況 (certain situations) 下において、無菌操作法による加工の使用を許容することが出来る。それらの状況は、下記の section 4.3. に規定されている。

## 2. Scope (適用範囲)

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

このガイドラインはヒト及び動物用の化学的および生物学的医薬品に対して適用されるものであり、免疫学的な動物用医薬品に対しては、適用されない。

Guidance is provided on the choice of the method of sterilisation, the development and manufacturing data required to support the manufacture of the finished product. The same principles, (choice of method of sterilisation, development data and manufacturing), apply to sterile active substances, excipients and primary containers. Only the information expected in a quality dossier, including information on the need for Good Manufacturing Practice (GMP) certificates, is described. General GMP requirements are not included.

この文書は、滅菌方法の選択、開発、および最終製品の製造を支援するために必要な製造データに関するガイダンスを提供する。同じ原則 (滅菌方法の選択、開発データ、および製造) を、無菌の原薬 (active substances)、添加剤 (excipients) および一次容器 (primary containers) に対して適用する。Good Manufacturing Practice (GMP) 認証に必要な情報を含め、品質添付文書において期待されている情報のみが、このガイドラインに述べられている。一般的な GMP 要求は、このガイドラインに述べられていない。

Terminal sterilisation **by heat and ionising irradiation**, using the reference conditions of Ph. Eur. 5.1.1 “Methods of preparation of sterile products” or other conditions to achieve a SAL of  $\leq 10^{-6}$ , sterilisation by filtration and aseptic processing are considered. Terminal sterilisation by gas and its limitations is also addressed.

Ph. Eur. の 5.1.1 “Methods of preparation of sterile products” の基準条件 (reference conditions)、又は SAL が  $10^{-6}$  以下を達成できる他の条件 (ろ過滅菌および無菌操作法) を併用しての加熱 (heat) およびイオン化照射による最終滅菌も、このガイドラインで考慮している。ガスによる最終滅菌、およびその限界についても、また言及した。

The concepts in this guideline refer only to absence or removal of bacteria and fungi. The

absence, removal or inactivation of viruses, mycoplasma and other adventitious agents, which could contaminate a product, are not considered.

このガイダンスのコンセプトは、細菌および真菌の非存在 (absence) あるいは除去 (removal) のみに言及している。製品を汚染するかも知れないウイルス (viruses)、マイコプラズマ (mycoplasma) およびその他の外来汚染物 (adventitious agents) は、考慮していない。

### 3. Legal basis (法的根拠)

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

このガイドラインは、次のものと併せて読むこと。

- Directive 2001/83 (ヒト用医薬品に係る community code)
- Directive 2001/82/EC (動物用医薬品 ; 修正を付加したもの)
- 現行の欧州薬局方

In addition, this guideline should be read in conjunction with all other relevant directives and regulations, and all relevant Commission, (V)ICH and CXMP guidelines, Q&A documents and other documents as linked to or published on the EMA website ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

更に、このガイドラインは、他の関係する指令 (directives) と規則、および全ての関連するコミッション、(V)ICH (訳注1) および CXMP guidelines (訳注2)、Q&A 文書、および EMA website ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) で公表されているか、あるいはリンクが貼られているその他の文書と関連付けて読むこと。

訳注1 : 動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

<http://labfarmanimalwelfare.seesaa.net/article/331646408.html>

訳注2 : “CXMP guidelines” とは、EMA の下記の2つの委員会が出すガイドラインである。

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

### 4. General requirements (一般的要求)

The guideline concerns only specific requirements relating to sterility and sterile products. For other considerations on the manufacturing of the medicinal product, reference is made to other guidance documents such as Guidelines on Manufacture of the Finished Dosage Form.

このガイドラインは、無菌性および無菌医薬品に係る特定の要求のみに関与している。医薬品の製造についての他の考慮事項は、“Guidelines on Manufacture of the Finished Dosage Form” (訳注) のような他のガイダンス文書への参照を行っている。

（訳注）“EMA/CHMP/QWP/245074/2015”として、3 February 2015 年 02 月 03 日付で Committee for Human Medicinal Products (CHMP)が発行した Draft 文書 “Guideline on manufacture of the finished dosage form” があるので、これを指しているであろう。

<http://www.fdanews.com/ext/resources/files/07-15/07-10-15-EMADraft.pdf?1436459022>

#### 4.1. Manufacturing of sterile medicinal products （無菌医薬品の製造）

Documentation regarding sterilisation and aseptic processing to be included in the quality dossier, Module 3, sections 3.2.P.2 Pharmaceutical development and 3.2.P.3 Manufacture for human products or Part 2 A.4 Development pharmaceuticals and Part 2 B Description of the manufacturing method for veterinary products is presented below. The documentation should be provided for all sites performing sterilisation or aseptic processing related to the medicinal product, regardless of whether the processes are performed in-house or outsourced.

品質添付文書に含めるべき滅菌および無菌操作法による加工に係る文書を以下に示す。品質添付文書には、次のものが含まれる。:

- Module 3, sections 3.2.P.2 Pharmaceutical development and 3.2.P.3 Manufacture for human products
- Part 2 A.4 Development pharmaceuticals and Part 2 B Description of the manufacturing method for veterinary products

そのプロセスが自家 (in-house) か、あるいは外部委託 (outsourced) で行うか否かに関わらず、医薬品についての滅菌および無菌操作法による加工を行う全ての製造所 (sites) にその文書を提供すること。

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

滅菌方法あるいは無菌操作法による加工の選択は、滅菌方法に係る section “4.3 Selection of sterilisation method” に見られるように、その正当化付けを行う (justified) を行うこと。

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

全ての滅菌プロセスは、その正当性を述べない限り (unless justified)、Ph. Eur. (欧州薬局方) の指示に従って行うべきである。

All sterilisation procedures for the active substance, the excipient(s) or the primary containers should be described and the name and address of the site responsible should be stated. Validation data should be provided as described below for each sterilisation process. The required validation data for **terminal microbial reduction processes** is the same as for the sterilisation processes, except for the demonstration of a SAL of  $10^{-6}$  or better.



原薬 (active substance)、添加剤 (excipient(s)) あるいは一次包装容器 (primary containers) の全ての滅菌方法を述べる。及び、その製造所の責任者 (site responsible) の氏名と住所を、各滅菌プロセスについて記載すること。バリデーション・データは、各滅菌プロセスについて、以下に述べるようにして提供すること。最終的微生物低減プロセス (terminal microbial reduction processes) に対する必要なバリデーション・データは、SAL が  $10^{-6}$  それ以上の証明を除いて、滅菌工程と同様である。

When parametric release of sterility is proposed, the Guideline on real time release testing (formerly Guideline on parametric release), EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1 (human products only), the Guideline on Parametric release, EMEA/CVMP/QWP/339588/2005 (veterinary products only) and the text of Ph. Eur. Chapter 5.1.1 should be taken into account.

無菌性のパラメトリック・リリースを提案する場合、次の文書の記載を考慮に入れるべきである。

- Guideline on real time release testing (以前の名称 Guideline on parametric release)  
EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1 (human products only)
- Guideline on Parametric release,  
EMEA/CVMP/QWP/339588/2005 (veterinary products only)
- Ph. Eur. (欧州薬局方) Chapter 5.1.1 のテキスト (訳注: 薬局方の本文)

The levels of bioburden and bacterial endotoxins in the components (active substance, excipients and primary package), as well as those introduced during manufacture and sterilisation can have an impact on the level of bacterial endotoxins in the finished drug product. To ensure an acceptable level of bacterial endotoxins in the finished drug product, the microbiological contamination of the components should be minimal. Specification limits for endotoxins and bioburden in components and bulk solution should be provided where relevant.

処方成分 (原薬、添加剤、および一次包装容器) 中のバイオバーデンおよびバクテリアル・エンドトキシンのレベルは、製造および滅菌中に入ってくるそれらと共に、最終医薬品のバクテリアル・エンドトキシンのレベルにインパクトを与える可能性がある。最終医薬品中のバクテリアル・エンドトキシンが許容されるレベルとなることを保証するために、処方成分の微生物汚染を最小化すべきである。必要な場合は、処方成分およびバルク溶液中のエンドトキシンおよびバイオバーデンの規格限度値を設定すべきである。

Validation data should be provided for all the filters used in the manufacturing process of the finished dosage form. All non-sterilising filters should be validated with regards to solution compatibility and leachable filter materials, the solution to be filtered should be used in the validation unless justified. Additional validation requirements for sterilising filters are described below.

最終投与剤型 (finished dosage form) の製造工程で使用されるフィルターの全てに対して、バリデー

ション・データを与えるべきである。非滅菌用フィルターの全ては、(訳注：ろ過を行う) 溶液との適合性 (solution compatibility)、および溶出して来るろ材成分 (leachable filter materials) に関してバリデートをすべきであり、バリデーションでは、正当化付けがされない限り (unless justified)、ろ過すべき溶液 (訳注：すなわち“薬液”) を使用とすること。滅菌用フィルターに関しての、追加すべきバリデーション用の要求を、以下に述べる。

**High bioburden limits should not be justified by the capacity of the sterilisation process or any bioburden reducing step before sterilisation.**

滅菌プロセスの能力が高い、あるいは何らかのバイオバーデンの低減ステップを滅菌前に行うという理由で、バイオバーデンの限度値を高い (訳注：緩く) 設定すべきではない。

If a secondary container, (e.g. secondary pouch for infusion bags or blisters intended to keep the outside of the primary package sterile), is used to provide a specific protection to the medicinal product, the packaging process should be described. Information should be provided on when the packaging is performed (before or after sterilisation), if the primary package is dry at the time of packaging and any aseptic techniques employed. The proposed routines should be justified from a microbiological perspective. If the use of secondary packaging means additional sterilisation of the drug product is performed, this should be justified with regard to sterility assurance and any potential impact on drug product quality.

もし二次容器 (secondary container) (例えば、一次包装容器の外側を無菌に保つことを目的として、輸液バック (infusion bags) やブリストア (blisters) の二次的なパウチ) を、医薬品に対して特定の保護を与えるために使用するのであれば、その包装プロセスを述べる。もし一次包装が包装 (packaging) を行う時点で乾燥しており、何らかの無菌操作法のテクニックを使用するのであれば、(滅菌前あるいは滅菌後に) 包装を行った時点での情報を提供すること。提案される日常作業 (proposed routines) は、微生物学的な視点からの正当化付け (be justified) を行うこと。もし二次包装容器の使用が、医薬品の追加の滅菌を行うこと意味するものであるならば、これは、無菌性保証 (sterility assurance) 及び医薬品品質への如何なる可能性のあるインパクトに関しても、その正当化付けを行うこと。

### **Steam sterilization (蒸気滅菌)**

**$F_0 \geq 8$  minutes is required for all steam sterilisation processes. Method (e.g. saturated steam cycle, air/steam-overpressure cycle, vacuum phase), pressure, time and temperature of the sterilisation cycle and a bioburden limit should always be stated.**

全ての蒸気滅菌プロセスは、 $F_0$  が 8 以上であることが要求される。滅菌サイクルの方法 (例えば、飽和蒸気滅菌サイクル、空気/蒸気-過圧サイクル、減圧フェイズ (訳注：空気除去フェイズ))、圧力、時間及びバイオバーデンの限度値は、常に提示すること。

The cycle lethality, in terms of  $F_0$ , should be stated, if used as an additional control measure. The lowest temperature used to determine  $F_0$  should be stated.

もし、付加的な管理方法（additional control measure）として工程の致死能力（cycle lethality）を使用するのであれば、その工程の致死能力（cycle lethality）を、 $F_0$  の観点から述べること。 $F_0$  の測定に使用した最も低い温度（訳注： $F_0$  の計算を開始する最初の温度）を述べること。

Further information regarding the  $F_0$  concept and microbial reduction is provided in Ph.

Eur. 5.1.5. Application of the  $F_0$  concept to steam sterilisation of aqueous preparations.

$F_0$  概念と微生物の低減に係る更なる情報は、Ph. Eur. (欧州薬局方) 5.1.5. “Application of the  $F_0$  concept to steam sterilisation of aqueous preparations” に述べられている。

**For terminal sterilisation using a reference condition of the Ph. Eur. 5.1.1, ( $\geq 121$  °C,  $\geq 15$  min in all units), validation data for the sterilisation cycle is not required.** In all other cases physical and biological validation of the sterilisation cycle should be provided, to demonstrate a SAL of  $10^{-6}$  or better, as described in Ph. Eur. 5.1.1. The SAL of such a sterilisation process should be calculated from the maximum bioburden per container.

Ph. Eur. (欧州薬局方) の基準条件（reference condition）（全ての単位容器で  $121^\circ\text{C}$  以上、15 分間以上）を使用する最終滅菌に対しては、滅菌サイクルのバリデーション・データは、要求されない。その他の全ての場合において、Ph. Eur. 5.1.1. に述べられているようにして、SAL の  $10^{-6}$  以上を証明するために、滅菌サイクルの物理的および生物学的バリデーションを規定すること。そのような滅菌プロセスの SAL は、1 容器当たりの最大バイオバーデン（maximum bioburden per container）から算出すべきである。

If, in exceptional cases, steam sterilisation is performed with drug product temperature below  $115$  °C during the holding phase, this should be scientifically justified and supported by extended data, for instance, by evaluation of heat resistance for the bioburden per batch, as cycle lethality decreases significantly with decreasing temperature. Heat treatment at a temperature below  $110$  °C is not acceptable for sterilisation purposes.

もし、例外的な事例において、蒸気滅菌を滅菌温度保持段階（holding phase）中に医薬品の温度を  $115^\circ\text{C}$  以下で行うのであれば、これを科学的な妥当性を示し、例えば、温度を低くすることで、サイクルの致死力が大きく減少するが、各バッチについてのバイオバーデンの熱抵抗性を評価することにより、拡張されたデータ（extended data）で裏付けをすべきである。 $110^\circ\text{C}$  以下の温度での加熱処理は、滅菌を目的としたものとしては、受け入れることが出来ない。

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

必要な場合は、全ての容器で、 $10^{-6}$  未満とならない SAL が得られていることを証明するための、十分なバリデーション・データを提出すべきである。それらのデータは、少なくとも、以下の

ものを含むべきであるが、これに限定されるものではない。

- **Load mapping distribution (cold spots) – summary or confirmation of performance;**  
ロード（載荷物）の温度マッピングデータ（コールド・スポット） – 実施の要約または確認；
- **Physical and biological cycle effect confirmation summary of at least three autoclave runs ensuring:**  
(訳注：次の事項について) 少なくとも3回のオートクレーブ運転の物理的および生物学的サイクルの影響の要約を確認する：
  - **Sufficient time at or above nominal temperature in the whole autoclave;**  
オートクレーブ全体が、公称温度 (nominal temperature) で、またはそれ以上の温度で、十分な時間を保たれること
  - **Acceptable temperature differences between thermocouples in the load;**  
ロード（積荷物）中の熱電対の間の温度差が許容範囲にあること
  - **Acceptable  $F_0$  variability within the load;**  
ロード（積荷物）内の  $F_0$  の変動が許容範囲にあること；
  - **Relationship between physical and biological validation.**  
物理的および生物学的バリデーション間の関連性
- **For processes carried out at  $\leq 115$  °C the following additional data should be provided:**  
115 °C 以下で行うプロセスでは、以下の追加データを提供すること：
  - **A justification for the start point of the sterilisation phase;**  
滅菌フェイズ（訳注：滅菌ターマーが ON となる）のスタート時点の正当性の証明
  - **Several relevant biological indicators could be included in the validation to demonstrate sensitivity to the process.**  
バリデーションには、そのプロセスの感度を証明するために、幾つかの関連するバイオリジカル・インジケータを含めるべきである。

For the biological validation, a biological indicator as described in Ph. Eur. chapter 5.1.2 *Biological indicators of sterilisation* should be used.

生物学的なバリデーションに関しては、Ph. Eur. chapter 5.1.2 “*Biological indicators of sterilisation*” に述べられているようなバイオリジカル・インジケータを使用すべきである。

A limit for bioburden should be established. For aqueous solutions, a maximum bioburden limit of 100 CFU/100 ml (TAMC) is acceptable for active substances, excipients and drug product formulations without further justification. Other testing regimes to control bioburden at the defined level could be accepted.

バイオバーデンの限度値を確立すべきである。水溶液に関しては、100 CFU/100 mL (TAMC)の最大バイオバーデン限度値が、原薬、添加剤、および医薬品処方に適切なものであり、この場合には更なる妥当性の理由付けは不要 (without further justification) である。規定されたレベルにバイオバーデンを制御するための、他の試験形態 (testing regimes) も許容されるであろう。

### Dry heat sterilization (乾熱滅菌)

Time and temperature of the sterilisation cycle and a bioburden limit should always be stated.

滅菌サイクルの時間と温度、及びバイオバーデンの限度値は、常に、記載すること。

**In the case of terminal sterilisation using a reference condition of the Ph. Eur. 5.1.1, no validation data of the sterilisation cycle is requested.**

Ph. Eur. 5.1.1 に記載されている基準条件 (reference condition) を使用しての最終滅菌の場合は、滅菌サイクルのバリデーションは、要求されない。

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

Ph. Eur.の基準条件よりも低い温度と時間での最終滅菌サイクルについては、SAL が  $10^{-6}$  以上であることを証明するために、Ph. Eur. 5.1.1 に述べられているような、その滅菌サイクルの物理的および生物学的バリデーションを提供すべきである。そのような滅菌プロセスの SAL は、容器当たりの最大バイオバーデンから算出すべきである。

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

要求されている場合には、 $10^{-6}$  以上の SAL が全ての容器で得られていることを証明するために、十分なバリデーション・データを提出すべきである。提出されたデータは、少なくとも以下の事項を含むべきである。ただし、これに限定されるものではない。

- Load mapping distribution (cold spots) – summary or confirmation of performance;

載荷物の温度マッピング分布 (コールド・スポット) — 性能の要約、または確認 ;

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

(訳注 : 次の事項について) 少なくとも 3 回のオートクレーブの試行で確認した所の、物理的および生物学的サイクルの影響の要約 :

– Sufficient time at or above nominal temperature in the whole dry heat sterilisation cabinet;

乾熱滅菌キャビネット全体において、公称温度 (nominal temperature) あるいはそれ以上の温度で、十分な時間があること。

– Acceptable temperature differences between thermos-couples in the load;

ロード (積荷物) 中の熱電対の間の温度差が許容範囲にあること

– Acceptable lethality variability within the load;

ロード (積荷物) 内の  $F_0$  の変動が許容範囲にあること ;

– Relationship between physical and biological validation.

物理的および生物学的バリデーション間の関連性

For the biological validation, a biological indicator as described in Ph. Eur. chapter *Biological indicators of sterilisation* should be used.

生物学的なバリデーションに関しては、Ph. Eur. chapter *Biological indicators of sterilisation* に述べられているバイオリジカル・インジケータを使用すべきである。

A limit for bioburden should be established. A maximum bioburden limit of 100 CFU/100 g or ml (TAMC) is acceptable for active substances, excipients and drug product formulations without further justification. Other testing regimes to control bioburden at the defined level could be accepted.

バイオーバーデンの限度値を確立すべきである。原薬、添加剤、および医薬品処方に対して、100 CFU/100 g or ml (TAMC) の最大バイオーバーデン限度値は、許容されるものであり、この場合には更なる正当性の理由付けは不要 (without further justification) である。規定されたレベルでのバイオーバーデンの制御に対する他の試験上の形態も許容される。

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

ガラス器具の滅菌と脱パイロの両方に対しては、バリデートされた時間で 220°C 以上での温度

の乾熱が、頻繁に使用される。この場合は、耐熱性エンドトキシンの 3 log 以上の減少の証明を、バリデーションの判断基準として使用することが出来る。

### **Ionization radiation sterilisation**（イオン化照射滅菌）

Data as requested in Note for Guidance “The use of Ionization Radiation in the Manufacture for Medicinal Products” should be provided, supplemented as necessary by data requirements given in ISO 11137 and Ph. Eur. chapter 5.1.1. Where any requirements in ISO 11137 are in contradiction to requirements stated in any Note for Guidance issued by the EMA, the requirements of the Note for guidance apply.

Note for Guidance “The use of Ionization Radiation in the Manufacture for Medicinal Products”において求められているようなデータは、必要に応じて、ISO 11137 および Ph. Eur. chapter 5.1.1.に述べられているようなデータを補強して、提出すべきである。ISO 11137 の要求事項が、EMA により発行された何れかの Note for Guidance に述べられている要求と矛盾をする場合は、Note for guidance の要求を適用する。

### **Gas sterilisation**（ガス滅菌）

This method provides sterilisation of the surface of the goods only. It is mainly employed for sterilising packaging materials and equipment, and has therefore not been included in the decision tree. To ensure adequate sterility, sufficient penetration by gas and moisture is essential. This should be followed by a purging process to ensure that any residues of gas or related transformation by-products are below concentrations that could give rise to toxic effects during use of the product. The effectiveness of the purging process should be demonstrated.

この方法は、物品の表面のみ滅菌を与える。主として、包装資材と機器を滅菌するために使用され、それゆえ、デシジョン・ツリーには含まれていない。適切な無菌性を保証するために、ガスおよび湿度の十分な浸透が必須の事項である。（訳注：滅菌用の）ガス、あるいは関連する変質した副産物（related transformation by-products）の残留は、その製品の使用中の毒性効果を生じないようにするために、（訳注：滅菌工程後に）曝気プロセス（purging process）を（訳注：滅菌行程の）後に続けるべきである。曝気プロセスの有効性は、証明をすべきである。

Gas sterilisation of dry powders is not acceptable unless other methods of sterilisation are not feasible and its use is scientifically justified. The substance should be sterile filtered and crystallised under aseptic conditions in order to minimise bioburden and entrapment of microorganisms within the crystals. Convincing evidence should be provided demonstrating that the product is not susceptible to compression preventing gas and

### moisture penetration during sterilisation.

乾燥粉体のガス滅菌は、他の滅菌方法が使用できず、かつその使用が科学的に妥当性を述べられることが出来ない限り、許容されない。それらの物質は、(訳注：いったん溶解して) 無菌ろ過し、バイオバーデンと結晶内への微生物の取込みを最小限とするような無菌操作法の条件の下で、再結晶化する。製品は、滅菌中にガスおよび水分の浸透を防ぐための打錠 (compression) に感受性を持たないことの、説得力のある証拠 (convincing evidence) を提出すべきある。

(訳者注：下線部は、意味不詳である。訳文の検討が必要である。打錠が可能な粉体では、そのように打錠されることで、滅菌ガスの揮散が阻まれることを心配しているのか?)

A description of the apparatus, quantitative data on the mixture of gases to be used, the bioburden prior to sterilisation, the time of exposure to the gas, the temperature and humidity prior to and during each step of the sterilisation cycle, and, if applicable, the conditions for the removal of any toxic gas residues should be provided. These conditions should be monitored by appropriate in-process controls with justified acceptance limits. 以下のことについての記載を提出すべきである。

- ・装置
- ・使用するガスの混合物についての定量的なデータ
- ・滅菌前のバイオバーデン
- ・ガスの暴露時間
- ・滅菌サイクルの前および各ステップ中の温度と相対湿度
- ・(該当する場合は) 毒性を持つガス残存物の除去の条件

これらの条件は、正当性を持って設定した許容限度値 (justified acceptance limits) での、適切な工程内管理によってモニターすべきである。

Results of the process validation should demonstrate a SAL of  $10^{-6}$  or better and removal of any toxic gas residues to an acceptable level in line with current guidelines.

そのプロセスバリデーションの結果は、SAL が  $10^{-6}$  以上で、如何なる毒性の存存物も、現行のガイドラインと一致した許容レベルまで除去されたことを証明すべきである。

The effectiveness of the process should be routinely checked for every product batch using a suitable biological indicator and by product sterility testing.

プロセスの有効性は、適切なバイロジカル・インジケータの使用と、製品の無菌性試験によって、日常的にチェックすべきである。

Ethylene oxide (ETO) is a gas which is highly toxic. ETO sterilisation is only acceptable if no other method of sterilisation is possible. The process should be developed and validated according to ISO 11135. Residual genotoxic impurities (for instance ETO and halogenated ethylenehydrines) should be evaluated in accordance with the requirements of ICH M7, unless the product is outside the scope of that guideline. For products outside the scope of



ICH M7 the limits below apply.

酸化エチレン (Ethylene oxide ; ETO) は、高度な毒性を有するガスである。ETO 滅菌は、他の滅菌方法が適用できない場合のみ許容されるものである。そのプロセスは、ISO 11135 に従って開発し、バリデートをすべきである。残存する遺伝毒性不純物 (genotoxic impurities) (例えば、ETO、およびハロゲン化した ethylenehydrides) は、ICH M7 の要求に従って評価すべきである。ただし、その製品がそのガイドラインの適用範囲外にある場合は除く。例えば、ICH M7 の範囲外にある製品に対しては、以下の限度値が適用される。

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

For empty containers intended to be filled with aqueous products, (e.g. prefilled syringes), the need to justify the use of ETO in the sterilisation of the container prior to filling can be waived, provided the container itself fulfils the requirements of ICH M7, as the degradation kinetics of ETO in an aqueous medium have been sufficiently demonstrated.

もし、水溶性の媒体 (aqueous medium) 中の ETO の分解機構が十分に証明されているために、その容器自体が ICH M7 の要求を満たすのであれば、水溶液の充填を目的とする空容器 (例えば、プレフィルド・シリンジ) に対しては、充填に先立っての当該容器の滅菌における ETO の使用を正当化する必要性を、撤回させることが出来る。

### Sterile filtration (無菌ろ過)

The type and number of sterilising filters, filter area, material and nominal pore size should be described together with a description of the filter integrity testing (principle of the test and details when the tests are performed including limits before and after filtration). **The integrity of the sterilised filter should be verified before use but after its sterilisation unless specifically justified and validated, and should be confirmed immediately after use.**

Nominal pore sizes of 0.22 µm or less are acceptable without further justification, in accordance with Ph. Eur.

滅菌用フィルターのタイプと数、フィルターの (有効ろ過) 面積、フィルターの材質、および公称孔径を、フィルターの完全性試験 (試験の原理と、その試験をろ過前後の限度値を含む、試験の実施の詳細) の記述とともに記載する。滅菌済みフィルターの完全性は、特別に正当性を述べかつバリデートを行わない限り、その滅菌後ではなく、使用前に確認すべきである。そし

て、使用後直ちに、（訳注：完全性を）確かめるべきである。Ph. Eur.（欧州薬局方）に従って、0.22 μm 以下の公称孔径が、許容されるものであり、この場合は、更なる正当性を示す必要がない。

For routine commercial manufacturing, bioburden testing should be performed on the bulk solution immediately before sterile filtration. If a pre-sterilising filter is additionally installed, the filter closest to the filling point in the final container is generally characterised as the sterilising filter. The sampling for bioburden testing may be performed prior to the pre-filtration, provided that no holding time is scheduled for the solution between the two filtration steps.

日常的な商業生産では、無菌ろ過を行う直前のバルク溶液で、バイオバーデン試験を行うべきである。もし滅菌用のプレフィルター（pre-sterilising filter）を、付加的に設置しているのであれば、一般的には、最終容器でのろ過ポイントに最も接近しているフィルターを、滅菌フィルターとして特徴づけがなされる。バイオバーデン試験のサンプリングは、保持時間（holding time）がその2つのろ過ステップの間に設定していない限り、前ろ過（pre-filtration）より、手前（訳注：上流側）で行うことになるであろう。（訳注：2つのろ過の間で、微生物が増殖するような保持時間があれば、サンプリング箇所が異なってくる・・・との意味）。

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

殆どの状況においては、「NMT 10 CFU/100 ml (TAMC)」（総好気性菌数が 10 CFU/100 ml 以下）が、バイオバーデン試験として許容されるものである。もし、プレフィルターが予防措置（precaution）としてのみ付け加えられていて、ろ過前のバルク溶液がより高い菌数をもつことは無いといっても、その限度値はプレフィルターの前に対しても適用されるものであり、これは GMP の視点から強く推奨されるものである。前ろ過（pre-filtration）のバイオバーデン限度値が 10 CFU/100 ml より高いことは、それが非常に高い微生物汚染を持つことが知られている出発物質（starting material）に由来するものであるならば、許容されるであろう。そのような場合、一段目のフィルター（first filter）は、2段目のろ過（last filtration）の前で、10 CFU/100 ml 以下のバイオバーデンを達成できることが推奨される。バイオバーデンは、その試験方法の感度を保証するために、製品の 100mL のサンプルで試験をすべきである。その規定されたレベル（defined level）にバイオバーデンを管理する他の試験の形態は、もしそれが適切に正当性を示されれば、許容されるであろう。

Filter validation data should be included. The filter should be validated with regards to bacterial retention capacity, solution compatibility and leachable filter materials. The solution to be filtered should be used in the validation unless justified, (for instance when the pre-filtration integrity test is performed using water for injections during routine production).

フィルターのバリデーション・データを、含めるべきである。フィルターは、細菌捕集性能 (bacterial retention capacity)、溶液適合性 (solution compatibility) およびフィルター溶出物 (leachable filter materials) に関して、バリデートをすべきである。バリデーションで使用する溶液は、その正当性 (例えば、ろ過前の完全性試験は、日常生産中は注射用水を使用して行う場合など) が立証できない限りにおいては、ろ過すべき溶液 (訳注: いわゆる“薬液”) を使用すべきである。

**If a sterilising filter is used for more than one working day or is re-used for additional batches**, the total filtration time and the number of batches the filter is used for should be stated and justified. **If re-used, the filter should be dedicated to a single product and sterilised before re-use.** Its integrity should be tested before and after each use. Suitable evidence of the bacterial-retention capability after challenging the filter system to simulate exposure during a campaign should be provided. This simulation should include any physical handling of the filter during its use, such as maximum combined sterilisation time and temperature, integrity testing, mechanical handling and maximum filtration volume at maximum pressure.

もし滅菌用フィルターを一作業日以上 (more than one working day) で使用するか、追加的なバッチ (additional batches) に再使用するのであれば、そのフィルターで使用するろ過の時間と回数を記載し、正当性の理由付けをすべきである。もし再使用するのであれば、そのフィルターを単一製品専用として、使用前に滅菌すべきである。その完全性は、使用前および各使用後に試験をすべきである。キャンペーン生産中の暴露をシミュレートするために、そのフィルターシステムをチャレンジした後 (訳注: 再使用した後?) の細菌捕集能力の適切な証拠を提出すべである。このシミュレーションには、その使用中のフィルターのあらゆる物理的な取扱いを含めるべきである。その「あらゆる物理的な取扱い」とは、例えば、滅菌時間と温度の組み合わせの最も過酷な条件 (maximum combined sterilisation time and temperature)、完全性試験 (integrity testing)、機械的な取扱い (mechanical handling)、および最大圧力での最大ろ過液量 (maximum filtration volume at maximum pressure) である。

The maximum holding time between bulk solution preparation and sterile filtration should be stated, minimised and appropriately supported by data.

バルク溶液調製と無菌ろ過の間の最大保持時間 (maximum holding time) を記載し、最小となるように設定し、かつ、データにより適切に裏付けをすべきである。

If a sterile bulk solution is not filled immediately into the final product containers, the

sterile filtration should, unless justified, be repeated immediately before filling in containers.

もし無菌のバルク溶液を、最終容器中に直ちに充填しないのであれば、(妥当性を立証されていない限りにおいては)、容器中に充填する直前に、無菌のろ過を繰り返すべきである。

(訳注：無菌ろ過後の溶液の保持時間を最小とするような処置をとるとの意図であろう)

### **Aseptic processing** (無菌操作法)

Aseptic processing is not considered to be a sterilisation process as it does not reduce any microbiological contamination but only concerns techniques to process sterile components without adding any microbiological contamination.

無菌操作法 (aseptic processing) は滅菌プロセスとは考えるべきではない。というのは、微生物汚染が減少しなばかりか、何らかの微生物汚染を加えることなしに、無菌の処方成分を加工することについて、技術上の懸念がある、という理由による。

For aseptic processes, information on the bulk holding time before filling and on the filling time should be stated and appropriately supported by data. The times should be minimised. The grounds for holding times longer than 24 hours should be justified and evidence should be provided demonstrating that microbial contamination is not possible during processing, (e.g. tightness of tanks, plumbing, any transportation of storage tank and storage conditions).

無菌操作法プロセスに関しては、充填前のバルクの保持時間および充填時間についての情報を記載し、適切なデータにより裏付けるべきである。その時間は、最小のものとするべきである。保持時間が 24 時間以上となる根拠 (grounds) は、妥当性を立証すべきであり、そのプロセス (例えば、タンクの気密性、ポンピング、保管タンクの移送、および保管条件) 中に、微生物汚染の可能性が無いとの証拠を提出すべきである。

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

培地充填の結果が、提案されている保持時間および充填時間を裏付けるということの確認をするべきである。培地充填の実際の結果が、GMP の管理範囲 (field) に入ること、および、それを日常的に示す必要はないが (訳注：培地充填はしてもその詳細を必ずしも申請書を提出する当局に示す必要はない・・・との意味か?)、ある状況下では、関係当局により (訳注：培地充填試験の実施の製造部門側に係る記録を) 求められることがあるかも知れない。というのは、そのようなデータが提案される保持時間および充填時間を正当化するために重要だからである。

Sterile primary packaging materials should be used for aseptically processed products.

製品を無菌的に加工 (aseptically processed) するには、「無菌の一次包材」(sterile primary packaging materials) を使用すべきである。

Where blow-fill-seal technology is used for aseptically processed products, summary validation data should be provided to confirm that the container produced is sterile. The bioburden of the material(s) used for the manufacture of the blow-fill-seal container should be controlled.

製品の無菌操作法による加工に blow-fill-seal 技術を使用する場合、製造された容器が無菌であることを確認するためのバリデーション・データの要約を提供すべきである。blow-fill-seal 容器の製造に使用する原材料 (単数もしくは複数) のバイオバーデンは、管理すべきである。

#### 4.2. Good manufacturing practice for sterile active substances and sterile excipients

(無菌原薬および無菌添加剤の GMP)

The basic GMP requirements for active substances used as starting materials (European Union (EU) GMP guide part II) only apply to the manufacture of sterile active substances up to the point immediately prior to the active substance being rendered sterile. The sterilisation and aseptic processing of sterile active substances is considered to be a step in the manufacture of the medicinal product and shall be performed in accordance with GMP for medicinal products. This implies that for any active substance manufacturer who performs sterilisation and subsequent aseptic handling of the active substance, a valid manufacturing authorisation or GMP certificate from an EEA authority or from an authority of countries where mutual recognition or other Community arrangements apply has to be submitted.

出発物質として使用される原薬の基本的な GMP 要求は (European Union (EU) GMP guide part II) は、無菌としようとする原薬の直前の時点までの、無菌原薬の製造に対してのみ適用される。無菌原薬の滅菌と無菌操作法による加工は、医薬品の製造の段階にあると考えられるので、それは医薬品の GMP に従うべきと考えられる。これは、原薬の滅菌とその後の無菌操作法による取り扱いを行う原薬製業者については、EEA (訳注) 当局からの、あるいは相互承認 (mutual recognition) もしくは他の Community arrangements が発行した所の、有効な製造承認 (valid manufacturing authorisation) または GMP 証明 (GMP certificate) を提出すべきことを意味する。

訳注 : EEA は、欧州経済領域: European Economic Area の略称である。

Similarly, for sterile excipients, any sterilisation and aseptic processing should be performed in accordance with GMP for medicinal products with the same requirements as described above for sterile active substances.

同様に、無菌の添加剤については、無菌原薬について上記に述べたような同じような要求を持つ医薬品の GMP に従って、何らかの滅菌と無菌操作法での加工を行うべきである。

The same GMP and data requirements also apply to sterile active substances and excipients supported by a Certificate of Suitability issued by the EDQM.

同一の GMP 要求とデータ要求は、EDQM によって発行される Certificate of Suitability (適合性証明) によって裏付けされる無菌の原薬および添加剤にも適用される。

#### 4.3. Selection of sterilisation method (滅菌方法の選択)

Products intended to be sterile should be terminally sterilised in their final container whenever possible, as clearly stated in the Ph. Eur., general chapter 5.1.1. When terminal sterilisation by heat is not possible, the application of an alternative method of terminal sterilisation, sterilising filtration and/or aseptic processing may be considered. **It is recognised that terminal sterilisation processes utilising conditions other than the Ph. Eur. reference conditions may be developed to provide satisfactory sterility assurance levels and such alternative processes may be acceptable when properly validated.**

無菌であることを目的とする製品は、Ph. Eur. に general chapter 5.1.1. に明確に述べられているように、可能な場合は、その最終容器中で最終的に滅菌すべきである。熱による最終滅菌が出来ない場合は、最終滅菌の代替法である無菌ろ過 及び/又は 無菌操作法の適用を考慮してもよい。Ph. Eur. の基準条件以外の条件を使用する最終滅菌プロセスは、以下の両方を満たした場合には、許容されるであろう。

- ・満足できるような無菌性保証レベルを提供すること。かつ、
- ・そのような変法のプロセスが適正にバリデートされていること。

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

もし、Ph. Eur. に述べられている (蒸気、乾熱、イオン化照射、ガス滅菌、および無菌ろ過) 以外の原理を使用した滅菌プロセスを、製品の滅菌に使用することを目的とするのであれば、申請者は、その方法の受容性 (acceptability)、および必要とされる文書化に関して科学的アドバイスを求められることを考慮すべきであろう。

During the manufacturer's evaluation of whether a terminal sterilisation cycle is possible, substantial efforts should be made to enable terminal sterilisation. If the active substance or some key component of the formulation is shown to degrade significantly or an impurity limit is exceeded during shelf-life under even the least stressful terminal sterilisation

conditions, the efforts made to develop a formulation capable of undergoing terminal sterilisation should be presented in the development section.

最終滅菌サイクルが可能かどうかを製造業者が評価する間には、それが最終滅菌を可能とするような十分な努力をすべきである。もし原薬、あるいは処方 of 幾つかの重要な成分が、最もストレスの少ない最終滅菌条件の下で行った場合でも大きく低下するか、あるいは有効期間 (shelf-life) 中に不純物限度値を超えることが示されるのであれば、考慮している最終滅菌の出来る処方の開発を行った努力を、(訳注：申請書の) 開発のことを記載するセクションの項に、提示すること。

In case of medicinal products containing highly sensitive active substances, (e.g. proteins or heat labile biological substance), where it is well known that terminal sterilisation is not possible, a justification based on a scientific rationale is generally acceptable and further justification of the choice of aseptic processing discussed later in section 4.3 may not be needed.

最終滅菌法が不可能であることが良く知られている、非常に感受性が高い原薬（例えば、たん白質や熱に不安定な生物学的な物質）を含む医薬品の場合、科学的な論理的根拠 (scientific rationale) に基づく正当性立証が許容されるものであり、したがって、section 4.3 (訳注：4.2 項の誤りか？ それとも別文書の項か？) の後半で議論された、無菌操作法による加工の選択についての、それ以上の正当性の理由付けは、必要ではない。

The principles for the choice of sterilisation process are presented in the form of decision trees in section 5 of this guideline.

滅菌方法の選択の原則は、このガイドラインの section 5 において、デシジョン・ツリーの形で示されている。

For products where terminal sterilisation is not possible and aseptic processing is proposed, the decision trees should be considered to be applied to individual components of the formulation. Also, **the possibility of applying a terminal microbial reduction process may be evaluated.** It is emphasised that this additional microbial reduction process should not compensate for poor aseptic manufacturing practice. The same requirements for the aseptic part of the process apply as for products manufactured without such an additional microbial reduction process. In case of any non-compliance in the course of sterile filtration and/or in the aseptic manufacturing chain, decisions on whether to release batches should not rely on the terminal microbial reduction process.

最終滅菌が出来ず、無菌操作法による加工が提案されている製品については、デシジョン・ツリーは、(訳注：製品ではなく) その製品処方の個々のコンポーネントに適用することを考慮している。また、**最終的微生物減衰プロセス (terminal microbial reduction process) の適用も評価しても良い。** この付加的な微生物減衰プロセスは、無菌操作法による製造規範の脆弱の穴埋めとして行うべきではない。プロセスの無菌操作法のこの部分に対する同じ要求は、そのような付加的な微生物

物減衰プロセスを持たなくて製造される製品に対しても適用される。無菌ろ過の過程において、及び／又は 無菌操作法による製造のチェーン（訳注：一連のつながり）において如何なる法令非遵守（non-compliance）があった場合も、当該バッチの出荷を行うか否かの決定は、最終的な微生物減衰工程があることに依存すべきではない。（訳注：“最後に熱など掛けているから、汚染菌は死滅しただろう”との判断をしてはならない…どの意味。）

**A change in shelf-life or storage conditions caused by a terminal sterilisation process is not in itself a reason to allow aseptic processing, unless the new storage condition or shelf-life would cause problems in the use of the product.**

最終滅菌プロセスが原因する有効期限（shelf-life）または保管条件（storage conditions）の変化は、それ自体では、無菌操作法を許すとの理由とはならない。ただし、新たな保管条件や有効期間が、その製品の使用の問題を生じる場合は除く。

**Aseptic processing cannot be accepted based solely on an increase in impurity levels upon terminal sterilisation without further justification. An increased level of impurities above the ICH Q3B or VICH 338 GL11 identification or qualification limit does not necessarily preclude terminal sterilisation of the medicinal product. The risk induced by the degradation should be balanced with the risk induced with an aseptic manufacturing method also taking in account the posology of the product and the nature of the degradation products. Attempts to find terminal sterilisation conditions adjusted to give acceptable impurity levels based on degradation mechanisms of the active substance and the actual bioburden should be described in the quality dossier.**

最終滅菌で不純物レベルが増加するという理由だけで、無菌操作法による加工を許すということとは出来ない。その場合には、さらなる正当性の理由付けが必要である。ICH Q3B あるいは VICH GL11 の同定（identification）と適格性評価限度以上の不純物レベルの増加は、必ずしも医薬品の最終滅菌を排除することにならない。劣化によって生じるリスクは、製品の用法・用量（posology；薬量学）とその分解生成物の性質も考慮に入れて、無菌操作法による製造方法で得られるリスクと、均衡させるべきである。原薬の分解メカニズムと実際のバイオバーデンに基づき、許容されるような不純物レベルにあった最終滅菌法条件を模索したことは、品質添付文書に記載すること。

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

以下の箇条書き（bullet points）に述べられているような場合においては、無菌性操作法の使用が許容される。もし、処方それ自体が最終的な滅菌が可能な場合であっても、それは許容されるであろう。無菌操作法によるアプローチは、明確に文書化し、説明し、科学的に妥当性を証明すべきである。そのような事例は、次のようにして正当性を証明すべきである。:



- **User benefit provided by a container that cannot be terminally sterilised such as:**  
最終的な滅菌出来ない容器により与えられる使用者の便益。例えば：
  - **Eye drop containers enabling administration of single drops to the eye;**  
目への単一状態の液滴の投与を可能とする点眼容器
  - **Containers enabling non parenteral multi-dose preservative free medicinal product formulation for human use;**  
ヒト用の、注射ではない（non parenteral）、防腐剤のっていない多回投与の医薬品を可能とする容器；
  - **Enhanced ease of administration, for instance the use of a pre-filled pen compared to a vial;**  
投与の容易性を高める場合。例えば、バイアルと比較して、プレフィルドのペンのような事例；
  - **Safer handling of toxic products, for instance plastic vials instead of glass vials for cytotoxic medicinal products.**  
毒性医薬品の取扱いの安全性を高める場合、例えば、細胞毒性をもつ医薬品について、ガラス・バイアルの代わりにプラスチックバイアルを使用するといった事例。

The choice to use a heat-labile packaging material cannot in itself be the sole reason for not using a terminal sterilisation process and alternative materials could be examined; **for instance, polypropylene is not as sensitive to heat as polyethylene and could allow terminal sterilisation. Thus, a discussion regarding the efforts made to develop a container that may be terminally sterilised should be included.**

熱に不安定な包装材料を使用するとの選択は、それ自体は、最終滅菌プロセスを使用しないとの唯一の理由にならならず、別の材質を調べるべきである。: **例えば、ポリプロピレンは、ポリエチレンのように熱に対して脆弱でないので、最終滅菌をすることが可能である。それゆえ、最終的に滅菌が出来るような容器の開発に対してなされた努力についての議論を含むべきである。**

- **Enabling as long a shelf-life as possible for radiopharmaceutical medicinal products with a shelf-life of less than one week.**  
1週間未満の有効期間（shelf-life）を持つ放射性医薬品に対して、より長い有効期間を可能とするもの

The acceptability of aseptic processing should be based on the application of the decision

tree and a risk assessment. The bullet points below are not intended to be used to justify aseptic processing as such, but are only intended to provide guidance on issues that are considered when evaluating the acceptability of a sterilisation or aseptic process.

Considerations include (but are not limited to):

無菌操作法による加工の受容は、デシジョン・ツリーとリスク・アセスメントの適用に基づくべきである。以下の箇条書きは、そのような無菌操作法の正当性の証明に使用することを意図したものではなく、滅菌か、無菌操作法かの受容を評価する時に、考慮すべき問題についてのガイダンスを与えることのみを目的としている。考慮事項（これに限定されるものではないが）として、次のようなものが含まれる。:

- Evidence that the proposed packaging with enhanced user benefits is fit for purpose;  
ユーザーの便益を高めとの提案された包装が、その目的にフィットすることの証拠;
- Stability of the active substance, the degradation mechanism(s) and the toxicity of impurities formed during the sterilisation process;  
原薬の安定性、分解（劣化）のメカニズム（単数または複数）、および滅菌プロセス中に形成された不純物の毒性;
- **The volume to be administered per dose. Large volume parenterals should be terminally sterilised whenever possible.**  
1回の投与あたりの容量。大容量注射剤は、可能であれば最終滅菌をすべきである。

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

結論として、選択された滅菌法あるいは無菌操作法についての正当性の理由付けは、十分なベネフィット・リスクの評価を含むべきであり、かつ適切な開発努力が行われたことを証明すべきである。

## 5. Decision trees (デシジョン・ツリー)

The decision trees are intended to assist in the selection of the optimal sterilisation method taking into account the various issues to be considered. When moving down the decision trees, the methods generally show decreasing levels of sterility assurance and therefore the first possible option should normally be chosen. The decision trees have been elaborated primarily for products containing chemical active substances, but may be applicable also to other types of products. In the case of biological products, an alternative approach may be appropriate.

このデシジョン・ツリーは、考慮すべき様々な問題を注意しながら、最適な滅菌方法の選定を助けることを目的としている。デシジョン・ツリーを下の方に動かしてゆくと、その方法も、一般に、無菌性保証のレベルも下がってゆくことが示される。それゆえ、通常は、最初の段階にある、可能性のあるオプションを選択すべきである。デシジョン・ツリーは、主として化学的原薬を含む製品について述べられているが、他のタイプの製品にも適用が可能であろう。生物学的製品の場合、別のアプローチもまた適正であるかも知れない。

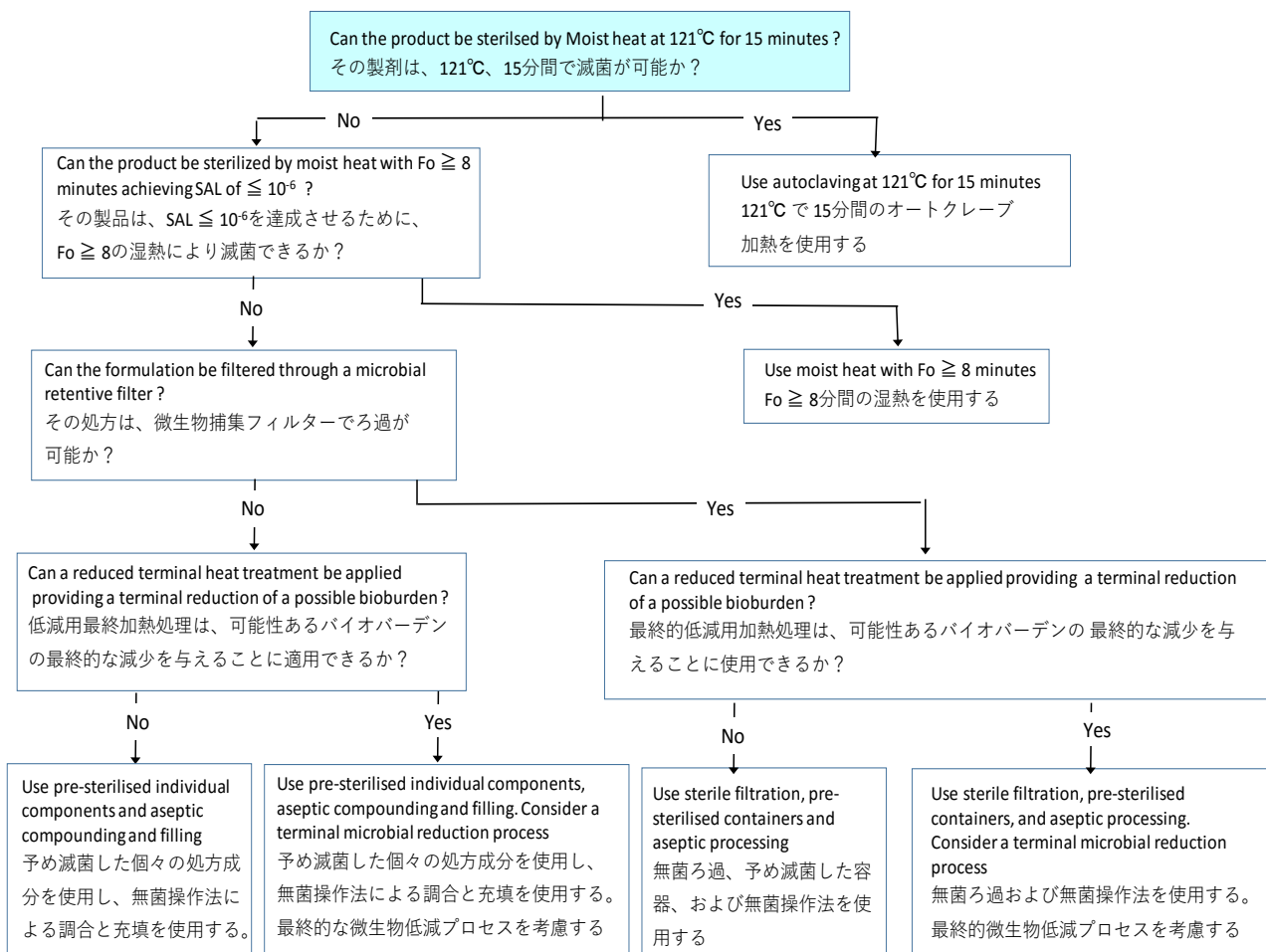
For formulations that cannot withstand a complete terminal sterilisation cycle, a method combining aseptic processing and a **terminal microbial reduction process** may be considered in order to achieve a higher level of sterility assurance.

完全な最終滅菌サイクルに耐えることが出来ない処方に関しては、無菌性保証の最も高いレベルを達成するために、無菌操作法と**最終的微生物低減プロセス (terminal microbial reduction process)** の組合せを考慮することになるであろう。

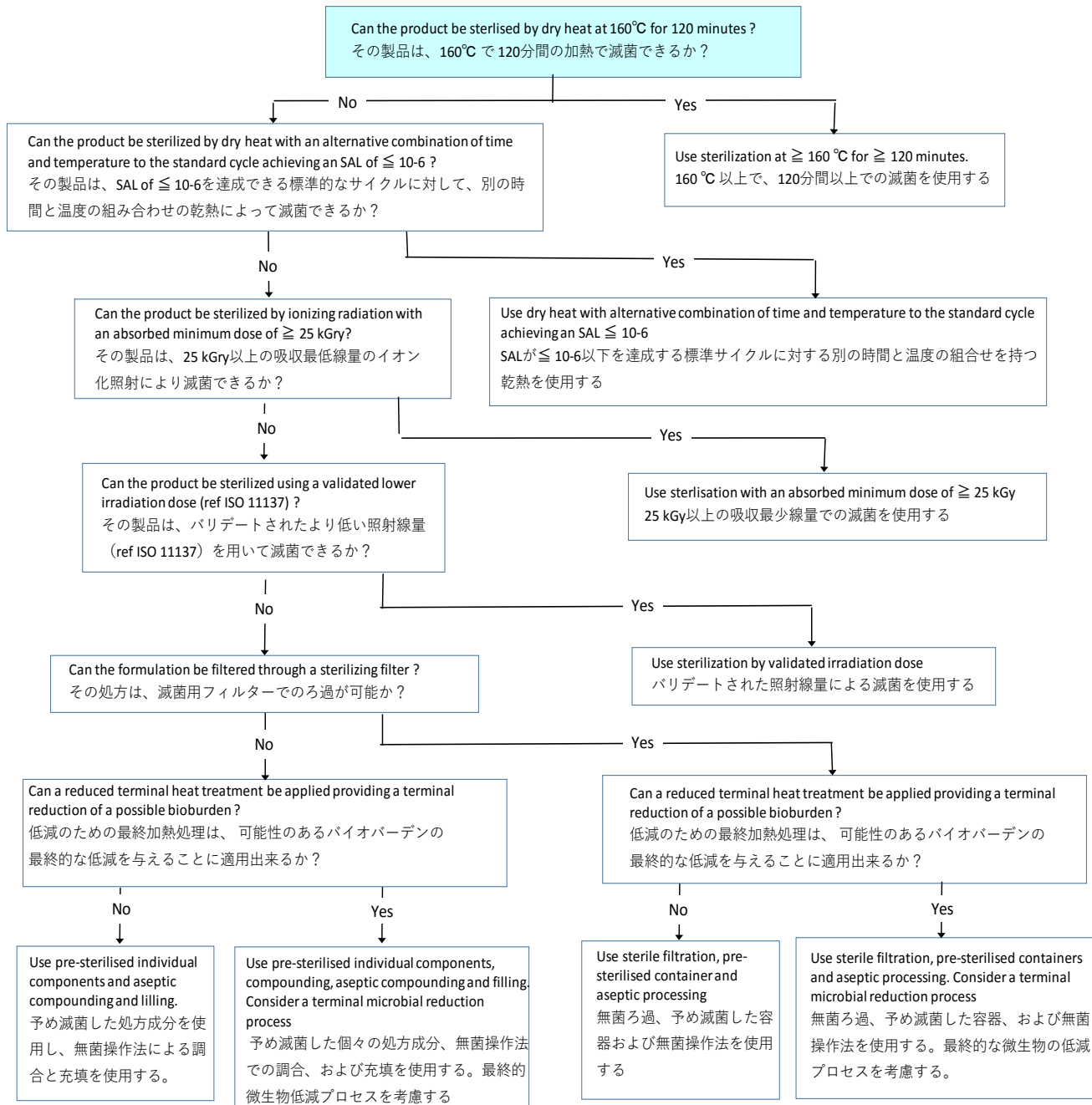
For solutions containing an antimicrobial preservative or inherent antimicrobial properties, the bioburden may be more sensitive to a sterilisation process than for a non-preserved solution. Therefore, a terminal microbial reduction process may obtain a SAL of  $\leq 10^{-6}$  and could therefore be considered even though it would not be feasible for a preservative free product. However, the inclusion of a preservative in a product filled in single dose containers is not accepted.

抗菌的な保存剤や固有の抗菌性を持つ溶液に対して、バイオーバーデンは、そのような抗菌性を持たない溶液よりも、より大きな滅菌プロセスに対する感受性を持つ（訳注：滅菌プロセスでの分解、変性、吸着が大きいので、温和な滅菌条件を使用することになる）ものとなる。それゆえ、最終的微生物減衰プロセスは、SAL が  $10^{-6}$  よりも小さくなるので、保存剤フリーの製品が容易ではないということも考慮にいれることになるであろう。しかしながら、単回投与容器に充填した製品における保存剤の添加は許容されない。

## Decision tree for sterilisation choices for aqueous products 水溶性製剤用の滅菌条件選択のデシジョン・ツリー



Decision tree for sterilization choices for non-aqueous liquid, semi-solid or dry powder products  
非水溶性液体、半固形あるいは乾燥粉末製品



## 6. Definitions (用語の定義)

### Aseptic process (無菌操作法)

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

コンポーネント (components、訳注：医薬品の処方成分と直接容器) を構成している物品 (material\*) の無菌性を維持するために行われるプロセス。コンポーネントのそれぞれは、蒸気、乾熱、イオン化照射、ガスあるいは無菌ろ過によって滅菌される。この無菌操作法は、微生物汚染を防ぐように設計された条件および設備を使用して達成される。

\* active substance, excipient, container, drug product

原薬、添加剤、容器、医薬品

### Bioburden (バイオーバーデン)

A population of viable microorganisms in a product prior to sterilization

滅菌前の製品中の活性を持つ微生物の集団

### Critical Quality Attribute (重要品質特性)

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

求められている製品品質を保証するために、適切な限度、範囲あるいは分布の範囲内とすべき、物理的、化学的、生物学的、あるいは微生物学的な性質 (property) または特性 (characteristic)

### D-value (decimal reduction value) (D値)

The value of a parameter of sterilisation (duration or absorbed dose) required to reduce the number of viable organisms to 10 per cent of the original number. It is only of significance under precisely defined experimental conditions.  $D_{121}$  is the D-value of the relevant spores at 121 °C.

当初の菌数を 10% までに生菌数を減少させるのに必要な (滅菌のパラメーター；長さ、あるいは吸収された線量) の値。正確に規定された実験条件の下でのみ、意味を持つものである。 $D_{121}$  は、121 °C での該当する芽胞の D 値である。

### F<sub>0</sub> value (F<sub>0</sub> 値)

The F<sub>0</sub> value of a saturated steam sterilisation process is the lethality expressed in terms of the equivalent time in minutes at a temperature of 121 °C delivered by the

process to the product in its container with reference to micro-organisms possessing a theoretical Z-value of 10.

飽和蒸気により滅菌プロセスの Fo 値は、容器中の製品に対して、そのプロセスで与えられた 121°C の温度での等価時間で表現された致死力である。この場合、微生物は、論理上で 10 の Z-値を有するとする。

#### **Filling time** (充填時間)

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

容器の中へバルク製品が充填され、その容器が閉塞されるまでの時間。充填後に凍結乾燥される製剤の場合は、その凍結乾燥チャンバーが閉じられるまでの時間。

#### **Holding time** (保持時間)

The time between two process steps.

2つのプロセス・ステップの間の時間

#### **Large-volume parenteral** (大容量注射剤 ; LVP)

An infusion or injection supplied in a container with a nominal content of more than 100 ml.

100 mL よりも多い公称内容物量を持つ容器に供給された輸液または注射液

#### **Microbial reduction process** (微生物低減プロセス)

Treatment at conditions that provide a lower lethality than sterilisation.

滅菌より低い致死力を与える条件での処理

#### **Ph. Eur. sterilisation reference conditions** (欧州薬局方滅菌基準条件)

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

Ph. Eur. 5.1.1 に規定されている滅菌の基準条件。すなわち、最終蒸気滅菌では 121 °C 以上で 15 分間、最終乾熱滅菌では、160°C 以上で 2 時間以上、あるいは最終イオン化照射では 25 kGy である。

#### **SAL** (Sterility Assurance Level ; 無菌性保証水準)

Sterility Assurance Level. The SAL of a sterilising process is the degree of assurance with which the process in question renders a population of items sterile. The SAL for a given process is expressed as the probability of a non-sterile item in that population. An SAL of  $10^{-6}$ , for example, denotes a probability of not more than one viable

micro-organism in  $1 \times 10^6$  sterilised items of the final product.

無菌性保証水準 (Sterility Assurance Level) の略記。滅菌プロセスの SAL は、問題とするプロセスが、物品の集団を無菌状態に保持している保証の度合いである。与えられたプロセスの SAL は、その母集団の非無菌の物品の存在確率として表現される。例えば、SAL の  $10^{-6}$  は、最終製品の  $1 \times 10^6$  滅菌済物品中に 1 以下の微生物が存在する確率である。

### **Sterilisation (滅菌)**

A process that inactivates or removes viable micro-organisms in a product until sterility is obtained.

無菌に到達するまで、製品中の活性を有する微生物を、不活化もしくは除去するプロセス

### **Sterility (無菌)**

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

生育可能な（活性のある）微生物が存在しないこと。物理的な、あるいは化学的な方法による微生物の不活化は、指数関数の法則に従う；それゆえ、微生物が滅菌プロセスに生存する所の、有限の統計的確率が常に存在する。あるプロセスで、生存の確率は、存在する微生物の数、タイプ（訳注：「栄養型細胞か芽胞か」の意味？）、および微生物が処理中に存在する場合には、その環境によって左右される。

### **TAMC (総好気性生菌数)**

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

総好気性生菌数 (TAMC) は、casein soya bean digest agar を使用して見い出される CFU (コロニー形成数) に等しいと考えられる。

### **Terminal microbial reduction process (of product)**

(製品の) 最終的微生物減少工程

Microbial reduction process (of product) in the final container

最終容器中での (製品の) 微生物の低減のプロセス

### **Terminal sterilisation (of product) (製品の) 最終滅菌**

Sterilisation (of a product) in its primary container



その一次包装容器での (製品の) 滅菌

#### **Validation (バリデーション)**

The action of proving, in accordance with the principles of GMP, that any procedure, process, equipment, material, activity or system actually leads to the expected results.  
ある手順、プロセス、機器、物品、行動あるいはシステムが、実際に期待された結果を導くかを、GMP の原則に従って、立証する行為

#### **Z-value (Z-値)**

The Z-value is the change in temperature required to alter the D-value by a factor of 10.

Z-値は、D 値を 10 倍変化させるために必要な温度の変化である。

## **7. References**

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

Note for Guidance: Development Pharmaceutics for veterinary medicinal products:

Decision tree for the selection of sterilisation methods, EMEA/CVMP/065/99;

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

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

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

European Pharmacopoeia general chapter 5.1.1 'Methods of preparation of sterile products';

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

Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the 407 Community code relating to veterinary medicinal products;

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

Guideline on Manufacture of the Finished Dosage Form (CPMP/QWP/486/95 and 410

EMA/CHMP/QWP/245074/2015);

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

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

European Pharmacopoeia general chapter 5.1.2 ‘Biological indicators of sterilisation’;

European Pharmacopoeia general chapter 5.1.5 ‘Application of the F0 concept to steam  
sterilisation of 416 aqueous preparations’;

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

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

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

ISO 11135: Sterilization of health care products – Ethylene oxide;

ICH Topic Q 3 B (R2) Impurities in New Drug Products, CPMP/ICH/2738/99;

VICH Topic GL11 Guideline on impurities in new veterinary medicinal products,  
EMEA/CVMP/VICH/838/99 Rev.1.

(End OF File; 2016 年 4 月 21 日)