

この文書は、カナダ政府のウェブサイトからダウンロードし、質問項目を表形式とした（ダウンロード日；2008.04.27）。社内検討用資料
 Website; <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/question/gmp-bpf-eng.php> Canada/ Canada Health/ Health Products and Food Branch (HPFB Inspectrate)

GMP Questions and Answers

The GMP questions and answers (Q&A) presented below were previously found in the document entitled “GMP Interpretation Decision Records - 2003 Edition”. This Q&A list will be updated on a regular basis. Note that the date at the end of each Q&A represents the date on which the Q&A was added to the list.

Table of Contents:

- 1. Introduction (はじめに) (略)
- 1.1 Purpose (目的) (略)
- 1.2 Background (背景) (略)
- 1.3 Scope (適用範囲) (略)
- 1.4 Procedure (手続き) (略)
- 2.0 GMP Questions & Answers
- 2.1 Premises (施設) - C.02.004 (NEW)
- 2.2 Equipment (機器) - C.02.005
- 2.3 Personnel (作業員) - C.02.006
- 2.4 Sanitation (サニテーション) - C.02.007 & C.02.008



訳文は必ず誤訳誤謬があります。
 何らかの行動を起こそうとするときは、
 必ず原文をご確認ください。

- 2.5 Raw Material Testing (原料試験) - C.02.009 & C.02.010 **(NEW) (UPDATED)**
- 2.6 Manufacturing Control (製造管理) - C.02.011 & C.02.012 **(NEW)**
- 2.7 Quality Control Department (品質管理部門) - C.02.013, C.02.014 & C.02.015
- 2.8 Packaging Material Testing - (包装資材の試験) C.02.016 & C.02.017
- 2.9 Finished Product Testing (最終製品の試験) - C.02.018 & C.02.019 **(UPDATED)**
- 2.10 Records (記録) - C.02.020, C.02.021, C.02.022, C.02.023 & C.02.024
- 2.11 Samples (サンプル) - C.02.025 & C.02.026
- 2.12 Stability (安定性試験) - C.02.027 & C.02.028
- 2.13 Sterile Products (無菌製品) - C.02.029 **(NEW)**

Appendix 1

GMP Committee Members (GMP 委員会メンバー) (略)

1. Introduction (はじめに) (略)

2.0 GMP Questions & Answers (GMP の Q&A) (Division 2 Regulations の章ごとに区分) 訳注:「項 No.」の番号付加は訳者による。

項 No	質問事項	回答
2.1	施設	Premises - C.02.004
2.1.1	非無菌製剤の製造において,企業は HEPA フィルターの使用を要求されるか? Q.1 Are firms required to use HEPA	非無菌製剤の製造設備に対して HEPA フィルターを持つことは、(訳注 ; カナダの) GMP 規則は、特にそのことを要求していない。 その GMP 規則では、適切と認められる場合 (when appropriate) は、差圧、微生物、ダスト、湿度および温度について適切に管理する機器の使用を要求している。更に、このセクションでは、適切と認められる場合、適切な空気ろ過システム (製造領域への空気供給用のプレフィルターおよび粒子除去エアークリーン)

	<p>filters in the manufacture of non-sterile dosage forms?</p>	<p>フィルターを含む)の使用を要求している。それらの条項は、交差汚染の防止を述べており、それゆえ、重要な用語は「when appropriate (適切と認められる場合)」である。</p> <p>明確な GMP 要求は無いが、幾つかの企業にとっては、そのダスト制御方法の一部として、HEPA フィルターろ過の空気システムの使用を選択している。例えば、幾つかの企業は、ダスト封じ込め評価を行っており、その様なフィルターが、極めて活性を持つ薬物 (極めて微量であっても、他の薬剤に持込まれた場合には、重大な健康上の危険を生ずるようなもの) の交差汚染を防ぐものであるとの判断を下している。</p> <p>A.1</p> <p>The GMP regulations do not specifically require manufacturing facilities for non-sterile drugs to maintain high-efficiency particulate air (HEPA) filtered air.</p> <p>The Regulations do require the use of equipment for adequate control over air pressure, microorganisms, dust, humidity and temperature, when appropriate. In addition, this section calls for use of air filtration systems, including prefilters and particulate matter air filters on air supplies to production areas, as appropriate. These provisions speak to measures to prevent cross contamination, and the key phrase is “when appropriate”.</p> <p>Despite the lack of an explicit GMP requirement, some firms may elect to use HEPA filtered air systems as part of their dust control procedures. For example, firms may perform dust containment assessments and decide that such filters are warranted to prevent cross contamination of highly potent drugs that, even in small quantities, could pose a significant health hazard when carried over into other products.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.1.2	<p>HEPA フィルターの完全性試験用 DOP の適当な代替物質は存在するか?</p> <p>Q.2</p>	<p>存在している。 ジオクチル・フタレート・エアゾールは、Di (2-ethylhexyl) phthalate、di-sec octyl phthalate とも呼ばれる。DOP (または DEHP) は、長い間にわたって HEPA フィルターの完全性試験に使用されていたが、DOP 試験のエアゾールを受けて働く人々に対する健康への潜在的な影響についての懸念があり、より安全な同等の代替品が探し求められていた。</p>

	<p>Is there an acceptable substitute for dioctyl phthalate (DOP) to integrity testing of HEPA filters?</p>	<p>様々な民間企業からの援助を受けて米国の軍国が選択した製品は、Emery 3004 PAO と呼ばれる Henkel 社 (Emery Group) の製品であった。この製品は、4センチストーク (centistoke ; cSt) の粘度の等級を持つ polyalphaolefin (POA) であって、主としてオイル用の潤滑剤ベースストック、潤滑剤、電気/水力用液体として使用されている。</p> <p>Emery 3004 (POA) は、HEPA の完全性試験での DOP の代替とすることが出来る。</p> <p>A.2</p> <p>Yes. Dioctyl phthalate aerosols also called Di (2-ethylhexyl) phthalate, di-secoctyl phthalate, DOP, or DEHP, have long been used to test the integrity of high efficiency particulate air (HEPA) filters but concern about the potential health effects to people working with DOP test aerosols has led to a search for a safer equivalent replacement.</p> <p>The product of choice from US Army testing with assistance from various private companies was a Henkel Corporation (Emery Group) product called Emery 3004 PAO. This product is a polyalphaolefin (POA) in the 4 centistoke (4 cSt) viscosity grade, used primarily as a lubricant base stock for oils, lubricants, and electrical/hydraulic fluids.</p> <p>Emery 3004 (POA) can replace DOP in HEPA integrity testing. (September 9, 2003)</p>
2.1.3	<p>ある企業が、抗腫瘍剤製造用の専用ラインを使用している。これはその建物の他の個所に対して陰圧に保たれておりかつ、その空気は建物の外に排気されている。; しかし、その機器は専用ではない。このような配置は許容されるものであるか?</p> <p>Q.3</p>	<p>(カナダの) GMP ガイドライン 2002 年版の設備の項 (C.02.004) の解釈 11 項に従えば、ある種の生物学的薬剤および細胞毒性を有する薬剤の製造には、封じ込め設備 (self-contained facilities) を使用すべきである。この項の解釈に従えば、独立した設備とは、操業の全ての側面において完全な分離を与える設備であって、これには機器の移動も含まれる。絶対的な要求は存在していないが、ある種の細胞毒性を有する薬剤の製造は、専用設備化を強く推奨する。しかしながら、共用設備の使用は、一定の状況下では許容されるものであり、その抗腫瘍剤の性質に左右されることになるであろう。しかし、これは正しくバリデートされた清浄化および汚染除去方法によって裏付けられねばならない。</p> <p>A.3</p>

	<p>A firm uses a dedicated suite for the manufacturing of antineoplastics which is under negative pressure to the rest of the facility and has the air vented to the outside; the equipment, however is not dedicated. Is this arrangement acceptable?</p>	<p>According to the 2002 edition of the GMP Guidelines, under Premises C.02.004, interpretation 11, self-contained facilities should be used for the production of certain biological and cytotoxic drugs. Under this interpretation, a self-contained facility is a facility which provides total separation of all aspects of the operation, including equipment movement. Although not an absolute requirement, dedicated equipment for the manufacture of certain cytotoxic drugs is highly recommended. However, use of non-dedicated equipment may be acceptable under certain circumstances, depending on the nature of the antineoplastics produced, but it must be supported by properly validated cleaning and decontamination procedures. (September 9, 2003)</p>
2.1.4	<p>圧空により稼動する機器,および洗浄後の製造タンクの乾燥に使用する圧縮空気について,許容される露点とはどのような限度値か? Q.4 What is the acceptable limit for dew point of the compressed air used in pneumatic equipment and to dry the manufacturing tanks after cleaning?</p>	<p>GMP ガイドラインでは、圧空稼動機器および製造タンクの乾燥に使用する空気の相対湿度%に対する限度値は存在していない。「施設」の項の解釈4項に基づく一般的な考え方では、湿度に敏感な物質を保護するために必要な場合、その（圧空の）湿度を制御すべきである。従って、その様な管理の適切性を確立することは、調剤業者、包装業者／表示業者の責任である。もし保管タンク乾燥の最終段階で使用する圧空の湿度%が余りにも高いのであれば、凝縮によってその保管タンクの内表面に微小水滴が形成され、それゆえに、これによって、そのタンクに保管した後に、微生物の成長を起こさせる原因になるかも知れない。これと同様なことであるが、機器の洗浄作業後に、届きにくい表面から残存水分が完全に除去することが重要である。 A.4 Under the GMP guidelines, there is no limit for the relative humidity % of the air used for pneumatic equipment and to dry manufacturing tanks. From a general perspective, based on interpretation 4 under “Premises”, the humidity must be controlled where required to safeguard sensitive materials. Consequently, it is the fabricator, packager/labeller’s responsibility to establish the pertinence of such control. If the humidity % of the compressed air used at the last step of drying of a reservoir is too high, micro-droplets of water could be generated on the internal surfaces by condensation, hence contributing to the possibility of microbial growth following storage. Similarly, it is important to make sure that residual water has been completely eliminated from hard to reach surfaces of the equipment</p>

		after cleaning operations. (September 9, 2003)
2.1.5	<p>一般的な施設と、封じ込め施設の間を1日に何回も往復するような QC 部門や工務部門の職員に対して何が要求されるか？</p> <p>Q.5 What are the requirements applicable to QC and engineering personnel who travel many times daily between self-contained facilities and the regular facilities?</p>	<p>一般的施設と封じ込め施設の間を行き来する作業者は、交差汚染を防ぐような方法に従わねばならない。これはシャワーを浴びるとか、更衣のような汚染除去の方法があるが、これに限定されるものではない。</p> <p>A.5 Movement of personnel between self-contained and other facilities must be subject to procedures that will prevent cross-contamination. This may include but is not limited to decontamination procedures such as showering and change of clothes. (September 9, 2003)</p>
2.1.6	<p>「施設」の項の解釈 11.2 において、「キャンペーン生産」を事例としてあげている。しかしながら、この用語は、GMP の用語として定義がされていない。この製造方法について、もっと詳細に述べられたい。</p> <p>Q.6 In Interpretation 11.2 under Premises, a reference is made to “campaign production”. However, this term is not defined in the glossary of the GMPs. Could you elaborate more on this approach of manufacturing.</p>	<p>以下の定義は（訳注：カナダの GMP 規則の）付属書の「Schedule D Drugs（一覧表 D 医薬品）」に包括されており、次の様に使用されている。:</p> <p>“ある規定された期間に亘っての、「複数製品用の施設での一つ以上の製品」の、あるいは「設備での同じ製品の一つ以上のロット」の一連の加工。 キャンペーン生産は、共用の部屋/場所および/または機器が複数の製品・ロットに再使用される所の生産プロセスでは、どんな時点でも生じるであろう。”</p> <p>この定義は、この GMP ガイドラインの今後の版（バージョン）には収載されるであろう。</p> <p>A.6 The following definition is included in the Annex for Schedule D Drugs - Part 1 and should be used: “Sequential processing of material, either more than one product in a multi-product facility or more than one lot of the same product in a dedicated facility, over a defined period of time. Campaign production could occur at any point in a production process where common rooms/suites and/or equipment are reused for multiple products/lots.” This definition will be included in the subsequent revision of the GMP Guidelines. (September 9, 2003)</p>

<p>2.1.7 (NEW)</p>	<p>医薬品の製造に使用する圧縮空気の基準は、どの様なものか？</p> <p>Q.7</p> <p>What should be the standard of compressed air used in the manufacture of a drug?</p>	<p>製品および（または）製品との一次接触表面に直接に触れる空気は、粒子汚染、微生物の汚染、そして炭化水素類の存在しないことが制御されていることをモニターすべきである。適用する限度値は、製造段階、製剤の内容などを考慮すべきである。製品の性質によっては、追加試験が必要になるかもしれない。無菌操作法によるプロセスで使用するガス（気体）は、無菌でなければいけないし、そのフィルターは完全性をチェックしなければならない。</p> <p>A.7</p> <p>Air that comes into direct contact with primary contact surfaces and/or the product should be monitored to control the level of particulates, microbial contamination, and the absence of hydrocarbons. Limits used should take into consideration the stage of manufacture, product, etc. Additional tests might be required due to the nature of the product. Gas used in aseptic processes must be sterile and filters checked for integrity.</p> <p>(January 3, 2008)</p>
<p>2.1.8 (NEW)</p>	<p>封じ込め施設の概念は、製造施設と同じ建物内にある様な研究開発ラボにも、同じように適用されるか？（このラボは分析スケールで、高度の感作性のある物質、極めて力価高い物質、あるいは極めて病原性の高い物質を扱う可能性がある） それともこの封じ込めの概念は、製造作業に限定されるものであるのか？</p> <p>Q.8</p> <p>Does the concept of self-contained facilities apply equally to research and development laboratories (susceptible to contain highly</p>	<p>製品間の汚染リスクを最小にするような方法で、施設および作業を確実に設計することは、企業の責任である。これには、市販する医薬品を加工し包装する施設内の研究開発区域も含まれるものである。</p> <p>より詳しいガイダンスは、GMPガイド本文の第11章の施設の項に記載されている。</p> <p>訳注：カナダのGMP規則のサイトは、次の通りである。：</p> <p>http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/compli-conform/2002v2-eng.pdf</p> <p>A.8</p> <p>It is the responsibility of the manufacturer to ensure that their premises and operations have been designed in such a manner that the risk of contamination between products is minimized. This would include research and development areas within facilities where marketed drug products are fabricated and packaged.</p> <p>Further guidance can be found under interpretation 11, Premises of the main GMP guide.</p> <p>(January 3, 2008)</p>

	<p>sensitizing, highly potent or potentially pathogenic material in the analytical scale) that may be in the same building as the manufacturing facilities, or is this concept limited to actual manufacturing operations?</p>	
2.2	機器	Equipment - C.02.005
2.2.1	<p>機器には、校正日付のレーベルを表示すべきか？</p> <p>Q.1</p> <p>Should equipment be labelled with calibration dates?</p>	<p>主要な機器は、バッチ製造記録書において記録される固有の番号またはコードで識別されるべきである。この識別の要求は、ある機器が、薬剤のどのバッチに使用されたかを文書化する上での助けを目的としたものである。</p> <p>GMP 規則は、各機器に、その校正状態または保全状態に関する状態表示をすることを要求していない。しかしながら機器は、確立されたスケジュールに従って校正および／または保全を行なわねばならず、更に記録はそのような活動を文書化して保管をしなければならない。</p> <p>その規則は、校正や保全の目的に関して重要機器と非重要機器を区別していない。しかしながら、ある与えられた機器を校正する必要性は、その機能に基づくものであろう。一般的に、モノを測定する機器は、校正を行うのは当然である。校正／保全を必要としない機器は、記録が遡及できるようにしたり、その企業の校正／保全プログラムに含めたりする必要がない。しかし、企業はその機器を校正／保全プログラムから除外した決定理由を裏付けることが可能でなければならない。</p> <p>査察中に、企業は、ある機器を校正／保全をした最も新しい時期、結果および措置、そしてその次の校正／保全を実施する時期を、文書によって示すことを可能にすべきである。そのような文書が欠如していることは、GMPからの逸脱と考えられる。校正／保全のタグ（札）が無くても問題とする状態ではないが、校正／保全タグが存在するのみでも法的要求を満足させることではないと考えられ、それを裏付ける文書を監査すべきである。企業はまた、ある機器を校正／保全プログラムに含めないとのその決定理由を裏付け可能とすべきである。</p> <p>A.1</p> <p>Major equipment should be identified with a distinctive number or code that is recorded in batch</p>

		<p>records. This identification requirement is intended to help document which pieces of equipment were used to make which batches of drug product.</p> <p>The GMP regulations do not require that each piece of equipment bear status labelling as to its state of calibration or maintenance. However, equipment must be calibrated and/or maintained according to an established schedule, and records must be kept documenting such activities.</p> <p>The regulations do not distinguish critical from non-critical equipment for calibration and maintenance purposes. However, the need for calibrating a given piece of equipment depends on its function. In general, equipment that measure materials warrant calibration. Equipment not requiring calibration/maintenance need not be tracked or included in the firm's calibration/maintenance program, but the firm must be able to support its decision to exclude a particular piece of equipment from the calibration/maintenance program.</p> <p>During an inspection a firm should be able to document when a specific piece of equipment was last calibrated/maintained, the results or action, and when its next calibration/maintenance is scheduled. The absence of such documentation is considered a GMP deviation. While the absence of a calibration/maintenance tag is not objectionable, the presence of a calibration/maintenance tag alone should not be assumed to satisfy regulatory demands, and the supporting documentation should be audited. The firm should also be able to support its decision to not include a particular piece of equipment in the calibration/maintenance program.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.3	従業員	Personnel - C.02.006
2.3.1	薬剤の調剤業者、包装業者／表示業者あるいは試験業者に関して、QC および製造の責任者の職権委任を拡大	<p>C.02.006 の解釈 1.1 の項によれば、調剤業者、包装業者／表示業者あるいは試験業者に関して大学卒業の資格を要求されるのはただ2人の職員であって、それは製造部門と QC 部門に責任を有する人である。GMP 規則がそれら2名の人によって行うことを要求しているのは、特定の業務である。しかしながら、査</p>

	<p>することは可能か？</p> <p>Q.1</p> <p>Can you expand on the delegation of authority for the person in charge of QC and manufacturing departments for a fabricator, packager/labeller or tester of drugs?</p>	<p>察局は、これを1人で行うことが不可能である業務負荷あろうとの事実は承知している。解釈 1.4 項によれば、大学、短期大学、技術学校での関連する分野の勉強過程を終了により付与される卒業証書、証明書または他の資格正式な証明書を保有し、少なくとも2年間の関連する分野での実務経験を有する人に、それら業務の委任が出来る。しかしながら、責任者は委任した業務に対しての説明責任が残り、そして必要な権限を保持している。</p> <p>A.1</p> <p>According to Interpretation 1.1 under C.02.006, the only two persons that are required to hold a university degree for a drug fabricator, packager/labeller or tester are the person in charge of the manufacturing department and of the QC department. Specific tasks are required by the GMP regulations to be performed by one of these two persons. However, the Inspectorate acknowledges the fact that this may represent a workload that is impossible to carry for one person. In line with interpretation 1.4, those tasks can be delegated to a person in possession of a diploma, certificate or other evidence of formal qualifications awarded on completion of a course of study at a university, college or technical institute in a science related to the work being carried out combined with at least two years relevant practical experience. The person in charge remains, however, accountable for the tasks delegated and retains the necessary authority.</p> <p>(September 9, 2003)</p> <p>訳注：この規定は一般的なもののようである。というのは、日本国内の複数の企業は、海外の査察官（米国を含む）から、この件についての指摘を受けている。</p>
2.3.2	<p>企業は、キーとなる人物（QCあるいは製造部門の責任者といった）の責任範囲を査察局に通知することが要求されるか。</p> <p>Q.2</p> <p>Is a company required to notify the</p>	<p>必要でない。しかしながら新たな職員が、その行うべき活動内容に従って、C.02.006の解釈1項または3項の要求に合致することを確実にするのは、その企業の責任である。</p> <p>A.2</p> <p>No. However, it is the company's responsibility to make sure that the new person meets the requirements of interpretation 1 or 3 under C.02.006, depending on the activities performed.</p> <p>(September 9, 2003)</p>

	Inspectorate of a change in key personnel, such as the person in charge of QC or manufacturing department?	
2.3.3	Section C.02.006 の解釈 1.1 に関して、大学卒業または、それに相当するとは、何を意味するか？ Q.3 With respect to Interpretation 1.1 of Section C.02.006 what is meant by a university degree or equivalent?	この解釈の下では、調剤業者、包装業者／表示業者および試験業者に関して、製造部門と品質管理部門に責任を有する人は、その業務に関連する分野について、カナダの大学あるいはカナダでの資格認定機関で、それと同等であると認められる資格を有さねばならない。 A.3 Under this interpretation, the individuals in charge of the manufacturing department and the quality control department for a fabricator, packager/labeller and tester must hold a Canadian university degree or recognized as equivalent by a Canadian university or Canadian accreditation body in a science related to the work being carried out. (May 12, 2006)
2.4	サニテーション	Sanitation - C.02.007 & C.02.008
2.4.1	燻蒸（訳注；防虫の）は、サニテーションの要求事項であるか？ Q.1 Is fumigation a requirement under sanitation?	燻蒸剤を使用する場合、サニテーション・プログラムには、薬剤の汚染を防ぐのに必要な予防措置と共に、昆虫管理の方法が包括されているべきである。 燻蒸それ自体は、要求事項ではない。昆虫のまん延は、モニターを行い、管理すべきである。燻蒸をする場合は、適当な予防措置を講じるべきである。 食品医薬品規則の Section 8 および 11 の要求を満足させるサニタリー管理方法が、許容される状態であると考えられる。 A.1 The written sanitation program should include procedures for pest control as well as precautions required to prevent contamination of a drug when fumigating agents are used. Fumigation is not a requirement per se. Infestation should be monitored and controlled. Where

		<p>fumigation is used, appropriate precautions should be taken.</p> <p>Methods of sanitary control that satisfy the requirements of Sections 8 and 11 of the <i>Food and Drugs Act</i> would be considered to be acceptable.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.4.2	<p>サニテーションに関して、製品残留が許される限度値はどのようなものか？</p> <p>Q.2</p> <p>What limits are acceptable on product residues regarding sanitation?</p>	<p>限度値の確立に関するガイダンスは、Health Canada の Compliance and Enforcement のウェブサイトから入手できる <i>Cleaning Validation Guidelines</i> から得ることが出来る。</p> <p>A.2</p> <p>Guidance for the establishment of limits can be obtained from the <i>Cleaning Validation Guidelines</i> available on the Health Canada’s Compliance and Enforcement website.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.4.3	<p>感染症のキャリアーであることが判っている人を、製造領域で作業させることは許されるか？</p> <p>Q.3</p> <p>Should individuals who are known carriers of communicable disease be allowed to work in production areas?</p>	<p>GMP 規則 Section C.02.008 では、感染性の疾患のキャリアーとなっている人は、薬剤が暴露される如何なる領域にもアクセスすべきではない。その疾患の性質およびその作業員が行う業務のタイプで、その薬剤を介して疾患伝播の可能性が左右されるであろう。従って、医師の助言を求めることを、アドバイスする。もし感染をした従業員が、正しい衛生方法でその製品を取り扱な無かったならば、ある種の疾患は、その薬剤を通じて伝播をするであろう。しかしながら、従業員が伝染性の試験のキャリアーであっても、それを気がつかないこともあるだろう。それゆえ、厳重な個人衛生の手順に加えて、製品の汚染を防ぐような効果的なバリアー・システムを適切に与えるべきであろう。それらの手順を、全ての従業員が常に守らねばならない。</p> <p>A.3</p> <p>Under Section C.02.008 of the GMP regulations a person who is a carrier of a disease in a communicable form should not have access to any area where a drug is exposed. The likelihood of disease transmission by means of a drug product would depend on the nature of the disease and the type of work the employee carries out. It may be advisable to consult with a physician. Certain diseases could be transmitted through a drug product if proper hygiene procedures are not followed by an infected employee handling the product. However, an employee may also be a carrier of a</p>

		<p>communicable disease and not be aware of it. Therefore, in addition to strict personal hygiene procedures, systems should be in place to provide an effective barrier that would preclude contamination of the product. These procedures must be followed at all times by all employees.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.4.4	<p>更衣室は、パイロット・プラントの操業においても必要であるか？</p> <p>Q.4</p> <p>Are gowning rooms required even in pilot plant operations?</p>	<p>溶液のろ過滅菌装置がセットアップされた小型のラミナー・フロー領域からなるパイロット・プラントであっても、その中で更衣することは許されない。更衣室は、その無菌パイロット・プラントの製造領域の傍に設置すべきである。</p> <p>そのパイロット・プラントが販売用（臨床治験用を含む）の薬剤を製造するとの仮定をすれば、フル・スケールの製造作業に適用される考え方が、パイロット・プラント設備に対しても適用されねばならない。</p> <p>A.4</p> <p>Even in a pilot plant consisting of a small laminar flow area where the apparatus for filter sterilization of solutions are set up, it is an unacceptable practice to gown in there. A change room should be available besides their sterile pilot plant production area.</p> <p>Based on the assumption that the pilot plant will produce drugs for sale - including clinical studies - then the same principles and considerations that apply to full scale production operations must also be utilized in pilot plant facilities.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.4.5	<p>クリーニング・バリデーションを行う時、交差汚染の許容限度値はどの様なものと考えられるか？</p> <p>Q.5</p> <p>What are considered as being acceptable limits for cross-contamination when performing cleaning validation?</p>	<p>汚染には、その前に製造した薬剤、または洗浄溶媒の残存物のキャリア・オーバーのみならず、洗剤および界面活性剤のキャリア・オーバーもまた含まれる。</p> <p>洗浄バリデーションに関して、標準的な確立された許容限度値は、存在していない。機器や製造する製剤も広範にわたるので、規制当局が特定の限度値を決定することは、非現実的であろう。</p> <p>しかしながら、企業はその分析方法の特異性はもちろんのこと、清浄化工程の実際の能力を反映するような限度値を確立する必要がある。</p> <p>許容限度値を決定する場合、関係する因子は、一般的に次のようなものが包括される。;</p> <p>(1) 治療時の投与量でのキャリア・オーバーの評価；</p>

		<p>(2) 可能性ある汚染物質の毒性； (3) リンス法とスワブ法のサンプルでの汚染物の濃度； (4) 分析法の検出限度値；および (5) 目視検査。</p> <p>限度値の確立に関するガイダンスは <i>Cleaning Validation Guideline</i> であり、Health Canada の Compliance and Enforcement のウェブサイトから入手できる。</p> <p>A.5 Contamination may include not only carry over from a previous product or residual cleaning solvents, but also detergents and surfactants.</p> <p>No established standard acceptance limits for cleaning validation exist. Due to the wide variation in both equipment and products produced, it would be unrealistic for a regulatory body to determine a specific limit.</p> <p>However, firms need to establish limits that reflect the practical capability of their cleaning processes, as well as the specificity of the analytical test method.</p> <p>When determining the acceptance limit, relevant factors generally include:</p> <p>(1) Evaluation of the therapeutic dose carryover; (2) toxicity of the potential contaminant; (3) concentration of the contaminant in rinse and swab samples; (4) limit of detection of the analytical test method; and, (5) visual examination.</p> <p>Guidance for the establishment of limits can be obtained from the <i>Cleaning Validation Guideline</i> available on the Health Canada’s Compliance and Enforcement website. (September 9, 2003)</p>
--	--	--

<p>2.4.6</p>	<p>清浄化の観点で、同一製品のバッチ連続製造のための機器および施設の清浄化のタイプと頻度は、どのようなものであるか？ そして同じ製品の異なった強度（濃度）の場合については、どうであろうか？</p> <p>Q.6</p> <p>In terms of cleaning, what would be the frequency and type of cleaning for equipment and premises for successive manufacturing of batches of the same product? And for different strengths of the same product?</p>	<p>C.02.007 の項の解釈 3.5 は、「同じ薬剤のバッチ間で、完全な製品の除去を要求する清浄化の方法は、必要とされないであろう」と規定している。機器および施設の清浄化の頻度とタイプは、連続したロット間の時間的長さについての記述をしなければならない。これは、あるロットがその前のロットによって、あるいは環境によって汚染されない、という最終的なゴールが満たすためである。また、前のロットの残存量が、その後のロットの品質にインパクトを与えないであろうことを確実なものとしなければならない。それゆえ、特に溶液あるいは懸濁液のような剤型に関しては、同じ製品の2つのロット間では、部分的な清浄化が要求されることになるであろう。つまり、新たなロットの充填の開始時点で、最初の幾つかの単位容器に、その前のロットからの残存物（これらはホースやピストンのような所に位置するであろう）が充填されることを防ぐためである。前のロットからの残存物を適切に除去するための方法を確立することが必要となろう。そして、クリームや軟膏の様なある種の剤型に対しては、微生物汚染や残存物の乾燥による固着といった問題を避けるために、2つの連続する生産の間の最大許容時間をバリデートすることも必要となろう。</p> <p>A.6</p> <p>Interpretation 3.5 under C.02.007 specifies that “a cleaning procedure requiring complete product removal may not be necessary between batches of the same drug”. The frequency and type of cleaning for equipment and premises must address the length of time between consecutive lots with the ultimate goal that a particular lot won’t be contaminated by the previous lot or the environment. It must also ensure that residual quantities of the previous lot won’t impact on the quality of the following lot. Thus, a partial cleaning would be required between two lots of the same product, especially for forms such as liquids or suspensions, in order to prevent a few units at the beginning of a new lot from being filled with residual quantities from the previous lot that may be located in packaging equipment such as hoses or pistons. It would be required to establish a procedure for the adequate removal of residual quantities from the previous lot and to validate a maximum period of time between two successive productions in order to avoid problems such as microbial contamination or residue drying for certain forms such as creams or ointments.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
--------------	---	---

<p>2.4.7</p>	<p>衣服：非無菌製造領域において、衣服に2つの水準を持つことは許容されるか？ 即ち、一つの水準は完全な更衣とオーバー・オールであり、もう一つの水準は QA 監査者や訪問者用の水準である。</p> <p>どのような環境モニタリング・データが要求されるか？</p> <p>Q.7</p> <p>Clothing: Is it acceptable to have two levels of clothing in the non-sterile manufacturing areas, i.e. one level for operators with full gowning and coveralls and another level for QA auditors and visitors?</p> <p>What environmental monitoring data is required?</p>	<p>許される。製造領域に入る人に対しては、保護衣と共に、髪、口ヒゲそしてアゴヒゲのカバーといった基本的な服装要求が存在している。しかしながら、企業はより高い水準の防御を得るために、専用の靴や服装といった、作業者に対してはより厳しい要求の適用を決定した方がよいであろう。非無菌製造領域で着用する衣服について、特定の環境モニタリングの要求は存在していない、</p> <p>A.7</p> <p>Yes. There are basic clothing requirements for any person entering the manufacturing areas, such as hair, mustache and beard covering, as well as protective garments. However, a firm may decide to apply more stringent requirements for operators, such as dedicated shoes and garments providing a higher level of protection. There are no specific environmental monitoring requirements for clothing worn in the non- sterile manufacturing areas.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
<p>2.4.8</p>	<p>影響を受けやすい製品を製造する非無菌領域における空気の微生物モニタリングのサンプリングは、製造や包装をしていない時点で行うことが出来るか？</p> <p>Q.8</p> <p>Can the sampling for the microbial monitoring of air in non-sterile areas where susceptible products are</p>	<p>サンプリングは、その製造している製品が実際に暴露されている状態を反映させるために、実際の製造中もしくは包装中に行うべきである。潜在的な問題をそれが発生する前の検出するために、製造作業の間のモニタリングもまた、勧められる。</p> <p>A.8</p> <p>The sampling should occur during actual manufacturing or packaging in order to reflect the conditions to which the products being produced are really exposed. Monitoring between production runs is also advisable in order to detect potential problems before they arise.</p> <p>(September 9, 2003)</p>

	produced be conducted when there are no manufacturing packaging activities?	
2.4.9	<p>無菌が要求されていない薬剤において、好ましくない菌（訳注：特定菌とほぼ同じ意味）を防ぐための手順書は存在しなければならないか？</p> <p>Q.9</p> <p>Must written procedures be available to prevent objectionable microorganisms in drug products not required to be sterile?</p>	<p>存在しなくてはならない。無菌が要求されない薬剤で好ましくない菌（特定菌）を防ぐようにデザインされた適当な手順書を確立し、そしてそれに従うべきである。これは、非無菌の薬剤であっても、企業は、好ましくない菌の汚染と増殖を未然に防ぐための手順書に従わねばならないことを意味する。</p> <p>A.9</p> <p>Yes. Appropriate written procedures, designed to prevent objectionable microorganisms in drug products not required to be sterile, should be established and followed. This means that even though a drug product is not sterile, a firm must follow written procedures that pro-actively prevent contamination and proliferation of microorganisms that are objectionable.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.5	原料試験(NEW) (UPDATED)	Raw Material Testing - C.02.009 & C.02.010
2.5.1 (UPDA TED)	<p>「精製水」に対して許容される微生物限度規格とは、どの様なものか。「精製水」を医薬品処方原料として使用する場合、その水の微生物学的品質のモニタリングとして、どの様な試験を行うべきか？ <i>E. coli</i> (大腸菌)、<i>Salmonella</i> (サルモネラ菌)、<i>Staphylococcus aureus</i> (黄色ブドウ球菌)、および <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (緑膿菌) について試験を行うべきか？</p>	<p>最新の GMP Guidelines 2002 年版の Section C.02.009 の解釈 4 に従えば、「食品医薬品規則の一欄表 B に掲げる基準に合致する精製水を、医薬品の処方に使用する」とある。</p> <p>(局方の)各条,あるいは製造承認書において別途規定されていない限り、精製水の推奨される微生物限度値は、100 cfu/ml 未満である。更に、この限度値は、最終製品に設定される微生物限度値よりも厳しいものとすべきである。</p> <p>さらに、経口の液剤および懸濁剤の処方に使用する精製水は、<i>Escherichia coli</i> (大腸菌) および <i>Salmonella</i> (サルモネラ菌) について試験をすべきであり、局所製剤の処方に使用する場合は、<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (緑膿菌) および <i>Staphylococcus aureus</i> (黄色ブドウ球菌) について試験を行うべきである。</p> <p>A.1</p> <p>According to interpretation 4, under Section C.02.009 of the current Good Manufacturing Practices Guidelines: "Purified Water that meets any standard listed in Schedule B of the Food and Drugs Act, is</p>

	<p>Q.1 What are the acceptable microbial limits for Purified Water. When Purified Water is used as a raw material in drug product formulations, what tests should be performed in terms of monitoring of its microbial quality? Should tests be performed for <i>E. Coli</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>?</p>	<p>used in the formulation of a drug product".</p> <p>Unless otherwise stated in a monograph or in the marketing authorisation, the recommended microbial limit for purified water is less than 100 cfu/ ml . Furthermore, the limit should be more stringent than the microbial limits set for the end drug product.</p> <p>In addition purified water used for the formulation of oral solutions and suspensions should be tested for <i>Escherichia coli</i> and <i>Salmonella</i> and when used for the formulation of topical preparations tested for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Staphylococcus aureus</i>.</p> <p>(January 3, 2008)</p>
2.5.2	<p>不純物プロファイルを保持するとの要求はどのようなものであるか？</p> <p>Q.2 What are requirements of maintaining an impurity profile?</p>	<p>USP は不純物プロファイルを「与えられた製造プロセスによって製造された原薬の代表的ロットに存在する不純物の記述」として定義している(USP の General Information <1086> 参照)。各市販ロットはその純度が、この標準的出荷プロファイル（初期段階に開発され、そして各医薬用原薬に対して維持されている）と純度について同じ程度とすべきである。我々はまたこのプロファイルを「参照プロファイル」と呼んでいる。というのは、品質管理部門が次の場合にこのプロファイルを参照するからである。(1) 原薬(API)の各バッチの純度を評価するとき、(2) 提案されたプロセス変更の妥当性を評価するとき。</p> <p>不純物の管理に関するの更なる情報については、TPDウェブサイトで購入できる以下の文書を参照されたい。これらは、ICH（International Conference on Harmonization）のウェブサイト (http://www.ich.org)から入手可能である。</p> <p><u>新規原薬中の不純物</u> - ICH Topic Q3A®); <u>新規製剤中の不純物</u> - ICH Topic Q3B®);</p> <p>A.2</p> <p>The USP defines an impurity profile as “a description of the impurities present in a typical lot of drug substance produced by a given manufacturing process.” (ref. USP <1086>). Each commercial lot should be comparable in purity to this standard release profile which is developed early on and</p>

		<p>maintained for each pharmaceutical chemical. We can also call this profile a “Reference Profile” because the quality control unit refers to it (1) when assessing the purity of each batch of active pharmaceutical ingredient (API), and (2) when evaluating the viability of proposed process changes.</p> <p>For further information regarding the control of impurities, refer to the following documents available on the International Conference on Harmonization Website (http://www.ich.org): <i>Impurities in New Drug Substances - ICH Topic Q3A®</i>; <i>Impurities in New Drug Products - ICH Topic Q3B®</i>. (September 9, 2003)</p>
2.5.3	<p>入手した同一ロットの容器数が幾つあっても、原薬(API)の個別容器の全てを、確認試験(ID)目的でサンプリングすることは必要か？ または、もし最大 10 容器からサンプルが得られるならば、混合サンプルは許容されるものであるか？</p> <p>Q.3 Does every individual container of an active pharmaceutical ingredient (API) need to be sampled for identification (ID) purposes regardless of the number of containers of the same lot available or are composite samples acceptable provided they are obtained from a maximum of 10 containers?</p>	<p>人用の医薬品に関して、C.02.009 項の解釈 6.1 に従えば、API の各容器を開封し、サンプルを採取しなければならない。このときに 2 つの選択肢がある、：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 識別法 (discriminating method : 訳注 例えば IR の様な方法か) を使用して、ID について全てのサンプルを試験する (例えば USP の (訳注 : 各条の) 規格にある全ての試験を行うことは義務的ではないが、その試験は特異性を有しなければならない)。 2. もう一つの選択肢は、各容器からとられた個々のサンプルを混合・プールして、混合サンプルとすることである。しかしこの混合サンプルは、10 個の個別サンプルを超えるべきではない。この各混合サンプルについて、特定の確認試験を行い、<u>かつ</u>、それに加えて、力価試験をその混合物の質量バランスを保証するように行う。(その様な場合にあっては、質量バランスが表現されることを確実とするため、混合物中の個々のサンプル量を等量としなければならない)。 <p>事例として、API の同じロットの 72 容器を受入れたとしよう。個々のそして全ての容器を開封し、各容器からサンプルを採取せねばならない。その後で、最初の選択肢は、各サンプルについて確認試験をすることである (これは、72 回の確認試験を伴う)。第二の選択肢は、サンプルの数が 10 を超えないような方法で、個々のサンプルの等量を結合して混合物を作成し、次いで確認試験と力価試験をすることである。この場合、そのサンプルを結合させる最も容易な方法は、9 個のサンプルからなる 8 個の混合物とすることである (訳注 : $9 \times 8 = 72$ サンプル)。ある混合物について 88.8% といったような力価の結果は、容器の一つが正しい物質を含まない可能性を示すことになるだろう。というのは個々の容器からのサンプルは、</p>

	<p>その混合物の全質量の 1/9 (11.11%) に寄与するからである。(同様に、77.7%の結果は、正しくない物質が2容器あることを示すものであろう)。その様な場合、不適正な物質を持つ1つ(またはそれ以上)の容器をピンポイントで示すために、その特定の混合物に対して選定された各容器の確認試験をしなければならないだろう。</p> <p>しかしながら、APIの確認を成立させるために混合サンプルを使用することは、力価限度値が余りにも広い場合や、同じ様に、定量法の精度が、その質量バランスを正しく確立するのに不十分である場合には、使用することは出来ない。</p> <p>Q.3</p> <p>For human drugs, according to interpretation 6.1 under C.02.009, each container of an API must be tested for identity. Therefore, each container must be opened and sampled. Then, 2 options are available:</p> <ol style="list-style-type: none">1) To test every sample for ID using a discriminating method (it is not mandatory to perform all ID tests in the specifications, for example USP, but the test must be specific).2) The other option is to mix and pool individual samples taken from each containers in a composite sample but without exceeding 10 individual samples in a composite. A specific ID test is then performed on each composite AND, in addition, a potency test is performed to assure the mass balance of the composite. (In such cases, an equal quantity of each individual sample in the composite must be weighed to ensure that the mass balance is representative.) <p>As an example, say 72 containers of the same lot of an API are received. Each and all containers must be opened and a sample taken from each container. After that, the first option is to test each sample for ID (which implies 72 ID tests). The second option is to combine equal quantities of those individual samples in a way that the number of samples in any composite does not exceed 10 and test those composites for ID and potency. In this case, the easiest way to combine those samples would be 8 composites of 9 individual samples. For a given composite, a potency result of 88.8 % or so would indicate that one of the containers does not contain the right material as each individual sample</p>
--	--

		<p>contributes 1/9 or 11.11% of the total mass of the composite (similarly a result of 77,7 % would indicate 2 containers with the wrong material). In such case, each container selected for this particular composite would have to be tested for ID to pinpoint the one (or more) containers with the wrong material.</p> <p>However, the use of a composite sample to establish the ID of an API cannot be used when the potency limits are too wide or, similarly, when the precision of the assay method is not sufficient to properly establish the mass balance. (September 9, 2003)</p>
2.5.4	<p>我々の最終製品の幾つかは、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、ブドウ糖・・・のような原薬を含んでいる。これらの原薬は一般に、医薬品で不活性な成分として使用されるものである。このタイプのAPIは、多数の容器からなる積荷として受入れている。<u>Section C.02.009</u>の解釈 6.1 に関連して、確認試験の目的のために容器数を減少させて試験することは許容されるであろうか？</p> <p>Q.4 Some of our finished products contain active pharmaceutical ingredients (APIs) such as sodium chloride, calcium chloride, magnesium chloride, dextrose...which are</p>	<p>そのようなタイプの原薬については、そのサンプリングが統計的に妥当な計画に従って行うならば、容器の数を減らして確認試験を行うことが許容されるであろう。(√(n+1))は統計的に妥当な計画として認められていないが、そのようなAPIの確認試験に対して許容されるものと考えられる。</p> <p>このアプローチは、原料を本来の供給者(original vendor)または仲介業者あるいは卸売業者から直接に調達する場合にのみ適用できるであろう。ただし、その仲介業者あるいは卸売業者は、本来の供給者(original vendor)から受け取った物品を、既存のレーベル、包装、分析証明書(COA)および一般情報を変更することは許されない。原料供給者の認証プログラムは、C.02.010 の解釈の項で記載されているような、他の問題が存在している。</p> <p>A.4 For that type of API, it would be acceptable to perform the ID testing on a reduced number of containers provided that sampling is conducted according to a statistically valid plan. Although (/n+1) is not recognized as a statistically valid plan, it would nevertheless be considered acceptable for the ID testing of such APIs.</p> <p>This approach would only apply in cases where the raw material is sourced directly from the original vendor or from the broker or wholesaler that supplies materials received from the original vendor without changing the existing labels, packaging, certificate of analysis, and general information. The</p>

	<p>generally used as inactive ingredients in pharmaceutical products. This type of API is received in shipments comprising a large number of containers. Is it acceptable to test a reduced number of containers for ID purposes in relation with interpretation 6.1 of Section C.02.009?</p>	<p>certification program of the raw material vendor is another issue that is covered under the interpretations of C.02.010. (May 12, 2006)</p>
2.5.5	<p>もし使用直前に行われた再分析が、規格にまだ合致していることが立証されたならば、API 製造者によって指定されたリテスト日以降後も、その API を使用できる。この得られた新しいデータは、同じ製造業者から得られたこの API の将来のロットに対して、より長いリテスト日を割り当てることを可能とするものであろうか？</p> <p>Q.5 An API can be used after the retest date assigned by the API fabricator if a re-analysis done immediately before use shows that it still meets its specifications. Can the new data generated be used by the drug</p>	<p>出来ない。API に対して初めに指定されたリテスト日の延長は、正式な安定性プロトコールによって裏付けをされるべきである。これには、届けることが必要な（訳注：法定の？）変更提出のファイリングを必要とするであろう。担当するレビュー・ディレクターに照会されたい。</p> <p>A.5 No. The extension of the retest date originally assigned to the API should be supported by data generated through a formal stability protocol. This may require the filing of a notifiable change submission. Please refer to the appropriate review Directorate. (September 9, 2003)</p>

	fabricator to assign a longer retest date to future lots of this API obtained from the same fabricator?	
2.5.6	<p>(上記の内容は) 不活性な原料 (賦形薬) についてはどうか?</p> <p>Q.6</p> <p>What about inactive ingredients?</p>	<p>通常、いかなる不活性な原料であっても、有効期限日は持つべきである。有効期限日を表記していない不活性原料を受入れた場合、もし安定性データや、他の文書化された証拠 (この原料が化学的/物理的な修飾を受けないか、あるいはそれが微生物汚染を受けにくいとの) に基づいて証明出来るのであれば、その最終製造業者は、有効期限を指定する法的義務を有しない。</p> <p>A.6</p> <p>Normally, any inactive raw material should bear an expiry date. When an inactive raw material is received without an expiry date, it is not mandatory for the finished product fabricator to assign one if it can be demonstrated based on stability data or other documented evidence that this raw material is not subject to chemical / physical modifications or is not susceptible to microbial contamination.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.5.7	<p>我々は米国企業の子会社である。米国の親会社は、その会社の施設で受入れた後に十分に試験した APIs を我々に供給している。米国の工場は、カナダ工場の試験免除の目的とした証明が出来るか?</p> <p>Q.7</p> <p>We are a subsidiary of a US corporation. This US corporation supplies us with APIs that are fully tested after receipt on its premises. Can the US site be certified for the purpose of testing exemptions for the</p>	<p>米国の親会社は、ベンダー (供給業者) と考えることは出来ない。証明するためには、当該ベンダーが、API の本来の供給元 (製造業者 - 合成業者) であらねばならない。この事例では、米国の会社は C.02.010 項の解釈 1 に従って製造業者 - 合成業者を証明し、カナダの工場にこの情報を与えねばならないだろう。カナダ工場が情報を受取った時、確認試験は行わねばならない。そしてもし API であるならば、その試験は C.02.009 項の解釈 6.1 (すなわち各容器からサンプリングし、試験する) に従わねばならない。上述の言及は、米国工場では再包装を行っていないという事実に基づいて許容されるものである。すなわち、その物質は、ベンダー (製造業者 - 合成業者) から受取った元のラベルと試験成績書を持つ当初の容器で供給されねばならない。</p> <p>A.7</p> <p>The US parent company cannot be considered the vendor. To be certified, the vendor must be the original source of the API (the manufacturer - synthesizer). In this instance, the US company would have to certify the manufacturer - synthesizer as per interpretation 1 under C.02.010 and provide this information to the Canadian site. When received by the Canadian site, a specific ID test must be</p>

	Canadian site?	<p>performed and if for an API, the testing must be as per interpretation 6.1 under C.02.009 (i.e. each container sampled and tested). The above mentioned would be acceptable based on the fact that no repackaging is done by the US site, i.e. the materials must be supplied in their original containers with the original labels and Certificate of Analysis (C of A) as received from the vendor (manufacturer - synthesizer).</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.5.8	<p>(Selected Category IV Monograph Drugsの最新版GMP規則の付属書3のSection C.02.009の解釈6の項に関する質問) 解釈の6の項の「試料」は、複合試料、つまり原料ロットの統計的に意味のある数の容器からの二次サンプルを混合したものと、解釈される。そして、原薬の確認試験に関する解釈6.1項には、次の記述がある：「試料採取計画の一部として採取する各試料は、・・・を試験する」。これは、どのような要求であるのか？もし、原薬の12容器があるとすれば、X個の容器をサンプリングすることで充分であると決定したならば、この12個の容器からの試料を混合した1つの複合試料を分析すれば良いのか、それともX個の容器のそれぞれについて分析をしなければいけないのか？</p>	<p>原薬に関しては、採取すべき容器数は、統計的に妥当なサンプリング計画で決めるべきである。選定した容器の各々から採取した試料を、確認試験をしなければならない。</p> <p>A.8</p> <p>For APIs, a statistically valid sampling plan should designate the number of containers to be sampled. Each sample taken from each of the selected containers must be tested for identity.</p> <p>(December 16, 2005)</p>

	<p>Q.8 (Question regarding interpretation 6 of Section C.02.009 of Annex 3 to the Current Edition of the Good Manufacturing Practices Guidelines for Selected Category IV Monograph Drugs) One would assume that ‘sample’ in interpretation 6.0 is meant to be understood as the composite sample, comprised of the sub-samples from a statistically significant number of containers of the lot of raw material. Then in interpretation 6.1 respecting identity testing of the active we find the wording “Each sample taken as part of the sampling plan is tested...” What is the requirement? If there are 12 containers of the Active Pharmaceutical Ingredient (API) and we decide that sampling X containers would be sufficient, then would we do one analysis on the composite sample or X number of analyses from X containers?</p>	
2.5.9	Health Canada は、 USP <1226> に述べ	推奨する。GMPガイダンス主文のSection C.02.009の解釈5項を参照されたい。更に、同じ様な解釈は、この

	<p>られているような試験法の移管／ラボの適格性評価を、原薬に対しても推奨するのか？ 賦形剤に対してはどうか？</p> <p>Q.9</p> <p>Does Health Canada recommend method transfer/lab qualification as described in USP <1226> methods for drug substances? For excipients?</p>	<p>GMP Q&Aの最終製品の試験（Finished Product Testing）の第10項（C.02.018 and C.02.019）にもされている。</p> <p>A.9</p> <p>Yes. Please refer to interpretation 5 of section C.02.009 of the main GMP Guidelines. Additionally, a similar interpretation is made in the GMP Q&A #10 under Finished Product Testing (C.02.018 and C.02.019).</p> <p>(December 16, 2005)</p> <p>訳注：USP<1226>は"Verification of Compendial Methods"と題する参考情報である。このコメントがされた段階では、まだ正式のものになっておらず、2007年12月1日に正式なものとなる。に米国CGMP規則は、「使用する全ての試験方法の適切性を、実際の使用条件下で確認すべき」ことを求めている。公定試験法の利用者は、その試験を使用する最初の時点でそれを完全にバリデートすることは求められていないが、当該施設における実際の使用条件で適切性に関して、文書化された証拠を整える必要がある。</p>
2.5.10	<p>Health Canadaの規則を満すために、原料（原薬および賦形剤）の試験方法を行うための適格性確認は、どの様なことをしなければならないか？</p> <p>Q.10</p> <p>What documentation does a laboratory have to have in place to be considered qualified to run a test method for raw materials (drug substances and excipients) in order to satisfy Health Canada Regulations?</p>	<p>USP <1226>の案で推奨されているように、文書化には、分析データの要約、結果の評価と許容される判定値に対する比較、およびデータの許容性に関する結論を含めるべきである。というのは、ある実験室で公定法を成功裏に行うことは、当該ラボの分析担当者の能力にも関係するからである。</p> <p>A.10</p> <p>As recommended in the proposed USP <1226>, documentation should include a summary of the analytical data, an assessment of the results and comparison to the acceptance criteria, and a conclusion as to the acceptability of the data as they relate to the ability of the laboratory analysts to successfully perform the compendial procedure in the particular laboratory.</p> <p>(December 16, 2005)</p>
2.5.11 (NEW)	<p>採取すべき原料の容器数を決めるために、$(\sqrt{(n+1)})$に基づくサンプリン計画は許容されるものであるか？</p> <p>Q.11</p>	<p>サンプリング計画とその手順は、統計的に妥当でなければならず、かつ、科学的に根拠のあるサンプリング規範に基づくべきである。その規範は、予め決定した欠陥のクラス別けに基づく欠陥製品の許容度、当該物品の重要性、およびその供給業者の過去の品質履歴といったことに関連したリスクを考慮に入れるべきである。</p>

	<p>Is the sampling plan based on the ($\sqrt{n+1}$) acceptable for identifying the number of containers of raw material to be sampled?</p>	<p>大きな数の容器数というような、ある種の状況下では、($\sqrt{n+1}$)に基づくサンプリング計画は許容されるものであろう。しかしながら、($\sqrt{n+1}$)に基づくサンプリング計画は、少ない数の容器のサンプリングの様なある状況下では、欠陥のある物品を受け入れてしまうような重大なリスクが存在する。全てのサンプリング計画の場合と同様に、文書化された正当化の理由を備えなければならない。</p> <p>A.11 Sampling plans and procedures must be statistically valid and should be based on scientifically sound sampling practices taking into account the risk associated with the acceptance of the defective product based on predetermined classification of defects, criticality of the material, and past quality history of the vendor.</p> <p>In some circumstances, such as for large number of containers, a sampling plan based on ($\sqrt{n+1}$) may be acceptable. However, a sampling plan based on ($\sqrt{n+1}$) may present a significant risk of accepting defective goods in certain circumstances, such as the sampling of a small number of containers. As with all sampling plans, documented justification must be available. (January 3, 2008)</p>
<p>2.5.12 (NEW)</p>	<p>原薬のリテスト日に関して、リアルタイムでの安定性条件で、24ヶ月間までの原薬の安定性データを持っている。リテストの期間は24ヶ月間とされている。ICH ガイドライン Q1E, 2.4.1.1 (提案されるリテスト期間または有効期限日は、長期安定性試験によってカバーされる期間の2倍までであるが、12ヶ月間を超えるべきではない) によれば、36ヶ月間を割り当てることが出来る。もしこれが出</p>	<p>原薬 (API) のリテスト期間および有効期限日は、安定性データに基づくべきである。もし、原薬に有効期限日が定められているのであれば、その (訳注：原薬の) バッチを有効期限日後に、使用することは出来ない。</p> <p>しかしながら、もしリテスト日が当該原薬に定められているのであれば、リテスト期間を過ぎたのちに、当該原薬を試験して、直ちに使用することが出来る (例えば、試験をして1ヶ月間以内に)。有効期間を24ヶ月を超えて延長できるとする上記の (訳注：表形式としたので、「左記の」) シナリオは、長期間および加速保存条件の両方の安定性データに基づくべきである。もし、その試験結果が満足なものであるならば、リテスト期間は36ヶ月間を超えない期間まで延長できる。当該原薬のリテスト期間を36ヶ月間まで延長したのであれば、24ヶ月間目でのバッチの試験は、継続的な安定性プロトコールの一部となる (リテストとは考えない)。</p> <p>リテスト期間と有効期間に関する更に詳しいガイダンスは、ICHの Q1 A (R2) およびQ1 Eを参考にされ</p>

	<p>来るのであれば、24ヶ月目で原薬(API)のリテストが必要となるか？</p> <p>Q.12</p> <p>With respect to the re-test date of the drug substances, we have the stability data of a drug substance for up to 24 months at real time stability condition. The re-test period is assigned up to 24 months. According to the ICH guidelines Q1E, 2.4.1.1(the proposed retest period or shelf life can be up to twice, but should not be more than 12 months beyond, the period covered by long-term data), the retest period can be assigned up to 36 months. Can we assign the retest period up 36 months? If yes, does it require retesting of the active pharmaceutical ingredient (API) at 24 months?</p>	<p>たい。これは、以下のアドレスのHealth Canada'sのウェブ・サイトで入手できる。 http://www.hc-sc.gc.ca/dhpmpps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/index_e.html</p> <p>A.12</p> <p>Retest period and expiry date for active pharmaceutical ingredient (API) should be based on stability data. If an expiry date has been assigned to an API then its batches cannot be used after the expiry period.</p> <p>However, if a retest period has been assigned to the API, then after the retest period is over the API batch can be tested and used immediately (e.g., within one month of the testing). In the scenario presented above extrapolation of expiry date beyond 24 months should be based on stability data both at long-term and accelerated storage conditions. If the test results are satisfactory the retest period can be extended to a period not exceeding 36 months. Once the retest period of the API has been extended to 36 months, testing batches at the 24 months time point would be part of the ongoing stability protocol (it will not be considered <i>retest</i>).</p> <p>For further guidance on retest period and expiry period please consult ICH Q1 A (R2) & Q 1 E, which are available on Health Canada's website at the following address: http://www.hc-sc.gc.ca/dhpmpps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/index_e.html (January 3, 2008)</p>
2.6	製造管理(NEW)	Manufacturing Control - C.02.011 & C.02.012
2.6.1	<p>同じ製造作業を通じて包装したバルク最終製品の2つ以上の混合したロットに、一つのロット番号を割り当てることは出来るか？</p> <p>Q.1</p>	<p>GMP ガイドラインは、各バッチが個々に番号を付した製造バッチ文書によって識別すべきこと、最終製品の各ロットまたはバッチを規格に対して十分に試験をすべきこと、および各ロットまたはバッチの保存サンプルを保管すべきことを要求している。もしそれらの要求に合致するならば、企業は最終製品バルクの2つ以上の製造バッチを1つのロット番号で包装することを決定できる。包装された全てのロットの中で最も短い有効期間を、そのラベルに表示しなければならない。</p>

	<p>Can a single lot number be assigned to two or more co-mingled lots of bulk finished drug products packaged during the same run?</p>	<p>しかしながら、製品回収の場合に、企業は全てのサブロットから構成されるロット全体を回収しなければならない。</p> <p>A.1 GMP guidelines require each batch must be identified by an individually numbered manufacturing batch document, each lot or batch of the finished product shall be fully tested against the specification and retained samples for each lot or batch shall be kept. If these requirements are met, a company can decide to package under one lot number from 2 or more manufacturing batches of bulk finished drug products. The shortest expiry date of all the lots packaged must be indicated on the label.</p> <p>However, in case of a product recall, the company must recall the entire lot comprising all the sub-lots. (September 9, 2003)</p>
2.6.2	<p>最終製品の在庫の実際数量について、許容される差異とはどのようなものか？</p> <p>Q.2 What is the acceptable deviation in physical counts of finished product stock?</p>	<p>実際の数量と記録書（コンピューターの記録を含む）の数量の間の許容される差異は、ゼロとすべきである。全ての最終製品の保存は、十分に明細がつけられているべきであり、そして配送ならびに廃棄の記録を維持しなければならない。実際の数量と期待数量の間の如何なる差異も調査を行い、そのような調査の結果は、文書化をすべきである。</p> <p>A.2 The allowable deviation between physical counts versus counts as per records (including computer records) should be zero. All finished product stock must be fully accounted for and records of distribution and disposition must be maintained. Any deviations from physical counts versus expected counts as per the records, should be investigated and the results of such investigations should be documented. (September 9, 2003)</p>
2.6.3	<p>ソフトウェアの確認についての査察局の立場は、どのようなものであるか？</p> <p>Q.3</p>	<p>ソフトウェアは、製造方法、製造管理、および記録保管の付属物としてみなすことができるものであり、そしてGMP規則の適用を受けるものである。ソフトウェア・バリデーションは、ユーザーの責任である。</p> <p>Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S)の Annex 11: Computerized Systems が、</p>

	<p>What is the Inspectorate's position on software verification?</p>	<p>2003年に Health Canada により採用された。</p> <p>査察官は、GMP 規則の要求に合致しているかを調べるために、その企業の手順とシステム（コンピューター・システムを含む）をレビューするであろう。企業は、コンピューター・システムが本来あるべき姿に機能していることを、どの様を知るのかとの質問を受ける可能性がある。</p> <p>A.3 Software is regarded as an adjunct to procedures, manufacturing controls and records keeping and subject to the GMP Regulations. Software validation is the responsibility of the user.</p> <p>The Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) Annex 11: Computerized Systems was adopted by Health Canada in 2003.</p> <p>Inspectors will review a company's procedures and systems, including computer systems, to determine that the requirements of the GMP Regulations are being met. It is possible that the company will be asked how they know a computer system in place is functioning as it should. (December 16, 2005)</p>
2.6.4	<p>他の作業者による独立したチェックは、何時、必要となるか？</p> <p>Q.4 When are independent checks by another operator necessary?</p>	<p>GMP ガイドラインは、各種の関係する原料が工場に入荷した瞬間から、最終製品が出荷される時点まで、製品の完全性を維持するために、多数のとるべき方策を掲げている。それらの方策は、確立された規格に合致する薬剤のみが出荷されるようにするために、出来る限り多くのエラーの原因を取り除くことを求めている。</p> <p>このゴールに到達するために提案されているアプローチの一つが、そのバッチに加えられた各成分を、資格を有する人によって同一性と品質について1回以上のチェックを行うことを確実にするために、その手順書を持つことである。</p> <p>もしその設計、構成、運転、およびセキュリティの特徴によって、その手順がエラーを起こすことがあり得ないことを企業が保証すれば、他の作業者による独立したチェックは必要ないと考えられる。</p> <p>小分けした物質の確認と量のチェックもまた、第二の人によって独立にチェックすることが要求される。</p>

		<p>しかしながら、ある物質をバッチに加える際の独立したチェックは、伝統的に、その物質を実際に添加する時点で行うこと前提としている。</p> <p>物質の添加を確認する他の方法も考えられる。1つの変法は、プロセスを開始する前に直接の調剤領域でそれを行う物質をチェックし、ついで、その後に当該調剤区域をクリーニングする前に空の容器を確認するというものである。これは工程のそれぞれの部屋を、どう使用するかに関わるものである。あるいは、我々が満足するためには、調剤作業が非常によく良好に分離されていることが必要であろう（訳注：この文の意味は、前との文の関係が不詳である）。</p> <p>A.4</p> <p>The Guidelines indicate that a number of measures be taken to maintain the integrity of a drug product from the moment the various relevant raw materials enter the plant to the time the finished dosage form is released for sale. These measures seek to eliminate as many sources of error as possible so that only those drugs which have met established specifications are distributed.</p> <p>One of the approaches proposed to achieve this goal is to have written procedures that ensure that each ingredient added to a batch is subjected to one or more checks for identity and quantity by qualified personnel.</p> <p>If by its design, construction, operations and security features the procedure is such that the company assures that it is impossible to make an error, an independent check by another operator may not be considered necessary.</p> <p>Checks for identity and quantity of dispensed materials also require independent checks by a second individual.</p> <p>However, independent checks that materials have been added to the batch have traditionally been assumed to take place at the time of actual addition of the materials.</p>
--	--	---

		<p>Other means of verifying the addition of materials may be considered. One alternative involves checking staged materials in the immediate compounding area prior to starting processing and then afterwards, verifying the empty containers before clearing the compounding area. This would be in conjunction with the use of individual processing rooms, otherwise we would need to be satisfied that there was very good separation of compounding operations.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.6.5	<p>レーベルの説明責任についての期待されるものは、どのようなものか？</p> <p>Q.5</p> <p>What are the expectations on label accountability?</p>	<p>正しいレーベルがラベリング作業中に適用されていること、およびプリントされた包装資材の収支がとられていることが確実になるように、十分な管理をすることが期待される。</p> <p>この要求に合致する一つの許容される方法は、正確に計数された数のレーベルを発行することである。その数は、使用した、毀損した、そしてストックへ戻ったレーベルの数と一致すべきである。</p> <p>論理的には、レーベルおよび他の印刷された包装資材に関して、貴社の手順で設定するターゲットは、差異は「0」とすべきである。しかしながら、一致を確認したあとの多少の「計算に入れない (not accounted for)」レーベルは許容できる。その限度値は、ロットの大きさを考慮すべきである。特に、これはそれが%で設定されているような場合であって、例えば、1000 個の単位容器からなるロットに対する 0.1%の限度値は、50,000 個の単位容器からなるロットに対するものと大きく異なってしまふ。その限度値は、レーベルのタイプにも左右されるであろう。というのは、あるタイプでは、他のタイプよりも扱いが容易だからである。</p> <p>A.5</p> <p>It is expected that sufficient controls are in place to ensure that correct labels are applied during a labelling operation and that printed packaging materials are accounted for.</p> <p>One acceptable means of meeting this requirement is to issue an accurately counted number of labels. That number should be reconciled with the number of labels used, damaged and returned to stock.</p> <p>In theory, the target set in your procedure should be “0” deviation for labels and other printed</p>

		<p>packaging materials. However, a certain tolerance can be allowed for a few “not accounted for” labels after reconciliation. The limits should take into account the size of the lot especially if they are set in %, as a 0.1% limit for a 1000 unit lot is quite different than for a 50,000 unit lot. The limits could also depend of the type of labels as some types are easier to manipulate than others. (September 9, 2003)</p>
<p>2.6.6</p>	<p>空容器の確認は、成分の添加に関して許容されるチェック方法であるか？ Q.6 Is verification of empty containers an acceptable check for addition of ingredients?</p>	<p>その通りである。 添加のチェック方法として、取り扱う物質をその工程の始まる前および終了後でチェックするために、空容器の確認をすることは、許容される方法である。</p> <p>追加チェックを行う際の望ましい方法は、確認者が直接に観察することである。空容器の確認は、変法として許容されるものであるが、小分けした原料に関しては、厳しい管理が存在する場合にのみ、許容されるものである。</p> <p>そのような管理には、次のものが含まれる。:</p> <ul style="list-style-type: none"> - : 小分けした原料が不良バッチをつくり出さないという保証 ; 幾つかの企業では、鍵をかけた運搬可能なケージを使用している。そして関係するケージのみが、その同じ時点で、その部屋に存在することが許容される。 - : 作業者の適切な自覚、訓練、モチベーション ; 作業者は、添加が正しい手順で行われることを保証せねばならない。 ; 原料が少しでもこぼれたならば、即座に報告をすること。 - : 作業前後のチェックは、有資格者によって行うべきである。そして可能であれば常に、同じ人によって行われるべきである。 - : プロセス後のチェックは、その領域から当該物質を取り出す前に行わねばならない。 <p>A.6</p> <p>Yes. It is acceptable to check staged materials prior to and after processing as a method of checks for addition through verification of empty containers.</p> <p>The preferred method for conducting addition checks is by direct observation by the verifier. The verification of empty containers is an acceptable alternative, but only where stringent controls exist regarding the handling of dispensed raw materials.</p>

		<p>Such controls include:</p> <ul style="list-style-type: none"> -assurance that a dispensed raw material does not end up in the wrong batch; locked portable cages are being used by some firms and only pertinent cages are permitted in the room at the same time. -adequate operator awareness, training and motivation; the operator has to assure that additions are performed in the proper sequence; any spillage of raw materials must be promptly reported. -pre and post checking should be performed by qualified personnel and whenever possible should be the same person. -the post processing check must be performed prior to removal of any material from the area. <p>(September 9, 2003)</p>
2.6.7	<p>自社内用のコンピュータ・システムのガイドラインというものは、存在しているか？</p> <p>Q.7</p> <p>Are there guidelines for in-house computer systems?</p>	<p>コンピュータ・システムは、その意図した目的に対してバリデートすべきであり、査察官は、それが GMP 規則の要求に合致しているかを調べるためにレビューをするだろう。</p> <p>PIC/S の Annex 11: Computerized Systems は、Health Canada によって、2003 年 9 月に採用されており、2003 年 10 月に施行された。</p> <p>企業は、当該コンピュータ・システムの効率、能力、機能性、および信頼性を承知していることが期待される。</p> <p>完全にコンピューター化されたシステムを使用している場合は、システム・ダウンの時に、バックアップ・システムを利用できなければならない。</p> <p>A.7</p> <p>Computer systems should be validated for their intended purpose and will be reviewed by inspectors to determine that the requirements of the GMP regulations are being met.</p> <p>The Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) Annex 11: Computerized Systems was adopted by Health Canada in September 2003 and was implemented in October 2003.</p> <p>A company is expected to know the efficiency, capability, functionality and reliability of their</p>

		<p>computer system.</p> <p>When fully computerized systems are used, backup systems must be available in case of system failure.</p> <p>(December 16, 2005)</p>
2.6.8	<p>製品の出荷システムに関わるソフトウェア・バリデーションに期待されるものは何か？</p> <p>Q.8</p> <p>What are the expectations of software validation pertaining to product release systems?</p>	<p>ソフトウェアおよび機器類が、設計されたように運転していることが証明されるように開発を行い、そして維持することが、製造業者に期待されている。</p> <p>A.8</p> <p>Manufacturers are expected to develop and maintain evidence demonstrating that software and equipment are operating as designed.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.6.9	<p>隔離および解除のステッカー（貼り札）は、原料および包装資材の全ての容器に必要であるか？</p> <p>Q.9</p> <p>Are quarantine and release stickers required on all containers of raw materials and packaging materials?</p>	<p>隔離および解除のステッカーは、物理的な隔離／解除システムを使用する場合、状態を識別するために、原料および包装資材の全ての容器に必要である。</p> <p>しかしながら、その様なステッカーは、（解除してはいけない物質をうっかり使用する可能性が、適切に効果的に防げる事をバリデートされた）電子的隔離システムでは要求されない。</p> <p>完全にコンピューター化された保管システムを使用する場合、システム・ダウンの場合には、バックアップ・システムが使用可能であるべきである。</p> <p>A.9</p> <p>Quarantine and release stickers are required on all containers of raw materials and packaging components to identify status when a physical quarantine/release system is used.</p> <p>However, such stickers are not required when a validated electronic quarantine system which effectively prevents the possibility of inadvertent use of unreleased material is in place.</p> <p>When fully computerized storage systems are used, backup systems should be available in case of</p>

		system failure. (September 9, 2003)
2.6.10	<p>通常の作業時間外での製品回収の着手のために、留守番電話の使用は許容されるか？</p> <p>Q.10</p> <p>Is an answering machine acceptable for recall activation outside normal working hours?</p>	<p>留守番電話を、時間外での製品回収活動の設備の一部として使用してもよい。その応答には、コンタクトする人についての情報（電話番号など）を与えるべきである。その使用、機能およびモニタリングの要求を、手順書に記載すべきである。</p> <p>A.10</p> <p>A telephone answering machine may be used as part of the provisions for off-hours product recall activation. It should provide information on who to contact; their phone numbers etc. Its use, functions and monitoring requirements should be included in the written procedures.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.6.11	<p>最終製品の保管在庫の廃棄を、ロット番号毎にその数量を文書化することは必要であるか？</p> <p>Q.11</p> <p>Is it necessary to document quantities by lot numbers of finished stock destroyed?</p>	<p>破損や期限切れといった理由によって、廃棄のために販売（出荷）業者の施設に戻ってきた製品について、ロット番号ごとに廃棄した量を文書化することは義務的なものではない。</p> <p>回収によって戻ってきた製品に関しては、ロット番号毎にその回収品を文書化することは義務的事項である。というのは、それが最終の調停を行うための要求となっているからである。</p> <p>もし確立された回収手順書が、あるロットの最初と最後の販売日に基づくのであれば、ロット番号ごとの廃棄の記録は、ロットについての説明責任に関係する必要な情報を与えるものであろう。</p> <p>A.11</p> <p>For products returned to the distributor’s facility for destruction due to reasons such as damaged or expired product, it may not be mandatory to document the quantities destroyed by lot number.</p> <p>For products returned following a recall, it is mandatory to document the returns by lot number as it is a requirement to perform a final reconciliation.</p> <p>If an establishment recall procedures depend on dates of first and last sale of a given lot, records of destruction by lot numbers may provide necessary information pertaining to accountability per lot.</p> <p>(September 9, 2003)</p>

<p>2.6.12</p>	<p>回収手順書にどのようなことを記載するかについての、何か基準はあるか？</p> <p>Q.12</p> <p>Is there a standard on what should be stated in a recall procedure?</p>	<p>Regulations C.02.012 (1)(a)は、医薬品の調剤業者、包装業者／表示業者、販売業者、輸入業者および卸売り業者は、いずれも、市場にある薬剤バッチのいかなるロットも完全かつ迅速に回収を可能とするような管理システムを維持することを要求している。そのようなシステムは、個々の組織および運営にあわせてつくらねばならない。</p> <p>(訳注：カナダの) 食品医薬品規則の Section C.01.051 の遵守を確実にするような、文書化された回収システムが適切に存在すべきであり、最新の GMP ガイドラインの「製造管理」の Section C.02.012 の解釈 1.1～1.9 項に要点を述べられている要求を包括すべきである。</p> <p>A.12</p> <p>Regulations C.02.012(1)(a) requires that every fabricator, packager/labeller, distributor, importer, and wholesaler of a drug maintains a system of control that permits complete and rapid recall of any lot of batch of the drug that is on the market. Such a system must be tailored to an individual organization and operation.</p> <p>A written recall system should be in place to ensure compliance with Section C.01.051 of the <i>Food and Drug Regulations</i> and should include the requirements outlined in interpretations 1.1 to 1.9 under the Manufacturing Control Section C.02.012 of the current GMP Guidelines.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
<p>2.6.13</p>	<p>どのような状況下で、回収を開始しなければいけないのか？</p> <p>Q.13</p> <p>Under what circumstances must one initiate a recall?</p>	<p>薬剤の回収に対する決定は、その薬剤の販売者／輸入者の決定に基づくものである。</p> <p>多くの事例では、回収は企業が、その製品の 1 つ以上の欠陥を発見した時に自主的に行われる。Class 1 または 2 の健康危害と認定された場合は、企業は回収に着手することが期待される。</p> <p>他の事例では、Health Canada は、ある企業にその薬剤の 1 つに欠陥があることを見出したことを伝え、回収を開始することを推奨している。</p> <p>A.13</p> <p>The decision to recall a drug product rests with the distributor/importer of the drug.</p> <p>In most instances, recalls are carried out voluntarily when a company discovers that one or more of its</p>

		<p>drugs is defective. When a Class 1 or 2 health hazard has been identified, the company is expected to initiate a recall.</p> <p>In other instances Health Canada may inform a company of findings that one of its drugs is defective and recommends that a recall be initiated.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.6.14	<p>もし天秤がコンピュータ・システムに接続されていれば、企業は、第三者による成分の重量チェックを省けるか？</p> <p>Q.14</p> <p>May firms omit second person component weight check if scales are connected to a computer system?</p>	<p>成分の品質管理の出荷状態および容器の正しい識別についてのチェックは含んでいない自動化システムに関しては、答えは、ノーである。</p> <p>原料の識別、ロット番号および有効期限を登録してあり、かつその記録された正確な秤量日と統合されている所のバーコード・リーダーをもつバリデートされた自動化システムに対しては、イエスである。</p> <p>A.14</p> <p>No, for an automated system that do not include checks on component quality control release status and proper identification of containers.</p> <p>Yes, for a validated automated system with bar code reader that registers the raw materials identification, lot number and expiry date and that is integrated with the recorded accurate weight data.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.6.15	<p>受託製造業者に関しては、委託者によって与えられた原料を試験する要求事項は存在するか？</p> <p>Q.15</p> <p>For a contract fabricator, is it a requirement to test the raw materials offered by customers?</p>	<p>「原料(RM)の試験」は、調剤業者の責任事項である。それゆえ、彼（受託者である調剤業者）が、委託契約に従って委託者によって排除されないならば（訳注：契約書で「それを禁止していない限りにおいて」という意味か？）としても、原料を試験していない調剤業者に対して（この原料が委託者によって供給されている時でさえ）、observation（訳注：不具合事項の指摘）が調剤業者に対してだされることになるであろう。Section C.02.012 の解釈 3.2 項は、調剤業者、包装業者／表示業者あるいは試験業者に関して、その関係者間での合意書を取り扱っている。もしその様な合意が適切でないならば、GMP 規則に従って、observation が責任を有する関係者に対して出されるであろう。</p> <p>A.15</p> <p>Testing of raw materials (RM) is a responsibility of the fabricator. Therefore, an observation will be</p>

		<p>made to a fabricator for not testing a particular RM (even when this RM is provided by the client) if he is not excluded by his client according to a contract. Interpretation 3.2 under Section C.02.012 covers the written agreements with regard to the fabrication, packaging/labelling or testing among the parties involved. If no such agreement is in place, the observation will be made against the party responsible according to the GMP. (September 9, 2003)</p>
2.6.16	<p>もし取引先が、最終製品を試験しないことを受託調剤業者に質問したならば、受託製造業者が製品をその試験することは必要であるか？ Q.16 If the customer asks a contract fabricator not to test a finished product, is it necessary for the contract fabricator to test the product?</p>	<p>Section C.02.012 の解釈 3.2 は、調剤業者、包装業者／表示業者、あるいは試験業者に関しての関係者の間での合意書に関する記述をしている。もしその様な合意が適切でないのであれば、GMP に従って、責任を有する関係者に対して observation がなされるであろう。 A.16 Interpretation 3.2 under Section C.02.012 covers the written agreements with regard to the fabrication, packaging/labelling or testing among the parties involved. If no such agreement is in place, the observation will be made against the party responsible according to the GMP. (September 9, 2003)</p>
2.6.17	<p>受託の調剤業者または包装業者は、ユーティリティとシステムの適格性確認およびクリーニング・バリデーションに責任を有するか？ あるいは、販売業者の責任か？ そして製造／包装の工程および試験方法のバリデーションについては、どのようなものであるか？ Q.17 Is a contract fabricator or packager</p>	<p>受託調剤業者は、用役およびシステムの適格性確認とクリーニング・バリデーションに対して責任を有する。というのは、それらの要求は、製品に対して特異的ものではないからである。 プロセス・バリデーションと試験法のバリデーションに関しては、GMP 規則の Section C.02.003 に従って、主たる責任は、販売業者に有る。受託の調剤業者、包装業者、あるいは試験業者は、プロセスあるいは試験方法のバリデーションの観点から責任を有する。ただし、受託の製造業者、包装業者、包装業者あるいは試験業者が、バリデーション活動を行わないとの両関係者による合意書が存在する場合は除かれる。 A.17 The contract fabricator is responsible for the qualification of utilities and systems and cleaning validation as those requirements are not product specific.</p>

	<p>responsible for qualification of utilities and systems and cleaning validation or is it the responsibility of the distributor? And what about the validation of the manufacturing/packaging process and test methods?</p>	<p>For process validation and test method validation, the main responsibility rests with the distributor, according to Section C.02.003 of the GMP regulations. The contract fabricator, packager or tester retains responsibility in terms of process or test methods validation unless a written agreement is signed by both parties that excludes the responsibility of the contract fabricator, packager or tester to perform validation activities.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
<p>2.6.18</p>	<p>原料は、前もってどの位の前に秤量しておくことが出来るか？</p> <p>Q.18</p> <p>How long in advance can the raw materials be weighed?</p>	<p>計画された生産日の数日前であれば、原料（RM）を秤量しておくことは許容される。</p> <p>しかしながら、企業は、当該物質と、RMを秤量し保管している容器の形状が、そのRMの品質を変化させないことを証明可能とするべきであり、RMの特性もまた考慮しなければならない。Section C.02.026の解釈2項は、この影響に対してガイダンスを与えるものである。</p> <p>A.18</p> <p>It is acceptable to weigh the raw material (RM) a few days prior to the scheduled date of production.</p> <p>However, the firm should be able to demonstrate that the materials and design of the containers in which the RM are weighed and kept will not alter their quality, the characteristics of the RM must also be taken into consideration. Interpretation 2 of Section C.02.026 may provide guidance to this effect.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
<p>2.6.19</p>	<p>コンピュータ・システム(CS)バリデーションの一部として、ウイルス防護は行うべきか？</p> <p>Q.19</p> <p>Should virus protection be part of computerised systems (CS) validation?</p>	<p>存在すべきである。コンピュータ・システムが外部データ・ソースに接続されている場合は、システム設計およびメンテナンスの一部として、セキュリティの方法が存在すべきである。ベンダーあるいはサードパーティからのセキュリティの更新が必要な場合、それらのインストールは、適切に評価し、記録をすべきである。</p> <p>A.19</p> <p>Yes. Where a computerised system is exposed to external data-sources, security measures should be part of the system design and maintenance. Where security updates from the vendor, or third-party suppliers are required, their installation should be appropriately evaluated and recorded.</p>

		(December 16, 2005)
2.6.20	<p>ある施設が、コンピュータ・システム(CS)バリデーションに関して、外部コンサルタントを利用するとき、合意書は必要とされるか？</p> <p>Q.20</p> <p>Is a written agreement required when an establishment has used an external consultant for computerised systems (CS) validation?</p>	<p>必要とされる。外部コンサルタントをコンピュータ・システムの準備のために用いるのであれば、正式な合意書を、その責任分担に関する記述を含める形で作成すべきである。これに関しては、PIC/SのAnnex 11: Computerised Systemsが2003年にHealth Canadaが採択しているので、これに従うべきである。一般に、これらの合意事項は、GMP規則のC.02.020 およびC.02.012でカバーされている。</p> <p>A.20</p> <p>Yes. Where an external consultant is used to provide a computerized system validation, a formal agreement should be available including a statement of responsibilities, as per the Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) Annex 11: Computerised Systems adopted by Health Canada in 2003. In general, these agreements are covered in the GMP guidelines under C.02.020 and C.02.012.</p> <p>(December 16, 2005)</p>
2.6.21	<p>(Selected Category IV Monograph Drugsに関するGMPガイドラインの最新版のAnnex 3 Section C.02.011の解釈2項に関する質問)</p> <p>Category IV monograph drugsの輸入業者および販売業者は、重要な生産工程が恒常的結果を生じることを証明するとの要求に合致させるには、何が充分と考えられるのか？</p> <p>Q. 21</p> <p>(Question regarding interpretation 2 of section C.02.011 of Annex 3 to the Current Edition of the Good Manufacturing Practices Guidelines</p>	<p>Category IV monograph drugsの輸入業者と販売業者は、最終製品の試験結果を有しなければならない。それらの試験結果は、(訳注：規格に対して) 満足するものであり、かつ少なくとも3バッチに関して、マスター生産指図に従って、各バッチが製造されたことを証拠だてるものでなければならない。</p> <p>A.21</p> <p>Importers and distributors of Category IV monograph drugs must have finished product test results that are satisfactory and evidence that each batch was manufactured in accordance with the master production document, for at least 3 batches.</p> <p>(December 16, 2005)</p>

	<p>for Selected Category IV Monograph Drugs) For importers and distributors of Category IV monograph drugs, what is deemed sufficient to meet the requirements to demonstrate that critical production processes have been shown to produce consistent results?</p>	
<p>2.6.22 (NEW)</p>	<p>もし、認可されている包装業者／表示業者が、”GUIDE-0067 (国外資本傘下にある医薬品の包装業者／表示業者の業務の規定条件)” のSection 1.0 に規定されるように、カナダ国内で販売することを意図しない医薬品を、外国工場で包装作業を行うとしたら、この外国工場を、当該包装業者・表示業者の認可のリストに掲載を行うべきか？</p> <p>Q.22</p> <p>If a licensed packager/labeller is packaging a drug for a foreign establishment which is not intended to be sold in Canada as described under Section 1.0 of "GUIDE-0067 Conditions for Provision of Packaging/ Labelling Services for</p>	<p>承認リストに追加しなくてよい。この医薬品は、当該包装業者／表示業者が販売をしないので、この施設は、Division 1Aの輸入業者に該当しない。それゆえ、この（海外の）工場は、当該包装業者／表示業者の承認リストに追加する必要はない。しかしながら、それであっても、当該包装業者／表示業者は、GUIDE-0067のSection 4.0に概説されている全ての要求事項、すなわち、その海外施設のGMP遵守の証拠を得ること、および所定のタイム・フレーム内にHealth Canadaに正しい情報を提出するという要求を全て満たすことが必要である。</p> <p>A.22</p> <p>No. Since this drug would not be sold by the packager/labeller, this establishment would not be considered as an importer under Division 1A and thus, this site would not have to be listed on the licence of the packager/labeller. However, the packager/labeller would still need to fulfil all the requirements outlined under Section 4.0 of GUIDE-0067 that is: obtaining evidence of GMP compliance of the foreign site and supplying the proper information to Health Canada within the prescribed time frame.</p> <p>(January 3, 2008)</p>

	Drugs under Foreign Ownership", should this foreign site be listed on the licence of the packager/labeller?	
2.7	品質管理部門	Quality Control Department - C.02.013, C.02.014 & C.02.015
2.7.1	製品は、その異物規格項目が不適となっても、販売用に出荷できるか？ Q.1 If a product fails its particulate matter specifications, can it be released for sale?	出来ない。異物項目の要求は、他の規格と同じ様に取り扱われる。；不適は、レーベルに表示された基準に不適合を意味するものである。 A.1 No. The particulate matter requirement is treated in the same way as any other specification: failure would constitute non-compliance with the labelled standard. (September 9, 2003)
2.7.2	USP の通則は、強制力をもつ事項であるか？ Q.2 Are the USP general notices enforceable?	強制力を持つ事項である。 USP の通則は、それらの一般的事項のステートメントが、その本の内容を通しての様々な各条や章で繰り返し記載する必要が無いように、USP のその基準、検査法、定量法、および他の規格を解釈し、そして適用するための基本的なガイドラインを要約の形で与えるものである。通則に対する例外が存在する場合、各条または一般試験の章における記載が、優先される。 この概念は、General Information (一般情報) の章の序論で更に強調されている。そこでは「USP 収載品目に対する公的な要求は、この薬局方の通則、各条および一般試験法に示されている」と述べている。一般試験法の章は、1000 よりも少ない番号を付されたものがそれに該当する。 A.2 Yes. The USP General Notices provide in summary form the basic guidelines for interpreting and applying the standards, tests, assays, and other specifications of the USP so that these general statements do not need to be repeated in the various monographs and chapters throughout the book. Where exceptions to the General Notices exist, the wording in an individual monograph or general test chapter takes precedence. This concept is further emphasized in the introduction to the General Information chapters which states, "The official requirements for Pharmacopeial articles are set forth in the General Notices, the

		individual monographs, and the General Tests and Assays chapters of this Pharmacopeia." The General Tests and Assays chapters are those numbered lower than 1000. (September 9, 2003)
2.7.3	もしあるロットが、USP 規格に合致するがその企業の内部規格に不適となったならば、それを出荷できるか？ Q.3 If a lot meets USP specifications but fails the firm's internal specifications, can it be released?	もしあるロットが、その宣言した出荷規格に合致しないのであれば、そのロットを出荷すべきではない。より厳しい内部規格を警戒限度値として機能させ、かつ出荷の基礎としない場合は、そのロットは、出荷規格に合致する限りにおいては、調査し、そのことの正当付けの理由をした後において、出荷をしても良いであろう。 A.3 If a lot does not meet its declared release specifications, then the lot should not be released. Where more stringent internal specifications act as an alert limit and not as the basis for release, then the lot may be released after investigation and justification provided it meets its release specifications. (September 9, 2003)
2.7.4	慈善（チャリティー）のために、有効期限切れの製剤を出荷することは許容されるか？ Q.4 Is it acceptable for firms to export expired drugs for charity?	出荷できない。世界での貧困地域における薬剤の緊急の必要性は認められるものであるが、ひとたび有効期限日が過ぎれば、その薬剤が有しているとされる、あるいは有していると表示されている安全性、同一性、濃度、品質、および純度の特性についての保証はない。それゆえ、有効期限切れの製剤は、不良医薬品であると見なされ、その導入または市場への導入のための配送は抑制される。 A.4 No. While it is recognized the dire need for drugs in distressed parts of the world, once the expiration date has passed there is no assurance that the drugs have the safety, identity, strength, quality and purity characteristics they purport or represent to possess. As such, expired drugs are considered adulterated and their introduction or delivery for introduction into commerce is prohibited. (September 9, 2003)
2.7.5	天秤に対する測定の不確かさ（MU）要求について説明されたい。 Q.5	定量や試験のための正確に秤量を与える秤量装置を述べている USP の General Chapter <41>は、読み取りの 0.1%未満の MU を持つべきこと、および許容できるものとして 50 mg ± 50 µg の事例を与えている。天秤の MU の適格性を調べるためには、天秤の秤量範囲内にある NIST にトレーサブル出来る適切な分銅

	<p>Explain the USP measurement uncertainty (MU) requirement for balances.</p>	<p>を 10 回以上、秤ることである。その得られた重量の標準偏差を計算し、その標準偏差を秤量した分銅値で除した値の 3 倍が、0.001 以下であるべきである。</p> <p>他の天秤クラス等級、および秤量と天秤に関してのより詳細な情報は、USP の General Chapter<41>を参照されたい。</p> <p>A.5</p> <p>USP General Chapter <41> Weights and Balance states a weighing device providing accurate weighing for assay and test is to have MU of less than 0.1% of the reading and gives an example of 50 mg ± 50µg as acceptable. To qualify MU of a balance, an appropriate NIST traceable weight within the weighing range of the balance is weighed 10 times or more. The resulting weights are calculated so that three times the calculated standard deviation divided by the amount weighed should be less than 0.001.</p> <p>For different balance class designations and detailed information on weights and balance, the USP General Chapter <41> is to be consulted.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.7.6	<p>公定法の古いバージョンを使用出来るか？ それとも常に最も新しいバージョンを使用しなければならないか？</p> <p>Q.6</p> <p>Can an older version of an official method be used or must the most updated version always be used?</p>	<p>「公定基準」に一致させるという問題の解決は、最新のバージョンの分析法が、(訳注：公定規格を) 遵守しているかを調べるために使用しなければならない方法である。(訳注：「最新バージョンの方法を使用すべきである」との意味である。)</p> <p>A.6</p> <p>In resolving issues of conformance to an "official standard", the most up to date version of the analytical method is the method that must be used to determine compliance.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.7.7	<p>二次標準品の使用についての査察当局の立場はどの様なものか？ そして二次標準品の使用条件はどの様な</p>	<p>査察当局は、公定書収載品の分析に公定の標準品 (RS) の使用を推奨しているが、もし (訳注：二次標準品の) 各ロットの適切性が使用前に最新の公定標準品との比較によって測定され、かつ各ロットが文書化されたプロトコールに従って定期的に適格性の再確認がされているのであれば、二次 RS の使用は、容認</p>

	<p>ものか？</p> <p>Q.7</p> <p>What is the Inspectorate's position on the use of secondary reference standards and what are the conditions for the use of secondary reference standards?</p>	<p>される。そのプロトコールは、一次標準品の受入れ、保管、取扱い、および使用、それに公的な標準品に対する適格性確認について明確に言及すべきである。</p> <p>A.7</p> <p>While the Inspectorate recommends the use of the official standards for the analysis of compendia articles, the use of a secondary RS is acceptable if each lot's suitability is determined prior to use by comparison against the current official reference standard and each lot is requalified periodically in accordance with a written protocol. The protocol should clearly address the receipt, storage, handling and use of primary reference standards, the purification of secondary standards, and their qualification against official reference standards.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.7.8	<p>ある企業の二次標準の適格性を確認するために、第三者のラボが使用している局方標準品を利用することは可能か？</p> <p>Q.8</p> <p>Is it acceptable to use a third party lab's available pharmacopeial reference standard to qualify an establishment's secondary standard?</p>	<p>これは、容認される。ただし、受託試験ラボが EL (Establishment License ; 施設認定?) を持ち、二次標準の適合性確認に対する能力を証明することが、委託者によって監査されていることが必要である (すなわち、公的な標準品や適正な機器が、その試験業者の施設で利用可能なこと、使用している方法がバリデートされていること、などを監査によって証明する)。各施設間での標準品の移動は、管理された条件下で行うべきである。</p> <p>A.8</p> <p>This practice is acceptable providing the contract testing lab has an Establishment Licence (EL) and has been audited by the client to demonstrate its capability to qualify the secondary standard (ie. the official standard and the proper equipment is available on the tester's premises, the method used has been validated, etc.). Transfer of the standard between the sites should be under controlled conditions.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.7.9	<p>実験室データの記録の目的で、ノートブック (bound notebooks) に替わってルーズ・ブック・シートを使用することについて、査察局の立場は、どのようなものか？</p>	<p>実験室データの記録の推奨される方法は、ノートブック (bound book) である。しかしルーズ・ブック・シートの使用は、それがシステムの的に管理されているか、または全ての原資データが真実かつ正確で、正しく記録されかつ獲得され、適正に保管され、そして容易に検索可能であることが確実となるように管理されているならば承認される。そのシステムは、ワーク・シートの説明責任と遡及性もまた与えねばならない。</p>

	<p>Q.9 What is the Inspectorate's position on the use of loose work sheets as opposed to bound notebooks for the purpose of recording laboratory data?</p>	<p>A.9 The recommended method of recording laboratory data is a bound book but the use of loose work sheets would be acceptable as long as it is controlled by a system or a procedure to ensure that all raw data are true and accurate, properly recorded and captured, adequately maintained and easily retrievable. The system should also provide accountability and traceability of work sheets. (September 9, 2003)</p>
<p>2.7.10</p>	<p>3つの連続するロットについてプロセス・バリデーションをすることは、業界において一般的に許容されていることである。手直しが必要となった場合、査察当局はどのようにバリデーションをレビューするのか？（すなわち、3回の連続事象が必ず生じていなければいけないのか？）</p> <p>Q.10 It is generally accepted in the industry to perform process validation on three consecutive lots. How does the Inspectorate view validation when reworking is required (i.e. three consecutive incidents will never happen)?</p>	<p>バッチを手直しすることは、極めて稀な事例とすべきである。それであるからこそ、手直しについてのバリデーションは一般的に起こり得ないので、法的に気性するものとは考えられていない。手直しは、QCによって承認され規定された手順書と、C.02.014の解釈6項に述べられている条件に従って行われるべきである。この手順書は、最終製品の品質が危うくなっていないことを確認するために、手直しの作業中の追加の測定と試験を包含すべきである。</p> <p>手直しの提案と手直しされた製剤は、出品に関わる特性へのインパクト、および生物学的同等性への可能性あるインパクトに関しても、十分な調査をすべきである。滑沢剤あるいは崩壊補助剤の追加挿入による処方変更、あるいは重要なプロセスを追加することは、生物学的有効性の比較研究を必要であろう。更に、手直しをした時点で重要な特性が損なわれていないことを確実にするために、手直しバッチについて、同時的な安定性調査の実施を考慮しなければならない。</p> <p>A.10 Reworking of a batch should be a very rare occurrence. As such, validation of reworking is not considered mandatory as it is not generally feasible. The reworking should be carried out in accordance with a defined procedure approved by QC and with the conditions described in interpretation 6 of C.02.014. This procedure should include supplementary measures and testing during the reworking operations to ensure that the quality of the final product is not compromised.</p> <p>It is mandatory that rework proposals and reworked product also be fully investigated with respect to impact on release characteristics and potential impact on bio-availability. Changes in formulation due to reworks including the incorporation of additional lubricant or dissolution aid or additional critical</p>

		<p>processes may require comparative bio-availability studies. Furthermore concomitant stability studies must be undertaken on reworked batches to ensure that critical characteristics are not compromised with time due to the rework.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.7.11	<p>手順書の承認のために、各ページに署名することは法的要求事項か？ または、最初のページのみ署名することで容認されるものであるか？</p> <p>Q.11</p> <p>Is it mandatory for the approval of a procedure to sign each page or is it acceptable to only sign the first page?</p>	<p>承認のために手順書の各頁に署名することは、義務的事項ではない。また、最後のページに署名することのみでも容認されるであろう。</p> <p>A.11</p> <p>It is not mandatory for the approvers to sign each page of the procedure. It would also be acceptable to only sign the last page.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.8	包装資材の試験	Packaging Material Testing - C.02.016 & C.02.017
2.8.1	<p>ゴム栓中の 2-mercaptobenzothiazole (MBT)に関して、査察局の立場は如何なるものか？</p> <p>Q.1</p> <p>What is the Inspectorate's position on 2-mercaptobenzothiazole (MBT) in rubber closures?</p>	<p>MBT は、バイアル用のゴム栓、あるいはシリンジの構成部品の製造にしばしば使用するものである。MBT の潜在的毒性についての懸念によって、注射用薬剤と直接に接する PM（訳注：直接包装資材？）の製造でのその使用は、許可することは出来ない。</p> <p>A.1</p> <p>MBT is sometimes used in the manufacture of rubber stoppers used as closures for vials or as components of syringes. Due to the concerns about the potential toxicity of MBT, its use in the manufacture of packaging materials that are in direct contact with injectable drugs is not permitted.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.8.2	<p>包装材料（例えばプラスチック・ボトルの様な）の規格に化学的な確認試験を含める必要があるか？ この化学的な確認試験は、受入れた各口</p>	<p>もし材料のタイプが COA（訳注：試験成績書）に記載されていて、そしてあるロットを製造するために使用するスターティング・ポリマーの同一性を確認するために、PM の製造業者によって一定の試験がなされているならば、その化学的同定試験（IR の様な）を繰り返すことは必要ではない。しかし、PMの各ロットは、その同一性を確かめるために肉眼試験をすべきである。</p>

	<p>ットについて行わなければいけないか？ 供給業者の成績書は、受入れ試験に代わり得るものと考えられることは出来ないか？</p> <p>Q.2</p> <p>Is it necessary to include a chemical identification test in a specification for a packaging component (such as a plastic bottle)? Must this chemical ID be conducted for each lot received?</p> <p>Would vendor certification be considered an acceptable substitution for testing upon receipt?</p>	<p>A.2</p> <p>If the type of material is described on the Certificate of Analysis (C of A) and if a specific test has been performed by the fabricator of the packaging materials confirming the identity of the starting polymer used to manufacture a specific lot, it is not necessary to repeat the chemical ID (such as IR). But each lot of packaging materials should be visually examined to confirm the identity. (September 9, 2003)</p>
2.8.3	<p>最終製剤の製造中の遮蔽剤（ブラケティング剤）として、工業用の窒素ガスを使用することは出来るか？</p> <p>Q.3</p> <p>Can industrial grade nitrogen be used as a blanketing agent during the manufacture of a drug product?</p>	<p>使用できない。遮蔽剤として使用する如何なるガスも、薬局方の基準に合致すべきである。</p> <p>A.3</p> <p>No. Any gas used as a blanketing agent should be of compendial standard. (September 9, 2003)</p>
2.9	最終製品の試験(UPDATED)	Finished Product Testing - C.02.018 & C.02.019
2.9.1	<p>静菌性試験（細菌および真菌）は、USP の無菌試験に関連する製剤の各ロットに対して行わねばならないか？</p>	<p>行う必要はない。これはその製剤の接種液の適切なレーベルを決定するために、一度だけある処方について確立することが必要なものである。もし処方が、長年にわたって変更されないのであれば、微生物が処方中の保存剤に対して抵抗性となるので、定期的な確認をしてもよい。</p> <p>A.1</p>

	<p>Q.1 Do bacteriostasis and fungistasis testing have to be performed for each lot of product in reference to the USP sterility test?</p>	<p>No. This needs to be established only once for a specific formulation to determine the suitable level of inoculate for that product. If the formulation has not changed for a number of years, periodic verification can be done as microorganisms become resistant to preservatives in a formulation. (September 9, 2003)</p>
2.9.2	<p>査察局当は、保存剤の有効性試験のために、環境分離菌の使用を推奨しているのか？</p> <p>Q.2 Does the Inspectorate encourage the use of environmental isolates for preservative effectiveness testing?</p>	<p>規定されている薬局方記載の培養菌に加えて環境分離菌の使用は、容認されるものであるが、環境分離菌のみの使用は、容認されない。</p> <p>A.2 While the use of environmental isolates in addition to the specified compendia cultures is acceptable, the use of environmental isolates alone is not acceptable. (September 9, 2003)</p>
2.9.3	<p>外国およびカナダ国内の製造業者に対して、プロセス・パラメトリック・リリースに関して査察当局の期待する所は何か？</p> <p>Q.3 What are the Inspectorate's expectations for process parametric release for foreign and Canadian manufacturers?</p>	<p>査察局は、2001年10月に、そのウェブサイトにて "<i>Guidance on Parametric Release</i>" と題する PIC/S の文書を掲載した。この要求は、その直接容器で最終滅菌をした製剤に対してのみ考慮されているものであり、このガイダンスに従って許容される証拠書類の提出と承認を得たものであることに注意されたい。</p> <p>A.3 The Inspectorate published on its website, in October 2001, the PIC/S document entitled <i>Guidance on Parametric Release</i>. Please note that requests will be considered only for terminally sterilized drugs in their immediate containers and following submission and approval of evidence acceptable according to this guidance. (September 9, 2003)</p>
2.9.4	<p>査察当局は、従来の微生物学的方法の変法としての ATP バイオルミネッセンス技術は受入れるのか？ もしそうであるならば、どの程度まで</p>	<p>ATP バイオルミネッセンス技術は、ある種の製剤においては、従来の標準的な平板計数法の代替法として研究されている。今までの所、述べられている方法は、試案にすぎず、極めて限定された状況下でのみ有効なものである。</p> <p>もし使用するのであれば、各方法をバリデートすべきである。というのは、微生物以外に由来する ATP</p>

	<p>のバリデーションが必要であるか？</p> <p>Q.4</p> <p>Does the Inspectorate accept ATP bioluminescence technology as an alternate for traditional microbiology; if so, to what extent of validation is required?</p>	<p>での誤陽性や、ATP の分解やその被物質それ自体による干渉に起因する誤陰性の可能性が存在しているためである。</p> <p>A.4</p> <p>The ATP bioluminescence technology has been studied as an alternate for the traditional standard plate count analysis in certain products. So far, the procedures described are only tentative and useful only under tightly defined circumstances.</p> <p>If used, each method should be validated because of the possibility of false positive as a result of non-microbial ATP or false negative produced by degradation of ATP or interference by the material itself.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.9.5	<p>査察官は、技術担当者の分析業務について観察したり、質問したりすべきか？</p> <p>Q.5</p> <p>Should an inspector observe and question a technician's analytical work?</p>	<p>査察官は、ラボのスタッフが、彼らが行っている業務を行うことの適格性を有しているかを確認するだろう。これは時として、ラボの分析担当者が行っていることの観察と、使用している SOP、方法、あるいは機器に関連して、その実際の分析業務を質問することが含まれる。</p> <p>また、査察官はしばしば、ラボからの試験データを、書式、精度、(訳注：必要事項が含まれていること)の完全さ、手順書の遵守について調べるであろう。それらの事項は、通常、C.02.015 の品質管理部門に関連するものである。一般的な要求は、解釈 6 項に概説されており、特に 6.3 項において、ラボ監督者は、6.3 項に関する従事業務について署名しなければならない。</p> <p>A.5</p> <p>An inspector may verify if the laboratory staff is qualified to carry out the work they undertake. This could occasionally include the observation of what the laboratory technicians are performing and question their actual analytical work in conjunction with SOP's, methods or equipment used.</p> <p>Also, inspectors will frequently examine testing data from the laboratory for format, accuracy, completeness, and adherence to written procedures. These matters would usually be regarded as Quality Control Dept. C.02.015. The general requirements are outlined in Interpretation para 6, in particular 6.3 laboratory supervisors must sign off subordinates work as per 6.3.</p>

		(September 9, 2003)
2.9.6	<p>公的な方法である DO-25 は、明言されているように、あるいは製造業者の基準として、表示済みの錠剤に適用されるものなのか？</p> <p>Q.6</p> <p>Does the official method DO-25 apply to tablets labelled as being professed or as manufacturer's standard?</p>	<p>食品医薬品規則の Sections C.01.015 は、錠剤の崩壊時間に関する要求を規定している。それらの規則は、そのまま飲み込むことを目的とする錠剤の全ての薬剤は、公定法によって試験した時、60 分間以内に崩壊することを要求している。</p> <p>この規則は、腸溶コーティング錠の崩壊規定と試験についても定めている。Subsection (2)は、次の様な条件を定めている。: 次の項に該当する薬剤は、DO-25 についての Subsection (1) の規定は、必要とされない。;</p> <p>(e)項 (身体に適用可能であることが、許容された方法によって証明された薬剤)</p> <p>(f)項 (例えば、徐放性の錠剤)</p> <p>C.01.011 and C.01.012 を参照されたい。</p> <p>査察局は、もしその方法が正しくバリデートされているならば、定められている放出規定の遵守を証明するために変法の崩壊または溶出試験に対して異議を有しない。DO-25 は、新薬に対しては、一般的に使用されないと理解している。</p> <p>A.6</p> <p>Section C.01.015 of the <i>Food and Drug Regulations</i> specifies requirements relating to tablet disintegration times. These regulations require that all drugs in tablet form, intended to be swallowed whole, disintegrate in not more than 60 minutes when tested by the official method.</p> <p>The regulations also prescribe a specific disintegration requirement and test for tablets which are enteric coated. Subsection (2) specifies conditions where subsection (1) requirements for DO-25 are not required, i.e. (e) drug demonstrated by an acceptable method to be available to the body, and (f) tablets which are for example extended release. Refer to C.01.011 and C.01.012.</p> <p>The Inspectorate has no objection to the use of an alternate disintegration or dissolution method to demonstrate compliance with the prescribed release requirements provided that the method had been properly validated. It is understood the DO-25 is not generally used for new drugs.</p>

		(September 9, 2003)
2.9.7	<p>不純物に対する試験は、それらを原料で行っていても、最終製剤で繰り返せねばならないか？</p> <p>Q.7</p> <p>Do tests for impurities have to be repeated for finished products if they have been done on the raw materials?</p>	<p>申請者は、製剤中に存在する関連不純物が、予め同定され/適合性が確認された合成の不純物であるとの証明を持っているだろう。この場合、この不純物に対して、それ以上の適合性確認は、製剤段階で要求されない。確立された合成不純物で報告されている濃度は、製剤の全劣化生成物の計算から除外されることになるであろうし、製剤の規格において、そのように明確に示すべきである。関連不純物が、たしかに、合成での不純物であることこの証明を、申請書に、証拠として提出すべきである（例えば、加速/室温安定性の調査を通して一定のレーベルにあることを示すとか、その不純物を故意に添加したサンプル（スパイク・サンプル）のクロマトグラフを得ての確認といったことによる）。原薬と製剤に対して適用される方法論が異なる場合は、その要求は、適切な研究と（訳注：申請書に）提出した結果によって確認をすべきである（例えば、その化合物の実際の標準品を使用することによって）。</p> <p>不純物の管理に関する更に詳しい情報は、ICH のウェブサイト (http://www.ich.org) の以下の文書を参照されたい。</p> <p>新薬中の不純物 - <i>ICH Topic Q3A</i>®);</p> <p>新薬中の不純物 - <i>ICH Topic Q3B</i>®)</p> <p>A.7</p> <p>The sponsor may have evidence that a related impurity present in the drug product is a previously identified/qualified synthetic impurity. In this case, no further qualification for that impurity is required at the drug product stage. The concentration reported for the established synthetic impurity may be excluded from the calculation of the total degradation products in the drug product, and should be clearly indicated as such in the drug product specifications. Evidence should be provided in the submission demonstrating the related impurity is indeed a synthetic impurity (e.g., by showing constant levels during accelerated and/or shelf-life stability studies and confirmation by providing chromatograms of spiked samples). In cases where the methodology applied to the drug substance and drug product differs, the claim should be confirmed by appropriate studies and the results submitted (e.g., using actual reference standards for that compound).</p>

		<p>For further information regarding the control of impurities, refer to the following documents available on the ICH (International Conference on Harmonization) website (http://www.ich.org):</p> <p><i>Impurities in New Drug Substances - ICH Topic Q3A®</i>; <i>Impurities in New Drug Products - ICH Topic Q3B®</i>. (September 9, 2003)</p>
2.9.8	<p>固形の剤型に対する最少試験要求とは、どのようなものであるか？</p> <p>Q.8 What is the minimum testing requirements for solid dosage drugs?</p>	<p>固形製剤に対する試験規定は、外観、確認、純度および力価と、それにその剤型に基づく他の品質試験（例えば、溶出／崩壊／薬物放出の試験や、投与単位量での含量均一性試験など）が包含される。</p> <p>新薬については、最小限の試験要求は、レビューをする Directorates で承認されねばならない。</p> <p>A.8 The testing requirements for solid dosage form products include description, identification, purity, and potency and other applicable quality tests depending on the dosage form (e.g., dissolution/disintegration/drug release, uniformity of dosage units, etc.).</p> <p>For new drugs, the minimum testing requirements have to be approved by the review Directorates. (September 9, 2003)</p>
2.9.9	<p>カナダにおいて、USP 以外の基準で、公的な位置付けがされているものはなにがあるか？</p> <p>Q.9 What are the standards other than the USP that have official status in Canada?</p>	<p>許容される基準は、<i>食品医薬品規則</i>の Schedule B に述べられている。商取引上の基準もまた、一定の条件下で許容されている。</p> <p>A.9 The acceptable standards are described in Schedule B of the <i>Food and Drugs Act</i>. Trade standards are also acceptable under certain conditions. (September 9, 2003)</p>
2.9.10	<p>公定試験法はバリデートすべきか？</p> <p>Q.10</p>	<p>公定書に記載されている方法は、薬剤の可能性ある全ての処方網を網羅することは出来ないで、ある薬剤の企業に固有の処方に対して、公定書の方法を適用出来るかの証明をしなければならない。公定書の方</p>

	<p>Should compendial test methods be validated?</p>	<p>法に妨害をおこしたり、あるいはその方法の性能に影響を及ぼしたりなどが存在しないことを、測定しなければならない。また、合成または処方過程で形成することが予測される不純物が、公定書の方法により管理できることも確立しなければならない。</p> <p>分析方法のバリデーションの主目的は、その方法が意図する目的に対して適切なものであることを証明することである。</p> <p>分析法のバリデーションについてのガイダンスは、ICH ガイドの Q2A および Q2B を参照されたい。</p> <p>A.10</p> <p>Since compendial methods cannot encompass all possible formulations of a drug product, the applicability of a compendia method to a company's particular formulation of a drug product must be demonstrated. It must be determined that there is nothing in the product that causes an interference with the compendia method or affects the performance of the method. It must also be established that the impurities that would be expected from the route of synthesis or formulation are controlled by the compendia method.</p> <p>The main objective of validation of an analytical procedure is to demonstrate that the procedure is suitable for its intended purpose.</p> <p>For guidance on validation of analytical procedures, please refer to ICH guides Q2A and Q2B. (September 9, 2003)</p>
2.9.11	<p>薬局方の各条に述べられている全ての確認試験を実施すべきか？</p> <p>Q.11</p> <p>Must all identification tests stated in a compendial monograph be performed?</p>	<p>実施すべきである。各条に述べられている全ての試験を行うべきである。</p> <p>A.11</p> <p>Yes, all tests stated in the monograph must be performed. (September 9, 2003)</p>
2.9.12	<p>もし製造業者の定めた基準の下で販</p>	<p>免除されない。固形剤は、放出特性のモニタリングに関する日常的試験を含むべきである。</p>

	<p>売するのであれば、固形剤は、溶出試験を免除されるか？</p> <p>Q.12</p> <p>Are solid dosage drugs exempted from dissolution testing if sold under a manufacturer's standard?</p>	<p>A.12</p> <p>No, solid dosage drugs should include a routine test for monitoring release characteristics (e.g., dissolution).</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.9.13	<p>BP として表示された製剤は、USP の規格に適合しているであろうか？</p> <p>Q.13</p> <p>Does a product labelled as BP have to meet USP specifications?</p>	<p>適合しない。医薬品は、その表示している基準に合致しなければならないし、新薬にあつては、その販売承認に適合しなければならない。</p> <p>A.13</p> <p>No, drugs must meet the standard under which they are labelled and for new drugs, their marketing authorization.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.9.14	<p>USP として表示されている製剤は、USP の試験方法によって試験しなくてはいけないだろうか？</p> <p>Q.14</p> <p>Do products labelled as USP have to be tested as per the USP test methods?</p>	<p>試験しなくてもよい。別法も使用できる。しかし販売業者は、その USP 収載薬剤を USP の方法によって試験をしたとき、USP 規格に適合することを証明しなければならない。もし別法を使用するのであれば、十分にバリデーションをしなければならないし、相関関係の研究からの結果があるべきである。</p> <p>A.14</p> <p>No. An alternate method can be used, but the distributor must demonstrate that USP drugs comply with USP specifications when tested by USP methods. If an alternate method is used, it must be fully validated and results from a correlation study should be available.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.9.15	<p>バケットおよびパドルの両方を使用する溶出試験装置の校正頻度は、どの位か？</p> <p>Q.15</p> <p>What should be the calibration</p>	<p>GMP 規則は、適正な間隔で機器の校正を行うことを要求している。特定の時間間隔が与えられていないが、機器は信頼できてかつ再現性のある結果を確実にするのに必要な頻度で、かつその企業の SOP に記載された頻度で校正すべきである。企業は、そのガイダンスとして、当該機器の製造業者のマニュアルを参照することになるであろう。履歴データあるいはバリデーション・データもまた、キャリブレーション頻度が適切であることを裏付けるために使用することが出来る。</p>

	<p>frequency for a dissolution apparatus used with both baskets & paddles?</p>	<p>メンテナンスあるいは移設といったような、機器の運転特性を変化させるかも知れない何等かの事態があった場合には、必要に応じて校正を行うべきである。</p> <p>A.15</p> <p>The GMP regulations call for equipment calibration at suitable intervals. Although specific time periods are not given, equipment should be calibrated at a frequency necessary to ensure reliable and reproducible results and covered in the firm's SOP. The firm may consult the apparatus manufacturer's manual for guidance. Historical or validation data may also be used by the firm to support an appropriate calibration frequency.</p> <p>In case of any event that might change operating characteristics of equipment, such as maintenance or moving it, it should be calibrated as required.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.9.16	<p>USP<621>によるシステム適合性を行う場合に、分析用サンプルの注入をする前に、全ての繰り返し注入をしなければいけないか？</p> <p>Q.16</p> <p>In performing system suitability as per USP <621>, do all replicate injections have to be completed before any analyte sample injections are made?</p>	<p>しなくてもよい。</p> <p>A.16</p> <p>No.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.9.17	<p>エンドトキシン（LAL）試験で日常的な pH 測定は要求されるか？</p> <p>Q.17</p> <p>Is routine product pH testing</p>	<p>要求されない。ただし、その方法がバリデートされ、企業が新薬申請書において、そのような試験の実施についての記載をしてなければとの条件が必要である。</p> <p>A.17</p> <p>No, provided that the method is validated and the firm has not committed to such testing in a new drug</p>

	required for endotoxin (LAL) testing?	submission. (September 9, 2003)
2.9.18	HPLC カラムにリサイクルした溶剤を使用することは、許容されるか？ Q.18 Is the use of recycled solvents for HPLC columns acceptable?	許容される。ただし適切なバリデーション調査を行うこと。 A.18 Yes, provided that appropriate validation studies have been performed. (September 9, 2003)
2.9.19	定期的な確認試験のために選定したロットは、再試験が完了する前に販売のための出荷が可能か？ Q.19 Can the lot chosen for the periodic confirmatory testing be released for sale before the re-testing is complete?	可能である。ただし、当該製品の出荷規格の全てが適合していることが必要である。 A.19 Yes, provided all product release specifications are met. (September 9, 2003)
2.9.20	もし MRA 国で製造された製剤のある1つのロットが、2つの別の貨物に分割されたならば、各貨物について製造業者のバッチ証明書を別々に入手することが輸入業者に要求されるか？ Q.20 If one lot of a product made in an MRA country is split into two separate shipments, is it mandatory for the importer to obtain separate	要求されない。しかしながら、輸入業者は各貨物についてこの製剤に対して適用された輸送および保管の条件が合致していたことを証明すべきである。 A.20 No. However, the importer should demonstrate that the conditions of transportation and storage applicable to this product have been met for each shipment. (September 9, 2003) MRA : (訳注) Mutual Recognition Agreement (GMP に関する相互承認制度) の略記。

	<p>manufacturer's batch certificate for each shipment?</p>	
<p>2.9.21 (UPDA TED)</p>	<p>包装前に力価を含む試験を行うことは許容されるか？ または包装後にこの試験を行うことは、法的な義務なのか？</p> <p>Q.21</p> <p>Is it acceptable to perform the testing, including the potency, before packaging or is it mandatory to perform this testing after packaging?</p> <p>訳注： 原文にはこの項の日付が記載されていない。更新された内容であるが、(September 9, 2003)を書き落としていると思われる。</p>	<p>食品医薬品規則の C.02.019 の解釈 1 項により、包装後に行わなければならない「確認」試験以外については、包装後に他の試験を行うことの特定の要求は、力価を含めて存在していない。このような場合、包装／充填作業が、その製品の品質（力価を含む）を変えるものではないことを証明するために、バリデートをしなければいけない。それらのバリデーション・データは、ローション、クリームあるいは他の懸濁液の様な剤型が充填工程全体を通して、適切な方法によって製剤の均質性が維持されていることを証明しなければならない。注射剤、点眼剤、およびその他の無菌製品については、直接最終容器中の製品について、少なくとも、確認試験および無菌試験を行わなければならない。</p> <p>包装後に確認試験を行う規定に対しては、その唯一の確認試験方法を製品に適用した後に、化学的／生物学的確認試験が行われている限りになっては、その唯一の確認試験方法の原理を使用することが出来る。</p> <p>(訳注：この訳文は、検討が必要である)</p> <p>A.21</p> <p>Other than the Identity testing which must be performed after packaging, as per Interpretation 1 under C.02.019 of the Food and Drug Regulations, there is no specific requirement to perform the other tests after packaging including potency. In such cases, the manufacturing process must be validated to demonstrate that the packaging / filling operation does not alter the quality of the product (including potency). These validation data must also demonstrate that the homogeneity of a product is maintained by appropriate means throughout the entire filling process for dosage forms such as lotion, creams or other suspensions. For parenteral, ophthalmic, and other sterile products, at least identity and sterility testing must be performed on the product in the immediate final container.</p> <p>For the requirement to perform the identity testing after packaging, the unique identifier principle can be used as long as the chemical / biological identity test has been performed after the unique identifier is applied to the product.</p>

2.9.21	<p>製剤を非 MRA 国で製造し、これをバルクとして MRA 国に出荷し、そこで出荷前に包装および試験をしてから、カナダに輸出した。C.02.019 の項の解釈 4 項に記載されている。試験の免除は適用されるか？</p> <p>Q.22</p> <p>A product is manufactured in a non-MRA country, then shipped in bulk in a MRA country where it is packaged and tested before being released and exported to Canada. Would the testing exemption provided by Interpretation 4 under C.02.019 apply?</p>	<p>試験の免除は、適用されない。</p> <p>A.22</p> <p>No. (September 9, 2003)</p> <p>訳注：「MRA 国」とは、GMP 査察に関する相互協定（Mutual Recognition Agreement）を締結した国である。</p>
2.10	記録類	Records - C.02.020, C.02.021, C.02.022, C.02.023 & C.02.024
2.10.1	<p>マスター製造記録書に引用されている SOP は、輸入業者の施設で利用可能でなければいけないか？</p> <p>Q.1</p> <p>Must SOP's referenced in master production documents be available at the importer's premises?</p>	<p>重要なプロセスに関係する方法は、それがマスター製造記録書（MPD）に引用されているか否かに関わらず、利用可能でなければならない。</p> <p>A.1</p> <p>Procedures related to critical processes must be available, whether or not they are referenced in the MPD.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.10.2	電子媒体の文書は、GMP 規則に述べる「文書化された(written)」にあたる	手順書、ポリシー、データ、および記録書を電子的に保存すること、および署名を電子的に生成させることは、許容される。ただし、そのようなエントリー、改定、および証明が、権限を有する人のみによつ

	<p>か？</p> <p>Q.2</p> <p>Are electronic documents acceptable where it is stated “written” in the GMP regulations?</p>	<p>てなされていることが確実にしていること、およびその文書の（紙の）コピーを、求めに応じて生成できることが確実にする様な、適正な管理が存在することが必要である。</p> <p>A.2</p> <p>It is acceptable that procedures, policies, data and records be stored electronically and that signatures be generated electronically, provided that there are appropriate controls to ensure that such entries, revisions and signatures can only be made by authorized individuals and that paper copies can be generated upon request.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.10.3	<p>クロマトグラムは、ハードコピーに代わってディスクで保存することは可能か？</p> <p>Q.3</p> <p>Can chromatograms be stored on disc instead of retaining the hard copy?</p>	<p>可能である。記録の章の解釈、および質問 Q2（訳注：この翻訳文書であれば、2.10.3 項）を参照せよ。</p> <p>A.3</p> <p>Yes, refer to the interpretation under the Records section and question Q.2.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.10.4	<p>品質管理の責任者は、QC データと文書に署名すべきか？</p> <p>Q.4</p> <p>Does the person in charge of quality control have to sign QC data and documents?</p>	<p>QC データと文書は、QC の責任者、または Section C.02.006 の解釈 1.4 項に従って指定された代行者が署名をしなければならない。責任者は、委託した業務に責任を有し、かつ必要な権能を有する。</p> <p>A.4</p> <p>QC data and documents must be signed by the person in charge of QC or by a designated alternate as per interpretation 1.4 of section C.02.006. The person in charge remains accountable for the tasks delegated and retains the necessary authority.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.10.5	<p>Section C.02.020 によれば、調剤業者、包装業者／表示業者、販売業者および輸入業者が保管すべき文書は、カナダでのそれらの業者の施設</p>	<p>容認することは出来ない。食品医薬品規則の Division 2 で要求されている文書全ては、当該販売業者または輸入業者の施設で利用可能としなければならない。例外として、コンサルタントはそれをレビューするために、短時間は自宅にそのファイルを持ち帰ることは許されるが、査察の時点で、必要な文書が当該販売業者または輸入業者の施設で利用できなければ、この結果に対する観察事項は、報告書に記載されるであ</p>

	<p>に保管せねばならない。特に、販売業者および輸入業者の場合にあっては、それらの文書は、しばしばQC業務を行うために雇用されているコンサルタントの施設に保管されている。それゆえ、これらの文書は査察の時点で当該業者の施設で閲覧することが出来ない。この様な現実は、容認されるものであるか？</p> <p>Q.5</p> <p>According to section C.02.020, documents to be kept by the fabricator, packager/labeller, distributor and importer must be stored on their premises in Canada. In the case of a distributor or importer particularly, these documents are sometimes kept only on the premises of a consultant hired to provide QC services, therefore they are not available on the premises of the distributor or importer at the time of the inspection. Is this practice acceptable?</p>	<p>ろう。幾つかの場合においては、これはNC（訳注：不適合の略号、*の注記参照）となるであろう。</p> <p>A.5</p> <p>No. All documents required under Division 2 of the <i>Food and Drug Regulations</i> must be available on the premises of the distributor or importer. Exceptionally, the consultant may bring a file home for a short time to review it but if at the time of the inspection, required documentation are not available on the premises of the distributor or importer, an observation to this effect will be made in the report. In some cases, this could also lead to a NC rating.</p> <p>(December 16, 2005)</p> <p>*：（訳注）カナダにおける査察の評価については、次のガイダンスがある。</p> <p>“Classification of observations made in the conduct of inspections of clinical trials (GUIDE-0043)”</p> <p>http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/clini-pract-prat/docs/gui-0043_clini-prat_obs_class_ltr-doc-eng.php</p> <p>ここに、次の様な記載がある。; "NC" (Non compliant) at the time of the inspection, the regulated party has not demonstrated that the activities it conducts are in compliance with the <i>Food and Drugs Act</i> and its associated Regulations.</p>
2.10.6	<p>もし、電子署名がバリデートされていないのであれば、紙のコピーに署</p>	<p>有効である。もし電子署名のシステムがバリデートされていないのであれば、紙のコピーに署名したものは、</p>

	<p>名をしたものは有効か？</p> <p>Q.6</p> <p>If electronic signature is not validated, must the signed paper copy be available?</p>	<p>A.6 Yes. The signed paper copy should be available if the electronic signature system has not been validated.</p> <p>(December 16, 2005)</p>
2.11	サンプル	Samples - C.02.025 & C.02.026
2.11.1	<p>原料のタンクに収納された荷を受取った時、適正なサンプルとはどのようなものか？</p> <p>Q.1</p> <p>What is considered an adequate sample when tank loads of a raw material is received?</p>	<p>サンプルの章の解釈 3 項に従えば、保存サンプルは必要とされる全ての試験を完了させるのに必要な量の少なくとも 2 倍をすべきである。タンク形態で受領したバルク品に対して、保存サンプルは、貯蔵タンクにまだ存在している未使用の量と混合する前に採取すべきである。</p> <p>A.1</p> <p>As per Interpretation 3 under the Samples section, the retained sample should represent at least twice the amount necessary to complete all required tests. For bulk materials received in tankers, the retained sample should be taken before being mixed-up with the unused quantities still present in the storage tank.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.11.2	<p>炭化水素の原料（イソブタン、プロパンなど）の加圧タンカーは、通常、ポンピング前にサンプル採取がされ、承認を受ける。それら加圧された可燃性ガスのサンプル保管は固有のリスクが生じるが、査察局の現在のポリシーはどのようなものか？</p> <p>Q.2</p> <p>A pressurized tanker of hydrocarbon raw materials (isobutan, propane,</p>	<p>規則 C.02.030 の目的は、それらの事例に対して適用されるものである。加圧された原料サンプルは、製造業者が保存することを期待していない。</p> <p>A.2</p> <p>The intent of regulation C.02.030 is applied to these cases. Samples of pressurized raw materials are not expected to be retained by manufacturers.</p> <p>(September 9, 2003)</p> <p>(訳注) pressurized tanker : tanker は、船のタンカーを指す以外に、タンクローリー車を指す場合もある。加圧して液状になった炭化水素を運搬するための車両であろう。</p>

	<p>etc.) is normally sampled and approved before pumping. What is the current Inspectorate policy for sample retention given the inherent risks generated by these flammable gases under pressure?</p>	
<p>2.11.3</p>	<p>もし製品がカナダで製剤化して、カナダの外へ輸出する（当該製品をカナダ市場では販売しない）のであれば、この最終製品の試料をカナダ内に留めるのか？</p> <p>Q.3</p> <p>If a product is fabricated in Canada and exported outside of Canada (the product is not sold on the Canadian market), are samples of this finished product to be retained in Canada?</p>	<p>カナダ内に留めなくてよい。このカナダの工場は、受託包装業者であって、販売業者ではない。食品医薬品規則 (FDR) の Subsection C.02.025 (1) は、包装された／表示をされた医薬品は、販売業者および輸入業者（調剤業者ではない）を要求している。これはまた、カナダの調剤業者がカナダの販売業者 (DIN owner : 下記の訳注参照) 向けの製品を製造しても適用がなされる。FDR の subsection C.02.025(2) の原料の保存試料の規定は、調剤業者（原料を最終製品へと形を変える者）に対して適用されるが、販売業者に対しては、適用されない。</p> <p>A.3</p> <p>No. This Canadian site is a contract fabricator and not a distributor. Subsection C.02.025 (1) of the <i>Food and Drug Regulations</i> (FDR) requires that a sample of each lot of the packaged/labelled drug be kept by the distributor and the importer (not the fabricator). This is also applicable if the Canadian fabricator manufactures a product for a Canadian distributor (DIN owner). While subsection C.02.025(2) of the FDR for retained samples of raw materials, the requirement applies to the fabricator (the person that transforms the raw material into a finished product), not the distributor. (December 16, 2005)</p> <p>訳注：DIN に関しては、“Drug Identification Number (DIN)” という Health Canada の 下記サイトに ” What is a DIN?” という項があり、下記の記述がある。： The Drug Identification Number (DIN) is the number located on the label of prescription and over-the-counter drug products that have been evaluated by the Therapeutic Products Directorate (TPD) and approved for sale in Canada. (医薬品識別番号 (DIN) は、処方箋薬および OTC 薬のレーベルに記載される番号であり、TPD (治療製品局) により評価を受け、カナダでの販売が承認された医薬品に対して与えられるものである。)</p> <p>サイトのアドレス：http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/fs-fi/dinfs_fd-eng.php</p>

2.11.4	<p>もし、カナダで製剤化して、カナダ内の他の会社により委託包装を行い、次にカナダ国外に輸出する（当該製品はカナダ市場で販売しない）ならば、最終製品の保存試料は誰が責任を持つのか？</p> <p>Q.4</p> <p>If a product is fabricated in Canada, and contract packaged by another company in Canada and then exported outside of Canada (the product is not sold on the Canadian market), who is responsible for retaining samples of the finished products?</p>	<p>カナダの調剤業者およびカナダの包装業者／表示業者は、当該最終製品の試料の保存の責任を有しない。<i>食品医薬品規則 (Food and Drug Regulations : FDR)</i> のSubsection C.02.025 (1)は、包装済み／表示済みの医薬品の各ロットは、販売業者および輸入業者によって（調剤業者ではない）保存することを要求している。もしカナダの調剤業者がカナダの販売業者 (DIN owner) のために製品を製造したのであれば、これ（訳注：保存試料を保持すること）は適用される。これ（訳注：保存試料を誰が保管するかということ）は、各国の保健関係当局の要求に従うために、様々なものとなる。一方、2つの関係会社（カナダの調剤業者と包装業者／表示業者）は、最終製品を販売する国の保健当局が承認するならば、最終製品の保存試料を保管するのに責任を有する者を明確に言及するために、カナダ国外のそのクライアント（依頼元）との委受託契約書または合意書の協議をすることになるであろう。何れの国であっても、その国の法規制を持っているはずである。</p> <p>A.4</p> <p>The Canadian fabricator and the Canadian packager/labeller are not responsible for retaining samples of the finished product. Subsection C.02.025 (1) of the <i>Food and Drug Regulations</i> (FDR) requires that a sample of each lot of the packaged/labelled drug be kept by the distributor and the importer (not the fabricator). This is also applicable if the Canadian fabricator manufactures a product for a Canadian distributor (DIN owner). This could vary according to the requirement of each health authority. On the other hand, both parties (Canadian fabricator or packager/labeller) could negotiate a written contract or agreement with the foreign client (the distributor/owner of the product) in order to clearly mention who will be responsible to keep the retained samples of the finished product, as long as this is acceptable to the health authority of that country. Each country could have their own regulatory requirement.</p> <p>(December 16, 2005)</p>
2.12	安定性	Stability - C.02.027 & C.02.028
2.12.1	各種タイプの包装用資材に関して、適切な安定性試験とは、どの様なものと考えられるか？	<p>現行の GMP ガイドラインに加えて、各種の容器／閉塞資材で包装した最終製剤の安定性試験に関するガイドラインは、次のものを参照されたい。:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ICH/TPP ガイドライン：新規原薬および新規製剤の安定性試験の ICH/TPP ガイドライン

	<p>Q.1 What is considered to be adequate stability testing for each type of packaging materials?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ ICH/TPP ガイドライン：新規原薬および新規製剤の安定性試験（耐光性試験） ・ ICH/TPP ガイドライン：新規剤型に対する要求 ・ 既存原薬および既存製剤の安定性に関する TPP ガイドライン <p>A.1 In addition to the current GMP guidelines, for guidance regarding the stability testing of finished products packaged in different container / closure materials, refer to: ICH/TPP guideline <i>Stability Testing in New Drug Substances and Products</i> ICH/TPP guideline <i>Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products</i> ICH/TPP guideline <i>Stability Testing: Requirements for New Dosage Forms</i> TPP guidance <i>Stability Testing of Existing Drug Substances and Products</i> (September 9, 2003)</p>
2.12.2	<p>最初のバッチ出荷時と、その後にも引続き安定性プログラムで保存剤の試験をしなくてはならないか？</p> <p>Q.2 Do batches have to be tested for preservatives at initial release and then in the continuing stability program?</p>	<p>その通りである。最終製剤は、出荷時にその規格に対して試験をしなければいけないし、保存剤が処方成分の1つである場合には、これは保存剤の含量の試験も含まれる。</p> <p>抗菌性の保存剤効力試験は、製剤の開発段階において、その表示される有効期限日まで有効な最小限の保存剤有効レベルを確立するために行われものであり、そして当該医薬品の1つの正規の生産バッチを、提案した有効期間の終わりで抗菌剤の有効性の試験を行う。ひとたび最少有効保存剤レベルが決定されたならば、安定性プログラムに含めた保存剤含有剤型の全てのロットは、少なくとも、有効期限日の終わりで、保存剤の含量を調べねばならない。無菌製剤では、保存剤があることのレーベルへの宣言は義務的事項であり、それは主薬として扱われるべきである。すなわち、連続的な安定性プログラムの、予め確立された全ての管理時点で、保存剤含量を試験すべきである。</p> <p>A.2 Yes. Finished products have to be tested against their specifications for release and this should include testing for preservative content when such ingredients are part of the formulation.</p> <p>An antimicrobial preservative effectiveness testing is performed during the development phase of the product to establish the minimal effective level of preservatives that will be available up to the stated</p>

		<p>expiry date, and for which a single regular production batch of the drug is to be tested for antimicrobial preservative effectiveness at the end of the proposed shelf life. Once the minimal effective preservative level has been determined, all lots of any preservative containing dosage form included in the stability program must be tested at least once at the expiry date for preservative content. For sterile drugs, the declaration of preservatives on the label is mandatory and those should be treated as for active ingredients, i.e. tested for preservative content at every pre-established control points of the continuing stability program.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.12.3	<p>USP のクロマトグラフによる定量法は安定性表示として見なせるか？</p> <p>Q.3</p> <p>Can it be assumed that USP chromatographic assay methods are stability indicating?</p>	<p>みなせない。</p> <p>A.3</p> <p>No.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.12.4	<p>ボトル（瓶）のレーベルの代わりに、ボトルのキャップに有効期限日を示すことは許容されるか？</p> <p>Q.4</p> <p>Is it acceptable to place an expiry date on a bottle cap instead of on the bottle label?</p>	<p>許容されない。Section C.01.004(c)(v)を参照されたい。有効期限日は、その内部と外部のレーベルのパネルに表示をしなければならない。</p> <p>A.4</p> <p>No. Please refer to section C.01.004(c)(v). The expiration date must appear on any panel of the inner and outer label.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.12.5	<p>レーベルに表示した有効期限の日付が年と月のみを示す場合は、それはその月の終わりまでの期限を意味するのか？</p>	<p>その通りである。その製品は、その規定された月の最後の日まで、承認済の規格に合致すべきである。</p> <p>A.5</p> <p>Yes. The product should meet approved specifications up to the last day of the specified month.</p> <p>(September 9, 2003)</p>

	<p>Q.5 When the labelled expiration date states only the month and year does it mean the end of the month?</p>	
2.12.6	<p>3ヶ月未満の加速安定性のデータを使用することは出来るか？</p> <p>Q.6 Can accelerated stability data of less than three months be used?</p>	<p>任意の長さの加速安定性調査は、単に予備的な情報と見なされるので、長期の試験（訳注：室温安定性）によって裏付けるべきである。</p> <p>有効期限の指定は、長期の試験（訳注：室温安定性）に基づくべきである。</p> <p>A.6 Accelerated stability studies of any length are considered as preliminary information only and should be supported by long term testing.</p> <p>The assigning of expiry dates should be based on long term testing. (September 9, 2003)</p>
2.12.7	<p>キットに包装し、その後に滅菌をした薬剤は、安定性試験をすべきか？</p> <p>Q.7 Should drugs packaged into kits and subsequently sterilized, be tested for stability?</p>	<p>安定性試験を実施すべきである。その作業は、製造行為の一部である。トレー（またはキット）に包装し、その結果生じた包装を、市場に出荷する前に滅菌をする薬剤に対して、当該滅菌プロセスがその薬剤の物理的および化学的性質に悪影響を及ぼさないことを証明するデータが必要である。当該試験は、可能性ある化学反応および／または分解を検出することに対して、十分に鋭敏であるべきで、かつ、その試験結果を滅菌前に得られた試験数値と比較すべきである。</p> <p>A.7 Yes. These operations are part of manufacturing. For drugs that are packaged into trays or kits and the resulting package is sterilized prior to being marketed, data should be available to demonstrate that the sterilization process does not adversely affect the physical and chemical properties of the drug. The testing should be sensitive enough to detect any potential chemical reactions and/or degradation, and the test results should be compared with test values obtained prior to sterilization. (September 9, 2003)</p>

2.13	無菌製剤(NEW)	Sterile Products - C.02.029
2.13.1	<p>無菌製剤製造施設の管理者は、微生物学の学位を持つことが必要か？</p> <p>Q.1</p> <p>Does the supervisor of a sterile product manufacturing facility need to have a degree in microbiology?</p>	<p>食品医薬品規則の Division 2 の Section C.02.029 (b)では、「……無菌を目的として薬剤は、微生物学の訓練を受けた監督者の下で製造すべきである……」ことを要求している。「微生物学の訓練を受けた」との表現は、この人が微生物学についての大学卒業の学位を持たねばならないことは、意味していない。しかしながら、その人は、微生物学における大学課程を受けてなければならない。</p> <p>A.1</p> <p>Section C.02.029(b) of Division 2 of the <i>Food and Drug Regulations</i> requires that "...a drug that is intended to be sterile shall be produced under the supervision of personnel trained in microbiology...". The expression "trained in microbiology" does not mean that this person must have a University degree in microbiology. However, the person must have taken university courses in microbiology.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.13.2	<p>もし、調剤に既に使用した水が、その後エンドトキシンを含んでいることが判ったならば、どのような措置をとることが必要であるか？</p> <p>Q.2</p> <p>If water that has already been used in compounding is later found to contain endotoxins, what actions need to be taken?</p>	<p>水は、微生物学的な試験結果を得る前に、それを生産に使用できるが、それらの結果はその製剤の最終出荷前に入手可能でなければならない。GMP は、試験が完了し、製剤がその規格を満たしたことを証明した後のみ出荷することを要求している。</p> <p>滅菌でエンドトキシンを取り除くことは出来ないので、エンドトキシンの存在に対して可能性を持つ注射剤の売買は、食品医薬品規則の違反であろうし、それを使用したことで健康へのリスクを決定しなくてはならない。通常は、そのことは、回収が要求されることになるであろう、</p> <p>適切な措置には、調査に次のものを含めることになるであろう。</p> <ul style="list-style-type: none"> i) 可能性あるエンドトキシン混入源 ii) 水システムのサニテーションとメンテナンス <p>もし試験結果を受領する前に注射剤の出荷を承認したとの GMP 上の欠陥があったならば、更にそれが発生しないように、手順を改定すべきである。</p> <p>A.2</p> <p>Water can be used for production prior to obtaining microbiological testing results but the results of these tests must be available prior to final release of the product. GMP's require release only after testing is completed and demonstrates compliance of the product with its specifications.</p>

		<p>Since sterilization would not remove endotoxins, an injectable sold with a potential for the presence of endotoxins would be a violation of the <i>Food and Drug Regulations</i> and the hazard to health associated with its use must be determined. A recall would usually be required.</p> <p>The appropriate action would include an investigation into:</p> <p>(i) the potential sources of endotoxins;</p> <p>(ii) the sanitation and maintenance of the water system.</p> <p>If there was a GMP deficiency that allowed injectable products to be released prior to receiving test results, procedures should be revised to prevent further occurrences.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.13.3	<p>褐色ガラス製アンプルやプラスチック製アンプル中の無菌製剤は、全数の目視検査の対象外となるか？</p> <p>Q.3</p> <p>Are sterile products in amber glass and plastic ampoules exempt from 100% visual inspection?</p>	<p>対象外とはならない。注射剤の各最終容器は、目視検査を受けなければならない。全数目視検査は、異物それだけに限定されたものではなく、密封性良、コゲ、ガラスの欠損、充填不足、および過量充填、誤った印刷なども含んでいる。C.02.029「製造管理」の解釈 20 項を参照されたい。</p> <p>A.3</p> <p>No. Each final container of injections must be subjected to a visual inspection. The 100% visual inspection test does not limit itself to particulate matter but includes sealing defects, charring, glass defects, underfills and overfills, missing print, etc. Please refer to interpretation 20 in the Manufacturing Control section of C.02.029.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.13.4	<p>無菌充填したバアイル（最終滅菌なし）のキャッピング（巻締め）作業に関する作業室清浄度基準は、どのようなものであるか？</p> <p>Q.4</p> <p>What are the room classification</p>	<p>「充填／打栓」と「巻締め」を区別することは、重要である。というのは、この2つの異なった作業には、異なった環境条件が要求されるからである。無菌充填をするバアイルに関しては、充填／打栓は、Grade B 中にある Grade A で行わなければならない。この充填／打栓が終了すると、その製剤は、通常、ベルトコンベヤーでグレードがより低い環境へと運ばれ、巻締めが行われる。この時点ではまだ完全な密封性が達成されていないので、この作業を行う場合は Grade C の環境が、巻締め作業に対する最少条件のグレードと考えられる。以下に述べる事項もまた、考慮すべきである。:</p>

<p>requirements for the capping (crimping) operation of aseptically filled vials (without terminal sterilization)?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 巻締めは、打栓後の出来る限り早い時点で行うべきである。 • Grade A/B の出口と、より低い環境グレードで行う巻締めの実際のポイントまでの距離は、可能な限り短くすべきである。 • 無菌操作法による充填をした製剤のコンベヤー用ベルトは、それを連続的に滅菌しない限りは、より低い清浄度から Grade A または B に再度入れてはならない (C. 02.029 の機器のサブセクションの項による)。 • 巻締め作業をする前に、栓が正しく位置することが確実となるように、その方法を適切なものとする。 • 機器使用のログブックは、ラインの停止と時間的経過 (time lapse) を示すべきである。 • 確立された時間的経過の範囲内で巻締めることが出来なかった打栓済バイアルは (訳注：充てん⇒打栓⇒巻締めの規定された時間範囲外となったもの)、SOP に従って隔離し、廃棄する。 <p>他に考慮すべき重要な点は、培地充填による定期的な確認を含め、無菌操作法プロセス全体のバリデーションである。</p> <p>A.4</p> <p>It is important to distinguish between filling / stoppering and crimping which are 2 different operations requiring different environmental conditions. For aseptically filled vials, the filling / stoppering must be performed under Grade A conditions with a Grade B background. When this filling / stoppering is finished, the product is usually taken to a lower grade environment by means of a conveyor belt where the crimping is performed. Because complete integrity may not yet be achieved at this point, it is considered that a Grade C environment, when in operation, is the minimal grade to be used for the crimping operation. The following must also be considered:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The crimping should be done as soon as possible after the stoppering. • The distance between the exit of the Grade A/B to the actual point of crimping in the lower environment should be kept as short as possible. • The conveyor belts for aseptically filled products must not re-enter Grade A or B from an area of lower cleanliness unless they are continuously sterilized (as per Interpretation 5 in the Equipment subsection of C.02.029).
---	---

		<ul style="list-style-type: none"> • Procedures are in place to ensure that the stoppers are properly seated prior to the crimping operation. • Equipment utilization logs should indicate line stoppages and time lapses. • Stoppered vials which do not get crimped within the established time lapse should be segregated and disposed off in accordance with SOP. <p>Another important point to consider is the validation of the entire aseptic process including periodic verifications by media-fills. (September 9, 2003)</p>
2.13.5	<p>管理環境 (grade A または B) で使用される無菌衣服が、業者から供給される場合、その出荷に関して、モニタリング/試験の観点からの要求は如何なるものか？</p> <p>Q.5 What are the requirements in terms of monitoring/testing for the release of sterile gowns to be used in a controlled environment (grade A or B) when those are obtained from a supplier?</p>	<p>グレード A および B 領域で着用する保護衣の無菌試験に関して、GMP 上での特定の要求は存在していない。しかしながら、それら衣服の滅菌をするために外部業者が使用した無菌サイクルは、科学的にしつかりとした方法によってバリデートされるべきである。とりわけ、バリデーションは、滅菌剤 (ガス、照射、熱など) の透過/分布、滅菌機の積荷形態、バイオロジカル・インジケータを使用した無菌性保証レベル (SAL) の測定などを取り上げるべきである。また、無菌性を維持するために外部包装の完全性を証明すべきである。</p> <p>A.5 There is no specific requirements in the GMP for the sterility testing of the protective garments to be worn in grade A and B areas. However, the sterility cycle used by an outside supplier to sterilize these garments should have been validated according to scientifically sound procedures. Among other aspects, validation should address penetration/distribution studies of the sterilizing medium (gas, radiation, heat, etc.), load patterns of the sterilizers, determination of the Sterility Assurance Level with Bio indicators, etc. Also, the integrity of the outside wrapping in order to maintain sterility should be demonstrated. (September 9, 2003)</p>
2.13.6	<p>無菌製剤の製造に使用する容器および他の包装資材の準備室の等級要求は、どのようなものか？</p> <p>Q.6</p>	<p>容器および包装資材の準備 (クリーニングや洗浄など) は、通常「クリーンな」部屋 (グレード C または D) で行われる。それらの作業後、ろ過滅菌に使用する薬剤および資材 (その最終容器で最終滅菌を更に受けない) は、無菌室へと入れる前に両扉の滅菌機、または他のバリデートされた方法によって、脱パイロおよび滅菌をしなければならない。脱パイロは、滅菌前の最終ススギにパイロジェン・フリーの WFI</p>

<p>What are the room classification requirements for the preparation of containers and other packaging materials to be used in the fabrication of sterile products?</p>	<p>(注射用水)を使用するか、または乾熱滅菌機を使用した一つの作業として脱パイロと滅菌を行うことによって、それを行う。それらの製剤の充填は、Grade B 中の Grade A で行われる。</p> <p>最終滅菌を受ける製剤に関しては、無菌の容器や包装資材を使用することは義務ではないが、薬剤と直接接触するものについては、ピロジェン・フリーとすべきである。これは、もし他の方法（例えば乾熱滅菌機）によってその後脱パイロをしないのであれば、通常、当該物品の最終すすぎにWF Iを使用することで達成される。</p> <p>更に、それらの物質のイニシャル・バイオーバーデンは、予め確立された（科学的根拠に基づいた）限度値に適合すべきであり、充填領域にそれを入れる間の汚染のリスクを最小限に保つべきである。</p> <p>A.6</p> <p>The preparation (cleaning, washing, etc.) of containers and packaging materials is normally performed in a “clean” room (grade C or D). After these operations, the containers and materials used for drugs sterilized by filtration (and not further subjected to terminal sterilization in their final containers) must be depyrogenated and sterilized before being introduced in the aseptic rooms by the use of double-ended sterilizers or any other validated method. The depyrogenation step can be done using pyrogen-free WFI for the last rinse prior sterilization or by performing the depyrogenation and sterilization in one operation using a dry heat oven. Filling of these products normally takes place in a class A with a B background.</p> <p>For products submitted to terminal sterilization, it is not mandatory to use containers and packaging materials that are sterile but those that are in direct contact with the product should be free of pyrogen. This is usually achieved by using pyrogen-free WFI for the last rinse of these materials unless they are subsequently depyrogenated by another method (e.g., dry heat oven).</p> <p>In addition, the initial bioburden of these materials should meet pre-established limits (that are based on sound science) and the risk of contamination during their introduction in the filling areas should be kept to a minimum.</p>
--	---

		(September 9, 2003)
2.13.7	<p>湿熱滅菌サイクルのバリデーションに <i>G. stearothermophilus</i> の代わりにプリオンの使用を,新規の基準として包括すべきであろうか?</p> <p>Q.7</p> <p>For the validation of moist heat sterilization cycles, will the new standards include the use of prions as the organism of choice instead of <i>Bacillus stearothermophilus</i>?</p> <p>(訳注 : <i>Bacillus stearothermophilus</i>は,菌名が変更になっている。)</p>	<p>現時点では、<i>Geobacillus (Bacillus) stearothermophilus</i> の芽胞が、湿熱滅菌サイクルのバリデーションで選択すべき微生物であることが、学会および業界で広く認められている。</p> <p>そのようなサイクルのバリデーションは、あるサイクルの致死率を測定するために、微生物の既知の菌数を含むバイオロジカル・インジケータに基づいている。それらの調査は、ある種の微生物の「D」値のようなパラメータに基づくものであり、生存率を確立するために、そのサイクルの終了時点で、それらインジケータの微生物学的試験をも含んでいることを意味する。プリオン（感染性のたんぱく質）の使用は、動物モデルに基づいているために、その検出と定量化が非常に困難であり、不適切であろう。更に、それらの微生物は死滅させることが非常に困難であり、その施設内に、知らないうちに広がってしまう危険も存在する。</p> <p>A.7</p> <p>At the present time, it is recognized in the scientific and pharmaceutical community that the spores of <i>Bacillus stearothermophilus</i> are the organisms of choice for the validation of moist heat sterilization cycles.</p> <p>Validation of such cycles is based on biological indicators containing a known count of organisms in order to determine a lethality factor for a given cycle. Those studies are based on parameters such as the “D” value of certain organisms and also imply a microbiological testing of these indicators at the end of the cycle in order to establish a survival rate. The use of prions (infectious proteins) could be inadequate in that their detection and quantification, which is based on animal models, is very difficult. Moreover, those organisms are very difficult to destroy and could present a danger should they accidentally be spread in a plant.</p> <p>(September 9, 2003)</p>
2.13.8	<p>点眼剤の処方に、WFI に代えて精製水を使用することは許容されるか?</p> <p>Q.8</p>	<p>Intra-Ocular 用と Ophthalmic 用との間で、違いがある。: Intra-ocular は、目の表面が傷ついている場合に使用する(白内障除去中に手術部位をリンスするための洗浄液といった)が、Ophthalmic は、眼球の無傷の表面に使用され、例えば人工涙液のようなものがある。</p>

<p>Is it acceptable to use purified water in the formulation of ophthalmic preparations instead of WFI?</p>	<p>GMP 規則の Section C.02.029「水処理システム」の項の解釈 4 項に引用される WFI 使用の要求は、Ophthalmic 製剤には使用されない。BP の最新版の「眼用製剤 (Eye Preparations)」の一般条項は、精製水の溶液または懸濁液として点眼薬 (Eye Drops) を規定する。点眼薬の各条、例えば「アトロピン点眼薬」は、BP では「精製水でのアトロピン硫酸塩の無菌溶液」と定義をしている。</p> <p>USP の最新版では、特に、「<1231> 製薬用水」図 3 の「製薬用の水を選択」は、WFI を非経口薬 (訳注：一般的に「注射剤」を意味する) に使用するものとして示している。同様に、WFI (注射用水) および P W (精製水) の各条は、この事実を際立たせている。: WFI の各条では、WFI は注射溶液の調製での使用を目的としていると述べている。PW の各条では、PW は、その他の、特に注射用以外の無菌製剤に使用することを目的としていること述べている。</p> <p>上記の事柄に基づき、ある製剤を Directorate がレビューをする際に、特に規定が無い限り、ophthalmic 製剤の処方に PW を使用することは容認されるものである。</p> <p>A.8</p> <p>There is a distinction between Intra-Ocular and Ophthalmic use: Intra-ocular implies a use when the eye surface is compromised (such as irrigation solutions used to rinse the operating site during cataract removal), whereas Ophthalmic implies use on the intact surface of the eyeball, such as artificial tears.</p> <p>The requirement to use WFI as referenced in interpretation 4 under "Water Treatment Systems" in Section C.02.029 of the GMP's should not apply to Ophthalmic products. The latest edition of the BP, in the general monographs for "Eye Preparations", defines Eye Drops as a solution or suspension in Purified Water. The individual monograph for "Atropine Eye Drops", for example, is defined as "a sterile solution of Atropine sulfate in Purified Water" in the BP.</p> <p>In the current edition of the USP, it is specifically indicated in chapter <1231> Water for Pharmaceutical Purposes, figure 3 "selection of water for pharmaceutical purposes" that WFI is used for dosage forms for parenteral use. As well, the individual monographs for WFI and PW emphasize this fact: in the WFI monograph, it is mentioned that WFI is intended for use in the preparation of</p>
--	---

		<p>parenteral solutions and in the PW monograph, that PW is intended to be used, among others, for sterile preparations other than parenterals.</p> <p>Based on the above, it is acceptable to use PW in the formulation of an ophthalmic preparation, unless specified otherwise by the review Directorates for particular products. (September 9, 2003)</p>
2.13.9	<p>無菌操作法プロセスのバリデーションにおける培地充填の培養時間／温度は、どのようにすべきか？</p> <p>Q.9 What conditions (incubation time and temperature) should be used for the incubation of media filled units?</p>	<p>培地の無菌操作法による取扱に続いて、充てんした容器を $22.5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ または $32.5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ で培養する。培地を充てんした全ての容器は、少なくとも 14 日間、培養すべきである。もし、培地を充てんした試料の培養に 2 つの温度を使用するのであれば、最初に低い温度から開始して、各温度に少なくとも、連続的に 7 日間培養をすべきである。</p> <p>A.9 Following the aseptic processing of the medium, the filled containers are incubated at $22.5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ or at $32.5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2.5\text{ }^{\circ}\text{C}$. All media filled containers should be incubated for a minimum of 14 consecutive days. If two temperatures are used for incubation of media filled samples, than these filled containers should be incubated for at least 7 consecutive days at each temperature starting with the lower temperature. (December 16, 2005)</p>
2.13.10	<p>無菌操作法でのろ過に関して、滅菌用フィルターの完全性試験は使用前後に確認をすべきか？</p> <p>Q.10 For aseptic filtration should integrity of the sterilized filter be verified before or after use?</p>	<p>無菌操作法によるプロセスに対して、滅菌用フィルター（孔径 $0.22\text{ }\mu\text{m}$）の完全性は使用前に確認すべきであり、かつ適当な方法（バブル・ポイント、プレッシャーホールド、またはディフージョンの様な）により、使用直後に確認をすべきである。</p> <p>もし 1 つ以上の $0.22\text{ }\mu\text{m}$ のフィルターを連続させて（訳注；直列に配して）使用するならば、上述のフィルターの完全性試験は、連続的に接続させた後の両方のフィルターについて行うべきである。</p> <p>査察当局のガイドライン「プロセス・バリデーション：医薬品の無菌操作プロセス」を参照されたい。</p> <p>A.10 For an aseptic process the integrity of the sterilized $0.22\text{ }\mu\text{m}$ filter should be verified before use and should be confirmed immediately after use by an appropriate method such as bubble point, pressure</p>

		<p>hold or diffusion.</p> <p>If more than one 0.22 micron filters are used in series the above mentioned test for filter integrity should be performed on both the filters after being connected in series.</p> <p>Please refer to the Inspectorate guideline <i>Process Validation: Aseptic Processes for Pharmaceuticals</i>. (September 9, 2003)</p>
2.13.11	<p>無菌試験に使用する環境要求はどのようなものか？</p> <p>Q.11</p> <p>What are the requirements for the environment to be used to perform the sterility test?</p>	<p>無菌試験施設は、無菌操作法による製造施設の微生物限度値に適合するようにすべきである。つまり、Grade B 中の Grade A とするか、Grade D の中に Grade A のアイソレータを設置するかにすべきである。</p> <p>A.11</p> <p>The facility for sterility testing should be such as to comply with the microbial limits of an aseptic production facility which should conform to a Grade A within a Grade B background or in an isolator of a Grade A within a Grade D background.</p> <p>(December 16, 2005)</p>
2.13.12	<p>欧州局方(EP)の第4版(2002年)の注射剤(0520)の条項に従えば、15ml未満の投与容量を持つ動物用注射剤は、欧州共同体(EU)によるバクテリアル・エンドトキシン/ピロジェン試験を除外されている。この解釈は正しいか？もしそうであれば、EUにおける適用除外は、カナダで適用されるであるか？</p> <p>Q.12</p> <p>According to the monograph on parenteral products (0520) of the 4th edition (2002) of the European</p>	<p>その通りであり、解釈は正しい。しかしカナダでは、適用除外とならない。</p> <p>食品医薬品規則の Section C.01.067(1)によれば、注射剤の各ロットは、容認された方法でピロジェンの存在を試験すること、および非発熱性であることを知ることを要求される。</p> <p>EP および USP に述べられているバクテリアル・エンドトキシンおよびピロジェン試験は、その目的に対して許容されるものであると考えられる。全ての注射剤に関して、もしピロジェン試験が論理的に正しい(より適切である)ことが証明されるか、レビューを行う部局で承認されているのでなければ、ピロジェン試験よりもバクテリアル・エンドトキシン試験が好ましいとされる。それゆえ、カナダ市場を目的とする全ての注射剤の規格は、バクテリアル・エンドトキシン試験またはピロジェン試験を包含すべきである。そして、EUの現行の「15ml未満は除外」の規定は、カナダでは適用されない。</p> <p>唯一の承認される除外規定は、規則C.01.067(2)によって与えられているものである。すなわち、注射剤の薬剤が固有の発熱性を持つか、またはどちらの試験法によってもピロジェンの存在を試験出来ない薬剤の場合である。換言すれば、注射剤をピロジェンの存在について試験しないことは、注射剤が固有の発熱性を持つか、または何れの方法によっても試験出来ないことを文書によって証明した場合にのみ許容</p>

<p>Pharmacopeia (EP), injections for veterinary use with a volume dose of less than 15 mL are exempted from bacterial endotoxins/pyrogen testing by the European Union (EU). Is this interpretation correct? If so, would this EU exemption be applicable in Canada?</p>	<p>されると考えられる。</p> <p>A.12</p> <p>Yes, this interpretation is correct but this exemption is not applicable in Canada.</p> <p>As per section C.01.067(1) of the <i>Food and Drug Regulations</i>, it is required that each lot of a drug for parenteral use be tested for the presence of pyrogens using an acceptable method and be found to be nonpyrogenic.</p> <p>The Bacterial Endotoxins and Pyrogen test methods described in the USP and EP are considered acceptable methods for that purpose. For all parenteral drug products, the Bacterial Endotoxins test should be preferred over the Pyrogen test unless the latter is demonstrated to be justified (more appropriate) or has been approved by a review Directorate. Therefore, the specification of all drug products for parenteral use intended for the Canadian market should include a test for Bacterial Endotoxins or Pyrogens and the EU current "15 mL exemption" is not applicable in Canada.</p> <p>The only acceptable exemptions are those provided by section C.01.067(2), i.e., for parenteral drug products inherently pyrogenic or those which cannot be tested for the presence of pyrogens by either test methods. In other words, not testing a parenteral drug product for the presence of pyrogens would be considered acceptable only if documentation is available demonstrating that the parenteral drug product is inherently pyrogenic or that it cannot be tested by any of the methods.</p> <p>(September 9, 2003)</p> <p>(訳注) EP 6.0(01/2008)では、DOSAGE FORMS の章の”PARENTERAL PREPARATIONS”(01/2008:0250)に記載がある。”Injections”の項に「Bacterial endotoxins - pyrogens」の部分に”Preparations for veterinary use”では、次の記述がみられる。: When the volume to be injected in a single dose is 15 ml or more and is equivalent to a dose of 0.2 ml or more per kilogram of body mass, the preparation complies with a test for bacterial endotoxins (2.6.14) or with the test for pyrogens (2.6.8).</p>
---	---

<p>2.13.13</p>	<p>放射性医薬品に関しては、滅菌用フィルターの使用後のみの完全性を確認し、ろ過前の完全性試験は行わないことは、許容されるものであるか？</p> <p>Q.13</p> <p>For radiopharmaceuticals, can it be acceptable to verify the integrity of the sterilizing filter only after use and to not perform the pre-filtration integrity testing?</p>	<p>最新のGMPガイドラインのSection C.02.029の「一般的事項」の解釈4.7項により、滅菌フィルターの完全性は、使用前後に確認をしなければならない。しかしながら、その種類の製剤のろ過前の完全性試験は、製品のろ過開始前に行わなければならないろ過装置のエア抜き（venting process）の結果として、放射能汚染につながるであろう。これは作業者の容認できないような健康リスクをもたらす、当該施設を除染するまで、生産を途絶させることになるであろう。それ故に、少なくとも0.22 μの最小孔径のフィルターを持つ2つのフィルターを使用し（訳注：直列2段とし）、それらの製剤に対してのみ、使用後に完全性を確認することが許容される。しかしながら、そのフィルターが予め組み立てられた形で供給され、フィルター製造業者により個々に完全性試験がされていることを、フィルター製造業者から入手すべきである。</p> <p>A.13</p> <p>As per interpretation 4.7 under the "General" interpretations of Section C.02.029 of the current GMP guidelines, the integrity of the sterilizing filter must be verified before and after use. However, the prefiltration integrity testing for that type of products could lead to radioactive contamination as a result of the venting process of the filter assembly that must be performed before the start of product filtration. This would pose an unacceptable health risk for the operators and could result in disruption of production until the facility is decontaminated. It is therefore acceptable to use two filters of a minimum filter rating of 0.22 micron and to verify the integrity of the sterilizing filters after use only for these products. However, data should be available from the filter manufacturer that the filters are supplied pre-assembled and individually integrity tested by the filter manufacturer.</p> <p>(December 16, 2005)</p>
<p>2.13.14 (NEW)</p>	<p>無菌試験に関して、同じバッチ内のサンプルをプーリング（例えば7つの試料を1つにプールする）に関して、査察部門の立場はどのようなものか？ 欧州局方は、無菌試験試料のプーリングを明確に記載していない。</p>	<p>もし企業がメンブランろ過法での無菌試験のために、その試料をプールするのであれば、それは許容されるものである。</p> <p>しかしながら、直接法を使用する場合には試料をプールすることは許容されない。プールした試料の容量が、培地容量の10%を超えない場合であるとき、例外的に認められるであろう。</p> <p>A.14</p> <p>It is acceptable if companies pool samples for sterility testing with the membrane filtration method.</p>

<p>Q.14 What is the Inspectorate's position on pooling of samples within the same batch (e.g., 7 samples in one pool) for testing for sterility? The Ph. Eur. does not mention explicitly a pooling of samples for testing for sterility.</p>	<p>However, it is not acceptable to pool samples when the direct inoculation method is used. Exceptions can be tolerated, when the volume of the sample-pool does not exceed 10% of the culture medium volume. (January 3, 2008)</p>
---	--