


GMP Annex 1 2022(Rev. 1) の技術的解釈 スイス医薬品

Interpretation of GMP Annex 1 2022(Rev. 1)

Accessed 2024/01/02

Swissmedicines inspestrate (部署名称の仮訳) スイス医薬品庁 査察局
2023年10月31日より有効

		Interpretation GMP Annex 1 Technical Interpretation	
Interpretation of GMP Annex 1 2022 (Rev. 1)			
Document valid from:	31.10.2023		
Document number:	I-SMI.TI.25e	Version 1.0	
Classification:	Public		
Replaced document:	--	dated: --	
Root SMI documents:	--		
Referenced QMI documents:	--		
Approval	Date:	Signature:	
Author:	<u>23.10.2023</u>	<u>Barbara Herzog</u>	
Technical verification:	<u>27.10.2023</u>	<u>Federico Cimini</u>	
Formal verification (Release VS-QMI):	<u>31.10.2023</u>	<u>Michelle Scheidegger</u>	

目次

1 Purpose and scope 目的と適用範囲	3
2 Basics 基本的事項	3
3 Definitions and abbreviations 定義 及び 略語	3
4 Interpretation: Questions and Answers 解釈：質問と回答	4
4.1 Scope (Annex 1, Chapter 1) 適用範囲.....	4
4.2 Premises (Annex 1, Chapter 4) 施設.....	5
4.3 Utilities (Annex 1, Chapter 6) ユーティリティ.....	12
4.4 Personnel/Training (Annex 1, Chapter 7) 職員 及び 訓練:.....	16
4.5 Production and Specific Technologies (Annex 1, Chapter 8) 生産と特定の技術	18
4.7 Quality Control (QC) (Annex 1, Chapter 10) 品質管理.....	40
5 Changes to the previous version 以前のバージョンに対する変更	41

——— * * * ——

1 Purpose and scope 目的と適用範囲

This technical interpretation focuses on some of the most important main changes of the revision 2022 of Annex 1 and also covers aspects that were already included in the previous version of this guideline and that repeatedly gave rise to questions. This technical interpretation is intended to reflect the general opinion of the Swiss Inspectorates on these topics and to serve as a support during the inspection of manufacturers of sterile medicinal products.

この技術的解釈は、Annex 1 の 2022 年の改定版の最も重要と思われる変更の幾つかに焦点を絞り込んでおり、このガイドラインの以前の版 (previous version) に既に含まれているものや、繰り返し質問があった考え方をカバーしている。この技術的解釈は、これらのトピックに関するスイスの査察当局の一般的な意見を反映しているものであり、無菌医薬品の製造業者の査察時の支援として機能することを目的としている。

2 Basics 基本的事項

The Revised Annex 1 to the PIC/S GMP Guide (PE 009), about manufacture of sterile medicinal products, adopted on 9 September 2022 by the PIC/S Committee and came into force on 25 August 2023 (with the exception of point 8.123, which will become binding from 25 August 2024).

無菌医薬品の製造に関する PIC/S GMP ガイド (PE 009) の改定付属書 1 は、2022 年 9 月 9 日に PIC/S 委員会によって採択され、2023 年 8 月 25 日に発効した (Point 8.123 項を除く。 ; これは 2024 年 8 月 25 日から拘束力を持つ)。

3 Definitions and abbreviations 定義 及び 略語

n.a. この文書の適用外

(邦訳者によるコメント：ページの割付の関係から、次頁に移動する)

4 Interpretation: Questions and Answers 解釈：質問と回答

4.1 Scope (Annex 1, Chapter 1) 適用範囲

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
1	Chapter 1 (Scope) 第1章 適用範囲	<p>Does Annex 1 apply without re-striction also to ATMPs or are only defined aspects of Annex 1 to be followed for some specific product types, such as for example the allogeneic and autologous cell therapy products?</p> <p>付属書 1 は ATMP にも制限なく適用されるか、それとも付属書 1 の定義された側面のみが、例えば同種異系 (allogeneic) および自己細胞療法製品 (autologous cell therapy products) などの特定の製品タイプに従うことになるのか?</p>	<p>It is recognised that ATMPs cover a very hetero-geneous range of products and that for some of these products, due to their nature and manufacturing technology, specific considerations are re-quired.</p> <p>ATMP (advanced therapy medicinal products ; 先端医療製品) は非常に多様な製品をカバーしており、これらの製品の一部については、その性質や製造技術により、特別な考慮が必要であることが認識されている。</p> <p>This certainly applies, for example, to the allogeneic and autologous cell therapy products, which are to be manufactured under conditions suitable to avoid microbial contaminations, but which usually cannot be terminally sterilised or sterile filtered. In addition, such products are made from unsterile patient material.</p> <p>これは、例えば、微生物汚染を避けるのに適した条件下で製造されるべきであるが、通常、最終滅菌または滅菌ろ過ができない同種異系細胞治療製品 (allogeneic and autologous cell therapy products) や自家細胞治療製品 (autologous cell therapy products) にも当てはまる。さらに、そのような製品は非無菌の患者用材料から作られている。</p> <p>Specifically with regard to cellular therapy, Annex 2A, paragraph 5.29(b), requires that aseptic processing be maintained from the time of procurement of cells through manufacturing and administration back into the patient. Annex 2A refers to Annex 1 several times (e.g., in connection with the requirements for the provision of systems for closed processing), but imply.es the possibility of exceptions from applying the requirements of Annex 1.</p> <p>特に細胞療法に関しては、付属書 2A、paragraph 5.29(b) では、細胞の入手時から製造、患者への投与まで無菌操作による処理を維持することが求められている。 付属書 2A は付属書 1 に何度か言及しているが (例えば、クローズドの処理のためのシステムの提供要件に関連して)、付属書 1 の要件の適用から例外が発生する可能性を暗示している。</p> <p>It must also be taken into account that Annex 2A became valid in May 2021, i.e., more than one year before the publication of the new Annex 1 version.</p> <p>Annex 2A が 2021 年 5 月に有効になったこと、つまり新しい Annex 1 バージョンの発行の 1 年以上も前であることも考慮する必要がある。</p> <p>It is expected that ATMP manufacturers, based on the knowledge of their manufacturing processes and the execution of detailed risk analyses covering all process steps, materials and systems, develop and implement Contamination Control Strategies suitable to avoid or largely minimise risks of product contaminations. Justification must be given for any exceptions to the requirements of Annex 1.</p> <p>ATMP メーカーは、自社の製造プロセスの知識と、すべてのプロセスのトップ、材料、システムを対象とした詳細なリスク分析の実行に基づいて、製品汚染のリスクを回避または大幅に最小限に抑えるのに適した汚染管理戦略を開発および実装することが期待されている。付属書 1 の要件に対する例外については、正当な理由が示されなければならない。</p>

4.2 Premises (Annex 1, Chapter 4) 施設

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
2	4.1, 4.11 & 4.12	<p>Are grade A and B cleanrooms required to have separate airlocks for material and personnel and must the flows in such airlocks be strictly unidirectional?</p> <p>grade A 及びgrade Bのクリーンルームは、物品とヒト用の分離したクリーンルームを持つべきか？ そして、そのようなエアロックは、厳密な一方向気流でなければならないか？</p>	<p>In general, it is expected that new facilities have for grade A and B zones segregated airlocks for personnel and material and that the flows in such airlocks are unidirectional (i.e., separate MALs for transport into and out of the cleanroom and separate PALs for personnel entry and exit).</p> <p>一般に、新しい施設ではGrade A および Grade B ゾーンにヒト用と資材用の、分離されたエアロックがあり、そのようなエアロック内の気流は一方向であることが期待される（つまり、クリーンルームへの器物の搬入搬出用の個別の MALs (Material Air Lock(s)) と、ヒト用出入り用の個別の PAL (Personnel Air Lock(s)) を持つことが期待される。</p> <p>Existing facilities that do not have such airlock separation must ensure that, as a minimum, temporary separation of the flows in the airlocks is guaranteed and that the situation is covered by scientifically sound risk analysis also assessing the need of additional technical or organizational measures.</p> <p>このようなエアロックによる分離 (airlock separation) を持たない既存の施設は、少なくともエアロック内の気流の一時的な分離が保証され、そして追加の技術的または組織的な対策の必要性も評価する科学的に適切なリスク分析によって、その状況がカバーされることを保証する必要がある。</p> <p>The rationale for not applying physical separation of the above-mentioned flows through segregated airlocks and the risk assessment on which it is based must be integrated in the overall contamination control strategy.</p> <p>分離されたエアロックを通る上記の気流れの物理的分離を適用しない「科学的根拠 (rationale : 訳注 データに裏付けされた論理)」と、その基礎となるリスク評価は、全体的な汚染管理戦略に統合したものでなければならない。</p>

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
3	4.12	<p>Paragraph 4.12, point ii, states that only materials and equipment that are on an approved list and that have been assessed during validations of the transfer process, should be transferred into grade A or grade B areas via airlocks or pass-through hatches.</p> <p>パラグラフ 4.12の</p>	<p>As mentioned in paragraph 4.10 of Annex 1, the transfer of materials, equipment or components into and out of a cleanroom (incl. the critical zone within a grade A environment), represents one of the greatest potential sources and risks of contamination.</p> <p>付属書 1 の paragraph 4.10 で述べたように、クリーンルーム (グレード A 環境内のクリティカル ゾーンを含む) への、又はクリーンルームからの、物品、機器、またはコンポーネントの移動は、潜在的な最大の汚染源および汚染リスクの 1 つである。</p> <p>In order to minimise such risks, great care must be taken in particular when defining the technical and procedural measures associated with the transfer of materials/equipment into an aseptic processing area.</p> <p>このようなリスクを最小限に抑えるために、無菌操作法のエリアへの材料／機器の移送に関連する技術的および手続的措置を定義する際には、特に</p>

原文が複雑で、正確に和訳できていません。必ず原文を検討されて、内容の正確な把握をお願いいたします。



		<p>“point ii” では、承認されたリストに掲載され、移送プロセスのバリデーション中に評価された資材および機器の種類のみが、エアロックまたは通過ハッチを介してグレード A またはグレード B エリアに移送されるべきであると述べられている。</p> <p>What does “validation of the transfer process” mean, for example for the material transfer into an isolator?</p> <p>例えば、アイソレータへの物品の移送などの「移送プロセスのバリデーション」とは何を意味するのか？</p>	<p>細心の注意を払う必要がある。</p> <p>Only in relatively rare cases it is possible to bring materials into an isolator before it is sealed and bio-decontaminate them together with the isolator using a validated VHP treatment (only possible for small batches and if materials are resistant to VHP).</p> <p>比較的に稀な場合にのみ、密閉する前に物品をアイソレータに持ち込み、バリデート済みの VHP 処理を用いてアイソレータと一緒にバイオ除染することができる（少量のバッチで、材料が VHP に耐性がある場合にのみ可能である）。</p> <p>In the majority of cases, however, it is necessary to transfer materials to an isolator that has already been decontaminated.</p> <p>ただし、殆どの場合、すでに除染されたアイソレータに物品を移す必要がある。</p> <p>For this, all materials must first be sterilised and then moved through the physical barrier of the isolator in such a way that the sterility of the goods and the integrity of the isolator are maintained. Regardless of the technology used (e.g., usage of double-door sterilisers upstream of the isolator, use of transfer isolators or of rapid transfer port technology), the entire transfer process must be considered within detailed risk analysis and be part of the overall contamination control strategy.</p> <p>このためには、全ての物品 (materials) をまず滅菌し、次に製品の無菌性とアイソレータの完全性が維持されるような方法でアイソレータの物理的バリアを通過させる必要がある。使用される技術に関係なく（例えば、アイソレータの上流での二重ドア滅菌器の使用、移送アイソレータまたは高速移送ポート技術の使用）、移送プロセス全体を詳細なリスク分析の範囲内で考慮し、全体的な汚染管理戦略の一部として考慮する必要がある。</p> <p>In addition, appropriate control mechanisms must be defined to monitor the maintenance of the integrity and functionality of the systems (e.g., measurement of differential pressure and control of door interlocks between adjacent zones of the transfer system).</p> <p>さらに、そのシステムの完全性と機能性の維持を監視するために、適切な管理メカニズムを、規定しなければならない（例えば、室間差圧 (differential pressure) の測定、及びドア・インタロック移送システムの周辺ゾーン間の制御）。</p> <p>The technical solutions must be covered by appropriate equipment/system qualifications (incl. smoke studies if applicable) and sterilisation validations and the suitability of the entire transfer process must be verified through APS (validations and also regular APS).</p> <p>技術的解決策は、適切な機器/システムの適格性評価（該当する場合はスモークパターンの調査を含む）と滅菌バリデーション、及び移送システム全体の適合性 (suitability) を、APS（無菌操作法によるプロセス・シミュレーション：バリデーション及び定期的 APS）を通して確認する。</p> <p>Appropriate qualification measures and APS must also be used to demonstrate that the egress of materials from the isolator does not affect the maintenance of the grade A zone requirements.</p>
--	--	--	--

		<p>また、適切な適格性評価の措置と APS を使用して、アイソレータからの物質の取り出し (egress) がグレード A のゾーン要件の維持に影響を与えないことを証明する必要がある。</p> <p>The arrangement of the installations, the processes carried out in it and the material movements must also be considered when defining the points to be sampled during PQ activities or during routine or event based environmental monitoring.</p> <p>設置時の配置 (arrangement of the installations)、そこに於いて行われるプロセス、及び物品の移動は、PQ (稼働時の適格性評価) の活動中、または日常的に、あるいはイベントベースの環境モニタリング (event based environmental monitoring : 訳注 何等かの作業を行った時点で、臨時的なサンプリング?) 中に、サンプリング箇所を定義する際には、設備の配置、その中で実行されるプロセス、および物質の移動も考慮する必要がある。</p>
--	--	--

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
4	4.12	<p>Is it always required to strictly adhere to the area cleanliness cascade (i.e., respecting the sequential order of cleanroom classes) for material transfer through airlocks or pass-through hatches or is it possible to skip a grade (e.g., moving from CNC directly to class C) under certain circumstances?</p> <p>エアロックまたはパススルーハッチを介した物品の移動については、エリアの清浄度カスケード (つまり、クリーンルーム クラスの順序を尊重する) を常に厳密に遵守する必要があるのか、または、特定の状況下でグレードをスキップすることは可能であるか (例: CNC からクラスC に直接移動するなど) ?</p>	<p>Compliance with the cleanroom sequence for the transfer of materials via airlocks or pass-through hatches is expected to be fulfilled for zones A and B (exceptions from this rule are possible for sterility test rooms).</p> <p>ゾーン A および B では、エアロックまたは pass-through ハッチ (訳注: パスボックスの別称) を介した材料の移送に関するクリーンルームのシーケンスへの準拠が期待される (無菌試験室では、この規則からの例外とすることが可能である)。</p> <p>For cleanroom areas with lower classification, it is principally feasible for materials to be transferred from one low zone (CNC) through an airlock or pass-through hatch directly into an area with two grades higher classification (grade C area), provided that suitable technical and/or procedural measures are established ensuring fulfilment of the cleanroom specifications in the respective areas.</p> <p>下位の清浄度のクラス分類のクリーンルーム エリアの場合、適切な技術的条件が満たされている限り、物品を 1 つの低グレードのゾーン (CNC) から、エアロックまたはパススルー ハッチを介して 2 つ上のグレードの分類のエリア (グレード C エリア) に直接移送することが、原則的に可能である。および/または手順が確立され、それぞれの領域でクリーンルームの規格が確実に満たされるようになる。</p> <p>The adequacy of the established systems/procedures needs to be demonstrated by appropriate qualification activities and the results of regular environmental monitoring. The defined measures and the risk analyses on which they are based must be part of the CCS.</p> <p>確立されたシステム/手順の適切性は、適切な適格性評価の活動と定期的な環境モニタリングの結果によって実証される必要がある。定義された対策とその基礎となるリスク分析は、CCS の一部でなければならない。</p>

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
5	4.20	<p>What are the expectations for older barrier technology systems that do not meet all the requirements according to the new Annex 1 ? By when do they have to be replaced or upgraded?</p> <p>新しい付属書 1 に基づく要件の全てを満たしていない古いバリア技術システムには、どのようなことが期待されるか？</p> <p>いつまでに交換またはアップグレードする必要があるか？</p>	<p>The company has to perform an in-depth internal evaluation of the current barrier technology and assess whether the installation, its cleanroom background and all related systems/procedures meet the requirements of the new Annex 1 or whether technical measures are required. If necessary, a project has to be initiated for example to upgrade the cleanroom used as background and install additional airlocks.</p> <p>企業は、現在のバリア技術の詳細な内部評価 (in-depth internal evaluation) を実行し、その設置 (installation)、クリーンルームのバックグラウンド (its cleanroom background)、およびすべての関連システム/手順 (all related systems/procedures) が新しい付属書 1 の要件を満たしているかどうか、または技術的対策が必要かどうかを評価する必要があります。必要に応じて、たとえばバックグラウンドとして使用されるクリーンルームをアップグレードし、追加のエアロックを設置するプロジェクトを開始する必要があります。</p> <p>From August 25th 2023, all barrier technology equipment not complying with the revised Annex 1 are considered deficient and deviations will be issued upon findings during inspections. Depending on the CAPA plan and interim risk reducing measures defined, an additional implementation timeline of approx. one year may be acceptable.</p> <p>2023 年 8 月 25 日以降、改定された付属書 1 に準拠していない全てのバリア技術の機器は欠陥があるとみなされ、査察中に発見された場合には、逸脱との指摘が発行される。</p> <p>CAPA 計画と、定義された暫定的なリスク軽減策によっては、追加の実装タイムライン (implementation timeline) は、約 1 年は許容されるかも知れない。</p>

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
6	4.20	<p>What is meant in paragraph 4.20 by the need to take into consideration, among others, the “extent of automation” when carrying out CCS related risk assessments of an isolator?</p> <p>アイソレータの CCSに 関係する リスク アセスメントを行う場合、paragraph 4.20項に於いて、とりわけ “extent of automation” (自動化の範囲) は、何を考慮すべきことを意味しているのか？</p>	<p>This refers to the inclusion in such CCS risk assessments of an evaluation of all automated functionalities and processes associated with the use of the isolator and the activities taking place in it (from cleaning and disinfection of the equipment, to the transport of materials into the isolator, their handling and the product filling, to the capping and removal of the filled containers).</p> <p>これは、CCS リスク評価に、アイソレータの使用に関連するすべての自動化された機能とプロセス、およびその中で行われる活動 (機器の洗浄と消毒から、アイソレータへの物質の輸送まで、その取り扱いと製品の充填から、充填された容器のキャップと取り外し迄) の評価を含めることを指す。 (訳注：この記載は、ヒトが最大の汚染源であることと関連して、興味深い記述である)</p> <p>The use of a well-designed, automated, recipe-controlled and possibly robotised system, equipped with appropriate control and alarm systems, can increase the reproducibility of the operations and minimise both errors and manual interventions.</p> <p>適切に設計され、自動化され、レシピでの制御がされ、場合によってはロボット化されたシステムを使用し、適切な制御システムと警報システムを装備すると、操作の再現性が向上し、エラー (errors) と手動での介入 (manual interventions) の両方を最小限に抑えることができる。</p> <p>Ideally, such risk analyses should already be carried out as part of the design or selection of the isolator system and should be revised or supplemented during the lifecycle of the equipment, as knowledge and experience increases or in the event of changes to be implemented.</p> <p>理想的には、このようなリスク分析は、アイソレータ システムの設計または選択の一部として既に実行されるべきである。そして、知識と経験が増加するにつれて、又は機器のライフサイクル中に、実装される変更のイベントとして、再検討または補足される必要がある。</p>

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
7	4.22	<p>Are manual operations accepted for bio-decontamination?</p> <p>バイオ除染に関して、許容されるようなマニュアル (訳注：ヒトの手による) での作業はあるか？</p>	<p>The decontamination process for an isolator should always be an automatic process. However, paragraph 4.22 refers to both RABS and isolators, and manual decontamination processes are most commonly encountered for RABS. Such manual processes must be designed in such a way to be reproducible and to cover the entire surface area of the equipment, and their robustness and effectiveness must be demonstrated by appropriate validation and by regular monitoring.</p> <p>アイソレータの除染プロセスは、常に自動プロセスである必要がある。ただし、4.22 項では RABS とアイソレータの両方について言及しており、手動による汚染除去プロセスが最も一般的に行われるのは RABS である。そのようなマニュアル (手動) でのプロセスは、再現可能で装置の表面積全体をカバーできるように設計する必要がある。そして適切なバリデーションと、定期的な監視によってその堅牢性と有効性を実証する必要がある。</p>

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
8	4.22	<p>“Evidence should also be available to demonstrate that the cleaning and bio-decontamination agents used do not have adverse impact on the product produced within the RABS or isolator”. How should this be demonstrated?</p> <p>「使用される洗浄剤およびバイオ除染剤が、RABS またはアイソレータ内で生成される製品に悪影響を及ぼさないことを示す証拠も入手できる必要がある」との条文は、どのように証明されるべきであるか？</p>	<p>The cleaning or bio-decontamination procedure should include steps designed to effectively re-move cleaning agent or disinfectant (including sporicidal agent) residues from direct and indirect product contact surfaces within the RABS/isolator.</p> <p>洗浄またはバイオ除染の方法には、RABS/アイソレータ内の直接的および間接的な製品接触面から、洗浄剤または消毒剤（殺芽胞剤を含む）の残留物を効果的に除去するように設計された手順が含まれている必要がある。</p> <p>The effectiveness of these steps should be demonstrated based on validation data. For isolators, validation data should be available to demonstrate that the residual amount of sporicidal agent is below the concentration that could be detrimental to the product quality and stability at the end of the sporicidal cycle.</p> <p>これらの手順の有効性は、バリデーション・データに基づいて実証される必要がある。アイソレータの場合、殺芽胞剤の残留量が、殺芽胞サイクルの終了時に製品の品質と安定性に悪影響を与える可能性のある濃度を下回っていることを証明するためのバリデーション・データが、利用可能であることが必要である。</p> <p>Control mechanisms must be defined to ensure that the conditions prevailing during validation are also maintained during routine production (e.g., compliance with the time after completion of the sporicidal cycle, resp. measurement of the peroxide concentration).</p> <p>制御メカニズムは、バリデーション中の条件が日常的な生産中にも確実に維持されるように定義する必要がある（例：殺芽胞サイクル完了後の時間の順守、それぞれの過酸化濃度の測定）。</p> <p>The extent to which samples of the surfaces are to be taken during validation and analysed for disinfectant/cleaning agent residues can be defined based on a risk assessment, taking into account the risk of transferring such residues to the product or a product contacting surface of a packaging component.</p> <p>バリデーション中に表面からサンプルを採取する程度と、消毒剤/洗浄剤の分析を行う程度は、製品または「包装材の表面に接する製品」へとその様な残留物が移行するリスクを考慮することについてのリスクアセスメントに基づいて定義できる。</p>

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
9	4.30	<p>Is it acceptable that for barrier technology systems with unidirectional air flow other air speed and speed measurement positions are defined than those mentioned in Annex 1?</p> <p>一方向気流を備えたバリア技術システムについては、付属書 1 に記載されている以外の気流速度および速度測定位置を定義することは許容されるか？</p>	<p>The most important requirement for barrier technology systems stated in paragraph 4.30 is that the air velocity in unidirectional airflow systems must be defined in such a way that unidirectional and uniform airflow conditions prevail at the working positions where high-risk operations take place, suitable to protect the product and open components (e.g., containers) from contamination.</p> <p>paragraph 4.30 項に記載されているバリア技術システムの最も重要な要件は、一方向気流システムの気流速度が、(訳注：微生物汚染を受ける)危険性の高い作業が行われる作業位置で、一方向であって、かつ均一な気流状態が行き渡るように規定されており、製品や開いたコンポーネント（例えば、容器など）を汚染からの保護に適していることである。</p> <p>The air speed range of 0.36 - 0.54 m/s is, as stated in the above paragraph itself, merely a guideline value that has been encountered in the pharmaceutical industry for decades.</p> <p>0.36 ~ 0.54 m/s の気流速度範囲は、上の段落それ自体で述べたように、製薬業界で数十年にわたって出会ってきたガイドライン値に過ぎない。</p> <p>Annex 1, however, clearly allows for the establishment of alternative air speed ranges or measurements at different heights in the system than the working position, provided this is “scientifically justified in the CCS”.</p> <p>しかし、付属書 1 では、「CCS において科学的に正当化される」場合に限り、システム内の作業位置とは異なる高さでの代替の気速度範囲の確立や測定を明確に許可している。</p> <p>It is important that the suitability of the defined airflow conditions is proven by airflow visualisation studies (part of the system qualification) covering the entire system and that these are correlated with the respective defined air speed range at specified height/position. The air speed must be measured continuously during operations and kept within this defined range.</p> <p>定義された気流条件の適合性が、システム全体をカバーする気流可視化研究 (システム認定の一部) によって証明され、これらが指定された高さ/位置での、それぞれの定義された気流速度範囲と関連していることが重要である。対気速度は動作中に継続的に測定し、この定義された範囲内に維持する必要がある。</p>

4.3 Utilities (Annex 1, Chapter 6) ユーティリティ

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
10	6.12	<p>Water generation - reverse osmosis system: What are the requirements regarding the sanitization (disinfection) of the system?</p> <p>水の生成 - 逆浸透システム: システムのサニティゼーション (消毒) に関する要件はどのようなものか?</p>	<p>Paragraph 6.12 gives detailed guidance on the requirements. It is important that the system is designed to allow for routine sanitization / disinfection and a procedure is in place defining this regular preventive sanitization or disinfection of the RO-system.</p> <p>Paragraph 6.12 項は、その要件に関する詳細なガイダンスを提供している。そのシステムが定期的なサニティゼーション/消毒を可能にするように設計されており、かつRO水-システムの定期的な予防的サニティゼーション、又は消毒を適切に規定する手順が、整備されていることが重要である。</p> <p>It should also include a regular change of membranes. The frequency of sanitization should be determined based on quality risk management principles and on the data gathered during the qualification of the system, and it should be reviewed at least annually taking into consideration the routine monitoring data.</p> <p>その手順は、RO膜の定期的な交換も含める必要がある。サニティゼーション (sanitization : 【訳注】 清浄化と消毒を組合せたような処理) の頻度は、品質リスク管理の原則とシステムの認定時に収集されたデータに基づいて決定される必要があり、定期的なモニタリング・データを考慮して少なくとも年に一度見直すべきである。</p> <p>The system must continuously be maintained meaning that the sanitization also has be performed when no production is running or when no water is used for production.</p> <p>システムは、連続的 (continuously) に維持しなければならない。つまり、生産が実行されていないとき、または生産に水が使用されていないときもサニティゼーションを、行わなければならない。</p>

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
11	6.13	<p>What are the sampling requirements for regular ongoing monitoring of Water for Injection?</p> <p>注射用水の継続的な定期モニタリング (regular ongoing monitoring) のためのサンプリング要件は、どのようなものであるか?</p>	<p>A suitable sampling schedule should be in place to ensure that representative water samples are obtained for analysis on a regular basis. For WFI distribution system sampling plans are more important because microbial control must be much more stringent.</p> <p>代表的な水サンプルは、適切なサンプリング・スケジュールを確保して、定期的 (regular basis) な分析が保証されるようにすることが重要である。WFI (注射用水) システムの場合、微生物制御が遥かに厳しいものでなければならないため、サンプリング計画がより重要となる。</p> <p>In general, water sampling for microbial and bacterial endotoxin testing is expected to occur daily somewhere in the system, with each outlet being sampled periodically to characterize the quality of the water. The use of cold loops requires a much closer microbiological monitoring and special sanitization measures.</p> <p>一般的に、微生物およびバクテリアル・エンドトキシン (細菌性内毒素) 試験のための水サンプリングは、注射用水の品質を特徴付けるために、定期的に採水される各採水口 (each outlet) によって、その (注射用水の) システムのどこかで毎日発生すると予想される。</p> <p>The use of cold loops requires a much closer microbiological monitoring and special sanitization measures.</p> <p>コールドループ (訳注: WFI/RO Water の常温での循環ライン) の使用は、(訳注: 上記よりも) 遥かに短期間の周期での微生物学的モニタリングと、特別なサニティゼーションの措置が必要である。</p> <p>Quality control sampling locations in the main distribution system should include all POUs, having also process control sampling be located before the first and after the last POU and at other specified worst-case locations.</p> <p>メインの用水分配システムでの品質管理の用水サンプリングの位置には、全ての用水使用箇所 (Points of Use : POUs) を含める必要がある。これには、「最初のPOUの前と、最後のPOUの後」、および「他の指定されたワーストのケースの箇所」にプロセス管理用サンプリング位置を配置する必要がある。</p> <p>POU sampling plans should rotate through all use points on the system, with the expectation that samples are collected on a daily basis from various use points, and that all use points are sampled on a rotational basis.</p> <p>POU (Points Of Use : 用水使用箇所) のサンプリング計画は、システム上のすべてのユースポイントを介してローテーション (訳注: をしながらサンプリングを) する必要があり、様々なユースポイントから毎日のベースでサンプルが収集され、すべてのユースポイントが、ローテーションに基づいて、サンプリングされることを期待している。</p> <p>The loop return should be sampled each day of use of the system in order to provide additional assurance of the quality of water utilized in the manufacturing processes.</p>

			<p>ループ・リターンは、製造プロセスで利用される水の品質を追加の保証を提供するために、当該システムを使用する毎日についてサンプリングする必要がある。</p> <p>For WFI, it is an expectation that water samples should be taken daily from a minimum of one POU, with all point of use tested weekly during the qualification phase. The final phase of qualification may form the basis for the ongoing sampling frequencies with the goal of ensuring that the system is maintained in a validated state.</p> <p>WFI については、適格性評価の段階では、水サンプルは最低 1 つの POU (Points Of Use: 使用箇所) からの水サンプルを採取し、全ての使用点 (採水箇所) が、毎週で一巡することを期待している。適格性評価の最終段階は、バリデートされた状態で当該システムが維持されることを保証することを目的 (ゴール) として、継続的なサンプリング頻度の基本を形成する可能性がある。</p> <p>However, it has become good industry practice to continue to utilize the same sampling frequency beyond the completion of the performance qualification to collect sufficient historical data in order to justify adjusting the sampling frequency.</p> <p>しかしながら、サンプリング頻度の調整の論理的正当性を説明 (in order to justify adjusting) するための十分なデータを収集するために、(調査の) 完了期間を超えても、同じサンプリング頻度を利用し続けるという、適正な業界の慣行がある。</p> <p>The use of risk analysis tools coupled with stringent periodic data review may be used to alter the frequency of sampling. Any decrease of the sampling frequency for routine monitoring should be based on historical data and should only occur when a large number of historical data is available to allow statistical analysis.</p> <p>厳しい定期的なデータのレビューと組み合わせたリスク分析ツールの使用は、サンプリングの頻度を変えるために使用できる可能性がある。日常的サンプリングの頻度 (routine monitoring) を低減させることは、履歴データに基づいている必要があり、それは多数の履歴データが、統計的分析の利用が可能であるだけの数があることが求められる。</p> <p>Based on the outcome of analysis of data and on the regular review of the performance of the point of use or the system, and if operational SOPs are in place which ensure also an increase of the sampling frequency if indicated and regular maintenance activities, e.g. for all outlets, a less frequent sampling can be justified.</p> <p>データ分析の結果と、使用時点またはシステムのパフォーマンス (性能) の定期的なレビューに基づいて、そして、運用に関わる SOP が整備されているかどうかに基づいて、必要に応じてサンプリング頻度や、定期的な保全活動 (メンテナンス活動) を減らすということの論理的正当性が出る (can be justified) 可能性がある。</p> <p>The risk assessment should consider the fact that decreased sampling</p>
--	--	--	--

			<p>frequencies also results in a higher number of batches that will be put at risk and a problem may have a serious impact on supply of products for patients.</p> <p>リスクアセスメントでは、「サンプリング頻度の減少によりリスクにさらされるバッチ数が増加し、問題が患者への製品の供給に深刻な影響を与える」可能性があるという事実を考慮する必要がある。</p>
--	--	--	--

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
12	6.19	<p>Where should process gas be monitored ?</p> <p>プロセスガスは、どここの箇所でモニタリングをする必要があるか？</p>	<p>The monitoring of process gas should be performed as close as possible before the sterilization filter (the level of contamination before sterilization should be under control to ensure the efficiency of the gas sterilization process).</p> <p>プロセスで使用するガスのモニタリングは、滅菌用フィルタのできるだけ近くで実行する必要がある（ガス滅菌用のプロセスの効率を確保するために、滅菌前の汚染レベルを制御する必要がある）。</p>

4.4 Personnel/Training (Annex 1, Chapter 7) 職員 及び 訓練:

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
13	7.4	<p>This paragraph requires that all personnel accessing grade A and B areas be trained in aseptic gowning and aseptic behaviors.</p> <p>この段落では、Grade A および Grade B エリアにアクセスする全ての職員が、無菌操作法でのガウンの着用と、無菌操作法での動態 (behaviors) についての訓練を受けることを要求している。</p> <p>It also stipulates that compliance with the gowning procedure must be confirmed by means of assessments and periodic reassessments on an annual basis, covering both visual and microbiological checks (monitoring of gloved fingers, forearms, etc.).</p> <p>また、ガウン着用手順の順守は、目視確認と微生物学的チェック（着用したグローブの指、前腕部）の両方を対象とした評価と定期的な再評価によって年に一度は確認する必要があると規定している。</p> <p>Are these assessments to be covered by staff participation in APS? Paragraphs 9.38 and 9.39 mention staff participation in APS only in the context of staff requalification. Do APSs also have to take place during the initial qualification of employees?</p> <p>これらの評価は、APS へのスタッフの参加によってカバー（訳注：免除）されるか？</p> <p>パラグラフ 9.38 及び 9.39</p>	<p>To ensure product quality, adequate training of employees working in grade B and A areas or involved in aseptic processes (incl. the necessary preparatory activities) is essential. The qualification must be adapted to the respective activities of the single employee and, after initial training (initial qualification), must also include regular requalification / retraining.</p> <p>製品の品質を確保するには、Grade B および Grade A エリアで働く従業員、または無菌プロセス（必要な準備作業を含む）に関与する従業員に対する適切なトレーニングが不可欠である。適格性評価は個々の従業員のそれぞれの活動に対応させる必要があり、h 初めてのトレーニング（イニシャルの適格性評価）の後、定期的な再適格性評価/再トレーニングも含める必要がある。</p> <p>Annex 1 requires that each employee qualified and involved in aseptic processes participates in a successful APS at least annually (or every six months if the aseptic processes are manual) as part of his requalification.</p> <p>付属書 1 では、適格性評価がされ、そしてこの適格性評価の一環として、少なくとも年に 1 回（又は無菌プロセスがマニュアル（訳注：ヒトの関与が大きいプロセス）の場合は、6 ヶ月毎に 1 回）に成功裏の APS に参加することを義務付けしている。</p> <p>However, Annex 1 is not specific about the scope of the initial employee qualification, but indicates in paragraph 7.4 that the relevant training must cover theory and knowledge transmission as well as practical aspects and that evidence of training effectiveness is required through assessments using both visual and personnel monitoring examinations.</p> <p>しかしながら付属書 1 は、初回の業員適格性評価の範囲については具体的ではないが、「関連するトレーニングは実践的な側面だけでなく理論と知識の伝達もカバーする必要があり、視覚的および視覚的評価の両方を使用した評価を通じて、トレーニング効果の証拠（evidence of training effectiveness）が必要」としている。</p> <p>Although not explicitly required in Annex 1, the expectation for the initial qualification of an employee for the aseptic area is that practical process simulations, including manual interventions, are carried out under the supervision of qualified trainers/QA and are followed by personnel monitoring as training verification.</p> <p>付属書 1 では明示的に要求されていない（not explicitly required）が、無菌エリアの従業員の初回の適格性確認には、資格のあるトレーナー/QA の監視下で、マニュアル（訳注：ヒトの手による操作が多い動作）によるプロセスへの介入を含む実践的なプロセス・シミュレーション（practical process simulations）が実行され、それに引き続き、トレーニングの（訳注：成果の）確認として、（訳注：モニタリングの）担当者によるモニタリングが行われることが期待され</p>

	<p>項では、(訳注: APSに従事する) スタッフの資格再取得の文脈でのみ APS へのスタッフの参加について言及している。APSs (訳注: 成功裏のAPSの参加) は、従業員の最初の資格認定時にも実施する必要があるか?</p> <p>Does every employee have to perform every manual intervention in APS in order to be qualified or requalified?</p> <p>資格の取得、または資格を再取得するには、全ての従業員が、APS で全てのヒトのヒトの介在動作を実行する必要があるか?</p>	<p>る。</p> <p>It is at the discretion of the respective pharmaceutical company to define and justify whether these process simulations need to be conducted separately (but under similar conditions as an APS) or can be integrated within an APS.</p> <p>これらのプロセス シミュレーションを個別に (ただし APS と同様の条件下で) 実行する必要があるか、それとも APS 内に統合できるかを定義し、その妥当性を正当化するかどうかは、各製薬会社の裁量にある。</p> <p>It is important that the representativeness of the activities to be performed by the trainee for the actual processes is justified and that the simulations cover each critical activity to be carried out by the respective employee.</p> <p>実際のプロセスに対して研修生 (trainee) が実行するアクティビティの代表性 (representativeness) が正当化され、個々の従業員が実行する各重要な活動をシミュレーションが、カバーしていることが重要である。</p> <p>Equivalent representative interventions can be grouped for staff qualification. All operators should perform one intervention per year from each group of equivalent representative interventions.</p> <p>スタッフの適格性評価を得るために、同等の代表的なヒトの介在を、グループ化することが可能である。全ての作業者は、同等の代表的なヒト介在の各グループから年に 1 回のヒトの介在 (訳注: という模擬動作を) 実行する必要がある。</p>
--	---	---

4.5 Production and Specific Technologies (Annex 1, Chapter 8) 生産と特定の技術

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
14	8.36 & 8.38 / 8.39	<p>Sterilisation : what are the required loading patterns for initial and periodic autoclave (re-) validations?</p> <p>滅菌：初回および定期的なオートクレープのバリデーション（または再バリデーション）に必要な負荷パターン（ローディング・パターン）は、どの様なものであるか？</p>	<p>Initially each loading pattern must be validated. 最初に、各ローディングのパターンをバリデートする必要がある。</p> <p>Re-validation of each loading pattern must be done annually. 各ローディングのパターンの再バリデーションは、年次で行わなければならない。</p> <p>If a suitable worst-case load (the same material, same loading pattern, same cycle) for re-validation (backed up with data) can be identified, not every load of this material needs to be re-validated. A theoretical reference load is not acceptable, as 8.36 states that “each type of load” needs to be validated.</p> <p>もし、再バリデーション（データでのバックアップ）に適したワーストケースの場合のロード（同じ物品、同じ負荷パターン、同じサイクル： 訳注：ロードとは“負荷形態”を意味する）を特定できる場合、この物品のすべての負荷の形態を再バリデートする必要はない。8.36項で述べているように、「each type of load（各タイプの被滅菌物）」をバリデートする必要があると規定されているため、理論上の基準となる負荷形態（theoretical reference load；訳注 恐らく最大ローディング・パターンの意味であろう）は受け入れられない。</p>

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
15	8.63	<p>Moist heat sterilization : is it expected that routine re-validation includes a temperature mapping for systems where steam in place is used for sterilization?</p> <p>湿熱滅菌：定期的な再バリデーションには、滅菌に蒸気を使用されるシステムの温度マッピングが含まれることが期待されるか？</p>	<p>Yes, routine (or periodic) validation should include tests providing evidence that the positions used for temperature monitoring throughout the sterilization process are still representative of and correspond to the slowest to heat locations during sterilisation.</p> <p>その通りである。日常的（または定期的）バリデーションには、その滅菌プロセスの滅菌プロセス全体を通じて温度モニタリングに使用される位置が、依然として滅菌中の加熱が最も遅い位置を代表しており、それに対応しているという証拠を提供するテストを含める必要がある。</p>

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
16	8.128	<p>Is the sterility of the product-contacting surface of a closed system ensured if the system is opened in a cabinet with laminar airflow (LAF)?</p> <p>もしシステムが、層流の気流 (LAF : laminar airflow) をもつ、キャビネット内で開口されるのであれば、その閉鎖システム (closed system) の製品接触面の無菌性は確保されているか?</p>	<p>Opening a sterile, closed system should be avoided whenever possible. In general, a closed system that needs to be opened should be re-turned to the sterile state by carrying out a validated sterilization process (if required, preceded by cleaning).</p> <p>無菌の閉鎖システムを開けることは、可能な限り避けるべきである。一般的に、開放する必要がある閉鎖システムは、(必要に応じて、その前に清浄化を行って) バリデーションがされた滅菌プロセス (validated sterilization process) を実行して無菌状態に戻すべきである。</p> <p>If a sterilisation of the system after opening is not possible, the system's opening could be performed in a decontaminated isolator (provided that the introduction of the closed system to be opened or relevant parts of it into the isolator does not compromise the isolator's decontamination status and can be considered covered by successful APS).</p> <p>もし、開放後 (after opening) のシステムの滅菌 (sterilisation) が不可能であるならば、当該システムの開封は、除染されたアイソレータ内で行うことができる。(但し、開封される閉鎖システムまたはその関連部分をアイソレータに導入しても、アイソレータの除染が損なわれないことが条件である)。</p> <p>Opening the system in an LAF with classification A and background B could possibly be an alternative to the isolator but rather to be envisaged in exceptional cases only as the risks of introducing contamination from the environment are higher and require appropriate consideration and risk mitigating measures.</p> <p>清浄度クラス Aであり、かつバックグラウンドの清浄度クラス B の LAF (層流気流) 内でシステムを開くことは、アイソレータの代替となる可能性をもっているが、環境から汚染が持ち込まれるリスクがより高く、適切な考慮とリスク軽減策が必要であるため、むしろ例外的な場合にのみ想定されるものである。</p>

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
17	8.128	<p>Are non-aseptic connections allowed to be carried out for coupling closed systems if a sterilization cycle (SIP) occurs prior to use?</p> <p>もし、使用前に滅菌サイクル (SIP : 訳注 Sterilization In Placeの略記か?) を行うのであれば、クローズドなシステムを結合するために非無菌の接続を実行することは許可されるか?</p>	<p>Yes, such an approach is possible, provided that the SIP process used is appropriately validated.</p> <p>はい (許可される)。</p> <p>使用される SIP プロセスが適切にバリデートされていれば、そのようなアプローチは可能である。</p>

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
18	8.128	<p>Is the use of sterile aseptic connectors purchased from qualified suppliers permitted as suitable strategy to connect sterile equipment to each other and may the end-user rely on the sterility documentation (sterilisation validation) provided by the respective supplier?</p> <p>適格性評価がされたサプライヤから購入した「無菌状態の“無菌操作法によるコネクタ”」の使用は、無菌の機器を相互に接続するための適切な戦略として許可されているか？ また、エンドユーザーは各サプライヤが提供する滅菌文書(滅菌バリデーション)を信頼してもよいか？</p>	<p>Provided the supplier of the aseptic connector in question was covered by comprehensive qualification activities and the validation package/data provided by the supplier for the connector (e.g., validation of the gamma irradiation process, data on microbial challenge tests, etc.) have been checked and found to be sound, the end-user can rely on such data, but must cover this equipment and its handling during his manufacturing process APS activities. See also paragraph 4.6.4 on single-use systems.</p> <p>ご質問の無菌コネクタのサプライヤが、包括的な適格性評価活動の対象となっており、コネクタのサプライヤから提供されたバリデーション・パッケージ/データ（例えば: ガンマ線照射プロセスのバリデーション、微生物負荷試験のデータなど）がチェックされていることを条件とし必要である。</p> <p>そして、それが健全である (to be sound 訳注: 科学的根拠に基づき、しっかりとした根拠をもっている) ことが判明した場合、ユーザーは、そのデータを信頼できる。ただし、製造プロセスの APS 活動中にこの装置とその取り扱いについてカバーする必要がある。単回使用システム (single-use systems) に関するパラグラフ 4.6.4 も参照されたい。</p> <p>If single-use connectors that are sterilised by the end-user (e.g., by autoclaving) are used for coupling sterile systems, this sterilisation process must be validated. It must also be ensured that single-use connectors are suitable for sterilisation and that the latter does not impact their functionality or integrity (e.g., by causing the material of construction to become more porous).</p> <p>もしエンドユーザーが、(オートクレーブなどにより) 滅菌した単回使用のコネクタを無菌システムの接続に使用する (for coupling sterile systems) のであれば、この滅菌プロセスをバリデートする必要がある、かつ後者 (訳注: 前記の単回使用のコネクタ) の完全性がその機能に影響を与えないこと (例えば、その構成材料の多孔質化を引き起こすことによって) ことを保証する必要がある。</p>

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
19	8.128	<p>Is it considered acceptable to introduce small amounts of product or cells into a sterile closed system with a syringe fitted with a needle through a septum?</p> <p>セプタム (septum : 隔壁) を通して針が取り付けられた注射器を使用して、少量の生成物または細胞を無菌の閉鎖系システムに導入することは許容されると考えられますか?</p> <p>Can the system be considered closed after piercing of the septum?</p> <p>隔壁に穴を開けた後、システムは閉じていると見なすことができますか?</p>	<p>Such a practice should be avoided for aseptic steps, as piercing a septum with a needle is to be regarded as a breach of the sterile barrier. In aseptic processes where the above approach is used, measures must be taken to re-design and optimise the procedure accordingly.</p> <p>針で隔壁を突き刺すことは無菌バリアの違反とみなされるため、無菌ステップではそのような行為は避けるべきである。上記のアプローチが使用される無菌プロセスでは、それに応じて手順を再設計および最適化するための措置を講じる必要がある。</p> <p>If the process concerned cannot be improved and adapted immediately, consideration should be given, as a temporary measure, to minimise the risk of contamination, as to whether the syringe should be left with the needle inserted in the septum after completion of the material addition and appropriately secured in this position.</p> <p>該当するプロセスをすぐに改善および適応できない場合は、汚染のリスクを最小限に抑えるための一時的な措置として、材料の添加が完了した後、注射器をセプタムに針を挿入したままにしておくべきかどうかを検討する必要があり、この位置で適切に固定するべきである (appropriately secured in this position) 。</p> <p>In addition, it should be considered that the top of the septum (prior to piercing) be protected by a sterile film, which is removed just prior to insertion of the syringe needle to reduce the risk of contaminants on the septum surface entering the process and avoiding treating the septum with a disinfectant, which may also pose a risk of contamination of the product (by disinfectant residues).</p> <p>さらに、セプタムの上部 (穿刺前) は滅菌フィルムで保護されていることを考慮する必要がある。滅菌フィルムは、セプタム表面の汚染物質がプロセスに侵入するリスクを軽減するために、注射針を挿入する直前に取り除き、セプタムを消毒剤で処理することを避けるべきである。消毒剤の残留物による製品の汚染のリスクも生じる可能性がある。</p>

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
20	8.128	<p>Is tubing welding considered a suitable strategy for aseptically connecting equipment parts maintaining the closed status of a system?</p> <p>チューブ溶接は、システムの閉鎖状態を維持しながら機器部品を無菌的に接続するための適切な戦略と考えられますか?</p>	<p>Welding equipment and processes must be qualified/validated. If such processes are used in sterile or aseptic filling processes, they must be covered also by APS.</p> <p>溶接装置とプロセスは適切性の評価/バリデートされる必要があります。このようなプロセスが無菌または無菌充填プロセスで使用される場合、それらも APS の対象となる必要があります。</p> <p>However, as tubing welding processes are both less monitorable and entail risks of undetected integrity deficiencies, such practices should be avoided and more reliable systems should be used, which should be taken into account when-ever possible already during facility and process design.</p> <p>ただし、チューブの溶接プロセスはモニタリングがしにくいので、検出されない完全性欠陥のリスクを伴うため、そのような行為は避け、より信頼性の高いシステムを使用する必要があります、これは施設およびプロセスの設計時に可能な限り考慮に入れておく必要があります。</p>

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
21	8.129	<p>Closed systems: in case of using single-use systems, can system integrity tests performed by the respective suppliers be leveraged without having to carry out own tests?</p> <p>クローズド システム: 使い捨てシステムを使用する場合、独自のテストを実施せずに、各サプライヤが実施するシステム完全性テストを活用できるか?</p>	<p>Whenever possible, the integrity of critical single-use systems should be tested by the end-user on site (i.e., before use in production).</p> <p>It is acknowledged that such an integrity test, e.g., by means of a pressure hold test using an inert gas, is difficult to establish for small single-use bags/containers and is also only reliable to a limited extent.</p> <p>可能な限り、重要な単回使用システムの整合性は、エンドユーザーによって現場で (つまり、運用環境で使用する前に) テストされる必要がある。</p> <p>例えば、不活性ガスを使用する圧力保持試験によるそのような完全性試験は、小型の使い捨てバッグ/容器に対して確立するのが難しく、また限られた範囲でしか信頼できないことが認められている。</p> <p>However, the decision in this respect must be justified by well-founded measures and considerations, be verified by risk assessments and must be included in the CCS.</p> <p>ただし、この点に関する決定は、十分に根拠のある対策と考慮事項によって論理的な正当性の説明がされ、リスク評価によって検証され、CCS に組み込まなければならない。</p> <p>The possibility of relying for single-use materials (such as bags) on integrity test results provided by the respective suppliers requires a detailed assessment of the situation, taking into account, among other things, the criticality of possible integrity deficiencies on the manufacturing processes/product quality and their detection probability during the process.</p> <p>各サプライヤが提供する完全性試験結果が、使い捨て材料 (single-use</p>

		<p>materials ; 袋など) に依存する可能性がある場合は、とりわけ、製品の品質とプロセス中の検出確率について製造プロセスで起こり得る完全性欠陥の重要性を考慮して、状況を詳細に評価する必要がある。</p> <p>The adoption of integrity results from the vendor requires an in-depth qualification of the supplier and must also take into account the risks of subsequent damage to the single-use material during its delivery and installation in production.</p> <p>ベンダーからの完全性の結果を採用するには、サプライヤの綿密な適格性評価 (in-depth qualification) が必要であり、また、納品および生産での設置中に使い捨て材料がその後損傷するリスクも考慮しなければならない。</p>
--	--	---

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
22	8.134	<p>Single-use systems: what are the expectations placed on the assessment of such suppliers and what must it comprise?</p> <p>単回使用システム: そのようなサプライヤの適格性評価には、どのような期待が寄せられているか? また、評価には何を含める必要があるか?</p>	<p>The supplier assessment should be understood as a comprehensive qualification of the single-use systems (SUS) supplier.</p> <p>This assessment/qualification should cover not only the supplier delivering the SUS but in particular the SUS manufacturer (or each relevant manufacturing site, if the SUS in question is produced at several sites) as well as any sub-contractors involved in critical services or processes (e.g., sterilisation of the SUS).</p> <p>The supplier assessment/qualification should be carried out in parallel with the evaluation of the SUS material and should play a crucial role in the SUS selection decision.</p> <p>サプライヤの適格性評価は、その単回使用システム (SUS) のサプライヤの包括的な適格性評価 (comprehensive qualification) として理解するべきである。</p> <p>この評価/適格性評価(assessment/qualification) は、SUS を納入するサプライヤだけでなく、特に SUS 製造業者 (または、当該 SUS が複数の拠点で生産されている場合は、関連する各製造拠点) および下請け業者 (sub-contractors) もまた対象とする必要がある。</p> <p>サプライヤの適格性の査定/認定は、SUS材質の評価と並行して実行される必要があり、SUS選定の決定において重要な役割を担うようにするべきである。</p> <p>For all SUS that the end-user intends to use in his manufacturing process and that will have direct contact with the product, intermediates, process solutions or starting materials/raw materials, a Quality Agreement should be concluded with the respective supplier.</p> <p>エンドユーザーがその製造プロセスで使用することを意図した所の、そして製品、中間体、プロセス溶液、または出発物質/原料と直接接触する所のすべての SUS については、それぞれのサプライヤと品質協定 (Quality Agreement) を締結すべきである。</p> <p>This Quality Agreement should cover the SUS specifications as well</p>

原文が複雑で、正確に和訳できていません。必ず原文を検討されて、内容の正確な把握をお願いいたします。



			<p>as quality relevant service conditions (e.g., requirement to manufacture SUS in cleanrooms) and regulate, among other things, the terms relevant for the notification of planned changes and their approval by customers, the procedures in the event of major/critical deviations impacting delivered SUS, the terms in case of customer complaints and the oversight responsibility for sub-contractors.</p> <p>この品質契約は、単回使用システムの規格 (SUS specifications) 及び品質に関連するサービス条件 (クリーンルームで SUS を製造する要件など) をカバーし、そして特に次の事項について規制をすべきである；</p> <ul style="list-style-type: none">・計画された変更事項の通知と顧客による承認；・納入されるSUSに影響を与えるような重大／致命的 (major/critical) な逸脱が発生した場合の手順；・顧客からの苦情 (customer complaints) があつた場合の条項； <p>及び</p> <ul style="list-style-type: none">・下請け業者 (sub-contractors) の監督責任。 <p>Supplier qualifications must include an assessment of the supplier's quality systems, a com-prehensive review of all relevant technical documentation received (incl. for example drawings, documentation of components used such as filters, aseptic connectors, tubings etc., certificates and validation/study packages), and audits. It is expected that audits cover all systems, relevant processes and control strategies (e.g., sterilisation process and its validation, subcontractor qualification, etc.) considered critical for the respective SUS and these contents must be comprehensibly documented in the respective audit report.</p> <p>サプライヤの適格性評価には、次の事項を含むべきである；</p> <ul style="list-style-type: none">・サプライヤの品質システムの評価 (supplier's quality systems) ；・受領した全ての関連技術文書 (all relevant technical documentation) の包括的レビュー (例えば、図面、フィルタ、無菌コネクタ、チューブなどの使用コンポーネントの文書、証明書 (certificates) 及びバリデーション／調査パッケージを含む)・監査 (audits) <p>その監査は、個々の単回使用システムについて重要と考えられる、関連するプロセス及び管理戦略 (例えば、滅菌プロセスとそのバリデーション、委託業者 (subcontractor) の適格性評価など) を含むべきであり、かつその内容は、その個々の監査報告書で、包括的に文書化しなければならない。</p>
--	--	--	---

Q&A No.	Paragraph No.	Questions 質問	Answers 回答
23	8.13	<p>What aspects should be taken into account by the end-user when determining the acceptance criteria of the respective SUS and in which form should they be specified?</p> <p>それぞれの 単回使用システム (SUS) の許容基準を決定する際、エンドユーザーはどのような側面を考慮する必要があるか？ また、それらはどのような書式 (form) で指定する必要があるか？</p>	<p>Acceptance criteria should be defined taking into account the intended use of the particular SUS in the manufacturing process, the criticality of its use/impacted process, existing process knowledge, as well as available SUS experience.</p> <p>許容基準 (acceptance criteria) は、利用可能な SUS の経験は勿論のこと、製造プロセスにおける特定の単回使用システム (SUS) の使用目的を考慮に入れ、その使用する/影響を受けるプロセスの重要性、既存のプロセス知識を考慮して定義する必要がある。</p> <p>Acceptance criteria should encompass quality aspects (e.g., sterility, biocompatibility, visible particles testing by compendial method, integrity tests, certificates, etc.), functionality (e.g., inserts and components required, temperature resistance in operating range, autoclaving or freezing resistance, chemical compatibility, substantial pressure, packaging requirements, etc.) as well as validation/qualification requirements to be fulfilled by the SUS and its supplier.</p> <p>合格基準には、品質面 (例えば無菌性、生体適合性、公定法による可視粒子試験、完全性試験、証明書など)、機能性 (例えば、必要なインサート (inserts : 訳注 : イメージ不明) 及びコンポーネント (components ; 構成部品?)、運転範囲内での温度耐性、オートクレーブまたは凍結耐性、化学的適合性、保持圧力 (“substantial pressure” ; 訳注 : 原文の “substantial” という単語は辞書に存在しないので “sustainable” とした)、包装要件など) のほか、SUS とそのサプライヤが満たすべき検証/認定要件も含まれる必要がある。</p> <p>According to Annex 1, paragraph 8.132, the use of SUS and the associated risks should be also assessed as part of the Contamination Control Strategy, taking into account the fragile nature and potential complexity of the SUS in question, possible interactions of the SUS surfaces with the product, risks associated with manual operations/connections and risks of holes or particle contaminations.</p> <p>付属書 1 のパラグラフ 8.132 項 によれば、SUS の使用とそれに関連するリスクもまた、汚染管理戦略の一部として評価すべきであり、それには、考慮の対象としている単回使用システム (SUS) の脆弱性と潜在的な複雑さ、SUS 表面と金属との相互作用、小孔 (holes) と粒子汚染のリスクの可能性も含まれる。</p> <p>The resulting conclusions from these assessments and any risk mitigating measures should be taken into account, if appropriate, when establishing the SUS acceptance criteria and the expectations placed on the SUS suppliers.</p> <p>To comply with the requirements of paragraph 8.138, according to</p>

			<p>which the conformity of the SUS with the approved specification has to be checked upon good receipt, the quality requirements should be defined in a written specification (including or referencing a technical drawing of the material).</p> <p>それらの評価と、考えられる全てのリスク低減対策から得られる結論は、もしそれが適切なものであり、当該単回使用システム (SUS) の許容判断基準が確立されていて、SUSのサプライヤで期待が出来るのであれば、考慮の対象とすべきである。(Annex 1の) パラグラフ8.138 の要件に準拠するには、承認された規格に対する SUS の適合性を、受け入れ時に確認する必要があり、品質要件を書面による規格の段落 (当該物品の技術図面を含む、または参照する) で規定すべきである。</p> <p>The other expectations regarding the functionality of the SUS or the expected validation / qualification/study package to be made available by the supplier and to be agreed with the supplier, can be defined in another document, such as a SUS user requirement document, an annex to the Quality Agreement, or similar.</p> <p>SUS (単回使用システム) の機能に関するその他の期待、またはサプライヤが利用可能にし、そしてサプライヤと合意する予定のパリデーション/適格性評価/調査のパッケージは、別の文書で規定することが出来る。例えば、SUS ユーザー要件文書、品質協定 (Quality Agreement) または、同様な文書である。</p>
--	--	--	---

Q&A No.	Paragraph No.	Questions 質問	Answers 回答
24	8.138 & 8.134	<p>What should the incoming goods inspection at the end-user include to comply with paragraph 8.138 & 8.134?</p> <p>第 8.138 項および第 8.134 項に準拠するには、エンドユーザーでの入荷検査には何を含める必要があるか？</p>	<p>Due to the special nature of SUS and their delivery in packaging that serves to protect them from damage but does not allow for a full visual inspection of the materials, the scope of a feasible routine incoming inspection program upon receipt is generally very limited.</p> <p>SUS (単回使用システム) の特殊な性質と、損傷から保護する役割を果たすものの材料の完全な目視検査ができない梱包で配送されるため、受領時に実行可能な定期的な受入検査プログラムの範囲は一般に非常に限られている。</p> <p>Immediately upon receipt, in accordance with paragraph 8.138, an initial documented inspection of the shipment should be performed, consisting primarily of a review of the documents provided by the supplier, a visual check of the integrity of the outer packaging, label printing, and a reasonably cursory verification of the contents of the shipment (without complete unpacking of the SUS to avoid the risk of damages).</p> <p>受領後直ちに、第 8.138 項に従って、主にサプライヤから提供された文書のレビュー、外箱の完全性の目視チェック、ラ</p>

			<p>ベル印刷、出荷内容の合理的に大まかな確認 (損傷の危険を避けるために SUS を完全に開梱することはしない) を行う。</p> <p>On the basis of a positive result of this first in-coming check, the SUS can be released, allowing its transfer to the production area to be subjected to a more thorough examination. This examination must consist at least of a deep visual inspection of the SUS by qualified employees according to an established procedure, and the results of which must be documented as part of the batch record.</p> <p>この最初の入荷検査で肯定的な結果が得られたことに基づいて、SUS (単回使用システム) を適合とする (can be released) ことができ、SUS を生産エリアに移送してより徹底的な検査を受けることができるようになる。この検査は、確立された手順に従って資格のある従業員による SUS (単回使用システム) の徹底的な目視検査で少なくとも構成され、その結果はバッチ記録の一部として文書化しなければならない。</p> <p>The visual inspection should include verification of the compliance of the SUS with approved technical drawings, the presence of gamma irradiation points (if applicable and as evidence of the sterilization), and a visual examination for integrity (e.g., inspection of the welds, connectors, absence of critical scratches, etc.) as well as for the absence of particulates. If technically practicable and indicated, the integrity of the single-use system should be verified by means of a pressure hold test.</p> <p>目視検査には、SUS (単回使用システム) が承認された技術図面に準拠していることの検証 (verification)、ガンマ線照射箇所 (gamma irradiation points) の存在 (該当する場合、及び滅菌の証拠として)、そして完全性の目視検査 (溶接部、コネクタの検査、傷の無いこと)、それと共に、粒子の無いことの確認が含まれるべきである。技術的に実行可能であり、かつ指示されている場合は、使い捨てシステムの完全性を圧力保持テストによって検証する必要がある。</p>
--	--	--	--

Q&A No.	Paragraph No.	Questions 質問	Answers 回答
25	8.134	Is it considered acceptable that some study or validation data provided by SUS suppliers (e.g., validation packages incl. sterilization or material chemical and biological compatibility data) are incorporated by the end-user into his own assessments without the need to carry full	<p>When looking at the wording in the paragraphs on single-use systems (SUS), it can be concluded that Annex 1 allows principally the adoption by the end-user of data received from qualified suppliers.</p> <p>単回使用システム (SUS) に関する段落の文言を見ると、付属書 1 は主に、適格性評価を受けているサプライヤから受け取ったデータの、エンドユーザーによる採用を許していると結論付けることができます。</p> <p>However, this requires that the end-user confirms through a detailed review of the respective documentation that its contents meet the</p>

		<p>studies/validations on his own?</p> <p>SUS (単回使用システム) のサプライヤから提供される一部の研究データまたはバリデーション・データ; これには滅菌あるいは材質の化学的及び生物学的適合性を含む) は、完全な研究を実施することなく、エンドユーザーが自身の評価に組み込むことは許容されると考えられるか? 完全な調査/バリデーションは自身で行うものであるのか?</p>	<p>user's standards and that the conditions used by the suppliers when generating the data are representative (or worst-cases) for its own actual production conditions.</p> <p>ただし、これには、エンドユーザーが各ドキュメントの詳細なレビューを通じて、その内容がユーザーの基準を満たしていること、およびデータ生成時にサプライヤが使用した条件が自社の実際の生産を代表するもの (またはワーストケースの場合) であることを確認する必要がある。</p> <p>The extent of the end-user's own studies/verifications or validations activities depends on the representativeness of the supplier data, the criticality of the in-tended SUS use in the process, established control strategies at the end-user which allow detection of possible SUS deficiencies (e.g., pressure hold test, extensive program of microbiological testing during the process), etc.</p> <p>エンドユーザー自身の、調査/確認 (studies/verifications) またはバリデーション活動の範囲は、以下の事項によって左右される;</p> <ol style="list-style-type: none"> ① そのサプライヤのデータの代表性 (representativeness); ② サプライヤのデータの代表性; ③ プロセス内での意図されたSUS (単回使用システム) の使用の重要性; ④ エンドユーザーで確立された制御戦略。 <p>For example, an end-user operating in the bio-tech area must verify with own studies or assessments whether possible leachables emitted from the films of a single-use bioreactor can negatively affect the growth of cells and it is also the responsibility of the end-user to verify or provide data to prove whether absorption effects of its product on the SUS surface are possible, resulting in an impact on product quality (see para-graph 8.132, «...These risks include but are not limited to: i. the interaction between the product and product contact surface (such as adsorption, or leachables and extractables)»).</p> <p>例えば、バイオテクノロジー分野で活動するエンドユーザーは、単回使用のバイオリクターのフィルムから放出される可能性のある浸出物が細胞の増殖に悪影響を及ぼす可能性があるかどうかを独自の研究または評価で確認 (verify) する必要があり、その製品の SUS 表面への吸収効果が、製品品質に影響を及ぼすかどうかを確認することは、エンドユーザー (訳注: 製薬企業) の責任でもあります。</p> <p>(例えば、para-graph 8.132を参照 «...それらのリスクは、次のようなものが含まれるが、これだけに限定されるものではない; i. 製品と製品接触面との相互作用 (吸着、または浸出物と抽出物など) »)</p> <p>When SUS are used in the sterile production, it is mandatory that they are covered by APS, as required in paragraph 8.139. For cell culture (or fermentative) processes, the end-user should evaluate the</p>
--	--	---	--

		<p>need to perform a process simulation before starting routine production to confirm the suitability, integrity, and handling of the SUS equipment.</p> <p>SUS (単回使用システム) が無菌医薬品の生産に使用される場合、8.139 項で要求されているように、SUS が APS (無菌操作法によるプロセス・シミュレーション) でカバーされることが必須の要件である。細胞培養 (または発酵) プロセスの場合、エンドユーザーは、日常的な生産を開始する前にプロセス・シミュレーションの実行の必要性を評価して、SUS 装置の適合性 (suitability)、完全性 (integrity)、取り扱い (handling) を確認する必要があります。</p>
--	--	--

Q&A No.	Paragraph No.	Questions 質問	Answers 回答
26		<p>Do end-users have to carry out their own extractable studies or can they use the supplier's data and when is it necessary to execute leachable studies?</p> <p>エンドユーザーは独自の抽出物調査 (extractable studies) を実行する必要があるか? それともサプライヤのデータを使用できるのか?</p> <p>また、浸出物調査 (leachable studies) を実行する必要があるのは何時であるか?</p>	<p>Most SUS suppliers provide comprehensive extractable studies packages to end-users. In recent years, efforts have been undertaken by international industry working groups to harmonize and standardize the conditions for extractions and analysis of extractables. Additionally, many suppliers also provide certificates covering the product contact films, e.g., Biological Reactivity Test in Vivo per USP <88>, Class VI.</p> <p>殆どの SUS (単回使用システム) の サプライヤは、包括的な抽出可能な研究パッケージをエンドユーザーに提供しています。近年、国際的な業界作業部会によって、抽出および抽出物の分析条件を調和させ、標準化する取り組みが行われています。更に、多くのサプライヤは、USP <88>、クラス VI に基づく生体内生物学的反応性試験 (Biological Reactivity Test in Vivo) など、製品接触フィルムをカバーする証明書も提供しています。</p> <p>It is expected that based on the package of extractables data obtained, the end-users evaluate the adequacy of the data provided, potentially “add together” data from different SUS components, and define the need for additional extractables studies to simulate process-specific worst-case conditions and perform health safety assessments, as appropriate.</p> <p>得られた抽出物データのパッケージに基づいて、エンドユーザーは、提供されたデータの適切性を評価し、様々な SUS コンポーネントからのデータを潜在的に「加算」し、シミュレーションのための追加の抽出物研究の必要性を定義することが期待されます。プロセス固有の最悪の状況を確認し、必要に応じて健康安全性評価を実行します。</p> <p>The decision to carry out leachable studies with the respective product is usually based on a comprehensive evaluation of the possible risks of administering leachables in doses that may be of concern when using the respective drug product.</p>

		<p>それぞれの製品について浸出物調査 (leachable studies) を実施するかどうかの決定は、通常、各々の医薬品を使用する際に懸念される可能性のある用量で浸出性物質を投与する場合に考えられるリスクの包括的な評価に基づいて行われます。</p> <p>In addition to the results of the extractable data and any resulting safety assessments, the decision regarding the need for a leachable study should take into account the route of administration of the respective drug (e.g., oral, parenteral, subcutaneous), the dosing frequency to a patient, the use of the respective SUS in the process (e.g., use in early or late manufacturing step) and the contact time of the process solution/product with SUS surface.</p> <p>抽出物のデータ (extractable data) とその結果得られる安全性評価の結果に加えて、浸出性調査 (leachable study) の必要性に関する決定では、次のような点を考慮する必要があります；それぞれの薬剤の投与経路 (経口、非経口、皮下など)、患者への投与頻度 (dosing frequency to a patient)、そのプロセスでの個々の単回使用システム (respective SUS) (例えば、初期あるいは後期の製造ステップでの使用) 及びおよびプロセス溶液/製品と SUS 表面の接触時間。</p> <p>Based on an assessment of such aspects, the company may justify that no leachable studies are performed for products that are still in the clinical phase and/or are only administered infrequently (e.g., vaccines). Since extractable/leach-able studies are part of the filing dossier for marketing authorization, it is necessary to align the strategy with the requirements of the marketing authorization or, if necessary, with the respective regulatory authority.</p> <p>このような概念面の評価に基づいて、企業は、まだ臨床段階にある製品や不適切に投与されただけの製品 (例えば、ワクチン) については浸出性の研究は行われていないと正当化する可能性があります。そのような抽出物/浸出物の調査は販売承認のための提出書類の一部であるため、戦略を販売承認の要件に合わせて調整するか、必要に応じて関連する規制当局と調整する必要があります。</p>
--	--	---

Q&A No.	Paragraph No.	Questions 質問	Answers 回答
27	8.80	<p>Is it expected that there are two redundant sterilizing filtration steps in the process before aseptic filling?</p> <p>無菌操作法による充填前のプロセスで 2 段でのリダントのステップ（冗長性を持たせたプロセスのステップ）があることが期待されるか？</p>	<p>Annex 1 encourages an additional filtration through a sterile sterilising grade filter, as close to the point of fill as possible. The installation of such a redundant sterile filter significantly re-duces the risk of a product quality impact in the event of a failed filter integrity test, which is why this risk-minimising measure is to be considered state of the art process and should be used especially for new processes.</p> <p>付属書 1 では、充填箇所にできるだけ近い場所で、滅菌グレードのフィルタによる追加の濾過を推奨しています。このような冗長性を持たせた滅菌フィルタの設置により、フィルタの完全性テストが不合格となった場合に製品の品質に影響を与えるリスクが大幅に軽減されます。そのため、このリスクを最小限に抑える手段は最先端のプロセスとみなされ、特に新しいプロセスについては、それが使用されるべきです。</p> <p>The risks and impacts of filter integrity failures of pre-fill point sterile filters should be assessed as part of the CCS evaluations and the decision not to install a redundant sterilising filter be justified in the CCS.</p> <p>前ろ過箇所の無菌フィルタのフィルタ完全性不適合 (filter integrity failures) のリスクと影響は、CCS 評価の一部として評価されるべきであり、冗長性を持たせた滅菌用フィルタ (redundant sterilising filter) を設置しないとの決定は、CCS において論理的正当性の説明 (justified) をするべきです。</p> <p>Even in the case of using two sterilising filters, any filter integrity failure that may have occurred should be investigated.</p> <p>2 段の滅菌用フィルタを使用する場合でも、フィルタの故障が発生した可能性があるため、（訳注：それが発生した場合には）調査する必要があります。</p>

Q&A No.	Paragraph No.	Questions 質問	Answers 回答
28	8.83 / 8.84	<p>Paragraph 8.83 makes reference to the relevant Pharmacopeia requirements in relation to the validation of sterile filtration of fluids. Which paragraph of the Pharmacopeia should be considered for this purpose?</p> <p>8.83 項では、液体の滅菌ろ過の検証に関連する薬局方要件に言及しています。この目的のために薬局方のどの段落を考慮すべきでしょうか？</p>	<p>Relevant guidance can be found in Ph. Eur. 5.1.1, paragraph “Membrane filtration/Filtration effectiveness” and in guideline EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015.</p> <p>関連するガイダンスは、Ph. Eur. 5.1.1、パラグラフ「膜ろ過/ろ過の有効性」、及びガイドライン EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015に記載されています。</p> <p>Useful details and expected data/methods can also be found in PDA TR26 “Sterilizing filtration of liquids”.</p> <p>有用な詳細、及び期待されるデータ/方法については、PDA TR-26「液体のろ過滅菌」にも記載されています。</p>

Q&A No.	Paragraph No.	Questions 質問	Answers 回答
29	8.91 / 8.92 / 8.93	<p>Is a pre-use / post-sterilisation integrity testing (“PUPSIT”) of sterilising grade filters used in aseptically processes mandatory?</p> <p>無菌操作法のプロセスで使用される滅菌グレードフィルターの使用前/滅菌後の完全性試験 (PUPSIT) は、必須ですか?</p>	<p>The expectation is that PUPSIT be applied to verify the integrity of the sterilized filter assembly.</p> <p>However, paragraph 8.87 allows some flexibility in justified cases supported by risk analysis and covered in the CCS.</p> <p>PUPSIT (パプシット) が適用されることが期待されています。</p> <p>ただし、8.87項は、リスク分析によって裏付けられ、CCS でカバーされる正当なケースについては、ある程度の柔軟性を認めています。</p>

Q&A No.	Paragraph No.	Questions 質問	Answers 回答
30	9.4	<p>What is deemed regularly (“These risk assessments should be reviewed regularly”)?</p> <p>How often does the risk assessment need to be reviewed?</p> <p>何が定期的に見なされますか (「これらのリスク評価は定期的に見直されるべきであるか」)?</p> <p>リスク評価はどれくらいの頻度で見直す必要がありますか?</p>	<p>It is not possible to give definitive guidance here, because, as ICH Q9 (R1) states, the frequency of Risk Review should be based on the level of risk.</p> <p>ICH Q9 (R1) に記載されているように、リスクレビューの頻度はリスクのレベルに基づく必要があるため、ここで最終的なガイダンスを与えることはできません。</p> <p>The frequency or timing of a Risk Review exercise may be based on the type and number of risks identified during an earlier Risk Assessment exercise, and on the extent of risk control that was required to mitigate risks.</p> <p>リスクレビューの実施頻度またはタイミングは、以前のリスク評価の実施中に特定されたリスクの種類と数、およびリスクを低減するために必要なリスク管理の程度に基づいて決定される場合があります。</p> <p>It may also depend on the level of uncertainty (i.e. lack of knowledge) that was present during an earlier risk assessment.</p> <p>また、以前のリスク評価中に存在した不確実性のレベル (つまり、知識の欠如) にも依存する可能性があります。</p> <p>The higher the level of uncertainty in relation to risk estimates and the related risk-based decisions, the greater the need to review those estimates and decisions at an early timepoint once such uncertainties have been reduced.</p> <p>リスクの推定と関連するリスクに基づく決定に関する不確実性のレベルが高ければ高いほど、そのような不確実性が低減された後、早い時点でそれらの推定と決定を見直す必要性が高まります。</p> <p>An environmental monitoring trend report will be compiled every year</p>

			<p>and depending on the results, the risk assessment might be reviewed. It should be assessed annually if the review of the risk assessment is required. Swissmedic recommends to review the risk assessment regularly, e.g. for a new plant it is recommended to reassess the RA after one year when more experience and knowledge have been gained.</p> <p>環境モニタリングの測定結果のトレンドの報告書は毎年まとめられ、その結果によっては、リスクアセスメントの結果を見直しが必要となる可能性があります。もしリスク評価の見直しが必要な場合は、毎年評価する必要があります。Swissmedic は、リスクアセスメントを定期的に見直すことを推奨しています。例えば、新しいプラントの場合は、より多くの経験と知識が得られた 1 年後に RA (リスクアセスメント) を再評価することを推奨します。</p>
--	--	--	---

Q&A No.	Paragraph No.	Questions 質問	Answers 回答
31	9.9	<p>When do we expect more stringent action limits?</p> <p>より厳しい (訳注: 環境基準の) 処置限度値は、いつ頃に、とるべきなのでしょう?</p>	<p>More stringent action limits might be necessary if the trend data shows very low levels of detection of total particles and viable particles with no action limit excursions over a longer time period (e.g. one year).</p> <p>もしトレンドのデータが、より長い期間 (例えば、1年間など) にわたって処置限度値の一過的逸脱 (action limit excursions) がなく、総粒子および生存可能な粒子の検出レベルが非常に低いことが示されている場合は、より厳格な処置限度値が必要になる可能性があります。</p>

Q&A No.	Paragraph No.	Questions 質問	Answers 回答
32	9.10	<p>What statistics do we expect for establishing alert levels?</p> <p>警報限度値を確立するために、どのような統計量 (statistics) を期待すれば良いのでしょうか?</p>	<p>For a new process where limited data and experience for environmental monitoring data is available, it is acceptable e.g., to calculate the alert level limit based as 50% of the action level limit. When more data becomes available the alert level limits should be statistically from the environmental monitoring data to ensure that the alert setting takes into account its own recent historical behaviors.</p> <p>環境モニタリング・データについてデータと経験が限られている新しいプロセスについて、例えば処置限度値 (action level limit) の50%の値をベースとして、警報限度値 (alert level limit) を算出することは、許容されます。より多くのデータが利用可能となった時、その警報基準値は、その環境のその最近の履歴データの動きを考慮に入れた警報限度値とするために、その環境データから算出すべきである。</p> <p>Traditionally the “2 or 3 standard deviation rule” (alert level = Average value + 2 x SD) which assumes the data is normally distributed, has been applied.</p>

			<p>従来は、データが正規分布していると仮定する「2または3標準偏差ルール」（警戒レベル=平均値+2×SD）が適用されてきました。</p> <p>As environmental monitoring data are usually not normally distributed, other statistical approaches such as a nonparametric approach based on 99.9th or 99.99th percentiles, a non-parametric tolerance limit approach, or a cut-off Value approach (e.g., at 59th or 99th percentiles) should be used.</p> <p>環境モニタリング・データは通常は、正規分布していないため、99.9 または 99.99番目の percentiles（百分順位数）、ノンパラメトリックの許容限界アプローチ（tolerance limit approach）、またはカットオフ値アプローチ（例: 59番目の百分順位数、又は99番目の百分順下数）などの他の統計的アプローチが使用されるべきである。</p> <p>Alert level limits should be reviewed regularly by the company and be adapted, if necessary, based on the actual performance. Performance based alert levels that are well below the action limits should be considered as a confirmation of solid microbial control of the environment.</p> <p>企業はアラート レベルの限度値を定期的に見直し、必要に応じて実際のパフォーマンスに基づいて調整する必要があります。 行動制限を大幅に下回っているパフォーマンスに基づく警告レベルは、環境の確実な微生物制御の確認として考慮される必要がある。</p>
--	--	--	---

Q&A No.	Paragraph No.	Questions 質問	Answers 回答
33	9.22 & 9.23 9.28 & 9.29 9.31	<p>Is it possible to fully replace microbiological monitoring using e.g. settle plates and volumetric air sampling systems, by other integrated sampling and testing systems (e.g. Rapid Microbiological Methods, RMM)</p> <p>落下菌試験と定量的空気サンプリング法を、他の試験システム（例えば、迅速微生物モニタリング法）に完全に置き換えることは可能であるか？</p>	<p>Paragraph 9.22 requires a microbial monitoring using a combination of methods such as settle plates, volumetric air sampling, glove, gown and surface sampling. New technologies are available as continuous active air sampling and rapid microbial testing system, e.g., based on digital imaging technology to detect and count growing microbes.</p> <p>Paragraph 9.22 項では、落下菌平板法、定量的空気サンプリング、手袋、ガウン、表面サンプリングなどの方法を組み合わせて微生物をモニタリングすることが求められています。</p> <p>新しい技術は、例えば、増殖する微生物を検出して計数するためのデジタル画像技術に基づく、連続的な能動的空気サンプリングおよび迅速な微生物検査システムとして利用可能です。</p> <p>Equivalence of methods should be demonstrated and the effectiveness of the chosen method should be proven, including for in-house germs.</p> <p>Validation data of these new methods should include recovery studies of the sampling method. The exposure time should not have any negative effect on the suitability of the media used.</p> <p>室内細菌を含めて、方法の同等性が実証され、選択された方法の有効性が証明される必要があります。これらの新しい方法の検証データには、サンプリング方法の回収研究が含まれている必要があります。曝露時間は、使用する培地の適合性 (suitability : 適合性) に悪影響を及ぼしてはなりません。</p> <p>For the use of real-time viable particle counting and given the non-equivalency AFUs versus CFUs and current GMP / Pharmacopeial limits are in CFU, the company need to collect data on their process for the real-time viable particle counting to compare it to the standard environmental monitoring data.</p> <p>リアルタイム生菌粒子計数を使用する場合、AFU と CFU が等価ではないこと、及び現在の GMP / 薬局方の制限が CFU であることを考慮すると、企業は、リアルタイムの生菌粒子計数のプロセスに関するデータを収集し、標準的な環境モニタリング データと比較する必要があります。</p> <p>A full understanding of what triggers signals and what is a normal AFU signal in the process and the development of appropriate alert and action limits based on this data, together with appropriate procedures that should define the actions to be taken in response to alarms including the consideration of additional microbial monitoring must be established. A scientific justification for the limits applied is required. Data must be available for at least 12 months.</p> <p>何が信号のトリガーとなるのか、プロセスにおける通常の AFU 信号とは何かを完全に理解し、このデータに基づいて適切な警告と処置限度値を策定するべきです。それと共に、以下の考慮事項を含むアラームに対応して取るべきアクションを定義する適切な手順も必要です。追加の微生物モニタリングを確立する必要があります。</p>

			<p>ります。適用される制限に対する科学的根拠 (scientific justification) が必要です。そのデータは少なくとも 12 か月間について利用可能である必要があります。</p> <p>Required elements the company needs to have: 企業にとって必要な要素は次のとおりです：</p> <ul style="list-style-type: none">— Primary Validation Package of the vendor for the system そのシステムのベンダーの主要な検証パッケージ— User specific Validation Package / Data for Verification of Validation. ユーザー固有 (訳注：そのユーザー毎の) のバリデーション・パッケージ、及び/又は、バリデーションの確認検証用データ。 <ul style="list-style-type: none">• Parallel phase grade A (RRM/traditional active air sampling method) in operation to gain experience with new technology under grade A grade Aでの新技術の経験を得るために、“in operation” (作業中の状態) の状態での、パラレル・フェーズ・グレードA (RRM/従来の能動的空気サンプリング法) <p>訳注：上記の文の“Parallel phase grade A”という語群は、「新技術であるRMMと、従来法であるバクテリアル・エア・サンプリング法を平衡させて測定を行っている所の Grade Aの区域」と解釈される。なお、“RRM”はその次の“traditional”の対応する用語と考えられるので、恐らく“Rapid Realtime (? Remote) Monitoring”の略号と考えられる。</p> <ul style="list-style-type: none">• Test for interferences to be addressed, e.g., by disinfectants, materials or product 例えば、消毒剤、材質、または製品などによる、対処が必要となる干渉性のテスト (test for interferences) <ul style="list-style-type: none">— Operational Approach: Implementation / Alarm Handling Concept 運用アプローチ：実装/アラーム処理コンセプト— Supportive data: Collection and evaluation of data in a production area grade C and D 裏付けデータ：グレードC、Dの産地におけるデータの収集と評価 <p>Identification of microorganisms must be performed as it is essential to determine the (possible) root cause of a contamination and evaluate the risk of the contamination for the drug product. If an action limit exceedance occurs, the agar plate from the system must be incubated in order to isolate associated CFUs and to allow identification of species for further investigation and impact assessment of product quality.</p> <p>微生物の同定は、汚染の (考えられる) 根本原因を特定し、医薬品の汚染のリスクを評価するために不可欠であるため、実行する必要があります。もしアクション限度値の超える事態が発生した場合は、そのカンテン平板培地は培養しなければならない。これは、菌種を同定できるように、関連するCFUs (訳注：この場合はカンテン培地に形成されたコロニー) の菌を分離・培養し、更なる調査と、製品品質の影響評価をするためです。</p>
--	--	--	--

Q&A No.	Paragraph No.	Questions 質問	Answers 回答
34	9.34	<p>What means “frequency” here? Absolute number of interventions or how often they occur during a certain time interval?</p> <p>ここでいう「頻度 (frequency)」とは何を意味するのでしょうか？ ヒトの介入の絶対数、または、ある時間の間隔中にどの位生じるか、でしょうか？</p>	<p>Frequency means that the absolute number of interventions that occur during the routine aseptic process should be included in the APS.</p> <p>頻度 (frequency) とは、日常的な無菌プロセス中に発生する介入の絶対数を APS に含める必要があることを意味します。</p>

(訳注) 9.34 項の記述は次の通りである。

9.34 The APS should take into account various aseptic manipulations and interventions known to occur during normal production as well as worst-case situations, and take into account the following:

APS は、ワーストケースの状況だけでなく、通常の生産中に発生することが知られている様々な無菌操作による取扱い (aseptic manipulations) 、及びヒトの介入 (interventions) を視野にいれ、以下を考慮すべきである。

i. Inherent and corrective interventions representative of the routine process should be performed in a manner and frequency similar to that during the routine aseptic process.

ルーチンのプロセスを代表する固有な、そして是正的なヒトの介入 (corrective interventions) は、ルーチンの無菌操作プロセス中と同様の方法及び頻度で実施するべきである。

ii. The inclusion and frequency of interventions in the APS should be based on assessed risks posed to product sterility.

APS にヒトの介入を含めること、及びその頻度は、製品の無菌性にもたらされる評価済みのリスクに基づくべきである。

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
35	9.34	<p>What interventions should be included in the APS for the annual operator’s requalification?</p> <p>毎年行われるオペレーターの適格性再格認定のために、APS にはどのようなヒトの介入を含める必要がありますか？</p>	<p>Each operator should perform each intervention. The worst case must be covered, which means that the interventions are independent of the lot size and the duration of the production. See in more detail in the Chapter above about Personnel (Annex 1, paragraph 7.4).</p> <p>各オペレーターはそれぞれのヒト介入操作を実行する必要があります。そのワーストのケースをカバーする必要があります。これは、ヒトの介入がロットサイズや生産期間に依存しないことを意味します。職員 (Personnel) に関する上記の章 (Annex 1, paragraph 7.4)の詳細を参照してください。</p>

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
36	9.36ii	<p>What does “same container/closure configuration” mean?</p> <p>「同じ容器/栓形態」とは、何を意味するのですか？</p>	<p>“Same container/closure configuration” refers to the dimensions, (e.g. diameter of opening) shape and material of the container and closure, like e.g. vial/stopper. E.g. has a stopper for lyophilisation a different form than a stopper for liquid products, this is therefore considered a different container/closure system.</p> <p>「同じ容器/栓 形態」とは、同じ寸法 (例えば、) 容器と密閉容器の寸法 (開口部の直径など) の形状および材質を指します。</p>

原文が複雑で、正確に和訳できていません。必ず原文を検討されて、内容の正確な把握をお願いいたします。

			バイアル/栓。例えば、凍結乾燥用の栓は液体の製品用の栓とは異なる形状であるため、これは異なる容器/密閉システムとみなされます。
--	--	--	---

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
37	9.36 ii	<p>There is a filling line with subsequent lyophilisation. Can the liquid filling with subsequent lyophilization be considered as worst case, so that APS of liquid filling with lyophilization would cover as well liquid filling process without lyophilization?</p> <p>その後に凍結乾燥を伴う液体の充填ラインがある。その「凍結乾燥を伴う液体の充填ライン」はワーストケースとして見做すことができるか？</p> <p>それは、凍結乾燥を伴う液体充填の APS が、凍結乾燥を伴わない液体充填プロセスも同様にカバーできるからである。</p>	<p>No, liquid filling and lyophilisation are different processes on the same line, with different paths.</p> <p>出来ない。液体の充填と凍結乾燥は同じライン上の異なるプロセスであり、異なる経路 (paths) を伴うからである。</p>

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
39	9.36ii	<p>When can a bracketing or matrix approach be applied ?</p> <p>ブラケット法、またはマトリックス法でのアプローチはどのような場合に適用できますか？</p>	<p>If equivalence can be shown between e.g. glassware and stoppers a bracketing approach can be applied for the APS. New materials must be validated and an APS is part of the validation.</p> <p>もし等価性 (equivalence) が示される場合、例えば、ガラス容器と栓について、ブラケット法によるアプローチを APS に適用できる。新しい材質 (materials) はバリデーションを行う必要があり、APS は、そのバリデーションの一部に過ぎない。</p>

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
39	9.36xi i & xiii	<p>Does the APS of campaign manufacturing require the simulation of the maximal number of batches and duration of a campaign?</p> <p>キャンペーン製造の APS には、キャンペーンの最大バッチ数と期間のシミュレーションが必要ですか？</p>	<p>This is a complex question and the scenario depends on many factors. Consideration should be given to designing and performing the process simulation so that it simulates the risks associated with both the beginning and the end of the campaign and demonstrating the campaign duration does not pose any risk. The start-of-campaign (including aseptic assemblies if the case) AND end-of-campaign studies should be conducted in any case.</p> <p>これは複雑な問題であり、シナリオは多くの要因に左右される。キャンペーン生産期間の開始と終了の両方に関連するリスクをシミュレートし、キャンペーン期間がリスクをもたらさないことを実証するように、プロセス シミュレーションの設計と実施を考慮する必要がある。いずれの場合でも、キャンペーンの開始時 (場合によっては無菌操作法による組立を含む) 、及びキャンペーン終了時の調査を実施する必要がある。</p>

原文が複雑で、正確に和訳できていません。必ず原文を検討されて、内容の正確な把握をお願いいたします。



Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
4 0	9.46	<p>Can we differentiate between 1 CFU and >1 CFU like in ISO 13408-1 (2015) for 5'000 10'000 and > 10'000 units filled: if 1 CFU is detected, investigation, and consideration of one APS, if > 1 CFU, investigation, corrective measures and repetition of validation with 3 APS runs?</p> <p>ISO 13408-1 (2015) での、5,000、10,000、> 10,000 単位容器が充填された場合のように、「1 CFU と >1 CFU」を（訳注：この質問では“CFU”（コロニー形成単位）は、“単位容器”（“unit(s)”）への読み替えが必要）区別することは可能ですか？</p> <p>つまり1 CFU が検出された場合、1 つの APS について調査および検討することが必要ですか。</p> <p>もし 1 CFUを超えるのであれば、調査、修正措置、および 3 回の APS 実行による検証の繰り返しを行うものですか？</p>	<p>No. The new Annex 1 is stricter than the ISO 13408-1 (2015). Any contaminated unit with a contamination > 0 CFU results in a failed APS and actions according to chapter 9.46 should be followed.</p> <p>いいえ（そのような解釈ではない）。</p> <p>新たなAnnex 1 は ISO 13408-1 (2015) よりも厳格である。汚染度が 0 CFU を超える汚染された単位容器は、APS の失敗を意味するため、9.46 章に従った処置に従う必要がある。</p>

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
4 1	9.46	<p>With identification of root cause and corrective actions implemented, would it be acceptable to resume production (with batches at risk if a positive) prior to the 14-day reads off test and completion of successful growth promotion? Release of batches could only resume after completion of successful revalidation (3x APS)?</p> <p>根本原因を特定し、是正措置を実施した後、14 日間の培地充填試験と、使用培地の性能試験が成功裏に終わる前に、生産を再開してもよいであろうか（結果が陽性の場合にはバッチが危険にさらされます）。バッチの出荷は、再バリデーションが正常に完了した後でのみ再開できるものであるか（3x APS ; 3回連続成功裏のASP結果）</p>	<p>No, as it clearly states, that PRODUCTION should resume only after completion of successful revalidation (9.46 vii)</p> <p>いいえ（訳注：出荷は出来ない）、明確に述べられているように、再バリデーションが正常に完了した後にのみ、（市場出荷のための）生産を再開する必要がある（9.46 vii）。</p>

4.7 Quality Control (QC) (Annex 1, Chapter 10) 品質管理

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
42	10.1	<p>To support the design of manufacturing activities, environmental monitoring regime etc., Annex 1 requires that personnel with appropriate training and experience in microbiology and sterility assurance should be available. What is considered appropriate training and experience?</p> <p>製造活動、環境モニタリング体制などの設計をサポートするために、Annex 1 では、微生物学および無菌性保証に関する適切な訓練と経験を持つ人材を配置する必要がありますと規定しています。適切なトレーニングと経験とはどのようなものですか？</p>	<p>Microbiological knowledge (incl. sterility assurance) can be acquired by education, training and experience. The best prerequisite for the involvement of a person as an expert, for example in CCS assessments, the definition of resulting measures or in investigations on microbial contaminations, is an education (in particular a university degree or an equivalent diploma e.g. an institution of higher technical education) in the field of microbiology (or possibly other natural sciences, or medicine).</p> <p>微生物学の知識（無菌性の保証を含む）は、教育、トレーニング、経験を通じて獲得できる。例えば、CCS 評価、結果として得られる測定値の定義、または微生物汚染に関する調査などの専門家として人が関与するための最良の前提条件は、教育（特に大学の学位また、同等の学位、たとえば教育機関など）である。例えば、微生物学（または場合によっては他の自然科学や医学）の分野における高等技術教育を受けていることである。</p> <p>However, a good understanding of the manufacturing processes concerned is also required.</p> <p>しかしながら、関連する製造プロセスについての十分な理解も必要である。</p>

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
43	10.2	<p>What limits do we expect for specifications for raw materials, components and products? What is typical?</p> <p>原料、材料、製品の規格にはどのような制限値 (limits)が予想されますか？ 典型的なものとはどのようなものであすか？</p>	<p>The need for microbiological testing of raw materials and the limits to be defined for such testing should take into account the nature of the raw materials (e.g., if of biological origin and whether they can be considered growth promoting) and their use in the respective process. The relevant chapters and monographs in the Pharmacopeia, the requirements as defined in the marketing authorisation and other regulations should be considered.</p> <p>原材料の微生物学的検査の必要性とそのような検査に対して定義される限度値は、原材料の性質（もし生物由来であれば、その時にはそれが成長促進性をもつかどうか、など）と、それぞれのプロセスでそれが使用をされているのかを考慮する必要がある。薬局方の関連する章と専門書、販売承認書およびその他の法規制で定義されている要件を考慮する必要がある。</p> <p>Raw materials, components and products and their handling should be assessed as part of the CCS. The specifications should be justified.</p> <p>原料、資材、製品とその取り扱いは、CCS の一部として評価される必要がある。規格は、その論理的正当性の説明を可能とすべきである。</p>

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
44	10.3	Should bioburden be tested on each batch of raw material as incoming control AND on the compounding solution in which it is formulated before sterile filtration? バイオバーデンは、入荷物の管理としての原料の各バッチについて、及び、滅菌ろ過前の処方液について行うべきですか？	Yes その通りである。

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
45	10.6 iii	What does “different lyophilization loads” actually mean? First and last? Different lyophilizers? Worst cases? Does that mean each sample from a different lyophilizer or samples from different batches in the same lyophilizer? 「様々な凍結乾燥負荷」 (different lyophilization loads) とは実際には何を意味するのか？ 始めと終わりか？ 凍結乾燥機が違うのか？ ワorstケースの場合か？ それは、異なる凍結乾燥機からの各サンプルか？ または同じ凍結乾燥機内の異なるバッチからのサンプルを意味するものなのか？	Lyophilization load means loads for each lyophilizer for each batch, if e.g. more than one lyophilizer is used. 凍結乾燥負荷とは、もし複数の凍結乾燥機を使用するのであれば、各バッチの各凍結乾燥機の負荷を意味する。

Q&A No.	Para. No.	Questions 質問	Answers 回答
46	10.10	How should situations for products with short shelf life be handled when data exceeds the established limits (including OOS for sterility, see 10.) only after product batch certification? 測定したデータが、製品データの認証後（訳注：出荷後）にのみ得られる有効期限が短い製品は、製品の認証後（訳注：つまり製品出荷後）にデータ（無菌性に関わるOOSを含む：Annex 1の第10章第10項を参照）のみ判明するという製品については、その取扱いをどのようにすべきでしょうか？	A procedure should be in place in case a post-release OOS should be obtained to inform physicians, patient and health authorities, to assess the risk for the patient and to define remediation steps as needed. 出荷後にOOS結果が得られる場合は、医師、患者、保健当局に通知し、患者のリスクを評価すること、及び必要に応じて是正措置を規定するように、手順を整備する必要がある。 See also Annex 3: 45 and 46. Annex 3の第45項 及び第46 も参照されたい。

5 Changes to the previous version 以前のバージョンに対する変更

- ・ None なし

(EOF : 2024.01.31)