

AIDE-MEMOIRES (備忘録)  
INSPECTION OF BIOTECHNOLOGY MANUFACTURES  
バイオテクノロジー技術での製造に対する査察

[http://www.picscheme.org/pdf/15\\_pi-024-2-aide-memoires-on-biotech.pdf](http://www.picscheme.org/pdf/15_pi-024-2-aide-memoires-on-biotech.pdf)



目 次

注意：下記の目次で、英文の伴わない項目番号のタイトルは、訳者が内容を要約して記載したものです。

1. DOCUMENT HISTORY (この文書の履歴) .....	2
2. INTRODUCTION (はじめに) .....	2
2.1 (この備忘録が対象外とするもの) .....	2
2.2 (バイオテク固有の問題の一括記載箇所) .....	2
3. PURPOSE (目的) .....	2
3.1 (GMP 査察を調査させるためのツールとしての備忘録) .....	2
3.2 (備忘録は査察時間の効果的使用と最適な評価を与える) .....	2
4. SCOPE (適用範囲) .....	3
4.1 (この備忘録の適用範囲) .....	3
4.2 (この文書が発展を阻害する文書でないこと) .....	3
5. SPECIFIC BIOTECH ISSUES (バイオテク固有の事項) .....	3
5.1 (マスターセルバンクの用語の使用) .....	3
5.2 GENERAL AIDE-MEMOIRE (一般的な備忘録) .....	4
6. OPERATION-SPECIFIC AIDE MEMOIRES (操作に特定した備忘録) .....	8
7. REVISION HISTORY (改定履歴) .....	20

## 1. DOCUMENT HISTORY (この文書の履歴)

Adoption by Committee (委員会による採択日)	13 September 2005
Entry into force (発効日)	1 January 2006

## 2. INTRODUCTION (はじめに)

### 2.1 (この備忘録が対象外とするもの)

General GMP aspects and specific aspects for sterile biological medicinal products

(Annex 1) and blood or plasma derived products (Annex 14) are not included in the aide memoires.

一般的なGMP概念、および「無菌の生物学的医薬品 (Annex 1) 」および「血液またはプラズマからの誘導医薬品(Annex 14)」に特定される概念は、この備忘録に含まれていない。

### 2.2 (バイオテク固有の問題の一括記載箇所)

GMP aspects covering more stages in biotechnology manufacture, e.g. from cell banks to drug product, are presented in a general aide memoire in the "Specific biotech issues" section ahead of the more specific parts for the individual stages.

バイオテクノロジーを用いた製造の多くの段階、例えばセルバンク (cell banks) から医薬品までの段階に関わる GMP 概念は、個々の製造段階のより固有な部分を述べる前の「バイオテク固有の問題 ("Specific biotech issues") 」の章で、一般的な備忘録に提示している。

## 3. PURPOSE (目的)

### 3.1 (GMP 査察を調査させるためのツールとしての備忘録)

The aide memoires were drafted with the aim of facilitating the effective planning and conduct of GMP inspections and the purpose is to provide a tool to harmonise GMP inspections (biotechnology and biological) to assure the quality of such inspections.

この備忘録は、GMP査察の効率的な計画立案と実施を容易にする目的で起草されたものであり、その目的は、そのような査察の質 (quality) を保証するために、(バイオテクおよび生物学的製剤の) GMP査察を調和させるためのツールを与えることである。

### 3.2 (備忘録は査察時間の効果的使用と最適な評価を与える)

The aide memoires should enable the inspector to make both an optimal use of the inspection time and an optimal evaluation of GMP compliance.

この備忘録は、査察時間の効果的使用と、GMP遵守の最適な評価の両方を行うことを査察官に可能にすることである。

#### 4. SCOPE (適用範囲)

##### 4.1 (この備忘録の適用範囲)

The aide memoires applies to biotech products and classical biological products for human use, but could also be used for gene-therapy and cell-therapy products. It includes also products for use in clinical trials.

The aide memoires should be considered as a non-exhaustive list of areas to be looked at during an inspection.

この備忘録は、ヒト用のバイオテック製剤およびクラシカルの生物学的製剤に適用するものであるが、遺伝子治療および細胞治療製剤 (gene-therapy and cell-therapy products) に対してもまた適用できるものである。同様に、臨床治験に使用する製剤 (products for use in clinical trials) にも適用が可能である。

この備忘録は査察中に見るべき分野のうちの、限られた範囲をリストしたものであると考えること。

##### 4.2 (この文書が発展を阻害する文書でないこと)

At the time of issue, this document reflected the current state of the art. It is not intended to be a barrier to technical innovation or the pursuit of excellence.

発行時点で、この文書には最新の状況を反映させた。この文書が、技術革新あるいは、より優れた状態への追及への障壁となることは、その目的としていない。

#### 5. SPECIFIC BIOTECH ISSUES (バイオテック固有の事項)

##### 5.1 (マスターセルバンクの用語の使用)

In general, the wording "cell bank" and not "seed lot" will be used.

The aide memoire covers working cell banks and master cell banks including traceability to original cells for the master cell bank (pre-master cell bank).

通例、この文書では“セルバンク (cell bank)” という用語を使用し、“シードロット (seed lot)” という用語は使用しないことにする。この備忘録は、ワーキングセルバンク (working cell banks) とマスターセルバンク (master cell banks) をカバーするものであり、これにはそれらに対するトレーサビリティも含まれる。

5.2 GENERAL AIDE-MEMOIRE (一般的な備忘録)

1.	Area of operations/item <b>General Biotech GMP</b> (作業範囲／項目 一般的なバイオテックGMP)	Notes 注意点	Crucial questions 重要な質問事項	Supporting Documents 裏付け文書
1.1	Personnel 職員	Prevention of cross contamination 交叉汚染の防止	*Procedure to avoid the simultaneous handling of other living or infectious material by the same persons 同じ作業者により、他の生菌や感染性のある物質の同時的な取扱いを避けるための手順はあるか？ *Do workers pass to other areas during one working day 作業者は一日のうちに、他の区域を通過することがあるか？ *Log books ログブックはあるか？	Annex 2.5
		Procedure to avoid the simultaneous handling of inactivated products and noninactivated ones by the same persons 同じ作業者により、不活化前と不活化後の製品の同時的な取扱いを避けるための手順	Do workers pass from areas with noninactivated products to inactivated products areas 作業者は、不活化前の製品取扱い区域から、不活化後の製品取扱い区域へと通過するか？	Annex 2.5
		Qualifications 適格性評価	*Is the personnel dedicated / qualified 作業者は専任であるか？ および／または、適格性の評価がされているか？ *Is its background / education appropriate to the activity 当該作業に適したバックグラウンド／学歴 (background / education) を持っているか？ *Is there a training (qualification/continuous) 訓練 (適格性評価／継続的実施) は行われているか？ *Are medical checks / X-rays done regularly and relative to the risk of infection (BCG) メディカルチェック／X線撮影は定期的に行われ、それは感染性 (BCG ; 結核菌) のリスクに関連するものであるか？ *Is the immunological status controlled 免疫学的な状態は管理されているか？	Annex 2. 4 & 5 Annex 18; 3.1
		Concept of hygiene 衛生観念	*Is there a concept of hygiene in place, including change of clothes, masks, gloves, disinfection 適切な衛生観念は持っているか？ これには、更衣、マスク、手袋、消毒なども含まれる。	Annex 2.5 Annex 18; 3.2

			<p>*Is showering indicated under particular circumstances                  特別な状況の下では、シャワーも浴びることも表示されているか？</p>	
1.2	Rooms & environment 部屋と環境	Questions to be asked (no requirements) 質問すべき事項 (要求事項ではない)	<p>*Is the room classification appropriate to the activities                  部屋の等級づけは、その作業に適切なものであるか？</p> <p>*Is the design of the rooms and equipments appropriate to the activities                  部屋および機器の設計は、当該作業に適切なものとなっているか？</p> <p>*How are the pressure cascades (positive, negative, sink, containment) defined                  差圧の取り方（陽圧、陰圧、流し、封じ込め）は、どのように規定しているか？</p> <p>*Are negative pressure areas or safety cabinets used for aseptic processing of pathogens surrounded by a positive pressure sterile zone                  病原菌の無菌操作法によるプロセスセリングに使用する陰圧キャビネットあるいは安全キャビネットは、陽圧の無菌ゾーンによって取り囲まれているか？</p> <p>*Are the rooms product dedicated                  その部屋は、ある製剤に対する専用のものか？</p> <p>*Is the HVAC system adequate                  HVACシステムは適切なものか？</p> <p>*Is there a concept of areas and rooms for the whole company                  その会社全体としての区域および部屋についてのコンセプトは存在しているか？</p> <p>*Is there a concept of hygiene for areas and rooms                  区域および部屋に対しての衛生管理に対する概念は存在しているか？</p> <p>*Is there a concept of environmental monitoring                  環境モニタリングの概念は存在しているか？</p> <p>*Are the pressures monitored                  圧力（差圧）はモニターしているか？</p> <p>*Is fumigation possible                  燻蒸は可能か？</p> <p>*Are procedures and a management in place in case of lost of integrity and damage                  完全性が喪失した場合、およびダメージを受けた場合に、適切な手順およびマネジメントは存在しているか？</p> <p>*Are open or closed systems used                  オープンシステムを使用しているか？ それともクロードシステムを使用しているか？</p> <p>*Are equipment and environmental</p>	

			<p>particulate and microbial contamination controlled                  機器および環境の微粒子、および微生物の汚染は管理しているか？</p>	
		Environmental control 環境管理	<p>Are animals used                  動物は使用しているか？</p>	Annex 2.6 Annex 18; 18.15
			<p>Are rooms/premises accesses restricted to authorized persons only                  部屋／施設のアクセスは、承認された者に制限しているか？</p>	Annex 2.21 & 22
			<p>*How do you prevent cross contamination by air                  空気による交叉汚染を、どのように防いでいるか？</p>	
		Cross contamination 交叉汚染		Annex 2.7
1.3	Equipment 機器	Prevention of cross contamination 交叉汚染の防止	<p>*Are equipment dedicated or multiproduct                  専用の機器か？ それとも複数製品用の機器か？</p> <p>*Will equipment leave the room for cleaning. If so is it disinfected on beforehand and is disinfection validated                  機器を洗浄のため当該室に置いておくか？ 置いておくのであれば、事前に消毒を行い、かつその消毒の方法をバリデートしているか？</p> <p>*Is production on campaign bases or continuous                  製造の形態は、キャンペーンか、連続か？</p>	Annex 2.7 Annex 2. 6-20 Annex 18.4 & 5
		Prevention of contamination of inactivated products by noninactivated ones 不活化していない製剤による、不活化製剤の汚染の防止	<p>* Are the same equipments used both for decontamination and sterilization                  同じ機器を除染と滅菌の両方に使用するか？</p> <p>* Are flows of contaminated materials and equipments separated from those of sterilized ones                  汚染をした物品および機器の動線（フロー）は、滅菌済品の動線と分離がされているか？</p> <p>* Are inter-campaign and effluents decontaminations validated and periodically revalidated                  キャンペーン間および廃液の除染は、バリデートを行い、かつ定期的に再バリデーションを実施しているか？</p>	
1.4	Processes プロセス	Batch definition of the active ingredient 活性を持つ成分のバッチの規定	<p>*Is a batch definition present and does it comply with the marketing authorization                  バッチの規定が存在するか？ 存在するのであれば、それは販売承認書に従ったものか？</p>	
		Storage conditions 保管条件	<p>*Are storage conditions for all intermediates and drug substance and drug product defined                  全ての中間体、原薬？ (drug substance) および製剤の保管条件が規定されているか？</p>	5.36 Annex 18; 7.4

	<p>Pooling strategy                  プーリングの考え方 (戦略)</p>	<p>*Does a pooling strategy exist (intermediates and drug substance) and is it in compliance with the registered details                  (中間体および原薬に対する) プーリングの考え方は存在しているか? そしてそれは、登録済の詳細内容に応じた内容であるか?</p>	<p>Annex 18; 8.4</p>
	<p>Yield                  収量 (収率)</p>	<p>*Are specifications set for yields                  収量 (収率) に対する規格は存在しているか?</p>	
	<p>Process parameters                  プロセスパラメータ</p>	<p>*Are all process parameters covered (e.g. pH, temperature, time, flow rate)                  全てのプロセスパラメータがカバーされているか? (例えば、pH、温度、時間、流速)</p>	<p>4.14; Annex 18; 8.14 &amp; 18.41                  Annex 2.41, Annex 18; 8.3</p>
	<p>Buffer preparations                  緩衝液の調製</p>	<p>*Are protocols available for buffer preparations                  緩衝液の調製についてのプロトコルは存在しているか?                  *Are expiry dates and storage conditions specified                  有効期限および保管条件は規定されているか?                  *Is status and identity labelling adequate                  状態表示はされているか? 識別表示は適切にされているか?                  *Are buffers QC-tested and released before use                  緩衝液は使用前にQC部門が試験し、出庫の判定 (released) をしているか?                  *Is bioburden measured                  バイオバーデンは測定しているか?                  *Are endotoxins measured                  エンドトキシンは測定しているか?                  *Where are the buffers produced                  緩衝液を製造している場所は何処か?                  *Are they produced in place                  緩衝液は適切に製造しているか?                  *Are they sterilized in place                  緩衝液は適切に滅菌しているか?</p>	<p>4.15</p>
	<p>Water                  用水</p>	<p>*Is bioburden measured                  バイオバーデンを測定しているか?                  *Are endotoxins measured                  エンドトキシンを測定しているか?                  *Is the water used sterile                  用水は無菌のものであるか?                  *Is the quality of the water monitored regularly                  用水の品質は定期的にモニターしているか?</p>	<p>Note for Guidance on water for pharmaceutical use</p>
	<p>Gases                  気体</p>	<p>*What are the specifications/quality                  規格/品質はどのようなものか?</p>	
	<p>Disposal of waste material                  不要物の廃棄</p>	<p>*Procedure, documentation                  手順、文書化                  *Is waste material disinfected with a validated method</p>	

			廃棄物はバリデートされた方法で消毒しているか？	
1.5	Performance 性能	Routine trending 傾向の日常的な管理	*Are critical parameters trended 重要なパラメータの傾向管理はおこなっているか？ *Is a statistical method used 統計学的方法を使用しているか？ *Does a formal review period exist 正式なレビュー期間というものが存在しているか？	2.43

6. OPERATION-SPECIFIC AIDE MEMOIRES (操作に特定した備忘録)

1.	Area of operations/item <b>Cell banks and cell banking</b> (作業範囲/項目 セルバンクとセルのバンキング)	Notes 注意点	Crucial questions 重要な質問事項	Supporting Documents 裏付け文書
1.1	Manufacturing of master and/or working cell banks マスターおよび/またはワーキングのセルバンク	Inter-campaign activities キャンペーン間の作業	*Are cleaning and decontamination procedures validated クリーニングおよび除染の手順は、バリデートされているか？ *Are they monitored それらの手順はモニターしているか？	Annex 2.29 & 30
Area and line clearance 区域および、製造ラインのクリアランス		*Procedure and documentation 手順と文書化	ICH Q5 D 2.2.2	
Container, vessels コンテナ、ベッセル		*Cleaning, sterilisation and testing procedure 清浄化、滅菌および試験の方法	Annex 2.16	
Culture media 培養基		*Preparation, labelling, sterilisation, sampling and testing procedure 調製、表示、滅菌、サンプリングおよび試験の手順 *Certificate if material of animal origin もし動物由来の物質であるならば、その認証 (訳注：TSEを考慮したものであろう)		
Pre-master cell bank プレ-マスターセルバンク		*Specifications, analysis, certificate, testing, origin 規格、分析、証明書、試験、由来		
Monitoring モニタリング		*HVAC, including LAF 空調、気流の層流装置を含む *Incubation (T°, RPM...) 培養 (温度、回転数)		
In process controls 工程内管理		*Inoculation• 培養 *Viability• 活性 *Parameter indicating step of going into suspension• 懸濁へと進める段階を表示させるパラメータ *Growth control• (増殖制御)		

翻訳は必ず誤訳、誤謬、タイプミスを伴います。訳文は理解の目安です。判断と行動は必ず原文に拠って下さい。

			*Microbiological control• (微生物管理)	
		Uniform composition of each container: aliquoting conditions. 各容器での均一な組成: 試料採取時の条件	*Pooling of cells for banking if more than one vessel used もし一つ以上の容器を使用するのであれば、バンキングのためのセルのプーリング  *Uniform suspension 懸濁液の均一性  *Closure verification validation• 閉塞性の確認のためのバリデーション  *Labelling (validated to avoid loss of information on the container) 表示(容器への情報のロス(訳注:記載忘れ?)を避けるためのバリデート)  *Sampling サンプルング  *Reconciliation 調整  *Lot number control if pooling もしプーリングを行うのであればロット番号の管理	ICH Q5D 2.2.2 GMP Annex 2.31
		Freezing and storage• 凍結と保存	*Time limit between aliquoting and freezing, documentation 小分け(aliquoting)と凍結の間の時間制限、文書化  *Conditions (T°, time limits....) 条件(温度、時間的制約...)	
		Qualification before and after freezing (characterisation•, testing•) 凍結前後の適格性評価(特徴付•、試験•)	*Identity minimum before freezing 凍結前の最小限の識別  *Purity minimum before freezing 凍結前の最小限の純度  *Viability minimum after freezing 凍結後の最小限の活性  *Dedicated, procedure after release 出荷後の専用化された手順	Annex 2.29 CPMP/BWP/ 41450/98 3.3
		Quarantine 隔離		
1.2	Maintenance of master and working cell banks マスターバンクおよびワーキングセルバンクの保持	Access for authorized personnel 承認された職員のみ のアクセス	*Procedure, names 方法(手順)、名称	Annex 2.32 Annex 18; 18.20
		Storage and storage conditions 保管および保管条件	*Freezer or Nitrogen tank (liquid or gas phase) フリーザーおよび窒素タンク(液状、あるいは気相)  *Records (limits, corrective action procedure) 記録類(限度値、是正措置の方法)  *Alarm system (records, 24h link) 警報システム(記録類、24時間リンク)  *Risk of contamination (control related to the Nitrogen level, validation) 汚染リスク(窒素のレベルに関する管理、バリデーション)  *Risk of confusion (dedicated tanks for commercial production, map and identification of the stored containers) 混同のリスク(市販製造のための専用タンク、配置図、および保管された容器の識別)  *Identical treatment of all containers during	Annex 2.31, 32 &33; Annex 18; 18.20 & 21 ICH Q5D

			storage (procedure) 保管中の全ての容器の識別処置 (識別の方法)	
		Protection from catastrophic events 緊急事態からの保護	*Redundancy, remote sites (procedure, description) 冗長性 (バックアップを持つこと) を持つ、離れた製造所 (手順、記述) *Back up power バックアップ電源 *Automatic liquid Nitrogen fill systems (alarm system, contract with the supplier) 自動の液体窒素充填システム (警報システム、サプライヤーとの契約)	
		Records of use of vials バイアルの使用記録	*Once removed no return of containers (procedure) 一たび取り出したものは、容器に戻さない (手順) *Inventory (在庫量リスト) *Suitability for use 用途の適切性	Annex 2.31 & 33 Annex 18; 18.22
		Periodical monitoring 定期的なモニタリング		Annex 18; 18.23

\* Input to be given by the assessors (査定者により与えられるべきインプット)

OPERATION-SPECIFIC AIDE MEMOIRES (6.項の続き)

1.	Area of operations/item <b>Fermentation process</b> 作業範囲/項目 発酵プロセス	Notes 注意点	Crucial questions 重要な質問事項	Supporting Documents 裏付け文書
1.1	Premises and equipment 施設および機器	Specification of the product/s produced 製造する製品 (単数/複数) の規格	* Are dedicated facilities used for <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Clostridium botulinum</i> , and <i>Clostridium tetani</i> until inactivation process is accomplished and for BCG vaccines and live organisms used for the production of tuberculin 以下のものに対して専用施設を使用しているか? ・不活化プロセスが完了していない段階での <i>Bacillus anthracis</i> (炭疽菌), <i>Clostridium botulinum</i> (ボツリヌス菌), および <i>Clostridium tetani</i> (破傷風菌) ・BCGワクチンおよびツベルクリンの製造に使用する生菌	Annex 2. 6-20  Annex 2.8
		System システム	*Are there single harvest or continuous harvest (simultaneous fermentation and harvesting) 単回のハーベストか、連続的なハーベストか (同時的な発酵およびハーベスティング)  *Are the construction, the material and the material finish (surface, roughness, polish, weld seam processing, etc.) of the following components and fittings	

			<p>adequate and confirm cGMP rules:                  以下の物品および付属品の構造、材質およびそれら物品の仕上げ（表面、粗さ、磨き、溶接線処理）は適切であり、かつcGMP規則の裏付けがあるか？</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fermenter (open, closed or a contained system?)                      ファーマンタ（オープン、クローズド、あるいは封じ込めシステムか？）</li> <li>- pipe work (dead legs...)                      配管の状態（デッドレグ・・・）</li> <li>- valves, vent filters                      バルブ、ベントフィルター</li> <li>- manometers                      マノメータ</li> <li>- pH-/ oxometers                      pH-/酸化還元電位計？</li> <li>- thermocouples, temperature sensors                      熱電対、温度センサー</li> <li>- pipes and valves for charge and discharge                      取り付け・取り外しの配管およびバルブ</li> </ul> <p>*Is cleaning and sanitizing necessary after each run (for which products)                  （製剤の場合）各ラン後に、清浄化およびサニタイジング必要か？</p>	
		<p>Cleaning and sanitizing procedures                  清浄化およびサニタイジングの方法</p> <p>Controlling                  管理</p>	<p>*How is the addition of the following objects registered and documented?                  以下の物質の添加はどのように登録され、文書化されているか？</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- water 水</li> <li>- media 培地</li> <li>- buffers, acids, lye's                      緩衝液、酸、アルカリ類</li> <li>- cell substrates 細胞基質</li> <li>- induction agent 誘導剤？</li> <li>- gases ガス</li> <li>- anti foam 消泡剤</li> </ul>	
1.2	Process プロセス	General 一般的事項	<p>*Campaign fermentation or continuous fermentation?                  キャンペーン発酵か連続発酵か？</p> <p>*Does the process follow an automated procedure                  プロセスは自動的な方法であるか？</p> <p>*Is the addition of all necessary components proceeded automatically                  全ての必要な成分（コンポーネント）の添加は、自動的に行われるのか？</p> <p>*Is the aseptic addition of the following objects guaranteed:                  以下の物品の無菌操作法による添加は、保証されているか？</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cell substrates 細胞基質</li> <li>- water 水</li> <li>- media 培地</li> <li>- buffers 緩衝液</li> </ul>	Annex 2. 34-40, 41-44) Annex 18. 6,7,8 &12

		<p>- gases ガス</p> <p>*Are all filters validated (incl. integrity testing) for                  全てのフィルターは、次のものについてバリデートされているか？</p> <p>- media 培地                  - buffers 緩衝液                  - gases ガス                  - anti foam 消泡剤</p> <p>- is a shift transfer log available                  勤務シフトの交代のログブック (shift transfer log) はあるか？</p>	
	<p>Process start                  プロセスのスタート</p>	<p><b>CIP (定置洗浄)</b></p> <p>*is there a validation documentation                  バリデーション文書は存在するか？</p> <p>*are monitoring data available, e.g. on conductivity, pH,                  例えば電導度、pHというようなモニタリングデータは利用可能か？</p> <p><b>Non-CIP cleaning (定置洗浄以外の洗浄)</b></p> <p>*is there a validation documentation                  バリデーションデータは存在するか？</p> <p>*are there data proving cleanliness, e.g. TOC, swabbing etc.                  清浄性を立証するデータ、例えばTOC、スワブ法によるようなデータは存在するか？</p> <p><b>SIP (定置滅菌)</b></p> <p>*is there a validation documentation                  バリデーション文書は存在するか？</p> <p>*are monitoring data available, e.g. on temperature logging                  温度ロギングのようなモニタリングデータは利用されているか？</p> <p><b>Non-SIP (非定置滅菌)</b></p> <p>*is there a validation documentation of the sterilisation equipment /method being used                  使用している滅菌装置／方法のバリデーション文書は存在しているか？</p> <p>*is there proof of sterility, e.g. media hold test                  例えば培地保持試験のような、無菌性保証は存在しているか？</p> <p>*Is information on seed culture/cell bank management available?                  シードカルチャー (種培養菌) /セルバンクのマネジメントに関する情報は入手可能か？</p> <p>*where is the cell substrate produced                  セル基質は、どこで製造しているか？</p>	
	<p>Inoculation                  接種</p>	<p>*Is there an expansion of culture (in pre culture /intermediate fermenter or main fermenter)</p>	

			<p>(前培養／中間体発酵槽あるいは主発酵槽における) 培養物 (カルチャー) のエクспанション (延長?) はあるか</p> <p>*Is an inoculation procedure in place                  植菌操作は適切であるか</p> <p>*Is there an assess on the risk of contamination during inoculation and does the company has addressed this risk                  接種操作中の汚染のリスクは評定されているか? そして、このリスクはその会社で取り上げられているか?</p> <p>*Is bioburden of seed material measured                  接種物のバイオーバーデンは測定しているか?</p> <p>*Are endotoxins of seed material measured                  接種物のエンドトキシンは測定しているか?</p> <p>*Is the virus content of seed material controlled                  接種物のウイルス含量は管理されているか?</p>	
		<p>Media                  培養基</p>	<p>*Is a growth promotion test from batch to batch established                  バッチ間の培養基の性能試験は確立されているか?</p> <p>*Are protocols available proving that all components are provided in the correct quantity and quality (components of animal origin: assessed for their TSE risk)                  全ての成分は、正しい量と品質 (動物由来の成分: TSEのリスクの評定) で供給されていることを立証するプロトコルは存在しているか?</p> <p>*Are media produced directly in the fermenter or produced in a media formulation tank                  培地は培養槽で直接製造されるか?                  それとも培地調製タンクで製造されるのか?</p> <p>*Are media filled from an external source, e.g. media bag, supplier container                  培養基は、例えば培地バッグ、サプライヤーのような外部ソースから充填しているか?</p> <p>*Are data available proving that the media transfer does not affect media sterility                  培養基の移送は、培養基の無菌性に影響しないことを立証するデータがあるか?</p> <p>*Are media sterilized in place                  培養基は適切に滅菌されているか?</p>	
		<p>Induction agents                  導入剤(?)</p>	<p>* Are data available proving the sterility of the medium, e.g. media hold test (if conducted), filter integrity test in case of filtration, temperature curves in case of heat sterilization                  培地の無菌性を立証するデータはある</p>	

		<p>か？ 例えば培地保持試験(もし行ったのであれば)、ろ過がある場合にあつてはフィルター完全性試験、加熱滅菌がある場合には温度曲線</p> <p><b>*Is bioburden measured</b>                  バイオバーデンは測定しているか？</p> <p><b>* Are endotoxins measured</b>                  エンドトキシンは測定しているか？</p> <p><b>* Where are the agents produced ?</b>                  試薬はどこで製造しているか？</p> <p><b>* Are they produced in place</b>                  試薬は適切に調製されているか？</p> <p><b>* Are they sterilized in place</b>                  それらは適切に滅菌されているか？</p> <p><b>* What type of anti foam is used</b>                  どのようなタイプの消泡剤が使用されているか？</p> <p><b>* Is bioburden measured</b>                  バイオバーデンは測定しているか？</p> <p><b>* Are endotoxins measured</b>                  エンドトキシンは測定しているか？</p> <p><b>* What are the specifications/quality</b>                  規格/品質はどのようなものか？</p>	
	Anti foam 消泡剤	<p><b>*Is there a correspondence between process specifications (e.g. number of cell doublings, yield etc.) and the data of the inspected batch</b>                  プロセスの規格間のやりとり(例えば細胞倍化の数、収量など)および検査済みのバッチのデータはあるか？</p> <p><b>*Is there a proof that sampling does not pose a risk of contamination</b>                  サンプルングは、汚染のリスクを有していないという立証はあるか？</p> <p><b>*Is there an inactivation process?</b>                  不活化工程は存在しているか？</p>	
	Fermentation 発酵	<p><b>*Are intermediate products stored?</b>                  中間製品は保存をしているか？</p> <p><b>*Is there a proof that harvesting does not pose a risk of contamination</b>                  ハーベスティングは汚染のリスクを持たないとの立証はあるか？</p> <p><b>*Do all critical operation parameters are monitored during process as:</b>                  全ての重要な運転パラメータは、プロセス中にモニタリングしているか？ 例                  えば次のようなパラメータである</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- process time 工程時間</li> <li>- temperature 温度</li> <li>- pH pH</li> <li>- pO<sub>2</sub> 酸素分圧</li> <li>- pCO<sub>2</sub> 二酸化炭素分圧</li> <li>- pressure 圧力</li> </ul>	
	Harvesting ハーベスティング	<p>- agitation rates 攪拌速度</p> <p>- addition of gases ガスの添加</p>	

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- addition of buffers, acids, lye's 緩衝液、酸、苛性アルカリの添加</li> <li>- bioburden バイオーバーデン</li> <li>- viral content ウイルス含量</li> <li>- endotoxins エンドトキシン</li> <li>- viscosity 粘度</li> </ul>	
		Monitoring モニタリング	<p>*Are the further parameters of the fermentation process monitored: 発酵プロセスに関して更なるパラメータはモニターしているか? 例えば</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- contamination 汚染</li> <li>- cell identification セルの同定</li> <li>- cell growth セルの成長</li> <li>- cell productivity セルの増殖性</li> <li>- cell viability セルの活性</li> <li>- cell ratio (co-cultivation of two different cells) セルの比率(2つの異なったセルの共培養)</li> <li>- cell aggregate formation セルの凝集物形成</li> </ul>	

1.	Area of operations/item <b>Extraction and isolation</b> (作業範囲/項目 抽出と単利)	Notes 注意事項	Crucial questions 重要な質問	Supporting documents 裏付け文書
1.1	Equipment 機器	Centrifugation 遠心分離	Aerosol formation エアゾール発生	Annex 2.36 Annex 18; 18.40
		Filtration ろ過 Precipitation 沈殿	*What is the filter life time and how is it assessed フィルターのライフ時間はどの位か、そしてどの様に評価しているか? *Adsorption to the filter フィルターへの吸着	
1.2	Process プロセス	Storage and expiration time of intermediates 中間製品の保管と有効期間	*Is storage temperature defined 保管温度は規定されているか? *Is the expiration time documented 有効期間は文書化されているか?	
1.3	Qualification 適格性評価	Cleaning 清浄化	*How is the equipment cleaned and how is it validated 機器はどのようにクリーンにして、それをどのようにバリデートしているか? *Are product specific assays performed その製品に特定して定量は行われているか? *Are these assays validated その定量分析はバリデートされているか? * Is the holding time of dirty and clean equipment defined and covered by cleaning validation studies. 機器のダーティおよびクリーンの保持時間は規定されているか、およびクリーニングバリデーションでそれがカバーされているか?	Annex 15
2	Viral removal steps ウイルス除去ステップ			
2.1	Process and environment プロセスおよび環境	Process parameters プロセスパラメータ	*Are critical process steps performed within their validated parameters 重要なプロセス段階は、バリデートされたパラメータの範囲内で行っているか?	Annex 18; 18.51
		Precautions to prevent viral contamination ウイルス汚染を防ぐための予防措置	*Are pre and post viral removal steps performed in separated area's with separate air handling units? プレおよびポストのウイルス除去のステップは、分離した空調システムを持つ個別の区域で行われているか?  *Is the equipment dedicated to pre and post virus removal steps	Annex 18; 18.52 & 18.53 Annex 2.5
				Annex 18; 18.38

			当該機器は、プレおよびポストのウイルス除去のステップに対して専用であるか？ * Do workers pass from pre viral to post viral areas 作業者は、プレのウイルス工程から、ポストのウイルス除去工程への通過があるか？	
3	Purification 精製			
3.1	Column resins カラム樹脂	Incoming acceptance criteria 入荷品の許容判断基準	*Are resins tested regarding: 次の事項に関して、樹脂を試験しているか？ -Chemical/biological aspects 化学的／生物学的な側面 -Physical aspects 物理学的な側面 -Functional aspects 機能的側面	Annex 2.40
		Performance 性能	*Is life time of resins/maximum number of runs defined and what is the basis 樹脂のライフタイム／最大使用回数は規定されているか？ それは何に基づいたものであるか？	Annex 2.40
			*Are HETP and asymmetric measurements performed HETP（理論段相当高さ：height equivalent of one theoretical plate）および非対称性測定は行っているか？ *Are leachables tested 溶出物は調査されているか？	Annex 2.25
			*Is consistency of purification profiles a performance criteria 精製プロファイルの恒常性が、性能判断基準であるか？（訳文要検討）	Annex 2.40 5.38
			*Are resins dedicated to one manufacturing step of one product 樹脂はある製品のある一つの製造ステップに専用化されるものであるか？	Annex 18; 18.53
3.2	Chromatography system クロマトグラフィシステム	Column packing カラム包装	*Is the size of the column resin volume defined or is it calculated? カラムの樹脂量のサイズは規定されているか？ あるいはそれは計算されたものであるか？ *Are the flow and pressure during packing defined? パッキング中の流量および圧力は規定されているか？	Annex 2.41
		Regular maintenance 定期的なメンテナンス	*Inspection and preventive replacements of parts 部品の点検と予防保全的交換 *Visual inspection of resin or other check of	3.41

			the column pre-use. 樹脂の目視点検と、カラム使用前のチェック	
		Cleaning and storage 清浄化と保管	*Are cleaning procedure and used cleaning agents described 清浄化の手順と使用した洗浄剤は記載されているか? *What are the storage conditions, e.g. temperature, time, storage solutions 保管条件はどのようなものか? 例えば温度、時間、保管用の溶液?	3.36
		Operation instruction 操作手順	*Preparation, use and dismantling of the system システムの準備、使用および分解 *Specifications for critical parameters e.g. linear liquid flow, column bed height, gradient slope, temperature) 重要なパラメータの規格。例えば、直線の液流速、カラムベット高さ、勾配 (gradient slope)、温度) *Are product collection criteria strictly defined? 製品の採取の判断基準は厳密に規定されているか?	4.15

1.	Area of operations/item (作業範囲/項目)	Notes 注意事項	Crucial questions 重要な質問	Supporting documents 裏付け文書
1.	Drug substance 原薬	Traceability トレーサビリティ	*Is traceability to cell banks in place セルバンクのトレーサビリティは適切か?	
		Characterization and Specifications• 特徴づけおよび規定	*Is drug substance characterized by chemical and biological methods 原薬は化学的および生物学的な方法によって特徴づけがされているか? *Are specifications defined (Identity, Purity, Potency, Yield etc.) 規格が規定されているか? (物質確認、純度、力価、収量など?)	Note for Guidance: Production and quality control of medicinal products derived by recombinant DNA Technology Annex 2.24
		Stability 安定性	*Is an on-going stability program established 継続的な安定性プログラムは確立されているか?	Annex 18; 11.5
		Consistency 恒常性	*Is consistency of the first produced batches of bulk final drug substance documented (Characterization tests, Inprocess controls, Specifications) バルクの最終原薬の最初に製造したバッチの恒常性は文書化されているか? (特徴づけ試験、工程内管理、規格)	Annex 18; 12.50 Note for Guidance
		Reference material 基準物質	*Is a procedure in place how to select the reference material 基準物質をどのようにして適切に選定す	Note for Guidance Annex 2.42 Annex 18; 11.18

翻訳は必ず誤訳、誤謬、タイプミスを伴います。訳文は理解の目安です。判断と行動は必ず原文に拠って下さい。

			るかの手順は存在しているか？ *Is a fully characterized batch of drug substance retained as reference material 原薬の十分に特徴付されたバッチが、基 準物質として保有されているか？	
--	--	--	--	--

2.	Drug product 製剤	Specifications• 規格	*Quality (e.g. appearance, particulates, pH, moisture ...) 品質 (例えば、外観、粒子状態、pH、水分) Identity 物質確認 Protein concentration/ たん白質濃度 Content Purity/Contamination (viral, pyrogens, microbial, chemical) 含量純度/汚染 (ウイルス、パイロジェン、微生物、化学的) Activity (potency) 活性 (力価) Sterility (無菌性)	Note for Guidance Annex 18; 6.17
		Stability 安定性	*Is an on-going stability program established 継続的な安定性プログラムは確立されているか?	6.23 to 6.33
		Consistency 恒常性	*Batch to batch consistency of first produced batches 最初に製造したバッチの、バッチ間の恒常性	Note for Guidance
3.	Distribution 配送	Shipping validation 輸送のバリデーション	*Is temperature monitored or is transportation validated 温度はモニターされているか? または輸送はバリデートされているか? *Is there a system in place for traceability of distribution 当該システムは配送のトレーサビリティについて適切なものであるか?	Annex 18; 10.2 & 17.2

• Input to be given by the assessors 査定者により与えられるインプット

## 7. REVISION HISTORY (改定履歴)

Date	Version Number	Reasons for revision
25 September 2007	PI 024-2	Change in the Editor's co-ordinates

2012年10月03日：対訳、 2015年01月30日 訳文再確認