

# How to Develop and Document a Contamination Control Strategy

– ECA Task Force on Contamination Control Strategy –

## 汚染管理戦略の策定および文書化の方法

<https://www.eca-foundation.org/news/eca-foundation-ccs-task-force-guidance.html>

Translated by: CM-Plus Corporation, Knowledge Management Group

2022年2月8日

### Disclaimer

This document has been issued to support and guide the reader when preparing a Contamination Control Strategy (CCS) and the required documentation. The authors have compiled the content to the best of their knowledge and belief based on their own experience. This document does not constitute a binding guideline and does not release the user from the responsibility to adapt the contents to his processes and circumstances. It also does not guarantee the fulfilment of regulatory expectations and acceptance of the respective CCS by the competent authorities.

The attached documents may serve to facilitate the preparation (Attachment 3), as non-binding examples (Attachment 1 and 2), or as supplementary information (Attachment 4). They do not claim to be complete or generally applicable.

*PLEASE NOTE: Text quoted from the Annex 1 is written in italics!*

*For the ease of reading, "sterile manufacturing" in this document and its attachments also cover "low-bioburden manufacturing" and "bioburden-controlled manufacturing." In cases where "sterility" shall be achieved, this is indicated in the context.*

*The term "risk assessment" or "risk analysis" is used interchangeably — specific definitions differentiating the words to be defined by the pharmaceutical manufacturers.*

*The term "Key Performance Indicator (KPI)" and "Quality Performance Parameters (QPP)" can be used interchangeably.*

### 免責事項

本書は、汚染管理戦略(CCS)や要求される文書の作成をサポートしガイドするために発行した。

著者等は、自らの経験に基づき、知識と信念の限りを尽くして内容を編集している。本書は、拘束力のあるガイドラインではなく、利用者が自らのプロセスや状況に内容を適合させる責任を免れるものではない。また、規制当局の期待に応え、作成したCCSが所轄官庁に受け入れられることを保証するものでもない。

添付資料は、拘束力のない例(添付資料1、2)として、或いは補足資料(添付資料4)として作成を容易にするために利用することができる。これらは、完全なものであるとか、一般的に適用できるものであると主張するものではない。

注意：アネックス1からの引用文はイタリック体(青字)！

読みやすくするため、本文書や添付での「無菌製造」は、「低バイオバーデン製造」や「バイオバーデン制御製造」も含む。なお、「無菌」を達成しなければならない場合は、文脈でその旨を示した。

「リスク評価」や「リスク分析」という用語は、互換的に使用されている - この用語を区別する具体的な定義は、製薬メーカーが定義すべき。

KPIとQPPは、同じ意味で使われることがある。

## Content

### 1. Background

### 2. Introduction

### 3. Contamination Control Strategy (CCS) -- the Elements listed in Annex 1

### 4. Development and Documentation of a Company's CCS

#### 4.1. The "3-Stage-Approach"

#### 4.2. Stage 1: Develop the CCS

##### 4.2.1. The principles

##### 4.2.2. Level A: Explicit Annex 1 Requirements -- expressed in figures and numbers

##### 4.2.3. Level B: Explicit Annex 1 Requirements -- described in words

##### 4.2.4. Level C: Implicit or vaguely defined requirements for a specific process, situation, or condition

#### 4.3. Stage 2: Compile the CCS Documentation

#### 4.4. Stage 3: Evaluate the CCS

### 5. Responsibilities/Ownership

### 6. Future challenges in the holistic evaluation of the CCS performance

## 目次

### 1 背景

### 2 はじめに

### 3 汚染管理戦略(CCS) – アネックス1に挙げられている要素

### 4 企業におけるCCSの策定および文書化

#### 4.1. 「3段階からなるアプローチ」

#### 4.2. 第1段階：CCSの策定

##### 4.2.1. 原則

##### 4.2.2. レベルA：アネックス1に明記されている要件 – 数字で示されるもの

##### 4.2.3. レベルB：アネックス1に明記されている要件 – 言葉で記載されるもの

##### 4.2.4. レベルC：特定の工程、状況、または条件に関する暗黙の、または定義が 不明瞭な要件

#### 4.3. 第2段階：CCS文書のとりまとめ

#### 4.4. 第3段階：CCSの評価

### 5 責任/オーナーシップ

### 6 CCS性能の包括的評価における今後の課題

## 1. Background

For pharmaceutical manufacturers and their suppliers, contamination of any kind that leads to product or production losses represents a significant risk. As recent events in the past, such as foreign particulate contamination, have shown, this can lead to supply bottlenecks for individual medicinal products or groups of medicinal products.

Manufacturers should design their production facilities, equipment, and processes and implement Quality Risk Management (QRM) to ensure appropriate contamination control to minimize or detect contamination. Since measures affect different stages of a manufacturing process and often fall under the responsibility of other departments (e.g., quality control, quality assurance, or manufacturing), it may not always ensure that the data obtained in the process, e.g., from the original qualifications and validations, process controls and ongoing environmental monitoring, are linked with each other.

This also applies to corrective and preventive actions that are often taken as a result of deviations and trend analyses but are neither integrated into a strategy for a holistic view nor is there a linkage of all critical control points and the evaluation of the effectiveness of all controls (design, procedures, technology, and organization). However, a holistic view is proposed in the revision of Annex 1 (2020) for particulates, microbial, and pyrogen contamination.

## 1. 背景

医薬品の製造業者やそのサプライヤーにとって、製品や製造の損失につながるあらゆる種類の汚染も重大なリスクである。異物混入のような最近のイベントが示すように、これは個々の医薬品や医薬品群の供給ボトルネックにつながる可能性がある。

製造業者は、汚染を最小限に抑え、或いは検知するために、製造施設や設備、プロセスを設計し、適切な汚染管理を保証するために品質リスクマネジメント(QRM)を実施すること。対策は、製造プロセスの様々な段階に影響し、他部門(品質管理や品質保証、製造など)の責任になることも多いため、例えば、最初のクオリフィケーションやバリデーション、プロセス管理、継続的な環境モニタリングなどで得られたデータが互いに関連付けられるとは限らない。

このことは、逸脱やトレンド分析の結果としてしばしば実施される是正措置や予防措置にも当てはまるが、全体像を把握するための戦略に統合されておらず、あらゆるクリティカル管理ポイントとあらゆるコントロール(設計、手順、技術、組織)の有効性の評価も関連付けられているわけではない。しかし、微粒子や微生物、パイロジェン汚染については、改訂アネックス1(2022年)で全体的な見解が提案されている。

## 2. Introduction

Annex 1 draft version 12 (2020) "Manufacture of Sterile Products" deals with the demanding challenge of controlling contamination in a wide range of sterile product types:

- Finished dosage forms, Finished products, or Drug Products
- Active Substance, Active Ingredients, or Drug Substances
- Excipients
- Primary packaging materials

Any time Annex 1 is referenced in this document, it refers to Annex 1 draft version 12 (2020).

Slightly different from the impression conveyed by the title, Annex 1 not only targets the status of "sterile" products. It also gives guidance to products that are not intended to be sterile:

*"However, some of the principles and guidance, such as contamination control strategy, design of premises, cleanroom classification, qualification, validation, monitoring and personnel gowning, may be used to support the manufacture of other products that are not intended to be sterile such as certain liquids, creams, ointments and low bioburden biological intermediates, but where the control and reduction of microbial, particulate and endotoxin/pyrogen contamination is considered important."*

In general, Annex 1 strongly relies on the principles of Quality Risk Management but contains specific and explicit requirements on the other hand (refer to Section 4.2).

## 2. 初めに

アネックス1ドラフト第12版(2020年)「無菌製品の製造」は、幅広い様々な無菌製品の汚染管理という難題を扱っている：

- 最終剤形、最終製品、製剤
- 活性物質、活性成分、原薬
- 添加剤
- 一次包材

本文中でアネックス1を参照する場合、参照先はアネックス1ドラフト第12版\*(2020年)である。

\*この翻訳版では、最新の改訂アネックス1(2022年)を参照した。

タイトルから受ける印象とは若干異なるが、アネックス1は「無菌」状態の製品だけを対象としているわけではなく、無菌を意図していない製品に対するガイダンスでもある。

「しかし、この原則やガイダンスには、汚染制御戦略、施設設計、クリーン・ルームの分類、クオリフィケーション、バリデーション、モニタリング、作業員のガウン着用など、特定の液体、クリーム、軟膏、低バイオバーデン生物製剤中間体などの、無菌であることを意図していないが、微生物、微粒子、エンドトキシン/パイロンの汚染のコントロールや低減が重要であると考えられる製品の製造をサポートするために使用することができる。」

一般的に、アネックス1は品質リスクマネジメントの原則に強く依存しているが、一方で具体的かつ明確な要件を記載している(セクション4.2参照)。

The intent of Annex 1 can be understood to ensure "Contamination Control", the approach and the level of details should be commensurate with the type of process and product. Depending on the process and product type, the intent of Annex 1 can be understood as the adequate approach to ensure

- Sterility Assurance
- Bioburden control / low bioburden
- Pyrogen / endotoxin control
- Control of foreign particulate matter.

In summary, the entirety of measures to achieve the intent of Annex 1 can be summarized as the "**Contamination Control Strategy**" as defined in Annex 1:

*"Contamination Control Strategy (CCS) – A planned set of controls for microorganisms, pyrogens and particulates, derived from current product and process understanding that assures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to active substance, excipient and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, inprocess controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control."*

Additional elements of potential contamination source (e.g., virus, cross-contamination) being identified should be included in the CCS as applicable (refer to attachment 2 or 3).

アネックス1の意図するところは、確実に「汚染管理」するために、あらゆる構成要素のアプローチやレベルがプロセスや製品の種類に見合っていることと理解することができる。プロセスや製品の種類によっては、アネックス1の意図するところは、以下の4点を保証するための適切なアプローチとして理解することができる

- 無菌性保証
- バイオバーデン管理/低バイオバーデン
- パイロジェン/エンドトキシン管理
- 外来粒子状物質管理。

まとめると、アネックス1の意図を実現するための施策の全体像は、アネックス1に定義されている「汚染管理戦略」として要約することができる：

「汚染管理戦略(CCS) – プロセス性能や製品品質を保証する製品やプロセスの最新の理解から導き出された、微生物やパイロジェン、微粒子に対する計画された一連の管理。  
管理には、原薬や添加剤、製剤材料、成分、施設や設備の稼働状態、インプロセス管理、最終製品の規格、関連するモニタリングと管理の方法や頻度に関するパラメータや特性が含まれる。」

汚染源(ウイルスや交差汚染など)になる可能性がある追加的な要因が明らかになった場合は、必要に応じて、CCSに含めること(添付2、3、参照)。

### 3. Contamination Control Strategy (CCS) – the Elements listed in Annex 1

Like a Site Master File (SMF), which provides an overview of the facility, the CCS document provides an overview of the totality of contamination control measures and their linkage to an overall strategy, the CCS.

The proposed elements to be considered for the CCS are listed in Annex 1:

*"2.5 The development of the CCS requires detailed technical and process knowledge. Potential sources of contamination are attributable to microbial and cellular debris (e.g. pyrogen, endotoxin) as well as particulate (e.g. glass and other visible and sub-visible particles).*

*Elements to be considered within a CCS should include (but are not limited to):*

Design of both the plant and processes including the associated documentation  
Premises and equipment.

Personnel.

Utilities.

Raw Materials Control – including in-process controls.

Product containers and closures.

Vendor approval – such as key component suppliers, sterilization of components and single use systems(SUS), and critical services providers.

Management of outsourced activities and availability/transfer of critical information between parties, e.g. contract sterilisation services.

Process risk assessment.

Process validation.

Validation of sterilisation processes.

Preventative maintenance – maintaining equipment, utilities and premises (planned and unplanned maintenance) to a standard that will ensure there is no additional risk of contamination.

Cleaning and disinfection.

### 3. 汚染管理戦略 – アネックス1に挙げられている要因

サイト・マスター・ファイル(SMF)に、施設の概要が記載されているように、CCS文書には汚染管理対策の全体像及びその管理対策と戦略全体であるCCSとの関連性の概要が記載される。

CCSで検討すべき提案された要素は、アネックス1に記載されている：

「2.5 CCSの開発には、詳細な技術的知識やプロセス知識が必要である。潜在的な汚染源は、微生物や細胞の破片(パイロジェン、エンドキシンなど)や粒子状物質(ガラス、その他の可視・準可視粒子など)に起因するものである。

CCS で考慮すべき要素には、少なくとも、以下を含めること：

- ① プラントとプロセスの設計と関連文書の作成
- ② 施設と設備
- ③ 職員
- ④ ユーティリティ
- ⑤ 原料管理-含インプロセス・コントロール
- ⑥ 製品容器と栓
- ⑦ ベンダーの承認 – 主要成分の供給業者、部品やシングル・ユース・システム(SUS)の滅菌、クリティカルなサービスのプロバイダーなど
- ⑧ 外部委託活動の管理と例えば、滅菌委託サービスなどの関係者間のクリティカルな情報の利用性／伝達
- ⑨ プロセスのリスク評価
- ⑩ プロセスバリデーション
- ⑪ 滅菌プロセスのバリデーション
- ⑫ 予防的なメンテナンス - 追加的な汚染リスクがないことを保証する基準まで、設備、ユーティリティ、施設(計画的・非計画的に)をメンテナンスすること
- ⑬ 洗浄と消毒

Monitoring systems - including an assessment of the feasibility of the introduction of scientifically sound, alternative methods that optimize the detection of environmental contamination

Prevention mechanisms – trend analysis, detailed investigation, root cause determination, corrective and preventive actions (CAPA) and the need for comprehensive investigational tools.

Continuous improvement based on information derived from the above.

Acknowledging that this listing provides headers and keywords, it is not exhaustive. Therefore, deeper consideration has to be given to the elements, sub-structures should be implemented, and even new elements may need to be introduced, depending on the specific contamination control requirements for individual products and processes. Following are four examples of additional elements that could play a role depending on the manufacturing or product conditions:

xvii. Pest Control

xviii. Virus Safety

xix. Deviation Management/CAPA

xx. Aseptic Process Simulation

The document's structure is not predetermined and can be based, for example, on the table of contents of Annex 1, on the order of enumeration according to Chapter 2.5, or even be designed individually.

⑭ モニタリングシステム - 環境汚染の検出を最適化する科学的に健全な代替手法の導入可能性の評価を含む

⑮ 予防の仕組み - 傾向分析、詳細な調査、根本原因の特定、是正措置・予防措置 (CAPA)、包括的な調査ツールの必要性

⑯ 上記から得られた情報に基づく継続的な改善」

このリストでは、見出しとキーワードを示したが、網羅的なものではない。したがって、個々の製品やプロセスに応じて、要素をより深く検討し、下位構造を実施すること、場合によっては新しい要素を導入する必要が生じることもある。以下に、製造や製品の状態に応じて、何らかの役割を担う可能性がある、追加的な要素の例を4つ挙げる：

⑰ 防虫管理

⑱ ウイルス安全性

⑲ 逸脱管理/CAPA

⑳ 無菌プロセス・シミュレーション

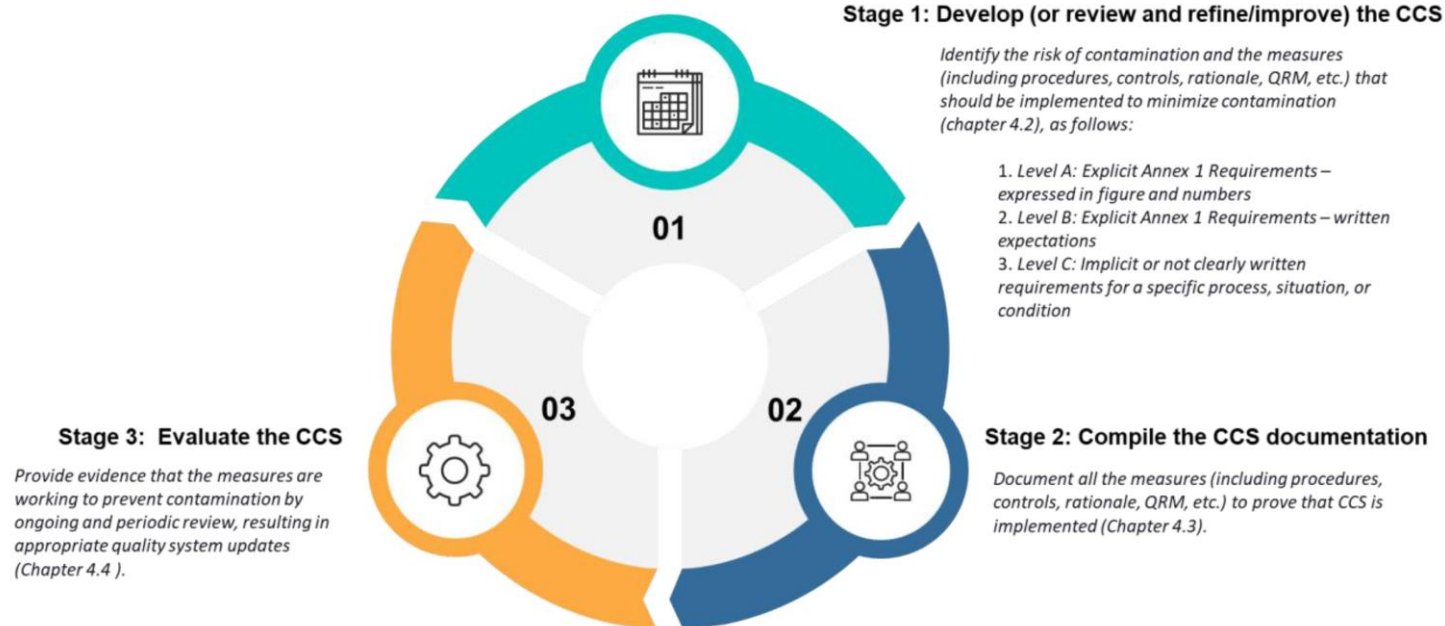
文書の構成は決まっておらず、例えば、アネックス1の目次や2.5章の順序に基づいてもよく、個別に設計してもよい。



#### 4. Development and Documentation of a Company's CCS

Consultation with industry partners has shown that there are different statuses of "CCS-readiness." However, the consultation also revealed that the interpretation of the term "strategy" is not the same among all involved partners. On the one hand, "strategy" is understood as "The way to implement CCS," and on the other hand, it is understood as "the approach to demonstrate that the CCS is in place." Also, some companies use the term Contamination Control Program as a synonym to the CCS.

Figure 1: Contamination Control Strategy Implementation Process



#### Stage 1: CCSの策定(或いは、レビューと改善)

以下に示すように、汚染リスクと汚染を最低限に抑えるために実施すべき(手順、管理、根拠、QRMなどを含む)対策を特定する(4.2章)：

- 1.レベルA：明確なアネックス1の要件－図や数字で表現
- 2.レベルB：明確なアネックス1の要件－記載されている期待
- 3.レベルC：具体的なプロセスや状況、条件について明記されていない要件

#### 4. 企業におけるCCSの策定および文書化

業界のパートナーとの協議により、「CCSの策定」の状態が異なることが分かった。しかし、この協議では、「戦略」という用語の解釈が、関係する全てのパートナー間で同じでないことも明らかになった。一方では、「戦略」は「CCS実施方法」と理解され、他方では「CCSが実施されていることを示すためのアプローチ」と理解される。また、CCSの同義語として「汚染管理プログラム」という用語を使う企業もある。

図1：汚染管理戦略の実施プロセス





#### 4.1. The "3-Stage-Approach"

Thus, the ECA came to the 3-stage-approach to achieve "CCS-readiness."

- Stage 1: Development (or review and refinement/improvement) of the CCS
- State 2: Compilation of the CCS documents
- Stage 3: Evaluation of the CCS

This document is intended to provide guidance for two possible cases:

1. For a new plant, new equipment, e.g., for:
  - o Mapping of the manufacturing processes to identify possible sources of contamination.
  - o Carry out a risk assessment to evaluate the risk of contamination.
  - o Establish preventive measures and their controls in a holistic system (including the definition of responsibilities).
  - o Assess and manage the residual risk of contamination.
2. For an existing facility that has already carried out a risk assessment, e.g., for:
  - o Evaluation of existing contamination control measures
  - o Analysis and overview of possible gaps
  - o Risk assessment and, if necessary, the addition of further measures and integration into the overall system (including determination of responsibilities)
  - o Manage the residual risk of contamination.

The table below supports the user to assess the status of "CCS-readiness implementation" and indicates the required activities:

#### 4.1. 「3段階アプローチ」

このように、ECAは、「CCS対応」を達成するための3ステージ・アプローチを設定することにした。

- －ステージ 1：CCSの策定(やレビューと改善)
- －ステージ 2：CCS文書の編集
- －ステージ 3：CCSの評価

この文書は、考えられる2つのケースを想定してガイダンスを提供することを目的としている：

1. 新工場や新設備に対して、例えば：
  - 製造プロセスをマッピングし、考えられる汚染源を特定する。
  - リスクアセスメントを実施し、汚染のリスクを評価する。
  - 全体的なシステムで予防策とその管理を確立する(責任の明確化を含む)。
  - 汚染の残存リスクを評価し、管理する。
2. 既にリスクアセスメントを実施した既存の施設に対して、例えば：
  - 既存の汚染管理対策の評価
  - 可能性のあるギャップを分析と概要
  - リスク評価と、必要に応じて、対策の追加と全体システムへの統合(責任の決定を含む)
  - 残存する汚染リスクを管理する。

次の表は、「CCS対応実施」の状況进行评估するためにユーザーをサポートし、必要な活動を示している：

Company 企業が、	Stage 1: Develop the CCS	Stage 2 : Compile the CCS-Documents	Stage 3 : Evaluate the CCS
is new in sterile manufacturing has little experience  無菌製剤製造の経験が浅い	<ul style="list-style-type: none"> <li>... Identify what needs to be done to ensure contamination control 汚染管理のために何をすべきか明らかにする</li> <li>... Apply the principles of QRM* QRMの原則を適用する</li> <li>... Prepare the documentation ドキュメントを準備する</li> </ul>		
is in a matured state  成熟した状態にある	<p>Review the existing contamination control measures based on the principles of QRM*: QRM*の原則に基づき、既存の汚染防止対策を見直す :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>... Critically review existing concepts 既存のコンセプトを批判的に見直す</li> <li>... Gap assessment and missing elements. (Refer to attachment 1) ギャップ分析と不足要素。(添付1、参照)</li> <li>... Prepare the documentation, rationale, etc. 資料、根拠資料などを準備する。</li> </ul>	<p>Compile the documentation in an easily accessible/readable structured way; in Attachment 2 or 3.</p> <p>Refer to Section 4.3</p> <p>アクセスしやすく・読みやすい構造でドキュメントを編集する ; 添付ファイル2や3に</p> <p>セクション 4.3、参照</p>	<p>Refer to section 4.4</p> <p>セクション4.4、参照</p>
has broad and proven experience  幅広い経験と実績を持っている	<p>CCS is fully implemented: - re-assess the existing gap assessment to confirm compliance:</p> <p>CCSが完全に実施されている : - 既存のギャップ分析を再評価し、準拠していることを確認する :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>... Confirmed • go to Stage 2! 適 • ステージ2へ</li> <li>... Not confirmed • • cover the missing elements (apply QRM principles). 不適 • • 不足分を補う (QRMの原則を適用する)</li> </ul>		

## 4.2. Stage 1: Develop the CCS

### 4.2.1. The principles

Developing a CCS must be based on an in-depth understanding of the specific processes and products, fundamental and scientific know-how in sterile manufacturing, QRM, and contamination control. Fundamental requirements are laid down in numerous guidelines, regulations, codes and standards, and technical reports, which outline state-of-the-art approaches. A list of these reference documents is provided as Attachment 4, "Guiding documents," which does not claim to be exhaustive.

The term "the element" refers to the elements No. i. – xvi. (Refer to Section 3) and additional elements of relevance in connection with contamination control. The steps mentioned in the enumeration above (bullet points) provide the underlying principle for the CCS.

The following sections provide some suggestions for the CCS development based on the three different stages (further elaborated under items 4.2.2. – 4.2.4), keeping in mind that the fundamental principle is QRM, the steps of which may be summarized as follows:

1. Understand the impact of a change in elements of the CCS
2. Identify what could present a risk for product and/or patient safety
3. Develop measures to eliminate the risks or reduce them to an acceptable level (residual risks) or to provide evidence that the risks are under control
4. Perform and/or implement the measures and ensure the resulting tasks and procedures are reliably implemented
5. Document the evidence of the actions taken
6. Evaluate the effectiveness of the measures (e.g., controls, procedural, structural, etc.) in place and identify improvements to be implemented where needed

Please note: These steps 1-6 are not an explicit part of any guideline. However, they are derived from the general idea of QRM and can be deduced from, e.g., ICH Q9 Quality Risk Management.

## 4.2. CCSの策定

### 4.2.1. 原則

CCSの策定は、特定のプロセスや製品に関する深い理解、無菌製造やQRM、汚染管理に関する基礎的・科学的ノウハウに基づいていなければならない。

基本的な要件は、多くのガイドラインや規則、コード、標準、技術報告書等に規定され、最新の手法が概説されている。これらの参考文献のリストを添付資料4「ガイド文書」に示すが、網羅的なものではない。

「要素」という用語は、No. ①～⑯の要素(セクション3、参照)及び汚染管理に関連性のある追加的要素を指す。前述(箇条書き)の列挙したステップは、CCSの基本原則を示している。

以後のセクションでは、基本原則はQRMであることを念頭に、3つの異なるステージ(4.2.2. ～ 4.2.4. で詳しく説明)に基づくCCS策定に向けたいくつかの提案を上げるが、そのステップは以下のように要約される：

1. CCSの要素が変化した場合の影響を理解する
2. 製品や患者の安全に対するリスクとなり得るものを特定する
3. リスクを除去する、或いは許容できる(残存リスク)レベルまで低減する、  
或いはリスクが管理されていることを示す証拠を用意するための対策を講じる
4. 対策を遂行／実施する、および結果としての仕事や手順が確実に実施されていることを保証する
5. 実施した活動の証拠を文書化する
6. 講じた(管理、手順、構造などの)対策の有効性を評価し、必要に応じて実施する改善策を特定する

注意：上記手順1から6は、どのガイドラインにも明記されていない。QRMの一般的な考え方から派生したものであり、例えばICH Q9「品質リスクマネジメント」から推測することができる。

Steps 1 to 3 are about preparing and documenting the risk assessments.

The measures may be one-time, periodic, or permanent activities. Typical measures performed in step 4 are:

- Qualification of related systems
- Validation of manufacturing processes, cleaning, decontamination, sterilization processes, etc.
- Monitoring
- Preparation and implementation of Standard Operating Procedures (SOPs)
- Definition, implementation of the controls (e.g., In-Process-Control "IPC", QC release testing)
- Training of personnel

Step 5 documents the historical results of the measures identified in step 4. Finally, step 6 is about trending and analysing the historical results of the measures to identify the remedial action/improvement needed in the process.

Note: To make this CCS **holistic document** clear and the ideas applicable for a broad spectrum of readers, the ECA has renounced identifying and describing situations where the general approaches may not be applicable; furthermore, the document is not focused on processes with idiosyncrasies. It is – as in any case – the pharmaceutical manufacturer's responsibility to select and apply the correct approach for its products and processes. The included case studies are to illustrate the general approaches.

#### 4.2.1.1 Degree of detail

The requirements in Annex 1 are divided into different levels of details, and three different levels may be identified:

Level A: Explicit requirements: expressed in figures and numbers; refer to section 4.2.2.

Level B: Explicit requirements: described in words; refer to section 4.2.3.

Level C: Implicit or unclearly defined requirements for a specific process, situation, or condition; refer to section 4.2.4.

手順1から3は、リスクアセスメントの準備と文書化に関するものである。

対策は、一度きりの活動や定期的な活動、恒常的な活動になることがある。ステップ4で実施される代表的な対策は：

- 関連システムのクオリフィケーション
- 製造プロセスや洗浄、除染、滅菌プロセス等のバリデーション
- モニタリング
- 標準操作手順書(SOP)の作成と実施
- 管理(例えば、インプロセス管理、QC出荷試験)の定義と実施
- 職員の訓練

ステップ5では、ステップ4で特定された対策の過去の結果を文書化する。最後に、ステップ6では、対策の過去の結果を傾向分析し、プロセスに必要な改善策／改良点を特定する。

注：CCS全体像を明確にし、幅広い読者に適用できるようにするため、ECAは、一般的なアプローチが適用できない状況を特定し、説明することを断念した。さらに、本書は、特殊なプロセスを対象としたものではない。自社の製品やプロセスに適したアプローチを選択し、適用することは、他の場合と同様、医薬品製造業者の責任である。本書のケーススタディは、一般的なアプローチを説明するためのものである。

#### 4.2.1.1. 詳細さの程度

アネックス1の要件は、異なったレベルの詳細に分かれており、3つの異なるレベルが確認される：

レベルA：明確な要件：図や数値で表現される；セクション4.2.2、参照。

レベルB：明確な要件：言葉で記載される；セクション4.2.3、参照。

レベルC：特定のプロセスや状況、条件に対し暗黙の、  
或いは曖昧に定義された要件；セクション4.2.4、参照。

**4.2.2. Level A: Explicit Annex 1 Requirements – expressed in figures and numbers**

The level A objective is to list the different Annex 1 requirements, compared to the processes, procedures, and the surrounding manufacturing environment. Explicit Annex 1 requirements may not always be fully applicable depending on the topic, yet QRM can be applied to ascertain compliance. Identified requirements need to be documented and justified in a company's Pharmaceutical Quality Systems (PQS). At the end of level A, the manufacturer should have gap-assessed processes against the Annex 1 requirements and should have identified remediation measures to put in place.

Example: Table 1: Maximum permitted airborne particulate concentration during classification.

**4.2.2. レベルA：明確なアネックス1の要件…図や数値で表現される**

レベルAの目的は、プロセスや手順、周辺をとりまく製造環境と比較して、異なるアネックス1の要件をリスト化することである。アネックス1に記載されている明確な要件は、トピックによっては常に完全に適用できるとは限らないが、QRMを適用して適合性を確認することはできる。特定された要件は、自社の医薬品品質システム(PQS)にて文書化し、正当化する必要がある。レベルAの終了時には、製造業者はアネックス1の要件に対するプロセスのギャップ分析を行い、実施すべき改善策を明確にしているはずである。

例：表1：分類中の最大許容浮遊微粒子濃度

**Table 1: Maximum permitted airborne particulate concentration during classification**

**表1：分類中の最大許容浮遊微粒子濃度**

Grade	Maximum limits for particulates $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximum limits for particulates $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	Not applicable	Not applicable
B	3 520	352 000	Not applicable	2 900
C	352 000	3 520 000	2 900	29 000
D	3 520 000	Not defined <sup>(a)</sup>	29 000	Not defined <sup>(a)</sup>

<sup>(a)</sup> For Grade D, in operation limits are not defined. The company should establish in operation limits based on a risk assessment and historical data where applicable.  
グレードDの場合、作業時の限度値は規定されていない。必要に応じて、リスクアセスメントと過去のデータに基づいて、運用上の制限を設定すること。

#### 4.2.3. Level B: Explicit Annex 1 Requirements – described in words

The majority of requirements in Annex 1 are described in the text; some are clear or unambiguous, whereas others require interpretation and adaptation to specific situations.

Thus, in many cases, QRM has to be applied for the implementation of these requirements. The QRM approach has to be used for each element No. i. – xvi. and other elements of relevance in connection with Contamination Control.

Examples:

##### Example 1

*"6.17 A suitable sampling schedule should be in place to ensure that representative pure steam is obtained for analysis on a regular basis. Other aspects of the quality of pure steam used for sterilisation should be assessed periodically against validated parameters. These parameters should include the following (unless otherwise justified): non-condensable gases, dryness value (dryness fraction) and superheat."*

##### Example 2

*"4.11 The transfer of materials, equipment, and components into the grade A or B areas should be carried out via a unidirectional process. Where possible, items should be sterilised and passed into these areas through double-ended sterilisers (e.g. through a double-door autoclave or depyrogenation oven/tunnel) sealed into the wall. Where sterilisation upon transfer of the items is not possible, a procedure which achieves the same objective of not introducing contamination should be validated and implemented, (e.g. using an effective transfer disinfection process, rapid transfer systems for isolators or, for gaseous or liquid materials, a bacteria-retentive filter)."*

For the requirements outlined in 4.11, the intention of the requirements has to be understood and interpreted for the specific processes, and for this QRM has to be applied. Annex 1 can only describe a general set of measures (minimum requirement), which needs to be supplemented and specified by the manufacturer based on QRM on the real processes, installations, and conditions.

#### 4.2.3. レベルB：明確なアネックス1の要件…言葉で記載される

アネックス1の要件の大半は本文中に記述されている；明確または曖昧でないものもあるが、特定の状況によって解釈や適応を必要とするものもある。

したがって、要件の実施にはQRMの適用が必要な場合が多い。QRMのアプローチは、①～⑯の各要素、及び汚染管理に関連する他要素に使用されなければならない。

例：

##### 例1

「適切なサンプリング計画を整備し、定期的に分析用の代表ピュア蒸気が得られることを保証すること。滅菌に使用するピュア蒸気の品質についての他の側面として、バリデートされたパラメータに対して定期的に評価すること。これらのパラメータには、(特に正当な理由がない限り)、非凝縮性ガス、乾燥度(乾燥率)、過熱度が含まれること。」

##### 例2

「4.11 グレードAやBエリアへの原料、機器、部品の移送は、一方向プロセスで実施すること。可能であれば、物品は滅菌し、これらの区域には壁中に密閉された両端滅菌器(例えば、両開きオートクレーブや脱パイロジェン炉／トンネル)を通して移動させること。物品の移送時の滅菌が不可能な場合、汚染させないという同じ目的を達成する手順をバリデートし、実施すること(例えば、効果的な移送除染プロセス、アイソレータ用迅速移送システム、気体や液体物質用の細菌保持フィルタの使用など)。」

4.11 で概説した要件については、要件の意図を理解し、特定のプロセスについて解釈する必要があり、そのためにQRMを適用しなければならない。アネックス1は、一般的な対策(最低限の要件)を記述することができるだけであり、実際のプロセスや設備、条件に関するQRMに基づいて、製造業者が補足し特定する必要がある。



Some examples for questions, which may result from 4.11:

- Is the installed (planned) unidirectional flow an appropriate risk mitigation measure?
- Can the material be sterilized at that stage as needed for mitigation?
- Is the installed (planned) double-ended sterilizer appropriately mitigating the risk?
- Can depyrogenation or sterility be proven where needed?

Questions as provided above as examples need to be considered, and risks and risk mitigation, respectively reduction needs to be addressed and documented following the QRM procedure.

For the explicit requirements, Annex 1 allows to use of alternative approaches and support them with rationales:

*"2.2 Where alternative approaches are used, these should be supported by appropriate rationale, risk assessment and mitigation, and should meet the intent of this Annex."*

The rationales may be developed and documented in risk assessments.

#### **4.2.4. Level C:**

**Implicit or vaguely defined requirements for a specific process, situation, or condition**

Where requirements are implicit, it is mandatory to apply the QRM principles stringently; Steps 1-6 have been presented in Section 4.2.1.

QRM process and the respective results are required to be documented.

**For example:**

4.11の結果生じる質問の例：

- － 設置(予定)された一方向フローは、適切なリスク低減策か？
- － その段階で、低減策に必要な原料の滅菌は可能か？
- － 設置(予定)された両端滅菌機は、リスクを適切に低減しているか？
- － 脱パイロジェンや滅菌性は、必要に応じて証明できるのか？

上記で例示したような質問を検討し、QRM手順に従って、リスクとリスク低減にそれぞれ取り組み、文書化する必要がある。

明確な要件については、アネックス1は、代替的なアプローチを使用し、その根拠でサポートすることを認めている：

「2.2 代替手段を用いる場合、適切な根拠、リスクアセスメント、緩和策によりサポートされ、本アネックスの意図に適合していること。」

この根拠は、リスク評価の中で展開し、文書化しても構わない。

#### **4.2.4. レベルC：**

**特定のプロセスや状況、条件に対する暗黙の要件や曖昧に定義された要件**

要件が曖昧である場合、QRM原則を厳格に適用することが必須である；ステップ1～6は、セクション4.2.1に提示されている。

QRMプロセスやそれぞれの結果は文書化する必要がある。

**例：**

*"9.31 Microorganisms detected in the grade A and grade B areas should be identified to species level and the potential impact of such microorganisms on product quality (for each batch implicated) and overall state of control should be evaluated. Consideration should also be given to the identification of microorganisms detected in grade C and D areas (for example where action limits or alert levels are exceeded) or following the isolation of organisms that may indicate a loss of control, deterioration in cleanliness or that may be difficult to control such as spore-forming microorganisms and moulds and at a sufficient frequency to maintain a current understanding of the typical flora of these areas."*

#### 4.3. Stage 2: Compile the CCS Documentation

When having the CCS with all its elements in place, the next challenge is to compile the CCS document, i.e., compile the individual documents to have them readily accessible during routine operations and inspections.

As there may be many documents, the questions are: How to compile them in one document to have good documentation, verification, and easy access to them?

The CCS document has to compile or mostly reference documents providing evidence that the CCS with its elements and correlation are reliably implemented. Such documents are mainly:

- Risk Assessments / Risk Analyses
- Qualification and Validation reports
- Maintenance programs (including calibration programs)
- Monitoring and controls plans (e.g., IPC, QC release instructions)
- SOPs / policies / working instructions, etc.
- Master batch records, product specifications (e.g., QTPP document), and release specifications
- Raw or starting material specifications

「9.31 グレードA とグレードBの区域で検出された微生物は、種レベルまで特定し、そのような微生物が製品品質(関係する各バッチについて)や全体の管理状態に及ぼす潜在的影響を評価すること。また、グレードC とグレードDの区域で検出された微生物(例えば、アクション・リミットやアラートレベルを超える場合)、或いは管理の喪失や清潔さの悪化を示す可能性のある生物、芽胞形成微生物やカビなどの管理が困難な生物を単離後、これらの区域の典型的な細菌フローラの現状の理解を維持するために十分な頻度で検討すること。」

#### 4.3. ステージ2 : CCS文書の編集

全ての要素が揃ったCCSができたとき、次の課題はCCS文書の編集、すなわち日常業務や査察時に容易にアクセスできるきょうに、個々の文書をまとめることである。

文書の数が多くなることもあることから、問題は：それらをどのようにして一つの文書にまとめれば、良い文書になり、検証でき、容易にアクセスできるようになるのか？

CCS文書は、要素と相関関係を伴ったCCSが確実に実施されていることを示す証拠となる文書を編集、すなわち大部分は参照しなければならない。

そのような文書は、主として：

- － リスクアセスメント/リスク分析
- － クオリフィケーションとバリデーション報告
- － メンテナンス・プログラム(キャリブレーションプログラムを含む)
- － モニタリングと管理計画(インプロセス管理、QC出荷指図など)
- － SOP/ポリシー/作業指図等
- － マスターバッチ記録、製品規格(目標製品品質プロファイルなど)、および出荷規格
- － 原材料または出発原料の規格

- General QA documents
- Approved documents, rationales, strategies, etc.
- Monitoring results
- Trending results and reports (e.g., historical EM, Continuous Process Verification "CPV," etc.)
- Complaint management and complaints related to potential contamination during manufacturing, e.g., foreign particulates

For this purpose, the ECA has prepared templates to compile CCS documents; **attachment 2 and attachment 3**. The attachments show what this document can look like. However, no experience is available regarding regulatory inspections, as the corresponding revision of Annex 1 has not yet been finalized and set effective.

The CCS Document template (Attachment 3) follows the structure of the elements No. i. – xvi. It has the main chapter for each element and numerous sub-chapters for more details. Furthermore, it allows adding more chapters as considered necessary, depending on the individual products, processes, and conditions.

In its chapters and sub-chapters, the document mentions relevant elements to be considered for the CCS. Thus, it is the "backbone," providing the platform to briefly summarize the main ideas for the respective section and add references to the respective documents.

#### 4.4. Stage 3: Evaluate the CCS

The intent of the CCS is not only to document all the measures and controls in a holistic document. It also allows manufacturers to have a holistic view of their contamination control measures and how well it prevents contamination.

As explicitly suggested by Annex 1: *"2.6 The CCS should consider all aspects of contamination control with ongoing and periodic review resulting in updates within the pharmaceutical quality system as appropriate.."*

- 一般的なQA文書
- 承認文書、根拠、戦略等
- モニタリングの結果
- トレンド分析結果と報告(環境モニタリングのこれまでの結果、継続的工程確認等)
- 苦情管理や異物微粒子など、製造中の潜在的な汚染に関する苦情

このため、ECAはCCS文書をとりまとめるためのテンプレート(添付資料2、3)を用意した。添付資料には、この文書がどのようなものであるかがこの添付に示されている。しかし、アネックス1が現在改訂中であり、発効していないため、規制当局の査察については経験はない。

CCS文書のテンプレート(添付資料3)は、①～⑩までの要素に沿った構成になっており、各要素の主チャプターとサブチャプターを多数設けている。さらに、個々の製品やプロセス、条件により、必要と考えられる章を追加することができる。

そのチャプターやサブチャプターには、CCSで検討すべき関連要素が記載されている。したがって、この文書は、各セクションの主要なアイデアを簡潔にまとめ、各文書への参照を追加するためのプラットフォームを提供する「バックボーン」である。

#### 4.4. ステージ3 : CCSの評価

CCSの意図は、全ての対策と管理を全体的な文書として記録することだけではない。また、製造業者は汚染管理対策とそれがどの程度汚染を防いでいるかを全体的に把握することができる。

アネックス1で明確に示しているように：「2.6 CCS により、汚染コントロールのあらゆる側面を考慮し、継続的・定期的な見直しを行い、必要に応じて、医薬品品質システムの更新を行うこと。」

Manufacturers have to review/analyse data gathered by controls to define if:

1. The measures are working in preventing contamination.
2. The residual risk of contamination is still acceptable based on defined regulatory and process limits and parameters.
3. The CCS should be reviewed and improvements implemented as applicable.

The frequency of a periodic CCS review depends on several variables that the manufacturers have to identify, for example:

- Change in the process; the change control should trigger the review of the existing risk assessments where necessary.
- Deviations that may conclude that the contamination program in place is lacking and trigger the review of existing risk assessments where necessary.
- Introduction of new equipment, a new product that would lead to the creation or review of existing risk assessments
- Results from routine data trending and analysis that indicate a potential gap in the CCS

Any defined frequency could be modified on a risk-based approach (e.g., absence of trends, deviations)

製造業者は管理により集められたデータをレビュー/分析し、以下を明確にする必要がある：

1. 対策が汚染防止に効いている。
2. 汚染の残存リスクは、規定された規制及びプロセス・リミットとパラメータに基づき、まだ許容できる。
3. CCSをレビューし、必要に応じて改善を実施すること。

定期的なCCSレビューの頻度は、製造業者が特定する必要があるいくつかの変数に依存する、例えば：

- プロセスの変更；変更管理は、必要に応じて、既存のリスクアセスメントの見直すきっかけとなること。
- 実施中の汚染プログラムが不足していると判明し、必要に応じて既存のリスクアセスメントを見直すきっかけとなるような逸脱。
- リスクアセスメントを新たに策定する、または既存のリスクアセスメントの見直すきっかけとなる設備や新製品の導入。
- 日常的なデータの傾向分析から、CCSの潜在的なギャップが示される結果。

規定された頻度であっても、リスクベースのアプローチで修正される可能性がある(例えば、トレンド無し、逸脱)。

## 5. Responsibilities/Ownership

Related responsibilities and required resources within an organization need to be clarified to bring a strategy to life and translate it into daily operations. As defined in Chapters 1 and 2 of the EU GMP part 1 and also in EU GMP part 2, the general responsibility for quality lies with the senior management. However, responsibility for individual sub-areas may be delegated to qualified staff, depending on their expertise, qualifications, training, and responsibilities as listed in their respective job descriptions. Accordingly, the responsibilities for the ongoing review and updating of a CCS should also be defined and documented, i.e., an "oversight" position that receives any change notifications or changes control information from the subareas (of the different elements) and initiates discussion on potential adjustments CCS. For this, an option could be to integrate into any change control an assessment of whether or not the intended change could impact Contamination Control.

## 6. Future challenges in the holistic evaluation of the CCS performance

Our industry tends to use a one-level or two-level model to analyze the data and trend them (e.g., EM data, bioburden data, release, or stability data vs. time). This type of model analysis only allows to view in a silo and rely on an expert to confirm a correlation between the data. Still, this may lead to subconscious bias in the conclusion made by the expert. Consequently, using a multi-level model data analysis is suggested to have a holistic view. Using a multi-model data analysis would allow confirming the interlink between KPIs if any.

One of the challenges that manufacturers may encounter is a holistic view of big quantities of data gathered by the control systems in place.

Annex 1 stipulates that manufacturers have approaches to use such data and do not purely rely on product testing.

## 5. 責任/オーナーシップ

戦略を実現し、日常業務に反映させるためには、組織内の関連する責任や必要なリソースを明確にする必要がある。EU GMP Part 1 及びPart 2 の第1章、第2章に定義されているように、品質に関する一般的な責任は上級管理職にある。しかし、個々のサブエリアに対する責任は、それぞれの職務記述書に記載されている専門知識、資格、訓練、及び責任に応じて、適格なスタッフに委任することができる。したがって、CCSの継続的なレビューと更新の責任も定義し・文書化する、すなわち、異なるサブ領域からの変更通知や変更管理情報を受け取り、潜在的なCCSの調製に関する議論を開始する「監督」職を置くこと。このため、意図した変更が汚染管理に影響を与えるかどうかの評価を変更管理に組み込むという選択肢もある。

## 6. CCS実績の包括的評価における今後の課題

我々の業界では、1レベルや2レベルのモデルを使ってデータを分析し、そのトレンド(例えば、環境モニタリングデータ、バイオバーデンデータ、出荷、安定性データ対時間)を把握する傾向がある。この種のモデルを使用した分析は、サイロ的(狭い範囲)にしか物事を見ることができず、データの相関関係を確認するためには専門家に頼るしかない。

しかし、これでは専門家が下した結論に無意識のうちにバイアスがかかってしまう可能性がある。そのため、全体像を把握するために、マルチ・レベルのモデルを用いたデータ分析が提案されている。マルチ・モデルのデータ分析により、KPI間の相互関係があれば確認することができる。

製造業者が直面する課題のひとつは、管理システムにより収集された大量のデータの総合的な判断かも知れない。

アネックス1では、製造業者がそのようなデータを利用するための手段を持ち、単に製品試験に頼らないように明記されている。

*"2.7 The manufacturer should take all steps and precautions necessary to assure the sterility of the products manufactured within its facilities. Sole reliance for sterility or other quality aspects should not be placed on any terminal process or finished product test."*

Consequently, manufacturer can not only rely on the sterility or other quality aspects (release testing) to ensure product is safe of contaminant.

Some manufacturers may turn to big data analytics that allows analysing KPIs at multi-model rather than a one model analysis. Big data analytics tends to offer its user the possibility to capture, store, analyze, share, transfer, visualize and query.

The goal is to identify and collect the data/information needed to present a holistic view and help make decisions. The question to ask is what data can help the manufacturers to evaluate the CCS?

When evaluating the performance, the CCS cross-functional team may want to involve a statistician or a data scientist to help analyze the data. In the future, the goal may be to confirm that the data analysed helps to look ahead (proactive) rather than behind (reactive).

「2.7 製造業者は、その施設内で製造された製品の無菌性を保証するために、必要なすべての処置や予防策を講じること。無菌性やその他の品質的な側面に対する信頼は、最終工程や完成品の試験だけに依存しないこと」。

したがって、製造業者は製品が汚染物質に対し安全であることを保証するために、無菌性やその他品質的な側面(出荷試験)だけに頼ることはできない。

製造業者によっては、ひとつのモデルの分析ではなく、複数のモデルでKPIを分析できるビッグデータ解析に目を向けるかも知れない。ビッグデータ解析は、取得や保存、分析、共有、転送、可視化、照会の可能性をユーザーに提供する傾向がある。

目標は、全体像を提示し、意思決定を助けるために必要なデータや情報を特定し、収集することである。問題は、製造業者がCCSを評価するのに役立つデータとは何かということである。

実績を評価する際、CCSの部門横断的チームは、データ分析をするために統計学者やデータサイエンティストを参加させたいと思うこともあるでしょう。将来的には、分析したデータが、後ろ向き(reactive)ではなく、前向き(proactive)に役立つことを確認することが目標となるかもしれない。