

事 務 連 絡  
平成 2 7 年 7 月 8 日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課

「PIC/S の GMP ガイドラインを活用する際の考え方について」  
の一部改正について

医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム（以下「PIC/S」という。）の GMP ガイドラインを参考として活用する際の考え方については、平成 2 4 年 2 月 1 日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡「PIC/S の GMP ガイドラインを活用する際の考え方について」（以下「事務連絡」という。）及び平成 2 5 年 3 月 2 8 日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡「PIC/S の GMP ガイドラインを活用する際の考え方について」の一部改正についてにより示したところである。

今般、平成 2 6 年 3 月 1 日（アネックス 2 及び 1 4）及び平成 2 7 年 4 月 1 日（アネックス 1 5）に同ガイドラインが改訂されたことから、事務連絡のうち下記に示す項目について、別紙のとおり改正することとしたので、貴管下関係業者等に対し周知徹底方御配慮願いたい。

記

別紙（3）	PIC/S	GMP ガイドライン	アネックス 2
別紙（1 3）	PIC/S	GMP ガイドライン	アネックス 1 4
別紙（1 4）	PIC/S	GMP ガイドライン	アネックス 1 5



## 別紙(3) PIC/S GMPガイドライン アネックス2

原文	和訳
MANUFACTURE OF BIOLOGICAL MEDICINAL SUBSTANCES AND PRODUCTS FOR HUMAN USE	ヒト用生物学的医薬品用原薬及び医薬品(製剤)の製造
SCOPE	適用範囲
The methods employed in the manufacture of biological medicinal substances and products are a critical factor in shaping the appropriate regulatory control. Biological medicinal substances and products can be defined therefore largely by reference to their method of manufacture. This annex provides guidance on the full range of medicinal substances and products defined as biological.	生物学的医薬品用原薬及び医薬品(製剤)の製造方法は、適切な規制管理を形成するうえで重要な因子である。従って生物学的医薬品用原薬及び医薬品(製剤)は主にその製造方法に基づいて規定することができる。本アネックスは生物学的として定義されるすべての医薬品用原薬及び医薬品(製剤)についてのガイダンスを提供する。
This annex is divided into two main parts:	本アネックスは大きく2つに分けられる。
a) Part A contains supplementary guidance on the manufacture of biological medicinal substances and products, from control over seed lots and cell banks or starting material through to finishing activities and testing.	a) パートAは生物学的医薬品用原薬及び医薬品(製剤)のシードロット及びセルバンクあるいは原料の管理から最終製剤化及び試験に至る生物医薬品の製造に関する補足的なガイダンスで構成されている。
b) Part B contains further guidance on selected types of biological medicinal substances and products.	b) パートBは特定の種類の生物学的医薬品用原薬及び医薬品(製剤)の詳細なガイダンスで構成されている。
This annex, along with several other annexes of the Guide to GMP, provides guidance which supplements that in Part I and in Part II of the Guide. There are two aspects to the scope of this annex:	本アネックスは、他のいくつかのGMPガイドラインのアネックスとともにガイドラインのパートI及びパートIIを補足するためのガイドを提供する。本アネックスの適用範囲には2つの面がある。
a) Stage of manufacture – for biological active substances to the point immediately prior to their being rendered sterile, the primary guidance source is Part II. Guidance for the subsequent manufacturing steps of biological products are covered in Part I. For some types of product (e.g. Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) cell-based products) all manufacturing steps need to be conducted aseptically.	a) 製造段階—滅菌を行う直前までの生物学的医薬品用原薬に関しては、主となるガイダンスはパート2である。その後の生物製剤の製造工程に関するガイダンスはパート1である。ある種の製剤(例えば、先進医療医薬品—細胞薬品)ではすべての製造工程は無菌的に操作する必要がある。
b) Type of product – this annex provides guidance on the full range of medicinal substances and products defined as biological.	b) 医薬品の種類—本アネックスは生物学的と定義されるすべての範囲の医薬品用原薬及び医薬品(製剤)に関するガイダンスを提供する。
These two aspects are shown in Table 1; it should be noted that this table is illustrative only and is not meant to describe the precise scope. It should also be understood that in line with the corresponding table in Part II of the Guide, the level of GMP increases in detail from early to later steps in the manufacture of biological substances but GMP principles should always be adhered to. The inclusion of some early steps of manufacture within the scope of the annex does not imply that those steps will be routinely subject to inspection by the authorities. Antibiotics are not defined or included as biological products, however where biological stages of manufacture occur, guidance in this Annex may be used. Guidance for medicinal products derived from fractionated human blood or plasma is covered in Annex 14 and for non-transgenic plant products in Annex 7.	これらの2つの側面を表1に示しているが、この表は例示しているのみであり、正確な範囲を説明しているわけではないことに注意すること。また、GMPガイドラインのPart IIの対応する表と同様に、GMPのレベルが生物学的医薬品用原薬の製造における早期工程から、後期の工程に進むに従い細部にわたって増えることを理解すること、しかしGMPの原則は常に遵守すること。製造のある初期工程を本アネックスの適用範囲内に含めることは、それらの工程が当局による通常の査察対象となることを意味してはいない。抗生物質は生物学的製剤とは規定されていないが、製造に生物学的段階が存在する場合は本アネックスのガイダンスを使用しても差し支えない。ヒト血液成分又は血漿分画製剤由来の医薬品のガイダンスはアネックス14及び非遺伝子組換え植物製品はアネックス7に規定されている。
In certain cases, other legislation may be applicable to the starting materials for biologicals:	ある場合は、生物医薬品の出発原料に他の法令が適用される。
(a) For tissue and cells used for industrially manufactured products (such as pharmaceuticals), the donation, procurement and testing of tissue and cells may be covered by national legislation.	(a)(医薬品などの)工業的に製造される製品に使用される組織及び細胞については、ヒト組織及び細胞のドネーション、入手、試験等に国の法律が適用される。

(b) Where blood or blood components are used as starting materials for ATMPs, national legislation may provide the technical requirements for the selection of donors and the collection and testing of blood and blood components <sup>1</sup> .	(b) 血液又は血液成分がATMPの出発原料として用いられる場合は、ドナーの選択並びに血液及び血液成分 <sup>1</sup> の採取についての技術的要求事項は国の法律により規定される場合もある。
(c) The manufacture and control of genetically modified organisms needs to comply with local and national requirements. Appropriate containment should be established and maintained in facilities where any genetically modified micro-organism is handled <sup>2</sup> . Advice should be obtained according to national legislation in order to establish and maintain the appropriate Biological Safety Level including measures to prevent cross contamination. There should be no conflicts with GMP requirements.	(c) 遺伝的に修飾された生物の製造と管理は地域と国の要求事項を遵守すること。遺伝的に修飾された微生物を取り扱う施設においては適切な封じ込めを確立し維持すること。交叉汚染を防止する方法を含めた適切なバイオセーフティーレベルを確立し維持するため国の法律に従って助言を得ること。GMP要求事項と不一致がないこと。
Note 1 In the EEA, this is Directive 2002/98/EC and its Commission Directives.	注1 EEAにおいてはこれはEU指令2002/98/EC及びそれに対する委員会指令である。
Note 2 In the EEA, this is Directive 1998/81/EC on contained use of genetically modified micro-organisms.	注2 EEAにおいてはこれは遺伝的に修飾された微生物の封じ込め使用に係るEU指令1998/81/ECである。
《Table 1》	《表1》
Note 3 See section B1 for the extent to which GMP principles apply.	注3 GMPの原則の適用する範囲についてはセクションB1を参照。
Note 4 See section on 'Seed lot and cell bank system' for the extent to which GMP applies.	注4 GMPを適用する範囲は「シードロット及びセルバンクシステム」のセクションを参照。
Note 5 In the EEA: HMPC guideline on Good Agricultural and Collection Practice – EMEA/HMPC/246816/2005 may be applied to growing, harvesting and initial processing in open fields.	注5 EEAにおいてはGACPについてのHMPCガイドライン-EMEA/HMPC/246816/2005を野外耕地における生育栽培、収穫及び初期処理に適用される。
Note 6 For principles of GMP apply, see explanatory text in 'Scope'.	注6 GMPの原則の適用は「適用」の説明文を参照。
Note 7 Where these are viral vectors, the main controls are as for virus manufacture (row 2).	注7 これらがウイルスベクターの場合、主な管理はウイルス製造(列2)に関してと同様である。
Note 8 In the EEA, human tissues and cells must comply with Directive 2004/23/EC and implementing Directives at these stages.	注8 EEAにおいては、ヒト組織及び細胞はEU指令2004/23/EC及びこの製造段階でのEU指令の実施に従わなければならない。
PRINCIPLE	原則
The manufacture of biological medicinal products involves certain specific considerations arising from the nature of the products and the processes. The ways in which biological medicinal products are manufactured, controlled and administered make some particular precautions necessary.	生物学的製剤の製造には、当該製品及び加工処理の特性上、ある種の特別な考慮が必要となる。生物学的製剤の製造、管理及び投与の方法により、いくつかの特別な注意が必要である。
Unlike conventional medicinal products, which are manufactured using chemical and physical techniques capable of a high degree of consistency, the manufacture of biological medicinal substances and products involves biological processes and materials, such as cultivation of cells or extraction of material from living organisms. These biological processes may display inherent variability, so that the range and nature of by-products may be variable. As a result, quality risk management (QRM) principles are particularly important for this class of materials and should be used to develop their control strategy across all stages of manufacture so as to minimise variability and to reduce the opportunity for contamination and cross-contamination.	高度の一貫性が見込める化学的・物理的技術によって製造される従来の医薬品とは異なり、生物学的医薬品用原薬及び医薬品(製剤)の製造には細胞培養又は生きている組織からの抽出といった生物学的な加工処理及び原料が関与する。このような生物学的加工処理には固有の変動性があり、副生成物の範囲及び性質も変化する。そのため、この種の物質には特に品質リスクマネジメント(QRM)の原則が重要であり、変動を最小限にし、汚染や交叉汚染の機会を減らすため、この原則をすべての段階の製造での工程管理戦略を立てる際に活用すること。

<p>Since materials and processing conditions used in cultivation processes are designed to provide conditions for the growth of specific cells and microorganisms, this provides extraneous microbial contaminants the opportunity to grow. In addition, many products are limited in their ability to withstand a wide range of purification techniques particularly those designed to inactivate or remove adventitious viral contaminants. The design of the processes, equipment, facilities, utilities, the conditions of preparation and addition of buffers and reagents, sampling and training of the operators are key considerations to minimise such contamination events.</p>	<p>培養工程で使用される原料及び加工条件は、特定の細胞や微生物が増殖するような条件で設計されるので、外来の汚染微生物にとっても増殖する条件を与えることになる。更に、多くの製品は、特に外来性のウイルス汚染を不活化又は除去するために設計された広範囲の精製技術に耐えるには限界がある。工程、設備、施設、ユーティリティの設計、緩衝液及び試薬の調製並びに添加条件、サンプリング、作業員の教育訓練は、そのような汚染を最小限にするために考慮すべき重要な事柄である。</p>
<p>Specifications related to products (such as those in Pharmacopoeial monographs, Marketing Authorisation (MA), and Clinical Trial Authorisation (CTA)) will dictate whether and to what stage substances and materials can have a defined level of bioburden or need to be sterile. For biological materials that cannot be sterilized (e.g. by filtration), processing must be conducted aseptically to minimise the introduction of contaminants. The application of appropriate environmental controls and monitoring and, wherever feasible, in-situ cleaning and sterilization systems together with the use of closed systems can significantly reduce the risk of accidental contamination and cross-contamination.</p>	<p>製品に関わる規格(例えば、局方の項目、製造販売承認(MA)、治験承認(CTA:治験承認)中の)は、原薬や原料に規定されたバイオーバーデンレベル或いは無菌となっていないか否か、又はどの段階までにそうでなくてはならないかを決定する。滅菌(例えば過度)をすることができない生物学的原料の場合、操作は汚染物質の導入を最小限にするために無菌的に行わなければならない。適切な環境管理やモニタリングの適用、そして可能であれば、クローズドシステムを伴う定置での洗浄及び滅菌システムは、偶発的な汚染及び交叉汚染のリスクを有意に減少させることができる。</p>
<p>Control usually involves biological analytical techniques, which typically have a greater variability than physico-chemical determinations. A robust manufacturing process is therefore crucial and in-process controls take on a particular importance in the manufacture of biological medicinal substances and products.</p>	<p>管理には通常生物学的分析技術が用いられるが、物理化学的測定に比べて変動が大きい。そのため堅牢な製造工程が極めて重要であり、生物学的医薬品用原薬及び医薬品(製剤)の製造においては工程内管理が特に重要である。</p>
<p>Biological medicinal products which incorporate human tissues or cells, such as certain ATMPs must comply with national requirements for the donation, procurement and testing stages<sup>9</sup>. Collection and testing of this material must be done in accordance with an appropriate quality system and in accordance with applicable national requirements<sup>10</sup>. Furthermore, national requirements<sup>11</sup> on traceability apply from the donor (while maintaining donor confidentiality) through stages applicable at the Tissue Establishment and then continued under medicines legislation through to the institution where the product is used.</p>	<p>先進治療医薬品(ATMPs)のようなヒト組織又は細胞を使用する生物製品は、ドネーション、入手、試験の段階<sup>9</sup>において国の要求事項に従わなければならない。この原料の採取及び検査は適切な品質システム及び該当する国の要求事項<sup>10</sup>に従って実施しなければならない。さらに、トレーサビリティについての要求事項<sup>11</sup>はドナー(ドナーの秘密保持を保ちつつ)から組織機関での該当する段階及びその後の継続した医薬品の法令により製品を使用する機関まで適用する。</p>
<p>Biological medicinal substances and products must comply with the applicable national guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products.</p>	<p>生物学的製剤の原薬及び製剤はヒト及び動物用の医薬品による動物海綿状脳症病原体の伝播のリスクの最小化に関する該当する国のガイダンスに従わなければならない。</p>
<p>Note 9 In the EEA, these are Directive 2004/23/EC and Directive 2006/17/EC</p>	<p>注9 EEA内では、これらはEU指令2004/23/EC及び2006/17/ECである。</p>
<p>Note 10 In the EEA, this is the Commission Directive 2006/86/EC.</p>	<p>注10 EEA内では、これは委員会指令2006/86/ECである。</p>
<p>Note 11 In the EEA, this is Directive 2006/86/EC.</p>	<p>注11 EEA内では、これはEU指令2006/86/ECである。</p>
<p>PART A. GENERAL GUIDANCE</p>	<p>パートA. 一般的ガイダンス</p>
<p>PERSONNEL</p>	<p>職員</p>

<p>1. Personnel (including those concerned with cleaning, maintenance or quality control) employed in areas where biological medicinal products are manufactured and tested should receive training, and periodic retraining, specific to the products manufactured and to their work, including any specific measures to protect product, personnel and the environment.</p>	<p>1. 生物学的製剤の製造及び試験を行うエリアで働く従業員(清掃、保守又は品質管理に関係する者を含む)は、製品、従業員及び環境を保護するための特別な防護方法を含め、製造される製品及び彼らの作業に特化した教育を受け、また定期的に再教育を受けなければならない。</p>
<p>2. The health status of personnel should be taken into consideration for product safety. Where necessary, personnel engaged in production, maintenance, testing and animal care (and inspections) should be vaccinated with appropriate specific vaccines and have regular health checks.</p>	<p>2. 製品の安全性確保のため、職員の健康状態が考慮されなければならない。必要に応じて、製造、メンテナンス、試験、動物管理(及び検査)に関わる関係者は適切なワクチンを接種し、定期的に健康診断が実施されなければならない。</p>
<p>3. Any changes in the health status of personnel, which could adversely affect the quality of the product, should preclude work in the production area and appropriate records kept. Production of BCG vaccine and tuberculin products should be restricted to staff who are carefully monitored by regular checks of immunological status or chest X-ray. Health monitoring of staff should be commensurate with the risk, medical advice should be sought for personnel involved with hazardous organisms.</p>	<p>3. 製品の品質に影響を及ぼすおそれのあるような職員の健康状態の変化がある場合には、製造エリアでの作業から外し、適切に記録しなければならない。BCGワクチン及びツベルクリン製品の製造は、定期的に免疫学的状態又は胸部X線を注意深く観察されている従業員に限定されなければならない。従業員に対する健康状態のモニタリングはリスクに対応して行い、有害微生物に関与する職員に対しては医学的助言を求めなければならない。</p>
<p>4. Where required to minimise the opportunity for cross-contamination, restrictions on the movement of all personnel (including QC, maintenance and cleaning staff) should be controlled on the basis of QRM principles. In general, personnel should not pass from areas where exposure to live micro-organisms, genetically modified organisms, toxins or animals to areas where other products, inactivated products or different organisms are handled. If such passage is unavoidable, the contamination control measures should be based on QRM principles.</p>	<p>4. 交叉汚染の機会を最小限にすることが求められる場合、全ての従業員(QC、メンテナンス及び清掃スタッフ含む)の移動に関わる制限は、QRMの原則に基づいて管理されなければならない。一般に、1日の作業の間、生菌、遺伝子組み換え微生物、毒素又は動物への曝露があるエリアから、他の製品、不活化された製品又は異なる微生物を取り扱うエリアに移動しないこと。そのような移動が避けられない場合、QRMの原則に基づく汚染防止対策がとられなければならない。</p>
<p><b>PREMISE AND EQUIPMENT</b></p>	<p><b>建物及び設備</b></p>
<p>5. As part of the control strategy, the degree of environmental control of particulate and microbial contamination of the production premises should be adapted to the product and the production step, bearing in mind the level of contamination of the starting materials and the risks to the product. The environmental monitoring programme in addition to Annex 1 should be supplemented by the inclusion of methods to detect the presence of specific microorganisms (e.g. host organism, anaerobes, etc) where indicated by the QRM process.</p>	<p>5. 管理戦略の一環として、製造施設の微粒子及び微生物汚染についての環境管理のレベルは出発原料の汚染のレベル及び製品へのリスクを考慮し、製品及び製造工程に応じたものとする。QRMを行った結果必要性が示されている場合、アネックス1に加えて実施する環境モニタリングプログラムは特別な微生物(宿主微生物、嫌気性微生物など)の存在を見つける方法を含むことにより補足すること。</p>

<p>6. Manufacturing and storage facilities, processes and environmental classifications should be designed to prevent the extraneous contamination of products. Although contamination is likely to become evident during processes such as fermentation and cell culture, prevention of contamination is more appropriate than detection and removal. In fact, the environmental monitoring and material bioburden testing programs are intended to verify a state of control. Where processes are not closed and there is therefore exposure of the product to the immediate room environment (e.g. during additions of supplements, media, buffers, gasses, manipulations during the manufacture of ATMPs) measures should be put in place, including engineering and environmental controls on the basis of QRM principles. These QRM principles should take into account the principles and requirements from the appropriate sections of Annex 1<sup>12</sup> when selecting environmental classification cascades and associated controls.</p>	<p>6. 製造及び保管施設、工程及び環境分類は製品の外部からの汚染を防止するように設計すること。汚染は発酵及び細胞培養などの加工処理中に明らかになる可能性があるが、汚染を防止することは検出及び除去することよりも適切である。実際、環境モニタリング及び原料のバイオバーデン検査プログラムは管理の状態を検証するためのものである。工程が閉鎖系でなく、従って周辺の部屋の環境に製品が曝されること(添加剤、培養液、緩衝液、ガスの添加、製造中のATMPの操作)への対策はQRMの原則に基づいた工学及び環境管理を含めて導入すること。環境管理区分の配置及びそれに伴う管理を選択する場合はアネックス1<sup>12</sup>の適切なセクションの原則と要求事項を考慮に入れること。</p>
<p>7. Dedicated production areas should be used for the handling of live cells, capable of persistence in the manufacturing environment, until inactivation. Dedicated production area should be used for the manufacture of pathogenic organisms capable of causing severe human disease<sup>13</sup>.</p>	<p>7. 製造環境で生存が可能な、生きている細胞の、不活性化するまでの取扱いには専用の製造エリアを使用すること。重度のヒトの疾病<sup>13</sup>を生ずる能力のある病原性生物の製造には専用の製造エリアを使用すること。</p>
<p>8. Manufacture in a multi-product facility may be acceptable where the following, or equivalent (as appropriate to the product types involved) considerations and measures are part of an effective control strategy to prevent cross-contamination using QRM principles:</p>	<p>8. (関係する製品の種類に応じて)以下の対策と手段あるいは同等のものが、QRMの原則を用いた交叉汚染防止のための有効な管理戦略の一部である場合、複数の製品の製造施設での製造は認められる。</p>
<p>(a) Knowledge of key characteristics of all cells, organisms and any adventitious agents (e.g. pathogenicity, detectability, persistence, susceptibility to inactivation) within the same facility.</p>	<p>(a)同一の施設内で扱うすべての細胞、生物及びいかなる外来物質の主要な特性(病原性、検出性、生存性及び不活性化に対する感受性など)の知見。</p>
<p>(b) Where production is characterised by multiple small batches from different starting materials (e.g. cell-based products), factors such as the health status of donors and the risk of total loss of product from and/or for specific patients should be taken into account when considering the acceptance of concurrent working during development of the control strategy.</p>	<p>(b)製造が、異なる出発原料由来の複数の小さなバッチ(細胞由来製品)を特徴とする場合、管理戦略の作成過程で同時作業の許容を考慮するのであれば、ドナーの健康状態及び特定の患者からの及び/又は特定の患者のための製品の全失のリスクのような要因を考慮すること。</p>
<p>(c) Live organisms and spores (where relevant) are prevented from entering non-related areas or equipment. Control measures to remove the organisms and spores before the subsequent manufacture of other products, these control measures should also take the HVAC system into account. Cleaning and decontamination for the removal of the organisms and spores should be validated.</p>	<p>(c)非関連エリア又は装置からの生きている微生物及び芽胞(該当する場合)の侵入を防止すること。他の製品の連続製造前の微生物及び芽胞を除去するための管理対策は、HVACシステムも考慮に入れること。微生物及び芽胞の除去のための洗浄及び除染についてバリデートすること。</p>
<p>(d) Environmental monitoring, specific for the micro-organism being manufactured, is also conducted in adjacent areas during manufacture and after completion of cleaning and decontamination. Attention should also be given to risks arising with use of certain monitoring equipment (e.g. airborne particle monitoring) in areas handling live and/or spore forming organisms.</p>	<p>(d) 製造に使用される菌に特異的な環境モニタリングを、製造中及び洗浄と除染終了後に隣接エリアで行うこと。生菌及び/又は芽胞形成菌を取り扱うエリアにおいて、ある種のモニタリング設備(例えば、浮遊微粒子モニター)を使用することにより発生するリスクに注意が払われなければならない。</p>

(e) Products, equipment, ancillary equipment (e.g. for calibration and validation) and disposable items are only moved within and removed from such areas in a manner that prevents contamination of other areas, other products and different product stages (e.g. prevent contamination of inactivated or toxoided products with non-inactivated products).	(e) 製品、設備、付属機器(例えば、キャリブレーションとバリデーションのための)及び廃棄物は、他のエリア、他の製品及び異なった製造段階の製品(例えば、不活化されていない製品による不活化又は無毒化された製品への汚染の防止)の汚染を防ぐ方法によってのみ、当該エリア内で動かされ、又は当該エリアから移動させられる。
(f) Campaign-based manufacturing followed by validated cleaning and decontamination procedures.	(f)バリデートされた洗浄及び除染手順により実施されたキャンペーン製造。
9. For finishing operations <sup>14</sup> , the need for dedicated facilities will depend on consideration of the above together with additional considerations such as the specific needs of the biological product and on the characteristics of other products, including any non-biological products, in the same facility. Other control measures for finishing operations may include the need for specific addition sequences, mixing speeds, time and temperature controls, limits on exposure to light and containment and cleaning procedures in the event of spillages.	9. 製剤化工程 <sup>14</sup> に関して、専用の施設の必要性は上記の考慮に加え、同一の施設内での生物学的製剤の特定の要求事項及び他の製品の特性などの追加の検討事項に依存する。製剤化操作に関する他の管理対策は、固有の添加順序、攪拌速度、時間、温度管理、光暴露の制限及び漏出の際の封じ込めと洗浄手順に関する必要性が含まれる。
10. The measures and procedures necessary for containment (i.e. for environment and operator safety) should not conflict with those for product safety.	10. 封じ込め(すなわち、環境と作業者の安全のため)に必要な方法と手順は製品の安全のためのそれらと矛盾しないこと。
11. Air handling units should be designed, constructed and maintained to minimise the risk of cross-contamination between different manufacturing areas and may need to be specific for an area. Consideration, based on QRM principles, should be given to the use of single pass air systems.	11. 空調ユニットは異なる製造エリア間での交叉汚染のリスクを最小とするよう設計され、建設され、維持されなくてはならず、当該エリア専用の空調が必要とされる場合もある。QRMの原則に基づき、シングルパスエアシステムの使用を考慮すること。
12. Positive pressure areas should be used to process sterile products but negative pressure in specific areas at the point of exposure of pathogens is acceptable for containment reasons. Where negative pressure areas or safety cabinets are used for aseptic processing of materials with particular risks (e.g. pathogens), they should be surrounded by a positive pressure clean zone of appropriate grade. These pressure cascades should be clearly defined and continuously monitored with appropriate alarm settings.	12. 無菌製品の加工工程には陽圧エリアが使用されるべきだが、病原体曝露ポイントにある特異的エリアについては、封じ込めを理由に陰圧も許容される。特定のリスクのある原料(例えば病原体)の無菌操作に陰圧エリア又は安全キャビネットを使用する場合には、その周囲は陽圧の適切なグレードのクリーンゾーンで囲うこと。このような差圧の配列は明確に規定し適切な警報を設置して連続的にモニターすること。
13. Equipment used during handling of live organisms and cells, including those for sampling, should be designed to prevent any contamination of the live organism or cell during processing.	13. 検体採取を含めて、生きている生物、細胞の取扱中に使用する装置は加工処理中の生きている生物又は細胞の汚染を防止するよう設計すること。
14. Primary containment <sup>15</sup> should be designed and periodically tested to ensure the prevention of escape of biological agents into the immediate working environment.	14. 一次封じ込め <sup>15</sup> は生物学的物質の近接作業場への漏出がないことを保証できるように設計され、定期的に試験すること。
15. The use of 'clean in place' and 'steam in place' ('sterilisation in place') systems should be used where possible. Valves on fermentation vessels should be completely steam sterilisable.	15. 可能な限り、CIP及びSIP(例えば、定置蒸気滅菌)システムを使用すること。培養器のバルブは完全に蒸気滅菌可能であること。
16. Air vent filters should be hydrophobic and validated for their scheduled life span with integrity testing at appropriate intervals based on appropriate QRM principles.	16. エアVENTフィルターは疎水性であり、QRMに基づいた適切な間隔での完全性試験により、定められた使用期間に対してバリデートすること。

<p>17. Drainage systems must be designed so that effluents can be effectively neutralised or decontaminated to minimise the risk of cross-contamination. Compliance with local regulations is required to minimize the risk of contamination of the external environment according to the risk associated with the biohazardous nature of waste materials.</p>	<p>17. 交叉汚染のリスクを最小とするために排水を効果的に中和し、除染できるよう排水システムを設計すること。廃棄物のバイオハザードに関連するリスクに応じて、外部環境の汚染を最小とするため、各地域の規制の要求に従うこと。</p>
<p>18. Due to the variability of biological products or processes, relevant/critical additives or ingredients may have to be measured or weighed during the production process. In these cases, stocks of these substances may be kept in the production area for a specified duration based on defined criteria such as for the duration of manufacture of the batch or of the campaign. Materials must be stored appropriately.</p>	<p>18. 生物薬品や工程には変動が見られるため、製造工程において適切な／重要な添加物又は成分を測定又は秤量しなければならないことがある。このような場合、これらの物質のストックは、バッチ又はキャンペーンの製造の期間などの規定された許容基準に基づき設定された期間、製造区域で保管してもよい。そのようなものは適切に保管しなければならない。</p>
<p>Note 12 PICS Guide to GMP</p>	<p>注12 PICS Guide to GMP</p>
<p>Note 13 In the EEA, this would correspond to pathogenic organisms of i.e. Biosafety level 3 or 4 according to Council Directive 90/679/EEC.</p>	<p>注13 EEAでは、これは病原性生物すなわちEU理事会指令90/679/EECによるバイオセーフティレベル3又は4に匹敵する。</p>
<p>Note 14 Formulation, filling and packaging</p>	<p>注14 製剤化、充てん及び包装</p>
<p>Note 15 See main GMP Glossary on 'Containment'.</p>	<p>注15 GMP用語集「封じ込め」参照</p>
<p>ANIMALS</p>	<p>動物</p>
<p>19. A wide range of animal species are used in the manufacture of a number of biological medicinal products or starting materials. These can be divided into 2 broad types of sources:</p>	<p>19. 多くの生物学的製剤又は出発原料の製造には幅広い動物種が使用されている。これらは大きく2つの種類に分けられる。</p>
<p>(a) Live groups, herds, flocks: examples include polio vaccine (monkeys), immunosera to snake venoms and tetanus (horses, sheep and goats), allergens (cats), rabies vaccine (rabbits, mice and hamsters), transgenic products (goats, cattle).</p>	<p>(a) 生きた動物の群、集団、:例えば、ポリオワクチン(サル)、ヘビ毒素と破傷風に対する(ウマ、ヒツジ、ヤギ)免疫血清アレルギー抗原(ネコ)狂犬病ワクチン(ウサギ、ネズミ及びハムスター)、トランスジェニック製品(ヤギ、ウシ)。</p>
<p>(b) Animal tissues and cells derived post-mortem and from establishments such as abattoirs: examples include xenogeneic cells from animal tissues and cells, feeder cells to support the growth of some ATMPs, abattoir sources for enzymes, anticoagulants and hormones (sheep and pigs).</p>	<p>(b) 死体や屠殺場などの施設に由来する動物組織や細胞:例えば、動物の組織や細胞を用いた異種細胞、いくつかのATMPsの増殖をサポートするフィーダー細胞、屠殺場を供給源とする、酵素、抗凝血剤及びホルモン(ヒツジ、ブタ)。</p>
<p>In addition, animals may also be used in quality control either in generic assays, e.g. pyrogenicity, or specific potency assays, e.g. pertussis vaccine (mice), pyrogenicity (rabbits), BCG vaccine (guinea-pigs).</p>	<p>さらに、動物は、例えば百日咳ワクチン(ネズミ)、発熱性物質試験(ウサギ)、BCGワクチン(モルモット)のように発熱性物質試験、力価測定など品質管理の一般的な試験法にも利用されている。</p>



<p>20. In addition to compliance with TSE regulations, other adventitious agents that are of concern (zoonotic diseases, diseases of source animals) should be monitored by an ongoing health programme and recorded. Specialist advice should be obtained in establishing such programmes. Instances of ill-health occurring in the source animals should be investigated with respect to their suitability and the suitability of in-contact animals for continued use (in manufacture, as sources of starting materials, in quality control and safety testing), the decisions must be documented. A look-back procedure should be in place which informs the decision making process on the continued suitability of the medicinal substance(s) or product(s) in which the materials have been used or incorporated. This decision-making process may include the re-testing of retained samples from previous collections from the same donor (where applicable) to establish the last negative donation. The withdrawal period of therapeutic agents used to treat source animals must be documented and used to determine the removal of those animals from the programme for defined periods.</p>	<p>20. TSE規則への遵守に加えて、懸念される外来性の病原体(動物由来感染症、原料動物の病気)は常に健康管理プログラムでモニターし記録すること。このようなプログラムを確立する際には専門家によるアドバイスを得ること。原料動物に健康不良が発生した場合は、当該動物の適切性や接触した動物を継続して使用することの(製造、出発原料の供給、品質管理と安全性試験)適切性に関して調査し、判定を記録しなければならない。該当する材料が使用されたか、あるいは組み込まれた医薬品、原薬又は製剤について継続した適合性を判定する過程についての情報を後で調査できる手順を設定すること。この判定手順には直近の提供不可の決定を確定するための同一ドナー(該当する場合)からの前回の採取時の保存サンプルに対する再試験を含む。原料動物治療に使用した治療薬の休薬期間を記録すること。この記録は、それらの動物をプログラムから規定した期間除外することの決定のために使用されなければならない。</p>
<p>21. Particular care should be taken to prevent and monitor infections in the source / donor animals. Measures should include the sourcing, facilities, husbandry, biosecurity procedures, testing regimes, control of bedding and feed materials. This is of special relevance to specified pathogen free animals where pharmacopoeial monograph requirements must be met. Housing and health monitoring should be defined for other categories of animals (e.g. healthy flocks or herds).</p>	<p>21. 原料動物/ドナー動物の感染症の予防及びモニタリングに特に注意を払うこと。このための対策には、供給元、施設、飼育法、生物学的セキュリティ、試験、睡眠環境及び飼料の管理を含むこと。これは、ヨーロッパ薬局方各条要件を満たす必要がある場合特定の病原体フリーの動物に特に関係している。その他のカテゴリの動物(例えば、健康なウシやヒツジ)については、動物舎と健康モニタリングを規定しておくこと。</p>
<p>22. For products manufactured from transgenic animals, traceability should be maintained in the creation of such animals from the source animals.</p>	<p>22. 遺伝子組み換え動物から製造された製品については、原料動物から遺伝子組み換え動物を作成する過程のトレーサビリティを保持すること。</p>
<p>23. Note should be taken of national requirements for animal quarters, care and quarantine<sup>16</sup>. Housing for animals used in production and control of biological products should be separated from production and control areas.</p>	<p>23. 動物の飼育施設、動物の飼育及び検査<sup>16</sup>に関する当該国の要求事項について注意すること。生物学的製剤の製造及び管理に使用される動物の飼育舎は、製造及び管理区域とは分離すること。</p>
<p>24. For different animal species, key criteria should be defined, monitored, and recorded. These may include age, weight and health status of the animals.</p>	<p>24. 異なった動物種ごとに主要な基準を定め、モニターし記録すること。これらには動物の年齢、体重、健康状態が挙げられる。</p>
<p>25. Animals, biological agents, and tests carried out should be appropriately identified to prevent any risk of mix up and to control all identified hazards.</p>	<p>25. 混同のリスクを避け、特定されたすべてのハザードを管理するために、動物、生物学的試薬及び実施した試験は適切に識別できるようにしておくこと。</p>
<p>Note 16 In the EEA, Directive 201/63/EC took effect on 1st January 2013.</p>	<p>注16 EEAでは2013年1月1日施行のEU指令201/63/ECである。</p>
<p>DOCUMENTATION</p>	<p>文書化</p>
<p>26. Specifications for biological starting materials may need additional documentation on the source, origin, distribution chain, method of manufacture, and controls applied, to assure an appropriate level of control including their microbiological quality.</p>	<p>26. 生物学的出発物質に関する規格書には、微生物学的品質等適切なレベルの管理を保証するための供給元、起源、流通ルート、製造及び品質管理方法に関する追加の文書が必要になる場合がある。</p>
<p>27. Some product types may require specific definition of what materials constitutes a batch, particularly somatic cells in the context of ATMPs. For autologous and donor-matched situations, the manufactured product should be viewed as a batch.</p>	<p>27. 一部の種類の製品では、バッチを構成する成分について、特にATMPsに関しては体細胞を具体的に定義する必要がある。自己細胞やドナーが一致する場合は、製造された製品を単一のバッチとみなすこと。</p>

<p>28. Where human cell or tissue donors are used, full traceability is required from starting and raw materials, including all substances coming into contact with the cells or tissues through to confirmation of the receipt of the products at the point of use whilst maintaining the privacy of individuals and confidentiality of health related information<sup>17</sup>. Traceability records<sup>18</sup> must be retained for 30 years after the expiry date of the product. Particular care should be taken to maintain the traceability of products for special use cases, such as donor-matched cells. National requirements apply to blood components when they are used as supportive or raw material in the manufacturing process of medicinal products<sup>19</sup>. For ATMPs, traceability requirement regarding human cells including haematopoietic cells must comply with the principles laid down in national legislation<sup>20</sup>. The arrangements necessary to achieve the traceability and retention period should be incorporated into technical agreements between the responsible parties.</p>	<p>28. ヒトの細胞又は組織のドナーを使用する場合、個人のプライバシー及び健康に関する情報<sup>17</sup>の機密を保持する一方で出発物質と原料について、製品を使用する場所で受領するまでの間に細胞又は組織と接触するすべての物質を含めて完全なトレーサビリティが要求される。トレーサビリティの記録<sup>18</sup>は製品の有効期限日から30年保存すること。ドナーと一致する細胞などの特別な使用の場合の製品のトレーサビリティの維持には特別な注意を払うこと。血液成分が医薬品<sup>19</sup>の製造工程における補助物又は原料として使用される場合、国の要求事項を適用する。ATMPに関しては、造血細胞を含めたヒト細胞に関するトレーサビリティの要求事項は国の法令<sup>20</sup>に規定されている原則に従わなければならない。トレーサビリティ及び保存期間を達成するために必要な取決めは当事者間の技術契約中に取り入れること。</p>
<p>Note 17 In the EEA see Article 15 of Regulation 1394/2007.</p>	<p>注17 EEAでは規則1394/2007の第15条を参照</p>
<p>Note 18 In the EEA, see ENTR/F/2/SF/dn D(2009) 35810, 'Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal Products' for further information on traceability.</p>	<p>注18 EEAではトレーサビリティのさなる情報についてはENTR/F/2/SF/dn D(2009) 35810「ATMPに特有のGCPに関する詳細なガイドライン」を参照。</p>
<p>Note 19 In the EEA, these are Directives 2002/98/EC and 2005/61/EC.</p>	<p>注19 EEAでは、これらはEU指令2002/98/EC及び2005/61/ECである。</p>
<p>Note 20 In the EEA, these are Directives 2004/23/EC and 2006/86/EC.</p>	<p>注20 EEAでは、これらはEU指令2004/23/EC及び2006/86/ECである。</p>
<p>PRODUCTION</p>	<p>製造</p>
<p>29. Given the variability inherent in many biological substances and products, steps to increase process robustness thereby reducing process variability and enhancing reproducibility at the different stages of the product lifecycle such as process design should be reassessed during Product Quality Reviews.</p>	<p>29. 多くの生物医薬品には変動性があるので、工程設計のような、それによって工程の変動が減少し、製品ライフサイクルの異なるステージでの再現性が高まる、工程堅牢性を上げるための手段を製品品質評価の期間中に再検討すること。</p>
<p>30. Since cultivation conditions, media and reagents are designed to promote the growth of cells or microbial organisms, typically in an axenic state, particular attention should be paid in the control strategy to ensure there are robust steps that prevent or minimise the occurrence of unwanted bioburden and associated metabolites and endotoxins. For cell based ATMPs where production batches are frequently small the risk of cross-contamination between cell preparations from different donors with various health status should be controlled under defined procedures and requirements.</p>	<p>30. 培養条件、培地及び試薬は、通常は純粋培養状態で細胞や微生物の成長を促進するように設計されていることから、通常単一種の細胞の状態では好ましくないバイオバーデンの発生、関連代謝物質、エンドトキシンの発生を予防又は最小限に抑えるような堅牢な方法であることを保証するための管理戦略に特に注意を払うこと。製造バッチが小スケールとなる場合が多い細胞が基材となるATMPでは、様々な健康条件の異なるドナーから調製された細胞同士の交叉汚染のリスクを、規定された手順と要件の下で管理すること。</p>
<p>STARTING MATERIALS</p>	<p>出発物質</p>

<p>31. The source, origin and suitability of biological starting and raw materials (e.g. cryoprotectants, feeder cells, reagents, culture media, buffers, serum, enzymes, cytokines, growth factors) should be clearly defined. Where the necessary tests take a long time, it may be permissible to process starting materials before the results of the tests are available, the risk of using a potentially failed material and its potential impact on other batches should be clearly understood and assessed under the principles of QRM. In such cases, release of a finished product is conditional on satisfactory results of these tests. The identification of all starting materials should be in compliance with the requirements appropriate to its stage of manufacture. For biological medicinal products further guidance can be found in Part I and Annex 8 and for biological substances in Part II.</p>	<p>31. 生物学的出発物質及び原料(凍結防止剤、フィーダー細胞、試薬、培養培地、緩衝液、血清、酵素、サイトカイン、成長因子など)の供給元、起源及び適格性を明確に規定すること。必要な検査に長期間かかる場合は、検査の結果を入手する前に出発原料の加工が認められ、不合格の可能性のある原料及び他のバッチに影響を及ぼしうる原料の使用のリスクをQRMの原則の下で明確に理解し評価すること。そのような場合、最終製品の出荷はこれらの検査の結果が合格であることを条件とする。すべての出発原料の確認試験は製造の段階に応じて適切な要求事項に適合すること。生物製剤についてはさらなるガイダンスがパート I 及びアネックス8並びに生物学的原薬についてはPart IIIにある。</p>
<p>32. The risk of contamination of starting materials during their passage along the supply chain must be assessed, with particular emphasis on TSE. Materials that come into direct contact with manufacturing equipment or the product (such as media used in media fill experiments and lubricants that may contact the product) must also be taken into account.</p>	<p>32. サプライチェーンの経路における出発原料の汚染のリスクについて、特にTSEは重点的に評価しなければならない。また、製造設備又は製品(培地充填テストで使用する培地のような、また製品に接触するかもしれない潤滑剤)に直接接触する材料についても考慮すること。</p>
<p>33. Given that the risks from the introduction of contamination and the consequences to the product is the same irrespective of the stage of manufacture, establishment of a control strategy to protect the product and the preparation of solutions, buffers and other additions should be based on the principles and guidance contained in the appropriate sections of Annex 1. The controls required for the quality of starting materials and on the aseptic manufacturing process, particularly for cell-based products, where final sterilisation is generally not possible and the ability to remove microbial by-products is limited, assume greater importance. Where an MA or CTA provides for an allowable type and level of bioburden, for example at active substance stage, the control strategy should address the means by which this is maintained within the specified limits.</p>	<p>33. 汚染を起すリスクとその結果の製品への影響は製造の段階にかかわらず同じであることを念頭において、製品を保護するための管理戦略の作成及び溶液、緩衝液及び他の添加物の調製はアネックス1の該当するセクションにある原則及びガイダンスを踏まえること。最終滅菌が通常可能でなく、微生物を除去する能力が限られているような細胞製品の場合、特に出発原料の品質及び無菌製造工程に要求されている管理はより重要であることを認識すること。例えば、原薬の製造段階において、製造販売承認あるいは治験届けで、許容できるバイオバーデンの種類とレベルを規定する場合、管理戦略はバイオバーデンを規定されたレベル内に維持するための手段について述べること。</p>
<p>34. Where sterilization of starting materials is required, it should be carried out where possible by heat. Where necessary, other appropriate methods may also be used for inactivation of biological materials (e.g. irradiation and filtration).</p>	<p>34 出発物質の滅菌が要求される場合、可能な場合は熱により行うこと。必要な場合、生物学的物質の不活性化のために他の適切な方法(例えば放射線あるいはろ過)も使い得る。</p>
<p>35. Reduction in bioburden associated with procurement of living tissues and cells may require the use of other measures such as antibiotics at early manufacturing stages. This should be avoided, but where it is necessary their use should be justified and carefully controlled, they should be removed from the manufacturing process at the stage specified in the MA or CTA. <sup>21</sup></p>	<p>35. 組織及び細胞の入手(調達)に関連したバイオバーデンの低減は、初期段階で抗生物質のような他の手段が必要となるかもしれない。これは回避されるべきであるが、それらの使用が必要な場合は妥当性を示すとともに注意深く管理すること、またそれらは製造の過程において、製造販売承認や治験届け<sup>21</sup>で規定された段階で除去すること。</p>
<p>36. For human tissues and cells used as starting materials for biological medicinal products:</p>	<p>36 生物学的製剤の出発物質として使用されるヒト組織及び細胞に関しては:</p>

(a) Their procurement, donation and testing is regulated in some countries <sup>22</sup> . Such supply sites must hold appropriate approvals from the national competent authority(ies) which should be verified as part of starting material supplier management.	(a) 国 <sup>22</sup> によってはそれらの入手(調達)、ドネーション、試験について規制されている。そのような供給施設は当該国の当局による適切な許可を持たなければならないが、それは出発物質の供給業者の管理の中で検証されること。
(b) Where such human cells or tissues are imported they must meet equivalent national standards of quality and safety <sup>23</sup> . The traceability and serious adverse reaction and serious adverse event notification requirements may be set out in national legislation <sup>24</sup> .	(b) ヒト細胞又は組織などを輸入する場合、品質及び安全性 <sup>23</sup> に関して同等の国の基準を満たさなければならない。トレーサビリティ及び重篤な副作用及び重篤な有害事象の通知の要求事項は国の法令 <sup>24</sup> に規定される。
(c) There may be some instances where processing of cells and tissues used as starting materials for biological medicinal products will be conducted at tissue establishments, e.g. to derive early cell lines or banks prior to establishing a Master Cell Bank, MCB <sup>25</sup> .	(c) 生物学的製剤の出発原料として使用される細胞及び組織について、マスターセルバンク(MCB) <sup>25</sup> を作成する前の初期の細胞系列又はバンクを作成するための加工が、組織施設で実施されるような事例がありうる。
(d) Tissue and cells are released by the Responsible Person in the tissue establishment before shipment to the medicinal product manufacturer, after which normal medicinal product starting material controls apply. The test results of all tissues / cells supplied by the tissue establishment should be available to the manufacturer of the medicinal product. Such information must be used to make appropriate material segregation and storage decisions. In cases where manufacturing must be initiated prior to receiving test results from the tissue establishment, tissue and cells may be shipped to the medicinal product manufacturer provided controls are in place to prevent cross-contamination with tissue and cells that have been released by the RP in the tissue establishment.	(d) 組織及び細胞は、医薬品の製造業者に発送する前に組織施設の責任者が出荷判定するが、その後は通常の医薬品の出発原料の管理が適用される。組織施設が供給したすべての組織/細胞の検査結果は医薬品の製造業者が入手できるようにすること。当該情報は適切な原料の隔離及び保管の決定に使用しなければならない。組織施設からの検査結果の受領前に製造に着手しなければならない場合は、組織施設の責任者が出荷判定した組織及び細胞による交叉汚染を防止するための管理が規定されていれば、組織及び細胞は医薬品の製造業者に発送してもよい。
(e) The transport of human tissues and cells to the manufacturing site must be controlled by a written agreement between the responsible parties. The manufacturing sites should have documentary evidence of adherence to the specified storage and transport conditions.	(e) ヒト組織及び細胞の製造所への輸送は当事者間での文書化された取決めにより管理しなければならない。製造所は規定された保管及び輸送条件を遵守したことを示す文書化された証拠を所有すること。
(f) Continuation of traceability requirements started at tissue establishments through to the recipient(s), and vice versa, including materials in contact with the cells or tissues, should be maintained.	(f) トレーサビリティが途切れないことの要求事項は、組織機関から始まり受領者まで適用され、逆の遡及もまた同様、組織あるいは細胞と接触する原材料も含めて維持すること。
(g) A technical agreement should be in place between the responsible parties (e.g. manufacturers, tissue establishment, Sponsors, MA Holder) which defines responsibilities of each party, including the RP.	(g) 当事者(製造業者、組織施設、治験スポンサー、製造販売承認保持者)間で、責任者を含めた各当事者の責任を規定した技術取決めを行うこと。
37. With regard to gene therapy <sup>26</sup> :	37. 遺伝子治療 <sup>26</sup> に関して。
(a) For products consisting of viral vectors, the starting materials are the components from which the viral vector is obtained, i.e. the master virus seed or the plasmids to transfect the packaging cells and the MCB of the packaging cell line.	(a) ウイルス・ベクターから成る製品については、出発原料はウイルス・ベクターが得られる成分である。すなわち、パッケージング細胞または同MCBに導入するマスターウイルスシードまたはプラスミドである。
(b) For products consisting of plasmids, non-viral vectors and genetically modified micro-organisms other than viruses or viral vectors, the starting materials are the components used to generate the producing cell, i.e. the plasmid, the host bacteria and the MCB of the recombinant microbial cells.	(b) ウイルス又はウイルス・ベクター以外のプラスミド、非ウイルス・ベクター及び遺伝子組み換えの微生物から成る製品については、出発原料は製造するセル、つまりプラスミド、宿主バクテリア、組み換えの微生物のマスターセルバンクを生成するために使用される成分である。

(c) For genetically modified cells, the starting materials are the components used to obtain the genetically modified cells, i.e. the starting materials to manufacture the vector and the human or animal cell preparations.	(c) 遺伝子組み換えの細胞については、出発原料は遺伝子組み換えの細胞を得るために使用される構成成分、つまりベクター及びヒト又は動物細胞の調整物を製造する出発原料である。
(d) The principles of GMP apply from the bank system used to manufacture the vector or plasmid used for gene transfer.	(d) GMPの原則は、遺伝子導入に使用されたベクター又はプラスミドを製造するために使用されるバンクシステムから適用する。
38. Where human or animal cells are used in the manufacturing process as feeder cells, appropriate controls over the sourcing, testing, transport and storage should be in place <sup>27</sup> , including compliance with national requirements for human cells.	38. ヒト又は動物の細胞がフィーダー細胞として製造工程の中で使用される場合、ヒト細胞に関する国の要求事項への遵守を含めて、供給元、試験、輸送又は保管に対する適切な管理を適切に行うこと。 <sup>27</sup>
Note 21 Some situations in which antibiotic use may be justified include maintenance of plasmids in expression systems and in fermentation. Generally, antibiotics used in humans should be avoided because of the potential development of antibiotic resistant strains. Additionally, the use of antibiotics is not an effective mechanism to control microbial contamination.	注21. 抗生物質の使用が妥当とされる場合は、発現システムと培養におけるプラスミドの維持を含む。一般的に、ヒトに使用した抗生物質は抗生物質耐性株が生じている可能性のため避けること。さらに、抗生物質の使用は微生物汚染を制御する有効なメカニズムではない。
Note 22 In the EEA, this is Directive 2004/23/EC and its Commission directives.	注22 EEAではこれはEU指令2004/23/EC及び委員会指令。
Note 23 In the EEA, they must be equivalent to those laid down in Directive 2004/23/EC.	注23 EEAではEU指令2004/23/ECにあるものと同等でなければならない。
Note 24 In the EEA, this is Directive 2006/86/EC.	注24 EEAではこれはEU指令2006/86/EC。
Note 25 In the EEA, such processing steps, are under the scope of 2004/23/EC and the Responsible Person (RP).	注25 EEAでは当該加工処理工程は、2004/23/EC及び責任者(RP)の適用範囲である。
Note 26 In the EEA, see details in section 3.2 of Directive 2009/120/EC.	注26 EEAでは、これはEU指令2009/120/ECのセクション3.2の詳細を参照。
Note 27 In the EEA, this includes compliance with Directive 2004/23 EC for human cells.	注27 EEAではこれはヒト細胞に関するEU指令2004/23/ECへの遵守を含む。
SEED LOT AND CELL BANK SYSTEM	シードロット及びセルバンクシステム
39. In order to prevent the unwanted drift of properties which might ensue from repeated subcultures or multiple generations, the production of biological medicinal substances and products obtained by microbial culture, cell culture or propagation in embryos and animals should be based on a system of master and working virus seed lots and/or cell banks. Such a system may not be applicable to all types of ATMPs.	39. 継代培養や世代を重ねた結果としての望ましくない特性の変移を抑えるため、微生物培養、細胞培養又は胚及び動物中での増殖により得られる生物学的医薬品用原薬及び医薬品(製剤)の製造はマスター及びワーキングウイルスシードロット及び/又はセルバンクのシステムを踏まえること。当該システムはすべての種類のATMPに適用されるとは限らない。
40. The number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank, the drug substance and finished product should be consistent with specifications in the MA or CTA.	40. シードロット又はセルバンクと原薬及び最終製品との間の世代数(倍加、継代数)は、製造販売承認又は治験届けに記載されている規格と一致させること。

<p>41. As part of product lifecycle management, establishment of seed lots and cell banks, including master and working generations, should be performed under circumstances which are demonstrably appropriate. This should include an appropriately controlled environment to protect the seed lot and the cell bank and the personnel handling it. During the establishment of the seed lot and cell bank, no other living or infectious material (e.g. virus, cell lines or cell strains) should be handled simultaneously in the same area or by the same persons. For stages prior to the master seed or cell bank generation, where only the principles of GMP may be applied, documentation should be available to support traceability including issues related to components used during development with potential impact on product safety (e.g. reagents of biological origin) from initial sourcing and genetic development if applicable. For vaccines the requirements of pharmacopoeial monographs will apply<sup>28</sup>.</p>	<p>41. 製品のライフサイクル管理の一環として、マスター及びワーキング世代を含むシードロット及びセルバンクの確立は、実証出来るように適切な環境下で実施されねばならない。これにはシードロットとセルバンク及び取扱者を保護する適切に制御された環境が含まれる。シードロット及びセルバンクの確立中には他の生物又は感染性物質(例えばウイルス、細胞系列又は細胞株)を同じエリアで同時に又は同一人物が取り扱わないこと。GMPの原則のみが適用可能なマスターシード又はセルバンク世代の前の段階に関しては、トレーサビリティを裏付ける文書が入手可能であること。それには該当する場合、初期の採取及び遺伝子の形成段階からの作成中に使用した成分で製品の安全性に影響する可能性があるもの(例えば生物起源の試験など)に関連する問題点を含むこと。ワクチンに関しては局方の要求事項を適用する<sup>28</sup>。</p>
<p>42. Following the establishment of master and working cell banks and master and working seed lots, quarantine and release procedures should be followed. This should include adequate characterization and testing for contaminants. Their on-going suitability for use should be further demonstrated by the consistency of the characteristics and quality of the successive batches of product. Evidence of the stability and recovery of the seeds and banks should be documented and records should be kept in a manner permitting trend evaluation.</p>	<p>42. マスター及びワーキングセルバンク並びにマスター及びワーキングシードロットの作成に続いて、判定前の隔離及び出荷判定手順に従うこと。これは汚染物質の特性解析及び試験を含めること。さらに、それらの使用に関する継続的な適合性を製品の連続したバッチの特性及び品質の一貫性により示すこと。シード及びバンクの安定性及び(保管状態からの)リカバリーについての証拠を文書化し、傾向評価が可能な方法で記録を保存すること。</p>
<p>43. Seed lots and cell banks should be stored and used in such a way as to minimize the risks of contamination or alteration (e.g. stored in the vapour phase of liquid nitrogen in sealed containers). Control measures for the storage of different seeds and/or cells in the same area or equipment should prevent mix-up and take into account the infectious nature of the materials to prevent cross contamination.</p>	<p>43. 汚染リスク又は変性リスクが最小限に抑えられるようにシードロット及びセルバンクを保存(例えば液体窒素の気相中に密封した容器に保存)し使用すること。同一エリア又は容器中に異なるシード及び/又は細胞を保存する場合は、異種混同を防止し、これらのものが感染性であることを考慮した上で交叉汚染を防止するための管理手段を講じること。</p>
<p>44. Cell based medicinal products are often generated from a cell stock obtained from limited number of passages. In contrast with the two tiered system of Master and Working cell banks, the number of production runs from a cell stock is limited by the number of aliquots obtained after expansion and does not cover the entire life cycle of the product. Cell stock changes should be covered by a validation protocol.</p>	<p>44. 細胞に基づく医薬品は限られた継代数から得られたセルストックで生成されることがしばしばある。マスターセルバンク、ワーキングセルバンクの2段階方式とは対照的に、セルストックで行われる製造数は拡大後に得られる分注の数に限定されており、製品の全ライフサイクルを含んでいない。セルストックの変更はバリデーションプロトコルで取り扱うこと。</p>
<p>45. Storage containers should be sealed, clearly labelled and kept at an appropriate temperature. A stock inventory must be kept. The storage temperature should be recorded continuously and, where used, the liquid nitrogen level monitored. Deviation from set limits and corrective and preventive action taken should be recorded.</p>	<p>45. 保存容器は密封し、識別しやすい表示を行い、適切な温度で保管すること。在庫記録を保存しなければならない。保存温度は連続的に記録し、液体窒素を使用する場合には残存量をモニタリングすること。設定された限界値からの逸脱、取られた是正措置及び予防措置を記録すること。</p>
<p>46. It is desirable to split stocks and to store the split stocks at different locations so as to minimize the risks of total loss. The controls at such locations should provide the assurances outlined in the preceding paragraphs.</p>	<p>46. 全体の損失リスクを最小限にするために、在庫を分割し、分割した在庫を異なる場所に保存するのが望ましい。そのような場所での管理についても、前のパラグラフで示した保証を与えること。</p>

47. The storage and handling conditions for stocks should be managed according to the same procedures and parameters. Once containers are removed from the seed lot / cell bank management system, the containers should not be returned to stock.	47. 在庫の保存及び取扱いは同一手順及び同一パラメータに従い実施すること。一度シードロット／セルバンクの管理システムから取り出した容器は、保存場所に戻さないこと。
Note 28 In the EEA, this is Ph Eur monograph 2005;153 “Vaccines for human use”.	注28 EEAではこれは欧州局方2005;153項「ヒト使用のワクチン」。
OPERATING PRINCIPLES	作業原則
48. Change management should, on a periodic basis, take into account the effects, including cumulative effects of changes (e.g. to the process) on the quality of the final product.	48. 変更管理は、製品の品質、安全性、有効性に与える累積的な影響(例えば工程に対する影響)を含め、変更の影響を定期的に検討しなければならない。
49. Critical operational (process) parameters, or other input parameters which affect product quality, need to be identified, validated, documented and be shown to be maintained within requirements.	49. 重要な作業(工程)パラメータ又は製品品質に影響する他の入力パラメータは特定され、バリデートされ、文書化され、要求の範囲内で維持していることが示される必要がある。
50. A control strategy for the entry of articles and materials into production areas should be based on QRM principles to minimise the risk of contamination. For aseptic processes, heat stable articles and materials entering a clean area or clean/contained area should preferably do so through a double-ended autoclave or oven. Heat labile articles and materials should enter through an air lock with interlocked doors where they are subject to effective surface sanitisation procedures. Sterilisation of articles and materials elsewhere is acceptable provided that they are multiple wrappings; as appropriate to the number of stages of entry to the clean area, and enter through an airlock with the appropriate surface sanitisation precautions.	50. 製造エリアへの物質及び原料の搬入に関する管理戦略は、汚染のリスクを最小にするためのQRMの原則を踏まえること。無菌工程に関しては、清浄／封じ込めエリアに搬入する熱に安定な物質及び原料は、両端に扉が付いたオートクレーブ又は乾熱滅菌機を通して熱処理をすることが望ましい。熱に不安定な物質及び原料は、その場で有効な表面消毒が可能なインターロックドア付きのエアロックを通して搬入すること。適切な表面消毒の措置が取られているエアロックを通し、清浄区域への搬入の段階の数に応じた適切な数の多重包装がされている場合は物質及び原料の滅菌を他の場所で行うことは認められる。
51. The growth promoting properties of culture media should be demonstrated to be suitable for its intended use. If possible, media should be sterilized in situ. In-line sterilizing filters for routine addition of gases, media, acids or alkalis, anti-foaming agents etc. to fermenters should be used where possible.	51. 培地の増殖性能が、その培地の使用目的に適していることを証明すること。培地は可能であればその場で滅菌すること。可能であれば、培養タンクにガス、培地、酸又はアルカリ、消泡剤等を日常的に添加する際にインラインの滅菌フィルターを使用する。
52. Addition of materials or cultures to fermenters and other vessels and sampling should be carried out under carefully controlled conditions to prevent contamination. Care should be taken to ensure that vessels are correctly connected when addition or sampling takes place.	52. 発酵槽及びその他の容器への原料又は培地の添加は汚染を防止するために注意深く管理された状況下で実施すること。添加又は検体採取を実施する場合は容器が正しく連結されていることを確実にするよう注意をすること。
53. Continuous monitoring of some production processes (e.g. fermentation) may be necessary; such data should form part of the batch record. Where continuous culture is used, special consideration should be given to the quality control requirements arising from this type of production method.	53. ある製造工程(発酵など)の継続的モニタリングが必要となりうる。当該データはバッチレコードの一部とすること。連続培養を用いる場合、この種類の製造法から派生する品質管理の要求事項について特別な考慮をすること。
54. Centrifugation and blending of products can lead to aerosol formation and containment of such activities to minimise cross-contamination is necessary.	54. 製品の遠心分離や混合では、エアロゾルが発生するおそれがあるため、交叉汚染を最小限とするための封じ込めが必要である。

<p>55. Accidental spillages, especially of live organisms, must be dealt with quickly and safely. Validated decontamination measures should be available for each organism or groups of related organisms. Where different strains of single bacteria species or very similar viruses are involved, the decontamination process may be validated with one representative strain, unless there is reason to believe that they may vary significantly in their resistance to the agent(s) involved.</p>	<p>55. 偶然こぼした場合、とりわけ生菌の場合は、素早く安全に処理しなければならない。個々の微生物又は関連微生物グループに対して、バリデートされた汚染除去方法が使用可能であること。単一バクテリア種の異なった株又は相同性の高いウイルスに対しては、除染剤に対する抵抗性が著しく変化しているということを示す根拠がないのであれば、汚染除去法は代表的な株でバリデートできる。</p>
<p>56. If obviously contaminated, such as by spills or aerosols, or if a potentially hazardous organism is involved, production and control materials, including paperwork, must be adequately disinfected, or the information transferred out by other means.</p>	<p>56. 流出物又はエアロゾルにより明らかに汚染されている若しくは潜在的に有害生物体を含んでいる場合、紙の書類を含めた生産及び品質管理用の物質は適切に消毒すること。又は別の手段でその情報を伝達すること。</p>
<p>57. The methods used for sterilisation, disinfection, virus removal or inactivation should be validated<sup>29</sup>.</p>	<p>57. 無菌化、消毒、ウイルス除去又は不活性化に使用する方法をバリデートすること<sup>29</sup>。</p>
<p>58. In cases where a virus inactivation or removal process is performed during manufacture, measures should be taken to avoid the risk of recontamination of treated products by non-treated products.</p>	<p>58. 製造中にウイルスの不活性化又は除去を行う場合には、未処理製品による処理済製品の再汚染のリスクを回避する措置を講じること。</p>
<p>59. For products that are inactivated by the addition of a reagent (e.g. micro-organisms in the course of vaccine manufacture) the process should ensure the complete inactivation of live organism. In addition to the thorough mixing of culture and inactivant, consideration should be given to contact of all product-contact surfaces exposed to live culture and, where required, the transfer to a second vessel.</p>	<p>59. 薬剤の投入により不活性化する製品(例えばワクチン製造の過程での微生物)については、その工程では生きて生物体の不活性化の完了を確認しなければならない。培養液と不活性化剤の完全な混合に加えて、生きて生物体が接触するすべての製品接触面へ接触させることについて考慮すること、必要な場合二次容器への移送を考慮すること。</p>
<p>60. A wide variety of equipment is used for chromatography. QRM principles should be used to devise the control strategy on matrices, the housings and associated equipment when used in campaign manufacture and in multi-product environments. The re-use of the same matrix at different stages of processing is discouraged. Acceptance criteria, operating conditions, regeneration methods, life span and sanitization or sterilization methods of columns should be defined.</p>	<p>60. クロマトグラフィーにはさまざまな装置が使用される。キャンペーン製造及び複数製品の製造環境下で使用する場合はQRMの原則を充填材、充填剤、被服物及び関連する装置の管理対策を考案するために使用すること。加工処置の異なる段階での同一のマトリクスを再使用はしないことが望ましい。規格値、操作条件、再生方法、使用期限及び消毒又は滅菌方法を規定すること。</p>
<p>61. Where ionising radiation is used in the manufacture of medicinal products, Annex 12 should be consulted for further guidance.</p>	<p>61. 薬剤の製造に電離放射線(ガンマ線滅菌)が用いられる場合は、アネックス12をさらなるガイダンスとして参照すること。</p>
<p>62. There should be a system to assure the integrity and closure of containers after filling where the final products or intermediates represent a special risk and procedures to deal with any leaks or spillages. Filling and packaging operations need to have procedures in place to maintain the product within any specified limits, e.g. time and/or temperature.</p>	<p>62. 最終製品又は中間製品が漏出及び流出のリスクがある場合、充てん後の容器の完全性及び密封を確保するためのシステムがあること。また、漏れや流出を処理する手順があること。充てん及び包装操作は時間及び/又は気温などの規定された限界値内で製品を保持するように規定した手順書があること。</p>
<p>63. Activities in handling containers, which have live biological agents, must be performed in such a way to prevent the contamination of other products or egress of the live agents into the work environment or the external environment. This risk assessment should take into consideration the viability of such organisms and their biological classification.</p>	<p>63. 生きて生物物質が入っている容器を取り扱う作業は、他の製品の汚染を防止する方法で行うこと又は生きて生物を、作業環境又は外部環境に放出することを防止するような方法で実施しなければならない。このリスク評価はそのような生物の生存能力及び生物学的分類を考慮すること。</p>



64. Care should be taken in the preparation, printing, storage and application of labels, including any specific text for patient-specific products or signifying the use of genetic engineering of the contents on the primary container and secondary packaging. In the case of products used for autologous use, the unique patient identifier and the statement “for autologous use only” should be indicated on the immediate label.	64. 患者向けの特有の記載一個々の製品の表示又は内容物について遺伝子組み換え技術を使ったことの表示を含む表示又は構成成分についての遺伝子組換えの表示を含む一次包装及び二次包装のラベルの調製、印刷、保管及び貼付には特に注意が求められる。自己に使用される製品の場合には、患者固有の識別子及び「自己用途専用」の文字を直接容器のラベルに表示しなければならない。
65. The compatibility of labels with ultra-low storage temperatures, where such temperatures are used, should be verified.	65. 超低温での保管が行われる場合、超低温でのラベルの適合性を検証しなければならない。
66. Where donor and/or animal health information becomes available after procurement, which affects product quality, it should be taken into account in recall procedures.	66. 製品の品質に影響を及ぼすドナー及び／又はドナー動物衛生の健康状態の情報が入手後に入手された場合、回収作業を考慮に入れなければならない。
Note 29 In the EEA, see CHMP guidance.	注29 EEAではCHMPガイダンスを参照。
QUALITY CONTROL	品質管理
67. In-process controls have a greater importance in ensuring the consistency of the quality of biological medicinal products than for conventional products. In-process control testing should be performed at appropriate stages of production to control those conditions that are important for the quality of the finished product.	67. 工程内管理は、従来の製品よりも生物製剤の品質の恒常性を保証する点で重要である。最終製品の品質にとって重要な条件を管理するため、製造の適切な段階で工程内管理検査を実施すること。
68. Where intermediates can be stored for extended periods of time (days, weeks or longer), consideration should be given to the inclusion of final product batches made from materials held for their maximum in-process periods in the on-going stability programme.	68. 中間製品が長期間(複数日、複数週又はそれ以上)保管されうる場合、オンゴーイングの安定性プログラムには最大の工程内保管期間を有する中間製品から製造された最終製品のバッチを含めることを考慮すること。
69. Certain types of cells (e.g. autologous cells used in ATMPs) may be available in limited quantities and, where allowed in the MA or CTA, a modified testing and sample retention strategy may be developed and documented.	69. あるタイプの細胞(例えば、先端医療医薬品に使用される自己細胞)は、限られた量しか得られないため、販売承認書(Marketing Authorisation)、及び、治験承認で認められた場合には変法による試験及びサンプル保存プログラムを開発し、文書化してもよい。
70. For cell-based ATMPs, sterility tests should be conducted on antibiotic-free cultures of cells or cell banks to provide evidence for absence of bacterial and fungal contamination and to be able to detection fastidious organisms where appropriate.	70. 細胞を基本とするATMPでは、無菌試験は、バクテリア又は真菌の汚染がないことの証明のために抗生物質がない状態の細胞又はセルバンクの培養液について実施し、該当する場合は選好性微生物微生物を検出できること。

<p>71. For products with a short shelf life, which need batch certification before completion of all end product quality control tests (e.g. sterility tests) a suitable control strategy must be in place. Such controls need to be built on enhanced understanding of product and process performance and take into account the controls and attributes of input materials. The exact and detailed description of the entire release procedure, including the responsibilities of the different personnel involved in assessment of production and analytical data is essential. A continuous assessment of the effectiveness of the quality assurance system must be in place including records kept in a manner which permit trend evaluation. Where end product tests are not possible due to their short shelf life, alternative methods of obtaining equivalent data to permit batch certification should be considered (e.g. rapid microbiological methods). The procedure for batch certification and release may be carried out in two or more stages – before and after full end process analytical test results are available:</p>	<p>71. すべての最終製品品質試験(例えば、無菌試験)の完了前にバッチ証明が必要な有効期間の短い製品については適切な管理戦略がなければならない。このような管理は製品及び工程能力の高度な理解を基に構築される必要があり、投入する原材料の管理及び特性を考慮に入れなければならない。製造及び分析データの評価に従事する異なる従業員の責務を含む正確で詳細な記述の全体の出荷判定手順がなければならない。傾向分析を可能とするような記録の保管を含めた品質保証システムの有効性についての継続的な評価が実施されていなければならない。有効期間が短いために最終製品試験が出来ない場合には、バッチ証明を可能にするのと同様なデータが得られる代替方法(例えば、迅速微生物試験)を考慮しなければならない。バッチ証明及び出荷のための手順は、工程終了後の全項目の試験結果が得られるようになる前と後の2つ又はそれ以上の段階で実施してもよい。</p>
<p>a) Assessment by designated person(s) of batch processing records and results from environmental monitoring (where available) which should cover production conditions, all deviations from normal procedures and the available analytical results for review and conditional certification by the Responsible Person.</p>	<p>a) (可能であれば)製造状態をカバーした環境モニタリングの結果及びバッチ製造記録、所定の手順からのすべての逸脱、照査のために入手可能な分析結果、及び責任者による条件付き証明を指定された従業員によって評価すること。</p>
<p>b) Assessment of the final analytical tests and other information available before end product dispatch for final product certification by the Responsible Person.</p>	<p>b) 責任者による最終製品証明のために、最終分析試験及び最終製品出荷前に得られるその他の情報を評価すること。</p>
<p>c) A procedure should be in place to describe the measures to be taken (including liaison with clinical staff) where out of specification test results are obtained after product dispatch. Such events should be fully investigated and the relevant corrective and preventative actions taken to prevent recurrence documented.</p>	<p>c)製品の発送後に規格外の試験結果が得られた場合(臨床のスタッフとの連絡を含めて)取るべき手段を詳述した手順書を確認すること。当該事象を完全に調査し再発を防止するためにとる関係する是正及び予防措置を文書化すること。</p>
<p>A procedure should describe those measures which will be taken by the Responsible Person if unsatisfactory test results are obtained after dispatch.</p>	<p>発送後に不適合の試験結果を得た場合に責任者が取るべき手順を手順書に記載すること。</p>
<p>PART B. SPECIFIC GUIDANCE ON SELECTED PRODUCT TYPES</p>	<p>パートB. 選定した種類の生物薬品(原薬及び製品)のガイダンス</p>
<p>B1. ANIMAL SOURCED PRODUCTS</p>	<p>B1. 動物由来製品</p>
<p>This guidance applies to animal materials which includes materials from establishments such as abattoirs. Since the supply chains can be extensive and complex, controls based on QRM principles need to be applied, see also requirements of appropriate pharmacopoeial monographs, including the need for specific tests at defined stages. Documentation to demonstrate the supply chain traceability<sup>30</sup> and clear roles of participants in the supply chain, typically including a sufficiently detailed and current process map, should be in place.</p>	<p>このガイダンスは、屠殺場のような施設由来の材料を含む動物原料へ適用する。供給過程が広範囲で複雑になっている場合があるので、QRMの原則に基づいた管理を適用することを必要とし、規定された段階での特別な検査の必要性を含めた、適切な局方の項の要求事項も参照すること。通常は十分に詳細なかつ最新の工程マップを含めた、供給過程のトレーサビリティ<sup>30</sup>を示し、供給工程に参入している者の役割を明確にする文書を確認すること。</p>

<p>1. Monitoring programmes should be in place for animal disease that are of concern to human health. Organisations should take into account reports from trustworthy sources on national disease prevalence and control measures when compiling their assessment of risk and mitigation factors. Such organisations include the World Organisation for Animal Health (OIE, Office International des Epizooties<sup>31</sup>). This should be supplemented by information on health monitoring and control programme(s) at national and local levels, the latter to include the sources (e.g. farm or feedlot) from which the animals are drawn and the control measures in place during transport to the abattoirs.</p>	<p>1. ヒトの健康に懸念を与える動物疾患に対するモニタリングプログラムが整備されていること。リスク及びリスク軽減に関する要素を評価する際には、国内疾病流行や管理対策に関する信頼できる情報源からの報告書を、組織として考慮すること。そのような組織には、国際獣疫事務局(OIE、Office International des Epizooties<sup>31</sup>)も含まれる。さらに、国レベル及び地方レベルの健康モニタリングと管理プログラムによって補い、後者(地方レベル)は当該動物が由来する起源(例えば農場や飼育場)及び屠殺場への運搬における管理対策を含む。</p>
<p>2. Where abattoirs are used to source animal tissues, they should be shown to operate to stringent standards. Account should be taken of reports from national regulatory organisations<sup>32</sup> which verify compliance with the requirements of food, safety, quality and veterinary and plant health legislation.</p>	<p>2. 動物組織の起源に屠殺場を用いる場合には、厳格な基準で操作していることを示すこと。食品、安全性、品質並びに動物及び植物の健康に関する法令への遵守を検証する国の規制組織<sup>32</sup>からの報告を考慮すること。</p>
<p>3. Control measures for the pharmaceutical raw materials at establishments such as abattoirs should include appropriate elements of Quality Management System to assure a satisfactory level of operator training, materials traceability, control and consistency. These measures may be drawn from sources outside PIC/S GMP but should be shown to provide equivalent levels of control.</p>	<p>3. 屠殺場のような施設における管理対策には、作業員の訓練、原材料のトレーサビリティ、管理、一貫性が十分であることを保証するため品質管理システムの適切な要素が含まれているべきである。これらの対策はPIC/S GMP以外から引用することになるかもしれないが、同等の管理レベルであることを示すべきである。</p>
<p>4. Control measures for materials should be in place which prevent interventions which may affect the quality of materials, or which at least provides evidence of such activities, during their progression through the manufacturing and supply chain. This includes the movement of material between sites of initial collection, partial and final purification(s), storage sites, hubs, consolidators and brokers. Details of such arrangements should be recorded within the traceability system and any breaches recorded, investigated and actions taken.</p>	<p>4. 原料の製造から供給過程を通じてそれらが進行してゆく過程で原料の品質に影響を及ぼしうるか、又は介入を防止する少なくとも当該作業の証拠を示せるような原料に関する管理方法を確立されていること。これは最初の採取場所と部分精製及び最終精製場所、保管場所、集積地、統合地、仲介業者の間の移動を含む。当該方法で規定されている詳細な事項はトレーサビリティシステムにおいて記録し、いかなる違反も記録し、調査し措置を取ること。</p>
<p>5. Regular audits of the raw material supplier should be undertaken which verify compliance with controls for materials at the different stages of manufacture. Issues must be investigated to a depth appropriate to their significance, for which full documentation should be available. Systems should also be in place to ensure that effective corrective and preventive actions are taken.</p>	<p>5. 製造の異なる段階での原料の管理に適合していることを検証するための原材料の供給業者の定期的な監査を行うこと。問題点は重要度の深さに応じて調査しなくてはならず完全な記録が閲覧できるようになっていること。有効な是正及び予防措置を取ることが保証するシステムが整っていること。</p>
<p>6. Cells, tissues and organs intended for the manufacture of xenogeneic cell-based medicinal products should be obtained only from animals that have been bred in captivity (barrier facility) specifically for this purpose and under no circumstances should cells, tissues and organs from wild animals or from abattoirs be used. Tissues of founder animals similarly should not be used. The health status of the animals should be monitored and documented.</p>	<p>6. 異種細胞由来の医薬品の製造向けの細胞、組織及び器官は拘束状態(バリアー施設)でこの目的のために特別に繁殖された動物から取得し、野生動物又は食肉処理場で使用するための細胞、組織及び器官を使用してはならない。同様に初代遺伝子導入動物の組織を使用しないこと。動物の健康状態をモニターし記録すること。</p>
<p>7. For xenogeneic cell therapy products appropriate guidance in relation to procurement and testing of animal cells should be followed<sup>33</sup>.</p>	<p>7. 異種細胞治療製品に関しては動物細胞の採取及び検査に関する適切なガイドラインに従うこと<sup>33</sup>。</p>
<p>Note 30 See PIC/S GMP Chapter 5.</p>	<p>注30 PIC/Sガイド第5章参照</p>
<p>Note 31 <a href="http://www.oie.int/eng/en_index.htm">http://www.oie.int/eng/en_index.htm</a></p>	<p>注31 <a href="http://www.oie.int/eng/en_index.htm">http://www.oie.int/eng/en_index.htm</a></p>

Note 32 In the EEA, this is the Food and Veterinary Office <a href="http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm">http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm</a> .	注32 EEAではこれは食品獣医局。 <a href="http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm">http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm</a> .
Note 33 In the EEA, reference is made to the EMA Guideline document on xenogeneic cell-based medicinal products (EMA/CHMP/CPWP/83508/2009)	注33 EEAでは異種細胞由来の医薬品に関するEMAガイドラインの文書で述べる。(EMA/CHMP/CPWP/83508/2009)
<b>B2. ALLERGEN PRODUCTS</b>	<b>B2. アレルゲン製品</b>
Materials may be manufactured by extraction from natural sources or manufactured by recombinant DNA technology.	原材料は天然由来品からの抽出又は組換えDNA技術により、製造される。
1. Source materials should be described in sufficient detail to ensure consistency in their supply, e.g. common and scientific name, origin, nature, contaminant limits, method of collection. Those derived from animals should be from healthy sources. Appropriate biosecurity controls should be in place for colonies (e.g. mites, animals) used for the extraction of allergens. Allergen should be stored under defined conditions to minimise deterioration.	1. 供給の一貫性を保証するため、由来材料を十分な詳細さで説明すること。例えば、常用名及び科学名、原産、特性、不純物限度、採集法である。動物由来の場合は、健康な材料に由来すること。アレルゲンの抽出に用いる群(例えばダニ、動物)については、適切な生物安全性管理をすること。劣化を最小化するため、定められた条件でアレルゲンを保存すること。
2. The production process steps including pre-treatment, extraction, filtration, dialysis, concentration or freeze-drying steps should be described in detail and validated.	2. 前処理、抽出、濾過、透析、濃縮、凍結乾燥工程を含む製造工程を詳細に記載し、バリデートすべきである。
3. The modification processes to manufacture modified allergen extracts (e.g. allergoids, conjugates) should be described. Intermediates in the manufacturing process should be identified and controlled.	3. 修飾アレルゲン(例えばアレルゴイド、コンジュゲート)を製造するための修飾工程について記載すること。製造工程における中間体を特定し、管理すること。
4. Allergen extract mixtures should be prepared from individual extracts from single source materials. Each individual extract should be considered as one active substance.	4. アレルゲン抽出混合物は、単一の出発材料に由来する個々の抽出物から調製すること。個々の抽出物を単一の活性成分と見なすこと。
<b>B.3 ANIMAL IMMUNOSERA PRODUCTS</b>	<b>B3. 動物抗血清製品</b>
1. Particular care should be exercised on the control of antigens of biological origin to assure their quality, consistency and freedom from adventitious agents. The preparation of materials used to immunise the source animals (e.g. antigens, hapten carriers, adjuvants, stabilising agents), the storage of such material immediately prior to immunisation should be in accordance with documented procedures.	1. 生物由来抗原の品質、一貫性、外来因子混入防止のため、それら抗原の管理について特別な考慮をすること。動物の免疫に用いる材料(例えば抗原、ハプテン運搬体、アジュバント、安定化剤)の調製及びそのような材料を感作直前に保管しておく条件については、手順書に従うこと。
2. The immunisation, test bleed and harvest bleed schedules should conform to those approved in the CTA or MA.	2. 感作、試験採血、収穫採血については、治験届け又は製造販売承認で承認されたスケジュールに従うこと。
3. The manufacturing conditions for the preparation of antibody sub-fragments (e.g. Fab or F(ab') <sub>2</sub> ) and any further modifications must be in accordance with validated and approved parameters. Where such enzymes are made up of several components, their consistency should be assured.	3. 抗体サブフラグメント(例えばFab又はF(ab') <sub>2</sub> )の調製及びその後の修飾の製造条件は、バリデートかつ承認されたパラメータに準拠する必要がある。使用する酵素が複数の成分からなる場合は、その一貫性を保証すること。
<b>B.4 VACCINES</b>	<b>B4. ワクチン</b>
1. Where eggs are used, the health status of all source flocks used in the production of eggs (whether specified pathogen free or healthy flocks) should be assured.	1. 卵を用いる場合、その卵(特定病原微生物フリー又は健康群を問わず)の製造に用いるすべての群の健康状態を保證すること。
2. The integrity of containers used to store intermediate product and the hold times must be validated.	2. 中間体を保存する容器の完全性及びその保持時間はバリデートしなければならない。
3. Vessels containing inactivated product should not be opened or sampled in areas containing live biological agents.	3. 不活化された製品を入れている容器については、生きている生物体が存在している区域内で開放したり、検体採取しないこと。

4. The sequence of addition of active ingredients, adjuvants and excipients during the formulation of an intermediate or final product must be in compliance with the manufacturing instructions or the batch record.	4. 中間体又は最終製品の薬液調整において、活性成分、アジュバント及び賦形剤を添加する順序は製造指図書又はバッチレコードに従わなければならない。
5. Where organisms with a higher biological safety level (e.g. pandemic vaccine strains) are to be used in manufacture or testing, appropriate containment arrangements must be in place. The approval of such arrangements should be obtained from the appropriate national authority(ies) and the approval documents be available for verification.	5. 高いバイオロジカルセーフティレベルの微生物(例えばパンデミックワクチン株)を製造や試験として使用する場所では、適切な封じ込め措置がなされる必要がある。そのような措置については、適切な国家当局から承認を得、承認書類を確認可能な状態にしておくこと。
<b>B.5 RECOMBINANT PRODUCTS</b>	<b>B5. 遺伝子組換え製品</b>
1. Process condition during cell growth, protein expression and purification must be maintained within validated parameters to assure a consistent product with a defined range of impurities that is within the capability of the process to reduce to acceptable levels. The type of cell used in production may require increased measures to be taken to assure freedom from viruses. For production involving multiple harvests, the period of continuous cultivation should be within specified limits.	1. 細胞増殖、蛋白発現、精製における工程条件と工程内管理については一貫した製品を保証するためバリデートされたパラメータ範囲で維持しなければならない。これは、不純物を許容レベルへ低減するための工程能力の範囲内であること。製造に用いる細胞は、ウイルスが存在しないことを保証するため、より多くの対策が必要になるかもしれない。ハーベストを何度も実施する製造においては、連続する培養の期間は規定した上限以内であること。
2. The purification processes to remove unwanted host cell proteins, nucleic acids, carbohydrates, viruses and other impurities should be within defined validated limits.	2. 望ましくない宿主細胞蛋白、核酸、炭水化物、ウイルスその他不純物を除去するための精製工程では、バリデートを経た定められた限度内であること。
<b>B.6. MONOCLONAL ANTIBODY PRODUCTS</b>	<b>B6. モノクローナル抗体製品</b>
1. Monoclonal antibodies may be manufactured from murine hybridomas, human hybridomas or by recombinant DNA technology. Control measures appropriate to the different source cells (including feeder cells if used) and materials used to establish the hybridoma / cell line should be in place to assure the safety and quality of the product. It should be verified that these are within approved limits. Freedom from viruses should be given particular emphasis. It should be noted that data originating from products generated by the same manufacturing technology platform may be acceptable to demonstrate suitability.	1. モノクローナル抗体は、マウスハイブリドーマ、ヒトハイブリドーマ又は組換えDNA技術によって製造され得る。製品の安全性と品質を保証するため、異なる起源の細胞(フィーダー細胞が用いられた場合はそれも含む)及びハイブリドーマや細胞株を樹立する際に用いた材料に対する適切な管理対策が行われていること。それらが承認限度内にあることを実証すること。ウイルスが存在しないことは、特別に強調されなければならない。同じ製造技術プラットフォームによって作られた製品から得られたデータで適切性を示してもよい。
2. Criteria to be monitored at the end of a production cycle and for early termination of production cycle should be verified that these are within approved limits.	2. 製造サイクル完了及び製造サイクルを早期終了するための判定基準に関しては、承認された限度内であることを示すこと。
3. The manufacturing conditions for the preparation of antibody sub-fragments (e.g. Fab, F(ab') <sub>2</sub> , scFv) and any further modifications (e.g. radio labelling, conjugation, chemical linking) must be in accordance with validated parameters.	3. 抗体サブフラグメント(例えばFab、F(ab') <sub>2</sub> 、scFv)を調製するための条件及び他のあらゆる修飾(例えば放射標識、複合体化、化学結合)を行うための製造条件は、バリデートされたパラメータに従わなければならない。
<b>B.7. TRANSGENIC ANIMAL PRODUCTS</b>	<b>B7. トランスジェニック動物製品</b>
Consistency of starting material from a transgenic source is likely to be more problematic than is normally the case for non-transgenic biotechnology sources. Consequently, there is an increased requirement to demonstrate batch-to-batch consistency of product in all respects.	トランスジェニック起源の出発物質について一貫性を得ることは、非トランスジェニックのバイオテクノロジーを起源とする場合よりも一般に懸念事項が多いようである。結果として、あらゆる側面において、製品バッチ間の一貫性を証明するための要求事項がいくつそう多くなる。

<p>1. A range of species may be used to produce biological medicinal products, which may be expressed into body fluids (e.g. milk) for collection and purification. Animals should be clearly and uniquely identified and backup arrangements should be put in place in the event of loss of the primary marker.</p>	<p>1. 一定範囲の動物種が生物薬品の製造に用いられる可能性があり、体液(例えば乳汁)に発現させたものを回収して精製することになるかもしれない。動物は明確かつ個体別に識別され、一次マーカが消失した場合に備えてバックアップを準備すること。</p>
<p>2. The arrangements for housing and care of the animals should be defined such that they minimise the exposure of the animals to pathogenic and zoonotic agents. Appropriate measures to protect the external environment should be established. A health-monitoring programme should be established and all results documented, any incident should be investigated and its impact on the continuation of the animal and on previous batches of product should be determined. Care should be taken to ensure that any therapeutic products used to treat the animals do not contaminate the product.</p>	<p>2. 飼育場の手配及び動物の飼育に関しては、病原因子と人畜共通の感染因子に動物が暴露されることを最小限にするように決めること。外部環境を守る適切な対策を講じること。健康モニタリングプログラムを構築し、その結果すべてを記録すること。あらゆる単発的な出来事を調査し、動物飼育を継続することの影響と製造されたバッチへの影響を決定すること。動物の治療に用いたあらゆる製品が当該製品を汚染しないことを確実にするための配慮をすること。</p>
<p>3. The genealogy of the founder animals through to production animals must be documented. Since a transgenic line will be derived from a single genetic founder animal, materials from different transgenic lines should not be mixed.</p>	<p>3. 創始動物から製造用動物に至る系統について、文書化すること。トランスジェニック動物の系統は1つの創始動物に由来するであろうから、異なるトランスジェニック動物系からの材料を混在させてはならない。</p>
<p>4. The conditions under which the product is harvested should be in accordance with MA or CTA conditions. The harvest schedule and conditions under which animals may be removed from production should be performed according to approved procedures and acceptance limits.</p>	<p>4. 製品をハーベストする条件については、製造販売承認又は治験届けに記載された条件を遵守すること。ハーベスト処理のスケジュールと条件については、それらに基づいて製造から動物を除去することもあり得るが、承認された手順と許容限度に従うこと。</p>
<p><b>B8. TRANSGENIC PLANT PRODUCTS</b></p>	<p><b>B8. トランスジェニック植物製品</b></p>
<p>Consistency of starting material from a transgenic source is likely to be more problematic than is normally the case for non-transgenic biotechnology sources. Consequently, there is an increased requirement to demonstrate batch-to-batch consistency of product in all respects.</p>	<p>トランスジェニック起源の出発物質について一貫性を得ることは、非トランスジェニックのバイオテクノロジーを起源とする場合よりも一般に問題が多い傾向がある。結果として、あらゆる側面において、製品バッチ間の一貫性を証明するための要求事項が多くなる。</p>
<p>1. Additional measures, over and above those given in Part A, may be required to prevent contamination of master and working transgenic banks by extraneous plant materials and relevant adventitious agents. The stability of the gene within defined generation numbers should be monitored.</p>	<p>1. 上述のPart A 記載に加え、マスター及びワーキングトランスジェニックバンクが外来植物性物質や関連する汚染物質による汚染を防ぐため、上乘せの対策が必要になるかもしれない。定められた世代数における遺伝子の安定性をモニターすること。</p>
<p>2. Plants should be clearly and uniquely identified, the presence of key plant features, including health status, across the crop should be verified at defined intervals through the cultivation period to assure consistency of yield between crops.</p>	<p>2. 植物は明確に判別できるように特定すること。収穫物間の収量の一貫性を保証するため、収穫物の全体を通じて、健康状態を含む植物の主要な特徴を、栽培期間を通じて定められた間隔で確認すること。</p>

<p>3. Security arrangements for the protection of crops should be defined, wherever possible, such that they minimise the exposure to contamination by microbiological agents and cross-contamination with non-related plants. Measures should be in place to prevent materials such as pesticides and fertilisers from contaminating the product. A monitoring programme should be established and all results documented, any incident should be investigated and its impact on the continuation of the crop in the production programme should be determined.</p>	<p>3. 微生物汚染因子による汚染及び製造に関係のない植物による交叉汚染を最小化するように収穫物を守るための防護対策を可能な限り定めること。殺虫剤や肥料のような物質によって製品を汚染しないような対策を講じること。モニタリングプログラムが構築され、その結果をすべて記録すること、すべての単発的な出来事を調査し、製造プログラムにおける栽培継続への影響を決定すること。</p>
<p>4. Conditions under which plants may be removed from production should be defined. Acceptance limits should be set for materials (e.g. host proteins) that may interfere with the purification process. It should be verified that the results are within approved limits.</p>	<p>4. 製造から植物を除去する可能性のある条件を定めること。精製工程に干渉するかもしれない物質(例えば宿主蛋白)の許容限度を定めておくこと。その測定結果が承認限度内であることを確認すること。</p>
<p>5. Environmental conditions (temperature, rain), which may affect the quality attributes and yield of the recombinant protein from time of planting, through cultivation to harvest and interim storage of harvested materials should be documented. The principles in documents such as 'Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal origin'<sup>34</sup> should be taken into account when drawing up such criteria.</p>	<p>5. 植付け時から栽培、収穫まで及び収穫したものの中間体保管についての品質特性と組換えタンパク質の収量に影響する環境条件(温度、雨)を記録すること。「植物起源の出発原料に関するGACPのガイドライン」<sup>34</sup>などの文書の原則を基準作成時に考慮に入れること。</p>
<p>Note 34 EMA, WHO or equivalent</p>	<p>注34 EMA、WHO又は同等のもの</p>
<p>B9. GENE THERAPY PRODUCTS<sup>35</sup></p>	<p>B9. 遺伝子治療製品<sup>35</sup></p>
<p>There are potentially 2 types of GT products (vectors and genetically modified cells) and both are within the scope of the guidance in this section. For cell based GT products, some aspects of guidance in section B10 may be applicable.</p>	<p>GT製品には主に2種類(ベクター及び遺伝子改変細胞)あり、それら両方がこのセクションのガイダンスの適用範囲内である。細胞ベースのGT製品については、セクションB10のガイダンスのいくつかの部分が該当する可能性がある。</p>
<p>1. Since the cells used in the manufacture of gene therapy products are obtained either from humans (autologous or allogeneic) or animals (xenogeneic), there is a potential risk of contamination by adventitious agents. Special considerations must be applied to the segregation of autologous materials obtained from infected donors. The robustness of the control and test measures for such starting materials, cryoprotectants, culture media, cells and vectors should be based on QRM principles and in line with the MA or CTA. Established cell lines used for viral vector production and their control and test measures should similarly be based on QRM principles. Virus seed lots and cell banking systems should be used where relevant.</p>	<p>1. 遺伝子治療製品の製造に用いる細胞はヒト(自己由来又は同種異系由来)又は動物(異種由来)から得られるので、外来因子による潜在的な汚染リスクが存在している。感染症を有するドナーから得られた自己由来材料の隔離については、特別な配慮を適用する必要がある。そのような出発物質、凍結保護剤、培地、細胞、ベクターの管理対策及び試験に関する対策の堅牢性は、QRMの原則に基づいたものであり、製造販売承認又は治験届けと整合させること。ウィルスベクターの製造に用いる樹立細胞株及びそれらの管理及び試験の対策についても同様に、QRMの原則を踏まえること。場合によりウィルスシードロット及びセルバンクのシステムを適切な場所で用いること。</p>
<p>2. Factors such as the nature of the genetic material, type of (viral or non-viral) vector and type of cells have a bearing on the range of potential impurities, adventitious agents and cross-contaminations that should be taken into account as part of the development of an overall strategy to minimise risk. This strategy should be used as a basis for the design of the process, the manufacturing and storage facilities and equipment, cleaning and decontamination procedures, packaging, labelling and distribution.</p>	<p>2. ベクター(ウィルス又は非ウィルス)の種類並びに細胞の種類等の遺伝物質の特性等の要因に基づき、一連の潜在的な不純物、外来因子、交叉汚染がもたらされる傾向がある。それらについては、リスク最小化のための総合的戦略を構築する中で検討すること。工程、製造及び保管のための構造・設備、洗浄・除染手順、包装、ラベリング、配送等の設計に対し、このような戦略を用いること。</p>

<p>3. The manufacture and testing of gene therapy medicinal products raises specific issues regarding the safety and quality of the final product and safety issues for recipients and staff. A risk based approach for operator, environment and patient safety and the implementation of controls based on the biological hazard class should be applied. Legislated local and, if applicable, international safety measures should be applied.</p>	<p>3. 遺伝子治療医薬品の製造と試験においては、最終製品の安全性と品質及びレシピエントとスタッフの安全性問題に関わる特殊な問題点がある。作業者、環境、患者安全性に対するリスクベースアプローチ及びバイオハザードクラスに基づいた管理を適用すること。現地の法規制、更に、該当する場合は国際的な安全対策を適用すること。</p>
<p>4. Personnel (including QC and maintenance staff) and material flows, including those for storage and testing (e.g. starting materials, in-process and final product samples and environmental monitoring samples), should be controlled on the basis of QRM principles, where possible utilising unidirectional flows. This should take into account movement between areas containing different genetically modified organisms and areas containing non-genetically-modified organisms.</p>	<p>4. 職員(QCや施設関係の職員を含む)の動線及び保管や試験(例えば出発物質・工程内・最終製品のサンプル、環境モニタリングサンプル)を含む物質の動線については、可能な限り一方向の導線とし、QRMの原則に基づいて管理すること。この点に関しては、異なった遺伝子組換え生物を取り扱っている区域間及び非遺伝子組み換え生物を取り扱っている区域との間を考慮すること。</p>
<p>5. Any special cleaning and decontamination methods required for the range of organisms being handled should be considered in the design of facilities and equipment. Where possible, the environmental monitoring programme should be supplemented by the inclusion of methods to detect the presence of the specific organisms being cultivated.</p>	<p>5. 扱われている一連の生物に対して必要な特殊な清掃と除染の方法については、施設と設備の設計の中で検討すること。可能な場合は、培養している特定の生物の存在を検知できるような方法によって環境モニタリングプログラムを補うこと。</p>
<p>6. Where replication limited vectors are used, measures should be in place to prevent the introduction of wild-type viruses, which may lead to the formation of replication competent recombinant vectors.</p>	<p>6. 複製限度のあるベクターを用いている場合には、組換えベクターが複製する能力を獲得することに結びつく可能性のある、野生ウイルスの混入が防止されるような対策が講じられていること。</p>
<p>7. An emergency plan for dealing with accidental release of viable organisms should be in place. This should address methods and procedures for containment, protection of operators, cleaning, decontamination and safe return to use. An assessment of impact on the immediate products and any others in the affected area should also be made.</p>	<p>7. 生きている生物が事故的に放出される事態へ備え、緊急対応計画が整備されていること。この計画では、封じ込めのための対策と手順、作業者保護、清掃、除染、使用状態への安全な復帰について記載すること。汚染区域における近隣製品やその他あらゆる事項への影響評価もすること。</p>
<p>8. Facilities for the manufacture of viral vectors should be separated from other areas by specific measures. The arrangements for separation should be demonstrated to be effective. Closed systems should be used wherever possible, sample collection additions and transfers should prevent the release of viral material.</p>	<p>8. ウィルスベクターの製造施設は、個別の対策によって他の区域から区分すること。区分配置については、十分に効果的であることを示すこと。可能な限り密閉系を用い、サンプルの採取、追加と運搬においてはウィルス性物質の放出を防ぐこと。</p>
<p>9. Concurrent manufacture of different viral gene therapy vectors in the same area is not acceptable. Concurrent production of non-viral vectors in the same area should be controlled on the basis of QRM principles. Changeover procedures between campaigns should be demonstrated to be effective.</p>	<p>9. 異なったウイルス遺伝子療法ベクターを同一区域で同時並行製造することは許容されない。非ウイルス性ベクターを同一区域で同時並行製造する場合は、QRMの原理に基づいて管理すること。キャンペーン間の切換え手順は効果的であることを示すこと。</p>
<p>10. A description of the production of vectors and genetically modified cells should be available in sufficient detail to ensure the traceability of the products from the starting material (plasmids, gene of interest and regulatory sequences, cell banks, and viral or non viral vector stock) to the finished product.</p>	<p>10. ベクターと遺伝子組換え細胞の製造に関し、出発物質(プラスミド、目的遺伝子、制御配列、セルバンク、ウイルス及び非ウィルスベクターのストック)から最終製品にまでのトレーサビリティを保證するために十分に詳細な説明文書を閲覧可能にしておくこと。</p>
<p>11. Shipment of products containing and/or consisting of GMO should conform to appropriate legislation.</p>	<p>11. 遺伝子組換え生物を含む及び/又は遺伝子組換え生物からなる製品の輸送については、適切な法律に従うこと。</p>
<p>12. The following considerations apply to the ex-vivo gene transfer to recipient cells:</p>	<p>12. レシピエント細胞へのex-vivo遺伝子導入に関しては、以下の配慮事項を適用する:</p>



(a) These should take place in facilities dedicated to such activities where appropriate containment arrangements exist.	(a)場合により封じ込め対策を有するそのような作業のための専用施設で作業すること。
(b) Measures (including considerations outlined under paragraph 10 in Part A) to minimise the potential for cross-contamination and mix-up between cells from different patients are required. This should include the use of validated cleaning procedures. The concurrent use of different viral vectors should be subject to controls based on QRM principles. Some viral vectors (e.g. Retro- or Lenti-viruses) cannot be used in the manufacturing process of genetically modified cells until they have been shown to be devoid of replication-competent contaminating vector.	(b) 異なった患者由来の細胞との交叉汚染や混同を最小化するための対策 (Part Aの段落10で概説された配慮事項を含む) が必要である。この対策には、バリデートした洗浄手順の使用を含めること。異なったウィルスベクターを同時並行使用する場合は、QRMの原則に基づいて管理すること。幾つかのウィルスベクター (例えばレトロ又はレンチウイルス) は複製能を有する混入ベクターの存在否定が示されるまで、遺伝子組換え細胞の製造工程で使用できない。
(c) Traceability requirements must be maintained. There should be a clear definition of a batch, from cell source to final product container(s).	(c) トレーサビリティ要求事項が保たれている必要がある。細胞材料から最終製品容器にいたるまで、バッチを明確に特定すること。
(d) For products that utilise non-biological means to deliver the gene, their physico-chemical properties should be documented and tested.	(d) 非生物学的な手法で遺伝子導入する製品については、その物理化学的特性について文書化し、試験すること。
Note 35 In the EEA, Part IV (1) of Directive 2001/83/EC as revised in 2009 contains a definition of gene therapy (GT) medicinal products.	注 35 EEAでは、2009年に改定されたEU指令2001/83/ECのPart IV (1)が遺伝子治療医薬品の定義を包含している。
<b>B.10 SOMATIC AND XENOGENEIC CELL THERAPY PRODUCTS AND TISSUE ENGINEERED PRODUCTS<sup>36</sup></b>	<b>B10. 体細胞及び異種細胞療法製品、並びに、組織工学製品<sup>36</sup></b>
For genetically modified cell based products that are not classified as GT products, some aspects of guidance in section B9 may be applicable.	GT製品に分類されない遺伝子組換え細胞製品については、セクションB9のガイダンスのいくつかの部分が適用される。
1. Use should be made, where they are available, of authorised sources (i.e. licensed medicinal products or medical devices which have gone through a conformity assessment procedure <sup>37</sup> ) of additional substances (such as cellular products, bio-molecules, bio-materials, scaffolds, matrices).	1. 入手可能な場合、追加の物質 (細胞製品、生物分子、生物材料、スキャホールド、マトリックスなど) については許可を受けた供給源 (すなわち許可を受けた医薬品又は適合性調査手続きを経た医療機器 <sup>37</sup> ) を使用すること。
2. Where devices, including custom-made devices, are incorporated as part of the products:	2. カスタムメイドの場合を含むデバイスが製品の一部に組み込まれる場合:
(a) There should be written agreement between the manufacturer of the medicinal product and the manufacturer of the medical device, which should provide enough information on the medical device to avoid alteration of its properties during manufacturing of the ATMP. This should include the requirement to control changes proposed for the medical device.	(a) 医薬品と医療デバイスの製造業者の間で、契約書が存在していること。その合意書はATMPの製造においてその特性が変化するのを防ぐため、医療機器に関する十分な情報が含まれていること。医療機器に対して提案される変更管理の要件が含まれていること。
(b) The technical agreement should also require the exchange of information on deviations in the manufacture of the medical device.	(b) 医療機器製造における逸脱発生時に情報交換が必要であることを、技術契約に盛り込むこと。
3. Since somatic cells are obtained either from humans (autologous or allogeneic) or animals (xenogeneic), there is a potential risk of contamination by adventitious agents. Special considerations must be applied to the segregation of autologous materials obtained from infected donors or related to cell pooling. The robustness of the control and test measures put in place for these source materials should be ensured. Animals from which tissues and cells are collected should be reared and processed according to the principles defined in the relevant guidelines <sup>38</sup> .	3. 体細胞はヒト (自己由来又は同種異系由来) 又は動物 (異種由来) から得られるので、外来因子による潜在的な汚染リスクが存在している。感染症を有するドナー又は細胞プールから得られた自己由来材料の隔離については、特別な配慮を適用する必要がある。これらの原料に実施される管理対策及び試験対策の堅牢性を保証すること。組織及び細胞を採取する動物は、関連ガイドライン <sup>38</sup> に定められた原則に従って飼育と加工を行うこと。

4. Careful attention should be paid to specific requirements at any cryopreservation stages, e.g. the rate of temperature change during freezing or thawing. The type of storage chamber, placement and retrieval process should minimise the risk of cross-contamination, maintain the quality of the products and facilitate their accurate retrieval. Documented procedures should be in place for the secure handling and storage of products with positive serological markers.	4. 凍結又は解凍中の温度変化の速度などのいかなる凍結保存の段階についても特別な要求事項に注意すること。保存チャンバーの種類、チャンバーへの投入及びチャンバーからの取り出しの操作は交叉汚染のリスクを最小にし、製品の品質を維持し正確な取出しを容易にすること。血清マーカーが陽性である製品の安全な取扱いと保存については、手順書が備わっていること。
5. Sterility tests should be conducted on antibiotic-free cultures of cells or cell banks to provide evidence for absence of bacterial and fungal contamination and consider the detection of fastidious organism.	5. 無菌試験は細菌および真菌の汚染がないという証拠を与えるために抗生物質不含の細胞培養、又は、細胞バンクで実施し、また栄養要求性の特殊な生物の検出を検討すること。
6. Where relevant, a stability-monitoring programme should be in place together with reference and retain samples in sufficient quantity to permit further examination.	6. さらに試験をするのに十分な量の参考品と保存サンプルとともに、安定性モニタリングプログラムを実施していること。
Note 36 In the EEA, Annex I, Part IV (2) of Directive 2001/83/EC as amended in 2009 contains a definition of somatic cell therapy (SCT) medicinal products and the definition of a tissue engineered medicinal product is given in Article 2 of Regulation 1394/2007/EC.	注36 EEAでは、2009年に修正したEU指令2001/83/ECの Annex I のパートIV(2)に体細胞治療(SCT)医薬品の定義を包含し、EU規則1394/2007/ECの第2条に組織工学による医薬品が規定されている。
Note 37 In the EU/EEA, these devices are marked "CE".	注37 EU/EAAでは、これらの装置には「CE」マークがついている。
Note 38 In the EEA, see CHMP guidance.	注38 EAAではCHMPガイダンスを参照
GLOSSARY TO ANNEX 2	Annex 2の用語集
Entries are only included where the terms are used in Annex 2 and require further explanation. Definitions which already exist in legislation are cross-referenced only.	Annex 2で用いられ、追加説明が必要な用語だけを項目に入れている。既に法律内に存在している定義は、相互参照に留める。
Adjuvant. A chemical or biological substance that enhances the immune response against an antigen.	アジュバント。抗原に対する免疫応答を促進する化学的物質又は生物学的物質。
Advance Therapeutic Medicinal Products (ATMP). ATMP means any of the following medicinal products for human use: gene therapy medicinal products, somatic cell therapy medicinal products and tissue engineered medicinal products <sup>39</sup> .	先進治療医薬品(ATMP)。ATMPはヒトが使用する以下の医薬品のいずれかをいう。遺伝子治療医薬品、体細胞治療医薬品、体細胞治療医薬品及び組織工学医薬品 <sup>39</sup> 。
Allergoids. Allergens which are chemically modified to reduce IgE reactivity.	アレルゴイド。IgE反応性が低減するように化学的修飾をしたアレルゲン。
Antigens. Substances (e.g. toxins, foreign proteins, bacteria, tissue cells) capable of inducing specific immune responses.	抗原。特異的な免疫応答を誘導できる物質(毒素、外来蛋白、バクテリア、組織細胞)。
Antibody. Proteins produced by the B-lymphocytes that bind to specific antigens. Antibodies may be divided into 2 main types based on key differences in their method of manufacture:	抗体。Bリンパ球によって作られ、特定の抗原に結合する蛋白。抗体は、製造方法の大きな違いに基づき、2つの種類に大別できる。
Monoclonal antibodies (MAb) – homogenous antibody population obtained from a single clone of lymphocytes or by recombinant technology and which bind to a single epitope.	モノクローナル抗体(MAb) – 単一クローンのリンパ球又は遺伝子組み換え技術によって得られた均一な抗体の集合体。単一のエピトープに結合する。
Polyclonal antibodies – derived from a range of lymphocyte clones, produced in human and animals in response to the epitopes on most 'non-self' molecules.	ポリクローナル抗体 – 一群のリンパ球クローンに由来し、多くの「非自己」分子上のエピトープに対する応答として、ヒト又は動物の体内で産生される。
Area. A specific set of rooms within a building associated with the manufacturing of any one product or multiple products that has a common air handling unit.	区域。単一又は複数の製品の製造に関わる建物の中における、共通の空調ユニットを持つ部屋の特定の組み合わせ。

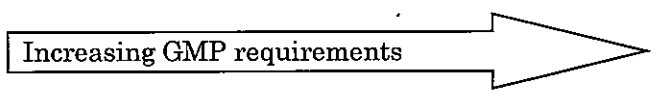
<p>Bioburden. The level and type (i.e. objectionable or not) of micro-organism present in raw materials, media, biological substances, intermediates or products. Regarded as contamination when the level and/or type exceed specifications.</p>	<p>バイオバーデン。原料、培地、生物学的物質、中間体、製品中に存在する微生物のレベルと種類(好ましくないものも、そうでないものも含めて)。微生物レベル及び／又は微生物種に関する規格を超えた場合、汚染と見なす。</p>
<p>Biological medicinal product. A biological medicinal product is a product, of which the active substance is a biological substance. A biological substance is a substance that is produced by or extracted from a biological source and that needs for its characterisation and the determination of its quality a combination of physico-chemical- biological testing, together with the production process and its control<sup>40</sup>.</p>	<p>生物学的製剤。生物学的製剤は有効成分が生物学的物質である製品である。生物学的物質は、生物学的起源から製造又は抽出され、製造工程及び及びその管理<sup>40</sup>とともに、物理-化学-生物学的試験の組み合わせによる品質の特性及び品質の決定を必要とする物質である。</p>
<p>Biosafety level (BSL). The containment conditions required to safely handle organisms of different hazards ranging from BSL1 (lowest risk, unlikely to cause human disease) to BSL4 (highest risk, cause severe disease, likely to spread and no effective prophylaxis or treatment available).</p>	<p>バイオセーフティレベル(BSL)。BSL1(ヒトへの病原性がないと考えられる低リスクのもの)からBSL4(重篤な病気を起こし、拡散しやすく、有効な予防法や治療法がないような最高リスクのもの)までの異なったハザード範囲の生物を安全に取り扱うために必要な封じ込め条件。</p>
<p>Campaigned manufacture. The manufacture of a series of batches of the same product in sequence in a given period of time followed by strict adherence to accepted control measures before transfer to another product. The products are not run at the same time but may be run on the same equipment.</p>	<p>キャンペーン製造。他の製品に移行する前に承認された管理方法を遵守することを伴ったある一定期間連続した同一の製品の連続/バッチの製造。複数の製品は同時に製造しないが同一の装置で製造して差し支えない。</p>
<p>Closed system. Where a drug substance or product is not exposed to the immediate room environment during manufacture.</p>	<p>閉鎖系。医薬品原薬又は製剤が製造中に直にその部屋の環境にさらされないシステム。</p>
<p>Contained use. An operation, in which genetically modified organisms are cultured, stored, used, transported, destroyed or disposed of and for which barriers (physical / chemical / biological) are used to limit their contact with the general population and the environment.</p>	<p>封じ込め利用 遺伝子組換え生物を培養、保存、使用、輸送、殺滅、廃棄する際、一般住民や環境との接触を制限するよう(物理的/化学的/生物学的)バリアを用いて実施する操作。</p>
<p>Deliberate release. The deliberate release into the environment of genetically modified organisms.</p>	<p>意図的放出。環境への遺伝子組換え生物の意図的な放出。</p>
<p>Ex-vivo. Where procedures are conducted on tissues or cells outside the living body and returned to the living body.</p>	<p>Ex-vivo。組織や細胞を生体外で取り扱い、生体へ戻す場合のこと。</p>
<p>Feeder cells. Cells used in co-culture to maintain pluripotent stem cells. For human embryonic stem cell culture, typical feeder layers include mouse embryonic fibroblasts (MEFs) or human embryonic fibroblasts that have been treated to prevent them from dividing.</p>	<p>フィーダー細胞。多分化能を有する幹細胞を共培養する際に用いる細胞。ヒト胚幹細胞における代表的フィーダーレイヤーとして、分裂しないように処理を施したマウス胚線維芽細胞(MEFs)又はヒト胚線維芽細胞がある。</p>
<p>Fermenter. In case of (mammalian) cell lines the term fermenter should be understood as bioreactor.</p>	<p>培養タンク。(哺乳類の)細胞株の場合培養タンクは生物反応器として理解すること。</p>
<p>Gene. A sequence of DNA that codes for one (or more) protein(s).</p>	<p>遺伝子。1つ(又は複数)の蛋白質をコードするDNA配列。</p>
<p>Gene transfer. A process to transfer a gene in cells, involving an expression system contained in a delivery system known as a vector, which can be of viral, as well as non-viral origin. After gene transfer, genetically modified cells are also termed transduced cells.</p>	<p>遺伝子導入。ベクターとして知られている伝達システムに含まれた発現システムを包含する遺伝子を細胞に導入する工程。ベクターはウイルス性の場合があり、非ウイルス由来の場合もある。遺伝子導入後、遺伝子組換え細胞は形質導入細胞とも呼ばれる。</p>
<p>Genetically modified organism (GMO) - means an organism, with the exception of human beings, in which the genetic material has been altered in a way that does not occur naturally by mating and/or natural recombination.</p>	<p>遺伝子組換え生物(GMO) - ヒトを除き、接合及び／又は自然組換えによる自然に生じない方法で遺伝物質が変わった生物をいう。</p>

Hapten. A low molecular weight molecule that is not in itself antigenic unless conjugated to a 'carrier' molecule.	ハプテン。「キャリアー」分子に結合しない限り、それ自体で抗原性を示さない低分子物質。
Hybridoma. An immortalised cell line that secrete desired (monoclonal) antibodies and are typically derived by fusing B-lymphocytes with tumour cells.	ハイブリドーマ。典型的にはBリンパ球と癌細胞の融合に由来し、意図する(モノクローナル)抗体を分泌する不死化細胞株。
In-vivo. Procedures conducted in living organisms.	In-vivo。生体内で行う操作。
Look-back: documented procedure to trace biological medicinal substances or products which may be adversely affected by the use or incorporation of animal or human materials when either such materials fail release tests due to the presence of contaminating agent(s) or when conditions of concern become apparent in the source animal or human.	Look-back。汚染因子の存在により出荷試験不合格になった場合、あるいは出発物質の供給源である動物又はヒトに由来する問題点の存在が明確になった場合、動物又はヒト由来原料の使用や組み込みにより有害性が生じた可能性のある生物学的医薬品用原薬又は医薬品(製剤)を追跡する手順書。
Master cell bank (MCB). An aliquot of a single pool of cells which generally has been prepared from the selected cell clone under defined conditions, dispensed into multiple containers and stored under defined conditions. The MCB is used to derive all working cell banks.	マスターセルバンク(MCB)。通常規定された条件下で選択した細胞クローンから調整し、規定された条件で複数の容器に分配され貯蔵されるシングルプールの細胞の単位。MCBはすべてのワーキングセルバンクを得るために使用する。
Master virus seed (MVS) – as above, but in relation to viruses; master transgenic bank – as above but for transgenic plants or animals.	マスターウイルスシード(MVS)-上述の通りだがウイルスに関係する。 マスタートランスジェニックバンク-上述の通りだがトランスジェニック植物又は動物について。
Monosepsis (axenic). A single organism in culture which is not contaminated with any other organism.	単一種(純粋培養)。培養において、他にいかなる生物も混入していない、単一の生物。
Multi-product facility. A facility that manufactures, either concurrently or in campaign mode, a range of different biological medicinal substances and products and within which equipment train(s) may or may not be dedicated to specific substances or products.	多品目共用施設。同時並行的またはキャンペーン方式により、異なった生物学的医薬品用原薬と医薬品(製剤)と製剤を生産する施設。そこでは、一連の設備が特定の原薬や製剤に専用化されていることもあるし、そうでないこともある。
Plasmid. A plasmid is a piece of DNA usually present in a bacterial cell as a circular entity separated from the cell chromosome; it can be modified by molecular biology techniques, purified out of the bacterial cell and used to transfer its DNA to another cell.	プラスミド。プラスミドとは、通常、細胞染色体とは別に環状構成体としてバクテリア細胞内に存在するDNA断片である。分子生物学的技術により、改変でき、バクテリア細胞から単離して、別の細胞へのDNA導入に用いることが可能である。
Primary cell lot – a pool of primary cells minimally expanded to attain a sufficient number for a limited number of applications	初代細胞ロット。限定的な用途に十分な数の細胞を得るため、最小限の増殖を経た初代細胞のプール。
Responsible Person (RP). A person responsible for securing that each batch of (biological) active substance or medicinal product has been manufactured and checked in compliance with the laws in force and in accordance with the specifications and/or requirements of the marketing authorisation. The RP is equivalent to the EU term "Qualified Person" <sup>41</sup>	責任者(RP)。(生物学的)有効成分(原薬)又は医薬品の各バッチが施行されている法律及び製造販売承認の規格及び/又は要求事項にしたがって製造され確認されたことを保証するために責任を負う人物。RPはEUの「Qualified Person」 <sup>41</sup> と同等である。
Responsible Person (RP) for blood or tissue establishment. This term is equivalent to the EU term "Responsible Person" <sup>42</sup>	血液又は組織機関の責任者(RP)。これはEUの「Responsible Person」 <sup>42</sup> と同等である。
Scaffold – a support, delivery vehicle or matrix that may provided structure for or facilitate the migration, binding or transport of cells and/or bioactive molecules.	スキャホールド。細胞及び/又は生物活性分子の遊走、結合、又は移動のための、或いはそれらを促進する支持体、運搬体又はマトリクス。
Somatic cells. Cells, other than reproductive (germ line) cells, which make up the body of a human or animal. These cells may be autologous (from the patient), allogeneic (from another human being) or xenogeneic (from animals) somatic living cells, that have been manipulated or altered ex vivo, to be administered in humans to obtain a therapeutic, diagnostic or preventive effects.	体細胞。生殖細胞(胚細胞)以外の細胞で、ヒトや動物の身体を形成する。それら細胞は、自己由来(当該患者由来)、同種異系由来(別のヒト由来)または異種由来(動物由来)の生存体細胞であって、治療、診断、予防的効果を得るためヒトに投与する目的でex vivoで操作や改変が施されたもの。

Specified pathogen free (SPF) – animal materials (e.g. chickens, embryos or cell cultures) used for the production or quality control of biological medicinal products derived from groups (e.g. flocks or herds) of animals free from specified pathogens (SPF). Such flocks or herds are defined as animals sharing a common environment and having their own caretakers who have no contact with non-SPF groups.	特定病原微生物フリー (SPF) – 特定病原微生物フリー (SPF)である動物の群 (例えばflocks又はherds)から産生され、生物学的製剤の製造や品質試験に用いられる動物材料 (例えばニワトリ、胚、又は細胞培養)。そのような集団や一群は、共通の環境下で、非SPF群と接触していない専任の飼育担当がいる動物と定義される。
Transgenic. An organism that contains a foreign gene in its normal genetic component for the expression of biological pharmaceutical materials.	トランスジェニック。生物学的医薬物質を発現させるため、通常の遺伝子構成要素中に外来遺伝子を含んでいる生物。
Vector. An agent of transmission, which transmits genetic information from one cell or organism to another, e.g. plasmids, liposomes, viruses.	ベクター。1つの細胞や生物から別の細胞や生物へ遺伝情報を伝達する伝達因子。例えば、プラスミド、リポソーム、ウイルス。
Viral vector. A vector derived from a virus and modified by means of molecular biology techniques in a way as to retain some, but not all, the parental virus genes; if the genes responsible for virus replication capacity are deleted, the vector is made replication-incompetent.	ウイルスベクター。ウイルスに由来するベクターであって、親ウイルス遺伝子の一部 (すべてではない) を保持するように、分子生物学的技術を用いて改変されているもの。もしウイルスの複製を担っている遺伝子を欠損させた場合は、複製不能のベクターができる。
Working cell bank (WCB) – a homogeneous pool of micro-organisms or cells, that are distributed uniformly into a number of containers derived from a MCB that are stored in such a way to ensure stability and for use in production.	ワーキングセルバンク (WCB) – MCBから得られ、安定性を保証する方法で保存され製造に使用するために多数の容器に均一に分配された微生物又は細胞の均一のプール。
Working virus seed (WVS) – as above but in relation to viruses, working transgenic bank – as above but for transgenic plants or animals.	ワーキングウイルスシード (WVS) – 上述の通りだがウイルスに関するもの ワーキングトランスジェニックバンク – 上述の通りだがトランスジェニック植物又は動物に関して。
Zoonosis. Animal diseases that can be transmitted to humans.	動物原性感染症。ヒトに伝達する可能性がある動物疾患。
Note 39 In the EEA, see Article 2(1) of Regulation EC 1394/2007.	注39 EEAにおいては規則EC 1394/2007の第2条(1)を参照。
Note 40 In the EEA, see Annex 1 to 2001/83/EC – 3.2.1.1(b).	注40 EEAにおいては2001/83/EC – 3.2.1.1(b)のアネックス1を参照。
Note 41 In the EEA, see Article 48 of Directive 2001/83/EC and Article 52 of Directive 2001/82/EC.	注41 EEAにおいてはEU指令2001/83/ECの第48条及びEU指令2001/82/ECの第52条を参照。
Note 42 In the EEA, see Article 17 of Directive 2004/23/EC.	注42 EEAにおいてはEU指令2004/23/ECの第17条を参照。

Table 1. Illustrative guide to manufacturing activities within the scope of Annex 2

Type and source of material	Example product	Application of this guide to manufacturing steps shown in grey			
1. Animal or plant sources:  non  -transgenic	Heparins, insulin, enzymes, proteins, allergen extract, ATMPs immunosera	Collection of plant, organ, tissue or fluid <sup>3</sup>	Cutting, mixing, and / or initial processing <sup>7</sup>	Isolation and purification	Formulation, filling
2. Virus or bacteria / fermentation / cell culture	Viral or bacterial vaccines; enzymes, proteins	Establishment & maintenance of MCB <sup>4</sup> , WCB, MVS, WVS	Cell culture and/or fermentation	Inactivation when applicable, isolation and purification	Formulation, filling
3. Biotechnology - fermentation/ cell culture	Recombinant products, MAb, allergens, vaccines  Gene Therapy (viral and non-viral vectors, plasmids)	Establishment & maintenance of MCB, WCB, MSL, WSL	Cell culture and / or fermentation	Isolation, purification, modification	Formulation, filling
4. Animal sources: transgenic	Recombinant proteins, ATMPs	Master and working transgenic bank	Collection, cutting, mixing, and / or initial processing	Isolation, purification and modification	Formulation, filling
5. Plant sources: transgenic	Recombinant proteins, vaccines, allergen	Master and working transgenic bank	Growing, harvesting <sup>5</sup>	Initial extraction, isolation, purification, modification	Formulation, filling
6. Human sources	Urine derived enzymes, hormones	Collection of fluid <sup>6</sup>	Mixing, and/or initial processing	Isolation and purification	Formulation, filling
7. Human and / or animal sources	Gene therapy: genetically modified cells	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells <sup>8</sup>	Manufacture vector <sup>7</sup> and cell purification and processing.	Ex-vivo genetic modification of cells, Establish MCB, WCB or cell stock	Formulation, filling
	Somatic cell therapy	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells <sup>8</sup>	Establish MCB, WCB or cell stock	Cell isolation, culture purification, combination with non-cellular components	Formulation, combination, fill
	Tissue engineered products	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells <sup>8</sup>	Initial processing, isolation and purification, establish MCB, WCB, primary cell stock	Cell isolation, culture purification, combination with non-cellular components	formulation, combination, fill



See Glossary for explanation of acronyms.

表1. アネックス2の適用範囲に含まれる製造工程の例示

原料の種類と由来	製品の例	本ガイドラインを適用する製造工程を灰色で示す			
1. 動物又は植物由来：非遺伝子組換え	ヘパリン、インスリン、酵素、蛋白、アレルギー抽出物、ATMPs 免疫血清	植物、器官、組織又は液体 <sup>3</sup> の採集	切裁、混合及び/又は初期加工	分離及び精製	製剤化、充てん
2. ウイルス又はバクテリア/発酵/細胞培養	ウイルス又は細菌のワクチン、酵素、蛋白	MCB <sup>4</sup> 、WCB、MVL、WVLの樹立及び維持	細胞培養及び/又は発酵	該当する場合不活化、分離及び精製	製剤化、充てん
3. バイオテクノロジー発酵/細胞培養	組換え製品、MAb、アレルギー、ワクチン遺伝子治療（ウイルス又は非ウイルスベクター、プラスミド）	MCB、WCB、MSL、WSLの樹立及び維持	細胞培養及び/又は発酵	分離、精製、加工	製剤化、充てん
4. 動物由来：遺伝子組換え	組換え蛋白、ATMPs	組換え体マスター及びワーキングバンク	採集、切断、混合及び/又は初期加工処理	分離、精製、加工	製剤化、充てん
5. 植物由来：遺伝子組換え	組換え蛋白、ワクチン、アレルギー	組換え体マスター及びワーキングバンク	生育、収穫 <sup>5</sup>	初期抽出、分離、精製、加工	製剤化、充てん
6. ヒト由来	尿由来酵素、ホルモン	体液 <sup>6</sup> の採集	混合及び/又は初期加工	分離及び精製	製剤化、充てん
7. ヒト及び/又は動物由来	遺伝子治療：遺伝子組換え細胞	出発 組織/細胞 <sup>8</sup> の提供、調達及び試験検査	ベクター <sup>7</sup> 製造及び細胞の精製及び加工	細胞の体外での遺伝子組換え、MCB、WCBの樹立又は初代細胞ロット	製剤化、充てん
	体細胞治療	出発 組織/細胞 <sup>8</sup> の提供、調達及び試験検査	MCB、WCBの樹立又は初代細胞ロット又は細胞プール	細胞分離、培養精製、非細胞成分との配合	製剤化、配合、充てん
	組織工学製剤	出発 組織/細胞 <sup>8</sup> の提供、調達及び試験検査	初期加工、分離及び精製、MCB、WCBの樹立又は初代細胞ロット又は細胞プール	細胞分離、培養、精製、非細胞成分との配合	製剤化、配合、充てん

GMP要求事項が増加する

略語の説明は用語欄を参照のこと。

## (別紙13) PIC/S GMPガイドライン アネックス14

原文	和訳
MANUFACTURE OF MEDICINAL PRODUCTS DERIVED FROM HUMAN BLOOD OR PLASMA	ヒト血液及びヒト血漿由来医薬品の製造
CONTENTS	目次
Glossary	用語
1. Scope	1. 適用範囲
2. Principles	2. 原則
3. Quality Management	3. 品質管理
4. Traceability and Post Collection Measures	4. トレーサビリティ及び採血後の措置
5. Premises and equipment	5. 施設及び装置
6. Manufacturing	6. 製造
7. Quality Control	7. 品質管理
8. Release of intermediate and finished products	8. 中間製品及び最終製品の出荷判定
9. Retention of plasma pool samples	9. プール血漿サンプルの保存
10. Disposal of waste	10. 廃棄物処理
GLOSSARY	用語
Blood	血液
Blood <sup>1</sup> means whole blood collected from a single (human) donor and processed either for transfusion or for further manufacturing.	血液 <sup>1</sup> とは単一の(ヒト)ドナーから採取した全血であり、輸血用又はさらなる加工のいずれかに処理されるものである。
Blood component	血液成分
A blood component <sup>2</sup> means a therapeutic constituent of blood (red cells, white cells, platelets and plasma) that can be prepared by various methods, using conventional blood bank methodology (e.g. centrifugation, filtration, freezing). This does not include haematopoietic progenitor cells.	血液成分 <sup>2</sup> とは従来型の血液バンクの加工法(遠心分離、濾過、凍結)を用い、多様な方法で調製された血液の治療成分(赤血球、白血球、血小板及び血漿)をいう。これには造血前駆細胞は含まない。
Blood establishment	血液施設
A blood establishment <sup>3</sup> is any structure or body that is responsible for any aspect of the collection and testing of human blood and blood components, whatever their intended purpose, and their processing, storage and distribution when intended for transfusion.	血液施設 <sup>3</sup> とはどのような使用目的であろうとも、ヒト血液および血液成分の収集及び試験に責任があり、輸血を目的とする場合はその処理、保存および流通に責任を負う組織または団体である。
Blood products	血液製剤
A blood product <sup>4</sup> means any therapeutic product derived from human blood or plasma.	血液製剤 <sup>4</sup> とはヒト血液又は血漿由来の治療製品をいう。
Fractionation, fractionation plant	分画、分画プラント
Fractionation is the manufacturing process in a plant (fractionation plant) during which plasma components are separated/purified by various physical and chemical methods such as e.g. precipitation, chromatography.	分画とはその過程で血漿成分が多様な物理的及び化学的な方法、例えば、沈澱、クロマトグラフィーなどにより分離/精製されるようなプラント(分画プラント)における製造工程である。
Good Practice guidelines	Good Practiceガイドライン
Good practice guidelines give interpretation on the national standards and specifications defined for quality systems in blood establishments <sup>5</sup> .	Good Practiceガイドラインは血液施設 <sup>5</sup> における品質システムについて定義した国の基準及び規格についての解説をする。
Medicinal products derived from human blood or human plasma	ヒト血液及びヒト血漿由来の医薬品
Medicinal products derived from human blood or human plasma <sup>6</sup> are medicinal products based on blood constituents which are prepared industrially by public or private establishments.	ヒト血液及びヒト血漿由来の医薬品 <sup>6</sup> は公共の又は民間の施設で工業的に調製された血液成分を基にした医薬品である。
Plasma for fractionation	分画用血漿



Plasma for fractionation is the liquid part of human blood remaining after separation of the cellular elements from blood collected in a container containing an anticoagulant, or separated by continuous filtration or centrifugation of anti-coagulated blood in an apheresis procedure; it is intended for the manufacture of plasma derived medicinal products, in particular albumin, coagulation factors and immunoglobulins of human origin and specified in the European (or other relevant) Pharmacopoeia (Ph. Eur.) monograph "Human Plasma for fractionation" (0853).	分画用血漿は、抗凝固剤の入った容器内で採取した血液から細胞成分を除去した後に残った液体又はアフエリシスにおいて抗凝固処理血液の連続濾過若しくは遠心分離により分離した液体部分である。医薬品、特にヒト由来のアルブミン、凝固因子及び免疫グロブリンの製造目的であり、欧州(他の関係国の)局方(Ph. Eur.)「分画用ヒト血漿」(0853)のモノグラフで規定されている。
Plasma Master File (PMF)	プラズママスターファイル(PMF)
A Plasma Master File <sup>7</sup> is a stand-alone document, which is separate from the dossier for marketing authorisation. It provides all relevant detailed information on the characteristics of the entire human plasma used as a starting material and/or a raw material for the manufacture of sub/intermediate fractions, constituents of the excipients and active substances, which are part of plasma, derived medicinal products or medical devices.	プラズママスターファイル <sup>7</sup> は独立した文書で、製造販売承認の書類とは別のものである。この文書は血漿由来の医薬品又は医療機器の一部である不活性成分及び活性成分の部分分画/中間分画、構成成分の製造のための出発物質及び/又は原料として使用する血漿全体の特性に関するすべての詳細な情報を提供する。
Processing	加工
Processing <sup>8</sup> means any step in the preparation of blood component that is carried out between the collection of blood and the issuing of a blood component, e.g. separation and freezing of blood components. In this Annex, processing in addition refers to those operations performed at the blood establishment that are specific to plasma to be used for fractionation.	加工 <sup>8</sup> とは血液の採取から血液成分の出荷までの間に行われる血液成分の調製のすべての段階を意味する、例えば血液成分の分離及び凍結である。本アネックスでは、加工についてはさらに血液施設で実施される分画に使用される血漿に特有の操作について言及する。
Responsible Person (RP)	責任者(RP)
A person responsible for securing that each batch of (biological) active substance or medicinal product has been manufactured and checked in compliance with the laws in force and in accordance with the specifications and/or requirements of the marketing authorisation. The RP is equivalent to the EU term "Qualified Person" <sup>9</sup> .	責任者は(生物)活性物質又は医薬品の各バッチが施行されている法律を遵守し製造販売承認の規格及び/要求事項に従っていることを保証する責任を有している。責任者はEUの用語「Qualified Person」 <sup>9</sup> に相当する。
Responsible Person (RP) for blood establishment	血液施設の責任者
A person responsible for ensuring that every unit of blood or blood components has been collected and tested, processed, stored and distributed in compliance with the laws in force. This term is equivalent to the EU term "Responsible Person" <sup>10</sup> .	血液及び血液成分の各ユニットを施行されている法律に従って採取し、検査し、加工し、貯蔵し及び配送していることを保証するための責任者である。この用語はEUの用語「Responsible Person」に相当する <sup>10</sup> 。
Contract fractionation program	委託分画プログラム
This is a contract fractionation in a national plant of a fractionator/manufacturer, using starting material from other countries and manufacturing products not intended for the national market.	これは他国の出発原料を用い国内の市場向けでない製品を製造する、国内の分画業者/製造業者における委託分画である。
Note 1 For EU/EEA as referred to in Directive 2002/98/EC (Art. 3a)	注1 EU/EEAではEU指令2002/98/EC(第3条a)で引用されているように
Note 2 For EU/EEA as referred to in Directive 2002/98/EC (Art. 3b)	注2 EU/EEAではEU指令2002/98/EC(第3条b)で引用されているように
Note 3 For EU/EEA as referred to in Directive 2002/98/EC (Art. 3e)	注3 EU/EEAではEU指令2002/98/EC(第3条e)で引用されているように
Note 4 For EU/EEA as referred to in Directive 2002/98/EC (Art. 3c)	注4 EU/EEAではEU指令2002/98/EC(第3条c)で引用されているように
Note 5 For EU/EEA as established in the Annex of Directive 2005/62/EC	注5 EU/EEAではEU指令2005/62/ECのAnnexで制定されているように
Note 6 For EU/EEA as referred to as referred to in Directive 2001/83/EC (Art. 1 No. 10)	注6 EU/EEAではEU指令2001/83/EC(第1条第10号)で引用されているように

Note 7 For EU/EEA as referred to in Directive 2001/83/EC (Annex I, Part III, No. 1.1.a)	注7 EU/EEAではEU指令2001/83/EC(Annex 1、Part III、No. 1.1.a)で引用されているように
Note 8 For EU/EEA as according to the terminology of directive 2005/62/EC	注8 EU/EECに関しては指令2005/62/ECの用語に従う
Note 9 For EU/EEA, see Article 48 of Directive 2001/83/EC and Article 52 of Directive 2001/82/EC.	注9 EU/EEAに関して、EU指令2001/83/ECの第48条及び2001/82/EC第52条 参照
Note 10 For EU/EEA, see Article 9 of Directive 2002/98/EC.	注10EU/EEAに関して、EU指令2002/98/EC第9条参照
1. SCOPE	1. 適用範囲
1.1 The provisions of this Annex apply to medicinal products derived from human blood or plasma, fractionated in or imported into the country. The Annex applies also to the starting material (e.g. human plasma) for these products. In line with national legislation <sup>11</sup> the requirements may apply also for stable derivatives of human blood or human plasma (e.g. Albumin) incorporated into medical devices.	1.1 本アネックスの規定は国内で分画されたか又は輸入されたヒト血液又は血漿由来の医薬品に適用する。アネックスはこれらの製品の出発原料(ヒト血漿など)にも適用される。国の法令 <sup>11</sup> に従って要求事項は医療機器に組み込まれたヒト血液又はヒト血漿の安定な由来品(例えばアルブミン)にも適用される。
1.2 This Annex defines specific Good Manufacturing Practices (GMP) requirements for collection, processing, storage and transport of human plasma used for fractionation and for the manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma.	1.2 本アネックスは、分画に使用するヒト血漿の採取、加工、保管及び輸送について及びヒト血液又は血漿由来医薬品の製造について特定のGMP要求事項を規定している。
1.3 The Annex addresses specific provisions for when starting material is imported from other countries and for contract fractionation programs for other countries.	1.3 本アネックスは、出発原料を他国から輸入した場合及び他国のための委託分画プログラムに関する特定の規定を記述している。
1.4 The Annex does not apply to blood components intended for transfusion.	1.4 アネックスは輸血目的の血液成分には適用しない。
11 For EU/EEA as set out in Directive 2003/63/EC	11 EU/EEAに関してはEU指令2003/63/ECで規定している
2. PRINCIPLES	2. 原則
2.1 Medicinal products derived from human blood or plasma (and their active substances which are used as starting materials) must comply with the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice <sup>12</sup> as well as the relevant marketing authorisation. They are considered to be biological medicinal products and the starting materials include biological substances, such as cells or fluids (including blood or plasma) of human origin. Certain special features arise from the biological nature of the source material. For example, disease-transmitting agents, especially viruses, may contaminate the source material. The quality and safety of these products relies therefore on the control of source materials and their origin as well as on the subsequent manufacturing procedures, including infectious marker testing, virus removal and virus inactivation.	2.1 ヒト血液又はヒト血漿由来医薬品(及び出発物質(原料)として使用される活性物質)は関係する製造販売承認と同様にGMP <sup>12</sup> の原則及びガイドラインに従わなければならない。それらは生物学的製剤出発原料と見なされヒト細胞又は体液のような生物学的物質を含む。特別な特性は起源原料の生物学的特性に起因する。例えば、疾病-伝染性の病原体、特にウイルスは起源原料を汚染する可能性がある。従って、これらの製品の品質及び安全性は、感染症マーカー検査、ウイルス除去及びウイルス不活性化を含め、その後の処理と起源原料及び起源の管理に依存している。

<p>2.2 In principle active substances used as starting material for medicinal products must comply with the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice (see 2.1). For starting materials derived from human blood and plasma national<sup>13</sup> or international requirements for blood establishments involved in the collection, preparation and testing are to be followed. Collection, preparation and testing must be performed in accordance with an appropriate quality system<sup>14</sup> and for which standards and specifications are defined. Furthermore, the national<sup>15</sup> or international requirements on traceability and serious adverse reactions and serious adverse event notifications from the donor to the recipient should be applied. Reference is hereby made to international guidelines as defined in the addendum. In addition the monographs of the relevant Pharmacopoeia<sup>16</sup> are to be observed.</p>	<p>2.2 原則として医薬品の出発原料として使用される活性物質はGMPの原則及びガイドラインを遵守しなければならない(2.1参照)。ヒト血液及び血漿由来の出発原料に関しては採取、調製及び検査に関わる血液施設に対する国<sup>13</sup>又は国際的な要求事項に従うことになる。採取、調製及び検査は適切な品質システム<sup>14</sup>及び規定された基準及び規格に従って実施しなければならない。さらに、ドナーからレシピエントへのトレーサビリティ並びに重篤な副作用及び重篤な有害事象の届け出についての国<sup>15</sup>又は国際的な要求事項を適用すること。補遺で示されるような国際ガイドラインが参照文書としてある。さらに関連局方<sup>16</sup>のモノグラフが参照できる。</p>
<p>2.3 Starting material for the manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma imported from other countries and intended for use or distribution within the country must meet the national<sup>17</sup> standards.</p>	<p>2.3 他国から輸入し、国内で使用又は流通させるためのヒト血液又は血漿由来の医薬品の製造の出発原料は国<sup>17</sup>の基準を満たさなければならない。</p>
<p>2.4 In the case of contract fractionation programs the starting material imported from other countries must comply with the national or equivalent<sup>18</sup> quality and safety requirements for blood components. The activities conducted within the country must fully comply with GMP. Consideration should be given to national<sup>19</sup> standards and specifications relating to a quality system for blood establishments, the traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events and the relevant WHO guidelines and recommendations as listed in the addendum.</p>	<p>2.4 委託分画プログラムの場合、他の国から輸入された出発原料は血液成分に関する国の又は同等の<sup>18</sup>品質及び安全要求事項に従わなければならない。国内で実施した作業は完全にGMPに従わなければならない。血液施設に対する品質システム、トレーサビリティの要求事項及び重篤な副作用及び事象の届け出に関連する国の<sup>19</sup>基準及び規格並びに補遺に挙げられた関連のあるWHOのガイドライン及び勧告を考慮すべきである。</p>

<p>2.5 All subsequent steps after collection and testing (e.g. processing (including separation), freezing, storage and transport to the manufacturer) must therefore be done in accordance with the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice<sup>20</sup>. Normally, these activities would be carried out under the responsibility of a Responsible Person in an establishment with a manufacturing authorisation. Where specific processing steps in relation to plasma for fractionation take place in a blood establishment, the specific appointment of a Responsible Person may, however, not be proportionate given the presence and responsibility of a Responsible Person of the blood establishment. To address this particular situation and to ensure the legal responsibilities of the Responsible Person are properly addressed, the fractionation plant/manufacturer should establish a contract in accordance with Chapter 7 of the GMP Guide with the blood establishment that defines respective responsibilities and the detailed requirements in order to ensure compliance. The Responsible Person of the blood establishment and the Responsible Person of the fractionation/manufacturing plant (see 3.5) should be involved in drawing up this contract. The Responsible Person should ensure that audits are performed to confirm that the blood establishment complies with the contract.</p>	<p>2.5 採取及び検査の後のすべての工程(加工(分離を含む)、凍結、保管及び製造業者への輸送など)はGMP<sup>20</sup>の原則及びガイドラインに従って行わなければならない。通常、これらの作業は製造許可のある施設の責任者の責任の下で実施される。分画のための血漿に関係する特定の加工工程が血液施設内で行われる場合、責任者の特別な指名は血液施設の責任者の存在及び責任に応じて行わなくてよい。この特殊な状況を解決し責任者の法的責任を保証することを適切に述べ、分画工場/製造所は適合性を保証するための個々の責任及び詳述された要求事項を規定するため、血液施設とGMPガイドの第7章を遵守した契約を結ぶこと。血液施設の責任者及び分画/製造工場(3.5参照)の責任者はこの契約書の作成に関わること。責任者は血液施設が契約に従っていることを確認するために監査を実施していることを保証すること。</p>
<p>2.6 Depending on national legislation, specific requirements for documentation and other arrangements relating to the starting material of plasma-derived medicinal products are defined in the Plasma Master File.</p>	<p>2.6 国の法規制に応じて、血漿由来医薬品の出発原料に関連する文書化及び他の調製、特定の要求事項を、プラズママスターファイルで規定すること。</p>
<p>Note 12 For EU/EEA this is laid down in Commission Directive 2003/94/EC and the EU Guidelines on GMP published by the European Commission.</p>	<p>注12 EU/EEAについては欧州委員会が発出した委員会指令2003/94/EC及びGMPIについてのEUガイドラインで規定している。</p>
<p>Note 13 For EU/EEA requirement for the collection and testing are defined in Directive 2002/98/EC.</p>	<p>注13 採取及び検査についてのEU/EEAの要求事項についてはEU指令2002/98/ECで規定している。</p>
<p>Note 14 For EU/EEA standards and specifications for quality systems are defined in the Annex of Directive 2005/62/EC and interpreted in the Good Practice guidelines referred to in Article 2 (2) of Directive 2005/62/EC.</p>	<p>注14 品質システムについてのEU/EEAの基準及び規格についてはEU指令2005/62/ECのアネックスで定義しEU指令2005/62/ECの第2条(2)で引用されているGMPガイドラインで解説している。</p>
<p>Note 15 For EU/EEA requirements on traceability and serious adverse reactions and serious adverse event notifications are defined in Directive 2005/61/EC.</p>	<p>注15 トレーサビリティ並びに重篤な副作用及び重篤な有害事象の通知に関するEU/EEAの要求事項はEU指令2005/61/ECで定義されている。</p>
<p>Note 16 For EU/EEA this is the European Pharmacopoeia as defined in Directive 2002/98/EC.</p>	<p>注16 EU/EEAの本件はEU指令2002/98/ECで定義されているように欧州局方である。</p>
<p>Note 17 For EU/EEA these standards are equivalent to Community Standards and specifications relating to a quality system for blood establishments as set out in Commission Directive 2005/62/EC (Recital 6; Article 2(3)), the traceability and serious adverse reaction and serious adverse event notification requirements as set out in Commission Directive 2005/61/EC (Recital 5; Article 7), and the technical requirements for blood and blood components as set out in Commission Directive 2004/33/EC (Recital 4; point 2.3 of Annex V).</p>	<p>注17 EU/EEAのこれらの基準は委員会指令2005/62/EC(第2条(3)の備考6)で規定されている血液施設に対する品質システム、EU委員会指令2005/61/EC(第7条の備考5)で規定されているトレーサビリティ並びに重篤な副作用及び重篤な有害事象の届け出の要求事項並びにEU委員会指令2004/33/EC(アネックスVの2.3項の備考4)で規定されている血液及び血液成分に関する技術的要求事項に関連する委員会基準及び規格と同等である。</p>
<p>Note 18 For EU/EEA reference is made to the quality and safety requirements as laid down in Directive 2002/98/EC and in Annex V of Directive 2004/33/EC.</p>	<p>注18 EU/EEAの参照はEU指令2002/98/EC及びEU指令2004/33/ECのアネックスVに規定されている品質及び安全性の要求事項について述べる。</p>

<p>Note 19 For EU/EEA considerations should be given to the Community standards and specifications relating to a quality system for blood establishments set out in Commission Directive 2005/62/EC and the traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events as set out in Commission Directive 2005/61/EC.</p>	<p>注19 EU/EEAについてEU委員会指令2005/62/ECで規定している血液施設に対する品質システム及びEU委員会指令2005/61/ECで規定されているトレーサビリティ並びに重篤な副作用及び重篤な有害事象の届け出の要求事項に関する委員会基準及び規格を考慮すべきである。</p>
<p>Note 20 For EU/EEA the requirements of Directive 2001/83/EC apply.</p>	<p>注20 EU/EEAについてはEU指令2001/83/ECのの要求事項を適用する。</p>
<p>3. QUALITY MANAGEMENT</p>	<p>3. 品質管理</p>
<p>3.1 Quality management should govern all stages from donor selection in the blood establishment up to delivery of the finished product by the finished product manufacturer. Traceability of each donation up to and including the delivery of plasma to the fractionation plant should be ensured by the blood establishment through accurate identification procedures, record maintenance and an appropriate labelling system according to national<sup>21</sup> or international requirements, and should be maintained during further manufacturing and distribution of final products by the manufacturer.</p>	<p>3.1 品質管理は最終製品の製造業者が血液施設でのドナーの選別から最終製品の配達までのすべての工程を管理すること。各献血からの、及び血漿から分画プラントまでを含めたトレーサビリティは血液施設により正確な識別手順、記録の保持及び国<sup>21</sup>又は国際的な要求事項に従った適切なラベル表示システムにより保証され、製造業者による最終製品の製造及び配送の過程で流通中にも維持すること。</p>
<p>3.2 Blood or plasma used as source material for the manufacture of medicinal products must be collected and processed by blood establishments and be tested in laboratories which apply quality systems in accordance with national<sup>22</sup> or international standards. Reference is made to documents listed in the addendum. The blood establishments have to be authorised and subject to regular inspections by a national competent authority<sup>23</sup>. Contract fractionation programs have to be notified to the competent authority by the manufacturer<sup>24</sup>.</p>	<p>3.2 医薬品の原料として使用される血液又は血漿は血液施設が採取し加工し、国<sup>22</sup>又は国際的な基準に従った品質システムを適用する試験機関で試験しなければならない。補遺に挙げた文書を参照のこと。血液施設は許可を受け、国の当局<sup>23</sup>による定期的な査察を受けなければならない。委託分画プログラムは製造業者<sup>24</sup>が当局に届け出なければならない。</p>
<p>3.3 If plasma is imported from other countries it should only be purchased from approved suppliers (e.g. blood establishments, including external warehouses). They should be named in the specifications for starting materials as defined by the fractionation plant/manufacturer, and be accepted by the competent authority (e.g. following an inspection) of the importing country and by the Responsible Person of the importing fractionation plant. Certification and release of plasma (plasma for fractionation) as starting material is mentioned in section 6.8.</p>	<p>3.3 血漿を他の国から輸入する場合、承認を受けた供給業者のみから購入すること(例えば、外部倉庫を含めた血液施設)。供給業者は分画プラント/製造業者により規定された出発原料に関する規格において指名され、輸入国の当局(査察によって)及び輸入する分画プラントの責任者により承認を受けること。出発原料としての血漿(分画のための血漿)のバッチ証明及び出荷判定はセクション6.8で述べる。</p>
<p>3.4 Supplier qualification, including audits, should be performed by the fractionation plant/manufacturer of the finished product including test laboratory according to written procedures. Re-qualification of suppliers should be performed at regular intervals taking a risk-based approach into account.</p>	<p>3.4 監査を含めた、供給業者の認定は手順書に従った試験機関を含めた最終製品の分画プラント/製造業者が実施すること。供給業者の再認定はリスクを踏まえたアプローチを考慮した間隔で定期的実施すること。</p>
<p>3.5 The fractionation plant/manufacturer of the finished product should establish written contracts with the supplying blood establishments. As a minimum the following key aspects should be addressed:</p>	<p>3.5 最終製品の分画プラント/製造業者は原料を供給する血液施設と書面による取決めを行うこと。最低限下記の主要な項目を記載すること。</p>
<p>- definition of duties and respective responsibilities</p>	<p>-義務及びそれに対応する責任の定義</p>
<p>- quality system and documentation requirements</p>	<p>-品質システム及び文書について必要とされる事項</p>
<p>- donor selection criteria and testing</p>	<p>-ドナーの選択基準及び検査</p>
<p>- requirements for the separation of blood into blood components/plasma</p>	<p>-血液の血液成分/血漿への分離に関する要求事項</p>
<p>- freezing of plasma</p>	<p>-血漿の凍結</p>
<p>- storage and transport of plasma</p>	<p>-血漿の保管及び輸送</p>

- traceability and post donation / collection information (including adverse events)	-トレーサビリティ及び(副作用を含めた)献血/採取後の情報
The test results of all units supplied by the blood establishment should be available to the fractionation plant/manufacturer of the medicinal product. In addition, any fractionation step subcontracted should be defined in a written contract.	血液施設が供給したすべてのユニットの検査結果は最終製品の分画プラント/当該医薬品製造業者が入手できること。さらに、再委託した分画工程は契約書で規定すること。
3.6 A formal change control system should be in place to plan, evaluate and document all changes that may affect the quality or safety of the products, or traceability. The potential impact of proposed changes should be evaluated. The need for additional testing and validation, especially viral inactivation and removal steps, should be determined.	3.6 正式な変更管理システムは製品の品質若しくは安全性又はトレーサビリティに影響を及ぼしうるすべての変更について計画を立て、評価し文書化すること。提案された変更について可能性のある影響を評価すること。追加の試験及びバリデーション、特にウイルスの不活性化及び除去工程の必要性を判断すること。
3.7 An adequate safety strategy should be in place to minimise the risk from infectious agents and emerging infectious agents. This strategy should involve a risk assessment that:	3.7 的確な安全性の戦略を感染性物質のリスク及び感染性物質の出現を最小にするよう整えること。この戦略は下記のリスク評価を含むこと。
- defines an inventory holding time (internal quarantine time) before processing the plasma i.e. to remove look back units <sup>25</sup> .	-血漿の処理前の在庫保管時間(内部の隔離期間)すなわちルックバックユニット <sup>25</sup> を排除するための期間を規定すること。
- considers all aspects of virus reduction and/or testing for infectious agents or surrogates.	-ウイルスの弱毒化及び/又は感染性物質又は代用特性の検査のすべての項目を考慮すること。
- considers the virus reduction capabilities, the pool size and other relevant aspects of the manufacturing processes.	-ウイルスの弱毒化の能力、プールサイズ及び製造工程の他の関係する項目を考慮すること。
Note 21 For EU/EEA reference is made to Directive 2005/61/EC and to Directive 2005/62/EC.	注21 EU/EEAについてはEU指令2005/61/EC及び指令2005/62/ECで述べている。
Note 22 For EU/EEA reference is made to Directive 2005/62/EC.	注22 EU/EEAについてはEU指令2005/62/ECで述べている。
Note 23 For EU/EEA as referred to in Directive 2002/98/EC	注23 EU/EEAについてはEU指令2002/98/ECで言及している通り
Note 24 For EU/EEA it is the competent authority as referred to in Directive 2001/83/EC.	注24 EU/EEAについてはEU指令2001/83/ECで言及されている当局。
Note 25 Plasma units donated by donors during a defined period (as defined on a national / EU basis) before it is found that a donation from a high-risk donor should have been excluded from processing, e.g. due to a positive test result.	注25 リスクの高いドナーからの献血であることが分かる前に規定の期間(国の/EUの原則で規定されている)中にドナーから献血された血漿ユニットは陽性の検査結果などにより加工から除外すること。
<b>4. TRACEABILITY AND POST COLLECTION MEASURES</b>	<b>4. トレーサビリティ及び採血後の措置</b>
4.1 There must be a system in place that enables each donation to be traced, from the donor and the donation via the blood establishment through to the batch of medicinal product and vice versa.	4.1 ドナー及び献血から血液施設を経由して医薬品のバッチまで、及びその逆方向について、献血ごとに追跡可能なシステムがなければならない。
4.2 Responsibilities for traceability of the product should be defined (there should be no gaps):	4.2 製品のトレーサビリティについての責任を規定すること(途切れた部分があってはならない。)
- from the donor and the donation in the blood establishment to the fractionation plant (this is the responsibility of the RP of the blood establishment);	-血液施設におけるドナー及び献血から分画プラントまで(これは血液施設の責任者の責任である)
-from the fractionation plant to the manufacturer of the medicinal product and any secondary facility, whether a manufacturer of a medicinal product or of a medical device (this is the responsibility of the RP).	-分画プラントから医薬品の製造業者及び何らかの二次的業務を行う施設、医薬品又は医療機器の製造業者にかかわらない(これは責任者の責任である)。
4.3 Data needed for full traceability must be stored according to national legislation <sup>26</sup> .	4.3 完全なトレーサビリティに必要なデータは国の法律 <sup>26</sup> に従って保存しなければならない。

<p>4.4 The contracts (as mentioned in 3.5) between the blood establishments (including testing laboratories) and the fractionation plant/manufacturer should ensure that traceability and post collection measures cover the complete chain from the collection of the plasma to all manufacturers responsible for release of the final products.</p>	<p>4.4 (3.5で述べられているような)血液施設(試験機関を含む)及び分画プラント/製造業者の間の契約は、血漿の採取から最終製品の出荷判定に責任のある製造業者に至るまでに係わるすべての製造業者に適用するトレーサビリティ及び採取後の措置を保証すること。</p>
<p>4.5 The blood establishments should notify the fractionating plant/manufacturer of any event which may affect the quality or safety of the product including serious adverse events and reactions<sup>27</sup> and other relevant information found subsequent to donor acceptance or release of the plasma, e.g. look back information<sup>28</sup> (post-collection information). Where the fractionation plant/manufacturer is located in another country, the information should be forwarded to the manufacturer responsible for release in the country of any product manufactured from the plasma concerned. In both cases, if relevant for the quality or safety of the final product, this information should be forwarded to the competent authority<sup>29</sup> responsible for the fractionation plant/manufacturer as required by national legislation.</p>	<p>4.5 血液施設は分画プラント/製造業者に重篤な有害事象及び副作用<sup>27</sup>並びに他の関連情報がドナー受入れ後又は血漿の出荷後に、例えばルックバック情報<sup>28</sup>(採取後の情報)が見つかったことを含め、製品の品質及び安全性に影響を及ぼし得るいかなる事象も知らせること。分画プラント/製造業者が他国に存在する場合、情報は当該血漿から製造された製品を製造する国で出荷判定に責任を負う製造業者に送ること。最終製品の品質又は安全性に関連する場合は、この情報は国の法令の要求に従って分画プラント/製造業者を担当する当局<sup>29</sup>に情報を送付すること。</p>
<p>4.6 The notification procedure as described in 4.5 also applies when an inspection of a blood establishment by a competent authority leads to a withdrawal of an existing licence/certificate/ approval.</p>	<p>4.6 4.5で述べている届け出手順は、当局による血液施設の査察により既存の許可/認証/承認の取消しに至った場合にも適用する。</p>
<p>4.7 The management of post-collection information should be described in standard operating procedures and taking into account obligations and procedures for informing the competent authorities. Post-collection measures should be available as defined in national or relevant international recommendations<sup>30</sup>.</p>	<p>4.7 採取後の情報の管理は標準業務手順書に記載し、当局への届け出についての義務及び手順を考慮に入れること。採取後の措置は国の又は国際的な勧告<sup>30</sup>で規定されているように閲覧可能としておくこと。</p>
<p>The blood establishment and the fractionation/manufacturer should inform each other if, following donation:</p>	<p>血液施設及び分画プラント/製造業者は以下の献血の場合互いに知らせること。</p>
<p>- It is found that the donor did not meet the relevant donor health criteria;</p>	<p>-ドナーがドナー健康基準に不適であることが分かった場合。</p>
<p>- A subsequent donation from a donor previously found negative for viral markers is found positive for any of the viral markers;</p>	<p>-以前はウイルスマーカーに陰性であったドナーからのその後の献血でいずれかのウイルスマーカーに関し陽性であることがわかった場合。</p>
<p>- It is discovered that testing for viral markers has not been carried out according to agreed procedures;</p>	<p>-取決めた手順書に従ってウイルスマーカー試験を実施しなかったことが分かった場合。</p>
<p>- The donor has developed an infectious disease caused by an agent potentially transmissible by plasma-derived products (HBV, HCV, HAV and other non-A, non-B, non-C hepatitis viruses, HIV-1 and 2 and other agents in the light of current knowledge);</p>	<p>-ドナーが血漿由来製品により感染する可能性のある病原体が原因の感染症を発症している。(HBV、HCV、HAV及び他の非A、非B、非C肝炎ウイルス、HIV-1及びHIV-2並びに他の現段階で既知の病原体)</p>
<p>- The donor develops Creutzfeldt-Jakob disease (CJD or vCJD);</p>	<p>-ドナーがクロイツフェルト・ヤコブ病(CDJ又はvCJD)を発症している。</p>
<p>- The recipient of blood or a blood component develops post-transfusion infection which implicates or can be traced back to the donor.</p>	<p>-血液又は血液成分のレシピエントがドナーに関係がある又はドナーに遡及可能な輸血後感染症を発症している。</p>
<p>In the event of any of the above, a re-assessment of the batch documentation should always be carried out. The need for withdrawal of the given batch should be carefully considered, taking into account criteria such as the transmissible agent involved, the size of the pool, the time period between donation and seroconversion, the nature of the product and its manufacturing method.</p>	<p>上記のいずれかの場合は常に、バッチの文書の再評価を実施すること。該当するバッチの回収の必要性について、関係する伝染性物質、プールの大きさ、献血とセロコンバージョンの間の期間、製品の特性及び製造方法などの基準を考慮して注意深く検討すること。</p>

<p>Note 26 For EU/EEA this is for at least 30 years according to Article 4 of Directive 2005/61/EC and Article 14 of Directive 2002/98/EC. Both Directives are linked to Article 109 of Directive 2001/83/EC by defining specific rules for medicinal products derived from human blood or plasma.</p>	<p>注26 EU/EEAに関してはEU指令2005/61/ECの第4条及びEU指令2002/98/ECの第14条によると30年以上である。両指令はヒト血液又は血漿由来医薬品に関する特別な規則を規定しているEU指令2001/83/ECの第109条と関連している。</p>
<p>Note 27 For EU/EEA reference is made to in Annex II part A and Annex III part A of Directive 2005/61/EC.</p>	<p>注27 EU/EAAについてはEU指令2005/61/ECのアネックスIIパートA及びアネックスIIIパートAを参照。</p>
<p>Note 28 Information that appears if a subsequent donation from a donor previously found negative for viral markers is found positive for any of the viral markers or any other risk factors which may induce a viral infection.</p>	<p>注28 以前にウイルスマーカーに陰性であったドナーからのその後の献血でウイルス感染を引き起こすいずれかのウイルスマーカーに陽性を示すか、又は他のリスク要因が分かった場合に現れる情報。</p>
<p>Note 29 For EU/EEA this is the competent authority as referred to in Directive 2001/83/EC.</p>	<p>注29 EU/EAAについてはEU指令2001/83/ECで引用されている当局である。</p>
<p>Note 30 For EU/EEA referene is made to the “Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products” in its current version as adopted by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and published by the European Medicines Agency. Current version at date of publication: CPMP/BWP/269/95.</p>	<p>注30 EU/EAAについてはヒト用医薬品委員会(CHMP)が採択しEMAが発出した最新版の「血漿由来医薬品についてのガイドラインの注釈」で述べている。最新版はCPMP/BWP/269/95である。</p>
<p>5. PREMISES AND EQUIPMENT</p>	<p>5. 構造設備</p>
<p>5.1 In order to minimise microbiological contamination or the introduction of foreign material into the plasma pool, thawing and pooling of plasma units should be performed in an area conforming at least to the Grade D requirements defined in Annex 1 of the PIC/S GMP Guide. Appropriate clothing should be worn including face masks and gloves. All other open manipulations during the manufacturing process should be done under conditions conforming to the appropriate requirements of Annex 1 of the PIC/S GMP Guide.</p>	<p>5.1 血漿プールへの微生物汚染又は外来物質の侵入を最小にするため、血漿ユニットの解凍及び貯蔵はPIC/S GMPガイドのアネックス1で規定されている要求事項である少なくともグレードDを遵守しているエリアで実施すること。フェイス・マスク及び手袋を含めて適切な作業衣を着用すること。製造工程中のすべての他の開放系の操作はPIC/S GMPガイドのアネックス1の該当する要求事項を遵守している状況下で行うこと。</p>
<p>5.2 Environmental monitoring should be performed regularly, especially during the ‘opening’ of plasma containers, and during subsequent thawing and pooling processes in accordance with Annex 1 of the PIC/S GMP Guide.</p>	<p>5.2 環境モニタリングを日常的に特に、血漿容器の「開放」中及びその後の解凍及びプーリングの工程において、PIC/S GMPガイドのアネックス1に従って実施すること。</p>
<p>5.3 In the production of plasma-derived medicinal products, appropriate viral inactivation or removal procedures are used and steps should be taken to prevent cross contamination of treated with untreated products. Dedicated and distinct premises and equipment should be used for manufacturing steps before and after viral inactivation treatment.</p>	<p>5.3 血漿由来医薬品の製造中に、適切なウイルス不活性化及び除去を用い、処理製品と未処理製品による交叉汚染を防止する手段を講じること。専用のかつ別個の施設及び装置をウイルス不活性化処理の前後の製造工程で使用すること。</p>
<p>5.4 To avoid placing routine manufacture at risk of contamination from viruses used during validation studies, the validation of methods for virus reduction should not be conducted in production facilities. Validation should be performed according to international recommendations<sup>31</sup>.</p>	<p>5.4 バリデーション試験中に使用するウイルスからの汚染のリスクにさらされることを避けるため、ウイルスの除去方法のバリデーションは製造施設で実施してはならない。バリデーションは国際的な勧告<sup>31</sup>に従って実施すること。</p>
<p>Note 31 For EU/EEA reference is made to the “Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses” in its current version as adopted by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and published by the European Medicines Agency. Current version at date of publication: CHMP/BWP/268/95.</p>	<p>注31 EU/EEAについてはヒト用医薬品委員会(CHMP)が採択しEMAが発出した最新版の「ウイルスバリデーション試験についてのガイダンスの注釈:ウイルスの不活性化及び除去をバリデートする試験のデザイン及び解説」で述べている。最新版はCPMP/BWP/269/95である。</p>
<p>6. MANUFACTURING</p>	<p>6. 製造</p>
<p>Starting material</p>	<p>出発原料</p>



<p>6.1 The starting material should comply with the requirements of all relevant monographs of the relevant Pharmacopoeia and of the conditions laid down in the respective marketing authorisation dossier (including the Plasma Master File if applicable). These requirements should be defined in the written contract (see 3.5) between the blood establishment and the fractionating plant/manufacturer and controlled through the quality system.</p>	<p>6.1 出発原料はすべての関連局方の各条の要求事項及び個々の製造販売承認書類に記載された要件(該当する場合はプラズママスターファイルも含めて)に従うこと。これらの要求事項は血液施設及び分画プラント/製造業者間の契約書(3.5参照)で規定し品質システムにより管理すること。</p>
<p>6.2 Starting material imported for contract fractionation programs should comply with the requirements as specified in 2.4.</p>	<p>6.2 委託分画プログラムのために輸入された出発原料は2.4で規定された要求事項に従うこと。</p>
<p>6.3 Depending on the type of collection (i.e. either whole blood collection or automated apheresis) different processing steps may be required. All processing steps (e.g. centrifugation and/or separation, sampling, labelling, freezing) should be defined in written procedures.</p>	<p>6.3 採取の種類によって(すなわち全血採取か自動アフェレシスのいずれか)異なる加工工程が要求される。すべての加工工程(例えば遠心分離及び/又は分離、検体採取、ラベル表示、凍結)は手順書で規定すること。</p>
<p>6.4 Any mix-ups of units and of samples, especially during labelling, as well as any contamination, e.g. when cutting the tube segments/sealing the containers, must be avoided.</p>	<p>6.4 チューブ部分の切断/容器の密封時などの汚染と同様に、特にラベル表示中にユニット及び検体のいかなる混同も避けなければならない。</p>
<p>6.5 Freezing is a critical step for the recovery of proteins that are labile in plasma, e.g. clotting factors. Freezing should therefore be performed as soon as possible after collection (see the European Pharmacopoeia monograph No 0853 "Human Plasma for Fractionation" and where relevant, monograph No 1646 "Human Plasma pooled and treated for virus inactivation", or other relevant Pharmacopoeia), following a validated method.</p>	<p>6.5 凍結は血漿中で凝固因子などの変化しやすいタンパク質の採取の重要工程である。従って、凍結はバリデートされた方法に従って、採取後早急に実施すること(欧州局方各条 0853項「ヒト血漿の分画」及び該当する場合は各条 1646項「プールされ、ウイルス不活性化処理されたヒト血漿」又は他の関連局方を参照)。</p>
<p>6.6 The storage and transport of blood or plasma at any stage in the transport chain to the fractionation plant should be defined and recorded. Any deviation from the defined temperature should be notified to the fractionation plant. Qualified equipment and validated procedures should be used.</p>	<p>6.6 分画プラントへの輸送チェーンにおけるいかなる段階での血液及び血漿の保管及び輸送を規定し記録すること。規定された温度からのいかなる逸脱も分画プラントに知らせること。適格性確認された装置及びバリデートされた手順書を用いること。</p>
<p>Certification/release of plasma for fractionation as starting material</p>	<p>分画の出発原料としての血漿の証明/出荷判定</p>
<p>6.7 Plasma for fractionation should only be released, i.e. from a quarantine status, through systems and procedures that assure the quality needed for the manufacture of the finished product. It should only be distributed to the plasma fractionation plant/manufacturer after it has been documented by the Responsible Person of the blood establishment (or in case of blood/plasma collection in other countries by a person with equivalent responsibilities and qualifications) that the plasma for fractionation does comply with the requirements and specifications defined in the respective written contracts and that all steps have been performed in accordance with Good Practice and GMP Guidelines, as appropriate.</p>	<p>6.7 分画のための血漿は、最終製品の製造に必要な品質を確保するシステム及び手順書によってのみ出荷判定、すなわち出荷判定待ちの状態からの解除が行われなければならない。必要に応じて、分画用の血漿が該当する契約書に規定された要求事項及び規格に従い、すべての工程をGMP及びGMPガイドラインに従って実施したということを血液施設の責任者により(又は他国での血液/血漿の採取の場合、同等の責任及び資格を有する人物により)文書化した後のみ血漿分画プラント/製造所に配送すること。</p>

<p>6.8 On entering the fractionation plant, the plasma units should be released for fractionation under the responsibility of the Responsible Person. The Responsible Person should confirm that the plasma complies with the requirements of all relevant monographs and the conditions laid down in the respective marketing authorisation dossier (including the Plasma Master File if applicable) or, in case of plasma to be used for contract fractionation programs, with the requirements as specified in 2.4.</p>	<p>6.8 分画プラントに投入する場合、血漿ユニットは責任者の責任の下で分画のために使用許可判定されること。責任者は血漿がすべての関連項目及び個々の製造販売承認書類にある条件に、又は委託分画プログラムで使用される血漿の場合は2.4で規定されている要求事項に従っているか確認すること。</p>
<p>Processing of plasma for fractionation</p>	<p>分画のための血漿の加工</p>
<p>6.9 The steps used in the fractionation process vary according to product and manufacturer and usually include several fractionation/purification procedures, some of which may contribute to the inactivation and/or removal of potential contamination.</p>	<p>6.9 分画工程で用いられる工程は製品及び製造業者によって多様でありかつ通常は多数の分画／精製処理が含まれ、その多くは不活性化及び／又は潜在的な汚染の除去に関する。</p>
<p>6.10 Requirements for the processes of pooling, pool sampling and fractionation/purification and virus inactivation/removal should be defined and followed thoroughly.</p>	<p>6.10 プーリングの工程に関する要求事項、プールからのサンプリング並びに分画／精製及びウイルス不活化／除去について十分に規定し従うこと。</p>
<p>6.11 The methods used in the viral inactivation process should be undertaken with strict adherence to validated procedures and in compliance with the methods used in the virus validation studies. Detailed investigation of failures in virus inactivation procedures should be performed. Adherence to the validated production process is especially important in the virus reduction procedures as any deviation could result in a safety risk for the final product. Procedures which take this risk into consideration should be in place.</p>	<p>6.11 ウイルス不活性化工程で使用する方法はバリデートされた手順書を厳密に遵守しウイルスバリデーション試験で使用された方法に従い実施すること。ウイルス不活性化の処理における失敗の詳細な調査を実施すること。いかなる逸脱であっても最終製品の安全性のリスクとなりうるのでバリデートされた製造工程の遵守はウイルス除去処理において特に重要である。</p>
<p>6.12 Any reprocessing or reworking may only be performed after a quality risk management exercise has been performed and using processing steps as defined in the relevant marketing authorisation.</p>	<p>6.12 再加工又は再処理は、品質リスクマネジメントを実施した後に関係する製造販売承認で規定されている処理工程を用いること。</p>
<p>6.13 A system for clearly segregating/distinguishing between products or intermediates which have undergone a process of virus reduction, from those which have not, should be in place.</p>	<p>6.13 ウイルスの削減工程を行った製品又は中間製品と行う前のものとを明確に隔離し／区別するシステムを規定すること。</p>
<p>6.14 Depending on the outcome of a thorough risk management process (taking into consideration possible differences in epidemiology) production in campaigns including clear segregation and defined validated cleaning procedures should be adopted when plasma/intermediates of different origins is processed at the same plant. The requirement for such measures should be based on international recommendations<sup>32</sup>. The risk management process should consider whether it is necessary to use dedicated equipment in the case of contract fractionation programs.</p>	<p>6.14 完全なリスクマネジメントプロセスの結果に従って、(疫学における可能性のある違いを考慮する)異なる起源の血漿／中間製品が同一の工場加工される場合明確な隔離及び規定され、バリデートされた洗浄手順を含めたキャンペーン製造を採用すること。当該措置の要求事項は国際勧告<sup>32</sup>を踏まえること。リスクマネジメントプロセスは委託分画プログラムの場合、専用設備を使用する必要があるかを考慮すること。</p>
<p>6.15 For intermediate products intended to be stored, a shelf-life should be defined based on stability data.</p>	<p>6.15 貯蔵する意図のある中間製品については、安定性データに基づいた保存期間を規定すること。</p>
<p>6.16 The storage and transport of intermediate and finished medicinal products at any stage of the transport chain should be specified and recorded. Qualified equipment and validated procedures should be used.</p>	<p>6.16 輸送チェーンのいずれの段階においても医薬品の中間の及び最終製品の保管及び輸送を規定し記録すること。適格性が確認された装置及びバリデートした手順を使用すること。</p>
<p>Note 32 For EU/EEA, see Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections, EMEA/CPMP/BWP/125/04.</p>	<p>注32 EU/EAAIについては、EMA/CPMP/BWP/125/04、血液伝染性の感染症における疫学データに関するガイドラインを参照。</p>
<p>7. QUALITY CONTROL</p>	<p>7. 品質管理</p>

7.1 Testing requirements for viruses or other infectious agents should be considered in the light of knowledge emerging on infectious agents and on the availability of appropriate, validated test methods.	7.1 ウイルス又は他の感染性物質の検査の要求事項は感染性物質に関する知識の発展と適切でバリデートされた検査方法の適用可能性の観点から考慮すること。
7.2 The first homogeneous plasma pool (e.g. after separation of the cryoprecipitate from the plasma pool) should be tested using validated test methods of suitable sensitivity and specificity, according to the relevant Pharmacopoeia monographs <sup>33</sup> .	7.2 第一次均一血漿プール(血漿プールからの冷凍沈澱物の分離後など)は、関連局方の各条 <sup>33</sup> に従った適切な感度及び特異性のバリデートされた試験方法を用いて試験すること。
Note 33 For EU/EEA reference is made to the relevant European Pharmacopoeia monographs (e.g. No 0853).	注33 EU/EAAについては関連の欧州局方の各条で述べる(No 0853など)。
8. RELEASE OF INTERMEDIATE AND FINISHED PRODUCTS	8. 中間製品及び最終製品の出荷判定
8.1 Only batches derived from plasma pools tested and found negative for virus markers / antibodies and found in compliance with the relevant Pharmacopoeia monographs, including any specific virus cut-off limits, and with the approved specifications (e.g. Plasma Master File if applicable), should be released.	8.1 ウイルスマーカー/抗体検査を行って陰性である血漿プール由来であり、特定のウイルスカットオフ値を含めた関連局方の各条及び承認された規格(該当する場合はプラズママスターファイルなど)に適合していることが判明したバッチのみ出荷すること。
8.2 The release of intermediates intended for further in-house processing or delivery to a different site and the release of finished products should be performed by the Responsible Person and in accordance with the approved marketing authorisation.	8.2 さらに施設内での加工承認又は別の製造所への配送目的の中間製品の出荷判定及び最終製品の出荷判定は責任者により、承認を受けた製造販売承認に従って実施すること。
8.3. The release of intermediates and final products used in contract fractionation programs should be performed by the Responsible Person on the basis of standards agreed with the contract giver and compliance with PIC/S GMP standards.	8.3 委託分画プログラムで使用する中間製品及び最終製品の出荷は委託者と合意した基準を踏まえPIC/S GMPの基準に従って責任者が実施すること。
9. RETENTION OF PLASMA POOL SAMPLES	9. プール血漿サンプルの保存
One plasma pool may be used to manufacture more than one batch and/or product. Retention samples and corresponding records from every pool should be kept for at least one year after the expiry date of the finished medicinal product with the longest shelf-life derived from the pool.	一つの血漿プールは一つ以上のバッチ及び/又は製品を製造するために使用されうる。各プールの保存品及び付随する記録は有効期限が最も長いプール由来の最終製品の有効期限から少なくとも1年保存すること。
10. DISPOSAL OF WASTE	10. 廃棄物処理
There should be written procedures for the safe and documented storage and disposal of waste, disposable and rejected items (e.g. contaminated units, units from infected donors, out of date blood, plasma, intermediate or finished products).	廃棄物、消耗品及び不合格品(汚染したユニット、感染したドナー由来のユニット、期限切れの血液、血漿、中間製品又は最終製品)の安全でかつ文書化された保管及び処理の手順書があること。
ADDENDUM	補遺
The Addendum lists EU-specific directives and guidelines, which give further guidance on specific topics or must be implemented by EU/EEA Member States.	補遺には特定のトピックスについてのガイダンスを知らせEU/EAA加盟国が実施しなければならないEU固有の指令及びガイドラインを挙げる。

Addendum

A) EU/EEA Member States have been obliged to implement the following Directives and guidelines:

1. for collection and testing of blood and blood components:

Directive/Guidelines	Title	Scope
Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council	Setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components, amending Directive 2001/83/EC.	Art.2 Defines standards of quality and safety for the collection and testing of human blood and blood components, whatever their intended purpose, and for their processing, storage and distribution when intended for transfusion.
Commission Directive 2004/33/EC	Implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components	Defines the provision of information to prospective donors and information required from donors (Part A and B, Annex II), eligibility of donors (Annex III), storage, transport and distribution conditions for blood and blood components (Annex IV), as well as quality and safety requirements for blood and blood components (Annex V).
Commission Directive 2005/61/EC	Implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events.	Defines traceability requirements for blood establishments, donors, blood and blood components, and for the final destination of each unit, whatever the intended purpose. It further defines the reporting requirements in the event of serious adverse events and reactions.
Commission Directive 2005/62/EC	Implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards Community standards and specifications relating to a quality system for blood establishments.	Defines the implementation of quality system standards and specifications as referred to in article 47 of Directive 2001/83/EC.

補遺

A) EU/EAA加盟国は下記の指令及びガイドラインを実施する義務がある。

1. 血液及び血液成分に採取及び検査について

指令／ガイドライン	表題	適用
欧州議会／理事会指令2002/98/EC	ヒト血液及び血液成分の採取、検査、加工処理、保管及び配送の基準の制定、EU指令2001/83/ECの改訂	第2条は、目的が何であっても、又輸血目的の場合についても加工処理、保管及び配送についてヒト血液及び血液成分の採取及び検査に関する品質及び安全性の基準を規定する。
EU委員会指令2004/33/EC	血液及び血液成分に関する特定の技術的要求事項についての欧州議会／理事会指令2002/98/ECの施行	血液及び血液成分の品質及び安全性の要求事項(アネックスV)だけでなく、ドナー予定者についての情報及びドナーについて要求される情報(アネックスIIパートA及びパートB)、ドナーの適格性(アネックスIII)、血液及び血液成分の保管、輸送及び配送条件(アネックスIV)の規則を規定する。
EU委員会指令2005/61/EC	トレーサビリティの要求事項並びに重篤な副作用及び有害事象についての欧州議会／理事会指令2002/98/ECの施行	血液組織、ドナー、血液及び血液成分並びに使用目的にかかわらず各ユニットの最終目的地のトレーサビリティの要求事項を規定する。さらに、重篤な副作用及び有害事象が発生した場合の報告の要求事項を規定する。
委員会指令2005/62/EC	血液機関の品質システムに関する基準及び規格についての欧州議会／理事会指令2002/98/ECの施行	EU指令2001/83/ECの第47条で引用されている品質システム基準及び規格の実施を規定する。

2. for collection and regulatory submission of data/information for plasma for fractionation:

Directive/ Guidelines	Title	Scope
Directive 2001/83/EC of the European Parliament and the Council	On the Community Code relating to medicinal products for human use.	Art. 2 Medicinal products for human use intended to be placed on the market in Member States and either prepared industrially or manufactured by a method involving an industrial process, covering medicinal products derived from human blood or human plasma.
Commission Directive 2003/63/EC	Amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use; Amending the Annex on documentation of medicinal products	
Commission Directive 2003/94/EC	Laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use	Art. 1 Principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use
EU Guidelines to Good Manufacturing Practice	Giving interpretation on the principles and guidelines on GMP	
EMA/CHMP/BWP/37/94/03 Rev.1, 15. Nov.2006	Guideline on the Scientific data requirements for a Plasma Master File (PMF) Revision 1	
EMA/CPMP/BWP/12/5/04 EMA Guideline	Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections	

2. 分画のための血漿についてのデータ/情報の収集及び規制当局への提出

指令/ガイドライン	表題	適用
欧州議会/理事会指令2001/83/EC	ヒト用の医薬品に関する委員会規定について	第2条 加盟国の市場に出荷目的のヒト用医薬品で、工業的調製及び/又は工業的な工程を含む方法で製造された医薬品であり、ヒト血液又はヒト血漿由来の医薬品を取り扱う
EU委員会指令2003/63/EC	ヒト用の医薬品に関する欧州議会/理事会指令2001/83/ECの改訂、医薬品の文書化についてのアネックスの改訂	
EU委員会指令2003/94/EC	ヒト用の医薬品及びヒト使用の治験医薬品に関するGMPの原則及びガイドラインを規定	第1条 ヒト用の医薬品及びヒト用の治験薬に関するGMPの原則及びガイドライン
GMPの欧州ガイドライン	GMPの原則及びガイドライン及びについての解説を提示	
EMA/CHMP/BWP/37/94/03 Rev.1, 15. Nov.2006	血漿マスターファイルに関する科学データ要求事項に関するガイドライン 改訂版(1)	
EMA/CPMP/BWP/12/5/04 EMAガイドライン	血液伝染性の感染症における疫学データに関するガイドライン	

B. Other relevant documents:

Document	Title	Scope
PE 005	PIC/S GMP Guide for blood establishments	Guidance for GMP for blood establishments
Recommendation No. R (95) 15 (Council of Europe)	Guide to the Preparation, use and quality assurance of blood components	
World Health Organization WHO Technical Report Series No 941, 2007; Annex 4	WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation	Guidance on the production, control and regulation of human plasma for fractionation, adopted by the 56 <sup>th</sup> meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization, 24-28 October 2005
World Health Organization, WHO Technical Report Series, No. 961, 2011;	WHO guidelines on Good Manufacturing Practices for blood establishments	

Reference should be made to the latest revisions of these documents for current guidance.

B. 他の関連文書:

指令/ガイドライン	表題	適用
PE 005	血液施設のためのPIC/S GMPガイド	血液施設のためのGMPのガイダンス
EU勧告 No. R (95) 15 (欧州評議会)	血液成分の調製、使用及び品質保証のガイド	
世界保健機構(WHO) WHOテクニカルレポート シリーズNo.961、2011年 アネックス4	分画のためのヒト血漿の製造、管理及び規制に関するWHO勧告	2005年10月24-28日の生物学的標準化に関するWHO専門家委員会の第56回会合で採択された、分画のためのヒト血漿の製造、管理及び規制に関するガイダンス
世界保健機構(WHO) WHOテクニカルレポート シリーズNo.961、2011年 アネックス4	血液施設のためのGMPについてのWHOガイドライン	

現状のガイダンスのために、これらの文書の最新の改訂版を参照すること。

## 別紙(14) PIC/S GMPガイドライン アネックス15

原文	和訳
QUALIFICATION AND VALIDATION	クオリフィケーション及びバリデーション
PRINCIPLE	原則
<p>This Annex describes the principles of qualification and validation which are applicable to the facilities, equipment, utilities and processes used for the manufacture of medicinal products and may also be used as supplementary optional guidance for active substances without introduction of additional requirements to Part II. It is a GMP requirement that manufacturers control the critical aspects of their particular operations through qualification and validation over the life cycle of the product and process. Any planned changes to the facilities, equipment, utilities and processes, which may affect the quality of the product, should be formally documented and the impact on the validated status or control strategy assessed. Computerized systems used for the manufacture of medicinal products should also be validated according to the requirements of Annex 11. The relevant concepts and guidance presented in ICH Q8, Q9, Q10 and Q11 should also be taken into account.</p>	<p>本アネックスは、医薬品の製造に用いられる施設、設備、ユーティリティ及び工程に適用されるクオリフィケーション及びバリデーションの原則について記載し、PartIIIに追加の要求をもたらすことなく原薬に関する補足的かつオプションであるガイダンスとしても用いられる。製造業者が、製品及び工程のライフサイクルに亘り、クオリフィケーション及びバリデーションを通じて彼らの個々の作業の重要な部分を管理することはGMPの要求事項である。製品の品質に影響すると思われるような施設、設備、ユーティリティ及び工程に対する計画されたいかなる変更については正式に文書化し、バリデートされた状態あるいは管理戦略への影響について評価しなければならない。</p> <p>医薬品の製造に使用するコンピュータ化システムについてもまた、アネックス11の要求に従ってバリデートされなければならない。ICHQ8, Q9, Q10 及びQ11に示されている関連するコンセプトやガイダンスもまた考慮されなければならない。</p>
GENERAL	一般的事項
<p>A quality risk management approach should be applied throughout the lifecycle of a medicinal product. As part of a quality risk management system, decisions on the scope and extent of qualification and validation should be based on a justified and documented risk assessment of the facilities, equipment, utilities and processes. Retrospective validation is no longer considered an acceptable approach. Data supporting qualification and/or validation studies which were obtained from sources outside of the manufacturers own programmes may be used provided that this approach has been justified and that there is adequate assurance that controls were in place throughout the acquisition of such data.</p>	<p>医薬品のライフサイクルを通じて品質リスクマネジメントのアプローチを適用すること。クオリフィケーション及びバリデーションの適用範囲と程度についての決定は、品質リスクマネジメントシステムの一部として、妥当性を示し、文書化された施設、設備、ユーティリティ及び工程のリスク評価に基づいて行わなければならない。回顧的バリデーションはもはや許容されたアプローチとは言えない。</p> <p>製造業者以外から得られる、クオリフィケーション及び/又はバリデーションの裏付けとなる補足データは、アプローチの妥当性が示され、それらのデータを取得する過程で適切な管理がなされていることの保証があるならば、使用してもよい。</p>
1. ORGANISING AND PLANNING FOR QUALIFICATION AND VALIDATION	1. クオリフィケーション及びバリデーションの組織化及び計画
1.1 All qualification and validation activities should be planned and take the life cycle of facilities, equipment, utilities, process and product into consideration.	1.1 すべてのクオリフィケーション及びバリデーションの活動は計画されなければならない。施設、設備、ユーティリティ、工程及び製品のライフサイクルを考慮して計画されなければならない。
1.2 Qualification and validation activities should only be performed by suitably trained personnel who follow approved procedures.	1.2 クオリフィケーション及びバリデーションの活動は、承認された手順を順守できる適切に訓練された作業員によってのみ行われなければならない。
1.3 Qualification/validation personnel should report as defined in the pharmaceutical quality system although this may not necessarily be to a quality management or a quality assurance function. However, there should be appropriate quality oversight over the whole validation life cycle.	1.3 クオリフィケーション/バリデーションを行う従業員は、医薬品質システムにおいて規定された指揮命令系統に属するものでなければならないが、必ずしも品質マネジメントあるいは品質保証関連の者でなくてもよい。しかし、バリデーションの全ライフサイクルに亘って適切な品質システムに基づく監視がなくてはならない。
1.4 The key elements of the site qualification and validation programme should be clearly defined and documented in a validation master plan (VMP) or equivalent document.	1.4 製造所のクオリフィケーション及びバリデーションのプログラムのキーとなる要素について明確に規定し、バリデーションマスタープラン(VMP)あるいは同等の文書に文書化しなければならない。

1.5 The VMP or equivalent document should define the qualification/validation system and include or reference information on at least the following:	1.5 VMPあるいはそれと同等の文書は、クオリフィケーション/バリデーションシステムについて明確にし、少なくとも以下の項目を含むか、あるいは情報を参照しなければならない。
i. Qualification and Validation policy;	i. クオリフィケーション及びバリデーションに関する方針
ii. The organisational structure including roles and responsibilities for qualification and validation activities;	ii. クオリフィケーション及びバリデーションの業務に関する役割と職責を含む組織構造
iii. Summary of the facilities, equipment, systems, processes on site and the qualification and validation status;	iii. 当該製造所の施設、設備、システム、工程の概要、及びクオリフィケーション及びバリデーションの現況
iv. Change control and deviation management for qualification and validation	iv. クオリフィケーション及びバリデーションに関する変更管理及び逸脱管理
v. Guidance on developing acceptance criteria;	v. 適合基準を作成するためのガイダンス
vi. References to existing documents;	vi. 既存文書の参照
vii. The qualification and validation strategy, including requalification, where applicable.	vii. クオリフィケーション及びバリデーションの戦略、該当する場合は再クオリフィケーションについても含める
1.6 For large and complex projects, planning takes on added importance and separate validation plans may enhance clarity	1.6 大規模で複雑なプロジェクトの場合、計画はさらに重要性を増し、別箇のバリデーション計画を作成することにより明確化されるであろう。
1.7 A quality risk management approach should be used for qualification and validation activities. In light of increased knowledge and understanding from any changes during the project phase or during commercial production, the risk assessments should be repeated, as required. The way in which risk assessments are used to support qualification and validation activities should be clearly documented.	1.7 クオリフィケーション及びバリデーションの活動には品質リスク管理のアプローチを用いること。プロジェクト段階あるいは商業生産における何らかの変更により知識及び理解が進むことにより、必要に応じてリスク評価を繰り返すこと。クオリフィケーション及びバリデーション活動をサポートするためにリスク評価を用いた場合は明確に文書化すること。
1.8 Appropriate checks should be incorporated into qualification and validation work to ensure the integrity of all data obtained.	1.8 得られた全てのデータの完全性を保証するために、クオリフィケーション及びバリデーションの業務には、適切なチェックを組み込まなければならない。
<b>2. DOCUMENTATION, INCLUDING VMP</b>	<b>2. バリデーションマスタープランを含んだ文書化</b>
2.1 Good documentation practices are important to support knowledge management throughout the product lifecycle.	2.1 Good documentation practiceは製品ライフサイクルを通じた知識管理をサポートするために重要である。
2.2 All documents generated during qualification and validation should be approved and authorized by appropriate personnel as defined in the pharmaceutical quality system.	2.2 クオリフィケーション及びバリデーションの過程で作成されたすべての文書は、医薬品品質システムに規定された適切な従業員により承認され、オーソライズされなければならない。
2.3 The inter-relationship between documents in complex validation projects should be clearly defined.	2.3 複雑なバリデーションプロジェクトにおける文書間の関連については明確に規定されなければならない。
2.4 Validation protocols should be prepared which defines the critical systems, attributes and parameters and the associated acceptance criteria.	2.4 重要なシステム、特性、パラメータ及びそれらに伴う許容基準について規定したバリデーションプロトコルを作成しなければならない。
2.5 Qualification documents may be combined together, where appropriate, e.g. installation qualification (IQ) and operational qualification (OQ).	2.5 適切な場合、クオリフィケーションに関する文書は統合してもよい。例えばIQとOQである
2.6 Where validation protocols and other documentation are supplied by a third party providing validation services, appropriate personnel at the manufacturing site should confirm suitability and compliance with internal procedures before approval. Vendor protocols may be supplemented by additional documentation/test protocols before use.	2.6 バリデーションプロトコル及びその他の文書がバリデーション業務を提供する第三者から供給される場合、それらを承認する前に製造所の適切な従業員が、適切性と製造所の手順に適合していることを確認しなければならない。供給業者からのプロトコルに文書/試験プロトコルを事前に追加して使用しても良い。
2.7 Any significant changes to the approved protocol during execution, e.g. acceptance criteria, operating parameters etc., should be documented as a deviation and be scientifically justified.	2.7 承認されたプロトコルを実施中に変更する場合(例えば許容基準や操作パラメータ等の重要な変更)はいかなる場合も逸脱として文書化し、科学的に妥当であることを示さなければならない。



2.8 Results which fail to meet the pre-defined acceptance criteria should be recorded as a deviation, and be fully investigated according to local procedures. Any implications for the validation should be discussed in the report.	2.8 あらかじめ規定された許容基準に適合しなかった結果は逸脱として記録し、製造所の手順に従って完全に究明しなければならない。バリデーションに対するいかなる意義についても報告書の中で考察されなければならない。
2.9 The review and conclusions of the validation should be reported and the results obtained summarized against the acceptance criteria. Any subsequent changes to acceptance criteria should be scientifically justified and a final recommendation made as to the outcome of the validation.	2.9 バリデーション結果の照査と結論を報告しなければならない。そして、得られた結果については許容基準に対してどうであったのかまとめなければならない。その結果を受け許容基準を変更する場合、科学的に妥当性を示し、バリデーションの最終的な推奨事項となりえる。
2.10 A formal release for the next stage in the qualification and validation process should be authorized by the relevant responsible personnel either as part of the validation report approval or as a separate summary document. Conditional approval to proceed to the next qualification stage can be given where certain acceptance criteria or deviations have not been fully addressed and there is a documented assessment that there is no significant impact on the next activity.	2.10 クオリフィケーション及びバリデーションの過程における次の段階へ進むことの正式な許可は、バリデーション報告の許可の一部とするか、あるいは別のまとめの文書とするかいずれでもよいが、適切な責任者によってオンライン化されなければならない。或る許容基準又は逸脱について完全な説明がなされない場合、それが次の活動に対して重大な影響がなければ、次の段階に進む条件付き承認を行っても良い。
3. QUALIFICATION STAGES FOR EQUIPMENT, FACILITIES, UTILITIES AND SYSTEMS.	3. 設備、施設、ユーティリティ及びシステムのクオリフィケーション段階
3.1 Qualification activities should consider all stages from initial development of the user requirements specification through to the end of use of the equipment, facility, utility or system. The main stages and some suggested criteria (although this depends on individual project circumstances and may be different) which could be included in each stage are indicated below:	3.1 クオリフィケーション活動は、初期のユーザ要求規格(URS)の開発段階から設備、施設、ユーティリティあるいはシステムの使用を終了するまでのすべての段階を考慮しなければならない。主要な段階及び各段階についていくつかの示唆される基準(個々のプロジェクトの状況に依存し、異なる)を以下に示す:
User requirements specification (URS)	ユーザ要求規格(URS)
3.2 The specification for equipment, facilities, utilities or systems should be defined in a URS and/or a functional specification. The essential elements of quality need to be built in at this stage and any GMP risks mitigated to an acceptable level. The URS should be a point of reference throughout the validation life cycle.	3.2 設備、施設、ユーティリティあるいはシステムの規格をURS及び/又は機能規格の中に規定しなければならない。この段階において品質の必須要素を作り込み、いかなるGMP上のリスクについても許容可能な水準に低減しなければならない。URSはバリデーションのライフサイクルを通じて参照すべきものである。
Design qualification (DQ)	設計時適格性評価(DQ)
3.3 The next element in the qualification of equipment, facilities, utilities, or systems is DQ where the compliance of the design with GMP should be demonstrated and documented. The requirements of the user requirements specification should be verified during the design qualification.	3.3 設備、施設、ユーティリティあるいはシステムのクオリフィケーションにおける次の要素はDQであり、それにおいて設計がGMPに適合していることを示し、文書化されなければならない。ユーザ要求規格の要求事項は、設計時適格性において検証されなければならない。
Factory acceptance testing (FAT) /Site acceptance testing (SAT)	工場における受け入れ検査(FAT)/製造所における受け入れ検査(SAT)
3.4 Equipment, especially if incorporating novel or complex technology, may be evaluated, if applicable, at the vendor prior to delivery.	3.4 特に新技術あるいは複雑な技術を取り込んだ設備については、該当する場合は配送前に供給業者において評価する場合もある。
3.5 Prior to installation, equipment should be confirmed to comply with the URS/ functional specification at the vendor site, if applicable.	3.5 該当する場合、設置に先立ち、設備がURS/機能規格に適合していることを供給業者の製造所において確認しなければならない。
3.6 Where appropriate and justified, documentation review and some tests could be performed at the FAT or other stages without the need to repeat on site at IQ/OQ if it can be shown that the functionality is not affected by the transport and installation.	3.6 適切な場合あるいは妥当性が示された場合、もし輸送及び設置により機能が影響を受けないことが示されれば、文書の照査あるいはある検査についてはFAT又は他の段階において実施し、IQ/OQにおいて製造所で繰り返す必要はない。

3.7 FAT may be supplemented by the execution of a SAT following the receipt of equipment at the manufacturing site.	3.7 FATは、製造所において設備を受領後にSATを実施することにより補足してもよい。
Installation qualification (IQ)	設備据付時適格性評価(IQ)
3.8 IQ should be performed on equipment, facilities, utilities, or systems.	3.8 IQは、設備、施設、ユーティリティ又はシステムについて実施しなければならない。
3.9 IQ should include, but is not limited to the following:	3.9 IQは、これらに限定されないが以下を含まなければならない:
i. Verification of the correct installation of components, instrumentation, equipment, pipe work and services against the engineering drawings and specifications;	i. 部品、計器、設備、配管及びその他の供給手段がエンジニアリング図面及び規格に対して正しく設置されていることの検証
ii. Verification of the correct installation against pre-defined criteria;	ii. あらかじめ規定した基準に対して正しく設置されたことの検証
iii. Collection and collation of supplier operating and working instructions and maintenance requirements;	iii. 供給業者の操作及び作業説明書、及びメンテナンス要求事項の収集と確認
iv. Calibration of instrumentation;	iv. 計器のキャリブレーション
v. Verification of the materials of construction.	v. 構成材質の検証
Operational qualification (OQ)	運転時適格性評価(OQ)
3.10 OQ normally follows IQ but depending on the complexity of the equipment, it may be performed as a combined Installation/Operation Qualification (IOQ).	3.10 OQは通常IQに次いで行われるが、設備の複雑性によっては両者を併せた設置時/運転時適格性評価(IOQ)として実施してもよい。
3.11 OQ should include but is not limited to the following:	3.11 OQは、これらに限定されないが、以下を含まなければならない:
i. Tests that have been developed from the knowledge of processes, systems and equipment to ensure the system is operating as designed;	i. 工程、システム及び設備の知識から開発され、システムが設計されたとおりに稼働することを確実にするための試験
ii. Tests to confirm upper and lower operating limits, and/or "worst case" conditions.	ii. 稼働限界の上限、下限、及び/又はワーストケースの条件を確認するための試験
3.12 The completion of a successful OQ should allow the finalization of standard operating and cleaning procedures, operator training and preventative maintenance requirements.	3.12 OQが成功裡に完了することにより、作業標準及び洗浄手順、作業者のトレーニング、及び予防的メンテナンスの要求事項を完成することが出来るはずである。
Performance qualification (PQ)	性能適格性評価(PQ)
3.13 PQ should normally follow the successful completion of IQ and OQ. However, it may in some cases be appropriate to perform it in conjunction with OQ or Process Validation.	3.13 PQは通常IQ及びOQの成功裡の終了に次いで実施する。しかし、ある場合にはOQあるいはプロセスバリデーションと併せて実施することが適切な場合もある。
3.14 PQ should include, but is not limited to the following:	3.14 PQはこれらに限定されないが、以下を含まなければならない。
i. Tests, using production materials, qualified substitutes or simulated product proven to have equivalent behavior under normal operating conditions with worst case batch sizes. The frequency of sampling used to confirm process control should be justified;	i. 製造に使用する原材料、認定された代替品、あるいは類似製品を用いてワーストケースのバッチサイズにて検証を行い、通常の操作条件下で製造されたものと同等の挙動を示すこと検証する。工程が管理されていることを確認するために用いられるサンプリングの頻度について、妥当であることを示すこと;
ii. Tests should cover the operating range of the intended process, unless documented evidence from the development phases confirming the operational ranges is available.	ii. 操作範囲が確認できる開発段階からの文書化された根拠がない限り、意図した工程の操作範囲をカバーした検証を行わなければならない。
4. RE-QUALIFICATION	4. 適格性再評価
4.1 Equipment, facilities, utilities and systems should be evaluated at an appropriate frequency to confirm that they remain in a state of control.	4.1 設備、施設、ユーティリティ及びシステムは、それらが管理された状態にあることを確認するために、適切な頻度で評価されなければならない。
4.2 Where re-qualification is necessary and performed at a specific time period, the period should be justified and the criteria for evaluation defined. Furthermore, the possibility of small changes over time should be assessed.	4.2 適格性再評価が必要で、特定の間隔で実施される場合、その間隔は規定された評価基準に従って妥当であることを示さなければならない。更に、時間の経過により発生する可能性がある小さな変更についても評価すること。
5. PROCESS VALIDATION	5. プロセスバリデーション
General	一般事項

<p>5.1 The requirements and principles outlined in this section are applicable to the manufacture of all pharmaceutical dosage forms. They cover the initial validation of new processes, subsequent validation of modified processes, site transfers and ongoing process verification. It is implicit in this annex that a robust product development process is in place to enable successful process validation.</p>	<p>5.1 本章に概説されている要求事項と原則はすべての医薬品の剤形の製造に適用される。それらは新規工程の初期バリデーション、その後の変更された工程のバリデーション、製造所移転、及び定期再バリデーションが対象となる。本アネックスにおいてはプロセスバリデーションを成功させるための頑健な開発プロセスが存在していることが前提となっている。</p>
<p>5.2 Section 5 should be used in conjunction with relevant guidelines on Process Validation<sup>1</sup>.</p> <p><sup>1</sup> In the EU/EEA, see EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012</p>	<p>5.2 5章はプロセスバリデーションに関連するその他の関連するガイドラインと併せて使用すること。<sup>1</sup></p> <p>注1 EU/EEAにおいてはEMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012を参照すること。</p>
<p>5.2.1 A guideline on Process Validation is intended to provide guidance on the information and data to be provided in the regulatory submission only. However GMP requirements for process validation continue throughout the lifecycle of the process.</p>	<p>5.2.1 プロセスバリデーションに関するガイドラインは、承認申請のための情報とデータに関するガイダンスを提供することのみを目的としている。しかし、GMPにおけるプロセスバリデーションへの要求は、工程のライフサイクルに亘って継続することである。</p>
<p>5.2.2 This approach should be applied to link product and process development. It will ensure validation of the commercial manufacturing process and maintenance of the process in a state of control during routine commercial production.</p>	<p>5.2.2 このアプローチは製品と工程の開発とリンクさせるために適用しなければならない。それにより商業生産のバリデーションを確実にし、ルーチンの商業生産において工程を管理された状態に維持することを確実にする。</p>
<p>5.3 Manufacturing processes may be developed using a traditional approach or a continuous verification approach. However, irrespective of the approach used, processes must be shown to be robust and ensure consistent product quality before any product is released to the market. Manufacturing processes using the traditional approach should undergo a prospective validation programme wherever possible prior to certification of the product. Retrospective validation is no longer an acceptable approach.</p>	<p>5.3 製造工程は従来のアプローチを用いて開発されるか、あるいは継続的 engineering 確認のアプローチを用いて開発される。しかし、用いられたアプローチに係わらず工程は頑健であり、いかなる製品も市場への出荷許可が行われる前に一定した品質であることを確実にすることを示さなければならない。従来のアプローチを用いた製造工程は、可能な限り製品の出荷判定前に予測的バリデーションを行わなければならない。回顧的バリデーションはもはや許容されるアプローチではない。</p>
<p>5.4 Process validation of new products should cover all intended marketed strengths and sites of manufacture. Bracketing could be justified for new products based on extensive process knowledge from the development stage in conjunction with an appropriate ongoing verification programme.</p>	<p>5.4 新製品のプロセスバリデーションは、販売を意図するすべての含量違い、入れ目違い及び製造所をカバーしなければならない。新製品について、開発段階からの広範な工程の知識と適切な再バリデーションプログラムを連結させてブラケットングが妥当であることを示すことが出来る。</p>
<p>5.5 For the process validation of products, which are transferred from one site to another or within the same site, the number of validation batches could be reduced by the use of a bracketing approach. However, existing product knowledge, including the content of the previous validation, should be available. Different strengths, batch sizes and pack sizes/ container types may also use a bracketing approach if justified.</p>	<p>5.5 ある製造所から別の製造所、あるいは同じ製造所内で移転される製品のプロセスバリデーションに関しては、バリデーションバッチの数をブラケットングのアプローチを用いて減らすことが可能である。しかし、以前のバリデーションの内容を含む既存の製品の知識が利用できなければならない。異なる含量及び/又は入れ目、バッチサイズ及び包装サイズ/容器のタイプについても、妥当性が示されるならばブラケットングアプローチを用いることができる。</p>
<p>5.6 For the site transfer of legacy products, the manufacturing process and controls must comply with the marketing authorization and meet current standards for marketing authorization for that product type. If necessary, variations to the marketing authorization should be submitted.</p>	<p>5.6 旧来の製品の製造所移転に関しては、製造工程及び管理は承認事項に適合するとともに、当該製品領域の現在の基準に適合していなければならない。必要な場合は製造販売承認に対する変更申請を行わなければならない。</p>

<p>5.7 Process validation should establish whether all quality attributes and process parameters, which are considered important for ensuring the validated state and acceptable product quality, can be consistently met by the process. The basis by which process parameters and quality attributes were identified as being critical or non-critical should be clearly documented, taking into account the results of any risk assessment activities.</p>	<p>5.7 プロセスバリデーションにおいては、その工程により、バリデートされた状態を維持し、許容できる製品品質のために重要と考えられる品質特性と工程パラメータが、継続して適合するか否かについて確認しなければならない。工程パラメータ及び品質特性が重要であるか、重要でないかを特定した根拠は、すべてのリスク評価の結果を考慮して明確に文書化しなければならない。</p>
<p>5.8 Normally batches manufactured for process validation should be the same size as the intended commercial scale batches and the use of any other batch sizes should be justified or specified in other sections of the GMP guide.</p>	<p>5.8 通常、プロセスバリデーションで製造されるバッチは意図する商業生産の規模と同じサイズであること、他のバッチサイズを用いる場合は妥当性を示すか、あるいはGMPガイドの他の章で規定されているものであること。</p>
<p>5.9 Equipment, facilities, utilities and systems used for process validation should be qualified. Test methods should be validated for their intended use.</p>	<p>5.9 プロセスバリデーションに使用される設備、施設、ユーティリティ及びシステムは適格性評価がされているものであること。試験方法は意図した用途に関してバリデートされていなければならない。</p>
<p>5.10 For all products irrespective of the approach used, process knowledge from development studies or other sources should be accessible to the manufacturing site, unless otherwise justified, and be the basis for validation activities.</p>	<p>5.10 他に妥当性が示されない限り、すべての製品について、用いられるアプローチに係わらず、工程開発の研究あるいは他の供給元からの工程知識が、製造所にとってアクセス可能であり、バリデーション活動の基礎となっていなければならない。</p>
<p>5.11 For process validation batches, production, development, or other site transfer personnel may be involved. Batches should only be manufactured by trained personnel in accordance with GMP using approved documentation. It is expected that production personnel are involved in the manufacture of validation batches to facilitate product understanding.</p>	<p>5.11 バリデーションバッチに関しては、製造、開発あるいは他の製造所移転に係わる従業員が関与する可能性がある。それらのバッチはGMPに従って訓練された従業員により、承認された文書を用いて製造されなければならない。製品に対する理解を促進するために、製造担当の従業員がバリデーションバッチの製造に関与することが求められる。</p>
<p>5.12 The suppliers of critical starting and packaging materials should be qualified prior to the manufacture of validation batches; otherwise a justification based on the application of quality risk management principles should be documented.</p>	<p>5.12 重要な出発物質及び包装材料の供給業者はバリデーションバッチの製造前に適格性確認されなければならない。そうでない場合は品質リスクマネジメントの原則の適用に基づいた妥当性の文書化を行わなければならない。</p>
<p>5.13 It is especially important that the underlying process knowledge for the design space justification (if used) and for development of any mathematical models (if used) to confirm a process control strategy should be available.</p>	<p>5.13 デザインスペースを用いる場合と、工程管理戦略を確認するための数学モデルを作成する場合は、基となる工程知識が利用可能であることが特に重要である。</p>
<p>5.14 Where validation batches are released to the market this should be pre-defined. The conditions under which they are produced should fully comply with GMP, with the validation acceptance criteria, with any continuous process verification criteria (if used) and with the marketing authorization or clinical trial authorization.</p>	<p>5.14 バリデーションバッチを市場へ出荷する場合はその事を事前に決めておくこと。それらを製造する条件は完全にGMPに適合し、バリデーションの期待される結果、もし用いる場合は継続的 engineering 確認の期待される結果、及び製造販売承認あるいは臨床試験の規制要件に適合すること。</p>
<p>5.15 For the process validation of investigational medicinal products (IMP), please refer to Annex 13.</p>	<p>5.15 治験薬(IMP)のプロセスバリデーションに関しては Annex 13を参照。</p>
<p>Concurrent validation</p>	<p>コンカレントバリデーション</p>
<p>5.16 In exceptional circumstances, where there is a strong benefit-risk ratio for the patient, it may be acceptable not to complete a validation programme before routine production starts and concurrent validation could be used. However, the decision to carry out concurrent validation must be justified, documented in the VMP for visibility and approved by authorized personnel.</p>	<p>5.16 例外的な場合に、患者にとって強いベネフィット-リスク比がある場合、ルーチンの製造を開始する前にバリデーションプログラムを終了せず、コンカレントバリデーションを用いることが許容されるであろう。しかし、コンカレントバリデーションを実施する決定については妥当性を示し、明示するためにVMPに文書化し、権限を有する従業員により承認されなければならない。</p>

5.17 Where a concurrent validation approach has been adopted, there should be sufficient data to support a conclusion that any given batch of product is uniform, and meets the defined acceptance criteria. The results and conclusion should be formally documented and available to the Authorized Person prior to certification of the batch.	5.17 コンカレントバリデーションのアプローチが適用される場合、その製品の一定の数のバッチが均一で規定された許容基準に適合していることを結論する裏付けとなる十分なデータがなければならない。バッチの判定を行う前に、コンカレントバリデーションの結果と結論を正式に文書化し、出荷判定者に入手可能となっていなければならない。
Traditional process validation	従来法のプロセスバリデーション
5.18 In the traditional approach, a number of batches of the finished product are manufactured under routine conditions to confirm reproducibility.	5.18 従来法のアプローチにおいては、再現性を確認するためにルーチン生産の条件で、一定数のバッチの最終製品を製造する。
5.19 The number of batches manufactured and the number of samples taken should be based on quality risk management principles, allow the normal range of variation and trends to be established and provide sufficient data for evaluation. Each manufacturer must determine and justify the number of batches necessary to demonstrate a high level of assurance that the process is capable of consistently delivering quality product.	5.19 製造するバッチ数及び採取するサンプルの数は、通常の範囲のばらつきと傾向を確立し、評価のために十分なデータを提供するものであること。各製造業者は、工程が継続して高品質の製品を製造する能力があることを高い水準で保証するために必要な数のバッチを決定し、妥当性を示さなければならない。
5.20 Without prejudice to 5.19, it is generally considered acceptable that a minimum of three consecutive batches manufactured under routine conditions could constitute a validation of the process. An alternative number of batches may be justified taking into account whether standard methods of manufacture are used and whether similar products or processes are already used at the site. An initial validation exercise with three batches may need to be supplemented with further data obtained from subsequent batches as part of an on-going process verification exercise.	5.20 5.19の規定に影響を与えることなく、一般的にはルーチンの製造条件で製造された連続した最低限3バッチは工程のバリデーションを成立させるものとみなして良い。他のバッチ数も、標準的な製造方法が使用されているかどうか、同様な製品あるいは工程が当該製造所ですでに用いられているかどうかというような点を考慮して妥当性を示すことができる。3バッチによる初期バリデーションも、その後の再バリデーション活動の一環としてのバッチから得られるデータにより補足する必要があるであろう。
5.21 A process validation protocol should be prepared which defines the critical process parameters (CPP), critical quality attributes (CQA) and the associated acceptance criteria which should be based on development data or documented process knowledge.	5.21 プロセスバリデーションのプロトコールは、開発データあるいは文書化された工程知識に基づいて、重要工程パラメータ(CPP)、重要品質特性(CQA)及び関連した許容基準を規定して作成されなければならない。
5.22 Process validation protocols should include, but are not limited to the following:	5.22 プロセスバリデーションプロトコールは、これらに限定されないが、以下を含むこと:
i. A short description of the process and a reference to the respective Master Batch Record;	i. 工程の手短な記述及び該当するマスターバッチレコードの参照
ii. Functions and responsibilities;	ii. 関与する組織の機能と責任体制
iii. Summary of the CQAs to be investigated;	iii. 試験すべき重要品質特性の概要
iv. Summary of CPPs and their associated limits;	iv. 重要工程パラメータと付随する限度値
v. Summary of other (non-critical) attributes and parameters which will be investigated or monitored during the validation activity, and the reasons for their inclusion;	v. バリデーション活動において試験されるかあるいはモニターされる他の特性及びパラメータ(重要項目以外の項目)のまとめ及びそれらを採用した理由
vi. List of the equipment/facilities to be used (including measuring/monitoring/recording equipment) together with the calibration status;	vi. キャリブレーション状況を含めた、使用する設備/施設のリスト(測定/モニタリング/記録設備を含む)
vii. List of analytical methods and method validation, as appropriate;	vii. 分析法のリスト及び該当する場合分析法バリデーション
viii. Proposed in-process controls with acceptance criteria and the reason(s) why each in-process control is selected;	viii. 許容基準を伴った予定される工程内管理、及び各工程内管理が選定された理由
ix. Additional testing to be carried out, with acceptance criteria;	ix. 実施すべき追加の試験、許容基準を含む
x. Sampling plan and the rationale behind it;	x. サンプリング計画とその背景となる理由
xi. Methods for recording and evaluating results;	xi. 結果を記録し、評価する方法
xii. Process for release and certification of batches (if applicable).	xii. 該当する場合、バッチの出荷判定及び証明

Continuous process verification	継続的工程確認
5.23 For products developed by a quality by design approach, where it has been scientifically established during development that the established control strategy provides a high degree of assurance of product quality, then continuous process verification can be used as an alternative to traditional process validation.	5.23 QbYDによって開発した製品に関して、確立された管理戦略が製品品質に対して高度の保証をもたらすことを開発の過程で科学的に確立されている場合は、継続的工程確認を従来法のプロセスバリデーションの代替として用いることができる。
5.24 The method by which the process will be verified should be defined. There should be a science based control strategy for the required attributes for incoming materials, critical quality attributes and critical process parameters to confirm product realization. This should also include regular evaluation of the control strategy. Process Analytical Technology and multivariate statistical process control may be used as tools. Each manufacturer must determine and justify the number of batches necessary to demonstrate a high level of assurance that the process is capable of consistently delivering quality product.	5.24 工程を検証する方法を規定しておくこと。製品実現を確認するために、受け入れる原材料の要求特性、重要品質特性及び重要工程パラメータに関する科学に基づいた管理戦略がなければならない。これには、管理戦略の日常評価も含むこと。PAT及び多変数による統計的工程管理をツールとして使用することが出来る。各製造業者は、工程が継続して高品質の製品を供給することが出来るという高水準の保証を行うために必要なバッチ数を決定し、その妥当性を示さなければならない。
5.25 The general principles laid down in 5.1 – 5.14 above still apply.	5.25 上記5.1から5.14に規定されている一般原則はこの場合も適用される。
Hybrid approach	ハイブリッドアプローチ
5.26 A hybrid of the traditional approach and continuous process verification could be used where there is a substantial amount of product and process knowledge and understanding which has been gained from manufacturing experience and historical batch data.	5.26 従来法と継続的工程確認のハイブリッドは、実質的量の製品と工程の知識及びそれらに対する理解があり、それらが製造の経験と過去のバッチのデータから得られている場合は使用することができる。
5.27 This approach may also be used for any validation activities after changes or during ongoing process verification even though the product was initially validated using a traditional approach.	5.27 このアプローチは、その製品が当初従来法のアプローチでバリデートされたとしても、変更後のバリデーションや再バリデーションにおいて使用しても良い。
Ongoing Process Verification during Lifecycle	製品ライフサイクルにおける再バリデーション
5.28 Paragraphs 5.28–5.32 are applicable to all three approaches to process validation mentioned above, i.e. traditional, continuous and hybrid.	5.28 5.28項から5.32項は3種類のプロセスバリデーション即ち従来法、継続的工程確認、ハイブリッドの全てに適用される。
5.29 Manufacturers should monitor product quality to ensure that a state of control is maintained throughout the product lifecycle with the relevant process trends evaluated.	5.29 製造業者は関連する工程の傾向を評価することにより、管理された状態が製品ライフサイクルを通じて維持されていることを確実にするため、製品品質をモニターしなければならない。
5.30 The extent and frequency of ongoing process verification should be reviewed periodically. At any point throughout the product lifecycle, it may be appropriate to modify the requirements taking into account the current level of process understanding and process performance.	5.30 再バリデーションの範囲と頻度は定期的に見直しを行うこと。その要求事項を最新の水準の工程理解と工程能力を考慮して修正することは、製品ライフサイクルのどの時点で行っても適切であろう。
5.31 Ongoing process verification should be conducted under an approved protocol or equivalent documents and a corresponding report should be prepared to document the results obtained. Statistical tools should be used, where appropriate, to support any conclusions with regard to the variability and capability of a given process and ensure a state of control.	5.31 再バリデーションは、承認されたプロトコルあるいはそれと同等の文書の下で実施し、得られた結果を文書化するため対応する報告を作成すること。適切な場合、特定の工程のばらつきと能力に関する結論を裏付け、管理された状態を確実にするために統計的ツールを使うこと。
5.32 Ongoing process verification should be used throughout the product lifecycle to support the validated status of the product as documented in the Product Quality Review. Incremental changes over time should also be considered and the need for any additional actions, e.g. enhanced sampling, should be assessed.	5.32 再バリデーションは、製品品質の照査において文書化される通り、製品のバリデートされた状態を裏付けるために製品のライフサイクルに亘って用いなければならない。時間とともに変化が増加することを考慮し、追加のアクション、例えば強化したサンプリングの必要性について評価しなければならない。
6. VERIFICATION OF TRANSPORTATION	6. 輸送の検証

6.1 Finished medicinal products, investigational medicinal products, bulk product and samples should be transported from manufacturing sites in accordance with the conditions defined in the marketing authorization, the approved label, product specification file or as justified by the manufacturer.	6.1 最終製品、治験薬、バルク製品、及びサンプルは、製造所から製造販売承認、承認された表示、製品規格書、あるいは製造業者により妥当性を示された条件に従って輸送されなければならない。
6.2 It is recognized that verification of transportation may be challenging due to the variable factors involved however, transportation routes should be clearly defined. Seasonal and other variations should also be considered during verification of transport.	6.2 さまざまな要因が含まれるため、輸送の検証はチャレンジングであると認識されている。しかし、輸送経路は明確に規定されなければならない。季節変動及びその他の変動も輸送の検証において考慮しなければならない。
6.3 A risk assessment should be performed to consider the impact of variables in the transportation process other than those conditions which are continuously controlled or monitored, e.g. delays during transportation, failure of monitoring devices, topping up liquid nitrogen, product susceptibility and any other relevant factors.	6.3 輸送の過程において連続して管理あるいはモニターしている以外の変動、例えば輸送中の遅延、モニタリング器具の故障、液体窒素の追加充填、製品に影響あるいはその他の関連する要因についての変動の影響について考慮するために、リスク評価を実施しなければならない。
6.4 Due to the variable conditions expected during transportation, continuous monitoring and recording of any critical environmental conditions to which the product may be subjected should be performed, unless otherwise justified.	6.4 輸送中に様々な条件が予想されることにより、他に妥当性を示さない限り、製品が受けるであろう重要な環境条件の連続モニタリング及び記録を実施すること。
<b>7. VALIDATION OF PACKAGING</b>	<b>7. 包装バリデーション</b>
7.1 Variation in equipment processing parameters especially during primary packaging may have a significant impact on the integrity and correct functioning of the pack, e.g. blister strips, sachets and sterile components; therefore primary and secondary packaging equipment for finished and bulk products should be qualified.	7.1 特に1次包装の過程での設備の運転パラメータの変動は包装、例えばプリスター包装、分包袋、及び無菌包装の完全性と正しい機能に対して重要な影響があり得る。従って、最終製品及びバルク製品の1次包装及び2次包装設備は適格性評価を行わなければならない。
7.2 Qualification of the equipment used for primary packing should be carried out at the minimum and maximum operating ranges defined for the critical process parameters such as temperature, machine speed and sealing pressure or for any other factors.	7.2 1次包装に使用する設備のクオリフィケーションは、温度、機械の運転速度、封止圧、あるいはその他の要因等の重要な工程パラメータについて規定した最小及び最大操作範囲について実施しなければならない。
<b>8. QUALIFICATION OF UTILITIES</b>	<b>8. ユーティリティのクオリフィケーション</b>
8.1 The quality of steam, water, air, other gases etc. should be confirmed following installation using the qualification steps described in section 3 above.	8.1 蒸気、水、空気その他のガス類の質を、設置の後に上記3章に記載されているクオリフィケーションにより確認しなければならない。
8.2 The period and extent of qualification should reflect any seasonal variations, if applicable, and the intended use of the utility.	8.2 クオリフィケーションの期間と範囲は該当する場合は季節変動を反映し、ユーティリティの意図した用途を反映したものでなければならない。
8.3 A risk assessment should be carried out where there may be direct contact with the product, e.g. heating, ventilation and air-conditioning (HVAC) systems, or indirect contact such as through heat exchangers to mitigate any risks of failure.	8.3 空調システム(HVAC)のような製品直接接触の場合、あるいは熱交換器を通じた間接接触の場合において、故障のリスクを低減するためにリスク評価を行わなければならない。
<b>9. VALIDATION OF TEST METHODS</b>	<b>9. 試験法バリデーション</b>
9.1 All analytical test methods used in qualification, validation or cleaning exercises should be validated with an appropriate detection and quantification limit, where necessary, as defined in Chapter 6 of the PIC/S GMP guide Part I.	9.1 クオリフィケーション、バリデーション、あるいは洗浄試験で使用されるすべての分析試験法は、必要な場合は適切な検出限界及び定量限界を含めて、PIC/SのGMPガイドパートIの6章の規定に従ってバリデートしなければならない。
9.2 Where microbial testing of product is carried out, the method should be validated to confirm that the product does not influence the recovery of microorganisms.	9.2 製品の微生物試験を行う場合、試験法は、製品が微生物の検出に影響しないことを確認するためにバリデートしなければならない。
9.3 Where microbial testing of surfaces in clean rooms is carried out, validation should be performed on the test method to confirm that sanitizing agents do not influence the recovery of microorganisms.	9.3 クリーンルームの付着微生物試験を行う場合、消毒剤が微生物の検出に影響しないことを確認するためにバリデーションを行わなければならない。
<b>10. CLEANING VALIDATION</b>	<b>10. 洗浄バリデーション</b>

<p>10.1 Cleaning validation should be performed in order to confirm the effectiveness of any cleaning procedure for all product contact equipment. Simulating agents may be used with appropriate scientific justification. Where similar types of equipment are grouped together, a justification of the specific equipment selected for cleaning validation is expected.</p>	<p>10.1 全ての製品接触の設備表面に関し、いかなる洗浄操作についてもその有効性を確認するために洗浄バリデーションを行わなければならない。適切な科学的な妥当性があれば、模擬物質を使用してもよい。類似のタイプの設備をグループ化する場合、洗浄バリデーションの為に選定された特定の設備の妥当性を示す事が期待される。</p>
<p>10.2 A visual check for cleanliness is an important part of the acceptance criteria for cleaning validation. It is not generally acceptable for this criterion alone to be used. Repeated cleaning and retesting until acceptable residue results are obtained is not considered an acceptable approach</p>	<p>10.2 清浄度についての目視検査は、洗浄バリデーションの許容基準における重要な部分である。一般的には、これのみを許容基準に用いることは許容されない。許容される残留の結果が得られるまで繰り返し洗浄と試験を行うことは、許容されるアプローチであるとは認められない。</p>
<p>10.3 It is recognized that a cleaning validation programme may take some time to complete and validation with verification after each batch may be required for some products e.g. investigational medicinal products. There should be sufficient data from the verification to support a conclusion that the equipment is clean and available for further use.</p>	<p>10.3 洗浄バリデーションプログラムは完了するまである程度時間がかかることは認識されている。そして、ある製品、例えば治験薬の場合はバッチ毎に検証が必要とされるであろう。設備が清浄で、次に使用できるという結論を裏付けるために、十分なデータがなければならない。</p>
<p>10.4 Validation should consider the level of automation in the cleaning process. Where an automatic process is used, the specified normal operating range of the utilities and equipment should be validated.</p>	<p>10.4 バリデーションは、洗浄工程における自動化のレベルを考慮しなければならない。自動工程が用いられる場合、ユーティリティと設備について規定された通常の操作範囲をバリデートしなければならない。</p>
<p>10.5 For all cleaning processes an assessment should be performed to determine the variable factors which influence cleaning effectiveness and performance, e.g. operators, the level of detail in procedures such as rinsing times etc. If variable factors have been identified, the worst case situations should be used as the basis for cleaning validation studies.</p>	<p>10.5 全ての洗浄工程について、例えば作業員、リンス時間等の工程の詳細部分のレベルのような、洗浄の効果と能力に影響する変動要因を決定するための評価を行わなければならない。変動要因を特定後、洗浄バリデーション試験の根拠として、ワーストケースの状態を用いなければならない。</p>
<p>10.6 Limits for the carryover of product residues should be based on a toxicological evaluation<sup>2</sup>. The justification for the selected limits should be documented in a risk assessment which includes all the supporting references. Limits should be established for the removal of any cleaning agents used. Acceptance criteria should consider the potential cumulative effect of multiple items of equipment in the process equipment train.</p>	<p>10.6 製品残留による持越しの限度値は毒性学的評価<sup>2</sup>に基づかなければならない。選定された限度値に対する妥当性を、すべての裏付け資料を含むリスク評価において文書化しなければならない。何らかの洗浄剤を使用した場合、その除去の限度値を確立しなければならない。許容限度値は、連結された複数の設備の製造ラインにおいて可能性のある蓄積の影響を考慮しなければならない。</p>
<p><sup>2</sup> In the EU/EEA, this is the EMA Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities</p>	<p>注2 EU及びEEA域内ではこれはEMAの「共用施設において異なった医薬品を製造する場合のリスク特定に用いる健康に基づいた暴露限界の設定に関するガイドライン」である。</p>
<p>10.6.1 Therapeutic macromolecules and peptides are known to degrade and denature when exposed to pH extremes and/or heat, and may become pharmacologically inactive. A toxicological evaluation may therefore not be applicable in these circumstances.</p>	<p>10.6.1 治療用高分子及びペプチドは、異常pH及び/又は熱に暴露されると分解され変性して生理学的に不活性となり得ることが知られている。従って、このような場合は毒性学的評価は適用できないであろう。</p>
<p>10.6.2 If it is not feasible to test for specific product residues, other representative parameters may be selected, e.g. total organic carbon (TOC) and conductivity.</p>	<p>10.6.2 特定の製品の残渣について試験することが無理である場合、例えばTOCや電導度のような代用パラメータを選定することができる。</p>
<p>10.7 The risk presented by microbial and endotoxin contamination should be considered during the development of cleaning validation protocols.</p>	<p>10.7 微生物及びエンドトキシン汚染によるリスクを、洗浄バリデーションプロトコルを作成する際に考慮すること。</p>
<p>10.8 The influence of the time between manufacture and cleaning and the time between cleaning and use should be taken into account to define dirty and clean hold times for the cleaning process.</p>	<p>10.8 製造と洗浄及び洗浄と使用の間隔の影響を、洗浄工程についてのダーティホールドタイム及びクリーンホールドタイムを規定するために考慮すること。</p>



10.9 Where campaign manufacture is carried out, the impact on the ease of cleaning at the end of the campaign should be considered and the maximum length of a campaign (in time and/or number of batches) should be the basis for cleaning validation exercises.	10.9 キャンペーン製造を行う場合、キャンペーン終了時の洗浄し易さを考慮すること、キャンペーンの最大長(時間及び/又はバッチ数)が洗浄バリデーション試験の根拠となる。
10.10 Where a worst case product approach is used as a cleaning validation model, a scientific rationale should be provided for the selection of the worst case product and the impact of new products to the site assessed. Criteria for determining the worst case may include solubility, cleanability, toxicity, and potency.	10.10 ワorstケース製品を洗浄バリデーションのモデルとして用いるアプローチを用いた場合、ワorstケース製品を選定した科学的妥当性を示すこと。そして、評価する施設について新製品を追加した場合はその影響について評価すること。ワorstケースを決定する評価基準として、溶解性、洗浄し易さ、毒性、及び作用の強さが含まれる。
10.11 Cleaning validation protocols should specify or reference the locations to be sampled, the rationale for the selection of these locations and define the acceptance criteria.	10.11 洗浄バリデーションプロトコールには、サンプル採取箇所、それら箇所の選定の妥当性を規定するかあるいは他の文書を参照すること。また、許容基準を規定すること。
10.12 Sampling should be carried out by swabbing and/or rinsing or by other means depending on the production equipment. The sampling materials and method should not influence the result. Recovery should be shown to be possible from all product contact materials sampled in the equipment with all the sampling methods used.	10.12 サンプルングは、製造設備により、スワブ法及び/又はリンス法又は他の手段により実施すること。サンプルング器具の材料及び方法は結果に影響を及ぼさないこと。用いられた全ての方法について、設備内でサンプルングされたすべての製品接触材料からの回収が可能であることを示さなければならない。
10.13 The cleaning procedure should be performed an appropriate number of times based on a risk assessment and meet the acceptance criteria in order to prove that the cleaning method is validated.	10.13 リスク評価に基づいて、洗浄工程を適切な数実施し、洗浄方法がバリデートされたことを証明するために許容基準を満たさなければならない。
10.14 Where a cleaning process is ineffective or is not appropriate for some equipment, dedicated equipment or other appropriate measures should be used for each product as indicated in chapters 3 and 5 of the PIC/S GMP Guide.	10.14 ある設備について、洗浄工程が無効であるかあるいは不適切である場合、PIC/SのGMPガイドラインの3章及び5章に示されているように、各製品について専用設備か他の適切な手段を用いること。
10.15 Where manual cleaning of equipment is performed, it is especially important that the effectiveness of the manual process should be confirmed at a justified frequency.	10.15 設備の手動洗浄を行う場合、手動の工程の有効性について妥当性を示した頻度で確認することが特に重要である。
11. CHANGE CONTROL	11. 変更管理
11.1 The control of change is an important part of knowledge management and should be handled within the pharmaceutical quality system.	11.1 変更の管理は知識管理の重要な部分であり、医薬品質システムの中で取り扱われなければならない。
11.2 Written procedures should be in place to describe the actions to be taken if a planned change is proposed to a starting material, product component, process, equipment, premises, product range, method of production or testing, batch size, design space or any other change during the lifecycle that may affect product quality or reproducibility.	11.2 計画された変更が、出発物質、製品構成成分、工程、設備、施設、製品範囲、製造方法あるいは試験方法、バッチサイズ、デザインスペースあるいは製品品質あるいは再現性に影響するような変更が製品ライフサイクルの過程で提案された場合、とるべきアクションが記載された文書化された手順がなければならない。
11.3 Where design space is used, the impact on changes to the design space should be considered against the registered design space within the marketing authorization and the need for any regulatory actions assessed.	11.3 デザインスペースが用いられた場合、変更のデザインスペースに対する影響を製造販売承認の中に登録されたデザインスペースに対応して考慮し、その他何らかの薬事手続きの必要性について考慮すること。
11.4 Quality risk management should be used to evaluate planned changes to determine the potential impact on product quality, pharmaceutical quality systems, documentation, validation, regulatory status, calibration, maintenance and on any other system to avoid unintended consequences and to plan for any necessary process validation, verification or requalification efforts.	11.4 計画された変更について、製品品質、医薬品質システム、文書化、バリデーション、薬事上の現状、キャリブレーション、メンテナンス、及び他のいかなるシステムにおいても、予期しない結果を避け、必要なプロセスバリデーション、ベリフィケーションあるいは再適格性評価等の業務を計画するために品質リスク管理を用いること。
11.5 Changes should be authorized and approved by the responsible persons or relevant functional personnel in accordance with the pharmaceutical quality system.	11.5 変更は、医薬品質システムに従って、責任者あるいは関連する組織機能を持った従業員により、オーソライズされ、承認されなければならない。

11.6 Supporting data, e.g. copies of documents, should be reviewed to confirm that the impact of the change has been demonstrated prior to final approval.	11.6 裏付けデータ、即ち文書のコピーは、最終承認に先立って、変更の影響が立証されていることを確認するために照査されなければならない。
11.7 Following implementation, and where appropriate, an evaluation of the effectiveness of change should be carried out to confirm that the change has been successful.	11.7 適切な場合、変更が成功したことを確認するため、変更の実施の後に変更の有効性の評価を行うこと。
12. GLOSSARY	12. 用語の定義
Definitions of terms relating to qualification and validation which are not given in other sections of the current PIC/S Guide to GMP are given below.	現行のPIC/SのGMPガイドラインの他の部分に記載されていないクオリフィケーション及びバリデーションに関する用語の定義がここに記載されている。
Bracketing approach: A science and risk based validation approach such that only batches on the extremes of certain predetermined and justified design factors, e.g. strength, batch size, and/or pack size, are tested during process validation. The design assumes that validation of any intermediate levels is represented by validation of the extremes. Where a range of strengths is to be validated, bracketing could be applicable if the strengths are identical or very closely related in composition, e.g. for a tablet range made with different compression weights of a similar basic granulation, or a capsule range made by filling different plug fill weights of the same basic composition into different size capsule shells. Bracketing can be applied to different container sizes or different fills in the same container closure system.	ブラケットングアプローチ: 力価、バッチサイズ、及び/又は包装サイズ等の特定の予め決定され妥当性を示された設計要因に関してその限界条件のバッチのみをプロセスバリデーションにおいて試験するというような科学とリスクに基づいたバリデーションのアプローチ。そのバリデーションのデザインは、中間の水準のバリデーションは限界条件のバリデーションで代表されるということを想定している。ある範囲の力価の製品をバリデートする場合、ブラケットングは、例えば類似の組成の造粒品の異なった打錠量の一連の錠剤、あるいは同一の基本組成の充填物を、異なった充填量、異なった寸法のカプセルに充填して製造する一連のカプセルのように、力価が、組成において同一あるいは非常に近接した場合に適用出来る。ブラケットングは、同一の容器・栓システムの異なった容器寸法あるいは異なった充填について適用し得る。
Change Control: A formal system by which qualified representatives of appropriate disciplines review proposed or actual changes that might affect the validated status of facilities, systems, equipment or processes. The intent is to determine the need for action to ensure and document that the system is maintained in a validated state.	変更管理: 施設、システム、設備あるいは工程のバリデートされた状態に影響する可能性があるような、提案されたかあるいは実際の変更について、適切な部門の適格な代表者が照査を行う正式のシステム。意図するところは、システムがバリデートされた状態を維持することを確実にし、文書化するためにアクションが必要か否かを決定することである。
Cleaning Validation: Cleaning validation is documented evidence that an approved cleaning procedure will reproducibly remove the previous product or cleaning agents used in the equipment below the scientifically set maximum allowable carryover level.	洗浄バリデーション: 洗浄バリデーションは、承認された洗浄手順が、設備においてその前に使用された製品あるいは洗浄剤を、科学的に設定された最大許容キャリーオーバーの水準以下に再現性を持って除去することを示す文書化されたエビデンスである。
Cleaning verification: The gathering of evidence through chemical analysis after each batch/campaign to show that the residues of the previous product or cleaning agents have been reduced below the scientifically set maximum allowable carryover level.	洗浄ベリフィケーション: バッチ/キャンペーンの後毎にその前に使用された製品あるいは洗浄剤の残渣を、科学的に設定された最大許容キャリーオーバーの水準以下に再現性を持って除去することを示すために化学分析によるエビデンスを収集すること。
Concurrent Validation: Validation carried out in exceptional circumstances, justified on the basis of significant patient benefit, where the validation protocol is executed concurrently with commercialization of the validation batches.	コンカレントバリデーション: 例外的な場合に行われ、患者に対する明確なベネフィットの下に妥当性が示され、バリデーションプロトコルがバリデーションバッチの市販と同時並行で実行されるバリデーション。
Continuous process verification: An alternative approach to process validation in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated. (ICH Q8)	継続的 engineering 確認: 製造工程の性能を継続的にモニタリングし評価する、プロセスバリデーションの代替法。(ICH Q8)
Control Strategy: A planned set of controls, derived from current product and process understanding that ensures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control. (ICH Q10)	管理戦略: 最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する計画された管理の一式。管理は、原薬及び製剤の原材料及び構成資材に関連するパラメータ及び特性、設備及び装置の運転条件、工程管理、完成品規格及び関連するモニタリング並びに管理の方法及び頻度を含み得る。(ICH Q10)

Critical process parameter (GPP): A process parameter whose variability has an impact on a critical quality attribute and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality. (ICH Q8)	重要工程パラメータ(GPP): 工程パラメータのうち、その変動が重要品質特性に影響を及ぼすもの、したがって、その工程で要求される品質が得られることを保証するためにモニタリングや管理を要するもの。(ICHQ8)
Critical quality attribute (CQA): A physical, chemical, biological or microbiological property or characteristic that should be within an approved limit, range or distribution to ensure the desired product quality. (ICH Q8)	重要品質特性(CQA): 物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質のうち、目的とする製品の品質を保証するために、適切な限度内、範囲内、分布内にあるべき特性又は性質である。(ICHQ8)
Design qualification (DQ): The documented verification that the proposed design of the facilities, systems and equipment is suitable for the intended purpose.	設計時適格性評価(DQ): 提案された施設、システム、及び設備が意図した目的に適していることを示す文書化された検証。
Design Space: The multidimensional combination and interaction of input variables, e.g. Material attributes, and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality. Working within the design space is not considered as a change. Movement out of the design space is considered to be a change and would normally initiate a regulatory post approval change process. Design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory assessment and approval. (ICH Q8)	デザインスペース: 品質を確保することが立証されている入力変数、例えば原材料の性質及び工程パラメータ、の多角的な組み合わせと相互作用。このデザインスペース内で運用することは変更とはみなされない。デザインスペース外への移動は変更とみなされ、通常は承認事項一部変更のための規制手続きが開始されることになる。デザインスペースは申請者が提案し、規制当局がその評価を行って承認する。(ICH Q8)
Installation Qualification (IQ): The documented verification that the facilities, systems and equipment, as installed or modified, comply with the approved design and the manufacturer's recommendations.	設備据付時適格性評価(IQ): 施設、システム及び設備が、据付あるいは改造された状態で、承認された設計及び製造者の推奨事項に適合することを示す文書化された検証。
Knowledge management: A systematic approach to acquire, analyse, store and disseminate information. (ICH Q10)	知識管理: 情報を獲得し、分析し、保管し、及び伝播するための体系的取り組み。(ICH Q10)
Lifecycle: All phases in the life of a product, equipment or facility from initial development or use through to discontinuation of use.	ライフサイクル: 初期開発あるいは使用開始から使用中止に至るまでの製品、設備又は施設の寿命における全ての段階。
Ongoing Process Verification (also known as continued process verification): Documented evidence that the process remains in a state of control during commercial manufacture.	再バリデーション(継続的プロセスベリフィケーションとしても知られている): 商業生産を行っている間、工程が管理された状態を維持していることを示す文書化したエビデンス。
Operational Qualification (OQ): The documented verification that the facilities, systems and equipment, as installed or modified, perform as intended throughout the anticipated operating ranges.	運転時適格性評価(OQ): 施設、システム及び設備が、据付あるいは改造された状態で、予想される操作範囲において意図された通り稼働することを示す文書化された検証。
Performance Qualification (PQ): The documented verification that systems and equipment can perform effectively and reproducibly based on the approved process method and product specification.	性能適格性評価(PQ): システム及び設備が、承認された加工方法及び製品規格に基づいて効果的かつ再現性をもって稼働し得ることを示す文書化された検証。
Process Validation: The documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a medicinal product meeting its predetermined specifications and quality attributes.	プロセスバリデーション: 工程が、確立されたパラメータの範囲内で、予め定められた規格と品質特性に適合した医薬品を製造するために、効果的かつ再現性を持って稼働し得ることを示す文書化されたエビデンス。
Product realization: Achievement of a product with the quality attributes to meet the needs of patients, health care professionals and regulatory authorities and internal customer requirements. (ICH Q10)	製品実現: 患者及び医療従事者のニーズ並びに規制当局及び内部顧客の要求事項に適合する品質特性を有する製品の達成。(ICH Q10)
Prospective Validation: Validation carried out before routine production of products intended for sale.	予測的バリデーション: 販売を意図した製品の通常生産の前に実施するバリデーション。
Quality by design: A systematic approach that begins with predefined objectives and emphasizes product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management.	クオリティ・バイ・デザイン: 事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法。

Quality risk management: A systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to quality across the lifecycle. (ICH Q9)	品質リスクマネジメント: ライフサイクルにわたる品質に対するリスクのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューに対する系統だったプロセス。(ICH Q9)
Simulated agents: A material that closely approximates the physical and, where practical, the chemical characteristics, e.g. viscosity, particle size, pH etc., of the product under validation.	模擬物質: 例えば粘度、粒子径、pH等の物理学的及び実際に可能な場合化学的特性を、バリデーションを行っている製品に近似させた物質。
State of control: A condition in which the set of controls consistently provides assurance of acceptable process performance and product quality.	管理できた状態: 管理の組み合わせが、適合する製造プロセスの稼働性能及び製品品質について恒常的な保証を提供する状態。
Traditional approach: A product development approach where set points and operating ranges for process parameters are defined to ensure reproducibility.	従来法のアプローチ: 工程パラメータに関して設定されたポイント及び操作範囲が再現性を確実にするために規定された製品開発のアプローチ。
User requirements Specification (URS): The set of owner, user, and engineering requirements necessary and sufficient to create a feasible design meeting the intended purpose of the system.	ユーザ要求規格(URS): システムの意図した目的に適合した実現可能な設計を創出するために必要かつ十分な、プロセスのオーナー、ユーザ、及び技術からの一連の要求事項。
Worst Case: A condition or set of conditions encompassing upper and lower processing limits and circumstances, within standard operating procedures, which pose the greatest chance of product or process failure when compared to ideal conditions. Such conditions do not necessarily induce product or process failure.	ワーストケース: 標準操作手順内で、理想的な条件と比較して製品あるいは工程の不適合を発生させる機会が最大である、操作条件の上限と下限に亘る一連の条件。そのような条件は必ずしも製品あるいは工程の失敗を引き起こすものではない。