

事 務 連 絡

平成 2 4 年 2 月 1 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

P I C / S の G M P ガイドラインを活用する際の考え方について

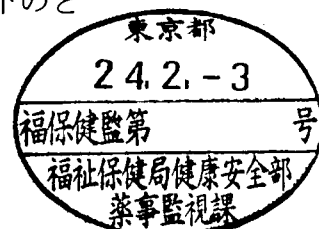
我が国の医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理においては、医薬品及び医薬部外品の製造等に係る適合性確認の基準及び医薬品及び医薬部外品の製造業者等に対する遵守事項について、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（平成 1 6 年厚生労働省令第 1 7 9 号。以下「GMP 省令」という。）等により示しているところである。一方、近年の医薬品の品質確保に対する国際的な動向は著しく変化してきており、品質確保の手法として、外国での品質確保の実施方法を参考とし、業務に活用することが重要となる。さらに、GMP 調査においても国際的な協力や情報交換等の必要性が高まっている状態であり、その業務の実施体制を一層充実することが求められている。

このような状況を踏まえ、GMP 省令第 3 条の適用の範囲に規定される製造所及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年厚生省令第 2 8 号）第 1 7 条第 1 項及び第 2 6 条の 3 の規定に基づく「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）について」（平成 2 0 年 7 月 9 日付け薬食発第 0 7 0 9 0 0 2 号厚生労働省医薬食品局長通知。以下「治験薬 GMP 通知」という。）が適用される製造所に対し、国際整合等の観点から、医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム（以下「P I C / 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を事務連絡としてとりまとめたので、下記事項に御留意のうえ、周知徹底方御配慮願いたい。

なお、本事務連絡の写しについては、別記の関係団体等あてに送付することを念のため申し添える。

記

P I C / S の G M P ガイドラインの活用に係る取扱いについては、以下のとおりとすること。



- (1) GMP省令は、薬事法施行令（昭和36年政令第11号）第20条第1項及び薬事法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第96条の規定に示すとおり、生薬を粉末にし、又は刻む工程のみを行う製造所や、医療用に供するガス類のうち厚生労働大臣が指定するものを製造する製造所には適用しないため、これらの製造所に対して、PIC/SのGMPガイドラインを活用する場合であっても、GMP省令を適用しない範囲に変更はないものであること。
- (2) 治験薬の品質確保については、従前の通り治験薬GMP通知を踏まえ、PIC/SのGMPガイドラインを活用するものであること。
- (3) 別紙に掲げるPIC/SのGMPガイドラインには外国における品質確保のための様々な具体的手法が示されているところであり、GMPを運用する上での参考となる品質確保の手法を示したものであること。実際の運用においては、製造業者等の自らの手法においてもPIC/SのGMPガイドラインの手法と同等以上の品質が確保される場合、PIC/SのGMPガイドラインの手法を活用することの是非については、製造業者等において主体的に判断して対応すべきものであること。
- (4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構及び都道府県のGMP調査に係る業務等にあたっては、PIC/SのGMPガイドラインを品質確保のための参考となる手法とし、製造業者等の自らの製造管理及び品質管理の手法によってもPIC/SのGMPガイドライン等の手法と同等以上の品質が確保されているか、科学的な知見に基づき検討すべきものであること。その結果、製造業者等の自らの手法において、許容できない品質及び保健衛生に対するリスクがあると判断される場合にあっては、GMP省令を踏まえた上で必要に応じPIC/SのGMPガイドラインにある手法を活用するよう指導しても差し支えないこと。
- (5) PIC/SのGMPガイドラインのうち、別紙に記載のないパートII、アネックス4、アネックス5、アネックス16、アネックス18及びアネックス20については、その対象が薬事法（昭和35年法律第145号）に該当しないもの又は国内で別途通知され、その取扱いが定められているものであること。また、同様に記載のないPIC/SのGMPガイドラインに付随して発行されている「Recommendations」に係る各文書に関しては、別紙の各ガイドラインをさらに詳細に記載したものであることから、各ガイドラインを用いる場合には業務の参考とし活用する対象となるものであること。

| | | |
|----|---------------------|--------|
| 別紙 | (1) PIC/S GMPガイドライン | パートI |
| 別紙 | (2) PIC/S GMPガイドライン | アネックス1 |
| 別紙 | (3) PIC/S GMPガイドライン | アネックス2 |
| 別紙 | (4) PIC/S GMPガイドライン | アネックス3 |

| | | | | |
|----|------|-----------|-----------|---------|
| 別紙 | (5) | P I C / S | GMPガイドライン | アネックス6 |
| 別紙 | (6) | P I C / S | GMPガイドライン | アネックス7 |
| 別紙 | (7) | P I C / S | GMPガイドライン | アネックス8 |
| 別紙 | (8) | P I C / S | GMPガイドライン | アネックス9 |
| 別紙 | (9) | P I C / S | GMPガイドライン | アネックス10 |
| 別紙 | (10) | P I C / S | GMPガイドライン | アネックス11 |
| 別紙 | (11) | P I C / S | GMPガイドライン | アネックス12 |
| 別紙 | (12) | P I C / S | GMPガイドライン | アネックス13 |
| 別紙 | (13) | P I C / S | GMPガイドライン | アネックス14 |
| 別紙 | (14) | P I C / S | GMPガイドライン | アネックス15 |
| 別紙 | (15) | P I C / S | GMPガイドライン | アネックス17 |
| 別紙 | (16) | P I C / S | GMPガイドライン | アネックス19 |

別記

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

日本製薬団体連合会

日本漢方生薬製剤協会

一般社団法人日本産業・医療ガス協会

日本製薬工業協会

日本医薬品原薬工業会

日本 OTC 医薬品協会

社団法人東京医薬品工業協会

大阪医薬品協会

社団法人日本薬業貿易協会

米国研究製薬工業協会在日技術委員会

在日米国商工会議所製薬小委員会

欧州製薬団体連合会在日執行委員会

別紙(1) PIC/S GMP ガイドライン パート 1

| 原文 | 和訳 |
|---|--|
| CHAPTER 1 QUALITY MANAGEMENT | 第1章 品質マネジメント |
| PRINCIPLE | 原則 |
| <p>The holder of a manufacturing authorisation must manufacture medicinal products so as to ensure that they are fit for their intended use, comply with the requirements of the Marketing Authorisation and do not place patients at risk due to inadequate safety, quality or efficacy. The attainment of this quality objective is the responsibility of senior management and requires the participation and commitment by staff in many different departments and at all levels within the company, by the company's suppliers and by the distributors. To achieve the quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented system of Quality Assurance Incorporating Good Manufacturing Practice, and thus Quality Control and Quality Risk Management. It should be fully documented and its effectiveness monitored. All parts of the Quality Assurance systems should be adequately resourced with competent personnel, and suitable and sufficient premises, equipment and facilities. There are additional legal responsibilities for the holder of the manufacturing authorisation and for the authorised person(s).</p> | <p>医薬品製造販売業者は、医薬品を用途に適合し、販売承認要件に合致し、また安全性、品質及び効力の問題で患者をリスクにさらすことが無いように製造しなければならない。品質目標の達成は経営上層部の責務であり、そして社内の多くの異なる部署及び全ての階層、供給業者及び配送業者の参加と誓約を必要とする。品質目標を確実に達成する為、GMP及び品質管理と品質リスクマネジメントを取り込んで包括的に設計され、適正に実施されている品質保証システムが存在しなければならない。それは完全に文書化されその有効性がモニターされなければならない。品質保証システムの全ての部分について担当業務の遂行能力のある人員、適切かつ十分な建物、装置及び設備が装備されていなければならない。製造承認の保有者及びオーソライズドパーソンには追加的な法的義務がある。</p> |
| <p>The basic concepts of Quality Assurance, Good Manufacturing Practice, Quality Control and Quality Risk Management are inter-related. They are described here in order to emphasise their relationships and their fundamental importance to the production and control of medicinal products.</p> | <p>品質保証、GMP、品質管理及び品質リスクマネジメントの基本コンセプトは相互に関連している。それらの関係、ならびに医薬品の製造及び品質管理に対する重要性についてここで述べる。</p> |
| QUALITY ASSURANCE | 品質保証 |
| <p>1.1 Quality Assurance is a wide-ranging concept, which covers all matters, which individually or collectively influence the quality of a product. It is the sum total of the organised arrangements made with the objective of ensuring that medicinal products are of the quality required for their intended use. Quality Assurance therefore incorporates Good Manufacturing Practice plus other factors outside the scope of this Guide.</p> | <p>1.1 品質保証は個別的又は集合的に製品の品質に影響するすべての事項をカバーする広範なコンセプトである。医薬品が所期の用途に必要な品質を具備することを保証する目的で作られた組織化された手はずの集大成である。それ故、品質保証はGMP及び本ガイドの適用範囲外である他の要素も盛り込まれている。</p> |
| <p>The system of Quality Assurance appropriate for the manufacture of medicinal products should ensure that:</p> | <p>医薬品の製造に対し適切な品質保証システムは以下を保証すること</p> |
| <p>i. medicinal products are designed and developed in a way that takes account of the requirements of Good Manufacturing Practice ;</p> | <p>i. 医薬品はGMPの要件を考慮に入れた方法で設計され開発されること</p> |
| <p>ii. production and control operations are clearly specified and Good Manufacturing Practice adopted;</p> | <p>ii. 生産及び管理作業は明確に規定されGMPが適用されること</p> |
| <p>iii. managerial responsibilities are clearly specified;</p> | <p>iii. 経営陣の責務が明確に規定されること</p> |

| | |
|--|---|
| iv. arrangements are made for the manufacture, supply and use of the correct starting and packaging materials; | iv. 適正な出発原料及び包材の製造、供給及び使用に対する手はずが取られていること |
| v. all necessary controls on intermediate products, and any other in-process controls and validations are carried out; | v. 中間製品、他のいかなる工程管理及びバリデーションに関し、全ての必要な管理が実施されていること |
| vi. the finished product is correctly processed and checked, according to the defined procedures; | vi. 最終製品は規定された手順書に従い、適正に加工され確認されること |
| vii. medicinal products are not sold or supplied before an authorised person has certified that each production batch has been produced and controlled in accordance with the requirements of the marketing authorisation and any other regulations relevant to the production, control and release of medicinal products; | vii. 各生産バッチが販売承認要件及び生産、管理及び出荷管理に関連する他のいかなる規則にも従い製造され管理されたことをオーソライズドパーソンが保証する前に、医薬品は販売又は供給されないこと |
| viii. satisfactory arrangements exist to ensure, as far as possible, that the medicinal products are stored, distributed and subsequently handled so that quality is maintained throughout their shelf life; | viii. 医薬品がその有効期間中、品質を維持できるよう保管、配送され、その後も取り扱われることをできる限り保証する十分な手はずが存在すること |
| ix. there is a procedure for self-inspection and/or quality audit, which regularly appraises the effectiveness and applicability of the quality assurance system. | ix. 品質保証システムの実効性及び適用可能性を定期的に評価する自己点検及び/又は品質監査の手順があること |
| GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS(GMP) | 医薬品GMP |
| 1.2 Good Manufacturing Practice is that part of Quality Assurance which ensures that Medicinal products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the marketing authorisation or product specification. | 1.2 GMPは、医薬品がそれらの所期用途、販売承認要件、製品規格書に適した品質基準に対応して、一貫して製造され管理されていることを保証する品質保証の一部である。 |
| Good Manufacturing Practice is concerned with both production and quality control. The basic requirements of GMP are that: | GMPは製造及び品質管理の両方に関係している。GMPの基本要件は以下の通りである |
| i. all manufacturing processes are clearly defined, systematically reviewed in the light of experience and shown to be capable of consistently manufacturing medicinal products of the required quality and complying with their specifications; | i. 全ての製造工程は明確に規定され、経験に照らして体系的に見直し、また求められる品質及びそれらの規格に適合する医薬品を一貫して製造可能であることが示されること; |
| ii. critical steps of manufacturing processes and significant changes to the process are validated; | ii. 製造工程のうちの重要工程、及び工程に対する重大な変更についてバリデーションを実施すること |
| iii. all necessary facilities for GMP are provided including: | iii. 以下を含む、GMPに必要な全ての施設が提供されていること |
| a. appropriately qualified and trained personnel; | a. 適切に適格性が確認され訓練された人員 |
| b. adequate premises and space; | b. 適切な建物及びスペース |

| | |
|--|---|
| c. suitable equipment and services; | c. ふさわしい装置及び付帯施設業務 |
| d. correct materials, containers and labels; | d. 適正な部材、容器及び表示 |
| e. approved procedures and instructions; | e. 承認された手順書及び指図書 |
| f. suitable storage and transport | f. 適切な保管及び搬送 |
| iv. instructions and procedures are written in an instructional form in clear and unambiguous language, specifically applicable to the facilities provided; | iv. 指図書及び手順書は、明白で分かりやすい文言で指示する形式で、その施設に適合する形で記載すること |
| v. operators are trained to carry out procedures correctly; | v. 作業者が手順を正しく実行できるよう訓練されていること |
| vi. records are made, manually and/or by recording instruments, during manufacture which demonstrate that all the steps required by the defined procedures and instructions were in fact taken and that the quantity and quality of the product was as expected. Any significant deviations are fully recorded and investigated; | vi. 規定された手順及び指図で求められているすべての工程が実際に行われ、製品の数量及び品質が期待通りであることを示す記録が製造中に、手書きないし記録装置により行われること。いかなる重大な逸脱も完全に記録され調査されること |
| vii. records of manufacture including distribution which enable the complete history of a batch to be traced, are retained in a comprehensible and accessible form; | vii. 配送を含め完全なバッチ履歴の追跡を可能とする製造の記録はわかりやすくアクセス可能な形で保存されること |
| viii. the distribution (wholesaling) of the products minimises any risk to their quality; | viii. 製品の配送(卸売り)は品質へのいかなるリスクも最小化するものであること |
| ix. a system is available to recall any batch of product, from sale or supply; | ix. 製品のいかなるバッチでも販売或いは供給から回収するシステムがあること |
| x. complaints about marketed products are examined, the causes of quality defects investigated and appropriate measures taken in respect of the defective products and to prevent re-occurrence. | x. 販売された製品についての苦情は調査され、品質欠陥の原因が究明され、また欠陥製品について適切な処置が講じられ、再発を防止すること |
| QUALIY CONTROL | 品質管理 |
| 1.3 Quality Control is that part of Good Manufacturing Practice which is concerned with sampling, specifications and testing, and with the organisation, documentation and release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are actually carried out and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged to be satisfactory. | 1.3 品質管理は、GMPの一部として、サンプリング、規格及び試験にかかわる。又、必要な関連する試験が実際に実施され、品質が充分であると判断されるまで、原材料が使用の為に在庫されず、又製品を販売、供給の為に出荷しないことを保証する、組織、文書及び出荷手順にかかわる。 |
| The basic requirements of Quality Control are that: | 品質管理の基本要件は以下の通り |
| i. adequate facilities, trained personnel and approved procedures are available for sampling, inspecting and testing starting materials, packaging materials, intermediate, bulk, and finished products, and where appropriate for monitoring environmental conditions for GMP purposes; | i. 出発原料、包材、中間製品、バルク製品、最終製品、及び場合によりGMP目的のための環境条件のモニタリングのための、サンプリング、検査及び試験のための適切な設備、訓練された人員及び承認された手順書が存在すること |

| | |
|---|---|
| ii. samples of starting materials, packaging materials, intermediate products, bulk products and finished products are taken by personnel and by methods approved by Quality Control; | ii. 出発原料、包材、中間製品、バルク製品及び最終製品のサンプルは品質管理により承認された人員及び方法により採取されること |
| iii. test methods are validated; | iii. 試験方法についてはバリデーションを実施しなければならない |
| iv. records are made, manually and/or by recording instruments, which demonstrate that all the required sampling, inspecting and testing procedures were actually carried out. Any deviations are fully recorded and investigated; | iv. 必要な全てのサンプリング、検査及び試験手順が実際に行われたことを示す記録を手書き、及び/又は記録用装置により実施しなければならない。いかなる逸脱も完全に記録し調査すること |
| v. the finished products contain active ingredients complying with the qualitative and quantitative composition of the marketing authorisation, are of the purity required, and are enclosed within their proper containers and correctly labelled; | v. 有効成分を含有し、販売承認に規定された定性的、定量的組成に適した最終製品は、要求される純度を保持し、また適切な容器に封入され適正に表示されること; |
| vi. records are made of the results of inspection and that testing of materials, intermediate, bulk, and finished products is formally assessed against specification. Product assessment includes a review and evaluation of relevant production documentation and an assessment of deviations from specified procedures; | vi. 記録は検査結果にもとづいて作成され、また原材料、中間製品、バルク製品及び最終製品の試験は規格書に照らし正式に評価されること。製品の評価は、関連する製造の文書記録の照査及び評価、並びに規定された手順書からの逸脱の評価を含む |
| vii. no batch of product is released for sale or supply prior to certification by an authorised person that it is in accordance with the requirements of the relevant authorisations; | vii. 製品のいずれのバッチも、オーソライズドパーソンが該当する承認要件に合致していることを認証する前に、販売又は供給のため出荷してはならない |
| viii. sufficient reference samples of starting materials and products are retained to permit future examination of the product if necessary and that the product is retained in its final pack unless exceptionally large packs are produced. | viii. 必要な場合に追加的な試験を可能とする出発原料及び製品の十分な参考サンプルが保存され、また例外的に大きな個装で製造されていない限り、製品はその最終個装にて保存されること |
| PRODUCT QUALITY REVIEW | 製品品質の照査 |
| 1.4 Regular periodic or rolling quality reviews of all licensed medicinal products, including export only products, should be conducted with the objective of verifying the consistency of the existing process, the appropriateness of current specifications for both starting materials and finished product to highlight any trends and to identify product and process improvements. Such reviews should normally be conducted and documented annually, taking into account previous reviews, and should include at least: | 1.4 輸出専用製品も含めた、全ての許可医薬品の定期的又は随時の通常品質照査は、既存の工程の一貫性、出発原料及び最終製品の両方に対する現行規格の適切性を検証する目的で、いかなる傾向があった場合も着目し、製品及び工程の改善について把握する為に実施しなければならない。そのような照査は、前回の照査結果を考慮した上で、少なくとも以下を含めて通常毎年一回実施し文書に記録すること |
| i. A review of starting materials including packaging materials used in the product, especially those from new sources. | i. 製品に使用される包材、特に新規供給源からのものを含め、出発原料、資材の照査 |
| ii. A review of critical in-process controls and finished product results. | ii. 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査 |

| | |
|--|--|
| iii. A review of all batches that failed to meet established specification(s) and their investigation. | iii. 確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査 |
| iv. A review of all significant deviations or non-conformances, their related investigations, and the effectiveness of resultant corrective and preventative actions taken. | iv. すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査、及び結果として実施された是正処置、予防措置の有効性についての照査 |
| v. A review of all changes carried out to the processes or analytical methods. | v. 工程又は分析方法に対し実施した全ての変更の照査 |
| vi. A review of Marketing Authorisation variations submitted/granted/ refused, including those for third country (export only) dossiers. | vi. 第三国(輸出のみ)への申請書も含め、提出/承認/拒絶された販売承認変事項更申請書の照査 |
| vii. A review of the results of the stability monitoring programme and any adverse trends. | vii. 安定性モニタリングプログラムの結果及びいかなる好ましくない傾向についての照査 |
| viii. A review of all quality-related returns, complaints and recalls and the investigations performed at the time. | viii. 品質に関連する全ての返品、苦情及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査 |
| ix. A review of adequacy of any other previous product process or equipment corrective actions. | ix. 工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査 |
| x. For new marketing authorisations and variations to marketing authorisations, a review of post-marketing commitments. | x. 新規販売承認及び販売承認への変更申請に対しては、市販後の誓約についての照査 |
| xi. The qualification status of relevant equipment and utilities, e.g. HVAC, water, compressed gases, etc. | xi. 関連する装置及びユーティリティの適格性評価状況、例えば空調、水、高圧ガス等 |
| xii. A review of any contractual arrangements as defined in Chapter 7 to ensure that they are up to date. | xii. 第7章に定義した契約に関する取り決めが更新されていることを確実にするための照査 |
| The manufacturer and marketing authorisation holder should evaluate the results of this review and an assessment made of whether corrective and preventative action or any revalidation should be undertaken. Reasons for such corrective actions should be documented. Agreed corrective and preventative actions should be completed in a timely and effective manner. There should be management procedures for the ongoing management and review of these actions and the effectiveness of these procedures verified during selfinspection. Quality reviews may be grouped by product type, e.g. solid dosage forms, liquid dosage forms, sterile products, etc. where scientifically justified. | 製造業者及び販売承認保有者は、この照査の結果を評価し、また是正処置、予防措置あるいは何らかの再バリデーションを実行すべきかに関して評価すること。そのような是正措置に関する理由は文書に記録すること。合意された是正処置、予防措置は適切な時期に有効な方法で完了すること。これらの措置に対して継続して管理し照査する手順が存在し、これらの手順の実効性は自己点検時に検証すること。品質の照査の際、科学的な根拠がある場合は、例えば固形製剤、液剤、無菌製剤、のように製品タイプ毎にグループ化してよい。 |

| | |
|---|---|
| Where the marketing authorisation holder is not the manufacturer, there should be a technical agreement in place between the various parties that defines their respective responsibilities in producing the quality review. The authorised person responsible for final batch certification together with the marketing authorisation holder should ensure that the quality review is performed in a timely manner and is accurate. | 販売承認保有者が製造業者と異なる場合には、品質照査の実施に際し彼らのそれぞれの責務を規定している技術的な取り決めが関係者間で締結されていなければならない。バッチの最終的保証に責任を負うオーソライズドパーソンは、販売承認保有者と共に、品質照査が時期良く実施され、又正確であることを保証しなければならない。 |
| QUALITY RISK MANAGEMENT | 品質リスクマネジメント |
| 1.5 Quality risk management is a systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the medicinal product. It can be applied both proactively and retrospectively. | 1.5 品質リスクマネジメントは、医薬品の品質に対するリスクの評価、管理、コミュニケーション及びレビューに対する系統だったプロセスである。品質リスクマネジメントは事前対策としても回顧的にも行うことができる。 |
| 1.6 The quality risk management system should ensure that: | 1.6 品質リスクマネジメントシステムは以下を保証する |
| <ul style="list-style-type: none"> the evaluation of the risk to quality is based on scientific knowledge, experience with the process and ultimately links to the protection of the patient; | <ul style="list-style-type: none"> 品質に対するリスクの評価は科学的知見、工程の経験に基づき、最終的に患者保護に帰結されるべきである。 |
| <ul style="list-style-type: none"> the level of effort, formality and documentation of the quality risk management process is commensurate with the level of risk. | <ul style="list-style-type: none"> 品質リスクマネジメントにかかる労力、社内手続きの正式度、文章化の程度は該当リスクの程度に相応する。 |
| Examples of the processes and applications of quality risk management can be found inter alia in Annex 20. | プロセスの実例や品質リスクマネジメントの適用例は特にAnnex 20を参照のこと。 |
| CHAPTER 2 PERSONNEL | 第2章 人員 |
| PRINCIPLE | 原則 |
| The establishment and maintenance of a satisfactory system of quality assurance and the correct manufacture of medicinal products relies upon people. For this reason there must be sufficient qualified personnel to carry out all the tasks which are the responsibility of the manufacturer. Individual responsibilities should be clearly understood by the individuals and recorded. All personnel should be aware of the principles of Good Manufacturing Practice that affect them and receive initial and continuing training, including hygiene instructions, relevant to their needs. | 良好な品質保証システムの確立及び維持管理、並びに医薬品を正しく製造することにおいて、人の果たす役割に依存している。その為、製造業者が負っている全ての責務を実施する為には十分な数の適格な人員を有しなければならない。各人の責務はそれぞれの人により明確に理解され、又記録されていなければならない。全ての人員は該当するGMPの原則を認識し、衛生管理の指導を含め必要に沿った訓練を、導入時及びその後も継続的に受講しなければならない。 |
| GENERAL | 全般事項 |
| 2.1. The manufacturer should have an adequate number of personnel with the necessary qualifications and practical experience. The responsibilities placed on any one individual should not be so extensive as to present any risk to quality. | 2.1. 製造業者は、必要な適格性確認がされ、実務経験を有する適切な数の人員を有すること。いかなる一個人に課せられた責務も、品質に対するリスクを生じるさせる程広範でありすぎではない。 |

| | |
|---|--|
| <p>2.2. The manufacturer must have an organisation chart. People in responsible positions should have specific duties recorded in written job descriptions and adequate authority to carry out their responsibilities. Their duties may be delegated to designated deputies of a satisfactory qualification level. There should be no gaps or unexplained overlaps in the responsibilities of those personnel concerned with the application of Good Manufacturing Practice.</p> | <p>2.2. 製造業者は組織図を有さなければならない。責任を有する立場にある者は、職務記述書に記録された特定の責務を有し、自らの責務を遂行するための適切な権限を有しなければならない。彼らの責務は十分な水準の適格性を有する指定された代理人に委任しても良い。GMPの適用に関係している人員の責務には欠落又は説明不可能な重複があってはならない。</p> |
| <p>KEY PERSONNEL</p> | <p>主要責任者</p> |
| <p>2.3. Key Personnel includes the head of Production, the head of Quality Control, and if at least one of these persons is not responsible for the release of products the authorised person(s) designated for the purpose. Normally key posts should be occupied by full-time personnel. The heads of Production and Quality Control must be independent from each other. In large organisations, it may be necessary to delegate some of the functions listed in 2.5., 2.6. and 2.7.</p> | <p>2.3. 主要責任者は以下の者を含む、製造部門の長、品質管理部門の長、又、少なくともこれらの一方の者が出荷可否判定の責任を負わない場合は、当該目的のために指名された者である。通常、主要職位は常勤の人員がそれにあたらなければならない。製造部門及び品質管理部門の長は各々独立していなければならない。大組織においては、2.5、2.6及び2.7に掲げた内幾つかの機能については委譲する必要もあろう。</p> |
| <p>2.4. —</p> | <p>2.4. 規定なし</p> |
| <p>2.5. The head of the Production Department generally has the following responsibilities:</p> | <p>2.5. 製造部門の長は一般的に以下の責務を負う</p> |
| <p>i. to ensure that products are produced and stored according to the appropriate documentation in order to obtain the required quality;</p> | <p>i. 要求される品質を確保する為に製品は適切な文書に従い製造され、保管されることを保証する</p> |
| <p>ii. to approve the instructions relating to production operations and to ensure their strict implementation;</p> | <p>ii. 製造作業に関連する指図書を承認し、またそれらの厳密な実行を保証する</p> |
| <p>iii. to ensure that the production records are evaluated and signed by an authorised person before they are sent to the Quality Control Department;</p> | <p>iii. 製造記録は、それらが品質管理部門に送られる前に認定された者により評価され署名されていることを確認する</p> |
| <p>iv. to check the maintenance of his department, premises and equipment;</p> | <p>iv. 自らの部門、施設及び設備の保守管理の確認をする</p> |
| <p>v. to ensure that the appropriate validations are done;</p> | <p>v. 適切なバリデーションが実施されていることを保証する</p> |
| <p>vi. to ensure that the required initial and continuing training of his department personnel is carried out and adapted according to need.</p> | <p>vi. 自らの部門の人員が必要とする導入時及び継続的訓練が実施され、必要に応じて追加調整されていることを保証する</p> |
| <p>2.6. The head of the Quality Control Department generally has the following responsibilities:</p> | <p>2.6. 品質管理部門の長は一般的に以下の責務を負う</p> |
| <p>i. to approve or reject, as he sees fit, starting materials, packaging materials, and intermediate, bulk and finished products;</p> | <p>i. 自らの判断による出発原料、包材、中間製品、バルク製品及び最終製品の合格又は不合格の判定を行う</p> |
| <p>ii. to evaluate batch records;</p> | <p>ii. バッチ製造記録の評価を行う</p> |
| <p>iii. to ensure that all necessary testing is carried out;</p> | <p>iii. 全ての必要な試験が実施されていることを保証する</p> |

| | |
|--|--|
| iv. to approve specifications, sampling instructions, test methods and other Quality Control procedures; | iv. 規格書、サンプリング指図書、試験方法及び他の品質管理手順書の承認をする |
| v. to approve and monitor any contract analysts; | v. 全ての委託分析について承認及びモニターを行う |
| vi. to check the maintenance of his department, premises and equipment; | vi. 自らの部門、施設及び設備の保守管理の確認を行う |
| vii. to ensure that the appropriate validations are done; | vii. 適切なバリデーションが実施されていることを保証する |
| viii. to ensure that the required initial and continuing training of his department personnel is carried out and adapted according to need. | viii. 自部門の人員に対し、必要とされる導入時及び継続的訓練が実施され、必要に応じて追加調整されていることを保証する |
| Other duties of the Quality Control Department are summarised in Chapter 6. | 他の品質管理部門の義務については、第6章にまとめられている。 |
| 2.7. The heads of Production and Quality Control generally have some shared, or jointly exercised, responsibilities relating to quality. These may include, subject to any national regulations: | 2.7. 製造部門及び品質管理部門の長は一般的に共有の、或いは協力して実行する品質に関連する責務を有する。それらは各国法規に従い、以下が含まれる |
| ▪ the authorisation of written procedures and other documents, including amendments; | ▪ 改正を含め、文書化された手順書及びその他の文書の承認 |
| ▪ the monitoring and control of the manufacturing environment; | ▪ 製造環境のモニタリング及び管理 |
| ▪ plant hygiene; | ▪ 製造所の衛生管理 |
| ▪ process validation; | ▪ プロセスバリデーション |
| ▪ training; | ▪ 訓練 |
| ▪ the approval and monitoring of suppliers of materials; | ▪ 原料供給業者の承認及びモニタリング |
| ▪ the approval and monitoring of suppliers of contract manufacturers; | ▪ 契約製造業者の承認及びモニタリング |
| ▪ the designation and monitoring of storage conditions for materials and products; | ▪ 原料及び製品の保管条件の指定及びモニタリング |
| ▪ the retention of records; | ▪ 記録の保存 |
| ▪ the monitoring of compliance with the requirements of GMP | ▪ GMP要件への適合性のモニタリング |
| ▪ the inspection, investigation, and taking of samples, in order to monitor factors which may affect product quality . | ▪ 製品品質に影響し得る因子をモニターするための検査、調査及びサンプル採取 |
| TRAINING | 訓練 |

| | |
|---|---|
| <p>2.8. The manufacturer should provide training for all the personnel whose duties take them into production areas or into control laboratories (including the technical, maintenance and cleaning personnel), and for other personnel whose activities could affect the quality of the product.</p> | <p>2.8. 製造業者は、職務により製造区域又は品質管理試験室に立ち入らなければならないすべての人員(技術、保守管理及び清掃要員を含む)、及びその行動が製品品質に影響する可能性のある他の人員に対して訓練を実施しなければならない。</p> |
| <p>2.9. Beside the basic training on the theory and practice of Good Manufacturing Practice, newly recruited personnel should receive training appropriate to the duties assigned to them. Continuing training should also be given, and its practical effectiveness should be periodically assessed. Training programmes should be available, approved by either the head of Production or the head of Quality Control, as appropriate. Training records should be kept.</p> | <p>2.9. GMPの理論及び実践に関する基本訓練以外に、新規雇用人員は彼らに割り当てられた職責に対し適切な訓練を受けること。継続的訓練も実施し、その実効性は定期的に評価されること。訓練プログラムが準備されており、適宜、製造部門の長又は品質管理部門の長のいずれか一方により承認されること。訓練記録は保存しなければならない。</p> |
| <p>2.10. Personnel working in areas where contamination is a hazard, e.g. clean areas or areas where highly active, toxic, infectious or sensitising materials are handled, should be given specific training.</p> | <p>2.10. 汚染が危害となる区域、例えば清浄区域又は高活性、毒性、感染性又は感作性を有する原料が取り扱われる区域で作業する人員には特別な訓練を実施しなければならない。</p> |
| <p>2.11. Visitors or untrained personnel should, preferably, not be taken into the production and Quality Control areas. If this is unavoidable, they should be given information in advance, particularly about personal hygiene and the prescribed protective clothing. They should be closely supervised.</p> | <p>2.11. 訪問者又は訓練を受けていない人員は、製造及び品質管理区域に立ち入らせないことが望ましい。避けられない場合には、事前情報、特に人員の衛生管理、及び所定の保護衣についての情報を提供しなければならない。そして、彼らを厳密に監督しなければならない。</p> |
| <p>2.12. The concept of Quality Assurance and all the measures capable of improving its understanding and implementation should be fully discussed during the training sessions.</p> | <p>2.12. 品質保証の概念並びにその理解及び実践を促進する方法について、訓練時に十分に討議しなければならない。</p> |
| <p>PERSONAL HYGINE</p> | <p>人員の衛生管理</p> |
| <p>2.13. Detailed hygiene programmes should be established and adapted to the different needs within the factory. They should include procedures relating to the health, hygiene practices and clothing of personnel. These procedures should be understood and followed in a very strict way by every person whose duties take him into the production and control areas. Hygiene programmes should be promoted by management and widely discussed during training sessions.</p> | <p>2.13. 詳細な衛生管理プログラムを確立し、また工場内の異なるニーズに合わせて適用しなければならない。それらには人員の保健、衛生管理の実践及び更衣に関する手順を含めなければならない。これらの手順は、職務により製造又は管理区域に立ち入るすべての人員が理解し、厳密に遵守しなければならない。衛生管理プログラムは経営陣が推進し、訓練時に広く討議しなければならない。</p> |
| <p>2.14. All personnel should receive medical examination upon recruitment. It must be the manufacturer's responsibility that there are instructions ensuring that health conditions that can be of relevance to the quality of products come to the manufacturer's knowledge. After the first medical examination, examinations should be carried out when necessary for the work and personal health.</p> | <p>2.14. すべての人員は雇用時点で医学検査を受けなければならない。製造業者の責任として、品質に影響する可能性のある健康状態であった場合に製造業者に知らせることを確実にするような指図書を有していなければならない。初回の医学検査の後、業務及び個人の健康の為必要な時期に、検査を実施しなければならない。</p> |
| <p>2.15. Steps should be taken to ensure as far as is practicable that no person affected by an infectious disease or having open lesions on the exposed surface of the body is engaged in the manufacture of medicinal products.</p> | <p>2.15. 感染性疾患を有する人員或いは身体の露出表面に解放病巣を有する人員が可能な限り医薬品製造に従事しない為の方策がとられなければならない。</p> |

| | |
|---|---|
| 2.16. Every person entering the manufacturing areas should wear protective garments appropriate to the operations to be carried out. | 2.16. 製造区域に立ち入る者は全員、実施する作業に適切な保護衣を着用しなければならない。 |
| 2.17. Eating, drinking, chewing or smoking, or the storage of food, drink, smoking materials or personal medication in the production and storage areas should be prohibited. In general, any unhygienic practice within the manufacturing areas or in any other area where the product might be adversely affected, should be forbidden. | 2.17. 飲食、ガム、喫煙、又は食物、飲料、喫煙材料又は個人的医薬品の保管は、製造及び保管区域内においては禁止しなければならない。一般的に、非衛生的な行為は、製造区域内又は製品が悪影響を受ける可能性のある他の区域にても禁止しなければならない。 |
| 2.18. Direct contact should be avoided between the operator's hands and the exposed product as well as with any part of the equipment that comes into contact with the products. | 2.18. 作業者の手が露出されている製品、及び装置の製品接触面と直接的に接触することは避けなければならない。 |
| 2.19. Personnel should be instructed to use the hand-washing facilities. | 2.19. 作業員には手洗い設備を使用するよう指示しなければならない。 |
| 2.20. Any specific requirements for the manufacture of special groups of products, for example sterile preparations, are covered in the Supplementary Guidelines. | 2.20. 例えば無菌製剤のような、特殊なグループに属する製品の製造について特別に要求される事項についてはAnnexに記す。 |
| CHAPTER 3 PREMISES AND EQUIPMENT | 第3章 建物及び設備 |
| PRINCIPLE | 原則 |
| Premises and equipment must be located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the operations to be carried out. Their layout and design must aim to minimise the risk of errors and permit effective cleaning and maintenance in order to avoid cross-contamination, build up of dust or dirt and, in general, any adverse effect on the quality of products. | 建物及び装置は、実施される作業にふさわしいように配置、設計、建造、供用され、保守管理されなければならない。それらの配置及び設計は、過誤のリスクを最小にするように意図され、交叉汚染、塵埃又は汚れの蓄積及び、一般的に、製品品質へのいかなる悪影響も回避するための有効な洗浄と保守管理を可能とすることを意図しなければならない。 |
| PREMISES | 建物 |
| General | 全般事項 |
| 3.1. Premises should be situated in an environment which, when considered together with measures to protect the manufacture, presents minimal risk of causing contamination of materials or products. | 3.1. 建物は、製造を保護する手段と考え併せた場合、原材料及び製品の汚染を引き起こすリスクが最小であることを示す環境中に位置していなければならない。 |
| 3.2. Premises should be carefully maintained, ensuring that repair and maintenance operations do not present any hazard to the quality of products. They should be cleaned and, where applicable, disinfected according to detailed written procedures. | 3.2. 補修及び保守管理作業が製品の品質にいかなる危険も示さないことを保証するよう、建物は注意深く維持管理されること。詳細な文書化された手順に従い清掃し、該当する場合には消毒しなければならない。 |

| | |
|--|---|
| <p>3.3. Lighting, temperature, humidity and ventilation should be appropriate and such that they do not adversely affect, directly or indirectly, either the medicinal products during their manufacture and storage, or the accurate functioning of equipment.</p> | <p>3.3. 照明、温度、湿度及び換気は適切であり、またそれらは直接的又は間接的に製造及び保管中の医薬品、又は装置の正確な作動に対して悪影響を及ぼさないこと。</p> |
| <p>3.4. Premises should be designed and equipped so as to afford maximum protection against the entry of insects or other animals.</p> | <p>3.4. 建物は昆虫又は他の動物の侵入を最大限に防止するように設計され、また装備されなければならない。</p> |
| <p>3.5. Steps should be taken in order to prevent the entry of unauthorised people. Production, storage and quality control areas should not be used as a right of way by personnel who do not work in them.</p> | <p>3.5. 認証されていない人が立ち入ることを防止する対策がとられていなければならない。製造、保管及び品質管理区域はそこで作業しない人員が通路として使用してはならない。</p> |
| <p>Production Area</p> | <p>製造区域</p> |
| <p>3.6. In order to minimise the risk of a serious medical hazard due to crosscontamination, dedicated and self-contained facilities must be available for the production of particular medicinal products, such as highly sensitising materials (e.g. penicillins) or biological preparations (e.g. from live micro-organisms). The production of certain additional products, such as certain antibiotics, certain hormones, certain cytotoxics, certain highly active drugs and non-medicinal products should not be conducted in the same facilities. For those products, in exceptional cases, the principle of campaign working in the same facilities can be accepted provided that specific precautions are taken and the necessary validations are made. The manufacture of technical poisons, such as pesticides and herbicides, should not be allowed in premises used for the manufacture of medicinal products.</p> | <p>3.6. 交叉汚染による重篤な医学的危険のリスクを最小限にするため、高感作性の原料(例えばペニシリン類)又は生物学的製剤(例えば生存している微生物由来のもの)のような特殊な医薬品の製造には、専用でまた自己封じ込め式の設備が使用できなければならない。ある種の抗生剤、ある種のホルモン、ある種の細胞毒性物質、ある種の高活性薬物及び非医薬品のような製品の製造は同一の施設で実施してはならない。例外として、特別な予防策が講じられ、また必要なバリデーションが行われている場合には、これらの製品についての同一施設におけるキャンペーン生産(期間を分けた品目ごとの集中生産)は許される。殺虫剤及び除草剤のような工業毒物の製造は医薬品の製造に使用する建物では許されない。</p> |
| <p>3.7. Premises should preferably be laid out in such a way as to allow the production to take place in areas connected in a logical order corresponding to the sequence of the operations and to the requisite cleanliness levels.</p> | <p>3.7. 建物は、作業の流れ、及び必要な清浄度レベルに応じた、論理的な順序で連結した区域にて、製造が行われるように設計されていることが望ましい。</p> |
| <p>3.8. The adequacy of the working and in-process storage space should permit the orderly and logical positioning of equipment and materials so as to minimise the risk of confusion between different medicinal products or their components, to avoid cross-contamination and to minimise the risk of omission or wrong application of any of the manufacturing or control steps.</p> | <p>3.8. 作業場所及び工程内保管場所は、異なる医薬品或いはそれらの成分の混同を最小化し、交叉汚染を回避し、又製造工程又は品質管理の実施漏れ、あるいは誤った適用のリスクを最小限にするよう、装置及び原材料を整然と、論理的に配置しなければならない。</p> |
| <p>3.9. Where starting and primary packaging materials, intermediate or bulk products are exposed to the environment, interior surfaces (walls, floors and ceilings) should be smooth, free from cracks and open joints, and should not shed particulate matter and should permit easy and effective cleaning and, if necessary, disinfection.</p> | <p>3.9. 出発原料及び一次包装材料、中間製品又はバルク製品が環境に暴露される場合は、建物内部の表面(壁、床及び天井)は平滑で、ひび割れ及び開放接合部がなく、また微粒子物質を脱落させず、また容易かつ効果的な清掃、及び必要な場合は消毒が行えるものでなければならない。</p> |

| | |
|--|---|
| <p>3.10. Pipe work, light fittings, ventilation points and other services should be designed and sited to avoid the creation of recesses which are difficult to clean. As far as possible, for maintenance purposes, they should be accessible from outside the manufacturing areas.</p> | <p>3.10. 配管、照明取り付け具、換気及び他のサービス供給箇所は、清掃しにくい窪みの形成を回避するように設計及び配置すること。保守の目的の為、できる限り製造区域外から到達可能でなければならない。</p> |
| <p>3.11. Drains should be of adequate size, and have trapped gullies. Open channels should be avoided where possible, but if necessary, they should be shallow to facilitate cleaning and disinfection.</p> | <p>3.11. 排水溝は適切なサイズで、またトラップ付きの落とし込みを有すること。開放溝は可能なかぎり避け、必要な場合にそれらは清掃及び消毒が実施し易いように、浅くしておくこと。</p> |
| <p>3.12. Production areas should be effectively ventilated, with air control facilities (including temperature and, where necessary, humidity and filtration) appropriate both to the products handled, to the operations undertaken within them and to the external environment.</p> | <p>3.12. 製造区域は、取り扱う製品及び製造作業の両方に対し適切で、また外部環境にとっても適切な空調設備(温度及び、必要な場合は湿度及びろ過を含め)を使用し、効果的に換気しなければならない。</p> |
| <p>3.13. Weighing of starting materials usually should be carried out in a separate weighing room designed for that use.</p> | <p>3.13. 出発原料の秤量は、通常はその用途の為に設計され、区分された秤量室で行わなければならない。</p> |
| <p>3.14. In cases where dust is generated (e.g. during sampling, weighing, mixing and processing operations, packaging of dry products), specific provisions should be taken to avoid cross-contamination and facilitate cleaning.</p> | <p>3.14. 塵埃が発生する場合(例えば、サンプリング、秤量、混合及び加工処理の作業中、乾燥製品の包装時)には、交叉汚染を回避し清掃を行いやすいように特別な予防措置が取られること。</p> |
| <p>3.15. Premises for the packaging of medicinal products should be specifically designed and laid out so as to avoid mix-ups or cross-contamination.</p> | <p>3.15. 医薬品の包装のための建物は混同又は交叉汚染を回避できるように設計及び配置しなければならない。</p> |
| <p>3.16. Production areas should be well lit, particularly where visual on-line controls are carried out.</p> | <p>3.16. 製造区域、特に目視による製造管理を実施する場所は十分な明るさでなければならない。</p> |
| <p>3.17. In-process controls may be carried out within the production area provided they do not carry any risk for the production.</p> | <p>3.17. 工程管理は、それらが製造に対し、いかなるリスクも及ぼさない場合は製造区域内で実施しても良い。</p> |
| <p>Storage Areas</p> | <p>保管区域</p> |
| <p>3.18. Storage areas should be of sufficient capacity to allow orderly storage of the various categories of materials and products: starting and packaging materials, intermediate, bulk and finished products, products in quarantine, released, rejected, returned or recalled.</p> | <p>3.18. 保管区域は以下に示す種々の領域に属す原材料及び製品を整然と保管できる十分な広さでなければならない: 出発原料及び包装材料、中間製品、バルク製品及び最終製品、出荷判定待ち製品、出荷可の判定がされた製品、不合格判定された製品、返品又は回収された製品</p> |
| <p>3.19. Storage areas should be designed or adapted to ensure good storage conditions. In particular, they should be clean and dry and maintained within acceptable temperature limits. Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity) these should be provided, checked and monitored.</p> | <p>3.19. 保管区域は良好な保管条件を保証するよう設計又は適応されていなければならない。特に、それらは清潔で乾燥し、許容される温度限度値内に維持しなければならない。特別な保管条件が必要な場合は(例えば、温度、湿度)それらを生供給し、確認し、モニターしなければならない。</p> |

| | |
|---|---|
| 3.20. Receiving and dispatch bays should protect materials and products from the weather. Receptions areas should be designed and equipped to allow containers of incoming materials to be cleaned where necessary before storage. | 3.20. 搬入搬出口は、原材料及び製品を天候から保護しなければならない。受け入れ区域は入荷原材料の容器を、必要があれば保管前に清掃できるように設計及び装備されていなければならない。 |
| 3.21. Where quarantine status is ensured by storage in separate areas, these areas must be clearly marked and their access restricted to authorised personnel. Any system replacing the physical quarantine should give equivalent security. | 3.21. 隔離状態が区分された区域での保管により保証される場合には、これらの区域は明確に表示し、それらへのアクセスは許可された人員に制限しなければならない。物理的隔離以外のシステムを利用する場合は、同等の安全性を保証するものでなければならない。 |
| 3.22. There should normally be a separate sampling area for starting materials. If sampling is performed in the storage area, it should be conducted in such a way as to prevent contamination or cross-contamination. | 3.22. 通常、出発原料用の分離されたサンプリング区域がなければならない。サンプリングが保管区域で行われる場合は、汚染又は交叉汚染を防止するような方法で実施しなければならない。 |
| 3.23. Segregated areas should be provided for the storage of rejected, recalled or returned materials or products. | 3.23. 不合格判定、回収又は返品された原料又は製品の保管のための隔離された区域を有しなければならない。 |
| 3.24. Highly active materials or products should be stored in safe and secure areas. | 3.24. 高度に活性である原料又は製品は安全で確実な区域に保管しなければならない。 |
| 3.25. Printed packaging materials are considered critical to the conformity of the medicinal products and special attention should be paid to the safe and secure storage of these materials. | 3.25. 印刷した包装材料は医薬品の適合性に重要と考えられる為、これら包装材料の安全で確実な保管に対しては特別の注意を払わなければならない。 |
| Quality Control Areas | 品質管理区域 |
| 3.26. Normally, Quality Control laboratories should be separated from production areas. This is particularly important for laboratories for the control of biologicals, microbiologicals and radioisotopes, which should also be separated from each other. | 3.26. 通常、品質管理試験室は製造区域から分離されていること。これは特に生物、微生物及び放射性同位元素の管理のための試験室で重要であり、それらの試験室間でもまた分離しておかなければならない。 |
| 3.27. Control laboratories should be designed to suit the operations to be carried out in them. Sufficient space should be given to avoid mix-ups and crosscontamination. There should be adequate suitable storage space for samples and records. | 3.27. 管理試験室は、そこで行われる作業に適するよう設計されていること。混同及び交叉汚染を避けるための十分なスペースが与えられていること。サンプル及び記録のための適切で相応の保管スペースがなくてはならない。 |
| 3.28. Separate rooms may be necessary to protect sensitive instruments from vibration, electrical interference, humidity, etc. | 3.28. 敏感な機器を振動、電氣的妨害、湿度から保護するために、他の機器から分離された部屋が必要であろう。 |
| 3.29. Special requirements are needed in laboratories handling particular substances, such as biological or radioactive samples. | 3.29. 生物学的又は放射活性のあるサンプルのような特殊な物質を扱う試験室には特別な要件が必要である。 |
| Ancillary Areas | 付随区域 |

| | |
|--|--|
| 3.30. Rest and refreshment rooms should be separate from other areas. | 3.30. 休憩室は他の区域と分離されていなければならない。 |
| 3.31. Facilities for changing clothes, and for washing and toilet purposes should be easily accessible and appropriate for the number of users. Toilets should not directly communicate with production or storage areas. | 3.31. 更衣設備、ならびに手洗い及びトイレ設備は容易にアクセスでき、使用者数に対し適切な数があること。トイレは、製造又は保管区域と直接に通じていてはならない。 |
| 3.32. Maintenance workshops should as far as possible be separated from production areas. Whenever parts and tools are stored in the production area, they should be kept in rooms or lockers reserved for that use. | 3.32. 保守管理の作業場は、製造区域からできるだけ離されていること。部品及び工具が製造区域で保管される場合には常に、それらはその用途に専用の部屋又はロッカー中で保管されなければならない。 |
| 3.33. Animal houses should be well isolated from other areas, with separate entrance (animal access) and air handling facilities. | 3.33. 動物舎は分離された入り口(動物へのアクセス)及び空気処理設備を有し、他の区域から十分に分離されていること。 |
| EQUIPMENT | 設備 |
| 3.34. Manufacturing equipment should be designed, located and maintained to suit its intended purpose. | 3.34. 製造設備はその所期の目的に適するように設計、配置及び保守管理されること。 |
| 3.35. Repair and maintenance operations should not present any hazard to the quality of the products. | 3.35. 修復及び保守管理作業は製品品質に対し、いかなる危険も示さないこと。 |
| 3.36. Manufacturing equipment should be designed so that it can be easily and thoroughly cleaned. It should be cleaned according to detailed and written procedures and stored only in a clean and dry condition. | 3.36. 製造設備は容易に、また完全に清掃できるように設計されていなければならない。それは詳細で文書化された手順書に従い洗浄し、清浄で乾燥した状態でのみ保管されること。 |
| 3.37. Washing and cleaning equipment should be chosen and used in order not to be a source of contamination. | 3.37. 洗浄及び清掃設備は汚染源とならないように選定され、使用されること。 |
| 3.38. Equipment should be installed in such a way as to prevent any risk of error or of contamination. | 3.38. 設備はいかなる過誤又は汚染も防止するように設置されること。 |
| 3.39. Production equipment should not present any hazard to the products. The parts of the production equipment that come into contact with the product must not be reactive, additive or absorptive to such an extent that it will affect the quality of the product and thus present any hazard. | 3.39. 製造設備は製品に対し、いかなる危険も示してはならない。製品と接触することになる製造設備の部品は製品の品質に影響し、それによって危険性が生じる程度まで反応性、付加性又は吸着性があるてはならない。 |
| 3.40. Balances and measuring equipment of an appropriate range and precision should be available for production and control operations. | 3.40. 適切な範囲及び精度の天秤及び測定設備が製造及び管理作業のため使用可能でなければならない。 |
| 3.41. Measuring, weighing, recording and control equipment should be calibrated and checked at defined intervals by appropriate methods. Adequate records of such tests should be maintained. | 3.41. 測定、秤量、記録及び管理設備は適切な方法により規定された間隔で校正及び確認されること。そのような試験の適切な記録が保存されること。 |

| | |
|---|--|
| 3.42. Fixed pipework should be clearly labelled to indicate the contents and, where applicable, the direction of flow. | 3.42. 固定配管は、内容物また該当する場合は流れ方向を示すため明確な表示が行われること。 |
| 3.43. Distilled, deionized and, where appropriate, other water pipes should be sanitised according to written procedures that detail the action limits for microbiological contamination and the measures to be taken. | 3.43. 蒸留水、脱イオン水及び、適切な場合には他の水の配管は、微生物汚染に対するアクションリミット及び取るべき対策を詳述する文書化された手順に従い消毒すること。 |
| 3.44. Defective equipment should, if possible, be removed from production and quality control areas, or at least be clearly labelled as defective. | 3.44. 欠陥のある設備は可能な場合、製造及び管理区域から除去されるか、又は少なくとも欠陥のあることが明確に表示されること。 |
| CHAPTER 4 DOCUMENTATION | 第4章 文書化 |
| PRINCIPLE | 原則 |
| Good documentation constitutes an essential part of the quality assurance system. Clearly written documentation prevents errors from spoken communication and permits tracing of batch history. Specifications, Manufacturing Formulae and instructions, procedures, and records must be free from errors and available in writing. The legibility of documents is of paramount importance. | 良好な文書記録は品質保証システムに欠かせない。明確に文書化された文書記録は口頭によるコミュニケーションから生じる過誤を防止し、またバッチ履歴の追跡を可能にする。規格書、製造処方及び指図書、手順書、及び記録には誤りがなく、また文書化されていなければならない。文書の読みやすさは最重要事項である。 |
| GENERAL | 全般事項 |
| 4.1. Specifications describe in detail the requirements with which the products or materials used or obtained during manufacture have to conform. They serve as a basis for quality evaluation. | 4.1. 規格書には、製造中に使用する原料又は得られる製品が適合しなければならない要件が詳細に記載されている。それらは品質評価の基礎としての役割を果たす。 |
| Manufacturing Formulae, Processing and Packaging Instructions state all the starting materials used and lay down all processing and packaging operations. | 製造処方、加工工程及び包装指図書は用いるすべての出発原料を記載し、またすべての加工工程及び包装工程を定める。 |
| Procedures give directions for performing certain operations e.g. cleaning, clothing, environmental control, sampling, testing, equipment operations. | 手順書には、例えば洗浄、更衣、環境管理、サンプリング、試験、装置の運転など特定の作業の実行についての指示を記載する。 |
| Records provide a history of each batch of product, including its distribution, and also of all other relevant circumstances pertinent for the quality of the final product. | 記録は、配送も含めた製品の各バッチの履歴、及び最終製品の品質に関連性のある他の全ての関連状況も提供する。 |
| 4.2. Documents should be designed, prepared, reviewed and distributed with care. They should comply with the relevant parts of the manufacturing and marketing authorisation dossiers. | 4.2. 文書は注意して設計、作成、照査及び配布を行わなければならない。それらは製造及び販売承認書の関連部分に適合していなければならない。 |
| 4.3. Documents should be approved, signed and dated by appropriate and authorised persons. | 4.3. 文書は適切でまた、当該目的の為に任命された者により承認、署名及び日付が記載されること。 |

| | |
|---|---|
| <p>4.4. Documents should have unambiguous contents; title, nature and purpose should be clearly stated. They should be laid out in an orderly fashion and be easy to check. Reproduced documents should be clear and legible. The reproduction of working documents from master documents must not allow any error to be introduced through the reproduction process.</p> | <p>4.4. 文書は明解な内容であること;タイトル、本質及び目的が明確に記載されていなければならない。整然としたレイアウトで、確認し易い形でなければならない。複製された文書は明瞭で読みやすいこと。原本から常用の副本を複製する際は、複製過程を通じていかなる誤りが生じることも許されない。</p> |
| <p>4.5. Documents should be regularly reviewed and kept up-to-date. When a document has been revised, systems should be operated to prevent inadvertent use of superseded documents.</p> | <p>4.5. 文書は定期的に照査され更新されなければならない。文書が改訂されている場合には旧版が不注意に使用されることを防止するシステムを運用しなければならない。</p> |
| <p>4.6. Documents should not be hand-written; although, where documents require the entry of data, these entries may be made in clear, legible, indelible handwriting. Sufficient space should be provided for such entries.</p> | <p>4.6. 文書は手書きであってはならない;しかし文書にデータを記入する必要がある場合には、これらの記入は明瞭で、読みやすく、消えない方法による手書きで実施することができる。そのようなデータの記入のために十分なスペースを設けること。</p> |
| <p>4.7. Any alteration made to the entry on a document should be signed and dated; the alteration should permit the reading of the original information. Where appropriate, the reason for the alteration should be recorded.</p> | <p>4.7. 文書上の記入に対し行われたいかなる変更も署名し、日付を記載すること;変更は元の情報が読めるように行うこと。適切な場合には、変更の理由を記録しなければならない。</p> |
| <p>4.8. The records should be made or completed at the time each action is taken and in such a way that all significant activities concerning the manufacture of medicinal products are traceable. They should be retained for at least one year after the expiry date of the finished product.</p> | <p>4.8. 記録は、各行為が実施された時点においてまた医薬品の製造に関するすべての重要活動が追跡可能であるように作成或いは完成させなければならない。それらは最終製品の有効期限の少なくとも1年後まで保存しなければならない。</p> |
| <p>4.9. Data may be recorded by electronic data processing systems, photographic or other reliable means, but detailed procedures relating to the system in use should be available and the accuracy of the records should be checked. If documentation is handled by electronic data processing methods, only authorised persons should be able to enter or modify data in the computer and there should be a record of changes and deletions; access should be restricted by passwords or other means and the result of entry of critical data should be independently checked. Batch records electronically stored should be protected by back-up transfer on magnetic tape, microfilm, paper or other means. It is particularly important that the data are readily available throughout the period of retention.</p> | <p>4.9. データは、電子的データ処理システム、写真又は他の信頼できる手段により記録できるが、使用されるシステムに関する詳細な手順を設定し、又記録の正確さを確認しなければならない。文書記録が電子的データ処理方法により取り扱われる場合には、認定された者のみがコンピュータ内のデータの入力又は修正が可能であるようにしなければならない;変更及び削除の記録を残さなければならない;アクセスはパスワード又は他の手段により制限され、また重要データの入力結果は別途確認すること。電子的に保管するバッチレコードは、磁気テープ、マイクロフィルム、紙面又は他の手段へのバックアップ転送によって保護すること。データが保存期間の全期間にわたり速やかに利用できることが特に重要である。</p> |
| <p>DOCUMENTS REQUIRED</p> | <p>必要文書</p> |
| <p>Specifications</p> | <p>規格書</p> |
| <p>4.10 There should be appropriately authorised and dated specifications for starting and packaging materials, and finished products; where appropriate, they should be also available for intermediate or bulk products.</p> | <p>4.10. 出発原料及び包装材料、並びに最終製品に対する適切に認証され日付が記載された規格書があること;適切な場合には中間製品又はバルク製品についてもそれらがあること。</p> |

| | |
|---|---|
| Specifications for starting and packaging materials | 出発原料及び包材についての規格書 |
| 4.11. Specifications for starting and primary or printed packaging materials should include, if applicable: | 4.11. 該当する場合は、出発原料及び一次又は印刷された包装材料の規格書は以下を含むこと: |
| a) a description of the materials, including: | a) 以下を含め原料の記述 |
| • the designated name and the internal code reference; | • 指定された名称及び社内参照コード |
| • the reference, if any, to a pharmacopoeial monograph; | • 局方品がある場合、薬局方モノグラフに対する参照 |
| • the approved suppliers and, if possible, the original producer of the products; | • 承認された供給者及び、可能な場合には当該製品の製造元 |
| • a specimen of printed materials; | • 印刷された包装材料の見本 |
| b) directions for sampling and testing or reference to procedures; | b) サンプルング及び試験の指示又は手順書の参照先 |
| c) qualitative and quantitative requirements with acceptance limits; | c) 合格限度値を伴う定性的及び定量的要件 |
| d) storage conditions and precautions; | d) 保管条件及び注意事項 |
| e) the maximum period of storage before re-examination. | e) 再試験前の最大保管期間 |
| Specifications for intermediate and bulk products | 中間製品及びバルク製品についての規格書 |
| 4.12. Specifications for intermediate and bulk products should be available if these are purchased or dispatched, or if data obtained from intermediate products are used for the evaluation of the finished product. The specifications should be similar to specifications for starting materials or for finished products, as appropriate. | 4.12. 中間製品及びバルク製品が購入又は配送される場合、又は中間製品から得られたデータが最終製品の評価に用いられる場合には、これらについての規格書がなければならない。当該規格書は、適切な場合は出発原料又は最終製品についてのもと同様でなければならない。 |
| Specifications for finished products | 最終製品の規格書 |
| 4.13. Specifications for finished products should include: | 4.13. 最終製品の規格は以下を含むこと |
| a) the designated name of the product and the code reference where applicable; | a) 製品の指定名称及び該当する場合は参照コード |
| b) the formula or a reference to; | b) 処方又は参照先 |
| c) a description of the pharmaceutical form and package details; | c) 医薬品剤形及び包装の詳細についての記載 |

| | |
|--|--|
| d) directions for sampling and testing or a reference to procedures; | d) サンプルング及び試験の指示又は手順書の参照先 |
| e) the qualitative and quantitative requirements, with the acceptance limits; | e) 合格限度値を伴う定性的及び定量的要件 |
| f) the storage conditions and any special handling precautions, where applicable; | f) 保管条件及び該当する場合には取り扱い上の注意事項 |
| g) the shelf-life. | g) 有効期間 |
| MANUFACTURING FORMULA AND PROCESSING INSTRUCTIONS | 製造処方及び工程指図書 |
| Formally authorised Manufacturing Formula and Processing Instructions should exist for each product and batch size to be manufactured. They are often combined in one document. | 正式に認証された製造処方及び工程指図書が各製品及び製造されるバッチサイズごとに存在しなければならない。それらはしばしば1つの文書にまとめられている。 |
| 4.14. The Manufacturing Formula should include: | 4.14. 製造処方は以下を含むこと |
| a) the name of the product, with a product reference code relating to its specification; | a) その規格に関連する製品参照コードを伴った製品名 |
| b) a description of the pharmaceutical form, strength of the product and batch size; | b) 医薬品剤形、製品力価及びバッチサイズ |
| c) a list of all starting materials to be used, with the amount of each, described using the designated name and a reference which is unique to that material; mention should be made of any substance that may disappear in the course of processing; | c) 各々の使用量、当該原料に特異的な指定名称と参照コードを用いて記載された、使用される全出発原料のリスト、加工工程の過程で消失するいかなる物質についても注記しなければならない |
| d) a statement of the expected final yield with the acceptable limits, and of relevant intermediate yields, where applicable. | d) 許容限度を伴った期待される最終収率、及び該当する場合には関連する中間製品の収率の記述 |
| 4.15. The Processing Instructions should include: | 4.15. 加工工程指図書には以下を含むこと |
| a) a statement of the processing location and the principal equipment to be used; | a) 加工工程実施場所及び使用する主要装置の記述 |
| b) the methods, or reference to the methods, to be used for preparing the critical equipment (e.g. cleaning, assembling, calibrating, sterilising); | b) 重要装置を準備するために用いる方法又は当該方法の参照先(例えば、洗浄、組み立て、校正、滅菌) |
| c) detailed stepwise processing instructions (e.g. checks on materials, pretreatments, sequence for adding materials, mixing times, temperatures); | c) 段階を追った詳細な工程指図(例えば、原料確認、前処理、原料添加順序、混合時間、温度) |
| d) the instructions for any in-process controls with their limits; | d) いかなる工程管理についても、限度値を伴った指図 |
| e) where necessary, the requirements for bulk storage of the products; including the container, labelling and special storage conditions where applicable; | e) 必要な場合に、製品のバルク保管の要件; 容器、表示及び該当する場合には特別な保管条件を含める |

| | |
|--|---|
| f) any special precautions to be observed. | f) 遵守すべき特別な注意事項 |
| PACKAGING INSTRUCTIONS | 包装指図書 |
| 4.16. There should be formally authorised Packaging Instructions for each product for pack size and type. These should normally include, or have a reference to, the following: | 4.16. 各製品、個装サイズ及びタイプごとの正式に認証された包装指図書があること。これらは通常は以下を、又は以下についての参照先を含むこと |
| a) name of the product; | a) 製品名 |
| b) description of its pharmaceutical form, and strength where applicable; | b) 医薬品剤形、及び該当する場合は力価についての記載; |
| c) the pack size expressed in terms of the number, weight or volume of the product in the final container; | c) 最終容器中の製品について数、重量又は容量で表された個装サイズ |
| d) a complete list of all the packaging materials required for a standard batch size, including quantities, sizes and types, with the code or reference number relating to the specifications of each packaging material; | d) 各包装材料の規格に関連するコード又は参照番号及び、数量、サイズ及びタイプを含め、標準的バッチサイズに必要とされる全包装材料の完全なリスト |
| e) where appropriate, an example or reproduction of the relevant printed packaging materials, and specimens indicating where to apply batch number references, and shelf-life of the product; | e) 適切な場合には、印刷された関連する包装材料のサンプル又は複製物、及び製品のバッチ参照番号及び使用期限の表示箇所を示す見本 |
| f) special precautions to be observed, including a careful examination of the area and equipment in order to ascertain the line clearance before operations begin; | f) 作業開始前のラインクリアランスを確実にするための当該区域及び装置の注意深い検査を含め、遵守すべき特別な注意事項 |
| g) a description of the packaging operation, including any significant subsidiary operations, and equipment to be used; | g) いかなる重要な付随作業も含め、包装作業及び使用する装置についての記載 |
| h) details of in-process controls with instructions for sampling and acceptance limits. | h) サンプルング指図及び合格限度値を伴う工程管理の詳細 |
| BATCH PROCESSING RECORDS | バッチ工程処理記録 |
| 4.17. A Batch Processing Record should be kept for each batch processed. It should be based on the relevant parts of the currently approved Manufacturing Formula and Processing Instructions. The method of preparation of such records should be designed to avoid transcription errors. The record should carry the number of the batch being manufactured. | 4.17. バッチ製造記録は製造された各バッチについて保管されなければならない。それは現在承認されている製造処方及び工程指図書の関連する部分に基づいていること。そのような記録を作成する方法は転記ミスを避けるように設計されること。当該記録には製造されたバッチナンバーが記載されていること。 |
| Before any processing begins, there should be recorded checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned process, and that equipment is clean and suitable for use. | いかなる工程についても、開始する前に、装置及び作業場所には、予定された工程に必要としない以前の製品、文書又は原料が残存せず、また装置は清浄で使用に適した状態であることについての確認が記録されること。 |

| | |
|--|--|
| During processing, the following information should be recorded at the time each action is taken and, after completion, the record should be dated and signed in agreement by the person responsible for the processing operations: | 工程中は、各製造行為が行われた時点で以下の情報が記録され、また完了後には記録は工程責任者による同意の日付記載及び署名が行われること。 |
| a) the name of the product; | a) 製品名 |
| b) dates and times of commencement, of significant intermediate stages and of completion of production; | b) 製造の開始、重要中間段階及び製造完了の日時 |
| c) name of the person responsible for each stage of production; | c) 製造の各段階についての責任者名 |
| d) initials of the operator of different significant steps of production and, where appropriate, of the person who checked each of these operations (e.g. weighing); | d) 異なる重要製造ステップの作業員及び、適切な場合にはこれらの各作業(例えば、秤量)の確認者のイニシャル |
| e) the batch number and/or analytical control number as well as the quantities of each starting material actually weighed (including the batch number and amount of any recovered or reprocessed material added); | e) バッチナンバー及び/又は分析管理番号ならびに実際に秤取された各出発原料(いかなるリカバー又は再加工された原料を使用した場合でも、そのバッチナンバーと添加量を含め)数量 |
| f) any relevant processing operation or event and major equipment used; | f) 関連する全ての加工工程作業又は事象、使用した主な装置 |
| g) a record of the in-process controls and the initials of the person(s) carrying them out, and the results obtained; | g) 工程管理の記録及びそれらの実施者のイニシャル、及び得られた結果 |
| h) the amount of product yield obtained at different and pertinent stages of manufacture; | h) 製造の異なるまた関連する段階での得られた製品収率 |
| i) notes on special problems including details, with signed authorisation for any deviation from the Manufacturing Formula and Processing Instructions. | i) 製造処方及び製造指図書からの逸脱に関し、署名により承認された、特別な問題に関する詳細な記述を含んだ注記 |
| BATCH PACKAGING RECORDS | バッチ包装記録 |
| 4.18. A Batch Packaging Record should be kept for each batch or part batch processed. It should be based on the relevant parts of the Packaging Instructions and the method of preparation of such records should be designed to avoid transcription errors. The record should carry the batch number and the quantity of bulk product to be packed, as well as the batch number and the planned quantity of finished product that will be obtained. | 4.18. バッチ包装記録は製造された各バッチ又はバッチの一部について保管しなければならない。それは包装指図書の関連部分に基づいており、またそのような記録を作成する方法は転記ミスを避けるように設計すること。当該記録には包装されるバルク製品のバッチナンバー及び数量、ならびに得られる最終製品のバッチナンバー及び予定数量が記載されていなければならない。 |
| Before any packaging operation begins, there should be recorded checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned packaging operations, and that equipment is clean and suitable for use. | 包装作業を開始する前に、装置及び作業場所には予定された包装作業に、不必要な以前の製品、文書又は原料が残されておらず、また装置は清浄で使用に適することを確認し、記録すること。 |

| | |
|---|---|
| The following information should be entered at the time each action is taken and, after completion, the record should be dated and signed in agreement by the person(s) responsible for the packaging operations: | 以下の情報を、開始時、終了後に記録すること。記録には日付を記し、責任者が署名すること。 |
| a) the name of the product; | a) 製品名 |
| b) the date(s) and times of the packaging operations; | b) 包装作業の日時 |
| c) the name of the responsible person carrying out the packaging operation; | c) 包装作業についての責任者名 |
| d) the initials of the operators of the different significant steps; | d) 異なる重要ステップの作業者のイニシャル |
| e) records of checks for identity and conformity with the Packaging Instructions including the results of in-process controls; | e) 工程管理結果を含め、包装指図書との同一性及び適合性に対する確認の記録 |
| f) details of the packaging operations carried out, including references to equipment and the packaging lines used; | f) 用いた装置及び包装ラインへの参照を含め、実施された包装作業の詳細 |
| g) whenever possible, samples of printed packaging materials used, including specimens of the batch coding, expiry dating and any additional overprinting; | g) 可能な場合は常に、バッチコード、有効期限及びいかなる追加の刷り込みの見本も含め、使用された表示材料のサンプル |
| h) notes on any special problems or unusual events including details with signed authorisation for any deviation from the Manufacturing Formula and Processing Instructions; | h) 製造処方及び工程指図書からの逸脱についての、署名により承認された詳細な記述を伴う、特別な問題或いは異常な事象に関する注記; |
| i) the quantities and reference number or identification of all printed packaging materials and bulk product issued, used, destroyed or returned to stock and the quantities of obtained product, in order to provide for an adequate reconciliation. | i) 適切な収支照合を提供するための、払い出され、使用され、破壊又は在庫に戻された、すべての表示材料及びバルク製品の数量及び参照番号又は識別番号、並びに得られた製品の数量 |
| PROCEDURES AND RECORDS | 手順書及び記録 |
| Receipt | 受け入れ |
| 4.19. There should be written procedures and records for the receipt of each delivery of each starting and primary and printed packaging material. | 4.19. 各出発原料ならびに一次包装材料及び表示材料の配送ごとの受け入れについて、文書化された手順書及び記録が存在しなければならない。 |
| 4.20. The records of the receipts should include: | 4.20. 受け入れの記録は以下を含むこと |
| a) the name of the material on the delivery note and the containers; | a) 納品書及び配送容器上の原料名 |
| b) the "in-house" name and/or code of material (if different from | b) 原料の"社内"名及び/又はコード(aと異なる場合) |
| c) date of receipt; | c) 受入日 |

| | |
|--|--|
| d) supplier's name and, if possible, manufacturer's name; | d) 供給業者名及び、可能であれば製造業者名 |
| e) manufacturer's batch or reference number; | e) 製造業者のバッチ又は参照ナンバー |
| f) total quantity, and number of containers received; | f) 受け入れた合計数量及び容器数 |
| g) the batch number assigned after receipt; | g) 受け入れ後に割り当てたバッチナンバー |
| h) any relevant comment (e.g. state of the containers). | h) 関連するいかなるコメント(例えば、容器の状態) |
| 4.21. There should be written procedures for the internal labelling, quarantine and storage of starting materials, packaging materials and other materials, as appropriate. | 4.21. 出発原料、包装材料及び適切な場合は他の原料に対する内部用ラベル表示、隔離及び保管の文書化された手順書があること。 |
| Sampling | サンプリング |
| 4.22. There should be written procedures for sampling, which include the person(s) authorised to take samples, the methods and equipment to be used, the amounts to be taken and any precautions to be observed to avoid contamination of the material or any deterioration in its quality (see Chapter 6, Item 13). | 4.22. 認証されたサンプル採取者、用いる方法及び装置、採取量及び原料の汚染防止又はその品質におけるいかなる劣化も防止するために遵守すべきいかなる注意事項(第6章の13項参照)も含めた、サンプリングについての文書化された手順書があること。 |
| Testing | 試験 |
| 4.23. There should be written procedures for testing materials and products at different stages of manufacture, describing the methods and equipment to be used. The tests performed should be recorded (see Chapter 6, Item 17). | 4.23. 使用する方法及び装置を記載した、異なる製造段階で原料及び製品を試験する文書化された手順書があること。実施した試験は記録すること(第6章の17項参照)。 |
| Other | その他 |
| 4.24. Written release and rejection procedures should be available for materials and products, and in particular for the release for sale of the finished product by the authorised person(s) designated for the purpose. | 4.24. 原料及び製品の合格及び不合格判定、特にその目的のために指定されたオーソライズドパーソンによる最終製品の販売のための出荷判定について、手順書があること。 |
| 4.25. Records should be maintained of the distribution of each batch of a product in order to facilitate the recall of the batch if necessary (see Chapter 8). | 4.25. 必要な場合、バッチの回収を促進するため製品の各バッチの配送記録を保存しなければならない(第8章参照)。 |
| 4.26. There should be written procedures and the associated records of actions taken or conclusions reached, where appropriate, for: | 4.26. 以下についての文書化された手順書及び行った措置又は該当する場合には、達した結論について関連の記録があること |
| • validation | •バリデーション |
| • equipment assembly and calibration; | •装置の組み立ておよび校正 |
| • maintenance, cleaning and sanitization; | •保守管理、洗浄および消毒 |
| • personnel matters including training, clothing, hygiene; | •訓練、更衣、衛生管理を含む人員に関する事項 |

| | |
|---|---|
| • environmental monitoring; | •環境モニタリング |
| • pest control; | •防虫・防鼠 |
| • complaints; | •苦情 |
| • recalls; | •回収 |
| • returns | •返品 |
| 4.27. Clear operating procedures should be available for major items of manufacturing and test equipment. | 4.27. 主要な製造及び試験装置についての明解な操作手順書があること。 |
| 4.28. Log books should be kept for major or critical equipment recording, as appropriate, any validations, calibrations, maintenance, cleaning or repair operations, including the dates and identity of people who carried these operations out. | 4.28. 主要又は重要な装置について、適宜、バリデーション、校正、保守管理、洗浄又は修理作業について、日付け及びこれら作業実施者を特定できる記録表を保管しなければならない。 |
| 4.29. Log books should also record in chronological order the use of major or critical equipment and the areas where the products have been processed. | 4.29. ログブックには時系列に、主要又は重要装置、及び製品が製造された区域の使用について記録しなければならない。 |
| CHAPTER 5 PRODUCTION | 第5章 製造 |
| PRINCIPLE | 原則 |
| Production operations must follow clearly defined procedures; they must comply with the principles of Good Manufacturing Practice in order to obtain products of the requisite quality and be in accordance with the relevant manufacturing and marketing authorisations. | 製造作業は明確に規定された手順書を遵守して行わなければならない;それらは必要な品質を有する製品を製造する為にGMPの原則に適合し、また関連する製造許可及び販売承認に合致していなければならない。 |
| General | 全般事項 |
| 5.1. Production should be performed and supervised by competent people. | 5.1. 製造は適任者により実施されまた監督されること。 |
| 5.2. All handling of materials and products, such as receipt and quarantine, sampling, storage, labelling, dispensing, processing, packaging and distribution should be done in accordance with written procedures or instructions and, where necessary, recorded. | 5.2. 受入れ及び隔離、サンプリング、保管、ラベル表示、払い出し、加工処理、包装及び配送のような全ての原料及び製品の取り扱い、文書化された手順書又は指図書に従って行われ、必要な場合には記録されること。 |
| 5.3. All incoming materials should be checked to ensure that the consignment corresponds to the order. Containers should be cleaned where necessary and labelled with the prescribed data. | 5.3. 全ての入荷原料について、配送された荷物が注文書通りであることを保証するため確認しなければならない。容器は必要な場合には清掃し、また所定のデータを表示すること。 |
| 5.4. Damage to containers and any other problem which might adversely affect the quality of a material should be investigated, recorded and reported to the Quality Control Department. | 5.4. 容器への損傷及び原料の品質に悪影響を及ぼす可能性のあるいかなる他の問題も調査され、記録されまた品質管理部門に報告されること。 |

| | |
|--|--|
| 5.5. Incoming materials and finished products should be physically or administratively quarantined immediately after receipt or processing, until they have been released for use or distribution. | 5.5. 入荷原料及び最終製品は受入れ又は製造の直後に、それらが出庫可あるいは出荷可判定されるまでは物理的に、又は管理上隔離しておくこと。 |
| 5.6. Intermediate and bulk products purchased as such should be handled on receipt as though they were starting materials. | 5.6. 中間製品及びバルク製品として購入した製品は、受入れの際に出発原料として取り扱わなければならない。 |
| 5.7. All materials and products should be stored under the appropriate conditions established by the manufacturer and in an orderly fashion to permit batch segregation and stock rotation. | 5.7. すべての原料及び製品は製造者により確立された適切な条件下で、バッチの分別及び在庫の回転が可能となるように整然と保管すること。 |
| 5.8. Checks on yields, and reconciliation of quantities, should be carried out as necessary to ensure that there are no discrepancies outside acceptable limits. | 5.8. 収率に関する確認、及び数量の収支照合は許容限度を外れる差がないことを保証するため必要に応じ実施すること。 |
| 5.9. Operations on different products should not be carried out simultaneously or consecutively in the same room unless there is no risk of mix-up or crosscontamination. | 5.9. 異なる製品についての作業は、混同又は交叉汚染のリスクが皆無である場合を除いて、同一の部屋で同時に又は連続して実施してはならない。 |
| 5.10. At every stage of processing, products and materials should be protected from microbial and other contamination. | 5.10. 製造の各段階において、製品及び原材料は微生物及び他の汚染から保護されること。 |
| 5.11. When working with dry materials and products, special precautions should be taken to prevent the generation and dissemination of dust. This applies particularly to the handling of highly active or sensitising materials. | 5.11. 乾燥している原料及び製品について作業する時、塵埃の発生及び拡散を防止する特別な注意が払われること。これは特に高活性又は感作性の物質の取り扱いに当てはまる。 |
| 5.12. At all times during processing, all materials, bulk containers, major items of equipment and where appropriate rooms used should be labelled or otherwise identified with an indication of the product or material being processed, its strength (where applicable) and batch number. Where applicable, this indication should also mention the stage of production. | 5.12. 製造の全ての過程において、全ての、原材料、バルク容器、用いられる主要な装置及び適切な場合部屋に、加工を受ける製品又は原料、その力価(該当する場合)及びバッチナンバーを示す表示を行うか、あるいは別の方法で特定されること。該当する場合には、この表示は製造の段階についても記述すること。 |
| 5.13. Labels applied to containers, equipment or premises should be clear, unambiguous and in the company's agreed format. It is often helpful in addition to the wording on the labels to use colours to indicate status (for example, quarantined, accepted, rejected, clean, ...). | 5.13. 容器、装置又は建物に適用されるラベルは、明瞭で、明解でまた企業が合意した書式であること。ラベル上の語句に加え、状態を示す色彩(例えば、隔離中、合格、不合格、清浄、...)を使用することはしばしば有用である。 |
| 5.14. Checks should be carried out to ensure that pipelines and other pieces of equipment used for the transportation of products from one area to another are connected in a correct manner. | 5.14. 製品を1つの区域から他へ輸送するために用いる配管及び他の装置類は、正しい方法で接続されていることを保証するため確認すること。 |
| 5.15. Any deviation from instructions or procedures should be avoided as far as possible. If a deviation occur, it should be approved in writing by a competent person, with the involvement of the Quality Control Department when appropriate. | 5.15. 指図書又は手順書からのいかなる逸脱も可能な限り避けること。逸脱が起きた場合は、適切な場合には品質管理部門が参加し、権限を有する者が、書面にて承認すること。 |
| 5.16. Access to production premises should be restricted to authorised personnel. | 5.16. 製造を行う建物へのアクセスは、許可された者のみに制限しなければならない。 |

| | |
|--|---|
| <p>5.17. Normally, the production of non-medicinal products should be avoided in areas and with the equipment destined for the production of medicinal products.</p> | <p>5.17. 通常、医薬品製造用の区域内において、また医薬品製造用の装置を用いて非医薬品を製造することは避けること。</p> |
| <p>PREVENTION OF CROSS-CONTAMINATION IN PRODUCTION</p> | <p>製造における交叉汚染の防止</p> |
| <p>5.18. Contamination of a starting material or of a product by another material or product must be avoided. This risk of accidental cross-contamination arises from the uncontrolled release of dust, gases, vapours, sprays or organisms from materials and products in process, from residues on equipment, and from operators' clothing. The significance of this risk varies with the type of contaminant and of product being contaminated. Amongst the most hazardous contaminants are highly sensitising materials, biological preparations containing living organisms, certain hormones, cytotoxics, and other highly active materials. Products in which contamination is likely to be most significant are those administered by injection, those given in large doses and/or over a long time.</p> | <p>5.18. 他の原料又は製品による出発原料又は製品の汚染は回避されなければならない。この偶発的交叉汚染のリスクは、製造中の原料又は製品からの制御されていない塵埃、ガス、蒸気、スプレー又は微生物の放出、装置上の残留物、及び作業員の着衣から生ずる。このリスクの重大性は、汚染物質及び汚染される製品の種類により異なる。中でも最も有害な汚染物質は高感受性の物質、生菌を含有する生物学製剤、ある種のホルモン、細胞毒、及び他の高活性の物質である。汚染が最も重大であると考えられる製品は注射剤、高用量ないし長期間投与される製品である。</p> |
| <p>5.19. Cross-contamination should be avoided by appropriate technical or organisational measures, for example:</p> | <p>5.19. 交叉汚染は例えば以下のような適切な技術的又は組織上の手段により防止されること</p> |
| <p>a) production in segregated areas (required for products such as penicillins, live vaccines, live bacterial preparations and some other biologicals), or by campaign (separation in time) followed by appropriate cleaning;</p> | <p>a) 区分された区域での製造(ペニシリン類、生ワクチン、生菌製剤及びある種の他の生物学製剤のような製品に求められる)、又はキャンペーン生産(時間における分離)とそれに引き続いて行われる適切な洗浄</p> |
| <p>b) providing appropriate air-locks and air extraction;</p> | <p>b) 適切なエアロック及び排気の提供</p> |
| <p>c) minimising the risk of contamination caused by recirculation or re-entry of untreated or insufficiently treated air</p> | <p>c) 未処理又は不十分に処理された空気の循環又は再流入により引き起こされる汚染リスクの最小化</p> |
| <p>d) keeping protective clothing inside areas where products with special risk of cross-contamination are processed;</p> | <p>d) 交叉汚染の特別なリスクを伴う製品が加工処理される区域内での保護衣の着用</p> |
| <p>e) using cleaning and decontamination procedures of known effectiveness, as ineffective cleaning of equipment is a common source of crosscontamination;</p> | <p>e) 有効でない装置の洗浄が交叉汚染の一般的な汚染源であるので、有効性が既知の洗浄及び脱汚染手順の使用</p> |
| <p>f) using "closed systems" of production;</p> | <p>f) "閉鎖システム"を用いた製造</p> |
| <p>g) testing for residues and use of cleaning status labels on equipment.</p> | <p>g) 残留有無の試験及び装置への洗浄状態表示の使用</p> |
| <p>5.20. Measures to prevent cross-contamination and their effectiveness should be checked periodically according to set procedures.</p> | <p>5.20. 交叉汚染を防止する手段及びそれらの有効性を定められた手順に従い定期的に確認すること</p> |

| | |
|---|---|
| VALIDATION | バリデーション |
| 5.21. Validation studies should reinforce Good Manufacturing Practice and be conducted in accordance with defined procedures. Results and conclusions should be recorded. | 5.21. バリデーションはGMPを強化するものであり、規定された手順書に従い実施すること。結果及び結論は記録すること。 |
| 5.22. When any new manufacturing formula or method of preparation is adopted, steps should be taken to demonstrate its suitability for routine processing. The defined process, using the materials and equipment specified, should be shown to yield a product consistently of the required quality. | 5.22. 新規の製造処方又は調製方法を採用する際は、それが日常の製造工程に適することを実証するための段階を踏むこと。規定された原料及び装置を用いる特定の工程は、要求される品質の製品を恒常的に製造することが示されること。 |
| 5.23. Significant amendments to the manufacturing process, including any change in equipment or materials, which may affect product quality and/or the reproducibility of the process should be validated. | 5.23. 装置又は原料におけるいかなる変更も含め、製品品質及び/又は工程の再現性に影響を及ぼす可能性がある製造工程への重大な変更についてはバリデーションを実施しなければならない。 |
| 5.24. Processes and procedures should undergo periodic critical revalidation to ensure that they remain capable of achieving the intended results. | 5.24. 工程及び手順はそれらが所期の結果を達成する能力を維持していることを保証するため、定期的にクリティカルな(欠陥があった場合にそれが発見できるような)再バリデーションを受けること。 |
| STARTING MATERIALS | 出発原料 |
| 5.25. The purchase of starting materials is an important operation which should involve staff who have a particular and thorough knowledge of the suppliers. | 5.25. 出発原料の購入は、供給者に関し特定の及び完全な知識を有するスタッフが関与すべき重要な業務である。 |
| 5.26. Starting materials should only be purchased from approved suppliers named in the relevant specification and, where possible, directly from the producer. It is recommended that the specifications established by the manufacturer for the starting materials be discussed with the suppliers. It is of benefit that all aspects of the production and control of the starting material in question, including handling, labelling and packaging requirements, as well as complaints and rejection procedures are discussed with the manufacturer and the supplier. | 5.26. 出発原料は関連する規格書に記名されている承認された供給者からのみ、また可能であれば生産者から直接に購入されること。製造者により確立された出発原料に対する規格を供給者と議論することが推奨される。取り扱い、ラベル表示及び包装要件、ならびに苦情及び不合格判定手順を含め、当該出発原料の生産及び管理のすべての側面について、製造者及び供給者と共に論議することは有益である。 |
| 5.27. For each delivery, the containers should be checked for integrity of package and seal and for correspondence between the delivery note and the supplier's labels. | 5.27. 各配送に対し、容器は梱包及び封緘の完全性について、また納品書及び供給者のラベルとの一致について確認されること。 |
| 5.28. If one material delivery is made up of different batches, each batch must be considered as separate for sampling, testing and release | 5.28. もし1回の原料配送が異なるバッチで構成されている場合は、各バッチはサンプリング、試験、及び合格判定に対し別個と見なされること。 |
| 5.29. Starting materials in the storage area should be appropriately labelled (see Chapter 5, Item 13). Labels should bear at least the following information: | 5.29. 保管区域にある出発原料は適切にラベル表示されること(第5章の13項を参照)。ラベルは少なくとも以下の情報を含むこと: |

| | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> the designated name of the product and the internal code reference where applicable; | <ul style="list-style-type: none"> 製品の指定された名称及び該当する場合は社内の参照コード |
| <ul style="list-style-type: none"> a batch number given at receipt; | <ul style="list-style-type: none"> 受入れ時に付与されたバッチナンバー |
| <ul style="list-style-type: none"> where appropriate, the status of the contents (e.g. in quarantine, on test, released, rejected); | <ul style="list-style-type: none"> 適切な場合には、内容物の状態(例えば、隔離中、試験中、合格、不合格) |
| <ul style="list-style-type: none"> where appropriate, an expiry date or a date beyond which retesting is necessary. | <ul style="list-style-type: none"> 適切な場合には、有効期限又はそれを越えるとリテストが必要となる日付 |
| When fully computerised storage are used, all the above information should not necessarily be in a legible form on the label. | 保存が完全にコンピュータ化されている場合、上記の全ての情報がかならずしもラベル上に表示されなくても良い。 |
| 5.30. There should be appropriate procedures or measures to assure the identity of the contents of each container of starting material. Bulk containers from which samples have been drawn should be identified (see Chapter 6, Item 13). | 5.30. 出発原料の各容器の内容物の同一性を保証する適切な手順または手段があること。サンプルが採取されたバルク容器は特定されること(第6章 13項参照)。 |
| 5.31. Only starting materials which have been released by the Quality Control Department and which are within their shelf-life should be used. | 5.31. 品質管理部門により出庫可と判定されており、かつ有効期間内の出発原料のみが使用されること。 |
| 5.32. Starting materials should only be dispensed by designated persons, following a written procedure, to ensure that the correct materials are accurately weighed or measured into clean and properly labelled containers. | 5.32. 出発原料は、正しい原料が清潔で適切にラベル表示された容器に正確に秤量又は計量されることを保証するため、指定された者のみにより文書化された手順に従い払い出されること。 |
| 5.33. Each dispensed material and its weight or volume should be independently checked and the check recorded. | 5.33. 払い出された各原料は、その重量又は容量を含めて独立して確認され、またその確認が記録されること。 |
| 5.34. Materials dispensed for each batch should be kept together and conspicuously labelled as such. | 5.34. 各バッチのために払い出された原料は一緒に保管され、またそのことが目立つようにラベル表示されること。 |
| PROCESSING OPERATIONS-INTERMEDIATE AND BULK PRODUCTS | 工程作業: 中間製品及びバルク製品 |
| 5.35. Before any processing operation is started, steps should be taken to ensure that the work area and equipment are clean and free from any starting materials, products, product residues or documents not required for the current operation. | 5.35. いかなる工程作業も開始する前に、作業区域及び装置は清浄で、また現在の作業に必要なない、出発原料、製品、製品の残留物又は文書もないことを保証するステップが取られること。 |
| 5.36. Intermediate and bulk products should be kept under appropriate conditions. | 5.36. 中間製品及びバルク製品は適切な条件下で保管されること。 |
| 5.37. Critical processes should be validated (see "VALIDATION" in this Chapter). | 5.37. 重要工程についてバリデーションを実施しなければならない。(本章の"バリデーション"参照)。 |

| | |
|---|---|
| 5.38. Any necessary in-process controls and environmental controls should be carried out and recorded. | 5.38. 必要ないかなる工程管理及び環境管理も実施されまた記録されること。 |
| 5.39. Any significant deviation from the expected yield should be recorded and investigated. | 5.39. 期待収率からのいかなる重大な逸脱も、記録されまた調査されること。 |
| PACKAGING MATERIALS | 包材 |
| 5.40. The purchase, handling and control of primary and printed packaging materials should be accorded attention similar to that given to starting materials. | 5.40. 一次包装材料及び表示材料の購入、取り扱い及び管理には、出発原料に対するものと同様に相応の注意が払われること。 |
| 5.41. Particular attention should be paid to printed materials. They should be stored in adequately secure conditions such as to exclude unauthorised access. Cut labels and other loose printed materials should be stored and transported in separate closed containers so as to avoid mix-ups. Packaging materials should be issued for use only by authorised personnel following an approved and documented procedure. | 5.41. 表示材料に対し特別の注意が払われること。それらは無許可でのアクセスを排除するような、適切に安全である状態で保管されること。カットラベル及び他の離散しやすい表示材料は、混同を回避するため区分されて閉じられた容器中で保管及び搬送されること。包装材料の払い出しは、任命された人員のみにより、承認されまた文書化された手順書に従い行われること。 |
| 5.42. Each delivery or batch of printed or primary packaging material should be given a specific reference number or identification mark. | 5.42. 表示材料又は一次包装材料は、配送ごと又はバッチごとに、特異的な参照番号又は識別記号が付与されること。 |
| 5.43. Outdated or obsolete primary packaging material or printed packaging material should be destroyed and this disposal recorded. | 5.43. 失効した、又は旧版となった一次包装材料又は表示材料は破壊され、またこの処分は記録されること。 |
| PACKAGING OPERATIONS | 包装作業 |
| 5.44. When setting up a programme for the packaging operations, particular attention should be given to minimising the risk of cross-contamination, mix-ups or substitutions. Different products should not be packaged in close proximity unless there is physical segregation. | 5.44. 包装作業に対するプログラムを設定する場合は、交叉汚染、混同又は置き換わりのリスクを最小とするための特別の注意が払われること。物理的な隔離がない限り、異なる製品を近接して包装しないこと。 |
| 5.45. Before packaging operations are begun, steps should be taken to ensure that the work area, packaging lines, printing machines and other equipment are clean and free from any products, materials or documents previously used, if these are not required for the current operation. The line-clearance should be performed according to an appropriate check-list. | 5.45. 包装作業を始める前に、作業区域、包装ライン、印刷機及び他の装置は清浄であり、また以前使用されたいかなる製品、原料又は文書も、これらがもし、現在の作業に必要とされない場合は残存していないことを保証するステップが取られること。ラインクリアランスは適切なチェックリストに従い実行されること。 |
| 5.46. The name and batch number of the product being handled should be displayed at each packaging station or line. | 5.46. 取り扱われている製品の名称及びバッチナンバーが各包装作業場所又はラインに掲示されること。 |
| 5.47. All products and packaging materials to be used should be checked on delivery to the packaging department for quantity, identity and conformity with the Packaging Instructions. | 5.47. 使用されるすべての製品及び包装材料は包装部門に配送された時、数量、同一性及び包装指図書との一致について確認されること。 |

| | |
|--|--|
| 5.48. Containers for filling should be clean before filling. Attention should be given to avoiding and removing any contaminants such as glass fragments and metal particles. | 5.48. 充てん用容器は充てん前に清浄であること。ガラス片及び金属粒子のようないかなる汚染物質も回避し、また除去する注意が払われること。 |
| 5.49. Normally, filling and sealing should be followed as quickly as possible by labelling. If it is not the case, appropriate procedures should be applied to ensure that no mix-ups or mislabelling can occur. | 5.49. 通常、充てん及び封緘に引き続いてラベル表示ができるだけ速やかに行われること。もしそうでない場合は、混同又は誤ったラベル表示が起こり得ないことを保証する適切な手順が適用されること。 |
| 5.50. The correct performance of any printing operation (for example code numbers, expiry dates) to be done separately or in the course of the packaging should be checked and recorded. Attention should be paid to printing by hand which should be re-checked at regular intervals. | 5.50. 別個に又は包装の一環で行われるいかなる印刷作業(例えば、コードナンバー、有効期限)も適正な作動が確認され、また記録されること。手作業による印刷には注意が払われ一定の間隔で再確認されること。 |
| 5.51. Special care should be taken when using cut-labels and when over-printing is carried out off-line. Roll-feed labels are normally preferable to cut-labels, in helping to avoid mix-ups. | 5.51. カットラベルを用いる場合及び(ロット番号、有効期限等の)刷り込みがオフラインで行われる場合は特別な注意が払われること。ロール供給ラベルは混同の回避を助け、カットラベルより通常好ましい。 |
| 5.52. Checks should be made to ensure that any electronic code readers, label counters or similar devices are operating correctly. | 5.52. いかなる電子的コードリーダー、ラベルカウンター又は同様なデバイスも正しく作動していることを保証するため、確認が行われること。 |
| 5.53. Printed and embossed information on packaging materials should be distinct and resistant to fading or erasing. | 5.53. 包装材料上の印刷又は浮彫りされた情報は明瞭で褪色又は消去に対し抵抗性であること。 |
| 5.54. On-line control of the product during packaging should include at least checking the following: | 5.54. 包装中における製品のオンライン管理は、少なくとも以下を確認すること: |
| a) general appearance of the packages; | a) 包装の全体的な外観 |
| b) whether the packages are complete; | b) 包装が完全であるか |
| c) whether the correct products and packaging materials are used; | c) 正しい製品及び包材が使用されているか |
| d) whether any over-printing is correct; | d) いかなる刷り込み印刷も正しいか |
| e) correct functioning of line monitors. | e) ラインモニターの適正な機能 |
| Samples taken away from the packaging line should not be returned. | 包装ラインから持ち去られたサンプルは戻さないこと。 |

| | |
|--|--|
| <p>5.55. Products which have been involved in an unusual event should only be reintroduced into the process after special inspection, investigation and approval by authorised personnel. Detailed record should be kept of this operation.</p> | <p>5.55. 非定常な事象に関与した製品は、特別な検査、調査および認証された人員による承認が行われた場合のみ工程に戻すことができる。この作業について詳細な記録が保管されること。</p> |
| <p>5.56. Any significant or unusual discrepancy observed during reconciliation of the amount of bulk product and printed packaging materials and the number of units produced should be investigated and satisfactorily accounted for before release.</p> | <p>5.56. 収支照合中に認められた、バルク製品及び表示材料の数量ならびに製造されたユニット数とのいかなる重大な又は非定常的な食い違いも調査され、出荷可否判定前には適切に原因説明がされること。</p> |
| <p>5.57. Upon completion of a packaging operation, any unused batch-coded packaging materials should be destroyed and the destruction recorded. A documented procedure should be followed if uncoded printed materials are returned to stock.</p> | <p>5.57. 包装作業が完了次第、バッチコードが印刷され使用されなかったいかなる包材も破壊され、破壊の記録を行うこと。コード印刷されていない表示材料を在庫に戻す場合は、文書化された手順に従うこと。</p> |
| <p>FINISHED PRODUCTS</p> | <p>最終製品</p> |
| <p>5.58. Finished products should be held in quarantine until their final release under conditions established by the manufacturer.</p> | <p>5.58. 最終製品はそれらの最終的出荷可否判定まで製造業者が確立した条件下にて隔離保管されること。</p> |
| <p>5.59. The evaluation of finished products and documentation which is necessary before release of product for sale are described in Chapter 6 (Quality Control).</p> | <p>5.59. 最終製品の販売のための出荷可否判定の前に、必要とされる最終製品及び文書記録についての評価は第6章(品質管理)に記述されている。</p> |
| <p>5.60. After release, finished products should be stored as usable stock under conditions established by the manufacturer.</p> | <p>5.60. 出荷可の判定後は、最終製品は使用可能な状態の在庫として製造業者が確立した条件下で保管されること。</p> |
| <p>REJECTED,RECOVERED AND RETURNED MATERIALS</p> | <p>不合格、回収及び返品された原料</p> |
| <p>5.61. Rejected materials and products should be clearly marked as such and stored separately in restricted areas. They should either be returned to the suppliers or, where appropriate, reprocessed or destroyed. Whatever action is taken should be approved and recorded by authorised personnel.</p> | <p>5.61. 不合格の原料及び製品は、そのように明確な表示が行われ、制限された区域に別個に保管されること。それらは供給者に戻されるか、又は適切な場合には再加工又は破壊されるかのいずれかであること。取られる措置がいずれであれ、認証された人員により承認されまた記録されること。</p> |
| <p>5.62. The reprocessing of rejected products should be exceptional. It is only permitted if the quality of the final product is not affected, if the specifications are met and if it is done in accordance with a defined and authorised procedure after evaluation of the risks involved. Record should be kept of the reprocessing.</p> | <p>5.62. 不合格品の再加工は例外的にのみ行うこと。それは最終製品の品質に影響を及ぼさず、規格に適合し、また内在するリスクを評価した後に、規定され、承認された手順に従い実施される場合にのみ許容される。再加工の記録は保存すること。</p> |

| | |
|---|---|
| <p>5.63. The recovery of all or part of earlier batches, which conform to the required quality by incorporation into a batch of the same product at a defined stage of manufacture should be authorised beforehand. This recovery should be carried out in accordance with a defined procedure after evaluation of the risks involved, including any possible effect on shelf life. The recovery should be recorded.</p> | <p>5.63. 必要な品質に適合している以前のバッチの全部又は一部を、同一製品のバッチの所定の製造段階に混ぜ込むことによる回収作業はあらかじめ承認されること。この回収作業は、有効期限に対するいかなる影響の可能性も含めて関与するリスクを評価した後に、規定された手順に従い実施されること。回収作業を記録すること。</p> |
| <p>5.64. The need for additional testing of any finished product which has been reprocessed, or into which a recovered product has been incorporated, should be considered by the Quality Control Department.</p> | <p>5.64. 再加工された最終製品或いは回収原料を含む最終製品の追加試験の必要性を品質管理部門は考慮しなければならない。</p> |
| <p>5.65. Products returned from the market and which have left the control of the manufacturer should be destroyed unless without doubt their quality is satisfactory; they may be considered for re-sale, re-labelling or recovery with a subsequent batch only after they have been critically assessed by the Quality Control Department in accordance with a written procedure. The nature of the product, any special storage conditions it requires, its condition and history, and the time elapsed since it was issued should all be taken into account in this assessment. Where any doubt arises over the quality of the product, it should not be considered suitable for re-issue or re-use, although basic chemical reprocessing to recover active ingredients may be possible. Any action taken should be appropriately recorded.</p> | <p>5.65. 製造業者の管理を離れてしまった市場から返品された製品は、それらの品質が満足できることに疑問の余地がない場合以外は破壊すること。それらは文書化された手順に従い品質管理部門が厳しく評価した後にのみ、それらの再販売、再ラベル表示又は以降のバッチへのリカバー作業を考慮して良い。この評価には、当該製品の性質、必要とする特殊な保管条件、その状態及び履歴、ならびにそれが出荷されて以降の経過時間のすべてを考慮に入れること。製品の品質に対し疑問が生じる場合は、活性成分を回収する基本的な化学的再加工は可能であろうが、再出荷又は再使用に適すとは考えないこと。取られたいかなる措置も適切に記録すること。</p> |
| <p>CHAPTER 6 QUALITY CONTROL</p> | <p>第6章 品質管理</p> |
| <p>PRINCIPLE</p> | <p>原則</p> |
| <p>Quality Control is concerned with sampling, specifications and testing as well as the organisation, documentation and release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are carried out, and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged satisfactory. Quality Control is not confined to laboratory operations, but must be involved in all decisions which may concern the quality of the product. The independence of Quality Control from Production is considered fundamental to the satisfactory operation of Quality Control (see also Chapter 1).</p> | <p>品質管理は、サンプリング、規格及び試験、ならびに必要で関連する試験が実施され、原料又は製品の品質が満足できると判断されるまでは原料が使用のため出庫許可されず、また製品が販売又は供給のため出荷許可されないことを保証する、組織、文書化及び出荷許可手順について取り扱う。品質管理は試験室作業に限定されず、製品の品質に関わる可能性のあるすべての決定に関与しなければならない。品質管理が製造から独立していることは品質管理の満足すべき業務に必須であると考えられる。(第1章も参照)。</p> |
| <p>GENERAL</p> | <p>全般事項</p> |
| <p>6.1. Each holder of a manufacturing authorisation should have a Quality Control Department. This department should be independent from other departments, and under the authority of a person with appropriate qualifications and experience, who has one or several control laboratories at his disposal. Adequate resources must be available to ensure that all the Quality Control arrangements are effectively and reliably carried out.</p> | <p>6.1. 製造許可の保有者ごとに品質管理部門を有すること。当該部門は他の部門から独立しており、自由に使用できる1つ以上の管理試験室を有している適切に資格が認定され、経験を有する者の権限の下にあること。適切な資源は、すべての品質管理の手はずが効果的かつ確実に遂行されることを保証するためになくてはならない。</p> |

| | |
|--|---|
| <p>6.2. The principal duties of the head of Quality Control are summarised in Chapter 2. The Quality Control Department as a whole will also have other duties, such as to establish, validate and implement all quality control procedures, keep the reference samples of materials and products, ensure the correct labelling of containers of materials and products, ensure the monitoring of the stability of the products, participate in the investigation of complaints related to the quality of the product, etc. All these operations should be carried out in accordance with written procedures and, where necessary, recorded.</p> | <p>6.2. 品質管理部門の長の主要な責務は第2章にまとめられている。品質管理部門は全体として、すべての品質管理手順を確立し、バリデーションを実施し、手順を施行しなければならない。又、原料及び製品の参考品サンプルを保管すること、原料及び製品容器の適正表示を保証すること、製品の安定性監視を保証すること、製品品質に関連する苦情の調査に関与することなど、その他の責務をも有する。これらのすべての作業は、文書化された手順に従い実施し、必要な場合は記録しなければならない。</p> |
| <p>6.3. Finished product assessment should embrace all relevant factors, including production conditions, results of in-process testing, a review of manufacturing (including packaging) documentation, compliance with Finished Product Specification and examination of the final finished pack.</p> | <p>6.3. 最終製品の評価は、製造条件、工程管理試験の結果、製造(包装を含め)の文書記録レビュー、最終製品規格への適合及び最終の完成個装品の検査を含め、すべての関連する要素を包含すること。</p> |
| <p>6.4. Quality Control personnel should have access to production areas for sampling and investigation as appropriate.</p> | <p>6.4. 品質管理要員は適切な場合にはサンプリング及び調査のため製造区域にアクセス可能であること。</p> |
| <p>GOOD QUALITY CONTROL LABORATORY PRACTICE</p> | <p>管理試験室</p> |
| <p>6.5. Control Laboratory premises and equipment should meet the general and specific requirements for Quality Control areas given in Chapter 3.</p> | <p>6.5. 管理試験室の構造設備は、第3章に規定された品質管理区域に対する一般的及び特定の要件に適合しなければならない。</p> |
| <p>6.6. The personnel, premises, and equipment in the laboratories should be appropriate to the tasks imposed by the nature and the scale of the manufacturing operations. The use of outside laboratories, in conformity with the principles detailed in Chapter 7, Contract Analysis, can be accepted for particular reasons, but this should be stated in the Quality Control records.</p> | <p>6.6. 試験室の人員、建物、及び装置は、製造工程の種類及び規模により必要な業務を行う為に適切であること。第7章 契約による分析に詳述する原則に一致した外部の試験室の使用は特定の理由がある場合許容されるが、これは品質管理記録に記載しなければならない。</p> |
| <p>DOCUMENTATION</p> | <p>文書化</p> |
| <p>6.7. Laboratory documentation should follow the principles given in Chapter 4. An important part of this documentation deals with Quality Control and the following details should be readily available to the Quality Control Department:</p> | <p>6.7. 試験室の文書化は第4章に示した原則に従うこと。この文書化の重要部分は、品質管理に関するものであり、以下に示す詳細な項目についての文書は速やかに品質管理部門において利用可能であること</p> |
| <p>*specifications;</p> | <p>・規格</p> |
| <p>*sampling procedures;</p> | <p>・サンプリング手順</p> |
| <p>*testing procedures and records (including analytical worksheets and/or laboratory notebooks);</p> | <p>・試験手順及び記録(分析ワークシートないし試験室ノートを含む)</p> |
| <p>*analytical reports and/or certificates;</p> | <p>・分析報告書ないし試験成績書</p> |
| <p>*data from environmental monitoring, where required;</p> | <p>・必要な場合は環境モニタリングからのデータ</p> |

| | |
|--|---|
| •validation records of test methods, where applicable; | •該当する場合は、試験方法のバリデーション記録 |
| •procedures for and records of the calibration of instruments and maintenance of equipment. | •機器の校正及び装置の保守管理についての手順及び記録 |
| 6.8. Any Quality Control documentation relating to a batch record should be retained for one year after the expiry date of the batch. | 6.8. バッチ記録に関連するいかなる品質管理の文書記録も、当該バッチの有効期限後1年間保管すること。 |
| 6.9. For some kinds of data (e.g. analytical tests results, yields, environmental controls, ...) it is recommended that records in a manner permitting trend evaluation be kept. | 6.9. ある種のデータ(例えば、分析試験の結果、収率、環境管理)については、記録は傾向の評価を可能にする方法で取ることが推奨される。 |
| 6.10. In addition to the information which is part of the batch record, other original data such as laboratory notebooks and/or records should be retained and readily available. | 6.10. バッチ記録の一部である情報に加えて、試験室ノートないし記録のような他のオリジナルのデータも保管されまた速やかに利用可能であること。 |
| SAMPLING | サンプリング |
| 6.11. The sample taking should be done in accordance with approved written procedures that describe: | 6.11. サンプル採取は、以下の内容が記述された、承認され文書化された手順に従い行われること: |
| •the method of sampling; | • サンプリング方法 |
| •the equipment to be used; | • 用いられる装置 |
| •the amount of the sample to be taken; | • 採取サンプル量 |
| •instructions for any required sub-division of the sample; | • 必要な全てのサンプルの小分けについての指示 |
| •the type and condition of the sample container to be used; | • 用いるサンプル容器のタイプ及び状態 |
| •the identification of containers sampled; | • サンプル採取された容器の識別 |
| •any special precautions to be observed, especially with regard to the sampling of sterile or noxious materials; | • 特に無菌又は有毒原料のサンプリングに関し、遵守すべき 全ての特別な注意事項 |
| •the storage conditions; | • 保管条件 |
| •instructions for the cleaning and storage of sampling equipment. | • サンプリング装置の洗浄及び保管についての指図 |
| 6.12. Reference samples should be representative of the batch of materials or products from which they are taken. Other samples may also be taken to monitor the most stressed part of a process (e.g. beginning or end of a process). | 6.12. 参考品サンプルは、それらが採取された原料または製品のバッチを代表するものであること。その他に工程で最もストレスのかかる部分(例えば、工程の始めまたは終わり)をモニターするためのサンプルを採取しても良い。 |

| | |
|--|--|
| 6.13. Sample containers should bear a label indicating the contents, with the batch number, the date of sampling and the containers from which samples have been drawn. | 6.13. サンプル容器には、バッチナンバー、サンプリング日及びサンプルが採取された容器とともに内容物についての情報を表示したラベルを貼付すること。 |
| 6.14. Reference samples from each batch of finished products should be retained till one year after the expiry date. Finished products should usually be kept in their final packaging and stored under the recommended conditions. Samples of starting materials (other than solvents, gases and water) should be retained for at least two years after the release of the product if their stability allows. This period may be shortened if their stability, as mentioned in the relevant specification, is shorter. Reference samples of materials and products should be of a size sufficient to permit at least a full re-examination. | 6.14. 最終製品の各バッチから採取された参考品サンプルは、有効期限後1年まで保存されなければならない。最終製品は通常最終包装形態で、推奨条件下で保存されなければならない。出発原料(溶媒、ガス及び水以外)のサンプルは、安定性が保持されるのであれば、少なくとも製品の出荷後2年間保存されなければならない。この保存期間は、安定性がより短い場合には、短くても良い。原料と製品の参考品サンプルは、少なくとも全項目の再試験を実施するのに十分な量でなければならない。 |
| TESTING | 試験 |
| 6.15. Analytical methods should be validated. All testing operations described in the marketing authorisation should be carried out according to the approved methods. | 6.15. 分析方法のバリデーションを実施しなければならない。販売承認に記載された全ての試験を承認された方法に従い実施しなければならない。 |
| 6.16. The results obtained should be recorded and checked to make sure that they are consistent with each other. Any calculations should be critically examined. | 6.16. 試験結果は記録し、承認書記載事項との一貫性を確認すること。人の手で実施した計算は、厳密に確認しなければならない。 |
| 6.17. The tests performed should be recorded and the records should include at least the following data: | 6.17. 実施された試験は記録され、また記録は少なくとも以下のデータを含むこと |
| a) name of the material or product and, where applicable, dosage form; | a) 原料又は製品の名称、及び該当する場合は剤形 |
| b) batch number and, where appropriate, the manufacturer and/or supplier; | b) バッチナンバー及び、適切な場合は製造業者ないし供給者 |
| c) references to the relevant specifications and testing procedures; | c) 関連する規格及び試験手順への参照 |
| d) test results, including observations and calculations, and reference to any certificates of analysis; | d) 観察事項及び計算等を含む試験結果及び何らかの分析証明書が関係する場合それへの参照 |
| e) dates of testing; | e) 試験日 |
| f) initials of the persons who performed the testing; | f) 試験実施者のイニシャル |
| g) initials of the persons who verified the testing and the calculations, where appropriate; | g) 適切な場合には、試験及び計算についての確認者のイニシャル |
| h) a clear statement of release or rejection (or other status decision) and the dated signature of the designated responsible person. | h) 合格又は不合格判定(又は他の状態の決定)についての明確な記述及び指定された責任者の日付入りの署名 |

| | |
|--|---|
| <p>6.18. All the in-process controls, including those made in the production area by production personnel, should be performed according to methods approved by Quality Control and the results recorded.</p> | <p>6.18. 製造区域内で製造要員により行われるものを含めすべての工程管理は、品質管理部門により承認された方法に従い実施され、また結果が記録されること。</p> |
| <p>6.19. Special attention should be given to the quality of laboratory reagents, volumetric glassware and solutions, reference standards and culture media. They should be prepared in accordance with written procedures.</p> | <p>6.19. 試験室の試薬、容量分析用のガラス器具及び測定液、標準品及び培地の品質には特別な注意が払われること。それらは文書化された手順に従い準備されること。</p> |
| <p>6.20. Laboratory reagents intended for prolonged use should be marked with the preparation date and the signature of the person who prepared them. The expiry date of unstable reagents and culture media should be indicated on the label, together with specific storage conditions. In addition, for volumetric solutions, the last date of standardisation and the last current factor should be indicated.</p> | <p>6.20. 長期間の使用が予定された試験室試薬にはそれらの調製日及び調製者の署名を表示すること。不安定な試薬及び培地の有効期限は特別な保存条件と共にラベル上に示されること。さらに容量分析用の測定液については、直近の標定の実施日及び最新の現行ファクターが示されること。</p> |
| <p>6.21. Where necessary, the date of receipt of any substance used for testing operations (e.g. reagents and reference standards) should be indicated on the container. Instructions for use and storage should be followed. In certain cases it may be necessary to carry out an identification test and/or other testing of reagent materials upon receipt or before use.</p> | <p>6.21. 必要な場合は、試験作業に使用されるいかなる物質(例えば、試薬及び標準品)についてもそれらの受入れ日を容器上に示されること。使用及び保管についての指示を遵守すること。ある場合には試薬物質の確認試験及び/又は他の試験を、受入れ時又は使用前に実施する必要もある。</p> |
| <p>6.22. Animals used for testing components, materials or products, should, where appropriate, be quarantined before use. They should be maintained and controlled in a manner that assures their suitability for the intended use. They should be identified, and adequate records should be maintained, showing the history of their use.</p> | <p>6.22. 成分、原料又は製品の試験に用いる動物は、適切である場合には使用前に検疫を受けること。所期用途に適することを保証するように維持され管理されること。個体識別され、また、それらの使用履歴を示す適切な記録が保管されること。</p> |
| <p>ON-GOING STABILITY PROGEAM</p> | <p>安定性監視プログラム</p> |
| <p>6.23. After marketing, the stability of the medicinal product should be monitored according to a continuous appropriate programme that will permit the detection of any stability issue (e.g. changes in levels of impurities, or dissolution profile) associated with the formulation in the marketed package.</p> | <p>6.23. 市販されているパッケージ内の製剤に関連するいかなる安定性の問題(例えば、不純物レベル又は溶出プロファイルにおける変化)も検出可能である適切な継続的プログラムに従い、市販後に医薬品の安定性はモニターされること。</p> |
| <p>6.24. The purpose of the on-going stability programme is to monitor the product over its shelf life and to determine that the product remains, and can be expected to remain, within specifications under the labelled storage conditions.</p> | <p>6.24. 安定性監視プログラムの目的は、製品を有効期限にわたりモニターすること、及び製品が表示された保管条件下で規格内に留まっており、また留まり続けることが期待できるかを決定することである。</p> |

| | |
|---|--|
| <p>6.25. This mainly applies to the medicinal product in the package in which it is sold, but consideration should also be given to the inclusion in the programme of bulk product. For example, when the bulk product is stored for a long period before being packaged and/or shipped from a manufacturing site to a packaging site, the impact on the stability of the packaged product should be evaluated and studied under ambient conditions. In addition, consideration should be given to intermediates that are stored and used over prolonged periods. Stability studies on reconstituted product are performed during product development and need not be monitored on an on-going basis. However, when relevant, the stability of reconstituted product can also be monitored.</p> | <p>6.25. これは主に市販包装形態での医薬品に対して適用されるが、バルク製品をこのプログラムに含めることについても考慮すること。例えばバルク製品が、包装される前及び/又は製造場所から包装場所へ移送される前に長期間保管される場合は、包装後の製品の安定性に対する影響が成り行き条件下で評価され、また検討されること。さらに、長期間にわたり保存され、使用される中間製品にも考慮を払うこと。(凍結乾燥製品や濃厚溶液等の投与前の)再溶解後の製品の安定性検討は製品開発期間中に実施され、その場合は同時にモニターする必要はない。しかし、該当する場合には、再溶解後の製品の安定性も又モニターすること。</p> |
| <p>6.26. The on-going stability programme should be described in a written protocol following the general rules of Chapter 4 and results formalised as a report. The equipment used for the on-going stability programme (stability chambers among others) should be qualified and maintained following the general rules of Chapter 3 and annex 15.</p> | <p>6.26. 安定性監視プログラムは文書化されたプロトコル中に、第4章の全般事項に従い記載され、結果は報告書として正式なものとする。安定性監視プログラムで使用される機器(とりわけ安定性チャンバー)は第3章の全般事項並びにAnnex 15に従い適格性を確認し、及び保守管理すること。</p> |
| <p>6.27. The protocol for an on-going stability programme should extend to the end of the shelf life period and should include, but not be limited to, the following parameters:</p> | <p>6.27. 適格性安定性プログラムについてのプロトコルは使用期限の最終時点にまで及び、限定はされないが以下のパラメータを含むこと</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ number of batch(es) per strength and different batch sizes, if applicable | <ul style="list-style-type: none"> ▪ カ価当り、及び該当する場合には異なるバッチサイズ当りのバッチ数 |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ relevant physical, chemical, microbiological and biological test methods | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 関連する物理的、化学的、微生物学的及び生物学的な試験方法 |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ acceptance criteria | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 合格基準 |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ reference to test methods | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 試験方法への参照 |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ description of the container closure system(s) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 容器蓋システムの記述 |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ testing intervals (time points) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 試験間隔(タイムポイント) |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ description of the conditions of storage (standardised ICH conditions for long term testing, consistent with the product labelling, should be used) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 保存条件についての記述(製品の表示に整合する、長期試験に対する標準化されたICH条件が用いられること) |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ other applicable parameters specific to the medicinal product. | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 医薬品に特に適用されるパラメータ |
| <p>6.28. The protocol for the on-going stability programme can be different from that of the initial long-term stability study as submitted in the marketing authorisation dossier provided that this is justified and documented in the protocol (for example the frequency of testing, or when updating to ICH recommendations).</p> | <p>6.28. 安定性監視プログラムに対するプロトコルは、もしそれが正当化されプロトコルに文書化されているなら、販売承認申請書中で提出された当初の長期安定性検討に対するプロトコルと異なってもよい(例えば試験頻度、又はICH勧奨条件へ更新する場合)。</p> |

| | |
|---|---|
| <p>6.29. The number of batches and frequency of testing should provide a sufficient amount of data to allow for trend analysis. Unless otherwise justified, at least one batch per year of product manufactured in every strength and every primary packaging type, if relevant, should be included in the stability programme (unless none are produced during that year). For products where on-going stability monitoring would normally require testing using animals and no appropriate alternative, validated techniques are available, the frequency of testing may take account of a risk-benefit approach. The principle of bracketing and matrixing designs may be applied if scientifically justified in the protocol.</p> | <p>6.29. バッチ数及び試験頻度は傾向分析を可能とする十分なデータ量を提供するものであること。別途正当化されない限り、毎年製造される製品につき、該当する場合は各力価及び、各一次包装のタイプ毎に少なくとも1バッチが安定性プログラムに含められること(該当年に何も生産されない場合を除く)。通常、動物を用いる試験が同時的安定性モニタリングに必要であり、検証済の適切な代替の方がない場合は、試験頻度にリスク-ベネフィットの考えをいれてよい。ブラケットング法及びマトリキシングデザインの原則は、プロトコル中で科学的な正当性がある場合には適用してよい。</p> |
| <p>6.30. In certain situations, additional batches should be included in the on-going stability programme. For example, an on-going stability study should be conducted after any significant change or significant deviation to the process or package. Any reworking, reprocessing or recovery operation should also be considered for inclusion.</p> | <p>6.30. ある状況下では、追加のバッチを安定性監視プログラムに含めなければならない。例えば、安定性監視は、工程又は包装に対するいかなる重大な変更又はいかなる重大な逸脱の後でも検討されること。いかなる再処理、再加工又は回収の作業も安定性プログラムに含めることについて考慮すること。</p> |
| <p>6.31. Results of on-going stability studies should be made available to key personnel and, in particular, to the Authorised Person(s). Where on-going stability studies are carried out at a site other than the site of manufacture of the bulk or finished product, there should be a written agreement between the parties concerned. Results of on-going stability studies should be available at the site of manufacture for review by the competent authority.</p> | <p>6.31. 安定性監視試験の結果は主要責任者及び、特にオーソライズドパーソンが利用できるようにしなければならない。安定性監視試験が、バルク製品又は最終製品の製造場所以外のサイトで実施される場合には、関係者間の文書化された取り決め書があること。同時的安定性検討の結果は、所轄官庁による照査のため製造場所にて利用可能であること。</p> |
| <p>6.32. Out of specification or significant atypical trends should be investigated. Any confirmed out of specification result, or significant negative trend, should be reported to the relevant competent authorities. The possible impact on batches on the market should be considered in accordance with chapter 8 of the GMP Guide and in consultation with the relevant competent authorities.</p> | <p>6.32. 規格外、又は重大な非定常の傾向は調査しなければならない。いかなる確認された規格外の結果、又は重大な有害傾向も関連する所轄官庁に報告すること。市場に流通しているバッチに対しておこり得る影響については本GMPガイド第8章に従い、また関連する所轄官庁に相談して考慮すること。</p> |
| <p>6.33. A summary of all the data generated, including any interim conclusions on the programme, should be written and maintained. This summary should be subjected to periodic review.</p> | <p>6.33. プログラムに関するいかなる中間的結論も含め、生成された全データのまとめが文書化され保存されること。このまとめは定期的照査の対象であること。</p> |
| <p>CHAPTER 7 CONTRACT MANUFACTURE AND ANALYSIS</p> | <p>第7章 委託製造及び分析</p> |
| <p>PRINCIPLE</p> | <p>原則</p> |

| | |
|---|---|
| <p>Contract manufacture and analysis must be correctly defined, agreed and controlled in order to avoid misunderstandings which could result in a product or work of unsatisfactory quality. There must be a written contract between the Contract Giver and the Contract Acceptor which clearly establishes the duties of each party. The contract must clearly state the way in which the authorised person releasing each batch of product for sale exercises his full responsibility.</p> | <p>委託製造及び分析は、不十分な品質の製品又は作業となる誤解を回避するために、適正に定義され、同意され、また管理されなければならない。委託者及び受託者間に、各当事者の義務を明確に確立する文書化された契約書がなければならない。契約書には、オーソライズドパーソンが製品の各バッチについて販売のための出荷可否判定を行う為に全責務を遂行する方法について明確に記述されていないなければならない。</p> |
| <p>Note: This Chapter deals with the responsibilities of manufacturers towards the Component Authorities of the Participating Authorities with respect to the granting of marketing and manufacturing authorisations. It is not intended in any way to affect the respective liability of contract acceptors and contract givers to consumers.</p> | <p>注: この章は販売承認及び製造許可の交付に関して、メンバー国の所轄当局に対する製造業者の責務について取り扱う。しかしながら、受託者及び委託者が消費者に対して有する責任に、どのような形でも影響することは意図していない。</p> |
| <p>GENERAL</p> | <p>全般事項</p> |
| <p>7.1. There should be a written contract covering the manufacture and/or analysis arranged under contract and any technical arrangements made in connection with it.</p> | <p>7.1. 契約下で取り決められた製造及び/又は分析、及び関連する技術的取り決めを網羅する文書による契約書がなければならない。</p> |
| <p>7.2. All arrangements for contract manufacture and analysis including any proposed changes in technical or other arrangements should be in accordance with the marketing authorisation for the product concerned.</p> | <p>7.2. 技術的或いはその他の取り決めへの変更等、委託製造及び分析に対する全ての取り決めについては、当該製品についての製造販売承認事項に一致していなければならない。</p> |
| <p>THE CONTRACT GIVER</p> | <p>契約委託者</p> |
| <p>7.3. The Contract Giver is responsible for assessing the competence of the Contract Acceptor to carry out successfully the work required and for ensuring by means of the contract that the principles and Guidelines of GMP as interpreted in this Guide are followed.</p> | <p>7.3. 委託者は、受託者が求められる作業を適切に実施する能力の評価を行う責任があり、また契約によりGMPの原則、及び本ガイドで示されているGMPガイドラインが、遵守されることに対して責任を負う。</p> |
| <p>7.4. The Contract Giver should provide the Contract Acceptor with all the information necessary to carry out the contracted operations correctly in accordance with the marketing authorisation and any other legal requirements. The Contract Giver should ensure that the Contract Acceptor is fully aware of any problems associated with the product or the work which might pose a hazard to his premises, equipment, personnel, other materials or other products.</p> | <p>7.4. 委託者は、販売承認及び他の法的要件に従い、委託作業を適正に実施するために必要な全ての情報を受託者に提供すること。委託者は、委託製品又は作業に関連する問題が受託者の建物、装置、人員、他の原料又は他の製品に危険をもたらす可能性について、受託者が完全に認識していることを保証しなければならない。</p> |
| <p>7.5. The Contract Giver should ensure that all processed products and materials delivered to him by the Contract Acceptor comply with their specifications or that the products have been released by an authorised person.</p> | <p>7.5. 委託者は、受託者から委託者に配送された全ての製造された製品及び原料がそれらの規格に適合すること、又は製品が、オーソライズドパーソンにより出荷が許可されていることを保証すること。</p> |

| | |
|--|---|
| THE CONTRACT ACCEPTOR | 契約受託者 |
| 7.6. The Contract Acceptor must have adequate premises and equipment, knowledge and experience, and competent personnel to carry out satisfactorily the work ordered by the Contract Giver. Contract manufacture may be undertaken only by a manufacturer who is the holder of a manufacturing authorisation. | 7.6. 受託者は、委託者から発注された業務を十分に実施するための適切な構造設備、知識及び経験、ならびに有能な人員を有していなければならない。契約による製造は製造業許可保有者である製造業者によってのみ実施される。 |
| 7.7. The Contract Acceptor should ensure that all products or materials delivered to him are suitable for their intended purpose. | 7.7. 受託者は、届けられた全ての製品又は原料がそれらの所期の目的に対する適切性を保証すること。 |
| 7.8. The Contract Acceptor should not pass to a third party any of the work entrusted to him under the contract without the Contract Giver's prior evaluation and approval of the arrangements. Arrangements made between the Contract Acceptor and any third party should ensure that the manufacturing and analytical information is made available in the same way as between the original Contract Giver and Contract Acceptor. | 7.8. 受託者は、委託された業務のいかなる部分も、取り決めについての委託者の事前の評価及び承認なしには第三者に委託してはならない。受託者及びいかなる第三者との間で行われた取り決めも、製造及び分析情報が、当初の委託者及び受託者間と同様に利用可能であることを保証しなければならない。 |
| 7.9. The Contract Acceptor should refrain from any activity which may adversely affect the quality of the product manufactured and/or analysed for the Contract Giver. | 7.9. 受託者は、委託者のために製造ないし分析を実施する製品の品質に悪影響を及ぼす可能性のある行為を行ってはならない。 |
| THE CONTRACT | 契約書 |
| 7.10. A contract should be drawn up between the Contract Giver and the Contract Acceptor which specifies their respective responsibilities relating to the manufacture and control of the product. Technical aspects of the contract should be drawn up by competent persons suitably knowledgeable in pharmaceutical technology, analysis and Good Manufacturing Practice. All arrangements for manufacture and analysis must be in accordance with the marketing authorisation and agreed by both parties. | 7.10. 製品の製造及び管理に関連する委託者及び受託者それぞれの責任を特定する契約書が両者の間で起案されること。契約書の技術的側面は、製剤技術、分析及びGMPに適切な知識を有する適任者により起案されること。製造及び分析についてのすべての取り決めは販売承認に一致し、また両当事者が同意すること。 |
| 7.11. The contract should specify the way in which the authorised person releasing the batch for sale ensures that each batch has been manufactured and checked for compliance with the requirements of Marketing Authorisation. | 7.11. 契約書は、各バッチが販売承認要件に沿って製造されその旨が確認済であることを、販売のためのバッチの出荷可否判定を行うオーソライズドパーソンが保証する方法を特定すること。 |
| 7.12. The contract should describe clearly who is responsible for purchasing materials, testing and releasing materials, undertaking production and quality controls, including in-process controls, and who has responsibility for sampling and analysis. In the case of contract analysis, the contract should state whether or not the Contract Acceptor should take samples at the premises of the manufacturer. | 7.12. 契約書は、原料の購入、原料の試験及び合格判定、工程管理を含めた製造及び品質管理の実施に責任を負う者、ならびにサンプリング及び分析の責務を負う者を明確に記載すること。委託試験の場合、契約書は受託者が製造業者の建物にてサンプルを採取すべきか否かを記述すること。 |

| | |
|--|--|
| 7.13. Manufacturing, analytical and distribution records, and reference samples should be kept by, or be available to, the Contract Giver. Any records relevant to assessing the quality of a product in the event of complaints or a suspected defect must be accessible and specified in the defect/recall procedures of the Contract Giver. | 7.13. 製造、分析及び配送記録、ならびに参考品サンプルは委託者により保管されるか、又は委託者が利用可能であること。苦情又は欠陥が疑われる場合に製品の品質を評価する上で必要ないかなる記録も、アクセス可能でまた委託者の欠陥/回収手順書に規定されていなければならない。 |
| 7.14. The contract should permit the Contract Giver to visit the facilities of the Contract Acceptor. | 7.14. 契約は、委託者が契約受託者の施設に立ち入ることを許容するものでなければならない。 |
| 7.15. In case of contract analysis, the Contract Acceptor should understand that he is subject to inspection by the competent Authorities. | 7.15. 委託試験の場合、受託者は所轄当局の査察対象となることについて理解していなければならない。 |
| CHAPTER 8 COMPLAINTS AND PRODUCT RECALL | 第8章 苦情及び製品回収 |
| All complaints and other information concerning potentially defective products must be carefully reviewed according to written procedures. In order to provide for all contingencies, a system should be designed to recall, if necessary, promptly and effectively products known or suspected to be defective from the market. | 欠陥の可能性のある製品についての全ての苦情及び他の情報は、文書化された手順に従い、注意深く照査しなければならない。全ての不測の事態に備え、必要な場合には、欠陥があることが確認されたかあるいはその可能性のある製品を、市場から速やかに、かつ効果的に回収するようにシステムは設計されること。 |
| COMPLAINTS | 苦情 |
| PRINCIPLE | 原則 |
| 8.1. A person should be designated responsible for handling the complaints and deciding the measures to be taken together with sufficient supporting staff to assist him. If this person is not the authorised person, the latter should be made aware of any complaint, investigation or recall. | 8.1. 苦情の取り扱い及び取るべき対策の決定に責任を有する者一名及び十分な人数の補佐する人員が任命されること。もしこの責任者がオーソライズドパーソンでない場合、オーソライズドパーソンは全ての苦情、調査又は回収について知らされなければならない。 |
| 8.2. There should be written procedures describing the action to be taken, including the need to consider a recall, in the case of a complaint concerning a possible product defect. | 8.2. 製品欠陥の可能性についての苦情が生じた場合、回収を考慮する必要性を含め、取れるべき措置について記述した文書化された手順が存在すること。 |
| 8.3. Any complaint concerning a product defect should be recorded with all the original details and thoroughly investigated. The person responsible for Quality Control should normally be involved in the study of such problems. | 8.3. 製品欠陥に関するいかなる苦情も、全て詳細を示した原本と共に記録され、また徹底的に調査されること。通常、品質管理に責任を有する者がそのような問題の検討に関与しなければならない。 |
| 8.4. If a product defect is discovered or suspected in a batch, consideration should be given to checking other batches should be checked in order to determine whether they are also affected. In particular, other batches which may contain reworks of the defective batch should be investigated. | 8.4. あるバッチで製品欠陥が発見され又は疑われる場合、他のバッチに影響があるかを決定する為、他のバッチの調査の必要性について考慮すること。特に、当該欠陥バッチの再処理物を含む可能性のある他のバッチは調査しなければならない。 |

| | |
|---|---|
| 8.5. All the decisions and measures taken as a result of a complaint should be recorded and referenced to the corresponding batch records. | 8.5. 苦情の結果として実施されたすべての決定及び対策は記録され、また対応するバッチ記録に関連付けること。 |
| 8.6. Complaints records should be reviewed regularly for any indication of specific or recurring problems requiring attention and possibly the recall of marketed products. | 8.6. 苦情記録を定期的に照査し、注意喚起が必要で、販売製品の回収に繋がり得る特定或いは再発性の問題を示唆していないか確認すること。 |
| 8.7. Special attention should be given to establishing whether a complaint was caused because of counterfeiting. | 8.7. 苦情が偽造により生じていないか確定するため、特別な注意を払うこと。 |
| 8.8. The Competent Authorities should be informed if a manufacturer is considering action following possibly faulty manufacture, product deterioration, detection of counterfeiting or any other serious quality problems with a product. | 8.8. 製造業者が、製造の失敗の可能性、製品の劣化、偽造の検知又は製品に伴う他の重大な品質上の問題を受け、処置を考えている場合には所轄当局に知らせること。 |
| RECALLS | 回収 |
| 8.9. A person should be designated as responsible for execution and co-ordination of recalls and should be supported by sufficient staff to handle all the aspects of the recalls with the appropriate degree of urgency. This responsible person should normally be independent of the sales and marketing organisation. If this person is not the authorised person, the latter should be made aware of any recall operation. | 8.9. 回収の遂行及び調整に責任を有する者を任命し、回収の全ての側面を適切な緊急度で取り扱うため、十分な人数の要員により補佐されること。この責任者は通常は販売及びマーケティング組織から独立していること。もしこの者が当オーソライズドパーソンでない場合は、オーソライズドパーソンは全ての回収業務について知らされなければならない。 |
| 8.10. There should be established written procedures, regularly checked and updated when necessary, in order to organise any recall activity. | 8.10. 全ての回収作業を系統だてて実施する為、定期的に確認され、また必要な場合に更新されている、文書化された手順が確立していること。 |
| 8.11. Recall operations should be capable of being initiated promptly and at any time. | 8.11. 回収作業は速やかに、いつでも開始可能であること。 |
| 8.12. All Competent Authorities of all countries to which products may have been distributed should be informed promptly if products are intended to be recalled because they are, or are suspected of, being defective. | 8.12. 製品が配送された可能性のあるすべての国のすべての所轄当局は、製品に欠陥があるか、又はその恐れがあるため、製品の回収が計画された場合には、速やかに知らされること。 |
| 8.13. The distribution records should be readily available to the person(s) responsible for recalls, and should contain sufficient information on wholesalers and directly supplied customers (with addresses, phone and/or fax numbers inside and outside working hours, batches and amounts delivered), including those for exported products and medical samples. | 8.13. 配送記録は回収責任者が速やかに利用可能であり、また輸出品及び医療用サンプルを含め、卸売業者及び直接供給した顧客に関する十分な情報(住所、就業時間内及び時間外の電話ないしファックス番号、配送バッチ及び数量)を含むこと。 |
| 8.14. Recalled products should be identified and stored separately in a secure area while awaiting a decision on their fate. | 8.14. 回収された製品は識別し、それらの最終処置に関する決定を待つ間は、安全な区域に分離して保管されること。 |

| | |
|--|--|
| 8.15. The progress of the recall process should be recorded and a final report issued, including a reconciliation between the delivered and recovered quantities of the products. | 8. 15. 回収過程の進捗は、製品の配送量と回収量間の収支照合を含めて記録され、また最終の報告書が作成されること。 |
| 8.16. The effectiveness of the arrangements for recalls should be evaluated regularly. | 8.16. 回収の手はずの有効性は定期的に評価されること。 |
| CHAPTER 9 SELF INSPECTION | 第9章 自己点検 |
| PRINCIPLE | 原則 |
| Self inspections should be conducted in order to monitor the implementation and compliance with Good Manufacturing Practice principles and to propose necessary corrective measures. | 自己点検は、GMP原則の実施及び適合状況をモニターし、また必要な是正措置を提案するために実行されること。 |
| 9.1. Personnel matters, premises, equipment, documentation, production, quality control, distribution of the medicinal products, arrangements for dealing with complaints and recalls, and self inspection, should be examined at intervals following a pre-arranged programme in order to verify their conformity with the principles of Quality Assurance. | 9.1. 人的事項、建物、設備、文書記録、製造、品質管理、医薬品の配送、苦情及び回収の手はず、及び自己点検は、それらが品質保証の原則に適合しているか検証するため、あらかじめ定められたプログラムに従った間隔にて点検されること。 |
| 9.2. Self inspections should be conducted in an independent and detailed way by designated competent person(s) from the company. Independent audits by external experts may also be useful. | 9.2. 自己点検は独立し、また詳細な方法にて、社内で指定され、能力・権限のある者により実施されること。外部の専門家による独立した監査もまた有用である。 |
| 9.3. All self inspections should be recorded. Reports should contain all the observations made during the inspections and, where applicable, proposals for corrective measures. Statements on the actions subsequently taken should also be recorded. | 9.3. すべての自己点検は記録されること。報告書には自己点検中に行われたすべての指摘事項及び、該当する場合には、是正措置についての提案を含むこと。また、それ以降にとられた措置に関する記述もまた記録されること。 |

別紙(2) PIC/S GMP ガイドライン アネックス1

| 原文 | 和訳 |
|--|---|
| MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS | 無菌医薬品の製造 |
| PRINCIPLE | 原則 |
| The manufacturer of sterile products is subject to special requirements in order to minimise risks of microbiological contamination, and of particulate and pyrogen contamination. Much depends on the skill, training and attitudes of the personnel involved. Quality Assurance is particularly important, and this type of manufacture must strictly follow carefully established and validated methods of preparation and procedure. Sole reliance for sterility or other quality aspects must not be placed on any terminal process or finished product test. | 無菌医薬品の製造は、微生物汚染、微粒子及び発熱物質の汚染リスクを最小限にする為、特別に定めた要求事項に従って実施しなければならない。製造に関わる人員の技術、訓練、姿勢が、無菌医薬品の製造に大きく影響する。とりわけ品質の保証が重要であり、製造の際は、慎重に設定し、バリデーション済みの準備、手順に従わなければならない。最終工程や最終試験において、無菌やその他の品質的観点のみ確認するだけでは不十分である。 |
| <u>Note:</u> This guidance does not lay down detailed methods for determining the microbiological and particulate cleanliness of air, surfaces, etc. Reference should be made to other documents such as the EN/ISO Standards. | 注：本ガイダンスは空気、製品表面等の微生物、微粒子汚染の検知方法について詳細を規定していない。EN/ISO等、他の文書を参照のこと。 |
| GENERAL | 全般事項 |
| 1. The manufacture of sterile products should be carried out in clean areas entry to which should be through airlocks for personnel and/or for equipment and materials. Clean areas should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with air which has passed through filters of an appropriate efficiency. | 1. 無菌製品の製造は清浄区域で行わなければならない、その区域に人ないし設備及び原材料を入れるにはエアロックを通じて行わなければならない。清浄区域は適切な清浄度に保持し、適切な効率のフィルターを通した空気を供給しなければならない。 |
| 2. The various operations of component preparation, product preparation and filling should be carried out in separate areas within the clean area. Manufacturing operations are divided into two categories; firstly those where the product is terminally sterilised, and secondly those which are conducted aseptically at some or all stages. | 2. 成分の調製、薬液の調製及び充てんは清浄区域内の区分された区域で実施すること。製造操作法は2つのカテゴリーに分けられる。一つ目は、製品を最終滅菌する操作法であり、二つ目は、一部或いは全段階を無菌的に実施する操作法である。 |
| 3. Clean areas for the manufacture of sterile products are classified according to the required characteristics of the environment. Each manufacturing operation requires an appropriate environmental cleanliness level in the operational state in order to minimise the risks of particulate or microbial contamination of the product or materials being handled. | 3. 無菌製剤を製造する清浄区域は、要求される環境特性に応じてクラス分けされる。取り扱う原材料及び製品の塵或いは菌の汚染を最小限にするため、製造作業は作業状態で、適切な環境の清浄度を必要とする。 |
| In order to meet "in operation" conditions these areas should be designed to reach certain specified air-cleanliness levels in the "at rest" occupancy state. The "at rest" state is the condition where the installation is installed and operating, complete with production equipment but with no operating personnel present. The "in operation" state is the condition where the installation is functioning in the defined operating mode with the specified number of personnel working. | 「作業時」の状態に適合するためにこれらの区域は「非作業時」の状態に規定された空気清浄度を達成するように設計されなければならない。 「非作業時」: 全ての空調設備の設置が終了し作動している。製造設備が設置され作業員がいない状態 「作業時」: 全ての空調設備が設定された運転条件で作動していて規定数の作業員が作業をしている状態 |

| The "in operation" and "at rest" states should be defined for each clean room or suite of clean rooms. | 「作業時」及び「非作業時」の状態は各クリーンルーム毎或いは一連のクリーンルーム毎に規定しておかなければならない。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|--------------|-------------|--|---------|--|--------------|--|--|-------|-------|-------|-------|---|-------|----|-------|----|---|-------|----|---------|-------|---|---------|-------|-----------|--------|---|-----------|--------|-------------|-------------|---|------|---------------------------|--|--|--|------|--|-----|--|--|-----|-----|-----|-----|--|----------|----------|----------|----------|---|-------|----|-------|----|---|-------|----|---------|-------|---|---------|-------|-----------|--------|---|-----------|--------|------|------|
| For the manufacture of sterile medicinal products 4 grades can be distinguished. | 無菌医薬品の製造は、4つのグレードに区分されている。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>Grade A:</u> The local zone for high risk operations, e.g. filling zone, stopper bowls, open ampoules and vials, making aseptic connections. Normally such conditions are provided by a laminar air flow work station. Laminar air flow systems should provide a homogeneous air speed in a range of 0.36 – 0.54 m/s (guidance value) at the working position in open clean room applications. The maintenance of laminarity should be demonstrated and validated. A uni-directional air flow and lower velocities may be used in closed isolators and glove boxes. | <u>グレード A:</u> 高リスクの作業を行う区域、即ち充てん区域、ゴム栓ホッパー、開口アンプル・バイアルを扱う部分、無菌接続を行う部分等である。通常その条件はラミナーエアフローのワークステーションにより提供される。ラミナーエアフローシステムは、開放式(アイソレータに対して)クリーンルーム設備の作業実施位置において、0.36–0.54m/sの範囲で均一な流速の空気を供給すること。層流の維持を証明し、バリデーションを実施すること。閉鎖式のアイソレータ或いはグローブボックスでは一方向気流でより低い流速を用いても良い。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>Grade B:</u> For aseptic preparation and filling, this is the background environment for the grade A zone. | <u>グレード B:</u> 無菌の調製や充てんの工程に関して、この区域はグレードA区域のバックグラウンドの環境である。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>Grade C and D:</u> Clean areas for carrying out less critical stages in the manufacture of sterile products | <u>グレード C及びD:</u> 無菌製品の製造において、より重要度の低い工程を行う清浄区域 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CLEAN ROOM AND CLEAN AIR DEVICE CLASSIFICATION | クリーンルーム及びクリーンエア設備の分類 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4. Clean rooms and clean air devices should be classified in accordance with EN ISO 14644-1. Classification should be clearly differentiated from operational process environmental monitoring. The maximum permitted airborne particle concentration for each grade is given in the following table: | 4. クリーンルーム及びクリーンエア設備はENISO14644-1に従ってクラス確認しなければならない。クラス確認と工程作業中の環境モニタリングとは区別すること。各グレードの最大許容浮遊塵濃度を下の表に示す。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1" data-bbox="108 1429 743 1621"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Grade</th> <th colspan="4">Maximum permitted number of particles/m³ equal to or greater than the tabulated size</th> </tr> <tr> <th colspan="2">At rest</th> <th colspan="2">In operation</th> </tr> <tr> <td></td> <td>0.5µm</td> <td>5.0µm</td> <td>0.5µm</td> <td>5.0µm</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>3,520</td> <td>20</td> <td>3,520</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>3,520</td> <td>29</td> <td>352,000</td> <td>2,900</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>352,000</td> <td>2,900</td> <td>3,520,000</td> <td>29,000</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>3,520,000</td> <td>29,000</td> <td>not defined</td> <td>not defined</td> </tr> </tbody> </table> | Grade | Maximum permitted number of particles/m ³ equal to or greater than the tabulated size | | | | At rest | | In operation | | | 0.5µm | 5.0µm | 0.5µm | 5.0µm | A | 3,520 | 20 | 3,520 | 20 | B | 3,520 | 29 | 352,000 | 2,900 | C | 352,000 | 2,900 | 3,520,000 | 29,000 | D | 3,520,000 | 29,000 | not defined | not defined | <table border="1" data-bbox="823 1429 1474 1630"> <thead> <tr> <th rowspan="2">グレード</th> <th colspan="4">最大許容微粒子/リソケルメートル (各サイズ以上)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">非作業時</th> <th colspan="2">作業時</th> </tr> <tr> <td></td> <td>0.5</td> <td>5.0</td> <td>0.5</td> <td>5.0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>マイクロメートル</td> <td>マイクロメートル</td> <td>マイクロメートル</td> <td>マイクロメートル</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>3,520</td> <td>20</td> <td>3,520</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>3,520</td> <td>29</td> <td>352,000</td> <td>2,900</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>352,000</td> <td>2,900</td> <td>3,520,000</td> <td>29,000</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>3,520,000</td> <td>29,000</td> <td>規定なし</td> <td>規定なし</td> </tr> </tbody> </table> | グレード | 最大許容微粒子/リソケルメートル (各サイズ以上) | | | | 非作業時 | | 作業時 | | | 0.5 | 5.0 | 0.5 | 5.0 | | マイクロメートル | マイクロメートル | マイクロメートル | マイクロメートル | A | 3,520 | 20 | 3,520 | 20 | B | 3,520 | 29 | 352,000 | 2,900 | C | 352,000 | 2,900 | 3,520,000 | 29,000 | D | 3,520,000 | 29,000 | 規定なし | 規定なし |
| Grade | | Maximum permitted number of particles/m ³ equal to or greater than the tabulated size | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | At rest | | In operation | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0.5µm | 5.0µm | 0.5µm | 5.0µm | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | 3,520 | 20 | 3,520 | 20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B | 3,520 | 29 | 352,000 | 2,900 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C | 352,000 | 2,900 | 3,520,000 | 29,000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D | 3,520,000 | 29,000 | not defined | not defined | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| グレード | 最大許容微粒子/リソケルメートル (各サイズ以上) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 非作業時 | | 作業時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0.5 | 5.0 | 0.5 | 5.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | マイクロメートル | マイクロメートル | マイクロメートル | マイクロメートル | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | 3,520 | 20 | 3,520 | 20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B | 3,520 | 29 | 352,000 | 2,900 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C | 352,000 | 2,900 | 3,520,000 | 29,000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D | 3,520,000 | 29,000 | 規定なし | 規定なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|---|--|
| <p>5. For classification purposes in Grade A zones, a minimum sample volume of 1m³ should be taken per sample location. For Grade A the airborne particle classification is ISO 4.8 dictated by the limit for particles $\geq 5.0 \mu\text{m}$. For Grade B (at rest) the airborne particle classification is ISO 5 for both considered particle sizes. For Grade C (at rest & in operation) the airborne particle classification is ISO 7 and ISO 8 respectively. For Grade D (at rest) the airborne particle classification is ISO 8. For classification purposes EN/ISO 14644-1 methodology defines both the minimum number of sample locations and the sample size based on the class limit of the largest considered particle size and the method of evaluation of the data collected.</p> | <p>5. グレードA区域のクラス確認のためには、サンプリング場所毎に最低1m³のサンプル採取を行うこと。グレードAの浮遊塵のクラスは5.0 μm以上の粒子で規定されるISO4.8である。グレードBの(非作業時)の浮遊塵のクラスは、規定されている両方の粒子サイズについて、ISO5である。グレードCの浮遊塵のクラスは、非作業時でISO7、作業時でISO8である。グレードDの(非作業時の状態での)浮遊塵のクラスはISO8である。クラス確認の目的のために、EN/ISO14644-1の方法は、考慮される最大の粒子サイズについてのクラス毎の限度値に基づいたサンプル採取場所の必要最低数とサンプル量、及びデータの評価法を規定している。</p> |
| <p>6. Portable particle counters with a short length of sample tubing should be used for classification purposes because of the relatively higher rate of precipitation of particles $\geq 5.0 \mu\text{m}$ in remote sampling systems with long lengths of tubing. Isokinetic sample heads should be used in unidirectional airflow systems.</p> | <p>6. 長いチューブを持つ遠隔サンプリング方式では比較的5.0 μm以上の粒子の沈殿が多いため、クラス分けの目的にはサンプリングチューブが短い携帯型のパーティクルカウンターを使うこと。一方向気流のシステムにおいて使用する場合は等速サンプルヘッドを使用すること。</p> |
| <p>7. "In operation" classification may be demonstrated during normal operations, simulated operations or during media fills as worst-case simulation is required for this. EN ISO 14644-2 provides information on testing to demonstrate continued compliance with the assigned cleanliness classifications.</p> | <p>7. 「作業時」のクラス確認は、通常の作業状態、模擬作業状態、或いはワーストケースにおけるシミュレーションが要求されるので、培地充てんの作業中に実証しなければならない。ENISO14644-2は、所定の清浄度クラスを継続して維持していることを実証するための試験法についての情報を提供する。</p> |
| <p>CLEAN ROOM AND CLEAN DEVICE MONITORING</p> | <p>クリーンルーム及びクリーンエア設備のモニタリング</p> |
| <p>8. Clean rooms and clean air devices should be routinely monitored in operation and the monitoring locations based on a formal risk analysis study and the results obtained during the classification of rooms and/or clean air devices.</p> | <p>8. クリーンルーム及びクリーンエア設備は作業状態で日常モニタリングしなければならない。また、モニタリング位置は正式なリスク分析と、クリーンルーム及び/又はクリーンエアシステムのクラス確認の過程で得られた結果に基づいて設定しなければならない。</p> |
| <p>9. For Grade A zones, particle monitoring should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment assembly, except where justified by contaminants in the process that would damage the particle counter or present a hazard, e.g. live organisms and radiological hazards. In such cases monitoring during routine equipment set up operations should be undertaken prior to exposure to the risk. Monitoring during simulated operations should also be performed. The Grade A zone should be monitored at such a frequency and with suitable sample size that all interventions, transient events and any system deterioration would be captured and alarms triggered if alert limits are exceeded. It is accepted that it may not always be possible to demonstrate low levels of $\geq 5.0 \mu\text{m}$ particles at the point of fill when filling is in progress, due to the generation of particles or droplets from the product itself.</p> | <p>9. グレードAの区域における塵のモニタリングはパーティクルカウンターにダメージを与えたり、生きた微生物や放射性物質等の危険を生じさせる場合を除き、設備の組み立てを含む重要工程の全操作の過程について実施すること。ダメージや危険性の有る場合は、リスクに曝される前に、定期的な設備の設定操作におけるモニタリングを実施すること。又模擬操作状態でのモニタリングをも実施すること。グレードA区域でのモニタリングは全ての介入、一過性の事象、及びシステムの劣化をもとらえる事ができる頻度と適切なサンプルサイズで実施し、万アラート限度を越えた場合、警告がされるようになっていること。充てん箇所においては、製品そのものの粒子或いは液滴がある為、5.0 μm以上の粒子が常に低レベルでなくてもよい。</p> |

| | |
|---|---|
| <p>10. It is recommended that a similar system be used for Grade B zones although the sample frequency may be decreased. The importance of the particle monitoring system should be determined by the effectiveness of the segregation between the adjacent Grade A and B zones. The Grade B zone should be monitored at such a frequency and with suitable sample size that changes in levels of contamination and any system deterioration would be captured and alarms triggered if alert limits are exceeded.</p> | <p>10. グレードBの区域ではサンプリング頻度は減らしてもよいが、同様のシステムを用いることを推奨する。塵のモニタリングシステムの重要度は隣接するグレードAの区域とBの区域の隔離の有効性により決めなければならない。グレードB区域でのモニタリングは、汚染レベルの変化及びシステムの劣化をとらえる事ができる頻度と適切なサンプルサイズで実施し、もしアラートの限度を越えた場合、警告がされるようになっていなければならない。</p> |
| <p>11. Airborne particle monitoring systems may consist of independent particle counters; a network of sequentially accessed sampling points connected by manifold to a single particle counter; or a combination of the two. The system selected must be appropriate for the particle size considered. Where remote sampling systems are used, the length of tubing and the radii of any bends in the tubing must be considered in the context of particle losses in the tubing. The selection of the monitoring system should take account of any risk presented by the materials used in the manufacturing operation, for example those involving live organisms or radiopharmaceuticals.</p> | <p>11. 浮遊塵のモニタリングシステムは、独立したパーティクルカウンターでも、順次測定方式のマニホールドにより1台のパーティクルカウンターに連結されたサンプリングポイントのネットワーク、或いはそれらの組み合わせでも良い。該当する粒子のサイズに適切なシステムを選択すること。リモートサンプリングシステムを使用する場合にはチューブの長さやチューブの曲率半径により粒子の減少が起こることを考慮しなければならない。又、モニタリングシステムを選択する際には、生きた微生物や放射性医薬品の場合のような製造工程に使用する原材料によるリスクを考慮しなければならない。</p> |
| <p>12. The sample sizes taken for monitoring purposes using automated systems will usually be a function of the sampling rate of the system used. It is not necessary for the sample volume to be the same as that used for formal classification of clean rooms and clean air devices.</p> | <p>12. 自動システムでモニタリングするためのサンプルサイズは通常、使用するシステムのサンプリング速度に依存した量となる。それは必ずしもクリーンルームないしクリーンエア設備の正式なクラス確認で使用したサンプル量と同じである必要はない。</p> |
| <p>13. In Grade A and B zones, the monitoring of the $\geq 5.0 \mu\text{m}$ particle concentration count takes on a particular significance as it is an important diagnostic tool for early detection of failure. The occasional indication of $\geq 5.0 \mu\text{m}$ particle counts may be false counts due to electronic noise, stray light, coincidence, etc. However consecutive or regular counting of low levels is an indicator of a possible contamination event and should be investigated. Such events may indicate early failure of the HVAC system, filling equipment failure or may also be diagnostic of poor practices during machine set-up and routine operation.</p> | <p>13. グレードA及びBの区域に於いては$5.0 \mu\text{m}$以上の粒子のカウントは、異常の早期検知のための重要な判断材料であるという点で、特に重要である。散発的な$5.0 \mu\text{m}$以上の粒子の検出は電氣的ノイズ、偶発的な光、その他偶発的な理由による可能性がある。しかし、継続的或いは定常的に低レベルで検出される場合は、汚染の発生の可能性があるため、原因究明を行わなければならない。そのような件はHVACシステムの故障の初期段階や充てん機の故障或いは機器の組み立てやルーチン操作に問題のあることを示している。</p> |
| <p>14. The particle limits given in the table for the “at rest” state should be achieved after a short “clean up” period of 15–20 minutes (guidance value) in an unmanned state after completion of operations.</p> | <p>14. 表に示された非作業時の浮遊塵の限度値は作業が終了後の15～20分(ガイダンス値)の「クリーンアップ期間」の後に人がいない状態で達成しなければならない。</p> |
| <p>15. The monitoring of Grade C and D areas in operation should be performed in accordance with the principles of quality risk management. The requirements and alert/action limits will depend on the nature of the operations carried out, but the recommended “clean up period” should be attained.</p> | <p>15. グレードC及びDの区域の作業中状態でのモニタリングは品質リスクマネジメントの原則に基づいて実施すること。要求事項、アラートレベル、アクションレベルは実施する作業に依存するが、推奨される「クリーンアップ期間」は達成されなければならない。</p> |

16. Other characteristics such as temperature and relative humidity depend on the product and nature of the operations carried out. These parameters should not interfere with the defined cleanliness standard.

16. 温度、相対湿度等の他の特性については、製品と実施する作業の特性に依存する。これらのパラメータは規定された清浄度を阻害しないこと。

17. Examples of operations to be carried out in the various grades are given in the table below (see also paragraphs 28 to 35):

17. 様々なグレードで行われる作業の例を以下の表に示した。(28項から35項も参照のこと)

| Grade | Examples of operations for terminally sterilised products (see para. 28-30) |
|-------|---|
| A | Filling of products when unusually at risk |
| C | Preparation of solutions when unusually at risk, filling of products |
| D | Preparation of solutions and components for subsequent filling |

| グレード | 最終製品の例 (28-30) |
|------|------------------------|
| A | リスクの高い場合の充填 |
| C | リスクの高い場合の薬剤調製、通常の充填 |
| D | 通常の場合の薬剤調製と、容器部の充填前の調整 |

| Grade | Examples of operations for aseptic preparations (see para. 31-35) |
|-------|---|
| A | Aseptic preparation and filling |
| C | Preparation of solutions to be filtered |
| D | Handling of components after washing |

| グレード | 無菌工程による製剤の例 (31-35 参照) |
|------|------------------------|
| A | 無菌的薬液調製、充填 |
| C | 濾過前の薬液調製 |
| D | 洗浄後の容器部の取り扱 |

18. Where aseptic operations are performed monitoring should be frequent using methods such as settle plates, volumetric air and surface sampling (e.g. swabs and contact plates). Sampling methods used in operation should not interfere with zone protection. Results from monitoring should be considered when reviewing batch documentation for finished product release. Surfaces and personnel should be monitored after critical operations. Additional microbiological monitoring is also required outside production operations, e.g. after validation of systems, cleaning and sanitisation.

18. 無菌作業を行う箇所においては、落下菌、空気吸引、付着菌(スワブ、コンタクトプレート)等の収集方法により頻繁にモニタリングを行うこと。作業中のサンプリング方法が環境管理の妨げとならないよう注意すること。モニタリング結果は最終製品の出荷判定の際の製造記録の照査をする際に考慮すること。設備表面と作業員の付着菌のモニタリングはクリティカルな作業の後に行うこと。例えばシステム、洗浄、消毒のバリデーションの終了後等のように、製造作業時以外にも、追加の微生物のモニタリングを実施すること。

19. Recommended limits for microbiological monitoring of clean areas during operation:

19. 作業中の清浄区域での菌の限度の推奨値

| Recommended limits for microbial contamination ^(a) | | | | |
|---|----------------------------------|--|--|---------------------------------------|
| Grade | Air sample cfu/m ³ | Settle plates (diam. 90 mm) cfu/4 hours ^(b) | Contact plates (diam. 55 mm) cfu/plate | Glove print 5 fingers cfu/glove |
| A | <1 | <1 | <1 | <1 |
| E | 10 | 5 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 | - |
| D | 200 | 100 | 50 | - |

| 微生物汚染の推奨リミット (a) | | | | |
|------------------|---------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| グレード | 浮遊微生物 cfu/立方メートル | 落下微生物 (diam. 90mm) cfu/4時間(b) | 表面付着微生物 (diam. 55mm) cfu/プレート | 手印付着微生物 5 fingers cfu/glove |
| A | <1 | <1 | <1 | <1 |
| B | 10 | 5 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 | - |
| D | 200 | 100 | 50 | - |

Notes:
(a) These are average values.

注
(a)これらは平均値である。

(b) Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours.

(b)個々のプレートの暴露時間は4時間未満でもよい。

20. Appropriate alert and action limits should be set for the results of particulate and microbiological monitoring. If these limits are exceeded operating procedures should prescribe corrective action.

20. 塵及び菌のモニタリング結果について適切なアラート及びアクション値を設定すること。手順書には、これらの限度値を超えた場合は是正処置を規定すること。

ISOLATOR TECHNOLOGY

アイソレータ技術

21. The utilisation of isolator technology to minimise human interventions in processing areas may result in a significant decrease in the risk of microbiological contamination of aseptically manufactured products from the environment. There are many possible designs of isolators and transfer devices. The isolator and the background environment should be designed so that the required air quality for the respective zones can be realised. Isolators are constructed of various materials more or less prone to puncture and leakage. Transfer devices may vary from a single door to double door designs to fully sealed systems incorporating sterilisation mechanisms.

21. 作業区域への人の介入を最小限にするアイソレータ技術を使用することで、環境から無菌製造製品への微生物汚染のリスクを大幅に減少させるであろう。アイソレータ及び搬送設備には多くの設計が考えられる。アイソレータ及び周辺環境は、関連する区域に要求される空気の水質が実現できるように設計しなければならない。アイソレータは多かれ少なかれ、穴あきや漏洩し易い様々な素材でできている。搬送設備は一重ドア、二重ドア設計から、滅菌機能を備えた完全密閉構造のものまで、様々である。

22. The transfer of materials into and out of the unit is one of the greatest potential sources of contamination. In general the area inside the isolator is the local zone for high risk manipulations, although it is recognised that laminar air flow may not exist in the working zone of all such devices.

22. アイソレータへの物の出し入れが、最大の汚染源のひとつである。通常、アイソレータ内部はハイリスクな操作を行う区域であるが、全てのアイソレータの内部の作業ゾーンが一方向気流となっているわけではない。

23. The air classification required for the background environment depends on the design of the isolator and its application. It should be controlled and for aseptic processing it should be at least grade D.

23. アイソレータの周辺区域の環境クラスはアイソレータの設計とその用途に依存する。それは管理されなければならない。そして、無菌操作のアイソレータの場合は少なくともグレードDでなければならない。

| | |
|--|--|
| <p>24. Isolators should be introduced only after appropriate validation. Validation should take into account all critical factors of isolator technology, for example the quality of the air inside and outside (background) the isolator, sanitisation of the isolator, the transfer process and isolator integrity.</p> | <p>24. アイソレータを導入する前に、適切なバリデーションを実施しなければならない。バリデーションは内部と周辺区域の空気の質、アイソレータの消毒、搬送システム、アイソレータの完全性等のアイソレータ技術の重要な要因を考慮したものでなければならない。</p> |
| <p>25. Monitoring should be carried out routinely and should include frequent leak testing of the isolator and glove/sleeves system.</p> | <p>25. アイソレータ本体及びグローブ/スリーブシステムのリークテストを含むモニタリングを日常的に実施すること。</p> |
| <p>BLOW/FILL/SEAL TECHNOLOGY</p> | <p>ブロー/フィル/シール技術</p> |
| <p>26. Blow/fill/seal units are purpose built machines in which, in one continuous operation, containers are formed from a thermoplastic granulate, filled and then sealed, all by the one automatic machine. Blow/fill/seal equipment used for aseptic production which is fitted with an effective grade A air shower may be installed in at least a grade C environment, provided that grade A/B clothing is used. The environment should comply with the viable and non viable limits at rest and the viable limit only when in operation. Blow/fill/seal equipment used for the production of products which are terminally sterilised should be installed in at least a grade D environment.</p> | <p>26. ブロー/フィル/シールユニットは、熱可塑性の高分子顆粒から成形され、充填された後密封される操作が、全て1台の自動機で一連の継続した操作で行われる事を目的として建造した設備である。効果的なグレードAのエアシャワーが組み込まれたブロー・フィル・シール装置は、作業員がグレードA/Bの作業着を使用する場合はグレードCの環境に設置しても良い。装置周囲の環境は非作業時の状態で当該グレードの菌及び塵の基準を満たすこと、また作業中は菌の基準を満たさなければならない。最終滅菌製品を製造するブロー・フィル・シールの装置は少なくともグレードD以上の環境に設置しなければならない。</p> |
| <p>27. Because of this special technology particular attention should be paid to , at least the following</p> <ul style="list-style-type: none"> * equipment design and qualification * validation and reproducibility of cleaning-in-place and sterilisation-in-place * background clean room environment in which the equipment is located * operator training and clothing * interventions in the critical zone of the equipment including any aseptic assembly prior to the commencement of filling | <p>27. その技術的特性から、少なくとも以下に挙げた事柄に特に注意すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> *装置のデザイン、適格性 *CIP、SIPのバリデーション、再現性 *装置が設置されているクリーンルームの環境 *作業員の教育、更衣 *充てん工程の準備作業におけるクリティカルゾーンへの人の介入 |
| <p>TERMINALLY STERILISED PRODUCTS</p> | <p>最終滅菌製剤</p> |
| <p>28. Preparation of components and most products should be done in at least a grade D environment in order to give low risk of microbial and particulate contamination, suitable for filtration and sterilisation. Where the product is at a high or unusual risk of microbial contamination, (for example, because the product actively supports microbial growth or must be held for a long period before sterilisation or is necessarily processed not mainly in closed vessels), then preparation should be carried out in a grade C environment.</p> | <p>28. 容器類の調製(洗浄・滅菌)、及び薬液調製は、濾過及び滅菌に適するような、菌と塵に関する低い汚染リスク達成のために、グレードDの環境で実施しなければならない。製品に微生物汚染に関して高リスク或いは通常以上のリスクのある場合(製品が菌の増殖を促進する場合、滅菌までの時間が長い場合、密閉系で作業ができない場合等)は、薬液調製はグレードCの環境で行わなければならない。</p> |
| <p>29. Filling of products for terminal sterilisation should be carried out in at least a grade C environment.</p> | <p>29. 最終滅菌製品の充てんは最低限グレードCの環境で実施すること。</p> |

| | |
|---|---|
| <p>30. Where the product is at unusual risk of contamination from the environment, for example because the filling operation is slow or the containers are wide-necked or are necessarily exposed for more than a few seconds before sealing, the filling should be done in a grade A zone with at least a grade C background. Preparation and filling of ointments, creams, suspensions and emulsions should generally be carried out in a grade C environment before terminal sterilisation.</p> | <p>30. 充てん作業が遅い、容器の開口部が広い、閉止までの時間が2,3秒以上かかる場合等の、環境からの汚染のリスクが高い場合は、充填は少なくともグレードC以上の環境に設置されたグレードAの環境で行うこと。最終滅菌前の軟膏、クリーム、懸濁液、エマルジョンの調製及び充てんはグレードCの環境で行うこと。</p> |
| <p>ASEPTIC PREPARATION</p> | <p>無菌製造</p> |
| <p>31. Components after washing should be handled in at least a grade D environment. Handling of sterile starting materials and components, unless subjected to sterilisation or filtration through a micro-organism-retaining filter later in the process, should be done in a grade A environment with grade B background.</p> | <p>31. 洗浄後の容器類は少なくともグレードD以上の環境で取り扱うこと。無菌原料及び容器類の取り扱い、その後の工程でろ過滅菌するか滅菌しない限りグレードBの中にあるグレードAの環境で実施すること。</p> |
| <p>32. Preparation of solutions which are to be sterile filtered during the process should be done in a grade C environment; if not filtered, the preparation of materials and products should be done in a grade A environment with a grade B background.</p> | <p>32. 工程内で濾過滅菌する薬液はグレードCの環境で調製すること、もし濾過滅菌を行わない場合は、グレードBの中にあるグレードAの環境で原料及び製品の調整を実施すること。</p> |
| <p>33. Handling and filling of aseptically prepared products should be done in a grade A environment with a grade B background.</p> | <p>33. 無菌的に調製された薬液の取り扱いや充てんはグレードBの中にあるグレードAの環境で行わなければならない。</p> |
| <p>34. Prior to the completion of stoppering, transfer of partially closed containers, as used in freeze drying, should be done either in a grade A environment with grade B background or in sealed transfer trays in a grade B environment.</p> | <p>34. 凍結乾燥で行われているように、打栓が完了するまでは、半打栓された容器の搬送はグレードBの中にあるグレードAの環境で行うか、或いはグレードBの環境下で密閉された搬送トレーで行わなければならない。</p> |
| <p>35. Preparation and filling of sterile ointments, creams, suspensions and emulsions should be done in a grade A environment, with a grade B background, when the product is exposed and is not subsequently filtered.</p> | <p>35. 無菌の軟膏、クリーム、懸濁液、エマルジョンの調製及び充てんは、製品が暴露される場合或いはその後の滅菌がない場合はグレードBの中にあるグレードAの環境で行わなければならない。</p> |
| <p>PERSONNEL</p> | <p>人員</p> |
| <p>36. Only the minimum number of personnel required should be present in clean areas; this is particularly important during aseptic processing. Inspections and controls should be conducted outside the clean areas as far as possible.</p> | <p>36. 清浄区域、特に無菌操作を行う区域で作業する人員は最小限に限定しなければならない。検査及び品質管理は可能な限り清浄区域の外で行わなければならない。</p> |
| <p>37. All personnel (including those concerned with cleaning and maintenance) employed in such areas should receive regular training in disciplines relevant to the correct manufacture of sterile products. This training should include reference to hygiene and to the basic elements of microbiology. When outside staff who have not received such training (e.g. building or maintenance contractors) need to be brought in, particular care should be taken over their instruction and supervision.</p> | <p>37. 清掃や維持管理に従事する人も含め、そのようなエリアに従事する全ての従業員は無菌製剤の正しい製造に関する定常的な訓練を受けなければならない。この訓練には衛生に関する事柄、菌についての基礎的な事柄を含まなければならない。建物の業者或いは維持管理業者等の外部従業員がそのような訓練を受けていない場合、それらの人の指導或いは監視に特別の注意を払わなければならない。</p> |

| | |
|--|--|
| <p>38. Staff who have been engaged in the processing of animal tissue materials or of cultures of micro-organisms other than those used in the current manufacturing process should not enter sterile-product areas unless rigorous and clearly defined entry procedures have been followed.</p> | <p>38. 動物組織や微生物の培養に従事した作業員は、同様な作業に付く場合を除いて、厳密で、明確に規定された手順に従わない限り無菌作業区域に入室してはならない。</p> |
| <p>39. High standards of personal hygiene and cleanliness are essential. Personnel involved in the manufacture of sterile preparations should be instructed to report any condition which may cause the shedding of abnormal numbers or types of contaminants; periodic health checks for such conditions are desirable. Actions to be taken about personnel who could be introducing undue microbiological hazard should be decided by a designated competent person.</p> | <p>39. 作業員については高い水準の衛生と清浄度が必須である。無菌製品の製造に携わる作業員は異常な数或いは種類の汚染物質の放出を生ずるような状態をいつでも報告するよう指導されなければならない; そのような状態を検知するために定期的なチェックを行うことが望ましい。過度の微生物学的ハザードをもたらす可能性のある作業員に対して取るべき対応については、指定された責任者が決定しなければならない。</p> |
| <p>40. Wristwatches, make-up and jewellery should not be worn in clean areas.</p> | <p>40. 腕時計、化粧、装身具は清浄区域では身に着けてはならない。</p> |
| <p>41. Changing and washing should follow a written procedure designed to minimise contamination of clean area clothing or carry-through of contaminants to the clean areas.</p> | <p>41. 作業衣の交換及び手洗いは、更衣からの汚染を最小限にする、或いは、清浄区域への汚染物の持ち込みを最小限にする為に作成した手順書に従い、実施しなければならない。</p> |
| <p>42. The clothing and its quality should be appropriate for the process and the grade of the working area. It should be worn in such a way as to protect the product from contamination.</p> | <p>42. 作業衣とその質は従事する工程と作業区域のグレードに対して適切でなければならない。製品への汚染を防止するような方法で着用しなければならない。</p> |
| <p>43 The description of clothing required for each grade is given below:</p> | <p>43.各グレードで要求される作業衣について以下に記述する。</p> |
| <p>• Grade D: Hair and, where relevant, beard should be covered. A general protective suit and appropriate shoes or overshoes should be worn. Appropriate measures should be taken to avoid any contamination coming from outside the clean area.</p> | <p>グレードD: 頭髪、該当する場合はあごひげを覆わなければならない。一般的な保護衣、適切な靴或いはオーバーシューズを着用しなければならない。清浄区域外からの汚染を避けるための対策をとらなければならない。</p> |
| <p>• Grade C: Hair and where relevant beard and moustache should be covered. A single or two-piece trouser suit, gathered at the wrists and with high neck and appropriate shoes or overshoes should be worn. They should shed virtually no fibres or particulate matter.</p> | <p>グレードC: 頭髪と該当する場合はあごひげ及び口ひげを覆わなければならない。つなぎ、或いはツーピースの作業衣で、手首が絞られていて、ハイネックのもの、適切な靴或いはオーバーシューズを着用しなければならない。それらは繊維或いは塵を放出しないこと。</p> |

| | |
|--|---|
| <p>Grade A/B: Headgear should totally enclose hair and, where relevant, beard and moustache; it should be tucked into the neck of the suit; a face mask should be worn to prevent the shedding of droplets. Appropriate sterilised, non-powdered rubber or plastic gloves and sterilised or disinfected footwear should be worn. Trouser-legs should be tucked inside the footwear and garment sleeves into the gloves. The protective clothing should shed virtually no fibres or particulate matter and retain particles shed by the body.</p> | <p>グレードA/B: 頭巾は頭髪及び該当する場合にはあごひげ及び口ひげを完全に覆うとともに、すそが無塵衣の襟の中に完全に入るようにしなければならない。水滴の放出を防止するための顔面マスクを着用し、粉をつけていないゴム或いはプラスチック製の手袋、そして滅菌或いは消毒した履物を着用すること。ズボンの裾は履物の中に、上着の袖は手袋の中に入れること。保護衣は実質的に繊維や塵を放出しないと、体から放出される塵を外に出さないものでなければならない。</p> |
| <p>44. Outdoor clothing should not be brought into changing rooms leading to grade B and C rooms. For every worker in a grade A/B area, clean sterile (sterilised or adequately sanitised) protective garments should be provided at each work session. Gloves should be regularly disinfected during operations. Masks and gloves should be changed at least for every working session.</p> | <p>44. 屋外用の着衣はグレードB及びCの区域に通じる更衣室には持ち込んで서는ならない。グレードA/Bの区域の作業員には、清浄で無菌の(滅菌された、或いは適切に消毒された)保護衣を作業セッション毎に配布しなければならない。手袋は作業中定期的に消毒すること。マスクと手袋は最低限、作業セッション毎に交換すること。</p> |
| <p>45. Clean area clothing should be cleaned and handled in such a way that it does not gather additional contaminants which can later be shed. These operations should follow written procedures. Separate laundry facilities for such clothing are desirable. Inappropriate treatment of clothing will damage fibres and may increase the risk of shedding of particles.</p> | <p>45. 清浄区域の作業着は後で放出される可能性のある汚染物質を付着させないように洗濯し、取り扱うこと。洗濯及びその後の取り扱いは文書化された手順に従うこと。作業着の洗濯は別の設備で行うことが望ましい。作業衣の不適切な取り扱いは繊維にダメージを与え、塵の放出のリスクを増加させる。</p> |
| <p>PREMISES</p> | <p>建物</p> |
| <p>46. In clean areas, all exposed surfaces should be smooth, impervious and unbroken in order to minimise the shedding or accumulation of particles or micro-organisms and to permit the repeated application of cleaning agents, and disinfectants where used.</p> | <p>46. 清浄区域における全ての露出表面は粒子、微生物等の発散或いは蓄積を防止し、洗剤、消毒剤を繰り返し使用しても耐えうる平滑で傷んだり破けにくいものでなければならない。</p> |
| <p>47. To reduce accumulation of dust and to facilitate cleaning there should be nouncleanable recesses and a minimum of projecting ledges, shelves, cupboards and equipment. Doors should be designed to avoid those uncleanable recesses; sliding doors may be undesirable for this reason.</p> | <p>47. 塵の蓄積を防止し、洗浄し易くする為、清掃できない凹みを無くさなければならない。又、また庇、棚、戸棚、設備は最小限としなければならない。ドアは、そのような洗浄できない凹みを避けるデザインにしなければならない。この理由から、引き戸を設置することは好ましくない。</p> |
| <p>48. False ceilings should be sealed to prevent contamination from the space above them.</p> | <p>48. 天井の欠陥(ひび、隙間等)は上部からの汚染防止のため封止しなければならない。</p> |
| <p>49. Pipes and ducts and other utilities should be installed so that they do not create recesses, unsealed openings and surfaces which are difficult to clean.</p> | <p>49. パイプ、ダクト等のユーティリティーは凹み、隙間、清掃困難な表面を生じない様に設置しなければならない。</p> |

| | |
|---|--|
| <p>50. Sinks and drains should be prohibited in grade A/B areas used for aseptic manufacture. In other areas air breaks should be fitted between the machine or sink and the drains. Floor drains in lower grade clean rooms should be fitted with traps or water seals to prevent backflow.</p> | <p>50. 無菌操作を行うグレードA/Bの区域では流し及び排水口は禁止。他の区域で設置する場合は、流しあるいは設備と排水口との間に空気遮断装置を設置すること。低グレードの区域の床の排水口は逆流防止用のトラップあるいは水封を設置すること。</p> |
| <p>51. Changing rooms should be designed as airlocks and used to provide physical separation of the different stages of changing and so minimise microbial and particulate contamination of protective clothing. They should be flushed effectively with filtered air. The final stage of the changing room should, in the at-rest state, be the same grade as the area into which it leads. The use of separate changing rooms for entering and leaving clean areas is sometimes desirable. In general hand washing facilities should be provided only in the first stage of the changing rooms.</p> | <p>51. 更衣室はエアロックとして設計されていなければならない。保護衣への菌及び塵による汚染防止のため更衣の段階ごとに物理的に区分しなければならない。これらの部屋はフィルターを通した空気を供給してフラッシングすること。更衣室の最終段階は非作業時の状態でこれから入室する区域と同じグレードでなければならない。入室と退出で別の更衣室とすることが望ましい。通常、手の洗浄設備は更衣室の初めの段階のみに限定しなければならない。</p> |
| <p>52. Both airlock doors should not be opened simultaneously. An interlocking system ora visual and/or audible warnign system should be operated to prevent the opening of more than one door at a time.</p> | <p>52. エアロックのドアは両側同時に開いてはならない。同時に1つ以上のドアの開放を防止するためにインターロッキングシステム或いは視覚的、及び/又は聴覚的の同時開放警報システムを設置すること。</p> |
| <p>53. A filtered air supply should maintain a positive pressure and an air flow relative to surrounding areas of a lower grade under all operational conditions and should flush the area effectively. Adjacent rooms of different grades should have a pressure differential of 10–15 pascals (guidance values). Particular attention should be paid to the protection of the zone of greatest risk, that is, the immediate environment to which a product and cleaned components which contact the product are exposed. The various recommendations regarding air supplies and pressure differentials may need to be modified where it becomes necessary to contain some materials, e.g. pathogenic, highly toxic, radioactive or live viral or bacterial materials or products. Decontamination of facilities and treatment of air leaving a clean area may be necessary for some operations.</p> | <p>53. フィルターを通した空気を供給することで、周囲のグレードの低い区域に対し、陽圧を保持し、常に空気の流れの上流側でいなければならない。そして効果的な区域の清浄化が実施されなければならない。(非作業時、作業時の状態を含める。)隣接したグレードの異なる区域間の差圧は10–15パスカル(ガイダンス値である)であること。製品及び製品接触面が暴露する高リスク区域の保護に特別な注意を払うこと。病原性物質、高毒性物質、放射性物質、生ウイルス、微生物等を扱う区域については空気の供給、差圧等については通常とは異なる基準が必要である。作業によっては施設の除染或いは排出空気の除染が必要である。</p> |
| <p>54. It should be demonstrated that air-flow patterns do not present a contamination risk, e.g. care should be taken to ensure that air flows do not distribute particles from a particlegenerating person, operation or machine to a zone of higher product risk.</p> | <p>54. エアフローパターンが汚染のリスクを含んでいないことを示すこと—発塵する作業員、作業、機器、から塵を製品汚染リスクの高い側の区域に拡散しない気流パターンであることを保証しなければならない。</p> |
| <p>55. A warning system should be provided to indicate failure in the air supply. Indicators of pressure differences should be fitted between areas where these differences are important. These pressure differences should be recorded regularly or otherwise documented.</p> | <p>55. 空気の供給に異常をきたした場合の警報システムを設置すること。差圧管理が重要な箇所には差圧計を設置すること。これらの差圧は定期的に記録するか、他の方法で文書化すること。</p> |
| <p>EQUIPMENT</p> | <p>設備</p> |

| | |
|--|---|
| <p>56. A conveyor belt should not pass through a partition between a grade A or B area and a processing area of lower air cleanliness, unless the belt itself is continually sterilised (e.g. in a sterilising tunnel).</p> | <p>56. コンベアベルトは、自己滅菌装置が装着されていない限り、グレードAの区域とグレードB及びそれ以下のグレードの区域との間の仕切りを貫通してはならない。(例、トンネル滅菌機)</p> |
| <p>57. As far as practicable equipment, fittings and services should be designed and installed so that operations, maintenance and repairs can be carried out outside the clean area. If sterilisation is required, it should be carried out, wherever possible, after complete reassembly.</p> | <p>57. 設備、装着物、及び付帯設備は、可能な限り操作、維持管理、修理等を清浄区域外からできるように設計し、設置すること。それらの滅菌が必要な場合は、完全に組み立てが終了してから行うこと。</p> |
| <p>58. When equipment maintenance has been carried out within the clean area, the area should be cleaned, disinfected and/or sterilised where appropriate, before processing recommences if the required standards of cleanliness and/or asepsis have not been maintained during the work.</p> | <p>58. 設備の維持管理作業を清浄区域内で実施し、その作業中に当該区域の清浄度基準を維持できない場合、製造作業を再開する前に、状況に応じて清掃、消毒、滅菌等適切に行うこと。</p> |
| <p>59. Water treatment plants and distribution systems should be designed, constructed and maintained so as to ensure a reliable source of water of an appropriate quality. They should not be operated beyond their designed capacity. Water for injections should be produced, stored and distributed in a manner which prevents microbial growth, for example by constant circulation at a temperature above 70° C.</p> | <p>59. 水製造及び供給システムは適切な品質の水の信頼できる供給源として適切に設計され、維持管理されなければならない。システムは設計能力を越えて運転しないこと。注射用水の製造、貯蔵、配送の際は、例えば70度を超える温度で常時循環する等の方法により、微生物の生育を防止しなければならない。</p> |
| <p>60. All equipment such as sterilisers, air handling and filtration systems, air vent and gas filters, water treatment, generation, storage and distribution systems should be subject to validation and planned maintenance; their return to use should be approved.</p> | <p>60. 滅菌設備、空調設備、濾過設備、空気のベントフィルター、ガスフィルター、水処理・製造・貯蔵分配設備、等の全ての設備はバリデーション及び計画的維持管理の対象とすること。(修理・点検からの)正常使用への復帰は承認を得なければならない。</p> |
| <p>SANITATION</p> | <p>消毒</p> |
| <p>61. The sanitation of clean areas is particularly important. They should be cleaned thoroughly in accordance with a written programme. Where disinfectants are used, more than one type should be employed. Monitoring should be undertaken regularly in order to detect the development of resistant strains.</p> | <p>61. 清浄区域の消毒は特別に重要であり、文書化されたプログラムに従って行うこと。消毒剤を使用する場合は2種類以上使用すること。耐性菌の発生を検出するため、定期的にモニタリングを行うこと。</p> |
| <p>62. Disinfectants and detergents should be monitored for microbial contamination; dilutions should be kept in previously cleaned containers and should only be stored for defined periods unless sterilised. Disinfectants and detergents used in Grades A and B areas should be sterile prior to use.</p> | <p>62. 消毒剤及び洗剤について菌の汚染に関するモニタリングを行うこと。希釈したものは予め清浄にした容器内に収納し、滅菌しない場合は規定された期限内の保管に限定すること。グレードA及びBの区域内で使用する消毒剤及び洗剤は使用前には無菌であること。</p> |
| <p>63. Fumigation of clean areas may be useful for reducing microbiological contamination in inaccessible places.</p> | <p>63. 清浄区域の燻蒸は手の届かない部分の微生物汚染を低減させるのに有用であろう。</p> |

| | |
|--|---|
| PROCESSING | 工程 |
| 64. Precautions to minimise contamination should be taken during all processing stages including the stages before sterilisation. | 64. 滅菌前の段階を含めて全ての作業段階を通じて汚染を最小限にする注意を払うこと。 |
| 65. Preparations of microbiological origin should not be made or filled in areas used for the processing of other medicinal products; however, vaccines of dead organisms or of bacterial extracts may be filled, after inactivation, in the same premises as other sterile medicinal products. | 65. 微生物由来の製剤は他の医薬品の製造に使用する区域で製造或いは充てんを行わないこと。ただし、死滅した微生物やバクテリアの抽出物等は、不活化した後であれば他の無菌医薬品と同じ施設内で充てんしてもよい。 |
| 66. Validation of aseptic processing should include a process simulation test using a nutrient medium (media fill). Selection of the nutrient medium should be made based on dosage form of the product and selectivity, clarity, concentration and suitability for sterilisation of the nutrient medium. | 66. 無菌の工程のバリデーションには栄養培地を使用したプロセスシミュレーションテスト(培地充てん)を含めること。培地の選択は製品の剤形、培地の選択性、清澄度、濃度、及び滅菌の適合性を考慮して行うこと。 |
| 67. The process simulation test should imitate as closely as possible the routine aseptic manufacturing process and include all the critical subsequent manufacturing steps. It should also take into account various interventions known to occur during normal production as well as worst-case situations. | 67. プロセスシミュレーションは当該製品の通常の無菌製造工程にできるだけ類似させ、そして、その後の重要工程を全て含めること。また、ワーストケースのみならず、通常の作業時にも起こり得る様々な種類の介入について考慮しなければならない。 |
| 68. Process simulation tests should be performed as initial validation with three consecutive satisfactory simulation tests per shift and repeated at defined intervals and after any significant modification to the HVAC-system, equipment, process and number of shifts. Normally process simulation tests should be repeated twice a year per shift and process. | 68. 培地充てんは当該製品の工業化生産開始時の製造シフト毎に連続して成功した3ロットを実施し、その後規定された間隔、及び空調システム、設備、工程、シフト数等の重要な変更がある度に繰り返すこと。通常、培地充てんはシフト毎、工程毎に年2回実施すること。 |
| 69. The number of containers used for media fills should be sufficient to enable a valid evaluation. For small batches, the number of containers for media fills should at least equal the size of the product batch. The target should be zero growth and the following should apply: | 69. 充てんする本数は有意な評価を行うのに十分な数であること。バッチサイズが小さな品目については、充てん本数は最低バッチサイズと同じであること。目標は菌の生育がゼロである、そして以下の点が適用される。 |
| • When filling fewer than 5000 units, no contaminated units should be detected. | • 充てん本数が5000本未満の場合は汚染容器が有ってはならない。 |
| • When filling 5,000 to 10,000 units: | • 充てんが5000と10000の間の場合: |
| a) One (1) contaminated unit should result in an investigation, including consideration of a repeat media fill; | a) 一容器が汚染されていた場合、究明を行い、培地充てんを繰り返す事を考慮すること |

| | |
|---|---|
| b) Two (2) contaminated units are considered cause for revalidation, following investigation. | b)二容器が汚染されていた場合、究明を行った後再バリデーションを行う |
| • When filling more than 10,000 units: | •10000本を超える場合: |
| a) One (1) contaminated unit should result in an investigation; | a)一容器が汚染されていたら究明を行う |
| b) Two (2) contaminated units are considered cause for revalidation, following investigation.1 | b)二容器が汚染されていたら究明の後再バリデーションを行う |
| 70. For any run size, intermittent incidents of microbial contamination may be indicative of low-level contamination that should be investigated. Investigation of gross failures should include the potential impact on the sterility assurance of batches manufactured since the last successful media fill. | 70. いかなる充てん本数であっても、微生物汚染が間歇的に発生する場合は究明すべき低レベルでの汚染があることを示している。実質的汚染が発生した場合には、前回正常であった培地充てん以降に製造したバッチについて、無菌性保証への影響への究明を行わなければならない。 |
| 71. Care should be taken that any validation does not compromise the processes. | 71. バリデーションが工程に悪影響を及ぼさないよう注意すること。 |
| 72. Water sources, water treatment equipment and treated water should be monitored regularly for chemical and biological contamination and, as appropriate, for endotoxins. Records should be maintained of the results of the monitoring and of any action taken. | 72. 水源、水処理設備、及び処理された水は化学的、微生物学的、また該当する場合はエンドトキソンの汚染について定期的にモニタリングしなければならない。モニタリングの結果及び、何らかの処置を行った場合は記録を取らなければならない。 |
| 73. Activities in clean areas and especially when aseptic operations are in progress should be kept to a minimum and movement of personnel should be controlled and methodical, to avoid excessive shedding of particles and organisms due to over-vigorous activity. The ambient temperature and humidity should not be uncomfortably high because of the nature of the garments worn. | 73. 清浄区域において、特に無菌操作を行っている際は行動は最小限に控えること。作業員の動きは、過剰な塵と微生物の放出を防止するため抑制し、手順に従うこと。着用している無塵衣の特性により(蒸れやすいので)室内の温度と湿度は不快なほど高くないようにすること。 |
| 74. Microbiological contamination of starting materials should be minimal. Specifications should include requirements for microbiological quality when the need for this has been indicated by monitoring. | 74. 出発原料の微生物汚染を最小限とすること。モニタリングにより微生物の規格の必要性が示された場合は出発原料の規格に含めること。 |
| 75. Containers and materials liable to generate fibres should be minimised in clean areas. | 75. 繊維を発生する可能性のある容器或いは材質は清浄区域では最小限としなければならない。 |
| 76. Where appropriate, measures should be taken to minimise the particulate contamination of the end product. | 76. 該当する場合は最終製品の塵による汚染への防止対策をとらなければならない。 |
| 77. Components, containers and equipment should be handled after the final cleaning process in such a way that they are not recontaminated. | 77. 容器構成部品(ゴム栓、キャップ等)、容器、設備(製品接触部品)は最終清浄化の後には再汚染されないよう取り扱いなければならない。 |

| | |
|--|--|
| <p>78. The interval between the washing and drying and the sterilisation of components, containers and equipment as well as between their sterilisation and use should be minimised and subject to a time-limit appropriate to the storage conditions.</p> | <p>78. 容器構成部品、容器、設備について、洗浄・乾燥と滅菌の間隔及び滅菌と製造での使用との間隔は最小限にすると共に、保管条件に対して適切に設定された時間制限に従わなければならない。</p> |
| <p>79. The time between the start of the preparation of a solution and its sterilisation or filtration through a micro-organism-retaining filter should be minimised. There should be a set maximum permissible time for each product that takes into account its composition and the prescribed method of storage.</p> | <p>79. 薬液の調製開始から滅菌或いはろ過滅菌までの時間は最小限とすること。各品目ごとに、薬液の組成と保管条件を考慮した最大許容時間を設定しなければならない</p> |
| <p>80. The bioburden should be monitored before sterilisation. There should be working limits on contamination immediately before sterilisation, which are related to the efficiency of the method to be used. Bioburden assay should be performed on each batch for both aseptically filled product and terminally sterilised products. Where overkill sterilisation parameters are set for terminally sterilised products, bioburden might be monitored only at suitable scheduled intervals. For parametric release systems, bioburden assay should be performed on each batch and considered as an in-process test. Where appropriate the level of endotoxins should be monitored. All solutions, in particular large volume infusion fluids, should be passed through a microorganism-retaining filter, if possible sited immediately before filling.</p> | <p>80. 滅菌前のバイオバーデン(薬液の生菌数試験)をモニターすること。滅菌直前の薬液について工程規格を設定すること、規格は適用する滅菌法の効率に依存する。バイオバーデンアッセイは無菌工程で製造される製品についても、最終滅菌製品についても実施すること。オーバーキル滅菌パラメータが設定されている最終滅菌製品については、バイオバーデンは適切に設定された間隔で実施しても良い。パラメトリックリリースのシステムに於いては、バイオバーデンアッセイは全ロットについて実施し、工程管理試験として考慮すること。該当する場合には、エンドキシンのレベルをモニターしなければならない。全ての薬液、特に大容量点滴用注射液の場合は、可能な場合充てん直前の位置に設置された除菌フィルターを通さなければならない。</p> |
| <p>81. Components, containers, equipment and any other article required in a clean area where aseptic work takes place should be sterilised and passed into the area through double-ended sterilisers sealed into the wall, or by a procedure which achieves the same objective of not introducing contamination. Noncombustible gases should be passed through micro-organism retentive filters.</p> | <p>81. 無菌操作を実施する区域に必要な容器の部材、容器、設備は壁に隙間なく設置されたダブルドアの滅菌機で滅菌し、無菌作業区域に搬入するか、或いは同等の汚染防止操作手順を実施しなければならない。不燃性ガスは除菌フィルターを通さなければならない。</p> |
| <p>82. The efficacy of any new procedure should be validated, and the validation verified at scheduled intervals based on performance history or when any significant change is made in the process or equipment.</p> | <p>82. いかなる新しい工程もその効果についてバリデーションを実施しなければならない。又、過去の実績に基づいて、設定された間隔で、その効果を検証しなければならない。又、工程或いは設備に明確な変更が行われた際にも、再度バリデーションを行うこと。</p> |
| <p>STERILISATION</p> | <p>滅菌</p> |

| | |
|---|---|
| <p>83. All sterilisation processes should be validated. Particular attention should be given when the adopted sterilisation method is not described in the current edition of the European (or other relevant) Pharmacopoeia or when it is used for a product which is not a simple aqueous or oily solution. Where possible, heat sterilisation is the method of choice. In any case, the sterilisation process must be in accordance with the marketing and manufacturing authorisations.</p> | <p>83. 全ての滅菌工程にバリデーションを実施しなければならない。適用される滅菌法が欧州(あるいは関連する)薬局方の最新版に記載されていない場合や、適用される製品が単純な水溶液或いは油性液でない場合は特別な注意を要する。可能な場合は加熱滅菌を選択すること。何れの場合も滅菌工程は製造販売承認に従わなければならない。</p> |
| <p>84. Before any sterilisation process is adopted its suitability for the product and its efficacy in achieving the desired sterilising conditions in all parts of each type of load to be processed should be demonstrated by physical measurements and by biological indicators where appropriate. The validity of the process should be verified at scheduled intervals, at least annually, and whenever significant modifications have been made to the equipment. Records should be kept of the results.</p> | <p>84. いかなる滅菌法を適用する場合においても、当該製品に適していること、滅菌する各載荷形態毎の全ての部分において、滅菌庫内の全ての部分で必要とする滅菌条件を達成するための効果を有していることを物理的測定及びバイオロジカルインジケータにより示さなければならない。工程の有効性を最低年一回の規定した間隔で、又設備に重大な変更が行われた際に検証しなければならない。結果について記録を残さなければならない。</p> |
| <p>85. For effective sterilisation the whole of the material must be subjected to the required treatment and the process should be designed to ensure that this is achieved.</p> | <p>85. 有効に滅菌する為、被滅菌物全体が必要な条件にさらされること、そして工程がこの点を達成するように設計されていないなければならない。</p> |
| <p>86. Validated loading patterns should be established for all sterilisation processes.</p> | <p>86. 全ての滅菌工程についてバリデーションで検証された載荷形態を確立しなければならない。</p> |
| <p>87. Biological indicators should be considered as an additional method for monitoring the sterilisation. They should be stored and used according to the manufacturer's instructions, and their quality checked by positive controls. If biological indicators are used, strict precautions should be taken to avoid transferring microbial contamination from them.</p> | <p>87. 滅菌のモニタリングの別の方法としてバイオロジカルインジケータを考慮すること。それらの製造業者の指示に従って保管、使用し、陽性対照を用いてそれらの品質をチェックすること。 バイオロジカルインジケータを使用する場合はそれから微生物汚染を起こさないよう厳重な注意をすること。</p> |
| <p>88. There should be a clear means of differentiating products which have not been sterilised from those which have. Each basket, tray or other carrier of products or components should be clearly labelled with the material name, its batch number and an indication of whether or not it has been sterilised. Indicators such as autoclave tape may be used, where appropriate, to indicate whether or not a batch (or sub-batch) has passed through a sterilisation process, but they do not give a reliable indication that the lot is, in fact, sterile.</p> | <p>88. 滅菌前と滅菌済みの製品を明確に区別するための方法がなければならない。製品或いは構成部品を入れたバスケット、トレイ、或いは他の運搬用具には個々に物質名、バッチ番号、滅菌前或いは滅菌済み、といった表示を行わなければならない。オートクレーブテープ等を滅菌工程を受けたか否かの指示用具として使用しても良いが、それらはロットが実際に無菌であることを示す程の信頼性を有しない。</p> |
| <p>89. Sterilization records should be available for each sterilisation run. They should be approved as part of the batch release procedure.</p> | <p>89. 各滅菌工程毎に滅菌記録がなくてはならない。それらはバッチの出荷判定の一部として承認されなければならない。</p> |
| <p>STERILIZATION BY HEAT</p> | <p>加熱滅菌</p> |

| | |
|---|---|
| <p>90. Each heat sterilisation cycle should be recorded on a time/temperature chart with a sufficiently large scale or by other appropriate equipment with suitable accuracy and precision. The position of the temperature probes used for controlling and/or recording should have been determined during the validation, and where applicable also checked against a second independent temperature probe located at the same position.</p> | <p>90. 加熱滅菌の各サイクルを時間/温度チャートに充分大きいスケールで記録するか、或いはその他の機器によって充分な正確度と精度をもって記録しなければならない。温度制御と記録のための温度センサーの位置はバリデーションの過程で決定し、該当する場合は、同じ位置に配置した2番目の独立したセンサーと対比して確認しなければならない。</p> |
| <p>91. Chemical or biological indicators may also be used, but should not take the place of physical measurements.</p> | <p>91. 化学的或いはバイオロジカルインジケーターを使用しても良いが、物理学的測定に代替することはできない。</p> |
| <p>92. Sufficient time must be allowed for the whole of the load to reach the required temperature before measurement of the sterilising time-period is commenced. This time must be determined for each type of load to be processed.</p> | <p>92. 滅菌時間の計測を開始する前に載荷全体が必要な温度に達するために充分な時間をかけなければならない。この時間は、被滅菌物の各載荷形態毎に定めなければならない。</p> |
| <p>93. After the high temperature phase of a heat sterilisation cycle, precautions should be taken against contamination of a sterilised load during cooling. Any cooling fluid or gas in contact with the product should be sterilised unless it can be shown that any leaking container would not be approved for use.</p> | <p>93. 加熱滅菌サイクルの高温相が終了後の冷却過程において、被滅菌物の汚染に対して注意を払わなければならない。リークのある容器の使用が阻止される場合を除き、全ての製品に接する冷却用流体及びガスは滅菌しなければならない。</p> |
| <p>MOIST HEAT</p> | <p>湿熱滅菌</p> |
| <p>94. Both temperature and pressure should be used to monitor the process. Control instrumentation should normally be independent of monitoring instrumentation and recording charts. Where automated control and monitoring systems are used for these applications they should be validated to ensure that critical process requirements are met. System and cycle faults should be registered by the system and observed by the operator. The reading of the independent temperature indicator should be routinely checked against the chart recorder during the sterilisation period. For sterilisers fitted with a drain at the bottom of the chamber, it may also be necessary to record the temperature at this position, throughout the sterilisation period. There should be frequent leak tests on the chamber when a vacuum phase is part of the cycle.</p> | <p>94. 滅菌工程のモニターは温度と圧力の両方を用いること。制御機器は通常モニタリング機器及び記録チャートと独立していること。自動制御及びモニタリング装置が用いられている場合は重要工程要求項目が達成されていることを保証するためバリデーションを実施すること。システム及び滅菌サイクルの異常はシステムにより登録されると共に作業者が観察しなければならない。独立した温度指示器の読みは、滅菌サイクルの間に記録計チャートと対比して日常的に確認すること。チャンバーの底部にドレーンがある滅菌機については、滅菌期間中この部分の温度を記録する必要があるであろう。滅菌サイクルの一部として真空減圧フェーズがある場合は頻繁にリークテストを実施しなければならない。</p> |
| <p>95. The items to be sterilised, other than products in sealed containers, should be wrapped in a material which allows removal of air and penetration of steam but which prevents recontamination after sterilisation. All parts of the load should be in contact with the sterilising agent at the required temperature for the required time.</p> | <p>95. 密封容器中の製品以外の場合、被滅菌物は空気の除去と蒸気の透過は可能であるが、再汚染を防止できる材質で包装しなければならない。投入した被滅菌物の全ての部位が必要な温度で必要な時間滅菌剤と接触しなければならない。</p> |

| | |
|---|---|
| <p>96. Care should be taken to ensure that steam used for sterilisation is of suitable quality and does not contain additives at a level which could cause contamination of product or equipment.</p> | <p>96. 滅菌に使用する蒸気は適切な品質であり、製品或いは設備に汚染を生じさせる量の付加物を含まないよう注意しなければならない。</p> |
| <p>DRY HEAT</p> | <p>乾熱滅菌</p> |
| <p>97. The process used should include air circulation within the chamber and the maintenance of a positive pressure to prevent the entry of non-sterile air. Any air admitted should be passed through a HEPA filter. Where this process is also intended to remove pyrogens, challenge tests using endotoxins should be used as part of the validation.</p> | <p>97. 工程においては、チャンバー内で空気が循環し、非無菌の空気が侵入するのを防止するため陽圧を保持しなければならない。供給空気はHEPAフィルターを通すこと。この工程が脱ピロジェンを意図する場合は、バリデーションの一環としてエンドトキシンチャレンジ試験を実施すること。</p> |
| <p>STERILISATION BY RADIATION</p> | <p>放射線滅菌</p> |
| <p>98. Radiation sterilisation is used mainly for the sterilisation of heat sensitive materials and products. Many medicinal products and some packaging materials are radiation-sensitive, so this method is permissible only when the absence of deleterious effects on the product has been confirmed experimentally. Ultraviolet irradiation is not normally an acceptable method of sterilisation.</p> | <p>98. 放射線滅菌は熱感受性の強い材質や製品に適用される。多くの医薬品及び一部の包装材料は放射線感受性があるので、この滅菌法は実験により製品品質を損なうことが無いことが確認された場合のみ適用できる。紫外線照射は通常滅菌法として認められない。</p> |
| <p>99. During the sterilisation procedure the radiation dose should be measured. For this purpose, dosimetry indicators which are independent of dose rate should be used, giving a quantitative measurement of the dose received by the product itself. Dosimeters should be inserted in the load in sufficient number and close enough together to ensure that there is always a dosimeter in the irradiator. Where plastic dosimeters are used they should be used within the time-limit of their calibration. Dosimeter absorbances should be read within a short period after exposure to radiation.</p> | <p>99. 滅菌工程の間照射線量を測定しなければならない。照射線量率の測定とは別に、製品により吸収された線量を定量的に示す照射量インジケータを使用すること。線量計は被滅菌物の中に十分な数を、互いに近接して挿入し、照射機の中に常に線量計があるようにすること。プラスチック製の線量計を用いる場合は、校正の有効期限内に使用すること。線量計の吸収線量は照射後速やかに読み取ること。</p> |
| <p>100. Biological indicators may be used as an additional control</p> | <p>100. バイオロジカルインジケータは追加的な管理方法として使用することができる。</p> |
| <p>101. Validation procedures should ensure that the effects of variations in density of the packages are considered.</p> | <p>101. バリデーションの手順は、包装材料の密度の変動の影響が考慮されることを確実にしなければならない。</p> |
| <p>102. Materials handling procedures should prevent mix-up between irradiated and nonirradiated materials. Radiation sensitive colour disks should also be used on each package to differentiate between packages which have been subjected to irradiation and those which have not.</p> | <p>102. 被滅菌物を取り扱う手順は、照射前と済みのものの混同を防止するようになっていること。照射前と済みのものを識別するために、放射線感応変色ディスクを各包装ごとに使用すること。</p> |
| <p>103. The total radiation dose should be administered within a predetermined time span.</p> | <p>103. 総照射線量を予め決められた時間枠内に投与すること。</p> |
| <p>STERILISATION WITH ETHYLENE OXIDE</p> | <p>エチレンオキサイドガスによる滅菌</p> |

| | |
|--|---|
| <p>104. This method should only be used when no other method is practicable. During process validation it should be shown that there is no damaging effect on the product and that the conditions and time allowed for degassing are such as to reduce any residual gas and reaction products to defined acceptable limits for the type of product or material.</p> | <p>104. この滅菌法は他に現実的方法がない場合のみ適用すること。工程バリデーションの過程で、滅菌による製品品質へのダメージが無いこと、脱ガスにおける条件と時間が、製品特性に応じて規定された残留ガス及び滅菌ガスの反応生成物の許容濃度以下になることを示すこと。</p> |
| <p>105. Direct contact between gas and microbial cells is essential; precautions should be taken to avoid the presence of organisms likely to be enclosed in material such as crystals or dried protein. The nature and quantity of packaging materials can significantly affect the process.</p> | <p>105. ガスと微生物の直接接触が必須である。結晶や乾燥蛋白質等の物質内に封入された微生物が存在しないよう注意が必要である。包装材料の性質と量が当該工程に多大に影響する。</p> |
| <p>106. Before exposure to the gas, materials should be brought into equilibrium with the humidity and temperature required by the process. The time required for this should be balanced against the opposing need to minimise the time before sterilisation.</p> | <p>106. ガスへの暴露の前に、被滅菌物を滅菌条件で要求される温度と湿度に平衡しておかなければならない。この状態に達するまでの時間は、滅菌までの時間を最小にしなければならないという必要性と相反しているが、それらのバランスをとらなければならない。</p> |
| <p>107. Each sterilisation cycle should be monitored with suitable biological indicators, using the appropriate number of test pieces distributed throughout the load. The information so obtained should form part of the batch record.</p> | <p>107. 滅菌サイクル毎に、適切なバイオロジカルインジケータを、投入した被滅菌物全体に分布させた適切な数のテストピースを用いてモニタリングすること。その結果は、バッチレコードの一部としなければならない。</p> |
| <p>108. For each sterilisation cycle, records should be made of the time taken to complete the cycle, of the pressure, temperature and humidity within the chamber during the process and of the gas concentration and of the total amount of gas used. The pressure and temperature should be recorded throughout the cycle on a chart. The record(s) should form part of the batch record.</p> | <p>108. サイクル終了までの時間、滅菌工程中のチャンバー内の圧力、温度、湿度、ガス濃度、使用したガスの総量を滅菌サイクル毎に記録すること。圧力と温度はサイクル全体を通じてチャートに記録すること。その結果は、バッチレコードの一部としなければならない。</p> |
| <p>109. After sterilisation, the load should be stored in a controlled manner under ventilated conditions to allow residual gas and reaction products to reduce to the defined level. This process should be validated.</p> | <p>109. 滅菌終了後は、被滅菌物は換気された環境で、残留ガスと滅菌ガスの反応生成物を規定されたレベルまで下げるため管理して保管すること。この工程はバリデーションを実施しなければならない。</p> |
| <p>FILTRATION OF MEDICINAL PRODUCTS WHICH CANNOT BE STERILISED IN THEIR CONTAINER</p> | <p>容器における滅菌が不可能な医薬品のろ過</p> |
| <p>110. Filtration alone is not considered sufficient when sterilisation in the final container is possible. With regard to methods currently available, steam sterilisation is to be preferred. If the product cannot be sterilised in the final container, solutions or liquids can be filtered through a sterile filter of nominal pore size of 0.22 micron (or less), or with at least equivalent micro-organism retaining properties, into a previously sterilised container. Such filters can remove most bacteria and moulds, but not all viruses or mycoplasmas. Consideration should be given to complementing the filtration process with some degree of heat treatment.</p> | <p>110. 最終容器内での滅菌が可能な場合、ろ過だけで充分であるとはみなされない。現在利用可能な方法では、蒸気滅菌が望ましい方法である。製品が最終容器内で滅菌できない場合は、溶液又は液体を公称孔径0.22ミクロン(又はこれ未満)或いは同等な除菌能力を有する無菌のフィルターでろ過し、あらかじめ滅菌した容器に充てんすることができる。これらのフィルターは大部分の細菌及び真菌を除去することができるが、ウィルス又はマイコプラズマを全て除去することは出来ない。ろ過滅菌工程を、ある程度の熱処理によって補完することを考慮しなければならない。</p> |

| | |
|--|---|
| <p>111. Due to the potential additional risks of the filtration method as compared with other sterilisation processes, a second filtration via a further sterilised microorganism retaining filter, immediately prior to filling, may be advisable. The final sterile filtration should be carried out as close as possible to the filling point.</p> | <p>111. 他の滅菌工程と比較してろ過滅菌法はリスクが高いため、滅菌した除菌フィルターによる更に2度目のろ過を充填直前に行うことが推奨される。最終無菌ろ過は、可能な限り充てんポイントに近い所で行わなければならない。</p> |
| <p>112. Fibre-shedding characteristics of filters should be minimal.</p> | <p>112. フィルターからの繊維の発生は最小限としなければならない。</p> |
| <p>113. The integrity of the sterilised filter should be verified before use and should be confirmed immediately after use by an appropriate method such as a bubble point, diffusive flow or pressure hold test. The time taken to filter a known volume of bulk solution and the pressure difference to be used across the filter should be determined during validation and any significant differences from this during routine manufacturing should be noted and investigated. Results of these checks should be included in the batch record. The integrity of critical gas and air vent filters should be confirmed after use. The integrity of other filters should be confirmed at appropriate intervals.</p> | <p>113. 滅菌フィルターの完全性は、使用開始前に検証しなければならない。そして、バブルポイント、ディフュズ・フロー、プレッシャーホールド試験等の適切な方法を使用して、使用直後に確認しなければならない。既知量のバルク液のろ過に要する時間と、フィルターを通過させるために使用する圧力差は、バリデーション中に決定しなければならない。通常製造中にこれらの数値からの重大な差異があれば記録し、調査しなければならない。これらのチェック結果はバッチ記録の一部に包含すること。重要なガスフィルター及びエアイベントフィルターの完全性は、使用後に確認すること。その他のフィルターの完全性は適切な間隔で確認しなければならない。</p> |
| <p>114. The same filter should not be used for more than one working day unless such use has been validated.</p> | <p>114. バリデーションで検証されていない限り、同一のフィルターを一作業日を超えて使用してはならない。</p> |
| <p>115. The filter should not affect the product by removal of ingredients from it or by release of substances into it.</p> | <p>115. フィルターは、製品の成分を除去(吸着あるいは反応により)したり、製品中に物質を放出する等により、製品に影響を及ぼさないようにすること。</p> |
| <p>FINISHING OF STERILE PRODUCTS</p> | <p>無菌医薬品の最終化工程</p> |
| <p>116. Partially stoppered freeze drying vials should be maintained under Grade A conditions at all times until the stopper is fully inserted.</p> | <p>116. 半打栓した凍結乾燥製品は栓が完全に挿入されるまでは常にグレードAの環境下に保持しなければならない。</p> |
| <p>117. Containers should be closed by appropriately validated methods. Containers closed by fusion, e.g. glass or plastic ampoules should be subject to 100% integrity testing. Samples of other containers should be checked for integrity according to appropriate procedures.</p> | <p>117. 容器は適切なバリデーション済みの方法で密封すること。ガラス或いはプラスチック製のアンプル等の溶閉された容器は100%完全性試験を実施しなければならない。その他の種類の容器については抜き取りサンプルについて適切な方法で完全性の確認を行わなければならない。</p> |
| <p>118. The container closure system for aseptically filled vials is not fully integral until the aluminium cap has been crimped into place on the stoppered vial. Crimping of the cap should therefore be performed as soon as possible after stopper insertion.</p> | <p>118. 無菌的に充てんされたバイアルの容器栓システムは打栓されたバイアルにアルミキャップが巻き締めされるまでは完全性は十分でない。そのためキャップの巻き締めは栓を挿入したら可及的速やかに実施しなければならない。</p> |
| <p>119. As the equipment used to crimp vial caps can generate large quantities of nonviable particulates, the equipment should be located at a separate station equipped with adequate air extraction.</p> | <p>119. 巻き締め機は大量の発塵をする設備であるので、適切な排気システムを備えた区分された場所に設置しなければならない。</p> |

| | |
|--|--|
| <p>120. Vial capping can be undertaken as an aseptic process using sterilised caps or as a clean process outside the aseptic core. Where this latter approach is adopted, vials should be protected by Grade A conditions up to the point of leaving the aseptic processing area, and thereafter stoppered vials should be protected with a Grade A air supply until the cap has been crimped.</p> | <p>120. バイアルのキャップ巻き締めは滅菌されたキャップを用いて無菌工程として実施しても良いし、無菌重要区域外でクリーンプロセスとして実施しても良い。後者のアプローチを採用した場合、無菌工程区域から出るまではグレードAで保護する、その後もキャップが巻き閉められるまではグレードAの空気供給下で保護されなければならない。</p> |
| <p>121. Vials with missing or displaced stoppers should be rejected prior to capping. Where human intervention is required at the capping station, appropriate technology should be used to prevent direct contact with the vials and to minimise microbial contamination.</p> | <p>121. 栓がない、或いは正しい位置にないバイアルは巻き締め前に取り除かなければならない。巻き締めステーションで人の介入が必要な場合、バイアルに直接触れないよう、また微生物汚染を最小限とするための適切な技術を適用しなければならない。</p> |
| <p>122. Restricted access barriers and isolators may be beneficial in assuring the required conditions and minimising direct human interventions into the capping operation.</p> | <p>122. アクセス制限バリア(RABS)やアイソレータは要求される条件を実現するために有用であり、巻き締め作業への人の直接介入を最小とするために有用である。</p> |
| <p>123. Containers sealed under vacuum should be tested for maintenance of that vacuum after an appropriate, pre-determined period.</p> | <p>123. 減圧下で密封された容器は、予め設定した期間の後、減圧を保持しているか確認する為の試験を実施しなければならない。</p> |
| <p>124. Filled containers of parenteral products should be inspected individually for extraneous contamination or other defects. When inspection is done visually, it should be done under suitable and controlled conditions of illumination and background. Operators doing the inspection should pass regular eye-sight checks, with spectacles if worn, and be allowed frequent breaks from inspection. Where other methods of inspection are used, the process should be validated and the performance of the equipment checked at intervals. Results should be recorded.</p> | <p>124. 充てんした注射剤は異物とその他の欠陥について個装ごとに検査しなければならない。目視検査の場合は、照度と背景について管理された適切な条件下で行うこと。目視検査員は定期視力検査を受け、眼鏡着用の場合は眼鏡を装着して視力検査を受け、又検査中は頻繁に休憩を与えられなければならない。他の外観検査法を用いる場合は、その工程にバリデーションを実施し、検査装置は定期的に性能を確認しなければならない。それらの結果を記録しなければならない。</p> |
| <p>QUALITY CONTROL</p> | <p>品質管理</p> |
| <p>125. The sterility test applied to the finished product should only be regarded as the last in a series of control measures by which sterility is assured. The test should be validated for the product(s) concerned.</p> | <p>125. 最終製品の無菌試験は、無菌性を保証する一連の管理手段の一番後で実施するものという位置づけである。無菌試験法は当該製品についてバリデーションを実施しなければならない。</p> |
| <p>126. In those cases where parametric release has been authorised, special attention should be paid to the validation and the monitoring of the entire manufacturing process.</p> | <p>126. パラメトリックリリースが承認されている場合は製造工程全体のバリデーションとモニタリングに特別な注意を払わなければならない。</p> |
| <p>127. Samples taken for sterility testing should be representative of the whole of the batch, but should in particular include samples taken from parts of the batch considered to be most at risk of contamination, e.g.:</p> | <p>127. 無菌試験用サンプルはバッチ全体を代表するものでなければならない、しかし特に、バッチの中でも汚染のリスクが高いと思われる部分から採取したサンプルも含めること、即ち</p> |
| <p>a) for products which have been filled aseptically, samples should include containers filled at the beginning and end of the batch and after any significant intervention;</p> | <p>a 無菌的に充てんされた製品については、サンプルは充てん開始時と終了時のもの、及びいかなる重大な介入の後のものも含むこと。</p> |

b) for products which have been heat sterilised in their final containers, consideration should be given to taking samples from the potentially coolest part of the load.

b 最終滅菌工程による製品は滅菌機に投入された製品の中の、最も温度の低いと思われる位置からサンプルを採取することを考慮すること。

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 PRODUCTS FOR HUMAN USE | 生物学的製剤の製造 |
| SCOPE | 範囲 |
| The methods employed in the manufacture of biological medicinal products are a critical factor in shaping the appropriate regulatory control. Biological medicinal products can be defined therefore largely by reference to their method of manufacture. Biological medicinal products prepared by the following methods of manufacture will fall under the scope of this annex (1). | 生物学的製剤の製造方法は、適切な規制管理を行う上で重要な因子の一つである。したがって、生物学的製剤の大部分はその製造方法に基づいて規定することができる。以下の製造方法によって調製される生物学的製剤が本文書の対象である。 |
| a) Microbial cultures, excluding those resulting from r-DNA techniques; | a) r-DNA技術から得られるものを除く微生物培養。 |
| b) Microbial and cell cultures, including those resulting from recombinant DNA or hybridoma techniques; | b) 組換えDNA技術又はハイブリドーマ技術から得られるものを含む微生物及び細胞培養。 |
| c) Extraction from biological tissues | c) 生物組織からの抽出 |
| d) Propagation of live agents in embryos or animals | d) 生きた微生物の胚又は動物内での増殖 |
| (Not all of the aspects of this annex may necessarily apply to products in category a). | (カテゴリaの製品に、本文書のすべての記述が適用されるとは限らない) |
| Note: In drawing up this guidance, due consideration has been given to the general requirements for manufacturing establishments and control laboratories proposed by the WHO. | 注: 本ガイダンスの作成にあたっては、WHOにより提案された製造施設及び試験室についての一般的要求事項を十分考慮した。 |
| The present guidance does not lay down detailed requirements for specific classes of biological products. | 本ガイダンスは生物学的生成物のクラスごとに詳細な要求事項を定めたものではない。 |
| PRINCIPLE | 原則 |
| The manufacture of biological medicinal products involves certain specific considerations arising from the nature of the products and the processes. The way in which biological medicinal products are produced, controlled and administered make some particular precautions necessary. | 生物学的製剤の製造には、製品及び工程の特性上、特別な配慮が必要となる。生物学的製剤の製造、管理及び投与方法により、いくつかの特別な注意が必要である。 |
| Unlike conventional medicinal products, which are reproduced using chemical and physical techniques capable of a high degree of consistency, the production of biological medicinal 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 are variable. Moreover, the materials used in these cultivation processes provide good substrates for growth of microbial contaminants. | 従来の医薬品は科学、物理的技術により、高度な一貫性を有して繰り返した製造が可能である。一方、生物学的製剤の製造には、細胞培養や生体からの抽出といった生物学的な工程及び原材料が含まれる。生物学的工程には固有の変動性があり、副産物の範囲及び性質は可変性である。さらに、その培養工程で使用する原材料は、微生物汚染の拡大を促進する基質となる。 |

| | |
|---|---|
| Control of biological medicinal products usually involves biological analytical techniques which have a greater variability than physico-chemical determinations. In-process controls therefore take on a great importance in the manufacture of biological medicinal products. | 生物学的製剤の管理は、通常生物学的分析技術を伴うが、そのような技術は物理・化学的測定に比べて変動性が大きい。したがって生物学的製剤の製造では、工程内管理が非常に重要である。 |
| The special properties of biological medicinal products require careful consideration in any code of Good Manufacturing Practice and the development of this annex takes these points into account. | 生物学的製剤の特性により、GMP規範を慎重に考慮することが求められる。本文書の作成は、その点を考慮して行った。 |
| PERSONNEL | 人員 |
| 1. All personnel (including those concerned with cleaning, maintenance or quality control) employed in areas where biological medicinal products are manufactured should receive additional training specific to the products manufactured and to their work. Personnel should be given relevant information and training in hygiene and microbiology. | 1.生物学的製剤を製造するエリアで働く従業員全員(清掃、保守又は品質管理に関係する者を含む)は、製造する製品及び業務に即した追加訓練を受けなければならない。従業員には、衛生及び微生物に関する関連情報及び教育訓練が提供されなければならない。 |
| 2. Persons responsible for production and quality control should have an adequate background in relevant scientific disciplines, such as bacteriology, biology, biometry, chemistry, medicine, pharmacy, pharmacology, virology, immunology and veterinary medicine, together with sufficient practical experience to enable them to exercise their management function for the process concerned. | 2.製造及び品質管理の責任者は、該当する工程についての管理機能を果たすため、細菌学、生物学、生物測定学、化学、医学、製剤学、薬理学、ウイルス学、免疫学及び獣医学等の関連分野における適切な知識と十分な実務経験を併せ持つ者とする。 |
| 3. The immunological status of personnel may have to be taken into consideration for product safety. All personnel engaged in production, maintenance, testing and animal care (and inspectors) should be vaccinated where necessary with appropriate specific vaccines and have regular health checks. Apart from the obvious problem of exposure of staff to infectious agents, potent toxins or allergens, it is necessary to avoid the risk of contamination of a production batch with infectious agents. Visitors should generally be excluded from production areas. | 3.製品の安全性確保には、従業員の免疫状態を考慮しなければならないであろう。製造、保守、試験及び動物飼育(と検査)を行う全従業員に対し、必要に応じて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。従業員が感染性物質、強力な毒素、又はアレルゲンに曝されるという明らかな問題の他、製造バッチが感染性物質によって汚染されるリスクを回避することも必要である。通常、訪問者は製造エリアに入れてはならない。 |
| 4. Any changes in the immunological status of personnel which could adversely affect the quality of the product should preclude work in the production area. 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. | 4.従業員の免疫学的状態に、製品の品質に悪影響を及ぼすおそれのある変化が生じた場合は、製造エリアでの作業から外さなければならない。BCGワクチン及びツベルクリン製品の製造は、免疫学的状態或いは胸部X線画像を定期的な健診により注意深く確認している従業員に限定しなければならない。 |
| 5. In the course of a working day, personnel should not pass from areas where exposure to live organisms or animals is possible to areas where other products or different organisms are handled. If such passage is unavoidable, clearly defined decontamination measures, including change of clothing and shoes and, where necessary, showering should be followed by staff involved in any such production. | 5.従業員は、1作業日のうちに、生きた微生物又は動物への曝露が起こりうるエリアから、別の製品又は異なる微生物を扱うエリアに移動してはならない。そのような移動が避けられない作業者は、作業衣及び履物の交換、必要に応じてシャワーを浴びる、といった明確に規定した除染対策に従わなければならない。 |
| PREMISES AND EQUIPMENT | 建物及び設備 |

| | |
|---|---|
| <p>6. 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 risk to the finished product.</p> | <p>6.製造施設における微粒子及び微生物の環境管理の程度は、出発原料の汚染レベル及び最終製品へのリスクを考慮の上、当該製品及び製造工程に適用しなければならない。</p> |
| <p>7. The risk of cross-contamination between biological medicinal products, especially during those stages of the manufacturing process in which live organisms are used, may require additional precautions with respect to facilities and equipment, such as the use of dedicated facilities and equipment, production on a campaign basis and the use of closed systems. The nature of the product as well as the equipment used will determine the level of segregation needed to avoid cross-contamination.</p> | <p>7.特に生きた生物体を使用する製造段階において、生物学的製剤間の交叉汚染を防止する為、専用施設、装置等の使用、キャンペーン製造、クローズドシステムの利用等の、追加的な予防策が必要となるであろう。交叉汚染回避に必要な隔離レベルは、当該製品の性質及び使用する装置に応じて決定する。</p> |
| <p>8. In principle, dedicated facilities should be used for the production of BCG vaccine and for the handling of live organisms used in production of tuberculin products.</p> | <p>8.原則として、BCGワクチンの製造及びツベルクリン製品製造に使用する生きた生物体を取り扱う際は、専用施設を使用しなければならない。</p> |
| <p>9. Dedicated facilities should be used for the handling of Bacillus anthracis, of Clostridium botulinum and of Clostridium tetani until the inactivation process is accomplished.</p> | <p>9.炭疽菌、ボツリヌス菌、破傷風菌については、不活性化処理が終了するまで専用の施設で取り扱わなければならない。</p> |
| <p>10. Production on a campaign basis may be acceptable for other spore forming organisms provided that the facilities are dedicated to this group of products and not more than one product is processed at any one time.</p> | <p>10. その他の芽胞菌については、施設がこの種の製品専用のものであり、1度に複数の製品を製造しないことを条件に、キャンペーンベースの製造が許容される。</p> |
| <p>11. Simultaneous production in the same area using closed systems of biofermenters may be acceptable for products such as monoclonal antibodies and products prepared by DNA techniques.</p> | <p>11. モノクローナル抗体及びDNA技術を利用した製品などの場合は、発酵槽のクローズドシステムを利用して、同じエリア内で同時に製造することが許容される。</p> |
| <p>12. Processing steps after harvesting may be carried out simultaneously in the same production area provided that adequate precautions are taken to prevent cross contamination. For killed vaccines and toxoids, such parallel processing should only be performed after inactivation of the culture or after detoxification.</p> | <p>12. 収穫後の加工は、適切な交叉汚染予防策が講じられることを条件に、同じ製造エリア内で同時に実施することができる。死菌ワクチン及びトキソイドの場合、そのような同時加工は培養菌不活性化後又は解毒後にのみ実施すること。</p> |
| <p>13. Positive pressure areas should be used to process sterile products but negative pressure in specific areas at point of exposure of pathogens is acceptable for containment reasons.</p> | <p>13. 無菌製剤の加工には陽圧エリアを使用しなければならないが、病原体曝露ポイントにある特定のエリアについては、封じ込めを理由に陰圧も許容される。</p> |
| <p>Where negative pressure areas or safety cabinets are used for aseptic processing of pathogens, they should be surrounded by a positive pressure sterile zone.</p> | <p>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、その周囲は陽圧の無菌ゾーンで囲わなければならない。</p> |
| <p>14. Air filtration units should be specific to the processing area concerned and recirculation of air should not occur from areas handling live pathogenic organisms.</p> | <p>14. 該当する工程エリアに固有の空気ろ過ユニットを設置し、生きた病原体を取り扱うエリアから出た空気が再循環しないようにしなければならない。</p> |

| | |
|---|--|
| <p>15. The layout and design of production areas and equipment should permit effective cleaning and decontamination (e.g. by fumigation). The adequacy of cleaning and decontamination procedures should be validated.</p> | <p>15. 製造エリアと設備の配置及び設計は、効果的な清掃及び除染(燻蒸消毒など)が可能でなければならない。清掃手順及び除染手順の適切性についてバリデーションを実施しなければならない。</p> |
| <p>16. Equipment used during handling of live organisms should be designed to maintain cultures in a pure state and uncontaminated by external sources during processing.</p> | <p>16. 生きた生物体を取り扱う際に使用する装置は、培養を純粋な状態で、加工中の外部からの汚染がないような状態に維持できるよう、設計しなければならない。</p> |
| <p>17. Pipework systems, valves and vent filters should be properly designed to facilitate cleaning and sterilisation. The use of 'clean in place' and 'sterilise in place' systems should be encouraged. Valves on fermentation vessels should be completely steam sterilisable. Air vent filters should be hydrophobic and validated for their scheduled life span.</p> | <p>17. 配管、弁及びベント・フィルターは、清掃及び滅菌がしやすいように適切に設計されなければならない。CIP及びSIPシステムの利用が望ましい。培養器の弁は完全に蒸気滅菌が可能でなければならない。ベント・フィルターは疎水性とし、予定する使用期間についてバリデーションで検証されたものであること。</p> |
| <p>18. Primary containment should be designed and tested to demonstrate freedom from leakage risk.</p> | <p>18. 一次封じ込めは、リークのリスクがないことを実証できるように設計し、試験しなければならない。</p> |
| <p>19. Effluents which may contain pathogenic micro-organisms should be effectively decontaminated.</p> | <p>19. 病原性微生物を含む可能性がある排液は効果的に除染しなければならない。</p> |
| <p>20. Due to the variability of biological products or processes, some additives or ingredients have to be measured or weighed during the production process (e.g. buffers). In these cases, small stocks of these substances may be kept in the production area.</p> | <p>20. 生物学的生成物や工程には変動が見られるため、製造工程中、何らかの添加物又は成分について、計量又は秤量をしなければならない(例: 緩衝液)。この場合、これらの物質のストックは少量、製造区域で保管してもよい。</p> |
| <p>ANIMAL QUARTERS AND CARE</p> | <p>動物飼育施設及びその取扱い</p> |
| <p>21. Animals are used for the manufacture of a number of biological products, for example polio vaccine (monkeys), snake antivenoms (horses and goats), rabies vaccine (rabbits, mice and hamsters) and serum gonadotropin (horses). In addition, animals may also be used in the quality control of most sera and vaccines, e.g. pertussis vaccine (mice), pyrogenicity (rabbits), BCG vaccine (guinea-pigs).</p> | <p>21. ポリオワクチン(サル)、ヘビ抗毒素(ウマ及びヤギ)、狂犬病ワクチン(ウサギ、マウス及びハムスター)、血清ゴナドトロピン(ウマ)など、さまざまな生物学的製品の製造に動物が使用される。そのほか、百日咳ワクチン(マウス)、発熱性物質(ウサギ)、BCGワクチン(モルモット)など、大部分の血清及びワクチンの品質管理にも動物が使用される場合がある。</p> |
| <p>22. Quarters for animals used in production and control of biological products should be separated from production and control areas. The health status of animals from which some starting materials are derived and of those used for quality control and safety testing should be monitored and recorded. Staff employed in such areas must be provided with special clothing and changing facilities. Where monkeys are used for the production or quality control of biological medicinal products, special consideration is required as laid down in the current WHO Requirements for Biological Substances No. 7.</p> | <p>22. 生物学的製品の製造と管理に使用する動物施設は、製造エリア及び管理エリアと別にしなければならない。何らかの出発原料が得られる動物ならびに品質管理及び安全性試験に使用する動物の健康状態を、モニタリングして記録しなければならない。このようなエリアで働く作業員は、特別な作業衣と更衣室を提供されなければならない。生物学的製剤の製造或いは品質管理にサルを使用する場合には、最新のWHO生物学的物質要求事項No. 7に定められているように特別な配慮が必要である。</p> |
| <p>DOCUMENTATION</p> | <p>文書化</p> |

| | |
|---|--|
| 23. Specifications for biological starting materials may need additional documentation on the source, origin, method of manufacture and controls applied, particularly microbiological controls. | 23. 生物学的出発原料の規格書には、供給元、起源、製造方法及び管理方法、特に微生物学的管理について、追加の記述を必要とする場合がある。 |
| 24. Specifications are routinely required for intermediate and bulk biological medicinal products. | 24. 規格書は生物学的製剤の中間体及びバルク製剤についても通常必要である。 |
| PRODUCTION | 製造 |
| Starting materials | 出発原料 |
| 25. The source, origin and suitability of starting materials 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. In such cases, release of a finished product is conditional on satisfactory results of these tests. | 25. 出発原料の供給元、起源及び適合性を明確に規定しなければならない。必要な試験に長い時間を要する場合には、試験結果の入手前に出発原料を加工してもかまわない。そのような場合は、最終製品の出荷可否判定は、当該試験の合格を条件とする。 |
| 26. Where sterilisation 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). | 26. 出発原料の滅菌が必要な場合には、可能な限り加熱滅菌を実施する。必要に応じて、別の適切な方法(放射線照射など)で生物学的原料を不活性化してもよい。 |
| Seed lot and cell bank system | シードロット及びセルバンクシステム |
| 27. In order to prevent the unwanted drift of properties which might ensue from repeated subcultures or multiple generations, the production of biological medicinal products obtained by microbial culture, cell culture or propagation in embryos and animals should be based on a system of master and working seed lots and/or cell banks. | 27. 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が発生しないよう、微生物培養、細胞培養又は胚細胞や動物中での増殖で得られる生物学的製剤の製造は、マスターシードロットとワーキングシードロット、又はセルバンクのシステムに基づかなければならない。 |
| 28. The number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank and the finished product should be consistent with the marketing authorisation dossier. Scaling up of the process should not change this fundamental relationship. | 28. シードロット又はセルバンクと最終製品との間の継代数(倍加、継代接種数)は、販売承認書と一致しなければならない。工程のスケールアップの際もこの基本的関係を変更してはならない。 |
| 29. Seed lots and cell banks should be adequately characterised and tested for contaminants. Their suitability for use should be further demonstrated by the consistency of the characteristics and quality of the successive batches of product. Seed lots and cell banks should be established, stored and used in such a way as to minimise the risks of contamination or alteration. | 29. シードロット及びセルバンクに汚染がないかどうか、適切にその特性を規定し、試験しなければならない。シードロット及びセルバンクの使用適合性については、さらに製品の連続するバッチ間の特性及び品質の一貫性により実証する。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確立し、保存し、使用しなければならない。 |
| 30. Establishment of the seed lot and cell bank should be performed in a suitably controlled environment to protect the seed lot and the cell bank and, if applicable, 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. | 30. シードロット、セルバンク、又該当する場合にはそれらを扱う従業員が保護されるよう、適切に制御された環境で、シードロット及びセルバンクが確立されなければならない。が実施されなければならない。シードロット及びセルバンクの確立中には、同一エリア内で、又は同一人物が、同時に他の生きた、或いは感染性の物質(ウイルス、細胞系又は細胞株など)を取り扱ってはならない。 |

| | |
|--|---|
| <p>31. Evidence of the stability and recovery of the seeds and banks should be documented. Storage containers should be hermetically sealed, clearly labelled and kept at an appropriate temperature. An inventory should be meticulously kept. Storage temperature should be recorded continuously for freezers and properly monitored for liquid nitrogen. Any deviation from set limits and any corrective action taken should be recorded.</p> | <p>31. シードロット及びセルバンクの安定性と復元性の証拠を文書にまとめなければならない。保存容器は密封し、明確に表示し、適切な温度で保管しなければならない。在庫票は細心の注意を払って保管する。保存温度は冷凍庫の場合、連続的に記録し、液体窒素を使用する場合には適切に残存量をモニタリングする。設定された限界値からの逸脱及び是正措置はすべて記録しなければならない。</p> |
| <p>32. Only authorised personnel should be allowed to handle the material and this handling should be done under the supervision of a responsible person. Access to stored material should be controlled. Different seed lots or cell banks should be stored in such a way to avoid confusion or cross-contamination. It is desirable to split the seed lots and cell banks and to store the parts at different locations so as to minimise the risks of total loss.</p> | <p>32. 許可された従業員のみ原料を取り扱うことができる。また、取り扱いは責任者の監督の下で行わなければならない。保存物質へのアクセスを管理しなければならない。保管の際は、異なるシードロットやセルバンクに混同や交叉汚染が生じないような方法をとらなければならない。シードロットやセルバンクがすべて失われるリスクを最小にするため、小分けにして異なる場所に保管することが望ましい。</p> |
| <p>33. All containers of master or working cell banks and seed lots should be treated identically during storage. Once removed from storage, the containers should not be returned to the stock.</p> | <p>33. 保存中は、マスター又はワーキングの各セルバンク及びシードロットのすべての容器を、同等かつ同様に扱う。一度保存場所から取り出した容器は、二度と保存場所に戻してはならない。</p> |
| <p>Operating principles</p> | <p>作業原則</p> |
| <p>34. The growth promoting properties of culture media should be demonstrated.</p> | <p>34. 培地の増殖促進性能があることを証明しなければならない。</p> |
| <p>35. Addition of materials or cultures to fermenters and other vessels and the taking of samples should be carried out under carefully controlled conditions to ensure that absence of contamination is maintained. Care should be taken to ensure that vessels are correctly connected when addition or sampling take place.</p> | <p>35. 培養槽及びその他の容器への原料又は培養物の添加及びサンプル採取は、汚染のない状態が確実に維持されるように、注意深く管理された条件下で実施しなければならない。添加及びサンプリングの際には、容器が確実に正しく連結されるように注意しなければならない。</p> |
| <p>36. Centrifugation and blending of products can lead to aerosol formation, and containment of such activities to prevent transfer of live micro-organisms is necessary.</p> | <p>36. 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。よって、生存している微生物が飛散しないよう、このような作業の封じ込めが必要である。</p> |
| <p>37. If possible, media should be sterilised in situ. In-line sterilising filters for routine addition of gases, media, acids or alkalis, defoaming agents etc. to fermenters should be used where possible.</p> | <p>37. 可能であれば、定置状態のまま培地を滅菌する。可能な場合は、日常的に培養槽に添加するガス、培地、酸又はアルカリ、消泡剤などのために、インライン滅菌フィルターを使用すること。</p> |
| <p>38. Careful consideration should be given to the validation of any necessary virus removal or inactivation undertaken.</p> | <p>38. 何らかのウイルス除去又は不活性化を行う必要がある場合のバリデーションに対しては、注意深い考察が必要である。</p> |
| <p>39. 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 nontreated products.</p> | <p>39. 製造中にウイルスの不活性化又は除去を行う場合には、処理済製品が未処理製品によって再汚染されるリスクを回避する為の処置を講じなければならない。</p> |

| | |
|---|---|
| <p>40. A wide variety of equipment is used for chromatography, and in general such equipment should be dedicated to the purification of one product and should be sterilised or sanitised between batches. The use of the same equipment at different stages of processing should be discouraged. Acceptance criteria, life span and sanitation or sterilisation method of columns should be defined.</p> | <p>40. クロマトグラフィーとしてさまざまな装置が使用されるが、そのような装置は通常は1つの製品の精製に対して専用とし、バッチ間で滅菌又は消毒しなければならない。同じ装置を異なる処理段階で使用することは望ましくない。カラムの許容基準、使用期限、及び消毒又は滅菌方法を規定しなければならない。</p> |
| <p>QUALITY CONTROL</p> | <p>品質管理</p> |
| <p>41. In-process controls play a specially important role in ensuring the consistency of the quality of biological medicinal products. Those controls which are crucial for quality (e.g. virus removal) but which cannot be carried out on the finished product, should be performed at an appropriate stage of production.</p> | <p>41. 生物学的製剤の品質の一貫性確保には、工程内管理が特に重要な役割を果たす。品質上不可欠(ウイルス除去など)だが最終製品では実施できない管理については、適切な製造段階で実施しなければならない。</p> |
| <p>42. It may be necessary to retain samples of intermediate products in sufficient quantities and under appropriate storage conditions to allow the repetition or confirmation of a batch control.</p> | <p>バッチの管理を繰り返して行うか、再確認を行うことが出来るように、中間製品のサンプルの十分な量を、適切な保存条件で保存する必要があるであろう。</p> |
| <p>43. Continuous monitoring of certain production processes is necessary, for example fermentation. Such data should form part of the batch record.</p> | <p>例えば培養工程のような特定の製造工程については連続モニタリングが必要である。そのようなデータは製造記録の一部としなければならない。</p> |
| <p>44. Where continuous culture is used, special consideration should be given to the quality control requirements arising from this type of production method.</p> | <p>連続培養を採用する場合は、このような製造方法から派生する品質管理上の要求項目について特別な考慮を払わなければならない。</p> |

別紙(4) PIC/S GMP ガイドライン アネックス3

| 原文 | 和訳 |
|---|--|
| MANUFACTURE OF RADIOPHARMACEUTICALS | 放射性医薬品の製造 |
| PRINCIPLE | 原則 |
| The manufacture of radiopharmaceuticals should be undertaken in accordance with the principles of Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I and II. This annex specifically addresses some of the practices, which may be specific for radiopharmaceuticals. | 放射性医薬品の生産は、医薬品GMPパートI及びII(Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I and II)の原則に従って行うこと。本文書は、放射性医薬品に特有の一部の実務を対象とする。 オーソライズドパーソン:必要な科学的・技術的基礎知識及び経験を有していると当局が認めた者 |
| Note i .Preparation of radiopharmaceuticals in radiopharmacies(hospitals or certain pharmacies),using Generators and Kits with a marketing authorisation or a national licence,is not covered by this guideline,unless covered by national requirement. | 放射性薬局(病院や特定の薬局)における、販売承認や国の認可を受けたジェネレータやキットを使用した放射性医薬品の調製は、国の要件に含まれていない限り、本ガイドラインの対象としない。 |
| Note ii .According to radiation protection regulations it should be ensured that any medical exposure is under the clinical responsibility of a practitioner. In diagnostic and therapeutic nuclear medicine practices a medical physics expert should be available. | 放射線防護規則に従い、全ての医療上の放射線への暴露は、確実に医師の臨床的責任のもとで行わなければならない。診断及び治療のための核医学診療では、医用物理学の専門家が対処できるようにしなければならない。 |
| Note iii.This annex is also applicable to radiopharmaceuticals used in clinical trials. | 本文書は、臨床試験で使用する放射性医薬品にも適用される。 |
| Note iv .Transport of radiopharmaceuticals is regulated by the International Atomic Energy Association (IAEA) and radiation protection requirements. | 放射性医薬品の輸送は、国際原子力機関(IAEA)及び放射線保護要件により規制される。 |
| Note v . It is recognised that there are acceptable methods, other than those described in this annex, which are capable of achieving the principles of Quality Assurance. Other methods should be validated and provide a level of Quality Assurance at least equivalent to those set out in this annex. | 本文書に記載されている方法以外に、品質保証の原則を達成することができる、許容可能な方法がある。それらは、バリデーションが実施され、本文書で設定されているものと同様以上のレベルの品質保証をもたらすものではない。 |
| INTRODUCTION | 序文 |
| 1.The manufacturing and handling of radiopharmaceuticals is potentially hazardous. The level of risk depends in particular upon the types of radiation, the energy of radiation and the half-lives of radioactive isotopes. Particular attention must be paid to the prevention of cross-contamination, to the retention of radionuclide contaminants, and to waste disposal. | 1.放射性医薬品の生産及び取り扱いには潜在的に危険性を含んでいる。リスクのレベルは、具体的には、放射線のタイプ、放射線のエネルギー、放射性同位体の半減期によって異なる。交叉汚染の予防、放射性核種汚染物の保管、廃棄物処理には特に注意を払う必要がある。 |
| 2.Due to short shelf-life of their radionuclides, some radiopharmaceuticals may be released before completion of all quality control tests. In this case, the exact and detailed description of the whole release procedure including the responsibilities of the involved personnel and the continuous assessment of the effectiveness of the quality assurance system is essential. | 2.放射性核種の有効期間は短いため、一部の放射性医薬品は、全ての品質管理試験が終了する前に出荷判定できる。この場合、関係者の責任を含めた全体の出荷判定手順の正確かつ詳細な記述と、品質保証システムの有効性の継続的な評価が不可欠である。 |

| <p>3.This guideline is applicable to manufacturing procedures employed by industrial manufacturers, Nuclear Centres/Institutes and PET Centres for the production and quality control of the following types of products:</p> | <p>3.本ガイドラインは、工業的製造業者、原子力センター／施設及びPETセンターが以下の形態の製品の製造及び品質管理に用いる生産手順に適用される。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|---|---------------|------------|---|--------------------------|------------|---|------------------------|------------|---|-------------------------|------------|------------|--|---------------------|---------|---|--------|----|-----------------|------------------|----|-----------------|--------|----|-----------------|-------------|----|----|
| <ul style="list-style-type: none"> • Radiopharmaceuticals • Positron Emitting (PET) Radiopharmaceuticals • Radioactive Precursors for radiopharmaceutical production • Radionuclide Generators | <ul style="list-style-type: none"> • 放射性医薬品 • 陽電子放出 (PET) 放射性医薬品 • 放射性医薬品製造の放射性前駆体 • 放射性核種ジェネレータ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1" data-bbox="188 544 644 712"> <thead> <tr> <th>Type of manufacture</th> <th>Non-GMP</th> <th>GMP part I & II (processing) including relevant annexes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Radioisotopes</td> <td>Production</td> <td>Chemical synthesis, Purification, Processing, and Sterilisation</td> </tr> <tr> <td>PET Radiopharmaceuticals</td> <td>Production</td> <td>Chemical synthesis, Purification, Processing, and Sterilisation</td> </tr> <tr> <td>Radioactive Precursors</td> <td>Production</td> <td>Chemical synthesis, Purification, Processing, and Sterilisation</td> </tr> <tr> <td>Radionuclide Generators</td> <td>Production</td> <td>Processing</td> </tr> </tbody> </table> | Type of manufacture | Non-GMP | GMP part I & II (processing) including relevant annexes | Radioisotopes | Production | Chemical synthesis, Purification, Processing, and Sterilisation | PET Radiopharmaceuticals | Production | Chemical synthesis, Purification, Processing, and Sterilisation | Radioactive Precursors | Production | Chemical synthesis, Purification, Processing, and Sterilisation | Radionuclide Generators | Production | Processing | <table border="1" data-bbox="963 562 1394 712"> <thead> <tr> <th>Type of manufacture</th> <th>Non-GMP</th> <th>GMP part I & II (processing) including relevant annexes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>放射性医薬品</td> <td>製造</td> <td>化学合成、精製、加工、及び滅菌</td> </tr> <tr> <td>陽電子放出 PET 放射性医薬品</td> <td>製造</td> <td>化学合成、精製、加工、及び滅菌</td> </tr> <tr> <td>放射性前駆体</td> <td>製造</td> <td>化学合成、精製、加工、及び滅菌</td> </tr> <tr> <td>放射性核種ジェネレータ</td> <td>製造</td> <td>加工</td> </tr> </tbody> </table> | Type of manufacture | Non-GMP | GMP part I & II (processing) including relevant annexes | 放射性医薬品 | 製造 | 化学合成、精製、加工、及び滅菌 | 陽電子放出 PET 放射性医薬品 | 製造 | 化学合成、精製、加工、及び滅菌 | 放射性前駆体 | 製造 | 化学合成、精製、加工、及び滅菌 | 放射性核種ジェネレータ | 製造 | 加工 |
| Type of manufacture | Non-GMP | GMP part I & II (processing) including relevant annexes | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Radioisotopes | Production | Chemical synthesis, Purification, Processing, and Sterilisation | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PET Radiopharmaceuticals | Production | Chemical synthesis, Purification, Processing, and Sterilisation | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Radioactive Precursors | Production | Chemical synthesis, Purification, Processing, and Sterilisation | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Radionuclide Generators | Production | Processing | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Type of manufacture | Non-GMP | GMP part I & II (processing) including relevant annexes | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 放射性医薬品 | 製造 | 化学合成、精製、加工、及び滅菌 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 陽電子放出 PET 放射性医薬品 | 製造 | 化学合成、精製、加工、及び滅菌 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 放射性前駆体 | 製造 | 化学合成、精製、加工、及び滅菌 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 放射性核種ジェネレータ | 製造 | 加工 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>* Target and transfer system from cyclotron to synthesis rig may be considered as the first step of active substance manufacture</p> | <p>*サイクロトロンから合成設備までの目標及び輸送システムは、有効成分生産の第一段階と考えることができる。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>4.The manufacturer of the final radiopharmaceutical should describe and justify the steps for manufacture of the active substance and the final medicinal product and which GMP (part I or II) applies for the specific process / manufacturing steps.</p> | <p>4.最終放射性医薬品の製造業者は、有効成分と最終製剤の生産段階、及びそれぞれの工程／生産段階にどのGMP (パートI又はII)が適用されるかについて記述してそれらの工程の妥当性を示さなければならない。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>5.Preparation of radiopharmaceuticals involves adherence to regulations on radiation protection.</p> | <p>5.放射性医薬品の調製では、放射線防護に関する規制の遵守が必要である。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>6.Radiopharmaceuticals to be administered parenterally should comply with sterility requirements for parenterals and, where relevant, aseptic working conditions for the manufacture of sterile medicinal products, which are covered in PIC/S GMP Guide, Annex 1.</p> | <p>6.非経口的に投与される放射性医薬品は、非経口製剤の無菌性要件及び該当する場合は無菌製剤生産のための無菌操作条件を遵守しなければならない。これらはPIC/S GMPガイドライン、Annex1の対象である。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>7.Specifications and quality control testing procedures for the most commonly used radiopharmaceuticals are specified in the European (or other relevant) Pharmacopoeia or in the marketing authorisation.</p> | <p>7.最も汎用される放射性医薬品の規格及び品質管理試験手順は、欧州(又はその他の適用される)薬局方又は販売許可に規定される。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Clinical Trials</p> | <p>臨床試験</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>8. Radiopharmaceuticals intended for use in clinical trials as investigational medicinal products should in addition be produced in accordance with the principles in PIC/S GMP Guide, Annex 13.</p> | <p>8. 臨床試験で治験薬として使用予定の放射性医薬品は、更に、PIC/S GMPガイドライン、Annex13の原則に従って製造しなければならない。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>QUALITY ASSURANCE</p> | <p>品質保証</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>9. Quality assurance is of even greater importance in the manufacture of radiopharmaceuticals because of their particular characteristics, low volumes and in some circumstances the need to administer the product before testing is complete.</p> | <p>9. 放射性医薬品には特有の性質があり、少量生産で、場合によっては試験が完了する前に製品を投与する必要があるため、放射性医薬品の生産においては品質保証がよりいっそう重要である。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|--|--|
| <p>10. As with all pharmaceuticals, the products must be well protected against contamination and cross-contamination. However, the environment and the operators must also be protected against radiation. This means that the role of an effective quality assurance system is of the utmost importance.</p> | <p>10 全ての医薬品と同じく、製品は汚染及び交叉汚染から十分に保護しなければならない。又、環境と作業者も放射線から防護しなければならない。つまり、有効な品質保証システムの果たす役割が最も重要である。</p> |
| <p>11. It is important that the data generated by the monitoring of premises and processes are rigorously recorded and evaluated as part of the release process.</p> | <p>11. 設備及び工程のモニタリングにより作成されたデータを、出荷判定過程の一部として厳密に記録し評価することは重要である。</p> |
| <p>12. The principles of qualification and validation should be applied to the manufacturing of radiopharmaceuticals and a risk management approach should be used to determine the extent of qualification/validation, focusing on a combination of Good Manufacturing Practice and Radiation Protection.</p> | <p>12 放射性医薬品の生産には適格性評価及びバリデーションの原則を適用しなければならない。又、リスクマネジメントを、GMP及び放射線防護の組み合わせに焦点を当てて、適格性評価／バリデーションの範囲の決定に用いなければならない。</p> |
| <p>PERSONNEL</p> | <p>人員</p> |
| <p>13. All manufacturing operations should be carried out under the responsibility of personnel with additional competence in radiation protection. Personnel involved in production, analytical control and release of radiopharmaceuticals should be appropriately trained in radiopharmaceutical specific aspects of the quality management system. The Authorised Person should have the overall responsibility for release of the products.</p> | <p>13. 製造作業は全て、放射線防護の技能を追加として持っている従業員の責任の下で行わなければならない。放射性医薬品の製造、分析管理、出荷可否判定に従事する従業員は、放射性医薬品の品質マネジメント体制に特有な点について適切な教育訓練を受けなければならない。オーソライズドパーソンが、製品の出荷に関して全般的な責任を負わなければならない。</p> |
| <p>14. All personnel (including those concerned with cleaning and maintenance) employed in areas where radioactive products are manufactured should receive additional training adapted to this class of products..</p> | <p>14. 放射性製品を生産する区域で働く全ての従業員(清掃及び設備保全に関与する従業員を含む)は、このクラスの製品に適応した追加の教育訓練を受けなければならない。</p> |
| <p>15. Where production facilities are shared with research institutions, the research personnel must be adequately trained in GMP regulations and the QA function must review and approve the research activities to ensure that they do not pose any hazard to the manufacturing of radiopharmaceuticals.</p> | <p>15. 製造設備を研究施設と共有している場合、研究に携わる者は、GMP規制において適切な教育訓練を受ける必要がある。またQA部門は、研究活動を照査して承認し、研究活動が放射性医薬品の生産に何らかの危害をおよぼさないことを保証しなければならない。</p> |
| <p>PREMISES AND EQUIPMENT</p> | <p>建物及び設備</p> |
| <p>General</p> | <p>全般事項</p> |
| <p>16. Radioactive products should be manufactured in controlled (environmental and radioactive) areas. All manufacturing steps should take place in self-contained facilities dedicated to radiopharmaceuticals</p> | <p>16. 放射性製品は、管理された(環境的及び放射能について)区域で生産すること。全ての生産段階は、放射性医薬品専用の封じ込めされた設備で行うこと。</p> |

| | |
|--|--|
| <p>17. Measures should be established and implemented to prevent crosscontamination from personnel, materials, radionuclides etc. Closed or contained equipment should be used whenever appropriate. Where open equipment is used, or equipment is opened, precautions should be taken to minimize the risk of contamination. The risk assessment should demonstrate that the environmental cleanliness level proposed is suitable for the type of product being manufactured.</p> | <p>17. 従業員、原材料、放射性核種などからの交叉汚染を予防する対策を立て、実施しなければならない。必要な場合には常に、閉鎖系装置又は封じ込め装置を用いなければならない。開放系装置を使用する場合、又は装置が開放されている場合は、汚染のおそれを最小限にするための予防措置を講じなければならない。リスク評価を行い、提案された環境清浄度レベルが、生産されている製品形態に適していることを実証しなければならない。</p> |
| <p>18. Access to the manufacturing areas should be via a gowning area and should be restricted to authorised personnel.</p> | <p>18. 生産区域への出入りは、更衣区域を通って行い、許可された従業員に限定しなければならない。</p> |
| <p>19. Workstations and their environment should be monitored with respect to radioactivity, particulate and microbiological quality as established during performance qualification (PQ).</p> | <p>19. 作業場所及びそれらの環境は、放射能、微粒子及び微生物の質に関して、性能適格性評価(PQ)で確立された内容にしたがってモニタリングしなければならない。</p> |
| <p>20. Preventive maintenance, calibration and qualification programmes should be operated to ensure that all facilities and equipment used in the manufacture of radiopharmaceutical are suitable and qualified. These activities should be carried out by competent personnel and records and logs should be maintained.</p> | <p>20. 予防保全、校正、適格性評価プログラムを行い、放射性医薬品の生産に使用される全ての設備及び装置が適切であり適格とされていることを保証しなければならない。これらは、有能な従業員が行い、記録及び日誌を保管しなければならない。</p> |
| <p>21. Precautions should be taken to avoid radioactive contamination within the facility. Appropriate controls should be in place to detect any radioactive contamination, either directly through the use of radiation detectors or indirectly through a swabbing routine.</p> | <p>21. 設備内の放射能汚染を避けるために予防措置を講じること。放射線検出器を使用して直接的に、又は定期的な拭き取り検査により間接的に、あらゆる放射能汚染を検出するために適切な管理を行わなければならない。</p> |
| <p>22. Equipment should be constructed so that surfaces that come into contact with the product are not reactive, additive or absorptive so as to alter the quality of the radiopharmaceutical.</p> | <p>22. 放射性医薬品の品質が変質することのないように、製品と接触する表面が反応性・付加(溶出)性・吸収性を示さないよう、装置を制作しなければならない。</p> |
| <p>23. Re-circulation of air extracted from area where radioactive products are handled should be avoided unless justified. Air outlets should be designed to minimize environmental contamination by radioactive particles and gases and appropriate measures should be taken to protect the controlled areas from particulate and microbial contamination.</p> | <p>23. 妥当性が示されない限り、放射性製品を取り扱う区域から排出された空気の再循環を避けなければならない。空気放出口は、放射性粒子及びガスによる環境汚染を最小限にするよう設計しなければならない。また、管理された区域を、微粒子及び微生物汚染から保護する適切な対策を講じなければならない。</p> |
| <p>24. In order to contain radioactive particles, it may be necessary for the air pressure to be lower where products are exposed, compared with the surrounding areas. However, it is still necessary to protect the product from environmental contamination. This may be achieved by, for example, using barrier technology or airlocks, acting as pressure sinks.</p> | <p>24. 放射性粒子を封じ込めるため、製品が曝露されている区域の空気圧を、周辺区域よりも低くする必要がある場合がある。しかし、製品を環境汚染から保護することも必要である。これは例えば、気圧の壁として機能するバリア技術やエアロックを使用すれば可能であろう。</p> |
| <p>Sterile Production</p> | <p>無菌製造</p> |

| | |
|--|--|
| <p>25. Sterile radiopharmaceuticals may be divided into those, which are manufactured aseptically, and those, which are terminally sterilised. The facility should maintain the appropriate level of environmental cleanliness for the type of operation being performed. For manufacture of sterile products the working zone where products or containers may be exposed to the environment, the cleanliness requirements should comply with the requirements described in the PIC/S GMP Guide, Annex 1.</p> | <p>25. 無菌放射性医薬品は、無菌的に生産されるものと、最終的に滅菌されるものに分類することができる。設備は、行う作業形態に応じた適切なレベルの環境清浄度を維持しなければならない。無菌製品の生産においては、製品や容器が環境に曝露される作業区域では、清浄度要件が、PIC/S GMPガイドライン、Annex1に記載されている要件に適合していなければならない。</p> |
| <p>26. For manufacture of radiopharmaceuticals a risk assessment may be applied to determine the appropriate pressure differences, air flow direction and air quality.</p> | <p>26. 放射性医薬品の生産に関しては、適切な差圧、気流の方向、空気の質を決定するために、リスク評価を適用できる。</p> |
| <p>27. In case of use of closed and automated systems (chemical synthesis, purification, on-line sterile filtration) a grade C environment (usually "Hot-cell") will be suitable. Hot-cells should meet a high degree of air cleanliness, with filtered feed air, when closed. Aseptic activities must be carried out in a grade A area.</p> | <p>27. 閉鎖系及び自動化システム(化学合成、精製、オンライン無菌ろ過)を使用する場合は、グレードCの環境(通常「ホットセル」)が適している。閉鎖系の場合、ホットセルは、供給空気をろ過し、高い空気清浄度を満たすこと。無菌的な作業は、グレードAの区域で行わなければならない。</p> |
| <p>28. Prior to the start of manufacturing, assembly of sterilised equipment and consumables (tubing, sterilised filters and sterile closed and sealed vials to a sealed fluid path) must be performed under aseptic conditions</p> | <p>28. 生産開始前に、無菌条件下で、滅菌された装置及び消耗品(チューブ、滅菌フィルター、滅菌された打栓、巻締めされたバイアル、密封された流体管路)の組み立てを行う必要がある。</p> |
| <p>DOCUMENTATION</p> | <p>文書化</p> |
| <p>29. All documents related to the manufacture of radiopharmaceuticals should be prepared, reviewed, approved and distributed according to written procedures.</p> | <p>29. 放射性医薬品の生産に係る全ての文書は、文書化された手順に従い、作成し、照査し、承認し、配布しなければならない。</p> |
| <p>30. Specifications should be established and documented for raw materials, labelling and packaging materials, critical intermediates and the finished radiopharmaceutical. Specifications should also be in place for any other critical items used in the manufacturing process, such as process aids, gaskets, sterile filtering kits, that could critically impact on quality.</p> | <p>30. 原料、表示材料及び包装材料、重要中間体、及び最終放射性医薬品に係る規格を設定し、文書化すること。また、助剤、ガスケット、無菌ろ過キットなどの生産工程に使用されるその他の重要な資材で品質に重大な影響を及ぼす恐れがある場合には、当該資材について規格が適切にならなければならない。</p> |
| <p>31. Acceptance criteria should be established for the radiopharmaceutical including criteria for release and shelf life specifications (examples: chemical identity of the isotope, radioactive concentration, purity, and specific activity).</p> | <p>31. 出荷基準及び有効期間の規格などの放射性医薬品に関する判定基準を規定しなければならない。(例: 同位体の化学的確認試験、放射活性濃度、純度、比放射活性)</p> |
| <p>32. Records of major equipment use, cleaning, sanitisation or sterilisation and maintenance should show the product name and batch number, where appropriate, in addition to the date and time and signature for the persons involved in these activities.</p> | <p>32. 主要な装置の使用、清掃、消毒・滅菌及び保守に係る記録には、日付、時間、これらの活動を行った担当者の署名に加えて、該当する場合、製品名及びロット番号を記載しなければならない。</p> |
| <p>33. Records should be retained for at least 3 years unless another timeframe is specified in national requirements.</p> | <p>33. 別の期間が国の要件で規定されていない限り、記録は3年以上保管しなければならない。</p> |
| <p>PRODUCTION</p> | <p>製造</p> |

| | |
|--|---|
| 34. Production of different radioactive products in the same working area (i.e. hotcell, LAF unit), at the same time should be avoided in order to minimise the risk of cross-contamination or mix-up. | 34. 同じ作業区域(ホットセル、LAFユニットなど)での異なる放射性製品を同時に製造することは、交叉汚染や混同のリスクを最小限にするため避けなければならない。 |
| 35. Special attention should be paid to validation including validation of computerised systems which should be carried out in accordance in compliance PIC/S GMP Guide, Annex 11. New manufacturing processes should be validated prospectively. | 35. PIC/S GMPガイドライン、Annex11を遵守して行うべきコンピュータ化システムのバリデーションを含めて、バリデーションには特別な注意を払わなければならない。新しい生産工程は、予測的バリデーションを実施しなければならない。 |
| 36. The critical parameters should normally be identified before or during validation and the ranges necessary for reproducible operation should be defined. | 36. 通常、バリデーション前又はバリデーション時に重要なパラメータを特定し、再現性のある作業に必要な範囲を規定すること。 |
| 37. Integrity testing of the membrane filter should be performed for aseptically filled products, taking into account the need for radiation protection and maintenance of filter sterility. | 37. 無菌的に充てんされる製品については、放射線防護及びフィルターの無菌性の保持の必要性を考慮して、メンブレンフィルターの完全性試験を行わなければならない。 |
| 38. Due to radiation exposure it is accepted that most of the labelling of the direct container, is done prior to manufacturing. Sterile empty closed vials may be labelled with partial information prior to filling providing that this procedure does not compromise sterility or prevent visual control of the filled vial. | 38. 放射線被曝があるため、直接容器のラベリングの大半を生産前に行うことが許容されている。充てん後のバイアルの無菌性が低下したり、目視管理を妨げたりしない場合は、充填前の空の無菌閉鎖バイアルに、部分的な情報を表示できる。 |
| QUALITY CONTROL | 品質管理 |
| 39. Some radiopharmaceuticals may have to be distributed and used on the basis of an assessment of batch documentation and before all chemical and microbiology tests have been completed. | 39. 一部の放射性医薬品は、全ての化学的・微生物学的試験が完了する前に、ロット文書の評価に基づいて、流通及び使用しなければならないことがある。 |
| Radiopharmaceutical product release may be carried out in two or more stages, before and after full analytical testing: | 放射性医薬品の出荷可否判定は、全ての分析試験の前と後で、以下の2つ以上の段階により行うことができる。 |
| a) Assessment by a designated person of batch processing records, which should cover production conditions and analytical testing performed thus far, before allowing transportation of the radiopharmaceutical under quarantine status to the clinical department. | a) 隔離保管状態で臨床部門へ放射性医薬品を輸送する前の、指定された者によるバッチ製造記録の評価。バッチ製造記録は、製造条件及びこの時点までに行われた分析試験について記載しなければならない。 |
| b) Assessment of the final analytical data, ensuring all deviations from normal procedures are documented, justified and appropriately released prior to documented certification by the Authorised Person. Where certain test results are not available before use of the product, the Authorised Person should conditionally certify the product before it is used and should finally certify the product after all the test results are obtained. | b) オーソライズドパーソンが文書で証明する前の、通常の手順からの逸脱が全て記載され、正当化され、適切に出荷可否判定されていることを保証する、最終分析データの評価。製品の使用前に特定の試験結果が入手できない場合、使用前にオーソライズドパーソンは条件付きで製品を保証し、全ての試験結果が得られてから製品を最終的に保証しなければならない。 |

| | |
|---|---|
| 40. Most radiopharmaceuticals are intended for use within a short time and the period of validity with regard to the radioactive shelf-life, must be clearly stated. | 40. 大半の放射性医薬品は短期間に使用することを意図しており、放射能の有効期間に関する妥当な期間を明確に規定する必要がある。 |
| 41. Radiopharmaceuticals having radionuclides with long half-lives should be tested to show, that they meet all relevant acceptance criteria before release and certification by the Authorised Person. | 41. 半減期の長い放射性核種を含む放射性医薬品は、オーソライズドパーソンによる出荷可否判定、及び証明書作成の前に、関連した全ての判定基準を満たすことを試験で示さなければならない。 |
| 42. Before testing is performed samples can be stored to allow sufficient radioactivity decay. All tests including the sterility test should be performed as soon as possible. | 42. 試験実施前に、サンプルを保管して十分に放射能を減衰させることができる。無菌試験などの全ての試験は、できるだけ早く行わなければならない。 |
| 43. A written procedure detailing the assessment of production and analytical data, which should be considered before the batch is dispatched, should be established. | 43. ロットを出荷する前に考慮すべき、製造及び分析データの評価の詳細を記した手順書を制定しなければならない。 |
| 44. Products that fail to meet acceptance criteria should be rejected. If the material is reprocessed, pre-established procedures should be followed and the finished product should meet acceptance criteria before release. Returned products may not be reprocessed and must be stored as radioactive waste. | 44. 判定基準を満たさなかった製品は不合格としなければならない。この製品が再処理される場合は、事前に定めた手順に従い、出荷可否判定前に最終製品が判定基準を満たすようにしなければならない。返品された製品は再加工されないのであろう、よって放射性廃棄物として保管しなければならない。 |
| 45. A procedure should also describe the measures to be taken by Authorised Person if unsatisfactory test results (Out-of-Specification) are obtained after dispatch and before expiry. Such events should be investigated to include the relevant corrective and preventative actions taken to prevent future events. This process must be documented. | 45. 手順に、配送後、有効期限前に試験結果が規格外となった場合オーソライズドパーソンがとるべき対応を記載しなければならない。このような場合、調査を行い、今後の問題の発生を予防するための是正措置及び予防措置を定めなければならない。この過程は文書化しなければならない。 |
| 46. Information should be given to the clinical responsible persons, if necessary. To facilitate this, a traceability system should be implemented for radiopharmaceuticals. | 46. 必要に応じて、製品を使用した医療機関の責任者に情報を提供すること。これを促進するため、放射性医薬品にはトレーサビリティのシステムを実行しなければならない。 |
| 47. A system to verify the quality of starting materials should be in place. Supplier approval should include an evaluation that provides adequate assurance that the material consistently meets specifications. The starting materials, packaging materials and critical process aids should be purchased from approved suppliers. | 47. 出発原料の品質を確認するシステムを制定しなければならない。供給業者の承認を行う場合には、原料が継続的に規格に適合するという点を適切に保証できるかという点について評価しなければならない。出発原料、包装材料、重要な助剤は、承認された供給業者から購入しなければならない。 |
| REFERENCE AND RETENTION SAMPLES | 参考品及び保存品 |
| 48. For radiopharmaceuticals sufficient samples of each batch of bulk formulated product should be retained for at least six months after expiry of the finished medicinal product unless otherwise justified through risk management. | 48. 放射性医薬品に関しては、リスク管理により正当化されていない限り、バルク製剤の各ロットにつき十分なサンプルを、最終製剤の使用期限後6か月以上保管しなければならない。 |
| 49. Samples of starting materials, other than solvents gases or water used in the manufacturing process should be retained for at least two years after the release of the product. That period may be shortened if the period of stability of the material as indicated in the relevant specification is shorter. | 49. 生産工程で使用された溶媒、ガスや水以外の出発原料のサンプルは、製品出荷後2年以上保管しなければならない。関連した規格に示されている物質の安定期間が短い場合は、保管期間を短縮できる。 |

| | |
|--|--|
| 50. Other conditions may be defined by agreement with the competent authority, for the sampling and retaining of starting materials and products manufactured individually or in small quantities or when their storage could raise special problems. | 50. 個別に生産された場合、少量生産された場合、又はこれらのサンプルの保管により特別な問題が生じる場合は、出発原料及び製品の検体採取及び保管について、所管当局との合意により、別の条件を定めることができる。 |
| DISTRIBUTION | 流通 |
| 51. Distribution of the finished product under controlled conditions, before all appropriate test results are available, is acceptable for radiopharmaceuticals, providing the product is not administered by the receiving institute until satisfactory test results has been received and assessed by a designated person. | 51. 満足する試験結果が受理され、指定された者が評価するまで、製品を受け入れた施設が製品を投与しない場合は、全ての適切な試験結果が得られる前に、管理された条件下で放射性医薬品の最終製品の配送を行うことが許容される。 |
| GLOSSARY | 用語 |
| Preparation: handling and radiolabelling of kits with radionuclide eluted from generators or radioactive precursors within a hospital. Kits, generators and precursors should have a marketing authorisation or a national licence. | 調製: 病院内のジェネレータや放射性前駆体から溶出した放射性核種を使用した、キットの取り扱い及び放射標識。キット、ジェネレータ及び前駆体は、販売許可又は国の許可を受けたものであること。 |
| Manufacturing: production, quality control and release and delivery of radiopharmaceuticals from the active substance and starting materials. | 生産: 有効成分及び出発原料からの放射性医薬品の製造、品質管理、出荷及び流通 |
| Hot-cells: shielded workstations for manufacture and handling of radioactive materials. Hot-cells are not necessarily designed as an isolator. | ホットセル: 放射性物質の生産及び取り扱いのための遮蔽されたワークステーション。ホットセルは必ずしもアイソレーターとして設計されているわけではない。 |
| Authorised person: Person recognised by the authority as having the necessary basics scientific and technical background and experience. | オーソライズドパーソン: 必要な科学的・技術的基礎知識及び経験を有していると当局が認めた者 |

別紙(5) PIC/S GMP ガイドライン アネックス6

| 原文 | 和訳 |
|---|---|
| MANUFACTURE OF MEDICINAL GASES | 医療用ガスの製造 |
| 1. PRINCIPLE | 1. 原則 |
| This annex deals with industrial manufacturing of medicinal gases, which is a specialised industrial process not normally undertaken by pharmaceutical companies. It does not cover manufacturing and handling of medicinal gases in hospitals, which will be subject to national legislation. However relevant parts of this annex may be used as a basis for such activities. | 本文書は、通常の製薬会社の業務として取り扱わない特別な工業工程である医療用ガスの工業的生産について、取り扱う。 病院内での医療用ガスの製造と取扱については、本文書は適用されない。それらは、各国で定める法律が適用される。しかしながら、本文書に記載されたものと関連する部分については、それらの参考として使用することができる。 |
| The manufacture of medicinal gases is generally carried out in closed equipment. Consequently, environmental contamination of the product is minimal. However, there is a risk of cross-contamination with other gases. | 一般に医療用ガスの製造は閉鎖設備で行われる。 従って、環境からの汚染は最小限となる。 しかしながら、他の種類のガスからの交叉汚染のリスクが、存在する。 |
| Manufacture of medicinal gases should comply with the basic requirements of GMP, with applicable annexes, Pharmacopoeial standards and the following detailed guidelines. | 医療用ガスの製造においては、GMPの基本的な要求事項、該当するAnnex、薬局方基準類、及び下記の詳細なガイドラインに従わなければならない。 |
| 2. PERSONNEL | 2. 人員 |
| 2.1 The authorised person responsible for release of medicinal gases should have a thorough knowledge of the production and control of medicinal gases. | 2.1 医療用ガスの出荷可否判定を行うオーソライズドパーソンは、医療用ガスの製造と管理について十分な知識を有しなければならない。 |
| 2.2 All personnel involved in the manufacture of medicinal gases should understand the GMP requirements relevant to medicinal gases and should be aware of the critically important aspects and potential hazards for patients from products in the form of medicinal gases. | 2.2 医療用ガスの製造に従事する者は全て、医療用ガスに関係するGMPの要求事項を理解していなければならない。更に、患者にとっての極めて重要な側面及び医療用ガスの製品がもたらす潜在的危険について認識していなければならない。 |
| 3. PREMISES AND EQUIPMENT | 3. 建物及び設備 |
| 3.1. Premises | 3.1 建物 |
| 3.1.1 Medicinal gases should be filled in a separate area from non-medicinal gases and there should be no exchange of containers between these areas. In exceptional cases, the principal of campaign filling in the same area can be accepted provided that specific precautions are taken and necessary validation is done. | 3.1.1 医療用ガスは、非医療用ガスとは分離された場所で充てんしなければならない。また、医療用ガスの充てん場所と非医療用ガスの充てん場所の間で、容器が行き来してはならない。例外として、同じ区域において期間を分けて集中充填を行う方式は、特別な予防策を施し更に必要なバリデーションを行うことを条件に、許される。 |
| 3.1.2 Premises should provide sufficient space for manufacturing, testing and storage operations to avoid the risk of mix-up. Premises should be clean and tidy to encourage orderly working and adequate storage. | 3.1.2 混同のリスクを避けるため、建屋には製造用・試験用・貯蔵用に十分な作業スペースを確保しなければならない。また建屋は清潔で、整理整頓され、整然とした作業と十分な貯蔵ができるようにしなければならない。 |
| 3.1.3 Filling areas should be of sufficient size and have an orderly layout to provide: | 3.1.3. 充てん場所は十分な広さを有し、以下が達成できるように整然と配置すること。 |
| a) separate marked areas for different gases | a) ガスの種類毎に区分して表示された区域 |

| | |
|--|--|
| b) clear identification and segregation of empty cylinders and cylinders at various stages of processing (e.g. "awaiting filling", "filled", "quarantine", "approved", "rejected"). | b) 空のシリンダー、及び製造工程内の各段階にあるシリンダーを明確に識別し、隔離すること（例、「充てん待ち容器」、「充てん済容器」、「判定待ち容器」、「合格容器」、「不合格の容器」等）。 |
| The method used to achieve these various levels of segregation will depend on the nature, extent and complexity of the overall operation, but marked-out floor areas, partitions, barriers and signs could be used or other appropriate means. | これらの様々のレベルの分離を実施する方法は、当該製造所全体の操業の性質、範囲、及び複雑さに依存する。床に表示、間仕切りを設置する、隔壁を設置する、標識を掲示する、その他の適切な手段、を用いることができる。 |
| 3.2 Equipment | 3.2 設備 |
| 3.2.1 All equipment for manufacture and analyses should be qualified and calibrated regularly as appropriate. | 3.2.1 製造用及び分析用の機器はすべて適格性が確認されたものであり、適時、定期的な校正を実施しなければならない。 |
| 3.2.2 It is necessary to ensure that the correct gas is put into the correct container. Except for validated automated filling processes there should be no interconnections between pipelines carrying different gases. The manifolds should be equipped with fill connections that correspond only to the valve for that particular gas or particular mixture of gases so that only the correct containers can be attached to the manifold. (The use of manifold and container valve connections may be subject to international or national standards.) | 3.2.2 正しい容器に正しいガスが充てんされることを確実にしなければならない。 バリデーション済みの自動充てんプロセス以外、異なる種類のガスが流れる配管同士を接続しないこと。 マニフォールドには、正しい容器のみが接続可能であるよう、特定のガス又は特定の混合ガスのバルブに対応した充填接続具を設けること。(マニフォールド及び容器弁の使用は国際的な規格及び各国の規格に従うであろう。) |
| 3.2.3 Repair and maintenance operations should not affect the quality of the medicinal gases. | 3.2.3 修理や保守作業が、医療用ガスの品質に影響を与えないようにしなければならない。 |
| 3.2.4 Filling of non-medical gases should be avoided in areas and with equipment destined for the production of medicinal gases. Exceptions can be acceptable if the quality of the gas used for non-medical purposes is at least equal to the quality of the medicinal gas and GMP-standards are maintained. There should be a validated method of backflow prevention in the line supplying the filling area for non-medical gases to prevent contamination of the medicinal gas. | 3.2.4 医療用ガスを製造する区域と設備を使用して、非医療用ガスの充てんをしてはならない。例外として、医療以外の目的で使用されるガスの品質が少なくとも医療用ガスの品質と同等であり、かつ同等のGMP基準が維持されている場合には、場所と機器を共用することが許容される。医療用ガスへの汚染を防止する為、非医療用ガスの充てん区域への供給配管に、バリデーション実施済みの逆流防止手段を装備しなければならない。 |
| 3.2.5 Storage tanks and mobile delivery tanks should be dedicated to one gas and a well-defined quality of this gas. However liquefied medicinal gases may be stored or transported in the same tanks as the same non-medical gas provided that the quality of the latter is at least equal to the quality of the medicinal gas. | 3.2.5 貯蔵タンクや搬送用の移動タンクは一種類のガスで、明確に規定された品質規格のもの専用としなければならない。しかし、非医療用ガスの品質が少なくとも、医療用ガスの品質と等しい場合、液化された医療用ガスは、同じ種類の非医療用ガスと同じタンクで貯蔵、運搬しても良い。 |
| 4. DOCUMENTATION | 4. 文書化 |
| 4.1 Data included in the records for each batch of cylinders filled must ensure that each filled cylinder is traceable to significant aspects of the relevant filling operations. As appropriate, the following should be entered: | 4.1 充てん済容器の各バッチの記録データにより、シリンダーごとに充てん作業に関連する重要局面が追跡可能であるようにしなければならない。以下の事項を適切に記入すること。 |
| •the name of the product; | • 製品の名称 |
| •the date and the time of the filling operations; | • 充てん年月目と時刻 |

| | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ a reference to the filling station used; | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 使用した充てんステーションについての記述 |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ equipment used; | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 使用した機器 |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ name and reference to the specification of the gas or each gas in a mixture; | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 充てんガス又は混合ガス中の各ガスの名称と規格への参照 |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ pre filling operations performed (see point 5.3.5); | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 実施された充てん前操作(5.3.5参照) |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ the quantity and size of cylinders before and after filling; | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 充てん前及び充てん後のシリンダーの数量とサイズ |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ the name of the person carrying out the filling operation; | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 充てん作業を実施した作業員の名前 |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ the initials of the operators for each significant step (line clearance, receipt of cylinders, emptying of cylinders etc); | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 重要な個々のステップ(ラインクリアランス、シリンダーの受入れ、シリンダーを空にする操作等)を行った作業員のイニシャル |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ key parameters that are needed to ensure correct fill at standard conditions; | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 標準的な状態で正しく充てんされたことを確認するのに必要な主要パラメーター |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ the results of quality control tests and where test equipment is calibrated before each test, the reference gas specification and calibration check results ; | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 品質管理試験の結果。各テストの前に試験機器を校正する場合には、使用した標準ガスの仕様と校正チェックの結果 |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ results of appropriate checks to ensure the containers have been filled; | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 容器が充てんされたことを確認する為の適切な方法によるチェックの結果 |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ a sample of the batch code label; | <ul style="list-style-type: none"> ▪ バッチコードラベルのサンプル |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ details of any problems or unusual events; and signed authorisation for any deviation from filling instructions; | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 何らかの問題あるいは通常でない出来事が生じた場合はその詳細。また、充てん作業指図書から逸脱した場合、その逸脱が承認されたことを示すサイン。 |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ to indicate agreement, the date and signature of the supervisor responsible for the filling operation. | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 充てん作業に対する充てん作業責任者による承認の日付及び署名 |
| 5. PRODUCTION | 5 製造 |
| 5.1 All critical steps in the different manufacturing processes should be subject to validation. | 5.1 異なる製造プロセスでの重要な工程について全てバリデーションを行わなければならない |
| 5.2 Bulk production | 5.2 バルク製造 |
| 5.2.1 Bulk gases intended for medicinal use could be prepared by chemical synthesis or obtained from natural resources followed by purification steps if necessary (as for example in an air separation plant). These gases could be regarded as Active Pharmaceutical Ingredients (API) or as bulk pharmaceutical products as decided by the national competent authority. | 5.2.1 医療用目的のバルクガスは、化学合成により作成し、或いは天然資源から、必要な場合精製工程を経て作られる。(空気分離プラントの例のように)。これらのガスは、各国の所管当局の規定により、原薬或いはバルク医薬品とみなされる。 |

| | |
|--|---|
| <p>5.2.2 Documentation should be available specifying the purity, other components and possible impurities that may be present in the source gas and at purification steps, as applicable. Flow charts of each different process should be available.</p> | <p>5.2.2 原料ガス、及び生成過程におけるガス純度、その他の構成物及び想定される不純物に関して規定した文書がなければならない。各々異なったプロセスのフローチャートがなければならない。</p> |
| <p>5.2.3 All separation and purification steps should be designed to operate at optimal effectiveness. For example, impurities that may adversely affect a purification step should be removed before this step is reached.</p> | <p>5.2.3 分離工程と精製工程はすべて、至適な効率で作動するように設計しなければならない。例えば、精製工程に悪影響を及ぼす可能性がある不純物は、この工程に至る前に取り除かなければならない。</p> |
| <p>5.2.4 Separation and purification steps should be validated for effectiveness and monitored according to the results of the validation. Where necessary, in-process controls should include continuous analysis to monitor the process. Maintenance and replacement of expendable equipment components, e.g. purification filters, should be based on the results of monitoring and validation.</p> | <p>5.2.4 分離工程、精製工程は、工程の有効性についてバリデーションを実施し、その結果に従って監視しなければならない。必要に応じ、プロセス制御は、プロセスをモニターするための連続分析を具備すべきである。設備の消耗品(例えば、精製フィルター)の保守や交換は、モニタリングとバリデーションの結果に基づいて行われるべきである。</p> |
| <p>5.2.5 If applicable, limits for process temperatures should be documented and in-process monitoring should include temperature measurement.</p> | <p>5.2.5 必要な場合、工程内温度の限界値を文書化し、工程内モニタリングとして温度計測を行わなければならない。</p> |
| <p>5.2.6 Computer systems used in controlling or monitoring processes should be validated.</p> | <p>5.2.6 工程を制御しモニターするために使用するコンピュータシステムのバリデーションを実施しなければならない。</p> |
| <p>5.2.7 For continuous processes, a definition of a batch should be documented and related to the analysis of the bulk gas.</p> | <p>5.2.7 連続行程において、バッチの定義を文書化し、バルクガスの分析に関連づけなければならない。</p> |
| <p>5.2.8 Gas production should be continuously monitored for quality and impurities.</p> | <p>5.2.8 ガスの製造においては、品質と不純物について連続して監視しなければならない。</p> |
| <p>5.2.9 Water used for cooling during compression of air should be monitored for microbiological quality when in contact with the medicinal gas.</p> | <p>5.2.9 空気圧縮中に冷却目的で使用される水が医療用ガスに接触する時は、微生物に関する監視を行わなければならない。</p> |
| <p>5.2.10 All the transfer operations, including controls before transfers, of liquefied gases from primary storage should be in accordance with written procedures designed to avoid any contamination. The transfer line should be equipped with a non-return valve or any other suitable alternative. Particular attention should be paid to purge the flexible connections and to coupling hoses and connectors.</p> | <p>5.2.10 液化ガスの最初の保管場所からの移送作業は、移送前の管理を含め全て、あらゆる汚染をも避けるように定めた手順書に従って行わなければならない。移送のラインには逆止弁もしくはそれに代わる適切な装備がなされていること。フレキシブル継手のパージ、及びホースと接合部品の接続にも特別の注意を払うこと。</p> |
| <p>5.2.11 Deliveries of gas may be added to bulk storage tanks containing the same gas from previous deliveries. The results of a sample must show that the quality of the delivered gas is acceptable. Such a sample could be taken from</p> <ul style="list-style-type: none"> • the delivered gas before the delivery is added; or • from the bulk tank after adding and mixing. | <p>5.2.11 ガスの受渡しは、前回受け渡された同一のガスを保管するバルク貯槽に追加してもよい。サンプルの試験結果により、引渡されたガスの品質が適切であることを示さねばならない。サンプルは、バルクタンクに加える前の受け渡し品から、或いは、追加混合した後のバルクタンクから採取することができる。</p> |
| <p>5.2.12 Bulk gases intended for medicinal use should be defined as a batch, controlled in accordance with relevant Pharmacopoeial monographs and released for filling.</p> | <p>5.2.12 医療用のバルクガスはバッチとして定義され、関連する薬局方モノグラフに従い管理され、そして充てんの為に使用可否判定されなければならない。</p> |

| | |
|--|---|
| 5.3 Filling and labelling | 5.3 充てん及び表示 |
| 5.3.1 For filling of medicinal gases the batch should be defined. | 5.3.1 医療用ガスの充てんのためには、バッチの定義を行わなければならない。 |
| 5.3.2 Containers for medicinal gases should conform to appropriate technical specifications. Valve outlets should be equipped with tamper-evident seals after filling. Cylinders should preferably have minimum pressure retention valves in order to get adequate protection against contamination. | 5.3.2 医療用ガスの容器は、適切な技術的仕様に適合していなければならない。容器弁の出口には充てん後の改ざん明示シールが貼られていなければならない。シリンダーは、汚染から適切に保護されるよう、最小圧力保持バルブを装備することが望ましい。 |
| 5.3.3 The medicinal gases filling manifold as well as the cylinders should be dedicated to a single medicinal gas or to a given mixture of medicinal gases (see also 3.2.2). There should be a system in place ensuring traceability of cylinders and valves. | 5.3.3 シリンダーと医療用ガス充てんマニフォールドは、1種類の医療用ガス、もしくは既定の混合医療用ガス専用とすべきである(3.2.2 参照)。シリンダーと容器弁の追跡調査を確実にする適切なシステムを設置しなければならない。 |
| 5.3.4 Cleaning and purging of filling equipment and pipelines should be carried out according to written procedures. This is especially important after maintenance or breaches of system integrity. Checks for the absence of contaminants should be carried out before the line is released for use. Records should be maintained. | 5.3.4 充てん設備と配管の清浄化及びガスパージは、文書化された手順に従って実施しなければならない。このことは、メンテナンス作業の後や設備・配管の分解組み立て作業の後には、特に重要である。設備・配管が使用される前に、汚染が無いことのチェックがなされなければならない。記録は保存しなければならない。 |
| 5.3.5 Cylinders should be subject to an internal visual inspection when | 5.3.5 以下の場合、シリンダーは内部についての目視検査を行わなければならない。 |
| • they are new | • シリンダーが新品の場合 |
| • in connection with any hydrostatic pressure test or equivalent test. | • 水圧によるテストもしくは同様のテストに晒された場合 |
| After fitting of the valve, the valve should be maintained in a closed position to prevent any contamination from entering the cylinder. | 容器弁を取付けた後は、シリンダー内部への汚染を避ける為、容器弁は「閉」の状態を保持しなければならない。 |
| 5.3.6 Checks to be performed before filling should include: | 5.3.6 充てん前に下記を確認しなければならない。 |
| • a check to determine the residual pressure (>3 to 5 bar) to ensure that the cylinder is not emptied; | • シリンダーが空でないことを確認するために、残圧(3~5 bar)を判定する。 |
| • cylinders with no residual pressure should be put aside for additional measures to make sure they are not contaminated with water or other contaminants. These could include cleaning with validated methods or visual inspection as justified; | • 残圧のないシリンダーは、さらに水分あるいは他の汚染物質で汚染されていないことを確認する為に、区別して保管しなければならない。 その処置として、妥当性の評価に従い、バリデーションにより検証済の方法による洗浄、或いは目視検査を行うことが挙げられる。 |
| • Assuring that all batch labels and other labels if damaged have been removed; | • 全てのバッチラベルならびに他のラベルで損傷したものがあれば、それらが剥がされているかどうかを確認する。 |

| | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • visual external inspection of each valve and container for dents, arc burns, debris, other damage and contamination with oil or grease; Cylinders should be cleaned, tested and maintained in an appropriate manner; | <ul style="list-style-type: none"> • 各容器弁及び容器に、へこみ、アークによる焼け焦げ、屑の付着、その他の損傷、ならびに油脂による汚染がないか、目視による外観検査を行う。シリンダーは適切な方法で、洗浄され、テストされ、保守されなければならない。 |
| <ul style="list-style-type: none"> • a check of each cylinder or cryogenic vessel valve connection to determine that it is the proper type for the particular medicinal gas involved; | <ul style="list-style-type: none"> • 各シリンダーの、又は極低温容器の容器弁の接続形式をチェックし、当該医療ガスに対して正しい接続形式であるかどうかを確認する。 |
| <ul style="list-style-type: none"> • a check of the cylinder "test code date" to determine that the hydrostatic pressure test or equivalent test has been conducted and still is valid as required by national or international guidelines; | <ul style="list-style-type: none"> • シリンダーの耐圧テスト有効期限をチェックし、水圧テスト又はそれ相当のテストが実施されているかどうか、さらに各国の又は国際的なガイドラインが規定する有効期限を過ぎていないかどうかを確認する。 |
| <ul style="list-style-type: none"> • a check to determine that each container is colour-coded according to the relevant standard. | <ul style="list-style-type: none"> • 容器は各々、該当する規格に従った塗色が施されているかを確認する。 |
| <p>5.3.7 Cylinders which have been returned for refilling should be prepared with great care in order to minimise risks for contamination. For compressed gases a maximum theoretical impurity of 500 ppm v/v should be obtained for a filling pressure of 200 bar (and equivalent for other filling pressures).</p> | <p>5.3.7 再充てんのために返却されたシリンダーは、汚染のリスクを最小限に抑えるように十分な注意を払って準備しなければならない。圧縮ガスの場合には、200 bar の充てん圧力に対し不純物は理論最大量として500 ppm v/vが得られるようにすべきである（他の充填圧力の場合でもこれと同等の不純物量）。</p> |
| <p>Cylinders could be prepared as follows:</p> | <p>シリンダーは以下に示す方法で準備することができる。</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • any gas remaining in the cylinders should be removed by evacuating the container (at least to a remaining absolute pressure of 150 millibar) or | <ul style="list-style-type: none"> • シリンダー内の残ガスを、容器から真空排気で抜かなければならない。（少なくとも残ガスの絶対圧が150 millibarになる必要がある） |
| <ul style="list-style-type: none"> • by blowing down each container, followed by purging using validated methods (partial pressurisation at least to 7 bar and then blowing down). | <ul style="list-style-type: none"> • 各容器を圧抜きし、バリデーション済みの方法でガスパーージする（少なくとも7barまで加圧しその後放出する） |
| <p>For cylinders equipped with residual (positive) pressure valves, one evacuation under vacuum at 150 millibar is sufficient if the pressure is positive. As an alternative, full analysis of the remaining gas should be carried out for each individual container.</p> | <p>残圧保持バルブが取り付けられているシリンダーについては、残圧が正圧の場合には、絶対圧150 millibarまでの真空引きを1回行えば十分である。他の選択肢として、各容器毎の残ガスの全分析を行わなければならない</p> |
| <p>5.3.8 There should be appropriate checks to ensure that containers have been filled. An indication that it is filling properly could be to ensure that the exterior of the cylinder is warm by touching it lightly during filling.</p> | <p>5.3.8 容器が充てんされていることを、適切な方法で確認しなければならない。充てん中のシリンダーの外面に軽く触れた時に暖かさを感じれば、適切に充てんされていることを確認できる。</p> |
| <p>5.3.9 Each cylinder should be labelled and colour-coded. The batch number and/or filling date and expiry date may be on a separate label.</p> | <p>5.3.9 各シリンダーにはラベルを貼付し、色で分類しなければならない。バッチ番号及び/又は充てん日、有効期限は別のラベルに表示してもよい。</p> |
| <p>6. QUALITY CONTROL</p> | <p>6. 品質管理</p> |
| <p>6.1 Water used for hydrostatic pressure testing should be at least of drinking water quality and monitored routinely for microbiological contamination.</p> | <p>6.1 耐圧テスト用に使用される水は、少なくとも飲用水と同じ品質のもので、微生物による汚染の有無を定期的にモニターしなければならない。</p> |

| | |
|---|--|
| <p>6.2 Each medicinal gas should be tested and released according to its specifications. In addition, each medicinal gas should be tested to full relevant pharmacopoeial requirements at sufficient frequency to assure ongoing compliance.</p> | <p>6.2 医療用ガスはそれぞれ、その規格に従って試験されて出荷可否判定されなければならない。更に、現行の要件を遵守しているかを確認するために、関連する全ての局方試験を十分な頻度で実施しなければならない。</p> |
| <p>6.3 The bulk gas supply should be released for filling. (see 5.2. 12)</p> | <p>6.3 運ばれてきたバルクガスは、充てんのために使用可否判定が必要である。(5.2.12参照)。</p> |
| <p>6.4 In the case of a single medicinal gas filled via a multi-cylinder manifold, at least one cylinder of product from each manifold filling should be tested for identity, assay and if necessary water content each time the cylinders are changed on the manifold.</p> | <p>6.4 複数のシリンダーを同時に充てんできるマニフォールドを介して単一の医療用ガスが充てんされる場合、マニフォールド充てん毎に、少なくとも1本のシリンダー製品の確認試験と定量試験を実施しなければならない。必要な場合、シリンダーをマニフォールドに付けかえる毎に水分含量の試験を実施しなければならない。</p> |
| <p>6.5 In the case of a single medicinal gas filled into cylinders one at a time by individual filling operations, at least one cylinder of each uninterrupted filling cycle should be tested for identity and assay. An example of an uninterrupted filling operation cycle is one shift's production using the same personnel, equipment, and batch of bulk gas.</p> | <p>6.5 単一の医療用ガスがシリンダーに一度に一本ずつ個別充填される場合、その連続する充填サイクル毎に少なくとも1本、製品シリンダーの確認試験と定量試験を行わなければならない。連続する充てんサイクルの例として、同じ人員が同じ装置で同じバッチのバルクガスを用いて生産することが挙げられる。</p> |
| <p>6.6 In the case of a medicinal gas produced by mixing two or more different gases in a cylinder from the same manifold, at least one cylinder from each manifold filling operation cycle should be tested for identity, assay and if necessary water content of all of the component gases and for identity of the balance gas in the mixture. When cylinders are filled individually, every cylinder should be tested for identity and assay of all of the component gases and at least one cylinder of each uninterrupted filling cycle should be tested for identity of the balance gas in the mixture.</p> | <p>6.6 2種類又はそれ以上の種類の異なるガスを同一のマニフォールドを通して、シリンダーの中で混合して医療用ガスを製造する場合、各マニフォールド充てんサイクル毎に少なくとも1本のシリンダーについて、すべての有効成分ガス毎の確認試験、定量試験、そして必要ならば水分含量試験を行い、また混合ガス中のバランスガスについては確認試験を行わなければならない。シリンダーを一本ずつ充てんする場合、各シリンダーで、全ての有効成分ガスについて確認試験と定量試験を実施しなければならない。そして、連続する充てんサイクル毎に少なくとも1本のシリンダーについて、混合ガス中のバランスガスの確認試験を実施しなければならない。</p> |
| <p>6.7 When gases are mixed in-line before filling (e.g. nitrous oxide/oxygen mixture) continuous analysis of the mixture being filled is required.</p> | <p>6.7 混合ガス(例えば亜酸化窒素/酸素混合ガス)を、充てん前にインラインで混合する場合、充てんする混合ガスの連続分析が要求される。</p> |
| <p>6.8 When a cylinder is filled with more than one gas, the filling process must ensure that the gases are correctly mixed in every cylinder and are fully homogeneous.</p> | <p>6.8 シリンダーに2種類以上のガスを充填する場合、充てん工程はガスが各シリンダーで正しく混合され、完全に均一であることを保証するものでなくてはならない。</p> |
| <p>6.9 Each filled cylinder should be tested for leaks using an appropriate method, prior to fitting the tamper evident seal. Where sampling and testing is carried out the leak test should be completed after testing.</p> | <p>6.9 充てん済のシリンダーに、改ざん明示シールを装着する前に、適切な方法を用いてリーク試験を行わなければならない。サンプルを採取し試験を行う場合は、試験の後にリーク試験を実施しなければならない。</p> |
| <p>6.10 In the case of cryogenic gas filled into cryogenic home vessels for delivery to users, each vessel should be tested for identity and assay.</p> | <p>6.10 配達用の在宅療法用超低温容器に超低温ガスを充てんする場合、各超低温容器ごとに確認及び定量試験を実施しなければならない。</p> |

| | |
|--|--|
| 6.11 Cryogenic vessels which are retained by customers and where the medicinal gas is refilled in place from dedicated mobile delivery tanks need not be sampled after filling provided the filling company delivers a certificate of analysis for a sample taken from the mobile delivery tank. Cryogenic vessels retained by customers should be periodically tested to confirm that the contents comply with pharmacopoeial requirements. | 6.11 顧客が保有する超低温容器に、専用の移動配達タンクから再充てんする場合、充てん実施業者が移動配達タンクから採取したサンプルの分析証明書を提供すれば、充てん後のサンプル採取は不要である。顧客が保有する超低温容器は、中身が局方の要求事項に適合していることを確認する為の検査を定期的実施しなければならない。 |
| 6.12 Retained samples are not required, unless otherwise specified. | 6.12 他に規定されていない限り、参考品を保存しておくことは不要である。 |
| 7. STORAGE AND RELEASE | 7. 保管と出荷 |
| 7.1 Filled cylinders should be held in quarantine until released by the authorised person. | 7.1 充てん済のシリンダーは、オーソライズドパーソンによる出荷可否判定がされるまでは、隔離して保管しなければならない。 |
| 7.2 Gas cylinders should be stored under cover and not be subjected to extremes of temperature. Storage areas should be clean, dry, well ventilated and free of combustible materials to ensure that cylinders remain clean up to the time of use. | 7.2 ガスシリンダーは、保護された場所に保管し、極端な温度に晒されない様にする。貯蔵エリアは、シリンダーが使用されるまできれいなままでいることが確保できるように、清潔で、乾燥していて、充分換気され、可燃性物質が無いようにすべきである。 |
| 7.3 Storage arrangements should permit segregation of different gases and of full/empty cylinders and permit rotation of stock on a first in – first out basis. | 7.3 異なる種類のガス同士、又充てん済みと空シリンダーは分離保管し、先入れ先出しの原則で在庫管理が出来るようにすること。 |
| 7.4 Gas cylinders should be protected from adverse weather conditions during transportation. Specific conditions for storage and transportation should be employed for gas mixtures for which phase separation occurs on freezing. | 7.4 ガスシリンダーは、輸送の間、悪天候から守らなければならない。凍結により相分離が起こる混合ガスについては、保管と輸送の際、特定の条件を用いなければならない。 |
| GLOSSARY | 用語 |
| Definition of terms relating to manufacture of medicinal gases, which are not given in the glossary of the current PIC/S Guide to GMP, but which are used in this Annex are given below. | 医療用ガス類の製造に関連する用語で、最新のPIC/SGMPガイドの用語解説にないが、本文書で使用する用語の定義は下記の通りである。 |
| Air separation plant : Air separation plants take atmospheric air and through processes of purification, cleaning, compression, cooling, liquefaction and distillation which separates the air into the gases oxygen, nitrogen and argon. | 空気分離プラント：空気分離プラント類は、大気空気を取り込み、清浄装置・クリーニング・圧縮・冷却・液化・精留のプロセスにより、空気を酸素、窒素そしてアルゴンに分離する。 |
| Area : Part of premises that is specific to the manufacture of medicinal gases. | エリア：医療用ガス類の製造を行う、構内の指定された区域 |
| Blowing down : Blow the pressure down to atmospheric pressure. | 大気放出：放出して大気圧へ圧力低下させること |
| Bulk gas : Any gas intended for medicinal use, which has completed all processing up to but not including final packaging. | バルクガス：最終梱包以外の他の全ての工程を完了した、全ての医療用ガス |

| | |
|---|---|
| Compressed gas : A gas which when packaged under pressure is entirely gaseous at -50 degree C. (ISO 10286). | 圧縮ガス：圧力下で充てんされた時に、マイナス50℃で全体が気体であるガス(ISO10286) |
| Container : A container is a cryogenic vessel, a tank, a tanker, a cylinder, a cylinder bundle or any other package that is in direct contact with the medicinal gas. | 容器：容器とは超低温液化ガス容器、貯槽、タンカー、シリンダー、カードル、もしくはその他の梱包(被包)で、医療用ガスと直接に接触するものを言う。 |
| Cryogenic gas : Gas which liquefies at 1.013 bar at temperature below -150 degree C. | 超低温液化ガス：1.013barで、マイナス150℃以下の温度において液化するガス |
| Cryogenic vessel : A static or mobile thermally insulated container designed to contain liquefied or cryogenic gases. The gas is removed in gaseous or liquid form. | 超低温液化ガス容器：液化もしくは極低温ガスを入れるために設計された定置式又は移動式断熱容器。ガスは、ガス状又は液体状で運ばれる。 |
| Cylinder : A transportable, pressure container with a water capacity not exceeding 150 litres. In this document when using the word cylinder it includes cylinder bundle (or cylinder pack) when appropriate. | シリンダー：水容量で150リットルを超えない輸送可能な圧力容器。この書類ではシリンダーという用語を使用する際、カードルを意味することもある。 |
| Cylinder bundle : An assembly of cylinders, which are fastened together in a frame and interconnected by a manifold, transported and used as a unit. | カードル：シリンダーの集合体のことで、枠にシリンダーを固定し、マニフォールドで相互を接続したもの。ひとつのユニットとして運搬、使用される。 |
| Evacuate : To remove the residual gas in a container by pulling a vacuum on it. | 真空引き：容器を真空に引くことにより容器内の残ガスを除去すること。 |
| Gas : A substance or a mixture of substances that is completely gaseous at 1,013 bar (101,325 kPa) and +15 degree C or has a vapour pressure exceeding 3 bar (300 kPa) at +50 degree C. (ISO 10286). | ガス：圧力1,013 bar (101,325 kPa)で温度15℃において完全にガス状態、又は温度50℃において蒸気圧が3 bar (300kPa)を超える状態にある物質又は、それらの混合物(ISO 10286)。 |
| Hydrostatic pressure test : Test performed for safety reasons as required by national or international guideline in order to make sure that cylinders or tanks can withstand high pressures. | 耐圧試験：シリンダーもしくはタンクが高圧力を保持出来ることを確認するため、各国のもしくは国際的なガイドラインにしたがって行う安全のための試験。 |
| Liquefied gas : A gas which when packaged under pressure, is partially liquid (gas over a liquid) at -50 degree C. | 液化ガス：圧力をかけてガスが詰められた状態において、-50℃でガスの一部が液体になっているガス(液体の上にガスがある状態) |
| Manifold : Equipment or apparatus designed to enable one or more gas containers to be emptied and filled at a time. | マニフォールド：一度に一本もしくは多くのガス容器からガスを抜いたり充てんしたりできるように設計された設備又は装置。 |
| Maximum theoretical residual impurity : Gaseous impurity coming from a possible recontamination and remaining after the cylinders pre-treatment before filling. The calculation of the maximum theoretical impurity is only relevant for compressed gases and supposes that these gases act as perfect gases. | 最大理論残留不純物：以前から潜在する汚染物質でガス充填前にシリンダーを前処理した後も残存するガス状不純物。最大理論不純物量の算出に關係するのは圧縮ガスのみで、これら不純物ガスは完全気体としてふるまうと仮定して算出する。 |
| Medicinal gas : Any gas or mixture of gases intended to be administered to patients for therapeutic, diagnostic or prophylactic purposes using pharmacological action and classified as a medicinal product. | 医療用ガス：薬理的な作用を使い治療、診断、予防目的で患者に投与されることを意図し、医薬品として分類されたガス又は混合ガス。 |

| | |
|--|---|
| Minimum pressure retention valve : Valve equipped with a non-return system which maintains a definite pressure (about 3 to 5 bars over atmospheric pressure) in order to prevent contamination during use. | 最小圧力保持弁 : 使用中の汚染を避けるため(大気圧より約3~5bar高い)特定の圧力に保つように逆流防止機構が付いた弁。 |
| Non-return valve : Valve which permits flow in one direction only. | 逆止弁 : 一方向にのみ流す弁 |
| Purge : To empty and clean a cylinder | パージ : シリンダーを空にして清浄にすること。 |
| <ul style="list-style-type: none"> •by blowing down and evacuating or •by blowing down, partial pressurisation with the gas in question and then blowing down. | <ul style="list-style-type: none"> •放出、真空引きによる、又は、放出後、当該ガスを充てんして部分的に加圧し、再度放出することによる。 |
| Tank : Static container for the storage of liquefied or cryogenic gas. | 貯槽 : 液化ガス、超低温液化ガスを貯蔵する定置式の容器 |
| Tanker : Container fixed on a vehicle for the transport of liquefied or cryogenic gas. | タンカー : 液化、極低温ガスの輸送用車両に固定された超低温液化ガス容器 |
| Valve : Device for opening and closing containers. | バルブ : 容器の開閉用器具 |

別紙(6) PIC/S GMP ガイドライン アネックス7

| 原文 | 和訳 |
|---|---|
| MANUFACTURE OF HERBAL MEDICINAL PRODUCTS | 植物性医薬品の製造 |
| PRINCIPLE | 原則 |
| Because of their often complex and variable nature, and the number and small quantity of defined active ingredients, control of starting materials, storage and processing assume particular importance in the manufacture of herbal medicinal products. | 規定された有効成分は複雑で変動が大きいことが多く、また数が多く量が少ないため、出発原料の管理、保管、加工は、生薬の製造において特に重要である。 |
| PREMISES | 建物 |
| Storage areas | 保管区域 |
| 1. Crude (i.e. unprocessed) plants should be stored in separate areas. The storage area should be well ventilated and be equipped in such a way as to give protection against the entry of insects or other animals, especially rodents. Effective measures should be taken to prevent the spread of any such animals and microorganisms brought in with the crude plant and to prevent cross-contamination. Containers should be located in such a way as to allow free air circulation. | 1. 未精製(未加工)の植物は別の区域に保管すること。保管区域は十分に換気し、昆虫その他の動物、特にげっ歯類の侵入を防ぐことができるように設備を備えること。かかる動物及び未精製の植物とともに持ち込まれる微生物の蔓延を防ぎ、交叉汚染を防止する為の効果的な措置を講じること。空気循環を妨げないように容器を配置すること。 |
| 2. Special attention should be paid to the cleanliness and good maintenance of the storage areas particularly when dust is generated. | 2. 特に、塵埃が生じる場合には、保管区域の清浄性と適切な保守整備に特別な注意を払うこと。 |
| 3. Storage of plants, extracts, tinctures and other preparations may require special conditions of humidity, temperature or light protection; these conditions should be provided and monitored. | 3. 植物、エキス、チンキ、その他の調製品の保管には、湿度、温度、遮光に関して特別な条件が必要な場合がある。必要な条件を整え、モニターすること。 |
| Production area | 製造区域 |
| 4. Specific provisions should be taken during sampling, weighing, mixing and processing operations of crude plants whenever dust is generated, to facilitate cleaning and to avoid cross-contamination, as for example, dust extraction, dedicated premises, etc. | 4. 未精製の植物の検体採取、秤量、混和、加工などの作業を行う際に塵埃が生じる場合は必ず、集塵機や専用施設を用いるなど、清掃を容易にし、交叉汚染を避けるための具体的な対策を講じること。 |
| DOCUMENTATION | 文書化 |
| Specifications for starting materials | 出発原料の規格 |
| 5. Apart from the data described in general Guide to GMP (chapter 4, point 4.11), specifications for medicinal crude plants should include, as far as possible: | 5. GMPの一般指針(4章4.11)において述べられているデータのほかに、未精製の薬用植物の規格について以下の項目を可能な限り含めること: |
| •botanical name (with, if appropriate, the name of the originator of the classification, e.g. Linnaeus); | •植物学名(適切な場合は「リンネ」など分類者名を併記); |

| | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> •details of the source of the plant (country or region of origin and where applicable, cultivation, time of harvesting, collection procedure, possible pesticides used, etc.); | <ul style="list-style-type: none"> •植物の供給源の詳細(原産国・地域、該当する場合は栽培国・地域、収穫時期、採取手順、使用された可能性のある農薬など); |
| <ul style="list-style-type: none"> •whether the whole plant or only a part is used; | <ul style="list-style-type: none"> •全草使用、一部使用のいずれであるか; |
| <ul style="list-style-type: none"> •when a dried plant is purchased, the drying system should be specified; | <ul style="list-style-type: none"> •乾燥させた植物を購入する場合は、乾燥方法を明記すること; |
| <ul style="list-style-type: none"> •plant description, macro and/or microscopical examination; | <ul style="list-style-type: none"> •植物の性状、肉眼検査及び/又は顕微鏡検査; |
| <ul style="list-style-type: none"> •suitable identification tests including, where appropriate, identification tests for known active ingredients, or markers. A reference authentic specimen should be available for identification purposes; | <ul style="list-style-type: none"> •適切な確認試験。該当する場合は既知の有効成分又はマーカ―の確認試験を含む。確認試験に用いる標準参照試料を入手すること; |
| <ul style="list-style-type: none"> •assay, where appropriate, of constituents of known therapeutic activity or of markers; | <ul style="list-style-type: none"> •適切な場合は、既知の薬効成分又はマーカ―の定量; |
| <ul style="list-style-type: none"> •methods suitable to determine possible pesticide contamination and limits accepted; | <ul style="list-style-type: none"> •考えられる農薬汚染の判定に適した方法と許容限界値; |
| <ul style="list-style-type: none"> •tests to determine fungal and/or microbial contamination, including aflatoxins and pest-infestations, and limits accepted; | <ul style="list-style-type: none"> •真菌汚染及び/又は微生物汚染(アフラトキシン、有害生物侵入を含む)を判定する試験と許容限界値; |
| <ul style="list-style-type: none"> •tests for toxic metals and for likely contaminants and adulterants; | <ul style="list-style-type: none"> •有毒金属の試験、考えられる汚染及び品質劣化原因物質の試験; |
| <ul style="list-style-type: none"> •tests for foreign materials. | <ul style="list-style-type: none"> •異物の試験; |
| <p>Any treatment used to reduce fungal/microbial contamination or other infestation should be documented. Specifications for such procedures should be available and should include details of process, tests and limits for residues.</p> | <p>真菌/微生物汚染やその他の生物の汚染を抑制するため何らかの処置を行った場合は記録すること。かかる手順の規格を用意し、工程の詳細、試験、残留物の限界値を記載すること。</p> |
| <p>Processing instructions</p> | <p>工程指図書</p> |
| <p>6. The processing instructions should describe the different operations carried out upon the crude plant such as drying, crushing and sifting, and include drying time and temperatures, and methods used to control fragment or particle size. It should also describe security sieving or other methods of removing foreign materials.</p> | <p>6. 工程指図書は、乾燥、粉碎、篩過など、未精製の植物に対して行うさまざまな作業について記載し、乾燥時間・温度、断片又は粒子のサイズの管理に用いる方法を含めること。また、安全性を確保するための篩別などの異物除去法についても述べること。</p> |
| <p>For the production of a vegetable drug preparation, instructions should include details of base or solvent, time and temperatures of extraction, details of any concentration stages and methods used.</p> | <p>植物性医薬品調製品の製造については、抽出の基剤又は溶媒、時間、温度、濃縮を行う場合はその段階と用いる方法の詳細を記載すること。</p> |
| <p>SAMPLING</p> | <p>サンプリング</p> |

| | |
|---|--|
| <p>7. Due to the fact that crude drugs are an aggregate of individual plants and contain an element of heterogeneity, their sampling has to be carried out with special care by personnel with particular expertise. Each batch should be identified by its own documentation.</p> | <p>7. 生薬は個々の植物の凝集体であり、不均一という特性を含むため、生薬の検体採取は、その特定の専門技能を有する者が特別の注意を払って実施しなければならない。各ロットについて、それぞれの記録により識別できるようにしなければならない。</p> |
| <p>QUALITY CONTROL</p> | <p>品質管理</p> |
| <p>8. Quality Control personnel should have particular expertise in herbal medicinal products in order to be able to carry out identification tests and recognise adulteration, the presence of fungal growth, infestations, non-uniformity within a delivery of crude plants, etc.</p> | <p>8. 未精製の植物などの納入品の確認試験を実施し、品質劣化を識別し、真菌増殖の有無、有害生物侵入、不均一性を識別する品質管理部門の従業員は、生薬に関する特定の専門技能を有する者とする。</p> |
| <p>9. The identity and quality of vegetable drug preparations and of finished product should be tested as described below:</p> | <p>9. 以下の通り、植物性医薬品調製品及び最終製品の確認試験及び品質試験は以下に記載されたように実施しなければならない:</p> |
| <p>The Control tests on the finished product must be such as to allow the qualitative and quantitative determination of the composition of the active ingredients and a specification has to be given which may be done by using markers if constituents with known therapeutic activity are unknown. In the case of vegetable drugs or vegetable drug preparations with constituents of known therapeutic activity, these constituents must also be specified and quantitatively determined.</p> | <p>最終製品の品質管理試験は、有効成分の組成を定性、定量できるものであること、またそれらについての規格を示すこと。このとき、薬効が知られた構成成分が不明であるならば、マーカー成分を用いてもよい。既知の薬効の構成成分が分かっている植物性医薬品又は植物性医薬品調製品の場合は、その構成成分を規定し、定量しなければならない。</p> |
| <p>If a herbal remedy contains several vegetable drugs or preparations of several vegetable drugs and it is not possible to perform a quantitative determination of each active ingredient, the determination may be carried out jointly for several active ingredients. The need for this procedure must be justified.</p> | <p>植物性の治療薬が複数の植物性医薬品又は複数の植物性医薬品の調製品を含有し、個別の有効成分の定量が不可能な場合は、複数の有効成分を合わせて定量してよい。この手順の必要性について妥当性を示さなければならない。</p> |

別紙(7) PIC/S GMP ガイドライン アネックス8

| 原文 | 和訳 |
|---|---|
| SAMPLING OF STARTING AND PACKAGING MATERIALS | 原料及び包材のサンプリング |
| PRINCIPLE | 原則 |
| Sampling is an important operation in which only a small fraction of a batch is taken. Valid conclusions on the whole cannot be based on tests which have been carried out on non-representative samples. Correct sampling is thus an essential part of a system of Quality Assurance. | サンプリングは重要な作業であるが、その操作においてバッチの少量部分のみを採取する。全体を代表しないサンプルについて試験を実施したところで、全体的に有意な結論を導くことはできない。よって、適正なサンプリングの実施は品質保証システムにとって不可欠な要素である。 |
| Note: Sampling is dealt with in Chapter 6 of the Guide to GMP, items 6.11 to 6.14. These supplementary guidelines give additional guidance on the sampling of starting and packaging materials. | 注:サンプリングについてはGMPガイドの第6章、6.11項から6.14項に記されている。これらの補足ガイドラインは出発原料及び包材のサンプリングに関する追加ガイダンスである。 |
| PERSONNEL | 人員 |
| 1. Personnel who take samples should receive initial and on-going regular training in the disciplines relevant to correct sampling. This training should include: | 1. サンプルを採取する人員は、適正なサンプリングに関する分野について導入時及び継続した定期的訓練を受けること。このトレーニングは以下を含むこと: |
| *sampling plans, | *サンプリング計画、 |
| *written sampling procedures, | *文書化されたサンプリング手順、 |
| *the techniques and equipment for sampling, | *サンプリングのための技術及び装置、 |
| *the risks of cross-contamination, | *交叉汚染のリスク、 |
| *the precautions to be taken with regard to unstable and/or sterile substances, | *不安定な及び/又は無菌の物質に対し取られるべき予防措置、 |
| *the importance of considering the visual appearance of materials, containers and labels, | *原料、容器、及びラベルの外観目視について考慮することの重要性、 |
| *the importance of recording any unexpected or unusual circumstances. | *いかなる予期せぬ、又は非定常的状況についても記録することの重要性。 |
| STARTING MATERIALS | 出発原料 |
| 2. The identity of a complete batch of starting materials can normally only be ensured if individual samples are taken from all the containers and an identity test performed on each sample. It is permissible to sample only a proportion of the containers where a validated procedure has been established to ensure that no single container of starting material will be incorrectly identified on its label. | 2. 出発原料の完全なバッチの同一性は、通常、個々にサンプルを全ての容器から採取し、また同一性試験が各サンプルについて実施された場合にのみ保証される。容器のある部分のみのサンプル採取を行うことは、出発原料の容器の内、1つも不適正にラベル表示されていないことを保証できる、バリデーション済の手順が確立されている場合には許される。 |
| 3. This validation should take account of at least the following aspects: | 3. このバリデーションは少なくとも以下の側面を考慮すること: |
| *nature and status of the manufacturer and of the supplier and their understanding of the GMP requirements of the Pharmaceutical Industry; | *製造者及び供給者の業態及び状況、医薬品業界のGMP要件に対する理解; |

| | |
|--|---|
| <p>•the Quality Assurance system of the manufacturer of the starting material;</p> | <p>•出発原料の製造者の品質保証システム;</p> |
| <p>•the manufacturing conditions under which the starting material is produced and controlled;</p> | <p>•出発原料を製造し、管理している製造条件;</p> |
| <p>•the nature of the starting material and the medicinal products in which it will be used.</p> | <p>•出発原料の性質及びそれらを使用する医薬品の性質;</p> |
| <p>Under such arrangements, it is possible that a validated procedure exempting identity testing of each incoming container of starting material could be accepted for:</p> | <p>そのような条件の下、出発原料の各入荷容器について確認試験を免除するバリデーション済みの手順を実施することが、以下に記す出発原料について容認される:</p> |
| <p>•starting materials coming from a single product manufacturer or plant;</p> | <p>•単一製品製造業者又は工場から入荷する出発原料;</p> |
| <p>•starting materials coming directly from a manufacturer or in the manufacturer's sealed container where there is a history of reliability and regular audits of the manufacturer's Quality Assurance system are conducted by the purchaser (the manufacturer of the medicinal products or by an officially accredited body.</p> | <p>•製造業者から直接納入されるか、又は信頼性の履歴があり、かつ製造業者の品質保証システムを購入者(医薬品の製造業者)又は公的認証機関が定期的に監査していて、製造者の封緘された容器にて入荷する出発原料;</p> |
| <p>It is improbable that a procedure could be satisfactorily validated for:</p> | <p>手順について十分にバリデーションを実施することは、以下の場合困難である:</p> |
| <p>•starting materials supplied by intermediaries such as brokers where the source of manufacture is unknown or not audited;</p> | <p>•ブローカーのような仲介者により供給される出発原料で、製造元が不明又は監査されていない場合;</p> |
| <p>•starting materials for use in parenteral products.</p> | <p>•注射剤に使用する出発原料;</p> |
| <p>4. The quality of a batch of starting materials may be assessed by taking and testing a representative sample. The samples taken for identity testing could be used for this purpose. The number of samples taken for the preparation of a representative sample should be determined statistically and specified in a sampling plan. The number of individual samples which may be blended to form a composite sample should also be defined, taking into account the nature of the material, knowledge of the supplier and the homogeneity of the composite sample.</p> | <p>4. 出発原料バッチの品質は、代表的なサンプルを採取し試験することにより評価できる。確認試験用に採取されたサンプルはこの目的に使用できる。代表的なサンプルを準備するため採取するサンプル数は統計的に決定し、サンプリング計画に記すこと。複合サンプルを形成するための個々のサンプル数もまた、原料の性質、供給者の知識及び複合サンプルの均質性を考慮して規定すること。</p> |
| <p>PACKAGING MATERIAL</p> | <p>包材</p> |
| <p>5. The sampling plan for packaging materials should take account of at least the following : the quantity received , the quality required , the nature of the material (e.g. primary packaging materials and/or printed packaging materials), the production methods, and the knowledge of Quality Assurance system of the packaging materials manufacturer based on audits. The number of samples taken should be determined statistically and specified in a samplin plan.</p> | <p>5. 包材のサンプリング計画は少なくとも以下の点を考慮に入れること: 受取り数量、必要とする品質、包材の性質(一次包材ないし印刷された包材)、製造方法、及び監査に基づく包材製造者の品質保証システムについて判明している事項。採取するサンプル数は統計的に決定し、サンプリング計画に記すこと。</p> |

別紙(8) PIC/S GMP ガイドライン アネックス9

| 原文 | 和訳 |
|--|--|
| MANUFACTURE OF LIQUIDS, CREAMS AND OINTMENTS | 液剤、クリーム剤及び軟膏剤の製造 |
| PRINCIPLE | 原則 |
| Liquids, creams and ointments may be particularly susceptible to microbial and other contamination during manufacture. Therefore special measures must be taken to prevent any contamination. | 液剤、クリーム剤及び軟膏剤は、製造中に微生物や他の物質に汚染されやすい。従って、汚染を予防する特別な手段を講じなければならない。 |
| Note: The manufacture of liquids, creams and ointments must be done in accordance with the GMP described in the PIC Guide to GMP and with the other supplementary guidelines, where applicable. The present guidelines only stress points which are specific to this manufacture. | 注: 液剤、クリーム及び軟膏剤の製造はPIC/S GMPガイドのGMP及び又該当する場合は他ガイドラインに従うこと。本ガイドラインは、特に製造に関連したポイントについて記述する。 |
| PREMISES AND EQUIPMENT | 建物及び設備 |
| 1. The use of closed systems of processing and transfer is recommended in order to protect the product from contamination. Production areas where the products or open clean containers are exposed should normally be effectively ventilated with filtered air. | 1. 汚染から製品を保護するため、製造及び搬送には閉鎖システムの利用が推奨される。製品又は開放された洗浄済み容器が曝される製造区域は、通常、ろ過された空気で効果的に換気する必要がある。 |
| 2. Tanks, containers, pipework and pumps should be designed and installed so that they may be readily cleaned and if necessary sanitised. In particular, equipment design should include a minimum of dead-legs or sites where residues can accumulate and promote microbial proliferation. | 2. タンク、容器、配管及びポンプは清掃し易く、必要に応じて消毒しやすいように設計して据付けるべきである。とくに、装置設計では、デッドレグや、残留物が蓄積し微生物の増殖を促進させるおそれのある箇所を最小限にすべきである。 |
| 3. The use of glass apparatus should be avoided wherever possible. High quality stainless steel is often the material of choice for product contact parts. | 3. 可能な限りガラス装置の使用を避けるべきである。多くの場合、製品と接触する部分は高品質のステンレススチールが材料として選択される。 |
| PRODUCTION | 製造 |
| 4. The chemical and microbiological quality of water used in production should be specified and monitored. Care should be taken in the maintenance of water systems in order to avoid the risk of microbial proliferation. After any chemical sanitization of the water systems, a validated flushing procedure should be followed to ensure that the sanitising agent has been effectively removed. | 4. 製造において使用する水の化学的及び微生物学的品質を特定し、モニターする必要がある。微生物増殖のリスクを避けるため、水システムの保守点検に注意を払う必要がある。水システムの化学的消毒後にはバリデーションを実施済のフラッシング手順に従って消毒薬が効果的に除去されたことを保証する必要がある。 |
| 5. The quality of materials received in bulk tankers should be checked before they are transferred to bulk storage tanks. | 5. タンクローリー等で受入れた原材料を保管タンクに移す前に、品質を確認しなければならない。 |
| 6. Care should be taken when transferring materials via pipelines to ensure that they are delivered to their correct destination. | 6. 配管により原材料を搬送する際は、正しい搬送先に運ばれることを保証するように注意しなければならない。 |

| | |
|---|--|
| <p>7. Materials likely to shed fibres or other contaminants, like cardboard or wooden pallets, should not enter the areas where products or clean containers are exposed.</p> | <p>7. ダンボール又は木製のパレット等のように、繊維やその他の汚染源となるようなものを、製品又は洗浄された容器が暴露される区域に入れてはならない。</p> |
| <p>8. Care should be taken to maintain the homogeneity of mixtures, suspensions, etc. during filling. Mixing and filling processes should be validated. Special care should be taken at the beginning of a filling process, after stoppages and at the end of the process to ensure that homogeneity is maintained.</p> | <p>8. 充てん中は、混合物、懸濁液等の均質性を維持するように注意すべきである。混合工程及び充てん工程にはバリデーションを実施しなければならない。均質性を維持するため、充てん工程の開始時、中断後及び工程の終了時には特に注意しなければならない。</p> |
| <p>9. When the finished product is not immediately packaged, the maximum period of storage and the storage conditions should be specified and respected.</p> | <p>9. 最終製品をただちに包装しない場合は、最長の保存期間及び保存条件を規定し、遵守しなければならない。</p> |

別紙(9) PIC/S GMP ガイドライン アネックス10

| 原文 | 和訳 |
|---|---|
| MANUFACTURE OF PRESSURISED METERED DOSE AEROSOL PREPARATIONS FOR INHALATION | 定量噴霧式吸入剤の製造 |
| PRINCIPLE | 原則 |
| Manufacture of pressurised aerosol products for inhalation with metering valves requires some special provisions arising from the particular nature of this pharmaceutical form. It should occur under conditions which minimise microbial and particulate contamination. Assurance of the quality of the valve components and, in the case of suspensions, of uniformity is also of particular importance. | 定量噴霧バルブを備えた定量噴霧式の吸入剤の製造には、この剤形の特性から生じるいくつかの特殊な規定が要求される。これらは、微生物汚染及び微粒子汚染を最小限にする条件下で製造しなければならない。バルブ構成部品の品質、そして懸濁液の場合は均質性の保証も特に重要である。 |
| Note: The manufacture of metered dose aerosols must be done in accordance with the GMP described in the PIC Guide to GMP and with the other supplementary guidelines, where applicable. The present guidelines only stress points which are specific to this manufacture. | 注: 定量噴霧式吸入剤の製造はPIC/sGMPガイド及び、該当する場合はその他の補助的ガイドラインに従わなければならない。本ガイドラインは、吸入剤の製造に関する特有なポイントに重点をおく。 |
| GENERAL | 全般事項 |
| 1. There are presently two common manufacturing and filling methods as follows: | 1. 一般的に、次の2種類の製造及び充填方法がある。 |
| a) Two-shot system (pressure filling). The active ingredient is suspended in a high boiling point propellant, the dose is filled into the container, the valve is crimped on and the lower boiling point propellant is injected through the valve stem to make up the finished product. The suspension of active ingredient in propellant is kept cool to reduce evaporation loss. | a) 2回充填法(加圧充填)。高沸点の噴射剤に有効成分を懸濁し、投与液を容器に充填する。バルブを圧着させ、バルブシステムを介して低沸点の噴射剤を注入することによって最終製品を製造する。蒸発による損失を減らすために、噴射剤中の有効成分の懸濁液を低温に保つ。 |
| b) One-shot process (cold filling). The active ingredient is suspended in a mixture of propellants and held either under high pressure and/or at a low temperature. The suspension is then filled directly into the container in one shot. | b) 一回充填法(冷却充填)。噴射剤の混合物に有効成分を懸濁し、高圧下及び/又は低温下に保持する。そして、懸濁液は、直接、容器に1回で充填する。 |
| PREMISES AND EQUIPMENT | 建物及び設備 |
| 2. Manufacture and filling should be carried out as far as possible in a closed system. | 2. 製造及び充填は可能な限りクローズドシステムで実施しなければならない。 |
| 3. Where products or clean components are exposed, the area should be fed with filtered air, should comply with the requirements of at least a Grade D environment and should be entered through airlocks. | 3. 製品又は洗浄済みの構成部品が曝される区域にはろ過された空気を供給し、その区域は、少なくともグレードD環境の要求を満たし、エアロックを介して入室しなければならない。 |
| PRODUCTION AND QUALITY CONTROL | 製造及び品質管理 |

| | |
|---|--|
| <p>4. Metering valves for aerosols are a more complex engineering article than most pharmaceutical components. Specifications, sampling and testing should be appropriate for this situation. Auditing the Quality Assurance system of the valve manufacturer is of particular importance.</p> | <p>4. 吸入剤の定量噴霧バルブは、通常の医薬品用の構成部品よりも複雑、高機能な設計部品である。よって適切な規格、サンプリング及び試験が必要である。バルブ製造業者の品質保証システムを監査することが特に重要である。</p> |
| <p>5. All fluids (e.g. liquid or gaseous propellants) should be filtered to remove particles greater than 0.2 micron. An additional filtration where possible immediately before filling is desirable.</p> | <p>5. 0.2ミクロンより大きな微粒子を除去する為に、すべての流体(例えば、液体、あるいは気体状の噴射剤)をろ過しなければならない。可能であれば、充てんの直前に追加のろ過を行うことが望ましい。</p> |
| <p>6. Containers and valves should be cleaned using a validated procedure appropriate to the use of the product to ensure the absence of any contaminants such as fabrication aids (e.g. lubricants) or undue microbiological contaminants. After cleaning, valves should be kept in clean, closed containers and precautions taken not to introduce contamination during subsequent handling, e.g. taking samples. Containers should be provided to the filling line in a clean condition or cleaned on line immediately before filling.</p> | <p>6. 容器及びバルブは、組み立て部品の補助剤(例えば、滑沢剤など)のような汚染物質、或いは不適切な微生物汚染がおこらないよう、当該製品への使用について適切なバリデーション実施済の手順で洗浄しなければならない。洗浄後、バルブは清浄な密閉された容器に保管し、サンプリングなどのその後の取扱時に汚染を生じないようにするための予防措置を講じなければならない。容器は、清浄な状態のまま充てんラインに供給するか、充てん直前にライン上で洗浄しなければならない。</p> |
| <p>7. Precautions should be taken to ensure uniformity of suspensions at the point of fill throughout the filling process.</p> | <p>7. 充てん工程全般を通じて、充てん箇所における懸濁液が均質になるよう、注意しなければならない。</p> |
| <p>8. When a two-shot filling process is used, it is necessary to ensure that both shots are of the correct weight in order to achieve the correct composition. For this purpose, 100% weight checking at each stage is often desirable.</p> | <p>8. 二回充てん工程を使用する場合は、正しい組成を保証する為に、どちらのショットも正しい質量であることを保証しなければならない。そのためには、通常は、各段階で100%質量のチェックを行うことが望ましい。</p> |
| <p>9. Controls after filling should ensure the absence of undue leakage. Any leakage test should be performed in a way which avoids microbial contamination or residual moisture.</p> | <p>9. 充てん後の工程管理を実施し、不適切なリークがおこらないようにしなければならない。リーク試験は、微生物汚染又は残留水分の発生を避ける方法で実施しなければならない。</p> |

別紙(10) PIC/S GMP ガイドライン アネックス11

| 原文 | 和訳 |
|--|--|
| COMPUTERISED SYSTEMS | コンピュータ化システム |
| PRINCIPLE | 原則 |
| <p>The introduction of computerised systems into systems of manufacturing, including storage, distribution and quality control does not alter the need to observe the relevant principles given elsewhere in the Guide. Where a computerised system replaces a manual operation, there should be no resultant decrease in product quality or quality assurance. Consideration should be given to the risk of losing aspects of the previous system by reducing the involvement of operators.</p> | <p>保管、配送、及び品質管理を含む製造システムにコンピュータ化システムを導入しても、PIC/S GMPガイドの他の規定の遵守の必要性は変わらない。コンピュータ化システムが人の手による作業に置き換わった場合には、結果的に製品品質又は品質保証における低下が起きてはならない。オペレータの関与が減少するため起こり得る、従前のシステムから失われる側面のリスクについて考慮しなければならない。</p> |
| PERSONNEL | 人員 |
| <p>1. It is essential that there is the closest co-operation between key personnel and those involved with computer systems. Persons in responsible positions should have the appropriate training for the management and use of systems within their field of responsibility which utilises computers. This should include ensuring that appropriate expertise is available and used to provide advice on aspects of design, validation, installation and operation of computerised system.</p> | <p>1. 主要な人員及びコンピュータシステムに関与する人員との間に、緊密な連携があることが不可欠である。責任ある立場の者は、彼らの責任分野においてコンピュータを使用する業務についてシステムの管理と使用の訓練を受けていなければならない。 適切な専門家が配置され、コンピュータ化システムの設計、バリデーション、据付及び運転に関し助言を提供できるようにしなければならない。</p> |
| VALIDATION | バリデーション |
| <p>2. The extent of validation necessary will depend on a number of factors including the use to which the system is to be put, whether it is prospective or retrospective and whether or not novel elements are incorporated. Validation should be considered as part of the complete life cycle of a computer system. This cycle includes the stages of planning, specification, programming, testing, commissioning, documentation, operation, monitoring and changing.</p> | <p>2. バリデーションが必要な度合いは、システムの投入される用途、バリデーションが予測的又は回顧的であるのか、取り込まれる新規要素の有無を含め多くの要因に依存する。バリデーションはコンピュータシステムのライフサイクル全体の一部をなすと考えなければならない。このサイクルには計画、規格、プログラミング、検収、運用開始、文書記録、運転、モニタリング及び変更の段階がある。</p> |
| SYSTEM | システム |
| <p>3. Attention should be paid to the siting of equipment in suitable conditions where extraneous factors cannot interfere with the system.</p> | <p>3. 外的因子がシステムを妨害することのない、適切な条件下に装置を設置しなければならない。</p> |
| <p>4. A written detailed description of the system should be produced (including diagrams as appropriate) and kept up to date. It should describe the principles, objectives, security measures and scope of the system and the main features of the way in which the computer is used and how it interacts with other systems and procedures</p> | <p>4. システムについて、詳細な記述を文書化し(適切な場合はダイアグラムを含め)、常に最新の状態にしておかななければならない。 原則、目的、セキュリティ確保の方法及びシステムの適用範囲、コンピュータの使い方における主な特徴、及びそれらの他のシステム及び手順との相互作用について記述すること。</p> |

| | |
|--|--|
| <p>5. The software is a critical component of a computerised system. The user of such software should take all reasonable steps to ensure that it has been produced in accordance with a system of Quality Assurance.</p> | <p>5. ソフトウェアはコンピュータ化システムにとって、非常に重要な要素である。そのようなソフトウェアの利用者は、ソフトウェアが品質保証システムに従い製造されたことを確認するため、全ての妥当な確認手順を実施しなければならない。</p> |
| <p>6. The system should include, where appropriate, built-in checks of the correct entry and processing of data.</p> | <p>6. システムは適切な場合には、正確なデータ入力及びデータ処理について確認するための機能が組み込まれていないなければならない。</p> |
| <p>7. Before a system using a computer is brought into use, it should be thoroughly tested and confirmed as being capable of achieving the desired results. If a manual system is being replaced, the two should be run in parallel for a time, as part of this testing and validation.</p> | <p>7. コンピュータを用いたシステムが使用に供される前に、徹底的に試験を実施し、期待通りの結果が達成されることを確認しなければならない。人的操作が置き換えられる場合は、試験及びバリデーションの一環として当面の期間は両者を並行して運用すること。</p> |
| <p>8. Data should only be entered or amended by persons authorised to do so. Suitable methods of deterring unauthorised entry of data include the use of keys, pass cards, personal codes and restricted access to computer terminals. Consideration should be given to systems allowing for recording of attempts to access by unauthorised persons.</p> | <p>8. データは、認証を受けた者のみが入力或いは修正できるようになっていなければならない。権限のないデータ入力を阻止する適切な方法として、キー、パスカード、個人コードの使用、及びコンピュータ端末へのアクセス制限が挙げられる。権限のない者がアクセスしようとした事をシステムに記録可能とすることについて考慮すること。</p> |
| <p>9. When critical data are being entered manually (for example the weight and batch number of an ingredient during dispensing), there should be an additional check on the accuracy of the record which is made. This check may be done by a second operator or by validated electronic means.</p> | <p>9. 重要なデータが手入力（例えば、成分の払い出し時の重量及びバッチ番号）される場合、記録の正確性について追加の確認を行わなければならない。この確認は第2のオペレータ又はバリデーションを実施済の電子的手段により実施できる。</p> |
| <p>10. The system should record the identity of operators entering or confirming critical data.. Authority to amend entered data should be restricted to nominated persons. Any alteration to an entry of critical data should be authorised and recorded with the reason for the change. Consideration should be given to the system creating a complete record of all entries and amendments (an "audit trail")</p> | <p>10. 重要なデータの入力又は確認を行ったオペレータの特定がコンピュータシステムとして記録されるようになっていなければならない。入力されたデータを修正する権限は指名された者に制限しなければならない。重要データ入力に対するいかなる変更も承認され、当該変更についての理由と共に記録されること。すべての入力及び修正の完全な記録を作成する機能をシステムに組み込むことについて考慮しなければならない。（“監査証跡”）</p> |
| <p>11. Alterations to a system or to a computer program should only be made in accordance with a defined procedure which should include provision for validating, checking, approving and implementing the change. Such an alteration should only be implemented with the agreement of the person responsible for the part of the system concerned, and the alteration should be recorded. Every significant modification should be validated.</p> | <p>11. システム又はコンピュータプログラムに対する変更は、バリデーション、確認、承認及び変更実施の条項等が定められた一定の手順に従うことによるのみ行うことができる。変更は、問題となるシステムの該当部分に責任を有する者の同意を得て、初めて実施できる。又、当該変更は記録しなければならない。重大な変更についてはバリデーションを実施しなければならない。</p> |
| <p>12. For quality auditing purposes, it should be possible to obtain meaningful printed copies of electronically stored data.</p> | <p>12. 品質監査の目的のため、電子的に保管されたデータについて、意味のわかる（コンピュータ言語や記号のようなものでない）印刷コピーが得られるようにしておかななければならない。</p> |

| | |
|--|--|
| <p>13. Data should be secured by physical or electronic means against wilful or accidental damage, and this in accordance with item 4.9 of the Guide. Stored data should be checked for accessibility, durability and accuracy. If changes are proposed to the computer equipment or its programs, the above mentioned checks should be performed at a frequency appropriate to the storage medium being used.</p> | <p>13. 本ガイドの4.9項に従い、データは故意又は偶発的なダメージに対し、物理的又は電子的手段により保護されなければならない。保存されたデータについてアクセス可能性、堅牢性及び正確性について確認しなければならない。コンピュータ装置又はそのプログラムに対し変更を行う場合は、使用する保存媒体に関して適切な頻度で、上述の確認が実行されること。</p> |
| <p>14. Data should be protected by backing-up at regular intervals. Back-up data should be stored as long as necessary at a separate and secure location.</p> | <p>14. データは定期的にバックアップすることにより保護しなければならない。バックアップデータは必要な限り、離れた安全な場所に保管しなければならない。</p> |
| <p>15. There should be available adequate alternative arrangements for systems which need to be operated in the event of a breakdown. The time required to bring the alternative arrangements into use should be related to the possible urgency of the need to use them. For example, information required to effect a recall must be available at short notice.</p> | <p>15. システムが故障した場合に運用する適切な代替手段を準備しておかなければならない。代替手段を使用に移すために要する時間は、それらの使用を必要とする緊急度に関連していなければならない。例えば、回収を実行するため必要な情報は、すぐに利用できるようにしておかなければならない。</p> |
| <p>16. The procedures to be followed if the system fails or breaks down should be defined and validated. Any failures and remedial action taken should be recorded.</p> | <p>16. システムが故障した場合に遵守する手順が規定され、バリデーションを実施しなければならない。いかなる不具合、及び実施した改善措置も記録しなければならない。</p> |
| <p>17. A procedure should be established to record and analyse errors and to enable corrective action to be taken.</p> | <p>17. 不具合を記録し分析し、また是正措置の実行を可能とする手順を確立しなければならない。</p> |
| <p>18. When outside agencies are used to provide a computer service, there should be a formal agreement including a clear statement of the responsibilities of that outside agency (see Chapter 7).</p> | <p>18. コンピュータ サービスを提供する外部機関を使用する場合、その外部機関の責任について明確に記載した正式な契約を締結していなければならない。(第7章参照)。</p> |
| <p>19. When the release of batches for sale or supply is carried out using a computerised system, the system should recognize that only an Authorised Person can release the batches and it should clearly identify and record the person releasing the batches.</p> | <p>19. コンピュータシステムを使用した、販売又は供給のためのバッチの出荷可否判定においては、システムはオーソライズドパーソンのみが出荷可否判定可能なことを認識し、バッチの出荷可否判定を実施した者を明確に特定し、記録する必要がある。</p> |

別紙(11) PIC/S GMP ガイドライン アネックス12

| 原文 | 和訳 |
|---|--|
| USE OF IONISING RADIATION IN THE MANUFACTURE OF MEDICINAL PRODUCTS | 医薬品製造における電離放射線の使用 |
| INTRODUCTION | 序文 |
| Ionising radiation may be used during the manufacturing process for various purposes including the reduction of bioburden and the sterilisation of starting materials, packaging components or products and the treatment of blood products. | 電離放射線は、バイオバーデンの減少や出発原料、包材の滅菌及び血液関連製品の処理等の種々な目的の製造工程に使用する。 |
| There are two types of irradiation process: Gamma irradiation from a radioactive source and high energy Electron irradiation (Beta radiation) from an accelerator. | 照射装置には二つの照射タイプがある。放射活性のある線源からのガンマ線照射装置と加速器からの高エネルギーの電子(ベータ線)加速照射装置である。 |
| Gamma irradiation: two different processing modes may be employed: | ガンマ線照射装置 これには二つの異なったタイプの処理モードを採用することができる。 |
| (i) Batch mode: the products is arranged at fixed locations around the radiation source and cannot be loaded or unloaded while the radiation source is exposed. | 1) バッチ式 製品は線源の周囲に固定された位置に配置され、照射中には載荷又は脱荷することはできない。 |
| (ii) Continuous mode: an automatic system conveys the products into the radiation cell, past the exposed radiation source along a defined path and at an appropriate speed, and out of the cell. | 2) 連続式 製品は照射室(セル)内に自動装置で搬送され、規定された経路を適切な速度で暴露された線源を通過し、照射室から搬出される。 |
| Electron irradiation: the product is conveyed past a continuous or pulsed beam of high energy electrons (Beta radiation) which is scanned back and forth across the product pathway. | 電子線照射装置 製品は、連続又はパルス状で製品経路の前後にスキャンされた高エネルギー電子(ベータ線)を經過して搬送される。 |
| RESPONSIBILITIES | 責務 |
| 1. Treatment by irradiation may be carried out by the pharmaceutical manufacturer or by an operator of a radiation facility under contract (a "contract manufacturer"), both of whom must hold an appropriate manufacturing authorisation. | 1. 照射による処理は製薬メーカー又は契約した照射業者(受託製造業者)によって実施される。いずれの場合でも、適切な製造許可を持っていないなければならない。 |
| 2. The pharmaceutical manufacturer bears responsibility for the quality of the product including the attainment of the objective of irradiation. The contract operator of the radiation facility bears responsibility for ensuring that the dose of radiation required by the manufacturer is delivered to the irradiation container (i.e. the outermost container in which the products are irradiated). | 2. 製薬メーカーは、照射の目的を達成することを含め、製品の品質に対して責任を負う。受託照射業者は、製薬メーカーが要求した線量が照射箱(すなわち、製品が照射される最も外側の容器)に照射されたことを保証する責任を負う。 |
| 3. The required dose including justified limits will be stated in the marketing authorisation for the product. | 3. 妥当性が示された限度を含む要求線量は、製品の承認書に記載される。 |
| DOSIMETRY | 線量測定 |

| | |
|--|--|
| 4. Dosimetry is defined as the measurement of the absorbed dose by the use of dosimeters. Both understanding and correct use of the technique is essential for the validation, commissioning and control of the process. | 4. 線量測定は、線量計を使用して吸収線量を測定することと定義される。この技術の理解と正しい使用は、バリデーション、検収及び工程管理の基本である。 |
| 5. The calibration of each batch of routine dosimeters should be traceable to a national or international standard. The period of validity of the calibration should be stated, justified and adhered to. | 5. 日常使用する線量計の各バッチの校正は、国家又は国際基準に沿っていなければならない。校正が有効である間隔について記述し、妥当性を示し、厳守しなければならない。 |
| 6. The same instrument should normally be used to establish the calibration curve of the routine dosimeters and to measure the change in their absorbance after irradiation. If a different instrument is used, the absolute absorbance of each instrument should be established. | 6. 日常線量計のキャリブレーションカーブを確立した機器と照射後の吸光度の変化量を測定する機器は、同じ測定器を使用するのがよい。異なる機器を使用する場合には、それぞれの機器の絶対吸光度を確立すること。 |
| 7. Depending on the type of dosimeter used, due account should be taken of possible causes of inaccuracy including the change in moisture content, change in temperature, time elapsed between irradiation and measurement, and the dose rate. | 7. 使用する線量計のタイプに応じて、湿度、温度、照射終了から測定までの経過時間及び線量率等の正確性を低下させる可能性のある要因につき、適切に配慮すること。 |
| 8. The wavelength of the instrument used to measure the change in absorbance of dosimeters and the instrument used to measure their thickness should be subject to regular checks of calibration at intervals established on the basis of stability, purpose and usage. | 8. 線量計の吸光度の変化を測定する機器の波長及び線量計の厚さを測る機器は、安定性、目的及び使用法を考慮して規定した間隔で校正しなければならない。 |
| VALIDATION OF THE PROCESS | プロセスバリデーション |
| 9. Validation is the action of proving that the process, i.e. the delivery of the intended absorbed dose to the product, will achieve the expected results. The requirements for validation are given more fully in the note for guidance on "the use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products". | 9. バリデーションとは、工程（即ち製品への意図した吸収線量）が期待通りの結果となる旨を証明する行為である。バリデーションの要求事項は、「医療機器の製造における電離放射線の利用」に関する指針の中により詳しく示す。 |
| 10. Validation should include dose mapping to establish the distribution of absorbed dose within the irradiation container when packed with product in a defined configuration. | 10. バリデーションには、規定された配置で製品を梱包した時、照射箱内の吸収線量の分布を確立するための線量マップを含めなければならない。 |
| 11. An irradiation process specification should include at least the following: | 11. 照射工程仕様には、少なくとも以下の事項を規定すること。 |
| a) details of the packaging of the product; | a) 製品の包装に関する詳細事項 |
| b) the loading pattern(s) of product within the irradiation container. Particular care needs to be taken, when a mixture of products is allowed in the irradiation container, that there is no underdosing of dense product or shadowing of other products by dense product. Each mixed product arrangement must be specified and validated; | b) 照射箱内の製品の載荷形態 特に、照射箱内で製品の混載が許される場合は、高濃度の線量不足や高濃度製品によって他の製品に影がでたりしない様に、特に留意すること。混載する製品の配置形態毎に、バリデーションを実施しなければならない。 |

| | |
|--|---|
| c) the loading pattern of irradiation containers around the source (batch mode) or the pathway through the cell (continuous mode); | c) 線源の周囲の照射箱の載荷形態(バッチ式)、又は照射室内のコンベア経路(連続式) |
| d) maximum and minimum limits of absorbed dose to the product [and associated routine dosimetry]; | d) 製品の最大/最小吸収線量値(及び関連する日常の線量測定) |
| e) maximum and minimum limits of absorbed dose to the irradiation container and associated routine dosimetry to monitor this absorbed dose; | e) 照射箱の最大/最小吸収線量の限度値及びこの線量を監視する日常の線量測定 |
| f) other process parameters, including dose rate, maximum time of exposure, number of exposures, etc. | f) 線量率、暴露の最大時間、暴露回数等のその他のプロセスパラメーター |
| When irradiation is supplied under contract at least parts (d) and (e) of the irradiation process specification should form part of that contract | 受託照射業者に委託する場合、少なくとも(d)と(e)を契約書に記さなければならない。 |
| COMMISSIONING OF THE PLANT | 施設のコミッショニング |
| General | 一般 |
| 12. Commissioning is the exercise of obtaining and documenting evidence that the irradiation plant will perform consistently within predetermined limits when operated according to the process specification. In the context of this annex, predetermined limits are the maximum and minimum doses designed to be absorbed by the irradiation container. It must not be possible for variations to occur in the operation of the plant which give a dose to the container outside these limits without the knowledge of the operator. | 12. コミッショニングは、工程仕様に従って運転する際、照射施設があらかじめ定められた限度内で継続して機能する旨の証拠を取得し、又、文書化する作業である。この文書の範囲において、あらかじめ定めた限度とは、照射箱が吸収するように設計された最大/最小線量のことである。装置の運転中に、操作員が知らずに、これらの限度から外れた線量が照射箱に照射されるような変動があってはならない。 |
| 13. Commissioning should include the following elements: | 13. コミッショニングには、以下の事項を含むこと。 |
| a. Design; | a. 設計 |
| b. Dose mapping; | b. 線量分布 |
| c. Documentation; | c. 文書化 |
| d. Requirement for re-commissioning. | d. 再、コミッショニングの要求事項 |
| Gamma irradiators | ガンマ線照射施設 |
| Design | 設計 |
| 14. The absorbed dose received by a particular part of an irradiation container at any specific point in the irradiator depends primarily on the following factors: | 14. 照射機内のある場所において、照射箱の特定部分が受ける吸収線量は、主に以下の要因に依存する。 |
| a) the activity and geometry of the source; | a) 線源の放射活性と線量分布 |
| b) the distance from source to container; | b) 線源と照射箱の距離 |

| | |
|---|--|
| c) the duration of irradiation controlled by the timer setting or conveyor speed; | c) タイマー設定又はコンベヤ速度で制御される照射への暴露時間 |
| d) the composition and density of material, including other products, between the source and the particular part of the container. | d) 線源と照射箱の特定な部分との間にある他の製品を含む物質の組成と密度 |
| 15. The total absorbed dose will in addition depend on the path of containers through a continuous irradiator or the loading pattern in a batch irradiator, and on the number of exposure cycles. | 15. その他、合計線量は連続式照射装置では照射箱の経路、バッチ式照射装置では載荷形態にもよる。また、照射の暴露サイクル数にもよるであろう。 |
| 16. For a continuous irradiator with a fixed path or a batch irradiator with a fixed loading pattern, and with a given source strength and type of product, the key plant parameter controlled by the operator is conveyor speed or timer setting. | 16. 連続式照射装置で経路が固定された場合、又はバッチ式照射装置で載荷形態が固定された場合、さらに線源強度と製品タイプが固定された場合は、オペレーターによって制御される主要なパラメータはタイマー設定又はコンベヤ速度である。 |
| Dose Mapping | 線量分布 |
| 17. For the dose mapping procedure, the irradiator should be filled with irradiation containers packed with dummy products or a representative product of uniform density. Dosimeters should be placed throughout a minimum of three loaded irradiation containers which are passed through the irradiator, surrounded by similar containers or dummy products. If the product is not uniformly packed, dosimeters should be placed in a larger number of containers. | 17. 線量分布測定において、照射室はダミー製品又は均一密度の代表製品を載荷した照射箱で満たすこと。線量計は照射室を通過する照射箱のうち、類似の照射箱又はダミー製品で囲まれている少なくとも3つの照射箱に設置すること。製品が均一に積まれない場合、線量計はさらに多くの照射箱の中に設置しなければならない。 |
| 18. The positioning of dosimeters will depend on the size of the irradiation container. For example, for containers up to 1 x 1 x 0.5 m, a three-dimensional 20 cm grid throughout the container including the outside surfaces might be suitable. If the expected positions of the minimum and maximum dose are known from a previous irradiator performance characterisation, some dosimeters could be removed from regions of average dose and replaced to form a 10 cm grid in the regions of extreme dose. | 18. 線量計の設置位置は、照射箱の大きさによる。例えば、1m×1m×0.5mまでの容器であれば、表面を含んで3次元の20cm間隔の格子が適切である。もし、事前に実施した照射室の特性から最小/最大線量の場所が推定できるならば、平均的線量の領域から線量計を移動して、平均線量から外れた場所に10cm間隔で設置することもできる。 |
| 19. The results of this procedure will give minimum and maximum absorbed doses in the product and on the container surface for a given set of plant parameters, product density and loading pattern. | 19. この試験の結果、所定の工程パラメータ、製品、密度及び載荷形態に対する製品内と照射箱表面の最小/最大線量が分かる。 |
| 20. Ideally, reference dosimeters should be used for the dose mapping exercise because of their greater precision. Routine dosimeters are permissible but it is advisable to place reference dosimeters beside them at the expected positions of minimum and maximum dose and at the routine monitoring position in each of the replicate irradiation containers. The observed values of dose will have an associated random uncertainty which can be estimated from the variations in replicate measurements. | 20. 理想的には、線量分布には精度の高い参照線量計を使用した方がよい。ルーチン線量計も許容されるが、最小/最大線量が期待される場所及び照射箱の日常線量モニタリングポイントでは参照線量計を設置する方がよい。観測された線量は、ランダムな不確かさを伴っているものであり、それは反復測定における変動から推定される。 |

| | |
|--|---|
| 21. The minimum observed dose, as measured by the routine dosimeters, necessary to ensure that all irradiation containers receive the minimum required dose will be set in the knowledge of the random variability of the routine dosimeters used. | 21. ルーチン線量計で測定する際、全ての照射箱が必要な最少線量の照射を受けることを保証する為の観測最小線量は、使用したルーチン線量計のランダム偏差の知見を加味して設定される。 |
| 22. Irradiator parameters should be kept constant, monitored and recorded during dose mapping. The records, together with the dosimetry results and all other records generated, should be retained. | 22. 線量分布測定中は照射パラメータを一定に保持し、監視し、記録しなければならない。線量測定結果及び取得した他の全ての記録は保存しなければならない。 |
| Electron Beam Irradiators | 電子線照射施設 |
| Design | 設計 |
| 23. The absorbed dose received by a particular portion of an irradiated product depends primarily on the following factors: | 23. 照射された製品の特定の部分が受ける線量は、主に以下の要因に依存する。 |
| a) the characteristics of the beam, which are: electron energy, average beam current, scan width and scan uniformity; | a) ビーム特性(電子エネルギー、平均ビーム電流、走査幅、走査均一度) |
| b) the conveyor speed; | b) コンベア速度 |
| c) the product composition and density; | c) 製品の組成と密度 |
| d) the composition, density and thickness of material between the output window and the particular portion of product; | d) 窓箔と製品の間にある物質の組成、密度、厚さ |
| e) the output window to container distance. | e) 窓箔と照射箱の距離 |
| 24. Key parameters controlled by the operator are the characteristics of the beam and the conveyor speed. | 24. 操作員によって制御される主要なパラメータは、ビーム特性とコンベア速度である。 |
| Dose Mapping | 線量分布 |
| 25. For the dose mapping procedure, dosimeters should be placed between layers of homogeneous absorber sheets making up a dummy product, or between layers of representative products of uniform density, such that at least ten measurements can be made within the maximum range of the electrons. Reference should also be made to sections 18 to 21. | 25. 線量分布測定では、線量計はダミー製品として作った均一な吸収シート層の間か、均一密度の代表的な製品の内部に配置すること。最大のエネルギーの範囲内に、少なくとも10の測定を持つようにすること。前記、又、18から21までを参照すること。 |
| 26. Irradiator parameters should be kept constant, monitored and recorded during dose mapping. The records, together with the dosimetry results and all other records generated, should be retained. | 26. 線量分布測定中は工程パラメータを一定に保持し、監視し、記録すること。線量測定結果及び習得した他の全ての記録は保存すること。 |
| Re-commissioning | 再コミッショニング |

| | |
|---|---|
| <p>27. Commissioning should be repeated if there is a change to the process or the irradiator which could affect the dose distribution to the irradiation container (e.g. change of source pencils). The extent to re-commissioning depends on the extent of the change in the irradiator or the load that has taken place. If in doubt, re-commission.</p> | <p>27. 照射箱の線量分布に影響するような工程又は照射装置の変更(例えば、線源の変更)があった場合、コミッショニングを再度実施すること。再コミッショニングの範囲は、実施した照射装置の変更の程度又は載荷の変更の程度による。疑問が生じた場合は、再度実施すること。</p> |
| <p>PREMISES</p> | <p>建物</p> |
| <p>28. Premises should be designed and operated to segregate irradiated from nonirradiated containers to avoid their cross-contamination. Where materials are handled within closed irradiation containers, it may not be necessary to segregate pharmaceutical from non-pharmaceutical materials, provided there is no risk of the former being contaminated by the latter. Any possibility of contamination of the products by radionuclide from the source must be excluded.</p> | <p>28. 建物は未照射品と照射済品の混同を防ぐためこれを隔離するように設計し、運転すること。被照射物が閉鎖された照射箱内で扱われ、非医薬品によって医薬品が汚染される危険性がない場合、必ずしもこれらを隔離する必要はない。どのような場合も、線源からの放射性物質によって製品が汚染される可能性があってはならない。</p> |
| <p>PROCESSING</p> | <p>照射工程</p> |
| <p>29. Irradiation containers should be packed in accordance with the specified loading pattern(s) established during validation.</p> | <p>29. 照射箱はバリデーションで規定した載荷形態に従って載荷すること。</p> |
| <p>30. During the process, the radiation dose to the irradiation containers should be monitored using validated dosimetry procedures. The relationship between this dose and the dose absorbed by the product inside the container must have been established during process validation and plant commissioning.</p> | <p>30. 照射中は、照射箱への線量はバリデーション実施済の線量測定手順で監視しなければならない。監視点の線量と照射箱内の製品の吸収線量との関係は、プロセスバリデーションとコミッショニング時に確定しなければならない。</p> |
| <p>31. Radiation indicators should be used as an aid to differentiating irradiated from non-irradiated containers. They should not be used as the sole means of differentiation or as an indication of satisfactory processing.</p> | <p>31. 照射済品と未照射品を識別するための補助としてCIを使用すること。インジケータを唯一の識別方法、或いは照射の適切性の指標としてはならない。</p> |
| <p>32. Processing of mixed loads of containers within the irradiation cell should only be done when it is known from commissioning trials or other evidence that the radiation dose received by individual containers remains within the limits specified.</p> | <p>32. コミッショニング或いはその他の証拠により、各照射箱が受けた照射線量が規定された範囲内であることが分かっている場合のみ、照射室内において、複数の照射箱に対する照射を行うことができる。</p> |
| <p>33. When the required radiation dose is by design given during more than one exposure or passage through the plant, this should be with the agreement of the holder of the marketing authorisation and occur within a predetermined time period. Unplanned interruptions during irradiation should be notified to the holder of the marketing authorisation if this extends the irradiation process beyond a previously agreed period.</p> | <p>33. 要求線量の照射を複数回の照射又は、照射室の通過で実施する場合は、製造販売承認保持者の合意を得、あらかじめ規定した時間内に実施しなければならない。照射中の予定外の中断により、照射工程が事前に合意した時間を超えることになる場合は、製造販売承認保持者に知らせなければならない。</p> |

| | |
|---|---|
| 34. Non-irradiated products must be segregated from irradiated products at all times. Methods or doing this include the use of radiation indicators (31.) and appropriate design of premises (28.). | 34. 未照射製品と照射済製品とは、常時隔離しておかなければならない。インジケータの利用(31)及び適切な建物の設計(28)等により行われる。 |
| Gamma irradiators | ガンマ線照射装置 |
| 35. For continuous processing modes, dosimeters should be placed so that at least two are exposed in the irradiation at all times. | 35. 連続式の照射方式では、常時、少なくとも2枚の線量計が放射線に暴露されるように配置しなければならない。 |
| 36. For batch modes, at least two dosimeters should be exposed in positions related to the minimum dose position. | 36. バッチ式の照射方式では、少なくとも2枚の線量計を最低線量と関連する場所に配置しなければならない。 |
| 37. For continuous process modes, there should be a positive indication of the correct position of the source and an interlock between source position and conveyor movement. Conveyor speed should be monitored continuously and recorded. | 37. 連続式の照射方式では、線源の適正な位置を表示し、線源とコンベア駆動とはインターロックを組まなければならない。コンベア速度を連続的に監視し、記録すること。 |
| 38. For batch process modes source movement and exposure times for each batch should be monitored and recorded. | 38. バッチ式の照射方式では、線源駆動とバッチ毎の暴露時間を監視し、記録すること。 |
| 39. For a given desired dose, the timer setting or conveyor speed requires adjustment for source decay and source additions. The period of validity of the setting or speed should be recorded and adhered to. | 39. 適正な線量を照射するために、線源の減少追加の際は、タイマーセッティングとコンベア速度を調整することが必要である。タイマーセッティングとコンベア速度の確認の有効期間は、記録し、遵守しなければならない。 |
| Electron Beam Irradiators | 電子線照射装置 |
| 40. A dosimeter should be placed on every container. | 40. 線量計は照射箱毎に設置すること。 |
| 41. There should be continuous recording of average beam current, electron energy, scan-width and conveyor speed. These variables, other than conveyor speed, need to be controlled within the defined limits established during commissioning since they are liable to instantaneous change. | 41. 平均電子流、エネルギー、走査幅及びコンベア速度は連続して記録すること。コンベア速度以外のこれらの変数は、瞬間的な変動をしやすいのでコミッショニング時に設定した限度内に制御すること。 |
| DOCUMENTATION | 文書化 |
| 42. The numbers of containers received, irradiated and dispatched should be reconciled with each other and with the associated documentation. Any discrepancy should be reported and resolved. | 42. 受領した容器の数、照射した数、出荷した数は、最終の収支が合い、関連文書と整合性がとれなければならない。不一致がある場合は報告し、解決しなければならない。 |
| 43. The irradiation plant operator should certify in writing the range of doses received by each irradiated container within a batch or delivery. | 43. 照射施設の作業者は、バッチ又は受領ロット内の、照射された箱毎の線量範囲を文書で証明しなければならない。 |
| 44. Process and control records for each irradiation batch should be checked and signed by a nominated responsible person and retained. The method and place or retention should be agreed between the plant operator and the holder of the marketing authorisation. | 44. 照射バッチ毎の工程及び制御の記録は、指定された責任者が照査し、サインし、保管しなければならない。その方法、保管場所又は保持期間は照射施設の作業者と製造販売承認保持者で合意しておかなければならない。 |

| | |
|--|--|
| <p>45. The documentation associated with the validation and commissioning of the plant should be retained for one year after the expiry date or at least five years after the release of the last product processed by the plant, whichever is the longer.</p> | <p>45. 施設のバリデーション及びコミッショニングに関連した文書は、施設で最後に照射した製品の有効期限の1年後、又は出荷判定後少なくとも5年間、どちらか長い期間保持しなければならない。</p> |
| <p>MICROBIOLOGICAL MONITORING</p> | <p>微生物学的な監視</p> |
| <p>46. Microbiological monitoring is the responsibility of the pharmaceutical manufacturer. It may include environmental monitoring where product is manufactured and pre-irradiation monitoring of the product as specified in the marketing authorisation.</p> | <p>46. 微生物学的監視は、医薬品製造業者の責任である。これには製造販売承認書に規定されているように、製品を製造する場所の環境モニタリング及び製品の照射前の監視が含まれる。</p> |

別紙(12) PIC/S GMP ガイドライン アネックス13

| 原文 | 和訳 |
|---|---|
| MANUFACTURE OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS | 治験薬の製造 |
| PRINCIPLE | 原則 |
| Investigational medicinal products should be produced in accordance with the principles and the detailed guidelines of Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. Other guidelines should be taken into account where relevant and as appropriate to the stage of development of the product. Procedures need to be flexible to provide for changes as knowledge of the process increases, and appropriate to the stage of development of the product. | 治験薬は医薬品GMPの原則と詳細ガイドラインを遵守して製造しなければならない。又、他のガイドラインを、製品の開発段階に応じ適切に考慮しなければならない。手順書については、工程の知識の積み重ねに応じた変更へ備え柔軟であること、及び製品の開発段階に適したものであることが必要である。 |
| In clinical trials there may be added risk to participating subjects compared to patients treated with marketed products. The application of GMP to the manufacture of investigational medicinal products is intended to ensure that trial subjects are not placed at risk, and that the results of clinical trials are unaffected by inadequate safety, quality or efficacy arising from unsatisfactory manufacture. Equally, it is intended to ensure that there is consistency between batches of the same investigational medicinal product used in the same or different clinical trials, and that changes during the development of an investigational medicinal product are adequately documented and justified. | 治験における被験者は、上市された医薬品で治療される患者と比較し、更なるリスクがあるかもしれない。治験薬製造にGMPを適用するのは、治験参加の被験者がリスクに曝されないこと、及び不適切な治験薬製造に起因する、安全性、品質又は薬効の問題によって治験成績が影響されないためである。又、同一或いは異なる治験で使用する治験薬のバッチ間の均一性を保証すること、そして開発段階における変更が適切に文書化され正当化されるためである。 |
| The production of investigational medicinal products involves added complexity in comparison to marketed products by virtue of the lack of fixed routines, variety of clinical trial designs, consequent packaging designs, the need, often, for randomisation and blinding and increased risk of product cross-contamination and mix up. Furthermore, there may be incomplete knowledge of the potency and toxicity of the product and a lack of full process validation, or, marketed products may be used which have been re-packaged or modified in some way. | 治験薬製造は、固定化したルーチン作業が少ないこと、多様な治験計画とそれに伴う多様な包装デザイン、無作為化と盲検化がしばしば必要であること、交差汚染と混同のリスクが高いこと、といった特性から、上市医薬品と比べてより複雑である。 又、治験薬の薬効や毒性に関する情報が不十分であることや、十分なプロセスバリデーションが行われていない可能性もある。或いは、再包装されたか、あるいは変更が加えられた上市医薬品が使用されるかもしれない。 |
| These challenges require personnel with a thorough understanding of, and training in, the application of GMP to investigational medicinal products. Co-operation is required with trial sponsors who undertake the ultimate responsibility for all aspects of the clinical trial including the quality of investigational medicinal products. | これらの課題克服には治験薬へのGMP適用を完全に理解し、訓練された従業員が必要である。また治験薬の品質を含む全ての治験関連項目について最終責任を有する治験依頼者との協同作業が必要である。 |
| The increased complexity in manufacturing operations requires a highly effective quality system. | 製造工程が(通常の上り医薬品よりも)複雑であることにより、高度に効果的な品質システムが求められる。 |
| The annex also includes guidance on ordering, shipping, and returning clinical supplies, which are at the interface with, and complementary to, guidelines on Good Clinical Practice. | 本文書は治験薬供給の発注、配送、返却に関するガイダンスを含んでおり、GCPガイドラインと相互に作用し、又補完するものである。 |
| Note | |

| | |
|---|---|
| <p>Products other than the test product, placebo or comparator may be supplied to subjects participating in a trial. Such products may be used as support or escape medication for preventative, diagnostic or therapeutic reasons and/or needed to ensure that adequate medical care is provided for the subject. They may also be used in accordance with the protocol to induce a physiological response. These products do not fall within the definition of investigational medicinal products and may be supplied by the sponsor, or the investigator. The sponsor should ensure that they are in accordance with the notification/request for authorisation to conduct the trial and that they are of appropriate quality for the purposes of the trial taking into account the source of the materials, whether or not they are the subject of a marketing authorisation and whether they have been repackaged. The advice and involvement of an Authorised Person is recommended in this task.</p> | <p>治験薬、プラセボ又は対照薬以外の製剤が治験参加の被験者へ提供されることがある。そのような製剤が、予防、診断又は治療上の理由のため、及び/又は、十分な医療ケアを被験者へ施す為、補完的あるいはエスケープ治療（治験薬による治療効果が認められなかった際の代替治療）に使用されることがある。またこれらの製剤は生理学的反応を惹き起こす為、治験実施計画書に従って使用することもある。これらの製剤は治験薬の範疇に含まれないものであり、治験依頼者又は治験担当医師によって供給されるかもしれない。治験依頼者は、それらの製剤が治験実施の許可に係る通知／要求事項に従っていること、原材料の供給元を考慮して治験の目的に照らし十分な品質を有すること、販売許可要件であるか否か、及び再包装されたものかどうか、を保証しなければならない。このような業務においては、オーソライズドパーソンによるアドバイスと参画が推奨される。</p> |
| <p>GLOSSARY</p> | <p>用語</p> |
| <p>Blinding A procedure in which one or more parties to the trial are kept unaware of the treatment assignment(s). Single-blinding usually refers to the subject(s) being unaware, and double-blinding usually refers to the subject(s), investigator(s), monitor, and, in some cases, data analyst(s) being unaware of the treatment assignment(s). In relation to an investigational medicinal product, blinding means the deliberate disguising of the identity of the product in accordance with the instructions of the sponsor. Unblinding means the disclosure of the identity of blinded products.</p> | <p>盲検(化) 一又は二当事者以上の治験関係者(団体)が治療割付けで識別できない状態をつくる方法。一重盲検は通常被験者が識別できない状態のことを指す、また二重盲検は通常被験者、治験担当医師、モニター担当者及び場合によりデータアナリストが治療割付けを識別できない状態のことを指す。治験薬に関して、盲検とは治験依頼者の指図に従い治験薬の正体を意図的に隠すことを意味する。關鍵とは隠していた治験薬が何であったかを明かすことである。</p> |
| <p>Clinical trial Any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of an investigational product(s) and/or to identify any adverse reactions to an investigational product(s), and/or to study adsorption, distribution, metabolism, and excretion of one or more investigational medicinal product(s) with the object of ascertaining its/their safety and/or efficacy.</p> | <p>治験 被験者参加による治験は、治験薬の臨床的、薬理学的作用及び/又はその他の薬力学的作用を見出すこと、又は検証すること、及び/又は治験薬の副作用を見極めること、及び/又は一種類又は二種類以上の治験薬の吸収、分布、代謝及び排泄を、有効性と安全性を確認すると共に、調査することが目的である。</p> |
| <p>Comparator product An investigational or marketed product (i.e. active control), or placebo, used as a reference in a clinical trial.</p> | <p>対照薬 治験において対照として用いる治験薬又は市販薬(すなわち活性対照)、若しくはプラセボ</p> |
| <p>Investigational medicinal product A pharmaceutical form of an active substance or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial, including a product with a marketing authorisation when used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the authorised form, or when used for an unauthorised indication, or when used to gain further information about the authorised form.</p> | <p>治験薬(製剤) 治験に供される又は対照として用いられる活性物質(原薬)又はプラセボの製剤を指す。なお、既承認製剤と異なる剤形で使用又は構成される(製剤化又は包装される)とき、又は非承認の適応症に使用されるとき、又は既承認製剤について追加情報を得るために使用されるときを含む。</p> |

| | |
|--|--|
| <p>Immediate packaging The container or other form of packaging immediately in contact with the medicinal or investigational medicinal product.</p> | <p>直接包装(一次包装) 市販用医薬品又は治験薬に直接接触する容器又は他の被包</p> |
| <p>Investigator A person responsible for the conduct of the clinical trial at a trial site. If a trial is conducted by a team of individuals at a trial site, the investigator is the responsible leader of the team and may be called the principal investigator.</p> | <p>治験担当医師 治験実施医療機関における治験実施の責任者。治験が治験実施医療機関において複数名からなるチームとして実施される場合は、治験責任医師は責任あるチームリーダーを指し、治験責任医師と呼称されることがある。</p> |
| <p>Manufacturer/importer of Investigational Medicinal Products Any holder of the authorisation to manufacture/import.</p> | <p>治験薬製造業者／治験薬輸入業者 製造／輸入の許可を保有する者</p> |
| <p>Order Instruction to process, package and/or ship a certain number of units of investigational medicinal product(s).</p> | <p>発注 ある個数の治験薬単位を加工、包装及び／又は配送する指示</p> |
| <p>Outer packaging The packaging into which the immediate container is placed.</p> | <p>外包装 直接包装として容器に入れられたものに対する外箱包装</p> |
| <p>Product Specification File A reference file containing, or referring to files containing, all the information necessary to draft the detailed written instructions on processing, packaging, quality control testing, batch release and shipping of an investigational medicinal product.</p> | <p>製品規格書 治験薬の加工、包装、品質管理試験、パッチ出荷及び配送に係る詳細記載の指図書を起案する際に必要とする全情報を含む1冊の参照ファイル、又は必要な全情報を含むファイルを参照している一冊の参照ファイル</p> |
| <p>Randomisation The process of assigning trial subjects to treatment or control groups using an element of chance to determine the assignments in order to reduce bias.</p> | <p>無作為化 バイアスを少なくするよう偶然性の要因を用い被験者を処置群又は対照群に割付けするプロセス</p> |
| <p>Randomisation Code A listing in which the treatment assigned to each subject from the randomisation process is identified.</p> | <p>無作為化コード 無作為化プロセスで各々の被験者に割付けた処置法を特定するリスト</p> |
| <p>Shipping The operation of packaging for shipment and sending of ordered medicinal products for clinical trials.</p> | <p>配送・交付 治験に際して指示を受けた治験薬の輸送と送付のための包装作業</p> |
| <p>Sponsor An individual, company, institution or organisation which takes responsibility for the initiation, management and/or financing of a clinical trial.</p> | <p>治験依頼者 治験の開始、管理及び／又は資金調達に責任を有する個人、会社、公共機関又は団体。</p> |
| <p>QUALITY MANAGEMENT</p> | <p>品質マネジメント</p> |
| <p>1. The Quality System, designed, set up and verified by the manufacturer or importer, should be described in written procedures available to the sponsor, taking into account the GMP principles and guidelines applicable to investigational medicinal products.</p> | <p>1.製造業者／輸入業者が設計、設立、検証を行う品質システムを、治験薬製造に適用されるGMP原則やガイドラインを考慮しつつ、治験依頼者が入手しうる手順書中に記載しなければならない。</p> |

| | |
|---|--|
| 2.The product specifications and manufacturing instructions may be changed during development but full control and traceability of the changes should be maintained. | 2.製品規格と製造指図は開発過程を通じて変更可能であるが、変更は完全に管理し、トレーサビリティを確保しなければならない。 |
| PERSONNEL | 人員 |
| 3. All personnel involved with investigational medicinal products should be appropriately trained in the requirements specific to these types of product. | 3. 治験薬関連業務に従事する全従業員は、製品(治験薬)の種類に応じて適切な訓練を受けなければならない。 |
| 4. The Authorised Person should in particular be responsible for ensuring that there are systems in place that meet the requirements of this Annex and should therefore have a broad knowledge of pharmaceutical development and clinical trial processes. Guidance for the Authorised Person in connection with the certification of investigational medicinal products is given in paragraphs 38 to 41. | 4. 責任者は特に、本文書の要求事項に適合する品質システムを保証する責任があり、そのため医薬品開発と治験プロセスに幅広い知識を持たねばならない。治験薬出荷証明書に係るオーソライズドパーソンのためのガイダンスについては38-41項に後述する。 |
| PREMISES AND EQUIPMENT | 建物及び設備 |
| 5. The toxicity, potency and sensitising potential may not be fully understood for investigational medicinal products and this reinforces the need to minimise all risks of cross-contamination. The design of equipment and premises, inspection / test methods and acceptance limits to be used after cleaning should reflect the nature of these risks. Consideration should be given to campaign working where appropriate. Account should be taken of the solubility of the product in decisions about the choice of cleaning solvent. | 5. 治験薬の毒性、効能、感作性は完全に解明されておらず、そのため交叉汚染の全リスクを最小化することがより必要になる。設備や建物の設計、検査や試験方法及び洗浄後における許容限界についてはこれらリスクの特性を反映させなければならない。キャンペーン製造については、適切な場合、考慮しなければならない。洗浄溶剤の選択に際しては治験薬の溶解性について考慮しなければならない。 |
| DOCUMENTATION | 文書化 |
| Specifications and instructions | 規格及び指図書 |
| 6. Specifications (for starting materials, primary packaging materials, intermediate, bulk products and finished products), manufacturing formulae and processing and packaging instructions should be as comprehensive as possible given the current state of knowledge. They should be periodically re-assessed during development and updated as necessary. Each new version should take into account the latest data, current technology used, regulatory and pharmacopoeial requirements, and should allow traceability to the previous document. Any changes should be carried out according to a written procedure, which should address any implications for product quality such as stability and bio equivalence. | 6. 規格(原料、一次包装材料、中間製品及びバルク製品ならびに最終製品)、製造処方、工程指図及び包装指図にはできる限り包括的に最新情報を盛り込まなければならない。これらの文書は開発期間を通じて定期的に見直し必要に応じて最新版とすべきである。各々の最新版は最新データ、最新の技術、及び法規制及び薬局方上の要求を考慮に入れて作成し、前版のトレーサビリティを確保すべきである。いかなる変更も手順書に従って行い、手順書には安定性や生物学的同等性のような治験薬の品質に関する事項を含めなければならない。 |
| 7. Rationales for changes should be recorded and the consequences of a change on product quality and on any on-going clinical trials should be investigated and documented. | 7. 変更の理由は記録し、変更が治験薬の品質と進行中の治験に及ぼした影響は調査し記録しなければならない。 |
| Order | 発注 |

| | |
|---|---|
| <p>8. The order should request the processing and/or packaging of a certain number of units and/or their shipping and be given by or on behalf of the sponsor to the manufacturer. It should be in writing (though it may be transmitted by electronic means), and precise enough to avoid any ambiguity. It should be formally authorised and refer to the Product Specification File and the relevant clinical trial protocol as appropriate.</p> | <p>8. 発注はいくつかの単位の製造、包装及び／又はその配送を要求するものであり、治験依頼者又はその代理人によって治験薬製造業者に対してなされなければならない。発注は文書によって行われ(電子的な手段による伝達も許される)不明瞭さを避ける為、正確に詳細に記述しなければならない。発注は正式に承認を受け、製品規格書及び治験実施計画書を適切に参照しなければならない。</p> |
| <p>Product specification file</p> | <p>製品規格書</p> |
| <p>9. The Product Specification File (see glossary) should be continually updated as development of the product proceeds, ensuring appropriate traceability to the previous versions. It should include, or refer to, the following documents:</p> | <p>9. 製品規格書(用語集参照)は製品の開発段階に応じ、前版の追跡可能性を適切に確保しつつ、絶えず最新版としなければならない。製品規格書は下記の文書を含むか、或いはそれらを参照しなければならない。</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Specifications and analytical methods for starting materials, packaging materials, intermediate, bulk and finished product. | <ul style="list-style-type: none"> • 出発原料、包装資材、中間製品、バルク製品並びに最終製品に関する規格と分析方法 |
| <ul style="list-style-type: none"> • Manufacturing methods. | <ul style="list-style-type: none"> • 製造方法 |
| <ul style="list-style-type: none"> • In-process testing and methods. | <ul style="list-style-type: none"> • 工程内試験とその方法 |
| <ul style="list-style-type: none"> • Approved label copy. | <ul style="list-style-type: none"> • 承認された表示ラベルのコピー |
| <ul style="list-style-type: none"> • Relevant clinical trial protocols and randomisation codes, as appropriate. | <ul style="list-style-type: none"> • 関連する治験実施計画書と無作為化コード(該当する場合) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Relevant technical agreements with contract givers, as appropriate. | <ul style="list-style-type: none"> • 必要に応じた、委託者との技術面での取り決め書 |
| <ul style="list-style-type: none"> • Stability data. | <ul style="list-style-type: none"> • 安定性データ |
| <ul style="list-style-type: none"> • Storage and shipment conditions. | <ul style="list-style-type: none"> • 保管及び配送条件 |
| <p>The above listing is not intended to be exclusive or exhaustive. The contents will vary depending on the product and stage of development. The information should form the basis for assessment of the suitability for certification and release of a particular batch by the Authorised Person and should therefore be accessible to him/her. Where different manufacturing steps are carried out at different locations under the responsibility of different Authorised Persons, it is acceptable to maintain separate files limited to information of relevance to the activities at the respective locations.</p> | <p>上記のリストは、記載項目に限定する、或いは全てを網羅しているものではない。記載内容は製品や開発段階に応じて変化するであろう。これらの情報は、オーソライズドパーソンによる特定のバッチの証明や出荷可否判定の適切性評価の基礎をなすべきである。そのため、オーソライズドパーソンにとってアクセス可能なものであるべきである。異なった製造工程が異なった場所で異なったオーソライズドパーソンの責任の下に実施されるとき、それぞれの場所で実施される活動に関連する情報に限定した分離ファイルを持つことは容認される。</p> |
| <p>Manufacturing Formulae and Processing Instructions</p> | <p>製造処方及び工程指図書</p> |
| <p>10. For every manufacturing operation or supply there should be clear and adequate written instructions and written records. Where an operation is not repetitive it may not be necessary to produce Master Formulae and Processing Instructions. Records are particularly important for the preparation of the final version of the documents to be used in routine manufacture once the marketing authorisation is granted.</p> | <p>10. 全ての製造作業と供給について明確で適切な文書化された指図書及び記録書が必要である。製造作業が繰り返行われない場合、標準処方及び工程指図書を作成する必要はないであろう。販売承認が得られた際は、定常製造用にこれらの文書の最終版を作成するため、これらの記録が特に重要である。</p> |

| | |
|--|---|
| 11. The information in the Product Specification File should be used to produce the detailed written instructions on processing, packaging, quality control testing, storage conditions and shipping. | 11. 製品規格書内の情報は、工程、包装、品質管理試験、保管条件、配送に係る詳細な指図書を作成する為に使用しなければならない。 |
| Packaging Instructions | 包装指図 |
| 12. Investigational medicinal products are normally packed in an individual way for each subject included in the clinical trial. The number of units to be packaged should be specified prior to the start of the packaging operations, including units necessary for carrying out quality control and any retention samples to be kept. Sufficient reconciliations should take place to ensure the correct quantity of each product required has been accounted for at each stage of processing. | 12. 治験薬は臨床試験に参加するそれぞれの被験者用に通常個別に包装される。包装単位数は、品質管理を行う為に必要な数及び保管用サンプルを考慮して、包装開始前に特定しなければならない。工程の各段階で各製品の正確な必要数が満たされるよう、十分な収支照合作業を実施しなければならない。 |
| Processing, testing and packaging batch records | 工程、試験、包装バッチ記録 |
| 13. Batch records should be kept in sufficient detail for the sequence of operations to be accurately determined. These records should contain any relevant remarks which justify the procedures used and any changes made, enhance knowledge of the product and develop the manufacturing operations. | 13. バッチ記録は、一連の工程が正確にわかるよう、詳細に記述しておかなければならない。バッチ記録には、使用した手順と変更された事項に対しての妥当性を示し、また治験薬に関する知識を増し、製造操作法の開発に寄与するような関連所見も記録しておかなければならない。 |
| 14. Batch manufacturing records should be retained at least for the periods specified in relevant regulations. | 14. バッチ製造記録は関連する規制に規定されている期間は少なくとも保管しなければならない。 |
| PRODUCTION | 製造 |
| Packaging materials | 包装資材 |
| 15. Specifications and quality control checks should include measures to guard against unintentional unblinding due to changes in appearance between different batches of packaging materials. | 15. 規格及び品質管理の確認においては、包装資材のバッチ間の外観上に変化が生じることにより、意図せず、盲検の中身が開示されてしまうことを防止する為の対策を実施しなければならない。 |
| Manufacturing operations | 製造作業 |
| 16. During development critical parameters should be identified and in-process controls primarily used to control the process. Provisional production parameters and in-process controls may be deduced from prior experience, including that gained from earlier development work. Careful consideration by key personnel is called for in order to formulate the necessary instructions and to adapt them continually to the experience gained in production. Parameters identified and controlled should be justifiable based on knowledge available at the time. | 16. 開発期間中に重要パラメータと、工程内管理において主に使用される工程管理パラメータを特定しなければならない。暫定的な製造パラメータと工程内管理は、より早期の開発業務から得られたものを含め、従前の経験から推定できるであろう。必要な指図を処方化し、製造時に得られる経験に対応して継続的に適応させていく為には、主要担当者による注意深い考察が求められる。特定され、管理されたパラメータは、その時点での知識に基づき正当化されなければならない。 |

| | |
|---|---|
| <p>17. Production processes for investigational medicinal products are not expected to be validated to the extent necessary for routine production but premises and equipment are expected to be validated. For sterile products, the validation of sterilising processes should be of the same standard as for products authorised for marketing. Likewise, when required, virus inactivation/removal and that of other impurities of biological origin should be demonstrated, to assure the safety of biotechnologically derived products, by following the scientific principles and techniques defined in the available guidance in this area.</p> | <p>17. 治験薬の製造プロセスについては、定常製造で求められる範囲までバリデーションを実施する必要はないが、構造と設備についてはバリデーションを実施することが期待される。無菌製品に対する滅菌工程のバリデーションについては市販の既承認製品と同レベルの基準で実施されるべきである。同様に、必要であれば、ウイルスの不活性化／除去及び生物起源の他の不純物の不活性化／除去が、バイオテクノロジー応用治験薬の安全性を保証するために、この分野のガイダンスに示されている科学的原理や技術に従って実証されなければならない。</p> |
| <p>18. Validation of aseptic processes presents special problems when the batch size is small; in these cases the number of units filled may be the maximum number filled in production. If practicable, and otherwise consistent with simulating the process, a larger number of units should be filled with media to provide greater confidence in the results obtained. Filling and sealing is often a manual or semi-automated operation presenting great challenges to sterility so enhanced attention should be given to operator training, and validating the aseptic technique of individual operators.</p> | <p>18. バッチサイズが小さいとき、無菌工程のバリデーションには特有の問題がある。この場合、培地充てん単位数は治験薬製造での最大充てん数でも良い。もし、実行可能であり、それ以外の点ではそのプロセスをシミュレートできるのであれば、より正確な結果を得るために、より多数の培地充てん単位で実施すべきである。充てんと熔封については、しばしば無菌性を保証する為により大きな努力を必要とする手作業あるいは半自動作業で実施されることから、従業員の訓練及び各々の従業員の無菌技術のバリデーションを行うことに、大きな注意を払わなければならない。</p> |
| <p>Principles applicable to comparator product</p> | <p>対照薬の原則</p> |
| <p>19. If a product is modified, data should be available (e.g. stability, comparative dissolution, bioavailability) to demonstrate that these changes do not significantly alter the original quality characteristics of the product.</p> | <p>19. 対照薬に変更を加える場合には、これらの変更によって対照薬の元の性質が大きく変化しないことを実証するデータ(例えば、安定性、比較溶出試験、バイオアベイラビリティ)を入手しなければならない。</p> |
| <p>20. The expiry date stated for the comparator product in its original packaging might not be applicable to the product where it has been repackaged in a different container that may not offer equivalent protection, or be compatible with the product. A suitable use-by date, taking into account the nature of the product, the characteristics of the container and the storage conditions to which the article may be subjected, should be determined by or on behalf of the sponsor. Such a date should be justified and must not be later than the expiry date of the original package. There should be compatibility of expiry dating and clinical trial duration.</p> | <p>20. 対照薬の元の包装に記載されている有効期限は、同等の保護機能を有しないか、当該製品に適合性がない可能性のある他の容器へ再包装された場合には適用できない。適切な使用期限は、対照薬の性質、容器特性及びその製品が置かれるであろう保管条件を考慮し、治験依頼者又はその代理人が決定しなければならない。この期限は正当化しなければならない。又元の包装の有効期限を越えてはならない。有効期限と治験実施期間との間には整合性がなければならない。</p> |
| <p>Blinding operations</p> | <p>盲検化</p> |
| <p>21. Where products are blinded, system should be in place to ensure that the blind is achieved and maintained while allowing for identification of “blinded” products when necessary, including the batch numbers of the products before the blinding operation. Rapid identification of product should also be possible in an emergency.</p> | <p>21. 治験薬の盲検化の際、盲検化が達成維持されていること一方で、必要であれば盲検前の治験薬バッチ番号を含めて“盲検化”治験薬の特定(実薬、プラセボ、対照薬のいずれか)ができることを保証するためのシステムを整備すべきである。緊急時においては治験薬の特定がすぐにできるようにしておくべきである。</p> |
| <p>Randomisation code</p> | <p>無作為化コード</p> |

| | |
|--|---|
| 22. Procedures should describe the generation, security, distribution, handling and retention of any randomisation code used for packaging investigational products, and code-break mechanisms. Appropriate records should be maintained. | 22. 手順書は、治験薬の包装に用いる無作為化コードの作成、機密保持、配布、取り扱い、保管に関して、及び無作為化コードの解除方法に関して記載しなければならない。適切な記録を作成し、保管しなければならない。 |
| Packaging | 包装 |
| 23. During packaging of investigational medicinal products, it may be necessary to handle different products on the same packaging line at the same time. The risk of product mix up must be minimised by using appropriate procedures and/or, specialised equipment as appropriate and relevant staff training. | 23. 治験薬の包装作業において、同時刻に同じ包装ラインで異なった製品を取り扱うことが必要かもしれない。そのような場合、製品を混同するリスクを、適切な手順及び/又は、必要であれば特別な設備、そして関係従業員への適切な訓練によって最小限にしなければならない。 |
| 24. Packaging and labelling of investigational medicinal products are likely to be more complex and more liable to errors (which are also harder to detect) than for marketed products, particularly when “blinded” products with similar appearance are used. Precautions against mis-labelling such as label reconciliation, line clearance, in-process control checks by appropriately trained staff should accordingly be intensified. | 24. 治験薬の包装とラベル表示は市販製品に比べて複雑で過誤を起こし易い。(そして過誤を検出することは、通常の製品と比較してより困難である。)特に外観が類似している“盲検化”治験薬を使用するとき、それがいえる。そのため、適切に訓練された従業員によるラベル照合、ラインクリアランス、工程内管理チェックのような、ラベル誤貼付に対する予防措置を強化しなければならない。 |
| 25. The packaging must ensure that the investigational medicinal product remains in good condition during transport and storage at intermediate destinations. Any opening or tampering of the outer packaging during transport should be readily discernible. | 25. 包装は、治験薬が中間目的地において輸送と保管を通じて良好な条件下に置かれていることを保証するものでなければならない。輸送中に外包装の開封や改ざんが加えられているかが容易に識別できるようにしなければならない。 |
| Labelling | ラベリング |
| 26. Table 1 summarises the contents of Articles 26-30 that follow. The following information should be included on labels, unless its absence can be justified, e.g. use of a centralised electronic randomisation system: | 26. 表1には後述する26-30項の記載内容をまとめた。ラベル表示しないことが正当化できない限り(例えば中央電子化盲検化システムの使用)、下記の情報をラベルに表示しなければならない。 |
| (a) name, address and telephone number of the sponsor, contract research organisation or investigator (the main contact for information on the product, clinical trial and emergency unblinding); | (a) 治験依頼者、医薬品開発業務受託機関(CRO)又は治験担当医師の名称、住所、電話番号(治験薬と治験に関する情報及び緊急時の盲検關鍵の主連絡先) |
| (b) pharmaceutical dosage form, route of administration, quantity of dosage units, and in the case of open trials, the name/identifier and strength/potency; | (b) 剤形、投与経路、投与単位の量、オープン試験の場合には治験薬の名称/製品識別及び含量/力価 |
| (c) the batch and/or code number to identify the contents and packaging operation; | (c) 中身と包装作業を特定するためのバッチ及び/又はコード番号 |
| (d) a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere; | (d) 治験の識別を可能にする治験照合コード、治験場所、治験担当医師及び治験依頼者(他に記載がない場合) |
| (e) the trial subject identification number/treatment number and where relevant, the visit number; | (e) 被験者識別番号/治療番号、該当する場合は通院番号 |

| | |
|---|---|
| (f) the name of the investigator (if not included in (a) or (d)); | (f) 治験担当医師の名称((a)、(d)項に含まれない場合) |
| (g) directions for use (reference may be made to a leaflet or other explanatory document intended for the trial subject or person administering the product); | (g) 投薬使用法(被験者又は治験薬を投与する者用に用意された小冊子や他の説明書を参照しても良い) |
| (h) "For clinical trial use only" or similar wording; | (h) 「治験用に限る」又は類似の表示 |
| (i) the storage conditions; | (i) 保管条件 |
| (j) period of use (use-by date, expiry date or re-test date as applicable), in month/year format and in a manner that avoids any ambiguity. | (j) 使用期間(使用期限、有効期限又は必要に応じて再試験日)、月/年形式及び曖昧さを回避する形式で |
| (k) "keep out of reach of children" except when the product is for use in trials where the product is not taken home by subjects. | (k) 「子供の手の届かない場所に置くこと」の記載、但し治験薬を被験者が自宅に持ち帰らない治験の場合は除く |
| 27. The address and telephone number of the main contact for information on the product, clinical trial and for emergency unblinding need not appear on the label where the subject has been given a leaflet or card which provides these details and has been instructed to keep this in their possession at all times. | 27. 治験薬と治験に関する、及び緊急時の盲検開鍵に関する主連絡先の住所や電話番号は、被験者がこれらが記述された小冊子やカードの提供を受け、常時携帯するよう指図されている場合においては、ラベル上に表示する必要はない。 |
| 28. Particulars should appear in the official language(s) of the country in which the investigational medicinal product is to be used. The particulars listed in Article 26 should appear on the immediate container and on the outer packaging (except for immediate containers in the cases described in Articles 29 and 30). The requirements with respect to the contents of the label on the immediate container and outer packaging are summarised in Table 1. Other languages may be included. | 28. 詳細説明は治験薬を使用する国の公用語で記載しなければならない。26項に列挙した詳細説明は直接容器及び外包装に表示しなければならない。(29、30項で後述する直接容器を除く)。直接容器及び外包装にラベル表示する記載内容に係る要求事項は表1にまとめた。他の言語での記載を追加してもよい。 |
| 29. When the product is to be provided to the trial subject or the person administering the medication within a immediate container together with outer packaging that is intended to remain together, and the outer packaging carries the particulars listed in Paragraph 26, the following information should be included on the label of the immediate container (or any sealed dosing device that contains the immediate container): | 29. 製品が、被験者又は治験薬を投与する者に外包装と離せないようになっている直接包装で供給され、外包装に26項で列挙した事項が記載されている場合は、以下に示す情報を直接容器のラベル(又は直接容器を包含している密封した投与医療用具)に表示しなければならない。 |
| (a) name of sponsor, contract research organisation or investigator; | (a) 治験依頼者、医薬品開発業務受託機関又は治験担当医師の名前 |
| (b) pharmaceutical dosage form, route of administration (may be excluded for oral solid dose forms), quantity of dosage units and in the case of open label trials, the name/identifier and strength/potency; | (b) 剤形、投与経路(経口固形製剤では除外可)、投与単位の量、オープン試験の場合には治験薬の名称/製品標識、及び含量/力価 |
| (c) batch and/or code number to identify the contents and packaging operation; | (c) 中身と包装工程を特定できるバッチ及び/又はコード番号 |

| | |
|---|--|
| (d) a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere; | (d) 治験の識別を可能にする治験照合コード、治験場所、治験担当医師及び治験依頼者(他に記載がない場合) |
| (e) the trial subject identification number/treatment number and where relevant, the visit number. | (e) 被験者識別番号/治療番号、該当する場合は通院番号 |
| 30. If the immediate container takes the form of blister packs or small units such as ampoules on which the particulars required in Paragraph 26 cannot be displayed, outer packaging should be provided bearing a label with those particulars. The immediate container should nevertheless contain the following: | 30. もし直接包装がブリスター包装(日本では通常PTP包装)或いは26項で要求事項が表示できないアンプルのような小さい包装単位となる場合、二次包装には詳細説明を記載したラベル表示を行わなければならない。その場合も、一次包装には以下の事項を表示しなければならない。 |
| (a) name of sponsor, contract research organisation or investigator; | (a) 治験依頼者、医薬品開発業務受託機関又は治験担当医師の名前 |
| (b) route of administration (may be excluded for oral solid dose forms) and in the case of open label trials, the name/identifier and strength/potency; | (b) 投与経路(経口固形製剤では除外可)、及びオープン試験の場合には治験薬の名称/製品標識、含量/力価 |
| (c) batch and/or code number to identify the contents and packaging operation; | (c) 内容と包装工程を特定できるバッチないしコード番号 |
| (d) a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere; | (d) 治験の識別を可能にする治験照合コード、治験場所、治験担当医師、治験依頼者(他に記載がない場合) |
| (e) the trial subject identification number/treatment number and where relevant, the visit number; | (e) 被験者識別番号/治療番号、該当する場合通院番号 |
| 31. Symbols or pictograms may be included to clarify certain information mentioned above. Additional information, warnings and/or handling instructions may be displayed. | 31. 上記のある一定の情報を明瞭にする為、記号、符号や絵文字を併せて使用してよい。警告ないし取扱い上の注意といった追加情報を表示してもよい。 |
| 32. For clinical trials with the characteristics the following particulars should be added to the original container but should not obscure the original labelling: | 32. 一定の治験に際しては、下記に示す事項を元の容器に、元のラベル表示を不明瞭にしない方法で、追加しなければならない。 |
| i) name of sponsor, contract research organisation or investigator; | i) 治験依頼者、医薬品開発業務受託機関、治験担当医師の名前 |
| ii) trial reference code allowing identification of the trial site, investigator and trial subject. | ii) 治験場所、治験担当医師、被験者の同定を可能にする治験照合コード、 |

| | |
|--|--|
| <p>33. If it becomes necessary to change the use-by date, an additional label should be affixed to the investigational medicinal product. This additional label should state the new use-by date and repeat the batch and repeat the batch number. It may be superimposed on the old use-by date, but for quality control reasons, not on the original batch number. This operation should be performed at an appropriately authorised manufacturing site. However, when justified, it may be performed at the investigational site by or under the supervision of the clinical trial site pharmacist, or other health care professional in accordance with national regulations. Where this is not possible, it may be performed by the clinical trial monitor(s) who should be appropriately trained. The operation should be performed in accordance with GMP principles, specific and standard operating procedures and under contract, if applicable, and should be checked by a second person. This additional labelling should be properly documented in both the trial documentation and in the batch records.</p> | <p>33. 使用期限を変更する必要がある場合には、追加のラベルを治験薬に貼付しなければならない。この追加ラベルには新しい使用期限を表示しバッチ番号を繰り返し表示しなければならない。品質管理上の理由から、元のバッチ番号の上でなく、旧使用期限の上に重ねられる。この作業は認定された製造所で実施しなければならない。しかし正当な理由がある場合には、治験施設で治験実施医療機関の薬剤師若しくは他の医療専門家により、又はその監督の下、国の法規制を遵守し実施してもよい。これが不可能なとき、適切に訓練された治験モニター担当者によって実施してもよい。この作業はGMP原則、特定及び標準SOPに従って、委託契約の下(該当する場合)実施し、そして当事者以外の人物がチェックしなければならない。この追加ラベル表示作業は治験文書とバッチ記録の両方に正確に記録しなければならない。</p> |
| <p>QUALITY CONTROL</p> | <p>品質管理</p> |
| <p>34. As processes may not be standardised or fully validated, testing tasks on more importance in ensuring that each batch meets its specification.</p> | <p>34. 治験薬に係るプロセスは標準化されておらず、完全にバリデーションが実施されていないことから、各々のバッチが規格に適合していることを保証する上で試験検査がより重要になる。</p> |
| <p>35. Quality control should be performed in accordance with the Product Specification File and in accordance with the required information. Verification of the effectiveness of blinding should be performed and recorded.</p> | <p>35. 品質管理は製品規格書及び通知要件を遵守して実施すべきである。盲検が守られ有効であった旨の確認を実施し記録しなければならない。</p> |
| <p>36. Samples of each batch of investigational medicinal product, including blinded product should be retained for the required periods.</p> | <p>36. 盲検化された製品を含めて、治験薬の各バッチのサンプルについては、必要な期間保管しなければならない。</p> |
| <p>37. Consideration should be given to retaining samples from each packaging run/trial period until the clinical report has been prepared to enable confirmation of product identity in the event of, and as part of an investigation into inconsistent trial results.</p> | <p>37. 矛盾する治験結果が生じた場合、治験薬の同一性を確認するため、治験総括報告書が作成完了するまでの間、各包装工程実施毎/治験期間毎のサンプルを保管しておくことを考慮しなければならない。</p> |
| <p>RELEASE OF BATCHS</p> | <p>バッチリリース</p> |
| <p>38. Release of investigational medicinal products (see paragraph43) should not occur until after the Authorised Person has certified that the relevant requirements have been met (see paragraph 39). The Authorised Person should take into account the elements listed in paragraph 40 as appropriate.</p> | <p>38. 治験薬の出荷可否判定(43項参照)は、オーソライズドパーソンが関連する規制要件に適合した(39条参照)ことを証明するまでは行われなければならないこと。オーソライズドパーソンは後述の40項に列挙される要因を適切に考慮しなければならない。</p> |
| <p>39. —</p> | <p>39. 規定なし</p> |
| <p>40. Assessment of each batch for certification prior to release may include as appropriate:</p> | <p>40. 出荷判定に先立つ各バッチの評価は必要に応じ以下の事項を含む:</p> |

| | |
|---|--|
| batch records, including control reports, in-process test reports and release reports demonstrating compliance with the product specification file, the order, protocol and randomisation code. These records should include all deviations or planned changes, and any consequent additional checks or tests, and should be completed and endorsed by the staff authorised to do so according to the quality system; | 試験検査報告、工程内試験報告、及び製品規格書、発注書、治験実施計画書と無作為化コードに適合したことを示す出荷可否判定報告を含むバッチ記録。これらの記録には全ての逸脱、又は計画的な変更、及びその後の追加チェック又は試験検査を含めなければならない。これらの記録は品質システムに従って出荷可否判定の業務を行うことを任じられた者が完成し、承認しなければならない。; |
| production conditions; | 製造条件; |
| the validation status of facilities, processes and methods; | 設備、工程及び方法のバリデーション状況; |
| examination of finished packs; | 最終包装品の試験検査; |
| where relevant, the results of any analyses or tests performed after importation; | 該当する場合、輸入後に実施する分析又は試験検査の結果; |
| stability reports; | 安定性報告書; |
| the source and verification of conditions of storage and shipment; | 保管及び配送条件の根拠と検証; |
| audit reports concerning the quality system of the manufacturer; | 製造業者の品質システムに関する監査報告; |
| Documents certifying that the manufacturer is authorised to manufacture investigational medicinal products or comparators for export by the appropriate authorities in the country of export; | 製造業者が輸出に係る治験薬又は対照薬を製造することを輸出国の適切な所管当局が承認したことを証明する文書; |
| where relevant, regulatory requirements for marketing authorisation, GMP standards applicable and any official verification of GMP compliance; | 該当する場合、販売許可のための行政上の要求事項、適用されるGMP基準及びGMP適合性の公式証明書; |
| all other factors of which the QP is aware that are relevant to the quality of the batch. | オーソライズドパーソンが認識しているバッチの品質に係る他の全ての要因 |
| The relevance of the above elements is affected by the country of origin of the product, the manufacturer, and the marketed status of the product (with or without a marketing authorisation, in the EU or in a third country) and its phase of development. | 上記した要因相互の関連性は治験薬等の原製造国、製造業者、製品の市販状況(販売許可書の有無、EU内か又は第三国か)とその開発段階によって影響を受ける。 |
| The sponsor should ensure that the elements taken into account by the Authorised Person when certifying the batch are consistent with the required information. See section 44. | 治験依頼者は、バッチを保証する際にオーソライズドパーソンが考慮している事項が、必要とされる要件と矛盾がないことを、確認しなければならない。44項参照。 |
| 41. Where investigational medicinal products are manufactured and packaged at different sites under the supervision of different Authorised Persons, recommendations should be followed as applicable. | 41. 治験薬が異なる場所かつ異なるオーソライズドパーソンの監督下で製造、包装されるとき、該当する場合には勧告に従わなければならない。 |

| | |
|--|---|
| <p>42. Where, permitted in accordance with local regulations, packaging or labelling is carried out at the investigator site by, or under the supervision of a clinical trials pharmacist, or other health care professional as allowed in those regulations, the Authorised Person is not required to certify the activity in question. The sponsor is nevertheless responsible for ensuring that the activity is adequately documented and carried out in accordance with the principles of GMP and should seek the advice of the Authorised Person in this regard.</p> | <p>42. 地域の法規制によって許可されている場合、包装作業又はラベル表示作業が治験担当医師の施設で治験実施医療機関の薬剤師によるか又はその監督下に、若しくは法規制で許可されている範囲内において他の医療従事者によって実施されるとき、オーソライズドパーソンがこれらの業務活動を保証することは要求されない。しかし、治験依頼者は、これらの業務活動が適切に文書化されGMP原則に適合していることを確認する責任があり、この点に関するオーソライズドパーソンによるアドバイスを求めなければならない。</p> |
| <p>SHIPPING</p> | <p>配送</p> |
| <p>43. Shipping of investigational products should be conducted according to instructions given by or on behalf of the sponsor in the shipping order.</p> | <p>43. 治験薬の配送は、発注書において治験依頼者又はその代理人によって記載された指図に従って行わなければならない。</p> |
| <p>44. Investigational medicinal products should remain under the control of the Sponsor until after completion of a two-step release procedure: certification by the Authorised Person; and release following fulfillment of the relevant requirements. The sponsor should ensure that these are consistent with the details actually considered by the Authorised Person. Both releases should be recorded and retained in the relevant trial files held by or on behalf of the sponsor.</p> | <p>44. 治験薬は2段階の出荷可否判定の手順が完了するまでの期間、治験依頼者の管理下に保管しておかなければならない。①オーソライズドパーソンによる証明及び②関連要件の充足後の出荷可否判定。治験依頼者は、これらがオーソライズドパーソンにが実際に必要と考えている詳細な項目と一致することを確認しなければならない。2段階の出荷については、治験依頼者又は代理人により関連する治験ファイル内に記録し、保管しなければならない。</p> |
| <p>45. De-coding arrangements should be available to the appropriate responsible personnel before investigational medicinal products are shipped to the investigator site.</p> | <p>45. コード解読の取り決めは、治験薬が治験実施医療機関へ配送される前には然るべき責任者が利用できるようにしなければならない。</p> |
| <p>46. A detailed inventory of the shipments made by the manufacturer or importer should be maintained. It should particularly mention the addressees' identification.</p> | <p>46. 製造業者又は輸入業者が作成した配送の目録の詳細を保管しなければならない。特に受取人の特定について記載しなければならない。</p> |
| <p>47. Transfers of investigational medicinal products from one trial site to another should remain the exception. Such transfers should be covered by standard operating procedures. The product history while outside of the control of the manufacturer, through for example, trial monitoring reports and records of storage conditions at the original trial site should be reviewed as part of the assessment of the product's suitability for transfer and the advice of the Authorised Person should be sought. The product should be returned to the manufacturer, or another authorised manufacturer for re-labelling, if necessary, and certification by a Authorised Person. Records should be retained and full traceability ensured.</p> | <p>47. ある治験施設から他の施設へ治験薬を移動することは例外的な措置としなければならない。この移動は手順書に従って実施しなければならない。治験薬が製造業者の管理外にある間の履歴を、例えば治験モニター報告や元の治験実施医療機関での保管条件記録に基づき、移動に関する治験薬の適合性評価の一環として確認しなければならない。またオーソライズドパーソンによるアドバイスを求めなければならない。治験薬は、製造業者又は他の認証された製造業者に再ラベルの為返却されなければならない。又必要な場合、オーソライズドパーソンによる確認がされなければならない。記録を保管し、完全な遡及性を確保しなければならない。</p> |
| <p>COMPLAINTS</p> | <p>苦情</p> |

| | |
|---|---|
| <p>48. The conclusions of any investigation carried out in relation to a complaint which could arise from the quality of the product should be discussed between the manufacturer or importer and the sponsor (if different). This should involve the Authorised Person and those responsible for the relevant clinical trial in order to assess any potential impact on the trial, product development and on subjects.</p> | <p>48. 治験薬の品質に関連する苦情の調査の結果は、製造業者又は輸入業者及び治験依頼者(異なっている場合)間で協議しなければならない。この協議には、治験、製品開発及び被験者に対する潜在的な影響を評価する為、オーソライズドパーソンと当該治験の責任者が参加しなければならない。</p> |
| <p>RECALLS AND RETURNS</p> | <p>回収と返却</p> |
| <p>Recalls</p> | <p>回収</p> |
| <p>49. Procedures for retrieving investigational medicinal products and documenting this retrieval should be agreed by the sponsor, in collaboration with the manufacturer or importer where different. The investigator and monitor need to understand their obligations under the retrieval procedure.</p> | <p>49. 治験薬の回収とその回収についての文書化に関する手順書は、製造業者又は輸入業者(異なっている場合)と協力して、治験依頼者を取り決めなければならない。治験担当医師とモニター担当者は回収作業下におけるそれぞれの責務を理解する必要がある。</p> |
| <p>50. The Sponsor should ensure that the supplier of any comparator or other medication to be used in a clinical trial has a system for communicating to the Sponsor the need to recall any product supplied.</p> | <p>50. 治験依頼者は、治験に使用する対照薬又は他の医薬品の供給者が製品回収の必要性に関して治験依頼者に連絡できるシステムを持っていることを確認しなければならない。</p> |
| <p>Returns</p> | <p>返却</p> |
| <p>51. Investigational medicinal products should be returned on agreed conditions defined by the sponsor, specified in approved written procedures.</p> | <p>51. 治験薬は、承認された手順書中に規定されている治験依頼者が規定し、合意された条件の下、返却されなければならない。</p> |
| <p>52. Returned investigational medicinal products should be clearly identified and stored in an appropriately controlled, dedicated area. Inventory records of the returned medicinal products should be kept.</p> | <p>52. 返却された治験薬は明確に識別され、適切に管理されている専用保管区域内で保管しなければならない。返却治験薬の在庫目録を保管しなければならない。</p> |
| <p>DESTRUCTION</p> | <p>廃棄</p> |
| <p>53. The Sponsor is responsible for the destruction of unused and/or returned investigational medicinal products. Investigational medicinal products should therefore not be destroyed without prior written authorisation by the Sponsor.</p> | <p>53. 治験依頼者は、未使用及び/又は返却治験薬の廃棄に責任を有する。そのため治験依頼者が前もって承認した文書なしに治験薬を廃棄してはならない。</p> |
| <p>54. The delivered, used and recovered quantities of product should be recorded, reconciled and verified by or on behalf of the sponsor for each trial site and each trial period. Destruction of unused investigational medicinal products should be carried out for a given trial site or a given trial period only after any discrepancies have been investigated and satisfactorily explained and the reconciliation has been accepted. Recording of destruction operations should be carried out in such a manner that all operations may be accounted for. The records should be kept by the Sponsor.</p> | <p>54. 配送、使用、回収された治験薬量は、各々の治験実施医療機関毎、そして各治験期間毎に、治験依頼者又はその代理人が記録し照合し検証しなければならない。未使用治験薬の破壊処分は、不一致を調査し、満足のいく説明があり、照合が確認された後にはじめて当該治験実施医療機関において又は当該治験期間内に実施されるべきである。破壊処分作業の記録については、全ての作業を説明できるように行い、その記録は治験依頼者が保管しなければならない。</p> |

| | |
|--|---|
| <p>55. When destruction of investigational medicinal products takes place a dated certificate of, or receipt for destruction, should be provided to the sponsor. These documents should clearly identify, or allow traceability to, the batches and/or patient numbers involved and the actual quantities destroyed.</p> | <p>55. 治験薬を破棄する際は、日付入りの破棄処分証明書又はその受領書を治験依頼者に渡さなければならない。これらの文書は該当するバッチ及び／又は被験者数、及び実際の破壊数量を明確に特定し、或いはそれらへのトレーサビリティを確保しなければならない。</p> |
| <p>TABLE 1. SUMMARY OF LABELLING DETAILS (§ 26 to 30)</p> | <p>ラベル表示の詳細な記載事項まとめ (セクション26～30)</p> |
| <p>a) name, address and telephone number of the sponsor, contract research organisation or investigator (the main contact for information on the product, clinical trial and emergency unblinding);</p> | <p>(a)治験依頼者、医薬品用開発業務受託機関又は治験責任医師の名称、住所、電話番号(治験薬、治験及び緊急時の盲検關鍵の主連絡先)</p> |
| <p>b) pharmaceutical dosage form, route of administration, quantity of dosage units, and in the case of open trials, the name/identifier and strength/potency;</p> | <p>(b)剤形、投与経路、投与単位の量、オープン試験の場合には治験薬の名称／製品標識、力値</p> |
| <p>c) the batch and/or code number to identify the contents and packaging operation;</p> | <p>(c) 内容と包装を特定するためのバッチ及び／又はコード番号</p> |
| <p>d) a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;</p> | <p>(d)治験の識別を可能とする治験コード、治験場所、治験医師、治験依頼者(他に記載がない場合)</p> |
| <p>e) the trial subject identification number / treatment number and where relevant, the visit number;</p> | <p>(e)被験者識別番号／治験番号、該当すれば通院番号</p> |
| <p>f) the name of the investigator (if not included in (a) or (d));</p> | <p>(f)治験担当医師の名称((a)、(b)項に含まれない場合)</p> |
| <p>g) directions for use (reference may be made to a leaflet or other explanatory document intended for the trial subject or person administering the product</p> | <p>(g)投薬使用法(参照文献又は治験薬管理者用に用意された小冊子や他の説明書を参照できる)</p> |
| <p>h) “for clinical trial use only” or similar wording;</p> | <p>(h)「治験使用に限る」又は類似の注意書き</p> |
| <p>i) the storage conditions;</p> | <p>(i)保管条件</p> |
| <p>j) period of use (use-by date, expiry date or retest date as applicable), in month/year format and in a manner that avoids any ambiguity.</p> | <p>(j)使用期間(使用期限、有効期限又は必要に応じて再試験日)、月／年形式及び曖昧さを回避する形式で</p> |
| <p>k) “keep out of reach of children” except when the product is for use in trials where the product is not taken home by subjects.</p> | <p>(k)「子供の手の届かない場所に置くこと」、ただし治験薬を被験者が自宅に持ち帰らない場合は除く。</p> |
| <p style="text-align: center;">GENERAL CASE For both the outer packaging and immediate container (§26)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px auto; width: 150px; text-align: center;"> <p>Particulars a' to k</p> </div> | <p style="text-align: center;">一般的なケースでのラベル表示 外包装と直接容器の両方にラベル表示(セクション26)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px auto; width: 150px; text-align: center;"> <p>詳細説明 a' ~ k</p> </div> |

| | |
|---|--|
| <p>IMMEDIATE CONTAINER Where immediate container and outer packaging remain together throughout (§29)⁵</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: 20px auto;"> $a^2 b^3 c d e$ </div> | <p>直接容器へのラベル表示 直接容器と外包装が常に共存する場合 (セクション29)⁵</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: 20px auto;"> $a^2 b^3 c d e$ </div> |
| <p>IMMEDIATE CONTAINER Blisters or small packaging units (§30)⁵</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: 20px auto;"> $a^2 b^{3,4} c d e$ </div> | <p>直接容器へのラベル表示 ブリスター包装又は小包装ユニット(セクション 30)⁵</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: 20px auto;"> $a^2 b^{3,4} c d e$ </div> |
| <p>1 The address and telephone number of the main contact for information on the product, clinical trial and for emergency unblinding need not appear on the label where the subject has been given a leaflet or card which provides these details and has been instructed to keep this in their possession at all times (§ 27).</p> | <p>1. 治験薬と治験情報、及び緊急時の盲検開鍵のための主連絡先の住所や電話番号は、被験者が詳細記述の小冊子やカードの提供を受けている、並びにこれらを常時持っているように指図されているので、ラベル上に表示する必要はない。</p> |
| <p>2 The address and telephone number of the main contact for information on the product, clinical trial and for emergency unblinding need not be included.</p> | <p>2. 治験薬、治験に関する情報、及び緊急時の盲検開鍵のための主連絡先の住所と電話番号は表示する必要がない。</p> |
| <p>3 Route of administration may be excluded for oral solid dose forms.</p> | <p>3. 投与経路は経口用固形製剤について除外可。</p> |
| <p>4 The pharmaceutical dosage form and quantity of dosage units may be omitted.</p> | <p>4. 剤形と投与単位は省略可。</p> |

5 When the outer packaging carries the particulars listed in Article 26.

5. 外包装がセクション26に列挙されている詳細説明を含むとき。

別紙(13) PIC/S GMP ガイドライン アネックス14

| 原文 | 和訳 |
|--|---|
| MANUFACTURE OF PRODUCTS DERIVED FROM HUMAN BLOOD OR HUMAN PLASMA | ヒト血液及びヒト血漿由来製品の製造 |
| PRINCIPLE | 原則 |
| For biological medicinal products derived from human blood or plasma, starting materials include the source materials such as cells or fluids including blood or plasma. Medicinal products derived from human blood or plasma have certain special features arising from the biological nature of the source material. For example, disease-transmitting agents, especially viruses, may contaminate the source material. The safety of these products relies therefore on the control of source materials and their origin as well as on the subsequent manufacturing procedures, including virus removal and inactivation. | ヒト血液及びヒト血漿由来の生物学的医薬品について、出発原料とは血液や血漿などの体液、又は細胞などを言う。ヒト血液及びヒト血漿由来の医薬品は、原材料の生物学的性質から生じた特殊な性質を持ち合わせている。例えば、ウイルスのような疾病伝播因子が原材料を汚染している可能性がある。よって、生物由来医薬品の安全性は、ウイルスの除去及び不活化等のその後の製造方法に加えて、原材料及びその供給源の管理が重要である。 |
| The general chapters of the guide to GMP apply to medicinal products derived from human blood or plasma, unless otherwise stated. Some of the Annexes may also apply, e.g. manufacture of sterile medicinal products, use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products, manufacture of biological medicinal products and computerised systems. | GMPガイド総論は、特に記載がない限り、ヒト血液及びヒト血漿由来医薬品にも適用される。また、例えば無菌医薬品の製造や医薬品の製造への電離放射線の使用、生物学的製剤の製造、及びコンピュータシステムなど、いくつかのAnnexも同様に適用される。 |
| Since the quality of the final products is affected by all the steps in their manufacture, including the collection of blood or plasma, all operations should therefore be done in accordance with an appropriate system of Quality Assurance and current Good Manufacturing Practice. | 血液や血漿の採取等、医薬品における全ての製造プロセスは、最終製品の品質に影響を与えるので、全ての作業は適切な品質保証システム及び最新のGMP規制に従ったものでなければならない。 |
| Necessary measures should be taken to prevent the transmission of infectious diseases and the requirements and standards of the European (or other relevant) Pharmacopoeia monographs regarding plasma for fractionation and medicinal products derived from human blood or plasma should be applicable. These measures should also comprise other relevant guidelines such as the Council Recommendation of 29 June 1998 "On the suitability of blood and plasma donors and the screening of donated blood in the European Community1 (98/463/EC), the recommendations of the Council of Europe (see "Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components", Council of Europe Press) and the World Health Organisation (see report by the WHO Expert Committee on Biological Standardisation, WHO Technical Report Series 840, 1994). | 感染症の伝播を防ぐための措置が必要であり、欧州薬局方又は同等の薬局方に収載されているヒト血液及びヒト血漿由来医薬品、及び分画血漿の各条の要求事項及び規格に適合しなければならない。これらの措置は、1998年6月29日に議会により推奨された「On the suitability of blood and plasma donors and the screening of donated blood in the European Community1 (98/463/EC)や、欧州評議会推奨事項(Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components)、及び世界保健機構(WHO)(the WHO Expert Committee on Biological Standardisation, WHO Technical Report Series 840, 1994)等を含むその他関係するガイドラインの一部を構成するものでもある。 |

| | |
|---|---|
| <p>Furthermore, the guidelines adopted by the CPMP, in particular "Note for guidance on plasma-derived medicinal products (CPMP/BWP/269/95rev.2)", "Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses" published in Volume 3A of the series "The rules governing medicinal products in the European Community" may be helpful.</p> | <p>更に、CPMPによるガイドライン、特に「Note for guidance on plasma-derived medicinal products (CPMP/BWP/269/95rev.2)」や、「The rules governing medicinal products in the European Community」の3A号に収載されている「Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses」なども有用である。</p> |
| <p>These documents are regularly revised and reference should be made to the latest revisions for current guidance.</p> | <p>これらの文書は定期的に改訂される為、常に最新版を参照しなければならない。</p> |
| <p>The provisions of this annex apply to medicinal products derived from human blood and plasma. They do not cover blood components used in transfusion medicine. However many of these provisions may be applicable to such components and competent authorities may require compliance with them.</p> | <p>本文書の規定は、ヒト血液及び血漿由来医薬品に適用されるが、輸血用血液成分をカバーしていない。しかし、これら規定の多くは血液成分にも適用できる為、各国の管轄当局はこれらに適合することを求める場合がある。</p> |
| <p>GLOSSARY</p> | <p>用語</p> |
| <p>Blood: Whole blood collected from a single donor and processed either for transfusion or further manufacturing</p> <p>Blood components: Therapeutic components of blood (red cells, white cells, plasma, platelets), that can be prepared by centrifugation, filtration and freezing using conventional blood bank methodology</p> <p>Medicinal product derived from blood or plasma: Medicinal products based on blood constituents which are prepared industrially by public or private establishments</p> | <p>血液：個人から採血された全血のことで、輸血用又は更なる製造用に加工される。</p> <p>血液成分：従来の血液センターでの手法を用いた遠心分離、ろ過、及び凍結により得られた治療用血液成分（赤血球、白血球、血漿、血小板）</p> <p>血液又は血漿由来医薬品：公的機関又は民間施設によって工業的に製造された血液成分を基にした医薬品</p> |
| <p>QUALITY MANAGEMENT</p> | <p>品質マネジメント</p> |
| <p>1. Quality Assurance should cover all stages leading to the finished product, from collection (including donor selection, blood bags, anticoagulant solutions and test kits) to storage, transport, processing, quality control and delivery of the finished product, all in accordance with the texts referred to under Principle at the beginning of this Annex.</p> | <p>1. 品質保証は、本文書の冒頭の基本原則に基づき、最終製品に至るまでの全ての工程、つまり採血（ドナーの選定、血液バッグ、抗血液凝固剤、及びテストキット）から保管、輸送、加工工程、品質管理、及び最終製品の配送までを包括しなければならない。</p> |
| <p>2. Blood or plasma used as a source material for the manufacture of medicinal products should be collected by establishments and be tested in laboratories which are subject to inspection and approved by a competent authority.</p> | <p>2. 医薬品の原材料として使用される血液又は血漿は、規制当局の査察対象であり且つ承認された施設で採血及び試験されなければならない。</p> |
| <p>3. Procedures to determine the suitability of individuals to donate blood and plasma, used as a source material for the manufacture of medicinal products, and the results of the testing of their donations should be documented by the collection establishment and should be available to the manufacturer of the medicinal product.</p> | <p>3. 医薬品の原材料として使用する血液又は血漿を供する個人の適格性を定める手順や、その試験結果は、該当施設で文書化し、医薬品製造業者が利用できるようなしておかなければならない。</p> |

| | |
|--|---|
| 4. Monitoring of the quality of medicinal products derived from human blood or plasma should be carried out in such a way that any deviations from the quality specifications can be detected. | 4. ヒト血液及びヒト血漿由来医薬品の品質は、いかなる品質上の逸脱をも検出できる方法にてモニタリングされなければならない。 |
| 5. Medicinal products derived from human blood or plasma which have been returned unused should normally not be re-issued; (see also point 5.65 of the main GMP guide). | 5. 未使用で返却されたヒト血液又は血漿由来医薬品は、通常の場合再出荷してはならない。(GMPガイドの5.65参照) |
| PREMISES AND EQUIPMENT | 設備 |
| 6. The premises used for the collection of blood or plasma should be of suitable size, construction and location to facilitate their proper operation, cleaning and maintenance. Collection, processing and testing of blood and plasma should not be performed in the same area. There should be suitable donor interview facilities so that these interviews are carried out in private. | 6. 血液又は血漿を採取する施設は、適切な作業、清掃及び維持ができるよう、適切な規模、構造及び立地でなければならない。血液及び血漿の採取、加工及び試験は、同じ区域で行ってはならない。ドナーと個別に面接できるよう、適切なドナー聞き取り施設が必要である。 |
| 7. Manufacturing, collection and testing equipment should be designed, qualified and maintained to suit its intended purpose and should not present any hazard. Regular maintenance and calibration should be carried out and documented according to established procedures. | 7. 製造、採血、及び試験機器は、用途に沿うよう設計し、適格性を確認し、それが維持されなければならない。如何なる危険も引き起こしてはならない。定期的な保守点検と校正を確立された手順書に従い実施し、文書に記録しなければならない。 |
| 8. In the preparation of plasma-derived medicinal products, 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 treated products. | 8. 血漿由来医薬品の製造工程にて、ウイルスの不活化又は除去工程が導入され、処理済と未処理品が交叉汚染しない為のステップを踏まなければならない。処理済品については専用の識別できる施設及び機器を使用しなければならない。 |
| BLOOD AND PLASMA COLLECTION | 血液及び血漿の採取 |
| 9. A standard contract is required between the manufacturer of the medicinal product derived from human blood or plasma and the blood/plasma collection establishment or organisation responsible for collection. | 9. ヒト血液及びヒト血漿由来医薬品を製造する製造業者と、ヒト血液及び血漿の採取を業とする施設又は採集を担う組織の間には、標準契約が必要である。 |
| 10. Each donor must be positively identified at reception and again before venepuncture. | 10. 各ドナーは、受付時と穿刺前に明確に個人が特定されなければならない。 |
| 11. The method used to disinfect the skin of the donor should be clearly defined and shown to be effective. Adherence to that method should then be maintained. | 11. ドナーの皮膚の消毒手法は明確に規定され、尚且つ有効であることが示されなければならない。そして、当該手法への厳守が維持されなければならない。 |
| 12. Donation number labels must be re-checked independently to ensure that those on blood packs, sample tubes and donation records are identical. | 12. 血液バッグ、サンプル管及び献血記録が同一であることを保証する為、献血番号ラベルを、個別に再確認しなければならない。 |
| 13. Blood bag and apheresis systems should be inspected for damage or contamination before being used to collect blood or plasma. In order to ensure traceability, the batch number of blood bags and apheresis systems should be recorded. | 13. 血液及び血漿の採取の前に、血液バッグ及び血液成分分離装置の破損や感染の有無を検査しなければならない。遡及可能性を確実にする為、血液バッグと血液成分分離装置のバッチ番号を記録しなければならない。 |

| TRACEABILITY AND POST COLLECTION MEASURES | トレーサビリティと採血後の措置 |
|---|--|
| <p>14. While fully respecting confidentiality, there must be a system in place which enables the path taken by each donation to be traced, both forward from the donor and back from the finished medicinal product, including the customer (hospital or health care professional). It is normally the responsibility of this customer to identify the recipient.</p> | <p>14. 個人情報の秘密厳守を前提とし、献血された個別血漿について、ドナーから顧客(病院又は医療従事者)を含めて、最終製品に至るまでの経路を、どちらの方向からも把握できるシステムを保持しなければならない。投与される個人を特定するのは、通常顧客の責任範疇である。</p> |
| <p>15. Post-collection measures: A standard operating procedure describing the mutual information system between the blood/plasma collection establishment and the manufacturing/fractionation facility should be set up so that they can inform each other if, following donation:</p> | <p>15. 採血後の措置: 以下の献血があった場合、血液及び血漿採取施設と製造/分画施設間で情報共有ができるように、相互の情報共有システムが記述された標準操作手順書を設置すること。</p> |
| <p>•it is found that the donor did not meet the relevant donor health criteria;</p> | <p>•ドナーの健康状態がドナー基準に不適合であることがわかった場合</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>•前回の献血時にはウイルスマーカー検査が陰性であったドナーが次の献血時には陽性を示した場合</p> |
| <p>•it is discovered that testing for viral markers has not been carried out according to agreed procedures;</p> | <p>•取り決められた手順でウイルスマーカー試験が実施されていないことが判明した場合</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、血漿由来製品による伝播の可能性がある因子(HBV、HCV、HAV、その他肝炎ウイルス、HIV-1/2、及びその他の現段階で既知の因子)による感染症を発症した場合</p> |
| <p>•the donor develops Creutzfeldt-Jakob disease (CJD or vCJD);</p> | <p>•クロイツフェルトヤコブ病(CJD又はvCJD)を発症した場合</p> |
| <p>•the recipient of blood or a blood component develops posttransfusion/infusion infection which implicates or can be traced back to the donor.</p> | <p>•血液又は血液成分を投与された者が、ドナーと関係があるか又は遡及される輸血後感染を発症した場合</p> |

| | |
|--|---|
| <p>The procedures to be followed in the event of any of the above should be documented in the standard operating procedure. Look-back should consist of tracing back of previous donations for at least six months prior to the last negative donation. 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. Where there are indications that a donation contributing to a plasma pool was infected with HIV or hepatitis A, B or C, the case should be referred to the relevant competent authority(ies) responsible for the authorisation of the medicinal product and the company's view regarding continued manufacture from the implicated pool or of the possibility of withdrawal of the product(s) should be given.</p> | <p>上記の事象が生じた場合の対応を規定した手順書を作成しなければならない。遡及とは、直近の献血時の陰性結果から少なくとも6ヶ月前までの献血を遡ることを言う。上記のいずれかがあった場合、バッチ記録の評価を必ずやり直さなければならない。該当するバッチの回収の必要性については、該当する伝播性因子やプールサイズ、献血から伝播性因子に対する抗体が産生されるようになるまでの期間、製品の特性、及び製造方法を考慮に入れ、慎重に検討しなければならない。該当する血漿プールを構成する血漿にHIVやHBV、HCV又はHAVの感染の兆候が見られた場合、医薬品の承認を管轄する管轄官庁に連絡し、影響があるプールを用いて製造を続けるのか製品を取り下げるのか、会社の見解を述べなければならない。</p> |
| <p>16. Before any blood and plasma donations, or any product derived therefrom are released for issue and/or fractionation, they should be tested, using a validated test method of suitable sensitivity and specificity, for the following markers of specific disease-transmitting agents:</p> | <p>16. 如何なる血液、血漿、又はそれら由来の製品を発送及び/又は分画するための出荷判定を行う前に、特定の疾患伝播性因子マーカーについて適切な感度及び特異性を有するバリデーション済の試験方法を用いて、試験を実施しなければならない。</p> |
| <p>•HBsAg;</p> | <p>•HBs抗原</p> |
| <p>•Antibodies to HIV 1 and HIV 2;</p> | <p>•HIV-1/2抗体</p> |
| <p>•Antibodies to HCV.</p> | <p>•HCV抗体</p> |
| <p>If a repeat-reactive result is found in any of these tests, the donation is not acceptable.</p> | <p>これらのうち繰り返し陽性反応が見られた場合、その献血は使用してはならない。</p> |
| <p>(Additional tests may form part of national requirements).</p> | <p>(追試験は国の要求事項の一部となっている場合がある)</p> |
| <p>17. The specified storage temperatures of blood, plasma and intermediate products when stored and during transportation from collection establishments to manufacturers, or between different manufacturing sites, should be checked and validated. The same applies to <u>delivery of these products.</u></p> | <p>17. 採血施設から製造工場まで、又は製造施設間を輸送するときの血液や血漿、及び中間製品の特定の保管温度は、確認しバリデーション実施済のものでなければならない。製造された製品の輸送についても同様である。</p> |
| <p>18. The first homogeneous plasma pool (e.g. after separation of the cryoprecipitate) should be tested using a validated test method, of suitable sensitivity and specificity, and found non reactive for the following markers of specific disease-transmitting agents:</p> | <p>18. 最初の均一な血漿プール(例えばクリオプレシピテートの分離後)は、以下の特定の伝播性疾患のマーカーについて、適切な感度及び特異性を有し、バリデーション済の方法で試験し、これらについて反応性を示さないことを確認しなければならない。</p> |
| <p>•HBsAg;</p> | <p>•HBs抗原</p> |
| <p>•Antibodies to HIV 1 and HIV 2;</p> | <p>•HIV-1/2抗体</p> |
| <p>•Antibodies to HCV.</p> | <p>•HCV抗体</p> |
| <p>Confirmed positive pools must be rejected.</p> | <p>陽性反応を示したプールは破棄しなければならない。</p> |

| | |
|--|---|
| <p>19. Only batches derived from plasma pools tested and found non-reactive for HCV RNA by nucleic acid amplification technology (NAT), using a validated test method of suitable sensitivity and specificity, should be released.</p> | <p>19. 適切な感度及び特異性を有しバリデーションを実施済の試験方法により、核酸増幅検査法 (NAT)にてHCV RNAを検査し陰性であった血漿プールのみ使用可否判定すること。</p> |
| <p>20. Testing requirements for viruses, or other infectious agents, should be considered in the light of knowledge emerging as to infectious agents and the availability of appropriate test methods.</p> | <p>20. ウイルスやその他感染性因子の試験に関する要求事項は、感染性因子に関する最新の科学知識と適切な試験方法の利用可能性を考慮に入れなければならない。</p> |
| <p>21. The labels on single units of plasma stored for pooling and fractionation must comply with the provisions of the European (or other relevant) Pharmacopoeia monograph "Human plasma for fractionation" and bear at least the identification number of the donation, the name and address of the collection establishment or the references of the blood transfusion service responsible for preparation, the batch number of the container, the storage temperature, the total volume or weight of plasma, the type of anticoagulant used and the date of collection and/or separation.</p> | <p>21. プール用及び分画用の個別血漿のラベルは、欧州薬局方又は同等の薬局方の各条「分画用ヒト血漿」に適合しなければならず、少なくとも献血の個別識別番号、採血施設の名称及び住所或いは輸血施設の参照情報、容器のバッチ番号、保管温度、血漿の総体積又は総重量、使用している抗血液凝固薬の種類、そして採血又は分離した日時が記載されていなければならない。</p> |
| <p>22. In order to minimise the microbiological contamination of plasma for fractionation or the introduction of foreign material, the thawing and pooling should be performed at least in a grade D clean area, wearing the appropriate clothing and in addition face masks and gloves should be worn. Methods used for opening bags, pooling and thawing should be regularly monitored, e.g. by testing for bioburden. The cleanroom requirements for all other open manipulations should conform to the requirements of Annex 1 of the PIC/S guide to GMP.</p> | <p>22. 分画に用いる血漿の微生物学的感染及び外来異物汚染を最小限にする為、融解とプールは適切な更衣をしマスク及び手袋を着用して、少なくともグレードDエリアにて行うこと。バッグの開封やプーリング、及び融解の方法は、バイオバーデン試験を行う等により定期的にモニターしなければならない。その他オープン環境で行う全ての操作についてのクリーンルームに関する要求事項は、PIC/S GMPガイドのAnnex 1の要求事項に従う。</p> |
| <p>23. Methods for clearly distinguishing between products or intermediates which have undergone a process of virus removal or inactivation, from those which have not, should be in place.</p> | <p>23. 製品とこれからウイルス除去又は不活性化工程に進む中間製品とを明確に区分する方法を導入しなければならない。</p> |
| <p>24. Validation of methods used for virus removal or virus inactivation should not be conducted in the production facilities in order not to put the routine manufacture at any risk of contamination with the viruses used for validation.</p> | <p>24. ウイルス除去又は不活性化工程の方法バリデーションは、バリデーションに用いるウイルスが通常の製造に混入するリスクを負わせない為に通常の製造ラインでは行ってはならない。</p> |
| <p>RETENTION OF SAMPLES</p> | <p>サンプルの保管</p> |
| <p>25. Where possible, samples of individual donations should be stored to facilitate any necessary look-back procedure. This would normally be the responsibility of the collection establishment. Samples of each pool of plasma should be stored under suitable conditions for at least one year after the expiry date of the finished product with the longest shelf-life.</p> | <p>25. 可能であれば、個別血漿サンプルは遡及調査を行う場合に備えて施設に保管しておかなければならない。これは、通常採血施設の責任範囲である。各プール血漿のサンプルについて、当該プール血漿が使用された最終製品のうちで最も長い有効期間を持つ製品の有効期間終了後少なくとも1年間は保管しなければならない。</p> |
| <p>DISPOSAL OF REJECTED BLOOD, PLASMA OR INTERMEDIATES</p> | <p>血液、血漿又は中間製品の破棄</p> |

| | |
|---|---|
| 26. There should be a standard operating procedure for the safe and effective disposal of blood, plasma or intermediates. | 26. 血液、血漿又は中間製品の破棄について安全且つ有効な廃棄手順をSOPにて規定しなければならない。 |
|---|---|

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 | 適格性評価及びバリデーション |
| Principle | 原則 |
| 1. This Annex describes the principles of qualification and validation which are applicable to the manufacture of medicinal products. It is a requirement of GMP that manufacturers identify what validation work is needed to prove control of the critical aspects of their particular operations. Significant changes to the facilities, the equipment and the processes, which may affect the quality of the product, should be validated. A risk assessment approach should be used to determine the scope and extent of validation. | 1. 本文書は医薬品の製造における適格性評価及びバリデーションの原則について記述する。医薬品の製造業者が、その特別な業務の重要な側面が管理されていることを証明する為、どのようなバリデーション作業が必要であるか理解することは、GMPの要件である。製品の品質に影響する可能性のある施設、設備及び工程に対する重大な変更を行う際はバリデーションを実施しなければならない。バリデーションの範囲及び程度を決定するために、リスク評価を用いること。 |
| PLANNING FOR VALIDATION | バリデーション計画 |
| 2. All validation activities should be planned. The key elements of a validation programme should be clearly defined and documented in a validation master plan (VMP) or equivalent documents. | 2. 全てのバリデーション業務はあらかじめ計画しておかななければならない。バリデーションプログラムの主要な要素は、バリデーションマスタープラン(VMP)或いは、それに相当する文書に明確に規定し、記録しなければならない。 |
| 3. The VMP should be a summary document which is brief, concise and clear. | 3. バリデーションマスタープランは、簡略、簡潔及び明解な要約文書である。 |
| 4. The VMP should contain data on at least the following: | 4. バリデーションマスタープランには少なくとも以下に関するデータを記載しなければならない; |
| (a) validation policy; | (a) バリデーションポリシー; |
| (b) organisational structure of validation activities; | (b) バリデーション業務の組織的構造; |
| (c) summary of facilities, systems, equipment and processes to be validated; | (c) バリデーションを実施する施設、システム、設備及び工程の概要; |
| (d) documentation format: the format to be used for protocols and reports; | (d) 文書記録の書式: プロトコル及び報告書に使用する書式; |
| (e) planning and scheduling; | (e) 立案及び計画; |
| (f) change control; | (f) 変更管理; |
| (g) reference to existing documents. | (g) 既存の文書の参照 |
| 5. In case of large projects, it may be necessary to create separate validation master plans. | 5. 大規模のプロジェクトの場合、そのための個別のバリデーションマスタープランを作成することが必要な場合がある。 |
| DOCUMENTATION | 文書化 |
| 6. A written protocol should be established that specifies how qualification and validation will be conducted. The protocol should be reviewed and approved. The protocol should specify critical steps and acceptance criteria. | 6. 適格性評価及びバリデーションをどのように実施するか規定した書面によるプロトコルを作成しなければならない。プロトコルは照査、承認されなければならない。プロトコルには重要工程及び受入基準を規定しなければならない。 |

| | |
|--|---|
| 7. A report that cross-references the qualification and/or validation protocol should be prepared, summarising the results obtained, commenting on any deviations observed, and drawing the necessary conclusions, including recommending changes necessary to correct deficiencies. Any changes to the plan as defined in the protocol should be documented with appropriate justification. | 7. 適格性評価ないしバリデーションプロトコルに対応する報告書を作成しなければならない。報告書は、バリデーション結果をまとめ、観察した全ての逸脱に対するコメントを記載し、逸脱の是正に必要な変更の提案を含む、必要な結論を導きださなければならない。プロトコルに規定した計画に変更を加える際は、適切な妥当性の説明をつけて、文書に記載しなければならない。 |
| 8. After completion of a satisfactory qualification, a formal release for the next step in qualification and validation should be made as a written authorisation. | 8. 適格性評価が適切に完了した後に、適格性評価及びバリデーションにおける次ステップへの移行につき正式な可否判定がされ、書面による許可が行われること。 |
| QUALIFICATION | 適格性評価 |
| Design qualification | 設計時適格性評価 |
| 9. The first element of the validation of new facilities, systems or equipment could be design qualification (DQ). | 9. 新しい設備、システム又は装置のバリデーションの最初の要素は設計時適格性評価(DQ)であろう。 |
| 10. The compliance of the design with GMP should be demonstrated and documented. | 10. GMPへの設計の適合性を実証し、記録すること。 |
| Installation qualification | 据付時適格性評価 |
| 11. Installation qualification (IQ) should be performed on new or modified facilities, systems and equipment. | 11. 据付時適格性確認(IQ)を、新規又は変更された施設、システム及び装置に対し実施しなければならない。 |
| 12. IQ should include, but not be limited to the following: | 12. 据付時適格性確認(IQ)は、以下を含むこととするが、これらに限定されるものではない。 |
| (a) installation of equipment, piping, services and instrumentation checked to current engineering drawings and specifications; | (a)最新のエンジニアリング図面及び規格に対して確認された装置、配管、サービス及び計装の据付 |
| (b) collection and collation of supplier operating and working instructions and maintenance requirements; | (b) 納入業者から供給される操作及び作業の説明書ならびに保守管理要件の収集及び照合 |
| (c) calibration requirements; | (c) 校正要件 |
| (d) verification of materials of construction. | (d) 材質の検証 |
| Operational qualification | 運転時適格性確認 |
| 13. Operational qualification (OQ) should follow Installation qualification. | 13. 据付時適格性確認の後、運転時適格性確認(OQ)を実施しなければならない。 |
| 14. OQ should include, but not be limited to the following: | 14. 運転時適格性確認は、以下を含むこととするが、これらに限定されるものではない。 |
| (a) tests that have been developed from knowledge of processes, systems and equipment; | (a) プロセス、システム及び設備の知識を基に開発した試験 |
| (b) tests to include a condition or a set of conditions encompassing upper and lower operating limits, sometimes referred to as "worst case" conditions. | (b) "ワーストケース条件"と称される場合もある、操作の上限と下限を包含して設定した条件、或いは一連の条件を含む試験 |

| | |
|--|--|
| 15. The completion of a successful Operational qualification should allow the finalisation of calibration, operating and cleaning procedures, operator training and preventative maintenance requirements. It should permit a formal "release" of the facilities, systems and equipment. | 15. 運転時適格性確認が適切に完了した後、校正、操作、洗浄手順、作業員訓練及び予防的保守管理要件を決定することができる。それにより施設、システム及び装置の正式な使用可否判定を可能とすること。 |
| Performance qualification | 稼働性能適格性確認 |
| 16. Performance qualification (PQ) should follow successful completion of Installation qualification and Operational qualification. | 16. 据付時適格性確認及び運転時適格性確認の実施後、稼働性能適格性確認 (PQ) を実施しなければならない。 |
| 17. PQ should include, but not be limited to the following: | 17. 稼働性能適格性確認は、以下を含むこととするが、これらに限定されるものではない。 |
| (a) tests, using production materials, qualified substitutes or simulated product, that have been developed from knowledge of the process and the facilities, systems or equipment; | (a) 製造用原料、適切性が確認された代用品又は模擬製品を用いる、プロセス及び施設、システム又は装置に関する知識を基に開発した試験 |
| (b) tests to include a condition or set of conditions encompassing upper and lower operating limits. | (b) 操作の上限と下限を包含したある条件或いは一連の条件を含めて実施する試験 |
| 18. Although PQ is described as a separate activity, it may in some cases be appropriate to perform it in conjunction with OQ. | 18. 稼働性能適格性確認は独立した活動として記述されるが、ある場合にはそれを運転時適格性確認と併せて実施することは適切である。 |
| Qualification of established (in-use) facilities, systems and equipment | 確立された(使用中の)施設、システム及び装置の適格性確認 |
| 19. Evidence should be available to support and verify the operating parameters and limits for the critical variables of the operating equipment. Additionally, the calibration, cleaning, preventative maintenance, operating procedures and operator training procedures and records should be documented. | 19. 運転装置の重要な変数について、操作パラメータ及び限度値を裏付け、その妥当性を証明する証拠がなくてはならない。更に、校正、洗浄、予防的保守管理、操作手順及び作業員訓練手順及び記録が文書に記録されなければならない。 |
| PROCESS VALIDATION | プロセスバリデーション |
| General | 一般 |
| 20. The requirements and principles outlined in this chapter are applicable to the manufacture of pharmaceutical dosage forms. They cover the initial validation of new processes, subsequent validation of modified processes and revalidation. | 20. この章で概説する要件及び原則は医薬品製剤の製造に適用される。新規工程の初回バリデーション、その後行われる、変更された工程についてのバリデーション及び再バリデーションについて記載する。 |
| 21. Process validation should normally be completed prior to the distribution and sale of the medicinal product (prospective validation). In exceptional circumstances, where this is not possible, it may be necessary to validate processes during routine production (concurrent validation). Processes in use for some time should also be validated (retrospective validation). | 21. 通常、プロセスバリデーションは医薬品の流通及び販売の前に完了していない(予測的バリデーション)。これが可能でない例外的な状況においては、通常の製造中にプロセスバリデーションを実施することが必要である(同時的バリデーション)。又、既にある期間実施している工程についても、バリデーションを実施しなければならない(回顧的バリデーション)。 |
| 22. Facilities, systems and equipment to be used should have been qualified and analytical testing methods should be validated. Staff taking part in the validation work should have been appropriately trained. | 22. 使用する施設、システム及び装置について適格性確認を実施し、分析試験方法についてバリデーションを実施しなければならない。バリデーション作業に参加するスタッフは適切に訓練を受けていなければならない。 |

| | |
|--|--|
| 23. Facilities, systems, equipment and processes should be periodically evaluated to verify that they are still operating in a valid manner. | 23. 施設、システム、装置及び工程は、それらが有効に作動することを検証するため定期的に評価されなければならない。 |
| PROSPECTIVE VALIDATION | 予測的バリデーション |
| 24. Prospective validation should include, but not be limited to the following: | 24. 予測的バリデーションには以下を含むこととするが、これらに限定されるものではない。 |
| (a) short description of the process; | (a) プロセスの簡略な記述 |
| (b) summary of the critical processing steps to be investigated; | (b) 調査すべき重要な工程段階の概要 |
| (c) list of the equipment/facilities to be used (including measuring/monitoring/recording equipment) together with its calibration status | (c) 使用する装置及び設備のリスト (測定/モニター/記録装置を含め) 並びに校正の状況 |
| (d) finished product specifications for release; | (d) 出荷可否判定のための最終製品の規格 |
| (e) list of analytical methods, as appropriate; | (e) 該当する場合、分析方法のリスト |
| (f) proposed in-process controls with acceptance criteria; | (f) 合否判定基準を伴う提案された工程管理 |
| (g) additional testing to be carried out, with acceptance criteria and analytical validation, as appropriate; | (g) 合否判定基準を伴う、実施すべき追加試験、及び必要な場合、分析バリデーション |
| (h) sampling plan; | (h) サンプルング計画 |
| (i) methods for recording and evaluating results | (i) 結果の記録、評価方法 |
| (j) functions and responsibilities; | (j) 職務及び責任 |
| (k) proposed timetable. | (k) 提案された実施時期についての計画表 |
| 25. Using this defined process (including specified components) a series of batches of the final product may be produced under routine conditions. In theory the number of process runs carried out and observations made should be sufficient to allow the normal extent of variation and trends to be established and to provide sufficient data for evaluation. It is generally considered acceptable that three consecutive batches/runs within the finally agreed parameters, would constitute a validation of the process. | 25. 規定された工程(規定された成分を含む)を用い、最終製品の一連のバッチが通常の下で製造される。理論的には、工程の繰り返し回数及び観察された内容により、通常の変動の程度及び傾向がわかり、また評価の為に十分なデータが提供されなければならない。最終的に合意したパラメータ内での連続3バッチ/操業が、プロセスバリデーションを成立させることについては、一般的に受け入れられている。 |
| 26. Batches made for process validation should be the same size as the intended industrial scale batches. | 26. プロセスバリデーションのため製造するバッチは、意図する実生産規模バッチと同一サイズでなければならない。 |
| 27. If it is intended that validation batches be sold or supplied, the conditions under which they are produced should comply fully with the requirements of Good Manufacturing Practice, including the satisfactory outcome of the validation exercise, and (where applicable) the marketing authorisation. | 27. バリデーションバッチを販売、供給する場合は、それらの製造条件はバリデーションのための追加試験について適合する結果であることを含め、GMPの要件並びに(該当する場合は)販売承認要件に完全に適合しなければならない。 |

| | |
|--|---|
| Concurrent validation | 同時的バリデーション |
| 28. In exceptional circumstances it may be acceptable not to complete a validation programme before routine production starts. | 28. 例外的な状況下では、通常の生産の開始前にバリデーションプログラムを完了しないことが許容される。 |
| 29. The decision to carry out concurrent validation must be justified, documented and approved by authorised personnel. | 29. 同時的バリデーションを実施する決定は、妥当性を書面で示し、そしてオーソライズドパーソンにより承認されなければならない。 |
| 30. Documentation requirements for concurrent validation are the same as specified for prospective validation. | 30. 同時的バリデーションのための文書記録要件は予測的バリデーションに対し規定されたものと同様である。 |
| Retrospective validation | 回顧的バリデーション |
| 31. Retrospective validation is only acceptable for well-established processes and will be inappropriate where there have been recent changes in the composition of the product, operating procedures or equipment. | 31. 回顧的バリデーションは十分に確立された工程に対してのみ実施される。製品の成分、作業手順又は装置に変更が最近実施されている場合には不適当であろう。 |
| 32. Validation of such processes should be based on historical data. The steps involved require the preparation of a specific protocol and the reporting of the results of the data review, leading to a conclusion and a recommendation. | 32. そのような工程のバリデーションは過去のデータに基づいて実施しなければならない。このバリデーションに必要な手順は、特定のプロトコルの作成、結論や推奨事項へと至るようなデータの照査の結果の報告等を含むこと。 |
| 33. The source of data for this validation should include, but not be limited to batch processing and packaging records, process control charts, maintenance log books, records of personnel changes, process capability studies, finished product data, including trend cards and storage stability results. | 33. このバリデーションを実施する為のデータとして、バッチ加工及び包装記録、工程管理チャート、保守管理記録、人員変更記録、工程能力検討、傾向カード及び保存安定性結果等の最終製品データやその他が挙げられる。 |
| 34. Batches selected for retrospective validation should be representative of all batches made during the review period, including any batches that failed to meet specifications, and should be sufficient in number to demonstrate process consistency. Additional testing of retained samples may be needed to obtain the necessary amount or type of data to retrospectively validate the process. | 34. 回顧的バリデーションのため選択されたバッチは、規格に適合しないものも含め、レビュー期間中に製造されたすべてのバッチを代表し、またプロセスの一貫性を示すため十分な数であること。当該プロセスを回顧的に検証するため必要な量又は種類のデータを得る為、保存サンプルについて追加試験が必要になることもある。 |
| 35. For retrospective validation, generally data from ten to thirty consecutive batches should be examined to assess process consistency, but fewer batches may be examined if justified. | 35. 回顧的バリデーションを実施するため、一般的に連続した10~30バッチのデータをプロセスの一貫性を評価するために検査しなければならない。しかし、正当な理由がある場合にはより少数のバッチでもよい。 |
| CLEANING VALIDATION | 洗浄バリデーション |
| 36. Cleaning validation should be performed in order to confirm the effectiveness of a cleaning procedure. The rationale for selecting limits of carry over of product residues, cleaning agents and microbial contamination should be logically based on the materials involved. The limits should be achievable and verifiable. | 36. 洗浄バリデーションを、洗浄手順の有効性を確認するために実施しなければならない。製品の残留物のキャリーオーバー、洗浄剤及び微生物汚染についての限度値の選定は、該当する原材料に対する論理的な根拠に基づいていなければならない。限度値は達成可能であり、また検証可能でなければならない。 |

| | |
|--|---|
| <p>37. Validated analytical methods having sensitivity to detect residues or contaminants should be used. The detection limit for each analytical method should be sufficiently sensitive to detect the established acceptable level of the residue or contaminant.</p> | <p>37. 残留物又は汚染物質を検出できる感度を有するバリデーション実施済の分析方法を用いなければならない。各分析方法についての検出限界は、確立された許容レベルの残留物又は汚染物質を検出するために十分な値でなければならない。</p> |
| <p>38. Normally only cleaning procedures for product contact surfaces of the equipment need to be validated. Consideration should be given to non-contact parts. The intervals between use and cleaning as well as cleaning and reuse should be validated. Cleaning intervals and methods should be determined.</p> | <p>38. 通常は装置の製品接触表面に対する洗浄手順のみバリデーションを実施する必要があるが、非接触部分に対しても考慮しなければならない。使用から洗浄までの期間、並びに洗浄から再使用のまでの期間の間隔も検証しなければならない。洗浄間隔及び方法を決定しなければならない。</p> |
| <p>39. For cleaning procedures for products and processes which are similar, it is considered acceptable to select a representative range of similar products and processes. A single validation study utilising a "worst case" approach can be carried out which takes account of the critical issues.</p> | <p>39. 類似する製品及び工程に対する洗浄手順について、類似製品及び工程の代表的な範囲を選択することが許されると考えられている。重大な問題を考慮した“ワーストケース”対応について、単独のバリデーションを実施することができる。</p> |
| <p>40. Typically three consecutive applications of the cleaning procedure should be performed and shown to be successful in order to prove that the method is validated.</p> | <p>40. 当該洗浄方法がバリデーション実施済であることを証明する為、通常洗浄手順を3回連続で実施し、合格したことを示さなければならない。</p> |
| <p>41. "Test until clean" is not considered an appropriate alternative to cleaning validation.</p> | <p>41. “清浄になるまで試験する”は洗浄バリデーションに対する適切な代替手法とはみなされない。</p> |
| <p>42. Products which simulate the physicochemical properties of the substances to be removed may exceptionally be used instead of the substances themselves, where such substances are either toxic or hazardous.</p> | <p>42. 除去されるべき物質が有毒又は有害である場合には、例外として、それと生化学的性質が類似する製品を当該物質自体の代わりに使用することができる。</p> |
| <p>CHANGE CONTROL</p> | <p>変更管理</p> |
| <p>43. Written procedures should be in place to describe the actions to be taken if a change is proposed to a starting material, product component, process equipment, process environment (or site), method of production or testing or any other change that may affect product quality or reproducibility of the process. Change control procedures should ensure that sufficient supporting data are generated to demonstrate that the revised process will result in a product of the desired quality, consistent with the approved specifications.</p> | <p>43. 出発原料、製品構成要素、工程装置、工程環境(又は製造所)、製造方法、試験方法に対し、製品品質又は工程の再現性に影響を及ぼす可能性のある変更が提案された際、取るべき措置について記した手順書を備えておかななければならない。変更管理手順を実施することで、変更後の工程によって、規格に適合する品質が製造し得ることを証明する十分なデータが生成されることを保証しなければならない。</p> |
| <p>44. All changes that may affect product quality or reproducibility of the process should be formally requested, documented and accepted. The likely impact of the change of facilities, systems and equipment on the product should be evaluated, including risk analysis. The need for, and the extent of, requalification and re-validation should be determined.</p> | <p>44. 製品品質又は工程の再現性に影響する可能性のある全ての変更は、正式に提案し、文書として記録し、承認すること。施設、システム及び装置の変更が製品に対して及ぼす影響は、リスク分析を含めて評価すること。再適格性評価及び再バリデーションに対する必要性、ならびにその範囲を決定すること。</p> |
| <p>REVALIDATION</p> | <p>再バリデーション</p> |

| | |
|--|--|
| <p>45. Facilities, systems, equipment and processes, including cleaning, should be periodically evaluated to confirm that they remain valid. Where no significant changes have been made to the validated status, a review with evidence that facilities, systems, equipment and processes meet the prescribed requirements fulfils the need for revalidation.</p> | <p>45. 洗浄を含めた、施設、システム、装置及び工程は、それらが有効であることを確認する為、定期的に評価すること。バリデーション済の状態に対し重大な変更が行われていない場合には、施設、システム、装置及び工程が所定の要件に適合するという証拠を伴うレビューを実施することで、再バリデーションとみなす。</p> |
| <p>GLOSSARY</p> | <p>用語</p> |
| <p>Definitions of terms relating to qualification and validation which are not given in the glossary of the current PIC/S Guide to GMP, but which are used in this Annex, are given below.</p> | <p>本文書で使用しているが、現行のPIC/SGMPガイドの用語集には記載されていない適格性評価及びバリデーションに関連する用語の定義を以下に示す。</p> |
| <p>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 that would ensure and document that the system is maintained in a validated state.</p> | <p>変更管理 認定された適格な代表者が、施設、システム、装置又は工程の検証された状況に影響を及ぼす可能性がある、提案又は実行された変更について確認する正式なシステム。その目的は、システムが検証された状態に維持されていることを保証し、記録する作業の必要性を決定することである。</p> |
| <p>Cleaning Validation Cleaning validation is documented evidence that an approved cleaning procedure will provide equipment which is suitable for processing medicinal products.</p> | <p>洗浄バリデーション 承認された洗浄手順を実行することで、装置が医薬品の製造に適切となることを保証する文書に記された証拠</p> |
| <p>Concurrent Validation Validation carried out during routine production of products intended for sale.</p> | <p>同時的バリデーション 出荷用製品の定期製造中に実施するバリデーション</p> |
| <p>Design qualification (DQ) The documented verification that the proposed design of the facilities, systems and equipment is suitable for the intended purpose.</p> | <p>設計時適格性評価(DQ) 施設、システム及び装置の提案された設計が所期の目的に適することを文書化した検証</p> |
| <p>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.</p> | <p>据付時適格性評価(IQ) 施設、システム及び装置が据付時又は改変時に、承認された設計及び製造者の勧奨に適合することを文書化した検証</p> |
| <p>Operational Qualification (OQ) The documented verification that the facilities, systems and equipment, as installed or modified, perform as intended throughout the anticipated operating ranges.</p> | <p>運転時適格性評価(OQ) 施設、システム及び装置が据付時又は改変時に、予想された運転範囲で意図した通りに作動することを文書化した検証</p> |
| <p>Performance Qualification (PQ) The documented verification that the facilities, systems and equipment, as connected together, can perform effectively and reproducibly, based on the approved process method and product specification.</p> | <p>性能適格性評価(PQ) 施設、システム及び装置を一緒に接続した際、承認された工程及び製品規格に基づいて効率的に再現作動することを文書化した検証</p> |

| | |
|---|--|
| <p>Process Validation</p> <p>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.</p> | <p>プロセスバリデーション</p> <p>確立したパラメータ内で運転する工程が、事前に定められた規格及び品質特性に適合する医薬品を製造するため効率的に再現作動することを文書化した証拠</p> |
| <p>Prospective Validation</p> <p>Validation carried out before routine production of products intended for sale.</p> | <p>予測的バリデーション</p> <p>出荷用製品の定期製造前に行うバリデーション</p> |
| <p>Retrospective Validation</p> <p>Validation of a process for a product which has been marketed based upon accumulated manufacturing, testing and control batch data.</p> | <p>回顧的バリデーション</p> <p>販売済の製品の工程について行う、蓄積された製造、試験、及び管理のバッチデータに基づくバリデーション</p> |
| <p>Re-Validation</p> <p>A repeat of the process validation to provide an assurance that changes in the process/equipment introduced in accordance with change control procedures do not adversely affect process characteristics and product quality.</p> | <p>再バリデーション</p> <p>変更管理手順に従って導入された、工程／設備に対する変更が、工程の特性及び製品の品質に悪影響がないことを保証する為の、プロセスバリデーションの繰り返し</p> |
| <p>Risk analysis</p> <p>Method to assess and characterise the critical parameters in the functionality of an equipment or process.</p> | <p>リスク分析</p> <p>装置又は工程の機能性における重要パラメータを評価し特徴付ける方法</p> |
| <p>Simulated Product</p> <p>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. In many cases, these characteristics may be satisfied by a placebo product batch.</p> | <p>模擬製品</p> <p>バリデーション下の製品に物理的、及び実用面では、化学的特性(例えば、粘度、粒径、pHなど)が非常に近似する物質。多くの場合、これらの特性は製品のプラセボバッチにより満たされる。</p> |
| <p>System</p> <p>A group of equipment with a common purpose.</p> | <p>システム</p> <p>共通の目的を有する一群の装置。</p> |
| <p>Worst Case</p> <p>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.</p> | <p>ワーストケース</p> <p>理想的な条件と比較した場合に、製品又は工程が不合格となる可能性を最大とする、標準的作業手順内における、工程及び状況の上限と下限を設定した一つの条件又は一連の条件。これらの条件は必ずしも製品又は工程の失敗を引き起こすものである必要はない。</p> |

別紙(15) PIC/S GMP ガイドライン アネックス17

| 原文 | 和訳 |
|--|--|
| PARAMETRIC RELEASE | パラメトリックリリース |
| 1. PRINCIPLE | 1. 原則 |
| 1.1 The definition of Parametric Release used in this Annex is based on that proposed by the European Organization for Quality: "A system of release that gives the assurance that the product is of the intended quality based on information collected during the manufacturing process and on the compliance with specific GMP requirements related to Parametric Release." | 1.1 本文書で使用されるパラメトリックリリースの定義は、欧州品質委員会の提案に基づく:「製造工程において収集された情報及びパラメトリックリリースに関わるGMPの要求事項に適合することにより、製品の品質が意図されたものであることを保証する、出荷可否判定のシステム」 |
| 1.2 Parametric release should comply with the basic requirements of GMP, with applicable annexes and the following guidelines. | 1.2 パラメトリックリリースを実施する際は、該当するPIC/s Annexと以下のガイドライン及び、GMPの基本的要求事項に従わなければならない。 |
| 2. PARAMETRIC RELEASE | 2. パラメトリックリリース |
| 2.1 It is recognised that a comprehensive set of in-process tests and controls may provide greater assurance of the finished product meeting specification than finished product testing. | 2.1 包括的な工程内試験や管理を実施することで、最終製品の試験を実施する以上に、最終製品が規格に適合していることが保証されるものと認識されている。 |
| 2.2 Parametric release may be authorised for certain specific parameters as an alternative to routine testing of finished products. Authorisation for parametric release should be given, refused or withdrawn jointly by those responsible for assessing products together with the GMP inspectors. | 2.2 パラメトリックリリースは、日常の製品試験の代替として、特定のパラメーターを管理することとして承認される。パラメトリックリリースの承認、却下、取り消しは、製品の審査官と、GMP査察官が合同で行うべきである。 |
| 3. PARAMETRIC RELEASE FOR STERILE PRODUCTS | 3. 無菌製剤のパラメトリックリリース |
| 3.1 This section is only concerned with that part of Parametric Release which deals with the routine release of finished products without carrying out a sterility test. Elimination of the sterility test is only valid on the basis of successful demonstration that predetermined, validated sterilising conditions have been achieved. | 3.1 この章は、無菌試験を実施せずに最終製品の出荷可否判定を日常的に行うパラメトリックリリースの部分に関して記載する。無菌試験の省略は、あらかじめ定められ、バリデーション済の無菌条件が達成されたことが証明できる場合にのみ有効である。 |
| 3.2 A sterility test only provides an opportunity to detect a major failure of the sterility assurance system due to statistical limitations of the method. | 3.2 試験法の統計的な限界により、無菌試験は、無菌性の保証システムに重大な欠如があることを検出する機会を提供するのみである。 |
| 3.3 Parametric release can be authorised if the data demonstrating correct processing of the batch provides sufficient assurance, on its own., that the process designed and validated to ensure the sterility of the product has been delivered. | 3.3 パラメトリックリリースは、バッチが正しく製造されたことを証明するデータそのものが、製品の無菌性の保証のために設計され、バリデーションされた工程でバッチが製造されたことを十分保証できる場合に、承認される。 |
| 3.4 At present Parametric release can only be approved for products terminally sterilized in their final container. | 3.4 現時点では、パラメトリックリリースは、最終容器で最終滅菌が行われる製品のみに適用される。 |

| | |
|--|--|
| <p>3.5 Sterilization methods according to European(or other relevant)Pharmacopoeia requirements using steam, dry heat and ionising radiation may be considered for parametric release.</p> | <p>3.5 欧州あるいは他の関連する局方の要求に従った、蒸気、乾熱、イオン化放射線滅菌が、パラメトリックリリースの対象である。</p> |
| <p>3.6 It is unlikely that a completely new product would be considered as suitable for Parametric Release because a period of satisfactory sterility test results will form part of the acceptance criteria .There may be cases when a new product is only a minor variation, from the sterility assurance point of view, and existing sterility test data from other products could be considered as relevant.</p> | <p>3.6 一定期間にわたる無菌試験適合の実績がパラメトリックリリースを受け入れる基準の一部となるため、完全な新製品に対してパラメトリックリリースを適用することは、好ましくないと考えられる。新製品が無菌性保証の観点から、既存の製品に対して軽微な変更を行ったものであり、そのような製品についての既存の無菌試験のデータが適用されると考えられる場合もあり得る。</p> |
| <p>3.7 A risk analysis of the sterility assurance system focused on an evaluation of releasing non-sterilised products should be performed.</p> | <p>3.7 滅菌しきれていない製品について出荷可の判定を行ってしまう可能性に焦点を当てた無菌性保証システムのリスク評価を行わなければならない。</p> |
| <p>3.8 The manufacturer should have a history of good compliance with GMP.</p> | <p>3.8 製造業者は、GMP遵守について良好な履歴を有しなければならない。</p> |
| <p>3.9 The history of non sterility of products and of results of sterility tests carried out on the product in question together with products processed through the same or a similar sterility assurance system should be taken into consideration when evaluating GMP compliance.</p> | <p>3.9 GMP遵守を評価する際には、当該製品の無菌試験不適の履歴及び無菌試験の結果の履歴とともに、同じ或いは同様の無菌性保証のシステムで製造された他製品についてのこれらの履歴を考慮しなければならない。</p> |
| <p>3.10 A qualified experienced sterility assurance engineer and a qualified microbiologist should normally be present on the site of production and sterilization.</p> | <p>3.10 適格で、経験を有する無菌保証担当者及び適格な微生物担当者が製造及び滅菌を行う場所に通常存在しなければならない。</p> |
| <p>3.11 The design and original validation of the product should ensure that integrity can be maintained under all relevant conditions.</p> | <p>3.11製品設計及び初期の製品バリデーションにおいて、完全性があらゆる関連する条件下で維持されていることを保証しなければならない。</p> |
| <p>3.12 The change control system should require review of change by sterility assurance personnel.</p> | <p>3.12 変更管理システムでは、無菌保証に関わる担当者の照査を要求しなければならない</p> |
| <p>3.13 There should be a system to control microbiological contamination in the product before sterilisation.</p> | <p>3.13 滅菌工程の前で、製品中の微生物汚染を管理するシステムがなくてはならない。</p> |
| <p>3.14 There should be no possibility for mix ups between sterilised and non sterilised products. Physical barriers or validated electronic systems may provide such assurance.</p> | <p>3.14 滅菌前の製品と滅菌後の製品を混同する可能性がないようにしなければならない。物理的な区分或いはバリデーション実施済みの電子的システムによる保証が挙げられる。</p> |
| <p>3.15 The sterilization records should be checked for compliance to specification by at least two independent systems. These systems may consist of two people or a validated computer system plus a person.</p> | <p>3.15 滅菌記録は、工程規格に適合していることを、最低2つの独立したシステムで確認する必要がある。これらのシステムは、2人の人員或いはバリデーション済のコンピュータシステムと1人の人員でも可である。</p> |
| <p>3.16 The following additional items should be confirmed prior to release of each batch of product.</p> | <p>3.16 各バッチの製品の出荷前に、以下の項目の確認が必要である。</p> |
| <p>*All planned maintenance and routine checks have been completed in the sterilizer used.</p> | <p>・使用した滅菌機の計画に基づくメンテナンスと日常の点検が全て完了していること。</p> |
| <p>*All repairs and modifications have been approved by the sterility assurance engineer and microbiologist.</p> | <p>・全ての補修と改造が、無菌保証担当者と微生物担当者の承認を得られていること。</p> |

| | |
|--|--|
| • All instrumentation was in calibration. | • 全ての機器が校正されていること。 |
| • The sterilizer had a current validation for the product load processed. | • 滅菌機が当該製品の載荷形態に対して計画通り定期バリデーションされていること。 |
| 3.17 Once parametric release has been granted, decisions for release or rejection of a batch should be based on the approved specifications. Non-compliance with the specification for parametric release cannot be overruled by a pass of a sterility test. | 3.17 1度パラメトリックリリースが承認されたら、出荷可否の判定は承認された規格に基づくものでなければならない。パラメトリックリリースの規格に適合しないものを、無菌試験適合の結果によって覆してはならない。 |
| 4. GLOSSARY | 4. 用語 |
| Parametric release | パラメトリックリリース |
| A system of release that gives the assurance that the product is of the intended quality based on information collected during the manufacturing process and on the compliance with specific GMP requirements related to Parametric Release. | 製造工程において収集された情報及びパラメトリックリリースに関わるGMPの要求事項への適合に基づき、製品の品質が意図されたものであることを保証する、出荷可否判定のシステム |
| Sterility Assurance System | 無菌性保証システム |
| The sum total of the arrangements made to assure the sterility of products. For terminally sterilized products these typically include the following stages: | 製品の無菌性を保証する為に実施する一連の手法をさす。最終滅菌製品においては、しばしば以下の手段によって、無菌性を保証する。 |
| a) Product design. | a) 製品設計 |
| b) Knowledge of and, if possible, control of the microbiological condition of starting materials and process aids (e.g. gasses and lubricants.) | b) 出発物資及び工程補助剤となるもの(例:ガス及び潤滑油)に対する知識及び、可能な場合には微生物学的状態の管理 |
| c) Control of the contamination of the process of manufacture to avoid the ingress of microorganisms and their multiplication in the product. This is usually accomplished by cleaning and sanitization of product contact surfaces, prevention of aerial contamination by handling in clean rooms, use of process control time limits and , if applicable, filtration stages. | c) 製品中への微生物の浸入及び増加を防止する為の、製造過程における汚染の管理 通常、製品接触面の洗浄及び消毒、クリーンルームでの取り扱いによる空気汚染の防止、工程管理時間の制限、又該当する場合には、ろ過工程の使用によって達成される。 |
| d) Prevention of mix up between sterile and non sterile product streams. | d) 滅菌済み及び未滅菌の製品の動線の間での混同の防止 |
| e) Maintenance of product integrity. | e) 製品の完全性の維持 |
| f) The sterilization process. | f) 滅菌工程 |
| g) The totality of the Quality System that contains the Sterility Assurance System e.g. change control, training, written procedures, release checks, planned preventive maintenance, failure mode analysis, prevention of human error, validation calibration, etc. | g) 変更管理、教育、手順書、出荷可否判定での確認、計画的保守、欠陥モード分析、人的エラーの予防、バリデーション、校正等、無菌性保証システムを含む品質システムの全体 |

別紙(16) PIC/S GMP ガイドライン アネックス19

| 原文 | 和訳 |
|---|--|
| Reference and retention samples | 参考品及び保存サンプル |
| 1. SCOPE | 1. 適用範囲 |
| 1.1 This Annex to the Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products("the GMP Guide") gives guidance on the taking and holding of reference samples of starting materials, packaging materials or finished products and retention samples of finished products. | 1.1 医薬品のためのGMPガイド("GMPガイド")に対する本文書は、出発原料、包材又は最終製品の参考品サンプルならびに最終製品の保存サンプルについての採取及び保管に関するガイダンスを提供する。 |
| 1.2 Specific requirements for investigational medicinal products are given in Annex 13 to the Guide. | 1.2 治験薬における特定の要件は本ガイドに対するAnnex 13に規定される。 |
| 1.3 This annex also includes guidance on the taking of retention samples for parallel imported / distributed medicinal products. | 1.3 本文書には又、並行輸入/配送される医薬品についての保存サンプル採取に関するガイダンスを含む。 |
| 2. PRINCIPLE | 2. 原則 |
| 2.1 Samples are retained to fulfil two purposes; firstly to provide a sample for analytical testing and secondly to provide a specimen of the fully finished product. Samples may therefore fall into two categories: | 2.1 サンプルは2つの目的を達成するため保存する:第一の目的は分析試験用のサンプルを提供する為であり、第二の目的は完全な最終製品の見本の為である。したがってサンプルは2つのカテゴリーに分けられる。 |
| Reference sample: a sample of a batch of starting material, packaging material or finished product which is stored for the purpose of being analyzed should the need arise during the shelf life of the batch concerned. Where stability permits, reference samples from critical intermediate stages (e.g. those requiring analytical testing and release) or intermediates that are transported outside of the manufacturer's control should be kept. | 参考品サンプル: 出発原料、包材又は最終製品バッチのサンプルで、当該バッチの有効期限内に、必要性が生じた場合に分析を行う目的で保管されるもの。安定性が保たれる場合は、製造の重要な中間段階からの参考品サンプル(例えば分析試験及び次の工程に進めることの可否判定を要するもの)、又は中間製品で製造業者の管理外へ搬送されるものも保管すること。 |
| Retention sample: a sample of a fully packaged unit from a batch of finished product. It is stored for identification purposes. For example, presentation, packaging, labelling, patient information leaflet, batch number, expiry date should the need arise during the shelf life of the batch concerned. There may be exceptional circumstances where this requirement can be met without retention of duplicate samples e.g. where small amounts of a batch are packaged for different markets or in the production of very expensive medicinal products. | 保存サンプル: 最終製品のバッチから取り出した完全に包装された個装単位サンプル。同一性確認のために保管される。当該バッチの有効期限内で、例えば製品の荷姿、包装、ラベル表示、患者情報リーフレット、バッチナンバー、使用期限等の確認の必要が生じた場合のためである。例えばバッチの少量を異なる市場向けに包装する場合、又は非常に高価な医薬品の製造のように、重複したサンプルを保管しなくても、この要件に適合できる例外的状況もあろう。 |
| For finished products, in many instances the reference and retention samples will be presented identically, i.e. as fully packaged units. In such circumstances, reference and retention samples may be regarded as interchangeable. | 完成品については、多くの場合に参考品及び保存サンプルは同一の形態、すなわち完全に包装された個装単位となる。そのような状況では、参考品及び保存サンプルは互換可能と見なされる。 |

| | |
|--|--|
| <p>2.2 It is necessary for the manufacturer, importer or site of batch release, as specified under section 7 and 8, to keep reference and/or retention samples from each batch of finished product and, for the manufacturer to keep a reference sample from a batch of starting material (subject to certain exceptions – see 3.2 below) and/or intermediate product. Each packaging site should keep reference samples of each batch of primary and printed packaging materials. Availability of printed materials as part of the reference and/or retention sample of the finished product can be accepted.</p> | <p>2.2 製造業者、輸入業者、又はバッチの出荷可否判定を実施するサイトについては、7及び8項に規定されているように最終製品の各バッチからの参考品及び/又は保存サンプルを、また、製造業者については出発原料各バッチからの参考品サンプル(例外があることを条件として—以下の3.2参照)ないし中間製品を保管する必要がある。各包装サイトは、一次包材及び印刷済みの包材の各バッチについて、参考品サンプルを保管すること。最終製品の参考品ないし保存サンプルとして、印刷済みの包材を保管することも許される。</p> |
| <p>2.3 The reference and/or retention samples serve as a record of the batch of finished product or starting material and can be assessed in the event of, for example, a dosage form quality complaint, a query relating to compliance with the marketing authorization, a labelling/packaging query or a pharmacovigilance report.</p> | <p>2.3 参考品ないし保存サンプルは、最終製品或いは出発原料のバッチについての記録の役割を果たし、また例えば、製剤の品質に関する苦情、販売承認への適合性に関する疑義、ラベル表示/包装に関する疑義、又は市販後副作用調査報告に関する疑義が生じた場合に評価することができる。</p> |
| <p>2.4 Records of traceability of samples should be maintained and be available for review by competent authorities.</p> | <p>2.4 サンプルの追跡可能性の記録は保管され、所轄当局の審査に供することができるようにしておかなければならない。</p> |
| <p>3. DURATION OF STORAGE</p> | <p>3. 保管期間</p> |
| <p>3.1 Reference and retention samples from each batch of finished product should be retained for at least one year after the expiry date. The reference sample should be contained in its finished primary packaging or in packaging composed of the same material as the primary container in which the product is marketed (for veterinary medicinal products other than immunologicals, see also Annex 4, paragraphs 8 and 9).</p> | <p>3.1 最終製品の各バッチからの参考品及び保存サンプルは、少なくとも有効期限経過後1年間は保管すること。参考品サンプルは、当該製品を販売する最終一次包装、又は一次容器と同一材質で構成される容器で保存しなければならない。(免疫学製剤を除く動物用医薬品に関しては、Annex 4のparagraphs 8及び9を参照のこと。)</p> |
| <p>3.2 Unless a longer period is required under the law of the country of manufacture (whose competent authority is a PIC/S Member), samples of starting materials (other than solvents, gases or water used in the manufacturing process) should be retained for at least two years after the release of product. That period may be shortened if the period of stability of the material, as indicated in the relevant specification, is shorter. Packaging materials should be retained for the duration of the shelf life of the finished product concerned.</p> | <p>3.2 製造を行う国(規制当局がPIC/s会員である国)の法で、より長い期間が要求されていない限り、出発原料サンプル(製造プロセスで使用される溶媒、ガス又は水以外)は製品の出荷可否判定後少なくとも2年間は保管されること。その期間は、該当する規格に示されるように、原料の安定性がより短い場合には短縮してもよい。包材は当該最終製品の有効期限まで保管しなければならない。</p> |
| <p>4. SIZE OF REFERENCE AND RETENTION SAMPLES</p> | <p>4. 参考品及び保存サンプルの数量</p> |
| <p>4.1 The reference sample should be of sufficient size to permit the carrying out, on, at least, two occasions, of the full analytical controls on the batch in accordance with the Marketing Authorisation File which has been assessed and approved by the relevant Competent Authority / Authorities. Where it is necessary to do so, unopened packs should be used when carrying out each set of analytical controls. Any proposed exception to this should be justified to, and agreed with, the relevant competent authority.</p> | <p>4.1 参考品サンプルは、当該バッチについて、該当する所轄当局により審査され承認されている販売承認書ファイルに従った完全な分析管理を少なくとも2回実施するのに十分な数量でなければならない。それを実施する必要がある場合、各分析試験の実施には未開封のものを用いなければならない。例外を提案する場合には、該当する所轄当局に妥当性の説明を行い、同意を受けなければならない。</p> |

| | |
|---|--|
| 4.2 Where applicable, national requirements relating to the size of reference samples and, if necessary, retention samples, should be followed. | 4.2 該当する場合、参考品サンプル、及び必要な場合には、保存サンプルの数量に関する各国要件を遵守しなければならない。 |
| 4.3 Reference samples should be representative of the batch of starting material, intermediate product or finished product from which they are taken. Other samples may also be taken to monitor the most stressed part of a process (e.g. beginning or end of a process). Where a batch is packaged in two, or more, distinct packaging operations, at least one retention sample should be taken from each individual packaging operation. Any proposed exception to this should be justified to, and agreed with, the relevant competent authority. | 4.3 参考品サンプルは、それらが採取された出発原料、中間製品又は最終製品のバッチを代表するものでなければならない。他のサンプルも工程の最もストレスのかかる部分(例えば、工程の始め又は終り)をモニターするため採取しなければならない。バッチを2つ以上の別個の作業で包装する場合は、それぞれの包装作業から少なくとも1つの保存サンプルを採取しなければならない。例外を提案する場合、該当する所轄当局に妥当性の説明を行い、同意を受けなければならない。 |
| 4.4 It should be ensured that all necessary analytical materials and equipment are still available, or are readily obtainable, in order to carry out all tests given in the specification until one year after expiry of the last batch manufactured. | 4.4 (製造を中止した品目について)製造した最終バッチの有効期限後1年までは、規格書に規定された全ての試験を実施する為、全ての必要な分析用資材、及び装置は利用可能としておくか、又は速やかに入手できるようにしておくなければならない。 |
| 5. STORAGE CONDITIONS | 5. 保管条件 |
| 5.1 — | 5.1 規定なし |
| 5.2 Storage conditions should be in accordance with the marketing authorisation (e.g. refrigerated storage where relevant). | 5.2 保管条件は販売承認に一致(例えば、関連する場合は冷蔵保管)していなければならない。 |
| 6. WRITTEN AGREEMENTS | 6. 契約書(取り決め書) |
| 6.1 Where the marketing authorization holder is not the same legal entity as the site(s) responsible for batch release, the responsibility for taking and storage of reference/retention samples should be defined in a written agreement between the two parties in accordance with Chapter 7 of the PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice. This applies also where any manufacturing or batch release activity is carried out at a site other than that with overall responsibility for the batch and the arrangements between each different site for the taking and keeping of reference and retention samples should be defined in a written agreement. | 6.1 製造販売業者が、バッチ出荷可否判定を行う製造所と同一の法人でない場合、参考品/保存サンプルの採取及び保管に対する責任は、PIC/SGMPガイドの第7章に従い、両者の契約文書中に規定しなければならない。これは製造又はバッチ出荷可否判定業務が、バッチに対する全体的な責任を有する製造所以外で行われる場合についても又適用される。異なる製造所間での参考品及び保存サンプルの採取ならびに保管についての取り決めを、契約書内に規定しなければならない。 |
| 6.2 The Authorised Person who certifies a batch for sale should ensure that all relevant reference and retention samples are accessible at all reasonable times. Where necessary, the arrangements for such access should be defined in a written agreement. | 6.2 販売のためバッチを保証するオーソライズドパーソンは、全ての関連する参考品及び保存サンプルが、妥当な時間内にアクセス可能であることを確実にしなければならない。必要な場合は、そのようなアクセスのための取り決めを、文書化された契約書に規定しなければならない。 |
| 6.3 Where more than one site is involved in the manufacture of a finished product, the availability of written agreements is key to controlling the taking and location of reference and retention samples. | 6.3 最終製品の製造に1つ以上のサイトが関与する場合は、文書化された契約書が作成されていることは、参考品及び保存サンプルの採取及び所在を管理する上での重要項目となる。 |
| 7. REFERENCE SAMPLES – GENERAL POINTS | 7. 参考品サンプルー全般的注意点 |

| | |
|---|---|
| 7.1 Reference samples are for the purpose of analysis and, therefore, should be conveniently available to a laboratory with validated methodology. For starting materials and packaging materials used for medicinal products, this is the original site of manufacture of the finished product. For finished products, this is the original site of manufacture. | 7.1 参考品サンプルは分析目的である為、バリデーション済の分析法を有する試験室が適宜利用できるようなしておかなければならない。医薬品に用いる出発原料と包装資材については、製剤の製造を実際に行った製造所であること。完成品については、完成品の製造を実際に行った製造所であること。 |
| 7.2 — | 7.2 規定なし |
| 8. RETENTION SAMPLES - GENERAL POINTS | 8. 保存サンプル—全般的注意点 |
| 8.1 A retention sample should represent a batch of finished products as distributed and may need to be examined in order to confirm non-technical attributes for compliance with the marketing authorization or national legislation. The retention samples should preferably be stored at the site where the Authorised Person (AP) certifying the finished product batch is located. | 8.1 保存サンプルは流通する最終製品のバッチを代表しなければならない。又、販売承認又は国の法規に対する非技術的な特性の適合性を確認するため検査する必要がある。したがって、保存サンプルは最終製品のバッチ証明を行うオーソライズドパーソンが所在する製造所にて保管することが望ましい。 |
| 8.2 — | 8.2 規定なし |
| 8.3 Retention samples should be stored at the premises of an authorised manufacturer in order to permit ready access by the Competent Authority. | 8.3 保存サンプルは所轄当局による速やかなアクセスを可能とするため、許可された製造業者の建物にて保管しなければならない。 |
| 8.4 Where more than one manufacturing site is involved in the manufacture importation/packaging/testing/batch release, as appropriate of a product, the responsibility for taking and storage of retention samples should be defined in a written agreement(s) between the parties concerned. | 8.4 製品の製造／輸入／包装／試験／バッチ出荷可否判定に1つ以上の製造所が関与する場合には、保存サンプルの採取及び保管に対する責任は、当事者間の契約書に規定しなければならない。 |
| 9. REFERENCE AND RETENTION SAMPLES FOR PARALLEL IMPORTED/PARALLEL DISTRIBUTED PRODUCTS | 9. 並行輸入／並行配送された製品に対する参考品及び保存サンプル |
| Note: This section is only applicable if the national legislation deals with parallel imported / parallel distributed products. | 本項は国内法規に平行輸入又は平行出荷製品が規定されている場合に限り適用可能である |
| 9.1 Where the secondary packaging is not opened, only the packaging material used needs to be retained, as there is no, or little, risk of product mix up. | 9.1 二次包装が開封されない場合には、製品混同のリスクがほとんどないか皆無であるため、用いられた包材のみ保管する必要がある。 |
| 9.2 Where the secondary packaging is opened, for example, to replace the carton or patient information leaflet, then one retention sample, per packaging operation, containing the product should be taken, as there is a risk of product mix-up during the assembly process. It is important to be able to identify quickly who is responsible in the event of a mix-up (original manufacturer or parallel import assembler), as it would affect the extent of any resulting recall. | 9.2 例えばカートン箱又は患者用情報リーフレットを取り替えるため二次包装を開封する場合は、組立工程中で製品混同のリスクがあるため、包装作業毎に製品入りの保存サンプル1個を採取すること。万が一混同が起こった場合の責任者を速やかに特定できるようにしておくことは(原製造者或いは並行輸入組み立て業者)、後の回収の範囲に影響する為、重要である。 |
| 10. REFERENCE AND RETENTION SAMPLES IN THE CASE OF CLOSEDOWN OF A MANUFACTURER | 10. 製造者が操業停止する場合の参考品及び保存サンプル |

| | |
|--|--|
| <p>10.1 Where a manufacturer closes down and the manufacturing authorisation is surrendered, revoked, or ceases to exist, it is probable that many unexpired batches of medicinal products manufactured by that manufacturer remain on the market. In order for those batches to remain on the market, the manufacturer should make detailed arrangements for transfer of reference and retention samples (and relevant GMP documentation) to an authorised storage site. The manufacturer should satisfy the Competent Authority that the arrangements for storage are satisfactory and that the samples can, if necessary, be readily accessed and analysed.</p> | <p>10.1 製造業者が廃業し、製造業の許可を返納、取り消し、又は失効とする場合には、当該製造業者が製造した多くの有効期限内の医薬品バッチが確実に市場に残る。それらのバッチを市場に継続して残すためには、製造業者は参考品及び保存サンプル(及び関連するGMP文書記録)を許可された保管製造所へ移管するための詳細な取り決めを行わなければならない。製造業者は所轄当局に対し、保管のための取り決めが充分になされており、必要な場合速やかにサンプルへのアクセス及び分析が可能であることを、保証しなければならない。</p> |
| <p>10.2 If the manufacturer is not in a position to make the necessary arrangements this may be delegated to another manufacturer. The Marketing Authorisation holder (MAH) is responsible for such delegation and for the provision of all necessary information to the Competent Authority. In addition, the MAH should, in relation to the suitability of the proposed arrangements for storage of reference and retention samples, consult with the competent authority of each country in which any unexpired batch has been placed on the market.</p> | <p>10.2 製造業者が必要な手配を実施する立場にない場合、これを別の製造業者へ移譲してもよい。製造販売業者はそのような移譲及び必要な全ての情報を、所轄当局に提供する義務がある。更に、製造販売業者は参考品及び保存サンプルの保管について提案された取り決めの適切性に関して、有効期限内のバッチが市場に流通している各国の所轄当局に相談しなければならない。</p> |
| <p>10.3 —</p> | <p>10.3 規定なし</p> |