

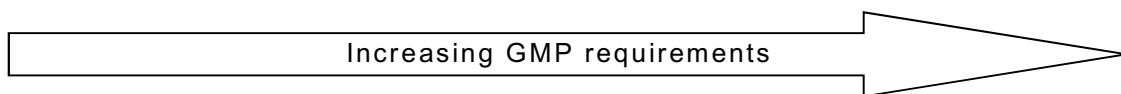
原文	和訳
<b>MANUFACTURE OF BIOLOGICAL MEDICINAL SUBSTANCES AND PRODUCTS FOR HUMAN USE</b>	<b>ヒト用生物学的医薬品（原薬及び製剤）の製造</b>
<b>SCOPE</b>	<b>適用範囲</b>
<p>The methods employed in the manufacture of biological active substances and biological medicinal products for human use ('biological active substances and medicinal products') are a critical factor in shaping the appropriate regulatory control. Biological active substances and medicinal products can be defined therefore largely by reference to their method of manufacture. This annex provides guidance on the full range of active substances and medicinal products defined as biological with the exception of Advanced Therapy Medicinal Products ("ATMPs"). The ATMPs are not covered by the present guideline. Manufacturers of ATMPs should refer to PIC/S Annex 2A Manufacture of Advanced Therapy Medicinal Products for Human Use.</p>	<p>ヒト用の生物学的原薬及び生物学的医薬品（以下「生物学的原薬及び製剤」）の製造に採用される方法は、適切な規制管理を形成する上で重要な要素である。生物学的原薬及び製剤は、概ねそれらの製造方法に照らして定義づけることができる。本アネックスは、先端医療医薬品（以下「ATMPs」）以外の、生物学的と定義づけられる原薬及び製剤の全般に関するガイダンスを規定している。ATMPsは、本ガイドラインでカバーされていない。ATMPsの製造業者は、PIC/Sアネックス2A「ヒト用先端医療医薬品の製造」を参照すること。</p>
<p>This annex is divided into two main parts:</p> <p>a) Part A contains supplementary guidance on the manufacture of biological active substances and medicinal products, from control over seed lots and cell banks through to finishing activities and testing.</p> <p>b) Part B contains further guidance on selected types of biological active substances and medicinal products.</p>	<p>本アネックスは、2つの主要パートに分かれている。</p> <p>a) パートAには、シードロット及びセルバンクの管理から最終作業及び試験までの、生物学的原薬及び製剤の製造に関する補足的ガイダンスが含まれる。</p> <p>b) パートBには、特定種類の生物学的原薬及び製剤に関する詳細なガイダンスが含まれる。</p>
<p>This annex, along with several other annexes of the PIC/S Guide to GMP, provides guidance which supplements that in Part I and in Part II of the Guide. There are two aspects to the scope of this annex:</p> <p>a) Stage of manufacture - for biological active substances to the point immediately prior to their being rendered sterile, the primary guidance source is Part II. Guidance for the subsequent manufacturing steps of biological products are covered in Part I.</p> <p>b) Type of product - this annex provides guidance on the full range of medicinal</p>	<p>本アネックスは、PIC/SのGMPガイドラインの他のいくつかのアネックスと併せて、同ガイドラインのパートI及びパートIIを補足するガイダンスを規定している。本アネックスの適用範囲には、2つの側面がある。</p> <p>a) 製造の段階－無菌化される直前までの生物学的原薬について、基本的なガイダンス出典はパートIIである。それ以降の生物学的製品の製造の各ステップについてのガイダンスは、パートIにおいてカバーされている。</p> <p>b) 製品の種類－本アネックスは、ATMPsを除いて生物由来として定義づけられ</p>

<p>products defined as biological with the exception of ATMPs.</p>	<p>る医薬品の全般に関するガイダンスを規定している。</p>
<p>These two aspects are shown in Table 1; it should be noted that this table is illustrative only and is not meant to describe the precise scope. It should also be understood that in line with the corresponding table in Part II of the Guide, the level of GMP increases in detail from early to later steps in the manufacture of biological active substances but GMP principles should always be adhered to. The inclusion of some early steps of manufacture within the scope of this Annex does not imply that those steps will be routinely subject to inspection by the authorities.</p>	<p>これら2つの側面を表1に示す。この表は実例を掲げるに過ぎず、正確な範囲を示す趣旨ではないことに留意すること。また、ガイドラインのパートIIの対応する表に沿って、生物学的原薬の製造における初期から後期のステップにかけてGMPのレベルは詳細を増していくが、GMPの原則は常に遵守しなければならないことも理解すること。本アネックスの対象範囲内に製造の初期のステップが一部含まれているが、それらのステップが定常的に当局による査察対象となることを意味するものではない。</p>
<p>Antibiotics are not defined as biological medicinal products, however where biological stages of manufacture occur, guidance in this Annex may be used.</p>	<p>抗生物質は生物学的医薬品として定義づけられないが、生物学的な製造工程を経る場合には、本アネックスのガイダンスが適用され得る。</p>
<p>Guidance for medicinal products derived from fractionated human blood or plasma is covered in Annex and for non-transgenic plant products in Annex 7.</p>	<p>分画されたヒト血液又は血漿に由来する医薬品に関するガイダンスはアネックス14、非トランスジェニック植物由来の製品に関するガイダンスはアネックス7においてカバーされている。</p>
<p>In certain cases, other legislation may be applicable to the starting materials for biologicals. For example,</p> <p>(a) Tissue and cells used as starting materials for medicinal products, donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells of tissue and cells may be covered by national legislation. Such tissues and cells may provide the active substances for some biological medicinal product within the scope of this annex at which point GMP and other medicinal product legislation requirements apply.</p> <p>(b) Blood or blood components used as starting materials for medicinal products, national legislation may provide the technical requirements for the selection of donors, collection, testing, processing, storage, and distribution of human blood and blood components<sup>1</sup>.</p>	<p>場合によっては、生物学的製剤の出発原料に、他の法令が適用され得る。例えば、</p> <p>(a) 医薬品の出発原料として使用される組織及び細胞、並びに細胞及び組織のうちヒトの組織及び細胞の提供、採取、試験、加工、保存、貯蔵及び配送は、国ごとの法令でカバーされている場合がある。そうした組織及び細胞から、本アネックスの適用範囲内のいくつかの生物学的医薬品の原薬が造られることがあり、その時点でGMPその他の医薬品法令の要求事項が適用される。</p> <p>(b) 医薬品の出発原料として使用される血液又は血液成分は、国ごとの法令が、ドナーの選定、ヒト血液及び血液成分の採取、試験、加工、貯蔵及び配送の技術的要求事項を規定していることがある<sup>注1</sup>。</p>

<p>Additionally, the manufacture and control of genetically modified organisms needs to comply with local and national requirements. Appropriate containment should be established and maintained in facilities where any genetically modified micro-organism is handled<sup>2</sup>. Advice should be obtained according to national legislation in order to establish and maintain the appropriate Biological Safety Level. There should be no conflicts with GMP requirements.</p>	<p>加えて、遺伝子組換え生物の製造及び管理は、地域及び国ごとの要求事項に適合する必要がある。遺伝子組換え微生物を扱う施設では、適切な封じ込め対策を確立し、維持すること<sup>注2</sup>。適切な生物学的セーフティレベルを確立し維持するよう、国ごとの法令に従って助言を得ること。GMP要求事項と相反することがあってはならない。</p>
<p><sup>1</sup> In the EEA, this is Directive 2002/98/EC and its Commission Directives.</p> <p><sup>2</sup> In the EEA, this is Directive 2009/41/EC on contained use of genetically modified micro-organisms.</p>	<p><sup>注1</sup> EEAでは、指令 2002/98/EC 及びその委員会指令である。</p> <p>( * 訳注 : 日本では、生物由来原料基準の血液製剤総則のほか、安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律が定められている。 )</p> <p><sup>注2</sup> EEAでは、遺伝子組換え微生物の封じ込め使用に関する指令 2009/41/EC である。</p> <p>( * 訳注 : 日本では、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律が定められている。 )</p>

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

Type and source of material	Example product	Application of this guide to manufacturing steps shown in grey			
1. Animal or plant sources: non-transgenic	Heparins, insulin, enzymes, proteins, allergen extract, immunosera	Collection of plant, organ, animal material or fluid <sup>3</sup>	Cutting, mixing, and/or initial processing	Isolation and purification	Formulation, filling
2. Virus or bacteria / fermentation / cell culture	Viral or bacterial vaccines; enzymes, proteins	Establishment & maintenance of MCB <sup>4</sup> , WCB, MVS, WVS	Cell culture and/or fermentation	Inactivation when applicable, isolation and purification	Formulation, filling
3. Biotechnology fermentation/ cell culture	Recombinant products, MAb, allergens, vaccines	Establishment & maintenance of MCB and WCB, MSL, WSL	Cell culture and/or fermentation	Isolation, purification, modification	Formulation, filling
4. Animal sources: transgenic	Recombinant proteins	Master and working transgenic bank	Collection, cutting, mixing, and/or initial processing	Isolation, purification and modification	Formulation, filling
5. Plant sources: transgenic	Recombinant proteins, vaccines, allergens	Master and working transgenic bank	Growing, harvesting <sup>5</sup>	Initial extraction, isolation, purification, modification	Formulation, filling
6. Human sources	Urine derived enzymes, hormones	Collection of fluid <sup>6</sup>	Mixing, and/or initial processing	Isolation and purification	Formulation, filling
7. Human sources	Products from cells and tissues, not classified as ATMPs	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells <sup>7</sup>	Initial processing, isolation and purification.	Cell isolation, culture, purification, combination with non-cellular components	Formulation, combination, filling



<sup>3</sup> See section B1 for the extent to which GMP principles apply.

<sup>4</sup> See section on 'Seed lot and cell bank system' for the extent to which GMP applies.

<sup>5</sup> In the EEA: HMPC guideline on Good Agricultural and Collection Practice - EMEA/HMPC/246816/2005 may be applied to growing, harvesting and initial processing in open fields.

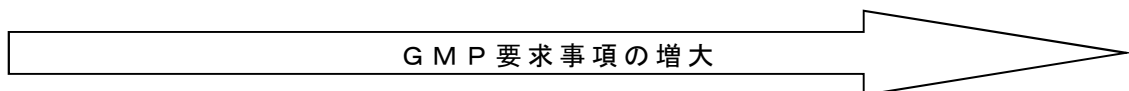
<sup>6</sup> For principles of GMP apply, see explanatory text in 'Scope'.

<sup>7</sup> In the EEA, human tissues and cells must comply with Directive 2004/23/EC and implementing Directives at these stages.

See Glossary for explanation of acronyms.

表 1. アネックス 2 B の適用範囲となる製造活動の実例ガイド

原材料の種類及び由来	製品	灰色の網掛けで示した製造ステップに本ガイドラインを適用			
1. 動物又は植物由来：非トランスジェニック	ヘパリン、インスリン、酵素、タンパク質、アレルギー抽出物、免疫血清	植物、臓器、動物原料又は体液の採取 <sup>注3</sup>	細断、混合、及び/又は初期の加工	単離及び精製	製剤化、充填
2. ウイルス又は細菌/発酵/細胞培養	ウイルスワクチン又は細菌ワクチン。酵素、タンパク質	MCB <sup>注4</sup> 、WVB、MVS、WVSの確立及び維持	細胞培養及び/又は発酵	不活化（該当する場合）、単離及び精製	製剤化、充填
3. バイオテクノロジー発酵/細胞培養	遺伝子組換え製品、MAb、アレルギー、ワクチン	MCB及びWCB、MSL、WSLの確立及び維持	細胞培養及び/又は発酵	単離、精製、修飾	製剤化、充填
4. 動物由来：トランスジェニック	遺伝子組換えタンパク質	マスタートランスジェニックバンク及びワーキングトランスジェニックバンク	採取、細断、混合、及び/又は初期の加工	単離、精製及び修飾	製剤化、充填
5. 植物由来：トランスジェニック	遺伝子組換えタンパク質、ワクチン、アレルギー	マスタートランスジェニックバンク及びワーキングトランスジェニックバンク	栽培、収穫 <sup>注5</sup>	初期の抽出、単離、精製、修飾	製剤化、充填
6. ヒト由来	尿由来酵素、ホルモン	体液の採取 <sup>注6</sup>	混合、及び/又は初期の加工	単離及び精製	製剤化、充填
7. ヒト由来	細胞及び組織由来製品（ATMPsに分類されないもの）	出発組織/細胞の提供、採取及び試験 <sup>注7</sup>	初期の加工、単離及び精製。	細胞単離、培養、精製、非細胞成分との配合	製剤化、配合、充填



注3 GMP原則の適用範囲については、B1項を参照。

注4 GMPの適用範囲については、「シードロット及びセルバンクシステム」の項を参照。

注5 EEAでは、HMPC guideline on Good Agricultural and Collection Practice - EMEA/HMPC/246816/2005が、野外での栽培、収穫及び初期の加工に適用される。

注6 GMP適用の原則については、「適用範囲」の解説を参照。

注7 EEAでは、ヒトの組織及び細胞の取扱いについて、これらの段階で指令2004/23/EC及び施行指令に従っていなければならない。

頭字語略号の説明については、用語解説を参照。

**PRINCIPLE**

The manufacture of biological active substances and medicinal products involves certain specific considerations arising from the nature of the products and the processes. The ways in which biological medicinal products are manufactured, controlled and administered make some particular precautions necessary.

**原則**

生物学的原薬及び製剤の製造には、その製品及びプロセスに起因する特定の考慮すべき事項がある。生物学的医薬品の製造、管理及び投与の方法により、いくつかの特別な注意事項が必要とされる。

<p>Unlike conventional medicinal products, which are manufactured using chemical and physical techniques capable of a high degree of consistency, the manufacture of biological active substances and medicinal products involves biological processes and materials, such as cultivation of cells or extraction from living organisms. These biological processes may display inherent variability, so that the range and nature of by-products may be variable. As a result, quality risk management (QRM) principles are particularly important for this class of materials and should be used to develop the control strategy across all stages of manufacture so as to minimise variability and to reduce the opportunity for contamination and cross-contamination.</p>	<p>従来の医薬品は高度な一貫性を維持することが可能な化学的及び物理的技術を用いて製造されるが、生物学的原薬及び製剤の製造はこれと異なり、細胞の培養や生体からの抽出等、生物学的なプロセス及び原材料が関与する。これら生物学的なプロセスは、固有の変動性を呈することがあり、副生成物の範囲及び性質が変動することがある。結果として、品質リスクマネジメント（以下「QRM」）の原則が、この種類の原材料には特に重要であり、QRMの原則を用いて製造の全ての段階にわたる管理ストラテジーを策定して、変動性を最小化するとともに、汚染及び交叉汚染のおそれを低減すること。</p>
<p>Since materials and processing conditions used in cultivation processes are designed to provide conditions for the growth of specific cells and microorganisms, this provides extraneous microbial contaminants the opportunity to grow. In addition, some products may be limited in their ability to withstand a wide range of purification techniques particularly those designed to inactivate or remove adventitious viral contaminants. The design of the processes, equipment, facilities, utilities, the conditions of preparation and addition of buffers and reagents, sampling and training of the operators are key considerations to minimise such contamination events.</p>	<p>培養工程で使用する原材料及び処理条件は、特定の細胞及び微生物が増殖する条件を与えるよう設計されていることから、外因性の微生物汚染物質が増殖する機会を与えることになる。加えて、製品によっては、広範囲の精製技術、特に外来性のウイルス汚染物質を不活化又は除去するよう設計されたものに耐え切れないことがある。当該工程、設備、施設、ユーティリティの設計、緩衝液及び試薬類の調製及び添加の条件、検体採取並びに作業者の教育訓練は、そうした汚染事案を最小化するため重要な考慮すべき事項である。</p>
<p>Specifications related to products (such as those in Pharmacopoeial monographs, Clinical Trial Authorisation (CTA), and Marketing Authorisation (MA)) will dictate whether and to what stage substances and materials can have a defined level of bioburden or need to be sterile. Similarly, manufacturing must be consistent with other specifications set out in the CTA or MA (e.g. number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank).</p>	<p>製品に関連する規格（薬局方の医薬品各条、治験承認（以下「CTA」）、及び販売承認（以下「MA」）等の規格）は、どの段階の物質及び原材料についてバイオバーデンレベルを規定し得るかどうか又は無菌である必要があるかどうかを示す。同様に、CTA又はMAに設定された他の規格（例：シードロット又はセルバンク間の継代数（倍加、継代））に製造が整合していなければならない。</p>
<p>For biological materials that cannot be sterilized (e.g. by filtration), processing must be conducted aseptically to minimise</p>	<p>滅菌（例：ろ過滅菌）することができない生物学的原料については、無菌的に加工を行って、汚染物質の端緒を最小化しなければ</p>

<p>the introduction of contaminants. Where they exist, other guidance documents should be consulted on the validation of specific manufacturing methods, e.g. virus removal or inactivation. The application of appropriate environmental controls and monitoring and, wherever feasible, in-situ cleaning and sterilisation systems together with the use of closed systems can significantly reduce the risk of accidental contamination and cross-contamination.</p>	<p>ばならない。当該原料が存在する場合には、特定の製造方法（例：ウイルスの除去又は不活化）のバリデーションに関して、他のガイダンス文書を参照すること。適切な環境の制御及びモニタリングを適用し、（実施可能な場合）現場で清浄化及び滅菌するシステムを閉鎖システムの使用と併せて適用することで、不慮の汚染及び交叉汚染のリスクを大幅に低減することができる。</p>
<p>Control usually involves biological analytical techniques, which typically have a greater variability than physico-chemical determinations. A robust manufacturing process is therefore crucial and in-process controls take on a particular importance in the manufacture of biological active substances and medicinal products.</p>	<p>管理には通常、生物学的な分析技術を伴うが、一般に理化学的な測定よりも変動性が高い。したがって、頑健な製造工程が極めて重要であり、生物学的原薬及び製剤の製造において、工程内管理は特に重要となる。</p>
<p>Biological medicinal products which incorporate human tissues or cells must comply with national requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.<sup>8</sup> Collection and testing of this material must be done in accordance with an appropriate quality system and in accordance with applicable national requirements<sup>9</sup>. Furthermore, national requirements<sup>10</sup> on traceability apply from the donor (while maintaining donor confidentiality) through stages applicable at the Tissue Establishment and then continued under medicines legislation through to the institution where the product is used.</p>	<p>ヒトの組織又は細胞を成分とする生物学的医薬品は、ヒトの組織及び細胞のコード化、加工、保管、貯蔵及び配送について国ごとの要求事項<sup>注8</sup>に適合しなければならない。当該原料の採取及び試験は、適切な品質システムに基づき、また、適用され得る国ごとの要求事項<sup>注9</sup>に基づいて行われなければならない。さらに、トレーサビリティに関して国ごとの要求事項<sup>注10</sup>が、ドナーから（ドナーの機密性は保持しつつ）組織の提供施設、それから医薬品法令の下での適切な段階を経て、その製品を使用する機関まで、適用される。</p>
<p>Biological active substances and medicinal products must comply with the applicable national guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products.</p>	<p>生物学的原薬及び製剤は、ヒト用及び動物用の医薬品を介して動物海綿状脳症病原体が伝染するリスクを最小化することに関して適用され得る国ごとのガイダンスに適合しなければならない。</p>
<p><sup>8</sup> In the EEA, these are Directive 2004/23/EC and Directive 2006/17/EC. <sup>9</sup> In the EEA, this is the Commission Directive 2006/86/EC. <sup>10</sup> In the EEA, this is Directive 2006/86/EC.</p>	<p><sup>注8</sup> EEAでは、指令 2004/23/EC 及び指令 2006/17/EC である。 <sup>注9</sup> EEAでは、委員会指令 2006/86/EC である。 <sup>注10</sup> EEAでは、指令 2006/86/EC である。</p>
<p><b>Part A. GENERAL GUIDANCE</b></p>	<p><b>パートA. 一般的ガイダンス</b></p>
<p><b>PERSONNEL</b></p>	<p><b>人員</b></p>

<p>1. Personnel (including those concerned with cleaning, maintenance or quality control) employed in areas where biological active substances and products are manufactured and tested should receive training, and periodic retraining, specific to the products manufactured and to their work, including any specific security measures to protect product, personnel and the environment.</p>	<p>1. 生物学的原薬及び製剤を製造し、試験する区域内で従事する人員（清浄化、保守管理又は品質管理の関係者を含む）は、製造する製品及びその作業（製品、人員及び環境を保護する特定のセキュリティ措置を含む）に特化した教育訓練及び定期的な再教育訓練を受けること。</p>
<p>2. The health status of personnel should be taken into consideration for product safety. Where necessary, personnel engaged in production, maintenance, testing and animal care (and inspections) should be vaccinated with appropriate specific vaccines and have regular health checks.</p>	<p>2. 製品安全のために、人員の健康状態を考慮に入れること。（必要な場合）製造、保守管理、試験並びに使用動物の世話（及び検査）に従事する人員は、適切なワクチン接種及び定期的な健康診断を受けること。</p>
<p>3. Any changes in the health status of personnel, which could adversely affect the quality of the product, should preclude work in the production area and appropriate records kept. Production of BCG vaccine and tuberculin products should be restricted to staff who are carefully monitored by regular checks of immunological status or chest X-ray. Health monitoring of staff should be commensurate with the risk, medical advice should be sought for personnel involved with hazardous organisms.</p>	<p>3. 人員の健康状態が変化すると製品の品質に悪影響を及ぼすおそれがあるため、製造区域内で作業をさせないこととし、適切に記録を保管すること。BCGワクチン及びツベルクリン製品の製造は、定期的な免疫状態の確認又は胸部X線検査により注意深くモニタリングされているスタッフに限定すること。スタッフの健康モニタリングは、そのリスクに相応するものであること、有害生物を取り扱う人員については医学的助言を求めること。</p>
<p>4. Where required to minimise the opportunity for cross-contamination, restrictions on the movement of all personnel (including quality control (QC), maintenance and cleaning staff) should be controlled on the basis of QRM principles. In general, personnel should not pass from areas where exposure to live microorganisms, genetically modified organisms, toxins or animals to areas where other products, inactivated products or different organisms are handled. If such passage is unavoidable, the contamination control measures should be based on QRM principles.</p>	<p>4. 交叉汚染の機会を最小化するため必要な場合には、全ての人員（品質管理（以下「QC」）、保守管理及び清浄化のスタッフを含む）の移動の制限を、QRMの原則に基づいて管理すること。一般に、生きた微生物、遺伝子組換え生物、毒素又は使用動物に曝露される区域から、他の製品、不活化された製品又は異なる生物を取り扱う区域に、人員が移動してはならない。そうした経路が不可避であれば、QRMの原則に基づいた汚染防御措置をとること。</p>
<p><b>PREMISE AND EQUIPMENT</b></p>	<p><b>建物及び設備</b></p>



<p>5. As part of the control strategy, the degree of environmental control of particulate and microbial contamination of the production premises should be adapted to the active substance, intermediate or finished product and the production step, bearing in mind the potential level of contamination of the starting materials and the risks to the product. The environmental monitoring programme should be supplemented by the inclusion of methods to detect the presence of specific microorganisms (i.e. host organism, yeasts, moulds, anaerobes, etc) where indicated by the QRM process.</p>	<p>5. 管理戦略の一環として、微粒子及び微生物の汚染についての製造建屋の環境管理の度合いは、出発原料の潜在的な汚染レベル及び製品に対するリスクを考慮して、当該原薬、中間製品又は最終製品及びその製造ステップに相応したものとすること。QRMのプロセスによって示唆される場合には、特定の微生物（例：宿主微生物、酵母、カビ、嫌気性菌等）の存在を検出する方法を含めることにより、環境モニタリングのプログラムを補完すること。</p>
<p>6. Manufacturing and storage facilities, processes and environmental classifications should be designed to prevent the extraneous contamination of products. Prevention of contamination is more appropriate than detection and removal, although contamination is likely to become evident during processes such as fermentation and cell culture. Where processes are not closed and there is therefore exposure of the product to the immediate room environment (e.g. during additions of supplements, media, buffers, gasses,) control measures should be put in place, including engineering and environmental controls on the basis of QRM principles. These QRM principles should take into account the principles and guidance from the appropriate sections of Annex 1<sup>11</sup> when selecting environmental classification cascades and associated controls.</p>	<p>6. 製造及び貯蔵の施設、工程及び環境区分は、製品の異物汚染を防止するよう設計すること。汚染は発酵及び細胞培養といった工程において顕在化しやすいが、汚染の防止は検出及び除去よりも重要である。閉鎖系ではなく、製品が直接室内環境に露出するプロセス（例：補助剤、培地、緩衝液、ガスの添加する間のプロセス）では、QRMの原則に基づいた工学的管理及び環境管理を含めて、管理措置を整えておくこと。これらQRMの原則は、環境区分のカスケード及び関連する管理の選定に際して、アネックス1<sup>注11</sup>の適切な項の原則及びガイダンスを考慮に入れること。</p>
<p><sup>11</sup> Although the title of Annex 1 refers to the manufacture of sterile medicinal products it is not the intention to force the manufacture of sterile product at a stage when a low bioburden is appropriate and authorised. Its use is because it is the PIC/S GMP source of guidance on all of the classified manufacturing areas including the lower grades D and C.</p>	<p><sup>注11</sup> アネックス1のタイトルは無菌医薬品の製造となっているが、バイオバーデンが少ないことが適切で、承認された段階では、無菌製品の製造に限る趣旨ではない。下位グレードD及びCを含めて、分類された全ての製造区域についてPIC/SのGMPガイダンスの出典であることから、アネックス1を用いる。</p>
<p>7. Dedicated production areas should be used for the handling of live cells. Dedicated production area should be used</p>	<p>7. 生きた細胞の取扱いには、専用化された製造区域を使用すること。病原性生物（バイオセーフティレベル3又は4）を</p>

<p>for the manufacture of pathogenic organisms (i.e. Biosafety level 3 or 4).</p>	<p>使用する製造には、専用化された製造区域を使用すること。</p>
<p>8. Manufacture in a multi-product facility may be acceptable where the following, or equivalent (as appropriate to the product types involved) considerations and measures are part of an effective control strategy to prevent cross-contamination:</p>	<p>8. 以下の事項又は（対象製品の種類に応じて適切な）同等の考慮及び措置が交叉汚染を防止する有効な管理ストラテジーの一環として講じられている場合には、複数製品を扱う施設内での製造が許容され得る：</p>
<p>(a) Knowledge of key characteristics of all cells, organisms and any adventitious agents (e.g. pathogenicity, detectability, persistence, susceptibility to inactivation) within the same facility.</p>	<p>(a) 当該同一施設内で扱われる全ての細胞、生物及び外来性因子の主要な特性（例：病原性、検出可能性、残存性、不活化に対する感受性）に関する知見。</p>
<p>(b) Where production is characterised by multiple small batches from different starting materials, factors such as the health status of donors and the risk of total loss of product should be taken into account when considering the acceptance of concurrent working during development of the control strategy.</p>	<p>(b) 異なる出発原料の複数小規模バッチで特徴づけられる製造の場合には、管理ストラテジーの策定において、同時に作業することが許容されるかを検討する際には、ドナーの健康状態及び製品の総損失リスク等の要因を考慮に入れること。</p>
<p>(c) Live organisms and spores are prevented from entering non-related areas or equipment by addressing all potential routes of cross-contamination and utilizing single use components and engineering measures such as closed systems.</p>	<p>(c) 交叉汚染の潜在的な経路全てに対処するとともに、単回使用の部材及び閉鎖システム等の工学的な対策を活用することにより、生体及び芽胞が関連のない区域又は設備に侵入することを防ぐこと。</p>
<p>(d) Control measures to remove the organisms and spores before the subsequent manufacture of other products, these control measures should also take the heating, ventilation and air conditioning (HVAC) system into account. Cleaning and decontamination for the organisms and spores should be validated.</p>	<p>(d) 別の製品の製造に続ける前に生物及び芽胞を除去するための管理措置。当該管理措置は、加温・換気・空調（HVAC）システムも考慮すること。当該生物及び芽胞について清浄化及び除染をバリデートすること。</p>
<p>(e) Environmental monitoring, specific for the micro-organism being manufactured, where the micro-organisms are capable of persistence in the manufacturing environment and where methods are available, is conducted in adjacent areas during manufacture and after completion of cleaning and decontamination. Attention should also be given to risks arising with use of certain monitoring equipment (e.g. airborne particle monitoring) in areas</p>	<p>(e) 微生物が製造環境に残存する可能性があり、環境モニタリングの方法がある場合には、製造中並びに清浄化及び除染の完了後に、隣接区域内において環境モニタリング（製造に供される微生物に特異的なもの）を実施すること。生体及び／又は芽胞形成菌を取り扱う区域内における特定のモニタリング設備（例：浮遊微粒子モニタリング）の使用に伴うリスクにも注意すること。</p>

handling live and/or spore forming organisms.	
(f) Products, equipment, ancillary equipment (e.g. for calibration and validation) and disposable items are only moved within and removed from such areas in a manner that prevents contamination of other areas, other products and different product stages (e.g. prevent contamination of inactivated or toxoided products with non-inactivated products).	(f) 製品、設備、付属設備（例：校正用設備、バリデーション用設備）及び使い捨て物品を当該区域内で移動する際、及び当該区域から搬出する際には、必ず、他の区域、他の製品及び異なる段階の製品の汚染を避ける方法による（例：不活化された製品又はトキシイド製品が不活化されていない製品で汚染されないようにする）。
(g) Campaign based manufacturing.	(g) キャンペーン毎に製造すること。
9. For finishing (secondary) operations <sup>12</sup> , the need for dedicated facilities will depend on consideration of the above together with additional considerations such as the specific needs of the biological medicinal product and on the characteristics of other products, including any non-biological products, in the same facility. Other control measures for finishing operations may include the need for specific addition sequences, mixing speeds, time and temperature controls, limits on exposure to light and containment and cleaning procedures in the event of spillages.	9. 仕上げ（二次）作業 <sup>注12</sup> について専用化された設備を要するかは、上記の考慮に加えて、その生物学的医薬品に特有の必要性、及び同一施設で扱われる他の製品（生物学的製品でないものを含む）の特性等の考慮に依拠することとなる。その他、仕上げ作業についての管理措置には、添加する順序を定めること、混合する速度、時間及び温度を管理すること、光に当たるのを制限すること並びに漏出時における封じ込め及び清浄化の手順を定めることが含まれ得る。
<sup>12</sup> Formulation, filling and packaging	注 <sup>12</sup> 製剤化作業、充填作業及び包装作業
10. The measures and procedures necessary for containment (i.e. for environment and operator safety) should not conflict with those for product quality.	10. 封じ込め（環境及び作業員の安全のため）に必要な措置及び手順は、製品品質のための措置及び手順と相反するものであってはならない。
11. Air handling units should be designed, constructed and maintained to minimise the risk of cross-contamination between different manufacturing areas and may need to be specific for an area. Consideration, based on QRM principles, should be given to the use of single pass air systems.	11. 異なる製造区域間の交叉汚染のリスクを最小化するように、空気処理ユニットを設計し、構築し、維持すること。また、ある区域に特化した空気処理ユニットが必要な場合がある。シングルパス空気システムの使用を、QRMの原則に基づいて、検討すること。
12. Positive pressure areas should be used to process sterile products but negative pressure in specific areas at the point of exposure of pathogens is acceptable for containment reasons. Where negative pressure areas or safety cabinets are used for aseptic processing of materials with particular risks (e.g. pathogens), they	12. 無菌製品を加工するには、陽圧管理区域を使用すること。ただし、封じ込めの理由から、病原体が露出する特定区域内の陰圧管理は許容される。特にリスクのある原材料（例：病原体）の無菌処理に陰圧管理区域又は安全キャビネットを使用する場合には、適切な清浄グレードの陽圧管理ゾーンを周囲に設けること。そ

should be surrounded by a positive pressure clean zone of appropriate grade. These pressure cascades should be clearly defined and continuously monitored with appropriate alarm settings.	これらの気圧カスケードを明確に規定するとともに、適切なアラーム設定を行い継続的にモニターすること。
13. Equipment used during handling of live organisms and cells, including those for sampling, should be designed to prevent any contamination during processing.	13. 生体及び細胞の取扱いに使用する設備（検体採取用の設備を含む）は、処理中の汚染を防止するように設計されていること。
14. Primary containment <sup>13</sup> should be designed and periodically tested to ensure the prevention of escape of biological agents into the immediate working environment.	14. 一次封じ込め <sup>注13</sup> は、生物学的作用剤が直接の作業環境中に流出するのを確実に防止するように設計され、定期的に試験されていること。
<sup>13</sup> See main GMP Glossary on 'Containment'.	<sup>注13</sup> 「封じ込め」に関して、ガイドライン本体のGMP用語解説を参照。
15. The use of 'clean in place' and 'steam in place' ('sterilisation in place') systems should be used where possible. Valves on fermentation vessels should be completely steam sterilisable.	15. 「定置洗浄」及び「定置蒸気滅菌」（「定置滅菌」）のシステムを、なるべく使用すること。発酵槽のバルブは、完全に蒸気滅菌することが可能なものであること。
16. Air vent filters should be hydrophobic and validated for their scheduled life span with integrity testing at appropriate intervals based on appropriate QRM principles.	16. 換気口フィルタは、疎水性のものとし、所定の耐用年数について、適切なQRMの原則に基づく適切な間隔で完全性試験を行ってバリデートすること。
17. Drainage systems must be designed so that effluents can be effectively neutralised or decontaminated to minimise the risk of cross-contamination. Local regulation must be complied with to minimise the risk of contamination of the external environment according to the risk associated with the biohazardous nature of waste materials.	17. 排水システムは、排水を効果的に中和し又は除染することができ、交叉汚染のリスクを最小化するように設計されていなければならない。域内規制を遵守し、廃棄物のバイオハザード特性に関連するリスクに応じて外部環境の汚染リスクを最小化しなければならない。
18. Due to the variability of biological products or manufacturing processes, relevant/critical raw materials (such as culture media and buffers) have to be measured or weighed during the production process. In these cases, small stocks of these raw materials may be kept in the production area for a specified duration based on defined criteria such as for the duration of manufacture of the batch or of the campaign.	18. 生物学的な製品又は製造工程に変動性があることから、適切な／重要な原料物質（培地及び緩衝液等）は、製造工程中に計量し又は秤量する必要がある。それらの場合において、そのバッチの製造期間又はキャンペーンの製造期間等、所定の判定基準に基づいて期間を設定し、少量のストックを製造区域内で保管し得る。
<b>ANIMALS</b>	<b>使用動物</b>

<p>19. A wide range of animal species are used in the manufacture of a number of biological medicinal products. These can be divided into 2 broad types of sources:</p>	<p>19. 様々な動物種が、多くの生物学的医薬品の製造に使用される。それらは2種類の基原に大別することができる。</p>
<p>(a) Live groups, herds, flocks: examples include polio vaccine (monkeys), immunosera to snake venoms and tetanus (horses, sheep and goats), allergens (cats), rabies vaccine (rabbits, mice and hamsters), transgenic products (goats, cattle).</p>	<p>(a) 生体群を使用する例：ポリオワクチン（サル）、ヘビ毒及び破傷風に対する抗毒素（ウマ、ヒツジ、ヤギ）、アレルゲン（ネコ）、狂犬病ワクチン（ウサギ、マウス、ハムスター）、トランスジェニック製品（ヤギ、ウシ）。</p>
<p>(b) Animal materials derived post-mortem and from establishments such as abattoirs: examples include, abattoir sources for enzymes, anticoagulants and hormones (sheep and pigs).</p>	<p>(b) 死んだ後に得られる動物原料及び食肉処理場等の提供施設からの動物原料を使用する例：食肉処理場が提供元の酵素、抗凝固薬及びホルモン（ヒツジ及びブタ）。</p>
<p>In addition, animals may also be used in quality control either in generic assays, e.g. pyrogenicity, or specific potency assays, e.g. pertussis vaccine (mice), pyrogenicity (rabbits), BCG vaccine (guinea-pigs).</p>	<p>加えて、一般的な試験（例：発熱性物質試験）又は特定の力価試験（例：百日咳ワクチン（マウス）、発熱性物質試験（ウサギ）、BCGワクチン（モルモット））の品質管理において動物が使用されることもある。</p>
<p>20. In addition to compliance with TSE regulations, other adventitious agents that are of concern (zoonotic diseases, diseases of source animals) should be monitored by an ongoing health programme and recorded. Specialist advice should be obtained in establishing such programmes. Instances of ill-health occurring in the source/donor animals should be investigated with respect to their suitability and the suitability of in-contact animals for continued use (in manufacture, as sources of starting and raw materials, in quality control and safety testing), the decisions must be documented. A look-back procedure should be in place which informs the decision making process on the continued suitability of the biological active substance or medicinal product in which the animal sourced starting or raw materials have been used or incorporated. This decision-making process may include the re-testing of retained samples from previous collections from the same donor animal (where applicable) to establish the last negative donation. The withdrawal</p>	<p>20. T S E（伝播性海綿状脳症）規制に適合することに加えて、その他の懸念される外来性因子（人獣共通感染症、基原動物の疾病）を、継続的な健康プログラムによってモニターし、記録すること。そうしたプログラムを確立するに際しては、専門家の助言を得ること。基原動物／ドナー動物で発生した健康不良の事案は、当該動物及び当該動物と接触した動物を（出発原料及び原料物質の基原として製造に、又は品質管理及び安全性試験に）継続使用する適切性に関して調査し、その判定結果を文書化しなければならない。当該動物由来の出発原料又は原料物質が使用され又は含まれている生物学的原薬又は製剤が尚も適合であるかについての意思決定プロセスに情報を与える遡及手順が整っていること。この意思決定プロセスには、当該ドナー動物からあらかじめ採取した保存サンプルを再試験し、（該当する場合）ドナー動物がどの時点まで問題なかったかを確定することが含まれ得る。基原動物／ドナー動物を処置するため使用された治療薬剤の休薬期間を文書化し、当該動物を所定の期間除外する判定に用いなければならない。</p>

<p>period of therapeutic agents used to treat source/donor animals must be documented and used to determine the removal of those animals from the programme for defined periods.</p>	
<p>21. Particular care should be taken to prevent and monitor infections in the source/donor animals. Measures should include the sourcing, facilities, husbandry, biosecurity procedures, testing regimes, control of bedding and feed materials. This is of special relevance to specified pathogen free animals where pharmacopoeial monograph requirements must be met. Housing and health monitoring should be defined for other categories of animals (e.g. healthy flocks or herds).</p>	<p>21. 基原動物／ドナー動物の感染の防止及びモニターに、特別な注意を払うこと。措置には、その原料採取、設備、飼育、バイオセキュリティ手順、試験体制、床敷き及び飼料の管理を含めること。これは、特定の病原体感染がない動物について、薬局方医薬品各条の要求事項に合致しなければならない場合に特に関連性がある。その他のカテゴリーの使用動物（例：健康な群）については、飼育施設及び健康のモニタリングを規定すること。</p>
<p>22. For products manufactured from transgenic animals, traceability should be maintained in the creation of such animals from the source animals.</p>	<p>22. トランスジェニック動物から製造される製品については、元の動物からそのトランスジェニック動物の作製においてトレーサビリティを維持すること。</p>
<p>23. Note should be taken of national requirements on the protection of animals used for scientific purposes<sup>14</sup>. Housing for animals used in production and control of biological active substances and medicinal products should be separated from production and control areas.</p>	<p>23. 科学的目的で使用される動物の保護に関する国ごとの要求事項に留意すること 注<sup>14</sup>。生物学的原薬及び製剤の製造及び管理に使用される動物の飼育施設は、製造区域及び管理区域から分離されていること。</p>
<p><sup>14</sup> In the EEA, this is Directive 2010/63/EC.</p>	<p>注<sup>14</sup> EEAでは、指令 2010/63/ECである。</p>
<p>24. For different animal species, key criteria should be defined, monitored, and recorded. These may include age, weight and health status of the animals.</p>	<p>24. 動物種ごとに重要判定基準を定め、モニターし、記録すること。これら判定基準には、当該使用動物の齢、体重及び健康状態が含まれ得る。</p>
<p>25. Animals, biological agents, and tests carried out should be the subject of an identification system to prevent any risk of confusion and to control all identified hazards.</p>	<p>25. 使用動物、生物学的作用剤及び行われた試験は識別システムの適用対象とし、混同のリスクを防止して、特定された全ての危険を管理すること。</p>
<p><b>DOCUMENTATION</b></p>	<p><b>文書化</b></p>
<p>26. Starting and raw materials may need additional documentation on the source, origin, distribution chain, method of manufacture, and controls applied, to assure an appropriate level of control including their microbiological quality.</p>	<p>26. 出発原料及び原料物質について、それらの微生物学的な品質を含めて適切な管理のレベルを保証するため、その供給元、由来、配送チェーン、製造の方法、及び適用される管理に関して追加的な文書化を必要とすることがある。</p>
<p>27. Some product types may require specific definition of what materials constitutes a batch, particularly cells.</p>	<p>27. 製品の種類によっては、どの原材料（特に細胞）が1バッチを構成するか具体的な規定を必要とすることがある。</p>

<p>28. Where human cell or tissue donors are used, full traceability is required from starting and raw materials, including all substances coming into contact with the cells or tissues through to confirmation of the receipt of the products at the point of use whilst maintaining the privacy of individuals and confidentiality of health related information<sup>15</sup>. Traceability records must be retained for 30 years after the expiry date of the medicinal product. Particular care should be taken to maintain the traceability of products for special use cases, such as donor-matched cells. National requirements<sup>16</sup> in regards to traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events apply to blood components when they are used as starting or raw materials in the manufacturing process of medicinal products.</p>	<p>28. ヒトの細胞又は組織ドナーを使用する場合には、個人のプライバシー及び健康関連情報の機密性を保持しつつ<sup>注 15</sup>、出発原料及び原料物質（当該細胞又は組織と接触することとなる物質全てを含む）から製品の使用現場における受領の確認に至るまで、完全なトレーサビリティが要求される。トレーサビリティの記録は、当該医薬品の有効期限後 30 年間保存しなければならない。ドナー適合細胞を使用する等の特殊な症例向け製品には、そのトレーサビリティを維持するため特に注意を払うこと。医薬品の製造工程で出発原料又は原料物質として血液成分が使用されている場合には、トレーサビリティの要求事項並びに重篤な有害反応及び有害事象の通報に関して、国ごとの要求事項<sup>注 16</sup>が血液成分に適用される。</p>
<p><sup>15</sup> In the EEA, see Article 15 of Regulation 1394/ 2007.</p>	<p><sup>注 15</sup> E E A では、規則 1394/2007 の第 15 条を参照。</p>
<p><sup>16</sup> In the EEA, these are Directives 2002/98/EC and 2005/61/EC.</p>	<p><sup>注 16</sup> E E A では、指令 2002/98/EC 及び 2005/61/EC である。</p>
<p><b>PRODUCTION</b></p>	<p><b>製造</b></p>
<p>29. Given the variability inherent in many biological active substances and medicinal products, steps to increase process robustness thereby reducing process variability and enhancing reproducibility at the different stages of the product lifecycle such as process design should be reassessed during Product Quality Reviews.</p>	<p>29. 多くの生物学的原薬及び製剤に特有の変動性があることを踏まえ、プロセス設計等の製品ライフサイクルの種々の段階で、プロセスの頑健性を高め、それによりプロセスの変動性を低減して再現性を向上させる各ステップを、製品品質の照査に際して再評価すること。</p>
<p>30. Since cultivation conditions, media and reagents are designed to promote the growth of cells or microbial organisms, typically in an axenic state, particular attention should be paid in the control strategy to ensure there are robust steps that prevent or minimise the occurrence of unwanted bioburden and associated metabolites and endotoxins. For medicinal products from cells and tissues where production batches are frequently small the risk of cross-contamination between cell preparations from different donors with various health status should be</p>	<p>30. 培養条件、培地及び試薬類は、細胞又は微生物の増殖を促進するように設計されており、通常は純粋培養状態であることから、その管理ストラテジーには特に注意を払い、望ましくないバイオバーデン並びに関連する代謝物及びエンドトキシンの発生を防止又は最小化する頑健な各ステップを保証すること。製造バッチが小さいことが多い細胞及び組織由来の医薬品については、様々な健康状態の異なるドナー由来の細胞調製物間の交叉汚染のリスクを、所定の手順及び要件の下で管理すること。</p>

<p>controlled under defined procedures and requirements.</p>	
<p><b>STARTING AND RAW MATERIALS</b></p>	<p><b>出発原料及び原料物質</b></p>
<p>31. The source, origin and suitability of biological starting and raw materials (e.g. cryoprotectants, feeder cells, reagents, culture media, buffers, serum, enzymes, cytokines, growth factors) should be clearly defined. Where the necessary tests take a long time, it may be permissible to process starting materials before the results of the tests are available, the risk of using a potentially failed material and its potential impact on other batches should be clearly understood and assessed under the principles of QRM. In such cases, release of a finished product is conditional on satisfactory results of these tests. The identification of all starting materials should be in compliance with the requirements appropriate to its stage of manufacture. For biological medicinal products further guidance can be found in Part I and Annex 8 and for biological active substances in Part II.</p>	<p>31. 生物由来の出発原料及び原料物質(例:凍結保護剤、フィーダー細胞、試薬類、培地、緩衝液、血清、酵素、サイトカイン、増殖因子)の供給元、由来及び適切性を明確に規定すること。必要な試験に時間がかかる場合には、当該試験の結果が得られる前に出発原料を加工することが認められ得るが、不適の可能性のある原材料を使用することのリスク及び他のバッチにインパクトを与える可能性を、QRMの原則の下で明確に理解し、評価すること。そのような場合においては、最終製品の出荷判定は、当該試験の結果が適であることを条件とする。全ての出発原料を同定し、その製造段階に則した要求事項に適合していること。生物学的医薬品についてはパートI及びアネックス8に、生物由来原薬についてはパートIIに、詳細なガイダンスが示されている。</p>
<p>32. The risk of contamination of starting and raw materials during their passage along the supply chain must be assessed, with particular emphasis on TSE. Materials that come into direct contact with manufacturing equipment or the product (such as media used in media fill experiments and lubricants that may contact the product) must also be taken into account.</p>	<p>32. 出発原料及び原料物質のサプライチェーンでの運搬中の汚染リスクを評価しなければならず、TSE(伝播性海綿状脳症)には特に重点を置くこと。製造設備又は製品と直接接触する物資(培地充填実験で使用される培地、製品に接触し得る潤滑剤等)についても、考慮に入れなければならない。</p>
<p>33. Given that the risks from the introduction of contamination and the consequences to the finished product is the same irrespective of the stage of manufacture, establishment of a control strategy to protect the product and the preparation of solutions, buffers and other additions should be based on the principles and guidance contained in the appropriate sections of Annex 1. The controls required for the quality of starting and raw materials and on the aseptic manufacturing process, assume greater</p>	<p>33. 汚染の端緒及び最終製品への影響は製造の段階に関係なく同じであることを踏まえ、アネックス1の適切な項に示されている原則及びガイダンスに基づいて、製品並びに溶液、緩衝液その他の添加剤の調製を防護する管理ストラテジーを確立すること。出発原料及び原料物質の品質に要求される管理及び無菌的な製造工程に関する管理は、特に最終滅菌ができない製品では一層重要と考えられる。(例えば原薬の段階における)許容可能なバイオバーデンの種類及びレベルがCTA又はMAに規定されている場合には、そ</p>



<p>importance particularly for products, in respect of which final sterilisation is not possible. Where a CTA or MA provides for an allowable type and level of bioburden, for example at active substance stage, the control strategy should address the means by which this is maintained within the specified limits.</p>	<p>の管理戦略は、バイオバーデンが規定の限度値以内に維持されるようにする方策を対処すること。</p>
<p>34. Where sterilisation of starting and raw materials is required, it should be carried out where possible by heat. Where necessary, other appropriate methods may also be used for inactivation of biological materials (e.g. irradiation and filtration).</p>	<p>34. 出発原料及び原料物質の滅菌が必要な場合には、なるべく加熱滅菌で行うこと。必要な場合には、他の適切な方法（例：放射線滅菌及び濾過滅菌）を生物学的原料の不活化に用いてもよい。</p>
<p>35. Reduction in bioburden associated with procurement of living tissues and cells may require the use of other measures such as antibiotics at early manufacturing stages. This should be avoided, but where it is necessary their use should be justified, they should be removed from the manufacturing process at the stage specified in the CTA or MA.</p>	<p>35. 生体組織及び細胞の採取に関連するバイオバーデンの低減は、製造の初期段階で抗生物質その他の手段を用いることを必要とする場合がある。避けるべきであるが、抗生物質の使用が必要な場合には、その妥当性を示すとともに、CTA又はMAに規定通りの段階で当該製造工程から抗生物質を除去すること。</p>
<p>36. The donation, procurement and testing of human tissues and cells used as starting materials for biological medicinal products should be in accordance with national law requirements<sup>17</sup> Traceability for human tissues and cells used as starting materials for biological medicinal products should be maintained from the donor to the batch of a finished medicinal product. Appropriate arrangements should be made between the manufacturer and the supplier of tissues and cells regarding the transfer of health donor information that may become available after the supply of the starting material and which may have an impact on the quality or safety of the medicinal product manufactured therefrom.</p>	<p>36. 生物学的医薬品の出発原料として使用されるヒト組織及び細胞の提供、採取及び試験の方法が、国ごとの法律の要求事項<sup>注17</sup>に従っていること。生物学的医薬品の出発原料として使用されるヒト組織及び細胞のトレーサビリティを、ドナーから最終製品のバッチに至るまで維持すること。ドナーの健康情報の伝達に関して、組織及び細胞の供給業者と製造業者の間で適切な取決めがなされていること。当該出発原料の供給後にドナーの健康情報が入手されてきて、その出発原料から製造された医薬品の品質又は安全性にインパクトを与えることがあり得る。</p>
<p><sup>17</sup> In the EEA, this is Directive 2004/23/EC or for blood-derived cells, compliance with Directive 2002/98 regarding donation, procurement and testing.</p>	<p>注17 EEAでは、指令2004/23/EC、又は血液由来細胞については、献血、採取及び試験に関する指令2002/98に適合すること。（*訳注：日本では、生物由来原料基準の血液製剤総則のほか、安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律が定められている。）</p>

<p>(a) Their procurement, donation and testing is regulated in some countries<sup>18</sup>. Such supply sites must hold appropriate approvals from the national competent authority(ies) which should be verified as part of starting material supplier management.</p>	<p>(a) 国によっては、出発原料として使用されるヒト組織及び細胞の採取、提供及び試験が規制されている<sup>注 18</sup>。そうした供給施設は、その国の当局から適切な承認を受けていなければならない、出発原料の供給業者の管理の一環として検証されていること。</p>
<p><sup>18</sup> In the EEA, this is Directive 2004/23/EC and its Commission directives.</p>	<p><sup>注 18</sup> E E A では、指令 2004/23/EC 及びその委員会指令である。</p>
<p>(b) Where such human cells or tissues are imported they must meet equivalent national standards of quality and safety<sup>19</sup>. The traceability and serious adverse reaction and serious adverse event notification requirements may be set out in national legislation.</p>	<p>(b) 出発原料として使用されるヒトの細胞又は組織が輸入される場合には、同等の品質及び安全性の基準<sup>注 19</sup>に適合しなければならない。トレーサビリティ並びに重篤な有害反応及び重篤な有害事象の通報の要求事項が、国ごとの法令<sup>注 20</sup>に定められている場合がある。</p>
<p><sup>19</sup> In the EEA, they must be equivalent to those laid down in Directive 2004/23/EC.</p>	<p><sup>注 19</sup> E E A では、指令 2004/23/EC に定めるものと同等でなければならない。</p>
<p><sup>20</sup> In the EEA, this is Directive 2006/86/EC.</p>	<p><sup>注 20</sup> E E A では、指令 2006/86/EC である。</p>
<p>(c) There may be some instances where processing of cells and tissues used as starting materials for biological medicinal products will be conducted at tissue establishments<sup>21</sup>.</p>	<p>(c) 生物学的医薬品の出発原料として使用される細胞及び組織の処理が、組織の提供施設<sup>注 21</sup>で行われることがあり得る。</p>
<p><sup>21</sup> In the EEA, such processing steps, are under the scope of 2004/23/EC and the Responsible Person (RP).</p>	<p><sup>注 21</sup> E E A では、そうした処理の各ステップは 2004/23/EC 及び責任者（RP）の適用範囲である。</p>
<p>(d) Tissue and cells are released by the Responsible Person (RP) in the tissue establishment before shipment to the medicinal product manufacturer, after which normal medicinal product starting material controls apply. The test results of all tissues / cells supplied by the tissue establishment should be available to the manufacturer of the medicinal product. Such information must be used to make appropriate material segregation and storage decisions. In cases where manufacturing must be initiated prior to receiving test results from the tissue establishment, tissue and cells may be shipped to the medicinal product manufacturer provided controls are in place to prevent cross-contamination with tissue and</p>	<p>(d) 組織及び細胞は、その提供施設の責任者（以下「RP」）によって出荷判定がなされた上で、医薬品製造業者へ発送され、通常の医薬品出発原料の管理は、それ以降に適用される。当該施設によって提供される組織／細胞全ての試験結果が、当該医薬品の製造業者に利用可能であること。そうした情報が、原材料の適切な隔離及び貯蔵を決定するため利用されなければならない。当該施設から試験結果を受理する前に製造を開始せざるを得ない場合においては、組織及び細胞が当該医薬品の製造業者へ発送され得る。ただし、当該施設の RP によって出荷判定された組織及び細胞に交叉汚染を防止するよう管理が整っていること。</p>

cells that have been released by the RP in the tissue establishment.	
(e) The transport of human tissues and cells to the manufacturing site must be controlled by a written agreement between the responsible parties. The manufacturing sites should have documentary evidence of adherence to the specified storage and transport conditions.	(e) 製造所へのヒト組織及び細胞の運搬を、責任ある関係者間の取決め書によって管理しなければならない。所定の貯蔵及び運搬の条件が遵守されていることを証する書類が製造所にあること。
(f) Continuation of traceability requirements started at tissue establishments through to the recipient(s), and vice versa, including materials in contact with the cells or tissues, should be maintained.	(f) トレーサビリティの要求事項が、出発原料の提供施設に始まりレシピエントまで、また逆にレシピエントに始まり当該提供施設まで、当該細胞又は組織と接触する物資を含めて、途切れることなく維持されていること。
(g) A technical agreement should be in place between the responsible parties (e.g. manufacturers, tissue establishment, Sponsors, MA Holder) which defines the tasks of each party, including the RP and Authorised Person.	(g) 責任を有する当事者（例：製造業者、組織提供施設、治験依頼者、MA保有者）の間で、各々の業務（責任者及びオーソライズドパーソンを含む）を規定する技術契約書が整っていること。
37. (...) <sup>22</sup>	37. (...) <sup>注 22</sup>
<sup>22</sup> This line has been intentionally left blank to harmonise with the formatting structure of the EU GMP Guide.	注 22 EUのGMPガイドの構成と整合するよう、国際向けにこの行は空欄となっている。
38. Where human or animal cells are used in the manufacturing process as feeder cells, appropriate controls over the sourcing, testing, transport and storage should be in place <sup>23</sup> , including control of compliance with national requirements for human cells.	38. 製造工程においてヒト又は動物の細胞をフィーダー細胞として使用する場合には、その原料採取、試験、運搬及び貯蔵に関して適切な管理（ヒト細胞について国ごとの要求事項に適合する管理を含む。）が整っていること <sup>注 23</sup> 。
<sup>23</sup> In the EEA, this includes compliance with Directive 2004/23 EC for human cells.	注 23 EEA では、ヒト細胞に関する指令 2004/23 EC に適合することを含む。
<b>SEED LOT AND CELL BANK SYSTEM</b>	<b>シードロット及びセルバンクシステム</b>
39. In order to prevent the unwanted drift of properties which might ensue from repeated subcultures or multiple generations, the production of biological medicinal substances and products obtained by microbial culture, cell culture or propagation in embryos and animals should be based on a system of master and working virus seed lots and/or cell banks.	39. 継代培養の繰り返し又は複数世代に起因する性質上望ましくないばらつきを防止するため、微生物の培養、細胞の培養又は胚及び動物内での増殖によって得られる生物学的原薬及び製剤の製造は、マスター及びワーキングのウイルスシードロット及び／又はセルバンクのシステムに基づくこと。
40. The number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank, the biological active substance and	40. シードロット又はセルバンク、生物学的原薬及び最終製品間の継代数（倍加、

<p>the finished product should be consistent with specifications in the CTA or MA.</p>	<p>継代)は、MA又はCTAの規格と整合していること。</p>
<p>41. As part of product lifecycle management, establishment of seed lots and cellbanks, including master and working generations, should be performed under appropriate GMP conditions. This should include an appropriately controlled environment to protect the seed lot and the cell bank and the personnel handling it. During the establishment of the seed lot and cell bank, no other living or infectious material (e.g. virus, cell lines or cell strains) should be handled simultaneously in the same area or by the same persons. For all stages prior to the establishment of the master seed or cell bank generation, principles of GMP may be applied. For all pre-master bank stages, documentation should be available to support traceability. All issues related to components used during the development with potential impact on product safety (e.g. reagents of biological origin) from initial sourcing and genetic development should be documented. For vaccines the requirements of pharmacopoeial monographs will apply<sup>24</sup>.</p>	<p>41. 製品ライフサイクル管理の一環として、シードロット及びセルバンクの確立(マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの世代を含む)は、適切なGMP条件の下で実施すること。その管理には、シードロット及びセルバンク並びにそれを取り扱う人員を防護するため、適切に管理された環境を含めること。シードロット及びセルバンクを確立する際には、他の生体物質又は感染性物質(例:ウイルス、細胞株又は細胞種)を同一の区域内で、又は同一の作業員が同時に取り扱ってはならない。マスターシード又はセルバンクを確立する前の段階全てに、GMPの原則を適用し得る。マスターバンク以前の段階全てについては、文書が閲覧可能でトレーサビリティを裏付けること。初期の原料採取及び遺伝子工学的な開発時から、その開発中に使用された成分で製品安全にインパクトを与えるおそれのあるもの(例:生物由来の試薬類)に関連した問題全てを、文書化すること。ワクチンについては、薬局方医薬品各条の要求事項を適用する<sup>注24</sup>。</p>
<p><sup>24</sup> In the EEA, this is Ph Eur monograph 2005;153 "Vaccines for human use".</p>	<p><sup>注24</sup> EEAでは、欧州薬局方医薬品各条2005;153「ヒト用ワクチン」である。</p>
<p>42. Following the establishment of master and working cell banks and master and working seed lots, quarantine and release procedures should be followed. This should include adequate characterization and testing for contaminants. Their ongoing suitability for use should be further demonstrated by the consistency of the characteristics and quality of the successive batches of product. Evidence of the stability and recovery of the seeds and banks should be documented and records should be kept in a manner permitting trend evaluation.</p>	<p>42. マスターセルバンク及びワーキングセルバンク並びにマスターシードロット及びワーキングシードロットの確立後に、一時留置して使用に供する手順をとること。その間、汚染物質の適切な特性評価及び試験を行うこと。製品の連続するバッチが一貫した特性及び品質であることで、当該シードロット及びバンクが継続的に使用に適していることを詳細に実証すること。当該シード及びバンクの安定性及び回復の根拠を文書化し、変化傾向の評価ができる方法で記録を保管すること。</p>
<p>43. Seed lots and cell banks should be stored and used in such a way as to minimize the risks of contamination (e.g. stored in the vapour phase of liquid</p>	<p>43. シードロット及びセルバンクは、汚染又は変質のリスクを最小化するようにする方法で貯蔵し(例:密封容器内で液体窒素の気相中に貯蔵)、使用すること。</p>

nitrogen in sealed containers) or alteration. Ensuring compliance with measures for the storage of different seeds and/or cells in the same area or equipment should prevent mix-up and take into account the infectious nature of the materials to prevent cross contamination.	同じ区域又は設備内で異なるシード及び／又は細胞を貯蔵するには、混同を防止する措置の遵守を確保するとともに、当該原材料の感染性を考慮して交叉汚染を防止すること。
44. (...) <sup>25</sup>	44. (...) <sup>注 25</sup>
<sup>25</sup> This line has been intentionally left blank to harmonize with the formatting structure of the EU GMP Guide.	<sup>注 25</sup> EUのGMPガイドの構成と整合するよう、国際向けにこの行は空欄となっている。
45. Storage containers should be sealed, clearly labelled and kept at an appropriate temperature. A stock inventory must be kept. The storage temperature should be recorded continuously and, where used, the liquid nitrogen level monitored. Deviation from set limits and corrective and preventive action taken should be recorded.	45. 貯蔵容器は密封し、明確に表示し、適切な温度に保つこと。出納記録を保管しなければならない。貯蔵温度を継続的に記録し、液体窒素を使用する場合には、その液量をモニターすること。所定の限度値からの逸脱並びに講じられた是正措置及び予防措置を記録すること。
46. It is desirable to split stocks and to store the split stocks at different locations so as to minimize the risks of total loss. The controls at such locations should provide the assurances outlined in the preceding paragraphs.	46. 分割したストックを異なる場所に貯蔵して、全損失のリスクを最小化することが望ましい。当該貯蔵場所での管理は、前各項に概説した保証を与えるものであること。
47. The storage and handling conditions for stocks should be managed according to the same procedures and parameters. Once containers are removed from the seed lot / cell bank management system, the containers should not be returned to stock.	47. ストックの貯蔵及び取扱いの条件は、同一の手順及びパラメータに従って管理すること。シードロット／セルバンクの管理システムから一旦外れた容器は、ストックに戻してはならない。
<b>OPERATING PRINCIPLES</b>	<b>作業原則</b>
48. Change management should, on a periodic basis, take into account the effects, including cumulative effects of changes (e.g. to the process) on the quality, safety and efficacy of the finished product.	48. 変更管理では、その影響（変更（例：工程の変更）が最終製品の品質、安全性及び有効性に与える累積的な影響を含む）を定期的に考慮に入れること。
49. Critical operational (process) parameters, or other input parameters which affect product quality, need to be identified, validated, documented and be shown to be maintained within requirements.	49. 重要作業（工程）パラメータ、又は製品品質に影響を及ぼすその他のインプットパラメータを特定し、バリデートし、文書化して、要求される範囲内に維持されていることを示す必要がある。
50. A control strategy for the entry of articles and materials into production areas should be based on QRM principles. For	50. 製造区域内への物品及び原材料の搬入に関する管理戦略は、QRMの原則に基づくものであること。無菌工程

<p>aseptic processes, heat stable articles and materials entering a clean area or clean/contained area should preferably do so through a double-ended autoclave or oven. Heat labile articles and materials should enter through an air lock with interlocked doors where they are subject to effective surface sanitisation procedures. Sterilisation of articles and materials elsewhere is acceptable provided that they are multiple wrappings, as appropriate to the number of stages of entry to the clean area, and enter through an airlock with the appropriate surface sanitisation precautions.</p>	<p>については、耐熱性のある物品及び原材料を清浄区域又は清浄／封じ込め区域に搬入する際に、取入れ口と取出し口が別になっている（double-ended）オートクレーブ又はオープンにかけることが望ましい。耐熱性のない物品及び原材料は、インターロックドア付きのエアロックを通して搬入することとし、そのドアは、所定の手順で表面を効果的に殺菌すること。別の場所で物品及び原材料を滅菌することは許容され得るが、清浄区域への搬入段階の数に応じて、当該物品及び原材料が幾重にも包装されており、適切な表面消毒の予防策を講じた上でエアロックを通して搬入すること。</p>
<p>51. The growth promoting properties of culture media should be demonstrated to be suitable for its intended use. If possible, media should be sterilized in situ. In-line sterilizing filters for routine addition of gases, media, acids or alkalis, anti-foaming agents etc. to fermenters should be used where possible.</p>	<p>51. 培地の増殖促進特性が、その用途に適していることを実証すること。培地は、なるべく現場で滅菌すること。ガス、培地、酸又はアルカリ、消泡剤等を恒常的に発酵槽に添加するためには、インライン滅菌フィルタをなるべく使用すること。</p>
<p>52. Addition of materials or cultures to fermenters and other vessels and sampling should be carried out under carefully controlled conditions to prevent contamination. Care should be taken to ensure that vessels are correctly connected when addition or sampling takes place.</p>	<p>52. 発酵タンクその他の容器への原材料又は培地の添加及び検体採取は、注意深く管理された条件下で行って、汚染を防止すること。添加又は検体採取に際して、容器が正しく接続されていることを確保するよう注意を払うこと。</p>
<p>53. Continuous monitoring of some production processes (e.g. fermentation) may be necessary; such data should form part of the batch record. Where continuous culture is used, special consideration should be given to the quality control requirements arising from this type of production method.</p>	<p>53. 製造工程（例：発酵）の継続的なモニタリングが必要とされる場合があり、そうしたデータはバッチ記録の一部をなすものであること。連続培養を用いる場合には、その種類の製造方法から生起する品質管理上の要求事項に特別な配慮を払うこと。</p>
<p>54. Centrifugation and blending of products can lead to aerosol formation and containment of such activities to minimise cross-contamination is necessary.</p>	<p>54. 製品の遠心分離及び混合がエアロゾルの形成につながる可能性があり、交叉汚染を最小化するため、そうした作業を封じ込めることが必要である。</p>
<p>55. Accidental spillages, especially of live organisms, must be dealt with quickly and safely. Qualified decontamination measures should be available for each organism or groups of related organisms. Where different strains of single bacteria</p>	<p>55. 不慮の漏出（特に生菌の漏出）に迅速かつ安全に対処しなければならない。各微生物又は関連する微生物群について、適格性が確認された除染方法を用いることができるようにしておくこと。単一の細菌種又は非常に類似したウイルスに異</p>

species or very similar viruses are involved, the decontamination process may be validated with one representative strain, unless there is reason to believe that they may vary significantly in their resistance to the agent(s) involved.	なる菌／ウイルス株がある場合には、使用する除染剤に対する耐性が大きく異なると考えられる理由がなければ、1つの代表的な菌／ウイルス株で当該除染プロセスをバリデートすることで差し支えない。
56. If obviously contaminated, such as by spills or aerosols, or if a potential hazardous organism is involved, production and control materials, including paperwork, must be adequately disinfected, or the information transferred out by other means.	56. 漏出又はエアロゾル等によって明らかに汚染されている又は危険のおそれがある微生物が関わっているならば、製造及び管理に関する資料（書類を含む）を適切に消毒し又は当該情報を他の手段で転送しなければならない。
57. In cases where a virus inactivation or removal process is performed during manufacture, measures should be taken to avoid the risk of recontamination of treated products by non-treated products.	57. ウイルスの不活化又は除去のプロセスが製造の過程で行われる場合においては、処理済みの製品が未処理の製品によって再汚染されるリスクを回避する措置を講じること。
58. For products that are inactivated by the addition of a reagent (e.g. microorganisms in the course of vaccine manufacture) the process should ensure the complete inactivation of live organism. In addition to the thorough mixing of culture and inactivant, consideration should be given to contact of all product-contact surfaces exposed to live culture and, where required, the transfer to a second vessel.	58. 薬品の添加によって不活性化する製品（例：ワクチン製造の過程における微生物）については、当該プロセスが確実に生菌を完全に不活化するものであること。培養物と不活化剤を十分に混和することに加えて、不活化されていない培養物に露出する製品接触面全ての接触を考慮すること、また（必要な場合）別の容器への移し替えを考慮すること。
59. A wide variety of equipment is used for chromatography. QRM principles should be used to devise the control strategy on matrices, the housings and associated equipment when used in campaign manufacture and in multi-product environments. The re-use of the same matrix at different stages of processing is discouraged. Acceptance criteria, operating conditions, regeneration methods, life span and sanitization or sterilisation methods of columns should be defined.	59. クロマトグラフには様々な設備が使用される。クロマトグラフ設備をキャンペーン製造に使用するとき、及び複数製品を扱う環境で使用するときは、QRMの原則を用いて、マトリックス、ハウジング及び関連設備に関する管理戦略を考案すること。加工の別段階で同じマトリックスを再使用することは推奨されない。カラムの許容判定基準、操作条件、再生方法、耐用期間及び消毒又は滅菌の方法を規定すること。
60. Where irradiated equipment and materials are used, Annex 12 should be consulted for further guidance.	60. 放射線照射した設備及び原材料を使用する場合には、詳細なガイダンスについてアネックス 12 を参照すること。
61. There should be a system to assure the integrity and closure of containers after filling where the final products or intermediates represent a special risk and	61. 最終製品又は中間製品が特別なリスクを呈し、漏洩又は漏出に対処する手順を示す場合には、充填後の容器の完全性及び閉塞を保証するシステムがあること。

procedures to deal with any leaks or spillages. Filling and packaging operations need to have procedures in place to maintain the product within any specified limits, e.g. time and/or temperature.	充填及び包装の作業は、所定の限度値（例：時間及び/又は温度）内に製品を維持する手順が整っている必要がある。
62. Activities in handling vials containing live biological agents, must be performed in such a way to prevent the contamination of other products or egress of the live agents into the work environment or the external environment. The viability of such organisms and their biological classification should take into consideration as part of the management of such risks.	62. 生きた生物学的作用剤が入っているバイアルを取り扱う作業は、その生きた作用剤が他の製品を汚染し又は作業環境若しくは外部環境へ流出するのを防止するような方法で行わなければならない。そうしたリスクの管理の一環として、当該生物の生存能力及びその生物学的分類を考慮すること。
63. Care should be taken in the preparation, printing, storage and application of labels, including any specific text for patient-specific product of the contents on the immediate and outer packaging.  In the case of autologous products, the unique patient identifier and the statement “for autologous use only” should be indicated on the outer packaging or, where there is no outer packaging, on the immediate packaging.	63. ラベル（直接の包装及び外装に表示される、特定患者専用の製品についての特記事項を含む）の作成、印刷、貯蔵及び適用には、注意を払うこと。  自家移植用製品の場合においては、当該特定患者の識別情報及び「自家移植専用」の記載を、製品の外装に表示する、又は（外装がない場合）直接の包装に表示すること。
64. The compatibility of labels with ultra-low storage temperatures, where such temperatures are used, should be verified.	64. 超低温で貯蔵するものについては、当該貯蔵温度でのラベルの適性を検証すること。
65. Where donor (human or animal health) information becomes available after procurement, which affects product quality, it should be taken into account in recall procedures.	65. 採取後にドナー（ヒト又は動物の健康）情報が入手されてきて、それが製品品質に影響を及ぼす場合を考慮に入れて、回収手順を定めてあること。
<b>Quality Control</b>	<b>品質管理</b>
66. In-process controls have a greater importance in ensuring the consistency of the quality of biological active substance and medicinal products than for conventional products. In-process control testing should be performed at appropriate stages of production to control those conditions that are important for the quality of the finished product.	66. 工程内管理は、生物学的原薬及び製剤の品質の均一性を確実にする上で、従来型製品の場合よりも重要性が高い。製造の適切な段階で工程内管理試験を実施して、最終製品の品質に重要な諸条件を管理すること。
67. Where intermediates can be stored for extended periods of time (days, weeks or longer), consideration should be given to the inclusion of finished product batches	67. 中間製品が長期間（数日、数週間又はそれ以上）にわたって貯蔵され得る場合には、その最長工程内期間を経過した原材料から造られた最終製品バッチを安定



made from materials held for their maximum in-process periods in the on-going stability programme.	性モニタリングに含めることを考慮すること。
68. (...) <sup>26</sup>	68. (...) <sup>注 26</sup>
<sup>26</sup> This line has been intentionally left blank to harmonize with the formatting structure of the EU GMP Guide.	<sup>注 26</sup> E U の G M P ガイドの構成と整合するよう、国際向けにこの行は空欄となっている。
69. For cellular products, sterility tests should be conducted on antibiotic-free cultures of cells or cell banks to provide evidence for absence of bacterial and fungal contamination and to be able to detect fastidious organisms where appropriate.	69. 細胞製品については、抗生物質を含まない細胞培養又はセルバンクに無菌試験を実施して、細菌及び真菌に汚染されていない根拠を示すとともに、適宜、選好性微生物を検出できるようにすること。
70. For biological medicinal products with a short shelf life, which for the purposes of the annex is taken to mean a period that does not permit release when sterility testing results are provided after 14 days or less, and which need batch certification before completion of all end product quality control tests (e.g. sterility tests) a suitable control strategy must be in place. Such controls need to be built on enhanced understanding of product and process performance and take into account the controls and attributes of starting and raw materials. The exact and detailed description of the entire release procedure, including the responsibilities of the different personnel involved in assessment of production and analytical data is essential. A continuous assessment of the effectiveness of the quality assurance system must be in place including records kept in a manner which permit trend evaluation.	70. 有効期間が短い生物学的医薬品（本アネックスでは 14 日以内に無菌試験の結果が得られたのでは出荷できなくなるものを指し、製品の品質管理試験（例：無菌試験）が全て完了する前にバッチ認証を必要とするもの）については、適切な管理ストラテジーが整っていないとしない。そうした管理は、製品及び工程性能の深い理解に立脚するとともに、出発原料及び原料物質の管理及び特性を考慮に入れる必要がある。出荷可否判定の手順全体（製造及び分析データの評価に携わる様々な人員の責務を含む）を厳密かつ詳細に規定することが必要不可欠である。品質保証システムの有効性について継続的に評価する仕組みが整っていないとしない、傾向の評価ができる方法で記録を保管することも含まれる。
Where end product tests are not available due to their short shelf life, alternative methods of obtaining equivalent data to permit batch certification should be considered (e.g. rapid microbiological methods). The procedure for batch certification and release may be carried out in two or more stages:	有効期間が短いことから製品試験が困難な場合には、バッチ認証ができるようにする同等のデータを得る代替方法を検討すること（例：迅速微生物試験法）。バッチ認証及び出荷可否判定の手順は、以下に示す 2 つ以上の段階で実行し得る：
(a) Assessment by designated person(s) of batch processing records, results from environmental monitoring (where available) which should cover	(a) バッチ工程記録書、製造条件をカバーする環境モニタリング（利用可能な場合）の結果、通常の手順からの逸脱全て及び責任者による最初の認証に先

<p>production conditions, all deviations from normal procedures and the available analytical results for review in preparation for the initial certification by the Responsible Person.</p>	<p>立つ照査に供された分析結果の、予め指定された者による評価。</p>
<p>(b) Assessment of the final analytical tests and other information available for final certification by the Authorised Person. A procedure should be in place to describe the measures to be taken (including liaison with clinical staff) where out of specification test results are obtained. Such events should be fully investigated and the relevant corrective and preventive actions taken to prevent recurrence documented.</p>	<p>(b) オーソライズドパーソンによる最終的な認証に供された最終分析試験その他の情報の評価。規格外れの試験結果が得られた場合にとるべき措置（臨床スタッフとの連絡を含む）を記載した手順書が整っていること。そのような事案は十分に原因究明し、再発を防止するため講じた是正措置及び予防措置を文書化すること。</p>
<p><b>PART B. SPECIFIC GUIDANCE ON SELECTED PRODUCT TYPES</b></p>	<p><b>パート B. 選択された製品類型に特化したガイダンス</b></p>
<p><b>B1. ANIMAL SOURCED PRODUCT<sup>27</sup></b>  <sup>27</sup> In the EEA, see also PhEur monograph requirements, 0333</p>	<p><b>B 1. 動物原料を使用する製品<sup>注 27</sup></b>  <sup>注 27</sup> EEA では、欧州薬局方医薬品各条の要求事項 0333 も参照。</p>
<p>This guidance applies to animal materials which includes materials from establishments such as abattoirs. Since the supply chains can be extensive and complex, controls based on QRM principles need to be applied, see also requirements of appropriate pharmacopoeial monographs, including the need for specific tests at defined stages. Documentation to demonstrate the supply chain traceability and clear roles of participants in the supply chain, typically including a sufficiently detailed and current process map, should be in place.</p>	<p>本ガイダンスは、動物原料（食肉処理場等の施設からの原料を含む）に適用される。そのサプライチェーンは広範かつ複雑なことがあるため、QRMの原則に基づく管理を適用する必要がある、適切な薬局方医薬品各条の要求事項（所定の各段階での特定の試験の必要性を含む）も参照すること。そのサプライチェーンのトレーサビリティ<sup>注 28</sup> 及び当該サプライチェーンにおける各関係者の明確な役割（通常、十分に詳細かつ最新のプロセスマップを含む）を示す文書が整っていること。</p>
<p><sup>28</sup> See PIC/S GMP Chapter 5.</p>	<p><sup>注 28</sup> PIC/S の GMP ガイドライン（パート I）第 5 章参照。</p>
<p>1. Monitoring programmes should be in place for animal disease that are of concern to human health. Organisations should take into account reports from trustworthy sources on national disease prevalence when compiling their assessment of risk and mitigation factors. Such organisations include the World Organisation for Animal Health (OIE, Office International des Epizooties<sup>29</sup>). This should be supplemented by information on health monitoring and</p>	<p>1. ヒトの健康に懸念のある動物疾患について、モニターするプログラムが整っていること。各機関は、リスク及び緩和要因の評価をまとめる際には、国ごとの疾病有病率に関して信頼できる情報源からの報告を考慮に入れること。そうした機関には、国際獣疫事務局（OIE）<sup>注 29</sup> が含まれる。国ごとの及び地方レベルでの健康モニタリング及び管理プログラムにおける情報を加味して評価すること。後者の情報には、使用動物の供給元（例：</p>

<p>control programme(s) at national and local levels, the latter to include the sources (e.g. farm or feedlot) from which the animals are drawn and the control measures in place during transport to the abattoirs.</p>	<p>農場又は肥育場)及び食肉処理場への輸送中の管理措置が含まれる。</p>
<p><sup>29</sup> <a href="http://www.oie.int/eng/en_index.htm">http://www.oie.int/eng/en_index.htm</a></p>	<p>注<sup>29</sup> <a href="http://www.oie.int/eng/en_index.htm">http://www.oie.int/eng/en_index.htm</a></p>
<p>2. Where abattoirs are used to source animal tissues, they should be shown to operate to stringent standards. Account should be taken of reports from national regulatory organisations<sup>30</sup> which verify compliance with the requirements of food safety and quality, veterinary and plant health legislation.</p>	<p>2. 動物組織を調達するため食肉処理場が使われる場合には、厳格な基準で作業していることが示されること。食品の安全性及び品質、動物及び植物の衛生に関する法令の要求事項の遵守を検証する国営規制機関<sup>注30</sup>からの報告を考慮に入れること。</p>
<p><sup>30</sup> In the EEA, this is the Food and Veterinary Office <a href="http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm">http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm</a>.</p>	<p>注<sup>30</sup> EEAでは、食品・獣医局である。 <a href="http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm">http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm</a></p>
<p>3. Control measures for starting or raw materials at establishments such as abattoirs should include appropriate elements of a Quality Management System to assure a satisfactory level of operator training, materials traceability, control and consistency. These measures may be drawn from sources outside PIC/S GMP but should be shown to provide equivalent levels of control.</p>	<p>3. 食肉処理場等の施設における出発原料又は原料物質の管理措置は、品質管理システムの適切な内容を含めることとし、作業者の教育訓練、原料のトレーサビリティ、管理及び一貫性が満足できるレベルであることを保証すること。これらの措置が、PIC/SのGMPの範囲外の供給元から行われることもあり得るが、同等レベルの管理を提供することが示されること。</p>
<p>4. Control measures for starting or raw materials should be in place which prevent interventions which may affect the quality of materials, or which at least provides evidence of such activities, during their progression through the manufacturing and supply chain. This includes the movement of material between sites of initial collection, partial and final purification(s), storage sites, hubs, consolidators and brokers. Details of such arrangements should be recorded within the traceability system and any breaches recorded, investigated and actions taken.</p>	<p>4. 出発原料又は原料物質について管理措置が整っており、その製造及びサプライチェーンを経る間を通して、当該原料の品質に影響を与えるおそれのある干渉を防ぐ、又は少なくともそうした措置の作業の証拠を示すこと。当該管理は、最初に採取する施設、部分的な精製及び最終精製を行う施設、貯蔵施設、分配拠点、集積業者及び仲介業者の間での原料の移動を含む。そうした取決めの詳細はトレーサビリティのシステム内において記録することとし、不履行があれば記録し、原因究明し、措置を講じること。</p>
<p>5. Regular audits of the starting or raw material supplier should be undertaken which verify compliance with controls for materials at the different stages of manufacture. Issues must be investigated to a depth appropriate to their</p>	<p>5. 出発原料又は原料物質の供給業者の定期的な監査を実施し、製造の種々の段階において原料の管理を遵守していることを検証すること。問題は、その重大性に応じて原因究明しなければならない、完全に文書化されて閲覧可能であること。効</p>

significance, for which full documentation should be available. Systems should also be in place to ensure that effective corrective and preventive actions are taken.	果的な是正措置及び予防措置を確実に講じるためのシステムも整っていること。
<b>B2. ALLERGEN PRODUCTS</b>	<b>B 2 . アレルゲン製品</b>
Materials may be manufactured by extraction from natural sources or manufactured by recombinant DNA technology.	原材料が、天然物由来の抽出によって製造され、又は組換えDNA技術によって製造されることがある。
1. Source materials should be described in sufficient detail to ensure consistency in their supply, e.g. common and scientific name, origin, nature, contaminant limits, method of collection. Those derived from animals should be from healthy sources. Appropriate biosecurity controls should be in place for colonies (e.g. mites, animals) used for the extraction of allergens. Allergen products should be stored under defined conditions to minimise deterioration.	1. 基原物質は、その供給の一貫性が保証されるよう十分に詳細に記述すること(例: 一般名及び学名、起源、性質、汚染の限度値、採取の方法)。動物由来のものについては、健康な動物に由来すること。アレルゲンの抽出に使用されるコロニー(例: ダニ、動物)には、適切なバイオセキュリティ管理が整っていること。アレルゲン製品は、劣化を最小限とするように所定の条件の下で貯蔵すること。
2. The production process steps including pre-treatment, extraction, filtration, dialysis, concentration or freeze-drying steps should be described in detail and validated.	2. 前処理、抽出、ろ過、透析、濃縮又は凍結乾燥の各ステップを含めて、製造工程の各ステップを詳細に記述し、バリデートすること。
3. The modification processes to manufacture modified allergen extracts (e.g. allergoids, conjugates) should be described. Intermediates in the manufacturing process should be identified and controlled.	3. 修飾アレルゲン抽出物(例: アレルゴイド、コンジュゲート)を製造する修飾プロセスを記述すること。当該製造工程における中間製品を特定し、管理すること。
4. Allergen extract mixtures should be prepared from individual extracts from single source materials. Each individual extract should be considered as one active substance.	4. アレルゲン抽出混合物は、単一の基原物質から個々に抽出したのから調製すること。個々の抽出物を1つの原薬とみなすこと。
<b>B.3 ANIMAL IMMUNOSERA PRODUCTS</b>	<b>B 3 . 動物抗血清製品</b>
1. Particular care should be exercised on the control of antigens of biological origin to assure their quality, consistency and freedom from adventitious agents. The preparation of materials used to immunise the source animals (e.g. antigens, hapten carriers, adjuvants, stabilising agents), the storage of such material immediately prior to immunisation should be in accordance with documented procedures.	1. 生物由来の抗原の管理に関して特に注意を払い、その品質、一貫性を保証するとともに、外来性因子が存在しない旨を保証すること。基原動物に免疫誘導するため使用される原材料(例: 抗原、ハプテンキャリア、アジュバント、安定化剤)の調製、免疫誘導する直前までの当該原材料の貯蔵は、文書化された手順に従うこと。

2. The immunisation, test bleed and harvest bleed schedules should conform to those approved in the CTA or MA.	2. 免疫誘導、試験用血液採取及び原料血液採取のスケジュールは、CTA又はMAにおいて承認されたスケジュールに合致すること。
3. The manufacturing conditions for the preparation of antibody sub-fragments (e.g. Fab or F(ab') <sub>2</sub> ) and any further modifications must be in accordance with validated and approved parameters. Where such enzymes are made up of several components, their consistency should be assured.	3. 抗体サブフラグメント（例：Fab又はF(ab') <sub>2</sub> ）の調製及び付加修飾を行う際の製造条件は、バリデートされ承認されたパラメータに従っていなければならない。修飾酵素がいくつかの成分で構成される場合には、それらの一貫性を保証すること。
<b>B.4 VACCINES</b>	<b>B 4. ワクチン類</b>
1. Where eggs are used, the health status of all source flocks used in the production of eggs (whether specified pathogen free or healthy flocks) should be assured.	1. 卵を使用する場合には、卵の産出に使用される全ての基原動物群（特定の病原体感染がない又は健康な動物群）の健康状態を保証すること。
2. The integrity of containers used to store intermediate products and the hold times must be validated.	2. 中間製品の貯蔵に使用される容器について完全性及びホールドタイム* <small>（訳注）</small> をバリデートしなければならない。 （* <small>（訳注）</small> ：例えば、クリーンホールドタイム、ダーティホールドタイム等）
3. Vessels containing inactivated products should not be opened or sampled in areas containing live biological agents.	3. 不活化された製品が入っている容器は、生きた生物学的作用剤を扱う区域内で開封し又は検体採取してはならない。
4. The sequence of addition of active ingredients, adjuvants and excipients during the formulation of an intermediate or final product must be in compliance with specifications.	4. 中間製品又は最終製品の調製過程での原薬、アジュバント及び添加剤の添加の順序が、規格に適合していなければならない。
5. Where organisms with a higher biological safety level (e.g. pandemic vaccine strains) are to be used in manufacture or testing, appropriate containment arrangements must be in place. The approval of such arrangements should be obtained from the appropriate national authority(ies) and the approval documents be available for verification.	5. より高度な生物学的セーフティレベルを要する微生物（例：パンデミックワクチン株）を製造又は試験に使用する場合には、適切な封じ込め体制が整っていなければならない。そうした体制についての承認を、その国の適切な規制当局から取得し、当該承認文書が検証に利用可能であること。
<b>B.5 RECOMBINANT PRODUCTS</b>	<b>B 5. 遺伝子組換え製品</b>
1. Process condition during cell growth, protein expression and purification must be maintained within validated parameters to assure a consistent product with a defined range of impurities that is within the capability of the process to reduce to acceptable levels. The type of cell used in production may require increased measures to be taken to assure freedom	1. 細胞の増殖、タンパク質の発現及び精製の過程における処理条件をバリデートされたパラメータの範囲内に維持して、不純物が所定の範囲内にある一貫した製品であり、不純物を許容できるレベルまで低減する処理能力の範囲内であることを保証しなければならない。製造において使用される細胞の種類によっては、ウイルスが存在しないことを保証する措置

from viruses. For production involving multiple harvest, the period of continuous cultivation should be within specified limits.	の強化が要求されることがある。複数回採取がなされる製造については、連続培養の期間が規定の限度内であること。
2. The purification processes to remove unwanted host cell proteins, nucleic acids, carbohydrates, viruses and other impurities should be within defined validated limits.	2. 宿主細胞由来の不要なタンパク質、核酸、糖、ウイルスその他の不純物を除去する精製プロセスは、所定のバリデートされた限度値内であること。
<b>B6. MONOCLONAL ANTIBODY PRODUCTS</b>	<b>B 6. モノクローナル抗体製品</b>
1. Monoclonal antibodies may be manufactured from murine hybridomas, human hybridomas or by recombinant DNA technology. Control measures appropriate to the different source cells (including feeder cells if used) and materials used to establish the hybridoma / cell line should be in place to assure the safety and quality of the product. It should be verified that these are within approved limits. Freedom from viruses should be given particular emphasis. It should be noted that data originating from products generated by the same manufacturing technology platform may be acceptable to demonstrate suitability.	1. モノクローナル抗体は、マウスハイブリドーマ、ヒトハイブリドーマから、又は組換えDNA技術により製造される。種々の基原細胞（フィーダー細胞を使用する場合には、それも含まれる）及び当該ハイブリドーマ／細胞株を樹立するため使用される原材料に応じて適切な管理措置が整っており、当該製品の安全性及び品質を保証すること。それら原材料が承認された限度値内であることを検証すること。ウイルスが存在しないことに特に重点を置くこと。同じ製造技術プラットフォームによって創出された製品から得られたデータが適切性を実証するため受け入れ可能な場合があるので、留意すること。
2. Criteria to be monitored at the end of a production cycle and for early termination of production cycles should be verified that these are within approved limits.	2. ひとつの製造サイクルが終わる時に、及び製造サイクルを早く終らせる場合にモニターすべき判定基準について、承認された限度値内であることを検証すること。
3. The manufacturing conditions for the preparation of antibody sub-fragment (e.g. Fab, F(ab') <sub>2</sub> , scFv) and any further modifications (e.g. radio labelling, conjugation, chemical linking) must be in accordance with validated parameters.	3. 抗体サブフラグメント（例：Fab、F(ab') <sub>2</sub> 、scFv）の調製及び付加修飾（例：放射能標識、コンジュゲート形成、化学結合）を行う際の製造条件は、バリデートされたパラメータに従っていなければならない。
<b>B7. TRANSGENIC ANIMAL PRODUCTS</b>	<b>B 7. トランスジェニック動物製品</b>
Consistency of starting material from a transgenic source is likely to be more problematic than is normally the case for non-transgenic biotechnology sources. Consequently, there is an increased requirement to demonstrate batch-to-batch consistency of product in all respects.	トランスジェニック基原動物由来の出発原料の一貫性は、非トランスジェニックのバイオテクノロジー技術由来の場合よりも問題が生じやすい。結果的に、あらゆる点で製品のバッチ間の一貫性を実証するための要求事項が多くなっている。
1. A range of species may be used to produce biological medicinal products, which may be expressed into body fluids (e.g. milk) for collection and purification.	1. 様々なトランスジェニック種を使用して生物学的医薬品が製造され、目的物質を体液（例：乳）中に発現させて採取及び精製することもある。使用動物は明確

<p>Animals should be clearly and uniquely identified and backup arrangements should be put in place in the event of loss of the primary marker.</p>	<p>に個体識別するとともに、一次マーカールが喪失した場合に備えるバックアップ体制が整っていること。</p>
<p>2. The arrangements for housing and care of the animals should be defined such that they minimise the exposure of the animals to pathogenic and zoonotic agents. Appropriate measures to protect the external environment should be established. A health-monitoring programme should be established and all results documented, any incident should be investigated and its impact on the continuation of the animal and on previous batches of product should be determined. Care should be taken to ensure that any therapeutic products used to treat the animals do not contaminate the product.</p>	<p>2. 使用動物が病原体及び人獣共通感染症病原体に曝露されるのを最小化するように、当該動物の飼育及び世話について体制が規定されていること。外部環境を保護する適切な措置を確立すること。健康モニタリングプログラムを確立し、全ての結果を文書化するとともに、偶発事案が生じれば原因究明し、当該動物の使用継続及びそれまでの製品バッチへのインパクトを判定すること。当該動物の診療に使用された薬品があれば、製品を汚染しない旨を確保するよう注意を払うこと。</p>
<p>3. The genealogy of the founder animals through to production animals must be documented. Since a transgenic line will be derived from a single genetic founder animal, materials from different transgenic lines should not be mixed.</p>	<p>3. トランスジェニックの初代動物から生産用動物に至るまでの系譜を文書化しなければならない。トランスジェニック系は遺伝的に単一の初代動物に由来するため、異なるトランスジェニック系由来の原材料を混合しないこと。</p>
<p>4. The conditions under which the product is harvested should be in accordance with CTA or MA conditions. The harvest schedule and conditions under which animals may be removed from production should be performed according to approved procedures and acceptance limits.</p>	<p>4. 生成物を採取する条件は、CTA又はMAの条件に従っていること。当該採取のスケジュール及び動物を製造に使用しないこととする条件は、承認された手順及び許容限度値に従って実施すること。</p>
<p><b>B8. TRANSGENIC PLANT PRODUCTS</b></p>	<p><b>B 8. トランスジェニック植物製品</b></p>
<p>Consistency of starting material from a transgenic source is likely to be more problematic than is normally the case for non-transgenic biotechnology sources. Consequently, there is an increased requirement to demonstrate batch-to-batch consistency of product in all respects.</p>	<p>トランスジェニック基原植物由来の出発原料の一貫性は、非トランスジェニックのバイオテクノロジー技術由来の場合よりも問題が生じやすい。結果的に、あらゆる点で製品のバッチ間の一貫性を実証するための要求事項が多くなっている。</p>
<p>1. Additional measures, over and above those given in Part A, may be required to prevent contamination of master and working transgenic banks by extraneous plant materials and relevant adventitious agents. The stability of the gene within defined generation numbers should be monitored.</p>	<p>1. マスタートランスジェニックバンク及びワーキングトランスジェニックバンクの外來性の植物物質及び関連する外來性因子による汚染を防止するため、パートAに規定されている措置に上乘せ及び上回る、追加的措置が必要とされ得る。所定の世代数以内での遺伝子の安定性をモニターすること。</p>

<p>2. Plants should be clearly and uniquely identified, the presence of key plant features, including health status, across the crop should be verified at defined intervals through the cultivation period to assure consistency of yield between crops.</p>	<p>2. 使用植物は明確に個体識別するとともに、作物全体に当該植物の主要な特性(健康状態を含む)を示していることを、栽培期間を通じて所定の間隔で検証して、作物間の収穫量の一貫性を保証すること。</p>
<p>3. Security arrangements for the protection of crops should be defined, wherever possible, such that they minimise the exposure to contamination by microbiological agents and cross-contamination with non-related plants. Measures should be in place to prevent materials such as pesticides and fertilisers from contaminating the product. A monitoring programme should be established and all results documented, any incident should be investigated and its impact on the continuation of the crop in the production programme should be determined.</p>	<p>3. 作物の防護のためのセキュリティ体制を規定して、(なるべく)微生物学的作用剤による汚染及び無関係な植物との交叉汚染につながる曝露を最小化するようにすること。殺虫剤及び肥料等の物質が製品を汚染するのを防止する措置が整っていること。モニタリングプログラムを確立し、全ての結果を文書化するとともに、偶発事案があれば原因究明し、当該作物を製造に使用継続することへのインパクトを判定すること。</p>
<p>4. Conditions under which plants may be removed from production should be defined. Acceptance limits should be set for materials (e.g. host proteins) that may interfere with the purification process. It should be verified that the results are within approved limits.</p>	<p>4. 植物を製造に使用しないこととする条件を規定すること。精製プロセスに干渉するおそれのある物質(例:宿主タンパク質)について、許容限度値を設定すること。承認された限度値内の結果であることを検証すること。</p>
<p>5. Environmental conditions (temperature, rain), which may affect the quality attributes and yield of the recombinant protein from time of planting, through cultivation to harvest and interim storage of harvested materials should be documented. The principles in documents such as 'Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin'<sup>31</sup> should be taken into account when drawing up such criteria.</p>	<p>5. 作付け時から収穫物の採取及び中間貯蔵までの栽培を通して、環境条件(温度、降雨)が組換えタンパク質の品質特性及び収率に影響を及ぼすおそれがあれば、文書化すること。当該判定基準を作成する際には、「薬草由来の出発原料のためのGACPのガイドライン」等<sup>注31</sup>の文書に示されている原則を考慮に入れること。</p>
<p><sup>31</sup> EMA, WHO or equivalent</p>	<p>注<sup>31</sup> EMA、WHO又はそれらと同等のガイドランス</p>
<p><b>GLOSSARY</b></p>	<p><b>用語解説</b></p>
<p>See Annex 2A</p>	<p>アネックス2A参照</p>