

(別紙13) PIC/S GMPガイドライン アネックス14

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

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

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

<p>2.2 In principle active substances used as starting material for medicinal products must comply with the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice (see 2.1). For starting materials derived from human blood and plasma national¹³ or international requirements for blood establishments involved in the collection, preparation and testing are to be followed. Collection, preparation and testing must be performed in accordance with an appropriate quality system¹⁴ and for which standards and specifications are defined. Furthermore, the national¹⁵ or international requirements on traceability and serious adverse reactions and serious adverse event notifications from the donor to the recipient should be applied. Reference is hereby made to international guidelines as defined in the addendum. In addition the monographs of the relevant Pharmacopoeia¹⁶ are to be observed.</p>	<p>2.2 原則として医薬品の出発原料として使用される活性物質はGMPの原則及びガイドラインを遵守しなければならない(2.1参照)。ヒト血液及び血漿由来の出発原料に関しては採取、調製及び検査に関わる血液施設に対する国¹³又は国際的な要求事項に従うことになる。採取、調製及び検査は適切な品質システム¹⁴及び規定された基準及び規格に従って実施しなければならない。さらに、ドナーからレシピエントへのトレーサビリティ並びに重篤な副作用及び重篤な有害事象の届け出についての国¹⁵又は国際的な要求事項を適用すること。補遺で示されるような国際ガイドラインが参照文書としてある。さらに関連局方¹⁶のモノグラフが参照できる。</p>
<p>2.3 Starting material for the manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma imported from other countries and intended for use or distribution within the country must meet the national¹⁷ standards.</p>	<p>2.3 他国から輸入し、国内で使用又は流通させるためのヒト血液又は血漿由来の医薬品の製造の出発原料は国¹⁷の基準を満たさなければならない。</p>
<p>2.4 In the case of contract fractionation programs the starting material imported from other countries must comply with the national or equivalent¹⁸ quality and safety requirements for blood components. The activities conducted within the country must fully comply with GMP. Consideration should be given to national¹⁹ standards and specifications relating to a quality system for blood establishments, the traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events and the relevant WHO guidelines and recommendations as listed in the addendum.</p>	<p>2.4 委託分画プログラムの場合、他の国から輸入された出発原料は血液成分に関する国の又は同等の¹⁸品質及び安全要求事項に従わなければならない。国内で実施した作業は完全にGMPに従わなければならない。血液施設に対する品質システム、トレーサビリティの要求事項及び重篤な副作用及び事象の届け出に関連する国の¹⁹基準及び規格並びに補遺に挙げられた関連のあるWHOのガイドライン及び勧告を考慮すべきである。</p>

<p>2.5 All subsequent steps after collection and testing (e.g. processing (including separation), freezing, storage and transport to the manufacturer) must therefore be done in accordance with the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice²⁰. Normally, these activities would be carried out under the responsibility of a Responsible Person in an establishment with a manufacturing authorisation. Where specific processing steps in relation to plasma for fractionation take place in a blood establishment, the specific appointment of a Responsible Person may, however, not be proportionate given the presence and responsibility of a Responsible Person of the blood establishment. To address this particular situation and to ensure the legal responsibilities of the Responsible Person are properly addressed, the fractionation plant/manufacturer should establish a contract in accordance with Chapter 7 of the GMP Guide with the blood establishment that defines respective responsibilities and the detailed requirements in order to ensure compliance. The Responsible Person of the blood establishment and the Responsible Person of the fractionation/manufacturing plant (see 3.5) should be involved in drawing up this contract. The Responsible Person should ensure that audits are performed to confirm that the blood establishment complies with the contract.</p>	<p>2.5 採取及び検査の後のすべての工程(加工(分離を含む)、凍結、保管及び製造業者への輸送など)はGMP²⁰の原則及びガイドラインに従って行わなければならない。通常、これらの作業は製造許可のある施設の責任者の責任の下で実施される。分画のための血漿に関係する特定の加工工程が血液施設内で行われる場合、責任者の特別な指名は血液施設の責任者の存在及び責任に応じて行わなくてよい。この特殊な状況を解決し責任者の法的責任を保証することを適切に述べ、分画工場/製造所は適合性を保証するための個々の責任及び詳述された要求事項を規定するため、血液施設とGMPガイドの第7章を遵守した契約を結ぶこと。血液施設の責任者及び分画/製造工場(3.5参照)の責任者はこの契約書の作成に関わる。責任者は血液施設が契約に従っていることを確認するために監査を実施していることを保証すること。</p>
<p>2.6 Depending on national legislation, specific requirements for documentation and other arrangements relating to the starting material of plasma-derived medicinal products are defined in the Plasma Master File.</p>	<p>2.6 国の法規制に応じて、血漿由来医薬品の出発原料に関連する文書化及び他の調製、特定の要求事項を、プラズママスターファイルで規定すること。</p>
<p>Note 12 For EU/EEA this is laid down in Commission Directive 2003/94/EC and the EU Guidelines on GMP published by the European Commission.</p>	<p>注12 EU/EEAについては欧州委員会が発出した委員会指令2003/94/EC及びGMPについてのEUガイドラインで規定している。</p>
<p>Note 13 For EU/EEA requirement for the collection and testing are defined in Directive 2002/98/EC.</p>	<p>注13 採取及び検査についてのEU/EEAの要求事項についてはEU指令2002/98/ECで規定している。</p>
<p>Note 14 For EU/EEA standards and specifications for quality systems are defined in the Annex of Directive 2005/62/EC and interpreted in the Good Practice guidelines referred to in Article 2 (2) of Directive 2005/62/EC.</p>	<p>注14 品質システムについてのEU/EEAの基準及び規格についてはEU指令2005/62/ECのアネックスで定義しEU指令2005/62/ECの第2条(2)で引用されているGMPガイドラインで解説している。</p>
<p>Note 15 For EU/EEA requirements on traceability and serious adverse reactions and serious adverse event notifications are defined in Directive 2005/61/EC.</p>	<p>注15 トレーサビリティ並びに重篤な副作用及び重篤な有害事象の通知に関するEU/EEAの要求事項はEU指令2005/61/ECで定義されている。</p>
<p>Note 16 For EU/EEA this is the European Pharmacopoeia as defined in Directive 2002/98/EC.</p>	<p>注16 EU/EEAの本件はEU指令2002/98/ECで定義されているように欧州局方である。</p>
<p>Note 17 For EU/EEA these standards are equivalent to Community Standards and specifications relating to a quality system for blood establishments as set out in Commission Directive 2005/62/EC (Recital 6; Article 2(3)), the traceability and serious adverse reaction and serious adverse event notification requirements as set out in Commission Directive 2005/61/EC (Recital 5; Article 7), and the technical requirements for blood and blood components as set out in Commission Directive 2004/33/EC (Recital 4; point 2.3 of Annex V).</p>	<p>注17 EU/EEAのこれらの基準は委員会指令2005/62/EC(第2条(3)の備考6)で規定されている血液施設に対する品質システム、EU委員会指令2005/61/EC(第7条の備考5)で規定されているトレーサビリティ並びに重篤な副作用及び重篤な有害事象の届け出の要求事項並びにEU委員会指令2004/33/EC(アネックスVの2.3項の備考4)で規定されている血液及び血液成分に関する技術的・要求事項に関連する委員会基準及び規格と同等である。</p>
<p>Note 18 For EU/EEA reference is made to the quality and safety requirements as laid down in Directive 2002/98/EC and in Annex V of Directive 2004/33/EC.</p>	<p>注18 EU/EEAの参照はEU指令2002/98/EC及びEU指令2004/33/ECのアネックスVに規定されている品質及び安全性の要求事項について述べる。</p>

<p>Note 19 For EU/EEA considerations should be given to the Community standards and specifications relating to a quality system for blood establishments set out in Commission Directive 2005/62/EC and the traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events as set out in Commission Directive 2005/61/EC.</p>	<p>注19 EU/EEAについてEU委員会指令2005/62/ECで規定している血液施設に対する品質システム及びEU委員会指令2005/61/ECで規定されているトレーサビリティ並びに重篤な副作用及び重篤な有害事象の届け出の要求事項に関する委員会基準及び規格を考慮すべきである。</p>
<p>Note 20 For EU/EEA the requirements of Directive 2001/83/EC apply.</p>	<p>注20 EU/EEAについてはEU指令2001/83/ECのの要求事項を適用する。</p>
<p>3. QUALITY MANAGEMENT</p>	<p>3. 品質管理</p>
<p>3.1 Quality management should govern all stages from donor selection in the blood establishment up to delivery of the finished product by the finished product manufacturer. Traceability of each donation up to and including the delivery of plasma to the fractionation plant should be ensured by the blood establishment through accurate identification procedures, record maintenance and an appropriate labelling system according to national²¹ or international requirements, and should be maintained during further manufacturing and distribution of final products by the manufacturer.</p>	<p>3.1 品質管理は最終製品の製造業者が血液施設でのドナーの選別から最終製品の配送までのすべての工程を管理すること。各献血からの、及び血漿から分画プラントまでを含めたトレーサビリティは血液施設により正確な識別手順、記録の保持及び国²¹又は国際的な要求事項に従った適切なラベル表示システムにより保証され、製造業者による最終製品の製造及び配送の過程で流通中にも維持すること。</p>
<p>3.2 Blood or plasma used as source material for the manufacture of medicinal products must be collected and processed by blood establishments and be tested in laboratories which apply quality systems in accordance with national²² or international standards. Reference is made to documents listed in the addendum. The blood establishments have to be authorised and subject to regular inspections by a national competent authority²³. Contract fractionation programs have to be notified to the competent authority by the manufacturer²⁴.</p>	<p>3.2 医薬品の原料として使用される血液又は血漿は血液施設が採取し加工し、国²²又は国際的な基準に従った品質システムを適用する試験機関で試験しなければならない。補遺に挙げた文書を参照のこと。血液施設は許可を受け、国の当局²³による定期的な査察を受けなければならない。委託分画プログラムは製造業者²⁴が当局に届け出なければならない。</p>
<p>3.3 If plasma is imported from other countries it should only be purchased from approved suppliers (e.g. blood establishments, including external warehouses). They should be named in the specifications for starting materials as defined by the fractionation plant/manufacturer, and be accepted by the competent authority (e.g. following an inspection) of the importing country and by the Responsible Person of the importing fractionation plant. Certification and release of plasma (plasma for fractionation) as starting material is mentioned in section 6.8.</p>	<p>3.3 血漿を他の国から輸入する場合、承認を受けた供給業者のみから購入すること(例えば、外部倉庫を含めた血液施設)。供給業者は分画プラント/製造業者により規定された出発原料に関する規格において指名され、輸入国の当局(査察によって)及び輸入する分画プラントの責任者により承認を受けること。出発原料としての血漿(分画のための血漿)のバッチ証明及び出荷判定はセクション6.8で述べる。</p>
<p>3.4 Supplier qualification, including audits, should be performed by the fractionation plant/manufacturer of the finished product including test laboratory according to written procedures. Re-qualification of suppliers should be performed at regular intervals taking a risk-based approach into account.</p>	<p>3.4 監査を含めた、供給業者の認定は手順書に従った試験機関を含めた最終製品の分画プラント/製造業者が実施すること。供給業者の再認定はリスクを踏まえたアプローチを考慮した間隔で定期的に行うこと。</p>
<p>3.5 The fractionation plant/manufacturer of the finished product should establish written contracts with the supplying blood establishments. As a minimum the following key aspects should be addressed:</p>	<p>3.5 最終製品の分画プラント/製造業者は原料を供給する血液施設と書面による取決めを行うこと。最低限下記の主要な項目を記載すること。</p>
<p>- definition of duties and respective responsibilities</p>	<p>-義務及びそれに対応する責任の定義</p>
<p>- quality system and documentation requirements</p>	<p>-品質システム及び文書について必要とされる事項</p>
<p>- donor selection criteria and testing</p>	<p>-ドナーの選択基準及び検査</p>
<p>- requirements for the separation of blood into blood components/plasma</p>	<p>-血液の血液成分/血漿への分離に関する要求事項</p>
<p>- freezing of plasma</p>	<p>-血漿の凍結</p>
<p>- storage and transport of plasma</p>	<p>-血漿の保管及び輸送</p>

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

<p>4.4 The contracts (as mentioned in 3.5) between the blood establishments (including testing laboratories) and the fractionation plant/manufacturer should ensure that traceability and post collection measures cover the complete chain from the collection of the plasma to all manufacturers responsible for release of the final products.</p>	<p>4.4 (3.5で述べられているような)血液施設(試験機関を含む)及び分画プラント/製造業者の間の契約は、血漿の採取から最終製品の出荷判定に責任のある製造業者に至るまでに係わるすべての製造業者に適用するトレーサビリティ及び採取後の措置を保証すること。</p>
<p>4.5 The blood establishments should notify the fractionating plant/manufacturer of any event which may affect the quality or safety of the product including serious adverse events and reactions²⁷ and other relevant information found subsequent to donor acceptance or release of the plasma, e.g. look back information²⁸ (post-collection information). Where the fractionation plant/manufacturer is located in another country, the information should be forwarded to the manufacturer responsible for release in the country of any product manufactured from the plasma concerned. In both cases, if relevant for the quality or safety of the final product, this information should be forwarded to the competent authority²⁹ responsible for the fractionation plant/manufacturer as required by national legislation.</p>	<p>4.5 血液施設は分画プラント/製造業者に重篤な有害事象及び副作用²⁷並びに他の関連情報がドナー受入れ後又は血漿の出荷後に、例えばルックバック情報²⁸(採取後の情報)が見つかったことを含め、製品の品質及び安全性に影響を及ぼし得るいかなる事象も知らせること。分画プラント/製造業者が他国に存在する場合、情報は当該血漿から製造された製品を製造する国で出荷判定に責任を負う製造業者に送ること。最終製品の品質又は安全性に関連する場合は、この情報は国の法令の要求に従って分画プラント/製造業者を担当する当局²⁹に情報を送付すること。</p>
<p>4.6 The notification procedure as described in 4.5 also applies when an inspection of a blood establishment by a competent authority leads to a withdrawal of an existing licence/certificate/ approval.</p>	<p>4.6 4.5で述べている届け出手順は、当局による血液施設の査察により既存の許可/認証/承認の取消しに至った場合にも適用する。</p>
<p>4.7 The management of post-collection information should be described in standard operating procedures and taking into account obligations and procedures for informing the competent authorities. Post-collection measures should be available as defined in national or relevant international recommendations³⁰.</p>	<p>4.7 採取後の情報の管理は標準業務手順書に記載し、当局への届け出についての義務及び手順を考慮に入れること。採取後の措置は国の又は国際的な勧告³⁰で規定されているように閲覧可能としておくこと。</p>
<p>The blood establishment and the fractionation/manufacturer should inform each other if, following donation:</p>	<p>血液施設及び分画プラント/製造業者は以下の献血の場合互いに知らせること。</p>
<p>- It is found that the donor did not meet the relevant donor health criteria;</p>	<p>-ドナーがドナー健康基準に不適であることが分かった場合。</p>
<p>- A subsequent donation from a donor previously found negative for viral markers is found positive for any of the viral markers;</p>	<p>-以前はウイルスマーカーに陰性であったドナーからのその後の献血でいずれかのウイルスマーカーに関し陽性であることがわかった場合。</p>
<p>- It is discovered that testing for viral markers has not been carried out according to agreed procedures;</p>	<p>-取決めた手順書に従ってウイルスマーカー試験を実施しなかったことが分かった場合。</p>
<p>- The donor has developed an infectious disease caused by an agent potentially transmissible by plasma-derived products (HBV, HCV, HAV and other non-A, non-B, non-C hepatitis viruses, HIV-1 and 2 and other agents in the light of current knowledge);</p>	<p>-ドナーが血漿由来製品により感染する可能性のある病原体が原因の感染症を発症している。(HBV、HCV、HAV及び他の非A、非B、非C肝炎ウイルス、HIV-1及びHIV-2並びに他の現段階で既知の病原体)</p>
<p>- The donor develops Creutzfeldt-Jakob disease (CJD or vCJD);</p>	<p>-ドナーがクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD又はvCJD)を発症している。</p>
<p>- The recipient of blood or a blood component develops post-transfusion infection which implicates or can be traced back to the donor.</p>	<p>-血液又は血液成分のレシピエントがドナーに関係がある又はドナーに遡及可能な輸血後感染症を発症している。</p>
<p>In the event of any of the above, a re-assessment of the batch documentation should always be carried out. The need for withdrawal of the given batch should be carefully considered, taking into account criteria such as the transmissible agent involved, the size of the pool, the time period between donation and seroconversion, the nature of the product and its manufacturing method.</p>	<p>上記のいずれかの場合は常に、バッチの文書の再評価を実施すること。該当するバッチの回収の必要性について、関係する伝染性物質、プールの大きさ、献血とセロコンバージョンの間の期間、製品の特性及び製造方法などの基準を考慮して注意深く検討すること。</p>

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

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

<p>6.8 On entering the fractionation plant, the plasma units should be released for fractionation under the responsibility of the Responsible Person. The Responsible Person should confirm that the plasma complies with the requirements of all relevant monographs and the conditions laid down in the respective marketing authorisation dossier (including the Plasma Master File if applicable) or, in case of plasma to be used for contract fractionation programs, with the requirements as specified in 2.4.</p>	<p>6.8 分画プラントに投入する場合、血漿ユニットは責任者の責任の下で分画のために使用許可判定されること。責任者は血漿がすべての関連項目及び個々の製造販売承認書類にある条件に、又は委託分画プログラムで使用される血漿の場合は2.4で規定されている要求事項に従っているか確認すること。</p>
<p>Processing of plasma for fractionation</p>	<p>分画のための血漿の加工</p>
<p>6.9 The steps used in the fractionation process vary according to product and manufacturer and usually include several fractionation/purification procedures, some of which may contribute to the inactivation and/or removal of potential contamination.</p>	<p>6.9 分画工程で用いられる工程は製品及び製造業者によって多様でありかつ通常は多数の分画／精製処理が含まれ、その多くは不活性化及び／又は潜在的な汚染の除去に関する。</p>
<p>6.10 Requirements for the processes of pooling, pool sampling and fractionation/purification and virus inactivation/removal should be defined and followed thoroughly.</p>	<p>6.10 プーリングの工程に関する要求事項、プールからのサンプリング並びに分画／精製及びウイルス不活化／除去について十分に規定し従うこと。</p>
<p>6.11 The methods used in the viral inactivation process should be undertaken with strict adherence to validated procedures and in compliance with the methods used in the virus validation studies. Detailed investigation of failures in virus inactivation procedures should be performed. Adherence to the validated production process is especially important in the virus reduction procedures as any deviation could result in a safety risk for the final product. Procedures which take this risk into consideration should be in place.</p>	<p>6.11 ウイルス不活性化工程で使用する方法はバリデートされた手順書を厳密に遵守しウイルスバリデーション試験で使用された方法に従い実施すること。ウイルス不活性化の処理における失敗の詳細な調査を実施すること。いかなる逸脱であっても最終製品の安全性のリスクとなりうるのでバリデートされた製造工程の遵守はウイルス除去処理において特に重要である。</p>
<p>6.12 Any reprocessing or reworking may only be performed after a quality risk management exercise has been performed and using processing steps as defined in the relevant marketing authorisation.</p>	<p>6.12 再加工又は再処理は、品質リスクマネジメントを実施した後に関係する製造販売承認で規定されている処理工程を用いること。</p>
<p>6.13 A system for clearly segregating/distinguishing between products or intermediates which have undergone a process of virus reduction, from those which have not, should be in place.</p>	<p>6.13 ウイルスの削減工程を行った製品又は中間製品と行う前のものとを明確に隔離し／区別するシステムを規定すること。</p>
<p>6.14 Depending on the outcome of a thorough risk management process (taking into consideration possible differences in epidemiology) production in campaigns including clear segregation and defined validated cleaning procedures should be adopted when plasma/intermediates of different origins is processed at the same plant. The requirement for such measures should be based on international recommendations³². The risk management process should consider whether it is necessary to use dedicated equipment in the case of contract fractionation programs.</p>	<p>6.14 完全なリスクマネジメントプロセスの結果に従って、(疫学における可能性のある違いを考慮する)異なる起源の血漿／中間製品が同一の工場で加工される場合明確な隔離及び規定され、バリデートされた洗浄手順を含めたキャンペーン製造を採用すること。当該措置の要求事項は国際勧告³²を踏まえること。リスクマネジメントプロセスは委託分画プログラムの場合、専用設備を使用する必要があるかを考慮すること。</p>
<p>6.15 For intermediate products intended to be stored, a shelf-life should be defined based on stability data.</p>	<p>6.15 貯蔵する意図のある中間製品については、安定性データに基づいた保存期間を規定すること。</p>
<p>6.16 The storage and transport of intermediate and finished medicinal products at any stage of the transport chain should be specified and recorded. Qualified equipment and validated procedures should be used.</p>	<p>6.16 輸送チェーンのいずれの段階においても医薬品の中間の及び最終製品の保管及び輸送を規定し記録すること。適格性が確認された装置及びバリデートした手順を使用すること。</p>
<p>Note 32 For EU/EEA, see Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections, EMEA/CPMP/BWP/125/04.</p>	<p>注32 EU/EAAについては、EMEA/CPMP/BWP/125/04、血液伝染性の感染症における疫学データに関するガイドラインを参照。</p>
<p>7. QUALITY CONTROL</p>	<p>7. 品質管理</p>

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

Addendum

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

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

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

補遺

A) EU/EAA加盟国は下記の指令及びガイドラインを実施する義務がある。

1. 血液及び血液成分に採取及び検査について

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

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

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

2. 分画のための血漿についてのデータ/情報の収集及び規制当局への提出

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

B. Other relevant documents:

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

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

B. 他の関連文書:

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

現状のガイダンスのために、これらの文書の最新の改訂版を参照すること。

別紙(14) PIC/S GMPガイドライン アネックス15

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

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

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

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

<p>5.1 The requirements and principles outlined in this section are applicable to the manufacture of all pharmaceutical dosage forms. They cover the initial validation of new processes, subsequent validation of modified processes, site transfers and ongoing process verification. It is implicit in this annex that a robust product development process is in place to enable successful process validation.</p>	<p>5.1 本章に概説されている要求事項と原則はすべての医薬品の剤形の製造に適用される。それらは新規工程の初期バリデーション、その後の変更された工程のバリデーション、製造所移転、及び定期再バリデーションが対象となる。本アネックスにおいてはプロセスバリデーションを成功させるための頑健な開発プロセスが存在していることが前提となっている。</p>
<p>5.2 Section 5 should be used in conjunction with relevant guidelines on Process Validation¹.</p> <p>¹ In the EU/EEA, see EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012</p>	<p>5.2 5章はプロセスバリデーションに関連するその他の関連するガイドラインと併せて使用すること。¹</p> <p>注1 EU/EEAにおいてはEMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012を参照すること。</p>
<p>5.2.1 A guideline on Process Validation is intended to provide guidance on the information and data to be provided in the regulatory submission only. However GMP requirements for process validation continue throughout the lifecycle of the process.</p>	<p>5.2.1 プロセスバリデーションに関するガイドラインは、承認申請のための情報とデータに関するガイダンスを提供することのみを目的としている。しかし、GMPにおけるプロセスバリデーションへの要求は、工程のライフサイクルに亘って継続することである。</p>
<p>5.2.2 This approach should be applied to link product and process development. It will ensure validation of the commercial manufacturing process and maintenance of the process in a state of control during routine commercial production.</p>	<p>5.2.2 このアプローチは製品と工程の開発とリンクさせるために適用しなければならない。それにより商業生産のバリデーションを確実にし、ルーチンの商業生産において工程を管理された状態に維持することを確実にする。</p>
<p>5.3 Manufacturing processes may be developed using a traditional approach or a continuous verification approach. However, irrespective of the approach used, processes must be shown to be robust and ensure consistent product quality before any product is released to the market. Manufacturing processes using the traditional approach should undergo a prospective validation programme wherever possible prior to certification of the product. Retrospective validation is no longer an acceptable approach.</p>	<p>5.3 製造工程は従来のアプローチを用いて開発されるか、あるいは継続的 engineering 確認のアプローチを用いて開発される。しかし、用いられたアプローチに係わらず工程は頑健であり、いかなる製品も市場への出荷許可が行われる前に一定した品質であることを確実にすることを示さなければならない。従来のアプローチを用いた製造工程は、可能な限り製品の出荷判定前に予測的バリデーションを行わなければならない。回顧的バリデーションはもはや許容されるアプローチではない。</p>
<p>5.4 Process validation of new products should cover all intended marketed strengths and sites of manufacture. Bracketing could be justified for new products based on extensive process knowledge from the development stage in conjunction with an appropriate ongoing verification programme.</p>	<p>5.4 新製品のプロセスバリデーションは、販売を意図するすべての含量違い、入れ目違い及び製造所をカバーしなければならない。新製品について、開発段階からの広範な工程の知識と適切な再バリデーションプログラムを連結させてブラケットングが妥当であることを示すことができる。</p>
<p>5.5 For the process validation of products, which are transferred from one site to another or within the same site, the number of validation batches could be reduced by the use of a bracketing approach. However, existing product knowledge, including the content of the previous validation, should be available. Different strengths, batch sizes and pack sizes/ container types may also use a bracketing approach if justified.</p>	<p>5.5 ある製造所から別の製造所、あるいは同じ製造所内で移転される製品のプロセスバリデーションに関しては、バリデーションバッチの数をブラケットングのアプローチを用いて減らすことが可能である。しかし、以前のバリデーションの内容を含む既存の製品の知識が利用できなければならない。異なる含量及び/又は入れ目、バッチサイズ及び包装サイズ/容器のタイプについても、妥当性が示されるならばブラケットングアプローチを用いることができる。</p>
<p>5.6 For the site transfer of legacy products, the manufacturing process and controls must comply with the marketing authorization and meet current standards for marketing authorization for that product type. If necessary, variations to the marketing authorization should be submitted.</p>	<p>5.6 旧来の製品の製造所移転に関しては、製造工程及び管理は承認事項に適合するとともに、当該製品領域の現在の基準に適合していなければならない。必要な場合は製造販売承認に対する変更申請を行わなければならない。</p>

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

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

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

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

<p>10.1 Cleaning validation should be performed in order to confirm the effectiveness of any cleaning procedure for all product contact equipment. Simulating agents may be used with appropriate scientific justification. Where similar types of equipment are grouped together, a justification of the specific equipment selected for cleaning validation is expected.</p>	<p>10.1 全ての製品接触の設備表面に関し、いかなる洗浄操作についてもその有効性を確認するために洗浄バリデーションを行わなければならない。適切な科学的な妥当性があれば、模擬物質を使用してもよい。類似のタイプの設備をグループ化する場合、洗浄バリデーションの為に選定された特定の設備の妥当性を示す事が期待される。</p>
<p>10.2 A visual check for cleanliness is an important part of the acceptance criteria for cleaning validation. It is not generally acceptable for this criterion alone to be used. Repeated cleaning and retesting until acceptable residue results are obtained is not considered an acceptable approach</p>	<p>10.2 清浄度についての目視検査は、洗浄バリデーションの許容基準における重要な部分である。一般的には、これのみを許容基準に用いることは許容されない。許容される残留の結果が得られるまで繰り返し洗浄と試験を行うことは、許容されるアプローチであるとは認められない。</p>
<p>10.3 It is recognized that a cleaning validation programme may take some time to complete and validation with verification after each batch may be required for some products e.g. investigational medicinal products. There should be sufficient data from the verification to support a conclusion that the equipment is clean and available for further use.</p>	<p>10.3 洗浄バリデーションプログラムは完了するまである程度時間がかかることは認識されている。そして、ある製品、例えば治験薬の場合はバッチ毎に検証が必要とされるであろう。設備が清浄で、次に使用できるという結論を裏付けるために、十分なデータがなければならない。</p>
<p>10.4 Validation should consider the level of automation in the cleaning process. Where an automatic process is used, the specified normal operating range of the utilities and equipment should be validated.</p>	<p>10.4 バリデーションは、洗浄工程における自動化のレベルを考慮しなければならない。自動工程が用いられる場合、ユーティリティと設備について規定された通常の操作範囲をバリデートしなければならない。</p>
<p>10.5 For all cleaning processes an assessment should be performed to determine the variable factors which influence cleaning effectiveness and performance, e.g. operators, the level of detail in procedures such as rinsing times etc. If variable factors have been identified, the worst case situations should be used as the basis for cleaning validation studies.</p>	<p>10.5 全ての洗浄工程について、例えば作業員、リンス時間等の工程の詳細部分のレベルのような、洗浄の効果と能力に影響する変動要因を決定するための評価を行わなければならない。変動要因を特定後、洗浄バリデーション試験の根拠として、ワーストケースの状態を用いなければならない。</p>
<p>10.6 Limits for the carryover of product residues should be based on a toxicological evaluation². The justification for the selected limits should be documented in a risk assessment which includes all the supporting references. Limits should be established for the removal of any cleaning agents used. Acceptance criteria should consider the potential cumulative effect of multiple items of equipment in the process equipment train.</p> <p>² In the EU/EEA, this is the EMA Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities</p>	<p>10.6 製品残留による持越しの限度値は毒性学的評価²に基づかなければならない。選定された限度値に対する妥当性を、すべての裏付け資料を含むリスク評価において文書化しなければならない。何らかの洗浄剤を使用した場合、その除去の限度値を確立しなければならない。許容限度値は、連結された複数の設備の製造ラインにおいて可能性のある蓄積の影響を考慮しなければならない。</p> <p>注2 EU及びEEA域内ではこれはEMAの「共用施設において異なった医薬品を製造する場合のリスク特定に用いる健康に基づいた暴露限界の設定に関するガイドライン」である。</p>
<p>10.6.1 Therapeutic macromolecules and peptides are known to degrade and denature when exposed to pH extremes and/or heat, and may become pharmacologically inactive. A toxicological evaluation may therefore not be applicable in these circumstances.</p>	<p>10.6.1 治療用高分子及びペプチドは、異常pH及び/又は熱に暴露されると分解され変性して生理学的に不活性となり得ることが知られている。従って、このような場合は毒性学的評価は適用できないであろう。</p>
<p>10.6.2 If it is not feasible to test for specific product residues, other representative parameters may be selected, e.g. total organic carbon (TOC) and conductivity.</p>	<p>10.6.2 特定の製品の残渣について試験することが無理である場合、例えばTOCや電導度のような代用パラメータを選定することができる。</p>
<p>10.7 The risk presented by microbial and endotoxin contamination should be considered during the development of cleaning validation protocols.</p>	<p>10.7 微生物及びエンドトキシン汚染によるリスクを、洗浄バリデーションプロトコルを作成する際に考慮すること。</p>
<p>10.8 The influence of the time between manufacture and cleaning and the time between cleaning and use should be taken into account to define dirty and clean hold times for the cleaning process.</p>	<p>10.8 製造と洗浄及び洗浄と使用の間隔の影響を、洗浄工程についてのダーティホールドタイム及びクリーンホールドタイムを規定するために考慮すること。</p>

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

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

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

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