

事 務 連 絡
平成25年3月28日

各都道府県衛生主管部（局）御中

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課

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

平成24年2月1日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」（以下「事務連絡」という。）により、医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム（以下「PIC/S」という。）のGMPガイドラインを参考として活用する際の考え方をとりまとめたところであるが、本年1月1日に同ガイドラインが改訂されたことから、事務連絡のうち下記に示す項目について、別紙のとおり改正することとしたので、貴管下関係業者等に対し周知徹底方御配慮願いたい。

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

記

別紙	(1)	PIC/S GMPガイドライン	パート1（第4章）
別紙	(5)	PIC/S GMPガイドライン	アネックス6
別紙	(6)	PIC/S GMPガイドライン	アネックス7
別紙	(10)	PIC/S GMPガイドライン	アネックス11
別紙	(12)	PIC/S GMPガイドライン	アネックス13

別記

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

日本製薬団体連合会

日本漢方生薬製剤協会

一般社団法人日本産業・医療ガス協会

日本製薬工業協会

日本医薬品原薬工業会

日本 OTC 医薬品協会

社団法人東京医薬品工業協会

大阪医薬品協会

社団法人日本薬業貿易協会

米国研究製薬工業協会在日技術委員会

在日米国商工会議所製薬小委員会

欧州製薬団体連合会在日執行委員会

別紙(1) PIC/S GMP ガイドライン パート 1

原文	和訳
CHAPTER 4 DOCUMENTATION	第4章 文書化
PRINCIPLE	原則
<p>Good documentation constitutes an essential part of the quality assurance system and is key to operating in compliance with GMP requirements. The various types of documents and media used should be fully defined in the manufacturer's Quality Management System. Documentation may exist in a variety of forms, including paper-based, electronic or photographic media. The main objective of the system of documentation utilised must be to establish, control, monitor and record all activities which directly or indirectly impact on all aspects of the quality of medicinal products. The Quality Management System should include sufficient instructional detail to facilitate a common understanding of the requirements, in addition to providing for sufficient recording of the various processes and evaluation of any observations, so that ongoing application of the requirements may be demonstrated.</p>	<p>適切な文書化は、品質保証システムの不可欠な要素を構成しており、GMP要求事項に適合するための要である。種々の形態の書類及び媒体を、製造業者の品質管理監督システム内で完全に規定すること。文書は、紙ベース、電子媒体、写真媒体を含む種々の形態で存在する。文書システムを活用する主な目的は、医薬品の品質のすべての面に直接、或いは間接的に影響を与える全作業活動を確立し、管理し、モニターし、記録することである。品質管理監督システムは、要求事項が適用されていることを示すことができるように種々の作業過程と全ての観察項目についての評価を十分に記録することに加えて、要求事項について共通の理解をさせるための十分に詳細な指図を含むこと。</p>
<p>There are two primary types of documentation used to manage and record GMP compliance: instructions (directions, requirements) and records/reports. Appropriate good documentation practice should be applied with respect to the type of document.</p>	<p>GMPへの適合性を管理し記録するのに用いる文書化には2つの基本的な種類がある。指図(指示、要求事項)と記録/報告である。適切な文書管理を文書の種類に対応して適用させること。</p>
<p>Suitable controls should be implemented to ensure the accuracy, integrity, availability and legibility of documents. Instruction documents should be free from errors and available in writing. The term 'written' means recorded, or documented on media from which data may be rendered in a human readable form.</p>	<p>文書の正確性、完全性、利便性、読易さを保証するよう適切な管理を実施すること。指図書は、文書中に誤りがなく、書面から取出すことができること。「書面で(written)」という用語は、人が読める形になったデータが媒体上に文書化された、或いは記録されたことを意味する。</p>
REQUIRED GMP DOCUMENTATION (BY TYPE)	要求されるGMP文書(種類別)
<p>Site Master File: A document describing the GMP related activities of the manufacturer.</p>	<p>サイトマスターファイル: 製造所のGMPに関連した作業活動を記述した文書。</p>
<p>Instructions (directions, or requirements) type:</p>	<p>指図書(指示或いは要求事項)の形態</p>
<p>Specifications: Describe in detail the requirements with which the products or materials used or obtained during manufacture have to conform. They serve as a basis for quality evaluation.</p>	<p>規格書: 製造工程において使用された、或いは得られる原料又は製品が適合しなければならない要求事項の詳細を記述したもの。品質評価の根拠としての機能を果たす。</p>
<p>Manufacturing Formulae, Processing, Packaging and Testing Instructions: Provide detail all the starting materials, equipment and computerised systems (if any) to be used and specify all processing, packaging, sampling and testing instructions. In-process controls and process analytical technologies to be employed should be specified where relevant, together with acceptance criteria.</p>	<p>製造処方、製造、包装、試験の指図書: すべての出発原料、装置、及び(もしあれば)コンピュータ化システムの詳細を示し、すべての加工処理、包装、検体採取、試験の指図を規定したもの。採用された工程内管理とPATは、必要に応じて、判定基準とともに明記すること。</p>
<p>Procedures: (Otherwise known as Standard Operating Procedures, or SOPs), give directions for performing certain operations.</p>	<p>手順書: (別名、標準操作手順書、SOPとしても知られている)特定の作業を行うための指示を行なうもの。</p>

Protocols: Give instructions for performing and recording certain discreet operations.	実施計画書: 特定の注意を要する作業を実行、記録するための指図を与えるもの。
Technical Agreements: Are agreed between contract givers and acceptors for outsourced activities.	技術契約: 委託者と受託者の間で合意した外部委託の契約。
Record/Report type:	記録書/報告
Records: Provide evidence of various actions taken to demonstrate compliance with instructions, e.g. activities, events, investigations, and in the case of manufactured batches a history of each batch of product, including its distribution. Records include the raw data which is used to generate other records. For electronic records regulated users should define which data are to be used as raw data. At least, all data on which quality decisions are based should be defined as raw data.	記録書: 指図書への適合性を示すためにとられた種々の措置、例えば、作業、発生した事象、調査の証拠、及び製造されたバッチの場合は、配送を含めた製品のバッチごとの履歴の証拠を提供するもの。記録を作成するために用いられた生データを含む。電子記録に関しては管理された利用者がどのデータを生データとして用いるかについて規定すること。少なくとも、品質判定の基準として用いるすべてのデータは生データとして規定すること。
Certificates of Analysis: Provide a summary of testing results on samples of products or materials ¹ together with the evaluation for compliance to a stated specification.	試験成績書: 規定された規格書への適合性評価と製品 ¹ あるいは原料 ^{注1} のサンプルに関する試験結果の概要を提供するもの。
¹ Alternatively the certification may be based, in-whole or in-part, on the assessment of real time data (summaries and exception reports) from batch related process analytical technology (PAT), parameters or metrics as per the approved marketing authorisation dossier.	¹ 試験成績書に代わる方法として、バッチに関連するPATのリアルタイムデータの評価(概要と逸脱報告)、承認書に記載されたパラメータや測定項目の評価を、全面的或いは部分的に用いて評価してもよい。
Reports: Document the conduct of particular exercises, projects or investigations, together with results, conclusions and recommendations.	報告書: 特定の業務、プロジェクト、或いは調査を実施したことを結果、結論、勧告を伴って記録するもの。
GENERATION AND CONTROL OF DOCUMENTATION	文書の作成と管理
4.1 All types of document should be defined and adhered to. The requirements apply equally to all forms of document media types. Complex systems need to be understood, well documented, validated, and adequate controls should be in place. Many documents (instructions and/or records) may exist in hybrid forms, i.e. some elements as electronic and others as paper based. Relationships and control measures for master documents, official copies, data handling and records need to be stated for both hybrid and homogenous systems. Appropriate controls for electronic documents such as templates, forms, and master documents should be implemented. Appropriate controls should be in place to ensure the integrity of the record throughout the retention period.	4.1 全種類の文書を規定し遵守すること。要求事項はすべての形態の媒体による文書の形式に同様に適用する。複雑なシステムは理解できるようにし、適切に文書化し、バリデートされることが必要であり、適切な管理がされていること。多くの文書(指図書、記録)は、ある部分は電子的、他の部分は紙ベースのような、混在する形態で存在する。原本、正式な副本、データの取扱い、記録等の関係と管理方法は、混合する場合のシステムと単一の場合の両方のシステムで述べる必要がある。テンプレート、書式、原本のような電子文書の適切な管理を実施すること。保管すべき全期間にわたって、記録の完全性を保証するよう適切な管理を実施すること。
4.2 Documents should be designed, prepared, reviewed, and distributed with care. They should comply with the relevant parts of Product Specification Files, Manufacturing and Marketing Authorisation dossiers, as appropriate. The reproduction of working documents from master documents should not allow any error to be introduced through the reproduction process.	4.2 文書は、慎重に設計し、作成し、照査し、配布すること。必要に応じて、文書は、製品仕様書、製造許可証、及び製造販売承認書の関連部分に適合すること。原本からの作業文書の複製については、複製過程での誤りを誘発する余地のないものであること。

<p>4.3 Documents containing instructions should be approved, signed and dated by appropriate and authorised persons. Documents should have unambiguous contents and be uniquely identifiable. The effective date should be defined.</p>	<p>4.3 指図が含まれている書類は、適任の認定を受けた責任者が承認し、署名し、日付をつけること。書類は明確な内容で特定して識別可能であること。発効日を定めること。</p>
<p>4.4 Documents containing instructions should be laid out in an orderly fashion and be easy to check. The style and language of documents should fit with their intended use. Standard Operating Procedures, Work Instructions and Methods should be written in an imperative mandatory style.</p>	<p>4.4 指図が含まれている書類は、適切に配列し、確認しやすくすること。文書の様式と用語は使用目的に合わせる。標準操作手順書、作業指図書は必然的、命令の様式で書くこと。</p>
<p>4.5 Documents within the Quality Management System should be regularly reviewed and kept up-to-date. When a document has been revised, systems should be operated to prevent inadvertent use of superseded documents.</p>	<p>4.5 品質管理監督システム内の文書は、定期的に照査し、最新の状態にしておくこと。文書を改訂するときは、不注意による旧版の使用を防ぐシステムを運用させること。</p>
<p>4.6 Documents should not be hand-written; although, where documents require the entry of data, sufficient space should be provided for such entries.</p>	<p>4.6 文書を手書きしてはならないが、データの記入が必要な文書であれば、記入のための十分な欄を定めること。</p>
<p>GOOD DOCUMENTATION PRACTICES</p>	<p>文書管理</p>
<p>4.7 Handwritten entries should be made in clear, legible, indelible way.</p>	<p>4.7 手書きの記入は明確に、判読可能な、消去できない方法で行うこと。</p>
<p>4.8 Records should be made or completed at the time each action is taken and in such a way that all significant activities concerning the manufacture of medicinal products are traceable.</p>	<p>4.8 記録は、各作業を行った時或いは完了した時に、医薬品の製造に関する重要な作業が追跡可能な方法で作成すること。</p>
<p>4.9 Any alteration made to the entry on a document should be signed and dated; the alteration should permit the reading of the original information. Where appropriate, the reason for the alteration should be recorded.</p>	<p>4.9 文書に記入するどのような変更でも、署名し日付を入れること。変更は元の情報の読取が可能であること。必要であれば、変更の理由を記録すること。</p>
<p>RETENTION OF DOCUMENTS</p>	<p>文書の保存</p>
<p>4.10 It should be clearly defined which record is related to each manufacturing activity and where this record is located. Secure controls must be in place to ensure the integrity of the record throughout the retention period and validated where appropriate.</p>	<p>4.10 どの記録がそれぞれの製造活動に関連するか、また、それらがどこに保管されるかを文書で明確に規定すること。保存期間を通じて記録の完全性を保証するために確実な管理を行い、必要な場合はバリデートすること。</p>
<p>4.11 Specific requirements apply to batch documentation which must be kept for one year after expiry of the batch to which it relates or at least five years after certification of the batch by the Authorised Person, whichever is the longer. For investigational medicinal products, the batch documentation must be kept for at least five years after the completion or formal discontinuation of the last clinical trial in which the batch was used. Other requirements for retention of documentation may be described in legislation in relation to specific types of product (e.g. Advanced Therapy Medicinal Products) and specify that longer retention periods be applied to certain documents.</p>	<p>4.11 バッチの有効期限後から1年或いは出荷判定者によるバッチの出荷判定後少なくとも5年間のいずれか長い期間、保存しなければならないという特別の要求事項がバッチの文書に適用される。治験薬では、バッチの文書は、バッチが使用された最終の臨床試験の終了或いは中断の後少なくとも5年は保存すること。文書の保存に関する他の要求事項は、特定の製品の種類(例えばAdvanced Therapy Medicinal Products)に関連した法令で示され、ある書類に関してはより長い保存期間が適用されることが規定されている。</p>

<p>4.12 For other types of documentation, the retention period will depend on the business activity which the documentation supports. Critical documentation, including raw data (for example relating to validation or stability), which supports information in the Marketing Authorisation should be retained whilst the authorisation remains in force. It may be considered acceptable to retire certain documentation (e.g. raw data supporting validation reports or stability reports) where the data has been superseded by a full set of new data. Justification for this should be documented and should take into account the requirements for retention of batch documentation; for example, in the case of process validation data, the accompanying raw data should be retained for a period at least as long as the records for all batches whose release has been supported on the basis of that validation exercise.</p>	<p>4.12 その他の種類の文書では、保存期間は、その文書に関わる商業活動次第である。製造販売承認書中の情報を裏付ける、生データを含む重要な文書（例えば、バリデーション或いは安定性に関する）は、承認が有効な間は保存すること。データが新しいデータ一式に更新された場合は、工程の文書（例えば、バリデーションレポート或いは安定性試験レポートを裏付けている生データ）を保存文書から外すことができる。この正当な理由は、文書化し、バッチの文書の保存に関する要求事項を考慮に入れること。例えば、プロセスバリデーションのデータの場合は、全バッチの出荷判定をした記録がバリデーションに基づいている限り、バリデーションに不随の生データを保存すること。</p>
<p>The following section gives some examples of required documents. The quality management system should describe all documents required to ensure product quality and patient safety.</p>	<p>要求されている文書の例を次のセクションで挙げる。品質管理監督システムでは製品の品質と患者の安全性を保証するために要求される全文書を記述すること。</p>
<p>SPECIFICATIONS</p>	<p>規格書</p>
<p>4.13 There should be appropriately authorised and dated specifications for starting and packaging materials, and finished products.</p>	<p>4.13 出発原料、包装材料、及び最終製品について適切に承認され、日付の入った、規格書があること。</p>
<p>Specifications for starting and packaging materials</p>	<p>出発原料と包装材料の規格書</p>
<p>4.14 Specifications for starting and primary or printed packaging materials should include or provide reference to, if applicable:</p>	<p>4.14 出発原料、一次包装材料、或いは表示材料の規格書は以下を含むこと。また、該当する場合は、参照先を入れること。</p>
<p>a) A description of the materials, including:</p>	<p>a) 以下を含む原材料の記載。</p>
<p>- The and the internal code reference;</p>	<p>-指定された名称及び社内参照コード</p>
<p>- The reference, if any, to a pharmacopoeial monograph;</p>	<p>-薬局方に収載されている場合は医薬品各条の参照先</p>
<p>- The approved suppliers and, if reasonable, the original producer of the material;</p>	<p>-承認された供給業者、及び場合により原材料の製造元</p>
<p>- A specimen of printed materials;</p>	<p>-表示材料の実物見本</p>
<p>b) Directions for sampling and testing;</p>	<p>b) 検体採取と試験の指示。</p>
<p>c) Qualitative and quantitative requirements with acceptance limits;</p>	<p>c) 規格値を伴った定性的要求事項、及び定量的要求事項。</p>
<p>d) Storage conditions and precautions;</p>	<p>d) 保管条件と保管上の注意事項。</p>
<p>e) The maximum period of storage before re-examination.</p>	<p>e) 再試験前の最大保管期間。</p>
<p>Specifications for intermediate and bulk products</p>	<p>中間製品及びバルク製品の規格書</p>
<p>4.15 Specifications for intermediate and bulk products should be available for critical steps or if these are purchased or dispatched. The specifications should be similar to specifications for starting materials or for finished products, as</p>	<p>4.15 中間製品とバルク製品の規格書が、重要工程やこれらを購入、又は受け取る際に利用できるようなっていないなければならない。該当する場合、規格書は、出発原料、或いは最終製品の規格書に同等であること。</p>
<p>Specifications for finished products</p>	<p>最終製品の規格書</p>
<p>4.16 Specifications for finished products should include or provide reference to:</p>	<p>4.16 最終製品の規格書は下記の項目を含むか或いは参照すること。</p>

a) The designated name of the product and the code reference where applicable;	a) 指定された名称及び該当する場合は参照コード。
b) The formula;	b) 処方。
c) A description of the pharmaceutical form and package details;	c) 剤形と包装の詳細な記述。
d) Directions for sampling and testing;	d) 検体採取と試験の指示。
e) The qualitative and quantitative requirements, with the acceptance limits;	e) 規格値を伴った定性的要求事項、及び定量的要求事項。
f) The storage conditions and any special handling precautions, where applicable;	f) 保管条件、と該当する場合は、特別な取扱い上の注意事項。
g) The shelf-life.	g) 有効期間。
MANUFACTURING FORMULA AND PROCESSING INSTRUCTIONS	製造処方及び工程指図書
Approved, written Manufacturing Formula and Processing Instructions should exist for each product and batch size to be manufactured.	承認され、文書化した製造処方、及び工程指図書を製品ごと、及びバッチサイズごとに作成すること。
4.17 The Manufacturing Formula should include:	4.17 製造処方は下記を含むこと。
a) The name of the product, with a product reference code relating to its specification;	a) 製品名、製品の規格書に関連した製品参照コード。
b) A description of the pharmaceutical form, strength of the product and batch size;	b) 剤形、製品の含量及びバッチサイズの記述。
c) A list of all starting materials to be used, with the amount of each, described; mention should be made of any substance that may disappear in the course of processing;	c) 使用するすべての出発原料及びそれぞれの仕込量のリスト。製造の過程で消失する物質についても言及すること。
d) A statement of the expected final yield with the acceptable limits, and of relevant intermediate yields, where applicable.	d) 許容範囲を伴った予想最終収量、及び該当する場合、関連する中間収量の記述。
4.18 The Processing Instructions should include:	4.18 工程指図書は下記を含むこと。
a) A statement of the processing location and the principal equipment to be used;	a) 製造場所と用いられる主な装置。
b) The methods, or reference to the methods, to be used for preparing the critical equipment (e.g. cleaning, assembling, calibrating, sterilising);	b) 重要な装置の準備の作業方法、或いは作業方法の参照先(例えば、清掃、組立て、校正、滅菌)。
c) Checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned process, and that equipment is clean and suitable for use;	c) 装置及び作業域から、以前の製品、これから実施しようとしている工程では要求されていない書類或いは原材料が除去されていること、及び装置が清掃され使用に適していることの確認。
d) Detailed stepwise processing instructions [e.g. checks on materials, pre-treatments, sequence for adding materials, critical process parameters (time, temp etc)];	d) 詳細な段階的な工程指図書(例えば、原材料、前処理、原料の添加順序、重要工程のパラメータ(時間、温度等))。
e) The instructions for any in-process controls with their limits;	e) 規格値を伴った工程内管理の指図書。
f) Where necessary, the requirements for bulk storage of the products; including the container, labeling and special storage conditions where applicable;	f) 必要であれば、容器、表示、及び該当する場合は特殊な保管条件を含めたバルク製品の保管の要求事項。
g) Any special precautions to be observed.	g) 監視をすべき特別な注意事項。
Packaging Instructions	包装指図書

4.19 Approved Packaging Instructions for each product, pack size and type should exist. These should include, or have a reference to, the following:	4.19 個々の製品、包装容量、包装形態ごとに承認された包装指図書を用意すること。包装指図書には、下記事項を入れるか、或いは参照先があること。
a) Name of the product; including the batch number of bulk and finished product;	a) バルク製品のバッチ番号、最終製品のバッチ番号を含めた製品名。
b) Description of its pharmaceutical form, and strength where applicable;	b) 該当する場合、剤形、及び含量の記述。
c) The pack size expressed in terms of the number, weight or volume of the product in the final container;	c) 最終梱包の中の製品の数、重量或いは容量で表した包装サイズ。
d) A complete list of all the packaging materials required, including quantities, sizes and types, with the code or reference number relating to the specifications of each packaging material;	d) 必要な全包装材料の数量、寸法、形態及び各包装材料の規格に関連したコードや参照番号を含む完全なリスト。
e) Where appropriate, an example or reproduction of the relevant printed packaging materials, and specimens indicating where to apply batch number references, and shelf life of the product;	e) 該当する場合、関連した表示材料の実例又は複製製品、及びバッチ番号の参照及び製品の有効期間をどこに記載するか表示している実物見本。
f) Checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned packaging operations (line clearance), and that equipment is clean and suitable for use;	f) 装置、及び作業域が、以前の製品、計画された包装作業では必要とされていない書類、或いは原材料が除去されていること、及び装置が清掃され使用に適しているかの確認(ラインクリアランス)。
g) Special precautions to be observed, including a careful examination of the area and equipment in order to ascertain the line clearance before operations begin;	g) 作業を開始する前のラインクリアランスを確実にするための、区域及び装置の入念な検査を含む、監視すべき特別な注意事項。
h) A description of the packaging operation, including any significant subsidiary operations, and equipment to be used;	h) 重要な補助作業と使用装置を含む、包装操作の記述。
i) Details of in-process controls with instructions for sampling and acceptance limits.	i) 検体採取の指図と規格値を含む工程内管理の詳細。
Batch Processing Record	製造記録
4.20 A Batch Processing Record should be kept for each batch processed. It should be based on the relevant parts of the currently approved Manufacturing Formula and Processing Instructions, and should contain the following information:	4.20 製造記録は製造されるバッチごとに保存すること。最新の承認された製造処方と製造指図書の事項に基づき、以下の情報を含むこと。
a) The name and batch number of the product;	a) 製品の名称とバッチ番号。
b) Dates and times of commencement, of significant intermediate stages and of completion of production;	b) 製造の開始、重要な中間段階及び終了年月日と時刻。
c) Identification (initials) of the operator(s) who performed each significant step of the process and, where appropriate, the name of any person who checked these operations;	c) 製造工程内の各重要工程を作業した作業者の識別(イニシャル)、及び必要であれば、これらの作業を確認した人物の名前。
d) The batch number and/or analytical control number as well as the quantities of each starting material actually weighed (including the batch number and amount of any recovered or reprocessed material added);	d) 実際に測定した各出発原料の量とともにバッチ番号、試験管理番号(バッチ番号、及び回収した原料又は追加して再処理した原料を含む)。
e) Any relevant processing operation or event and major equipment used;	e) 関連する製造作業或いは結果、及び使用した主な装置。

f) A record of the in-process controls and the initials of the person(s) carrying them out, and the results obtained;	f) 工程内管理とそれを実施した作業者のイニシャルの記録、及び得られた結果。
g) The product yield obtained at different and pertinent stages of manufacture;	g) 製造のそれぞれ適切な段階での製品収量。
h) Notes on special problems including details, with signed authorisation for any deviation from the Manufacturing Formula and Processing Instructions;	h) 製造処方及び工程指図書からのいかなる逸脱に対して、承認の署名し詳細な説明を含んだ特別な問題点に関する記載。
i) Approval by the person responsible for the processing operations.	i) 製造作業の責任者による承認。
Note: Where a validated process is continuously monitored and controlled, then automatically generated reports may be limited to compliance summaries and exception / out-of-specification (OOS) data reports.	注:バリデートされた工程を継続的にモニタリングし、管理している場合に、自動的に作成された報告書は適合の概要及び逸脱/規格外(OOS)データ報告に限って使用できる。
Batch Packaging Record	バッチ包装記録
4.21 A Batch Packaging Record should be kept for each batch or part batch processed. It should be based on the relevant parts of the Packaging Instructions.	4.21 バッチ包装記録は各バッチ、或いは処理されたサブバッチごとに対し保管すること。包装指図書の該当する事項に基づくこと。
The batch packaging record should contain the following information:	バッチ包装記録は下記の情報を含むこと。
a) The name and batch number of the product;	a) 製品の名称とバッチ番号。
c) The date(s) and times of the packaging	c) 包装作業の年月日と時刻。
d) Identification (initials) of the operator(s) who performed each significant step of the process and, where appropriate, the name of any person who checked these operations;	d) 製造工程内の重要な工程を行なった作業者の識別(イニシャル)、必要な場合はこれらの作業を確認した人物の名前。
e) Records of checks for identity and conformity with the packaging instructions, including the results of in-process controls;	e) 工程内管理の結果を含めた包装指図書との同一性及び適合性の確認の記録。
f) Details of the packaging operations carried out, including references to equipment and the packaging lines used;	f) 装置と使用した包装ラインの参照情報を含め、実施した包装作業の詳細。
f) Whenever possible, samples of printed packaging materials used, including specimens of the batch coding, expiry dating and any additional overprinting;	f) 可能な限り、バッチの記号、有効期限日、及び追加の印刷の見本を含めて、使用した表示材料のサンプル。
g) Notes on any special problems or unusual events including details, with signed authorisation for any deviation from the Packaging Instructions;	g) 包装指図書からのいかなる逸脱に対しても承認の署名をし、特別な問題或いは通常ではない事象に関する詳細な記述を入れた記録。
j) The quantities and reference number or identification of all printed packaging materials and bulk product issued, used, destroyed or returned to stock and the quantities of obtained product, in order to for an adequate reconciliation. Where there are there are robust electronic controls in place during packaging there may be justification for not including this information;	j) 適切な収支確認を行うために、すべての表示材料とバルク製品の在庫、使用、廃棄或いは保管場所へ返却された量と参照番号或いは識別番号、及び得られた製品の量。包装作業の間強固な電子管理がある場合は、この情報を含まれなくとも正当化されることもある。
i) Approval by the person responsible for the packaging operations.	i) 包装作業の責任者による承認。
PROCEDURES AND RECORDS	手順書と記録
Receipt	受入

4.22 There should be written procedures and records for the receipt of each delivery of each starting material, (including bulk, intermediate or finished goods), primary, secondary and printed packaging materials.	4.22 各出発原料(バルク製剤、中間製品、最終製品を含む)、一次包装材料、二次包装材料、及び表示材料の、配送ごとの受領に関する文書化された手順と記録があること。
4.23 The records of the receipts should include:	4.23 受入の記録は下記を含むこと。
a) The name of the material on the delivery note and the containers;	a) 配送伝票と容器に記載されている原材料の名称
b) The "in-house" name and/or code of material (if different from a);	b) (aと異なる場合は)原材料の「社内」名称、及び/又は記号
c) Date of receipt;	c) 受入日
d) Supplier's name and manufacturer's name;	d) 供給業者の名称と製造業者の名称
e) Manufacturer's batch or reference number;	e) 製造業者のバッチ番号或いは参照番号
f) Total quantity and number of containers received;	f) 受入れた容器の総量と数
g) The batch number assigned after receipt;	g) 受入後に割当てられたバッチ番号
h) Any relevant comment.	h) 関連するコメント
4.24 There should be written procedures for the internal labeling, quarantine and storage of starting materials, packaging materials and other materials, as appropriate.	4.24 社内表示、出発原料の隔離と貯蔵、包装材料、及び必要に応じて、他の原材料の手順書を文書化すること。
Sampling	検体採取
4.25 There should be written procedures for sampling, which include the methods and equipment to be used, the amounts to be taken and any precautions to be observed to avoid contamination of the material or any deterioration in its quality.	4.25 検体採取に用いられる方法と設備、採取する量及び原材料の汚染、或いは品質の悪化を避けるための注意事項を含む、手順を文書化すること。
Testing	試験
4.26 There should be written procedures for testing materials and products at different stages of manufacture, describing the methods and equipment to be used. The tests performed should be recorded.	4.26 製造のそれぞれ段階での原材料と製品を試験するための、方法と使用する装置を記述した手順書を備えること。実施した試験を記録すること。
Other	その他
4.27 Written release and rejection procedures should be available for materials and products, and in particular for the certification for sale of the finished product by the Authorised Person(s). All records should be available to the Authorised Person. A system should be in place to indicate special observations and any changes to critical data.	4.27 合格と不合格判定について文書化された手順書を原材料と製品に利用できること。特に、認定された責任者による最終製品の市場への出荷判定に利用できること。すべての記録は、認定された責任者が利用できること。重要なデータに対して特別な注意を払うことと、重要なデータの修正がわかるようになっているシステムであること。
4.28 Records should be maintained for the distribution of each batch of a product in order to facilitate recall of any batch, if necessary.	4.28 必要に応じて、バッチの回収を迅速にするための、製品の各バッチの流通の記録を保存しておくこと。
4.29 There should be written policies, procedures, protocols, reports and the associated records of actions taken or conclusions reached, where appropriate, for the following examples:	4.29 必要な場合には、下記の例について、方針、手順、実施計画、報告、行った措置に関連する記録、或いは結論を文書化すること。
- Validation and qualification of processes, equipment and systems;	- 工程、装置及びシステムのバリデーションと適格性評価
- Equipment assembly and calibration;	- 装置の組立て及び校正
- Technology transfer;	- 技術移転
- Maintenance, cleaning and ; sanitation;	- 保守、清掃、衛生

- Personnel matters including signature lists, training in GMP and technical matters, clothing and hygiene and verification of the effectiveness of training;	-署名リスト、GMP・技術的事項の教育、更衣・衛生、教育の効果の検証を含む職員の事項
- Environmental monitoring;	-環境モニタリング
- Pest control;	-防虫防鼠
- Complaints;	-苦情
- Recalls;	-回収
- Returns;	-返品
- Change control;	-変更管理
- Investigations into deviations and non-conformances;	-逸脱、及び不適合の調査
- Internal quality/GMP compliance audits;	-内部品質監査/GMPの自己点検
- Summaries of records where appropriate (e.g. product quality review);	-必要に応じて記録の概要(例えば、製品品質照査)
- Supplier audits.	-供給業者の監査
4.30 Clear operating procedures should be available for major items of manufacturing and test equipment.	4.30 製造装置、試験装置の主要項目については明確な作業手順書が用意されていること。
4.31 Logbooks should be kept for major or critical analytical testing, production equipment, and areas where product has been processed. They should be used to record in chronological order, as appropriate, any use of the area, equipment/method, calibrations, maintenance, cleaning or repair operations, including the dates and identity of people who carried these operations out.	4.31 主要、或いは重要な分析試験、製造装置、製品が製造されている区域の使用記録を保存すること。それらは時系列に、区域、装置/方法、校正、保守、清掃、修理作業を記録するために使用すること。必要に応じて、日付、及びこれらの操作を行う人の識別を含める。
4.32 An inventory of documents within the Quality Management System should be maintained.	4.32 品質マネジメントシステムに含まれる文書の一覧表を所有すること。

別紙(5) PIC/S GMP ガイドライン アネックス6

原文	和訳
MANUFACTURE OF MEDICINAL GASES	医療用ガスの製造
PRINCIPLE	原則
This Annex deals with the manufacture of active substance gases and the manufacture of medicinal gases.	本アネックスは、有効成分ガスの製造及び医療用ガスの製造について取り扱う。
The delineation between the manufacture of the active substance and the manufacture of the medicinal product should be clearly defined in each Marketing Authorisation dossier. Normally, the production and purification steps of the gas belong to the field of manufacture of active substances. Gases enter the pharmaceutical field from the first storage of gas intended for such use.	原薬製造及び医薬品製造の概要は各製造販売承認書で明確に記載されている。通常、ガスの製造、精製の段階は、有効成分ガスの製造に属する。医療用として使用されるガスは、一次貯蔵する段階から医薬品製造として取り扱われる。
Manufacture of active substance gases should comply with the Basic Requirements of this Guide (Part II), with the relevant part of this Annex, and with the other Annexes of the Guide if relevant.	有効成分ガスの製造は、本GMPガイド(Part II)の基本要求事項、本アネックスの関連部分、関連する他のアネックスに適合していること。
Manufacture of medicinal gases should comply with the basic requirements of this Guide (Part I), with the relevant part of this Annex and with the other Annexes of the Guide if relevant.	医療用ガスの製造は、本GMPガイド(Part I)の基本要求事項、本アネックスの関連部分、関連のある他のガイドラインのアネックスに適合していること。
In the exceptional cases of continuous processes where no intermediate storage of gas between the manufacture of the active substance and the manufacture of the medicinal product is possible, the whole process (from starting materials of active substance to medicinal finished product) should be considered as belonging to the pharmaceutical field. This should be clearly stated in the Marketing Authorisation dossier.	例外として、有効成分ガスの製造から医薬品製剤(最終医療用ガス)の製造までの間、ガスの中間貯蔵のない一貫製造工程の場合は、全工程(有効成分ガスの出発原料から医薬品の最終製品まで)が医薬品の製造と見なすこと。これは製造販売承認書に明確に記載すること。
The Annex does not cover the manufacture and handling of medicinal gases in hospitals unless this is considered industrial preparation or manufacturing. However, relevant parts of this Annex may be used as a basis for such activities.	工業的な製造でなければ、病院での医療用ガスの製造及び取扱いは本アネックスでは適用されない。しかし、本アネックスの関連部分は、そのような作業活動の根拠として使用することができる。
Manufacture of Active Substance Gases	有効成分ガスの製造
Active substance gases can be prepared by chemical synthesis or be obtained from natural sources followed by purification steps, if necessary (as for example in an air separation plant).	有効成分ガスは、化学合成による製造又は天然原料から必要に応じて精製工程を行うことにより得られる。(例えば、空気分離施設にて)
1. The processes corresponding to these two methods of manufacturing active substance gases should comply with Part II of the Basic Requirements. However:	1. これら2つの有効成分ガスの製造方法に該当する工程はPart IIの基本要求事項に適合すること。しかし、
(a) the requirements regarding starting materials for active substances (Part II, Chapter 7) do not apply to the production of active substance gases by air separation (however, the manufacturer should ensure that the quality of ambient air is suitable for the established process and any changes in the quality of ambient air do not affect the quality of the active substance gas);	(a) 有効成分ガスの出発原料に関する要求事項(Part II、7章)は空気分離による有効成分ガスの製造には適用されない。(しかし、製造業者は、外気の品質は確立された工程に適しており、外気の品質の変化は有効成分ガスの品質に影響しないということを保証すること。)

(b) the requirements regarding on-going stability studies (Part II, Chapter 11.5), which are used to confirm storage conditions and expiry/retest dates (Part II, Chapter 11.6), do not apply in case initial stability studies have been replaced by bibliographic data; and	(b) 貯蔵方法と有効期限／再試験日 (Part II、11章6)の確認を目的とした進行中の安定性試験に関する要求事項(11章5、Part II)は、初回の安定性試験を文献データに置き換えた場合は適用しない。
(c) the requirements regarding reserve/retention samples (Part II, Chapter 11.7) do not apply to active substance gases, unless otherwise specified.	(c) 別途規定がなければ、保存品／参考品に関する要求事項 (Part II、11章7)は有効成分ガスには適用しない。
2. The production of active substance gases through a continuous process (e.g. air separation) should be continuously monitored for quality. The results of this monitoring should be kept in a manner permitting trend evaluation.	2.連続加工工程による(例えば、空気分離)有効成分ガスの製造は継続的に品質をモニターすること。このモニターの結果は、傾向評価が可能な方法で保存すること。
3. In addition:	3. 更に、
(a) transfers and deliveries of active substance gases in bulk should comply with the same requirements as those mentioned below for the medicinal gases (sections 19 to 21 of this Annex);	(a) 有効成分ガスバルクの移送と配送は、下記の医療用ガス同様の要求事項に適合していなければならない。(本アネックスのセクション19、21)
(b) filling of active substance gases into cylinders or into mobile cryogenic vessels should comply with the same requirements as those mentioned below for the medicinal gases (sections 22 to 37 of this Annex) as well as Part II Chapter 9.	(b) シリンダー又は移動型極低温容器への有効成分ガスの充填は、Part II 9章と同じく、下記の医療用ガスと同じ要求事項(このアネックスのセクション22から37)に適合していること。
Manufacture of Medicinal Gases	医療用ガスの製造
Manufacture of medicinal gases is generally carried out in closed equipment. Consequently, environmental contamination of the product is minimal. However, risks of contamination (or cross contamination with other gases) may arise, in particular because of the reuse of containers.	一般に医療用ガスの製造は閉鎖系の設備で行なわれる。従って、製品の環境からの汚染は極めて少ない。しかし、特に、容器の再利用によって、汚染(或いは他のガスとの交叉汚染)のリスクが生じる可能性がある。
4. Requirements applying to cylinders should also apply to cylinders bundles (except storage and transportation under cover).	4. シリンダーに適用されている要求事項はカードルにも適用される。(覆いをされた状態で貯蔵、移送されている場合を除く)
PERSONNEL	職員
5. All personnel involved in the manufacture and distribution of medicinal gases should receive an appropriate GMP training applying to this type of products. They should be aware of the critically important aspects and potential hazards for patients from these products.	5.医療用ガスの製造と出荷に関わる全職員は、製品の種類に適用すべき適切なGMP教育訓練を受けること。全職員は、医療用ガスの製品の極めて重要な側面、及び、患者にとっての潜在的危険について認識していること。
6. Personnel of subcontractors that could influence the quality of medicinal gases (such as personnel in charge of maintenance of cylinders or valves) should be appropriately trained.	6. (シリンダー、或いはバルブの保守点検を担当する職員のような)医療用ガスの品質に影響を及ぼしうる受託業者の職員は適切な教育訓練を受けること。
PREMISES AND EQUIPMENT	建物と設備
Premises	建物

<p>7. Cylinders and mobile cryogenic vessels should be checked, prepared, filled and stored in a separate area from non-medicinal gases, and there should be no exchange of cylinders/mobile cryogenic vessels between these areas. However, it could be accepted to check, prepare, fill and store other gases in the same areas, provided they comply with the specifications of medicinal gases and that the manufacturing operations are performed according to GMP standards.</p>	<p>7. シリンダー又は移動型極低温容器は、非医療用ガスとは区分された場所で検査、製造、充てん、保管すること。また、医療用ガスのエリアと非医療用ガスのエリア間で充てん容器の往来をしないこと。しかし、いずれのガスも医療用ガスの規格に適合し、かつ製造作業がGMPの基準に従って行なわれているならば、医療用以外のガスを同じエリアで検査、製造、充てん、保管することも許容できる。</p>
<p>8. Premises should provide sufficient space for manufacturing, testing and storage operations to avoid the risk of mix-up. Premises should be designated to provide:</p>	<p>8. 建物は、混同のリスクを避けるため、製造、試験、貯蔵工程を行なうのに十分なスペースを備えていること。建物は下記のように定めること。</p>
<p>a) separate marked areas for different gases;</p>	<p>a) ガスの種類ごとに別々の表示されたエリアに分ける</p>
<p>b) clear identification and segregation of cylinders/mobile cryogenic vessels at various stages of processing (e.g. "waiting checking", "awaiting filling", "quarantine", "certified", "rejected", "prepared deliveries").</p>	<p>b) それぞれの製造工程の段階のシリンダー／移動型極低温容器は識別、隔離を明確にする。(例えば「検査待ち」、「充てん待ち」、「判定待ち」、「検査済み」、「不合格」、「出荷待ち」)</p>
<p>The method used to achieve these various levels of segregation will depend on the nature, extent and complexity of the overall operation. Marked-out floor areas, partitions, barriers, signs, labels or other appropriate means could be used.</p>	<p>これらの様々なレベルの隔離を達成するために用いられる方法は、全体の作業の性質、範囲、複雑さによって決まる。床面への表示、間仕切り、仕切り、標識、ラベル、他の適切な方法が用いられる。</p>
<p>9. Empty cylinders/home cryogenic vessels after sorting or maintenance, and filled cylinders/home cryogenic vessels should be stored under cover, protected from adverse weather conditions. Filled cylinders/mobile cryogenic vessels should be stored in a manner that ensures that they will be delivered in a clean state, compatible with the environment in which they will be used.</p>	<p>9. 点検、保守管理後の空のシリンダー／在宅用移動型極低温容器及び充てんされたシリンダー／在宅用移動型極低温容器は、覆いをかけた状態で貯蔵し、悪天候から守ること。充てんされたシリンダー／在宅用移動型極低温容器は、清浄状態で受渡しが行なわれ、使用される環境に適応することが保証できる方法で貯蔵すること。</p>
<p>10. Specific storage conditions should be provided as required by the Marketing Authorisation (e.g. for gas mixtures where phase separation occurs on freezing).</p>	<p>10. 製造販売承認書の要求通りに特定の条件で貯蔵できるようにすること。(例えば、凍結により相分離が起こる混合ガス)</p>
<p>Equipment</p>	<p>設備</p>
<p>11. Equipment should be designed to ensure the correct gas is filled into the correct container. There should normally be no cross connections between pipelines carrying different gases. If cross connections are needed (e.g. filling equipment of mixtures), qualification should ensure that there is no risk of cross contamination between the different gases. In addition, the manifolds should be equipped with specific connections. These connections may be subject to international or national standards. The use of connections meeting different standards at the same filling site should be carefully controlled, as well as the use of adaptors needed in some situations to bypass the specific fill connection systems.</p>	<p>11. 設備は、確実に適正なガスが適正な容器に充てんされるように設計すること。通常、異なる種類のガスを移送するパイプライン間で交叉接続がないこと。交叉接続が必要な場合(例えば、混合物の充てん設備)、適格性評価により異なる種類のガスの交叉汚染のリスクがないことを保証すること。さらに、マニホールドは特定の接続を装備すること。これらの接続は、国際規格或いは国内規格に従うべきであろう。同一の充てん所での、別規格の接続の使用は、何らかの状況で特定の充てん接続システムに側管を通すために必要とするアダプターの使用と同様に、注意深く管理すること。</p>

<p>12. Tanks and tankers should be dedicated to a single and defined quality of gas. However, medicinal gases may be stored or transported in the same tanks, other containers used for intermediate storage, or tankers, as the same non-medicinal gas, provided that the quality of the latter is at least equal to the quality of the medicinal gas and that GMP standards are maintained. In such cases, quality risk management should be performed and documented.</p>	<p>12. タンク及びタンカーは1種類のガス専用とし、ガスの品質を明確に規定すること。しかし、非医療用ガスの品質が、少なくとも医療用ガスの品質に匹敵し、かつGMP基準を維持していれば、医療用ガスを、その非医療用ガスと同じタンク、中間貯蔵のために使われる他の容器又はタンカーで、貯蔵又は移送できる。そのような場合は、品質リスクマネジメントを行ない、文書化すること。</p>
<p>13. A common system supplying gas to medicinal and non-medicinal gas manifolds is only acceptable if there is a validated method to prevent backflow from the non-medicinal gas line to the medicinal gas line.</p>	<p>13. 非医療用ガスラインから医療用ガスラインへの逆流を防止するバリデートされた方法がある場合に限り、医療用ガスマニホールドと非医療用ガスマニホールドを共用したガスを供給するシステムが認められる。</p>
<p>14. Filling manifolds should be dedicated to a single medicinal gas or to a given mixture of medicinal gases. In exceptional cases, filling gases used for other medical purposes on manifolds dedicated to medicinal gases may be acceptable if justified and performed under control. In these cases, the quality of the non-medicinal gas should be at least equal to the required quality of the medicinal gas and GMP standards should be maintained. Filling should then be carried out by campaigns.</p>	<p>14. 充てんマニホールドは1種類の医療用ガス、或いは、その医療用ガスの混合物専用とすること。例外的に、妥当性を証明し管理下で実行されれば、医療用ガス専用のマニホールドによる他の医療用の目的で使用される複数のガスの充てんは認められる。これらの場合、非医療用ガスの品質が、少なくとも医療用ガスに要求されている品質に匹敵し、GMP基準を維持していること。さらに、充てんはキャンペーン製造で行なうこと。</p>
<p>15. Repair and maintenance operations (including cleaning and purging) of equipment, should not adversely affect the quality of the medicinal gases. In particular, procedures should describe the measures to be taken after repair and maintenance operations involving breaches of the system's integrity. Specifically it should be demonstrated that the equipment is free from any contamination that may adversely affect the quality of the finished product before releasing it for use. Records should be maintained.</p>	<p>15. 設備の修理、保守管理(清掃、パージを含む)が、医療用ガスの品質に悪影響を与えてはならない。特に、手順では、システムの完全性が損なわれるような内容を含む修理と保守点検操作の後にとられる対策について記述すること。具体的には、設備の使用可否判定前に最終製品の品質に悪影響を与えるような汚染がないことを示すこと。記録は保存すること。</p>
<p>16. A procedure should describe the measures to be taken when a tanker is back into medicinal gas service (after transporting non-medicinal gas in the conditions mentioned in section 12, or after a maintenance operation). This should include analytical testing.</p>	<p>16. タンカーが、セクション12に記載の条件で非医療用ガスの輸送後又は保守作業後に医療用ガスの輸送作業に復帰する場合には、実施すべき措置について手順書に記述すること。これには、分析試験も含まれること。</p>
<p>DOCUMENTATION</p>	<p>文書化</p>
<p>17. Data included in the records for each batch of cylinders / mobile cryogenic vessels must ensure that each filled cylinder is traceable to significant aspects of the relevant filling operations. As appropriate, the following should be entered:</p>	<p>17. シリンダー／移動型極低温容器の各バッチの記録は、関連する充てん工程の重要な作業について、遡及調査に十分な情報を含むこと。必要に応じて、以下の項目について記載すること。</p>
<p>a) the name of the product;</p>	<p>a) 製品名</p>
<p>b) batch number;</p>	<p>b) バッチ番号</p>
<p>c) the date and the time of the filling operations;</p>	<p>c) 充てん年月日と時刻</p>
<p>d) identification of the person(s) carrying out each significant step (e.g. line clearance, receipt, preparation before filling, filling etc.);</p>	<p>d) 重要工程(ラインクリアランス、受領、充てん前の準備、充てんなど)を実施した作業者の識別</p>

e) batch(es) reference(s) for the gas(es) used for the filling operation as referred to in section 22, including status;	e) 下記の情報を含めたセクション22で述べられているような充てん工程で使用されるガスのバッチの参照事項、状態も含める
f) equipment used (e.g. filling manifold);	f) 使用した機器(例: 充てんマニホールド)
g) quantity of cylinders/mobile cryogenic vessels before filling, including individual identification references and water capacity(ies);	g) 充てん前のシリンダー／移動型極低温容器の数量、個々の識別情報、水容量を含む
h) pre-filling operations performed (see section 30);	h) 実施された充てん前操作(セクション30参照)
i) key parameters that are needed to ensure correct fill at standard conditions;	i) 規定の条件で適正な充てんが行われたことを保証するのに必要な主要パラメーター
j) results of appropriate checks to ensure the containers have been filled;	j) 容器に充てんされたことを保証するための適切な確認の結果
k) a sample of the batch label;	k) バッチのラベルのサンプル
l) specification of the finished product and results of quality control tests (including reference to the calibration status of the test equipment);	l) 最終製品の規格と品質管理試験の結果(試験機器の校正の状況の記述を含む)
m) quantity of rejected cylinders/mobile cryogenic vessels, with individual identification references and reasons for rejections;	m) 不合格シリンダー／移動式極低温容器の数量、各容器の識別情報、不合格理由
n) details of any problems or unusual events, and signed authorisation for any deviation from filling instructions; and	n) 問題や異常な事態の詳細及び充てん作業指示書からの逸脱に関する署名入りの承認。
o) certification statement by the Authorised Person, date and signature.	o) 出荷判定責任者による出荷判定結果の記述。年月日と署名。
18. Records should be maintained for each batch of gas intended to be delivered into hospital tanks. These records should, as appropriate, include the following (items to be recorded may vary depending on local legislation):	18. 病院のタンクに移送される予定のガスのバッチごとの記録を保存すること。これらの記録は、必要に応じて、下記の事項を入れること。(記録されるべき項目は各国の法令により異なる。)
a) name of the product;	a) 製品名
b) batch number;	b) バッチ番号
c) identification reference for the tank (tanker) in which the batch is certified;	c) バッチ証明のあるタンク(タンカー)の識別情報
d) date and time of the filling operation;	d) 充てん操作を行なった年月日と時刻
e) identification of the person(s) carrying out the filling of the tank (tanker);	e) タンク(タンカー)の充てんを行なった作業者の識別
f) reference to the supplying tanker (tank), reference to the source gas as applicable;	f) 必要に応じて供給タンカー(タンク)の参照事項、該当する場合は供給元のガスに関する参照事項
g) relevant details concerning the filling operation;	g) 充てん操作に関する詳細事項
h) specification of the finished product and results of quality control tests (including reference to the calibration status of the test equipment);	h))最終製品の規格と品質管理試験の結果(試験設備の校正状況に関する参照事項を含む)
i) details of any problems or unusual events, and signed authorisation for any deviation from filling instructions; and	i) 問題や異常な事態の詳細及び充てん作業指示書からの逸脱に関する署名入りの承認
j) certification statement by the Authorised Person, date and signature.	j) 出荷判定責任者による出荷判定結果の記述。年月日と署名。
PRODUCTION	製造

Transfers and deliveries of cryogenic and liquefied gas	極低温の液化ガスの移送と配送
19. The transfers of cryogenic or liquefied gases from primary storage, including controls before transfers, should be in accordance with validated procedures designed to avoid any contamination. Transfer lines should be equipped with non-return valves or other suitable alternatives. Flexible connections, and coupling hoses and connectors should be flushed with the relevant gas before use.	19. 移送前の管理を含めて、一次貯蔵からの低温ガス、或いは液化ガスの移送は、どんな汚染も避けるように定められ、バリデートされた手順に従うこと。移送ラインは、逆止弁又は他の適切な代替品を装備していること。フレキシブル接続及びカップリングホースとコネクタは使用前に目的のガスでフラッシングすること。
20. The transfer hoses used to fill tanks and tankers should be equipped with product-specific connections. The use of adaptors allowing the connection of tanks and tankers not dedicated to the same gases should be adequately controlled.	20. タンク及びタンカーの充てんに使用する移送用ホースは、製品に特有の接続部を装備していること。同種のガスに専用化していないタンク及びタンカーへの接続が可能なアダプターを使用する場合には、適切に管理すること。
21. Deliveries of gas may be added to tanks containing the same quality of gas provided that a sample is tested to ensure that the quality of the delivered gas is acceptable. This sample may be taken from the gas to be delivered or from the receiving tank after delivery.	21. 配送されたガスは、試験により品質が規格を満たすことを確認した上ならば、同品質のガスが入っているタンクに補充することができる。このサンプルは、配送前若しくは配送後に受入れタンクに補充したガスから採取することができる。
Note: See specific arrangements in section 42 for filling of tanks retained by customers at the customer's premises.	注)顧客の施設にある顧客保有のタンクへの充てんはセクション42の特別の措置を参照のこと。
Filling and labelling of cylinders and mobile cryogenic vessels	シリンダーと移動型極低温容器への充てん并表示
22. Before filling cylinders and mobile cryogenic vessels, a batch (batches) of gas(es) should be determined, controlled according to specifications and approved for filling.	22. シリンダー及び移動型極低温容器への充てん前に、ガスのバッチを指定し、規格を管理し、充てんの承認を得ること。
23. In the case of continuous processes as those mentioned in 'Principle', there should be adequate in-process controls to ensure that the gas complies with specifications.	23. 「原則」で述べられているような一貫製造工程の場合、ガスの規格適合を確認するために適切な工程管理を行うこと。
24. Cylinders, mobile cryogenic vessels and valves should conform to appropriate technical specifications and any relevant requirements of the Marketing Authorisation. They should be dedicated to a single medicinal gas or to a given mixture of medicinal gases. Cylinders should be colour-coded according to relevant standards. They should preferably be fitted with minimum pressure retention valves with non-return mechanism in order to get adequate protection against contamination.	24. シリンダー移動式極低温容器及びバルブは、適切な技術的規格及び製造販売承認書の関連する要求事項に適合すること。それらは、一種類のガスあるいは一種類の医療用ガス混合物に専用で使用すること。シリンダーは関連規格に従い、塗色による識別をすること。シリンダーは汚染から適切に保護する逆流防止機能のある最小圧力保持弁を装備することが望ましい。
25. Cylinders, mobile cryogenic vessels and valves should be checked before first use in production, and should be properly maintained. Where medical devices have gone through a conformity assessment procedure ¹ , the maintenance should address the medical device manufacturer's instructions.	25. シリンダー、移動型極低温容器及びバルブは、初回製造での使用開始前に確認し、適切に保守管理すること。医療機器が適合性評価手順 ^{注1} に従って処理された場合は、保守管理は医療機器製造業者の指示書の内容を遵守すること。
Note 1 In the EU/EEA, these devices are marked «CE».	注1 EU/EEAではこれらは、CEマークのある機器である。

<p>26. Checks and maintenance operations should not affect the quality and the safety of the medicinal product. The water used for the hydrostatic pressure testing carried out on cylinders should be at least of drinking quality.</p>	<p>26. 確認及び保守管理操作は、医薬品の品質及び安全性に影響を与えてはならない。容器の耐圧試験に使用される水は、少なくとも飲料水の品質であること。</p>
<p>27. As part of the checks and maintenance operations, cylinders should be subject to an internal visual inspection before fitting the valve, to make sure they are not contaminated with water or other contaminants. This should be done:</p>	<p>27. 確認及び保守管理作業の一環として、シリンダーが水又は他の汚染物質で汚染されていないことを確認するために、バルブを装着する前にシリンダー内部の目視検査を行なうこと。これは、下記の場合に行なうこと。</p>
<p>- when they are new and initially put into medicinal gas service;</p>	<p>-シリンダーが新品で、最初に医療用ガスに使用されるとき</p>
<p>following any hydrostatic statutory pressure test or equivalent test where the valve is removed;</p>	<p>-バルブを取り外して実施した法定耐圧試験又は同等の試験を実施した後</p>
<p>-whenever the valve is replaced.</p>	<p>-バルブを交換した場合</p>
<p>After fitting, the valve should be kept closed to prevent any contamination from entering the cylinder. If there is any doubt about the internal condition of the cylinder, the valve should be removed and the cylinder internally inspected to ensure it has not been contaminated.</p>	<p>バルブ装着後はシリンダーへの汚染の侵入を防ぐためにバルブは閉めたままにすること。シリンダー内部の状態に懸念があれば、バルブを取り外し、シリンダーが汚染されていないことを保証するために内部を検査すること。</p>
<p>28. Maintenance and repair operations of cylinders, mobile cryogenic vessels and valves are the responsibility of the manufacturer of the medicinal product. If subcontracted, they should only be carried out by approved subcontractors, and contracts including technical agreements should be established. Subcontractors should be audited to ensure that appropriate standards are maintained.</p>	<p>28. シリンダー、移動型極低温容器及びバルブの保守管理及び修理作業は、医薬品の製造業者の責任である。それらの作業を業者に委託する場合には、受託業者の承認及び技術協定を含む契約締結をすること。受託業者が実施する作業が適切な基準を維持していることを確認するため、受託業者の監査を実施すること。</p>
<p>29. There should be a system in place to ensure traceability of cylinders, mobile cryogenic vessels and valves.</p>	<p>29. シリンダー、移動型極低温容器及びバルブのトレーサビリティを確保するためのシステムがあること。</p>
<p>30. Checks to be performed before filling should include:</p>	<p>30. 充てん前に行なう確認は下記を含むこと。</p>
<p>a) in the case of cylinders, a check, carried out according to defined procedure, to ensure there is a positive residual pressure in each cylinder;</p>	<p>a) シリンダーの場合、各シリンダー内に残留陽圧があることを保証するために、規定された手順に従って行なわれる確認。</p>
<p>-if the cylinder is fitted with a minimum pressure retention valve, when there is no signal indicating there is a positive residual pressure, the correct functioning of the valve should be checked, and if the valve is shown not to function properly the cylinder should be sent to maintenance,</p>	<p>-シリンダーに最小圧力保持バルブが取り付けられている場合、残留陽圧を示すシグナルが表示されない際にはバルブが正常に機能しているか確認すること。バルブが適切に機能していない場合にはシリンダーを整備すること。</p>
<p>-if the cylinder is not fitted with a minimum pressure retention valve, when there is no positive residual pressure the cylinder should be put aside for additional measures, to make sure it is not contaminated with water or other contaminants; additional measures could consist of internal visual inspection followed by cleaning using a validated method;</p>	<p>-シリンダーに最小圧力保持バルブが取り付けられていない場合、シリンダー内の残留陽圧がなければ、シリンダーを隔離し、水による汚染又は他の汚染物による汚染がないことを確認するために追加措置を採ること。追加措置の例として、内部目視検査でバリデートされた方法による洗浄作業が挙げられる。</p>
<p>b) a check to ensure that all previous batch labels have been removed;</p>	<p>b) 以前に使用していたバッチラベルすべてが除去されていることを保証するための確認</p>

c) a check that any damaged product labels have been removed and replaced;	c) 損傷のある製品ラベルが除去され取り換えられているかの確認
d) a visual external inspection of each cylinder, mobile cryogenic vessel and valve for dents, arc burns, debris, other damage and contamination with oil or grease; cleaning should be done if necessary;	d) 個々のシリンダー、移動型極低温容器及びバルブについて、へこみ、焼け焦げ、屑の付着、その他の損傷や油脂又はグリースによる汚染汚れの外部目視検査による確認。必要に応じて洗浄すること。
e) a check of each cylinder or mobile cryogenic vessel outlet connection to determine that it is the proper type for the particular gas involved;	e) 個々のシリンダー、移動型極低温容器の排出口のコネクターが、関連する特定のガスに適切な型式であるかを判定するための確認。
f) a check of the date of the next test to be performed on the valve (in the case of valves that need to be periodically tested);	f) 次回のバルブ検査を行なう年月日の確認(バルブを定期的に検査する必要がある場合)。
g) a check of the cylinders or mobile cryogenic vessels to ensure that any tests required by national or international regulations (e.g. hydrostatic pressure test or equivalent for cylinders) have been conducted and still is valid; and	g) シリンダー又は移動型極低温容器が、国内規制又は国際規制によって要求されている試験(例えば、シリンダーの耐圧試験又はそれと同等の試験)が行なわれ、有効期限内であることの確認及び、
h) a check to determine that each container is colour-coded as specified in the Marketing Authorisation (colour-coding of the relevant national / international standards).	h) 個々の容器が製造販売承認書(関係する国内の規格/国際規格の色識別規定)で特定されているように塗色による識別が行われていることの確認。
31. A batch should be defined for filling operations.	31. バッチは充てん操作ごとに定義すること。
32. Cylinders which have been returned for refilling should be prepared with care in order to minimise risks for contamination in line with the procedures defined in the Marketing Authorisation. These procedures, which should include evacuation and/or purging operations, should be validated.	32. 再充てんのために返却されたシリンダーの前処理作業は、製造販売承認書に規定された手順に従って汚染のリスクを最小限にするよう注意して実施すること。放出操作及び/又はパーズ操作を含むこれらの手順はバリデートすること。
Note: For compressed gases a maximum theoretical impurity of 500 ppm v/v should be obtained for a filling pressure of 200 bar at 15° C (and equivalent for other filling pressures).	注) 圧縮ガスでは、15°C、200barの充てん圧力で不純物の理論的上限值である500ppm v/v以下とすること。(他の充てん圧力においても同等とすること)
33. Mobile cryogenic vessels that have been returned for refilling should be prepared with care in order to minimise the risks of contamination, in line with the procedures defined in the Marketing Authorisation. In particular, mobile vessels with no residual pressure should be prepared using a validated method.	33. 再充てんのために返却された移動型極低温容器の前処理作業は、製造販売承認書に記載された手順に従って汚染のリスクを最小限にするよう注意して実施すること。特に、残圧のない移動型容器はバリデートされた方法を用いて前処理作業を実施すること。
34. There should be appropriate checks to ensure that each cylinder/mobile cryogenic vessel has been properly filled.	34. 個々のシリンダー又は移動型極低温容器に適切な充てんが行なわれたことを保証するための確認をすること。
35. Each filled cylinder should be tested for leaks using an appropriate method, prior to fitting the tamperevident seal or device (see section 36). The test method should not introduce any contaminant into the valve outlet and, if applicable, should be performed after any quality sample is taken.	35. 個々の充てん済みのシリンダーは、改ざん識別シール又は改ざん識別装置を装着する前に、適切な方法を用いて漏れ試験を行なうこと。(セクション36参照)漏れ試験は、バルブの排出口内を汚染しない方法で行い、また、該当する場合は、品質評価サンプルを採取した後に行なうこと。

36. After filling, cylinders valves should be fitted with covers to protect the outlets from contamination. Cylinders and mobile cryogenic vessels should be fitted with tamper-evident seals or devices.	36. 充てん後、排出口からの汚染を防止するためにシリンダーのバルブにカバーを装着すること。シリンダー及び移動型極低温容器に改ざん識別シール或いは改ざん識別装置を装着すること。
37. Each cylinder or mobile cryogenic vessel should be labelled. The batch number and the expiry date may be on a separate label.	37. 個々のシリンダー又は移動型極低温容器に表示を施すこと。バッチ番号と有効期限を別のラベルに表示してもよい。
38. In the case of medicinal gases produced by mixing two or more different gases (in-line before filling or directly into the cylinders); the mixing process should be validated to ensure that the gases are properly mixed in every cylinder and that the mixture is homogeneous.	38. 二種類以上の異なるガスの混合で製造される医療用ガスの場合(充てん前のインライン混合、或いはシリンダーでの直接混合)、混合工程については、個々のシリンダー内において適切に混合されており、混合物が均一であるということを示すためにバリデーションを行なうこと。
QUALITY CONTROL	品質管理
39. Each batch of medicinal gas (cylinders, mobile cryogenic vessels, hospital tanks) should be tested in accordance with the requirements of the Marketing Authorisation and certified.	39. 医療用ガスの個々のバッチごと(シリンダー、移動型極低温容器、病院のタンク)に、製造販売承認書の要求事項に従った試験をし、試験成績書を発行すること。
40. Unless different provisions are required in the Marketing Authorisation, the sampling plan and the analysis to be performed should comply, in the case of cylinders with the following requirements.	40. 製造販売承認書中で別途要求されていないければ、シリンダーの場合、検体採取計画と分析は下記の要求事項に従って実施すること。
a) In the case of a single medicinal gas filled via a multi-cylinder manifold, the gas from at least one cylinder from each manifold filling cycle should be tested for identity and assay each time the cylinders are changed on the manifold.	a) シリンダーをマニホールドに付けかえるたびに、マルチシリンダーマニホールドで充てんされた種類の医療用ガスの場合、個々のマニホールド充てんサイクルの少なくとも1本のシリンダーのガスについて、確認試験と定量を行なうこと。
b) In the case of a single medicinal gas filled put into cylinders one at a time, the gas from at least one cylinder of each uninterrupted filling cycle should be tested for identity and assay. An example of an uninterrupted filling cycle is one shift's production using the same personnel, equipment, and batch of gas to be filled.	b) 種類の医療用ガスを1本ずつシリンダーに充てんする場合、連続した充てんサイクルごとの少なくとも1本のシリンダーからのガスについて確認試験と定量を行なうこと。連続した充てんサイクルの例は、同一の職員、同一の装置、同一のガスのバッチを用いた1シフト分の充てんである。
c) In the case of a medicinal gas produced by mixing two or more gases in a cylinder from the same manifold, the gas from every cylinder should be tested for assay and identity of each component gas. For excipients, if any, testing on identity could be performed on one cylinder per manifold filling cycle (or per uninterrupted filling cycle in case of cylinders filled one at a time). Fewer cylinders may be tested in case of validated automated filling system.	c) 同一のマニホールドから、シリンダー内に二種類以上のガスを混合して製造する場合は、各シリンダーのガスを、成分ガスごとに確認試験と定量を行なうこと。添加剤のある場合、確認試験はマニホールド充てんサイクルにつき1本のシリンダーで行なってもよい。(1本ずつ充てんされたシリンダーの場合は連続した充てんサイクルごと)バリデートされた自動充てんシステムの場合は、シリンダーの数は少なくてもよい。
d) Premixed gases should follow the same principles as single gases when continuous in-line testing of the mixture to be filled is performed.	d) 前混合したガスの充てんは、混合ガスの連続インライン試験を行なう場合は、種類のガスと同じ指針に従う。
Premixed gases should follow the same principle as medicinal gases produced by mixing gases in the cylinders when there is no continuous in-line testing of the mixture to be filled.	前混合したガスの充てんは、混合ガスの連続インライン試験が行なわれない場合は、シリンダー内でガスを混合することにより製造される医療用ガスと同じ指針に従う。
Testing for water content should be performed unless otherwise justified.	他の根拠がない限り、含水率試験を実施すること。

Other sampling and testing procedures that provide at least equivalent level of quality assurance may be justified	少なくとも、同等の品質保証ができる、他の検体採取及び試験の手順を設定することができる。
41. Unless different provisions are required in the Marketing Authorisation, final testing on mobile cryogenic vessels should include a test for assay and identity on each vessel. Testing by batches should only be carried out if it has been demonstrated that the critical attributes of the gas remaining in each vessel before refilling have been maintained.	41. 最終試験は、製造販売承認書で別途規定されていなければ、移動型極低温容器の各容器の定量試験及び確認試験を含むこと。再充てん前の各容器内の残留ガスの重要な特性が維持されていることが示されている場合は、バッチごとの試験のみでよい。
42. Cryogenic vessels retained by customers (hospital tanks or home cryogenic vessels), which are refilled in place from dedicated tankers do not need to be sampled after filling, provided that a certificate of analysis on the contents of the tanker accompanies the delivery. However, it should be demonstrated that the specification of the gas in the vessels is maintained over the successive refillings.	42. 専用タンカーから現地で再充てんされる顧客保有の極低温容器(病院のタンク又は家庭用極低温容器)は、配送時にタンカー内容物の試験成績を添付している場合、再充てん後のサンプリングは不要である。しかし容器内のガスの規格が、連続する再充てんの間でも、維持されていることの根拠を示すこと。
43. Reference and retention samples are not required, unless otherwise specified.	43. 別途明記されていなければ、参考品及び保存品は不要である。
44. On-going stability studies are not required in case initial stability studies have been replaced by bibliographic data.	44. 最初の安定性試験が文献データに置換えられているときはオンゴーイングの安定性試験は不要である。
TRANSPORTATION OF PACKAGED GASES	包装されたガスの輸送
45. Filled gas cylinders and home cryogenic vessels should be protected during transportation so that, in particular, they are delivered to customers in a clean state compatible with the environment in which they will be used.	45. 充てんされたガスシリンダー、及び家庭用極低温容器は、特に、ガスが使用される環境に適合する清潔な状態で顧客へ配送するよう保護して輸送すること。
GLOSSARY	用語
Definition of terms relating to manufacture of medicinal gases, which are not given in the glossary of the current PIC/S Guide to GMP, but which are used in this Annex are given below.	最新のPIC/S GMPガイドの用語にないが、医療用ガスの製造に関する用語で、本アネックスで使用されている用語の定義は下記の通りである。
Active substance gas : Any gas intended to be an active substance for a medicinal product.	有効成分ガス: 医薬品の有効成分になるガス
Air separation : Separation of atmospheric air into its constituent gases using fractional distillation at cryogenic temperatures.	空気分離: 大気中の空気から極低温で分溜法を用いて成分ガスに分離を行うこと。
Compressed gas : Gas which, when packaged under pressure is entirely gaseous at all temperatures above -50°C.	圧縮ガス: 圧力をかけられた状態で封入されたときに-50°C以上の温度で全体が気体であるガス。
Container : A container is a cryogenic vessel, (tank, tanker or other type of mobile cryogenic vessel), a cylinder, a cylinder bundle or any other package that is in direct contact with the gas.	容器: 容器は、極低温容器(タンク、タンカー、他のタイプの移動型極低温容器)、シリンダー、カードル又は他の梱包で、直接ガスと接触するもの。
Cryogenic gas : Gas which liquefies at 1.013 bar at temperatures below -150°C.	極低温ガス: -150°C以下、1.013barで液化するガス。

Cylinder : Container usually cylindrical suited for compressed, liquefied or dissolved gas, fitted with a device to regulate the spontaneous outflow of gas at atmospheric pressure and room temperature.	シリンダー:円筒状で、圧縮、液化、溶解したガスに適しており、大気圧、室温でのガスの自然流出を制御する装置を装着している容器
Cylinder bundle :An assembly of cylinders, which are fastened together interconnected by a manifold, transported and used as a unit.	カードル:シリンダーの集合体で、マニホールドによる相互結合でシリンダーを互いに固定し、ユニットとして、運搬、使用される。
Evacuate :To remove the residual gas from a container / system to a pressure less than 1.013 bar using a vacuum system.	放出:容器から残留ガスを取り除くこと/真空システムの使用で1.013bar以下の圧力にするシステム
Gas: Any substance that is completely gaseous at 1.013 bar and +20°C or has a vapour pressure exceeding 3 bar at + 50°C.	ガス:1.013bar、20°Cで完全に気体である、或いは50°Cで蒸気圧が3barを超える物質。
Home cryogenic vessel :Mobile cryogenic vessel designed to hold liquid oxygen and dispense gaseous oxygen at patients' home.	家庭用極低温容器:患者の家庭で液体酸素を保存し、気体状酸素を提供する移動型極低温容器。
Hydrostatic pressure test :Test performed as required by national or international regulations in order to ensure that pressure containers are able to withstand pressures up to the container's design pressure.	耐圧試験:容器の設計圧力までの圧力に耐えられる圧力容器を保証するための、国内規制、国際規制の要求に従って行なわれる試験。
Liquefied gas :A gas which, when packaged for transport, is partially liquid (or solid) at a temperature above -50°C.	液化ガス:輸送のために梱包されたときに、-50°C以上で、一部が液体(又は固体)のガス。
Manifold:Equipment or apparatus designed to enable one or more gas containers to be emptied and filled at the same time.	マニホールド:同時に、1本以上のガス容器にガスを同時に抜いたり充てんしたりできるように設計された器具又は装置。
Maximum theoretical residual impurity :Gaseous impurity coming from a possible backflow that remains after the cylinders pre-treatment before filling. The calculation of the maximum theoretical residual impurity is only relevant for compressed gases and supposes that these gases act as perfect	最大理論残留不純物:充てん前におけるシリンダーの前処理後に残留し、逆流した可能性に由来する気体状の不純物。最大理論残留不純物の算出は、圧縮ガスのみ適用し、かつこれらは、完全気体としてと仮定する。
Medicinal gas: Any gas or mixture of gases classified as a medicinal product.	医療用ガス:医薬品と分類されたガス、或いはガスの混合物。
Minimum pressure retention valve: A cylinder valve, which maintains a positive pressure above atmospheric pressure in a gas cylinder after use, in order to prevent internal contamination of the cylinder.	最小圧力保持バルブ:使用後のガスシリンダー内を大気圧より陽圧を維持し、シリンダーの内部汚染を防ぐためのシリンダーのバルブ。
Mobile cryogenic vessel :Mobile thermally insulated container designed to maintain the contents in a liquid state. In the Annex, this term does not include the tankers.	移動型極低温容器:液体状で内容物を保持するように設計された移動型の断熱容器。アネックス中では、この用語にタンカーは含まない。
Non-return valve: Valve which permits flow in one direction only.	逆止バルブ:一方向のみに流れさせるバルブ。
Purge :To remove the residual gas from a container / system by first pressurising and then venting the gas used for purging to 1.013 bar.	パージ:容器又はシステムに、初めに(使用するガスで)加圧し、次いでパージに使用したガスを放出して1.013barにして残留ガスを除去すること。

<p>Tank: Static thermally insulated container designed for the storage of liquefied or cryogenic gas. They are also called "Fixed cryogenic vessels".</p>	<p>タンク: 液化ガス、或いは極低温ガスの貯蔵のために設計された据付けの断熱容器。「固定式極低温容器」ともいう。</p>
<p>Tanker :In the context of the Annex, thermally insulated container fixed on a vehicle for the transport of liquefied or cryogenic gas.</p>	<p>タンカー: アネックスの文脈では、液化ガス、極低温ガスの輸送のために車輻に固定された断熱容器。</p>
<p>Valve :Device for opening and closing containers.</p>	<p>バルブ: 容器の開閉用の器具</p>
<p>Vent :To remove the residual gas from a container / system down to 1.013 bar, by opening the container / system to atmosphere.</p>	<p>ベント: 容器又はシステムを外気に開放することにより、1.013barとなるまで容器又はシステムから残留ガスを除去すること。</p>