別紙(2) PIC/S GMP ガイドライン アネックス1

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

The "in operation" and "at rest" states should be defined for each clean room or suite of clean rooms.	「作業時」及び「非作業時」の状態は各クリーンルーム毎或いは一連のクリーンルーム毎に規定しておかなければならない。
For the manufacture of sterile medicinal products 4 grades can bedistinguished.	無菌医薬品の製造は、4つのグレードに区分されている。
Grade A: The local zone for high risk operations, e.g. filling zone, stopper bowls, open ampoules and vials, making aseptic connections. Normally such conditions are provided by a laminar air flow work station. Laminar air flow systems should provide a homogeneous air speed in a range of 0.36 – 0.54 m/s (guidance value) at the working position in open clean room applications. The maintenance of laminarity should be demonstrated and validated. A uni-directional air flow and lower velocities may be used in closed isolators and glove boxes.	グレード A: 高リスクの作業を行う区域、即ち充てん区域、ゴム栓ホッパー、開口アンプル・バイアルを扱う部分、無菌接続を行う部分等である。 通常その条件はラミナーエアフローのワークステーションにより提供される。 ラミナーエアフローシステムは、開放式の(アイソレータに対して)クリーンルーム設備の作業実施位置において、0. 36－0. 54m/sの範囲で均一な流速の空気を供給すること。 層流の維持を証明し、バリデーションを実施すること。 閉鎖式のアイソレータ或いはグローブボックスでは一方向気流でより低い流速を用いても良い。
Grade B: For aseptic preparation and filling, this is the background environment for the grade A zone.	グレード B: 無菌の調製や充てんの工程に関して、この区域はグレードA区域のバックグラウンドの環境である。
Grade C and D: Clean areas for carrying out less critical stages in the manufacture of sterile products	グレード C及びD: 無菌製品の製造において、より重要度の低い工程を行う清浄区域
CLEAN ROOM AND CLEAN AIR DEVICE CLASSIFICATION	クリーンルーム及びクリーンエア設備の分類
4. Clean rooms and clean air devices should be classified in accordance with EN ISO 14644-1. Classification should be clearly differentiated from operational process environmental monitoring. The maximum permitted airborne particle concentration for each grade is given in the following table:	4. クリーンルーム及びクリーンエア設備はENISO14644－1に従ってクラス確認しなければならない。 クラス確認と工程作業中の環境モニタリングとは区別すること。各グレードの最大許容浮遊塵濃度を下の表に示す。

Grade	Maximum permitted number of particles/m³ equal to or greater than the tabulated size			
	At rest		In operation	
	0.5μm	5.0μm	0.5μm	5.0μm
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D	3,520,000	29,000	not defined	not defined

グレード	最大許容微粒子/リットルメートル (各サイズ以上)			
	非作業時		作業時	
	0.5 マイクロメートル	5.0 マイクロメートル	0.5 マイクロメートル	5.0 マイクロメートル
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D	3,520,000	29,000	規定なし	規定なし

5. For classification purposes in Grade A zones, a minimum sample volume of 1m3 should be taken per sample location. For Grade A the airborne particle classification is ISO 4.8 dictated by the limit for particles ≥5.0 μm. For Grade B (at rest) the airborne particle classification is ISO 5 for both considered particle sizes. For Grade C (at rest & in operation) the airborne particle classification is ISO 7 and ISO 8 respectively. For Grade D (at rest) the airborne particle classification is ISO 8. For classification purposes EN/ISO 14644-1methodology defines both the minimum number of sample locations and thesample size based on the class limit of the largest considered particle size and the method of evaluation of the data collected.	5. グレードA区域のクラス確認のためには、サンプリング場所毎に最低1m3のサンプル採取を行うこと。グレードAの浮遊塵のクラスは5.0 μm以上の粒子で規定されるISO4.8である。グレードBの(非作業時)の浮遊塵のクラスは、規定されている両方の粒子サイズについて、ISO5である。グレードCの浮遊塵のクラスは、非作業時 でISO7、作業時でISO8である。グレードDの(非作業時の状態での)浮遊塵のクラスはISO8である。クラス確認の目的のために、EN／ISO14644－1の方法は、考慮される最大の粒子サイズについてのクラス毎の限度値に基づいたサンプル採取場所の必要最低数とサンプル量、及びデータの評価法を規定している。
6. Portable particle counters with a short length of sample tubing should be used for classification purposes because of the relatively higher rate of precipitationof particles ≥5.0 μm in remote sampling systems with long lengths of tubing. Isokinetic sample heads should be used in unidirectional airflow systems.	6. 長いチューブを持つ遠隔サンプリング方式では比較的5.0 μm以上の粒子の沈殿が多いため、クラス分けの目的にはサンプリングチューブが短い携帯型のパーティクルカウンターを使うこと。 一方向気流のシステムにおいて使用する場合は等速サンプルヘッドを使用すること。
7. "In operation" classification may be demonstrated during normal operations, simulated operations or during media fills as worst-case simulation is required for this. EN ISO 14644-2 provides information on testing to demonstrate continued compliance with the assigned cleanliness classifications.	7.「作業時」のクラス確認は、通常の作業状態、模擬作業状態、或いはワーストケースにおけるシミュレーションが要求されるので、培地充てんの作業中に実証しなければならない。ENISO14644－2は、所定の清浄度クラスを継続して維持していることを実証するための試験法についての情報を提供する。
CLEAN ROOM AND CLEANDEVICE MONITORING	クリーンルーム及びクリーンエア設備のモニタリング
8. Clean rooms and clean air devices should be routinely monitored in operation and the monitoring locations based on a formal risk analysis study and the results obtained during the classification of rooms and/or clean air devices.	8. クリーンルーム及びクリーンエア設備は作業状態で日常モニタリングしなければならない。また、モニタリング位置は正式なリスク分析と、クリーンルーム及び/又はクリーンエアシステムのクラス確認の過程で得られた結果に基づいて設定しなければならない。
9. For Grade A zones, particle monitoring should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment assembly, except where justified by contaminants in the process that would damage the particle counter or present a hazard, e.g. live organisms and radiological hazards. In such casesmonitoring during routine equipment set up operations should be undertaken prior to exposure to the risk. Monitoring during simulated operations should also be performed. The Grade A zone should be monitored at such a frequency and with suitable sample size that all interventions, transient events and any system deterioration would be captured and alarms triggered if alert limits are exceeded. It is accepted that it may not always be possible to demonstrate low levels of ≥ 5.0 μm particles at the point of fill when filling is in progress, due to the generation of particles or droplets from the product itself.	9. グレードAの区域における塵のモニタリングはパーティクルカウンターにダメージを与えたり、生きた微生物や放射性物質等の危険を生じさせる場合を除き、設備の組み立てを含む重要工程の全操作の過程について実施すること。ダメージや危険性の有る場合は、リスクに曝される前に、定期的な設備の設定操作におけるモニタリングを実施すること。又模擬操作状態でのモニタリングをも実施すること。グレードA区域でのモニタリングは全ての介入、一過性の事象、及びシステムの劣化をもとらえる事ができる頻度と適切なサンプルサイズで実施し、万一アラート限度を越えた場合、警告がされるようになっていること。充てん箇所においては、製品そのものの粒子或いは液滴がある為、5.0 μm以上の粒子が常に低レベルでなくてもよい。

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

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

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

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

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

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

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

グレード	最終製品の例 (28-30)
A	リスクの高い場合の充てん
C	リスクの高い場合の薬剤調製、通常の充てん
D	通常の場合の溶液調製と、容器類の充てん前の調整

グレード	無菌工程による製剤の例 (31-35 参照)
A	無菌的溶液調製、充てん
C	濾過前の溶液調製
D	洗浄後の容器類の取り扱い

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

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

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

19. 作業中の清浄区域での菌の限度の推奨値

	Recommended limits for microbial contamination (a)			
Grade	Air sample cfu/m³	Settle plates (diam. 90 mm), cfu/4 hours (b)	Contact plates (diam. 55 mm), cfu/plate	Glove print 5 fingers cfu/glove
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

	微生物汚染の推奨リミット (a)			
グレード	浮遊微生物 cfu/リッポクノートル	落下微生物 (diam.90mm) cfu/4hours(b)	表面付着微生物 (diam.55mm) cfu/plate	手指付着微生物 5 fingers cfu/glove
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notes:
(a) These are average values.

注
(a)これらは平均値である。

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

(b)個々のプレートの暴露時間は4時間未満でもよい。

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

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

ISOLATOR TECHNOLOGY

アイソレータ技術

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

21. 作業区域への人の介入を最小限にするアイソレータ技術を使用することで、環境から無菌製造製品への微生物汚染のリスクを大幅に減少させるであろう。 アイソレータ及び搬送設備には多くの設計が考えられる。 アイソレータ及び周辺環境は、関連する区域に要求される空気の質が実現できるように設計しなければならない。アイソレータは多かれ少なかれ、穴あきや漏洩し易い様々な素材でできている。搬送設備は一重ドア、2重ドア設計から、滅菌機能を備えた完全密閉構造のものまで、様々である。

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

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

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

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

24. Isolators should be introduced only after appropriate validation. Validation should take into account all critical factors of isolator technology, for examplethe quality of the air inside and outside (background) the isolator, sanitisation of the isolator, the transfer process and isolator integrity.	24. アイソレータを導入する前に、適切なバリデーションを実施しなければならない。バリデーションは内部と周辺区域の空気の質、アイソレータの消毒、搬送システム、アイソレータの完全性等のアイソレータ技術の重要な要因を考慮したものでなければならない。
25. Monitoring should be carried out routinely and should include frequent leak testing of the isolator and glove/sleeves sytem.	25. アイソレータ本体及びグローブ/スリーブシステムのリークテストを含むモニタリングを日常的に実施すること。
BLOW/FILL/SEAL TECHNOLOGY	ブロー/フィル/シール技術
26. Blow/fill/seal units are purpose built machines in which, in one continuous operation, containers are formed from a thermoplastic granulate, filled and then sealed, all by the one automatic machine. Blow/fill/seal equipment used for aseptic production which is fitted with an effective grade A air shower may be installed in at least a grade C environment, provided that grade A/B clothing is used. The environment should comply with the viable and non viable limits at rest and the viable limit only when in operation. Blow/fill/seal equipment used for the production of products which are terminally sterilised should be installed in at least a grade D environment.	26. ブロー/フィル/シールユニットは、熱可塑性の高分子顆粒から成形され、充填された後密封される操作が、全て1台の自動機で一連の継続した操作で行われる事を目的として建造した設備である。効果的なグレードAのエアシャワーが組み込まれたブロー・フィル・シール装置は、作業員がグレードA/Bの作業着を使用する場合はグレードCの環境に設置しても良い。装置周囲の環境は非作業時の状態で当該グレードの菌及び塵の基準を満たすこと、また作業中は菌の基準を満たさなければならない。最終滅菌製品を製造するブロー・フィル・シールの装置は少なくともグレードD以上の環境に設置しなければならない。
27. Because of this special technology particular attention should be paid to , at least the following * equipment design and qualification * validation and reproducibility of cleaning-in-place and sterilisation-in-place * background clean room environment in which the equiptment is located * operator trainign and clothing * interventions in the critical zonte of the equipment including any aseptic assembly prior to the commencement of filling	27. その技術的特性から、少なくとも以下に挙げた事柄に特に注意すること。 *装置のデザイン、適格性 *CIP、SIPのバリデーション、再現性 *装置が設置されているクリーンルームの環境 *作業者の教育、更衣 *充てん工程の準備作業におけるクリティカルゾーンへの人の介入
TERMINALLY STERILISED PRODUCTS	最終滅菌製剤
28. Preparation of components and most products should be done in at least a grade D environment in order to give low risk of microbial and particulate contamination, suitable for filtration and sterilisation. Where the product is at a high or unusual risk of microbial contamination, (for example, because the product actively supports microbial growth or must be held for a long period before sterilisation or is necessarily processed not mainly in closed vessels), then preparation should be carried out in a grade C environment.	28. 容器類の調製(洗浄・滅菌)、及び薬液調製は、濾過及び滅菌に適するような、菌と塵に関する低い汚染リスク達成のために、グレードDの環境で実施しなければならない。製品に微生物汚染に関して高リスク或いは通常以上のリスクのある場合(製品が菌の増殖を促進する場合、滅菌までの時間が長い場合、密閉系で作業ができない場合等)は、薬液調製はグレードCの環境で行わなければならならない。
29. Filling of products for terminal sterilisation should be carried out in at least a0grade C environment.	29. 最終滅菌製品の充てんは最低限グレードCの環境で実施すること。

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

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

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

50. Sinks and drains should be prohibited in grade A/B areas used for aseptic manufacture. In other areas air breaks should be fitted between the machine or sink and the drains. Floor drains in lower grade clean rooms should be fitted with traps or water seals to prevent backflow.	50. 無菌操作を行うグレードA/Bの区域では流し及び排水口は禁止。他の区域で設置する場合は、流しあるいは設備と排水口との間に空気遮断装置を設置すること。 低グレードの区域の床の排水口は逆流防止用のトラップあるいは水封を設置すること。
51. Changing rooms should be designed as airlocks and used to provide physical separation of the different stages of changing and so minimise microbial and parrticulatecontamination of protective clothing. They should be flushed effectively with filtered air. The final stage of the changing room should, in the at-rest state, be the same grade as the area into which it leads. The use of separate changing rooms for entering and leaving clean areas is sometimes desirable. In general hand washing facilities should be provided only in the first stage of the changing rooms.	51. 更衣室はエアーロックとして設計されていなければならない。 保護衣への菌及び塵による汚染防止のため更衣の段階ごとに物理的に区分しなければならない。これらの部屋はフィルターを通した空気を供給してフラッシングすること。更衣室の最終段階は非作業時の状態でこれから入室する区域と同じグレードでなければならない。入室と退出で別の更衣室とすることが望ましい。通常、手の洗浄設備は更衣室の初めの段階のみに限定しなければならない。
52. Both airlock doors should not be opened simultaneously. An interlocking system ora visual and/or audible warnign system should be operated to prevent the opening of more than one door at a time.	52. エアーロックのドアは両側同時に開いてはならない。同時に1つ以上のドアの開放を防止するためにインターロッキングシステム或いは視覚的、及び/又は聴覚的同時開放警報システムを設置すること。
53. A filtered air supply should maintain a positive pressure and an air flow relative to surrounding areas of a lower grade under all operational conditions and should flush the area effectively. Adjacent rooms of different grades should have a pressure differential of 10-15 pascals (guidance values). Particular attention should be paid to the protection of the zone of greatest risk, that is, the immediate environment to which a product and cleaned components which contact the product are exposed. The various recommendations regarding air supplies and pressure differentials may need to be modified where it becomes necessary to contain some materials, e.g. pathogenic, highly toxic, radioactiveor live viral or bacterial materials or products. Decontamination of facilities and treatment of air leaving a clean area may be necessary for some operations.	53. フィルターを通した空気を供給することで、周囲のグレードの低い区域に対し、陽圧を保持し、常に空気の流れの上流側でいなければならず、そして効果的な区域の清浄化が実施されなければならない。(非作業時、作業時の状態を含める。)隣接したグレードの異なる区域間の差圧は10ー15パスカル(ガイダンス値である)であること。 製品及び製品接触面が暴露する高リスク区域の保護に特別な注意を払うこと。 病原性物質、高毒性物質、放射性物質、生ウイルス、微生物等を扱う区域については空気の供給、差圧等については通常とは異なる基準が必要である。作業によっては施設の除染或いは排出空気の除染が必要である。
54. It should be demonstrated that air-flow patterns do not present a contaminationrisk, e.g. care should be taken to ensure that air flows do not distribute particles from a particlegenerating person, operation or machine to a zone of higher product risk.	54. エアフローパターンが汚染のリスクを含んでいないことを示すこと一発塵する作業員、作業、機器、から塵を製品汚染リスクの高い側の区域に拡散しない気流パターンであることを保証しなければならない。
55. A warning system should be provided to indicate failure in the air supply. Indicators of pressure differences should be fitted between areas where these differences are important. These pressure differences should be recorded regularly or otherwise documented.	55. 空気の供給に異常をきたした場合の警報システムを設置すること。 差圧管理が重要な箇所には差圧計を設置すること。 これらの差圧は定期的に記録するか、他の方法で文書化すること。
EQUIPMENT	設備

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

b) for products which have been heat sterilised in their final containers, consideration should be given to taking samples from the potentially coolest part of the load.	b 最終滅菌工程による製品は滅菌機に投入された製品の中の、最も温度の低いと思われる位置からサンプルを採取することを考慮すること。

別紙(3) PIC/S GMP ガイドライン アネックス2

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

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

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

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

23. Specifications for biological starting materials may need additional documentation on the source, origin, method of manufacture and controls applied, particularly microbiological controls.	23. 生物学的出発原料の規格書には、供給元、起源、製造方法及び管理方法、特に微生物学的管理について、追加の記述を必要とする場合がある。
24. Specifications are routinely required for intermediate and bulk biological medicinal products.	24. 規格書は生物学的製剤の中間体及びバルク製剤についても通常必要である。
PRODUCTION	製造
Starting materials	出発原料
25. The source, origin and suitability of starting materials should be clearly defined. Where the necessary tests take a long time, it may be permissible to process starting materials before the results of the tests are available. In such cases, release of a finished product is conditional on satisfactory results of these tests.	25. 出発原料の供給元、起源及び適合性を明確に規定しなければならない。必要な試験に長い時間を要する場合には、試験結果の入手前に出発原料を加工してもかまわない。そのような場合は、最終製品の出荷可否判定は、当該試験の合格を条件とする。
26. Where sterilisation of starting materials is required, it should be carried out where possible by heat. Where necessary, other appropriate methods may also be used for inactivation of biological materials (e.g. irradiation).	26. 出発原料の滅菌が必要な場合には、可能な限り加熱滅菌を実施する。必要に応じて、別の適切な方法(放射線照射など)で生物学的原料を不活性化してもよい。
Seed lot and cell bank system	シードロット及びセルバンクシステム
27. In order to prevent the unwanted drift of properties which might ensue from repeated subcultures or multiple generations, the production of biological medicinal products obtained by microbial culture, cell culture or propagation in embryos and animals should be based on a system of master and working seed lots and/or cell banks.	27. 継代培養や世代を重ねた結果としての望ましくない特性の変移が発生しないよう、微生物培養、細胞培養又は胚細胞や動物中での増殖で得られる生物学的製剤の製造は、マスターシードロットとワーキングシードロット、又はセルバンクのシステムに基づかなければならない。
28. The number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank and the finished product should be consistent with the marketing authorisation dossier. Scaling up of the process should not change this fundamental relationship.	28. シードロット又はセルバンクと最終製品との間の継代数(倍加、継代 接種数)は、販売承認書と一致しなければならない。工程のスケールアップの際もこの基本的関係を変更してはならない。
29. Seed lots and cell banks should be adequately characterised and tested for contaminants. Their suitability for use should be further demonstrated by the consistency of the characteristics and quality of the successive batches of product. Seed lots and cell banks should be established, stored and used in such a way as to minimise the risks of contamination or alteration.	29. シードロット及びセルバンクに汚染がないかどうか、適切にその特性を規定し、試験しなければならない。シードロット及びセルバンクの使用適合性については、さらに製品の連続するバッチ間の特性及び品質の一貫性により実証する。汚染リスク又は変性リスクが最小限に抑えられるようにシードロット及びセルバンクを確立し、保存し、使用しなければならない。
30. Establishment of the seed lot and cell bank should be performed in a suitably controlled environment to protect the seed lot and the cell bank and, if applicable, the personnel handling it. During the establishment of the seed lot and cell bank, no other living or infectious material (e.g. virus, cell lines or cell strains) should be handled simultaneously in the same area or by the same persons.	30. シードロット、セルバンク、又該当する場合にはそれらを扱う従業員が保護されるよう、適切に制御された環境で、シードロット及びセルバンクが確立されなければならない。が実施されなければならない。シードロット及びセルバンクの確立中には、同一エリア内で、又は同一人物が、同時に他の生きた、或いは感染性の物質(ウイルス、細胞系又は細胞株など)を取り扱ってはならない。

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

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

別紙(4) PIC/S GMP ガイドライン アネックス3

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

3.This guideline is applicable to manufacturing procedures employed by industrial manufacturers, Nuclear Centres/Institutes and PET Centres for the production and quality control of the following types of products:	3.本ガイドラインは、工業的製造業者、原子力センター／施設及びPETセンターが以下の形態の製品の製造及び品質管理に用いる生産手順に適用される。
・Radiopharmaceuticals ・Positron Emitting (PET) Radiopharmaceuticals ・Radioactive Precursors for radiopharmaceutical production ・Radionuclide Generators	・放射性医薬品 ・陽電子放出(PET)放射性医薬品 ・放射性医薬品製造の放射性前駆体 ・放射性核種ジェネレータ
Type of manufacture: Non-GMP* / GMP part II & I (increasing) including relevant annexes Radiopharmaceuticals, PET Radiopharmaceuticals, Radioactive Precursors: Reactor/Cyclotron Production / Chemical synthesis / Purification steps / Processing formulation and dispensing / Aseptic or final sterilisation Radionuclide Generators: Reactor/Cyclotron Production / Processing	製造方法 / GMP以外 / GMP part II & I (増加) Annex を含む 放射性医薬品, PET放射性医薬品, 放射性前駆体: 原子炉/サイクロトロン 製造 / 化学合成 / 精製工程 / 製剤工程 / 滅菌 / 無菌操作 or 最終滅菌 放射性核種ジェネレーター: 原子炉/サイクロトロン 製造 / 加工
* Target and transfer system from cyclotron to synthesis rig may be considered as the first step of active substance manufacture	*サイクロトロンから合成設備までの目標及び輸送システムは、有効成分生産の第一段階と考えることができる。
4.The manufacturer of the final radiopharmaceutical should describe and justify the steps for manufacture of the active substance and the final medicinal product and which GMP (part I or II) applies for the specific process / manufacturing steps.	4.最終放射性医薬品の製造業者は、有効成分と最終製剤の生産段階、及びそれぞれの工程／生産段階にどのGMP(パート1又はII)が適用されるかについて記述してそれらの工程の妥当性を示さなければならない。
5.Preparation of radiopharmaceuticals involves adherence to regulations on radiation protection.	5.放射性医薬品の調製では、放射線防護に関する規制の遵守が必要である。
6.Radiopharmaceuticals to be administered parenterally should comply with sterility requirements for parenterals and, where relevant, aseptic working conditions for the manufacture of sterile medicinal products, which are covered in PIC/S GMP Guide, Annex 1.	6.非経口的に投与される放射性医薬品は、非経口製剤の無菌性要件及び該当する場合は無菌製剤生産のための無菌操作条件を遵守しなければならない。これらはPIC/S GMPガイドライン、Annex1の対象である。
7.Specifications and quality control testing procedures for the most commonly used radiopharmaceuticals are specified in the European (or other relevant) Pharmacopoeia or in the marketing authorisation.	7.最も汎用される放射性医薬品の規格及び品質管理試験手順は、欧州(又はその他の適用される)薬局方又は販売許可に規定される。
Clinical Trials	臨床試験
8. Radiopharmaceuticals intended for use in clinical trials as investigational medicinal products should in addition be produced in accordance with the principles in PIC/S GMP Guide, Annex 13.	8. 臨床試験で治験薬として使用予定の放射性医薬品は、更に、PIC/S GMPガイドライン、Annex13の原則に従って製造しなければならない。
QUALITY ASSURANCE	品質保証
9. Quality assurance is of even greater importance in the manufacture of radiopharmaceuticals because of their particular characteristics, low volumes and in some circumstances the need to administer the product before testing is complete.	9. 放射性医薬品には特有の性質があり、少量生産で、場合によっては試験が完了する前に製品を投与する必要があるため、放射性医薬品の生産においては品質保証がよりいっそう重要である。

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

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

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

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

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

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