

<p>64. Care should be taken in the preparation, printing, storage and application of labels, including any specific text for patient-specific products or signifying the use of genetic engineering of the contents on the primary container and secondary packaging. In the case of products used for autologous use, the unique patient identifier and the statement "for autologous use only" should be indicated on the immediate label.</p>	<p>64. 患者向けの特有の記載一個々の製品の表示又は内容物について遺伝子組み換え技術を使ったことの表示を含む表示又は構成成分についての遺伝子組換えの表示を含む一次包装及び二次包装のラベルの調製、印刷、保管及び貼付には特に注意が求められる。自己に使用される製品の場合には、患者固有の識別子及び「自己用途専用」の文字を直接容器のラベルに表示しなければならない。</p>
<p>65. The compatibility of labels with ultra-low storage temperatures, where such temperatures are used, should be verified.</p>	<p>65. 超低温での保管が行われる場合、超低温でのラベルの適合性を検証しなければならない。</p>
<p>66. Where donor and/or animal health information becomes available after procurement, which affects product quality, it should be taken into account in recall procedures.</p>	<p>66. 製品の品質に影響を及ぼすドナー及び／又はドナー動物衛生の健康状態の情報が入手後に入手された場合、回収作業を考慮に入れなければならない。</p>
<p>Note 29 In the EEA, see CHMP guidance:</p>	<p>注29 EEAではCHMPガイダンスを参照。</p>
<p>QUALITY CONTROL</p>	<p>品質管理</p>
<p>67. In-process controls have a greater importance in ensuring the consistency of the quality of biological medicinal products than for conventional products. In-process control testing should be performed at appropriate stages of production to control those conditions that are important for the quality of the finished product.</p>	<p>67. 工程内管理は、従来の製品よりも生物製剤の品質の恒常性を保証する点で重要である。最終製品の品質にとって重要な条件を管理するため、製造の適切な段階で工程内管理検査を実施すること。</p>
<p>68. Where intermediates can be stored for extended periods of time (days, weeks or longer), consideration should be given to the inclusion of final product batches made from materials held for their maximum in-process periods in the on-going stability programme.</p>	<p>68. 中間製品が長期間(複数日、複数週又はそれ以上)保管される場合、オンゴーイングの安定性プログラムには最大の工程内保管期間を有する中間製品から製造された最終製品のバッチを含めることを考慮すること。</p>
<p>69. Certain types of cells (e.g. autologous cells used in ATMPs) may be available in limited quantities and, where allowed in the MA or CTA, a modified testing and sample retention strategy may be developed and documented.</p>	<p>69. あるタイプの細胞(例えば、先端医療医薬品に使用される自己細胞)は、限られた量しか得られないため、販売承認書(Marketing Authorisation)、及び、治験承認で認められた場合には変法による試験及びサンプル保存プログラムを開発し、文書化してもよい。</p>
<p>70. For cell-based ATMPs, sterility tests should be conducted on antibiotic-free cultures of cells or cell banks to provide evidence for absence of bacterial and fungal contamination and to be able to detection fastidious organisms where appropriate.</p>	<p>70. 細胞を基本とするATMPでは、無菌試験は、バクテリア又は真菌の汚染がないことの証明のために抗生物質がない状態の細胞又はセルバンクの培養液について実施し、該当する場合は選好性微生物微生物を検出できること。</p>

<p>71. For products with a short shelf life, which need batch certification before completion of all end product quality control tests (e.g. sterility tests) a suitable control strategy must be in place. Such controls need to be built on enhanced understanding of product and process performance and take into account the controls and attributes of input materials. The exact and detailed description of the entire release procedure, including the responsibilities of the different personnel involved in assessment of production and analytical data is essential. A continuous assessment of the effectiveness of the quality assurance system must be in place including records kept in a manner which permit trend evaluation. Where end product tests are not possible due to their short shelf life, alternative methods of obtaining equivalent data to permit batch certification should be considered (e.g. rapid microbiological methods). The procedure for batch certification and release may be carried out in two or more stages – before and after full end process analytical test results are available:</p>	<p>71. すべての最終製品品質試験(例えば、無菌試験)の完了前にバッチ証明が必要な有効期間の短い製品については適切な管理戦略がなければならない。このような管理は製品及び工程能力の高度な理解を基に構築される必要があり、投入する原材料の管理及び特性を考慮に入れなければならない。製造及び分析データの評価に従事する異なる従業員の責務を含む正確で詳細な記述の全体的出荷判定手順がなければならない。傾向分析を可能とするような記録の保管を含めた品質保証システムの有効性についての継続的な評価が実施されていなければならない。有効期間が短いために最終製品試験が出来ない場合には、バッチ証明を可能にするのと同様なデータが得られる代替方法(例えば、迅速微生物試験)を考慮しなければならない。バッチ証明及び出荷のための手順は、工程終了後の全項目の試験結果が得られるようになる前と後の2つ又はそれ以上の段階で実施してもよい。</p>
<p>a) Assessment by designated person(s) of batch processing records and results from environmental monitoring (where available) which should cover production conditions, all deviations from normal procedures and the available analytical results for review and conditional certification by the Responsible Person.</p>	<p>a) (可能であれば)製造状態をカバーした環境モニタリングの結果及びバッチ製造記録、所定の手順からのすべての逸脱、照査のために入手可能な分析結果、及び責任者による条件付き証明を指定された従業員によって評価すること。</p>
<p>b) Assessment of the final analytical tests and other information available before end product dispatch for final product certification by the Responsible Person.</p>	<p>b) 責任者による最終製品証明のために、最終分析試験及び最終製品出荷前に得られるその他の情報を評価すること。</p>
<p>c) A procedure should be in place to describe the measures to be taken (including liaison with clinical staff) where out of specification test results are obtained after product dispatch. Such events should be fully investigated and the relevant corrective and preventative actions taken to prevent recurrence documented.</p>	<p>c) 製品の発送後に規格外の試験結果が得られた場合(臨床のスタッフとの連絡を含めて)取るべき手段を詳述した手順書を確認すること。当該事象を完全に調査し再発を防止するためにとる関係する是正及び予防措置を文書化すること。</p>
<p>A procedure should describe those measures which will be taken by the Responsible Person if unsatisfactory test results are obtained after dispatch.</p>	<p>発送後に不適合の試験結果を得た場合に責任者が取るべき手順を手順書に記載すること。</p>
<p><b>PART B. SPECIFIC GUIDANCE ON SELECTED PRODUCT TYPES</b></p>	<p>パートB. 選定した種類の生物薬品(原薬及び製品)のガイドダンス</p>
<p><b>B1. ANIMAL SOURCED PRODUCTS</b></p>	<p>B1. 動物由来製品</p>
<p>This guidance applies to animal materials which includes materials from establishments such as abattoirs. Since the supply chains can be extensive and complex, controls based on QRM principles need to be applied, see also requirements of appropriate pharmacopoeial monographs, including the need for specific tests at defined stages. Documentation to demonstrate the supply chain traceability<sup>30</sup> and clear roles of participants in the supply chain, typically including a sufficiently detailed and current process map, should be in place.</p>	<p>このガイドダンスは、屠殺場のような施設由来の材料を含む動物原料へ適用する。供給過程が広範囲で複雑になっている場合があるので、QRMの原則に基づいた管理を適用することを必要とし、規定された段階での特別な検査の必要性を含めた、適切な局方の項の要求事項も参照すること。通常は十分に詳細なかつ最新の工程マップを含めた、供給過程のトレーサビリティ<sup>30</sup>を示し、供給工程に参入している者の役割を明確にする文書を確認すること。</p>

<p>1. Monitoring programmes should be in place for animal disease that are of concern to human health. Organisations should take into account reports from trustworthy sources on national disease prevalence and control measures when compiling their assessment of risk and mitigation factors. Such organisations include the World Organisation for Animal Health (OIE, Office International des Epizooties<sup>31</sup>). This should be supplemented by information on health monitoring and control programme(s) at national and local levels, the latter to include the sources (e.g. farm or feedlot) from which the animals are drawn and the control measures in place during transport to the abattoirs.</p>	<p>1. ヒトの健康に懸念を与える動物疾患に対するモニタリングプログラムが整備されていること。リスク及びリスク軽減に関する要素を評価する際には、国内疾病流行や管理対策に関する信頼できる情報源からの報告書を、組織として考慮すること。そのような組織には、国際獣疫事務局(OIE、Office International des Epizooties<sup>31</sup>)も含まれる。さらに、国レベル及び地方レベルの健康モニタリングと管理プログラムによって補い、後者(地方レベル)は当該動物が由来する起源(例えば農場や飼育場)及び屠殺場への運搬における管理対策を含む。</p>
<p>2. Where abattoirs are used to source animal tissues, they should be shown to operate to stringent standards. Account should be taken of reports from national regulatory organisations<sup>32</sup> which verify compliance with the requirements of food, safety, quality and veterinary and plant health legislation.</p>	<p>2. 動物組織の起源に屠殺場を用いる場合には、厳格な基準で操作していることを示すこと。食品、安全性、品質並びに動物及び植物の健康に関する法令への遵守を検証する国の規制組織<sup>32</sup>からの報告を考慮すること。</p>
<p>3. Control measures for the pharmaceutical raw materials at establishments such as abattoirs should include appropriate elements of Quality Management System to assure a satisfactory level of operator training, materials traceability, control and consistency. These measures may be drawn from sources outside PIC/S GMP but should be shown to provide equivalent levels of control.</p>	<p>3. 屠殺場のような施設における管理対策には、作業員の訓練、原材料のトレーサビリティ、管理、一貫性が十分であることを保証するため品質管理システムの適切な要素が含まれているべきである。これらの対策はPIC/S GMP以外から引用することになるかもしれないが、同等の管理レベルであることを示すべきである。</p>
<p>4. Control measures for materials should be in place which prevent interventions which may affect the quality of materials, or which at least provides evidence of such activities, during their progression through the manufacturing and supply chain. This includes the movement of material between sites of initial collection, partial and final purification(s), storage sites, hubs, consolidators and brokers. Details of such arrangements should be recorded within the traceability system and any breaches recorded, investigated and actions taken.</p>	<p>4. 原料の製造から供給過程を通じてそれらが進行してゆく過程で原料の品質に影響を及ぼしうるか、又は介入を防止する少なくとも当該作業の証拠を示せるような原料に関する管理方法を確立されていること。これは最初の採取場所と部分精製及び最終精製場所、保管場所、集積地、統合地、仲介業者の間の移動を含む。当該方法で規定されている詳細な事項はトレーサビリティシステムにおいて記録し、いかなる違反も記録し、調査し措置を取ること。</p>
<p>5. Regular audits of the raw material supplier should be undertaken which verify compliance with controls for materials at the different stages of manufacture. Issues must be investigated to a depth appropriate to their significance, for which full documentation should be available. Systems should also be in place to ensure that effective corrective and preventive actions are taken.</p>	<p>5. 製造の異なる段階での原料の管理に適合していることを検証するための原材料の供給業者の定期的な監査を行うこと。問題点は重要度の深さに応じて調査しなくてはならず完全な記録が閲覧できるようになっていること。有効な是正及び予防措置を取ることが保証するシステムが整っていること。</p>
<p>6. Cells, tissues and organs intended for the manufacture of xenogeneic cell-based medicinal products should be obtained only from animals that have been bred in captivity (barrier facility) specifically for this purpose and under no circumstances should cells, tissues and organs from wild animals or from abattoirs be used. Tissues of founder animals similarly should not be used. The health status of the animals should be monitored and documented.</p>	<p>6. 異種細胞由来の医薬品の製造向けの細胞、組織及び器官は拘束状態(バリアー施設)でこの目的のために特別に繁殖された動物から取得し、野生動物又は食肉処理場で使用するための細胞、組織及び器官を使用してはならない。同様に初代遺伝子導入動物の組織を使用しないこと。動物の健康状態をモニターし記録すること。</p>
<p>7. For xenogeneic cell therapy products appropriate guidance in relation to procurement and testing of animal cells should be followed<sup>33</sup>.</p>	<p>7. 異種細胞治療製品に関しては動物細胞の採取及び検査に関する適切なガイドラインに従うこと<sup>33</sup>。</p>
<p>Note 30 See PIC/S GMP Chapter 5.</p>	<p>注30 PIC/Sガイド第5章参照</p>
<p>Note 31 <a href="http://www.oie.int/eng/en_index.htm">http://www.oie.int/eng/en_index.htm</a></p>	<p>注31 <a href="http://www.oie.int/eng/en_index.htm">http://www.oie.int/eng/en_index.htm</a></p>

Note 32 In the EEA, this is the Food and Veterinary Office <a href="http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm">http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm</a> .	注32 EEAではこれは食品獣医局。 <a href="http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm">http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm</a> .
Note 33 In the EEA, reference is made to the EMA Guideline document on xenogeneic cell-based medicinal products (EMA/CHMP/CPWP/83508/2009)	注33 EEAでは異種細胞由来の医薬品に関するEMAガイドラインの文書で述べる。(EMA/CHMP/CPWP/83508/2009)
<b>B2. ALLERGEN PRODUCTS</b>	<b>B2. アレルゲン製品</b>
Materials may be manufactured by extraction from natural sources or manufactured by recombinant DNA technology.	原材料は天然由来品からの抽出又は組換えDNA技術により、製造される。
1. Source materials should be described in sufficient detail to ensure consistency in their supply, e.g. common and scientific name, origin, nature, contaminant limits, method of collection. Those derived from animals should be from healthy sources. Appropriate biosecurity controls should be in place for colonies (e.g. mites, animals) used for the extraction of allergens. Allergen should be stored under defined conditions to minimise deterioration.	1. 供給の一貫性を保証するため、由来材料を十分な詳細さで説明すること。例えば、常用名及び科学名、原産、特性、不純物限度、採集法である。動物由来の場合は、健康な材料に由来すること。アレルゲンの抽出に用いる群(例えばダニ、動物)については、適切な生物安全性管理をすること。劣化を最小化するため、定められた条件でアレルゲンを保存すること。
2. The production process steps including pre-treatment, extraction, filtration, dialysis, concentration or freeze-drying steps should be described in detail and validated.	2. 前処理、抽出、濾過、透析、濃縮、凍結乾燥工程を含む製造工程を詳細に記載し、バリデートすべきである。
3. The modification processes to manufacture modified allergen extracts (e.g. allergoids, conjugates) should be described. Intermediates in the manufacturing process should be identified and controlled.	3. 修飾アレルゲン(例えばアレルゴイド、コンジュゲート)を製造するための修飾工程について記載すること。製造工程における中間体を特定し、管理すること。
4. Allergen extract mixtures should be prepared from individual extracts from single source materials. Each individual extract should be considered as one active substance.	4. アレルゲン抽出混合物は、単一の出発材料に由来する個々の抽出物から調製すること。個々の抽出物を単一の活性成分と見なすこと。
<b>B.3 ANIMAL IMMUNOSERA PRODUCTS</b>	<b>B3. 動物抗血清製品</b>
1. Particular care should be exercised on the control of antigens of biological origin to assure their quality, consistency and freedom from adventitious agents. The preparation of materials used to immunise the source animals (e.g. antigens, hapten carriers, adjuvants, stabilising agents), the storage of such material immediately prior to immunisation should be in accordance with documented procedures.	1. 生物由来抗原の品質、一貫性、外来因子混入防止のため、それら抗原の管理について特別な考慮をすること。動物の免疫に用いる材料(例えば抗原、ハプテン運搬体、アジュバント、安定化剤)の調製及びそのような材料を感作直前に保管しておく条件については、手順書に従うこと。
2. The immunisation, test bleed and harvest bleed schedules should conform to those approved in the CTA or MA.	2. 感作、試験採血、収穫採血については、治験届け又は製造販売承認で承認されたスケジュールに従うこと。
3. The manufacturing conditions for the preparation of antibody sub-fragments (e.g. Fab or F(ab') <sub>2</sub> ) and any further modifications must be in accordance with validated and approved parameters. Where such enzymes are made up of several components, their consistency should be assured.	3. 抗体サブフラグメント(例えばFab又はF(ab') <sub>2</sub> )の調製及びその後の修飾の製造条件は、バリデートかつ承認されたパラメータに準拠する必要がある。使用する酵素が複数の成分からなる場合は、その一貫性を保証すること。
<b>B.4 VACCINES</b>	<b>B4. ワクチン</b>
1. Where eggs are used, the health status of all source flocks used in the production of eggs (whether specified pathogen free or healthy flocks) should be assured.	1. 卵を用いる場合、その卵(特定病原微生物フリー又は健康群を問わず)の製造に用いるすべての群の健康状態を保証すること。
2. The integrity of containers used to store intermediate product and the hold times must be validated.	2. 中間体を保存する容器の完全性及びその保持時間はバリデートしなければならない。
3. Vessels containing inactivated product should not be opened or sampled in areas containing live biological agents.	3. 不活化された製品を入れている容器については、生きている生物体が存在している区域内で開放したり、検体採取しないこと。

4. The sequence of addition of active ingredients, adjuvants and excipients during the formulation of an intermediate or final product must be in compliance with the manufacturing instructions or the batch record.	4. 中間体又は最終製品の薬液調整において、活性成分、アジュバント及び賦形剤を添加する順序は製造指図書又はバッチレコードに従わなければならない。
5. Where organisms with a higher biological safety level (e.g. pandemic vaccine strains) are to be used in manufacture or testing, appropriate containment arrangements must be in place. The approval of such arrangements should be obtained from the appropriate national authority(ies) and the approval documents be available for verification.	5. 高いバイオリジカルセーフティレベルの微生物(例えばパンデミックワクチン株)を、製造や試験として使用する場所では、適切な封じ込め措置がなされる必要がある。そのような措置については、適切な国家当局から承認を得、承認書類を確認可能な状態にしておくこと。
<b>B.5 RECOMBINANT PRODUCTS</b>	<b>B5. 遺伝子組換え製品</b>
1. Process condition during cell growth, protein expression and purification must be maintained within validated parameters to assure a consistent product with a defined range of impurities that is within the capability of the process to reduce to acceptable levels. The type of cell used in production may require increased measures to be taken to assure freedom from viruses. For production involving multiple harvests, the period of continuous cultivation should be within specified limits.	1. 細胞増殖、蛋白発現、精製における工程条件と工程内管理については一貫した製品を保証するためバリデートされたパラメータ範囲で維持しなければならない。これは、不純物を許容レベルへ低減するための工程能力の範囲内であること。製造に用いる細胞は、ウイルスが存在しないことを保証するため、より多くの対策が必要になるかもしれない。ハーベストを何度も実施する製造においては、連続する培養の期間は規定した上限以内であること。
2. The purification processes to remove unwanted host cell proteins, nucleic acids, carbohydrates, viruses and other impurities should be within defined validated limits.	2. 望ましくない宿主細胞蛋白、核酸、炭水化物、ウイルスその他不純物を除去するための精製工程では、バリデートを経た定められた限度内であること。
<b>B6. MONOCLONAL ANTIBODY PRODUCTS</b>	<b>B6. モノクローナル抗体製品</b>
1. Monoclonal antibodies may be manufactured from murine hybridomas, human hybridomas or by recombinant DNA technology. Control measures appropriate to the different source cells (including feeder cells if used) and materials used to establish the hybridoma / cell line should be in place to assure the safety and quality of the product. It should be verified that these are within approved limits. Freedom from viruses should be given particular emphasis. It should be noted that data originating from products generated by the same manufacturing technology platform may be acceptable to demonstrate suitability.	1. モノクローナル抗体は、マウスハイブリドーマ、ヒトハイブリドーマ又は組換えDNA技術によって製造され得る。製品の安全性と品質を保証するため、異なる起源の細胞(フィーダー細胞が用いられた場合はそれも含む)及びハイブリドーマや細胞株を樹立する際に用いた材料に対する適切な管理対策が行われていること。それらが承認限度内にあることを実証すること。ウイルスが存在しないことは、特別に強調されなければならない。同じ製造技術プラットフォームによって作られた製品から得られたデータで適切性を示してもよい。
2. Criteria to be monitored at the end of a production cycle and for early termination of production cycle should be verified that these are within approved limits.	2. 製造サイクル完了及び製造サイクルを早期終了するための判定基準に関しては、承認された限度内であることを示すこと。
3. The manufacturing conditions for the preparation of antibody sub-fragments (e.g. Fab, F(ab') <sub>2</sub> , scFv) and any further modifications (e.g. radio labelling, conjugation, chemical linking) must be in accordance with validated parameters.	3. 抗体サブフラグメント(例えばFab, F(ab') <sub>2</sub> , scFv)を調製するための条件及び他のあらゆる修飾(例えば放射標識、複合体化、化学結合)を行うための製造条件は、バリデートされたパラメータに従わなければならない。
<b>B7. TRANSGENIC ANIMAL PRODUCTS</b>	<b>B7. トランスジェニック動物製品</b>
Consistency of starting material from a transgenic source is likely to be more problematic than is normally the case for non-transgenic biotechnology sources. Consequently, there is an increased requirement to demonstrate batch-to-batch consistency of product in all respects.	トランスジェニック起源の出発物質について一貫性を得ることは、非トランスジェニックのバイオテクノロジーを起源とする場合よりも一般に懸念事項が多いようである。結果として、あらゆる側面において、製品バッチ間の一貫性を証明するための要求事項がいっそう多くなる。

<p>1. A range of species may be used to produce biological medicinal products, which may be expressed into body fluids (e.g. milk) for collection and purification. Animals should be clearly and uniquely identified and backup arrangements should be put in place in the event of loss of the primary marker.</p>	<p>1. 一定範囲の動物種が生物薬品の製造に用いられる可能性があり、体液(例えば乳汁)に発現させたものを回収して精製することになるかもしれない。動物は明確かつ個別別に識別され、一次マーカーが消失した場合に備えてバックアップを準備すること。</p>
<p>2. The arrangements for housing and care of the animals should be defined such that they minimise the exposure of the animals to pathogenic and zoonotic agents. Appropriate measures to protect the external environment should be established. A health-monitoring programme should be established and all results documented, any incident should be investigated and its impact on the continuation of the animal and on previous batches of product should be determined. Care should be taken to ensure that any therapeutic products used to treat the animals do not contaminate the product.</p>	<p>2. 飼育場の手配及び動物の飼育に関しては、病原因子と人畜共通の感染因子に動物が暴露されることを最小限にできるように決めること。外部環境を守る適切な対策を講じること。健康モニタリングプログラムを構築し、その結果すべてを記録すること。あらゆる単発的な出来事を調査し、動物飼育を継続することの影響と製造されたバッチへの影響を決定すること。動物の治療に用いたあらゆる製品が当該製品を汚染しないことを確実にするための配慮をすること。</p>
<p>3. The genealogy of the founder animals through to production animals must be documented. Since a transgenic line will be derived from a single genetic founder animal, materials from different transgenic lines should not be mixed.</p>	<p>3. 創始動物から製造用動物に至る系統について、文書化すること。トランスジェニック動物の系統は1つの創始動物に由来するであろうから、異なるトランスジェニック動物系からの材料を混在させてはならない。</p>
<p>4. The conditions under which the product is harvested should be in accordance with MA or CTA conditions. The harvest schedule and conditions under which animals may be removed from production should be performed according to approved procedures and acceptance limits.</p>	<p>4. 製品をハーベストする条件については、製造販売承認又は治験届けに記載された条件を遵守すること。ハーベスト処理のスケジュールと条件については、それらに基づいて製造から動物を除去することもあり得るが、承認された手順と許容限度に従うこと。</p>
<p><b>B8. TRANSGENIC PLANT PRODUCTS</b></p>	<p><b>B8. トランスジェニック植物製品</b></p>
<p>Consistency of starting material from a transgenic source is likely to be more problematic than is normally the case for non-transgenic biotechnology sources. Consequently, there is an increased requirement to demonstrate batch-to-batch consistency of product in all respects.</p>	<p>トランスジェニック起源の出発物質について一貫性を得ることは、非トランスジェニックのバイオテクノロジーを起源とする場合よりも一般に問題が多い傾向がある。結果として、あらゆる側面において、製品バッチ間の一貫性を証明するための要求事項が多くなる。</p>
<p>1. Additional measures, over and above those given in Part A, may be required to prevent contamination of master and working transgenic banks by extraneous plant materials and relevant adventitious agents. The stability of the gene within defined generation numbers should be monitored.</p>	<p>1. 上述のPart A 記載に加え、マスター及びワーキングトランスジェニックバンクが外来植物性物質や関連する汚染物質による汚染を防ぐため、上乘せの対策が必要になるかもしれない。定められた世代数における遺伝子の安定性をモニターすること。</p>
<p>2. Plants should be clearly and uniquely identified, the presence of key plant features, including health status, across the crop should be verified at defined intervals through the cultivation period to assure consistency of yield between crops.</p>	<p>2. 植物は明確に判別できるように特定すること。収穫物間の収量の一貫性を保証するため、収穫物の全体を通じて、健康状態を含む植物の主要な特徴を、栽培期間を通じて定められた間隔で確認すること。</p>

<p>3. Security arrangements for the protection of crops should be defined, wherever possible, such that they minimise the exposure to contamination by microbiological agents and cross-contamination with non-related plants. Measures should be in place to prevent materials such as pesticides and fertilisers from contaminating the product. A monitoring programme should be established and all results documented, any incident should be investigated and its impact on the continuation of the crop in the production programme should be determined.</p>	<p>3. 微生物汚染因子による汚染及び製造に関係のない植物による交叉汚染を最小化するように収穫物を守るための防護対策を可能な限り定めること。殺虫剤や肥料のような物質によって製品を汚染しないような対策を講じること。モニタリングプログラムが構築され、その結果をすべて記録すること、すべての単発的な出来事を調査し、製造プログラムにおける栽培継続への影響を決定すること。</p>
<p>4. Conditions under which plants may be removed from production should be defined. Acceptance limits should be set for materials (e.g. host proteins) that may interfere with the purification process. It should be verified that the results are within approved limits.</p>	<p>4. 製造から植物を除去する可能性のある条件を定めること。精製工程に干渉するかもしれない物質(例えば宿主蛋白)の許容限度を定めておくこと。その測定結果が承認限度内であることを確認すること。</p>
<p>5. Environmental conditions (temperature, rain), which may affect the quality attributes and yield of the recombinant protein from time of planting, through cultivation to harvest and interim storage of harvested materials should be documented. The principles in documents such as 'Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal origin'<sup>34</sup> should be taken into account when drawing up such criteria.</p>	<p>5. 植付け時から栽培、収穫まで及び収穫したものの中間体保管についての品質特性と組換えタンパク質の収量に影響する環境条件(温度、雨)を記録すること。「植物起源の出発原料に関するGACPのガイドライン」<sup>34</sup>などの文書の原則を基準作成時に考慮に入れること。</p>
<p>Note 34 EMA, WHO or equivalent</p>	<p>注34 EMA、WHO又は同等のもの</p>
<p>B9. GENE THERAPY PRODUCTS<sup>35</sup></p>	<p>B9. 遺伝子治療製品<sup>35</sup></p>
<p>There are potentially 2 types of GT products (vectors and genetically modified cells) and both are within the scope of the guidance in this section. For cell based GT products, some aspects of guidance in section B10 may be applicable.</p>	<p>GT製品には主に2種類(ベクター及び遺伝子改変細胞)あり、それら両方がこのセクションのガイダンスの適用範囲内である。細胞ベースのGT製品については、セクションB10のガイダンスのいくつかの部分が該当する可能性がある。</p>
<p>1. Since the cells used in the manufacture of gene therapy products are obtained either from humans (autologous or allogeneic) or animals (xenogeneic), there is a potential risk of contamination by adventitious agents. Special considerations must be applied to the segregation of autologous materials obtained from infected donors. The robustness of the control and test measures for such starting materials, cryoprotectants, culture media, cells and vectors should be based on QRM principles and in line with the MA or CTA. Established cell lines used for viral vector production and their control and test measures should similarly be based on QRM principles. Virus seed lots and cell banking systems should be used where relevant.</p>	<p>1. 遺伝子治療製品の製造に用いる細胞はヒト(自己由来又は同種異系由来)又は動物(異種由来)から得られるので、外来因子による潜在的な汚染リスクが存在している。感染症を有するドナーから得られた自己由来材料の隔離については、特別な配慮を適用する必要がある。そのような出発物質、凍結保護剤、培地、細胞、ベクターの管理対策及び試験に関する対策の堅牢性は、QRMの原則に基づいたものであり、製造販売承認又は治験届けと整合させること。ウイルスベクターの製造に用いる樹立細胞株及びそれらの管理及び試験の対策についても同様に、QRMの原則を踏まえること。場合によりウイルスシードロット及びセルバンクのシステムを適切な場所で用いること。</p>
<p>2. Factors such as the nature of the genetic material, type of (viral or non-viral) vector and type of cells have a bearing on the range of potential impurities, adventitious agents and cross-contaminations that should be taken into account as part of the development of an overall strategy to minimise risk. This strategy should be used as a basis for the design of the process, the manufacturing and storage facilities and equipment, cleaning and decontamination procedures, packaging, labelling and distribution.</p>	<p>2. ベクター(ウイルス又は非ウイルス)の種類並びに細胞の種類等の遺伝物質の特性等の要因に基づき、一連の潜在的な不純物、外来因子、交叉汚染がもたらされる傾向がある。それらについては、リスク最小化のための総合的戦略を構築する中で検討すること。工程、製造及び保管のための構造・設備、洗浄・除染手順、包装、ラベリング、配送等の設計に対し、このような戦略を用いること。</p>

<p>3. The manufacture and testing of gene therapy medicinal products raises specific issues regarding the safety and quality of the final product and safety issues for recipients and staff. A risk based approach for operator, environment and patient safety and the implementation of controls based on the biological hazard class should be applied. Legislated local and, if applicable, international safety measures should be applied.</p>	<p>3. 遺伝子治療医薬品の製造と試験においては、最終製品の安全性と品質及びレシピエントとスタッフの安全性問題に関わる特殊な問題点がある。作業員、環境、患者安全性に対するリスクベースアプローチ及びバイオハザードクラスに基づいた管理を適用すること。現地の法規制、更に、該当する場合は国際的な安全対策を適用すること。</p>
<p>4. Personnel (including QC and maintenance staff) and material flows, including those for storage and testing (e.g. starting materials, in-process and final product samples and environmental monitoring samples), should be controlled on the basis of QRM principles, where possible utilising unidirectional flows. This should take into account movement between areas containing different genetically modified organisms and areas containing non-genetically-modified organisms.</p>	<p>4. 職員(QCや施設関係の職員を含む)の動線及び保管や試験(例えば出発物質・工程内・最終製品のサンプル、環境モニタリングサンプル)を含む物質の動線については、可能な限り一方向の導線とし、QRMの原則に基づいて管理すること。この点に関しては、異なった遺伝子組換え生物を取り扱っている区域間及び非遺伝子組み換え生物を取り扱っている区域との間を考慮すること。</p>
<p>5. Any special cleaning and decontamination methods required for the range of organisms being handled should be considered in the design of facilities and equipment. Where possible, the environmental monitoring programme should be supplemented by the inclusion of methods to detect the presence of the specific organisms being cultivated.</p>	<p>5. 扱われている一連の生物に対して必要な特殊な清掃と除染の方法については、施設と設備の設計の中で検討すること。可能な場合は、培養している特定の生物の存在を検知できるような方法によって環境モニタリングプログラムを補うこと。</p>
<p>6. Where replication limited vectors are used, measures should be in place to prevent the introduction of wild-type viruses, which may lead to the formation of replication competent recombinant vectors.</p>	<p>6. 複製限度のあるベクターを用いている場合には、組換えベクターが複製する能力を獲得することに結びつく可能性のある、野生ウイルスの混入が防止されるような対策が講じられていること。</p>
<p>7. An emergency plan for dealing with accidental release of viable organisms should be in place. This should address methods and procedures for containment, protection of operators, cleaning, decontamination and safe return to use. An assessment of impact on the immediate products and any others in the affected area should also be made.</p>	<p>7. 生きている生物が事故的に放出される事態へ備え、緊急対応計画が整備されていること。この計画では、封じ込めのための対策と手順、作業員保護、清掃、除染、使用状態への安全な復帰について記載すること。汚染区域における近隣製品やその他あらゆる事項への影響評価もすること。</p>
<p>8. Facilities for the manufacture of viral vectors should be separated from other areas by specific measures. The arrangements for separation should be demonstrated to be effective. Closed systems should be used wherever possible, sample collection additions and transfers should prevent the release of viral material.</p>	<p>8. ウィルスベクターの製造施設は、個別の対策によって他の区域から区分すること。区分配置については、十分に効果的であることを示すこと。可能な限り密閉系を用い、サンプルの採取、追加と運搬においてはウィルス性物質の放出を防ぐこと。</p>
<p>9. Concurrent manufacture of different viral gene therapy vectors in the same area is not acceptable. Concurrent production of non-viral vectors in the same area should be controlled on the basis of QRM principles. Changeover procedures between campaigns should be demonstrated to be effective.</p>	<p>9. 異なったウィルス遺伝子療法ベクターを同一区域で同時並行製造することは許容されない。非ウィルス性ベクターを同一区域で同時並行製造する場合は、QRMの原理に基づいて管理すること。キャンペーン間の切換え手順は効果的であることを示すこと。</p>
<p>10. A description of the production of vectors and genetically modified cells should be available in sufficient detail to ensure the traceability of the products from the starting material (plasmids, gene of interest and regulatory sequences, cell banks, and viral or non viral vector stock) to the finished product.</p>	<p>10. ベクターと遺伝子組換え細胞の製造に関し、出発物質(プラスミド、目的遺伝子、制御配列、セルバンク、ウィルス及び非ウィルスベクターのストック)から最終製品にまでのトレーサビリティを保證するために十分に詳細な説明文書を開覧可能にしておくこと。</p>
<p>11. Shipment of products containing and/or consisting of GMO should conform to appropriate legislation.</p>	<p>11. 遺伝子組換え生物を含む及び/又は遺伝子組換え生物からなる製品の輸送については、適切な法律に従うこと。</p>
<p>12. The following considerations apply to the ex-vivo gene transfer to recipient cells:</p>	<p>12. レシピエント細胞へのex-vivo遺伝子導入に関しては、以下の配慮事項を適用する:</p>



(a) These should take place in facilities dedicated to such activities where appropriate containment arrangements exist.	(a) 場合により封じ込め対策を有するそのような作業のための専用施設で作業すること。
(b) Measures (including considerations outlined under paragraph 10 in Part A) to minimise the potential for cross-contamination and mix-up between cells from different patients are required. This should include the use of validated cleaning procedures. The concurrent use of different viral vectors should be subject to controls based on QRM principles. Some viral vectors (e.g. Retro- or Lenti-viruses) cannot be used in the manufacturing process of genetically modified cells until they have been shown to be devoid of replication-competent contaminating vector.	(b) 異なった患者由来の細胞との交叉汚染や混同を最小化するための対策 (Part A の段落10で概説された配慮事項を含む) が必要である。この対策には、バリデートした洗浄手順の使用を含めること。異なったウィルスベクターを同時並行使用する場合は、QRMの原則に基づいて管理すること。幾つかのウィルスベクター (例えばレトロ又はレンチウイルス) は複製能を有する混入ベクターの存在否定が示されるまで、遺伝子組換え細胞の製造工程で使用できない。
(c) Traceability requirements must be maintained. There should be a clear definition of a batch, from cell source to final product container(s).	(c) トレーサビリティ要求事項が保たれている必要がある。細胞材料から最終製品容器にいたるまで、バッチを明確に特定すること。
(d) For products that utilise non-biological means to deliver the gene, their physico-chemical properties should be documented and tested.	(d) 非生物学的な手法で遺伝子導入する製品については、その物理化学的特性について文書化し、試験すること。
Note 35 In the EEA, Part IV (1) of Directive 2001/83/EC as revised in 2009 contains a definition of gene therapy (GT) medicinal products.	注 35 EEAでは、2009年に改定されたEU指令2001/83/ECのPart IV (1)が遺伝子治療医薬品の定義を包含している。
<b>B.10 SOMATIC AND XENOGENEIC CELL THERAPY PRODUCTS AND TISSUE ENGINEERED PRODUCTS<sup>36</sup></b>	<b>B10. 体細胞及び異種細胞療法製品、並びに、組織工学製品<sup>36</sup></b>
For genetically modified cell based products that are not classified as GT products, some aspects of guidance in section B9 may be applicable.	GT製品に分類されない遺伝子組換え細胞製品については、セクションB9のガイダンスのいくつかの部分が適用される。
1. Use should be made, where they are available, of authorised sources (i.e. licensed medicinal products or medical devices which have gone through a conformity assessment procedure <sup>37</sup> ) of additional substances (such as cellular products, bio-molecules, bio-materials, scaffolds, matrices).	1. 入手可能な場合、追加の物質 (細胞製品、生物分子、生物材料、スキャホールド、マトリックスなど) については許可を受けた供給源 (すなわち許可を受けた医薬品又は適合性調査手続きを経た医療機器 <sup>37</sup> ) を使用すること。
2. Where devices, including custom-made devices, are incorporated as part of the products:	2. カスタムメイドの場合を含むデバイスが製品の一部に組み込まれる場合:
(a) There should be written agreement between the manufacturer of the medicinal product and the manufacturer of the medical device, which should provide enough information on the medical device to avoid alteration of its properties during manufacturing of the ATMP. This should include the requirement to control changes proposed for the medical device.	(a) 医薬品と医療デバイスの製造業者の間で、契約書が存在していること。その合意書はATMPの製造においてその特性が変化するのを防ぐため、医療機器に関する十分な情報が含まれていること。医療機器に対して提案される変更管理の要件が含まれていること。
(b) The technical agreement should also require the exchange of information on deviations in the manufacture of the medical device.	(b) 医療機器製造における逸脱発生時に情報交換が必要であることを、技術契約に盛り込むこと。
3. Since somatic cells are obtained either from humans (autologous or allogeneic) or animals (xenogeneic), there is a potential risk of contamination by adventitious agents. Special considerations must be applied to the segregation of autologous materials obtained from infected donors or related to cell pooling. The robustness of the control and test measures put in place for these source materials should be ensured. Animals from which tissues and cells are collected should be reared and processed according to the principles defined in the relevant guidelines <sup>38</sup> .	3. 体細胞はヒト (自己由来又は同種異系由来) 又は動物 (異種由来) から得られるので、外来因子による潜在的な汚染リスクが存在している。感染症を有するドナー又は細胞プールから得られた自己由来材料の隔離については、特別な配慮を適用する必要がある。これらの原料に実施される管理対策及び試験対策の堅牢性を保証すること。組織及び細胞を採取する動物は、関連ガイドライン <sup>38</sup> に定められた原則に従って飼育と加工を行うこと。

4. Careful attention should be paid to specific requirements at any cryopreservation stages, e.g. the rate of temperature change during freezing or thawing. The type of storage chamber, placement and retrieval process should minimise the risk of cross-contamination, maintain the quality of the products and facilitate their accurate retrieval. Documented procedures should be in place for the secure handling and storage of products with positive serological markers.	4. 凍結又は解凍中の温度変化の速度などのいかなる凍結保存の段階についても特別な要求事項に注意すること。保存チャンパーの種類、チャンパーへの投入及びチャンパーからの取り出しの操作は交叉汚染のリスクを最小にし、製品の品質を維持し正確な取出しを容易にすること。血清マーカーが陽性である製品の安全な取扱いと保存については、手順書が備わっていること。
5. Sterility tests should be conducted on antibiotic-free cultures of cells or cell banks to provide evidence for absence of bacterial and fungal contamination and consider the detection of fastidious organism.	5. 無菌試験は細菌および真菌の汚染がないという証拠を与えるために抗生物質不含の細胞培養、又は、細胞バンクで実施し、また栄養要求性の特殊な生物の検出を検討すること。
6. Where relevant, a stability-monitoring programme should be in place together with reference and retain samples in sufficient quantity to permit further examination.	6. さらに試験をするのに十分な量の参考品と保存サンプルとともに、安定性モニタリングプログラムを実施していること。
Note 36 In the EEA, Annex I, Part IV (2) of Directive 2001/83/EC as amended in 2009 contains a definition of somatic cell therapy (SCT) medicinal products and the definition of a tissue engineered medicinal product is given in Article 2 of Regulation 1394/2007/EC.	注36 EEAでは、2009年に修正したEU指令2001/83/ECの Annex I のパートIV(2)に体細胞治療(SCT)医薬品の定義を包含し、EU規則1394/2007/ECの第2条に組織工学による医薬品が規定されている。
Note 37 In the EU/EEA, these devices are marked "CE".	注37 EU/EAAでは、これらの装置には「CE」マークがついている。
Note 38 In the EEA, see CHMP guidance.	注38 EAAではCHMPガイダンスを参照
GLOSSARY TO ANNEX 2	アネックス2の用語集
Entries are only included where the terms are used in Annex 2 and require further explanation. Definitions which already exist in legislation are cross-referenced only.	アネックス2で用いられ、追加説明が必要な用語だけを項目に入れている。既に法律内に存在している定義は、相互参照に留める。
Adjuvant. A chemical or biological substance that enhances the immune response against an antigen.	アジュバント。抗原に対する免疫応答を促進する化学的物質又は生物学的物質。
Advance Therapeutic Medicinal Products (ATMP). ATMP means any of the following medicinal products for human use: gene therapy medicinal products, somatic cell therapy medicinal products and tissue engineered medicinal products <sup>39</sup> .	先進治療医薬品(ATMP)。ATMPはヒトが使用する以下の医薬品のいずれかをいう。遺伝子治療医薬品、体細胞治療医薬品、体細胞治療医薬品及び組織工学医薬品 <sup>39</sup> 。
Allergoids. Allergens which are chemically modified to reduce IgE reactivity.	アレルゴイド。IgE反応性が低減するように化学的修飾をしたアレルゲン。
Antigens. Substances (e.g. toxins, foreign proteins, bacteria, tissue cells) capable of inducing specific immune responses.	抗原。特異的な免疫応答を誘導できる物質(毒素、外来蛋白、バクテリア、組織細胞)。
Antibody. Proteins produced by the B-lymphocytes that bind to specific antigens. Antibodies may be divided into 2 main types based on key differences in their method of manufacture:	抗体。Bリンパ球によって作られ、特定の抗原に結合する蛋白。抗体は、製造方法の大きな違いに基づき、2つの種類に大別できる。
Monoclonal antibodies (MAb) – homogenous antibody population obtained from a single clone of lymphocytes or by recombinant technology and which bind to a single epitope.	モノクローナル抗体(MAb) – 単一クローンのリンパ球又は遺伝子組み換え技術によって得られた均一な抗体の集合体。単一のエピトープに結合する。
Polyclonal antibodies – derived from a range of lymphocyte clones, produced in human and animals in response to the epitopes on most 'non-self' molecules.	ポリクローナル抗体 – 一群のリンパ球クローンに由来し、多くの「非自己」分子上のエピトープに対する応答として、ヒト又は動物の体内で産生される。
Area. A specific set of rooms within a building associated with the manufacturing of any one product or multiple products that has a common air handling unit.	区域。単一又は複数の製品の製造に関わる建物の中における、共通の空調ユニットを持つ部屋の特定の組み合わせ。

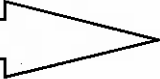
Bioburden. The level and type (i.e. objectionable or not) of micro-organism present in raw materials, media, biological substances, intermediates or products. Regarded as contamination when the level and/or type exceed specifications.	バイオバーデン。原料、培地、生物学的物質、中間体、製品中に存在する微生物のレベルと種類(好ましくないものも、そうでないものも含めて)。微生物レベル及び/又は微生物種に関する規格を超えた場合、汚染と見なす。
Biological medicinal product. A biological medicinal product is a product, of which the active substance is a biological substance. A biological substance is a substance that is produced by or extracted from a biological source and that needs for its characterisation and the determination of its quality a combination of physico-chemical- biological testing, together with the production process and its control <sup>40</sup> .	生物学的製剤。生物学的製剤は有効成分が生物学的物質である製品である。生物学的物質は、生物学的起源から製造又は抽出され、製造工程及び及びその管理 <sup>40</sup> とともに、物理-化学-生物学的試験の組合わせによる品質の特性及び品質の決定を必要とする物質である。
Biosafety level (BSL). The containment conditions required to safely handle organisms of different hazards ranging from BSL1 (lowest risk, unlikely to cause human disease) to BSL4 (highest risk, cause severe disease, likely to spread and no effective prophylaxis or treatment available).	バイオセーフティレベル(BSL)。BSL1(ヒトへの病原性がないと考えられる低リスクのもの)からBSL4(重篤な病気を起こし、拡散しやすく、有効な予防法や治療法がないような最高リスクのもの)までの異なったハザード範囲の生物を安全に取り扱うために必要な封じ込め条件。
Campaigned manufacture. The manufacture of a series of batches of the same product in sequence in a given period of time followed by strict adherence to accepted control measures before transfer to another product. The products are not run at the same time but may be run on the same equipment.	キャンペーン製造。他の製品に移行する前に承認された管理方法を遵守することを伴ったある一定期間連続した同一の製品の連続バッチの製造。複数の製品は同時に製造しないが同一の装置で製造して差し支えない。
Closed system. Where a drug substance or product is not exposed to the immediate room environment during manufacture.	閉鎖系。医薬品原薬又は製剤が製造中に直にその部屋の環境にさらされないシステム。
Contained use. An operation, in which genetically modified organisms are cultured, stored, used, transported, destroyed or disposed of and for which barriers (physical / chemical / biological) are used to limit their contact with the general population and the environment.	封じ込め利用 遺伝子組換え生物を培養、保存、使用、輸送、殺滅、廃棄する際、一般住民や環境との接触を制限するよう(物理的/化学的/生物学的)バリアを用いて実施する操作。
Deliberate release. The deliberate release into the environment of genetically modified organisms.	意図的放出。環境への遺伝子組換え生物の意図的な放出。
Ex-vivo. Where procedures are conducted on tissues or cells outside the living body and returned to the living body.	Ex-vivo。組織や細胞を生体外で取り扱い、生体へ戻す場合のこと。
Feeder cells. Cells used in co-culture to maintain pluripotent stem cells. For human embryonic stem cell culture, typical feeder layers include mouse embryonic fibroblasts (MEFs) or human embryonic fibroblasts that have been treated to prevent them from dividing.	フィーダー細胞。多分化能を有する幹細胞を共培養する際に用いる細胞。ヒト胚幹細胞における代表的フィーダーレイヤーとして、分裂しないように処理を施したマウス胚線維芽細胞(MEFs)又はヒト胚線維芽細胞がある。
Fermenter. In case of (mammalian) cell lines the term fermenter should be understood as bioreactor.	培養タンク。(哺乳類の)細胞株の場合培養タンクは生物反応器として理解すること。
Gene. A sequence of DNA that codes for one (or more) protein(s).	遺伝子。1つ(又は複数)の蛋白質をコードするDNA配列。
Gene transfer. A process to transfer a gene in cells, involving an expression system contained in a delivery system known as a vector, which can be of viral, as well as non-viral origin. After gene transfer, genetically modified cells are also termed transduced cells.	遺伝子導入。ベクターとして知られている伝達システムに含まれた発現システムを包含する遺伝子を細胞に導入する工程。ベクターはウイルス性の場合があり、非ウイルス由来の場合もある。遺伝子導入後、遺伝子組換え細胞は形質導入細胞とも呼ばれる。
Genetically modified organism (GMO) – means an organism, with the exception of human beings, in which the genetic material has been altered in a way that does not occur naturally by mating and/or natural recombination.	遺伝子組換え生物(GMO) –ヒトを除き、接合及び/又は自然組換えによる自然に生じない方法で遺伝物質が変わった生物をいう。

Hapten. A low molecular weight molecule that is not in itself antigenic unless conjugated to a 'carrier' molecule.	ハプテン。「キャリアー」分子に結合しない限り、それ自体で抗原性を示さない低分子物質。
Hybridoma. An immortalised cell line that secrete desired (monoclonal) antibodies and are typically derived by fusing B-lymphocytes with tumour cells.	ハイブリドーマ。典型的にはBリンパ球と癌細胞の融合に由来し、意図する(モノクローナル)抗体を分泌する不死化細胞株。
In-vivo. Procedures conducted in living organisms.	In-vivo。生体内で行う操作。
Look-back: documented procedure to trace biological medicinal substances or products which may be adversely affected by the use or incorporation of animal or human materials when either such materials fail release tests due to the presence of contaminating agent(s) or when conditions of concern become apparent in the source animal or human.	Look-back。汚染因子の存在により出荷試験不合格になった場合、あるいは出発物質の供給源である動物又はヒトに由来する問題点の存在が明確になった場合、動物又はヒト由来原料の使用や組み込みにより有害性が生じた可能性のある生物学的医薬品用原薬又は医薬品(製剤)を追跡する手順書。
Master cell bank (MCB). An aliquot of a single pool of cells which generally has been prepared from the selected cell clone under defined conditions, dispensed into multiple containers and stored under defined conditions. The MCB is used to derive all working cell banks.	マスターセルバンク(MCB)。通常規定された条件下で選択した細胞クローンから調整し、規定された条件で複数の容器に分配され貯蔵されるシングルプールの細胞の単位。MCBはすべてのワーキングセルバンクを得るために使用する。
Master virus seed (MVS) – as above, but in relation to viruses; master transgenic bank – as above but for transgenic plants or animals.	マスターウイルスシード(MVS)-上述の通りだがウイルスに関係する。 マスタートランスジェニックバンク-上述の通りだがトランスジェニック植物又は動物について。
Monosepsis (axenic). A single organism in culture which is not contaminated with any other organism.	単一種(純粋培養)。培養において、他にいかなる生物も混入していない、単一の生物。
Multi-product facility. A facility that manufactures, either concurrently or in campaign mode, a range of different biological medicinal substances and products and within which equipment train(s) may or may not be dedicated to specific substances or products.	多品目共用施設。同時並行的またはキャンペーン方式により、異なった生物学的医薬品用原薬と医薬品(製剤)と製剤を生産する施設。そこでは、一連の設備が特定の原薬や製剤に専用化されていることもあるし、そうでないこともある。
Plasmid. A plasmid is a piece of DNA usually present in a bacterial cell as a circular entity separated from the cell chromosome; it can be modified by molecular biology techniques, purified out of the bacterial cell and used to transfer its DNA to another cell.	プラスミド。プラスミドとは、通常、細胞染色体とは別に環状構成体としてバクテリア細胞内に存在するDNA断片である。分子生物学的技術により、改変でき、バクテリア細胞から単離して、別の細胞へのDNA導入に用いることが可能である。
Primary cell lot – a pool of primary cells minimally expanded to attain a sufficient number for a limited number of applications	初代細胞ロット。限定的な用途に十分な数の細胞を得るため、最小限の増殖を経た初代細胞のプール。
Responsible Person (RP). A person responsible for securing that each batch of (biological) active substance or medicinal product has been manufactured and checked in compliance with the laws in force and in accordance with the specifications and/or requirements of the marketing authorisation. The RP is equivalent to the EU term "Qualified Person" <sup>41</sup> .	責任者(RP)。(生物学的)有効成分(原薬)又は医薬品の各バッチが施行されている法律及び製造販売承認の規格及び/又は要求事項にしたがって製造され確認されたことを保証するために責任を負う人物。RPはEUの「Qualified Person」 <sup>41</sup> と同等である。
Responsible Person (RP) for blood or tissue establishment. This term is equivalent to the EU term "Responsible Person" <sup>42</sup> .	血液又は組織機関の責任者(RP)。これはEUの「Responsible Person」 <sup>42</sup> と同等である。
Scaffold – a support, delivery vehicle or matrix that may provided structure for or facilitate the migration, binding or transport of cells and/or bioactive molecules.	スキャホールド。細胞及び/又は生物活性分子の遊走、結合、又は移動のための、或いはそれらを促進する支持体、運搬体又はマトリクス。
Somatic cells. Cells, other than reproductive (germ line) cells, which make up the body of a human or animal. These cells may be autologous (from the patient), allogeneic (from another human being) or xenogeneic (from animals) somatic living cells, that have been manipulated or altered ex vivo, to be administered in humans to obtain a therapeutic, diagnostic or preventive effects.	体細胞。生殖細胞(胚細胞)以外の細胞で、ヒトや動物の身体を形成する。それら細胞は、自己由来(当該患者由来)、同種異系由来(別のヒト由来)または異種由来(動物由来)の生存体細胞であって、治療、診断、予防的効果を得るためヒトに投与する目的でex vivoで操作や改変が施されたもの。

Specified pathogen free (SPF) – animal materials (e.g. chickens, embryos or cell cultures) used for the production or quality control of biological medicinal products derived from groups (e.g. flocks or herds) of animals free from specified pathogens (SPF). Such flocks or herds are defined as animals sharing a common environment and having their own caretakers who have no contact with non-SPF groups.	特定病原微生物フリー（SPF）－特定病原微生物フリー（SPF）である動物の群（例えばflocks又はherds）から産生され、生物学的製剤の製造や品質試験に用いられる動物材料（例えばニワトリ、胚、又は細胞培養）。そのような集団や一群は、共通の環境下で、非SPF群と接触していない専任の飼育担当がいる動物と定義される。
Transgenic. An organism that contains a foreign gene in its normal genetic component for the expression of biological pharmaceutical materials.	トランスジェニック。生物学的医薬物質を発現させるため、通常の遺伝子構成要素中に外来遺伝子を含んでいる生物。
Vector. An agent of transmission, which transmits genetic information from one cell or organism to another, e.g. plasmids, liposomes, viruses.	ベクター。1つの細胞や生物から別の細胞や生物へ遺伝情報を伝達する伝達因子。例えば、プラスミド、リポソーム、ウイルス。
Viral vector. A vector derived from a virus and modified by means of molecular biology techniques in a way as to retain some, but not all, the parental virus genes; if the genes responsible for virus replication capacity are deleted, the vector is made replication-incompetent.	ウイルスベクター。ウイルスに由来するベクターであって、親ウイルス遺伝子の一部（すべてではない）を保持するように、分子生物学的技術を用いて改変されているもの。もしウイルスの複製を担っている遺伝子を欠損させた場合は、複製不能のベクターができる。
Working cell bank (WCB) – a homogeneous pool of micro-organisms or cells, that are distributed uniformly into a number of containers derived from a MCB that are stored in such a way to ensure stability and for use in production.	ワーキングセルバンク(WCB)－MCBから得られ、安定性を保証する方法で保存され製造に使用するために多数の容器に均一に分配された微生物又は細胞の均一のプール。
Working virus seed (WVS) – as above but in relation to viruses, working transgenic bank – as above but for transgenic plants or animals.	ワーキングウイルスシード(WVS)－上述の通りだがウイルスに関するもの ワーキングトランスジェニックバンク－上述の通りだがトランスジェニック植物又は動物に関して。
Zoonosis. Animal diseases that can be transmitted to humans.	動物原性感染症。ヒトに伝達する可能性がある動物疾患。
Note 39 In the EEA, see Article 2(1) of Regulation EC 1394/2007.	注39 EEAにおいては規則EC 1394/2007の第2条(1)を参照。
Note 40 In the EEA, see Annex 1 to 2001/83/EC – 3.2.1.1(b).	注40 EEAにおいては2001/83/EC – 3.2.1.1(b)のアネックス1を参照。
Note 41 In the EEA, see Article 48 of Directive 2001/83/EC and Article 52 of Directive 2001/82/EC.	注41 EEAにおいてはEU指令2001/83/ECの第48条及びEU指令2001/82/ECの第52条を参照。
Note 42 In the EEA, see Article 17 of Directive 2004/23/EC.	注42 EEAにおいてはEU指令2004/23/ECの第17条を参照。

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

Type and source of material	Example product	Application of this guide to manufacturing steps shown in grey			
1. Animal or plant sources:  non  -transgenic	Heparins, insulin,  enzymes, proteins,  allergen extract, ATMPs immunosera	Collection of  plant, organ,  tissue or fluid <sup>3</sup>	Cutting, mixing, and  / or initial processing	Isolation and  purification	Formulation,  filling
2. Virus or  bacteria /  fermentation / cell culture	Viral or bacterial  vaccines; enzymes,  proteins	Establishment &  maintenance of MCB <sup>4</sup> , WCB, MVS, WVS	Cell culture and/or  fermentation	Inactivation when  applicable, isolation  and purification	Formulation,  filling
3. Biotech-  nology -  fermentation/  cell culture	Recombinant.  products, MAb,  allergens, vaccines  Gene Therapy (viral and non-viral vectors, plasmids)	Establishment &  maintenance of  MCB, WCB,  MSL, WSL	Cell culture and / or  fermentation	Isolation,  purification,  modification	Formulation,  filling
4. Animal sources: transgenic	Recombinant proteins, ATMPs	Master and working transgenic bank	Collection, cutting, mixing, and / or initial processing	Isolation, purification and modification	Formulation, filling
5. Plant sources: transgenic	Recombinant proteins, vaccines, allergen	Master and working transgenic bank	Growing, harvesting <sup>5</sup>	Initial extraction, isolation, purification, modification	Formulation, filling
6. Human sources	Urine derived enzymes, hormones	Collection of fluid <sup>6</sup>	Mixing, and/or initial processing	Isolation and purification	Formulation, filling
7. Human and / or animal sources	Gene therapy: genetically modified cells	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells <sup>8</sup>	Manufacture vector <sup>7</sup> and cell purification and processing,	Ex-vivo genetic modification of cells, Establish MCB, WCB or cell stock	Formulation, filling
	Somatic cell therapy	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells <sup>8</sup>	Establish MCB, WCB or cell stock	Cell isolation, culture purification, combination with non-cellular components	Formulation, combination, fill
	Tissue engineered products	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells <sup>8</sup>	Initial processing,  isolation and  purification, establish  MCB, WCB, primary  cell stock	Cell isolation, culture purification, combination with non-cellular components	formulation,  combination, fill

Increasing GMP requirements 

See Glossary for explanation of acronyms.

表1. アネックス2の適用範囲に含まれる製造工程の例示

原料の種類と由来	製品の例	本ガイドラインを適用する製造工程を灰色で示す			
1. 動物又は植物由来：非遺伝子組換え	ヘパリン、インスリン、酵素、蛋白、アレルギー抽出物、ATMPs、免疫血清	植物、器官、組織又は液体 <sup>3</sup> の採集	切裁、混合及び/又は初期加工	分離及び精製	製剤化、充てん
2. ウイルス又は細菌/発酵/細胞培養	ウイルス又は細菌のワクチン、酵素、蛋白	MCB <sup>4</sup> 、WCB、MVL、WVLの樹立及び維持	細胞培養及び/又は発酵	該当する場合不活化、分離及び精製	製剤化、充てん
3. バイオテクノロジー発酵/細胞培養	組換え製品、MAb、アレルギー、ワクチン遺伝子治療（ウイルス又は非ウイルスベクター、プラスミド）	MCB、WCB、MSL、WSLの樹立及び維持	細胞培養及び/又は発酵	分離、精製、加工	製剤化、充てん
4. 動物由来：遺伝子組換え	組換え蛋白、ATMPs	組換え体マスター及びワーキングバンク	採集、切断、混合及び/又は初期加工処理	分離、精製、加工	製剤化、充てん
5. 植物由来：遺伝子組換え	組換え蛋白、ワクチン、アレルギー	組換え体マスター及びワーキングバンク	生育、収穫 <sup>5</sup>	初期抽出、分離、精製、加工	製剤化、充てん
6. ヒト由来	尿由来酵素、ホルモン	体液 <sup>6</sup> の採集	混合及び/又は初期加工	分離及び精製	製剤化、充てん
7. ヒト及び/又は動物由来	遺伝子治療：遺伝子組換え細胞	出発 組織/細胞 <sup>8</sup> の提供、調達及び試験検査	ベクター <sup>7</sup> 製造及び細胞の精製及び加工	細胞の体外での遺伝子組換え、MCB、WCBの樹立又は初代細胞ロット	製剤化、充てん
	体細胞治療	出発 組織/細胞 <sup>8</sup> の提供、調達及び試験検査	MCB、WCBの樹立又は初代細胞ロット又は細胞プール	細胞分離、培養精製、非細胞成分との配合	製剤化、配合、充てん
	組織工学製剤	出発 組織/細胞 <sup>8</sup> の提供、調達及び試験検査	初期加工、分離及び精製、MCB、WCBの樹立又は初代細胞ロット又は細胞プール	細胞分離、培養、精製、非細胞成分との配合	製剤化、配合、充てん

GMP要求事項が増加する

略語の説明は用語欄を参照のこと。

## (別紙13) PIC/S GMPガイドライン アネックス14

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



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

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

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

<p>2.5 All subsequent steps after collection and testing (e.g. processing (including separation), freezing, storage and transport to the manufacturer) must therefore be done in accordance with the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice<sup>20</sup>. Normally, these activities would be carried out under the responsibility of a Responsible Person in an establishment with a manufacturing authorisation. Where specific processing steps in relation to plasma for fractionation take place in a blood establishment, the specific appointment of a Responsible Person may, however, not be proportionate given the presence and responsibility of a Responsible Person of the blood establishment. To address this particular situation and to ensure the legal responsibilities of the Responsible Person are properly addressed, the fractionation plant/manufacturer should establish a contract in accordance with Chapter 7 of the GMP Guide with the blood establishment that defines respective responsibilities and the detailed requirements in order to ensure compliance. The Responsible Person of the blood establishment and the Responsible Person of the fractionation/manufacturing plant (see 3.5) should be involved in drawing up this contract. The Responsible Person should ensure that audits are performed to confirm that the blood establishment complies with the contract.</p>	<p>2.5 採取及び検査の後のすべての工程(加工(分離を含む)、凍結、保管及び製造業者への輸送など)はGMP<sup>20</sup>の原則及びガイドラインに従って行わなければならない。通常、これらの作業は製造許可のある施設の責任者の責任の下で実施される。分画のための血漿に関係する特定の加工工程が血液施設内で行われる場合、責任者の特別な指名は血液施設の責任者の存在及び責任に応じて行わなくてよい。この特殊な状況を解決し責任者の法的責任を保証することを適切に述べ、分画工場/製造所は適合性を保証するための個々の責任及び詳述された要求事項を規定するため、血液施設とGMPガイドの第7章を遵守した契約を結ぶこと。血液施設の責任者及び分画/製造工場(3.5参照)の責任者はこの契約書の作成に関わること。責任者は血液施設が契約に従っていることを確認するために監査を実施していることを保証すること。</p>
<p>2.6 Depending on national legislation, specific requirements for documentation and other arrangements relating to the starting material of plasma-derived medicinal products are defined in the Plasma Master File.</p>	<p>2.6 国の法規制に応じて、血漿由来医薬品の出発原料に関連する文書化及び他の調製、特定の要求事項を、プラズママスターファイルで規定すること。</p>
<p>Note 12 For EU/EEA this is laid down in Commission Directive 2003/94/EC and the EU Guidelines on GMP published by the European Commission.</p>	<p>注12 EU/EEAについては欧州委員会が発出した委員会指令2003/94/EC及びGMPについてのEUガイドラインで規定している。</p>
<p>Note 13 For EU/EEA requirement for the collection and testing are defined in Directive 2002/98/EC.</p>	<p>注13 採取及び検査についてのEU/EEAの要求事項についてはEU指令2002/98/ECで規定している。</p>
<p>Note 14 For EU/EEA standards and specifications for quality systems are defined in the Annex of Directive 2005/62/EC and interpreted in the Good Practice guidelines referred to in Article 2 (2) of Directive 2005/62/EC.</p>	<p>注14 品質システムについてのEU/EEAの基準及び規格についてはEU指令2005/62/ECのアネックスで定義しEU指令2005/62/ECの第2条(2)で引用されているGMPガイドラインで解説している。</p>
<p>Note 15 For EU/EEA requirements on traceability and serious adverse reactions and serious adverse event notifications are defined in Directive 2005/61/EC.</p>	<p>注15 トレーサビリティ並びに重篤な副作用及び重篤な有害事象の通知に関するEU/EEAの要求事項はEU指令2005/61/ECで定義されている。</p>
<p>Note 16 For EU/EEA this is the European Pharmacopoeia as defined in Directive 2002/98/EC.</p>	<p>注16 EU/EEAの本件はEU指令2002/98/ECで定義されているように欧州局方である。</p>
<p>Note 17 For EU/EEA these standards are equivalent to Community Standards and specifications relating to a quality system for blood establishments as set out in Commission Directive 2005/62/EC (Recital 6; Article 2(3)), the traceability and serious adverse reaction and serious adverse event notification requirements as set out in Commission Directive 2005/61/EC (Recital 5; Article 7), and the technical requirements for blood and blood components as set out in Commission Directive 2004/33/EC (Recital 4; point 2.3 of Annex V).</p>	<p>注17 EU/EEAのこれらの基準は委員会指令2005/62/EC(第2条(3)の備考6)で規定されている血液施設に対する品質システム、EU委員会指令2005/61/EC(第7条の備考5)で規定されているトレーサビリティ並びに重篤な副作用及び重篤な有害事象の届け出の要求事項並びにEU委員会指令2004/33/EC(アネックスVの2.3項の備考4)で規定されている血液及び血液成分に関する技術的・要求事項に関連する委員会基準及び規格と同等である。</p>
<p>Note 18 For EU/EEA reference is made to the quality and safety requirements as laid down in Directive 2002/98/EC and in Annex V of Directive 2004/33/EC.</p>	<p>注18 EU/EEAの参照はEU指令2002/98/EC及びEU指令2004/33/ECのアネックスVに規定されている品質及び安全性の要求事項について述べる。</p>

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

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

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

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



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

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

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

Addendum

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

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

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

補遺

A) EU/EAA加盟国は下記の指令及びガイドラインを実施する義務がある。

1. 血液及び血液成分に採取及び検査について

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

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

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

2. 分画のための血漿についてのデータ/情報の収集及び規制当局への提出

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

B. Other relevant documents:

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

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

B. 他の関連文書:

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

現状のガイダンスのために、これらの文書の最新の改訂版を参照すること。