

別紙(13) PIC/S GMP ガイドライン アネックス14

原文	和訳
MANUFACTURE OF PRODUCTS DERIVED FROM HUMAN BLOOD OR HUMAN PLASMA	ヒト血液及びヒト血漿由来製品の製造
PRINCIPLE	原則
For biological medicinal products derived from human blood or plasma, starting materials include the source materials such as cells or fluids including blood or plasma. Medicinal products derived from human blood or plasma have certain special features arising from the biological nature of the source material. For example, disease-transmitting agents, especially viruses, may contaminate the source material. The safety of these products relies therefore on the control of source materials and their origin as well as on the subsequent manufacturing procedures, including virus removal and inactivation.	ヒト血液及びヒト血漿由来の生物学的医薬品について、出発原料とは血液や血漿などの体液、又は細胞などを言う。ヒト血液及びヒト血漿由来の医薬品は、原材料の生物学的性質から生じた特殊な性質を持ち合わせている。例えば、ウイルスのような疾病伝播因子が原材料を汚染している可能性がある。よって、生物由来医薬品の安全性は、ウイルスの除去及び不活化等のその後の製造方法に加えて、原材料及びその供給源の管理が重要である。
The general chapters of the guide to GMP apply to medicinal products derived from human blood or plasma, unless otherwise stated. Some of the Annexes may also apply, e.g. manufacture of sterile medicinal products, use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products, manufacture of biological medicinal products and computerised systems.	GMPガイド総論は、特に記載がない限り、ヒト血液及びヒト血漿由来医薬品にも適用される。また、例えば無菌医薬品の製造や医薬品の製造への電離放射線の使用、生物学的製剤の製造、及びコンピュータシステムなど、いくつかのAnnexも同様に適用される。
Since the quality of the final products is affected by all the steps in their manufacture, including the collection of blood or plasma, all operations should therefore be done in accordance with an appropriate system of Quality Assurance and current Good Manufacturing Practice.	血液や血漿の採取等、医薬品における全ての製造プロセスは、最終製品の品質に影響を与えるので、全ての作業は適切な品質保証システム及び最新のGMP規制に従ったものでなければならない。
Necessary measures should be taken to prevent the transmission of infectious diseases and the requirements and standards of the European (or other relevant) Pharmacopoeia monographs regarding plasma for fractionation and medicinal products derived from human blood or plasma should be applicable. These measures should also comprise other relevant guidelines such as the Council Recommendation of 29 June 1998 "On the suitability of blood and plasma donors and the screening of donated blood in the European Community" (98/463/EC), the recommendations of the Council of Europe (see "Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components", Council of Europe Press) and the World Health Organisation (see report by the WHO Expert Committee on Biological Standardisation, WHO Technical Report Series 840, 1994).	感染症の伝播を防ぐための措置が必要であり、欧州薬局方又は同等の薬局方に収載されているヒト血液及びヒト血漿由来医薬品、及び分画血漿の各条の要求事項及び規格に適合しなければならない。これらの措置は、1998年6月29日に議会により推奨された「On the suitability of blood and plasma donors and the screening of donated blood in the European Community」(98/463/EC)や、欧州評議会推奨事項(Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components)、及び世界保健機構(WHO)(the WHO Expert Committee on Biological Standardisation, WHO Technical Report Series 840, 1994)等を含むその他関係するガイドラインの一部を構成するものでもある。

Furthermore, the guidelines adopted by the CPMP, in particular "Note for guidance on plasma-derived medicinal products (CPMP/BWP/269/95rev.2)", "Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses" published in Volume 3A of the series "The rules governing medicinal products in the European Community" may be helpful.	更に、CPMPによるガイドライン、特に「Note for guidance on plasma-derived medicinal products (CPMP/BWP/269/95rev.2)」や、「The rules governing medicinal products in the European Community」の3A号に収載されている「Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses」なども有用である。
These documents are regularly revised and reference should be made to the latest revisions for current guidance.	これらの文書は定期的に改訂される為、常に最新版を参照しなければならない。
The provisions of this annex apply to medicinal products derived from human blood and plasma. They do not cover blood components used in transfusion medicine. However many of these provisions may be applicable to such components and competent authorities may require compliance with them.	本文書の規定は、ヒト血液及び血漿由来医薬品に適用されるが、輸血用血液成分をカバーしていない。しかし、これら規定の多くは血液成分にも適用できる為、各国の管轄当局はこれらに適合することを求める場合がある。
GLOSSARY	用語
<p>Blood: Whole blood collected from a single donor and processed either for transfusion or further manufacturing</p> <p>Blood components: Therapeutic components of blood (red cells, white cells, plasma, platelets), that can be prepared by centrifugation, filtration and freezing using conventional blood bank methodology</p> <p>Medicinal product derived from blood or plasma: Medicinal products based on blood constituents which are prepared industrially by public or private establishments</p>	<p>血液: 個人から採血された全血のことで、輸血用又は更なる製造用に加工される。</p> <p>血液成分: 従来の血液センターでの手法を用いた遠心分離、ろ過、及び凍結により得られた治療用血液成分(赤血球、白血球、血漿、血小板)</p> <p>血液又は血漿由来医薬品: 公的機関又は民間施設によって工業的に製造された血液成分を基にした医薬品</p>
QUALITY MANAGEMENT	品質マネジメント
1. Quality Assurance should cover all stages leading to the finished product, from collection (including donor selection, blood bags, anticoagulant solutions and test kits) to storage, transport, processing, quality control and delivery of the finished product, all in accordance with the texts referred to under Principle at the beginning of this Annex.	1. 品質保証は、本文書の冒頭の基本原則に基づき、最終製品に至るまでの全ての工程、つまり採血(ドナーの選定、血液バッグ、抗血液凝固剤、及びテストキット)から保管、輸送、加工工程、品質管理、及び最終製品の配送までを包括しなければならない。
2. Blood or plasma used as a source material for the manufacture of medicinal products should be collected by establishments and be tested in laboratories which are subject to inspection and approved by a competent authority.	2. 医薬品の原材料として使用される血液又は血漿は、規制当局の査察対象であり且つ承認された施設で採血及び試験されなければならない。
3. Procedures to determine the suitability of individuals to donate blood and plasma, used as a source material for the manufacture of medicinal products, and the results of the testing of their donations should be documented by the collection establishment and should be available to the manufacturer of the medicinal product.	3. 医薬品の原材料として使用する血液又は血漿を供する個人の適格性を定める手順や、その試験結果は、該当施設で文書化し、医薬品製造業者が利用できるようにしておかなければならない。

4. Monitoring of the quality of medicinal products derived from human blood or plasma should be carried out in such a way that any deviations from the quality specifications can be detected.	4. ヒト血液及びヒト血漿由来医薬品の品質は、いかなる品質上の逸脱をも検出できる方法にてモニタリングされなければならない。
5. Medicinal products derived from human blood or plasma which have been returned unused should normally not be re-issued; (see also point 5.65 of the main GMP guide).	5. 未使用で返却されたヒト血液又は血漿由来医薬品は、通常の場合再出荷してはならない。(GMPガイドの5.65参照)
PREMISES AND EQUIPMENT	設備
6. The premises used for the collection of blood or plasma should be of suitable size, construction and location to facilitate their proper operation, cleaning and maintenance. Collection, processing and testing of blood and plasma should not be performed in the same area. There should be suitable donor interview facilities so that these interviews are carried out in private.	6. 血液又は血漿を採取する施設は、適切な作業、清掃及び維持ができるよう、適切な規模、構造及び立地でなければならない。血液及び血漿の採取、加工及び試験は、同じ区域で行ってはならない。ドナーと個別に面接できるよう、適切なドナー聞き取り施設が必要である。
7. Manufacturing, collection and testing equipment should be designed, qualified and maintained to suit its intended purpose and should not present any hazard. Regular maintenance and calibration should be carried out and documented according to established procedures.	7. 製造、採血、及び試験機器は、用途に沿うよう設計し、適格性を確認し、それが維持されなければならない。如何なる危険も引き起こしてはならない。定期的な保守点検と校正を確立された手順書に従い実施し、文書に記録しなければならない。
8. In the preparation of plasma-derived medicinal products, 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 treated products.	8. 血漿由来医薬品の製造工程にて、ウイルスの不活化又は除去工程が導入され、処理済と未処理品が交叉汚染しない為のステップを踏まなければならない。処理済品については専用の識別できる施設及び機器を使用しなければならない。
BLOOD AND PLASMA COLLECTION	血液及び血漿の採取
9. A standard contract is required between the manufacturer of the medicinal product derived from human blood or plasma and the blood/plasma collection establishment or organisation responsible for collection.	9. ヒト血液及びヒト血漿由来医薬品を製造する製造業者と、ヒト血液及び血漿の採取を業とする施設又は採集を担う組織との間には、標準契約が必要である。
10. Each donor must be positively identified at reception and again before venepuncture.	10. 各ドナーは、受付時と穿刺前に明確に個人が特定されなければならない。
11. The method used to disinfect the skin of the donor should be clearly defined and shown to be effective. Adherence to that method should then be maintained.	11. ドナーの皮膚の消毒手法は明確に規定され、尚且つ有効であることが示されなければならない。そして、当該手法への厳守が維持されなければならない。
12. Donation number labels must be re-checked independently to ensure that those on blood packs, sample tubes and donation records are identical.	12. 血液バッグ、サンプル管及び献血記録が同一であることを保証する為、献血番号ラベルを、個別に再確認しなければならない。
13. Blood bag and apheresis systems should be inspected for damage or contamination before being used to collect blood or plasma. In order to ensure traceability, the batch number of blood bags and apheresis systems should be recorded.	13. 血液及び血漿の採取の前に、血液バッグ及び血液成分分離装置の破損や感染の有無を検査しなければならない。遡及可能性を確実にする為、血液バッグと血液成分分離装置のバッチ番号を記録しなければならない。

TRACEABILITY AND POST COLLECTION MEASURES	トレーサビリティと採血後の措置
14. While fully respecting confidentiality, there must be a system in place which enables the path taken by each donation to be traced, both forward from the donor and back from the finished medicinal product, including the customer (hospital or health care professional). It is normally the responsibility of this customer to identify the recipient.	14. 個人情報の秘密厳守を前提とし、献血された個別血漿について、ドナーから顧客(病院又は医療従事者)を含めて、最終製品に至るまでの経路を、どちらの方向からも把握できるシステムを保持しなければならない。投与される個人を特定するのは、通常顧客の責任範疇である。
15. Post-collection measures: A standard operating procedure describing the mutual information system between the blood/plasma collection establishment and the manufacturing/fractionation facility should be set up so that they can inform each other if, following donation:	15. 採血後の措置: 以下の献血があった場合、血液及び血漿採取施設と製造/分画施設間で情報共有ができるように、相互の情報共有システムが記述された標準操作手順書を設置すること。
•it is found that the donor did not meet the relevant donor health criteria;	•ドナーの健康状態がドナー基準に不適合であることがわかった場合
•a subsequent donation from a donor previously found negative for viral markers is found positive for any of the viral markers;	•前回の献血時にはウイルスマーカー検査が陰性であったドナーが次の献血時には陽性を示した場合
•it is discovered that testing for viral markers has not been carried out according to agreed procedures;	•取り決められた手順でウイルスマーカー試験が実施されていないことが判明した場合
•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);	•ドナーが、血漿由来製品による伝播の可能性がある因子(HBV、HCV、HAV、その他肝炎ウイルス、HIV-1/2、及びその他の現段階で既知の因子)による感染症を発症した場合
•the donor develops Creutzfeldt-Jakob disease (CJD or vCJD);	•クロイツフェルトヤコブ病(CJD又はvCJD)を発症した場合
•the recipient of blood or a blood component develops posttransfusion/infusion infection which implicates or can be traced back to the donor.	•血液又は血液成分を投与された者が、ドナーと関係があるか又は遡及される輸血後感染を発症した場合

<p>The procedures to be followed in the event of any of the above should be documented in the standard operating procedure. Look-back should consist of tracing back of previous donations for at least six months prior to the last negative donation. 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. Where there are indications that a donation contributing to a plasma pool was infected with HIV or hepatitis A, B or C, the case should be referred to the relevant competent authority(ies) responsible for the authorisation of the medicinal product and the company's view regarding continued manufacture from the implicated pool or of the possibility of withdrawal of the product(s) should be given.</p>	<p>上記の事象が生じた場合の対応を規定した手順書を作成しなければならない。遡及とは、直近の献血時の陰性結果から少なくとも6ヶ月前までの献血を遡ることを言う。上記のいずれかがあった場合、バッチ記録の評価を必ずやり直さなければならない。該当するバッチの回収の必要性については、該当する伝播性因子やプールサイズ、献血から伝播性因子に対する抗体が産生されるようになるまでの期間、製品の特性、及び製造方法を考慮に入れ、慎重に検討しなければならない。該当する血漿プールを構成する血漿にHIVやHBV、HCV又はHAVの感染の兆候が見られた場合、医薬品の承認を管轄する管轄官庁に連絡し、影響があるプールを用いて製造を続けるのか製品を取り下げるのか、会社の見解を述べなければならない。</p>
<p>16. Before any blood and plasma donations, or any product derived therefrom are released for issue and/or fractionation, they should be tested, using a validated test method of suitable sensitivity and specificity, for the following markers of specific disease-transmitting agents:</p>	<p>16. 如何なる血液、血漿、又はそれら由来の製品を発送及び/又は分画するための出荷判定を行う前に、特定の疾患伝播性因子マーカーについて適切な感度及び特異性を有するバリデーション済の試験方法を用いて、試験を実施しなければならない。</p>
<p>•HBsAg;</p>	<p>•HBs抗原</p>
<p>•Antibodies to HIV 1 and HIV 2;</p>	<p>•HIV-1/2抗体</p>
<p>•Antibodies to HCV.</p>	<p>•HCV抗体</p>
<p>If a repeat-reactive result is found in any of these tests, the donation is not acceptable.</p>	<p>これらのうち繰り返し陽性反応が見られた場合、その献血は使用してはならない。</p>
<p>(Additional tests may form part of national requirements).</p>	<p>(追試験は国の要求事項の一部となっている場合がある)</p>
<p>17. The specified storage temperatures of blood, plasma and intermediate products when stored and during transportation from collection establishments to manufacturers, or between different manufacturing sites, should be checked and validated. The same applies to delivery of these products.</p>	<p>17. 採血施設から製造工場まで、又は製造施設間を輸送するときの血液や血漿、及び中間製品の特定の保管温度は、確認しバリデーション実施済のものでなければならない。製造された製品の輸送についても同様である。</p>
<p>18. The first homogeneous plasma pool (e.g. after separation of the cryoprecipitate) should be tested using a validated test method, of suitable sensitivity and specificity, and found non reactive for the following markers of specific disease-transmitting agents:</p>	<p>18. 最初の均一な血漿プール(例えばクリオプレシピテートの分離後)は、以下の特定の伝播性疾患のマーカーについて、適切な感度及び特異性を有し、バリデーション済の方法で試験し、これらについて反応性を示さないことを確認しなければならない。</p>
<p>•HBsAg;</p>	<p>•HBs抗原</p>
<p>•Antibodies to HIV 1 and HIV 2;</p>	<p>•HIV-1/2抗体</p>
<p>•Antibodies to HCV.</p>	<p>•HCV抗体</p>
<p>Confirmed positive pools must be rejected.</p>	<p>陽性反応を示したプールは破棄しなければならない。</p>

19. Only batches derived from plasma pools tested and found non-reactive for HCV RNA by nucleic acid amplification technology (NAT), using a validated test method of suitable sensitivity and specificity, should be released.	19. 適切な感度及び特異性を有しバリデーションを実施済の試験方法により、核酸増幅検査法 (NAT) にて HCV RNA を検査し陰性であった血漿プールのみ使用可否判定すること。
20. Testing requirements for viruses, or other infectious agents, should be considered in the light of knowledge emerging as to infectious agents and the availability of appropriate test methods.	20. ウイルスやその他感染性因子の試験に関する要求事項は、感染性因子に関する最新の科学知識と適切な試験方法の利用可能性を考慮に入れなければならない。
21. The labels on single units of plasma stored for pooling and fractionation must comply with the provisions of the European (or other relevant) Pharmacopoeia monograph "Human plasma for fractionation" and bear at least the identification number of the donation, the name and address of the collection establishment or the references of the blood transfusion service responsible for preparation, the batch number of the container, the storage temperature, the total volume or weight of plasma, the type of anticoagulant used and the date of collection and/or separation.	21. プール用及び分画用の個別血漿のラベルは、欧州薬局方又は同等の薬局方の各条「分画用ヒト血漿」に適合しなければならない。少なくとも献血の個別識別番号、採血施設の名称及び住所或いは輸血施設の参照情報、容器のバッチ番号、保管温度、血漿の総体積又は総重量、使用している抗血液凝固薬の種類、そして採血又は分離した日時が記載されていなければならない。
22. In order to minimise the microbiological contamination of plasma for fractionation or the introduction of foreign material, the thawing and pooling should be performed at least in a grade D clean area, wearing the appropriate clothing and in addition face masks and gloves should be worn. Methods used for opening bags, pooling and thawing should be regularly monitored, e.g. by testing for bioburden. The cleanroom requirements for all other open manipulations should conform to the requirements of Annex 1 of the PIC/S guide to GMP.	22. 分画に用いる血漿の微生物学的感染及び外来異物汚染を最小限にする為、融解とプールは適切な更衣をしマスク及び手袋を着用して、少なくともグレードDエリアにて行うこと。バッグの開封やプーリング、及び融解の方法は、バイオバーデン試験を行う等により定期的にモニターしなければならない。その他オープン環境で行う全ての操作についてのクリーンルームに関する要求事項は、PIC/S GMPガイドのAnnex 1の要求事項に従う。
23. Methods for clearly distinguishing between products or intermediates which have undergone a process of virus removal or inactivation, from those which have not, should be in place.	23. 製品とこれからウイルス除去又は不活性化工程に進む中間製品とを明確に区分する方法を導入しなければならない。
24. Validation of methods used for virus removal or virus inactivation should not be conducted in the production facilities in order not to put the routine manufacture at any risk of contamination with the viruses used for validation.	24. ウイルス除去又は不活性化工程の方法バリデーションは、バリデーションに用いるウイルスが通常の製造に混入するリスクを負わせない為に通常の製造ラインでは行ってはならない。
RETENTION OF SAMPLES	サンプルの保管
25. Where possible, samples of individual donations should be stored to facilitate any necessary look-back procedure. This would normally be the responsibility of the collection establishment. Samples of each pool of plasma should be stored under suitable conditions for at least one year after the expiry date of the finished product with the longest shelf-life.	25. 可能であれば、個別血漿サンプルは遡及調査を行う場合に備えて施設に保管しておかななければならない。これは、通常採血施設の責任範囲である。各プール血漿のサンプルについて、当該プール血漿が使用された最終製品のうちで最も長い有効期間を持つ製品の有効期間終了後少なくとも1年間は保管しなければならない。
DISPOSAL OF REJECTED BLOOD, PLASMA OR INTERMEDIATES	血液、血漿又は中間製品の破棄

26. There should be a standard operating procedure for the safe and effective disposal of blood, plasma or intermediates.	26. 血液、血漿又は中間製品の破棄について安全且つ有効な廃棄手順をSOPにて規定しなければならない。
---	---

別紙(14) PIC/S GMP ガイドライン アネックス15

原文	和訳
Qualification and validation	適格性評価及びバリデーション
Principle	原則
1. This Annex describes the principles of qualification and validation which are applicable to the manufacture of medicinal products. It is a requirement of GMP that manufacturers identify what validation work is needed to prove control of the critical aspects of their particular operations. Significant changes to the facilities, the equipment and the processes, which may affect the quality of the product, should be validated. A risk assessment approach should be used to determine the scope and extent of validation.	1. 本文書は医薬品の製造における適格性評価及びバリデーションの原則について記述する。医薬品の製造業者が、その特別な業務の重要な側面が管理されていることを証明する為、どのようなバリデーション作業が必要であるか理解することは、GMPの要件である。製品の品質に影響する可能性のある施設、設備及び工程に対する重大な変更を行う際はバリデーションを実施しなければならない。バリデーションの範囲及び程度を決定するために、リスク評価を用いること。
PLANNING FOR VALIDATION	バリデーション計画
2. All validation activities should be planned. The key elements of a validation programme should be clearly defined and documented in a validation master plan (VMP) or equivalent documents.	2. 全てのバリデーション業務はあらかじめ計画しておかなければならない。バリデーションプログラムの主要な要素は、バリデーションマスタープラン(VMP)或いは、それに相当する文書に明確に規定し、記録しなければならない。
3. The VMP should be a summary document which is brief, concise and clear.	3. バリデーションマスタープランは、簡略、簡潔及び明解な要約文書である。
4. The VMP should contain data on at least the following:	4. バリデーションマスタープランには少なくとも以下に関するデータを記載しなければならない;
(a) validation policy;	(a) バリデーションポリシー;
(b) organisational structure of validation activities;	(b) バリデーション業務の組織的構造;
(c) summary of facilities, systems, equipment and processes to be validated;	(c) バリデーションを実施する施設、システム、設備及び工程の概要;
(d) documentation format: the format to be used for protocols and reports;	(d) 文書記録の書式: プロトコル及び報告書に使用する書式;
(e) planning and scheduling;	(e) 立案及び計画;
(f) change control;	(f) 変更管理;
(g) reference to existing documents.	(g) 既存の文書の参照
5. In case of large projects, it may be necessary to create separate validation master plans.	5. 大規模のプロジェクトの場合、そのための個別のバリデーションマスタープランを作成することが必要な場合がある。
DOCUMENTATION	文書化
6. A written protocol should be established that specifies how qualification and validation will be conducted. The protocol should be reviewed and approved. The protocol should specify critical steps and acceptance criteria.	6. 適格性評価及びバリデーションをどのように実施するか規定した書面によるプロトコルを作成しなければならない。プロトコルは照査、承認されなければならない。プロトコルには重要工程及び受入基準を規定しなければならない。

7. A report that cross-references the qualification and/or validation protocol should be prepared, summarising the results obtained, commenting on any deviations observed, and drawing the necessary conclusions, including recommending changes necessary to correct deficiencies. Any changes to the plan as defined in the protocol should be documented with appropriate justification.	7. 適格性評価ないしバリデーションプロトコルに対応する報告書を作成しなければならない。報告書は、バリデーション結果をまとめ、観察した全ての逸脱に対するコメントを記載し、逸脱の是正に必要な変更の提案を含む、必要な結論を導きださなければならない。プロトコルに規定した計画に変更を加える際は、適切な妥当性の説明をつけて、文書に記載しなければならない。
8. After completion of a satisfactory qualification, a formal release for the next step in qualification and validation should be made as a written authorisation.	8. 適格性評価が適切に完了した後に、適格性評価及びバリデーションにおける次ステップへの移行につき正式な可否判定がされ、書面による許可が行われること。
QUALIFICATION	適格性評価
Design qualification	設計時適格性評価
9. The first element of the validation of new facilities, systems or equipment could be design qualification (DQ).	9. 新しい設備、システム又は装置のバリデーションの最初の要素は設計時適格性評価(DQ)であろう。
10. The compliance of the design with GMP should be demonstrated and documented.	10. GMPへの設計の適合性を実証し、記録すること。
Installation qualification	据付時適格性評価
11. Installation qualification (IQ) should be performed on new or modified facilities, systems and equipment.	11. 据付時適格性確認 (IQ) を、新規又は変更された施設、システム及び装置に対し実施しなければならない。
12. IQ should include, but not be limited to the following:	12. 据付時適格性確認 (IQ)は、以下を含むこととするが、これらに限定されるものではない。
(a) installation of equipment, piping, services and instrumentation checked to current engineering drawings and specifications;	(a)最新のエンジニアリング図面及び規格に対して確認された装置、配管、サービス及び計装の据付
(b) collection and collation of supplier operating and working instructions and maintenance requirements;	(b) 納入業者から供給される操作及び作業の説明書ならびに保守管理要件の収集及び照合
(c) calibration requirements;	(c) 校正要件
(d) verification of materials of construction.	(d) 材質の検証
Operational qualification	運転時適格性確認
13. Operational qualification (OQ) should follow Installation qualification.	13. 据付時適格性確認の後、運転時適格性確認 (OQ) を実施しなければならない。
14. OQ should include, but not be limited to the following:	14. 運転時適格性確認は、以下を含むこととするが、これらに限定されるものではない。
(a) tests that have been developed from knowledge of processes, systems and equipment;	(a) プロセス、システム及び設備の知識を基に開発した試験
(b) tests to include a condition or a set of conditions encompassing upper and lower operating limits, sometimes referred to as "worst case" conditions.	(b) “ワーストケース条件”と称される場合もある、操作の上限と下限を包含して設定した条件、或いは一連の条件を含む試験

15. The completion of a successful Operational qualification should allow the finalisation of calibration, operating and cleaning procedures, operator training and preventative maintenance requirements. It should permit a formal "release" of the facilities, systems and equipment.	15. 運転時適格性確認が適切に完了した後、校正、操作、洗浄手順、作業員訓練及び予防的保守管理要件を決定することができる。それにより施設、システム及び装置の正式な使用可否判定を可能とすること。
Performance qualification	稼働性能適格性確認
16. Performance qualification (PQ) should follow successful completion of Installation qualification and Operational qualification.	16. 据付時適格性確認及び運転時適格性確認の実施後、稼働性能適格性確認 (PQ) を実施しなければならない。
17. PQ should include, but not be limited to the following:	17. 稼働性能適格性確認は、以下を含むこととするが、これらに限定されるものではない。
(a) tests, using production materials, qualified substitutes or simulated product, that have been developed from knowledge of the process and the facilities, systems or equipment;	(a) 製造用原料、適切性が確認された代用品又は模擬製品を用いる、プロセス及び施設、システム又は装置に関する知識を基に開発した試験
(b) tests to include a condition or set of conditions encompassing upper and lower operating limits.	(b) 操作の上限と下限を包含したある条件或いは一連の条件を含めて実施する試験
18. Although PQ is described as a separate activity, it may in some cases be appropriate to perform it in conjunction with OQ.	18. 稼働性能適格性確認は独立した活動として記述されるが、ある場合にはそれを運転時適格性確認と併せて実施することは適切である。
Qualification of established (in-use) facilities, systems and equipment	確立された(使用中の)施設、システム及び装置の適格性確認
19. Evidence should be available to support and verify the operating parameters and limits for the critical variables of the operating equipment. Additionally, the calibration, cleaning, preventative maintenance, operating procedures and operator training procedures and records should be documented.	19. 運転装置の重要な変数について、操作パラメータ及び限度値を裏付け、その妥当性を証明する証拠がなくてはならない。更に、校正、洗浄、予防的保守管理、操作手順及び作業員訓練手順及び記録が文書に記録されなければならない。
PROCESS VALIDATION	プロセスバリデーション
General	一般
20. The requirements and principles outlined in this chapter are applicable to the manufacture of pharmaceutical dosage forms. They cover the initial validation of new processes, subsequent validation of modified processes and revalidation.	20. この章で概説する要件及び原則は医薬品製剤の製造に適用される。新規工程の初回バリデーション、その後行われる、変更された工程についてのバリデーション及び再バリデーションについて記載する。
21. Process validation should normally be completed prior to the distribution and sale of the medicinal product (prospective validation). In exceptional circumstances, where this is not possible, it may be necessary to validate processes during routine production (concurrent validation). Processes in use for some time should also be validated (retrospective validation).	21. 通常、プロセスバリデーションは医薬品の流通及び販売の前に完了していなければならない(予測的バリデーション)。これが可能でない例外的な状況においては、通常の製造中にプロセスバリデーションを実施することが必要である(同時的バリデーション)。又、既にある期間実施している工程についても、バリデーションを実施しなければならない(回顧的バリデーション)。
22. Facilities, systems and equipment to be used should have been qualified and analytical testing methods should be validated. Staff taking part in the validation work should have been appropriately trained.	22. 使用する施設、システム及び装置について適格性確認を実施し、分析試験方法についてバリデーションを実施しなければならない。バリデーション作業に参加するスタッフは適切に訓練を受けていなければならない。

23. Facilities, systems, equipment and processes should be periodically evaluated to verify that they are still operating in a valid manner.	23. 施設、システム、装置及び工程は、それらが有効に作動することを確認するため定期的に評価されなければならない。
PROSPECTIVE VALIDATION	予測的バリデーション
24. Prospective validation should include, but not be limited to the following:	24. 予測的バリデーションには以下を含むこととするが、これらに限定されるものではない。
(a) short description of the process;	(a) プロセスの簡略な記述
(b) summary of the critical processing steps to be investigated;	(b) 調査すべき重要な工程段階の概要
(c) list of the equipment/facilities to be used (including measuring/monitoring/recording equipment) together with its calibration status	(c) 使用する装置及び設備のリスト (測定／モニター／記録装置を含め) 並びに校正の状況
(d) finished product specifications for release;	(d) 出荷可否判定のための最終製品の規格
(e) list of analytical methods, as appropriate;	(e) 該当する場合、分析方法のリスト
(f) proposed in-process controls with acceptance criteria;	(f) 合否判定基準を伴う提案された工程管理
(g) additional testing to be carried out, with acceptance criteria and analytical validation, as appropriate;	(g) 合否判定基準を伴う、実施すべき追加試験、及び必要な場合、分析バリデーション
(h) sampling plan;	(h) サンプルング計画
(i) methods for recording and evaluating results	(i) 結果の記録、評価方法
(j) functions and responsibilities;	(j) 職務及び責任
(k) proposed timetable.	(k) 提案された実施時期についての計画表
25. Using this defined process (including specified components) a series of batches of the final product may be produced under routine conditions. In theory the number of process runs carried out and observations made should be sufficient to allow the normal extent of variation and trends to be established and to provide sufficient data for evaluation. It is generally considered acceptable that three consecutive batches/runs within the finally agreed parameters, would constitute a validation of the process.	25. 規定された工程(規定された成分を含む)を用い、最終製品の一連のバッチが通常の条件下で製造される。理論的には、工程の繰り返し回数及び観察された内容により、通常の変動の程度及び傾向がわかり、また評価の為に十分なデータが提供されなければならない。最終的に合意したパラメータ内での連続3バッチ／操業が、プロセスバリデーションを成立させることについては、一般的に受け入れられている。
26. Batches made for process validation should be the same size as the intended industrial scale batches.	26. プロセスバリデーションのため製造するバッチは、意図する実生産規模バッチと同一サイズでなければならない。
27. If it is intended that validation batches be sold or supplied, the conditions under which they are produced should comply fully with the requirements of Good Manufacturing Practice, including the satisfactory outcome of the validation exercise, and (where applicable) the marketing authorisation.	27. バリデーションバッチを販売、供給する場合は、それらの製造条件はバリデーションのための追加試験について適合する結果であることを含め、GMPの要件並びに(該当する場合は)販売承認要件に完全に適合しなければならない。

Concurrent validation	同時的バリデーション
28. In exceptional circumstances it may be acceptable not to complete a validation programme before routine production starts.	28. 例外的な状況下では、通常の生産の開始前にバリデーションプログラムを完了しないことが許容される。
29. The decision to carry out concurrent validation must be justified, documented and approved by authorised personnel.	29. 同時的バリデーションを実施する決定は、妥当性を書面で示し、そしてオーソライズドパーソンにより承認されなければならない。
30. Documentation requirements for concurrent validation are the same as specified for prospective validation.	30. 同時的バリデーションのための文書記録要件は予測的バリデーションに対し規定されたものと同じである。
Retrospective validation	回顧的バリデーション
31. Retrospective validation is only acceptable for well-established processes and will be inappropriate where there have been recent changes in the composition of the product, operating procedures or equipment.	31. 回顧的バリデーションは十分に確立された工程に対してのみ実施される。製品の成分、作業手順又は装置に変更が最近実施されている場合には不適当であろう。
32. Validation of such processes should be based on historical data. The steps involved require the preparation of a specific protocol and the reporting of the results of the data review, leading to a conclusion and a recommendation.	32. そのような工程のバリデーションは過去のデータに基づいて実施しなければならない。このバリデーションに必要な手順は、特定のプロトコルの作成、結論や推奨事項へと至るようなデータの照査の結果の報告等を含むこと。
33. The source of data for this validation should include, but not be limited to batch processing and packaging records, process control charts, maintenance log books, records of personnel changes, process capability studies, finished product data, including trend cards and storage stability results.	33. このバリデーションを実施する為のデータとして、バッチ加工及び包装記録、工程管理チャート、保守管理記録、人員変更記録、工程能力検討、傾向カード及び保存安定性結果等の最終製品データやその他が挙げられる。
34. Batches selected for retrospective validation should be representative of all batches made during the review period, including any batches that failed to meet specifications, and should be sufficient in number to demonstrate process consistency. Additional testing of retained samples may be needed to obtain the necessary amount or type of data to retrospectively validate the process.	34. 回顧的バリデーションのため選択されたバッチは、規格に適合しないものも含め、レビュー期間中に製造されたすべてのバッチを代表し、またプロセスの一貫性を示すため十分な数であること。当該プロセスを回顧的に検証するため必要な量又は種類のデータを得る為、保存サンプルについて追加試験が必要になることもある。
35. For retrospective validation, generally data from ten to thirty consecutive batches should be examined to assess process consistency, but fewer batches may be examined if justified.	35. 回顧的バリデーションを実施するため、一般的に連続した10～30バッチのデータをプロセスの一貫性を評価するために検査しなければならない。しかし、正当な理由がある場合にはより少数のバッチでもよい。
CLEANING VALIDATION	洗浄バリデーション
36. Cleaning validation should be performed in order to confirm the effectiveness of a cleaning procedure. The rationale for selecting limits of carry over of product residues, cleaning agents and microbial contamination should be logically based on the materials involved. The limits should be achievable and verifiable.	36. 洗浄バリデーションを、洗浄手順の有効性を確認するために実施しなければならない。製品の残留物のキャリーオーバー、洗浄剤及び微生物汚染についての限度値の選定は、該当する原材料に対する論理的な根拠に基づいていなければならない。限度値は達成可能であり、また検証可能でなければならない。

37. Validated analytical methods having sensitivity to detect residues or contaminants should be used. The detection limit for each analytical method should be sufficiently sensitive to detect the established acceptable level of the residue or contaminant.	37. 残留物又は汚染物質を検出できる感度を有するバリデーション実施済の分析方法を用いなければならない。各分析方法についての検出限界は、確立された許容レベルの残留物又は汚染物質を検出するために十分な値でなければならない。
38. Normally only cleaning procedures for product contact surfaces of the equipment need to be validated. Consideration should be given to non-contact parts. The intervals between use and cleaning as well as cleaning and reuse should be validated. Cleaning intervals and methods should be determined.	38. 通常は装置の製品接触表面に対する洗浄手順のみバリデーションを実施する必要があるが、非接触部分に対しても考慮しなければならない。使用から洗浄までの期間、並びに洗浄から再使用のまでの期間の間隔も検証しなければならない。洗浄間隔及び方法を決定しなければならない。
39. For cleaning procedures for products and processes which are similar, it is considered acceptable to select a representative range of similar products and processes. A single validation study utilising a “worst case” approach can be carried out which takes account of the critical issues.	39. 類似する製品及び工程に対する洗浄手順について、類似製品及び工程の代表的な範囲を選択することが許されたと考えられている。重大な問題を考慮した“ワーストケース”対応について、単独のバリデーションを実施することができる。
40. Typically three consecutive applications of the cleaning procedure should be performed and shown to be successful in order to prove that the method is validated.	40. 当該洗浄方法がバリデーション実施済であることを証明する為、通常洗浄手順を3回連続で実施し、合格したことを示さなければならない。
41. “Test until clean” is not considered an appropriate alternative to cleaning validation.	41. “清浄になるまで試験する”は洗浄バリデーションに対する適切な代替手法とはみなされない。
42. Products which simulate the physicochemical properties of the substances to be removed may exceptionally be used instead of the substances themselves, where such substances are either toxic or hazardous.	42. 除去されるべき物質が有毒又は有害である場合には、例外として、それと生理化学的性質が類似する製品を当該物質自体の代わりに使用することができる。
CHANGE CONTROL	変更管理
43. Written procedures should be in place to describe the actions to be taken if a change is proposed to a starting material, product component, process equipment, process environment (or site), method of production or testing or any other change that may affect product quality or reproducibility of the process. Change control procedures should ensure that sufficient supporting data are generated to demonstrate that the revised process will result in a product of the desired quality, consistent with the approved specifications.	43. 出発原料、製品構成要素、工程装置、工程環境(又は製造所)、製造方法、試験方法に対し、製品品質又は工程の再現性に影響を及ぼす可能性のある変更が提案された際、取るべき措置について記した手順書を備えておかなければならない。変更管理手順を実施することで、変更後の工程によって、規格に適合する品質が製造し得ることを証明する十分なデータが生成されることを保証しなければならない。
44. All changes that may affect product quality or reproducibility of the process should be formally requested, documented and accepted. The likely impact of the change of facilities, systems and equipment on the product should be evaluated, including risk analysis. The need for, and the extent of, requalification and re-validation should be determined.	44. 製品品質又は工程の再現性に影響する可能性のある全ての変更は、正式に提案し、文書として記録し、承認すること。施設、システム及び装置の変更が製品に対して及ぼす影響は、リスク分析を含めて評価すること。再適格性評価及び再バリデーションに対する必要性、ならびにその範囲を決定すること。
REVALIDATION	再バリデーション

45. Facilities, systems, equipment and processes, including cleaning, should be periodically evaluated to confirm that they remain valid. Where no significant changes have been made to the validated status, a review with evidence that facilities, systems, equipment and processes meet the prescribed requirements fulfils the need for revalidation.	45. 洗浄を含めた、施設、システム、装置及び工程は、それらが有効であることを確認する為、定期的に評価すること。バリデーション済の状態に対し重大な変更が行われていない場合には、施設、システム、装置及び工程が所定の要件に適合するという証拠を伴うレビューを実施することで、再バリデーションとみなす。
GLOSSARY	用語
Definitions of terms relating to qualification and validation which are not given in the glossary of the current PIC/S Guide to GMP, but which are used in this Annex, are given below.	本文書で使用しているが、現行のPIC/SGMPガイドの用語集には記載されていない適格性評価及びバリデーションに関連する用語の定義を以下に示す。
Change Control A formal system by which qualified representatives of appropriate disciplines review proposed or actual changes that might affect the validated status of facilities, systems, equipment or processes. The intent is to determine the need for action that would ensure and document that the system is maintained in a validated state.	変更管理 認定された適格な代表者が、施設、システム、装置又は工程の検証された状況に影響を及ぼす可能性がある、提案又は実行された変更について確認する正式なシステム。その目的は、システムが検証された状態に維持されていることを保証し、記録する作業の必要性を決定することである。
Cleaning Validation Cleaning validation is documented evidence that an approved cleaning procedure will provide equipment which is suitable for processing medicinal products.	洗浄バリデーション 承認された洗浄手順を実行することで、装置が医薬品の製造に適切となることを保証する文書に記された証拠
Concurrent Validation Validation carried out during routine production of products intended for sale.	同時的バリデーション 出荷用製品の定期製造中に実施するバリデーション
Design qualification (DQ) The documented verification that the proposed design of the facilities, systems and equipment is suitable for the intended purpose.	設計時適格性評価(DQ) 施設、システム及び装置の提案された設計が所期の目的に適することを文書化した検証
Installation Qualification (IQ) The documented verification that the facilities, systems and equipment, as installed or modified, comply with the approved design and the manufacturer's recommendations.	据付時適格性評価(IQ) 施設、システム及び装置が据付時又は改変時に、承認された設計及び製造者の勧奨に適合することを文書化した検証
Operational Qualification (OQ) The documented verification that the facilities, systems and equipment, as installed or modified, perform as intended throughout the anticipated operating ranges.	運転時適格性評価(OQ) 施設、システム及び装置が据付時又は改変時に、予想された運転範囲で意図した通りに作動することを文書化した検証
Performance Qualification (PQ) The documented verification that the facilities, systems and equipment, as connected together, can perform effectively and reproducibly, based on the approved process method and product specification.	性能適格性評価(PQ) 施設、システム及び装置を一緒に接続した際、承認された工程及び製品規格に基づいて効率的に再現作動することを文書化した検証

Process Validation The documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a medicinal product meeting its predetermined specifications and quality attributes.	プロセスバリデーション 確立したパラメータ内で運転する工程が、事前に定められた規格及び品質特性に適合する医薬品を製造するため効率的に再現作動することを文書化した証拠
Prospective Validation Validation carried out before routine production of products intended for sale.	予測的バリデーション 出荷用製品の定期製造前に行うバリデーション
Retrospective Validation Validation of a process for a product which has been marketed based upon accumulated manufacturing, testing and control batch data.	回顧的バリデーション 販売済の製品の工程について行う、蓄積された製造、試験、及び管理のバッチデータに基づくバリデーション
Re-Validation A repeat of the process validation to provide an assurance that changes in the process/equipment introduced in accordance with change control procedures do not adversely affect process characteristics and product quality.	再バリデーション 変更管理手順に従って導入された、工程／設備に対する変更が、工程の特性及び製品の品質に悪影響がないことを保証する為の、プロセスバリデーションの繰り返し
Risk analysis Method to assess and characterise the critical parameters in the functionality of an equipment or process.	リスク分析 装置又は工程の機能性における重要パラメータを評価し特徴付ける方法
Simulated Product A material that closely approximates the physical and, where practical, the chemical characteristics (e.g. viscosity, particle size, pH etc.) of the product under validation. In many cases, these characteristics may be satisfied by a placebo product batch.	模擬製品 バリデーション下の製品に物理的、及び実用面では、化学的特性(例えば、粘度、粒径、pHなど)が非常に近似する物質。多くの場合、これらの特性は製品のプラセボバッチにより満たされる。
System A group of equipment with a common purpose.	システム 共通の目的を有する一群の装置。
Worst Case A condition or set of conditions encompassing upper and lower processing limits and circumstances, within standard operating procedures, which pose the greatest chance of product or process failure when compared to ideal conditions. Such conditions do not necessarily induce product or process failure.	ワーストケース 理想的な条件と比較した場合に、製品又は工程が不合格となる可能性を最大とする、標準的作業手順内における、工程及び状況の上限と下限を設定した一つの条件又は一連の条件。これらの条件は必ずしも製品又は工程の失敗を引き起こすものである必要はない。

原文	和訳
PARAMETRIC RELEASE	パラメトリックリリース
1. PRINCIPLE	1. 原則
1.1 The definition of Parametric Release used in this Annex is based on that proposed by the European Organization for Quality: "A system of release that gives the assurance that the product is of the intended quality based on information collected during the manufacturing process and on the compliance with specific GMP requirements related to Parametric Release."	1.1 本文書で使用されるパラメトリックリリースの定義は、欧州品質委員会の提案に基づく:「製造工程において収集された情報及びパラメトリックリリースに関わるGMPの要求事項に適合することにより、製品の品質が意図されたものであることを保証する、出荷可否判定のシステム」
1.2 Parametric release should comply with the basic requirements of GMP, with applicable annexes and the following guidelines.	1.2 パラメトリックリリースを実施する際は、該当するPIC/s Annexと以下のガイドライン及び、GMPの基本的要求事項に従わなければならない。
2. PARAMETRIC RELEASE	2. パラメトリックリリース
2.1 It is recognised that a comprehensive set of in-process tests and controls may provide greater assurance of the finished product meeting specification than finished product testing.	2.1 包括的な工程内試験や管理を実施することで、最終製品の試験を実施する以上に、最終製品が規格に適合していることが保証されるものと認識されている。
2.2 Parametric release may be authorised for certain specific parameters as an alternative to routine testing of finished products. Authorisation for parametric release should be given, refused or withdrawn jointly by those responsible for assessing products together with the GMP inspectors.	2.2 パラメトリックリリースは、日常の製品試験の代替として、特定のパラメーターを管理することとして承認される。パラメトリックリリースの承認、却下、取り消しは、製品の審査官とGMP査察官が合同で行うべきである。
3. PARAMETRIC RELEASE FOR STERILE PRODUCTS	3. 無菌製剤のパラメトリックリリース
3.1 This section is only concerned with that part of Parametric Release which deals with the routine release of finished products without carrying out a sterility test. Elimination of the sterility test is only valid on the basis of successful demonstration that predetermined, validated sterilising conditions have been achieved.	3.1 この章は、無菌試験を実施せずに最終製品の出荷可否判定を日常的に行うパラメトリックリリースの部分に関して記載する。無菌試験の省略は、あらかじめ定められ、バリデーション済の無菌条件が達成されたことが証明できる場合にのみ有効である。
3.2 A sterility test only provides an opportunity to detect a major failure of the sterility assurance system due to statistical limitations of the method.	3.2 試験法の統計的な限界により、無菌試験は、無菌性の保証システムに重大な欠如があることを検出する機会を提供するのみである。
3.3 Parametric release can be authorised if the data demonstrating correct processing of the batch provides sufficient assurance, on its own, that the process designed and validated to ensure the sterility of the product has been delivered.	3.3 パラメトリックリリースは、バッチが正しく製造されたことを証明するデータそのものが、製品の無菌性の保証のために設計され、バリデーションされた工程でバッチが製造されたことを十分保証できる場合に、承認される。
3.4 At present Parametric release can only be approved for products terminally sterilized in their final container.	3.4 現時点では、パラメトリックリリースは、最終容器で最終滅菌が行われる製品のみに適用される。

3.5 Sterilization methods according to European(or other relevant)Pharmacopoeia requirements using steam, dry heat and ionising radiation may be considered for parametric release.	3.5 欧州あるいは他の関連する局方の要求に従った、蒸気、乾熱、イオン化放射線滅菌が、パラメトリックリリースの対象である。
3.6 It is unlikely that a completely new product would be considered as suitable for Parametric Release because a period of satisfactory sterility test results will form part of the acceptance criteria .There may be cases when a new product is only a minor variation, from the sterility assurance point of view, and existing sterility test data from other products could be considered as relevant.	3.6 一定期間にわたる無菌試験適合の実績がパラメトリックリリースを受け入れる基準の一部となるため、完全な新製品に対してパラメトリックリリースを適用することは、好ましくないと考えられる。新製品が無菌性保証の観点から、既存の製品に対して軽微な変更を行ったものであり、そのような製品についての既存の無菌試験のデータが適用されると考えられる場合もあり得る。
3.7 A risk analysis of the sterility assurance system focused on an evaluation of releasing non-sterilised products should be performed.	3.7 滅菌しきれていない製品について出荷可の判定を行ってしまう可能性に焦点を当てた無菌性保証システムのリスク評価を行わなければならない。
3.8 The manufacturer should have a history of good compliance with GMP.	3.8 製造業者は、GMP遵守について良好な履歴を有しなければならない。
3.9 The history of non sterility of products and of results of sterility tests carried out on the product in question together with products processed through the same or a similar sterility assurance system should be taken into consideration when evaluating GMP compliance.	3.9 GMP遵守を評価する際には、当該製品の無菌試験不適の履歴及び無菌試験の結果の履歴とともに、同じ或いは同様の無菌性保証のシステムで製造された他製品についてのこれらの履歴を考慮しなければならない。
3.10 A qualified experienced sterility assurance engineer and a qualified microbiologist should normally be present on the site of production and sterilization.	3.10 適格で、経験を有する無菌保証担当者及び適格な微生物担当者が製造及び滅菌を行う場所に通常存在しなければならない。
3.11 The design and original validation of the product should ensure that integrity can be maintained under all relevant conditions.	3.11製品設計及び初期の製品バリデーションにおいて、完全性があらゆる関連する条件下で維持されていることを保証しなければならない。
3.12 The change control system should require review of change by sterility assurance personnel.	3.12 変更管理システムでは、無菌保証に関わる担当者の照査を要求しなければならない
3.13 There should be a system to control microbiological contamination in the product before sterilisation.	3.13 滅菌工程の前で、製品中の微生物汚染を管理するシステムがなくてはならない。
3.14 There should be no possibility for mix ups between sterilised and non sterilised products. Physical barriers or validated electronic systems may provide such assurance.	3.14 滅菌前の製品と滅菌後の製品を混同する可能性がないようにしなければならない。物理的な区分或いはバリデーション実施済みの電子的システムによる保証が挙げられる。
3.15 The sterilization records should be checked for compliance to specification by at least two independent systems. These systems may consist of two people or a validated computer system plus a person.	3.15 滅菌記録は、工程規格に適合していることを、最低2つの独立したシステムで確認する必要がある。これらのシステムは、2人の人員或いはバリデーション済のコンピュータシステムと1人の人員でも可である。
3.16 The following additional items should be confirmed prior to release of each batch of product.	3.16 各バッチの製品の出荷前に、以下の項目の確認が必要である。
•All planned maintenance and routine checks have been completed in the sterilizer used.	・使用した滅菌機の計画に基づくメンテナンスと日常の点検が全て完了していること。
•All repairs and modifications have been approved by the sterility assurance engineer and microbiologist.	・全ての補修と改造が、無菌保証担当者と微生物担当者の承認を得られていること。

•All instrumentation was in calibration.	・全ての機器が校正されていること。
•The sterilizer had a current validation for the product load processed.	・滅菌機が当該製品の載荷形態に対して計画通り定期バリデーションされていること。
3.17. Once parametric release has been granted, decisions for release or rejection of a batch should be based on the approved specifications. Non-compliance with the specification for parametric release cannot be overruled by a pass of a sterility test.	3.17 1度パラメトリックリリースが承認されたら、出荷可否の判定は承認された規格に基づくものでなければならない。パラメトリックリリースの規格に適合しないものを、無菌試験適合の結果によって覆してはならない。
4. GLOSSARY	4. 用語
Parametric release	パラメトリックリリース
A system of release that gives the assurance that the product is of the intended quality based on information collected during the manufacturing process and on the compliance with specific GMP requirements related to Parametric Release.	製造工程において収集された情報及びパラメトリックリリースに関わるGMPの要求事項への適合に基づき、製品の品質が意図されたものであることを保証する、出荷可否判定のシステム
Sterility Assurance System	無菌性保証システム
The sum total of the arrangements made to assure the sterility of products. For terminally sterilized products these typically include the following stages;	製品の無菌性を保証する為に実施する一連の手法をさす。最終滅菌製品においては、しばしば以下の手段によって、無菌性を保証する。
a) Product design.	a) 製品設計
b) Knowledge of and, if possible, control of the microbiological condition of starting materials and process aids (e.g. gasses and lubricants.)	b) 出発物資及び工程補助剤となるもの(例:ガス及び潤滑油)に対する知識及び、可能な場合には微生物学的状態の管理
c) Control of the contamination of the process of manufacture to avoid the ingress of microorganisms and their multiplication in the product. This is usually accomplished by cleaning and sanitization of product contact surfaces, prevention of aerial contamination by handling in clean rooms, use of process control time limits and , if applicable, filtration stages.	c) 製品中への微生物の浸入及び増加を防止する為の、製造過程における汚染の管理 通常、製品接触面の洗浄及び消毒、クリーンルームでの取り扱いによる空気汚染の防止、工程管理時間の制限、又該当する場合には、ろ過工程の使用によって達成される。
d) Prevention of mix up between sterile and non sterile product streams.	d) 滅菌済み及び未滅菌の製品の動線の間での混同の防止
e) Maintenance of product integrity.	e) 製品の完全性の維持
f) The sterilization process.	f) 滅菌工程
g) The totality of the Quality System that contains the Sterility Assurance System e.g. change control, training, written procedures, release checks, planned preventive maintenance, failure mode analysis, prevention of human error, validation calibration, etc.	g) 変更管理、教育、手順書、出荷可否判定での確認、計画的保守、欠陥モード分析、人的エラーの予防、バリデーション、校正等、無菌性保証システムを含む品質システムの全体

別紙(16) PIC/S GMP ガイドライン アネックス19

原文	和訳
Reference and retention samples	参考品及び保存サンプル
1. SCOPE	1. 適用範囲
1.1 This Annex to the Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products("the GMP Guide") gives guidance on the taking and holding of reference samples of starting materials, packaging materials or finished products and retention samples of finished products.	1.1 医薬品のためのGMPガイド("GMPガイド")に対する本文書は、出発原料、包材又は最終製品の参考品サンプルならびに最終製品の保存サンプルについての採取及び保管に関するガイダンスを提供する。
1.2 Specific requirements for investigational medicinal products are given in Annex 13 to the Guide.	1.2 治験薬における特定の要件は本ガイドに対するAnnex 13に規定される。
1.3 This annex also includes guidance on the taking of retention samples for parallel imported / distributed medicinal products.	1.3 本文書には又、並行輸入／配送される医薬品についての保存サンプル採取に関するガイダンスを含む。
2. PRINCIPLE	2. 原則
2.1 Samples are retained to fulfil two purposes; firstly to provide a sample for analytical testing and secondly to provide a specimen of the fully finished product. Samples may therefore fall into two categories:	2.1 サンプルは2つの目的を達成するため保存する; 第一の目的は分析試験用のサンプルを提供する為であり、第二の目的は完全な最終製品の見本の為である。したがってサンプルは2つのカテゴリーに分けられる。
Reference sample: a sample of a batch of starting material, packaging material or finished product which is stored for the purpose of being analyzed should the need arise during the shelf life of the batch concerned. Where stability permits, reference samples from critical intermediate stages (e.g. those requiring analytical testing and release) or intermediates that are transported outside of the manufacturer's control should be kept.	参考品サンプル: 出発原料、包材又は最終製品バッチのサンプルで、当該バッチの有効期限内に、必要性が生じた場合に分析を行う目的で保管されるもの。安定性が保たれる場合は、製造の重要な中間段階からの参考品サンプル(例えば分析試験及び次の工程に進めることの可否判定を要するもの)、又は中間製品で製造業者の管理外へ搬送されるものも保管すること。
Retention sample: a sample of a fully packaged unit from a batch of finished product. It is stored for identification purposes. For example, presentation, packaging, labelling, patient information leaflet, batch number, expiry date should the need arise during the shelf life of the batch concerned. There may be exceptional circumstances where this requirement can be met without retention of duplicate samples e.g. where small amounts of a batch are packaged for different markets or in the production of very expensive medicinal products.	保存サンプル: 最終製品のバッチから取り出した完全に包装された個装単位サンプル。同一性確認のために保管される。当該バッチの有効期限内で、例えば製品の荷姿、包装、ラベル表示、患者情報リーフレット、バッチナンバー、使用期限等の確認の必要性が生じた場合のためである。例えばバッチの少量を異なる市場向けに包装する場合、又は非常に高価な医薬品の製造のように、重複したサンプルを保管しなくても、この要件に適合できる例外的状況もあろう。
For finished products, in many instances the reference and retention samples will be presented identically, i.e. as fully packaged units. In such circumstances, reference and retention samples may be regarded as interchangeable.	完成品については、多くの場合に参考品及び保存サンプルは同一の形態、すなわち完全に包装された個装単位となる。そのような状況では、参考品及び保存サンプルは互換可能と見なされる。

<p>2.2 It is necessary for the manufacturer, importer or site of batch release, as specified under section 7 and 8, to keep reference and/or retention samples from each batch of finished product and, for the manufacturer to keep a reference sample from a batch of starting material (subject to certain exceptions – see 3.2 below) and/or intermediate product. Each packaging site should keep reference samples of each batch of primary and printed packaging materials. Availability of printed materials as part of the reference and/or retention sample of the finished product can be accepted.</p>	<p>2.2 製造業者、輸入業者、又はバッチの出荷可否判定を実施するサイトについては、7及び8項に規定されているように最終製品の各バッチからの参考品及び/又は保存サンプルを、また、製造業者については出発原料各バッチからの参考品サンプル(例外があることを条件として—以下の3.2参照)ないし中間製品を保管する必要がある。各包装サイトは、一次包材及び印刷済みの包材の各バッチについて、参考品サンプルを保管すること。最終製品の参考品ないし保存サンプルとして、印刷済みの包材を保管することも許される。</p>
<p>2.3 The reference and/or retention samples serve as a record of the batch of finished product or starting material and can be assessed in the event of, for example, a dosage form quality complaint, a query relating to compliance with the marketing authorization, a labelling/packaging query or a pharmacovigilance report.</p>	<p>2.3 参考品ないし保存サンプルは、最終製品或いは出発原料のバッチについての記録の役割を果たし、また例えば、製剤の品質に関する苦情、販売承認への適合性に関する疑義、ラベル表示/包装に関する疑義、又は市販後副作用調査報告に関する疑義が生じた場合に評価することができる。</p>
<p>2.4 Records of traceability of samples should be maintained and be available for review by competent authorities.</p>	<p>2.4 サンプルの追跡可能性の記録は保管され、所轄当局の審査に供することができるようにしておかなければならない。</p>
<p>3. DURATION OF STORAGE</p>	<p>3. 保管期間</p>
<p>3.1 Reference and retention samples from each batch of finished product should be retained for at least one year after the expiry date. The reference sample should be contained in its finished primary packaging or in packaging composed of the same material as the primary container in which the product is marketed (for veterinary medicinal products other than immunologicals, see also Annex 4, paragraphs 8 and 9).</p>	<p>3.1 最終製品の各バッチからの参考品及び保存サンプルは、少なくとも有効期限経過後1年間は保管すること。参考品サンプルは、当該製品を販売する最終一次包装、又は一次容器と同一材質で構成される容器で保存しなければならない。(免疫学製剤を除く動物用医薬品に関しては、Annex 4のparagraphs 8及び9を参照のこと。)</p>
<p>3.2 Unless a longer period is required under the law of the country of manufacture (whose competent authority is a PIC/S Member), samples of starting materials (other than solvents, gases or water used in the manufacturing process) should be retained for at least two years after the release of product. That period may be shortened if the period of stability of the material, as indicated in the relevant specification, is shorter. Packaging materials should be retained for the duration of the shelf life of the finished product concerned.</p>	<p>3.2 製造を行う国(規制当局がPIC/s会員である国)の法で、より長い期間が要求されていない限り、出発原料サンプル(製造プロセスで使用する溶媒、ガス又は水以外)は製品の出荷可否判定後少なくとも2年間は保管されること。その期間は、該当する規格に示されるように、原料の安定性がより短い場合には短縮してもよい。包材は当該最終製品の有効期限まで保管しなければならない。</p>
<p>4. SIZE OF REFERENCE AND RETENTION SAMPLES</p>	<p>4. 参考品及び保存サンプルの数量</p>
<p>4.1 The reference sample should be of sufficient size to permit the carrying out, on, at least, two occasions, of the full analytical controls on the batch in accordance with the Marketing Authorisation File which has been assessed and approved by the relevant Competent Authority / Authorities. Where it is necessary to do so, unopened packs should be used when carrying out each set of analytical controls. Any proposed exception to this should be justified to, and agreed with, the relevant competent authority.</p>	<p>4.1 参考品サンプルは、当該バッチについて、該当する所轄当局により審査され承認されている販売承認書ファイルに従った完全な分析管理を少なくとも2回実施するのに十分な数量でなければならない。それを実施する必要がある場合、各分析試験の実施には未開封のものをを用いなければならない。例外を提案する場合には、該当する所轄当局に妥当性の説明を行い、同意を受けなければならない。</p>

4.2 Where applicable, national requirements relating to the size of reference samples and, if necessary, retention samples, should be followed.	4.2 該当する場合、参考品サンプル、及び必要な場合には、保存サンプルの数量に関する各国要件を遵守しなければならない。
4.3 Reference samples should be representative of the batch of starting material, intermediate product or finished product from which they are taken. Other samples may also be taken to monitor the most stressed part of a process (e.g. beginning or end of a process). Where a batch is packaged in two, or more, distinct packaging operations, at least one retention sample should be taken from each individual packaging operation. Any proposed exception to this should be justified to, and agreed with, the relevant competent authority.	4.3 参考品サンプルは、それらが採取された出発原料、中間製品又は最終製品のバッチを代表するものでなければならない。他のサンプルも工程の最もストレスのかかる部分(例えば、工程の始め又は終り)をモニターするため採取しなければならない。バッチを2つ以上の別個の作業で包装する場合は、それぞれの包装作業から少なくとも1つの保存サンプルを採取しなければならない。例外を提案する場合、該当する所轄当局に妥当性の説明を行い、同意を受けなければならない。
4.4 It should be ensured that all necessary analytical materials and equipment are still available, or are readily obtainable, in order to carry out all tests given in the specification until one year after expiry of the last batch manufactured.	4.4 (製造を中止した品目について)製造した最終バッチの有効期限後1年までは、規格書に規定された全ての試験を実施する為、全ての必要な分析用資材、及び装置は利用可能としておくか、又は速やかに入手できるようにしておかなければならない。
5. STORAGE CONDITIONS	5. 保管条件
5.1 —	5.1 規定なし
5.2 Storage conditions should be in accordance with the marketing authorisation (e.g. refrigerated storage where relevant).	5.2 保管条件は販売承認に一致(例えば、関連する場合は冷蔵保管)していなければならない。
6. WRITTEN AGREEMENTS	6. 契約書(取り決め書)
6.1 Where the marketing authorization holder is not the same legal entity as the site(s) responsible for batch release, the responsibility for taking and storage of reference/retention samples should be defined in a written agreement between the two parties in accordance with Chapter 7 of the PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice. This applies also where any manufacturing or batch release activity is carried out at a site other than that with overall responsibility for the batch and the arrangements between each different site for the taking and keeping of reference and retention samples should be defined in a written agreement.	6.1 製造販売業者が、バッチ出荷可否判定を行う製造所と同一の法人でない場合、参考品/保存サンプルの採取及び保管に対する責任は、PIC/SGMPガイドの第7章に従い、両者の契約文書中に規定しなければならない。これは製造又はバッチ出荷可否判定業務が、バッチに対する全体的な責任を有する製造所以外で行われる場合についても又適用される。異なる製造所間での参考品及び保存サンプルの採取ならびに保管についての取り決めを、契約書内に規定しなければならない。
6.2 The Authorised Person who certifies a batch for sale should ensure that all relevant reference and retention samples are accessible at all reasonable times. Where necessary, the arrangements for such access should be defined in a written agreement.	6.2 販売のためバッチを保証するオーソライズドパーソンは、全ての関連する参考品及び保存サンプルが、妥当な時間内にアクセス可能であることを確実にしなければならない。必要な場合は、そのようなアクセスのための取り決めを、文書化された契約書に規定しなければならない。
6.3 Where more than one site is involved in the manufacture of a finished product, the availability of written agreements is key to controlling the taking and location of reference and retention samples.	6.3 最終製品の製造に1つ以上のサイトが関与する場合は、文書化された契約書が作成されていることは、参考品及び保存サンプルの採取及び所在を管理する上での重要項目となる。
7. REFERENCE SAMPLES – GENERAL POINTS	7. 参考品サンプルー全般的注意点

7.1 Reference samples are for the purpose of analysis and, therefore, should be conveniently available to a laboratory with validated methodology. For starting materials and packaging materials used for medicinal products, this is the original site of manufacture of the finished product. For finished products, this is the original site of manufacture.	7.1 参考品サンプルは分析目的である為、バリデーション済の分析法を有する試験室が適宜利用できるようにしておかなければならない。医薬品に用いる出発原料と包装資材については、製剤の製造を実際に行った製造所であること。完成品については、完成品の製造を実際に行った製造所であること。
7.2 —	7.2 規定なし
8. RETENTION SAMPLES – GENERAL POINTS	8. 保存サンプルー全般的注意点
8.1 A retention sample should represent a batch of finished products as distributed and may need to be examined in order to confirm non-technical attributes for compliance with the marketing authorization or national legislation. The retention samples should preferably be stored at the site where the Authorised Person (AP) certifying the finished product batch is located.	8.1 保存サンプルは流通する最終製品のバッチを代表しなければならない。又、販売承認又は国の法規に対する非技術的な特性の適合性を確認するため検査する必要がある。したがって、保存サンプルは最終製品のバッチ証明を行うオーソライズドパーソンが所在する製造所にて保管することが望ましい。
8.2 —	8.2 規定なし
8.3 Retention samples should be stored at the premises of an authorised manufacturer in order to permit ready access by the Competent Authority.	8.3 保存サンプルは所轄当局による速やかなアクセスを可能とするため、許可された製造業者の建物にて保管しなければならない。
8.4 Where more than one manufacturing site is involved in the manufacture importation/packaging/testing/batch release, as appropriate of a product, the responsibility for taking and storage of retention samples should be defined in a written agreement(s) between the parties concerned.	8.4 製品の製造／輸入／包装／試験／バッチ出荷可否判定に1つ以上の製造所が関与する場合には、保存サンプルの採取及び保管に対する責任は、当事者間の契約書に規定しなければならない。
9. REFERENCE AND RETENTION SAMPLES FOR PARALLEL IMPORTED/PARALLEL DISTRIBUTED PRODUCTS	9. 並行輸入／並行配送された製品に対する参考品及び保存サンプル
Note: This section is only applicable if the national legislation deals with parallel imported / parallel distributed products.	本項は国内法規に平行輸入又は平行出荷製品が規定されている場合に限り適用可能である
9.1 Where the secondary packaging is not opened, only the packaging material used needs to be retained, as there is no, or little, risk of product mix up.	9.1 二次包装が開封されない場合には、製品混同のリスクがほとんどないか皆無であるため、用いられた包材のみ保管する必要がある。
9.2 Where the secondary packaging is opened, for example, to replace the carton or patient information leaflet, then one retention sample, per packaging operation, containing the product should be taken, as there is a risk of product mix-up during the assembly process. It is important to be able to identify quickly who is responsible in the event of a mix-up (original manufacturer or parallel import assembler), as it would affect the extent of any resulting recall.	9.2 例えばカートン箱又は患者用情報リーフレットを取り替えるため二次包装を開封する場合は、組立工程で製品混同のリスクがあるため、包装作業毎に製品入りの保存サンプル1個を採取すること。万が一混同が起こった場合の責任者を速やかに特定できるようにしておくことは(原製造者或いは並行輸入組み立て業者)、後の回収の範囲に影響する為、重要である。
10. REFERENCE AND RETENTION SAMPLES IN THE CASE OF CLOSEDOWN OF A MANUFACTURER	10. 製造者が操業停止する場合の参考品及び保存サンプル

<p>10.1 Where a manufacturer closes down and the manufacturing authorisation is surrendered, revoked, or ceases to exist, it is probable that many unexpired batches of medicinal products manufactured by that manufacturer remain on the market. In order for those batches to remain on the market, the manufacturer should make detailed arrangements for transfer of reference and retention samples (and relevant GMP documentation) to an authorised storage site. The manufacturer should satisfy the Competent Authority that the arrangements for storage are satisfactory and that the samples can, if necessary, be readily accessed and analysed.</p>	<p>10.1 製造業者が廃業し、製造業の許可を返納、取り消し、又は失効とする場合には、当該製造業者が製造した多くの有効期限内の医薬品バッチが確実に市場に残る。それらのバッチを市場に継続して残すためには、製造業者は参考品及び保存サンプル(及び関連するGMP文書記録)を許可された保管製造所へ移管するための詳細な取り決めを行わなければならない。製造業者は所轄当局に対し、保管のための取り決めが充分になされており、必要な場合速やかにサンプルへのアクセス及び分析が可能であることを、保証しなければならない。</p>
<p>10.2 If the manufacturer is not in a position to make the necessary arrangements this may be delegated to another manufacturer. The Marketing Authorisation holder (MAH) is responsible for such delegation and for the provision of all necessary information to the Competent Authority. In addition, the MAH should, in relation to the suitability of the proposed arrangements for storage of reference and retention samples, consult with the competent authority of each country in which any unexpired batch has been placed on the market.</p>	<p>10.2 製造業者が必要な手配を実施する立場にない場合、これを別の製造業者へ移譲してもよい。製造販売業者はそのような移譲及び必要な全ての情報を、所轄当局に提供する義務がある。更に、製造販売業者は参考品及び保存サンプルの保管について提案された取り決めの適切性に関して、有効期限内のバッチが市場に流通している各国の所轄当局に相談しなければならない。</p>
<p>10.3 —</p>	<p>10.3 規定なし</p>

