

事 務 連 絡  
令和 4 年 4 月 5 日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

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

医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム（以下「P I C / S」という。）の G M P ガイドラインを活用する際の考え方については、「P I C / S の G M P ガイドラインを活用する際の考え方について」（平成 2 4 年 2 月 1 日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡。以下「事務連絡」という。）等により示しているところです。

今般、同ガイドラインのアネックス 2 が令和 3 年 5 月 1 日付けで改訂となっていることから、事務連絡の別紙のうち下記について差し替える改正を行いますので、貴管下関係業者等に対する周知等ご配慮願います。

記

別紙 （3） P I C / S G M P ガイドライン アネックス 2

原文	和訳
<p><b>MANUFACTURE OF ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE</b></p>	<p><b>ヒト用先端医療医薬品<sup>* 訳注</sup>の製造</b></p> <p>（* 訳注：日本では、再生医療等製品に相当し、医薬品医療機器法における医薬品でないが、P I C / S の G M P ガイドラインでは医薬品の一種とされていることから「先端医療医薬品」と訳出した。本アネックス 2 A を活用する際には、「P I C / S の G M P ガイドラインを活用する際の考え方」（４）中「G M P 省令」とあるのは「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（平成 26 年厚生労働省令第 93 号）」と読み替える。）</p>
<p><b>SCOPE</b></p>	<p><b>適用範囲</b></p>
<p>The methods employed in the manufacture of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) are a critical factor in shaping the appropriate regulatory control. ATMPs can be defined therefore largely by reference to their method of manufacture. For example, for gene therapy ATMPs, genetic modifications can be obtained through a variety of methods (e.g. viral &amp; non-viral vectors, mRNA, ex vivo and in vivo genome-editing tools). The genetically modified cells can be of human origin (autologous or allogeneic) or of animal origin (xenogeneic cells), either primary or established cell lines. In a medicinal product, the genetically modified cells or gene therapy products can be presented alone or combined with medical devices.</p>	<p>先端医療医薬品（以下「A T M P s」）の製造に採用される方法は、適切な規制管理を形成する上で重要な要素である。A T M P s は、概ねそれらの製造方法に照らして定義づけることができる。例えば、遺伝子治療用 A T M P s については、様々な方法（例：ウイルス又は非ウイルスのベクター、m R N A、ex vivo 及び in vivo のゲノム編集ツール）で遺伝子組換えが行われる。遺伝子組換え細胞は、ヒト由来（自家移植用又は同種移植用）又は動物由来（異種細胞）のもので、初代細胞株又は樹立細胞株のいずれかであり得る。ひとつの医薬品で、遺伝子組換え細胞又は遺伝子治療製品が単独で提供されることも、医療機器と組み合わせ提供されることもあり得る。</p>
<p>This annex provides additional and specific guidance on the full range of ATMPs (as defined in the glossary) and the active substances that are used in their manufacture. This annex applies both to investigational ATMPs and market-authorised ATMPs. It can also be applied to ATMP manufacturing in hospital settings and for compassionate use programs, where authorised by national law.</p>	<p>本アネックスは、A T M P s（用語解説に定義）及びその製造に使用される原薬の全般に関して、追加的かつ具体的なガイダンスを規定している。本アネックスは、治験用 A T M P s 及び販売承認<sup>* 訳注</sup>された A T M P s の両方に適用される。また、国ごとの法律で認可されている場合には、病院内の A T M P 製造にも、コンパッションエートユースのプログラムにも、適用され得る。</p> <p>（* 訳注：日本では製造販売承認。以下同じ）</p>
<p>Although one of the objectives of this present revision was to prepare a document that would stand for several years, the field is quickly changing. It is recognised that amendments may be necessary to accommodate technological change, to clarify uncertainty or to specifically recognise important alternatives. Comments are therefore invited at any stage of the life of this edition.</p>	<p>今回の改訂の目的の 1 つは数年間有効となる文書を作成することであったが、この分野は急速に変化している。技術の変化に対応するため、不確かさを明確にするため、又は重要な代替手法を具体的に認識するために、改訂が必要となり得るものと考えられる。したがって、本改訂版の適用期間中いつでもコメントを募っている。</p>

<p>This annex is divided into two main parts:</p> <p>1) Part A contains supplementary guidance and alternative provisions on the manufacture of ATMPs, from control over seed lots and cell banks through to finishing activities and testing.</p> <p>2) Part B contains further guidance on selected types of ATMPs and its substances.</p>	<p>本アネックスは、2つの主要パートに分かれている：</p> <p>1) パートAには、シードロット及びセルバンクの管理から最終作業及び試験までの、ATMPsの製造に関する補足的ガイダンス及び代替条項が含まれる。</p> <p>2) パートBには、特定種類のATMPs及びその原薬に関する詳細なガイダンスが含まれる。</p>
<p><b>APPLICATION OF THIS ANNEX</b></p>	<p><b>本アネックスの適用</b></p>
<p>This annex, along with several other annexes of the Guide to GMP, provides guidance, which supplements that in Part I: <i>Basic Requirements for Medicinal Products</i> and in Part II: <i>Basic Requirements for active pharmaceutical ingredients</i> of the PIC/S GMP Guide. This annex is not a stand-alone document and should be applied in conjunction with PIC/S GMP guidelines and annexes. It has however been written in a manner that it could enable development of a standalone guide if integrated with PIC/S GMP Part I, Part II, and related annexes.</p>	<p>本アネックスは、GMPガイドラインの他のいくつかのアネックスと併せて、PIC/SのGMPガイドラインのパートI：医薬品についての基本的要件及びパートII：原薬についての基本的要件を補足するガイダンスを規定している。本アネックスは独立した文書ではなく、PIC/SのGMPガイドライン及び各アネックスと併せて適用すること。ただし、PIC/SのGMPのパートI、II及び関係するアネックスと統合すれば、独立したガイドラインの発展が可能となるように書かれている。</p>
<p>Where due to the nature of the product or technical necessities, specific guidance is provided in this annex, compliance with this annex is expected and takes precedence over other sections in the PIC/S GMP Guide unless there are good reasons for not doing so with documented sound scientific rationale applied using QRM principles.</p>	<p>その製品の性質又は技術的必要性のため、本アネックスに具体的なガイダンスが規定されている場合には、QRM<sup>* 訳注</sup>の原則を用いて適用された確固とした科学的妥当性が文書化され正当な理由がない限り、本アネックスの遵守が期待され、PIC/SのGMPガイドラインの他の項よりも優先される。</p> <p>( * 訳注 : Quality Risk Management : 品質リスクマネジメント )</p>
<p>In certain cases, other national laws may be applicable to the starting materials for ATMPs. For example:</p> <p>(a) Tissues and cells used as starting materials of ATMPs may be subject to other national legislation that cover donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution.</p> <p>(b) For blood or blood components used as starting materials for ATMPs, national legislation may provide the technical requirements for the selection of donors and the collection and testing of blood and blood components.</p>	<p>場合によっては、ATMPsの出発原料に対して、他に国ごとの法律が適用され得る。例えば：</p> <p>(a) ATMPsの出発原料として使用される組織及び細胞は、提供、採取、試験、加工、保存、貯蔵及び配送をカバーする他の国ごとの法令の対象となることがある。</p> <p>(b) ATMPsの出発原料として使用される血液又は血液成分について、国ごとの法令が、ドナーの選定、並びに血液及び血液成分の採取及び試験の技術的要求事項を規定していることがある。</p>
<p>The manufacturing process for ATMPs is product-specific and different design approaches are possible. The appropriate</p>	<p>ATMPsの製造工程は、製品固有であり、種々の設計アプローチが可能である。GMPの適切な適用を記載し、治験承認（以下</p>

<p>application of GMP should be described, justified in the Clinical Trial Application (CTA) or Marketing Authorisation (MA), and in accordance with national law. Consideration may be given to defining which manufacturing process steps are required to manufacture starting materials, ATMP active substance, or the finished ATMP. In some cases, the manufacturing process between the ATMP active substance and the final product can be defined as continuous.</p>	<p>「CTA」)又は販売承認(以下「MA」)で妥当性が示されており、かつ、国ごとの法律に従っていること。出発原料、ATMP原薬、又は最終製品を製造するため必要とされる製造工程の各ステップを規定することが考慮されることがある。場合によっては、ATMP原薬と最終製品との間の製造工程が連続したものとして定義され得る。</p>
<p>The manufacture and control of genetically modified organisms also needs to comply with other local, national or regional requirements. Appropriate containment should be established and maintained in facilities where any genetically modified organism is handled. Advice should be obtained according to national law in order to establish and maintain the appropriate Biological Safety Level. GMP should be adhered alongside these requirements.</p>	<p>遺伝子組換え生物の製造及び管理は、その他の地域、国ごと又は域内の要求事項に適合する必要がある。遺伝子組換え生物を取り扱う施設では、適切な封じ込めを確立し、維持すること。適切な生物学的セーフティレベルを確立し維持するよう、国ごとの法律に従って助言を得ること。これら要求事項と併せて、GMPを遵守すること。</p>
<p>Table 1 gives examples of where this annex applies. It should be noted that this table is illustrative only and is not meant to describe the precise scope. It should also be understood that adherence to the GMP or GMP principles for the manufacturing steps indicated in the corresponding table is dependent on applicable national legislation. The level of GMP requirements increases from early to later steps in the manufacture of ATMP active substances. The inclusion of some early steps of manufacture within the scope of this annex does not imply that those steps will be routinely subject to inspection by the authorities. According to national legislation more or less stringent approaches on the application of GMP on those early stages may apply.</p>	<p>表1に本アネックスが適用される例を示す。この表は実例を掲げるに過ぎず、正確な範囲を示す趣旨ではないことに留意すること。対応する表中に示されている製造の各ステップについてのGMP又はGMPの原則の遵守は、適用され得る国ごとの法令により異なることも理解すること。ATMP原薬の製造における初期から後期のステップにかけてGMP要求事項のレベルは増大する。本アネックスの対象範囲内に製造の初期のステップが一部含まれているが、それらのステップが定常的に当局による査察対象となることを意味するものではない。国ごとの法令に従って、これらの初期の段階におけるGMPの適用に関する、多かれ少なかれ厳格なアプローチが適用されることがある。</p>

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

Example Products	Application of this Annex (see note <sup>1</sup> )			
Gene therapy: mRNA	Linear DNA template preparation	In vitro cell free transcription	mRNA purification	Formulation, filling
Gene therapy: in vivo viral vectors	Plasmid manufacturing	Establishment of MCB, WCB <sup>2</sup>	Vector manufacturing and purification	Formulation, filling
Gene therapy: in vivo non-viral vector (naked DNA, lipoplexes, polyplexes, etc)	Plasmid manufacturing	Establishment of bacterial bank <sup>2</sup>	Fermentation and purification	Formulation, filling
Gene therapy: ex-vivo genetically modified cells	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells	Plasmid manufacturing Vector manufacturing <sup>3</sup>	Ex-vivo genetic modification of cells	Formulation, filling
Somatic cell therapy	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells	Establishment of MCB, WCB or primary cell lot or cell pool <sup>2</sup>	Cell isolation, culture purification, combination with non-cellular components	Formulation, combination, filling
Tissue engineered products	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells	Initial processing, isolation and purification, establish MCB, WCB, primary cell lot or cell pool	Cell isolation, culture purification, combination with non-cellular components	Formulation, combination, filling

<sup>1</sup> Application of this annex applies to manufacturing steps illustrated in dark grey. Application of this annex or principles of this annex apply to steps illustrated in light grey apply depending on the requirements of national legislation.

<sup>2</sup> Refer to points 5.32 for establishment of cell banks and seed lots.

<sup>3</sup> In the case of gene therapy ex-vivo genetically modified cells, this guide applies to vector manufacturing except where otherwise authorised by national law where principles of GMP should apply.

表 1. アネックス 2 A の適用範囲となる製造活動の実例ガイド

例示製品	このアネックスの適用（注 1 参照）			
遺伝子治療： mRNA	直鎖 DNA テンプレートの調製	<i>In vitro</i> 無細胞転写	mRNA の精製	製剤化、充填
遺伝子治療： <i>in vivo</i> のウイルスベクター	プラスミドの製造	MCB、WCB の確立 <sup>注 2</sup>	ベクターの製造及び精製	製剤化、充填
遺伝子治療： <i>in vivo</i> の非ウイルス性ベクター（naked DNA、リポフレックス、ポリプレックス等）	プラスミドの製造	微生物バンクの確立 <sup>注 2</sup>	培養及び精製	製剤化、充填
遺伝子治療： <i>ex vivo</i> の遺伝子組換え細胞	出発組織／細胞の提供、採取及び試験	プラスミドの製造 ベクターの製造 <sup>注 3</sup>	細胞の <i>ex vivo</i> の遺伝子組換え	製剤化、充填
体細胞治療	出発組織／細胞の提供、採取及び試験	MCB、WCB 若しくは初代細胞ロット又は細胞プールの確立 <sup>注 2</sup>	細胞単離、培養精製、非細胞構成物との配合	製剤化、配合、充填
組織加工製品	出発組織／細胞の提供、採取及び試験	初期の加工、単離及び精製、MCB、WCB 若しくは初代細胞ロット又は細胞プールの確立	細胞単離、培養精製、非細胞構成物との配合	製剤化、配合、充填

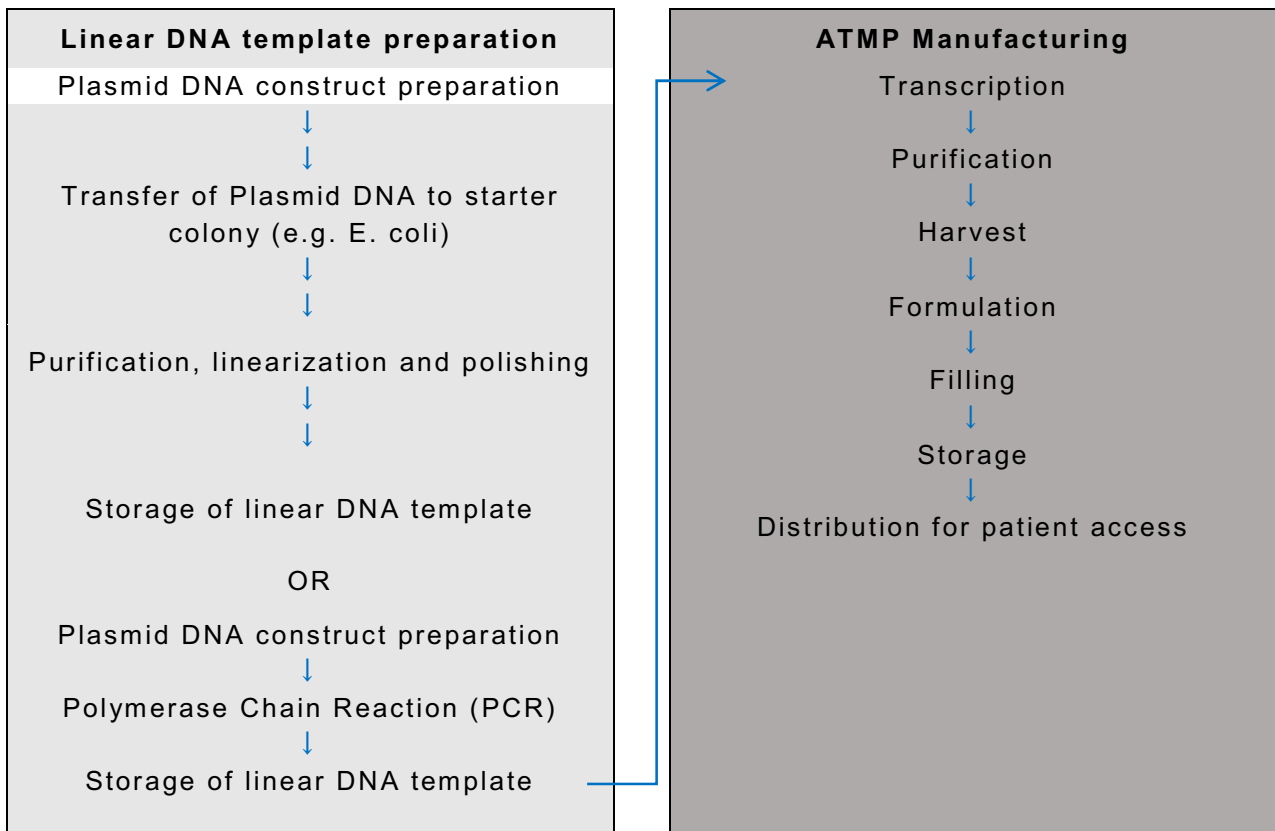
注 1 本アネックスは、暗灰色で示した製造ステップに適用する。国ごとの法令の要求事項に応じて、本アネックス又は本アネックスの原則が明灰色で示したステップに適用される。

注 2 セルバンク及びシードロットの確立については、5.32 項を参照。

注 3 遺伝子治療用の *ex vivo* の遺伝子組換え細胞の場合において、本ガイドはベクターの製造に適用される（GMP の原則を適用することとする国ごとの法律により別途認可されている場合を除く）。

The following are some non-exhaustive examples in the application of GMP to the manufacture of ATMP.

**Figure 1: Example of gene therapy mRNA ATMP manufacturing**

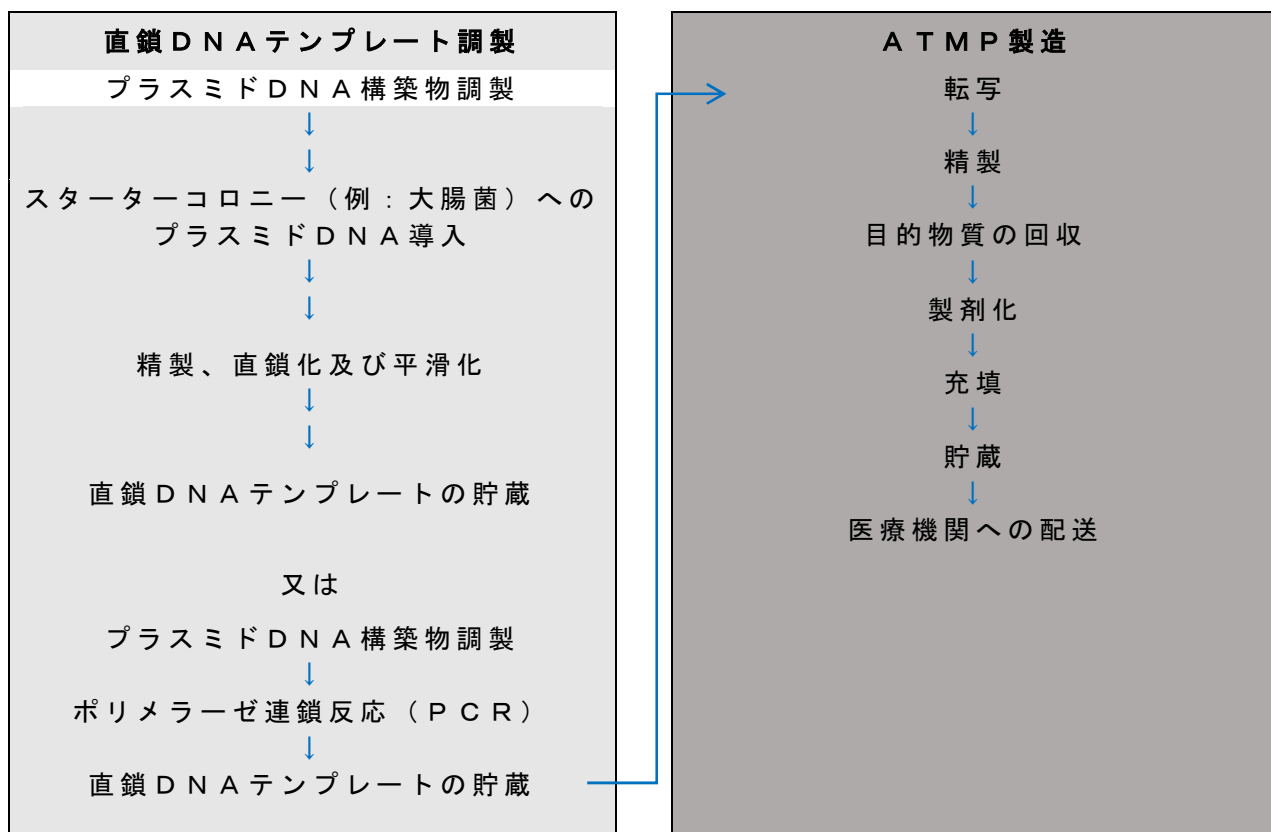


- GMP requirements can vary from early steps in making the plasmid DNA construct to later steps but should align with Annex 2A and PIC/S GMP Guide Part II or principles of these requirements as applicable under national legislation.
- Refer to Section 5.23 for additional information in determining the appropriate application of GMP.

- A Marketing Authorisation Holder (MAH) may justify these steps to be a continuous process producing both the ATMP active substance and medicinal product.
- PIC/S GMP Part I and Part II along with applicable annexes apply as appropriate to the step of manufacture.

以下の図は、ATMP製造へのGMPの適用におけるいくつかの非網羅的な例である。

図1：遺伝子治療mRNAのATMP製造の例

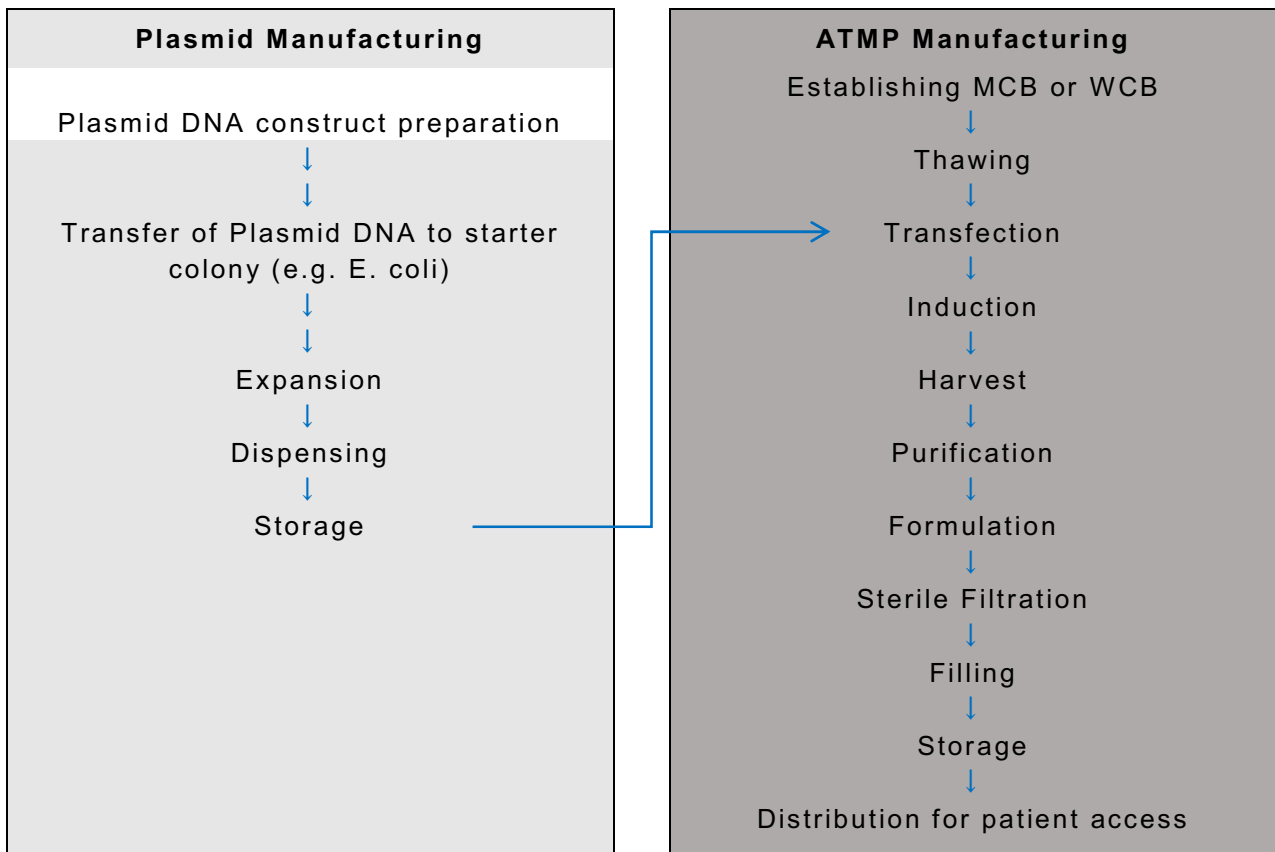


- GMP要求事項は、プラスミドDNA構築物作製の初期のステップから後期のステップまでで変化し得るが、アネックス2A及びPIC/SのGMPガイドラインのパートII又は国ごとの法令の下で適用され得る当該要求事項の原則に準拠すること。
- GMPの適切な適用を決定する際の追加情報については、5.23項を参照。

- 販売承認保有者（以下「MAH」）は、ATMP原薬及び製剤の両方を製造する連続的なプロセスとなるよう、これら各ステップの妥当性を示すことにより。
- 適用され得るアネックスと併せてPIC/SのGMPガイドラインのパートI及びパートIIを、製造の当該ステップに適宜適用する。



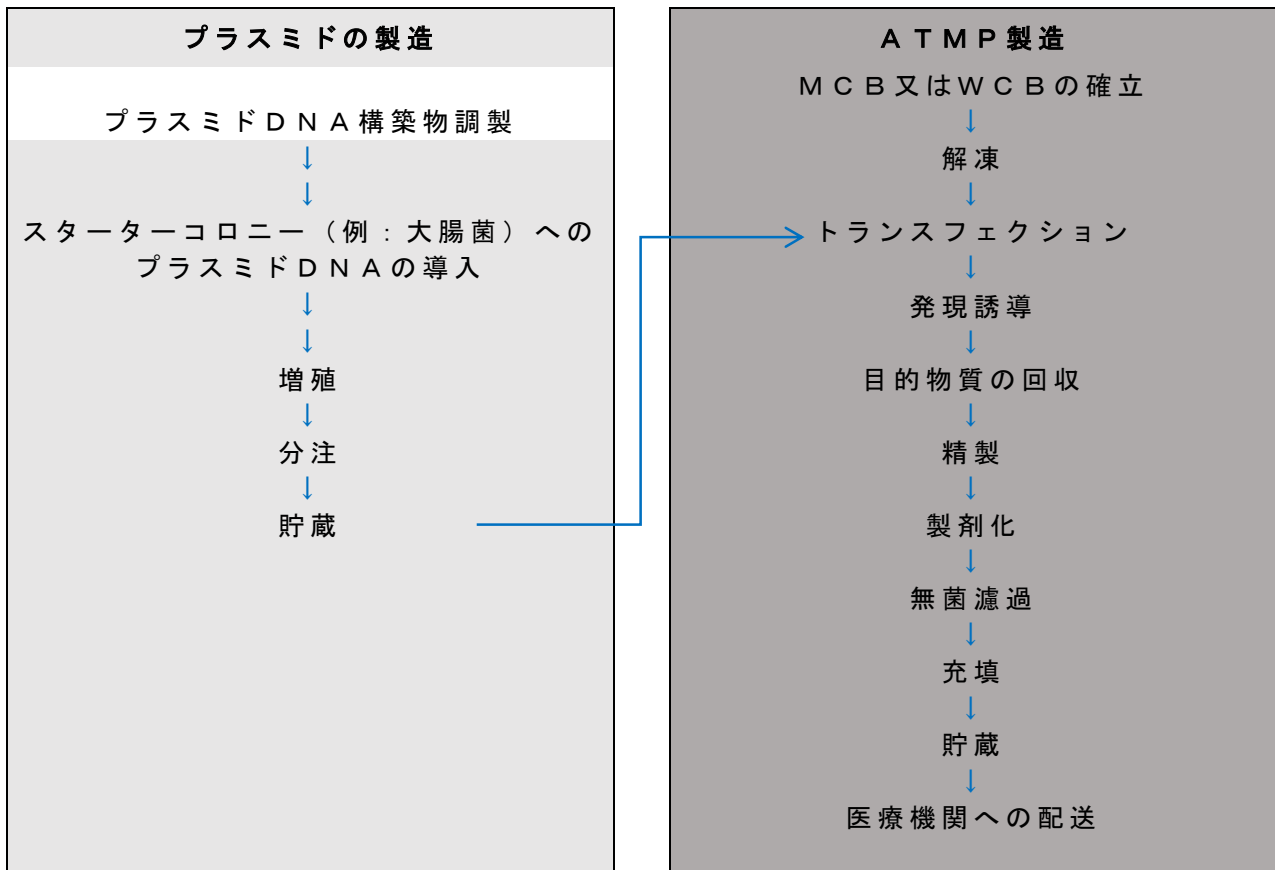
**Figure 2: Example of in vivo viral vector gene therapy ATMP manufacturing**



- GMP requirements can vary from early steps in making the plasmid DNA construct to later steps but should align with Annex 2A and PIC/S GMP Guide Part II or principles of these requirements as applicable under national legislation.
- Refer to Section 5.23 for additional information in determining the appropriate application of GMP.

- A MAH may justify these steps to be a continuous process producing both the ATMP active substance and medicinal product.
- PIC/S GMP Part I and Part II along with applicable annexes apply as appropriate to the step of manufacture.

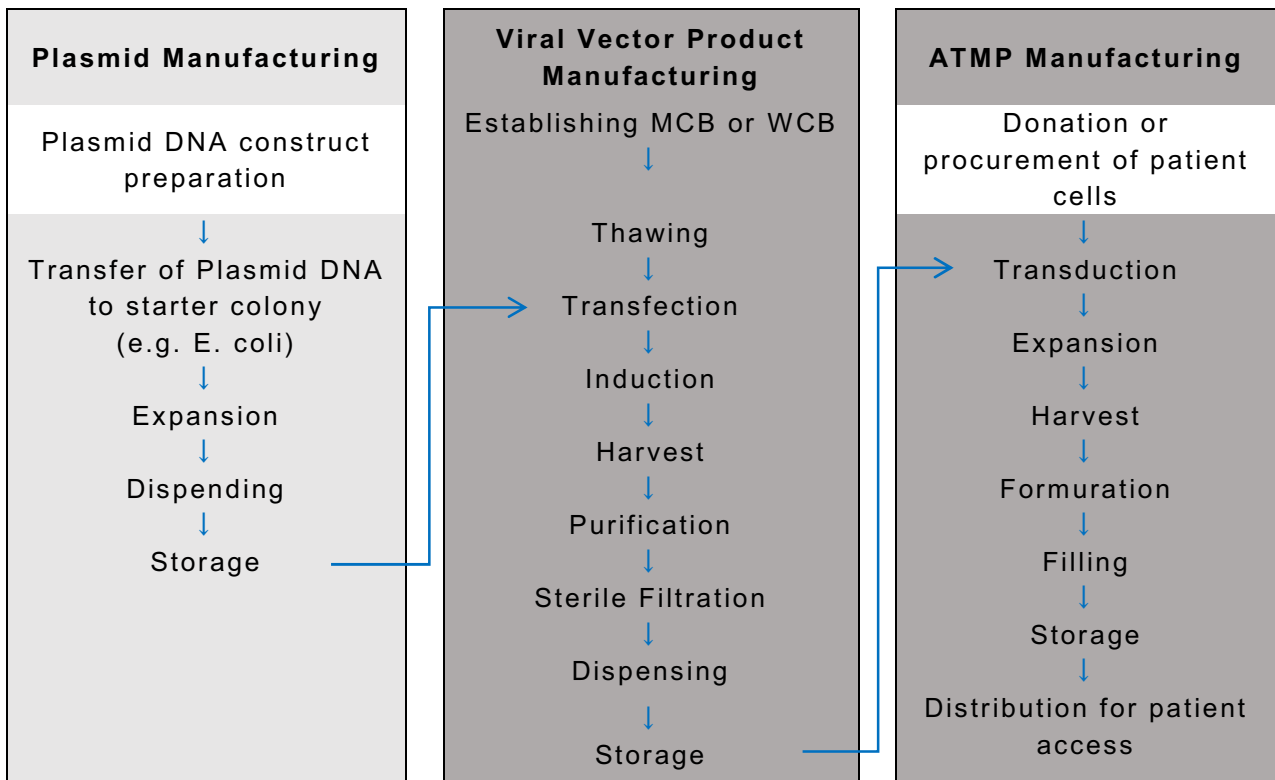
図 2 : *in vivo* のウイルスベクター遺伝子治療用 A T M P 製造の例



- G M P 要求事項は、プラスミド D N A 構築物作製の初期のステップから後期のステップまでで変化し得るが、アネックス 2 A 及び P I C / S の G M P ガイドラインのパート II 又は国ごとの法令の下で適用され得る当該要求事項の原則に準拠すること。
- G M P の適切な適用を決定する際の追加情報については、5.23 項を参照。

- M A H は、A T M P 原薬及び製剤の両方を製造する連続的なプロセスとなるよう、これら各ステップの妥当性を示すことによい。
- 適用され得るアネックスと併せて P I C / S の G M P ガイドラインのパート I 及びパート II を、製造の当該ステップに適宜適用する。

**Figure 3: Example of autologous CAR-T therapy ATMP manufacturing**

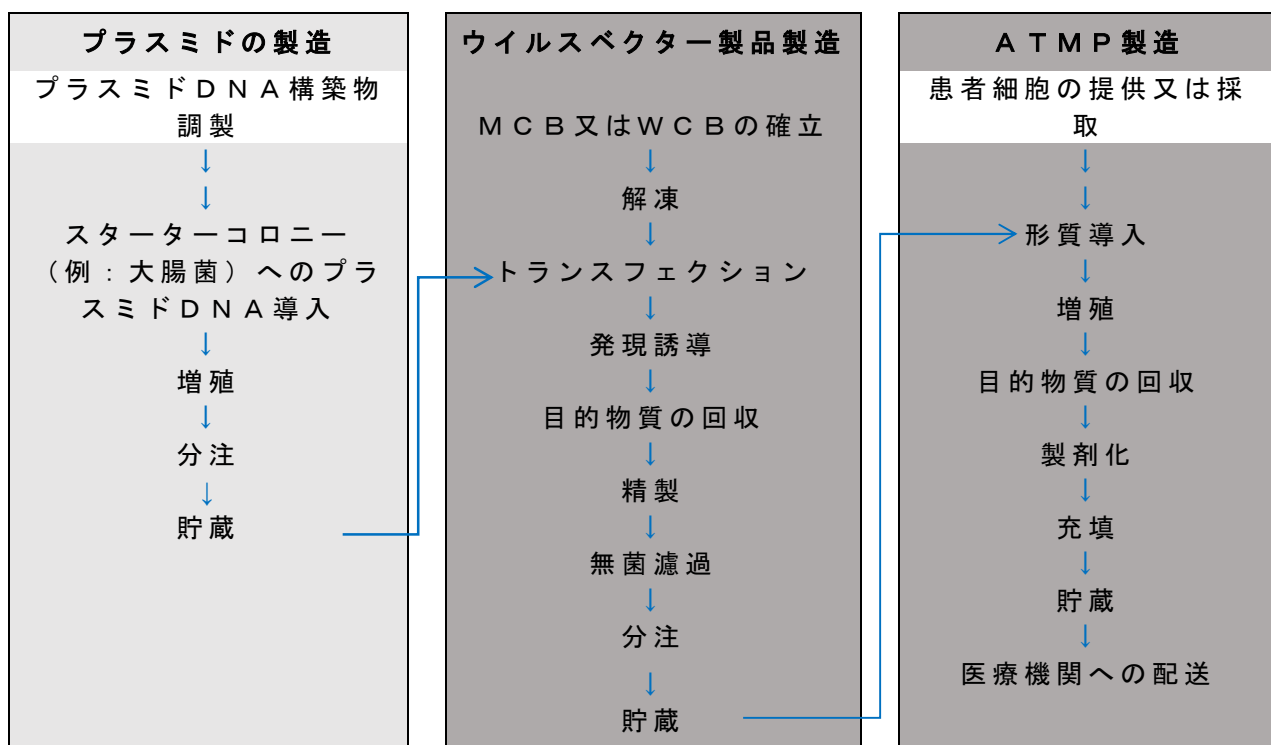


- GMP requirements can vary from early steps in making the plasmid DNA construct to later steps but should align with Annex 2A and PIC/S GMP Guide Part II or principles of these requirements as applicable under national legislation.
- Refer to Section 5.23 for additional information in determining the appropriate application of GMP.

- GMP requirements applied to the manufacture of a viral vector should align in Annex 2A and PIC/S GMP Part II or principles of these requirements as applicable under national legislation.
- Refer to Section 5.23 for additional information in determining the appropriate application of GMP.

- The application of this guide does not include the donation or procurement of patient cells.
- A MAH may justify these steps to be a continuous process producing both the ATMP active substance and medicinal product.
- PIC/S GMP Part I and Part II along with applicable annexes apply as appropriate to the step of manufacture.

図3：自家移植CAR-T治療用ATMP製造の例



- GMP 要求事項は、プラスミドDNA構築物作製の初期のステップから後期のステップまで変化し得るが、アネックス2A及びPIC/SのGMPガイドラインのパートII又は国ごとの法令の下で適用され得る当該要求事項の原則に準拠すること。
- GMPの適切な適用を決定する際の追加情報については、5.23項を参照。

- ウイルスベクターの製造に適用されるGMP要求事項は、アネックス2A及びPIC/SのGMPガイドラインのパートII又は国ごとの法令の下で適用され得る当該要求事項の原則に準拠すること。
- GMPの適切な適用を決定する際の追加情報については、5.23項を参照。

- 本ガイドラインの適用に、患者細胞の提供又は採取は含まれない。
- MAHは、ATMP原薬及び製剤の両方を製造する継続的なプロセスとなるよう、これら各ステップの妥当性を示すことでよい。
- 適用され得るアネックスと併せてPIC/SのGMPガイドラインのパートI及びパートIIを、製造の当該ステップに適宜適用する。

PRINCIPLE	原則
The manufacture of ATMPs involves certain specific considerations arising from the nature of the products and the processes. The ways in which biological medicinal products are manufactured, controlled and administered make some particular precautions necessary.	ATMPsの製造には、その製品及びプロセスの性質に起因する特定の検討すべき事項がある。生物学的医薬品の製造、管理及び投与方法により、いくつかの特別な注意事項が必要とされる。
Since materials and processing conditions used in manufacturing processes are designed to provide conditions for the growth of specific cells and microorganisms,	製造工程で使用する原材料及び処理条件は、特定の細胞及び微生物が増殖する条件を与えるよう設計されていることから、外来性の微生物汚染物質（例：細菌、カビ）

<p>this provides an opportunity for extraneous microbial contaminants (e.g. bacteria, fungi) to grow. In addition, some products may be limited in their ability to withstand a wide range of purification techniques particularly those designed to inactivate or remove adventitious viral contaminants. The design of the processes, equipment, facilities, utilities, the conditions of preparation and addition of buffers and reagents, sampling and training of the operators are key considerations to minimise such contamination events (i.e. engineering and technical controls). In addition, manufacturing processes need to be well designed and controlled so as not to add further variability to the product.</p>	<p>が増殖する機会を与えることになる。加えて、製品によっては、広範囲の精製技術、特に外来性のウイルス汚染物質を不活化又は除去するよう設計されたものに耐え切れないことがある。当該工程、設備、施設、ユーティリティの設計、緩衝液及び試薬類の調製及び添加の条件、検体採取並びに作業者の教育訓練は、そうした汚染事案を最小化するため重要な考慮すべき事項である（すなわち、工学的及び技術的な管理）。加えて、製品に更なる変動性が加わらないように、製造工程が良好に設計され、管理されている必要がある。</p>
<p>Product specifications such as those in Pharmacopoeial monographs, CTA, and MA will dictate whether and to what manufacturing stage substances and materials can have a defined level of bioburden or need to be sterile. Similarly, manufacturing must be consistent with other specifications set out in the CTA or MA (e.g. number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank).</p>	<p>薬局方の医薬品各条、CTA、及びMA等の製品規格は、製造のどの段階の成分物質及び原材料についてバイオバーデンレベルを規定し得るかどうか又は無菌である必要があるかどうかを示す。同様に、CTA又はMAに設定された他の規格（例：シードロット又はセルバンク間の継代数（倍加、継代））に製造が整合していなければならない。</p>
<p>For biological materials that cannot be sterilized (e.g. by filtration), processing must be conducted aseptically to minimise the introduction of contaminants. Where they exist, other guidance documents should be consulted on the validation of specific manufacturing methods (e.g. virus removal or inactivation). The application of appropriate environmental controls and monitoring and, wherever feasible, in-situ cleaning and sterilisation systems together with the use of closed systems and sterile dispensable product-contact equipment can significantly reduce the risk of accidental contamination and cross-contamination.</p>	<p>滅菌（例：ろ過滅菌）することができない生物学的原料については、無菌的に加工を行って、汚染物質の端緒を最小化しなければならない。当該原料が存在する場合には、特定の製造方法（例：ウイルスの除去又は不活化）のバリデーションに関して、他のガイダンス文書を参考にすること。適切な環境の制御及びモニタリングを適用し、（実施可能な場合）現場で清浄化及び滅菌するシステムを閉鎖システム及び製品に接触する無菌の使い捨て器具の使用と併せて適用することで、不慮の汚染及び交叉汚染のリスクを大幅に低減することができる。</p>
<p>ATMPs require a combination of unique biological methods and standard physico-chemical assays for their Quality Control (QC). For many cell-based products, there is variability introduced through the starting materials that cannot be overcome by the manufacturing process or In-Process Controls (IPCs). Adequate control of the starting and raw materials, well defined</p>	<p>ATMPsは、その品質管理（以下「QC」）のために、特有の生物学的手法と標準的な物理化学的試験を組み合わせることが要求される。多くの細胞加工製品には、製造工程又は工程内管理（以下「IPC」）では克服しがたい、出発原料を介してもたらされる変動性がある。出発原料及び原料物質の適切な管理、ATMP原薬の明確な特性評価及びATMP製剤の出荷可否判定試験</p>

characterisation of the ATMP active substance and ATMP drug product release testing form the crucial part of the QC Controls should take into consideration the intrinsic variability of the biological material needed for ATMP manufacturing. A robust manufacturing process is therefore crucial and in-process controls take on a particular importance in the manufacture of biological active substances and medicinal products.	は、QC管理の重要な部分を形成するものであり、ATMP製造に要する生物学的原料に内在する変動性を考慮に入れること。したがって、頑健な製造工程が極めて重要であり、生物学的原薬及び製剤の製造において、工程内管理は特に重要となる。
<b>Part A: GENERAL GUIDANCE</b>	<b>パートA：一般的ガイダンス</b>
Part A provides alternative or supplementary provisions to respective sections in Part I, II and annexes of the PIC/S GMP Guide, where necessary. Where this annex provides specific guidance for the manufacture of ATMPs, (including modification, replacement or redundancy of other sections) this will be clearly indicated. In the absence of specific guidance for ATMPs, compliance with other sections in the PIC/S GMP Guide is expected.	パートAは、必要に応じて、PIC/SのGMPガイドラインのパートI、II及び各アネックスの各項に代替又は補足の条項を規定している。本アネックスがATMPsの製造に特化したガイダンスを規定している場合には、(他項の修正、読替え又は繰返しを含めて)その旨を明確に示す。ATMPsに具体的なガイダンスがないときは、PIC/SのGMPガイドラインの他の項に準拠することが期待される。
Note: Where the term Marketing Authorisation Holder (MAH) is used, unless otherwise specified, it should be intended to signify the "Sponsor" for Investigational ATMP that is used according to a CTA or equivalent.	注：販売承認保有者(MAH)という用語が使用されている場合には、特に明記されない限り、CTA又は相当する文書に従って使用される治験用ATMPについては、「治験依頼者」を指すものとする。
<b>SUPPLEMENTARY PROVISIONS TO PIC/S GMP GUIDE PART I</b>	<b>PIC/SのGMPガイドライン パートIに補足の条項</b>
<b>CHAPTER 1 PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM</b>	<b>第1章 医薬品品質システム</b>
<b>Pharmaceutical Quality System</b>	<b>医薬品品質システム</b>
1.1 ATMPs are not sold or supplied before an Authorised Person has certified that each production batch has been produced and controlled in accordance with the requirements of the CTA, MA and any other regulations relevant to the production, control and release of medicinal products as applicable. Special provisions apply for the supply of products that have a two-step release process (described in Section 6.14) or such that do not meet release specifications where there is no alternative treatment available (described in Sections 6.11 to 6.13). (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 1.4, xv)	1.1 ATMPsは、CTA、MA及び医薬品の製造、管理及び出荷可否判定に関連するその他適用され得る規制の要求事項に従って各製造バッチが製造され、管理されている旨をオーソライズドパーソンが認証するまでは、販売又は供給しない。2段階の出荷可否判定プロセスがある製品(6.14項に記述)又は代替し得る治療法がなく、出荷可否判定規格に適合しない製品(6.11項から6.13項に記述)の供給については、特別な条項が適用される。(PIC/SのGMPガイドラインのパートI 1.4項 xvを読み替えて規定)。
<b>Quality Risk Management</b>	<b>品質リスクマネジメント</b>
1.2 GMP applies to the lifecycle stages from the manufacture of investigational ATMP,	1.2 GMPは、治験用ATMPの製造から、技術移転、商業生産、製品廃止までのラ

<p>technology transfer, and commercial manufacturing through to product discontinuation. The biological processes may display inherent variability, so that the range and nature of by-products may be variable. As a result, Quality Risk Management (QRM) principles as detailed in Annex 20 are particularly important for this class of medicinal products and should be used to develop their control strategy across all stages of development and manufacturing steps to minimise variability and to reduce the opportunity for contamination and cross-contamination. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 1.2)</p>	<p>ライフサイクルの各段階に適用する。生物学的プロセスは、固有の変動性を呈することがあり、副生成物の範囲及び性質が変動することがある。結果として、アネックス 20 に詳述される品質リスクマネジメント（以下「QRM」）の原則が、この種類の医薬品には特に重要であり、QRMの原則を用いて開発の全ての段階及び製造の各ステップにわたる管理ストラテジーを策定して、変動性を最小化するとともに、汚染及び交叉汚染のおそれを低減すること。（PIC/SのGMPガイドラインのパート I 1.2 項を読み替えて規定）。</p>
<p><b>CHAPTER 2 PERSONNEL</b></p>	<p>第 2 章 人員</p>
<p>2.1 The health status of personnel should be taken into consideration for product safety. Personnel (including those concerned with cleaning, maintenance or quality control) employed in areas where ATMP active substances and products are manufactured and tested should receive training, and periodic retraining, specific to the products manufactured and to the duties assigned to them, including any specific safety measures to protect product, personnel and the environment.</p>	<p>2.1 製品安全のために、人員の健康状態を考慮に入れること。ATMP原薬及び製剤を製造し、試験する区域内で従事する人員（清浄化、保守管理又は品質管理の関係者を含む）は、製造する製品及び担当業務（製品、人員及び環境を保護する特定の安全措置を含む）に特化した教育訓練及び定期的な再教育訓練を受けること。</p>
<p>2.2 Any changes in the health status of personnel, which could adversely affect the quality of the product, should prevent work in the production area. Health monitoring of staff should be commensurate with the risk; medical advice should be sought for personnel involved with hazardous organisms. General consideration should be given to Occupational Health &amp; Safety (OH&amp;S) for personnel involved with hazardous substances as required by national law.</p>	<p>2.2 人員の健康状態が変化すると製品の品質に悪影響を及ぼすおそれがあるため、製造区域内で作業をさせないこと。スタッフの健康モニタリングは、そのリスクに相応するものであること；危険な生物を取り扱う人員については医学的助言を求めること。国ごとの法律により必要とされている危険物質を取り扱う人員の労働安全衛生（OH&amp;S）に、一般的な配慮を払うこと。</p>
<p>2.3 Every person entering the manufacturing areas should wear clean protective garments appropriate to the operations to be carried out.</p>	<p>2.3 製造区域に立ち入る者は、それぞれの作業に適した清浄な保護衣を着用すること。</p>
<p>Where required to minimise the opportunity for cross-contamination, restrictions on the movement of all personnel (including QC, maintenance and cleaning personnel) should be controlled based on QRM principles.</p>	<p>交叉汚染の機会を最小化するため必要な場合には、全ての人員（QC、保守管理及び清浄化の人員を含む）の移動の制限を、QRMの原則に基づいて管理すること。</p>

<p>In general, personnel should not pass from areas of exposure to live micro-organisms, genetically modified organisms, toxins or animals to areas where other products, inactivated products or different organisms are handled. If such route is unavoidable, a Contamination Control Strategy (CCS) based on QRM principles should be applied (refer to Section 3.4 CCS). (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 2.18)</p>	<p>一般に、生きた微生物、遺伝子組換え生物、毒素又は使用動物に曝露される区域から、他の製品、不活化された製品又は異なる生物を扱う区域に、人員が移動してはならない。そうした経路が不可避であれば、QRMの原則に基づいた汚染管理戦略（以下「CCS」）を適用すること（3.4項CCS参照）。（PIC/SのGMPガイドラインのパートI 2.18項を読み替えて規定）</p>
<p><b>CHAPTER 3 PREMISES AND EQUIPMENT</b></p>	<p><b>第3章 建物及び設備</b></p>
<p><b>PREMISES</b></p>	<p><b>建物</b></p>
<p><b>Production Areas</b></p>	<p><b>製造区域</b></p>
<p>3.1 Cross-contamination should be prevented for all products by appropriate design and operation of manufacturing facilities. The measures to prevent cross-contamination should be commensurate with the risks to product quality. QRM principles should be used to assess and control the risks.</p> <p>Depending on the level of risk presented by some ATMPs and the materials involved in their production (for example, viruses), it may be necessary to dedicate premises and equipment for manufacturing and/or packaging operations to control the risk. Segregated production areas should be used for the manufacture of ATMPs presenting a risk that cannot be adequately controlled by operational and/or technical measures. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 3.6)</p>	<p>3.1 製造設備の適切な設計及び運用により、全ての製品について交叉汚染を防止すること。製品品質に対するリスクに相応した交叉汚染防止措置を講じること。QRMの原則を用いて、当該リスクを評価及び管理すること。</p> <p>ある種のATMPs及びその製造に係る原材料がもたらすリスク（例：ウイルス）のレベルに応じて、製造・包装作業に係る建物及び設備を専用化して、当該リスクを管理することが必要な場合がある。運用上の措置及び／又は技術的措置によって適切に管理することができないリスクを呈するATMPsの製造については、隔離された製造区域を使用すること。（PIC/SのGMPガイドラインのパートI 3.6項を読み替えて規定）</p>
<p>3.2 Concurrent production of two or more different ATMPs/batches in the same area might be permitted due to adequate operational and/or technical control where justified under QRM principles applied across the entire sequence of manufacturing steps. For example:</p>	<p>3.2 QRMの原則の下で妥当性を示すことができる適切な運用上の措置及び／又は技術的措置を一連の製造ステップ全体にわたって適用することで、同一区域内で2つ以上の異なるATMPs／バッチを同時に製造することが許容される場合があり得る。例えば：</p>
<p>(a) The use of more than one closed isolator (or other closed systems) in the same room at the same time is acceptable, provided that appropriate mitigation measures are taken to avoid cross-contamination or mix-ups of materials.</p>	<p>(a) 交叉汚染又は原材料の混同を避けるよう適切な軽減措置が講じられている限りにおいて、同じ室内で同時に複数の閉鎖式アイソレータ（又はその他の閉鎖システム）を使用することは許容される。</p>
<p>(b) When more than one isolator is used to process different viral vectors within the same room there should be 100% air exhaustion from the room and the</p>	<p>(b) 同じ室内で複数のアイソレータを使用して異なるウイルスベクターを加工するときには、その部屋及び当該設備から100%排気されている（すなわち、</p>



<p>facility (i.e. no recirculation). In addition, in case of concurrent production of viral vectors, it is necessary to provide for closed, separate and unidirectional waste handling.</p>	<p>再循環がない) こと。加えて、ウイルスベクターの同時製造の場合においては、閉鎖系で分離された一方向の廃棄物処理がなされる必要がある。</p>
<p>(c) The possibility of using more than one biosafety cabinet (BSC) in the same room is only acceptable if effective technical and organisational measures are implemented to separate the activities. The simultaneous use of more than one BSC entails additional risks and, therefore, it should be demonstrated that the measures implemented are effective to avoid risks to the quality of the product and any mix-ups. The rationale should be justified based on QRM principles.</p>	<p>(c) 同じ室内で複数のバイオセーフティキャビネット(以下「BSC」)を使用し得るのは、当該作業を分離するため効果的な技術的措置及び組織的措置を実施している場合のみ許容される。複数のBSCを同時に使用すると追加的なリスクを招くことから、実施された措置が当該製品の品質及びいかなる混同に対するリスクの回避にも有効であることを実証すること。その合理的根拠は、QRMの原則に基づいて妥当性を示すこと。</p>
<p>(d) The use of multiple closed systems in the same area is permitted, in the case that their close state can be demonstrated. (refer to point 3.13.)</p>	<p>(d) 同じ区域内における複数の閉鎖システムの使用は、それらの閉鎖状態を実証することができる場合において、許容される。(3.13項を参照)</p>
<p>3.3 The measures and procedures necessary for containment (i.e. for environment and operator safety) should not conflict with those for product quality.</p>	<p>3.3 封じ込め(環境及び作業者の安全のため)に必要な措置及び手順は、製品品質のための措置及び手順と相反するものであってはならない。</p>
<p>3.4 Special precautions should be taken in the case of manufacturing activities involving infectious viral vectors (e.g. oncolytic viruses, replication competent vectors) that should be segregated based on a documented Contamination Control Strategy (CCS) and QRM principles. The manufacturer should justify the level of segregation required based on the CCS and through QRM principles. The outcome of the QRM process should determine the necessity for and extent to which the premises and equipment should be dedicated to a particular product. In some cases, dedicated facilities, dedicated areas or dedicated equipment may be required in accordance with the national law. Simultaneous incubation and/or storage of replication competent vectors/products, or infected materials/products, with other materials/products is not acceptable.</p>	<p>3.4 隔離すべき感染性ウイルスベクター(例:腫瘍溶解性ウイルス、複製可能なベクター)を扱う製造活動の場合においては、文書化された汚染管理ストラテジー(以下「CCS」)及びQRMの原則に基づいて、特別な注意事項を講じること。製造業者は、当該CCS及びQRMの原則に基づいて、必要とされる隔離レベルの妥当性を示すこと。建物及び設備を特定の製品に専用化する必要性及びその範囲は、QRMプロセスの結果により決定すること。場合によっては、国ごとの法律に従って、専用施設、専用区域又は専用設備が必要とされることがある。複製能のあるベクター/製品、又は感染した原材料/製品を、他の原材料/製品と共に同時に培養し、及び/又は貯蔵することは許容されない。</p>
<p>3.5 Air handling units should be designed, constructed and maintained to minimise the risk of cross-contamination between</p>	<p>3.5 異なる製造区域間の交叉汚染のリスクを最小化するよう、空気処理ユニットを設計し、構築し、かつ維持すること。ま</p>

<p>different manufacturing areas and may need to be specific for an area. Consideration, based on QRM principles, should be given to the use of single pass air systems.</p>	<p>た、ある区域に特化した空気処理ユニットが必要な場合がある。シングルパス空気システムの使用を、QRMの原則に基づいて、検討すること。</p>
<p>3.6 If materials (such as culture media and buffers) have to be measured or weighed during the production process, small stocks may be kept in the production area for a specified duration based on defined criteria (e.g. duration of manufacture of the batch or of the campaign). (Replaces PICS GMP Guide Part I Section 3.13)</p>	<p>3.6 原材料（培地及び緩衝液等）を製造工程中に計量し又は秤量する必要がある場合には、所定の判定基準に基づいて期間を設定し（例：そのバッチの製造期間又はキャンペーンの製造期間）、少量のストックを製造区域内で保管し得る。（PICS/SのGMPガイドラインのパートI 3.13項を読み替えて規定）</p>
<p>3.7 Positive pressure areas should be used to process sterile products but negative pressure in specific areas at the point of exposure of pathogens is acceptable for containment reasons. Where negative pressure areas or BSCs are used for aseptic processing of materials with particular risks (e.g. pathogens), they should be surrounded by a positive pressure clean zone of appropriate Grade. These pressure cascades should be clearly defined and continuously monitored with appropriate alarm settings as defined by Annex 1. The design of such areas should be such that measures put in place to prevent release of material into the surrounding environment should not compromise sterility assurance level (SAL) of the product and vice versa.</p>	<p>3.7 無菌製品を加工するには、陽圧管理区域を使用すること。ただし、封じ込めの理由から、病原体が露出する特定区域内の陰圧管理は許容される。特定のリスクのある原材料（例：病原体）の無菌処理に陰圧管理区域又はBSCを使用する場合には、適切な清浄グレードの陽圧管理ゾーンをその周囲に設けること。それらの気圧カスケードを明確に規定するとともに、アネックス1に規定されているような適切なアラーム設定で継続的にモニターすること。当該区域は、周囲環境中への原材料の漏出を防止する措置が製品の無菌性保証レベル（SAL）を損なうことがなく、かつその逆もないように設計されていること。</p>
<p>3.8 Air vent filters that are directly linked to the sterility of the product (e.g. to maintain the integrity of a closed system) should be hydrophobic, monitored during use (e.g. pressure differential monitoring if appropriate) and validated for their scheduled life span with integrity testing at appropriate intervals based on appropriate QRM principles. If pressure monitoring or integrity testing is technically not feasible for the filter system, vendor supplied information may be considered for approval. However, this has to be taken into account in the CCS as an additional risk factor especially for short shelf life ATMPs, where microbiological quality tests are not available at the time of batch release prior to medical product administration.</p>	<p>3.8 製品の無菌性に直接関連する（例：閉鎖システムの完全性を保持するための）換気口フィルタは、疎水性のものとし、使用中にモニターする（例：差圧モニタリング（該当する場合））とともに、所定の耐用期間について、適切なQRMの原則に基づく適切な間隔で完全性試験を行ってバリデートすること。当該フィルタシステムに気圧モニタリング又は完全性試験が技術的に実施可能でなければ、供給業者が提供する情報を承認に当たって考慮し得る。ただし、有効期間が短いATMPsについて、その投与より前のバッチ出荷可否判定の時点で微生物学的品質試験が利用できない場合には、そのCCSにおいて追加的なリスク要因として特に考慮に入れる必要がある。</p>

<p>3.9 Drainage systems must be designed so that effluents can be effectively neutralised or decontaminated to minimise the risk of cross-contamination. They must comply with national law to minimize the risk of contamination of the external environment according to the risk associated with the biohazardous nature of waste materials. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 3.11)</p>	<p>3.9 排水システムは、排水を効果的に中和し又は除染することができ、交叉汚染のリスクを最小化するように設計されていなければならない。国ごとの法律に従って、廃棄物のバイオハザード特性に関連するリスクに応じて外部環境の汚染リスクを最小化しなければならない。(PIC/SのGMPガイドラインのパートI 3.11項を読み替えて規定)</p>
<p>3.10 The degree of environmental control of particulate and microbial contamination of the production premises should be adapted to the product and the production step, bearing in mind the potential level of contamination of the starting materials and the risks to the product. The microbiological environmental monitoring programme should be supplemented by the inclusion of methods to detect the presence of specific microorganisms (e.g. host organism, yeasts, moulds, anaerobes, etc.) where indicated by the QRM principles.</p>	<p>3.10 微粒子及び微生物についての製造建屋の環境管理の度合いは、出発原料の潜在的な汚染レベル及び製品に対するリスクを考慮して、当該製品及びその製造ステップに相応したものとすること。QRMの原則によって示唆される場合には、特定の微生物(例:宿主微生物、酵母、カビ、嫌気性菌等)の存在を検出する方法を含めることにより、微生物学的な環境モニタリングのプログラムを補完すること。</p>
<p>3.11 Where processes are not closed and there is exposure of the product to the immediate room environment without a subsequent microbial inactivation process, (e.g. during additions of supplements, media, buffers, gasses, manipulations) appropriate environmental conditions should be applied. For aseptic manipulations parameters in line with Annex 1 (i.e. Grade A with Grade B background) should be applied. The environmental monitoring program should include testing and monitoring of non-viable contamination, viable contamination and air pressure differentials. The monitoring locations should be determined having regards to the QRM principles. The number of samples, volume, and frequency of monitoring, alert and action limits should be appropriate taking into account the QRM principles. Sampling methods should not pose a risk of contamination to the manufacturing operations. Where appropriate control is required in the process, temperature and relative humidity should be monitored. All environmental monitoring results should be trended.</p>	<p>3.11 閉鎖系ではなく、微生物不活化処理を経ずに製品が直接室内環境に露出するプロセス(例:添加剤、培地、緩衝液、ガスを添加する間のプロセス)では、適切な環境条件を適用すること。無菌操作については、アネックス1に準拠したパラメータ(すなわち、グレードBを背景環境とするグレードA)を適用すること。環境モニタリングのプログラムには、非微生物汚染、微生物汚染及び空気差圧の試験及びモニタリングを含めること。モニターする場所は、QRMの原則を考慮して決定すること。モニタリングの検体数、量及び頻度並びにアラート及び対処の限度値は、QRMの原則を考慮して適切であること。検体採取の方法が、製造作業に汚染のリスクをもたらしてはならない。当該プロセスにおいて適切な管理が必要とされる場合には、温度及び相対湿度をモニターすること。全ての環境モニタリングの結果は、傾向分析を行うこと。</p>

<p>3.12 Only in exceptional circumstances when an appropriate manufacturing environment is not available, a less stringent environment than that specified in Section 3.11 above may be acceptable for processes that are not closed where approved by the Competent Authority and in accordance with CTA or MA or other national requirements. However, this option should be considered exceptional and applicable only if the product is intended to treat a life-threatening condition where no alternative therapeutic options exist. The environment must be specified and justified to provide patient benefit that outweighs the significant risk created by manufacturing under less stringent environments. If the Competent Authority grants an approval, the manufacturer must pursue establishing the appropriate environment as improvements in the technology occur.</p>	<p>3.12 適切な製造環境が利用できない例外的な状況に限り、当局により承認され、かつCTA若しくはMA又はその他国ごとの要求事項に従っている場合には、閉鎖系でないプロセスについて上記 3.11 項に示された環境より厳格でない環境が許容され得る。ただし、この選択肢は例外的であり、代替の治療選択肢がない場合であって生命を脅かす状態を治療することを当該製品が目的としているときに限り適用され得るものと考えること。あまり厳格ではない環境下で製造することによって生じる重大なリスクを上回る患者の利益を提供するために、当該環境を特定して妥当性を示さなければならない。当局が一旦承認を与えたとしても、その製造業者は、当該技術に向上が起きるに伴い適切な環境を確立することを追求しなければならない。</p>
<p>3.13 For closed systems, a lower classified area than Grade A in background Grade B might be acceptable based on the outcome of a QRM assessment. The appropriate level of air classification and monitoring should be determined having regard to the specific risks, considering the nature of the product, the manufacturing process and the equipment used. QRM should be used to determine whether the technology used supports reduced monitoring, in particular where monitoring can be a source of contamination. This is in addition to:</p>	<p>3.13 閉鎖システムについて、QRM評価の結果に基づいて、グレードBの背景環境におけるグレードAより低い清浄度区分の区域が許容される場合があり得る。空気の清浄度区分とモニタリングの適切なレベルは、当該製品の性質、製造工程及び使用する設備を検討し、具体的なリスクを考慮して決定すること。モニタリングが汚染の元となり得る場合には特に、QRMを用いて、使用する技術がモニタリングを減らすことに寄与するかどうかを決定すること。これに加えて以下が挙げられる：</p>
<p>(a) The use of technologies as e.g. processing inside single use sterile disposable kits, or processing using closed, automated manufacturing platform or incubation in closed flasks, bags or fermenters in Grade C may be acceptable if adequate control measures are implemented to avoid the risk of microbial contamination and cross-contamination (e.g. appropriate control of materials, personnel flows and cleanliness). Particular attention should be paid if the materials are subsequently moved to a clean area of higher Grade.</p>	<p>(a) 適切な管理措置（例：原材料及び人員の動線及び清浄度の適切な管理）を実施して微生物汚染及び交叉汚染のリスクが回避されていれば、例えば単回使用の滅菌済使い捨てキット内での加工、又はグレードCにおいて閉鎖式の自動化製造プラットフォーム若しくは閉鎖式のフラスコ、バッグ若しくは発酵槽内での培養を用いる加工といった技術の利用が許容され得る。原材料をより高いグレードの清浄区域へ続いて移動させる場合には、特別な注意を払うこと。</p>

<p>(b) If the closed system can be shown to remain integral throughout the entire usage, a background of Grade D might be acceptable.</p>	<p>(b) 閉鎖システムがその使用全体を通じて完全に保たれることを示すことができれば、グレードDの背景環境が許容され得る。</p>
<p>Requirements of Annex 1 regarding the provision of closed system should be considered.</p>	<p>閉鎖システムの提供に関するアネックス1の要求事項を考慮すること。</p>
<p>3.14 In exceptional circumstances, it is permissible to perform a manufacturing step in premises that are not under direct control of the ATMP manufacturer or MAH (including for example placing equipment used to perform manufacturing steps in hospital wards or theatre) where approved by the Competent Authority and in accordance with CTA or MA or other national requirements. In such cases, it should be demonstrated that the process maintains its validated status in accordance to principles and guidelines in Annex 15, Annex 20 and in this annex. These arrangements should be subject to approval by the Competent Authority. The responsibilities of each parties should be defined in written technical agreements.</p>	<p>3.14 例外的な状況において、当局により承認され、かつCTA若しくはMA又はその他国ごとの要求事項に従っている場合には、ATMPの製造業者又はMAHの直接管理下でない建物内で製造ステップを実施すること（例えば、製造ステップを病棟又は診療現場で実施するため使用される設備の設置を含む）が許容され得る。そのような場合においては、アネックス15、アネックス20及び本アネックスに示される原則及びガイドラインに従ってバリデートされた状態を、当該プロセスが維持していることを実証すること。それらの体制は、当局による承認を受けるものとする。各当事者の責務を、技術契約書に定めること。</p>
<p><b>EQUIPMENT</b></p>	<p><b>設備</b></p>
<p>3.15 Production equipment should not present any hazard to the products. The parts of the production equipment that come into contact with the product must not be reactive, additive or absorptive to such an extent that it will affect the quality of the product and thus present any hazard.</p>	<p>3.15 製造設備は、当該製品に危害をもたらしてはならない。製品と接触することとなる製造設備の部品は、製品の品質に影響を及ぼして危険をもたらす程に反応性、付加性又は吸着性があってはならない。</p>
<p>In addition, if single use systems (i.e. disposable systems) are used, the manufacturer should take into account and verify the impact on the product from extractable, leachable, insoluble particulate and insoluble matter derived from such systems. Annex 1 regarding provisions for single use systems should be considered. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 3.39)</p>	<p>加えて、単回使用システム（すなわち、使い捨てシステム）を使用するのであれば、製造業者は、当該システムに由来する抽出物、浸出物、不溶性微粒子及び不溶性異物による製品へのインパクトを考慮に入れて検証すること。単回使用システムについてアネックス1の関連する規定を考慮すること。（PIC/SのGMPガイドラインのパートI 3.39項を読み替えて規定）</p>
<p>3.16 Where required to minimise the risk of cross-contamination, restrictions on the movement of equipment should be applied. In general, equipment should not be moved from high-risk areas to other areas, or between high-risk areas (e.g. equipment used for the handling of cells from infected donors or the handling of</p>	<p>3.16 交叉汚染のリスクを最小化するため必要な場合には、設備の移動に制限を適用すること。一般に、高リスク区域から他の区域へ、又は高リスク区域間で設備（例：感染ドナー由来の細胞の取扱い又は腫瘍溶解性ウイルスの取扱いに使用された設備）を移動してはならない。当該設備の再配置が不可避である場合には、</p>

<p>oncolytic viruses). Where the relocation of equipment is unavoidable, after reviewing engineering and/ or technical modifications, the risk should be assessed in line with QRM principles, mitigated and monitored to ensure an effective cross-contamination control strategy (refer to Section 3.4 CCS). The qualification status of the equipment moved should also be considered.</p>	<p>工学的及び／又は技術的な変更点を照査した上で、QRMの原則に沿ってリスクを評価し、当該リスクを軽減し、モニターして、効果的な交叉汚染管理ストラテジーを確保すること(3.4項CCS参照)。移動した設備の適格性評価の状況も考慮すること。</p>
<p>3.17 The design of equipment used during handling of live organisms and cells, including those for sampling, should be considered to prevent any contamination during processing.</p>	<p>3.17 生体及び細胞の取り扱い中に使用される設備（検体採取用のものを含む）の設計は、加工中のいかなる汚染も防止するよう考慮すること。</p>
<p>3.18 Primary containment<sup>4</sup> should be designed and periodically tested to ensure the prevention of escape of biological agents into the immediate working environment.</p>	<p>3.18 一次封じ込め<sup>注4</sup>は、生物学的作用剤が直接の作業環境に流出するのを確実に防止するように設計され、定期的に試験されていること。</p>
<p><sup>4</sup> See main GMP Glossary on 'Containment'.</p>	<p><sup>注4</sup> 「封じ込め」に関して、GMPガイドライン本体の用語解説を参照。</p>
<p>3.19 Electronic systems used to support manufacturing must be qualified in accordance with Annex 11 and 15. Any analytical testing performed on materials not used in manufacturing but that support bioinformatics informing the manufacturing process (e.g. patient gene sequencing) should be validated. Such analytical equipment is expected to be qualified prior to use.</p>	<p>3.19 製造をサポートするため使用される電子的システムは、アネックス 11 及び 15 に従って、適格性評価を行わなければならない。原材料に実施する分析試験で、製造に使用されなくても、その製造工程（例：患者の遺伝子配列決定）に情報を与えるバイオインフォマティクスをサポートするものは、バリデートすること。そのような分析機器は、使う前に適格性評価を行うことが求められる。</p>
<p><b>CHAPTER 4 DOCUMENTATION</b></p>	<p><b>第 4 章 文書化</b></p>
<p><b>Specifications</b></p>	<p><b>規格書</b></p>
<p>4.1 Specifications for ATMP starting and raw materials may need additional documentation on the source, origin, distribution chain, method of manufacture, and controls applied, to assure an appropriate level of control and oversight including their microbiological quality.</p>	<p>4.1 ATMPの出発原料及び原料物質の規格書は、それらの微生物学的な品質を含めて適切なレベルの管理及び監督を保証するため、その供給元、由来、配送経路、製造の方法、及び適用される管理に関して追加的な文書化を必要とすることがある。</p>
<p>4.2 Some products may require specific definition of what materials constitute a batch. For autologous and donor -matched situations, the manufactured product should be viewed as a batch.</p>	<p>4.2 製品によっては、どの原材料が1バッチを構成するか具体的な定義を必要とすることがある。自家移植用でドナー適合させる状況においては、製造された当該製品を1バッチとみなすこと。</p>
<p><b>Traceability</b></p>	<p><b>トレーサビリティ</b></p>
<p>4.3 Where human cells or tissues are used, full traceability is required from starting and raw materials, including all substances coming into contact with the cells or tissues through to confirmation of</p>	<p>4.3 ヒトの細胞又は組織を使用する場合には、出発原料及び原料物質（当該細胞又は組織と接触することとなる物質全てを含む）から製品の使用現場における受領の確認に至るまで、国ごとの法令に従っ</p>

<p>the receipt of the products at the point of use whilst maintaining the privacy of individuals and confidentiality of health-related information, according to national legislation.</p>	<p>て個人のプライバシー及び健康関連情報の機密性を保持しつつ、完全なトレーサビリティが要求される。</p>
<p>4.4 For starting materials of human origin, the identification of the supplier and the anatomical environment from which the cells/tissues/virus originates (or, as appropriate, the identification of the cell-line, master cell bank, seed lot) should also be described.</p>	<p>4.4 ヒト由来の出発原料については、その供給業者の同定及び当該細胞／組織／ウイルスの由来する解剖学的環境（又は適宜、細胞株、マスターセルバンク、シードロットの同定）も記載すること。</p>
<p>4.5 A system that enables the bidirectional tracking of cells/tissues contained in ATMPs from the point of donation, through manufacturing, to the delivery of the finished product to the recipient should be created. This system can be manual or automated. It should be used throughout the manufacturing lifecycle to include clinical trial and commercial batches.</p>	<p>4.5 ATMPsに含まれる細胞／組織について、ドナーから採取した時点から（製造を経て）最終製品がレシピエントに届けられるまで、双方向のトラッキングを可能とするシステムを設けること。このシステムは、手作業であっても自動化してあってもよい。治験用及び商業生産のバッチを含めて、その製造ライフサイクルを通じて使用すること。</p>
<p>4.6 Traceability records should be kept as an auditable document and unequivocally linked to the relevant batch record. The storage system should ensure that traceability data allow for easy access, in case of an adverse reaction from the patient.</p>	<p>4.6 トレーサビリティの記録書は、監査可能な文書として保管し、関連するバッチ記録に明確にリンクさせること。保管システムは、患者から有害反応が発生した場合において、トレーサビリティデータへの容易なアクセスを確保すること。</p>
<p>4.7 Traceability records for cellular and tissue-based products and for any personalized ATMP must be retained 30 years after the expiry date of the product unless otherwise specified in the MA/CTA or national law. Particular care should be taken to maintain the traceability of products for special use cases, such as donor-matched cells. National requirements applied to blood components in regard to traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events apply to blood components when they are used as starting or raw materials in the manufacturing process of medicinal products. Human cells including haematopoietic cells must comply with the principles laid down in national law concerning traceability.</p>	<p>4.7 細胞・組織加工製品及び特定患者用ATMPについてのトレーサビリティの記録書は、MA/CTA又は国ごとの法令に別段の定めがない限り、当該製品の有効期限後30年保存しなければならない。ドナー適合細胞を使用する等の特殊な適用症例向け製品には、そのトレーサビリティを維持するため特に注意を払うこと。医薬品の製造工程で出発原料又は原料物質として血液成分が使用されている場合には、トレーサビリティの要求事項並びに重篤な有害反応及び有害事象の通報に関して、国ごとの要求事項が血液成分に適用される。造血細胞を含めてヒト細胞は、トレーサビリティに関して国ごとの法律に定められた原則に適合しなければならない。</p>
<p>4.8 When xenogeneic cells are used as starting materials for ATMPs, information permitting the identification of the donor animal should be kept for 30 years</p>	<p>4.8 ATMPsの出発原料として異種細胞が使用されている場合には、MA/CTA又は国ごと法令に別段の定めがない限</p>

unless otherwise specified in the MA/CTA or national legislation.	り、ドナー動物の同定に資する情報を30年間保管すること。
<b>CHAPTER 5 PRODUCTION</b>	<b>第5章 製造</b>
<b>General</b>	<b>全般事項</b>
5.1 ATMPs must comply with the applicable national requirements on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products.	5.1 ATMPsは、ヒト用及び動物用の医薬品を介して動物海綿状脳症病原体が伝染するリスクを最小化することに関して適用され得る国ごとの要求事項に適合しなければならない。
Viral safety for gene therapy ATMPs should be ensured by having systems in place that ensure the quality of starting (including cell banks and viral seed stocks) and raw materials through the production process.	遺伝子治療用ATMPsについて、その製造工程を通じて出発原料（セルバンク及びウイルスシードストックを含む）及び原料物質の品質を確保するシステムを整えておくことにより、ウイルス安全性を確保すること。
5.2 The conditions for sample collection, additions and transfers involving replication competent vectors or materials from infected donors should prevent the release of viral/infected material.	5.2 複製能のあるベクター又は感染ドナー由来原料を扱う検体採取、添加及び運搬に条件を定めて、ウイルス／感染物質の放出を防止すること。
5.3 At every stage of processing, materials and products should be protected from microbial and any other contamination. Appropriate contamination control and monitoring strategies should be implemented (refer to Section 3.4 CCS). Particular consideration should be given to the risk of cross-contamination between cell preparations from different donors and, where applicable from donors having different positive serological markers. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.10)	5.3 工程の各段階で、原材料及び製品を微生物その他の汚染から保護すること。適切な汚染管理及びモニタリングのストラテジーを実行すること（3.4項CCS参照）。異なるドナー（該当する場合には、異なる血清学的マーカー陽性のドナー）由来の細胞調製物間の交叉汚染のリスクに特に配慮すること。（PIC/SのGMPガイドラインのパートI 5.10項を読み替えて規定）
5.4 The use of antimicrobials may be necessary to reduce bioburden associated with the procurement of living tissues and cells. However, the use of antimicrobials does not replace the requirement for aseptic manufacturing. When antimicrobials are used, their use should be recorded; they should be removed as soon as possible, unless the presence thereof in the finished product is specifically foreseen in the CTA or MA (e.g. antibiotics that are part of the matrix of the finished product). Additionally, it is important to ensure that antimicrobials do not interfere with any product microbial contamination testing or sterility testing, and that they are not present in the finished product (unless specifically justified in the CTA or MA).	5.4 生体組織及び細胞の採取に関連するバイオバーデンを低減するために、抗菌剤の使用を必要とする場合がある。ただし、抗菌剤の使用は、無菌製造の要求事項に置き換わるものではない。抗菌剤を使用する場合には、その使用を記録すること；抗菌剤が最終製品中に存在することがCTA又はMAに予め具体的に定められていない限り（例：当該最終製品を形成する一部である抗生物質）、使用された抗菌剤を可能な限り速やかに除去すること。加えて、抗菌剤が製品の微生物汚染試験又は無菌試験に干渉せず、かつ抗菌剤が最終製品中に存在しないことを確保することが重要である（CTA又はMAに具体的に妥当性が示されている場合を除く）。



<p>5.5 Labels applied to containers, equipment or premises should be clear, well defined and in the manufacturer's agreed format. Care should be taken in the preparation, printing, storage and application of labels, including any specific text for patient-specific or autologous product. For products containing cells derived from human cells or tissue, donor's labels should contain all relevant information that is needed to provide full traceability. In the case of autologous products, the unique patient identifier and the statement "for autologous use only" should be indicated on the outer packaging or, where there is no outer packaging, on the immediate packaging or as otherwise specified in national law.</p>	<p>5.5 容器、装置又は建物に適用する表示は、明瞭であり、詳細に規定され、製造業者が合意したフォーマットであること。</p> <p>ラベル（特定患者専用又は自家移植用の製品についての特記事項を含む）の作成、印刷、貯蔵及び適用には、注意を払うこと。ヒトの細胞又は組織に由来する細胞を含む製品については、完全なトレーサビリティを提供するため必要な全ての関連情報が、ドナーの表示に含まれていること。自家移植用製品の場合においては、当該特定患者の識別情報及び「自家移植専用」の記載を、製品の外装に表示する、若しくは（外装がない場合）直接の包装に表示する、又は国ごとの法律に定められた表示方法とすること * 訳注。</p> <p>（* 訳注：日本では、医薬品医療機器法第 65 条の 2 第 10 号の規定による直接の容器等への記載事項（医薬品医療機器法施行規則第 228 条の 4 第 3 号）、第 68 条の 2 の 5 の規定による表示等が定められている。）</p>
<p>Alternative approaches/measures are permitted as long as the risk of erroneous administration of the product is adequately mitigated. For investigational ATMP that are blinded, the requirement to state "autologous use" can be substituted by a barcode or an alternative equivalent mechanism that ensures blinding while maintaining patient safety. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.13)</p>	<p>製品の誤投与のリスクが十分に軽減されていれば、代替の方法／措置が認められる。盲検化されている治験用 ATMP については、「自家移植用」と記載する要求事項は、バーコード又は患者の安全性を維持しつつ盲検性を確保する他の同等の仕組みで代替することができる。（PIC/S の GMP ガイドラインのパート I 5.13 項を読み替えて規定）。</p>
<p>5.6 When setting up a programme for primary and secondary packaging operations, particular attention should be given to minimising the risk of cross-contamination, mix-ups or substitutions. Sterility and/or low bioburden requirements should be adhered to and segregation strategies should be applied. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.49)</p>	<p>5.6 一次包装及び二次包装の作業プログラムを設定する際には、交叉汚染、混同及び取違いのリスクを最小化するよう特に注意を払うこと。無菌性及び／又は低バイオバーデンの要求事項を遵守するとともに、隔離ストラテジーを適用すること。（PIC/S の GMP ガイドラインのパート I 5.49 項を読み替えて規定）。</p>
<p>5.7 If closed systems are used for the production of ATMPs, checks should be carried out to ensure that all pieces of the equipment are connected in a correct manner to assure the closed state. Special attention should be given to apply these tests to automated systems. If feasible and based on QRM principles, for example considering testing carried out by vendors, the integrity of single use systems should be verified at adequate</p>	<p>5.7 ATMPs の製造に閉鎖システムを用いるならば、その設備が全て正しく接続されており、閉鎖状態が保証されている旨を確保するようチェックすること。自動化されたシステムに対するそれらの試験には、特に注意を払うこと。実施可能であれば QRM の原則に基づいて（例えば、供給業者によって実行された試験を検討して）、単回使用システムの完全性を、使う前及び場合により使ってから適切な頻度で、検証すること（自動的</p>

<p>frequency prior to use and potentially post use, possibly automatically. The integrity of reused equipment should be verified before use after cleaning and sterilisation.</p>	<p>も可)。再使用設備の完全性は、清浄化及び滅菌の後、使用前に検証すること。</p>
<p>5.8 A system is no longer considered closed when materials are added or withdrawn without aseptic techniques (e.g. without use of sterile connectors or filters aseptically connected).</p>	<p>5.8 無菌技術を用いずに（例：無菌コネクタ又は無菌的に接続されたフィルタなしに）原材料が出し入れされる場合には、閉鎖システムと見されない。</p>
<p>5.9 Where chromatography equipment is used, a suitable control strategy for matrices, the housings and associated equipment (adapted to the risks) should be implemented when used in campaign manufacture and in multi-product environments. The re-use of the same matrix at different stages of processing is discouraged due to risk of carryover contamination. Any such re-usage should be supported by appropriate validation data. Acceptance criteria, operating conditions, regeneration methods, life span, and sanitization or sterilisation methods of chromatography columns should be defined.</p>	<p>5.9 クロマトグラフ設備をキャンペーン製造に使用するとき、及び複数製品を製造する環境下で使用するときは、マトリックス、ハウジング及び関連設備（そのリスクに応じて）に適切な管理戦略を実行すること。キャリアオーバー汚染のリスクがあることから、加工の別段階で同じマトリックスを再使用することは推奨されない。再使用は、適切なバリデーションデータによって裏付けられること。クロマトグラフカラムの許容判定基準、操作条件、再生方法、耐用期間、及び消毒又は滅菌の方法を規定すること。</p>
<p>5.10 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.</p>	<p>5.10 凍結保存段階での特定の要求事項（例：凍結又は融解中の温度変化の速度）には、細心の注意を払うこと。貯蔵チャンバーの種類、出納プロセスは、交叉汚染のリスクを最小化し、当該製品の品質を保持し、間違いなく検索できること。血清学的マーカー陽性の製品の安全な取扱い及び貯蔵のため手順書が整っていること。</p>
<p>5.11 The suitability of selected packaging material should be considered. The adhesiveness, durability and legibility of printed text of labels used for containers that are stored at ultra-low temperatures (- 60 °C or lower) should be verified. Additionally, apply a holistic approach to minimize the risk to container closure integrity (CCI) that can occur during storage at ultra-low temperatures. Evidence-based data should be generated to support the selection of the appropriate primary packaging components and</p>	<p>5.11 選定された包装材料の適切性を検討すること。超低温（-60℃以下）で貯蔵する容器に使用されるラベルの粘着性、耐久性、印字の可読性を検証すること。加えて、超低温での貯蔵中に起こり得る容器施栓の完全性（CCI）に対するリスクを最小化するために、全体的なアプローチを適用する。根拠のあるデータを示して、適切な一次包装部材の選定及び容器／施栓の閉塞プロセスの適格性を裏付けること。</p>

qualification of the container/closure sealing process.	
<b>Prevention of Cross-contamination in Production</b>	<b>製造における交叉汚染の防止</b>
5.12 An evidence-based QRM process should be used to assess and control the cross contamination risks presented by the products manufactured. Factors to take in account include:	5.12 根拠に基づくQRMプロセスを用いて、製造する製品の交叉汚染リスクを評価し、管理すること。考慮に入れる要素には、以下が含まれる：
(a) vectors used and the risk of occurrence of replication competent virus (including different level of risk derived from the use of replication limited, replication defective, conditional replication and replication incompetent vectors),	(a) 使用したベクター、及び複製能を有するウイルスの発生のリスク（複製能が制限されたベクター、複製不全のベクター、特定条件下で複製能を有するベクター及び複製能がないベクターの使用に由来する種々のリスクを含む）
(b) facility/equipment design and use,	(b) 施設／設備の設計及び使用
(c) personnel and material flow,	(c) 人員及び原材料の動線
(d) microbiological and other adventitious agent controls,	(d) 微生物学的その他の外来性因子の管理
(e) characteristics of the starting materials/active substance and raw materials,	(e) 出発原料／原薬及び原料物質の特性
(f) process characteristics,	(f) 工程特性
(g) clean room conditions,	(g) クリーンルームの条件
(h) cleaning processes, and	(h) 清浄化プロセス
(i) analytical capabilities relative to the relevant limits established from the evaluation of the products.	(i) 当該製品の評価から定めた適切な限度値に応じた分析能力
The outcome of the QRM process should be the basis for determining the process workflow and necessity for and extent to which premises and equipment should be dedicated or single use systems should be used for a particular product. This may include dedicating specific product contact parts or dedication of the entire manufacturing facility. It may be acceptable to confine manufacturing activities to a segregated, self-contained production area within a multiproduct facility, where justified. Results should be reviewed jointly with the CCS. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.20)	QRMプロセスの結果に基づいて、当該プロセスのワークフロー及び特定の1製品に建物及び設備を専用化する又は単回使用システムを用いる必要性及び範囲を確定させること。特定の製品に接触する部位を専用化する、又は製造施設全体を専用することも含まれ得る。その妥当性を示すことができれば、複数製品を扱う施設内において、隔離された封じ込め区域に製造活動を限定することも許容され得る。結果は、CCSと併せて照査すること（PIC/SのGMPガイドラインのパートI 5.20項を読み替えて規定）。
5.13 The methods used for sterilisation, disinfection, virus removal or inactivation should be validated. In cases where a virus inactivation or removal process is performed during manufacture, measures to avoid the risk of recontamination should be taken. (refer to Section 5.19(a))	5.13 滅菌、消毒、ウイルスの除去又は不活化に用いる方法は、バリデートすること。製造中にウイルスの不活化又は除去のプロセスを実施する場合には、再汚染のリスクを回避する措置を講じること。（5.19項（a）参照）
5.14 An emergency plan for dealing with accidental release of viable organisms	5.14 生存可能な生物の不慮の流出への対処のための緊急時の計画が整っているこ

<p>should be in place. This should address methods and procedures for containment, protection of operators, cleaning, decontamination and safe return to use. Accidental spillages, especially of live organisms, must be dealt with quickly and safely. Decontamination measures should be available for each organism or groups of related organisms in in line with the QRM process. Decontamination measures should be validated for effectiveness.</p>	<p>と。それにより、封じ込め、作業者の防護、清浄化、除染及び使用への安全な復旧の方法及び手順を示すこと。不慮の漏出（特に生体の漏出）に迅速かつ安全に対処しなければならない。各生物又は関連する生物群に対して、QRMプロセスに沿って、除染措置を講じられるようにしておくこと。除染措置は、その有効性についてバリデートしておくこと。</p>
<p>5.15 If obviously contaminated, such as by spills or aerosols, or if a potential hazardous organism is involved, production and control materials, including paperwork, must be adequately disinfected, or the information transferred out by other means. An assessment of the impact on the immediate products and any others in the affected area should also be made.</p>	<p>5.15 漏出又はエアロゾル等によって明らかに汚染されている又は危険のおそれがある生物が関わっているならば、製造及び管理に関する資料（書類を含む）を適切に消毒し又は当該情報を他の手段で転送しなければならない。その影響を受けた区域内の直接の製品その他へのインパクトの評価も行うこと。</p>
<p>5.16 The risks of cross-contamination should be assessed having regard to the characteristics of the product (e.g. biological characteristics of the starting materials, possibility to withstand purification techniques) and manufacturing process (e.g. the use of processes that provide extraneous microbial contaminants the opportunity to grow). For ATMPs that cannot be sterilised, any open processing (e.g. filling) must be conducted aseptically to minimise the introduction of contaminants.</p>	<p>5.16 交叉汚染のリスクは、その製品の特性（例：その出発原料の生物学的特性、精製技術に耐える可能性）及び製造工程の特性（例：外来性微生物汚染物質を増殖させ得るプロセスを用いている場合）を考慮して評価すること。滅菌することができないATMPsについては、開放状態での加工（例：充填）を無菌的に行って汚染物質の端緒を最小化しなければならない。</p>
<p>5.17 In all manufacturing steps that may lead to unwanted formation of aerosols (e.g. centrifugation, working under vacuum, homogenisation, and sonication) appropriate mitigation measures should be implemented to avoid cross-contamination. Special precautions should be taken when working with infectious materials.</p>	<p>5.17 望ましくないエアロゾルを形成し得る全ての製造ステップ（例：遠心分離、減圧下での作業、ホモジナイズ処理、及び超音波処理）では、適切な軽減措置を実施して交叉汚染を避けること。感染性物質を取り扱う際には、特別な注意事項を講じること。</p>
<p>5.18 Measures to prevent cross-contamination appropriate to the risks identified should be put in place. Measures that can be considered to prevent cross-contamination include, among others:</p>	<p>5.18 特定されたりリスクに対して適切な交叉汚染防止措置を整えておくこと。交叉汚染を防止するため検討し得る措置には、とりわけ以下が含まれる：</p>
<p>(a) segregated premises,</p>	<p>(a) 隔離された建物</p>

<p>(b) dedicating the entire manufacturing facility or a self-contained production area on a campaign basis (separation in time) followed by a cleaning process of validated effectiveness,</p>	<p>(b) キャンペーン製造ごとに、有効性がバリデートされた清浄化プロセスを経た上で、製造施設全体又は封じ込め製造区域を専用化(時間による専用化)する。</p>
<p>(c) adequate cleaning procedures:</p>	<p>(c) 適切な清浄化手順：</p>
<p>i. the cleaning procedure (technique, number of sanitation steps, etc.) should be adapted to the specific characteristics of the product and of the manufacturing process;</p>	<p>i. 清浄化手順(技術、消毒ステップの数等)は、当該製品及びその製造工程の具体的な特性に適合させること。</p>
<p>ii. a risk-assessment should be used to determine the cleaning and decontamination procedures that are necessary, including the frequency thereof;</p>	<p>ii. リスクアセスメントを用いて、必要な清浄化及び除染の手順(その頻度を含む。)を決定すること。</p>
<p>iii. as a minimum, there should be appropriate cleaning and decontamination between each batch; and</p>	<p>iii. 最低限、各バッチ間で適切な清浄化及び除染を行うこと。</p>
<p>iv. all cleaning and decontamination procedures should be validated.</p>	<p>iv. 全ての清浄化及び除染の手順をバリデートすること。</p>
<p>(d) use of “closed systems” for processing and for material or product transfer between individual processing equipment,</p>	<p>(d) 加工に、及び原材料又は製品の個々の加工設備間の移動に「閉鎖システム」を用いる。</p>
<p>(e) use of air locks and pressure cascade to confine potential airborne contaminant within a specified area,</p>	<p>(e) 潜在的な空中汚染物質を特定区域内に封じ込めるよう、エアロック及び気圧カスケードを用いる。</p>
<p>(f) utilisation of single use systems,</p>	<p>(f) 単回使用システムを利用する。</p>
<p>(g) other suitable organisational measures, such as the:</p>	<p>(g) その他、以下のような適切な組織的措置：</p>
<p>i. dedication of certain parts of equipment (e.g. filters) to a given type of product with a specific risk profile;</p>	<p>i. 設備の所定の部品(例：フィルタ類)を、特定のリスクプロファイルを有する種類の製品に専用化する。</p>
<p>ii. keeping specific protective clothing inside areas where products with high-risk of contamination are processed;</p>	<p>ii. 汚染のリスクが高い製品を扱う区域内において、常に所定の保護衣を着用する。</p>
<p>iii. implementing adequate measures to handling waste, contaminated rinsing water and soiled gowning; and</p>	<p>iii. 廃棄物処理、汚染洗浄水及び汚れた着衣に対する適切な措置を実施する。</p>
<p>iv. imposing restrictions on the movement of personnel.</p>	<p>iv. 人員の移動を制限する。</p>
<p>(Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.21)</p>	<p>(PIC/SのGMPガイドラインのパートI 5.21項を読み替えて規定)</p>
<p><b>Validation</b></p>	<p><b>バリデーション</b></p>
<p>5.19 During process validation potential limited availability of quantities of tissue/cells has to be taken into account. A strategy on gaining maximum process knowledge has to be implemented.</p>	<p>5.19 プロセスバリデーションでは、限られた組織／細胞の量しか利用できない可能性を考慮に入れなければならない。最大限の工程知識を得ることに関するストラテジーを実行しなければならない。</p>

<p>Validation studies should be conducted in accordance with defined procedures. Results and conclusions should be recorded, in particular:</p>	<p>バリデーションは、所定の手順に従い実施すること。特に以下に留意して、結果及び結論を記録すること：</p>
<p>(a) ATMPs manufactured for exploratory, early phase clinical trials (phase I and phase I/II), are expected to be validated proportionately with the knowledge and the risk associated with the respective phase. All aseptic and sterilisation processes as well as virus inactivation or removal for investigational and authorised ATMPs are expected to be validated. The effectiveness of disinfection methods should be proven. For all phases, the principles as outlined in Annex 13 should be applied.</p>	<p>(a) 探索的な初期のフェーズの臨床試験（第 I 相及び第 I / II 相）用に製造される ATMPs は、各フェーズに関連する知識及びリスクに比例してバリデートすることが求められる。治験用及び認可された ATMPs について、無菌及び滅菌並びにウイルスの不活化又は除去の全てのプロセスは、バリデートすることが求められる。消毒方法の有効性を証明すること。全てのフェーズについて、アネックス 13 に概説した原則を適用すること。</p>
<p>(b) For all aseptic processes, aseptic process simulations should be performed as part of initial validation and repeated thereafter every six months in line with Annex 1. In the case of infrequent production (i.e. if the interval between the production of two batches is more than six months but less than a year), it is acceptable that the process simulation test is done prior to manufacturing of the next batch. This is provided that, the results of the process simulation test are available prior to the starting of production. Any deviation from this approach needs to be thoroughly justified by QRM principles considering all aspects of product nature, product quality and patient safety.</p>	<p>(b) 全ての無菌プロセスについて、無菌プロセスシミュレーションを初期バリデーションの一環として実施し、その後アネックス 1 に準拠して 6 ヶ月ごとに繰り返し実施すること。製造の頻度が低い場合には（すなわち、2 バッチの製造の間隔が 6 ヶ月以上 1 年未満ならば）、次のバッチの製造より前にプロセスシミュレーションが済んでいれば許容される。ただし、そのプロセスシミュレーション試験の結果が、製造を開始する前に利用可能であることが条件となる。このアプローチから逸脱する場合は、製品の性質、製品品質及び患者の安全性のあらゆる側面を考慮して、QRM の原則により完全に妥当性を示す必要がある。</p>
<p>(c) If the ATMP is not produced on a routine basis (i.e. over a year), the aseptic process simulation should be conducted at least in triplicate prior to the start of manufacturing, involving all relevant operators. QRM principles should be applied in accordance with Annex 1. Any deviation from this approach needs to be thoroughly justified by QRM principles considering all aspects of product nature, product quality and patient safety.</p>	<p>(c) その ATMP が定期的に製造されない（すなわち、1 年以上製造されない）ならば、製造を開始する前に少なくとも 3 回、関連する作業員全員が参加して、無菌プロセスシミュレーションを実施すること。アネックス 1 に従って、QRM の原則を適用すること。このアプローチからのいなか逸脱も、製品の性質、製品品質及び患者の安全性のあらゆる側面を考慮して、QRM の原則により完全に妥当性を示す必要がある。</p>
<p>(d) The use of surrogate material during process validation may be acceptable when there is shortage of the starting materials (e.g. autologous ATMPs,</p>	<p>(d) 出発原料が不足する場合（例：自家移植用 ATMPs、ドナー適合させる同種移植、同種移植用で MCB に細胞の拡大がない場合）には、プロセスバリデ</p>

<p>allogeneic in a matched-donor scenario, allogeneic where there is no expansion of cells to MCB). The representativeness of surrogate starting material should be evaluated, including - for example - donor age, use of materials from healthy donors, anatomical source (e.g. femur vs. iliac crest) or other different characteristics (e.g. use of representative cell-types or use of cells at a higher passage number than that foreseen in the product specifications).</p>	<p>ーションで代替原料を使用することが許容され得る。例えば、ドナーの年齢、健康ドナー由来原料の使用、解剖学的な基源（例：大腿骨、腸骨稜）又は他の種々の特性（例：代表的な細胞型の使用、又は予め製品規格に定められているより継代数が多い細胞の使用）を含めて、代替出発原料の代替性を評価すること。</p>
<p>(e) Where possible, consideration should be given to complementing the use of surrogate materials with samples from the actual starting materials for key aspects of the manufacturing process. For instance, in the case of an ATMP based on modification of autologous cells to treat a genetic disorder, process validation using the autologous cells (affected by the condition) may be limited to those parts of the process that focus on the genetic modification itself. Other aspects could be validated using a representative surrogate cell type.</p>	<p>(e) 製造工程の重要部分については、実際の出発原料から得られたサンプルで代替原料の使用を補完することを、なるべく考慮すること。例えば、遺伝性疾患を治療するため自家細胞の改変によって造られるATMPの場合において、自家細胞（その症状の影響を受けている）を使用するプロセスバリデーションは、当該プロセスのうち当該遺伝子改変自体に焦点を当てる一部に限定され得る。その他の部分は、代表的な代替細胞型を使用してバリデートし得るであろう。</p>
<p>(Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.23)</p>	<p>（PIC/SのGMPガイドラインのパートI 5.23項を読み替えて規定）</p>
<p><b>Control of different types of materials including ATMP Active Substances</b></p>	<p><b>種々の原材料（ATMP原薬を含む）の管理</b></p>
<p>5.20 For the approval and maintenance of suppliers of materials, the following is required:</p>	<p>5.20 原材料の供給業者の承認・維持管理に際しては、以下が求められる：</p>
<p><u>ATMP Active substances</u> The supply chain traceability should be established. Associated risks, from active substance starting materials to the finished medicinal product, should be formally assessed and periodically verified. Appropriate measures should be put in place to reduce risks to the quality of the active substance. The supply chain and traceability records for each active substance should be available and be retained by the manufacturer of the ATMP.</p>	<p><u>ATMP原薬</u> サプライチェーンのトレーサビリティを確立すること。原薬の出発原料から医薬品の最終製品に至るまで、関連するリスクを正式な手続きで評価し、定期的に検証すること。適切な措置を導入して、原薬の品質に対するリスクを低減させること。  各原薬のサプライチェーン及びトレーサビリティの記録は、当該ATMPの製造業者が保存し、利用可能とすること。</p>
<p><u>Raw materials and process aids</u> Prior to setting up the manufacturing process and whenever a change of the respective material is implemented, a QRM process should assess the risk of</p>	<p><u>原料物質及び加工助剤</u> 製造工程を設定する前に、及び各原材料の変更を実施する都度に、QRMプロセスによって、関連する原材料からの汚染のリスク、並びに製造工程全体及び出来</p>

<p>contamination from the relevant materials as well as their influence on the entire manufacturing process and the resulting product. Appropriate measures should be put in place to reduce risks to the quality of the materials.</p>	<p>てくる製品への影響を評価すること。適切な措置を導入して、原材料の品質に対するリスクを低減させること。</p>
<p><u>Material directly in contact with the ATMP during manufacture and storage</u> All materials that come in direct contact with the ATMP should be of appropriate quality. The risk of microbiological contamination should be assessed especially for single use systems.</p>	<p><u>製造及び貯蔵中に A T M P と直接接触する物資</u> A T M P と直接接触することとなる物資全てが、適切な品質であること。特に単回使用システムについては、微生物汚染のリスクを評価すること。</p>
<p>(Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.29)</p>	<p>( P I C / S の G M P ガイドラインのパート I 5.29 項を読み替えて規定)</p>
<p>5.21 Only materials that have been released by the Quality Unit and that are within their expiration or retest date should be used. Where the results of necessary tests are not available, it may be permissible to process materials before the results of the tests are available, the risk of using a potentially failed material and its potential impact on other batches should be clearly described and assessed under the principles of QRM. In such cases, release of a finished product is conditional on satisfactory results of these tests. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.34)</p>	<p>5.21 品質部門で合格判定された、その使用期限内又はリテスト日以内の原材料のみを使用すること。必要な試験の結果が得られない場合には、当該試験の結果が得られる前に原材料を加工することが認められ得るが、不適合の可能性がある原材料を使用するリスク及び他のバッチにインパクトを与える可能性を、QRMの原則の下で明確化し、評価すること。そのような場合においては、最終製品の出荷判定は、当該試験の結果が適であることを条件する。( P I C / S の G M P ガイドラインのパート I 5.34 項を読み替えて規定)。</p>
<p>5.22 A regular qualification of the vendors (e.g. manufacturers and distributors) of all materials to confirm that they comply with the relevant GMP requirements should be performed. Whether an on-site audit needs to be performed at a manufacturer's or distributor's premises should be defined based on QRM principles. Generally, audits need to be performed at vendors of all materials defined as critical for the manufacturing process according to its product risk profile (PRP). Refer to provisions detailed in Chapter 7 as modified by this annex.</p>	<p>5.22 原材料全てについて供給業者(例:製造業者及び配送業者)が関連するGMP要求事項に適合していることを確認するため、定期的な適格性評価を実施すること。製造業者又は配送業者の施設で現地監査を実施する必要があるかどうかは、QRMの原則に基づいて定めること。一般的に、その製品リスクプロファイル(PRP)に従って、製造工程に影響大とされた全ての原材料の供給業者に監査を実施する必要がある。詳細は、本アネックスの第7章の修正条項を参照。</p>
<p>5.23 Application of QRM principles to the total supply chain is a critical part of the process to understand the risks to material quality. The principles of quality by design (QbD) as described in ICH Q8 Guideline on Pharmaceutical Development could be applied:</p>	<p>5.23 そのサプライチェーン全体にQRMの原則を適用することは、原材料の品質に対するリスクを理解する過程の重要部分である。製剤開発に関するICHのQ8ガイドラインに記述されているクオリティ・バイ・デザイン(QbD)の原則を適用し得る。</p>



<p>(a) The MAH should define what constitutes ATMP active substances, starting materials, raw materials and other materials such as single use systems, primary packaging materials and any other materials in direct contact with the product during manufacture by means of Product Risk Profiles (PRP). The PRP should be used to justify the levels of control that apply to individual materials.</p>	<p>(a) MAHは、製品リスクプロファイル（以下「PRP」）によって、ATMP原薬、出発原料、原料物質その他の物資（単回使用システム、一次包装材料及び製造中に製品と直接接触するその他のもの等）が何で構成されているか規定すること。PRPを用いて、個々の原材料に適用される管理のレベルの妥当性を示すこと。</p>
<p>(b) Establish the Quality Target Product Profile (QTPP) and define the Critical Quality Attributes (CQA) and the Critical Process Parameters (CPP) for the ATMP to establish PRP appropriately.</p>	<p>(b) 目標製品品質プロファイル（以下「QTPP」）を定め、ATMPの重要品質特性（以下「CQA」）及び重要工程パラメータ（以下「CPP」）を規定して、PRPを適切に定めること。</p>
<p>(c) For each material used, identify the risks presented to the quality, safety and function from its source through to its incorporation in the finished product dosage form. Areas for consideration should include, but are not limited to:</p>	<p>(c) 使用する各原材料について、その供給元から最終製品の剤形となるまで、その品質、安全性及び機能に及ぼすリスクを特定すること。考慮すべき領域に以下が含まれるが、これらに限定されない。:</p>
<p>i. transmissible spongiform encephalopathy;</p>	<p>i. 伝達性海綿状脳症</p>
<p>ii. potential for viral contamination;</p>	<p>ii. ウイルス汚染のおそれ</p>
<p>iii. potential for microbiological or endotoxin/pyrogen contamination;</p>	<p>iii. 微生物又はエンドトキシン／発熱性物質による汚染のおそれ</p>
<p>iv. potential, in general, for any impurity originating from the raw materials, or generated as part of the process and carried over;</p>	<p>iv. 一般に、原料物質に由来する不純物のおそれ、又はその加工の過程で生じた不純物をキャリアオーバーするおそれ</p>
<p>v. sterility assurance for materials claimed to be sterile;</p>	<p>v. 無菌である旨が標榜されている原材料についての無菌性保証</p>
<p>vi. potential for any impurities carried over from other processes, in absence of dedicated equipment and/or facilities;</p>	<p>vi. 専用の設備及び／又は施設がない場合において、他の加工から不純物をキャリアオーバーするおそれ</p>
<p>vii. environmental control and storage/transportation conditions including cold chain management; if appropriate and</p>	<p>vii. （該当する場合）コールドチェーン管理を含めて、環境管理及び貯蔵／運搬の条件</p>
<p>viii. stability.</p>	<p>viii. 安定性</p>
<p>(d) With respect to the use and function of each material, consider the following:</p>	<p>(d) 各原材料の用途及び機能に関して、以下を考慮すること:</p>
<p>i. pharmaceutical form and use of the medicinal product containing the material;</p>	<p>i. 当該原材料を含有する医薬品の剤形及び用途</p>
<p>ii. function of the material in the formulation, and for gene therapy products the impact on the gene expression of that material;</p>	<p>ii. 製剤中での当該原材料の機能、及び遺伝子治療製品については、その原材料の遺伝子発現へのインパクト</p>

<p>iii. degree of which the function of the final product is dependent from the material assessed and how likely it is to be controlled further into the manufacturing process (i.e. if the gene sequence is wrong how easily can this be detected and corrected or if the product is contaminated how likely can this be detected or corrected later in the manufacturing process);</p>	<p>iii. 評価された原材料に最終製品の機能が依拠する度合い、及びそれが更に製造工程でどの程度管理され得るか(すなわち、遺伝子配列が間違ってもそれをどの程度容易に検出して是正し得るか、又は製品が汚染されていても後の製造工程でそれをどの程度検出し、若しくは是正し得るか)</p>
<p>iv. time of preparation of the material in respect to the time of administration of the final product;</p>	<p>iv. 最終製品を投与する時刻に鑑みて、当該原材料を調製する時刻</p>
<p>v. quantity of material with particular reference to the implication of small final product batch sizes (e.g. 5-50 mg);</p>	<p>v. 最終製品の小さなバッチサイズ(例: 5~50mg)が意味することを特に参照して、原材料の分量</p>
<p>vi. any known quality defects/fraudulent adulterations, both globally and at a local company level related to the material;</p>	<p>vi. 当該原材料に関連して世界的に及び現地企業のレベルで知られている、品質欠陥/不正な不純物混入</p>
<p>vii. known or potential impact on the CQA and CPP of the ATMP; and</p>	<p>vii. 当該ATMPのCQA及びCPPへの、既知の又は潜在的なインパクト</p>
<p>viii. other factors as identified or known to be relevant to assuring patient safety.</p>	<p>viii. 患者の安全性を確保することにつながるものが特定され、又は知られている他の要素</p>
<p>(e) Document the risk profile as low, medium, or high based on the above assessment and use this outcome to determine the PRP. On this basis, the MAH should establish and document the elements of PIC/S GMP that are needed to be in place in order to control and maintain the QTPP.</p>	<p>(e) 上記評価に基づいてリスクプロファイルを低、中、高として文書化し、その結果を用いてPRPを決定すること。これに基づき、MAHは、QTPPを管理し維持するため整えておく必要があるPIC/SのGMPガイドラインの内容を確立し文書化すること。</p>
<p>(f) Once the PRP and the appropriate GMP have been defined, ongoing risk review should be performed through mechanisms such as:</p>	<p>(f) PRP及び適切なGMPを定めたら、以下のようなメカニズムで継続的なリスク照査を実施すること:</p>
<p>i. number of defects connected to batches of respective material received;</p>	<p>i. 受領した各原材料のバッチに紐づく欠陥の件数</p>
<p>ii. type/severity of such defects;</p>	<p>ii. そうした欠陥の種類/重大性</p>
<p>iii. monitoring and trend analysis of material quality;</p>	<p>iii. 原材料品質のモニタリング及び傾向分析</p>
<p>iv. observation of trends in drug product quality attributes; this will depend on the nature and role of material; and</p>	<p>iv. 製剤の品質特性における傾向の所見(これは原材料の性質及び役割によって異なる)</p>
<p>v. observed organisational, procedural or technical/process changes at the material manufacturer.</p>	<p>v. 当該原材料の製造業者における組織上の、手続き上の、又は技術上の/プロセス上の変更。</p>

<p>(g) Incorporate the PRP into the CTA or MA as applicable.</p>	<p>(g) P R P を、適宜 C T A 又は M A に盛り込むこと。</p>
<p>(h) The QTPP, once approved in the production process by the Competent Authority, should guide the manufacturer through what controls are important and expected and which can be exempted. The manufacturer should have a control strategy established that justifies the level of testing performed for incoming starting materials.</p>	<p>(h) Q T P P は、製造工程に当局による承認を受けた上で、どのような管理が重要であり求められるか、及びどれが免除され得るかを製造業者に示すものとなる。製造業者は、入荷した出発原料について実施する試験のレベルの妥当性を示す管理ストラテジーを確立すること。</p>
<p>5.24 Particular attention should be paid to avoiding contamination and to minimising the variability of the materials. Specifications related to the product (such as those in pharmacopoeial monographs, CTA, or MA), will dictate whether and to what stage substances and materials can have a defined level of bioburden or need to be sterile.</p>	<p>5.24 汚染を回避し、原材料の変動性を最小化するよう特に注意を払うこと。当該製品に関連する規格(薬局方の医薬品各条、C T A 又は M A 等の規格)は、どの段階の成分物質及び原材料にバイオバーデンレベルを規定し得るかどうか又は無菌である必要があるかどうかを示す。</p>
<p>5.25 For products where final sterilisation is not possible and the ability to remove microbial by-products is limited, the controls required for the quality of materials and on the aseptic manufacturing process assume greater importance. Where a CTA or MA provides for an allowable type and level of bioburden, for example at the ATMP active substance stage, the control strategy should address the means by which this is maintained within the specified limits.</p>	<p>5.25 最終滅菌ができず、微生物の副生成物を除去する能力に限られる製品では、原材料の品質に要求される管理及び無菌的な製造工程に関する管理が一層重要と考えられる。(例えば、A T M P 原薬の段階における)許容可能なバイオバーデンの種類及びレベルが C T A 又は M A で規定されている場合には、その管理ストラテジーは、所定の限度値内に維持されるようにする方策を対処すること。</p>
<p>5.26 The selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of starting materials, raw materials and materials that come in direct contact with the products during manufacture and storage (e.g. single use systems) together with their purchase and acceptance should be documented as part of the pharmaceutical quality system. The level of oversight should be proportionate to the risks posed by the individual materials taking account of their source, manufacturing process, supply chain complexity and the final use to which the material is put in the ATMP. The supporting evidence for each supplier / material approval should be maintained. Personnel involved in these activities should have a current knowledge of the suppliers, the supply chain and the</p>	<p>5.26 出発原料、原料物質並びに製造及び貯蔵中に製品と直接接触することとなる物資(例:単回使用システム)の供給業者の選択、適格性評価、承認及び維持管理について、それらの購入及び受入とともに、医薬品品質システムの一部として文書化すること。その供給元、製造工程、サプライチェーンの複雑性及び当該原材料が A T M P に使用される最終的な用途を考慮して、個々の原材料に存在するリスクに応じた監督レベルとすること。各供給業者・原材料の承認の裏付け資料を保管すること。それら作業に従事する人員は、供給業者、サプライチェーン及び関連する潜在リスクに関する最新の情報を有すること。それら原材料は、なるべく、その製造業者又は製造業者が承認した供給業者から直接購入すること。(P</p>

<p>associated risks involved. Where possible, these materials should be purchased directly from the manufacturer or a manufacturer approved supplier. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.27)</p>	<p>I C / S の G M P ガイドラインのパート I 5.27 項を読み替えて規定)。</p>
<p>5.27 For starting material of human origin, the agreement between the ATMP manufacturer (or, as appropriate, the MAH) and the supplier (including blood and tissue establishments) should contain clear provisions about the transfer of information. In particular, this should include test results performed by the supplier, traceability data, and transmission of health donor information that may become available after the supply that may have an impact on the quality or safety of the ATMPs manufactured. National laws that are required as part of the donation and procurement of human blood and blood components, haematopoietic progenitor cells, human tissues and cells for manufacturing purposes need to be adhered to. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.28)</p>	<p>5.27 ヒト由来の出発原料については、当該 A T M P の製造業者（又は、適切な場合には M A H）と当該供給業者（血液及び組織の提供施設を含む）の間での取決めに、情報の伝達に関する明確な規定を含めること。特に、当該供給業者が実施した試験の結果、トレーサビリティデータ、及びドナーの健康情報が含まれること。その供給後にドナーの健康情報が入手されてきて、製造された A T M P s の品質又は安全性にインパクトを与えることがあり得る。製造目的のヒト血液及び血液成分、造血前駆細胞、ヒト組織及び細胞の提供及び採取の一環として必要とされている国ごとの法律を遵守する必要がある。（P I C / S の G M P ガイドラインのパート I 5.28 項を読み替えて規定）。</p>
<p>5.28 The quality requirements established by the manufacturer in the MA or CTA for materials classified as critical during QRM process (according to PRP profile) should be discussed and agreed with the suppliers during the product life cycle. Appropriate aspects of the production, testing and control, including handling, labelling, packaging and distribution requirements, complaints, recalls and rejection procedures should be documented in a formal quality agreement. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.28)</p>	<p>5.28 Q R M プロセス（P R P のプロファイルに従う）において重要なものと分類された原材料について、M A 又は C T A 中に製造業者が定めた品質要件を、当該製品のライフサイクルにわたって供給業者と協議し、合意すること。その製造、試験及び管理に関する適切な事項（取扱い、表示、包装及び配送要件、苦情、回収並びに不合格判定手順を含む）を、正式な品質取決めにおいて文書化すること。（P I C / S の G M P ガイドラインのパート I 5.28 項を読み替えて規定）。</p>
<p><b>Human Blood, Tissues and Cells Used as Starting Materials</b></p>	<p><b>出発原料として使用されるヒト血液、組織及び細胞</b></p>
<p>5.29 The donation, procurement and testing of human blood, tissues and cells used as starting materials for ATMPs should be in accordance with the applicable national law.</p>	<p>5.29 A T M P s の出発原料として使用されるヒト血液、組織及び細胞の提供、採取及び試験が、適用され得る国ごとの法律に従っていること。</p>
<p>(a) The procurement, donation and testing of blood, cells and tissues is regulated in some countries. Such supply sites must hold appropriate approvals from</p>	<p>(a) 国によっては、血液、細胞及び組織の採取、提供及び試験が規制されている。そうした供給施設は、当局から適切な承認を受けていなければならない、供給</p>

<p>the Competent Authority(ies) which should be verified as part of supplier management.</p>	<p>業者管理の一環として検証されていること。</p>
<p>(b) For cell therapies, the maintenance of the aseptic processing from time of procurement of cells through manufacturing and administration back into the patient should be ensured.</p>	<p>(b) 細胞療法用には、細胞の採取から製造を経て患者へ投与して戻すまで、無菌処理が維持されていることを確保すること。</p>
<p>(c) Where such human cells or tissues are imported, they must meet equivalent national standards of quality and safety. The traceability and serious adverse reaction and serious adverse event notification requirements may be set out in national law.</p>	<p>(c) 出発原料として使用されるヒトの細胞又は組織が輸入される場合には、同等の品質及び安全性の基準に適合しなければならない。トレーサビリティ並びに重篤な有害反応及び重篤な有害事象の通報の要求事項が、国ごとの法律に定められている場合がある。</p>
<p>(d) There may be some instances where processing of blood, tissues and cells used as starting materials for ATMPs will be conducted at blood or tissue establishments. This is permissible only if authorised by national law (e.g. the material would be otherwise compromised and processing involves only minimal manipulation).</p>	<p>(d) ATMPs の出発原料として使用される血液、組織及び細胞の処理が、血液又は組織の提供施設で行われることがあり得る。これは、国ごとの法律により認可されている場合のみ許容される（例：そうしないと当該原料が劣化してしまう場合で、かつ処理が最小限の操作のみである場合）。</p>
<p>(e) Blood, tissue and cells are released by the Responsible Person (RP) in the blood or tissue establishment before shipment to the ATMP manufacturer. After that, normal medicinal product starting material controls apply. The test results of all tissues / cells supplied by the tissue establishment should be available to the manufacturer of the medicinal product. Such information must be used to make appropriate material segregation and storage decisions. In cases where manufacturing must be initiated prior to receiving test results from the tissue establishment, tissue and cells may be shipped to the medicinal product manufacturer, provided controls are in place to prevent cross-contamination with tissue and cells that have been released by the RP in the tissue establishment.</p>	<p>(e) 血液、組織及び細胞は、血液又は組織の提供施設の責任者（以下「RP」）によって出荷判定がなされた上で、当該ATMPの製造業者へ発送される。通常の医薬品出発原料の管理は、それ以降に適用される。当該施設によって提供される組織／細胞全ての試験結果が、当該医薬品の製造業者に利用可能であること。そうした情報が、原材料の適切な隔離及び貯蔵を決定するため利用されなければならない。当該施設から試験結果を受理する前に製造を開始せざるを得ない場合においては、組織及び細胞が当該医薬品の製造業者へ発送され得る。ただし、当該施設のRPによって出荷判定された組織及び細胞に交叉汚染を防止するよう管理が整っていること。</p>
<p>(f) A technical agreement clearly defining the responsibilities should be in place between all involved parties (e.g. manufacturers, tissue establishment, Sponsors, MAH).</p>	<p>(f) 全ての当事者（例：製造業者、組織提供施設、治験依頼者、MAH）の間で、責務を明確に規定する技術契約書が整っていること。</p>

<p>(g) The transport of blood, tissues and cells to the manufacturing site must be controlled by a written agreement between the responsible parties. The manufacturing sites should have documentary evidence of adherence to the specified storage and transport conditions.</p>	<p>(g) 製造所への血液、組織及び細胞の運搬を、責任ある関係者間の取決め書によって管理しなければならない。所定の貯蔵及び運搬の条件が遵守されていることを証する書類が製造所にあること。</p>
<p>(h) Continuation of traceability requirements started at tissue establishments through to the recipient(s), and vice versa, including materials in contact with the cells or tissues, should be maintained.</p>	<p>(h) トレーサビリティの要求事項が、出発原料の提供施設に始まりレシピエントまで、また逆にレシピエントに始まり当該提供施設まで、当該細胞又は組織と接触する物資を含めて、途切れることなく維持されていること。</p>
<p><b>Seed Lot and Cell Bank System</b></p>	<p><b>シードロット及びセルバンクシステム</b></p>
<p>5.30 A system of master and working virus seed lots and/or cell banks is recommended if the production of allogeneic ATMP involves cell culture or propagation in embryos and animals. This can prevent the unwanted drift of properties, which might ensue from repeated subcultures or multiple generations.</p>	<p>5.30 同種移植用 A T M P の製造で細胞の培養又は胚及び動物内での増殖が行われるならば、マスター及びワーキングのウイルスシードロット及び／又はセルバンクのシステムが推奨される。それにより、継代培養の繰り返し又は複数の世代に起因する性質上望ましくないばらつきを防止することができる。</p>
<p>5.31 The number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank, the active substance and finished product should be consistent with specifications in the MA or CTA.</p>	<p>5.31 シードロット又はセルバンク、原薬及び最終製品間の継代数（倍加、継代）は、MA 又は C T A の規格と整合していること。</p>
<p>5.32 As part of product lifecycle management, establishment of seed lots and cell banks, including master and working generations, as well as maintenance and storage, should be performed under appropriate GMP conditions. This should include an appropriately controlled environment to protect the seed lot and the cell bank and the personnel handling it. During the establishment of the seed lot and cell bank, no other living or infectious material (e.g. virus, cell lines or cell strains) should be handled simultaneously in the same area or by the same persons. For all stages prior to the establishment of the master seed or cell bank generation, principles of GMP may be applied. For all pre-master bank stages, documentation should be available to support traceability. All issues related to components used during the development with potential impact on product safety</p>	<p>5.32 製品ライフサイクル管理の一環として、シードロット及びセルバンクの確立（マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの世代を含む）は、維持及び貯蔵と同様に、適切な G M P 条件の下で実施すること。この管理には、シードロット及びセルバンク並びにそれを取り扱う人員を保護するため、適切に管理された環境を含めること。シードロット及びセルバンクを確立する際には、他の生体物質又は感染性物質（例：ウイルス、細胞株又は細胞種）を同一の区域内で、又は同一の作業員が同時に取り扱ってはならない。マスターシード又はセルバンクを確立する前の段階全てに、G M P の原則を適用し得る。マスターセルバンク以前の全ての段階については、文書が閲覧可能でトレーサビリティを裏付けること。初期の原料採取及び遺伝子工学的な開発時から、その開発中に使用された成分で製品安全にインパクトを与えるおそれのあるもの（例：生物由来の試薬類）に関連した問題全てを、文書化すること。</p>

<p>(e.g. reagents of biological origin) from initial sourcing and genetic development should be documented.</p>	
<p>5.33 Following the establishment of master and working cell banks and master and working seed lots, quarantine and release procedures should be followed. This should include adequate characterisation and testing for contaminants. Their ongoing suitability for use should be further demonstrated by the consistency of the characteristics and quality of the successive batches of product. Evidence of the stability and recovery of the seeds and banks should be documented and records should be kept in a manner permitting trend evaluation.</p>	<p>5.33 マスターセルバンク及びワーキングセルバンク並びにマスターシードロット及びワーキングシードロットの確立後に、一時留置して使用に供する手順をとること。その間、汚染物質の適切な特性評価及び試験を行うこと。製品の連続するバッチが一貫した特性及び品質であることで、当該シードロット及びバンクが継続的に使用に適していることを詳細に実証すること。当該シード及びバンクの安定性及び回復の根拠を文書化し、変化傾向の評価ができる方法で記録を保管すること。</p>
<p>5.34 Seed lots and cell banks should be stored and used in such a way as to minimise the risks of contamination (e.g. stored in the vapour phase of liquid nitrogen in sealed containers) or alteration. Control measures for the storage of different seeds and/or cells in the same area or equipment should prevent mix-up and take into account the infectious nature of the materials to prevent cross-contamination.</p>	<p>5.34 シードロット及びセルバンクは、汚染又は変質のリスクを最小化するような方法で貯蔵し（例：密封容器内で液体窒素の気相中に貯蔵）、使用すること。同じ区域又は設備内で異なるシード及び／又は細胞を貯蔵するには、混同を防止する管理措置を講じるとともに、当該原材料の感染性を考慮して交叉汚染を防止すること。</p>
<p>5.35 Cell based ATMPs are often generated from a cell stock obtained from limited number of passages. In contrast with the two-tiered system of Master and Working cell banks, the number of production runs from a cell stock is limited by the number of aliquots obtained after expansion and does not cover the entire life cycle of the product. Cell stock changes should be addressed in the MA/CTA and thereby covered by a validation and comparability protocol, as the inter-donor variability may change the product.</p>	<p>5.35 細胞加工 ATMPs は、限られた継代数から得られた細胞ストックから造られることが多い。マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの2階層システムと対照的に、1つの細胞ストックから製造される回数は、増殖後に小分けされた数によって制限され、当該製品のライフサイクル全体をカバーすることはない。ドナー間のばらつきで製品が変化するため、細胞ストックの切り替えは、MA/CTAにおいて対処することとし、それによってバリデーション及び同等性確認手続きが行われること。</p>
<p>5.36 Storage containers should be sealed, clearly labelled and kept at an appropriate temperature. A stock inventory must be kept. The storage temperature and, where used, the liquid nitrogen levels should be continuously monitored. Deviation from set limits and corrective and preventive action taken should be recorded.</p>	<p>5.36 貯蔵容器は密封し、明確に表示し、適切な温度に保つこと。出納記録を保管しなければならない。貯蔵温度（及び液体窒素を使用する場合には、その液量）を、継続的にモニターすること。所定の限度値からの逸脱並びに講じられた是正措置及び予防措置を記録すること。</p>
<p>5.37 It is desirable to split stocks and to store the split stocks at different locations to minimise the risks of total loss.</p>	<p>5.37 分割したストックを異なる場所に貯蔵して、全損失のリスクを最小化することが望ましい。当該保存場所での管理は、</p>

The controls at such locations should provide the assurances outlined in the preceding paragraphs.	前各項に概説した保証を与えるものであること。
5.38 The storage and handling conditions for stocks should be managed according to the same procedures and parameters. Once containers are removed from the seed lot / cell bank management system, the containers should not be returned to stock.	5.38 ストックの貯蔵及び取扱いの条件は、同一の手順及びパラメータに従って管理すること。シードロット／セルバンクの管理システムから一旦外れた容器は、ストックに戻してはならない。
<b>CHAPTER 6 QUALITY CONTROL</b>	<b>第 6 章 品質管理</b>
6.1 In-process controls have a greater importance in ensuring the consistency of the quality of ATMPs 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.	6.1 工程内管理は、ATMPsの品質の均一性を確実にする上で、従来型製品の場合よりも重要性が高い。製造の適切な段階で工程内管理試験を実施して、最終製品の品質に重要な諸条件を管理すること。
<b>General</b>	<b>全般事項</b>
6.2 The head of quality control is responsible for control of ATMP active substances, starting materials, raw materials and other materials such as primary packaging materials and any other material in direct contact with the product during manufacture as well as medical devices that are used in combined ATMPs. Further, the head of quality control is responsible to control the quality of the ATMP throughout all stages of manufacture. In case of autologous products or allogeneic products in a donor-matched scenario, the match between the origin of the starting material and the recipient should be verified.	6.2 品質管理部門の長は、ATMP原薬、出発原料、原料物質その他の物資（一次包装材料及び製造中に製品に直接接触する物資）並びに組合せATMPsに使用される医療機器の管理に責任を有する。更に、品質管理部門の長は、製造の全ての段階を通じて当該ATMPの品質を管理する責任を有する。自家移植用製品又はドナー適合させる同種移植用製品の場合においては、出発原料の由来とレシピエントとの適合を検証すること。
6.3 Samples should be representative of the batch of materials or products from which they are taken. Other samples may also be taken to monitor the worst-case part of a process (e.g. beginning or end of a process). The sampling plan used should be appropriately justified and based on a risk management approach. Certain types of cells (e.g. autologous cells used in ATMPs) may be available in limited quantities and, where allowed in the CTA or MA, a modified testing and sample retention strategy may be developed and documented. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 6.12)	6.3 検体は、それらを採取した原材料又は製品のバッチを代表するものであること。工程のワーストケース部分（例：工程の始め又は終わり）をモニターするため、別の検体を採取してもよい。用いる検体採取計画は、その妥当性を適切に示し、リスクマネジメントのアプローチに基づくこと。ある種の細胞（例：ATMPsに使用される自家細胞）は入手できる量が限られていることがあり、CTA又はMAで許容されている場合には、修正した試験及び検体保存のストラテジーを策定し、文書化することでよい。（PIC/SのGMPガイドラインのパートI 6.12項を読み替えて規定）。



<p>6.4 Sample containers should bear a label indicating the contents, with the batch number, the date of sampling and the containers from which samples have been drawn. They should be managed in a manner to minimize the risk of mix-up and to protect the samples from adverse storage conditions. When containers are too small, the use of a qualified bar code or other means that permit access to this information should be considered. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 6.13)</p>	<p>6.4 検体容器には、バッチ番号、検体採取日及び当該検体を取り出されたバッチ容器を示すとともに、内容物を示すラベルを貼付すること。混同のリスクを最小化し、好ましくない保存条件から当該検体を保護する仕方で管理すること。容器が小さすぎるときには、適格性評価されたバーコード又はその他の手段を用いて当該情報にアクセスできるようにすることを検討すること。（PIC/SのGMPガイドラインのパートI 6.13項を読み替えて規定）。</p>
<p>6.5 In line with requirements of Annex 19, a reference sample of a batch of starting material, raw materials, packaging material and finished product should be drawn. As a general principle, a 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 foreseen in the CTA or MA. In case of a continuous process, where the ATMP active substance will immediately be turned into the ATMP drug product, only a reference sample of the ATMP drug product needs to be drawn. However, it is acknowledged that drawing reference samples may not always be feasible due to scarcity of the materials or limited size of the batches (e.g. autologous products, allogeneic products in a matched donor scenario, products for ultra-rare diseases, and products for use in first-in-man clinical trials with a very small-scale production). In these cases, alternative approaches should be justified and authorised in the corresponding CTA/MA.</p>	<p>6.5 アネックス 19 の要求事項に準拠して、出発原料、原料物質、包装材料及び最終製品のバッチの参考品を採取すること。一般原則として、参考品は、CTA又はMAに予め定められているバッチの完全な分析管理を少なくとも2度実行することができる十分な量であること。連続プロセスでATMP原薬を直ちにATMP製剤にする場合においては、ATMP製剤の参考品のみ採取する必要がある。ただし、原材料が不足する又はバッチサイズが限られている（例：自家移植用製品、ドナー適合させる同種移植用製品、超希少疾患用の製品、及び極めて小スケール生産で初めてヒトに投与する臨床試験で使用する製品）ことから、参考品の採取が常に実施可能でないことは認められている。それらの場合においては、代替となるアプローチについて、対応するCTA/MA中に妥当性を示し、認可を受けること。</p>
<p>6.6 Samples of the starting materials should generally be kept for two years after the batch release. However, it is acknowledged that the retention of samples may be challenging due to scarcity of the materials. Due to this intrinsic limitation, it is justified not to keep reference samples of the cells/tissues used as starting materials in the case of autologous ATMPs and certain allogeneic ATMPs (i.e. matched donor scenario). In other cases, where the scarcity of the materials is also a concern, the sampling strategy may be adapted based on risk assessment and</p>	<p>6.6 出発原料のサンプルは通常、当該バッチ*<small>（注）</small>の出荷判定後2年間保管すること。ただし、当該原料が不足することからサンプルの保存が困難な場合があることは認められている。そうした固有の制約があることから、自家移植用ATMPs及び特定の（ドナー適合させる）同種移植用ATMPsの場合においては、出発原料として使用された細胞／組織の参考品を保管しない妥当性が示される。その他、当該原料の不足も懸念される場合においては、検体採取ストラテジーをリスク評価に基づいて改正して、適切に軽減措置を実施し得る。出発原料が確立されたセルバンクシステムである場合に</p>

<p>appropriately implemented mitigation measures. For cases where the starting material is an established cell bank system, there is no need to keep cell bank vials specifically for the purpose of reference samples.</p>	<p>は、参考品の目的に特化してセルバンクのバイアルを保管することを要しない。 (* 訳注：その出発原料が使用された製品バッチ)</p>
<p>6.7 In line with requirements of Annex 19, a sample of a fully packaged unit (retention sample) should be kept per batch for at least one year after the expiry date (national requirements might differ). A retention sample is, however, not expected in the case of autologous products or allogeneic products, where justified (e.g. in a matched donor scenario), as the unit produced with the patient's tissues/cells constitutes what should be administered to the patient. When it is not possible to keep a retention sample, photographs or copies of the label are acceptable for inclusion in the batch records.</p>	<p>6.7 アネックス 19 の要求事項に準拠して、最終包装単位のサンプル(保存サンプル)をバッチごとに有効期限後少なくとも 1 年間保管すること(国ごとの要求事項は異なることがあり得る)。ただし、自家移植用製品又は同種移植のための製品の場合においては、患者の組織/細胞で製造された単位が当該患者に投与されるものを構成するので、妥当性を示すことができれば(例：ドナー適合させる場合)、保存サンプルは求められない。保存サンプルを保管することができないときには、そのラベルの写真又はコピーをバッチ記録に含めることが許容され得る。</p>
<p>6.8 Shorter retention periods as mentioned in Section 6.6 and 6.7 might be justified based on the stability and shelf life of the product. In cases of short shelf life, the manufacturer should consider if the retention of the sample under conditions that prolong the shelf life (such as cryopreservation) is representative for the intended purpose. For instance, cryopreservation of fresh-cells may render the sample inadequate for characterisation purposes but the sample may be adequate for sterility or viral safety controls (the volume of the samples can be reduced according to the intended purpose). When cryostorage of a sample is considered inadequate for the intended purpose, the manufacturer should consider alternative approaches that are scientifically justified.</p>	<p>6.8 6.6 項及び 6.7 項に示されているより短い保存期間が、製品の安定性及び有効期間に基づいて妥当性を示し得る。有効期間が短い場合においては、製造業者は、有効期間を延長する条件下(凍結保存等)での検体の保存が、意図する目的に則しているかどうか検討すること。例えば、新鮮な細胞の凍結保存は、検体が特性解析の目的に適さなくなるおそれがあるが、無菌性又はウイルス安全性の管理には当該検体が適することがある(検体の量を、意図する目的に応じて減らすことができる)。検体の冷凍保存が意図する目的に不適当と考えられるときには、製造業者は、科学的に妥当性を示す別のアプローチを検討すること。</p>
<p><b>On-going stability programme</b></p>	<p><b>安定性モニタリング</b></p>
<p>6.9 The protocol for the on-going stability programme can be different from that of the initial long term stability study as submitted in the MA dossier provided that this is justified and documented in the protocol (e.g. the frequency of testing, or when updating to ICH/VICH recommendations). Stability studies on the reconstituted and thawed product are</p>	<p>6.9 安定性モニタリングに係る実施計画書は、MA 申請書類中で提出された当初の長期安定性試験の実施方法と異なってもよい(例：試験の頻度、又は ICH/VICH 推奨条件へ更新する場合)。ただし、その妥当性を示し、当該実施計画書中に文書化すること。再溶解及び解凍された製品の安定性試験が製品開発中に実施されていれば、継続的にモニターする</p>

<p>performed during product development and need not be monitored on an on-going basis. The use of surrogate materials (i.e. material derived from healthy volunteers) or alternative scientifically sound approaches are acceptable in case of autologous products (or matched donor scenario) where the entire batch needs to be administered to the patient. (Replaces PICS GMP Guide Part I Section 6.31)</p>	<p>必要はない。バッチ全体を当該患者に投与する必要がある自家移植用製品の場合（又はドナー適合させる場合）においては、代用原料（健康ボランティア由来の原料）の使用又は科学的に確固とした代替アプローチが許容される。（PICSのGMPガイドラインのパートI 6.31項を読み替えて規定）。</p>
<p><b>Release</b></p>	<p><b>出荷可否判定</b></p>
<p>6.10 In general, batches of ATMPs should only be released for sale or supply to the market after certification by an Authorised Person. The batch release specifications are not limited to analytical results (also refer to out of specification (OOS) results). In line with PIC/S GMP Guide Part I Sections 1.4 (xv), 2.6. and 6.34 the Authorised Person should assess the quality of each batch considering processing records, results from environmental monitoring, monitoring of process parameters, analytical results and all deviations from standard procedures and protocols. Until a batch is certified, it should remain at the site of manufacture or be shipped under quarantine to another site, which has been approved for that purpose by the relevant Competent Authority (if applicable) and is controlled appropriately within the manufacturer's quality system. Generally, a finished product that does not meet release specifications should not be administered to a patient unless otherwise justified.</p>	<p>6.10 一般的に、ATMPsのバッチは、オーソライズドパーソンによる認証の後に、販売又は市場への供給のため出荷するのみであること。バッチの出荷可否判定規格は、分析結果に限らない（規格外（OOS）の結果も参照）。PICSのGMPガイドラインのパートI 1.4項(xv)、2.6項及び6.34項に準拠して、オーソライズドパーソンは、工程記録書、環境モニタリングの結果、工程パラメータのモニタリング、分析結果並びに標準手順及びプロトコルからの逸脱全てを考慮して、各バッチの品質を評価すること。バッチは認証されるまで当該製造施設に留める又は一時留置のため別施設に搬送すること。当該施設は、（該当する場合）その目的について関係当局が承認したもので、当該製造業者の品質システムの下で適切に管理する。一般的に、出荷可否判定規格に適合しない最終製品は、妥当性が示されない限り、患者に投与してはならない。</p>
<p>6.11 Where authorised by national law, the administration of a product that does not meet the release specification, might be performed under exceptional circumstances (such as when there is no alternative treatment available that would provide the same therapeutic outcome and the administration of the failed products could be lifesaving).</p>	<p>6.11 国ごとの法律で認可される場合* 訳注には、出荷可否判定規格に適合しない製品の投与が例外的な状況下（同じ治療転帰をもたらす利用可能な代替治療がなく、当該不適合製品の投与で救命の可能性があると等）で実施される場合があり得る。 （* 訳注：日本では医薬品医療機器法の規定により、製造販売承認を受けた再生医療等製品に関して、当該承認規格に適合しない場合の販売・授与は認可されておらず、6.12項及び6.13項のような扱いは想定されない。）</p>
<p>6.12 In cases, referred to in point 6.11, where product does not meet release specification, the responsibility and the</p>	<p>6.12 製品が出荷可否判定規格に適合しない場合（6.11項で言及されている）において、患者治療の責任及び判断は、担当</p>

<p>decision of the patient treatment are solely of the treating physician and are beyond the remit of this PIC/S annex. The Authorised Person, the MAH and/or the Sponsor of the clinical trial should consider the following in making the product available:</p>	<p>医師のものであって、PIC/Sの本アネックスの所掌範囲を超えている。オーソライズドパーソン、MAH及び／又は治験依頼者は、当該製品を利用可能とする際には以下を考慮すること：</p>
<p>The treating physician should provide in writing a rationale and/or request to the Authorised Person and MAH.</p>	<p>担当医師は、妥当性を書面で提示し、かつ／又はオーソライズドパーソン及びMAHに要請すること。</p>
<p>(a) Batch manufacturing records and documentation provided to the treating physician should clearly state that the batch has failed the release specifications and describe the parameters that have not been met.</p>	<p>(a) 担当医師に提供するバッチ製造の記録及び文書には、当該バッチが出荷可否判定規格に適合していない旨を明記し、適合していないパラメータを記載すること。</p>
<p>(b) When responding to a treating physician's request, the MAH should provide its evaluation of the risks of product administration. However, it is solely the physician's decision to administer the finished product that does not meet release specifications.</p>	<p>(b) 担当医師の要請に応じる際に、MAHは、製品投与のリスクの評価を提供すること。なお、出荷可否判定規格に適合しない最終製品を投与するのは、担当医師が判断することである。</p>
<p>(c) The Authorised Person (or delegate) should report the supply of the product to the relevant Competent Authorities, on behalf of the MAH in accordance with their legal obligations.</p>	<p>(c) オーソライズドパーソン（又は委任を受けた者）が、その法的義務に従ってMAHを代表して、当該製品の供給を関係当局に報告すること。</p>
<p>6.13 The clinical trial Sponsor or MAH should have procedures in place that describe steps to be taken if product does not meet release specification but may be released to permit treatment. Individual instances that do not meet release specifications may be addressed through lot-by-lot release programmes and specific case-by-case, risk-based assessments, where such programs exist within national law.</p>	<p>6.13 製品が出荷可否判定規格に適合しなくても治療を可能とするため出荷し得るならば、治験依頼者又はMAHは、講じるべきステップを記載した手順書を整備しておくこと。出荷可否判定規格に適合しない個別事例に、ロットごとの出荷可否判定プログラム及びリスクに基づく特定ケースごとの評価を行って対処することがあり得る（斯かるプログラムが国ごとの法律の下で存在する場合）。</p>
<p>6.14 For ATMPs with a short shelf life, where established analytical tests might not permit batch certification prior to product administration, alternative methods of obtaining equivalent data should be considered (e.g. rapid microbiological methods).</p>	<p>6.14 有効期間の短いATMPsについて、確立された分析試験では製品が投与される前にバッチ認証が困難な場合には、同等のデータを得る代替方法を検討すること（例：迅速微生物試験法）。</p>
<p>Subject to approval from the Competent Authority, batch certification of short shelf life products performed prior to completion of all product quality control is permitted when the testing timelines would not allow for effective distribution to a patient.</p>	<p>当局からの承認を条件として、有効期間の短い製品について、患者へ有効な製品配送が試験タイムラインにより困難なときには、製品品質管理が全て完了する前にバッチ認証を実施することが許可される。</p>

<p>(a) A suitable control strategy must be in place built on enhanced understanding of the product and process performance. This must take into account the controls and attributes of starting materials, raw materials and intermediates.</p>	<p>(a) その製品及びプロセスの稼働性能の深い理解に基づいて、適切な管理ストラテジーが整っていないと認められない。これには、出発原料、原料物質及び中間製品の管理及び特性を考慮に入れなければならない。</p>
<p>(b) The procedure for batch certification should provide an exact and detailed description of the entire release procedure, including responsibilities of the different personnel involved in assessment of production and analytical data.</p>	<p>(b) バッチ認証の手順は、出荷可否判定の手順全体（製造及び分析データの評価に携わる種々な人員の責務を含む）を厳密かつ詳細に規定すること。</p>
<p>(c) The procedure for batch certification and release of short shelf life ATMP may be carried out in two or more stages:</p>	<p>(c) 有効期間が短いATMPのバッチ認証及び出荷可否判定の手順は、以下に示す2つ以上の段階で実行し得る：</p>
<p>i. Assessment by designated person(s) of batch processing records, results from environmental monitoring (where available) which should cover production conditions, all deviations from standard procedures and protocols as well as the available analytical results for review in preparation for the initial certification by the Authorised Person.</p>	<p>i. バッチ工程記録書、製造条件をカバーする環境モニタリング（入手可能な場合）の結果、標準的な手順及び手続きからの逸脱全て、並びにオーソライズドパーソンによる最初の認証に先立つ照査に供された分析結果の、予め指定された者による評価。</p>
<p>ii. Assessment of the final analytical tests and other information available for final certification by the Authorised Person. 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. Such events should be fully investigated and the relevant corrective and preventive actions taken to prevent recurrence.</p>	<p>ii. オーソライズドパーソンによる最終的な認証に供された最終分析試験その他の情報の評価。規格外れの試験結果が得られた場合に講じるべき措置（臨床スタッフとの連絡を含む）を記載した手順書が整っていること。そのような事案は十分に原因究明し、是正措置及び予防措置を講じて再発を防止すること。</p>
<p>(d) Increased reliance on process validation should be considered as supporting data for batch release in absence of a complete analytical results panel, even in case of investigational ATMP.</p>	<p>(d) 完全な分析結果一式がないバッチ出荷可否判定の裏付けデータとして、（治験用ATMPの場合であっても）プロセスバリデーションに依拠する度合いを増すことを検討すること。</p>
<p>(e) A continuous assessment of the effectiveness of the pharmaceutical quality system must be in place. This includes the records being kept in a manner, which permits trend evaluation.</p>	<p>(e) 医薬品品質システムの有効性の継続的な評価が整っていないと認められない。これには、傾向評価を可能とする方法で記録を保管することが含まれる。</p>
<p><b>Batch release process in cases of decentralised / point of care manufacturing</b></p>	<p><b>分散型／ポイントオブケア型の製造の場合におけるバッチ出荷可否判定プロセス</b></p>

<p>6.15 In the exceptional circumstances where approved by the Competent Authority and in accordance with CTA or MA or other national requirements, manufacturing of the ATMP may take place in sites close to the patient (e.g. ATMPs with short shelf-life, clinical advantage of using fresh cells as opposed to freezing the starting materials/finished product, advantages of using automated equipment, etc.). This includes manufacturing models where partial manufacturing occurs at a central site and finishing occurs at a local site. It also includes manufacturing models where there are no steps occurring at a central site and the active substance is provided to a number of local sites where full manufacture occurs. In such cases, steps in the manufacturing of the ATMPs may occur in multiple sites that may be also located in treatment centres (point of care) including hospitals. National law might require GMP-Manufacturing authorisations and/or authorisations for the procurement and/or manufacture of blood, cells and tissues intended to be used for ATMP manufacturing at the central site and the satellite sites.</p>	<p>6.15 当局によって承認され、かつCTA若しくはMA又は国ごとの他の要求事項に従っている例外的な状況において、ATMPの製造が患者に近い施設内で行われることがあり得る（例：有効期間が短いATMPs、出発原料／最終製品を凍結せずに新鮮な細胞を使用する臨床的な利点、自動化された設備を使用する利点等）。これには、中核的施設において部分的な製造が行われ、現地施設において仕上げが行われる製造モデルが含まれる。中核的施設において行われるステップがなく、現地施設に原薬が提供され、そこで製造全てが行われる製造モデルも含まれる。そのような場合において、当該ATMPsの製造の各ステップが行われる多数の施設が、病院等の治療センター内に設置されること（ポイントオブケア型）もあり得る。国ごとの法律によっては、中核的施設及びサテライト施設においてATMP製造に使用されることを目的とする血液、細胞、組織に関して、GMP製造許可並びに／又は採取及び／若しくは製造のための認可が必要とされることがある。</p>
<p>6.16 The batch certification and release process becomes particularly important in the case of ATMPs manufactured under a decentralised system as manufacturing in multiple sites increases the risk of variability for the product. In particular, through the batch certification and release process it must be ensured that each batch released at any of the sites has been manufactured and quality controlled in accordance with the requirements of the CTA or MA and other relevant regulatory requirements including compliance with GMP. The steps of the batch certification and release process should be clearly documented in a standard operating procedure (SOP). The following conditions need to be respected:</p>	<p>6.16 多施設における製造は製品にばらつきをリスクを増大させるため、分散型システムの下で製造されるATMPsの場合においては、バッチ認証及び出荷可否判定のプロセスが特に重要になる。特に、バッチ認証及び出荷可否判定のプロセスを通じて、各バッチがいずれの施設においても、CTA又はMAその他の関連する規制上の要求事項（GMPの遵守を含む）に従って製造され、品質管理されていることが確保されなければならない。バッチ認証及び出荷可否判定のプロセスの各ステップは、標準業務手順書（以下「SOP」）に明確に文書化すること。以下の条件を重んずる必要がある：</p>
<p>(a) A "responsible site", should be identified. The responsible site is responsible for the oversight of the decentralised sites. During the product life cycle, the responsible site:</p>	<p>(a) 「責任施設」を特定すること。責任施設は、分散型施設の監督に責任を有する。製品ライフサイクルにわたって、責任施設は：</p>

i. must have availability of an Authorised Person;	i. オーソライズドパーソンを置かなければならない。
ii. must ensure that those involved in the batch certification and release process are adequately qualified and trained for their tasks;	ii. バッチ認証及び出荷可否判定のプロセスに携わる者が、それらの業務について適切に適格性評価され、教育訓練されていることを確保しなければならない。
iii. should perform audits to confirm compliance with the batch certification and release process (as described in SOP);	iii. 監査を実施して（SOPに示されている）バッチ認証及び出荷可否判定のプロセスの遵守を確認すること。
iv. must ensure that there is a written contract/technical agreement between the responsible site and the decentralised sites establishing the responsibilities of each party, and	iv. 責任施設と分散型施設の間で、各者の責任を確立する契約書／技術契約書があることを確保しなければならない。
v. must ensure that there are written arrangements to:	v. 以下について文書化した体制を確保しなければならない：
<ul style="list-style-type: none"> <li>● timely report quality defects, deviations or non-conformity to the central site;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 品質不良、逸脱又は不適合を、中央施設に対して遅滞なく報告する</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● ensure deviations are investigated to identify root cause(s) and implement corrective and preventive measures as appropriate; and</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 逸脱を原因究明することを確保し、根本原因を特定して是正措置及び予防措置を適切に実施する</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● ensure deviations are approved by a delegated person (after having assessed the impact on quality, safety and efficacy), with the involvement of the Authorised Person as appropriate.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 委任を受けた者が適宜オーソライズドパーソンの関与の下で（品質、安全性及び有効性へのインパクトを評価した後に）逸脱を承認することを確保する。</li> </ul>
(b) The Authorised Person should have ultimate responsibility for the batch certification (responsibility cannot be delegated). However, it should be possible for the Authorised Person of the responsible site to rely on data/information that is transmitted to the Authorised Person by qualified and trained personnel at the decentralised sites.	(b) オーソライズドパーソンは、バッチ認証について最終的な責任を有する（責任を他者に委任することはできない）。ただし、責任施設のオーソライズドパーソンが、適格性評価され、教育訓練された分散型施設の人員によって当該オーソライズドパーソンに伝達されたデータ／情報に依拠することは可能であること。
When permitted by national law, the Authorised Person may delegate release to trained and qualified personnel at the decentralised site to act under the direction of the Authorised Person for exceptional situations (e.g. life threatening cases or off-hours). The following conditions apply:	国ごとの法律で許容される場合には、オーソライズドパーソンは、例外的な状況（例：生命を脅かす事態又は勤務時間外）で、オーソライズドパーソンの指示の下に行動するよう教育訓練され、適格性評価された分散型施設の人員に出荷可否判定を委任し得るが、以下の条件が適用される：
i. There is a detailed algorithm that determines the cases when the	i. オーソライズドパーソンの事前承認なしに当該各施設で製品を出荷可否

<p>product can be released at the local site without the preliminary approval of the Authorised Person, including deviations that do not require the intervention of the Authorised Person. If technology permits this step can be performed by a validated computer system.</p>	<p>判定できる場合（オーソライズドパーソンの介入を必要としない逸脱を含む）を決める、詳細なアルゴリズムが存在すること。技術的に許容されれば、このステップをバリデートされたコンピュータシステムによって行い得る。</p>
<p>ii. The Authorised Person reviews all releases that have occurred at a decentralised site within an appropriately justified timeframe to confirm the adequacy of the releases including:</p>	<p>ii. 適切に妥当なタイムフレーム以内に分散型施設で行われた全ての出荷可否判定を、オーソライズドパーソンが照査して、以下の事項を含め、当該出荷可否判定の適切性を確認する：</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● determining that the local sites can continue release;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 当該各施設が出荷可否判定を継続することができることの決定</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● if any product needs to be recalled or a product alert needs to be issued (see recall section in Chapter 8);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 製品を回収する必要がある又は製品アラートを発信する必要があるかどうか（第8章の回収の項を参照）</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● if any provision in the release procedure and /or technical agreement needs modification; and</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 出荷可否判定手順及び／又は技術契約書の規定に改訂を要するかどうか</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● the product has not been released without Authorised Person authorisation when required.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 所要のオーソライズドパーソンの承認なしに製品が出荷されていない旨。</li> </ul>
<p><b>CHAPTER 7 OUTSOURCED ACTIVITIES</b></p>	<p><b>第7章 外部委託作業</b></p>
<p><b>OTHERS</b></p>	<p><b>その他</b></p>
<p>7.1 Collection of starting materials and highly specialised testing in the jurisdictions that are subject to licensing (e.g. karyotype testing, exome sequencing) can be outsourced to non GMP licensed third party, as allowed by national law, provided:</p>	<p>7.1 国ごとの法律で認められるところにより、その適用域内における出発原料の収集及び高度に特殊な試験（例：核型解析、エクソーム配列解析）で許可の対象であるものについて、GMP許可を受けていない第三者に外部委託することができる。ただし、その場合：</p>
<p>(a) there is a rationale and a justification in the quality system;</p>	<p>(a) その品質システムに合理性及び妥当性があること</p>
<p>(b) the contract giver takes responsibility to ensure that the contract acceptor demonstrates an appropriate level of GMP commensurate to the risk to the product and the activities performed using the principles of Annex 20; and</p>	<p>(b) 受託者が製品に対するリスクに相応する適切なレベルのGMPを実証し、アネックス20*<small>訳注</small>の原則に則って外部委託作業が行われることを、委託者が責任を持って確保すること (*<small>訳注</small>：品質リスクマネジメント)</p>
<p>(c) that proportionate qualifications/validations as appropriate are conducted (with reference to Annex 15 and Annex 20) to demonstrate that the activities are not detrimental to the quality of the product manufactured.</p>	<p>(c) 適切な適格性評価／バリデーションを適宜実施して（アネックス15及びアネックス20を参照）、製造された製品の品質に外部委託作業が悪影響を及ぼさないことを実証すること。</p>
<p><b>CHAPTER 8 COMPLAINTS AND PRODUCT RECALL</b></p>	<p><b>第8章 苦情及び製品回収</b></p>



	(訳注：日本では、市場出荷された最終製品について、当該製品の製造販売業者が実施責任を有する)
<b>PRODUCT RECALLS AND OTHER POTENTIAL RISK-REDUCING ACTIONS</b>	<b>製品回収その他の考え得るリスク低減措置</b>
8.1 If additional donor (human or animal) health information becomes available after procurement, which affects product quality, a 'look-back' procedure needs to be initiated. This involves an analysis of the risk(s) and of the need for corrective or preventive measures.	8.1 ドナー（ヒト又は動物）の健康情報が追加で採取後に入手されてきて、それが製品品質に影響を及ぼすならば、「遡及」の手順が開始される必要がある。これには、リスク及び是正措置又は予防措置の必要性の分析が含まれる。
8.2 In addition to recalls, other risk-reducing actions may be considered to manage the risks presented by quality defects, such as the transmission of appropriate information to healthcare professionals which may be important for:	8.2 回収に加えて、品質欠陥がもたらすリスクを管理するため考慮され得る他のリスク低減措置があり、適切な情報の医療従事者への伝達等は、以下の製品について重要となり得る。
(a) a single batch product (e.g. autologous ATMP where the entire batch has been administered, or	(a) 単一バッチ製品（例：バッチ全体を投与する自家移植用 A T M P ）、又は
(b) products where patient treatment interruption presents a higher risk than continued use of the recalled product.	(b) 患者の治療を中断することが回収製品を継続して使用することよりも高いリスクをもたらす製品。
In such cases, the MAH/manufacturee needs to provide information to the treating physician and to the Competent Authority. Quality defect notifications, pharmacovigilance signals and other notifications should also be sent as set in national law.	このような場合において、MAH／製造業者は、治療を行う医師に対して、及び当局に対して、情報を提供する必要がある。国ごとの法律の定めるところにより、品質不良通報、医薬品安全性監視のシグナルその他の通報も発出すること。
(Replaces PICS GMP Guide Part I Section 8.31)	( P I C / S の G M P ガイドラインのパート I 8.31 項を読み替えて規定)
8.3 In order to test the robustness of the recall procedure (or healthcare professional notification) consideration should be given to performing mock recall or mock transmission of appropriate information to healthcare professionals. Such evaluations should extend to both within office-hour situations as well as out-of-office hour situations.	8.3 回収手順（又は医療従事者への通報）の頑健性をテストするため、模擬回収又は医療従事者への適切な情報の模擬伝達を実施することを検討すること。斯かる評価は、就業時間内の状況と時間外の状況の両方に広げること。
The frequency of the mock recall (or mock transmission of appropriate information to healthcare professionals) should be justified by the manufacturer considering factors such as the stage of the product development and the complexity of the supply. For authorised products, a yearly frequency is recommended unless otherwise justified.	模擬回収（又は医療従事者への適切な情報の模擬伝達）の頻度は、その製品開発の段階及び供給の複雑さ等の要因を考慮して、製造業者が妥当性を示すこと。既承認製品については、妥当性が示されない限り、年1回の頻度が推奨される。

(Replaces PICS GMP Guide Part I Section 8.30)	(PIC/SのGMPガイドラインのパートI 8.30項を読み替えて規定)
<b>PART B: SPECIFIC GUIDANCE ON SELECTED PRODUCT TYPES</b>	<b>パートB：選択された製品類型に特化したガイダンス</b>
<b>B1. ANIMAL SOURCED PRODUCTS</b>	<b>B1. 動物原料を使用する製品</b>
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>5</sup> and clear roles of participants in the supply chain, typically including a sufficiently detailed and current process map, should be in place.	本ガイダンスは、動物原料（食肉処理場等の施設からの原料を含む）に適用される。そのサプライチェーンは広範かつ複雑なことがあるため、QRMの原則に基づく管理を適用する必要がある、適切な薬局方医薬品各条の要求事項（所定の各段階での特定の試験の必要性を含む）も参照すること。そのサプライチェーンのトレーサビリティ <sup>注5</sup> 及び当該サプライチェーンにおける各関係者の明確な役割（通常、十分に詳細かつ最新のプロセスマップを含む）を示す文書が整っていること。
<sup>5</sup> See PIC/S GMP Chapter 5	<sup>注5</sup> PIC/SのGMPガイドライン（パートI）第5章を参照。
B1.1 Monitoring programmes should be in place for animal disease that is of concern to human health. Organisations should take into account reports from trustworthy sources on national disease prevalence when compiling their assessment of risk and mitigation factors. Such organisations include the World Organisation for Animal Health (OIE, Office International des Epizooties). 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.	B1.1 ヒトの健康に懸念のある動物疾患について、モニターするプログラムが整っていること。各機関は、リスク及び緩和要因の評価をまとめる際には、国ごとの疾病有病率に関して信頼できる情報源からの報告を考慮に入れること。そうした機関には、国際獣疫事務局（OIE）が含まれる。国ごとの及び地方レベルでの健康モニタリング及び管理プログラムにおける情報を加味して評価すること。後者の情報には、使用動物の供給元（例：農場又は肥育場）及び食肉処理場への輸送中の管理措置が含まれる。
B1.2 Control measures for starting and raw materials at establishments such as abattoirs should include appropriate elements of a 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. Xenogeneic starting material should comply with other national laws.	B1.2 食肉処理場等の施設における出発原料及び原料物質の管理措置は、品質管理システムの適切な内容を含めることとし、作業者の教育訓練、原料のトレーサビリティ、管理及び一貫性が満足できるレベルであることを保証すること。これらの措置が、PIC/SのGMPガイドラインの範囲外の出発原料から行われることもあり得るが、同等レベルの管理を提供することが示されること。異種の出発原料は、その他の国ごとの法律に従っていること。

<p>B1.3 Control measures for starting or raw 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>B1.3 出発原料又は原料物質について管理措置が整っており、その製造及びサプライチェーンを経る間を通して、当該原料の品質に影響を与えるおそれのある干渉を防ぐ、又は少なくともそうした措置の作業の証拠を示すこと。当該管理は、最初に採取する施設、部分的な精製及び最終精製を行う施設、貯蔵施設、分配拠点、集積業者及び仲介業者の間での原料の移動を含む。そうした取決めの詳細はトレーサビリティのシステム内において記録することとし、不履行があれば記録し、原因究明し、措置を講じること。</p>
<p>B1.4 Regular audits of the starting or 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>B1.4 出発原料又は原料物質の供給業者の定期的な監査を実施し、製造の種々の段階において原料の管理を遵守していることを検証すること。問題は、その重大性に依じて原因究明しなければならず、完全に文書化されて閲覧可能であること。効果的な是正措置及び予防措置を確実に講じるためのシステムも整っていること。</p>
<p>B1.5 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>B1.5 異種細胞加工医薬品の製造を目的とする細胞、組織及び臓器は、その目的に特化して（バリア施設で）飼育された動物からのみ得ることとし、いかなる状況においても、野生動物又は食肉処理場からの細胞、組織及び臓器は使用しないこと。同様に、初代動物の組織は使用しないこと。使用動物の健康状態をモニターし、文書化すること。</p>
<p><b>B2. GENE THERAPY MEDICINAL PRODUCTS (GTMPs)</b></p>	<p><b>B 2 . 遺伝子治療医薬品（以下「GTMPs」）</b></p>
<p>There are several types of gene therapy products. Synthetic GTMPs are within the scope of the guidance in this section. For cell-based gene therapy products, some aspects of the guidance in Section B3 may also be applicable.</p>	<p>遺伝子治療製品にはいくつかの種類がある。合成GTMPsは、本項のガイダンスの対象範囲内である。細胞加工遺伝子治療製品には、B3項中のガイダンスの一部事項も適用されることがある。</p>
<p>B2.1 The manufacture and testing of GTMPs raises specific issues regarding the safety and quality of the final product and safety issues for recipients and staff. A risk based approach for</p>	<p>B2.1 GTMPsの製造及び試験では、最終製品の安全性及び品質に関する特有の問題、並びにレシピエント及びスタッフの安全性問題が生じる。作業員、環境及び患者の安全のためリスクに基</p>

<p>operator, environment and patient safety and the implementation of controls based on the biological hazard class should be applied. National requirements and, if applicable, international safety measures should be applied.</p>	<p>づくアプローチ、並びに生物学的ハザード分類に基づく管理の実行を適用すること。国ごとの要求事項及び（該当する場合）国際的な安全措置を適用すること。</p>
<p>B2.2 A description of the production of viral and non-viral vectors, nucleic acids (e.g. plasmids, linear DNA, mRNA, siRNA) 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>B2.2 ウイルス及び非ウイルスのベクター、核酸（例：プラスミド、直鎖DNA、mRNA、siRNA）及び遺伝子組換え細胞の製造についての説明を十分詳細に示し、出発原料（プラスミド、目的の遺伝子及び制御配列、セルバンク、並びにウイルス又は非ウイルスのベクターのストック）から最終製品に至るまで、製品のトレーサビリティを確保すること。</p>
<p>B2.3 The following considerations apply to the ex-vivo gene transfer to recipient cells:</p> <p>(a) Traceability requirements must be maintained. (refer to Section 4.3 to 4.8)</p> <p>(b) There should be a clear batch definition, from cell source to final product container(s). (refer Section 4.2)</p> <p>(c) For products that utilise non-biological means to deliver the gene, their physico-chemical properties should be documented and tested.</p> <p>(d) Although the vector used for the manipulation of the cell will not be part of the final product, all early processes (e.g. design to construction to manufacturing of the plasmid, as well as establishment of cell banks) in the manufacture of viral vectors are considered critical and their quality needs to be under control. In the case that due to national requirements the manufacture of viral vectors are not required under full GMP sufficient quality standards (“principles of GMP”) should be applied in their manufacture.</p>	<p>B2.4 以下の考慮事項を、レシピエント細胞への <i>ex vivo</i> の遺伝子導入に適用する。</p> <p>(a) トレーサビリティの要求事項が維持されていないなければならない。（4.5 項～4.8 項を参照）</p> <p>(b) 細胞の供給元から最終製品の容器まで、明確なバッチの定義があること。（4.2 項を参照）。</p> <p>(c) 非生物学的な技術を利用して遺伝子を送達する製品については、その物理化学的な特性を文書化し、試験すること。</p> <p>(d) 細胞の操作に使用されるベクターは最終製品の一部とならないが、ウイルスベクターの製造における初期のプロセス全て（例：プラスミドの製造の構造設計から構築まで、及びセルバンクの確立）が重要と考えられ、それらの品質が管理されている必要がある。国ごとの要求事項でウイルスベクターの製造に完全なGMPが求められていない場合においては、十分な品質基準（“GMPの原則”）をその製造に適用すること。</p>
<p><b>Manufacture of Viral Vectors and Plasmids under “principles of GMP”</b></p>	<p><b>“GMPの原則”の下でのウイルスベクター及びプラスミドの製造</b></p>
<p>B2.4 Annex 2A and elements of Part II of the PIC/S GMP Guide can be considered for the manufacturing of viral vectors and plasmids where appropriate (refer to the examples in light grey in Table 1).</p>	<p>B2.4 アネックス2A、及びPIC/SのGMPガイドラインのパートIIの内容は、ウイルスベクター及びプラスミドの製造に適宜考慮し得る（表1中の明灰色の例示を参照）。</p>

<p>Manufacturers of viral vectors and plasmids should have a quality management system in place that allows them to apply sections of the guideline most relevant to ensure the quality of the starting materials having regard to the relevant risks for the quality, safety and efficacy of the finished product.</p>	<p>ウイルスベクター及びプラスミドの製造業者は、最終製品の品質、安全性及び有効性に関連するリスクを考慮して、出発原料の品質を確保するため最も関連性の高いガイドラインの項を適用することができるように、品質マネジメントシステムを整えておくこと。</p>
<p>B2.5 The ATMP manufacturer is responsible for appropriate quality of the viral vectors and plasmids used as starting materials. Special attention should be given to requirements described in section 5.23 to 5.28 of this guideline.</p>	<p>B2.5 A T M P の製造業者は、出発原料として使用するウイルスベクター及びプラスミドの適切な品質に責任を有する。本ガイドラインの 5.23 項から 5.28 項に記述されている要求事項に特別な注意を払うこと。</p>
<p>(a) The ATMP manufacturer should follow national requirements and apply QRM considering the risk presented by the vector to the safety and quality of the ATMP to justify which sections of Annex 2A and elements of Part II of the PIC/S GMP Guide are applicable for manufacture and testing of viral vectors and plasmids. A defined and controlled manufacturing process should be implemented as a result.</p>	<p>(a) A T M P の製造業者は、国ごとの要求事項に従って、そのベクターが当該 A T M P の安全性及び品質にもたらずリスクを考慮して Q R M を適用し、P I C / S の G M P ガイドラインのアネックス 2 A の各項及びパート II の内容のどれがウイルスベクター及びプラスミドの製造及び試験に適用できるか妥当性を示すこと。結果として、所定の管理された製造工程を実施すること。</p>
<p>(b) Sufficient quality standards should be applied for the manufacture of plasmids used for the establishment of vectors or early stages of mRNA GTMPs (refer to Table 1). The design through to construction of the nucleic acid (plasmid) preparation by molecular biological and in silico methods is considered under the scope of research and development and therefore not part of the respective Annex.</p>	<p>(b) ベクターの確立又は mRNA の G T M P s の初期段階に使用されるプラスミドの製造（表 1 を参照）には、十分な品質基準を適用すること。分子生物学的な手法及び <i>in silico</i> の手法による核酸（プラスミド）調製物の設計から構築までは、研究開発の範囲の下にあると考えられることから、各アネックスに含まれない。</p>
<p>(c) Relevant provisions in Annex 1 are also applicable. The manufacturer should justify the applicability extent using QRM. In general, products that can be sterile filtered should follow the relevant sections in the Annex 1, otherwise aseptic manufacturing provisions should be followed.</p>	<p>(c) アネックス 1 の関連する規定も適用され得る。製造業者は、Q R M を用いて適用範囲の妥当性を示すこと。一般に、無菌ろ過が可能な製品は、アネックス 1 の関連する項に従うこととし、そうでない場合には、無菌製造の規定に従うこと。</p>
<p>B2.6 If the manufacturing of the vectors is outsourced, the ATMP manufacturer should assess the risk presented by the vector to the quality and safety of the ATMP and thereby select a suitable vector supplier that is able to comply with the GMP standards required by national legislation.</p>	<p>B2.6 ベクターの製造を外部委託するのであれば、A T M P の製造業者は、そのベクターが当該 A T M P の品質及び安全性にもたらずリスクを評価し、国ごとの法令によって要求される G M P 基準に適合することができる適切なベクター供給業者を選定すること。</p>

<p>The appropriate sections of Annex 2A and elements of Part II of the PIC/S GMP Guide relevant for the specific product should be determined in the agreement between the ATMP manufacturer and the vector manufacturer and cover relevant aspects (e.g. quality management, documentation, raw materials, cell banks, production, testing and control, storage, and other aspects of handling and distribution, as appropriate). In addition the vector manufacturer should be part of the ATMP manufacturer's vendor qualification programme. The level of supervision and further testing by the ATMP manufacturer should be proportionate to the risks posed by the individual materials.</p>	<p>特定の製品に関連するアネックス2Aの適切な項及びPIC/SのGMPガイドラインのパートIIの内容を、当該ATMPの製造業者と当該ベクターの製造業者の間での取決めにおいて決定し、関連事項（例：品質マネジメント、文書化、原料物質、セルバンク、製造、試験及び管理、貯蔵、並びに（適宜）取扱い及び配送についての他の事項）をカバーすること。加えて、ベクターの製造業者を、当該ATMPの製造業者のベクター適格性評価プログラムの一部とすること。ATMPの製造業者による監督レベル及び追加試験は、個々の原材料に存在するリスクに応じたものとする。</p>
<p><b>B3 SOMATIC HUMAN AND XENOGENEIC CELL THERAPY PRODUCTS AND TISSUE ENGINEERED PRODUCTS AND COMBINED ATMPs</b></p>	<p><b>B3 ヒト及び異種の体細胞治療製品及び組織加工製品、並びに組み合わせATMPs</b></p>
<p>For genetically modified cell-based products that are not classified as GTMPs, some aspects of guidance in Section B2 may be applicable.</p>	<p>遺伝子組換え細胞加工製品でGTMPsに分類されないものには、B2項のガイダンスの一部事項が適用され得る。</p>
<p>B3.1 In the manufacture of such products involving human or xenogeneic cells special attention should be given to traceability requirements (refer to Section 4.3 to 4.8) and definition of a batch (refer to Section 4.2).</p>	<p>B3.1 ヒト又は異種の細胞を扱う製品の製造においては、トレーサビリティの要求事項（4.3項～4.8項を参照）及びバッチの定義（4.2項を参照）に特別な注意を払うこと。</p>
<p>B3.2 Authorised sources of cellular products, bio-molecules, bio-materials, scaffolds, matrices, and other substances that are licensed medicinal products or medical devices should be used where available.</p>	<p>B3.2 細胞生成物、生体分子、生体材料、スキャフォールド、マトリックス、及び許可された医薬品又は医療機器であるその他の物質に関して、利用可能な場合には、認可を受けている供給元を使うこと。</p>
<p>B3.3 During the life cycle of the product where devices, including custom-made devices, are incorporated as part of the product, an appropriate Quality Agreement should be made between manufacturer and device suppliers to assure consistent quality of the device.</p>	<p>B3.3 機器（カスタムメイドの機器を含む）が製品の一部として組み込まれる製品は、そのライフサイクル期間中、当該機器の一貫した品質を保証するため、製造業者と機器の供給業者との間で適切な品質取決めができていないこと。</p>
<p><b>COMMON GLOSSARY TO ANNEX 2A and 2B</b></p>	<p><b>アネックス2A及び2Bに共通の用語解説</b></p>
<p>The Glossary in the main GMP Guide applies also to Annex 2A &amp; B. Entries in this common glossary are only included where the terms are used in Annex 2A &amp; B and require further</p>	<p>GMPガイドライン本体の用語解説は、アネックス2A及び2Bにも適用される。この共通の用語解説の見出し語は、アネックス2A及び2B中で用いられていて詳細な</p>

explanation. Definitions, which already exist, have been deemed appropriate.	説明が必要なもののみを含む。既に存在する定義は、適切とみなされている。
<b>ATMP Active substance</b> The active substance of a product is defined in the relevant CTA or MA authorisation dossier. The ATMP active substance is regarded equivalent to an API.	<b>A T M P 原薬</b> 原薬は製品ごとに、C T A 又は M A 認可の関係書類に定められる。A T M P 原薬は、A P I に相当するものとみなされる。
<b>Adjuvant</b> A chemical or biological substance that enhances the immune response against an antigen.	<b>アジュバント</b> 抗原に対する免疫反応を増強する化学物質又は生物由来物質
<b>Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)</b> ATMP means any of the following medicinal products for human use:	<b>先端医療医薬品 ( A T M P )</b>  A T M P とは、以下のいずれかのヒト用医薬品 * 訳注 を意味する。 ( * 訳注 : 日本では、再生医療等製品に相当し、医薬品医療機器法における医薬品でないが、P I C / S の G M P ガイドラインでは医薬品の一種とされている。 )
(a) Gene therapy medicinal product (GTMP): 'GTMP' means a biological medicinal product, which has the following characteristics:	(a) 遺伝子治療医薬品 ( G T M P ) :  「 G T M P 」とは、生物学的医薬品のうち以下の性質を有するものを意味する。
i. It contains an active substance, which contains or consists of a recombinant nucleic acid used in or administered to human beings with a view to regulating, repairing, replacing, adding or deleting a genetic sequence;	i. 遺伝子配列の調節、修復、置換、追加又は削除を目的として、ヒトに使用され又は投与される組換え核酸を含有し、又はそれらで構成されている原薬を含有する ;
ii. Its therapeutic, prophylactic or diagnostic effect relates directly to the recombinant nucleic acid sequence it contains, or to the product of genetic expression of this sequence.	ii. 含有する組換え核酸配列、又は当該配列の遺伝子発現の生成物が、治療上の、疾患予防上の又は診断上の効果に直接的に関与する。
Normally GTMPs shall not include vaccines against infectious diseases which would be regulated as per Annex 2B. However the Competent Authority can make a determination that should follow Annex 2A when this is beneficial and appropriate (e.g. mRNA vaccines that are manufactured using the same platform).	感染症に対するワクチンでアネックス 2 B に従って規制されるものは、通常、G T M P s に含まれない。ただし、それが有益かつ適切である場合に、当局はアネックス 2 A に従う旨の決定を下すことができる (例 : 同じプラットフォームを用いて製造される m R N A ワクチン) 。
(b) Somatic cell therapy medicinal product: 'Somatic cell therapy medicinal product' means a biological medicinal product, which has the following characteristics:	(b) 体細胞治療医薬品 :  「体細胞治療医薬品」とは、生物学的医薬品のうち以下の性質を有するものを意味する。
i. contains or consists of cells or tissues that have been subject to substantial	i. 目的とする臨床用途に係る生物学的特性、生理学的機能又は構造特性が



<p>manipulation so that biological characteristics, physiological functions or structural properties relevant for the intended clinical use have been altered, or of cells or tissues that are not intended to be used for the same essential function(s) in the recipient and the donor;</p>	<p>変化するよう実質的な操作が加えられた細胞又は組織、若しくはレシピエント及びドナーの体内中で同じ本質的機能に供することを目的としない細胞又は組織を含有し、又はそれらで構成されている;</p>
<p>ii. is presented as having properties for, or is used in or administered to human beings with a view to treating, preventing or diagnosing a disease through the pharmacological, immunological or metabolic action of its cells or tissues.</p>	<p>ii. 当該細胞又は組織の薬理的、免疫学的又は代謝作用を通じて疾患を治療し、予防し又は診断することを目的として、そのための特性を有するものとして提供され又はヒトに使用され若しくは投与される。</p>
<p>(c) Tissue engineered product: 'Tissue engineered product' means a product that:</p>	<p>(c) 組織加工製品： 「組織加工製品」とは、以下のような製品を意味する。</p>
<p>i. contains or consists of engineered cells or tissues, and</p>	<p>i. 加工を施した細胞又は組織を含有し、又はそれらで構成される、かつ</p>
<p>ii. is presented as having properties for, or is used in or administered to human beings with a view to regenerating, repairing or replacing a human tissue.</p>	<p>ii. ヒト組織を再建し、修復し、又は形成することを目的として、そのための特性を有するものとして提供され又はヒトに使用され若しくは投与される。</p>
<p>A tissue-engineered product may contain cells or tissues of human or animal origin, or both. The cells or tissues may be viable or non-viable. It may also contain additional substances, such as cellular products, biomolecules, biomaterials, chemical substances, scaffolds or matrices. Products containing or consisting exclusively of non-viable human or animal cells and/or tissues, which do not contain any viable cells or tissues and which do not act principally by pharmacological, immunological or metabolic action, shall be excluded from this definition.</p>	<p>組織加工製品は、ヒト又は動物由来の細胞若しくは組織、又はその両方を含有し得る。当該細胞又は組織は、生育可能なものである場合とそうでない場合がある。細胞生成物、生体分子、生体材料、化学物質、スキャフォールド又はマトリックス等の追加物質を含有することもある。ヒト又は動物の生育できない細胞及び／又は組織のみを含有する又はそれらのみで構成されている製品で、生育可能な細胞又は組織を含有しないもの、及び薬理学的作用、免疫学的作用又は代謝作用によって作用することが基本的にないものは、この定義から除外することとする。</p>
<p>Cells or tissues shall be considered 'engineered' if they fulfil at least one of the following conditions:</p>	<p>細胞又は組織について、以下の条件のうち少なくとも1つを満たせば、「加工を施したもの」とみなすこととする。</p>
<p>i. the cells or tissues have been subject to substantial manipulation, so that biological characteristics, physiological functions or structural properties relevant for the intended regeneration, repair or replacement are achieved; or</p>	<p>i. 当該細胞又は組織に実質的な操作が加えられ、目的とする再建、修復又は形成に係る生物学的特性、生理機能又は構造特性が達成されている、又は</p>



<p>ii. the cells or tissues are not intended to be used for the same essential function or functions in the recipient as in the donor.</p>	<p>ii. 当該細胞又は組織が、レシピエントの体内中でドナーの体内中と同じ本質的機能に供することを目的としていない。</p>
<p>(d) Combined ATMPs: 'Combined ATMP' means an advanced therapy medicinal product that fulfils the following conditions:</p>	<p>(d) 組合せATMPs: 「組合せATMP」とは、以下の条件を満たす先端治療医薬品を意味する。</p>
<p>i. it must incorporate, as an integral part of the product, one or more medical devices or one or more active implantable medical devices, and</p>	<p>i. その製品の不可欠な部分として、1つ以上の医療機器又は1つ以上の能動型埋込み医療機器が組み込まれていなければならない、かつ</p>
<p>ii. its cellular or tissue part must contain viable cells or tissues or its cellular or tissue part containing non-viable cells or tissues must be liable to act upon the human body with action that can be considered as primary to that of the devices referred to.</p>	<p>ii. その細胞・組織部分に生育可能な細胞若しくは組織を含有していなければならない、又は生育できない細胞若しくは組織を含有する細胞・組織部分が、当該機器の主要な作用とみなすことができる作用をもって、人体に作用することとなるものでなければならない。</p>
<p>(e) A product that is classified or determined to be an ATMP by the PIC/S participating authority in its own jurisdiction according to national law.</p>	<p>(e) PIC/S加盟当局によって、その管轄内において国ごとの法律に従って、ATMPであると分類され又は決定された製品。</p>
<p><b>Allergoids</b> Allergens, which are chemically modified to reduce IgE reactivity.</p>	<p><b>アレルゴイド</b> 化学修飾してIgE反応性を低減したアレルゲン</p>
<p><b>Antibody</b> 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.</p>	<p><b>抗体</b> Bリンパ球によって産生されたタンパク質で、特定の抗原に結合するもの。抗体は、その製造方法における主要な違いに基づいて2つの主な種類に分けることができる。</p>
<p><b>Monoclonal antibodies (MAb)</b> Homogenous antibody population obtained from a single clone of lymphocytes or by recombinant technology and which bind to a single epitope.</p>	<p><b>モノクローナル抗体 (MAb)</b> リンパ球の単一のクローンから得られた又は組換え技術によって得られた均一な抗体の集合体で、単一のエピトープに結合するもの。</p>
<p><b>Polyclonal antibodies</b> Derived from a range of lymphocyte clones, produced in human and animals in response to the epitopes on most 'non-self' molecules</p>	<p><b>ポリクローナル抗体</b> 一連のリンパ球クローン由来で、大部分の「非自己」分子上のエピトープに反応してヒト及び動物の体内で産生されたもの。</p>
<p><b>Antigens</b> Substances (e.g. toxins, foreign proteins, bacteria, tissue cells) capable of inducing specific immune responses.</p>	<p><b>抗原</b> 特異的な免疫反応を誘導する性質がある物質（例：毒素、異種タンパク質、細菌、組織細胞）。</p>
<p><b>Area</b> 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.</p>	<p><b>区域</b> 1つ又は複数の製品の製造に関連する建物内で、共通の空気処理ユニットを有する特定の部屋一式。</p>

<p><b>Authorised Person</b> Person recognised by the authority as having the necessary basic scientific and technical background and experience.</p> <p>Note: For expanded clarity beyond the definition in the PIC/S GMP Guide, the Authorised Person performs certification of batches in line with MA/CTA. After certification, the batches of medicinal products can be released for sale or supply to the market. The Authorised Person has the overall responsibility for release of the products.</p>	<p><b>オーソライズドパーソン</b> 必要とされる基本的な科学的かつ技術的な経歴及び経験を有するとして、当局によって認められた者。</p> <p>注：PIC/SのGMPガイドライン中の定義* 訳注を超えて一層明確にすれば、オーソライズドパーソンは、MA/CTAに準拠してバッチの認証を行う。認証後に、医薬品のバッチを販売又は市場への供給のために出荷することができる。その製品の出荷可否判定について、オーソライズドパーソンが全般的な責任を有する。</p> <p>(* 訳注：PIC/SのGMPガイドライン パート I 1.4 項(xv)及び(vii)、1.11 項、2.5 項、2.6 項並びに 5.66 項等を参照)</p>
<p><b>Bioburden</b> 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.</p>	<p><b>バイオバーデン</b> 原料物質、培地、生物学的物質、中間製品又は製品の中に存在する微生物のレベル及び種類（好ましくないか否か）。そのレベル及び／又は種類が規格を超えているときには、汚染とみなされる。</p>
<p><b>Biological medicinal product</b> 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.</p>	<p><b>生物学的医薬品</b> 生物学的医薬品とは、その原薬が生物学的物質である製品を指す。生物学的物質とは、生物学的な基原によって産生され、又は生物学的な基原から抽出された物質を指し、その特性解析及びその品質を決定するために、製造工程及びその管理と併せて、物理化学的－生物学的試験の組合せを必要とする。</p>
<p><b>Biosafety level (BSL)</b> 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).</p>	<p><b>バイオセーフティーレベル (BSL)</b> 種々のハザードの生物を安全に取り扱うため必要とされる封じ込め条件であり、BSL1（リスクが最も低く、ヒト疾患を引き起こす可能性が低い）からBSL4（リスクが最も高く、重大な疾患を引き起こし、蔓延する可能性が高く、有効な予防法又は治療法がない）までである。</p>
<p><b>Campaign manufacture</b> 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.</p>	<p><b>キャンペーン製造</b> 別製品に移行する前に許容されている管理措置を厳守した上で、所定の期間に連続して行う同じ製品の一連のバッチの製造。複数製品が同時に走ることはないが、同じ設備で走ることはある。</p>
<p><b>Closed system</b> Where an active substance or product is not exposed to the immediate room environment during manufacture.</p>	<p><b>閉鎖システム</b> 製造中に原薬又は製品が直接室内環境に露出しない場合を指す。</p>

<p><b>Contained use</b> 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.</p>	<p><b>封じ込め使用</b> 遺伝子組換え生物を培養し、貯蔵し、使用し、輸送し、廃棄し又は処理する際に（物理的／化学的／生物学的な）障壁を用いて、一般の生物群及び環境*<sup>訳注</sup>との接触を制限する操作。 （*訳注：遺伝子組換え生物（GMO）が存在していない天然の生物群及び環境）</p>
<p><b>Critical Process Parameter (CPP)</b> A process parameter whose variability has an impact on a CQA and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality. (ICH Q8R2)</p>	<p><b>重要工程パラメータ（CPP）</b> 工程パラメータのうち、その変動性がCQAにインパクトを与えることから、当該工程で要求される品質が得られることを確実にするためモニターし又は管理することとなるもの。（ICH Q8R2）</p>
<p><b>Critical Quality Attribute (CQA)</b> A physical, chemical, biological, or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality. (ICH Q8R2)</p>	<p><b>重要品質特性（CQA）</b> 要求される製品品質を確保するため、適切な限度内、範囲内、分布内にあるべき物理学的、化学的又は生物学的な特性又は性質。（ICH Q8R2）</p>
<p><b>Ex-vivo</b> Where procedures are conducted on tissues or cells outside the living body and returned to the living body.</p>	<p><b>ex vivo</b> 生体外で組織又は細胞に操作を行って、生体に戻す場合を指す。</p>
<p><b>Feeder cells</b> Cells used in co-culture to maintain <u>pluripotent stem cells</u>. For <u>human embryonic stem cell</u> culture, typical feeder layers include mouse embryonic fibroblasts (MEFs) or human embryonic fibroblasts that have been treated to prevent them from dividing.</p>	<p><b>フィーダー細胞</b> <u>多能性幹細胞</u>を維持するため、共培養で使用する細胞。<u>ヒト胚性幹細胞</u>の培養については、分裂しないよう処理されたマウス胚性線維芽細胞（MEFs）又はヒト胚性線維芽細胞をフィーダー層に使用するのが一般的である。</p>
<p><b>Fermenter</b> In case of (mammalian) cell lines the term fermenter should be understood as bioreactor.</p>	<p><b>発酵槽</b> （哺乳類）細胞株の場合においては、発酵槽という用語はバイオリアクターと解すること。</p>
<p><b>Gene</b> A sequence of DNA that codes for one (or more) protein(s).</p>	<p><b>遺伝子</b> ひとつ（又は複数）のタンパク質をコードするDNAの配列。</p>
<p><b>Gene transfer</b> 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 <i>transduced cells</i>.</p>	<p><b>遺伝子導入</b> 細胞内で遺伝子を導入するプロセス（ベクターとして知られる送達システムに含まれる発現システムを含む）であり、ウイルス性の場合もあれば、非ウイルス由来の場合もある。遺伝子導入後の遺伝子組換え細胞は、<i>形質導入細胞</i>とも呼ばれる。</p>
<p><b>Genetically modified organism (GMO)</b> 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. For the purpose of this annex, GMO is intended to cover mutations</p>	<p><b>遺伝子組換え生物（GMO）</b> 生物（人を除く）のうち、交配及び／又は自然組換えによって天然に生じることのない方法で遺伝物質が変化したもの。本アネックスの目的上、GMOは、自然現象に起因せず、人間の介入によって造り出された突然変異をカバーするものとする。</p>

that are not occurring because of a natural event but are generated by human intervention.	
<b>Hapten</b> A low molecular weight molecule that is not in itself antigenic unless conjugated to a 'carrier' molecule.	<b>ハプテン</b> 「キャリア」分子と結合しない限り、それ自体では抗原性がない低分子量の分子。
<b>Hybridoma</b> An immortalised cell line that secrete desired (monoclonal) antibodies and are typically derived by fusing B-lymphocytes with tumour cells.	<b>ハイブリドーマ</b> 目的とする（モノクローナル）抗体を分泌する不死化細胞株で、通常、Bリンパ球を腫瘍細胞と融合させることによって得られる。
<b>In-vivo</b> Procedures conducted in living organisms.	<b>in vivo</b> 生きている生物内で行われる操作。
<b>Look-back</b> Documented procedure to trace ATMPs active substances or products, which may be adversely affected by the use or incorporation of animal or human materials either when such materials fail release tests due to the presence of contaminating agent or when conditions of concern become apparent in the source animal or human.	<b>遡及</b> 汚染因子の存在のため動物原料又はヒト原料が出荷判定試験に不適となったとき、又は基原動物又はヒトにおける懸念される状態が明らかになったときに、当該原料の使用又は組み入れによって悪影響を受けるおそれがあるATMPsの原薬又は製剤を追跡するための文書化された手順。
<b>Master cell bank (MCB)</b> 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.	<b>マスターセルバンク (MCB)</b> 一般に、選定された細胞クローンから規定の条件下で調製し、複数の容器に分注し、規定の条件下で貯蔵する単一の細胞プールを小分けしたもの。マスターセルバンクは、全てのワーキングセルバンクを得るために使用される。
<b>Master transgenic bank</b> As above but for transgenic plants or animals.	<b>マスタートランスジェニックバンク</b> トランスジェニックの植物又は動物についてである以外は、上記と同様。
<b>Master virus seed (MVS)</b> As above, but in relation to viruses.	<b>マスターウイルスシード (MVS)</b> ウイルスに関連するものである以外は、上記と同様。
<b>Material directly in contact with the ATMP during manufacture and storage</b> Non exhaustive example list: Processing containers (e.g. fermenters, cell culture flasks and plates, blood bag systems, single use equipment used in automated manufacturing platforms, beads for separation techniques, chromatographic column material), cryocontainers for storage and primary packaging material.	<b>製造及び貯蔵中にATMPと直接接触する物資</b> 網羅的でない事例の一覧：加工用の容器類（例：発酵槽、細胞培養用のフラスコ及びプレート、血液バッグシステム、自動製造プラットフォームで使用する単回使用装置、分離技術用ビーズ、クロマトグラフィーのカラム材料）、貯蔵用の凍結容器及び一次包装材料。
<b>Monosepsis (axenic)</b> A single organism in culture, which is not contaminated with any other.	<b>単一種（純粋培養）</b> 単一の生物が培養されていて、他の生物で汚染されていないもの
<b>Multi-product facility</b> A facility that manufactures, concurrently or in campaign mode, a range of different	<b>複数製品を扱う施設</b> 様々な異なるATMPsの原薬及び製剤を、同時又はキャンペーンモードで製造す

ATMPs active substances and products and within which equipment train either may or may not be dedicated to specific substances or products.	る施設。当該施設内で一連の設備が特定の物質又は製品に専用化されていることもあれば、そうでないこともある。
<b>Plasmid</b>	<b>プラスミド</b>
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.	プラスミドとは、細胞染色体から完全に分離された環状体として細菌細胞内に通常存在する一片のDNAを指す；分子生物学的技術によって改変され、細菌細胞から精製されて、そのDNAを別の細胞に導入するために使用されることがある。
<b>Primary cell lot</b>	<b>初代細胞ロット</b>
A pool of primary cells minimally expanded to attain a sufficient number for a limited number of applications.	限られた数の適用に十分な数を得るために最小限の増殖を行った初代細胞のプール。
<b>Principles of GMP:</b>	<b>GMPの原則</b>
The Annex 2A in conjunction with PIC/S GMP guidelines and annexes describes the manufacture of ATMP active substances and ATMP drug products. However, aspects of these guidelines are also relevant for early stages in the ATMP manufacture (e.g. manufatur of viral vectors, plasmids) where full GMP is not required under national legislation. As a result, the ATMP manufacturer should make sure that all relevant GMP aspects for the manufacturing of those materials are implemented that ensure process control and consistency, investigation of anomalies and control of change.	アネックス2Aは、PIC/SのGMPガイドライン及び各アネックスと併せて、ATMP原薬及びATMP製剤の製造について記載している。ただし、これらのガイドラインには、国ごとの法令の下で完全なGMPが求められていないATMP製造における初期の段階（例：ウイルスベクター、プラスミドの製造）に関連する事項もある。結果として、ATMPの製造業者は、それら原材料の製造について、プロセスの管理及び一貫性、異常の原因究明、並びに変更の管理を確実にする全ての関連GMP事項が実践されている旨を確認すること。
<b>Processing aids</b>	<b>加工助剤</b>
Substance used in the manufacture of the active substance and medicinal product, which may be present in the finished product e.g. anti-foaming agents, puffer and media additives (salts, pH indicators), enzymes not considered under raw materials	原薬及び製剤の製造に使用される物質で、最終製品中に存在し得るもの。例：、消泡剤、緩衝剤及び培地添加剤（塩、pH指示剤）、原料物質にみなされない酵素
<b>Quality Target Product Profile (QTPP)</b>	<b>目標製品品質プロファイル（QTPP）</b>
A prospective summary of the quality characteristics of a drug product that ideally will be achieved to ensure the desired quality, taking into account safety and efficacy of the drug product. (ICHQ8R2)	製剤の安全性及び有効性を考慮に入れて、要求される品質を確保するため達成されるべき、製剤の期待される品質特性の要約。（ICHQ8R2）
<b>Raw materials</b>	<b>原料物質</b>
All materials that come in direct contact with the product during the manufacturing process but are not necessarily part of the final formulation (e.g. cryoprotectants, feeder cells, reagents, culture media, buffers, serum, enzymes, cytokines, and growth factors).	製造工程中に製品と直接接触することとなるが、必ずしも最終製剤の一部でない物質全て（例：凍結防止剤、フィーダー細胞、試薬類、培地、緩衝剤、血清、酵素、サイトカイン、及び増殖因子）。

<p><b>Responsible Person (RP) for blood or tissue establishment</b></p> <p>This term is equivalent to the EU term “Responsible Person”. The RP is responsible for the release of the starting material to the ATMP manufacturer. <b>Blood or tissue establishment:</b> this term is equivalent to the EU term and for the purpose of this annex is the facility that is authorised according to national law to perform processing (minimal manipulation) of the starting material of human origin.</p>	<p><b>血液又は組織の提供施設の責任者（RP）</b></p> <p>この用語は、EU用語「責任者」に相当する。当該RPは、ATMP製造業者への出発原料の出荷判定について責任を有する。<b>血液又は組織の提供施設：</b>この用語は、EU用語と同等であり、本アネックスの目的上、ヒト由来の出発原料の処理（最小限の操作）を行うことが国ごとの法律に従って認可されている施設を指す。</p>
<p><b>Scaffold</b></p> <p>A support, delivery vehicle or matrix that may provide structure for or facilitate the migration, binding or transport of cells and/or bioactive molecules.</p>	<p><b>スキャフォールド</b></p> <p>支持体、送達媒体又はマトリックスのうち、細胞及び／若しくは生物活性分子の移動、結合又は輸送のための構造を与え、又はそれらを促進し得るもの。</p>
<p><b>Somatic cells</b></p> <p>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 effect.</p>	<p><b>体細胞</b></p> <p>生殖（生殖系）細胞以外の細胞で、ヒト又は動物の身体を形成するもの。自家移植用（その患者由来）、同種移植用（他のヒト由来）又は異種移植用（動物由来）の生きた体細胞であり、これらの細胞が <i>ex vivo</i> で操作され又は改変されて、治療、診断又は予防の効果を得るためヒトに投与される。</p>
<p><b>Specified pathogen free (SPF)</b></p> <p>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.</p>	<p><b>特定の病原体感染がない（SPF）</b></p> <p>生物学的医薬品の製造又は品質管理に使用される動物原料（例：ニワトリ、胚、細胞培養物）で、特定の病原体感染がない（SPF）動物のグループ（群れ）に由来するもの。そうした群れは、共通の環境を共有し、かつ非SPF群と接触することのない者が世話をするようになっている動物と定義される。</p>
<p><b>Transgenic</b></p> <p>An organism that contains a foreign gene in its normal genetic component for the expression of biological pharmaceutical materials.</p>	<p><b>トランスジェニック</b></p> <p>生物学的な医薬品原料の発現のために、通常の遺伝子構成中に外来遺伝子を含む生物。</p>
<p><b>Vector</b></p> <p>An agent of transmission, which transmits genetic information from one cell or organism to another, e.g. plasmids, liposomes, viruses.</p>	<p><b>ベクター</b></p> <p>ある細胞又は生物から別の細胞又は生物に遺伝情報を伝達する媒介物（例：プラスミド、リポソーム、ウイルス）。</p>
<p><b>Viral vector</b></p> <p>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</p>	<p><b>ウイルスベクター</b></p> <p>ウイルスに由来し、親ウイルス遺伝子の一部（全てではない）を保持するように分子生物学的技術の手法によって改変されたベ</p>

parental virus genes; if the genes responsible for virus replication capacity are deleted, the vector is made replication-incompetent.	クター；ウイルス複製能をつかさどる遺伝子を除去すると、そのベクターは複製能がなくなる。
<b>Viral Vector replication incompetent / devoid</b> No ability of the vector to replicate.	複製能がない／欠如したウイルスベクター そのベクターに複製する能力がないこと。
<b>Viral Vector replication limited / defective / conditional replication</b> A constrained ability to replicate where the intent is for the vector may be to target a particular tissue or target cell type with a planned integration required for clinical efficacy of the gene therapy.	複製能が制限された／複製不全の／特定条件下で複製能を有するウイルスベクター 複製する能力に制約を受けていて、そのベクターが特定の組織を標的とし、又は当該遺伝子治療の臨床的有効性のため必要とされ計画的に組み込む標的細胞型を標的とすることを目的とされているもの。
<b>Working cell bank (WCB)</b> A homogeneous pool of cells preferably derived from a MCB, which are distributed uniformly into a number of containers, stored in such a way to ensure stability and intended for use in production.	ワーキングセルバンク（WCB） MCB由来であることが好ましい細胞の均質なプールで、その細胞が多数の容器に均等に小分けされ、安定性を確保する方法で貯蔵されて、製造に使用することを目的とされているもの。
<b>Working transgenic bank (WTB)</b> As above but for transgenic plants or animals.	ワーキングトランスジェニックバンク（WTB） トランスジェニックの植物又は動物についてである以外は、上記と同様。
<b>Working virus seed (WVS)</b> As above but in relation to viruses.	ワーキングウイルスシード（WVS） ウイルスに関連するものである以外は、上記と同様。
<b>Zoonosis (zoonotic)</b> Animal diseases that can be transmitted to humans.	人獣共通感染症 ヒトに感染し得る動物の疾患

原文	和訳
<b>MANUFACTURE OF BIOLOGICAL MEDICINAL SUBSTANCES AND PRODUCTS FOR HUMAN USE</b>	<b>ヒト用生物学的医薬品（原薬及び製剤）の製造</b>
<b>SCOPE</b>	<b>適用範囲</b>
<p>The methods employed in the manufacture of biological active substances and biological medicinal products for human use ('biological active substances and medicinal products') are a critical factor in shaping the appropriate regulatory control. Biological active substances and medicinal products can be defined therefore largely by reference to their method of manufacture. This annex provides guidance on the full range of active substances and medicinal products defined as biological with the exception of Advanced Therapy Medicinal Products ("ATMPs"). The ATMPs are not covered by the present guideline. Manufacturers of ATMPs should refer to PIC/S Annex 2A Manufacture of Advanced Therapy Medicinal Products for Human Use.</p>	<p>ヒト用の生物学的原薬及び生物学的医薬品（以下「生物学的原薬及び製剤」）の製造に採用される方法は、適切な規制管理を形成する上で重要な要素である。生物学的原薬及び製剤は、概ねそれらの製造方法に照らして定義づけることができる。本アネックスは、先端医療医薬品（以下「ATMPs」）以外の、生物学的と定義づけられる原薬及び製剤の全般に関するガイダンスを規定している。ATMPsは、本ガイドラインでカバーされていない。ATMPsの製造業者は、PIC/Sアネックス２Ａ「ヒト用先端医療医薬品の製造」を参照すること。</p>
<p>This annex is divided into two main parts:</p> <p>a) Part A contains supplementary guidance on the manufacture of biological active substances and medicinal products, from control over seed lots and cell banks through to finishing activities and testing.</p> <p>b) Part B contains further guidance on selected types of biological active substances and medicinal products.</p>	<p>本アネックスは、２つの主要パートに分かれている。</p> <p>a) パートＡには、シードロット及びセルバンクの管理から最終作業及び試験までの、生物学的原薬及び製剤の製造に関する補足的ガイダンスが含まれる。</p> <p>b) パートＢには、特定種類の生物学的原薬及び製剤に関する詳細なガイダンスが含まれる。</p>
<p>This annex, along with several other annexes of the PIC/S Guide to GMP, provides guidance which supplements that in Part I and in Part II of the Guide. There are two aspects to the scope of this annex:</p> <p>a) Stage of manufacture - for biological active substances to the point immediately prior to their being rendered sterile, the primary guidance source is Part II. Guidance for the subsequent manufacturing steps of biological products are covered in Part I.</p> <p>b) Type of product - this annex provides guidance on the full range of medicinal</p>	<p>本アネックスは、PIC/SのGMPガイドラインの他のいくつかのアネックスと併せて、同ガイドラインのパートⅠ及びパートⅡを補足するガイダンスを規定している。本アネックスの適用範囲には、２つの側面がある。</p> <p>a) 製造の段階－無菌化される直前までの生物学的原薬について、基本的なガイダンス出典はパートⅡである。それ以降の生物学的製品の製造の各ステップについてのガイダンスは、パートⅠにおいてカバーされている。</p> <p>b) 製品の種類－本アネックスは、ATMPsを除いて生物由来として定義づけられ</p>



<p>products defined as biological with the exception of ATMPs.</p>	<p>る医薬品の全般に関するガイダンスを規定している。</p>
<p>These two aspects are shown in Table 1; it should be noted that this table is illustrative only and is not meant to describe the precise scope. It should also be understood that in line with the corresponding table in Part II of the Guide, the level of GMP increases in detail from early to later steps in the manufacture of biological active substances but GMP principles should always be adhered to. The inclusion of some early steps of manufacture within the scope of this Annex does not imply that those steps will be routinely subject to inspection by the authorities.</p>	<p>これら2つの側面を表1に示す。この表は実例を掲げるに過ぎず、正確な範囲を示す趣旨ではないことに留意すること。また、ガイドラインのパートIIの対応する表に沿って、生物学的原薬の製造における初期から後期のステップにかけてGMPのレベルは詳細を増していくが、GMPの原則は常に遵守しなければならないことも理解すること。本アネックスの対象範囲内に製造の初期のステップが一部含まれているが、それらのステップが定常的に当局による査察対象となることを意味するものではない。</p>
<p>Antibiotics are not defined as biological medicinal products, however where biological stages of manufacture occur, guidance in this Annex may be used.</p>	<p>抗生物質は生物学的医薬品として定義づけられないが、生物学的な製造工程を経る場合には、本アネックスのガイダンスが適用され得る。</p>
<p>Guidance for medicinal products derived from fractionated human blood or plasma is covered in Annex and for non-transgenic plant products in Annex 7.</p>	<p>分画されたヒト血液又は血漿に由来する医薬品に関するガイダンスはアネックス14、非トランスジェニック植物由来の製品に関するガイダンスはアネックス7においてカバーされている。</p>
<p>In certain cases, other legislation may be applicable to the starting materials for biologicals. For example,</p> <p>(a) Tissue and cells used as starting materials for medicinal products, donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells of tissue and cells may be covered by national legislation. Such tissues and cells may provide the active substances for some biological medicinal product within the scope of this annex at which point GMP and other medicinal product legislation requirements apply.</p> <p>(b) Blood or blood components used as starting materials for medicinal products, national legislation may provide the technical requirements for the selection of donors, collection, testing, processing, storage, and distribution of human blood and blood components<sup>1</sup>.</p>	<p>場合によっては、生物学的製剤の出発原料に、他の法令が適用され得る。例えば、</p> <p>(a) 医薬品の出発原料として使用される組織及び細胞、並びに細胞及び組織のうちヒトの組織及び細胞の提供、採取、試験、加工、保存、貯蔵及び配送は、国ごとの法令でカバーされている場合がある。そうした組織及び細胞から、本アネックスの適用範囲内のいくつかの生物学的医薬品の原薬が造られることがあり、その時点でGMPその他の医薬品法令の要求事項が適用される。</p> <p>(b) 医薬品の出発原料として使用される血液又は血液成分は、国ごとの法令が、ドナーの選定、ヒト血液及び血液成分の採取、試験、加工、貯蔵及び配送の技術的要求事項を規定していることがある<sup>注1</sup>。</p>

<p>Additionally, the manufacture and control of genetically modified organisms needs to comply with local and national requirements. Appropriate containment should be established and maintained in facilities where any genetically modified micro-organism is handled<sup>2</sup>. Advice should be obtained according to national legislation in order to establish and maintain the appropriate Biological Safety Level. There should be no conflicts with GMP requirements.</p>	<p>加えて、遺伝子組換え生物の製造及び管理は、地域及び国ごとの要求事項に適合する必要がある。遺伝子組換え微生物を扱う施設では、適切な封じ込め対策を確立し、維持すること<sup>注2</sup>。適切な生物学的セーフティレベルを確立し維持するよう、国ごとの法令に従って助言を得ること。GMP要求事項と相反することがあってはならない。</p>
<p><sup>1</sup> In the EEA, this is Directive 2002/98/EC and its Commission Directives.</p> <p><sup>2</sup> In the EEA, this is Directive 2009/41/EC on contained use of genetically modified micro-organisms.</p>	<p><sup>注1</sup> EEAでは、指令 2002/98/EC 及びその委員会指令である。</p> <p>( * 訳注 : 日本では、生物由来原料基準の血液製剤総則のほか、安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律が定められている。 )</p> <p><sup>注2</sup> EEAでは、遺伝子組換え微生物の封じ込め使用に関する指令 2009/41/EC である。</p> <p>( * 訳注 : 日本では、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律が定められている。 )</p>

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

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, immunosera	Collection of plant, organ, animal material 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. Biotechnology fermentation/ cell culture	Recombinant products, MAb, allergens, vaccines	Establishment & maintenance of MCB and WCB, MSL, WSL	Cell culture and/or fermentation	Isolation, purification, modification	Formulation, filling
4. Animal sources: transgenic	Recombinant proteins	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, allergens	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 sources	Products from cells and tissues, not classified as ATMPs	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells <sup>7</sup>	Initial processing, isolation and purification.	Cell isolation, culture, purification, combination with non-cellular components	Formulation, combination, filling



<sup>3</sup> See section B1 for the extent to which GMP principles apply.

<sup>4</sup> See section on 'Seed lot and cell bank system' for the extent to which GMP applies.

<sup>5</sup> In the EEA: HMPC guideline on Good Agricultural and Collection Practice - EMEA/HMPC/246816/2005 may be applied to growing, harvesting and initial processing in open fields.

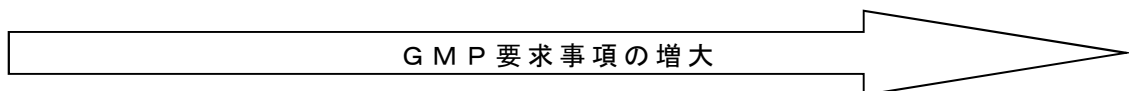
<sup>6</sup> For principles of GMP apply, see explanatory text in 'Scope'.

<sup>7</sup> In the EEA, human tissues and cells must comply with Directive 2004/23/EC and implementing Directives at these stages.

See Glossary for explanation of acronyms.

表 1. アネックス 2 B の適用範囲となる製造活動の実例ガイド

原材料の種類及び由来	製品	灰色の網掛けで示した製造ステップに本ガイドラインを適用			
1. 動物又は植物由来：非トランスジェニック	ヘパリン、インスリン、酵素、タンパク質、アレルギー抽出物、免疫血清	植物、臓器、動物原料又は体液の採取 <sup>注3</sup>	細断、混合、及び/又は初期の加工	単離及び精製	製剤化、充填
2. ウイルス又は細菌/発酵/細胞培養	ウイルスワクチン又は細菌ワクチン。酵素、タンパク質	MCB <sup>注4</sup> 、WVB、MVS、WVSの確立及び維持	細胞培養及び/又は発酵	不活化（該当する場合）、単離及び精製	製剤化、充填
3. バイオテクノロジー発酵/細胞培養	遺伝子組換え製品、MAb、アレルギー、ワクチン	MCB及びWCB、MSL、WSLの確立及び維持	細胞培養及び/又は発酵	単離、精製、修飾	製剤化、充填
4. 動物由来：トランスジェニック	遺伝子組換えタンパク質	マスタートランスジェニックバンク及びワーキングトランスジェニックバンク	採取、細断、混合、及び/又は初期の加工	単離、精製及び修飾	製剤化、充填
5. 植物由来：トランスジェニック	遺伝子組換えタンパク質、ワクチン、アレルギー	マスタートランスジェニックバンク及びワーキングトランスジェニックバンク	栽培、収穫 <sup>注5</sup>	初期の抽出、単離、精製、修飾	製剤化、充填
6. ヒト由来	尿由来酵素、ホルモン	体液の採取 <sup>注6</sup>	混合、及び/又は初期の加工	単離及び精製	製剤化、充填
7. ヒト由来	細胞及び組織由来製品（ATMPsに分類されないもの）	出発組織/細胞の提供、採取及び試験 <sup>注7</sup>	初期の加工、単離及び精製。	細胞単離、培養、精製、非細胞成分との配合	製剤化、配合、充填



注3 GMP原則の適用範囲については、B1項を参照。

注4 GMPの適用範囲については、「シードロット及びセルバンクシステム」の項を参照。

注5 EEAでは、HMPC guideline on Good Agricultural and Collection Practice - EMEA/HMPC/246816/2005が、野外での栽培、収穫及び初期の加工に適用される。

注6 GMP適用の原則については、「適用範囲」の解説を参照。

注7 EEAでは、ヒトの組織及び細胞の取扱いについて、これらの段階で指令2004/23/EC及び施行指令に従っていなければならない。

頭字語略号の説明については、用語解説を参照。

**PRINCIPLE**

The manufacture of biological active substances and medicinal products involves certain specific considerations arising from the nature of the products and the processes. The ways in which biological medicinal products are manufactured, controlled and administered make some particular precautions necessary.

**原則**

生物学的原薬及び製剤の製造には、その製品及びプロセスに起因する特定の考慮すべき事項がある。生物学的医薬品の製造、管理及び投与の方法により、いくつかの特別な注意事項が必要とされる。

<p>Unlike conventional medicinal products, which are manufactured using chemical and physical techniques capable of a high degree of consistency, the manufacture of biological active substances and medicinal products involves biological processes and materials, such as cultivation of cells or extraction from living organisms. These biological processes may display inherent variability, so that the range and nature of by-products may be variable. As a result, quality risk management (QRM) principles are particularly important for this class of materials and should be used to develop the control strategy across all stages of manufacture so as to minimise variability and to reduce the opportunity for contamination and cross-contamination.</p>	<p>従来の医薬品は高度な一貫性を維持することが可能な化学的及び物理的技術を用いて製造されるが、生物学的原薬及び製剤の製造はこれと異なり、細胞の培養や生体からの抽出等、生物学的なプロセス及び原材料が関与する。これら生物学的なプロセスは、固有の変動性を呈することがあり、副生成物の範囲及び性質が変動することがある。結果として、品質リスクマネジメント（以下「QRM」）の原則が、この種類の原材料には特に重要であり、QRMの原則を用いて製造の全ての段階にわたる管理ストラテジーを策定して、変動性を最小化するとともに、汚染及び交叉汚染のおそれを低減すること。</p>
<p>Since materials and processing conditions used in cultivation processes are designed to provide conditions for the growth of specific cells and microorganisms, this provides extraneous microbial contaminants the opportunity to grow. In addition, some products may be limited in their ability to withstand a wide range of purification techniques particularly those designed to inactivate or remove adventitious viral contaminants. The design of the processes, equipment, facilities, utilities, the conditions of preparation and addition of buffers and reagents, sampling and training of the operators are key considerations to minimise such contamination events.</p>	<p>培養工程で使用する原材料及び処理条件は、特定の細胞及び微生物が増殖する条件を与えるよう設計されていることから、外因性の微生物汚染物質が増殖する機会を与えることになる。加えて、製品によっては、広範囲の精製技術、特に外来性のウイルス汚染物質を不活化又は除去するよう設計されたものに耐え切れないことがある。当該工程、設備、施設、ユーティリティの設計、緩衝液及び試薬類の調製及び添加の条件、検体採取並びに作業員の教育訓練は、そうした汚染事案を最小化するため重要な考慮すべき事項である。</p>
<p>Specifications related to products (such as those in Pharmacopoeial monographs, Clinical Trial Authorisation (CTA), and Marketing Authorisation (MA)) will dictate whether and to what stage substances and materials can have a defined level of bioburden or need to be sterile. Similarly, manufacturing must be consistent with other specifications set out in the CTA or MA (e.g. number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank).</p>	<p>製品に関連する規格（薬局方の医薬品各条、治験承認（以下「CTA」）、及び販売承認（以下「MA」）等の規格）は、どの段階の物質及び原材料についてバイオバーデンレベルを規定し得るかどうか又は無菌である必要があるかどうかを示す。同様に、CTA又はMAに設定された他の規格（例：シードロット又はセルバンク間の継代数（倍加、継代））に製造が整合していなければならない。</p>
<p>For biological materials that cannot be sterilized (e.g. by filtration), processing must be conducted aseptically to minimise</p>	<p>滅菌（例：ろ過滅菌）することができない生物学的原料については、無菌的に加工を行って、汚染物質の端緒を最小化しなけれ</p>

<p>the introduction of contaminants. Where they exist, other guidance documents should be consulted on the validation of specific manufacturing methods, e.g. virus removal or inactivation. The application of appropriate environmental controls and monitoring and, wherever feasible, in-situ cleaning and sterilisation systems together with the use of closed systems can significantly reduce the risk of accidental contamination and cross-contamination.</p>	<p>ばならない。当該原料が存在する場合には、特定の製造方法（例：ウイルスの除去又は不活化）のバリデーションに関して、他のガイダンス文書を参照すること。適切な環境の制御及びモニタリングを適用し、（実施可能な場合）現場で清浄化及び滅菌するシステムを閉鎖システムの使用と併せて適用することで、不慮の汚染及び交叉汚染のリスクを大幅に低減することができる。</p>
<p>Control usually involves biological analytical techniques, which typically have a greater variability than physico-chemical determinations. A robust manufacturing process is therefore crucial and in-process controls take on a particular importance in the manufacture of biological active substances and medicinal products.</p>	<p>管理には通常、生物学的な分析技術を伴うが、一般に理化学的な測定よりも変動性が高い。したがって、頑健な製造工程が極めて重要であり、生物学的原薬及び製剤の製造において、工程内管理は特に重要となる。</p>
<p>Biological medicinal products which incorporate human tissues or cells must comply with national requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.<sup>8</sup> Collection and testing of this material must be done in accordance with an appropriate quality system and in accordance with applicable national requirements<sup>9</sup>. Furthermore, national requirements<sup>10</sup> on traceability apply from the donor (while maintaining donor confidentiality) through stages applicable at the Tissue Establishment and then continued under medicines legislation through to the institution where the product is used.</p>	<p>ヒトの組織又は細胞を成分とする生物学的医薬品は、ヒトの組織及び細胞のコード化、加工、保管、貯蔵及び配送について国ごとの要求事項<sup>注8</sup>に適合しなければならない。当該原料の採取及び試験は、適切な品質システムに基づき、また、適用され得る国ごとの要求事項<sup>注9</sup>に基づいて行われなければならない。さらに、トレーサビリティに関して国ごとの要求事項<sup>注10</sup>が、ドナーから（ドナーの機密性は保持しつつ）組織の提供施設、それから医薬品法令の下での適切な段階を経て、その製品を使用する機関まで、適用される。</p>
<p>Biological active substances and medicinal products must comply with the applicable national guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products.</p>	<p>生物学的原薬及び製剤は、ヒト用及び動物用の医薬品を介して動物海綿状脳症病原体が伝染するリスクを最小化することに関して適用され得る国ごとのガイダンスに適合しなければならない。</p>
<p><sup>8</sup> In the EEA, these are Directive 2004/23/EC and Directive 2006/17/EC. <sup>9</sup> In the EEA, this is the Commission Directive 2006/86/EC. <sup>10</sup> In the EEA, this is Directive 2006/86/EC.</p>	<p><sup>注8</sup> EEAでは、指令 2004/23/EC 及び指令 2006/17/EC である。 <sup>注9</sup> EEAでは、委員会指令 2006/86/EC である。 <sup>注10</sup> EEAでは、指令 2006/86/EC である。</p>
<p><b>Part A. GENERAL GUIDANCE</b></p>	<p><b>パートA. 一般的ガイダンス</b></p>
<p><b>PERSONNEL</b></p>	<p><b>人員</b></p>

<p>1. Personnel (including those concerned with cleaning, maintenance or quality control) employed in areas where biological active substances and products are manufactured and tested should receive training, and periodic retraining, specific to the products manufactured and to their work, including any specific security measures to protect product, personnel and the environment.</p>	<p>1. 生物学的原薬及び製剤を製造し、試験する区域内で従事する人員（清浄化、保守管理又は品質管理の関係者を含む）は、製造する製品及びその作業（製品、人員及び環境を保護する特定のセキュリティ措置を含む）に特化した教育訓練及び定期的な再教育訓練を受けること。</p>
<p>2. The health status of personnel should be taken into consideration for product safety. Where necessary, personnel engaged in production, maintenance, testing and animal care (and inspections) should be vaccinated with appropriate specific vaccines and have regular health checks.</p>	<p>2. 製品安全のために、人員の健康状態を考慮に入れること。（必要な場合）製造、保守管理、試験並びに使用動物の世話（及び検査）に従事する人員は、適切なワクチン接種及び定期的な健康診断を受けること。</p>
<p>3. Any changes in the health status of personnel, which could adversely affect the quality of the product, should preclude work in the production area and appropriate records kept. Production of BCG vaccine and tuberculin products should be restricted to staff who are carefully monitored by regular checks of immunological status or chest X-ray. Health monitoring of staff should be commensurate with the risk, medical advice should be sought for personnel involved with hazardous organisms.</p>	<p>3. 人員の健康状態が変化すると製品の品質に悪影響を及ぼすおそれがあるため、製造区域内で作業をさせないこととし、適切に記録を保管すること。BCGワクチン及びツベルクリン製品の製造は、定期的な免疫状態の確認又は胸部X線検査により注意深くモニタリングされているスタッフに限定すること。スタッフの健康モニタリングは、そのリスクに相応するものであること、有害生物を取り扱う人員については医学的助言を求めること。</p>
<p>4. Where required to minimise the opportunity for cross-contamination, restrictions on the movement of all personnel (including quality control (QC), maintenance and cleaning staff) should be controlled on the basis of QRM principles. In general, personnel should not pass from areas where exposure to live microorganisms, genetically modified organisms, toxins or animals to areas where other products, inactivated products or different organisms are handled. If such passage is unavoidable, the contamination control measures should be based on QRM principles.</p>	<p>4. 交叉汚染の機会を最小化するため必要な場合には、全ての人員（品質管理（以下「QC」）、保守管理及び清浄化のスタッフを含む）の移動の制限を、QRMの原則に基づいて管理すること。一般に、生きた微生物、遺伝子組換え生物、毒素又は使用動物に曝露される区域から、他の製品、不活化された製品又は異なる生物を取り扱う区域に、人員が移動してはならない。そうした経路が不可避であれば、QRMの原則に基づいた汚染防御措置をとること。</p>
<p><b>PREMISE AND EQUIPMENT</b></p>	<p><b>建物及び設備</b></p>

<p>5. As part of the control strategy, the degree of environmental control of particulate and microbial contamination of the production premises should be adapted to the active substance, intermediate or finished product and the production step, bearing in mind the potential level of contamination of the starting materials and the risks to the product. The environmental monitoring programme should be supplemented by the inclusion of methods to detect the presence of specific microorganisms (i.e. host organism, yeasts, moulds, anaerobes, etc) where indicated by the QRM process.</p>	<p>5. 管理ストラテジーの一環として、微粒子及び微生物の汚染についての製造建屋の環境管理の度合いは、出発原料の潜在的な汚染レベル及び製品に対するリスクを考慮して、当該原薬、中間製品又は最終製品及びその製造ステップに相応したものとすること。QRMのプロセスによって示唆される場合には、特定の微生物（例：宿主微生物、酵母、カビ、嫌気性菌等）の存在を検出する方法を含めることにより、環境モニタリングのプログラムを補完すること。</p>
<p>6. Manufacturing and storage facilities, processes and environmental classifications should be designed to prevent the extraneous contamination of products. Prevention of contamination is more appropriate than detection and removal, although contamination is likely to become evident during processes such as fermentation and cell culture. Where processes are not closed and there is therefore exposure of the product to the immediate room environment (e.g. during additions of supplements, media, buffers, gasses,) control measures should be put in place, including engineering and environmental controls on the basis of QRM principles. These QRM principles should take into account the principles and guidance from the appropriate sections of Annex 1<sup>11</sup> when selecting environmental classification cascades and associated controls.</p>	<p>6. 製造及び貯蔵の施設、工程及び環境区分は、製品の異物汚染を防止するよう設計すること。汚染は発酵及び細胞培養といった工程において顕在化しやすいが、汚染の防止は検出及び除去よりも重要である。閉鎖系ではなく、製品が直接室内環境に露出するプロセス（例：補助剤、培地、緩衝液、ガスの添加する間のプロセス）では、QRMの原則に基づいた工学的管理及び環境管理を含めて、管理措置を整えておくこと。これらQRMの原則は、環境区分のカスケード及び関連する管理の選定に際して、アネックス1<sup>注11</sup>の適切な項の原則及びガイダンスを考慮に入れること。</p>
<p><sup>11</sup> Although the title of Annex 1 refers to the manufacture of sterile medicinal products it is not the intention to force the manufacture of sterile product at a stage when a low bioburden is appropriate and authorised. Its use is because it is the PIC/S GMP source of guidance on all of the classified manufacturing areas including the lower grades D and C.</p>	<p><sup>注11</sup> アネックス1のタイトルは無菌医薬品の製造となっているが、バイオバーデンが少ないことが適切で、承認された段階では、無菌製品の製造に限る趣旨ではない。下位グレードD及びCを含めて、分類された全ての製造区域についてPIC/SのGMPガイダンスの出典であることから、アネックス1を用いる。</p>
<p>7. Dedicated production areas should be used for the handling of live cells. Dedicated production area should be used</p>	<p>7. 生きた細胞の取扱いには、専用化された製造区域を使用すること。病原性生物（バイオセーフティレベル3又は4）を</p>



<p>for the manufacture of pathogenic organisms (i.e. Biosafety level 3 or 4).</p>	<p>使用する製造には、専用化された製造区域を使用すること。</p>
<p>8. Manufacture in a multi-product facility may be acceptable where the following, or equivalent (as appropriate to the product types involved) considerations and measures are part of an effective control strategy to prevent cross-contamination:</p>	<p>8. 以下の事項又は（対象製品の種類に応じて適切な）同等の考慮及び措置が交叉汚染を防止する有効な管理ストラテジーの一環として講じられている場合には、複数製品を扱う施設内での製造が許容され得る：</p>
<p>(a) Knowledge of key characteristics of all cells, organisms and any adventitious agents (e.g. pathogenicity, detectability, persistence, susceptibility to inactivation) within the same facility.</p>	<p>(a) 当該同一施設内で扱われる全ての細胞、生物及び外来性因子の主要な特性（例：病原性、検出可能性、残存性、不活化に対する感受性）に関する知見。</p>
<p>(b) Where production is characterised by multiple small batches from different starting materials, factors such as the health status of donors and the risk of total loss of product should be taken into account when considering the acceptance of concurrent working during development of the control strategy.</p>	<p>(b) 異なる出発原料の複数小規模バッチで特徴づけられる製造の場合には、管理ストラテジーの策定において、同時に作業することが許容されるかを検討する際には、ドナーの健康状態及び製品の総損失リスク等の要因を考慮に入れること。</p>
<p>(c) Live organisms and spores are prevented from entering non-related areas or equipment by addressing all potential routes of cross-contamination and utilizing single use components and engineering measures such as closed systems.</p>	<p>(c) 交叉汚染の潜在的な経路全てに対処するとともに、単回使用の部材及び閉鎖システム等の工学的な対策を活用することにより、生体及び芽胞が関連のない区域又は設備に侵入することを防ぐこと。</p>
<p>(d) Control measures to remove the organisms and spores before the subsequent manufacture of other products, these control measures should also take the heating, ventilation and air conditioning (HVAC) system into account. Cleaning and decontamination for the organisms and spores should be validated.</p>	<p>(d) 別の製品の製造に続ける前に生物及び芽胞を除去するための管理措置。当該管理措置は、加温・換気・空調（HVAC）システムも考慮すること。当該生物及び芽胞について清浄化及び除染をバリデートすること。</p>
<p>(e) Environmental monitoring, specific for the micro-organism being manufactured, where the micro-organisms are capable of persistence in the manufacturing environment and where methods are available, is conducted in adjacent areas during manufacture and after completion of cleaning and decontamination. Attention should also be given to risks arising with use of certain monitoring equipment (e.g. airborne particle monitoring) in areas</p>	<p>(e) 微生物が製造環境に残存する可能性があり、環境モニタリングの方法がある場合には、製造中並びに清浄化及び除染の完了後に、隣接区域内において環境モニタリング（製造に供される微生物に特異的なもの）を実施すること。生体及び／又は芽胞形成菌を取り扱う区域内における特定のモニタリング設備（例：浮遊微粒子モニタリング）の使用に伴うリスクにも注意すること。</p>

handling live and/or spore forming organisms.	
(f) Products, equipment, ancillary equipment (e.g. for calibration and validation) and disposable items are only moved within and removed from such areas in a manner that prevents contamination of other areas, other products and different product stages (e.g. prevent contamination of inactivated or toxoided products with non-inactivated products).	(f) 製品、設備、付属設備（例：校正用設備、バリデーション用設備）及び使い捨て物品を当該区域内で移動する際、及び当該区域から搬出する際には、必ず、他の区域、他の製品及び異なる段階の製品の汚染を避ける方法による（例：不活化された製品又はトキシイド製品が不活化されていない製品で汚染されないようにする）。
(g) Campaign based manufacturing.	(g) キャンペーン毎に製造すること。
9. For finishing (secondary) operations <sup>12</sup> , the need for dedicated facilities will depend on consideration of the above together with additional considerations such as the specific needs of the biological medicinal product and on the characteristics of other products, including any non-biological products, in the same facility. Other control measures for finishing operations may include the need for specific addition sequences, mixing speeds, time and temperature controls, limits on exposure to light and containment and cleaning procedures in the event of spillages.	9. 仕上げ（二次）作業 <sup>注12</sup> について専用化された設備を要するかは、上記の考慮に加えて、その生物学的医薬品に特有の必要性、及び同一施設で扱われる他の製品（生物学的製品でないものを含む）の特性等の考慮に依拠することとなる。その他、仕上げ作業についての管理措置には、添加する順序を定めること、混合する速度、時間及び温度を管理すること、光に当たるのを制限すること並びに漏出時における封じ込め及び清浄化の手順を定めることが含まれ得る。
<sup>12</sup> Formulation, filling and packaging	注 <sup>12</sup> 製剤化作業、充填作業及び包装作業
10. The measures and procedures necessary for containment (i.e. for environment and operator safety) should not conflict with those for product quality.	10. 封じ込め（環境及び作業員の安全のため）に必要な措置及び手順は、製品品質のための措置及び手順と相反するものであってはならない。
11. Air handling units should be designed, constructed and maintained to minimise the risk of cross-contamination between different manufacturing areas and may need to be specific for an area. Consideration, based on QRM principles, should be given to the use of single pass air systems.	11. 異なる製造区域間の交叉汚染のリスクを最小化するように、空気処理ユニットを設計し、構築し、維持すること。また、ある区域に特化した空気処理ユニットが必要な場合がある。シングルパス空気システムの使用を、QRMの原則に基づいて、検討すること。
12. Positive pressure areas should be used to process sterile products but negative pressure in specific areas at the point of exposure of pathogens is acceptable for containment reasons. Where negative pressure areas or safety cabinets are used for aseptic processing of materials with particular risks (e.g. pathogens), they	12. 無菌製品を加工するには、陽圧管理区域を使用すること。ただし、封じ込めの理由から、病原体が露出する特定区域内の陰圧管理は許容される。特にリスクのある原材料（例：病原体）の無菌処理に陰圧管理区域又は安全キャビネットを使用する場合には、適切な清浄グレードの陽圧管理ゾーンを周囲に設けること。そ

should be surrounded by a positive pressure clean zone of appropriate grade. These pressure cascades should be clearly defined and continuously monitored with appropriate alarm settings.	これらの気圧カスケードを明確に規定するとともに、適切なアラーム設定を行い継続的にモニターすること。
13. Equipment used during handling of live organisms and cells, including those for sampling, should be designed to prevent any contamination during processing.	13. 生体及び細胞の取扱いに使用する設備（検体採取用の設備を含む）は、処理中の汚染を防止するように設計されていること。
14. Primary containment <sup>13</sup> should be designed and periodically tested to ensure the prevention of escape of biological agents into the immediate working environment.	14. 一次封じ込め <sup>注13</sup> は、生物学的作用剤が直接の作業環境中に流出するのを確実に防止するように設計され、定期的に試験されていること。
<sup>13</sup> See main GMP Glossary on 'Containment'.	<sup>注13</sup> 「封じ込め」に関して、ガイドライン本体のGMP用語解説を参照。
15. The use of 'clean in place' and 'steam in place' ('sterilisation in place') systems should be used where possible. Valves on fermentation vessels should be completely steam sterilisable.	15. 「定置洗浄」及び「定置蒸気滅菌」（「定置滅菌」）のシステムを、なるべく使用すること。発酵槽のバルブは、完全に蒸気滅菌することが可能なものであること。
16. Air vent filters should be hydrophobic and validated for their scheduled life span with integrity testing at appropriate intervals based on appropriate QRM principles.	16. 換気口フィルタは、疎水性のものとし、所定の耐用年数について、適切なQRMの原則に基づく適切な間隔で完全性試験を行ってバリデートすること。
17. Drainage systems must be designed so that effluents can be effectively neutralised or decontaminated to minimise the risk of cross-contamination. Local regulation must be complied with to minimise the risk of contamination of the external environment according to the risk associated with the biohazardous nature of waste materials.	17. 排水システムは、排水を効果的に中和し又は除染することができ、交叉汚染のリスクを最小化するように設計されていなければならない。域内規制を遵守し、廃棄物のバイオハザード特性に関連するリスクに応じて外部環境の汚染リスクを最小化しなければならない。
18. Due to the variability of biological products or manufacturing processes, relevant/critical raw materials (such as culture media and buffers) have to be measured or weighed during the production process. In these cases, small stocks of these raw materials may be kept in the production area for a specified duration based on defined criteria such as for the duration of manufacture of the batch or of the campaign.	18. 生物学的な製品又は製造工程に変動性があることから、適切な／重要な原料物質（培地及び緩衝液等）は、製造工程中に計量し又は秤量する必要がある。それらの場合において、そのバッチの製造期間又はキャンペーンの製造期間等、所定の判定基準に基づいて期間を設定し、少量のストックを製造区域内で保管し得る。
<b>ANIMALS</b>	<b>使用動物</b>

<p>19. A wide range of animal species are used in the manufacture of a number of biological medicinal products. These can be divided into 2 broad types of sources:</p>	<p>19. 様々な動物種が、多くの生物学的医薬品の製造に使用される。それらは2種類の基原に大別することができる。</p>
<p>(a) Live groups, herds, flocks: examples include polio vaccine (monkeys), immunosera to snake venoms and tetanus (horses, sheep and goats), allergens (cats), rabies vaccine (rabbits, mice and hamsters), transgenic products (goats, cattle).</p>	<p>(a) 生体群を使用する例：ポリオワクチン(サル)、ヘビ毒及び破傷風に対する抗毒素(ウマ、ヒツジ、ヤギ)、アレルゲン(ネコ)、狂犬病ワクチン(ウサギ、マウス、ハムスター)、トランスジェニック製品(ヤギ、ウシ)。</p>
<p>(b) Animal materials derived post-mortem and from establishments such as abattoirs: examples include, abattoir sources for enzymes, anticoagulants and hormones (sheep and pigs).</p>	<p>(b) 死んだ後に得られる動物原料及び食肉処理場等の提供施設からの動物原料を使用する例：食肉処理場が提供元の酵素、抗凝固薬及びホルモン(ヒツジ及びブタ)。</p>
<p>In addition, animals may also be used in quality control either in generic assays, e.g. pyrogenicity, or specific potency assays, e.g. pertussis vaccine (mice), pyrogenicity (rabbits), BCG vaccine (guinea-pigs).</p>	<p>加えて、一般的な試験(例：発熱性物質試験)又は特定の力価試験(例：百日咳ワクチン(マウス)、発熱性物質試験(ウサギ)、BCGワクチン(モルモット))の品質管理において動物が使用されることもある。</p>
<p>20. In addition to compliance with TSE regulations, other adventitious agents that are of concern (zoonotic diseases, diseases of source animals) should be monitored by an ongoing health programme and recorded. Specialist advice should be obtained in establishing such programmes. Instances of ill-health occurring in the source/donor animals should be investigated with respect to their suitability and the suitability of in-contact animals for continued use (in manufacture, as sources of starting and raw materials, in quality control and safety testing), the decisions must be documented. A look-back procedure should be in place which informs the decision making process on the continued suitability of the biological active substance or medicinal product in which the animal sourced starting or raw materials have been used or incorporated. This decision-making process may include the re-testing of retained samples from previous collections from the same donor animal (where applicable) to establish the last negative donation. The withdrawal</p>	<p>20. T S E (伝播性海綿状脳症)規制に適合することに加えて、その他の懸念される外来性因子(人獣共通感染症、基原動物の疾病)を、継続的な健康プログラムによってモニターし、記録すること。そうしたプログラムを確立するに際しては、専門家の助言を得ること。基原動物/ドナー動物で発生した健康不良の事案は、当該動物及び当該動物と接触した動物を(出発原料及び原料物質の基原として製造に、又は品質管理及び安全性試験に)継続使用する適切性に関して調査し、その判定結果を文書化しなければならない。当該動物由来の出発原料又は原料物質が使用され又は含まれている生物学的原薬又は製剤が尚も適合であるかについての意思決定プロセスに情報を与える遡及手順が整っていること。この意思決定プロセスには、当該ドナー動物からあらかじめ採取した保存サンプルを再試験し、(該当する場合)ドナー動物がどの時点まで問題なかったかを確定することが含まれ得る。基原動物/ドナー動物を処置するため使用された治療薬剤の休薬期間を文書化し、当該動物を所定の期間除外する判定に用いなければならない。</p>

<p>period of therapeutic agents used to treat source/donor animals must be documented and used to determine the removal of those animals from the programme for defined periods.</p>	
<p>21. Particular care should be taken to prevent and monitor infections in the source/donor animals. Measures should include the sourcing, facilities, husbandry, biosecurity procedures, testing regimes, control of bedding and feed materials. This is of special relevance to specified pathogen free animals where pharmacopoeial monograph requirements must be met. Housing and health monitoring should be defined for other categories of animals (e.g. healthy flocks or herds).</p>	<p>21. 基原動物／ドナー動物の感染の防止及びモニターに、特別な注意を払うこと。措置には、その原料採取、設備、飼育、バイオセキュリティ手順、試験体制、床敷き及び飼料の管理を含めること。これは、特定の病原体感染がない動物について、薬局方医薬品各条の要求事項に合致しなければならない場合に特に関連性がある。その他のカテゴリーの使用動物（例：健康な群）については、飼育施設及び健康のモニタリングを規定すること。</p>
<p>22. For products manufactured from transgenic animals, traceability should be maintained in the creation of such animals from the source animals.</p>	<p>22. トランスジェニック動物から製造される製品については、元の動物からそのトランスジェニック動物の作製においてトレーサビリティを維持すること。</p>
<p>23. Note should be taken of national requirements on the protection of animals used for scientific purposes<sup>14</sup>. Housing for animals used in production and control of biological active substances and medicinal products should be separated from production and control areas.</p>	<p>23. 科学的目的で使用される動物の保護に関する国ごとの要求事項に留意すること 注<sup>14</sup>。生物学的原薬及び製剤の製造及び管理に使用される動物の飼育施設は、製造区域及び管理区域から分離されていること。</p>
<p><sup>14</sup> In the EEA, this is Directive 2010/63/EC.</p>	<p>注<sup>14</sup> EEAでは、指令 2010/63/ECである。</p>
<p>24. For different animal species, key criteria should be defined, monitored, and recorded. These may include age, weight and health status of the animals.</p>	<p>24. 動物種ごとに重要判定基準を定め、モニターし、記録すること。これら判定基準には、当該使用動物の齢、体重及び健康状態が含まれ得る。</p>
<p>25. Animals, biological agents, and tests carried out should be the subject of an identification system to prevent any risk of confusion and to control all identified hazards.</p>	<p>25. 使用動物、生物学的作用剤及び行われた試験は識別システムの適用対象とし、混同のリスクを防止して、特定された全ての危険を管理すること。</p>
<p><b>DOCUMENTATION</b></p>	<p><b>文書化</b></p>
<p>26. Starting and raw materials may need additional documentation on the source, origin, distribution chain, method of manufacture, and controls applied, to assure an appropriate level of control including their microbiological quality.</p>	<p>26. 出発原料及び原料物質について、それらの微生物学的な品質を含めて適切な管理のレベルを保証するため、その供給元、由来、配送チェーン、製造の方法、及び適用される管理に関して追加的な文書化を必要とすることがある。</p>
<p>27. Some product types may require specific definition of what materials constitutes a batch, particularly cells.</p>	<p>27. 製品の種類によっては、どの原材料（特に細胞）が1バッチを構成するか具体的な規定を必要とすることがある。</p>

<p>28. Where human cell or tissue donors are used, full traceability is required from starting and raw materials, including all substances coming into contact with the cells or tissues through to confirmation of the receipt of the products at the point of use whilst maintaining the privacy of individuals and confidentiality of health related information<sup>15</sup>. Traceability records must be retained for 30 years after the expiry date of the medicinal product. Particular care should be taken to maintain the traceability of products for special use cases, such as donor-matched cells. National requirements<sup>16</sup> in regards to traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events apply to blood components when they are used as starting or raw materials in the manufacturing process of medicinal products.</p>	<p>28. ヒトの細胞又は組織ドナーを使用する場合には、個人のプライバシー及び健康関連情報の機密性を保持しつつ<sup>注 15</sup>、出発原料及び原料物質（当該細胞又は組織と接触することとなる物質全てを含む）から製品の使用現場における受領の確認に至るまで、完全なトレーサビリティが要求される。トレーサビリティの記録は、当該医薬品の有効期限後 30 年間保存しなければならない。ドナー適合細胞を使用する等の特殊な症例向け製品には、そのトレーサビリティを維持するため特に注意を払うこと。医薬品の製造工程で出発原料又は原料物質として血液成分が使用されている場合には、トレーサビリティの要求事項並びに重篤な有害反応及び有害事象の通報に関して、国ごとの要求事項<sup>注 16</sup>が血液成分に適用される。</p>
<p><sup>15</sup> In the EEA, see Article 15 of Regulation 1394/ 2007.</p>	<p><sup>注 15</sup> E E A では、規則 1394/2007 の第 15 条を参照。</p>
<p><sup>16</sup> In the EEA, these are Directives 2002/98/EC and 2005/61/EC.</p>	<p><sup>注 16</sup> E E A では、指令 2002/98/EC 及び 2005/61/EC である。</p>
<p><b>PRODUCTION</b></p>	<p><b>製造</b></p>
<p>29. Given the variability inherent in many biological active substances and medicinal products, steps to increase process robustness thereby reducing process variability and enhancing reproducibility at the different stages of the product lifecycle such as process design should be reassessed during Product Quality Reviews.</p>	<p>29. 多くの生物学的原薬及び製剤に特有の変動性があることを踏まえ、プロセス設計等の製品ライフサイクルの種々の段階で、プロセスの頑健性を高め、それによりプロセスの変動性を低減して再現性を向上させる各ステップを、製品品質の照査に際して再評価すること。</p>
<p>30. Since cultivation conditions, media and reagents are designed to promote the growth of cells or microbial organisms, typically in an axenic state, particular attention should be paid in the control strategy to ensure there are robust steps that prevent or minimise the occurrence of unwanted bioburden and associated metabolites and endotoxins. For medicinal products from cells and tissues where production batches are frequently small the risk of cross-contamination between cell preparations from different donors with various health status should be</p>	<p>30. 培養条件、培地及び試薬類は、細胞又は微生物の増殖を促進するように設計されており、通常は純粋培養状態であることから、その管理ストラテジーには特に注意を払い、望ましくないバイオバーデン並びに関連する代謝物及びエンドトキシンの発生を防止又は最小化する頑健な各ステップを保証すること。製造バッチが小さいことが多い細胞及び組織由来の医薬品については、様々な健康状態の異なるドナー由来の細胞調製物間の交叉汚染のリスクを、所定の手順及び要件の下で管理すること。</p>

<p>controlled under defined procedures and requirements.</p>	
<p><b>STARTING AND RAW MATERIALS</b></p>	<p><b>出発原料及び原料物質</b></p>
<p>31. The source, origin and suitability of biological starting and raw materials (e.g. cryoprotectants, feeder cells, reagents, culture media, buffers, serum, enzymes, cytokines, growth factors) should be clearly defined. Where the necessary tests take a long time, it may be permissible to process starting materials before the results of the tests are available, the risk of using a potentially failed material and its potential impact on other batches should be clearly understood and assessed under the principles of QRM. In such cases, release of a finished product is conditional on satisfactory results of these tests. The identification of all starting materials should be in compliance with the requirements appropriate to its stage of manufacture. For biological medicinal products further guidance can be found in Part I and Annex 8 and for biological active substances in Part II.</p>	<p>31. 生物由来の出発原料及び原料物質(例: 凍結保護剤、フィーダー細胞、試薬類、培地、緩衝液、血清、酵素、サイトカイン、増殖因子)の供給元、由来及び適切性を明確に規定すること。必要な試験に時間がかかる場合には、当該試験の結果が得られる前に出発原料を加工することが認められ得るが、不適の可能性のある原材料を使用することのリスク及び他のバッチにインパクトを与える可能性を、QRMの原則の下で明確に理解し、評価すること。そのような場合においては、最終製品の出荷判定は、当該試験の結果が適であることを条件とする。全ての出発原料を同定し、その製造段階に則した要求事項に適合していること。生物学的医薬品についてはパートI及びアネックス8に、生物由来原薬についてはパートIIに、詳細なガイダンスが示されている。</p>
<p>32. The risk of contamination of starting and raw materials during their passage along the supply chain must be assessed, with particular emphasis on TSE. Materials that come into direct contact with manufacturing equipment or the product (such as media used in media fill experiments and lubricants that may contact the product) must also be taken into account.</p>	<p>32. 出発原料及び原料物質のサプライチェーンでの運搬中の汚染リスクを評価しなければならず、TSE(伝播性海綿状脳症)には特に重点を置くこと。製造設備又は製品と直接接触する物資(培地充填実験で使用される培地、製品に接触し得る潤滑剤等)についても、考慮に入れなければならない。</p>
<p>33. Given that the risks from the introduction of contamination and the consequences to the finished product is the same irrespective of the stage of manufacture, establishment of a control strategy to protect the product and the preparation of solutions, buffers and other additions should be based on the principles and guidance contained in the appropriate sections of Annex 1. The controls required for the quality of starting and raw materials and on the aseptic manufacturing process, assume greater</p>	<p>33. 汚染の端緒及び最終製品への影響は製造の段階に関係なく同じであることを踏まえ、アネックス1の適切な項に示されている原則及びガイダンスに基づいて、製品並びに溶液、緩衝液その他の添加剤の調製を防護する管理ストラテジーを確立すること。出発原料及び原料物質の品質に要求される管理及び無菌的な製造工程に関する管理は、特に最終滅菌ができない製品では一層重要と考えられる。(例えば原薬の段階における)許容可能なバイオバーデンの種類及びレベルがCTA又はMAに規定されている場合には、そ</p>

<p>importance particularly for products, in respect of which final sterilisation is not possible. Where a CTA or MA provides for an allowable type and level of bioburden, for example at active substance stage, the control strategy should address the means by which this is maintained within the specified limits.</p>	<p>の管理戦略は、バイオバーデンが規定の限度値以内に維持されるようにする方策を対処すること。</p>
<p>34. Where sterilisation of starting and raw materials is required, it should be carried out where possible by heat. Where necessary, other appropriate methods may also be used for inactivation of biological materials (e.g. irradiation and filtration).</p>	<p>34. 出発原料及び原料物質の滅菌が必要な場合には、なるべく加熱滅菌で行うこと。必要な場合には、他の適切な方法（例：放射線滅菌及び濾過滅菌）を生物学的原料の不活化に用いてもよい。</p>
<p>35. Reduction in bioburden associated with procurement of living tissues and cells may require the use of other measures such as antibiotics at early manufacturing stages. This should be avoided, but where it is necessary their use should be justified, they should be removed from the manufacturing process at the stage specified in the CTA or MA.</p>	<p>35. 生体組織及び細胞の採取に関連するバイオバーデンの低減は、製造の初期段階で抗生物質その他の手段を用いることを必要とする場合がある。避けるべきであるが、抗生物質の使用が必要な場合には、その妥当性を示すとともに、CTA又はMAに規定通りの段階で当該製造工程から抗生物質を除去すること。</p>
<p>36. The donation, procurement and testing of human tissues and cells used as starting materials for biological medicinal products should be in accordance with national law requirements<sup>17</sup> Traceability for human tissues and cells used as starting materials for biological medicinal products should be maintained from the donor to the batch of a finished medicinal product. Appropriate arrangements should be made between the manufacturer and the supplier of tissues and cells regarding the transfer of health donor information that may become available after the supply of the starting material and which may have an impact on the quality or safety of the medicinal product manufactured therefrom.</p>	<p>36. 生物学的医薬品の出発原料として使用されるヒト組織及び細胞の提供、採取及び試験の方法が、国ごとの法律の要求事項<sup>注17</sup>に従っていること。生物学的医薬品の出発原料として使用されるヒト組織及び細胞のトレーサビリティを、ドナーから最終製品のバッチに至るまで維持すること。ドナーの健康情報の伝達に関して、組織及び細胞の供給業者と製造業者の間で適切な取決めがなされていること。当該出発原料の供給後にドナーの健康情報が入手されてきて、その出発原料から製造された医薬品の品質又は安全性にインパクトを与えることがあり得る。</p>
<p><sup>17</sup> In the EEA, this is Directive 2004/23/EC or for blood-derived cells, compliance with Directive 2002/98 regarding donation, procurement and testing.</p>	<p>注17 EEAでは、指令2004/23/EC、又は血液由来細胞については、献血、採取及び試験に関する指令2002/98に適合すること。（*訳注：日本では、生物由来原料基準の血液製剤総則のほか、安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律が定められている。）</p>



<p>(a) Their procurement, donation and testing is regulated in some countries<sup>18</sup>. Such supply sites must hold appropriate approvals from the national competent authority(ies) which should be verified as part of starting material supplier management.</p>	<p>(a) 国によっては、出発原料として使用されるヒト組織及び細胞の採取、提供及び試験が規制されている<sup>注 18</sup>。そうした供給施設は、その国の当局から適切な承認を受けていなければならない、出発原料の供給業者の管理の一環として検証されていること。</p>
<p><sup>18</sup> In the EEA, this is Directive 2004/23/EC and its Commission directives.</p>	<p><sup>注 18</sup> E E A では、指令 2004/23/EC 及びその委員会指令である。</p>
<p>(b) Where such human cells or tissues are imported they must meet equivalent national standards of quality and safety<sup>19</sup>. The traceability and serious adverse reaction and serious adverse event notification requirements may be set out in national legislation.</p>	<p>(b) 出発原料として使用されるヒトの細胞又は組織が輸入される場合には、同等の品質及び安全性の基準<sup>注 19</sup>に適合しなければならない。トレーサビリティ並びに重篤な有害反応及び重篤な有害事象の通報の要求事項が、国ごとの法令<sup>注 20</sup>に定められている場合がある。</p>
<p><sup>19</sup> In the EEA, they must be equivalent to those laid down in Directive 2004/23/EC.</p>	<p><sup>注 19</sup> E E A では、指令 2004/23/EC に定めるものと同等でなければならない。</p>
<p><sup>20</sup> In the EEA, this is Directive 2006/86/EC.</p>	<p><sup>注 20</sup> E E A では、指令 2006/86/EC である。</p>
<p>(c) There may be some instances where processing of cells and tissues used as starting materials for biological medicinal products will be conducted at tissue establishments<sup>21</sup>.</p>	<p>(c) 生物学的医薬品の出発原料として使用される細胞及び組織の処理が、組織の提供施設<sup>注 21</sup>で行われることがあり得る。</p>
<p><sup>21</sup> In the EEA, such processing steps, are under the scope of 2004/23/EC and the Responsible Person (RP).</p>	<p><sup>注 21</sup> E E A では、そうした処理の各ステップは 2004/23/EC 及び責任者（RP）の適用範囲である。</p>
<p>(d) Tissue and cells are released by the Responsible Person (RP) in the tissue establishment before shipment to the medicinal product manufacturer, after which normal medicinal product starting material controls apply. The test results of all tissues / cells supplied by the tissue establishment should be available to the manufacturer of the medicinal product. Such information must be used to make appropriate material segregation and storage decisions. In cases where manufacturing must be initiated prior to receiving test results from the tissue establishment, tissue and cells may be shipped to the medicinal product manufacturer provided controls are in place to prevent cross-contamination with tissue and</p>	<p>(d) 組織及び細胞は、その提供施設の責任者（以下「RP」）によって出荷判定がなされた上で、医薬品製造業者へ発送され、通常の医薬品出発原料の管理は、それ以降に適用される。当該施設によって提供される組織／細胞全ての試験結果が、当該医薬品の製造業者に利用可能であること。そうした情報が、原材料の適切な隔離及び貯蔵を決定するため利用されなければならない。当該施設から試験結果を受理する前に製造を開始せざるを得ない場合においては、組織及び細胞が当該医薬品の製造業者へ発送され得る。ただし、当該施設の RP によって出荷判定された組織及び細胞に交叉汚染を防止するよう管理が整っていること。</p>

cells that have been released by the RP in the tissue establishment.	
(e) The transport of human tissues and cells to the manufacturing site must be controlled by a written agreement between the responsible parties. The manufacturing sites should have documentary evidence of adherence to the specified storage and transport conditions.	(e) 製造所へのヒト組織及び細胞の運搬を、責任ある関係者間の取決め書によって管理しなければならない。所定の貯蔵及び運搬の条件が遵守されていることを証する書類が製造所にあること。
(f) Continuation of traceability requirements started at tissue establishments through to the recipient(s), and vice versa, including materials in contact with the cells or tissues, should be maintained.	(f) トレーサビリティの要求事項が、出発原料の提供施設に始まりレシピエントまで、また逆にレシピエントに始まり当該提供施設まで、当該細胞又は組織と接触する物資を含めて、途切れることなく維持されていること。
(g) A technical agreement should be in place between the responsible parties (e.g. manufacturers, tissue establishment, Sponsors, MA Holder) which defines the tasks of each party, including the RP and Authorised Person.	(g) 責任を有する当事者（例：製造業者、組織提供施設、治験依頼者、MA保有者）の間で、各々の業務（責任者及びオーソライズドパーソンを含む）を規定する技術契約書が整っていること。
37. (...) <sup>22</sup>	37. (...) <sup>注 22</sup>
<sup>22</sup> This line has been intentionally left blank to harmonise with the formatting structure of the EU GMP Guide.	注 22 EUのGMPガイドの構成と整合するよう、国際向けにこの行は空欄となっている。
38. Where human or animal cells are used in the manufacturing process as feeder cells, appropriate controls over the sourcing, testing, transport and storage should be in place <sup>23</sup> , including control of compliance with national requirements for human cells.	38. 製造工程においてヒト又は動物の細胞をフィーダー細胞として使用する場合には、その原料採取、試験、運搬及び貯蔵に関して適切な管理（ヒト細胞について国ごとの要求事項に適合する管理を含む。）が整っていること <sup>注 23</sup> 。
<sup>23</sup> In the EEA, this includes compliance with Directive 2004/23 EC for human cells.	注 23 EEA では、ヒト細胞に関する指令 2004/23 EC に適合することを含む。
<b>SEED LOT AND CELL BANK SYSTEM</b>	<b>シードロット及びセルバンクシステム</b>
39. In order to prevent the unwanted drift of properties which might ensue from repeated subcultures or multiple generations, the production of biological medicinal substances and products obtained by microbial culture, cell culture or propagation in embryos and animals should be based on a system of master and working virus seed lots and/or cell banks.	39. 継代培養の繰り返し又は複数世代に起因する性質上望ましくないばらつきを防止するため、微生物の培養、細胞の培養又は胚及び動物内での増殖によって得られる生物学的原薬及び製剤の製造は、マスター及びワーキングのウイルスシードロット及び／又はセルバンクのシステムに基づくこと。
40. The number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank, the biological active substance and	40. シードロット又はセルバンク、生物学的原薬及び最終製品間の継代数（倍加、

<p>the finished product should be consistent with specifications in the CTA or MA.</p>	<p>継代)は、MA又はCTAの規格と整合していること。</p>
<p>41. As part of product lifecycle management, establishment of seed lots and cellbanks, including master and working generations, should be performed under appropriate GMP conditions. This should include an appropriately controlled environment to protect the seed lot and the cell bank and the personnel handling it. During the establishment of the seed lot and cell bank, no other living or infectious material (e.g. virus, cell lines or cell strains) should be handled simultaneously in the same area or by the same persons. For all stages prior to the establishment of the master seed or cell bank generation, principles of GMP may be applied. For all pre-master bank stages, documentation should be available to support traceability. All issues related to components used during the development with potential impact on product safety (e.g. reagents of biological origin) from initial sourcing and genetic development should be documented. For vaccines the requirements of pharmacopoeial monographs will apply<sup>24</sup>.</p>	<p>41. 製品ライフサイクル管理の一環として、シードロット及びセルバンクの確立(マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの世代を含む)は、適切なGMP条件の下で実施すること。その管理には、シードロット及びセルバンク並びにそれを取り扱う人員を防護するため、適切に管理された環境を含めること。シードロット及びセルバンクを確立する際には、他の生体物質又は感染性物質(例:ウイルス、細胞株又は細胞種)を同一の区域内で、又は同一の作業員が同時に取り扱ってはならない。マスターシード又はセルバンクを確立する前の段階全てに、GMPの原則を適用し得る。マスターバンク以前の段階全てについては、文書が閲覧可能でトレーサビリティを裏付けること。初期の原料採取及び遺伝子工学的な開発時から、その開発中に使用された成分で製品安全にインパクトを与えるおそれのあるもの(例:生物由来の試薬類)に関連した問題全てを、文書化すること。ワクチンについては、薬局方医薬品各条の要求事項を適用する<sup>注24</sup>。</p>
<p><sup>24</sup> In the EEA, this is Ph Eur monograph 2005;153 "Vaccines for human use".</p>	<p><sup>注24</sup> EEAでは、欧州薬局方医薬品各条2005;153「ヒト用ワクチン」である。</p>
<p>42. Following the establishment of master and working cell banks and master and working seed lots, quarantine and release procedures should be followed. This should include adequate characterization and testing for contaminants. Their ongoing suitability for use should be further demonstrated by the consistency of the characteristics and quality of the successive batches of product. Evidence of the stability and recovery of the seeds and banks should be documented and records should be kept in a manner permitting trend evaluation.</p>	<p>42. マスターセルバンク及びワーキングセルバンク並びにマスターシードロット及びワーキングシードロットの確立後に、一時留置して使用に供する手順をとること。その間、汚染物質の適切な特性評価及び試験を行うこと。製品の連続するバッチが一貫した特性及び品質であることで、当該シードロット及びバンクが継続的に使用に適していることを詳細に実証すること。当該シード及びバンクの安定性及び回復の根拠を文書化し、変化傾向の評価ができる方法で記録を保管すること。</p>
<p>43. Seed lots and cell banks should be stored and used in such a way as to minimize the risks of contamination (e.g. stored in the vapour phase of liquid</p>	<p>43. シードロット及びセルバンクは、汚染又は変質のリスクを最小化するようにする方法で貯蔵し(例:密封容器内で液体窒素の気相中に貯蔵)、使用すること。</p>

nitrogen in sealed containers) or alteration. Ensuring compliance with measures for the storage of different seeds and/or cells in the same area or equipment should prevent mix-up and take into account the infectious nature of the materials to prevent cross contamination.	同じ区域又は設備内で異なるシード及び／又は細胞を貯蔵するには、混同を防止する措置の遵守を確保するとともに、当該原材料の感染性を考慮して交叉汚染を防止すること。
44. (...) <sup>25</sup>	44. (...) <sup>注 25</sup>
<sup>25</sup> This line has been intentionally left blank to harmonize with the formatting structure of the EU GMP Guide.	<sup>注 25</sup> E U の G M P ガイドの構成と整合するよう、国際向けにこの行は空欄となっている。
45. Storage containers should be sealed, clearly labelled and kept at an appropriate temperature. A stock inventory must be kept. The storage temperature should be recorded continuously and, where used, the liquid nitrogen level monitored. Deviation from set limits and corrective and preventive action taken should be recorded.	45. 貯蔵容器は密封し、明確に表示し、適切な温度に保つこと。出納記録を保管しなければならない。貯蔵温度を継続的に記録し、液体窒素を使用する場合には、その液量をモニターすること。所定の限度値からの逸脱並びに講じられた是正措置及び予防措置を記録すること。
46. It is desirable to split stocks and to store the split stocks at different locations so as to minimize the risks of total loss. The controls at such locations should provide the assurances outlined in the preceding paragraphs.	46. 分割したストックを異なる場所に貯蔵して、全損失のリスクを最小化することが望ましい。当該貯蔵場所での管理は、前各項に概説した保証を与えるものであること。
47. The storage and handling conditions for stocks should be managed according to the same procedures and parameters. Once containers are removed from the seed lot / cell bank management system, the containers should not be returned to stock.	47. ストックの貯蔵及び取扱いの条件は、同一の手順及びパラメータに従って管理すること。シードロット／セルバンクの管理システムから一旦外れた容器は、ストックに戻してはならない。
<b>OPERATING PRINCIPLES</b>	<b>作業原則</b>
48. Change management should, on a periodic basis, take into account the effects, including cumulative effects of changes (e.g. to the process) on the quality, safety and efficacy of the finished product.	48. 変更管理では、その影響（変更（例：工程の変更）が最終製品の品質、安全性及び有効性に与える累積的な影響を含む）を定期的に考慮に入れること。
49. Critical operational (process) parameters, or other input parameters which affect product quality, need to be identified, validated, documented and be shown to be maintained within requirements.	49. 重要作業（工程）パラメータ、又は製品品質に影響を及ぼすその他のインプットパラメータを特定し、バリデートし、文書化して、要求される範囲内に維持されていることを示す必要がある。
50. A control strategy for the entry of articles and materials into production areas should be based on QRM principles. For	50. 製造区域内への物品及び原材料の搬入に関する管理戦略は、Q R M の原則に基づくものであること。無菌工程

<p>aseptic processes, heat stable articles and materials entering a clean area or clean/contained area should preferably do so through a double-ended autoclave or oven. Heat labile articles and materials should enter through an air lock with interlocked doors where they are subject to effective surface sanitisation procedures. Sterilisation of articles and materials elsewhere is acceptable provided that they are multiple wrappings, as appropriate to the number of stages of entry to the clean area, and enter through an airlock with the appropriate surface sanitisation precautions.</p>	<p>については、耐熱性のある物品及び原材料を清浄区域又は清浄／封じ込め区域に搬入する際に、取入れ口と取出し口が別になっている（double-ended）オートクレーブ又はオープンにかけることが望ましい。耐熱性のない物品及び原材料は、インターロックドア付きのエアロックを通して搬入することとし、そのドアは、所定の手順で表面を効果的に殺菌すること。別の場所で物品及び原材料を滅菌することは許容され得るが、清浄区域への搬入段階の数に応じて、当該物品及び原材料が幾重にも包装されており、適切な表面消毒の予防策を講じた上でエアロックを通して搬入すること。</p>
<p>51. The growth promoting properties of culture media should be demonstrated to be suitable for its intended use. If possible, media should be sterilized in situ. In-line sterilizing filters for routine addition of gases, media, acids or alkalis, anti-foaming agents etc. to fermenters should be used where possible.</p>	<p>51. 培地の増殖促進特性が、その用途に適していることを実証すること。培地は、なるべく現場で滅菌すること。ガス、培地、酸又はアルカリ、消泡剤等を恒常的に発酵槽に添加するためには、インライン滅菌フィルタをなるべく使用すること。</p>
<p>52. Addition of materials or cultures to fermenters and other vessels and sampling should be carried out under carefully controlled conditions to prevent contamination. Care should be taken to ensure that vessels are correctly connected when addition or sampling takes place.</p>	<p>52. 発酵タンクその他の容器への原材料又は培地の添加及び検体採取は、注意深く管理された条件下で行って、汚染を防止すること。添加又は検体採取に際して、容器が正しく接続されていることを確保するよう注意を払うこと。</p>
<p>53. Continuous monitoring of some production processes (e.g. fermentation) may be necessary; such data should form part of the batch record. Where continuous culture is used, special consideration should be given to the quality control requirements arising from this type of production method.</p>	<p>53. 製造工程（例：発酵）の継続的なモニタリングが必要とされる場合があり、そうしたデータはバッチ記録の一部をなすものであること。連続培養を用いる場合には、その種類の製造方法から生起する品質管理上の要求事項に特別な配慮を払うこと。</p>
<p>54. Centrifugation and blending of products can lead to aerosol formation and containment of such activities to minimise cross-contamination is necessary.</p>	<p>54. 製品の遠心分離及び混合がエアロゾルの形成につながる可能性があり、交叉汚染を最小化するため、そうした作業を封じ込めることが必要である。</p>
<p>55. Accidental spillages, especially of live organisms, must be dealt with quickly and safely. Qualified decontamination measures should be available for each organism or groups of related organisms. Where different strains of single bacteria</p>	<p>55. 不慮の漏出（特に生菌の漏出）に迅速かつ安全に対処しなければならない。各微生物又は関連する微生物群について、適格性が確認された除染方法を用いることができるようにしておくこと。単一の細菌種又は非常に類似したウイルスに異</p>

species or very similar viruses are involved, the decontamination process may be validated with one representative strain, unless there is reason to believe that they may vary significantly in their resistance to the agent(s) involved.	なる菌／ウイルス株がある場合には、使用する除染剤に対する耐性が大きく異なると考えられる理由がなければ、1つの代表的な菌／ウイルス株で当該除染プロセスをバリデートすることで差し支えない。
56. If obviously contaminated, such as by spills or aerosols, or if a potential hazardous organism is involved, production and control materials, including paperwork, must be adequately disinfected, or the information transferred out by other means.	56. 漏出又はエアロゾル等によって明らかに汚染されている又は危険のおそれがある微生物が関わっているならば、製造及び管理に関する資料（書類を含む）を適切に消毒し又は当該情報を他の手段で転送しなければならない。
57. In cases where a virus inactivation or removal process is performed during manufacture, measures should be taken to avoid the risk of recontamination of treated products by non-treated products.	57. ウイルスの不活化又は除去のプロセスが製造の過程で行われる場合においては、処理済みの製品が未処理の製品によって再汚染されるリスクを回避する措置を講じること。
58. For products that are inactivated by the addition of a reagent (e.g. microorganisms in the course of vaccine manufacture) the process should ensure the complete inactivation of live organism. In addition to the thorough mixing of culture and inactivant, consideration should be given to contact of all product-contact surfaces exposed to live culture and, where required, the transfer to a second vessel.	58. 薬品の添加によって不活性化する製品（例：ワクチン製造の過程における微生物）については、当該プロセスが確実に生菌を完全に不活化するものであること。培養物と不活化剤を十分に混和することに加えて、不活化されていない培養物に露出する製品接触面全ての接触を考慮すること、また（必要な場合）別の容器への移し替えを考慮すること。
59. A wide variety of equipment is used for chromatography. QRM principles should be used to devise the control strategy on matrices, the housings and associated equipment when used in campaign manufacture and in multi-product environments. The re-use of the same matrix at different stages of processing is discouraged. Acceptance criteria, operating conditions, regeneration methods, life span and sanitization or sterilisation methods of columns should be defined.	59. クロマトグラフには様々な設備が使用される。クロマトグラフ設備をキャンペーン製造に使用するとき、及び複数製品を扱う環境で使用するときは、QRMの原則を用いて、マトリックス、ハウジング及び関連設備に関する管理ストラテジーを考案すること。加工の別段階で同じマトリックスを再使用することは推奨されない。カラムの許容判定基準、操作条件、再生方法、耐用期間及び消毒又は滅菌の方法を規定すること。
60. Where irradiated equipment and materials are used, Annex 12 should be consulted for further guidance.	60. 放射線照射した設備及び原材料を使用する場合には、詳細なガイダンスについてアネックス 12 を参照すること。
61. There should be a system to assure the integrity and closure of containers after filling where the final products or intermediates represent a special risk and	61. 最終製品又は中間製品が特別なリスクを呈し、漏洩又は漏出に対処する手順を示す場合には、充填後の容器の完全性及び閉塞を保証するシステムがあること。

procedures to deal with any leaks or spillages. Filling and packaging operations need to have procedures in place to maintain the product within any specified limits, e.g. time and/or temperature.	充填及び包装の作業は、所定の限度値（例：時間及び/又は温度）内に製品を維持する手順が整っている必要がある。
62. Activities in handling vials containing live biological agents, must be performed in such a way to prevent the contamination of other products or egress of the live agents into the work environment or the external environment. The viability of such organisms and their biological classification should take into consideration as part of the management of such risks.	62. 生きた生物学的作用剤が入っているバイアルを取り扱う作業は、その生きた作用剤が他の製品を汚染し又は作業環境若しくは外部環境へ流出するのを防止するような方法で行わなければならない。そうしたリスクの管理の一環として、当該生物の生存能力及びその生物学的分類を考慮すること。
63. Care should be taken in the preparation, printing, storage and application of labels, including any specific text for patient-specific product of the contents on the immediate and outer packaging. ----- In the case of autologous products, the unique patient identifier and the statement “for autologous use only” should be indicated on the outer packaging or, where there is no outer packaging, on the immediate packaging.	63. ラベル（直接の包装及び外装に表示される、特定患者専用の製品についての特記事項を含む）の作成、印刷、貯蔵及び適用には、注意を払うこと。  自家移植用製品の場合においては、当該特定患者の識別情報及び「自家移植専用」の記載を、製品の外装に表示する、又は（外装がない場合）直接の包装に表示すること。
64. The compatibility of labels with ultra-low storage temperatures, where such temperatures are used, should be verified.	64. 超低温で貯蔵するものについては、当該貯蔵温度でのラベルの適性を検証すること。
65. Where donor (human or animal health) information becomes available after procurement, which affects product quality, it should be taken into account in recall procedures.	65. 採取後にドナー（ヒト又は動物の健康）情報が入手されてきて、それが製品品質に影響を及ぼす場合を考慮に入れて、回収手順を定めてあること。
<b>Quality Control</b>	<b>品質管理</b>
66. In-process controls have a greater importance in ensuring the consistency of the quality of biological active substance and 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.	66. 工程内管理は、生物学的原薬及び製剤の品質の均一性を確実にする上で、従来型製品の場合よりも重要性が高い。製造の適切な段階で工程内管理試験を実施して、最終製品の品質に重要な諸条件を管理すること。
67. Where intermediates can be stored for extended periods of time (days, weeks or longer), consideration should be given to the inclusion of finished product batches	67. 中間製品が長期間（数日、数週間又はそれ以上）にわたって貯蔵され得る場合には、その最長工程内期間を経過した原材料から造られた最終製品バッチを安定

<p>made from materials held for their maximum in-process periods in the on-going stability programme.</p>	<p>性モニタリングに含めることを考慮すること。</p>
<p>68. (...) <sup>26</sup></p> <p><sup>26</sup> This line has been intentionally left blank to harmonize with the formatting structure of the EU GMP Guide.</p>	<p>68. (...) <sup>注 26</sup></p> <p><sup>注 26</sup> E U の G M P ガイドの構成と整合するよう、国際向けにこの行は空欄となっている。</p>
<p>69. For cellular products, 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 detect fastidious organisms where appropriate.</p>	<p>69. 細胞製品については、抗生物質を含まない細胞培養又はセルバンクに無菌試験を実施して、細菌及び真菌に汚染されていない根拠を示すとともに、適宜、選好性微生物を検出できるようにすること。</p>
<p>70. For biological medicinal products with a short shelf life, which for the purposes of the annex is taken to mean a period that does not permit release when sterility testing results are provided after 14 days or less, and 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 starting and raw 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.</p>	<p>70. 有効期間が短い生物学的医薬品（本アネックスでは 14 日以内に無菌試験の結果が得られたのでは出荷できなくなるものを指し、製品の品質管理試験（例：無菌試験）が全て完了する前にバッチ認証を必要とするもの）については、適切な管理ストラテジーが整っていないとしない。そうした管理は、製品及び工程性能の深い理解に立脚するとともに、出発原料及び原料物質の管理及び特性を考慮に入れる必要がある。出荷可否判定の手順全体（製造及び分析データの評価に携わる様々な人員の責務を含む）を厳密かつ詳細に規定することが必要不可欠である。品質保証システムの有効性について継続的に評価する仕組みが整っていないとしない、傾向の評価ができる方法で記録を保管することも含まれる。</p>
<p>Where end product tests are not available 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:</p>	<p>有効期間が短いことから製品試験が困難な場合には、バッチ認証ができるようにする同等のデータを得る代替方法を検討すること（例：迅速微生物試験法）。バッチ認証及び出荷可否判定の手順は、以下に示す 2 つ以上の段階で実行し得る：</p>
<p>(a) Assessment by designated person(s) of batch processing records, results from environmental monitoring (where available) which should cover</p>	<p>(a) バッチ工程記録書、製造条件をカバーする環境モニタリング（利用可能な場合）の結果、通常の手順からの逸脱全て及び責任者による最初の認証に先</p>



<p>production conditions, all deviations from normal procedures and the available analytical results for review in preparation for the initial certification by the Responsible Person.</p>	<p>立つ照査に供された分析結果の、予め指定された者による評価。</p>
<p>(b) Assessment of the final analytical tests and other information available for final certification by the Authorised Person. 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. Such events should be fully investigated and the relevant corrective and preventive actions taken to prevent recurrence documented.</p>	<p>(b) オーソライズドパーソンによる最終的な認証に供された最終分析試験その他の情報の評価。規格外れの試験結果が得られた場合にとるべき措置（臨床スタッフとの連絡を含む）を記載した手順書が整っていること。そのような事案は十分に原因究明し、再発を防止するため講じた是正措置及び予防措置を文書化すること。</p>
<p><b>PART B. SPECIFIC GUIDANCE ON SELECTED PRODUCT TYPES</b></p>	<p><b>パート B. 選択された製品類型に特化したガイダンス</b></p>
<p><b>B1. ANIMAL SOURCED PRODUCT<sup>27</sup></b>  <sup>27</sup> In the EEA, see also PhEur monograph requirements, 0333</p>	<p><b>B 1. 動物原料を使用する製品<sup>注 27</sup></b>  <sup>注 27</sup> EEA では、欧州薬局方医薬品各条の要求事項 0333 も参照。</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 and clear roles of participants in the supply chain, typically including a sufficiently detailed and current process map, should be in place.</p>	<p>本ガイダンスは、動物原料（食肉処理場等の施設からの原料を含む）に適用される。そのサプライチェーンは広範かつ複雑なことがあるため、QRMの原則に基づく管理を適用する必要がある、適切な薬局方医薬品各条の要求事項（所定の各段階での特定の試験の必要性を含む）も参照すること。そのサプライチェーンのトレーサビリティ<sup>注 28</sup> 及び当該サプライチェーンにおける各関係者の明確な役割（通常、十分に詳細かつ最新のプロセスマップを含む）を示す文書が整っていること。</p>
<p><sup>28</sup> See PIC/S GMP Chapter 5.</p>	<p><sup>注 28</sup> PIC/S の GMP ガイドライン（パート I）第 5 章参照。</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 when compiling their assessment of risk and mitigation factors. Such organisations include the World Organisation for Animal Health (OIE, Office International des Epizooties<sup>29</sup>). This should be supplemented by information on health monitoring and</p>	<p>1. ヒトの健康に懸念のある動物疾患について、モニターするプログラムが整っていること。各機関は、リスク及び緩和要因の評価をまとめる際には、国ごとの疾病有病率に関して信頼できる情報源からの報告を考慮に入れること。そうした機関には、国際獣疫事務局（OIE）<sup>注 29</sup> が含まれる。国ごとの及び地方レベルでの健康モニタリング及び管理プログラムにおける情報を加味して評価すること。後者の情報には、使用動物の供給元（例：</p>

<p>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>農場又は肥育場)及び食肉処理場への輸送中の管理措置が含まれる。</p>
<p><sup>29</sup> <a href="http://www.oie.int/eng/en_index.htm">http://www.oie.int/eng/en_index.htm</a></p>	<p>注<sup>29</sup> <a href="http://www.oie.int/eng/en_index.htm">http://www.oie.int/eng/en_index.htm</a></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>30</sup> which verify compliance with the requirements of food safety and quality, veterinary and plant health legislation.</p>	<p>2. 動物組織を調達するため食肉処理場が使われる場合には、厳格な基準で作業していることが示されること。食品の安全性及び品質、動物及び植物の衛生に関する法令の要求事項の遵守を検証する国営規制機関<sup>注30</sup>からの報告を考慮に入れること。</p>
<p><sup>30</sup> 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>.</p>	<p>注<sup>30</sup> EEAでは、食品・獣医局である。 <a href="http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm">http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm</a></p>
<p>3. Control measures for starting or raw materials at establishments such as abattoirs should include appropriate elements of a 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. 食肉処理場等の施設における出発原料又は原料物質の管理措置は、品質管理システムの適切な内容を含めることとし、作業者の教育訓練、原料のトレーサビリティ、管理及び一貫性が満足できるレベルであることを保証すること。これらの措置が、PIC/SのGMPの範囲外の供給元から行われることもあり得るが、同等レベルの管理を提供することが示されること。</p>
<p>4. Control measures for starting or raw 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. 出発原料又は原料物質について管理措置が整っており、その製造及びサプライチェーンを経る間を通して、当該原料の品質に影響を与えるおそれのある干渉を防ぐ、又は少なくともそうした措置の作業の証拠を示すこと。当該管理は、最初に採取する施設、部分的な精製及び最終精製を行う施設、貯蔵施設、分配拠点、集積業者及び仲介業者の間での原料の移動を含む。そうした取決めの詳細はトレーサビリティのシステム内において記録することとし、不履行があれば記録し、原因究明し、措置を講じること。</p>
<p>5. Regular audits of the starting or 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</p>	<p>5. 出発原料又は原料物質の供給業者の定期的な監査を実施し、製造の種々の段階において原料の管理を遵守していることを検証すること。問題は、その重大性に応じて原因究明しなければならない、完全に文書化されて閲覧可能であること。効</p>

significance, for which full documentation should be available. Systems should also be in place to ensure that effective corrective and preventive actions are taken.	果的な是正措置及び予防措置を確実に講じるためのシステムも整っていること。
<b>B2. ALLERGEN PRODUCTS</b>	<b>B 2 . アレルゲン製品</b>
Materials may be manufactured by extraction from natural sources or manufactured by recombinant DNA technology.	原材料が、天然物由来の抽出によって製造され、又は組換えDNA技術によって製造されることがある。
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 products should be stored under defined conditions to minimise deterioration.	1. 基原物質は、その供給の一貫性が保証されるよう十分に詳細に記述すること(例: 一般名及び学名、起源、性質、汚染の限度値、採取の方法)。動物由来のものについては、健康な動物に由来すること。アレルゲンの抽出に使用されるコロニー(例: ダニ、動物)には、適切なバイオセキュリティ管理が整っていること。アレルゲン製品は、劣化を最小限とするように所定の条件の下で貯蔵すること。
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、ろ過、透析、濃縮又は凍結乾燥の各ステップを含めて、製造工程の各ステップを詳細に記述し、バリデートすること。
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. 修飾アレルゲン抽出物(例: アレルゴイド、コンジュゲート)を製造する修飾プロセスを記述すること。当該製造工程における中間製品を特定し、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、単一の基原物質から個々に抽出したのから調製すること。個々の抽出物を1つの原薬とみなすこと。
<b>B.3 ANIMAL IMMUNOSERA PRODUCTS</b>	<b>B 3 . 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. 生物由来の抗原の管理に関して特に注意を払い、その品質、一貫性を保証するとともに、外来性因子が存在しない旨を保証すること。基原動物に免疫誘導するため使用される原材料(例: 抗原、ハプテンキャリア、アジュバント、安定化剤)の調製、免疫誘導する直前までの当該原材料の貯蔵は、文書化された手順に従うこと。

2. The immunisation, test bleed and harvest bleed schedules should conform to those approved in the CTA or MA.	2. 免疫誘導、試験用血液採取及び原料血液採取のスケジュールは、CTA又はMAにおいて承認されたスケジュールに合致すること。
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：Fab又はF(ab') <sub>2</sub> ）の調製及び付加修飾を行う際の製造条件は、バリデートされ承認されたパラメータに従っていなければならない。修飾酵素がいくつかの成分で構成される場合には、それらの一貫性を保証すること。
<b>B.4 VACCINES</b>	<b>B 4. ワクチン類</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. 卵を使用する場合には、卵の産出に使用される全ての基原動物群（特定の病原体感染がない又は健康な動物群）の健康状態を保証すること。
2. The integrity of containers used to store intermediate products and the hold times must be validated.	2. 中間製品の貯蔵に使用される容器について完全性及びホールドタイム* <small>（訳注）</small> をバリデートしなければならない。 （* <small>（訳注）</small> ：例えば、クリーンホールドタイム、ダーティホールドタイム等）
3. Vessels containing inactivated products should not be opened or sampled in areas containing live biological agents.	3. 不活化された製品が入っている容器は、生きた生物学的作用剤を扱う区域内で開封し又は検体採取してはならない。
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 specifications.	4. 中間製品又は最終製品の調製過程での原薬、アジュバント及び添加剤の添加の順序が、規格に適合していなければならない。
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. より高度な生物学的セーフティレベルを要する微生物（例：パンデミックワクチン株）を製造又は試験に使用する場合には、適切な封じ込め体制が整っていなければならない。そうした体制についての承認を、その国の適切な規制当局から取得し、当該承認文書が検証に利用可能であること。
<b>B.5 RECOMBINANT PRODUCTS</b>	<b>B 5. 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	1. 細胞の増殖、タンパク質の発現及び精製の過程における処理条件をバリデートされたパラメータの範囲内に維持して、不純物が所定の範囲内にある一貫した製品であり、不純物を許容できるレベルまで低減する処理能力の範囲内であることを保証しなければならない。製造において使用される細胞の種類によっては、ウイルスが存在しないことを保証する措置

<p>from viruses. For production involving multiple harvest, the period of continuous cultivation should be within specified limits.</p>	<p>の強化が要求されることがある。複数回採取がなされる製造については、連続培養の期間が規定の限度内であること。</p>
<p>2. The purification processes to remove unwanted host cell proteins, nucleic acids, carbohydrates, viruses and other impurities should be within defined validated limits.</p>	<p>2. 宿主細胞由来の不要なタンパク質、核酸、糖、ウイルスその他の不純物を除去する精製プロセスは、所定のバリデートされた限度値内であること。</p>
<p><b>B6. MONOCLONAL ANTIBODY PRODUCTS</b></p>	<p><b>B 6. モノクローナル抗体製品</b></p>
<p>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.</p>	<p>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から、又は組換えDNA技術により製造される。種々の基原細胞（フィーダー細胞を使用する場合には、それも含まれる）及び当該ハイブリドーマ／細胞株を樹立するため使用される原材料に応じて適切な管理措置が整っており、当該製品の安全性及び品質を保証すること。それら原材料が承認された限度値内であることを検証すること。ウイルスが存在しないことに特に重点を置くこと。同じ製造技術プラットフォームによって創出された製品から得られたデータが適切性を実証するため受け入れ可能な場合があるので、留意すること。</p>
<p>2. Criteria to be monitored at the end of a production cycle and for early termination of production cycles should be verified that these are within approved limits.</p>	<p>2. ひとつの製造サイクルが終わる時に、及び製造サイクルを早く終らせる場合にモニターすべき判定基準について、承認された限度値内であることを検証すること。</p>
<p>3. The manufacturing conditions for the preparation of antibody sub-fragment (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.</p>	<p>3. 抗体サブフラグメント（例：Fab、F(ab')<sub>2</sub>、scFv）の調製及び付加修飾（例：放射能標識、コンジュゲート形成、化学結合）を行う際の製造条件は、バリデートされたパラメータに従っていなければならない。</p>
<p><b>B7. TRANSGENIC ANIMAL PRODUCTS</b></p>	<p><b>B 7. トランスジェニック動物製品</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基原動物由来の出発原料の一貫性は、非トランスジェニックのバイオテクノロジー技術由来の場合よりも問題が生じやすい。結果的に、あらゆる点で製品のバッチ間の一貫性を実証するための要求事項が多くなっている。</p>
<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.</p>	<p>1. 様々なトランスジェニック種を使用して生物学的医薬品が製造され、目的物質を体液（例：乳）中に発現させて採取及び精製することもある。使用動物は明確</p>

<p>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>に個体識別するとともに、一次マーカールが喪失した場合に備えるバックアップ体制が整っていること。</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. 使用動物が病原体及び人獣共通感染症病原体に曝露されるのを最小化するように、当該動物の飼育及び世話について体制が規定されていること。外部環境を保護する適切な措置を確立すること。健康モニタリングプログラムを確立し、全ての結果を文書化するとともに、偶発事案が生じれば原因究明し、当該動物の使用継続及びそれまでの製品バッチへのインパクトを判定すること。当該動物の診療に使用された薬品があれば、製品を汚染しない旨を確保するよう注意を払うこと。</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. トランスジェニックの初代動物から生産用動物に至るまでの系譜を文書化しなければならない。トランスジェニック系は遺伝的に単一の初代動物に由来するため、異なるトランスジェニック系由来の原材料を混合しないこと。</p>
<p>4. The conditions under which the product is harvested should be in accordance with CTA or MA 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. 生成物を採取する条件は、CTA又はMAの条件に従っていること。当該採取のスケジュール及び動物を製造に使用しないこととする条件は、承認された手順及び許容限度値に従って実施すること。</p>
<p><b>B8. TRANSGENIC PLANT PRODUCTS</b></p>	<p><b>B 8. 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基原植物由来の出発原料の一貫性は、非トランスジェニックのバイオテクノロジー技術由来の場合よりも問題が生じやすい。結果的に、あらゆる点で製品のバッチ間の一貫性を実証するための要求事項が多くなっている。</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. マスタートランスジェニックバンク及びワーキングトランスジェニックバンクの外來性の植物物質及び関連する外來性因子による汚染を防止するため、パートAに規定されている措置に上乘せ及び上回る、追加的措置が必要とされ得る。所定の世代数以内での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. 使用植物は明確に個体識別するとともに、作物全体に当該植物の主要な特性(健康状態を含む)を示していることを、栽培期間を通じて所定の間隔で検証して、作物間の収穫量の一貫性を保証すること。</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. 作物の防護のためのセキュリティ体制を規定して、(なるべく)微生物学的作用剤による汚染及び無関係な植物との交叉汚染につながる曝露を最小化するようにすること。殺虫剤及び肥料等の物質が製品を汚染するのを防止する措置が整っていること。モニタリングプログラムを確立し、全ての結果を文書化するとともに、偶発事案があれば原因究明し、当該作物を製造に使用継続することへのインパクトを判定すること。</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. 植物を製造に使用しないこととする条件を規定すること。精製プロセスに干渉するおそれのある物質(例:宿主タンパク質)について、許容限度値を設定すること。承認された限度値内の結果であることを検証すること。</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>31</sup> should be taken into account when drawing up such criteria.</p>	<p>5. 作付け時から収穫物の採取及び中間貯蔵までの栽培を通して、環境条件(温度、降雨)が組換えタンパク質の品質特性及び収率に影響を及ぼすおそれがあれば、文書化すること。当該判定基準を作成する際には、「薬草由来の出発原料のためのGACPのガイドライン」等<sup>注31</sup>の文書に示されている原則を考慮に入れること。</p>
<p><sup>31</sup> EMA, WHO or equivalent</p>	<p>注<sup>31</sup> E M A、W H O又はそれらと同等のガイドランス</p>
<p><b>GLOSSARY</b></p>	<p><b>用語解説</b></p>
<p>See Annex 2A</p>	<p>アネックス2A参照</p>