

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

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

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

b) for products which have been heat sterilised in their final containers, consideration should be given to taking samples from the potentially coolest part of the load.

b 最終滅菌工程による製品は滅菌機に投入された製品の中の、最も温度の低いと思われる位置からサンプルを採取することを考慮すること。

別紙(3) PIC/S GMP ガイドライン アネックス2

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

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

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

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

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

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

<p>40. A wide variety of equipment is used for chromatography, and in general such equipment should be dedicated to the purification of one product and should be sterilised or sanitised between batches. The use of the same equipment at different stages of processing should be discouraged. Acceptance criteria, life span and sanitation or sterilisation method of columns should be defined.</p>	<p>40. クロマトグラフィーとしてさまざまな装置が使用されるが、そのような装置は通常は1つの製品の精製に対して専用とし、バッチ間で滅菌又は消毒しなければならない。同じ装置を異なる処理段階で使用することは望ましくない。カラムの許容基準、使用期限、及び消毒又は滅菌方法を規定しなければならない。</p>
<p>QUALITY CONTROL</p>	<p>品質管理</p>
<p>41. In-process controls play a specially important role in ensuring the consistency of the quality of biological medicinal products. Those controls which are crucial for quality (e.g. virus removal) but which cannot be carried out on the finished product, should be performed at an appropriate stage of production.</p>	<p>41. 生物学的製剤の品質の一貫性確保には、工程内管理が特に重要な役割を果たす。品質上不可欠(ウイルス除去など)だが最終製品では実施できない管理については、適切な製造段階で実施しなければならない。</p>
<p>42. It may be necessary to retain samples of intermediate products in sufficient quantities and under appropriate storage conditions to allow the repetition or confirmation of a batch control.</p>	<p>バッチの管理を繰り返して行うか、再確認を行うことが出来るように、中間製品のサンプルの十分な量を、適切な保存条件で保存する必要があるであろう。</p>
<p>43. Continuous monitoring of certain production processes is necessary, for example fermentation. Such data should form part of the batch record.</p>	<p>例えば培養工程のような特定の製造工程については連続モニタリングが必要である。そのようなデータは製造記録の一部としなければならない。</p>
<p>44. Where continuous culture is used, special consideration should be given to the quality control requirements arising from this type of production method.</p>	<p>連続培養を採用する場合は、このような製造方法から派生する品質管理上の要求項目について特別な考慮を払わなければならない。</p>

別紙(4) PIC/S GMP ガイドライン アネックス3

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

<p>3. This guideline is applicable to manufacturing procedures employed by industrial manufacturers, Nuclear Centres/Institutes and PET Centres for the production and quality control of the following types of products:</p>	<p>3. 本ガイドラインは、工業的製造業者、原子力センター／施設及びPETセンターが以下の形態の製品の製造及び品質管理に用いる生産手順に適用される。</p>																																																																								
<ul style="list-style-type: none"> • Radiopharmaceuticals • Positron Emitting (PET) Radiopharmaceuticals • Radioactive Precursors for radiopharmaceutical production • Radionuclide Generators 	<ul style="list-style-type: none"> • 放射性医薬品 • 陽電子放出 (PET) 放射性医薬品 • 放射性医薬品製造の放射性前駆体 • 放射性核種ジェネレータ 																																																																								
<table border="1" data-bbox="294 611 718 768"> <thead> <tr> <th>Type of manufacture</th> <th>Non-GMP*</th> <th colspan="4">GMP part II & III (processing) industrial premises</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Radiopharmaceuticals</td> <td>Reactor/Cyclotron</td> <td>Chemical</td> <td>Purification</td> <td>Processing</td> <td>Aseptic/final</td> </tr> <tr> <td>PET Radiopharmaceuticals</td> <td>Production</td> <td>Synthesis</td> <td>Steps</td> <td>Formulation and</td> <td>sterilization</td> </tr> <tr> <td>Radioactive Precursors</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Dispensing</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Radionuclide Generators</td> <td>Reactor/Cyclotron</td> <td>Processing</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Production</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Type of manufacture	Non-GMP*	GMP part II & III (processing) industrial premises				Radiopharmaceuticals	Reactor/Cyclotron	Chemical	Purification	Processing	Aseptic/final	PET Radiopharmaceuticals	Production	Synthesis	Steps	Formulation and	sterilization	Radioactive Precursors				Dispensing		Radionuclide Generators	Reactor/Cyclotron	Processing					Production					<table border="1" data-bbox="1008 622 1400 768"> <thead> <tr> <th>製造方法</th> <th>GMP Part II</th> <th colspan="4">GMP Part II & III (加工) 工業的施設</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>放射性医薬品の製造</td> <td>反応炉/サイクロトロン</td> <td>化学</td> <td>精製</td> <td>加工</td> <td>無菌/最終</td> </tr> <tr> <td>PET放射性医薬品の製造</td> <td>生産</td> <td>合成</td> <td>工程</td> <td>調剤と</td> <td>滅菌</td> </tr> <tr> <td>放射性前駆体の製造</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>分配</td> <td></td> </tr> <tr> <td>放射性核種ジェネレータ</td> <td>反応炉/サイクロトロン</td> <td>加工</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>生産</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	製造方法	GMP Part II	GMP Part II & III (加工) 工業的施設				放射性医薬品の製造	反応炉/サイクロトロン	化学	精製	加工	無菌/最終	PET放射性医薬品の製造	生産	合成	工程	調剤と	滅菌	放射性前駆体の製造				分配		放射性核種ジェネレータ	反応炉/サイクロトロン	加工					生産				
Type of manufacture	Non-GMP*	GMP part II & III (processing) industrial premises																																																																							
Radiopharmaceuticals	Reactor/Cyclotron	Chemical	Purification	Processing	Aseptic/final																																																																				
PET Radiopharmaceuticals	Production	Synthesis	Steps	Formulation and	sterilization																																																																				
Radioactive Precursors				Dispensing																																																																					
Radionuclide Generators	Reactor/Cyclotron	Processing																																																																							
	Production																																																																								
製造方法	GMP Part II	GMP Part II & III (加工) 工業的施設																																																																							
放射性医薬品の製造	反応炉/サイクロトロン	化学	精製	加工	無菌/最終																																																																				
PET放射性医薬品の製造	生産	合成	工程	調剤と	滅菌																																																																				
放射性前駆体の製造				分配																																																																					
放射性核種ジェネレータ	反応炉/サイクロトロン	加工																																																																							
	生産																																																																								
<p>* Target and transfer system from cyclotron to synthesis rig may be considered as the first step of active substance manufacture</p>	<p>* サイクロトロンから合成設備までの目標及び輸送システムは、有効成分生産の第一段階と考えることができる。</p>																																																																								
<p>4. The manufacturer of the final radiopharmaceutical should describe and justify the steps for manufacture of the active substance and the final medicinal product and which GMP (part I or II) applies for the specific process / manufacturing steps.</p>	<p>4. 最終放射性医薬品の製造業者は、有効成分と最終製剤の生産段階、及びそれぞれの工程／生産段階にどのGMP (パートI又はII)が適用されるかについて記述してそれらの工程の妥当性を示さなければならない。</p>																																																																								
<p>5. Preparation of radiopharmaceuticals involves adherence to regulations on radiation protection.</p>	<p>5. 放射性医薬品の調製では、放射線防護に関する規制の遵守が必要である。</p>																																																																								
<p>6. Radiopharmaceuticals to be administered parenterally should comply with sterility requirements for parenterals and, where relevant, aseptic working conditions for the manufacture of sterile medicinal products, which are covered in PIC/S GMP Guide, Annex 1.</p>	<p>6. 非経口的に投与される放射性医薬品は、非経口製剤の無菌性要件及び該当する場合は無菌製剤生産のための無菌操作条件を遵守しなければならない。これらはPIC/S GMPガイドライン、Annex1の対象である。</p>																																																																								
<p>7. Specifications and quality control testing procedures for the most commonly used radiopharmaceuticals are specified in the European (or other relevant) Pharmacopoeia or in the marketing authorisation.</p>	<p>7. 最も汎用される放射性医薬品の規格及び品質管理試験手順は、欧州 (又はその他の適用される) 薬局方又は販売許可に規定される。</p>																																																																								
<p>Clinical Trials</p>	<p>臨床試験</p>																																																																								
<p>8. Radiopharmaceuticals intended for use in clinical trials as investigational medicinal products should in addition be produced in accordance with the principles in PIC/S GMP Guide, Annex 13.</p>	<p>8. 臨床試験で治験薬として使用予定の放射性医薬品は、更に、PIC/S GMPガイドライン、Annex13の原則に従って製造しなければならない。</p>																																																																								
<p>QUALITY ASSURANCE</p>	<p>品質保証</p>																																																																								
<p>9. Quality assurance is of even greater importance in the manufacture of radiopharmaceuticals because of their particular characteristics, low volumes and in some circumstances the need to administer the product before testing is complete.</p>	<p>9. 放射性医薬品には特有の性質があり、少量生産で、場合によっては試験が完了する前に製品を投与する必要があるため、放射性医薬品の生産においては品質保証がよりいっそう重要である。</p>																																																																								

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

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

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

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

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

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

別紙(5) PIC/S GMP ガイドライン アネックス6

原文	和訳
MANUFACTURE OF MEDICINAL GASES	医療用ガスの製造
1. PRINCIPLE	1. 原則
This annex deals with industrial manufacturing of medicinal gases, which is a specialised industrial process not normally undertaken by pharmaceutical companies. It does not cover manufacturing and handling of medicinal gases in hospitals, which will be subject to national legislation. However relevant parts of this annex may be used as a basis for such activities.	本文書は、通常の製薬会社の業務として取り扱わない特別な工業工程である医療用ガスの工業的生産について、取り扱う。 病院内での医療用ガスの製造と取扱については、本文書は適用されない。それらは、各国で定める法律が適用される。しかしながら、本文書に記載されたものと関連する部分については、それらの参考として使用することができる。
The manufacture of medicinal gases is generally carried out in closed equipment. Consequently, environmental contamination of the product is minimal. However, there is a risk of cross-contamination with other gases.	一般に医療用ガスの製造は閉鎖設備で行われる。従って、環境からの汚染は最小限となる。しかしながら、他の種類のガスからの交叉汚染のリスクが存在する。
Manufacture of medicinal gases should comply with the basic requirements of GMP, with applicable annexes, Pharmacopoeial standards and the following detailed guidelines.	医療用ガスの製造においては、GMPの基本的な要求事項、該当するAnnex、薬局方基準類、及び下記の詳細なガイドラインに従わなければならない。
2. PERSONNEL	2. 人員
2.1 The authorised person responsible for release of medicinal gases should have a thorough knowledge of the production and control of medicinal gases.	2.1 医療用ガスの出荷可否判定を行うオーソライズドパーソンは、医療用ガスの製造と管理について十分な知識を有しなければならない。
2.2 All personnel involved in the manufacture of medicinal gases should understand the GMP requirements relevant to medicinal gases and should be aware of the critically important aspects and potential hazards for patients from products in the form of medicinal gases.	2.2 医療用ガスの製造に従事する者は全て、医療用ガスに関係するGMPの要求事項を理解していなければならない。更に、患者にとっての極めて重要な側面及び医療用ガスの製品がもたらす潜在的危険について認識していなければならない。
3. PREMISES AND EQUIPMENT	3. 建物及び設備
3.1. Premises	3.1 建物
3.1.1 Medicinal gases should be filled in a separate area from non-medicinal gases and there should be no exchange of containers between these areas. In exceptional cases, the principal of campaign filling in the same area can be accepted provided that specific precautions are taken and necessary validation is done.	3.1.1 医療用ガスは、非医療用ガスとは分離された場所で充てんしなければならない。また、医療用ガスの充てん場所と非医療用ガスの充てん場所の間で、容器が行き来してはならない。例外として、同じ区域において期間を分けて集中充填を行う方式は、特別な予防策を施し更に必要なバリデーションを行うことを条件に、許される。
3.1.2 Premises should provide sufficient space for manufacturing, testing and storage operations to avoid the risk of mix-up. Premises should be clean and tidy to encourage orderly working and adequate storage.	3.1.2 混同のリスクを避けるため、建屋には製造用・試験用・貯蔵用に十分な作業スペースを確保しなければならない。また建屋は清潔で、整理整頓され、整然とした作業と十分な貯蔵ができるようにしなければならない。
3.1.3 Filling areas should be of sufficient size and have an orderly layout to provide:	3.1.3. 充てん場所は十分な広さを有し、以下が達成できるように整然と配置すること。
a) separate marked areas for different gases	a) ガスの種類毎に区分して表示された区域