

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アイソ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、他の種類の高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充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

b) clear identification and segregation of empty cylinders and cylinders at various stages of processing (e.g. "awaiting filling", "filled", "quarantine", "approved", "rejected").	b) 空のシリンダー、及び製造工程内の各段階にあるシリンダーを明確に識別し、隔離すること（例、「充てん待ち容器」、「充てん済容器」、「判定待ち容器」、「合格容器」、「不合格の容器」等）。
The method used to achieve these various levels of segregation will depend on the nature, extent and complexity of the overall operation, but marked-out floor areas, partitions, barriers and signs could be used or other appropriate means.	これらの様々のレベルの分離を実施する方法は、当該製造所全体の操業の性質、範囲、及び複雑さに依存する。床に表示、間仕切りを設置する、隔壁を設置する、標識を掲示する、その他の適切な手段、を用いることができる。
3.2 Equipment	3.2 設備
3.2.1 All equipment for manufacture and analyses should be qualified and calibrated regularly as appropriate.	3.2.1 製造用及び分析用の機器はすべて適格性が確認されたものであり、適時、定期的な校正を実施しなければならない。
3.2.2 It is necessary to ensure that the correct gas is put into the correct container. Except for validated automated filling processes there should be no interconnections between pipelines carrying different gases. The manifolds should be equipped with fill connections that correspond only to the valve for that particular gas or particular mixture of gases so that only the correct containers can be attached to the manifold. (The use of manifold and container valve connections may be subject to international or national standards.)	3.2.2 正しい容器に正しいガスが充てんされることを確実にしなければならない。 バリデーション済みの自動充てんプロセス以外、異なる種類のガスが流れる配管同士を接続しないこと。 マニフォールドには、正しい容器のみが接続可能であるよう、特定のガス又は特定の混合ガスのバルブに対応した充填接続具を設けること。（マニフォールド及び容器弁の使用は国際的な規格及び各国の規格に従うであろう。）
3.2.3 Repair and maintenance operations should not affect the quality of the medicinal gases.	3.2.3 修理や保守作業が、医療用ガスの品質に影響を与えないようにしなければならない。
3.2.4 Filling of non-medicinal gases should be avoided in areas and with equipment destined for the production of medicinal gases. Exceptions can be acceptable if the quality of the gas used for non-medicinal purposes is at least equal to the quality of the medicinal gas and GMP-standards are maintained. There should be a validated method of backflow prevention in the line supplying the filling area for non-medicinal gases to prevent contamination of the medicinal gas.	3.2.4 医療用ガスを製造する区域と設備を使用して、非医療用ガスの充てんをしてはならない。例外として、医療以外の目的で使用されるガスの品質が少なくとも医療用ガスの品質と同等であり、かつ同等のGMP基準が維持されている場合には、場所と機器を共用することが許容される。医療用ガスへの汚染を防止する為、非医療用ガスの充てん区域への供給配管に、バリデーション実施済みの逆流防止手段を装備しなければならない。
3.2.5 Storage tanks and mobile delivery tanks should be dedicated to one gas and a well-defined quality of this gas. However liquefied medicinal gases may be stored or transported in the same tanks as the same non-medicinal gas provided that the quality of the latter is at least equal to the quality of the medicinal gas.	3.2.5 貯蔵タンクや搬送用の移動タンクは一種類のガスで、明確に規定された品質規格のもの専用としなければならない。しかし、非医療用ガスの品質が少なくとも、医療用ガスの品質と等しい場合、液化された医療用ガスは、同じ種類の非医療用ガスと同じタンクで貯蔵、運搬しても良い。
4. DOCUMENTATION	4. 文書化
4.1 Data included in the records for each batch of cylinders filled must ensure that each filled cylinder is traceable to significant aspects of the relevant filling operations. As appropriate, the following should be entered:	4.1 充てん済容器の各バッチの記録データにより、シリンダーごとに充てん作業に関連する重要局面が追跡可能であるようにしなければならない。以下の事項を適切に記入すること。
•the name of the product;	• 製品の名称
•the date and the time of the filling operations;	• 充てん年月目と時刻

• a reference to the filling station used;	• 使用した充てんステーションについての記述
• equipment used;	• 使用した機器
• name and reference to the specification of the gas or each gas in a mixture;	• 充てんガス又は混合ガス中の各ガスの名称と規格への参照
• pre filling operations performed (see point 5.3.5);	• 実施された充てん前操作(5.3.5参照)
• the quantity and size of cylinders before and after filling;	• 充てん前及び充てん後のシリンダーの数量とサイズ
• the name of the person carrying out the filling operation;	• 充てん作業を実施した作業員の名前
• the initials of the operators for each significant step (line clearance, receipt of cylinders, emptying of cylinders etc);	• 重要な個々のステップ(ラインクリアランス、シリンダーの受入れ、シリンダーを空にする操作等)を行った作業者のイニシャル
• key parameters that are needed to ensure correct fill at standard conditions;	• 標準的な状態で正しく充てんされたことを確認するのに必要な主要パラメーター
• the results of quality control tests and where test equipment is calibrated before each test, the reference gas specification and calibration check results ;	• 品質管理試験の結果。各テストの前に試験機器を校正する場合には、使用した標準ガスの仕様と校正チェックの結果
• results of appropriate checks to ensure the containers have been filled;	• 容器が充てんされたことを確認する為の適切な方法によるチェックの結果
• a sample of the batch code label;	• バッチコードラベルのサンプル
• details of any problems or unusual events, and signed authorisation for any deviation from filling instructions;	• 何らかの問題あるいは通常でない出来事が生じた場合はその詳細。また、充てん作業指図書から逸脱した場合、その逸脱が承認されたことを示すサイン。
• to indicate agreement, the date and signature of the supervisor responsible for the filling operation.	• 充てん作業に対する充てん作業責任者による承認の日付及び署名
5. PRODUCTION	5 製造
5.1 All critical steps in the different manufacturing processes should be subject to validation.	5.1 異なる製造プロセスでの重要な工程について全てバリデーションを行わなければならない
5.2 Bulk production	5.2 バルク製造
5.2.1 Bulk gases intended for medicinal use could be prepared by chemical synthesis or obtained from natural resources followed by purification steps if necessary (as for example in an air separation plant). These gases could be regarded as Active Pharmaceutical Ingredients (API) or as bulk pharmaceutical products as decided by the national competent authority.	5.2.1 医療用目的のバルクガスは、化学合成により作成し、或いは天然資源から、必要な場合精製工程を経て作られる。（空気分離プラントの例のように）。これらのガスは、各国の所管当局の規定により、原薬あるいはバルク医薬品とみなされる。

5.2.2 Documentation should be available specifying the purity, other components and possible impurities that may be present in the source gas and at purification steps, as applicable. Flow charts of each different process should be available.	5.2.2 原料ガス、及び生成過程におけるガス純度、その他の構成物及び想定される不純物に関して規定した文書がなければならない。各々異なったプロセスのフローチャートがなければならない。
5.2.3 All separation and purification steps should be designed to operate at optimal effectiveness. For example, impurities that may adversely affect a purification step should be removed before this step is reached.	5.2.3 分離工程と精製工程はすべて、至適な効率で作動するように設計しなければならない。例えば、精製工程に悪影響を及ぼす可能性がある不純物は、この工程に至る前に取り除かなければならない。
5.2.4 Separation and purification steps should be validated for effectiveness and monitored according to the results of the validation. Where necessary, in-process controls should include continuous analysis to monitor the process. Maintenance and replacement of expendable equipment components, e.g. purification filters, should be based on the results of monitoring and validation.	5.2.4 分離工程、精製工程は、工程の有効性についてバリデーションを実施し、その結果に従って監視しなければならない。必要に応じ、プロセス制御は、プロセスをモニターするための連続分析を具備すべきである。設備の消耗品(例えば、精製フィルター)の保守や交換は、モニタリングとバリデーションの結果に基づいて行われるべきである。
5.2.5 If applicable, limits for process temperatures should be documented and in-process monitoring should include temperature measurement.	5.2.5 必要な場合、工程内温度の限界値を文書化し、工程内モニタリングとして温度計測を行わなければならない。
5.2.6 Computer systems used in controlling or monitoring processes should be validated.	5.2.6 工程を制御しモニターするために使用するコンピュータシステムのバリデーションを実施しなければならない。
5.2.7 For continuous processes, a definition of a batch should be documented and related to the analysis of the bulk gas.	5.2.7 連続行程において、バッチの定義を文書化し、バルクガスの分析に関連づけなければならない。
5.2.8 Gas production should be continuously monitored for quality and impurities.	5.2.8 ガスの製造においては、品質と不純物について連続して監視しなければならない。
5.2.9 Water used for cooling during compression of air should be monitored for microbiological quality when in contact with the medicinal gas.	5.2.9 空気圧縮中に冷却目的で使用される水が医療用ガスに接触する時は、微生物に関する監視を行わなければならない。
5.2.10 All the transfer operations, including controls before transfers, of liquefied gases from primary storage should be in accordance with written procedures designed to avoid any contamination. The transfer line should be equipped with a non-return valve or any other suitable alternative. Particular attention should be paid to purge the flexible connections and to coupling hoses and connectors.	5.2.10 液化ガスの最初の保管場所からの移送作業は、移送前の管理を含め全て、あらゆる汚染をも避けるように定めた手順書に従って行わなければならない。移送のラインには逆止弁もしくはそれに代わる適切な装置がなされていること。フレキシブル継手のバージ、及びホースと接合部品の接続にも特別の注意を払うこと。
5.2.11 Deliveries of gas may be added to bulk storage tanks containing the same gas from previous deliveries. The results of a sample must show that the quality of the delivered gas is acceptable. Such a sample could be taken from <ul style="list-style-type: none"> the delivered gas before the delivery is added; or from the bulk tank after adding and mixing. 	5.2.11 ガスの受渡しは、前回受け渡された同一のガスを保管するバルク貯槽に追加してもよい。サンプルの試験結果により、引渡されたガスの品質が適切であることを示さねばならない。サンプルは、バルクタンクに加える前の受け渡し品から、或いは、追加混合した後のバルクタンクから採取することができる。
5.2.12 Bulk gases intended for medicinal use should be defined as a batch, controlled in accordance with relevant Pharmacopoeial monographs and released for filling.	5.2.12 医療用のバルクガスはバッチとして定義され、関連する薬局方モノグラフに従い管理され、そして充てんの為に使用可否判定されなければならない。

5.3 Filling and labelling	5.3 充てん及び表示
5.3.1 For filling of medicinal gases the batch should be defined.	5.3.1 医療用ガスの充てんのためには、バッチの定義を行わなければならない。
5.3.2 Containers for medicinal gases should conform to appropriate technical specifications. Valve outlets should be equipped with tamper-evident seals after filling. Cylinders should preferably have minimum pressure retention valves in order to get adequate protection against contamination.	5.3.2 医療用ガスの容器は、適切な技術的仕様に適合していなければならない。容器弁の出口には充てん後の改ざん明示シールが貼られていなければならない。シリンダーは、汚染から適切に保護されるよう、最小圧力保持バルブを装備することが望ましい。
5.3.3 The medicinal gases filling manifold as well as the cylinders should be dedicated to a single medicinal gas or to a given mixture of medicinal gases (see also 3.2.2). There should be a system in place ensuring traceability of cylinders and valves.	5.3.3 シリンダーと医療用ガス充てんマニフォールドは、1種類の医療用ガス、もしくは既定の混合医療用ガス専用とすべきである(3.2.2 参照)。シリンダーと容器弁の追跡調査を確実にする適切なシステムを設置しなければならない。
5.3.4 Cleaning and purging of filling equipment and pipelines should be carried out according to written procedures. This is especially important after maintenance or breaches of system integrity. Checks for the absence of contaminants should be carried out before the line is released for use. Records should be maintained.	5.3.4 充てん設備と配管の清浄化及びガスバージは、文書化された手順に従って実施しなければならない。このことは、メンテナンス作業の後や設備・配管の分解組み立て作業の後には、特に重要である。設備・配管が使用される前に、汚染が無いことのチェックがなされなければならない。記録は保存しなければならない。
5.3.5 Cylinders should be subject to an internal visual inspection when <ul style="list-style-type: none"> they are new in connection with any hydrostatic pressure test or equivalent test. 	5.3.5 以下の場合、シリンダーは内部についての目視検査を行わなければならない。 <ul style="list-style-type: none"> ・シリンダーが新品の場合 ・水圧によるテストもしくは同様のテストに晒された場合
After fitting of the valve, the valve should be maintained in a closed position to prevent any contamination from entering the cylinder.	容器弁を取付けた後は、シリンダー内部への汚染を避ける為、容器弁は「閉」の状態を保持しなければならない。
5.3.6 Checks to be performed before filling should include: <ul style="list-style-type: none"> a check to determine the residual pressure (>3 to 5 bar) to ensure that the cylinder is not emptied; cylinders with no residual pressure should be put aside for additional measures to make sure they are not contaminated with water or other contaminants. These could include cleaning with validated methods or visual inspection as justified; 	5.3.6 充てん前に下記を確認しなければならない。 <ul style="list-style-type: none"> ・シリンダーが空でないことを確認するために、残圧(3~5 bar)を判定する。 ・残圧のないシリンダーは、さらに水分あるいは他の汚染物質で汚染されていないことを確認する為に、区別して保管しなければならない。その処置として、妥当性の評価に従い、バリデーションにより検証済の方法による洗浄、或いは目視検査を行うことが挙げられる。
Assuring that all batch labels and other labels if damaged have been removed;	全てのバッチラベルならびに他のラベルで損傷したものがあれば、それらが剥がされているかどうかを確認する。

<p>• visual external inspection of each valve and container for dents, arc burns, debris, other damage and contamination with oil or grease; Cylinders should be cleaned, tested and maintained in an appropriate manner;</p>	<p>•各容器弁及び容器に、へこみ、アークによる焼け焦げ、屑の付着、その他の損傷、ならびに油脂による汚染がないか、目視による外観検査を行う。シリンダーは適切な方法で、洗浄され、テストされ、保守されなければならない。</p>
<p>• a check of each cylinder or cryogenic vessel valve connection to determine that it is the proper type for the particular medicinal gas involved;</p>	<p>•各シリンダーの、又は極低温容器の容器弁の接続形式をチェックし、当該医療ガスに対して正しい接続形式であるかどうかを確認する。</p>
<p>•a check of the cylinder “test code date” to determine that the hydrostatic pressure test or equivalent test has been conducted and still is valid as required by national or international guidelines;</p>	<p>•シリンダーの耐圧テスト有効期限をチェックし、水圧テスト又はそれ相当のテストが実施されているかどうか、さらに各国の又は国際的なガイドラインが規定する有効期限を過ぎていないかどうかを確認する。</p>
<p>•a check to determine that each container is colour-coded according to the relevant standard.</p>	<p>•容器は各々、該当する規格に従った塗色が施されているかを確認する。</p>
<p>5.3.7 Cylinders which have been returned for refilling should be prepared with great care in order to minimise risks for contamination. For compressed gases a maximum theoretical impurity of 500 ppm v/v should be obtained for a filling pressure of 200 bar (and equivalent for other filling pressures).</p>	<p>5.3.7 再充てんのために返却されたシリンダーは、汚染のリスクを最小限に抑えるように十分な注意を払って準備しなければならない。圧縮ガスの場合には、200 bar の充てん圧力に対し不純物は理論最大量として500 ppm v/vが得られるようにすべきである（他の充填圧力の場合でもこれと同等の不純物量）。</p>
<p>Cylinders could be prepared as follows:</p>	<p>シリンダーは以下に示す方法で準備することができる。</p>
<p>• any gas remaining in the cylinders should be removed by evacuating the container (at least to a remaining absolute pressure of 150 millibar) or</p>	<p>• シリンダー内の残ガスを、容器から真空排気で抜かなければならない。(少なくとも残ガスの絶対圧が150 millibarになる必要がある)</p>
<p>•by blowing down each container, followed by purging using validated methods (partial pressurisation at least to 7 bar and then blowing down).</p>	<p>•各容器を圧抜きし、パリデーション済みの方法でガスパージする(少なくとも7barまで加圧しその後放出する)</p>
<p>For cylinders equipped with residual (positive) pressure valves, one evacuation under vacuum at 150 millibar is sufficient if the pressure is positive. As an alternative, full analysis of the remaining gas should be carried out for each individual container.</p>	<p>残圧保持バルブが取り付けられているシリンダーについては、残圧が正圧の場合には、絶対圧150 millibarまでの真空引きを1回行えば十分である。他の選択肢として、各容器毎の残ガスの全分析を行わなければならない</p>
<p>5.3.8 There should be appropriate checks to ensure that containers have been filled.An indication that it is filling properly could be to ensure that the exterior of the cylinder is warm by touching it lightly during filling.</p>	<p>5.3.8 容器が充てんされていることを、適切な方法で確認しなければならない。充てん中のシリンダーの外面に軽く触れた時に暖かさを感じれば、適切に充てんされていることを確認できる。</p>
<p>5.3.9 Each cylinder should be labelled and colour-coded. The batch number and/or filling date and expiry date may be on a separate label.</p>	<p>5.3.9 各シリンダーにはラベルを貼付し、色で分類しなければならない。バッチ番号及び/又は充てん日、有効期限は別のラベルに表示してもよい。</p>
<p>6. QUALITY CONTROL</p>	<p>6. 品質管理</p>
<p>6.1 Water used for hydrostatic pressure testing should be at least of drinking water quality and monitored routinely for microbiological contamination.</p>	<p>6.1 耐圧テスト用に使われる水は、少なくとも飲用水と同じ品質のもので、微生物による汚染の有無を定期的にモニターしなければならない。</p>

<p>6.2 Each medicinal gas should be tested and released according to its specifications. In addition, each medicinal gas should be tested to full relevant pharmacopoeial requirements at sufficient frequency to assure ongoing compliance.</p>	<p>6.2 医療用ガスはそれぞれ、その規格に従って試験されて出荷可否判定されなければならない。更に、現行の要件を遵守しているかを確認するために、関連する全ての局方試験を十分な頻度で実施しなければならない。</p>
<p>6.3 The bulk gas supply should be released for filling. (see 5.2. 12)</p>	<p>6.3 運ばれてきたバルクガスは、充てんのために使用可否判定が必要である。(5.2.12参照)。</p>
<p>6.4 In the case of a single medicinal gas filled via a multi-cylinder manifold, at least one cylinder of product from each manifold filling should be tested for identity, assay and if necessary water content each time the cylinders are changed on the manifold.</p>	<p>6.4 複数のシリンダーを同時に充てんできるマニフォールドを介して単一の医療用ガスが充てんされる場合、マニフォールド充てん毎に、少なくとも1本のシリンダー製品の確認試験と定量試験を実施しなければならない。必要な場合、シリンダーをマニフォールドに付けかえる毎に水分含量の試験を実施しなければならない。</p>
<p>6.5 In the case of a single medicinal gas filled into cylinders one at a time by individual filling operations, at least one cylinder of each uninterrupted filling cycle should be tested for identity and assay. An example of an uninterrupted filling operation cycle is one shift's production using the same personnel, equipment, and batch of bulk gas.</p>	<p>6.5 単一の医療用ガスがシリンダーに一度に一本ずつ個別充填される場合、その連続する充填サイクル毎に少なくとも1本、製品シリンダーの確認試験と定量試験を行わなければならない。連続する充てんサイクルの例として、同じ人員が同じ装置で同じバッチのバルクガスを用いて生産することが挙げられる。</p>
<p>6.6 In the case of a medicinal gas produced by mixing two or more different gases in a cylinder from the same manifold, at least one cylinder from each manifold filling operation cycle should be tested for identity, assay and if necessary water content of all of the component gases and for identity of the balancegas in the mixture. When cylinders are filled individually, every cylinder should be tested for identity and assay of all of the component gases and at least one cylinder of each uninterrupted filling cycle should be tested for identity of the balancegas in the mixture.</p>	<p>6.6 2種類又はそれ以上の種類の異なるガスを同一のマニフォールドを通して、シリンダーの中で混合して医療用ガスを製造する場合、各マニフォールド充てんサイクル毎に少なくとも1本のシリンダーについて、すべての有効成分ガスの確認試験、定量試験、そして必要ならば水分含量試験を行い、また混合ガス中のバランスガスについては確認試験を行わなければならない。シリンダーを1本ずつ充てんする場合、各シリンダーで、全ての有効成分ガスについて確認試験と定量試験を実施しなければならない。そして、連続する充てんサイクル毎に少なくとも1本のシリンダーについて、混合ガス中のバランスガスの確認試験を実施しなければならない。</p>
<p>6.7 When gases are mixed in-line before filling (e.g. nitrous oxide/oxygen mixture)continuous analysis of the mixture being filled is required.</p>	<p>6.7 混合ガス(例えば亜酸化窒素/酸素混合ガス)を、充てん前にインラインで混合する場合、充てんする混合ガスの連続分析が要求される。</p>
<p>6.8 When a cylinder is filled with more than one gas, the filling process must ensure that the gases are correctly mixed in every cylinder and are fully homogeneous.</p>	<p>6.8 シリンダーに2種類以上のガスを充填する場合、充てん工程はガスが各シリンダーで正しく混合され、完全に均一であることを保証するものでなくてはならない。</p>
<p>6.9 Each filled cylinder should be tested for leaks using an appropriate method, prior to fitting the tamper evident seal. Where sampling and testing is carried out the leak test should be completed after testing.</p>	<p>6.9 充てん済のシリンダーに、改ざん明示シールを装着する前に、適切な方法を用いてリーク試験を行わなければならない。サンプルを採取し試験を行う場合は、試験の後にリーク試験を実施しなければならない。</p>
<p>6.10 In the case of cryogenic gas filled into cryogenic home vessels for delivery to users, each vessel should be tested for identity and assay.</p>	<p>6.10 配達用の在宅療法用超低温容器に超低温ガスを充てんする場合、各超低温容器ごとに確認及び定量試験を実施しなければならない。</p>

6.11 Cryogenic vessels which are retained by customers and where the medicinal gas is refilled in place from dedicated mobile delivery tanks need not be sampled after filling provided the filling company delivers a certificate of analysis for a sample taken from the mobile delivery tank. Cryogenic vessels retained by customers should be periodically tested to confirm that the contents comply with pharmacopoeial requirements.	6.11 顧客が保有する超低温容器に、専用の移動配達タンクから再充てんする場合、充てん実施業者が移動配達タンクから採取したサンプルの分析証明書を提供すれば、充てん後のサンプル採取は不要である。顧客が保有する超低温容器は、中身が局方の要求事項に適合していることを確認する為の検査を定期的の実施しなければならない。
6.12 Retained samples are not required, unless otherwise specified.	6.12 他に規定されていない限り、参考品を保存しておくことは不要である。
7. STORAGE AND RELEASE	7. 保管と出荷
7.1 Filled cylinders should be held in quarantine until released by the authorised person.	7.1 充てん済のシリンダーは、オーソライズドパーソンによる出荷可否判定がされるまでは、隔離して保管しなければならない。
7.2 Gas cylinders should be stored under cover and not be subjected to extremes of temperature. Storage areas should be clean, dry, well ventilated and free of combustible materials to ensure that cylinders remain clean up to the time of use.	7.2 ガスシリンダーは、保護された場所に保管し、極端な温度に晒されない様にする。貯蔵エリアは、シリンダーが使用されるまできれいなままでいることが確保できるように、清潔で、乾燥していて、充分換気され、可燃性物質が無いようにすべきである。
7.3 Storage arrangements should permit segregation of different gases and of full/empty cylinders and permit rotation of stock on a first in – first out basis.	7.3 異なる種類的气体同士、又充てん済みと空シリンダーは分離保管し、先入れ先出しの原則で在庫管理が出来るようにすること。
7.4 Gas cylinders should be protected from adverse weather conditions during transportation. Specific conditions for storage and transportation should be employed for gas mixtures for which phase separation occurs on freezing.	7.4 ガスシリンダーは、輸送の間、悪天候から守らなければならない。凍結により相分離が起こる混合ガスについては、保管と輸送の際、特定の条件を用いなければならない。
GLOSSARY	用語
Definition of terms relating to manufacture of medicinal gases, which are not given in the glossary of the current PIC/S Guide to GMP, but which are used in this Annex are given below.	医療用ガス類の製造に関連する用語で、最新のPIC/SGMPガイドの用語解説にないが、本文書で使用する用語の定義は下記の通りである。
Air separation plant : Air separation plants take atmospheric air and through processes of purification, cleaning, compression, cooling, liquefaction and distillation which separates the air into the gases oxygen, nitrogen and argon.	空気分離プラント：空気分離プラント類は、大気空気を取り込み、清浄装置・クリーニング・圧縮・冷却・液化・精留のプロセスにより、空気を酸素、窒素そしてアルゴンに分離する。
Area : Part of premises that is specific to the manufacture of medicinal gases.	エリア：医療用ガス類の製造を行う、構内の指定された区域
Blowing down : Blow the pressure down to atmospheric pressure.	大気放出：放出して大気圧へ圧力低下させること
Bulk gas : Any gas intended for medicinal use, which has completed all processing up to but not including final packaging.	バルクガス：最終梱包以外の他の全ての工程を完了した、全ての医療用ガス

Compressed gas : A gas which when packaged under pressure is entirely gaseous at –50 degree C. (ISO 10286).	圧縮ガス：圧力下で充てんされた時に、マイナス50℃で全体が気体であるガス(ISO10286)
Container : A container is a cryogenic vessel, a tank, a tanker, a cylinder, a cylinder bundle or any other package that is in direct contact with the medicinal gas.	容器：容器とは超低温液化ガス容器、貯槽、タンカー、シリンダー、カードル、もしくはその他の梱包(被包)で、医療用ガスと直接に接触するものを言う。
Cryogenic gas : Gas which liquefies at 1.013 bar at temperature below –150 degree C.	超低温液化ガス：1.013barで、マイナス150℃以下の温度において液化するガス
Cryogenic vessel : A static or mobile thermally insulated container designed to contain liquefied or cryogenic gases. The gas is removed in gaseous or liquid form.	超低温液化ガス容器：液化もしくは超低温ガスを入れるために設計された定置式又は移動式断熱容器。ガスは、ガス状又は液体状態で運ばれる。
Cylinder : A transportable, pressure container with a water capacity not exceeding 150 litres. In this document when using the word cylinder it includes cylinder bundle (or cylinder pack) when appropriate.	シリンダー：水容量で150リットルを超えない輸送可能な圧力容器。この書類ではシリンダーという用語を使用する際、カードルを意味することもある。
Cylinder bundle : An assembly of cylinders, which are fastened together in a frame and interconnected by a manifold, transported and used as a unit.	カードル：シリンダーの集合体のことで、枠にシリンダーを固定し、マニフォールドで相互を接続したもの。ひとつのユニットとして運搬、使用される。
Evacuate : To remove the residual gas in a container by pulling a vacuum on it.	真空引き：容器を真空に引くことにより容器内の残ガスを除去すること。
Gas : A substance or a mixture of substances that is completely gaseous at 1,013 bar (101,325 kPa) and +15 degree C or has a vapour pressure exceeding 3 bar (300 kPa) at +50 degree C. (ISO 10286).	ガス：圧力1,013 bar (101,325 kPa)で温度15℃において完全にガス状態、又は温度50℃において蒸気圧が 3 bar (300kPa)を超える状態にある物質又は、それらの混合物 (ISO 10286)。
Hydrostatic pressure test : Test performed for safety reasons as required by national or international guideline in order to make sure that cylinders or tanks can withhold high pressures.	耐圧試験：シリンダーもしくはタンクが高圧力を保持出来ることを確認するため、各国のもしくは国際的なガイドラインにしたがって行う安全のための試験。
Liquefied gas : A gas which when packaged under pressure, is partially liquid (gas over a liquid) at –50 degree C.	液化ガス：圧力をかけてガスが詰められた状態において、－50℃でガスの一部が液体になっているガス(液体の上にガスがある状態)
Manifold : Equipment or apparatus designed to enable one or more gas containers to be emptied and filled at a time.	マニフォールド：一度に一本もしくは多くのガス容器からガスを抜いたり充てんしたりできるように設計された設備又は装置。
Maximum theoretical residual impurity : Gaseous impurity coming from a possible retropollution and remaining after the cylinders pre-treatment before filling. The calculation of the maximum theoretical impurity is only relevant for compressed gases and supposes that these gases act as perfect gases.	最大理論残留不純物：以前から潜在する汚染物質でガス充填前にシリンダーを前処理した後でも残存するガス状不純物。最大理論不純物量の算出に関係するのは圧縮ガスのみで、これら不純物ガスは完全気体としてふるまうと仮定して算出する。
Medicinal gas : Any gas or mixture of gases intended to be administered to patients for therapeutic, diagnostic or prophylactic purposes using pharmacological action and classified as a medicinal product.	医療用ガス：薬理学的な作用を使い治療、診断、予防目的で患者に投与されることを意図し、医薬品として分類されたガス又は混合ガス。

Minimum pressure retention valve : Valve equipped with a non-return system which maintains a definite pressure (about 3 to 5 bars over atmospheric pressure) in order to prevent contamination during use.	最小圧力保持弁：使用中の汚染を避けるため(大気圧より約3～5bar高い)特定の圧力に保つように逆流防止機構が付いた弁。
Non-return valve : Valve which permits flow in one direction only.	逆止弁：一方方向にのみ流す弁
Purge : To empty and clean a cylinder	パージ：シリンダーを空にして清浄にすること。
•by blowing down and evacuating or •by blowing down, partial pressurisation with the gas in question and then blowing down.	•放出、真空引きによる、又は、放出後、当該ガスを充てんして部分的に加圧し、再度放出することによる。
Tank : Static container for the storage of liquefied or cryogenic gas.	貯槽：液化ガス、超低温液化ガスを貯蔵する定置式の容器
Tanker : Container fixed on a vehicle for the transport of liquefied or cryogenic gas.	タンカー：液化、極低温ガスの輸送用車両に固定された超低温液化ガス容器
Valve : Device for opening and closing containers.	バルブ：容器の開閉用器具

別紙(6) PIC/S GMP ガイドライン アネックス7

原文	和訳
MANUFACTURE OF HERBAL MEDICINAL PRODUCTS	植物性医薬品の製造
PRINCIPLE	原則
Because of their often complex and variable nature, and the number and small quantity of defined active ingredients, control of starting materials, storage and processing assume particular importance in the manufacture of herbal medicinal products.	規定された有効成分は複雑で変動が大きいことが多く、また数が多く量が少ないため、出発原料の管理、保管、加工は、生薬の製造において特に重要である。
PREMISES	建物
Storage areas	保管区域
1. Crude (i.e. unprocessed) plants should be stored in separate areas. The storage area should be well ventilated and be equipped in such a way as to give protection against the entry of insects or other animals, especially rodents. Effective measures should be taken to prevent the spread of any such animals and microorganisms brought in with the crude plant and to prevent cross-contamination. Containers should be located in such a way as to allow free air circulation.	1. 未精製(未加工)の植物は別の区域に保管すること。保管区域は十分に換気し、昆虫その他の動物、特にげっ歯類の侵入を防ぐことができるように設備を備えること。かかる動物及び未精製の植物とともに持ち込まれる微生物の蔓延を防ぎ、交叉汚染を防止する為の効果的な措置を講じること。空気循環を妨げないように容器を配置すること。
2. Special attention should be paid to the cleanliness and good maintenance of the storage areas particularly when dust is generated.	2. 特に、塵埃が生じる場合には、保管区域の清浄性と適切な保守整備に特別な注意を払うこと。
3. Storage of plants, extracts, tinctures and other preparations may require special conditions of humidity, temperature or light protection; these conditions should be provided and monitored.	3. 植物、エキス、チンキ、その他の調製品の保管には、湿度、温度、遮光に関して特別な条件が必要な場合がある。必要な条件を整え、モニターすること。
Production area	製造区域
4. Specific provisions should be taken during sampling, weighing, mixing and processing operations of crude plants whenever dust is generated, to facilitate cleaning and to avoid cross-contamination, as for example, dust extraction, dedicated premises, etc.	4. 未精製の植物の検体採取、秤量、混和、加工などの作業を行う際に塵埃が生じる場合は必ず、集塵機や専用施設を用いるなど、清掃を容易にし、交叉汚染を避けるための具体的な対策を講じること。
DOCUMENTATION	文書化
Specifications for starting materials	出発原料の規格
5. Apart from the data described in general Guide to GMP (chapter 4, point 4.11), specifications for medicinal crude plants should include, as far as possible:	5. GMPの一般指針(4章4.11)において述べられているデータのほかに、未精製の薬用植物の規格について以下の項目を可能な限り含めること:
•botanical name (with, if appropriate, the name of the originator of the classification, e.g. Linnaeus);	•植物学名(適切な場合は「リンネ」など分類者名を併記)；

•details of the source of the plant (country or region of origin and where applicable, cultivation, time of harvesting, collection procedure, possible pesticides used, etc.);	・植物の供給源の詳細(原産国・地域、該当する場合は栽培国・地域、収穫時期、採取手順、使用された可能性のある農薬など)；
•whether the whole plant or only a part is used;	・全草使用、一部使用のいずれであるか；
•when a dried plant is purchased, the drying system should be specified;	・乾燥させた植物を購入する場合は、乾燥方法を明記すること；
•plant description, macro and/or microscopical examination;	・植物の性状、肉眼検査及び/又は顕微鏡検査；
•suitable identification tests including, where appropriate, identification tests for known active ingredients, or markers. A reference authentic specimen should be available for identification purposes;	・適切な確認試験。該当する場合は既知の有効成分又はマーカ-の確認試験を含む。確認試験に用いる標準参照試料を入手すること；
•assay, where appropriate, of constituents of known therapeutic activity or of markers;	・適切な場合は、既知の薬効成分又はマーカ-の定量；
•methods suitable to determine possible pesticide contamination and limits accepted;	・考えられる農薬汚染の判定に適した方法と許容限界値；
•tests to determine fungal and/or microbial contamination, including aflatoxins and pest-infestations, and limits accepted;	・真菌汚染及び/又は微生物汚染(アフラトキシン、有害生物侵入を含む)を判定する試験と許容限界値；
•tests for toxic metals and for likely contaminants and adulterants;	・有毒金属の試験、考えられる汚染及び品質劣化原因物質の試験；
•tests for foreign materials.	・異物の試験；
Any treatment used to reduce fungal/microbial contamination or other infestation should be documented. Specifications for such procedures should be available and should include details of process, tests and limits for residues.	真菌/微生物汚染やその他の生物の汚染を抑制するため何らかの処置を行った場合は記録すること。かかる手順の規格を用意し、工程の詳細、試験、残留物の限界値を記載すること。
Processing instructions	工程指図書
6. The processing instructions should describe the different operations carried out upon the crude plant such as drying, crushing and sifting, and include drying time and temperatures, and methods used to control fragment or particle size. It should also describe security sieving or other methods of removing foreign materials.	6. 工程指図書は、乾燥、粉碎、篩過など、未精製の植物に対して行うさまざまな作業について記載し、乾燥時間・温度、断片又は粒子のサイズの管理に用いる方法を含めること。また、安全性を確保するための篩別などの異物除去法についても述べること。
For the production of a vegetable drug preparation, instructions should include details of base or solvent, time and temperatures of extraction, details of any concentration stages and methods used.	植物性医薬品調製品の製造については、抽出の基剤又は溶媒、時間、温度、濃縮を行う場合はその段階と用いる方法の詳細を記載すること。
SAMPLING	サンプリング

7. Due to the fact that crude drugs are an aggregate of individual plants and contain an element of heterogeneity, their sampling has to be carried out with special care by personnel with particular expertise. Each batch should be identified by its own documentation.	7. 生薬は個々の植物の凝集体であり、不均一という特性を含むため、生薬の検体採取は、その特定の専門技能を有する者が特別の注意を払って実施しなければならない。各ロットについて、それぞれの記録により識別できるようにしなければならない。
QUALITY CONTROL	品質管理
8. Quality Control personnel should have particular expertise in herbal medicinal products in order to be able to carry out identification tests and recognise adulteration, the presence of fungal growth, infestations, non-uniformity within a delivery of crude plants, etc.	8. 未精製の植物などの納入品の確認試験を実施し、品質劣化を識別し、真菌増殖の有無、有害生物侵入、不均一性を識別する品質管理部門の従業員は、生薬に関する特定の専門技能を有する者とする。
9. The identity and quality of vegetable drug preparations and of finished product should be tested as described below:	9. 以下の通り、植物性医薬品調製品及び最終製品の確認試験及び品質試験は以下に記載されたように実施しなければならない：
The Control tests on the finished product must be such as to allow the qualitative and quantitative determination of the composition of the active ingredients and a specification has to be given which may be done by using markers if constituents with known therapeutic activity are unknown. In the case of vegetable drugs or vegetable drug preparations with constituents of known therapeutic activity, these constituents must also be specified and quantitatively determined.	最終製品の品質管理試験は、有効成分の組成を定性、定量できるものであること、またそれらについての規格を示すこと。このとき、薬効が知られた構成成分が不明であるならば、マーカ-成分を用いてもよい。既知の薬効の構成成分が分かっている植物性医薬品又は植物性医薬品調製品の場合は、その構成成分を規定し、定量しなければならない。
If a herbal remedy contains several vegetable drugs or preparations of several vegetable drugs and it is not possible to perform a quantitative determination of each active ingredient, the determination may be carried out jointly for several active ingredients. The need for this procedure must be justified.	植物性の治療薬が複数の植物性医薬品又は複数の植物性医薬品の調製品を含有し、個別の有効成分の定量が不可能な場合は、複数の有効成分を合わせて定量してよい。この手順の必要性について妥当性を示さなければならない。

別紙(7) PIC/S GMP ガイドライン アネックス8

原文	和訳
SAMPLING OF STARTING AND PACKAGING MATERIALS	原料及び包材のサンプリング
PRINCIPLE	原則
Sampling is an important operation in which only a small fraction of a batch is taken. Valid conclusions on the whole cannot be based on tests which have been carried out on non-representative samples. Correct sampling is thus an essential part of a system of Quality Assurance.	サンプリングは重要な作業であるが、その操作においてバッチの少量部分のみを採取する。全体を代表しないサンプルについて試験を実施したところで、全体的に有意な結論を導くことはできない。よって、適正なサンプリングの実施は品質保証システムにとって不可欠な要素である。
Note: Sampling is dealt with in Chapter 6 of the Guide to GMP, items 6.11 to 6.14. These supplementary guidelines give additional guidance on the sampling of starting and packaging materials.	注:サンプリングについてはGMPガイドの第6章、6.11項から6.14項に記されている。これらの補足ガイドラインは出発原料及び包材のサンプリングに関する追加ガイダンスである。
PERSONNEL	人員
1. Personnel who take samples should receive initial and on-going regular training in the disciplines relevant to correct sampling. This training should include:	1. サンプルを採取する人員は、適正なサンプリングに関する分野について導入時及び継続した定期的訓練を受けること。このトレーニングは以下を含むこと:
• sampling plans,	• サンプリング計画、
• written sampling procedures,	• 文書化されたサンプリング手順、
• the techniques and equipment for sampling,	• サンプリングのための技術及び装置、
• the risks of cross-contamination,	• 交叉汚染のリスク、
• the precautions to be taken with regard to unstable and/or sterile substances,	• 不安定な及び／又は無菌の物質に対し取られるべき予防措置、
• the importance of considering the visual appearance of materials, containers and labels,	• 原料、容器、及びラベルの外観目視について考慮することの重要性、
• the importance of recording any unexpected or unusual circumstances.	• いかなる予期せぬ、又は非定常的状況についても記録することの重要性。
STARTING MATERIALS	出発原料
2. The identity of a complete batch of starting materials can normally only be ensured if individual samples are taken from all the containers and an identity test performed on each sample. It is permissible to sample only a proportion of the containers where a validated procedure has been established to ensure that no single container of starting material will be incorrectly identified on its label.	2. 出発原料の完全なバッチの同一性は、通常、個々にサンプルを全ての容器から採取し、また同一性試験が各サンプルについて実施された場合にのみ保証される。容器のある部分のみのサンプル採取を行うことは、出発原料の容器の内、1つも不適正にラベル表示されていないことを保証できる、バリデーション済の手順が確立されている場合には許される。
3. This validation should take account of at least the following aspects:	3. このバリデーションは少なくとも以下の側面を考慮すること:
• nature and status of the manufacturer and of the supplier and their understanding of the GMP requirements of the Pharmaceutical Industry;	• 製造者及び供給者の業態及び状況、医薬品業界のGMP要件に対する理解;

• the Quality Assurance system of the manufacturer of the starting material;	• 出発原料の製造者の品質保証システム;
• the manufacturing conditions under which the starting material is produced and controlled;	• 出発原料を製造し、管理している製造条件;
• the nature of the starting material and the medicinal products in which it will be used.	• 出発原料の性質及びそれらを使用する医薬品の性質;
Under such arrangements, it is possible that a validated procedure exempting identity testing of each incoming container of starting material could be accepted for:	そのような条件の下、出発原料の各入荷容器について確認試験を免除するバリデーション済みの手順を実施することが、以下に記す出発原料について容認される:
• starting materials coming from a single product manufacturer or plant;	• 単一製品製造業者又は工場から入荷する出発原料;
• starting materials coming directly from a manufacturer or in the manufacturer's sealed container where there is a history of reliability and regular audits of the manufacturer's Quality Assurance system are conducted by the purchaser (the manufacturer of the medicinal products or by an officially accredited body.	• 製造業者から直接納入されるか、又は信頼性の履歴があり、かつ製造業者の品質保証システムを購入者(医薬品の製造業者)又は公的認証機関が定期的に監査していて、製造者の封緘された容器にて入荷する出発原料;
It is improbable that a procedure could be satisfactorily validated for:	手順について十分にバリデーションを実施することは、以下の場合困難である:
• starting materials supplied by intermediaries such as brokers where the source of manufacture is unknown or not audited;	• ブローカーのような仲介者により供給される出発原料で、製造元が不明又は監査されていない場合;
• starting materials for use in parenteral products.	• 注射剤に使用する出発原料;
4. The quality of a batch of starting materials may be assessed by taking and testing a representative sample. The samples taken for identity testing could be used for this purpose. The number of samples taken for the preparation of a representative sample should be determined statistically and specified in a sampling plan. The number of individual samples which may be blended to form a composite sample should also be defined, taking into account the nature of the material, knowledge of the supplier and the homogeneity of the composite sample.	4. 出発原料バッチの品質は、代表的なサンプルを採取し試験することにより評価できる。確認試験用に採取されたサンプルはこの目的に使用できる。代表的なサンプルを準備するため採取するサンプル数は統計的に決定し、サンプリング計画に記すこと。複合サンプルを形成するための個々のサンプル数もまた、原料の性質、供給者の知識及び複合サンプルの均質性を考慮して規定すること。
PACKAGING MATERIAL	包材
5. The sampling plan for packaging materials should take account of at least the following : the quantity received , the quality required , the nature of the material (e.g. primary packaging materials and/or printed packaging materials), the production methods, and the knowledge of Quality Assurance system of the packaging materials manufacturer based on audits. The number of samples taken should be determined statistically and specified in a sampling plan.	5. 包材のサンプリング計画は少なくとも以下の点を考慮に入れること: 受取り数量、必要とする品質、包材の性質(一次包材ないし印刷された包材)、製造方法、及び監査に基づく包材製造者の品質保証システムについて判明している事項。採取するサンプル数は統計的に決定し、サンプリング計画に記すこと。

別紙(8) PIC/S GMP ガイドライン アネックス9

原文	和訳
MANUFACTURE OF LIQUIDS, CREAMS AND OINTMENTS	液剤、クリーム剤及び軟膏剤の製造
PRINCIPLE	原則
Liquids, creams and ointments may be particularly susceptible to microbial and other contamination during manufacture. Therefore special measures must be taken to prevent any contamination.	液剤、クリーム剤及び軟膏剤は、製造中に微生物や他の物質に汚染されやすい。従って、汚染を予防する特別な手段を講じなければならない。
Note: The manufacture of liquids, creams and ointments must be done in accordance with the GMP described in the PIC Guide to GMP and with the other supplementary guidelines, where applicable. The present guidelines only stress points which are specific to this manufacture.	注: 液剤、クリーム及び軟膏剤の製造はPIC/sGMPガイドのGMP及び又該当する場合は他ガイドラインに従うこと。本ガイドラインは、特に製造に関連したポイントについて記述する。
PREMISES AND EQUIPMENT	建物及び設備
1. The use of closed systems of processing and transfer is recommended in order to protect the product from contamination. Production areas where the products or open clean containers are exposed should normally be effectively ventilated with filtered air.	1. 汚染から製品を保護するため、製造及び搬送には閉鎖システムの利用が推奨される。製品又は開放された洗浄済み容器が曝される製造区域は、通常、ろ過された空気で効果的に換気する必要がある。
2. Tanks, containers, pipework and pumps should be designed and installed so that they may be readily cleaned and if necessary sanitised. In particular, equipment design should include a minimum of dead-legs or sites where residues can accumulate and promote microbial proliferation.	2. タンク、容器、配管及びポンプは清掃し易く、必要に応じて消毒しやすいように設計して据付けべきである。とくに、装置設計では、デッドレグや、残留物が蓄積し微生物の増殖を促進させるおそれのある箇所を最小限にすべきである。
3. The use of glass apparatus should be avoided wherever possible. High quality stainless steel is often the material of choice for product contact parts.	3. 可能な限りガラス装置の使用を避けるべきである。多くの場合、製品と接触する部分は高品質のステンレススチールが材料として選択される。
PRODUCTION	製造
4. The chemical and microbiological quality of water used in production should be specified and monitored. Care should be taken in the maintenance of water systems in order to avoid the risk of microbial proliferation. After any chemical sanitization of the water systems, a validated flushing procedure should be followed to ensure that the sanitising agent has been effectively removed.	4. 製造において使用する水の化学的及び微生物学的品質を特定し、モニターする必要がある。微生物増殖のリスクを避けるため、水システムの保守点検に注意を払う必要がある。水システムの化学的消毒後にはバリデーションを実施済のフラッシング手順に従って消毒薬が効果的に除去されたことを保証する必要がある。
5. The quality of materials received in bulk tankers should be checked before they are transferred to bulk storage tanks.	5. タンクローリー等で受入れた原材料を保管タンクに移す前に、品質を確認しなければならない。
6. Care should be taken when transferring materials via pipelines to ensure that they are delivered to their correct destination.	6. 配管により原材料を搬送する際は、正しい搬送先に運ばれることを保証するように注意しなければならない。

7. Materials likely to shed fibres or other contaminants, like cardboard or wooden pallets, should not enter the areas where products or clean containers are exposed.	7. ダンボール又は木製のパレット等のように、繊維やその他の汚染源となるようなものを、製品又は洗浄された容器が暴露される区域に入れてはならない。
8. Care should be taken to maintain the homogeneity of mixtures, suspensions, etc. during filling. Mixing and filling processes should be validated. Special care should be taken at the beginning of a filling process, after stoppages and at the end of the process to ensure that homogeneity is maintained.	8. 充てん中は、混合物、懸濁液等の均質性を維持するように注意すべきである。混合工程及び充てん工程にはバリデーションを実施しなければならない。均質性を維持するため、充てん工程の開始時、中断後及び工程の終了時には特に注意しなければならない。
9. When the finished product is not immediately packaged, the maximum period of storage and the storage conditions should be specified and respected.	9. 最終製品をただちに包装しない場合は、最長の保存期間及び保存条件を規定し、遵守しなければならない。

別紙(9) PIC/S GMP ガイドライン アネックス10

原文	和訳
MANUFACTURE OF PRESSURISED METERED DOSE AEROSOL PREPARATIONS FOR INHALATION	定量噴霧式吸入剤の製造
PRINCIPLE	原則
Manufacture of pressurised aerosol products for inhalation with metering valves requires some special provisions arising from the particular nature of this pharmaceutical form. It should occur under conditions which minimise microbial and particulate contamination. Assurance of the quality of the valve components and, in the case of suspensions, of uniformity is also of particular importance.	定量噴霧バルブを備えた定量噴霧式の吸入剤の製造には、この剤形の特性から生じるいくつかの特殊な規定が要求される。これらは、微生物汚染及び微粒子汚染を最小限にする条件下で製造しなければならない。バルブ構成部品の品質、そして懸濁液の場合は均質性の保証も特に重要である。
Note: The manufacture of metered dose aerosols must be done in accordance with the GMP described in the PIC Guide to GMP and with the other supplementary guidelines, where applicable. The present guidelines only stress points which are specific to this manufacture.	注: 定量噴霧式吸入剤の製造はPIC/S GMPガイド及び、該当する場合はその他の補助的ガイドラインに従わなければならない。本ガイドラインは、吸入剤の製造に関する特有なポイントに重点をおく。
GENERAL	全般事項
1. There are presently two common manufacturing and filling methods as follows:	1. 一般的に、次の2種類の製造及び充てん方法がある。
a) Two-shot system (pressure filling). The active ingredient is suspended in a high boiling point propellant, the dose is filled into the container, the valve is crimped on and the lower boiling point propellant is injected through the valve stem to make up the finished product. The suspension of active ingredient in propellant is kept cool to reduce evaporation loss.	a) 2回充てん法(加圧充てん)。高沸点の噴射剤に有効成分を懸濁し、投与液を容器に充てんする。バルブを圧着させ、バルブシステムを介して低沸点の噴射剤を注入することによって最終製品を製造する。蒸発による損失を減らすために、噴射剤中の有効成分の懸濁液を低温に保つ。
b) One-shot process (cold filling). The active ingredient is suspended in a mixture of propellants and held either under high pressure and/or at a low temperature. The suspension is then filled directly into the container in one shot.	b) 一回充てん法(冷却充てん)。噴射剤の混合物に有効成分を懸濁し、高圧下及び／又は低温下に保持する。そして、懸濁液は、直接、容器に1回で充てんする。
PREMISES AND EQUIPMENT	建物及び設備
2. Manufacture and filling should be carried out as far as possible in a closed system.	2. 製造及び充てんは可能な限りクローズドシステムで実施しなければならない。
3. Where products or clean components are exposed, the area should be fed with filtered air, should comply with the requirements of at least a Grade D environment and should be entered through airlocks.	3. 製品又は洗浄済みの構成部品が曝される区域にはろ過された空気を供給し、その区域は、少なくともグレードD環境の要求を満たし、エアロックを介して入室しなければならない。
PRODUCTION AND QUALITY CONTROL	製造及び品質管理

4. Metering valves for aerosols are a more complex engineering article than most pharmaceutical components. Specifications, sampling and testing should be appropriate for this situation. Auditing the Quality Assurance system of the valve manufacturer is of particular importance.	4. 吸入剤の定量噴霧バルブは、通常の医薬品用の構成部品よりも複雑、高機能な設計部品である。よって適切な規格、サンプリング及び試験が必要である。バルブ製造業者の品質保証システムを監査することが特に重要である。
5. All fluids (e.g. liquid or gaseous propellants) should be filtered to remove particles greater than 0.2 micron. An additional filtration where possible immediately before filling is desirable.	5. 0.2ミクロンより大きな微粒子を除去する為に、すべての流体(例えば、液体、あるいは気体状の噴射剤)をろ過しなければならない。可能であれば、充てんの直前に追加のろ過を行うことが望ましい。
6. Containers and valves should be cleaned using a validated procedure appropriate to the use of the product to ensure the absence of any contaminants such as fabrication aids (e.g. lubricants) or undue microbiological contaminants. After cleaning, valves should be kept in clean, closed containers and precautions taken not to introduce contamination during subsequent handling, e.g. taking samples. Containers should be provided to the filling line in a clean condition or cleaned on line immediately before filling.	6. 容器及びバルブは、組み立て部品の補助剤(例えば、滑沢剤など)のような汚染物質、或いは不適切な微生物汚染がおこらないよう、当該製品への使用について適切なバリデーション実施済の手順で洗浄しなければならない。洗浄後、バルブは清浄な密閉された容器に保管し、サンプリングなどのその後の取扱時に汚染を生じないようにするための予防措置を講じなければならない。容器は、清浄な状態のまま充てんラインに供給するか、充てん直前にライン上で洗浄しなければならない。
7. Precautions should be taken to ensure uniformity of suspensions at the point of fill throughout the filling process.	7. 充てん工程全般を通じて、充てん箇所における懸濁液が均質になるよう、注意しなければならない。
8. When a two-shot filling process is used, it is necessary to ensure that both shots are of the correct weight in order to achieve the correct composition. For this purpose, 100% weight checking at each stage is often desirable.	8. 二回充てん工程を使用する場合は、正しい組成を保証する為に、どちらのショットも正しい質量であることを保証しなければならない。そのためには、通常は、各段階で100%質量のチェックを行うことが望ましい。
9. Controls after filling should ensure the absence of undue leakage. Any leakage test should be performed in a way which avoids microbial contamination or residual moisture.	9. 充てん後の工程管理を実施し、不適切なリークがおこらないようにしなければならない。リーク試験は、微生物汚染又は残留水分の発生を避ける方法で実施しなければならない。

別紙(10) PIC/S GMP ガイドライン アネックス11

原文	和訳
COMPUTERISED SYSTEMS	コンピューター化システム
PRINCIPLE	原則
The introduction of computerised systems into systems of manufacturing, including storage, distribution and quality control does not alter the need to observe the relevant principles given elsewhere in the Guide. Where a computerised system replaces a manual operation, there should be no resultant decrease in product quality or quality assurance. Consideration should be given to the risk of losing aspects of the previous system by reducing the involvement of operators.	保管、配送、及び品質管理を含む製造システムにコンピュータ化システムを導入しても、PIC/S GMPガイドの他の規定の遵守の必要性は変わらない。コンピュータ化システムが人の手による作業に置き換わった場合には、結果的に製品品質又は品質保証における低下が起きてはならない。オペレータの関与が減少するため起こり得る、従前のシステムから失われる側面のリスクについて考慮しなければならない。
PERSONNEL	人員
1. It is essential that there is the closest co-operation between key personnel and those involved with computer systems. Persons in responsible positions should have the appropriate training for the management and use of systems within their field of responsibility which utilises computers. This should include ensuring that appropriate expertise is available and used to provide advice on aspects of design, validation, installation and operation of computerised system.	1. 主要な人員及びコンピュータシステムに関与する人員との間に、緊密な連携があることが不可欠である。責任ある立場の者は、彼らの責任分野においてコンピュータを使用する業務についてシステムの管理と使用の訓練を受けていなければならない。適切な専門家が配置され、コンピュータ化システムの設計、バリデーション、据付及び運転に関し助言を提供できるようにしなければならない。
VALIDATION	バリデーション
2. The extent of validation necessary will depend on a number of factors including the use to which the system is to be put, whether it is prospective or retrospective and whether or not novel elements are incorporated. Validation should be considered as part of the complete life cycle of a computer system. This cycle includes the stages of planning, specification, programming, testing, commissioning, documentation, operation, monitoring and changing.	2. バリデーションが必要な度合いは、システムの投入される用途、バリデーションが予測的又は回顧的であるのか、取り込まれる新規要素の有無を含め多くの要因に依存する。バリデーションはコンピュータシステムのライフサイクル全体の一部をなすと考えなければならない。このサイクルには計画、規格、プログラミング、検収、運用開始、文書記録、運転、モニタリング及び変更の段階がある。
SYSTEM	システム
3. Attention should be paid to the siting of equipment in suitable conditions where extraneous factors cannot interfere with the system.	3. 外的因子がシステムを妨害することのない、適切な条件下に装置を設置しなければならない。
4. A written detailed description of the system should be produced (including diagrams as appropriate) and kept up to date. It should describe the principles, objectives, security measures and scope of the system and the main features of the way in which the computer is used and how it interacts with other systems and procedures	4. システムについて、詳細な記述を文書化し(適切な場合はダイアグラムを含め)、常に最新の状態にしておかなければならない。原則、目的、セキュリティ確保の方法及びシステムの適用範囲、コンピュータの使われ方における主な特徴、及びそれらの他のシステム及び手順との相互作用について記述すること。

5. The software is a critical component of a computerised system. The user of such software should take all reasonable steps to ensure that it has been produced in accordance with a system of Quality Assurance.	5. ソフトウェアはコンピュータ化システムにとって、非常に重要な要素である。そのようなソフトウェアの使用者は、ソフトウェアが品質保証システムに従い製造されたことを確認するため、全ての妥当な確認手順を実施しなければならない。
6. The system should include, where appropriate, built-in checks of the correct entry and processing of data.	6. システムは適切な場合には、正確なデータ入力及びデータ処理について確認するための機能が組み込まれていなければならない。
7. Before a system using a computer is brought into use, it should be thoroughly tested and confirmed as being capable of achieving the desired results. If a manual system is being replaced, the two should be run in parallel for a time, as part of this testing and validation.	7. コンピュータを用いたシステムが使用に供される前に、徹底的に試験を実施し、期待通りの結果が達成されることを確認しなければならない。人的操作が置き換えられる場合は、試験及びバリデーションの一環として当面の期間は両者を並行して運用すること。
8. Data should only be entered or amended by persons authorised to do so. Suitable methods of deterring unauthorised entry of data include the use of keys, pass cards, personal codes and restricted access to computer terminals. Consideration should be given to systems allowing for recording of attempts to access by unauthorised persons.	8. データは、認証を受けた者のみが入力或いは修正できるようになっていなければならない。権限のないデータ入力を阻止する適切な方法として、キー、パスカード、個人コードの使用、及びコンピュータ端末へのアクセス制限が挙げられる。権限のない者がアクセスしようとした事をシステムに記録可能とすることについて考慮すること。
9. When critical data are being entered manually (for example the weight and batch number of an ingredient during dispensing), there should be an additional check on the accuracy of the record which is made. This check may be done by a second operator or by validated electronic means.	9. 重要なデータが手入力(例えば、成分の払い出し時の重量及びバッチ番号)される場合、記録の正確性について追加の確認を行わなければならない。この確認は第2のオペレータ又はバリデーションを実施済の電子的手段により実施できる。
10. The system should record the identity of operators entering or confirming critical data. Authority to amend entered data should be restricted to nominated persons. Any alteration to an entry of critical data should be authorised and recorded with the reason for the change. Consideration should be given to the system creating a complete record of all entries and amendments (an "audit trail")	10. 重要なデータの入力又は確認を行ったオペレータの特定がコンピュータシステムとして記録されるようになっていなければならない。入力されたデータを修正する権限は指名された者に制限しなければならない。重要データ入力に対するいかなる変更も承認され、当該変更についての理由と共に記録されること。すべての入力及び修正の完全な記録を作成する機能をシステムに組み込むことについて考慮しなければならない。("監査証跡")
11. Alterations to a system or to a computer program should only be made in accordance with a defined procedure which should include provision for validating, checking, approving and implementing the change. Such an alteration should only be implemented with the agreement of the person responsible for the part of the system concerned, and the alteration should be recorded. Every significant modification should be validated.	11. システム又はコンピュータプログラムに対する変更は、バリデーション、確認、承認及び変更実施の条項等が定められた一定の手順に従うことによるのみ行うことができる。変更は、問題となるシステムの該当部分に責任を有する者の同意を得て、初めて実施できる。又、当該変更は記録しなければならない。重大な変更についてはバリデーションを実施しなければならない。
12. For quality auditing purposes, it should be possible to obtain meaningful printed copies of electronically stored data.	12. 品質監査の目的のため、電子的に保管されたデータについて、意味のわかる(コンピュータ言語や記号のようなものでない)印刷コピーが得られるようにしておかなければならない。

13. Data should be secured by physical or electronic means against wilful or accidental damage, and this in accordance with item 4.9 of the Guide. Stored data should be checked for accessibility, durability and accuracy. If changes are proposed to the computer equipment or its programs, the above mentioned checks should be performed at a frequency appropriate to the storage medium being used.	13. 本ガイドの4.9項に従い、データは故意又は偶発的なダメージに対し、物理的又は電子的手段により保護されなければならない。保存されたデータについてアクセス可能性、堅牢性及び正確性について確認しなければならない。コンピュータ装置又はそのプログラムに対し変更を行う場合は、使用する保存媒体に関して適切な頻度で、上述の確認が実行されること。
14. Data should be protected by backing-up at regular intervals. Back-up data should be stored as long as necessary at a separate and secure location.	14. データは定期的にバックアップすることにより保護しなければならない。バックアップデータは必要な限り、離れた安全な場所に保管しなければならない。
15. There should be available adequate alternative arrangements for systems which need to be operated in the event of a breakdown. The time required to bring the alternative arrangements into use should be related to the possible urgency of the need to use them. For example, information required to effect a recall must be available at short notice.	15. システムが故障した場合に運用する適切な代替手段を準備しておかなければならない。代替手段を使用に移すために要する時間は、それらの使用を必要とする緊急度に関連していなければならない。例えば、回収を実行するため必要な情報は、すぐに利用できるようにしておかなければならない。
16. The procedures to be followed if the system fails or breaks down should be defined and validated. Any failures and remedial action taken should be recorded.	16. システムが故障した場合に遵守する手順が規定され、バリデーションを実施しなければならない。いかなる不具合、及び実施した改善措置も記録しなければならない。
17. A procedure should be established to record and analyse errors and to enable corrective action to be taken.	17. 不具合を記録し分析し、または是正措置の実行を可能とする手順を確立しなければならない。
18. When outside agencies are used to provide a computer service, there should be a formal agreement including a clear statement of the responsibilities of that outside agency (see Chapter 7).	18. コンピュータ サービスを提供する外部機関を使用する場合、その外部機関の責任について明確に記載した正式な契約を締結していなければならない。(第 7章参照)。
19. When the release of batches for sale or supply is carried out using a computerised system, the system should recognize that only an Authorised Person can release the batches and it should clearly identify and record the person releasing the batches.	19. コンピュータシステムを使用した、販売又は供給のためのバッチの出荷可否判定においては、システムはオーソライズドパーソンのみが出荷可否判定可能なことを認識し、バッチの出荷可否判定を実施した者を明確に特定し、記録する必要がある。

別紙(11) PIC/S GMP ガイドライン アネックス12

原文	和訳
USE OF IONISING RADIATION IN THE MANUFACTURE OF MEDICINAL PRODUCTS	医薬品製造における電離放射線の使用
INTRODUCTION	序文
Ionising radiation may be used during the manufacturing process for various purposes including the reduction of bioburden and the sterilisation of starting materials, packaging components or products and the treatment of blood products.	電離放射線は、バイオバーデンの減少や出発原料、包材の滅菌及び血液関連製品の処理等の種々な目的の製造工程に使用する。
There are two types of irradiation process: Gamma irradiation from a radioactive source and high energy Electron irradiation (Beta radiation) from an accelerator.	照射装置には二つの照射タイプがある。放射活性のある線源からのガンマ線照射装置と加速器からの高エネルギーの電子(ベータ線)加速照射装置である。
Gamma irradiation: two different processing modes may be employed:	ガンマ線照射装置 これには二つの異なったタイプの処理モードを採用することができる。
(i) Batch mode: the products is arranged at fixed locations around the radiation source and cannot be loaded or unloaded while the radiation source is exposed.	1) バッチ式 製品は線源の周囲に固定された位置に配置され、照射中には載荷又は脱荷することはできない。
(ii) Continuous mode: an automatic system conveys the products into the radiation cell, past the exposed radiation source along a defined path and at an appropriate speed, and out of the cell.	2) 連続式 製品は照射室(セル)内に自動装置で搬送され、規定された経路を適切な速度で暴露された線源を通過し、照射室から搬出される。
Electron irradiation: the product is conveyed past a continuous or pulsed beam of high energy electrons (Beta radiation) which is scanned back and forth across the product pathway.	電子線照射装置 製品は、連続又はパルス状で製品経路の前後にスキャンされた高エネルギー電子(ベータ線)を経過して搬送される。
RESPONSIBILITIES	責務
1. Treatment by irradiation may be carried out by the pharmaceutical manufacturer or by an operator of a radiation facility under contract (a "contract manufacturer"), both of whom must hold an appropriate manufacturing authorisation.	1. 照射による処理は製薬メーカー又は契約した照射業者(受託製造業者)によって実施される。いずれの場合でも、適切な製造許可を持っていなければならない。
2. The pharmaceutical manufacturer bears responsibility for the quality of the product including the attainment of the objective of irradiation. The contract operator of the radiation facility bears responsibility for ensuring that the dose of radiation required by the manufacturer is delivered to the irradiation container (i.e. the outermost container in which the products are irradiated).	2. 製薬メーカーは、照射の目的を達成することを含め、製品の品質に対して責任を負う。受託照射業者は、製薬メーカーが要求した線量が照射箱(すなわち、製品が照射される最も外側の容器)に照射されたことを保証する責任を負う。
3. The required dose including justified limits will be stated in the marketing authorisation for the product.	3. 妥当性が示された限度を含む要求線量は、製品の承認書に記載される。
DOSIMETRY	線量測定

4. Dosimetry is defined as the measurement of the absorbed dose by the use of dosimeters. Both understanding and correct use of the technique is essential for the validation, commissioning and control of the process.	4. 線量測定は、線量計を使用して吸収線量を測定することと定義される。この技術の理解と正しい使用は、バリデーション、検収及び工程管理の基本である。
5. The calibration of each batch of routine dosimeters should be traceable to a national or international standard. The period of validity of the calibration should be stated, justified and adhered to.	5. 日常使用する線量計の各バッチの校正は、国家又は国際基準に沿っていないなければならない。校正が有効である間隔について記述し、妥当性を示し、厳守しなければならない。
6. The same instrument should normally be used to establish the calibration curve of the routine dosimeters and to measure the change in their absorbance after irradiation. If a different instrument is used, the absolute absorbance of each instrument should be established.	6. 日常線量計のキャリブレーションカーブを確立した機器と照射後の吸光度の変化量を測定する機器は、同じ測定器を使用するのがよい。異なる機器を使用する場合には、それぞれの機器の絶対吸光度を確立すること。
7. Depending on the type of dosimeter used, due account should be taken of possible causes of inaccuracy including the change in moisture content, change in temperature, time elapsed between irradiation and measurement, and the dose rate.	7. 使用する線量計のタイプに応じて、湿度、温度、照射終了から測定までの経過時間及び線量率等の正確性を低下させる可能性のある要因につき、適切に配慮すること。
8. The wavelength of the instrument used to measure the change in absorbance of dosimeters and the instrument used to measure their thickness should be subject to regular checks of calibration at intervals established on the basis of stability, purpose and usage.	8. 線量計の吸光度の変化を測定する機器の波長及び線量計の厚さを測る機器は、安定性、目的及び使用法を考慮して規定した間隔で校正しなければならない。
VALIDATION OF THE PROCESS	プロセスバリデーション
9. Validation is the action of proving that the process, i.e. the delivery of the intended absorbed dose to the product, will achieve the expected results. The requirements for validation are given more fully in the note for guidance on "the use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products".	9. バリデーションとは、工程（即ち製品への意図した吸収線量）が期待通りの結果となる旨を証明する行為である。バリデーションの要求事項は、「医療機器の製造における電離放射線の利用」に関する指針の中により詳しく示す。
10. Validation should include dose mapping to establish the distribution of absorbed dose within the irradiation container when packed with product in a defined configuration.	10. バリデーションには、規定された配置で製品を梱包した時、照射箱内の吸収線量の分布を確立するための線量マップを含めなければならない。
11. An irradiation process specification should include at least the following:	11. 照射工程仕様には、少なくとも以下の事項を規定すること。
a) details of the packaging of the product;	a) 製品の包装に関する詳細事項
b) the loading pattern(s) of product within the irradiation container. Particular care needs to be taken, when a mixture of products is allowed in the irradiation container, that there is no underdosing of dense product or shadowing of other products by dense product. Each mixed product arrangement must be specified and validated;	b) 照射箱内の製品の載荷形態 特に、照射箱内で製品の混載が許される場合は、高濃度の線量不足や高濃度製品によって他の製品に影がでたりしない様に、特に留意すること。混載する製品の配置形態毎に、バリデーションを実施しなければならない。

c) the loading pattern of irradiation containers around the source (batch mode) or the pathway through the cell (continuous mode);	c) 線源の周囲の照射箱の載荷形態（バッチ式）、又は照射室内のコンベア経路（連続式）
d) maximum and minimum limits of absorbed dose to the product [and associated routine dosimetry];	d) 製品の最大／最小吸収線量値（及び関連する日常の線量測定）
e) maximum and minimum limits of absorbed dose to the irradiation container and associated routine dosimetry to monitor this absorbed dose;	e) 照射箱の最大／最小吸収線量の限度値及びこの線量を監視する日常の線量測定
f) other process parameters, including dose rate, maximum time of exposure, number of exposures, etc.	f) 線量率、暴露の最大時間、暴露回数等のその他のプロセスパラメーター
When irradiation is supplied under contract at least parts (d) and (e) of the irradiation process specification should form part of that contract	受託照射業者に委託する場合、少なくとも(d)と(e)を契約書に記さなければならない。
COMMISSIONING OF THE PLANT	施設のコミッショニング
General	一般
12. Commissioning is the exercise of obtaining and documenting evidence that the irradiation plant will perform consistently within predetermined limits when operated according to the process specification. In the context of this annex, predetermined limits are the maximum and minimum doses designed to be absorbed by the irradiation container. It must not be possible for variations to occur in the operation of the plant which give a dose to the container outside these limits without the knowledge of the operator.	12. コミッショニングは、工程仕様に従って運転する際、照射施設があらかじめ定められた限度内で継続して機能する旨の証拠を取得し、文、文書化する作業である。この文書の範囲において、あらかじめ定めた限度とは、照射箱が吸収するように設計された最大／最小線量のことである。装置の運転中に、操作員が知らずに、これらの限度から外れた線量が照射箱に照射されるような変動があってはならない。
13. Commissioning should include the following elements:	13. コミッショニングには、以下の事項を含むこと。
a. Design;	a. 設計
b. Dose mapping;	b. 線量分布
c. Documentation;	c. 文書化
d. Requirement for re-commissioning.	d. 再、コミッショニングの要求事項
Gamma irradiators	ガンマ線照射施設
Design	設計
14. The absorbed dose received by a particular part of an irradiation container at any specific point in the irradiator depends primarily on the following factors:	14. 照射機内のある場所において、照射箱の特定部分が受ける吸収線量は、主に以下の要因に依存する。
a) the activity and geometry of the source;	a) 線源の放射活性と線量分布
b) the distance from source to container;	b) 線源と照射箱の距離

c) the duration of irradiation controlled by the timer setting or conveyor speed;	c) タイマー設定又はコンベヤ速度で制御される照射への暴露時間
d) the composition and density of material, including other products, between the source and the particular part of the container.	d) 線源と照射箱の特定な部分との間にある他の製品を含む物質の組成と密度
15. The total absorbed dose will in addition depend on the path of containers through a continuous irradiator or the loading pattern in a batch irradiator, and on the number of exposure cycles.	15. その他、合計線量は連続式照射装置では照射箱の経路、バッチ式照射装置では載荷形態にもよる。また、照射の暴露サイクル数にもよるであろう。
16. For a continuous irradiator with a fixed path or a batch irradiator with a fixed loading pattern, and with a given source strength and type of product, the key plant parameter controlled by the operator is conveyor speed or timer setting.	16. 連続式照射装置で経路が固定された場合、又はバッチ式照射装置で載荷形態が固定された場合、さらに線源強度と製品タイプが固定された場合は、オペレーターによって制御される主要なパラメータはタイマー設定又はコンベヤ速度である。
Dose Mapping	線量分布
17. For the dose mapping procedure, the irradiator should be filled with irradiation containers packed with dummy products or a representative product of uniform density. Dosimeters should be placed throughout a minimum of three loaded irradiation containers which are passed through the irradiator, surrounded by similar containers or dummy products. If the product is not uniformly packed, dosimeters should be placed in a larger number of containers.	17. 線量分布測定において、照射室はダミー製品又は均一密度の代表製品を載荷した照射箱で満たすこと。線量計は照射室を通過する照射箱のうち、類似の照射箱又はダミー製品で囲まれている少なくとも3つの照射箱に設置すること。製品が均一に積まれない場合、線量計はさらに多くの照射箱の中に設置しなければならない。
18. The positioning of dosimeters will depend on the size of the irradiation container. For example, for containers up to 1 x 1 x 0.5 m, a three-dimensional 20 cm grid throughout the container including the outside surfaces might be suitable. If the expected positions of the minimum and maximum dose are known from a previous irradiator performance characterisation, some dosimeters could be removed from regions of average dose and replaced to form a 10 cm grid in the regions of extreme dose.	18. 線量計の設置位置は、照射箱の大きさによる。例えば、1m×1m×0.5mまでの容器であれば、表面を含んで3次元の20cm間隔の格子が適切である。もし、事前に実施した照射室の特性から最小/最大線量の場所が推定できるならば、平均的線量の領域から線量計を移動して、平均線量から外れた場所に10cm間隔で設置することもできる。
19. The results of this procedure will give minimum and maximum absorbed doses in the product and on the container surface for a given set of plant parameters, product density and loading pattern.	19. この試験の結果、所定の工程パラメータ、製品、密度及び載荷形態に対する製品内と照射箱表面の最小/最大線量が分かる。
20. Ideally, reference dosimeters should be used for the dose mapping exercise because of their greater precision. Routine dosimeters are permissible but it is advisable to place reference dosimeters beside them at the expected positions of minimum and maximum dose and at the routine monitoring position in each of the replicate irradiation containers. The observed values of dose will have an associated random uncertainty which can be estimated from the variations in replicate measurements.	20. 理想的には、線量分布には精度の高い参照線量計を使用した方が良い。ルーチン線量計も許容されるが、最小/最大線量が期待される場所及び照射箱の日常線量モニタリングポイントでは参照線量計を設置する方が良い。観測された線量は、ランダムな不確定さを伴っているものであり、それは反復測定における変動から推定される。

21. The minimum observed dose, as measured by the routine dosimeters, necessary to ensure that all irradiation containers receive the minimum required dose will be set in the knowledge of the random variability of the routine dosimeters used.	21. ルーチン線量計で測定する際、全ての照射箱が必要な最少線量の照射を受けることを保証する為の観測最小線量は、使用したルーチン線量計のランダム偏差の知見を加味して設定される。
22. Irradiator parameters should be kept constant, monitored and recorded during dose mapping. The records, together with the dosimetry results and all other records generated, should be retained.	22. 線量分布測定中は照射パラメータを一定に保持し、監視し、記録しなければならない。線量測定結果及び取得した他の全ての記録は保存しなければならない。
Electron Beam Irradiators	電子線照射施設
Design	設計
23. The absorbed dose received by a particular portion of an irradiated product depends primarily on the following factors:	23. 照射された製品の特定の部分が受ける線量は、主に以下の要因に依存する。
a) the characteristics of the beam, which are: electron energy, average beam current, scan width and scan uniformity;	a) ビーム特性(電子エネルギー、平均ビーム電流、走査幅、走査均一度)
b) the conveyor speed;	b) コンベヤ速度
c) the product composition and density;	c) 製品の組成と密度
d) the composition, density and thickness of material between the output window and the particular portion of product;	d) 窓箔と製品の間にある物質の組成、密度、厚さ
e) the output window to container distance.	e) 窓箔と照射箱の距離
24. Key parameters controlled by the operator are the characteristics of the beam and the conveyor speed.	24. 操作員によって制御される主要なパラメータは、ビーム特性とコンベヤ速度である。
Dose Mapping	線量分布
25. For the dose mapping procedure, dosimeters should be placed between layers of homogeneous absorber sheets making up a dummy product, or between layers of representative products of uniform density, such that at least ten measurements can be made within the maximum range of the electrons. Reference should also be made to sections 18 to 21.	25. 線量分布測定では、線量計はダミー製品として作った均一な吸収シート層の間か、均一密度の代表的な製品の内部に配置すること。最大のエネルギーの範囲内に、少なくとも10の測定を持つようにすること。前記、又、18から21までを参照すること。
26. Irradiator parameters should be kept constant, monitored and recorded during dose mapping. The records, together with the dosimetry results and all other records generated, should be retained.	26. 線量分布測定中は工程パラメータを一定に保持し、監視し、記録すること。線量測定結果及び取得した他の全ての記録は保存すること。
Re-commissioning	再コミッショニング

27. Commissioning should be repeated if there is a change to the process or the irradiator which could affect the dose distribution to the irradiation container (e.g. change of source pencils). The extent to re commissioning depends on the extent of the change in the irradiator or the load that has taken place. If in doubt, re-commission.	27. 照射箱の線量分布に影響するような工程又は照射装置の変更(例えば、線源の変更)があった場合、コミッショニングを再度実施すること。再コミッショニングの範囲は、実施した照射装置の変更の程度又は載荷の変更の程度による。疑問が生じた場合は、再度実施すること。
PREMISES	建物
28. Premises should be designed and operated to segregate irradiated from nonirradiated containers to avoid their cross-contamination. Where materials are handled within closed irradiation containers, it may not be necessary to segregate pharmaceutical from non-pharmaceutical materials, provided there is no risk of the former being contaminated by the latter. Any possibility of contamination of the products by radionuclide from the source must be excluded.	28. 建物は未照射品と照射済品の混同を防ぐためこれを隔離するように設計し、運転すること。被照射物が閉鎖された照射箱内で扱われ、非医薬品によって医薬品が汚染される危険性がない場合、必ずしもこれらを隔離する必要はない。 どのような場合も、線源からの放射性物質によって製品が汚染される可能性があってはならない。
PROCESSING	照射工程
29. Irradiation containers should be packed in accordance with the specified loading pattern(s) established during validation.	29. 照射箱はバリデーションで規定した載荷形態に従って載荷すること。
30. During the process, the radiation dose to the irradiation containers should be monitored using validated dosimetry procedures. The relationship between this dose and the dose absorbed by the product inside the container must have been established during process validation and plant commissioning.	30. 照射中は、照射箱への線量はバリデーション実施済の線量測定手順で監視しなければならない。監視点の線量と照射箱内の製品の吸収線量との関係は、プロセスバリデーションとコミッショニング時に確定しなければならない。
31. Radiation indicators should be used as an aid to differentiating irradiated from non-irradiated containers. They should not be used as the sole means of differentiation or as an indication of satisfactory processing.	31. 照射済品と未照射品を識別するための補助としてCIを使用すること。インジケーターを唯一の識別方法、或いは照射の適切性の指標としてはならない。
32. Processing of mixed loads of containers within the irradiation cell should only be done when it is known from commissioning trials or other evidence that the radiation dose received by individual containers remains within the limits specified.	32. コミッショニング或いはその他の証拠により、各照射箱が受けた照射線量が規定された範囲内であることが分かっている場合のみ、照射室内において、複数の照射箱に対する照射を行うことができる。
33. When the required radiation dose is by design given during more than one exposure or passage through the plant, this should be with the agreement of the holder of the marketing authorisation and occur within a predetermined time period. Unplanned interruptions during irradiation should be notified to the holder of the marketing authorisation if this extends the irradiation process beyond a previously agreed period.	33. 要求線量の照射を複数回の照射又は、照射室の通過で実施する場合は、製造販売承認保持者の合意を得、あらかじめ規定した時間内に実施しなければならない。照射中の予定外の中断により、照射工程が事前に合意した時間を超えることになる場合は、製造販売承認保持者に知らせなければならない。

34. Non-irradiated products must be segregated from irradiated products at all times. Methods or doing this include the use of radiation indicators (31.) and appropriate design of premises (28.).	34. 未照射製品と照射済製品とは、常時隔離しておかなければならない。インジケーターの利用(31)及び適切な建物の設計(28)等により行われる。
Gamma irradiators	ガンマ線照射装置
35. For continuous processing modes, dosimeters should be placed so that at least two are exposed in the irradiation at all times.	35. 連続式の照射方式では、常時、少なくとも2枚の線量計が放射線に暴露されるように配置しなければならない。
36. For batch modes, at least two dosimeters should be exposed in positions related to the minimum dose position.	36. バッチ式の照射方式では、少なくとも2枚の線量計を最低線量と関連する場所に配置しなければならない。
37. For continuous process modes, there should be a positive indication of the correct position of the source and an interlock between source position and conveyor movement. Conveyor speed should be monitored continuously and recorded.	37. 連続式の照射方式では、線源の適正な位置を表示し、線源とコンベア駆動とはインターロックを組まなければならない。コンベア速度を連続的に監視し、記録すること。
38. For batch process modes source movement and exposure times for each batch should be monitored and recorded.	38. バッチ式の照射方式では、線源駆動とバッチ毎の暴露時間を監視し、記録すること。
39. For a given desired dose, the timer setting or conveyor speed requires adjustment for source decay and source additions. The period of validity of the setting or speed should be recorded and adhered to.	39. 適正な線量を照射するために、線源の減少追加の際は、タイマーセッティングとコンベア速度を調整することが必要である。タイマーセッティングとコンベア速度の確認の有効期間は、記録し、遵守しなければならない。
Electron Beam Irradiators	電子線照射装置
40. A dosimeter should be placed on every container.	40. 線量計は照射箱毎に設置すること。
41. There should be continuous recording of average beam current, electron energy, scan-width and conveyor speed. These variables, other than conveyor speed, need to be controlled within the defined limits established during commissioning since they are liable to instantaneous change.	41. 平均電子流、エネルギー、走査幅及びコンベア速度は連続して記録すること。コンベア速度以外のこれらの変数は、瞬間的な変動をしやすいのでコミッショニング時に設定した限度内に制御すること。
DOCUMENTATION	文書化
42. The numbers of containers received, irradiated and dispatched should be reconciled with each other and with the associated documentation. Any discrepancy should be reported and resolved.	42. 受領した容器の数、照射した数、出荷した数は、最終の収支が合い、関連文書と整合性がとれなければならない。不一致がある場合は報告し、解決しなければならない。
43. The irradiation plant operator should certify in writing the range of doses received by each irradiated container within a batch or delivery.	43. 照射施設の作業者は、バッチ又は受領ロット内の、照射された箱毎の線量範囲を文書で証明しなければならない。
44. Process and control records for each irradiation batch should be checked and signed by a nominated responsible person and retained. The method and place or retention should be agreed between the plant operator and the holder of the marketing authorisation.	44. 照射バッチ毎の工程及び制御の記録は、指定された責任者が照査し、サインし、保管しなければならない。その方法、保管場所又は保持期間は照射施設の作業者と製造販売承認保持者と合意しておかなければならない。

45. The documentation associated with the validation and commissioning of the plant should be retained for one year after the expiry date or at least five years after the release of the last product processed by the plant, whichever is the longer.	45. 施設のバリデーション及びコミッショニングに関連した文書は、施設で最後に照射した製品の有効期限の1年後、又は出荷判定後少なくとも5年間、どちらか長い期間保持しなければならない。
MICROBIOLOGICAL MONITORING	微生物学的な監視
46. Microbiological monitoring is the responsibility of the pharmaceutical manufacturer. It may include environmental monitoring where product is manufactured and pre-irradiation monitoring of the product as specified in the marketing authorisation.	46. 微生物学的監視は、医薬品製造業者の責任である。これには製造販売承認書に規定されているように、製品を製造する場所の環境モニタリング及び製品の照射前の監視が含まれる。

別紙(12) PIC/S GMP ガイドライン アネックス13

原文	和訳
MANUFACTURE OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS	治験薬の製造
PRINCIPLE	原則
Investigational medicinal products should be produced in accordance with the principles and the detailed guidelines of Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. Other guidelines should be taken into account where relevant and as appropriate to the stage of development of the product. Procedures need to be flexible to provide for changes as knowledge of the process increases, and appropriate to the stage of development of the product.	治験薬は医薬品GMPの原則と詳細ガイドラインを遵守して製造しなければならない。又、他のガイドラインを、製品の開発段階に応じ適切に考慮しなければならない。手順書については、工程の知識の積み重ねに応じた変更に備え柔軟であること、及び製品の開発段階に適したものであることが必要である。
In clinical trials there may be added risk to participating subjects compared to patients treated with marketed products. The application of GMP to the manufacture of investigational medicinal products is intended to ensure that trial subjects are not placed at risk, and that the results of clinical trials are unaffected by inadequate safety, quality or efficacy arising from unsatisfactory manufacture. Equally, it is intended to ensure that there is consistency between batches of the same investigational medicinal product used in the same or different clinical trials, and that changes during the development of an investigational medicinal product are adequately documented and justified.	治験における被験者は、上市された医薬品で治療される患者と比較し、更なるリスクがあるかもしれない。治験薬製造にGMPを適用するのは、治験参加の被験者がリスクに曝されないこと、及び不適切な治験薬製造に起因する、安全性、品質又は薬効の問題によって治験成績が影響されないためである。又、同一或いは異なる治験で使用する治験薬のバッチ間の均一性を保証すること、そして開発段階における変更が適切に文書化され正当化されるためである。
The production of investigational medicinal products involves added complexity in comparison to marketed products by virtue of the lack of fixed routines, variety of clinical trial designs, consequent packaging designs, the need, often, for randomisation and blinding and increased risk of product cross-contamination and mix up. Furthermore, there may be incomplete knowledge of the potency and toxicity of the product and a lack of full process validation, or, marketed products may be used which have been re-packaged or modified in some way.	治験薬製造は、固定化したルーチン作業が少ないこと、多様な治験計画とそれに伴う多様な包装デザイン、無作為化と盲検化がしばしば必要であること、交差汚染と混同のリスクが高いこと、といった特性から、上市医薬品と比べてより複雑である。 又、治験薬の薬効や毒性に関する情報が不十分であることや、十分なプロセスバリデーションが行われていない可能性もある。或いは、再包装されたか、あるいは変更が加えられた上市医薬品が使用されるかもしれない。
These challenges require personnel with a thorough understanding of, and training in, the application of GMP to investigational medicinal products. Co-operation is required with trial sponsors who undertake the ultimate responsibility for all aspects of the clinical trial including the quality of investigational medicinal products.	これらの課題克服には治験薬へのGMP適用を完全に理解し、訓練された従業員が必要である。また治験薬の品質を含む全ての治験関連項目について最終責任を有する治験依頼者との協同作業が必要である。
The increased complexity in manufacturing operations requires a highly effective quality system.	製造工程が(通常の上市医薬品よりも)複雑であることにより、高度に効果的な品質システムが求められる。
The annex also includes guidance on ordering, shipping, and returning clinical supplies, which are at the interface with, and complementary to, guidelines on Good Clinical Practice.	本文書は治験薬供給の発注、配送、返却に関するガイダンスを含んでおり、GCPガイドラインと相互に作用し、又補完するものである。
Note	

Products other than the test product, placebo or comparator may be supplied to subjects participating in a trial. Such products may be used as support or escape medication for preventative, diagnostic or therapeutic reasons and/or needed to ensure that adequate medical care is provided for the subject. They may also be used in accordance with the protocol to induce a physiological response. These products do not fall within the definition of investigational medicinal products and may be supplied by the sponsor, or the investigator. The sponsor should ensure that they are in accordance with the notification/request for authorisation to conduct the trial and that they are of appropriate quality for the purposes of the trial taking into account the source of the materials, whether or not they are the subject of a marketing authorisation and whether they have been repackaged. The advice and involvement of an Authorised Person is recommended in this task.	治験薬、プラセボ又は対照薬以外の製剤が治験参加の被験者へ提供されることがある。そのような製剤が、予防、診断又は治療上の理由のため、及び/又は、十分な医療ケアを被験者へ施す為、補完的あるいはエスケープ治療(治験薬による治療効果が認められなかった際の代替治療)に使用されることがある。またこれらの製剤は生理学的反応を惹き起こす為、治験実施計画書に従って使用することもある。これらの製剤は治験薬の範疇に含まれないものであり、治験依頼者又は治験担当医師によって供給されるかもしれない。治験依頼者は、それらの製剤が治験実施の許可に係る通知／要求事項に従っていること、原材料の供給元を考慮して治験の目的に照らし十分な品質を有すること、販売許可要件であるか否か、及び再包装されたものかどうか、を保証しなければならない。このような業務においては、オンラインズドパーソンによるアドバイスと参画が推奨される。
GLOSSARY	用語
Blinding A procedure in which one or more parties to the trial are kept unaware of the treatment assignment(s). Single-blinding usually refers to the subject(s) being unaware, and double-blinding usually refers to the subject(s), investigator(s), monitor, and, in some cases, data analyst(s) being unaware of the treatment assignment(s). In relation to an investigational medicinal product, blinding means the deliberate disguising of the identity of the product in accordance with the instructions of the sponsor. Unblinding means the disclosure of the identity of blinded products.	盲検(化) 一又は二当事者以上の治験関係者(団体)が治療割付けで識別できない状態をつくる方法。一重盲検は通常被験者が識別できない状態のことを指す。また二重盲検は通常被験者、治験担当医師、モニター担当者及び場合によりデータアナリストが治療割付けを識別できない状態のことを指す。治験薬に関して、盲検とは治験依頼者の指図に従い治験薬の正体を意図的に隠すことを意味する。開鍵とは隠していた治験薬が何であったかを明かすことである。
Clinical trial Any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of an investigational product(s) and/or to identify any adverse reactions to an investigational product(s), and/or to study adsorption, distribution, metabolism, and excretion of one or more investigational medicinal product(s) with the object of ascertaining its/their safety and/or efficacy.	治験 被験者参加による治験は、治験薬の臨床的、薬理学的作用及び/又はその他の薬力学的作用を見出すこと、又は検証すること、及び/又は治験薬の副作用を見極めること、及び/又は一種類又は二種類以上の治験薬の吸収、分布、代謝及び排泄を、有効性と安全性を確認すると共に、調査することが目的である。
Comparator product An investigational or marketed product (i.e. active control), or placebo, used as a reference in a clinical trial.	対照薬 治験において対照として用いる治験薬又は市販薬(すなわち活性対照)、若しくはプラセボ
Investigational medicinal product A pharmaceutical form of an active substance or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial, including a product with a marketing authorisation when used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the authorised form, or when used for an unauthorised indication, or when used to gain further information about the authorised form.	治験薬(製剤) 治験に供される又は対照として用いられる活性物質(原薬)又はプラセボの製剤を指す。なお、既承認製剤と異なる剤形で使用又は構成される(製剤化又は包装される)とき、又は非承認の適応症に使用されるとき、又は既承認製剤について追加情報を得るために使用されるときを含む。

Immediate packaging The container or other form of packaging immediately in contact with the medicinal or investigational medicinal product.	直接包装(一次包装) 市販用医薬品又は治験薬に直接接触する容器又は他の被包
Investigator A person responsible for the conduct of the clinical trial at a trial site. If a trial is conducted by a team of individuals at a trial site, the investigator is the responsible leader of the team and may be called the principal investigator.	治験担当医師 治験実施医療機関における治験実施の責任者。治験が治験実施医療機関において複数名からなるチームとして実施される場合は、治験責任医師は責任あるチームリーダーを指し、治験責任医師と呼称されることがある。
Manufacturer/importer of Investigational Medicinal Products Any holder of the authorisation to manufacture/import.	治験薬製造業者／治験薬輸入業者 製造／輸入の許可を保有する者
Order Instruction to process, package and/or ship a certain number of units of investigational medicinal product(s).	発注 ある個数の治験薬単位を加工、包装及び/又は配送する指示
Outer packaging The packaging into which the immediate container is placed.	外包装 直接包装として容器に入れられたものに対する外箱包装
Product Specification File A reference file containing, or referring to files containing, all the information necessary to draft the detailed written instructions on processing, packaging, quality control testing, batch release and shipping of an investigational medicinal product.	製品規格書 治験薬の加工、包装、品質管理試験、バッチ出荷及び配送に係る詳細記載の指図書を起草する際に必要とする全情報を含む1冊の参照ファイル、又は必要な全情報を含むファイルを参照している一冊の参照ファイル
Randomisation The process of assigning trial subjects to treatment or control groups using an element of chance to determine the assignments in order to reduce bias.	無作為化 バイアスを少なくするよう偶然性の要因を用い被験者を処置群又は対照群に割付けするプロセス
Randomisation Code A listing in which the treatment assigned to each subject from the randomisation process is identified.	無作為化コード 無作為化プロセスで各々の被験者に割付けた処置法を特定するリスト
Shipping The operation of packaging for shipment and sending of ordered medicinal products for clinical trials.	配送・交付 治験に際して指示を受けた治験薬の輸送と送付のための包装作業
Sponsor An individual, company, institution or organisation which takes responsibility for the initiation, management and/or financing of a clinical trial.	治験依頼者 治験の開始、管理及び/又は資金調達に責任を有する個人、会社、公共機関又は団体。
QUALITY MANAGEMENT	品質マネジメント
1. The Quality System, designed, set up and verified by the manufacturer or importer, should be described in written procedures available to the sponsor, taking into account the GMP principles and guidelines applicable to investigational medicinal products.	1.製造業者／輸入業者が設計、設立、検証を行う品質システムを、治験薬製造に適用されるGMP原則やガイドラインを考慮しつつ、治験依頼者が入手しうる手順書に記載しなければならない。

2. The product specifications and manufacturing instructions may be changed during development but full control and traceability of the changes should be maintained.	2. 製品規格と製造指図は開発過程を通じて変更可能であるが、変更は完全に管理し、トレーサビリティを確保しなければならない。
PERSONNEL	人員
3. All personnel involved with investigational medicinal products should be appropriately trained in the requirements specific to these types of product.	3. 治験薬関連業務に従事する全従業員は、製品（治験薬）の種類に応じて適切な訓練をうけなければならない。
4. The Authorised Person should in particular be responsible for ensuring that there are systems in place that meet the requirements of this Annex and should therefore have a broad knowledge of pharmaceutical development and clinical trial processes. Guidance for the Authorised Person in connection with the certification of investigational medicinal products is given in paragraphs 38 to 41.	4. 責任者は特に、本文書の要求事項に適合する品質システムを保証する責任があり、そのため医薬品開発と治験プロセスに幅広い知識を持たねばならない。治験薬出荷証明書に係るオーソライズド・パーソンのためのガイダンスについては38-41項に後述する。
PREMISES AND EQUIPMENT	建物及び設備
5. The toxicity, potency and sensitising potential may not be fully understood for investigational medicinal products and this reinforces the need to minimise all risks of cross-contamination. The design of equipment and premises, inspection / test methods and acceptance limits to be used after cleaning should reflect the nature of these risks. Consideration should be given to campaign working where appropriate. Account should be taken of the solubility of the product in decisions about the choice of cleaning solvent.	5. 治験薬の毒性、効能、感作性は完全に解明されておらず、そのため交叉汚染の全リスクを最小化することがより必要になる。設備や建物の設計、検査や試験方法及び洗浄後における許容限界についてはこれらリスクの特性を反映させなければならない。キャンペーン製造については、適切な場合、考慮しなければならない。洗浄溶剤の選択に際しては治験薬の溶解性について考慮しなければならない。
DOCUMENTATION	文書化
Specifications and instructions	規格及び指図書
6. Specifications (for starting materials, primary packaging materials, intermediate, bulk products and finished products), manufacturing formulae and processing and packaging instructions should be as comprehensive as possible given the current state of knowledge. They should be periodically re-assessed during development and updated as necessary. Each new version should take into account the latest data, current technology used, regulatory and pharmacopoeial requirements, and should allow traceability to the previous document. Any changes should be carried out according to a written procedure, which should address any implications for product quality such as stability and bio equivalence.	6. 規格（原料、一次包装材料、中間製品及びバルク製品ならびに最終製品）、製造処方、工程指図及び包装指図にはできる限り包括的に最新情報を盛り込まなければならない。これらの文書は開発期間を通じて定期的に見直し必要に応じて最新版とすべきである。各々の最新版は最新データ、最新の技術、及び法規制及び薬局方上の要求を考慮に入れて作成し、前版のトレーサビリティを確保すべきである。いかなる変更も手順書に従って行い、手順書には安定性や生物学的同等性のような治験薬の品質に関する事項を含めなければならない。
7. Rationales for changes should be recorded and the consequences of a change on product quality and on any on-going clinical trials should be investigated and documented.	7. 変更の理由は記録し、変更が治験薬の品質と進行中の治験に及ぼした影響は調査し記録しなければならない。
Order	発注

8. The order should request the processing and/or packaging of a certain number of units and/or their shipping and be given by or on behalf of the sponsor to the manufacturer. It should be in writing (though it may be transmitted by electronic means), and precise enough to avoid any ambiguity. It should be formally authorised and refer to the Product Specification File and the relevant clinical trial protocol as appropriate.	8. 発注はいくつかの単位の製造、包装及び／又はその配送を要求するものであり、治験依頼者又はその代理人によって治験薬製造業者に対してなされなければならない。発注は文書によって行われ（電子的な手段による伝達も許される）不明瞭さを避ける為、正確に詳細に記述しなければならない。発注は正式に承認を受け、製品規格書及び治験実施計画書を適切に参照しなければならない。
Product specification file	製品規格書
9. The Product Specification File (see glossary) should be continually updated as development of the product proceeds, ensuring appropriate traceability to the previous versions. It should include, or refer to, the following documents:	9. 製品規格書（用語集参照）は製品の開発段階に応じ、前版の追跡可能性を適切に確保しつつ、絶えず最新版としなければならない。製品規格書は下記の文書を含むか、或いはそれらを参照しなければならない。
• Specifications and analytical methods for starting materials, packaging materials, intermediate, bulk and finished product.	• 出発原料、包装資材、中間製品、バルク製品並びに最終製品に関する規格と分析方法
• Manufacturing methods.	• 製造方法
• In-process testing and methods.	• 工程内試験とその方法
• Approved label copy.	• 承認された表示ラベルのコピー
• Relevant clinical trial protocols and randomisation codes, as appropriate.	• 関連する治験実施計画書と無作為化コード（該当する場合）
• Relevant technical agreements with contract givers, as appropriate.	• 必要に応じた、委託者との技術面での取り決め書
• Stability data.	• 安定性データ
• Storage and shipment conditions.	• 保管及び配送条件
The above listing is not intended to be exclusive or exhaustive. The contents will vary depending on the product and stage of development. The information should form the basis for assessment of the suitability for certification and release of a particular batch by the Authorised Person and should therefore be accessible to him/her. Where different manufacturing steps are carried out at different locations under the responsibility of different Authorised Persons, it is acceptable to maintain separate files limited to information of relevance to the activities at the respective locations.	上記のリストは、記載項目に限定する、或いは全てを網羅しているものではない。記載内容は製品や開発段階に応じて変化するであろう。これらの情報は、オーソライズド・パーソンによる特定のバッチの証明や出荷可否判定の適切性評価の基礎をなすべきである。そのため、オーソライズド・パーソンにとってアクセス可能なものであるべきである。異なった製造工程が異なった場所で異なったオーソライズド・パーソンの責任の下に実施されるとき、それぞれの場所で実施される活動に関連する情報に限定した分離ファイルを持つことは容認される。
Manufacturing Formulae and Processing Instructions	製造処方及び工程指図書
10. For every manufacturing operation or supply there should be clear and adequate written instructions and written records. Where an operation is not repetitive it may not be necessary to produce Master Formulae and Processing Instructions. Records are particularly important for the preparation of the final version of the documents to be used in routine manufacture once the marketing authorisation is granted.	10. 全ての製造作業と供給について明確で適切な文書化された指図書及び記録書が必要である。製造作業が繰り返されない場合、標準処方及び工程指図書を作成する必要はないであろう。販売承認が得られた際は、定常製造用にこれらの文書の最終版を作成するため、これらの記録が特に重要である。

11. The information in the Product Specification File should be used to produce the detailed written instructions on processing, packaging, quality control testing, storage conditions and shipping.	11. 製品規格書内の情報は、工程、包装、品質管理試験、保管条件、配送に係る詳細な指図書を作成する為に使用しなければならない。
Packaging Instructions	包装指図
12. Investigational medicinal products are normally packed in an individual way for each subject included in the clinical trial. The number of units to be packaged should be specified prior to the start of the packaging operations, including units necessary for carrying out quality control and any retention samples to be kept. Sufficient reconciliations should take place to ensure the correct quantity of each product required has been accounted for at each stage of processing.	12. 治験薬は臨床試験に参加するそれぞれの被験者用に通常個別に包装される。包装単位数は、品質管理を行う為に必要な数及び保管用サンプルを考慮して、包装開始前に特定しなければならない。工程の各段階で各製品の正確な必要数が満たされるよう、十分な収支照合作業を実施しなければならない。
Processing, testing and packaging batch records	工程、試験、包装バッチ記録
13. Batch records should be kept in sufficient detail for the sequence of operations to be accurately determined. These records should contain any relevant remarks which justify the procedures used and any changes made, enhance knowledge of the product and develop the manufacturing operations.	13. バッチ記録は、一連の工程が正確にわかるよう、詳細に記述しておくなければならない。バッチ記録には、使用した手順と変更された事項に対しての妥当性を示し、また治験薬に関する知識を増し、製造操作法の開発に寄与するような関連所見も記録しておくなければならない。
14. Batch manufacturing records should be retained at least for the periods specified in relevant regulations.	14. バッチ製造記録は関連する規制に規定されている期間は少なくとも保管しなければならない。
PRODUCTION	製造
Packaging materials	包装資材
15. Specifications and quality control checks should include measures to guard against unintentional unblinding due to changes in appearance between different batches of packaging materials.	15. 規格及び品質管理の確認においては、包装資材のバッチ間の外観上に変化が生じることにより、意図せず、盲検の中身が開示されてしまうことを防止する為の対策を実施しなければならない。
Manufacturing operations	製造作業
16. During development critical parameters should be identified and in-process controls primarily used to control the process. Provisional production parameters and in-process controls may be deduced from prior experience, including that gained from earlier development work. Careful consideration by key personnel is called for in order to formulate the necessary instructions and to adapt them continually to the experience gained in production. Parameters identified and controlled should be justifiable based on knowledge available at the time.	16. 開発期間中に重要パラメータと、工程内管理において主に使用される工程管理パラメータを特定しなければならない。暫定的な製造パラメータと工程内管理は、より早期の開発業務から得られたものを含め、従前の経験から推定できるであろう。必要な指図を処方化し、製造時に得られる経験に対応して継続的に適応させていく為には、主要担当者による注意深い考察が求められる。特定され、管理されたパラメータは、その時点での知識に基づき正当化されなければならない。

17. Production processes for investigational medicinal products are not expected to be validated to the extent necessary for routine production but premises and equipment are expected to be validated. For sterile products, the validation of sterilising processes should be of the same standard as for products authorised for marketing. Likewise, when required, virus inactivation/removal and that of other impurities of biological origin should be demonstrated, to assure the safety of biotechnologically derived products, by following the scientific principles and techniques defined in the available guidance in this area.	17. 治験薬の製造プロセスについては、定常製造で求められる範囲までバリデーションを実施する必要はないが、構造と設備についてはバリデーションを実施することが期待される。無菌製品に対する滅菌工程のバリデーションについては市販の既承認製品と同レベルの基準で実施されるべきである。同様に、必要であれば、ウイルスの不活性化／除去及び生物起源の他の不純物の不活性化／除去が、バイオテクノロジー応用治験薬の安全性を保証するために、この分野のガイダンスに示されている科学的原理や技術に従って実証されなければならない。
18. Validation of aseptic processes presents special problems when the batch size is small; in these cases the number of units filled may be the maximum number filled in production. If practicable, and otherwise consistent with simulating the process, a larger number of units should be filled with media to provide greater confidence in the results obtained. Filling and sealing is often a manual or semi-automated operation presenting great challenges to sterility so enhanced attention should be given to operator training, and validating the aseptic technique of individual operators.	18. バッチサイズが小さいとき、無菌工程のバリデーションには特有の問題がある。この場合、培地充てん単位数は治験薬製造での最大充てん数でも良い。もし、実行可能であり、それ以外の点ではそのプロセスをシミュレートできるのであれば、より正確な結果を得るために、より多数の培地充てん単位で実施すべきである。充てんと密封については、しばしば無菌性を保証する為により大きな努力を必要とする手作業あるいは半自動作業で実施されることから、従業員の訓練及び各々の従業員の無菌技術のバリデーションを行うことに、大きな注意を払わなければならない。
Principles applicable to comparator product	対照薬の原則
19. If a product is modified, data should be available (e.g. stability, comparative dissolution, bioavailability) to demonstrate that these changes do not significantly alter the original quality characteristics of the product.	19. 対照薬に変更を加える場合には、これらの変更によって対照薬の元の性質が大きく変化しないことを実証するデータ(例えば、安定性、比較溶出試験、バイオアベイラビリティ)を入手しなければならない。
20. The expiry date stated for the comparator product in its original packaging might not be applicable to the product where it has been repackaged in a different container that may not offer equivalent protection, or be compatible with the product. A suitable use-by date, taking into account the nature of the product, the characteristics of the container and the storage conditions to which the article may be subjected, should be determined by or on behalf of the sponsor. Such a date should be justified and must not be later than the expiry date of the original package. There should be compatibility of expiry dating and clinical trial duration.	20. 対照薬の元の包装に記載されている有効期限は、同等の保護機能を有しないか、当該製品に適合性がない可能性のある他の容器へ再包装された場合には適用できない。適切な使用期限は、対照薬の性質、容器特性及びその製品が置かれるであろう保管条件を考慮し、治験依頼者又はその代理人が決定しなければならない。この期限は正当化しなければならない。又元の包装の有効期限を超えてはならない。有効期限と治験実施期間との間には整合性がなければならない。
Blinding operations	盲検化
21. Where products are blinded, system should be in place to ensure that the blind is achieved and maintained while allowing for identification of "blinded" products when necessary, including the batch numbers of the products before the blinding operation. Rapid identification of product should also be possible in an emergency.	21. 治験薬の盲検化の際、盲検化が達成維持されていることの一方で、必要であれば盲検前の治験薬バッチ番号を含めて「盲検化」治験薬の特定(実薬、プラセボ、対照薬のいずれか)ができることを保証するためのシステムを整備すべきである。緊急時においては治験薬の特定がすぐに行えるようにしておくべきである。
Randomisation code	無作為化コード

22. Procedures should describe the generation, security, distribution, handling and retention of any randomisation code used for packaging investigational products, and code-break mechanisms. Appropriate records should be maintained.	22. 手順書は、治験薬の包装に用いる無作為化コードの作成、機密保持、配布、取り扱い、保管に関して、及び無作為化コードの解除方法に関して記載しなければならない。適切な記録を作成し、保管しなければならない。
Packaging	包装
23. During packaging of investigational medicinal products, it may be necessary to handle different products on the same packaging line at the same time. The risk of product mix up must be minimised by using appropriate procedures and/or, specialised equipment as appropriate and relevant staff training.	23. 治験薬の包装作業において、同時刻に同じ包装ラインで異なった製品を取り扱うことが必要かもしれない。そのような場合、製品を混同するリスクを、適切な手順及び/又は、必要であれば特別な設備、そして関係従業員への適切な訓練によって最小限にしなければならない。
24. Packaging and labelling of investigational medicinal products are likely to be more complex and more liable to errors (which are also harder to detect) than for marketed products, particularly when “blinded” products with similar appearance are used. Precautions against mis-labelling such as label reconciliation, line clearance, in-process control checks by appropriately trained staff should accordingly be intensified.	24. 治験薬の包装とラベル表示は市販製品に比べて複雑で過誤を起こし易い。(そして過誤を検出することは、通常の製品と比較してより困難である。)特に外観が類似している“盲検化”治験薬を使用するとき、それがいえる。そのため、適切に訓練された従業員によるラベル照合、ラインクリアランス、工程内管理チェックのような、ラベル誤貼付に対する予防措置を強化しなければならない。
25. The packaging must ensure that the investigational medicinal product remains in good condition during transport and storage at intermediate destinations. Any opening or tampering of the outer packaging during transport should be readily discernible.	25. 包装は、治験薬が中間目的地において輸送と保管を通じて良好な条件下に置かれていることを保証するものでなければならない。輸送中に外包装の開封や改ざんが加えられているかが容易に識別できるようにしなければならない。
Labelling	ラベリング
26. Table 1 summarises the contents of Articles 26-30 that follow. The following information should be included on labels, unless its absence can be justified, e.g. use of a centralised electronic randomisation system:	26. 表1には後述する26-30項の記載内容をまとめた。ラベル表示しないことが正当化できない限り(例えば中央電子化盲検化システムの使用)、下記の情報をラベルに表示しなければならない。
(a) name, address and telephone number of the sponsor, contract research organisation or investigator (the main contact for information on the product, clinical trial and emergency unblinding);	(a) 治験依頼者、医薬品開発業務受託機関(CRO)又は治験担当医師の名称、住所、電話番号(治験薬と治験に関する情報及び緊急時の盲検開鍵の主連絡先)
(b) pharmaceutical dosage form, route of administration, quantity of dosage units, and in the case of open trials, the name/identifier and strength/potency;	(b) 剤形、投与経路、投与単位の量、オープン試験の場合には治験薬の名称/製品識別及び含量/力価
(c) the batch and/or code number to identify the contents and packaging operation;	(c) 中身と包装作業を特定するためのバッチ及び/又はコード番号
(d) a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;	(d) 治験の識別を可能にする治験照合コード、治験場所、治験担当医師及び治験依頼者(他に記載がない場合)
(e) the trial subject identification number/treatment number and where relevant, the visit number;	(e) 被験者識別番号/治療番号、該当する場合は通院番号

(f) the name of the investigator (if not included in (a) or (d));	(f) 治験担当医師の名称((a)、(d)項に含まれない場合)
(g) directions for use (reference may be made to a leaflet or other explanatory document intended for the trial subject or person administering the product);	(g) 投薬使用法(被験者又は治験薬を投与する者用に用意された小冊子や他の説明書を参照しても良い)
(h) “For clinical trial use only” or similar wording;	(h) 「治験用に限る」又は類似の表示
(i) the storage conditions;	(i) 保管条件
(j) period of use (use-by date, expiry date or re-test date as applicable), in month/year format and in a manner that avoids any ambiguity.	(j) 使用期間(使用期限、有効期限又は必要に応じて再試験日)、月/年形式及び曖昧さを回避する形式で
(k) “keep out of reach of children” except when the product is for use in trials where the product is not taken home by subjects.	(k) 「子供の手の届かない場所に置くこと」の記載、但し治験薬を被験者が自宅に持ち帰らない治験の場合は除く
27. The address and telephone number of the main contact for information on the product, clinical trial and for emergency unblinding need not appear on the label where the subject has been given a leaflet or card which provides these details and has been instructed to keep this in their possession at all times.	27. 治験薬と治験に関する、及び緊急時の盲検開鍵に関する主連絡先の住所や電話番号は、被験者がこれらが記述された小冊子やカードの提供を受け、常時携帯するよう指図されている場合においては、ラベル上に表示する必要はない。
28. Particulars should appear in the official language(s) of the country in which the investigational medicinal product is to be used. The particulars listed in Article 26 should appear on the immediate container and on the outer packaging (except for immediate containers in the cases described in Articles 29 and 30). The requirements with respect to the contents of the label on the immediate container and outer packaging are summarised in Table 1. Other languages may be included.	28. 詳細説明は治験薬を使用する国の公用語で記載しなければならない。26項に列挙した詳細説明は直接容器及び外包装に表示しなければならない。(29、30項で後述する直接容器を除く)。直接容器及び外包装にラベル表示する記載内容に係る要求事項は表1にまとめた。他の言語での記載を追加してもよい。
29. When the product is to be provided to the trial subject or the person administering the medication within a immediate container together with outer packaging that is intended to remain together, and the outer packaging carries the particulars listed in Paragraph 26, the following information should be included on the label of the immediate container (or any sealed dosing device that contains the immediate container):	29. 製品が、被験者又は治験薬を投与する者に外包装と離せないようになっている直接包装で供給され、外包装に26項で列挙した事項が記載されている場合は、以下に示す情報を直接容器のラベル(又は直接容器を包含している密封した投与医療用具)に表示しなければならない。
(a) name of sponsor, contract research organisation or investigator;	(a) 治験依頼者、医薬品開発業務受託機関又は治験担当医師の名前
(b) pharmaceutical dosage form, route of administration (may be excluded for oral solid dose forms), quantity of dosage units and in the case of open label trials, the name/identifier and strength/potency;	(b) 剤形、投与経路(経口固形製剤では除外可)、投与単位の量、オープン試験の場合には治験薬の名称/製品標識、及び含量/力価
(c) batch and/or code number to identify the contents and packaging operation;	(c) 中身と包装工程を特定できるバッチ及び/又はコード番号