

EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 Good Manufacturing Practice	
1. Introduction	1. 緒言
1.1. Scope	1.1. 適用範囲
1.10. Compliance with good manufacturing practice (“GMP”) is mandatory for all medicinal products that have been granted a marketing authorisation. Likewise, the manufacture of investigational medicinal products must be in accordance with GMP. Advanced therapy medicinal products that are administered to patients under Article 3(7) of Directive 2001/83/EC (so called “hospital exemption”) must be manufactured under equivalent quality standards to the manufacturing of advanced therapy medicinal products with a marketing	1.10. 販売承認を得ている全ての医薬製品についてはGMPに従う事が法的要求事項である。同様に、治験薬の製造もGMPに従わなければならない。Directive 2001/83/EC (いわゆる医療行為の除外規定)の第3条(7) (製造所が存在する現地の法規制における医療行為の除外規定)に基づいて患者に投与されるATMP製品は、販売承認を有するATMP製品の製造と同等の品質基準の下で製造されなければならない。
1.11. Article 5 of Regulation (EC) No 1394/2007 mandates the Commission to draw up guidelines on good manufacturing practice specific to advanced therapy medicinal products (“ATMPs”). Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014 also empowers the Commission to adopt and publish detailed guidelines on good manufacturing practice applicable to investigational medicinal products.	1.11. Regulation (EC) No 1394/2007の第5条は欧州委員会にATMPに特化したGMPを作成することを義務付けている。Regulation (EU) No 536/2014の第63条の(1)も委員会にATMPの治験薬に適用するGMPの詳細なガイドラインを採択しパブリッシュする権限を与えている。
1.12. These Guidelines develop the GMP requirements that should be applied in the manufacturing of ATMPs that have been granted a marketing authorisation and of ATMPs used in a clinical trial setting. These Guidelines do not apply to medicinal products other than ATMPs. In turn, the detailed guidelines referred to in the second paragraph of Article 47 of Directive 2001/83/EC and Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014 do not apply to ATMPs, unless specific reference thereto is made in these Guidelines.	1.12. これらのガイドラインは販売承認が与えられているATMP及び治験に使用されるATMPの製造に適用されるGMPの要求事項を展開する。これらのガイドラインはATMP以外の医薬品には適用されない。Directive 2001/83/ECの第7条の第2節及びRegulation (EU) No 536/2014の第63条の(1)は、これらに特定の参照がない限りATMPには適用されない。
Throughout these Guidelines, the term “ATMP” should be understood as referring to both advanced therapy medicinal products that have been granted a marketing authorisation, and advanced therapy medicinal products that are being tested or used as reference in a clinical trial (i.e. advanced therapy investigational medicinal products). When specific provisions are only relevant for advanced therapy medicinal products that have been granted a marketing authorisation, the term “authorised ATMPs” is used. When specific provisions are only relevant for advanced therapy investigational medicinal products, the term “investigational ATMPs” is used.	1.13. これらのガイドラインを通じて、ATMPの用語は販売承認が与えられたATMP製品及び治験での被検薬または対照薬として使用される(即ち治験用ATMP)製品双方を指すものとして理解するべきである。特定の規定が販売承認が与えられたATMP製品にのみ該当する場合は「承認されたATMP」という用語が用いられる。特定の規定が治験用ATMPのみに該当する場合は「治験用ATMP」という用語が用いられる。
No provision in these Guidelines (including the risk-based approach) can be regarded as derogation to the terms of the marketing authorisation or clinical trial authorisation. It is noted, however, that non-substantial amendments can be made to the procedures and information stated in the investigational medicinal product dossier without the prior agreement of the competent authorities. Throughout this document, the term “clinical trial authorisation” should be understood as including also non-substantial amendments that have been made to the investigational medicinal product dossier.	1.14. これらのガイドラインの規定は(リスクベースのアプローチを含めて)販売承認や治験承認の要件を引き下げるものとみなすことはできない。しかし、治験承認申請資料に記載された手順及び情報に対する実質的とならない変更は管轄当局の事前の同意を得ずに行う事が出来る。本文書を通して「治験承認」は治験申請資料に対して行われた実質的でない変更を含むものと理解すべきである。
1.15. These Guidelines do not intend to place any restraint on the development of new concepts of new technologies. While this document describes the standard expectations, alternative approaches may be implemented by manufacturers if it is demonstrated that the alternative approach is capable of meeting the same objective. Any adaptation applied must be compatible with the need to ensure the quality, safety, efficacy and traceability of the product. Additionally, it is stressed that the terms of the marketing/clinical trial authorisation	1.15. これらのガイドラインは新技術の新たなコンセプトの開発に対して如何なる抑制もかけることを意図してはいない。本文書は標準的な期待要件を述べているが、代替のアプローチが同じ目的に適合している事を示せるならば製造業者により代替アプローチが実施されることは可能である。行われた如何なる適応の調整も製品の品質、安全性、有効性及びトレーサビリティを保証する要求事項に適合しなければならない。更に、販売/治験承認の要件は遵守されなければならないことを強調する。
Role of marketing authorisation holder / sponsor	承認取得者の役割
1.16. For the manufacturer to be able to comply with GMP, cooperation between the manufacturer and the marketing authorisation holder (or, in the case of investigational ATMPs, the manufacturer and the sponsor) is necessary.	1.16. GMP遵守可能であるべき製造業者に関して、製造業者と承認取得者(或いは、治験用ATMPの場合、製造業者と治験依頼者)の協力が必要である。
1.17. The manufacturer should comply with the specifications and instructions provided by the sponsor/marketing authorisation holder. It is the responsibility of the sponsor/marketing authorisation holder to ensure that the specifications/instructions submitted to the manufacturer are in accordance with the terms of the clinical trial authorisation/marketing authorisation. Variations thereto should be	1.17. 製造業者は治験依頼者/販売承認取得者から供給された規格及び指図に従うこと。製造業者に供給された規格/指図が治験承認/販売承認の要件に従っていることを保証することは治験依頼者/販売承認取得者の責任である。それに対する変更は直ちに通知すること。
1.18. It is important that marketing authorisation holders/sponsors communicate swiftly to the manufacturer any information that is relevant to the manufacturing process, as well as any information that may have an impact on the quality, safety and efficacy of the medicinal product (e.g. history of cell-line). The communication of the relevant information should be exhaustive.	1.18. 販売承認取得者/治験承認取得者が医薬品の品質、安全性、及び有効性に影響がある可能性がある如何なる情報についても、また製造工程に関する如何なる情報も(例えばセルラインの履歴)製造業者と速やかに交信することが重要である。関連する情報の交信は徹底的に行うこと。
1.19. In turn, manufacturers should inform the marketing authorisation holder/sponsor of any information that is gathered in the context of the manufacturing activities and that is relevant for the quality, safety or efficacy of the medicinal product.	一方、製造業者は販売承認取得者/治験承認取得者に対し、製造活動に関連して収集され、医薬品の品質、安全性、或いは有効性に関連する如何なる情報も報告すること。

1.20. The obligations of the marketing authorisation/sponsor holder and the manufacturer and vis-à-vis each other should be defined in writing. In the case of investigational products, the agreement between the sponsor and the manufacturer should specifically provide for the sharing of inspection reports and exchange of information on quality	1.20. 販売承認取得者/治験承認取得者及び製造業者、及びそれら相互間の責務は文書化して規定すること。治験薬の場合、治験依頼者と製造業者間の取り決めは査察報告の共有と品質問題に関する情報の交換につき特に規定すること。
1.2. General principles	1.2. 一般原則
1.21. Quality plays a major role in the safety and efficacy profile of ATMPs. It is the responsibility of the ATMP manufacturer to ensure that appropriate measures are put in place to safeguard the quality of the product (so-called “pharmaceutical quality system”).	1.21. 品質はATMPの安全性及び有効性のプロファイルにおいて主要な役割を占める。製品品質を担保するために適切な対策(いわゆる医薬品質システム)が講じられていることを保証することはATMP製造業者の責務である。
Pharmaceutical Quality System	医薬品質システム
1.22. ‘Pharmaceutical quality system’ means the total sum of the arrangements made with the objective of ensuring that medicinal products are of the quality required for their intended use.	1.22. 医薬品質システムは、医薬品がその意図する用途に対して要求される品質であることを保証する目的でなされた仕組みを統合したものであることを意味する。
1.23. The size of the company and complexity of the activities should be taken into consideration when designing a pharmaceutical quality system. Senior management should be actively involved to ensure the effectiveness of the pharmaceutical quality system. While some aspects may be company-wide, the effectiveness of the pharmaceutical quality system is normally demonstrated at site level.	1.23. 医薬品質システムを設計するには企業の規模と活動の複雑さを考慮すること。上級経営者は医薬品質システムの有効性を保証するため積極的に関与すること。或る面では全社的であるが、医薬品質システムの有効性は通常製造所単位で示される。
1.24. Compliance with Good Manufacturing Practice (“GMP”) is an essential part of the pharmaceutical quality system. In particular, through the pharmaceutical quality system it should be ensured that:	1.24. GMP適合は医薬品質システムの本質的な部分である。特に、医薬品質システムを通じて以下を保証すること:
(i) the personnel are adequately trained and there is clear allocation of responsibilities;	(i) 従業員は適切にトレーニングされ、責任体制が明確に割り振られていること;
(ii) the premises and equipment are suitable for the intended use and that there is appropriate maintenance thereof;	(ii) 構造設備が適切であり、それらの維持管理が適切であること;
(iii) there is an adequate documentation system that ensures that appropriate specifications are laid down for materials, intermediates, bulk products and the finished product, that the production process is clearly understood, and that appropriate records are kept;	(iii) 出発物質および原材料、中間製品、バルク製品、最終製品等に対して適切な規格を制定し、製造工程が明確に理解され、記録が適切に取られることを保証する良好な文書化システムがあること;
(iv) the manufacturing process is adequate to ensure consistent production (appropriate to the relevant stage of development), the quality of the product, and the compliance thereof with the relevant specifications;	(iv) 製造工程が(その開発段階に対して適切に)一貫した製造、製品品質、及び関連する規格への適合を保証するために適切であること;
(v) there is a quality control system which is operationally independent from production;	(v) 製造から独立した品質管理システムがあること;
(vi) arrangements are in place for the prospective evaluation of planned changes and their approval prior to implementation taking into account regulatory requirements (i.e. variations procedure in the case of authorised ATMPs, or authorisation procedure of a substantial modification of a clinical trial in the case of investigational ATMPs), and for the evaluation of changes implemented;	(vi) 計画された変更の予測的評価と、規制上の要求事項(即ち承認されたATMPの場合の変更手続き、或いは治験用ATMPの場合の実質的変更の承認手続き)を考慮した実施前の承認、及び実施された変更の評価のための仕組みがあること;
(vii) quality defects and process deviations are identified as soon as possible, the causes investigated, and appropriate corrective and/or preventive measures are taken; and	(vii) 品質異常及び工程逸脱ができる限り速やかに確認され、原因究明がされ、適切な是正及び/又は予防措置が取られる;そして
(viii) adequate systems are implemented to ensure traceability of the ATMPs and of their starting and critical raw materials.	(viii) ATMP及びそれらの出発物質および重要原料のトレーサビリティを保証するために適切なシステムが実施される。
1.25. A continuous assessment of the effectiveness of the quality assurance system is important. Results of parameters identified as a quality attribute or as critical should be trended and checked to make sure that they are consistent with each other. The manufacturer should conduct self-inspections as part of the pharmaceutical quality system in order to monitor the implementation and respect of good manufacturing practice and to propose any necessary corrective measures and/or preventive actions. Records should be maintained of such self-inspections and any corrective actions subsequently taken.	1.25. 品質保証システムの有効性の継続的評価が重要である。品質特性或いは重要であると特定されたパラメータの結果について傾向分析がされ、それらが互いに一貫している事を確認するためにチェックされること。製造業者は、医薬品質システムの一部として、GMPの実施と尊重をモニターし、必要な是正及び/又は予防措置を提案するために自己点検を実施すること。そのような自己点検の記録と、その後に取りられた是正処置の記録を維持すること。
1.26. In the case of authorised ATMPs, quality reviews should be conducted annually to verify the adequacy and consistency of the existing processes, and to highlight any trends and to identify opportunities for product and/or process improvements. The extent of the quality reviews should be determined by the volume of the manufactured products and whether there have been changes introduced to the manufacturing process (i.e. the quality review needs to be more extensive when a high number of lots/ high product quantity has been produced than in case of low number of lots/ low product quantity; the quality review should also be more extensive when changes in the manufacturing process have been introduced during a given year than when no changes have been made). Quality reviews may be grouped by product type where scientifically justified.	1.26. 承認されたATMPの場合、現行の工程の適切性と一貫性を検証し、何らかの傾向があれば明らかにし、製品及び/又は工程の改善の機会を特定するために、品質照査を年次で実施すること。品質照査の程度は製造される製品の量と、製造工程に対して実施された変更の有無により決定すること(即ち、少数のロット/少量の製品が製造される場合よりも、数多くのロット/多量の製品が製造される場合品質照査はより大規模に行う必要があり、当該年に製造工程に変更があった場合は無かった年に比べてより大規模に行うこと)。品質照査は科学的に妥当性を示されるならば製品タイプごとにグループ化して実施してもよい。
1.27. The manufacturer and –when it is a different legal entity– the marketing authorisation holder should evaluate the results of the review and assess whether corrective and/or preventive actions are	1.27. 製造業者及び-別法人である場合-販売承認取得者は照査の結果を評価し、是正及び/又は予防措置が必要か否かを評価すること。
2. Risk-based approach	2. リスクベースのアプローチ
2.1. Introduction	2.1. 緒言

<p>2.10. ATMPs are complex products and risks may differ according to the type of product, nature/characteristics of the starting materials and level of complexity of the manufacturing process. It is also acknowledged that the finished product may entail some degree of variability due to the use of biological materials and/or complex manipulation steps (e.g. cultivation of cells, manipulations that alter the function of the cells, etc.). In addition, the manufacture and testing of autologous ATMPs (and allogeneic products in a donor-matched scenario) poses specific challenges and the strategies implemented to ensure a high level of quality must be tailored to the constraints of the manufacturing process, limited batch sizes and the inherent variability</p>	<p>2.10. ATMPは複雑な製品であり、リスクは製品のタイプ、出発物質の性質/特性及び製造工程の複雑さのレベルにより異なる。最終製品の品質は、生物学的原料の使用及び/又は複雑な操作(即ち細胞の培養、細胞の機能を変更する操作、等)によりある程度のばらつきを伴うという事が認識されている。更に、自家ATMP(及びドナー適合の同種異系の製品)の製造と試験は特別なチャレンジを提起し、高い水準の品質を保証するために実施される戦略は製造工程と限定されたバッチサイズ及び出発物質に内在する変動性等の制約に対応して立てられなければならない。</p>
<p>2.11. ATMPs are at the forefront of scientific innovation and the field is experiencing rapid technological change that also impacts on the manufacturing processes. For instance, new manufacturing models are emerging to address the specific challenges of ATMPs (e.g. decentralised manufacturing for autologous products). Additionally, ATMPs are also often developed in an academic or hospital setting operating under quality systems different to those typically required for the manufacture of conventional medicinal products.</p>	<p>2.11. ATMPは科学的なイノベーションの先端にあり、この分野は急速な技術的変革を経験しているため、それが製造工程にも影響を与える。例えば、新規製造モデルがATMPの特定のチャレンジに焦点を当てるために出現してくる(例えば、自家製品の非集中製造)。更に、ATMPは一般的な医薬品の製造に典型的に要求されるものとは異なった品質システムの下で稼働しているアカデミック或いは病院の設定環境下で開発されることがある。</p>
<p>2.12. It follows that, in laying down the GMP requirements applicable to ATMPs, it is necessary to recognise a certain level of flexibility so that the ATMP manufacturer can implement the measures that are most appropriate having regard to specific characteristics of the manufacturing process and of the product. This is particularly important in the case of investigational ATMPs, especially in early phases of clinical trials (phase I and phase I/II), due to the often incomplete knowledge about the product (e.g. potency) as well as the evolving nature of the routines (in order to adjust the manufacturing process to the increased knowledge of the product).</p>	<p>2.12. これに伴い、ATMPに適用されるGMPの要求事項を作成するにあたり、ATMP製造業者が製造工程と製品の特定の特性を考慮して最も適切な対策を実施することが出来るよう一定の水準のフレキシビリティを認めることが必要である。これは、初期段階の臨床研究(第1相及びI/II相)の治験用ATMPの場合、日常実施していることが新たな展開をしてゆくという状況(増加した製品知識に製造工程を適応させるため)と共に、しばしば製品知識が不完全であることから、特に重要である。</p>
<p>2.2. Application of the risk-based approach by ATMP manufacturers</p>	<p>2.2. ATMP製造業者によるリスクベースのアプローチの適用</p>
<p>2.13. The risk-based approach (“RBA”) is applicable to all type of ATMPs. It applies in an equal fashion to all type of settings. The quality, safety and efficacy attributes of the ATMPs and compliance with GMP should be ensured for all ATMPs, regardless of whether they are developed in a hospital, academic or industrial setting.</p>	<p>2.13. リスクベースのアプローチ(RBA)は全てのタイプのATMPに適用出来る。RBAは全てのタイプの設定に同様に適用する。ATMPの品質、安全性、及び有効性面での特性とGMP適合は、それらが病院、学術研究、或いは産業のいずれの環境で開発されたかに拘わらず全てのATMPについて保証されること。</p>
<p>2.14. Manufacturers are responsible for the quality of the ATMPs they produce. The riskbased approach permits the manufacturer to design the organisational, technical and structural measures that are put in place to comply with GMP –and thus to ensure quality– according to the specific risks of the product and the manufacturing process. While the risk-based approach brings flexibility, it also implies that the manufacturer is responsible to put in place the control/mitigation measures that are necessary to address the specific risks of the product and of the manufacturing process.</p>	<p>2.14. 製造業者は自身が製造するATMPの品質に責任がある。リスクベースのアプローチは製造業者がGMPに適合するため-それにより品質を保証するため-確立し、製品及び製造工程の特定のリスクに応じて品質を保証する組織的、技術的、及び構造上の対応を設計することを許容する。リスクベースのアプローチはフレキシビリティをもたらすが、それはまた製造業者が製品及び製造工程の特定のリスクに焦点をあてた管理/低減策を確立する責任があることを意味する。</p>
<p>2.15. The quality risks associated with an ATMP are highly dependent on the biological characteristics and origin of the cells/tissues, the biological characteristics of the vectors (e.g. replication competence or reverse transcription) and transgenes, the level and characteristics of the expressed protein (for gene therapy products), the properties of other non-cellular components (raw materials, matrixes), and the manufacturing process.</p>	<p>2.15. ATMPに付随する品質リスクは細胞/組織の生物学的特性と起源、ベクターと導入遺伝子の生物学的特性(例えば複製能、逆転写)発現した蛋白のレベルと特性(遺伝子治療製品に関して)、他の非細胞性成分(原料、マトリックス等)の性質、及び製造工程に高度に依存している。</p>
<p>2.16. When identifying the control/mitigation measures that are most appropriate in each case, the ATMP manufacturer should consider all the potential risks related to the product or the manufacturing process on the basis of all information available, including an assessment of the potential implications for the quality, safety and efficacy profile of the product, as well as other related risks to human health or to the environment. When new information emerges which may affect the risks, an assessment should be made whether the control strategy (i.e. the totality of the control and mitigation measures applied) continues</p>	<p>2.16. それぞれの場合に最も適切な管理/低減策を決める際には、ATMP製造業者は製品或いは製造工程に関連して考えられる全てのリスクについて、その他ヒトの健康或いは環境への関連するリスクと共に、製品の品質、安全性、及び有効性のプロファイルに関して可能性がある影響の評価を含め、得られる全ての情報に基づいて考慮すること。リスクに影響する可能性がある新たな情報が出てきた際には管理戦略(即ち適用されている管理及び低減策の総合)が引き続き適切か否かについて評価を行うこと。</p>
<p>2.17. The evaluation of the risks and the effectiveness of the control/mitigation measures should be based on current scientific knowledge and the accumulated experience. Ultimately, this evaluation is linked to the protection of patients.</p>	<p>2.17. リスクと管理/低減策の有効性についての評価は現行の科学知識と蓄積された経験に基づくものであること。最終的にはこの評価は患者の保護に結び付いている。</p>
<p>2.18. The level of effort and documentation should be commensurate with the level of risk. It is neither always appropriate nor always necessary to use a formal risk management process (using recognized tools and/ or internal procedures e.g., standard operating procedures). The use of informal risk management processes (using empirical tools and/or internal procedures) can also be considered acceptable.</p>	<p>2.18. 実施する内容と文書化のレベルはリスクのレベルに相応したものであること。(認知された手法及び/又は標準操作手順書等の内部的な手順を用いた)形式に従ったリスクマネジメントプロセスを用いる事が常に適切とは限らず、常に必要であるとは限らない。形式にとらわれないリスクマネジメントプロセス(経験的な手法及び/又は内部的な手順を用いた)もまた許容可能と考えられる。</p>
<p>2.19. The application of a risk-based approach can facilitate compliance but does not obviate the manufacturer’s obligation to comply with relevant regulatory requirements and to demonstrate that it is able to adequately manage the risks of the product/manufacturing process. It likewise does not replace appropriate communications with Investigational ATMPs</p>	<p>2.19. リスクベースのアプローチの適用は適合性を促進し得るが、関連する規制上の要求事項を遵守し、製品/製造工程のリスクを適切に管理することが出来るという事を証明するという製造業者の義務を取り除くものではない。同様にそれは当局との適切な連絡を代替するものではない。 治験用ATMP</p>

2.20. The application of GMP to investigational ATMPs is intended to protect the clinical trial subjects and it is also important for the reliability of the results of the clinical trial, in particular by ensuring consistency of the product, that the results of the clinical trial are not affected by unsatisfactory manufacturing used and that changes of the product throughout the development are adequately documented.	2.20. 治験用ATMPへのGMPの適用は臨床試験の被験者を保護することを意図しており、又、臨床試験の結果の信頼性のためにも重要である。特に臨床試験の結果が、用いられた製造工程が不十分であることにより影響をうけたという事がなかった事と、開発中の製品の変更が適切に文書化されている事によって製品の一貫性が保証されている事による信頼性である。
2.21. It is important to ensure that data obtained from the early phases of a clinical trial can be used in subsequent phases of development. Therefore, a functional quality system should be in place for the manufacturing of investigational ATMPs.	2.21. 臨床試験の早い段階から得られたデータがそれに次ぐ開発段階で用いることができることを保証することが重要である。従って治験用ATMPの製造においては機能している品質システムが存在するべきである。
2.22. The quality and safety of the product needs to be ensured from the first stages of development. Nevertheless, it is acknowledged that there is a gradual increase in the knowledge of the product and that the level of effort in the design and implementation of the strategy to ensure quality will step up gradually. It follows that the manufacturing procedures and control methods are expected to become more detailed and refined during the more advanced phases of the clinical trial.	2.22. 製品の品質と安全性は開発の初めの段階から保証する必要がある。しかし、製品知識は徐々に増加し、品質を保証するための戦略の設計と実施のための努力の水準は徐々にステップアップしてゆくことが認識されている。さらに、製造工程と管理方法は臨床試験のより進んだ段階においてより詳細となり改良されることが期待される。
2.23. While the responsibility for the application of the risk-based approach lies with the manufacturer, it is encouraged that the advice of the competent authorities is sought in connection with the implementation of the risk-based approach for investigational ATMPs and, in particular, regarding early phases of clinical trials. The application of the risk-based approach should be consistent with the terms of the clinical trial authorisation. The description of the manufacturing process and process controls in the clinical trial authorisation application should explain, as appropriate, the quality strategy of the manufacturer when the risk-based approach is applied.	2.23. リスクベースのアプローチの適用の責任は製造業者にあるが、特に初期の段階の臨床試験においては治験用ATMPへのリスクベースのアプローチの適用に関しては管轄当局の指導を求める事が推奨される。リスクベースのアプローチの適用は、治験承認の条件と一貫していること。リスクベースのアプローチを適用する際には、治験承認申請における製造工程と工程管理の記述は、適宜、製造業者の品質戦略を述べること。
2.24. For aspects that are not specifically covered by the clinical trial authorisation, it is incumbent upon the manufacturer to document the reasons for the approach implemented and to justify that the totality of the measures applied are adequate to ensure the quality of the product. In this regard, it is recalled that alternative approaches to the requirements explained in these Guidelines are only acceptable if they are capable of meeting the same objective.	2.24. 治験承認で特にカバーされていない点については、実施しているアプローチの理由を文書化し、適用された対策の全体が製品品質を保証するために適切であることを示す事が製造業者の責任である。これに関して、本ガイドラインに記載されている要求事項への代替アプローチはそれらが同じ目的に適合することが出来る場合においてのみ許容できるとする事を再認識すべきである。
Authorised ATMPs	承認されたATMP
2.25. For authorised ATMPs, the application of the risk-based approach should be consistent with the terms of the marketing authorisation. When providing the description of the manufacturing process and process controls in the marketing authorisation application (or, as appropriate, in the context of the submission of a variation), account can be taken of the specific characteristics of the product/manufacturing process to justify adaptation/deviation from standard expectations. Thus, the strategy to address specific limitations that may exist in connection with the manufacturing process, including controls of raw materials and starting materials, the manufacturing facilities and equipment, tests and acceptance criteria, process validation, release specifications, or stability data should be	2.25. 承認されたATMPに関しては、リスクベースのアプローチの適用は販売承認の条件と齟齬がないこと。販売承認申請(或いは、一変申請の提出の場合)において製造工程と工程管理の記述を提出する際には、標準的に期待される内容の適用/それからの逸脱の妥当性を示すために製品/製造工程の特定の特性について考慮することが出来る。この様に、原料及び出発物質の管理、製造用の構造設備、試験及び合格基準、プロセスバリデーション、出荷規格、或いは安定性データを含めた製造工程に関連して存在するであろう特定の限度に焦点を当てた戦略が販売承認の一部として合意されるべきである。
2.26. For aspects that are not specifically covered by the marketing authorisation, it is incumbent upon the manufacturer to document the reasons for the approach implemented when the risk-based approach is applied, and to justify that the totality of the measures applied are adequate to ensure the quality of the product. In this regard, it is recalled that alternative approaches to the requirements explained in these Guidelines are only acceptable if they are capable of meeting the same objective.	2.26. 販売承認で特にカバーされていない部分についてはリスクベースのアプローチが適用された場合は実施したアプローチの理由を文書化し、適用した対策を総合したものが製品品質を保証するために適切であることの妥当性を示すことが製造業者の義務である。これに関して、本ガイドラインにおいて述べられている要求事項への代替アプローチは、それらが同じ目標に適合することが出来る場合のみ受け入れ可能である。
2.3. Examples of the application of the risk-based approach	2.3. リスクベースのアプローチの適用例
2.27. This Section contains a non-exhaustive list of examples to illustrate some of the possibilities and limitations of the risk-based	2.27. この章の内容は、リスクベースのアプローチの可能性と限界のいくつかを示した事例の非網羅的リストである。
2.3.1. RBA in connection with raw materials	2.3.1. 原材料に関連したリスクベースのアプローチ
2.28. The application of the risk-based approach when determining the strategy to ensure the quality of the raw materials is explained in Section 7.2.	2.28. 原材料の品質を保証するための戦略を決定する際のリスクベースのアプローチの適用は、7.2章に述べられている。
2.29. The application of the risk-based approach requires that the manufacturer has a good understanding of the role of the raw material in the manufacturing process and, in particular, of the properties of the raw materials that are key to the manufacturing process and final quality of the product.	2.29. リスクベースのアプローチの適用には、製造業者が製造工程における原材料の役割を良く理解していることを要する、特に製造工程と製品の最終的な品質において要となる原材料の特性についてである。
2.30. Additionally, it is important to take into account the level of risk of the raw material due to the intrinsic properties thereof (e.g. growth factors v. basic media, culture media containing cytokines v. basal media without cytokines, raw material from animal origin v. autologous plasma, etc.), or the use thereof in the manufacturing process (higher risk if the raw material comes into contact with the starting materials).	2.30. 更に、それらに内在する性質による原材料のリスクのレベル(例えば、成長因子に対する基本的培地、サイトカインを含む培地に対するサイトカインを含まない基本的培地、動物由来の原料に対する自家血漿、等)、或いはそれらの製造工程での使用のリスクのレベル(原料が出発物質と接触する場合はより高いリスク)を考慮することが重要である。
2.31. Finally, it needs to be assessed if the control strategy (e.g. qualification of suppliers, performance of suitable functional testing, etc.) is sufficient to eliminate the risks or to mitigate them to an	2.31. 最後に、管理戦略(例えば、供給業者の適格性確認、適切な機能試験の実施、等)がリスクを除去するか、許容可能なレベルまで低減するために十分であるか評価を行うことが必要である。
2.3.2. RBA in connection with the testing strategy	2.3.2. 試験戦略に関連したリスクベースのアプローチ

<p>2.32. It is acknowledged that in some cases it may not be possible to perform the release tests on the active substance or the finished product, for example due to technical reasons (e.g. it may not be possible to perform the release tests on the combined components of certain combined products), time restrictions (i.e. the product needs to be administered immediately after completion of manufacturing), or when the amount of available product is limited to the clinical dose.</p>	<p>2.32. ある場合には活性物質或いは最終製品のリリース試験を実施することが出来ないであろうことが認識されている、例えば技術的な理由(例えば、ある種の複合製品について、組み合わせた構成成分のリリース試験を実施することが出来ない場合がある)、時間的制約(即ち製品と製造完了直後に投与する必要がある)、或いは、得られる製品の量が臨床投与量に限定されている場合である。</p>
<p>2.33. In these cases, an adequate control strategy should be designed. For example, consideration can be given to the following options:</p>	<p>2.33. これらの場合、適切な管理戦略を設計すること。例えば、以下のよう な選択肢を考慮することが出来る:</p>
<p>2.34. Testing of key intermediates (instead of the finished product) or in-process controls (instead of batch release testing) if the relevance of the results from these tests to the critical quality attributes of the finished product can be demonstrated.</p>	<p>2.34. (最終製品の代わりに)重要中間体の試験或いは(バッチの出荷判定試験の代わりに)工程管理試験の結果が最終製品の重要品質特性と相関があることが証明されるならば、重要中間体試験或いは工程管理試験。</p>
<p>2.35. Real time testing in case of short shelf-life materials/products.</p>	<p>2.35. 有効期限が短い原材料/製品の場合のリアルタイム試験。</p>
<p>2.36. Increased reliance on process validation. When the scarcity of materials or the very short shelf-life limits the possibilities for release controls, the limitations should be compensated by a reinforced process validation (e.g. additional assays, such as potency testing or proliferation assays may be performed after batch release as supporting data for process validation). This may also be relevant for investigational ATMPs: while process validation is not expected for investigational medicinal products (see Section 10.3), it may be important when routine in-process or release testing is limited or not.</p>	<p>2.36. 工程/バリデーションへの依存を強める。物が少なかつたり非常に有効期限が短いことによりリリース試験による管理に制約がある場合、その制約を工程/バリデーションを強化することにより補うこと(例えば、力価試験や増殖アッセイ等の追加のアッセイを、プロセスバリデーションのサポートデータとしてバッチの出荷可否判定の後に実施しても良い)。これは治験用ATMPにも該当する: プロセスバリデーションは治験薬には求められないが(10.3章を参照)ルーチンの工程内試験或いは出荷判定試験が制約を受けている場合或いは不可能な場合に重要であろう。</p>
<p>2.37. It is stressed that the release testing strategy should be performed in accordance with the marketing/clinical trial authorisation.</p>	<p>2.37. 出荷試験の戦略を販売承認/治験承認に従って実施すべきことを強調する。</p>
<p>2.38. The following examples may also be considered:</p>	<p>2.38. 以下の例も考慮することができる:</p>
<p>2.39. The application of the sterility test to the finished product in accordance with the European Pharmacopoeia (Ph. Eur. 2.6.1) may not always be possible due to the scarcity of materials available, or it may not be possible to wait for the final result of the test before the product is released due to short shelf-life or medical need. In these cases, the strategy regarding sterility assurance has to be adapted. For example, the use of alternative methods for preliminary results, combined with sterility testing of media or intermediate product at subsequent (relevant) time points could be considered.</p>	<p>2.39. 最終製品の欧州薬局方に従った無菌試験(Ph. Eur. 2.6.1)の適用は入手可能な物質が少ないこと、或るいは医療上の必要性や、有効期限が短いことにより製品の出荷可否判定迄に結果を待つことが不可能であることにより、常に可能であるとは限らない。そのような場合、無菌性保証の戦略を適用すること。例えば、当面の結果として代替法を用い、それに続いた(該当する)時点での培地或いは中間製品の無菌試験を組み合わせることを考慮することが出来る。</p>
<p>2.40. The use of validated alternative rapid microbiological methods may also be considered. For example, sole reliance on alternative microbiological methods according to Ph. Eur. 2.6.27 may be acceptable when this is justified having regard to the specific characteristics of the product and the related risks, and provided that the suitability of the method for the specific product has been demonstrated.</p>	<p>2.40. バリデートされた代替の迅速微生物試験法の使用も又考慮して良い。例えば、欧州薬局方2.6.27に従った代替微生物試験法にのみ依存することは、製品の特定の特性と関連するリスクに関して妥当性を示し、当該製品についてその試験法の適切性が示されるならば許容してもよいであろう。</p>
<p>2.41. If the results of the sterility test of the product are not available at release, appropriate mitigation measures should be implemented, including informing the treating physician (see Section 11.3.2).</p>	<p>2.41. 無菌試験の結果が出荷可否判定の際に得られない場合、治療を行っている医師に報告することを含めた適切なリスク低減策を実施すること。</p>
<p>2.42. As cells in suspension are not clear solutions, it is acceptable to replace the particulate matter test by an appearance test (e.g. colour), provided that alternative measures are put in place, such as controls of particles from materials (e.g. filtration of raw material solutions) and equipment used during manufacturing, or the verification of the ability of the manufacturing process to produce low particle products with simulated samples (without cells).</p>	<p>2.42. 懸濁液中の細胞は透明な溶液ではないため、微粒子試験を外観試験(例えば色)に置き換えることは、原料と製造に使用する設備について微粒子を管理すること(例えば原料溶液のろ過)或いは、細胞抜き模様のサンプルを用いた、微粒子の少ない製品を製造する工程の能力を検証する事等の代替の対策があるならば許容される。</p>
<p>2.43. It may be justified to waive the on-going stability program for products with shorter shelf-life.</p>	<p>2.43. 有効期間の短い製品に関しては継続的安定性プログラムを行わない事は妥当とされるであろう。</p>
<p>2.3.3. Additional considerations relevant for ATMPs that are not subject to substantial manipulation</p>	<p>2.3.3. 実質的な操作を受けないATMPIに関連するその他考慮すべき項目</p>
<p>2.44. Manufacturing processes of ATMPs not involving substantial manipulation of the cells/tissues are typically associated with lower risks than the manufacturing of ATMPs involving complex substantial manipulations. However, it cannot be inferred that processes that are not qualified as "substantial manipulation" are risk-free, notably if the processing of the cells entails long exposure of the cells/tissues to the environment. Accordingly, an analysis of the risks of the specific manufacturing process should be performed in order to identify the measures that are necessary to ensure the quality of the product.</p>	<p>2.44. 細胞/組織の実質的な操作を伴わないATMPの製造工程は、複雑で実質的な操作を伴うATMPの製造よりも通常はリスクが低い。しかし、実質的操作とされない工程がリスクフリーであると推察することはできない、特に細胞の加工が細胞/組織の環境への暴露を伴う場合である。従って、特定の製造工程のリスク分析を、製品品質を保証するために必要な対策を特定する為に実施すること。</p>
<p>2.45. With a view to reduce administrative burden, in the application of the GMP requirements to ATMPs the manufacturing process of which does not involve substantial manipulation, account may be taken of equivalent standards that are applied by ATMP manufacturers in compliance with other legislative frameworks. For instance, the premises and equipment that have been duly validated to process cells/tissues for transplantation purposes in accordance with standards that can be deemed comparable to those laid down in these Guidelines need not being validated again (for the same type of manufacturing</p>	<p>2.45. 管理の負担を低減する観点から、GMPの要求事項をATMPに適用することにおいて、実質的な操作を伴わない製造工程においては、他の規制の枠組みに従っているATMP製造業者によって適用されるものと同等の基準を考慮して良い。例えば、本ガイドラインと同様とみなし得る基準に従った移植目的の細胞/組織加工の為にバリデートされた構造設備は(同様なタイプの製造操作に関して)再度バリデートする必要はない。</p>

2.46. However, there are certain elements of GMP that are intended to ensure the quality, safety and efficacy of the ATMPs which are not specifically addressed under other legislative frameworks and which, therefore, should follow the requirements in these Guidelines, also when the manufacturing process does not involve substantial manipulation. In particular, the requirements on product characterisation (through the setting of adequate specifications), process validation (the expectations for investigational ATMPs are described in Section 10.3), quality controls (in accordance with the terms of the marketing/clinical trial authorisation), and QP certification	2.46. しかし、他の規制の枠組みの下で特に焦点を当てられていないATMPの品質、安全性、及び有効性を保証することを意図したGMPの有る種の要素がある、そしてそれは本ガイドラインの要求に従うべきで、製造工程が実質的な操作を伴わない場合においてもである。特に、製品の特性説明(適切な規格の設定を通じた)、工程バリデーション(治験用ATMPに関して期待される項目は10.3章に記載されている)、品質管理(販売/治験承認の条件に従った)、及びQPIによる証明が従うべき要求事項である。
2.47. ATMPs manufactured and applied during the same surgical procedure are not exempted from the ATMP Regulation (including therefore GMP compliance).	2.47. 同じ手術の処置の間に製造行為があつて投与されるATMPは、ATMP規制から除外されない(従ってGMPへの適合も含めて)。
2.3.4. Additional considerations relevant for investigational ATMPs	2.3.4. 治験用ATMPに関連して更に考慮する事項
2.48. While additional adaptations in the application of GMP may be justified in the case of investigational ATMPs, it is stressed that the quality, safety and traceability of the product should be ensured also in a clinical trial setting.	2.48. 治験用ATMPの場合GMPの適用において更なる適応を妥当とすることが出来るが、製品の品質、安全性及びトレーサビリティは治験の場合でも保証されなければならない。
2.49. The following are examples of additional possible adaptations that may be acceptable in the case of investigational ATMPs:	2.49. 以下は、治験用ATMPの場合に許容できるかもしれない更なる適応の例である:
2.50. While investigational ATMPs should be manufactured in a facility with air quality requirements in accordance with the requirements set out in Sections 4.3.2 and 9.5, in case of investigational ATMPs in very early phase/proof of concept trials, it may be exceptionally possible to manufacture the product in an open system in a critical clean area of grade A with a background clean area of grade C if the following (cumulative) conditions are met:	2.50. 治験用ATMPは4.3.2及び9.5章に規定されている要求事項に従った空気の質の施設において製造されるべきであるが、非常に初期/コンセプトの証明のための治験用ATMPの場合、以下の条件(の総合)が適合しているなら、グレードCのバックグラウンドの中のグレードAの重要区域にあるオープンシステムにおいて製品を製造することを例外的に認めても良い。
(i) A risk-assessment has been performed and demonstrated that the implemented control measures are adequate to ensure manufacture of the product of appropriate quality. In addition, the control strategy should be described in the investigational medicinal product dossier.	(i) リスク評価が実施され、実施されている管理対策が適切な品質の製品の製造を保証するために適切であることが示されている。それに加え、管理戦略は治験申請資料に記載すること。
(ii) The product is intended to treat a life threatening condition where no therapeutic alternatives exist.	(ii) 製品が、他の代替の治療法が無い生命にかかわる状態を治療することを意図している。
(iii) The relevant competent authorities agree (agreement of both the assessors of the clinical trial and the inspectors of the site).	(iii) 管轄当局が同意している(審査官と当該施設の査察官の双方が同意)。
2.51. In early phases of clinical research (clinical trial phases I and I/II) when the manufacturing activity is very low, calibration, maintenance activities, inspection or checking of facilities and equipment should be performed at appropriate intervals, which may be based on a risk-analysis. The suitability for use of all equipment should be verified	2.51. 初期の臨床試験(第1相臨床試験及び第1/2相試験)においては製造活動が非常に低い場合、キャリブレーション、メンテナンス作業、構造設備の検査或いはチェックはリスク分析に基づいた適切な間隔で実施すること。全ての設備の使用適合性について使用前に検証すること。
2.52. The level of formality and detail for the documentation can be adapted to the stage of development. The traceability requirements should however be implemented in full.	2.52. 文書化のレベルと正式さの度合いは開発の段階に応じて良い。トレーサビリティの要求事項については全面的に実施すること。
2.53. During early phases of clinical development (clinical trial phases I and I/II) specifications can be based on wider acceptance criteria taking due account of the current knowledge of the risks and as approved by the competent authority that authorises the clinical trial.	2.53. 初期の臨床試験(第1相臨床試験及び第1/2相試験)の間は、規格はその時点のリスクについての知識を然るべく考慮し、治験を承認した管轄当局の承認に従って、より広い許容基準に基づくことが可能である。
2.54. Possible adaptations regarding qualification of premises and equipment, cleaning validation, process validation, and validation of analytical methods are described in Section 10.	2.54. 構造設備の妥当性確認、洗浄バリデーション、プロセスバリデーション、及び分析法バリデーションにリスクベースのアプローチをどのように適用するかについて考えられる点は10章に記載されている。
3. Personnel	3. 従業員
3.1. General principles	3.1. 一般原則
3.10. The ATMP manufacturer should have an adequate number of personnel with appropriate qualifications and adequate practical experience relevant to the intended operations.	3.10. ATMP製造業者は適切な適格性と、意図する作業に関する適切な実務経験を有する、適切な数の従業員を擁していなければならない。
3.11. All personnel involved in the manufacturing or testing of an ATMP should have a clear understanding of their tasks and responsibilities, including knowledge of the product appropriate to the	3.11. ATMPの製造及び試験に従事する全ての従業員は、担当職務に対して適切な製品知識を含めてその責務と責任について明確に理解していなければならない。
3.2. Training	3.2. 教育訓練
3.12. All personnel should receive training on the principles of GMP that affect them and receive initial and periodic training relevant to their tasks.	3.12. 全ての従業員は彼らに影響があるGMPの原則についての教育訓練を受けること、また、導入時及び定期的に彼らの職務に関連する教育訓練を受けること。
3.13. There should be appropriate (and periodic) training in the requirements specific to the manufacturing, testing, and traceability of the product.	3.13. 製品の製造、試験、及びトレーサビリティに関して特定の要求事項についての適切な(及び定期的な)教育訓練があること。
3.14. Personnel working in clean areas should be given specific training on aseptic manufacturing, including the basic aspects of microbiology.	3.14. 清浄区域で働く従業員には微生物学の基礎的な面を含む無菌製造についての特定の教育訓練を行うこと。
3.15. Prior to participating in routine aseptic manufacturing operations, personnel should participate in a successful process simulation test (see Section 9.5.2). Training in the gowning requirements set out in Section 3.3 is also required. The competence of personnel working in grade A/B areas to comply with the gowning requirements should be reassessed at least annually.	3.15. ルーチンの無菌製造作業に参加するに先立って、従業員は結果が適合であった培地充填試験に参加すること(9.5.2章参照)。3.3章に規定された更衣の要求事項に関する教育訓練も必要である。グレードA/B区域で働く従業員の、更衣の要求事項に適合する職務能力を、少なくとも年次で再評価すること。
3.16. Microbial monitoring of personnel working in A/B areas should be performed after critical operations and when leaving the A/B area. A system of disqualification of personnel should be established based on the results of the monitoring program, as well as other parameters that may be relevant. Once disqualified, retraining/requalification is required before the operator can be involved in aseptic operations. It is advised that the retraining/requalification includes participation in a successful process simulation test.	3.16. A/B区域で作業を行う従業員の微生物モニタリングを重要作業の後、及びA/B区域から退出する際に実施すること。関連するであろう他のパラメータと共に、モニタリングプログラムの結果次第で従業員を不適格とするシステムを確立すること。不適格とされた場合、その作業員が無菌操作に従事することが可能となる前に再教育/再適格性確認が必要である。再教育/再適格性確認は結果が適合であった培地充填への参加を含む。

3.17. In addition, there should be appropriate training to prevent the transfer of communicable diseases from biological raw and starting materials to the operators and vice versa. Personnel handling genetically modified organisms (“GMOs”) require additional training to prevent cross-contamination risks and potential environmental impacts.	3.17. 更に、原料及び出発物質から作業員へ、及びその逆の感染性疾患の伝染を防止するための適切な教育訓練を行うこと。遺伝子操作を行った微生物(GMO)を取り扱う従業員はクロスコンタミのリスクと環境への影響の可能性を防止するため追加の教育訓練を必要とする。
3.18. Cleaning and maintenance personnel should also receive training relevant to the tasks performed, in particular on measures to avoid risks to the product, to the environment, and health risks.	3.18. 清掃及びメンテナンスを行う従業員は、特に製品、環境、及び健康に及ぼすリスクを避けるための対応について、担当職務に関連した教育訓練を受けること。
3.19. Training can be provided in-house. The effectiveness of training should be periodically assessed. Records of training should be kept.	3.19. 教育訓練は社内で行うことができる。教育訓練の効果は定期的に評価すること。教育訓練記録を保管すること。
3.3. Hygiene	3.3. 衛生
3.20. High standards of personal hygiene and cleanliness are essential. Hygiene programs should be established.	3.20. 高い水準の従業員の衛生と清潔さが必須である。衛生管理プログラムを確立すること。
3.21. Eating, drinking, chewing or smoking, as well as the storage of food or personal medication should be prohibited in the production and storage area.	3.21. 食品或いは個人用医薬品の保管と共に、飲食、ガムをかむこと、或いは喫煙は製造及び保管区域では禁止する事。
3.22. Direct contact should be avoided between the operator’s hands and the exposed product as well as with any part of the equipment that comes into contact with the products.	3.22. 露出した製品、また製品と接触する設備の如何なる部分も同様に、作業員の手と直接接触すること避けること。
3.23. Every person entering the manufacturing areas should wear clean clothing suitable for the manufacturing activity with which they are involved and this clothing should be changed when appropriate. Additional protective garments appropriate to the operations to be carried out (e.g. head, face, hand and/or arm coverings) should be worn	3.23. 製造区域に入る各従業員は彼らが従事する製作用業に適した清潔な作業衣を着用すること、この作業衣は適宜交換すること。必要な場合、実施する操作に適した追加の保護衣(例えば頭、顔、手及び/又は腕カバー)を着用すること。
3.24. The clothing and its quality should be appropriate for the process and the grade of the working area. It should be worn in such a way as to protect the operator and the product from the risk of contamination.	3.24. 更衣及びその質は工程及び作業区域のグレードに適したものであること。作業員と製品を汚染リスクから保護すべく着用すること。
3.25. The description of clothing required for clean areas is as follows:	3.25. 清浄区域で必要とされる更衣についての記述は以下の通りである
• Grade D: Hair and, where relevant, beard and moustache should be covered. A general protective suit and appropriate shoes or overshoes should be worn. Appropriate measures should be taken to avoid any contamination coming from outside the clean area.	• グレードD: 髪の毛及び該当する場合あごひげ及び口ひげをカバーすること。一般的な保護衣及び適切な靴或いはオーバーシューズを着用すること。清浄区域外からもたらされる如何なる汚染も避けるために適切な対策を取ること。
• Grade C: Hair and where relevant beard and moustache should be covered. A single or two-piece trouser suit, gathered at the wrists and with high neck and appropriate shoes or overshoes should be worn. They should shed virtually no fiber or particulate matter.	• グレードC: 髪の毛及び該当する場合あごひげ及び口ひげをカバーすること。つなぎ或いは上下のツーピースの、袖口を絞った、ハイネックの作業衣と適切な靴或いはオーバーシューズを着用すること。それらは実質的に繊維或いは微粒子を放出しないものであること。
• Grade A/B: Sterile headgear should totally enclose hair and, where relevant, beard and moustache; it should be tucked into the neck of the suit; a sterile face mask and sterile eye coverings should be worn to prevent the shedding of droplets and particles. Appropriate sterilised, non-powdered rubber or plastic gloves and sterilised or disinfected footwear should be worn. Trousers-legs should be tucked inside the footwear and garment sleeves into the gloves. The protective clothing should shed virtually no fibres or particulate matter and retain particles shed by the body.	• グレードA/B: 滅菌した頭巾が全体的に頭髪及び該当する場合あごひげ及び口ひげを覆い、裾を作業衣の首にしまい込むこと、滅菌したマスク及び滅菌した眼カバーを微小な水滴及び微粒子の放出を防止するため着用すること。滅菌した粉末を塗布していないゴム製或いはプラスチック製手袋及び滅菌或いは消毒した履物を着用すること。ズボンの裾は履物の中にしまい込み、作業衣の袖は手袋の中にしまい込むこと。保護衣は実質的に繊維或いは微粒子を放出せず、体から放出された微粒子を保持するものであること。
3.26. Outdoor clothing should not be brought into changing rooms leading to grade B and C rooms. For every worker in a grade A/B area, clean (sterilised) protective garments (including face masks and eye coverings) should be provided every time there is an entry into the clean area; the need to exit and re-enter the clean area for a different manufacturing step/different batch should be determined by the risk of the activity. Gloves should be regularly disinfected during operations. Upon exit from a clean area there should be a visual check of the	3.26. 屋外の衣服はグレードB及びCの部屋に連絡している更衣室に持ち込まないこと。グレードA/B区域での作業員全員に清浄な(滅菌した)保護衣(マスク及び眼カバーを含めて)を清浄区域に入室する都度提供すること; 別の製造工程/別のバッチの為に清浄区域からの退出及び再入室の必要性は作業のリスクにより決定すること。手袋は作業中に定期的に消毒すること。清浄区域から退出すると同時に保護衣の完全性について目視でチェックすること。
3.27. Clean area clothing should be cleaned and handled in such a way that it does not gather additional contaminants which can later be shed. When working in a contained area, protective clothing should be discarded before leaving the contained area.	3.27. 清浄区域の更衣は付着後に放出されるような汚染物質を取り込まないような方法で洗浄し、取り扱うこと。封じ込め区域で作業を行った場合、保護衣は封じ込め区域から退出する前に廃棄すること。
3.28. Wristwatches, make-up and jewellery should not be worn in clean areas.	3.28. 腕時計、化粧品、宝飾品は清浄区域においては着用しないこと。
3.29. Where required to minimise the risk for cross-contamination, restrictions on the movement of all personnel should be applied. In general, personnel (or any other person) should not pass directly from areas where there is exposure to live microorganisms, GMOs, toxins or animals to areas where other products, inactivated products or different organisms are handled. If such passage is unavoidable, appropriate control measures (having regard to the risks) should be applied. When a person moves from one clean room to another clean room (higher to lower grade, or lower to higher grade) appropriate disinfection measures should be applied. The garment requirements required for the relevant grade should be respected.	3.29. クロスコンタミのリスクを最小限にすることが求められる場所においては、全ての従業員の動きを緩徐にさせること。通常、従業員は(或いは他のいかなる人員も)生存微生物、遺伝子組換え生物、毒素、或いは動物に暴露される区域から他の製品、不活化された製品、或いは別の微生物が取り扱われている区域に直接通過しないこと。そのような通過が避けられない場合、(リスクを考慮した)適切な管理対策を適用すること。人が或るクリーンルームから他のクリーンルームに移動する場合(高いグレードから低いグレードへ、或いは低いグレードから高いグレードへ)、適切な消毒対策を適用すること。対応するグレードについて必要な着衣の要求事項を配慮すること。
3.30. Activities in clean areas, especially when aseptic operations are in progress, should be kept to a minimum. Excessive shedding of particles and organisms due to over-vigorous activity should be avoided.	3.30. 清浄区域での活動は、特に無菌操作進行中は、最小限にとどめること。過度の動きによる微粒子及び微生物の過剰な放出を避けること。
3.31. Only the minimum number of personnel should be present in clean areas. Inspections and controls should be conducted outside the clean areas as far as possible.	3.31. 清浄区域の中は最小限の人員に限定すること。検査及び管理はできる限り清浄区域の外部から行うこと。

3.32. Steps should be taken to ensure that health conditions of the personnel that may be relevant to the quality of the ATMP are declared and that no person affected by an infectious disease which could adversely affect the quality of the product, or having open lesions on the exposed surface of the body, is involved in the manufacture of	3.32. ATMPの品質に係る健康状態について従業員が申告することを確実にするための手順を講じること、又、製品品質に好ましくない影響を及ぼす可能性のある感染症の影響がある従業員或いは露出された体表面に開放創傷を持つ従業員は製品の製造に係わらないようにすること。
3.33. Health monitoring of staff should be proportional to the risks. Where necessary having regard to the specific risks of the product, personnel engaged in production, maintenance, testing and internal controls, and animal care should be vaccinated. Other measures may need to be put in place to protect the personnel according to the known risks of the product and of the materials used in the	3.33. スタッフの健康状態のモニタリングはリスクに応じたものであること。必要な場合、製品の特定のリスクを考慮して、製造、メンテナンス、試験・工程管理、及び動物管理に従事する従業員はワクチン接種を受けること。製品及びそれらの製造に用いられている原材料について知られているリスクに応じて従業員を保護するためのその他の対策を講じる必要がある場合がある。
3.4. Key personnel	3.4. 主要責任者
3.34. Because of their essential role in the quality system, the person responsible for production, the person responsible for quality control and the Qualified Person (“QP”) should be appointed by senior management. In case of ATMPs containing or consisting of GMOs, the person responsible for biosafety should also be appointed by senior	3.34. 品質システムにおける必須の役割があるため、製造の責任者、品質管理の責任者及びQPは上級管理者により任命されなければならない。遺伝子組換え生物を含むか遺伝子組換え生物で構成されるATMPの場合バイオセーフティ責任者も又上級管理者により任命されなければならない。
3.35. The roles and responsibilities of key personnel should be clearly defined and communicated within the organisation.	3.35. 主要責任者の役割と責任は明確に規定し、組織内で周知されなければならない。
3.36. As a minimum, the person responsible for production should take responsibility for ensuring that manufacturing is done in accordance with the relevant specifications/instructions, for the qualification and maintenance of the premises and equipment used in manufacturing operations, and to ensure that appropriate validations are done. The responsibilities of the person responsible for quality control are detailed in Section 12.1 and the responsibilities of the QP are explained in Section 11.2.	3.36. 最低限、製造の責任者は製造が関連する規格/指図に従って行われることを保証するための責任、製造作業に使用する構造設備の適格性確認とメンテナンスについての責任を果たし、適切なバリデーションが実施されることを保証する責任を果たすこと。品質管理の責任者の責任については12.1章に詳細が記載されており、QPの責任については11.2章に説明されている。
3.37. Additionally, depending on the size and organisational structure of the company, a separate unit responsible for quality assurance may be established. In this case, the responsibilities of the person responsible for production and the person responsible for quality control are shared with the person responsible for quality assurance.	3.37. 更に、会社の規模と組織構造によって、品質保証に責任を持つ別の部門を設立してもよい。この場合製造の責任者と品質管理の責任者の責任は品質保証の責任者と共有する。
3.38. The person responsible for production, the person responsible for quality control, and where applicable- the person responsible for quality assurance, share some responsibilities regarding the design and implementation of the pharmaceutical quality system and in particular concerning training, documentation obligations, process validation, validation of the transport conditions and of the reconstitution process (where applicable), control of the manufacturing environment, control of outsourced activities, and quality investigations.	3.38. 製造の責任者、品質管理の責任者、そして該当する場合品質保証の責任者は、医薬品質システムの設計と実施、そして特に教育訓練、文書化の責務、工程バリデーション、輸送条件及び(該当する場合)再溶解手順のバリデーション、製造環境の管理、外注業務の管理、及び品質問題に関する究明について責任を共有している。
3.39. While the duties of key personnel may be delegated to persons with appropriate qualification, there should be no gaps or unexplained overlaps in the responsibilities of key personnel.	3.39. 主要責任者の責務は適切な適格性をもつ従業員に代理をさせても良いが、主要責任者の責任に欠損や説明できない重複が無いこと。
3.40. The same person can perform the role of person responsible for quality control and QP. It is also possible for the QP to be responsible for production. However, responsibility for production and for quality control cannot be assumed by the same person. In small organisations, where teams are multi-skilled and trained in both quality control and production activities, it is acceptable that the same person is responsible for both roles (production and quality control) with respect to different batches. For any given batch, the responsibility for production and quality control of the batch must be vested on two different persons. Accordingly, it becomes particularly important that the independency of the quality control activities from the production activities for the same batch is clearly established through appropriate	3.40. 同一人物が品質管理の責任者とQPの役職を遂行してもよい。又、QPが製造の責任者となることも可能である。しかし、製造の責任者と品質管理の責任者は同一人物を任ずることはできない。小さな組織において、チームが多方面の技能を有し品質管理作業と製造作業の両方の教育訓練を受けている場合、同一人物が異なったバッチについては両方の役割(製造及び品質管理)の責任を持つことは許容できる。個別のバッチについては製造と品質管理の責任は2名の別々の人員に割り当てなければならない。従って、同一バッチについては品質管理作業の製造からの独立が適切に文書化された手順によって明確に確立されていることが特に重要となる。
4. Premises	4. 施設
4.1. General principles	4.1. 一般原則
4.10. Premises must be suitable for the operations to be carried out. In particular, they should be designed to minimise the opportunity for extraneous contamination, crosscontamination, the risk of errors and, in general, any adverse effect on the quality of products.	4.10. 施設は実施する作業に適したものであること。特に、外的な汚染、クロスコンタミ、エラーのリスク及び、一般的に、製品品質に対するいかなる好ましくない影響の機会をも最小限とすべく設計されること
4.11. It is important that the following general principles are	4.11. 以下の一般原則を実施することが重要である:
(i) Premises should be kept clean (disinfection to be applied as appropriate).	(i) 施設は清潔に維持しなければならない(除染を適切に適用する)
(ii) Premises should be carefully maintained, ensuring that repair and maintenance operations do not present any hazard to the quality of products.	(ii) 施設は、修理及びメンテナンス作業が製品品質を害さないように注意深く維持管理しなければならない
(iii) Lighting, temperature, humidity and ventilation should be appropriate for the activities performed and should not adversely affect the ATMPs or the functioning of equipment.	(iii) 照明、温度、湿度及び換気は実施する作業の為に適切で、ATMP或いは機器の動作に悪影響を及ぼさないこと。
(iv) Appropriate measures to monitor key environmental parameters should be applied.	(iv) 主要な環境パラメータをモニターするための適切な対策を実施すること。
(v) Premises should be designed and equipped so as to afford maximum protection against the entry of insects or other animals.	(v) 施設は、昆虫或いは他の動物の侵入から最大限の防御が出来るよう設計し、設置しなければならない。
(vi) Steps should be taken to prevent the entry of unauthorised people. Production, storage and quality control areas should not be used as a transit area by personnel who do not work in them. When such passage is unavoidable, appropriate control measures should be applied.	(vi) 許可されていない人が入ることを防止するための対策を取らなければならない。製造、保管、品質管理区域はそれらの区域内で作業を行わない従業員の通過区域として使用してはならない。そのような通過が避けられない場合、適切な管理対策を適用すること。
(vii) The manufacture of technical poisons, such as pesticides and herbicides, should not be allowed in premises used for the manufacture of ATMPs.	(vii) 殺虫剤、除草剤等の毒性物質の製造はATMPの製造に使用する施設内では許容されない。

4.12. For production of ATMPs, the premises should be qualified (see Section 10.1).	4.12. ATMPの製造については、施設は適格性確認されること。(10.1章を参照)
4.2. Multi-product facility	4.2. 複数製品の製造施設
4.13. Manufacture of ATMPs in a multi-product facility is acceptable when appropriate riskmitigation measures commensurate with the risks are implemented to prevent mix-ups and cross-contamination. Further explanations can be found in Section 9.4.	4.13. 複数製品の製造施設でのATMPの製造は、リスクに相応した適切なリスク軽減措置が混同及びクロスコンタミ防止のために実施される場合は許容できる。追加の説明はセクション9.4。
4.14. If the manufacturing site produces medicinal products other than ATMPs, based on a risk assessment, the manufacture of ATMPs may need to take place in a dedicated area of the facility.	4.14. 製造所がATMP以外の医薬品を製造しているならば、リスク評価に基づいて、ATMPの製造は施設の専用区域において実施する必要があるであろう。
4.15. Segregated production areas should be used for the manufacturing of ATMPs presenting a risk that cannot be adequately controlled by operational and/or technical measures. Where there are no separate production suites, a thorough cleaning and decontamination procedure of validated effectiveness should take place before any subsequent manufacturing in the same area can occur	4.15. 操作上及び/又は技術的対策により適切に管理できないリスクをもたらすATMPの製造には隔離された製造区域を用いること。区分された製造区域が無い場合、同一区域内で次の製造を行う前に、有効性がバリデートされている徹底した清掃と除染手順を行うこと(時間による隔離)
4.16. Special precautions should be taken in the case of manufacturing activities involving infectious viral vectors (e.g. oncolytic viruses): these activities should take place in a segregated area.	4.16. 感染性ウイルスのベクター(例えば腫瘍溶解性ウイルス)が関与する製造作業の場合特別の注意を払うこと:これらの作業は隔離された区域で実施すること。
Concurrent manufacturing of different batches/products	異なったバッチ/製品の同時製造
4.17. Manufacturing activities concerning different starting materials and/or finished products should be separated, either in place or in time.	4.17. 異なった出発物質及び/又は最終製品に関連する製造作業は、場所又は時間のいずれかを区分すること。
4.2.1. Separation in place:	4.2.1. 場所の区分
4.18. Concurrent production of two different ATMPs/batches in the same area is not acceptable. However, closed and contained systems may be used to separate activities as follows:	4.18. 2つの異なったATMP/バッチを同時に同じ区域での製造を行うことは許容できない。しかし、閉鎖系で封じ込めのシステムは、別々の作業について以下のように使用しても良い:
4.19. (a) The use of more than one closed isolator (or other closed systems) in the same room at the same time is acceptable, provided that appropriate mitigation measures are taken to avoid cross-contamination or mix-ups of materials, including separated expulsion of the exhausted air from the isolators and regular integrity checks of the	4.19. (a) 1より多い閉鎖式アイソレータ(或いは他の閉鎖系システム)を同じ部屋で同時に使用することは、アイソレータからの排気を分別して排出し、アイソレータの完全性を定期的にチェックすることを含めたクロスコンタミ或いは物の混同を避けるための適切な軽減措置が取られるならば許容される。
4.20. When two isolators are used to process different viral vectors within the same room there should be 100% air exhaustion from the room and the facility (i.e. no recirculation). In other cases, air filtration may be acceptable. In addition, in case of concurrent production of viral vectors, it is necessary to provide for closed, separate and unidirectional waste handling.	4.20. 2つのアイソレータが異なったウイルスベクターを加工するために同一の部屋で使用される場合、部屋及び施設から空気を100%排気(即ち再循環無し)すること。さらに、複数ウイルスベクターの同時製造の場合閉鎖式で分別した一方通行の廃棄物の取り扱い方法を提供する必要があります。
4.21. (b) The possibility of using more than one biosafety cabinet in the same room is only acceptable if effective technical and organisational measures are implemented to separate the activities (e.g. strict material and personal flows defined, no crossing lines in the use of equipment in the same room etc.). It is stressed that the simultaneous use of more than one biosafety cabinet entails additional risks and, therefore, it should be demonstrated that the measures implemented are effective to avoid risks to the quality of the product and mix-ups.	4.21. (b) 1より多いバイオセーフティキャビネットを同じ部屋で使用することの可能性は、作業を区分するための効果的な技術的及び組織的対策が実施される場合にのみ許容される(例えば、厳密な物とヒトの動線が規定され、同じ部屋の中で設備の使用において交差するラインが無いこと、等)。1より多いバイオセーフティキャビネットの同時使用は更なるリスクを伴う事が強調され、それ故に、実施される対策が製品品質に対するリスクと混同を避けるために効果的であることを証明すること。
4.22. (c) It is acceptable to conduct a manufacturing activity in a clean room which hosts an incubator which is used for a different batch/product if there is separated expulsion of exhausted air from the incubator. Particular attention should be paid to prevent mix-ups.	4.22. (c) 異なったバッチ/製品に使用されるインキュベーターが設置されているクリーンルームにおいて製造作業を実施することは、インキュベーターからの排気が区分されて排出されるならば許容される。混同を防止するための特別な注意を払うこと。
4.23. (d) The simultaneous incubation/storage of different batches within the same incubator is only acceptable if they are physically separated (e.g. distinct cell cultures in closed vessels). When simultaneous incubation/storage of different batches takes place as described above, the manufacturer should evaluate the possible risks and implement appropriate measures to avoid mix-ups of materials.	4.23. (d) 同じインキュベーター内での異なったバッチの同時インキュベーション/保管はそれらが物理的に区分されている場合(例えば、クローズドシステムの容器内での別個の細胞培養)のみ許容される。上記のような同じインキュベーター内での異なったバッチの同時インキュベーション/保管の際は、製造業者は可能性の有るリスクを評価し、物の混同を避けるための適切な対策を実施すること。
4.24. However, the simultaneous incubation/storage of replication competent vectors/products based on them, or infected material/products based on them with other materials/products is not	4.24. しかし、複製能の有るベクター/それらに基づく製品、或いは感染した物質/それらに基づく製品、と他の物質/製品との同時培養/保存は許容できない。
4.25. (e) Given their lower risk profile, concurrent production of non-viral vectors in separate laminar flow hoods placed in the same room may be acceptable if appropriate measures are implemented to avoid	4.25. (e) 同じ部屋に設置された別々のラミナーフローフード内でのウイルスベクターではないものとの同時製造は、それらのより低いリスクプロファイルを考慮すると、混同を避けるための適切な対策が実施されれば
4.2.2. Separation in time:	4.2.2. 時間の区分:
4.26. The whole manufacturing facility or a self-contained production area may be dedicated to the manufacturing of a specific product on a campaign basis followed by a cleaning process of validated effectiveness (see Section 10.2).	4.26. 製造施設全体或いは封じ込め仕様の製造区域を、効果がバリデートされた清浄化工程を続けて行うことにより、特定の製品のキャンペーン方式での製造に供しても良い。(セクション10.2参照)
4.3. Production areas	4.3. 製造区域
4.3.1. Design and construction	4.3.1. 設計及び建設
4.27. It is recommended that the design of the premises permits the production to take place in areas connected in a logical order corresponding to the sequence of the operations and required level of cleanliness. Likewise, the arrangement of the working environment and of the equipment and materials should be adequate to minimise the risk of confusion between different products or their components, to avoid cross-contamination, and to minimise the risk of omission or wrong application of any of the manufacturing or control steps.	4.27. 施設の設計は、作業の順に対応した論理的な順で接続された区域で製造が行え、要求される清浄度であることが推奨される。同様に、作業環境及び設備、材質は、異なった製品或いはその成分間の混同のリスクを最小限とし、クロスコンタミを避け、如何なる製造或いは管理の段階についても、抜け或いは誤った適用のリスクを最小限とするために適切であること。
4.28. The lay out of the premises should permit the separation of flows of non-sterile and used materials and equipment from those sterilised. Where this is not possible, the handling of non-sterile and used materials/equipment should be separated in time and appropriate cleaning measures should be applied.	4.28. 施設のレイアウトは、非無菌で使用済みの物と設備のフローを滅菌された物のフローと分離できるものであること。これが不可能な場合、非無菌で使用済みの物/設備の取り扱いには時間で区分し、適切な洗浄対策を適用すること。

<p>4.29. Production areas should be effectively ventilated, with air control systems (including temperature and, where necessary, humidity and filtration of air) appropriate both to the products handled, to the operations undertaken within them, and to the external environment.</p>	<p>4.29. 製造区域は、取り扱う製品、その中で行われる操作、そして外部環境に対して適切な空調システム(温度及び必要な場合湿度、そして空気のろ過を含めて)によって効果的に換気すること。</p>																																												
<p>4.30. Air handling units should be designed, constructed, and maintained to prevent the risk of cross-contamination between different areas in the manufacturing site and may need to be specific for an area. Depending on specific risks of the product, the use of single pass air systems should be considered.</p>	<p>4.30. 空調ユニットは製造所内の異なった区域間のクロスコンタミのリスクを防止するため、そしてある区域の特定な必要性がある場合、それに対応して設計し、建設し、維持すること。製品の特定なリスクに応じて、シングルパスの空気システムの使用を考慮すること。</p>																																												
<p>4.31. In clean areas, all exposed surfaces should be smooth, impervious and unbroken in order to minimize the shedding or accumulation of particles or micro-organisms and to permit the repeated application of cleaning agents and disinfectants where used.</p>	<p>4.31. 清浄区域では、全ての露出した表面は、微粒子或いは微生物の放出或いは堆積を最小限とし、洗浄剤及び消毒剤を使用する場合は繰り返し使用を可能とするため、平滑で不浸透性であり耐久性があるものであること。</p>																																												
<p>4.32. To reduce the accumulation of dust and to facilitate the cleaning there should be no uncleanable recesses and a minimum of projecting ledges, shelves, cupboards and equipment. Doors should be designed to avoid those uncleanable recesses; sliding doors may be undesirable for this reason.</p>	<p>4.32. 塵の堆積を抑制し、清掃を容易とするため清掃できない凹み無く、張り出した凸部、棚、物入れ、設備は最小限とすること。ドアはこれらの清掃できない凹みを避けるよう設計すること、引き戸はこの理由により好ましくない。</p>																																												
<p>4.33. False ceilings should be sealed to prevent contamination from the space above them.</p>	<p>4.33. 吊り天井はその上の空間からの汚染を防止するために密閉すること。</p>																																												
<p>4.34. Pipes and ducts and other utilities should be installed so that they do not create recesses, unsealed openings and surfaces which are difficult to clean.</p>	<p>4.34. パイプ、ダクト及びその他のユーティリティーは、凹み、密閉されていない開口部及び清掃困難な表面を生じないように設置すること。</p>																																												
<p>4.35. Clean/contained areas should be accessed through an air lock with interlocked doors or by appropriate procedural controls to ensure that both doors are not opened simultaneously. The final stage of the air lock should, in the at-rest state, be the same grade as the area into which it leads.</p>	<p>4.35. 清浄/封じ込め区域はインターロックされたドア或いは両方のドアを同時に開かないことを保証するための適切な手順上の管理を行ったエアロックを介してアクセスすること。最終段階のエアロックは非作業時の状態でそれが通じる区域と同じグレードであること。</p>																																												
<p>4.36. Changing rooms should be designed as airlocks and used to provide physical separation of the different stages of changing and to minimize microbial and particulate contamination of protective clothing. They should be flushed effectively with filtered air. The use of separate changing rooms for entering and leaving clean areas is sometimes desirable. In general hand washing facilities should be provided only in the first stage of the changing rooms.</p>	<p>4.36. 更衣室はエアロックとして設計し、更衣の異なった段階を物理的に分離すべく、又保護衣の微生物および微粒子による汚染を最小限とするよう用いること。それらはフィルターを通した空気で効果的にフラッシングすること。場合により清浄区域への入室と退室に別の更衣室を用いることが望ましい。一般的に、手洗い施設は更衣室の第一段階のみに設置すること。</p>																																												
<p>4.3.2. Aseptic environment</p>	<p>4.3.2. 無菌環境</p>																																												
<p>4.37. Premises should be suitable for the intended operations and they should be adequately controlled to ensure an aseptic environment. The measures implemented to ensure an aseptic environment should be adequate having regard to all the specific risks of the product and the manufacturing process. Special attention should be paid when there is no terminal sterilisation of the finished product.</p>	<p>4.37. 建物は意図する操作に適したものであり、無菌環境を保証するために適切に管理すること。無菌環境を保証するために実施される対策は製品と製造工程の特定のリスクを全て考慮して適切なものであること。製品の最終滅菌が無い場合特別の注意を払うこと。</p>																																												
<p>Clean areas</p>	<p>清浄区域</p>																																												
<p>4.38. A critical clean area is an area where the product is exposed to environmental conditions and the design thereof should therefore be designed to ensure aseptic conditions. The air in the immediate vicinity of the critical clean area should be adequately controlled also (background clean area). Clean areas should be supplied with air which has passed through filters of an appropriate efficiency. The appropriate level of air classification should be determined having regard to the specific risks taking into account the nature of the product and the manufacturing process, in particular whether processing takes place in an open or closed system (see Section 9.5.1).</p>	<p>4.38. 重要清浄区域は、製品が環境条件に暴露される区域である、そのためにその設計は無菌環境を保証するものであること。重要区域に隣接する区域(バックグラウンド清浄区域)の空気もまた適切に管理すること。清浄区域は適切な効率のフィルターを通した空気を供給すること。適切な水準の空気のクラス分類は製品と製造工程の特性、特に加工が開放系或いは閉鎖系のいずれかで行われるかを考慮した特定のリスクを考慮して決めること(9.5.1章を参照)。</p>																																												
<p>4.39. The classification of clean rooms/clean air devices should be done according to ISO 14644-1. For qualification, the airborne particles equal to or greater than 0.5 µm should be measured. This measurement should be performed at rest and in operation. The maximum permitted airborne particle concentration for each grade is as</p>	<p>4.39. クリーンルーム/クリーンエア装置のクラス分類はISO14644-1に従って行うこと。適格性確認については0.5µm以上の浮遊塵を測定すること。この測定は非作業時及び作業時に測定すること。各グレードで許容される最大許容浮遊塵濃度は以下の通りである。</p>																																												
<table border="1" data-bbox="183 1556 670 1825"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Grade</th> <th colspan="2">Maximum permitted number of particles equal or greater than 0.5 µm</th> <th rowspan="2">ISO classification (At rest/in operation)</th> </tr> <tr> <th>At rest (per m³)</th> <th>In operation (per m³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>3 520</td> <td>3 520</td> <td>5/5</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>3 520</td> <td>352 000</td> <td>5/7</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>352 000</td> <td>3 520 000</td> <td>7/8</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>3 520 000</td> <td>Not defined</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table>	Grade	Maximum permitted number of particles equal or greater than 0.5 µm		ISO classification (At rest/in operation)	At rest (per m ³)	In operation (per m ³)	A	3 520	3 520	5/5	B	3 520	352 000	5/7	C	352 000	3 520 000	7/8	D	3 520 000	Not defined	8	<table border="1" data-bbox="853 1556 1380 1825"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Grade</th> <th colspan="2">0.5 µm以上の微粒子の最大許容数</th> <th rowspan="2">ISOによるクラス分類 (非作業時/作業時)</th> </tr> <tr> <th>非作業時 (per m³)</th> <th>作業時 (per m³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>3 520</td> <td>3 520</td> <td>5/5</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>3 520</td> <td>352 000</td> <td>5/7</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>352 000</td> <td>3 520 000</td> <td>7/8</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>3 520 000</td> <td>Not defined</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table>	Grade	0.5 µm以上の微粒子の最大許容数		ISOによるクラス分類 (非作業時/作業時)	非作業時 (per m ³)	作業時 (per m ³)	A	3 520	3 520	5/5	B	3 520	352 000	5/7	C	352 000	3 520 000	7/8	D	3 520 000	Not defined	8
Grade		Maximum permitted number of particles equal or greater than 0.5 µm			ISO classification (At rest/in operation)																																								
	At rest (per m ³)	In operation (per m ³)																																											
A	3 520	3 520	5/5																																										
B	3 520	352 000	5/7																																										
C	352 000	3 520 000	7/8																																										
D	3 520 000	Not defined	8																																										
Grade	0.5 µm以上の微粒子の最大許容数		ISOによるクラス分類 (非作業時/作業時)																																										
	非作業時 (per m ³)	作業時 (per m ³)																																											
A	3 520	3 520	5/5																																										
B	3 520	352 000	5/7																																										
C	352 000	3 520 000	7/8																																										
D	3 520 000	Not defined	8																																										
<p>4.40. As part of the qualification of clean rooms, the microbial load of the clean room in operation should be measured. The limits for microbial contamination for each grade are as follows (recommended</p>	<p>4.40. クリーンルームの適格性確認の一部としてクリーンルームの作業時の微生物量を測定すること。各グレードの微生物汚染の限度は以下の通りである(推奨値)</p>																																												

Grade	Air sample cfu/m ³	Settle plates (diameter 90mm) cfu/4 hours*	Contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate
A**	<1	<1	<1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

グレード	浮遊菌 cfu/m ³	落下菌 (diameter 90mm) cfu/4 hours*	付着菌 (diameter 55 mm) cfu/plate
A**	<1	<1	<1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

* Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours. Where settle plates are exposed for less than 4 hours the limits in the table should still be used. Settle plates should be exposed for the duration of critical operations and changed as required after 4 hours.

** It should be noted that for grade A the expected result should be 0 cfu recovered; any recovery of 1 cfu or greater should result in an investigation.

* 個々の落下菌測定用プレートは4時間以内の暴露で良い。落下菌測定用プレートを4時間以内の暴露とした場合でも表中の限度値を使うこと。落下菌測定用プレートは重要操作の間暴露し、必要な場合4時間後に交換すること。

** グレードAについては期待される検出結果は0cfuである; 1cfu以上検出された場合は如何なる場合も究明すること。

4.41. The presence of containers and/or materials liable to generate particles should be minimised in the clean areas.

4.41. 微粒子を発生しやすい容器及び/又は原材料を清浄区域に存在させることは最小限とすること。

4.42. Appropriate cleaning/sanitation of clean areas is essential, including the removal of residual cleaning agents/disinfectants. Fumigation may be useful to reduce microbiological contamination in inaccessible places. Where disinfectants are used, the efficacy thereof should be checked. It is also advisable that more than one type is used to avoid the development of resistant strains and to achieve a broader range of biodecontamination activity. Disinfectants, detergents and cleaning materials used in clean areas of grades A and B should be

4.42. 清浄区域の適切な清掃/消毒は残留洗浄剤/消毒剤の除去を含めて必須である。届かない箇所の微生物汚染を抑制するために燻蒸が有用であろう。消毒剤を使用する場合、その効果をチェックすること。耐性種の増殖を避け、より広範な微生物除染活性を達成するために1タイプより多い種類を使用した方が良い。グレードA及びBの清浄区域で使用する消毒剤、界面活性剤及び洗浄剤は無菌であること。

4.3.3. Environmental monitoring

4.43. Environmental monitoring programs are an important tool by which the effectiveness of contamination control measures can be assessed and specific threats to the purity of the products be identified. The environmental monitoring program should include the following parameters: non-viable/viable contamination, air pressure differentials, and where appropriate control is required for the process-temperature and relative humidity, and the results should be trended.

4.43. 環境モニタリングプログラムは汚染管理対策の効果が評価でき、製品の純度に対する特定の脅威を特定できる重要なツールである。環境モニタリングプログラムは以下のパラメータを含むこと: 微粒子/微生物汚染、差圧、そして工程について適切な管理が要求される場合-温度及び湿度、そして結果は傾向分析すること。

4.44. The monitoring locations should be determined having regard to the risks (e.g. at locations posing the highest risk of contamination) and the results obtained during the qualification of the premises.

4.44. モニタリング部位はリスク(例えば、汚染について最大のリスクをもたらす部位)と施設の適格性確認において得られた結果を考慮して決定すること。

4.45. The number of samples, volume, frequency of monitoring, alert and action limits should be appropriate taking into account the risks and the overall control strategy for the site. Sampling methods should not pose a risk of contamination to the manufacturing operations.

4.45. モニタリングのサンプル数、量、頻度、アラート及びアクション限度値はリスクと製造所の全般的管理戦略を考慮して適切であること。サンプリング法は製造作業に対して汚染のリスクをもたらさないものであること。

Non-viable particulate monitoring

微粒子モニタリング

4.46. Airborne particle monitoring systems should be established to obtain data for assessing potential contamination risks and to ensure an aseptic environment in the clean room. Environmental monitoring is also expected for isolators and biosafety cabinets.

4.46. 浮遊塵モニタリングシステムを汚染リスクの可能性の評価とクリーンルームにおける無菌環境を保証するために確立すること。アイソレータ及びバイオセーフティキャビネットについても環境モニタリングを行うことが望ましい。

4.47. The degree of environmental control of non-viable particulate and the selection of the monitoring system should be adapted to the specific risks of the product and of the manufacturing process (e.g. live organisms). The frequency, sampling volume or duration, alert limits and corrective actions should be established case by case having regard to the risks. It is not necessary for the sample volume to be the same as that used for qualification of the clean room.

4.47. 微粒子についての環境管理の程度とモニタリングシステムの選定は製品と製造工程(例えば生きている微生物)の特定のリスクに沿ったものであること。頻度、サンプリング量或いはモニタリングの時間、アラート値及び是正処置はケースバイケースでリスクを考慮して確立すること。サンプル量はクリーンルームの適格性確認で用いたものと同じである必要は無い。

4.48. Appropriate alert and actions limits should be defined. With a view to identify potential changes that may be detrimental to the process, the alert limits for grades B to D should be lower than those specified as action limits and should be based on the area performance.

4.48. 適切なアラート及びアクション限度値を規定すること。工程に有害な変異の可能性を特定するという観点からグレードBからDのアラート値は、アクション限度値として規定された値よりも低いものであること、そして当該区域の能力に基づくこと。

4.49. The monitoring system should ensure that when alert limits are exceeded, the event is rapidly identified (e.g. alarm settings). If action limits are exceeded, appropriate corrective actions should be taken. These should be documented.

4.49. モニタリングシステムは、アラート値を越えた際にその事象が迅速に特定される(例えばアラームをセットしておくこと)ことを保証するものであること。もし、アクション限度値を超過した場合は、適切な是正措置をとること。これらは文書化されていること。

4.50. The recommended action limits are as follows:

4.50. 推奨されるアクション値は以下の通りである:

Grade	Recommended maximum limits for particles $\geq 0.5 \mu\text{m}^3$		Recommended maximum limits for particles $\geq 5 \mu\text{m}^3$	
	in operation	at rest	in operation	at rest
A	3 520	3 520	20*	20*
B	352 000	3 520	2 900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2 900
D	Set a limit based on the risk assessment	3 520 000	Set a limit based on the risk assessment	29 000

Grade	$\geq 0.5 \mu\text{m}$ の微粒子の m^3 当たりの最大限度値		$\geq 5 \mu\text{m}$ の微粒子の m^3 当たりの最大限度値	
	作業時	非作業時	作業時	非作業時
A	3 520	3 520	20*	20*
B	352 000	3 520	2 900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2 900
D	リスク評価に基づいて限度値を設定する	3 520 000	リスク評価に基づいて限度値を設定する	29 000

<p>* Due to limitations of monitoring equipment a value of 20 has been retained. Frequent sustained recoveries below that value should also trigger an investigation.</p>	<p>* モニタリング装置の限界のため20の値が保持されている。継続して高頻度でこの値以下で検出される場合も究明を開始すること。</p>																																																		
<p>4.51. For grade A areas, particle monitoring should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment assembly, except where duly justified (e.g. contaminants in the process that would damage the particle counter or when this would present a hazard, e.g. live pathogenic organisms). In such cases, monitoring during equipment set-up operations should take place (i.e. prior to exposure of the product to the hazard). Monitoring should also be performed during</p>	<p>4.51. グレードA区域については、適切に妥当性を示した場合を除いて(例えば工程における汚染物質がパーティクルカウンターにダメージを与える、或いはそれが危険性を示すもの、例えば生きている病原性微生物の場合) 微粒子モニタリングは設備の組み立てを含めて重要な加工の全作業時間に亘って行うこと。例外の場合でも設備の組み立て作業の間のモニタリングを行うこと(即ち製品が危険性に暴露される前に)。モニタリングは培地充填作業の間も実施すること。</p>																																																		
<p>4.52 For grade B areas, there should be particle monitoring during critical operations, albeit the monitoring does not need to cover the entire duration of the critical processing. The grade B area should be monitored at an appropriate frequency and with suitable sample size to permit that changes in levels of contamination are identified.</p>	<p>4.52 グレードB区域についてはモニタリングを重要加工作業の全作業時間をカバーする必要はないが、重要作業中に微粒子モニタリングを行うこと。グレードB区域は汚染のレベルの変化を検出できるような適切な頻度と適切なサンプル量でモニタリングを行うこと。</p>																																																		
<p>4.53 The monitoring strategy regarding grades C and D should be set having regard to the risks and in particular the nature of the operations conducted.</p>	<p>4.53 グレードC及びD区域のモニタリング戦略はリスクと共に特に実施する作業の特性を考慮して設定すること。</p>																																																		
<p>4.54. When there is no critical operations on-going (i.e. at rest), sampling at appropriate intervals should be conducted. While at rest, the HVAC system should not be interrupted, as this may trigger the need for re-qualification. In the event of an interruption, a risk assessment should be conducted to determine any actions that may be required taking account of the activities performed in the affected areas (e.g. additional monitoring).</p>	<p>4.54. 重要作業が行われていない時(即ち非作業時)は、適切な間隔のサンプリングを行うこと。非作業時の間、HVACシステムを停止すると再適格性確認の必要性が生じるため、停止しないこと。停止する場合、影響を受ける区域で行われる作業を考慮して必要とされる対応(例えば追加のモニタリング)を決定するためにリスク評価を実施すること。</p>																																																		
<p>4.55 While not required for qualification purposes, the monitoring of the $\geq 5.0 \mu\text{m}$ particle concentration in grade A and B areas is required for routine monitoring purposes as it is an important diagnostic tool for early detection of failures. While the occasional indication of $\geq 5.0 \mu\text{m}$ particle counts may be false counts, consecutive or regular counting of low levels is an indicator of a possible contamination and it should be investigated. Such events may, for example, be indicative of early failure of the HVAC (heating, ventilation and air-conditioning system), filling equipment failure or may also be diagnostic of poor practices during machine set-up and routine operation.</p>	<p>4.55 適格性確認の目的では必要とされないが、グレードA及びB区域での$\geq 5.0 \mu\text{m}$の微粒子濃度のモニタリングは異常の早期の検出の重要な手段であるためルーチンのモニタリングの目的で必要である。時折$\geq 5.0 \mu\text{m}$の微粒子がカウントされることは擬陽性のカウントの可能性があり、継続或いは定常的な低レベルのカウントは汚染の可能性を示すものであり、究明を行うこと。そのような事象は例えばHVACシステムの異常、充填設備の故障の早期の状態であることを示す場合、或いは機器の組み立て及びルーチン作業を未熟に実施していることを示している場合がある。</p>																																																		
<p>Viable particle monitoring</p>	<p>微生物モニタリング</p>																																																		
<p>4.56. Checks to detect the presence of specific microorganisms in the clean room (e.g. yeast, moulds, etc.) should be performed as appropriate. Viable particle monitoring is also expected for isolators and biosafety cabinets.</p>	<p>4.56. クリーンルーム内での特定微生物(例えば酵母、カビ、等)の存在を検出するためのチェックを適宜実施すること。微生物モニタリングはアイソレータ及びバイオセーフティキャビネットについても実施することが求められる。</p>																																																		
<p>4.57 Where aseptic operations are performed, monitoring should be frequent using methods such as settle plates, volumetric air and surface sampling (e.g. swabs and contact plates). Rapid microbial monitoring methods should be considered and may be adopted after validation of the premises.</p>	<p>4.57 無菌操作が行われている場合、モニタリングは落下菌測定用プレート、エアサンプラー及び付着菌サンプリング(例えば、スワブ及びコンタクトプレート)等の方法を用いて頻繁に行うこと。迅速微生物モニタリング法を考慮し、建物のバリデーション後に適用しても良い。</p>																																																		
<p>4.58. Continuous monitoring is required during critical operations where the product is exposed to the environment. Surfaces and personnel should be monitored after critical operations. Additional microbiological monitoring may also be required outside production operations</p>	<p>4.58. 製品が環境に暴露される場合、重要な操作の間は連続モニタリングが必要である。重要な操作の後は設備及び作業員の付着菌をモニターすること。その他、リスクに応じて製造作業以外についても微生物モニタリングが必要な場合がある。</p>																																																		
<p>4.59. The following recommended maximum limits for microbiological monitoring of clean areas apply:</p>	<p>4.59. 清浄区域の微生物モニタリングについての以下の推奨最大限度値が適用される:</p>																																																		
<table border="1" data-bbox="181 1375 735 1599"> <thead> <tr> <th>Grade</th> <th>Air sample cfu/m³</th> <th>Settle plates (diameter 90mm) cfu/4 hours*</th> <th>Contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate</th> <th>glove print 5fingers cfu/glove</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A**</td> <td>< 1</td> <td>< 1</td> <td>< 1</td> <td>< 1</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>100</td> <td>50</td> <td>25</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>200</td> <td>100</td> <td>50</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Grade	Air sample cfu/m ³	Settle plates (diameter 90mm) cfu/4 hours*	Contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate	glove print 5fingers cfu/glove	A**	< 1	< 1	< 1	< 1	B	10	5	5	5	C	100	50	25	-	D	200	100	50	-	<table border="1" data-bbox="826 1375 1412 1599"> <thead> <tr> <th>Grade</th> <th>浮遊菌 cfu/m³</th> <th>落下菌 (プレート径 90mm) cfu/4 hours*</th> <th>コンタクトブ レート (プレート径 55 mm) cfu/plate</th> <th>作業者の手 5指 cfu/glove</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A**</td> <td>< 1</td> <td>< 1</td> <td>< 1</td> <td>< 1</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>100</td> <td>50</td> <td>25</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>200</td> <td>100</td> <td>50</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Grade	浮遊菌 cfu/m ³	落下菌 (プレート径 90mm) cfu/4 hours*	コンタクトブ レート (プレート径 55 mm) cfu/plate	作業者の手 5指 cfu/glove	A**	< 1	< 1	< 1	< 1	B	10	5	5	5	C	100	50	25	-	D	200	100	50	-
Grade	Air sample cfu/m ³	Settle plates (diameter 90mm) cfu/4 hours*	Contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate	glove print 5fingers cfu/glove																																															
A**	< 1	< 1	< 1	< 1																																															
B	10	5	5	5																																															
C	100	50	25	-																																															
D	200	100	50	-																																															
Grade	浮遊菌 cfu/m ³	落下菌 (プレート径 90mm) cfu/4 hours*	コンタクトブ レート (プレート径 55 mm) cfu/plate	作業者の手 5指 cfu/glove																																															
A**	< 1	< 1	< 1	< 1																																															
B	10	5	5	5																																															
C	100	50	25	-																																															
D	200	100	50	-																																															
<p>* Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours. Where settle plates are exposed for less than 4 hours the limits in the table should still be used. Settle plates should be exposed for the duration of critical operations and changed as required after 4 hours.</p>	<p>* 個々の落下菌測定用プレートは4時間未満の暴露でも良い。落下菌測定用プレートを4時間未満暴露する場合でも表中の限度値を用いること。落下菌測定用プレートは重要作業の間暴露し、必要に応じて4時間以降交換すること。</p>																																																		
<p>** It should be noted that for grade A the expected result should be 0 cfu recovered; any recovery of 1 cfu or greater should result in an investigation.</p>	<p>** グレードA区域については、期待される結果は検出が0 cfuである、1 cfu以上検出された場合は究明を行うこと。</p>																																																		
<p>4.60. Appropriate alert and actions limits should be defined. With a view to identify potential changes that may be detrimental to the process, the alert limits for grades B to D should be lower than those specified as action limits and should be based on the area performance. If action limits are exceeded, appropriate corrective actions should be taken. These should be documented.</p>	<p>4.60. 適切なアラート及びアクション値を規定すること。工程に有害な変化を検出する観点から、グレードBからDのアラート値は、アクション値として設定された値よりも低い値であること、そしてその区域の能力に基づくこと。アクション値を越えた場合、適切なのは正処置を行うこと。これらを記録すること。</p>																																																		
<p>4.61. If microorganisms are detected in a grade A area, they should be identified to species level and the impact thereof on product quality and on the suitability of the premises for the intended operations should be assessed.</p>	<p>4.61. グレードA区域で微生物が検出された場合それらは種レベルまで同定し、製品品質への影響と、意図する作業に対する施設の適切性について評価すること。</p>																																																		
<p>Air pressure</p>	<p>(室内) 気圧</p>																																																		

4.62. An essential part of contamination prevention is the adequate separation of areas of operation. To maintain air quality, it is important to achieve a proper airflow from areas of higher cleanliness to adjacent less clean areas. It is fundamental for rooms of higher air cleanliness to have a substantial positive pressure differential relative to adjacent rooms of lower air cleanliness. These pressure cascades should be clearly defined and continuously monitored with appropriate methods (e.g. alarm settings). Adjacent rooms of different grades should have a pressure differential of 10–15 Pa (guidance values).	4.62. 汚染防止の為に不可欠な部分は作業区域の適切な分離である。空気の質を維持するためには、清浄度の高い区域から隣接する清浄度のより低い区域への適切な気流を達成することが重要である。空気の清浄度のより高い部屋が、隣接する清浄度のより低い部屋に対して実質的な陽圧の差圧であることが基本である。このような段階的な差圧を明確に規定し、適切な方法で連続的にモニターすること(例えばアラームを設定して)。異なったグレードの隣接する部屋間は差圧を10-15Pa(ガイダンス値である)とすること。
4.63. However, negative pressure in specific areas may be required in containment reasons (e.g. when replication competent vectors or pathogenic bacteria are used). In such cases, the negative pressure areas should be surrounded by a positive pressure clean area of appropriate grade.	しかし、特定の区域では封じ込めの理由で陰圧が必要な場合がある(例えば複製能力のあるベクター或いは病原性バクテリアを用いている場合)。そのような場合、陰圧区域は適切なグレードの陽圧区域により囲まれていること。
4.3.4. Drains	4.3.4. 排水設備
4.64. Drains should be of adequate size, and have trapped gullies. Drainage systems must be designed so that effluents can be effectively neutralised or decontaminated to minimise the risk of cross-contamination. Open channels should be avoided where possible, but if necessary, they should be shallow to facilitate cleaning and disinfection. Manufacturers are reminded that, for risks relating to biohazard waste, local regulations should be followed.	4.64. 排水設備は適切なサイズで、トラップを設置したものであること。排水システムは、クロスコンタミのリスクを最小限とするため排水が効果的に中和或いは汚染除去し得るよう設計されなければならない。開放溝は可能な場合は避けること、しかし必要な場合それらは清掃と消毒を行いやすくするため浅いものであること。製造業者はバイオハザードの有る廃水に関連するリスクに関して地元の規制に従う事を忘れないこと。
4.65. Clean areas of grade A and B should not have sinks or drains installed.	4.65. グレードA及びBの清浄区域は、流し或いは排水口を設置しないこと。
4.4. Storage areas	4.4. 保管区域
4.66. Storage areas should be of sufficient capacity to allow orderly storage of the various categories of materials and products: starting and raw materials, packaging materials, intermediate, bulk and finished products, products in quarantine, released, rejected, returned or	4.66. 保管区域は種々の領域の原材料及び製品: 出発物質及び原料、包装資材、中間製品、バルク及び最終製品、判定待ち中の製品、出荷の判定がされた製品、不合格品、返品或いは回収品、の整然とした保管を可能とするために十分な収容容量があること。
4.67. Storage areas should be clean and dry and maintained within acceptable temperature limits. Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity) these should be specified and monitored.	4.67. 保管区域は清潔で乾燥しており、許容できる温度範囲内に維持すること。特別の保管条件が必要な場合(例えば温度、湿度)これらを規定しモニターすること。
4.68. Where quarantine status is ensured by storage in separate areas, these areas should be clearly marked and their access restricted to authorised personnel. Any system replacing the physical quarantine should give equivalent security.	4.68. 判定待ちの状態が区分された区域に保管することにより保証される場合、これらの区域は明確にマークし、そこへのアクセスは許可された者に制限すること。物理的な判定待ちの状態管理を代替する如何なるシステムも同等の安全性を提供するものであること。
Separated areas should be provided for the storage of recalled and returned materials/products, unless control of these materials/products is ensured through electronic means. Rejected materials/products should be stored in restricted areas (e.g. locked).	4.69. 回収及び返品された原材料/製品の管理が電子的手段を通じて保証されるのではない限り、これらの保管の為に区分された区域が提供されること。不合格原材料/製品は規制された区域(例えば施錠)に保管すること。
4.70. Highly reactive materials/products should be stored in safe and secure areas.	4.70. 反応性が高い原料/製品は安全で保安された区域に保管すること。
4.5. Quality control areas	4.5. 品質管理区域
4.71. Quality control laboratories should be designed to suit the operations to be carried out in them. Sufficient space should be given to avoid mix-ups and cross-contamination during testing. There should be adequate suitable storage space for samples and records.	4.71. 品質管理試験室は其中で実施される作業に適するよう設計されたものであること。試験の過程での混同及びクロスコンタミを避けるために十分なスペースを与えること。サンプル及び記録の保管の為に適切なスペースがあること。
4.72. Quality control laboratories should normally be separated from production areas. However, in-process controls may be carried out within the production area provided that they do not carry any risk for the products. Further details are available in Section 12.1.	4.72. 品質管理試験室は通常製造区域から分離されていること。しかし、工程内管理は製品に如何なるリスクももたらさない限り製造区域内で実施しても良い。更なる詳細は12.1.章にて見ることが可能である。
4.6. Ancillary areas	4.6. 補助区域
4.73. Rest and refreshment rooms should be separate from production, storage and quality control areas. Toilets and washrooms should not directly communicate with production, storage and quality control	4.73. 休憩室は製造、保管及び品質管理区域から区分されていること。トイレ及び手洗い室は製造、保管及び品質管理区域に直接出入りできないものであること。
4.74. Premises where laboratory animals are kept should be isolated from production, storage and quality control areas with separate entrance and air handling facilities. Appropriate restrictions of movement of personnel and materials should be put in place.	4.74. 試験動物が飼育されている施設は製造、保管及び品質管理区域から分離され、別の入り口と空調施設を持つこと。適切な従業員と物品の移動制限がされていること。
5. Equipment	5. 設備
5.1. General principles	5.1. 一般原則
5.10. Equipment used in production or control operations should be suitable for its intended purpose and it should not present any hazard to the product. Parts of production equipment that come into contact with the product should not have unwanted reactive, additive, adsorptive or absorptive properties that may affect the quality of the product. In addition, parts of the equipment that come into contact with cells/tissues should be sterile.	5.10. 製造或いは管理作業に使用される設備はその意図する用途に適したもので、製品に如何なる危害ももたらさないものであること。製品に接触する製造設備の部品は、製品品質に影響するような望ましくない反応性、付加性、吸収性或いは吸着性を持たないものであること。更に、細胞/組織に接触する設備の部品は無菌であること。
5.11. Major equipment (e.g. reactors, storage containers) and permanently installed processing lines should be appropriately identified to prevent mix-ups.	5.11. 主要な設備(例えば、反応器、保管容器)及び恒久的に設置された加工ラインは混同を防止するために適切に識別されていること。
5.12. The integrity of the equipment's components should be verified as appropriate having regard to the specific risk of the product and the intended manufacturing process (e.g. ensuring structural integrity during freeze and thawing).	5.12. 製品と意図する製造工程の特定のリスクを考慮して設備の構成部品の完全性を適宜検証すること(例えば、凍結及び解凍の間の構造上の完全性を保証すること)。

5.13. The location and installation of the equipment should be adequate to minimise risks of errors or contamination. Connections that are to be made in aseptic conditions should be performed in a critical clean area of grade A with a background clean area of grade B, unless there is subsequent sterilisation by steam-in-place or the connection is made by means of a validated sterile system (e.g. sterile tube welders, aseptic connection with a sterile septum).	5.13. 設備の配置と設置はエラー或いは汚染のリスクを最小限とするために適切であること。その後SIPによる滅菌を行わない限り、或いは接続をバリデートされた無菌システムにより行うのでない限り(例えばチューブの無菌溶接機、滅菌したセプタム)無菌条件で行うべき接続はグレードBのバックグラウンド清浄区域を持つグレードAの重要清浄区域で実施すること。
5.14. Balances and measurement equipment should be of appropriate range and precision to ensure the accuracy of weighing operations.	5.14. 秤及び計測設備は計測操作の精度を保証するため適切な計測範囲と精度のものであること。
5.15. Qualification of relevant equipment should be done in accordance with the principles in Section 10.1.	5.15. 関連する設備の適格性確認を10.1章の原則に従って実施すること。
5.16. Defective equipment should, if possible, be removed from production and quality control areas, or at least be clearly labelled as	5.16. 欠陥のある設備は可能であれば製造及び品質管理区域から撤去するか、最低限、欠陥がある旨明確に表示すること。
5.2. Maintenance, cleaning, repair	5.2. メンテナンス、清掃、修理
5.17. Equipment should be adequately maintained:	5.17. 設備は適切に維持管理すること:
(i) Equipment should be calibrated, inspected or checked (as appropriate) at defined intervals to ensure adequate performance. In the case of computerised systems, the checks should include an evaluation of the ability of the system to ensure data integrity. Appropriate records of those checks should be maintained.	(i) 設備は適切な能力を保証するため、決められた間隔で適宜キャリブレーションし、検査或いはチェックを行うこと。コンピュータ化システムの場合、チェックはデータの完全性を保証するためのシステムの能力の評価を含むこと。これらのチェックの適切な記録を保存すること。
(ii) Air vent filters should be adequately qualified and maintained and should be changed at appropriate intervals (to be set according to the criticality of the filter). Qualification can be done by the manufacturer, or by the supplier/manufacturer of the filter. When replaced, the filter should be subject to an integrity test.	(ii) エアイベントフィルターは適切に適格性確認し、メンテナンスすること、そして(フィルターの重要度に応じて設定した)適切な間隔で交換すること。適格性確認はフィルターの製造業者或いは供給業者/製造業者によるものでも良い。交換した際には、フィルターは完全性試験の対象とすること。
5.18. Adequate cleaning and storage of the equipment is essential in order to avoid the risk of contamination for the products. Whenever possible, single-use cleaning materials should be used. The cleaning/decontamination procedures applied to multi-use equipment coming into contact with the product should be validated as explained in Section 10.2.	5.18. 設備の適切な清掃と保管は、製品の汚染のリスクを避けるため必須である。可能な限り、シングルユースの清掃用品を使用すること。製品と接触する兼用設備に適用される清掃/除染工程は10.2章に述べられているようにバリデートされること。
5.19. Repair and maintenance operations should not present any hazard to the quality of the products. As far as possible, maintenance and repair operations should be done outside the clean area. When repair or cleaning operations occur in a clean area, production should not be restarted until it has been verified that the area has been adequately cleaned and that the required environmental status has been re-	5.19. 修理及びメンテナンス作業は製品品質に如何なる危害ももたらさないものであること。可能な限り、メンテナンス及び修理作業は清浄区域外で行うこと。修理及び清掃作業が清浄区域内で行われた場合、製造はその区域が適切に清掃され、必要とされる環境状態が再確立されたことが検証されるまで再開しないこと。
5.20. Where required to minimise the risk of cross-contamination, restrictions on the movement of equipment should be applied. In general, equipment should not be moved from high risk areas to other areas, or between high risk areas (e.g. equipment used for the handling of cells from infected donors or the handling of oncolytic viruses). When this happens, appropriate measures need to be applied to avoid the risk of crosscontamination. The qualification status of the equipment moved should also be reconsidered.	5.20. クロスコンタミのリスクを最小限とするために必要な場合設備の移動制限を適用すること。一般に設備はハイリスク区域から他の区域に、或いはハイリスク区域間で移動すべきでない(例えば、感染症のドナーからの細胞の取り扱いに使用される設備或いは腫瘍溶解性ウイルスを取り扱う設備)。これを行う場合、クロスコンタミのリスクを避けるために適切な対策を適用する必要がある。移動した設備の適格性確認の状態を再度考慮すること。
6. Documentation	6. 文書化
6.1. General principles	6.1. 一般原則
6.10. Good documentation is an essential part of the quality system and is a key element of GMP. The main objective of the system of documentation utilized must be to establish, control, monitor and record all activities which directly or indirectly may affect the quality of the medicinal products. Records required to ensure traceability should	6.10. 適切な文書化は品質保証システムに不可欠な部分であり、GMPの重要な要素である。適用する文書化のシステムの主要な目的は、医薬製品の品質に直接或いは間接に影響する全ての活動を確立し、管理し、モニターして記録することである。トレーサビリティを確実にするために必要な記録もまた残さなければならない。
6.11. There are two primary types of documentation relevant for the quality assurance system: specifications/instructions (including -as appropriate- technical requirements, standard operating procedures ("SOPs"), and contracts) and records/reports.	6.11. 品質保証システムに関連した文書化には基本的に2つのタイプの文書化がある: 規格/指図(必要に応じて-技術的要求事項、手順書(SOP)、及び契約書を含む)及び記録/報告である。
6.12. Documentation may exist in a variety of forms, including paper-based, electronic, photographic media or video recording.	6.12. 文書化は、紙ベース、電子的、写真媒体或いはビデオ録画を含めて種々の形態がある。
6.13. Irrespective of the form in which data is kept, suitable controls should be implemented to ensure data integrity, including:	6.13. データを保管する形態に拘わらず、以下を含めてデータの完全性を保証するため適切な管理を実施すること:
(i) Implementation of measures to protect data against accidental loss or damage, e.g. by methods such as duplication or back-up and transfer to another storage system.	(i) データを偶発的なロス或いはダメージから保護するための対策の実施、例えば、ダビング或いはバックアップ、及び別の保管システムへの移管等の方法による。
(ii) Implementation of measures to protect the data against tampering or unauthorised manipulation. Physical and/or logical controls should be in place to limit access to computerised system to authorised persons. Suitable methods of preventing unauthorised entry to the system may include e.g. the use of keys, pass cards, personal codes with passwords, biometrics, or restricted access to computer equipment and data storage areas. The extent of security controls depends on the criticality of the computerised system	(ii) データを勝手な書き換え或いは権限なしの操作から保護するための対策の実施。コンピュータ化システムへのアクセスを、権限を有する者に限定するための物理的及び/又は論理的アクセス制限があること。システムへの権限なしのエントリーを防止するための適切な方法は、例えば鍵、パスカード、パスワードによる個人コード、生体認証、或いはコンピュータ設備及びデータ保管区域への立ち入り制限等を用いることを含む。セキュリティ管理の程度はコンピュータ化システムの重要度に依存する。
(iii) Implementation of measures to ensure the accuracy, completeness, availability and legibility of documents throughout the retention period. The content of documents should be unambiguous.	(iii) 文書の正確さ、完全性、利用可能性、及び判読性について、保管期間を通して保証する対策を実施。
6.14. The content of documents should be unambiguous.	6.14. 文書の内容が曖昧でないこと。
6.15. Where different manufacturing steps are carried out at different locations under the responsibility of different QPs, it is acceptable to maintain separate files limited to information of relevance to the activities at the respective locations.	6.15. 異なった製造工程が別の場所で別のQP(権限を有する者)の責任の下で実施される場合、当該場所で行われる作業に関連する情報に限定した別ファイルを維持することは許容される。
6.2. Specifications and Instructions	6.2. 規格及び指図

6.16. The specifications for the materials and the finished product and the manufacturing instructions are intended to ensure compliance with the terms of the marketing authorisation/clinical trial authorisation, product consistency (appropriate to the relevant stage of development), and the required level of quality. Therefore, it is important that specifications and instructions are documented appropriately and that they are clear and detailed enough.	6.16. 原材料及び最終製品の規格及び製造指図は販売承認/治験承認の要件、製品の一貫性(開発の段階に対して適切な)、及び品質の要求される水準、に適合することを保証することを意図している。従って、規格及び指図は適切に文書化され、明確で十分に詳細であることが重要である。
6.17. Documents containing specifications and instructions (including changes thereto) should be approved, signed and dated by authorised persons and the date of entry into operation should be defined. Steps should be taken to ensure that only the current version of a document is used.	6.17. 規格及び指図を含む文書は(それらに対する変更を含めて)権限のある者により承認され、署名され、日付を入れること、そしてその発効日を規定すること。その文書の最新版のみが使用されることを保証するための手段を講じること。
6.18. Specifications and instructions should be periodically re-assessed during development and post-authorisation and be updated as necessary. Each new version should take into account the latest data, current technology used, as well as the terms of the marketing authorisation/clinical trial authorisation. It should also allow traceability to the previous document.	6.18. 規格と指図は開発中及び承認後に定期的に再評価し、必要に応じてアップデートすること。各々の新版は販売承認/治験承認の要件と共に最新のデータ、用いられている最新技術を考慮すること。また、旧版の文書に対するトレーサビリティを与えるものであること。
6.19. Rationales for changes should be recorded and the consequences of a change on product quality, safety or efficacy and, where applicable, on any on-going non-clinical study or clinical trials should be investigated and documented. It is noted that changes to the manufacturing requirements approved as part of the marketing authorisation must be submitted to the competent authorities (variation procedure) ¹ , and that substantial modifications in the manufacturing process of an investigational ATMP also require approval by the	6.19. 変更についての理論的根拠を記録し、変更が製品品質、安全性或いは有効性、又、該当する場合進行中の非臨床試験及び臨床試験に対してどのような結果となったかを調査し、文書化すること。販売承認の一部として承認された製造要件に対する変更は管轄当局に提出しなければならず(変更手続き)、治験用ATMPの製造工程に対する実質的変更も又管轄当局の承認を要することを留意すること。
6.20. As a minimum, the following should be documented:	6.20. 最低限以下を文書化すること:
(i) Specifications for raw materials, including:	(i) 以下を含む原料の規格:
—Description of the raw materials, including reference to designated name and any other information required to avoid risks of error (e.g. use of internal codes). In addition, for raw materials of biological origin, the identification of the species and anatomical environment from which materials originate should also be described.	—所定の名称と間違い防止に必要なその他の情報(例えば、社内コード)への参照を含む原料の記述。加えて、生物起源の原料に関しては、その原料の起源の種と解剖学的環境も記載すること。
—For critical raw materials (e.g. sera, growth factors, enzymes (e.g. trypsin), cytokines), quality requirements to ensure suitability for intended use, as well as acceptance criteria (see Section 7.2). Quality requirements agreed with suppliers should be kept (expectations in the case of investigational ATMPs are explained in Section 7.2).	—重要原料については(例えば、血清、成長因子、酵素(例えばトリプシン)、サイトカイン) 合格基準(7.2章参照)と共に、意図する用途に対する適合性を保証するための品質要求事項。供給業者と合意した品質要求事項を守ること(治験用ATMPの場合に期待される事項は7.2章に記述されている)。
—Instructions for sampling and testing, as appropriate (see Section 7.2, 12.2 and 12.3).	—該当する場合、サンプリング及び試験の指図(7.2、12.2及び12.3章を参照)
—Storage conditions and maximum period of storage.	—保管条件及び最大保管期間。
—Transport conditions and precautions.	—運搬条件及び運搬上の注意事項。
(ii) Specifications for starting materials, including:	(ii) 以下を含む出発物質の規格
—Description of the starting materials, including any relevant information required to avoid risks of error (e.g. use of internal codes). For starting materials of human origin, the identification of the supplier and the anatomical environment from which the cells/tissues/virus originate (or, as appropriate, the identification of the cell-line, master cell bank, seed lot) should also be described.	—エラーのリスクを避けるために必要な何らかの関連する情報(例えば社内コードの使用)を含む出発物質の記述。ヒト起源の出発物質については、供給業者及び細胞/組織/ウイルスが解剖学的環境のどこ由来か(或いは該当する場合セルライン、マスターセルバンク、シードロット)の特定も記載すること。
— Quality requirements to ensure suitability for intended use, as well as acceptance criteria (see Section 7.3). Contracts and quality requirements agreed with the suppliers should be kept.	—受け入れ基準(7.3章参照)と共に意図する用途への適合性を保証するための品質要求事項。
— Instructions for sampling and testing (see Sections 7.3, 12.2 and 12.3).	—サンプリング及び試験の指図(7.3、12.2、12.3章参照)。
—Storage conditions and maximum period of storage.	—保管条件及び最大保管期間。
—Transport conditions and precautions.	—運搬条件及び運搬上の注意事項。
(iii) Specifications for intermediate and bulk products should be available where applicable, including release criteria and maximum	(iii) 該当する場合、中間製品およびバルク製品について使用可否判定基準と最大保管期間を含めた規格。
(iv) Specifications for primary packaging materials, including release	(iv) 一次包装資材についての使用可否判定基準を含めた規格。
(v) Where applicable, specifications for other materials that are used in the manufacturing process and that can have a critical impact on quality (e.g. medical devices used in a combined ATMP, materials and consumables that have an inherent biological activity through which they can impact cells, such as mAb coated dishes or beads).	(v) 該当する場合、製造工程で用いられ、品質に重大な影響を持つと考えられるその他の原材料(例えば、併用ATMP中で用いられる医療機器、モノクローナル抗体でコーティングした皿或いはビーズのように細胞に影響し得る生物活性を内在する原材料及び消耗品)の規格。
(vi) Batch definition. Products generated from different starting materials should be considered a distinct batch.	(vi) バッチの定義。異なった出発物質から製造された製品は別個のバッチとみなすこと。
(vii) Manufacturing instructions (including description of principal equipment to be used) and in-process controls.	(vii) 製造指図(使用する主要な設備の記述を含む)及び工程内管理。
(viii) Specifications for finished products, in particular:	(viii) 以下を含む最終製品の規格
—Name/identification of the product.	—製品の名称/ID
—Description of the pharmaceutical form.	—剤形の記述
—Instructions for sampling and testing (see Sections 12.2 and 12.3).	—サンプリング及び試験の指図(12.2及び12.3章参照)
—Qualitative and quantitative requirements with acceptance limits.	—許容限界を伴った定性的及び定量的要求事項。
—Storage and transport conditions and precautions. Where applicable, particular attention should be paid to the requirements at cryopreservation stage (e.g. rate of temperature change during freezing or thawing) to ensure the quality of the product.	—保管及び運搬条件及び注意事項。該当する場合、製品品質を保証する為、凍結保存の段階において要求事項(例えば、凍結中或いは解凍中の温度変化率)に特に注意を払うこと。
—The shelf-life.	—有効期間
(ix) Where applicable, the control strategy to address cases when test results for starting materials, intermediates and/or finished product are not available prior to product release (see Section 11.3.2).	(ix) 該当する場合、製品の出荷可否判定の前に出発物質、中間製品、或いは最終製品の試験結果が得られない場合に焦点を当てた管理戦略。(11.3.2章参照)

(x) Packaging instructions for each product. Particular attention should be paid to ensuring the traceability of the product. It is noted that, for authorised ATMPs, the donation identification code received from the tissue establishment/blood establishment should be included in the outer packaging or, where there is no outer packaging, on the immediate packaging. Other labelling requirements are laid down in Articles 11 and 12 of Regulation (EC) No 1394/2007.	(x) 各製品についての包装指図。製品のトレーサビリティを保証する為に特に注意を払うこと。承認されたATMPについて、組織施設/血液施設から受領した提供識別コードを外側包装または外側包装が無い場合直接包装に含めること。その他の表示要求項目はRegulation (EC)No 1394/2007の第11条及び12条に規定されている。(その他現地の法規制の表示要求項目に従う事)
Investigational ATMPs: the Product Specification File	治験用ATMP:製品規格ファイル
6.21. In the case of investigational ATMPs, the level of detail of the specifications and instructions should be adapted to the type of product and to the stage of development. Given the evolution/refinement of the manufacturing process and quality controls that is typical of investigational products, it is important that the level of documentation is sufficient to enable the identification of the specific characteristics of each batch. It is also noted that a deficient characterisation of the product may hinder the acceptability of the results of the clinical trial for the purposes of obtaining a marketing	6.21. 治験用ATMPの場合、規格及び指図の詳細さの水準は製品のタイプと開発の段階に適合させること。治験用製品において典型的である製造工程の進展/改良を考慮に入れて、文書化の水準は各バッチの特性を特定することを可能とするために十分であることが重要である。製品の特性の記述に欠陥があるならば販売承認を得る目的の臨床試験の結果の受け入れを阻害することに留意すること。
6.22. In addition to the specifications and instructions, where products are blinded, the Product Specification File should contain appropriate documentation of the system used to ensure the blinding. Such system should ensure that the blinding is achieved and maintained, while allowing for identification of the product when necessary. The effectiveness of the blinding procedures should be verified.	6.22. 製品が盲検試験用の場合、規格及び指図に加え、製品規格ファイルは盲検を保証する為に用いられたシステムの適切な文書化を含むこと。そのようなシステムは、必要な場合に製品の被検薬が対照薬かの確認を可能とするが、盲検を達成し維持することを保証すること。盲検の手順の有効性を検証すること。
6.23. A copy of the manufacturing order and a copy of the approved label should also be kept as part of the Product Specification File. As the Product Specification File is typically subject to changes, particular attention should be paid in the manufacturing order to the identification of the version that the manufacturer should adhere to.	6.23. 製造指示及び承認されたラベルのコピーも又製品規格ファイルの一部として保管すること。製品規格ファイルは、典型的には変更されるものであるため、製造指示において製造業者が従うべき版の特定に特段の注意を払うこと。
6.24. The information contained in the Product Specification File should form the basis for assessment of the suitability for certification and release of a particular batch by the QP and should therefore be accessible to him/her.	6.24. 製品規格ファイルに含まれる情報は特定のバッチのQPによる証明と出荷可否判定のための適合性評価の根拠となるべきものであり、そのために彼/彼女にとってアクセス可能であるべきものである。
6.3. Records/reports	6.3. 記録/報告
6.25. Records provide evidence that the relevant specifications/instructions have been complied with. Records should be made or completed at the time each action is taken. Any change to a record should be approved, signed and dated by authorised persons.	6.25. 記録は該当する規格/指図が遵守されたことを示すエビデンスを提供する。記録は各作業を行った時に作成または記入を済ませること。記録への変更も権限を持った者により承認・署名を受け日付を記載すること。
6.26. The level of documentation will vary depending on the product and stage of development. The records should enable the entire history of a batch to be traced. Additionally, the records/reports should form the basis for assessment of the suitability for certification and release of a particular batch. As a minimum, the following should be	6.26. 文書化の水準は製品及び開発の段階によって異なる。記録は一つのバッチについての全履歴をトレースできるものであること。更に、記録/報告は或るバッチの証明及び出荷判定についての適合性を評価するための基となるものである。最低限以下を文書化すること:
(i) Receipt records for each delivery of raw materials, starting material, bulk, intermediate as well as primary packaging materials. The receipt records should include:	(i) 直接包装材料と共に原料、出発物質、バルク製品、中間製品、の配送毎の受領記録。受領記録は以下を含むこと:
—name of the material on the delivery note and the containers as well as any “inhouse name” and or internal code if appropriate;	—何らかの社内名称及び社内コードと共にその物質の配送票及び包装容器に記載されている物質名;
—supplier’s name and manufacturer’s name;	—供給業者名及び製造業者名
—supplier’s batch or reference number;	—供給業者のバッチまたは参照番号
—total quantity received;	—受領した総量
— date of receipt;	—受領日
—unique receipt number assigned after receipt; and any relevant comment.	—受領後に指定した固有の受領番号; 及び何らかの関連するコメント。
(ii) A batch processing record should be kept for each batch processed; it should contain the following information:	(ii) バッチ加工記録は加工された各バッチについて保持すること; それ以下の情報を含むこと:
—name of the product and batch number;	—製品名及びバッチナンバー
—dates and times of commencement, of critical intermediate stages, and of completion of production;	—製造開始、重要な中間段階、及び完了の日付及び時間;
—quantities and batch number of each starting material;	—各出発原料の量及びバッチナンバー;
—quantities and batch number of critical raw materials;	—重要な原料の量及びバッチナンバー;
—where applicable, quantities and batch number of other materials that are used in the manufacturing process and that can have a critical impact on quality, (e.g. medical devices used in a combined ATMP, materials and consumables that have an inherent biological activity through which they can impact cells, such as mAb coated dishes or	—該当する場合、製造工程で使用され、品質に重要な影響がある他の原材料の量とバッチナンバー(例えば併用ATMPで使用される医療機器、モノクローナル抗体でコーティングした皿またはビーズのような細胞に影響を与え得る内在する生物活性を持つ原料または消耗品);
—confirmation that line-clearance has been performed prior to starting manufacturing operations;	—製造作業開始に先立ってラインクリアランスを実施したことの確認;
—identification (e.g. by means of initials or another suitable system) of the operator who performed each significant step and, where appropriate, of the person that checked these operations;	—各重要段階を実施した作業員が誰であるかの確認(例えばイニシャルまたは他の適切なシステムによる)及び必要に応じてこれらの作業をチェックした者が誰であるかの確認
—a record of the in-process controls;	—工程管理の記録;
—identification of clean room and major equipment used;	—使用したクリーンルーム及び主要な設備がどれであるかの確認;
— the product yield obtained at relevant stages of manufacture; and	—製造の適切な段階での製品収量; 及び
—notes on special problems including details, with signed authorisation for any deviation from the manufacturing instructions.	—製造指図からの如何なる逸脱に関しても署名入りの承認と共に詳細を含めて特別な問題点についての注記。
(iii) Results of release testing.	(iii) 出荷試験の結果
(iv) Environmental monitoring records.	(iv) 環境モニタリング記録
(v) On-going stability program in accordance with Section 12.4 (for authorised ATMPs).	(v) (承認されたATMPに関して)12.4章に従った継続的安定性モニタリングプログラム。

(vi) Outcome of self-inspections should be recorded. Reports should contain all the observations made during the inspections and, where applicable, proposals for corrective measures. Statements on the actions subsequently taken should also be recorded.	(vi) 自己点検の結果を記録すること。報告書は点検中に行われた全ての指摘及び、該当する場合、全ての是正処置の提案を含むこと。その後取られた対策についての記述も又記録すること。
6.27. Any deviations should be recorded and investigated, and appropriate corrective measures should be taken.	6.27. 如何なる逸脱も記録し、究明されること、又適切な是正処置をとること。
6.4. Other documentation	6.4. 他の文書化
6.28. There should be appropriate documentation of policies and procedures to be applied by the manufacturer with a view to safeguard the quality of the product, including:	6.28. 製品品質を守る観点から製造業者により適用されるべき方針及び手順について以下を含む適切な文書化を行うこと:
(i) Qualification of premises and equipment.	(i) 構造設備の適格性確認・
(ii) Validation of manufacturing process (the expectations for investigational ATMPs are described in Section 10.3).	(ii) 製造工程バリデーション(治験用ATMPに関して期待される事項は10.3章に記載されている)。
(iii) Validation of relevant analytical methods.	(iii) 関連する分析法のバリデーション
(iv) Maintenance and calibration of equipment.	(iv) 設備の維持管理及びキャリブレーション。
(v) Cleaning procedures.	(v) 洗浄手順。
(vi) Environmental monitoring.	(vi) 環境モニタリング。
(vii) Investigations into deviations and non-conformances.	(vii) 逸脱及び不適合への究明。
(viii) Procedures for handling of quality complaints and recall of	(viii) 品質に関する苦情及び製品回収の取り扱い手順。
6.29. Logbooks should be kept for equipment used for critical manufacturing and testing operations.	6.29. 重要な製造及び試験操作に使用する設備のログブックを保持すること。
6.30. The documentation of the above policies and procedures should be adjusted to the stage of development. The documentation for phase I and I/II clinical trials can be more limited but it is expected that it becomes more comprehensive in later phases of development.	6.30. 上記の方針及び手順の文書化は開発の段階により調整すること。第1相及びI/II相臨床試験に関する文書化はより限定されたものであり得るが、より後期の開発段階ではより包括的になることが期待される。
6.31. A site master file should be prepared for every site involved in manufacturing of authorised ATMPs. The site master file should provide a high level description of the premises, activities conducted at the site and of the quality system implemented.	6.31. 承認されたATMPの製造に関与する製造所毎にサイトマスターファイルを作成すること。サイトマスターファイルは施設、当該製造所で実施される業務及び実施している品質システムについての高いレベルの記述を提供するものであること。
6.5. Retention of documents	6.5. 文書の保管
6.32. Without prejudice to Section 6.6, batch documentation (i.e. documents in the batch processing record, results of release testing, as well as –where applicable– any data on product related deviations) should be kept for one year after expiry of the batch to which it relates or at least five years after certification of the batch by the QP, whichever is the longest. For investigational medicinal products, the batch documentation must be kept for at least five years after the completion or formal discontinuation of the last clinical trial in which	6.32. 6.6章の規定を損なう事なしに、バッチ文書(即ち、該当する場合製品に関連する逸脱についての何らかのデータと共に、バッチ加工記録、出荷試験の結果の文書)は当該バッチが関連するバッチの有効期限後1年、或いはQPIによるバッチの証明に少なくとも5年のいずれか長い方の期間保管すること。治験薬に関しては、バッチ文書は当該バッチが使用された最後の臨床試験の完了あるいは正式な中止から最低5年保管しなければならない。
6.33. It is acceptable that some of the data pertaining to the batch documentation is kept in a separate file, provided that they are readily available and are unequivocally linked to the relevant batch.	6.33. バッチ文書に付属するデータの或るものについては、それらが容易に入手可能で明確に関連するバッチに連結しているならば、別ファイルで保管することが許容される。
6.34. Critical documentation, including raw data (for example relating to validation or stability) that supports information in the marketing authorisation, should be retained whilst the authorization remains in force. However, it is acceptable to retire certain documentation (e.g. raw data supporting validation reports or stability reports) where the data has been superseded by a full set of new data. Justification for this should be documented and should take into account the requirements for retention of batch documentation.	6.34. 販売承認の中の情報を裏付ける生データを含む重要な文書化(例えばバリデーション或いは安定性に関連するデータ)は承認が有効な間保持すること。しかし、データが新たなフルセットのデータにより置き換えられたある種の文書化(例えばバリデーション報告或いは安定性報告を裏付ける生データ)を保存文書から除くことは許容される。これに関する妥当性の説明を文書化し、バッチ文書の保持に関する要求事項を考慮すること。
6.6. Traceability data	6.6. トレーサビリティに関するデータ
6.35. A system that enables the bidirectional tracking of cells/tissues contained in ATMPs from the point of donation, through manufacturing, to the delivery of the finished product to the recipient should be created. Such system, which can be manual or electronic, should be established since the beginning of the manufacture of batches for	6.35. ATMPに含まれる細胞/組織の提供の時点から製造を経て最終製品の投与を受ける人への配送までについて双方向からの追跡を可能とするシステムを作り上げること。そのようなシステムはマニュアルでも電子的でも良いが、臨床使用の為のバッチの製造の開始時点から確立すること。
6.36. In accordance with Article 15 of Regulation 1394/2007, traceability information should also cover raw materials and all substances coming into contact with the cells or tissues. This Section describes the type and amount of data that must be generated and kept by manufacturers of ATMPs.	6.36. 欧州Regulation1394/2007の第15条(製造所及び製品の市場の現地の法規制)に従って、トレーサビリティの情報は細胞或いは組織と接触する原料及び全ての物質もカバーするものであること。本章はATMPの製造業者により作成し保持されなければならないデータのタイプと量を記載する。
6.37. The manufacturer should ensure that the following data is retained for a minimum of 30 years after the expiry date of the product, unless a longer period is provided for in the marketing authorisation:	製造業者は以下のデータについて、より長い期間が販売承認で規定されていない限り、製品の有効期限から最低限30年間保持することを保証すること:
(i) Donation identification code received from the tissue establishment/blood establishment. For cells and tissues that are not covered by Directive 2004/23/EC or Directive 2002/98/EC, such as e.g. cell-lines or cell-banks established outside the EU, information permitting the identification of the donor should be kept.	(i) 組織施設/血液施設から受領した提供の確認コード。例えばEU圏外で確立されたセルライン或いはセルバンクのような、Directive2004/23/EC或いはDirective2002/98/ECではカバーされていない細胞及び組織に関しては、ドナーの確認に関する情報を保持すること。
(ii) Internal code (or other identification system) that is generated by the manufacturer to unequivocally identify the tissues/cells used as starting materials throughout the entire manufacturing process up to the point of batch release. The manufacturer must ensure that the link between the internal code and the donation identification code can always be established. For starting materials not covered by Directive 2004/23/EC or Directive 2002/98/EC, it should be ensured that a link between the internal code and the donor identification can always be	(ii) 出発物質として用いられた組織/細胞をバッチの出荷可否判定の時点までの製造工程の全体を通じて明確に確認するために製造業者により付けられた社内コード(或いは他の確認システム)。製造業者は社内コードと提供確認コードとの連結が常に確立されていることを保証しなければならない。Directive2004/23/EC或いはDirective2002/98/ECではカバーされていない出発物質に関しては、社内コードとドナー確認コードとの連結が常に確立されていることを保証すること。

(iii) Identification (including batch number) of critical raw materials and other substances that come into contact with the cells or tissues used as starting materials that may have a significant impact on the safety of the finished ATMP (e.g. reagents of biological origin, scaffolds, matrices). For biological materials, the identification of the supplier, species and anatomical environment from which materials originate should also be described.	(iii) 重要原料及び最終製品のATMPの安全性に有意な影響がある可能性のある、出発物質として用いられた細胞或いは組織と接触する、他の物質(例えば生物由来の試薬、足場となる担体、マトリックス)の確認(バッチナンバーを含む)。生物学的物質に関しては、供給業者の確認、その物質の起源となった種及び解剖学的環境も又記載すること。
(iv) Where applicable, identification (including batch number) of all other active substances that are contained in the ATMPs.	(iv) 該当する場合、ATMPIに含まれている他の全ての活性物質の確認(バッチナンバーを含めて)。
6.38. When xenogeneic cells are used as starting materials for ATMPs, information permitting the identification of the donor animal should be kept for 30 years.	6.38. 異種動物の細胞がATMPの出発物質として用いられている場合、ドナー動物の確認を含む情報を30年間保持すること。
6.39. Traceability data should be kept as auditable documents. It is acceptable that it is kept outside the batch processing record, provided that they are readily available and are unequivocally linked to the relevant medicinal product. The storage system should ensure that traceability data may be accessed rapidly in case of an adverse	6.39. トレーサビリティデータは監査可能な文書として保持すること。それをバッチ加工記録と別に保持することは、容易に見ることが出来、該当する医薬品と明確に連結しているならば許容できる。保管システムは患者に副作用があった場合トレーサビリティデータが速やかにアクセスできることを保証するものであること。
6.40. By means of a written agreement, the responsibility for the retention of the traceability data may be transferred to the marketing authorisation holder/sponsor.	6.40. 文書化した契約によって、トレーサビリティデータの保管の責任を販売承認保持者/治験のスポンサーに移管しても良い。
7. Starting and raw materials	7. 出発物質及び原料
7.1 General principles	7.1 一般原則
7.10. The quality of starting and raw materials is a key factor to consider in the production of ATMPs. Particular attention should be paid to avoiding contamination and to minimising as much as possible the variability of the starting and raw materials. Specifications related to the product (such as those in Pharmacopoeia monographs, marketing/clinical trial authorisation), will dictate whether and to what stage substances and materials can have a defined level of bioburden or need to be sterile. Prior to introduction in the manufacturing process, the conformity to the relevant requirements should be	7.10. 出発物質及び原料の品質はATMPの製造において考慮すべき主要な要因である。出発物質及び原料の汚染を避け、変動をできる限り最小限とするために特別の注意を払うこと。製品に関連する規格(例えば局方のモノグラフ、販売/治験承認、におけるもの)は、使用する物質及び原料が規定されたバイオバーデンの水準にあるか否か、無菌である必要があるか否か、又どの段階までにそうなるべきかを示している。製造工程に投入する前に関連する要求事項への適合性をチェックすること。
7.11. The use of antimicrobials may be necessary to reduce bioburden associated with the procurement of living tissues and cells. However, it is stressed that the use of antimicrobials does not replace the requirement for aseptic manufacturing. When antimicrobials are used, they should be removed as soon as possible, unless the presence thereof in the finished product is specifically foreseen in the marketing authorisation/clinical trials authorisation (e.g. antibiotics that are part of the matrix of the finished product). Additionally, it is important to ensure that antibiotics or antimicrobials do not interfere with the sterility testing, and that they are not present in the finished product (unless specifically foreseen in the marketing authorisation/clinical trial	7.11. 生きている組織及び細胞の調達に伴うバイオバーデンを低減するために抗生物質の使用が必要な場合がある。しかし、抗生物質の使用は無菌製造の必要性を代替するものでないことが強調される。抗生物質が用いられた場合、最終製品中に存在する事が販売承認/治験承認において特に予見される(例えば最終製品の母材の一部である抗生物質)のでない限り、可能な限り速やかに除去されるべきである。更に、抗生物質或いは抗菌剤は無菌試験を阻害しないことと、(販売承認/治験承認において特に予見されるのでない限り)最終製品に存在しないことを保証することが重要である。
7.2. Raw Materials	7.2. 原料
7.12. Raw materials should be of suitable quality having regard to the intended use. In particular, the growth promoting properties of culture media should be demonstrated to be suitable for its intended use.	7.12. 原料は意図する用途を考慮して適切な品質であること。特に、培地の生育促進作用は意図した用途に適したものであることを示すこと。
7.13. As far as possible, raw materials used in the manufacturing of ATMPs should take into consideration the Ph. Eur 5.2.12 general chapter on raw materials of biological origin for the production of cell based and gene therapy medicinal products. While raw materials should be of pharmaceutical grade, it is acknowledged that, in some cases, only materials of research grade are available. The risks of using research grade materials should be understood (including the risks to the continuity of supply when larger amounts of product are manufactured). Additionally, the suitability of such raw materials for the intended use should be ensured, including –where appropriate– by means of testing (e.g. functional test, safety test).	7.13. 可能な限り、ATMPの製造に用いられる原料はPh. Eur 5.2.12 general chapter on raw materials of biological origin for the production of cell based and gene therapy medicinal productsを考慮すること。原料は医薬品のグレードであるべきであるが、或る場合には研究用のグレードしか入手できない場合があることは認められる。研究グレードの原料を使用することのリスクを理解すること(より多くの量の製品が製造される際の供給の継続性に対するリスクを含めて)。更に、そのような原料の意図した用途に対する適切性を、該当する場合は試験することにより(例えば機能試験、安全性試験)保証すること。
7.14. Specifications for raw materials should be set as explained in Section 6.2. In the case of critical raw materials, the specifications should include quality requirements to ensure suitability for the intended use, as well as the acceptance criteria. For authorised ATMPs, these quality requirements should be agreed with the supplier(s) (“agreed specifications”). For investigational ATMPs, the technical specifications for the critical raw materials should be agreed with the suppliers whenever possible. The assessment whether a specific raw materials is critical should be done by the manufacturer (or, as appropriate, the sponsor or marketing authorisation holder) having regard to the specific risks. The decisions taken should be documented. The agreed specifications should cover aspects of the production, testing and control, and other aspects of handling and distribution as appropriate. The specifications set should be in compliance with the terms of the marketing authorisation or clinical	7.14. 原料の規格を6.2章で述べられているように設定すること。重要原料の場合、規格は受け入れ基準と共に意図した用途への適合性を保証する品質要求事項を含むこと。承認されたATMPの場合これらの品質要求事項は供給業者と合意されたものであること(合意規格)。治験用ATMPIに関しては、重要原料の技術的規格は可能な限り供給業者と合意されたものであること。特定の原料が重要であるか否かの評価はその物のリスクを考慮して製造業者(或いは、場合により治験のスポンサー或いは販売承認保持者)により行われること。行われた決定は文書化すること。合意規格は製造の特徴、試験管理の特徴、その他、適切な流通や取扱いの特徴等をすべてカバーすること。これら規格は販売承認・治験承認に適合していること。

<p>7.15. The ATMP manufacturer should verify compliance of the supplier's materials with the agreed specifications. The level of supervision and further testing by the ATMP manufacturer should be proportionate to the risks posed by the individual materials. Reliance on the certificate of analysis of the supplier is acceptable if all the risks are duly understood and measures are put in place to eliminate the risks or mitigate them to an acceptable level (e.g. qualification of suppliers). For raw materials that are authorised as medicinal products in the EU (e.g. cytokines, human serum albumin, recombinant proteins) the certificate of analysis of the supplier is not required. Where available, the use of authorised medicinal products is encouraged.</p>	<p>7.15. ATMP製造業者は供給業者の原材料の、合意した規格への適合性を検証すること。ATMP製造業者による管理及び更なる試験の水準は個々の原材料によりもたらされるリスクに比例するものであること。供給業者の試験成績表に依存することは、全てのリスクが然るべく理解され、全てのリスクを除去するか許容できる水準まで低減するための対策(例えば、供給業者の適格性確認)が立てられているならば許容できる。EUにおいて医薬品として承認されている原料(例えば、サイトカイン、ヒト血清アルブミン、遺伝子組み換えタンパク)に関しては供給業者の試験成績表は必要とされない。入手可能な場合は承認された医薬品の使用が勧められる。</p>
<p>7.16. The risk of contamination of raw materials of biological origin during their passage along the supply chain must be assessed, with particular emphasis on viral and microbial safety and Transmissible Spongiform Encephalopathy ("TSE"). Compliance with the latest version of the Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy (TSE) Agents via Human and Veterinary Medicinal Products is required. Where there is a potential mycoplasma contamination risk associated with a raw material, the ATMP manufacturer should filter the material prior to use (0.1 µ m filter), unless the supplier of the raw material has certified that the raw</p>	<p>7.16. 生物学的起源の原料がサプライチェーンを通る過程での汚染のリスクを、ウイルス及び微生物の安全性、及び感染性海綿状脳症(TSE)に特に意識して評価すること。Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy (TSE) Agents via Human and Veterinary Medicinal Products (製造所の存在する現地及び製品の市場、治験施設の現地のウイルス、微生物、TSE安全性に関する法規制)の最新版の遵守が必要である。原料に伴うマイコプラズマ汚染のリスクの可能性がある場合、ATMP製造業者は、その原料は試験されておりマイコプラズマが存在しないということを原料の供給業者が証明しない限り、その原料を使用前に(0.1 µ m filterで)ろ過すること。</p>
<p>7.17. The risk of contamination from other materials that come into direct contact with manufacturing equipment or the product (such as media used for process simulation tests and lubricants that may contact the product) should also be taken into account.</p>	<p>7.17. 製造設備或いは製品と直接接する他の原料(例えば培地充填試験に使用される培地及び製品と接触する可能性がある潤滑剤)からの汚染のリスクも考慮すること。</p>
<p>7.18. Raw materials in the storage area should be appropriately labelled. Labels for critical raw materials should bear at least the following information:</p>	<p>7.18. 保管区域にある原料は適切に表示すること。重要原料の表示は少なくとも以下の情報を含むこと:</p>
<p>(i) the designated name of the product and the internal code reference (if applicable);</p>	<p>(i) 製品の名称及び(該当する場合)社内のコード;</p>
<p>(ii) a batch number given at receipt;</p>	<p>(ii) 受領時付けられたバッチナンバー;</p>
<p>(iii) storage conditions;</p>	<p>(iii) 保管条件;</p>
<p>(iv) the status of the contents (e.g. in quarantine, on test, released, rejected);</p>	<p>(iv) 内容物の状態(例えば、判定待ち、試験中、合格、不合格)</p>
<p>(v) an expiry date or a date beyond which retesting is necessary.</p>	<p>(v) 有効期限、或いはその日以降は再試験が必要になる日。</p>
<p>7.19. When fully computerised storage systems are used, all the above information need not necessarily be in a legible form on the label. The use of automated systems (e.g. use of barcodes) is permissible.</p>	<p>7.19. 完全にコンピュータ化された保管システムが用いられている場合、上記の情報が全て表示上に読み取れるようになっている必要はない。自動化されたシステム(例えば、バーコード)の使用は許容され得る。</p>
<p>7.20. Only raw materials that have been released by the person responsible for quality control should be used.</p>	<p>7.20. 品質管理の責任者により使用許可判定された原料のみ使用すること。</p>
<p>7.21. The ATMP manufacturer should put in place appropriate measures to ensure that critical raw materials can be traced in order to facilitate recall of products if necessary.</p>	<p>7.21. ATMP製造業者は重要原料について、必要な場合製品の回収を容易にするためにトレースできることを保証する適切な対策を講じておくこと。</p>
<p>7.3. Starting Materials</p>	<p>7.3. 出発物質</p>
<p>7.22. The donation, procurement and testing of human tissues and cells used as starting materials should be in accordance with Directive 2004/23/EC. For blood-derived cells, compliance with Directive 2002/98/EC regarding donation, procurement and testing is likewise acceptable. The accreditation, designation, authorisation or licensing of the supplier of starting materials as provided for under the legislation above-referred should be verified.</p>	<p>7.22. 出発物質として用いられるヒト組織および細胞の提供、調達及び試験はDirective 2004/23/ECに従って行うこと。血液由来の細胞に関しては、提供、調達及び試験についてはDirective 2002/98/ECを遵守することで同様に受け入れられる。出発物質の供給業者が、上記で参照された法規制の下で規定された認定、指定、承認或いは許可を受けていることを確認しておくこと。</p>
<p>7.23. When the cells/tissues used are outside the scope of the Directive 2004/23/EC or as appropriate- Directive 2002/98/EC (e.g. cell-lines/cell banks established outside the EU, or cells procured before the entry into force thereof), the ATMP manufacturer (or, as appropriate, the sponsor or marketing authorisation holder) should take appropriate steps to ensure the quality, safety and traceability thereof, in accordance with the terms of the marketing authorization/clinical</p>	<p>7.23. 使用される細胞/組織がDirective 2004/23/EC或いは場合により Directive 2002/98/ECの適用範囲外である場合(例えば、EU圏外で確立されたセルライン/セルバンク、或いは当該法規制が発効する前に作成された細胞)、ATMP製造業者(或いは、場合により治験スポンサー或いは販売承認保持者)は、販売承認/治験承認の要件に従って、それらの品質、安全性、トレーサビリティを保証するために適切な対策をとること。</p>
<p>7.24. The ATMP manufacturer (or, as appropriate, the sponsor or marketing authorisation holder) should establish quality requirements for the starting materials (specifications) which should be agreed with the supplier(s). These agreed specifications should cover aspects of the production, testing and control, storage, and other aspects of handling and distribution as appropriate. Depending on the product's characteristics, testing in addition to that foreseen in the Directive 2004/23/EC (or as appropriate- Directive 2002/98/EC) may be required. The agreed specifications should be in compliance with the terms of the marketing authorisation or clinical trial authorisation.</p>	<p>7.24. ATMP製造業者(或いは該当する場合、治験スポンサー或いは販売承認保持者)は、供給業者と合意した出発物質の品質要件(規格)を確立すること。これらの合意された規格は製造、試験及び管理、保管及び取り扱い、配送等の他の面についても包含すること。Directive 2004/23/EC(或いは場合によりDirective 2002/98/EC)にある項目に加え、製品特性に応じた試験が必要であろう。合意された規格は販売承認或いは治験承認の要件に適合したものであること。</p>
<p>7.25. The ATMP manufacturer should verify compliance of the supplier's materials with the agreed specifications. The level of supervision and further testing by the ATMP manufacturer should be proportionate to the risks posed by the individual materials.</p>	<p>7.25. ATMP製造業者は、供給業者の原料が合意された規格に適合していることを検証すること。ATMP製造業者による監督及び更なる試験の水準は個々の原料によりもたらされるリスクに比例したものであること。</p>

<p>7.26. Blood establishments and tissue establishments authorised and supervised in accordance with Directive 2002/98/EC or Directive 2004/23/EC do not require additional audits by the ATMP manufacturer regarding compliance with the requirements on donation, procurement and testing provided for under the national law of the Member State where the blood/tissue establishment is located. It is, however, recommended that the agreement between the ATMP manufacturer and the blood/tissue establishment foresees the possibility for the ATMP manufacturer to audit the blood/tissue establishment. Moreover, if the agreed specifications foresee requirements which imply that the blood/tissue establishment should carry out activities in addition to those authorised and supervised by the competent authority in accordance with Directive 2002/98/EC or Directive 2004/23/EC (e.g. additional testing), adequate supervision in</p>	<p>7.26. Directive 2002/98/EC 或いは Directive 2004/23/ECにより承認を受け監督を受けている血液施設及び組織施設は、それらが存在している地域の国の法律の下で規制を受ける提供、調達及び試験の要件への適合性に関してATMP製造業者による更なる監査を受ける必要はない。しかし、ATMP製造業者と血液/組織施設との間の取決めにおいてATMP製造業者による監査が出来るようにしておくことを推奨する。更に合意された規格が、Directive 2002/98/EC 或いは Directive 2004/23/ECに従って管轄当局により承認され、監督される業務に加えて実施すべき血液/組織施設の業務を包含する要求事項を含んでいるならば、追加の要求事項に関する適切な監督を行うこと。</p>
<p>7.27. In addition to the specifications for the starting materials, the agreement between the ATMP manufacturer (or, as appropriate, the sponsor or marketing authorisation holder) and the supplier (including blood and tissue establishments) should contain clear provisions about the transfer of information regarding the starting materials, in particular, on tests results performed by the supplier, traceability data, and transmission of health donor information that may become available after the supply of the starting material and which may have an impact on the quality or safety of the ATMPs manufactured therefrom.</p>	<p>7.27. ATMP製造業者(或いは場合により治験スポンサー或いは販売承認保持者)と供給業者(血液及び組織施設を含めて)との間の取決めは、出発物質の規格に加えて、出発物質に関する情報の伝達、とりわけ供給業者が実施した試験の結果、トレーサビリティデータ、出発物質の受け渡し後に入手可能となったところのそれらの出発物質から製造されたATMPの品質及び安全性に影響があり得るドナーの健康に関する情報の伝達について明確な規定を含むこと。</p>
<p>7.28. The risk of contamination of the starting materials during their passage along the supply chain must be assessed, with particular emphasis on viral and microbial safety and Transmissible Spongiform Encephalopathy ("TSE"). Compliance with the latest version of the Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy (TSE) Agents via Human and Veterinary</p>	<p>7.28. 出発物質のサプライチェーンを通過する間の汚染のリスクについて、ウイルス及び微生物の安全性及び伝染性海綿状脳症(TSE)に特に注意して評価すること。Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy (TSE) Agents via Human and Veterinary Medicinal Productsの最新版への適合が必要である。</p>
<p>7.29. Only starting materials that have been released by the person responsible for quality control should be used.</p>	<p>7.29. 品質管理の責任者により使用許可判定された出発物質のみ使用すること。</p>
<p>7.30. Where the results from the test(s) required to release the starting materials take a long time (e.g. sterility test), it may be permissible to process the starting materials before the results of the test(s) are available. The risk of using a potentially failed material and its potential impact on other batches should be clearly assessed and understood. In such cases, the finished product should only be released if the results of these tests are satisfactory, unless appropriate risk mitigation measures are implemented (see also Section</p>	<p>7.30. 出発物質の使用可否判定に必要な試験の結果が出るまで長時間を要する場合(例えば無菌試験)、その出発物質を試験結果が入手可能となる前に加工することが許容できる。不合格となる可能性がある原料を使うリスクと他のバッチへの影響を明確に評価し、理解すること。そのような場合、最終製品は適切なリスク低減策が実施されない限り(11.3.2章参照)これらの試験結果が満足すべきものであった場合のみ出荷可の判定を行うこと。</p>
<p>7.31. Starting materials in the storage area should be appropriately labelled. Labels should bear at least the following information:</p>	<p>7.31. 保管区域での出発物質は適切に表示を行うこと。表示は少なくとも以下の情報を含むこと:</p>
<p>(i) the designated name of the product and the internal code reference (if applicable);</p>	<p>(i) 製品の名称及び社内コードの参照(該当する場合);</p>
<p>(ii) a batch number given at receipt;</p>	<p>(ii) 受領時に付けられたバッチナンバー;</p>
<p>(iii) storage conditions;</p>	<p>(iii) 保管条件;</p>
<p>(iv) the status of the contents (e.g. in quarantine, on test, released, rejected);</p>	<p>(iv) 内容物の状態(例えば、判定待ち、試験中、合格、不合格)</p>
<p>(v) an expiry date or a date beyond which retesting is necessary.</p>	<p>(v) 有効期限或いはその日以降再試験が必要な日付。</p>
<p>7.32. When fully computerised storage systems are used, all the above information need not necessarily be in a legible form on the label. The use of automated systems (e.g. use of barcodes) is permissible.</p>	<p>7.32. 全自動化された保管システムが用いられている場合、上記全ての情報が表示上に判読できるようになっている必要はない。自動システム(例えばバーコード)の使用も許容できる。</p>
<p>Processing of starting materials</p>	<p>出発物質の加工</p>
<p>7.33. The quality of ATMPs is dependent on the quality of the starting materials. Cells and tissues of human origin must comply with the donation, procurement and testing requirements provided for under Directive 2004/23/EC or –as appropriate– Directive 2002/98/EC. The further processing/manufacturing thereof should take place in a GMP environment.</p>	<p>7.33. ATMPの品質は出発物質の品質に依存する。ヒト由来の細胞及び組織はDirective 2004/23/EC 或いは該当する場合Directive 2002/98/ECに規定されている提供、調達、及び試験の要求事項に適合しなければならない。その後の加工/製造はGMPの環境(体制)の下で実施すること。</p>
<p>7.34. However, where steps like washing or preservation are needed to make the cells/tissues available, this can also take place at the tissue/blood establishment under the requirements of Directive 2004/23/EC or –as appropriate– Directive 2002/98/EC.</p>	<p>7.34. しかし、細胞/組織を入手可能とするために洗浄或いは保存のような工程が必要な場合、これをDirective 2004/23/EC 或いは該当する場合Directive 2002/98/ECの要求事項に従う組織/血液施設で実施することがあり得る。</p>
<p>7.35. In exceptional cases, it may be acceptable that the manufacture of an ATMP starts from already available cells or tissues where some initial processing/manufacturing steps have been performed outside of the GMP environment, provided it is impossible to replace such material with GMP-compliant material. The use of cells that have been separated/isolated and preserved outside a GMP environment for the manufacture of an ATMP should remain exceptional and it is only possible if a risk analysis is performed to identify the testing requirements necessary to ensure the quality of the starting material. The overall responsibility for the quality – as well as the impact thereof on the safety and efficacy profile of the product– lies with the ATMP manufacturer (and/or, as appropriate, the sponsor or marketing authorisation holder), even if the activities have been outsourced. The release of such cells/tissues for use in the manufacturing process should be done by the person responsible for quality control after verifying the quality and safety thereof. Additionally, the competent authorities should agree to the control strategy in the context of the assessment of the marketing authorisation application/clinical trial</p>	<p>7.35. 例外的に、GMP適合の原料に置き換えることが不可能な場合、ATMPの製造をいくつかの初期の加工/製造工程をGMP環境外で実施された既存の細胞或いは組織から開始することが許容される。GMP環境外で分離/単離及び保存された細胞のATMP製造の為の使用は例外であり、出発物質の品質を保証するために必要な試験の要求事項を特定する為にリスク評価が実施された場合においてのみ可能である。製品の安全性及び有効性のプロファイルへの影響と共に品質への全般責任は、作業が外注されたとしてもATMP製造業者(及び該当する場合、治験依頼者或いは販売承認保持者)にある。そのような細胞/組織の製造工程での使用可否判定はそれらの品質及び安全性を検証した後に品質管理に責任を有する者により行われること。更に、管轄当局は販売承認申請/治験承認申請の審査に関連してその管理戦略に同意すること。</p>

<p>7.36. In the case of vectors and naked plasmids used as starting materials for the manufacturing of gene therapy medicinal products, the principles of GMP apply from the bank system used to manufacture the vector or plasmid used for gene transfer.</p>	<p>7.36. 遺伝子治療用医薬品の製造の出発物質として使用されるベクターや裸のプラスミドの場合、GMPの原則は遺伝子導入に用いられるベクター或いはプラスミドを製造するために用いられるバンクシステムから適用される。</p>
<p>Additional considerations for xenogeneic cells and tissues:</p>	<p>異種細胞及び組織に関して更に考慮すべき事項</p>
<p>7.37. The use of xenogeneic cells/tissues in the manufacture of ATMPs poses additional risks of transmitting known and unknown pathogens to humans, including the potential risk of introducing new infectious diseases. The selection of donor animals must therefore be strictly controlled. Source/donor animals should be healthy and should be specific pathogen free (SPF) and be raised in SPF conditions, including health monitoring. The donor/source animal should have been bred in captivity (barrier facility) specifically designed for this purpose. In the manufacture of ATMPs, it is not acceptable to use xenogeneic cells and tissues from wild animals or from abattoirs. Cells and tissues of founder animals similarly should not be used.</p>	<p>7.37. ATMPの製造における異種細胞/組織の使用は新たな感染症を持ち込むリスクの可能性を含め、既知及び未知の病原体をヒトに伝播するという更なるリスクをもたらす。そのために、提供動物の選定は厳格に管理しなければならない。由来/提供動物は健康であること、特定病原体を持たない(SPF)こと、そして健康状態のモニタリングを含むSPF状態で飼育されたものであること。由来/提供動物はこの目的の為に特に設計された飼育施設(バリア施設)において繁殖されたものであること。ATMPの製造においては野生動物或いは屠畜場からの異種細胞及び組織を使用することは許容されない。同様の意味で遺伝子導入した初代動物の細胞及び組織は使用しないこと。</p>
<p>7.38. Appropriate measures should be implemented to identify and prevent incidents that negatively affect the health of the source/donor animals or that could negatively impact on the barrier facility or the SPF status of the source/donor animals. In addition to compliance with TSE regulations, other adventitious agents that are of concern (zoonotic diseases, diseases of source animals) should be monitored and recorded. Specialist advice should be obtained in establishing the</p>	<p>7.38. 由来/提供動物の健康に好ましくない影響を及ぼす事例、或いは由来/提供動物のバリア施設或いはSPF状態に好ましくない影響を及ぼす事例を発見し、防止するための適切な対策を実施すること。TSE規制の遵守に加え、懸念される他の病原体(ヒトに伝染する動物疾患、由来動物の疾患)についてもモニターし、記録すること。モニタリングプログラムの確立においては専門家のアドバイスを得ること。</p>
<p>7.39. Instances of ill-health occurring in the herd should be investigated with respect to the suitability of in-contact animals for continued use (in manufacture, as sources of starting and raw materials, in quality control and safety testing). The decisions taken must be documented. A look-back procedure should be in place which informs the decision making process on the continued suitability of the biological active substance or medicinal product in which the animal sourced cells/tissues have been used or incorporated. This decision-making process may include the re-testing of retained samples from previous collections from the same donor animal (where applicable) to establish</p>	<p>7.39. 動物群で発生した不健康の状況は接触している動物の継続した使用(製造においては出発物質及び原料としての使用、品質管理及び安全性試験においての使用)の適切性に関して究明すること。行われた決定について文書化しなければならない。動物由来の細胞/組織が使用されたか或いは含まれている生物学的活性を有する物質或いは生物学的製剤が引き続き適切であると決定した過程を知らせるルックバック手順がなければならない。この決定手順には、提供動物がいつまで陰性であったかを確認するための同一提供動物からの以前の採取での保存サンプル(該当する場合)の再試験を含んでも良い。</p>
<p>7.40. The withdrawal period of therapeutic agents used to treat source/donor animals must be documented and used to determine the removal of those animals from the programme for defined periods.</p>	<p>7.40. 由来/提供動物の治療に用いられた治療剤の投与終了後の期間を文書化し、これら動物の一定期間のドナープログラムからの除外を決定するために用いなければならない。</p>
<p>8. Seed lot and cell bank system</p>	<p>8. シードロット及びセルバンクシステム</p>
<p>8.10. It is recommended that the system of master and working seed lots/cell banks is used for allogeneic products which do not require a match between the donor and the patient. However, the establishment of seed lots/cell banks is not mandatory.</p>	<p>8.10. ドナーと患者のマッチングを必要としない同種製品に関しては、マスター及びワーキングシードロット/セルバンクのシステムを使用することが推奨される。しかし、シードロット/セルバンクの確立は強制ではない。</p>
<p>8.11. When seed lots and cell banks, including master and working generations are used, they should be established under appropriate conditions, including compliance with GMP as provided for in these Guidelines. This should include an appropriately controlled environment to protect the seed lot and the cell bank and the personnel handling it. During the establishment of the seed lot and cell bank, no other living or infectious material (e.g. virus, cell lines or cell strains) should be handled simultaneously in the same area.</p>	<p>8.11. シードロット及びセルバンクがマスター及びワーキングの代を含めて使用された場合、それらはこのガイドラインで規定されているようにGMPに適合することを含めて、適切な条件の下で確立されたものであること。これにはシードロット、セルバンク、そしてそれを扱う従業員を保護するための適切に管理された環境を含むこと。シードロット及びセルバンクの確立の間は他の生物或いは感染性物質(例えばウイルス、セルライン、或いは細胞株)を同一区域で同時に取り扱わないこと。</p>
<p>8.12. The number of generations (doublings, passages) should be consistent with specifications in the marketing authorisation/clinical trial authorisation.</p>	<p>8.12. 代数(倍加、継代)は販売承認/治験承認での規格と整合していること。</p>
<p>8.13. For stages prior to the master seed or cell bank generation, documentation should be available to support traceability including issues related to components used during development with potential impact on product safety (e.g. reagents of biological origin) from initial sourcing and genetic development if applicable.</p>	<p>8.13. マスターのシード或いはセルのバンク作成以前の段階に関しては、該当する場合は初期の調達及び遺伝子の開発の段階から開発時に使用した成分に関して製品の安全性に影響する可能性がある問題を含めたトレーサビリティを裏付けるための文書が入手可能であること。</p>
<p>8.14. However, it is acknowledged that comprehensive information may not be available for seed lots and cell banks established in the past (i.e. prior to the entry into force of Regulation 1394/2007). The use of starting materials coming from such seed lots/cell banks can only be accepted in exceptional cases and provided that there is extensive characterisation to compensate for the missing information. Additionally, the competent authorities should agree to the strategy in the context of the assessment of the marketing authorisation application/clinical trial authorisation application.</p>	<p>8.14. しかし、過去に確立されたシードロット及びセルバンク(即ち Regulation 1394/2007の施行前)に関しては包括的な情報が入手可能ではないという事が認められている。そのようなシードロット/セルバンク由来の出発物質の使用は例外的な場合に不明な情報を相殺するような広範な特性解析がある場合にのみ受け入れられる。更に、管轄当局は販売承認申請/治験承認申請の審査に関連してその戦略に同意する。</p>
<p>8.15. Cell bank safety testing and characterisation are important for batch-to-batch consistency and to prevent contamination with adventitious agents. Seed lots and cell banks should be stored and used in such a way as to minimize the risks of contamination (e.g. stored in the vapour phase of liquid nitrogen in sealed containers) or alteration. Control measures for the storage of different seeds/cells in the same area or equipment should prevent mixup and take account the infectious nature of the materials to prevent cross-contamination.</p>	<p>8.15. セルバンクの安全性試験と特性解析はバッチ間の一貫性と感染性物質による汚染防止の為に重要である。シードロット及びセルバンクは汚染或いは変質のリスクを最小限とするような方法で保管し、使用すること(例えば、密封容器中で液体窒素の蒸気相に保管)。同一区域或いは設備内で異なったシード/セルの保管を管理するための対策は混同を防止するものであること、そしてクロスコンタミを防止するためにその物質の感染性を考慮したものであること。</p>
<p>8.16. Storage containers should be sealed, clearly labelled and kept at an appropriate temperature. A stock inventory must be kept. The storage temperature should be continuously monitored and records retained. Depending on criticality, alarm systems should be considered. Where used, the liquid nitrogen level should also be monitored. Deviation from set limits and corrective and preventive action taken</p>	<p>8.16. 保管容器は密閉され、明確に表示され、適切な温度に保持されること。保管在庫記録を維持すること。保管温度は連続的にモニターされ、記録を保管すること。重要度に応じてアラームシステムを考慮すること。液体窒素を用いる場合、液面もモニターすること。設定した限度からの逸脱及び取られた是正処置予防措置を記録すること。</p>

8.17. Following the establishment of cell banks and master and viral seed lots, quarantine and release procedures should be followed. Evidence of the stability and recovery of seeds and banks should be documented and records should be kept in a manner permitting trend evaluation. In the case of investigational ATMPs, a gradual approach is acceptable. Thus, preliminary stability data (e.g. from earlier phases of development or from suitable cell models) should be available before the product is used in a clinical trial, and the stability data should be built-up with real-life data as the clinical trial progresses.	8.17. セルバンク、マスター及びウイルスシードロットの確立に次いで、結果待ち及び使用可否判定の手順に従うこと。シード及びバンクの安定性及び復元について文書化し記録を傾向評価が出来るように保管すること。治験用のATMPの場合段階的なアプローチが許容される。即ち、製品が臨床試験に使用される前に初期の安定性データ(例えば、開発初期のデータから、或いは適切な細胞モデルから)が入手可能なこと、そして同時並行の安定性データを臨床試験の進行と共に積み上げてゆくこと。
8.18. Containers removed from the cryostorage unit, can only be returned to storage if it can be documented that adequate conditions have been maintained.	8.18. 凍結保存設備から取り出した(シードの)容器は、適切な状態が維持されたことが文書化できる場合にのみ戻すことが出来る。
8.19. Access to cell banks should be limited to authorised personnel.	8.19. セルバンクへのアクセスは許可された従業員に限定すること。
Cell Stock	細胞のストック
8.20. Cell-based products are often generated from a cell stock obtained from a limited number of passages. In contrast with the two tiered system of master and working cell banks, the number of production runs from a cell stock is limited by the number of aliquots obtained after expansion and does not cover the entire life cycle of the product. Cell stock changes (including introduction of cells from new donors) should be addressed in the marketing authorisation/clinical trial authorisation and the conditions therein should be complied with.	8.20. 細胞に基づく製品はしばしば限定された継代数の細胞ストックから作られる。マスター及びワーキングセルバンクの2段階のシステムに対して、増殖後に得られる回分数によって細胞ストックからの製造回数には限定され、製品のライフサイクル全体をカバーすることはない。細胞ストックの変更(新たなドナーからの細胞の導入を含めて)は販売承認/治験承認において焦点をあてること、そしてその条件を遵守すること。
8.21. It is desirable to split stocks and to store the split stocks at different locations so as to minimize the risks of total loss. The controls at such locations should provide the assurances outlined in the preceding paragraphs.	8.21. ストックを分割し、全体を失うリスクを最小限とする為に、分割されたものを異なった場所に保管しておくことが望ましい。そのような場所での管理は前の節で述べた保証を提供するものであること。
8.22. When cell stocks are used, the handling, storage and release of cells should be done in accordance with the principles outlined above for cell banks.	8.22. 細胞ストックを用いた場合は、細胞の取り扱い、保管、及び使用可否判定を上記のセルバンクについて述べた原則に従って行うこと。
Cell stocks/banks and viral seed stocks established outside of GMP conditions prior to the entry into force of Regulation 1394/2007	Regulation 1394/2007発効前にGMPの条件外で確立された細胞ストック/セルバンク及びウイルスシードストック
8.23. The establishment of new cell stocks/banks and viral seed stocks should be done in accordance with GMP. In exceptional and justified cases, it might be possible to accept the use of cell stocks/cell banks and viral seed stocks that were generated prior to the entry into force of Regulation 1394/2007 without full GMP compliance. In these cases, a risk analysis should be conducted to identify the testing requirements necessary to ensure the quality of the starting material. In all cases, the overall responsibility for the quality – as well as the impact thereof on the safety and efficacy profile of the product – lies with the ATMP manufacturer and/or –as appropriate– the sponsor or marketing authorisation holder.	8.23. 新たな細胞ストック/セルバンク及びウイルスシードはGMPに従って行うこと。例外的で妥当性を示した場合において、Regulation 1394/2007の発効前にGMPに完全には適合せずに作成された細胞ストック/セルバンク及びウイルスシードを使用することを許容することが可能な場合がある。このような場合、出発物質の品質を保証する為に必要な試験の要求事項を特定する為にリスク評価を行うこと。全ての場合、製品の安全性及び有効性のプロファイルに対するその影響と共に品質への全般的責任はATMP製造業者、及び/又は該当する場合治験のスポンサー或いは販売承認保持者にある。
8.24. The use of starting materials from cell stocks/cell banks and viral seed stocks generated prior to the entry into force of Regulation 1394/2007 outside of GMP conditions should be approved by the competent authorities in the context of the assessment of the marketing authorisation application/clinical trial authorisation	8.24. Regulation 1394/2007の発効前にGMPの条件外で作成された細胞ストック/セルバンク及びウイルスシードストックからの出発物質の使用は、販売承認申請/治験承認申請の審査において管轄当局により承認されたものであること。
9. Production	9. 製造
9.1. General principles	9.1. 一般原則
9.10. Production operations, including filling, packaging and –as applicable– cryopreservation should follow clearly defined procedures designed to ensure the quality of the product, consistent production (appropriate to the relevant stage of development), and to comply with the requirements set in the relevant manufacturing and	9.10. 充填、包装、及び該当する場合、凍結保存を含む製造作業は製品品質と一貫した製造(関連した開発の段階に対して適切な)を保証する為に設計された明確に規定された手順に従うこと、そして関連する販売承認/治験承認で設定された要求事項を遵守すること。
9.11. In case of investigational ATMPs, the knowledge and understanding of the product may be limited, particularly for early phases of clinical trials (phase I and I/II). It is therefore acknowledged that the manufacturing process (including quality controls) may need to be adapted as the knowledge of the process increases. In the early phases of development, it is critical to carefully control and document the manufacturing process. It is expected that the manufacturing process and quality controls become more refined as development	9.11. 治験用ATMPの場合、特に初期の臨床試験(第I相及びI/II相)に関しては、製品知識および理解は限定されているであろう。従って、製造工程(品質管理を含めて)は工程知識が増加するに従って調整する必要があることは認められている。開発の初期では製造工程を注意深く管理して文書化することが重要である。製造工程と品質管理は開発が進むにつれてより高度になることが求められる。
9.12. Manufacturing processes and their control strategies should be reviewed regularly, and they should be improved as appropriate. While this is especially relevant during the early phases of clinical trials, it is also important to consider steps necessary to reduce process variability and to enhance reproducibility at the different stages of the	9.12. 製造工程及びその管理戦略は定期的に見直しを行うこと、そして必要に応じて改善すること。この事は特に初期の臨床試験の段階において該当するが、製品ライフサイクルのその他の段階においても工程変動を低減し再現性を高めるために必要な対策を考えることは重要である。
9.13. When any new manufacturing formula or manufacturing process is adopted, steps should be taken to demonstrate its suitability. The effects of changes in the production in relation to the quality of the finished product and consistent production (appropriate to the relevant stage of development) should be considered prior to implementation. Any change to the manufacturing formula or manufacturing method should be managed in accordance with the principles set out in Section	9.13. 新たな製造手順或いは製造工程が適用される場合にはその適切性を示すための対応を行うこと。製造における変更、最終製品の(開発の段階に対応した)品質及び一貫した製造に関する影響を実施前に考察すること。製造手順或いは製造方法への如何なる変更も6.2章に述べられた原則に従って管理すること。
9.14. Any deviation from instructions or procedures should be avoided as far as possible. If a deviation occurs, it should be approved in writing by a responsible person (after having assessed the impact thereof on quality, safety and efficacy), with the involvement of the QP as appropriate. Deviations should be investigated with a view to identify the root cause and to implement corrective and preventive measures	9.14. 指図或いは手順からの如何なる逸脱も可能な限り避けること。逸脱が発生した場合、場合によりQPが関与して、責任者による(逸脱の品質、安全性及び有効性への影響を評価した後の)書面による承認を得ること。逸脱は根本原因を特定する観点から究明し、必要に応じて是正処置及び予防措置を実施すること。
9.2. Handling of incoming materials and products	9.2. 入荷原材料、及び製品の取り扱い

9.15. All handling of materials and products (such as receipt and quarantine, sampling, storage, labelling and packaging) should be done in accordance with written procedures or instructions and recorded as appropriate. The control strategy should be adequate having regard to the risks.	9.15. 原材料及び製品の全ての取り扱い(受け入れ、判定待ち、サンプリング、保管、表示、及び包装)は、文書化された手順或いは指図に従って実施し、適宜記録すること。管理戦略はリスクを考慮して適切なものであること。
9.16. All incoming materials should be checked to ensure that the consignment corresponds to the order. The specific requirements for raw and starting materials are described in Section 7. For other materials, reliance on the documentation provided by third parties (e.g. supplier) is acceptable provided that all risks are duly understood and that appropriate measures are put in place to eliminate the risks or mitigate them to an acceptable level (e.g. qualification of suppliers). Where necessary, identity verification and/or testing should be	9.16. すべての入荷原材料について配送されたものが発注と対応しているかを確認するためにチェックすること。原料及び出発物質に関する特定の要求事項は7章に記載されている。その他の原材料については、全てのリスクが適切に理解され、リスクを除去するか或いは許容可能なレベルに低減するための適切な対策がなされているならば(例えば供給業者の適格性確認)第三者(例えば供給業者)から供給された文書への依存も許容される。必要な場合、同一性の検証(表示の確認)及び/又は試験を考慮すること。
9.17. Incoming materials and finished products should be physically or administratively quarantined immediately after receipt or processing, until they have been released for use or distribution.	9.17. 入荷原材料及び最終製品は受け入れ直後或いは加工終了直後に使用可或いは出荷可の判定が出るまで物理的或いは管理手段により判定待ちの状態に留め置くこと。
9.18. Intermediate and bulk products purchased as such should be released by the person responsible for quality control before they can be used in production, after verification of compliance with the relevant specifications.	9.18. 中間製品及びバルク製品として購入した製品は、製造に使用可能となる前に、該当する規格に適合していることを検証した後、品質管理に責任を有する者により使用可の判定を受けること。
9.19. All materials and products should be stored under appropriate conditions to ensure the quality and in an orderly fashion to permit batch segregation and stock rotation. Particular attention should be paid to implementing appropriate measures to prevent mixups of autologous products and other dedicated products (i.e. products intended for specific patients).	9.19. 全ての原材料及び製品は品質を保証する為に適切な条件で、バッチの隔離と在庫の回転が出来るよう整然と保管すること。自家製品及びその他の専用製品(即ち特定の患者向けの製品)の混同を防止するための適切な対策を実施するために特別に留意すること。
9.20. At all times during processing, all materials, bulk containers, major items of equipment and, where appropriate, rooms used should be labelled or otherwise identified with an indication of the product or material being processed, its strength (where applicable) and batch number. Where applicable, this indication should also mention the stage	9.20. 加工中は常に、全ての原材料、バルク容器、主要な設備、そして場合により加工に使用している部屋に表示を行うか他の方法で加工中の製品或いは原材料、その力価(該当する場合)、及びバッチナンバーを識別しておくこと。該当する場合、この表示は製造の段階についても示すこと。
9.21. Labels applied to containers, equipment or premises should be clear and unambiguous. It is often helpful, in addition to the wording on the labels, to use colours to indicate status (for example, quarantined, accepted, rejected, clean). The compatibility of labels with storage or processing conditions (e.g. ultra-low storage temperatures, waterbath) should be verified.	9.21. 容器、設備或いは建物に付けられている表示は明確であまいでないこと。表示の文字に加えて状態(例えば、判定待ち、合格、不合格、清掃済み)を示す色を使用することが有効である。ラベルの保管条件或いは加工条件(例えば極低温の保管条件、ウォーターバス)への適合性を検証すること。
9.22. Containers should be cleaned where necessary. Damage to containers and any other problem which might adversely affect the quality of a material should be investigated, recorded and reported to the person responsible for quality control.	9.22. 容器は必要に応じて洗浄すること。容器の破損及び原材料の品質に好ましくない影響を及ぼす可能性があるその他の問題については究明し、記録し、品質管理に責任を有する者に報告すること。
9.3. Utilities	9.3. ユーティリティ
9.3.1. Water	9.3.1. 水
9.23. Water used in the manufacturing of ATMPs should be of appropriate quality and regular checks should be carried out to verify the absence of contamination (chemical and biological and, as appropriate, from endotoxins).	9.23. ATMPの製造に用いる水は適切な品質のものであること、そして汚染がないことを検証するための定期的なチェック(化学的、微生物学的、そして必要に応じてエンドトキシン試験)を実施すること。
9.24. Care should be taken in the maintenance of water systems in order to avoid the risk of microbial proliferation. In the case of water for injections generated at the site, special attention should be paid to prevention of microbial growth, for example by constant circulation at a temperature above 70°C.	9.24. 微生物の増殖のリスクを避けるために水システムのメンテナンスにおいて注意を払うこと。製造所において注射用水を製造している場合、例えば70°C以上で常に循環させること等により微生物の増殖を防止するための特別な注意を払うこと。
9.25. Water for injections pipes, purified water piping and, where appropriate, other water pipes should be sanitised according to written procedures that detail the action limits for microbiological contamination and the measures to be taken. After any chemical sanitisation of a water system, a validated rinsing procedure should be followed to ensure that the sanitising agent has been effectively	9.25. 注射用水のパイプ、精製水のパイプ、そして該当する場合他の種類の水のパイプは微生物汚染のアクション限度及び取るべき対策について詳細を記載した文書化された手順に従って消毒すること。水システムの薬剤消毒の後には消毒剤が効果的に除去されたことを保証するためにバリデートされた水洗手順に従うこと。
9.26. The use of pre-packaged water for injections compliant with the European Pharmacopoeia removes the need for demonstrating the appropriateness of the quality of the water for injections as provided for in the previous paragraphs.	9.26. 欧州薬局方に適合した容器入りの注射用水を使用する場合は前節で述べられたような注射用水の品質の適切性の証明の必要性が免除される。
9.3.2. Medical gases	9.3.2. 医療用ガス
9.27. Gasses used in the production of ATMPs should be of suitable quality.	9.27. ATMPの製造に用いるガスは適切な品質のものであること。
9.28. Where possible, gasses that come into direct contact with the product during processing should be compliant with the European Pharmacopoeia. The use of gasses of technical grades should be supported by a risk-analysis and their quality described in the clinical trial/marketing authorisation dossier.	9.28. 可能な場合、加工中に製品と直接接触するガスは欧州薬局方に適合するものであること。工業グレードのガスの使用は、リスク分析と臨床試験/販売承認資料に記載された品質により裏付けられるものであること。
9.29. Gasses taken into the aseptic work place or that come into contact with the product should be passed through sterilising filters. The integrity of critical gas filters should be confirmed at appropriate intervals that should be scientifically justified. For batches destined to more than one patient, it is generally expected that the critical gas filter filters will be tested prior to batch release. Liquid nitrogen used for storage of cells in closed containers need not be filtered.	9.29. 無菌操作区域に導入されるガスや製品と接触するガスは滅菌フィルターを通過させたものであること。重要なガスフィルターの完全性を適切な間隔で確認すること。1名より多い患者向けのバッチについては重要なガスフィルターはバッチの出荷可否判定の前に試験することが一般的に期待されている。密閉容器中で細胞を保管するために用いられている液体窒素はフィルターでろ過する必要はない。
9.3.3. Clean steam	9.3.3. クリーンスチーム
9.30. Water used in the manufacture of clean steam should be of appropriate quality. Steam used for sterilisation should be of suitable quality and free from additives at a level that could cause contamination of the product or equipment.	9.30. クリーンスチームの製造に使用する水は適切な品質のものであること。滅菌に使用する蒸気は適切な品質のもので、製品或いは設備の汚染を発生させるレベルの添加剤を含まないものであること。

9.4. Prevention of cross-contamination in production	9.4. 製造における交差汚染の防止
9.31. Before any manufacturing operation starts, steps should be taken to ensure that the work area and equipment are clean and free from any starting materials, products, product residues or documents not required for the current operation. Mix-ups of materials should be prevented; special precautions should be taken to avoid the mixing of autologous materials or other dedicated materials.	9.31. どのような製造作業を開始するについてもその前に、作業区域と設備が清浄で、当該作業に必要な如何なる出発物質、製品、製品の残渣、或いは文書も無いことを保証する為の処置をとること。原材料の混同を防止すること；自家用の原材料、その他患者専用原材料の混同を避けるための特別な予防措置をとること。
9.32. At every stage of production, products and materials should be protected from microbial and other contamination (e.g. pyrogens/endotoxins as well as particulate matter (glass and other visible and sub-visible particles)). Appropriate measures should also be put in place to protect the preparation of solutions, buffers and other additions from the risk of contamination (or within the accepted bioburden level foreseen in the marketing authorisation/clinical trial)	9.32. 製造の各段階において製品と原材料は微生物および他の汚染物質（例えば粒子状物質（ガラスおよびその他目視可能およびそれ以下の微粒子）と共にパイロジェン/エンドキシン）から保護されていること。溶液、緩衝液の調製およびその他の添加操作を汚染のリスクから保護すること（或いは販売/治験承認で予見される許容バイオバーデンレベル以内とすること）。
9.33. The risks of cross-contamination should be assessed having regard to the characteristics of the product (e.g. biological characteristics of the starting materials, possibility to withstand purification techniques) and manufacturing process (e.g. the use of processes that provide extraneous microbial contaminants the opportunity to grow). If sterilisation of the finished product is not possible, particular attention should be paid to the manufacturing steps where there is exposure to the environment (e.g. filling).	9.33. 交差汚染のリスクを製品の特性（例えば出発物質の生物学的特性、精製技術への抵抗性）と製造工程の特性（例えば、外部からの微生物汚染が増殖する機会がある工程の使用）を考慮して評価すること。最終製品の滅菌が不可能な場合、環境に暴露される製造工程（例えば充填）に対して特別な注意を払うこと。
9.34. In all manufacturing steps that may lead to unwanted formation of aerosols (e.g. centrifugation, working under vacuum, homogenisation, sonication) appropriate mitigation measures should be implemented to avoid cross-contamination. Special precautions should be taken when working with infectious materials.	9.34. 望まないエアロゾルの生成につながる可能性がある全ての製造段階においては（例えば、遠心分離、減圧下での作業、ホモジナイザー作業、超音波処理）、交差汚染を避けるための適切な低減策をとること。感染性物質を取り扱う作業の際は特別な注意を払うこと。
9.35. Measures to prevent cross-contamination appropriate to the risks identified should be put in place. Measures that can be considered to prevent cross-contamination include, among others:	9.35. 特定されたリスクに対して適切な交差汚染防止策を立てること。交差汚染防止の為に考慮し得る対策として種々あるが以下のようなものが含まれる：
(i) Segregated premises.	(i) 区分された建屋
(ii) Dedicating the whole manufacturing facility or a self-contained production area on a campaign basis (separation in time) followed by a cleaning process of validated effectiveness.	(ii) 製造施設全体の専用化或いは封じ込めの製造区域でのバリデートされた洗浄工程を伴うキャンペーン生産（時間の区分）。
(iii) Use of "closed systems" for processing and material/product transfer between equipment.	(iii) 加工及び設備間の原料/製品の移送にクローズドシステムの使用
(iv) Use of air-locks and pressure cascade to confine potential airborne contaminant within a specified area.	(iv) 所定の区域内に浮遊汚染の可能性のある物質を封じ込めるためのエアロック及び段階的差圧の使用
(v) Utilisation of single use disposable technologies.	(v) シングルユースの使い捨て設備の技術の適用
(vi) Adequate cleaning procedures. The cleaning procedure (technique, number of sanitation steps, etc.) should be adapted to the specific characteristics of the product and of the manufacturing process. A risk-assessment should be used to determine the cleaning/decontamination procedures that are necessary, including the frequency thereof. As a minimum, there should be appropriate cleaning/decontamination between each batch. The cleaning/decontamination procedures should be validated as explained	(vi) 適切な洗浄工程。洗浄手順（技術、消毒工程の回数、等）を製品と製造工程の個別の特性に対応させること。必要な洗浄/消毒工程について、その頻度を含めて決定するためにリスク評価結果を用いること。最低限、バッチ間で適切な洗浄/除染を行うこと。洗浄/除染工程は10.2章で述べられたようにバリデートすること。
(vii) Other suitable technical measures, such as the dedication of certain parts of equipment (e.g. filters) to a given type of product with a specific risk profile.	(vii) ある部分の設備（例えば、フィルター）を特定のリスクプロファイルを持った一定のタイプの製品に専用とするというような、他の適切な技術的対策
(viii) Other suitable organizational measures, such as keeping specific protective clothing inside areas where products with high-risk of contamination are processed, implementing adequate measures to handling waste, contaminated rinsing water and soiled gowning, or imposing restrictions on the movement of personnel.	(viii) 特定の保護衣を汚染の高リスク製品を加工している区域の中に留めること、廃棄物、汚染された洗浄水及び汚れた作業着の取り扱いについて適切な対策を実施すること、或いは作業者の動きに制限を加える、というような他の適切な組織的対策。
9.36. The control strategy is multifaceted and should address all the potential risks, including therefore measures at the level of the facilities, equipment and personnel, controls on starting and raw materials, implementation of effective sterilisation and sanitisations procedures, and adequate monitoring systems. The totality of the measures applied should assure the absence of contamination of the products manufactured within the manufacturing site. Sole reliance should not be placed on any terminal process or finished product test.	9.36. 管理戦略は多面的で、施設、設備及び作業員のレベルでの対策、出発物質及び原料の管理、効果的な滅菌及び消毒手順の実施、及び適切なモニタリングシステムを含めて可能性がある全てのリスクについて焦点をあてること。適用された対策を総合したものが、その製造所内で製造された製品に汚染が無いことを保証するものであるべきである。如何なる最終工程或いは最終製品の試験に対しても依存し切らないこと。
9.37. The effectiveness of the measures implemented should be reviewed periodically according to set procedures. This assessment should lead to corrective and preventive actions being taken as	9.37. 実施した対策の効果を決められた手順に従って定期的に見直すこと。この評価を、必要な場合に是正処置及び予防措置につなげること。
9.38. Accidental spillages, especially of live organisms, must be dealt with quickly and safely. Qualified decontamination measures should be available taking into consideration the organism used in production, as well as the risks attached to the relevant biological materials.	9.38. 事故による漏えい、特に生きている微生物の漏えいは迅速にかつ安全に対処すること。製造で使用されている微生物に付随するリスクと共に、その微生物について考慮した適格性確認された除染処置が使えるようになっていくこと。
9.5. Aseptic manufacturing	9.5. 無菌製造
9.5.1. General principles	9.5.1. 一般原則
9.39. The majority of ATMPs cannot be terminally sterilised. In such cases, the manufacturing process should be conducted aseptically (i.e. under conditions which prevent microbial contamination). In particular, this requires that, for any manufacturing activity that may expose the product to a risk of contamination, the following measures should be	9.39. ATMPの大多数は最終滅菌が出来ない。そのような場合、製造工程は無菌的に実施すること（即ち微生物汚染を防止する条件下で）。特に、これには製品を汚染に暴露する可能性がある製造作業については以下の対策を実施することが求められる。
9.40. (a) Manufacturing should take place in clean areas of appropriate environmental cleanliness level. Specifically:	9.40. (a) 製造は適切な清浄度レベルの環境の清浄区域で行うこと。具体的には以下のような点である：
9.41. Production in a closed system, in an isolator or positive pressure isolators; a background clean area of grade D is acceptable.	9.41. クローズドシステム、アイソレータ内、或いは陽圧のアイソレータ内での製造；周囲の清浄区域はグレードDでも許容される。

9.42. Isolators should be introduced only after appropriate validation. Validation should take into account all critical factors of isolator technology, for example the quality of the air inside and outside (background) the isolator, disinfection regime of the isolator, the transfer process, and the isolator's integrity.	9.42. アイソレータは適切なバリデーションを実施した後のみ導入すること。バリデーションにはアイソレータ技術の全ての重要要因を考慮に入れること、例えば、アイソレータ内部及び周辺(背景)区域の空気の状態、アイソレータの除染処方、搬送過程、及びアイソレータの完全性、である。
9.43. Monitoring should be carried out routinely and should include frequent leak testing of the isolator and glove/sleeve system. The transfer of materials into and out of the isolator is one of the greatest potential sources of contamination and appropriate control measures should be put in place.	9.43. モニタリングを日常的に実施し、頻繁なアイソレータ及びグローブ/スリーブのシステムのリーク試験を含めること。アイソレータ内にモノを搬入する、または搬出する作業は汚染の一番の原因になるため、適切な管理対策をとること
9.44. When materials are added/withdrawn from the closed system without an aseptic connection (e.g. use of sterile connectors, use of filters), the system can no longer be considered closed.	9.44. 原材料がクローズドシステムから無菌接続(例えば滅菌済みコネクターの使用、フィルターの使用)無しに出入れされたならば、そのシステムはもはやクローズドとみなされない。
9.45. In exceptional circumstances and provided that it is duly justified (e.g. manufacturing of the ATMP takes place in the operating theatre and it is not possible to move the production to an outside clean room because the time between the donation and administration of the product is very short and the patient is also in the operating theatre waiting for administration of the ATMP), closed systems may be placed in a controlled but non-classified environment. The conditions of the operating theatre where the manufacturing activity takes place should be adequate and sufficient to ensure the quality and safety of the product. It is stressed that this is only acceptable in exceptional cases and that the product should not be exposed at any moment to the environment (e.g. supporting data from leak testing and pressure check of the equipment). Additionally, it should be demonstrated that the expected clinical benefit for the patient outweighs the risks linked to	9.45. 例外的な状況において、それが然るべく妥当性を示されるならば(例えばATMPの製造が手術室で行われ、出発物質提供と製品の投与の時間が非常に短く、患者が手術室でATMPの投与のために待機しているために製造を外部のクリーンルームに移すことが不可能な場合)クローズドシステムを管理区域であるがクラス管理を行っていない環境に置いてよい。製造作業を行う手術室の条件は製品の品質と安全性を保証する為に適切であり充分なものであること。これは例外的にのみ許容され、製品が一瞬でも環境に暴露されてはならない(例えばリーク試験と設備の圧力チェックの裏付けデータ)ということが強調される。更に、患者に対して期待される臨床的利益がクラス管理された周辺区域が存在しないことのリスクを上回ることを示すこと。
9.46. Production in an open system: In general, when the product is exposed to the environment (e.g. working under laminar air flow), a critical clean area of grade A with a background clean area of grade B is required for aseptic preparation and filling.	9.46 開放システムでの製造:一般的に、製品が環境に暴露される場合(例えばラミナーフロー下での作業)、グレードBの周辺区域を持つグレードAの重要区域が無菌調製及び充填の為に必要である。
9.47. The following principles also apply: —Preparation of solutions which are to be sterile filtered during the process can be done in a clean area of grade C. —For the manufacturing process of viral vectors, the following considerations apply: —The expansion phase before the sterilising filtration can be performed in a critical clean area of grade A with a background clean —The sterilising filtration and filling needs to be performed in a critical clean area of grade A with a background clean area of grade B, unless a closed system with sterile connectors is used.	9.47. 以下の原則も適用される: —工程中でろ過滅菌される溶液の調製はグレードCの清浄区域で行うことができる。 —ウイルスベクターの製造に関しては以下の考慮すべき点が適用される。 —ろ過滅菌前の増殖段階はグレードCの周辺区域のグレードAの重要区域において実施することができる。 —ろ過滅菌及び充填は、無菌接続を設置したクローズドシステムを用いない限りはグレードBの清浄区域を周辺区域とするグレードAの重要区域で行う必要がある。
9.48. In the case of investigational ATMPs used in very early phase/proof of concept trials, alternative approaches may be possible under the conditions explained in Section 2.3.4.	9.48. 非常に初期/コンセプトの証明の段階で使用される治験用ATMPの場合、2.3.4章で述べられている条件の下での代替アプローチも可能である。
9.49. The use of technologies such as e.g. processing inside sterile disposable kits, incubation in closed flasks, bags or fermenters in a grade C environment may be acceptable if adequate control measures are implemented to avoid the risk of cross-contamination (e.g. appropriate control of materials, personnel flows and cleanliness). Particular attention should be paid if the materials are subsequently moved to a clean area of higher grade.	9.49. 例えば滅菌したディスポーザブルキット内での加工、クローズドのフラスコ、バッグ、培養機内での培養、のような技術をグレードCの中で使用することは、交差汚染のリスクを避けるために適切な管理対策が実施されるならば(例えば原材料、作業員の動線と清浄度を適切に管理)許容可能であろう。原材料がその後より高い清浄度の区域に移されるならば特別な注意を払うこと。
9.50. (b) Materials, equipment and other articles that are introduced in a clean area should not introduce contamination. To this end, the use of double-ended sterilisers sealed into a wall or other effective procedures (e.g. H2O2 locks) should be used.	9.50. (b) 清浄区域に持ち込む原材料、設備及び他の物は、汚染を持ち込まないこと。この観点から、壁にシールして埋め込んだ両側にドアがついたもの或いは他の効果的な手順(例えば過酸化水素エアロック)の滅菌機を用いること。
9.51. Sterilisation of articles and materials elsewhere is acceptable provided that the sterilisation process is validated and there are multiple wrappings (if possible, in numbers equal to or above the number of stages of entry to the clean area), and enter through an airlock with the appropriate surface sanitization precautions. Unless culture media is delivered ready-to-use (i.e. already sterilised by the supplier), it is recommended that media is sterilised in situ.	9.51. 異なった場所での物品、原材料の滅菌は、滅菌工程がバリデートされており、多重包装(可能な場合、清浄区域に搬入するための段階と同じかそれ以上の数)されていて、適切な表面の衛生面の注意がされているならば許容される。培地が使用可能状態(即ち、供給業者により滅菌済み)で配送されるのでない限り、培地はその場で滅菌することが推奨される。
9.52. When sterilisation of articles, materials or equipment is not possible, a strictly controlled process should be implemented to minimise the risks (e.g. treatment of biopsy with antibiotics, sterile filtration of raw materials, appropriate disinfection of materials). The effectiveness of the process should be checked at appropriate	9.52. 物品、原材料、或いは設備の滅菌が不可能な場合、リスクを最小とするための厳密に管理された工程(例えば、バイオプシーした組織を抗生物質で処理、原料のろ過滅菌、原材料の適切な消毒)を実施すること。その工程の有効性を適切な間隔でチェックすること。
9.53. (c) Addition of materials or cultures to fermenters and other vessels and sampling should be carried out under carefully controlled conditions to prevent contamination. Care should be taken to ensure that vessels are correctly connected when addition or sampling takes place. In-line sterilising filters for routine addition of gases, media, acids or alkalis, anti-foaming agents, etc. to bioreactors should be used	9.53. (c) 原料或いは培養物の培養器、その他の容器への添加及びサンプリングは汚染を防止するために注意深く管理した条件で実施すること。添加或いはサンプリングを行う際は容器が正しく接続されていることを保証すべく注意を払うこと。可能な場合、バイリアクターにガス、培地、酸或いはアルカリ、消泡剤等をルーチンに添加する為にインラインの滅菌用フィルターを用いること。
9.54. The conditions for sample collection, additions and transfers involving replication competent vectors or materials from infected donors should prevent the release of viral/infected material.	9.54. 複製能のあるベクター或いは物質の感染ドナーからのサンプル採取、添加及び移送のための条件はウイルス/感染を受けた物質の放出を防止するものであること。
9.5.2. Aseptic processing validation	9.5.2. 無菌加工のバリデーション

<p>9.55. The validation of aseptic processing should include a process simulation test. The aseptic process simulation test is the performance of the manufacturing process using a sterile microbiological growth medium and/or placebo (e.g. culture media of cells which is demonstrated to support the growth of bacteria) to test whether the manufacturing procedures are adequate to prevent contamination during production. Results and conclusions should be recorded. The process simulation test should follow as closely as possible the routine manufacturing process and it should be conducted in the same locations where the production occurs. The process simulation should focus on all operations carried out by operators involving open process steps. All potential interventions and challenges</p>	<p>9.55. 無菌加工のバリデーションは培地充填試験を含むこと。無菌工程の培地充填試験は、製造手順が製造中の汚染を防止するために適切であるか試験する為に無菌の培地及び/又はプラセボ(例えばバクテリアの生育を促進することが示されている細胞培養の培地)を用いた製造工程の実演である。結果と結論を記録すること。培地充填試験はルーチンの製造工程にできる限り忠実に従い、製造を行う場所と同一の場所で実施すること。培地充填試験は開放工程を含めて作業員によって行われる全ての操作に焦点を当てること。工程への全ての可能性がある介入及びチャレンジ(例えば徹夜作業)を考慮すること。</p>
<p>9.56. An appropriate simulated model (e.g. use of alternative tools to the manufacturing kit ("mock materials") may be acceptable provided that this is duly justified.</p>	<p>9.56. 適切な模擬のモデル(例えば製造キットに対する代替ツール(模擬品))の使用が、適切に妥当性を示せば許容されるであろう。</p>
<p>9.57. Alternative approaches may also be developed for steps that take a long time. The simulation of reduced times for certain activities (e.g. centrifugation, incubation) should be justified having regard to the risks. In some cases, it may also be acceptable to split the process into key stages which are simulated separately provided that the transitions between each stage are also evaluated. When a closed system is used for the manufacturing of an ATMP, the process simulation should focus on the steps related to the connections to the closed system.</p>	<p>9.57. 長時間を要する工程に関しては代替アプローチを開発してもよい。ある種の作業(例えば遠心分離、培養)について時間を短縮したシミュレーションを行う場合はリスクを考慮して妥当性を示すこと。ある場合には、工程を主要な段階に分けて別々にシミュレートすることが、各段階の移行についても評価されるならば許容されるであろう。クローズドシステムがATMPの製造に用いられる場合、培地充填はクローズドシステムの接続に関連する工程に焦点を当てること。</p>
<p>9.58. In case of manufacturing of various types of ATMPs, consideration can be given to the matrix and/or bracketing approach. Under a bracketing approach, only samples on the extremes of certain design factors would undergo a full process simulation. This approach can be accepted if the handling of different products is similar (same equipment and processing steps). Under a matrix approach, it may be possible to combine media fills for different ATMPs sharing similar processing steps, provided that the worst case is covered by the matrix approach. The use of bracketing and matrixing together should</p>	<p>9.58. 種々のタイプのATMPを製造する場合には、マトリックス及び/又はブラケットングアプローチを考慮することが可能である。ブラケットングアプローチにおいては、或る工程設計要素の最極端の条件のサンプルのみで全工程のシミュレーションを行うであろう。このアプローチは異なる製品の取り扱いが似ている(同じ設備及び工程)ならば許容されるであろう。マトリックスアプローチにおいては、ワーストケースがマトリックスアプローチにより包含されるならば、同様な加工工程を共有する異なるATMPについて培地充填をまとめて行うことが可能であろう。ブラケットング及びマトリックスを共に用いるためには、適切に妥当性を示すこと。</p>
<p>9.59. Filled containers should be inverted to ensure the media/placebo touches all parts of the container/closure and should be incubated. The selection of the incubation duration and temperature should be justified and appropriate for the process being simulated and the selected media/placebo.</p>	<p>9.59. 充填済みの容器は容器・栓の全ての部分が培地/プラセボに接触することを保証するために反転して培養すること。培養時間と温度の選定は、シミュレートした工程と選定した培地/プラセボに対して適切で、妥当であることを示すこと。</p>
<p>9.60. All contaminants from the filled containers should be identified. The results should be assessed, in particular in relation to the overall quality of the product and the suitability of the production process. The target should be zero growth. Any growth detected should be investigated. If the growth detected is indicative of potential systemic failure, the potential impact on batches manufactured since the last successful media fill simulation test should be assessed and adequate corrective and preventive actions should be taken.</p>	<p>9.60. 充填した容器から検出された汚染は全て同定すること。結果は特に製品の全般的品質と製造工程の適切性に関して評価すること。目標は微生物の生育がゼロであることである。検出された如何なる微生物の生育も究明すること。検出された生育がシステムのほころびを示しているならば、前回培地充填で問題なかった時に降に製造されたバッチに対する影響を評価し、適切な是正処置及び予防措置を取ること。</p>
<p>9.61. Process simulation test to support initial validation should be performed with three consecutive satisfactory simulation tests per production process.</p>	<p>9.61. 初期バリデーションを裏付ける培地充填は製造工程毎に3回連続して問題なく実施出来たものであること。</p>
<p>9.62. Process simulation (one run) should be repeated periodically to provide ongoing assurance of the ability of the process and the staff to ensuring aseptic manufacturing. The frequency should be determined based on a risk assessment but should generally not be lower than once every six months (for each production process).</p>	<p>9.62. 培地充填(1回)は無菌製造の保証の為に工程と作業員の能力の継続的保証を提供する為に定期的に反復すること。頻度はリスク評価に基づいて決定するが、一般的に(製造工程毎に)6か月に1回より少ないこと。</p>
<p>9.63. However, in the case of infrequent production (i.e. if the interval between the production of two batches is more than six months), it is acceptable that the process simulation test is done just before the manufacturing of the next batch, provided that the results of the process simulation test are available prior to the starting of production. Nevertheless, in cases of long periods of inactivity (i.e. over one year), the validation should be restarted of production should be done with three</p>	<p>9.63. しかし、まれな製造の場合(即ち2つのバッチの間隔が6か月より長い場合)、培地充填の結果が製造の開始前に得られるならば、培地充填を次のバッチの製造の直前に実施することが許容される。しかし、休止期間がより長い場合(即ち1年以上)製造開始前のバリデーションは3回で実施すること。</p>
<p>9.64. When considering the frequency of the simulation test, the manufacturer is required to consider also the relevance of the media fill test for the training of operators and their ability to operate in an aseptic environment (see Section 3.2).</p>	<p>9.64. 培地充填の頻度を考慮する際に、製造業者は作業者の訓練と無菌環境での作業能力との関連も考慮することが求められる。(3.2章を参照)</p>
<p>9.65. A process simulation should also be conducted in cases when there is any significant change to the process (e.g. modification of HVAC system, equipment, etc). In this case, three runs are required.</p>	<p>9.65. 培地充填は工程に対して有意の変更(例えばHVACシステム、設備、等の変更)が行われた際にも実施すること。この場合3回の実施が必要である。</p>
<p>9.5.3. Sterilisation</p>	<p>9.5.3. 滅菌</p>
<p>9.66. The sterilisation processes applied should be suitable having regard to the specific characteristics of the product. In particular, where the sterilisation of the starting materials (e.g. chemical matrixes) and raw materials and excipients is required, it should be ensured that the sterilisation process applied (e.g. heat, irradiation, filtration, or chemical inactivation) is effective in terms of removing the contaminants while preserving the activity of starting/raw materials</p>	<p>9.66. 適用される滅菌工程は、製品特有の特性を考慮して適切なものであること。特に、出発物質(例えば化学的マトリックス)、原料および添加剤の滅菌が必要な場合、適用される滅菌工程(例えば、熱、照射、ろ過、或いは化学的不活化)が、汚染物質を除去する点で有効であるが、一方では出発物質/原料及び添加剤の活性を損なわないことを保証すること。</p>
<p>9.67. The sterilisation process(es) applied should be validated. Particular attention should be paid when the adopted sterilisation method is not in accordance with the European Pharmacopoeia. Additional guidance on sterilisation methods can be found in Annex 1 of the Part 1 of the Good Manufacturing Practice Guidelines published in</p>	<p>9.67. 適用される滅菌工程はバリデートされたものであること。適用される滅菌工程が欧州薬局方従っていない場合特に注意を払うこと。滅菌法に関する更なるガイダンスはEudralex ポリウム4において発行されたGMPガイドラインのパート1のアネックス1において見ることができる。</p>

9.68. Solutions or liquids that cannot be sterilised in the final container should be filtered through a sterile filter of nominal pore size of 0.22 micron (or less), or with at least equivalent micro-organism retaining properties, into a previously sterilised container.	9.68. 最終容器中で滅菌できない溶液或いは液体は、公称孔径0.22ミクロン(或いはそれ以下)、或いは少なくとも同等の微生物阻止特性の滅菌用フィルターでろ過し、予め滅菌した容器に入れること。
9.69. The filter should not have a negative impact on the product (e.g. by removing components or by releasing substances into it). The integrity of the sterilising filter should be verified before use, in case it is suspected that the filter may have been damaged by processing, and should also be confirmed by on-line testing immediately after use by an appropriate method (e.g. bubble point, diffusive flow, water intrusion or pressure hold test). If filter integrity cannot be tested (e.g. small size batches), an alternative approach may be applied, which should be based on a risk-assessment. The same filter should not be used for different batches. Additionally, the same filter should not be used for more than one working day, unless such use has been validated.	9.69. フィルターは製品に好ましくない影響を及ぼさないものであること(例えば、成分を(吸着して)除去したり、物質を製品に放出する)。滅菌用フィルターの完全性を使用前に検証し、加工においてフィルターが破損の可能性が疑われる場合は、使用直後にもオンライン試験で適切な方法により確認すること(例えばバブルポイント、ディフュージョンフロー、水侵入或いはプレッシャーホールド試験)。フィルター完全性を試験することが出来ない場合(例えばバッチサイズが小さい場合)リスク評価に基づいた代替アプローチを適用しても良い。同じフィルターを異なったバッチに使用しないこと。更に、同じフィルターを1作業日を越えて使用することがバリデートされていない限り、そのような使用を行わないこと。
9.6. Other operating principles	9.6. 他の動作原理の作業
9.70. Critical quality parameters (as identified in the marketing authorisation/clinical trial authorisation) should be monitored at appropriate intervals. When technically possible, continuous monitoring of key process parameters is expected (e.g. in bioreactors). Any deviations should be recorded and investigated, and the measures taken should also be documented.	9.70. (販売承認/治験承認において特定されている)重要品質パラメータは適切な間隔でモニターすること。技術的に可能な場合、主要な工程パラメータの連続モニタリングを行うことが望ましい(例えばバイオリアクター)。如何なる逸脱も記録し究明すること、そして取られた処置も記録すること。
9.71. Any necessary environmental controls (see Section 4.3.3) should be carried out and recorded.	9.71. 必要な環境管理(4.3.3章を参照)はいずれも実施し、記録すること。
9.72. Where chromatography equipment is used, a suitable control strategy for matrices, the housings and associated equipment (adapted to the risks) should be implemented when used in campaign manufacture and in multi-product environments. The re-use of the same matrix at different stages of processing is discouraged. Any such re-usage should be supported by appropriate validation data. Acceptance criteria, operating conditions, regeneration methods, life span, and sanitization or sterilization methods of chromatography	9.72. クロマト設備が用いられている場合で、キャンペーン生産で複数製品を扱う状況においては、カラムの充填剤、ハウジング、及び付随設備に関して(リスクに対応して)適切な管理戦略を実施すること。同じ充填剤を異なった加工段階で使用することは望ましくない。そのような再使用は如何なる場合もバリデーションデータによる裏付けがあること。クロマトカラムの合格基準、操作条件、再生方法、可使用時間、及び消毒或いは滅菌法を規定すること。
9.73. Where ionizing radiation is used in the manufacturing of ATMPs, Annex 12 of the Part I of the Good Manufacturing Practice Guidelines published in Volume 4 of Eudralex should be consulted for further guidance.	9.73. ATMPの製造にイオン化放射線が使用される場合、更なるガイダンスとしてGMPガイドラインのPart IのAnnex12を参照すること。
9.7. Packaging	9.7. 包装
9.74. The suitability of primary packaging materials should be ensured having regard to the characteristics of the product and the storage conditions (e.g. products that should be stored at ultra-low temperature). The specifications provided for in the marketing authorisation or the clinical trial authorisation should be complied with.	9.74. 一次包装材料の適切性を製品特性と保存条件を考慮して保証すること(例えば極低温で保存すべき製品)。販売承認或いは治験承認において規定されている規格を遵守すること。
9.75. The level of documentation regarding the demonstration of suitability of the primary packaging material should be adapted to the phase of development. For production of authorised ATMPs, selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of primary packaging materials should be documented.	9.75. 一次包装材料の適切性を示すための文書化の水準は開発の段階に対応させること。承認されたATMPの製造に関しては、一次包装材料の供給業者の選定、適格性確認、承認及び適格性確認の維持管理について文書化すること。
9.76. ATMPs should be suitably packaged to maintain the quality of the product during storage, handling, and shipping. Particular attention should be paid to the closure of containers so as to ensure the integrity and quality of the product. For authorised ATMPs, the closure procedures should be validated and the effectiveness should be verified at appropriate intervals. Validation with surrogate materials is acceptable when materials are scarce.	9.76. ATMPは、保存、取り扱い、輸送中に製品品質を保持するために適切に包装すること。製品の完全性及び品質を保証する為に容器の栓に特別な注意を払うこと。承認されたATMPに関しては、施栓工程をバリデートすること、又、その有効性を適切な間隔で検証すること。原料が希少な場合、代用品を用いたバリデーションが許容される。
9.77. Checks should be made to ensure that any electronic code readers, label counters or similar devices are operating correctly. Labels should be compatible with transport and storage conditions (e.g. ultra-low temperatures).	9.77. 何らかの電子的コード読み取り装置、ラベル計数機或いは同様な機器が正しく動作していることを保証する為にチェックを行うこと。ラベルは輸送及び保存条件(例えば極低温)に適応するものであること。
9.78. Prior to product labelling operations, the work area and any equipment used should be clean and free from any product, material or document that is not required for the current operation. Precautions should be taken to avoid mix-ups of products and to protect the product from the risk of contamination.	9.78. 製品の表示作業に先立って、作業区域及び使用する如何なる設備も清潔で、その時の作業に必要な如何なる製品、原材料、或いは文書も存在しないこと。製品の混同を防止し、製品を汚染のリスクから保護するための予防措置を取ること。
Additional requirements for investigational	ATMPs 治験用ATMPに関する追加の要求事項
9.79. Packaging and labelling of investigational ATMPs are likely to be more complex and more liable to errors which are also harder to detect than for authorised medicinal products, particularly when "blinded" products with similar appearance are used. Therefore, special precautions should be taken.	9.79. 治験用のATMPの包装及び表示は販売承認された医薬品に対して、特に外観が似ている盲検用製品が使用される場合に、より複雑でより検出し難いエラーを犯し易い。従って、特別な注意を払うこと。
9.80. During packaging of investigational ATMPs, 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.	9.80. 治験用のATMPの包装中は、異なった製品を同じ包装ラインで同時に取り扱う必要がある可能性がある。製品の混同のリスクを適切な手順及び/又は必要に応じて特別の設備を用い、関連するスタッフの教育訓練により最小限としなければならない。
9.81. Labelling of investigational ATMPs should comply with the requirements of Regulation (EU) No 536/2014. If it becomes necessary to change the expiry date, an additional label should be affixed to the investigational ATMP. This additional label should state the new expiry date and repeat the batch number. It may be superimposed on the old expiry date, but for quality control reasons, not on the original batch	9.81. 治験用のATMPの表示は、Regulation (EU) No 536/2014(治験実施国、地域の法規制)の要求事項を遵守すること。使用期限を変更する必要がある場合は、追加表示を治験用のATMPに貼付すること。追加表示には、新しい使用期限を表示し、再度バッチナンバーを表示すること。古い使用期限の上に表示を貼り重ねることがあるかもしれないが、品質管理の観点から、もとのバッチナンバーの上に貼り重ねないこと。

9.82. Re-packaging and re-labelling operation should be performed by appropriately trained staff in accordance specific standard operating procedures and should be checked by a second person.	9.82. 再包装、再表示の作業はそのためのSOPIに従って適切に教育訓練されたスタッフにより実施し、二人目の者によるチェックを受けること。
9.83. Where products are blinded, the blinding system should be described in the Product Specification File (see Section 6.2). Where the manufacturer has been delegated the responsibility for generation of randomisation codes, the manufacturer should enable that unblinding information is available to the appropriate responsible investigator site personnel before investigational medicinal products are supplied. Special precautions should be taken to avoid unintentional unblinding due to changes in appearance between different batches of packaging	9.83. 製品が盲検用の場合、盲検システムを製品規格ファイル(6.2章参照)に記載すること。製造業者が無作為化コードの作成の権限を与えられた場合、その製造業者は治験用医薬品を供給する前に治験施設の適切な責任者に盲検解除の情報を提供可能にしておくこと。包装材料のバッチ間で外観が変更されたことによって意図せずに盲検解除してしまう事を避けるため特別の注意を払うこと。
9.8. Finished products	9.8. 最終製品
9.84. As a general principle, finished products should be held in quarantine until their release under conditions established by the manufacturer in accordance with the terms of the marketing authorization or the clinical trial authorisation. It is acknowledged, however, that due to the short shelf-life, physical or administrative quarantine of ATMPs may not always be possible. The release of products before completion of all quality control tests is addressed	9.84. 一般原則として、最終製品は、販売承認あるいは治験承認の要件に従って製造業者により確立された条件で出荷可否判定がされるまで、判定待ちの状態に保たなければならない。しかし、有効期間が短いことにより、物理的或いは管理手段によるATMPの判定待ちは常に可能であるとは限らないことが認められている。全ての品質管理試験が完了する前に製品の出荷可否判定を行うことについては11.3.2章で焦点を当てられている。
9.85. Filled containers of parenteral products should be inspected individually for extraneous contamination or other defects. When the inspection is done visually, it should be done under suitable conditions of illumination and background.	9.85. 注射用製品の充填された容器は異物の汚染或いは他の欠陥について個々に検査すること。目視で検査する際には照度と背景について適切な条件下で実施すること。
9.86. Any defect detected should be recorded and investigated. The requirements laid down in Section 14.1 are also applicable in case of defects detected at this stage.	9.86. 検出された如何なる欠陥についても記録し究明すること。この段階で検出された欠陥の場合、14.1章で規定された要求事項もまた適用される。
9.87. Finished products should be stored under adequate conditions to preserve the quality of the product and to prevent mix-ups. Particular attention should be paid to implementing appropriate measures to prevent mix-ups of autologous products and other dedicated products (i.e. products intended for specific patients).	9.87. 最終製品は製品品質を保持し混同を防止するために適切な条件の下で保管すること。自家製品及び他の専用製品(即ち特定の患者向けの製品)の混同を防止するための適切な対策を実施する為に特別な注意を払うこと。
9.9. Rejected, recovered and returned materials	9.9. 不合格品、再加工作品、及び返品
9.88. Rejected materials should be clearly marked as such and stored separately in restricted areas (e.g. locked). Starting and raw materials should either be returned to the suppliers or, removed from the production environment. Whatever action is taken, it should be approved and recorded by authorised personnel.	9.88. 不合格品はその旨明確に印をつけ、分別して制限された区域(例えば施錠した区域)に保管すること。不合格の出発物質及び原料は供給業者に返却するか、製造環境から除去するかのいずれかとする。どのような対応が取られたとしても、権限を有する者に承認を得るとともに記録すること。
9.89. The reprocessing of rejected products should be exceptional. For authorised ATMPs, reprocessing is only permissible if this possibility is foreseen in the marketing authorisation. In the case of investigational ATMPs, the competent authorities should be informed when, exceptionally, there is reprocessing.	9.89. 不合格品の再加工は例外とすること。承認されたATMPIに関しては、再加工はこの可能性が販売承認において予見された場合のみ許容できる。治験用ATMPの場合、例外的に再加工があった場合、管轄当局に報告すること。
9.90. Additionally, the use of reprocessed materials is only possible if the quality of the final product is not affected and the specifications are met. The need for additional testing of any finished product which has been reprocessed, or into which a reprocessed product has been incorporated, should be evaluated by the person responsible for quality control. Records should be kept of the reprocessing. Certification by the QP is required before the product is released.	9.90. 更に、再加工した物の使用は最終製品の品質が影響されず、規格に適合している場合のみ可能である。再加工されたか或いは再加工された製品が含まれる最終製品の追加の試験の必要性は品質管理に責任を有する者により評価されること。再加工の記録を保存すること。製品が出荷判定される前にQPIによる証明が必要である。
9.91. Returned products, which have left the control of the manufacturer, should be marked as such and be segregated so that they are not available for further clinical use, unless without doubt their quality is satisfactory after they have been critically assessed by the person responsible for quality control.	9.91. 製造業者の管理下にある返品はその旨印を付け、品質管理に責任を有する者により批判的に評価された後に疑いもなく品質に問題ないのでない限り更なる臨床使用に使用可能としないよう隔離すること。
10. Qualification and validation	10. 適格性確認及びバリデーション
10.1. Qualification of premises and equipment	10.1. 構造設備の適格性確認
10.1.1. General principles	10.1.1. 一般原則
10.10. Premises and equipment used in the manufacture of ATMPs should be qualified. Through the qualification of premises and equipment, it is established that the premises and equipment are adequate for the intended operations.	10.10. ATMPの製造に使用される構造設備は適格性確認を行うこと。構造設備の適格性確認を通じて構造設備が意図した作業に適切であることが確認される。
10.11. Decisions on the scope and extent of the qualification should be based on a riskassessment, which should be documented. The following should be considered when defining the strategy to the qualification of premises and equipment:	10.11. 適格性確認の範囲と程度について決定するにあたっては、文書化されたリスク評価に基づくこと。構造設備の適格性確認の戦略を決定するには以下の点を考慮すること:
10.12. (a) Clean areas should be qualified in accordance with ISO 14644-1 and re-qualified at appropriate intervals in accordance with ISO 14644-2. In particular, periodic classification testing (in accordance with ISO 14664-1) is expected annually but the frequency can be extended based on risk assessment, the extent of the monitoring system and data that are consistently in compliance with acceptance limits or levels defined in the monitoring plan.	10.12. (a) 清浄区域はISO 14644-1に従って適格性確認を行い、再確認をISO 14644-2に従って適切な間隔で実施すること。特に、(ISO 14644-1に従った)定期的な清浄度クラス確認の試験は年次で実施することが求められる、しかし、頻度はリスク評価及び、モニタリングシステムとそのデータがモニタリング計画に規定された限度或いは基準に一貫して適合している程度に基づき延長することが可能である。
10.13. (b) If computerized systems are used, their validation should be proportionate to the impact thereof on the quality of the product. For computerised systems supporting critical processes, provisions should be made to ensure continuity in the event of a system breakdown (e.g. a manual or alternative system).	10.13. (b) コンピュータ化システムが用いられている場合、それらのバリデーションは製品品質への影響に比例したものであること。重要工程をサポートしているコンピュータ化システムに関しては、システムがダウンした場合の継続性(例えば手動或いは代替システム)を保証する規定を作成しておくこと。

10.14. (c) For investigational ATMPs, it is expected that at least the suitability of the air quality system (in accordance with ISO 14644-1 and ISO 14664-2) and the suitability of the premises to adequately control the risk of microbial and nonviable particle contamination is verified. Any other aspect of the premises that is critical having regard to the specific risks of the intended manufacturing process should be qualified (e.g. containment measures when viral replicating vectors are used). Critical equipment should be qualified also.	10.14. (c) 治験用ATMPについては、少なくとも空気の品質に関するシステムの適切性 (ISO 14644-1及びISO 14644-2に従って) 及び微生物および微粒子汚染のリスクを適切に管理する事に関する建物の適切性について検証することが求められる。意図する製造工程の特定のリスクを考慮して重要な施設その他の如何なる側面 (例えば、ウイルスの複製用のベクターが用いられている場合の封じ込め対策) についても適格性確認を行うこと。重要設備についても適格性確認を行うこと。
10.15. Before starting the manufacturing of a new type of ATMP in premises that have already been qualified, the manufacturer should assess if there is a need for re-qualification having regard to the specific risks and characteristics of the new manufacturing process/new product. For example, if the premises have been qualified for open processing and a closed system is introduced, it can be assumed that the (existing) qualification of the premises covers a worst case scenario and therefore no requalification is needed. In contrast, when the premises have been qualified for a simple manufacturing process and a more complex process is introduced that e.g. may require an additional level of containment, requalification is required. Likewise, if there is a significant change in the lay out of the premises, there should be an assessment whether requalification is required.	10.15. 適格性確認済みの建物で新たなタイプのATMPの製造を開始する前に、製造業者は新たな製造工程/新たな製品の特定のリスク及び特性について再適格性確認の必要があるか評価すること。例えば、建物が開放系の加工について適格性確認されていて、クローズドシステムを導入するとしたら、建物の既存の適格性確認がファーストケースの状況をカバーしているとみなすことができ、従って適格性の再確認は必要ない。これに対して、建物が単純な製造工程について適格性確認されていて、より複雑な工程が導入される場合、例えば追加のレベルの封じ込めが必要であるような場合、適格性の再確認が必要である。同様に、建物の有意なレイアウトの変更があった場合適格性再確認の必要性について評価を行うこと。
10.16. Facilities and equipment should be re-evaluated at appropriate intervals to confirm that they remain suitable for the intended	10.16. 構造設備は、意図する作業に引き続き適切であるか確認するため、適切な間隔で再評価を行うこと。
10.1.2. Steps of the qualification process	10.1.2. 適格性確認を進める段階
Setting the user requirement specifications:	ユーザー要求規格の設定
10.17. The manufacturer, or— as appropriate— the sponsor or marketing authorisation holder should define the specifications for the premises and equipment. The user requirement specifications should ensure that the critical quality attributes of the product and the identified risks linked to the manufacturing processes are adequately addressed (e.g. measures to avoid cross-contamination in a multi-product facility). The suitability of the materials of the parts of the equipment that come into contact with the product should be also addressed as part of the user requirement specifications.	10.17. 製造業者、或いは該当する場合、治験依頼者或いは販売承認保持者は構造設備の規格を明確にすること。ユーザー要求規格は製品の重要品質特性と特定された製造工程関連のリスクが適切に焦点を当てられていること (例えば、複数製品製造施設における交差汚染防止対策) を保証するものであること。製品と接触する設備の部品の材質の適切性も又、ユーザー要求規格の一部として焦点を当てること。
Design qualification (DQ):	設計時適格性確認 (DQ)
10.18. The compliance of the user requirement specifications with GMP should be demonstrated and documented.	10.18. ユーザー要求規格のGMP適合性を明示し、文書化すること。
Verifying compliance with the user requirement specifications:	ユーザー要求規格への適合性検証:
10.19. The manufacturer or— as appropriate— the sponsor or marketing authorisation holder should verify that the premises/equipment comply with the user specifications and are in line with GMP requirements. Typically, this involves the following steps:	10.19. 製造業者、或いは該当する場合、治験依頼者或いは販売承認保持者は、建物/設備がユーザー要求規格に適合しており、GMP要求事項に従っていることを検証すること。典型的にはこれは以下の段階を含む:
Installation Qualification (IQ): As a minimum, it should be verified that:	10.20. (a) 据え付け適格性確認 (IQ): 最低限以下を検証すること:
(i) components, equipment, pipe work and other installations have been installed in conformity with the user specifications,	(i) 構成部分、設備、配管及び他の装置がユーザー規格に適合して据え付けられていること
(ii) operating and maintenance instructions are provided (as appropriate), and	(ii) 操作及びメンテナンス説明書が (適宜) 提供されている、そして
(iii) instruments are appropriately calibrated and —where applicable— associated alarms are functional.	(iii) 計器が適切にキャリブレートされており、-該当する場合-付属のアラームが機能する。
10.21. (b) Operational Qualification (OQ): The suitability of the premises and equipment to operate as designed (including under “worst case” conditions) should be tested.	10.21. (b) 運転適格性確認 (OQ): 構造設備が設計通り (ファーストケースの条件を含めて) 運転することに対する適切性を試験すること。
10.22. (c) Performance Qualification (PQ): The suitability of the premises and equipment to operate consistently in accordance with the requirements of the intended manufacturing process (assuming worst case conditions) should be tested. A test with surrogate materials or simulated product is acceptable.	10.22. (c) 稼働性能の確認 (PQ): 構造設備が意図する製造工程の要求事項 (ファーストケースの条件を想定して) に従って一貫して稼働することを試験すること。代用品或いは模擬製品による試験が許容される。
10.23. Any deviations identified should be addressed before moving to the next qualification step. However, it is acknowledged that, in some cases, it may be appropriate to concurrently perform IQ, OQ and PQ. It may also be acceptable to perform the process validation concurrently	10.23. 特定された如何なる逸脱も次の適格性確認の段階に進む前に焦点を当てること。ある場合にはIQ,OQ,PQを同時に実施することが適切である場合もある。工程バリデーションをPQと同時に実施することも許容され得る。
10.24. Where functionality of the equipment is not affected by transport and installation, the documentation review and some tests could be performed at the vendor’s site (e.g. through factory acceptance testing), without the need to repeat the relevant elements of IQ/OQ at the manufacturer’s site.	10.24. 設備の機能が輸送や据付により影響されない場合、IQ/OQの該当する要素を製造業者の製造所で繰り返し行う必要なしに、納入業者の報告書の照査を行い、或る試験を納入業者の製造所で (例えば、工場出荷試験により) 実施しても良い。
10.25. Likewise, when validating several identical pieces of equipment, it is acceptable for the manufacturer to establish a suitable testing strategy based on an evaluation of the risks.	10.25. 同様に、同じ設備のいくつかをバリデートしている場合、リスク評価に基づいて適切な試験戦略を立てることが許容される。
Documentation:	文書化
10.26. A report should be written summarizing the results and conclusions reached. When qualification documentation is supplied by a third party (e.g. vendor, installers), the ATMP manufacturer or —as appropriate— the sponsor or marketing authorisation holder should assess whether the documentation provided is sufficient, or if additional tests should be performed at the site to confirm suitability of the equipment (e.g. when information gaps exist having regard to the intended manufacturing process, if the equipment is to be used differently than as intended by the manufacturer of the equipment,	10.26. 結果と達した結論をまとめた報告書を作成すること。適格性確認の文書が第三者 (例えば、供給業者、設置業者) から供給される場合は、ATMP製造業者或いは-該当する場合-治験依頼者或いは販売承認保持者は供給された文書が充分か、又、設備の適切性を確認するため追加の試験をその製造所で行うべきかについて評価すること。(例えば、意図した製造工程に関して情報が欠けている部分がある場合、設備の製造業者が意図していたのとは異なる使い方をする場合、等)
10.27. Where the qualification of the premises/equipment is outsourced to a third party, the principles laid down in Section 13 also apply.	10.27. 建物/設備の適格性確認を第三者に委託する場合、13章に規定されている原則もまた適用される。
10.2. Cleaning validation	10.2. 洗浄バリデーション

10.28. The cleaning procedures applied to re-usable tools and parts of equipment that enter into contact with the product should be validated.	10.28. 繰り返し使用する製品接触の道具類及び設備の部品に適用する洗浄手順はバリデートすること。
10.29. Cleaning validation is the documented evidence that a given cleaning procedure effectively and reproducibly removes contaminants, residues from previous product, and cleaning agents below a pre-defined threshold. There may be more than one way to perform cleaning validation. The objective is to demonstrate that the cleaning process consistently meets the predefined acceptance criteria. The risk of microbial and endotoxin contamination should be duly assessed.	10.29. 洗浄バリデーションはある洗浄手順が効果的且つ再現性をもって汚染物質、前の製品からの残留物、及び洗浄剤の残留を除去することの文書化されたエビデンスである。洗浄バリデーションを実施するための方法は1つ以上あるであろう。目的は、洗浄工程が一貫して予め規定された許容基準に適合することである。微生物及びエンドトキシン汚染のリスクも適切に評価すること。
10.30. The following considerations apply when designing the cleaning validation strategy:	10.30. 以下の点が洗浄バリデーションの戦略を設計する際に適用される:
—Factors that influence the effectiveness of the cleaning process (e.g. operators, rinsing times, cleaning equipment and amounts of cleaning agents used) should be identified. If variable factors have been identified, the worst case situations should be used as the basis for cleaning validation studies.	—洗浄工程の効果に影響する要因(例えば、作業員、洗浄時間、洗浄器具、及び使用する洗浄剤の量)を特定すること。若し変動要因が特定されたならば、ワーストケースの状況を洗浄バリデーション評価の基本として用いること。
—The influence of the time between manufacture and cleaning, and between cleaning and use should be taken into account to define dirty and clean hold times for the cleaning process.	—製造に使用してから洗浄まで、そして洗浄してから次に使用するまでの時間の影響を、洗浄工程のダーティーホールドタイムとクリーンホールドタイムを規定するために考慮すること。
—When justified due to the scarcity of the starting materials, simulating agents may be used.	—出発物質が希少であることにより、妥当性を示した場合、シミュレートした試薬を使用してもよい。
10.31. Cleaning procedures for closely related ATMPs do not need to be individually validated. A single validation study which considers the worst case scenario is acceptable.	10.31. 近似したATMPの洗浄手順は個別にバリデートする必要はない。ワーストケースと考えられる1つのバリデーション試験で許容できる。
10.32. Cleaning validation should be described in a document, which should cover:	10.32. 洗浄バリデーションは以下をカバーする文書に記載すること:
(i) Detailed cleaning procedure for each piece of equipment: Grouping approaches are acceptable if appropriately justified (e.g. cleaning of processing vessels of the same design but with different capacity). Where similar types of equipment are grouped together, a justification of the specific equipment selected for cleaning validation is expected. The selection of the equipment should be representative of the worst case scenario (for example, the higher capacity vessel).	(i) 個々の設備ごとの詳細な洗浄手順: 適切に妥当性を示した場合グループ化のアプローチが許容される(例えば、同じ設計の容量違いの加工設備の洗浄)。同様なタイプの設備を互いにグループ化した場合、洗浄バリデーションのために選定した特定の設備が妥当であることの説明が求められる。設備の選定はワーストケース(例えば最大容量の容器)を代表するものであること。
(ii) Sampling procedures: Sampling may be carried out by swabbing and/or rinsing or by other means depending on the production equipment. The sampling materials and method should not influence the result. For swabs, sampling should be from locations identified as “worst case”. Recovery should be shown to be possible from all product contact materials sampled in the equipment with all the	(ii) サンプリング手順: サンプリングは、製造設備によってスワブ法及び/又はリンス液の採取或いはその他の手段で行って良い。サンプリング用具と方法は結果に影響しないものであること。スワブ法については、サンプリングはワーストケースであると特定された部位から行うこと。設備内のすべての製品接触材料に関して、用いた全てのサンプリング法について回収率を提示できること。
(iii) Validated analytical methods to be used.	(iii) 用いる分析法はバリデートされたものであること。
(iv) Acceptance criteria, including the scientific rationale for setting the specific limits.	(iv) 個々の限度を設定するための科学的妥当性を含む許容基準。
10.33. The cleaning procedure should be performed an appropriate number of times based on a risk assessment and meet the acceptance criteria in order to prove that the cleaning method is validated (usually three consecutive batches as a minimum). Cleaning validation may be reduced or not required if only disposables are used in the	10.33. 洗浄方法がバリデートされたことを証明するためにリスク評価に基づき適切な回数洗浄手順を実施すること(通常少なくとも連続した3バッチ)。製造工程にディスポーザブル設備のみが使用されている場合は洗浄バリデーションは減らすか不要としても良い。
10.34. A visual check for cleanliness is an important part of the acceptance criteria for cleaning validation. However, it is not generally acceptable for this criterion alone to be used. Repeated cleaning and retesting until acceptable residue results are obtained is not considered an acceptable approach either.	10.34. 清潔度の目視チェックは洗浄バリデーションの許容基準の重要な部分である。しかし、一般的にこの基準のみを用いることは許容されない。残留物チェックの結果が合格となるまで洗浄と試験を繰り返すこともまた許容されるアプローチとはみなされない。
Approach for investigational ATMPs	治験用ATMPについてのアプローチ
10.35. For investigational ATMPs, cleaning verification is acceptable. In such cases, there should be sufficient data from the verification to support a conclusion that the equipment is clean and available for further use.	10.35. 治験用ATMPに関しては、洗浄ベリフィケーションが許容される。その場合、設備が清潔で、その後使用するために利用可能であるという結論を裏付けるための十分なベリフィケーションからのデータがあること。
10.3. Process validation	10.3. 工程バリデーション
10.36. Process validation is the documented evidence that the manufacturing process can consistently produce a result within specific parameters. While it is acknowledged that some degree of variability of the finished product due to the characteristics of the starting materials is intrinsic to ATMPs, the aim of the process validation for ATMPs is to demonstrate that the finished product characteristics are within a given range (in compliance with the terms of the marketing	10.36. 工程バリデーションは、製造工程が一貫して特定のパラメータの範囲内の結果を生ずることを文書化したエビデンスである。出発物質の特性に基づく最終製品のある程度の変動はATMPに内在する特性であると認められているが、ATMPの工程バリデーションの目的は、最終製品の特性が決められた範囲内である(販売承認の条件に適合している)ことを証明することである。
10.37. The strategy to process validation should be laid down in a document (“validation protocol”). The protocol should define (and justify as appropriate) the critical process parameters, critical quality attributes and the associated acceptance criteria based on development data or documented process knowledge. The approach retained should be justified. As appropriate, the protocol should identify other (non-critical) attributes and parameters which should be investigated or monitored during the validation activity, and the reasons	10.37. 工程バリデーションの戦略は文書に定めること(バリデーションプロトコール)。そのプロトコールは、開発データ或いは文書化された工程知識に基づいた重要工程パラメータ、重要品質特性、及びそれらに伴う許容基準(及び必要に応じて妥当性の説明)を明確にすること。則ったアプローチの妥当性を示すこと。場合により、プロトコールにはバリデーション時に検討するか、モニターすべきその他の(重要でない)特性およびパラメータについても特定し、それらを入れた理由を示すこと。
10.38. The following should also be specified in the protocol:	10.38. 以下も又プロトコールに示すこと:
(i) List of the equipment/facilities to be used (including measuring/monitoring/recording equipment) together with the calibration status.	(i) (測定/モニタリング/記録 機器を含めて)使用する設備/施設のキャリブレーション状態を伴ったリスト。
(ii) List of analytical methods and how they are to be validated, as appropriate.	(ii) 分析法のリスト及び該当する場合それらがどのようにバリデートされるのか。
(iii) Proposed in-process controls with acceptance criteria and the reason(s) why each in-process control is selected.	(iii) 許容基準を含めた、予定している工程内管理、及びそれぞれの工程内管理を選定した理由。

(iv) Where required, additional testing to be carried out with acceptance criteria.	(iv) 必要な場合、実施すべき追加の試験とその許容基準。
(v) Sampling plan and the rationale behind it.	(v) サンプル計画及びその裏付けとなる根拠。
(vi) Methods for recording and evaluating results.	(vi) 記録法及び結果の評価法。
(vii) Process for release and certification of batches (if applicable).	(vii) (該当する場合)バッチの出荷可否判定および証明の手順。
(viii) Specifications for the finished product (as provided for in the marketing authorisation).	(viii) 最終製品の規格(販売承認において規定されている通り)。
10.39. It is generally accepted that, as a minimum, three consecutive batches manufactured under routine conditions constitute a validation of the process. An alternative number of batches may be justified taking into account whether standard methods of manufacture are used, whether similar products or processes are already used at the site, the variability of starting material (autologous v. allogenic), clinical indication (rare disease: only few batches will be produced).	10.39. ルーチンの条件下で製造した最低連続した3バッチが工程のバリデーションを構成する事が一般的に認められている。標準の製造法を用いるか否か、当該製造所で類似の製品或いは工程が既に使用されているか否か、出発物質の変動性(自家対同種)、臨床適応(希少疾患:少数バッチのみ製造される)を考慮して代替バッチ数でバリデーションを実施することの妥当性を示しても良い。
10.40. The limited availability of the cells/tissues which is typical for most ATMPs requires the development of pragmatic approaches. The approach to process validation should take into account the quantities of tissue/cells available and should focus on gaining maximum experience of the process from each batch processed. Reduced process validation should, where possible, be offset by additional in-process testing to demonstrate consistency of production:	10.40. 多くのATMPにおいて細胞/組織の入手可能性が限定されていることが典型的であることにより、現実的アプローチを開発することを必要とする。工程バリデーションのアプローチは入手可能な組織/細胞の量を考慮し、加工した各バッチから最大の経験を得ることに焦点を当てること。縮小した工程バリデーションにおいては可能な場合は製造の一貫性を示すための追加の工程内試験により埋め合わせることを。
Validation with surrogate materials	代用品を用いたバリデーション
10.41. The use of surrogate material may be acceptable when there is shortage of the starting materials (e.g. autologous ATMPs, allogeneic in a matched-donor scenario, allogeneic where there is no expansion of cells to MCB). The representativeness of surrogate starting material should be evaluated, including –for example– donor age, use of materials from healthy donors, anatomical source (e.g. femur vs. iliac crest) or other different characteristics (e.g. use of representative cell-types or use of cells at a higher passage number than that foreseen in the product specifications).	10.41. 出発物質が不足している場合代用品の使用が許容される(例えば、自家ATMP、適合ドナーによる同種品、MCBへの拡大培養を伴わない同種品)。代用出発物質が代表していることの妥当性を、例えばドナーの年齢、健康なドナーからの出発物質の使用、解剖学的供給源(例えば大腿骨に対して腸骨稜)或いは他の異なった特性(例えば、代表するタイプの細胞の使用或いは製品規格において予見されるよりも継代数の多い細胞の使用)を含めて評価すること。
10.42. Where possible, consideration should be given to complementing the use of surrogate materials with samples from the actual starting materials for key aspects of the manufacturing process. For instance, in the case of an ATMP based on modification of autologous cells to treat a genetic disorder, process validation using the autologous cells (affected by the condition) may be limited to those parts of the process that focus on the genetic modification itself. Other aspects could be validated using a representative surrogate cell type.	10.42. 可能な場合、製造工程の主要な面に関して実際の出発物質のサンプルを含む代用品を用いることにより補足することも考慮すること。例えば、遺伝疾患治療用の自家細胞の改変に基づいたATMPの場合、自家細胞(病状に影響を受けた細胞)を用いたバリデーションは遺伝子の改変そのものに焦点を当てた工程の部分に限定して良い。工程のその他の部分は代用のタイプの細胞を用いてバリデートすることが出来る。
Concurrent validation approaches	コンカレントバリデーションのアプローチ
10.43. Due to the limited availability of the starting materials and/or where there is a strong benefit-risk ratio for the patient, a concurrent validation may be acceptable. The decision to carry out concurrent validation should be justified and a protocol should be defined. Regular reviews of data from the manufacture of batches should be subsequently used to confirm that the manufacturing process is able to ensure that the specifications in the marketing authorization are	10.43. 出発物質の入手が限定されている事及び/又は患者にとって強いベネフィット/リスク比がある場合、コンカレントバリデーションが許容される。コンカレントバリデーションを実施するための決定については妥当性を示し、プロトコールで規定すること。バリデーション後のルーチンのバッチの製造からのデータの定例の照査を、製造工程が販売承認の規格が遵守されていることを保証し得るものであることを確認するために用いること。
10.44. Where a concurrent validation approach has been adopted, there should be sufficient data to support the conclusion that the batch meets the defined criteria. The results and conclusion should be formally documented and available to the QP prior to the certification	10.44. コンカレントバリデーションのアプローチを適用した場合、バッチが規定した基準に適合したという結論を裏付ける十分なデータがあること。結果と結論は正式に文書化し、バッチ証明を行うにあたってQPIに入手可能となっていること。
Validation Strategy for closely related products	密接に関連した製品のバリデーション戦略
10.45. Where the same manufacturing platform is used for a number of closely related products (e.g. genetically modified cells where viral vectors are manufactured according to the same manufacturing process), the extent of validation work for each new product should be based on a justified and documented risk assessment of the process. This should take into account the extent of process knowledge, including existing relevant process validation work, for each significant step in the process. Thus, in so far as the other manufacturing steps remain the same, it may be possible to limit the validation to only the steps that are new to the process.	10.45. 同じ製造基盤が複数の密接に関連した製品に用いられている場合(例えば同じ製造工程に従ってウイルスベクターが製造された遺伝子改変細胞)、各新製品についてのバリデーション作業の程度は、妥当性を示し文書化された工程のリスク評価に基づくこと。これには工程の重要な段階毎の既存の関連する工程バリデーションを含めた工程知識の程度を考慮すること。他の製造工程が同じである限り、バリデーションをその工程にとって新たな部分のみに限定して実施することが可能である。
Investigational ATMPs	治験用ATMP
10.46. The manufacturing process for investigational ATMPs is not expected to be validated but appropriate monitoring and control measures should be implemented to ensure compliance with the requirements in the clinical trial authorisation. Additionally, it is expected that the aseptic processes (and, where applicable, sterilising processes) have been validated.	10.46. 治験用ATMPの製造工程はバリデートされていることは求められないが、治験承認での要求事項に適合していることを保証する為の適切なモニタリング及び管理対策を実施すること。更に、無菌操作(及び該当する場合、滅菌工程)はバリデートされていることが求められる。
10.47. Process validation/evaluation data should be collected throughout the development. It is noted that for the clinical trial to be used in support of a marketing authorisation application it is important to demonstrate that the manufacturing process of the investigational ATMP ensures consistent production.	10.47. 工程バリデーション/評価のデータを開発を通じて収集すること。販売承認申請を裏付ける為に用いられる臨床試験に関しては、治験用ATMPの製造工程は一貫した製造を保証することを示すことが重要である。
10.4. Validation of test methods	10.4. 試験方法のバリデーション
10.48. The validation of analytical methods is intended to ensure the suitability of the analytical methods for the intended purpose. Analytical procedures, which are either described in the European Pharmacopoeia, the pharmacopoeia of a Member State, or are linked to a product specific monograph, and are performed according to the monograph, are normally considered as validated. In such cases, the suitability of the validated test for the intended purpose should be	10.48. 分析方法のバリデーションは、分析方法の意図した目的に対する適切性を保証することを意図している。欧州薬局方、EUのメンバー国の薬局方に記載されているか、或いは製品特定のモノグラフに連結しているかのいずれかであり、モノグラフに従って実施される分析手順は通常バリデートされていると考えられる。そのような場合、バリデートされている試験の意図した目的への適切性を検証すること。

10.49. All analytical methods should be validated at the stage of marketing authorisation application.	10.49. 全ての分析方法は販売承認申請の段階ではバリデートされていること。
Investigational ATMPs	治験用ATMP
10.50. During clinical development a gradual approach can be applied:	10.50. 臨床開発の間は漸進アプローチを適用することが出来る:
• First-in-man and exploratory clinical trials: Sterility and microbial assays should be validated. In addition, other assays that are intended to ensure patient's safety should also be validated (e.g. when retroviral vectors are used, the analytical methods for testing for replication competent retrovirus should be validated).	• ヒトに初めて使用する臨床試験及び探査的臨床試験:無菌試験及び微生物アッセイをバリデートすること。更に、他の患者の安全性を保証することを意図した他のアッセイも又バリデートすること(例えばレトロウイルスのベクターが用いられる場合、複製能があるレトロウイルスの試験のための分析法をバリデートすること)。
• Throughout the clinical development, the suitability of analytical methods used to measure critical quality attributes (e.g. inactivation/removal of virus and/or other impurities of biological origin) should be established but full validation is not required. Potency assays are expected to be validated prior to pivotal clinical trials.	• 臨床開発を通じて重要品質特性を測定する為に使用する分析方法の適切性(例えば、ウイルス及び/又は生物由来の他の不純物の不活化/除去)を確立すること、しかしフルバリデーションは要求されない。力価のアッセイは有効性安全性を示すためのピボタル試験より前にバリデートされること。
• Pivotal clinical trials: Validation of analytical methods for batch release and stability testing is expected.	• 有効性安全性を示すためのピボタル試験:バッチの出荷可否判定および安定性試験用の分析方法のバリデーションが求められる。
10.5. Validation of transport conditions	10.5. 輸送条件のバリデーション
10.51. Transport conditions may have a crucial impact on the quality of ATMPs. The transport conditions should be defined in writing.	10.51. 輸送条件はATMPの品質に決定的な影響を与える可能性がある。輸送条件は文書で規定すること。
10.52. The adequacy of the defined transport conditions (e.g. temperature, type of container, etc.) should be demonstrated.	10.52. 規定された輸送条件(例えば、温度、容器のタイプ、等)の適切性を示すこと。
10.53. Compliance with the defined transport conditions falls outside the responsibility of the manufacturer (unless such responsibility is assumed by means of contract). Such compliance is outside the scope	10.53. 規定された輸送条件の遵守は製造業者の責任の範囲外になる(そのような責任が契約によって製造業者に帰せられない限り)。そのような遵守はGMPの範囲外である。
11. Qualified person and batch release	11. QP及びバッチの出荷可否判定
11.1. General principles	一般原則
11.10. Each manufacturing site of ATMPs in the EEA must have at least one Qualified Person ("QP"). It is not excluded that two or more sites may have the same QP, provided that this does not impair the ability of the QP to provide his services to each of the sites in a continuous fashion.	11.10. EEA内の各ATMP製造所は少なくとも1名のQPがいること。2以上の製造所が同一のQPを置くことは、それがQPの業務を各製造所において継続して行うことに支障を来たさなければ排除されない。
11.11. Without prejudice to Section 11.5, batches of ATMPs should only be released for sale, supply to the market, or for use in clinical trial after certification by a QP. Until a batch is released, it should remain at the site of manufacture or be shipped under quarantine to another authorised site. Safeguards to ensure that uncertified batches are not released should be in place. These safeguards may be physical (via the use of segregation and labelling) or electronic (via the use of computerized systems). When uncertified batches are moved from one authorised site to another, the safeguards to prevent premature	11.11. 11.5章に影響を与えることなしに、ATMPのバッチはQPにより証明された後にもみ販売、市場への供給、臨床試験での使用のために出荷可否の判定を行うこと。バッチが出荷可否の判定をされる迄は、製造所に留めるか、他の承認された事業場に判定待ちの状態で輸送すること。証明されていないバッチが出荷可否の判定をされないことを保証する安全措置があること。これらの安全措置は物理的(隔離と表示の使用による)或いは電子的(コンピュータ化システムによる)なもので良い。証明されていないバッチが或る承認された事業場から他に移動される際には手順が完了する前に出荷判定されることを防止する安全措置が機能していること。
11.2. Qualified person	11.2. QP
11.12. In addition to having the qualification requirements provided for under Article 49 of Directive 2001/83, QPs responsible for ATMPs should have training and experience relevant to the specific characteristics of these products, including cell and tissue biology, biotechnological techniques, cell processing, characterization and potency testing. QPs should have detailed knowledge of the type of ATMP and manufacturing steps for which they are taking responsibility.	11.12. Directive 2001/83の第49条に規定されている適格性に関する要求事項を満たしていることに加えて、ATMPに責任を有するQPは細胞及び組織の生物学、バイオテクノロジーの技術、細胞の加工、特性解析、及び力価試験を含むATMP製品の特定の特性に関する教育訓練と経験を有すること。QPは彼らが責任を有しているATMPのタイプと製造工程に関する詳細な知識を有していること。
11.13. The QP's main responsibility is to verify and certify that each batch produced in the EU has been manufactured and checked in accordance with:	11.13. QPの主要な責務は、EU内で製造された各バッチが以下に従って製造され、チェックされたことを検証し、証明することである:
(i) the requirements of the marketing authorisation/clinical trial authorisation,	(i) 販売承認/臨床試験承認の要求事項
(ii) relevant regulations governing the manufacture of medicinal products, including GMP, and	(ii) GMPを含めて医薬品の製造を規制している関連法規制
(iii) relevant product specifications in the destination country (in the case of exports).	(iii) (輸出の場合)仕向け先国での関連する製品規格
11.14. QPs should have access to:	11.14. QPは以下にアクセス可能であること:
(i) the necessary details of the marketing authorisation/clinical trial authorisation to assess if the relevant requirements have been complied with, and	(i) 関連する要求事項が遵守されているかを評価するための、販売/治験承認の内容についての評価に必要なだけの詳細、そして
(ii) relevant data about the entire manufacturing process of the ATMP, including importation activities if any.	(ii) 輸入がある場合はそれに関する業務も含めて、ATMPの製造工程全体に関するデータ
Imported ATMPs	輸入ATMP
11.15. In case of imports of investigational ATMPs from third countries, the QP should ensure that the quality of the batch is in accordance with the terms of the clinical trial authorisation (including compliance with the terms of the Product Specification File) and that it has been manufactured in accordance with quality standards at least equivalent to the GMP requirements applied in the EU.	11.15. 第3国からの治験用ATMPの輸入の場合、QPはそのバッチの品質が治験承認の条件に従っており(製品規格ファイルの条件の遵守を含めて)、それがEUにおいて適用されるGMPの要求事項と少なくとも同等の品質基準に従って製造されたことを保証すること。
11.16. In case of imports of authorised ATMPs from third countries, the QP should ensure that the quality of the batch is in accordance with the terms of the marketing authorisation, including by means of a full qualitative and quantitative analysis of the active substance(s) as well as any other necessary checks.21 However, it is acknowledged that for ATMPs it is not always possible to separate the active substance from the finished product. The re-testing strategy should be in accordance with the terms of the marketing authorisation.	11.16. 承認されたATMPを第3国から輸入する場合、QPはバッチの品質が、他に必要な何らかのチェックと共に活性物質の全項目の定性的及び定量的分析によることを含めて、販売承認の条件に従っていることを保証すること。しかし、ATMPに関しては、最終製品から活性物質を分離することは必ずしも可能とは限らないことが認められている。再試験戦略は販売承認の条件に従ったものであること。

11.17. Additionally, it may be justified to rely on testing performed in the third country in cases where the limited amount of material available (e.g. autologous products) or the short shelf-life impedes double release testing. In such cases, the testing in the third country should be conducted in GMP-certified facilities (in the case of authorised ATMPs) or under GMP conditions equivalent to those applicable in the EU (in the case of investigational ATMPs).	11.17. 更に、物が限られた量しか得られない場合(例えば自家製品)或いは有効期間が短く2重の出荷試験を行うことに障害がある場合、第3国で実施された試験に依存することを正当化して良いであろう。そのような場合、第3国での試験はGMP証明を受けた施設(承認されたATMPの場合)或いはEUで適用されるものと同等のGMP条件の下で(治験用ATMPの場合)実施されること。
11.18. When the QP wishes to rely on testing of samples taken in a third country, transport and storage conditions should be adequate, so as to ensure the samples taken in the third country are still representative of the batch.	11.18. QPが第3国で採取されたサンプルについて行った試験に依存することを望んだ場合、輸送及び保管条件は、第3国で採取されたサンプルがバッチを代表している事を保証する為に適切であること。
11.19. In all cases, the conditions of storage and transport should be checked before certifying any batch; these conditions must be in accordance with the terms of the marketing authorisation/clinical trials authorisation.	11.19. 全ての場合において、バッチの証明を行う前に保管及び輸送条件をチェックすること;これらの条件は販売承認/治験承認の条件に従うこと。
Relying on GMP assessments by third parties e.g. audits	第三者によるGMP評価、例えば監査、への依存
11.20. In some cases the QP may rely on audits conducted by third parties attesting the general compliance with GMP in sites involved in the manufacture of the product. In these cases, there should be a clear delimitation of responsibilities and the general requirements in Section 13 also apply.	11.20. ある場合にはQPは、第3者が実施し、製品製造に関与した製造所のGMPへの全般的適合を証明した監査に依存しても良い。この場合、責任範囲を明確に定めること、そして13章の要求事項もまた適用される。
11.21. The QP should have access to all documentation which facilitates review of the audit outcome and continued reliance on the outsourced activity.	11.21. QPは監査の結果を照査するため、及び外注した業務に対して継続して信頼するために有用な全ての文書にアクセスできること。
Involvement of more than one QP	一名以上のQPの関与
11.22. The QP who performs certification of the finished product batch may assume full responsibility for all stages of manufacture of the batch, or this responsibility may be shared with other QPs who have confirmed compliance of specific steps in the manufacture and control	11.22. 最終製品バッチの証明を行ったQPはそのバッチの製造の全段階に全責任を負っても良い、又、この責任はバッチの製造及び管理の特定の段階の適合性を確認した他の(複数の)QPと分担してもよい。
11.23. If a site only undertakes partial manufacturing operations, the QP at that site must (as a minimum) confirm that the operations undertaken by the site have been performed in accordance with GMP and the terms of the written agreement detailing the operations for which the site is responsible.	11.23. 或る製造所が製造作業の一部のみ実施した場合、当該製造所のQPは(最低限)その製造所で実施した作業がGMPと当該製造所が責任を有する作業について詳細を記載した文書化された契約の条件に適合して実施されたことを確認しなければならない。
11.24. Where more than one QP is involved in the assessment of one batch, the division of responsibilities amongst QPs in relation to compliance of the finished batch (including details on the responsibility for assessment of any deviations) should be clearly laid down in writing.	11.24. 一バッチの評価に1名より多いQPが関与した場合、それらのQP間の最終製品バッチの適合性に関する責任の分担(何らかの逸脱があった場合の評価の責任についての詳細を含めて)を文書にて明確に規定しておくこと。
11.25. The QP should have access to any documentation relevant to the task for which they are talking responsibility.	11.25. QPは彼らが責任を負っている責務に関連したどのような文書にもアクセスできること。
11.3. Batch release	11.3. バッチの出荷可否判定
11.3.1. Batch release process	11.3.1. バッチの出荷可否判定の手順
11.26. The process of batch release includes the following steps:	11.26. バッチの出荷可否判定の手順は以下の段階を含む:
11.27. (a) <u>Checking that the manufacture and testing of the batch has been done in accordance with applicable requirements, including that:</u>	そのバッチの製造及び試験が以下を含む該当する要求に従って行なわれたことをチェックする:
(i) all manufacturing steps (including controls and testing) have been done in accordance with the marketing authorisation/clinical trial authorisation.	(i) 全ての製造工程(管理及び試験を含めて)が販売承認/治験承認に従って行なわれた、
(ii) the specifications for the raw materials, starting materials (including matrixes or devices that are a component of the ATMP) and packaging materials comply with the terms of the marketing authorisation/clinical trial authorisation.	(ii) 原料,出発物質(ATMPのコンポーネントであるマトリックス或いは医療機器を含めて)及び包装材料が販売承認/臨床試験承認の要件に適合している、
(iii) in case of autologous products (or donor-matched scenario), the match between the origin of the starting material and the recipient has been verified (information on the origin of the cells/tissues should be checked).	(iii) 自家製品の場合(或いは適合ドナーからの製品の場合)、起源の出発物質と授与を受ける患者との適合性について検証されている(細胞/組織の起源の情報をチェックすること)、
(iv) the excipients used in the manufacturing of the finished product are of suitable quality and that they have been manufactured under adequate conditions.	(iv) 最終製品の製造に使用されている添加剤が適切な品質であり、それらが適切な条件で製造されたこと、
(v) for combined ATMPs, the medical device(s) used comply with the relevant general safety and performance requirements provided for under the EU legislation on medical devices, and are adequate for the use in the combined ATMP.	(v) 併用のATMPでは使用している医療機器がEUの医療機器に関する法規制の下で規定されている安全性及び稼働性能の一般要求事項に適合していること、及び併用ATMPに使用するために適切であること、
(vi) where applicable, the viral and microbial safety and TSE status of all materials used in batch manufacture is compliant with the terms of the marketing authorisation/clinical trial authorisation.	(vi) 該当する場合、バッチの製造に使用された全ての原材料のウイルス、微生物に関する安全性及びTSE安全性の状態が販売承認/治験承認の要件に適合していること、
(vii) all required in-process controls and checks (including environmental monitoring) have been made and appropriate records	(vii) 必要な全ての工程内管理及び工程チェック(環境モニタリングを含めて)が行われ、適切な記録が存在する、
(viii) finished product quality control test data complies with the relevant specifications.	(viii) 最終製品の品質管理試験データが関連する規格に適合している、
(ix) on-going stability data continues to support certification.	(ix) 継続的安定性確認のデータがバッチ証明を継続して裏付けている、
(x) the impact of any deviation to product manufacturing or testing has been evaluated and any additional checks and tests are complete.	(x) 製品の製造或いは試験における如何なる逸脱についてもその影響が評価され、何らかの追加のチェック及び試験が行われたならばそれらが完了している、
(xi) all investigations related to the batch being certified has been completed and supports the certification of the batch.	(xi) 証明しようとしているバッチに関連した全ての究明が完了し、そのバッチの証明を裏付けている、
(xii) the self-inspection programme is active.	(xii) 自己点検プログラムが稼働している、
(xiii) appropriate arrangements for storage and transport exist, and	(xiii) 保管及び輸送のための適切な手配が存在する、そして
(xiv) the presence of the safety features referred to in Article 54 of Directive 2001/83/EC have been verified, where applicable.	(xiv) 該当する場合、Directive 2001/83/ECの54条を参照した安全面の機能の存在を検証している。

11.28. While the QP has responsibility for ensuring that the above verifications are done, these tasks may be delegated to appropriately trained personnel or third parties.	11.28. QPは上記の検証が実施されたことを保証する責任を有するが、これらの責任は適切に教育訓練された従業員或いは第三者に代理をさせても良い。
11.29. In the case of investigational ATMPs, the amount of relevant information available will depend on the stage of development (e.g. medical devices used in an investigational combined ATMP may be in an investigational phase as well and, in such cases, the role of the QP is to ensure that the quality specifications set by the manufacturer are respected). For investigational ATMPs, the assessment of the QP should be based on all available data and information relevant to the quality of the investigational ATMP.	11.29. 治験用ATMPの場合は、入手できる関連した情報の量は開発の段階に依存しているであろう(例えば、併用の治験用ATMPに用いられている医療機器も治験段階にある可能性がある、そのような場合、QPの役割は製造業者によって設定された品質規格が尊重されることを保証することである。)治験用ATMPに関しては、QPの評価は治験用ATMPの品質に関する入手可能な全てのデータと情報に基づくこと。
11.30. (b) Certification of the finished product batch by the QP. The QP must certify that each production batch has been manufactured and checked in accordance with the requirements of the marketing authorisation/clinical trial authorisation, and all other relevant regulatory requirements, including GMP.	11.30. (b)QPによる最終製品のバッチの証明。QPは製造した各バッチが販売承認/治験承認及びGMPを含めて他の全ての法規制の要件に従って製造され、チェックされたことを証明しなければならない。
11.31. The certification should be recorded by the QP in a register or equivalent document provided for that purpose, which must be kept up to date. The register or equivalent document must remain at the disposal of the competent authority for one year after expiry of the batch to which it relates or at least five years after certification of the batch by the QP, whichever is the longest.	11.31. バッチ証明はQPにより記録簿或いはその目的で規定された同等の文書に記録し、最新の状態に保たなければならない。記録簿或いは同等の文書は管轄当局の方針次第であるが、そのバッチが関係するバッチの有効期限から1年後或いはQPによるそのバッチの証明後少なくとも5年のどちらか長い方の間保存しなければならない。
11.32. For investigational ATMPs, the certification must be kept for at least five years after the completion or formal discontinuation of the last clinical trial in which the batch was used.	11.32. 治験用ATMPについては、バッチ証明はそのバッチが使用された最後の臨床試験の完了あるいは正式な中止から少なくとも5年保存しなければならない。
11.33. (c) Assigning the release status to the batch. This is the step that effectively releases the batch for sale, export, or (in case of an investigational ATMP) use in a clinical study.	11.33. (c) バッチへの出荷可否判定の状態の指定。これはバッチを販売、輸出、或いは(治験用ATMPの場合)臨床試験に使用するために効果的に出荷可否判定を行う手順である。
11.34. The notification by a QP to the releasing site that certification has taken place should be formal and unambiguous.	11.34. QPによる出荷可否判定を行う製造所に対するバッチ証明が実施された旨の通知は、正式のもので明確なものであること。
Additional considerations for investigational ATMPs	治験用ATMPに関するその他の考慮すべき点
11.35. Investigational ATMPs should remain under the control of the sponsor until after completion of a two-step procedure: certification by the QP and release by the sponsor for use in a clinical trial. The process of release of the product for use in the clinical site should be agreed between the sponsor and the manufacturer taking into account the shelf-life of the product. Both steps should be documented as	11.35. 治験用ATMPは2段階の手順が完了するまで治験依頼者の管理下に置くこと: QPによる証明そして治験依頼者による臨床試験に使用するための出荷可否の判定。製品の臨床施設での使用のための出荷可否判定の手順は製品の有効期間を考慮に入れて治験依頼者と製造業者の間で合意すること。両段階とも適切に文書化されること。
11.36. Transfers of the investigational ATMPs from one trial site to another should remain the exception. When they occur, the QP –in agreement with the sponsor– should establish the specific conditions under which the transfers should take place.	11.36. 治験用ATMPの或る臨床試験施設から他の施設への移送は例外とすること。そのようなことが発生した場合、QPは-治験依頼者と同意して-移送のための特定の条件を確立すること。
11.3.2. Batch release prior to obtaining the results of quality control	11.3.2. 品質管理試験の結果を得る前のバッチの出荷可否判定
11.37. Due to short shelf-life, some ATMPs may have to be released before completion of all quality control tests. In this case, it is possible to organise the procedure for batch certification and release in various stages, for example:	11.37. 有効期間が短い為に、或るATMPは全ての品質管理試験が完了する前に出荷可否判定を行わなければならない場合がある。この場合、バッチ証明及び出荷可否判定の手順を種々の段階で組むことがあり得る、例えば:
11.38. – Assessment by a designated person(s) of the batch processing records, results from environmental monitoring (where available) and the available analytical results for review in preparation for the initial certification by the QP, which allows release for administration.	11.38. 指定された者による、バッチ加工記録、環境モニタリングの記録(入手できる場合)、入手可能な分析記録の、管理上の出荷可否判定を行えるようにするための、QPによる初期のバッチ証明に備えるための照査としての評価。
11.39. – Assessment of the final analytical tests and other information available for final certification by the QP.	11.39. 最終的分析試験及びQPによる最終的なバッチ証明の為に入手可能な他の情報の評価。
11.40. The delegation of tasks to the designated person(s) and the description of the batch certification and release procedure should be laid down in writing.	11.40. 指定された者の責務の代理及びバッチ証明と出荷可否判定の手順は文書で制定すること。
11.41. A procedure should be in place to describe the measures to be taken (including liaison with clinical staff) where out of specification test results are obtained after the release of the product.	11.41. 製品の出荷可否の判定の後にOOSの結果が得られた場合に取るべき対策(臨床スタッフとの連絡を含めて)を記述した手順があること。
11.42. It is acknowledged that, in the case of ATMPs, out of specification products are not always attributable to failures in the manufacturing process (e.g. idiopathic factors of the patient). All instances of out of specification products should be investigated and, where a failure in the manufacturing process is identified, the relevant corrective and/or preventive actions taken to prevent recurrence documented. In case of recurrent deviations, the need for changes to the manufacturing process should be assessed.	11.42. ATMPの場合、規格外の製品は必ずしも製造工程での失敗によるものでないことが認められている(例えば患者の自然発生した病的状態による要因)。全ての規格外製品の事例は究明を行い、製造工程において失敗が認められた場合は、取られた関連する是正処置及び予防措置を文書化すること。反復する逸脱の場合は製造工程の変更の必要性について評価すること。
11.3.3. Batch release process in cases of decentralised manufacturing	11.3.3. 分散した製造の場合のバッチの出荷可否判定
11.43. The manufacturing process is key for the quality, as well as the safety and efficacy attributes of ATMPs and it is therefore particularly important to ensure that the manufacturing process and control methods applied are in accordance with the marketing/clinical trial authorisation and that GMP is respected. The process of batch certification and batch release, as well as the role of the QP is an	11.43. 製造工程はATMPの安全性及び有効性の特性と共に品質に関して要となる、従って、適用される製造工程と管理方法が販売承認/治験承認及びGMPに従っていることを保証することが特に重要である。QPの役割と共にバッチ証明とバッチの出荷可否判定の手順はこの為に本質的な段階である。
11.44. There may be cases where manufacturing of the ATMP needs to take place in sites close to the patient (e.g. ATMPs with short shelf-life, clinical advantage of using fresh cells as opposed to freezing the starting materials/finished product, etc.). In such cases, manufacturing of the ATMPs may need to be decentralised to multiple sites so as to reach to patients across the EU (“decentralised manufacturing”). This scenario may occur both in the context of authorised ATMPs as well as in the context of investigational ATMPs.	11.44. ATMPの製造が患者に近い製造所で行われる必要がある場合がある(例えば、有効期間が短いATMP、出発物質/最終製品の凍結を行うことを避けて新鮮な細胞を使用することの臨床上の優位性、等)。そのような場合、ATMPの製造をEU全体の患者に届けるために複数の製造所に分散させる必要があるであろう(分散した製造)。この状況は治験用ATMPにおいてと共に、承認されたATMPにおいても起こる。

11.45. The batch certification and release process becomes particularly important in the case of ATMPs manufactured under a decentralised system as manufacturing in multiple sites increases the risk of variability for the product. In particular, through the batch certification and release process it must be ensured that each batch released at any of the sites has been manufactured and checked in accordance with the requirements of the marketing authorisation/clinical trial authorisation and other relevant regulatory requirements including compliance with GMP. To this effect, the following aspects should be	11.45. 複数の製造所での製造は製品のバラツキのリスクを増すため、分散システムで製造されたATMPの場合バッチ証明及び出荷可否判定の手順が特に重要となる。特にどの製造所で製造されたバッチでも各バッチが販売承認/治験承認及びGMPへの適合を含めて他の関連する法規制の要求事項に従って製造され、チェックされていることを、バッチ証明と出荷可否判定手順を通じて保証しなければならない。この為に以下の面について考慮すること:
11.46. (a) A "central site", which should be established in the EU, should be identified. The central site is responsible for the oversight of the decentralised sites. To this end, the central site assumes, as a minimum, the following tasks:	11.46. (a) EU内に設立された中央製造所を特定すること。中央製造所は分散製造所の監視責任がある。この点で、中央製造所は少なくとも以下の責務が課せられている:
(i) ensuring that those involved in the batch certification and release process are adequately qualified and trained for their tasks, and	(i) バッチ証明と出荷可否判定に従事する者が彼らの責務に関して適切に適格性確認され教育訓練されていることを保証すること、及び
(ii) performing audits to confirm that the batch certification and release process (as described in SOP) is complied with.	(ii) バッチ証明と出荷可否判定の手順が(SOPに記載された通りに)遵守されていることを確認するために監査を実施すること。
11.47. The marketing authorisation holder/sponsor may be the central site in cases when the marketing authorisation holder/sponsor also assumes the role of manufacturer.	11.47. 販売承認保持者/治験依頼者が製造業者の役割を担っている場合は販売承認保持者/治験依頼者が中央製造所であろう。
11.48. (b) There should be a written contract/technical agreement between the central site and the decentralised sites establishing the responsibilities of each party, including the responsibility of the QP.	11.48. (b) 中央製造所と分散製造所の間に、QPの責任を含めて、それぞれの製造所の責任を定めた文書化された契約/技術取決めがあること。
11.49. (c) The steps of the batch certification and release process should be laid down in writing (SOP). The responsibilities of each of the sites/actors involved should be clearly explained. There should be no gaps or unexplained overlaps in the responsibilities of the personnel concerned. The process should also be explained, as appropriate, in the context of the marketing authorisation application/clinical trial	11.49. (c) バッチ証明と出荷可否判定の手順は文書(SOP)で制定すること。関与する各製造所/関連する職務を果たす者の各々の責任を明確に記載すること。該当する者の責任に隙間或いは説明できない重複が無いこと。手順は適宜販売承認/治験承認に関連して記載すること。
11.50. (d) A QP established in the EU should have ultimately responsibility for the batch certification. However, it should be possible for the QP of the central site to rely on data/information that is transmitted to him by qualified and trained personnel at the	11.50. (d) EU内で指名されたQPがバッチ証明に最終責任を有すること。しかし、中央製造所のQPが分散製造所の適格性確認され、教育訓練された者から彼/彼女に送られたデータ/情報によって責任を果たすことが可能である。
11.51. (e) If a deviation occurs at the decentralised sites, it should be approved in writing by a responsible person (after having assessed the impact thereof on quality, safety and efficacy), with the involvement of the QP as appropriate. Deviations should be investigated with a view to identify the root cause and to implement corrective and preventive measures as appropriate. Any instances of quality defects, deviations or non-conformity should be immediately reported to the central site.	11.51. (e) 分散製造所で逸脱が発生した場合、適宜QPが関与し、責任者により書面で承認を得ること(それが品質、安全性、有効性に及ぼす影響を評価した後に)。逸脱は根本原因を特定する観点から究明し、必要に応じて是正処置及び予防措置を実施すること。何らかの品質の欠陥が発生した場合は、逸脱、不適合を直ちに中央製造所に報告すること。
11.4. Handling of unplanned deviations	11.4. 計画外の逸脱の処理
As long as the specifications for the finished product are met, a QP may confirm compliance/certify a batch where an unexpected deviation related to the manufacturing process and/or the analytical control methods has occurred provided that:	最終製品が規格に適合している限りQPは、以下の場合には製造工程及び/又は分析、品質管理法に関連した予期しない逸脱が発生したバッチの適合/証明を承認しても良い:
(i) there is an in-depth assessment of the impact of the deviation which supports a conclusion that the occurrence does not have a negative effect on quality, safety or efficacy of the product, and	(i) 逸脱の発生が製品の品質、安全性、或いは有効性に好ましくない影響を与えないことを裏付ける結論について掘り下げた評価がされている、そして
(ii) the need for inclusion of the affected batch/batches in the on-going stability programme has been evaluated, where appropriate.	(ii) 必要な場合、影響を受けたバッチ/複数バッチを継続的安定性モニタリングプログラムに入れる必要性について評価されている
11.5. Administration of out of specification products	11.5. 規格外製品の管理
11.53. Exceptionally, the administration of the cells/tissues that are contained in a cell/tissue based ATMP that is out of specification may be necessary for the patient. Where the administration of the product is necessary to avoid an immediate significant hazard to the patient and taking into account the alternative options for the patient and the consequences of not receiving the cells/tissues contained in the product, the supply of the product to the treating physician is justified.	11.53. 例外的に、細胞/組織を基にしたATMPに含まれる細胞/組織で規格外のものの投与が患者に必要な場合がある。当面の有意の危険性を避けるためと、患者に対する代替の選択肢、そしてその製品に含まれる細胞/組織を投与しない場合の帰結を考慮してその製品の投与が必要の場合、製品の主治医への供給は妥当とされる。
11.54. When the request of the treating physician is received, the manufacturer should provide the treating physician with its evaluation of the risks and notify the physician that the out of specification product is being supplied to the physician at his/her request. The confirmation of the treating physician to accept the product should be recorded by the manufacturer. In a clinical trial setting, the manufacturer should immediately notify the sponsor of such events. In turn, the sponsor should inform the relevant competent authority. For marketed products, the marketing authorisation holder and the supervisory authority for the site of the batch release should be	11.54. 主治医の要望を受けた際に、製造業者は主治医にリスクの評価結果を知らせ、規格外の製品を主治医の要望に依って供給しようとしていることを通知すること。主治医がその製品を受け入れることの確認を製造業者は記録すること。臨床試験の中では治療という状況においては、製造業者は直ちに治験依頼者にその件を通知すること。一方、治験依頼者は管轄当局に報告すること。市販されている製品に関しては、販売承認保持者及びバッチの出荷可否判定を行う製造所を管轄する当局に報告すること。
12. Quality control	12. 品質管理
12.1. General principles	12.1. 一般原則
12.10. Quality control ("QC") is intended to ensure that the necessary and relevant tests are carried out, and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged satisfactory. Quality control is not confined to laboratory operations, but must be involved in all decisions which may affect the quality of the product.	12.10. 品質管理(QC)は、必要な試験及び関連する試験が実施され、品質が満足するものであると判定されるまでは原材料が使用可の判定をされないこと、また、製品が販売或いは供給のために出荷可の判定をされないことを保証することを意図している。品質管理は試験室業務に限定されるものではなく、製品品質に影響する可能性がある全ての決定に関与しなければならない。
12.11. The person responsible for quality control should ensure that the premises and equipment where quality control operations are carried out are appropriate and maintained under suitable conditions and that the personnel working under his/her responsibility is adequately trained. In-process controls may be carried out within the production area provided they do not carry any risk for the product.	12.11. 品質管理の責任者は品質管理の業務が実施されている建物及び設備が適切で、業務に適した状態に維持管理され、配下の従業員が適切に教育訓練されていることを保証すること。工程内管理は製品にリスクをもたらさない限り製造区域において実施して良い。

12.12. The person responsible for quality control supervises all quality control procedures. In particular, it assumes responsibility for the following tasks:	12.12. 品質管理の責任者は全ての品質管理手順を監督する。特に以下の責務を負う:
(i) Approval of specifications, sampling instructions, test methods and other quality control procedures.	(i) 規格、サンプリング指図、試験法及び他の品質管理手順の承認。
(ii) Approval of conditions for outsourced testing.	(ii) 外注試験の条件の承認。
(iii) Control of raw materials, starting materials, medical devices that are used in combined ATMPs, packaging materials, intermediate, bulk and finished products (including approval or rejection thereof). In case of autologous products or allogeneic products in a donor-match scenario, the match between the origin of the starting material and the recipient should be verified (information on the origin of the cells/tissues should be checked).	(iii) 原料、出発物質、併用ATMPIに使用されている医療機器、包装材料、中間製品、バルク及び最終製品の管理(それらの事項の承認及び却下を含む)。自家製品或いはドナー適合の同種製品の場合、出発物質の起源と投与を受ける患者との適合を検証すること(細胞/組織の起源に関する情報をチェックすること)。
Where, exceptionally, there is release of expired materials for use in the manufacturing process, the person responsible for quality control should ensure the quality thereof through appropriate retesting.	例外的に、期限切れの原材料を製造工程で使用するために使用可の判定をする場合、品質管理の責任者はそれらの品質を適切な再試験により保証すること。
(iv) Supervision of the control of the reference and/or retention samples of materials and products, as appropriate.	(iv) 原材料及び製品について参考品及び/又は保存サンプルが必要な場合それらの管理の監督
(v) Ensuring that all necessary testing is carried out and the associated records are evaluated.	(v) 必要な全ての試験が実施され、それに伴う記録が評価されることを保証する。
(vi) Ensuring the monitoring of the stability of the products.	(vi) 製品の安定性モニタリングを保証する。
(vii) Participation in investigations related to the quality of the product.	(vii) 製品品質に関係する究明に参加する。
12.13. Appropriate records in connection with the above-referred activities should be kept. Written procedures should be put in place in connection with the activities listed in (iii) to (vi).	12.13. 上記の業務に関連する適切な記録を保管すること。(iii)~(vi)に列挙されている業務に関する文書化された手順があること。
12.14. Quality control personnel should have access to production areas for sampling and investigation as appropriate. All documents that are needed for the assessment of quality control (e.g. description of procedures or records from the manufacturing process and testing) should also be accessible.	12.14. 品質管理の担当者は場合によりサンプリング及び究明の為に製造区域にアクセスできるようになっていること。品質管理の評価の為に必要な全ての文書(例えば製造工程及び試験についての手順或いは記録について記載したもの)についてもアクセス可能であること。
12.2. Sampling	12.2. サンプリング
12.2.1. General principles	12.2.1. 一般原則
12.15. Samples should be representative of the batch of materials or products from which they are taken. Bulk containers from which samples have been drawn should be identified. In case of samples of sterile materials or samples that are taken during processing activities, identification of the sample should be done by other appropriate means.	12.15. サンプルは採取した原材料及び製品のバッチを代表するものであること。サンプルを抜き取ったバルク容器を特定すること。無菌原料或いは加工中に採取したサンプルの場合、サンプルの識別は他の適切な手段によること。
12.16. The sample taking should be done and recorded in accordance with written procedures that describe the method of sampling, including the amount of sample to be taken, precautions to be observed, storage conditions, etc. Containers should bear a label indicating, as a minimum, the content, batch number and date of sampling. When containers are too small, the use of bar-codes or other means that permit access to this information should be considered.	12.16. サンプル採取は、採取すべきサンプル量を含めたサンプリング方法、留意すべき注意事項、保管条件、等を記載した文書化された手順に従って行ない、記録すること。サンプル容器は最低、内容物、バッチナンバー、及びサンプリング日を示したラベルを付すこと。容器が小さすぎる場合、バーコード或いは他にこの情報にアクセスできる手段を考慮すること。
12.2.2. Retention of samples	12.2.2. サンプルの保存
12.17. Samples are generally retained for analytical purposes should the need arise during the shelf life of the batch concerned (reference samples) and for identification purposes (retention sample of a fully packaged unit from a batch of finished product). The reference sample and the retention sample may be identical in some cases (i.e. a fully packaged unit).	12.17. 一般的に、サンプルを該当するバッチの有効期間中に必要が生じた場合の分析用の目的(参考品)と、確認の目的(最終製品からの完全に包装された単位製剤の保存サンプル)で保存する。場合によって(即ち、完全に包装された単位製剤の場合)参考品と保存サンプルは同じで良い。
12.18. As a general principle, a reference sample should be of sufficient size to permit the carrying out on at least two occasions of the full analytical controls on the batch foreseen in the marketing authorisation/clinical trial authorisation. However, it is acknowledged that this may not always be feasible due to scarcity of the materials or limited size of the batches (e.g. autologous products, allogeneic products in a matched donor scenario, products for ultra-rare diseases, products for use in first-in-man clinical trial with a very small scale)	12.18. 原則的に、参考品は販売承認/治験承認での全項目試験を少なくとも2回実施するために十分な量であること。しかし、原材料が少量であることや、バッチサイズが限定されているためにこれが常に可能であるとは限らないことが認められている(例えば、自家製品、適合ドナーによる同種製品、超希少疾患のための製品、非常に小スケールでの製造によるヒトに初めて使用する臨床試験のための製造)。
12.19. The retention sample should be contained in its finished primary packaging or in packaging composed of the same material as the primary container in which the product is marketed.	12.19. 保存サンプルは最終製品の一次包装あるいは市販製品の一次容器と同じ材質から成る包装に入れられていること。
12.20. Samples should normally be stored under the conditions foreseen in the product information. However, for products/materials with a short shelf-life, it should be carefully considered if other storage conditions that maximise stability can be used (see below).	12.20. サンプルは通常製品情報に見られる条件で保存すること。しかし有効期間が短い製品/原材料に関しては、安定性を最大限に出来る条件を用いることが可能であるか注意深く検討すること(下記を参照)。
12.21. The sampling plan should be documented. The sampling plan should be adapted to the specific characteristics of the product. In designing the sampling strategy, the manufacturer should take into account the risks, the practical limitations that may exist, and possible mitigation measures (e.g. increased reliance on in-process testing). The sampling strategy of the manufacturer should be duly justified.	12.21. サンプリング計画は文書化すること。サンプリング計画は製品の特性に適応させること。サンプリング戦略を設計する際には製造業者はリスク、存在する可能性がある実際上の制約、そして可能性がある軽減策(例えば、工程内試験への依存度を高める)を考慮すること。製造業者のサンプリング戦略は適切に妥当性を示すこと。
12.22. In particular, the following considerations apply:	12.22. 特に、以下の配慮が適用される:
12.23. Samples of raw materials: Reference samples of critical raw materials (e.g. cytokines, growth factors, enzymes, sera) are important to investigate possible quality problems with the product. The assessment whether a specific raw materials is critical should be done by the manufacturer (or, as appropriate, by the sponsor or marketing authorisation holder) having regard to the specific risks and possible mitigation measures (e.g. increased QC controls). The decisions taken should be documented. Samples of critical raw materials should be retained during the shelflife of the relevant raw materials.	12.23. 原料のサンプル: 重要原料の参考品(例えば、サイトカイン、成長因子、酵素、血清)は製品で品質問題が発生した場合に究明のため重要である。特定の原料が重要であるか否かの評価は製造業者(或いは、場合により、治験依頼者或いは販売承認保持者)により特定のリスクおよび取り得る軽減策(例えば、QC管理の強化)を考慮に入れて行われること。行われた決定については文書化すること。重要原料のサンプルは当該原料の有効期間の間保存すること。

12.24. <u>Samples of the starting materials</u> should generally be kept for two years after the batch release. However, it is acknowledged that the retention of samples may be challenging due to scarcity of the materials. Due to this intrinsic limitation, it is justified not to keep reference samples of the cells/tissues used as starting materials in the case of autologous ATMPs and certain allogeneic ATMPs (matched donor scenario). In other cases where the scarcity of the materials is also a concern, the sampling strategy may be adapted provided that this is justified and appropriate mitigation measures are implemented.	12.24. 出発物質のサンプルは、通常バッチの出荷可否判定の後2年間保存すること。しかし、その物質が希少であることからサンプルの保存は難問であることが認められている。この内在する制約のため、自家ATMPおよびある種の同種ATMP(適合ドナーの場合)の場合、出発物質として使用された細胞/組織の参考品を保存しないことが正当化される。原料の希少性が懸念されるその他の場合、サンプリング戦略は、これが正当化され、適切な低減策が実施されるならばそのサンプリング戦略を希少性に適応させても良い。
12.25. <u>Samples of active substances and intermediate products</u> should generally be kept for two years after the batch release. However, it is acknowledged that for ATMPs it is not always possible to separate the sampling of the starting materials, active substance, intermediate and finished product. The considerations regarding scarcity of starting materials apply –adapted as necessary– to the expectations on the retention of samples of active substances and intermediate products.	12.25. 活性物質及び中間製品のサンプルは通常バッチの出荷可否判定の後2年間保存すること。しかしATMPに関しては出発物質、活性物質、中間製品および最終製品のサンプリングを別々に行うことが常に可能とは限らないことが認められている。出発物質が希少であることについて配慮された内容が必要に応じて修正を加えて-活性物質と中間製品のサンプルの保存に関して求められる内容に適用される。
12.26. <u>Samples of primary packaging material</u> : Samples of primary packaging material should generally be retained for the duration of the shelf-life of the finished product concerned. The retention of samples of primary packaging material may not be necessary in certain cases, having regard to the risks of the materials and/or other relevant consideration (e.g. increased QC controls, primary packaging material is certified as a medical device). A decision not to keep samples of primary packaging materials should be duly justified and documented.	12.26. 1次包装材料のサンプル: 1次包装材料のサンプルは通常関連する最終製品の有効期間の間保存すること。ある場合は、その材料のリスク及び/又は他の関連する点(例えば、QCの管理が強化されている事、1次容器が医療機器として証明されている)を考慮して1次包装材料のサンプルは必要ないであろう。1次包装材料のサンプルを保存しないという決定は適切に妥当であることを示し、文書化すること。
12.27. <u>A sample of a fully packaged unit (retention sample)</u> should be kept per batch for at least one year after the expiry date. A retention sample is, however, not expected in the case of autologous products or allogeneic products in a matched donor scenario as the unit produced with the patient's tissues/cells constitutes should be administered to the patient. When it is not possible to keep a retention sample, photographs or copies of the label are acceptable for inclusion in the	12.27. 完全に包装された単位製剤のサンプル(保存サンプル)をバッチ毎に有効期限後少なくとも1年保存すること。保存サンプルは、しかし、自家製品或いはドナー適合の同種製品の場合は患者の組織/細胞の構成物から製造された単位が患者に投与されるため求められない。保存サンプルを保存することが出来ない場合、ラベルの写真或いはコピーをバッチレコードに含めることが許容される。
12.28. The retention period of samples of starting materials, active substance and intermediate product should be adapted to the stability and shelf-life of the product and, therefore, shorter periods may be justified. In cases of short shelf-life, the manufacturer should consider if the retention of the sample under conditions that prolong the shelf-life (such as cryopreservation) is representative for the intended purpose. For instance, cryopreservation of fresh-cells may render the sample inadequate for characterisation purposes but the sample may be adequate for sterility or viral safety controls (the volume of the samples can be reduced according to the intended purpose). When the cryostorage of a sample is considered inadequate for the intended purpose, the manufacturer should consider alternative approaches (e.g. sample of intermediate product such as differentiated cells).	12.28. 出発物質、活性物質、及び中間製品のサンプルの保存期間は製品の安定性及び有効期間に合わせるべきであり、従ってより短い期間も正当化して良い。有効期間が短い場合、製造業者はサンプルの保存を有効期間を延長する条件下(凍結保存のような)で保存することが意図する目的を代表するか考慮すること。例えば、新鮮な細胞の凍結保存はサンプルを特性解析の目的に対しては不適としてしまうが、そのサンプルは無菌試験或いはウイルス安全性の管理のためには適切であろう(サンプル量は意図する目的によって減らすことが出来る)。サンプルの凍結保存が意図する目的に対して不適と考えられる場合、製造業者は代替アプローチを考慮すること(例えば、分化細胞のような中間製品のサンプル)。
12.3. Testing	12.3. 試験
12.29. Testing is important to ensure that each batch meets the relevant specifications. Inprocess controls testing should be performed at appropriate stages of production to control those conditions that are important for the quality of the product.	12.29. 試験は各バッチが関連する規格に適合していることを保証するために重要である。工程内管理試験を、製造の適切な段階において、製品品質に重要な条件を管理する為に実施すること。
12.30. Testing of critical raw materials, starting materials, active substance/intermediates/finished products, and stability testing should be performed in accordance with the terms defined in the marketing authorisation/clinical trial authorisation.	12.30. 重要原料、出発物質、活性物質/中間製品/最終製品の試験、及び安定性試験を販売承認/治験承認で規定された条件に従って実施すること。
12.31. Testing methods should be validated and reference materials should be established (where available) for qualification and routine testing. For investigational ATMPs, the level of validation should be commensurate with the development phase and the criticality of the test results considering the risks for the patient (see Section 10.4).	12.31. 試験法をバリデートし、適格性確認及び日常試験のための標準品(入手可能な場合)を確立すること。治験用ATMPIに関しては、バリデーションのレベルは開発の段階と患者のリスクを考慮した試験結果の重要性に相応したものであること。(10.4章を参照)
12.32. The following records should be kept in connection with the tests performed:	12.32. 実施した試験に関して以下の記録を保存すること:
(i) Name of the material or product and, where applicable, dosage form.	(i) 原材料或いは製品の名称、該当する場合剤形。
(ii) Batch number and, where appropriate, the manufacturer and/or supplier.	(ii) バッチナンバー及び、該当する場合、製造業者及び/又は供給業者。
(iii) References to the relevant specifications and testing procedures.	(iii) 関連する規格及び試験手順への参照。
(iv) Test results, including observations and calculations, and reference to any certificates of analysis.	(iv) 観察した事項及び計算を含めた試験結果、及び試験成績書への参照。
(v) Dates of testing.	(v) 試験日。
(vi) Initials of the persons who performed the testing (or another suitable identification system).	(vi) 試験実施者のイニシャル(或いは他の適切な識別システム)。
(vii) Initials of the persons who verified the testing and the calculations, where appropriate (or another suitable identification system).	(vii) 該当する場合、試験及び計算を検証した者のイニシャル(又は他の適切な識別システム)
(viii) A clear statement of approval or rejection (or other status decision) and the dated signature of the responsible person.	(viii) 合格或いは不合格の明確な記述(或いは他の状態の決定)及び責任者の日付入りの署名。
(ix) Reference to the equipment used.	(ix) 使用した設備への参照。
12.33. Materials, reagents, culture media and reference standards used for QC tests should be of appropriate quality and used according to instructions. Where necessary, identity verification and/or testing should be considered upon receipt or before use.	12.33. 品質管理試験に使用した物質、試薬、培地、及び標準品は適切な品質であること、そして指図に従って使用すること。必要な場合、受領時或いは使用前に同定の検証及び/又は試験を考慮すること。
Technical transfer of testing methods	試験法の技術移管
12.34. The transfer of testing methods from one laboratory (transferring laboratory) to another laboratory (receiving laboratory) should be described in a detailed protocol.	12.34. 試験法の、或る試験室(移管試験室)から他の試験室(受領試験室)への移管は詳細なプロトコールに記載すること。

12.35. The transfer protocol should include, among others, the following parameters:	12.35. 移管プロトコールはこれらに限定されないが以下のパラメータを含むこと:
(i) Identification of the testing to be performed and the relevant test method(s) undergoing transfer.	(i) 移管を行なおうとしている試験及び関連する試験法の特定。
(ii) Identification of any additional training requirements.	(ii) 何らかの追加の教育訓練の必要性についての特定。
(iii) Identification of standards and samples to be tested.	(iii) 試験すべき標準品及びサンプルの特定。
(iv) Identification of any special transport and storage conditions of test items.	(iv) 試験品について何らかの特別な輸送及び保管条件の特定。
(v) The acceptance criteria.	(v) 許容基準。
12.36. Deviations from the protocol should be investigated prior to closure of the technical transfer process. The technical transfer report should document the comparative outcome of the process and should identify areas requiring further test method revalidation, if applicable.	12.36. プロトコールからの逸脱は技術移管のプロセスが完了する前に究明すること。技術移管報告はそのプロセスの比較結果を文書化し、該当する場合異なる試験法再バリデーションが必要な分野を特定すること。
12.4. On-going stability program	12.4. 継続的安定性プログラム
12.37. After the marketing authorisation is granted, a program should be implemented to verify that, under the relevant storage conditions (as foreseen in the marketing authorisation), the product remains within the specifications during the shelf-life (so called- "on-going stability program"). The methodology in the on-going stability programme can differ from the approach followed to obtain the stability data submitted in the marketing authorisation application (e.g. different frequency of testing), provided that it is justified.	12.37. 販売承認が得られた後、該当する保存条件(販売承認において見ることが出来る)の下で製品が有効期間を通じて規格内に留まることを検証するためのプログラム(いわゆる「継続的安定性プログラム」)を実施すること。継続的安定性プログラムの方法は、妥当性を示した場合、販売承認申請において提出した安定性データを取得するために従ったアプローチと異なる(例えば試験頻度が異なる)ことは可能である。
12.38. The on-going stability studies should generally be performed on the finished product (i.e. as released by the manufacturer). When intermediates can be stored for extended periods of time, consideration should be given to include in the stability program those batches that have been manufactured from materials stored for longer periods of time. Stability studies on the reconstituted product are performed during product development and need not be monitored on an on-going basis. The use of surrogate materials (i.e. material derived from healthy volunteers) is acceptable in case of autologous products (or matched donor scenario) where the batch needs to be administered in its	12.38. 継続的安定性試験は通常最終製品について実施すること(即ち、製造業者により出荷可の判定をされたものとして)。中間製品の保存期間を延長し得る場合、その期間延長した中間製品から製造されたバッチを安定性プログラムに入れることを考慮すること。再調製された製品の安定性試験は製品開発の間に実施され、継続的プログラムにおいてモニターする必要はない。代用品(即ち健康ボランティアから製造された物質)を使用することは、バッチ全体を患者に投与する必要がある自家製品(或いは適合ドナーからの製品)の場合許容可能である。
12.39. The number of batches and frequency of testing should be adequate to allow for trend analysis. It is generally expected that at least one batch of the product is included per year in the stability program, unless none are produced in a given year or a different frequency is otherwise justified. Out of specifications and significant atypical trends should be investigated and their possible impact on the batches on the market should be assessed and reported to the competent authorities as appropriate.	12.39. バッチ数及び試験頻度は傾向分析を行えるよう適切であること。通常、その年に製造が無かったか、他の頻度が別途正当化されることがない限り、少なくとも年1バッチの製品を含めることが求められる。規格外及び有意な非正常の傾向は究明し、それらが市場にある製品に及ぼす可能性がある影響について評価し、必要な場合管轄当局に報告すること。
13. Outsourced activities	13. 外注した業務
13.1. General principles	13.1. 一般原則
13.10. Activities that are outsourced to a third party (including consultancy work) should be governed by a written contract that establishes the responsibilities of each party. As appropriate, the role and responsibilities in the event of detection of quality defects should be clearly established in the contract, as well as -where applicable- the obligations of each party regarding traceability.	13.10. 第三者に外注した業務(コンサルタントへの依頼を含め)はそれぞれの側の責任を定めた文書化した契約により管理すること。該当する場合、トレーサビリティに関するそれぞれの側の責務と共に、場合により品質異常を検出した際の役割と義務を契約に明確に規定すること。
13.2. Obligations of the contract giver	13.2. 委託者の義務
13.11. Prior to outsourcing any activity, the manufacturer, or - as appropriate- the sponsor or marketing authorisation holder ("contract giver") should assess the suitability of the contractor ("contract acceptor") to carry out the outsourced activities in accordance with the terms of the marketing authorisation/clinical trial authorisation and other applicable regulations, including compliance with GMP.	13.11. 如何なる業務についても外注する前に製造業者或いは-該当する場合-治験依頼者或いは販売承認保持者(委託者)は販売承認/治験承認及びGMP適合を含めた他の適用される法規制の条件に従って外注された業務を遂行する外注業者(受託者)の適切性を評価すること。
13.12. Exceptionally, when the outsourced activity is a highly specialised test (e.g. karyotype test), it is acceptable that the contract acceptor is not GMP-certified, provided that it complies with suitable quality standards relevant to the outsourced activity (e.g. ISO) and that	13.12. 例外的に、外注された業務が高度に専門化された試験の場合(例えば核形試験)受託者が外注された業務に関連した適切な品質基準(例えばISO)に適合しており、これが適切に妥当性を示されるならば、GMP証明を受けていないことは許容される。
13.13. The contract giver should provide the contract acceptor with detailed information on the product/manufacturing process, as well as any other data that is necessary to carry out the contracted operations correctly.	13.13. 委託者は受託者に外注された業務を正しく実施する為に必要な他の如何なるデータも、それと共に製品/製造工程に関する詳細な情報を供給すること。
13.14. The contract giver should review and assess the records and the results related to the outsourced activities.	13.14. 委託者は外注された業務に関連する記録と結果を照査し評価すること。
13.3. Obligations of the contract acceptor	13.3. 受託者の義務
13.15. The contract acceptor should take all necessary measures (e.g. adequate premises, equipment, trained personnel, etc.) to carry out satisfactorily the outsourced activities. Special consideration should be given to the prevention of cross-contamination and to maintaining traceability.	13.15. 受託者は外注された業務を実施する為に必要な全ての対策を取ること(例えば、適切な建物、設備、教育訓練された従業員、等)。交差汚染の防止とトレーサビリティの維持に特別な配慮をすること。
13.16. The contract acceptor should not introduce changes in the process, premises, equipment, test methods, specifications or any other element related to the outsourced activity without the prior approval of the contract giver.	13.16. 受託者は工程、建物、設備、試験法、規格或いは外注された業務に関する他の如何なる要素についても事前の委託者の承認無しに変更を行わないこと。
13.17. All records related to the outsourced activities as well as reference samples should either be transferred to the contract giver or, in the alternative, the contract giver should be granted access to them.	13.17. 参考品とともに外注された業務に関する全ての記録は委託者に渡すか或いはその代わりとして委託者がそれらにアクセス出来るようにすること。
13.18. Subcontract to a third party is not permissible without the approval of the contract giver.	13.18. 第三者への下請けは委託者の承認なしには許容されない。

13.19. The contract acceptor should permit audits/inspections by the contract giver and the competent authorities in connection with the outsourced activities.	13.19. 受託者は外注された業務に関して委託者及び管轄当局による監査/査察を許諾すること。
14. Quality defects and product recalls	14. 品質異常及び製品回収
14.1. Quality defects	14.1. 品質異常
14.10. A system should be put in place to ensure that all quality related complaints, whether received orally or in writing, are recorded and that they are thoroughly investigated. Personnel responsible for managing complaint and quality defect investigations should be independent from marketing and sales departments unless otherwise justified. If the QP involved in the certification of the concerned batch(es) does not participate in the investigation, it should be informed in a timely	14.10. 全ての品質に関する苦情が、口頭で受けたか文書で受けたかに拘わらず、記録され、それらが徹底的に究明されることを保証するシステムがなければならない。苦情および品質異常の究明を管理することに責任を有する従業員は他に正当性を示さない限り、販売及び営業部門から独立していること。若し問題のバッチの証明に関与しているQPが究明に参加していないならば、タイムリーに報告を受けるようになっていること。
14.11. Operating procedures should be developed describing the actions to be taken upon the receipt of a complaint, addressing in particular the identification of the potential root cause(s) of the quality defect, the assessment of the risk(s) posed by the quality defect, the need for appropriate corrective or preventive measures, the assessment of the impact that any recall action may have on the availability of the medicinal product to patients, and the internal and external communications that should be made. Where the root cause cannot be ascertained, the most probable reasons should be identified.	14.11. 苦情を受けた際に取りるべき対応、特に、品質異常について可能性がある根本原因の特定、品質異常によりもたらされるリスクの評価、適切な是正処置及び予防措置の必要性、回収の実行が患者に対する医薬品の入手可能性に及ぼす影響の評価、及び行うべき内部及び外部との連絡、に焦点を当てて記載した処理手順を作成すること。根本原因を確認できなかった場合、最も可能性がある原因を特定すること。
14.12. If additional donor (human or animal) health information becomes available after procurement, which affects product quality, an analysis of the risk(s) and of the need for corrective or prevented measures is also required.	14.12. 調達後に製品品質に影響する追加のドナー（ヒト或いは動物）健康情報が入手可能となった場合、リスク分析と是正処置及び予防措置の必要性の分析が要求される。
14.13. When a quality defect is discovered or suspected in a batch, consideration should be given to the need of checking other batches (or, as appropriate, other products) in order to determine if they are also affected.	14.13. あるバッチに品質異常が発見されるか或いは疑われる場合、他のバッチ（或いは場合により他の製品）についても影響を受けてないか判断する為のチェックの必要性を考慮すること。
14.14. Quality defect investigations should include a review of previous quality defect reports or any other relevant information for any indication of specific or recurring problems.	14.14. 品質基準の究明には以前の品質異常報告の照査或いは単発の問題なのか反復する問題なのかを何らかの形で示す他の関連する情報の照査を含むこと。
14.15. The priority during an investigation should be to ensure that appropriate risk management measures are taken to ensure patients safety. All decisions and measures adopted should be documented. The effectiveness of the corrective and/or preventive measures implemented should be monitored.	14.15. 究明における優先順位は患者の安全性を確保する為に適切にリスク管理対策が取られることを保証するものであること。適用された全ての決定及び対策は文書化すること。実施された是正処置及び予防措置の有効性をモニターすること。
14.16. Quality defect records should be retained and used to evaluate the possible existence of recurring problems. Competent authorities should be informed in a timely manner in case of a confirmed quality defect (faulty manufacture, product deterioration, detection of falsification, non-compliance with the marketing authorisation or Product Specification File, or any other serious quality problems) with an ATMP which may result in the recall of the product or an abnormal restriction in the supply. Unplanned deviations as described in Section	14.16. 品質異常の記録を保存し、反復する問題の存在の可能性について評価するために用いること。結果として製品回収或いは供給の異常な制限となり得るATMPの品質異常が確認された場合（製造の失敗、製品の劣化、虚偽の検出、販売承認或いは製品規格書に違反、或いは他の何らかの重篤な品質問題）管轄当局にタイムリーに通知すること。11.4章に記載されているような計画外の逸脱は通知しないこと。
14.17. Where the ATMP is manufactured by an entity that is not the marketing authorisation holder/sponsor, the role and responsibilities of the manufacturer, the marketing authorisation holder/sponsor and any other relevant third parties in relation to assessment, decision-making, dissemination of information, and implementation of risk reducing actions should be laid down in writing.	14.17. ATMPが販売承認保持者/治験依頼者でない法人により製造される場合、製造業者、販売承認保持者/治験依頼者及び評価、決定、情報の配布、及びリスク低減策の実施に関係する如何なる他の第3者についてもその役割と責任を文書で制定しておくこと。
Additional considerations for investigational	ATMPs 治験用ATMPに關し追加で考慮すべき点
14.18. Where blinding of investigational medicinal products is required by the protocol of a clinical trial, the manufacturer should implement a procedure for the rapid unblinding of blinded products where this is necessary for a prompt recall. The manufacturer should ensure that the procedure discloses the identity of the blinded product only in so far as it is necessary.	14.18. 臨床試験のプロトコルにより治験薬の盲検化が必要な場合、製造業者は迅速な回収が必要な場合に盲検化された製品の迅速な盲検用キーの開示のための手順を実施すること。製造業者は盲検化された製品の識別情報の開示を行う手順は必要な場合のみに限定することを保証すること。
14.2. Product recalls and other risk-reducing actions	14.2. 製品回収及び他のリスク低減策
14.19. Measures to address quality defects should be proportionate to the risks and the priority should be the protection of patients. Whenever possible, the actions to be taken should be discussed with the concerned competent authorities in advance.	14.19. 品質異常に焦点を当てた対応はリスクに比例したものであり、優先するのは患者の保護である。可能な限り、取るべき対策は事前に管轄当局と議論すること。
14.20. There should be established written procedures for the recall of products, including how a recall should be initiated, who should be informed in the event of a recall (including relevant authorities and clinical sites), and how the recalled material should be treated. The procedure should foresee the reconciliation between the delivered and the recovered quantities and the recording of the progress until closure. The documented destruction of a defective product at the clinical site is an acceptable alternative to the return of the product. Recalled products should be clearly identified and segregated.	14.20. 回収をどのように開始すべきか、回収の際に誰に報告すべきか（関連する当局及び臨床機関を含めて）、そして回収した製品をどのように扱ったかを含めた製品回収の文書化された手順を確立すること。その手順は出荷量と回収された量の収支計算がされ、最終するまでの進行が記録されるものでなければならない。臨床機関で不良品の破棄を行い文書化することは製品の返却に対する許容できる代替である。回収された製品は明確に識別し隔離すること。
14.21. It should be ensured that recall operations can be initiated promptly and at any time. In certain cases and with a view to protect public health, it may be necessary to recall products prior to establishing the root cause or the full extent of the quality defect.	14.21. 回収作業を迅速かつ何時でも開始出来ることを保証すること。或る場合は、そして公共の健康を守るためという観点から、根本原因或いは品質異常の程度の全体像を確認する前に製品を回収する必要があるであろう。

14.22. In order to test the robustness of the recall procedure, in the case of authorised ATMPs, consideration should be given to the possibility of performing mock-recall actions. However, it is acknowledged that a mock-recall action may not be appropriate in certain settings (e.g. autologous ATMPs, allogeneic ATMPs in a matched donor scenario, ATMPs where the time between manufacturing and administration of the product to the patient is very	14.22. 承認されたATMPの場合、回収手順の頑健性を試験する為に、模擬回収作業実施の可能性について考慮すること。しかし、模擬回収作業は或る状況では適切ではないことが認められている(例えば、自家ATMP、ドナー適合での同種ATMP、製造と製品の患者への投与の時間が非常に短いATMP)。
14.23. All concerned competent authorities should be informed prior to the initiation of a recall operation unless urgent action is required to protect public health.	14.23. 緊急の対応が公共の健康を保護する為に必要という状況でない限り回収作業を開始する前に全ての関連する管轄当局に報告すること。
14.24. An action plan should be established for cases where the product cannot be recalled because it has already been administered to the patient(s).	14.24. 製品が既に患者に投与されているために回収できない場合のためのアクションプランを確立すること。
14.25. In addition to recalls, there are other risk-reducing actions that may be considered to manage the risks presented by quality defects, such as the transmission of appropriate information to healthcare professionals.	14.25. 品質異常によりもたらされるリスクを管理する為に、例えば、適切な情報の医療専門家への伝達のような、回収に加えて考慮出来る他のリスク低減策がある。
Additional considerations for investigational ATMPs.	ATMPs.ATMPIに関して追加で考慮すべき事項
14.26. Procedures for retrieving investigational ATMPs and documenting this retrieval should be agreed by the sponsor in collaboration with the manufacturer, where different. The manufacturer, investigator and the sponsor's representative need to understand their obligations under the retrieval procedure. To facilitate recall, a detailed inventory of the shipments made by the manufacturer should be	14.26. 治験依頼者と製造業者が異なる場合、治験用ATMPの回収及びこれを文書化する手順は治験依頼者と製造業者で同意しておくこと。製造業者、治験医師、及び治験依頼者の代理人は回収手順の下での義務を理解する必要がある。回収を効果的にするために製造業者により作成された出荷一覧を維持すること。
15. Environmental control measures for ATMPs containing or consisting of GMOs	15. 遺伝子組換え生物(GMO)を含むか、それにより構成されるATMPIに関する環境管理対策
15.10. The handling of ATMPs containing or consisting of GMOs may pose a risk for the environment, requiring the implementation of additional control measures. As a first step, an assessment of the risks should be performed taking into account the risk of the isolated ATMP, as well as the risk in case of expansion inside a permissive cell host. The risk assessment should result in a categorization of the products as having a negligible, low, moderate or high risk for the environment.	15.10. 遺伝子組換え生物を含むか、それにより構成されるATMPの取り扱い環境にリスクをもたらす可能性があり、更なる管理対策の実施を必要とする。第一段階として許容宿主細胞内での増殖の場合のリスクと共に単離されたATMPのリスクを考慮してリスクの評価を実施すること。リスク評価の結果として製品の環境に対するリスクを、無視し得る、低、中程度或いは高に分類すること。
15.11. Containment measures should be established according to the risk of the product that is handled, including measures regarding the design of the premises, organizational and technical measures, and measures regarding the treatment of residues.	15.11. 取り扱う製品のリスクに依って、建物の設計に関する対策、組織的及び技術的対策、及び残渣の処理に関する対策を含めた汚染対策を確立すること。
15.12. Where replication limited viral vectors are used, measures should be in place to prevent the introduction of wild-type viruses, which may lead to the formation of replication competent recombinant vectors. The handling of viral vectors should take place in a segregated area and in a biological safety cabinet or an isolator.	15.12. 複製制限されたウイルスが使用されている場合、複製能を有する組換えベクターの生成に至る可能性がある野生株ウイルスの混入を防止する対策がされていること。ウイルスベクターの取り扱いは隔離された区域で、生物学的安全キャビネット或いはアイソレータ内で行われること。
15.13. Appropriate decontamination measures should be implemented when personnel or materials move from an area containing GMOs to an area not containing GMOs or between areas containing different GMOs. Unidirectional flows should be considered where possible.	15.13. ヒト或いは物が遺伝子組換え生物を含む区域から遺伝子組換え生物を含まない区域、或いは異なった遺伝子組換え生物を含む区域の間で移動する場合、適切な除染対策を実施すること。可能な場合一方通行の動線を考慮すること。
15.14. Emergency plans (adapted to the level of risk) should also be in place covering the actions to be taken in case of accidental release into the environment. The plan should foresee measures/procedures for containment, protection of personnel, cleaning, decontamination, waste management, as well as the notification to the local competent authorities and, where appropriate, the emergency services.	15.14. 誤って環境に放出した場合に取るべき対策を包含した緊急対策計画(リスクのレベルに対応した)も又存在すること。その計画は、現地管轄当局及び該当する場合救急組織への通知と共に、封じ込めの対策/手順、作業員の保護、洗浄、除染、廃棄物管理、等を規定したものであること。
15.15. In the case of authorised ATMPs, the risk assessment, the containment measures and the emergency plan(s) should be part of the Risk Management Plan.	15.15. 承認されたATMPの場合、リスク評価、封じ込め対策、及び緊急対策計画はRisk Management Planの一部であること。
15.16. This Section is without prejudice to the requirements that may be applicable to investigational ATMPs under Directive 2001/18/EC and Directive 2009/41/EC24.	15.16. 本章はDirective 2001/18/EC 及び Directive 2009/41/EC24の下での治験用ATMPに適用されるであろう要求事項に影響することなく適用される。
16. Reconstitution of product after batch release	16. バッチの出荷後の製品の再調製
16.1. Reconstitution activities	16.1. 再調製作業
16.10. Reconstitution activities can be performed at the administration site (e.g. in hospital pharmacies) outside a GMP environment.	16.10. 再調製作業は投与施設(例えば病院内の薬局において)GMP環境の範囲外で実施され得る。
16.11. For the purposes of these Guidelines, the term "reconstitution" covers activities required after batch release and prior to the administration of the ATMP to the patient, and which cannot be considered as a manufacturing step.25 No activity that entails substantial manipulation can, however, be considered reconstitution (e.g. cultivation). Substantial manipulations should be conducted under	16.11. 本ガイドラインの目的のため、「再調製」の用語はバッチの出荷後、ATMPを患者に投与する前に必要とされ、製造工程としてはみなされない作業を意味する。しかし、実質的操作を伴う作業(例えば培養)は再調製とはみなされない。実質的操作はGMPの下で実施すること。
16.12. The following are examples of reconstitution activities relevant for ATMPs. It is stressed that these examples cannot be extrapolated to medicinal products other than ATMPs:	16.12. 以下はATMPに関する再調製作業の例である。これらの例はATMP以外の医薬品に外挿することはできないことを留意すること:
• Thawing, washing, buffer exchange, centrifugation steps necessary to remove preservation solution (e.g. DMSO), removal of process related impurities (residual amount of preservation solution, dead cells) including filtering.	• 解凍、洗浄、緩衝液の交換、保存液(例えばDMSO)を除去するために必要な遠心分離、ろ過を含む工程関連不純物(保存液、死滅細胞の残留)の除去。
• (Re)suspension, dissolution or dilution with solvent/buffer, dispersion.	• 溶媒/緩衝液、分散液による(再)懸濁、溶解、或いは希釈。
• Mixing the product with patient's own cells, with an adjuvant and/or with other substances added for the purposes of administration (including matrixes). However, the mixing of a gene therapy vector with autologous cells is a manufacturing activity that should be	• 製品と、患者自身の細胞、補助剤、及び/又は他の投与の目的で添加される物質(マトリックスを含む)との混合。しかし、遺伝子治療のベクターを自家細胞と混合することは製造作業でありGMPの下で実施すること。
• Splitting the product and use in separate doses, adaptation of dose (e.g. cell count).	• 製品を分割し、区分した投与に使用すること、投与量(例えば細胞数)の調整

<p>Loading into delivery systems/surgical devices, transfer to an infusion bag/syringe.</p>	<p>薬剤投与システム/手術用具への載荷、輸液バッグ/シリンジへの移し替え。</p>
<p>16.13. The above steps can only be part of the reconstitution process if it is appropriately justified that these steps cannot be performed as part of the manufacturing process before batch release without negative impact on the product. Additionally, the above activities can only be considered "reconstitution" when they are carried out at administration site (i.e.it is not acceptable to have these steps outsourced to a third party that is not GMP compliant).</p>	<p>16.13. 上記の作業は、製品に好ましくない影響を与えずにバッチの出荷前に製造工程の一部として実施することが出来ないという事を適切に妥当性の説明を行った場合のみ再調製の一部とすることが出来る。更に、上記の作業は投与施設において実施された場合にのみ再調製とみなされる(即ち、これらの作業をGMP適合でない第三者に外注することは許容されない)。</p>
<p>16.2. Obligations of the ATMP manufacturer in connection with reconstitution activities</p>	<p>16.2. 再調製作業に関連したATMP製造業者の義務</p>
<p>16.14. The manufacturer, or –as appropriate– the sponsor or marketing authorisation holder– should describe the reconstitution process, including equipment to be used and requirements at the site of administration. The instructions should be detailed and clear enough so as to avoid negative impacts on the quality of the product (e.g. when the reconstitution involves thawing, the waiting period at room temperature, the rate of temperature change during thawing, use of water bath, etc. should be described).</p>	<p>16.14. 製造業者或いは該当する場合-治験依頼者或いは販売承認保持者は使用する設備及び投与施設での要求事項を含めて再調製作業について記載すること。その指図は製品品質に好ましくない影響を与えないために十分に詳細で明確であること(例えば、再調製に解凍を含む場合、室温で待機する時間、解凍時の温度変化速度、水浴の使用、等を記載すること)。</p>
<p>16.15. Likewise, when the reconstitution requires the use of solvents and/or other materials these should be specified or, as appropriate, provided.</p>	<p>16.15. 同様に、再調製に溶媒及び/又は他の物質を使用する必要がある場合、これらを特定し、場合により供給すること。</p>
<p>16.16. In the case of authorised ATMPs, the manufacturer should validate the reconstitution processes to be followed from the point of batch release to the moment of administration to the patient; i.e. through appropriate studies it should be demonstrated that the specified reconstitution process is sufficiently robust and consistent so that the product can be administered without negative impact on quality/safety/efficacy profile of the ATMP.</p>	<p>16.16. 承認されたATMPの場合、製造業者はバッチの出荷可否判定の時点から患者に投与する時点までの間に従うべき再調製の工程をバリデートすること、即ち、適切な試験により、特定された再調製工程がそのATMPの品質/安全性/有効性のプロファイルに好ましくない影響を与えずに患者に投与できるように、十分に頑健で一貫している事を示すこと。</p>
<p>16.17. The compliance of the administration site with the defined reconstitution process falls outside the responsibility of the manufacturer and is also outside the scope of GMP.</p>	<p>16.17. 特定された再調製工程への、投与を行う施設による遵守は製造業者の責任の範囲外であり、又、GMPの適用範囲外である。</p>
<p>17. Automated production of ATMPs</p>	<p>17. ATMPの自動化された製造</p>
<p>17.1. General principles</p>	<p>17.1. 一般原則</p>
<p>17.10. If the output of an automated production system (hereafter referred to as "automated equipment") meets the definition of ATMP, the requirements of the Regulation (EU) No 1394/2007 apply. Accordingly, in the case of authorised ATMPs or ATMPs used in a clinical trial setting, GMP requirements (as laid down in these</p>	<p>17.10. 自動化された製造システム(以後自動化された設備という)の生産したものがATMPの定義に適合する場合、Regulation (EU) No 1394/2007(製造所の存在現地のATMPに関する法規制)の要求事項が適用される。従って、承認されたATMP或いは臨床試験で使用されるATMPの場合GMPの要求事項(本ガイドラインで規定されているような)</p>
<p>17.11. The use of automated equipment may ease compliance with certain GMP requirements and may also bring certain advantages in respect to product's quality. This Section outlines some specific aspects relevant to the use of this technology for the manufacture of ATMPs but, unless stated otherwise, the remaining Sections of these Guidelines are also applicable.</p>	<p>17.11. 自動化された設備の使用はある種のGMP要求事項の遵守を容易にする場合があり、製品品質に対するある種の優位性をもたらすであろう。本章はATMPの製造に関するこの技術の使用に関する特定の状況について概説するが、他に記載がない限り、本ガイドラインの他の章もまた適用される。</p>
<p>17.2. Automated equipment</p>	<p>17.2. 自動化された設備</p>
<p>17.12. The ATMP manufacturer is responsible for the quality of the ATMP and, therefore, has to ensure the suitability of the automated equipment for the specific intended purpose.</p>	<p>17.12. ATMP製造業者はATMPの品質に責任を有する、従って、自動化された設備の特定の意図した目的への適切性を保証すること。</p>
<p>17.13. While the level of effort to demonstrate suitability may be reduced when the automated equipment is certified for the intended use according to the EU medical device legislation (CE mark), it is stressed that the CE mark may not be relevant (i.e. automated equipment that does not qualify as medical device) and that, in any case, the CE mark does not suffice to demonstrate suitability as</p>	<p>17.13. 適切性を示すための努力は、自動化された設備が意図する用途に関してEUの医療機器の法規制(CEマーク)に従って認証されている場合は低減されるが、CEマークは妥当ではないであろうという事が強調される(即ち、自動化された設備は医療機器として適格ではない)そして、いずれにしても、CEマークは本ガイドラインで必要とされる適切性を示すためには十分でない。</p>
<p>17.14. Of particular relevance are the following obligations of the ATMP manufacturer:</p>	<p>17.14. 特に関連する点は以下のATMP製造業者の義務である:</p>
<p>17.15. – <u>Qualification of the equipment</u>: The qualification process as described in Section 10.1 applies. The user requirement specifications should be clear, unambiguous and detailed enough to ensure the suitability of the automated equipment for the intended operations.</p>	<p>17.15. –<u>設備の適格性確認</u>: 10.1章に記載されている適格性確認のプロセスが適用される。ユーザー要求規格は、自動化された設備の意図した作業に関する適切性を保証する為に十分に明確で、曖昧でなく、かつ詳細であること。</p>
<p>17.16. In turn, the amount of information received from the manufacturer of the automated equipment should be sufficient for the ATMP manufacturer to fully understand the functioning of the automated equipment and to identify the steps critical for the quality, safety and efficacy of the product. Additional tests and operating procedures should be developed by the ATMP manufacturer where appropriate (e.g. in case of information gaps in the information provided by the manufacturer of the automated equipment, or deviations from the operating instructions supplied).</p>	<p>17.16. 一方、自動化された設備の製造業者から受領した情報の量はATMP製造業者にとって、自動化された設備の機能を完全に理解し、製品の品質、安全性及び有効性の為に重要な段階を特定する為に十分であること。場合により(例えば自動化された設備の製造業者から提供された情報に欠けている部分がある場合、或いは提供された操作指図からの逸脱がある場合)、ATMP製造業者によって追加の試験及び操作手順が作成されること。</p>
<p>17.17. The automated equipment should not be used outside the recommendations of its manufacturer/supplier, unless the new operating mode has been fully validated.</p>	<p>17.17. 自動化された設備は、新たな運転様式が完全にバリデートされない限り、その製造業者/供給業者の推奨範囲外で使用しないこと。</p>
<p>17.18. – <u>Standard operating procedures</u> should be developed. SOPs should be clear and detailed enough to ensure that the operators understand the manufacturing process and the associated risks. SOPs should also ensure that any deviation can be rapidly identified and that appropriate measures are taken.</p>	<p>17.18. –<u>SOPを作成すること</u>。SOPは作業員が製造工程とそれに伴うリスクを理解することを保証する為に十分に明確で詳細であること。SOPは又、如何なる逸脱も迅速に特定され、適切な対策が取られることを保証するものであること。</p>
<p>17.19. – <u>Adequate maintenance</u>: Maintenance of the automated equipment to ensure optimal conditions of use and to avoid unintended deviations/instances of malfunctioning is essential.</p>	<p>17.19.–<u>適切なメンテナンス</u>: 最適な使用条件を保証し、製造の意図しない逸脱/事態を避けるために、自動化された設備のメンテナンスは必須である。</p>

17.20. A program of services/calibration at regular intervals required to ensure the good performance of the automated equipment should be described by the manufacturer thereof. In turn, the ATMP manufacturer should ensure that the maintenance program is performed. As appropriate, the split of responsibilities between the manufacturer of the automated equipment and the manufacturer of	17.20. 自動化された設備の良好な稼働を保証する為に必要な一定間隔での点検/キャリブレーションのプログラムをその製造業者が記述すること。一方、ATMP製造業者はメンテナンスプログラムが実施されることを保証すること。場合により、自動化された設備の製造業者とATMPの製造業者の責任分担を文書で規定すること。
17.21. - Aseptic processing: The automated equipment should only be used under conditions that ensure aseptic processing (e.g. validation of cleaning processes, sterilisation of multiple-use materials that are in contact with the product, adequate checks of the integrity of the equipment, for example, by means of pressure-hold test or leak testing, etc.).	17.21. - 無菌操作: 自動化された設備は無菌操作を保証する条件下でのみ使用すること(例えば、洗浄工程のバリデーション、製品と接触する繰り返し使用の部材の滅菌、例えばプレッシャーホールド試験或いはリーク試験等による設備の完全性についての適切なチェック)。
17.22. - Batch and traceability records should be kept.	17.22. - バッチレコード及びトレーサビリティの記録を保管すること。
17.3. Personnel	17.3. 従業員
17.23. Personnel involved in production should be adequately trained and the associated risks of the process should be duly understood (including risks to the efficacy of the product).	17.23. 製造に関わる従業員は適切に教育訓練を受け、工程に伴うリスクを適切に理解していること(製品の有効性に対するリスクを含めて)。
17.4. 建物	17.4. 建物
17.24. As explained in Section 9.5.1, the room where a closed system is used should be of at least grade D. The transfer of the material into/from the equipment is a critical step and a validated procedure should be put in place to preserve the product from the risk of	17.24. 9.5.1章において述べられたように、クローズドシステムが使用されている部屋は最低限グレードDであること。原材料の設備への出し入れは重要工程であり、製品を汚染のリスクから守るためにバリデーションされた手順があること。
17.25. Section 9.5.1 also explains the conditions under which, exceptionally, closed systems may be placed in a controlled but non-classified environment.	17.25. 9.5.1章はまた、例外的にクローズドシステムを、管理されてはいるがガラス管理ではない環境に設置しても良いことを述べている。
17.5. Production and process validation	17.5. 製造及び工程バリデーション
17.26. The definition of the moment when the manufacturing process starts and finishes should be defined and the role and responsibilities of all actors involved at the different time points should be clearly	17.26. 製造工程がどの時点で開始され、終了するのかを明確にし、種々の時点で関与する全ての作業者の役割と責任を明確に確立すること。
17.27. Possibilities for in-process controls may be limited by the continuous closed processing. In such cases, continuous monitoring of critical process parameters and other input parameters that affect product quality (as identified in the marketing authorisation/clinical trial authorisation) should be performed if technically possible. When continuous monitoring is not technically possible, monitoring at appropriate intervals having regard to the criticality of the parameter and the risks is required. Data on process parameters should be kept as part of the batch records.	17.27. 工程内管理の可能性は連続したクローズドシステムによる加工においては限定されている。そのような場合、技術的に可能であれば、重要工程パラメータ及び(販売承認/治験承認で特定されている)他の製品品質に影響する入力パラメータの連続モニタリングを実施すること。連続モニタリングが技術的に可能でない場合、パラメータの重要度とリスクの重篤度を考慮した上で適切な間隔でモニタリングすることが求められる。工程パラメータのデータはバッチレコードの一部として保存すること。
17.28. Validation of aseptic processing by media fill simulation should also be performed. The bi-annual frequency is recommended but it could be adapted having regard to the risks (see Section 9.5.2).	17.28. 無菌操作の培地充填によるバリデーションも実施すること。年2回の頻度が求められるが、リスクを考慮して調整することが可能である。(9.5.2章を参照)
17.6. Qualified Person and Batch Certification	17.6. QP 及びバッチ証明
17.29. Batch certification is a fundamental requirement for all medicinal products, including ATMPs that are manufactured using automated equipment.	17.29. バッチ証明は、自動化された設備を用いて製造されたATMPを含めてすべての医薬製品について基本的な要求事項である。
Glossary	用語
1. Advanced Therapy Medicinal Product ("ATMP"): gene therapy medicinal products, somatic cell therapy medicinal products and tissue engineered products as defined in Article 2 of the ATMP Regulation.	1. ATMP: 遺伝子治療用医薬品、体細胞治療用医薬品、及びATMP Regulationの第2条に規定されている組織工学製品。
2. Animals	2. 動物
— Founder animal: animals from which the source/donor animals are initially bred.	— 初代動物: 起源/ドナー動物がそれから始めに繁殖された動物。
— Specified pathogen free (SPF): Animal materials (e.g. chicken embryos or cell cultures) used for the production or quality control of ATMPs, which are derived from groups (e.g. flocks or herds) of animals free from specified pathogens. Such flocks or herds are defined as animals sharing a common environment and having their own caretakers who have no contact with non-SPF groups.	— SPF: ATMPの製造或いは品質管理に用いられる動物原料(例えばニワトリの胚或いは培養細胞)で、特定病原体を含まない動物の群(例えばflock(主にヒツジ、ヤギ、アヒルの群れ)或いはherd(主に牛の群れ))から由来するもの。そのようなflocks或いは herdsは共通の環境を共有していること、及びSPFでない動物とは接触がない専任の飼育員を有していること。
3. Air-lock: An enclosed space with two or more doors, and which is interposed between two or more rooms, e.g. of differing class of cleanliness, for the purpose of controlling the air-flow between those rooms when they need to be entered. An airlock is designed for and used by either people or goods.	3. エアロック: 2以上のドアを持つ囲まれた空間で、2以上の、例えば異なった清浄度クラスの部屋の間、それらに入室の必要がある際にこれらの部屋の間を空気の流れを管理する目的で設置されているもの。エアロックはヒト用或いは物用のいずれの用途のためにも設計される。
4. Area: An "area" is a space. A specific set of rooms within a building associated with the manufacturing of any one product or multiple products that has a common air handling unit is considered as a single	4. 区域: 「区域」は空間である。建物内の、1製品或いは複数製品の製造に係る特定の一組の部屋で、共通の空調ユニットを持つものは一つの区域とみなされる。
— Clean area: An area designed, maintained, and controlled to prevent particle and microbiological contamination. Reference for the qualification of the clean rooms and clean air devices can be found in the ISO 14644 series of standards.	— 清浄区域: 微粒子及び微生物汚染を防止する為に設計され、維持され、管理されている区域。クリーンルーム及びクリーンエア設備の適格性確認のための参考資料はISO 14644シリーズの基準において参照できる。
· Critical clean area: an area where the product is exposed to environmental conditions.	· 重要清浄区域: 製品が環境条件に暴露される区域
· Background clean area: environment in the immediate vicinity of the critical clean area.	· 周辺清浄区域: 重要清浄区域に直接隣接している区域
— Contained area: An area constructed and operated in such a manner (and equipped with appropriate air handling and filtration) so as to prevent contamination of the external environment by biological agents from within the area.	— 封じ込め区域: 当該区域内からの生物学的物質による外部区域の汚染を防止するように建設され運転される(そして適切な空調及びフィルターユニットを備えた)区域。

— Segregated area : a segregated area within a manufacturing site requires separate cryostorage, separate production suite with separate HVAC, restrictions on the movement of personnel and equipment (without appropriate decontamination measures) and dedicated equipment reserved solely for the production of one type of product	— 隔離区域 : 製造所内の隔離区域は、区分された凍結保存設備、区分されたHVACを持つ区分された一続きの製造室、従業員及び設備の(適切な除染対策無しの)移動制限、及び或る特定のリスクプロファイルを持った一つのタイプの製品の製造の為に専用化された設備を必要とする。
5. Bulk Product : any product which has completed all processing stages up to, but not including, final packaging.	5. バルク製品 : 最終包装の直前までの全ての加工段階を完了し、最終包装されていない製品。
6. Campaigned manufacture : The manufacture of a series of batches of the same product in sequence in a given period of time followed by strict adherence to preestablished control measures before transfer to another product. Use of the same equipment for distinct products is possible provided that appropriate control measures are applied.	6. キャンペーン製造 : 同一製品の一連のバッチを連続で一定の期間製造し、次いで他の製品に移行する前に事前に確立した管理対策に厳密に従うこと。適切な管理対策が適用されるならば、同じ設備を異なった製品に使用することは可能である。
7. Cell bank	7. セルバンク
— Cell bank system : A cell bank system is a system whereby successive batches of a product are manufactured by culture in cells derived from the same master cell bank. A number of containers from the master cell bank are used to prepare a working cell bank. The cell bank system should be validated for a passage level or number of population doublings beyond that achieved during routine production.	— セルバンクシステム : セルバンクシステムは、製品の一連のバッチが同一のマスターセルバンクに由来する細胞の培養により製造されるシステムである。マスターセルバンクからの或る数の容器がワーキングセルバンクを調製する為に用いられる。セルバンクシステムは継代のレベル或いは倍加数がルーチンの製造において達成されるレベル或いは数を越えた水準までバリデートされること。
— Master cell bank : A culture of (fully characterised) cells distributed into containers in a single operation, processed together in such a manner as to ensure uniformity and stored in such a manner as to ensure stability. The master cell bank is used to derive all working cell	— マスターセルバンク : 単一の操作で複数容器に分配され、均一性を保証する方法で加工され、安定性を保証する方法で保存された(十分に特性解析された)培養細胞。マスターセルバンクは全てのワーキングセルバンクを得るために用いられる。
— Working cell bank : A culture of cells derived from the master cell bank and intended for use in the preparation of production cell cultures.	— ワーキングセルバンク : マスターセルバンクに由来し、製造用培養細胞の調製に用いられる培養細胞。
8. Cell stock : primary cells expanded to a given number of cells to be aliquoted and used as starting material for production of a limited number of lots of a cell-based ATMP.	8. 細胞ストック : 分割して細胞に基づくATMPの限定したロット数の製造の出発物質として使用するための、一定の細胞数まで増殖させた一次細胞。
9. Clean room : A room designed, maintained, and controlled to prevent particle and microbiological contamination of the products. Such a room is assigned and reproducibly meets an appropriate air cleanliness classification.	9. クリーンルーム : 製品の微粒子及び微生物汚染を防止する為に設計され、維持され、管理されている部屋。部屋は清浄度が設定され、常に適切な規格値を満足する。
10. Cleaning validation : See Section 10.2	10. 洗浄バリデーション : 10.2章を参照。
11. Cleaning verification : the gathering of evidence through appropriate analysis after each batch/campaign to show that contaminants, residues of the previous product or cleaning agents have been reduced below a pre-defined threshold.	11. 洗浄バリフィケーション : 各バッチ/キャンペーン後に汚染物質、前の製品或いは洗剤の残渣が予め決めた閾値以下に低減されている事を示すための、適切な分析を通じたエビデンスの収集。
12. Closed system : A process system designed and operated so as to avoid exposure of the product or material to the room environment. Materials may be introduced to a closed system, but the addition must be done in such a way so as to avoid exposure of the product to the room environment (e.g. by means of sterile connectors or fusion systems). A closed system may need to be opened (e.g. to install a filter or make a connection), but it is returned to a closed state through a sanitization or sterilization step prior to process use.	12. クローズドシステム : 製品或いは原料の部屋の環境への暴露を避ける為に設計され、稼働される加工システム。原料はクローズドシステムに投入される、しかし追加は製品を部屋の環境に暴露することを避けるような方法で行わなければならない(例えば、無菌接続或いは熔融システムによって)。クローズドシステムは開放する必要が生ずるであろう(例えば、フィルターの設置、或いは接続を行う際)、しかし工程に使用する前に殺菌或いは滅菌工程によりクローズドな状態に戻される。
13. Isolator : A decontaminated unit supplied with grade A (ISO 5) or higher air quality that provides uncompromised, continuous isolation of its interior from the external environment (i.e., surrounding cleanroom air and personnel).	13. アイソレータ : グレードA (ISO5) 或いはより高い質の空気を供給される除染されたユニットで、その内部を外部の環境(即ち、周辺のクリーンルーム及び作業員)から障害を受けることなく継続して分離することを提供する。
14. Intermediate : Partly processed material which must undergo further manufacturing steps before it becomes a bulk product.	14. 中間製品 : 中途まで加工された物質で、バルク製品となるまでに更なる製造段階を経なければならないもの。
15. Manufacturing order : document that contains the request of the sponsor to manufacture a given product. The document should be unambiguous and it should refer to the Product Specification File and the relevant clinical trial protocol as appropriate.	15. 製造指示 : 治験依頼者の特定の製品を製造することの要求を含む文書。その文書は明確で製品規格書及び必要に応じて関連する臨床試験プロトコルを参照すること。
16. Product Specification File : a file containing, or referring to files containing, the specifications, instructions and other information necessary for the manufacturing of an investigational medicinal product and to perform batch certification. The specific content thereof is explained in Section 6.2.	16. 製品規格書 : 規格、指図、及び治験薬製造とバッチ証明を実施するために必要なその他の情報を含むか或いは参照するファイル。それに関する特定の内容は6.2章に述べられている。
17. Qualification of premises and equipment : see Section 10.1.	17. 建物及び設備の適格性確認 : 10.1章を参照
18. Qualification of suppliers : Process designed to ensure the suitability of suppliers. Qualification of suppliers may be done through various means, e.g. by means of quality questionnaires, audits, etc).	18. 供給業者の適格性確認 : 供給業者の適切性を保証する為に設計された過程。供給業者の適格性確認は種々の手段で実施して良い、例えば品質に関する質問票、監査、等により。
19. Raw materials : The definition of “raw materials” is provided for in Part IV of the Annex to Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.	19. 原料 : 原料の定義はAnnex to Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human useのパートIVに規定されている。
20. Room status :	20. 部屋の状態 :
— At rest : “At rest” state is the condition where all HVAC systems and installations are functioning but without personnel and with equipment static. The particle limits should be achieved after a short “clean up period” of approximately 15–20 minutes after completion of	— 非稼働時 : 「非稼働時」の状態は、全てのHVACのシステム及び装置が稼働しているが作業員が居らず製造設備が停止している状態。作業終了後約15–20分の短いクリーンアップ時間で微粒子の限度値を達成すること。
— In operation : “in operation” state is the condition when all equipment and installations are functioning and personnel are working in accordance with the manufacturing procedure.	— 稼働時 : 「稼働時」の状態は全ての製造設備及び空調装置が稼働し、作業員が製造手順に従って作業している状態である。
21. Seed lot	21. シードロット

<p>—Seed lot system: A seed lot system is a system according to which successive batches of a product are derived from the same master seed lot at a given passage level. For routine production, a working seed lot is prepared from the master seed lot. The final product is derived from the working seed lot and has not undergone more passages from the master seed lot than what has been shown in clinical studies to be satisfactory with respect to safety and efficacy. The origin and the passage history of the master seed lot and the</p>	<p>—シードロットシステム:シードロットシステムは、それによって連続したバッチの製品が同じマスターシードロットから特定の継代レベルで製造されるシステムである。ルーチンの製造の為にマスターシードロットからワーキングシードロットが調製される。最終製品はワーキングシードロットから得られ、マスターシードロットから臨床試験において安全性及び有効性に関して良好であると示されたもの以上の継代を行わない。マスターシードロット及びワーキングシードロットの起源と継代履歴は記録される。</p>
<p>—Master seed lot: A culture of a micro-organism (virus or bacteria) distributed from a single bulk into containers in a single operation in such a manner as to ensure uniformity, to prevent contamination and to ensure stability.</p>	<p>—マスターシードロット:単一のバルクから単一操作で均一性を保証し、汚染を防止し、安定性を保証する方法で(複数)容器に分配された微生物(ウイルス或いはバクテリア)の培養物。</p>
<p>—Working seed lot: A culture of a micro-organism (virus or bacteria) derived from the master seed lot and intended for use in production.</p>	<p>—ワーキングシードロット:マスターシードロットから導かれ、製造において使用することを意図した微生物(ウイルス或いはバクテリア)の培養</p>
<p>22. Substantial manipulation: The criterion of substantial manipulation is laid down in Article 2(1) of Regulation (EC) No 1394/2007. Additional guidance on the application thereof can be found in the CAT Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_cont_ent_000296.jsp).</p>	<p>22. 実質的操作:実質的操作の基準はRegulation (EC) No 1394/2007の第2条(1)に制定されている。その適用に関する更なるガイダンスはCAT Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal productsにおいて見ることができる。 (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_cont_ent_000296.jsp).</p>
<p>23. Starting materials: The definition of "starting materials" is provided for in Part IV of the Annex to Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.</p>	<p>23. 出発物質:出発物質の定義はAnnex to Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human useのパートIVに規定されている。</p>