

別紙(1) PIC/S GMP ガイドライン パート 1

| 原文 | 和訳 |
|---|--|
| CHAPTER 4 DOCUMENTATION | 第4章 文書化 |
| PRINCIPLE | 原則 |
| <p>Good documentation constitutes an essential part of the quality assurance system and is key to operating in compliance with GMP requirements. The various types of documents and media used should be fully defined in the manufacturer's Quality Management System. Documentation may exist in a variety of forms, including paper-based, electronic or photographic media. The main objective of the system of documentation utilised must be to establish, control, monitor and record all activities which directly or indirectly impact on all aspects of the quality of medicinal products. The Quality Management System should include sufficient instructional detail to facilitate a common understanding of the requirements, in addition to providing for sufficient recording of the various processes and evaluation of any observations, so that ongoing application of the requirements may be demonstrated.</p> | <p>適切な文書化は、品質保証システムの不可欠な要素を構成しており、GMP要求事項に適合するための要である。種々の形態の書類及び媒体を、製造業者の品質管理監督システム内で完全に規定すること。文書は、紙ベース、電子媒体、写真媒体を含む種々の形態で存在する。文書システムを活用する主な目的は、医薬品の品質のすべての面に直接、或いは間接的に影響を与える全作業活動を確立し、管理し、モニターし、記録することである。品質管理監督システムは、要求事項が適用されていることを示すことができるように種々の作業過程と全ての観察項目についての評価を十分に記録することに加えて、要求事項について共通の理解をさせるための十分に詳細な指図を含むこと。</p> |
| <p>There are two primary types of documentation used to manage and record GMP compliance: instructions (directions, requirements) and records/reports. Appropriate good documentation practice should be applied with respect to the type of document.</p> | <p>GMPへの適合性を管理し記録するのに用いる文書化には2つの基本的な種類がある。指図(指示、要求事項)と記録/報告である。適切な文書管理を文書の種類に対応して適用させること。</p> |
| <p>Suitable controls should be implemented to ensure the accuracy, integrity, availability and legibility of documents. Instruction documents should be free from errors and available in writing. The term 'written' means recorded, or documented on media from which data may be rendered in a human readable form.</p> | <p>文書の正確性、完全性、利便性、読易さを保証するよう適切な管理を実施すること。指図書は、文書中に誤りがなく、書面から取出すことができること。「書面(written)」という用語は、人が読める形になったデータが媒体上に文書化された、或いは記録されたことを意味する。</p> |
| REQUIRED GMP DOCUMENTATION (BY TYPE) | 要求されるGMP文書(種類別) |
| <p>Site Master File: A document describing the GMP related activities of the manufacturer.</p> | <p>サイトマスターファイル: 製造所のGMPに関連した作業活動を記述した文書。</p> |
| <p>Instructions (directions, or requirements) type:</p> | 指図書(指示或いは要求事項)の形態 |
| <p>Specifications: Describe in detail the requirements with which the products or materials used or obtained during manufacture have to conform. They serve as a basis for quality evaluation.</p> | <p>規格書: 製造工程において使用された、或いは得られる原料又は製品が適合しなければならない要求事項の詳細を記述したもの。品質評価の根拠としての機能を果たす。</p> |
| <p>Manufacturing Formulae, Processing, Packaging and Testing Instructions: Provide detail all the starting materials, equipment and computerised systems (if any) to be used and specify all processing, packaging, sampling and testing instructions. In-process controls and process analytical technologies to be employed should be specified where relevant, together with acceptance criteria.</p> | <p>製造処方、製造、包装、試験の指図書: すべての出発原料、装置、及び(もしあれば)コンピュータ化システムの詳細を示し、すべての加工処理、包装、検体採取、試験の指図を規定したもの。採用された工程内管理とPATは、必要に応じて、判定基準とともに明記すること。</p> |
| <p>Procedures: (Otherwise known as Standard Operating Procedures, or SOPs), give directions for performing certain operations.</p> | <p>手順書: (別名、標準操作手順書、SOPとしても知られている)特定の作業を行うための指示を行なうもの。</p> |

| | |
|--|--|
| Protocols: Give instructions for performing and recording certain discreet operations. | 実施計画書:特定の注意を要する作業を実行、記録するための指図を与えるもの。 |
| Technical Agreements: Are agreed between contract givers and acceptors for outsourced activities. | 技術契約:委託者と受託者の間で合意した外部委託の契約。 |
| Record/Report type: | 記録書/報告 |
| Records: Provide evidence of various actions taken to demonstrate compliance with instructions, e.g. activities, events, investigations, and in the case of manufactured batches a history of each batch of product, including its distribution. Records include the raw data which is used to generate other records. For electronic records regulated users should define which data are to be used as raw data. At least, all data on which quality decisions are based should be defined as raw data. | 記録書:指図書への適合性を示すためにとられた種々の措置、例えば、作業、発生した事象、調査の証拠、及び製造されたバッチの場合は、配送を含めた製品のバッチごとの履歴の証拠を提供するもの。記録を作成するために用いられた生データを含む。電子記録に関しては管理された利用者がどのデータを生データとして用いるかについて規定すること。少なくとも、品質判定の基準として用いるすべてのデータは生データとして規定すること。 |
| Certificates of Analysis: Provide a summary of testing results on samples of products or materials ¹ together with the evaluation for compliance to a stated specification. | 試験成績書:規定された規格書への適合性評価と製品 ^{注1} のサンプルに関する試験結果の概要を提供するもの。 |
| ¹ Alternatively the certification may be based, in-whole or in-part, on the assessment of real time data (summaries and exception reports) from batch related process analytical technology (PAT), parameters or metrics as per the approved marketing authorisation dossier. | ¹ 試験成績書に代わる方法として、バッチに関連するPATのリアルタイムデータの評価(概要と逸脱報告)、承認書に記載されたパラメータや測定項目の評価を、全面的 ^{注1} のサンプルに関する試験結果の概要を提供するもの。 |
| Reports: Document the conduct of particular exercises, projects or investigations, together with results, conclusions and recommendations. | 報告書:特定の業務、プロジェクト、 ^{注1} のサンプルに関する試験結果の概要を提供するもの。 |
| GENERATION AND CONTROL OF DOCUMENTATION | 文書の作成と管理 |
| 4.1 All types of document should be defined and adhered to. The requirements apply equally to all forms of document media types. Complex systems need to be understood, well documented, validated, and adequate controls should be in place. Many documents (instructions and/or records) may exist in hybrid forms, i.e. some elements as electronic and others as paper based. Relationships and control measures for master documents, official copies, data handling and records need to be stated for both hybrid and homogenous systems. Appropriate controls for electronic documents such as templates, forms, and master documents should be implemented. Appropriate controls should be in place to ensure the integrity of the record throughout the retention period. | 4.1 全種類の文書を規定し遵守すること。要求事項はすべての形態の媒体による文書の形式に同様に適用する。複雑なシステムは理解できるようにし、適切に文書化し、バリデートされることが必要であり、適切な管理がされていること。多くの文書(指図書、記録)は、ある部分は電子的、他の部分は紙ベースのような、混在する形態で存在する。原本、正式な副本、データの取扱い、記録等の関係と管理方法は、混合する場合のシステムと単一の場合の両方のシステムで述べる必要がある。テンプレート、書式、原本のような電子文書の適切な管理を実施すること。保管すべき全期間にわたって、記録の完全性を保証するよう適切な管理を実施すること。 |
| 4.2 Documents should be designed, prepared, reviewed, and distributed with care. They should comply with the relevant parts of Product Specification Files, Manufacturing and Marketing Authorisation dossiers, as appropriate. The reproduction of working documents from master documents should not allow any error to be introduced through the reproduction process. | 4.2 文書は、慎重に設計し、作成し、照査し、配布すること。必要に応じて、文書は、製品仕様書、製造許可証、及び製造販売承認書の関連部分に適合すること。原本からの作業文書の複製については、複製過程での誤りを誘発する余地のないものであること。 |

| | |
|---|---|
| 4.3 Documents containing instructions should be approved, signed and dated by appropriate and authorised persons. Documents should have unambiguous contents and be uniquely identifiable. The effective date should be defined. | 4.3 指図が含まれている書類は、適任の認定を受けた責任者が承認し、署名し、日付をつけること。書類は明確な内容で特定して識別可能であること。発効日を定めること。 |
| 4.4 Documents containing instructions should be laid out in an orderly fashion and be easy to check. The style and language of documents should fit with their intended use. Standard Operating Procedures, Work Instructions and Methods should be written in an imperative mandatory style. | 4.4 指図が含まれている書類は、適切に配列し、確認しやすくすること。文書の様式と用語は使用目的に合わせる。標準操作手順書、作業指図書は必然的、命令の様式で書くこと。 |
| 4.5 Documents within the Quality Management System should be regularly reviewed and kept up-to-date. When a document has been revised, systems should be operated to prevent inadvertent use of superseded documents. | 4.5 品質管理監督システム内の文書は、定期的に照査し、最新の状態にしておくこと。文書を改訂するときは、不注意による旧版の使用を防ぐシステムを運用させること。 |
| 4.6 Documents should not be hand-written; although, where documents require the entry of data, sufficient space should be provided for such entries. | 4.6 文書を手書きしてはならないが、データの記入が必要な文書であれば、記入のための十分な欄を定めること。 |
| GOOD DOCUMENTATION PRACTICES | 文書管理 |
| 4.7 Handwritten entries should be made in clear, legible, indelible way. | 4.7 手書きの記入は明確に、判読可能な、消去できない方法で行うこと。 |
| 4.8 Records should be made or completed at the time each action is taken and in such a way that all significant activities concerning the manufacture of medicinal products are traceable. | 4.8 記録は、各作業を行った時或いは完了した時に、医薬品の製造に関する重要な作業が追跡可能な方法で作成すること。 |
| 4.9 Any alteration made to the entry on a document should be signed and dated; the alteration should permit the reading of the original information. Where appropriate, the reason for the alteration should be recorded. | 4.9 文書に記入するどのような変更でも、署名し日付を入れること。変更は元の情報の読取が可能であること。必要であれば、変更の理由を記録すること。 |
| RETENTION OF DOCUMENTS | 文書の保存 |
| 4.10 It should be clearly defined which record is related to each manufacturing activity and where this record is located. Secure controls must be in place to ensure the integrity of the record throughout the retention period and validated where appropriate. | 4.10 どの記録がそれぞれの製造活動に関連するか、また、それらがどこに保管されるかを文書で明確に規定すること。保存期間を通じて記録の完全性を保証するために確実な管理を行い、必要な場合はバリデートすること。 |
| 4.11 Specific requirements apply to batch documentation which must 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 Authorised Person, whichever is the longer. 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 the batch was used. Other requirements for retention of documentation may be described in legislation in relation to specific types of product (e.g. Advanced Therapy Medicinal Products) and specify that longer retention periods be applied to certain documents. | 4.11 バッチの有効期限後から1年或いは出荷判定者によるバッチの出荷判定後少なくとも5年間のいずれか長い期間、保存しなければならないという特別の要求事項がバッチの文書に適用される。治験薬では、バッチの文書は、バッチが使用された最終の臨床試験の終了或いは中断の後少なくとも5年は保存すること。文書の保存に関する他の要求事項は、特定の製品の種類(例えばAdvanced Therapy Medicinal Products)に関連した法令で示され、ある書類に関してはより長い保存期間が適用されることが規定されている。 |

| | |
|---|---|
| 4.12 For other types of documentation, the retention period will depend on the business activity which the documentation supports. Critical documentation, including raw data (for example relating to validation or stability), which supports information in the Marketing Authorisation should be retained whilst the authorisation remains in force. It may be considered 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; for example, in the case of process validation data, the accompanying raw data should be retained for a period at least as long as the records for all batches whose release has been supported on the basis of that validation exercise. | 4.12 その他の種類の文書では、保存期間は、その文書に関わる商業活動次第である。製造販売承認書中の情報を裏付ける、生データを含む重要な文書（例えば、バリデーション或いは安定性に関する）は、承認が有効な間は保存すること。データが新しいデータ一式に更新された場合は、工程の文書（例えば、バリデーションレポート或いは安定性試験レポートを裏付けている生データ）を保存文書から外すことができる。この正当な理由は、文書化し、バッチの文書の保存に関する要求事項を考慮に入れること。例えば、プロセスバリデーションのデータの場合は、全バッチの出荷判定をした記録がバリデーションに基づいている限り、バリデーションに不随の生データを保存すること。 |
| The following section gives some examples of required documents. The quality management system should describe all documents required to ensure product quality and patient safety. | 要求されている文書の例を次のセクションで挙げる。品質管理監督システムでは製品の品質と患者の安全性を保証するために要求される全文書を記述すること。 |
| SPECIFICATIONS | 規格書 |
| 4.13 There should be appropriately authorised and dated specifications for starting and packaging materials, and finished products. | 4.13 出発原料、包装材料、及び最終製品について適切に承認され、日付の入った、規格書があること。 |
| Specifications for starting and packaging materials | 出発原料と包装材料の規格書 |
| 4.14 Specifications for starting and primary or printed packaging materials should include or provide reference to, if applicable: | 4.14 出発原料、一次包装材料、或いは表示材料の規格書は以下を含むこと。また、該当する場合は、参照先を入れること。 |
| a) A description of the materials, including: | a) 以下を含む原材料の記載。 |
| – The and the internal code reference; | –指定された名称及び社内参照コード |
| – The reference, if any, to a pharmacopoeial monograph; | –薬局方に収載されている場合は医薬品各条の参照先 |
| – The approved suppliers and, if reasonable, the original producer of the material; | –承認された供給業者、及び場合により原材料の製造元 |
| – A specimen of printed materials; | –表示材料の実物見本 |
| b) Directions for sampling and testing; | b) 検体採取と試験の指示。 |
| c) Qualitative and quantitative requirements with acceptance limits; | c) 規格値を伴った定性的要求事項、及び定量的要求事項。 |
| d) Storage conditions and precautions; | d) 保管条件と保管上の注意事項。 |
| e) The maximum period of storage before re-examination. | e) 再試験前の最大保管期間。 |
| Specifications for intermediate and bulk products | 中間製品及びバルク製品の規格書 |
| 4.15 Specifications for intermediate and bulk products should be available for critical steps or if these are purchased or dispatched. The specifications should be similar to specifications for starting materials or for finished products, as | 4.15 中間製品とバルク製品の規格書が、重要工程やこれらを購買、又は受け取る際に利用できるようになっていなければならない。該当する場合、規格書は、出発原料、或いは最終製品の規格書に同等であること。 |
| Specifications for finished products | 最終製品の規格書 |
| 4.16 Specifications for finished products should include or provide reference to: | 4.16 最終製品の規格書は下記の項目を含むか或いは参照すること。 |

| | |
|--|---|
| a) The designated name of the product and the code reference where applicable; | a) 指定された名称及び該当する場合は参照コード。 |
| b) The formula; | b) 処方。 |
| c) A description of the pharmaceutical form and package details; | c) 剤形と包装の詳細な記述。 |
| d) Directions for sampling and testing; | d) 検体採取と試験の指示。 |
| e) The qualitative and quantitative requirements, with the acceptance limits; | e) 規格値を伴った定性的要求事項、及び定量的要求事項。 |
| f) The storage conditions and any special handling precautions, where applicable; | f) 保管条件、と該当する場合は、特別な取扱い上の注意事項。 |
| g) The shelf-life. | g) 有効期間。 |
| MANUFACTURING FORMULA AND PROCESSING INSTRUCTIONS | 製造処方及び工程指図書 |
| Approved, written Manufacturing Formula and Processing Instructions should exist for each product and batch size to be manufactured. | 承認され、文書化した製造処方、及び工程指図書を製品ごと、及びバッチサイズごとに作成すること。 |
| 4.17 The Manufacturing Formula should include: | 4.17 製造処方は下記を含むこと。 |
| a) The name of the product, with a product reference code relating to its specification; | a) 製品名、製品の規格書に関連した製品参照コード。 |
| b) A description of the pharmaceutical form, strength of the product and batch size; | b) 剤形、製品の含量及びバッチサイズの記述。 |
| c) A list of all starting materials to be used, with the amount of each, described; mention should be made of any substance that may disappear in the course of processing; | c) 使用するすべての出発原料及びそれぞれの仕込量のリスト。製造の過程で消失する物質についても言及すること。 |
| d) A statement of the expected final yield with the acceptable limits, and of relevant intermediate yields, where applicable. | d) 許容範囲を伴った予想最終収量、及び該当する場合、関連する中間収量の記述。 |
| 4.18 The Processing Instructions should include: | 4.18 工程指図書は下記を含むこと。 |
| a) A statement of the processing location and the principal equipment to be used; | a) 製造場所と用いられる主な装置。 |
| b) The methods, or reference to the methods, to be used for preparing the critical equipment (e.g. cleaning, assembling, calibrating, sterilising); | b) 重要な装置の準備の作業方法、或いは作業方法の参照先(例えば、清掃、組立て、校正、滅菌)。 |
| c) Checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned process, and that equipment is clean and suitable for use; | c) 装置及び作業域から、以前の製品、これから実施しようとしている工程では要求されていない書類或いは原材料が除去されていること、及び装置が清掃され使用に適していることの確認。 |
| d) Detailed stepwise processing instructions [e.g. checks on materials, pre-treatments, sequence for adding materials, critical process parameters (time, temp etc)]; | d) 詳細な段階的な工程指図書(例えば、原材料、前処理、原料の添加順序、重要工程のパラメータ(時間、温度等))。 |
| e) The instructions for any in-process controls with their limits; | e) 規格値を伴った工程内管理の指図書。 |
| f) Where necessary, the requirements for bulk storage of the products; including the container, labeling and special storage conditions where applicable; | f) 必要であれば、容器、表示、及び該当する場合は特殊な保管条件を含めたバルク製品の保管の要求事項。 |
| g) Any special precautions to be observed. | g) 監視をすべき特別な注意事項。 |
| Packaging Instructions | 包装指図書 |

| | |
|---|--|
| 4.19 Approved Packaging Instructions for each product, pack size and type should exist. These should include, or have a reference to, the following: | 4.19 個々の製品、包装容量、包装形態ごとに承認された包装指図書を用意すること。包装指図書には、下記事項を入れるか、或いは参照先があること。 |
| a) Name of the product; including the batch number of bulk and finished product; | a) バルク製品のバッチ番号、最終製品のバッチ番号を含めた製品名。 |
| b) Description of its pharmaceutical form, and strength where applicable; | b) 該当する場合、剤形、及び含量の記述。 |
| c) The pack size expressed in terms of the number, weight or volume of the product in the final container; | c) 最終梱包の中の製品の数、重量或いは容量で表した包装サイズ。 |
| d) A complete list of all the packaging materials required, including quantities, sizes and types, with the code or reference number relating to the specifications of each packaging material; | d) 必要な全包装材料の数量、寸法、形態及び各包装材料の規格に関連したコードや参照番号を含む完全なリスト。 |
| e) Where appropriate, an example or reproduction of the relevant printed packaging materials, and specimens indicating where to apply batch number references, and shelf life of the product; | e) 該当する場合、関連した表示材料の実例又は複製品、及びバッチ番号の参照及び製品の有効期間をどこに記載するか表示している実物見本。 |
| f) Checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned packaging operations (line clearance), and that equipment is clean and suitable for use; | f) 装置、及び作業域が、以前の製品、計画された包装作業では必要とされていない書類、或いは原材料が除去されていること、及び装置が清掃され使用に適しているかの確認(ラインクリアランス)。 |
| g) Special precautions to be observed, including a careful examination of the area and equipment in order to ascertain the line clearance before operations begin; | g) 作業を開始する前のラインクリアランスを確実にするための、区域及び装置の入念な検査を含む、監視すべき特別な注意事項。 |
| h) A description of the packaging operation, including any significant subsidiary operations, and equipment to be used; | h) 重要な補助作業と使用装置を含む、包装操作の記述。 |
| i) Details of in-process controls with instructions for sampling and acceptance limits. | i) 検体採取の指図と規格値を含む工程内管理の詳細。 |
| Batch Processing Record | 製造記録 |
| 4.20 A Batch Processing Record should be kept for each batch processed. It should be based on the relevant parts of the currently approved Manufacturing Formula and Processing Instructions, and should contain the following information: | 4.20 製造記録は製造されるバッチごとに保存すること。最新の承認された製造処方と製造指図書の事項に基づき、以下の情報を含むこと。 |
| a) The name and batch number of the product; | a) 製品の名称とバッチ番号。 |
| b) Dates and times of commencement, of significant intermediate stages and of completion of production; | b) 製造の開始、重要な中間段階及び終了年月日と時刻。 |
| c) Identification (initials) of the operator(s) who performed each significant step of the process and, where appropriate, the name of any person who checked these operations; | c) 製造工程内の各重要工程を作業した作業者の識別(イニシャル)、及び必要であれば、これらの作業を確認した人物の名前。 |
| d) The batch number and/or analytical control number as well as the quantities of each starting material actually weighed (including the batch number and amount of any recovered or reprocessed material added); | d) 実際に測定した各出発原料の量とともにバッチ番号、試験管理番号(バッチ番号、及び回収した原料又は追加して再処理した原料を含む)。 |
| e) Any relevant processing operation or event and major equipment used; | e) 関連する製造作業或いは結果、及び使用した主な装置。 |

| | |
|---|--|
| f) A record of the in-process controls and the initials of the person(s) carrying them out, and the results obtained; | f) 工程内管理とそれを実施した作業者のイニシャルの記録、及び得られた結果。 |
| g) The product yield obtained at different and pertinent stages of manufacture; | g) 製造のそれぞれ適切な段階での製品収量。 |
| h) Notes on special problems including details, with signed authorisation for any deviation from the Manufacturing Formula and Processing Instructions; | h) 製造処方及び工程指図書からのいかなる逸脱に対して、承認の署名し詳細な説明を含んだ特別な問題点に関する記載。 |
| i) Approval by the person responsible for the processing operations. | i) 製造作業の責任者による承認。 |
| Note: Where a validated process is continuously monitored and controlled, then automatically generated reports may be limited to compliance summaries and exception / out-of-specification (OOS) data reports. | 注:バリデートされた工程を継続的にモニタリングし、管理している場合に、自動的に作成された報告書は適合の概要及び逸脱/規格外(OOS)データ報告に限って使用できる。 |
| Batch Packaging Record | バッチ包装記録 |
| 4.21 A Batch Packaging Record should be kept for each batch or part batch processed. It should be based on the relevant parts of the Packaging Instructions. | 4.21 バッチ包装記録は各バッチ、或いは処理されたサブバッチごとに対し保管すること。包装指図書の該当する事項に基づくこと。 |
| The batch packaging record should contain the following information: | バッチ包装記録は下記の情報を含むこと。 |
| a) The name and batch number of the product; | a) 製品の名称とバッチ番号。 |
| c) The date(s) and times of the packaging | c) 包装作業の年月日と時刻。 |
| d) Identification (initials) of the operator(s) who performed each significant step of the process and, where appropriate, the name of any person who checked these operations; | d) 製造工程内の重要な工程を行なった作業者の識別(イニシャル)、必要な場合はこれらの作業を確認した人物の名前。 |
| e) Records of checks for identity and conformity with the packaging instructions, including the results of in-process controls; | e) 工程内管理の結果を含めた包装指図書との同一性及び適合性の確認の記録。 |
| f) Details of the packaging operations carried out, including references to equipment and the packaging lines used; | f) 装置と使用した包装ラインの参照情報を含め、実施した包装作業の詳細。 |
| f) Whenever possible, samples of printed packaging materials used, including specimens of the batch coding, expiry dating and any additional overprinting; | f) 可能な限り、バッチの記号、有効期限日、及び追加の印刷の見本を含めて、使用した表示材料のサンプル。 |
| g) Notes on any special problems or unusual events including details, with signed authorisation for any deviation from the Packaging Instructions; | g) 包装指図書からのいかなる逸脱に対しても承認の署名をし、特別な問題或いは通常ではない事象に関する詳細な記述を入れた記録。 |
| j) The quantities and reference number or identification of all printed packaging materials and bulk product issued, used, destroyed or returned to stock and the quantities of obtained product, in order to for an adequate reconciliation. Where there are there are robust electronic controls in place during packaging there may be justification for not including this information; | j) 適切な収支確認を行うために、すべての表示材料とバルク製品の在庫、使用、廃棄或いは保管場所へ返却された量と参照番号或いは識別番号、及び得られた製品の量。包装作業の間強固な電子管理がある場合は、この情報を含まれなくとも正当化されることもある。 |
| i) Approval by the person responsible for the packaging operations. | i) 包装作業の責任者による承認。 |
| PROCEDURES AND RECORDS | 手順書と記録 |
| Receipt | 受入 |

| | |
|--|--|
| 4.22 There should be written procedures and records for the receipt of each delivery of each starting material, (including bulk, intermediate or finished goods), primary, secondary and printed packaging materials. | 4.22 各出発原料(バルク製剤、中間製品、最終製品を含む)、一次包装材料、二次包装材料、及び表示材料の、配送ごとの受領に関する文書化された手順と記録があること。 |
| 4.23 The records of the receipts should include: | 4.23 受入の記録は下記を含むこと。 |
| a) The name of the material on the delivery note and the containers; | a) 配送伝票と容器に記載されている原材料の名称 |
| b) The "in-house" name and/or code of material (if different from a); | b) (aと異なる場合は)原材料の「社内」名称、及び/又は記号 |
| c) Date of receipt; | c) 受入日 |
| d) Supplier's name and manufacturer's name; | d) 供給業者の名称と製造業者の名称 |
| e) Manufacturer's batch or reference number; | e) 製造業者のバッチ番号或いは参照番号 |
| f) Total quantity and number of containers received; | f) 受入れた容器の総量と数 |
| g) The batch number assigned after receipt; | g) 受入後に割当てられたバッチ番号 |
| h) Any relevant comment. | h) 関連するコメント |
| 4.24 There should be written procedures for the internal labeling, quarantine and storage of starting materials, packaging materials and other materials, as appropriate. | 4.24 社内表示、出発原料の隔離と貯蔵、包装材料、及び必要に応じて、他の原材料の手順書を文書化すること。 |
| Sampling | 検体採取 |
| 4.25 There should be written procedures for sampling, which include the methods and equipment to be used, the amounts to be taken and any precautions to be observed to avoid contamination of the material or any deterioration in its quality. | 4.25 検体採取に用いられる方法と設備、採取する量及び原材料の汚染、或いは品質の悪化を避けるための注意事項を含む、手順を文書化すること。 |
| Testing | 試験 |
| 4.26 There should be written procedures for testing materials and products at different stages of manufacture, describing the methods and equipment to be used. The tests performed should be recorded. | 4.26 製造のそれぞれ段階での原材料と製品を試験するための、方法と使用する装置を記述した手順書を備えること。実施した試験を記録すること。 |
| Other | その他 |
| 4.27 Written release and rejection procedures should be available for materials and products, and in particular for the certification for sale of the finished product by the Authorised Person(s). All records should be available to the Authorised Person. A system should be in place to indicate special observations and any changes to critical data. | 4.27 合格と不合格判定について文書化された手順書を原材料と製品に利用できること。特に、認定された責任者による最終製品の市場への出荷判定に利用できること。すべての記録は、認定された責任者が利用できること。重要なデータに対して特別な注意を払うことと、重要なデータの修正がわかるようになっているシステムであること。 |
| 4.28 Records should be maintained for the distribution of each batch of a product in order to facilitate recall of any batch, if necessary. | 4.28 必要に応じて、バッチの回収を迅速にするための、製品の各バッチの流通の記録を保存しておくこと。 |
| 4.29 There should be written policies, procedures, protocols, reports and the associated records of actions taken or conclusions reached, where appropriate, for the following examples: | 4.29 必要な場合には、下記の例について、方針、手順、実施計画、報告、行った措置に関連する記録、或いは結論を文書化すること。 |
| - Validation and qualification of processes, equipment and systems; | - 工程、装置及びシステムのバリデーションと適格性評価 |
| - Equipment assembly and calibration; | - 装置の組立て及び校正 |
| - Technology transfer; | - 技術移転 |
| - Maintenance, cleaning and ; sanitation; | - 保守、清掃、衛生 |

| | |
|--|---|
| - Personnel matters including signature lists, training in GMP and technical matters, clothing and hygiene and verification of the effectiveness of training; | -署名リスト、GMP・技術的事項の教育、更衣・衛生、教育の効果の検証を含む職員の事項 |
| - Environmental monitoring; | -環境モニタリング |
| - Pest control; | -防虫防鼠 |
| - Complaints; | -苦情 |
| - Recalls; | -回収 |
| - Returns; | -返品 |
| - Change control; | -変更管理 |
| - Investigations into deviations and non-conformances; | -逸脱、及び不適合の調査 |
| - Internal quality/GMP compliance audits; | -内部品質監査／GMPの自己点検 |
| - Summaries of records where appropriate (e.g. product quality review); | -必要に応じて記録の概要(例えば、製品品質照査) |
| - Supplier audits. | -供給業者の監査 |
| 4.30 Clear operating procedures should be available for major items of manufacturing and test equipment. | 4.30 製造装置、試験装置の主要項目については明確な作業手順書が用意されていること。 |
| 4.31 Logbooks should be kept for major or critical analytical testing, production equipment, and areas where product has been processed. They should be used to record in chronological order, as appropriate, any use of the area, equipment/method, calibrations, maintenance, cleaning or repair operations, including the dates and identity of people who carried these operations out. | 4.31 主要、或いは重要な分析試験、製造装置、製品が製造されている区域の使用記録を保存すること。それらは時系列に、区域、装置／方法、校正、保守、清掃、修理作業を記録するために使用すること。必要に応じて、日付、及びこれらの操作を行う人の識別を含める。 |
| 4.32 An inventory of documents within the Quality Management System should be maintained. | 4.32 品質マネジメントシステムに含まれる文書の一覧表を所有すること。 |

別紙(5) PIC/S GMP ガイドライン アネックス6

| 原文 | 和訳 |
|--|--|
| MANUFACTURE OF MEDICINAL GASES | 医療用ガスの製造 |
| PRINCIPLE | 原則 |
| This Annex deals with the manufacture of active substance gases and the manufacture of medicinal gases. | 本アネックスは、有効成分ガスの製造及び医療用ガスの製造について取り扱う。 |
| The delineation between the manufacture of the active substance and the manufacture of the medicinal product should be clearly defined in each Marketing Authorisation dossier. Normally, the production and purification steps of the gas belong to the field of manufacture of active substances. Gases enter the pharmaceutical field from the first storage of gas intended for such use. | 原薬製造及び医薬品製造の概要は各製造販売承認書で明確に記載されている。通常、ガスの製造、精製の段階は、有効成分ガスの製造に属する。医療用として使用されるガスは、一次貯蔵する段階から医薬品製造として取り扱われる。 |
| Manufacture of active substance gases should comply with the Basic Requirements of this Guide (Part II), with the relevant part of this Annex, and with the other Annexes of the Guide if relevant. | 有効成分ガスの製造は、本GMPガイド(Part II)の基本要求事項、本アネックスの関連部分、関連する他のアネックスに適合していること。 |
| Manufacture of medicinal gases should comply with the basic requirements of this Guide (Part I), with the relevant part of this Annex and with the other Annexes of the Guide if relevant. | 医療用ガスの製造は、本GMPガイド(Part I)の基本要求事項、本アネックスの関連部分、関連のある他のガイドラインのアネックスに適合していること。 |
| In the exceptional cases of continuous processes where no intermediate storage of gas between the manufacture of the active substance and the manufacture of the medicinal product is possible, the whole process (from starting materials of active substance to medicinal finished product) should be considered as belonging to the pharmaceutical field. This should be clearly stated in the Marketing Authorisation dossier. | 例外として、有効成分ガスの製造から医薬品製剤(最終医療用ガス)の製造までの間、ガスの中間貯蔵のない一貫製造工程の場合は、全工程(有効成分ガスの出発原料から医薬品の最終製品まで)が医薬品の製造と見なすこと。これは製造販売承認書に明確に記載すること。 |
| The Annex does not cover the manufacture and handling of medicinal gases in hospitals unless this is considered industrial preparation or manufacturing. However, relevant parts of this Annex may be used as a basis for such activities. | 工業的な製造でなければ、病院での医療用ガスの製造及び取扱いは本アネックスでは適用されない。しかし、本アネックスの関連部分は、そのような作業活動の根拠として使用することができる。 |
| Manufacture of Active Substance Gases | 有効成分ガスの製造 |
| Active substance gases can be prepared by chemical synthesis or be obtained from natural sources followed by purification steps, if necessary (as for example in an air separation plant). | 有効成分ガスは、化学合成による製造又は天然原料から必要に応じて精製工程を行うことにより得られる。(例えば、空気分離施設にて) |
| 1. The processes corresponding to these two methods of manufacturing active substance gases should comply with Part II of the Basic Requirements. However: | 1. これら2つの有効成分ガスの製造方法に該当する工程はPart IIの基本要求事項に適合すること。しかし、 |
| (a) the requirements regarding starting materials for active substances (Part II, Chapter 7) do not apply to the production of active substance gases by air separation (however, the manufacturer should ensure that the quality of ambient air is suitable for the established process and any changes in the quality of ambient air do not affect the quality of the active substance gas); | (a) 有効成分ガスの出発原料に関する要求事項(Part II、7章)は空気分離による有効成分ガスの製造には適用されない。(しかし、製造業者は、外気の品質は確立された工程に適しており、外気の品質の変化は有効成分ガスの品質に影響しないということを保証すること。) |

| | |
|--|---|
| (b) the requirements regarding on-going stability studies (Part II, Chapter 11.5), which are used to confirm storage conditions and expiry/retest dates (Part II, Chapter 11.6), do not apply in case initial stability studies have been replaced by bibliographic data; and | (b) 貯蔵方法と有効期限／再試験日 (Part II、11章6) の確認を目的とした進行中の安定性試験に関する要求事項(11章5、Part II)は、初回の安定性試験を文献データに置き換えた場合は適用しない。 |
| (c) the requirements regarding reserve/retention samples (Part II, Chapter 11.7) do not apply to active substance gases, unless otherwise specified. | (c) 別途規定がなければ、保存品／参考品に関する要求事項 (Part II、11章7) は有効成分ガスには適用しない。 |
| 2. The production of active substance gases through a continuous process (e.g. air separation) should be continuously monitored for quality. The results of this monitoring should be kept in a manner permitting trend evaluation. | 2. 連続加工工程による(例えば、空気分離)有効成分ガスの製造は継続的に品質をモニターすること。このモニターの結果は、傾向評価が可能な方法で保存すること。 |
| 3. In addition: | 3. 更に、 |
| (a) transfers and deliveries of active substance gases in bulk should comply with the same requirements as those mentioned below for the medicinal gases (sections 19 to 21 of this Annex); | (a) 有効成分ガスバルクの移送と配送は、下記の医療用ガス同様の要求事項に適合していなければならない。(本アネックスのセクション19、21) |
| (b) filling of active substance gases into cylinders or into mobile cryogenic vessels should comply with the same requirements as those mentioned below for the medicinal gases (sections 22 to 37 of this Annex) as well as Part II Chapter 9. | (b) シリンダー又は移動型極低温容器への有効成分ガスの充填は、Part II 9章と同じく、下記の医療用ガスと同じ要求事項(このアネックスのセクション22から37)に適合していること。 |
| Manufacture of Medicinal Gases | 医療用ガスの製造 |
| Manufacture of medicinal gases is generally carried out in closed equipment. Consequently, environmental contamination of the product is minimal. However, risks of contamination (or cross contamination with other gases) may arise, in particular because of the reuse of containers. | 一般に医療用ガスの製造は閉鎖系の設備で行なわれる。従って、製品の環境からの汚染は極めて少ない。しかし、特に、容器の再利用によって、汚染(或いは他のガスとの交叉汚染)のリスクが生じる可能性がある。 |
| 4. Requirements applying to cylinders should also apply to cylinders bundles (except storage and transportation under cover). | 4. シリンダーに適用されている要求事項はカードルにも適用される。(覆いをされた状態で貯蔵、移送されている場合を除く) |
| PERSONNEL | 職員 |
| 5. All personnel involved in the manufacture and distribution of medicinal gases should receive an appropriate GMP training applying to this type of products. They should be aware of the critically important aspects and potential hazards for patients from these products. | 5. 医療用ガスの製造と出荷に関わる全職員は、製品の種類に適用すべき適切なGMP教育訓練を受けること。全職員は、医療用ガスの製品の極めて重要な側面、及び、患者にとっての潜在的危険について認識していること。 |
| 6. Personnel of subcontractors that could influence the quality of medicinal gases (such as personnel in charge of maintenance of cylinders or valves) should be appropriately trained. | 6. (シリンダー、或いはバルブの保守点検を担当する職員のような)医療用ガスの品質に影響を及ぼしうる受託業者の職員は適切な教育訓練を受けること。 |
| PREMISES AND EQUIPMENT | 建物と設備 |
| Premises | 建物 |

| | |
|--|---|
| <p>7. Cylinders and mobile cryogenic vessels should be checked, prepared, filled and stored in a separate area from non-medicinal gases, and there should be no exchange of cylinders/mobile cryogenic vessels between these areas. However, it could be accepted to check, prepare, fill and store other gases in the same areas, provided they comply with the specifications of medicinal gases and that the manufacturing operations are performed according to GMP standards.</p> | <p>7. シリンダー又は移動型極低温容器は、非医療用ガスとは区分された場所で検査、製造、充てん、保管すること。また、医療用ガスのエリアと非医療用ガスのエリア間で充てん容器の往来をしないこと。しかし、いずれのガスも医療用ガスの規格に適合し、かつ製造作業がGMPの基準に従って行なわれているならば、医療用以外のガスを同じエリアで検査、製造、充てん、保管することも許容できる。</p> |
| <p>8. Premises should provide sufficient space for manufacturing, testing and storage operations to avoid the risk of mix-up. Premises should be designated to provide:</p> | <p>8. 建物は、混同のリスクを避けるため、製造、試験、貯蔵工程を行なうのに十分なスペースを備えていること。建物は下記のように定めること。</p> |
| <p>a) separate marked areas for different gases;</p> | <p>a) ガスの種類ごとに別々の表示されたエリアに分ける</p> |
| <p>b) clear identification and segregation of cylinders/mobile cryogenic vessels at various stages of processing (e.g. “waiting checking”, “awaiting filling”, “quarantine”, “certified”, “rejected”, “prepared deliveries”).</p> | <p>b) それぞれの製造工程の段階のシリンダー／移動型極低温容器は識別、隔離を明確にする。(例えば「検査待ち」、「充てん待ち」、「判定待ち」、「検査済み」、「不合格」、「出荷待ち」)</p> |
| <p>The method used to achieve these various levels of segregation will depend on the nature, extent and complexity of the overall operation. Marked-out floor areas, partitions, barriers, signs, labels or other appropriate means could be used.</p> | <p>これらの様々なレベルの隔離を達成するために用いられる方法は、全体の作業の性質、範囲、複雑さによって決まる。床面への表示、間仕切り、仕切り、標識、ラベル、他の適切な方法が用いられる。</p> |
| <p>9. Empty cylinders/home cryogenic vessels after sorting or maintenance, and filled cylinders/home cryogenic vessels should be stored under cover, protected from adverse weather conditions. Filled cylinders/mobile cryogenic vessels should be stored in a manner that ensures that they will be delivered in a clean state, compatible with the environment in which they will be used.</p> | <p>9. 点検、保守管理後の空のシリンダー／在宅用移動型極低温容器及び充てんされたシリンダー／在宅用移動型極低温容器は、覆いをかけた状態で貯蔵し、悪天候から守ること。充てんされたシリンダー／在宅用移動型極低温容器は、清浄状態で受渡しが行なわれ、使用される環境に適応することが保証できる方法で貯蔵すること。</p> |
| <p>10. Specific storage conditions should be provided as required by the Marketing Authorisation (e.g. for gas mixtures where phase separation occurs on freezing).</p> | <p>10. 製造販売承認書の要求通りに特定の条件で貯蔵できるようにすること。(例えば、凍結により相分離が起こる混合ガス)</p> |
| <p>Equipment</p> | <p>設備</p> |
| <p>11. Equipment should be designed to ensure the correct gas is filled into the correct container. There should normally be no cross connections between pipelines carrying different gases. If cross connections are needed (e.g. filling equipment of mixtures), qualification should ensure that there is no risk of cross contamination between the different gases. In addition, the manifolds should be equipped with specific connections. These connections may be subject to international or national standards. The use of connections meeting different standards at the same filling site should be carefully controlled, as well as the use of adaptors needed in some situations to bypass the specific fill connection systems.</p> | <p>11. 設備は、確実に適正なガスが適正な容器に充てんされるように設計すること。通常、異なる種類のガスを移送するパイプライン間で交叉接続がないこと。交叉接続が必要な場合(例えば、混合物の充てん設備)、適格性評価により異なる種類のガスの交叉汚染のリスクがないことを保証すること。さらに、マニホールドは特定の接続を装備すること。これらの接続は、国際規格或いは国内規格に従うべきであろう。同一の充てん所での、別規格の接続の使用は、何らかの状況で特定の充てん接続システムに側管を通すために必要とするアダプターの使用と同様に、注意深く管理すること。</p> |

| | |
|--|---|
| <p>12. Tanks and tankers should be dedicated to a single and defined quality of gas. However, medicinal gases may be stored or transported in the same tanks, other containers used for intermediate storage, or tankers, as the same non-medicinal gas, provided that the quality of the latter is at least equal to the quality of the medicinal gas and that GMP standards are maintained. In such cases, quality risk management should be performed and documented.</p> | <p>12. タンク及びタンカーは1種類のガス専用とし、ガスの品質を明確に規定すること。しかし、非医療用ガスの品質が、少なくとも医療用ガスの品質に匹敵し、かつGMP基準を維持していれば、医療用ガスを、その非医療用ガスと同じタンク、中間貯蔵のために使われる他の容器又はタンカーで、貯蔵又は移送できる。そのような場合は、品質リスクマネジメントを行ない、文書化すること。</p> |
| <p>13. A common system supplying gas to medicinal and non-medicinal gas manifolds is only acceptable if there is a validated method to prevent backflow from the non-medicinal gas line to the medicinal gas line.</p> | <p>13. 非医療用ガスラインから医療用ガスラインへの逆流を防止するバリデートされた方法がある場合に限る。医療用ガスマニホールドと非医療用ガスマニホールドを共用したガスを供給するシステムが認められる。</p> |
| <p>14. Filling manifolds should be dedicated to a single medicinal gas or to a given mixture of medicinal gases. In exceptional cases, filling gases used for other medical purposes on manifolds dedicated to medicinal gases may be acceptable if justified and performed under control. In these cases, the quality of the non-medicinal gas should be at least equal to the required quality of the medicinal gas and GMP standards should be maintained. Filling should then be carried out by campaigns.</p> | <p>14. 充てんマニホールドは1種類の医療用ガス、或いは、その医療用ガスの混合物専用とすること。例外的に、妥当性を証明し管理下で実行されれば、医療用ガス専用のマニホールドによる他の医療用の目的で使用される複数のガスの充てんは認められる。これらの場合、非医療用ガスの品質が、少なくとも医療用ガスに要求されている品質に匹敵し、GMP基準を維持していること。さらに、充てんはキャンペーン製造で行なうこと。</p> |
| <p>15. Repair and maintenance operations (including cleaning and purging) of equipment, should not adversely affect the quality of the medicinal gases. In particular, procedures should describe the measures to be taken after repair and maintenance operations involving breaches of the system's integrity. Specifically it should be demonstrated that the equipment is free from any contamination that may adversely affect the quality of the finished product before releasing it for use. Records should be maintained.</p> | <p>15. 設備の修理、保守管理(清掃、パージを含む)が、医療用ガスの品質に悪影響を与えてはならない。特に、手順では、システムの完全性が損なわれるような内容を含む修理と保守点検操作の後にとられる対策について記述すること。具体的には、設備の使用可否判定前に最終製品の品質に悪影響を与えるような汚染がないことを示すこと。記録は保存すること。</p> |
| <p>16. A procedure should describe the measures to be taken when a tanker is back into medicinal gas service (after transporting non-medicinal gas in the conditions mentioned in section 12, or after a maintenance operation). This should include analytical testing.</p> | <p>16. タンカーが、セクション12に記載の条件で非医療用ガスの輸送後又は保守作業後に医療用ガスの輸送作業に復帰する場合には、実施すべき措置について手順書に記述すること。これには、分析試験も含まれること。</p> |
| <p>DOCUMENTATION</p> | <p>文書化</p> |
| <p>17. Data included in the records for each batch of cylinders / mobile cryogenic vessels must ensure that each filled cylinder is traceable to significant aspects of the relevant filling operations. As appropriate, the following should be entered:</p> | <p>17. シリンダー／移動型極低温容器の各バッチの記録は、関連する充てん工程の重要な作業について、遡及調査に十分な情報を含むこと。必要に応じて、以下の項目について記載すること。</p> |
| <p>a) the name of the product;</p> | <p>a) 製品名</p> |
| <p>b) batch number;</p> | <p>b) バッチ番号</p> |
| <p>c) the date and the time of the filling operations;</p> | <p>c) 充てん年月日と時刻</p> |
| <p>d) identification of the person(s) carrying out each significant step (e.g. line clearance, receipt, preparation before filling, filling etc.);</p> | <p>d) 重要工程(ラインクリアランス、受領、充てん前の準備、充てんなど)を実施した作業者の識別</p> |

| | |
|--|---|
| e) batch(es) reference(s) for the gas(es) used for the filling operation as referred to in section 22, including status; | e) 下記の情報を含めたセクション22で述べられているような充てん工程で使用されるガスのバッチの参照事項、状態も含める |
| f) equipment used (e.g. filling manifold); | f) 使用した機器(例: 充てんマニホールド) |
| g) quantity of cylinders/mobile cryogenic vessels before filling, including individual identification references and water capacity(ies); | g) 充てん前のシリンダー／移動型極低温容器の数量、個々の識別情報、水容量を含む |
| h) pre-filling operations performed (see section 30); | h) 実施された充てん前操作(セクション30参照) |
| i) key parameters that are needed to ensure correct fill at standard conditions; | i) 規定の条件で適正な充てんが行われたことを保証するのに必要な主要パラメーター |
| j) results of appropriate checks to ensure the containers have been filled; | j) 容器に充てんされたことを保証するための適切な確認の結果 |
| k) a sample of the batch label; | k) バッチのラベルのサンプル |
| l) specification of the finished product and results of quality control tests (including reference to the calibration status of the test equipment); | l) 最終製品の規格と品質管理試験の結果(試験機器の校正の状況の記述を含む) |
| m) quantity of rejected cylinders/mobile cryogenic vessels, with individual identification references and reasons for rejections; | m) 不合格シリンダー／移動式極低温容器の数量、各容器の識別情報、不合格理由 |
| n) details of any problems or unusual events, and signed authorisation for any deviation from filling instructions; and | n) 問題や異常な事態の詳細及び充てん作業指示書からの逸脱に関する署名入りの承認。 |
| o) certification statement by the Authorised Person, date and signature. | o) 出荷判定責任者による出荷判定結果の記述。年月日と署名。 |
| 18. Records should be maintained for each batch of gas intended to be delivered into hospital tanks. These records should, as appropriate, include the following (items to be recorded may vary depending on local legislation): | 18. 病院のタンクに移送される予定のガスのバッチごとの記録を保存すること。これらの記録は、必要に応じて、下記の事項を入れること。(記録されるべき項目は各国の法令により異なる。) |
| a) name of the product; | a) 製品名 |
| b) batch number; | b) バッチ番号 |
| c) identification reference for the tank (tanker) in which the batch is certified; | c) バッチ証明のあるタンク(タンカー)の識別情報 |
| d) date and time of the filling operation; | d) 充てん操作を行なった年月日と時刻 |
| e) identification of the person(s) carrying out the filling of the tank (tanker); | e) タンク(タンカー)の充てんを行なった作業者の識別 |
| f) reference to the supplying tanker (tank), reference to the source gas as applicable; | f) 必要に応じて供給タンカー(タンク)の参照事項、該当する場合は供給元のガスに関する参照事項 |
| g) relevant details concerning the filling operation; | g) 充てん操作に関する詳細事項 |
| h) specification of the finished product and results of quality control tests (including reference to the calibration status of the test equipment); | h))最終製品の規格と品質管理試験の結果(試験設備の校正状況に関する参照事項を含む) |
| i) details of any problems or unusual events, and signed authorisation for any deviation from filling instructions; and | i) 問題や異常な事態の詳細及び充てん作業指示書からの逸脱に関する署名入りの承認 |
| j) certification statement by the Authorised Person, date and signature. | j) 出荷判定責任者による出荷判定結果の記述。年月日と署名。 |
| PRODUCTION | 製造 |

| | |
|---|---|
| Transfers and deliveries of cryogenic and liquefied gas | 極低温の液化ガスの移送と配送 |
| 19. The transfers of cryogenic or liquefied gases from primary storage, including controls before transfers, should be in accordance with validated procedures designed to avoid any contamination. Transfer lines should be equipped with non-return valves or other suitable alternatives. Flexible connections, and coupling hoses and connectors should be flushed with the relevant gas before use. | 19. 移送前の管理を含めて、一次貯蔵からの低温ガス、或いは液化ガスの移送は、どんな汚染も避けるように定められ、バリデートされた手順に従うこと。移送ラインは、逆止弁又は他の適切な代替品を装備していること。フレキシブル接続及びカップリングホースとコネクタは使用前に目的のガスでフラッシングすること。 |
| 20. The transfer hoses used to fill tanks and tankers should be equipped with product-specific connections. The use of adaptors allowing the connection of tanks and tankers not dedicated to the same gases should be adequately controlled. | 20. タンク及びタンカーの充てんに使用する移送用ホースは、製品に特有の接続部を装備していること。同種のガスに専用化していないタンク及びタンカーへの接続が可能なアダプターを使用する場合には、適切に管理すること。 |
| 21. Deliveries of gas may be added to tanks containing the same quality of gas provided that a sample is tested to ensure that the quality of the delivered gas is acceptable. This sample may be taken from the gas to be delivered or from the receiving tank after delivery. | 21. 配送されたガスは、試験により品質が規格を満たすことを確認した上ならば、同品質のガスが入っているタンクに補充することができる。このサンプルは、配送前若しくは配送後に受入れタンクに補充したガスから採取することができる。 |
| Note: See specific arrangements in section 42 for filling of tanks retained by customers at the customer's premises. | 注)顧客の施設にある顧客保有のタンクへの充てんはセクション42の特別の措置を参照のこと。 |
| Filling and labelling of cylinders and mobile cryogenic vessels | シリンダーと移動型極低温容器への充てんと表示 |
| 22. Before filling cylinders and mobile cryogenic vessels, a batch (batches) of gas(es) should be determined, controlled according to specifications and approved for filling. | 22. シリンダー及び移動型極低温容器への充てん前に、ガスのバッチを指定し、規格を管理し、充てんの承認を得ること。 |
| 23. In the case of continuous processes as those mentioned in 'Principle', there should be adequate in-process controls to ensure that the gas complies with specifications. | 23. 「原則」で述べられているような一貫製造工程の場合、ガスの規格適合を確認するために適切な工程管理を行うこと。 |
| 24. Cylinders, mobile cryogenic vessels and valves should conform to appropriate technical specifications and any relevant requirements of the Marketing Authorisation. They should be dedicated to a single medicinal gas or to a given mixture of medicinal gases. Cylinders should be colour-coded according to relevant standards. They should preferably be fitted with minimum pressure retention valves with non-return mechanism in order to get adequate protection against contamination. | 24. シリンダー移動式極低温容器及びバルブは、適切な技術的規格及び製造販売承認書の関連する要求事項に適合すること。それらは、一種類のガスあるいは一種類の医療用ガス混合物に専用で使用すること。シリンダーは関連規格に従い、塗色による識別をすること。シリンダーは汚染から適切に保護する逆流防止機能のある最小圧力保持弁を装備することが望ましい。 |
| 25. Cylinders, mobile cryogenic vessels and valves should be checked before first use in production, and should be properly maintained. Where medical devices have gone through a conformity assessment procedure ¹ , the maintenance should address the medical device manufacturer's instructions. | 25. シリンダー、移動型極低温容器及びバルブは、初回製造での使用開始前に確認し、適切に保守管理すること。医療機器が適合性評価手順 ^{注1} に従って処理された場合は、保守管理は医療機器製造業者の指示書の内容を遵守すること。 |
| Note 1 In the EU/EEA, these devices are marked «CE». | 注1 EU/EEAではこれらは、CEマークのある機器である。 |

| | |
|---|--|
| <p>26. Checks and maintenance operations should not affect the quality and the safety of the medicinal product. The water used for the hydrostatic pressure testing carried out on cylinders should be at least of drinking quality.</p> | <p>26. 確認及び保守管理操作は、医薬品の品質及び安全性に影響を与えてはならない。容器の耐圧試験に使用される水は、少なくとも飲料水の品質であること。</p> |
| <p>27. As part of the checks and maintenance operations, cylinders should be subject to an internal visual inspection before fitting the valve, to make sure they are not contaminated with water or other contaminants. This should be done:</p> | <p>27. 確認及び保守管理作業の一環として、シリンダーが水又は他の汚染物質で汚染されていないことを確認するために、バルブを装着する前にシリンダー内部の目視検査を行なうこと。これは、下記の場合に行なうこと。</p> |
| <p>– when they are new and initially put into medicinal gas service;</p> | <p>–シリンダーが新品で、最初に医療用ガスに使用されるとき</p> |
| <p>following any hydrostatic statutory pressure test or equivalent test where the valve is removed;</p> | <p>–バルブを取り外して実施した法定耐圧試験又は同等の試験を実施した後</p> |
| <p>–whenever the valve is replaced.</p> | <p>–バルブを交換した場合</p> |
| <p>After fitting, the valve should be kept closed to prevent any contamination from entering the cylinder. If there is any doubt about the internal condition of the cylinder, the valve should be removed and the cylinder internally inspected to ensure it has not been contaminated.</p> | <p>バルブ装着後はシリンダーへの汚染の侵入を防ぐためにバルブは閉めたままにすること。シリンダー内部の状態に懸念があれば、バルブを取り外し、シリンダーが汚染されていなかったことを保証するために内部を検査すること。</p> |
| <p>28. Maintenance and repair operations of cylinders, mobile cryogenic vessels and valves are the responsibility of the manufacturer of the medicinal product. If subcontracted, they should only be carried out by approved subcontractors, and contracts including technical agreements should be established. Subcontractors should be audited to ensure that appropriate standards are maintained.</p> | <p>28. シリンダー、移動型極低温容器及びバルブの保守管理及び修理作業は、医薬品の製造業者の責任である。それらの作業を業者に委託する場合には、受託業者の承認及び技術協定を含む契約締結をすること。受託業者が実施する作業が適切な基準を維持していることを確認するため、受託業者の監査を実施すること。</p> |
| <p>29. There should be a system in place to ensure traceability of cylinders, mobile cryogenic vessels and valves.</p> | <p>29. シリンダー、移動型極低温容器及びバルブのトレーサビリティを確保するためのシステムがあること。</p> |
| <p>30. Checks to be performed before filling should include:</p> | <p>30. 充てん前に行なう確認は下記を含むこと。</p> |
| <p>a) in the case of cylinders, a check, carried out according to defined procedure, to ensure there is a positive residual pressure in each cylinder;</p> | <p>a) シリンダーの場合、各シリンダー内に残留陽圧があることを保証するために、規定された手順に従って行なわれる確認。</p> |
| <p>–if the cylinder is fitted with a minimum pressure retention valve, when there is no signal indicating there is a positive residual pressure, the correct functioning of the valve should be checked, and if the valve is shown not to function properly the cylinder should be sent to maintenance,</p> | <p>–シリンダーに最小圧力保持バルブが取り付けられている場合、残留陽圧を示すシグナルが表示されていない際にはバルブが正常に機能しているか確認すること。バルブが適切に機能していない場合にはシリンダーを整備すること。</p> |
| <p>–if the cylinder is not fitted with a minimum pressure retention valve, when there is no positive residual pressure the cylinder should be put aside for additional measures, to make sure it is not contaminated with water or other contaminants; additional measures could consist of internal visual inspection followed by cleaning using a validated method;</p> | <p>–シリンダーに最小圧力保持バルブが取り付けられていない場合、シリンダー内の残留陽圧がなければ、シリンダーを隔離し、水による汚染又は他の汚染物による汚染がないことを確認するために追加措置を採ること。追加措置の例として、内部目視検査でバリデートされた方法による洗浄作業が挙げられる。</p> |
| <p>b) a check to ensure that all previous batch labels have been removed;</p> | <p>b) 以前に使用していたバッチラベルすべてが除去されていることを保証するための確認</p> |

| | |
|---|--|
| c) a check that any damaged product labels have been removed and replaced; | c) 損傷のある製品ラベルが除去され取り換えられているかの確認 |
| d) a visual external inspection of each cylinder, mobile cryogenic vessel and valve for dents, arc burns, debris, other damage and contamination with oil or grease; cleaning should be done if necessary; | d) 個々のシリンダー、移動型極低温容器及びバルブについて、へこみ、焼け焦げ、屑の付着、その他の損傷や油脂又はグリースによる汚染汚れの外部目視検査による確認。必要に応じて洗浄すること。 |
| e) a check of each cylinder or mobile cryogenic vessel outlet connection to determine that it is the proper type for the particular gas involved; | e) 個々のシリンダー、移動型極低温容器の排出口のコネクターが、関連する特定のガスに適切な型式であるかを判定するための確認。 |
| f) a check of the date of the next test to be performed on the valve (in the case of valves that need to be periodically tested); | f) 次回バルブ検査を行なう年月日の確認(バルブを定期的に検査する必要がある場合)。 |
| g) a check of the cylinders or mobile cryogenic vessels to ensure that any tests required by national or international regulations (e.g. hydrostatic pressure test or equivalent for cylinders) have been conducted and still is valid; and | g) シリンダー又は移動型極低温容器が、国内規制又は国際規制によって要求されている試験(例えば、シリンダーの耐圧試験又はそれと同等の試験)が行なわれ、有効期限内であることの確認及び、 |
| h) a check to determine that each container is colour-coded as specified in the Marketing Authorisation (colour-coding of the relevant national / international standards). | h) 個々の容器が製造販売承認書(関係する国内の規格/国際規格の色識別規定)で特定されているように塗色による識別が行われていることの確認。 |
| 31. A batch should be defined for filling operations. | 31. バッチは充てん操作ごとに定義すること。 |
| 32. Cylinders which have been returned for refilling should be prepared with care in order to minimise risks for contamination in line with the procedures defined in the Marketing Authorisation. These procedures, which should include evacuation and/or purging operations, should be validated. | 32. 再充てんのために返却されたシリンダーの前処理作業は、製造販売承認書に規定された手順に従って汚染のリスクを最小限にするよう注意して実施すること。放出操作及び/又はパージ操作を含むこれらの手順はバリデートすること。 |
| Note: For compressed gases a maximum theoretical impurity of 500 ppm v/v should be obtained for a filling pressure of 200 bar at 15° C (and equivalent for other filling pressures). | 注) 圧縮ガスでは、15°C、200barの充てん圧力で不純物の理論的上限值である500ppm v/v以下とすること。(他の充てん圧力においても同等とすること) |
| 33. Mobile cryogenic vessels that have been returned for refilling should be prepared with care in order to minimise the risks of contamination, in line with the procedures defined in the Marketing Authorisation. In particular, mobile vessels with no residual pressure should be prepared using a validated method. | 33. 再充てんのために返却された移動型極低温容器の前処理作業は、製造販売承認書に記載された手順に従って汚染のリスクを最小限にするよう注意して実施すること。特に、残圧のない移動型容器はバリデートされた方法を用いて前処理作業を実施すること。 |
| 34. There should be appropriate checks to ensure that each cylinder/mobile cryogenic vessel has been properly filled. | 34. 個々のシリンダー又は移動型極低温容器に適切な充てんが行なわれたことを保証するための確認をすること。 |
| 35. Each filled cylinder should be tested for leaks using an appropriate method, prior to fitting the tamperevident seal or device (see section 36). The test method should not introduce any contaminant into the valve outlet and, if applicable, should be performed after any quality sample is taken. | 35. 個々の充てん済みのシリンダーは、改ざん識別シール又は改ざん識別装置を装着する前に、適切な方法を用いて漏れ試験を行なうこと。(セクション36参照)漏れ試験は、バルブの排出口内を汚染しない方法で行い、また、該当する場合は、品質評価サンプルを採取した後に行なうこと。 |

| | |
|--|--|
| 36. After filling, cylinders valves should be fitted with covers to protect the outlets from contamination. Cylinders and mobile cryogenic vessels should be fitted with tamper-evident seals or devices. | 36. 充てん後、排出口からの汚染を防止するためにシリンダーのバルブにカバーを装着すること。シリンダー及び移動型極低温容器に改ざん識別シール或いは改ざん識別装置を装着すること。 |
| 37. Each cylinder or mobile cryogenic vessel should be labelled. The batch number and the expiry date may be on a separate label. | 37. 個々のシリンダー又は移動型極低温容器に表示を施すこと。バッチ番号と有効期限を別のラベルに表示してもよい。 |
| 38. In the case of medicinal gases produced by mixing two or more different gases (in-line before filling or directly into the cylinders); the mixing process should be validated to ensure that the gases are properly mixed in every cylinder and that the mixture is homogeneous. | 38. 二種類以上の異なるガスの混合で製造される医療用ガスの場合(充てん前のインライン混合、或いはシリンダーでの直接混合)、混合工程については、個々のシリンダー内において適切に混合されており、混合物が均一であるということを示すためにバリデーションを行なうこと。 |
| QUALITY CONTROL | 品質管理 |
| 39. Each batch of medicinal gas (cylinders, mobile cryogenic vessels, hospital tanks) should be tested in accordance with the requirements of the Marketing Authorisation and certified. | 39. 医療用ガスの個々のバッチごと(シリンダー、移動型極低温容器、病院のタンク)に、製造販売承認書の要求事項に従った試験をし、試験成績書を発行すること。 |
| 40. Unless different provisions are required in the Marketing Authorisation, the sampling plan and the analysis to be performed should comply, in the case of cylinders with the following requirements. | 40. 製造販売承認書中で別途要求されていないならば、シリンダーの場合、検体採取計画と分析は下記の要求事項に従って実施すること。 |
| a) In the case of a single medicinal gas filled via a multi-cylinder manifold, the gas from at least one cylinder from each manifold filling cycle should be tested for identity and assay each time the cylinders are changed on the manifold. | a) シリンダーをマニホールドに付けかえるたびに、マルチシリンダーマニホールドで充てんされた種類の医療用ガスの場合、個々のマニホールド充てんサイクルの少なくとも1本のシリンダーのガスについて、確認試験と定量を行なうこと。 |
| b) In the case of a single medicinal gas filled put into cylinders one at a time, the gas from at least one cylinder of each uninterrupted filling cycle should be tested for identity and assay. An example of an uninterrupted filling cycle is one shift's production using the same personnel, equipment, and batch of gas to be filled. | b) 種類の医療用ガスを1本ずつシリンダーに充てんする場合、連続した充てんサイクルごとの少なくとも1本のシリンダーからのガスについて確認試験と定量を行なうこと。連続した充てんサイクルの例は、同一の職員、同一の装置、同一のガスのバッチを用いた1シフト分の充てんである。 |
| c) In the case of a medicinal gas produced by mixing two or more gases in a cylinder from the same manifold, the gas from every cylinder should be tested for assay and identity of each component gas. For excipients, if any, testing on identity could be performed on one cylinder per manifold filling cycle (or per uninterrupted filling cycle in case of cylinders filled one at a time). Fewer cylinders may be tested in case of validated automated filling system. | c) 同一のマニホールドから、シリンダー内に二種類以上のガスを混合して製造する場合は、各シリンダーのガスを、成分ガスごとに確認試験と定量を行なうこと。添加剤のある場合、確認試験はマニホールド充てんサイクルにつき1本のシリンダーで行なってもよい。(1本ずつ充てんされたシリンダーの場合は連続した充てんサイクルごと)バリデートされた自動充てんシステムの場合は、シリンダーの数は少なくともよい。 |
| d) Premixed gases should follow the same principles as single gases when continuous in-line testing of the mixture to be filled is performed. | d) 前混合したガスの充てんは、混合ガスの連続インライン試験を行なう場合は、種類のガスと同じ指針に従う。 |
| Premixed gases should follow the same principle as medicinal gases produced by mixing gases in the cylinders when there is no continuous in-line testing of the mixture to be filled. | 前混合したガスの充てんは、混合ガスの連続インライン試験が行なわれない場合は、シリンダー内でガスを混合することにより製造される医療用ガスと同じ指針に従う。 |
| Testing for water content should be performed unless otherwise justified. | 他の根拠がない限り、含水率試験を実施すること。 |

| | |
|---|--|
| Other sampling and testing procedures that provide at least equivalent level of quality assurance may be justified | 少なくとも、同等の品質保証ができる、他の検体採取及び試験の手順を設定することができる。 |
| 41. Unless different provisions are required in the Marketing Authorisation, final testing on mobile cryogenic vessels should include a test for assay and identity on each vessel. Testing by batches should only be carried out if it has been demonstrated that the critical attributes of the gas remaining in each vessel before refilling have been maintained. | 41. 最終試験は、製造販売承認書で別途規定されていなければ、移動型極低温容器の各容器の定量試験及び確認試験を含むこと。再充てん前の各容器内の残留ガスの重要な特性が維持されていることが示されている場合は、バッチごとの試験のみでよい。 |
| 42. Cryogenic vessels retained by customers (hospital tanks or home cryogenic vessels), which are refilled in place from dedicated tankers do not need to be sampled after filling, provided that a certificate of analysis on the contents of the tanker accompanies the delivery. However, it should be demonstrated that the specification of the gas in the vessels is maintained over the successive refillings. | 42. 専用タンカーから現地で再充てんされる顧客保有の極低温容器(病院のタンク又は家庭用極低温容器)は、配送時にタンカー内容物の試験成績を添付している場合、再充てん後のサンプリングは不要である。しかし容器内のガスの規格が、連続する再充てんの間でも、維持されていることの根拠を示すこと。 |
| 43. Reference and retention samples are not required, unless otherwise specified. | 43. 別途明記されていなければ、参考品及び保存品は不要である。 |
| 44. On-going stability studies are not required in case initial stability studies have been replaced by bibliographic data. | 44. 最初の安定性試験が文献データに置換えられているときはオンゴーイングの安定性試験は不要である。 |
| TRANSPORTATION OF PACKAGED GASES | 包装されたガスの輸送 |
| 45. Filled gas cylinders and home cryogenic vessels should be protected during transportation so that, in particular, they are delivered to customers in a clean state compatible with the environment in which they will be used. | 45. 充てんされたガスシリンダー、及び家庭用極低温容器は、特に、ガスが使用される環境に適合する清潔な状態で顧客へ配送するよう保護して輸送すること。 |
| GLOSSARY | 用語 |
| Definition of terms relating to manufacture of medicinal gases, which are not given in the glossary of the current PIC/S Guide to GMP, but which are used in this Annex are given below. | 最新のPIC/S GMPガイドの用語にないが、医療用ガスの製造に関する用語で、本アネックスで使用されている用語の定義は下記の通りである。 |
| Active substance gas : Any gas intended to be an active substance for a medicinal product. | 有効成分ガス: 医薬品の有効成分になるガス |
| Air separation: Separation of atmospheric air into its constituent gases using fractional distillation at cryogenic temperatures. | 空気分離: 大気中の空気から極低温で分溜法を用いて成分ガスに分離を行うこと。 |
| Compressed gas : Gas which, when packaged under pressure is entirely gaseous at all temperatures above -50°C. | 圧縮ガス: 圧力をかけられた状態で封入されたときに-50°C以上の温度で全体が気体であるガス。 |
| Container : A container is a cryogenic vessel, (tank, tanker or other type of mobile cryogenic vessel), a cylinder, a cylinder bundle or any other package that is in direct contact with the gas. | 容器: 容器は、極低温容器(タンク、タンカー、他のタイプの移動型極低温容器)、シリンダー、カードル又は他の梱包で、直接ガスと接触するもの。 |
| Cryogenic gas : Gas which liquefies at 1.013 bar at temperatures below -150°C. | 極低温ガス: -150°C以下、1.013barで液化するガス。 |

| | |
|---|--|
| Cylinder : Container usually cylindrical suited for compressed, liquefied or dissolved gas, fitted with a device to regulate the spontaneous outflow of gas at atmospheric pressure and room temperature. | シリンダー:円筒状で、圧縮、液化、溶解したガスに適しており、大気圧、室温でのガスの自然流出を制御する装置を装着している容器 |
| Cylinder bundle : An assembly of cylinders, which are fastened together interconnected by a manifold, transported and used as a unit. | カードル:シリンダーの集合体で、マニホールドによる相互結合でシリンダーを互いに固定し、ユニットとして、運搬、使用される。 |
| Evacuate : To remove the residual gas from a container / system to a pressure less than 1.013 bar using a vacuum system. | 放出:容器から残留ガスを取り除くこと/真空システムの使用で1.013bar以下の圧力にするシステム |
| Gas: Any substance that is completely gaseous at 1.013 bar and +20°C or has a vapour pressure exceeding 3 bar at + 50°C. | ガス:1.013bar、20°Cで完全に気体である、或いは50°Cで蒸気圧が3barを超える物質。 |
| Home cryogenic vessel : Mobile cryogenic vessel designed to hold liquid oxygen and dispense gaseous oxygen at patients' home. | 家庭用極低温容器:患者の家庭で液体酸素を保存し、気体状酸素を提供する移動型極低温容器。 |
| Hydrostatic pressure test : Test performed as required by national or international regulations in order to ensure that pressure containers are able to withstand pressures up to the container's design pressure. | 耐圧試験:容器の設計圧力までの圧力に耐えられる圧力容器を保証するための、国内規制、国際規制の要求に従って行なわれる試験。 |
| Liquefied gas : A gas which, when packaged for transport, is partially liquid (or solid) at a temperature above -50°C. | 液化ガス:輸送のために梱包されたときに、-50°C以上で、一部が液体(又は固体)のガス。 |
| Manifold: Equipment or apparatus designed to enable one or more gas containers to be emptied and filled at the same time. | マニホールド:同時に、1本以上のガス容器にガスを同時に抜いたり充てんしたりできるように設計された器具又は装置。 |
| Maximum theoretical residual impurity : Gaseous impurity coming from a possible backflow that remains after the cylinders pre-treatment before filling. The calculation of the maximum theoretical residual impurity is only relevant for compressed gases and supposes that these gases act as perfect | 最大理論残留不純物:充てん前におけるシリンダーの前処理後に残留し、逆流した可能性に由来する気体状の不純物。最大理論残留不純物の算出は、圧縮ガスのみに適用し、かつこれらは、完全気体としてと仮定する。 |
| Medicinal gas: Any gas or mixture of gases classified as a medicinal product. | 医療用ガス:医薬品と分類されたガス、或いはガスの混合物。 |
| Minimum pressure retention valve: A cylinder valve, which maintains a positive pressure above atmospheric pressure in a gas cylinder after use, in order to prevent internal contamination of the cylinder. | 最小圧力保持バルブ:使用後のガスシリンダー内を大気圧より陽圧を維持し、シリンダーの内部汚染を防ぐためのシリンダーのバルブ。 |
| Mobile cryogenic vessel : Mobile thermally insulated container designed to maintain the contents in a liquid state. In the Annex, this term does not include the tankers. | 移動型極低温容器:液体状で内容物を保持するように設計された移動型の断熱容器。アネックス中では、この用語にタンカーは含まない。 |
| Non-return valve: Valve which permits flow in one direction only. | 逆止バルブ:一方向のみに流れさせるバルブ。 |
| Purge : To remove the residual gas from a container / system by first pressurising and then venting the gas used for purging to 1.013 bar. | パージ:容器又はシステムに、初めに(使用するガスで)加圧し、次いでパージに使用したガスを放出して1.013barにして残留ガスを除去すること。 |

| | |
|--|---|
| <p>Tank : Static thermally insulated container designed for the storage of liquefied or cryogenic gas. They are also called “Fixed cryogenic vessels”.</p> | <p>タンク: 液化ガス、或いは極低温ガスの貯蔵のために設計された据付けの断熱容器。「固定式極低温容器」ともいう。</p> |
| <p>Tanker : In the context of the Annex, thermally insulated container fixed on a vehicle for the transport of liquefied or cryogenic gas.</p> | <p>タンカー: アネックスの文脈では、液化ガス、極低温ガスの輸送のために車輻に固定された断熱容器。</p> |
| <p>Valve : Device for opening and closing containers.</p> | <p>バルブ: 容器の開閉用の器具</p> |
| <p>Vent : To remove the residual gas from a container / system down to 1.013 bar, by opening the container / system to atmosphere.</p> | <p>ベント: 容器又はシステムを外気に開放することにより、1.013barとなるまで容器又はシステムから残留ガスを除去すること。</p> |

別紙(6) PIC/S GMP ガイドライン アネックス7

| 原文 | 和訳 |
|---|--|
| Manufacture of Herbal Medicinal Products | 植物性医薬品の製造 |
| PRINCIPLE | 原則 |
| Because of their often complex and variable nature, control of starting materials, storage and processing assume particular importance in the manufacture of herbal medicinal products. | 植物は、多くの場合、複雑で変動するという特性があることから、出発原料の管理、保管、加工は、植物性医薬品の製造において特に重要である。 |
| The “starting material” in the manufacture of an herbal medicinal product ¹ can be a medicinal plant, an herbal substance ² or an herbal preparation ¹ . The herbal substance should be of suitable quality and supporting data should be provided to the manufacturer of the herbal preparation/herbal medicinal product. Ensuring consistent quality of the herbal substance may require more detailed information on its agricultural production. The selection of seeds, cultivation and harvesting conditions represent important aspects of the quality of the herbal substance and can influence the consistency of the finished product. Recommendations on an appropriate quality assurance system for good agricultural and collection practice are provided in national or international guidance documents on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin ³ . | 植物性医薬品 ¹ の製造における「出発原料」としては薬用植物、植物薬 ² 又は植物薬調製品 ¹ が該当する。植物薬は、適切な品質でなければならず、それを裏付けるデータが植物薬調製品 ² 及び植物性医薬品 ¹ の製造業者に提供されなければならない。植物薬の安定した品質を保証することはそれらの農産物としての栽培におけるより詳細な情報が必要とされる。種の選別、栽培及び収穫の状況は、植物薬の品質の重要な様態を表すものであり、最終製品の品質の一貫性に影響を与える。GACPのための適切な品質保証システムに関する推奨事項は、薬草由来の出発原料のためのGACPIに関する国内ガイドライン或いは国際ガイドライン文書に示されている ³ 。 |
| This Annex applies to all herbal starting materials: medicinal plants, herbal substances or herbal preparations. | 本アネックスではすべての植物性出発原料である薬用植物(medicinal plants)、植物薬(herbal substances)及び植物薬調製品(herbal preparations)に適用される。 |
| 1 Throughout the annex and unless otherwise specified, the term “herbal medicinal product / preparation” includes “traditional herbal medicinal product / preparation”. | 注1 本アネックスにおいては、別途規定がされている場合を除き「植物性医薬品／植物薬調製品」は「伝統植物性医薬品／伝統植物性薬調製品」を含む。 |
| 2 The terms herbal substance and herbal preparation are considered to be equivalent to the terms herbal drug and herbal drug preparation respectively. | 注2 herbal substance及びherbal preparationの用語はそれぞれherbal drug及びherbal drug preparationと同義であると見なされる。 |
| 3 European Medicines Agency (EMA), World Health Organization (WHO) or equivalent. | 注3 欧州医薬品庁(EMA)、世界保健機関(WHO)或いは同等の機関の文書 |
| Table illustrating the application of Good Practices to the manufacture of herbal medicinal products ⁴ | 表は、植物性医薬品の製造におけるGXPを示している ⁴ 。 |
| 4 This table expands in detail the herbal section of Table 1 in Part II of the GMP Guide. | 注4 この表はGMPガイドラインのPart IIの表1の薬用植物の部分をより詳細化している。 |
| | 《表は末尾に示す》 |
| Explanatory Notes | 注記 |

| | |
|--|---|
| <p>†..The GMP classification of the herbal material is dependent upon the use made of it by the manufacturing authorisation holder. The material may be classified as an active substance, an intermediate or a finished product. It is the responsibility of the manufacturer of the medicinal product to ensure that the appropriate GMP classification is applied.</p> | <p>†植物原料のGMP上の取扱いは、製造販売業者によって製造される物の用途次第である。原料は、有効成分、中間製品又は最終製品に分類される。適切なGMP上の取扱いが適用されていることを保証することは、医薬品製造業者の責任である。</p> |
| <p>* Manufacturers should ensure that these steps are carried out in accordance with the marketing authorisation / registration. For those initial steps that take place in the field, as justified in the marketing authorisation / registration, the national or international standards of Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin (GACP)# are applicable. GMP is applicable to further cutting and drying steps.</p> | <p>* 製造業者は、これらの工程が製造販売承認書／登録書に従って実施されることを保証すること。製造販売承認書／登録書において妥当とされた野外で実施されるそれらの最初の工程には、薬草由来の出発原料のための国内GACP或いは国際GACPが適用される。更なる切裁及び乾燥工程にはGMPが適用される。</p> |
| <p>** Regarding the expression from plants and distillation, if it is necessary for these activities to be an integral part of harvesting to maintain the quality of the product within the approved specifications, it is acceptable that they are performed in the field, provided that the cultivation is in compliance with national or international standards of GACP#. These circumstances should be regarded as exceptional and justified in the relevant marketing authorisation / registration documentation. For activities carried out in the field, appropriate documentation, control, and validation according to the GMP principles should be assured. Regulatory authorities may carry out GMP inspections of these activities in order to assess compliance.</p> | <p>** 植物からの搾り及び蒸留に関しては、これらの行為が承認された規格の範囲内で製品の品質を維持するために収穫の一連作業として実施する必要がある場合、栽培がGACP#の国内基準或いは国際基準に従っているならば、それらの作業を野外で行うことができる。このような状況は例外的であり、適切な製造販売承認書／登録書の文書において根拠を示すこと。野外で実施される作業では、GMPの原則に従った適切な文書化、管理及びバリデーションが確保されること。規制当局はこれらの作業がGMPに適合しているかどうかの査察を実施するであろう。</p> |
| <p># EMA, WHO or equivalent</p> | <p>#EMA、WHO或いは同等の機関の基準</p> |
| <p>PREMISES</p> | <p>建物</p> |
| <p>Storage areas</p> | <p>保管区域</p> |
| <p>1. Herbal substances should be stored in separate areas. The storage area should be equipped in such a way as to give protection against the entry of insects or other animals, especially rodents. Effective measures should be taken to prevent the spread of any such animals and micro-organisms brought in with the crude substance, to prevent fermentation or mould growth and to prevent cross-contamination. Different enclosed areas should be used to quarantine incoming herbal substances and for the approved herbal substances.</p> | <p>1. 植物薬は区分けされた場所に保管すること。保管区域は昆虫、或いはその他の動物、特に齧歯動物の侵入を防ぐことができるように設備を備えること。粗原料とともに運ばれるいかなる動物及び微生物の蔓延防止、発酵やカビの増殖及び交叉汚染を防止する効果的な措置を講じること。受入れた植物薬の隔離保管のため、及び合格した植物薬のために区分された場所を使用すること。</p> |
| <p>2. The storage area should be well aerated and the containers should be located in such a way as to allow free circulation of air.</p> | <p>2. 保管区域は充分通気を行い、保管容器は空気の高い循環をさせるように配置すること。</p> |
| <p>3. Special attention should be paid to the cleanliness and good maintenance of the storage areas particularly when dust is generated.</p> | <p>3. 保管区域の清浄性及び的確な保守管理には特別な注意を払うこと。特に埃が発生する場合は、注意すること。</p> |

| | |
|---|---|
| 4. Storage of herbal substances and herbal preparations may require special conditions of humidity, temperature or light protection; these conditions should be provided and monitored. | 4. 植物薬及び植物薬調製品の保管は、湿度、温度又は遮光などの特別な保管条件が必要であるため、これらの条件を備え、監視すること。 |
| Production area | 製造区域 |
| 5. Specific provisions should be made during sampling, weighing, mixing and processing operations of herbal substances and herbal preparations whenever dust is generated, to facilitate cleaning and to avoid cross-contamination, as for example, dust extraction, dedicated premises, etc. | 5. 植物薬及び植物薬調製品の検体採取、秤量、混合及び加工作業を行う際に、粉塵が生じる場合は、例えば集塵装置や専用施設を使用するなど、容易に清掃ができ、交叉汚染が防止できるような具体的な対策を講じること。 |
| Equipment | 設備 |
| 6. The equipment, filtering materials etc. used in the manufacturing process must be compatible with the extraction solvent, in order to prevent any release or undesirable absorption of substance that could affect the product. | 6. 製品に影響を与えるいかなる物質の溶出又は好ましくない吸収を避けるために、ろ過材などの製造工程で使用される設備は抽出溶媒に適合性を有さなければならない。 |
| DOCUMENTATION | 文書化 |
| Specifications for starting materials | 出発原料の規格 |
| 7. Herbal medicinal product manufacturers must ensure that they use only herbal starting materials manufactured in accordance with GMP and the Marketing Authorisation dossier. Comprehensive documentation on audits of the herbal starting material suppliers carried out by, or on behalf of the herbal medicinal product manufacturer should be made available. Audit trails for the active substance are fundamental to the quality of the starting material. The manufacturer should verify, where appropriate, whether the suppliers of the herbal substance / preparation are in compliance with Good Agricultural and Collection Practices and – if not – apply appropriate controls in line with Quality Risk Management (QRM). | 7. 植物性医薬品の製造業者はGMP及び製造販売承認書に従って製造された植物性出発原料のみを使用することを保証しなければならない。植物性出発原料の供給業者に対する植物性医薬品製造業者、若しくはその代理者による監査に関する包括的な文書が利用可能になっていなければならない。活性物質に対するトレーサビリティは出発原料の品質として必須である。製造業者は、必要であれば、植物薬／植物薬調製品の供給業者がGACP ⁵ を遵守しているか、そうでない場合は、品質リスクマネジメント(QRM)に従った適切な管理を適用していることを検証すること。 |
| 5 EMA, WHO or equivalent | 注5 EMA、WHO或いは同等の機関の基準 |
| 8. To fulfil the specification requirements described in the basic requirements of the Guide (Chapter 4), documentation for herbal substances / preparations should include: | 8. ガイドライン(4章)での基本的要求事項において記述されている必要な要求事項を満たすため、植物薬と調製品に関する文書は以下を含むこと。 |
| ➤ the binomial scientific name of plant (genus, species, subspecies / variety and author (e.g. Linnaeus); other relevant information such as the cultivar name and the chemotype should also be provided, as appropriate; | ➤ 植物の2名式の学名(属、種、亜種／変種及び命名者(たとえばリンネ))。必要であれば、栽培品種名及び化学種のような関連情報も示す。 |
| ➤ details of the source of the plant (country or region of origin and where applicable, cultivation, time of harvesting, collection procedures, possible pesticides used, possible radioactive contamination, etc.); | ➤ 植物の供給元の詳細(原産国・地域、該当する場合は栽培、収穫時期、採取手順、使用された可能性のある農薬、放射性物質による汚染の可能性など。) |
| ➤ which part(s) of the plant is/are used; | ➤ 植物の使用部位。 |
| ➤ when a dried plant is used, the drying system should be specified; | ➤ 乾燥した植物を使用する場合は乾燥方法を明確にすること。 |

| | |
|--|---|
| <p>➤ a description of the herbal substance and its macro and microscopic examination;</p> | <p>➤植物薬の性状、及び、外観検査、顕微鏡検査の性状。</p> |
| <p>➤ suitable identification tests including, where appropriate, identification tests for constituents with known therapeutic activity, or markers. Specific distinctive tests are required where an herbal substance is liable to be adulterated / substituted. A reference authentic specimen should be available for identification purposes;</p> | <p>➤適切な確認試験。必要な場合は、治療活性が知られた成分やマーカーからなる成分の確認試験を含む。植物薬が他の品の混入／取違えをしやすい場合は特異的鑑別試験が必要。実物の参照見本が同定目的のために用意されていること。</p> |
| <p>➤ the water content for herbal substances, determined in accordance with the relevant Pharmacopoeia;</p> | <p>➤関連国・地域の薬局方に従って測定された植物薬の水分含量</p> |
| <p>➤ assay of constituents of known therapeutic activity or, where appropriate, of markers; the methods suitable to determine possible pesticide contamination and limits accepted in accordance with relevant Pharmacopoeia methods or, in absence of thereof, with an appropriate validated method, unless otherwise justified;</p> | <p>➤既知の治療活性の構成成分、必要な場合はマーカーの定量。可能性のある農薬汚染を測定する適切な方法及び関連する薬局方の方法に従った許容限度値。それらの方法がない場合は、他に根拠がない場合適切にバリデートされた方法であること。</p> |
| <p>➤ tests to determine fungal and/or microbial contamination, including aflatoxins, other mycotoxins, pest-infestations and limits accepted, as appropriate;</p> | <p>➤必要な場合、アフラトキシン、他のマイコトキシン、有害生物、許容限度値を含めた真菌汚染及び／又は微生物汚染を測定するための試験</p> |
| <p>➤ tests for toxic metals and for likely contaminants and adulterants, as appropriate;</p> | <p>➤必要に応じて有害金属の試験、考えられる汚染及び不純物の試験</p> |
| <p>➤ tests for foreign materials, as appropriate;</p> | <p>➤必要に応じて異物の試験</p> |
| <p>➤ any other additional test according to the relevant Pharmacopoeia general monograph on herbal substances or to the specific monograph of the herbal substance, as appropriate.</p> | <p>➤必要に応じて、関連国・地域の薬局方での植物薬の各条若しくは植物薬調製品の各条。</p> |
| <p>Any treatment used to reduce fungal/microbial contamination or other infestation should be documented. Specifications and procedures should be available and should include details of process, tests and limits for residues.</p> | <p>真菌や微生物汚染、若しくはその他の有害生物の蔓延を抑制するための措置を文書化すること。規格及び手順書がなければならず、それには残留物の試験及び限度値の詳細を含むこと。</p> |
| <p>Processing instructions</p> | <p>工程指図書</p> |
| <p>9. The processing instructions should describe the different operations carried out upon the herbal substance such as cleaning, drying, crushing and sifting, and include drying time and temperatures, and methods used to control cut size or particle size.</p> | <p>9. 工程指図書では、洗浄、乾燥、粉碎、篩過など植物薬に対して行うさまざまな作業について記述し、乾燥時間と温度、切断サイズ若しくは粒子サイズを制御するために用いた方法を含めること。</p> |
| <p>10. In particular, there should be written instructions and records, which ensure that each container of herbal substance is carefully examined to detect any adulteration/substitution or presence of foreign matter, such as metal or glass pieces, animal parts or excrement, stones, sand, etc., or rot and signs of decay.</p> | <p>10. 特に、植物薬の個々の保管容器は混同／取違え、若しくは、例えば金属や、ガラス片、動物由来物や排泄物、石、砂などのような外来異物及び腐敗物及び腐敗の兆候の存在を検出するために注意深く試験し保証されるための文書化した指図書及び記録があること。</p> |

| | |
|--|--|
| <p>11. The processing instructions should also describe security sieving or other methods of removing foreign materials and appropriate procedures for cleaning/selection of plant material before the storage of the approved herbal substance or before the start of manufacturing.</p> | <p>11. 工程指図書は、合格した植物薬の貯蔵前、或いは製造開始前に行う異物除去のための予防的篩過或いは他の方法、及び植物原料の洗浄／選別に關する適切な手順を記述すること。</p> |
| <p>12. For the production of an herbal preparation, instructions should include details of solvent, time and temperatures of extraction, details of any concentration stages and methods used.</p> | <p>12. 植物薬調製品の製造のために、指図書は、抽出の溶媒、時間、温度の詳細、濃縮段階及び用いた方法の詳細を含むこと。</p> |
| <p>QUALITY CONTROL</p> | <p>品質管理</p> |
| <p>Sampling</p> | <p>検体採取</p> |
| <p>13. Due to the fact that medicinal plant/herbal substances are heterogeneous in nature, their sampling should be carried out with special care by personnel with particular expertise. Each batch should be identified by its own documentation.</p> | <p>13. 薬用植物／植物薬は本来は不均質であることから、検体採取は特定の専門技能を有する職員が特別に注意して行うこと。各バッチはバッチごとの文書化により識別すること。</p> |
| <p>14. A reference sample of the plant material is necessary, especially in those cases where the herbal substance is not described in the relevant Pharmacopoeia. Samples of unmilled plant material are required if powders are used.</p> | <p>14. 植物原料の参考品は必要であり、植物薬が関連国・地域の薬局方に収載されていない場合は特に必要である。粉末品を使用する場合は、粉碎していない植物原料の参考品が必要である。</p> |
| <p>15. Quality Control personnel should have particular expertise and experience in herbal substances, herbal preparations and/or herbal medicinal products in order to be able to carry out identification tests and recognise adulteration, the presence of fungal growth, infestations, non-uniformity within a delivery of crude material, etc.</p> | <p>15. 配送された粗原料等の中に、混入物質、カビ類の増殖の存在、有害生物、物質の不均一性を確認試験において認識することができるように、品質管理職員は植物薬、植物薬調製品／植物性医薬品に対して特別の専門技能と経験を有すること。</p> |
| <p>16. The identity and quality of herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products should be determined in accordance with the relevant current national or international guidance on quality and specifications of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products and, where relevant, to specific pharmacopoeial monographs.</p> | <p>16. 植物薬、植物薬調製品及び植物性医薬品の鑑別と品質は、植物性医薬品及び伝統植物性医薬品の品質と規格に関して、必要であれば特定の薬局方の項目に対応する、関連国・地域の最新の国内ガイドライン或いは国際ガイドラインに従って決定されること。</p> |

Table illustrating the application of Good Practices to the manufacture of herbal medicinal products ⁴.

| Activity | Good Agricultural and Collection Practice (GACP) # | Part II of the GMP Guide † | Part I of the GMP Guide † |
|--|--|----------------------------|---------------------------|
| Cultivation, collection and harvesting of plants, algae, fungi and lichens, and collection of exudates | | | |
| Cutting, and drying of plants, algae, fungi, lichens and exudates * | | | |
| Expression from plants and distillation** | | | |
| Comminution, processing of exudates, extraction from plants, fractionation, purification, concentration or fermentation of herbal substances | | | |
| Further processing into a dosage form including packaging as a medicinal product | | | |

表は、植物性医薬品の製造におけるGXPを示している⁴。

| 作業 | Good Agricultural and Collection Practice (GACP) # | Part II of the GMP Guide † | Part I of the GMP Guide † |
|--|--|----------------------------|---------------------------|
| 植物、藻類、菌類、地衣類の栽培、採取、収穫、及び分泌物の採取 | | | |
| 植物、藻類、菌類、地衣類と分泌物の切裁と乾燥* | | | |
| 植物からの搾りと蒸留 ** | | | |
| 粉碎、分泌物の加工、植物からの抽出、葉草物質の成分分画、精製、濃縮或いは発酵 | | | |
| 医薬品としての包装を含めた製剤へのさらなる加工 | | | |

別紙(10) PIC/S GMP ガイドライン アネックス11

| 原文 | 和訳 |
|---|---|
| COMPUTERISED SYSTEMS | コンピュータ化システム |
| PRINCIPLE | 原則 |
| This annex applies to all forms of computerised systems used as part of a GMP regulated activities. A computerised system is a set of software and hardware components which together fulfil certain functionalities. | 本文書はGMPの規制を受ける業務の一部として使用されるコンピュータ化システムの全形態に適用する。コンピュータ化システムはソフトウェア及びハードウェアの構成要素が一体となって特定の機能を満たすものである。 |
| The application should be validated; IT infrastructure should be qualified. | アプリケーションをバリデートすること。さらに、ITインフラストラクチャは要件を満たしていること。 |
| Where a computerised system replaces a manual operation, there should be no resultant decrease in product quality, process control or quality assurance. There should be no increase in the overall risk of the process. | コンピュータ化システムが手動操作に取って換わっている場合には、製品の品質、工程管理、品質保証の低下があってはならない。全体的な工程のリスクが増加しないこと。 |
| GENERAL | 一般事項 |
| 1. Risk Management | 1. リスクマネジメント |
| Risk management should be applied throughout the lifecycle of the computerised system taking into account patient safety, data integrity and product quality. As part of a risk management system, decisions on the extent of validation and data integrity controls should be based on a justified and documented risk assessment of the computerised system. | リスクマネジメントは、患者の安全性、データの完全性、製品の品質を考慮に入れ、コンピュータ化システムのライフサイクル全体に適用すること。リスクマネジメントの一部として、バリデーションの範囲とデータの完全性の判断は正当化し、文書化したコンピュータ化システムのリスク評価に基づいて行うこと。 |
| 2. Personnel | 2. 職員 |
| There should be close cooperation between all relevant personnel such as Process Owner, System Owner, Authorised Persons and IT. All personnel should have appropriate qualifications, level of access and defined responsibilities to carry out their assigned duties. | プロセスオーナー、システムオーナー、出荷責任者、IT部門などあらゆる関連のある職員に密接な協力関係があること。全職員は、割り当てられた職務を行なうための、適切な能力、アクセスレベル、明確な責任を持つこと。 |
| 3. Suppliers and Service Providers | 3. 供給者とサービスプロバイダ |
| 3.1 When third parties (e.g. suppliers, service providers) are used e.g. to provide, install, configure, integrate, validate, maintain (e.g. via remote access), modify or retain a computerised system or related service or for data processing, formal agreements must exist between the manufacturer and any third parties, and these agreements should include clear statements of the responsibilities of the third party. IT-departments should be considered analogous. | サードパーティー(例えば供給者、サービスプロバイダ)をコンピュータ化システム或いは関連したサービス、データ処理のためのサービスを提供、インストール、環境設定、集約、バリデート、保守管理(例えば、リモートアクセスを経由して)、変更、維持するために使う場合、製造業者とサードパーティーの間に、正式な契約が存在せねばならず、これらの契約には、サードパーティーの責任の明確な記載を含むこと。IT部門は同様に責任があるとみなすこと。 |
| 3.2 The competence and reliability of a supplier are key factors when selecting a product or service provider. The need for an audit should be based on a risk assessment. | 3.2 製品或いはサービスプロバイダを選ぶときの供給者の能力と信頼性は主要な要素である。監査の必要性はリスク評価を基にすること。 |
| 3.3 Documentation supplied with commercial off-the-shelf products should be reviewed by regulated users to check that user requirements are fulfilled. | 3.3 市販の製品に関する文書は、ユーザーの要求事項を満たすことを確認するために規制を受けるユーザーが照査すること。 |

| | |
|--|---|
| 3.4 Quality system and audit information relating to suppliers or developers of software and implemented systems should be made available to inspectors on request. | 3.4 供給者、ソフトウェア及び運用しているシステムの開発者に関する品質システム及び監査情報は査察官の要求があり次第、提示できるようにすること。 |
| PROJECT PHASE | 開発・検証段階 |
| 4. Validation | 4. バリデーション |
| 4.1 The validation documentation and reports should cover the relevant steps of the life cycle. Manufacturers should be able to justify their standards, protocols, acceptance criteria, procedures and records based on their risk assessment. | 4.1 バリデーションの文書及び報告書はライフサイクルの該当する段階を網羅すること。製造業者は、リスク評価を基にした、基準、プロトコル、許容基準、手順書、記録を正当化できるようにすること。 |
| 4.2 Validation documentation should include change control records (if applicable) and reports on any deviations observed during the validation process. | 4.2 バリデーション文書に変更管理記録(該当する場合)及びバリデーションの工程で認められた逸脱に関する報告書を含めること。 |
| 4.3 An up to date listing of all relevant systems and their GMP functionality (inventory) should be available. | 4.3 すべての該当するシステムとGMPで果たしている機能の最新のデータリスト(一覧表)が入手できること。 |
| For critical systems an up-to-date system description detailing the physical and logical arrangements, data flows and interfaces with other systems or processes, any hardware and software pre-requisites, and security measures should be available. | 重要なシステムについては、物理的及び論理的な配列、データの流れ、他のシステム或いは工程とのインターフェイスを詳しく述べている最新のシステム、ハードウェア、ソフトウェアの必須条件の記述及びセキュリティ対策が利用できること。 |
| 4.4 User Requirements Specifications should describe the required functions of the computerised system and be based on documented risk assessment and GMP impact. User requirements should be traceable throughout the life-cycle. | 4.4 要求事項仕様書は、コンピュータ化システムに要求された機能を記述し、文書化されたリスク評価及びGMPへの影響に基づいてこと。ユーザー要求事項は、ライフサイクルを通じて追跡可能であること。 |
| 4.5 The regulated user should take all reasonable steps to ensure that the system has been developed in accordance with an appropriate quality management system. The supplier should be assessed appropriately. | 4.5 規制を受けるユーザーは、適切な品質管理システムに従って、システムが開発されていることを保証するための、あらゆる妥当な措置を講じること。供給者を適切に評価をすること。 |
| 4.6 For the validation of bespoke or customised computerised systems there should be a process in place that ensures the formal assessment and reporting of quality and performance measures for all the life-cycle stages of the system. | 4.6 特注或いはカスタマイズされたコンピュータ化システムのバリデーションについては、システムの全ライフサイクルを通じて品質及び性質について採られた措置は正式に評価して報告を保証するための工程があること。 |
| 4.7 Evidence of appropriate test methods and test scenarios should be demonstrated. Particularly, system (process) parameter limits, data limits and error handling should be considered. Automated testing tools and test environments should have documented assessments for their adequacy. | 4.7 適切な試験方法及び試験計画の証拠を示すこと。特にシステム(工程)パラメータの限界値、データの限界値及びエラーの扱いを考慮すること。自動テストツール及び試験環境については、文書化した適性評価の結果を保有していること。 |
| 4.8 If data are transferred to another data format or system, validation should include checks that data are not altered in value and/or meaning during this migration process. | 4.8 データを別のデータフォーマット或いはシステムに変換する場合は、バリデーションにおいては、データがこの移行処理の間に、量及び/又は意味が変わっていないかの確認を含むこと。 |
| OPERATIONAL PHASE | 運用段階 |
| 5. Data | 5. データ |

| | |
|---|---|
| Computerised systems exchanging data electronically with other systems should include appropriate built-in checks for the correct and secure entry and processing of data, in order to minimize the risks. | 他のシステムでコンピュータを用いてデータを変換するコンピュータ化システムは、リスクを最小にするために、正確で安全な入力及びデータ処理のための適切な組込検査を含むこと。 |
| 6.Accuracy Checks | 6. 正確性の確認 |
| For critical data entered manually, there should be an additional check on the accuracy of the data. This check may be done by a second operator or by validated electronic means. The criticality and the potential consequences of erroneous or incorrectly entered data to a system should be covered by risk management. | 手動で入力された重要なデータは、データの正確性に関する追加確認をすること。この確認は、別の操作者或いはバリデートされたコンピュータを用いた方法で行って差し支えない。システムに誤って或いは不正確に入力されたデータの重篤度と起こりうる結果は、リスクマネジメントで防ぐこと。 |
| 7.Data Storage | 7. データの保存 |
| 7.1 Data should be secured by both physical and electronic means against damage. Stored data should be checked for accessibility, readability and accuracy. Access to data should be ensured throughout the retention period. | 7.1 データは、物理学的方法及び電子的方法によって損傷から守ること。記憶されたデータはアクセスのしやすさ、可読性、正確性を確認すること。 |
| 7.2 Regular back-ups of all relevant data should be done. Integrity and accuracy of backup data and the ability to restore the data should be checked during validation and monitored periodically. | 7.2 すべての該当データの定期的なバックアップを行うこと。バックアップデータの完全性と正確性及びデータを保存する能力は、バリデーションで確認し、定期的にモニターすること。 |
| 8. Printouts | 8. 印刷物 |
| 8.1 It should be possible to obtain clear printed copies of electronically stored data. | 8.1 電子的に記憶されたデータの鮮明に印刷した副本を入手可能にすること。 |
| 8.2 For records supporting batch release it should be possible to generate printouts indicating if any of the data has been changed since the original entry. | 8.2 バッチの出荷を判定する記録のために、オリジナルの入力以降に、データのいかなる部分に変更されているかどうかを示せる印刷物を作成できるようにしておくこと。 |
| 9. Audit Trails | 9. 監査証跡 |
| Consideration should be given, based on a risk assessment, to building into the system the creation of a record of all GMP-relevant changes and deletions (a system generated "audit trail"). For change or deletion of GMP-relevant data the reason should be documented. Audit trails need to be available and convertible to a generally intelligible form and regularly reviewed. | リスク評価を基にして、あらゆるGMP上の変更及び削除の記録の作成をシステムに組み入れることを考慮すること。(システムに組込まれた「監査証跡」であること。)GMP上のデータの変更或いは削除のための理由を文書化すること。監査証跡は入手することができ、一般的にわかりやすい書式に変換可能で定期的に照査する必要がある。 |
| 10. Change and Configuration Management | 10. 変更と環境設定の管理 |
| Any changes to a computerised system including system configurations should only be made in a controlled manner in accordance with a defined procedure. | システム的环境設定を含めたコンピュータ化システムの変更は、定義された手順に従って管理された方法で行うこと。 |
| 11. Periodic Evaluation | 11. 定期的な照査 |
| Computerised systems should be periodically evaluated to confirm that they remain in a valid state and are compliant with GMP. Such evaluations should include, where appropriate, the current range of, deviation records, incidents, problems, upgrade history, performance, reliability, security and validation status reports. | コンピュータ化システムについては、システムが有効な状態を保ち、かつGMPに適合しているかを確認するための定期的な照査を行うこと。そのような照査は、必要であれば、逸脱の記録、偶発的な事故、問題、アップグレードの履歴、性能、信頼性、セキュリティ及びバリデーションの状況報告書の最新版を含めること。 |

| | |
|---|---|
| 12. Security | 12. セキュリティ |
| 12.1 Physical and/or logical controls should be in place to restrict access to computerised system to authorised persons. Suitable methods of preventing unauthorised entry to the system may include the use of keys, pass cards, personal codes with passwords, biometrics, restricted access to computer equipment and data storage areas. | 12.1 コンピュータ化システムへのアクセスを権限を与えられた作業者に制限するための物理的及び／又は論理的管理を設けること。システムへの不正な入力を予防する適切な方法は、キー、パスカード、パスワードによる個人コード、生体認証、コンピュータ装置及びデータ記憶領域へのアクセス制限を含める。 |
| 12.2 The extent of security controls depends on the criticality of the computerised system. | 12.2 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よる。 |
| 12.3 Creation, change, and cancellation of access authorisations should be recorded. | 12.3 アクセス権限の設定、変更、解除を記録すること。 |
| 12.4 Management systems for data and for documents should be designed to record the identity of operators entering, changing, confirming or deleting data including date and time. | 12.4 データ及び書類の管理システムは、日付と時間を含む、システムへのアクセスをし、データを変更し、確認又は削除を行った操作者の識別を記録するように設計すること。 |
| 13. Incident Management | 13. 事故の管理 |
| All incidents, not only system failures and data errors, should be reported and assessed. The root cause of a critical incident should be identified and should form the basis of corrective and preventive actions. | システムの機能停止及びデータの誤りだけでなく、あらゆる事故を管理し評価すること。重大な事故の根本的な原因を特定し、それを基に是正措置・予防措置を作り上げること。 |
| 14. Electronic Signature | 14. 電子署名 |
| Electronic records may be signed electronically. Electronic signatures are expected to: | 電子書類はコンピュータを用いた署名ができる。電子署名は以下の通りである。 |
| a. have the same impact as hand-written signatures within the boundaries of the company, | a. 会社内での手書きの署名と同じ効力がある |
| b. be permanently linked to their respective record, | b. 記録が存在する限り、個々の記録と関連付ける |
| c. include the time and date that they were applied. | c. 署名を行った日時を含む |
| 15. Batch release | 15. バッチの出荷判定 |
| When a computerised system is used for recording certification and batch release, the system should allow only Authorised Persons to certify the release of the batches and it should clearly identify and record the person releasing or certifying the batches. This should be performed using an electronic signature. | 判定及びバッチ出荷の記録にコンピュータシステムを使用する場合は、出荷判定者のみにバッチ出荷の判定の権限を認め、バッチの出荷或いは判定を行った作業者を明確に識別し記録すること。これは電子署名を使用すること。 |
| 16. Business Continuity | 16. 事業継続性 |
| For the availability of computerised systems supporting critical processes, provisions should be made to ensure continuity of support for those processes in the event of a system breakdown (e.g. a manual or alternative system). The time required to bring the alternative arrangements into use should be based on risk and appropriate for a particular system and the business process it supports. These arrangements should be adequately documented and tested. | 重要工程をサポートするコンピュータ化システムの有効性のために、システムの故障が発生した場合の工程のサポートの持続性を保証する規則を作成すること(例えば、手動或いは代替のシステム)。代替手段を使い始めるのに必要な時間はリスクに基づき、特殊なシステム及びシステムがサポートする業務に適応していること。この処置を適切に文書化し演習すること。 |
| 17. Archiving | 17. アーカイブ |

| | |
|---|---|
| Data may be archived. This data should be checked for accessibility, readability and integrity. If relevant changes are to be made to the system (e.g. computer equipment or programs), then the ability to retrieve the data should be ensured and tested. | データはアーカイブに保存することができる。このデータは、アクセスのしやすさ、可読性、完全性を確認すること。システム(コンピュータの装置或いはプログラム)に変更がある場合は、データ復元の能力を保証し演習すること。 |
| GLOSSARY | 用語 |
| Application : Software installed on a defined platform/hardware providing specific functionality. | アプリケーション: 特定の機能を提供するプラットフォーム/ハードウェア。 |
| Bespoke/Customised computerised system : A computerised system individually designed to suit a specific business process. | 特注の/カスタマイズされたコンピュータ化システム: 特定の事業に適するように個別に設計されたコンピュータ化システム。 |
| Commercial of the shelf software : Software commercially available, whose fitness for use is demonstrated by a broad spectrum of users. | 市販のソフトウェア: 商業的に入手できるソフトウェア。使用適合性は広範囲のユーザーに立証される。 |
| IT Infrastructure : The hardware and software such as networking software and operation systems, which makes it possible for the application to function. | ITインフラストラクチャ: ネットワークソフトウェア及びオペレーションシステムなどのハードウェア及びソフトウェア。アプリケーションを機能させることが可能になる。 |
| Life cycle : All phases in the life of the system from initial requirements until retirement including design, specification, programming, testing, installation, operation, and maintenance. | ライフサイクル: 設計、規格、プログラム作成、試験、設置、操作、保守管理を含めた、初期の要求事項から廃棄までのシステムの耐用期間における全段階。 |
| Process owner : The person responsible for the business process. | プロセスオーナー: 業務に対して責任を負う人物。 |
| System owner : The person responsible for the availability, and maintenance of a computerised system and for the security of the data residing on that system. | システムオーナー: コンピュータ化システム及びシステム上に存在するデータのセキュリティの有用性、及び保守管理に対して責任を負う人物。 |
| Third Party : Parties not directly managed by the holder of the manufacturing and/or import authorisation. | サードパーティ: 製造業者/輸入業者により直接管理されない団体。 |

別紙(12) PIC/S GMP ガイドライン アネックス13

| 原文 | 和訳 |
|--|---|
| <p>MANUFACTURE OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS</p> | <p>治験薬の製造</p> |
| <p>Investigational medicinal products should be produced in accordance with the principles and the detailed guidelines of Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. Other guidelines should be taken into account where relevant and as appropriate to the stage of development of the product. Procedures need to be flexible to provide for changes as knowledge of the process increases, and appropriate to the stage of development of the product.</p> | <p>治験薬は医薬品GMPの原則と詳細ガイドラインを遵守して製造すること。他のガイドラインは製品の開発段階に応じ適切に考慮すること。手順書については、工程の知識の増加に伴った変更に対して柔軟であること、及び製品の開発段階に適したものであることが必要である。</p> |
| <p>In clinical trials there may be added risk to participating subjects compared to patients treated with marketed products. The application of GMP to the manufacture of investigational medicinal products is intended to ensure that trial subjects are not placed at risk, and that the results of clinical trials are unaffected by inadequate safety, quality or efficacy arising from unsatisfactory manufacture. Equally, it is intended to ensure that there is consistency between batches of the same investigational medicinal product used in the same or different clinical trials, and that changes during the development of an investigational medicinal product are adequately documented and justified.</p> | <p>治験においては上市された医薬品で治療される患者に比較し被験者に対するリスクが増加する可能性がある。治験薬製造へのGMPの適用は、被験者がリスクに曝されないこと、及び不適切な治験薬製造に由来する不十分な安全性、品質又は薬効によって治験成績が影響されないことを保証するためである。同様に治験薬製造へのGMP適用は、同一の又は異なった治験で使用された同じ治験薬のバッチ間で一貫性を示すこと、及び治験薬の開発段階における変更が十分に文書化され正当化されることを保証するためである。</p> |
| <p>The production of investigational medicinal products involves added complexity in comparison to marketed products by virtue of the lack of fixed routines, variety of clinical trial designs, consequent packaging designs, the need, often, for randomisation and blinding and increased risk of product cross-contamination and mix up. Furthermore, there may be incomplete knowledge of the potency and toxicity of the product and a lack of full process validation, or, marketed products may be used which have been re-packaged or modified in some way.</p> | <p>治験薬製造は、確定した通常作業が少ないこと、多様な治験計画であるために包装デザインが多様になってしまうこと、無作為化と盲検化の要求がしばしばあること、並びに治験薬の交叉汚染と混同のリスクが増大することから、市販薬に比較しより複雑である。更に治験薬の薬効や毒性に関する情報が不十分なこと、十分なプロセスバリデーションが出来ていないこと、又は再包装され一部変更が加えられた市販薬が使用される可能性がある。</p> |
| <p>These challenges require personnel with a thorough understanding of, and training in, the application of GMP to investigational medicinal products. Co-operation is required with trial sponsors who undertake the ultimate responsibility for all aspects of the clinical trial including the quality of investigational medicinal products.</p> | <p>これらの対応として治験薬へのGMP適用を完全に理解し、教育訓練されている職員が必要である。また治験薬の品質を含む全ての治験関連項目について最終責任を有する治験依頼者との協同作業が必要である。</p> |
| <p>The increased complexity in manufacturing operations requires a highly effective quality system.</p> | <p>製造作業においてより一層の複雑性が増大しているために、極めて有効な品質システムが求められる。</p> |
| <p>The annex also includes guidance on ordering, shipping, and returning clinical supplies, which are at the interface with, and complementary to, guidelines on Good Clinical Practice.</p> | <p>本アネックスは治験薬供給の指示、配送、返却に関するガイダンスも含んでおり、GCPガイドラインを補完するとともに、それらをつなぐものとして位置付けられる。</p> |
| <p>Notes</p> | <p>注釈</p> |
| <p>Non-investigational medicinal product</p> | <p>非治験用医薬品</p> |

| | |
|--|--|
| Products other than the test product, placebo or comparator may be supplied to subjects participating in a trial. Such products may be used as support or escape medication for preventative, diagnostic or therapeutic reasons and/or needed to ensure that adequate medical care is provided for the subject. They may also be used in accordance with the protocol to induce a physiological response. These products do not fall within the definition of investigational medicinal products and may be supplied by the sponsor, or the investigator. The sponsor should ensure that they are in accordance with the notification/request for authorisation to conduct the trial and that they are of appropriate quality for the purposes of the trial taking into account the source of the materials, whether or not they are the subject of a marketing authorisation and whether they have been repackaged. The advice and involvement of an Authorised Person is recommended in this task. | 治験薬、プラセボ又は対照薬以外の製剤が治験参加の被験者へ提供されうる。そのような製剤は、予防、診断又は治療上の理由から離脱用の又は補充薬物として使用される可能性があり、及び／又は十分な医療が被験者へ施されることを保証するために必要である。また本製剤は生理学的反応を誘導するために治験実施計画書に従って使用することができる。これらの製剤は治験薬の範疇に含まれないものであり、治験依頼者又は治験医師によって供給されるかもしれない。治験依頼者は、それらの製剤が治験実施の許可に係る通知／要求に従っていること、原材料の供給元を考慮して治験の目的に照らし十分な品質を有すること、製造販売承認要求事項であるか否か、及び再包装されたものかどうか、を保証すること。治験薬が製造販売承認の対象であるか否か、また、再包装されているものであれば、治験依頼者は、治験薬は治験を実施するための許可に係る届出／申請に従っていること、かつ治験薬の起源を考慮に入れている治験の目的に照らし品質が適切であることを保証すること。このような業務においては、出荷判定者によるアドバイスと参画が推奨される。 |
| Manufacturing authorisation and reconstitution | 製造許可及び投与用の調製 |
| Both the total and partial manufacture of investigational medicinal products, as well as the various processes of dividing up, packaging or presentation, is subject to the authorisation. This authorisation, however, shall not be required for reconstitution. For the purpose of this provision, reconstitution shall be understood as a simple process of: | 治験薬全体及び部分的な製造のだけでなく小分け、包装、又は供給形態等の様々な工程は、許可に従う。しかしこの許可は投与のための調製には要求されていない。この規定の目的は、投与のための調製は以下の基本工程として理解すること。 |
| · dissolving or dispersing the investigational medicinal product for administration of the product to a trial subject or, | · 治験の被験者への薬物の投与のための治験薬の溶解及び懸濁をすること。 |
| · diluting or mixing the investigational medicinal product(s) with some other substance(s) used as a vehicle for the purposes of administering it, | · それを投与する目的で、賦形剤としての他の物質と共に治験薬を希釈又は混合すること。 |
| Reconstitution is not mixing several ingredients, including the active substance, together to produce the investigational medicinal product. | 投与のための調製は、治験薬を製造するための、有効成分を含むいくつかの成分の混合することではない。 |
| An investigational medicinal product must exist before a process can be defined as reconstitution. | 投与のための調製と定義される工程の前に、治験薬が存在していなければならない。 |
| The process of reconstitution has to be undertaken as soon as practicable before administration. | 投与のための調製は、できる限り投与の直前に行わなければならない。 |
| This process has to be defined in the clinical trial application / IMP dossier and clinical trial protocol, or related document, available at the site. | 本工程は、治験届／IMP書類及び治験実施計画書、又は治験実施施設で利用可能な関連文書に定義されなければならない。 |
| GLOSSARY | 用語 |

| | |
|---|--|
| <p>Blinding A procedure in which one or more parties to the trial are kept unaware of the treatment assignment(s). Single-blinding usually refers to the subject(s) being unaware, and double-blinding usually refers to the subject(s), investigator(s), monitor, and, in some cases, data analyst(s) being unaware of the treatment assignment(s). In relation to an investigational medicinal product, blinding means the deliberate disguising of the identity of the product in accordance with the instructions of the sponsor. Unblinding means the disclosure of the identity of blinded products.</p> | <p>盲検(化) 一又は二当事者以上の治験関係者(団体)が投与群の割付けで識別できない状態をつくる方法。一重盲検は通常被験者が識別できない状態のことを指す、また二重盲検は通常被験者、治験医師、モニター担当者及び場合によりデータ解析者が処置割付けを識別できない状態のことを指す。治験薬に関して、盲検は治験依頼者の指図に従って治験薬の識別を意図的に隠すことを意味する。盲検の關鍵は盲検化治験薬の正体を明かすことを意味する。</p> |
| <p>Clinical trial Any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of an investigational product(s) and/or to identify any adverse reactions to an investigational product(s), and/or to study adsorption, distribution, metabolism, and excretion of one or more investigational medicinal product(s) with the object of ascertaining its/their safety and/or efficacy.</p> | <p>治験 治験は、治験薬の臨床的、薬理学的作用及び／又はその他の薬力学的作用を見出すこと、又は検証すること、及び／又は治験薬の副作用を見極めること、及び／又は一種類又は二種類以上の治験薬の吸収、分布、代謝及び排泄を、有効性と安全性を確認すると共に、調査することを意図している。</p> |
| <p>Comparator product An investigational or marketed product (i.e. active control), or placebo, used as a reference in a clinical trial.</p> | <p>対照薬 治験において対照として用いる治験薬又は市販薬(すなわち実対照群)、若しくはプラセボ。</p> |
| <p>Investigational medicinal product A pharmaceutical form of an active substance or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial, including a product with a marketing authorisation when used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the authorised form, or when used for an unauthorised indication, or when used to gain further information about the authorised form.</p> | <p>治験薬(製剤) 治験に供される又は対照として用いられる活性物質(原薬)又はプラセボの製剤を指す。なお、既承認製剤と異なる剤形で使用又は構成される(製剤化又は包装される)とき、又は非承認の適応症に使用されるとき、又は既承認製剤について追加情報を得るために使用される場合を含む。</p> |
| <p>Investigator A person responsible for the conduct of the clinical trial at a trial site. If a trial is conducted by a team of individuals at a trial site, the investigator is the responsible leader of the team and may be called the principal investigator.</p> | <p>治験医師 治験実施医療機関における治験実施の責任者。もし治験が治験実施医療機関において複数名からなるチームとして実施されるとき治験責任医師は責任あるチームリーダーを指し、治験責任医師と呼称されることがある。</p> |
| <p>Manufacturer/importer of Investigational Medicinal Products Any holder of the authorisation to manufacture/import.</p> | <p>治験薬製造業者／治験薬輸入業者 製造／輸入の許可を保有する者。</p> |
| <p>Order Instruction to process, package and/or ship a certain number of units of investigational medicinal product(s).</p> | <p>指示 ある数の治験薬単位を加工、包装及び／又は配送する指示。</p> |
| <p>Product Specification File A reference file containing, or referring to files containing, all the information necessary to draft the detailed written instructions on processing, packaging, quality control testing, batch release and shipping of an investigational medicinal product.</p> | <p>製品規格書 治験薬の加工、包装、品質管理試験、バッチ出荷及び配送に係る詳細記載の指図書を発行する際に必要とされる全情報を含む1冊の参照ファイル、又は必要な全情報を含むファイルを参照している一冊の参照ファイル。</p> |

| | |
|---|--|
| Randomisation The process of assigning trial subjects to treatment or control groups using an element of chance to determine the assignments in order to reduce bias. | 無作為化 割付けでバイアスを少なくするよう偶然的な要素を用い被験者を投与群又は対照群に割り付ける工程。 |
| Randomisation Code A listing in which the treatment assigned to each subject from the randomisation process is identified. | 無作為化コード 無作為化工程で各々の被験者に割り付けた処置法が識別できるリスト。 |
| Shipping The operation of packaging for shipment and sending of ordered medicinal products for clinical trials. | 配送 治験に際して指示を受けた治験薬の輸送のための包装作業と送付作業。 |
| Sponsor An individual, company, institution or organisation which takes responsibility for the initiation, management and/or financing of a clinical trial. | 治験依頼者 治験の開始、管理及び／又は資金調達に責任を有する個人、会社、公共機関又は団体。 |
| QUALITY MANAGEMENT | 品質管理 |
| 1. The Quality System, designed, set up and verified by the manufacturer or importer, should be described in written procedures available to the sponsor, taking into account the GMP principles and guidelines applicable to investigational medicinal products. | 1. 製造業者或いは輸入業者により設計、設立、検証される品質システムは、治験薬に適用されるGMP原則及びガイドラインを考慮しつつ、治験依頼者の手順書中に記載すること。 |
| 2. The product specifications and manufacturing instructions may be changed during development but full control and traceability of the changes should be maintained. | 2. 製品規格書と製造指図書は開発過程を通じて変更可能であるが、変更の完全な管理とトレーサビリティを確保すること。 |
| PERSONNEL | 職員 |
| 3. All personnel involved with investigational medicinal products should be appropriately trained in the requirements specific to these types of product. | 3. 治験薬関連業務に従事する全職員は、治験薬の種類特有の要求事項に応じて適切に教育訓練すること。 |
| Even in cases where the number of staff involved is small, there should be, for each batch, separate people responsible for production and quality control. | 関係するスタッフの数が少ない場合であっても、各バッチのための製造管理と品質管理に対しての別々の責任者を配置すること。 |
| 4. The Authorised Person should in particular be responsible for ensuring that there are systems in place that meet the requirements of this Annex and should therefore have a broad knowledge of pharmaceutical development and clinical trial processes. Guidance for the Authorised Person in connection with the certification of investigational medicinal products is given in paragraphs 38 to 41. | 4. 治験薬出荷責任者は本アネックスの要求事項に適合する品質システムが有ることを保証する責任が特別にあり、そのため医薬品開発と治験工程に幅広い知識を持つこと。治験薬出荷証明書に係る治験薬出荷責任者のためのガイダンスについてはセクション38-41に後述する。 |
| PREMISES AND EQUIPMENT | 建物及び設備 |
| 5. The toxicity, potency and sensitising potential may not be fully understood for investigational medicinal products and this reinforces the need to minimise all risks of cross-contamination. The design of equipment and premises, inspection / test methods and acceptance limits to be used after cleaning should reflect the nature of these risks. Consideration should be given to campaign working where appropriate. Account should be taken of the solubility of the product in decisions about the choice of cleaning solvent. | 5. 毒性、効力(効能)、感作性は治験薬では完全に解明されておらず、そのため交叉汚染の全リスクを最小化することの必要性が強く求められる。設備や構造の設計、検査や試験方法及び洗浄後における許容限界についてはこれらリスクの特性を反映すること。キャンペーン製造については適切な考慮をすること。洗浄溶剤の選択に際しては治験薬の溶解性を考慮すること。 |
| DOCUMENTATION | 文書化 |

| | |
|---|---|
| Specifications and instructions | 規格書及び指図書 |
| 6. Specifications (for starting materials, primary packaging materials, intermediate, bulk products and finished products), manufacturing formulae and processing and packaging instructions should be as comprehensive as possible given the current state of knowledge. They should be periodically re-assessed during development and updated as necessary. Each new version should take into account the latest data, current technology used, regulatory and pharmacopoeial requirements, and should allow traceability to the previous document. Any changes should be carried out according to a written procedure, which should address any implications for product quality such as stability and bio equivalence. | 6. 規格書(出発原料、一次包装材料、中間製品及びバルク製品並びに最終製品)、製造処方、工程指図書及び包装指図書にはできる限り包括的に最新情報を盛り込むこと。これらの文書は開発期間を通じて定期的に見直し、必要に応じて最新版とすること。各々の最新版は最新データ、最新の技術、及び法規制及び薬局方上の要求事項を考慮に入れて作成し、旧版のトレーサビリティを確保すること。いかなる変更も手順書に従って行い、その手順書には安定性や生物学的同等性のような治験薬の品質に関する事項を含むこと。 |
| 7. Rationales for changes should be recorded and the consequences of a change on product quality and on any on-going clinical trials should be investigated and documented. | 7. 変更の理由を記録し、変更の結果が治験薬の品質と進行中の治験に及ぼした影響は調査し記録すること。 |
| Order | 指示 |
| 8. The order should request the processing and/or packaging of a certain number of units and/or their shipping and be given by or on behalf of the sponsor to the manufacturer. It should be in writing (though it may be transmitted by electronic means), and precise enough to avoid any ambiguity. It should be formally authorised and refer to the Product Specification File and the relevant clinical trial protocol as appropriate. | 8. 指示はいくつかの単位の製造、包装及び/又はその配送を要請するものであり、治験依頼者又はその代理人によって治験薬製造業者に対して行うこと。指示は文書によって行い(電子的な手段による伝達がありうる)、いかなる曖昧さも避け正確であること。指示は正式に承認を受け、製品規格書及び治験実施計画書中に適切に記述すること。 |
| Product specification file | 製品規格書 |
| 9. The Product Specification File (see glossary) should be continually updated as development of the product proceeds, ensuring appropriate traceability to the previous versions. It should include, or refer to, the following documents: | 9. 製品規格書(用語集参照)は製品の開発段階に応じ、旧版のトレーサビリティを適切に確保しつつ、絶えず最新版とすること。製品規格書は下記の文書を含むこと、又は言及すること。 |
| ・ Specifications and analytical methods for starting materials, packaging materials, intermediate, bulk and finished product. | ・ 出発原料、包装材料、中間製品、バルク製品並びに最終製品に関する規格と試験方法 |
| ・ Manufacturing methods. | ・ 製造方法 |
| ・ In-process testing and methods. | ・ 工程内試験とその方法 |
| ・ Approved label copy. | ・ 承認された表示ラベルのコピー |
| ・ Relevant clinical trial protocols and randomisation codes, as appropriate. | ・ 関連する治験実施計画書と無作為化コード(該当する場合) |
| ・ Relevant technical agreements with contract givers, as appropriate. | ・ 関連する委託者との技術契約(該当する場合) |
| ・ Stability data. | ・ 安定性データ |
| ・ Storage and shipment conditions. | ・ 保管及び配送条件 |

| | |
|--|--|
| The above listing is not intended to be exclusive or exhaustive. The contents will vary depending on the product and stage of development. The information should form the basis for assessment of the suitability for certification and release of a particular batch by the Authorised Person and should therefore be accessible to him/her. Where different manufacturing steps are carried out at different locations under the responsibility of different Authorised Persons, it is acceptable to maintain separate files limited to information of relevance to the activities at the respective locations. | 上記のリストは、記載項目に限定するものでなく、またすべてを網羅しているものではない。記載内容は製品や開発段階に応じて変化するであろう。これらの情報を、出荷責任者による特定のバッチの出荷や出荷の適切性評価の基礎とすること。そのため、出荷責任者が出荷判定する際に確認できるようになっていること。異なった製造工程が異なった場所で異なった出荷責任者の責任下を実施されるとき、それぞれの場所の活動関連情報に限り分離ファイルを持つことは容認される。 |
| Manufacturing Formulae and Processing Instructions | 製造処方及び工程指図書 |
| 10. For every manufacturing operation or supply there should be clear and adequate written instructions and written records. Where an operation is not repetitive it may not be necessary to produce Master Formulae and Processing Instructions. Records are particularly important for the preparation of the final version of the documents to be used in routine manufacture once the marketing authorisation is granted. | 10. 各製造作業と供給について明確で適切な文書化された指図書及び記録書が必要である。製造作業が繰り返し行われない場合、マスター製造指図書を必ずしも作成する必要はない。製造販売承認が得られた場合は、記録は通常の通常製造に用いられる最終版の文書作成にとって特に重要となる。 |
| 11. The information in the Product Specification File should be used to produce the detailed written instructions on processing, packaging, quality control testing, storage conditions and shipping. | 11. 製品規格書内の情報は、工程、包装、品質管理試験、保管条件、配送に係る詳細な書面の指図書を作成する際に使用すること。 |
| Packaging Instructions | 包装指図書 |
| 12. Investigational medicinal products are normally packed in an individual way for each subject included in the clinical trial. The number of units to be packaged should be specified prior to the start of the packaging operations, including units necessary for carrying out quality control and any retention samples to be kept. Sufficient reconciliations should take place to ensure the correct quantity of each product required has been accounted for at each stage of processing. | 12. 治験薬は治験の被験者用にそれぞれ個別に包装される。包装単位数は、品質管理用、及び参考品を保管するために必要な単位数を含めて、包装工程の開始前に明記すること。要求された各治験薬の数量が正確であることを包装作業の各段階で明らかにするために十分な収支確認作業を実施すること。 |
| Processing, testing and packaging batch records | 工程、試験、包装バッチ記録 |
| 13. Batch records should be kept in sufficient detail for the sequence of operations to be accurately determined. These records should contain any relevant remarks which justify the procedures used and any changes made, enhance knowledge of the product and develop the manufacturing operations. | 13. バッチ記録には正確に実施されたことがわかるように一連の実施作業について詳細に記述して残しておくこと。バッチ記録には、使用した手順と変更された事項に対しての妥当性を示し、また治験薬に関する知識を深め、製造方法の開発に寄与するような関連所見を含めること。 |
| 14. Batch manufacturing records should be retained at least for the periods specified in relevant regulations. | 14. バッチ製造記録は関連する規制に規定されている期間は少なくとも保管すること。 |
| PRODUCTION | 製造 |
| Packaging materials | 包装材料 |
| 15. Specifications and quality control checks should include measures to guard against unintentional unblinding due to changes in appearance between different batches of packaging materials. | 15. 規格及び品質管理の検査は、異なる包装材料によるバッチ間の外観上の変化のために故意でない盲検の鍵がなされてしまうことを防止する方策を含めたものであること。 |
| Manufacturing operations | 製造作業 |

| | |
|---|---|
| <p>16. During development critical parameters should be identified and in-process controls primarily used to control the process. Provisional production parameters and in-process controls may be deduced from prior experience, including that gained from earlier development work. Careful consideration by key personnel is called for in order to formulate the necessary instructions and to adapt them continually to the experience gained in production. Parameters identified and controlled should be justifiable based on knowledge available at the time.</p> | <p>16. 開発期間を通して重要パラメータを特定し、また工程内管理は基本的に工程を管理するために使用すること。暫定的な製造パラメータと工程内管理は、より早期の開発業務から得られたものを含めて従前の経験から推定できるであろう。必要な指図書を作成し、その指図書を製造時に得られた知見に継続的に適応させるためには、出荷責任者による注意深い考察が求められる。特定され、管理されたパラメータは、その時点で活用できる知識に基づき正当化すること。</p> |
| <p>17. Production processes for investigational medicinal products are not expected to be validated to the extent necessary for routine production but premises and equipment are expected to be validated. For sterile products, the validation of sterilising processes should be of the same standard as for products authorised for marketing. Likewise, when required, virus inactivation/removal and that of other impurities of biological origin should be demonstrated, to assure the safety of biotechnologically derived products, by following the scientific principles and techniques defined in the available guidance in this area.</p> | <p>17. 治験薬の製造工程については通常製造で求められる範囲までバリデーションを期待されていないが、構造と設備についてはバリデーションまでなされることが期待される。無菌製品に対する滅菌工程のバリデーションについては市販の既承認製品と同レベルの基準で実施すること。同様に、必要であれば、ウイルスの不活性化／除去及び生物由来の他の不純物の不活性化／除去が、バイオテクノロジー応用治験薬の安全性を保証するために、この分野のガイダンスに示されている科学的原理や技術に従って実証されること。</p> |
| <p>18. Validation of aseptic processes presents special problems when the batch size is small; in these cases the number of units filled may be the maximum number filled in production. If practicable, and otherwise consistent with simulating the process, a larger number of units should be filled with media to provide greater confidence in the results obtained. Filling and sealing is often a manual or semi-automated operation presenting great challenges to sterility so enhanced attention should be given to operator training, and validating the aseptic technique of individual operators.</p> | <p>18. バッチサイズが小さいとき、無菌工程のバリデーションは特別な問題が存在する。この場合、充てん単位数が製造での充てん最大数となりうる。もし、実行可能であり、それ以外の点ではその工程をシミュレートできるのであれば、結果としてより強固な信頼性を確保するためには、より多数の単位で実施すること。充てんと密封については、しばしば滅菌するための大きな課題となる手作業或いは半自動作業で実施されることから、従業員の教育訓練及び各々の従業員の無菌技術をバリデーションすることに大きな注意を払うこと。</p> |
| <p>Principles applicable to comparator product</p> | <p>対照薬の原則</p> |
| <p>19. If a product is modified, data should be available (e.g. stability, comparative dissolution, bioavailability) to demonstrate that these changes do not significantly alter the original quality characteristics of the product.</p> | <p>19. 製品(対照薬)に変更を加える場合には、これらの変更によって製品(対照薬)の元の性質が大きく変化しなかったことを実証するデータ(例えば、安定性、比較溶出試験、バイオアベイラビリティ)を入手しておくこと。</p> |
| <p>20. The expiry date stated for the comparator product in its original packaging might not be applicable to the product where it has been repackaged in a different container that may not offer equivalent protection, or be compatible with the product. A suitable use-by date, taking into account the nature of the product, the characteristics of the container and the storage conditions to which the article may be subjected, should be determined by or on behalf of the sponsor. Such a date should be justified and must not be later than the expiry date of the original package. There should be compatibility of expiry dating and clinical trial duration.</p> | <p>20. 対照薬の元の包装に記載されている有効期限は、同等の保護機能を持たないかもしれない他の容器へ再包装した場合には適用できず、対照薬として適合しないであろう。適切な使用期限は、対照薬の性質、容器特性及び製品特性に記載の保管条件を考慮し、治験依頼者又はその代理人が決定すること。この期限は正当化できるようにし、そして元の包装の有効期限を越えてはならない。有効期限と治験実施期間との整合性を図ること。</p> |
| <p>Blinding operations</p> | <p>盲検化</p> |

| | |
|--|---|
| 21. Where products are blinded, system should be in place to ensure that the blind is achieved and maintained while allowing for identification of “blinded” products when necessary, including the batch numbers of the products before the blinding operation. Rapid identification of product should also be possible in an emergency. | 21. 治験薬の盲検化されている時、盲検化が達成維持されている一方で、必要な場合、盲検前の治験薬バッチ番号を含めて「盲検化」治験薬の同定が容認されていることを保証するためのシステムを整備すること。また、緊急時においては治験薬の識別がすぐに行えるようにしておくこと。 |
| Randomisation code | 無作為化コード |
| 22. Procedures should describe the generation, security, distribution, handling and retention of any randomisation code used for packaging investigational products, and code-break mechanisms. Appropriate records should be maintained. | 22. 治験薬の包装に用いる無作為化コードの作成、機密保持、配布、取扱い、保管に関する、及び無作為化コードの解除方法に関する手順書を作成すること。これらの記録は適切に保存すること。 |
| Packaging | 包装 |
| 23. During packaging of investigational medicinal products, it may be necessary to handle different products on the same packaging line at the same time. The risk of product mix up must be minimised by using appropriate procedures and/or, specialised equipment as appropriate and relevant staff training. | 23. 治験薬の包装作業において、同時に同じ包装ラインで異なった製品を取り扱うことがある場合もある。製品を混同するリスクは適切な手順書、特殊な設備、関係従業員への適切な教育訓練によって最小化すること。 |
| 24. Packaging and labelling of investigational medicinal products are likely to be more complex and more liable to errors (which are also harder to detect) than for marketed products, particularly when “blinded” products with similar appearance are used. Precautions against mis-labelling such as label reconciliation, line clearance, in-process control checks by appropriately trained staff should accordingly be intensified. | 24. 治験薬の包装とラベル表示は上市された製品に比べて複雑で過誤を起こし易い(同様にそれを検出することはより困難)。特に外観が類似している「盲検化」治験薬を使用するとき、より困難である。そのため、適切に教育訓練された従業員によるラベルの収支確認、ラインクリアランス、工程内管理の確認のような、ラベル誤貼付に対する注意事項を強化すること。 |
| 25. The packaging must ensure that the investigational medicinal product remains in good condition during transport and storage at intermediate destinations. Any opening or tampering of the outer packaging during transport should be readily discernible. | 25. 包装は、治験薬の輸送及び送付先中間地点での保管を通じて良好な条件下に置かれていることを保証するものでなければならない。輸送中に外包装の開封や改ざんが加えられているかが容易に識別できるようにすること。 |
| Labelling | 表示 |
| 26. Table 1 summarises the contents of Articles 26–30 that follow. The following information should be included on labels, unless its absence can be justified, e.g. use of a centralised electronic randomisation system: | 26. 表1には後述するセクション26–30の記載内容をまとめた。ラベル表示しないことが正当化できない限り(例えば一元化した電子盲検化システムの使用)、下記の情報をラベル表示すること。 |
| a) name, address and telephone number of the sponsor, contract research organisation or investigator (the main contact for information on the product, clinical trial and emergency unblinding); | a) 治験依頼者、医薬品開発業務受託機関(CRO)又は治験医師の名称、住所、電話番号(治験薬、治験及び緊急時の盲検關鍵の主連絡先) |
| b) pharmaceutical dosage form, route of administration, quantity of dosage units, and in the case of open trials ¹ , the name/identifier and strength/potency; | b) 剤形、投与経路、投与単位の量、オープン試験 ¹ の場合には治験薬の名称/製品識別及び含量/力価 |
| 1 For closed blinded trails, the labelling should include a statement indicating “placebo or [name/identifier] + [strength/potency]”, | 注1. 盲検試験に対して、表示には「プラセボ」或いは「治験薬の名称/製品識別及び含量/力価」の記述を含むこと。 |

| | |
|---|--|
| c) the batch and/or code number to identify the contents and packaging operation; | c) 内容と包装を識別するためのバッチ及び／又はコード番号 |
| d) a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere; | d) 他に記載がない場合、治験施設、治験医師及び治験依頼者の識別)を可能にする治験照合コード |
| e) the trial subject identification number/treatment number and where relevant, the visit number; | e) 被験者識別番号／治療番号、該当する場合来院番号 |
| f) the name of the investigator (if not included in (a) or (d)); | f) 治験医師の名称((a)、(d)項に含まれない場合) |
| g) directions for use (reference may be made to a leaflet or other explanatory document intended for the trial subject or person administering the product); | g) 投与方法(参照情報は被験者又は治験薬管理者用に用意された添付文書や他の説明書から成る) |
| h) “For clinical trial use only” or similar wording; | h) 「治験用に限る」又は類似の注意書き |
| i) the storage conditions; | i) 保管条件 |
| j) period of use (use-by date, expiry date or re-test date as applicable), in month/year format and in a manner that avoids any ambiguity. | j) 使用期間(使用期限、有効期限又は必要に応じて再試験日)、月／年形式、曖昧さを回避する形式 |
| k) “keep out of reach of children” except when the product is for use in trials where the product is not taken home by subjects. | k) 「子供の手の届かない場所に置くこと」の記載、ただし治験薬を被験者が自宅に持ち帰らない場合は除く |
| 27. The address and telephone number of the main contact for information on the product, clinical trial and for emergency unblinding need not appear on the label where the subject has been given a leaflet or card which provides these details and has been instructed to keep this in their possession at all times. | 27. 治験薬と治験に関する情報、及び緊急時の盲検開鍵のための主連絡先の住所や電話番号は、被験者が詳細な情報を記述した添付文書やカードの提供を受けこれらを常時持っているよう指図されている場合においては、ラベル上に表示する必要はない。 |
| 28. Particulars should appear in the official language(s) of the country in which the investigational medicinal product is to be used. The particulars listed in Article 26 should appear on the immediate container and on the outer packaging (except for immediate containers in the cases described in Articles 29 and 30). The requirements with respect to the contents of the label on the immediate container and outer packaging are summarised in Table 1. Other languages may be included. | 28. 詳細説明は治験薬が使用される国の公用語で記載すること。セクション26に列挙した詳細説明は直接容器及び外包装に表示すること(セクション29、30で後述する場合を除く)。直接容器及び外包装に表示する記載内容に係る要求は表1にまとめた。他の言語での記載を追加してもよい。 |
| 29. When the product is to be provided to the trial subject or the person administering the medication within a immediate container together with outer packaging that is intended to remain together, and the outer packaging carries the particulars listed in Paragraph 26, the following information should be included on the label of the immediate container (or any sealed dosing device that contains the immediate container): | 29. 製品が、被験者又は治験薬を投与する医療従事者に、セクション26で列挙した詳細な情報説明が記載されている外包装とセットになっている直接容器入りで渡され、一緒に保管しておくことになっている場合は、以下に示す情報を直接容器上(又は直接容器を含む密封した投与用の医療機器上)にラベル表示すること。 |
| a) name of sponsor, contract research organisation or investigator; | a) 治験依頼者、医薬品開発業務受託機関又は治験医師の名前 |

| | |
|---|--|
| b) pharmaceutical dosage form, route of administration (may be excluded for oral solid dose forms), quantity of dosage units and in the case of open label trials, the name/identifier and strength/potency; | b) 剤形、投与経路(経口固形製剤では除外可)、投与単位の量、オープン試験の場合には治験薬の名称／製品識別、力価 |
| c) batch and/or code number to identify the contents and packaging operation; | c) 内容と包装を識別できるバッチ及び／又はコード番号 |
| d) a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere; | d) 他に記載がない場合、治験施設、治験医師及び治験依頼者の識別)を可能にする治験照合コード |
| e) the trial subject identification number/treatment number and where relevant, the visit number. | e) 被験者識別番号／治療番号、該当すれば来院番号 |
| 30. If the immediate container takes the form of blister packs or small units such as ampoules on which the particulars required in Paragraph 26 cannot be displayed, outer packaging should be provided bearing a label with those particulars. The immediate container should nevertheless contain the following: | 30. もし直接包装がブリスター包装の形態をとるか又はセクション26で要求される詳細説明が表示できないアンプルのような小さい包装単位となる場合、二次包装に詳細説明の表示を行うこと。その場合でも、一次包装には以下の事項を含むこと。 |
| a) name of sponsor, contract research organisation or investigator; | a) 治験依頼者、医薬品開発業務受託機関又は治験医師の名前 |
| b) route of administration (may be excluded for oral solid dose forms) and in the case of open label trials, the name/identifier and strength/potency; | b) 剤形、投与経路(経口固形製剤では除外可)、投与単位の量、オープン試験の場合には治験薬の名称／製品識別、力価 |
| c) batch and/or code number to identify the contents and packaging operation; | c) 内容と包装を識別できるバッチ及び／又はコード番号 |
| d) a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere; | d) 他に記載がない場合、治験施設、治験医師及び治験依頼者の識別)を可能にする治験照合コード |
| e) the trial subject identification number/treatment number and where relevant, the visit number; | e) 被験者識別番号／治療番号、該当すれば来院番号 |
| 31. Symbols or pictograms may be included to clarify certain information mentioned above. Additional information, warnings and/or handling instructions may be displayed ² . | 31. 上述した情報を明瞭にするために、シンボル(記号、符号)や絵文字のを併せて提示してもよい。他の情報、警告及び／又は取扱い上の注意を示す ² ことも可能である。 |
| 2 E.g. labels for cytotoxic products or for products requiring special storage conditions | 注2. 細胞毒性製品或いは特別な保管条件を必要とする製品など。 |
| 32. For clinical trials with the characteristics the following particulars should be added to the original container but should not obscure the original labelling: | 32. 特別な治験では、下記に示す詳細説明を元の容器に、元の表示がわかるような方法で、追加すること。 |
| i) name of sponsor, contract research organisation or investigator; | i) 治験依頼者、医薬品開発業務受託機関、治験医師の名前 |
| ii) trial reference code allowing identification of the trial site, investigator and trial subject. | ii) 治験場所、治験医師、被験者の治験の同定を可能にする治験照合コード |

| | |
|--|---|
| <p>33. If it becomes necessary to change the use-by date, an additional label should be affixed to the investigational medicinal product. This additional label should state the new use-by date and repeat the batch and repeat the batch number. It may be superimposed on the old use-by date, but for quality control reasons, not on the original batch number. This operation should be performed at an appropriately authorised manufacturing site. However, when justified, it may be performed at the investigational site by or under the supervision of the clinical trial site pharmacist, or other health care professional in accordance with national regulations. Where this is not possible, it may be performed by the clinical trial monitor(s) who should be appropriately trained. The operation should be performed in accordance with GMP principles, specific and standard operating procedures and under contract, if applicable, and should be checked by a second person. This additional labelling should be properly documented in both the trial documentation and in the batch records.</p> | <p>33. もし使用期限を変更する必要がある場合には、追加の表示を治験薬へ貼付すること。この追加の表示には新しい使用期限を表示しバッチ番号を繰返し表示すること。品質管理上の理由から、元のバッチ番号の上でなく、旧使用期限の上に重ねること。この作業は認定された製造場所で実施すること。しかし正当化される場合には、治験施設で治験実施医療機関の薬剤師によるか、又はその監督下に、若しくは他の医療専門家によって国の法規制を遵守し実施してもよい。これが不可能なとき、適切に教育訓練された治験モニター担当者によって実施してもよい。この作業はGMP原則、SOPに従って、委託契約下（該当する場合）で実施され、そして当事者以外の人物によって確認されること。この追加表示作業は治験文書とバッチ記録の両方に正確に記録すること。</p> |
| <p>QUALITY CONTROL</p> | <p>品質管理</p> |
| <p>34. As processes may not be standardised or fully validated, testing tasks on more importance in ensuring that each batch meets its specification.</p> | <p>34. 治験薬に係る工程は標準化されておらず、完全にバリデートされていないことから、各々のバッチがそれらの規格に適合していることを保証する上で試験検査がより重要になる。</p> |
| <p>35. Quality control should be performed in accordance with the Product Specification File and in accordance with the required information. Verification of the effectiveness of blinding should be performed and recorded.</p> | <p>35. 品質管理は製品規格書及び要求されている情報を遵守して実施すること。盲検が守られ有効であったことの検証は実施し記録すること。</p> |
| <p>36. Samples of each batch of investigational medicinal product, including blinded product should be retained for the required periods.</p> | <p>36. 盲検化された検体を含む治験薬の各バッチのサンプルについては、必要な期間保管すること。</p> |
| <p>Reference sample: a sample of a batch of starting material, packaging material, product contained in its primary packaging or finished product which is stored for the purpose of being analysed should the need arise. Where stability permits, reference samples from critical intermediate stages (e.g. those requiring analytical testing and release) or intermediates, which are transported outside of the manufacturer's control, should be kept.</p> | <p>参考品： 分析目的で保管されている出発原料、包装材料、一次包装を含む製品、又は最終製品のバッチのサンプルが必要である。安定性が認められる場合、重要中間体段階（例、分析試験及び出荷に必要なもの）から、又は製造業者の管理下外に移動する中間体からの参考品を保管すること。</p> |
| <p>Retention sample: a sample of a packaged unit from a batch of finished product for each packaging run/trial period. It is stored for identification purposes. For example, presentation, packaging, labeling, leaflet, batch number, expiry date should the need arise.</p> | <p>保存品： 各々の包装作業／治験期間の最終製品のバッチからの包装単位のサンプル。識別目的のために保管される。必要に応じて例えば、提示、包装、ラベル表示、添付文書、バッチ番号、使用期限。</p> |
| <p>In many instances the reference and retention samples will be presented identically, i.e. as fully packaged units. In such circumstances, reference and retention samples may be regarded as interchangeable.</p> | <p>多くの場合、参考品及び保存品は同じである。すなわち、完全な最終包装単位。そのような状況では、参考品及び保存品は互換であるとみなすことができる。</p> |

| | |
|--|---|
| Reference and retention samples of investigational medicinal product, including blinded product should be kept for at least two years after completion or formal discontinuation of the last clinical trial in which the batch was used, whichever period is the longer. | 盲検化された製品を含む治験薬の参考品及び保存品は、そのバッチを使用した最後の治験の完了から少なくとも2年間、又は正式な中止後少なくとも2年間のいずれか長い方の期間、保管すること。 |
| Consideration should be given to keeping retention samples until the clinical report has been prepared to enable confirmation of product identity in the event of, and as part of an investigation into inconsistent trial results. | 矛盾した試験結果の調査の一環として治験薬を特定確認するための治験報告書を作成するまで、保存品を保管することについて考慮すること。 |
| 37. The storage location of Reference and Retention samples should be defined in a Technical Agreement between the sponsor and manufacturer(s) and should allow timely access by the competent authorities. | 37. 参考品及び保存品の保管場所は、依頼者と製造業者間の技術取決めで定義し、当局による適時の立入りが可能であること。 |
| The reference sample should be of sufficient size to permit the carrying out, on, at least, two occasions, of the full analytical controls on the batch in accordance with the IMP dossier submitted for authorisation to conduct the clinical trial. | 参考品は、治験を実施するために当局に提出したIMP書類に従って、バッチのすべての分析試験を少なくとも二回実施することができるように十分な量であること。 |
| In the case of retention samples, it is acceptable to store information related to the final packaging as written or electronic records if such records provide sufficient information. In the case of the latter, the system should comply with the requirements of Annex 11. | 保存品の場合、最終包装に関連する情報を手書き又はそれらの記録が十分な情報を提供する場合、電子的な記録として保存することは認められる。後者の場合、システムはアネックス11の要求事項を満たすこと。 |
| RELEASE OF BATCHS | バッチリリース |
| 38. Release of investigational medicinal products (see paragraph43) should not occur until after the Authorised Person has certified that the relevant requirements have been met (see paragraph 39). The Authorised Person should take into account the elements listed in paragraph 40 as appropriate. | 38. 治験薬の出荷(セクション43参照)は、出荷判定者が関連する要求事項に適合した(セクション39参照)証明書を発行するまで、実施しないこと。(必要に応じて)出荷判定者は後述のセクション40に列挙される要素を十分に考慮すること。 |
| 39. [...]* | 39. [...]* |
| * This Section is specific to the EU GMP Guide and has not been adopted by PIC/S. | * 本項目はEU-GMPに特異的な要件であり、PIC/Sとしては採用していない。 |
| 40. Assessment of each batch for certification prior to release may include as appropriate: | 40. 出荷前の証明書発給のために実施される各バッチの評価は必要に応じ以下の事項を含む。 |
| •batch records, including control reports, in-process test reports and release reports demonstrating compliance with the product specification file, the order, protocol and randomisation code. These records should include all deviations or planned changes, and any consequent additional checks or tests, and should be completed and endorsed by the staff authorised to do so according to the quality system; | •試験検査報告、工程内試験報告及び製品規格書、指示、治験実施計画書と無作為化コードへの適合したことを示す出荷判定を含むバッチ記録。これらの記録にはすべての逸脱、又は計画的な変更、及びその後の追加確認又は試験検査を含めること。これらの記録は品質システムに従って出荷判定者が完成させ、承認すること; |
| ▪ production conditions; | •製造条件 |
| ▪ the validation status of facilities, processes and methods; | •設備、工程及び分析方法のバリデーション状況 |
| ▪ examination of finished packs; | •最終包装品の試験検査 |

| | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ where relevant, the results of any analyses or tests performed after importation; | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 該当する場合、輸入後に実施される分析又は試験検査の結果 |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ stability reports; | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 安定性報告書 |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ the source and verification of conditions of storage and shipment; | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 保管及び配送条件の根拠と検証結果 |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ audit reports concerning the quality system of the manufacturer; | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 製造業者の品質システムに関する監査報告 |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Documents certifying that the manufacturer is authorised to manufacture investigational medicinal products or comparators for export by the appropriate authorities in the country of export; | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 製造業者が輸出に係る治験薬又は対照薬を製造することを輸出国の適切な行政当局によって承認されたことを証明する文書 |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ where relevant, regulatory requirements for marketing authorisation, GMP standards applicable and any official verification of GMP compliance; | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 該当する場合、製造販売承認のための行政上の要求事項、適用したGMP基準及びGMP適合性の公式証明書 |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ all other factors of which the QP is aware that are relevant to the quality of the batch. | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 出荷判定者が認識しているバッチの品質に係ると認識している上記以外の要素。 |
| <p>The relevance of the above elements is affected by the country of origin of the product, the manufacturer, and the marketed status of the product (with or without a marketing authorisation, in the EU or in a third country) and its phase of development.</p> | <p>上述した要素の関連性は治験薬等の原産国、製造業者、製品の市販状況（製造販売承認書の有無、EU内か又は第三国か）とその開発段階によって影響を受ける。</p> |
| <p>The sponsor should ensure that the elements taken into account by the Authorised Person when certifying the batch are consistent with the required information. See section 44.</p> | <p>出荷判定者が出荷判定を行うとき、要求された情報と一致していることを考慮していることを治験依頼者は保証すること。セクション43参照。</p> |
| <p>41. Where investigational medicinal products are manufactured and packaged at different sites under the supervision of different Authorised Persons, recommendations should be followed as applicable.</p> | <p>41. 治験薬が異なった場所かつ異なった出荷責任者の監督下で製造、包装されるとき、該当する場合には勧告に従うこと。</p> |
| <p>42. Where, permitted in accordance with local regulations, packaging or labelling is carried out at the investigator site by, or under the supervision of a clinical trials pharmacist, or other health care professional as allowed in those regulations, the Authorised Person is not required to certify the activity in question. The sponsor is nevertheless responsible for ensuring that the activity is adequately documented and carried out in accordance with the principles of GMP and should seek the advice of the Authorised Person in this regard.</p> | <p>42. 現地の法規制遵守下に、包装作業又は表示作業が治験医師の施設で治験実施医療機関の薬剤師によるか又はその監督下に、若しくは法規制で許可されている範囲内において他の医療従事者によって実施されるとき、出荷責任者がこれらの業務活動を保証することは要求されない。一方で、治験依頼者には、業務活動が適切に文書化されGMP原則に適合していることを確認する責任があり、本件について出荷責任者によるアドバイスを求めること。</p> |
| <p>SHIPPING</p> | <p>配送</p> |

| | |
|---|--|
| <p>43. Investigational medicinal products should remain under the control of the Sponsor until after completion of a two-step procedure: certification by the Authorised Person; and release following fulfilment of the relevant requirements. The Sponsor should ensure that the details set out in the clinical trial application and considered by the Authorised Person are consistent with what is finally accepted by the Competent Authorities. Suitable arrangements to meet this requirement should be established. In practical terms, this can best be achieved through a change control process for the Product Specification File and defined in a Technical Agreement between the Authorised Person and the Sponsor. Both steps should be recorded and retained in the relevant trial files held by or on behalf of the sponsor.</p> | <p>43. 治験薬は2段階の出荷手順が完了するまでの期間、治験依頼者の管理下で保管しておくこと。出荷判定者による出荷判定及び治験依頼者による関連要件に対する確認手続き後の出荷である。治験届に記載された詳細及び出荷責任者により検討された詳細が、最終的に当局に受理された詳細と一致することを、治験依頼者は保証すること。この要求事項を満たす適切な協定を確立すること。具体的に言うと、製品規格書及び出荷判定者と治験実施者の技術的な取決めで規定された変更管理によって達成されるのが最もよい。2段階の出荷については、治験依頼者又は代理人により関連する治験ファイル内に記録され、保管すること。</p> |
| <p>44. Shipping of investigational products should be conducted according to instructions given by or on behalf of the sponsor in the shipping order.</p> | <p>44. 治験薬の配送は配送指示に基づき、治験依頼者又はその代理人によって与えられた指図に従って行うこと。</p> |
| <p>45. De-coding arrangements should be available to the appropriate responsible personnel before investigational medicinal products are shipped to the investigator site.</p> | <p>45. コード解読の取決めは治験薬が治験実施医療機関へ配送される前には然るべき責任者が利用できるようにすること。</p> |
| <p>46. A detailed inventory of the shipments made by the manufacturer or importer should be maintained. It should particularly mention the addressees' identification.</p> | <p>46. 製造業者又は輸入業者により作成された配送品の詳細目録を保存すること、特に受取人の識別について記載すること。</p> |
| <p>47. Transfers of investigational medicinal products from one trial site to another should remain the exception. Such transfers should be covered by standard operating procedures. The product history while outside of the control of the manufacturer, through for example, trial monitoring reports and records of storage conditions at the original trial site should be reviewed as part of the assessment of the product's suitability for transfer and the advice of the Authorised Person should be sought. The product should be returned to the manufacturer, or another authorised manufacturer for re-labelling, if necessary, and certification by a Authorised Person. Records should be retained and full traceability ensured.</p> | <p>ある治験施設から他の施設へ治験薬を移動することは例外的な措置である。この移動はSOPに従うこと。治験薬が製造業者の管理外にある場合、その履歴は、例えば治験モニター報告や元の治験実施医療機関での保管条件記録に基づき、治験薬を移動することが適切かどうかの評価をする際の一环として確認すること。また出荷責任者によるアドバイスを求めること。治験薬は、出荷責任者による証明のために、製造業者又は必要であれば他の認証された再表示業者へ返却すること。記録を保存し、トレーサビリティを十分に確保すること。</p> |
| <p>COMPLAINTS</p> | <p>苦情</p> |
| <p>48. The conclusions of any investigation carried out in relation to a complaint which could arise from the quality of the product should be discussed between the manufacturer or importer and the sponsor (if different). This should involve the Authorised Person and those responsible for the relevant clinical trial in order to assess any potential impact on the trial, product development and on subjects.</p> | <p>48. 治験薬の品質に基づく苦情に関連して発生したいくつかの調査結果は、製造業者又は輸入業者及び治験依頼者(異なっている場合)間で協議すること。この協議には、関連する治験、製品開発及び被験者に対する潜在的な影響を評価する目的で出荷責任者と当該治験の責任者が参加すること。</p> |
| <p>RECALLS AND RETURNS</p> | <p>回収と返品</p> |
| <p>Recalls</p> | <p>回収</p> |

| | |
|--|--|
| 49. Procedures for retrieving investigational medicinal products and documenting this retrieval should be agreed by the sponsor, in collaboration with the manufacturer or importer where different. The investigator and monitor need to understand their obligations under the retrieval procedure. | 49. 治験薬の回収とその回収についての文書化に関する手順書は、製造業者又は輸入業者(異なっている場合)の協力下、治験依頼者によって合意されること。治験医師とモニター担当者は回収作業下におけるそれぞれの責務を理解する必要がある。 |
| 50. The Sponsor should ensure that the supplier of any comparator or other medication to be used in a clinical trial has a system for communicating to the Sponsor the need to recall any product supplied. | 50. 治験に使用される対照薬又は他の医薬品の供給者が製品回収の必要性に関して治験依頼者に連絡できるシステムを持っていることを、治験依頼者は確認すること。 |
| Returns | 返品 |
| 51. Investigational medicinal products should be returned on agreed conditions defined by the sponsor, specified in approved written procedures. | 51. 治験薬は、承認された手順書中に規定されている治験依頼者の定めた合意条件下において返品すること。 |
| 52. Returned investigational medicinal products should be clearly identified and stored in an appropriately controlled, dedicated area. Inventory records of the returned medicinal products should be kept. | 52. 返却された治験薬は明確に識別され、適切に管理されている専用保管区域内で保管すること。返品された治験薬の在庫目録を保管すること。 |
| DESTRUCTION | 廃棄 |
| 53. The Sponsor is responsible for the destruction of unused and/or returned investigational medicinal products. Investigational medicinal products should therefore not be destroyed without prior written authorisation by the Sponsor. | 53. 治験依頼者は、未使用及び/又は返品された治験薬の破壊処分に責任を有する。そのため治験依頼者が前もって承認した文書なしに治験薬を廃棄しないこと。 |
| 54. The delivered, used and recovered quantities of product should be recorded, reconciled and verified by or on behalf of the sponsor for each trial site and each trial period. Destruction of unused investigational medicinal products should be carried out for a given trial site or a given trial period only after any discrepancies have been investigated and satisfactorily explained and the reconciliation has been accepted. Recording of destruction operations should be carried out in such a manner that all operations may be accounted for. The records should be kept by the Sponsor. | 54. 配送、使用、回収された治験薬の量は、各々の治験実施医療機関とそれぞれの治験期間に、治験依頼者又はその代理人が記録し収支確認し検証すること。未使用治験薬の破壊処分は、不一致の有無を調査し、満足のいく説明があり、収支確認された後にはじめて当該治験実施医療機関において又は当該治験期間内にて実施すること。廃棄処分作業の記録については、すべての作業を説明できる方法で行い、その記録は治験依頼者が保存すること。 |
| 55. When destruction of investigational medicinal products takes place a dated certificate of, or receipt for destruction, should be provided to the sponsor. These documents should clearly identify, or allow traceability to, the batches and/or patient numbers involved and the actual quantities destroyed. | 55. 治験薬を廃棄処分する際は、日付入りの廃棄処分証明書又はその受領書を治験依頼者へ譲渡すること。これらの文書は使用したバッチ及び/又は被験者数、及び実際の廃棄数量を明確に識別、或いはトレーサビリティを確保すること。 |
| TABLE 1. SUMMARY OF LABELLING DETAILS (§ 26 to 30) | ラベル表示評価のまとめ (セクション26~30) |
| a) name, address and telephone number of the sponsor, contract research organisation or investigator (the main contact for information on the product, clinical trial and emergency unblinding); | a) 治験依頼者、医薬品開発業務受託機関(CRO)又は治験医師の名称、住所、電話番号(治験薬、治験及び緊急時の盲検關鍵の主連絡先) |
| b) pharmaceutical dosage form, route of administration, quantity of dosage units, and in the case of open trials, the name/identifier and strength/potency; | b) 剤形、投与経路、投与単位の量、オープン試験 ¹ の場合には治験薬の名称/製品識別及び含量/力価 |

| | |
|--|--|
| c) the batch and/or code number to identify the contents and packaging operation; | c) 内容と包装を識別するためのバッチ及び／又はコード番号 |
| d) a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere; | d) 他に記載がない場合、治験施設、治験医師及び治験依頼者の識別)を可能にする治験照合コード |
| e) the trial subject identification number / treatment number and where relevant, the visit number; | e) 被験者識別番号／治療番号、該当する場合来院番号 |
| f) the name of the investigator (if not included in (a) or (d)); | f) 治験医師の名称((a)、(d)項に含まれない場合) |
| g) directions for use (reference may be made to a leaflet or other explanatory document intended for the trial subject or person administering the product | g) 投与方法(参照情報は被験者又は治験薬管理者用に用意された添付文書や他の説明書から成る) |
| h) “for clinical trial use only” or similar wording; | h) 「治験用に限る」又は類似の注意書き |
| i) the storage conditions; | i) 保管条件 |
| j) period of use (use-by date, expiry date or retest date as applicable), in month/year format and in a manner that avoids any ambiguity. | j) 使用期間(使用期限、有効期限又は必要に応じて再試験日)、月／年形式、曖昧さを回避する形式 |
| k) “keep out of reach of children” except when the product is for use in trials where the product is not taken home by subjects. | k) 「子供の手の届かない場所に置くこと」の記載、ただし治験薬を被験者が自宅に持ち帰らない場合は除く |
| <p style="text-align: center;">GENERAL CASE For both the primary and secondary packaging (§ 26)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center; margin: 10px auto; width: 80%;"> <p>Particulars a⁴ to k</p> </div> | <p style="text-align: center;">一般的ケースでのラベル表示 外包装と直接容器の両方に表示(セクション26)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center; margin: 10px auto; width: 80%;"> <p>a⁴ to kからの事項</p> </div> |
| <p style="text-align: center;">PRIMARY PACKAGE Where primary and secondary packaging remain together</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center; margin: 10px auto; width: 80%;"> <p>a⁶ b⁷ c d e</p> </div> | <p style="text-align: center;">一次包装 一次包装及び二次包装がセットになって</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center; margin: 10px auto; width: 80%;"> <p>a⁶ b⁷ c d e</p> </div> |

| <p style="text-align: center;">PRIMARY PACKAGE Blister or small packaging units (§ 30)⁵</p> <div style="border: 1px solid black; width: 300px; height: 70px; margin: 20px auto; text-align: center;"> <p>a⁶ b^{7,8} c d e</p> </div> | <p style="text-align: center;">一次包装 ブリスター包装又は小包装ユニット (セクション30)⁵</p> <div style="border: 1px solid black; width: 300px; height: 70px; margin: 20px auto; text-align: center;"> <p>a⁶ b^{7,8} c d e</p> </div> |
|--|---|
| <p>3 For closed blinded trials, the labelling should include a statement indicating “placebo or [name/identifier] + [strength/potency]”.</p> | <p>注3. 盲検試験に対して、表示には「プラセボ」或いは「治験薬の名称／製品標識及び含量／力価」と表示している記述を含むこと。</p> |
| <p>4. The address and telephone number of the main contact for information on the product, clinical trial and for emergency unblinding need not appear on the label where the subject has been given a leaflet or card which provides these details and has been instructed to keep this in their possession at all times (§ 27).</p> | <p>注4. 治験薬と治験情報、及び緊急時の盲検開鍵のための主連絡先の住所や電話番号は、被験者が詳細記述の小雑誌やカードの提供を受けている、並びにこれらを常時持っているように指図されているので、ラベル上に表示する必要はない。(セクション27)</p> |
| <p>5 When the outer packaging carries the particulars listed in Article 26.</p> | <p>注5. 外包装がセクション26に列挙されている詳細説明を含むとき。</p> |
| <p>6. The address and telephone number of the main contact for information on the product, clinical trial and for emergency unblinding need not be included.</p> | <p>注6. 製品(治験薬)、臨床試験及び緊急時の盲検開鍵のための主連絡先の住所と電話番号は含める必要はない。</p> |
| <p>7 Route of administration may be excluded for oral solid dose forms.</p> | <p>注7. 投与経路は経口の個体投与の形態は除外可。</p> |
| <p>8 The pharmaceutical dosage form and quantity of dosage units may be omitted.</p> | <p>注8. 医薬品の剤形及び投与量の単位は省略可。</p> |