

別紙(12) PIC/S GMP ガイドライン アネックス13

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

<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.</p>	<p>治験薬、プラセボ又は対照薬以外の製剤が治験参加の被験者へ提供されることがある。そのような製剤が、予防、診断又は治療上の理由のため、及び/又は、十分な医療ケアを被験者へ施す為、補完的あるいはエスケープ治療(治験薬による治療効果が認められなかった際の代替治療)に使用されることがある。またこれらの製剤は生理学的反応を惹き起こす為、治験実施計画書に従って使用することもある。これらの製剤は治験薬の範疇に含まれないものであり、治験依頼者又は治験担当医師によって供給されるかもしれない。治験依頼者は、それらの製剤が治験実施の許可に係る通知/要求事項に従っていること、原材料の供給元を考慮して治験の目的に照らし十分な品質を有すること、販売許可要件であるか否か、及び再包装されたものかどうか、を保証しなければならない。このような業務においては、オーソライズドパーソンによるアドバイスと参画が推奨される。</p>
<p>GLOSSARY</p>	<p>用語</p>
<p><b>Blinding</b> 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><b>盲検(化)</b> 一又は二当事者以上の治験関係者(団体)が治療割付けで識別できない状態をつくる方法。一重盲検は通常被験者が識別できない状態のことを指す、また二重盲検は通常被験者、治験担当医師、モニター担当者及び場合によりデータアナリストが治療割付けを識別できない状態のことを指す。治験薬に関して、盲検とは治験依頼者の指図に従い治験薬の正体を意図的に隠すことを意味する。開鍵とは隠していた治験薬が何であったかを明かすことである。</p>
<p><b>Clinical trial</b> 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><b>治験</b> 被験者参加による治験は、治験薬の臨床的、薬理学的作用及び/又はその他の薬力学的作用を見出すこと、又は検証すること、及び/又は治験薬の副作用を見極めること、及び/又は一種類又は二種類以上の治験薬の吸収、分布、代謝及び排泄を、有効性と安全性を確認すると共に、調査することが目的である。</p>
<p><b>Comparator product</b> An investigational or marketed product (i.e. active control), or placebo, used as a reference in a clinical trial.</p>	<p><b>対照薬</b> 治験において対照として用いる治験薬又は市販薬(すなわち活性対照)、若しくはプラセボ</p>
<p><b>Investigational medicinal product</b> 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><b>治験薬(製剤)</b> 治験に供される又は対照として用いられる活性物質(原薬)又はプラセボの製剤を指す。なお、既承認製剤と異なる剤形で使用又は構成される(製剤化又は包装される)とき、又は非承認の適応症に使用されるとき、又は既承認製剤について追加情報を得るために使用されるときを含む。</p>

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

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

<p>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.</p>	<p>8. 発注はいくつかの単位の製造、包装及び/又はその配送を要求するものであり、治験依頼者又はその代理人によって治験薬製造業者に対してなされなければならない。発注は文書によって行われ(電子的な手段による伝達も許される)不明瞭さを避ける為、正確に詳細に記述しなければならない。発注は正式に承認を受け、製品規格書及び治験実施計画書を適切に参照しなければならない。</p>
<p>Product specification file</p>	<p>製品規格書</p>
<p>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:</p>	<p>9. 製品規格書(用語集参照)は製品の開発段階に応じ、前版の追跡可能性を適切に確保しつつ、絶えず最新版としなければならない。製品規格書は下記の文書を含むか、或いはそれらを参照しなければならない。</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Specifications and analytical methods for starting materials, packaging materials, intermediate, bulk and finished product.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 出発原料、包装資材、中間製品、バルク製品並びに最終製品に関する規格と分析方法</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manufacturing methods.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 製造方法</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• In-process testing and methods.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 工程内試験とその方法</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Approved label copy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 承認された表示ラベルのコピー</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relevant clinical trial protocols and randomisation codes, as appropriate.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relevant technical agreements with contract givers, as appropriate.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 必要に応じた、委託者との技術面での取り決め書</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stability data.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 安定性データ</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Storage and shipment conditions.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 保管及び配送条件</li> </ul>
<p>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.</p>	<p>上記のリストは、記載項目に限定する、或いは全てを網羅しているものではない。記載内容は製品や開発段階に応じて変化するであろう。これらの情報は、オーソライズドパーソンによる特定のバッチの証明や出荷可否判定の適切性評価の基礎をなすべきである。そのため、オーソライズドパーソンにとってアクセス可能なものであるべきである。異なった製造工程が異なった場所で異なったオーソライズドパーソンの責任の下に実施されるとき、それぞれの場所で実施される活動に関連する情報に限定した分離ファイルを持つことは容認される。</p>
<p>Manufacturing Formulae and Processing Instructions</p>	<p>製造処方及び工程指図書</p>
<p>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.</p>	<p>10. 全ての製造作業と供給について明確で適切な文書化された指図書及び記録書が必要である。製造作業が繰り返行われない場合、標準処方及び工程指図書を作成する必要はないであろう。販売承認が得られた際は、定常製造用にこれらの文書の最終版を作成するため、これらの記録が特に重要である。</p>

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

<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. 治験薬の製造プロセスについては、定常製造で求められる範囲までバリデーションを実施する必要はないが、構造と設備についてはバリデーションを実施することが期待される。無菌製品に対する滅菌工程のバリデーションについては市販の既承認製品と同レベルの基準で実施されるべきである。同様に、必要であれば、ウイルスの不活性化／除去及び生物起源の他の不純物の不活性化／除去が、バイオテクノロジー応用治験薬の安全性を保證するために、この分野のガイダンスに示されている科学的原理や技術に従って実証されなければならない。</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には特有の問題がある。この場合、培地充てん単位数は治験薬製造での最大充てん数でも良い。もし、実行可能であり、それ以外の点ではそのプロセスをシミュレートできるのであれば、より正確な結果を得るために、より多数の培地充てん単位で実施すべきである。充てんと密封については、しばしば無菌性を保證する為により大きな努力を必要とする手作業あるいは半自動作業で実施されることから、従業員の訓練及び各々の従業員の無菌技術のバリデーションを行うことに、大きな注意を払わなければならない。</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. 対照薬に変更を加える場合には、これらの変更によって対照薬の元の性質が大きく変化しないことを実証するデータ(例えば、安定性、比較溶出試験、バイオアベイラビリティ)を入手しなければならない。</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、同等の保護機能を有しないか、当該製品に適合性がない可能性のある他の容器へ再包装された場合には適用できない。適切な使用期限は、対照薬の性質、容器特性及びその製品が置かれるであろう保管条件を考慮し、治験依頼者又はその代理人が決定しなければならない。この期限は正当化しなければならない。又元の包装の有効期限を越えてはならない。有効期限と治験実施期間との間には整合性がなければならない。</p>
<p>Blinding operations</p>	<p>盲検化</p>
<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.</p>	<p>21. 治験薬の盲検化の際、盲検化が達成維持されていることの一方で、必要であれば盲検前の治験薬バッチ番号を含めて“盲検化”治験薬の特定(実薬、プラセボ、対照薬のいずれか)ができることを保證するためのシステムを整備すべきである。緊急時においては治験薬の特定がすぐにできるようにしておくべきである。</p>
<p>Randomisation code</p>	<p>無作為化コード</p>

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



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

(d) a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;	(d) 治験の識別を可能にする治験照合コード、治験場所、治験担当医師及び治験依頼者(他に記載がない場合)
(e) the trial subject identification number/treatment number and where relevant, the visit number.	(e) 被験者識別番号/治療番号、該当する場合は通院番号
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トア包装(日本では通常PTP包装)或いは26項で要求事項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、二次包装には詳細説明を記載したラベル表示を行わなければならない。その場合も、一次包装には以下の事項を表示しなければならない。
(a) name of sponsor, contract research organisation or investigator;	(a) 治験依頼者、医薬品開発業務受託機関又は治験担当医師の名前
(b) 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) 投与経路(経口固形製剤では除外可)、及びオープン試験の場合には治験薬の名称/製品標識、含量/力価
(c) batch and/or code number to identify the contents and packaging operation;	(c) 内容と包装工程を特定できるパッチないしコード番号
(d) a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;	(d) 治験の識別を可能にする治験照合コード、治験場所、治験担当医師、治験依頼者(他に記載がない場合)
(e) the trial subject identification number/treatment number and where relevant, the visit number;	(e) 被験者識別番号/治療番号、該当する場合通院番号
31. Symbols or pictograms may be included to clarify certain information mentioned above. Additional information, warnings and/or handling instructions may be displayed.	31. 上記のある一定の情報を明瞭にする為、記号、符号や絵文字を併せて使用してよい。警告ないし取扱い上の注意といった追加情報を表示してもよい。
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. 一定の治験に際しては、下記に示す事項を元の容器に、元のラベル表示を不明瞭にしない方法で、追加しなければならない。
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、治験担当医師の名前
ii) trial reference code allowing identification of the trial site, investigator and trial subject.	ii) 治験場所、治験担当医師、被験者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. 使用期限を変更する必要がある場合には、追加のラベルを治験薬に貼付しなければならない。この追加ラベルには新しい使用期限を表示しバッチ番号を繰り返し表示しなければならない。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られる。この作業は認定された製造所で実施しなければならない。しかし正当な理由がある場合には、治験施設で治験実施医療機関の薬剤師若しくは他の医療専門家により、又はその監督の下、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、特定及び標準SOPに従って、委託契約の下(該当する場合)実施し、そして当事者以外の人物がチェックしなければならない。この追加ラベル表示作業は治験文書とバッチ記録の両方に正確に記録しなければならない。</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. 治験薬に係るプロセスは標準化されておらず、完全にバリデーションが実施されていないことから、各々のバッチが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通知要件を遵守して実施すべきである。盲検が守られ有効であった旨の確認を実施し記録しなければならない。</p>
<p>36. Samples of each batch of investigational medicinal product, including blinded product should be retained for the required periods.</p>	<p>36. 盲検化された製品を含めて、治験薬の各バッチのサンプルについては、必要な期間保管しなければならない。</p>
<p>37. Consideration should be given to retaining samples from each packaging run/trial period 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.</p>	<p>37. 矛盾する治験結果が生じた場合、治験薬の同一性を確認するため、治験総括報告書が作成完了するまでの間、各包装工程実施毎/治験期間毎のサンプルを保管しておくことを考慮しなければならない。</p>
<p>RELEASE OF BATCHS</p>	<p>バッチリリース</p>
<p>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.</p>	<p>38. 治験薬の出荷可否判定(43項参照)は、オーソライズドパーソンが関連する規制要件に適合した(39条参照)ことを証明するまでは行われなければならない。オーソライズドパーソンは後述の40項に列挙される要因を適切に考慮しなければならない。</p>
<p>39. —</p>	<p>39. 規定なし</p>
<p>40. Assessment of each batch for certification prior to release may include as appropriate:</p>	<p>40. 出荷判定に先立つ各バッチの評価は必要に応じ以下の事項を含む:</p>

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、発注書、治験実施計画書と無作為化コードに適合したことを示す出荷可否判定報告を含むバッチ記録。これらの記録には全ての逸脱、又は計画的な変更、及びその後の追加チェック又は試験検査を含めなければならない。これらの記録は品質システムに従って出荷可否判定の業務を行うことを任じられた者が完成し、承認しなければならない。;
production conditions;	製造条件;
the validation status of facilities, processes and methods;	設備、工程及び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;
where relevant, the results of any analyses or tests performed after importation;	該当する場合、輸入後に実施する分析又は試験検査の結果;
stability reports;	安定性報告書;
the source and verification of conditions of storage and shipment;	保管及び配送条件の根拠と検証;
audit reports concerning the quality system of the manufacturer;	製造業者の品質システムに関する監査報告;
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;	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所管当局が承認したことを証明する文書;
where relevant, regulatory requirements for marketing authorisation, GMP standards applicable and any official verification of GMP compliance;	該当する場合、販売許可のための行政上の要求事項、適用されるGMP基準及びGMP適合性の公式証明書;
all other factors of which the QP is aware that are relevant to the quality of the batch.	オーソライズドパーソンが認識しているバッチの品質に係る他の全ての要因
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.	上記した要因相互の関連性は治験薬等の原製造国、製造業者、製品の市販状況(販売許可書の有無、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。
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.	治験依頼者は、バッチを保証する際にオーソライズドパーソンが考慮している事項が、必要とされる要件と矛盾がないことを、確認しなければならない。44項参照。
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.	41. 治験薬が異なる場所かつ異なるオーソライズドパーソンの監督下で製造、包装されるとき、該当する場合には勧告に従わなければならない。

<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. 地域の法規制によって許可されている場合、包装作業又はラベル表示作業が治験担当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、オーソライズドパーソンがこれらの業務活動を保証することは要求されない。しかし、治験依頼者は、これらの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、この点に関するオーソライズドパーソンによるアドバイスを求めなければならない。</p>
<p>SHIPPING</p>	<p>配送</p>
<p>43. Shipping of investigational products should be conducted according to instructions given by or on behalf of the sponsor in the shipping order.</p>	<p>43. 治験薬の配送は、発注書において治験依頼者又はその代理人によって記載された指図に従って行わなければならない。</p>
<p>44. Investigational medicinal products should remain under the control of the Sponsor until after completion of a two-step release procedure: certification by the Authorised Person; and release following fulfillment of the relevant requirements. The sponsor should ensure that these are consistent with the details actually considered by the Authorised Person. Both releases should be recorded and retained in the relevant trial files held by or on behalf of the sponsor.</p>	<p>44. 治験薬は2段階の出荷可否判定の手順が完了するまでの期間、治験依頼者の管理下に保管しておかなければならない。①オーソライズドパーソンによる証明及び②関連要件の充足後の出荷可否判定。治験依頼者は、これらがオーソライズドパーソンにが実際に必要と考えている詳細な項目と一致することを確認しなければならない。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し、保管しなければならない。</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. コード解読の取り決めは、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しなければならない。</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が作成した配送の目録の詳細を保管しなければならない。特に受取人の特定について記載しなければならない。</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>47. 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としなければならない。この移動は手順書に従って実施しなければならない。治験薬が製造業者の管理外にある間の履歴を、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、移動に関する治験薬の適合性評価の一環として確認しなければならない。またオーソライズドパーソンによるアドバイスを求めなければならない。治験薬は、製造業者又は他の認証された製造業者に再ラベルの為返却されなければならない。又必要な場合、オーソライズドパーソンによる確認がされなければならない。記録を保管し、完全な遡及性を確保しなければならない。</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. 治験薬の品質に関連する苦情の調査の結果は、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)間で協議しなければならない。この協議には、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為、オーソライズドパーソンと当該治験の責任者が参加しなければならない。</p>
<p>RECALLS AND RETURNS</p>	<p>回収と返却</p>
<p>Recalls</p>	<p>回収</p>
<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.</p>	<p>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)と協力して、治験依頼者を取り決めなければならない。治験担当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。</p>
<p>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.</p>	<p>50. 治験依頼者は、治験に使用す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確認しなければならない。</p>
<p>Returns</p>	<p>返却</p>
<p>51. Investigational medicinal products should be returned on agreed conditions defined by the sponsor, specified in approved written procedures.</p>	<p>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が規定し、合意された条件の下、返却されなければならない。</p>
<p>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.</p>	<p>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しなければならない。返却治験薬の在庫目録を保管しなければならない。</p>
<p>DESTRUCTION</p>	<p>廃棄</p>
<p>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.</p>	<p>53. 治験依頼者は、未使用及び/又は返却治験薬の廃棄に責任を有する。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てはならない。</p>
<p>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.</p>	<p>54. 配送、使用、回収された治験薬量は、各々の治験実施医療機関毎、そして各治験期間毎に、治験依頼者又はその代理人が記録し照合し検証しなければならない。未使用治験薬の破壊処分は、不一致を調査し、満足のいく説明があり、照合が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実施されるべきである。破壊処分作業の記録については、全ての作業を説明できるように行い、その記録は治験依頼者が保管しなければならない。</p>

<p>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.</p>	<p>55. 治験薬を破棄する際は、日付入りの破棄処分証明書又はその受領書を治験依頼者に渡さなければならない。これらの文書は該当するバッチ及び／又は被験者数、及び実際の破壊数量を明確に特定し、或いはそれらへのトレーサビリティを確保しなければならない。</p>
<p>TABLE 1. SUMMARY OF LABELLING DETAILS ( § 26 to 30)</p>	<p>ラベル表示の詳細な記載事項まとめ (セクション26～30)</p>
<p>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);</p>	<p>(a) 治験依頼者、医薬品開発業務受託機関又は治験責任医師の名称、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)</p>
<p>b) pharmaceutical dosage form, route of administration, quantity of dosage units, and in the case of open trials, the name/identifier and strength/potency;</p>	<p>(b) 剤形、投与経路、投与単位の量、オープン試験の場合には治験薬の名称／製品標識、力値</p>
<p>c) the batch and/or code number to identify the contents and packaging operation;</p>	<p>(c) 内容と包装を特定するためのバッチ及び／又はコード番号</p>
<p>d) a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;</p>	<p>(d) 治験の識別を可能とする治験コード、治験場所、治験医師、治験依頼者(他に記載がない場合)</p>
<p>e) the trial subject identification number / treatment number and where relevant, the visit number;</p>	<p>(e) 被験者識別番号／治験番号、該当すれば通院番号</p>
<p>f) the name of the investigator (if not included in (a) or (d));</p>	<p>(f) 治験担当医師の名称((a)、(b)項に含まれない場合)</p>
<p>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</p>	<p>(g) 投薬使用方法(参照文献又は治験薬管理者用に用意された小冊子や他の説明書を参照できる)</p>
<p>h) "for clinical trial use only" or similar wording;</p>	<p>(h) 「治験使用に限る」又は類似の注意書き</p>
<p>i) the storage conditions;</p>	<p>(i) 保管条件</p>
<p>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.</p>	<p>(j) 使用期間(使用期限、有効期限又は必要に応じて再試験日)、月／年形式及び曖昧さを回避する形式で</p>
<p>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.</p>	<p>(k) 「子供の手の届かない場所に置くこと」、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>
<p style="text-align: center;"><b>GENERAL CASE</b> For both the outer packaging and immediate container (§26)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px auto; width: 80%;"> <p style="text-align: center;">Particulars a<sup>1</sup> 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ラベル表示(セクション26)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px auto; width: 80%;"> <p style="text-align: center;">詳細説明 a<sup>1</sup> ~ k</p> </div>

<p><b>IMMEDIATE CONTAINER</b> Where immediate container and outer packaging remain together throughout (§29)<sup>5</sup></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: 20px auto;"> <p>a<sup>2</sup> b<sup>3</sup> c d e</p> </div>	<p>直接容器へのラベル表示 直接容器と外包装が常に共存する場合 (セクション29)<sup>5</sup></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: 20px auto;"> <p>a<sup>2</sup> b<sup>3</sup> c d e</p> </div>
<p><b>IMMEDIATE CONTAINER</b> Blisters or small packaging units (§30)<sup>5</sup></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: 20px auto;"> <p>a<sup>2</sup> b<sup>3,4</sup> c d e</p> </div>	<p>直接容器へのラベル表示 ブリスター包装又は小包装ユニット(セクション 30)<sup>5</sup></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: 20px auto;"> <p>a<sup>2</sup> b<sup>3,4</sup> c d e</p> </div>
<p>1 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>1. 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冊子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。</p>
<p>2 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>2. 治験薬、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と電話番号は表示する必要がない。</p>
<p>3 Route of administration may be excluded for oral solid dose forms.</p>	<p>3. 投与経路は経口用固形製剤について除外可。</p>
<p>4 The pharmaceutical dosage form and quantity of dosage units may be omitted.</p>	<p>4. 剤形と投与単位は省略可。</p>



5 When the outer packaging carries the particulars listed in Article 26.	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。
--	----------------------------------

別紙(13) PIC/S GMP ガイドライン アネックス14

原文	和訳
<p>MANUFACTURE OF PRODUCTS DERIVED FROM HUMAN BLOOD OR HUMAN PLASMA</p>	<p>ヒト血液及びヒト血漿由来製品の製造</p>
<p>PRINCIPLE</p>	<p>原則</p>
<p>For biological medicinal products derived from human blood or plasma, starting materials include the source materials such as cells or fluids including blood or plasma. Medicinal products derived from human blood or plasma have certain special features arising from the biological nature of the source material. For example, disease-transmitting agents, especially viruses, may contaminate the source material. The safety of these products relies therefore on the control of source materials and their origin as well as on the subsequent manufacturing procedures, including virus removal and inactivation.</p>	<p>ヒト血液及びヒト血漿由来の生物学的医薬品について、出発原料とは血液や血漿などの体液、又は細胞などを言う。ヒト血液及びヒト血漿由来の医薬品は、原材料の生物学的性質から生じた特殊な性質を持ち合わせている。例えば、ウイルスのような疾病伝播因子が原材料を汚染している可能性がある。よって、生物由来医薬品の安全性は、ウイルスの除去及び不活化等のその後の製造方法に加えて、原材料及びその供給源の管理が重要である。</p>
<p>The general chapters of the guide to GMP apply to medicinal products derived from human blood or plasma, unless otherwise stated. Some of the Annexes may also apply, e.g. manufacture of sterile medicinal products, use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products, manufacture of biological medicinal products and computerised systems.</p>	<p>GMPガイド総論は、特に記載がない限り、ヒト血液及びヒト血漿由来医薬品にも適用される。また、例えば無菌医薬品の製造や医薬品の製造への電離放射線の使用、生物学的製剤の製造、及びコンピュータシステムなど、いくつかのAnnexも同様に適用される。</p>
<p>Since the quality of the final products is affected by all the steps in their manufacture, including the collection of blood or plasma, all operations should therefore be done in accordance with an appropriate system of Quality Assurance and current Good Manufacturing Practice.</p>	<p>血液や血漿の採取等、医薬品における全ての製造プロセスは、最終製品の品質に影響を与えるので、全ての作業は適切な品質保証システム及び最新のGMP規制に従ったものでなければならない。</p>
<p>Necessary measures should be taken to prevent the transmission of infectious diseases and the requirements and standards of the European (or other relevant) Pharmacopoeia monographs regarding plasma for fractionation and medicinal products derived from human blood or plasma should be applicable. These measures should also comprise other relevant guidelines such as the Council Recommendation of 29 June 1998 "On the suitability of blood and plasma donors and the screening of donated blood in the European Community1 (98/463/EC), the recommendations of the Council of Europe (see "Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components", Council of Europe Press) and the World Health Organisation (see report by the WHO Expert Committee on Biological Standardisation, WHO Technical Report Series 840, 1994).</p>	<p>感染症の伝播を防ぐための措置が必要であり、欧州薬局方又は同等の薬局方に収載されているヒト血液及びヒト血漿由来医薬品、及び分画血漿の各条の要求事項及び規格に適合しなければならない。これらの措置は、1998年6月29日に議会により推奨された「On the suitability of blood and plasma donors and the screening of donated blood in the European Community1 (98/463/EC)や、欧州評議会推奨事項 (Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components)、及び世界保健機構 (WHO) (the WHO Expert Committee on Biological Standardisation, WHO Technical Report Series 840, 1994)等を含むその他関係するガイドラインの一部を構成するものでもある。</p>

<p>Furthermore, the guidelines adopted by the CPMP, in particular "Note for guidance on plasma-derived medicinal products (CPMP/BWP/269/95rev.2)", "Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses" published in Volume 3A of the series "The rules governing medicinal products in the European Community" may be helpful.</p>	<p>更に、CPMPによるガイドライン、特に「Note for guidance on plasma-derived medicinal products (CPMP/BWP/269/95rev.2)」や、「The rules governing medicinal products in the European Community」の3A号に収載されている「Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses」なども有用である。</p>
<p>These documents are regularly revised and reference should be made to the latest revisions for current guidance.</p>	<p>これらの文書は定期的に改訂される為、常に最新版を参照しなければならない。</p>
<p>The provisions of this annex apply to medicinal products derived from human blood and plasma. They do not cover blood components used in transfusion medicine. However many of these provisions may be applicable to such components and competent authorities may require compliance with them.</p>	<p>本文書の規定は、ヒト血液及び血漿由来医薬品に適用されるが、輸血用血液成分をカバーしていない。しかし、これら規定の多くは血液成分にも適用できる為、各国の管轄当局はこれらに適合することを求める場合がある。</p>
<p>GLOSSARY</p>	<p>用語</p>
<p>Blood: Whole blood collected from a single donor and processed either for transfusion or further manufacturing</p> <p>Blood components: Therapeutic components of blood (red cells, white cells, plasma, platelets), that can be prepared by centrifugation, filtration and freezing using conventional blood bank methodology</p> <p>Medicinal product derived from blood or plasma: Medicinal products based on blood constituents which are prepared industrially by public or private establishments</p>	<p>血液：個人から採血された全血のことで、輸血用又は更なる製造用に加工される。</p> <p>血液成分：従来の血液センターでの手法を用いた遠心分離、ろ過、及び凍結により得られた治療用血液成分(赤血球、白血球、血漿、血小板)</p> <p>血液又は血漿由来医薬品：公的機関又は民間施設によって工業的に製造された血液成分を基にした医薬品</p>
<p>QUALITY MANAGEMENT</p>	<p>品質マネジメント</p>
<p>1. Quality Assurance should cover all stages leading to the finished product, from collection (including donor selection, blood bags, anticoagulant solutions and test kits) to storage, transport, processing, quality control and delivery of the finished product, all in accordance with the texts referred to under Principle at the beginning of this Annex.</p>	<p>1. 品質保証は、本文書の冒頭の基本原則に基づき、最終製品に至るまでの全ての工程、つまり採血(ドナーの選定、血液バッグ、抗血液凝固剤、及びテストキット)から保管、輸送、加工工程、品質管理、及び最終製品の配送までを包括しなければならない。</p>
<p>2. Blood or plasma used as a source material for the manufacture of medicinal products should be collected by establishments and be tested in laboratories which are subject to inspection and approved by a competent authority.</p>	<p>2. 医薬品の原材料として使用される血液又は血漿は、規制当局の査察対象であり且つ承認された施設で採血及び試験されなければならない。</p>
<p>3. Procedures to determine the suitability of individuals to donate blood and plasma, used as a source material for the manufacture of medicinal products, and the results of the testing of their donations should be documented by the collection establishment and should be available to the manufacturer of the medicinal product.</p>	<p>3. 医薬品の原材料として使用する血液又は血漿を供する個人の適格性を定める手順や、その試験結果は、該当施設で文書化し、医薬品製造業者が利用できるようにしておかなければならない。</p>

4. Monitoring of the quality of medicinal products derived from human blood or plasma should be carried out in such a way that any deviations from the quality specifications can be detected.	4. ヒト血液及びヒト血漿由来医薬品の品質は、いかなる品質上の逸脱をも検出できる方法にてモニタリングされなければならない。
5. Medicinal products derived from human blood or plasma which have been returned unused should normally not be re-issued; (see also point 5.65 of the main GMP guide).	5. 未使用で返却されたヒト血液又は血漿由来医薬品は、通常の場合再出荷してはならない。(GMPガイドの5.65参照)
PREMISES AND EQUIPMENT	設備
6. The premises used for the collection of blood or plasma should be of suitable size, construction and location to facilitate their proper operation, cleaning and maintenance. Collection, processing and testing of blood and plasma should not be performed in the same area. There should be suitable donor interview facilities so that these interviews are carried out in private.	6. 血液又は血漿を採取する施設は、適切な作業、清掃及び維持ができるよう、適切な規模、構造及び立地でなければならない。血液及び血漿の採取、加工及び試験は、同じ区域で行ってはならない。ドナーと個別に面接できるように、適切なドナー聞き取り施設が必要である。
7. Manufacturing, collection and testing equipment should be designed, qualified and maintained to suit its intended purpose and should not present any hazard. Regular maintenance and calibration should be carried out and documented according to established procedures.	7. 製造、採血、及び試験機器は、用途に沿うよう設計し、適格性を確認し、それが維持されなければならない。如何なる危険も引き起こしてはならない。定期的な保守点検と校正を確立された手順書に従い実施し、文書に記録しなければならない。
8. In the preparation of plasma-derived medicinal products, viral inactivation or removal procedures are used and steps should be taken to prevent cross contamination of treated with untreated products; dedicated and distinct premises and equipment should be used for treated products.	8. 血漿由来医薬品の製造工程にて、ウイルスの不活化又は除去工程が導入され、処理済と未処理品が交叉汚染しない為のステップを踏まなければならない。処理済品については専用の識別できる施設及び機器を使用しなければならない。
BLOOD AND PLASMA COLLECTION	血液及び血漿の採取
9. A standard contract is required between the manufacturer of the medicinal product derived from human blood or plasma and the blood/plasma collection establishment or organisation responsible for collection.	9. ヒト血液及びヒト血漿由来医薬品を製造する製造業者と、ヒト血液及び血漿の採取を業とする施設又は採集を担う組織との間には、標準契約が必要である。
10. Each donor must be positively identified at reception and again before venepuncture.	10. 各ドナーは、受付時と穿刺前に明確に個人が特定されなければならない。
11. The method used to disinfect the skin of the donor should be clearly defined and shown to be effective. Adherence to that method should then be maintained.	11. ドナーの皮膚の消毒手法は明確に規定され、尚且つ有効であることが示されなければならない。そして、当該手法への厳守が維持されなければならない。
12. Donation number labels must be re-checked independently to ensure that those on blood packs, sample tubes and donation records are identical.	12. 血液バッグ、サンプル管及び献血記録が同一であることを保証する為、献血番号ラベルを、個別に再確認しなければならない。
13. Blood bag and apheresis systems should be inspected for damage or contamination before being used to collect blood or plasma. In order to ensure traceability, the batch number of blood bags and apheresis systems should be recorded.	13. 血液及び血漿の採取の前に、血液バッグ及び血液成分分離装置の破損や感染の有無を検査しなければならない。遡及可能性を確実にする為、血液バッグと血液成分分離装置のバッチ番号を記録しなければならない。

TRACEABILITY AND POST COLLECTION MEASURES	トレーサビリティと採血後の措置
<p>14. While fully respecting confidentiality, there must be a system in place which enables the path taken by each donation to be traced, both forward from the donor and back from the finished medicinal product, including the customer (hospital or health care professional). It is normally the responsibility of this customer to identify the recipient.</p>	<p>14. 個人情報の秘密厳守を前提とし、献血された個別血漿について、ドナーから顧客(病院又は医療従事者)を含めて、最終製品に至るまでの経路を、どちらの方向からも把握できるシステムを保持しなければならない。投与される個人を特定するのは、通常顧客の責任範囲である。</p>
<p>15. Post-collection measures: A standard operating procedure describing the mutual information system between the blood/plasma collection establishment and the manufacturing/fractionation facility should be set up so that they can inform each other if, following donation:</p>	<p>15. 採血後の措置：以下の献血があった場合、血液及び血漿採取施設と製造/分画施設間で情報共有ができるように、相互の情報共有システムが記述された標準操作手順書を設置すること。</p>
<p>•it is found that the donor did not meet the relevant donor health criteria;</p>	<p>•ドナーの健康状態がドナー基準に不適合であることがわかった場合</p>
<p>•a subsequent donation from a donor previously found negative for viral markers is found positive for any of the viral markers;</p>	<p>•前回の献血時にはウイルスマーカー検査が陰性であったドナーが次の献血時には陽性を示した場合</p>
<p>•it is discovered that testing for viral markers has not been carried out according to agreed procedures;</p>	<p>•取り決められた手順でウイルスマーカー試験が実施されていないことが判明した場合</p>
<p>•the donor has developed an infectious disease caused by an agent potentially transmissible by plasma-derived products (HBV, HCV, HAV and other non-A, non-B, non-C hepatitis viruses, HIV 1 and 2 and other agents in the light of current knowledge);</p>	<p>•ドナーが、血漿由来製品による伝播の可能性がある因子(HBV、HCV、HAV、その他肝炎ウイルス、HIV-1/2、及びその他の現段階で既知の因子)による感染症を発症した場合</p>
<p>•the donor develops Creutzfeldt-Jakob disease (CJD or vCJD);</p>	<p>•クロイツフェルトヤコブ病(CJD又はvCJD)を発症した場合</p>
<p>•the recipient of blood or a blood component develops posttransfusion/infusion infection which implicates or can be traced back to the donor.</p>	<p>•血液又は血液成分を投与された者が、ドナーと関係があるか又は遡及される輸血後感染を発症した場合</p>

<p>The procedures to be followed in the event of any of the above should be documented in the standard operating procedure. Look-back should consist of tracing back of previous donations for at least six months prior to the last negative donation. In the event of any of the above, a re-assessment of the batch documentation should always be carried out. The need for withdrawal of the given batch should be carefully considered, taking into account criteria such as the transmissible agent involved, the size of the pool, the time period between donation and seroconversion, the nature of the product and its manufacturing method. Where there are indications that a donation contributing to a plasma pool was infected with HIV or hepatitis A, B or C, the case should be referred to the relevant competent authority(ies) responsible for the authorisation of the medicinal product and the company's view regarding continued manufacture from the implicated pool or of the possibility of withdrawal of the product(s) should be given.</p>	<p>上記の事象が生じた場合の対応を規定した手順書を作成しなければならない。遡及とは、直近の献血時の陰性結果から少なくとも6ヶ月前までの献血を遡ることを言う。上記のいずれかがあった場合、バッチ記録の評価を必ずやり直さなければならない。該当するバッチの回収の必要性については、該当する伝播性因子やプールサイズ、献血から伝播性因子に対する抗体が産生されるようになるまでの期間、製品の特性、及び製造方法を考慮に入れ、慎重に検討しなければならない。該当する血漿プールを構成する血漿にHIVやHBV、HCV又はHAVの感染の兆候が見られた場合、医薬品の承認を管轄する管轄官庁に連絡し、影響があるプールを用いて製造を続けるのか製品を取り下げるのか、会社の見解を述べなければならない。</p>
<p>16. Before any blood and plasma donations, or any product derived therefrom are released for issue and/or fractionation, they should be tested, using a validated test method of suitable sensitivity and specificity, for the following markers of specific disease-transmitting agents:</p>	<p>16. 如何なる血液、血漿、又はそれら由来の製品を発送及び/又は分画するための出荷判定を行う前に、特定の疾患伝播性因子マーカーについて適切な感度及び特異性を有するバリデーション済の試験方法を用いて、試験を実施しなければならない。</p>
<p>•HBsAg;</p>	<p>•HBs抗原</p>
<p>•Antibodies to HIV 1 and HIV 2;</p>	<p>•HIV-1/2抗体</p>
<p>•Antibodies to HCV.</p>	<p>•HCV抗体</p>
<p>If a repeat-reactive result is found in any of these tests, the donation is not acceptable.</p>	<p>これらのうち繰り返し陽性反応が見られた場合、その献血は使用してはならない。</p>
<p>(Additional tests may form part of national requirements).</p>	<p>(追試験は国の要求事項の一部となっている場合がある)</p>
<p>17. The specified storage temperatures of blood, plasma and intermediate products when stored and during transportation from collection establishments to manufacturers, or between different manufacturing sites, should be checked and validated. The same applies to delivery of these products.</p>	<p>17. 採血施設から製造工場まで、又は製造施設間を輸送するときの血液や血漿、及び中間製品の特定の保管温度は、確認しバリデーション実施済のものでなければならない。製造された製品の輸送についても同様である。</p>
<p>18. The first homogeneous plasma pool (e.g. after separation of the cryoprecipitate) should be tested using a validated test method, of suitable sensitivity and specificity, and found non reactive for the following markers of specific disease-transmitting agents:</p>	<p>18. 最初の均一な血漿プール(例えばクリオプレシピテートの分離後)は、以下の特定の伝播性疾患のマーカーについて、適切な感度及び特異性を有し、バリデーション済の方法で試験し、これらについて反応性を示さないことを確認しなければならない。</p>
<p>•HBsAg;</p>	<p>•HBs抗原</p>
<p>•Antibodies to HIV 1 and HIV 2;</p>	<p>•HIV-1/2抗体</p>
<p>•Antibodies to HCV.</p>	<p>•HCV抗体</p>
<p>Confirmed positive pools must be rejected.</p>	<p>陽性反応を示したプールは破棄しなければならない。</p>

<p>19. Only batches derived from plasma pools tested and found non-reactive for HCV RNA by nucleic acid amplification technology (NAT), using a validated test method of suitable sensitivity and specificity, should be released.</p>	<p>19. 適切な感度及び特異性を有しバリデーションを実施済の試験方法により、核酸増幅検査法 (NAT)にてHCV RNAを検査し陰性であった血漿プールのみ使用可否判定すること。</p>
<p>20. Testing requirements for viruses, or other infectious agents, should be considered in the light of knowledge emerging as to infectious agents and the availability of appropriate test methods.</p>	<p>20. ウイルスやその他感染性因子の試験に関する要求事項は、感染性因子に関する最新の科学知識と適切な試験方法の利用可能性を考慮に入れなければならない。</p>
<p>21. The labels on single units of plasma stored for pooling and fractionation must comply with the provisions of the European (or other relevant) Pharmacopoeia monograph "Human plasma for fractionation" and bear at least the identification number of the donation, the name and address of the collection establishment or the references of the blood transfusion service responsible for preparation, the batch number of the container, the storage temperature, the total volume or weight of plasma, the type of anticoagulant used and the date of collection and/or separation.</p>	<p>21. プール用及び分画用の個別血漿のラベルは、欧州薬局方又は同等の薬局方の各条「分画用ヒト血漿」に適合しなければならない、少なくとも献血の個別識別番号、採血施設の名称及び住所或いは輸血施設の参照情報、容器のバッチ番号、保管温度、血漿の総体積又は総重量、使用している抗血液凝固薬の種類、そして採血又は分離した日時が記載されていなければならない。</p>
<p>22. In order to minimise the microbiological contamination of plasma for fractionation or the introduction of foreign material, the thawing and pooling should be performed at least in a grade D clean area, wearing the appropriate clothing and in addition face masks and gloves should be worn. Methods used for opening bags, pooling and thawing should be regularly monitored, e.g. by testing for bioburden. The cleanroom requirements for all other open manipulations should conform to the requirements of Annex 1 of the PIC/S guide to GMP.</p>	<p>22. 分画に用いる血漿の微生物学的感染及び外来異物汚染を最小限にする為、融解とプールは適切な更衣をしマスク及び手袋を着用して、少なくともグレードDエリアにて行うこと。バッグの開封やプーリング、及び融解の方法は、バイオバーデン試験を行う等により定期的にモニターしなければならない。その他オープン環境で行う全ての操作についてのクリーンルームに関する要求事項は、PIC/S GMPガイドのAnnex 1の要求事項に従う。</p>
<p>23. Methods for clearly distinguishing between products or intermediates which have undergone a process of virus removal or inactivation, from those which have not, should be in place.</p>	<p>23. 製品とこれからウイルス除去又は不活性化工程に進む中間製品とを明確に区分する方法を導入しなければならない。</p>
<p>24. Validation of methods used for virus removal or virus inactivation should not be conducted in the production facilities in order not to put the routine manufacture at any risk of contamination with the viruses used for validation.</p>	<p>24. ウイルス除去又は不活性化工程の方法バリデーションは、バリデーションに用いるウイルスが通常の製造に混入するリスクを負わせない為に通常の製造ラインでは行ってはならない。</p>
<p>RETENTION OF SAMPLES</p>	<p>サンプルの保管</p>
<p>25. Where possible, samples of individual donations should be stored to facilitate any necessary look-back procedure. This would normally be the responsibility of the collection establishment. Samples of each pool of plasma should be stored under suitable conditions for at least one year after the expiry date of the finished product with the longest shelf-life.</p>	<p>25. 可能であれば、個別血漿サンプルは遡及調査を行う場合に備えて施設に保管しておかななければならない。これは、通常採血施設の責任範囲である。各プール血漿のサンプルについて、当該プール血漿が使用された最終製品のうちで最も長い有効期間を持つ製品の有効期間終了後少なくとも1年間は保管しなければならない。</p>
<p>DISPOSAL OF REJECTED BLOOD, PLASMA OR INTERMEDIATES</p>	<p>血液、血漿又は中間製品の破棄</p>

26. There should be a standard operating procedure for the safe and effective disposal of blood, plasma or intermediates.	26. 血液、血漿又は中間製品の破棄について安全且つ有効な廃棄手順をSOPにて規定しなければならない。
---	---



別紙(14) PIC/S GMP ガイドライン アネックス15

原文	和訳
Qualification and validation	適格性評価及びバリデーション
Principle	原則
1. This Annex describes the principles of qualification and validation which are applicable to the manufacture of medicinal products. It is a requirement of GMP that manufacturers identify what validation work is needed to prove control of the critical aspects of their particular operations. Significant changes to the facilities, the equipment and the processes, which may affect the quality of the product, should be validated. A risk assessment approach should be used to determine the scope and extent of validation.	1. 本文書は医薬品の製造における適格性評価及びバリデーションの原則について記述する。医薬品の製造業者が、その特別な業務の重要な側面が管理されていることを証明する為、どのようなバリデーション作業が必要であるか理解することは、GMPの要件である。製品の品質に影響する可能性のある施設、設備及び工程に対する重大な変更を行う際はバリデーションを実施しなければならない。バリデーションの範囲及び程度を決定するために、リスク評価を用いること。
PLANNING FOR VALIDATION	バリデーション計画
2. All validation activities should be planned. The key elements of a validation programme should be clearly defined and documented in a validation master plan (VMP) or equivalent documents.	2. 全てのバリデーション業務はあらかじめ計画しておかなければならない。バリデーションプログラムの主要な要素は、バリデーションマスタープラン(VMP)或いは、それに相当する文書に明確に規定し、記録しなければならない。
3. The VMP should be a summary document which is brief, concise and clear.	3. バリデーションマスタープランは、簡略、簡潔及び明解な要約文書である。
4. The VMP should contain data on at least the following:	4. バリデーションマスタープランには少なくとも以下に関するデータを記載しなければならない;
(a) validation policy;	(a) バリデーションポリシー;
(b) organisational structure of validation activities;	(b) バリデーション業務の組織的構造;
(c) summary of facilities, systems, equipment and processes to be validated;	(c) バリデーションを実施する施設、システム、設備及び工程の概要;
(d) documentation format: the format to be used for protocols and reports;	(d) 文書記録の書式: プロトコル及び報告書に使用する書式;
(e) planning and scheduling;	(e) 立案及び計画;
(f) change control;	(f) 変更管理;
(g) reference to existing documents.	(g) 既存の文書の参照
5. In case of large projects, it may be necessary to create separate validation master plans.	5. 大規模のプロジェクトの場合、そのための個別のバリデーションマスタープランを作成することが必要な場合がある。
DOCUMENTATION	文書化
6. A written protocol should be established that specifies how qualification and validation will be conducted. The protocol should be reviewed and approved. The protocol should specify critical steps and acceptance criteria.	6. 適格性評価及びバリデーションをどのように実施するか規定した書面によるプロトコルを作成しなければならない。プロトコルは照査、承認されなければならない。プロトコルには重要工程及び受入基準を規定しなければならない。

7. A report that cross-references the qualification and/or validation protocol should be prepared, summarising the results obtained, commenting on any deviations observed, and drawing the necessary conclusions, including recommending changes necessary to correct deficiencies. Any changes to the plan as defined in the protocol should be documented with appropriate justification.	7. 適格性評価ないしバリデーションプロトコルに対応する報告書を作成しなければならない。報告書は、バリデーション結果をまとめ、観察した全ての逸脱に対するコメントを記載し、逸脱の是正に必要な変更の提案を含む、必要な結論を導きださなければならない。プロトコルに規定した計画に変更を加える際は、適切な妥当性の説明をつけて、文書に記載しなければならない。
8. After completion of a satisfactory qualification, a formal release for the next step in qualification and validation should be made as a written authorisation.	8. 適格性評価が適切に完了した後に、適格性評価及びバリデーションにおける次ステップへの移行につき正式な可否判定がされ、書面による許可が行われること。
QUALIFICATION	適格性評価
Design qualification	設計時適格性評価
9. The first element of the validation of new facilities, systems or equipment could be design qualification (DQ).	9. 新しい設備、システム又は装置のバリデーションの最初の要素は設計時適格性評価(DQ)であろう。
10. The compliance of the design with GMP should be demonstrated and documented.	10. GMPへの設計の適合性を実証し、記録すること。
Installation qualification	据付時適格性評価
11. Installation qualification (IQ) should be performed on new or modified facilities, systems and equipment.	11. 据付時適格性確認 (IQ) を、新規又は変更された施設、システム及び装置に対し実施しなければならない。
12. IQ should include, but not be limited to the following:	12. 据付時適格性確認 (IQ) は、以下を含むこととするが、これらに限定されるものではない。
(a) installation of equipment, piping, services and instrumentation checked to current engineering drawings and specifications;	(a)最新のエンジニアリング図面及び規格に対して確認された装置、配管、サービス及び計装の据付
(b) collection and collation of supplier operating and working instructions and maintenance requirements;	(b) 納入業者から供給される操作及び作業の説明書ならびに保守管理要件の収集及び照合
(c) calibration requirements;	(c) 校正要件
(d) verification of materials of construction.	(d) 材質の検証
Operational qualification	運転時適格性確認
13. Operational qualification (OQ) should follow Installation qualification.	13. 据付時適格性確認の後、運転時適格性確認 (OQ) を実施しなければならない。
14. OQ should include, but not be limited to the following:	14. 運転時適格性確認は、以下を含むこととするが、これらに限定されるものではない。
(a) tests that have been developed from knowledge of processes, systems and equipment;	(a) プロセス、システム及び設備の知識を基に開発した試験
(b) tests to include a condition or a set of conditions encompassing upper and lower operating limits, sometimes referred to as "worst case" conditions.	(b) "ワーストケース条件"と称される場合もある、操作の上限と下限を包含して設定した条件、或いは一連の条件を含む試験

15. The completion of a successful Operational qualification should allow the finalisation of calibration, operating and cleaning procedures, operator training and preventative maintenance requirements. It should permit a formal "release" of the facilities, systems and equipment.	15. 運転時適格性確認が適切に完了した後、校正、操作、洗浄手順、作業員訓練及び予防的保守管理要件を決定することができる。それにより施設、システム及び装置の正式な使用可否判定を可能とすること。
Performance qualification	稼働性能適格性確認
16. Performance qualification (PQ) should follow successful completion of Installation qualification and Operational qualification.	16. 据付時適格性確認及び運転時適格性確認の実施後、稼働性能適格性確認 (PQ) を実施しなければならない。
17. PQ should include, but not be limited to the following:	17. 稼働性能適格性確認は、以下を含むこととするが、これらに限定されるものではない。
(a) tests, using production materials, qualified substitutes or simulated product, that have been developed from knowledge of the process and the facilities, systems or equipment;	(a) 製造用原料、適切性が確認された代用品又は模擬製品を用いる、プロセス及び施設、システム又は装置に関する知識を基に開発した試験
(b) tests to include a condition or set of conditions encompassing upper and lower operating limits.	(b) 操作の上限と下限を包含したある条件或いは一連の条件を含めて実施する試験
18. Although PQ is described as a separate activity, it may in some cases be appropriate to perform it in conjunction with OQ.	18. 稼働性能適格性確認は独立した活動として記述されるが、ある場合にはそれを運転時適格性確認と併せて実施することは適切である。
Qualification of established (in-use) facilities, systems and equipment	確立された(使用中の)施設、システム及び装置の適格性確認
19. Evidence should be available to support and verify the operating parameters and limits for the critical variables of the operating equipment. Additionally, the calibration, cleaning, preventative maintenance, operating procedures and operator training procedures and records should be documented.	19. 運転装置の重要な変数について、操作パラメータ及び限度値を裏付け、その妥当性を証明する証拠がなくてはならない。更に、校正、洗浄、予防的保守管理、操作手順及び作業員訓練手順及び記録が文書に記録されなければならない。
PROCESS VALIDATION	プロセスバリデーション
General	一般
20. The requirements and principles outlined in this chapter are applicable to the manufacture of pharmaceutical dosage forms. They cover the initial validation of new processes, subsequent validation of modified processes and revalidation.	20. この章で概説する要件及び原則は医薬品製剤の製造に適用される。新規工程の初回バリデーション、その後行われる、変更された工程についてのバリデーション及び再バリデーションについて記載する。
21. Process validation should normally be completed prior to the distribution and sale of the medicinal product (prospective validation). In exceptional circumstances, where this is not possible, it may be necessary to validate processes during routine production (concurrent validation). Processes in use for some time should also be validated (retrospective validation).	21. 通常、プロセスバリデーションは医薬品の流通及び販売の前に完了していなければならない(予測的バリデーション)。これが可能でない例外的な状況においては、通常の製造中にプロセスバリデーションを実施することが必要である(同時的バリデーション)。又、既にある期間実施している工程についても、バリデーションを実施しなければならない(回顧的バリデーション)。
22. Facilities, systems and equipment to be used should have been qualified and analytical testing methods should be validated. Staff taking part in the validation work should have been appropriately trained.	22. 使用する施設、システム及び装置について適格性確認を実施し、分析試験方法についてバリデーションを実施しなければならない。バリデーション作業に参加するスタッフは適切に訓練を受けていなければならない。

23. Facilities, systems, equipment and processes should be periodically evaluated to verify that they are still operating in a valid manner.	23. 施設、システム、装置及び工程は、それらが有効に作動することを検証するため定期的に評価されなければならない。
PROSPECTIVE VALIDATION	予測的バリデーション
24. Prospective validation should include, but not be limited to the following:	24. 予測的バリデーションには以下を含むこととするが、これらに限定されるものではない。
(a) short description of the process;	(a) プロセスの簡略な記述
(b) summary of the critical processing steps to be investigated;	(b) 調査すべき重要な工程段階の概要
(c) list of the equipment/facilities to be used (including measuring/monitoring/recording equipment) together with its calibration status	(c) 使用する装置及び設備のリスト(測定/モニター/記録装置を含め)並びに校正の状況
(d) finished product specifications for release;	(d) 出荷可否判定のための最終製品の規格
(e) list of analytical methods, as appropriate;	(e) 該当する場合、分析方法のリスト
(f) proposed in-process controls with acceptance criteria;	(f) 合否判定基準を伴う提案された工程管理
(g) additional testing to be carried out, with acceptance criteria and analytical validation, as appropriate;	(g) 合否判定基準を伴う、実施すべき追加試験、及び必要な場合、分析バリデーション
(h) sampling plan;	(h) サンプリング計画
(i) methods for recording and evaluating results	(i) 結果の記録、評価方法
(j) functions and responsibilities;	(j) 職務及び責任
(k) proposed timetable.	(k) 提案された実施時期についての計画表
25. Using this defined process (including specified components) a series of batches of the final product may be produced under routine conditions. In theory the number of process runs carried out and observations made should be sufficient to allow the normal extent of variation and trends to be established and to provide sufficient data for evaluation. It is generally considered acceptable that three consecutive batches/runs within the finally agreed parameters, would constitute a validation of the process.	25. 規定された工程(規定された成分を含む)を用い、最終製品の一連のバッチが通常条件下で製造される。理論的には、工程の繰り返し回数及び観察された内容により、通常の変動の程度及び傾向がわかり、また評価の為に十分なデータが提供されなければならない。最終的に合意したパラメータ内での連続3バッチ/操業が、プロセスバリデーションを成立させることについては、一般的に受け入れられている。
26. Batches made for process validation should be the same size as the intended industrial scale batches.	26. プロセスバリデーションのため製造するバッチは、意図する実生産規模バッチと同一サイズでなければならない。
27. If it is intended that validation batches be sold or supplied, the conditions under which they are produced should comply fully with the requirements of Good Manufacturing Practice, including the satisfactory outcome of the validation exercise, and (where applicable) the marketing authorisation.	27. バリデーションバッチを販売、供給する場合は、それらの製造条件はバリデーションのための追加試験について適合する結果であることを含め、GMPの要件並びに(該当する場合は)販売承認要件に完全に適合しなければならない。

Concurrent validation	同時的バリデーション
28. In exceptional circumstances it may be acceptable not to complete a validation programme before routine production starts.	28. 例外的な状況下では、通常の生産の開始前にバリデーションプログラムを完了しないことが許容される。
29. The decision to carry out concurrent validation must be justified, documented and approved by authorised personnel.	29. 同時的バリデーションを実施する決定は、妥当性を書面で示し、そしてオーソライズドパーソンにより承認されなければならない。
30. Documentation requirements for concurrent validation are the same as specified for prospective validation.	30. 同時的バリデーションのための文書記録要件は予測的バリデーションに対し規定されたものと同一である。
Retrospective validation	回顧的バリデーション
31. Retrospective validation is only acceptable for well-established processes and will be inappropriate where there have been recent changes in the composition of the product, operating procedures or equipment.	31. 回顧的バリデーションは十分に確立された工程に対してのみ実施される。製品の成分、作業手順又は装置に変更が最近実施されている場合には不適当であろう。
32. Validation of such processes should be based on historical data. The steps involved require the preparation of a specific protocol and the reporting of the results of the data review, leading to a conclusion and a recommendation.	32. そのような工程のバリデーションは過去のデータに基づいて実施しなければならない。このバリデーションに必要な手順は、特定のプロトコルの作成、結論や推奨事項へと至るようなデータの照査の結果の報告等を含むこと。
33. The source of data for this validation should include, but not be limited to batch processing and packaging records, process control charts, maintenance log books, records of personnel changes, process capability studies, finished product data, including trend cards and storage stability results.	33. このバリデーションを実施する為のデータとして、バッチ加工及び包装記録、工程管理チャート、保守管理記録、人員変更記録、工程能力検討、傾向カード及び保存安定性結果等の最終製品データやその他が挙げられる。
34. Batches selected for retrospective validation should be representative of all batches made during the review period, including any batches that failed to meet specifications, and should be sufficient in number to demonstrate process consistency. Additional testing of retained samples may be needed to obtain the necessary amount or type of data to retrospectively validate the process.	34. 回顧的バリデーションのため選択されたバッチは、規格に適合しないものも含め、レビュー期間中に製造されたすべてのバッチを代表し、またプロセスの一貫性を示すため十分な数であること。当該プロセスを回顧的に検証するため必要な量又は種類のデータを得る為、保存サンプルについて追加試験が必要になることもある。
35. For retrospective validation, generally data from ten to thirty consecutive batches should be examined to assess process consistency, but fewer batches may be examined if justified.	35. 回顧的バリデーションを実施するため、一般的に連続した10~30バッチのデータをプロセスの一貫性を評価するために検査しなければならない。しかし、正当な理由がある場合にはより少数のバッチでもよい。
CLEANING VALIDATION	洗浄バリデーション
36. Cleaning validation should be performed in order to confirm the effectiveness of a cleaning procedure. The rationale for selecting limits of carry over of product residues, cleaning agents and microbial contamination should be logically based on the materials involved. The limits should be achievable and verifiable.	36. 洗浄バリデーションを、洗浄手順の有効性を確認するために実施しなければならない。製品の残留物のキャリーオーバー、洗浄剤及び微生物汚染についての限度値の選定は、該当する原材料に対する論理的な根拠に基づいていなければならない。限度値は達成可能であり、また検証可能でなければならない。

<p>37. Validated analytical methods having sensitivity to detect residues or contaminants should be used. The detection limit for each analytical method should be sufficiently sensitive to detect the established acceptable level of the residue or contaminant.</p>	<p>37. 残留物又は汚染物質を検出できる感度を有するバリデーション実施済の分析方法を用いなければならない。各分析方法についての検出限界は、確立された許容レベルの残留物又は汚染物質を検出するために十分な値でなければならない。</p>
<p>38. Normally only cleaning procedures for product contact surfaces of the equipment need to be validated. Consideration should be given to non-contact parts. The intervals between use and cleaning as well as cleaning and reuse should be validated. Cleaning intervals and methods should be determined.</p>	<p>38. 通常は装置の製品接触表面に対する洗浄手順のみバリデーションを実施する必要があるが、非接触部分に対しても考慮しなければならない。使用から洗浄までの期間、並びに洗浄から再使用のまでの期間の間隔も検証しなければならない。洗浄間隔及び方法を決定しなければならない。</p>
<p>39. For cleaning procedures for products and processes which are similar, it is considered acceptable to select a representative range of similar products and processes. A single validation study utilising a "worst case" approach can be carried out which takes account of the critical issues.</p>	<p>39. 類似する製品及び工程に対する洗浄手順について、類似製品及び工程の代表的な範囲を選択することが許されると考えられている。重大な問題を考慮した“ワーストケース”対応について、単独のバリデーションを実施することができる。</p>
<p>40. Typically three consecutive applications of the cleaning procedure should be performed and shown to be successful in order to prove that the method is validated.</p>	<p>40. 当該洗浄方法がバリデーション実施済であることを証明する為、通常洗浄手順を3回連続で実施し、合格したことを示さなければならない。</p>
<p>41. "Test until clean" is not considered an appropriate alternative to cleaning validation.</p>	<p>41. “清浄になるまで試験する”は洗浄バリデーションに対する適切な代替手法とはみなされない。</p>
<p>42. Products which simulate the physicochemical properties of the substances to be removed may exceptionally be used instead of the substances themselves, where such substances are either toxic or hazardous.</p>	<p>42. 除去されるべき物質が有毒又は有害である場合には、例外として、それと生理化学的性質が類似する製品を当該物質自体の代わりに使用することができる。</p>
<p>CHANGE CONTROL</p>	<p>変更管理</p>
<p>43. Written procedures should be in place to describe the actions to be taken if a change is proposed to a starting material, product component, process equipment, process environment (or site), method of production or testing or any other change that may affect product quality or reproducibility of the process. Change control procedures should ensure that sufficient supporting data are generated to demonstrate that the revised process will result in a product of the desired quality, consistent with the approved specifications.</p>	<p>43. 出発原料、製品構成要素、工程装置、工程環境(又は製造所)、製造方法、試験方法に対し、製品品質又は工程の再現性に影響を及ぼす可能性のある変更が提案された際、取るべき措置について記した手順書を備えておかななければならない。変更管理手順を実施することで、変更後の工程によって、規格に適合する品質が製造し得ることを証明する十分なデータが生成されることを保証しなければならない。</p>
<p>44. All changes that may affect product quality or reproducibility of the process should be formally requested, documented and accepted. The likely impact of the change of facilities, systems and equipment on the product should be evaluated, including risk analysis. The need for, and the extent of, requalification and re-validation should be determined.</p>	<p>44. 製品品質又は工程の再現性に影響する可能性のある全ての変更は、正式に提案し、文書として記録し、承認すること。施設、システム及び装置の変更が製品に対して及ぼす影響は、リスク分析を含めて評価すること。再適格性評価及び再バリデーションに対する必要性、ならびにその範囲を決定すること。</p>
<p>REVALIDATION</p>	<p>再バリデーション</p>

<p>45. Facilities, systems, equipment and processes, including cleaning, should be periodically evaluated to confirm that they remain valid. Where no significant changes have been made to the validated status, a review with evidence that facilities, systems, equipment and processes meet the prescribed requirements fulfils the need for revalidation.</p>	<p>45. 洗浄を含めた、施設、システム、装置及び工程は、それらが有効であることを確認する為、定期的に評価すること。バリデーション済の状態に対し重大な変更が行われていない場合には、施設、システム、装置及び工程が所定の要件に適合するという証拠を伴うレビューを実施することで、再バリデーションとみなす。</p>
<p>GLOSSARY</p>	<p>用語</p>
<p>Definitions of terms relating to qualification and validation 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.</p>	<p>本文書で使用しているが、現行のPIC/SGMPガイドの用語集には記載されていない適格性評価及びバリデーションに関連する用語の定義を以下に示す。</p>
<p><b>Change Control</b> A formal system by which qualified representatives of appropriate disciplines review proposed or actual changes that might affect the validated status of facilities, systems, equipment or processes. The intent is to determine the need for action that would ensure and document that the system is maintained in a validated state.</p>	<p><b>変更管理</b> 認定された適格な代表者が、施設、システム、装置又は工程の検証された状況に影響を及ぼす可能性がある、提案又は実行された変更について確認する正式なシステム。その目的は、システムが検証された状態に維持されていることを保証し、記録する作業の必要性を決定することである。</p>
<p><b>Cleaning Validation</b> Cleaning validation is documented evidence that an approved cleaning procedure will provide equipment which is suitable for processing medicinal products.</p>	<p><b>洗浄バリデーション</b> 承認された洗浄手順を実行することで、装置が医薬品の製造に適切となることを保証する文書に記された証拠</p>
<p><b>Concurrent Validation</b> Validation carried out during routine production of products intended for sale.</p>	<p><b>同時的バリデーション</b> 出荷用製品の定期製造中に実施するバリデーション</p>
<p><b>Design qualification (DQ)</b> The documented verification that the proposed design of the facilities, systems and equipment is suitable for the intended purpose.</p>	<p><b>設計時適格性評価(DQ)</b> 施設、システム及び装置の提案された設計が所期の目的に適することを文書化した検証</p>
<p><b>Installation Qualification (IQ)</b> The documented verification that the facilities, systems and equipment, as installed or modified, comply with the approved design and the manufacturer's recommendations.</p>	<p><b>据付時適格性評価(IQ)</b> 施設、システム及び装置が据付時又は改変時に、承認された設計及び製造者の勧奨に適合することを文書化した検証</p>
<p><b>Operational Qualification (OQ)</b> The documented verification that the facilities, systems and equipment, as installed or modified, perform as intended throughout the anticipated operating ranges.</p>	<p><b>運転時適格性評価(OQ)</b> 施設、システム及び装置が据付時又は改変時に、予想された運転範囲で意図した通りに作動することを文書化した検証</p>
<p><b>Performance Qualification (PQ)</b> The documented verification that the facilities, systems and equipment, as connected together, can perform effectively and reproducibly, based on the approved process method and product specification.</p>	<p><b>性能適格性評価(PQ)</b> 施設、システム及び装置を一緒に接続した際、承認された工程及び製品規格に基づいて効率的に再現作動することを文書化した検証</p>

<p><b>Process Validation</b> The documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a medicinal product meeting its predetermined specifications and quality attributes.</p>	<p><b>プロセスバリデーション</b> 確立したパラメータ内で運転する工程が、事前に定められた規格及び品質特性に適合する医薬品を製造するため効率的に再現作動することを文書化した証拠</p>
<p><b>Prospective Validation</b> Validation carried out before routine production of products intended for sale.</p>	<p><b>予測的バリデーション</b> 出荷用製品の定期製造前に行うバリデーション</p>
<p><b>Retrospective Validation</b> Validation of a process for a product which has been marketed based upon accumulated manufacturing, testing and control batch data.</p>	<p><b>回顧的バリデーション</b> 販売済の製品の工程について行う、蓄積された製造、試験、及び管理のバッチデータに基づくバリデーション</p>
<p><b>Re-Validation</b> A repeat of the process validation to provide an assurance that changes in the process/equipment introduced in accordance with change control procedures do not adversely affect process characteristics and product quality.</p>	<p><b>再バリデーション</b> 変更管理手順に従って導入された、工程/設備に対する変更が、工程の特性及び製品の品質に悪影響がないことを保証する為の、プロセスバリデーションの繰り返し</p>
<p><b>Risk analysis</b> Method to assess and characterise the critical parameters in the functionality of an equipment or process.</p>	<p><b>リスク分析</b> 装置又は工程の機能性における重要パラメータを評価し特徴付ける方法</p>
<p><b>Simulated Product</b> A material that closely approximates the physical and, where practical, the chemical characteristics (e.g. viscosity, particle size, pH etc.) of the product under validation. In many cases, these characteristics may be satisfied by a placebo product batch.</p>	<p><b>模擬製品</b> バリデーション下の製品に物理的、及び実用面では、化学的特性(例えば、粘度、粒径、pHなど)が非常に近似する物質。多くの場合、これらの特性は製品のプラセボバッチにより満たされる。</p>
<p><b>System</b> A group of equipment with a common purpose.</p>	<p><b>システム</b> 共通の目的を有する一群の装置。</p>
<p><b>Worst Case</b> A condition or set of conditions encompassing upper and lower processing limits and circumstances, within standard operating procedures, which pose the greatest chance of product or process failure when compared to ideal conditions. Such conditions do not necessarily induce product or process failure.</p>	<p><b>ワーストケース</b> 理想的な条件と比較した場合に、製品又は工程が不合格となる可能性を最大とする、標準的作業手順内における、工程及び状況の上限と下限を設定した一つの条件又は一連の条件。これらの条件は必ずしも製品又は工程の失敗を引き起こすものである必要はない。</p>



別紙(15) PIC/S GMP ガイドライン アネックス17

原文	和訳
PARAMETRIC RELEASE	パラメトリックリリース
1. PRINCIPLE	1. 原則
1.1 The definition of Parametric Release used in this Annex is based on that proposed by the European Organization for Quality: "A system of release that gives the assurance that the product is of the intended quality based on information collected during the manufacturing process and on the compliance with specific GMP requirements related to Parametric Release."	1.1 本文書で使用されるパラメトリックリリースの定義は、欧州品質委員会の提案に基づく、「製造工程において収集された情報及びパラメトリックリリースに関わるGMPの要求事項に適合することにより、製品の品質が意図されたものであることを保証する、出荷可否判定のシステム」
1.2 Parametric release should comply with the basic requirements of GMP, with applicable annexes and the following guidelines.	1.2 パラメトリックリリースを実施する際は、該当するPIC/s Annexと以下のガイドライン及び、GMPの基本的要求事項に従わなければならない。
2. PARAMETRIC RELEASE	2. パラメトリックリリース
2.1 It is recognised that a comprehensive set of in-process tests and controls may provide greater assurance of the finished product meeting specification than finished product testing.	2.1 包括的な工程内試験や管理を実施することで、最終製品の試験を実施する以上に、最終製品が規格に適合していることが保証されるものと認識されている。
2.2 Parametric release may be authorised for certain specific parameters as an alternative to routine testing of finished products. Authorisation for parametric release should be given, refused or withdrawn jointly by those responsible for assessing products together with the GMP inspectors.	2.2 パラメトリックリリースは、日常の製品試験の代替として、特定のパラメーターを管理することとして承認される。パラメトリックリリースの承認、却下、取り消しは、製品の審査官と、GMP査察官が合同で行うべきである。
3. PARAMETRIC RELEASE FOR STERILE PRODUCTS	3. 無菌製剤のパラメトリックリリース
3.1 This section is only concerned with that part of Parametric Release which deals with the routine release of finished products without carrying out a sterility test. Elimination of the sterility test is only valid on the basis of successful demonstration that predetermined, validated sterilising conditions have been achieved.	3.1 この章は、無菌試験を実施せずに最終製品の出荷可否判定を日常的に行うパラメトリックリリースの部分に関して記載する。無菌試験の省略は、あらかじめ定められ、バリデーション済の無菌条件が達成されたことが証明できる場合にのみ有効である。
3.2 A sterility test only provides an opportunity to detect a major failure of the sterility assurance system due to statistical limitations of the method.	3.2 試験法の統計的な限界により、無菌試験は、無菌性の保証システムに重大な欠如があることを検出する機会を提供するのみである。
3.3 Parametric release can be authorised if the data demonstrating correct processing of the batch provides sufficient assurance, on its own., that the process designed and validated to ensure the sterility of the product has been delivered.	3.3 パラメトリックリリースは、バッチが正しく製造されたことを証明するデータそのものが、製品の無菌性の保証のために設計され、バリデーションされた工程でバッチが製造されたことを十分保証できる場合に、承認される。
3.4 At present Parametric release can only be approved for products terminally sterilized in their final container.	3.4 現時点では、パラメトリックリリースは、最終容器で最終滅菌が行われる製品のみ適用される。

<p>3.5 Sterilization methods according to European(or other relevant)Pharmacopoeia requirements using steam, dry heat and ionising radiation may be considered for parametric release.</p>	<p>3.5 欧州あるいは他の関連する局方の要求に従った、蒸気、乾熱、イオン化放射線滅菌が、パラメトリックリリースの対象である。</p>
<p>3.6 It is unlikely that a completely new product would be considered as suitable for Parametric Release because a period of satisfactory sterility test results will form part of the acceptance criteria .There may be cases when a new product is only a minor variation, from the sterility assurance point of view, and existing sterility test data from other products could be considered as relevant.</p>	<p>3.6 一定期間にわたる無菌試験適合の実績がパラメトリックリリースを受け入れる基準の一部となるため、完全な新製品に対してパラメトリックリリースを適用することは、好ましくないと考えられる。新製品が無菌性保証の観点から、既存の製品に対して軽微な変更を行ったものであり、そのような製品についての既存の無菌試験のデータが適用されると考えられる場合もあり得る。</p>
<p>3.7 A risk analysis of the sterility assurance system focused on an evaluation of releasing non-sterilised products should be performed.</p>	<p>3.7 滅菌しきれていない製品について出荷可の判定を行ってしまう可能性に焦点を当てた無菌性保証システムのリスク評価を行わなければならない。</p>
<p>3.8 The manufacturer should have a history of good compliance with GMP.</p>	<p>3.8 製造業者は、GMP遵守について良好な履歴を有しなければならない。</p>
<p>3.9 The history of non sterility of products and of results of sterility tests carried out on the product in question together with products processed through the same or a similar sterility assurance system should be taken into consideration when evaluating GMP compliance.</p>	<p>3.9 GMP遵守を評価する際には、当該製品の無菌試験不適の履歴及び無菌試験の結果の履歴とともに、同じ或いは同様の無菌性保証のシステムで製造された他製品についてのこれらの履歴を考慮しなければならない。</p>
<p>3.10 A qualified experienced sterility assurance engineer and a qualified microbiologist should normally be present on the site of production and sterilization.</p>	<p>3.10 適格で、経験を有する無菌保証担当者及び適格な微生物担当者が製造及び滅菌を行う場所に通常存在しなければならない。</p>
<p>3.11 The design and original validation of the product should ensure that integrity can be maintained under all relevant conditions.</p>	<p>3.11製品設計及び初期の製品バリデーションにおいて、完全性があらゆる関連する条件下で維持されていることを保証しなければならない。</p>
<p>3.12 The change control system should require review of change by sterility assurance personnel.</p>	<p>3.12 変更管理システムでは、無菌保証に関わる担当者の照査を要求しなければならない</p>
<p>3.13 There should be a system to control microbiological contamination in the product before sterilisation.</p>	<p>3.13 滅菌工程の前で、製品中の微生物汚染を管理するシステムがなくてはならない。</p>
<p>3.14 There should be no possibility for mix ups between sterilised and non sterilised products. Physical barriers or validated electronic systems may provide such assurance.</p>	<p>3.14 滅菌前の製品と滅菌後の製品を混同する可能性がないようにしなければならない。物理的な区分或いはバリデーション実施済みの電子的システムによる保証が挙げられる。</p>
<p>3.15 The sterilization records should be checked for compliance to specification by at least two independent systems. These systems may consist of two people or a validated computer system plus a person.</p>	<p>3.15 滅菌記録は、工程規格に適合していることを、最低2つの独立したシステムで確認する必要がある。これらのシステムは、2人の人員或いはバリデーション済のコンピュータシステムと1人の人員でも可である。</p>
<p>3.16 The following additional items should be confirmed prior to release of each batch of product.</p>	<p>3.16 各バッチの製品の出荷前に、以下の項目の確認が必要である。</p>
<p>•All planned maintenance and routine checks have been completed in the sterilizer used.</p>	<p>・使用した滅菌機の計画に基づくメンテナンスと日常の点検が全て完了していること。</p>
<p>•All repairs and modifications have been approved by the sterility assurance engineer and microbiologist.</p>	<p>・全ての補修と改造が、無菌保証担当者と微生物担当者の承認を得られていること。</p>

•All instrumentation was in calibration.	•全ての機器が校正されていること。
•The sterilizer had a current validation for the product load processed.	•滅菌機が当該製品の載荷形態に対して計画通り定期バリデーションされていること。
3.17 Once parametric release has been granted, decisions for release or rejection of a batch should be based on the approved specifications. Non-compliance with the specification for parametric release cannot be overruled by a pass of a sterility test.	3.17 1度パラメトリックリリースが承認されたら、出荷可否の判定は承認された規格に基づくものでなければならない。パラメトリックリリースの規格に適合しないものを、無菌試験適合の結果によって覆してはならない。
4. GLOSSARY	4. 用語
Parametric release	パラメトリックリリース
A system of release that gives the assurance that the product is of the intended quality based on information collected during the manufacturing process and on the compliance with specific GMP requirements related to Parametric Release.	製造工程において収集された情報及びパラメトリックリリースに関わるGMPの要求事項への適合に基づき、製品の品質が意図されたものであることを保証する、出荷可否判定のシステム
Sterility Assurance System	無菌性保証システム
The sum total of the arrangements made to assure the sterility of products. For terminally sterilized products these typically include the following stages;	製品の無菌性を保証する為に実施する一連の手法をさす。最終滅菌製品においては、しばしば以下の手段によって、無菌性を保証する。
a) Product design.	a) 製品設計
b) Knowledge of and, if possible, control of the microbiological condition of starting materials and process aids ( e.g. gasses and lubricants.)	b) 出発物資及び工程補助剤となるもの(例:ガス及び潤滑油)に対する知識及び、可能な場合には微生物学的状態の管理
c) Control of the contamination of the process of manufacture to avoid the ingress of microorganisms and their multiplication in the product. This is usually accomplished by cleaning and sanitization of product contact surfaces, prevention of aerial contamination by handling in clean rooms, use of process control time limits and , if applicable, filtration stages.	c) 製品中への微生物の浸入及び増加を防止する為の、製造過程における汚染の管理 通常、製品接触面の洗浄及び消毒、クリーンルームでの取り扱いによる空気汚染の防止、工程管理時間の制限、又該当する場合には、ろ過工程の使用によって達成される。
d) Prevention of mix up between sterile and non sterile product streams.	d) 滅菌済み及び未滅菌の製品の動線の間での混同の防止
e) Maintenance of product integrity.	e) 製品の完全性の維持
f) The sterilization process.	f) 滅菌工程
g) The totality of the Quality System that contains the Sterility Assurance System e.g. change control, training, written procedures, release checks, planned preventive maintenance, failure mode analysis, prevention of human error, validation calibration, etc.	g) 変更管理、教育、手順書、出荷可否判定での確認、計画的保守、欠陥モード分析、人的エラーの予防、バリデーション、校正等、無菌性保証システムを含む品質システムの全体

別紙(16) PIC/S GMP ガイドライン アネックス19

原文	和訳
Reference and retention samples	参考品及び保存サンプル
1. SCOPE	1. 適用範囲
1.1 This Annex to the Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products("the GMP Guide") gives guidance on the taking and holding of reference samples of starting materials, packaging materials or finished products and retention samples of finished products.	1.1 医薬品のためのGMPガイド("GMPガイド")に対する本文書は、出発原料、包材又は最終製品の参考品サンプルならびに最終製品の保存サンプルについての採取及び保管に関するガイダンスを提供する。
1.2 Specific requirements for investigational medicinal products are given in Annex 13 to the Guide.	1.2 治験薬における特定の要件は本ガイドに対するAnnex 13に規定される。
1.3 This annex also includes guidance on the taking of retention samples for parallel imported / distributed medicinal products.	1.3 本文書には又、並行輸入／配送される医薬品についての保存サンプル採取に関するガイダンスを含む。
2. PRINCIPLE	2. 原則
2.1 Samples are retained to fulfil two purposes; firstly to provide a sample for analytical testing and secondly to provide a specimen of the fully finished product. Samples may therefore fall into two categories:	2.1 サンプルは2つの目的を達成するため保存する; 第一の目的は分析試験用のサンプルを提供する為であり、第二の目的は完全な最終製品の見本の為である。したがってサンプルは2つのカテゴリーに分けられる。
Reference sample: a sample of a batch of starting material, packaging material or finished product which is stored for the purpose of being analyzed should the need arise during the shelf life of the batch concerned. Where stability permits, reference samples from critical intermediate stages (e.g. those requiring analytical testing and release) or intermediates that are transported outside of the manufacturer's control should be kept.	参考品サンプル: 出発原料、包材又は最終製品バッチのサンプルで、当該バッチの有効期限内に、必要性が生じた場合に分析を行う目的で保管されるもの。安定性が保たれる場合は、製造の重要な中間段階からの参考品サンプル(例えば分析試験及び次の工程に進めることの可否判定を要するもの)、又は中間製品で製造業者の管理外へ搬送されるものも保管すること。
Retention sample: a sample of a fully packaged unit from a batch of finished product. It is stored for identification purposes. For example, presentation, packaging, labelling, patient information leaflet, batch number, expiry date should the need arise during the shelf life of the batch concerned. There may be exceptional circumstances where this requirement can be met without retention of duplicate samples e.g. where small amounts of a batch are packaged for different markets or in the production of very expensive medicinal products.	保存サンプル: 最終製品のバッチから取り出した完全に包装された個装単位サンプル。同一性確認のために保管される。当該バッチの有効期限内で、例えば製品の荷姿、包装、ラベル表示、患者情報リーフレット、バッチナンバー、使用期限等の確認の必要性が生じた場合のためである。例えばバッチの少量を異なる市場向けに包装する場合、又は非常に高価な医薬品の製造のように、重複したサンプルを保管しなくても、この要件に適合できる例外的状況もある。
For finished products, 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.	完成品については、多くの場合に参考品及び保存サンプルは同一の形態、すなわち完全に包装された個装単位となる。そのような状況では、参考品及び保存サンプルは互換可能と見なされる。

<p>2.2 It is necessary for the manufacturer, importer or site of batch release, as specified under section 7 and 8, to keep reference and/or retention samples from each batch of finished product and, for the manufacturer to keep a reference sample from a batch of starting material (subject to certain exceptions – see 3.2 below) and/or intermediate product. Each packaging site should keep reference samples of each batch of primary and printed packaging materials. Availability of printed materials as part of the reference and/or retention sample of the finished product can be accepted.</p>	<p>2.2 製造業者、輸入業者、又はバッチの出荷可否判定を実施するサイトについては、7及び8項に規定されているように最終製品の各バッチからの参考品及び/又は保存サンプルを、また、製造業者については出発原料各バッチからの参考品サンプル(例外があることを条件として—以下の3.2参照)ないし中間製品を保管する必要がある。各包装サイトは、一次包材及び印刷済みの包材の各バッチについて、参考品サンプルを保管すること。最終製品の参考品ないし保存サンプルとして、印刷済みの包材を保管することも許される。</p>
<p>2.3 The reference and/or retention samples serve as a record of the batch of finished product or starting material and can be assessed in the event of, for example, a dosage form quality complaint, a query relating to compliance with the marketing authorization, a labelling/packaging query or a pharmacovigilance report.</p>	<p>2.3 参考品ないし保存サンプルは、最終製品或いは出発原料のバッチについての記録の役割を果たし、また例えば、製剤の品質に関する苦情、販売承認への適合性に関する疑義、ラベル表示/包装に関する疑義、又は市販後副作用調査報告に関する疑義が生じた場合に評価することができる。</p>
<p>2.4 Records of traceability of samples should be maintained and be available for review by competent authorities.</p>	<p>2.4 サンプルの追跡可能性の記録は保管され、所轄当局の審査に供することができるようにしておかなければならない。</p>
<p>3. DURATION OF STORAGE</p>	<p>3. 保管期間</p>
<p>3.1 Reference and retention samples from each batch of finished product should be retained for at least one year after the expiry date. The reference sample should be contained in its finished primary packaging or in packaging composed of the same material as the primary container in which the product is marketed (for veterinary medicinal products other than immunologicals, see also Annex 4, paragraphs 8 and 9).</p>	<p>3.1 最終製品の各バッチからの参考品及び保存サンプルは、少なくとも有効期限経過後1年間は保管すること。参考品サンプルは、当該製品を販売する最終一次包装、又は一次容器と同一材質で構成される容器で保存しなければならない。(免疫学製剤を除く動物用医薬品に関しては、Annex 4のparagraphs 8及び9を参照のこと。)</p>
<p>3.2 Unless a longer period is required under the law of the country of manufacture (whose competent authority is a PIC/S Member), samples of starting materials (other than solvents, gases or water used in the manufacturing process) should be retained for at least two years after the release of product. That period may be shortened if the period of stability of the material, as indicated in the relevant specification, is shorter. Packaging materials should be retained for the duration of the shelf life of the finished product concerned.</p>	<p>3.2 製造を行う国(規制当局がPIC/S会員である国)の法で、より長い期間が要求されていない限り、出発原料サンプル(製造プロセスで使用される溶媒、ガス又は水以外)は製品の出荷可否判定後少なくとも2年間は保管されること。その期間は、該当する規格に示されるように、原料の安定性がより短い場合には短縮してもよい。包材は当該最終製品の有効期限まで保管しなければならない。</p>
<p>4. SIZE OF REFERENCE AND RETENTION SAMPLES</p>	<p>4. 参考品及び保存サンプルの数量</p>
<p>4.1 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 Marketing Authorisation File which has been assessed and approved by the relevant Competent Authority / Authorities. Where it is necessary to do so, unopened packs should be used when carrying out each set of analytical controls. Any proposed exception to this should be justified to, and agreed with, the relevant competent authority.</p>	<p>4.1 参考品サンプルは、当該バッチについて、該当する所轄当局により審査され承認されている販売承認書ファイルに従った完全な分析管理を少なくとも2回実施するのに十分な数量でなければならない。それを実施する必要がある場合、各分析試験の実施には未開封のものを用いなければならない。例外を提案する場合には、該当する所轄当局に妥当性の説明を行い、同意を受けなければならない。</p>

4.2 Where applicable, national requirements relating to the size of reference samples and, if necessary, retention samples, should be followed.	4.2 該当する場合、参考品サンプル、及び必要な場合には、保存サンプルの数量に関する各国要件を遵守しなければならない。
4.3 Reference samples should be representative of the batch of starting material, intermediate product or finished product from which they are taken. Other samples may also be taken to monitor the most stressed part of a process (e.g. beginning or end of a process). Where a batch is packaged in two, or more, distinct packaging operations, at least one retention sample should be taken from each individual packaging operation. Any proposed exception to this should be justified to, and agreed with, the relevant competent authority.	4.3 参考品サンプルは、それらが採取された出発原料、中間製品又は最終製品のバッチを代表するものでなければならない。他のサンプルも工程の最もストレスのかかる部分(例えば、工程の始め又は終り)をモニターするため採取しなければならない。バッチを2つ以上の別個の作業で包装する場合は、それぞれの包装作業から少なくとも1つの保存サンプルを採取しなければならない。例外を提案する場合、該当する所轄当局に妥当性の説明を行い、同意を受けなければならない。
4.4 It should be ensured that all necessary analytical materials and equipment are still available, or are readily obtainable, in order to carry out all tests given in the specification until one year after expiry of the last batch manufactured.	4.4 (製造を中止した品目について)製造した最終バッチの有効期限後1年までは、規格書に規定された全ての試験を実施する為、全ての必要な分析用資材、及び装置は利用可能としておくか、又は速やかに入手できるようにしておくなければならない。
5. STORAGE CONDITIONS	5. 保管条件
5.1 —	5.1 規定なし
5.2 Storage conditions should be in accordance with the marketing authorisation (e.g. refrigerated storage where relevant).	5.2 保管条件は販売承認に一致(例えば、関連する場合は冷蔵保管)していなければならない。
6. WRITTEN AGREEMENTS	6. 契約書(取り決め書)
6.1 Where the marketing authorization holder is not the same legal entity as the site(s) responsible for batch release, the responsibility for taking and storage of reference/retention samples should be defined in a written agreement between the two parties in accordance with Chapter 7 of the PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice. This applies also where any manufacturing or batch release activity is carried out at a site other than that with overall responsibility for the batch and the arrangements between each different site for the taking and keeping of reference and retention samples should be defined in a written agreement.	6.1 製造販売業者が、バッチ出荷可否判定を行う製造所と同一の法人でない場合、参考品/保存サンプルの採取及び保管に対する責任は、PIC/SGMPガイドの第7章に従い、両者の契約文書中に規定しなければならない。これは製造又はバッチ出荷可否判定業務が、バッチに対する全体的な責任を有する製造所以外で行われる場合についても又適用される。異なる製造所間での参考品及び保存サンプルの採取ならびに保管についての取り決めを、契約書内に規定しなければならない。
6.2 The Authorised Person who certifies a batch for sale should ensure that all relevant reference and retention samples are accessible at all reasonable times. Where necessary, the arrangements for such access should be defined in a written agreement.	6.2 販売のためバッチを保証するオーソライズドパーソンは、全ての関連する参考品及び保存サンプルが、妥当な時間内にアクセス可能であることを確実にしなければならない。必要な場合は、そのようなアクセスのための取り決めを、文書化された契約書に規定しなければならない。
6.3 Where more than one site is involved in the manufacture of a finished product, the availability of written agreements is key to controlling the taking and location of reference and retention samples.	6.3 最終製品の製造に1つ以上のサイトが関与する場合は、文書化された契約書が作成されていることは、参考品及び保存サンプルの採取及び所在を管理する上での重要項目となる。
7. REFERENCE SAMPLES – GENERAL POINTS	7. 参考品サンプルー全般的注意点

<p>7.1 Reference samples are for the purpose of analysis and, therefore, should be conveniently available to a laboratory with validated methodology. For starting materials and packaging materials used for medicinal products, this is the original site of manufacture of the finished product. For finished products, this is the original site of manufacture.</p>	<p>7.1 参考品サンプルは分析目的である為、パリエーション済の分析法を有する試験室が適宜利用できるようなしておかなければならない。医薬品に用いる出発原料と包装資材については、製剤の製造を実際に行った製造所であること。完成品については、完成品の製造を実際に行った製造所であること。</p>
<p>7.2 —</p>	<p>7.2 規定なし</p>
<p>8. RETENTION SAMPLES – GENERAL POINTS</p>	<p>8. 保存サンプル—全般的注意点</p>
<p>8.1 A retention sample should represent a batch of finished products as distributed and may need to be examined in order to confirm non-technical attributes for compliance with the marketing authorization or national legislation. The retention samples should preferably be stored at the site where the Authorised Person (AP) certifying the finished product batch is located.</p>	<p>8.1 保存サンプルは流通する最終製品のバッチを代表しなければならぬ。又、販売承認又は国の法規に対する非技術的な特性の適合性を確認するため検査する必要がある。したがって、保存サンプルは最終製品のバッチ証明を行うオーソライズドパーソンが所在する製造所にて保管することが望ましい。</p>
<p>8.2 —</p>	<p>8.2 規定なし</p>
<p>8.3 Retention samples should be stored at the premises of an authorised manufacturer in order to permit ready access by the Competent Authority.</p>	<p>8.3 保存サンプルは所轄当局による速やかなアクセスを可能とするため、許可された製造業者の建物にて保管しなければならない。</p>
<p>8.4 Where more than one manufacturing site is involved in the manufacture importation/packaging/testing/batch release, as appropriate of a product, the responsibility for taking and storage of retention samples should be defined in a written agreement(s) between the parties concerned.</p>	<p>8.4 製品の製造／輸入／包装／試験／バッチ出荷可否判定に1つ以上の製造所が関与する場合には、保存サンプルの採取及び保管に対する責任は、当事者間の契約書に規定しなければならない。</p>
<p>9. REFERENCE AND RETENTION SAMPLES FOR PARALLEL IMPORTED/PARALLEL DISTRIBUTED PRODUCTS</p>	<p>9. 並行輸入／並行配送された製品に対する参考品及び保存サンプル</p>
<p>Note: This section is only applicable if the national legislation deals with parallel imported / parallel distributed products.</p>	<p>本項は国内法規に平行輸入又は平行出荷製品が規定されている場合に限り適用可能である</p>
<p>9.1 Where the secondary packaging is not opened, only the packaging material used needs to be retained, as there is no, or little, risk of product mix up.</p>	<p>9.1 二次包装が開封されない場合には、製品混同のリスクがほとんどないか皆無であるため、用いられた包材のみ保管する必要がある。</p>
<p>9.2 Where the secondary packaging is opened, for example, to replace the carton or patient information leaflet, then one retention sample, per packaging operation, containing the product should be taken, as there is a risk of product mix-up during the assembly process. It is important to be able to identify quickly who is responsible in the event of a mix-up (original manufacturer or parallel import assembler), as it would affect the extent of any resulting recall.</p>	<p>9.2 例えばカートン箱又は患者用情報リーフレットを取り替えるため二次包装を開封する場合は、組立工程中で製品混同のリスクがあるため、包装作業毎に製品入りの保存サンプル1個を採取すること。万が一混同が起こった場合の責任者を速やかに特定できるようにしておくことは(原製造者或いは並行輸入組み立て業者)、後の回収の範囲に影響する為、重要である。</p>
<p>10. REFERENCE AND RETENTION SAMPLES IN THE CASE OF CLOSEDOWN OF A MANUFACTURER</p>	<p>10. 製造者が操業停止する場合の参考品及び保存サンプル</p>

<p>10.1 Where a manufacturer closes down and the manufacturing authorisation is surrendered, revoked, or ceases to exist, it is probable that many unexpired batches of medicinal products manufactured by that manufacturer remain on the market. In order for those batches to remain on the market, the manufacturer should make detailed arrangements for transfer of reference and retention samples (and relevant GMP documentation) to an authorised storage site. The manufacturer should satisfy the Competent Authority that the arrangements for storage are satisfactory and that the samples can, if necessary, be readily accessed and analysed.</p>	<p>10.1 製造業者が廃業し、製造業の許可を返納、取り消し、又は失効とする場合には、当該製造業者が製造した多くの有効期限内の医薬品バッチが確実に市場に残る。それらのバッチを市場に継続して残すためには、製造業者は参考品及び保存サンプル(及び関連するGMP文書記録)を許可された保管製造所へ移管するための詳細な取り決めを行わなければならない。製造業者は所轄当局に対し、保管のための取り決めが充分になされており、必要な場合速やかにサンプルへのアクセス及び分析が可能であることを、保証しなければならない。</p>
<p>10.2 If the manufacturer is not in a position to make the necessary arrangements this may be delegated to another manufacturer. The Marketing Authorisation holder (MAH) is responsible for such delegation and for the provision of all necessary information to the Competent Authority. In addition, the MAH should, in relation to the suitability of the proposed arrangements for storage of reference and retention samples, consult with the competent authority of each country in which any unexpired batch has been placed on the market.</p>	<p>10.2 製造業者が必要な手配を実施する立場にない場合、これを別の製造業者へ移譲してもよい。製造販売業者はそのような移譲及び必要な全ての情報を、所轄当局に提供する義務がある。更に、製造販売業者は参考品及び保存サンプルの保管について提案された取り決めの適切性に関して、有効期限内のバッチが市場に流通している各国の所轄当局に相談しなければならない。</p>
<p>10.3 —</p>	<p>10.3 規定なし</p>



