

別紙(3) PIC/S GMP ガイドライン アネックス2

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

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

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

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

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

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

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

別紙(4) PIC/S GMP ガイドライン アネックス3

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



<p>3.This guideline is applicable to manufacturing procedures employed by industrial manufacturers, Nuclear Centres/Institutes and PET Centres for the production and quality control of the following types of products:</p>	<p>3.本ガイドラインは、工業的製造業者、原子力センター／施設及びPETセンターが以下の形態の製品の製造及び品質管理に用いる生産手順に適用される。</p>																																																																				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiopharmaceuticals</li> <li>• Positron Emitting (PET) Radiopharmaceuticals</li> <li>• Radioactive Precursors for radiopharmaceutical production</li> <li>• Radionuclide Generators</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 放射性医薬品</li> <li>• 陽電子放出 (PET) 放射性医薬品</li> <li>• 放射性医薬品製造の放射性前駆体</li> <li>• 放射性核種ジェネレータ</li> </ul>																																																																				
<table border="1" data-bbox="188 555 646 719"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Type of manufacture</th> <th rowspan="2">Non-GMP*</th> <th colspan="4">GMP part II &amp; I (increasing) including relevant annexes</th> </tr> <tr> <th>Chemical synthesis</th> <th>Purification steps</th> <th>Processing formulation and dispensing</th> <th>Aseptic or final sterilization</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Radiopharmaceuticals</td> <td>Reaction/Cyclotron Production</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>PET Radiopharmaceuticals</td> <td>Production</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Radioactive Precursors</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Radionuclide Generators</td> <td>Reaction/Cyclotron Production</td> <td>Processing</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Type of manufacture	Non-GMP*	GMP part II & I (increasing) including relevant annexes				Chemical synthesis	Purification steps	Processing formulation and dispensing	Aseptic or final sterilization	Radiopharmaceuticals	Reaction/Cyclotron Production					PET Radiopharmaceuticals	Production					Radioactive Precursors						Radionuclide Generators	Reaction/Cyclotron Production	Processing				<table border="1" data-bbox="959 568 1385 719"> <thead> <tr> <th rowspan="2">製造方法</th> <th rowspan="2">放射性核種ジェネレータ</th> <th colspan="4">GMP part II &amp; I 適用するAnnexを含む</th> </tr> <tr> <th>化学合成</th> <th>精製工程</th> <th>加工製剤</th> <th>無菌操作最終滅菌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>放射性医薬品</td> <td>反応炉/サイクロトロン</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>陽電子放出放射性医薬品</td> <td>サイクロトロン</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>放射性前駆体</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>放射性核種ジェネレータ</td> <td>反応炉/サイクロトロン</td> <td>加工</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	製造方法	放射性核種ジェネレータ	GMP part II & I 適用するAnnexを含む				化学合成	精製工程	加工製剤	無菌操作最終滅菌	放射性医薬品	反応炉/サイクロトロン					陽電子放出放射性医薬品	サイクロトロン					放射性前駆体						放射性核種ジェネレータ	反応炉/サイクロトロン	加工			
Type of manufacture			Non-GMP*	GMP part II & I (increasing) including relevant annexes																																																																	
	Chemical synthesis	Purification steps		Processing formulation and dispensing	Aseptic or final sterilization																																																																
Radiopharmaceuticals	Reaction/Cyclotron Production																																																																				
PET Radiopharmaceuticals	Production																																																																				
Radioactive Precursors																																																																					
Radionuclide Generators	Reaction/Cyclotron Production	Processing																																																																			
製造方法	放射性核種ジェネレータ	GMP part II & I 適用するAnnexを含む																																																																			
		化学合成	精製工程	加工製剤	無菌操作最終滅菌																																																																
放射性医薬品	反応炉/サイクロトロン																																																																				
陽電子放出放射性医薬品	サイクロトロン																																																																				
放射性前駆体																																																																					
放射性核種ジェネレータ	反応炉/サイクロトロン	加工																																																																			
<p>* Target and transfer system from cyclotron to synthesis rig may be considered as the first step of active substance manufacture</p>	<p>*サイクロトロンから合成設備までの目標及び輸送システムは、有効成分生産の第一段階と考えることができる。</p>																																																																				
<p>4.The manufacturer of the final radiopharmaceutical should describe and justify the steps for manufacture of the active substance and the final medicinal product and which GMP (part I or II) applies for the specific process / manufacturing steps.</p>	<p>4.最終放射性医薬品の製造業者は、有効成分と最終製剤の生産段階、及びそれぞれの工程／生産段階にどのGMP (パートI又はII)が適用されるかについて記述してそれらの工程の妥当性を示さなければならない。</p>																																																																				
<p>5.Preparation of radiopharmaceuticals involves adherence to regulations on radiation protection.</p>	<p>5.放射性医薬品の調製では、放射線防護に関する規制の遵守が必要である。</p>																																																																				
<p>6.Radiopharmaceuticals to be administered parenterally should comply with sterility requirements for parenterals and, where relevant, aseptic working conditions for the manufacture of sterile medicinal products, which are covered in PIC/S GMP Guide, Annex 1.</p>	<p>6.非経口的に投与される放射性医薬品は、非経口製剤の無菌性要件及び該当する場合は無菌製剤生産のための無菌操作条件を遵守しなければならない。これらはPIC/S GMPガイドライン、Annex1の対象である。</p>																																																																				
<p>7.Specifications and quality control testing procedures for the most commonly used radiopharmaceuticals are specified in the European (or other relevant) Pharmacopoeia or in the marketing authorisation.</p>	<p>7.最も汎用される放射性医薬品の規格及び品質管理試験手順は、欧州(又はその他の適用される)薬局方又は販売許可に規定される。</p>																																																																				
<p>Clinical Trials</p>	<p>臨床試験</p>																																																																				
<p>8. Radiopharmaceuticals intended for use in clinical trials as investigational medicinal products should in addition be produced in accordance with the principles in PIC/S GMP Guide, Annex 13.</p>	<p>8. 臨床試験で治験薬として使用予定の放射性医薬品は、更に、PIC/S GMPガイドライン、Annex13の原則に従って製造しなければならない。</p>																																																																				
<p>QUALITY ASSURANCE</p>	<p>品質保証</p>																																																																				
<p>9. Quality assurance is of even greater importance in the manufacture of radiopharmaceuticals because of their particular characteristics, low volumes and in some circumstances the need to administer the product before testing is complete.</p>	<p>9. 放射性医薬品には特有の性質があり、少量生産で、場合によっては試験が完了する前に製品を投与する必要があるため、放射性医薬品の生産においては品質保証がよりいっそう重要である。</p>																																																																				

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

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

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

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

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

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

別紙(5) PIC/S GMP ガイドライン アネックス6

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



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

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

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

5.3 Filling and labelling	5.3 充てん及び表示
5.3.1 For filling of medicinal gases the batch should be defined.	5.3.1 医療用ガスの充てんのためには、バッチの定義を行わなければならない。
5.3.2 Containers for medicinal gases should conform to appropriate technical specifications. Valve outlets should be equipped with tamper-evident seals after filling. Cylinders should preferably have minimum pressure retention valves in order to get adequate protection against contamination.	5.3.2 医療用ガスの容器は、適切な技術的仕様に適合していなければならない。容器弁の出口には充てん後の改ざん明示シールが貼られていなければならない。シリンダーは、汚染から適切に保護されるよう、最小圧力保持バルブを装備することが望ましい。
5.3.3 The medicinal gases filling manifold as well as the cylinders should be dedicated to a single medicinal gas or to a given mixture of medicinal gases (see also 3.2.2). There should be a system in place ensuring traceability of cylinders and valves.	5.3.3 シリンダーと医療用ガス充てんマニフォールドは、1種類の医療用ガス、もしくは既定の混合医療用ガス専用とすべきである(3.2.2 参照)。シリンダーと容器弁の追跡調査を確実にする適切なシステムを設置しなければならない。
5.3.4 Cleaning and purging of filling equipment and pipelines should be carried out according to written procedures. This is especially important after maintenance or breaches of system integrity. Checks for the absence of contaminants should be carried out before the line is released for use. Records should be maintained.	5.3.4 充てん設備と配管の清浄化及びガスパージは、文書化された手順に従って実施しなければならない。このことは、メンテナンス作業の後や設備・配管の分解組み立て作業の後には、特に重要である。設備・配管が使用される前に、汚染が無いことのチェックがなされなければならない。記録は保存しなければならない。
5.3.5 Cylinders should be subject to an internal visual inspection when	5.3.5 以下の場合、シリンダーは内部についての目視検査を行わなければならない。
• they are new	• シリンダーが新品の場合
• in connection with any hydrostatic pressure test or equivalent test.	• 水圧によるテストもしくは同様のテストに晒された場合
After fitting of the valve, the valve should be maintained in a closed position to prevent any contamination from entering the cylinder.	容器弁を取付けた後は、シリンダー内部への汚染を避ける為、容器弁は「閉」の状態を保持しなければならない。
5.3.6 Checks to be performed before filling should include:	5.3.6 充てん前に下記を確認しなければならない。
• a check to determine the residual pressure (>3 to 5 bar) to ensure that the cylinder is not emptied;	• シリンダーが空でないことを確認するために、残圧(3~5 bar)を判定する。
• cylinders with no residual pressure should be put aside for additional measures to make sure they are not contaminated with water or other contaminants. These could include cleaning with validated methods or visual inspection as justified;	• 残圧のないシリンダーは、さらに水分あるいは他の汚染物質で汚染されていないことを確認する為に、区別して保管しなければならない。 その処置として、妥当性の評価に従い、バリデーションにより検証済の方法による洗浄、或いは目視検査を行うことが挙げられる。
• Assuring that all batch labels and other labels if damaged have been removed;	• 全てのバッチラベルならびに他のラベルで損傷したものがあれば、それらが剥がされているかどうかを確認する。

<ul style="list-style-type: none"> <li>• visual external inspection of each valve and container for dents, arc burns, debris, other damage and contamination with oil or grease; Cylinders should be cleaned, tested and maintained in an appropriate manner;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•各容器弁及び容器に、へこみ、アークによる焼け焦げ、屑の付着、その他の損傷、ならびに油脂による汚染がないか、目視による外観検査を行う。シリンダーは適切な方法で、洗浄され、テストされ、保守されなければならない。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• a check of each cylinder or cryogenic vessel valve connection to determine that it is the proper type for the particular medicinal gas involved;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•各シリンダーの、又は極低温容器の容器弁の接続形式をチェックし、当該医療ガスに対して正しい接続形式であるかどうかを確認する。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• a check of the cylinder "test code date" to determine that the hydrostatic pressure test or equivalent test has been conducted and still is valid as required by national or international guidelines;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•シリンダーの耐圧テスト有効期限をチェックし、水圧テスト又はそれ相当のテストが実施されているかどうか、さらに各国の又は国際的なガイドラインが規定する有効期限を過ぎていないかどうかを確認する。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• a check to determine that each container is colour-coded according to the relevant standard.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•容器は各々、該当する規格に従った塗色が施されているかを確認する。</li> </ul>
<p>5.3.7 Cylinders which have been returned for refilling should be prepared with great care in order to minimise risks for contamination. For compressed gases a maximum theoretical impurity of 500 ppm v/v should be obtained for a filling pressure of 200 bar (and equivalent for other filling pressures).</p>	<p>5.3.7 再充てんのために返却されたシリンダーは、汚染のリスクを最小限に抑えるように十分な注意を払って準備しなければならない。圧縮ガスの場合には、200 bar の充てん圧力に対し不純物は理論最大量として500 ppm v/vが得られるようにすべきである（他の充填圧力の場合でもこれと同等の不純物量）。</p>
<p>Cylinders could be prepared as follows:</p>	<p>シリンダーは以下に示す方法で準備することができる。</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• any gas remaining in the cylinders should be removed by evacuating the container (at least to a remaining absolute pressure of 150 millibar) or</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• シリンダー内の残ガスを、容器から真空排気で抜かなければならない。（少なくとも残ガスの絶対圧が150 millibarになる必要がある）</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• by blowing down each container, followed by purging using validated methods (partial pressurisation at least to 7 bar and then blowing down).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•各容器を圧抜きし、バリデーション済みの方法でガスパーズする(少なくとも7barまで加圧しその後放出する)</li> </ul>
<p>For cylinders equipped with residual (positive) pressure valves, one evacuation under vacuum at 150 millibar is sufficient if the pressure is positive. As an alternative, full analysis of the remaining gas should be carried out for each individual container.</p>	<p>残圧保持バルブが取り付けられているシリンダーについては、残圧が正圧の場合には、絶対圧150 millibarまでの真空引きを1回行えば十分である。他の選択肢として、各容器毎の残ガスの全分析を行わなければならない</p>
<p>5.3.8 There should be appropriate checks to ensure that containers have been filled. An indication that it is filling properly could be to ensure that the exterior of the cylinder is warm by touching it lightly during filling.</p>	<p>5.3.8 容器が充てんされていることを、適切な方法で確認しなければならない。充てん中のシリンダーの外面に軽く触れた時に暖かさを感じれば、適切に充てんされていることを確認できる。</p>
<p>5.3.9 Each cylinder should be labelled and colour-coded. The batch number and/or filling date and expiry date may be on a separate label.</p>	<p>5.3.9 各シリンダーにはラベルを貼付し、色で分類しなければならない。バッチ番号及び/又は充てん日、有効期限は別のラベルに表示してもよい。</p>
<p>6. QUALITY CONTROL</p>	<p>6. 品質管理</p>
<p>6.1 Water used for hydrostatic pressure testing should be at least of drinking water quality and monitored routinely for microbiological contamination.</p>	<p>6.1 耐圧テスト用に使用される水は、少なくとも飲用水と同じ品質のもので、微生物による汚染の有無を定期的にモニターしなければならない。</p>

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

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

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



Minimum pressure retention valve : Valve equipped with a non-return system which maintains a definite pressure (about 3 to 5 bars over atmospheric pressure) in order to prevent contamination during use.	最小圧力保持弁：使用中の汚染を避けるため(大気圧より約3～5bar高い)特定の圧力に保つように逆流防止機構が付いた弁。
Non-return valve : Valve which permits flow in one direction only.	逆止弁：一方向にのみ流す弁
Purge : To empty and clean a cylinder	パージ：シリンダーを空にして清浄にすること。
<ul style="list-style-type: none"> <li>•by blowing down and evacuating or</li> <li>•by blowing down, partial pressurisation with the gas in question and then blowing down.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•放出、真空引きによる、又は、放出後、当該ガスを充てんして部分的に加圧し、再度放出することによる。</li> </ul>
Tank : Static container for the storage of liquefied or cryogenic gas.	貯槽：液化ガス、超低温液化ガスを貯蔵する定置式の容器
Tanker : Container fixed on a vehicle for the transport of liquefied or cryogenic gas.	タンカー：液化、極低温ガスの輸送用車両に固定された超低温液化ガス容器
Valve : Device for opening and closing containers.	バルブ：容器の開閉用器具

別紙(6) PIC/S GMP ガイドライン アネックス7

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

<ul style="list-style-type: none"> <li>• details of the source of the plant (country or region of origin and where applicable, cultivation, time of harvesting, collection procedure, possible pesticides used, etc.);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 植物の供給源の詳細(原産国・地域、該当する場合は栽培国・地域、収穫時期、採取手順、使用された可能性のある農薬など);</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• whether the whole plant or only a part is used;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 全草使用、一部使用のいずれであるか;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• when a dried plant is purchased, the drying system should be specified;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 乾燥させた植物を購入する場合は、乾燥方法を明記すること;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• plant description, macro and/or microscopical examination;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 植物の性状、肉眼検査及び/又は顕微鏡検査;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• suitable identification tests including, where appropriate, identification tests for known active ingredients, or markers. A reference authentic specimen should be available for identification purposes;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 適切な確認試験。該当する場合は既知の有効成分又はマーカ-の確認試験を含む。確認試験に用いる標準参照試料を入手すること;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• assay, where appropriate, of constituents of known therapeutic activity or of markers;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 適切な場合は、既知の薬効成分又はマーカ-の定量;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• methods suitable to determine possible pesticide contamination and limits accepted;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 考えられる農薬汚染の判定に適した方法と許容限界値;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• tests to determine fungal and/or microbial contamination, including aflatoxins and pest-infestations, and limits accepted;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 真菌汚染及び/又は微生物汚染(アフラトキシン、有害生物侵入を含む)を判定する試験と許容限界値;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• tests for toxic metals and for likely contaminants and adulterants;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 有毒金属の試験、考えられる汚染及び品質劣化原因物質の試験;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• tests for foreign materials.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 異物の試験;</li> </ul>
<p>Any treatment used to reduce fungal/microbial contamination or other infestation should be documented. Specifications for such procedures should be available and should include details of process, tests and limits for residues.</p>	<p>真菌/微生物汚染やその他の生物の汚染を抑制するため何らかの処置を行った場合は記録すること。かかる手順の規格を用意し、工程の詳細、試験、残留物の限界値を記載すること。</p>
<p>Processing instructions</p>	<p>工程指図書</p>
<p>6. The processing instructions should describe the different operations carried out upon the crude plant such as drying, crushing and sifting, and include drying time and temperatures, and methods used to control fragment or particle size. It should also describe security sieving or other methods of removing foreign materials.</p>	<p>6. 工程指図書は、乾燥、粉碎、篩過など、未精製の植物に対して行うさまざまな作業について記載し、乾燥時間・温度、断片又は粒子のサイズの管理に用いる方法を含めること。また、安全性を確保するための篩別などの異物除去法についても述べること。</p>
<p>For the production of a vegetable drug preparation, instructions should include details of base or solvent, time and temperatures of extraction, details of any concentration stages and methods used.</p>	<p>植物性医薬品調製品の製造については、抽出の基剤又は溶媒、時間、温度、濃縮を行う場合はその段階と用いる方法の詳細を記載すること。</p>
<p>SAMPLING</p>	<p>サンプリング</p>

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