

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 SUBSTANCES AND PRODUCTS FOR HUMAN USE	ヒト用生物学的医薬品用原薬及び医薬品(製剤)の製造
SCOPE	適用範囲
The methods employed in the manufacture of biological medicinal substances and products are a critical factor in shaping the appropriate regulatory control. Biological medicinal substances and products can be defined therefore largely by reference to their method of manufacture. This annex provides guidance on the full range of medicinal substances and products defined as biological.	生物学的医薬品用原薬及び医薬品(製剤)の製造方法は、適切な規制管理を形成するうえで重要な因子である。従って生物学的医薬品用原薬及び医薬品(製剤)は主にその製造方法に基づいて規定することができる。本アネックスは生物学的として定義されるすべての医薬品用原薬及び医薬品(製剤)についてのガイダンスを提供する。
This annex is divided into two main parts:	本アネックスは大きく2つに分けられる。
a) Part A contains supplementary guidance on the manufacture of biological medicinal substances and products, from control over seed lots and cell banks or starting material through to finishing activities and testing.	a) パートAは生物学的医薬品用原薬及び医薬品(製剤)のシードロット及びセルバンクあるいは原料の管理から最終製剤化及び試験に至る生物医薬品の製造に関する補足的なガイダンスで構成されている。
b) Part B contains further guidance on selected types of biological medicinal substances and products.	b) パートBは特定の種類の生物学的医薬品用原薬及び医薬品(製剤)の詳細なガイダンスで構成されている。
This annex, along with several other annexes of the Guide to GMP, provides guidance which supplements that in Part I and in Part II of the Guide. There are two aspects to the scope of this annex:	本アネックスは、他のいくつかのGMPガイドラインのアネックスとともにガイドラインのパートI及びパートIIを補足するためのガイドを提供する。本アネックスの適用範囲には2つの面がある。
a) Stage of manufacture – for biological active substances to the point immediately prior to their being rendered sterile, the primary guidance source is Part II. Guidance for the subsequent manufacturing steps of biological products are covered in Part I. For some types of product (e.g. Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) cell-based products) all manufacturing steps need to be conducted aseptically.	a) 製造段階 – 滅菌を行う直前までの生物学的医薬品用原薬に関しては、主となるガイダンスはパート2である。その後の生物製剤の製造工程に関するガイダンスはパート1である。ある種の製剤(例えば、先進医療医薬品 – 細胞薬品)ではすべての製造工程は無菌的に操作する必要がある。
b) Type of product – this annex provides guidance on the full range of medicinal substances and products defined as biological.	b) 医薬品の種類 – 本アネックスは生物学的と定義されるすべての範囲の医薬品用原薬及び医薬品(製剤)に関するガイダンスを提供する。
These two aspects are shown in Table 1; it should be noted that this table is illustrative only and is not meant to describe the precise scope. It should also be understood that in line with the corresponding table in Part II of the Guide, the level of GMP increases in detail from early to later steps in the manufacture of biological substances but GMP principles should always be adhered to. The inclusion of some early steps of manufacture within the scope of the annex does not imply that those steps will be routinely subject to inspection by the authorities. Antibiotics are not defined or included as biological products, however where biological stages of manufacture occur, guidance in this Annex may be used. Guidance for medicinal products derived from fractionated human blood or plasma is covered in Annex 14 and for non-transgenic plant products in Annex 7.	これらの2つの側面を表1に示しているが、この表は例示しているのみであり、正確な範囲を説明しているわけではないことに注意すること。また、GMPガイドラインのPart IIの対応する表と同様に、GMPのレベルが生物学的医薬品用原薬の製造における早期工程から、後期の工程に進むに従い細部にわたって増えることを理解すること、しかしGMPの原則は常に遵守すること。製造のある初期工程を本アネックスの適用範囲内に含めることは、それらの工程が当局による通常の査察対象となることを意味してはいない。抗生物質は生物学的製剤とは規定されていないが、製造に生物学的段階が存在する場合は本アネックスのガイダンスを使用しても差し支えない。ヒト血液成分又は血漿分画製剤由来の医薬品のガイダンスはアネックス14及び非遺伝子組換え植物製品はアネックス7に規定されている。
In certain cases, other legislation may be applicable to the starting materials for biologicals:	ある場合は、生物医薬品の出発原料に他の法令が適用される。
(a) For tissue and cells used for industrially manufactured products (such as pharmaceuticals), the donation, procurement and testing of tissue and cells may be covered by national legislation.	(a) (医薬品などの)工業的に製造される製品に使用される組織及び細胞については、ヒト組織及び細胞のドネーション、入手、試験等に国の法律が適用される。

<p>(b) Where blood or blood components are used as starting materials for ATMPs, national legislation may provide the technical requirements for the selection of donors and the collection and testing of blood and blood components¹.</p>	<p>(b) 血液又は血液成分がATMPの出発原料として用いられる場合は、ドナーの選択並びに血液及び血液成分¹の採取についての技術的要求事項は国の法律により規定される場合もある。</p>
<p>(c) The manufacture and control of genetically modified organisms needs to comply with local and national requirements. Appropriate containment should be established and maintained in facilities where any genetically modified micro-organism is handled². Advice should be obtained according to national legislation in order to establish and maintain the appropriate Biological Safety Level including measures to prevent cross contamination. There should be no conflicts with GMP requirements.</p>	<p>(c) 遺伝的に修飾された生物の製造と管理は地域と国の要求事項を遵守すること。遺伝的に修飾された微生物を取り扱う²施設においては適切な封じ込めを確立し維持すること。交叉汚染を防止する方法を含めた適切なバイオセーフティーレベルを確立し維持するため国の法律に従って助言を得ること。GMP要求事項と不一致がないこと。</p>
<p>Note 1 In the EEA, this is Directive 2002/98/EC and its Commission Directives.</p>	<p>注1 EEAにおいてはこれはEU指令2002/98/EC及びそれに対する委員会指令である。</p>
<p>Note 2 In the EEA, this is Directive 1998/81/EC on contained use of genetically modified micro-organisms.</p>	<p>注2 EEAにおいてはこれは遺伝的に修飾された微生物の封じ込め使用に係るEU指令1998/81/ECである。</p>
<p>《Table1》</p>	<p>《表1》</p>
<p>Note 3 See section B1 for the extent to which GMP principles apply.</p>	<p>注3 GMPの原則の適用する範囲についてはセクションB1を参照。</p>
<p>Note 4 See section on ‘Seed lot and cell bank system’ for the extent to which GMP applies.</p>	<p>注4 GMPを適用する範囲は「シードロット及びセルバンクシステム」のセクションを参照。</p>
<p>Note 5 In the EEA: HMPC guideline on Good Agricultural and Collection Practice – EMEA/HMPC/246816/2005 may be applied to growing, harvesting and initial processing in open fields.</p>	<p>注5 EEAにおいてはGACPIについてのHMPCガイドライン-EMEA/HMPC/246816/2005を野外耕地における生育栽培、収穫及び初期処理に適用される。</p>
<p>Note 6 For principles of GMP apply, see explanatory text in ‘Scope’.</p>	<p>注6 GMPの原則の適用は「適用」の説明文を参照。</p>
<p>Note 7 Where these are viral vectors, the main controls are as for virus manufacture (row 2).</p>	<p>注7 これらがウイルスベクターの場合、主な管理はウイルス製造(列2)に関してと同様である。</p>
<p>Note 8 In the EEA, human tissues and cells must comply with Directive 2004/23/EC and implementing Directives at these stages.</p>	<p>注8 EEAにおいては、ヒト組織及び細胞はEU指令2004/23/EC及びこの製造段階でのEU指令の実施に従わなければならない。</p>
<p>PRINCIPLE</p>	<p>原則</p>
<p>The manufacture of biological medicinal products involves certain specific considerations arising from the nature of the products and the processes. The ways in which biological medicinal products are manufactured, controlled and administered make some particular precautions necessary.</p>	<p>生物学的製剤の製造には、当該製品及び加工処理の特性上、ある種の特別な考慮が必要となる。生物学的製剤の製造、管理及び投与の方法により、いくつかの特別な注意が必要である。</p>
<p>Unlike conventional medicinal products, which are manufactured using chemical and physical techniques capable of a high degree of consistency, the manufacture of biological medicinal substances and 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 may be variable. As a result, quality risk management (QRM) principles are particularly important for this class of materials and should be used to develop their control strategy across all stages of manufacture so as to minimise variability and to reduce the opportunity for contamination and cross-contamination.</p>	<p>高度の一貫性が見込める化学的・物理的技術によって製造される従来の医薬品とは異なり、生物学的医薬品用原薬及び医薬品(製剤)の製造には細胞培養又は生きている組織からの抽出といった生物学的な加工処理及び原料が関与する。このような生物学的加工処理には固有の変動性があり、副生成物の範囲及び性質も変化する。そのため、この種の物質には特に品質リスクマネジメント(QRM)の原則が重要であり、変動を最小限にし、汚染や交叉汚染の機会を減らすため、この原則をすべての段階の製造での工程管理戦略を立てる際に活用すること。</p>

<p>Since materials and processing conditions used in cultivation processes are designed to provide conditions for the growth of specific cells and microorganisms, this provides extraneous microbial contaminants the opportunity to grow. In addition, many products are limited in their ability to withstand a wide range of purification techniques particularly those designed to inactivate or remove adventitious viral contaminants. The design of the processes, equipment, facilities, utilities, the conditions of preparation and addition of buffers and reagents, sampling and training of the operators are key considerations to minimise such contamination events.</p>	<p>培養工程で使用される原料及び加工条件は、特定の細胞や微生物が増殖するような条件で設計されるので、外来の汚染微生物にとっても増殖する条件を与えることになる。更に、多くの製品は、特に外来性のウイルス汚染を不活化又は除去するために設計された広範囲の精製技術に耐えるには限界がある。工程、設備、施設、ユーティリティの設計、緩衝液及び試薬の調製並びに添加条件、サンプリング、作業員の教育訓練は、そのような汚染を最小限にするために考慮すべき重要な事柄である。</p>
<p>Specifications related to products (such as those in Pharmacopoeial monographs, Marketing Authorisation (MA), and Clinical Trial Authorisation (CTA)) will dictate whether and to what stage substances and materials can have a defined level of bioburden or need to be sterile. For biological materials that cannot be sterilized (e.g. by filtration), processing must be conducted aseptically to minimise the introduction of contaminants. The application of appropriate environmental controls and monitoring and, wherever feasible, in-situ cleaning and sterilization systems together with the use of closed systems can significantly reduce the risk of accidental contamination and cross-contamination.</p>	<p>製品に関わる規格(例えば、局方の項目、製造販売承認(MA)、治験承認(CTA: 治験承認)中の)は、原薬や原料に規定されたバイオバーデンレベル或いは無菌となっていないか否か、又はどの段階までにそうでなくてはならないかを決定する。滅菌(例えばろ過で)することができない生物学的原料の場合、操作は汚染物質の導入を最小限にするために無菌的に行わなければならない。適切な環境管理やモニタリングの適用、そして可能であれば、クローズドシステムを伴う定置での洗浄及び滅菌システムは、偶発的な汚染及び交叉汚染のリスクを有意に減少させることができる。</p>
<p>Control usually involves biological analytical techniques, which typically have a greater variability than physico-chemical determinations. A robust manufacturing process is therefore crucial and in-process controls take on a particular importance in the manufacture of biological medicinal substances and products.</p>	<p>管理には通常生物学的分析技術が用いられるが、物理化学的測定に比べて変動が大きい。そのため堅牢な製造工程が極めて重要であり、生物学的医薬品用原薬及び医薬品(製剤)の製造においては工程内管理が特に重要である。</p>
<p>Biological medicinal products which incorporate human tissues or cells, such as certain ATMPs must comply with national requirements for the donation, procurement and testing stages⁹. Collection and testing of this material must be done in accordance with an appropriate quality system and in accordance with applicable national requirements¹⁰. Furthermore, national requirements¹¹ on traceability apply from the donor (while maintaining donor confidentiality) through stages applicable at the Tissue Establishment and then continued under medicines legislation through to the institution where the product is used.</p>	<p>先進治療医薬品(ATMPs)のようなヒト組織又は細胞を使用する生物学的製剤は、ドネーション、入手、試験の段階⁹において国の要求事項に従わなければならない。この原料の採取及び検査は適切な品質システム及び該当する国の要求事項¹⁰に従って実施しなければならない。さらに、トレーサビリティについての要求事項¹¹はドナー(ドナーの秘密保持を保ちつつ)から組織機関での該当する段階及びその後の継続した医薬品の法令により製品を使用する機関まで適用する。</p>
<p>Biological medicinal substances and products must comply with the applicable national guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products.</p>	<p>生物学的製剤の原薬及び製剤はヒト及び動物用の医薬品による動物海綿状脳症病原体の伝播のリスクの最小化に関する該当する国のガイダンスに従わなければならない。</p>
<p>Note 9 In the EEA, these are Directive 2004/23/EC and Directive 2006/17/EC</p>	<p>注9 EEA内では、これらはEU指令2004/23/EC及び2006/17/ECである。</p>
<p>Note 10 In the EEA, this is the Commission Directive 2006/86/EC.</p>	<p>注10 EEA内では、これは委員会指令2006/86/ECである。</p>
<p>Note 11 In the EEA, this is Directive 2006/86/EC.</p>	<p>注11 EEA内では、これはEU指令2006/86/ECである。</p>
<p>PART A. GENERAL GUIDANCE</p>	<p>パートA. 一般的ガイダンス</p>
<p>PERSONNEL</p>	<p>職員</p>

<p>1. Personnel (including those concerned with cleaning, maintenance or quality control) employed in areas where biological medicinal products are manufactured and tested should receive training, and periodic retraining, specific to the products manufactured and to their work, including any specific measures to protect product, personnel and the environment.</p>	<p>1. 生物学的製剤の製造及び試験を行うエリアで働く従業員(清掃,保守又は品質管理に関係する者を含む)は、製品、従業員及び環境を保護するための特別な防護方法を含め、製造される製品及び彼らの作業に特化した教育を受け、また定期的に再教育を受けなければならない。</p>
<p>2. The health status of personnel should be taken into consideration for product safety. Where necessary, personnel engaged in production, maintenance, testing and animal care (and inspections) should be vaccinated with appropriate specific vaccines and have regular health checks.</p>	<p>2. 製品の安全性確保のため、職員の健康状態が考慮されなければならない。必要に応じて、製造、メンテナンス、試験、動物管理(及び検査)に関わる関係者は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。</p>
<p>3. Any changes in the health status of personnel, which could adversely affect the quality of the product, should preclude work in the production area and appropriate records kept. 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. Health monitoring of staff should be commensurate with the risk, medical advice should be sought for personnel involved with hazardous organisms.</p>	<p>3. 製品の品質に影響を及ぼすおそれのあるような職員の健康状態の変化がある場合には、製造エリアでの作業から外し、適切に記録しなければならない。BCGワクチン及びツベルクリン製品の製造は、定期的に免疫学的状態又は胸部X線を注意深く観察されている従業員に限定されなければならない。従業員に対する健康状態のモニタリングはリスクに対応して行い、有害微生物に関与する職員に対しては医学的助言を求めなければならない。</p>
<p>4. Where required to minimise the opportunity for cross-contamination, restrictions on the movement of all personnel (including QC, maintenance and cleaning staff) should be controlled on the basis of QRM principles. In general, personnel should not pass from areas where exposure to live micro-organisms, genetically modified organisms, toxins or animals to areas where other products, inactivated products or different organisms are handled. If such passage is unavoidable, the contamination control measures should be based on QRM principles.</p>	<p>4. 交叉汚染の機会を最小限にすることが求められる場合、全ての従業員(QC、メンテナンス及び清掃スタッフ含む)の移動に関わる制限は、QRMの原則に基づいて管理されなければならない。一般に、1日の作業の間、生菌、遺伝子組み換え微生物、毒素又は動物への曝露があるエリアから、他の製品、不活化された製品又は異なる微生物を取り扱うエリアに移動しないこと。そのような移動が避けられない場合、QRMの原則に基づく汚染防止対策がとられなければならない。</p>
<p>PREMISE AND EQUIPMENT</p>	<p>建物及び設備</p>
<p>5. As part of the control strategy, 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 risks to the product. The environmental monitoring programme in addition to Annex 1 should be supplemented by the inclusion of methods to detect the presence of specific microorganisms (e.g. host organism, anaerobes, etc) where indicated by the QRM process.</p>	<p>5. 管理戦略の一環として、製造施設の微粒子及び微生物汚染についての環境管理のレベルは出発原料の汚染のレベル及び製品へのリスクを考慮し、製品及び製造工程に応じたものとする。QRMを行った結果必要性が示されている場合、アネックス1に加えて実施する環境モニタリングプログラムは特別な微生物(宿主微生物、嫌気性微生物など)の存在を見つける方法を含むことにより補足すること。</p>

<p>6. Manufacturing and storage facilities, processes and environmental classifications should be designed to prevent the extraneous contamination of products. Although contamination is likely to become evident during processes such as fermentation and cell culture, prevention of contamination is more appropriate than detection and removal. In fact, the environmental monitoring and material bioburden testing programs are intended to verify a state of control. Where processes are not closed and there is therefore exposure of the product to the immediate room environment (e.g. during additions of supplements, media, buffers, gasses, manipulations during the manufacture of ATMPs) measures should be put in place, including engineering and environmental controls on the basis of QRM principles. These QRM principles should take into account the principles and requirements from the appropriate sections of Annex 1¹² when selecting environmental classification cascades and associated controls.</p>	<p>6. 製造及び保管施設、工程及び環境分類は製品の外部からの汚染を防止するように設計すること。汚染は発酵及び細胞培養などの加工処理中に明らかになる可能性があるが、汚染を防止することは検出及び除去することよりも適切である。実際、環境モニタリング及び原料のバイオバーデン検査プログラムは管理の状態を検証するためのものである。工程が閉鎖系でなく、従って周辺の部屋の環境に製品が曝されること(添加剤、培養液、緩衝液、ガスの添加、製造中のATMPの操作)への対策はQRMの原則に基づいた工学及び環境管理を含めて導入すること。環境管理区分の配置及びそれに伴う管理を選択する場合はアネックス1¹²の適切なセクションの原則と要求事項を考慮に入れること。</p>
<p>7. Dedicated production areas should be used for the handling of live cells, capable of persistence in the manufacturing environment, until inactivation. Dedicated production area should be used for the manufacture of pathogenic organisms capable of causing severe human disease¹³.</p>	<p>7. 製造環境で生存が可能な、生きている細胞の、不活性化するまでの取扱いには専用の製造エリアを使用すること。重度のヒトの疾病¹³を生ずる能力のある病原性生物の製造には専用の製造エリアを使用すること。</p>
<p>8. Manufacture in a multi-product facility may be acceptable where the following, or equivalent (as appropriate to the product types involved) considerations and measures are part of an effective control strategy to prevent cross-contamination using QRM principles:</p>	<p>8. (関係する製品の種類に応じて)以下の対策と手段あるいは同等のものが、QRMの原則を用いた交叉汚染防止のための有効な管理戦略の一部である場合、複数の製品の製造施設での製造は認められる。</p>
<p>(a) Knowledge of key characteristics of all cells, organisms and any adventitious agents (e.g. pathogenicity, detectability, persistence, susceptibility to inactivation) within the same facility.</p>	<p>(a)同一の施設内で扱うすべての細胞、生物及びいかなる外来物質の主要な特性(病原性、検出性、生存性及び不活性化に対する感受性など)の知見。</p>
<p>(b) Where production is characterised by multiple small batches from different starting materials (e.g. cell-based products), factors such as the health status of donors and the risk of total loss of product from and/or for specific patients should be taken into account when considering the acceptance of concurrent working during development of the control strategy.</p>	<p>(b)製造が、異なる出発原料由来の複数の小さなバッチ(細胞由来製品)を特徴とする場合、管理戦略の作成過程で同時作業の許容を考慮するのであれば、ドナーの健康状態及び特定の患者からの及び/又は特定の患者のための製品の全失のリスクのような要因を考慮すること。</p>
<p>(c) Live organisms and spores (where relevant) are prevented from entering non-related areas or equipment. Control measures to remove the organisms and spores before the subsequent manufacture of other products, these control measures should also take the HVAC system into account. Cleaning and decontamination for the removal of the organisms and spores should be validated.</p>	<p>(c)非関連エリア又は装置からの生きている微生物及び芽胞(該当する場合)の侵入を防止すること。他の製品の連続製造前の微生物及び芽胞を除去するための管理対策は、HVACシステムも考慮に入れること。微生物及び芽胞の除去のための洗浄及び除染についてバリデートすること。</p>
<p>(d) Environmental monitoring, specific for the micro-organism being manufactured, is also conducted in adjacent areas during manufacture and after completion of cleaning and decontamination. Attention should also be given to risks arising with use of certain monitoring equipment (e.g. airborne particle monitoring) in areas handling live and/or spore forming organisms.</p>	<p>(d) 製造に使用される菌に特異的な環境モニタリングを、製造中及び洗浄と除染終了後に隣接エリアで行うこと。生菌及び/又は芽胞形成菌を取り扱うエリアにおいて、ある種のモニタリング設備(例えば、浮遊微粒子モニター)を使用することにより発生するリスクに注意が払われなければならない。</p>

(e) Products, equipment, ancillary equipment (e.g. for calibration and validation) and disposable items are only moved within and removed from such areas in a manner that prevents contamination of other areas, other products and different product stages (e.g. prevent contamination of inactivated or toxoided products with non-inactivated products).	(e) 製品、設備、付属機器(例えば、キャリブレーションとバリデーションのための)及び廃棄物は、他のエリア、他の製品及び異なった製造段階の製品(例えば、不活化されていない製品による不活化又は無毒化された製品への汚染の防止)の汚染を防ぐ方法によってのみ、当該エリア内で動かされ、又は当該エリアから移動させられる。
(f) Campaign-based manufacturing followed by validated cleaning and decontamination procedures.	(f)バリデートされた洗浄及び除染手順により実施されたキャンペーン製造。
9. For finishing operations ¹⁴ , the need for dedicated facilities will depend on consideration of the above together with additional considerations such as the specific needs of the biological product and on the characteristics of other products, including any non-biological products, in the same facility. Other control measures for finishing operations may include the need for specific addition sequences, mixing speeds, time and temperature controls, limits on exposure to light and containment and cleaning procedures in the event of spillages.	9. 製剤化工程 ¹⁴ に関して、専用の施設の必要性は上記の考慮に加え、同一の施設内での生物学的製剤の特定の要求事項及び他の製品の特性などの追加の検討事項に依存する。製剤化操作に関する他の管理対策は、固有の添加順序、攪拌速度、時間、温度管理、光暴露の制限及び漏出の際の封じ込めと洗浄手順に関する必要性が含まれる。
10. The measures and procedures necessary for containment (i.e. for environment and operator safety) should not conflict with those for product safety.	10. 封じ込め(すなわち、環境と作業者の安全のため)に必要な方法と手順は製品の安全のためのそれらと矛盾しないこと。
11. Air handling units should be designed, constructed and maintained to minimise the risk of cross-contamination between different manufacturing areas and may need to be specific for an area. Consideration, based on QRM principles, should be given to the use of single pass air systems.	11. 空調ユニットは異なる製造エリア間での交叉汚染のリスクを最小とするよう設計され、建設され、維持されなくてはならず、当該エリア専用の空調が必要とされる場合もある。QRMの原則に基づき、シングルパスエアシステムの使用を考慮すること。
12. Positive pressure areas should be used to process sterile products but negative pressure in specific areas at the point of exposure of pathogens is acceptable for containment reasons. Where negative pressure areas or safety cabinets are used for aseptic processing of materials with particular risks (e.g. pathogens), they should be surrounded by a positive pressure clean zone of appropriate grade. These pressure cascades should be clearly defined and continuously monitored with appropriate alarm settings.	12. 無菌製品の加工工程には陽圧エリアが使用されるべきだが、病原体曝露ポイントにある特異的エリアについては、封じ込めを理由に陰圧も許容される。特定のリスクのある原料(例えば病原体)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、その周囲は陽圧の適切なグレードのクリーンゾーンで囲うこと。このような差圧の配列は明確に規定し適切な警報を設置して連続的にモニターすること。
13. Equipment used during handling of live organisms and cells, including those for sampling, should be designed to prevent any contamination of the live organism or cell during processing.	13. 検体採取を含めて、生きている生物、細胞の取扱中に使用する装置は加工処理中の生きている生物又は細胞の汚染を防止するよう設計すること。
14. Primary containment ¹⁵ should be designed and periodically tested to ensure the prevention of escape of biological agents into the immediate working environment.	14. 一次封じ込め ¹⁵ は生物学的物質の近接作業場への漏出がないことを保証できるように設計され、定期的に試験すること。
15. The use of 'clean in place' and 'steam in place' ('sterilisation in place') systems should be used where possible. Valves on fermentation vessels should be completely steam sterilisable.	15. 可能な限り、CIP及びSIP(例えば、定置蒸気滅菌)システムを使用すること。培養器のバルブは完全に蒸気滅菌可能であること。
16. Air vent filters should be hydrophobic and validated for their scheduled life span with integrity testing at appropriate intervals based on appropriate QRM principles.	16. エアVENTフィルターは疎水性であり、QRMに基づいた適切な間隔での完全性試験により、定められた使用期間に対してバリデートすること。

<p>17. Drainage systems must be designed so that effluents can be effectively neutralised or decontaminated to minimise the risk of cross-contamination. Compliance with local regulations is required to minimize the risk of contamination of the external environment according to the risk associated with the biohazardous nature of waste materials.</p>	<p>17. 交叉汚染のリスクを最小とするために排水を効果的に中和し、除染できるよう排水システムを設計すること。廃棄物のバイオハザードに関連するリスクに応じて、外部環境の汚染を最小とするため、各地域の規制の要求に従うこと。</p>
<p>18. Due to the variability of biological products or processes, relevant/critical additives or ingredients may have to be measured or weighed during the production process. In these cases, stocks of these substances may be kept in the production area for a specified duration based on defined criteria such as for the duration of manufacture of the batch or of the campaign. Materials must be stored appropriately.</p>	<p>18. 生物薬品や工程には変動が見られるため、製造工程中において適切な／重要な添加物又は成分を測定又は秤量しなければならないことがある。このような場合、これらの物質のストックは、バッチ又はキャンペーンの製造の期間などの規定された許容基準に基づき設定された期間、製造区域で保管してもよい。そのようなものは適切に保管しなければならない。</p>
<p>Note 12 PICS Guide to GMP</p>	<p>注12 PICS Guide to GMP</p>
<p>Note 13 In the EEA, this would correspond to pathogenic organisms of i.e. Biosafety level 3 or 4 according to Council Directive 90/679/EEC.</p>	<p>注13 EEAでは、これは病原性生物すなわちEU理事会指令90/679/EECによるバイオセーフティレベル3又は4に匹敵する。</p>
<p>Note 14 Formulation, filling and packaging</p>	<p>注14 製剤化、充てん及び包装</p>
<p>Note 15 See main GMP Glossary on 'Containment'.</p>	<p>注15 GMP用語集「封じ込め」参照</p>
<p>ANIMALS</p>	<p>動物</p>
<p>19. A wide range of animal species are used in the manufacture of a number of biological medicinal products or starting materials. These can be divided into 2 broad types of sources:</p>	<p>19. 多くの生物学的製剤又は出発原料の製造には幅広い動物種が使用されている。これらは大きく2つの種類に分けられる。</p>
<p>(a) Live groups, herds, flocks: examples include polio vaccine (monkeys), immunosera to snake venoms and tetanus (horses, sheep and goats), allergens (cats), rabies vaccine (rabbits, mice and hamsters), transgenic products (goats, cattle).</p>	<p>(a) 生きた動物の群、集団、:例えば、ポリオワクチン(サル)、ヘビ毒素と破傷風に対する(ウマ、ヒツジ、ヤギ)免疫血清アレルギー抗原(ネコ)狂犬病ワクチン(ウサギ、ネズミ及びハムスター)、トランスジェニック製品(ヤギ、ウシ)。</p>
<p>(b) Animal tissues and cells derived post-mortem and from establishments such as abattoirs: examples include xenogeneic cells from animal tissues and cells, feeder cells to support the growth of some ATMPs, abattoir sources for enzymes, anticoagulants and hormones (sheep and pigs).</p>	<p>(b) 死体や屠殺場などの施設に由来する動物組織や細胞:例えば、動物の組織や細胞を用いた異種細胞、いくつかのATMPsの増殖をサポートするフィーダー細胞、屠殺場を供給源とする、酵素、抗凝血剤及びホルモン(ヒツジ、ブタ)。</p>
<p>In addition, animals may also be used in quality control either in generic assays, e.g. pyrogenicity, or specific potency assays, e.g. pertussis vaccine (mice), pyrogenicity (rabbits), BCG vaccine (guinea-pigs).</p>	<p>さらに、動物は、例えば百日咳ワクチン(ネズミ)、発熱性物質試験(ウサギ)、BCGワクチン(モルモット)のように発熱性物質試験、力価測定など品質管理の一般的な試験法にも利用されている。</p>

<p>20. In addition to compliance with TSE regulations, other adventitious agents that are of concern (zoonotic diseases, diseases of source animals) should be monitored by an ongoing health programme and recorded. Specialist advice should be obtained in establishing such programmes. Instances of ill-health occurring in the source animals should be investigated with respect to their suitability and the suitability of in-contact animals for continued use (in manufacture, as sources of starting materials, in quality control and safety testing), the decisions must be documented. A look-back procedure should be in place which informs the decision making process on the continued suitability of the medicinal substance(s) or product(s) in which the materials have been used or incorporated. This decision-making process may include the re-testing of retained samples from previous collections from the same donor (where applicable) to establish the last negative donation. The withdrawal period of therapeutic agents used to treat source animals must be documented and used to determine the removal of those animals from the programme for defined periods.</p>	<p>20.TSE規則への遵守に加えて、懸念される外来性の病原体(動物由来感染症、原料動物の病気)は常に健康管理プログラムでモニターし記録すること。このようなプログラムを確立するには専門家によるアドバイスを得ること。原料動物に健康不良が発生した場合は、当該動物の適切性や接触した動物を継続して使用することの(製造,出発原料の供給、品質管理と安全性試験)適切性に関して調査し、判定を記録しなければならない。該当する材料が使用されたか、あるいは組み込まれた医薬品、原薬又は製剤について継続した適合性を判定する過程についての情報を後で調査できる手順を設定すること。この判定手順には直近の提供不可の決定を確定するための同一ドナー(該当する場合)からの前回の採取時の保存サンプルに対する再試験を含む。原料動物治療に使用した治療薬の休薬期間を記録すること。この記録は、それらの動物をプログラムから規定した期間除外することの決定のために使用されなければならない。</p>
<p>21. Particular care should be taken to prevent and monitor infections in the source / donor animals. Measures should include the sourcing, facilities, husbandry, biosecurity procedures, testing regimes, control of bedding and feed materials. This is of special relevance to specified pathogen free animals where pharmacopoeial monograph requirements must be met. Housing and health monitoring should be defined for other categories of animals (e.g. healthy flocks or herds).</p>	<p>21. 原料動物/ドナー動物の感染症の予防及びモニタリングに特に注意を払うこと。このための対策には、供給元、施設、飼育法、生物学的セキュリティ、試験、睡眠環境及び飼料の管理を含むこと。これは、ヨーロッパ薬局方各条要件を満たす必要がある場合特定の病原体フリーの動物に特に関係している。その他のカテゴリの動物(例えば、健康なウシやヒツジ)については、動物舎と健康モニタリングを規定しておくこと。</p>
<p>22. For products manufactured from transgenic animals, traceability should be maintained in the creation of such animals from the source animals.</p>	<p>22. 遺伝子組み換え動物から製造された製品については、原料動物から遺伝子組み換え動物を作成する過程のトレーサビリティを保持すること。</p>
<p>23. Note should be taken of national requirements for animal quarters, care and quarantine¹⁶. Housing for animals used in production and control of biological products should be separated from production and control areas.</p>	<p>23. 動物の飼育施設、動物の飼育及び検疫¹⁶に関する当該国の要求事項について注意すること。生物学的製剤の製造及び管理に使用される動物の飼育舎は、製造及び管理区域とは分離すること。</p>
<p>24. For different animal species, key criteria should be defined, monitored, and recorded. These may include age, weight and health status of the animals.</p>	<p>24. 異なった動物種ごとに主要な基準を定め、モニターし記録すること。これらには動物の年齢、体重、健康状態が挙げられる。</p>
<p>25. Animals, biological agents, and tests carried out should be appropriately identified to prevent any risk of mix up and to control all identified hazards.</p>	<p>25. 混同のリスクを避け、特定されたすべてのハザードを管理するために、動物、生物学的試薬及び実施した試験は適切に識別できるようにしておくこと。</p>
<p>Note 16 In the EEA, Directive 201/63/EC took effect on 1st January 2013.</p>	<p>注16 EEAでは2013年1月1日施行のEU指令201/63/ECである。</p>
<p>DOCUMENTATION</p>	<p>文書化</p>
<p>26. Specifications for biological starting materials may need additional documentation on the source, origin, distribution chain, method of manufacture, and controls applied, to assure an appropriate level of control including their microbiological quality.</p>	<p>26. 生物学的出発物質に関する規格書には、微生物学的品質等適切なレベルの管理を保証するための供給元、起源、流通ルート、製造及び品質管理方法に関する追加の文書が必要になる場合がある。</p>
<p>27. Some product types may require specific definition of what materials constitutes a batch, particularly somatic cells in the context of ATMPs. For autologous and donor-matched situations, the manufactured product should be viewed as a batch.</p>	<p>27. 一部の種類の製品では、バッチを構成する成分について、特にATMPsに関しては体細胞を具体的に定義する必要がある。自己細胞やドナーが一致する場合は、製造された製品を単一のバッチとみなすこと。</p>

<p>28. Where human cell or tissue donors are used, full traceability is required from starting and raw materials, including all substances coming into contact with the cells or tissues through to confirmation of the receipt of the products at the point of use whilst maintaining the privacy of individuals and confidentiality of health related information¹⁷. Traceability records¹⁸ must be retained for 30 years after the expiry date of the product. Particular care should be taken to maintain the traceability of products for special use cases, such as donor-matched cells. National requirements apply to blood components when they are used as supportive or raw material in the manufacturing process of medicinal products¹⁹. For ATMPs, traceability requirement regarding human cells including haematopoietic cells must comply with the principles laid down in national legislation²⁰. The arrangements necessary to achieve the traceability and retention period should be incorporated into technical agreements between the responsible parties.</p>	<p>28. ヒトの細胞又は組織のドナーを使用する場合、個人のプライバシー及び健康に関する情報¹⁷の機密を保持する一方で出発物質と原料について、製品を使用する場所で受領するまでの間に細胞又は組織と接触するすべての物質を含めて完全なトレーサビリティが要求される。トレーサビリティの記録¹⁸は製品の有効期限日から30年保存すること。ドナーと一致する細胞などの特別な使用の場合の製品のトレーサビリティの維持には特別な注意を払うこと。血液成分が医薬品¹⁹の製造工程における補助物又は原料として使用される場合、国の要求事項を適用する。ATMPに関しては、造血細胞を含めたヒト細胞に関するトレーサビリティの要求事項は国の法令²⁰に規定されている原則に従わなければならない。トレーサビリティ及び保存期間を達成するために必要な取決めは当事者間の技術契約中に取り入れること。</p>
<p>Note 17 In the EEA see Article 15 of Regulation 1394/2007.</p>	<p>注17 EEAでは規則1394/2007の第15条を参照</p>
<p>Note 18 In the EEA, see ENTR/F/2/SF/dn D(2009) 35810, 'Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal Products' for further information on traceability.</p>	<p>注18 EEAではトレーサビリティのさなる情報についてはENTR/F/2/SF/dn D(2009) 35810「ATMPに特有のGCPに関する詳細なガイドライン」を参照。</p>
<p>Note 19 In the EEA, these are Directives 2002/98/EC and 2005/61/EC.</p>	<p>注19 EEAでは、これらはEU指令2002/98/EC及び2005/61/ECである。</p>
<p>Note 20 In the EEA, these are Directives 2004/23/EC and 2006/86/EC.</p>	<p>注20 EEAでは、これらはEU指令2004/23/EC及び2006/86/ECである。</p>
<p>PRODUCTION</p>	<p>製造</p>
<p>29. Given the variability inherent in many biological substances and products, steps to increase process robustness thereby reducing process variability and enhancing reproducibility at the different stages of the product lifecycle such as process design should be reassessed during Product Quality Reviews.</p>	<p>29. 多くの生物医薬品には変動性があるので、工程設計のような、それによって工程の変動が減少し、製品ライフサイクルの異なるステージでの再現性が高まる、工程堅牢性を上げるための手段を製品品質評価の期間中に再検討すること。</p>
<p>30. Since cultivation conditions, media and reagents are designed to promote the growth of cells or microbial organisms, typically in an axenic state, particular attention should be paid in the control strategy to ensure there are robust steps that prevent or minimise the occurrence of unwanted bioburden and associated metabolites and endotoxins. For cell based ATMPs where production batches are frequently small the risk of cross-contamination between cell preparations from different donors with various health status should be controlled under defined procedures and requirements.</p>	<p>30. 培養条件、培地及び試薬は、通常は純粋培養状態で細胞や微生物の成長を促進するように設計されていることから、通常単一種の細胞の状態では好ましくないバイオバーデンの発生、関連代謝物質、エンドトキシンの発生を予防又は最小限に抑えるような堅牢な方法であることを保証するための管理戦略に特に注意を払うこと。製造バッチが小スケールとなる場合が多い細胞が基材となるATMPでは、様々な健康条件の異なるドナーから調製された細胞同士の交叉汚染のリスクを、規定された手順と要件の下で管理すること。</p>
<p>STARTING MATERIALS</p>	<p>出発物質</p>

<p>31. The source, origin and suitability of biological starting and raw materials (e.g. cryoprotectants, feeder cells, reagents, culture media, buffers, serum, enzymes, cytokines, growth factors) 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, the risk of using a potentially failed material and its potential impact on other batches should be clearly understood and assessed under the principles of QRM. In such cases, release of a finished product is conditional on satisfactory results of these tests. The identification of all starting materials should be in compliance with the requirements appropriate to its stage of manufacture. For biological medicinal products further guidance can be found in Part I and Annex 8 and for biological substances in Part II.</p>	<p>31. 生物学的出発物質及び原料(凍結防止剤、フィーダー細胞、試薬、培養培地、緩衝液、血清、酵素、サイトカイン、成長因子など)の供給元、起源及び適格性を明確に規定すること。必要な検査に長期間かかる場合は、検査の結果を入手する前に出発原料の加工が認められ、不合格の可能性のある原料及び他のバッチに影響を及ぼしうる原料の使用のリスクをQRMの原則の下で明確に理解し評価すること。そのような場合、最終製品の出荷はこれらの検査の結果が合格であることを条件とする。すべての出発原料の確認試験は製造の段階に応じて適切な要求事項に適合すること。生物製剤についてはさらなるガイダンスがパート I 及びアネックス8並びに生物学的原薬についてはPart IIIにある。</p>
<p>32. The risk of contamination of starting materials during their passage along the supply chain must be assessed, with particular emphasis on TSE. Materials that come into direct contact with manufacturing equipment or the product (such as media used in media fill experiments and lubricants that may contact the product) must also be taken into account.</p>	<p>32. サプライチェーンの経路における出発原料の汚染のリスクについて、特にTSEは重点的に評価しなければならない。また、製造設備又は製品(培地充填テストで使用する培地のような、また製品に接触するかもしれない潤滑剤)に直接接触する材料についても考慮すること。</p>
<p>33. Given that the risks from the introduction of contamination and the consequences to the product is the same irrespective of the stage of manufacture, establishment of a control strategy to protect the product and the preparation of solutions, buffers and other additions should be based on the principles and guidance contained in the appropriate sections of Annex 1. The controls required for the quality of starting materials and on the aseptic manufacturing process, particularly for cell-based products, where final sterilisation is generally not possible and the ability to remove microbial by-products is limited, assume greater importance. Where an MA or CTA provides for an allowable type and level of bioburden, for example at active substance stage, the control strategy should address the means by which this is maintained within the specified limits.</p>	<p>33. 汚染を起すリスクとその結果の製品への影響は製造の段階にかかわらず同じであることを念頭において、製品を保護するための管理戦略の作成及び溶液、緩衝液及び他の添加物の調製はアネックス1の該当するセクションにある原則及びガイダンスを踏まえること。最終滅菌が通常可能でなく、微生物を除去する能力が限られているような細胞製品の場合、特に出発原料の品質及び無菌製造工程に要求されている管理はより重要であることを認識すること。例えば、原薬の製造段階において、製造販売承認あるいは治験届けで、許容できるバイオバーデンの種類とレベルを規定する場合、管理戦略はバイオバーデンを規定されたレベル内に維持するための手段について述べること。</p>
<p>34. Where sterilization 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 and filtration).</p>	<p>34 出発物質の滅菌が要求される場合、可能な場合は熱により行うこと。必要な場合、生物学的物質の不活性化のために他の適切な方法(例えば放射線あるいはろ過)も使い得る。</p>
<p>35. Reduction in bioburden associated with procurement of living tissues and cells may require the use of other measures such as antibiotics at early manufacturing stages. This should be avoided, but where it is necessary their use should be justified and carefully controlled, they should be removed from the manufacturing process at the stage specified in the MA or CTA.²¹</p>	<p>35. 組織及び細胞の入手(調達)に関連したバイオバーデンの低減は、初期段階で抗生物質のような他の手段が必要となるかもしれない。これは回避されるべきであるが、それらの使用が必要な場合は妥当性を示すとともに注意深く管理すること、またそれらは製造の過程において、製造販売承認や治験届け²¹で規定された段階で除去すること。</p>
<p>36. For human tissues and cells used as starting materials for biological medicinal products:</p>	<p>36 生物学的製剤の出発物質として使用されるヒト組織及び細胞に関しては:</p>

<p>(a) Their procurement, donation and testing is regulated in some countries²². Such supply sites must hold appropriate approvals from the national competent authority(ies) which should be verified as part of starting material supplier management.</p>	<p>(a) 国²²によってはそれらの入手(調達)、ドネーション、試験について規制されている。そのような供給施設は当該国の当局による適切な許可を持たなければならないが、それは出発物質の供給業者の管理の中で検証されること。</p>
<p>(b) Where such human cells or tissues are imported they must meet equivalent national standards of quality and safety²³. The traceability and serious adverse reaction and serious adverse event notification requirements may be set out in national legislation²⁴.</p>	<p>(b) ヒト細胞又は組織などを輸入する場合、品質及び安全性²³に関して同等の国の基準を満たさなければならない。トレーサビリティ及び重篤な副作用及び重篤な有害事象の通知の要求事項は国の法令²⁴に規定される。</p>
<p>(c) There may be some instances where processing of cells and tissues used as starting materials for biological medicinal products will be conducted at tissue establishments, e.g. to derive early cell lines or banks prior to establishing a Master Cell Bank, MCB²⁵.</p>	<p>(c) 生物学的製剤の出発原料として使用される細胞及び組織について、マスターセルバンク(MCB)²⁵を作成する前の初期の細胞系列又はバンクを作成するための加工が、組織施設で実施されるような事例がありうる。</p>
<p>(d) Tissue and cells are released by the Responsible Person in the tissue establishment before shipment to the medicinal product manufacturer, after which normal medicinal product starting material controls apply. The test results of all tissues / cells supplied by the tissue establishment should be available to the manufacturer of the medicinal product. Such information must be used to make appropriate material segregation and storage decisions. In cases where manufacturing must be initiated prior to receiving test results from the tissue establishment, tissue and cells may be shipped to the medicinal product manufacturer provided controls are in place to prevent cross-contamination with tissue and cells that have been released by the RP in the tissue establishment.</p>	<p>(d) 組織及び細胞は、医薬品の製造業者に発送する前に組織施設の責任者が出荷判定するが、その後は通常の医薬品の出発原料の管理が適用される。組織施設が供給したすべての組織/細胞の検査結果は医薬品の製造業者が入手できるようにすること。当該情報は適切な原料の隔離及び保管の決定に使用しなければならない。組織施設からの検査結果の受領前に製造に着手しなければならない場合は、組織施設の責任者が出荷判定した組織及び細胞による交叉汚染を防止するための管理が規定されていれば、組織及び細胞は医薬品の製造業者に発送してもよい。</p>
<p>(e) The transport of human tissues and cells to the manufacturing site must be controlled by a written agreement between the responsible parties. The manufacturing sites should have documentary evidence of adherence to the specified storage and transport conditions.</p>	<p>(e) ヒト組織及び細胞の製造所への輸送は当事者間での文書化された取決めにより管理しなければならない。製造所は規定された保管及び輸送条件を遵守したことを示す文書化された証拠を所有すること。</p>
<p>(f) Continuation of traceability requirements started at tissue establishments through to the recipient(s), and vice versa, including materials in contact with the cells or tissues, should be maintained.</p>	<p>(f) トレーサビリティが途切れないことの要求事項は、組織機関から始まり受領者まで適用され、逆の遡及もまた同様、組織あるいは細胞と接触する原材料も含めて維持すること。</p>
<p>(g) A technical agreement should be in place between the responsible parties (e.g. manufacturers, tissue establishment, Sponsors, MA Holder) which defines responsibilities of each party, including the RP.</p>	<p>(g) 当事者(製造業者、組織施設、治験スポンサー、製造販売承認保持者)間で、責任者を含めた各当事者の責任を規定した技術取決めを行うこと。</p>
<p>37. With regard to gene therapy²⁶:</p>	<p>37. 遺伝子治療²⁶に関して。</p>
<p>(a) For products consisting of viral vectors, the starting materials are the components from which the viral vector is obtained, i.e. the master virus seed or the plasmids to transfect the packaging cells and the MCB of the packaging cell line.</p>	<p>(a) ウイルス・ベクターから成る製品については、出発原料はウイルス・ベクターが得られる成分である。すなわち、パッケージング細胞または同MCBに導入するマスターウイルスシードまたはプラスミドである。</p>
<p>(b) For products consisting of plasmids, non-viral vectors and genetically modified micro-organisms other than viruses or viral vectors, the starting materials are the components used to generate the producing cell, i.e. the plasmid, the host bacteria and the MCB of the recombinant microbial cells.</p>	<p>(b) ウイルス又はウイルス・ベクター以外のプラスミド、非ウイルス・ベクター及び遺伝子組み換えの微生物から成る製品については、出発原料は製造するセル、つまりプラスミド、宿主バクテリア、組み換えの微生物のマスターセルバンクを生成するために使用される成分である。</p>

(c) For genetically modified cells, the starting materials are the components used to obtain the genetically modified cells, i.e. the starting materials to manufacture the vector and the human or animal cell preparations.	(c)遺伝子組み換えの細胞については、出発原料は遺伝子組み換えの細胞を得るために使用される構成成分、つまりベクター及びヒト又は動物細胞の調整物を製造する出発原料である。
(d) The principles of GMP apply from the bank system used to manufacture the vector or plasmid used for gene transfer.	(d)GMPの原則は、遺伝子導入に使用されたベクター又はプラスミドを製造するために使用されるバンクシステムから適用する。
38. Where human or animal cells are used in the manufacturing process as feeder cells, appropriate controls over the sourcing, testing, transport and storage should be in place ²⁷ , including compliance with national requirements for human cells.	38. ヒト又は動物の細胞がフィーダー細胞として製造工程の中で使用される場合、ヒト細胞に関する国の要求事項への遵守を含めて、供給元、試験、輸送又は保管に対する適切な管理を適切に行うこと。 ²⁷
Note 21 Some situations in which antibiotic use may be justified include maintenance of plasmids in expression systems and in fermentation. Generally, antibiotics used in humans should be avoided because of the potential development of antibiotic resistant strains. Additionally, the use of antibiotics is not an effective mechanism to control microbial contamination.	注21. 抗生物質の使用が妥当とされる場合は、発現システムと培養におけるプラスミドの維持を含む。一般的に、ヒトに使用した抗生物質は抗生物質耐性株が生じている可能性のため避けること。さらに、抗生物質の使用は微生物汚染を制御する有効なメカニズムではない。
Note 22 In the EEA, this is Directive 2004/23/EC and its Commission directives.	注22 EEAではこれはEU指令2004/23/EC及び委員会指令。
Note 23 In the EEA, they must be equivalent to those laid down in Directive 2004/23/EC.	注23 EEAではEU指令2004/23/ECにあるものと同等でなければならない。
Note 24 In the EEA, this is Directive 2006/86/EC.	注24 EEAではこれはEU指令2006/86/EC。
Note 25 In the EEA, such processing steps, are under the scope of 2004/23/EC and the Responsible Person (RP).	注25 EEAでは当該加工処理工程は、2004/23/EC及び責任者(RP)の適用範囲である。
Note 26 In the EEA, see details in section 3.2 of Directive 2009/120/EC.	注26 EEAでは、これはEU指令2009/120/ECのセクション3.2の詳細を参照。
Note 27 In the EEA, this includes compliance with Directive 2004/23 EC for human cells.	注27 EEAではこれはヒト細胞に関するEU指令2004/23/ECへの遵守を含む。
SEED LOT AND CELL BANK SYSTEM	シードロット及びセルバンクシステム
39. In order to prevent the unwanted drift of properties which might ensue from repeated subcultures or multiple generations, the production of biological medicinal substances and products obtained by microbial culture, cell culture or propagation in embryos and animals should be based on a system of master and working virus seed lots and/or cell banks. Such a system may not be applicable to all types of ATMPs.	39. 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を抑えるため、微生物培養、細胞培養又は胚及び動物中での増殖により得られる生物学的医薬品用原薬及び医薬品(製剤)の製造はマスター及びワーキングウイルスシードロット及び/又はセルバンクのシステムを踏まえること。当該システムはすべての種類のATMPに適用されるとは限らない。
40. The number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank, the drug substance and finished product should be consistent with specifications in the MA or CTA.	40. シードロット又はセルバンクと原薬及び最終製品との間の世代数(倍加、継代数)は、製造販売承認又は治験届けに記載されている規格と一致させること。

<p>41. As part of product lifecycle management, establishment of seed lots and cell banks, including master and working generations, should be performed under circumstances which are demonstrably appropriate. This should include an appropriately controlled environment to protect the seed lot and the cell bank and the personnel handling it. During the establishment of the seed lot and cell bank, no other living or infectious material (e.g. virus, cell lines or cell strains) should be handled simultaneously in the same area or by the same persons. For stages prior to the master seed or cell bank generation, where only the principles of GMP may be applied, documentation should be available to support traceability including issues related to components used during development with potential impact on product safety (e.g. reagents of biological origin) from initial sourcing and genetic development if applicable. For vaccines the requirements of pharmacopoeial monographs will apply²⁸.</p>	<p>41. 製品のライフサイクル管理の一環として、マスター及びワーキング世代を含むシードロット及びセルバンクの確立は、実証出来るように適切な環境下で実施されねばならない。これにはシードロットとセルバンク及び取扱者を保護する適切に制御された環境が含まれる。シードロット及びセルバンクの確立中には他の生物又は感染性物質(例えばウイルス、細胞系列又は細胞株)を同じエリアで同時に又は同一人物が取り扱わないこと。GMPの原則のみが適用可能なマスターシード又はセルバンク世代の前の段階に関しては、トレーサビリティを裏付ける文書が入手可能であること。それには該当する場合、初期の採取及び遺伝子の形成段階からの作成中に使用した成分で製品の安全性に影響する可能性があるもの(例えば生物起源の試験など)に関連する問題点を含むこと。ワクチンに関しては局方の要求事項を適用する²⁸。</p>
<p>42. Following the establishment of master and working cell banks and master and working seed lots, quarantine and release procedures should be followed. This should include adequate characterization and testing for contaminants. Their on-going suitability for use should be further demonstrated by the consistency of the characteristics and quality of the successive batches of product. Evidence of the stability and recovery of the seeds and banks should be documented and records should be kept in a manner permitting trend evaluation.</p>	<p>42. マスター及びワーキングセルバンク並びにマスター及びワーキングシードロットの作成に続いて、判定前の隔離及び出荷判定手順に従うこと。これは汚染物質の特性解析及び試験を含めること。さらに、それらの使用に関する継続的な適合性を製品の連続したバッチの特性及び品質の一貫性により示すこと。シード及びバンクの安定性及び(保管状態からの)リカバリーについての証拠を文書化し、傾向評価が可能な方法で記録を保存すること。</p>
<p>43. Seed lots and cell banks should be stored and used in such a way as to minimize the risks of contamination or alteration (e.g. stored in the vapour phase of liquid nitrogen in sealed containers). Control measures for the storage of different seeds and/or cells in the same area or equipment should prevent mix-up and take into account the infectious nature of the materials to prevent cross contamination.</p>	<p>43. 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保存(例えば液体窒素の気相中に密封した容器に保存)し使用すること。同一エリア又は容器中に異なるシード及び/又は細胞を保存する場合は、異種混同を防止し、これらのものが感染性であることを考慮した上で交叉汚染を防止するための管理手段を講じること。</p>
<p>44. Cell based medicinal products are often generated from a cell stock obtained from limited number of passages. In contrast with the two tiered system of Master and Working cell banks, the number of production runs from a cell stock is limited by the number of aliquots obtained after expansion and does not cover the entire life cycle of the product. Cell stock changes should be covered by a validation protocol.</p>	<p>44. 細胞に基づく医薬品は限られた継代数から得られたセルストックで生成されることがしばしばある。マスターセルバンク、ワーキングセルバンクの2段階方式とは対照的に、セルストックで行われる製造数は拡大後に得られる分注の数に限定されており、製品の全ライフサイクルを含んでいない。セルストックの変更はバリデーションプロトコルで取り扱うこと。</p>
<p>45. Storage containers should be sealed, clearly labelled and kept at an appropriate temperature. A stock inventory must be kept. The storage temperature should be recorded continuously and, where used, the liquid nitrogen level monitored. Deviation from set limits and corrective and preventive action taken should be recorded.</p>	<p>45. 保存容器は密封し、識別しやすい表示を行い、適切な温度で保管すること。在庫記録を保存しなければならない。保存温度は連続的に記録し、液体窒素を使用する場合には残存量をモニタリングすること。設定された限界値からの逸脱、取られた是正措置及び予防措置を記録すること。</p>
<p>46. It is desirable to split stocks and to store the split stocks at different locations so as to minimize the risks of total loss. The controls at such locations should provide the assurances outlined in the preceding paragraphs.</p>	<p>46. 全体の損失リスクを最小限にするために、在庫を分割し、分割した在庫を異なる場所に保存するのが望ましい。そのような場所での管理についても、前のパラグラフで示した保証を与えること。</p>

<p>47. The storage and handling conditions for stocks should be managed according to the same procedures and parameters. Once containers are removed from the seed lot / cell bank management system, the containers should not be returned to stock.</p>	<p>47. 在庫の保存及び取扱いは同一手順及び同一パラメータに従い実施すること。一度シードロット／セルバンクの管理システムから取り出した容器は、保存場所に戻さないこと。</p>
<p>Note 28 In the EEA, this is Ph Eur monograph 2005;153 “Vaccines for human use”.</p>	<p>注28 EEAではこれは欧州局方2005;153項「ヒト使用のワクチン」。</p>
<p>OPERATING PRINCIPLES</p>	<p>作業原則</p>
<p>48. Change management should, on a periodic basis, take into account the effects, including cumulative effects of changes (e.g. to the process) on the quality of the final product.</p>	<p>48. 変更管理は、製品の品質、安全性、有効性に与える累積的な影響(例えば工程に対する影響)を含め、変更の影響を定期的に検討しなければならない。</p>
<p>49. Critical operational (process) parameters, or other input parameters which affect product quality, need to be identified, validated, documented and be shown to be maintained within requirements.</p>	<p>49. 重要な作業(工程)パラメータ又は製品品質に影響する他の入力パラメータは特定され、バリデートされ、文書化され、要求の範囲内で維持していることが示される必要がある。</p>
<p>50. A control strategy for the entry of articles and materials into production areas should be based on QRM principles to minimise the risk of contamination. For aseptic processes, heat stable articles and materials entering a clean area or clean/contained area should preferably do so through a double-ended autoclave or oven. Heat labile articles and materials should enter through an air lock with interlocked doors where they are subject to effective surface sanitisation procedures. Sterilisation of articles and materials elsewhere is acceptable provided that they are multiple wrappings, as appropriate to the number of stages of entry to the clean area, and enter through an airlock with the appropriate surface sanitisation precautions.</p>	<p>50. 製造エリアへの物質及び原料の搬入に関する管理戦略は、汚染のリスクを最小にするためのQRMの原則を踏まえること。無菌工程に関しては、清浄／封じ込めエリアに搬入する熱に安定な物質及び原料は、両端に扉が付いたオートクレーブ又は乾熱滅菌機を通して熱処理をすることが望ましい。熱に不安定な物質及び原料は、その場で有効な表面消毒が可能なインターロックドア付きのエアロックを通して搬入すること。適切な表面消毒の措置が取られているエアロックを通し、清浄区域への搬入の段階の数に応じた適切な数の多重包装がされている場合は物質及び原料の滅菌を他の場所で行うことは認められる。</p>
<p>51. The growth promoting properties of culture media should be demonstrated to be suitable for its intended use. If possible, media should be sterilized in situ. In-line sterilizing filters for routine addition of gases, media, acids or alkalis, anti-foaming agents etc. to fermenters should be used where possible.</p>	<p>51. 培地の増殖性能が、その培地の使用目的に適していることを証明すること。培地は可能であればその場で滅菌すること。可能であれば、培養タンクにガス、培地、酸又はアルカリ、消泡剤等を日常的に添加する際にインラインの滅菌フィルターを使用する。</p>
<p>52. Addition of materials or cultures to fermenters and other vessels and sampling should be carried out under carefully controlled conditions to prevent contamination. Care should be taken to ensure that vessels are correctly connected when addition or sampling takes place.</p>	<p>52. 発酵槽及びその他の容器への原料又は培地の添加は汚染を防止するために注意深く管理された状況下で実施すること。添加又は検体採取を実施する場合は容器が正しく連結されていることを確実にするよう注意をすること。</p>
<p>53. Continuous monitoring of some production processes (e.g. fermentation) may be necessary; such data should form part of the batch record. Where continuous culture is used, special consideration should be given to the quality control requirements arising from this type of production method.</p>	<p>53. ある製造工程(発酵など)の継続的モニタリングが必要となりうる。当該データはバッチレコードの一部とすること。連続培養を用いる場合、この種類の製造法から派生する品質管理の要求事項について特別な考慮をすること。</p>
<p>54. Centrifugation and blending of products can lead to aerosol formation and containment of such activities to minimise cross-contamination is necessary.</p>	<p>54. 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ため、交叉汚染を最小限とするための封じ込めが必要である。</p>

<p>55. Accidental spillages, especially of live organisms, must be dealt with quickly and safely. Validated decontamination measures should be available for each organism or groups of related organisms. Where different strains of single bacteria species or very similar viruses are involved, the decontamination process may be validated with one representative strain, unless there is reason to believe that they may vary significantly in their resistance to the agent(s) involved.</p>	<p>55. 偶然こぼした場合、とりわけ生菌の場合は、素早く安全に処理しなければならない。個々の微生物又は関連微生物グループに対して、バリデートされた汚染除去方法が使用可能であること。単一バクテリア種の異なった株又は相同性の高いウイルスに対しては、除染剤に対する抵抗性が著しく変化していることを示す根拠がないのであれば、汚染除去法は代表的な株でバリデートできる。</p>
<p>56. If obviously contaminated, such as by spills or aerosols, or if a potentially hazardous organism is involved, production and control materials, including paperwork, must be adequately disinfected, or the information transferred out by other means.</p>	<p>56. 流出物又はエアロゾルにより明らかに汚染されている若しくは潜在的に有害生物体を含んでいる場合、紙の書類を含めた生産及び品質管理用の物質は適切に消毒すること。又は別の手段でその情報を伝達すること。</p>
<p>57. The methods used for sterilisation, disinfection, virus removal or inactivation should be validated²⁹.</p>	<p>57. 無菌化、消毒、ウイルス除去又は不活性化に使用する方法をバリデートすること²⁹。</p>
<p>58. 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 non-treated products.</p>	<p>58. 製造中にウイルスの不活性化又は除去を行う場合には、未処理製品による処理済製品の再汚染のリスクを回避する措置を講じること。</p>
<p>59. For products that are inactivated by the addition of a reagent (e.g. micro-organisms in the course of vaccine manufacture) the process should ensure the complete inactivation of live organism. In addition to the thorough mixing of culture and inactivant, consideration should be given to contact of all product-contact surfaces exposed to live culture and, where required, the transfer to a second vessel.</p>	<p>59. 薬剤の投入により不活性化する製品(例えばワクチン製造の過程での微生物)については、その工程では生きた生物体の不活性化の完了を確認しなければならない。培養液と不活性化剤の完全な混合に加えて、生きた生物体が接触するすべての製品接触面へ接触させることについて考慮すること、必要な場合二次容器への移送を考慮すること。</p>
<p>60. A wide variety of equipment is used for chromatography. QRM principles should be used to devise the control strategy on matrices, the housings and associated equipment when used in campaign manufacture and in multi-product environments. The re-use of the same matrix at different stages of processing is discouraged. Acceptance criteria, operating conditions, regeneration methods, life span and sanitization or sterilization methods of columns should be defined.</p>	<p>60. クロマトグラフィーにはさまざまな装置が使用される。キャンペーン製造及び複数製品の製造環境下で使用する場合はQRMの原則を充填材、充填剤、被服物及び関連する装置の管理対策を考案するために使用すること。加工処置の異なる段階での同一のマトリクススの再使用はしないことが望ましい。規格値、操作条件、再生方法、使用期限及び消毒又は滅菌方法を規定すること。</p>
<p>61. Where ionising radiation is used in the manufacture of medicinal products, Annex 12 should be consulted for further guidance.</p>	<p>61. 製剤の製造に電離放射線(ガンマ線滅菌)が用いられる場合は、アネックス12をさらなるガイダンスとして参照すること。</p>
<p>62. There should be a system to assure the integrity and closure of containers after filling where the final products or intermediates represent a special risk and procedures to deal with any leaks or spillages. Filling and packaging operations need to have procedures in place to maintain the product within any specified limits, e.g. time and/or temperature.</p>	<p>62. 最終製品又は中間製品が漏出及び流出のリスクがある場合、充てん後の容器の完全性及び密封を確保するためのシステムがあること。また、漏れや流出を処理する手順があること。充てん及び包装操作は時間及び/又は気温などの規定された限界値内で製品を保持するように規定した手順書があること。</p>
<p>63. Activities in handling containers, which have live biological agents, must be performed in such a way to prevent the contamination of other products or egress of the live agents into the work environment or the external environment. This risk assessment should take into consideration the viability of such organisms and their biological classification.</p>	<p>63. 生きている生物物質が入っている容器を取り扱う作業は、他の製品の汚染を防止する方法で行うこと又は生きている生物を、作業環境又は外部環境に放出することを防止するような方法で実施しなければならない。このリスク評価はそのような生物の生存能力及び生物学的分類を考慮すること。</p>

<p>64. Care should be taken in the preparation, printing, storage and application of labels, including any specific text for patient-specific products or signifying the use of genetic engineering of the contents on the primary container and secondary packaging. In the case of products used for autologous use, the unique patient identifier and the statement “for autologous use only” should be indicated on the immediate label.</p>	<p>64. 患者向けの特有の記載一個々の製品の表示又は内容物について遺伝子組み換え技術を使ったことの表示を含む表示又は構成成分についての遺伝子組換えの表示を含む一次包装及び二次包装のラベルの調製、印刷、保管及び貼付には特に注意が求められる。自己に使用される製品の場合には、患者固有の識別子及び「自己用途専用」の文字を直接容器のラベルに表示しなければならない。</p>
<p>65. The compatibility of labels with ultra-low storage temperatures, where such temperatures are used, should be verified.</p>	<p>65. 超低温での保管が行われる場合、超低温でのラベルの適合性を検証しなければならない。</p>
<p>66. Where donor and/or animal health information becomes available after procurement, which affects product quality, it should be taken into account in recall procedures.</p>	<p>66. 製品の品質に影響を及ぼすドナー及び／又はドナー動物衛生の健康状態の情報が入手後に入手された場合、回収作業を考慮に入れなければならない。</p>
<p>Note 29 In the EEA, see CHMP guidance.</p>	<p>注29 EEAではCHMPガイダンスを参照。</p>
<p>QUALITY CONTROL</p>	<p>品質管理</p>
<p>67. In-process controls have a greater importance in ensuring the consistency of the quality of biological medicinal products than for conventional products. In-process control testing should be performed at appropriate stages of production to control those conditions that are important for the quality of the finished product.</p>	<p>67. 工程内管理は、従来の製品よりも生物製剤の品質の恒常性を保証する点で重要である。最終製品の品質にとって重要な条件を管理するため、製造の適切な段階で工程内管理検査を実施すること。</p>
<p>68. Where intermediates can be stored for extended periods of time (days, weeks or longer), consideration should be given to the inclusion of final product batches made from materials held for their maximum in-process periods in the on-going stability programme.</p>	<p>68. 中間製品が長期間(複数日、複数週又はそれ以上)保管されうる場合、オンゴーイングの安定性プログラムには最大の工程内保管期間を有する中間製品から製造された最終製品のバッチを含めることを考慮すること。</p>
<p>69. Certain types of cells (e.g. autologous cells used in ATMPs) may be available in limited quantities and, where allowed in the MA or CTA, a modified testing and sample retention strategy may be developed and documented.</p>	<p>69. あるタイプの細胞(例えば、先端医療医薬品に使用される自己細胞)は、限られた量しか得られないため、販売承認書(Marketing Authorisation)、及び、治験承認で認められた場合には変法による試験及びサンプル保存プログラムを開発し、文書化してもよい。</p>
<p>70. For cell-based ATMPs, sterility tests should be conducted on antibiotic-free cultures of cells or cell banks to provide evidence for absence of bacterial and fungal contamination and to be able to detection fastidious organisms where appropriate.</p>	<p>70. 細胞を基本とするATMPでは、無菌試験は、バクテリア又は真菌の汚染がないことの証明のために抗生物質がない状態の細胞又はセルバンクの培養液について実施し、該当する場合は選好性微生物微生物を検出できること。</p>

<p>71. For products with a short shelf life, which need batch certification before completion of all end product quality control tests (e.g. sterility tests) a suitable control strategy must be in place. Such controls need to be built on enhanced understanding of product and process performance and take into account the controls and attributes of input materials. The exact and detailed description of the entire release procedure, including the responsibilities of the different personnel involved in assessment of production and analytical data is essential. A continuous assessment of the effectiveness of the quality assurance system must be in place including records kept in a manner which permit trend evaluation. Where end product tests are not possible due to their short shelf life, alternative methods of obtaining equivalent data to permit batch certification should be considered (e.g. rapid microbiological methods). The procedure for batch certification and release may be carried out in two or more stages – before and after full end process analytical test results are available:</p>	<p>71. すべての最終製品品質試験(例えば、無菌試験)の完了前にバッチ証明が必要な有効期間の短い製品については適切な管理戦略がなければならない。このような管理は製品及び工程能力の高度な理解を基に構築される必要があり、投入する原材料の管理及び特性を考慮に入れなければならない。製造及び分析データの評価に従事する異なる従業員の責務を含む正確で詳細な記述の全体の出荷判定手順がなければならない。傾向分析を可能とするような記録の保管を含めた品質保証システムの有効性についての継続的な評価が実施されていなければならない。有効期間が短いために最終製品試験が出来ない場合には、バッチ証明を可能にするのと同様なデータが得られる代替方法(例えば、迅速微生物試験)を考慮しなければならない。バッチ証明及び出荷のための手順は、工程終了後の全項目の試験結果が得られるようになる前と後の2つ又はそれ以上の段階で実施してもよい。</p>
<p>a) Assessment by designated person(s) of batch processing records and results from environmental monitoring (where available) which should cover production conditions, all deviations from normal procedures and the available analytical results for review and conditional certification by the Responsible Person.</p>	<p>a) (可能であれば)製造状態をカバーした環境モニタリングの結果及びバッチ製造記録、所定の手順からのすべての逸脱、照査のために入手可能な分析結果、及び責任者による条件付き証明を指定された従業員によって評価すること。</p>
<p>b) Assessment of the final analytical tests and other information available before end product dispatch for final product certification by the Responsible Person.</p>	<p>b) 責任者による最終製品証明のために、最終分析試験及び最終製品出荷前に得られるその他の情報を評価すること。</p>
<p>c) A procedure should be in place to describe the measures to be taken (including liaison with clinical staff) where out of specification test results are obtained after product dispatch. Such events should be fully investigated and the relevant corrective and preventative actions taken to prevent recurrence documented.</p>	<p>c)製品の発送後に規格外の試験結果が得られた場合(臨床のスタッフとの連絡を含めて)取るべき手段を詳述した手順書を確立すること。当該事象を完全に調査し再発を防止するためにとる関係する是正及び予防措置を文書化すること。</p>
<p>A procedure should describe those measures which will be taken by the Responsible Person if unsatisfactory test results are obtained after dispatch.</p>	<p>発送後に不適合の試験結果を得た場合に責任者が取るべき手順を手順書に記載すること。</p>
<p>PART B. SPECIFIC GUIDANCE ON SELECTED PRODUCT TYPES</p>	<p>パートB. 選定した種類の生物薬品(原薬及び製品)のガイダンス</p>
<p>B1. ANIMAL SOURCED PRODUCTS</p> <p>This guidance applies to animal materials which includes materials from establishments such as abattoirs. Since the supply chains can be extensive and complex, controls based on QRM principles need to be applied, see also requirements of appropriate pharmacopoeial monographs, including the need for specific tests at defined stages. Documentation to demonstrate the supply chain traceability³⁰ and clear roles of participants in the supply chain, typically including a sufficiently detailed and current process map, should be in place.</p>	<p>B1. 動物由来製品</p> <p>このガイダンスは、屠殺場のような施設由来の材料を含む動物原料へ適用する。供給過程が広範囲で複雑になっている場合があるので、QRMの原則に基づいた管理を適用することを必要とし、規定された段階での特別な検査の必要性を含めた、適切な局方の項の要求事項も参照すること。通常は十分に詳細なかつ最新の工程マップを含めた、供給過程のトレーサビリティ³⁰を示し、供給工程に参入している者の役割を明確にする文書を確立すること。</p>

<p>1. Monitoring programmes should be in place for animal disease that are of concern to human health. Organisations should take into account reports from trustworthy sources on national disease prevalence and control measures when compiling their assessment of risk and mitigation factors. Such organisations include the World Organisation for Animal Health (OIE, Office International des Epizooties³¹). This should be supplemented by information on health monitoring and control programme(s) at national and local levels, the latter to include the sources (e.g. farm or feedlot) from which the animals are drawn and the control measures in place during transport to the abattoirs.</p>	<p>1. ヒトの健康に懸念を与える動物疾患に対するモニタリングプログラムが整備されていること。リスク及びリスク軽減に関する要素を評価する際には、国内疾病流行や管理対策に関する信頼できる情報源からの報告書を、組織として考慮すること。そのような組織には、国際獣疫事務局(OIE、Office International des Epizooties³¹)も含まれる。さらに、国レベル及び地方レベルの健康モニタリングと管理プログラムによって補い、後者(地方レベル)は当該動物が由来する起源(例えば農場や飼育場)及び屠殺場への運搬における管理対策を含む。</p>
<p>2. Where abattoirs are used to source animal tissues, they should be shown to operate to stringent standards. Account should be taken of reports from national regulatory organisations³² which verify compliance with the requirements of food, safety, quality and veterinary and plant health legislation.</p>	<p>2. 動物組織の起源に屠殺場を用いる場合には、厳格な基準で操作していることを示すこと。食品、安全性、品質並びに動物及び植物の健康に関する法令への遵守を検証する国の規制組織³²からの報告を考慮すること。</p>
<p>3. Control measures for the pharmaceutical raw materials at establishments such as abattoirs should include appropriate elements of Quality Management System to assure a satisfactory level of operator training, materials traceability, control and consistency. These measures may be drawn from sources outside PIC/S GMP but should be shown to provide equivalent levels of control.</p>	<p>3. 屠殺場のような施設における管理対策には、作業員の訓練、原材料のトレーサビリティ、管理、一貫性が十分であることを保証するため品質管理システムの適切な要素が含まれているべきである。これらの対策はPIC/S GMP以外から引用することになるかもしれないが、同等の管理レベルであることを示すべきである。</p>
<p>4. Control measures for materials should be in place which prevent interventions which may affect the quality of materials, or which at least provides evidence of such activities, during their progression through the manufacturing and supply chain. This includes the movement of material between sites of initial collection, partial and final purification(s), storage sites, hubs, consolidators and brokers. Details of such arrangements should be recorded within the traceability system and any breaches recorded, investigated and actions taken.</p>	<p>4. 原料の製造から供給過程を通じてそれらが進行してゆく過程で原料の品質に影響を及ぼしうるか、又は介入を防止する少なくとも当該作業の証拠を示せるような原料に関する管理方法を確立されていること。これは最初の採取場所と部分精製及び最終精製場所、保管場所、集積地、統合地、仲介業者の間の移動を含む。当該方法で規定されている詳細な事項はトレーサビリティシステムにおいて記録し、いかなる違反も記録し、調査し措置を取ること。</p>
<p>5. Regular audits of the raw material supplier should be undertaken which verify compliance with controls for materials at the different stages of manufacture. Issues must be investigated to a depth appropriate to their significance, for which full documentation should be available. Systems should also be in place to ensure that effective corrective and preventive actions are taken.</p>	<p>5. 製造の異なる段階での原料の管理に適合していることを検証するための原材料の供給業者の定期的な監査を行うこと。問題点は重要度の深さに応じて調査しなくてはならず完全な記録が閲覧できるようになっていること。有効な是正及び予防措置を取ること保証するシステムが整っていること。</p>
<p>6. Cells, tissues and organs intended for the manufacture of xenogeneic cell-based medicinal products should be obtained only from animals that have been bred in captivity (barrier facility) specifically for this purpose and under no circumstances should cells, tissues and organs from wild animals or from abattoirs be used. Tissues of founder animals similarly should not be used. The health status of the animals should be monitored and documented.</p>	<p>6. 異種細胞由来の医薬品の製造向けの細胞、組織及び器官は拘束状態(バリアー施設)でこの目的のために特別に繁殖された動物から取得し、野生動物又は食肉処理場で使用するための細胞、組織及び器官を使用してはならない。同様に初代遺伝子導入動物の組織を使用しないこと。動物の健康状態をモニターし記録すること。</p>
<p>7. For xenogeneic cell therapy products appropriate guidance in relation to procurement and testing of animal cells should be followed³³.</p>	<p>7. 異種細胞治療製品に関しては動物細胞の採取及び検査に関する適切なガイドラインに従うこと³³。</p>
<p>Note 30 See PIC/S GMP Chapter 5.</p>	<p>注30 PIC/Sガイド第5章参照</p>
<p>Note 31 http://www.oie.int/eng/en_index.htm</p>	<p>注31 http://www.oie.int/eng/en_index.htm</p>

Note 32 In the EEA, this is the Food and Veterinary Office http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm .	注32 EEAではこれは食品獣医局。 http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm .
Note 33 In the EEA, reference is made to the EMA Guideline document on xenogeneic cell-based medicinal products (EMA/CHMP/CPWP/83508/2009)	注33 EEAでは異種細胞由来の医薬品に関するEMAガイドラインの文書で述べる。(EMA/CHMP/CPWP/83508/2009)
B2. ALLERGEN PRODUCTS	B2. アレルゲン製品
Materials may be manufactured by extraction from natural sources or manufactured by recombinant DNA technology.	原材料は天然由来品からの抽出又は組換えDNA技術により、製造される。
1. Source materials should be described in sufficient detail to ensure consistency in their supply, e.g. common and scientific name, origin, nature, contaminant limits, method of collection. Those derived from animals should be from healthy sources. Appropriate biosecurity controls should be in place for colonies (e.g. mites, animals) used for the extraction of allergens. Allergen should be stored under defined conditions to minimise deterioration.	1. 供給の一貫性を保証するため、由来材料を十分な詳細さで説明すること。例えば、常用名及び科学名、原産、特性、不純物限度、採集法である。動物由来の場合は、健康な材料に由来すること。アレルゲンの抽出に用いる群(例えばダニ、動物)については、適切な生物安全性管理をすること。劣化を最小化するため、定められた条件でアレルゲンを保存すること。
2. The production process steps including pre-treatment, extraction, filtration, dialysis, concentration or freeze-drying steps should be described in detail and validated.	2. 前処理、抽出、濾過、透析、濃縮、凍結乾燥工程を含む製造工程を詳細に記載し、バリデートすべきである。
3. The modification processes to manufacture modified allergen extracts (e.g. allergoids, conjugates) should be described. Intermediates in the manufacturing process should be identified and controlled.	3. 修飾アレルゲン(例えばアレルゴイド、コンジュゲート)を製造するための修飾工程について記載すること。製造工程における中間体を特定し、管理すること。
4. Allergen extract mixtures should be prepared from individual extracts from single source materials. Each individual extract should be considered as one active substance.	4. アレルゲン抽出混合物は、単一の出発材料に由来する個々の抽出物から調製すること。個々の抽出物を単一の活性成分と見なすこと。
B.3 ANIMAL IMMUNOSERA PRODUCTS	B3. 動物抗血清製品
1. Particular care should be exercised on the control of antigens of biological origin to assure their quality, consistency and freedom from adventitious agents. The preparation of materials used to immunise the source animals (e.g. antigens, hapten carriers, adjuvants, stabilising agents), the storage of such material immediately prior to immunisation should be in accordance with documented procedures.	1. 生物由来抗原の品質、一貫性、外来因子混入防止のため、それら抗原の管理について特別な考慮をすること。動物の免疫に用いる材料(例えば抗原、ハプテン運搬体、アジュバント、安定化剤)の調製及びそのような材料を感作直前に保管しておく条件については、手順書に従うこと。
2. The immunisation, test bleed and harvest bleed schedules should conform to those approved in the CTA or MA.	2. 感作、試験採血、収穫採血については、治験届け又は製造販売承認で承認されたスケジュールに従うこと。
3. The manufacturing conditions for the preparation of antibody sub-fragments (e.g. Fab or F(ab') ₂) and any further modifications must be in accordance with validated and approved parameters. Where such enzymes are made up of several components, their consistency should be assured.	3. 抗体サブフラグメント(例えばFab又はF(ab') ₂)の調製及びその後の修飾の製造条件は、バリデートかつ承認されたパラメータに準拠する必要がある。使用する酵素が複数の成分からなる場合は、その一貫性を保証すること。
B.4 VACCINES	B4. ワクチン
1. Where eggs are used, the health status of all source flocks used in the production of eggs (whether specified pathogen free or healthy flocks) should be assured.	1. 卵を用いる場合、その卵(特定病原微生物フリー又は健康群を問わず)の製造に用いるすべての群の健康状態を保証すること。
2. The integrity of containers used to store intermediate product and the hold times must be validated.	2. 中間体を保存する容器の完全性及びその保持時間はバリデートしなければならない。
3. Vessels containing inactivated product should not be opened or sampled in areas containing live biological agents.	3. 不活化された製品を入れている容器については、生きている生物体が存在している区域内で開放したり、検体採取しないこと。

4. The sequence of addition of active ingredients, adjuvants and excipients during the formulation of an intermediate or final product must be in compliance with the manufacturing instructions or the batch record.	4. 中間体又は最終製品の薬液調整において、活性成分、アジュバント及び賦形剤を添加する順序は製造指図書又はバッチレコードに従わなければならない。
5. Where organisms with a higher biological safety level (e.g. pandemic vaccine strains) are to be used in manufacture or testing, appropriate containment arrangements must be in place. The approval of such arrangements should be obtained from the appropriate national authority(ies) and the approval documents be available for verification.	5. 高いバイオロジカルセーフティレベルの微生物(例えばパンデミックワクチン株)を、製造や試験として使用する場所では、適切な封じ込め措置がなされる必要がある。そのような措置については、適切な国家当局から承認を得、承認書類を確認可能な状態にしておくこと。
B.5 RECOMBINANT PRODUCTS	B5. 遺伝子組換え製品
1. Process condition during cell growth, protein expression and purification must be maintained within validated parameters to assure a consistent product with a defined range of impurities that is within the capability of the process to reduce to acceptable levels. The type of cell used in production may require increased measures to be taken to assure freedom from viruses. For production involving multiple harvests, the period of continuous cultivation should be within specified limits.	1. 細胞増殖、蛋白発現、精製における工程条件と工程内管理については一貫した製品を保証するためバリデートされたパラメータ範囲で維持しなければならない。これは、不純物を許容レベルへ低減するための工程能力の範囲内であること。製造に用いる細胞は、ウイルスが存在しないことを保証するため、より多くの対策が必要になるかもしれない。ハーベストを何度も実施する製造においては、連続する培養の期間は規定した上限以内であること。
2. The purification processes to remove unwanted host cell proteins, nucleic acids, carbohydrates, viruses and other impurities should be within defined validated limits.	2. 望ましくない宿主細胞蛋白、核酸、炭水化物、ウイルスその他不純物を除去するための精製工程では、バリデートを経た定められた限度内であること。
B6. MONOCLONAL ANTIBODY PRODUCTS	B6. モノクローナル抗体製品
1. Monoclonal antibodies may be manufactured from murine hybridomas, human hybridomas or by recombinant DNA technology. Control measures appropriate to the different source cells (including feeder cells if used) and materials used to establish the hybridoma / cell line should be in place to assure the safety and quality of the product. It should be verified that these are within approved limits. Freedom from viruses should be given particular emphasis. It should be noted that data originating from products generated by the same manufacturing technology platform may be acceptable to demonstrate suitability.	1. モノクローナル抗体は、マウスハイブリドーマ、ヒトハイブリドーマ又は組換えDNA技術によって製造され得る。製品の安全性と品質を保証するため、異なる起源の細胞(フィーダー細胞が用いられた場合はそれも含む)及びハイブリドーマや細胞株を樹立する際に用いた材料に対する適切な管理対策が行われていること。それらが承認限度内にあることを実証すること。ウイルスが存在しないことは、特別に強調されなければならない。同じ製造技術プラットフォームによって作られた製品から得られたデータで適切性を示してもよい。
2. Criteria to be monitored at the end of a production cycle and for early termination of production cycle should be verified that these are within approved limits.	2. 製造サイクル完了及び製造サイクルを早期終了するための判定基準に関しては、承認された限度内であることを示すこと。
3. The manufacturing conditions for the preparation of antibody sub-fragments (e.g. Fab, F(ab') ₂ , scFv) and any further modifications (e.g. radio labelling, conjugation, chemical linking) must be in accordance with validated parameters.	3. 抗体サブフラグメント(例えばFab、F(ab') ₂ 、scFv)を調製するための条件及び他のあらゆる修飾(例えば放射標識、複合体化、化学結合)を行うための製造条件は、バリデートされたパラメータに従わなければならない。
B7. TRANSGENIC ANIMAL PRODUCTS	B7. トランスジェニック動物製品
Consistency of starting material from a transgenic source is likely to be more problematic than is normally the case for non-transgenic biotechnology sources. Consequently, there is an increased requirement to demonstrate batch-to-batch consistency of product in all respects.	トランスジェニック起源の出発物質について一貫性を得ることは、非トランスジェニックのバイオテクノロジーを起源とする場合よりも一般に懸念事項が多いようである。結果として、あらゆる側面において、製品バッチ間の一貫性を証明するための要求事項がいろいろ多くなる。

<p>1. A range of species may be used to produce biological medicinal products, which may be expressed into body fluids (e.g. milk) for collection and purification. Animals should be clearly and uniquely identified and backup arrangements should be put in place in the event of loss of the primary marker.</p>	<p>1. 一定範囲の動物種が生物薬品の製造に用いられる可能性があり、体液(例えば乳汁)に発現させたものを回収して精製することになるかもしれない。動物は明確かつ個体別に識別され、一次マーカーが消失した場合に備えてバックアップを準備すること。</p>
<p>2. The arrangements for housing and care of the animals should be defined such that they minimise the exposure of the animals to pathogenic and zoonotic agents. Appropriate measures to protect the external environment should be established. A health-monitoring programme should be established and all results documented, any incident should be investigated and its impact on the continuation of the animal and on previous batches of product should be determined. Care should be taken to ensure that any therapeutic products used to treat the animals do not contaminate the product.</p>	<p>2. 飼育場の手配及び動物の飼育に関しては、病原因子と人畜共通の感染因子に動物が暴露されることを最小限にするように決めること。外部環境を守る適切な対策を講じること。健康モニタリングプログラムを構築し、その結果すべてを記録すること。あらゆる単発的な出来事を調査し、動物飼育を継続することの影響と製造されたバッチへの影響を決定すること。動物の治療に用いたあらゆる製品が当該製品を汚染しないことを確実にするための配慮をすること。</p>
<p>3. The genealogy of the founder animals through to production animals must be documented. Since a transgenic line will be derived from a single genetic founder animal, materials from different transgenic lines should not be mixed.</p>	<p>3. 創始動物から製造用動物に至る系統について、文書化すること。トランスジェニック動物の系統は1つの創始動物に由来するであろうから、異なるトランスジェニック動物系からの材料を混在させてはならない。</p>
<p>4. The conditions under which the product is harvested should be in accordance with MA or CTA conditions. The harvest schedule and conditions under which animals may be removed from production should be performed according to approved procedures and acceptance limits.</p>	<p>4. 製品をハーベストする条件については、製造販売承認又は治験届けに記載された条件を遵守すること。ハーベスト処理のスケジュールと条件については、それらに基づいて製造から動物を除去することもあり得るが、承認された手順と許容限度に従うこと。</p>
<p>B8. TRANSGENIC PLANT PRODUCTS</p>	<p>B8. トランスジェニック植物製品</p>
<p>Consistency of starting material from a transgenic source is likely to be more problematic than is normally the case for non-transgenic biotechnology sources. Consequently, there is an increased requirement to demonstrate batch-to-batch consistency of product in all respects.</p>	<p>トランスジェニック起源の出発物質について一貫性を得ることは、非トランスジェニックのバイオテクノロジーを起源とする場合よりも一般に問題が多い傾向がある。結果として、あらゆる側面において、製品バッチ間の一貫性を証明するための要求事項が多くなる。</p>
<p>1. Additional measures, over and above those given in Part A, may be required to prevent contamination of master and working transgenic banks by extraneous plant materials and relevant adventitious agents. The stability of the gene within defined generation numbers should be monitored.</p>	<p>1. 上述のPart A 記載に加え、マスター及びワーキングトランスジェニックバンクが外来植物性物質や関連する汚染物質による汚染を防ぐため、上乘せの対策が必要になるかもしれない。定められた世代数における遺伝子の安定性をモニターすること。</p>
<p>2. Plants should be clearly and uniquely identified, the presence of key plant features, including health status, across the crop should be verified at defined intervals through the cultivation period to assure consistency of yield between crops.</p>	<p>2. 植物は明確に判別できるように特定すること。収穫物間の収量の一貫性を保証するため、収穫物の全体を通じて、健康状態を含む植物の主要な特徴を、栽培期間を通じて定められた間隔で確認すること。</p>

<p>3. Security arrangements for the protection of crops should be defined, wherever possible, such that they minimise the exposure to contamination by microbiological agents and cross-contamination with non-related plants. Measures should be in place to prevent materials such as pesticides and fertilisers from contaminating the product. A monitoring programme should be established and all results documented, any incident should be investigated and its impact on the continuation of the crop in the production programme should be determined.</p>	<p>3. 微生物汚染因子による汚染及び製造に関係のない植物による交叉汚染を最小化するように収穫物を守るための防護対策を可能な限り定めること。殺虫剤や肥料のような物質によって製品を汚染しないような対策を講じること。モニタリングプログラムが構築され、その結果をすべて記録すること、すべての単発的な出来事を調査し、製造プログラムにおける栽培継続への影響を決定すること。</p>
<p>4. Conditions under which plants may be removed from production should be defined. Acceptance limits should be set for materials (e.g. host proteins) that may interfere with the purification process. It should be verified that the results are within approved limits.</p>	<p>4. 製造から植物を除去する可能性のある条件を定めること。精製工程に干渉するかもしれない物質(例えば宿主蛋白)の許容限度を定めておくこと。その測定結果が承認限度内であることを確認すること。</p>
<p>5. Environmental conditions (temperature, rain), which may affect the quality attributes and yield of the recombinant protein from time of planting, through cultivation to harvest and interim storage of harvested materials should be documented. The principles in documents such as 'Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal origin'³⁴ should be taken into account when drawing up such criteria.</p>	<p>5. 植付け時から栽培、収穫まで及び収穫したものの中間体保管についての品質特性と組換えタンパク質の収量に影響する環境条件(温度、雨)を記録すること。「植物起源の出発原料に関するGACPのガイドライン」³⁴などの文書の原則を基準作成時に考慮に入れること。</p>
<p>Note 34 EMA, WHO or equivalent</p>	<p>注34 EMA、WHO又は同等のもの</p>
<p>B9. GENE THERAPY PRODUCTS³⁵</p>	<p>B9. 遺伝子治療製品³⁵</p>
<p>There are potentially 2 types of GT products (vectors and genetically modified cells) and both are within the scope of the guidance in this section. For cell based GT products, some aspects of guidance in section B10 may be applicable.</p>	<p>GT製品には主に2種類(ベクター及び遺伝子改変細胞)あり、それら両方がこのセクションのガイダンスの適用範囲内である。細胞ベースのGT製品については、セクションB10のガイダンスのいくつかの部分が該当する可能性がある。</p>
<p>1. Since the cells used in the manufacture of gene therapy products are obtained either from humans (autologous or allogeneic) or animals (xenogeneic), there is a potential risk of contamination by adventitious agents. Special considerations must be applied to the segregation of autologous materials obtained from infected donors. The robustness of the control and test measures for such starting materials, cryoprotectants, culture media, cells and vectors should be based on QRM principles and in line with the MA or CTA. Established cell lines used for viral vector production and their control and test measures should similarly be based on QRM principles. Virus seed lots and cell banking systems should be used where relevant.</p>	<p>1. 遺伝子治療製品の製造に用いる細胞はヒト(自己由来又は同種異系由来)又は動物(異種由来)から得られるので、外来因子による潜在的な汚染リスクが存在している。感染症を有するドナーから得られた自己由来材料の隔離については、特別な配慮を適用する必要がある。そのような出発物質、凍結保護剤、培地、細胞、ベクターの管理対策及び試験に関する対策の堅牢性は、QRMの原則に基づいたものであり、製造販売承認又は治験届けと整合させること。ウイルスベクターの製造に用いる樹立細胞株及びそれらの管理及び試験の対策についても同様に、QRMの原則を踏まえること。場合によりウイルスシードロット及びセルバンクのシステムを適切な場所で用いること。</p>
<p>2. Factors such as the nature of the genetic material, type of (viral or non-viral) vector and type of cells have a bearing on the range of potential impurities, adventitious agents and cross-contaminations that should be taken into account as part of the development of an overall strategy to minimise risk. This strategy should be used as a basis for the design of the process, the manufacturing and storage facilities and equipment, cleaning and decontamination procedures, packaging, labelling and distribution.</p>	<p>2. ベクター(ウイルス又は非ウイルス)の種類並びに細胞の種類等の遺伝物質の特性等の要因に基づき、一連の潜在的な不純物、外来因子、交叉汚染がもたらされる傾向がある。それらについては、リスク最小化のための総合的戦略を構築する中で検討すること。工程、製造及び保管のための構造・設備、洗浄・除染手順、包装、ラベリング、配送・等の設計に対し、このような戦略を用いること。</p>

<p>3. The manufacture and testing of gene therapy medicinal products raises specific issues regarding the safety and quality of the final product and safety issues for recipients and staff. A risk based approach for operator, environment and patient safety and the implementation of controls based on the biological hazard class should be applied. Legislated local and, if applicable, international safety measures should be applied.</p>	<p>3. 遺伝子治療医薬品の製造と試験においては、最終製品の安全性と品質及びレシピエントとスタッフの安全性問題に関わる特殊な問題点がある。作業員、環境、患者安全性に対するリスクベースアプローチ及びバイオハザードクラスに基づいた管理を適用すること。現地の法規制、更に、該当する場合は国際的な安全対策を適用すること。</p>
<p>4. Personnel (including QC and maintenance staff) and material flows, including those for storage and testing (e.g. starting materials, in-process and final product samples and environmental monitoring samples), should be controlled on the basis of QRM principles, where possible utilising unidirectional flows. This should take into account movement between areas containing different genetically modified organisms and areas containing non-genetically-modified organisms.</p>	<p>4. 職員(QCや施設関係の職員を含む)の動線及び保管や試験(例えば出発物質・工程内・最終製品のサンプル、環境モニタリングサンプル)を含む物質の動線については、可能な限り一方向の導線とし、QRMの原則に基づいて管理すること。この点に関しては、異なった遺伝子組換え生物を取り扱っている区域間及び非遺伝子組み換え生物を取り扱っている区域との間を考慮すること。</p>
<p>5. Any special cleaning and decontamination methods required for the range of organisms being handled should be considered in the design of facilities and equipment. Where possible, the environmental monitoring programme should be supplemented by the inclusion of methods to detect the presence of the specific organisms being cultivated.</p>	<p>5. 扱われている一連の生物に対して必要な特殊な清掃と除染の方法については、施設と設備の設計の中で検討すること。可能な場合は、培養している特定の生物の存在を検知できるような方法によって環境モニタリングプログラムを補うこと。</p>
<p>6. Where replication limited vectors are used, measures should be in place to prevent the introduction of wild-type viruses, which may lead to the formation of replication competent recombinant vectors.</p>	<p>6. 複製限度のあるベクターを用いている場合には、組換えベクターが複製する能力を獲得することに結びつく可能性のある、野生ウイルスの混入が防止されるような対策が講じられていること。</p>
<p>7. An emergency plan for dealing with accidental release of viable organisms should be in place. This should address methods and procedures for containment, protection of operators, cleaning, decontamination and safe return to use. An assessment of impact on the immediate products and any others in the affected area should also be made.</p>	<p>7. 生きている生物が事故的に放出される事態へ備え、緊急対応計画が整備されていること。この計画では、封じ込めのための対策と手順、作業員保護、清掃、除染、使用状態への安全な復帰について記載すること。汚染区域における近隣製品やその他あらゆる事項への影響評価もすること。</p>
<p>8. Facilities for the manufacture of viral vectors should be separated from other areas by specific measures. The arrangements for separation should be demonstrated to be effective. Closed systems should be used wherever possible, sample collection additions and transfers should prevent the release of viral material.</p>	<p>8. ウィルスベクターの製造施設は、個別の対策によって他の区域から区分すること。区分配置については、十分に効果的であることを示すこと。可能な限り密閉系を用い、サンプルの採取、追加と運搬においてはウイルス性物質の放出を防ぐこと。</p>
<p>9. Concurrent manufacture of different viral gene therapy vectors in the same area is not acceptable. Concurrent production of non-viral vectors in the same area should be controlled on the basis of QRM principles. Changeover procedures between campaigns should be demonstrated to be effective.</p>	<p>9. 異なったウイルス遺伝子療法ベクターを同一区域で同時並行製造することは許容されない。非ウイルス性ベクターを同一区域で同時並行製造する場合は、QRMの原理に基づいて管理すること。キャンペーン間の切換え手順は効果的であることを示すこと。</p>
<p>10. A description of the production of vectors and genetically modified cells should be available in sufficient detail to ensure the traceability of the products from the starting material (plasmids, gene of interest and regulatory sequences, cell banks, and viral or non viral vector stock) to the finished product.</p>	<p>10. ベクターと遺伝子組換え細胞の製造に関し、出発物質(プラスミド、目的遺伝子、制御配列、セルバンク、ウイルス及び非ウィルスベクターのストック)から最終製品にまでのトレーサビリティを保證するために十分に詳細な説明文書を閲覧可能にしておくこと。</p>
<p>11. Shipment of products containing and/or consisting of GMO should conform to appropriate legislation.</p>	<p>11. 遺伝子組換え生物を含む及び/又は遺伝子組換え生物からなる製品の輸送については、適切な法律に従うこと。</p>
<p>12. The following considerations apply to the ex-vivo gene transfer to recipient cells:</p>	<p>12. レシピエント細胞へのex-vivo遺伝子導入に関しては、以下の配慮事項を適用する:</p>

<p>(a) These should take place in facilities dedicated to such activities where appropriate containment arrangements exist.</p>	<p>(a)場合により封じ込め対策を有するそのような作業のための専用施設で作業すること。</p>
<p>(b) Measures (including considerations outlined under paragraph 10 in Part A) to minimise the potential for cross-contamination and mix-up between cells from different patients are required. This should include the use of validated cleaning procedures. The concurrent use of different viral vectors should be subject to controls based on QRM principles. Some viral vectors (e.g. Retro- or Lenti-viruses) cannot be used in the manufacturing process of genetically modified cells until they have been shown to be devoid of replication-competent contaminating vector.</p>	<p>(b) 異なった患者由来の細胞との交叉汚染や混同を最小化するための対策 (Part Aの段落10で概説された配慮事項を含む)が必要である。この対策には、バリデートした洗浄手順の使用を含めること。異なったウィルスベクターを同時並行使用する場合は、QRMの原則に基づいて管理すること。幾つかのウィルスベクター (例えばレトロ又はレンチウイルス) は複製能を有する混入ベクターの存在否定が示されるまで、遺伝子組換え細胞の製造工程で使用できない。</p>
<p>(c) Traceability requirements must be maintained. There should be a clear definition of a batch, from cell source to final product container(s).</p>	<p>(c) トレーサビリティ要求事項が保たれている必要がある。細胞材料から最終製品容器にいたるまで、バッチを明確に特定すること。</p>
<p>(d) For products that utilise non-biological means to deliver the gene, their physico-chemical properties should be documented and tested.</p>	<p>(d) 非生物学的な手法で遺伝子導入する製品については、その物理化学的特性について文書化し、試験すること。</p>
<p>Note 35 In the EEA, Part IV (1) of Directive 2001/83/EC as revised in 2009 contains a definition of gene therapy (GT) medicinal products.</p>	<p>注 35 EEAでは、2009年に改定されたEU指令2001/83/ECのPart IV (1)が遺伝子治療医薬品の定義を包含している。</p>
<p>B.10 SOMATIC AND XENOGENIC CELL THERAPY PRODUCTS AND TISSUE ENGINEERED PRODUCTS³⁶</p>	<p>B10. 体細胞及び異種細胞療法製品、並びに、組織工学製品³⁶</p>
<p>For genetically modified cell based products that are not classified as GT products, some aspects of guidance in section B9 may be applicable.</p>	<p>GT製品に分類されない遺伝子組換え細胞製品については、セクションB9のガイダンスのいくつかの部分が適用される。</p>
<p>1. Use should be made, where they are available, of authorised sources (i.e. licensed medicinal products or medical devices which have gone through a conformity assessment procedure³⁷) of additional substances (such as cellular products, bio-molecules, bio-materials, scaffolds, matrices).</p>	<p>1. 入手可能な場合、追加の物質 (細胞製品、生物分子、生物材料、スキャホールド、マトリックスなど) については許可を受けた供給源 (すなわち許可を受けた医薬品又は適合性調査手続きを経た医療機器³⁷) を使用すること。</p>
<p>2. Where devices, including custom-made devices, are incorporated as part of the products:</p>	<p>2. カスタムメイドの場合を含むデバイスが製品の一部に組み込まれる場合:</p>
<p>(a) There should be written agreement between the manufacturer of the medicinal product and the manufacturer of the medical device, which should provide enough information on the medical device to avoid alteration of its properties during manufacturing of the ATMP. This should include the requirement to control changes proposed for the medical device.</p>	<p>(a) 医薬品と医療デバイスの製造業者の間で、契約書が存在していること。その合意書はATMPの製造においてその特性が変化するのを防ぐため、医療機器に関する十分な情報が含まれていること。医療機器に対して提案される変更管理の要件が含まれていること。</p>
<p>(b) The technical agreement should also require the exchange of information on deviations in the manufacture of the medical device.</p>	<p>(b) 医療機器製造における逸脱発生時に情報交換が必要であることを、技術契約に盛り込むこと。</p>
<p>3. Since somatic cells are obtained either from humans (autologous or allogeneic) or animals (xenogeneic), there is a potential risk of contamination by adventitious agents. Special considerations must be applied to the segregation of autologous materials obtained from infected donors or related to cell pooling. The robustness of the control and test measures put in place for these source materials should be ensured. Animals from which tissues and cells are collected should be reared and processed according to the principles defined in the relevant guidelines³⁸.</p>	<p>3. 体細胞はヒト (自己由来又は同種異系由来) 又は動物 (異種由来) から得られるので、外来因子による潜在的な汚染リスクが存在している。感染症を有するドナー又は細胞プールから得られた自己由来材料の隔離については、特別な配慮を適用する必要がある。これらの原料に実施される管理対策及び試験対策の堅牢性を保証すること。組織及び細胞を採取する動物は、関連ガイドライン³⁸に定められた原則に従って飼育と加工を行うこと。</p>

4. Careful attention should be paid to specific requirements at any cryopreservation stages, e.g. the rate of temperature change during freezing or thawing. The type of storage chamber, placement and retrieval process should minimise the risk of cross-contamination, maintain the quality of the products and facilitate their accurate retrieval. Documented procedures should be in place for the secure handling and storage of products with positive serological markers.	4. 凍結又は解凍中の温度変化の速度などのいかなる凍結保存の段階についても特別な要求事項に注意すること。保存チャンバーの種類、チャンバーへの投入及びチャンバーからの取り出しの操作は交叉汚染のリスクを最小にし、製品の品質を維持し正確な取出しを容易にすること。血清マーカーが陽性である製品の安全な取扱いと保存については、手順書が備わっていること。
5. Sterility tests should be conducted on antibiotic-free cultures of cells or cell banks to provide evidence for absence of bacterial and fungal contamination and consider the detection of fastidious organism.	5. 無菌試験は細菌および真菌の汚染がないという証拠を与えるために抗生物質不含の細胞培養、又は、細胞バンクで実施し、また栄養要求性の特殊な生物の検出を検討すること。
6. Where relevant, a stability-monitoring programme should be in place together with reference and retain samples in sufficient quantity to permit further examination.	6. さらに試験をするのに十分な量の参考品と保存サンプルとともに、安定性モニタリングプログラムを実施していること。
Note 36 In the EEA, Annex I, Part IV (2) of Directive 2001/83/EC as amended in 2009 contains a definition of somatic cell therapy (SCT) medicinal products and the definition of a tissue engineered medicinal product is given in Article 2 of Regulation 1394/2007/EC.	注36 EEAでは、2009年に修正したEU指令2001/83/ECの Annex I のパートIV(2)に体細胞治療(SCT)医薬品の定義を包含し、EU規則1394/2007/ECの第2条に組織工学による医薬品が規定されている。
Note 37 In the EU/EEA, these devices are marked “CE”.	注37 EU/EAAでは、これらの装置には「CE」マークがついている。
Note 38 In the EEA, see CHMP guidance.	注38 EAAではCHMPガイダンスを参照
GLOSSARY TO ANNEX 2	アネックス2の用語集
Entries are only included where the terms are used in Annex 2 and require further explanation. Definitions which already exist in legislation are cross-referenced only.	アネックス2で用いられ、追加説明が必要な用語だけを項目に入れている。既に法律内に存在している定義は、相互参照に留める。
Adjuvant. A chemical or biological substance that enhances the immune response against an antigen.	アジュバント。抗原に対する免疫応答を促進する化学的物質又は生物学的物質。
Advance Therapeutic Medicinal Products (ATMP). ATMP means any of the following medicinal products for human use: gene therapy medicinal products, somatic cell therapy medicinal products and tissue engineered medicinal products ³⁹ .	先進治療医薬品(ATMP)。ATMPはヒトが使用する以下の医薬品のいずれかをいう。遺伝子治療医薬品、体細胞治療医薬品、体細胞治療医薬品及び組織工学医薬品 ³⁹ 。
Allergoids. Allergens which are chemically modified to reduce IgE reactivity.	アレルゴイド。IgE反応性が低減するように化学的修飾をしたアレルゲン。
Antigens. Substances (e.g. toxins, foreign proteins, bacteria, tissue cells) capable of inducing specific immune responses.	抗原。特異的な免疫応答を誘導できる物質(毒素、外来蛋白、バクテリア、組織細胞)。
Antibody. Proteins produced by the B-lymphocytes that bind to specific antigens. Antibodies may be divided into 2 main types based on key differences in their method of manufacture:	抗体。Bリンパ球によって作られ、特定の抗原に結合する蛋白。抗体は、製造方法の大きな違いに基づき、2つの種類に大別できる。
Monoclonal antibodies (MAb) – homogenous antibody population obtained from a single clone of lymphocytes or by recombinant technology and which bind to a single epitope.	モノクローナル抗体(MAb) – 単クローンのリンパ球又は遺伝子組み換え技術によって得られた均一な抗体の集合体。単一のエピトープに結合する。
Polyclonal antibodies – derived from a range of lymphocyte clones, produced in human and animals in response to the epitopes on most ‘non-self’ molecules.	ポリクローナル抗体 – 一群のリンパ球クローンに由来し、多くの「非自己」分子上のエピトープに対する応答として、ヒト又は動物の体内で産生される。
Area. A specific set of rooms within a building associated with the manufacturing of any one product or multiple products that has a common air handling unit.	区域。単一又は複数の製品の製造に関わる建物の中における、共通の空調ユニットを持つ部屋の特定の組み合わせ。

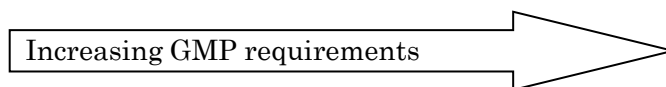
Bioburden. The level and type (i.e. objectionable or not) of micro-organism present in raw materials, media, biological substances, intermediates or products. Regarded as contamination when the level and/or type exceed specifications.	バイオバーデン。原料、培地、生物学的物質、中間体、製品中に存在する微生物のレベルと種類(好ましくないものも、そうでないものも含めて)。微生物レベル及び／又は微生物種に関する規格を超えた場合、汚染と見なす。
Biological medicinal product. A biological medicinal product is a product, of which the active substance is a biological substance. A biological substance is a substance that is produced by or extracted from a biological source and that needs for its characterisation and the determination of its quality a combination of physico-chemical- biological testing, together with the production process and its control ⁴⁰ .	生物学的製剤。生物学的製剤は有効成分が生物学的物質である製品である。生物学的物質は、生物学的起源から製造又は抽出され、製造工程及び及びその管理 ⁴⁰ とともに、物理-化学-生物学的試験の組合わせによる品質の特性及び品質の決定を必要とする物質である。
Biosafety level (BSL). The containment conditions required to safely handle organisms of different hazards ranging from BSL1 (lowest risk, unlikely to cause human disease) to BSL4 (highest risk, cause severe disease, likely to spread and no effective prophylaxis or treatment available).	バイオセーフティレベル(BSL)。BSL1(ヒトへの病原性がないと考えられる低リスクのもの)からBSL4(重篤な病気を起こし、拡散しやすく、有効な予防法や治療法がないような最高リスクのもの)までの異なったハザード範囲の生物を安全に取り扱うために必要な封じ込め条件。
Campaigned manufacture. The manufacture of a series of batches of the same product in sequence in a given period of time followed by strict adherence to accepted control measures before transfer to another product. The products are not run at the same time but may be run on the same equipment.	キャンペーン製造。他の製品に移行する前に承認された管理方法を遵守することを伴ったある一定期間連続した同一の製品の連続バッチの製造。複数の製品は同時に製造しないが同一の装置で製造して差し支えない。
Closed system. Where a drug substance or product is not exposed to the immediate room environment during manufacture.	閉鎖系。医薬品原薬又は製剤が製造中に直にその部屋の環境にさらされないシステム。
Contained use. An operation, in which genetically modified organisms are cultured, stored, used, transported, destroyed or disposed of and for which barriers (physical / chemical / biological) are used to limit their contact with the general population and the environment.	封じ込め利用 遺伝子組換え生物を培養、保存、使用、輸送、殺滅、廃棄する際、一般住民や環境との接触を制限するよう(物理的／化学的／生物学的)バリアを用いて実施する操作。
Deliberate release. The deliberate release into the environment of genetically modified organisms.	意図的放出。環境への遺伝子組換え生物の意図的な放出。
Ex-vivo. Where procedures are conducted on tissues or cells outside the living body and returned to the living body.	Ex-vivo。組織や細胞を生体外で取り扱い、生体へ戻す場合のこと。
Feeder cells. Cells used in co-culture to maintain pluripotent stem cells. For human embryonic stem cell culture, typical feeder layers include mouse embryonic fibroblasts (MEFs) or human embryonic fibroblasts that have been treated to prevent them from dividing.	フィーダー細胞。多分化能を有する幹細胞を共培養する際に用いる細胞。ヒト胚幹細胞における代表的フィーダーレイヤーとして、分裂しないように処理を施したマウス胚線維芽細胞(MEFs)又はヒト胚線維芽細胞がある。
Fermenter. In case of (mammalian) cell lines the term fermenter should be understood as bioreactor.	培養タンク。(哺乳類の)細胞株の場合培養タンクは生物反応器として理解すること。
Gene. A sequence of DNA that codes for one (or more) protein(s).	遺伝子。1つ(又は複数)の蛋白質をコードするDNA配列。
Gene transfer. A process to transfer a gene in cells, involving an expression system contained in a delivery system known as a vector, which can be of viral, as well as non- viral origin. After gene transfer, genetically modified cells are also termed transduced cells.	遺伝子導入。ベクターとして知られている伝達システムに含まれた発現システムを包含する遺伝子を細胞に導入する工程。ベクターはウイルス性の場合があり、非ウイルス由来の場合もある。遺伝子導入後、遺伝子組換え細胞は形質導入細胞とも呼ばれる。
Genetically modified organism (GMO) – means an organism, with the exception of human beings, in which the genetic material has been altered in a way that does not occur naturally by mating and/or natural recombination.	遺伝子組換え生物(GMO) –ヒトを除き、接合及び／又は自然組換えによる自然に生じない方法で遺伝物質が変わった生物をいう。

Hapten. A low molecular weight molecule that is not in itself antigenic unless conjugated to a 'carrier' molecule.	ハプテン。「キャリアー」分子に結合しない限り、それ自体で抗原性を示さない低分子物質。
Hybridoma. An immortalised cell line that secrete desired (monoclonal) antibodies and are typically derived by fusing B-lymphocytes with tumour cells.	ハイブリドーマ。典型的にはBリンパ球と癌細胞の融合に由来し、意図する(モノクローナル)抗体を分泌する不死化細胞株。
In-vivo. Procedures conducted in living organisms.	In-vivo。生体内で行う操作。
Look-back: documented procedure to trace biological medicinal substances or products which may be adversely affected by the use or incorporation of animal or human materials when either such materials fail release tests due to the presence of contaminating agent(s) or when conditions of concern become apparent in the source animal or human.	Look-back。汚染因子の存在により出荷試験不合格になった場合、あるいは出発物質の供給源である動物又はヒトに由来する問題点の存在が明確になった場合、動物又はヒト由来原料の使用や組み込みにより有害性が生じた可能性のある生物学的医薬品用原薬又は医薬品(製剤)を追跡する手順書。
Master cell bank (MCB). An aliquot of a single pool of cells which generally has been prepared from the selected cell clone under defined conditions, dispensed into multiple containers and stored under defined conditions. The MCB is used to derive all working cell banks.	マスターセルバンク(MCB)。通常規定された条件下で選択した細胞クローンから調整し、規定された条件で複数の容器に分配され貯蔵されるシングルプールの細胞の単位。MCBはすべてのワーキングセルバンクを得るために使用する。
Master virus seed (MVS) – as above, but in relation to viruses; master transgenic bank – as above but for transgenic plants or animals.	マスターウイルスシード(MVS)–上述の通りだがウイルスに 関係する。 マスタートランスジェニックバンク–上述の通りだがトランス ジェニック植物又は動物について。
Monosepsis (axenic). A single organism in culture which is not contaminated with any other organism.	単一種(純粋培養)。培養において、他にいかなる生物も混入していない、単一の生物。
Multi-product facility. A facility that manufactures, either concurrently or in campaign mode, a range of different biological medicinal substances and products and within which equipment train(s) may or may not be dedicated to specific substances or products.	多品目共用施設。同時並行的またはキャンペーン方式により、異なった生物学的医薬品用原薬と医薬品(製剤)と製剤を生産する施設。そこでは、一連の設備が特定の原薬や製剤に専用化されていることもあるし、そうでないこともある。
Plasmid. A plasmid is a piece of DNA usually present in a bacterial cell as a circular entity separated from the cell chromosome; it can be modified by molecular biology techniques, purified out of the bacterial cell and used to transfer its DNA to another cell.	プラスミド。プラスミドとは、通常、細胞染色体とは別に環状構成体としてバクテリア細胞内に存在するDNA断片である。分子生物学的技術により、改変でき、バクテリア細胞から単離して、別の細胞へのDNA導入に用いることが可能である。
Primary cell lot – a pool of primary cells minimally expanded to attain a sufficient number for a limited number of applications	初代細胞ロット。限定的な用途に十分な数の細胞を得るため、最小限の増殖を経た初代細胞のプール。
Responsible Person (RP). A person responsible for securing that each batch of (biological) active substance or medicinal product has been manufactured and checked in compliance with the laws in force and in accordance with the specifications and/or requirements of the marketing authorisation. The RP is equivalent to the EU term “Qualified Person” ⁴¹ .	責任者(RP)。(生物学的)有効成分(原薬)又は医薬品の各バッチが施行されている法律及び製造販売承認の規格及び/又は要求事項にしたがって製造され確認されたことを保証するために責任を負う人物。RPはEUの「Qualified Person」 ⁴¹ と同等である。
Responsible Person (RP) for blood or tissue establishment. This term is equivalent to the EU term “Responsible Person” ⁴² .	血液又は組織機関の責任者(RP)。これはEUの「Responsible Person」 ⁴² と同等である。
Scaffold – a support, delivery vehicle or matrix that may provided structure for or facilitate the migration, binding or transport of cells and/or bioactive molecules.	スキャホールド。細胞及び/又は生物活性分子の遊走、結合、又は移動のための、或いはそれらを促進する支持体、運搬体又はマトリクス。
Somatic cells. Cells, other than reproductive (germ line) cells, which make up the body of a human or animal. These cells may be autologous (from the patient), allogeneic (from another human being) or xenogeneic (from animals) somatic living cells, that have been manipulated or altered ex vivo, to be administered in humans to obtain a therapeutic, diagnostic or preventive effects.	体細胞。生殖細胞(胚細胞)以外の細胞で、ヒトや動物の身体を形成する。それら細胞は、自己由来(当該患者由来)、同種異系由来(別のヒト由来)または異種由来(動物由来)の生存体細胞であって、治療、診断、予防的効果を得るためヒトに投与する目的でex vivoで操作や改変が施されたもの。

Specified pathogen free (SPF) – animal materials (e.g. chickens, embryos or cell cultures) used for the production or quality control of biological medicinal products derived from groups (e.g. flocks or herds) of animals free from specified pathogens (SPF). Such flocks or herds are defined as animals sharing a common environment and having their own caretakers who have no contact with non-SPF groups.	特定病原微生物フリー(SPF) – 特定病原微生物フリー(SPF)である動物の群(例えばflocks又はherds)から産生され、生物学的製剤の製造や品質試験に用いられる動物材料(例えばニワトリ、胚、又は細胞培養)。そのような集団や一群は、共通の環境下で、非SPF群と接触していない専任の飼育担当がいる動物と定義される。
Transgenic. An organism that contains a foreign gene in its normal genetic component for the expression of biological pharmaceutical materials.	トランスジェニック。生物学的医薬物質を発現させるため、通常の遺伝子構成要素中に外来遺伝子を含んでいる生物。
Vector. An agent of transmission, which transmits genetic information from one cell or organism to another, e.g. plasmids, liposomes, viruses.	ベクター。1つの細胞や生物から別の細胞や生物へ遺伝情報を伝達する伝達因子。例えば、プラスミド、リポソーム、ウイルス。
Viral vector. A vector derived from a virus and modified by means of molecular biology techniques in a way as to retain some, but not all, the parental virus genes; if the genes responsible for virus replication capacity are deleted, the vector is made replication-incompetent.	ウイルスベクター。ウイルスに由来するベクターであって、親ウイルス遺伝子の一部(すべてではない)を保持するように、分子生物学的技術を用いて改変されているもの。もしウイルスの複製を担っている遺伝子を欠損させた場合は、複製不能のベクターができる。
Working cell bank (WCB) – a homogeneous pool of micro-organisms or cells, that are distributed uniformly into a number of containers derived from a MCB that are stored in such a way to ensure stability and for use in production.	ワーキングセルバンク(WCB) – MCBから得られ、安定性を保証する方法で保存され製造に使用するために多数の容器に均一に分配された微生物又は細胞の均一のプール。
Working virus seed (WVS) – as above but in relation to viruses, working transgenic bank – as above but for transgenic plants or animals.	ワーキングウイルスシード(WVS) – 上述の通りだがウイルスに関するもの ワーキングトランスジェニックバンク – 上述の通りだがトランスジェニック植物又は動物に関して。
Zoonosis. Animal diseases that can be transmitted to humans.	動物原性感染症。ヒトに伝達する可能性がある動物疾患。
Note 39 In the EEA, see Article 2(1) of Regulation EC 1394/2007.	注39 EEAにおいては規則EC 1394/2007の第2条(1)を参照。
Note 40 In the EEA, see Annex 1 to 2001/83/EC – 3.2.1.1(b).	注40 EEAにおいては2001/83/EC – 3.2.1.1(b)のアネックス1を参照。
Note 41 In the EEA, see Article 48 of Directive 2001/83/EC and Article 52 of Directive 2001/82/EC.	注41 EEAにおいてはEU指令2001/83/ECの第48条及びEU指令2001/82/ECの第52条を参照。
Note 42 In the EEA, see Article 17 of Directive 2004/23/EC.	注42 EEAにおいてはEU指令2004/23/ECの第17条を参照。

Table 1. Illustrative guide to manufacturing activities within the scope of Annex 2

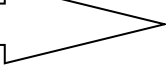
Type and source of material	Example product	Application of this guide to manufacturing steps shown in grey			
1. Animal or plant sources: non-transgenic	Heparins, insulin, enzymes, proteins, allergen extract, ATMPs immunosera	Collection of plant, organ, tissue or fluid ³	Cutting, mixing, and / or initial processing	Isolation and purification	Formulation, filling
2. Virus or bacteria / fermentation / cell culture	Viral or bacterial vaccines; enzymes, proteins	Establishment & maintenance of MCB ⁴ , WCB, MVS, WVS	Cell culture and/or fermentation	Inactivation when applicable, isolation and purification	Formulation, filling
3. Biotechnology - fermentation/ cell culture	Recombinant products, MAb, allergens, vaccines Gene Therapy (viral and non-viral vectors, plasmids)	Establishment & maintenance of MCB, WCB, MSL, WSL	Cell culture and / or fermentation	Isolation, purification, modification	Formulation, filling
4. Animal sources: transgenic	Recombinant proteins, ATMPs	Master and working transgenic bank	Collection, cutting, mixing, and / or initial processing	Isolation, purification and modification	Formulation, filling
5. Plant sources: transgenic	Recombinant proteins, vaccines, allergen	Master and working transgenic bank	Growing, harvesting ⁵	Initial extraction, isolation, purification, modification	Formulation, filling
6. Human sources	Urine derived enzymes, hormones	Collection of fluid ⁶	Mixing, and/or initial processing	Isolation and purification	Formulation, filling
7. Human and / or animal sources	Gene therapy: genetically modified cells	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells ⁸	Manufacture vector ⁷ and cell purification and processing,	Ex-vivo genetic modification of cells, Establish MCB, WCB or cell stock	Formulation, filling
	Somatic cell therapy	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells ⁸	Establish MCB, WCB or cell stock	Cell isolation, culture purification, combination with non-cellular components	Formulation, combination, fill
	Tissue engineered products	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells ⁸	Initial processing, isolation and purification, establish MCB, WCB, primary cell stock	Cell isolation, culture purification, combination with non-cellular components	formulation, combination, fill



See Glossary for explanation of acronyms.

表1. アネックス2の適用範囲に含まれる製造工程の例示

原料の種類と由来	製品の例	本ガイドラインを適用する製造工程を灰色で示す			
1. 動物又は植物由来：非遺伝子組換え	ヘパリン、インスリン、酵素、蛋白、アレルギー抽出物、ATMPs 免疫血清	植物、器官、組織又は液体 ³ の採集	切裁、混合及び/又は初期加工	分離及び精製	製剤化、充てん
2. ウイルス又はバクテリア/発酵/細胞培養	ウイルス又は細菌のワクチン、酵素、蛋白	MCB ⁴ 、WCB、MVL、WVLの樹立及び維持	細胞培養及び/又は発酵	該当する場合不活化、分離及び精製	製剤化、充てん
3. バイオテクノロジー発酵/細胞培養	組換え製品、MAb、アレルギー、ワクチン遺伝子治療（ウイルス又は非ウイルスベクター、プラスミド）	MCB、WCB、MSL、WSLの樹立及び維持	細胞培養及び/又は発酵	分離、精製、加工	製剤化、充てん
4. 動物由来：遺伝子組換え	組換え蛋白、ATMPs	組換え体マスター及びワーキングバンク	採集、切断、混合及び/又は初期加工処理	分離、精製、加工	製剤化、充てん
5. 植物由来：遺伝子組換え	組換え蛋白、ワクチン、アレルギー	組換え体マスター及びワーキングバンク	生育、収穫 ⁵	初期抽出、分離、精製、加工	製剤化、充てん
6. ヒト由来	尿由来酵素、ホルモン	体液 ⁶ の採集	混合及び/又は初期加工	分離及び精製	製剤化、充てん
7. ヒト及び/又は動物由来	遺伝子治療：遺伝子組換え細胞	出発 組織/細胞 ⁸ の提供、調達及び試験検査	ベクター ⁷ 製造及び細胞の精製及び加工	細胞の体外での遺伝子組換え、MCB、WCBの樹立又は初代細胞ロット	製剤化、充てん
	体細胞治療	出発 組織/細胞 ⁸ の提供、調達及び試験検査	MCB、WCBの樹立又は初代細胞ロット又は細胞プール	細胞分離、培養精製、非細胞成分との配合	製剤化、配合、充てん
	組織工学製剤	出発 組織/細胞 ⁸ の提供、調達及び試験検査	初期加工、分離及び精製、MCB、WCBの樹立又は初代細胞ロット又は細胞プール	細胞分離、培養、精製、非細胞成分との配合	製剤化、配合、充てん

GMP要求事項が増加する 

略語の説明は用語欄を参照のこと。