

別紙(3) PIC/S GMP ガイドライン アネックス2

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

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

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

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

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

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

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