

## (別紙13) PIC/S GMPガイドライン アネックス14

| 原文  | 和訳   |
|---|--|
| MANUFACTURE OF MEDICINAL PRODUCTS DERIVED FROM HUMAN BLOOD OR PLASMA  | ヒト血液及びヒト血漿由来医薬品の製造   |
| CONTENTS  | 目次   |
| Glossary  | 用語   |
| 1. Scope  | 1. 適用範囲  |
| 2. Principles   | 2. 原則  |
| 3. Quality Management   | 3. 品質管理  |
| 4. Traceability and Post Collection Measures  | 4. トレーサビリティ及び採血後の措置  |
| 5. Premises and equipment   | 5. 施設及び装置  |
| 6. Manufacturing  | 6. 製造  |
| 7. Quality Control  | 7. 品質管理  |
| 8. Release of intermediate and finished products  | 8. 中間製品及び最終製品の出荷判定   |
| 9. Retention of plasma pool samples   | 9. プール血漿サンプルの保存  |
| 10. Disposal of waste   | 10. 廃棄物処理  |
| GLOSSARY  | 用語   |
| Blood   | 血液   |
| Blood <sup>1</sup> means whole blood collected from a single (human) donor and processed either for transfusion or for further manufacturing.   | 血液 <sup>1</sup> とは単一の(ヒト)ドナーから採取した全血であり、輸血用又はさらなる加工のいずれかに処理されるものである。                                     |
| Blood component   | 血液成分   |
| A blood component <sup>2</sup> means a therapeutic constituent of blood (red cells, white cells, platelets and plasma) that can be prepared by various methods, using conventional blood bank methodology (e.g. centrifugation, filtration, freezing). This does not include haematopoietic progenitor cells. | 血液成分 <sup>2</sup> とは従来型の血液バンクの加工法(遠心分離、濾過、凍結)を用い、多様な方法で調製された血液の治療成分(赤血球、白血球、血小板及び血漿)をいう。これには造血前駆細胞は含まない。 |
| Blood establishment   | 血液施設   |
| A blood establishment <sup>3</sup> is any structure or body that is responsible for any aspect of the collection and testing of human blood and blood components, whatever their intended purpose, and their processing, storage and distribution when intended for transfusion.                              | 血液施設 <sup>3</sup> とはどのような使用目的であろうとも、ヒト血液および血液成分の収集及び試験に責任があり、輸血を目的とする場合はその処理、保存および流通に責任を負う組織または団体である。    |
| Blood products  | 血液製剤   |
| A blood product <sup>4</sup> means any therapeutic product derived from human blood or plasma.  | 血液製剤 <sup>4</sup> とはヒト血液又は血漿由来の治療製品をいう。  |
| Fractionation, fractionation plant  | 分画、分画プラント  |
| Fractionation is the manufacturing process in a plant (fractionation plant) during which plasma components are separated/purified by various physical and chemical methods such as e.g. precipitation, chromatography.  | 分画とはその過程で血漿成分が多様な物理的及び化学的な方法、例えば、沈澱、クロマトグラフィーなどにより分離/精製されるようなプラント(分画プラント)における製造工程である。                    |
| Good Practice guidelines  | Good Practiceガイドライン  |
| Good practice guidelines give interpretation on the national standards and specifications defined for quality systems in blood establishments <sup>5</sup> .  | Good Practiceガイドラインは血液施設 <sup>5</sup> における品質システムについて定義した国の基準及び規格についての解説をする。                              |
| Medicinal products derived from human blood or human plasma   | ヒト血液及びヒト血漿由来の医薬品   |
| Medicinal products derived from human blood or human plasma <sup>6</sup> are medicinal products based on blood constituents which are prepared industrially by public or private establishments.  | ヒト血液及びヒト血漿由来の医薬品 <sup>6</sup> は公共の又は民間の施設で工業的に調製された血液成分を基にした医薬品である。                                      |
| Plasma for fractionation  | 分画用血漿  |

|   |   |
|---|---|
| Plasma for fractionation is the liquid part of human blood remaining after separation of the cellular elements from blood collected in a container containing an anticoagulant, or separated by continuous filtration or centrifugation of anti-coagulated blood in an apheresis procedure; it is intended for the manufacture of plasma derived medicinal products, in particular albumin, coagulation factors and immunoglobulins of human origin and specified in the European (or other relevant) Pharmacopoeia (Ph. Eur.) monograph “Human Plasma for fractionation” (0853). | 分画用血漿は、抗凝固剤の入った容器内で採取した血液から細胞成分を除去した後に残った液体又はアフレスिसにおいて抗凝固処理血液の連続濾過若しくは遠心分離により分離した液体部分である。医薬品、特にヒト由来のアルブミン、凝固因子及び免疫グロブリンの製造目的であり、欧州(他の関係国の)局方(Ph. Eur.)「分画用ヒト血漿」(0853)のモノグラフで規定されている。 |
| Plasma Master File (PMF)  | プラズママスターファイル(PMF)   |
| A Plasma Master File <sup>7</sup> is a stand-alone document, which is separate from the dossier for marketing authorisation. It provides all relevant detailed information on the characteristics of the entire human plasma used as a starting material and/or a raw material for the manufacture of sub/intermediate fractions, constituents of the excipients and active substances, which are part of plasma, derived medicinal products or medical devices.  | プラズママスターファイル <sup>7</sup> は独立した文書で、製造販売承認の書類とは別のものである。この文書は血漿由来の医薬品又は医療機器の一部である不活性成分及び活性成分の部分分画／中間分画、構成成分の製造のための出発物質及び／又は原料として使用する血漿全体の特性に関するすべての詳細な情報を提供する。                          |
| Processing  | 加工  |
| Processing <sup>8</sup> means any step in the preparation of blood component that is carried out between the collection of blood and the issuing of a blood component, e.g. separation and freezing of blood components. In this Annex, processing in addition refers to those operations performed at the blood establishment that are specific to plasma to be used for fractionation.  | 加工 <sup>8</sup> とは血液の採取から血液成分の出荷までの間に行われる血液成分の調製のすべての段階を意味する。例えば血液成分の分離及び凍結である。本アネックスでは、加工についてはさらに血液施設で実施される分画に使用される血漿に特有の操作について言及する。   |
| Responsible Person (RP)   | 責任者(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” <sup>9</sup> .  | 責任者は(生物)活性物質又は医薬品の各バッチが施行されている法律を遵守し製造販売承認の規格及び／要求事項に従っていることを保証する責任を有している。責任者はEUの用語「Qualified Person」 <sup>9</sup> に相当する。   |
| Responsible Person (RP) for blood establishment   | 血液施設の責任者  |
| A person responsible for ensuring that every unit of blood or blood components has been collected and tested, processed, stored and distributed in compliance with the laws in force. This term is equivalent to the EU term “Responsible Person” <sup>10</sup> .   | 血液及び血液成分の各ユニットを施行されている法律に従って採取し、検査し、加工し、貯蔵し及び配送していることを保証するための責任者である。この用語はEUの用語「Responsible Person」に相当する <sup>10</sup> 。   |
| Contract fractionation program  | 委託分画プログラム   |
| This is a contract fractionation in a national plant of a fractionator/manufacturer, using starting material from other countries and manufacturing products not intended for the national market.  | これは他国の出発原料を用い国内の市場向けでない製品を製造する、国内の分画業者／製造業者における委託分画である。   |
| Note 1 For EU/EEA as referred to in Directive 2002/98/EC (Art. 3a)  | 注1 EU/EEAではEU指令2002/98/EC(第3条a)で引用されているように  |
| Note 2 For EU/EEA as referred to in Directive 2002/98/EC (Art. 3b)  | 注2 EU/EEAではEU指令2002/98/EC(第3条b)で引用されているように  |
| Note 3 For EU/EEA as referred to in Directive 2002/98/EC (Art. 3e)  | 注3 EU/EEAではEU指令2002/98/EC(第3条e)で引用されているように  |
| Note 4 For EU/EEA as referred to in Directive 2002/98/EC (Art. 3c)  | 注4 EU/EEAではEU指令2002/98/EC(第3条c)で引用されているように  |
| Note 5 For EU/EEA as established in the Annex of Directive 2005/62/EC   | 注5 EU/EEAではEU指令2005/62/ECのAnnexで制定されているように  |
| Note 6 For EU/EEA as referred to as referred to in Directive 2001/83/EC (Art. 1 No. 10)   | 注6 EU/EEAではEU指令2001/83/EC(第1条第10号)で引用されているように   |

|   |   |
|---|---|
| Note 7 For EU/EEA as referred to in Directive 2001/83/EC (Annex I, Part III, No. 1.1.a)   | 注7 EU/EEAではEU指令2001/83/EC(Annex 1、Part III、No. 1.1.a)で引用されているように  |
| Note 8 For EU/EEA as according to the terminology of directive 2005/62/EC   | 注8 EU/EECに関しては指令2005/62/ECの用語に従う  |
| Note 9 For EU/EEA, see Article 48 of Directive 2001/83/EC and Article 52 of Directive 2001/82/EC.   | 注9 EU/EEAに関して、EU指令2001/83/ECの第48条及び2001/82/EC第52条 参照  |
| Note 10 For EU/EEA, see Article 9 of Directive 2002/98/EC.  | 注10EU/EEAに関して、EU指令2002/98/EC第9条参照   |
| <b>1. SCOPE</b>   | <b>1. 適用範囲</b>  |
| 1.1 The provisions of this Annex apply to medicinal products derived from human blood or plasma, fractionated in or imported into the country. The Annex applies also to the starting material (e.g. human plasma) for these products. In line with national legislation <sup>11</sup> the requirements may apply also for stable derivatives of human blood or human plasma (e.g. Albumin) incorporated into medical devices.  | 1.1 本アネックスの規定は国内で分画されたか又は輸入されたヒト血液又は血漿由来の医薬品に適用する。アネックスはこれらの製品の出発原料(ヒト血漿など)にも適用される。国の法令 <sup>11</sup> に従って要求事項は医療機器に組み込まれたヒト血液又はヒト血漿の安定な由来品(例えばアルブミン)にも適用される。   |
| 1.2 This Annex defines specific Good Manufacturing Practices (GMP) requirements for collection, processing, storage and transport of human plasma used for fractionation and for the manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma.  | 1.2 本アネックスは、分画に使用するヒト血漿の採取、加工、保管及び輸送について及びヒト血液又は血漿由来医薬品の製造について特定のGMP要求事項を規定している。  |
| 1.3 The Annex addresses specific provisions for when starting material is imported from other countries and for contract fractionation programs for other countries.  | 1.3 本アネックスは、出発原料を他国から輸入した場合及び他国のための委託分画プログラムに関する特定の規定を記述している。   |
| 1.4 The Annex does not apply to blood components intended for transfusion.  | 1.4 アネックスは輸血目的の血液成分には適用しない。   |
| 11 For EU/EEA as set out in Directive 2003/63/EC  | 11 EU/EEAに関してはEU指令2003/63/ECで規定している   |
| <b>2. PRINCIPLES</b>  | <b>2. 原則</b>  |
| 2.1 Medicinal products derived from human blood or plasma (and their active substances which are used as starting materials) must comply with the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice <sup>12</sup> as well as the relevant marketing authorisation. They are considered to be biological medicinal products and the starting materials include biological substances, such as cells or fluids (including blood or plasma) of human origin. Certain special features arise from the biological nature of the source material. For example, disease-transmitting agents, especially viruses, may contaminate the source material. The quality and safety of these products relies therefore on the control of source materials and their origin as well as on the subsequent manufacturing procedures, including infectious marker testing, virus removal and virus inactivation. | 2.1 ヒト血液又はヒト血漿由来医薬品(及び出発物質(原料)として使用される活性物質)は関係する製造販売承認と同様にGMP <sup>12</sup> の原則及びガイドラインに従わなければならない。それらは生物学的製剤出発原料と見なされヒト細胞又は体液のような生物学的物質を含む。特別な特性は起源原料の生物学的特性に起因する。例えば、疾病-伝染性の病原体、特にウイルスは起源原料を汚染する可能性がある。従って、これらの製品の品質及び安全性は、感染症マーカー検査、ウイルス除去及びウイルス不活性化を含め、その後の処理と起源原料及び起源の管理に依存している。 |

|  |  |
|--|--|
| <p>2.2 In principle active substances used as starting material for medicinal products must comply with the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice (see 2.1). For starting materials derived from human blood and plasma national<sup>13</sup> or international requirements for blood establishments involved in the collection, preparation and testing are to be followed. Collection, preparation and testing must be performed in accordance with an appropriate quality system<sup>14</sup> and for which standards and specifications are defined. Furthermore, the national<sup>15</sup> or international requirements on traceability and serious adverse reactions and serious adverse event notifications from the donor to the recipient should be applied. Reference is hereby made to international guidelines as defined in the addendum. In addition the monographs of the relevant Pharmacopoeia<sup>16</sup> are to be observed.</p> | <p>2.2 原則として医薬品の出発原料として使用される活性物質はGMPの原則及びガイドラインを遵守しなければならない(2.1参照)。ヒト血液及び血漿由来の出発原料に関しては採取、調製及び検査に関わる血液施設に対する国<sup>13</sup>又は国際的な要求事項に従うことになる。採取、調製及び検査は適切な品質システム<sup>14</sup>及び規定された基準及び規格に従って実施しなければならない。さらに、ドナーからレシピエントへのトレーサビリティ並びに重篤な副作用及び重篤な有害事象の届け出についての国<sup>15</sup>又は国際的な要求事項を適用すること。補遺で示されるような国際ガイドラインが参照文書としてある。さらに関連局方<sup>16</sup>のモノグラフが参照できる。</p> |
| <p>2.3 Starting material for the manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma imported from other countries and intended for use or distribution within the country must meet the national<sup>17</sup> standards.</p>   | <p>2.3 他国から輸入し、国内で使用又は流通させるためのヒト血液又は血漿由来の医薬品の製造の出発原料は国<sup>17</sup>の基準を満たさなければならない。</p>  |
| <p>2.4 In the case of contract fractionation programs the starting material imported from other countries must comply with the national or equivalent<sup>18</sup> quality and safety requirements for blood components. The activities conducted within the country must fully comply with GMP. Consideration should be given to national<sup>19</sup> standards and specifications relating to a quality system for blood establishments, the traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events and the relevant WHO guidelines and recommendations as listed in the addendum.</p>  | <p>2.4 委託分画プログラムの場合、他の国から輸入された出発原料は血液成分に関する国の又は同等の<sup>18</sup>品質及び安全要求事項に従わなければならない。国内で実施した作業は完全にGMPに従わなければならない。血液施設に対する品質システム、トレーサビリティの要求事項及び重篤な副作用及び事象の届け出に関連する国の<sup>19</sup>基準及び規格並びに補遺に挙げられた関連のあるWHOのガイドライン及び勧告を考慮すべきである。</p>  |

|   |   |
|---|---|
| <p>2.5 All subsequent steps after collection and testing (e.g. processing (including separation), freezing, storage and transport to the manufacturer) must therefore be done in accordance with the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice<sup>20</sup>. Normally, these activities would be carried out under the responsibility of a Responsible Person in an establishment with a manufacturing authorisation. Where specific processing steps in relation to plasma for fractionation take place in a blood establishment, the specific appointment of a Responsible Person may, however, not be proportionate given the presence and responsibility of a Responsible Person of the blood establishment. To address this particular situation and to ensure the legal responsibilities of the Responsible Person are properly addressed, the fractionation plant/manufacturer should establish a contract in accordance with Chapter 7 of the GMP Guide with the blood establishment that defines respective responsibilities and the detailed requirements in order to ensure compliance. The Responsible Person of the blood establishment and the Responsible Person of the fractionation/manufacturer plant (see 3.5) should be involved in drawing up this contract. The Responsible Person should ensure that audits are performed to confirm that the blood establishment complies with the contract.</p> | <p>2.5 採取及び検査の後のすべての工程(加工(分離を含む)、凍結、保管及び製造業者への輸送など)はGMP<sup>20</sup>の原則及びガイドラインに従って行わなければならない。通常、これらの作業は製造許可のある施設の責任者の責任の下で実施される。分画のための血漿に関係する特定の加工工程が血液施設内で行われる場合、責任者の特別な指名は血液施設の責任者の存在及び責任に応じて行わなくてよい。この特殊な状況を解決し責任者の法的責任を保証することを適切に述べ、分画工場/製造所は適合性を保証するための個々の責任及び詳述された要求事項を規定するため、血液施設とGMPガイドの第7章を遵守した契約を結ぶこと。血液施設の責任者及び分画/製造工場(3.5参照)の責任者はこの契約書の作成に関わること。責任者は血液施設が契約に従っていることを確認するために監査を実施していることを保証すること。</p> |
| <p>2.6 Depending on national legislation, specific requirements for documentation and other arrangements relating to the starting material of plasma-derived medicinal products are defined in the Plasma Master File.</p>  | <p>2.6 国の法規制に応じて、血漿由来医薬品の出発原料に関連する文書化及び他の調製、特定の要求事項を、プラズママスターファイルで規定すること。</p>   |
| <p>Note 12 For EU/EEA this is laid down in Commission Directive 2003/94/EC and the EU Guidelines on GMP published by the European Commission.</p>   | <p>注12 EU/EEAについては欧州委員会が発出した委員会指令2003/94/EC及びGMPについてのEUガイドラインで規定している。</p>   |
| <p>Note 13 For EU/EEA requirement for the collection and testing are defined in Directive 2002/98/EC.</p>   | <p>注13 採取及び検査についてのEU/EEAの要求事項についてはEU指令2002/98/ECで規定している。</p>  |
| <p>Note 14 For EU/EEA standards and specifications for quality systems are defined in the Annex of Directive 2005/62/EC and interpreted in the Good Practice guidelines referred to in Article 2 (2) of Directive 2005/62/EC.</p>   | <p>注14 品質システムについてのEU/EEAの基準及び規格についてはEU指令2005/62/ECのアネックスで定義しEU指令2005/62/ECの第2条(2)で引用されているGMPガイドラインで解説している。</p>  |
| <p>Note 15 For EU/EEA requirements on traceability and serious adverse reactions and serious adverse event notifications are defined in Directive 2005/61/EC.</p>   | <p>注15 トレーサビリティ並びに重篤な副作用及び重篤な有害事象の通知に関するEU/EEAの要求事項はEU指令2005/61/ECで定義されている。</p>   |
| <p>Note 16 For EU/EEA this is the European Pharmacopoeia as defined in Directive 2002/98/EC.</p>  | <p>注16 EU/EEAの本件はEU指令2002/98/ECで定義されているように欧州局方である。</p>  |
| <p>Note 17 For EU/EEA these standards are equivalent to Community Standards and specifications relating to a quality system for blood establishments as set out in Commission Directive 2005/62/EC (Recital 6; Article 2(3)), the traceability and serious adverse reaction and serious adverse event notification requirements as set out in Commission Directive 2005/61/EC (Recital 5; Article 7), and the technical requirements for blood and blood components as set out in Commission Directive 2004/33/EC (Recital 4; point 2.3 of Annex V).</p>  | <p>注17 EU/EEAのこれらの基準は委員会指令2005/62/EC(第2条(3)の備考6)で規定されている血液施設に対する品質システム、EU委員会指令2005/61/EC(第7条の備考5)で規定されているトレーサビリティ並びに重篤な副作用及び重篤な有害事象の届け出の要求事項並びにEU委員会指令2004/33/EC(アネックスVの2.3項の備考4)で規定されている血液及び血液成分に関する技術的要求事項に関連する委員会基準及び規格と同等である。</p>   |
| <p>Note 18 For EU/EEA reference is made to the quality and safety requirements as laid down in Directive 2002/98/EC and in Annex V of Directive 2004/33/EC.</p>   | <p>注18 EU/EEAの参照はEU指令2002/98/EC及びEU指令2004/33/ECのアネックスVに規定されている品質及び安全性の要求事項について述べる。</p>  |

|   |  |
|---|--|
| <p>Note 19 For EU/EEA considerations should be given to the Community standards and specifications relating to a quality system for blood establishments set out in Commission Directive 2005/62/EC and the traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events as set out in Commission Directive 2005/61/EC.</p>   | <p>注19 EU/EEAについてEU委員会指令2005/62/ECで規定している血液施設に対する品質システム及びEU委員会指令2005/61/ECで規定されているトレーサビリティ並びに重篤な副作用及び重篤な有害事象の届け出の要求事項に関する委員会基準及び規格を考慮すべきである。</p>   |
| <p>Note 20 For EU/EEA the requirements of Directive 2001/83/EC apply.</p>   | <p>注20 EU/EEAについてはEU指令2001/83/ECのの要求事項を適用する。</p>   |
| <p>3. QUALITY MANAGEMENT</p>  | <p>3. 品質管理</p>   |
| <p>3.1 Quality management should govern all stages from donor selection in the blood establishment up to delivery of the finished product by the finished product manufacturer. Traceability of each donation up to and including the delivery of plasma to the fractionation plant should be ensured by the blood establishment through accurate identification procedures, record maintenance and an appropriate labelling system according to national<sup>21</sup> or international requirements, and should be maintained during further manufacturing and distribution of final products by the manufacturer.</p> | <p>3.1 品質管理は最終製品の製造業者が血液施設でのドナーの選別から最終製品の配送までのすべての工程を管理すること。各献血からの、及び血漿から分画プラントまでを含めたトレーサビリティは血液施設により正確な識別手順、記録の保持及び国<sup>21</sup>又は国際的な要求事項に従った適切なラベル表示システムにより保証され、製造業者による最終製品の製造及び配送の過程で流通中にも維持すること。</p>     |
| <p>3.2 Blood or plasma used as source material for the manufacture of medicinal products must be collected and processed by blood establishments and be tested in laboratories which apply quality systems in accordance with national<sup>22</sup> or international standards. Reference is made to documents listed in the addendum. The blood establishments have to be authorised and subject to regular inspections by a national competent authority<sup>23</sup>. Contract fractionation programs have to be notified to the competent authority by the manufacturer<sup>24</sup>.</p>                           | <p>3.2 医薬品の原料として使用される血液又は血漿は血液施設が採取し加工し、国<sup>22</sup>又は国際的な基準に従った品質システムを適用する試験機関で試験しなければならない。補遺に挙げた文書を参照のこと。血液施設は許可を受け、国の当局<sup>23</sup>による定期的な査察を受けなければならない。委託分画プログラムは製造業者<sup>24</sup>が当局に届け出しなければならない。</p> |
| <p>3.3 If plasma is imported from other countries it should only be purchased from approved suppliers (e.g. blood establishments, including external warehouses). They should be named in the specifications for starting materials as defined by the fractionation plant/manufacturer, and be accepted by the competent authority (e.g. following an inspection) of the importing country and by the Responsible Person of the importing fractionation plant. Certification and release of plasma (plasma for fractionation) as starting material is mentioned in section 6.8.</p>                                     | <p>3.3 血漿を他の国から輸入する場合、承認を受けた供給業者のみから購入すること(例えば、外部倉庫を含めた血液施設)。供給業者は分画プラント/製造業者により規定された出発原料に関する規格において指名され、輸入国の当局(査察によって)及び輸入する分画プラントの責任者により承認を受けること。出発原料としての血漿(分画のための血漿)のバッチ証明及び出荷判定はセクション6.8で述べる。</p>           |
| <p>3.4 Supplier qualification, including audits, should be performed by the fractionation plant/manufacturer of the finished product including test laboratory according to written procedures. Re-qualification of suppliers should be performed at regular intervals taking a risk-based approach into account.</p>   | <p>3.4 監査を含めた、供給業者の認定は手順書に従った試験機関を含めた最終製品の分画プラント/製造業者が実施すること。供給業者の再認定はリスクを踏まえたアプローチを考慮した間隔で定期的実施すること。</p>  |
| <p>3.5 The fractionation plant/manufacturer of the finished product should establish written contracts with the supplying blood establishments. As a minimum the following key aspects should be addressed:</p>   | <p>3.5 最終製品の分画プラント/製造業者は原料を供給する血液施設と書面による取決めを行うこと。最低限下記の主要な項目を記載すること。</p>  |
| <p>- definition of duties and respective responsibilities</p>   | <p>-義務及びそれに対応する責任の定義</p>   |
| <p>- quality system and documentation requirements</p>  | <p>-品質システム及び文書について必要とされる事項</p>   |
| <p>- donor selection criteria and testing</p>   | <p>-ドナーの選択基準及び検査</p>   |
| <p>- requirements for the separation of blood into blood components/plasma</p>  | <p>-血液の血液成分/血漿への分離に関する要求事項</p>   |
| <p>- freezing of plasma</p>   | <p>-血漿の凍結</p>  |
| <p>- storage and transport of plasma</p>  | <p>-血漿の保管及び輸送</p>  |

|   |   |
|---|---|
| - traceability and post donation / collection information (including adverse events)  | -トレーサビリティ及び(副作用を含めた)献血／採取後の情報   |
| The test results of all units supplied by the blood establishment should be available to the fractionation plant/manufacturer of the medicinal product. In addition, any fractionation step subcontracted should be defined in a written contract.  | 血液施設が供給したすべてのユニットの検査結果は最終製品の分画プラント／当該医薬品製造業者が入手できること。さらに、再委託した分画工程は契約書で規定すること。  |
| 3.6 A formal change control system should be in place to plan, evaluate and document all changes that may affect the quality or safety of the products, or traceability. The potential impact of proposed changes should be evaluated. The need for additional testing and validation, especially viral inactivation and removal steps, should be determined. | 3.6 正式な変更管理システムは製品の品質若しくは安全性又はトレーサビリティに影響を及ぼしうるすべての変更について計画を立て、評価し文書化すること。提案された変更について可能性のある影響を評価すること。追加の試験及びバリデーション、特にウイルスの不活性化及び除去工程の必要性を判断すること。 |
| 3.7 An adequate safety strategy should be in place to minimise the risk from infectious agents and emerging infectious agents. This strategy should involve a risk assessment that:   | 3.7 的確な安全性の戦略を感染性物質のリスク及び感染性物質の出現を最小にするよう整えること。この戦略は下記のリスク評価を含むこと。  |
| - defines an inventory holding time (internal quarantine time) before processing the plasma i.e. to remove look back units <sup>25</sup> .  | -血漿の処理前の在庫保管時間(内部の隔離期間)すなわちルックバックユニット <sup>25</sup> を排除するための期間を規定すること。  |
| - considers all aspects of virus reduction and/or testing for infectious agents or surrogates.  | -ウイルスの弱毒化及び／又は感染性物質又は代用特性の検査のすべての項目を考慮すること。   |
| - considers the virus reduction capabilities, the pool size and other relevant aspects of the manufacturing processes.  | -ウイルスの弱毒化の能力、プールサイズ及び製造工程の他の関係する項目を考慮すること。  |
| Note 21 For EU/EEA reference is made to Directive 2005/61/EC and to Directive 2005/62/EC.   | 注21 EU/EEAについてはEU指令2005/61/EC及び指令2005/62/ECで述べている。  |
| Note 22 For EU/EEA reference is made to Directive 2005/62/EC.   | 注22 EU/EEAについてはEU指令2005/62/ECで述べている。  |
| Note 23 For EU/EEA as referred to in Directive 2002/98/EC   | 注23 EU/EEAについてはEU指令2002/98/ECで言及している通り  |
| Note 24 For EU/EEA it is the competent authority as referred to in Directive 2001/83/EC.  | 注24 EU/EEAについてはEU指令2001/83/ECで言及されている当局。  |
| Note 25 Plasma units donated by donors during a defined period (as defined on a national / EU basis) before it is found that a donation from a high-risk donor should have been excluded from processing, e.g. due to a positive test result.   | 注25 リスクの高いドナーからの献血であることが分かる前に規定の期間(国の／EUの原則で規定されている)中にドナーから献血された血漿ユニットは陽性の検査結果などにより加工から除外すること。  |
| <b>4. TRACEABILITY AND POST COLLECTION MEASURES</b>   | <b>4. トレーサビリティ及び採血後の措置</b>  |
| 4.1 There must be a system in place that enables each donation to be traced, from the donor and the donation via the blood establishment through to the batch of medicinal product and vice versa.  | 4.1 ドナー及び献血から血液施設を経由して医薬品のバッチまで、及びその逆方向について、献血ごとに追跡可能なシステムがなければならない。  |
| 4.2 Responsibilities for traceability of the product should be defined (there should be no gaps):   | 4.2 製品のトレーサビリティについての責任を規定すること(途切れた部分があってはならない。)   |
| - from the donor and the donation in the blood establishment to the fractionation plant (this is the responsibility of the RP of the blood establishment);  | -血液施設におけるドナー及び献血から分画プラントまで(これは血液施設の責任者の責任である)   |
| -from the fractionation plant to the manufacturer of the medicinal product and any secondary facility, whether a manufacturer of a medicinal product or of a medical device (this is the responsibility of the RP).   | -分画プラントから医薬品の製造業者及び何らかの二次的業務を行う施設、医薬品又は医療機器の製造業者にかかわらない(これは責任者の責任である)。  |
| 4.3 Data needed for full traceability must be stored according to national legislation <sup>26</sup> .  | 4.3 完全なトレーサビリティに必要なデータは国の法律 <sup>26</sup> に従って保存しなければならない。  |

|  |   |
|--|---|
| <p>4.4 The contracts (as mentioned in 3.5) between the blood establishments (including testing laboratories) and the fractionation plant/manufacturer should ensure that traceability and post collection measures cover the complete chain from the collection of the plasma to all manufacturers responsible for release of the final products.</p>  | <p>4.4 (3.5で述べられているような)血液施設(試験機関を含む)及び分画プラント/製造業者の間の契約は、血漿の採取から最終製品の出荷判定に責任のある製造業者に至るまでに係わるすべての製造業者に適用するトレーサビリティ及び採取後の措置を保証すること。</p>  |
| <p>4.5 The blood establishments should notify the fractionating plant/manufacturer of any event which may affect the quality or safety of the product including serious adverse events and reactions<sup>27</sup> and other relevant information found subsequent to donor acceptance or release of the plasma, e.g. look back information<sup>28</sup> (post-collection information). Where the fractionation plant/manufacturer is located in another country, the information should be forwarded to the manufacturer responsible for release in the country of any product manufactured from the plasma concerned. In both cases, if relevant for the quality or safety of the final product, this information should be forwarded to the competent authority<sup>29</sup> responsible for the fractionation plant/manufacturer as required by national legislation.</p> | <p>4.5 血液施設は分画プラント/製造業者に重篤な有害事象及び副作用<sup>27</sup>並びに他の関連情報がドナー受入れ後又は血漿の出荷後に、例えばルックバック情報<sup>28</sup>(採取後の情報)が見つかったことを含め、製品の品質及び安全性に影響を及ぼし得るいかなる事象も知らせること。分画プラント/製造業者が他国に存在する場合、情報は当該血漿から製造された製品を製造する国で出荷判定に責任を負う製造業者に送ること。最終製品の品質又は安全性に関連する場合は、この情報は国の法令の要求に従って分画プラント/製造業者を担当する当局<sup>29</sup>に情報を送付すること。</p> |
| <p>4.6 The notification procedure as described in 4.5 also applies when an inspection of a blood establishment by a competent authority leads to a withdrawal of an existing licence/certificate/ approval.</p>  | <p>4.6 4.5で述べている届け出手順は、当局による血液施設の査察により既存の許可/認証/承認の取消しに至った場合にも適用する。</p>  |
| <p>4.7 The management of post-collection information should be described in standard operating procedures and taking into account obligations and procedures for informing the competent authorities. Post-collection measures should be available as defined in national or relevant international recommendations<sup>30</sup>.</p>  | <p>4.7 採取後の情報の管理は標準業務手順書に記載し、当局への届け出についての義務及び手順を考慮に入れること。採取後の措置は国の又は国際的な勧告<sup>30</sup>で規定されているように閲覧可能としておくこと。</p>  |
| <p>The blood establishment and the fractionation/manufacturer should inform each other if, following donation:</p>   | <p>血液施設及び分画プラント/製造業者は以下の献血の場合互いに知らせること。</p>   |
| <p>- It is found that the donor did not meet the relevant donor health criteria;</p>   | <p>-ドナーがドナー健康基準に不適であることが分かった場合。</p>   |
| <p>- A subsequent donation from a donor previously found negative for viral markers is found positive for any of the viral markers;</p>  | <p>-以前はウイルスマーカーに陰性であったドナーからのその後の献血でいずれかのウイルスマーカーに関し陽性であることがわかった場合。</p>  |
| <p>- It is discovered that testing for viral markers has not been carried out according to agreed procedures;</p>  | <p>-取決めた手順書に従ってウイルスマーカー試験を実施しなかったことが分かった場合。</p>   |
| <p>- The donor has developed an infectious disease caused by an agent potentially transmissible by plasma-derived products (HBV, HCV, HAV and other non-A, non-B, non-C hepatitis viruses, HIV-1 and 2 and other agents in the light of current knowledge);</p>  | <p>-ドナーが血漿由来製品により感染する可能性のある病原体が原因の感染症を発症している。(HBV、HCV、HAV及び他の非A、非B、非C肝炎ウイルス、HIV-1及びHIV-2並びに他の現段階で既知の病原体)</p>  |
| <p>- The donor develops Creutzfeldt-Jakob disease (CJD or vCJD);</p>   | <p>-ドナーがクロイツフェルト・ヤコブ病(CDJ又はvCJD)を発症している。</p>  |
| <p>- The recipient of blood or a blood component develops post-transfusion infection which implicates or can be traced back to the donor.</p>  | <p>-血液又は血液成分のレシピエントがドナーに関係がある又はドナーに遡及可能な輸血後感染症を発症している。</p>  |
| <p>In the event of any of the above, a re-assessment of the batch documentation should always be carried out. The need for withdrawal of the given batch should be carefully considered, taking into account criteria such as the transmissible agent involved, the size of the pool, the time period between donation and seroconversion, the nature of the product and its manufacturing method.</p>   | <p>上記のいずれかの場合は常に、バッチの文書の再評価を実施すること。該当するバッチの回収の必要性について、関係する伝染性物質、プールの大きさ、献血とセロコンバージョンの間の期間、製品の特性及び製造方法などの基準を考慮して注意深く検討すること。</p>  |



|   |   |
|---|---|
| Note 26 For EU/EEA this is for at least 30 years according to Article 4 of Directive 2005/61/EC and Article 14 of Directive 2002/98/EC. Both Directives are linked to Article 109 of Directive 2001/83/EC by defining specific rules for medicinal products derived from human blood or plasma.   | 注26 EU/EEAに関してはEU指令2005/61/ECの第4条及びEU指令2002/98/ECの第14条によると30年以上である。両指令はヒト血液又は血漿由来医薬品に関する特別な規則を規定しているEU指令2001/83/ECの第109条と関連している。  |
| Note 27 For EU/EEA reference is made to in Annex II part A and Annex III part A of Directive 2005/61/EC.  | 注27 EU/EAAについてはEU指令2005/61/ECのアネックスIIパートA及びアネックスIIIパートAを参照。   |
| Note 28 Information that appears if a subsequent donation from a donor previously found negative for viral markers is found positive for any of the viral markers or any other risk factors which may induce a viral infection.   | 注28 以前にウイルスマーカーに陰性であったドナーからのその後の献血でウイルス感染を引き起こしうるいずれかのウイルスマーカーに陽性を示すか、又は他のリスク要因が分かった場合に現れる情報。   |
| Note 29 For EU/EEA this is the competent authority as referred to in Directive 2001/83/EC.  | 注29 EU/EAAについてはEU指令2001/83/ECで引用されている当局である。   |
| Note 30 For EU/EEA referene is made to the “Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products” in its current version as adopted by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and published by the European Medicines Agency. Current version at date of publication: CPMP/BWP/269/95.   | 注30 EU/EAAについてはヒト用医薬品委員会(CHMP)が採択しEMAが発出した最新版の「血漿由来医薬品についてのガイドラインの注釈」で述べている。最新版はCPMP/BWP/269/95である。   |
| <b>5. PREMISES AND EQUIPMENT</b>  | <b>5. 構造設備</b>  |
| 5.1 In order to minimise microbiological contamination or the introduction of foreign material into the plasma pool, thawing and pooling of plasma units should be performed in an area conforming at least to the Grade D requirements defined in Annex 1 of the PIC/S GMP Guide. Appropriate clothing should be worn including face masks and gloves. All other open manipulations during the manufacturing process should be done under conditions conforming to the appropriate requirements of Annex 1 of the PIC/S GMP Guide. | 5.1 血漿プールへの微生物汚染又は外来物質の侵入を最小にするため、血漿ユニットの解凍及び貯蔵はPIC/S GMPガイドのアネックス1で規定されている要求事項である少なくともグレードDを遵守しているエリアで実施すること。フェイス・マスク及び手袋を含めて適切な作業衣を着用すること。製造工程中のすべての他の開放系の操作はPIC/S GMPガイドのアネックス1の該当する要求事項を遵守している状況下で行うこと。 |
| 5.2 Environmental monitoring should be performed regularly, especially during the ‘opening’ of plasma containers, and during subsequent thawing and pooling processes in accordance with Annex 1 of the PIC/S GMP Guide.  | 5.2 環境モニタリングを日常的に特に、血漿容器の「開放」中及びその後の解凍及びプーリングの工程において、PIC/S GMPガイドのアネックス1に従って実施すること。   |
| 5.3 In the production of plasma-derived medicinal products, appropriate viral inactivation or removal procedures are used and steps should be taken to prevent cross contamination of treated with untreated products. Dedicated and distinct premises and equipment should be used for manufacturing steps before and after viral inactivation treatment.  | 5.3 血漿由来医薬品の製造中に、適切なウイルス不活性化及び除去を用い、処理製品と未処理製品による交叉汚染を防止する手段を講じること。専用のかつ別個の施設及び装置をウイルス不活性化処理の前後の製造工程で使用すること。  |
| 5.4 To avoid placing routine manufacture at risk of contamination from viruses used during validation studies, the validation of methods for virus reduction should not be conducted in production facilities. Validation should be performed according to international recommendations <sup>31</sup> .  | 5.4 バリデーション試験中に使用するウイルスからの汚染のリスクにさらされることを避けるため、ウイルスの除去方法のバリデーションは製造施設で実施してはならない。バリデーションは国際的な勧告 <sup>31</sup> に従って実施すること。  |
| Note 31 For EU/EEA reference is made to the “Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses” in its current version as adopted by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and published by the European Medicines Agency. Current version at date of publication: CHMP/BWP/268/95.  | 注31 EU/EEAについてはヒト用医薬品委員会(CHMP)が採択しEMAが発出した最新版の「ウイルスバリデーション試験についてのガイダンスの注釈:ウイルスの不活化及び除去をバリデートする試験のデザイン及び解説」で述べている。最新版はCPMP/BWP/269/95である。  |
| <b>6. MANUFACTURING</b>   | <b>6. 製造</b>  |
| Starting material   | 出発原料  |

|   |   |
|---|---|
| <p>6.1 The starting material should comply with the requirements of all relevant monographs of the relevant Pharmacopoeia and of the conditions laid down in the respective marketing authorisation dossier (including the Plasma Master File if applicable). These requirements should be defined in the written contract (see 3.5) between the blood establishment and the fractionating plant/manufacturer and controlled through the quality system.</p>  | <p>6.1 出発原料はすべての関連局方の各条の要求事項及び個々の製造販売承認書類に記載された要件(該当する場合はプラズママスターファイルも含めて)に従うこと。これらの要求事項は血液施設及び分画プラント/製造業者の間の契約書(3.5参照)で規定し品質システムにより管理すること。</p>   |
| <p>6.2 Starting material imported for contract fractionation programs should comply with the requirements as specified in 2.4.</p>  | <p>6.2 委託分画プログラムのために輸入された出発原料は2.4で規定された要求事項に従うこと。</p>   |
| <p>6.3 Depending on the type of collection (i.e. either whole blood collection or automated apheresis) different processing steps may be required. All processing steps (e.g. centrifugation and/or separation, sampling, labelling, freezing) should be defined in written procedures.</p>   | <p>6.3 採取の種類によって(すなわち全血採取か自動アフェレンシスのいずれか)異なる加工工程が要求される。すべての加工工程(例えば遠心分離及び/又は分離、検体採取、ラベル表示、凍結)は手順書で規定すること。</p>   |
| <p>6.4 Any mix-ups of units and of samples, especially during labelling, as well as any contamination, e.g. when cutting the tube segments/sealing the containers, must be avoided.</p>   | <p>6.4 チューブ部分の切断/容器の密封時などの汚染と同様に、特にラベル表示中にユニット及び検体のいかなる混同も避けなければならない。</p>   |
| <p>6.5 Freezing is a critical step for the recovery of proteins that are labile in plasma, e.g. clotting factors. Freezing should therefore be performed as soon as possible after collection (see the European Pharmacopoeia monograph No 0853 "Human Plasma for Fractionation" and where relevant, monograph No 1646 "Human Plasma pooled and treated for virus inactivation", or other relevant Pharmacopoeia), following a validated method.</p>  | <p>6.5 凍結は血漿中で凝固因子などの変化しやすいタンパク質の採取の重要工程である。従って、凍結はバリデートされた方法に従って、採取後早急に実施すること(欧州局方各条 0853項「ヒト血漿の分画」及び該当する場合は各条 1646項「プールされ、ウイルス不活性化処理されたヒト血漿」又は他の関連局方を参照)。</p>   |
| <p>6.6 The storage and transport of blood or plasma at any stage in the transport chain to the fractionation plant should be defined and recorded. Any deviation from the defined temperature should be notified to the fractionation plant. Qualified equipment and validated procedures should be used.</p>   | <p>6.6 分画プラントへの輸送チェーンにおけるいかなる段階での血液及び血漿の保管及び輸送を規定し記録すること。規定された温度からのいかなる逸脱も分画プラントに知らせること。適格性確認された装置及びバリデートされた手順書を用いること。</p>  |
| <p>Certification/release of plasma for fractionation as starting material</p>   | <p>分画の出発原料としての血漿の証明/出荷判定</p>  |
| <p>6.7 Plasma for fractionation should only be released, i.e. from a quarantine status, through systems and procedures that assure the quality needed for the manufacture of the finished product. It should only be distributed to the plasma fractionation plant/manufacturer after it has been documented by the Responsible Person of the blood establishment (or in case of blood/plasma collection in other countries by a person with equivalent responsibilities and qualifications) that the plasma for fractionation does comply with the requirements and specifications defined in the respective written contracts and that all steps have been performed in accordance with Good Practice and GMP Guidelines, as appropriate.</p> | <p>6.7 分画のための血漿は、最終製品の製造に必要な品質を確保するシステム及び手順書によってのみ出荷判定、すなわち出荷判定待ちの状態からの解除が行われなければならない。必要に応じて、分画用の血漿が該当する契約書に規定された要求事項及び規格に従い、すべての工程をGMP及びGMPガイドラインに従って実施したということを血液施設の責任者により(又は他国での血液/血漿の採取の場合、同等の責任及び資格を有する人物により)文書化した後のみ血漿分画プラント/製造所に配送すること。</p> |

|  |   |
|--|---|
| <p>6.8 On entering the fractionation plant, the plasma units should be released for fractionation under the responsibility of the Responsible Person. The Responsible Person should confirm that the plasma complies with the requirements of all relevant monographs and the conditions laid down in the respective marketing authorisation dossier (including the Plasma Master File if applicable) or, in case of plasma to be used for contract fractionation programs, with the requirements as specified in 2.4.</p>   | <p>6.8 分画プラントに投入する場合、血漿ユニットは責任者の責任の下で分画のために使用許可判定されること。責任者は血漿がすべての関連項目及び個々の製造販売承認書類にある条件に、又は委託分画プログラムで使用される血漿の場合は2.4で規定されている要求事項に従っているか確認すること。</p>  |
| <p>Processing of plasma for fractionation</p>  | <p>分画のための血漿の加工</p>  |
| <p>6.9 The steps used in the fractionation process vary according to product and manufacturer and usually include several fractionation/purification procedures, some of which may contribute to the inactivation and/or removal of potential contamination.</p>   | <p>6.9 分画工程で用いられる工程は製品及び製造業者によって多様でありかつ通常は多数の分画／精製処理が含まれ、その多くは不活性化及び／又は潜在的な汚染の除去に関係する。</p>  |
| <p>6.10 Requirements for the processes of pooling, pool sampling and fractionation/purification and virus inactivation/removal should be defined and followed thoroughly.</p>  | <p>6.10 プーリングの工程に関する要求事項、プールからのサンプリング並びに分画／精製及びウイルス不活化／除去について十分に規定し従うこと。</p>  |
| <p>6.11 The methods used in the viral inactivation process should be undertaken with strict adherence to validated procedures and in compliance with the methods used in the virus validation studies. Detailed investigation of failures in virus inactivation procedures should be performed. Adherence to the validated production process is especially important in the virus reduction procedures as any deviation could result in a safety risk for the final product. Procedures which take this risk into consideration should be in place.</p>                                   | <p>6.11 ウイルス不活性化工程で使用する方法はバリデートされた手順書を厳密に遵守しウイルスバリデーション試験で使用された方法に従い実施すること。ウイルス不活性化の処理における失敗の詳細な調査を実施すること。いかなる逸脱であっても最終製品の安全性のリスクとなりうるのでバリデートされた製造工程の遵守はウイルス除去処理において特に重要である。</p>                                      |
| <p>6.12 Any reprocessing or reworking may only be performed after a quality risk management exercise has been performed and using processing steps as defined in the relevant marketing authorisation.</p>   | <p>6.12 再加工又は再処理は、品質リスクマネジメントを実施した後に関係する製造販売承認で規定されている処理工程を用いること。</p>   |
| <p>6.13 A system for clearly segregating/distinguishing between products or intermediates which have undergone a process of virus reduction, from those which have not, should be in place.</p>  | <p>6.13 ウイルスの削減工程を行った製品又は中間製品と行う前のものとを明確に隔離し／区別するシステムを規定すること。</p>   |
| <p>6.14 Depending on the outcome of a thorough risk management process (taking into consideration possible differences in epidemiology) production in campaigns including clear segregation and defined validated cleaning procedures should be adopted when plasma/intermediates of different origins is processed at the same plant. The requirement for such measures should be based on international recommendations<sup>32</sup>. The risk management process should consider whether it is necessary to use dedicated equipment in the case of contract fractionation programs.</p> | <p>6.14 完全なリスクマネジメントプロセスの結果に従って、(疫学における可能性のある違いを考慮する)異なる起源の血漿／中間製品が同一の工場で加工される場合明確な隔離及び規定され、バリデートされた洗浄手順を含めたキャンペーン製造を採用すること。当該措置の要求事項は国際勧告<sup>32</sup>を踏まえること。リスクマネジメントプロセスは委託分画プログラムの場合、専用設備を使用する必要があるかを考慮すること。</p> |
| <p>6.15 For intermediate products intended to be stored, a shelf-life should be defined based on stability data.</p>   | <p>6.15 貯蔵する意図のある中間製品については、安定性データに基づいた保存期間を規定すること。</p>  |
| <p>6.16 The storage and transport of intermediate and finished medicinal products at any stage of the transport chain should be specified and recorded. Qualified equipment and validated procedures should be used.</p>   | <p>6.16 輸送チェーンのいずれの段階においても医薬品の中間の及び最終製品の保管及び輸送を規定し記録すること。適格性が確認された装置及びバリデートした手順を使用すること。</p>   |
| <p>Note 32 For EU/EEA, see Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections, EMEA/CPMP/BWP/125/04.</p>  | <p>注32 EU/EAAについては、EMEA/CPMP/BWP/125/04、血液伝染性の感染症における疫学データに関するガイドラインを参照。</p>  |
| <p>7. QUALITY CONTROL</p>  | <p>7. 品質管理</p>  |

|  |   |
|--|---|
| 7.1 Testing requirements for viruses or other infectious agents should be considered in the light of knowledge emerging on infectious agents and on the availability of appropriate, validated test methods.   | 7.1 ウイルス又は他の感染性物質の検査の要求事項は感染性物質に関する知識の発展と適切でバリデートされた検査方法の適用可能性の観点から考慮すること。  |
| 7.2 The first homogeneous plasma pool (e.g. after separation of the cryoprecipitate from the plasma pool) should be tested using validated test methods of suitable sensitivity and specificity, according to the relevant Pharmacopoeia monographs <sup>33</sup> .  | 7.2 第一次均一血漿プール(血漿プールからの冷凍沈澱物の分離後など)は、関連局方の各条 <sup>33</sup> に従った適切な感度及び特異性のバリデートされた試験方法を用いて試験すること。                       |
| Note 33 For EU/EEA reference is made to the relevant European Pharmacopoeia monographs (e.g. No 0853).   | 注33 EU/EAAについては関連の欧州局方の各条で述べる(No 0853など)。   |
| 8. RELEASE OF INTERMEDIATE AND FINISHED PRODUCTS   | 8. 中間製品及び最終製品の出荷判定  |
| 8.1 Only batches derived from plasma pools tested and found negative for virus markers / antibodies and found in compliance with the relevant Pharmacopoeia monographs, including any specific virus cut-off limits, and with the approved specifications (e.g. Plasma Master File if applicable), should be released. | 8.1 ウイルスマーカー／抗体検査を行って陰性である血漿プール由来であり、特定のウイルスカットオフ値を含めた関連局方の各条及び承認された規格(該当する場合はプラズママスターファイルなど)に適合していることが判明したバッチのみ出荷すること。 |
| 8.2 The release of intermediates intended for further in-house processing or delivery to a different site and the release of finished products should be performed by the Responsible Person and in accordance with the approved marketing authorisation.  | 8.2 さらに施設内での加工承認又は別の製造所への配送目的の中間製品の出荷判定及び最終製品の出荷判定は責任者により、承認を受けた製造販売承認に従って実施すること。                                       |
| 8.3. The release of intermediates and final products used in contract fractionation programs should be performed by the Responsible Person on the basis of standards agreed with the contract giver and compliance with PIC/S GMP standards.   | 8.3 委託分画プログラムで使用する中間製品及び最終製品の出荷は委託者と合意した基準を踏まえPIC/S GMPの基準に従って責任者が実施すること。   |
| 9. RETENTION OF PLASMA POOL SAMPLES  | 9. プール血漿サンプルの保存   |
| One plasma pool may be used to manufacture more than one batch and/or product. Retention samples and corresponding records from every pool should be kept for at least one year after the expiry date of the finished medicinal product with the longest shelf-life derived from the pool.                             | 一つの血漿プールは一つ以上のバッチ及び／又は製品を製造するために使用される。各プールの保存品及び付随する記録は有効期限が最も長いプール由来の最終製品の有効期限から少なくとも1年保存すること。                         |
| 10. DISPOSAL OF WASTE  | 10. 廃棄物処理   |
| There should be written procedures for the safe and documented storage and disposal of waste, disposable and rejected items (e.g. contaminated units, units from infected donors, out of date blood, plasma, intermediate or finished products).   | 廃棄物、消耗品及び不合格品(汚染したユニット、感染したドナー由来のユニット、期限切れの血液、血漿、中間製品又は最終製品)の安全でかつ文書化された保管及び処理の手順書があること。                                |
| ADDENDUM   | 補遺  |
| The Addendum lists EU-specific directives and guidelines which give further guidance on specific topics or must be implemented by EU/EEA Member States.  | 補遺には特定のトピックスについてのガイダンスを知らせEU/EAA加盟国が実施しなければならないEU固有の指令及びガイドラインを挙げる。   |

Addendum

A) EU/EEA Member States have been obliged to implement the following Directives and guidelines:

1. for collection and testing of blood and blood components:

| Directive/Guidelines   | Title  | Scope   |
|--|--|---|
| Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council | Setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components, amending Directive 2001/83/EC.            | Art.2 Defines standards of quality and safety for the collection and testing of human blood and blood components, whatever their intended purpose, and for their processing, storage and distribution when intended for transfusion.  |
| Commission Directive 2004/33/EC                                    | Implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components                                 | Defines the provision of information to prospective donors and information required from donors (Part A and B, Annex II), eligibility of donors (Annex III), storage, transport and distribution conditions for blood and blood components (Annex IV), as well as quality and safety requirements for blood and blood components (Annex V). |
| Commission Directive 2005/61/EC                                    | Implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events.           | Defines traceability requirements for blood establishments, donors, blood and blood components, and for the final destination of each unit, whatever the intended purpose. It further defines the reporting requirements in the event of serious adverse events and reactions.  |
| Commission Directive 2005/62/EC                                    | Implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards Community standards and specifications relating to a quality system for blood establishments. | Defines the implementation of quality system standards and specifications as referred to in article 47 of Directive 2001/83/EC.   |

補遺

A) EU/EAA加盟国は下記の指令及びガイドラインを実施する義務がある。

1. 血液及び血液成分に採取及び検査について

| 指令／ガイドライン            | 表題   | 適用   |
|----------------------|--|--|
| 欧州議会／理事会指令2002/98/EC | ヒト血液及び血液成分の採取、検査、加工処理、保管及び配送の基準の制定、EU指令2001/83/ECの改訂     | 第2条は、目的が何であっても、又輸血目的の場合についても加工処理、保管及び配送についてヒト血液及び血液成分の採取及び検査に関する品質及び安全性の基準を規定する。   |
| EU委員会指令2004/33/EC    | 血液及び血液成分に関する特定の技術的要求事項についての欧州議会／理事会指令2002/98/ECの施行       | 血液及び血液成分の品質及び安全性の要求事項(アネックスV)だけでなく、ドナー予定者についての情報及びドナーについて要求される情報(アネックスIIパートA及びパートB)、ドナーの適格性(アネックスIII)、血液及び血液成分の保管、輸送及び配送条件(アネックスIV)の規則を規定する。 |
| EU委員会指令2005/61/EC    | トレーサビリティの要求事項並びに重篤な副作用及び有害事象についての欧州議会／理事会指令2002/98/ECの施行 | 血液組織、ドナー、血液及び血液成分並びに使用目的にかかわらず各ユニットの最終目的地のトレーサビリティの要求事項を規定する。さらに、重篤な副作用及び有害事象が発生した場合の報告の要求事項を規定する。   |
| 委員会指令2005/62/EC      | 血液機関の品質システムに関する基準及び規格についての欧州議会／理事会指令2002/98/ECの施行        | EU指令2001/83/ECの第47条で引用されている品質システム基準及び規格の実施を規定する。   |

2. for collection and regulatory submission of data/information for plasma for fractionation:

| Directive/ Guidelines   | Title   | Scope  |
|---|---|--|
| Directive 2001/83/EC of the European Parliament and the Council | On the Community Code relating to medicinal products for human use.   | Art. 2 Medicinal products for human use intended to be placed on the market in Member States and either prepared industrially or manufactured by a method involving an industrial process, covering medicinal products derived from human blood or human plasma. |
| Commission Directive 2003/63/EC                                 | Amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use; Amending the Annex on documentation of medicinal products |  |
| Commission Directive 2003/94/EC                                 | Laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use                              | Art. 1 Principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use  |
| EU Guidelines to Good Manufacturing Practice                    | Giving interpretation on the principles and guidelines on GMP   |  |
| EMA/CHMP/BWP/37 94/03 Rev.1, 15. Nov.2006                       | Guideline on the Scientific data requirements for a Plasma Master File (PMF) Revision 1   |  |
| EMA/CPMP/BWP/12 5/04 EMA Guideline                              | Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections   |  |

2. 分画のための血漿についてのデータ／情報の収集及び規制当局への提出

| 指令／ガイドライン                                 | 表題  | 適用  |
|---|---|---|
| 欧州議会／理事会指令2001/83/EC                      | ヒト用の医薬品に関する委員会規定について                                    | 第2条 加盟国の市場に出荷目的のヒト用医薬品で、工業的調製及び／又は工業的な工程を含む方法で製造された医薬品であり、ヒト血液又はヒト血漿由来の医薬品を取り扱う |
| EU委員会指令2003/63/EC                         | ヒト用の医薬品に関する欧州議会／理事会指令2001/83/ECの改訂、医薬品の文書化についてのアネックスの改訂 |   |
| EU委員会指令2003/94/EC                         | ヒト用の医薬品及びヒト使用の治験医薬品に関するGMPの原則及びガイドラインを規定                | 第1条 ヒト用の医薬品及びヒト用の治験薬に関するGMPの原則及びガイドライン  |
| GMPの欧州ガイドライン                              | GMPの原則及びガイドライン及びについての解説を提示                              |   |
| EMA/CHMP/BWP/37 94/03 Rev.1, 15. Nov.2006 | 血漿マスターファイルに関する科学データ要求事項に関するガイドライン 改訂版(1)                |   |
| EMA/CPMP/BWP/12 5/04 EMAガイドライン            | 血液伝染性の感染症における疫学データに関するガイドライン                            |   |

B. Other relevant documents:

| Document  | Title  | Scope   |
|---|--|---|
| PE 005  | PIC/S GMP Guide for blood establishments   | Guidance for GMP for blood establishments   |
| Recommendation No. R (95) 15 (Council of Europe)                                  | Guide to the Preparation, use and quality assurance of blood components                          |   |
| World Health Organization<br>WHO Technical Report Series No 941, 2007;<br>Annex 4 | WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation | Guidance on the production, control and regulation of human plasma for fractionation, adopted by the 56 <sup>th</sup> meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization, 24-28 October 2005 |
| World Health Organization, WHO<br>Technical Report Series, No. 961, 2011;         | WHO guidelines on Good Manufacturing Practices for blood establishments                          |   |

Reference should be made to the latest revisions of these documents for current guidance.

B. 他の関連文書:

| 指令／ガイドライン  | 表題                            | 適用   |
|--|-------------------------------|--|
| PE 005   | 血液施設のためのPIC/S GMPガイド          | 血液施設のためのGMPのガイダンス  |
| EU勧告 No. R (95) 15 (欧州評議会)                                 | 血液成分の調製、使用及び品質保証のガイド          |  |
| 世界保健機構(WHO)<br>WHOテクニカルレポート<br>シリーズNo.961、2011<br>年 アネックス4 | 分画のためのヒト血漿の製造、管理及び規制に関するWHO勧告 | 2005年10月24-28日の生物学的標準化に関するWHO専門家委員会の第56回会合で採択された、分画のためのヒト血漿の製造、管理及び規制に関するガイダンス |
| 世界保健機構(WHO)<br>WHOテクニカルレポート<br>シリーズNo.961、2011<br>年 アネックス4 | 血液施設のためのGMPについてのWHOガイドライン     |  |

現状のガイダンスのために、これらの文書の最新の改訂版を参照すること。