

別紙(13) PIC/S GMP ガイドライン アネックス14

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

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

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

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

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

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

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