

改正 GMP 省令の逐条解説の出荷判定時の参考資料 (EU GMP Annex 16)

新たに改正された GMP 省令の逐条解説 (課長通知：注) では、第 12 条 (製造所からの出荷) 第 2 項に対する説明の項で、PIC/S GMP のガイドラインの「オーソライズドパーソン (Authorised Person(s))」について言及して、その参照を求めている。

(注) 薬生監麻発 0428 第 2 号、「医薬品及び部外品の製造管理質基準に関する省令の一部改正 について」(課長通知), 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長, 令和 3 年 (2021 年) 4 月 28 日

しかし、**図 1** に示したように、このページは、題名のみであり、下部の注記として、**図 2** の「EU GMP の Annex 16」への参照との記述がある。

しかし EU GMP の Annex 16 の内容は十分に知られておらず、2021 年 8 月 1 日施行の改正 GMP の対応での、製造所からの出荷の手順書作成に苦労した。

そのため、AI による翻訳資料をベースにして、作成したのが、この対訳資料である。

法律面の事項は理解が難しく、邦訳した文章も時間的制約で推敲が不足するが、EU GMP の Annex 16 にはどのような内容が書かれているかを理解し、GMP 省令が求める手順書の作成には役立つと思われる。

実際に読んでみると、医薬品の製造から流通までの細かな点について、その品質と安全性の保証から、承認書の内容の順守、GMP への適合性の保証、また保管から販売のための流通に至る各段階での保証と、それを行う者の責任の重大さが理解できる内容であった。

訳文に内容の正確さには問題が残るが、原文を参照することで、それを補っていただき、GMP 省令への手順書作成への対応に役立てて頂ければ幸いです。

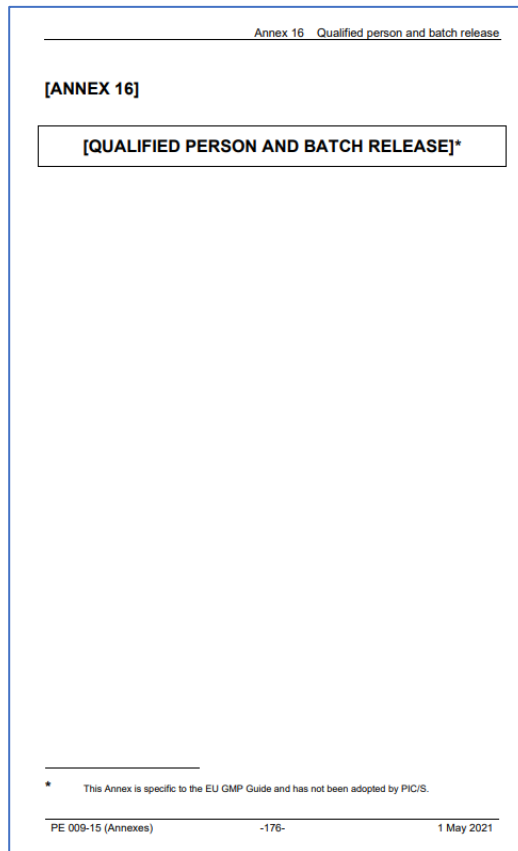


図 1 PIC/S GMP Annex 16 の記載部分

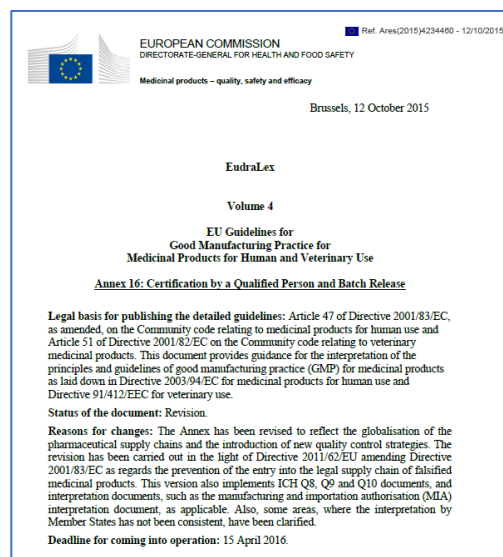


図 2 EU GMP Annex 16 の表紙部分

Brussels, 12 October 2015

EudraLex
Volume 4
EU Guidelines for
Good Manufacturing Practice for
Medicinal Products for Human and Veterinary Use
Annex 16: Certification by a Qualified Person and Batch Release
Annex 16 : Qualified Person による認証とバッチ出荷

Deadline for coming into operation: 15 April 2016.

———— * * * ————

目 次

参考資料 1 EU GMP Annex 16 に基づく出荷判定.....	1
Scope 適用範囲.....	3
General principles 一般原則	4
1. THE PROCESS OF CERTIFICATION 認証のプロセス	5
2. RELYING ON GMP ASSESSMENTS BY THIRD PARTIES, E.G. AUDITS 第三者による GMP 評価 (監査など) への依存	17
3. HANDLING OF UNEXPECTED DEVIATIONS 予期せぬ逸脱の取扱い.....	19
4. THE RELEASE OF A BATCH バッチの出荷.....	20
5. GLOSSARY 用語集	21
Appendix I 付属書 I.....	23
Appendix II 付属書 II.....	24

Scope 適用範囲

This Annex provides guidance on the certification by a Qualified Person (QP) and on batch release within the European Union (EU) of medicinal products for human or veterinary use holding a marketing authorisation (MA) or made for export. The principles of this guidance also apply to investigational medicinal products (IMP) for human use, subject to any difference in the legal provisions and more specific guidance published by the European Commission.

このAnnex は、以下のガイダンスを提供するものである。

- 1) Qualified Person (QP)による認証 (certification)
- 2) 販売承認 (marketing authorisation : MA) を取得した、あるいは輸出用の、ヒトまたは動物用の医薬品のEuropean Union (EU) 域内へのバッチ出荷

このガイダンスの原則は、法律上の規定や、欧州委員会が発表した、より具体的なガイダンスとの違いがあることを前提として、ヒト用の治験薬 (IMP) にも適用される。

The relevant legislative requirements are provided in Article 51 of Directive 2001/83/EC, as amended, and in Article 55 of Directive 2001/82/EC. Notice is taken of the arrangements referred to in Article 51(2) of Directive 2001/83/EC, as amended, and Article 55(2) of Directive 2001/82/EC, e.g. Mutual Recognition Agreements (MRA).

関連する法的要件は、改正された指令 2001/83/EC の第 51 条および欧州指令 2001/82/EC の第 55 条に規定されている。例えば、相互認証協定 (Mutual Recognition Agreements : MRA) などの、改正された指令 2001/83/EC の第 51 条(2)項および指令 2001/82/EC の第 55 条 (2) 項で言及されている取り決めに留意すること。

This Annex does not address the “Official Control Authority Batch Release” which may be specified for certain blood and immunological products in accordance with Articles 109, 110, 113 and 114 of Directive 2001/83/EC, as amended, and Articles 81 and 82 of Directive 2001/82/EC. However, this Annex does apply to the QP certification and subsequent release of such batches.

このAnnexは、改正された指令 2001/83/EC の第 109 条、第 110 条、第 113 条及び第 114 条、並びに指令 2001/82/EC の第 81 条及び第 82 条に従って特定の血液及び免疫学的製品に指定される可能性のある “Official Control Authority Batch Release” については言及しない。ただし、本 Annex は、そのようなバッチの QP 認証とそれに続く出荷に適用される。

The basic arrangements for batch release for a product are defined by its MA. Nothing in this Annex should be taken as overriding those arrangements.

製品のバッチ出荷に関する基本的な取り決めは、そのMA（販売承認）によって定義される。本 Annex のいかなる記述も、これらの取り決めを最優先にすること。

General principles 一般原則

The ultimate responsibility for the performance of a medicinal product over its lifetime, its safety, quality and efficacy, lies with the marketing authorisation holder (MAH).

医薬品のライフタイム（訳注：製造時点から、有効期限の終了までの期間）にわたる性能、安全性、品質および有効性に関する最終的な責任は、販売承認保持者（marketing authorisation holder：MAH）にある。

However, the QP is responsible for ensuring that each individual batch has been manufactured and checked in compliance with laws in force in the Member State where certification takes place, in accordance with the requirements of the marketing authorisation (MA) and with Good Manufacturing Practice (GMP).

しかしながらQP は、個々のバッチが、認証が行われる加盟国で施行されている法律に準拠して、販売承認（marketing authorisation：MA）の要件およびGMP（Good Manufacturing Practice）に従って製造され、チェックされていることを確認する責任がある。

The process of batch release comprises of:

バッチ出荷のプロセスは、次のように構成されている：

- i. The checking of the manufacture and testing of the batch in accordance with defined release procedures.

規定された出荷手順に従い、バッチの製造および試験を確認する

- ii. The certification of the finished product batch performed by a QP signifying that the batch is in compliance with GMP and the requirements of its MA. This represents the quality release of the batch.

当該バッチがGMP及びMAの要求事項に適合していることを示す、QP による最終製品のバッチの認証。これは、バッチの品質リリース（quality release）を意味する（訳注参照）。

訳注：このようにしてQPがバッチの認証をすることを、「quality release」という。以下の資料を参照のこと。：“The GMP Questions & Answers Guide - GMP Advisor - Version 02 of March 2020,” ECA Academy. <https://www.gmp-compliance.org/publications/gmp-q-a-guide> , Accessed June 2020.

- iii. The transfer to saleable stock, and/or export of the finished batch of product which should take into account the certification performed by the QP. If this transfer is performed at a site other than that where certification takes place, then the arrangement

should be documented in a written agreement between the sites.

QP が行った認証を考慮に入れるべき最終製品バッチの販売可能な在庫への移動、及び／又は輸出。

もしこの移送が、認証が行われる場所以外のサイトで行われるのであれば、その合意 (arrangement) は当該サイト (sites) 間の書面による合意で文書化すること。

The purpose of controlling batch release is notably to ensure that:

バッチ出荷を管理する目的は、特に以下のことを確実にするためである。

i. The batch has been manufactured and checked in accordance with the requirements of its MA.

当該バッチは、MAの要求事項に従って製造され、確認されている。

ii. The batch has been manufactured and checked in accordance with the principles and guidelines of GMP.

当該バッチは、GMP の原則及びガイドラインに従って製造され、確認されている。

iii. Any other relevant legal requirements are taken into account.

その他の関連する法的要件が考慮されている。

iv. In the event that a quality defect as referred to in Chapter 8 of EudraLex, Volume 4, Part I, needs to be investigated or a batch recalled, to ensure that any QPs involved in the certification or confirmation¹ and any relevant records are readily identifiable.

EudraLex, Volume 4, Part I の 第8章 で言及されている品質欠陥の調査またはバッチの回収が必要な場合、認証または確認¹ に関与した QP および関連する記録が容易に識別できるようにする。

1 : Information required for the confirmation, where QP responsibilities for the batch are being transferred between sites, is presented in Appendix I to this Annex.

バッチに対する QP の責任が、サイト (sites) 間で移転している場合、その確認に必要な情報は、この Appendix I に示されている。

1. THE PROCESS OF CERTIFICATION 認証のプロセス

1.1. Each batch of finished product must be certified² by a QP within the EU before being released for sale or supply in the EU or for export. Certification can only be performed by a QP of the manufacturer and/or importer which are described in the MA.

最終製品の各バッチは、EU域内での販売または供給、あるいは輸出のために出荷する前に、EU 域内の QP によって認証² がされなければならない。認証は、MA に記載されている製造者および／または輸入者のQPのみが行うことができる。

2 The contents of a batch certificate for medicinal products are presented in Appendix II to this Annex.

バッチに対する QP の責任がサイト間で移転している場合の確認に必要な情報は、この附属書の付録 I に示されている。

1.2. Any QP involved in the certification, or confirmation of a batch must have detailed knowledge of the steps for which they are taking responsibility. The QPs should be able to prove their continuous training regarding the product type, production processes, technical advances and changes to GMP.

認証、又はバッチの確認に関与する QP は、自らが責任を負う手順について詳細な知識を有していなければならない。QP は、製品の種類 (product type)、製造工程 (production processes)、技術的進歩 (technical advances) 及び GMP の変更 (changes to GMP) に関する継続的な研修を受けていることの証明が可能であること。

1.3. There may be several sites involved in the various stages of manufacture, importation, testing and storage of a batch before it undergoes certification. Regardless of how many sites are involved, the QP performing certification of the finished product must ensure that all necessary steps have been completed under accepted pharmaceutical quality systems to assure compliance of the batch with GMP, the MA and any other legal obligations in the Member State where certification is taking place.

認証を受ける前のバッチの製造、輸入、試験及び保管の各段階は、複数のサイトが関与する場合がある。関係するサイト (sites) の数にかかわらず、最終製品の認証を行うQPは、バッチが GMP、MA 及び認証を行う加盟国におけるその他の法的義務に適合することを保証するために、認められた医薬品品質システムの下ですべての必要な手順が完了していることを確認しなければならない。

1.4. For manufacturing steps performed at sites in the EU each manufacturing site must have at least one QP.

EU 域内の各サイトで行われる製造工程については、各製造サイト (事業所) は少なくとも1人のQPを置かなければならない。

1.4.1 Where the site only undertakes partial manufacturing operations in relation to a batch, then a QP at that site must at least confirm that the operations undertaken by the site have been performed in accordance with GMP and the terms of the written agreement

detailing the operations for which the site is responsible. If the QP is responsible for providing confirmation of compliance for those operations with the relevant MA, then the QP should have access to the necessary details of the MA.

サイト（事業所）がバッチに関連して部分的な製造作業しか行わない場合、当該サイトの QP は、少なくとも、そのサイトが行った作業が GMP 及びサイトが責任を負う作業を詳述した書面による契約の条件に従って行われたことを確認しなければならない。もし QP が、これらの作業に関連する MA に準拠していることを確認する責任を負う場合は、QP は MA の必要な詳細情報にアクセスが可能とされるべきである。

1.4.2 The QP who performs certification of the finished product batch may assume full responsibility for all stages of manufacture of the batch or this responsibility may be shared with other QPs who have provided confirmation for specified steps in the manufacture and control of a batch. These could be other QPs who are operating under the same manufacturing authorisation (MIA) holder or QPs operating under different MIA holders.

最終製品のバッチの認証を行う QP は、バッチの製造のすべての段階に対して全責任を負うか、あるいはバッチの製造及び管理における特定の段階について確認を行った他の QP と責任を共有することができる。

これらのQPは、同一の製造承認（manufacturing authorisation : MIA）保有者の下で活動している他の QP、又は異なる MIA 保有者の下で活動しているQPである可能性がある。

1.4.3 Any sharing of responsibilities amongst QPs in relation to compliance of a batch must be defined in a document formally agreed by all parties. This document should detail responsibility for assessment of the impact any deviation(s) has/have on compliance of the batch with GMP and the MA.

バッチの法令への適合性（compliance）に関連して QP 間で責任を分担する場合は、すべての当事者が正式に合意した文書で定義しなければならない。

この文書では、逸脱がバッチの GMP 及び MA への法令への適合性に与える影響の評価責任を詳述するものとする。

1.5 For medicinal products manufactured outside the EU, physical importation and certification are the final stages of manufacturing which precede the transfer to saleable stock of the batch.

EU 域外で製造された医薬品の場合、物理的な輸入（physical importation）と認証は、当該バッチの販売可能な在庫に移行する前の、製造の最終段階となる。

1.5.1 The process of certification as described in Section 1 of this Annex, applies to all medicinal products intended to be released for the EU markets, or for export, irrespective of the complexity of the supply chain and the global locations of manufacturing sites involved.

この Annex の第 1 項に記載されている認証のプロセスは、サプライチェーンの複雑さや関係する製造施設の世界的な位置 (global locations) に関わらず、EU 市場への投入または輸出を意図するすべての医薬品に適用される。

1.5.2 In accordance with the principles described in Section 1.4 of this Annex, the QP certifying the finished medicinal product batch may take account of the confirmation by, and share defined responsibilities with, other QPs in relation to any manufacturing or importation operations taking place at other sites in the EU and other manufacturing authorisation holders defined in the relevant MA.

この Annex の 1.4 項に記載されている原則に従い、最終の医薬品のバッチを認証する QP は、EU 域内の他のサイト (事業所) で行われている製造又は輸入業務、及び関連する MA (販売承認) に定義されている他の製造承認保持者 (manufacturing authorisation holders) に関連する他の QP による確認 (confirmation) を考慮し、定義された責任を共有することが可能である。

1.5.3 Conditions of storage and transport for the batch and the sample, if sent separately, should be taken into account by the QP before certification of a batch.

もし別々に送付されるのであれば、バッチ及びサンプルの保管及び輸送の条件は、バッチの認証前に QP が考慮すること。

1.5.4 The QP certifying the finished product is responsible for ensuring that each finished medicinal product batch has been manufactured in accordance with GMP and the MA. Unless an MRA or similar agreement is in place between the EU and the exporting country, the QP is also responsible for ensuring that the finished medicinal product batch has undergone in a Member State a full qualitative analysis, a quantitative analysis of at least all the active substances and all the other tests or checks necessary to ensure the quality of medicinal products is in accordance with the requirements of the MA.

最終製品を認証するQPは、各最終製品バッチがGMPおよびMA (販売承認) にしたがって製造されていることを確認する責任がある。EUと輸出国の間でMRA (Mutual Recognition Agreement : 相互承認制度) または同様の協定が結ばれている場合を除き、QP はまた、次のことを確認することの責任がある :

- a) 最終の医薬品バッチが、完全な定性分析、少なくともすべての原薬 (active substances)

の定量分析を (訳注 : EUの) 加盟国において受けていること ;

- b) 医薬品の品質が MA の要求事項に従っていることを保証するために必要なその他すべての試験または確認を受けていること。

1.5.5 Sampling of imported product should be fully representative of the batch. Samples may either be taken after arrival in the EU, or be taken at the manufacturing site in the third country in accordance with a technically justified approach which is documented within the company's quality system. Responsibilities in relation to the sampling should be defined in a written agreement between the sites. Any samples taken outside the EU should be shipped under equivalent transport conditions as the batch that they represent.

輸入製品のサンプリングは、そのバッチを十分に代表するものであること。サンプルは、EU到着後に採取するか、サンプルは、EU到着後に採取するか、当該の品質システムの中で文書化されている技術的に正当なアプローチ (technically justified approach) に従って、第三国の製造現場で採取することができる。

サンプリングに関連する責任は、サイト (事業所) 間の合意で定義すること。EU 域外で採取されたサンプルは、そのサンプルが代表するバッチと同等の輸送条件で移送すること。

1.5.6 Where sampling is performed at a third country manufacturing site, the technical justification should include a formal Quality Risk Management process to identify and manage any risks associated with this approach. This should be fully documented and include at least the following elements:

サンプリングが第三国の事業所で実施される場合、その技術的正当性 (technical justification) には、この方法に関連するリスクを特定し、管理するための正式な品質リスクマネジメントのプロセスを含むこと。これは完全に文書化され、少なくとも以下の要素を含むものであること :

- i. Audit of the manufacturing activity including any sampling activity at the third country site and evaluation of subsequent transportation steps of both the batch and samples to ensure that the samples are representative of the imported batch.
「第三国のサイト (事業所) でのサンプリング活動を含む製造活動の監査」、および「そのサンプルが、輸入するバッチを代表するものであること」を確認するための、バッチとサンプルの両方のそれに続く輸送ステップの評価。
- ii. A comprehensive scientific study, including data to support any conclusions that samples taken in the third country are representative of the batch after importation. This study should at least include:
包括的な科学的調査。これには、第三国で採取されたサンプルが輸入後のバッチを代表しているという結論を裏付けるデータを含む。この調査には少なくとも以下の事項

を含むこと :

o Description of the sampling process in the third country.

第三国でのサンプリングのプロセスの記述。

o Description of the transported conditions of the sample and the imported batch.

Any differences should be justified.

サンプルと輸入バッチの輸送条件の説明。いかなる差異があった場合でも、その相違の正当性を説明する (justified) こと。

o Comparative analysis of samples taken in the third country and samples taken after importation.

第三国で採取したサンプルと輸入後に採取したサンプルの比較分析。

o Consideration of the time interval between sampling and importation of the batch and generation of data to support appropriate defined limits.

当該バッチのサンプリングと輸入との間の時間間隔の検討、及び適切に定義された限界値を裏付けるためのデータの生成。

iii. Provision for random periodic analysis of samples taken after importation to justify ongoing reliance on samples taken in a third country.

第三国で採取されたサンプルへの継続的な信頼を正当化する (justify) ための、輸入後に採取したサンプルのランダムな定期的分析の規定。

iv. A review of any unexpected result or confirmed out of specification result. These may have implications for reliance on sampling performed at the third country manufacturing site and should be notified to the Supervisory Authority for the site where certification is performed. Such an occurrence should be regarded as a potential quality defect and investigated in line with the guidance in Chapter 8 of EudraLex, Volume 4, Part I.

予期せぬ結果 (unexpected result) 又は 確認された規格外の結果 (confirmed out of specification result) のレビュー。

これらは、第三国の事業所で実施されたサンプリングへの信頼に影響を与える可能性があるため、確認 (certification) の対象となった事業所について、監督機関 (Supervisory Authority) に通知をすること。

このような事象は、潜在的な品質欠陥と見なし、EudraLex 第4巻 第1部 第8章のガイダンスに沿って調査すること。

1.5.7 Different imported finished product batches may originate from the same bulk product batch. The QPs certifying the different finished product batches may base their decision on the quality control testing of the first imported finished batch provided that a

justification has been documented based on Quality Risk Management principles. This should take into account the provisions of paragraph 1.5.6 in relation to reliance on any samples taken in third countries. Evidence should be available to ensure that the integrity and identity of the imported finished product batch has been established through documented verification of at least the following:

輸入された異なる最終製品のバッチは、それが同じバルク製品バッチに由来する可能性がある。異なる完成品バッチの認証を行う QPs は、もし品質リスクマネジメントの原則に基づく正当であることを証明する理由 (justification) が文書化されていれば、最初に輸入された最終製品のバッチの品質管理試験に基づいて、(訳注: 認証を) 決定することができる。

これには、第三国で採取されたサンプルへの信頼性に関連する 1.5.6 項の規定を考慮に入れること。

輸入された最終製品のバッチの完全性 (integrity) と同一性 (identity) は、少なくとも以下に述べる文書化された検証 (documented verification) を通して、確立されていることを証明するための証拠の参照を可能であること。

- i. Relevant requirements for storage of the bulk product prior to packaging have been satisfied;
包装前のバルク製品の保管に関する関連要件が満たされている。
- ii. The finished product batch has been stored and transported under the required conditions;
最終製品のバッチは、要求されている条件で保管および輸送されている。
- iii. The consignment has remained secure and there is no evidence of tampering during storage or transportation;
当該委託品 (consignment) は安全に保管されており、保管または輸送中に改ざんされた証拠はない。
- iv. Correct identification of the product has been established;
製品の正確な識別が確立されている。
- v. The sample(s) tested are representative of all finished product batches derived from the bulk batch.
テストされたサンプルは、バルク製品バッチから派生したすべての最終製品バッチを代表するものである。

1.6 The QP must personally ensure that the following operational responsibilities are fulfilled prior to certification of a batch for release to market or for export:

QP は、市場へ出荷または輸出のためにバッチを認証する前に、以下の業務上の責任が果たされていることを自ら確認しなければならない：

i. Certification is permitted under the terms of the MIA.

認証は MIA (製造承認：manufacturing authorisation) の条件の下で許可されている。

ii. Any additional duties and requirements of national legislation are complied with.

国内法のあらゆる 追加義務 および 要求事項 が遵守されている。

iii. Certification is recorded in a register or equivalent document.

認証が、登録簿または同等の文書に記録されている。

1.7 In addition, the QP has responsibility for ensuring points 1.7.1 to 1.7.21 are secured. These tasks may be delegated to appropriately trained personnel or third parties. It is recognised that the QP will need to rely on the pharmaceutical quality system and the QP should have on-going assurance that this reliance is well founded.

さらに QP は、以下の 1.7.1 項から 1.7.21 項の点が確実に確保されていることを保証する責任を有する。これらの業務は、適切な訓練を受けた職員又は第三者に委任することができる。QP は「医薬品の品質システムに依存する必要があることを認識」しており、かつ QP は「この信頼が十分に根拠のあることの継続的に保証」すること。

1.7.1 All activities associated with manufacture and testing of the medicinal product have been conducted in accordance with the principles and guidelines of GMP.

医薬品の製造及び試験に関連する全ての活動は、GMP の原則及び指針に従って行われている。

1.7.2 The entire supply chain of the active substance and medicinal product up to the stage of certification is documented and available for the QP. This should include the manufacturing sites of the starting materials and packaging materials for the medicinal product and any other materials deemed critical through a risk assessment of the manufacturing process. The document should preferably be in the format of a comprehensive diagram, where each party, including subcontractors of critical steps such as the sterilisation of components and equipment for aseptic processing, are included.

認証の段階までの、原薬及び医薬品のサプライチェーン全体が文書化され、QP が利用できる。これには、医薬品の出発となる原料及び包装材の製造拠点 (manufacturing sites)、及び製造工程のリスクアセスメントを通じて重要とみなされたその他の材料 (訳注：原薬、添加剤、そして包装材料が含まれる) が含まれていること。

文書は包括的な図の形式 (comprehensive diagram) であることが望ましく、無菌操作法での加工 (aseptic processing) のための部品や機器の滅菌などの重要なステップの下請業者 (subcontractors) を含む各関係者が含まれていること。

1.7.3 All audits of sites involved in the manufacture and the testing of the medicinal products and in the manufacture of the active substance have been carried out and that the audit reports are available to the QP performing the certification.

医薬品の製造及び試験、原薬の製造に関わる施設の監査がすべて実施されており、その監査報告書が認証を行う QP に提供されている。

1.7.4 All sites of manufacture, analysis and certification are compliant with the terms of the MA for the intended territory.

製造、分析、及び認証のすべての拠点 (sites) が、意図した地域のMA (販売承認) の条件に適合している。

1.7.5 All manufacturing activities and testing activities are consistent with those described in the MA.

すべての製造活動および試験活動は、MA (販売承認) に記載された内容と一致している。

1.7.6 The source and specifications of starting materials and packaging materials used in the batch are compliant with the MA. Supplier quality management systems are in place that ensure only materials of the required quality have been supplied.

バッチに使用される出発原料 (starting materials) および包装材の供給源および仕様が、MA に適合している。サプライヤーの品質マネジメントシステムは、要求した品質の材料のみが供給されたことを、保証するものである。

1.7.7 For medicinal products that fall within the scope of Directive 2001/83/EC, as amended, or Directive 2001/82/EC, the active substances have been manufactured in accordance with GMP and, where required, distributed in accordance with Good Distribution Practice (GDP) for Active Substances.

改正された 指令 2001/83/EC または 指令 2001/82/EC の適用範囲内にある医薬品については、原薬が GMP に従って製造されており、必要な場合には「原薬の適正流通基準 (GDP)」に従って流通している。

1.7.8 The importation of active substances used in the manufacture of medicinal products for human use should comply with the requirements of Article 46(b) of Directive 2001/83/EC, as amended.

ヒト用の医薬品の製造に使用する原薬の輸入は、改正された 指令 2001/83/EC の第46条(b) の要件に準拠している。

1.7.9 For medicinal products that fall within the scope of Directive 2001/83/EC, as amended, the excipients have been manufactured in accordance with the ascertained GMP referred to in Article 46 (f) of that Directive.

改正された指令 2001/83/EC の適用範囲内にある医薬品については、添加剤は同指令の第 46 条(f) に言及されている確認済みの GMP (ascertained GMP) に従って製造されている。

1.7.10 When relevant, the TSE (Transmissible Spongiform Encephalopathy) status of all materials used in batch manufacture is compliant with the terms of the MA.

関連している場合、バッチ製造に使用される全ての材料の TSE (伝達性海綿状脳症 : Transmissible Spongiform Encephalopathy) 状況は、MA (販売承認) の条件に準拠している。

1.7.11 All records are complete and endorsed by appropriate personnel. All required in-process controls and checks have been made.

すべての記録は完全であり、適切な担当者によって承認されている。すべての必要な工程内管理およびチェックが行われている。

1.7.12 All manufacturing and testing processes remain in the validated state. Personnel are trained and qualified as appropriate.

すべての製造および試験プロセスは、バリデートされた状態で保持されている。職員は適切に訓練され、適格性の評価がされている。

1.7.13 Finished product quality control (QC) test data complies with the Finished Product Specification described in the MA, or where authorised, the Real Time Release Testing programme.

最終製品の品質管理 (QC) 試験データは、MA (販売承認) に記載された最終製品規格 (Finished Product Specification) 、または許可されている場合はリアルタイムリリース試験 (Real Time Release Testing) プログラムに準拠している。

1.7.14 Any regulatory post-marketing commitments relating to manufacture or testing of the product have been addressed. On-going stability data continues to support certification.

本製品の製造または試験に関連する市販後のあらゆる規制上のコミットメント (遂行に強い意志を持った約束事項) に対応している。進行中の安定性データは、引き続き認証を裏付

けるために、継続が行われている。

1.7.15 The impact of any change to product manufacturing or testing has been evaluated and any additional checks and tests are complete.

製品の製造または試験に対するあらゆる変更の影響（インパクト）は評価されており、追加のチェックおよび試験が完了している。

1.7.16 All investigations pertaining to the batch being certified (including out of specification and out of trend investigations) have been completed to a sufficient level to support certification.

認証されるバッチに関連するすべての調査（規格外、および悪化傾向（out of trend）の結果の調査を含む）は、認証を裏付けるのに十分なレベルまで完了している。

1.7.17 Any on-going complaints, investigations or recalls do not negate the conditions for certification of the batch in question.

進行中の苦情、調査、回収があった場合には、それが当該バッチの認証条件を否定するような状況となっていない。

1.7.18 The required technical agreements are in place.

必要な技術的合意（technical agreements）がなされている。

1.7.19 The self-inspection programme is active and current.

自己点検プログラムは、機能しており、かつ最新の状態となっている。

1.7.20 The appropriate arrangements for distribution and shipment are in place.

流通及び出荷のための適切な手配がなされている。

1.7.21 In the case of medicinal products for human use intended to be placed on the market in the Union, the safety features referred to in Article 54(o) of Directive 2001/83/EC, as amended, have been affixed to the packaging, where appropriate.

欧州連合内での販売を意図したヒト用医薬品の場合、改正された 指令 2001/83/EC の第54条(o) 項 で言及されている安全性の特徴が、必要に応じて包装に添付されている。

1.8 For certain products, special guidance may apply, such as EudraLex, Volume 4, Annex 2: Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use, and

Annex 3: Manufacture of Radiopharmaceuticals.

特定の製品については、EudraLex 第4巻 Annex 2 「Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use (生物学的原薬およびヒト用医薬品の製造)」 および Annex 3 「Manufacture of Radiopharmaceuticals (放射性医薬品の製造)」 のような特別なガイドランスが適用される場合がある。

1.9 In the case of parallel importation and parallel distribution any repackaging operation carried out on a batch which has already been released must be approved by the competent authority of the intended market.

並行輸入 (parallel importation) 及び 並行販売 (parallel distribution) の場合、既に発売されているバッチに対して行われる再包装作業は、意図する市場の管轄当局によって承認されなければならない。

1.9.1 Prior to certification of a repacked batch the QP should confirm compliance with national requirements for parallel importation and EU rules for parallel distribution.

再包装バッチ (repacked batch) の認証に先立ち、QP は、並行輸入に関する国内要件、及び並行流通に関する EU 規則への適合を確認すること。

1.9.2 The QP of the MIA holder, who is named responsible for the certification of the batch in the MA of the repackaged finished product, certifies that the repackaging has been performed in accordance with the relevant authorisation pertaining to the repackaged product and GMP.

再包装された最終製品の MA におけるバッチの認証に責任を負う MIA (製造承認: manufacturing authorisation) 保持者の QP は、再包装が再包装された製品に関わる関連認可及び GMP に従って行われたことを認証する。

1.10 Recording of QP certification. QP 認証の記録の実施

1.10.1 The certification of a medicinal product is recorded by the QP in a register or equivalent document provided for that purpose. The record should show that each production batch satisfies the provisions of Article 51 of Directive 2001/83/EC, as amended, or Article 55 of Directive 2001/82/EC. The record must be kept up to date as operations are carried out and must remain at the disposal of the agents of the competent authority for the period specified in the provisions of the Member State concerned and in any event for at least five years.

医薬品の認証は、QP によりその目的のために提供される登録簿、又は同等の文書に記録される。当該記録は、各生産バッチが改正された 指令 2001/83/EC の第 51 条 または 指令 2001/82/EC の第 55 条の規定を満たしていることを示すこと。

この記録は（訳注：QPの認証の）作業の実施に合わせて最新の状態に維持されなければならない。関係する加盟国の規定で指定された期間（いかなる場合でも少なくとも5年間）は、管轄当局者（agents of the competent authority）が自由に使用できる状態にしておかなければならない（must remain at the disposal of the agents of the competent authority）。

1.10.2 The control report referred to in Article 51 of Directive 2001/83/EC, as amended, or Article 55 of Directive 2001/82/EC or another proof for release to the market in question, based on an equivalent system, should be made available for the batch in order to be exempted from further controls when entering another Member State.

改正された 指令2001/83/EC の第51条、または 指令2001/82/EC の第55条で言及されている管理報告書、あるいは同等のシステムに基づく当該市場へのリリースのための別の証明は、他の加盟国に入る際にさらなる管理を免除されるためには、バッチで利用できるようにしなければならない。

2. RELYING ON GMP ASSESSMENTS BY THIRD PARTIES, E.G. AUDITS

第三者による GMP 評価（監査など）への依存

In some cases the QP will rely on the correct functioning of the pharmaceutical quality system of sites involved in the manufacture of the product and this may be derived from audits conducted by third parties.

場合によっては、QPは、製品の製造に関与するサイト（事業所）の医薬品品質システムが正しく機能しているかどうかに依存し、これは第三者が実施する監査から得ることがある。

2.1 Relying on assessment by third parties, e.g. audits, should be in accordance with Chapter 7 of the GMP Guide in order to appropriately define, agree and control any outsourced activity.

監査等の第三者による評価に依拠する場合は、GMPガイド 第7章に基づき、外部委託活動（outsourced activity）を適切に定義し、同意し、管理すること。

2.2 Special focus should be given to the approval of audit reports:

監査報告書の承認は、特別な注意を払うこと。

i. The audit report should address general GMP requirements, as for example the quality management system, all relevant production and quality control procedures related to the

supplied product, e.g. active substance manufacturing, quality control testing, primary packaging, etc. All audited areas should be accurately described resulting in a detailed report of the audit.

監査報告書は、一般的な GMP 要求事項を取り上げること。例えば、品質管理システム、関連する全ての生産および品質管理手順（例：原薬（active substance）の製造、品質管理試験、一次包装など）である。監査した全ての分野は、その結果で得られる詳細な監査報告書に記載すること。

- ii. It should be determined whether the manufacture and quality control of the active substance and medicinal product complies with GMP, or in case of manufacture in third countries, GMP at least equivalent to that referred to in Article 46 of Directive 2001/83/EC, as amended, or Article 50 of Directive 2001/82/EC.

原薬（active substance）及び医薬品の製造及び品質管理が、GMP、又は第三国での製造の場合には、改正された 指令2001/83/EC の第 46 条、又は 指令 2001/82/EC の第 50 条で言及されているものと少なくとも同等のGMPに準拠しているかどうかを判断すること。

- iii. In case of outsourced activities compliance with the MA should be verified.

外部委託した活動の場合は、MAへの準拠を検証すること。

- iv. The QP should ensure that a written final assessment and approval of third party audit reports have been made. The QP should have access to all documentation which facilitates review of the audit outcome and continued reliance on the outsourced activity. QP は、第三者による監査報告書の書面による最終評価及び承認が行われていることを確認すること。QP は、監査結果のレビューと、外部委託活動への継続的な信頼を容易にするすべての文書にアクセスが可能となっているべきである。

- v. Outsourced activities with critical impact on product quality should be defined in accordance with the principles of Quality Risk Management as described in Part III of EudraLex, Volume 4. According to this, the QP should be aware of the outcome of an audit with critical impact on the product quality before certifying the relevant batches. 製品の品質に重大な影響を与える外部委託活動は、EudraLex 第4巻 第3部に記載されている品質リスクマネジメントの原則に沿って明確にすること。これによって、QP は、関連するバッチの認証を行う前に、製品品質に重大な影響を及ぼす監査の結果を認識しておくこと。

- vi. Repeated audits should be performed in accordance with the principles of Quality Risk Management.

反復審査を、品質リスクマネジメントの原則に基づいて実施すること。

3. HANDLING OF UNEXPECTED DEVIATIONS 予期せぬ逸脱の取扱い

Provided registered specifications for active substances, excipients, packaging materials and medicinal products are met, a QP may consider confirming compliance or certifying a batch where an unexpected deviation concerning the manufacturing process and/or the analytical control methods from details contained within the MA and/or GMP has occurred. The deviation should be thoroughly investigated and the root cause corrected. This may require the submission of a variation to the MA for the continued manufacture of the product.

もし原薬 (active substances)、添加剤 (excipients)、包装材料 (packaging materials) 及び医薬品の登録された規格 (registered specifications) が適合しているのであれば、QPは、製造工程 及び/又は分析管理方法に関してMA (販売承認) 及び/又は GMPに記載された詳細事項 (details) からの予期せぬ逸脱 (unexpected deviation : 訳注 一般的にいう“逸脱”を指す) が生じた場合、適合性の確認、又はバッチの認証を検討することが可能な場合がある。

この逸脱は徹底的に調査し、その根本原因が是正されなければならない。これにより、製品の製造を継続するために、MAに対する一変申請 (variation) を提出することが必要になる場合がある。

3.1 The impact of the deviation should be assessed in accordance with a quality risk management process using an appropriate approach such as described in Part III of the GMP Guide. The quality risk management process should include the following;

逸脱の影響 (impact : ネガティブな影響) は、GMP ガイドのPart III に記載されているような適切なアプローチを用いた品質リスクマネジメントのプロセスに従って評価すること。品質リスクマネジメントのプロセスには、以下が含まれていること ;

i. Evaluation of the potential impact of the deviation on quality, safety or efficacy of the batch(es) concerned and conclusion that the impact is negligible.

その逸脱が当該バッチの、品質、安全性 又は 有効性への可能性のあるネガティブな影響 (インパクト) を評価し、その影響が無視できると結論づけること。

ii. Consideration of the need to include the affected batch(es) in the ongoing stability programme.

影響を受けたバッチ (単数又は複数) を、現在行っている安定性プログラムに追加するかの必要性についての考慮。

iii. In the case of biological medicinal products, consideration that any deviations from the approved process can have an unexpected impact on safety and efficacy.

生物学的製剤の場合には、承認されたプロセスからの逸脱が、安全性及び有効性に予期せぬ悪影響を与える可能性がある点に考慮する。

Taking account that responsibilities may be shared between more than one QPs involved in the manufacture and control of a batch, the QP performing certification of a batch of medicinal product should be aware of and take into consideration any deviations which have the potential to impact compliance with GMP and/or compliance with the MA.

バッチの製造及び管理に関与する複数の QP の間で責任が共有される可能性があることを考慮して、医薬品バッチの認証を行う QP は、GMP への適合 及び/又は MA (販売承認) への適合に 影響を及ぼす可能性のある全ての逸脱を認識し、考慮しなければならない。

4. THE RELEASE OF A BATCH バッチの出荷

4.1 Batches of medicinal products should only be released for sale or supply to the market after certification by a QP as described above. Until a batch is certified, it should remain at the site of manufacture or be shipped under quarantine to another site which has been approved for that purpose by the relevant Competent Authority.

医薬品のバッチは、上述の QP による認証後にのみ販売又は市場への供給を開始すること。バッチが認証されるまでは、製造場所に留めるか、関連する所轄官庁によってその目的のために承認された別のサイト (事業所) に、隔離された状態 (under quarantine) の下に輸送すること。

4.2 Safeguards to ensure that uncertified batches are not transferred to saleable stock should be in place and may be physical in nature, e.g. the use of segregation and labelling or electronic in nature, e.g. the use of validated computerised systems. When uncertified batches are moved from one authorised site to another, the safeguards to prevent release should remain.

未認証のバッチが販売可能な在庫へと移動しないことを確実にするための予防手段 (safeguards) は、適切なものとすべきであり、隔離及び表示の使用などの物理的性質のものや、コンピューターシステムの使用などの電子的性質のものがある。

未認証バッチを認可されたサイトから別のサイトに移動する場合は、早過ぎる出荷を防止するための予防手段 (safeguards) をもつこと。

4.3 The steps necessary to notify QP certification to the site where the transfer to saleable stock is to take place should be defined within a technical agreement. Such notification by a QP to the site should be formal and unambiguous and should be subject to the requirements of Chapter 4 of EudraLex, Volume 4, Part I.

販売可能な在庫への移行が行われるサイトへの QP 認証の通知に必要な手順は、技術契約 (technical agreement) の中で規定すること。QP によるサイトへのこのような通知は、正式かつ明確なものでなければならず、EudraLex, Volume 4, Part I の第 4 章の要件に従うこと。

5. GLOSSARY 用語集

Certain words and phrases in this annex are used with the particular meanings defined below. Reference should also be made to the Glossary in the main part of the Guide.

この文書の付属書 (Annex) の単語やフレーズは、以下に定義した特定の意味で使用している。また、本ガイドの主要部分においても、この用語集 (GLOSSARY) を参照されたい。

Certification of the finished product batch. 最終製品バッチの認証。

The certification in a register or equivalent document by a QP, as defined in Article 51 of Directive 2001/83/EC, as amended, and Article 55 of Directive 2001/82/EC, and represents the quality release of the batch before the batch is released for sale or distribution.

改正された指令 2001/83/EC の第51条 及び 指令 2001/82/EC の第55条に定義されるQPによる登録簿 又は 同等の文書での認証であり、バッチが販売又は流通のために出荷される前のバッチの品質リリース (quality release) を表す。

Confirmation (Confirm and confirmed have equivalent meanings).

確認 (confirm と confirmed は同等の意味を持つ)。

A signed statement by a QP that a process or test has been conducted in accordance with GMP and the relevant marketing authorisation or clinical trial authorisation, product specification file and/or technical agreement, as applicable, as agreed in writing with the QP responsible for certifying the finished product batch before release. The QP providing a confirmation takes responsibility for those activities being confirmed.

ある工程又は試験が、GMP 及び 関連する「販売承認又は臨床試験承認」、「製品仕様書ファイル 及び/又は 技術合意書」に従って実施されたことを、発売前の最終製品バッチの認証を担当する QP と書面で合意した、QP が署名した声明書。確認書を提出する QP は、確認をしたこれらの活動に責任を負う。

Finished product batch. 最終製品のバッチ。

With reference to the control or test of the finished product, a finished medicinal product batch is described in Annex I, Part I, point 3.2.2.5, of Directive 2001/83/EC and Annex I,

Part 2, section E, of Directive 2001/82/EC. In the context of this annex the term in particular denotes the batch of product in its final pack for release to the market.

最終製品の管理または試験の関連では、最終の医薬品バッチは「指令 2001/83/EC の Annex I、Part I、point 3.2.2.5」、及び「指令 2001/82/EC の Annex I、Part 2、section E に記載されている。この Annex との脈絡では、この用語は、特に、市場への出荷のための最終の包装 (final pack) に入った製品のバッチを示す。

Importer. 輸入者。

The holder of the authorisation required by Article 40(3) of Directive 2001/83/EC, as amended, and Article 44(3) of Directive 2001/82/EC for importing medicinal products from third countries.

第三国から医薬品を輸入するために改正された 指令 2001/83/EC の第 40 条(3) 項、及び指令 2001/82/EC の第 44 条(3) 項で要求される承認の保持者。

Qualified Person (QP). Qualified Person (QP)

The person defined in Article 48 of Directive 2001/83/EC, as amended, and Article 52 of Directive 2001/82/EC.

改正された 指令 2001/83/EC の第 48 条、および 指令 2001/82/EC の第 52 条に定義されている人物。

Appendix I 付属書 I

Content of the confirmation of the partial manufacturing of a medicinal product

医薬品の部分製造の確認書の内容

[LETTER HEAD OF MANUFACTURER WHO CARRIED OUT THE MANUFACTURING ACTIVITY]

【製造活動を行った製造者のレターヘッド】

1. Name of the product and description of the manufacturing stage (e.g. paracetamol 500 mg tablets, primary packaging into blister packs).

製品名および製造段階の説明

(例：パラセタモール500mg錠剤、ブリスターパックへの一次包装)。

2. Batch number. バッチ番号

3. Name and address of the site carrying out the partial manufacturing.

部分製造を行うサイト (事業所) の名称と住所

4. Reference to the Technical Quality Agreement (in accordance with Chapter 7 of the Guide).

技術的品質合意書 (本ガイドの第7章に準拠) への言及。

5. Confirmation statement. 確認のための記述。

I hereby confirm that the manufacturing stages referred to in the Technical Quality Agreement have been carried out in full compliance with the GMP requirements of the EU and the terms described in the Agreement for ensuring compliance with the requirements of the Marketing Authorisation(s) as provided by [Contract Giver/manufacturer certifying and releasing the batch].

私は、技術品質契約で言及されている製造段階が、EU の GMP 要件、および [バッチを認証してリリースする契約者/製造者] が提供する販売承認の要件の遵守を保証するための契約書に記載されている条件を完全に遵守して実施されていることをここに確認します。

6. Name of the Qualified Person confirming the partial manufacturing.

部分製造を確認した Qualified Person の名前。

7. Signature of Qualified Person confirming the partial manufacturing.

部分製造を確認した Qualified Person の署名。

8. Date of signature.

署名の日付

Appendix II 付属書 II

Content of the Batch Certificate for Medicinal Products

医薬品のバッチ証明書の内容

[LETTER HEAD OF THE BATCH CERTIFYING AND RELEASING MANUFACTURER]

[バッチ証明書を発行するメーカーとリリースするメーカーのレターヘッド]。

1. Name, strength/potency, dosage form and package size
(identical to the text on the finished product package).
名称、強度/効能、剤形、パッケージサイズ
(最終製品の包装に記載されている文字と同じ)。
2. Batch number of the finished product.
最終製品のバッチ番号。
3. Name of the destination country/countries of the batch, at least when within the EU.
少なくとも EU 域内の場合は、バッチの仕向先の国名 (単数あるいは複数)。
4. Certification statement. 認証声明。

I hereby certify that all the manufacturing stages of this batch of finished product have been carried out in full compliance with the GMP requirements of the EU and [when within the EU] with the requirements of the Marketing Authorisation(s) of the destination country/countries.

私はここに、本最終製品のバッチのすべての製造段階が、EU の GMP 要件および (EU 域内の場合は) 仕向国 (単数あるいは複数敬形) の販売許可の要件を完全に遵守して実施されたことを証明します。

5. Name of the Qualified Person certifying the batch.
このバッチを Qualified Person の名前。
6. Signature of the Qualified Person certifying the batch.
バッチを認証する Qualified Person の署名。
7. Date of signature.
署名の日付。

(2021.06.12 訳)