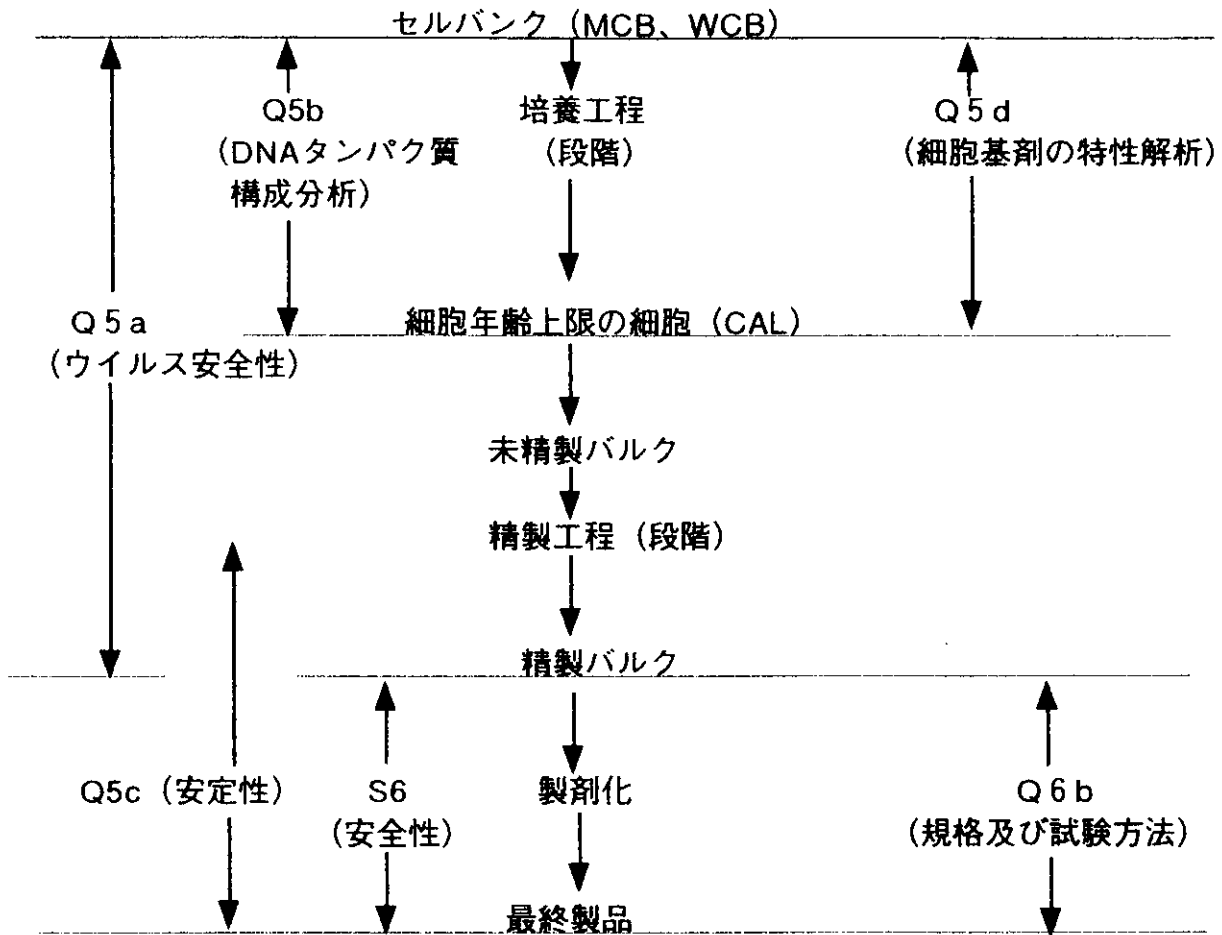


イ参考図：ICHの位置付け



註：CTD-品質に関する概括資料（第2部：モジュール2）の原薬／製剤のモックアップ

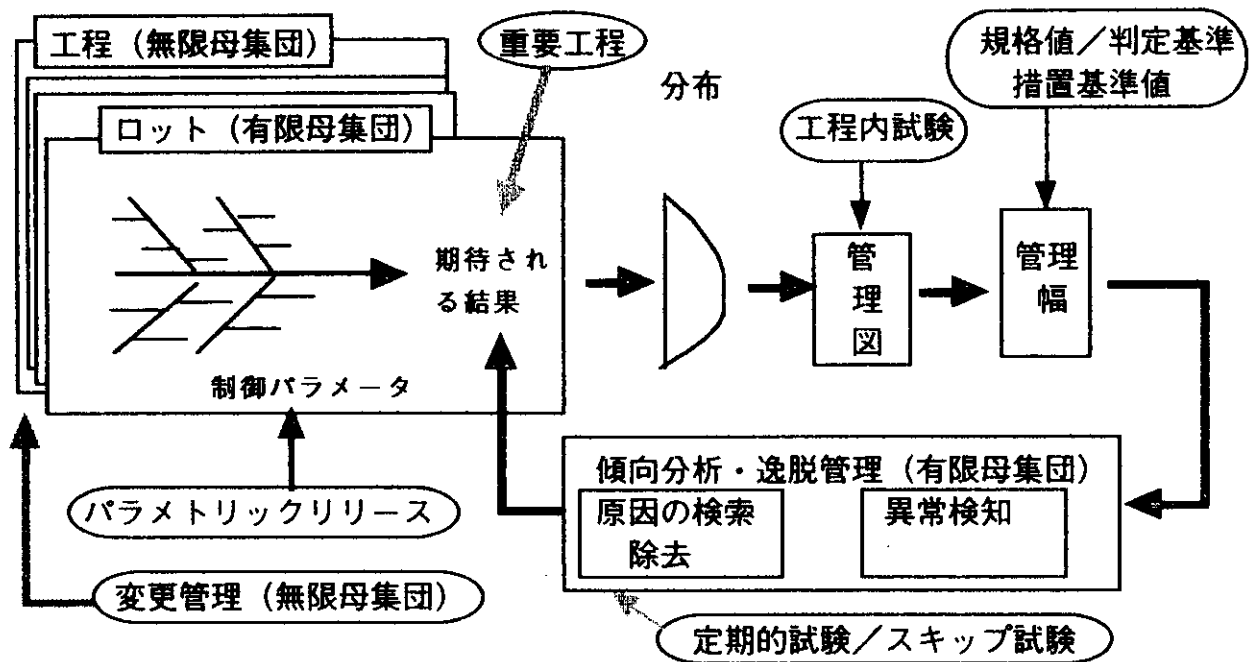
ウ高度精製品及び半合成品（ガラス物質）リスト
 ウイルス、細菌、真菌の不活化の観点からみて、過酷な精製工程を経ていると
 考えられる成分
 DL-セリン、ゼラチン、酢酸プレドニゾロン、乳糖、L-アラニン、デキサメタゾン、
 L-アルギニン、ビタミンD、グリセリン、L-イソロイシン、ビタミンB₁₂
 等153種 *培地に用いられる成分もヒト・動物由来の場合は、同様に適用する。
 (H13.11.26 医薬審第1552号 別添2)

エ ウイルス不活化法の考え方

処理方法	条件
1) 加熱処理	単独で可
2) 物理的処理	膜ろ過
	γ線処理
3) 化学的処理	ホルマリン処理
	酸アルカリ処理
	有機溶媒処理
4) その他の処理	-----

(H13.11.26 医薬審第1552号 別添2)

オ 工程内管理と自動制御による管理



カ 生物薬品のウイルスに対する安全性確保のための参考情報 (案)

I 一般的事項

1. 目的
2. 背景
3. ウイルス安全性確保策における未知のリスク問題
4. 適用範囲
5. 日局生物薬品がウイルスに汚染される可能性 (ウイルス汚染原)
6. ウイルス安全性確保の基本
7. ウイルス試験の限界
8. ウイルスクリアランス試験の役割

II 原材料・医薬品製造基材

1. 原材料・医薬品製造基材の起源たる動物種と採取部位に依存した問題と対策
2. 原材料・医薬品製造基材の供給源としてのヒトや動物の適格性評価試験

III 製造およびウイルス試験に係わる留意事項

1. 精製工程前のウイルス試験
2. 中間原料等の受け入れ試験としてのウイルス検査
3. 最終製品におけるウイルス試験

IV ウィルススクリアランスに関する工程評価

1. ウィルススクリアランスの工程評価の意義、目的、一般的留意事項
2. ウィルスの選択
3. ウィルススクリアランス試験の設計
4. ウィルススクリアランス試験結果の解釈
 - 1) ウィルススクリアランス指数の評価
 - 2) ウィルススクリアランス指数の計算法
 - 3) 結果の解釈および評価上留意すべき事項

V 統計

1. ウィルス力価測定における統計学とその留意点
2. ウィルススクリアランス試験の再現性、信頼限界

VI ウィルススクリアランス試験の再評価が必要な場合

VII ウィルススクリアランス試験に係わる測定法

1. ウィルス感染価の測定法
2. 核酸増幅法 (NAT) による検査

VIII 記録と保存

2-11 ICH-Qにおける生物由来製品のGMP

Q7a

- 18.1 一般的事項
- 18.2 細胞バンクの保守及び記録の管理
- 18.3 細胞培養・発酵
- 18.4 ハーベスト、分離及び精製
- 18.5 ウイルス除去・不活化

18.1 一般的事項

18.10 18章は、これまでに網羅していない天然物又は組み換え体を使用し、細胞培養あるいは発酵により製造する医薬中間体・APIの特別の管理について記述している。独立した章としてあるものではない。全般的には、他の章のGMP原則が適用される。低分子の製品を製造するための「クラシカル」な工程における発酵と蛋白質及び/又はポリペプチド製品を製造するために組み換え及び非組み換え体を用いる発酵は、その管理の程度が異なっているものの本質的には同じである。本章では、これら違いについて述べる。一般的に、蛋白又はポリペプチドを製造するバイオテクノロジーにおける管理の程度は、クラシカルな発酵工程の管理の程度より厳格である。

18.11 「バイオテクノロジー工程（バイオテク）」とは、API製造のために、組換えDNA、ハイブリドーマ、その他技術により産みだされたあるいは修飾された細胞あるいは有機物の使用をいう。バイオテクノロジー工程により製造されたAPIは、通常、例えば蛋白質やポリペプチドのような高分子物質であり、本章ではその手引きを示す。なお、抗生物質、アミノ酸、ビタミン、炭水素類のような低分子のAPIも組換えDNA技術により製造される場合があるが、この場合の管理レベルは、クラシカル発酵のそれと同程度である。

18.12 「クラシカル発酵」とは、天然に存在する、及び/又はコンベンショナルな手法（放射線照射、化学的な変異）により修飾された微生物を使用するAPI製造工程をいう。クラシカル発酵により製造されたAPIは、通常、抗生物質、アミノ酸、ビタミン、炭水素類のような低分子物質である。

18.13 細胞培養又は発酵からの医薬中間体・APIの製造は、細胞培養又は生物体からの物質の抽出及び精製の生物学的工程が含まれる。製造工程の一部には、物理化学的修飾などさらなる工程が存在する。使用する原料（培地、緩衝成分）は微生物汚染の良好な基質となる。供給源、調整法及び医薬中間体・API用途によって、製造及び工程の適切な段階で、バイオバーデン、ウイルス汚染、及び/又はエンドトキシン汚染のモニタリング及び管理が必要である。

18.14 医薬中間体・APIの品質を確保するために、製造の全ての段階で管理を実施すべきである。本手引きでは、細胞培養/発酵段階から始まるが、前段階、例えば細胞バンクの作製は、適切な管理のもとで、実施するべきである。本手引きは、細胞バンクのバイアルを製造に使用するために取り出した時点からGMP管理の対象とする。

18.15 汚染を最小にするために、装置及び環境を適切に管理するべきである。

環境管理の合否判定基準及びモニタリングの頻度は、製造の段階及び製造の条件（開放、閉鎖、又は準閉鎖）による。

18.16 一般的に工程管理には次の事項を考慮すべきである。

- ワーキングセルバンクの保守（適切な場合）
- 適切な接種及び培養の拡大
- 細胞培養／発酵中の作業パラメータの管理
- 細胞増殖、生存率（ほとんどの細胞培養工程について）にたいするモニタリング及び適切な場合、生産力のモニタリング。
- 医薬中間体・APIを汚染（特に微生物汚染）と品質低下から保護しながら、細胞、残渣及び培地成分を除去するハーベスト及び精製の手順
- バイオバーデン及び必要な場合、エンドトキシンレベルは適切な生産段階でモニターすべきである。

-バイテク品に関しては、ウイルスの安全性について、ICHQ5aバイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品の品質：ヒト又は動物起源細胞株を用いたバイオテクノロジー応用製品のウイルスの安全性の評価法に述べられている。

18.17 必要な場合、培地成分、宿主細胞の蛋白質、その他工程及び製品中の不純物並びに汚染物の除去について立証すべきである。

18.2 細胞バンクの保守及び記録の保存

18.20 細胞バンクの取り扱い、許可を受けた者に限定することすべきである。

18.21 細胞バンクの生存率を維持し汚染を防止するよう設計した保管状態で維持すべきである。

18.22 細胞バンクからのバイアルの使用及び保管条件について記録すべきである。

18.23 必要な場合、細胞バンクは使用適合性を判定するために定期的にモニターすべきである。

18.24 細胞バンクについての更なる議論については、ICHQ5aバイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品の品質：バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品製造用細胞基材の由来及び特性を参照のこと。

18.3 細胞培養／発酵

18.30 細胞基材、培地、緩衝液及び気体の無菌的な添加が必要な場合、可能な限り、閉鎖系または封じ込めシステムを使用すべきである。最初の容器への接種やその後の移送又は、添加（培地、緩衝液）を開放容器で行う場合は、汚染を最小にするための管理及び手順を備えているべきである。

18.31 微生物汚染によりAPIの品質に影響を受ける恐れがある場合、開放容器を使用する作業は、生物学的安全キャビネット又は同様に管理した環境の基で行うべきである。

18.32 作業者は適切に保護具を着用し、培養工程を取り扱う上で、特別な注意を払うべきである。

18.33 重要な運転パラメータ、例えば、温度、pH、攪拌速度、気体の添加、圧力は、設定した工程と整合性を保証するためにモニターすべきである。

細胞増殖、生存率（バイテク品）及び生産性もモニターすべきである。

重要な運転パラメータは工程ごとに変動する。クラシカルな発酵については、ある種のパラメータ（細胞生存率）は不要である。

18.34 細胞培養をバイテク製品の生産に使用する場合、使用後清掃し、滅菌するべきである。適切な場合、発酵装置は、清掃し、消毒又は滅菌するべきである。

- 18.35 培地は、必要な場合は、使用前に滅菌するべきである。
- 18.36 汚染を検出し、適切に処置するための手順を備えるべきである。このためには、製品に対する汚染の影響を判定するための手順及び装置から汚染を除去し、次のロットに使用する条件に戻すための手順が含まれる。
発酵工程で観察された混入微生物を適切に確認し、必要ならば製品品質への影響を評価すること。その結果を生成物の処置のさいに考慮するべきである。
- 18.37 汚染した事実の記録を保管するべきである。
- 18.38 共用装置（多品種製造）では、交叉汚染を最小限にするために、製品のキャンペーン生産の間に、適切な追加の清掃又は試験が必要となることもある。

18.4 ハーベスト、分離及び精製

- 18.40 ハーベスト工程では、上澄み（培地）から細胞を除去し、あるいは細胞破碎後、細胞組成物を採集するが、特に微生物汚染を最小限にするよう設計した装置及び区域で行なうべきである。
- 18.41 製造に用いた生物体、細胞残渣及び培地成分を除去又は不活かするためのハーベスト及び精製（分解、汚染、及び品質の低下を最小限にする）の手順は、中間体又はAPIの品質を保証するために適切な手順となっているべきである。
- 18.42 全ての装置は、使用後適切に清掃し、必要な場合、消毒するべきである。
医薬中間体・APIの品質が低下しない場合には、清掃無しで、多くの連続ロットに使用出来る。
- 18.43 開放システムを用いる場合、精製は製品の品質を維持するために適切に管理した環境条件で実施するべきである。
- 18.44 追加的な精製管理は、装置を複数の製品に共用する場合、専用のクロマトグラフィの樹脂又は追加試験が必要なこともある。

18.5 ウイルス除去／不活性化

- 18.50 特定の情報については、ICHQ5aバイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品の品質：ヒト又は動物起源細胞株を用いたバイオテクノロジー応用製品のウイルスの安全性の評価法を参照する。
- 18.51 ウイルス除去／不活性化の段階は、バイオテク工程にとって重要な段階であり、バリデーションされたパラメータの範囲内で実施するべきである。
- 18.52 ウイルス除去／不活性化の前段階から後段階へのウイルス汚染を防止するために適切な手段を講じるべきである。開放処理は、独立した空気処理ユニットを備えた区域で行なうべきである。
- 18.53 異なる精製段階は、通常、同一の装置を使用しない。ただし、同じ装置を使用する場合は、使用前に適切に清掃し、消毒するべきである。
前段階の潜在的なウイルスの持ち越し（装置や環境を通して）を予防するための適切な手段を講じるべきである。

(了)

3. 参考資料 2002.11

1. 生物由来製品の用語の定義 P1-5
2. 遺伝子治療医薬品GMPの文書・記録の体系 P6-13
3. 医薬品のバイオセーフティ基礎知識 P14-23
4. 無菌医薬品の基礎知識 P24-46
5. 生物由来製品に関する法令及びガイドラインリスト P47

JPC研究所
大阪市中央区南船場
2-10-27
KAZU IT ビル804

中 村 宥 治

JPC研究所 3.参考資料 1. 生物由来製品の用語の定義

番号	用語	定義	出典
1	ロット	一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するよう製造された製品、中間製品、原料の一群をいう。	管理規則
2	ロット番号	原料等の出納記録、製造指図記録、出荷判定書、試験検査記録に示すことが必要とされている一連の番号をいう。 註：バッチ、バッチ番号ともいう。	管理規則 ICH-Q7a
3	バリデーション	構造設備、手順、工程等の管理方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。	管理規則
4	清浄区域	製造作業を行なう場所（以下作業所という）のうち、原料の秤量を行なう場所、薬剤の調整作業を行なう場所及び洗浄後の容器が作業所内の空気に触れる場所をいう。	管理規則
5	無菌区域	作業所の内、無菌化された薬剤又は滅菌された容器が作業所内の空気に触れる場所、薬剤の充てん作業を行なう場所、容器の閉そく作業を行なう場所、無菌試験の無菌操作を行なう場所をいう。	管理規則
6	細胞組織医薬品	人又は動物の細胞又は組織から構成された医薬品をいう（血液製剤を除く）。	管理規則
7	ドナー	細胞組織医薬品の原料となる細胞又は臓器を提供する人をいう。 臓器の移植に関する法律第6条第二項に規定する脳死した者の身体に係るものを除く。	管理規則
8	ドナー動物	細胞組織医薬品の原料となる細胞又は臓器を提供する動物をいう。	管理規則
9	製品	全ての製造工程を終えたもの、最終製品のことをいう。 薬事法に基づく表示及び包装を終えたもので、個々に包装されたものをいくつかに集合して梱包出荷する場合に梱包が終了していることを要しない。	施行通知
10	原料	医薬品の製造に用いられるもの（製品である医薬品に含有されないものを含む）資材、中間製品を除くものをいう。 器具、容器等の洗浄用溶媒及び洗剤、潤滑油、滅菌用ガス類、ろ過助剤、イオン交換樹脂、及びその再生剤、機械の殺菌消毒剤等は本項で言う原料に該当しない。	施行通知
11	計器の校正	標準器、標準試料を用いて計測器の表す値と真の	施行通知

JPC研究所 3.参考資料 1. 生物由来製品の用語の定義

番号	用語	定義	出典
1 3	中間体	原薬の製造の中間工程で作られるものであって、以後の製造工程を経ることにより、製品たる原薬となるものをいう。	施行通知
1 4	中間体	中間体は分離される場合もあるし、分離されない場合もある。(註：企業が原薬製造の開始時点として定義する時点以降の中間体のみを取り扱う。)	ICH-Q 7 a
1 5	品質部門	品質保証 (QA) 及び品質管理 (QC) の両方の責任をはたす、製造部門から独立した組織部門。品質部門は、組織の規模及び形態により、別々のQA部門及びQC部門の形態を取ることもあり、また、又は単一組織又はグループの形態を取ることもある。	ICH-Q 7 a
1 6	品質管理 (QC)	規格に適合していることを確認又は試験すること。	ICH-Q 7 a
1 7	品質保証 (QA)	全ての製品がその用途に必要な品質を有し、その品質システムが維持されていることを保証する目的で組織化した機構の総体。	ICH-Q 7 a
1 8	原材料等	原料、中間体、原薬等をいう。 原料 (出発物質、試薬、溶媒)、助剤、中間体、原薬及び包装材料・表示材料を示すために使用する一般的な用語 (参考) 原材料等：原材料、中間体、原薬、助剤、ガスケツト等 原材料： 原料、資材。 原料： 原薬出発物質、試薬、溶媒。 資材： 表示材料、包装材料。	ICH-Q 7 a
1 9	区分保管	合格又は不合格の判定を待つために物理的又はその他有効な方法で、分離した物質の状態。	ICH-Q 7 a
2 0	逸脱	承認された指示又は設定された基準からの乖離。	ICH-Q 7 a
2 1	判定基準	試験結果を許容するための数的な限界値、範囲又は適切な尺度。	ICH-Q 7 a
2 2	標準品 一次標準品	高い純度の標準物質であることが、一連の広範囲な分析試験により示された物質。 (1) 公式に認定された入手先から得る場合。 (2) 特別に合成される場合。 (3) 既存の高純度の製造品から得られる場合。 (4) 既存の製造品を精製することにより得られる場合がある。	ICH-Q 7 a

JPC研究所 3. 参考資料 1. 生物由来製品の用語の定義

番号	用語	定義	出典
2 3	バイオバーデン	原料、原薬出発物質、中間体又は原薬中に存在する恐れのある微生物のレベルとタイプ（例えば、特定微生物又は非特定微生物）。 バイオバーデンは、一定のレベルを超えない又は規定した特定微生物を検出しない限り、汚染と考えない。	ICH-Q 7 a
2 4	校正	特定の計器又は装置が、適切な測定範囲内においてある対照品又は追跡可能な標準品との比較によって、規定した限度値内の結果を示すことを実証すること。	ICH-Q 7 a
2 5	原薬出発物質	原薬の製造に使用され、かつそれが原薬の骨格に組み込まれる原料、中間体、又は原薬である。 市販品の場合、委託又は販売契約の下で供給者から購入する場合又は自社で製造する場合がある。通常、化学的性質及び構造が明確にされているものである。	ICH-Q 7 a
2 6	収量		
	期待収量	実験段階、パイロットスケール、又は実生産のデータに基づき、製造の適切な段階において予測される生成物の量、又は当該量の理論収量に対する割合（％）。	ICH-Q 7 a
	理論収量	製造のロス又はエラーがない場合に、使用した原材料等の量に基づき、製造の適切な段階で製造される量。	
2 7	不純物	中間体・原薬中に存在し、その混入が好ましくない全ての成分。	ICH-Q 7 a
2 8	不純物 プロファイル	原薬中に存在する同定された及び同定されていない不純物を記述したもの。	ICH-Q 7 a
2 9	リテスト日	未だ使用可能であることを保証するために、ある物質を再検査すべき日。	ICH-Q 7 a
3 0	使用期限	原薬の容器・ラベルに記載された日づけ、規定した条件下で、品質を維持することが予測される保管期間をいう。使用期限を過ぎた原薬は使用すべきではない。	ICH-Q 7 a
3 1	代諾者	本人が説明を受け同意を与えることが困難な場合、本人に替わって説明を受け同意を与えるもので、本人の親権を行なう者、配偶者、後見人等をいう。	医薬発第 266号 H13.3.28
3 2	ドナー スクリーニング	ドナー又はドナー動物が原料となる細胞・組織を提供するための適格性を満たしているかどうかを決定するための診断及び検査を行ない、適格性を判断することをいう。	同上
3 3	ウイントウ・ ヒリト	感染初期に細菌、真菌、ウイルス等又は細菌、真菌、ウイルス等に対する抗体が検出出来ない期間をいう。	同上
3 4	製剤	Drug product 市販される形の最終的な直接包装に容れられた医薬品	ICH-Q1ar

JPC研究所 3.参考資料 1. 生物由来製品の用語の定義

番号	用語	定義	出典
35	有効期限	Expiration date ある製剤のロットが、定められた条件下で貯蔵されたとき、その日まで承認された有効期間の規格を満たすことを示す容器ラベルに記される日付け、その後は、使用出来ない日付け。	同上
36	リスト期間	当該日付以後は、原薬が依然として規格に適合し、製剤の製造に使用出来ることを確認するために、当該原薬の検体を用いて、試験検査しなければならないことを示す日付。	同上
37	規格	試験方法、その試験に用いる分析法に関する記載、並びにその方法で試験したときの適否の判定基準（限度値、許容範囲）からなるリストである。 規格は、医薬品の製造業者がその妥当性を示す資料を添付して申請し、行政当局にその医薬品を製造するための条件として承認された遵守すべき品質の基準である。 規格に適合するとは、規定された方法に従って試験するとき、原薬や製剤がリストにある全ての判定基準に適合することを意味する。	ICH-Q6a
38	工程内試験	In process tests 出荷の際に行なわれる一連の正式な試験の一部としてでなく、原薬や製剤の製造工程において実施される試験である。 ある試験項目について出荷の際に要求されるのと同等的あるいはそれより厳しい判定基準のもとで、製造工程中に行なわれるある種の試験（溶液のPHの試験）のデータは、その項目が規格に含まれている場合には、出荷の際の判定に用いても良いであろう。 この場合、試験結果が工程内の段階から最終製品に至るまで変化しないことを示すバリデーションデータが必要である。	同上
39	試薬	新原薬の出発物質及び溶媒以外の物質。	同上
40	生物活性	特定の生物学的効果を発揮するための製品の特異的な機能やその程度。力価は、生物活性を定量的に表わす尺度である。	ICH-Q6b
41	添加剤	原薬や製剤に意図的に添加する成分で、そこで使用される量では薬理作用を持たないもの。	同上
42	不純物	目的物質、目的物質関連物質及び添加剤（緩衝液成分も含める）以外の原薬又は製剤中に存在する成分。 工程由来のものもあれば目的物由来のものもある。	同上

JPC研究所 3.参考資料 1. 生物由来製品の用語の定義

番号	用語	定義	出典
4 3	目的物質	Desired Product (1) 予期した構造を有するタンパク質、(2) DNA塩基配列から期待されるタンパク質、(3) しかるべき翻訳後(グリコールの生成を含む)から期待されるタンパク質、及び(4) 生物活性分子を生産するのに必要な、意図的な加工・修飾操作から期待されるタンパク質。	同上
4 4	目的物質 関連物質	製造中や保存中に生成する目的物質の分子変化体で、生物活性があり、製品の安全性及び有効性に悪影響を及ぼさないもの。不純物とは考えない。	同上
4 5	セルバンク	均一な組成の内容物をそれぞれに含む相当数の容器を集めた状態で、一定条件下で保存しているもの。個々の容器には、単一の細胞プールから分注された細胞が含まれている。	ICHQ-5d
4 6	マスター セルバンク (MCB)	単一の細胞プールからの分注液で、一般的には、選択されたクローン細胞株から一定の方法で調製され、複数の容器に分注され、一定条件下で保存される。MCBは、WCBを調製するのに用いられる。	同上
4 7	ワーキング セルバンク (WCB)	MCBを一定条件下で培養して得られる均一な細胞懸濁液を分注して調製される。	同上
4 8	親細胞	細胞基材又は中間過程の細胞株を調製する際に、元となる細胞。微生物の発現系では、「宿主細胞」と称される。ハイブリドーマの場合、通常、融合前の細胞のことを指す。	同上
4 9	ウイルス	病原性を示す可能性があり、単一タイプの核酸(RNA/DNA)を有し、成長も2分裂もせず、それらの遺伝物質が細胞内で複製する感染単位。	ICHQ5a
5 0	関連 ウイルス	製造工程で使用される細胞基材、その他の試薬類や各種物質に混在することが知られているか、その可能性があるウイルス類と同一又は同種のウイルスで、ウイルスクリアランス工程評価試験に用いられるもの。	同上
5 1	特異的 モデル ウイルス	存在が知られている、あるいは存在が疑われるウイルスに密接に関連しているウイルス。すなわち、同一の属もしくは科のもので、検出されたウイルスあるいは存在が疑われるウイルスと類似した物理的・化学的性質を有するもの。	同上
5 2	ウイルス クリアランス	対象ウイルスをウイルス粒子の除去又はウイルス感染症の不活化により除去すること。	同上
5 3	ウイルス クリアランス 工程評価試験	存在が知られているか予測されるウイルスに関して製造工程が有する不活化/除去能力を解析することを目的に、関連ウイルスや非特異的モデルウイルスを用いて行なわれるウイルスクリアランス試験。	同上

(了)

遺伝子治療医薬品GMP

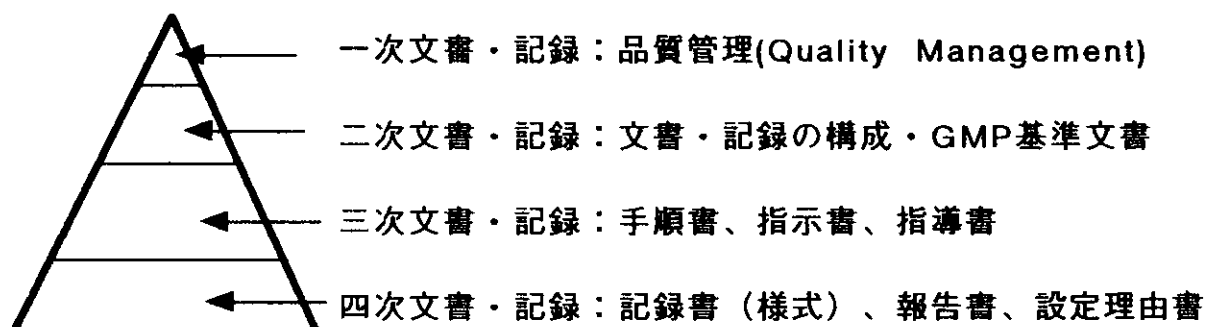
(文書体系)

- 1.文書・記録の体系
- 2.文書・記録の分類
- 3.一次・二次文書・記録の概要
- 4.三次文書・記録の概要

JPC研究所
バリデーション
GMP担当

中村宥治

1. 文書・記録の体系



2. 文書・記録の分類

2.1 一次文書・記録：品質マニュアルを作成する。

2.2 二次文書・記録：

ア) 文書・記録の構成は次の1)～4)とする。

- 1) 業務組織及び管理体制に関する基準書
- 2) 細胞・組織採取に関する基準書
- 3) 製造段階における基準書
- 4) 使用段階における基準書

これらの基準書は、必要とするイ) GMP基準文書(二次文書・記録)、三次文書・記録及び四次文書・記録から構成される。

イ) GMP基準文書は、次の1)～11)の文書とする。

- 1) 技術検討基準書
- 2) 設備設計検討基準書
- 3) バリデーション基準書
- 4) 原料・資材管理基準書
- 5) 製造衛生管理基準書
- 6) 設備運転・点検管理基準書
- 7) 製造工程管理基準書
- 8) 試験検査管理基準書
- 9) 排水、排気、廃棄物処理基準書
- 10) 品質保証基準書
- 11) 製品標準書(品目毎に作成する)

2.3 三次文書・記録：

二次文書・記録に従って、具体的な運用を行うための手順書、指示書及び作業指導書を作成する。

2.4 四次文書・記録：

記録書(様式)、報告書報告書、設定理由書(根拠資料)及び試験管理における「完全な記録」を作成する。

3. 一次・二次文書・記録の概要

3.1 品質マニュアル：

- 1) 運用基準：目的、適用の範囲、透明性、説明責任、最新技術の反映、倫理規程、無対価での提供、礼意の保持、動物福祉
- 2) 責任体制：組織図、責任者名、品質ユニット、業務規定、倫理委員会の設置
- 3) 用語の定義：引用する規定、ガイドライン
(ICH-APIGMP、ISO8402、WHOGMP、USP206、21CFR Part1271、J-GMP、医薬審第1314号、H12.12.26、医薬審第873号、H12.7.14)
- 4) 文書管理規定：ISO9000

3.2 技術検討基準書

技術検討部門（プロセス部門）がGMPを適用するために行う技術検討（プロセス検討）の基準となる考え方をまとめたもの。

- 1) スケールアップ、制御パラメータと品質特性等の要因検討
- 2) 製造を支援するシステム、洗浄等の作業についての仕様概要
- 3) タイムシート
- 4) プロセスフローシート
- 5) マテリアルバランスシート
- 6) 操作手順の概略
- 7) プロットプラン、入退出の方法、
- 8) 原料・資材、中間製品、バルク製品、製品の保管条件
- 9) 廃棄物の処理

3.3 設備設計検討基準書

技術検討部門（プロセス部門）がGMPを適用するため、設備の仕様について工務部門（エンジニアリング部門）と協議し、工事の完了までの基準となる考え方をまとめたもの。

- 1) 機器リスト、計測機器リスト、倉庫
- 2) 製造環境基準（バイオハザード、交叉汚染、無菌）
- 3) 製造を支援するシステムの負荷量
- 4) 設備の定期点検の方法
- 5) 停電時の対応、機器故障時の警報及び予備機の要否
- 6) 自動化のレベル
- 7) 夜間のモニタリング方法
- 8) パイロットプラントテスト及び材質テスト

(3.2の1)～8)を含む)

3.4 バリデーション基準書

技術・設備検討が終了後、治験薬の製造を開始する前に、製造を支援するシステムの設備、洗浄等の作業に使用する設備、コンピュータ化システム、試験検査方法が正常に稼働することを確認し、製造工程の設備を稼働させ目的とする品質が得られることを確認するための基準となる考え方をまとめたもの。

3.5 原料・資材管理基準書

本質及び成分等の起源を明確にするため、原料・資材・補助材料の選定と維持管理について、基準となる考え方をまとめたもの。

- 1) 製造委託契約
 - 2) 品質保証のための責任体制
 - 3) 変更管理
 - 4) 入荷、入庫、出庫の手続き
- 3.6 製造衛生管理基準書
製造衛生管理の基準となる考え方をまとめたもの。
- 1) 作業者の衛生管理・健康診断と責任体制
 - 2) 製造環境の清掃・消毒・殺菌方法
 - 3) 製造設備の洗浄
 - 4) 防虫・防ソ
 - 5) 細胞・組織の採取作業時の衛生管理と無菌条件
 - 6) 細菌、真菌、ウイルス等の汚染防止
- 3.7 設備運転・点検管理基準書
設備の運転、点検、保全や計測機器の校正の基準となる考え方をまとめたもの。
- 1) 製造工程用機器の運転、点検、保全や計測機器の校正
 - 2) 製造を支援するシステムの運転、点検、保全や計測機器の校正
 - 3) 洗浄等の作業に使用する設備の運転、点検、保全や計測機器の校正
- 3.8 製造工程管理基準書
細胞・組織の採取、ドナーの選択基準、容器の管理と運搬の手順、原料の秤量、中間製品の調製、バルク製品の充てん閉そく・包装表示、に関する作業について基準となる考え方をまとめたもの。
- 1) 作業指示書
 - 2) 作業指導書（薬物の取り扱い）
- 3.9 試験検査管理基準書
原料から最終製品までの試験検査及びサンプリング基準となる考え方をまとめたもの。
- 1) 試験検査法の実施条件及び統計処理の方法
 - 2) サンプリング方法の設定
 - 3) 安定性調査（培養細胞の安定性）
 - 4) 参考品の保管管理
 - 5) 試験検査機器の点検整備、計測機器の校正
 - 6) 試験委託契約
 - 7) 細胞・組織のロット構成及びロットサイズ
 - 8) ドナーの適格性
 - 9) 感染性物質否定検査
- 3.10 排水、排気、廃棄物処理基準書
製造工程から排出される排水、排気、廃棄物を処理するための基準となる考え方をまとめたもの。
- 3.11 品質保証基準書
品質ユニットの業務の基準となる考え方をまとめたもの。
- 1) 自己点検、照査、年次報告
 - 2) GMPに関する文書・記録の管理
 - 3) GMP教育訓練（細胞・組織の安全な取り扱いに関する知識及び技術）

- 4) 出荷判定（ドナーの適格性を含む）
 - 5) 苦情処理、回収処理
 - 6) GMP監査
 - 7) 変更管理
 - 8) 倫理委員会の運用に関する手順
 - 9) 使用のための情報管理、個人情報保護、情報の同一性の確認
- 3.12 製品標準書

品目毎に、採取医療機関の要件、細胞・組織採取に関する説明と同意、ドナー選択基準及び適格性、マスター製造指図書、ロット構成、工程管理方法、サンプリング方法、試験検査法をまとめてファイルしたもの。

4. 第三次文書・記録の概要

4.1 品質マニュアル

- 1) 対象となる品目リスト
- 2) 対象とする設備機器リスト
- 3) 異常発生時の連絡者リスト（社内・社外）

4.2 技術検討基準書

- 1) 実験ノートの作成と管理方法
- 2) ベンチスケールテスト実施の手順
- 3) ワーストケース検討の手順
- 4) アクションレベル、アラートレベルの設定の手順
- 5) 共用設備の洗浄法検討手順
- 6) 製造を支援するシステムの仕様検討の手順
- 7) 清掃・殺菌・消毒の手順
- 8) スケールアップのための仕様書の作成手順
- 9) 概略の操作方法を示した文書の作成手順

4.3 設備設計検討基準書

- 1) 作業の監視及びハンドリングの検討のための手順
- 2) 構造設備、機器、計測機器等の仕様検討のための手順
- 3) 自動化レベルの検討のための手順
- 4) 稼働時における最大負荷量の検討のための手順
- 5) 作業後の汚染物の処理を検討するための手順
- 6) 原料・資材・補助材料等の保管場所を検討するための手順
- 7) 異常時の対応法を検討するための手順
- 8) パイロットスケールにおける設備使用可否を検討するための手順
- 9) 製造衛生に関する設備を検討するための手順
- 10) 立ち入り禁止を検討するための手順

4.4 バリデーション基準書

- 1) バリデーション実施計画書と責任体制を確定するための手順
- 2) バリデーションのまとめ方を検討するための手順
- 3) バリデーションの書式に関する手順

4.5 原料・資材管理基準書

- 1) 供給業者選定の手順
- 2) 製造委託契約書作成の手順

- 3) スクリーニング試験に関する手順
- 4) 細胞・組織に関する記録
- 5) 入荷、入庫、出庫の手続きに関する手順
- 4.6 製造衛生管理基準書
 - 1) 製造衛生管理責任者の専任と任務に関する手順書
 - 2) 清掃に関する手順書
 - 3) 防虫・防ソ、殺菌・消毒に関する手順書
 - 4) 製造設備の洗浄に関する手順書
 - 5) 微生物汚染防止に関する手順書
 - 6) バイオハザードに関する手順書
 - 7) 機器の使用及び洗浄の記録 (Log Book) 作成に関する手順書
- 4.7 設備運転・点検管理基準書
 - 1) 製造設備の運転操作に関する手順書
 - 2) 製造設備の点検に関する手順書
 - 3) 計測機器の校正に関する手順書
 - 4) 製造環境の維持管理に関する手順書
 - 5) 機器故障時のバックアップシステムに関する手順書
 - 6) 停電に関する手順書
 - 7) 一次隔離、二次隔離に関する手順書
 - 8) 地震、台風等の災害に関する手順書
- 4.8 製造工程管理基準書
 - 1) 原料・資材の一時保管、サンプリングに関する手順書
 - 2) 作業指図記録書の作成に関する手順書
 - 3) 原料・資材・補助材料等の取り扱いのための作業指導書の作成に関する手順書 (冷凍及び解凍の手順)
 - 4) 工程管理の方法に関する手順書
 - 5) 再加工及び再処理に関する手順書
 - 6) 資材の誤使用防止に関する手順書
 - 7) ラベルの発行に関する手順書
 - 8) ラベルの貼付に関する手順書
 - 9) 製品の倉庫管理に関する手順書
 - 10) 作業始業時・終了時の確認に関する手順書 (逸脱、時間制限、員数確認)
 - 11) 収量・収率の管理に関する手順書
 - 12) 製造工程管理記録に関する手順書
- 4.9 試験検査管理基準書
 - 1) 原料のサンプリング及び試験検査法に関する手順書 (細胞・組織の採取方法)
 - 2) 工程管理のサンプリング及び試験検査法に関する手順書
 - 3) 微生物・無菌・パイロジェンのサンプリング及び試験検査法に関する手順書
 - 4) 資材のサンプリング及び試験検査法に関する手順書
 - 5) ラベルの発行に関する手順書
 - 6) 原料・資材の規格と再評価及び判決の方法に関する手順書

- 7) 製品又はバルク製品の規格と再評価及び判決の方法に関する手順書
- 8) 試験委託の手続きに関する手順書
- 9) 試験検査機器の点検整備に関する手順書
- 10) 計測機器の校正及び不適合の措置に関する手順書
- 11) 製品の安定性を評価するための実施計画に関する手順書
- 12) 試験検査法の設定根拠に関する手順書
- 13) 試験検査法からの逸脱に関する手順書
- 14) 標準品との比較判定に関する手順書
- 15) 試験用サンプル量に関する手順書
- 16) 試薬及び試液に関する手順書 (
- 17) 「完全な記録」の保存管理に関する手順書
- 18) 統計的手法の適用に関する手順書
- 19) 参考品の保管管理に関する手順書
- 4.10 排水、排気、廃棄物処理基準書
 - 1) 排水処理と異常時の対応に関する手順書
 - 2) 排水処理と異常時の対応に関する手順書
 - 3) 廃棄物処理と異常時の対応に関する手順書
 - 4) 管理取り扱い上の注意事項に関する手順書
- 4.11 品質保証基準書
 - 1) 教育訓練に関する手順書
 - 2) 製品の承認及び出荷可否に関する手順書
 - 3) 年次照査の実施（自己点検）に関する手順書
 - 4) マスター製造指図書作成と運用に関する手順書
 - 5) 苦情・回収処理に関する手順書
 - 6) ロット構成及びロット付番に関する手順書（細胞・組織のロット構成）
 - 7) 有効期限・再試験期間に関する手順書
- 4.12 製品標準書
 - 1) 組成・成分分量（遺伝子構成体の構造や特性）
 - 2) 製法・マスター製造指図書（ロット構成、細胞・組織の加工方法、細胞やウイルスのバンク化、培養法、クローニング方法、細胞バンクの調製法、
 - 3) 使用原料の規格試験検査法（細胞・組織の特性、HLAタイピング、培地、添加成分；血清添加物、成長因子、抗生物質など）
 - 4) 資材の規格試験検査法
 - 5) 中間製品の規格試験検査法
 - 6) 製品（バルク製品）の規格試験検査法（同一性の確認）
 - 7) 製品等の保管方法

(了)

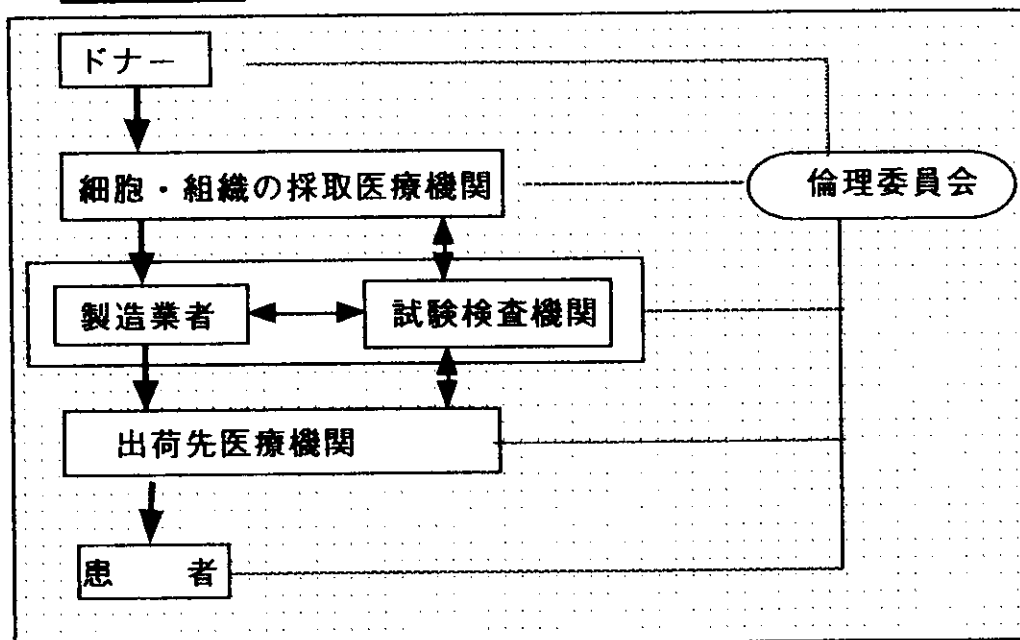
二次文書・記録のマトリックス (参考資料)

基準書の構成

- A: 業務組織及び管理体制に関する基準書
- B: 細胞・組織採取に関する基準書
- C: 製造段階における基準書
- D: 使用段階における基準書

GMP基準文書	A	B	C	D
1) 技術検討基準書		○	○	○
2) 設備設計検討基準書		○	○	○
3) バリデーション基準書		○	○	○
4) 原料・資材管理基準書		○	○	○
5) 製造衛生管理基準書		○	○	○
6) 設備運転・点検管理基準書		○	○	○
7) 製造工程管理基準書		○	○	○
8) 試験検査管理基準書		○	○	○
9) 排水、排気、廃棄物処理基準書		○	○	○
10) 品質保証基準書	○	○	○	○
11) 製品標準書 (品目毎に作成する)		○	○	○

組織概要



1. 基準

WHOバイオセーフティガイドライン (H12.2.14 医薬監第14号)

レベル	内容
BSL1:	病原体取扱者及び地域社会に対する危険度は、皆無か極めて低い
BSL2:	病原体取扱者に対する危険度は中程度、地域社会に対する危険度は低い
BSL3:	病原体取扱者に対する危険度は高い、地域社会に対する危険度は低い
BSL4:	病原体取扱者および地域社会に対する危険度は高い

参考 微生物の分類 (国立感染症研究所；病原体等安全管理規定)

種類	BSLレベル
1) ウイルス、クラミジア、リケッチャ	1,2,3, 4*)
2) マイコプラズマ、細菌	1,2,3
3) 真菌	2,3
4) 寄生虫	1,2

4*) : Ebola, Lassa, Marburg, Yellow fever

2. 製造および試験検査に関する構造設備ガイドライン

項目	基準	BSLレベル		
		1	2	3
1) 施設	明確に区別された構造、立ち入り制限	不要	不要	要
	管理区域外への微生物の漏出防止設計	不要	不要	要
	出入口に全室を設け二重扉とする	不要	不要	要
2) 空気	管理区域内専用の空気処理システム	不要	不要	要
	排気システムと連動させHEPAフィルターを通した空気の流入を確保する (陰圧管理)	不要	不要	要
	管理区域内の空気は、HEPAフィルターを通して排出	不要	要	要
	空気の再循環	可	可	不可
	管理区域内の給排気は、常にモニタリングする	不要	不要	要
	事故発生時に管理区域内の物理的封じ込めが維持できる構造とする	不要	不要	要
	緊急時の空気処理システムの電源の確保	不要	不要	要