

E. 結論

安全性、効率性を確保したCPCを維持、運用するために、施設責任者における臨床研究からの独立性の担保、職員・利用者の理念・概念に対する知識習得の実施、よりよい作業環境への工夫が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

とくになし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含み）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

GMPについて	<ul style="list-style-type: none"> ・ タンパク製剤を含めた「無生物」と細胞という「生物」を区別してGMPを構築すべきである。 ・ 現在運用されているGMPは無生物製剤をもとに作られており不必要/有害な検査項目もあると思う。 ・ 逆に必要な検査(生物特有のゆらぎや老化など不可避の変化)についてはもっと注目されるべきである。 ・ 製薬や食品のノウハウは細胞治療というもともと不均一な製品を扱うには不十分を感じる。 ・ 欧米の基準を視察して、我が国における運営基準を議論すべきである。 ・ 医療においては、まず施設・設備にGMP基準の文書体系があり、実施するための組織体制があり、再生医療・細胞治療の標準、SOPなどがある。それに従ってドライランプロセスバリデーションを行っている。
費用	<ul style="list-style-type: none"> ・ 今後臨床研究を始めるにあたって、できるだけ手間とコストをかけずに安全な運用としたい。 ・ 施設の運営費が、高額であり、きちんと各施設が適切に運営されているか不明である。 ・ 現在の施設は経済的な安定性に乏しく、人的パワー不足の状態が続いている。ヒト幹細胞臨床研究を実施するには、各研究ごとに、大型の外部研究費の獲得が必須の状況である。 ・ 施設を正確に維持する為には、できるだけCPCとしての連続運用(温湿度のキープ、外調機の連続運転)が望まれるが、それにかかる費用は非常に負担となる。 ・ 1回/年のバリデーション費用や、年々増えるメンテナンス費用を加えるとそれを維持させる収入は相当なものにならざるを得ない。 ・ 今後、再生医療にかかる費用としてどうしたらこれらがペイできるようなビジネスモデルが構築できるかが課題である。
人材確保・教育訓練	<ul style="list-style-type: none"> ・ もっぱらCPCを維持する職員がいないとCPCは動かない。 ・ 現在のような不定期雇用形態で、技術員を雇用していても定着率が低く、優秀な人材が育成できない。人材育成を真剣に考えるべきである。 ・ 技術習得に伴って就業が担保されれば、地位の向上につながり、人材が定着する。 ・ CPC内で細胞培養等に従事する研究者、技術者に関して、関連学会等で担保するような制度があってもよいと考える。
ガイドライン・文書	<ul style="list-style-type: none"> ・ 国内大学施設における運営ガイドラインの統一を図るべきである。 ・ 各施設の裁量に任されている点多すぎる。 ・ 実施を検討している再生医療を行うに足るレベルの施設、文書体系、営理体系における具体的なガイドラインが必要である。
その他	<ul style="list-style-type: none"> ・ 再生医療のみのCPC適用は発展しないと考える。 ・ 細胞の加工の外部委託が認められないと再生医療は普及しないと思われる。そのため法の整備をぜひとも進めるべきである。 ・ 箱物を新たに作るのではなくて、センターとして有効利用することを検討すべきである。

平成 25 年 1 月 29 日

再生医療および幹細胞研究に関わる
細胞調製施設（CPC）長および責任者 殿

「再生医療に係る細胞調製施設の人員に関する調査」ご協力をお願い

平成 24 年度 厚生労働科学 特別研究事業
「再生医療に用いられる細胞培養・加工施設の
基準に関する研究（研究代表者：大石和徳）」

研究分担者：富山大学病院 城川美佳

再生医療におけるヒト幹細胞を用いた臨床研究は、近年特に注目されております。一連の研究が推進され臨床の場に活用できるまでには、今しばらくの猶予が必要と考えられますが、その推進にはヒト幹細胞を用いた臨床研究が、安全性を確保しつつ適切かつ効率的に行われることが必須です。一方で、安全性等の確保のための重要な要因である細胞調製施設の必要要件については、未だ明らかに示されていない状況です。特に、細胞調製の作業に携わる人員については、その必要とされる能力、教育訓練、また作業者の安全の確保等についても検討が必要とされていながらも、明確な基準が示されることなく、各施設に任されているのが現状です。本研究班は表題の通り、このニーズに応えた対応を可能にするための情報と提案をまとめるために作られました。

そこで、貴施設における細胞調製施設の管理者および作業者の状況についてお伺いし、日本の細胞調製施設の現状を把握し、今後の医療行為に係る細胞調製施設について検討したいと考えております。

貴施設のプライバシーおよびセキュリティには充分配慮させていただきます。回答票の保管には十分配慮し、研究班による集計作業が終了次第破棄します。本調査結果は、本研究の目的以外に使用いたしません。本調査への質問等がございましたら、担当 城川（きがわ）（富山大学 電話：076-434-2281、内線 2451）までご連絡くださいますようお願いいたします。

なにとぞ、本調査へのご協力を賜りたく、よろしくお願いいたします。

連絡先：富山大学バイオ統計学・臨床疫学講座

城川美佳(mkigawa@med.u-toyama.ac.jp)

〒930-0194 富山市杉谷 2630 番地

Tel: 076-434-2281 ; Fax: 076-434-5184

再生医療に係る細胞調製施設の人員 に関する調査

【ご記入にあたってのお願い】

- 1 ご回答は、濃い鉛筆か、黒または青のボールペンか、万年筆をご使用ください。
 - 2 ご回答は、実数を記入するものと、あらかじめ設けてある選択肢の中から選ぶものがあります。次の要領でお願いいたします。
 - 実数を記入するものにつきましては、なるべく正確にご記入ください。
 - 選択肢の中から選ぶものにつきましては、回答の○の数は、(○は1つ)、(あてはまるものすべてに○)などと指定していますので、それに合わせてください。
 - 答えが選択肢の中にある場合は、「その他()」を選び、()内にその内容を具体的に記入してください。
 - 3 この調査は平成25年1月31日(木)を基準日としてお答えください。
 - 4 調査結果は統計的な分析にのみ使用するものであり、個々の施設が特定される形で情報やご意見が外部に漏れたり、他の目的に使用することは決してありません。
 - 5 ご記入いただきました調査票は、同封の返信用封筒に入れて投函してください。
返送期日：2月20日(水)までに投函してください。
- ◆ 調査の内容及び回収についてのお問い合わせは下記にお願い致します。

調査主体／

平成24年度厚生労働科学特別研究事業「再生医療に用いられる細胞培養・加工施設の基準に関する研究(研究代表者 大石和徳)」

研究分担者：城川美佳(富山大学)

〒930-0194 富山県富山市杉谷2630

電話 076-434-2281(内線2451)

FAX 076-434-5184

午前9時00分～午後5時(土日・祝日を除きます)

貴施設および回答者の方について

ふりがな			
貴施設名			
貴施設の住所	〒 ー		
貴施設の連絡先等 (可能な範囲で)	電話番号 /	F A X /	
	Eメール /		
施設の設置時期	平成	年	月
ご記入された方の職位 (○は1つ)			
1. センター長 4. 品質管理責任者 2. 管理責任者 5. その他 () 3. 製造管理責任者			

人員体制について

問1 貴施設の人員数をご記入ください。(いない場合は「0」)

管理職	技術職	事務職	その他	総計
人	人	人	人	人

問2 雇用形態ごとにそれぞれの人数をご記入ください。(いない場合は「0」)

		左記のうち 研究費雇い
常勤	人	人
非常勤	人	人
期間契約	人	人
計	人	人

問3 管理職はCPC以外でどのような職務を併任されていますか。

(それぞれあてはまるものすべてに○)

※CPC：細胞調製施設または細胞培養センター

【センター長】

1. 倫理委員会委員
2. 研究の実施に係る委員会の委員
3. 講座・研究室の責任者
4. 細胞培養・加工を必要とする臨床研究の従事者
5. その他 ()
6. 併任はしていない

【管理責任者】

1. 倫理委員会委員
2. 研究の実施に係る委員会の委員
3. 講座・研究室の責任者
4. 細胞培養・加工を必要とする臨床研究の従事者
5. その他 ()
6. 併任はしていない

【製造管理責任者】

1. 倫理委員会委員
2. 研究の実施に係る委員会の委員
3. 講座・研究室の責任者
4. 細胞培養・加工を必要とする臨床研究の従事者
5. その他 ()
6. 併任はしていない

【品質管理責任者】

1. 倫理委員会委員
2. 研究の実施に係る委員会の委員
3. 講座・研究室の責任者
4. 細胞培養・加工を必要とする臨床研究の従事者
5. その他 ()
6. 併任はしていない

【その他 ()】

1. 倫理委員会委員
2. 研究の実施に係る委員会の委員
3. 講座・研究室の責任者
4. 細胞培養・加工を必要とする臨床研究の従事者
5. その他 ()
6. 併任はしていない

問4 細胞培養・加工、運搬担当者の雇用に、何らかの要件を設けていますか。
(あてはまるものすべてに○)

1. 推薦者が必要
2. 細胞培養・加工の経験をもつ
3. 医療に関連する国家資格を持っている
4. 医療に関連する学会資格を持っている
5. その他 ()
6. 特に定めていない

問6 各訓練において、知識習得度の確認や参加状況の把握をされていますか。また確認等をされている場合は、その方法についてもご記入ください。

ア. GMPについて (○は1つ)

1. 知識習得度を確認している
→確認の方法は？ ()
2. 知識習得度は特に確認していないが、参加状況を把握している
→把握の方法は？ ()
3. 知識習得度、参加状況の把握は行っていない

教育訓練について

問5 CPCでの勤務者に対して、ア～キの教育訓練を行っていますか。
(それぞれ○は1つ)

問5-1 訓練を行っている場合、どのような形式で教育訓練を行っていますか。ア～キについてお答えください。(それぞれ○は1つ)

	問5 訓練状況		→	問5-1 訓練の形式		
	1 行 っ て い な い	2 行 っ て い る		1 e ラ ー ニ ン グ	2 セ ミ ナ ー	3 O J T
ア. GMPについて	1	2	→	1	2	3
イ. GCPについて	1	2	→	1	2	3
ウ. 細胞培養・加工技術	1	2	→	1	2	3
エ. 環境管理について(バリデーション・ガウニング手技を含む)	1	2	→	1	2	3
オ. 製品によって生じるリスクとリスク回避について	1	2	→	1	2	3
カ. 施設内での作業における安全確保について(避難訓練を含む)	1	2	→	1	2	3
キ. その他 ()	1	2	→			

イ. GCPについて (○は1つ)

1. 知識習得度を確認している
→確認の方法は？ ()
2. 知識習得度は特に確認していないが、参加状況を把握している
→把握の方法は？ ()
3. 知識習得度、参加状況の把握は行っていない

ウ. 細胞培養・加工技術 (○は1つ)

1. 知識習得度を確認している
→確認の方法は？ ()
2. 知識習得度は特に確認していないが、参加状況を把握している
→把握の方法は？ ()
3. 知識習得度、参加状況の把握は行っていない

エ. 環境管理について(バリデーション・ガウニング手技を含む) (○は1つ)

1. 知識習得度を確認している
→確認の方法は？ ()
2. 知識習得度は特に確認していないが、参加状況を把握している
→把握の方法は？ ()
3. 知識習得度、参加状況の把握は行っていない

GMP：薬事法に基づいて厚生労働大臣が定めた、医薬品等の品質管理基準
GCP：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令

オ. 製品によって生じるリスクとリスク回避について (○は1つ)

1. 知識習得度を確認している
→確認の方法は? (_____)

2. 知識習得度は特に確認していないが、参加状況を把握している
→把握の方法は? (_____)

3. 知識習得度、参加状況の把握は行っていない

カ. 施設内での作業における安全確保について (避難訓練を含む) (○は1つ)

1. 知識習得度を確認している
→確認の方法は? (_____)

2. 知識習得度は特に確認していないが、参加状況を把握している
→把握の方法は? (_____)

3. 知識習得度、参加状況の把握は行っていない

キ. その他 (_____) (○は1つ)

1. 知識習得度を確認している
→確認の方法は? (_____)

2. 知識習得度は特に確認していないが、参加状況を把握している
→把握の方法は? (_____)

3. 知識習得度、参加状況の把握は行っていない

問7 再教育を行っていますか。また、行っている場合は、その頻度もご記入ください。

ア. GMPについて (○は1つ)

1. 再教育を行っている 2. 再教育は行っていない
→再教育の頻度
(_____)

イ. GCPについて (○は1つ)

1. 再教育を行っている 2. 再教育は行っていない
→再教育の頻度
(_____)

ウ. 細胞培養・加工技術 (○は1つ)

1. 再教育を行っている 2. 再教育は行っていない
→再教育の頻度
(_____)

エ. 環境管理について (バリデーション・ガウニング手技を含む) (○は1つ)

1. 再教育を行っている 2. 再教育は行っていない
→再教育の頻度
(_____)

オ. 製品によって生じるリスクとリスク回避について (○は1つ)

1. 再教育を行っている 2. 再教育は行っていない
→再教育の頻度
(_____)

カ. 施設内での作業における安全確保について(避難訓練を含む) (○は1つ)

1. 再教育を行っている 2. 再教育は行っていない
→再教育の頻度
(_____)

キ. その他 (_____) (○は1つ)

1. 再教育を行っている 2. 再教育は行っていない
→再教育の頻度
(_____)

作業について

問8 細胞培養・加工の作業工程は、どのように確認していますか。

(あてはまるものすべてに○)

1. ベアを組んで確認し、文書に残している

2. 作業工程を録画している

3. モニター画面上に作業を提示し、作業者がチェックしている

4. その他 (_____)

5. 特に確認は行っていない

問9 細胞培養・加工の作業工程の見直しはどのような視点で行っていますか。
(あてはまるものすべてに○)

1. 文書上の誤字・脱字等の訂正
2. 厚生労働省・文部科学省等のガイドライン・指針の変更
3. 作業の実施の容易さ
4. 作業中に生じるリスクの回避
5. その他()
6. 作業工程の定期的な見直しは定めているが、現在までにその期日に至っていない
7. 作業工程の見直しは行っていない

施設の出入り管理について

問10 施設の各場所の出入り管理についておうかがいします。下記ア～キの各場所について施錠・入退室を制限する機能がありますか。(それぞれ○は1つ)

問10-1 施錠・入退室を制限する機能がある場合、どのような方法ですか。
(それぞれ○は1つ)

	問10 制限機能		問10-1 制限方法					
	1 施錠・入退室を制限する機能はない	2 施錠・入退室を制限する機能がある	1 IDカード	2 ナンバーキー	3 鍵	4 文書記録	5 (その他)	
ア. 共用部分(エントランスホール、会議室)	1	2	→	1	2	3	4	5
イ. 事務区画	1	2	→	1	2	3	4	5
ウ. 実験エリアへの出入り口	1	2	→	1	2	3	4	5
エ. ゴミ捨て場への出入り口	1	2	→	1	2	3	4	5
オ. 作業室	1	2	→	1	2	3	4	5
カ. 保管庫	1	2	→	1	2	3	4	5
キ. その他	1	2	→	1	2	3	4	5

問11 下記ア～カの各場所について出入り管理をしていますか。
(それぞれ○は1つ)

問11-1 管理している場合、どのような方法で管理されていますか。
(それぞれ○は1つ)

	問11 管理状況	問11-1 管理方法							
		1 管理していない	2 管理している	1 出入りできない	2 出入りの記録・確認	3 出入りの場所が制限	4 エスコート付で	5 制限がない	
ア. 共用部分(エントランスホール、会議室)	職員	1	2	→	1	2	3	4	5
	職員以外の登録されている研究者	1	2	→	1	2	3	4	5
	メンテナンス関係の業者	1	2	→	1	2	3	4	5
	メンテナンス関係以外の業者	1	2	→	1	2	3	4	5
一般訪問者	1	2	→	1	2	3	4	5	
イ. 事務区画	職員	1	2	→	1	2	3	4	5
	職員以外の登録されている研究者	1	2	→	1	2	3	4	5
	メンテナンス関係の業者	1	2	→	1	2	3	4	5
	メンテナンス関係以外の業者	1	2	→	1	2	3	4	5
一般訪問者	1	2	→	1	2	3	4	5	
ウ. 実験エリアへの出入り口	職員	1	2	→	1	2	3	4	5
	職員以外の登録されている研究者	1	2	→	1	2	3	4	5
	メンテナンス関係の業者	1	2	→	1	2	3	4	5
	メンテナンス関係以外の業者	1	2	→	1	2	3	4	5
一般訪問者	1	2	→	1	2	3	4	5	

		問11 管理状況		問11-1 管理方法					
		1 管理していない	2 管理している	1 出入りできない	2 出入りの記録・確認	3 出入りの場所が制限	4 エスコート付で出入り可能	5 制限がない	
エ. ゴミ捨て場への出入口	職員	1	2	→	1	2	3	4	5
	職員以外の登録されている研究者	1	2	→	1	2	3	4	5
	メンテナンス関係の業者	1	2	→	1	2	3	4	5
	メンテナンス関係以外の業者	1	2	→	1	2	3	4	5
	一般訪問者	1	2	→	1	2	3	4	5
オ. 作業室	職員	1	2	→	1	2	3	4	5
	職員以外の登録されている研究者	1	2	→	1	2	3	4	5
	メンテナンス関係の業者	1	2	→	1	2	3	4	5
	メンテナンス関係以外の業者	1	2	→	1	2	3	4	5
	一般訪問者	1	2	→	1	2	3	4	5
カ. 保管庫	職員	1	2	→	1	2	3	4	5
	職員以外の登録されている研究者	1	2	→	1	2	3	4	5
	メンテナンス関係の業者	1	2	→	1	2	3	4	5
	メンテナンス関係以外の業者	1	2	→	1	2	3	4	5
	一般訪問者	1	2	→	1	2	3	4	5

リスクについて

問12 何らかの逸脱事項、ひやりハット、インシデント事例の経験はありますか。
(〇は1つ)

- | | |
|-------|-------|
| 1. ある | 2. ない |
|-------|-------|

問13 逸脱事項、ひやりハット、インシデント事例が生じた場合の対応を取っていますか。(〇は1つ)

- | | |
|------------|-------------|
| 1. 取り決めている | 2. 取り決めていない |
|------------|-------------|

→ (問13で「1. 取り決めている」と答えた方におうかがいします。)

問13-1 その対応はどのようなものですか。(あてはまるものすべてに〇)

- | | |
|--------------|--------------------|
| 1. 発生時の連絡体系 | 5. ライフキットの常備 |
| 2. アラームによる警報 | 6. 報告書の作成 |
| 3. 避難経路の確保 | 7. 発生原因の検討と検討結果による |
| 4. 避難訓練 | 作業工程等の変更 |

問14 作業中に作業者に害が及ぶような事態が生じたときの対応を取っていますか。(〇は1つ)

- | | |
|------------|-------------|
| 1. 取り決めている | 2. 取り決めていない |
|------------|-------------|

→ (問14で「1. 取り決めている」と答えた方におうかがいします。)

問14-1 その対応はどのようなものですか。(あてはまるものすべてに〇)

- | | |
|--------------|--------------------|
| 1. 発生時の連絡体系 | 5. ライフキットの常備 |
| 2. アラームによる警報 | 6. 報告書の作成 |
| 3. 避難経路の確保 | 7. 発生原因の検討と検討結果による |
| 4. 避難訓練 | 作業工程等の変更 |

問15 今後、CPCの運営・維持のために必要と考えるものは何ですか。

(あてはまるものすべてに〇)

- | | |
|---------------|---------|
| 1. 他施設との経験の共有 | 5. その他 |
| 2. 文書等の事例の公表 | () |
| 3. 技術者の確保 | 6. 特にない |
| 4. 経済的安定 | |

問16 CPCの設置・運営・維持のために、何らかの支援が必要と考えているものは何ですか。(あてはまるものすべてに○)

- | | |
|---------------|-----------------|
| 1. 他施設との経験の共有 | 5. 教育訓練、指導者の派遣や |
| 2. 文書等の事例の公表 | セミナーの開催 |
| 3. 技術者の確保 | 6. その他 |
| 4. 経済的安定 | () |
| | 7. 特にない |

問17 今後の再生医療に係る細胞調製施設の在り方について、ご意見等ございましたら、ご自由に記入ください。

問18 最後に、本調査に対する意見・質問等がありましたら、ご自由にご記入ください。

ご協力ありがとうございました。

ご記入いただきました調査票は、同封の返信用封筒に入れて投函してください。

返送期日：2月20日(水)までに投函してください。

Ⅲ. 資料



EUROPEAN COMMISSION
HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL

Health Systems and Products
Medicinal Products - Quality, safety and efficacy

Brussels,
SANCO/AM/sl/ddg1.d.6(2012)860362

EudraLex
The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

Volume 4
EU guidelines for
Good Manufacturing Practice for
Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Annex 2
Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use

Legal basis for publishing the detailed guidelines: Article 47 of Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use and Article 51 of Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products. This document provides guidance for the interpretation of the principles and guidelines of good manufacturing practice (GMP) for medicinal products as laid down in Directive 2003/94/EC for medicinal products for human use and Directive 91/412/EEC for veterinary use.

Status of the document: revision 1

Reasons for changes: Annex 2 of the GMP Guide has been revised as a consequence of the restructuring of the GMP Guide, new manufacturing technology and concepts, the increased breadth of biological medicinal products to include several new product types such as transgenic derived products and the Advanced Therapy Medicinal Products, (ATMPs) together with associated new legislation. The GMP guidance drawn up for the latter products is to meet the requirements of Article 5 of Regulation (EC) 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004¹ and to align with Part IV of Annex I to Directive 2001/83/EC, as introduced with Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products.²

Deadline for coming into operation: 31 January 2013

¹ OJ L 324, 10.12.2007, p. 121.

² OJ L 242, 15.9.2009, p. 3.

Scope

The methods employed in the manufacture of biological active substances and biological medicinal products for human use ('biological active substances and medicinal products') are a critical factor in shaping the appropriate regulatory control. Biological active substances and medicinal products can be defined therefore largely by reference to their method of manufacture. This annex provides guidance on the full range of active substances and medicinal products defined as biological.

This annex is divided into two main parts:

- a) Part A contains supplementary guidance on the manufacture of biological active substances and medicinal products, from control over seed lots and cell banks through to finishing activities, and testing.
- b) Part B contains further guidance on selected types of biological active substances and medicinal products.

This annex, along with several other annexes of the Guide to GMP in EudraLex Volume 4, provides guidance which supplements that in Part I and in Part II of that Guide. There are two aspects to the scope of this annex:

- a) Stage of manufacture - for biological active substances to the point immediately prior to their being rendered sterile, the primary guidance source is Part II. Guidance for the subsequent manufacturing steps of biological products are covered in Part I.
- b) Type of product - this annex provides guidance on the full range of medicinal products defined as biological.

These two aspects are shown in Table 1, it should be noted that this table is illustrative only and is not meant to describe the precise scope. It should also be understood that in line with the corresponding table in Part II of EudraLex, Volume 4, the level of GMP increases in detail from early to later steps in the manufacture of biological active substances but GMP principles should always be adhered to. The inclusion of some early steps of manufacture within the scope of this Annex does not imply that those steps will be routinely subject to inspection by the authorities.

Antibiotics are not defined as biological medicinal products, however where biological stages of manufacture occur, guidance in this Annex may be used. Guidance for medicinal products derived from fractionated human blood or plasma is covered in Annex 14 of EudraLex, Volume 4, and for non-transgenic plant products in Annex 7.

In certain cases, other legislation is applicable to the starting materials:

- (a) Tissue and cells used for industrially manufactured products (such as medicinal products): Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells,³ and Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the

³ OJ L 102, 7.4.2004, p. 48.

Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells⁴ cover only their donation, procurement and testing. Such tissues and cells become the biological active substances for several biological medicinal product types (e.g when ‘engineered’⁵) at which point GMP and other medicinal product legislation requirements apply.

- (b) Where blood or blood components are used as starting materials for advanced therapy medicinal products (ATMPs), Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC⁶ and its Commission Directives provides the technical requirements⁷ for the selection of donors and the collection and testing of blood and blood components.
- (c) The manufacture and control of genetically modified organisms needs to comply with local and national requirements. In accordance with Directive 2009/41/EC of the European Parliament and of the Council of 6 May 2009 on the contained use of genetically modified micro-organisms,⁸ appropriate containment and other protective measures shall be established and maintained in facilities where any genetically modified micro-organism are handled. Advice should be obtained according to national legislation in order to establish and maintain the appropriate Biological Safety Level. There should be no conflicts with GMP requirements.

⁴ OJ L 38, 9.2.2006, p. 40.

⁵ Details in Article 3.2 and 3.3 of Commission Directive 2009/120/EC

⁶ OJ L 33, 8.2.2003, p. 30.

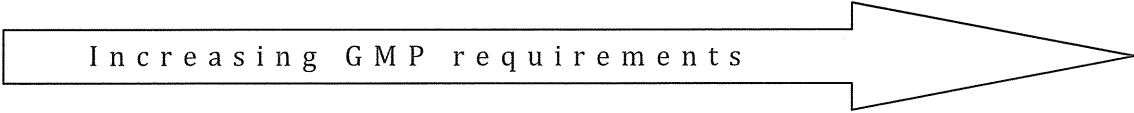
⁷ ‘Good Practice’ guidance under development.

⁸ OJ L 125, 21.5.2009, p. 75 .

Table 1. Illustrative guide to manufacturing activities within the scope of Annex 2.

Type and source of material	Example product	Application of this guide to manufacturing steps shown in grey			
1. Animal or plant sources: non-transgenic	Heparins, insulin, enzymes, proteins, allergen extract, ATMPs immunosera,	Collection of plant, organ, tissue or fluid ⁹	Cutting, mixing, and / or initial processing	Isolation and purification	Formulation, filling
2. Virus or bacteria / fermentation / cell culture	Viral or bacterial vaccines; enzymes, proteins	Establishment & maintenance of MCB ¹⁰ , WCB, MVS, WVS	Cell culture and/or fermentation	Inactivation when applicable, isolation and purification	Formulation, filling
3. Biotechnology - fermentation/ cell culture	Recombinant products, MAb, allergens, vaccines Gene Therapy (viral and non-viral vectors, plasmids)	Establishment & maintenance of MCB and WCB, MSL, WSL	Cell culture and / or fermentation	Isolation, purification, modification	Formulation, filling
4. Animal sources: transgenic	Recombinant proteins, ATMPs	Master and working transgenic bank	Collection, cutting, mixing, and / or initial processing	Isolation, purification and modification	Formulation, filling
5. Plant sources: transgenic	Recombinant proteins, vaccines, allergen	Master and working transgenic bank	Growing, harvesting ¹¹	Initial extraction, isolation, purification, modification	Formulation, filling
6. Human sources	Urine derived enzymes, hormones	Collection of fluid ¹²	Mixing, and/or initial processing	Isolation and purification	Formulation, filling
7. Human and / or animal sources	Gene therapy: genetically modified cells	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells ¹⁴	Manufacture vector ¹³ and cell purification and processing,	Ex-vivo genetic modification of cells, Establish MCB, WCB or cell stock	Formulation, filling
	Somatic cell therapy	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells ¹⁴	Establish MCB, WCB or cell stock	Cell isolation, culture purification, combination with non-cellular components	Formulation, combination, fill
	Tissue engineered products	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells ¹⁴	Initial processing, isolation and purification, establish MCB, WCB, primary cell stock	Cell isolation, culture, purification, combination with non-cellular components	formulation, combination, fill

Increasing GMP requirements



See Glossary for explanation of acronyms.

⁹ See section B1 for the extent to which GMP principles apply.

¹⁰ See section on 'Seed lot and cell bank system' for the extent to which GMP applies.

¹¹ HMPC guideline on Good Agricultural and Collection Practice - EMEA/HMPC/246816/2005 may be applied to growing, harvesting and initial processing in open fields.

¹² Principles of GMP apply, see explanatory text in 'Scope'.

¹³ Where these are viral vectors, the main controls are as for virus manufacture (row 2)

¹⁴ Human tissues and cells must comply with Directive 2004/23/EC and implementing Directives at these stages.

Principle

The manufacture of biological medicinal active substances and products involves certain specific considerations arising from the nature of the products and the processes. The ways in which biological medicinal products are manufactured, controlled and administered make some particular precautions necessary.

Unlike conventional medicinal products, which are manufactured using chemical and physical techniques capable of a high degree of consistency, the manufacture of biological active substances and medicinal products involves biological processes and materials, such as cultivation of cells or extraction from living organisms. These biological processes may display inherent variability, so that the range and nature of by-products may be variable. As a result, quality risk management (QRM) principles are particularly important for this class of materials and should be used to develop the control strategy across all stages of manufacture so as to minimise variability and to reduce the opportunity for contamination and cross-contamination.

Since materials and processing conditions used in cultivation processes are designed to provide conditions for the growth of specific cells and microorganisms, this provides extraneous microbial contaminants the opportunity to grow. In addition, many products are limited in their ability to withstand a wide range of purification techniques particularly those designed to inactivate or remove adventitious viral contaminants. The design of the processes, equipment, facilities, utilities, the conditions of preparation and addition of buffers and reagents, sampling and training of the operators are key considerations to minimise such contamination events.

Specifications related to products (such as those in Pharmacopoeial monographs, Marketing Authorisation (MA), and Clinical Trial Authorisation, (CTA)) will dictate whether and to what stage substances and materials can have a defined level of bioburden or need to be sterile. Similarly, manufacturing must be consistent with other specifications set out in the MA or CTA guidance (e.g. number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank).

For biological materials that cannot be sterilized (e.g. by filtration), processing must be conducted aseptically to minimise the introduction of contaminants. Where they exist, CHMP guidance documents should be consulted on the validation of specific manufacturing methods, e.g. virus removal or inactivation. The application of appropriate environmental controls and monitoring and, wherever feasible, in-situ cleaning and sterilization systems together with the use of closed systems can significantly reduce the risk of accidental contamination and cross-contamination.

Control usually involves biological analytical techniques, which typically have a greater variability than physico-chemical determinations. A robust manufacturing process is therefore crucial and in-process controls take on a particular importance in the manufacture of biological active substances and medicinal products.

Biological medicinal products which incorporate human tissues or cells, such as certain ATMPs must comply with the requirements of Directive 2004/23/EC and

Commission Directive 2006/17/EC.. In line with Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells,¹⁵ collection and testing must be done in accordance with an appropriate quality system for which standards and specifications are defined in its Annex¹⁶. Furthermore, the requirements of Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells,¹⁷ on traceability apply from the donor (while maintaining donor confidentiality) through stages applicable at the Tissue Establishment and then continue under medicines legislation through to the institution where the product is used.

Biological active substances and medicinal products must comply with the latest version of the Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy (TSE) Agents via Human and Veterinary Medicinal Products.

PART A. GENERAL GUIDANCE

Personnel

1. Personnel (including those concerned with cleaning, maintenance or quality control) employed in areas where biological active substances and products are manufactured and tested should receive training, and periodic retraining, specific to the products manufactured to their work, including any specific security measures to protect product, personnel and the environment.
2. The health status of personnel should be taken into consideration for product safety. Where necessary, personnel engaged in production, maintenance, testing and animal care (and inspections) should be vaccinated with appropriate specific vaccines and have regular health checks.
3. Any changes in the health status of personnel, which could adversely affect the quality of the product, should preclude work in the production area and appropriate records kept. Production of BCG vaccine and tuberculin products should be restricted to staff who are carefully monitored by regular checks of immunological status or chest X-ray. Health monitoring of staff should be commensurate with the risk, medical advice should be sought for personnel involved with hazardous organisms.

¹⁵ OJ L 294, 25.10.2006, p. 32:

¹⁶ 'Good Practice' guidance under development.

¹⁷ OJ L 294, 25.10.2006, p. 32.

4. Where required to minimise the opportunity for cross-contamination, restrictions on the movement of all personnel (including quality control (QC), maintenance and cleaning staff) should be controlled on the basis of QRM principles. In general, personnel should not pass from areas where exposure to live micro-organisms, genetically modified organisms, toxins or animals to areas where other products, inactivated products or different organisms are handled. If such passage is unavoidable, the contamination control measures should be based on QRM principles.

Premises and Equipment

5. As part of the control strategy, the degree of environmental control of particulate and microbial contamination of the production premises should be adapted to the active substance, intermediate or finished product and the production step, bearing in mind the potential level of contamination of the starting materials and the risks to the product. The environmental monitoring programme should be supplemented by the inclusion of methods to detect the presence of specific microorganisms (i.e. host organism, yeast, moulds, anaerobes, etc) where indicated by the QRM process.
6. Manufacturing and storage facilities, processes and environmental classifications should be designed to prevent the extraneous contamination of products. Prevention of contamination is more appropriate than detection and removal, although contamination is likely to become evident during processes such as fermentation and cell culture. Where processes are not closed and there is therefore exposure of the product to the immediate room environment (e.g. during additions of supplements, media, buffers, gasses, manipulations during the manufacture of ATMPs) control measures should be put in place, including engineering and environmental controls on the basis of QRM principles. These QRM principles should take into account the principles and guidance from the appropriate sections of Annex 1¹⁸ to EudraLex, Volume 4, when selecting environmental classification cascades and associated controls.
7. Dedicated production areas should be used for the handling of live cells capable of persistence in the manufacturing environment. Dedicated production area should be used for the manufacture of pathogenic organisms (i.e. Biosafety level 3 or 4).
8. Manufacture in a multi-product facility may be acceptable where the following, or equivalent (as appropriate to the product types involved) considerations and measures are part of an effective control strategy to prevent cross-contamination:

¹⁸ Although the title of Annex 1 refers to the manufacture of sterile medicinal products it is not the intention to force the manufacture of sterile product at a stage when a low bioburden is appropriate and authorised. Its use is because it is the only EU GMP source of guidance on all of the classified manufacturing areas including the lower grades D and C.

- (a) Knowledge of key characteristics of all cells, organisms and any adventitious agents (e.g. pathogenicity, detectability, persistence, susceptibility to inactivation) within the same facility.
 - (b) Where production is characterised by multiple small batches from different starting materials (e.g. cell-based products) factors such as the health status of donors and the risk of total loss of product from or for specific patients should be taken into account when considering the acceptance of concurrent working during development of the control strategy.
 - (c) Live organisms and spores are prevented from entering non-related areas or equipment by addressing all potential routes of cross-contamination and utilizing single use components and engineering measures such as closed systems.
 - (d) Control measures to remove the organisms and spores before the subsequent manufacture of other products, these control measures should also take the heating, ventilation and air conditioning (HVAC) system into account. Cleaning and decontamination for the organisms and spores should be validated.
 - (e) Environmental monitoring specific for the micro-organism being manufactured, where the micro-organisms are capable of persistence in the manufacturing environment and where methods are available, is conducted in adjacent areas during manufacture and after completion of cleaning and decontamination. Attention should also be given to risks arising with use of certain monitoring equipment (e.g. airborne particle monitoring) in areas handling live and/or spore forming organisms.
 - (f) Products, equipment, ancillary equipment (e.g. for calibration and validation) and disposable items are only moved within and removed from such areas in a manner that prevents contamination of other areas, other products and different product stages (e.g. prevent contamination of inactivated or toxoided products with non-inactivated products).
 - (g) Campaign-based manufacturing.
9. For finishing (secondary) operations¹⁹, the need for dedicated facilities will depend on consideration of the above together with additional considerations such as the specific needs of the biological medicinal product and on the characteristics of other products, including any non-biological products, in the same facility. Other control measures for finishing operations may include the need for specific addition sequences, mixing speeds, time and temperature controls, limits on exposure to light and containment and cleaning procedures in the event of spillages.
10. The measures and procedures necessary for containment (i.e. for environment and operator safety) should not conflict with those for product quality.

¹⁹ Formulation, filling and packaging

11. Air handling units should be designed, constructed and maintained to minimise the risk of cross-contamination between different manufacturing areas and may need to be specific for an area. Consideration, based on QRM principles, should be given to the use of single pass air systems.
12. Positive pressure areas should be used to process sterile products but negative pressure in specific areas at the point of exposure of pathogens is acceptable for containment reasons. Where negative pressure areas or safety cabinets are used for aseptic processing of materials with particular risks (e.g. pathogens) they should be surrounded by a positive pressure clean zone of appropriate grade. These pressure cascades should be clearly defined and continuously monitored with appropriate alarm settings.
13. Equipment used during handling of live organisms and cells, including those for sampling, should be designed to prevent any contamination during processing.
14. Primary containment²⁰ should be designed and periodically tested to ensure the prevention of escape of biological agents into the immediate working environment.
15. The use of 'clean in place' and 'steam in place' ('sterilisation in place') systems should be used where possible. Valves on fermentation vessels should be completely steam sterilisable.
16. Air vent filters should be hydrophobic and validated for their scheduled life span with integrity testing at appropriate intervals based on appropriate QRM principles.
17. Drainage systems must be designed so that effluents can be effectively neutralised or decontaminated to minimise the risk of cross-contamination. Local regulation must be complied with to minimise the risk of contamination of the external environment according to the risk associated with the biohazardous nature of waste materials.
18. Due to the variability of biological products or manufacturing processes, relevant/critical raw materials (such as culture media and buffers) have to be measured or weighed during the production process. In these cases, small stocks of these raw materials may be kept in the production area for a specified duration based on defined criteria such as for the duration of manufacture of the batch or of the campaign.

²⁰ See main GMP Glossary on 'Containment'