

ト動物体内動態追跡が可能であることを報告した
(8)。

文献

1. Imanishi, Y. et al.: Induced adipocyte cell-sheet ameliorates cardiac dysfunction in a mouse myocardial infarction model: a novel drug delivery system for heart failure. *Circulation* **124**(11 Suppl):S10-7. 2011.
2. Miyahara, Y. et al.: Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. *Nat Med.* **12**:459–465. 2006.
3. Komoda, H. et al.: Reduction of Neu5GC Xenoantigen on Human ADMSCs lead to Them as Safer and More Useful Cell Sources for Realizing Various Stem Cell Therapies. *Tissue Eng Part A.* **16**:1143-55. 2010.
4. Bjorntorp, P. et al.: Isolation and characterization of cells from rat adipose tissue developing into adipocytes. *J Lipid Res.* **19**:316-1978.
5. Pittenger, M.F. et al.: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* **284**: 143-145. 1999.
6. Zuk, P.A. et al.: Multilineage cells from human adipose tissue: Implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* **7**:211–228. 2001.
7. Okura, H. et al.: Properties of hepatocyte-like cell clusters from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Tissue Eng Part C Methods.* **16**:761-770. 2010.
8. Okura, H. et al.: Transplantation of human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells reduces serum cholesterol in hyperlipidemic Watanabe rabbits. *Tissue Eng Part C Methods.* **17**:145-154. 2011
9. Saga, A. et al.: HMG-CoA reductase inhibitor augments the serum total cholesterol-lowering effect of human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells in hyperlipidemic homozygous Watanabe rabbits. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 **412**:50-54 2011..
10. Okura, H. et al.: Adipose Tissue-Derived Multi-lineage Progenitor Cells as a Promising Tool for *In Situ* Stem Cell Therapy. *Curr Tissue Eng.* 2012. *in press.*
11. Okura, H. et al.: Transdifferentiation of Human Adipose Tissue-Derived Stromal Cells into Insulin-Producing Clusters. *J Artif Organs.* **12**:123-130. 2009.
12. Okura, H. et al.: Cardiomyoblast-like cells differentiated from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve left ventricular dysfunction and survival in a rat myocardial infarction model. *Tissue Eng Part C Methods.* **16**:417-425. 2010.
13. Okura, H. et al.: Non-Clinical Studies (GLP) for Clinical Application of Cardiomyoblast-like cells differentiated from human Adipose tissue-Derived Multilineage Progenitor Cells. ISSCR 9th Annual Meeting, 2011. Abstract No. 2577.

D. 考察

心・血管領域を含め、脂肪組織を原材料とする再生細胞医療の臨床展開にむけた研究開発が数多く進められている。アカデミアの多くは、厚生労働省の「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づく臨床研究として研究を進めている。

いまだ有用性が保証されていない再生医療にあつては、試行錯誤の幅が広い臨床研究というトラックを用いるのは首肯できる。しかし、医師法・医療法下での臨床研究は、「医師が自ら」実施し、かつ院内で研究が貫徹することを想定しており、企業参入の余地はない。これは、医療法 15 条 2 項問題と言われ、医師が医療法のもと外部委託できるポジティブリストに細胞単離あるいは培養委託が明示されていないため、法的に不安定かつ保険診療への出口がないことによる。薬事上の製造販売を受けなければ、細胞製剤の上市はできず、広く国民に行き渡らないことを考慮して今後は研究開発を進めるべきである。

E. 結論

我々は医療者として、自らが行ってきた研究の成果を一日でもはやく社会に還元するため、当初から薬事開発を目指すべきであり、医療経済的な視点も必要であろう。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

宮川繁・澤芳樹

1. Uchinaka A. Kawaguchi N. Hamada Y. Miyagawa S. Saito A. Mori S. Sawa Y. Matsuura N. Transplantation of elastin-secreting myoblast sheets improves cardiac function in infarcted rat heart. Mol Cell Biochem. 2012 Sep;368(1-2):203-14

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

CPCでの作業における各種管理業務について「最低限必要とされる要求事項」

MCP (Minimum Consensus Package)の提案

研究分担者 近畿大学薬学総合研究所 早川堯夫

研究要旨

品質に関しては、開発期間中を通して品質の一貫性が求められる。ここで言う「一貫性」とは、「違いがあっても良いが、どこが違うのかわかっている状態」ととらえればよい。開発後期である第Ⅲ相あるいは検証型治験においては市販品との「同等性」が要求される。「同等性」とは、「科学的に有意差が認められず、同等と判断しうる状態」ととらえればよい。これらの基盤となる品質にかかる Minimum Consensus package (MCP)について、特にCPCでの作業における管理業務との観点から調査報告を行う。

A. 研究目的

近年の再生医学、発生医学の進歩は眼を見張るものであり、それが革新的治療法として難治性疾患への光明として話題に上らない日はない。世界を見渡すと、骨髄、末梢血、臍帯血中の造血幹細胞を用いた細胞治療が盛んに行われており、また心筋梗塞などで壊死に陥った組織の機能を補う再生医療臨床研究も行われている。我が国でも、数多くのヒト幹細胞を用いた臨床研究が実施されており、その数は米国のそれを凌駕している。

基礎的研究シーズの社会還元への迅速化にむけ、臨床研究が応用開発に連結しやすい仕掛けが、今、まさに求められている。解決すべき課題はあまたあるが、これまでの再生細胞医療臨床研究での経験を踏まえ、再生細胞医療研究開発から臨床利用における共通プラットフォームとしての「最低限に必要とされる要求事項」明示がその1つで

はないかと考える。医師法・医療法と薬事法という規制の目的方向性が異なる法の下での実施であっても、諸外国と法制度の差異はあっても、First-in-Manへの最低限確認しなければならないことは一貫しているはずである。本分担研究報告では、米国と我が国の再生医療臨床応用にむけた規制を比較し、再生細胞医療研究開発から臨床利用において「最低限必要とされる要求事項」について求めるべき考え方について述べたい。

B. 研究方法

いわゆる5指針を基盤に、下記の項目に沿って調査取りまとめを行った。

1. 1 各種管理業務

1. 1 バリデーション業務
1. 2 バリデーションについて
1. 3 品質情報及び品質不良処理
1. 4 回収処理
1. 5 自己点検
1. 6 教育訓練

- 1. 7 逸脱管理
- 1. 8 文書及び記録の管理
- 1. 9 変更管理
- 1. 2 衛生管理
 - 2. 1 清浄度管理
 - 2. 2 入退室管理
 - 2. 3 衛生管理教育訓練
 - 2. 4 文書管理
- 1. 3. 品質管理
 - 3. 1 試験項目実施計画書
 - 3. 2 試験検査用試薬の管理
 - 3. 3 原材料規格試験
 - 3. 4 原料受入
 - 3. 5 細胞数と生存率の測定
 - 3. 6 微生物試験, 無菌試験
 - 3. 7 検体及び中間体の保管
 - 3. 8 試験の委託
 - 3. 9 製品出荷判定
 - 3. 10 製品不適合品の取り扱い
 - 3. 11 品質管理教育訓練
 - 3. 12 各種機器の取り扱い
- 1. 4 製造管理
 - 4. 1 製造標準書
 - 4. 2 製造依頼
 - 4. 3 C P Cの環境確認
 - 4. 4 製造計画書の作成
 - 4. 5 製造指図書及び記録書
 - 4. 6 製造時環境測定
 - 4. 7 原材料の発注・受入・出庫管理
 - 4. 8 検体採取
 - 4. 9 細胞培養
 - 4. 10 製品出荷包装・輸送
 - 4. 11 廃棄物処理
 - 4. 12 製造管理教育訓練

(倫理面への配慮)

該当なし

C. 研究結果

1. 1 各種管理業務

1. 1. 1 バリデーション業務

バリデーションはGMPの基盤をなすものであり、GMPで管理されるC P Cもその例外ではない。そのため、工程や製造方法、試験方法、設備・機械等、製品の品質に影響を及ぼす製造に係わる全ての要因について、それらのシステムやプロセスが科学的根拠、妥当性、信頼性及び再現性をもって所期の目的通り機能していることを検証し、これを文書化しなければならない。

1) GMP管理でのC P C図書として、バリデーション手順書及びバリデーションマスタープランを整備する必要がある。手順書等に従い、製造業者等は予め指定した者に、バリデーションを行わせなくてはならない。バリデーションは、製造工程、用益設備や空調機器等の構造設備及び製造機器について行われる。ここで、バリデーションの例を示す。

①バリデーション手順書に記載する項目の一例

目的・適用範囲
 バリデーション組織
 バリデーション等の実施
 バリデーション等に関する文書
 文書の保管
 協議
 手順書の改廃など

②バリデーションマスタープランに記載する項目の一例

バリデーション対象設備(空調設備・用益設備・製造機器・測定機器など)
 バリデーション実施の種類(I Q、O Q、定期的バリデーション等)・頻度・時期
 バリデーション文書管理番号など

2) バリデーションは、バリデーション手順書及びバリデーションマスタープランをもとに以下の手順で行う。

①バリデーション実施計画書(要領書)を作成し、承認を受ける。

②バリデーションの計画を品質部門に対して文書により報告する。

③バリデーションを実施し、記録の作成と結果の評価を行う。

④バリデーション結果報告書を作成し、結果の承認を受ける。

⑤基準から逸脱した場合は、改善処置を講ず

る。(逸脱時作業フロー(一例)参照)

⑥バリデーションの結果を品質部門に対して文書により報告する。

⑦バリデーション実施計画書の記載項目の一例

機器名
機器の型番・製造番号
実施項目
実施場所（施設・設備・機器の場所）
実施計画書の作成者（捺印又はサイン及び日付）
責任者（捺印又はサイン及び日付）
承認者（捺印又はサイン及び日付）
目的（期待効果）
判定基準
検査方法（検査・記録・解析方法）
使用検査機器名及び校正証書
パラメーター（特性値）の期待許容幅
期待許容幅外（逸脱）時の処置方法
検査スケジュール

⑧バリデーション結果報告書の記載項目の一例

機器名
機器の型番・製造番号
実施項目
実施場所（施設・設備・機器の場所）
実施期間
報告者（捺印又はサイン及び日付）
責任者（捺印又はサイン及び日付）
承認者（捺印又はサイン及び日付）
結果のコメント（バリデーション担当者）
目的（期待効果）

判定基準

検査方法（設定条件、測定位置、測定回数など）

検査結果の解析

結論・結果

⑨バリデーションが期待許容幅外(逸脱)時の処置方法の一例

期待許容幅外(逸脱)時、次のフロー（逸脱時作業フロー）に従って不適合処置を行う。

3) CPC 内でバリデーション作業を行うにあたり、CPCが汚染される事の無いよう注意する。

①バリデーション作業を行う者は、教育を受けた者とし、入室等の手順書に従って CPC に入室する。

②バリデーション作業を行う者は、CPCに搬入する機材を手順書に従い、清掃消毒を行い、環境を汚染させる事の無いよう注意する。

③空調設備や機器のバリデーション後は、基本的にCPC設備の清掃・消毒や機器の清拭を実施する。

④安全キャビネットやインキュベーターは、バリデーション作業により微生物汚染される事が多く、特に注意しなければならない。

⑤バリデーション後に必要に応じ、バリデーションされた製造機器や製造設備の環境測定を行い、微生物汚染が無いことを確認した後に作業を開始するのが望ましい。

4. 7. 1. 2 バリデーションについて

[1] バリデーションの手法

バリデーションの手法には以下の5つがある。

1) 予測的バリデーション:

製品(治験薬等)の品質に影響を及ぼす要因を特定し、その要因の許容条件が妥当であることを検証する。実際の製造を開始する前に行うバリデーション。

2) 同時的バリデーション:

実際に製品を製造する場合に日常的に実施するバリデーション。品質が許容条件内であることを工程管理等により確認すること。

3) 変更時の再バリデーション:

製品の品質に大きな影響を及ぼす変更をした場合に実施するバリデーション。予測的バリデーションの場合と同様に行う。

4) 定期的な再バリデーション:

工程の性質や経時的な影響を定期的に再確認するために実施するバリデーション。製造頻度、同時的バリデーション及び回顧的バリデーションの結果等を考慮して実施時期及び項目を定め、影響を及ぼす要因やその許容条件が、引き続き目的とする品質に適合するか検証すること。

5) 回顧的バリデーション:

定期的な再バリデーション等の実施時期及び項目を設定するため、それ以前の試験検査に関するデータ及び製造記録を解析すること。

[2] バリデーションの種類

使用済み作業衣等の処理(4. 5. 2)のオートクレーブところでも若干示したが、バリデーションの種類を以下に示す。

1)DQ (Design Qualification、設計時適格性の確認)

設備の設計において、材質、形状、寸法、容量、能力等が設備の使用条件に照らして妥当なものであるか、又 取り扱う製品からの要求事項(品質、安全性、その他法的規則等)や最新技術レベルを反映した設計になっているかを検

証する。

2)IQ (Installation Qualification、据付時適格性の確認)

据え付けられた設備について、材質、形状、寸法、容量、能力等が設計仕様通りに製作されているか、又 所期の機能を発揮できるように適切に製作され据え付けられている事(損傷の有無、コーキング等の仕上げの状況等)を、仕様書と実機の照合等により実地検証する。

3)OQ (Operational Qualification、運転時適格性の確認)

設備が設計仕様の範囲の条件で適切に運転できることを検証する。IQ は静止状態での検証であるのに対して、OQでは据付後の設備の運転状況について設備メーカーが提示又は保証する性能・能力を実地検証する。例えば、湿度、圧力、流量、回転数、処理量等の基本性能に加え、異常警報や安全対策等についても検証する。

4)PQ (Performance Qualification、稼動時性能適格性の確認)

製造手順、製造工程が規定された通りに実行され、製品の品質を確保することができることを模擬の製造条件下で確認する。必要に応じて、チャレンジテスト等により、製造手順、製造設備等がワーストケースにおいても製品の品質が確保されることを確認する。

5)プロセスバリデーション

製造手順、製造工程が規定された通りに実行され、製品の品質を確保することができることを実際の製造条件下で確認する。実際の原材料を用いて標準作業手順書通りに製造を実施し、規格試験を行い、規格値に適合していること及び製造工程の再現性に問題ないことを確認する。

6)洗浄バリデーション

製造設備、機器等で洗浄して複数の製品に使用する場合を対象とし、洗浄によって表面の残留物が適切に除去され、交叉汚染の可能性が無いことを確認する。

7)分析法バリデーション

規格試験、その他で実施する分析法が科学的根拠に基づく妥当性のある設備及び方法で行なわれていることを確認する。分析法に応じて、精度、真度、検出限界、定量限界、特異性、範囲、直線性、頑健性等から、必要な事項に関して妥当性を確認する。

上記以外にキャリブレーションがあり、計測機器を標準器（基準器）又は標準試料を用いて比較し、その誤差が基準値以内であることを確認する。

1. 1. 3 品質情報及び品質不良処理

品質情報及び品質不良処理とは、製品に係る品質等にユーザーから苦情があった時、そのクレームの内容が輸送も含め、製造行為に起因するものでない事が明らかな場合を除き、予め定められた手順に従って行う一連の対応処置を言う。

「品質情報及び品質不良処理」の必要性としては、以下の点が挙げられる。

- 1) 苦情内容によっては、製品を回収して健康被害を未然に防止できること。
- 2) 迅速に原因究明することで、製造部門及び品質部門にフィードバックし、再発を防止できること。
- 3) 原因究明することで、ユーザーに対して、適正な使用方法等の情報を提供できること。

「品質情報及び品質不良処理」の注意すべき点(ポイント)としては・・・

- 1)品質不良処理を行うための、手順書を作成しなければならない。
- 2)製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書に従い品質不良処理を行わせなくてはならない。
- 3)苦情処理を運用する責任体制、苦情の評価方法、及び改善処置の実施方法を確立しておく必要がある。
- 4)品質問題を早期に警告し、且つ苦情処理を適切に行うため、ユーザーからの品質不良情報に関する伝達方法を確立し、手順書に

記す必要がある。

- 5)ユーザーからの苦情に対して、達やかに発生原因を解明し、回答する義務がある。
- 6)苦情の内容、原因究明の結果、結果に基づく判定、改善措置の状況について苦情処理記録を作成し、定められた期間保管する。

1. 1. 4 回収処理

回収処理とは、製品の品質不良が発生した場合、品質不良の内容が患者に健康被害を与えるかもしれない危惧がある場合は、直ちに回収処理を決定し、被害の拡大を防止する為、医療機関や流通段階にある製品の回収を迅速、且つ円滑に行う為の一連の処理手順を言う。

また、「回収処理」の必要性としては、『製品に不適合が発生した場合、健康被害の発生やその拡大を防止する』ことである。

「回収処理」の注意すべき点(ポイント)としては・・・

- 1) 適切に回収処理を実施するための手順書を作成しなければならない。
- 2) 製造業者等は、予め指定した者に、手順書に従い回収処理を行わせなくてはならない。
- 3) 回収処理をする部門及び業務の分担や処置等を予め文書で定めておく。
- 4) 回収に至った原因を究明し、改善処置を講ずる。
- 5) 回収した製品は、間違っ使用される事のないよう、区分して一定期間保存し、適切に処理する。
- 6) 回収処理責任者は、回収の内容を記載した回収処理記録を作成し、保存するとともに、品質部門及び製造部門に対して文書により報告しなければならない。

1. 1. 5 自己点検

自己点検は、内部品質監査であり、製造管理及び品質管理の遵守を自ら点検し、その結果を客観的に評価し、問題点を洗い出す事が目的である。製造管理及び品質管理について、問題点を洗い出し、

適切な措置をとることにより製品の一層の品質向上が図れる。

「自己点検」の注意すべき点(ポイント)としては・・・

- 1)自己点検に関する手順書を作成しなければならない。
- 2)製造業者等は、予め指定した者に、手順書に従い自己点検を行わせなくてはならない。
- 3)定期的に製造管理及び品質管理について自己点検を実施する。
- 4)自己点検は、点検対象になっている業務の直接の責任者以外に実施させる。
- 5)点検結果を文書で製造管理者に対して報告する。
- 6)点検結果の記録を作成し、定められた期間保存する。
- 7)点検の結果、製造管理及び品質管理に関し、改善が必要な場合には、所要の処置を講ずるとともに、処置の記録を作成し、定められた期間保存する。

1. 1. 6 教育訓練

製品の品質は、外観による判断が出来ないという特殊性から、製造にたずさわる人は作業において逸脱や誤りが許されない。そのため、担当業務に適応した知識と高度な技術を修得するとともに、製品を製造しているという使命感並びに倫理観を身につけるために、定期的に適切な教育訓練を行う事が重要である。

「教育訓練」の注意すべき点(ポイント)としては・・・

- 1) 教育訓練の手順書を作成しなければならない。
- 2) 製造業者等は、予め指定した者に、手順書に従い教育訓練を行わせなくてはならない。
- 3) 対象者は、製造部門・品質部門の職員及び保守点検や清掃職員、バリデーション担当職員も含む。
- 4) 対象者ごとに、計画的に教育訓練を行う。

- 5) 教育訓練の内容には、基礎教育(薬事法、GMP、製造管理、品質管理、衛生管理等)と実地訓練がある。
- 6) 教育訓練実施後、実効性を定期的に評価する。
- 7) 教育訓練記録を作成し、定められた期間保存する。

1. 1. 7 逸脱管理

CPCにおける製造管理、品質管理、衛生管理の運用において、手順・基準・規格等から逸脱が発生した場合に、逸脱の影響を受けた製品を適正に取り扱い、必要に応じて製造管理、品質管理、衛生管理を是正することが重要である。

「逸脱管理」の注意すべき点(ポイント)としては・・・

- 1) 逸脱管理するため、手順を作成しなければならない。
- 2) 製造業者等は、予め指定した者に、手順書に従い逸脱管理を行わせなくてはならない。
- 3) 逸脱が発生した場合は全て記録する。
- 4) 逸脱を発見したときは、速やかに作業等を中断し、即座に製造部門責任者に報告する。作業中断により、職員・製造設備・製品等に悪影響が及ぼされると認められる場合は、その影響を除去する応急措置をとる。製造部門責任者は、応急措置後、速やかに逸脱の内容、応急措置の概要及び考えられる原因を逸脱発生報告書に記載し、逸脱管理責任者に提出する。
- 5) 逸脱管理責任者は、製品の品質への影響を完全に否定できない逸脱に関しては、製品が出荷される前までに品質部門が製品の品質への影響の有無を評価し、結論を出す。
- 6) 逸脱管理責任者は、逸脱発生報告書の内容を評価し、必要に応じて調査を行い、次の基準により、逸脱のレベル(区分)を決定する。

クラス I : (重大な逸脱)

... 製品に影響があることが明らかであるもの。

クラスⅡ：(中程度の逸脱)

... 製品への影響が否定できないもの。

クラスⅢ：(軽度の逸脱A)

... 製品への影響がないことが明らかであるが、是正措置が必要であるもの。

クラスⅣ：(軽度の逸脱B)

... 製品への影響がなく、今後同様の逸脱発生状況を見守る必要があるもの。

クラスⅡ：(ごく軽微な逸脱)

... 製品への影響がなく、是正措置も必要ないもの。

- 7) 上記、クラスⅠ～Ⅲについては、必ず是正措置を行う。
- 8) 逸脱管理責任者は、クラスⅢ～Ⅴの逸脱であると判断した場合は、発見者に作業の継続を指示し、その旨を逸脱発生報告書に記載する。
- 9) 逸脱管理責任者は、クラスⅠ,Ⅱの逸脱であると判断した場合は、逸脱の影響を受けた又は受けている可能性がある製品を特定し、その取扱い案を作成し、逸脱発生報告書に記載する。
- 10) 逸脱管理責任者は、逸脱発生報告書を品質部門責任者に提出する。
- 11) 品質部門責任者は、逸脱管理責任者による措置及び措置案について確認し、必要に応じて調査を行い、妥当と認められる場合は、確認印を押印の上(必要に応じ意見を付す)、製造管理者に報告する。
- 12) 製造管理者は、品質管理責任者及び逸脱管理責任者による措置及び措置案について確認し、必要に応じて調査を行い、妥当と認められる場合は、承認印を押印の上(必要に応じ意見を付す)、逸脱管理責任者に回付する。
- 13) 是正措置の実施に伴い、手順の変更等を行う際には、併せて関係者への教育を実施する。

1. 1. 8 文書及び記録の管理

CPCで製造される製品の製造管理、品質管理及び、衛生管理に必要な文書や記録に関してGMP省令等に定める期間、保管しなければならない。文書や記録である基準書、標準作業手順書、製品標準書、規格書、指図書、記録書、試験検査結果、生データ等の管理にあたり、文書体系を明確にし、手順書を作成して管理する必要がある。

「文書及び記録の管理」の注意すべき点(ポイント)としては・・・

- 1) 文書及び記録の管理にあたり、手順書を作成しなければならない。
- 2) 製造業者等は、予め指定した者に、手順書に従い文書管理を行わせなくてはならない。
- 3) 手順書に記載する記載項目の一例
 - 目的
 - 適用範囲
 - 用語の定義
 - 文書作成及び管理
(作成者、確認者、承認者等)
 - 文書の保存期間
 - 管理番号の付与(図書No)
 - 文書の改廃手順
 - 文書の保管・配布・回収・廃棄
 - 文書一覧など
- 4) 手順書等を作成し、又は改訂するときは、手順書等にその日付を記載すると共にそれ以前の改訂に係る履歴を保管すること。
- 5) 文書は常に最新の版が使用されるように管理すること。

1. 1. 9 変更管理

変更管理を行う目的は、製造管理、品質管理及び衛生管理を向上させるために行うが、変更による品質への影響を確実に把握し、迅速に組織内で対応する必要がある。変更に伴う文書の改訂や教育訓練、又当局への手続き、関連部署への連絡などを確実にを行う事が求められる。

「変更管理」の注意すべき点(ポイント)としては・・・

- 1) 変更管理を行うために、手順書を作成しなければならない。
- 2) 製造業者等は、予め指定した者に、手順書に従い変更管理を行わせなくてはならない。
- 3) 品質に影響を及ぼすおそれのある変更事項として、次のような事項がある。

構造設備 : 製造場所、保管場所、試験場所、製造器具、試験器具等

工程・手順 : 製造方法、成分・分量、ロットサイズ、洗浄方法、試験項目一方法等

その他 : 表示ラベル、包装材料、組織の変更、パラメーター等

- 4) 変更管理責任者は、製品への品質、有効性、安全性に影響を及ぼすと考えられる変更を行う場合は、事前に変更の目的、内容を記載した変更申請書を品質管理者に提出する。
- 5) 品質管理者は、変更申請書の内容を評価し、必要に応じ調査を行い、変更の重要度区分を決定する。変更事項の重要度区分として、次のような区分例がある。

〈変更重要度区分〉

〈変更手続き〉 〈審査様式〉

クラス1 (A) :

製品への影響の大きい変更

一部変更申請

事前審査

クラス2 (B) :

製品への影響がある変更届出

事後審査

クラス3 (B) :

製品への影響が軽微な変更届出

事後審査

クラス4 (C) :

製品への影響がない変更

年次報告審査なし

- 6) 品質管理者は、評価の結果、変更内容に製品の品質、有効性及び安全性への影響が否定できないと判断した場合は、必要に応じて追加検討事項等を記載の上、再調査を指示する。
- 7) 変更管理責任者は、指示を受け、必要な調査を行った後、文書により、調査の結果を品質管理者に報告する。
- 8) 品質管理者は、再調査の結果の評価を行う。
- 9) 品質管理者は、変更内容が製品の品質に重大な影響を与えるおそれがある場合は、速やかに書面により、改善等の所要の措置を講ずるよう指示する。
- 10) 変更管理責任者は、必要な措置等を行った後、書面により、結果を品質管理者に報告する。
- 11) 品質管理者は、改善措置の結果を評価し、書面に記録し、保管する。
- 12) 変更の実施にともない、変更管理責任者は、関係する文書の改定を行い、関係者に教育を行う。
- 13) 製品への影響が大きい変更を行った場合は、再バリデーションを実施し、品質及び安全性を再確認する事が重要である。

1. 2 衛生管理

先に説明した「製造設備」や「空調システム」「清掃・消毒」等と重複する部分が多いが、ここでは製品製造の衛生管理に主眼をおいた内容として説明する。但し、大事な項目のため、種々確認していただきたい。

1. 2. 1 清浄度管理

清浄度管理は清浄度区分を明確に区分し管理するためのものである。例えば、使用細胞が直接露出する作業は、すべて安全キャビネット（グレードA=Class100）内にて作業するように設計されている。そのため、作業室がその設計に適合していることはバリデーションのIQ・OQにて確認されている。確認された設計レベルを、維持管理するための管理方法・手順等について設定し、製造環境を確保するため、清浄度の管理に関する手順を定めることが必要である。

●空調システム

空調は、清浄度を保つための一番大事な項目の一つである。日々の空調の管理、及び定期点検は必須の項目となる。空調は連続運転のため、連続した監視体制・システムが必要である。

・温湿度

主要作業室の温度及び湿度は温・湿度計で管理、記録する。一般的に細胞・組織工学製品については、20～25℃の温度範囲で設定されていることが多く、湿度に関しては、35～65%RHの範囲で設定されていることが多い。これらの範囲より大きい範囲や外れた範囲に設定するのは、特殊な製品の場合を除いて、望ましくない。

また、設定範囲を外れた場合、警報が発令するようなモニタリングシステムを採用するのが望ましい。発令された場合の対処法も予め決めておくことが必要である。

・フィルター

空調設備に付帯しているHEPAフィルター目詰ま

りの監視のため、各作業室に管理用差圧計(マノスタージェ)を設置し、1回/週の頻度でその数値の記録を行い、交換時期の把握をする。

定期点検時にHEPAフィルター交換を行うのもよいが、差圧の管理値を決め、それにより交換の管理を行い、それに伴い交換時期を決定することが必要である。安全キャビネットについては、リバリデーション実施時に、その都度確認・判断する。

・室間差圧

清浄度管理するため、室圧及びHEPAフィルターの差圧で管理する。そのために管理値を決め、差圧計及びコンピューターによる中央監視盤等で確認し、管理する。管理を行う作業室はCPC内各室とし、室圧は毎日記録し、HEPAフィルターの差圧は1回/週くらいで記録する。記録は作業開始前とし、判定基準は管理値内とする。

また、スモークテスター（スモークはスチームを使用）等を使用して、室間の差圧を気流方向にて管理を行っている作業室については、衛生管理基準書に「気流方向図」などとして、気流方向を定めた文書を作成しておくことが望ましい。

●清浄度

CPCの清浄度は、一般的に次の清浄度区分となっている。

（詳しくは、4. 1. 2 作業室の清浄度区分を参照）

「グレードA=Class100」, 「グレードB=Class10,000」, 「グレードC=Class100,000」, 「グレードD=Class100,000相当」, 「(管理区域内)一般ゾーン」

・浮遊微粒子

製造区域への環境悪化を事前に予知し、製品の品質に悪影響を及ぼすことを防ぐとともに、適切な清浄度管理を行うために、定期的に浮遊微粒子の測定を行い、管理する必要がある。

CPC内の清浄度管理について、パーティクルカウンターを使用し、浮遊微粒子を測定することにより管理を行う。浮遊微粒子については、清浄度ご

とに基準値を設け管理を行う。また、測定方法・測定ポイント・測定頻度・検体数・規格等の詳細についても手順書などで規定しておく。

・微生物管理

CPC 内の微生物管理については、定期的に浮遊菌、落下菌、付着菌を測定することにより管理を行う。各菌について、測定方法・測定ポイント・測定頻度・検体数・規格等の詳細についても手順書などで規定しておく。

浮遊菌：寒天培地にエアースAMPLERで回収したサンプルを培養して、一般細菌及び真菌の測定を行い、記録し管理する。

落下菌：寒天培地を測定ポイントに規定時間設置し回収。寒天を培養して、一般細菌及び真菌の測定を行い、記録し管理する。

付着菌：付着菌測定は、スワブ法またはスタンプスプレッド法で菌を採取する。培養して一般細菌及び真菌の測定を行い、記録し管理する。

・清掃，消毒

各作業室の清掃，消毒は、清掃頻度、作業室の構造設備及び清浄度区分等により異なるため、以下の項目ごとに詳細に定めた手順書等を作成し、それを実施する。

項目：清浄度区分ごと

- ① グレード A (Class100)
- ② グレード B (Class10,000)
- ③ グレード C (Class100,000)
- ④ グレード D (Class100,000 相当)
- ⑤ 一般ゾーン

項目：場所や設備ごと

- | | |
|----------|---------|
| ・床 | ・壁 |
| ・扉 | ・ガラス&鏡 |
| ・流し台&洗面台 | ・ロッカー&棚 |
| ・機器外面 | ・ボックス |

・安全キャビネット 等。

例えば、「グレード C (Class100,000) の床の清掃・消毒手順」として、以下に示す。

1 HEPAフィルター付真空掃除機で、各作業室の床を吸引清掃する。

2 吸引清掃の後、消毒用アルコールを含ませた不織布を、T字モップに付けて床を拭く。

※ブレイク後等は、別手順にて、清掃・消毒を行う。

上記の作業を週に 1 回程度行う。

使用消毒液：

その用途によって、使い分けることが必要。日々の消毒には、エタノールによる消毒が良いが、ブレイク後の復帰の際などは高水準消毒剤を使用することが望ましい。

高水準消毒剤：グルタラル (グルタルアルデヒド)、フタラル、過酢酸、二酸化塩素

⇒芽胞を含むすべての微生物を死滅できる。

中水準消毒剤：エタノール、イソプロパノール、次亜塩素酸ナトリウム、過酸化水素

⇒栄養型細菌や、ほとんどのウイルス、真菌等、芽胞以外の微生物を殺滅できる。

低水準消毒剤：グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンザルコニウム

⇒大半の栄養型細菌と、いくつかのウイルス、真菌を殺滅できる。

消毒剤によっては、人体等へ影響があるので、その点も踏まえて、使用や手順について規定することが必要である。

・防虫，防鼠

CPC への、昆虫及び鼠の侵入及び室内で発生する昆虫からの汚染を避けるために、防虫防鼠の管理に関する手順を定める必要がある。

例えば、二重ドア構造の採用やトラップの設置などがある。日常管理としては、補虫トラップによる昆虫相調査や捕鼠トラップによる鼠の侵入・生

息調査などを行い管理する。

室内で繁殖する昆虫として、カビやゴミを食べる繁殖するコナチャタテムシがいる。管理区域外で食物から発生したカビを食べたコナチャタテムシが管理区域内に侵入して消化しきれないカ

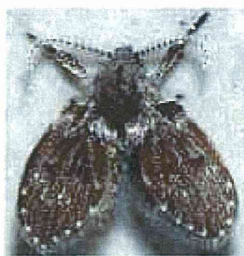
ビや細菌を排泄し、環境を汚染することがある。一匹でもCPCに侵入すると、CPC内は天敵がないのと、単為生殖で大量発生し、原材料・製品及び環境に対して、微生物汚染や混入の危険がある。



コナチャタテムシ
体長: 1~1.5mm



ユスリカ
体長: 1~10mm



チョウバエ
体長: 1~5mm



タマバエ
体長: 1~5mm

1. 2. 2 入退室管理

CPCにおいて製造される製品の微生物及び異物による製品への汚染を避け、製品の品質を確保するために、各作業室及び作業区域ごとの入退室に関する手順を定める必要がある。また、製品への汚染防止のため、各作業区域への入室を制限することが必要である。

●入室制限

入室制限としては、非衛生的な行動・作業はもちろんのこと、飲食や化粧、装飾品の制限など規定する必要がある。また、作業員以外の入室についても、作業員と同行するなどの規定を設け、入室許可するなどの制限が必要である。

●CPC設備のチェック

設備が問題なく稼働しているか確認し、暴露や汚染などに対処できるように確認しておく。例えば、各作業室の差圧や温湿度が規定値内であることを確認し、CPCが問題なく稼働していることを確認してから作業を行うなどの規定をすることが必要である。

●健康チェック

健康チェックによる作業員の衛生管理により、作業の安全性や製品等の汚染防止に活用する。

・入室時健康チェック

体調が悪いときは、製造機器による怪我や、手順間違いや秤量間違いなど、作業ミスが発生する確率が高くなることや細菌性の下痢、カゼや外傷(化膿)等の人が作業をすると、環境を汚染すると共に製品も汚染し、不良品を発生させる事になるので、作業員の健康状態を把握する必要がある。

・定期健診

GMPでは、6ヶ月以内に健康診断を受信することが義務付けられているので、作業員が製品等を微生物等により汚染するおそれのある疾病にかかっていないことを確認する必要がある。感染症の確認としては、HBV,HCV,HIV,HTLVの否定を確認する必要があると考える。

・海外渡航

献血などを行う際の一般的な海外渡航の確認と同様に、海外での感染症などの否定を確認した後、作業するように規定することが必要である。海外渡航後すぐに作業する場合は、その対処について予め許可申請の手順など規定しておくこと必要である。

●作業室入室時の手洗・消毒の励行

手洗いをせずに製造作業に従事すると、製品、原材料や製造機器等を汚染し、それにより品質不良をもたらすため、手洗・消毒を励行させることが必要である。以下、手洗及び消毒の手順について、具体例を示す。

- 1) CPC 入室前、作業の前後には、基準書で規定された洗剤、消毒剤を使用し、手順書に基づき定められた方法で手指を消毒する。薬剤は、耐性菌の出来にくいものを使用するか定期的に数種類の薬剤をローテーションさせる。
- 2) 手洗いで、洗ったつもりでも利き手の親指の外側や甲などを洗い残す事が多く、洗剤をつけて手の掌をこすり合わせ、両手を合わせるようにして指と指との間を洗い、左
手の甲を右手の掌で洗い、親指や小指の外側を洗うこと。
- 3) 手指の洗浄後は、手順書に基づきペーパータオル等を用いて手指の乾燥後、手指消毒剤を擦り込み、消毒する。
- 4) 病院等で患者と接触した者や、実験動物と接触した者、あるいは実験動物施設へ立ち入った者はシャワーを浴び、白衣等の衣服も清潔なものに着替える。

手洗手順の一例



- | | | | |
|------------|---------------|---------------|------------------|
| ① 流水で手を濡らす | ② 薬用石鹸を手掌にとる | ③ 手掌を洗う | ④ 手掌で手の甲を包むように洗う |
| ⑤ 指の間も洗う | ⑥ 指の先で洗う | ⑦ 親指の付け根もよく洗う | ⑧ 爪を洗う |
| ⑨ 手首を洗う | ⑩ 薬用せっけんを洗い流す | ⑪ ペーパータオルで拭く | |

手指消毒手順の一例



- | | | | |
|---------------|---------------|--------------|-------------|
| ① 手指消毒剤を手掌に取る | ② 両手の指先に擦り込む | ③ 手掌に擦り込む | ④ 両手の甲に擦り込む |
| ⑤ 指の間に擦り込む | ⑥ 親指の付け根に擦り込む | ⑦ 最後に手首に擦り込む | |

●更衣入室

CPCの各作業室のクリーン度に応じ、定められた服装の規定を行い、正しい更衣の着用手順等を規定する必要がある。

・一般管理エリア（一般空調）へ

外着で出入りが出来る一般エリアから、一般空調であるが、CPCの管理区域としての一般管理エリアに入るためには、更衣が必要となる。その手順について、具体例を示す。

- 1 一般エリアから、施錠システムなどにより入室制限し、入口から入室する。
- 2 外履きから上履きに履き替える。この際、下駄箱は、外靴は下の段、上靴は上の段とし、雑菌や異物、昆虫の持ち込みに注意する。
- 3 健康チェック表などに、健康状態を記入する。
- 4 手洗い場で「手洗い手順」に従い、手洗い・消毒をする。
- 5 男女各更衣室へ入室する。
- 6 外着を脱ぎ、外着専用のロッカー下段に入れる。
- 7 上段の無塵衣専用ロッカーに入っているツーピース無塵衣に着替える。
- 8 更衣後、備え付けの粘着ローラーで、ツーピース無塵衣に付着した毛髪・ゴミ等を取り除く。
- 9 更衣室から一般管理エリアへ入る際、粘着マットを踏み、上履きに付着した毛髪・ゴミ等を取り除く。（この服装で、原材料の搬入や廃棄物の搬出作業を行う）
- 10 一般管理エリアから、CPC入口のエントランスに入り、入室者の健康チェック表にチェックをする。

・グレードD・Cへ

CPCの管理区域であるグレードD・Cの作業室へ

の入室について、具体例を示す。

- 1 一般管理エリアから前室へ入室し、手洗い手順に従い、手洗い・消毒をする。
- 2 CPC内の一次更衣室に入り、一般管理エリア用のツーピース無塵衣を脱ぎロッカー下段に入れる。
- 3 グローブケースからグローブを取り、装着する。
- 4 ロッカーから上段から、滅菌済みツーピース無塵衣を取り出し着用する。
- 5 マスクケースから滅菌マスクを取り、装着する。
- 6 ケースから、ヘアキャップを取り出し、毛髪が隠れるように被る。鏡などで毛髪が出てないか確認する。
- 7 専用靴箱からクリーンシューズを取り、クリーンエリア（グレードD・C側ゾーン）に置き、ダーティゾーン（一般管理エリア側ゾーン）で上履きを脱ぎ、クリーンエリアのクリーンシューズを履く。
- 8 グローブを外し、廃棄容器に入れる。
- 9 グローブケースからグローブを取り、装着する。
- 10 設置している消毒用エタノールをグローブに噴霧し、擦り合わせて乾燥させる。
- 11 CPCのグレードD及びCへ入り、各作業室で作業を行う。
- 12 グレードCに培養室を設置している施設は、クロスコンタミネーション防止対策として、培養室の入口で、クリーンシューズの上から、滅菌済みオーバーシューズを履く。
- 13 オーバーシューズを履き終わったら、着用していたグローブを廃棄し、グローブケースからグローブを取り、装着する
- 14 設置している消毒用エタノールをグローブに噴霧し、擦り合わせて乾燥させる。
- 15 培養室に入り、作業を行う。インキュベ

ターを使用する作業を行う場合は、着用していたグローブを廃棄し、無菌グローブを着用し、作業を行う。

・グレードBへ

CPC の Class10,000（グレードB）の作業室への入室について、具体例を示す。

- 1 グレードD・Cから2次着衣室（グレードC・B）へ入室する。
- 2 滅菌された無菌衣(頭部も包むツナギ)を袋から取り出し、床に着かないようにして着用していたツーピースの無塵衣の上から着る。
- 3 足をダーティゾーン（グレードD・C側ゾーン）に置いたまま、中央の椅子に座る。
- 4 滅菌済シューズカバーを取り、クリーンシューズの上に装着し、クリーンゾーン（グレードC・B側ゾーン）に入る。
- 5 グローブを外し、廃棄容器に入れる。
- 6 無菌グローブを取り、装着する。（このとき、グローブの表側は触らないこと）
- 7 更衣が手順どおり出来ていることを確認する。（露出している部分がないか等を確認する）
- 8 確認後、2次着衣室の塵埃が減少するまで、1～2分間待機する。
- 9 各作業室へ入室する。

・安全キャビネットの Class100（グレードA）での具体例を示す。

- 1 安全キャビネットで作業を行う場合は、滅菌済オーバースリーブを装着し、安全キャビネットの前で、無菌グローブに消毒用エタノールを噴霧して、擦り合わせて乾燥させた後、安全キャビネットに手を入れ作業を行う。
- 2 安全キャビネットから手を出した後、さらに安全キャビネットで作業を続ける場合は、

そのつど無菌グローブに消毒用エタノールを噴霧して、擦り合わせて乾燥させた後、安全キャビネットに手を入れ作業を行う。

●更衣退室

CPC の各作業室のクリーン度に応じ、定められた服装の規定があるため、退室の更衣に関しても手順等を規定する必要がある。ただし、グレードBからC・Dへは、退室の際の更衣についての具体的な規定はない。

・グレードBから

CPC の Class10,000（グレードB）からの退室について、具体例を示す。

- 1 2次脱衣室に入る。
- 2 滅菌済シューズカバー・滅菌済オーバースリーブ・無菌グローブを外し、廃棄容器に入れる。
このとき、ヘアキャップやマスクは外さないこと。
- 3 新しいグローブを装着する。
- 4 無菌衣(頭部も包むツナギ)を脱ぎ、廃棄容器に入れる。
- 5 脱衣室から素早くグレードD・Cへ出る。

・グレードD・Cから

CPC の Class100,000 相当（グレードD）・Class100,000（グレードC）からの退室について、具体例を示す。

- 1 更衣室のクリーンゾーンへ入る。
- 2 ヘアキャップ、マスク、グローブを外し、廃棄容器に入れる。
- 3 無塵衣を脱ぎ、ロッカーに入れる。
- 4 クリーンゾーンでクリーンシューズを脱ぎ、ダーティゾーンの上履きを履く。クリーンシューズは専用靴箱に入れる。
- 5 更衣室からグレードD・Cゾーンから出る。

●原料、資材等の搬入・搬出

CPC で使用する機器・原材料等の搬入搬出、及び製造時に発生した各種廃棄物の搬出による CPC への汚染を避け、製品の品質を確保するために、搬入搬出に関する手順を定めることが必要である。

<搬入>

・一般管理エリアへの搬入

外部から一般管理エリアへの搬入について、パスルームを有する場合の具体例を示す。

- 1 持ち込むものの記録をする。
- 2 CPC 内に持ち込むものは、パスルームの前で梱包を解き、外装を外す。
- 3 搬入物は必要に応じて、真空掃除機で吸引清掃、または化学雑巾を用い水拭きを行い、消毒用エタノールで清拭する。
- 4 外部からパスルームのクリーンエリアに搬入する。
- 5 入室手順に従い入室し、更衣をして一般管理エリアに入る。
- 6 一般管理エリア側からパスルームのドアを開け、搬入物を取り出す。

※パスルームの外部と一般管理エリア側の扉は、インターロックされており、両方とも開いた状態にならないような構造になっている。

・グレード D・C への搬入

一般管理エリアからグレード D・C への搬入について、具体例を示す。

- 1 一般管理エリアのパスルームのドアを開け、搬入物をダーティゾーンへ搬入する。
- 2 消毒用エタノールもしくは高水準消毒剤を含ませた不織布で搬入物の清拭、又は消毒用エタノール等を噴霧する。
- 3 搬入物をクリーンゾーンに置く。
- 4 更衣後、グレード D 側からパスルームのドアを開け、搬入物を各作業室へ搬入する。

・グレード B への搬入

グレード D・C からグレード B への搬入については、パスボックスを介するが、搬入物の大きさによっては、パスボックスを通らないものがある。それぞれの場合について、具体例を示す。

パスボックスを通せる場合

- 1 搬入物をパスボックスの前に搬入する。
- 2 消毒用エタノールを含ませた不織布で搬入物の清拭、又は消毒用エタノールを噴霧する。
- 3 パスボックスの扉を開け、消毒用エタノールをパスボックスの床面に噴霧し、滅菌済不織布で清拭する。
- 4 搬入物をパスボックスに入れ、扉を閉める。
- 5 グレード B 側からパスボックスの扉を開け、搬入物を取り出す。

パスボックスを通せない場合

- 1 クリーンアップ(清掃・消毒)された搬入物を着衣室へ搬入する。
- 2 消毒用エタノールを含ませた滅菌済不織布で搬入物の清拭、又は消毒用エタノールを噴霧する。
- 3 着衣室から、グレード B の作業室へ搬入する。

・安全キャビネット (グレード A : Class100) への搬入

安全キャビネット (グレード A : Class100) への搬入について、具体例を示す。

- 1 安全キャビネットの前で、消毒用エタノールを含ませた滅菌済不織布で搬入物の清拭、又は消毒用エタノールを噴霧する。
- 2 安全キャビネットの中に搬入する。

<搬出>

・安全キャビネット (グレード A : Class100) からの搬出

安全キャビネット (グレード A : Class100) からの

搬出について、具体例を示す

- 1 安全キャビネットで調製したものは、蓋をした状態にする。
- 2 安全キャビネットが必要に応じて、消毒用エタノールを含ませた滅菌済不織布で清拭、又は消毒用エタノールを噴霧する。

※感染性のものが含まれる可能性がある場合など、暴露すると問題のあるものは、密封できる容器に入れて搬出すること。これは、すべての区域に関係することである。

・グレード B からの搬出

パスボックスを有するので、パスボックスを通るものと通らないものの場合について、それぞれ具体例を示す。

パスボックスを通せる場合

- (1) 培養室側のパスボックスの扉を開け、消毒用エタノールをパスボックスの床面等に噴霧し、滅菌済不織布で清拭する。
- (2) 搬出物をパスボックスに入れる。
- (3) パスボックスのグレード D・C 側の扉を開け、搬出物を取り出す。
- (4) 搬出物によっては、保管室等の所定の場所へ保管する。

パスボックスを通せない場合

- (1) グレード B から脱衣室に搬出する。
- (2) 搬出物を脱衣室から、搬出物をグレード D・C へ持ち出す。
- (3) 搬出物によっては、保管室等の所定の場所へ保管する。

・グレード D・C からの搬出

グレード D・C から一般管理エリアへの搬出について、具体例を示す。

- 1 搬出物をグレード D・C のパスルームのクリーンエリアに搬出する。
- 2 一般管理エリア側のパスルーム扉を開け、搬

出物をに一般管理エリアに搬出する。

・一般管理エリアからの搬出

一般管理エリアから外部への搬出について、パスルームを有する場合の具体例を示す。

- 1 一般管理エリア側のパスルームのドアを開け、搬出物を入れ、扉を閉める。
- 2 退室手順に従い外部へ退室し、外部側のパスルームの扉を開き、搬出物を搬出する。

1. 2. 3 衛生管理教育訓練

CPC 内で製造作業に従事するものが、衛生管理として必要な微生物等による汚染を避け、かつ暴露による設備等への汚染を避けるため、微生物等に関する適切な知識や手技を得るため必要な教育を受ける必要がある。

●教育者

衛生管理の教育訓練担当者は、使用する CPC の衛生管理の教育訓練に必要な技能を有していることが必要で、品質管理者もしくは教育訓練担当として任命を受けたものが教育訓練責任者として行う。

●計画

教育訓練責任者は、品質管理者と協議の上、毎年の教育訓練に関する計画を作成する必要がある。

●訓練内容

内容に関しては、使用する CPC や使用する細胞により、衛生上必要と思われる知識や手技・操作等の教育内容となる。

例として、以下のような内容がある。

- ・入退室手順
- ・微生物学的基礎知識
- ・微生物と手洗い
- ・清掃・消毒方法
- ・更衣手順
- ・健康管理

- ・搬入搬出手順
- ・清浄度管理手順
- ・使用する CPC の管理上必要なルールや使用細胞に必要なルールなど。

1. 3 品質管理

1. 3. 1 試験項目実施計画

「製造計画書」に基づき「試験項目実施計画書」を発行しなければならない。記載内容としては、品名・製品ロット・試験内容・日程・試験サンプル・工程等が必要となる。もし、外部に試験検査を委託する場合は、「製造計画書」が発行された時点で委託先に連絡し、検査日程を確認及び調整後、「試験項目実施計画書」を発行する。その際、記載内容に依頼先や依頼内容、依頼日等を追加記載する必要がある。

1. 3. 2 試験検査用試薬の管理

品質部門責任者は、品質部門担当者に試薬管理を任命し、適切な管理が行われるようにしなければならない。試験検査で使用する試薬は、試験成績書やメーカーにより定められた資料に基づき、適切な条件（温度や暗所などの条件）で保管ことを規定し、有効期限やロット管理をしっかりと行い、有効期限が過ぎた試薬を使用しないように規定する必要がある。

試薬を分注する場合には、試薬が識別できるように容器に記載（試薬名、ロット番号、有効期限等）して保管し、管理する必要がある。

1. 3. 3 原材料規格試験

CPC において製品を製造する際に使用する原材料の入荷、規格試験方法、原材料の保管方法について定めることが必要である。また、試薬調製した試薬についても同様である。

●規格及び試験

製品の製造に必要な原材料（原料・副原料・資材等）について、受け取った原材料が発注した原材料と一致していることを確認し、冷蔵品は原材料が凍結していないことなどを確認し、原材料に適した温度状態のまま搬入、保管を行う必要がある。使用して良い原材料なのか、試験中の原材料かははっきりと区別する必要がある。品質部門担当者は、試験中と区別された原材料および調製試薬の規格試験を「原材料規格書」に従って実施し、その結果を「試験検査結果報告書」に記載する。

●解析、評価

一般的には、規格試験の結果、「原材料規格書」の各試験検査項目の規格を満たしている場合には合格とする。しかし、規格を満たしていない場合には不合格とする。調製試薬については、規格試験後に品質部門責任者によって合格または不合格の判定をするように規定する。

●ラベル（表示、表記）

ラベルにより、そのサンプルの状態や区別がわかるように表示もしくは表記する。例えば、サンプリング実施後は、「サンプリング実施済」のラベルを貼付し、サンプリングを実施しなかった原材料に関しては、「試験中」のラベルが貼付されているなどの規定をする。また、規格試験終了後、合格となった原材料に関しては「適合品」ラベルを貼付し、不合格となった原材料に関しては「不適合品」ラベルを貼付するなど、区別をはっきりさせるようにする。

●保管

入荷・規格試験期間中は仮保管として、未試験品置場に一時的に保管されることや規格試験に合格した原材料は、「適合品」ラベルが貼付されていることを確認し、未試験品置場から適合品置場へ移動させる等の保管に関する規定をする。