

遠心時間精度

* 遠心時間は5分とする。

遠心スタートからカウントゼロまでの時間をストップウォッチを用いて計測する。

○判定基準・測定結果

回転数制御精度

回転数表示精度

* 設定回転数に対し、測定回転数との差 $\pm 50\text{rpm}$

設定回転数 [rpm]	500	1000	1500	2000	2500	合否判定
実測回転数 [rpm]	497.1	992.0	1492.7	1991.0	2493.4	合格

温度制御精度

* 定温度に対し、測定温度との差 $\pm 2.5^\circ\text{C}$ 以内

時 刻	13 : 16	13 : 19	13 : 22	13 : 25	13 : 28	13 : 31	13 : 34	13 : 37	13 : 40	13 : 43
測定温度	2.6	2.7	2.3	2.8	2.4	2.4	2.8	2.5	2.4	2.8

	平均温度	温度差	合否判定
測定温度	2.6	-1.4	合格

遠心時間精度

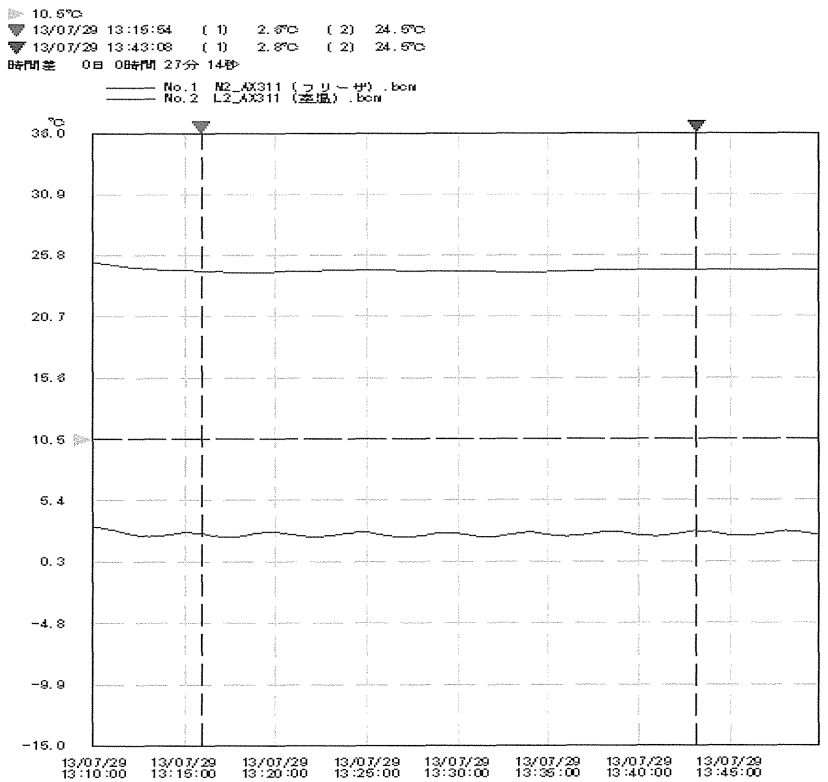
* 設定遠心時間に対し、測定時間との差

設定遠心時間	5分	合否判定
実測時間	5' 00" 08	合格

○温度データ

日付	時刻	温度
2013/7/29	13:14	2.5
2013/7/29	13:15	2.8
2013/7/29	13:16	2.6
2013/7/29	13:17	2.3
2013/7/29	13:18	2.4
2013/7/29	13:19	2.7
2013/7/29	13:20	2.8
2013/7/29	13:21	2.5
2013/7/29	13:22	2.3
2013/7/29	13:23	2.4
2013/7/29	13:24	2.7
2013/7/29	13:25	2.8
2013/7/29	13:26	2.4
2013/7/29	13:27	2.3
2013/7/29	13:28	2.4
2013/7/29	13:29	2.7
2013/7/29	13:30	2.6
2013/7/29	13:31	2.4
2013/7/29	13:32	2.3
2013/7/29	13:33	2.6
2013/7/29	13:34	2.8
2013/7/29	13:35	2.5
2013/7/29	13:36	2.4
2013/7/29	13:37	2.5
2013/7/29	13:38	2.8
2013/7/29	13:39	2.8
2013/7/29	13:40	2.4
2013/7/29	13:41	2.4
2013/7/29	13:42	2.6
2013/7/29	13:43	2.8
2013/7/29	13:44	2.7
2013/7/29	13:45	2.4

○温度グラフデータ



(4) 電子天秤 FZ-200i (稼働性適確性確認)

○目的 運転中の電子天秤の性能を確認する。

○対象となる機器

品名：電子天秤

品番：FZ-200i

製造番号：15904408

○検証の方法

重量表示精度校正のとれた分銅をセットし重量を測定する。

(対象とする重量 = 20 g, 100 g, 200 g)

○判定基準・測定結果

分銅重量に対し、表示重量との差 $\pm 1\%$

分銅重量	20 g	100 g	200 g	合否判定
表示重量(g)	20.0	100.0	200.0	合格

3. サニテーション

(1) サニテーション

○目的 対象施設の清浄化及び清浄環境を確認する。

*施設設置設備、備品、設置機器類の乾式・湿式除塵及び薬剤消毒

施設設置設備、備品、設置機器類は、乾式及び湿式にて除塵した後、加速化過酸化水素（以下アクセル希釈液）を含むマイクロファイバークロス（以下クロス）で除塵及び薬剤消毒した後、75%エタノールを含む不織布で拭き上げた。

対象施設の清浄化

項目	確認方法	検査結果	判定
サニテーション	目視による除塵効果の確認	良好	合格

サニテーション作業写真

作業写真1、薬剤塗布



作業写真2、薬剤塗布



作業写真3、クリーンベンチ 浮遊菌測定



(2) 環境評価

環境評価実施項目

浮遊菌検査：エアースンプラーによる浮遊菌捕獲及び培養

付着菌検査：スタンプ培地による付着菌の捕獲及び培養

サンプリング条件

浮遊菌

清浄度区分	床面積	point数
グレードA	1.5m×1.5m	1 point以上
グレードB	3.0m×3.0m	1 point以上
グレードC	5.0m×5.0m	1 point以上
グレードD	5.0m×5.0m	1 point

付着菌

清浄度区分	床面積	point数
グレードA	1.5m×1.5m	2 point以上
グレードB	3.0m×3.0m	2 point以上
グレードC	5.0m×5.0m	2 point以上
グレードD	5.0m×5.0m	1 point

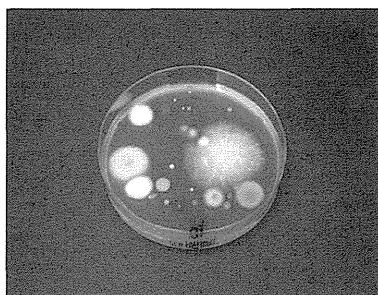
環境評価基準

清浄度区分	浮遊菌検査			付着菌検査
	実採取空気量	換算係数	(cfu/m ³)	(cfu/cm ²)
グレードA	1,000 L	1	1cfu未満	1cfu未満
グレードB	500 L	2	10cfu以下	5cfu以下
グレードC	200 L	5	100cfu以下	25cfu以下
グレードD	200 L	5	200cfu以下	50cfu以下

環境評価 培養結果写真

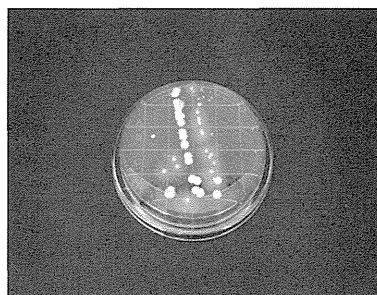
浮遊菌

No.10 前室



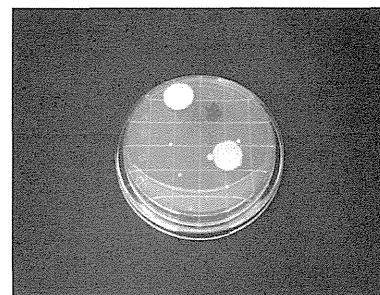
付着菌

No.25 1次ガウニング2 床



付着菌

No.28 前室 床



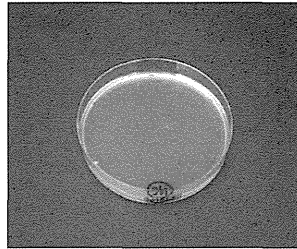
コントロール 培養結果写真

浮遊菌

No.11 外廊下

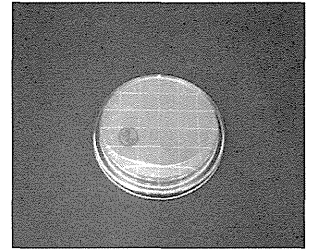
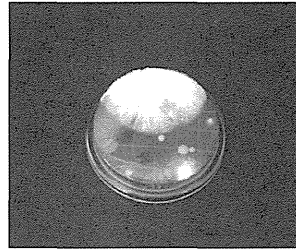


NC



付着菌

No.29 外廊下 床 PC NC



環境評価 培養結果報告

付着菌

No.	測定箇所	グレード	コロニーcfu	換算cfu
1	製造エリア 奥側	B	0	-
2	製造エリア 手前側	B	0	-
3	クリーンベンチ 左側	A	0	-
4	クリーンベンチ 右側	A	0	-
5	2次ガウニング	B	0	-
6	サプライエリア	C	0	-
7	出荷エリア	C	0	-
8	1次ガウニング1	C	0	-
9	1次ガウニング2	C	0	-
10	前室	参考値	多数	-
11	外廊下	P C	多数	-

浮遊菌

No.	測定箇所	グレード	コロニーcfu
1	製造エリア 床	B	0
2	製造エリア 床	B	0
3	製造エリア 壁	B	0
4	製造エリア 壁	B	0
5	製造エリア 機器表面	A	0
6	製造エリア 機器表面	A	0
7	製造エリア クリーンベンチ 作業台左	A	0
8	製造エリア クリーンベンチ 作業台右	A	0
9	製造エリア クリーンベンチ 左壁面	A	0
10	製造エリア クリーンベンチ 右壁面	A	0
11	製造エリア クリーンベンチ 奥壁面	A	0
12	製造エリア クリーンベンチ シャッターガラス内側	A	0
13	2次ガウニング 床	B	0
14	2次ガウニング 壁	B	0
15	2次ガウニング 機器表面	B	0
16	サプライエリア 床	C	0
17	サプライエリア 壁	C	0
18	サプライエリア 機器表面	C	0
19	出荷エリア 床	C	0
20	出荷エリア 壁	C	0
21	出荷エリア 機器表面	C	0
22	1次ガウニング1 床	C	0
23	1次ガウニング1 壁	C	0
24	1次ガウニング1 機器表面	C	0
25	1次ガウニング2 床	C	62
26	1次ガウニング2 壁	C	0
27	1次ガウニング2 機器表面	C	0
28	前室 床	参考値	9
29	外廊下 床	P C	多数
30			

※付着菌No.25（1次ガウニング2）に62個のコロニーの発育が確認された為、再サニテーションを実施

再サニテーション・環境評価 培養結果報告

(サニテーション前サンプリング)

No.	測定箇所	グレード	コロニーcfu
1	1次ガウニング2 床	C	0
2	1次ガウニング2 床	C	0
3	1次ガウニング2 床	C	0
4	1次ガウニング2 床	C	0
5	1次ガウニング2 床	C	0
6	外廊下	PC	多数

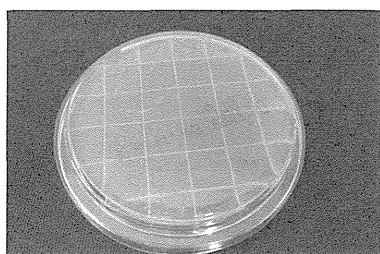
(再サニテーション後サンプリング)

No.	測定箇所	グレード	コロニーcfu
1	1次ガウニング2 床	C	0
2	1次ガウニング2 床	C	0
3	1次ガウニング2 床	C	3※

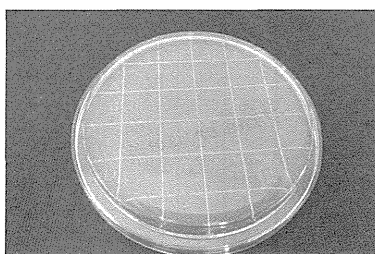
環境評価 培養結果写真

再サニテーション前

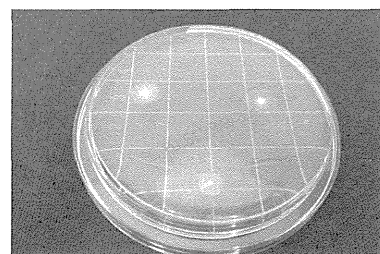
No.1 1次ガウニング2 床



No.2 1次ガウニング2 床

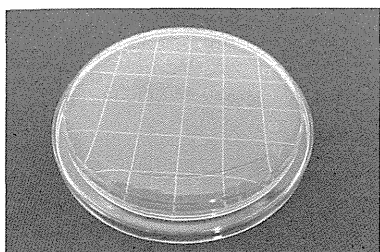


No.3 1次ガウニング3 床

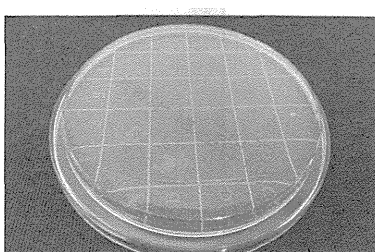


再サニテーション後

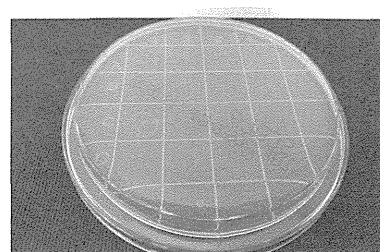
No.1 1次ガウニング2 床



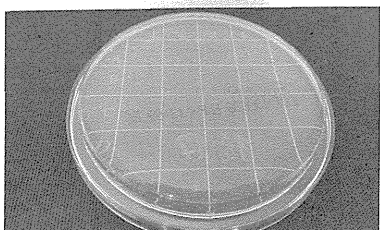
No.2 1次ガウニング2 床



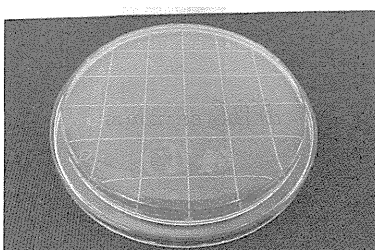
No.3 1次ガウニング3 床



No.4 1次ガウニング4 床



No.5 1次ガウニング2 床



1. 組織体制の構築及び施設運営（QMS）における文書化

(1) 製造施設及び組織運営のために準備した文書雛形一覧

	QMS要求文書事項 条項号
〈ファイルI〉	
品質マニュアル SOP及び様式集	
品質マニュアル	6.1.1、6.1.2
品質マネジメントシステムモデル図	
部門と規格要求事項の関連	28.2.1、40.1.2
CPCの品質マネジメントシステム文書体系図	
ISO13485の要求手順書とCPC文書の対比表	
組織図	
品質目標マネジメント計画書	18.2
製品開発計画書	30.1、30.5
設計・開発検証記録	31.1、32.4、33.3、35.3、36.1
プロセスのリスク評価基準（案）	
プロダクトのリスク評価基準（案）	
リスク評価シート	26.6
安全に影響する医療機器の特性の明確化チェックリスト	
〈ファイルII〉	
品質システム関連 SOP及び様式集	
教育訓練基準書	23.1.2
苦情回収処理基準書	47.3、55.3
購買管理基準書	37.1、38.3
是正措置基準書	63.2、64.2
内部監査基準書	56.6
文書・記録管理基準書	
予防処置記録	64.24
個人OJT記録	23.1.6
外部文書管理台帳	
チェックリスト	
教育訓練記録	
購入先リスト（ディーラー）	
購入先リスト（メーカー）	
購買品発注・検収検証記録	38.3、39.3
従業員力量表	
新規・継続購買先評価表（ディーラー）	37.5
新規・継続購買先評価表（メーカー）	37.5
是正処置記録	56.7、63.2.5
内部監査計画書	56.2
内部監査不適合報告書	

内部監査報告書	56.6
年間教育計画表	
配布管理台帳	
不適合品台帳	
文書管理台帳	
有害事象受付記録	62.3
有害事象処置記録	62.5
〈ファイルⅢ〉	
製品標準書 SOP及び様式集	6.2、28.2.1
DC細胞療法製品標準書	41.1、41.2
試薬の調製と管理に関する手順書	
***調整使用記録書	
〈ファイルⅤ〉	
製造管理基準書 SOP及び様式集	
製造管理基準書	
異常発生時の対応に関する手順書	
製造番号およびロット構成に関する手順書	47.2
保全に関する手順書	24.3
製造指図書作成に関する手順書	
製造・衛生管理に使用する機器の点検整備に関する手順書	
通知書及び受領書の発行に関する手順書	62.2、62.6
包装に関する手順書	
LOG BOOK作成に関する手順書	
不適合管理に関する手順書	25.5、60.2、60.9
保管管理に関する手順書	9.2、52.1、52.2
出荷判定に関する手順書	48.1
保全記録	24.4
設備・機器の使用履歴書（A 4 縦型）	
トレーサビリティ体系図	48.3
機器管理台帳（製造・衛生機器リスト）	
校正依頼先選定書	
作業記録	44.1、40.2
受領書	
出荷通知書	
出荷判定書	58.4
製造指図書記録書（条件表）の事例	
妥当性評価記録書	60.10
特別採用記録	60.5
不適合品処置記録	60.6
不適合品台帳	
〈ファイルⅣ〉	
衛生管理基準書 SOP及び様式集	

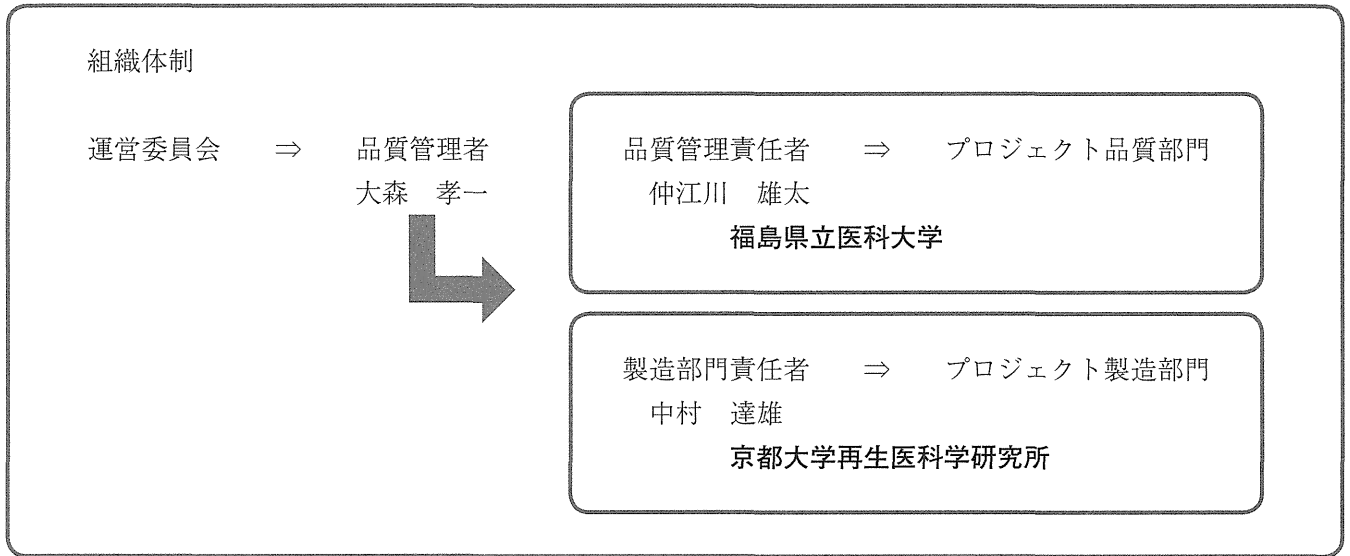
衛生管理基準書	25.2、25.3
チェンジオーバー時の対応に関する手順書	
感染防止に関する手順書	
手洗いに関する手順書	
清浄度測定試験に関する手順書	
清掃に関する手順書	
入退室管理に関する手順書	
廃棄物に関する手順書	
付着菌試験に関する手順書	
CPC管理区域内入退室記録	
クリーアップ作業記録	
セットアップ作業記録	
環境検査作業記録	
環境検査報告書	
血液及び培養液の飛散・漏出報告書	
付着菌試験結果記録	
清浄度測定試験結果記録	
定期清掃作業記録	
検体搬入前検査結果記録	
付着菌試験結果記録	
〈ファイルVI〉	
品質管理基準書 SOP及び様式集	
品質管理基準書	8.1、61.1
エンドトキシン試験に関する手順書	
サンプリングに関する手順書	
マイコプラズマ否定試験に関する手順書	
器具の滅菌に関する手順書	
規格外試験結果の措置に関する手順書	
参考品の採取および保管に関する手順書	
試験委託の手続きに関する手順書	
**定性試験に関する手順書	
**定量試験に関する手順書	
無菌試験に関する手順書	
試験検査機器の点検整備に関する手順書	53.2
**定性結果記録	58.3、59.1
**定量結果記録	58.3、59.1
エンドトキシン試験結果記録	58.3、59.1
器具滅菌記録用紙	
サンプリング指示書	
トレーサビリティ体系図	
**解析結果記録	61.3
マイコプラズマ否定試験結果記録	

委託先監査報告書	
機器管理台帳（品質試験機器リスト）	53.6
規格外試験結果原因調査指示書／報告書	
校正依頼先選定書	
参考品保管リスト	52.3
無菌試験結果記録（最終試験）	
妥当性評価記録書	53.4
無菌試験結果記録	
無菌試験結果記録（平板培地播種）	
品質試験成績書	
〈ファイルⅦ〉1,2,3,4	
基準文書	
医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令	
21CFR1271	
CDC手指消毒ガイドライン英文	
FDA無菌医薬品製造の無菌操作法ガイダンス	
日本版無菌操作法ガイドライン	
ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価について	
生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験	
生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析について	
生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造工程の変更にもなう同等性／同質性評価について	
ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について	

(2) 上記文書から、本製造施設運営に則した文書として第1版を発行した文書

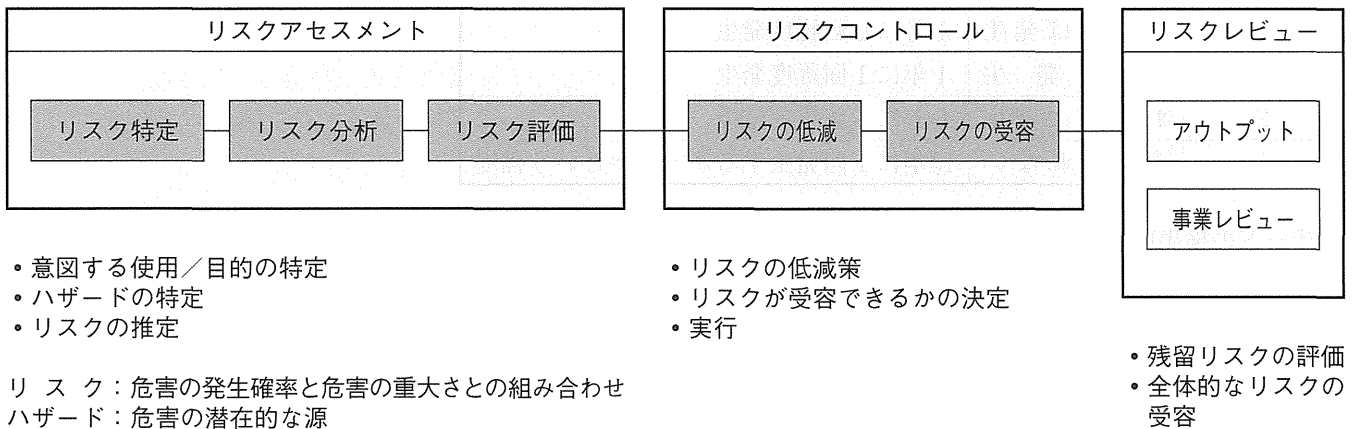
品質マニュアル
品質マネジメントシステムモデル図
部門と規格要求事項の関連
CPCの品質マネジメントシステム文書体系図
ISO13485の要求手順書とCPC文書の対比表
組織図

参考1 (組織図)



参考2 (リスクマネジメント)

リスクマネジメント



プロダクトのリスク評価基準 (案)

危害の発生確率

発生レベル	発生確率	判断の目安
5	頻繁に発生	数日に1回以上の発生
4	しばしば発生	1月に1回程度発生
3	時々発生	1年に1回程度発生
2	わずかに発生	5年に1回程度発生
1	考えられない	10年に1回発生するかどうかという程度

危害の重大さ（感染症、治療の失敗、手術の延期）

重大性のレベル	判断の目安
破滅的な（4）	死亡の可能性がある
重大な（3）	重篤な症状や障害の可能性はある
最低限の（2）	再手術の可能性（必要性）がある 再**採取の可能性（必要性）がある
軽微である（1）	発熱等の軽微な症状が見られる 特に**的に問題はない その他患者への影響が軽微

リスク推定基準

リスク推定値＝危害の発生確率×危害の重大さ

広く重用できる範囲	ALARP	受容できない
1以上4未満	4以上9未満	9以上20以下

プロセスのリスク評価

ハザードの発生確率

発生レベル	発生確率	判断の目安
5	頻りに発生	数日に1回以上の発生
4	しばしば発生	1月に1回程度発生
3	時々発生	1年に1回程度発生
2	わずかに発生	5年に1回程度発生
1	考えられない	10年に1回発生するかどうかという程度

ハザードの検出確率

検出レベル	検出確率	判断の目安
5	発生してしまえば、検出が不可能又はきわめて困難	検出率が20%以下
4	発生してしまえば、検出が困難	検出率20%超～40%以下
3	発生しても検出できない場合が多い	検出率40%超～60%以下
2	発生しても検出できない場合がある	検出率60%超～80%以下
1	発生しても自工程又は後工程で検出が確実	検出率80%超

危害の重大性

重大性のレベル	判断の目安
破滅的な（4）	死亡の可能性はある
重大な（3）	重篤な症状や障害の可能性はある
最低限の（2）	再治療・再手術の可能性（必要性）がある 再**採取の可能性（必要性）がある
軽微である（1）	発熱等の軽微な症状が見られる 特に**的に問題はない その他患者への影響が軽微

リスク推定基準

リスク推定値 = ハザードの発生確率 × ハザードの検出率 × 危害の重大さ

広く重用できる範囲	ALARP	受容できない
1 以上～25以下	25超～75未満 又は ハザードの発生レベルが4	75以上100以下 又は ハザードの発生レベルが5

参考3 (QMS要求文書一覧)

医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第169号）GMP（QMS）

= 要求されている文書類（手順書、基準書）及び記録類一覧表 = 【製造業（滅菌、一般）】

No.	条項号	文書（手順書、基準書等の要求事項） (Document)	条項号	記録 手順書、基準書に基づき実施した記録書（Record）
1	6.1.1	品質方針表明書		
2	6.1.1	品質目標表明書		
3	6.1.2	品質管理監督システム基準書（品質マニュアル）		
4	6.2	製品標準書		
5	8.1	品質管理監督文書		
6	9.2	各種記録の保管管理、保管期間、廃棄の方法等の手順書		
7			18.2	管理監督者照査（マネメントレビュー）
8	23.1.2	教育訓練（研修）手順書	23.1.6	従業員の教育訓練（研修）、技能、経験の記録
9	24.3	業務運営基盤（構造設備、器具等）保守点検手順書	24.4	業務運営基盤（構造設備、器具等）保守点検の記録
10	25.2	衛生管理（従業員）手順書		
11	25.3	衛生管理（作業環境）手順書		
12	25.5	汚染された製品等の管理に関する手順書		
13	26.5	製品リスクマネジメント実施手順書	26.6	リスクマネジメント実施結果記録
14	28.2.1	製品要求事項書	28.3	製品要求事項の照査の結果及びこれに基づき採った措置の記録
15	30.1	設計開発計画手順書		
16	30.5	設計開発計画書	31.1	設計開発に係る工程入力情報の記録
17			32.4	設計開発に係る工程出力情報の記録
18			33.3	設計開発照査の結果記録
19			34.2	設計開発の検証の結果及びこれに基づき採った措置の記録
20			35.3	設計開発バリデーションの結果記録
21			36.1	設計開発の変更の記録
22			36.4	設計開発の変更の照査（レビュー）の結果記録
23	37.1	購買物品要求事項書	37.5	納入物品供給者の評価結果記録
24	38.3	購買情報要求事項書	38.3	購買情報記録
25			39.3	購買物品の検証結果記録
26	40.1.2	製造及びサービス提供要求事項書	40.2	製品の製造記録（ロット毎）
27	40.1.2	製造及びサービス提供作業指図		
28	41.1	製品の清浄に関する要求事項書		
29	42.2	設置業務要求事項書		
30	43.1	附带サービス業務実施手順書	43.2	附带サービス業務実施記録
31	43.1	附带サービス業務実施指図書		
32			44.1	滅菌製品の滅菌ロット工程指標値の記録
33	45.3	製造工程バリデーション手順書	45.6	製造工程バリデーション結果記録
34	45.4	ソフトウェアバリデーション点順書		
35	46.1	滅菌工程バリデーション手順書	46.3	滅菌工程バリデーション結果記録
36	47.2	製品等識別表示実施手順書		
37	47.3	返品（返却）製品識別表示実施手順書		
38	48.1	追跡可能性（トレーサビリティ）実施手順書	48.3	トレーサビリティ実施結果記録
39			49.2	特定医療機器の荷受人の氏名及び住所の記録
40			51.2	製品受領者から貸与された物品の紛失、損傷等の記録

No	条項号	文書（手順書、基準書等の要求事項） (Document)	条項号	記録 手順書、基準書に基づき実施した記録書（Record）
41	52.1	製品の保持に関する作業手順書		
42	52.1	製品の保持に関する作業指図書		
43	52.2	使用期限が設定された製品等の管理に関する作業手順書		
44	52.2	使用期限が設定された製品等の管理に関する作業指図書	52.3	特別な保管条件の管理記録
45	53.2	試験検査のための設備及び器具の校正、検証手順書	53.6	試験検査設備、器具の校正、校正記録
46				
47			53.4	試験検査のための設備及び器具の校正等点検の結果不適合が判明した時のそれまでの試験検査結果の妥当性の評価検討記録
48	55.3	製造販売業者、ユーザー等製品受領者からの意見収集手順書		
49	56.6	内部監査（自己点検）実施手順書	56.6	内部監査実施結果記録
50			56.7	内部監査不適合箇所の改善措置記録
51	56.2	内部監査（自己点検）実施計画書	58.3	製品の試験検査記録
52			58.4	製品の工場からの出荷判定記録
53			59.1	特定医療機器の試験検査業務を行った者の記録
54	60.2	不適合品の管理及び処理に関する手順書	60.5	不適合製品の特別採用を許可した者の記録
55	60.9	不適合製品の手直し作業指図書	60.6	不適合の内容及び不適合品に対して採られた措置の記録
56			60.10	不適合製品の手直しに対する悪影響検討記録
57	61.1	製品検査等のデータ収集、分析手順書	61.3	製品検査等のデータ分析結果
58	62.2	通知書（カスタマーレター）の発行手順書	62.3	苦情に関する調査記録
59	62.6	製品の不具合情報等の入手時の製造販売業者への通報手順書	62.5	苦情調査の結果、是正処置を行わない場合の理由
60	63.2	是正処置手順書	63.2.5	是正処置を行った場合の記録
61	64.2	予防措置手順書	64.2.4	予防措置を行った場合の記録

2. GMP/QMS文書作成

第1回GMP/QMS文書作成会議（2013年12月2日実施）

『無菌管理と製品標準書』

“無菌管理”の概要

1. 無菌管理とは
 - 無菌医薬品製造に関するガイドライン
2. 微生物の汚染
 - 医薬品の投与経路
 - 無菌の保証
 - 無菌試験と微生物限度試験
3. 衛生管理区域
 - CPCでの無菌（清浄度維持）管理
4. 衛生管理のための試験
 - 環境試験
 - 環境モニタリング
 - 環境微生物の評価基準
5. 衛生管理区域の清掃
 - 消毒の基本原則
 - 清掃手順
6. 作業員の服装基準
 - 更衣規定
 - 部屋空気の換気量
 - 更衣、無菌作業時の注意事項
7. 手洗い
 - 流水による手洗いの効果
8. 血液汚染時
 - 血液汚染時の対処法
9. 作業員の健康状態の管理
 - ICH-Q7原薬GMP（3.2従業員の衛生）

“製品標準書”の概要

1. 製品標準書作成のメリット
2. 製品標準書の作り方
 - 原薬工程と製剤工程
 - GMP範囲案と製品標準書作成案
 - 製品標準書記載項目

『製造及び品質管理基準書』

“製造の概要1”

1. 製造管理基準書
 - 製造管理基準書記載事項
 - 製造部門の仕事と責任
 - 製造部門責任者の仕事
 - 設備全体に関わる事項
 - 製造設備の、機器の維持管理
 - 入庫、管理台帳
 - 出荷、保管管理
 - CPCへの入退室、廃棄物処理
 - 機器、設備の点検
 - キャンペーン生産
 - ロット構成、ラベル発行、包装
 - 製造指図記録書
 - 通知書、受領書の発行

“製造の概要2”

2. 製造
 - 製造の手順
 - 原材料の管理
 - 重要工程
 - プロセス、バリデーション／プロセス評価

“品質管理基準書の概要2”

3. 品質管理基準書
 - QCとQA
 - 品質部門の仕事と責任
 - 逸脱管理、変更管理、出荷判定、工程管理
 - 試験室管理

第2回GMP/QMS文書作成会議（2014年実施予定）

『臨床研究とGMP/QMS』

“GMP/QMSの概要”

1. 臨床研究とGMP/QMS
 - ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
 - 臨床研究の倫理指針
 - 先進医療制度
 - リスクに基づく再生医療の規制
2. GMP/QMS
 - GMPの始まり
 - GMP/QMSとは
 - GMPの流れ
 - GMP/QMSが要求するもの
 - 組織図
 - 文書とその属性
 - プロセス別SOPリスト
 - 文書と記録のリスト
 - 文書の準備
3. GMP/QMSを理解するためのKey words

『品質保証の手順』

“品質保証”の概要

1. バリデーション
 - バリデーションとは
 - DO、IQ、OQ、PQ
 - 洗浄のバリデーション
2. 逸脱管理
 - 逸脱管理基準書
 - 逸脱のランク分け
3. 変更管理
4. 出荷判定
 - 出荷判定の手順書
 - 品質評価の段取り、ルール化

人工気管の生物学的安全性試験に関する研究

研究代表者 大森 孝一（福島県立医科大学医学部）

研究協力者 多田 靖宏（福島県立医科大学医学部）

野本 幸男（福島県立医科大学医学部）

鈴木 亮（福島県立医科大学医学部）

仲江川雄太（福島県立医科大学医学部）

研究要旨

医療機器の販売においてその安全性を確認するために必要な試験が医療機器ガイドラインにより定められている。昨年度は、本研究事業である人工気管の性質を考慮し、今後必要とされる非臨床試験の種類とその内容について検討を行った。本年度はPMDAとの事前面談を行い、指導内容を基に試験の実施方法、内容を確定し試験を開始した。

A. 研究目的

医療機器として申請・承認を受けるにあたり、種々の試験が必要となる。研究対象の医療機器の性質を考慮し生物学的安全性試験の選択し試験を行う。

B. 研究方法

昨年度は人工気管の性質を考慮し、平成24年3月1日に通知された「医療機器の製造販売承認申請等について必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」（薬食機発0301第20号）（以下、医療機器ガイドライン）に準じて必要な試験について報告した。今年度はその結果を基に、PMDAとの事前面談を行い、試験の実施方法等について確認した。その結果を基に生物学的安全性試験を計画し実施する。

C. 研究成果

医療機器の安全性を確認するために必要な試験の種類については、平成24年3月1日に通知された医療機器ガイドラインに準じて試験の選択を行う必要がある。医療機器ガイドラインでは、医療機器の市販前の安全性評価の一環として、生物学的有害作用（毒性ハザード）のリスク評価を行うための生物学的安全評価に関する基本的考え方を示したものであり、評価すべき試験の選択については医療機器ガイドライン中に示されている。医療機器ガイドライン中では医療機器の接触部位及び接触期間による分類に応じて試験が選択され、

評価を行う必要がある。本研究事業である、人工気管は、分類として体内植込み機器・組織／骨に、接触期間としては長期的接触（30日を越える）に該当する。この分類では生物学的安全性評価項目として細胞毒性、感作性、刺激性／皮内反応、急性全身毒性、亜急性全身毒性、遺伝毒性（復帰突然変異、染色体異常）、埋植についての評価が必要とされる。全身毒性試験については、人工気管は移植術後、終生使用される医療機器であることを考慮すると、亜急性ではなく亜慢性毒性試験（2ヵ月、6ヵ月後）が考慮された。

人工気管の原材料は下記に述べる4材料からなるがいずれも医療機器・医療材料である。①Bardメッシュ・医療材料として販売されている。②ポリプロピレンフィラメント・ドイツにて医療用製品として製造されている③ポリプロピレン糸・ドイツにて医療用製品として製造されている④コラーゲンスポンジ・医療機器の原材料として販売されている。

試験の実施にあたり、昨年度の抽出条件予備検討試験から、試験に必要な人工気管数をその重量から概算した。1本3gで計算するとおよそ110本必要になることが計算された。人工気管の骨格となるメッシュの形成、リングの固定などは手作業で行うため、人工気管を1本作製するにも数週程度要する。以上を勘案すると本研究期間内に安全性試験に必要な数を準備することは困難であるため、材料の総重量、構成比を合致させることで、生物学的安全性試験を実施できないのではないかと考えられた。PMDA事前面談を行い以下につ

いて確認を行った。(資料1)

最終製品ではなく、各原材料を使用しての試験は可能である。また、各原材料の安全性に関する資料を購入元から入手してリスクについて説明できれば、その製品について省略は可能である。ただし、製造工程で原材料に変化がないこと、接着剤やその他添加物の使用がないことが前提である。

各原材料の比率が同じであれば、最終製品と異なる形状(例えばシート状)で、試験を行うことも可能であり、最終製品と同じ清浄度で作製し、最終製品と同じ製造方法を模倣することが必要であることを確認した。

埋植試験については試験を行うに当たり最終製品と全く同じ材質構成でサイズの小さいもので行えるかについては、各原材料の比率が同じであれば、最終製品の小さいサイズで実施可能である。ただし、製品を裁断する場合、場所によっては各原材料の比率が異なる可能性もあるため、注意が必要である。

また、どの程度観察期間が必要と考えるかについては、被験物質に吸収性があるものは、その成分が吸収される期間の埋植試験が必要とされる。

また、長期の埋植については、実際に移植することで機能性を確認する試験で安全性も合わせて確認することも実施可能である。

実際の移植手技、長期間の移植で安全を確認する必要があるが試験はGLPではなく、非GLPでも実施可である。ただし、記録はしっかりと残すことが必要になる。期間についてはガイドライン上の期間でよいが、材料の変性の経過を見る必要があると考えられた。

事前面談の内容を考慮し、最終製品と同じ比率としたものをクリーンルーム内で作製し(シート状など形状は選択可能)、生物学的安全性試験を実施する。埋植試験については、ウサギ埋植予備検討試験の試験計画書案を作成し、埋植期間は、消失(体内吸収)を考慮し、ガイドラインに規定ある期間(1及び4週)に加え、8週(予定)とした(資料2)。

生物学的安全性試験についてのロードマップを示す(図1)。全身毒性試験については、人工気管は移植術後、終生使用される医療機器であることを考慮すると、亜慢性毒性試験(2ヵ月、6ヵ月後)を考慮し、埋植試験については埋植材料の材質、表面性状、又は分解過程などによって、周囲組織に引き起こされる組織反応の種類と程度を評価する試験であり、うさぎの皮下などで行う。また人工気管として実際に動物(ビーグル犬が考慮される)気管に移植を行う事が考慮される。

今年度はロードマップに従いクリーンルーム内で人工気管の組成同様にBardメッシュとポリプロピレンフィラメントをポリプロピレン糸で束ね、周囲をコーティングした形状の試験検体を作製しその検体を使用し細胞毒性試験、抽出条件検討試験がなされ概ね良好な結果が得られている。

復帰突然変異試験、染色体異常試験、皮膚感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、埋植予備検討試験の計画書についても作成を行い、来年度実施を予定する。

D. 考 察

人工気管の性質から、必要な試験は細胞毒性、感作性、刺激性/皮内反応、急性全身毒性、亜慢性全身毒性、遺伝毒性、埋植試験である。これらの試験を行う上で実際に気管に移植を行う試験以外に関しては、シートや円筒状の形状で人工気管に使用されている4種の材料を含む被験物質であればそれを使用し試験を行っても問題ないとのことであった。これにより被験物質作製に要する時間を大幅に短縮することが可能となり、生物学的安全性試験がより円滑にすすむと考えられる。

医療機器を実用化するにあたってPMDAとの対面助言を予定するが、その際には試験計画書を準備する必要がある、本年度は臨床試験計画の骨子案を作成した。(資料3)

E. 結 論

医療機器の安全性を確認するために必要な試験の種類については種々あるが、人工気管の性質から、細胞毒性、感作性、刺激性/皮内反応、急性全身毒性、亜慢性全身毒性、遺伝毒性、埋植試験が必要と考えられる。これらの試験へのロードマップを作成し順次開始している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Otsuki K, Imaizumi M, Nomoto Y, Nomoto M, Wada I, Miyake M, Omori K. Effective embryoid body formation from induced pluripotent stem cells for regeneration of respiratory epithelium. *Laryngoscope*. 124(1): E8-14, 2014.

- 2) 大森孝一, 多田靖宏, 野本幸男, 谷 亜希子, 仲

- 江川雄太, 金丸眞一, 中村達雄. 生体内組織再生誘導型の人工気管. *Surgery Frontier*. 21(1): 31-35, 2014.
- 3) Tani A, Tada Y, Takezawa T, Wada I, Imaizumi M, Nomoto Y, Nomoto M, Omori K. Regenerative process of tracheal epithelium using a collagen vitrigel sponge scaffold. *Laryngoscope*. 123(6): 1469-1473, 2013.
- 4) Nomoto M, Nomoto Y, Tada Y, Tani A, Otsuki K, Suzuki R, Nakamura T, Omori K. Bioengineered trachea using autologous chondrocytes for regeneration of tracheal cartilage in a rabbit model. *Laryngoscope*. 123(9): 2195-2201, 2013.
- 5) Imaizumi M, Nomoto Y, Sugino T, Otsuki K, Omori K. Implantation site-dependent differences for tracheal regeneration with induced pluripotent stem cells (iPS cells). *Acta Oto-Laryngologica*. 133(4): 405-411, 2013.
- 6) 今泉光雅, 大森孝一. iPS細胞を用いた喉頭・気管の再生医学研究. *喉頭*. 25(2): 30-35, 2013.
- 7) 野本美香, 多田靖宏, 大森孝一. 喉頭外傷における気道確保の方針と実際. *JOHNS* 29(10): 1766-1770, 2013.
- 8) 大森孝一. 喉頭手術. *JOHNS* 29(7): 1171-1174, 2013.
- 9) 大森孝一. V. のど〈呼吸困難・端鳴〉急性喉頭蓋炎はどう対処するか? 耳鼻咽喉科診療 私のミニマム・エッセンシャル. 本庄 巖, 市川銀一郎編集. 全日本病院出版会. 東京. pp204-206, 2013.
- 10) 大森孝一. V. のど〈呼吸困難・端鳴〉外来で可能な気道確保の方法は? 耳鼻咽喉科診療 私のミニマム・エッセンシャル. 本庄 巖, 市川銀一郎編集. 全日本病院出版会. 東京. pp207-209, 2013.
2. 学会発表
- 1) 今泉光雅, 大森孝一. *in vitro*におけるヒトiPS細胞を用いた声帯上皮の組織再生. 第26回日本喉頭科学会; 2014 03 06-07; 那覇. 予稿集. 90.
- 2) 多田靖宏, 仲江川雄太, 谷 亜希子, 野本美香, 今泉光雅, 大森孝一. コラーゲンビトリゲルを用いた喉頭気管の再生. 第26回日本喉頭科学会; 2014 03 06-07; 那覇. 予稿集. 92.
- 3) 谷 亜希子, 多田靖宏, 松塚 崇, 柳川明弘, 鈴木 亮, 今泉光雅, 大森孝一. 救急外来を受診した喉頭・気管疾患. 第26回日本喉頭科学会; 2014 03 06-07; 那覇. 予稿集. 155.
- 4) 大槻好史, 今泉光雅, 野本幸男, 野本美香, 大森孝一. iPS細胞を用いた気管上皮組織再生の可能性. 第13回日本再生医療学会; 2014 03 04-06; 京都. 再生医療. 13(Suppl): 260.
- 5) 野本幸男, 野本美香, 岡野 渉, 仲江川雄太, 鈴木 亮, 大槻好史, 谷 亜希子, 今泉光雅, 大森孝一. 組織再生誘導型人工材料に培養細胞を付加した新規気道再建材料の開発. 第13回日本再生医療学会; 2014 03 04-06; 京都. 再生医療. 13(Suppl): 325.
- 6) Omori K. 〈Keynote Lecture〉 Regenerative medicine of the larynx and trachea. 20th IFOS World Congress ; 2013 06 01-05; Seoul(Korea).
- 7) Otsuki K, Imaizumi M, Nomoto Y, Wada I, Miyake M, Omori K. Effective embryoid body formation from induced pluripotent stem (iPS) cells for regeneration of respiratory epithelium. 134th American Laryngological Association; 2013 04 10-11; Orlando(USA). Abstracts. 54.
- 8) 大槻好史, 今泉光雅, 野本幸男, 野本美香, 谷 亜希子, 多田靖宏, 大森孝一. iPS細胞を用いた気管上皮組織再生. 第65回日本気管食道科学会; 2013 10 31-11 01; 東京. 予稿集. 76.
- 9) 野本美香, 野本幸男, 大森孝一. 〈Research Forum III〉自家軟骨細胞付加工気管を用いた気管再生. 第61回日本耳鼻咽喉科学会東北地方部会連合学術講演会; 2013 07 20-21; 弘前. 抄録集. 20.
- 10) 野本幸男, 野本美香, 岡野 渉, 今泉光雅, 谷 亜希子, 大槻好史, 鈴木 亮, 仲江川雄太, 大森孝一. 培養細胞を付加した人工材料による気道再生. 第34回日本炎症・再生医学会; 2013 07 02-03; 京都. 予稿集. 165.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）事前面談

場 所：東京都千代田区霞が関 3 - 3 - 2 新霞が関ビル 6 F 第 5 会議室

日 時：2013年11月6日、14時～15時

参加者(敬称略)：

橋本 裕介 (PMDA、医療機器審査第一部 審査専門員、工学博士)

金澤由基子 (PMDA、医療機器審査第一部 主任専門員、審査相談担当)

小池 和央 (PMDA、再生医療製品等審査部、医療機器審査第一部(併任) 審査専門員、薬学博士)

白土 治己 (PMDA、医療機器審査第一部 審査役代理、理学博士)

大森 孝一、仲江川雄太 (福島県立医科大学耳鼻咽喉科)

中村 達雄 (京都大学再生医科学研究所)

高橋 義博、山下 祐介 (新日本科学)

〈質問事項 1〉

埋植試験を除く各試験に必要な人工気管は110個必要であるが、実際には最終製品となる人工気管を1個作るのに現状では約1ヵ月かかることから、最終製品を作製してこれらの試験を実施するには10数年かかることになり非現実的である。

そのため、最終製品ではなく、各原材料を使用して試験を行ってよいか。

また、最終製品(人工気管)を構成するそれぞれの原材料は次の4種類の組み合わせである。各原材料で試験を行うことで良い場合は、人工気管の原材料は、市販されている物、市販されている製品の材料として使われている物、海外では使用実績がある物(日本では承認されていない)の組み合わせであるが、生物学的安全性試験が必要となるか。

- ① 医療機器として既に市販されている物 (Bardメッシュ、メディコン)
- ② 医療機器の原材料として使用されている物 (ブタ由来コラーゲン、日本ハム)
- ③ 海外では使用実績がある物 (日本では未承認) [ポリポロピレンフィラメント、G.KRAHMER GmbH (ドイツ)]
- ④ ③と同様に海外では使用実績がある物 (日本では未承認) [ポリポロピレンフィラメント、G.KRAHMER GmbH (ドイツ)]

(回答)

各原材料を用いて試験を行うことで良い。また、各原材料の安全性に関する資料を購入元から入手してリスクについて説明できれば、その製品については省略は可能。ただし、製造工程で原材料に変化がないこと、接着剤やその他添加物の使用がないことが前提である。また、各原材料の比率が同じであれば、最終製品と異なる形状(例えばシート状)で、試験を行うことでも良い。最終製品と同じ清浄度で作成することが必要。最終製品の製造方法を模倣する方がよい。

〈質問事項 2〉

人工気管の生物学的安全性試験(埋植試験)を行うにあたり、最終製品と全く同じ材質構成でサイズの小さいもので行えるか伺いたい。

(回答)

各原材料の比率が同じであれば、最終製品の小さいサイズで実施可能。ただし、製品を裁断する場合、場所によっては(両サイドの端)各原材料の比率が異なる可能性もあるため、注意が必要。