

1. 原料、使用機材のsupplierやlotの差評価に向けた方策

担当責任者：山我 美佳

公益財団法人 先端医療振興財団 細胞療法研究開発センター

研究要旨

PIC/s GMP では、出発原材料の供給者の品質管理は特に重要であり、最終品質に大きく影響するため選定は十分に吟味して行い、それはリスクベースドアプローチによって行われるべきとあり、また、GMP においても「重要な原料及び資材は、供給者との間で製造及び品質に関する取決めを行うこと。」「供給者と取り決めた内容に従って製造及び品質の管理ができていないことをリスクに応じて適切に確認すること。」とある。

再生医療等製品の最終製品が恒常的に品質を確保するための、原材料やサービスの提供会社を下記手順にて選定し、継続した品質を維持するように定期的に確認を行う。

- (1) 要求品質の設定、(2) 重要度の分類、(3) 供給業者の評価、
- (4) 訪問監査（必要により）、(5) QA による承認、
- (6) 取り決め書の作成、契約の締結、(7) 定期監査の実施

研究段階ではあまり考慮されなかった概念ではあるが、原料のロット差による品質のばらつきの大い再生医療等製品においては、研究初期段階から実製造まで目を向けた原材料及びサービス提供会社の監査の重要性を強く認識している。

また、もし同ロットが得られない場合にも、研究開発初期段階から、原材料のロットの変更によるハザード、危害に関する情報を収集し、頻度と重大性を考慮にいれたリスク評価を行う。そのうえで、受け入れ可能な原材料のロットによるバラツキの幅、使用機器の品質のバラツキを、予備試験などを実施してあらかじめ決定しておき、同一ロットを使用しないことによるリスクを科学的根拠に基づいて軽減したうえで、規格内に入る原材料や機器の受け入れを受容する仕組みの構築も肝要である。

【目的】

PIC/s GMP には、出発原材料の供給者の品質管理は特に重要であり、最終品質に大きく影響するため選定は十分に吟味して行うこと、それはリスクベースドアプローチによって行われることと記載されている。また、厚生労働省薬食監麻発 0830

第1号、平成25年8月30日)の第11条（品質管理）関係に、「重要な原料及び資材は、供給者との間で製造及び品質に関する取決めを行うこと。」「供給者と取り決めた内容に従って製造及び品質の管理ができていないことをリスクに応じて適切に確認すること。」とある。

今回我々は、再生医療等製品の製造の際に使用する原料、使用機材に関して、PIC/s GMP と日本の GMP に基づき、使用機材の supplier や lot の差評価に向けた方策を提言する。

【内容】

1. 最終製品が再生医療等製品の製造の際に、恒常的に品質を確保するためには、原材料やサービスの品質確保が必須である。原材料の購入、サービスの提供を受ける際の supplier の選定と品質の維持のための方法を下記に示す。

- (1) 要求品質の設定
- (2) 重要度の分類
- (3) 供給業者の評価
- (4) 訪問監査（必要により）
- (5) QA による承認
- (6) 取り決め書の作成、契約の締結
- (7) 定期監査の実施

2. 要求品質の設定

原料や資材、機器の購入、サービスの提供を受ける際には、その要求品質が決まっていることが前提である。

生物由来原料であれば、日本の生物由来

原料基準に適合するよう要求事項を設定し、出発細胞・組織であれば、ドナー選択からウイルス試験、輸送までの全ての段階について、要求条件を設定する。また、トレーサビリティが正確に識別手順に従い行われ記録が残されているか、匿名化はどのように行われているかなども要求品質の条件に含まれる。

原料の継続使用で、同一のロットの原料が入手できない場合は、あらかじめ原料の性能試験を要求品質として設定しておき、実際にロットごとの性能試験(たとえばウシ血清の場合は標準細胞の増殖試験・増殖曲線)を実施し、性能試験において一定の基準値に合致したものを原料として受け入れる方策も同時に進めるべきである。

3. 重要度の分類

原材料の購入、受けるサービスは、予め設定した重要度分類に沿って分類分けをし、重要なものに対しては、より注意深く可能な限り多くの情報を収集し、適切な供給業者を選択できるようにする。

再生医療等製品を CPC で製造する場合の重要度分類案を表 1 に例示する。

表1 原材料、サービスの重要度分類

重要度	内容	対象
(重要)	最終製品の品質に直接影響するもの	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出発原材料である細胞組織 ・ 生物由来原料 ・ 細胞組織に直接触れるもの ・ 外注検査サービス ・ サニテーションサービス ・ 産業廃棄物処理サービス ・ CPC 用衣服のクリーニングサービス ・ 細胞組織等輸送サービス
(中間)	最終製品の品質に間接的に影響するもの	<ul style="list-style-type: none"> ・ 工程で使用する試薬、材料 ・ 細胞組織に直接触れないもの
(一般)	、 以外	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製造に直接関係しない原材料

4. 供給業者の評価（書類監査）

供給業者を評価には、すでに作成されている供給業者リストと、供給業者評価チェックリストを用いて、その供給業者から恒常的に品質が維持された原料、サービスが得られるかを質問状として送付して、書類による返事をもらい内容を確認する。

供給業者評価チェックリストは、要求品質や求めるサービスによって変わってくるが、

- (1) 会社の経営状況は健全か
- (2) 取引実績があるか
- (3) 社内の品質保証システムが明確に存在しているか
- (4) 社内の教育訓練により提供するサービスが均一であるか
- (5) 下請け業者に委託している場合は同質な技術が得られるか
- (6) 継続して原材料やサービスが提供できるか

などの項目が共通して含まれる。

個別の評価項目は、その方面によく精通

している者により作成することが効果的な確認につながる。必要により専門家の意見なども参考にするのが望ましい。

生物由来原料は十分に安全性が確保されているものを調達しなければならないため、感染性及び病原性を示す可能性のあるウイルスからのリスクを最小化するために、生物由来原料基準への適合性を厳しく確認する必要がある。

5. 訪問監査（必要により）

2 の重要度分類で重要とされた原材料やサービスに関しては、訪問監査を行うことが望ましい。訪問監査は、監査の訓練を受けた各部門から構成されたメンバーにて、多方面から評価できるようにする。

訪問監査により、会社の品質方針、品質保証体制、品質保証部門の内部監査を含む実務、文書体系、教育システムを具体的に確認できる。また、設備や実際に稼働している施設を見学して、技術力と要求品質に合致しているかを具体的に確認すること

ができる。

訪問監査によって、事前に収集した情報と実際が異なることや、先入観で適切と考えていたが実は重要な確認ポイントに改善が必要な点が発見されるなど、より適切な判断材料が確認できる。

有効な訪問監査をするためには、訪問前に訪問先の技術を理解して、品質に関する課題を抽出しておくことが重要である。そして、訪問監査前に質問状を事前に訪問先に送付し、効率的に確認ができるようにする。訪問監査後は速やかに文書にてフィードバックし、提供業者と良い関係を保ちつつ品質の改善への取り組みを促すように心掛けなければならない。

監査結果は下記のように確認項目に対する内容と、その評価を A～C で示し、総合判定を行う。

確認事項	内容	評価

<評価レベル>

A (適合): 監査項目に対し、適合している。

B (要改善): 監査項目に対し、概ね適合しているが一部不備な点がある。

C (不適合): 監査項目に対し、不十分で改善すべき点がある。

再生医療等製品で使用している原料は、研究用試薬の場合や、訪問監査の経験が少ない会社を訪問する場合も少なくない。医薬品や医療機器の原材料供給業者のような QMS の要件を満たす企業ではないことがある。評価結果に上記評価レベルの B

や C の項目がいくつかある場合は、項目ごとに個々に品質への影響を判断し、総合的に採用の可否を判定する。

また、生物由来原料の生物由来原料基準への適合性に関して、使用する原料が海外製品のために、海外業者の生物由来原料基準に沿った情報を提供してもらえないことが時折問題となる。詳細な情報はノウハウであるとの主張、海外業者の日本の規制に対する理解の低さ、提供する製品のマーケットサイズなどが情報を詳細に得られない理由として挙げられる。その解決策として、マスターファイル登録制度を利用することも奨励されているが、その登録手続きに対する時間や工数がかかることで躊躇する会社も少なくないと聞く。

そのようなリスクを回避するためには、研究開発初期からリスクアセスメントを行い、リスクを抽出し、管理することが重要である。供給会社の変更が品質に大きく影響する原料に対する問題点は早期に抽出し、開発後期で後に戻れないような状況にならないように努めなくてはならない。

ロットによる品質への影響に関しても同様に、研究の初期段階からどの程度ロットの変更による最終製品の品質の影響があるかをリスク評価し、リスク低減措置を講じ、製造工程を最終化することが重要である。

6. QA による承認

原材料供給業者の承認は、書類や訪問による監査の結果を基に、その業者が要求品質を継続的に安定提供できることを確認したうえで承認することである。品質保証

担当者の承認を得た業者からサービスを受けるようにしなければならない。

7. 取り決め書の作成、契約の締結

重要な原料の提供は品質契約書を取り交わす。特に、責任範囲、費用負担、規格、輸送条件、監査、変更管理、逸脱、原材料管理、報告方法等は詳細に取り決めておく。

サービスに関する契約も、上記内容に準じて要求品質が恒常的に得られるように取り決める。

8. 定期監査の実施

重要な供給業者が QA により承認された場合、取り決め書を作成し、供給契約書を締結するが、締結以降も年 1 回の定期監査を行い、品質の確認を行うことが必要である。

【結論及び考察】

最終製品が恒常的に品質を確保するための、原材料やサービスの提供会社の選定について、(1) 要求品質の設定、(2) 重要度の分類、(3) 供給業者の評価、(4) 訪問

監査（必要により）、(5) QA による承認、(6) 取り決め書の作成、契約の締結、(7) 定期監査の実施について述べた。研究段階ではあまり考慮されなかった概念ではあるが、原料のロット差による品質のばらつきの大い再生医療等製品においては、研究初期段階から実製造まで目を向けた原材料及びサービス提供会社の監査の重要性を強く認識している。

また、もし同ロットが得られない場合にも、研究開発初期段階から、原材料のロットの変更によるハザード、危害に関する情報を収集し、頻度と重大性を考慮にいれたリスク評価を行う。そのうえで、受け入れ可能な原材料の規格幅を、予備評価試験などを実施してあらかじめ決定しておく（つまり、同一ロットを使えない場合、違うロットや類似の原材料等を受け入れるリスクを軽減したうえで）、規格内に入る原材料等を受け入れるという仕組みを構築しておくことも重要である。

以上