

rates obtained from the 55 people when wearing either indoor or cleanroom garments, and arranged in order so that the lowest counts are on the left and the highest counts are on the right. Also added to the right hand side of the graph are the counts obtained from the prolific disperser (person number 56). The maximum dispersion rate previously observed from the 55 people studied, when wearing indoor clothing, was 13,800 per minute, and when wearing cleanroom garments was 855 per minute. The prolific disperser shed considerably more than the previously highest disperser when wearing indoor clothing, and was 13 times more prolific than the previously highest disperser when wearing cleanroom garments.

Particle size of the microbe carrying particles dispersed

Calculated by an Andersen sampler

An Andersen sampler is a cascade microbial air sampler that has 6-stages, each stage having 400 holes which decrease in diameter down through the stages. The impaction velocity onto each agar surface therefore increases down through the stages and, as the air passes down through the stages, the size of particle that is efficiently deposited onto the agar plate becomes smaller. This allows the size distribution of the MCPs to be calculated. The percent cumulated counts, by Andersen stages, were calculated on a "less than stated size" for each sampler stage and plotted on log 3-cycle x probability paper, setting the plot point, in micrometres, as the 50% of the next stage above. The values for 50% cumulative particle size impacted on each stage, in terms of equivalent particle diameter, were obtained from published results²¹. These were as follows:

- Stage 1 = 9.8µm
- Stage 2 = 6.2µm
- Stage 3 = 3.8µm
- Stage 4 = 2.2µm
- Stage 5 = 0.9µm

The method is more fully explained elsewhere³. From the line of best fit, the equivalent median diameter is read from the graph opposite the 50% probability. The result obtained of the median equivalent particle diameter when wearing cleanroom garments was 9µm.

Calculated by deposition velocity

The average deposition velocity of MCPs can be calculated from the following equation.

$$\text{Deposition velocity (m/s)} = \frac{\text{Number settling/m}^2/\text{s}}{\text{Number in air/m}^3}$$

The numbers of MCPs settling/m²/s onto a surface can be obtained from settle plates and the number/m³ in the cleanroom air from an air sampler. To obtain this information, 6 plates, each of 14cm diameter (154cm² surface area) were arranged around the person exercising on the dispersal chamber floor, giving a total surface area

of 0.924m². These plates were exposed for 120 seconds and an average count of 220 was obtained from 20 people who were sampled.

Therefore,

$$\text{Number settling on plates/m}^2/\text{s} = 220 \times 1/0.94 \times 1/120 = 1.984$$

At the same time as the plates were exposed, an Andersen sampler (without entrance cone) was placed on the floor of the chamber and used to measure the MCPs in the air. This gave an average count of 1.951/m³.

Therefore,

$$\text{Deposition velocity (m/s)} = 1.984 \div 1.951 = 1.02 \text{ cm/s}$$

Because of their comparatively large size, MCPs deposit onto surfaces under the influence of gravity³. Based on Stokes Law, the following equation can be derived²² that relates the settling velocity of airborne particles in air to the equivalent particle diameter:

$$\text{Settling Velocity} = \frac{\rho d^2 g}{18\eta}$$

where,

ρ = density of particle

d = equivalent diameter of particle.

g = acceleration due to gravity

η = viscosity of air

This equation applies to spherical objects. As has been explained in the introduction of this paper, MCPs are not spherical, but it is conventional to consider airborne particles in terms of equivalent particle diameter, which is the size of a sphere of unit density that has the same aerodynamic properties as the particle being considered. Using this approach the density of a particle in the above equation can be taken as unity (1g/cm³). The viscosity of air at 20°C is 1.84 x 10⁻³kg/m.s, and if the particle diameter units is expressed in µm, then:

$$\text{Settling velocity (cm/s)} = 0.0032 d^2$$

$$\text{or, } d = \sqrt{\frac{\text{settling velocity (cm/s)}}{0.0032}}$$

In our example:

$$\text{Equivalent diameter of MCPs} = \sqrt{\frac{1.02}{0.0032}} = 18\mu\text{m}$$

Discussion and conclusions

The dispersion rate of MCPs, particles ≥0.5µm, and ≥5.0µm from 55 people was measured. Thirty females and 25 males were studied, this being the largest study that the authors are aware of. The dispersion rates given in this paper can therefore be used with more confidence when such information is required, for example, to calculate the expected airborne contamination concentration in cleanrooms.

Large variations in airborne dispersion from people were apparent, and the rates of dispersion of MCPs, particles $\geq 0.5\mu\text{m}$, and $\geq 5.0\mu\text{m}$ were interlinked i.e. high dispersers of one type of particle would disperse high rates of particles of the other two types, and vice versa. The number of MCPs dispersed per minute, when wearing indoor clothing, and excluding one exceptional individual, ranged from 94 to 13,800 (average = 2,400), and when wearing cleanroom garments ranged from 5 to 855 (average=177). One exceptional individual dispersed 16,000 MCPs per minute when wearing indoor clothing, and 11,000 per minute when wearing cleanroom garments. The dispersion rate per minute of airborne particles $\geq 0.5\mu\text{m}$ ranged from 142,000 to 14,500,000 (average=2,133,000) when wearing indoor clothing, and from 79,700 to 11,700,000 (average=1,020,000) when wearing cleanroom garments. Similarly, the dispersion rate of airborne particles $\geq 5.0\mu\text{m}$ ranged from 3,810 to 2,110,000 (average=332,000) when wearing indoor clothing, and from 1,020 to 263,000 (average= 37,300) when wearing cleanroom garments.

The reduction in the dispersion rates, when cleanroom garments were worn over personal indoor clothing, was 13.6-fold for MCPs, 8.9-fold for particles $\geq 5.0\mu\text{m}$, and 2.1-fold for particles $\geq 0.5\mu\text{m}$. It has been previously demonstrated^{7,8} that the reduction in the dispersion of MCPs and particles by the use of cleanroom garments was determined by the tightness of the weave of the cloth, and the design of the garments. The more occlusive the fabric and garments, the greater the reduction in airborne dispersion, and more larger particles would be retained than smaller particles. The effectiveness of the cleanroom garments studied in this study was therefore as expected.

The relative dispersion from males and females was studied. It was found that men dispersed greater numbers of MCPs and particles and this was confirmed by statistical analysis. It is well established that males disperse more MCPs than females²³, but the authors are not aware of any study that has established that males also disperse more inert particles. It has been suggested by Noble^{23,24} that the possible reasons for the higher rates of dispersion of MCPs by males is because of the higher concentration of bacteria on their skin, slightly smaller size of skin cell, different rates of dispersion from different regions of the body, and a greater area of skin. However, McIntosh *et al*¹ have suggested that differences need only be explained by the higher concentration of bacteria on the skin of males. Not all skin cells are colonised by bacteria, and an increase in bacterial concentration results in more skin cells being colonised, and hence a greater dispersion rate of MCPs. This latter explanation would fit better with an unpublished study we carried out, where we failed to show that the size of MCPs dispersed from males was smaller than females, or that the weight and size of an individual (which should reflect their skin area) influenced the dispersion rate. However, the full explanation for the differences is uncertain.

The equivalent particle size of MCPs was calculated using two methods. An Anderson sampler gave an equivalent particle diameter of 9μ , and a deposition

velocity method, which used simultaneous sampling by settle plates and an Anderson sampler, gave an average size of $18\mu\text{m}$. The Andersen sampler is possibly the most efficient sampler commercially available, but has losses in the intake to the sampler, which selectively remove larger particle sizes¹⁸. This loss was minimised by not using the intake cone, but deposition losses on the intake holes on the top stage will reduce the average particle diameter. There is also some doubt as to whether the d_{50} sizes used to calculate the average equivalent diameter are accurate, especially the values used for the top stages¹⁸. When using the settling velocity method, reliance can be placed on the settle plate correctly measuring the settling rate, but the Andersen sampler may underestimate the concentration of MCPs in the air. The correct average equivalent diameter is therefore likely to be between the values produced by the two methods, and the previously suggested size of $12\mu\text{m}^4$ still appears a reasonable value.

The ratios of the number of particles dispersed of $\geq 0.5\mu\text{m}$ and $\geq 5.0\mu\text{m}$ diameter, to the number of MCPs, when wearing cleanroom garments was 5,800 and 210, respectively. These ratios are similar to those reported by Reinmüller and Ljungqvist⁹, who found that the $\geq 0.5\mu\text{m}$ particles to MCPs ratios were between 1,500:1 and 8,000:1, and for the $\geq 5.0\mu\text{m}$ particles to MCPs were between 24:1 and 140:1. These ratios will vary depending on the volunteers, the design of the clothing, the type of clothing fabric, and whether the fabric was new, unwashed and unsterilised. Changes in the ratios may also occur owing to differences in the sampling efficiency of microbial air samplers, and different losses in the intake methods of the particle counters and microbial samplers. The ratios are also likely to be greater in cleanrooms if there are additional particle dispersing mechanisms other than from people e.g. from machinery.

In Annex 1 (2003) of the EC GGMP¹⁰, upper limits of MCPs and particle concentrations are given for pharmaceutical cleanrooms. Grade A areas should not exceed a concentration of $3,500/\text{m}^3$ for particles $\geq 0.5\mu\text{m}$, $1/\text{m}^3$ for particles $\geq 5.0\mu\text{m}$, and $1/\text{m}^3$ for MCPs. If it may be assumed that the concentration of MCPs ($1/\text{m}^3$) is the prime value that should not be exceeded in order to obtain a suitable quality of product, and that monitoring of particles gives additional indirect monitoring of MCPs, then the maximum count of $3,500/\text{m}^3$ for particles $\geq 0.5\mu\text{m}$ is reasonably close to that expected from the ratios found in this paper and by Reinmüller and Ljungqvist⁹. However, Annex 1 of the EC GGMP requires a count of 1 particle $\geq 5.0\mu\text{m}/\text{m}^3$ when the microbial limit is $1/\text{m}^3$. This microbial limit is too low to fit in with the ratio, and that suggested in ISO 14698-1 (29 particles $\geq 5.0\mu\text{m}/\text{m}^3$) is closer, although still low. It is also interesting to consider the ratios of particles $\geq 5.0\mu\text{m}$ to particles $\geq 0.5\mu\text{m}$. In this series, the ratio when wearing cleanroom clothing was found to be 27:1. Eaton²⁵ found an average ratio of 12:1 and 57:1 when sampling in his Grade A and Grade B cleanroom areas. In ISO 14644-1 the classification limits for $\geq 0.5\mu\text{m}$ particles are 121 times that of the $\geq 5.0\mu\text{m}$ particles e.g. in a Class 5 room the concentration of particles $\geq 0.5\mu\text{m}$ is $3,520/\text{m}^3$ and that of $\geq 5.0\mu\text{m}$ is 29.

However, in Annex 1 the requirement for a Grade A area is 3,500/m³ for particles $\geq 0.5\mu\text{m}$, but only 1/m³ for particles $\geq 5.0\mu\text{m}$; this requirement appears to be out of step with the normal ratio, and incorrect.

It has been suggested in justification of the requirement to count particles $\geq 5.0\mu\text{m}$ in pharmaceutical rooms that an occasional $\geq 5.0\mu\text{m}$ particle can be found in the air without the accompaniment of $\geq 0.5\mu\text{m}$ particles. It is quite clear from these present studies that MCPs are not dispersed by people without the accompaniment of both $\geq 5.0\mu\text{m}$ and $\geq 0.5\mu\text{m}$ particles, and these are in proportion to the number of MCPs dispersed. MCPs were never found without particles, and more particles $\geq 0.5\mu\text{m}$ are associated with microbial dispersion than particles $\geq 5.0\mu\text{m}$. Because of the distribution of the sizes of MCPs in cleanroom air, 100% would be measured when counting particles $\geq 0.5\mu\text{m}$, and from the known size distribution of MCP it can be ascertained that 83% of the MCPs would be measured when counting particles $\geq 5.0\mu\text{m}$. It therefore appears that the additional measurement of particles $\geq 5.0\mu\text{m}$ to ensure that MCPs are counted is unnecessary.

To ensure that a pharmaceutical product is fit for use by a patient, MCPs must be measured and controlled, as the deposition of airborne microbes is a major source of product contamination²⁶. However, the case for measuring and controlling particle concentration is less convincing. It has been demonstrated that very large changes in the airborne particle count had no measurable effect on the particle quality of the product, but that particle contamination came from the container and closures^{12, 13}. Similar conclusions were drawn from a series of experiments carried out by Dutch workers²⁷⁻²⁹. Particles must occasionally fall into the product but, in comparison to the levels of particles permitted in parenterals, it is insignificant^{11, 12}, and unlikely to be a problem to patients who are subsequently administered the product¹³. However, although the measurement of airborne particles is unnecessary to ensure the correct product quality, the measurement of particles is necessary to check that the cleanroom is functioning correctly. In this situation there is no benefit in measuring particles $\geq 5.0\mu\text{m}$, and because of the low concentration, and hence the reliability of the count obtained, as well as the long sampling time required because of the low concentration, it is a count to be avoided.

Particles $\geq 5.0\mu\text{m}$ are found in very low concentrations in pharmaceutical cleanrooms. To reliably measure them, very large sample volumes and sampling times must be used, and spurious results have a disproportionate effect. Eaton²⁵ has demonstrated this, and other practical difficulties associated with sampling this size of particle. It may be concluded that the measurement of particles $\geq 5.0\mu\text{m}$ in pharmaceutical cleanrooms is inaccurate and unnecessary. As the FDA do not require the measurement of particles $\geq 5.0\mu\text{m}$, the findings in this paper, if accepted by the European Medicines Agency would assist in the harmonization of the regulatory standards of the USA and the EU.

References

- McIntosh C, Lidwell OM, Towers AG, Marples, RR. The dimensions of skin fragments dispersed into the air during activity. *Journal of Hygiene, Cambridge* 1978; **81**: 471.
- Noble WC, Lidwell OM, Kingston D. The size distribution of airborne particles carrying micro-organisms. *Journal of Hygiene* 1963; **61**: 385.
- Whyte W. Sterility assurance and models for assessing airborne bacterial contamination. *Journal of Parenteral Science and Technology* 1986; **40**: 188.
- Whyte W, Green G, Albus A. Collection efficiency and design of microbial air samplers. *Journal of Aerosol Science* 2007; **38**: 101.
- Whyte W. Cleanroom technology – fundamentals of design, testing and operation. John Wiley and Sons, Chichester, UK. 2001, chapter 5, page 56.
- Ljungqvist B, Reinmüller B. People dressed as a contamination source: some calculations. *European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Science* 2004; **9**: 83.
- Whyte W, Bailey PV. Reduction of microbial dispersion by clothing. *Journal of Parenteral Science and Technology* 1985; **39**: 51.
- Whyte W, Bailey PV. Particle dispersion in relation to clothing. *The Journal of Environment Sciences* 1989; March-April, 43.
- Ljungqvist B, Reinmüller B. Cleanroom clothing systems. In: Practical safety ventilation in pharmaceutical and biotech cleanrooms. Parenteral Drug Association, Bethesda, USA. 2006; 57–76.
- The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4. 'Good manufacturing practices – Medicinal products for human and veterinary use', 1997. European Commission.
- Whyte W, Hodgson R, Bailey PV. The sources of contamination in bottles of infusion fluid. *Pharmaceutical Journal* 1979; August **25**: 173.
- Whyte W. A multicentred investigation of clean air requirements for terminally sterilised pharmaceuticals. *Journal of Parenteral Science and Technology* 1983; **37**: 138.
- Whyte W. Particle contamination in parenteral solutions – sources and effects. In the conference proceedings 'International conference on liquid borne particle inspection and metrology'. (1987). Parenteral Drug Association, U.S.A. pp. 75–86.
- Guidance for industry sterile drug products produced by aseptic processing – Current good manufacturing practice. Food and Drug Administration, USA 2004.
- Whyte W, Vesley D, Hodgson R. Bacterial dispersion in relation to operating clothing. *Journal of Hygiene* 1976; **76**: 376.
- IEST Recommended Practice 003.3. Garment system considerations for cleanrooms and other controlled environments. Institute of Environmental Science and Technology, Rolling Meadows, USA, 2003.
- Ljungqvist B, Reinmüller B. Active sampling of airborne viable particles in controlled environments: a comparative study of common instruments. *European Journal of Parenteral Sciences* 1998; **3**(3): 59.
- May KR. Calibration of a modified Andersen bacterial aerosol sampler. *Applied Microbiology* 1964; **12**: 37.
- Henningson EW, Ahlberg MS. Evaluation of microbial aerosol samplers: a review. *Journal of Aerosol Science* 1994; **25**: 1459.
- Brachman PS, Ehrlich R, Eichenwald HF, et al. Standard sampler for assay of airborne microorganisms. *Science* 1964; **144**: 1295.
- Kethley TW, Cown WB, Fincher EL 1962. Bacteria load of in simulated operating rooms. Progress report OH-19. Engineering Experiment Station, Georgia Institute of Technology, Atlanta, USA.
- Hinds W C. Uniform particle motion. In: *Aerosol technology – properties, behaviour, and measurement of airborne particles*, second edition. Wiley-Interscience, New York, USA 1999; 44–48.
- Noble WC, Habbema JDF, van Furth R, et al. Quantitative studies on the dispersal of skin bacteria into the air. *Journal of Medical Microbiology* 1976; **9**: 53.
- Noble WC. Dispersal of skin micro-organisms. *British Journal of Dermatology* 1975; **93**: 477.
- Eaton T. Annex 1 of the EC Guide to Good Manufacturing Practice (EC GMP) and continuous particle monitoring – help or hindrance of cleanroom manufacturing? *European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences* 2007; **12** (2): 29–37.
- Whyte W. In support of settle plates. *Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 1996; **50**: 20.
- Graatsma BH, Boom FA, Oremus EThHGJ. Bereiding van parenteralia in ziekenhuisapotheken. I: Toetsing van de werkomstandigheden. *Pharmaceutisch Weekblad* 1981; **116**: 712.
- Oremus EThHGJ, Boom FA, Graatsma BH. Bereiding van parenteralia in ziekenhuisapotheken. II: Toetsing van recipient. *Pharmaceutisch Weekblad* 1981, **116**: 716.
- Boom FA, Graatsma BH, Oremus EThHGJ. Bereiding van parenteralia in ziekenhuisapotheken. III: Toetsing aan de hand van het product. *Pharmaceutisch Weekblad* 1981; **116**: 724.

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 27 年度
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構

研究要旨：再生医療等製品の製造管理・品質管理の法律については、医薬品に規定される GMP をベースとして GCTP 省令が制定されているが、生きた細胞が製品となる再生医療等製品の特性に対して、その製造過程で常に一定の品質を確保するための具体的な管理方法については、まだまだ知見が少ない分野である。GCTP 省令に新しく盛り込まれた“ベリフィケーション”は、恒常的な生産を検証するバリデーションの考え方とは異なり、実生産での経験が乏しい製品の適用される検証方法とされるが具体的な考え方が示されていなかった。このため、本研究では、ベリフィケーションを実際に運用する際に必要となる要素を抽出した上で、重要な各項目を整理し、その具体的な運用方法を明示して Q&A 形式にまとめ、最終的には厚労省から課長通知として発出した。また、今後、海外の規制情報の入手を継続的に実施しつつ、再生医療等製品特有の品質確保の方法について検討及び提案を行う予定である。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本製薬工業協会、MTJAPAN、並びに FIRM 及び PMDA 品質管理部メンバー

A. 研究目的

平成 26 年 11 月 27 日に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（以下、「医薬品医療機器法」）が施行され、薬事制度の中に再生医療等製品が新たな分野として構築された。再生医療分野の進展が加速化する中、2 つの再生医療等製品の承認申請がされた。

再生医療等製品の製造管理・品質管理の法律については、医薬品に規定される GMP をベースとして GCTP 省令が制定されている。しかし、生きた細胞が製品となる再生医療等製品の特性に対して、その製造過程で常に一定の品質を確保するための具体的な管理方法については、知見が少ない分野である。昨年度の研究では、GCTP 省令や施行通知等の再生医療等製品の新たな制度構築に協力し、製造所での製造管理・品質管理の考え方について実用的な事例を検討し、厚労省から Q&A として通知を発出した。

今年度は、さらに実際の製造における課題を取り上げ、追加の Q&A を作成することで、再生医療等製品の品質確保に貢献することを目標とした。

また、今後、日本の再生医療等製品の製造管理・品質管理のレベルがグローバルの水準と整合したものとなるように海外当局の再生医療分野の規制情報も随時入手していくことを予定している。

B. 研究方法

B-1. 再生医療等製品の製造管理・品質管理のための Q&A の検討（ベリフィケーシ

ョンの運用について）

GCTP 省令で特徴的でかつ新しい“ベリフィケーション”は、従来の医薬品のバリデーションが製品製造の恒常性の確保を目的にしていたのと異なり、バリデーションが妥当な理由により実施できない場合に適用するものであるとされたが、その具体的な考え方が示されておらず、浸透していなかった。

このベリフィケーションについての考え方について、業界団体（日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM）に対して意見募集を行い、そこで収集された意見を検討すると共に、ベリフィケーションに対する理解不足や疑問に応え、ベリフィケーションを実際に運用する際に必要となる要素を抽出した上で、重要な各項目を整理、検討した。

B-2. 海外規制当局の情報入手

英国では、2013年7月のThe House of Lords Science and Technology Committee（英国貴族院・科学技術委員会）の“再生医療報告書”を受けて、再生医療エキスパート・ワーキング・グループが設置され、2015年3月に「Building on our own potential : a UK pathway for regenerative medicine」（我が国の潜在的可能性に基づく構築：英国が再生医療に向けて歩むべき道筋）の報告書が発行された。

英国において再生医療の普及を促進するため、再生医療分野の開発から薬事承認及び医療現場での適切な提供に至るまでの戦略が提言され、さらにEU全域に

同様のコンセンサスを得て再生医療がグローバルに展開しやすい環境となるよう提言している。本研究では、報告書を翻訳し、報告書の中で、特に ATMP (Advanced Therapy Medicinal Product : 先端医療医薬品) の製造管理・品質管理の薬事規制に関する状況について、日本と英国の違いを検討した。

ここで、欧州で再生医療医薬品として規定している ATMP (Advanced Tissue Medicinal Product) の範囲には、体細胞治療製品、細胞工学製品、遺伝子治療製品が含まれる。

C. 研究結果

C-1. ベリフィケーションの運用するための Q&A 作成について

再生医療等製品は生きた細胞が製品となる特性上、承認前に十分な製造実績を積むことが困難な場合があり、プロセスのバリデーションが実施できないことがある。特に早期承認制度を設けた日本においては、そのような再生医療等製品特有の事情から、製造の恒常性を検証するためにベリフィケーションが適用できる場合がある。ベリフィケーションを適用する場合の留意点について、以下の項目について Q&A 形式にまとめて厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課の課長通知として発出した¹⁾。

1. ベリフィケーション適用時の留意点

(1)ベリフィケーションマスタープランの作成：ベリフィケーションは製品を製造するごとに実施するが、継続的に目的の品質の製品を一貫して製造

できることの確認を行うために、あらかじめ製品ごとにプランを文書化しておく必要がある。

(2)定期的な製品品質の照査と調査実施者への報告：製造における恒常性やトレンド等を評価するためにも、定期的に製品品質の照査を実施する必要がある。また、製品の特性上、承認前に十分な製造実績を積むことが出来ず、バリデーションによる恒常性の結果が担保できていないため、調査権者へ製品品質の照査結果の提出を求められる場合がある。

(3)知識管理の重要性：ベリフィケーションを適用した場合は、承認前までに変動要因の確定に至っていないということであるため、期待される結果に影響を与える変動要因及び品質リスクの特定を製造販売する製品の製造と併行して行っていくため、製品品質に関わる知識管理がより重要になってくる。再生医療の製造における細胞培養は、正確な細胞培養作業、細胞の状態把握、適格な分析機器操作及び判定などに加えて、作業員個人の技量や暗黙知が品質に大きく影響する場合がある。これらを文書化し標準作業手順書を作成することや、技術移管計画書・報告書の作成等が、目的とする品質達成に重要となる。また、これらの前段である開発段階で構築する製造管理や品質管理方法の管理戦略が重要であり、その構築のプロセスで得られた知識を共有することも重要である。さらに、市販製造開始後に起こる逸脱管理や変更管理及び製品品質の照査で得られた知

見も、品質の維持／改善のために重要な情報であり知識となる。すなわち開発段階から上市まで、再生医療等製品に特有の技術要件を適格に伝えて維持するための知識を一元的に管理することは、より重要となってくる。

2. ベリフィケーションマスタープランの詳細：最終的なベリフィケーションマスタープランの目的は、恒常性を担保する管理戦略の確定にいたることである。そのために以下の項目を含める必要がある。

(1) 管理戦略：出荷試験、工程内管理試験、製造の操作パラメータ等の評価及び確認が管理戦略の要素となりえる。

(2) 製品品質の照査

ア 評価頻度：トレンド解析を実施するためには十分な製造ロット数が必要であるため、製造ロット数が多い場合は1年より短い期間、製造ロット数が少ない場合は1年毎等の一定期間で照査を行うことが有効である。

イ 評価項目・評価方法：恒常的な製造をするための妥当な製造条件を設定していくことがベリフィケーションの目的でもあるため、それらを踏まえた項目を選択する必要がある。

ウ その他一般的な照査方法：GCTP省令第15条に示す製品の品質の照査については、平成25年12月19日付け事務連絡「GMP事例集（2013年版）について」が参考になる。

(3) プロセスバリデーションとしての最終的な検証に関する事項：最終的に恒常性を担保する管理戦略の確定に

いたることであるため、継続的なベリフィケーション結果の蓄積に基づき、恒常性の評価ができるようになったと判断される時点でプロセスバリデーションとしての総合的評価・確認を行い、報告書を作成する必要がある。その際に、管理値のばらつきを確認し、実績の変動幅を反映し、より適切又は厳格な管理幅または規格幅の再設定を考慮する必要がある。

また、上記項目の理解を助けるために、ベリフィケーションに必要な各項目の製造所での実施段階とGCTP調査の関係を示す「再生医療等製品のベリフィケーションの概念図」も課長通知に合わせて掲載した。

再生医療等製品の製造にあたって、バリデーションが妥当な理由により実施できずベリフィケーションを採用する際は、製品の品質に係る変動要因は十分に特定されていないものの、製造工程の設計に関する理解を深める必要があるとともに、開発段階で管理戦略を十分に検討し確立することが前提である。その上で、ベリフィケーションマスタープランを作成し、定期的な製品品質の照査を実施し、変更や逸脱を適切に管理できる知識管理を実行することが求められる。

C-2. 海外の規制状況について

再生医療エキスパート・ワーキング・グループの報告書の中で、製造管理・品質管理に関連する薬事規制に関して主に以下の事項が述べられている。

② ①2014年3月に欧州委員会は、ATMPの承認要件を改訂し、自己由来製品特

- 有の特性にも適合させるように勧告。
- ② 病院免除規定と ATMP の境界の適用が EU 内の各国で異なっているため、統一すること。
 - ③ ATMP 規制の改訂の際に、品質と非臨床のデータの承認要件の範囲を広げて、あらゆる ATMP の承認申請のタイプに適用させること。
 - ④ 科学的助言に対する相談費用や規制に対する申請費用について、申請者に手ごろな価格に設定できるような費用構造の再検討。
 - ⑤ ATMP の品質管理とバリデーション要件について詳述し、実用的なケーススタディーを活用した解決策を提案する。製品を承認するにあたって、各製造現場間での製品の同等性を検証する必要があるが、開発者が開発の早期の段階でその課題を検討し、さらに規制当局にも助言を求めること。
 - ⑥ ATMP の出発原料となる血液について、英国が EU 全域の既に認可されている施設から提供できるような制度とし施設への査察も行えるような規制に改善するよう提言している。
 - ⑦原料に関しては、さらにトレーサビリティの重要性が提言されている。
人由来出発原料や ATMP の製造工程で品質や安全性に影響を与える可能性のある原料について、トレーサビリティが確保できるよう法的要件が定められている。

以上の項目に対して、日本の規制上の課題について、以下のように考える。

- (1)①③の承認要件に関し、①の自己由来

製品については、自身の保有するウイルス感染に対するリスクを製品の規格としてどのように許容することができるか課題であると考え、その他特有な特性として、他家とは違う自己特有の特性としている要求項目として、どのように想定しているのか引き続き情報収集が必要である。

同様に③の品質及び非臨床データについて具体的な評価データの要求項目として、どのようなアプローチを目指しているのか引き続き情報収集が必要である。

- (2)⑤⑥の製造管理・品質管理に関しては、実用的なケーススタディーという点で、過去2年間の本研究成果で事例集(Q&A)として通知を発出しているが、これが同等のアプローチと考えられる。再生医療等製品における品質管理の方法は、工程管理や最終製品での試験項目について、その試験検査の原理とサンプリングのタイミングや量との関係を考慮した組み立てが重要であると考え。さらに、特に⑤の記述にあるバリデーションは、自己由来製品の場合に重要な課題であった。1. で述べたベリフィケーションの Q&A は、まさに自己由来の再生医療等製品に実用的なケーススタディーを示すものである。

- (3)⑥⑦は、出発原料である血液や細胞の管理について言及している。

日本では、原料の調達工程となる血液採取は、一般的な病院で行うことが許容され許可や GCTP の適用はされない。製造販売業者や製造業者の責任において原料の品質を確保するためにサプラ

イヤー管理をすることが要求されるにとどまり、原料の品質を確保するために規制当局が査察を行うこととなっていない点は、今後検討の必要性があると考ええる。

(4) この他申請費用や規制当局への相談に関しても触れられているが、早期実用化を目指すために官民の相補的なアプローチは重要であると考ええる。再生医療等製品について、PMDA 審査部門の相談制度やGCTP相談が確立しているものの、より早期の開発者に幅広く相談対応ができる規制側の体制強化は必要であると考ええる。さらに、“費用構造の再検討”という表現にとどまり具体的な構造は解せないが、申請者の申請手数料や相談手数料以外に国費の投入などの補助対策が必要ではないかと考えられる。

D. 考察

再生医療等製品の特性を考慮した製造管理・品質管理のあり方や品質確保については、使用する細胞自体が未知な部分が多いことからまだまだ課題が多い。

これら未知なる細胞自体の品質確保を可能とするためには、製品のライフサイクル全体において得られる知識をしっかりと管理していくことも重要な要素である。

バリデーションができないことに対する課題を申請者が早期に認識し、開発段階で管理戦略を十分に検討しなければならないことは、英国の報告書の提言でも述べられており、類する考えであると思われる。

再生医療等製品の製造業者がベリフィケーションの理解を深めるとともに、ベリフィケーションが適切に運用され再生医療等製品の品質が確保されるよう、本研究のQ&Aの有効活用が期待される。

今後は、さらに多くの事例に照らした適切な運用方法の考え方を検討し、広く周知すること及び、複数の海外当局の規制状況の情報収集し比較することにより、より良い製造管理・品質管理の方法を検討する必要がある。

E. 結論

再生医療等製品の重要なポイントであるベリフィケーションについて、実用的な方法を解説し、課長通知として発出することにより広く周知することができた。

また、英国の「Building on our own potential: a UK pathway for regenerative medicine」の報告から、日本での再生医療等製品での製造管理・品質管理の方針や課題と考えている点については類似している状況であった。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

- なし
3. その他
なし
- 添付資料
1. 再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集 (Q&A) について (その2) (薬食監麻発 0728 第4号 平成27年7月28日)
 2. PHARM TECH JAPAN 2015年9月臨時増刊号[Vol.31 No.13] 107-116
 3. Building on our own potential: a UK pathway for regenerative medicine (A report from the Regenerative Medicine Expert Group) (原文)
 4. 3. の翻訳文

薬食監麻発0728第4号
平成27年7月28日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長
（ 公 印 省 略 ）

再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する
質疑応答集（Q&A）について（その2）

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（昭和35年法律第145号）における再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準への適合性に係る調査の運用等については、その円環な運用を目的とした質疑応答集を、平成27年3月17日付け0317第1号「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集（Q&A）について」によりお示したところです。今般、更なる運用の円滑化のため、別添のとおり「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集（その2）」を取りまとめましたので、貴管下関係業者に対して周知願います。

再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する 質疑応答集（その2）

※ 本質疑応答集においては、次のとおり略語を用いるものとし、その他の関係通知において定義されている用語については、本質疑応答集においては定義せずに用いている場合があることに留意すること。

「GCTP省令」

「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（平成26年厚生労働省令第93号）

再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成26年厚生労働省令第93号）について

第14条（バリデーション又はベリフィケーション）関係

Q1 例えばヒト（自己）細胞加工製品に係る製品のように、倫理上の理由による検体の量的制限、技術的限界等のため、プロセスバリデーションの実施が困難な製造工程に関し、ベリフィケーションを採用する場合の留意点及びGCTP適合性調査に際し留意する点は何か。

A1 ベリフィケーションを採用するためには、製品の品質に係る変動要因は十分に特定されていないものの、製造工程の設計に関する理解を深める必要があるとともに、管理戦略に基づく製造管理及び品質管理の方法が適切に製造販売承認書に規定されることが前提である。

また、製造設備機器の適格性評価（DQ、IQ、OQ及びPQ）、当該施設における試験法に関する分析法バリデーション及び製造設備機器の洗浄バリデーションが行われている必要がある。

その上で、製造所においては以下の事項に留意する必要がある。

1. ベリフィケーション適用時の留意点

(1) ベリフィケーションマスタープランの作成

ベリフィケーションマスタープランは、ベリフィケーションを製品のロット番号ごと又は製造番号ごとに実施するとともに、その結果等を定期的かつ総合的に評価・確認することで、継続的に目的の品質の製品を一貫して製造できることの確認を目的とし、あらかじめ製品ごとにプランを文書化するものである。

(2) 定期的な製品品質の照査と調査実施者への報告

ベリフィケーションに対応した製品品質の照査を実施すること。また、下記「2. ベリフィケーションマスタープランの詳細」で記載された定期的な製品品質の照査に係る報告書を、調査実施者に年次報告として提出することがGCTP調査における指摘事項になる場合がある。

(3) 知識管理の重要性

ベリフィケーションが適用される場合は、期待される結果に影響を与える変動要因及びその品質リスクの特定を製造販売する製品の製造と並行して行っていくものであることから、製品品質に関わる知識管理はより重要な要素である。例えば、変更管理や逸脱管理などによる情報が適切に記録として管理される体制を備え、知識の集積や考察が可能となるようにすること。

2. ベリフィケーションマスタープランの詳細

ベリフィケーションマスタープラン作成時には以下のことに留意すること。

ベリフィケーションマスタープランの目的は、最終的に恒常性を担保する管理戦略の確定に至ることである。継続的なベリフィケーション結果の蓄積に基づき、恒常性の評価ができるようになったと判断される時点で、プロセスバリデーションとしての総合的な評価・確認を行い、実施報告書を作成しなければならない。この際に、設定していた管理幅又は規格幅について、実績の変動幅を反映し、より適切又はより厳格な管理幅又は規格幅の再設定を考慮すべきである。

したがって、ベリフィケーションマスタープランには例えば以下の項目を含める必要がある。

(1) 管理戦略

管理戦略の要素として、出荷試験、工程内管理試験、製造の操作パラメータ等の評価及び確認。

製品のロット番号ごと又は製造番号ごとに実施するベリフィケーションの目的、評価期間、評価項目等の具体的な計画を作成するとともに、計画の文書化方法等をベリフィケーション実施に関する手順書に規定する。なお、評価項目は例えば原料、中間製品又は製品の規格項目及び規格値並びにその管理幅の他に、管理戦略に基づき設定した製造管理及び品質管理の方法について、変動要因を十分に管理するために考察すべき操作パラメータや工程管理試験項目とその管理幅を定めておくべきである。

(2) 製品品質の照査

製品品質の照査に係わる具体的な評価項目、評価方法及びその文書化方法。

定期的な製品品質の照査に係る具体的な評価頻度、評価項目、評価方法等の具体的な計画を作成するとともに、計画の文書化方法等を製品品質照査に関する手順書に規定する。

ア 評価頻度

ベリフィケーションマスタープランで製品のロット番号ごと又は製造番号ごとに設定した評価項目について、適切な頻度で照査をすること。適切な頻度とは、トレンド解析をするためには十分な製造ロット数が必要であるため、1年間の製造ロット数が多い場合は1年より短い期間で照査を行うことが有効であり、また、製造ロット数が少ない場合は1年毎等の一定の期間で照査を実施することが考えられる。なお、評価項目は上記及び下記イに示した通りであるが、製造ロット数に係わらず照査を行うことが可能な項目もある。

イ 評価項目・評価方法

評価項目及び評価方法の設定検討には、製品の品質に係る変動要因の特定のための考察及び初期の管理戦略に基づく管理幅等の妥当性に関する考察を含めること。ベリフィケーションの目的は、最終的に恒常的な製造をするために妥当な製造条件を設定していくことにある。よって、工程内管理項目、操作パラメータ、並びに製品規格を含む管理項目及び管理幅の見直しの必要性の検証もこれに含まれる。

例えば、過去の治験製品等の実績も踏まえた上で、統計学的解析方法を用いてロットごとに測定値の変動をモニタリングしながら、さらに製品品質の照査でのトレンド解析等の手法により変動要因を考察することや、操作パラメータや試験結果との相関性を考察することなどの方法について、具体的に定めておくことが考えられる。

ウ その他一般的な照査方法

GCTP省令第15条に示す製品の品質の照査については、平成25年12月19日付け事務連絡「GMP事例集（2013年版）について」のGMP5-14に示した次の項目が参考となる。

- ①原料及び資材の受入時における試験検査の結果の照査
- ②重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査
- ③確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査
- ④すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査、及び結果として実施された是正処置、予防措置の有効性についての照査
- ⑤工程又は分析方法に対し実施したすべての変更の照査
- ⑥提出し、承認され、又は承認されなかった製造販売承認事項の変更（輸出届事項の変更を含む。）についての照査
- ⑦安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査（注1）

- ⑧品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査
- ⑨工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査
- ⑩新規製造販売承認及び製造販売承認事項一部変更に関しては、市販後の誓約についての照査（注2）
- ⑪関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況
- ⑫委託している場合は、委託先に対する管理についての照査（注3）

注1 安定性モニタリングが実施できるケースとできないケースがあるため、個別に判断する必要がある。

注2 製造業者と製造販売業者が協力して実施すること。

注3 原材料及び製品等の輸送機関を含む。

(3) プロセスバリデーションとしての最終的な検証に関する事項

例えばベリフィケーションの報告書等の情報を集約し、ベリフィケーションロットの総合的な評価（製品の規格値及び工程管理項目の管理値のばらつきを確認し、規格幅・管理幅を狭める（社内工程管理規格と規定する等）、管理項目を見直す等の対応も含む）、考察等を行い恒常的に製造できていることを確認し、まとめたもの。

参考) 再生医療等製品のベリフィケーションの概念図

上記で示したベリフィケーションを採用する場合の留意点について、各項目の設定、実施等の順番と、GCTP調査の関係を別紙のとおり図示した。

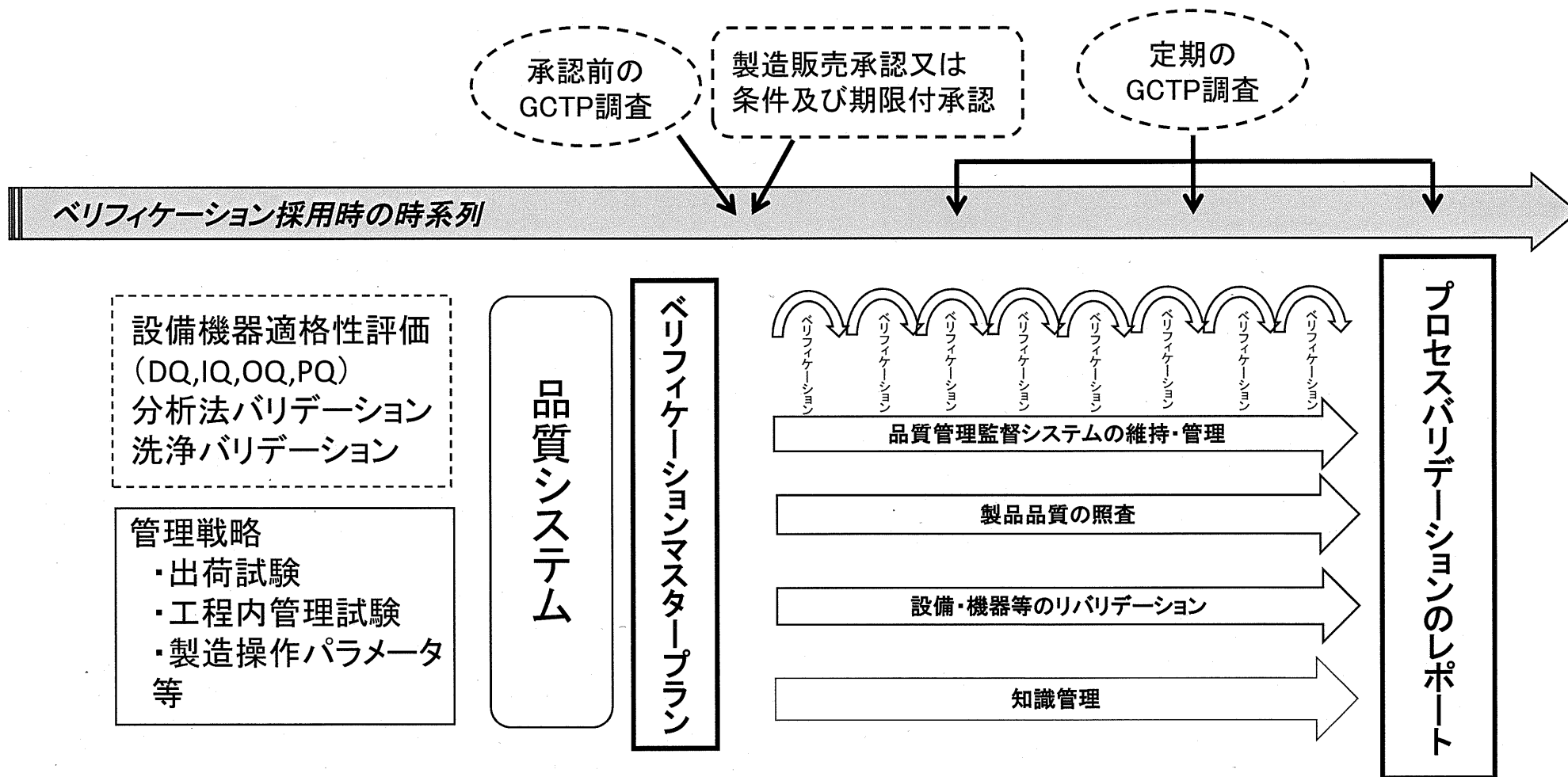
承認前のGCTP調査までに、製造販売承認書に規定される管理戦略の要素として、出荷試験、工程内管理試験、製造の操作パラメータ等が設定されていること。また、製造設備機器の適格性評価（DQ、IQ、OQ 及び PQ）、当該施設における試験法に関する分析法バリデーション及び製造設備機器の洗浄バリデーションは実施されている事が前提である。これに加え、ベリフィケーションマスタープランを作成する必要がある。

承認後はベリフィケーションマスタープランに従い、ベリフィケーションを実施するとともに、恒常性の評価ができるようになったと判断した時点で、ベリフィケーションロットの総合的な評価・確認を行いプロセスバリデーションとしてのレポートを作成する。なお当該文書は、定期のGCTP調査時に調査対象資料として確認する場合がある。

ベリフィケーションは、期待される結果に影響を与えうる変動要因及びその品質リスクの特定を、製造販売する製品の製造と並行して行っていくものであることから、製品品質に関わる知識管理はより重要な要素となる。

(別紙)

再生医療等製品のベリフィケーションの概念図



医薬品を取り巻く新たな潮流

1 PMDAの再生医療等製品／ 特定細胞加工物の調査について

GCTP Inspection for Regenerative Medicine and the Inspection for
Processed Cells by PMDA

医薬品医療機器総合機構 品質管理部

川俣 治, 高橋元秀, 鳴瀬諒子, 櫻井信豪

OSAMU KAWAMATA, MOTOHIDE TAKAHASHI, RYOKO NARUSE, SHINGO SAKURAI

Office of Manufacturing/Quality and Compliance, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency



はじめに

国民の大きな期待を背景に、平成25年5月10日に再生医療の研究開発から実用化までの施策の総合的な推進を図るための「再生医療を国民が迅速かつ安全に受けるための総合的な施策の推進に関する法律」が議員立法として公布された。これを受け、平成25年11月27日に「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」(以下、「再生医療等安全性確保法」)及び「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(以下、「医薬品医療機器法」)が公布された。これらの法的枠組みの整備に関する背景や経緯についての詳細はPMDA角井の概説^{1,2)}を参考にされたいが、わが国の国策として再生医療ビジネスを実用化・支援する諸々の施策が講じられることとなった。そのひとつが製品として製造販売を目的とした「医薬品医療機器法」では、製品の安全性が担保されることを前提に有効性の推定される段階で承認する早期制度が構築された(図1)。図の上段は従来の医薬品の

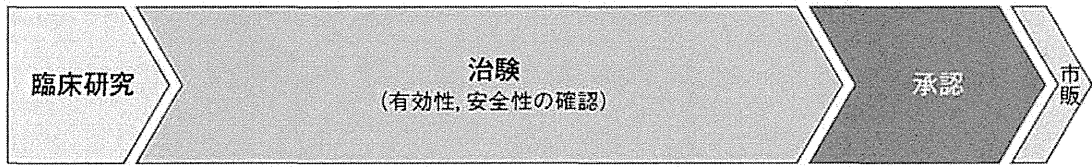
承認制度を示し、下段が再生医療等製品に特有の条件及び期限付き早期承認制度であり、再生医療等製品を患者に早く届けることを目的に、また保険が適用となったことも特徴的な制度である。一方、「再生医療等安全性確保法」のもとで医師が医療の範囲内で実施する自由診療や臨床研究において、そのものの安全性の確保を義務づける基準が新たに設けられ、迅速性と安全性の両面から再生医療を促進する環境が整った(図2)。

これら2つの法律において、再生医療に関する製品(物)は「医薬品医療機器法」では再生医療等製品とされ、「再生医療等安全性確保法」では細胞加工物及び特定細胞加工物と定義された。再生医療等製品とは、人又は動物の身体の構造又は機能の再建、修復又は形成する組織工学的な製品、および疾病の治療又は予防を目的とする細胞治療薬であり、さらに、細胞に導入して体内で発現する遺伝子を含有させた遺伝子治療薬も含まれる。一方、細胞加工物とは、人又は動物の細胞に培養その他の加工を施したものをいい、特定細胞加工物とは、再生医療等に

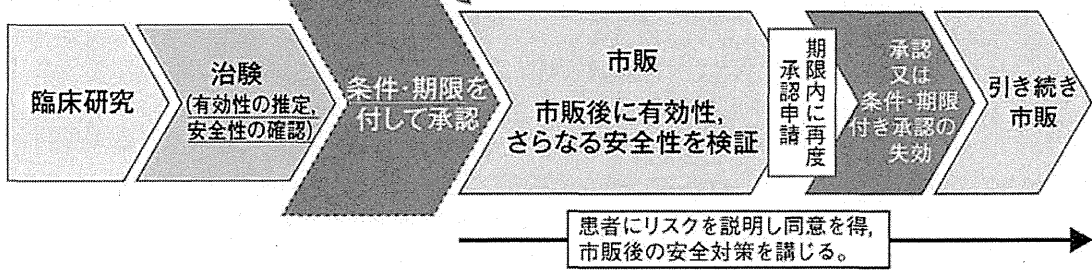
医薬品医療機器法における 再生医療等製品の新しい製造販売承認制度

(再生医療製品の従来の承認制度を適用する場合の問題点)
人の細胞を用いることから、個人差を反映して品質が不均一となるため、
有効性を確認するためのデータの収集・評価に長時間を要する。

【従来の承認までの道筋】



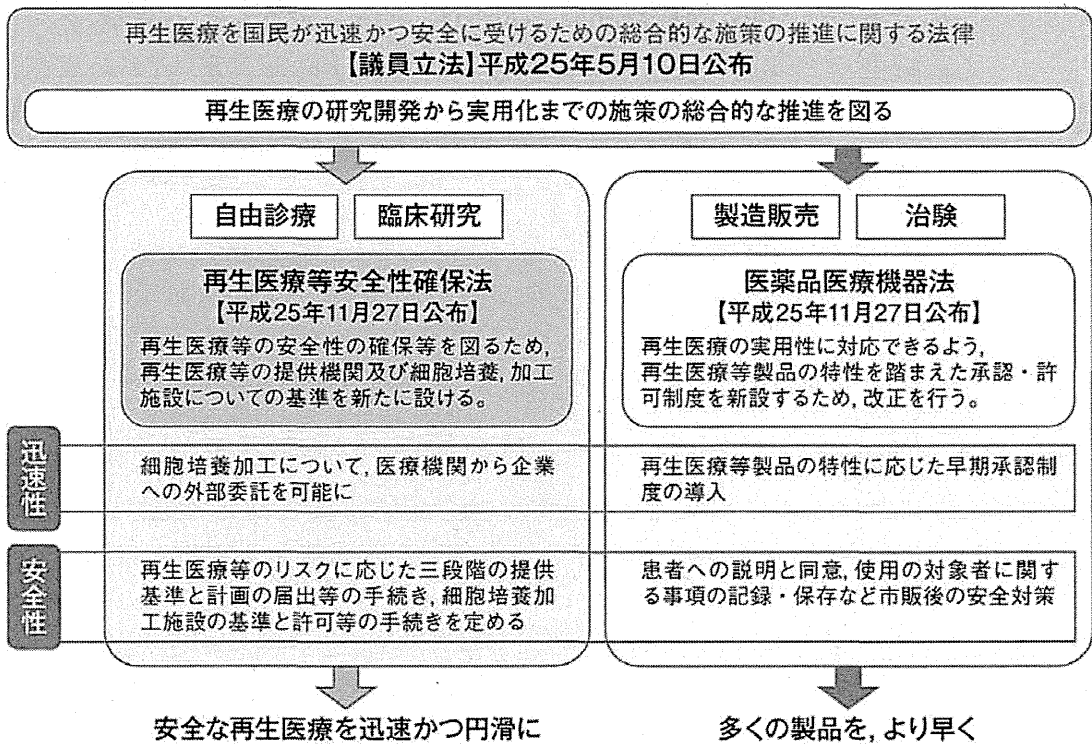
【再生医療製品の早期の実用化に対応した承認制度】



- ・有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定。
- ・安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。

(再生医療製品等に関するPMDAの取り組み PMDA再生医療製品等審査部)

図1 医薬品医療機器法における条件・期限付承認制度の導入



(厚生労働省 医政局 研究開発振興課 再生医療研究推進室 H26.8.28 再生新法説明会 資料1)

図2 再生医療の実用化を促進するための法律

用いられる細胞加工物のうち再生医療等製品であるもの以外のものをいい、細胞加工物について「製造」とは、人又は動物の細胞に培養その他の加工を施すことが示されている。これら細胞や組織の特性を十分明らかにすることが困難であることから、製造管理及び品質管理の方法は一般の医薬品などと比べ難しいと考えられる。平成26年11月の法施行後、これらの製品(物)に対する調査はPMDAに行わせることができるとされ、品質管理部の業務となった。本稿ではこれらの調査に関する体制、基準、調査上の留意点等を解説する。

1 調査体制について

それぞれの法でPMDAが実施する調査の種類と対応する条文、範囲等は、医薬品医療機器法に関しては、以下の「医薬品医療機器法上でPMDAが実施する調査の範囲」に、再生医療等安全性確保法に関しては「再生医療等安全性確保法上でPMDAが実施する調査の範囲」に示した。

医薬品医療機器法では、再生医療等製品を製造する製造所は、医薬品と同様に製造所の「許可」(国内)、「認定」(海外)を取得する必要がある。承認取得するためにはGCTP省令への適合性について、承認前調査及び承認後は5年ごとの定期調査を受ける必要がある。また、「立入検査等」として「通常調査」(5年ごとの定期調査の中間あたりで実施する調査)及び「特別調査」についても医薬品並びである。

医薬品医療機器法上でPMDAが実施する調査の範囲

①製造業許可(認定)要件調査

→施設の要件の確認

許可(国内): 第23条の22第1項 許可要件調査:
第23条の22第5項

認定(海外): 第23条の24第1項 認定要件調査:
第23条の24第3項

②製造販売承認前適合性調査

→GCTP省令への適合性: 第23条の25第2項

③製造販売承認後等適合性調査

→GCTP省令への適合性: 第23条の25第6項

④立入検査等

→通常調査、特別調査: 第69条

再生医療等安全性確保法上でPMDAが実施する調査の範囲

①許可(認定)要件調査

→施設の要件の確認

許可: 第35条第1項 許可要件調査: 第35条第5項

認定: 第39条第1項 認定要件調査: 第39条第2項

②立入検査等→第52条

再生医療等安全性確保法では、医療として提供される再生医療等について、採取等の実施手続き、再生医療等を提供する医療機関の基準、細胞加工物を培養・加工する施設の基準等を規定し、安全性等を確保するために、医療機関外で特定細胞加工物の製造を受託している施設は、国内の製造施設は「許可」、海外の製造施設は「認定」を取得する必要がある。PMDAでは当該調査を行っている。一方、特定細胞加工物の製造事業者は、法第44条に基づき製造管理・品質管理等について遵守しなければならないことが定められており、その方法を再生医療等提供計画で厚生労働大臣に提出しなければならないとされている。再生医療等安全性確保法における特定細胞加工物の製造及び品質管理については、基本的に再生医療等製品の製造管理・品質管理に係る基準を取り入れつつ、特徴的であるのは、医療機関からの委託によって行われる業態の違いから、逸脱や品質不良及び重大事態が発生した場合等に、再生医療提供機関の医師等に報告することが規定されていることである。

PMDAでは特定細胞加工物の製造管理・品質管理に係る調査は行わないが、立入検査が生じた場合にはPMDAが立入検査を行う場合がある。両法律が対象とする製造所又は施設、製造の流れ等を比較してPMDAの調査対象範囲を図3に示した。

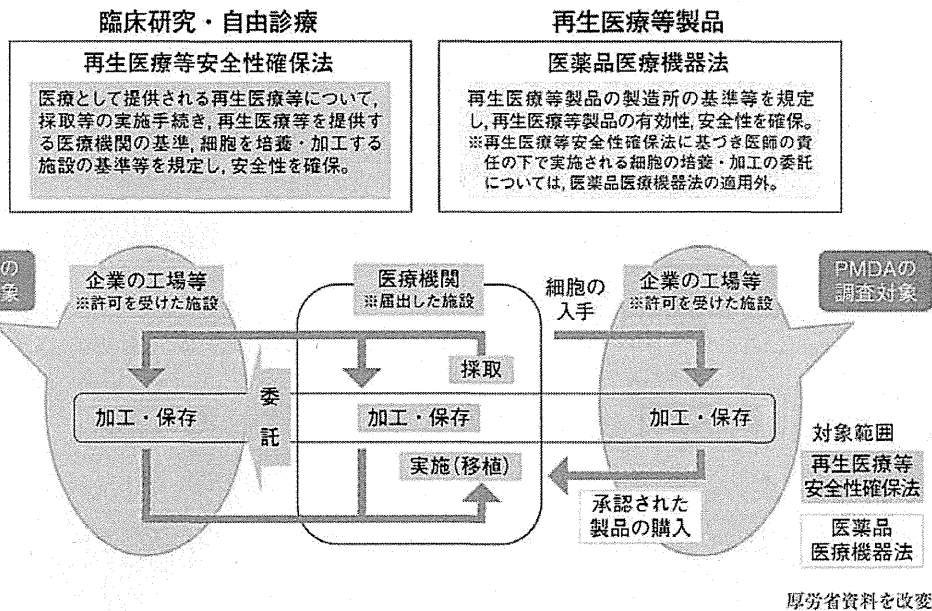


図3 医薬品医療機器法と再生医療等安全性確保法に関するPMDAの調査対象について

2 「医薬品医療機器法」に基づく調査の基準と留意点

これらの再生医療等製品の製造管理・品質管理に係る基準については、医薬品の規制と同様に省令が規定され、以下のように構造設備規則と製造管理及び品質管理の基準となっている。

医薬品規制と同様に3省令が規定

- 構造設備規則：
 - ▶ 製造業の許可要件、製造所の構造設備に関する規定
- 製造管理及び品質管理の基準：
 - ▶ 再生医療等製品の承認要件
 - ▶ 製造所の製造工程における製造・品質管理の方法に関する規定
- 品質管理の基準：
 - ▶ 製造販売業の許可要件、製造販売業者の再生医療等製品に対する品質管理の基準

構造設備規則

- 従来の「薬局等構造設備規則」中に再生医療等製品の製造業に係る規定を追加
- 区分は一般と包装等の2種類
- 内容は、医薬品・医療機器の無菌医薬品区分・滅菌医療機器区分、特定生物由来医薬品・医療機器等

の製造業の規定を参照しつつ、必要な項目を整備

製造管理及び品質管理の基準 (GCTP省令)

- 「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準」を新設
- 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理を参照しつつ、設定
- 再生医療等製品の特性から一部変更した事項(バリデーションとベリフィケーション、ワクチン等を想定した病原性微生物や血液製剤の取り扱いの削除)

構造設備規則は、従来の「薬局等構造設備規則」中に再生医療等製品の製造所の構造設備に関する規定が追加された。区分は一般と包装等の2種類で、内容は医薬品・医療機器の無菌医薬品区分・滅菌医療機器区分、特定生物由来医薬品・医療機器の製造所の構造設備の規定に類似したものであるが、特徴的であるのは、細胞培養により製する再生医療等製品の場合には、その製造工程に無菌化プロセスがなく一貫して無菌操作で行われることから、規則の第9条において無菌操作等区域と無菌操作以外で製品を取り扱う清浄度管理区域が定義されたことである。この無菌操作等区域とは、無菌操作により取り扱う必要のある製品等の調製作業を行う場所、滅菌された容器等が作業所内の空気に触れる場所、及び無菌試験等