

厚生労働行政推進調査事業費補助金
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 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

令和三年度
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 東京理科大学
研究分担者 紀ノ岡正博 大阪大学大学院工学研究科

研究要旨：

(1) GCTP 省令改正に関する検討

我が国の医薬品の製造管理・品質管理の基準である GMP 省令については、国際整合性、規制遵守等の諸課題を踏まえた改正省令が令和 3 年 4 月 28 日に公布され、同年 8 月 1 日に施行された。また、再生医療等製品・医薬品流通のグローバル化を背景に、欧米とその他主要国からなる査察協力のスキームである PIC/S を中心とした医薬品/再生医療等製品の製造の国際的な監視体制の連携や査察官の能力強化が進んでおり、我が国の GMP/GCTP 調査当局は平成 26 年 7 月に PIC/S 加盟を果たしているが、この PIC/S において、日本の再生医療等製品に相当する製品区分である ATMP の製造に関するガイドライン (Annex 2A) が、令和 3 年 5 月 1 日に正式なガイドラインとして発効された。

これらの動きを踏まえて、再生医療等製品の製造管理・品質管理の基準である GCTP 省令についても、国際水準の変化に対応した基準とすることが必要と考えられるため、本研究班では昨年度から改正 GCTP 省令案についての検討を進めてきた。

昨年度は、GMP 省令の改正において課題とされた ICH、PIC/S といった国際的な規制の動向、品質保証体制の更なる充実、及び製造所における不正製造問題や承認書との整合性確保等は、GCTP の運用にあたって同様に考慮すべきであると考えられたことから、昨年度の時点で公開されていたパブリックコメントに際して公表された改正 GMP 省令案における改正事項を取り込んだ改正 GCTP 省令の原案を作成した。

今年度は、公布された改正 GMP 省令における改正事項を取り込んだ改正 GCTP 省令案を作成した上で、公表された Annex 2A から改正 GCTP 省令案に取り込むべき事項があるかを検討し、改正 GCTP 省令案を確定した。

(2) 治験製品 GCTP 案に関する検討

治験製品について、これまでの研究において作成した、再生医療等製品の治験に使用される製品 (治験製品) に関する製造管理及び品質管理に関する基準 (治験製品 GCTP)

について、本年度に発出された PIC/S ガイドラインの Annex 2A の記載の中から治験製品 GCTP にも取り込むべき事項が無いかを検討した。また、治験製品 GCTP 本文案に基づき、解説が必要と考えられる事項について、Q&A 案の検討を進め、それらを確定した。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本製薬工業協会、日本医療機器テクノロジー協会 (MTJAPAN)、再生医療イノベーションフォーラム (FIRM) 並びに日本 PDA 製薬学会

A. 研究目的

A-1. GCTP 省令改正に関する検討

今般、医薬品の製造管理及び品質管理の基準である GMP 省令が改正され、令和 3 年 8 月 1 日付で施行された。また、我が国の GMP/GCTP 調査当局が加盟している PIC/S(医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム)において、ヒト用生物学的医薬品に関するガイドラインである Annex 2 が、ATMP(日本の再生医療等製品に相当)に特化したガイドライン(Annex 2A)と、ATMP を含まないその他の生物学的医薬品に関するガイドライン(Annex 2B)に分けられ、令和 3 年 5 月 1 日にそれぞれ PIC/S ガイドラインとして発効された。

このように、医薬品及び再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関する基準に関する状況が大きく変動しており、我が国の基準(GCTP 省令)についても、国際的な変化を考慮した基準への改正を検討することが求められていた。

本研究班ではそれらの状況を注視しつつ、GCTP 省令の改正案を作成し、最終的に厚生労働省へ改正原案として報告することを目的として研究を行うこととした。併せて、施行通知の案に関する検討も進めた。

A-2. 治験製品 GCTP 案に関する検討

医薬品の治験に使用する薬物の製造管理及び品質管理の基準は、GCP 省令に紐づく「治験薬の製造管理及び品質管理等に関する基準(治験薬 GMP)」(薬食発 0709004 号)として策定されているが、治験製品に

ついては相当する基準が存在しない。

そのため、これまでの活動では治験薬 GMP を参考に、治験製品の製造管理、品質管理等で遵守すべき基準として治験製品 GCTP 案を作成した。

令和 3 年度は、本年度に発出された PIC/S Annex 2A 等のガイドラインから、昨年度までに作成した治験製品 GCTP 案に取り入れるべき事項がないかを検討した。また、治験製品 GCTP 案を、適切に理解し、運用するうえで参考となる Q&A の完成を進めた。

B. 研究方法

当研究班は、各業界団体(日本製薬工業協会、日本医療機器テクノロジー協会(MTJAPAN)及び再生医療イノベーションフォーラム(FIRM)、日本 PDA 製薬学会、以下同じ)、アカデミア(大阪大学及び国立医薬品衛生研究所)、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の担当者で構成している。本年度は計 2 回の会議開催における討議及び研究協力者からの意見提出を通じて、GCTP 省令改正案及び治験製品 GCTP の改訂案の策定を検討した。なお、本年度は新型コロナウイルス感染症の流行に伴い、感染拡大防止の観点から、対面での会議ではなく、WEB 会議システムを利用したオンラインでの会議及び電子メールによる意見提出等を行った。

B-1. GCTP 省令改正に関する検討

令和 2 年度の研究においては、GMP 省令

の改正に関するパブリックコメント募集に際して令和 2 年 11 月 27 日に厚生労働省より公表された改正 GMP 省令案の内容を取り入れた改正 GCTP 省令案を作成した。

令和 3 年度の研究においては、令和 3 年 4 月 28 日に公布された改正 GMP 省令にあわせて、令和 2 年度に作成した改正 GCTP 省令案を修正した。その上で、修正した改正 GCTP 省令案と Annex 2A のギャップ分析を行うことで、Annex 2A から改正 GCTP 省令案に取り込むべき事項について検討した。

B-2. 治験製品 GCTP 案に関する検討

令和元年度までの研究において、治験薬 GMP 通知（薬食発 0709004 号）をベースに、治験製品 GCTP 案の原案を作成し、研究班において合意を得た。

令和 2 年度には、国際整合性を考慮し、これまでに作成した治験製品 GCTP 案に対して、PIC/S ガイドラインの Annex 2A 等に記載の考え方の中から治験製品に対しても適用が必要となる事項を抽出し、取り入れることを検討していたが、PIC/S ガイドラインの Annex 2A の発出が遅れ、十分な検討を行うことができなかった。

令和 3 年度には、PIC/S ガイドラインの Annex 2A が発出されたことから、当該ガイドラインに記載された考え方の中から治験製品 GCTP にも取り入れるべき事項がないかを、各業界団体に対して意見募集を行い、得られた意見に基づいて治験製品 GCTP へと取り入れる方針とした。

また、治験製品 GCTP を補足解説する Q&A の作成にあたり、各業界団体から得られた質問事項及びそれに対する回答の案を踏まえ、Q&A として記載すべき内容を検討した。

C. 研究結果

C-1. GCTP 省令改正に関する検討

令和 2 年度の研究においては、パブリックコメントのために公表された改正 GMP 省令案の内容を取り入れた改正 GCTP 省令案を作成した。

本年 4 月に改正 GMP 省令が公布され、内容の確認を行ったところ、パブリックコメント後の変更点は、文言の整備等の軽微な変更のみであったが、更に改正 GCTP 省令案に反映した。

次に、再生医療等製品の製造管理・品質管理に関する国際整合を図ることを目的として、PIC/S が令和 3 年 5 月 1 日に正式な PIC/S ガイドラインとして発効した Annex 2A と改正 GCTP 省令案のギャップ分析を行い、Annex 2A から改正 GCTP 省令案に取り込むべき事項について検討した。その結果、以下の 5 点が、GCTP 省令改正案の検討に際して、議論すべき課題として挙げられた。

- ① クローズドシステムの採用について
- ② 保存品の保管期間について
- ③ 規格不適合品の出荷について
- ④ Responsible site の導入について
- ⑤ 遺伝子治療用医薬品について

この 5 点について、それぞれ以下の通り

議論された。

① クローズドシステムの採用について

Annex 2A の 5.18 項には、「*Measures to prevent cross-contamination appropriate to the risks identified should be put in place. Measures that can be considered to prevent cross-contamination include, among others: (中略) (d) use of “closed systems” for processing and for material or product transfer between individual processing equipment,*」と記載されており、再生医療等製品製造時の交叉汚染防止策として、クローズドシステムの採用を考慮すべきことが示されている。

一方、改正 GCTP 省令案においては、改正 GMP 省令の内容を取り入れて、現行の GCTP 省令に以下に示す第九条の二を追加することで、交叉汚染の防止について規定することとしている。

(交叉汚染の防止) 第九条の二

製造業者等は、再生医療等製品への交叉汚染を防止するため、製造手順等について所要の措置を講じなければならない。

しかし、クローズドシステム等の具体的な交叉汚染防止策に関する言及はないため、具体的な交叉汚染防止策について改正 GCTP 省令の中で言及する必要性がないか議論した。

議論の結果としては、再生医療等製品の製造にあたってどのようなシステムを採用するかは製造業者の判断に委ねられるべきと考えられたこと、また、クローズドシス

テムの採用等を改正 GCTP 省令に明記した場合、それが規制要件である等の誤解を招く可能性があることから、改正 GCTP 省令案には記載しないこととした。なお、クローズドシステムの採用等、交叉汚染防止のための具体的な手法については、改正 GCTP 省令の施行通知等への記載の必要性について、今後検討することとした。

② 保存品の保管期間について

Annex 2A の 6.7 項には、「*In line with requirements of Annex 19, a sample of a fully packaged unit (retention sample) should be kept per batch for at least one year after the expiry date (national requirements might differ).*」と記載されており、再生医療等製品の保存品については、ロットを構成する製品を対象として、少なくとも製品の有効期間に一年を加算した期間保管すべきであることが示されている。この点について、国際整合を図る必要性がないか議論した。

議論の結果としては、以下の点を踏まえ、改正 GCTP 省令案においては、保存品の保管期間として、「ロットを構成する製品についてはその保存品を当該製品の有効期間に一年を加算した期間保管すること」を追記することとした。

- ✓ Annex 2A においては原則として、少なくとも製品の有効期間に一年を加算した期間保管することとされている。
- ✓ 改正 GMP 省令において、保存品の保管期間は参考品と同期間（製品の有効

期間に一年を加算した期間)と規定されている。

- ✓ 保存品の保管目的「流通している製品との同一性を確認するために使用されるもの」を考慮すると、製品の有効期間に一年を加算した期間保管することで十分と考えられる。

③ 規格不適合品の出荷について

Annex 2A の 6.11 項には「*Where authorised by national law, the administration of a product that does not meet the release specification might be performed under exceptional circumstances (such as when there is no alternative treatment available that would provide the same therapeutic outcome and the administration of the failed products could be lifesaving).*」と記載されており、国の法律で承認されている場合には、出荷規格に不適合となった再生医療等製品であっても、患者救命のために投与が認められうることを示されている。また、続く 6.12 項及び 6.13 項には、規格不適合品を投与する場合の対応方法等が示されている。一方、改正 GCTP 省令案においては、改正 GMP 省令における回収品の処理と同様に、規格不適合品は区分して一定期間保管した後、適切に処理するよう規定することとしていたが、不適合品の投与については、GCTP 省令案では規格不適合品の投与に関する記載はない。

これについて各業界団体からは、承認規格に不適合品となった製品については、患

者救命のため治験または再生医療等の安全性の確保等に関する法律における特定細胞加工物として、薬機法における再生医療等製品とは異なる法的枠組みで患者へ投与する場合もあるとの意見があり、各業界団体より、規格不適合品の投与に関する方針等が示されることを期待する旨の意見があった。

しかし、検討の結果、承認規格に適合しない不適合品を出荷することは、以下に示す薬機法第六十五条の五に抵触するおそれがあると考えられた。

薬機法 第六十五条の五 抜粋

次の各号のいずれかに該当する再生医療等製品は、販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で製造し、輸入し、貯蔵し、若しくは陳列してはならない。(中略)

二 第二十三条の二十五又は第二十三条の三十七の厚生労働大臣の承認を受けた再生医療等製品であつて、その性状、品質又は性能(中略)がその承認の内容と異なるもの(以下略)。

また、そのほか、他の規制の枠組みで投与することについても GCTP 省令で規定すべき事項ではなく、規格不適合品の出荷について改正 GCTP 省令への追記は困難と判断した。

④ Responsible site の導入について

Annex 2A の 6.16 項(a)には、「A "responsible site", should be identified. The responsible site is responsible for the oversight of the decentralised sites.

*During the product life cycle, the responsible site:」*と記載されており、複数製造所を監督する Responsible site の指定について示されている。

改正 GCTP 省令案及び現行の GCTP 省令においては、Responsible site のような複数製造所を監督する製造所という概念がないため、この概念を導入する必要性がないか議論した。

議論の結果としては、本邦において、各製造所とその作業範囲は承認申請書に明記される承認事項として特定されるため、Responsible site の前提となる Decentralised sites（製造の一部を担当する複数の病院や治療センター等）が認められていないこと、また、再生医療等製品は現時点で MRA/MOU の対象外であり、Responsible site に指定した海外製造所の出荷判定結果を利用して国内製造所での出荷判定を行うことは認められないことから、改正 GCTP 省令案に導入しないこととした。

⑤ 遺伝子治療用医薬品について

Annex 2A の PART B は遺伝子治療用製品に関するガイダンスとなっている。例として、B2.3 項には「*The following considerations apply to the ex-vivo gene transfer to recipient cells:*（中略）(d) *Although the vector used for the manipulation of the cell will not be part of the final product, all early processes (e.g. design to construction to manufacturing of the plasmid, as well as establishment of*

cell banks) in the manufacture of viral vectors are considered critical and their quality needs to be under control.」と記載されており、患者から細胞を採取して遺伝子操作後投与する再生医療等製品では、遺伝子操作に用いるベクターの品質も重要であるため適切に管理するべきであることが示されている。

改正 GCTP 省令案及び現行の GCTP 省令においては、遺伝子治療医薬品に特化した規定がないことから、改正 GCTP 省令案にも含めるべき遺伝子治療医薬品に特化した規定を含める必要はないか議論した。

議論の結果、改正 GCTP 省令案及び現行の GCTP 省令に遺伝子治療医薬品に特化した規定はないものの、交叉汚染の防止等、遺伝子治療用製品でも留意すべき要件は既に含まれた内容であると考えられること、また、上記で例にあげた B2.3 項においては、GCTP 省令が適用される範囲は審査において判断され、承認事項として、明記されることから改正 GCTP 省令案に特記すべき事項はないと判断した。

上記の検討のほか、最終的な文言の調整を経て、添付資料の通り GCTP 省令改正案を確定した。

C-2. 治験製品 GCTP 案に関する検討

① 治験製品 GCTP ガイドライン案の本文について、本年度に発出された Annex 2A の記載の中から治験製品に対しても適用が必要となる事項を抽出するにあたって、各

業界団体の意見を求めた。なお、治験製品に対しても適用が必要となる事項を抽出するにあたっては、GCTP 省令における Annex 2A の取り込みの検討結果を参考も参考に検討を行うこととした。その結果、治験製品に対しても適用が必要と考えられる事項についての特段の意見はなかった。

② 治験製品 GCTP を補足解説する Q&A については、各業界団体から提出された質問事項及び回答の案に対して、必要な製造管理及び品質管理が行われる内容であるか、また、実運用に則した内容であるかの意見を募集した。

提出された意見のうち、以下の事項にかかる意見が多くを占めた。

- ・ 治験製品の製造の範囲について
- ・ 治験製品のベリフィケーションの実施と出荷の可否の決定との因果関係について

治験製品の製造の範囲について

治験製品 GCTP 案では、再生医療等製品 GCP 省令第 25 条第 1 項又は第 36 条第 1 項が適用となる治験に用いる治験製品の製造に適用することを定めているが、本ガイドラインの適用の対象となる「治験製品の製造」の範囲を整理することが有益と考えられ、検討を行った。

「再生医療等製品に係る「薬局等構造設備規則」、「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」及び「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」の取扱

いについて」(薬食監麻発 1009 第 1 号)においては、ドナーから細胞又は組織を採取した医療施設等は、再生医療等製品の製造所の供給者として管理すべき旨が記載されている。そのため、本ガイドラインの適用の対象となる「治験製品の製造」の範囲は、市販後の製品と同様に、治験製品の製造施設における出発原料(細胞又は組織等)の受け入れから治験製品の完成までを指すこと、医療機関における原料となる細胞若しくは組織の採取や、製品の患者への移植、また原料組織や治験製品の医療機関への輸送については、再生医療等製品 GCP 省令第 24 条第 4 項又は第 35 条第 4 項の規定を満たすように、治験依頼者が適切な手順、方法を規定、検証する必要があるとすることが適切と考えた。

治験製品のベリフィケーションと出荷の可否の決定との関係について

治験製品 GCTP 案では、製品の品質保証を適切に行うために、バリデーション又は治験製品のベリフィケーションの実施を求めている。治験製品のベリフィケーションはバリデーションを実施することが適切でない場合に実施すべきものであり、それらは定義を異にするものの、品質保証上の位置づけは同様であり、治験製品の出荷の可否の判定を行うにあたっては、バリデーションを実施する場合と同様に、治験製品のベリフィケーションの完了を確認する必要がある。

治験製品のベリフィケーションは、治験

製品 GCTP 案に定義している通り、「当該治験製品に期待される品質が得られたことを手順書、計画書、記録、報告書等から確認し、これを文書化すること」であるため、全ての試験項目の結果を確認することが原則である。しかし、治験製品の性質によっては、有効期限または使用の期限が短いため、無菌試験のような実施に一定の時間を要する試験結果の判明を待たずに被験者に使用しなければならない場合があり、その場合の治験製品のベリフィケーションと出荷判定の関係について整理を行った。検討の結果、そのような場合の出荷判定に際しては、以下を含む対応を前提としたうえで、治験製品の出荷の可否の決定を行う際には、一部の試験結果の確認を除く治験製品のベリフィケーションが適切に完了していることの確認を行うべきことを Q&A 案に記載した。

- ・ 治験製品のベリフィケーション計画書に出荷判定後に確認を行うことで認められる試験項目を明記し治験製品品質部門の承認を得るとともに当該運用について治験依頼者の承諾を得ておくこと

- ・ 出荷後に判明する無菌試験等の結果が不適合となった場合に直ちに治験依頼者及び試験実施医療機関への連絡が行われる体制を構築すること。

上記の検討のほか、最終的な文言の調整を経て、添付資料の通り治験製品 GCTP ガイドライン案及び同ガイドラインの Q&A 案を確定した。

D. 考察

D-1. GCTP 省令改正に関する検討

今後、取りまとめた GCTP 省令改正案について、厚生労働省へ報告する。

また、改正 GCTP 省令の施行通知については、改正 GMP 省令の課長通知の内容を反映する必要があると判断したため、改正 GCTP 省令施行通知案の作成を進める予定である。さらに、研究班で実施したギャップ分析において、Annex 2A から改正 GCTP 省令施行通知に含めるべきと考えられる事項が複数挙げられたことから、施行通知案に含めるか否かの議論を進める必要がある。

D-2. 治験製品 GCTP 案に関する検討

今後、取りまとめた治験製品 GCTP ガイドライン案及び同ガイドラインの Q&A 案について、厚労省へ報告する。

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. GCTP 省令改正案
2. 治験製品 GCTP ガイドライン案
3. 治験製品 GCTP ガイドラインの Q&A 案

現行省令	改正案
<p>(趣旨)</p> <p>第一条 この省令は、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「法」という。）第二十三条の二十五第二項第四号（法第二十三条の三十七第五項において準用する場合を含む。以下同じ。）の厚生労働省令で定める基準を定めるものとする。</p> <p>(定義)</p> <p>第二条 この省令で「製品」とは、製造所の製造工程を経たもの（以下「中間製品」という。）を含む。以下同じ。をいう。</p> <p>2 この省令で「資材」とは、製品の容器、被包及び表示物（添付文書を含む。以下同じ。）をいう。</p> <p>3 この省令で「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するよう製造された製品及び原料（以下「製品等」という。）の一群をいう。</p> <p>4 この省令で「管理単位」とは、同一性が確認された資材の一群をいう。</p> <p>5 この省令で「バリデーション」とは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法（以下「製造手順等」という。）が期待される結果を与えらることを検証し、これを文書とすることをいう。</p> <p>6 この省令で「ペリフィケーション」とは、製造手順等が期待される結果を与えたことを確認し、これを文書とすることをいう。</p> <p>7 この省令で「清浄度管理区域」とは、製造作業を行う場所（以下「作業所」という。）のうち、製品等（無菌操作により取り扱う必要のあるものを除く。）の調製作業を行う場所及び滅菌される前の容器等が作業所内の空気に触れる場所をいう。</p> <p>8 この省令で「無菌操作等区域」とは、作業所のうち、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の無菌操作を行う場所をいう。</p> <p>9 この省令で「ドナー」とは、再生医療等製品の原料となる細胞又は組織を提供する人（臓器の移植に関する法律（平成九年法律第百四号）第六条第二項に規定する脳死した者の身体に係るものを除く。）をいう。</p> <p>10 この省令で「ドナー動物」とは、再生医療等製品の原料となる細胞又は組織を提供する動物をいう。</p> <p>11 この省令で「品質リスクマネジメント」とは、製品の初期開発から製造販売が終了するまでの全ての過程において、製品の品質に対するリスクについて適切な手続に従い評価、管理等を行うことをいう。</p> <p>12 この省令で「照査」とは、設定された目標を達成する上での妥当性及び有効性を判定することをいう。</p>	<p>(趣旨)</p> <p>第一条 この省令は、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「法」という。）第二十三条の二十五第二項第四号（法第二十三条の三十七第五項において準用する場合を含む。以下同じ。）の厚生労働省令で定める基準を定めるものとする。</p> <p>(定義)</p> <p>第二条 この省令で「製品」とは、製造所の製造工程を経たもの（以下「中間製品」という。）を含む。以下同じ。をいう。</p> <p>2 この省令で「最終製品」とは、<u>医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令（平成十六年厚生労働省令第百三十六号）第九條第二項（第二十条において準用する場合を含む。）の市場への出荷の可否の決定に供されるものをいう。</u></p> <p>3 この省令で「資材」とは、製品の容器、被包及び表示物（添付文書を含む。以下同じ。）をいう。</p> <p>4 この省令で「参考品」とは、<u>出荷した製品に不具合が生じた場合等、出荷後に品質を再確認する必要があるときに備えて保管する試験検査用の検体をいう。</u></p> <p>5 この省令で「保存品」とは、<u>最終製品のロットから採取された検体であって、市場にある製品との同一性を確認するため使用されるものをいう。</u></p> <p>6 この省令で「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するよう製造された製品及び原料（以下「製品等」という。）の一群をいう。</p> <p>7 この省令で「管理単位」とは、同一性が確認された資材の一群をいう。</p> <p>8 この省令で「バリデーション」とは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法（以下「製造手順等」という。）が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。</p> <p>9 この省令で「ペリフィケーション」とは、製造手順等が期待される結果を与えたことを確認し、これを文書とすることをいう。</p> <p>10 この省令で「作業管理区域」とは、<u>製造作業を行う場所（以下「作業所」という。）のうち、作業室、廊下等から構成されていて、全体が同程度に清浄の維持ができるよう管理される場所をいう。</u></p> <p>11 この省令で「清浄度管理区域」とは、<u>作業所のうち、製品等（無菌操作により取り扱う必要のあるものを除く。）の調製作業を行う場所及び滅菌される前の容器等が作業所内の空気に触れる場所をいう。</u></p> <p>12 この省令で「無菌操作等区域」とは、<u>作業所のうち、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</u></p>

現行省令	改正案
<p>第三条 再生医療等製品の製造販売業者又は法第二十三条の三十七第四項に規定する選任外国製造再生医療等製品製造販売業者は、この省令の規定に基づき、製造業者及び法第二十三条の二十四第一項に規定する再生医療等製品外国製造業者（以下「再生医療等製品外国製造業者」という。）（以下「製造業者等」という。）に製造所における製品の製造管理及び品質管理を行わせなければならない。</p>	<p>無菌試験等の無菌操作を行う場所をいう。</p> <p>1.3 この省令で「再生医療等製品生物由来原料」とは、製品の製造に使用する生物（植物を除く。）に由来する原料をいう。</p> <p>1.4 この省令で「ドナー」とは、再生医療等製品の原料となる細胞又は組織を提供する人（臓器の移植に関する法律（平成九年法律第百四号）第六条第二項に規定する脳死した者の身体に係るものを除く。）をいう。</p> <p>1.5 この省令で「ドナースクリーニング」とは、ドナーについて、問診、検査等による診断を行い、製品の原料となる細胞又は組織を提供するに十分な適格性を有するかどうかを判定することをいう。</p> <p>1.6 この省令で「ドナー動物」とは、再生医療等製品の原料となる細胞又は組織を提供する動物をいう。</p> <p>1.7 この省令で「ドナー動物スクリーニング」とは、ドナー動物について、試験検査及び飼育管理を行い、製品の原料となる細胞又は組織を提供するに十分な適格性を有するかどうかを判定することをいう。</p> <p>1.8 この省令で「医薬品品質システム」とは、再生医療等製品の製造業者及び法第二十三条の二十四第一項に規定する再生医療等製品外国製造業者（以下「再生医療等製品外国製造業者」という。）が品質に関して管理監督を行うためのシステムをいう。</p> <p>1.9 この省令で「品質リスクマネジメント」とは、再生医療等製品について継続的に品質に好ましくない影響を及ぼす事象及びその発生確率の特定、評価、管理等を行うことをいう。</p> <p>2.0 この省令で「安定性モニタリング」とは、再生医療等製品が定められた保管条件下で、当該製品の有効期間若しくは使用の期限（以下単に「有効期間」という。）までの間にわたって規格に適合するかどうかについて、継続的に確認することをいう。</p> <p>2.1 この省令で「照査」とは、設定された目標を達成する上での妥当性及び有効性を判定することをいう。</p> <p>2.2 この省令で「是正措置」とは、検知された不適合（この省令に規定する要求事項等に適合しないことをいう。）その他の望ましくない状況の再発を防止するため、その原因となった状態を解消する措置をいう。</p> <p>2.3 この省令で「予防措置」とは、生じ得る不適合その他の望ましくない状況の発生を未然に防止するため、その原因となり得る状態を解消する措置をいう。</p> <p>（適用の範囲）</p>
<p>第三条 再生医療等製品の製造販売業者又は法第二十三条の三十七第四項に規定する選任外国製造再生医療等製品製造販売業者は、この省令の規定に基づき、製造業者及び再生医療等製品外国製造業者（以下「製造業者等」という。）に製造所における製造管理及び品質管理を行わせなければならない。</p> <p>2 製造業者等は、この省令の規定に基づき、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安</p>	<p>第三条 再生医療等製品の製造販売業者又は法第二十三条の三十七第四項に規定する選任外国製造再生医療等製品製造販売業者は、この省令の規定に基づき、製造業者及び再生医療等製品外国製造業者（以下「製造業者等」という。）に製造所における製造管理及び品質管理を行わせなければならない。</p> <p>2 製造業者等は、この省令の規定に基づき、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安</p>

現行省令	改正案
<p>2 製造業者等は、この省令の規定に基づき、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施行規則（昭和三十六年厚生省令第一号。以下「施行規則」という。）第三百三十七條の五十八に規定する製造所における製品の製造管理及び品質管理を行わなければならない。</p> <p>3 法第八十條第三項の輸出用の再生医療等製品の製造業者は、この省令の規定に基づき、輸出用の再生医療等製品の製造所における製品の製造管理及び品質管理を行わなければならない。</p>	<p>全性の確保等に関する法律施行規則（昭和三十六年厚生省令第一号。以下「施行規則」という。）第三百三十七條の五十八に規定する製造所における製品の製造管理及び品質管理を行わなければならない。</p> <p>3 法第八十條第三項の輸出用の再生医療等製品の製造業者は、この省令の規定に基づき、当該製品の製造所における製造管理及び品質管理を行わなければならない。</p>
	<p>（承認事項の遵守）</p> <p>第三條の二 法第二十三條の二十五第一項に規定する再生医療等製品に係る製品の製造業者等は、当該製品を法第二十三條の二十五第一項若しくは同條第九項又は法第二十三條の三十七第一項若しくは同條第六項において準用する法第二十三條の二十五第九項の承認を受けた事項（以下「承認事項」という。）に従って製造しなければならない。ただし、法第二十三條の二十五第九項（法第二十三條の三十七第六項において準用する場合を含む。）の規定による届出が行われるまでの間は、この限りでない（第五條第一項第三号において同じ）。</p> <p>（医薬品品質システム）</p> <p>第三條の三 製造業者等は、実効性のある医薬品品質システムを構築するとともに、次に掲げる業務を行わなければならない。</p> <p>一 製品品質を確保するための基本的な方針（以下「品質方針」という。）を文書により定め、当該文書に医薬品品質システムの手続き等の構成要素を示すこと。</p> <p>二 法第二十三條の三十四第四項に規定する再生医療等製品製造管理者（再生医療等製品外国製造業者にあつては、法第二十三條の二十四第一項の規定により認定を受けた製造所の責任者又は当該再生医療等製品外国製造業者があらかじめ指定した者。以下「製造管理者」という。）又は第五條第三項第一号の品質保証に係る業務を担当する組織に、品質方針に基づいた製造所における品質目標を、文書により定めさせること。</p> <p>三 製造所において医薬品品質システムに関わる全ての組織及び職員に対し、品質方針及び品質目標を周知すること。</p> <p>四 品質方針及び品質目標を達成するため、必要な資源（個人の有する知識及び技能並びに技術、設備その他の製造所における製造管理及び品質管理に活用される資源をいう。）を配分するとともに、定期的に医薬品品質システムを照査し、その結果に基づいて所要の措置を講ずること。</p> <p>五 前二号の業務に係る記録を、あらかじめ指定した者に作成させ、これを保管させること。</p>
<p>（品質リスクマネジメント）</p> <p>第四條 製造業者等は、製造所における製品の製造管理及び品質管理を行うに当たって</p>	<p>（品質リスクマネジメント）</p> <p>第四條 製造業者等は、品質リスクマネジメントを活用して医薬品品質システムを構築し</p>

現行省令	改正案
<p>は、品質リスクマネジメントの活用を考慮するものとする。</p> <p>(製造部門及び品質部門)</p> <p>第五条 製造業者等は、製造所ごとに、法第二十三条の三十四第四項に規定する再生医療等製品製造管理者（再生医療等製品外国製造業者にあつては、法第二十三条の二十四第一項の規定により認定を受けた製造所の責任者又は当該再生医療等製品外国製造業者があらかじめ指定した者。以下「製造管理者」という。）の監督の下に、製造管理に係る部門（以下「製造部門」という。）及び品質管理に係る部門（以下「品質部門」という。）を置かなければならない。</p> <p>2 品質部門は、製造部門から独立して行なうべきでない。</p>	<p>た上で、再生医療等製品について、製造所における製造管理及び品質管理を行わなければならない。</p> <p>2 製造業者等は、あらかじめ指定した者に品質リスクマネジメントの実施の手続きその他の必要な事項に係る文書及び記録を作成させ、これらを保管させなければならない。</p> <p>(製造部門及び品質部門)</p> <p>第五条 製造業者等は、製造所ごとに、製造管理者の監督の下に、製造管理に係る部門（以下「製造部門」という。）及び品質管理に係る部門（以下「品質部門」という。）を置かなければならない。</p> <p>2 品質部門は、製造部門から独立して行なうべきでない。</p> <p>3 品質部門は、次に掲げる組織を置かなければならない。</p> <p>一 品質保証に係る業務を担当する組織</p> <p>二 試験検査（当該製造業者等の他の試験検査設備を利用し又は第十二条の四の規定に従つて他に委託して自己の責任において行う試験検査であつて、当該利用又は委託につき支障がないと認められるものを含む。以下この章において同じ。）に係る業務を担当する組織</p>
<p>(製造管理者)</p> <p>第六条 製造管理者は、次に掲げる業務を行わなければならない。</p> <p>一 製造管理及び品質管理に係る業務（以下「製造・品質管理業務」という。）を統括し、その適正かつ円滑な実施が図られるよう管理監督すること。</p> <p>二 品質不良その他製品の品質に重大な影響が及ぶおそれがある場合においては、所要の措置が速やかに採られていないこと及びその進捗状況を確認し、必要に応じ、改善等所要の措置を採るよう指示すること。</p> <p>2 製造業者等は、製造管理者が業務を行うに当たって支障を生ずることがないようにしなければならない。</p>	<p>(製造管理者)</p> <p>第六条 製造管理者は、次に掲げる業務を行わなければならない。</p> <p>一 品質方針及び品質目標を達成するため、製造所において、製造管理、品質保証及び試験検査に係る業務（以下「製造・品質関連業務」という。）が適正かつ円滑に行われるよう統括するとともに、医薬品品質システムの運用状況を確認するとともに、その改善を要するかどうかについて製造業者等に対して文書により報告すること。</p> <p>二 医薬品品質システムの運用状況を確認するとともに、その改善を要するかどうかについて製造業者等に対して文書並びに製造手順等が承認事項と相違することのないよう、品質保証に係る業務を担当する組織に管理させること。</p> <p>四 品質不良その他製品の品質に重大な影響が及ぶおそれがある場合においては、所要の措置が速やかにとられていないこと及びその進捗状況を確認し、必要に応じ、改善等所要の措置をとるよう指示すること。</p> <p>2 製造業者等は、製造管理者が業務を行うに当たって支障を生ずることがないようにしなければならない。</p>
<p>(職員)</p> <p>第七条 製造業者等は、製造・品質管理業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者（以下単に「責任者」という。）を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じて適切に置かなければならない。</p> <p>2 製造業者等は、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じて、適切な人数の責任者を配置しなければならない。</p>	<p>(職員)</p> <p>第七条 製造業者等は、製造・品質関連業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者（以下この章において単に「責任者」という。）を、製造所の組織、規模、業務の種類等に応じて、適切に置かなければならない。</p> <p>2 製造業者等は、製造所の組織、規模、業務の種類等に応じて、適切な人数の責任者を配置しなければならない。</p>

現行省令	改正案
<p>3 製造業者等は、製造・品質管理業務を適切に実施しうる能力を有する人員を十分に確保しなければならない。</p> <p>4 製造業者等は、製造・品質管理業務に従事する職員（製造管理者及び責任者を含む。）の責務及び管理体制を文書により適切に定めなければならない。</p> <p>（製品標準書）</p> <p>第八条 製造業者等は、製品（中間製品を除く。以下この条において同じ。）ごとに、次に掲げる事項について記載した製品標準書を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成し、保管するとともに、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。</p> <p>一 製造販売承認事項</p> <p>二 法第四十二条第一項の規定により定められた基準その他薬事に関する法令又はこれに基づき命令若しくは処分のうち品質に関する事項</p> <p>三 製造手順（第一号の事項を除く。）</p> <p>四 原料として使用する人、動物、植物又は微生物から得られた物に係る名称、本質及び性状並びに成分及びその含有量その他の規格</p> <p>五 製造又は試験検査に使用する動物（ドナー動物を含む。以下「使用動物」という。）の規格</p> <p>六 その他所要の事項</p> <p>（手順書等）</p> <p>第九条 製造業者等は、製造所ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項について記載した衛生管理基準書を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>2 製造業者等は、製造所ごとに、製品の保管、製造工程の管理その他必要な事項について記載した製造管理基準書を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>3 製造業者等は、製造所ごとに、検体の採取方法、試験検査結果の判定方法その他必要な事項を記載した品質管理基準書を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>4 製造業者等は、前三項に定めるもののほか、製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するため、次に掲げる手順に関する文書（以下「手順書」という。）を製造所ごとに作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>一 製造所からの出荷の管理に関する手順</p> <p>二 パリテーション又はベリフィケーションに関する手順</p> <p>三 製品の品質の照査に関する手順</p> <p>四 第十六条の変更の管理に関する手順</p> <p>五 第十七条の逸脱の管理に関する手順</p> <p>六 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順</p> <p>七 回収処理に関する手順</p>	<p>3 製造業者等は、製造・品質関連業務を適切に実施しうる能力を有する人員を十分に確保しなければならない。</p> <p>4 製造業者等は、製造・品質関連業務に従事する職員（製造管理者及び責任者を含む。）の責務及び管理体制を文書により適切に定めなければならない。</p> <p>（製品標準書）</p> <p>第八条 製造業者等は、製品（中間製品を除く。）に関して、次に掲げる事項について記載した文書（以下「製品標準書」という。）を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成し、品質部門の承認を受け、当該製造所に適切に備え置かなければならない。</p> <p>一 承認事項のうち、当該製造所における製造方法、規格及び試験方法その他の必要な事項</p> <p>二 法第四十二条第一項の規定により定められた基準その他薬事に関する法令又はこれに基づき命令若しくは処分のうち品質に関する事項</p> <p>三 製造手順（第一号の事項を除く。）</p> <p>四 原料として使用する人、動物、植物又は微生物から得られた物に係る名称、本質及び性状並びに成分及びその含有量その他の規格</p> <p>五 製造又は試験検査に使用する動物（ドナー動物を含む。以下「使用動物」という。）の規格</p> <p>六 その他所要の事項</p> <p>（手順書等）</p> <p>第九条 製造業者等は、製造所ごとに、次に掲げる事項について記載した文書（以下「手順書」という。）を作成し、これを当該製造所に適切に備え置かなければならない。</p> <p>一 構造設備及び職員の衛生管理に関する手順</p> <p>二 製造工程、製造設備並びに資材及び製品等の管理に関する手順</p> <p>三 試験検査設備及び検体の管理その他適切な試験検査の実施に必要な手順</p> <p>四 安定性モニタリングに関する手順</p> <p>五 原料及び資材（以下「原料等」という。）の供給者の管理に関する手順</p> <p>六 製造業者等の委託を受けて試験検査その他の製造・品質関連業務の一部を行う他の事業者（以下「外部委託業者」という。）の管理に関する手順</p> <p>七 製造所からの出荷の管理に関する手順</p> <p>八 パリテーション又はベリフィケーションに関する手順</p> <p>九 製品の品質の照査に関する手順</p> <p>十 第十六条の変更の管理に関する手順</p> <p>十一 第十七条の逸脱の管理に関する手順</p> <p>十二 第十八条の品質情報及び品質不良等の処理に関する手順</p> <p>十三 回収等の処理に関する手順</p>

現行省令	改正案
<p>八 自己点検に関する手順 九 教育訓練に関する手順 十 文書及び記録の管理に関する手順 十一 その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順 5 製造業者等は、製品標準書、衛生管理基準書、製造管理基準書、品質管理基準書及び手順書（以下「手順書等」という。）を製造所に備え付けなければならない。</p>	<p>十四 自己点検に関する手順 十五 教育訓練に関する手順 十六 文書及び記録の作成、改訂及び保管に関する手順 十七 その他適正かつ円滑な製造・品質関連業務に必要な手順 2 製造業者等は、製品標準書及び手順書（以下この章において「手順書等」と総称する。）並びにこの章に規定する記録について、その信頼性を継続的に確保するため、第三十二条第二項各号に掲げる業務の方法に関する事項を、文書により定めなければならない。</p>
<p>(構造設備) 第十条 製品の製造所の構造設備は、次に定めるところに適合するものでなければならぬ。 一 手順書等に基づき、その用途に応じ適切に清掃及び保守が行われ、必要に応じ滅菌され、また、その記録が作成され、保管されていること。 二 製品等により有毒ガスを取り扱う場合においては、その処理に要する設備を有すること。 三 作業所のうち、作業室又は作業管理区域（作業室及び廊下等から構成されていて、全体が同程度に清浄の維持ができるように管理される区域をいう。以下同じ。）は、製品の種類、構造、特性及び製造工程に応じ、清浄の程度を維持管理できる構造及び設備を有すること。 四 作業室は次に定めるところに適合するものであること。 イ 製品の種類、構造及び製造工程に、じんあい又は微生物による汚染を防止するために必要な構造及び設備を有していること。ただし、製造設備等の有する機能によりこれと同程度の効果を得られる場合においては、この限りでない。 ロ 洗浄後の容器の乾燥及び保管を適切に行うために必要な設備を有すること。 ハ 製品の種類に応じ、その製造に必要な滅菌装置を備えていること。 ニ 無菌操作を行う区域は、フィルターにより処理された清浄な空気を供し、かつ、適切な差圧管理を行うために必要な構造設備を有すること。 ホ 注射剤に係る製品を製造する場合には、無菌性保証に影響を及ぼす接液部の配管等は、洗浄が容易で、かつ、滅菌が可能な設備であること。 ヘ 洗浄後の容器の乾燥作業又は滅菌作業を行う作業室は専用であること。ただし、洗浄後の容器が汚染されるおそれがない場合には、この限りでない。 ハ 原料の秤量作業、製品の調製作業、製品の充填作業又は容器の閉塞作業を行う作業室は、当該作業室の職員以外の者の通路とならないように造られていること。ただし、当該</p>	<p>(交叉汚染の防止) 第九条の二 製造業者等は、再生医療等製品への交叉汚染を防止するため、製造手順等について所要の措置を講じなければならない。 (構造設備) 第十条 製品の製造所の構造設備は、次に定めるところに適合するものでなければならぬ。 一 手順書等に基づき、その用途に応じ適切に清掃及び保守が行われ、必要に応じ滅菌され、また、その記録が作成され、保管されていること。 二 製品等により有毒ガスを取り扱う場合においては、その処理に要する設備を有すること。 三 作業所のうち、作業室又は作業管理区域は、製品の種類、構造、特性及び製造工程に応じ、清浄の程度を維持管理できる構造及び設備を有すること。 四 作業室は次に定めるところに適合するものであること。 イ 製品の種類、構造及び製造工程に、じんあい又は微生物による汚染を防止するために必要な構造及び設備を有していること。ただし、製造設備等の有する機能によりこれと同程度の効果を得られる場合においては、この限りでない。 ロ 洗浄後の容器の乾燥及び保管を適切に行うために必要な設備を有すること。 ハ 製品の種類に応じ、その製造に必要な滅菌装置を備えていること。 ニ 無菌操作を行う区域は、フィルターにより処理された清浄な空気を供し、かつ、適切な差圧管理を行うために必要な構造設備を有すること。 ホ 注射剤に係る製品を製造する場合には、無菌性保証に影響を及ぼす接液部の配管等は、洗浄が容易で、かつ、滅菌が可能な設備であること。 ヘ 洗浄後の容器の乾燥作業又は滅菌作業を行う作業室は専用であること。ただし、洗浄後の容器が汚染されるおそれがない場合には、この限りでない。 ハ 原料の秤量作業、製品の調製作業、製品の充填作業又は容器の閉塞作業を行う作業室は、当該作業室の職員以外の者の通路とならないように造られていること。ただし、当該</p>

現行省令	改正案
<p>作業室の職員以外の者による製品への汚染のおそれがない場合においては、この限りでない。</p> <p>七 製品の調製作業、製品の充填作業又は容器の閉塞作業を行う作業室は、これら以外の作業室又は作業管理区域と区別され、専用であること。また、これらの作業を行う職員の専用の更衣室を有すること。</p> <p>八 交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等を製造する場合には、当該製品等の関連する作業室を専用とし、かつ、空気処理システムを別系統にしていること。ただし、検証された不活化の工程及び清浄手順又はそのいずれかを確立し、保守した場合においては、この限りでない。</p> <p>九 製品の製造に必要な質及び量の水（設備及び器具並びに容器の洗浄水を含む。）を供給する設備を有すること。</p> <p>十 製品の製造に必要な蒸留水等を供給する設備は、異物又は微生物による蒸留水等の汚染を防止するために必要な構造であること。</p> <p>十一 作業所には、他から明確に区別された室において、次に掲げる設備を設けること。ただし、製品の種類、製造方法等により、当該製品の製造に必要なと認められる設備を除く。</p> <p>イ 細胞又は微生物等の貯蔵設備</p> <p>ロ 製造又は試験検査に使用する動物で微生物等を接種した後のものを管理する設備</p> <p>ハ 製造又は試験検査に使用する動物を処理する設備</p> <p>ニ 細胞又は微生物等を培地等に移植する設備</p> <p>ホ 細胞又は微生物等を培養する設備</p> <p>ヘ 培養した細胞又は微生物等の採取、不活化、殺菌等を行う設備</p> <p>ト 製造又は試験検査に使用した器具器械等について消毒を行う設備</p> <p>十二 前号ニ及びヘに掲げる設備を有する室並びに製品等及び資材の試験検査に必要な設備のうち無菌試験を行う設備を有する室は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>イ 無菌室であること。ただし、当該作業室内に、製品の種類、製造方法等により支障なく無菌的操作を行うことができ機能をもつ、かつ、その前室の出入口が屋外に直接面していないことはない。</p> <p>ロ イの無菌室には、専用の前室を付置し、通常当該前室を通じてのみ作業室内に出入りできるような構造のものとし、かつ、その前室の出入口が屋外に直接面していないものであること。</p> <p>十三 第十一号に掲げるもののほか、次に掲げる設備を有すること。</p> <p>イ 製造又は試験検査に使用する動物の飼育管理に必要な設備</p> <p>ロ 培地及びその希釈用液を調製する設備</p> <p>ハ 製造又は試験検査に使用する器具器械、容器等についてあらかじめ洗浄及び滅菌を行う設備</p>	<p>七 製品の調製作業、製品の充填作業又は容器の閉塞作業を行う作業室は、これら以外の作業室又は作業管理区域と区別され、専用であること。また、これらの作業を行う職員の専用の更衣室を有すること。</p> <p>八 交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等を製造する場合には、当該製品等の関連する作業室を専用とし、かつ、空気処理システムを別系統にしていること。ただし、検証された不活化の工程及び清浄手順又はそのいずれかを確立し、保守した場合においては、この限りでない。</p> <p>九 製品の製造に必要な質及び量の水（設備及び器具並びに容器の洗浄水を含む。）を供給する設備を有すること。</p> <p>十 製品の製造に必要な蒸留水等を供給する設備は、異物又は微生物による蒸留水等の汚染を防止するために必要な構造であること。</p> <p>十一 作業所には、他から明確に区別された室において、次に掲げる設備を設けること。ただし、製品の種類、製造方法等により、当該製品の製造に必要なと認められる設備を除く。</p> <p>イ 細胞又は微生物等の貯蔵設備</p> <p>ロ 製造又は試験検査に使用する動物で微生物等を接種した後のものを管理する設備</p> <p>ハ 製造又は試験検査に使用する動物を処理する設備</p> <p>ニ 細胞又は微生物等を培地等に移植する設備</p> <p>ホ 細胞又は微生物等を培養する設備</p> <p>ヘ 培養した細胞又は微生物等の採取、不活化、殺菌等を行う設備</p> <p>ト 製造又は試験検査に使用した器具器械等について消毒を行う設備</p> <p>十二 前号ニ及びヘに掲げる設備を有する室並びに製品等及び資材の試験検査に必要な設備のうち無菌試験を行う設備を有する室は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>イ 無菌室であること。ただし、当該作業室内に、製品の種類、製造方法等により支障なく無菌的操作を行うことができ機能をもつ、かつ、その前室の出入口が屋外に直接面していないことはない。</p> <p>ロ イの無菌室には、専用の前室を付置し、通常当該前室を通じてのみ作業室内に出入りできるような構造のものとし、かつ、その前室の出入口が屋外に直接面していないものであること。</p> <p>十三 第十一号に掲げるもののほか、次に掲げる設備を有すること。</p> <p>イ 製造又は試験検査に使用する動物の飼育管理に必要な設備</p> <p>ロ 培地及びその希釈用液を調製する設備</p> <p>ハ 製造又は試験検査に使用する器具器械、容器等についてあらかじめ洗浄及び滅菌を行う設備</p> <p>ニ 動物の死体その他の汚物の適切な処理及び汚水の浄化を行う設備</p>

現行省令	改正案
<p>う設備</p> <p>二 動物の死体その他の汚物の適切な処理及び汚水の浄化を行う設備</p>	<p>2 製品等を取り扱う作業室で、この省令が適用されない物品の製造作業を行ってはならない。ただし、あらかじめ検証された工程又は清浄化によって当該物品の成分を適切に不活化又は除去し、製品との交叉汚染を防止する適切な措置をとる場合（次に掲げる場合を除く。）においては、この限りでない。</p> <p>一 当該物品の製造作業において、飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す物質を取り扱う場合</p> <p>二 当該物品が人の身体に使用されることが目的とされていないものであって、かつ、その成分が強い薬理作用及び毒性を有しないことが明らかでない場合</p>
<p>(製造管理)</p> <p>第十一條 製造業者等は、製造部門に、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わなければならない。</p> <p>一 製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項を記載した製造指図書を作成し、これを保管すること。</p> <p>二 製造指図書に基づき製品を製造すること。</p> <p>三 製品の製造に関する記録をロットごと（ロットを構成しない製品については製造番号ごと。以下同じ。）に作成し、これを保管すること。</p> <p>四 製品の資材についてロットごと（ロットを構成しない製品については製造番号ごと。以下同じ。）に作成し、これを保管すること。</p> <p>五 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>六 構造設備の清浄を確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>七 構造設備を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>八 製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を品質部門に対して文書により報告すること。</p> <p>九 作業室又は作業管理区域については、製造する製品の種類、構造、特性、製造工程及び当該作業室又は作業管理区域で行う作業内容等に応じて、清浄の程度等作業環境の管理の程度を適切に設定し、管理すること。</p> <p>十 製品等及び資材については、製造する製品の種類、構造、特性及び製造工程等に応じて、微生物等の数等必要な管理項目を適切に設定し、管理すること。</p> <p>十一 製造工程において、製品等及び資材の微生物等による汚染等を防止するために必要な措置を採ること。</p> <p>十二 製造する製品の種類、構造、特性及び製造工程等に応じて、製品の無菌性を保証するために重要な工程等については、工程管理のために必要な管理値を適切に定め、管理すること。</p>	<p>(製造管理)</p> <p>第十一條 製造業者等は、製造部門に、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わなければならない。</p> <p>一 製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項を記載した文書（以下「製造指図書」という。）を作成し、これを保管すること。</p> <p>二 製造部門の責任者が、製造指図書に基づき、製品の製造作業に従事する職員に対して当該作業を指示すること。</p> <p>三 製造指図書に基づき、製品の製造作業を行うこと。また、ロットを構成する製品については、原則として、一の製造指図書に基づいて製造された一群が一のロットとなるよう製造作業を行うこと。</p> <p>四 製品の製造に関する記録をロットごと（ロットを構成しない製品等については製造番号ごと。以下同じ。）に作成し、これを保管すること。</p> <p>五 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに、それが適正であることを確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>六 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>七 構造設備の清浄を確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>八 構造設備を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>九 製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告すること。</p> <p>十 作業室又は作業管理区域については、製造する製品の種類、構造、特性、製造工程及び当該作業室又は作業管理区域で行う作業内容等に応じて、清浄の程度等作業環境の管理の程度を適切に設定し、管理すること。</p> <p>十一 製品等及び資材については、製造する製品の種類、構造、特性及び製造工程等に応じて、微生物等の数等必要な管理項目を適切に設定し、管理すること。</p>

現行省令	改正案
<p>十三 製造用水については、その用途に応じ、所要の微生物学的項目及び物理化学的項目に係る管理値を適切に定め、管理すること。</p> <p>十四 製造工程において、製品等に含まれる微生物等を不活化し、又は除去する場合には、当該不活化又は除去が行われていない製品等による汚染を防止するために必要な措置を採ること。</p> <p>十五 製造工程において、生物化学的な技術を用いる場合には、温度、水素イオン指数等の製造工程の管理に必要な事項について、継続的に測定を行うこと。</p> <p>十六 製造工程において、カラムクロマトグラフ装置等を用いる場合には、微生物等による当該装置の汚染を防止するために必要な措置を採るとともに、必要に応じエンドトキシンの測定を行うこと。</p> <p>十七 製造工程において、培養槽中に連続的に培地を供給し、かつ、連続的に培養液を排出させる培養方式を用いる場合には、培養期間中の当該培養槽における培養条件を維持するために必要な措置を採ること。</p> <p>十八 微生物等により汚染された全ての物品（製造の過程において汚染されたものに限る。）等を、保健衛生上の支障が生ずるおそれのないよう処置すること。</p> <p>十九 製造に使用する細胞の株の取扱いについて、次に掲げる事項に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>イ 細胞の株の名称及び容器ごとに付された番号</p> <p>ロ 譲受けの年月日並びに相手方の氏名及び住所（法人にあっては、名称及び所在地）</p> <p>ハ 生物学的性状及びその検査年月日</p> <p>ニ 継代培養の状況</p> <p>二十 製品の製造に使用する生物（植物を除く。）に由来する原料（以下「再生医療等製品生物由来原料」という。）については、当該再生医療等製品生物由来原料が当該製品の製品標準書に照らして適切なるものであることを確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>二十一 製品の製造に使用する再生医療等製品生物由来原料については、厚生労働大臣の定めるところにより、記録しなければならぬ事項を第二十二条第三号イ又はロに掲げる期間自ら保管し、又は当該再生医療等製品生物由来原料の原材料（製造に使用する原料又は材料（製造工程において使用されるものを含む。）の由来となるものをいう。）を採取する業者等（以下「原材料採取業者等」という。）との間で取決めを締結することにより、当該原材料採取業者等において適切に保管することとする。</p> <p>二十二 第八号及び前二号の記録を、製造する製品のロットごとに作成し、これを保管すること。</p> <p>二十三 異なるドナー又はドナー動物から採取した細胞又は組織を取り扱う場合においては、当該細胞又は組織の混同及び交叉汚染を防止するために必要な措置を採ること。</p> <p>二十四 原料となる細胞又は組織について、受入れ時に、次に掲げる事項に関する記録に</p>	<p>十二 製造工程において、製品等及び資材の微生物等による汚染等を防止するために必要な措置を採ること。</p> <p>十三 製造する製品の種類、構造、特性及び製造工程等に応じて、製品の無菌性を保証するために重要な工程等については、工程管理のために必要な管理値を適切に定め、管理すること。</p> <p>十四 製造用水については、その用途に応じ、所要の微生物学的項目及び物理化学的項目に係る管理値を適切に定め、管理すること。</p> <p>十五 製造工程において、製品等に含まれる微生物等を不活化し、又は除去する場合には、当該不活化又は除去が行われていない製品等による汚染を防止するために必要な措置を採ること。</p> <p>十六 製造工程において、生物化学的な技術を用いる場合には、温度、水素イオン指数等の製造工程の管理に必要な事項について、継続的に測定を行うこと。</p> <p>十七 製造工程において、カラムクロマトグラフ装置等を用いる場合には、微生物等による当該装置の汚染を防止するために必要な措置を採るとともに、必要に応じエンドトキシンの測定を行うこと。</p> <p>十八 製造工程において、培養槽中に連続的に培地を供給し、かつ、連続的に培養液を排出させる培養方式を用いる場合には、培養期間中の当該培養槽における培養条件を維持するために必要な措置を採ること。</p> <p>十九 微生物等により汚染された全ての物品（製造の過程において汚染されたものに限る。）等を、保健衛生上の支障が生ずるおそれのないよう処置すること。</p> <p>二十 製造に使用する細胞の株の取扱いについて、次に掲げる事項に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>イ 細胞の株の名称及び容器ごとに付された番号</p> <p>ロ 譲受けの年月日並びに相手方の氏名及び住所（法人にあっては、名称及び所在地）</p> <p>ハ 生物学的性状及びその検査年月日</p> <p>ニ 継代培養の状況</p> <p>二十一 再生医療等製品生物由来原料については、当該再生医療等製品生物由来原料が当該製品の製品標準書に照らして適切なるものであることを確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>二十二 製品の製造に使用する再生医療等製品生物由来原料については、厚生労働大臣の定めるところにより、記録しなければならぬ事項を第二十二条第三号イ又はロに掲げる期間自ら保管し、又は当該再生医療等製品生物由来原料の原材料（製造に使用する原料又は材料（製造工程において使用されるものを含む。）の由来となるものをいう。）を採取する業者等（以下「原材料採取業者等」という。）との間で取決めを締結することにより、当該原材料採取業者等において適切に保管することとする。</p> <p>二十三 第八号及び前二号の記録を、製造する製品のロットごとに作成し、これを保管す</p>

現行省令	改正案
<p>より、当該製品の製品標準書に照らして適切なものであることを確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>イ 当該細胞又は組織を採取した施設</p> <p>ロ 当該細胞又は組織を採取した年月日</p> <p>ハ 当該細胞又は組織が人に係るものである場合においては、ドナースクリーニング（ドナーについて、問診、検査等による診断を行い、製品の原料となる細胞又は組織を提示するにつき十分な適格性を有するかどうかを判定すること）の<u>ためのドナーの問診、検査等による診断の状況</u></p> <p>ニ 当該細胞又は組織が動物に係るものである場合においては、ドナー動物の受入れの状況並びにドナースクリーニング（ドナー動物について、試験検査及び飼育管理を行い、製品の原料となる細胞又は組織を提示するにつき十分な適格性を有するかどうかを判定すること）の<u>ためのドナー動物の試験検査及び飼育管理の状況</u></p> <p>ホ 当該細胞又は組織を採取する作業の経過</p> <p>ヘ 当該細胞又は組織の輸送の経過</p> <p>ト イからへまでに掲げるもののほか、製品の品質の確保に関し必要な事項</p> <p>二十五 原料となる細胞又は組織をドナー動物から採取する場合には、採取の過程における微生物等による汚染を防止するために必要な措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>二十六 製品について、製品ごとに、出荷先施設名、出荷日及びロットを把握するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>二十七 配送について、製品の品質の確保のために必要な措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>二十八 第二十四号から前号までの記録を、ロット（第二十六号の記録）にあつては、製品ごとに作成し、これを保管すること。</p> <p>二十九 次に定めるところにより、職員の衛生管理を行うこと。</p> <p>イ 製造作業に従事する職員以外の者の作業所への立入りをできる限り制限すること。</p> <p>ロ 現に作業が行われている清浄度管理区域又は無菌操作等区域への職員の立入りをできる限り制限すること。</p> <p>ハ 人若しくは動物の細胞又は微生物等の培養その他の加工等（その製造工程において現に原料等として使用されているものを除く。）に係る作業に従事する職員による汚染の防止のための厳重な手順を定め、これを遵守する場合を除き、製品の作業室又は作業管理区域に立入りさせないこと。</p> <p>ニ 製造作業に従事する職員を、使用動物（その製造工程において現に使用されているものを除く。）の管理に係る作業に従事させないこと。</p> <p>三十 次に定めるところにより、清浄度管理区域又は無菌操作等区域で作業する職員の衛生管理を行うこと。</p>	<p>ること。</p> <p>二十四 異なるドナー又はドナー動物から採取した細胞又は組織を取り扱う場合においては、当該細胞又は組織の混同及び交叉汚染を防止するために必要な措置を採ること。</p> <p>二十五 原料となる細胞又は組織について、受入れ時に、次に掲げる事項に関する記録により、当該製品の製品標準書に照らして適切なものであることを確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>イ 当該細胞又は組織を採取した施設</p> <p>ロ 当該細胞又は組織を採取した年月日</p> <p>ハ 当該細胞又は組織が人に係るものである場合においては、ドナースクリーニングの<u>ためのドナーの問診、検査等による診断の状況</u></p> <p>ニ 当該細胞又は組織が動物に係るものである場合においては、ドナー動物の受入れの状況並びにドナースクリーニングの<u>ためのドナー動物の試験検査及び飼育管理の状況</u></p> <p>ホ 当該細胞又は組織を採取する作業の経過</p> <p>ヘ 当該細胞又は組織の輸送の経過</p> <p>ト イからへまでに掲げるもののほか、製品の品質の確保に関し必要な事項</p> <p>二十六 原料となる細胞又は組織をドナー動物から採取する場合には、採取の過程における微生物等による汚染を防止するために必要な措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>二十七 製品について、製品ごとに、出荷先施設名、出荷日及びロットを把握するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>二十八 配送について、製品の品質の確保のために必要な措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>二十九 第二十四号から前号までの記録を、ロット（第二十六号の記録）にあつては、製品ごとに作成し、これを保管すること。</p> <p>三十 次に定めるところにより、職員の衛生管理を行うこと。</p> <p>イ 製造作業に従事する職員以外の者の作業所への立入りをできる限り制限すること。</p> <p>ロ 現に作業が行われている清浄度管理区域又は無菌操作等区域への職員の立入りをできる限り制限すること。</p> <p>ハ 人若しくは動物の細胞又は微生物等の培養その他の加工等（その製造工程において現に原料等として使用されているものを除く。）に係る作業に従事する職員による汚染の防止のための厳重な手順を定め、これを遵守する場合を除き、製品の作業室又は作業管理区域に立入りさせないこと。</p> <p>ニ 製造作業に従事する職員を、使用動物（その製造工程において現に使用されているものを除く。）の管理に係る作業に従事させないこと。</p> <p>三十一 次に定めるところにより、清浄度管理区域又は無菌操作等区域で作業する職員の衛生管理を行うこと。</p>

現行省令	改正案
<p>二 採取した検体について、ロットごと又は管理単位ごとに試験検査（当該製造業者等その他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して自己の責任において行う試験検査であって、当該利用につき支障がないと認められるものを含む。以下同じ。）を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>三 試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>四 第二号の試験検査の結果を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告すること。</p> <p>五 検体の混同及び交叉汚染を防止するために、検体を適切な識別表示により区分すること。</p> <p>六 品質管理上重要であり、かつ、製品では実施することができない試験検査については、製造工程の適切な段階で実施すること。</p> <p>七 微生物等により汚染された全ての物品（試験検査の過程において汚染されたものに限る。）等を、保健衛生上の支障が生ずるおそれのないように処置すること。</p> <p>八 試験検査に細胞の株を使用する場合には、次に掲げる事項に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>イ 細胞の株の名称及び容器ごとに付された番号</p> <p>ロ 譲受けの年月日並びに相手方の氏名及び住所（法人にあっては、名称及び所在地）</p> <p>ハ 生物学的性状及びその検査年月日</p> <p>ニ 継代培養の状況</p> <p>九 試験検査結果の記録を、製造する製品のロットごとに作成し、これを保管すること。</p> <p>十 ドナー動物の受入れ時及び受入れ後の試験検査を行うことその他必要な業務を自ら行い、又は当該業務の内容に応じあらかじめ指定した者に行わせること。</p> <p>十一 前号に規定する業務の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>十二 その他品質管理のために必要な業務</p> <p>三 輸入先国における製造管理及び品質管理の基準並びにこれらの基準に対する適合性の確認に関する手続が我が国のもと同等であると認められる場合においては、前項第二号に規定する試験検査（外観検査を除く。）は、輸入した物について輸入先の再生医療等製品外国製造業者が行った試験検査の記録を確認することをもって代えることができる。この場合において、製造業者は、品質部門に、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 当該製品等が適切な製造手順等により製造されていることを定期的に確認すること。</p> <p>二 当該再生医療等製品外国製造業者の製造所が、その国における製造管理及び品質管理に関する基準に適合していることを定期的に確認すること。</p> <p>三 前二号の確認の記録を作成し、これを保管すること。</p>	<p>一 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>二 採取した検体及びその試験検査用の標準品を適切に保管すること。</p> <p>三 品質部門の責任者が、原料、資材及び製品の試験検査に従事する職員に対して、当該作業につき文書により指示すること。</p> <p>四 採取した検体について、前号の文書に基づき、製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>五 製品の製造に使用した原料のうち当該製品の品質に影響を及ぼすものについて、原料にあってはロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を、資材にあっては管理単位ごとに所定の試験検査に必要な量を、それぞれ参考品として、当該製品の出荷を判定した日から二年間適切な保管条件の下で保管すること。</p> <p>六 試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、試験検査に関する計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>七 第四号の試験検査の結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告すること。また、当該試験検査について、規格に適合しない結果となった場合においては、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>八 検体の混同及び交叉汚染を防止するために、検体を適切な識別表示により区分すること。</p> <p>九 品質管理上重要であり、かつ、製品では実施することができない試験検査については、製造工程の適切な段階で実施すること。</p> <p>十 微生物等により汚染された全ての物品（試験検査の過程において汚染されたものに限る。）等を、保健衛生上の支障が生ずるおそれのないように処置すること。</p> <p>九 試験検査に細胞の株を使用する場合には、次に掲げる事項に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>イ 細胞の株の名称及び容器ごとに付された番号</p> <p>ロ 譲受けの年月日並びに相手方の氏名及び住所（法人にあっては、名称及び所在地）</p> <p>ハ 生物学的性状及びその検査年月日</p> <p>ニ 継代培養の状況</p> <p>十一 試験検査結果の記録を、製造する製品のロットごとに作成し、これを保管すること。</p> <p>十二 ドナー動物の受入れ時及び受入れ後の試験検査を行うことその他必要な業務を自ら行い、又は当該業務の内容に応じあらかじめ指定した者に行わせること。</p> <p>十三 前号に規定する業務の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>十四 その他品質保証及び試験検査のために必要な業務</p>

現行省令	改正案
<p>四 当該製品について当該再生医療等製品外国製造業者が行った試験検査の記録を確認するとともに、その確認の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>4 前三項に規定する製品に係る記録は、製造に使用した再生医療等製品生物由来原料に関する記録から当該再生医療等製品生物由来原料を使用して製造された製品に関する記録までの一連のものを適切に確認できるときに保管しなければならない。</p> <p>5 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、前条第一項第八号の規定により製造部門から報告された製造管理に係る確認の結果をロットごとに確認させなければならない。</p>	<p>3 輸入先国における製造管理及び品質管理の基準並びにこれらの基準に対する適合性の確認に関する手続が我が国のもと同等であると認められる場合には、製造業者は、輸入製品に係る前項第四号に規定する試験検査（外観検査を除く。）を、当該輸入製品について輸入先国の再生医療等製品外国製造業者が行った試験検査の記録を確認することをもって代えることができる。この場合において、製造業者は、品質保証に係る業務を担当する組織に、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 当該輸入製品が、当該外国製造業者の製造所において、適切な製造手順等により製造されていることを定期的に確認すること。</p> <p>二 当該再生医療等製品外国製造業者の製造所が、その国における製造管理及び品質管理に関する基準に適合していることを定期的に確認すること。</p> <p>三 前二号の確認の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>四 当該輸入製品について当該再生医療等製品外国製造業者が行った試験検査の記録を確認するとともに、その確認の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>4 前三項に規定する製品に係る記録は、製造に使用した再生医療等製品生物由来原料に関する記録から当該再生医療等製品生物由来原料を使用して製造された製品に関する記録までの一連のものを適切に確認できるときに保管しなければならない。</p> <p>5 製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、前条第一項第八号の規定により製造部門から報告された製造管理に係る確認の結果をロットごとに確認させなければならない。</p>
	<p>（安定性モニタリング）</p> <p>第十二条の二 最終製品の製造業者等は、当該製品について、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる安定性モニタリングに係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。</p> <p>一 品質リスクを特定し、評価を行った結果に基づいて、安定性モニタリングを行う製品を適切に選定し、必要量の検体を採取すること。</p> <p>二 当該製品の規格のうち保存により影響を受けやすい項目及び当該規格に適合しない場合に当該製品の有効性又は安全性に影響を与えると考えられる項目を、試験検査の項目として選定すること。</p> <p>三 第一号の検体を保管し、前号の項目について、適切な間隔で試験検査を行うこと。</p> <p>四 前号の試験検査の結果に基づき、製品の品質への影響を評価すること。</p> <p>五 前各号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>2 最終製品の製造業者等は、前項第四号の評価の結果から、当該製品の規格に適合しない場合又はそのおそれがある場合においては、当該製品に係る製造販売業者に対する速やかな連絡、製品回収の判断に必要な情報の提供等、所要の措置をとるとともに、当該措置に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>

現行省令	改正案
	<p>(原料等の供給者の管理)</p> <p>第十二条の三 製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 一 原料等の品質の確保のために適切な規格を定めること。 二 原料等の供給者について、適格性を評価した上で選定すること。 三 原料等の製造管理及び品質管理が適切かつ円滑に行われているかどうかについて定期的に確認すること。 四 前三号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。 <p>2 製造業者等は、原料等のうち製品品質に影響を及ぼすものについて、当該原料等の製造管理及び品質管理の方法に関してその供給者と文書により必要な取決めを締結しなければならない。ただし、当該取決めが、当該原料等を使用する製品に係る製造販売業者又は法第二十三条の三十七第一項の承認を受けた者と当該供給者との間において締結されている場合においては、この限りでない。</p>
	<p>(外部委託業者の管理)</p> <p>第十二条の四 製造業者等は、試験検査その他の製造・品質関連業務の一部（他の事業者に行わせることにつき支障がないと認められるものに限る。）を外部委託業者に委託する場合においては、当該外部委託業者と文書により必要な取決めを締結しなければならない。ただし、当該取決めが、当該製造・品質関連業務が行われる製品に係る製造販売業者又は法第十九条の二第一項の承認を受けた者と当該外部委託業者との間において締結されている場合においては、この限りでない（次項第一号において同じ。）。</p> <ol style="list-style-type: none"> 2 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。 <ol style="list-style-type: none"> 一 外部委託業者との取決めの締結に際して、当該外部委託業者の適性及び能力について確認すること。 二 外部委託業者が当該委託に係る製造・品質関連業務を適正かつ円滑に行っているかどうかについて定期的に確認するとともに、必要に応じて改善を求めること。 三 前三号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。 <p>(製造所からの出荷の管理)</p>
<p>(製造所からの出荷の管理)</p> <p>第十三条 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、製品の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせなければならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 2 前項の業務を行う者は、当該業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する者でなければならない。 3 製造業者等は、第一項の業務を行う者が当該業務を行うに当たって、支障が生ずることがないようにしなければならない。 	<p>第十三条 製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、製造・品質関連業務が適切に行われたかどうかについてロットごとに適切に評価し、製品の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせなければならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 2 前項の業務を行う者は、当該業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する者でなければならない。 3 製造業者等は、第一項の業務を行う者が当該業務を行うに当たって、支障が生ずることがないようにしなければならない。

現行省令	改正案
<p>4 製造業者等は、第一項の決定が適正に行われるまで製造所から製品を出荷してはならない。</p> <p>(バリデーショナル又はバリフィケーション)</p> <p>第十四条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 次に掲げる場合においてバリデーショナルを行うこと。ただし、やむを得ない理由によりバリデーショナルを行うことができない場合には、バリフィケーションを行うこと。</p> <p>イ 当該製造所において新たに製品の製造を開始する場合</p> <p>ロ 製造手順等に製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合</p> <p>ハ その他製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合</p> <p>ニ バリデーショナル又はバリフィケーションの計画及び結果を品質部門に対して文書により報告すること。</p> <p>2 製造業者等は、前項第一号のバリデーショナル又はバリフィケーションの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>(製品の品質の照査)</p> <p>第十五条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 製造工程の一貫性及び製品の品質の妥当性について検証することを目的として、定期的に又は随時、製品の品質の品質の照査を行うこと。</p> <p>二 前号の報告の結果を品質部門に対して文書により報告すること。</p> <p>三 前号の報告について品質部門の確認を受けること。</p> <p>2 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、前項第三号の確認の記録を作成させ、保管させるとともに、製造管理者に対して文書により適切に報告させなければならない。</p> <p>3 製造業者等は、第一項第一号の照査の結果に基づき、製造管理若しくは品質管理に関し改善が必要な場合又はバリデーショナル若しくはバリフィケーションを行うことが必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置に関する記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>(変更の管理)</p> <p>第十六条 製造業者等は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 当該変更による製品の品質への影響を評価し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて品質部門の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>二 前号の規定により品質部門の承認を受けて変更を行うときは、関連する文書の改訂、</p>	<p>4 製造業者等は、第一項の決定が適正に行われるまで製造所から製品を出荷してはならない。</p> <p>(バリデーショナル又はバリフィケーション)</p> <p>第十四条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 次に掲げる場合においてバリデーショナルを行うこと。ただし、やむを得ない理由によりバリデーショナルを行うことができない場合には、バリフィケーションを行うこと。</p> <p>イ 当該製造所において新たに製品の製造を開始する場合</p> <p>ロ 製造手順等について製品品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合</p> <p>ハ その他製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合</p> <p>ニ バリデーショナル又はバリフィケーションの計画及び結果を、品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告すること。</p> <p>2 製造業者等は、前項第一号のバリデーショナル又はバリフィケーションの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>(製品品質の照査)</p> <p>第十五条 製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 製造工程並びに原料、資材及び製品の規格の規格の妥当性を検証することを目的として、定期的に又は随時に、製品品質の照査を行うこと。</p> <p>二 前号の照査の結果を製造管理者に対して文書により報告すること。</p> <p>2 製造業者等は、第一項第一号の照査の結果に基づき、製造管理若しくは品質管理に関して改善を要する場合はバリデーショナル若しくはバリフィケーションを行うことを要する場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置に関する記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>(変更の管理)</p> <p>第十六条 製造業者等は、原料、資材若しくは製品の規格又は製造手順等について変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 当該変更による製品品質及び承認事項への影響を評価すること。</p> <p>二 前号の評価の結果から、当該変更が製品品質若しくは承認事項に影響を及ぼす場合はそのおそれがある場合には、当該変更に関連する製品に係る製造販売業者及び法第二十</p>

現行省令	改正案
<p>職員の教育訓練その他所要の措置を採ること。</p> <p>(逸脱の管理)</p> <p>第十七条 製造業者等は、製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。）が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 逸脱の内容を記録すること。</p> <p>二 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。</p> <p>イ 逸脱による製品の品質への影響を評価し、所要の措置を採ること。</p> <p>ロ イに規定する評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により報告すること。</p> <p>ハ ロの規定により報告された評価の結果及び措置について、品質部門の承認を受けること。</p> <p>二 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、前項第二号ハの規定により確認した記録を作成させ、保管させるとともに、同号ロの記録とともに、製造管理者に対して文書により適切に報告させなければならない。</p>	<p>三条の三十七第一項の承認を受けた者に対して連絡し、承認を受けること。</p> <p>三 前二号の評価及び確認の結果に基づき、当該変更を行うことについて品質保証に係る業務を担当する組織の承認を受けること。</p> <p>四 前号の承認を受けて変更を行うに際して、関連する文書の改訂、職員の教育訓練その他所要の措置をとること。</p> <p>五 前各号の業務の実施状況を、品質保証に係る業務を担当する組織及び製造管理者に対して文書により報告すること。</p> <p>六 前各号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>二 前項の変更を行った製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 製品品質への影響を再確認し、当該変更の目的が達成されていることを確認するために評価を行うこと。</p> <p>二 製品品質又は承認事項に影響を及ぼす変更を行った場合においては、当該製品に係る製造販売業者及び法第二十三条の三十七第一項の承認を受けた者に対して連絡すること。</p> <p>三 前二号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。</p>
<p>(逸脱の管理)</p> <p>第十七条 製造業者等は、製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。）が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 逸脱の内容を記録するとともに、逸脱したことによる影響を調査し、その結果について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、承認を受けること。</p> <p>二 重大な逸脱が生じた場合においては、前号に定めるもののほか、次に掲げる業務を行うとともに、その内容について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、承認を受けること。</p> <p>イ 当該逸脱に関連する製品に係る製造販売業者に対して速やかに連絡すること。</p> <p>ロ 当該逸脱の原因を究明すること。</p> <p>ハ 所要の是正措置及び予防措置をとること。</p> <p>三 前二号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>二 製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、前項第一号及び第二号により確認した記録を作成させ、保管させるとともに、製造管理者に対して文書により適切に報告させなければならない。</p> <p>(品質情報及び品質不良等の処理)</p> <p>第十八条 製造業者等は、製品に係る品質等に関する情報（以下「品質情報」という。）を得たときは、その品質情報に係る事項が当該製造所に起因するものでないことが明らかでない場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p>	<p>(逸脱の管理)</p> <p>第十七条 製造業者等は、製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。）が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 逸脱の内容を記録するとともに、逸脱したことによる影響を調査し、その結果について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、承認を受けること。</p> <p>二 重大な逸脱が生じた場合においては、前号に定めるもののほか、次に掲げる業務を行うとともに、その内容について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、承認を受けること。</p> <p>イ 当該逸脱に関連する製品に係る製造販売業者に対して速やかに連絡すること。</p> <p>ロ 当該逸脱の原因を究明すること。</p> <p>ハ 所要の是正措置及び予防措置をとること。</p> <p>三 前二号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>二 製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、前項第一号及び第二号により確認した記録を作成させ、保管させるとともに、製造管理者に対して文書により適切に報告させなければならない。</p> <p>(品質情報及び品質不良等の処理)</p> <p>第十八条 製造業者等は、製品に係る品質等に関する情報（以下「品質情報」という。）を得たときは、その品質情報に係る事項が当該製造所に起因するものでないことが明らかでない場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p>

現行省令	改正案
<p>ればならない。</p> <p>一 当該品質情報に係る事項の原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要なる場合には、所要の措置を採ること。</p> <p>二 当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により速やかに報告すること。</p> <p>三 前号の報告について品質部門の確認を受けること。</p> <p>2 製造業者等は、前項第三号の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合には、品質部門に、手順書等に基づき、当該事項を製造管理者に対して文書により報告させなければならない。</p>	<p>ればならない。</p> <p>一 当該品質情報の内容を記載した記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>二 当該品質情報に係る事項がその製造所に起因するものでないことが明らかなる場合を除き、その原因を究明し、製造・品質関連業務に関し改善が必要な場合においては、所要の是正措置及び予防措置をとること。</p> <p>三 前号の原因究明の結果並びに是正措置及び予防措置の記録を作成し、これを保管するとともに、品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により速やかに報告し、確認を受けること。</p> <p>四 前号の報告及び確認の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>2 製造業者等は、前項第三号の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合には、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、当該事項を製造管理者に対して文書により報告させなければならない。また、当該品質情報に関連する製品に係る製造販売業者に対する速やかな連絡、製品の回収の判断に必要な情報の提供等、所要の措置をとるとともに、当該措置に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>(回収等の処理)</p> <p>第十九条 製造業者等は、回収された製品を保管する場合には、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 回収された製品を区分して一定期間保管した後、適切に処理すること。</p> <p>二 回収の内容を記載した回収処理記録を作成し、保管するとともに、品質部門及び製造管理者に対して文書により報告すること。ただし、当該回収に至った理由が当該製造所に起因するものでないことが明らかなる場合には、この限りでない。</p>
<p>(自己点検)</p> <p>第二十条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 当該製造所における製品の製造管理及び品質管理について定期的な自己点検を行うこと。</p> <p>二 自己点検の結果を製造管理者に対して文書により報告すること。</p> <p>三 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>2 製造業者等は、前項第一号の自己点検の結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>(教育訓練)</p> <p>第二十一条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業</p>	<p>(自己点検)</p> <p>第二十条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 製造・品質関連業務について定期的な自己点検を行うこと。</p> <p>二 自己点検の結果を品質保証に係る業務を担当する組織及び製造管理者に対して文書により報告すること。</p> <p>三 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>2 製造業者等は、前項第一号の自己点検の結果に基づき、製造・品質関連業務に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>(教育訓練)</p> <p>第二十一条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業</p>

現行省令	改正案
<p>務を行わせなければならない。</p> <p>一 製造・品質管理業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。</p> <p>二 製造又は試験検査に従事する職員に対して、製品の製造のために必要な衛生管理、微生物学、医学、獣医学その他必要な教育訓練を実施すること。</p> <p>三 清浄度管理区域及び無菌操作等区域等での作業に従事する職員並びに製品の製造に使用する人若しくは動物の細胞又は微生物等の培養その他の加工等に係る作業に従事する職員に対して、微生物等による汚染を防止するために必要な措置に関する教育訓練を実施すること。</p> <p>四 教育訓練の実施状況を製造管理者に対して文書により報告すること。</p> <p>五 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。</p>	<p>務を行わせなければならない。</p> <p>一 製造・品質関連業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。</p> <p>二 製造又は試験検査に従事する職員に対して、製品の製造のために必要な衛生管理、微生物学、医学、獣医学その他必要な教育訓練を実施すること。</p> <p>三 清浄度管理区域及び無菌操作等区域等での作業に従事する職員並びに製品の製造に使用する人若しくは動物の細胞又は微生物等の培養その他の加工等に係る作業に従事する職員に対して、微生物等による汚染を防止するために必要な措置に関する教育訓練を実施すること。</p> <p>四 教育訓練の実施状況を品質保証に係る業務を担当する組織及び製造管理者に対して文書により報告すること。</p> <p>五 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>六 教育訓練の実効性を定期的に評価し、必要に応じて改善を図るとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p>
<p>(文書及び記録の管理)</p> <p>第二十二條 製造業者等は、この省令に規定する文書及び記録について、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる事項を行わせなければならない。</p> <p>一 文書を作成し、又は改訂する場合には、手順書等に基づき、承認、配付、保管等を行うこと。</p> <p>二 手順書等を作成し、又は改訂するときは、当該手順書等とその日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管すること。</p> <p>三 この省令に規定する文書及び記録を、作成の日（手順書等については使用しなくなった日）から次に掲げる期間（教育訓練に係る記録にあっては五年間）保管すること。</p> <p>イ 指定再生医療等製品に係る製品にあっては、その有効期間に三十年を加算した期間</p> <p>ロ 再生医療等製品に係る製品（イに掲げるものを除く。）にあっては、その有効期間に十年を加算した期間</p>	<p>(文書及び記録の管理)</p> <p>第二十二條 製造業者等は、この章に規定する文書及び記録について、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 文書を作成し、又は改訂する場合には、手順書等に基づき、承認、配付、保管等を行うこと。</p> <p>二 手順書等を作成し、又は改訂するときは、当該手順書等とその日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管すること。</p> <p>三 この章に規定する文書及び記録を、作成の日（手順書等については使用しなくなった日）から次に掲げる期間（教育訓練に係る記録にあっては五年間）保管すること。</p> <p>イ 指定再生医療等製品に係る製品にあっては、その有効期間に三十年を加算した期間</p> <p>ロ 再生医療等製品に係る製品（イに掲げるものを除く。）にあっては、その有効期間に十年を加算した期間</p> <p>2 製造業者等は、手順書等及びこの章に規定する記録について、あらかじめ指定した者に、第九条第二項に規定する文書に基づき、次に掲げる業務を行わなければならない。</p> <p>一 作成及び保管すべき手順書等並びに記録に欠落がないよう、継続的に管理すること。</p> <p>二 作成された手順書等及び記録が正確な内容であるよう、継続的に管理すること。</p> <p>三 他の手順書等及び記録の内容との不整合がないよう、継続的に管理すること。</p> <p>四 手順書等若しくは記録の欠落があった場合又はその内容に不正確若しくは不整合な点が判明した場合には、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとること。</p> <p>五 その他手順書等及び記録の信頼性を確保するために必要な業務</p> <p>六 前各号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。</p>

現行省令	改正案
<p>(記録の保管の特例) 第二十三条 前条の規定にかかわらず、製造業者等は、厚生労働大臣が指定する再生医療等製品に係る製品にあっては、あらかじめ指定した者に、前条に規定する記録を、厚生労働大臣が指定する期間、保管させなければならない。ただし、原材料採取業者等との間で取決めを締結することにより、当該原材料採取業者等において当該期間適切に保管することについてはこの限りでない。</p>	<p>(記録の保管の特例) 第二十三条 前条の規定にかかわらず、製造業者等は、厚生労働大臣が指定する再生医療等製品に係る製品を製造する場合においては、あらかじめ指定した者に、前条に規定する記録を、厚生労働大臣が指定する期間、保管させなければならない。ただし、原材料採取業者等との間で取決めを締結することにより、当該原材料採取業者等において当該期間適切に保管することについてはこの限りでない。</p>

以上

治験再生医療等製品の製造管理、品質管理等に関する基準（治験製品 GCTP）（案）

第1 総則

1. 目的

本基準は、「再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成26年厚生労働省令第89号。以下「再生医療等製品 GCP 省令」という。）第25条第1項及び第36条第1項に規定される治験製品を製造する際に遵守すべき適切な製造管理及び品質管理の方法並びに必要な構造設備に係る事項を定めるものであり、その目的は次に掲げるものである。

- 1.1 治験製品の品質を保証することで、不良な治験製品から被験者を保護すること。
- 1.2 治験製品のロット内及びロット間の均質性を保証することで、臨床試験の信頼性を確保すること。
- 1.3 治験製品が開発候補として絞り込まれた段階においては、当該治験製品と製造販売後再生医療等製品の一貫性を、治験製品の製造方法及び試験方法が確立した段階においては、当該治験製品と製造販売後再生医療等製品の同等性を保証することで、製造販売後再生医療等製品の有効性及び安全性並びに臨床試験の適切性を確保すること。

2. 適用範囲

- 2.1 本基準は、再生医療等製品 GCP 省令第25条第1項の規定に基づき治験依頼者が実施すべき事項及び第36条第1項の規定に基づき自ら治験を実施する者が実施すべき事項を定めたものであり、再生医療等製品 GCP 省令に基づき実施される治験に用いる治験製品に適用されること。
- 2.2 本基準は、治験製品を製造する施設(以下「治験製品製造施設」という。)が海外にある場合においても適用されるものであること。
- 2.3 本基準は、再生医療等製品 GCP 省令第25条第1項又は第36条第1項が適用となる治験に用いる治験製品の製造について適用されるものであり、当該治験製品が承認された後に「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。以下「GCTP 省令」という。）が適用されるかどうかによるものではないこと。
- 2.4 再生医療等製品 GCP 省令に規定する自ら治験を実施する場合については、本基準の「治験依頼者」を「自ら治験を実施する者」に、「第32条第3項」を「第43条第3項」に読み替えて適用する。

3. 基本的考え方

- 3.1 治験製品の製造管理及び品質管理に求められる要件は、開発の進展に連動すべきもの

であり、また、同一の臨床段階においても、多岐に渡る臨床試験の目的や方法により求められる事項の程度に差異がありうる場合が想定されることから、一律的に規定することは困難である。本基準は、臨床試験の各段階における要件を区別して規定するものではないが、臨床試験を有効かつ適正に実施するためにも、開発に伴う段階的な状況やリスクを考慮して、適切だと判断される要件については柔軟に運用すること。また、本基準が再生医療等製品開発の重要な期間に対して適用されることから、本基準を製品ライフサイクルを見据えた品質マネジメントの一環として活用することが望ましい。

- 3.2 被験者の保護及び臨床試験の信頼性の確保のために、治験製品の製造管理及び品質管理に係る全ての記録について、後日の確認が取れるように保存すること。
- 3.3 治験製品が開発候補として絞り込まれた段階においては、被験者の保護及び臨床試験の信頼性の確保に加えて、治験製品と市販後再生医療等製品との一貫性・同等性を示す根拠として、また、治験製品の設計品質及び製品品質の確立の根拠として、開発段階における全ての変更を管理し、文書化し、記録として保存すること。
- 3.4 治験製品の製造施設の構造設備については、治験製品の製造スケール等、開発とともに大きく変更されることが必然である一方、開発に伴って製造方法や試験方法等のデータが蓄積されていくことから、開発段階に応じた適切な管理が求められる。その観点から、治験製品の製造施設の構造設備として、開発段階を考慮しない一律的な要件は不適切であると考えられることから、開発の最終段階に相当する再生医療等製品の製造販売承認の要件及び再生医療等製品の製造業許可の要件として求められる製造所の構造設備を認識した上で、必要な対応を図ること。
- 3.5 治験製品の製造に用いる原料については、ヒトに適用する製品の原料であることを考慮し、その適切性を確認すること。また、開発が進んだ後での代替品への切替えが困難な場合があることから、開発初期段階から、最終製品での残留を含めた製品品質への影響を考慮し、その重要度に応じた適切な品質管理及び供給管理の対応を図ること。

4. 定義

- 4.1 この基準で「被験製品」とは、再生医療等製品 GCP 省令第 2 条第 5 項に定める被験製品をいう。
- 4.2 この基準で「治験製品」とは、再生医療等製品 GCP 省令第 2 条第 7 項に定める治験製品をいう。
- 4.3 この基準で「治験製品の品目」とは、一つの承認申請のために行われる治験に使用される治験製品の品目をいう。
- 4.4 この基準で「資材」とは、治験製品の容器、被包並びに容器及び被包に貼付するラベルをいう。

- 4.5 この基準で「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された治験製品(製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって治験製品となるものを含む。)及び原料の一群をいう。
- 4.6 この基準で「管理単位」とは、同一性が確認された資材の一群をいう。
- 4.7 この基準で「バリデーション」とは、治験製品製造施設の構造設備並びに手順、工程その他の治験製品の製造管理及び品質管理の方法(以下「製造手順等」という。)が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。通常、製造方法や試験方法が確立し、再現性も考慮した繰り返しが必要な場合に行う。
- 4.8 この基準で「治験製品のベリフィケーション」とは、当該治験製品に期待される品質が得られたことを手順書、計画書、記録、報告書等から確認し、これを文書とすることをいう。通常、限定された状況、限定されたロットに対して、その妥当性や適切性の評価確認のために行う。
- 4.9 この基準で「クオリフィケーション」とは、構造設備(例えば、設備・装置・機器・ユーティリティ等)について、計画・仕様・設計どおり適格であることを評価確認し、これを文書とすることをいう。

第2 治験製品の製造管理及び品質管理

5. 治験製品製造部門及び治験製品品質部門

- 5.1 治験依頼者は、治験製品製造施設ごとに、治験製品の製造管理に係る部門(以下単に「治験製品製造部門」という。)及び治験製品の品質管理に係る部門(以下単に「治験製品品質部門」という。)をおこななければならない。なお、治験依頼者は、治験製品の製造工程の全部を委託する場合でも、必要な機能を備えた部門をおこななければならない。
- 5.2 治験製品品質部門は、治験製品製造部門から独立していなければならない。

6. 治験製品の出荷の管理

- 6.1 治験依頼者は、治験製品の品目ごとに、治験製品品質部門のあらかじめ指定した者に、製造管理及び品質管理の結果を適正に評価させ、治験製品の製造施設からの出荷の可否を決定させなければならない。
- 6.2 治験製品の出荷の可否を決定する治験製品品質部門のあらかじめ指定した者は、当該治験及び治験製品の製造管理及び品質管理について十分な教育訓練を受け、知識経験を有する者でなければならない。

7. 治験製品に関する文書

- 7.1 治験依頼者は、治験製品の品目ごとに、構成細胞、導入遺伝子、構造、規格及び試験方法、製造手順、治験の概要その他必要な事項について記載した治験製品に関する文

書を作成し、治験製品品質部門の承認を受けるとともに、これを保管しなければならない。

- 7.2 7.1 に規定する治験製品に関する文書は、当該治験製品の開発の進捗や新たに得られた知見等を踏まえ、適時適切に改訂されなければならない。

8. 手順書等

- 8.1 治験依頼者は、治験製品製造施設ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項について記載した治験製品の衛生管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

- 8.2 治験依頼者は、治験製品製造施設ごとに、治験製品等の保管、製造工程の管理その他必要な事項について記載した治験製品の製造管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

- 8.3 治験依頼者は、治験製品製造施設ごとに、検体の採取方法、試験検査結果の判定方法その他必要な事項を記載した治験製品の品質管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

- 8.4 治験依頼者は、8.1 から 8.3 に定めるもののほか、治験製品の製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するため、次に掲げる手順に関する文書(以下「手順書」という。)を治験製品製造施設ごとに作成し、これを保管しなければならない。

- 8.4.1 治験製品製造施設からの出荷の管理に関する手順

- 8.4.2 バリデーション等に関する手順

- 8.4.3 変更の管理に関する手順

- 8.4.4 逸脱の管理に関する手順

- 8.4.5 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順

- 8.4.6 回収処理に関する手順

- 8.4.7 自己点検に関する手順

- 8.4.8 教育訓練に関する手順

- 8.4.9 文書及び記録の管理に関する手順

- 8.4.10 その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順

- 8.5 治験依頼者は、治験製品に関する文書、治験製品の衛生管理の手順に関する文書、治験製品の製造管理の手順に関する文書、治験製品の品質管理の手順に関する文書及び手順書(以下「手順書等」と総称する。)を治験製品製造施設に備え付けなければならない。

9. 治験製品の製造管理

- 9.1 治験依頼者は、治験製品製造部門に、手順書等に基づき次に掲げる治験製品の製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。

- 9.1.1 製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項を記載した治験製品の製造指図を示した文書を作成し、これを保管すること。
 - 9.1.2 治験製品の製造指図を示した文書に基づき治験製品を製造すること。
 - 9.1.3 治験製品の製造に関する記録をロットごと(ロットを構成しない治験製品については製造番号ごと。以下同じ。)に作成し、これを保管すること。
 - 9.1.4 治験製品の表示及び包装についてロットごとにそれが適正である旨を確認し、その記録を作成し、これを保管すること。
 - 9.1.5 原料及び治験製品についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、及び出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
 - 9.1.6 構造設備の清浄を確認し、その記録を作成し、これを保管すること。
 - 9.1.7 職員の衛生管理を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
 - 9.1.8 構造設備のバリデーション又はクオリフィケーションを、必要に応じて計画し、適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
 - 9.1.9 構造設備を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
 - 9.1.10 治験製品製造施設の構造設備のうち、一定の環境維持が必要な場合には、適切なモニタリングを行い、その記録を作成し、これを保管すること。
 - 9.1.11 製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により治験製品の製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を治験製品品質部門に対して文書により報告すること。
 - 9.1.12 その他必要な業務
- 9.2 開発の段階によって治験製品の毒性等の知見が十分に得られていない場合があるため、治験依頼者は、治験製品製造部門に、交叉汚染の防止等、治験製品に特有の必要事項に係る措置を適切に講じさせること。

10. 治験製品の品質管理

- 10.1 治験依頼者は、治験製品品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる治験製品の品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。
 - 10.1.1 原料及び治験製品についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取し、その記録を作成し、これを保管すること。
 - 10.1.2 採取した検体について、ロットごと又は管理単位ごとに試験検査を行い、その記録を作成し、これを保管すること。
 - 10.1.3 試験検査結果の判定を行い、その結果を治験製品製造部門に対して文書により報告すること。
 - 10.1.4 9.1.11 の規定により治験製品製造部門から報告された製造管理に係る確認の結果を

ロットごとに確認すること。

- 10.1.5 治験製品の製造工程の全部又は一部を他の者(以下「治験製品受託製造者」という。)に委託する場合は、当該治験製品受託製造者の治験製品製造施設の製造管理及び品質管理が適切に行われていることを確認すること。
- 10.1.6 治験製品品質部門のあらかじめ指定された者は、製造管理及び品質管理の結果を適正に評価して治験製品の製造施設からの出荷の可否を決定すること。
- 10.1.7 治験製品について、ロットごとに、その使用が計画されている臨床試験で投与が終了するまでの期間において、その品質を保証すること。なお、安定性が極めて悪い治験製品については、投与されるまでの時間を考慮し、再現性等、十分な検討を行い、治験の信頼性の確保に努めること。
- 10.1.8 治験製品について、ロットごとに、変更の際の比較評価試験に使用する量を勘案した上で、所定の試験に必要な量の二倍以上の量(ただし、量の確保が困難な場合には適当量)を参考品として、被験製品に係る再生医療等製品についての製造販売承認を受ける日(再生医療等製品 GCP 省令第 32 条第 3 項の規定により通知したときは、通知した日後三年を経過した日)又は治験の中止若しくは終了の後三年を経過した日のうちいずれか遅い日までの期間保存すること。ロットを構成しない治験製品にあっては、治験製品生物由来原料と製品が一对一で対応する場合においては治験製品の製造番号ごとに、1ロットの治験製品生物由来原料を複数の製品に使用している場合においては当該治験製品生物由来原料のロットごとに、ウイルス等感染症の原因究明等に係る試験検査に必要な量の二倍以上の量(ただし、量の確保が困難な場合には適当量)の治験製品生物由来原料を参考品として治験製品製造施設等自らが保管し、又は原材料採取業者等に保管させること。
- 10.1.9 試験検査に関する設備及び器具のバリデーション又はクオリフィケーションを、必要に応じて計画し、適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 10.1.10 試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、試験検査に関する計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 10.1.11 試験検査を他の試験検査設備又は試験検査機関(以下「外部試験検査機関等」という。)を利用して実施する場合には、次の記録を作成し、これを保管すること。
 - 10.1.11.1 当該試験検査機関等の名称
 - 10.1.11.2 当該試験検査機関等を利用する試験検査の範囲
 - 10.1.11.3 当該試験検査機関等を利用する期間
- 10.1.12 その他必要な業務

11. 外部試験検査機関等の利用

- 11.1 治験依頼者は、外部試験検査機関等を利用する場合には、治験製品品質部門のあらか

じめ指定した者が、外部試験検査機関等で試験検査が適切に実施されることを確認できるよう、当該外部試験検査機関等との間で、次に掲げる事項を取り決めておかなければならない。

- 11.1.1 外部試験検査機関等を利用する試験検査の範囲
- 11.1.2 外部試験検査機関等を利用する試験検査に関する技術的条件
- 11.1.3 外部試験検査機関等で適正に試験検査が実施されていることの治験依頼者による適切な確認
- 11.1.4 検体の運搬及び受渡し時における信頼性確保の方法
- 11.1.5 その他、外部試験検査機関等での試験検査の信頼性を確保するために必要な事項
- 11.2 治験依頼者は、治験製品品質部門のあらかじめ指定した者に、11.1.3に規定する確認を行わせ、その結果の記録を作成させ、これを保管させなければならない。

12. バリデーション及び治験製品のベリフィケーション

- 12.1 治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。
 - 12.1.1 製造管理及び品質管理を適切に行うため、開発に伴う段階的な状況、治験の目的、リスク等を考慮し、必要なバリデーション又は治験製品のベリフィケーションを適切に実施すること。
 - 12.1.2 バリデーション及び治験製品のベリフィケーションの結果を治験製品品質部門に対して文書により報告すること。
- 12.2 治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、12.1.1のバリデーション又は治験製品のベリフィケーションの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成させ、これを保管させなければならない。
- 12.3 製品開発および日常的な工程確認を含む製品ライフサイクルを通じて集積した知識や情報を活用すること。また、必要な技術移転を実施すること。

13. 変更の管理

- 13.1 治験依頼者は、開発段階であることから変更が頻繁に発生することを意識した上で、治験製品の製造管理及び品質管理に係る変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。
 - 13.1.1 製造管理及び品質管理に関連する変更の提案を受け、起こり得る品質への影響を小スケールによる実験等、科学的・客観的な手法により評価し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて治験製品品質部門の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
 - 13.1.2 評価した変更を行うときは、必要な文書の改訂を行い、適切な職員の教育訓練、そ

の他所要の措置を講じること。

- 13.1.3 変更に伴う一連の文書(資料・記録等)については、治験製品の一貫性・同等性等を裏付ける将来の市販製品との関連を確認する必要がある場合のためのトレーサビリティを確保すること。

14. 逸脱の管理

- 14.1 治験依頼者は、製造手順等からの逸脱(以下単に「逸脱」という。)が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

14.1.1 逸脱の内容を記録すること。

14.1.2 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。

14.1.2.1 逸脱による治験製品の品質への影響を評価し、所要の措置を講じること。

14.1.2.2 14.1.2.1 に規定する評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、治験製品品質部門に対して文書により報告すること。

14.1.2.3 14.1.2.2 の規定により報告された評価の結果及び措置について、治験製品品質部門の確認を受けること。

14.2 治験依頼者は、治験製品品質部門に、手順書等に基づき、14.1.2.3 により確認した記録を作成させ、保管させること。

15. 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

15.1 治験依頼者は、治験製品に係る品質等に関する情報(以下「品質情報」という。)を得たときは、その品質情報に係る事項が当該治験製品製造施設に起因するものでないことが明らかな場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

15.1.1 当該品質情報に係る事項の原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じること。

15.1.2 当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した記録を作成し、保管するとともに、治験製品品質部門に対して文書により速やかに報告すること。

15.1.3 15.1.2 の報告により、治験製品品質部門の確認を受けること。

15.2 治験依頼者は、15.1.3 の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合には、治験製品品質部門のあらかじめ指定した者に、速やかに、危害発生防止等のための回収等の所要の措置を決定させ、関係する部門に指示させること。

16. 回収処理

16.1 治験依頼者は、治験製品の品質等に関する理由により回収を行うときは、その回収に至った理由が当該治験製品製造施設に起因するものでないことが明らかな場合を除

き、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 16.1.1 回収に至った原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じること。
- 16.1.2 回収した治験製品を区分して一定期間保管した後、適切に処理すること。
- 16.1.3 回収の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録を作成し、保管するとともに、治験製品品質部門に対して文書により報告すること。

17. 自己点検

17.1 治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 17.1.1 当該治験製品製造施設における治験製品の製造管理及び品質管理について適切な自己点検を行うこと。
 - 17.1.2 自己点検の結果を治験製品品質部門に対して文書により報告すること。
 - 17.1.3 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。
- 17.2 治験依頼者は、17.1.1の自己点検の結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。

18. 教育訓練

18.1 治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 18.1.1 治験製品の製造管理及び品質管理に係る業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。
- 18.1.2 教育訓練の実施状況を治験製品品質部門に対して文書により報告すること。
- 18.1.3 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。

19. 文書及び記録の管理

19.1 治験依頼者は、この基準に規定する文書及び記録について、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる事項を行わせなければならない。

- 19.1.1 文書を作成し、又は改訂する場合においては、手順書等に基づき、治験製品品質部門の承認を受けるとともに、配付、保管等を行うこと。
- 19.1.2 手順書等を作成し、又は改訂するときは、当該手順書等にその日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管すること。
- 19.1.3 この基準に規定する文書及び記録を、被験製品に係る再生医療等製品についての製造販売承認を受ける日(再生医療等製品 GCP 省令第 32 条第 3 項の規定により通知

したときは、通知した日後三年を経過した日)又は治験の中止若しくは終了の後三年を経過した日のうちいずれか遅い日までの期間保管すること。

20. 委託製造

20.1 治験依頼者は、治験製品の製造工程の全部又は一部を治験製品受託製造者の治験製品製造施設で行わせる場合、当該治験製品受託製造者と、当該製造工程における製造管理及び品質管理の適切な実施を確保するため、次に掲げる事項を取り決めなければならない。

20.1.1 当該委託の範囲

20.1.2 当該委託製造に関する技術的条件

20.1.3 治験製品受託製造者の治験製品製造施設において当該委託製造が適切に行われていることの治験依頼者による適切な確認

20.1.4 治験依頼者が当該委託製造に関し行い得る治験製品受託製造者に対する指示

20.1.5 治験依頼者が当該委託製造の製造管理又は品質管理に関し改善の必要を認め、所要の措置を講じるよう 20.1.4 の指示を行った場合における当該措置の実施状況の確認

20.1.6 運搬及び受け渡し時における品質管理の方法

20.1.7 文書及び記録の保管

20.1.8 その他当該委託製造の製造管理及び品質管理の適切な実施を確保するために必要な事項

20.2 治験製品受託製造者には、この基準の 2.から 19.までを適用する。ただし、2.4 を除き、「治験依頼者」を「治験製品受託製造者」と読み替えるものとする。なお、10.1.8 及び 19.1.3 に規定された参考品の保存又は記録の保管に係る業務については除く。

20.3 治験依頼者及び治験製品受託製造者は、20.1 に規定する取決め事項について、治験製品に関する文書、治験製品の衛生管理の手順に関する文書、治験製品の製造管理の手順に関する文書、治験製品の品質管理の手順に関する文書又は手順書に記載しなければならない。ただし、この場合において、これらの文書については、7.及び 8.の規定にかかわらず、治験製品受託製造者が自ら行う製造工程に係る事項のみを記載することをもって足りるものとする。

20.4 治験依頼者が行う 20.1.4 に規定する指示は、文書により行わなければならない。

20.5 治験製品受託製造者は、治験製品受託製造者の治験製品品質部門が当該委託製造に係る製造管理及び品質管理の結果を適正に評価して出荷した旨を治験依頼者に対して文書により報告しなければならない。

20.6 治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、次に掲げる業務を行わせなければならない。

20.6.1 20.1.3 及び 20.1.5 に規定する確認を行うこと。

20.6.2 20.6.1 の確認の結果の記録を作成し、治験依頼者の治験製品品質部門に対して文書により報告すること。

21. 治験製品の製造施設の構造設備

- 21.1 治験依頼者及び治験製品受託製造者は、GCTP 省令及び「薬局等構造設備規則」(昭和 36 年厚生省令第 2 号)を参考に、当該治験製品の物性・特性に基づき、科学的観点から、適切に対応すること。
- 21.2 治験依頼者及び治験製品受託製造者は、治験製品の製造施設の構造設備について、他の法規制に係る場合(例えば、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」(平成 15 年法律第 97 号)など)においては、それらの法規制を遵守した上で、本基準の適切な運用を図ること。
- 21.3 開発段階の特殊な状況下において使用されるもの(例えば、開発の早期の段階における、特殊な構造設備や機器の使用、使い捨ての機器や器具の使用)については、必ずしも 21.1 及び 21.2 に参考として掲げた再生医療等製品の構造設備の要件を求めるものではなく、それらの機能が効果的に発揮され、当該治験製品の品質が適切に確保されていることをベリフィケーション等により保証すること。

以上

治験再生医療等製品の製造管理、品質管理等に関する基準の質疑応答集（Q&A）
（研究班案）

- ※ 本質疑応答集においては、次の通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。

「治験製品 GCTP」

令和●年●月●日付け薬生発●●第●号医薬生活衛生局長通知「治験再生医療等製品の製造管理、品質管理等に関する基準（治験製品 GCTP）」

「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）

「施行通知」

平成 26 年 10 月 9 日付け薬食監麻発 1009 第 1 号監視指導・麻薬対策課長通知「再生医療等製品に係る「薬局等構造設備規則」、「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」及び「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」の取扱いについて」

「再生医療等製品 GCP 省令」

「再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 26 年厚生労働省令第 89 号）

「再生医療等の安全確保法」

「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」（平成 25 年法律第 85 号）

「ICH Q9」

平成 18 年 9 月 1 日付け薬食審査発第 0901004 号、薬食監麻発第 0901005 号医薬品審査管理課、監視指導・麻薬対策課長通知「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」

Q1 「治験製品のロット内及びロット間の均質性を保証することで、臨床試験の信頼性を確保すること。」とあるが、ロットを構成しない治験製品はこの限りでないとの理解でよいか。

A1 ロットを構成しない製品の場合、必ずしも製造番号間での均質性を求めるものではない。ただし、ロットを構成しない場合であっても、臨床試験の信頼性を確保するために最低限の品質基準を設定し一定の範囲内で全ての治験製品が設定した基準を満たすことを保証しなければならない。

なお、ロットを構成しない製品であっても、製品を複数の容器に充填する場合等においては、同一製造番号の製品内の品質の均一性を保証する必要がある。

Q2 「一貫性」とあるが、具体的にはどのような意味であるか。

A2 ここでいう「一貫性 (consistency)」とは、治験製品と市販後製品の共通点並びに相違点及びその因果関係が明確にされていることである。

例えば、初期の治験から後期の治験に向け、製造方法や試験方法を改良 (変更) する場合等において、品質が完全に同一ではなく差異が発生したとしても、安全性及び有効性が同等以上に確保されている品質の状態を指す。

Q3 「同等性」とあるが、具体的にはどのような意味であるか。

A3 ここでいう「同等性 (equivalency)」とは、治験製品と市販後製品が、品質、安全性及び有効性について科学的に有意差が認められず、同等と判断しうることである。

例えば、臨床試験後期の治験製品と市販後製品について製造方法や試験方法を改良 (変更) された場合等において、臨床試験で確認された有効性及び安全性が市販後においても同様に期待できる品質の状態を指す。

Q4 「治験に用いる治験製品の製造について適用されるものであり」とあるが、「治験製品の製造」とはどの範囲を指すか。例えば、出発原料が組織の場合、その採取や、出発原料及び治験製品の輸送も製造に含まれるか。

A4 原則として治験製品の製造範囲は、市販後製品と同様であり、治験製品の製造施設における出発原料 (細胞又は組織等) の受け入れから治験製品の完成までが「治験製品の製造」の範囲となる。

ただし、医療機関における原料となる組織の採取や、製品の患者への移植、また原料組織や治験製品の輸送については、再生医療等製品 GCP 省令第 24 条第 4 項又は第 35 条第 4 項の規定を満たすように、治験依頼者が適切な手順、方法を規定、検証する必要がある。

Q5 「ヒトに適用する製品の原料であることを考慮し、その適切性を確認する」とあるが、適格性評価とは品質システムに沿った記録を医療機関に求めることも含まれるか。

A5 一般に、人又は動物の細胞に培養その他の加工を施した製品は、その製造工程において高度な精製工程を用いて不純物などを除去することが困難な場合が多い。そのため、被験者の保護を目的として治験製品の品質、安全性を担保していくためには原料を選定し、その入手の段階から適切性が確認されている必要がある。

そのため、治験製品の原料となる細胞・組織の供給者である医療機関も供給者管理の対象となる。

ゆえに、例えば、原料の適切性の確認を実施するために、医療機関における記録等が必要になる場合においては、予め医療機関からの記録等の入手に関する取り決める等の対応を図ることが求められる。

その他、供給管理において行うべき事項は、治験製品の品質への影響を考慮し、その重要度に応じて各社で決定すべきものである。Q30 を参考に適切な供給管理を行うこと。

Q6 「治験製品のベリフィケーション」と GCTP 省令における「ベリフィケーション」は、どのように異なるか。

A6 治験製品に対して行うベリフィケーションは、治験薬 GMP で規定するベリフィケーションと同じ水準を求めており、バリデーション等基準に規定する「ベリフィケーション」と区別するために「治験製品のベリフィケーション」とした。

「治験製品のベリフィケーション」は、ある一定の期間に必要な治験薬が、一定の状態であることを確認し、当該期間における治験薬の品質が保証されていることを手順書、計画書、記録、報告書等から確認し、これを文書とする活動である。それに対して、GCTP 省令における「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、両者の位置づけは異なる。

Q7 「限定された状況」とあるが、具体的にはどのようなものであるか。

A7 治験製品は、その製造条件等についても未確立な状態であり、必ずしも全ての段階を通じて恒常性が求められるものではない。ある一定の期間に必要な治験製品が、一定の状態であることが確認でき、結果として当該期間における治験製品の品質が保証できればよいことから、「限定された」という表現とした。

例えば、1 回限りの製造を行い治験に使用する場合や、製造の都度原料の品質が異なる自己由来の細胞又は組織を用いる場合などを想定している。

Q8 出荷の可否を決定する際に実施する製造管理及び品質管理の結果の適正な評価にあたっては、出荷の対象となるロット又は製造番号に対して実施した治験製品のベリフィケーションが適切に完了していることの確認も含まれるか。

A8 含まれる。製造管理及び品質管理の適正な評価には、バリデーションと同様に、治

験製品のベリフィケーションが適切に完了していることの確認も要する。

治験製品の有効期限または使用の期限が短いために、無菌試験のような実施に一定の時間を要する試験結果の判明を待たずに出荷の可否の決定を行わざるを得ない場合においては、確認に時間を要する項目を除く治験製品のベリフィケーションを実施したうえで出荷判定を行い、当該項目の結果が得られ次第、改めて治験製品に期待される品質が得られたことの確認を行うことで良い。その場合には、治験製品のベリフィケーション計画書において出荷判定後に確認を行うことが認められる項目を明記し、治験製品品質部門の承認を得ておくほか、治験依頼者にそのような出荷判定手順とすることが認められていることが前提となる。また、出荷後に判明する無菌試験等の結果が不適合となった場合に、直ちに治験依頼者及び治験実施医療機関への連絡が行われる体制を構築する必要があることにも留意すること。

Q9 クオリフィケーションとは、施行通知（平成 26 年 10 月 9 日付け薬食監麻発 1009 第 1 号通知）における「第 3 章 GCTP 省令」の「第 3 バリデーション等基準」で定める適格性評価と同じものと理解してよいか。

A9 用語・記載に差異があるが、基本的に同様のものとして理解して差し支えない。

Q10 製造部門と品質部門の人の兼務は認められるか。

A10 品質部門は、製造部門が行う業務について、客観的に評価を行う必要性があることから、製造部門からの独立が求められる。そのため、製造部門と品質部門の兼務は認められない。

Q11 GCTP 省令における品質リスクマネジメントの定義には、製品の初期開発から製造販売が終了するまでの全期間にわたりとあるが、治験製品においても ICH Q9 に準拠する必要があるか。

A11 リスクマネジメントを実施するにあたり、必ずしも ICH Q9 に準拠した実施を求めるものではない。しかし、ICH Q9 は品質リスクマネジメントの体系的なアプローチを提供するものであり、当該ガイドラインに基づく品質リスクマネジメントの実施により、製品ライフサイクルにわたって、治験製品及び製造販売後再生医療等製品の品質に関して、リスクに基づくより有効で一貫した決定が可能となることが期待できる。そのため、リスクマネジメントを実施する際に、当該ガイドラインに準拠することは有益である。

Q12 「治験製品に関する文書」は、再生医療等製品 GCP 省令第 8 条で定める治験製品概要書と同じものとしてもよいか。

A12 治験製品 GCTP において求められる事項が、治験製品概要書に全て記載されている場合は、当該治験製品概要書を治験製品に関する文書として取り扱うことで差し支え

ない。

Q13 「その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順」とあるが、どのような手順が挙げられるか。

A13 製造所での製造管理・品質管理を適切に実施するために必要な、種々の手順の作成が求められるものであり、例として以下のような手順が考えられるが、これらに限定するものではない。

- ・是正措置・予防措置（CAPA）
- ・品質リスクマネジメント
- ・機器の使用方法及び管理方法
- ・原料等の出納管理

Q14 「安定性が極めて悪い治験製品」とあるが、どのようなものが挙げられるか。

A14 例えば、非凍結で使用期限が数十時間と極めて短い製品などが該当する。ロット又は製造番号毎の安定性にばらつきがある可能性も考慮すること。十分な科学的根拠に基づき治験製品の製造完了から被験者に供されるまでの品質保証期間を適切に設定することにより、治験の信頼性を確保するなどの対応が必要である。

Q15 治験製品の性質上その保存が著しく困難であるもの」の場合、10.1.8の規定は適用されないと考えて良いか。

A15 ロットを構成する治験製品のうち、保存が著しく困難な製品については、10.1.8の限りではない。ただし、治験製品生物由来原料と製品が一对一で対応する場合においては治験製品の製造番号ごとに、1ロットの治験製品生物由来原料を複数の製品に使用している場合においては当該治験製品生物由来原料のロットごとにウイルス等感染症の原因究明等に係る試験検査に必要な量の二倍以上の量の治験製品生物由来原料を参考品として保管すること。

なお、参考品の保管条件は、実施予定の試験を考慮し、当該試験の結果に影響を与えない保管条件を治験依頼者等が検討した上で、適切に設定すること。

Q16 「変更の際の比較評価試験」とはどのような試験のことを指すか。

A16 例えば、製造方法の変更を行った際に、変更前後での製品品質を確認し、安全性や有効性への影響がないことを保証すること等を意図している

なお、試験方法や判断基準については、製品毎の特性や変更内容に応じて個々に設定すべきものであることから、一概に定められるものではない。

Q17 ロットを構成する治験製品は、変更時の比較評価用に保管し、ロットを構成しない治験製品は、感染症検査用に保管するとの理解でよいか。

A17 ロットを構成する治験製品においては、製品自体を参考品として変更の際に比較評価試験に使用する量を勘案したうえで、原則として、所定の試験に必要な量の二倍以上の量保管することを求めているところである。

一方で、ロットを構成しない治験製品は、製品自体を参考品として保管することが望ましいものの、製品の特性上十分な量を確保することが困難な場合が想定される。そのため、必要性が生じた際に、ウイルス等感染症の原因究明は最低限行えるよう、製品の代わりに治験製品生物由来原料を参考品として保管することを規定したものである。

Q18 ロットを構成する治験製品で、治験製品生物由来原料 1 ロットが治験製品 1 ロットに対応する場合、治験製品ではなく治験製品生物由来原料を参考品として採取することは許容されるか。許容されない場合、その理由は何か。

A18 許容されない。

参考品保管の目的は、比較評価試験への利用のほか、当該製品の出荷後に何らかの品質問題が発覚した際、出荷した治験製品と同質のもので再試験を実施するためである。この再試験の対象はウイルス否定試験に限らないため、治験製品生物由来原料では代替にはならない。

Q19 「ウイルス等感染症の原因究明等に係る試験検査に必要な量」とあるが、具体的にはどの程度の又はどのような試験ができればよいか。想定する試験によっては前処理及び保存方法を適切に行わないと、参考品を保存していても無駄になることを危惧している。

A19 ウイルス等感染症の原因究明等に係る試験検査の方法は、培養により増幅して検出する方法、DNA や RNA を対象とした NAT 法等、様々な方法が存在する。保管された参考品に対してどのような目的でいずれの方法を適用するのかを予め想定した上で、必要な検体の量、保管方法を設定すること。

Q20 治験製品の逸脱管理と承認後の再生医療等製品における逸脱管理とで違いはあるか。また、どの程度行えばよいか。

A20 基本的に相違はないが、治験製品は、あくまで開発段階であることから、信頼できる規格や逸脱と判断するための基準が確立されているわけではなく、逸脱が品質に及ぼす影響の評価が困難である場合があると考えられる。したがって、原則として全ての逸脱に対して、その原因究明を行うと共に、それまでに集積した品質情報を基に、逸脱が品質に影響を及ぼす可能性を考慮した上で、可能な限り逸脱に係るロットの品質を評価する必要がある。

なお、こうした逸脱に関する一連の事実については全て文書により記録した上で、関連する安全性試験や臨床試験との関係を明確にすることが重要であり、また、逸脱管理を通じて行われた改善・改良については、適切に設計品質及び製品品質の確立に結び付

けることが重要である。

Q21 「重大な逸脱」とはなにか。

A21 一義的には、品質に大きな影響を及ぼす事項と考えられるが、単に品質に対する影響のみならず、規制遵守の観点からの逸脱もあり得ることから、事前に治験依頼者として重大な逸脱に関する基準を作成し、それに鑑みて対応する必要がある。

Q22 治験製品の自己点検としては、どのようなことを行えばよいか。

A22 例えば、製造ロット毎の原料から最終品までの製造及び試験検査に関する計画書／報告書・記録等の照査、設備・機器・環境等の計画書／報告書・記録等の照査などが挙げられる。なお、形式的な点検にならないよう、実効性のある自己点検を行うことが重要である。

Q23 文書及び記録には印刷物ではない電磁的記録も含むという理解で良いか。

A23 電磁的記録を含むという理解で問題ない。データの完全性に留意し、印刷物の文書及び記録と同等なものとして適切に取り扱うこと。

Q24 「治験製品品質部門の承認を受ける」とあるが、治験依頼者の承認を受けるとしても差し支えないか。

A24 該当する項目では、文書の作成・改訂において品質部門の関与を求めるものであることから、治験依頼者の承認のみでは不十分であり、治験製品品質部門の承認が必要である。

Q25 再生医療等製品には本ガイドラインに定める文書の保管期限を超えて患者に生着し続ける製品も想定される。その場合もこの保管期限が適用されるか。

A25 治験製品 GCTP で定めた期間は最低限保管が必要な期間であり、製品の特性を踏まえ、必要な情報が必要な期間保管されるよう、適切な保管期間を設定すること。

Q26 本基準のうち治験製品受託製造者に適用される項目について、「なお、10.1.8 及び 19.1.3 に規定された参考品の保存又は記録の保管に係る業務については除く。」とあるが、治験製品受託製造者から治験依頼者に参考品及び記録を移管して保管するという理解でよいか。

A26 20.2 の記載は、「10.1.8 及び 19.1.3 に規定された参考品の保存又は記録の保管に係る業務」に係る責任の所在が治験依頼者にあることを意図したものである。

そのため、「10.1.8 及び 19.1.3 に規定された参考品の保存又は記録の保管に係る業務」は、取決めに基づき、治験依頼者と治験製品受託製造業者のいずれかが実施することで差支えない。いずれの場合にも 7.1 に規定する治験製品に関する文書等にその具体

的な方法を定めておくことが望ましい。

Q27 再生医療等安全性確保法に従い届出・許可・認定された細胞培養加工施設の構造設備を用いて治験製品を製造してもよいか。

A27 「21.治験製品の製造施設の構造設備」に記載の事項を満たす施設を利用する場合、治験製品の製造を行うこと自体は可能である。

ただし、治験製品の製造を行う場合は、特定細胞加工物とは異なり、治験製品 GCTP に基づいた製造管理及び品質管理を行う必要があることについて留意すること。

Q28 原料の品質管理及び供給管理の対応としては何が必要か。

A28 組成及び成分情報の入手、純度及び不純物に関する試験の設定、供給業者との供給契約及び品質契約の締結、供給者の定期監査、等が考えられる。品質リスクマネジメントにより当該原料の重要度を評価し、重要度に応じた対応を実施すること。

Q29 治験製品 GCTP においても製品の品質の照査が求められるか。

A29 「製品の品質の照査」とは、あらかじめその手順を定めた上で、製造販売承認を受けた製品について、定期的又は随時、製品の品質に関する結果、状況等について照査及び分析を行うことにより、製品が適切に管理された状態で製造されているか、又は改善の余地があるかを確認するために実施するものである。したがって、開発段階にある治験製品については製品の品質の照査は求められない。

しかし、治験製品について設定した品質管理方法の妥当性及び有効性を定期的又は随時評価し、それを文書化するとともに改善の余地を検討することは、製品の品質に関する知識の蓄積や製造販売承認申請に向けて管理戦略を構築するために重要であるため、自主的に実施することが望ましい。

Q30 海外の治験製品受託製造施設において包装まで済ませ、製造作業が完了している治験製品を国内 GCP 部門が直接輸入することは可能か。また、その際に割付も終了した状態で輸入し、そのまま治験に供する場合、治験依頼者はあらかじめ指定した者に国内における出荷の可否の決定をさせなくともよいか。

A30 海外の治験製品受託製造施設で包装を済ませた治験製品のうち、当該施設において治験製品 GCTP に規定する出荷の可否の決定が完了している場合にあっては、割付の有無にかかわらず、当該治験製品を国内 GCP 部門が直接輸入することは差し支えなく、また、重ねて出荷の可否を決定しなくともよい。ただし、GCP 省令の規定の通り、当該治験製品製造に当たっての受託製造者の製造管理及び品質管理に問題のないことを治験依頼者の責任により確認しておく必要がある。

以上