

別紙5

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（案）

省令の概要

再製医療等製品の製造所における製造管理又は品質管理を適切に実施するために、再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準として次に掲げる事項規定したものである。

(1) 定義

ペリフィケーション、清浄度管理区域、無菌操作等区域、品質リスクマネジメント、照査等に関する定義を規定する。

(2) 適用の範囲

本基準の適用範囲は、次のとおりとする。

- ① 製造販売業者又は選任外国製造再生医療等製品製造販売業者が、製造業者及び再生医療等製品外国製造業者に行わせる、製造所における製品の製造管理及び品質管理
- ② 製造業者及び再生医療等製品外国製造業者が行う、製造所における製品の製造管理及び品質管理
- ③ 輸出用の再生医療等製品の製造業者が行う、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

(3) 品質リスクマネジメント

本基準に基づく製造管理及び品質管理を行うに当たり、品質リスクマネジメントの活用を考慮するものとする。

(4) 製造部門及び品質部門

製造所ごとに、製造管理者の監督の下に、製造部門と品質部門を設置するとともに、この2つは独立していなければならないこととする。

(5) 製造管理者

製造管理者が実施すべき業務は、次のとおりとする。また、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こととする。

- ① 製造・品質管理業務を統括し、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
- ② 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る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

(6) 職員

適切な能力を有する責任者を、適切な人数配置するとともに、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するものとする。また、製造業者等は、製造・品質管理業務に従事する職員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こととする。

(7) 製品標準書

製品ごとに、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する。

- ① 製造販売承認事項
- ② 薬事関連法令等のうち品質に関する事項
- ③ 製造手順
- ④ 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ついての、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
- ⑤ 製造又は試験検査に使用する動物（ドナー動物を含む。）の規格
- ⑥ その他所要の事項

(8) 手順書等

製造所ごとに、次に掲げる手順書等を作成・保管し、備え付けなければならないこととする。

- ① 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
- ② 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製造管理基準書
- ③ 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
- ④ 次に掲げる、製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するための手順

書

ア製造所からの出荷の管理に関する手順

イバリデーション又はベリフィケーションに関する手順

ウ製品の品質の照査に関する手順

エ変更の管理に関する手順

オ逸脱の管理に関する手順

カ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

キ回収処理に関する手順

ク自己点検に関する手順

ケ教育訓練に関する手順

コ文書及び記録の管理に関する手順

サ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

(9) 構造設備

製品の製造所の構造設備については、次のとおりとする。

- ① 手順書等に基づき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。
- ② 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
- ③ 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。
- ④ 作業室において製品の種類等に応じ必要な構造及び設備を有すること。
- ⑤ 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おいては、この限りでない。
- ⑥ 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。
- ⑦ 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。
- ⑧ 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おいては、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。
- ⑨ 製品の製造に必要な質及び量の水を供給する設備を有すること。

- ⑩ 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。
- ⑪ 他から明確に区別された作業室において必要な設備（細胞又は微生物等の貯蔵設備、培養設備等）を有すること。
- ⑫ 無菌試験を行う設備を有する室が適合すべき事項は、次のとおりとする。
 - ア無菌室であるか、無菌的操作を行うことができる機能を有する設備を設けること。
 - イ無菌室には、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。
- ⑬ その他次に掲げる必要な設備を有すること
 - ア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
 - イ培地及びその希釈用液を調製する設備
 - ウ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
 - エ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

(10) 製造管理

製造部門に、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こととする。また、これら製造管理に関する記録は、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、それ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ように保管しなければならないこととする。

- 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製造指図書を作成し、保管すること。
- ② 製造指図書に基づき製品を製造すること。
- ③ 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、保管すること。
- ④ 製品の資材についてロットごとにそれが適正である旨を確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、保管すること。
- ⑤ 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、保管すること。
- ⑥ 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、保管すること。
- ⑦ 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、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、保管す

- ること。
- ⑧ 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。
 - ⑨ 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。
 - ⑩ 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。
 - ⑪ 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。
 - ⑫ 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。
 - ⑬ 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。
 - ⑭ 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おいては、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。
 - ⑮ 製造工程において、生物化学的な技術を用いる場合においては、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。
 - ⑯ 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おいては、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。
 - ⑰ 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おいては、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。
 - ⑱ 微生物等により汚染されたすべての物品等を、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。
 - ⑲ 製造に使用する細胞の株の取扱いについて、記録を作成し、保管すること。
 - ⑳ 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、保管すること。
 - ㉑ 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、記録しな

なければならないとされている事項を(21)③の期間自ら保管し、又は当該再生医療等製品生物由来原料の原材料を採取する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適切に保管することとする。

- ⑳ 製造管理に関する記録を、製造する製品のロットごとに作成し、保管すること。
- ㉑ 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。
- ㉒ 原料となる細胞又は組織について、受入れ時に、適切な記録により、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、保管すること。
- ㉓ 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、保管すること。
- ㉔ 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、保管すること。
- ㉕ 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、保管すること。
- ㉖ ㉔から㉕までの記録を、ロット(㉔の記録にあつては、製品)ごとに作成し、保管すること。
- ㉗ 職員の衛生管理(作業所への立入り制限等)を行うこと。
- ㉘ 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(消毒された作業衣等の着用等)を行うこと。
- ㉙ その他製造管理のために必要な業務

(11) 品質管理

- ① 製品について、所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量(ただし、量の確保が困難な場合には適当量)の参考品を、指定再生医療等製品に係る製品にあつては、その有効期間に10年を加算した期間(これ以外の製品については適切な期間)保管しなければならないこととする。ただし、ロットを構成しない指定再生医療等製品に係る製品であつて原材料採取業者等との間で当該原材料採取業者等が参考品を保管することを取り決めているものについてはこの限りでなく、また、ロットを構成する製品にあつては、当該製品の有効期間に一年を加算した期間が経過した後は、当該製品の製造に使用された再生医療等製品生物由来原料の保管をもって製品の保管に代えるこ

とができる。

- ② 品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる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こととする。また、これら品質管理に関する記録は、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、それ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ように保管しなければならないこととする。

ア 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、保管すること。

イ 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うとともに、その記録を作成し、保管すること。

ウ 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、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、保管すること。

エ 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。

オ 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。

カ 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。

キ 微生物等により汚染されたすべての物品（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。

ク 試験検査に細胞の株を使用する場合には、必要事項の記録を作成し、保管すること。

ケ 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、保管すること。

コ 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てあらかじめ指定した者に行わせること。

サ コの業務の記録を作成し、保管すること。

シ その他品質管理のために必要な業務

- 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のと同等であると認められる場合においては、試験検査は、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

ができることとする。この場合においては、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。

ア 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。

イ 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。

ウ ア及びイの確認の記録を作成し、保管すること。

エ 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、保管すること。

- ④ 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、(11) ⑧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こととする。

(12) 製造所からの出荷の管理

品質部門に、手順書等に基づき、当該業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する者により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るとともに、こ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こととする。

(13) バリデーション又はベリフィケーション

次に掲げる場合は、手順書等に基づき、あらかじめ指定した者にバリデーションを行わなければならないこととする。ただし、やむを得ない理由によりバリデーションを行うことができない場合には、ベリフィケーションを行うことで差し支え無いものとする。また、バリデーション又は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、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成・保管しなければならないこととする。

- ① 当該製造所において新たに製品の製造を開始する場合
- ② 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
- ③ 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

(14) 製品の品質の照査

あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、製造工程の一貫性及び製品等の規格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

の品質の照査を行わせるとともに、品質部門への報告し、確認を受けさせなければならないこととする。また、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ン若しくはベ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、当該措置の記録を作成・保管しなければならないこととする。

(15) 変更の管理

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、次に掲げる業務を行わなければならないこととする。

- ① 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・保管すること。
- ② 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、職員の教育訓練その他所要の措置を採ること。

(16) 逸脱の管理

製造手順等からの逸脱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。

- ① 逸脱の内容を記録すること。
- ② 重大な逸脱が生じた場合においては、逸脱による製品の品質への影響を評価し、所要の措置を採るとともに、評価の結果及び措置について記録を作成・保管し、品質部門へ報告し、確認を受けること。

またこの場合、品質部門に、手順書等に基づき、確認の記録を作成・保管させ、評価の結果及び措置の記録とともに、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こととする。

(17) 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

品質情報を得たときは、当該製造所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こととする。また、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こととする。

- 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おいては、所要の措置を採ること。
- 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・保管するとともに、品質部門へ文書により速やかに報告し、確認を受け

ること。

(18) 回収処理

製品の品質等に関する理由により回収が行われるときは、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こととする。

- ① 回収した製品を保管する場合には、その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。
- ② 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（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場合を除く。）。

(19) 自己点検

自己点検について、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こととする。また、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・保管しなければならないこととする。

- ① 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に自己点検を行うこと。
- ② 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。
- ③ 自己点検の結果の記録を作成し、保管すること。

(20) 教育訓練

教育訓練について、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こととする。

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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加工、培養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。
- ④ 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。
- ⑤ 教育訓練の実施の記録を作成し、保管すること。

(21) 文書及び記録の管理

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こととする。

- ① 文書を作成・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。
- ② 手順書等を作成・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。
- ③ 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、指定再生医療等製品に係る製品にあつては、その有効期間に30年を加算した期間（これ以外の製品については、その有効期間に10年を加算した期間）保管すること。ただし、教育訓練に係る記録にあつては5年間とする。

(22) 記録の保管の特例

(21)にかかわらず、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つては、あらかじめ指定した者に、(21)の記録を、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こととする。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とする場合においてはこの限りでない。