

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

Q 1 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。

A 1 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るべきである。

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GMP 5-14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

