

ヘパリン使用人工心肺回路用血液フィルタ等 のQMS調査における確認事項



独立行政法人医薬品医療機器総合機構
品質管理部QMSグループ

目次

ヘパリン使用人工心肺回路用血液フィルタ等の QMS調査

I QMS調査において適用される規制

II QMSに係る要求事項

① 新QMS省令「第四章」

② 医薬品医療機器等法

③ 生物由来原料基準

④ ヘパリン関係通知

III PMDAによるQMS調査の事例

IV 事前質問

I QMS調査において適用される規制

- ヘパリン使用人工心肺回路用血液フィルタ
 - ヘパリン使用単回使用人工心肺用除泡器
1. 「生物由来医療機器」としての規制
 - 「生物由来製品」に指定された医療機器
 2. 「生物由来原料基準」該当製品としての規制
 - 原材料等として「生物由来原料基準」の規制対象となるものが使用されている（ブタ、ウシ等）
 3. 「ヘパリン」使用製品としての規制

I - ① 生物由来医療機器

ヘパリン使用 人工心肺回路用血液フィルタ等



生物由来医療機器
(生物由来製品)

(参照)

医薬品医療機器等法第2条第10項

平成15年厚生労働省告示第209 別表第一

Ⅱ-① 新QMS省令の構成

- 第一章：総則
- 第二章：医療機器等の製造管理及び品質管理に係る基本的要求事項
- 第三章：医療機器等の製造管理及び品質管理に係る追加的要求事項
- 第四章：生物由来医療機器等の製造管理及び品質管理
- 第五章：放射性体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理
- 第六章：医療機器等の製造業者等への準用等

Ⅱ-① 新QMS省令 第一章 総則

第3条第2項 (適用の範囲)

製造販売業者等は、生物由来製品たる医療機器（以下「**生物由来医療機器**」という。）、法第四十三条第二項の厚生労働大臣の指定する医療機器及び細胞組織医療機器（以下「**生物由来医療機器等**」という。）に係る製品の製造管理及び品質管理については、**第二章及び第三章の規定のほか、第四章の規定**に基づき行わなければならない。

Ⅱ-① QMS省令第四章の要求事項

- 特定生物由来医療機器等製造販売業者等の製造所における業務運営基盤(第73条)
- 製造管理及び品質管理に係る文書(第74条)
- 工程管理(第75条)
- 試験検査(第76条)
- 教育訓練(第77条)
- 文書及び記録の管理(第78条)
- 記録の保管の特例(第79条)

製造管理及び品質管理に係る文書(第74条)

生物由来医療機器等に係る製品の製造販売業者等(以下「生物由来医療機器等製造販売業者等」という。)は、生物由来医療機器等に係る製品を取り扱う場合においては、**製品標準書**において、第六条第二項及び第三項に定めるもののほか、次に掲げる事項について記載しなければならない。

- 一 構成部品等として使用する人、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**
- 二 **使用動物の規格**(飼育管理の方法を含む。)
- 三 その他所要の事項

工程管理(第75条)

第一項

生物由来医療機器等製造販売業者等は、生物由来医療機器等に係る製品を取り扱う場合においては、前条の業務のほか、**製品標準書に基づき、次に掲げる生物由来医療機器等に係る製品の工程管理に係る業務を適切に管理するとともに、その手順を確立し、これを文書化しなければならない。**

工程管理(第75条)

第一項第一号

次に掲げる業務を、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。

- イ 製造工程において、材料若しくは製品を不活化する場合又は材料若しくは製品に含まれる微生物等を不活化し、若しく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材料又は製品による汚染を防止するために必要な措置を採ること。
- ロ 製造工程において、発酵等の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。

工程管理(第75条)

- ハ 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。

- ニ 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。

工程管理(第75条)

- ホ 次に掲げる場合においては、バリデーションを行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- (1) 当該製造所において新たに生物由来医療機器等に係る製品の製造を開始する場合
 - (2) 製造手順等に生物由来医療機器等に係る製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合
 - (3) その他生物由来医療機器等に係る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

工程管理(第75条)

- へ 製造作業に従事する者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。

- ト 次に定めるところにより、構成員の衛生管理を行うこと。
 - (1) 現に作業が行われている清浄区域又は無菌区域への構成員の立入りをできる限り制限すること。
 - (2) 製造作業に従事する構成員を、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。

工程管理(第75条)

- チ 次に定めるところにより、清浄区域又は無菌区域で作業する構成員の衛生管理を行うこと。
- (1) 製造作業に従事する者に、消毒された作業衣、作業用のはき物、作業帽及び作業マスクを着用させること。
 - (2) 構成員が材料又は製品を微生物等により汚染するおそれのある疾病にかかっていることを確認するために、構成員に対し、定期的に健康診断を行うこと。
 - (3) 構成員が材料又は製品を微生物等により汚染するおそれのある健康状態(皮膚若しくは毛髪の感染症若しくは風邪にかかっている場合、負傷している場合又は下痢若しくは原因不明の発熱等の症状を呈している場合を含む。以下同じ。)にある場合においては、申告を行わせること。

工程管理(第75条)

- リ 使用動物(製造に使用するものに限る。以下この号において同じ。)を常時適正な管理の下に飼育するとともに、その使用に当たっては、健康観察を行うことにより、伝染病にかかっている動物その他使用に適していない動物を使用することのないようにすること。

- 又 微生物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。)及び使用動物の死体を、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。

- ル 製造に使用する微生物の株の取扱いについて、次に掲げる事項に係る記録を作成し、これを保管すること。
 - (1) 微生物の名称及び容器ごとに付された番号
 - (2) 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)
 - (3) 生物学的性状及びその検査年月日
 - (4) 継代培養の状況

工程管理(第75条)

- ヲ 生物由来医療機器の製造に使用する生物(植物を除く。)に由来する原料又は材料(以下「生物由来原料」という。)については、当該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し、その結果に係る記録を作成し、これを保管すること。
- ワ 生物由来医療機器の製造に使用する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ないとされている事項を自ら保管し、又は当該生物由来原料の原材料を採取する業者等(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。

工程管理(第75条)

第一項第二号

前号ホ、ヲ及びワの記録を、ロットごとに作成し、これを保管すること。

第三項

生物由来医療機器等製造販売業者等は、前二項の記録を、製造に使用した生物由来原料に係る記録から当該生物由来原料を使用して製造された製品に係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。

試験検査(第76条)

第一項

生物由来医療機器等製造販売業者等は、生物由来医療機器等に係る製品を取り扱う場合においては、前条の業務のほか、**製品標準書に基づき**、当該製品の製造所における次に掲げる生物由来医療機器等に係る製品の**試験検査に係る業務を適切に管理するとともに、その手順を確立し、これを文書化**しなければならない。

試験検査(第76条)

- 一 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。
- 二 品質管理上重要であり、かつ、最終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。
- 三 使用動物(試験検査に使用するものに限る。以下この号において同じ。)を常時適正な管理の下に飼育するとともに、その使用に当たっては、健康観察を行うことにより、伝染病にかかっている動物その他使用に適していない動物を使用することのないようにすること。

試験検査(第76条)

- 四 微生物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。)及び使用動物の死体を、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。
- 五 試験検査に使用する微生物の株の取扱いについて、次に掲げる事項に係る記録を作成し、これを保管すること。
- イ 微生物の名称及び容器ごとに付された番号
 - ロ 譲受けの年月日並びに相手方の氏名及び住所(法人にあつては、名称及び所在地)
 - ハ 生物学的性状及びその検査年月日
 - ニ 継代培養の状況

試験検査(第76条)

第三項

生物由来医療機器等製造販売業者等は、前二項の記録を、製造に使用した生物由来原料に係る記録から当該生物由来原料を使用して製造された製品に係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。

教育訓練(第77条)

生物由来医療機器等製造販売業者等は、生物由来医療機器等に係る製品を取り扱う場合においては、第二十三条に規定する業務のほか、次に掲げる業務についての手順を確立して実施するとともに、当該手順について文書化しなければならない。

- 一 生物由来医療機器等に係る製品の製造又は試験検査に従事する構成員に対して、微生物学、医学及び獣医学等に係る教育訓練を実施すること。
- 二 無菌区域及び病原性を持つ微生物を取り扱う区域等での作業に従事する構成員に対して、微生物による汚染を防止するために必要な措置に係る教育訓練を実施すること。

教育訓練(第77条)

第二項

生物由来医療機器等製造販売業者等は、前項の教育訓練に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。

文書及び記録の管理(第78条)

生物由来医療機器等製造販売業者等は、この章に規定する文書又はその写しを、少なくとも一部、当該文書の廃止の日から次の各号に掲げる期間(教育訓練に係るものにあつては五年間)保管しなければならない。ただし、製品の製造又は試験検査に用いた文書については、次項に規定する当該製品に係る記録の保管の間当該文書が利用できるよう保管することで足りる。

第一項第二号

生物由来医療機器(前号に掲げるものを除く。)又は細胞組織医療機器(前号に掲げるものを除く。)に係る製品にあつては、有効期間に十年を加算した期間

文書及び記録の管理(第78条)

第二項

生物由来医療機器等製造販売業者等は、この章に規定する記録を、作成の日から前項第一号又は第二号に掲げる期間(教育訓練に係るものにあつては五年間)保管しなければならない。

→有効期間に十年を加算した期間

記録の保管の特例(第79条)

生物由来医療機器等製造販売業者等は、この章の規定にかかわらず、厚生労働大臣が指定する生物由来医療機器に係る製品にあつては、この章に規定する記録を、厚生労働大臣が指定する期間、保管しなければならない。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とする場合においては、この限りでない。

Ⅱ-② 医薬品医療機器等法

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

第68条の16 (生物由来製品の製造管理者)

第一項

第十七条第三項及び第五項並びに第二十三条の二の十四第三項及び第五項の規定にかかわらず、**生物由来製品の製造業者は**、当該生物由来製品の製造については、厚生労働大臣の承認を受けて自らその製造を実地に管理する場合のほか、その製造を実地に管理させるために、**製造所**(医療機器又は体外診断用医薬品たる生物由来製品にあつては、その製造工程のうち第二十三条の二の三第一項に規定する設計、組立て、滅菌その他の厚生労働省令で定めるものをするものに限る。) **ごとに、厚生労働大臣の承認を受けて、医師、細菌学的知識を有する者その他の技術者を置かなければならない。**

第二項

前項に規定する生物由来製品の製造を管理する者については、第七条第三項及び第八条第一項の規定を準用する。この場合において、第七条第三項中「その薬局の所在地の都道府県知事」とあるのは、「厚生労働大臣」と読み替えるものとする。

Ⅱ-③ 生物由来原料基準

1. 「生物由来医療機器」としての規制
2. 製造に使用される「原材料」からの規制
 - ・「生物由来原料基準」の規制対象となるものが、原材料等として使用されている

生物由来原料基準について

医療機器等に使用される人その他の**生物**(植物を除く。)に**由来する原料又は材料**(添加剤、培地等として**製造工程において使用されるものを含む**。)について、製造に使用される際に講ずべき必要な措置の基準。

(抜粋)

Ⅱ-③ 生物由来原料基準の構成

第1 通則

第2 血液製剤総則

第3 ヒト由来原料総則

第4 動物由来原料総則

1 反芻動物由来原料総則

2 動物細胞組織原料基準

3 動物由来原料基準

Ⅱ-③ 生物由来原料基準の適用

ブタ由来のヘパリン

第4 動物由来原料総則

3 動物由来原料基準

(参考)

ウシ由来のヘパリンの場合

第4 動物由来原料総則

- 1 反芻動物由来原料基準
- 3 動物由来原料基準

動物由来原料基準

- (1) 医薬品等の原料等として用いる動物に由来するもの（動物細胞組織原料等及び細菌、真菌、ウイルス等の感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるものを除く。以下「動物由来原料等」という。）については、健康な動物に由来する場合を除き、無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認しなければならない。

動物由来原料基準

(2) 動物に由来する特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産される製品については、適切な段階において、ウイルス試験を行わなければならない。この試験において、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、医薬品等を製造するために用いてはならない。ただし、セルバンクによる原料等であって、本基準の適用の際現に構築され、かつ、品質及び安全性の確保の観点から、原料等として用いることについて当該試験により確認される妥当性と同等以上の妥当性を有することが確認され、その旨が、製品の製造販売の承認の際に公布される承認書に記載されているものにあっては、この限りではない。

動物由来原料基準

(3) 生きた動物全体を出発基材として生産される製品については、(2)及び2動物細胞組織原料基準(3)の規定を準用する。

動物由来原料基準

- (4) 動物由来原料等について、**製造工程において、細菌、真菌、ウイルス等を不活化又は除去する処理**を行わなければならない。ただし、当該処理を行わない合理的な理由がある場合であって、その旨が当該製品の製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りではない。

動物由来原料基準

(5) 動物由来原料等についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。ただし、医薬品等の材料の由来となるものであって、使用実績があり、特性解析されたセル・バンクを出発基材とした細胞培養により生産されるものを除く。

ア 動物由来原料等を作製した機関名

イ 動物由来原料等を作製した年月日

ウ 動物由来原料等の検査等の結果

エ 動物由来原料等のロットの番号

動物由来原料基準

- (6) 生物由来製品に指定された製品以外の医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器については、(2)から(4)までの規定を適用しないものとする。

Ⅱ-④ ヘパリン関係通知

- 平成20年4月14日付け医政発第0414006号厚生労働省医政局長、薬食発第0414001号同省医薬食品局長連名通知「医薬品等の品質の確保及び安定供給について」
- 平成20年4月14日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課、同局安全対策課連名事務連絡「ヘパリン使用医薬品・医療機器の品質の確保の徹底等について」

Ⅱ-④ ヘパリン関係通知

事務連絡

- (1) 原料ヘパリンについて、動物の原産地、組織の入手方法、原材料作製機関名、原薬製造施設等を把握すること。
- (2) 原料ヘパリンの製造所における製造管理及び品質管理の方法について、原材料の品質管理を含め、その適合状況を確認すること。また、その結果に応じ、必要により適切な措置を講ずること。
- (3) ヘパリン使用医療機器の製造にあたっては、出荷前に、承認書等で規定される事項の確認に加え、**ヘパリン様物質の混入がない**ことを適切な試験検査によって確認すること。ヘパリン様物質に関する試験検査については、当面、米国FDAが公表した試験検査方法を参考とすること。万一、当該物質の混入などの異常が認められた場合には、出荷停止・自主回収等の措置をとるとともに、速やかにその旨を監視指導・麻薬対策課へ報告すること。

Ⅱ-④ ヘパリン関係通知に係る確認

調査対象施設等の資料で、日局、USP又はEPのいずれかの規格に適合したものであることを確認する。



過硫酸化コンドロイチン硫酸
(ヘパリン様物質)の混入がない

Ⅲ PMDAによるQMS調査の事例

購入したヘパリンを人工心肺回路用血液フィルタ等の製造に使用している施設への調査

前提。調査対象施設では、

- ・ヘパリンの作製は行っておらず、ブタの腸粘膜から作製されたヘパリンを購入してコーティング工程を実施
- ・動物の取り扱い並びに製造に使用する微生物の取り扱いはない

Ⅲ-① 文書及び記録管理

- 第四章に規定されている文書及び記録が保管期間を満たしているか。(第78条)
- 調査対象施設以外(原材料採取業者等)で記録を保管する場合、取り決めが締結され、適切に保管されるか。(第79条)

➤ 保管期間

製品の有効期間に10年を加算した期間
但し、教育訓練は5年で可

➤ 保管開始日

- ・文書は廃止日(但し、製品の製造又は試験検査に用いた文書はこれに限らない。)
- ・記録は作成日

Ⅲ-① 文書及び記録管理

第四章に規定されている文書とは・・・

- (1) 製品標準書(第74条)
- (2) 第75条第一項
- (3) 第76条第一項
- (4) 教育訓練手順書(第77条)

第四章に規定されている記録とは・・・

- (1) 第75条第三項(同条第一項を含む)
- (2) 第76条第三項(同条第一項を含む)
- (3) 教育訓練記録(第77条)

Ⅲ-② 購買管理

次の事項について確認する。

- 原材料として使用された動物とその部位（動物由来原料基準（1）と（3））
- 認証（申請）書に記載されている不活化処理工程（記載がある場合は、滅菌工程も含む。）に関する資料（動物由来原料基準（4）等）
- **ヘパリンの作製機関名、作製日、検査等の結果、ロット番号**（動物由来原料基準（5））
- **ヘパリンが日局、USP又はEPへ適合していること**
適合していない場合は、過硫酸化コンドロイチン硫酸の混入がないこと（ヘパリン通知）

Ⅲ-③ 製造管理及び品質管理

- 生物由来原料が、製造する生物由来医療機器の製品標準書に照らして適切なものであることが確認されているか。また、その結果に係る記録がロットごとに作成され保管されているか。(第75条第一項第一号ヲ、第75条第一項第二号)
- 生物由来原料について、生物由来原料基準(=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ないとされている事項について、自ら保管しているか、又は当該生物由来原料の原材料を採取する業者等(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されているか**。(第75条第一項第一号ワ、第79条)
またロット毎に記録されているか。(第75条第一項第二号)
※取決めは購買管理で確認することもある。

→必要な情報の提供及び記録の保管(**保管年数**)

Ⅲ-④ 製造管理及び品質管理(ツアー等)

- 製造作業に従事する者以外の者の作業所への立入りが、できる限り制限されているか。(第75条第一項第一号へ)
- 現に作業が行われている清浄区域又は無菌区域への構成員の立入りができる限り制限されているか。(第75条第一項第一号ト)
- 清浄区域又は無菌区域で作業する構成員の衛生管理が行われているか。(第75条第一項第一号チ)
 - (1) 製造作業に従事する者に、消毒された作業衣、作業用のはき物、作業帽及び作業マスクを着用させているか。

Ⅲ-④ 製造管理及び品質管理(ツアー等)

- (2) 構成員が材料又は製品を微生物等により汚染するおそれのある疾病にかかっていないことを確認するために、構成員に対し、定期的に健康診断が行われているか。
- (3) 構成員が材料又は製品を微生物等により汚染するおそれのある健康状態(皮膚若しくは毛髪の感染症若しくは風邪にかかっている場合、負傷している場合又は下痢若しくは原因不明の発熱等の症状を呈している場合を含む。)にある場合においては、申告を行わせているか。
- 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されているか。(第76条第一項第一号)

Ⅲ-⑤ 製品標準書

- 認証(申請)書の下記規格が製品標準書に規定されているか。
 - 1.構成部品等として使用する動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(第74条第一号)
 - 2.使用動物の規格(飼育管理の方法を含む。)(第74条第二号)

Ⅲ-⑥ バリデーション

- 下記に該当する場合に、調査対象施設でバリデーションを実施し、ロット毎にその記録が作成・保管されているか。また、予め指定された者が行っているか。(第75条第一項第一号ホ、第二号)
 - (1) 新たに生物由来医療機器等に係る製品の製造を開始する場合
 - (2) 製造手順等に生物由来医療機器等に係る製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合
 - (3) その他生物由来医療機器等に係る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

Ⅲ-⑦ 設計開発管理

- 品質管理上重要であり、かつ、最終製品では実施することができない試験検査が、製造工程の適切な段階で実施されているか。(第76条第一項第二号)

Ⅲ-⑧ 教育訓練

(1) 手順の文書化と実施(第77条第一項)

- 生物由来医療機器等に係る製品の製造又は試験検査に従事する構成員に対して、微生物学、医学及び獣医学等に係る教育訓練。
- 無菌区域及び病原性を持つ微生物を取り扱う区域等での作業に従事する構成員に対して、微生物による汚染を防止するために必要な措置に係る教育訓練

(2) 教育訓練記録の作成と保管(第77条第二項)

IV 事前質問について

Q:告示第209号にヘパリンを含有するものは生物由来製品として規定されておりますが、その品質の確保についての考え方をご教示ください。従来、生物由来のものについては多くの通知等が発出されておりますが、それらに関する取扱いはどのようになるのでしょうか。これらの要素は審査員の資格要件とも関連するものと思われれます。

IV 事前質問について

Q:生物由来原料基準にかかる調査における、不適合の判断ポイント

PMDA調査における指摘事項の例

ヘパリンの原材料規格について、承認申請書では原産国を中華人民共和国とアメリカ合衆国と特定していたが、調査対象施設で確認した資料では、USP規格に該当することのみ規定されており、原産国については規定されておらず、原産国に関する資料もなかった。