

**HES北陸事業所開設記念講演会**

# **PIC/Sの現状**

**GMP Technical Advisor**

**佐々木次雄**

# 内容

- 1. PIC/S加盟後
- 2. 製薬用水の製造管理
- 3. PIC/S Guideline Annex 2

# 1. PIC/S加盟後

# PIC/Sの目的

- (a) GMP査察分野における相互信頼の維持と査察品質の向上をはかるため、加盟当局の協力関係を推進・強化する。
- (b) 情報や経験を共有する枠組みを提供する。
- (c) 査察官や関連の技術専門家を対象とする相互トレーニングを開催する。

# PIC/Sの目的(続)

- (d) 製造所の査察及び公的試験機関で実施する試験に関する技術的な基準と手順の改善、調和を図るため、共同の取り組みを継続する。
- (e) GMP基準の作成、調和、維持を目的とした共同の取り組みを継続する。
- (f) グローバルハーモナイゼーションを実現するために、共通の基準と手順を採用するための国家協定を締結した他の規制当局との協力関係を拡大する。

# PIC/Sの活動とは？

- GMP査察当局間の非公式な調整作業
- GMPに関する情報や経験について意見交換
- GMP査察当局に対する品質システムの開発
- **GMP査察官の教育**
- GMPの国際調和
- GMP査察当局の評価（再評価）

# PIC/S加盟当局

- 1国から最大6当局が加盟可能(現時点で2ヶ国で2つの規制当局が加盟している)
- 2014年7月時点で46の規制当局が加盟
- アジアからは、シンガポール、マレーシア、インドネシア、台湾、日本、韓国が加盟
- 現在、加盟申請中の国は、イラン、フィリピン、ブラジル、トルコ、香港、クロアチア
- **PIC/S-GMPが世界標準のGMPになりつつある**

# 43 の加盟国(46当局)

2014年7月現在

	加盟国	加盟申請中
欧州	オーストリア、ベルギー、キプロス、チェコ、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス(ANSM, ANSES)、ドイツ(BMG, ZLG)、ギリシャ、ハンガリー、アイスランド、アイルランド、イスラエル、イタリア、ラトビア、リヒテンシュタイン、リトアニア、マルタ、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、スイス、イギリス(MHRA, VMD)、ウクライナ	アルメニア、ベラルーシ
北米	カナダ、米国	
中南米	アルゼンチン	ブラジル、メキシコ
アジア	マレーシア、シンガポール、インドネシア(2012.7.1) 台湾(2013.1.1)、日本、台湾	タイ、フィリピン、イラン、トルコ、香港
オセアニア	オーストラリア、ニュージーランド	
アフリカ	南アフリカ	ウガンダ

(パートナー組織: EMA, EDQM, UNICEF, WHO)



# PIC/Sのゴール

- 医薬品の分野で、国際的に調和されたGMP及び査察当局の品質システムを開発、実行、維持していくことである。

# PIC/Sの組織

- PIC/S総会：年2回開催（1回はジュネーブで開催）
- 事務局：ジュネーブ（スイス）
- 理事会：議長、副議長、7つの専門委員会議長）
- 7つの専門委員会（議長は理事会委員の中から選ばれる）
- Dr. Joey Gouws（南アフリカ／MCC）が理事長（2014-2015年の2年間）
- 運営経費：メンバー国からの年会費で運営（少ない経費）

# 7つの専門委員会

- トレーニング
- エキスパートサークル
- 戦略的開発
- GMP遵守(コンプライアンス)
- GMP/GDP調和
- 予算、リスク、監査
- コミュニケーション

# 新規導入又は改訂されたガイドライン

- 2014年6月1日 : GDP (Good Distribution Practice) が新規導入されたが、任意基準である。
- 2014年3月1日より施行GMP
  - GMP Annex 2: Manufacturing of biological medicinal products for human use
  - GMP Annex 14: Manufacture of products derived from human blood or human plasma

# PIC/Sガイドライン改訂

- 従来、EU-GMPガイドライン改定を受けて、PIC/S-GMPガイドラインの改訂を行ってきた。
- 今後は、EUとPIC/Sが合同ドラフティンググループを組織し、同時に改訂作業を行う。
- 平成25年11月4日のプレスリリース：改訂予定ガイドライン；
  - Annex 1 無菌医薬品の製造
  - Annex 3 放射線医薬品の製造
  - Annex 15 適格性評価及びバリデーション
  - Annex 17 パラメトリックリリース

# PIC/S加盟国の利点

- 企業にとって：
  - 査察の重複化が避けられる
  - 透明な査察基準に基づく査察を受けられる
  - 均質な査察を受けられる
  - 医薬品の輸出入が容易になる
  - 製薬企業の評価が高まる

# PIC/S Seminars

Subject	Country	Year
GMP Inspection of Traditional/Herbal Medicinal Products	Malaysia	2010
Good Pharmaceutical Inspection Practices	South Africa	2011
Qualification and Process validation	Ukraine	2012
Global Supply Chains and GMP Compliance	Canada	2013
Dedicated facilities or not?	France	2014
Introduction to biopharmaceuticals including biosimilar and how to inspect	Indonesia	2015

# Expert Circles during 2015

Subject	Country	Month
API (active pharmaceutical ingredients)	France	October
Human blood, tissues and cells	Italy	October
GDP (Good distribution practice)	Taipei	March



# 加盟当局に求められること

- (a) 各査察当局に所属する査察官は、実施する責務のための適格性と経験を持っていること。
- (b) 査察当局及び／又は公的試験機関は、医薬品のバッチの製造及び品質管理記録とサンプルの提出を求める権限を有すること。
- (c) 査察当局は、PIC/Sの枠組みで適用され、ウェブサイト入手可能なGMPガイド及びその他のガイド、ガイドライン、解説書、推奨事項、等（あるいはそれと同等なもの）を製造業者の許可や査察の際に適用すること。
- (d) 査察当局の業務は、必要な水準（PIC/Sでは査察当局の品質システムに関する推奨事項が制定されている）を維持するための品質マネジメントシステムに従うこと。

# セミナー、エキスパートサークル

- 2010年：植物薬のセミナー（マレーシア）
- 2011年：Good Inspection Practiceのセミナー（南アフリカ）
- 2012年：バリデーションのセミナー（ウクライナ）
- 2012年：原薬のエキスパートサークル（米国）
- 2013年：GDPのセミナー（カナダ）
- 2013年：生物製剤のエキスパートサークル（台湾）

# 模擬査察演習

左側の3人: 査察を受ける医療関係者

右側の2人: 査察官



# GMP等適用施設数／監視員数

- 施設数
  - － 医薬品・医薬部外品 1,658施設
  - － 医療機器・体外診 2,655施設
- 薬事監視員数 3,895名
- GMP等立入調査に従事する人数 399名
  - (平成26年4月1日現在)

# GMP施行通知(2013.08.30)

- リスクマネジメントの概念を通知全体に反映
- 製品品質の照査(年次レビュー)の実施
- 原材料メーカー(サプライヤー)の管理
- 製品、原薬の安定性モニタリングの実施
- 参考品(製品だけではなく必要と考える原材料も保管)
- バリデーション基準の全面改訂(マスタープラン、DQ/IQ/OQ/PQ, 製品のライフサイクル、技術移転、プロセスバリデーションなど)

## 2. 製薬用水の製造管理

# GMP施行通知

## 第4 バリデーション基準

- (2)実施対象
- 製造業者等は、原則、次に掲げる項目を対象として(5)に規定するバリデーションを実施しなければならない。
  - ア. 設備(製造設備、製造環境制御設備等を含む。)、システム(製造用水供給システム及び空調処理システム等の製造を支援するシステムを含む。)又は装置(計測器を含む。)
  - イ. 製造工程
  - ウ. 洗浄作業

# WHO: Phase 1

- 原水の品質を確認するために、毎日サンプリングを行うか、継続的に監視する。試験期間として、**2週間**に亘り製薬用水システムを徹底的にモニタリングする。期間中、システムの不具合または性能のブレなく継続運転ができなくてはならない。**この期間中、製造した水を最終医薬品の製造に使用することはない。**性能試験には以下の項目を含めること。
  - 明確な計画案に基づく化学的・微生物学的検査
  - 水質確認のための毎日の原水のサンプリングまたは継続モニタリング
  - 水精製工程の各段階におけるサンプリングまたは継続モニタリング



# WHO: Phase 1(続)

- 各ユースポイントおよび指定サンプル採取ポイント毎のサンプリングまたは継続モニタリング
- 適切な運転操作範囲の設定
- 操作・洗浄・消毒・メンテナンス手順の策定と最終化
- 要求される水質と水量で製薬用水を製造・配水できることの実証
- 運転操作・メンテナンス・消毒・トラブルシューティングのための標準操作手順(SOP)の使用と改善
- 暫定警報基準値の実証
- 試験を失敗した場合の手順の策定と改善

# WHO: Phase 2

- フェーズ1を無事終了した後、さらに2週間をかけ、改訂したSOPに従いさらに徹底したモニタリングを実施する。サンプリング方法は、基本的にフェーズ1と同じであること。このフェーズ期間中、製造した水を最終医薬品製造のために使用してもよい。但し、試運転とフェーズ1の結果が共に水質の適切性を証明し、製造法が品質保証部により承認されていなければならない。このフェーズには以下の項目を含めること。
  - 設定した範囲内で一貫した運転操作ができることの実証
  - 製薬用水システムを所定のSOPに従い稼働させた時、要求されている水質と水量の水を製造・配水できることの実証

# WHO: Phase 3

- 典型的なフェーズ3は、フェーズ2を無事終了した後**1年をかけて実施される**。このフェーズの期間中、製造した水を最終医薬品製造のために使用してもよい。このフェーズには以下の目的と特徴がある。
  - 長期稼働時における性能の信頼性の実証
  - 季節変動の評価が実施されたことの確認

サンプル採取ポイント、採取頻度そして試験の種類をフェーズ1と2において確立した手順に基づき通常時の形態まで縮小

# PIC/S Annex 1

Agreed by GMP/GDP IWG and PIC/S	January 2015
Start of public consultation	5 February 2015
End of consultation (deadline for comments)	31 March 2015

## **2 February 2015**

GMP/GDP Inspectors Working Group (GMP/GDP IWG)

Concept paper on the revision of annex 1 of the guidelines on good manufacturing practice – manufacture of sterile medicinal products

# PIC/S Annex 1改正作業スケジュール

タイムテーブル	作業内容
2014年9月	コンセプトペーパードラフトの作成
2014年10月	コンセプトペーパードラフトの承認
2015年2月	コメント提出開始
2015年3月31日	コメント提出期限
2015年5月	PIC/S委員会での議論
2015年6月	GMP/GDP IWG内での議論
2015年6月～9月	他の作業グループとの議論
2015年10月	改正ガイドラインの提案
2016年4月	改正ガイドラインに対するコメント提出期限
2016年6月	GMP/GDP IWG内での再議論
2016年7月	PIC/S委員会での再議論

# 主な改正点

- 前回改正時には存在しなかったICH/Q9で作成した“品質リスクマネジメント”及びQ10の製品のライフサイクルを通じての継続的改善を維持管理するための新しい品質システムを導入する。
- 製品への悪影響を防止するために新技術を積極的に採用する。
- EPの注射用水モノグラフの製法に“蒸留法”以外の方法を示す。
- 曖昧な表現を訂正し、GMP査察官に明確な要件を示す。

# 日本における注射用水の製法

- 1984～1985年：昭和59～60年度厚生科学研究「高分子膜分離法による注射用原料の製造に関する研究（主任研究者：内山充）」。
- 1986年：昭和61年度厚生科学研究「注射用水の品質バリデーションに関する研究（主任研究者：高仲正）」。
- 2001年10月：薬局方検討会議（PDG: Pharmacopoeia Discussion Group）で製薬用水の国際調和が取り上げられた。
- 2001年12月：厚労省審査管理課より、日局製薬用水全般についての見直し要請を受け、第1回製薬用水研究班会議を招集。

# 日本における注射用水の製法

- 2003年7月：PDGで、先ずは「容器入り注射用水」についての国際調和作業開始を決定、USPが調和事務担当。
- 2003年10月：日本薬局方調査会に「製薬用水委員会」を立ち上げ、第1回会議で日局製薬用水全般についての見直しを確認。「製薬用水委員会」は、2012年1月、初期の目的を達成したので解散した。
- 2004～2005年：平成16～17年度厚生労働科学研究「膜法により製した水の信頼性に関する検討（主任研究者：小嶋茂雄）」。
- 2011年3月24日：EP主催「製薬用水に関するワークショップ」で、日本における膜法（RO/UF）により製造した注射用水の信頼性に関して講演した。



# EPにおける注射用水の製法

- 1973年：注射用水モノグラフ導入：蒸留法のみ。
- 1983年：注射用水モノグラフの改正；RO-RO膜の導入についても議論はあったが、十分な経験実績がないことと、微生物学的懸念があるとのことで採用されなかった。
- 1998年：注射用水モノグラフの改正；再度RO膜について議論があったので、RO膜に関する国際シンポジウムを開催することになった。
- 1999年3月：注射用水に関する国際シンポジウム開催。
- 2008～2009年：EMA、逆浸透圧法により製造する注射用水に関する見解書を発行。

# EPにおける注射用水の製法

- 2010年：注射用水の製造に関するアンケート調査を実施。
- 2011年3月24日：製薬用水に関するワークショップ開催。
- 2011年11月22～23日：第141回欧州薬局方委員会で、委員会は製薬用水作業部会（*Water Working Party*）に、最近の有用な技術を注射用水（169）モノグラフの製造の箇所に組み込むことを考慮し、また追加のオンラインモニタリングが必要かどうかを評価することを命じた。
- 2013年6月18～19日：第146回欧州薬局方委員会で、委員会は注射用水（169）（WFI）のモノグラフを改訂し、WFIの製法に蒸留法に加えて、非蒸留法技術を認めることに同意した。

# アンケート結果で得られた達成可能な数値 (EDQM: 2010年)

パラメータ	UF膜使用	UF膜不使用
バイオバーデン	1 CFU/10 mL	10 CFU/100 mL
TOC	50 ppb	350 ppb
導電率	0.5 $\mu\text{S}/\text{cm}$	2.5 $\mu\text{S}/\text{cm}$
エンドトキシン	0.25 EU/mL	0.25 EU/mL

# ミネラルウォーターのTOC値(日局)

Brand name	Produced in	Consume before	Bioburden (CFU/mL)	TOC (ppb)
Evian	France	24/02/2012	約 10 <sup>5</sup> CFU/mL	<b>158.3</b>
Volvic	France	20/04/2013	約 10 <sup>5</sup> CFU/mL	<b>193</b>
Contrex	France	09/02/2012	約 10 <sup>5</sup> CFU/mL	<b>184</b>
Crystal Geyser	USA	10/05/2012	0	<b>156.5</b>
Rokko	Japan	11/06/2012	0	<b>274.7</b>
Okudaisen	Japan	23/06/2011	0	<b>199.5</b>
Fujisan	Japan	03/06/2012	0	<b>130.2</b>
Irohasu	Japan	19/06/2012	0	<b>250.7</b>

# Relationship between TOC and numbers of bacteria

- Assuming as followings; 10% of bacterial cell is carbon (C), density of bacterial cell is  $1\text{g/cm}^3$ , radius of coccus is  $0.5\mu\text{m}$  ( $5 \times 10^{-5} \text{ cm}$ )
- Quantity of carbon in coccus is calculated as following;
- Volume of bacterial cell =  $\frac{4}{3}\pi r^3 = \frac{4}{3} \times 3.14 \times (5 \times 10^{-5} \text{ cm})^3 = 5.2 \times 10^{-13} \text{ cm}^3$
- Quantity of carbon in a cell = volume x density x carbon content
- $= 5.2 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \times 1 \times 0.1 = 5.2 \times 10^{-14} \text{ g}$
- 1 ppb (10億分の1) =  $10^{-9} \text{ g/mL}$  を細菌数に換算すると、
- $(10^{-9}) / (5.2 \times 10^{-14}) = 1.92 \times 10^4 \text{ cells} = 2 \times 10^4 \text{ cells}$
- Convert  $0.50 \text{ mg/L}$  (500 ppb) into # of bacterial cells =  $500 \times 2 \times 10^4 = 1 \times 10^7 \text{ cells/mL}$

# TOC in Pharmaceutical Waters

- **USP<643> TOC**

- Total organic carbon (TOC) is an indirect measure of organic molecules present in pharmaceutical waters measured as carbon.
- This test method is performed either as an on-line test or as an off-line laboratory test using a calibrated instrument.

- **EP 2.2.44 TOC**

- Total organic carbon (TOC) determination is an indirect measure of organic substances present in water for pharmaceutical use.
- Use a calibrated instrument installed either on-line or off-line.

# 製薬用水の製造管理



平成26年9月20日発行

製薬用水に対するWHO管理基準(訳)

- WHO要件と日本の要件
- 注射水の製法を巡って:日欧小史
- 製薬用水に関する理化学的及び生物学的試験法
- 日米欧薬局方における製薬用水各条
- ◆ 製薬用水製造設備の維持管理(村上大吉郎)
- ◆ Milli-Q水を用いての医薬品製造(金子静知)
- ◆ 製薬用水中の生菌数の迅速測定法:生物粒子計数器(関本一真)

# **3. PIC/S Guideline Annex 2**

## **生物製劑**



# Annex 2

- 2012年8月13日、改正作業終了
- 2013年1月31日、改訂版施行(70要件)
- 2014年3月1日、PIC/S-GMPとして施行(71要件)
  
- タイトル変更⇒Manufacture of Biological Medicinal **Substances and** Products for Human Use(ヒト用生物学的**物質及び**製品の製造)
  
- **全面的な大改正！**



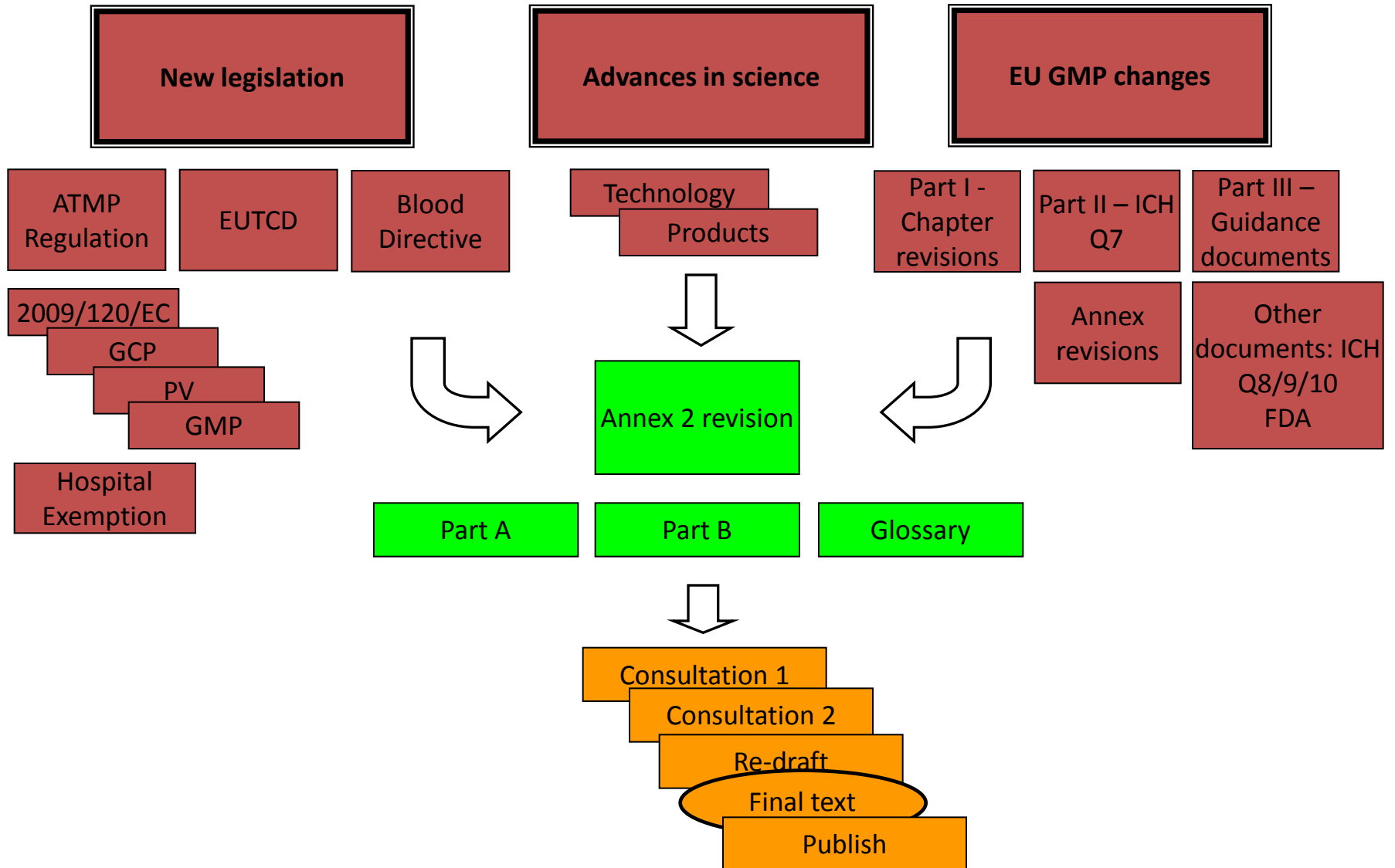
# 改訂作業グループ

- **メンバー(5名):**
  - Ian Rees (MHRA: 英国), Sinead Masterson (IMB: アイランド), Anette Bjerregaard (DMA: デンマーク), Sonja Otten (PEI: ドイツ), Marie-Therese Duffour (AFSSAPS: フランス)
- **Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP: 先進治療医薬品) 3名**
  - Maria Christina Galli (Istituto Superiore di Sanita: イタリア), Dominique Labbe (AFSSAPS: フランス), Augustinus Bader (BBZ, University of Leipzig: ドイツ)

# EUにおける医療製品

- **医薬品** (medicinal products) : 指令  
2001/83/EC
- **医療機器** (medical devices) : 指令93/42/EEC
- **ATMP (先進治療医薬品)**のうち、遺伝子治療  
医薬品と幹細胞治療医薬品 : 指令  
2001/83/EC Annex1で医薬品
- Directive 2001/83/EC ⇒ Directive 2003/63/EC

# Annex 2 – 改正作業の全般



# Annex 2の構成

## – Part A 一般的ガイダンス

- 生物製剤に関する一般的ガイダンス
- 項立構成は変えてないが、内容の全面改訂

## – Part B 製品タイプ毎の特定ガイダンス

- 動物由来製品 - アレルゲン
- 動物抗血清 - **ワクチン**
- 組み換え - モノクローナル抗体
- 遺伝子導入動物製品 - 遺伝子導入植物製品
- 体性幹細胞、再生医療製品 - 遺伝子導入製品

## – Glossary: Annex 2で使用する用語のみ収載

# GMP適用の出発点

## – GMP の原則を適用するのは:

- 細胞バンクの樹立、動物の供給元
- このようなサイトには定期的な査察は行わないが、GMP査察関連サイトにはなるかも知れない。

## – ATMPs(先進治療医薬品):

- EUサイトは、EUTCD(EU組織及び細胞指令)(EU Tissue and Cells Directive: 2004/23/EC) 又は血液指令(Blood Directive)の下、管理基準(Good Practice)に従うこと。
- GMP適用下での製造前に、幾つかの加工は可能であろう。
- EEA圏外からのATMPsは、EUの基準と同等以上で操作されている必要がある。

# 専用施設と設備の変更

- 目的: 交叉汚染と混同の機会を最小にするために
- QRM (Quality Risk Management/ICH Q9) の原則に基づく管理戦略
  - 最新の要求方法から緩和 (病原微生物からの隔離)
- 隔離レベルは以下に基づく:
  - 製品の特性や適用するエンジニアリング
  - 他の専門性を考慮点
- 整合性をとりながら改正:
  - Part 1 Chapterの3/5を改正し、ICHの原則に合わせた
  - FDAの生ワクチン製造と芽胞形成菌の要件を考慮

# 芽胞取扱い施設に対するFDA規制

以前(21 CFR 600.11)

- 芽胞形成菌は**完全に分離された施設**、又は構造壁で**完全に仕切られた施設**で取り扱い、かつ保存する。
- 他の区域との交差汚染を防ぐために、芽胞形成菌取扱い施設の**出入り口は専用**とする。
- 芽胞形成菌の取扱いに用いる**器具器械等は専用**とする。製造のために、器具器械等を他の区域に搬送する場合には、芽胞が他の区域に漏出しないような防衛措置を講ずる。



# 芽胞形成菌取扱い施設要件の緩和

- 2003年12月30日：緩和改定案に対してパブコメを求めた(68 FR 75116)
- 2004年5月14日：改定告示、2004年6月1日より有効(69 FR 26768)
- **封じ込め設備**があれば専用施設は不要
- 芽胞形成菌取扱い施設及び器具器械等も洗浄、滅菌が十分バリデートされていれば他の製剤製造に使用可(ただし、同時製造は認めない)

# 規制緩和背景

- 将来、医薬品を製造するにあたって、芽胞形成菌の見直しが予想される。例えば、
  - 1) 発芽欠損株の使用
  - 2) 芽胞非形成株を用いての組み換え蛋白発現(炭疽菌、ボツリヌス菌、破傷風菌等の第二世代ワクチンは、組み換え蛋白を使用する可能性あり)

# 薬局等構造設備規則(日本)

## 微生物取扱い作業所

- 作業所のうち、**病原性を持つ微生物等**を取り扱う区域は、適切な陰圧管理を行うために必要な構造及び設備を有すること。
- 作業所のうち、**感染性を持つ微生物等**を取り扱う区域は、当該区域で使用した器具の洗浄、消毒及び滅菌のための設備並びに廃液等の処理のための設備を有すること。
- 作業所のうち、製造に使用する痘そう病原体、急性灰白髄炎病原体、**有芽胞病原菌**又は結核菌を取り扱う室及び器具器械は、製品の種類ごとに**専用であること**。

# EU-GMP Part 1の構成

- Chapter 1 – 品質マネジメント
- Chapter 2 – 人員
- Chapter 3 – 建物及び設備
- Chapter 4 – 文書化
- Chapter 5 – 製造
- Chapter 6 – 品質管理
- Chapter 7 – 委託製造及び委託試験
- Chapter 8 – 苦情及び製品回収
- Chapter 9 – 自己点検

# 製造における交叉汚染の防止

## EU-GMP Part 1, Chapter 5 (2015.03.01より施行)

- 5.21 交叉汚染のリスクを軽減させる技術的又は組織上の手段には以下のことが含まれるが、これらに限定されない。
- **技術的方法**
  - 専用の製造施設(建物と設備)
  - 専用の製造設備とHVACシステムを有する封じ込め施設
  - 製造、維持、清掃時に交叉汚染の機会が最小になるように製造工程、建物、設備の設計
  - 製造及び設備間の原料や製品の搬送に閉鎖系の使用
  - 封じ込め手段として、アイソレータを含む物理的バリアシステムの使用

# 製造における交叉汚染の防止

## EU-GMP 5.21(続)

- 汚染源に近い箇所からのダストの除去、例えば局所排気を通して
- 製造設備の専用化、製品との接触物の専用化、洗浄困難な部品(フィルターなど)の専用化、維持管理道具の専用化
- シングルユースデスポーザブル技術の使用
- 洗浄が容易な設備の使用
- 清浄区域内で浮遊汚染物を防ぐために、適切なエアロックと差圧勾配の使用
- 未処理又は不十分に処理した空気の循環や再進入による汚染リスクの最少化
- バリデートされた自動化定置洗浄システムの使用
- 機器の洗浄区域において、洗浄、乾燥、保管エリアを別にする  
こと

# Scope⇒Table 1に変更

## 旧版の対象製品

ワクチン、免疫血清、抗原、ホルモン、サイトカイン、酵素および他の醗酵製品(モノクローナル抗体および組み替えDNA由来製品を含む)

- a) 微生物の培養物(組み替えDNA技術による産生物は除く)
- b) 微生物及び細胞の培養物(組み換えDNAまたは細胞融合技術による産生物を含む)
- c) 生物組織からの抽出
- d) 胚細胞又は動物中での微生物の増殖

# Annex 2 の適用範囲 (表1)

Type and source of material	Example product	Application of this guide to manufacturing steps shown in grey			
1. Animal or plant sources: non-transgenic	Heparins, insulin, enzymes, proteins, allergen extract, ATMPs immunosera,	Collection of plant, organ, tissue or fluid	Cutting, mixing, and / or initial processing	Isolation and purification	Formulation, filling
2. Virus or bacteria / fermentation / cell culture	Viral or bacterial vaccines; enzymes, proteins	Establishment & maintenance of MCB, WCB, MVS, WVS	Cell culture and/or fermentation	Inactivation when applicable, isolation and purification	Formulation, filling
3. Biotechnology - fermentation/ cell culture	Recombinant. products, MAB, allergens, vaccines Gene Therapy (viral and non-viral vectors, plasmids)	Establishment & maintenance of MCB and WCB, MSL, WSL	Cell culture and / or fermentation	Isolation, purification, modification	Formulation, filling
4. Animal sources: transgenic	Recombinant proteins, ATMPs	Master and working transgenic bank	Collection, cutting, mixing, and / or initial processing	Isolation, purification and modification	Formulation, filling
5. Plant sources: transgenic	Recombinant proteins, vaccines, allergen	Master and working transgenic bank	Growing, harvesting	Initial extraction, isolation, purification, modification	Formulation, filling
6. Human sources	Urine derived enzymes, hormones	Collection of fluid	Mixing, and/or initial processing	Isolation and purification	Formulation, filling
7. Human and / or animal sources	Gene therapy: genetically modified cells	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells <sup>7</sup>	Manufacture vector and cell purification and processing,	Ex-vivo genetic modification of cells, Establish MCB, WCB or cell stock	Formulation, filling
	Somatic cell therapy	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells	Establish MCB, WCB or cell stock	Cell isolation, culture purification, combination with non-cellular components	Formulation, combination, fill
	Tissue engineered products	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells	Initial processing, isolation and purification, establish MCB, WCB, primary cell stock	Cell isolation, culture, purification, combination with non-cellular components	formulation, combination, fill

Increasing GMP requirements





# Part A: 一般ガイダンス

\* EUは70項目、PIC/Sは71項目

項目	2013年版*	旧版
従業員 (Personnel)	1～4 (4)	1～5 (5)
建物と設備 (Premises and Equipment)	5～18 (14)	6～20 (15)
動物 (Animals)	19～25 (7)	21～22 (2)
文書化 (Documentation)	26～28 (3)	23～24 (2)
製造 (Production)	29～30 (2)	
出発材料 (Starting and raw materials)	31～38 (8)	25～26 (2)
シードロットとバンクシステム (Seed lot and cell bank system)	39～47 (9)	27～33 (7)
操作法原則 (Operating principles)	48～66 (19)	34～40 (7)
品質管理 (Quality control)	66～71 (5)	41～44 (4)

# 原則

## (2013年版)

- 品質リスクマネジメント(QRM)の原則を適用し、製造段階における品質のバラツキや汚染、交互汚染の機会を低減させる。
- 細胞や微生物の培養工程においては、外来性微生物の汚染リスクがあり、また精製工程やウイルスの除去、不活性化工程等があるので、製造工程、設備、施設、ユーティリティのデザイン、緩衝液や試薬の調製や添加、サンプリング、作業員の教育等には汚染を最小限にするような配慮が必要である。
- ろ過滅菌のできない生物材料には汚染頻度を最小にしながら無菌操作法を適用(適切な環境管理、定置滅菌や閉鎖系の使用)。
- ウイルスの除去、不活性化工程等にはバリデーションが必要(PIC/Sではこの要件が追加されたため、71項目になっている)。

# 従業員

## (2013年版)

- The immunological status of personnel (従業員の免疫状態) ⇒ The health status of personnel (従業員の健康状態)
- 5. 従業員は、微生物又は動物に暴露する可能性のある区域から他の製品または異なる微生物を取り扱う区域への立入りが制限される。他の区域への立ち入りが避けられない場合には、明確に規定された除染手法(更衣、更靴、必要に応じてシャワー)を採用すること。 ⇒ If such passage is unavoidable, the contamination control measures should be based on QRM principles (もし、そのような立ち入りが避けられない場合には、QRMの原則に基づいて、汚染管理手法を講じること)。

# 建物と設備

## 専用施設

- 8. とりわけ、BCGワクチン製造及びツベルクリン製造に使用する生菌の取扱いには、専用の施設を使用すること。
- 9. 炭疽菌、ボツリヌス菌、及び破傷風菌の取扱いは、不活化が達成されるまでは、専用施設を使用すること。
- 10. 他の芽胞形成菌についても専用設備で生産すべきであるが、キャンペーン製造で1品目のみの製造も許容される。

### ↓↓ 具体的微生物名を削除

- 7. 専用施設は、製造環境で抵抗性のある生細胞を取扱う際に使用すること。専用施設は、病原微生物(例えば、BSL2やBSL3)を製造に用いる際に使用すること。