

第1版

# FIRM マーク 製造補助材料(試薬・培地等)認証スキーム

制定日:2023年10月2日

一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム

FIRM マーク認証室

## 目次

1. 適用範囲 .....	3
2. 用語及び定義 .....	3
3. 適用規格 .....	3
4. 初回審査、更新審査及びサーベイランス .....	4
5. 要求事項と審査における確認事項 .....	4
6. 使用者の役割 .....	7

## 1. 適用範囲

本認証スキームは、製造補助材料(ancillary material: AM; 試薬・培地等)の認証に適用する。

製造補助材料は、製造時に細胞治療製品及び遺伝子治療製品に接触するが、最終製品の処方の一部となることは意図されていない材料である。

注釈1: 非生物由来消耗品及び細胞又は組織と接触するその他のプラスチック製品はAMから除外されるが、生物由来成分を含む可能性のある消耗品はAMに含まれる。

注釈2: AMの説明は、表1に記載されている。

表1

AMに含まれ得るもの	AMに含まれないもの
・試薬	・培養工程後に使用される添加物(添加物を添加後、除去工程がないもの)
・抗凝固剤	・足場
・サイトカイン	・非生物由来消耗品 (例: 組織培養フラスコ、バッグ、チューブ、ピペット、針)
・成長因子	・細胞又は組織と接触する他のプラスチック製品
・酵素	・装置
・抗体	・器具
・血清(ヒト又はウシ)	
・緩衝液	
・培地	
・培養皿(生物由来材料でコーティングされている)	・培養皿(生物由来材料でコーティングされていない)
・ビーズ(生物由来材料でコーティングされている)	・ビーズ(生物由来材料でコーティングされていない)
・凍結保護剤(凍結保存液)	
※最終製品の処方の一部となることは意図されていないもの	
・活性化剤/試薬	
・プラスミド	
・ウイルスベクター	

## 2. 用語及び定義

本手順において使用する用語及び定義は、ISO 20399 及び「FIRM マーク認証システム」による。

## 3. 適用規格

ISO 20399 細胞治療製品及び遺伝子治療製品の製造時に使用する補助材料一般要求事項。

規格番号に年号が付されていない場合は、特に断りのない限り最新のものを示すとする。

#### 4. 初回審査、更新審査及びサーベイランス

初回審査、更新審査は、「FIRM マーク認証システム」7 項に、サーベイランスは 8 項に規定されている方法に基づき実施する。

#### 5. 要求事項と審査における確認事項

初回審査、更新審査及びサーベイランスにおける審査は、下表の要求事項すべてに対する適合性を評価する。

	要求事項	適用規格の箇所	審査における確認事項
①	生物由来を含まない、化学的に定義された成分で構成される AM は、その成分(組成)を管理し、各成分の変動と許容範囲を決定していること。 ※AM 使用者への情報開示は必須ではなく、個別協議、契約が必要となる。	7.1.2	サプライヤーの管理項目として組成、許容範囲を確認できる資料(一部マスキング対応等可能)があること。
②	CoO(原産地証明書)を提供できること	7.1.2	生物由来原料を含む場合にあっては、生物由来原料基準への適合(適切性)を確認できる資料があること。
③	生物由来原料基準に適合であること、及びその証明について速やかに開示できること	8.4	生物由来原料基準への適合(適切性)を確認できる資料があること。 ※サプライヤーの宣言書で問題なし
④	化学合成品で構成されている製品は純度試験を実施し、不純物を同定する。 純度試験の規格、不純物の含有量の許容範囲を決定していること。 ※AM 使用者への情報開示は必須ではなく、個別協議、契約が必要となる。 ※培地など複数成分からなる AM は純度試験、不純物試験を求めない	7.1.3	純度試験・不純物試験を実施していることが確認できる書類があること。 もしくは原材料の管理が確認できる資料(例えば受入試験や原材料純度規格等)、製造工程での不純物・異物管理を実施していることを確認できる資料(例えば異物管理はフィルター濾過等)があること。
⑤	有効期間を決定するために安定性試験を実施していること、もしくは根拠となるデータがあること ※AM 使用者への情報開示は必須ではなく、個別協議、契約が必要となる。	7.2.2	有効期限を設定した根拠が確認できるデータ(概略を示す結果一覧等で可能)があること。なお、光や湿度、pH、振動及び酸化還元感受性等、特別な注意を要する保管条件がある場合は、その安定性情報の資料があること。
⑥	保管条件を提示する(例:温度、暴光、湿度、	7.2.2	同上

	pH、揺れ感受性、酸化還元感受性)		
⑦	使用形態と異なる形態で納品される場合、再構成等の手順、推奨する保管条件を提供する。※使用形態が異なるとは、例えば A と B を混合する場合を想定している。	7.2.2	再構成等の手順、混合後の保管条件を提示できること。使用形態での安定性を示す根拠資料があること。
⑧	AM 供給者は品質マネジメントシステム(QMS)を導入しその下で AM を提供している。※QMS は ISO 9001 等の第三者認証を必要としない	8.1	品質マネジメント認証・品質マネジメントシステムに関する文書(標準業務手順書等)があること。
⑨	AM 使用者との合意に基づいた定期監査の体制が整っていること ※監査には個別契約が必要となる。 ※必ず実地での監査は意図していない。	8.1	定期監査を受け入れる体制が整っていることを示す資料(例えば組織図、人員状況、或いは実績を示す)等があること。
⑩	是正措置を含む不適合への対応プロセスがあること。 ※AM 使用者への情報開示は必須ではなく、個別協議、契約が必要となる。	8.1	是正処置及び予防(CAPA: Corrective Action & Preventive Action)に関する資料、或いは、検証又は確認、逸脱管理、規格外対応、品質情報等処理に関する標準業務手順書等があること。
⑪	AM 製品の製造に関わる標準作業手順書(SOP)を作成・維持している。又は SOP を作成・維持する仕組み(プロセス)があること。 AM 製品の品質と一貫性に影響を与える製造プロセスの既知の側面を管理、文書化、伝達すること。 ※AM 使用者への情報開示は必須ではなく、個別協議、契約が必要となる。	8.2	製造に関わる標準業務手順書、及び文書管理に係る標準業務手順書があること。
⑫	外来物質又はエンドトキシン汚染のリスクを変える可能性のある製造プロセスを管理し、文書化していること。 ※AM 使用者への情報開示は必須ではなく、個別協議、契約が必要となる。	8.2	材料の受入基準、衛生管理基準等、又は汚染リスクを変える可能性のある製造プロセスの管理について定めた文書等があること。
⑬	無菌試験、滅菌の実施及び妥当性確認の方法、及び提供されたユニット数と滅菌保証レベルに関する情報を提供できること。 ※AM 使用者への情報開示は必須ではなく、個別協議、契約が必要となる。	8.5	無菌試験成績書や滅菌バリデーション結果等を確認できる資料があること。 ※具体的な内容、滅菌保証のレベルまでは要件に含めない。

⑭	品質評価データに関する試験成績書 CoA を提供する	9.1 10.2	試験成績書 CoA があること。
⑮	AM のプロセスが変更される場合、ユーザーへの連絡を含めた業務手順書を作成しなければならない。また生物由来 AM の製造プロセス又は組成に変更を行う場合、AM ユーザーにこれらの変更をできるだけ早く通知すること。 ※AM 使用者への変更連絡は、個別協議、契約が必須である	9.3 11.1 11.2	変更管理に係る標準業務手順書があること。変更をユーザーに連絡する仕組みが機能している事を確認できる資料があること。
⑯	細胞に対する影響 and/or ロット間一貫性の実証のためのパフォーマンスアッセイを実施及びその妥当性について説明ができること	9.4	細胞に対する影響を標榜する材料については、細胞増殖等のパフォーマンスを確認できる資料があること。
⑰	ラベル and/or カタログに例えば製造用途などの用途の情報を提供する	10.1	ラベルやカタログ、HP などで用途の情報提供を実施していること。
⑱	法的に提供義務がある物質及び混合物についての安全データシート(SDS)を提供すること。	10.2	法的に提供義務がある物質及び混合物については SDS があること。
⑲	製品に関する製造・試験の報告書について、AM使用者と協議・合意のうえ、必要に応じて合意した場合、下記の項目を加えて提出すること。 タイトル／AM ID／生産施設の名前と住所／ISO 8601 シリーズに準拠した標準形式のレポートの発行日／レポートの一意の識別、各ページでページがレポートの一部として認識されることを保証する識別／生物由来材料の識別又は特定の特性／試験方法の感度と特異性及び出荷基準を含む試験方法の説明／試験結果及び必要に応じ測定単位／予期しない観察結果	10.2	製造・試験の報告書の作成が可能なこと。 →「CoA の提供(確認)ができること、及び「タイトル／AM ID／生産施設の名前と住所／ISO 8601 シリーズに準拠した標準形式のレポートの発行日／レポートの一意の識別、各ページでページがレポートの一部として認識されることを保証する識別／生物由来材料の識別又は特定の特性／試験方法の感度と特異性及び出荷基準を含む試験方法の説明／試験結果及び必要に応じ測定単位／予期しない観察結果」が確認できる文書が必要に応じて提供できること」

## 6. 使用者の役割

ISO 20399 には、本スキームの基とした供給者の役割に加え、以下を中心に使用者が補助材料を選択するための役割が記載されている。

- ✓ ユーザー要求仕様を AM 供給者に提供する。
- ✓ 一次スクリーニング、任意の現地監査、規定の承認、継続的モニタリング／監督等のリスクに基づく供給者適格性確認プロセスを実施する。
- ✓ 生体適合性試験、生体内分布試験、細胞毒性試験、又は外来物質試験が必要かどうかについて判断する。
- ✓ AM 供給者から提供される情報に基づき、あるいは、AM 供給者と協力することにより、例えば、故障モード影響解析等、AM の使用に関するリスク評価を行う。
- ✓ 代替 AM 供給者について、同様の保証と計画を確立する。
- ✓ 目的とする適用において AM の特性の適格性評価を行う。
- ✓ 細胞製品にとって重要な CoA の試験結果を確認する。
- ✓ AM のロット間のばらつきによる最終細胞製品への影響を評価する。
- ✓ AM の使用に対する適格性評価計画を確立し実施する。