

第 1 版

FIRM マーク 製造に使用される機器システム 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	3
5. 要求事項と審査における確認事項	3
6. 要求事項において使用者にて必要となる全般的な確認事項	9

1. 適用範囲

本認証スキームは治療用細胞の製造に使用されるハードウェア、ソフトウェアから構成される機器に関する要求事項及び一般考慮事項を規定し、FIRM マークの認証に適用する。

この文書は機器及び機器システムの供給者を対象とする。

この文書は、単独で又は組み合わせて使用されるあらゆる単位操作システムに適用される。また、機器の状態をモニタリングするために用いられる装置に適用される。

この文書は以下には適用されない：

- 診療現場で使用される、治療用細胞の処理機器；
- 分析目的で使用される装置；
- バイオセーフティキャビネット、一般的細胞培養機器（CO2 培養器など）、及び複数の機器システム又は複数の単位操作を制御するソフトウェア。

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、JIS Q 17000、JIS Q 17030、JIS Q 17065、JIS Q 17067、ISO/TS23565 及び「FIRM マーク認証システム」によるほか、次による。

2.1. ISO オンラインブラウジングプラットフォーム：<https://www.iso.org/obp>

2.2. IEC エレクトロペディア：<http://www.electropedia.org/>

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。

3. 適用規格

ISO/TS23565:2021-10 Biotechnology – Bioprocessing – General requirements and considerations for equipment systems used in the manufacturing of cells for therapeutic use

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	機器を上流又は下流の処理機器に接続する必要がある場合、汚染物質が処理に取り込まれるリスクを最小限にするた	4.4	操作における、取り扱い説明書に不備が無いこと。

	め、適切な無菌コネクタを、無菌性を維持する方法で使用及び操作しなければならない。		接続対象の機器と無菌コネクタの適用範囲が取扱い説明書に明確に示されていること。
②	コネクタは、指定された作業に合った適切なものとなるように、供給者が設計することが望ましい。	4.4	コネクタの適用する作業範囲、温度圧力などの条件が示されていること。特に、供給者の違うコネクタ同士を接続して使用する場合、適用範囲に接続の適合性が明確にしめされていること。
③	細胞処理機器の供給者は、装置及びソフトウェアアプリケーションの重要パラメータをモニタリングする手段を導入することが望ましい。	4.5	細胞処理装置における重要パラメータは製造プロセスによって、多岐にわたり、それらは供給者により選定されており、パスワードなどで管理されていること。
④	組み込まれたソフトウェアに監視機能がない場合は、機器のエラー又は技術的問題をモニタリングするため、使用者が外部ソフトウェア及びハードウェア(例えば、製薬監視システム)を接続することが望ましい。	4.5	外部監視のための接続用ハードと対応するソフトが準備されていること。
⑤	供給者及び使用者は、各処理機器から生じる不純物に関して可能な限り多くの情報を取得し、理解することが望ましい。	4.6	
⑥	機器の意図された用途を一貫性をもって実証するため、供給者によって機器の性能は特徴づけられ、性能データを生成することが望ましい。	5.1	機器の用途、使用範囲などは機器仕様書により明確にされていること。
⑦	細胞処理ハードウェアはその意図された用途に関して適格にすることが望ましい。	6.1.1	機器の成績書に機器仕様とその合否判定が行われていること。
⑧	供給者は、仕様に適合することを確実に	6.1.1	同上

	することが望ましい。		
⑨	物理的完全性は、初回 IQ の一環として、機器の製造後及び使用者への輸送中における妥当性を確認しなければならない。	6.1.2	IQバリデーションにおける、設置確認が機器の供給者によって行われていること。
⑩	機器の物理的強度は、その意図された用途に基づいて評価することが望ましい。	6.1.3	製造にあたっての消耗部品などが明確となっており、交換などによって機能が維持できること。
⑪	装置構成品の破損及び漏出に関するデータが供給者から提供されることが望ましい。	6.1.3	通常、破損や漏出に至る前の機器メンテナンスが必要であるが、供給者によって重要部位の耐久性のデータがとられていること。
⑫	保管、輸送及び取扱い中の機器の物理的完全性を維持するため、機器の包装は、供給者によって妥当性が確認されることが望ましく、機器及び全ての構成体に適していることが望ましい。	6.1.4	IQバリデーションにおける、設置確認が機器の供給者によって行われていること。
⑬	供給者は、適切な評価を実施し、適切な包装材料の使用を含めて機器の物理的完全性を確実にすることが望ましい。	6.1.4	IQバリデーションにおける、設置確認が機器の供給者によって行われていること。
⑭	機器の運転により、細胞の物理的及び化学的特性、又は生物学的活性の点において、細胞に意図しない損傷を生じないことが望ましい。	6.1.7	製造プロセスによって、機器使用に伴う細胞損傷のリスクは違うので、細胞の品質面に対する最低限のリスクアセスメントが供給者によって行われていること。
⑮	供給者は、過度の温度及び物理的力などの、細胞に損傷を生じる可能性のある状況を防止するため、アラームなどの安全策を導入することが望ましい。	6.1.7	同上
⑯	細胞処理機器の動作は、細胞に意図し	6.1.8	同上

	ない物理的損傷を引き起こさないことが望ましい。		
⑰	供給者は、装置内の細胞処理動作全体を通じて、過度の温度又は物理的力の発生を防止するための制御機構が備わっていることを実証することが望ましい。	6.1.8	機器の成績書に機器仕様とその合否判定が行われていること。その合否には制御機構が含まれていることが望ましい。
⑱	供給者は、使用者に対して推奨される環境の適切な温度管理を、機器の意図された用途の一部として文書化することが望ましい。	6.1.8	機器の用途にともなう使用条件などは機器仕様書により明確にされていること。
⑲	細胞処理機器の供給者は、想定される微粒子負荷を判定するため、機器の特性評価を行うことが望ましい。	6.1.9	機器の設置環境にともなう使用条件などは機器仕様書により明確にされていること。例えば、ISO7 対応など。
⑳	機器は、洗浄が容易となるよう設計され、洗剤に耐性のある構成部品で構成されることが望ましい。	6.1.9	機器の用途にともなう使用条件などは機器仕様書により明確にされていること。洗浄対象部位と洗浄時の推奨・禁忌薬剤を明確にしてあること。
㉑	用意されている代替の患者治療計画を使用者が開始できるよう、モニタリング機器は、機器不具合のリアルタイムでの特定を円滑にするものであることが望ましい。	6.1.10	機器の製造時の設定条件からの逸脱、機器自体の故障などはフェールセーフの設計と制御であり、即時外部発報するシステムであること。
㉒	機器、その意図された用途、及びその使用方法、並びに校正及びメンテナンスの記録を記述した十分な文書があることが望ましい。	7.1.1	必要な文書のレビューを行う。
㉓	供給者は、個々の機器の技術的特徴、及び機器の意図される使用方法について	7.1.1	同上

	て詳細に説明した、明確で簡潔な説明書を提供することが望ましい。		
②4	供給者は、機器又は機器設計の仕様、及び動作範囲(例えば、流量、圧力、遠心速度、温度)を提供しなければならない。	7.1.1	機器の用途にともなう使用条件などは機器仕様書により明確にされていること。
②5	使用者によってプログラム可能な機器の場合、プログラム可能範囲のリストを提供することが望ましい。	7.1.1	機器の用途にともなう使用条件などは機器仕様書により明確にされていること。
②6	製造所での機器の IQ, OQ 及び PQ を円滑にする十分な文書があることが望ましい。	7.1.1	機器の用途にともなう使用条件などは機器仕様書により明確にされていること。
②7	既製品の機器又は装置の文書化には、以下を含めることが望ましい： a) 機能仕様； b) プロセスの内容； c) 受入試験の仕様 [工場受入試験 (FAT), 施設受入試験 (SAT)]； d) 受入試験の結果 (FAT, SAT)； e) 使用者マニュアル及び技術マニュアル。これらには適宜、以下を含めることが望ましい： 1) 操作方法； 2) 洗浄方法； 3) メンテナンス方法； f) 機械設置のための組立図及び部品表； g) 市販品の仕様シート； h) 電気回路図； i) ソフトウェアプログラム； j) 機器/装置の計画された予防メンテナンスプログラム、及び記録システムに関する記述； k) 適格性評価及び校正。コンピュータ化	7.1.2	文書管理とレビューが行われていること。尚、これらの記載項目の文書化にあたっては、必ずしも全ての事項を供給者が単独で準備するというのではなく、供給者と使用者の機器の受け渡しにおける契約の範囲内で、実施項目を決めることでよい。

	されたシステムの妥当性確認における記録システム及び配置を含む。		
⑳	<p>機器又は装置に関する特注設計供給者の文書化には、以下を含めることが望ましい:</p> <p>a) 機能仕様;</p> <p>b) プロセスの内容;</p> <p>c) 受入試験の仕様(FAT, SAT);</p> <p>d) 受入試験の結果(FAT, SAT);</p> <p>e) 使用者マニュアル及び技術マニュアル。これらには適宜、以下を含めることが望ましい:</p> <p>1) 操作方法;</p> <p>2) 洗浄方法;</p> <p>3) メンテナンス方法;</p> <p>f) 機械設置のための組立図及び部品表;</p> <p>g) 市販品の仕様シート;</p> <p>h) 電気回路図;</p> <p>i) ソフトウェアプログラム。</p>	7.1.3	同上
㉑	<p>使用者によって機器の動作に対する変更が行われる場合、こうした変更は、供給者によって規定される機器の機能範囲内であること、及び使用者により妥当性を確認することが望ましい。</p>	8.1	<p>変更管理文書のレビュー</p> <p>—</p> <p>妥当性の確認は適用規格 ISO/TS23565 6.1.6 稼働時適格性確認の妥当性確認 Validation of performance qualification の項を参照する。</p>
㉒	<p>供給者は、機器のアップグレード、機器製造に使用される原材料の変更、又は構成品供給者の変更を含む、機器に関するあらゆる変更について、使用者に通知しなければならない。</p>	8.1	<p>維持管理文書のレビュー</p> <p>—</p>

6. 要求事項において使用者にて必要となる全般的な確認事項

この文書は機器及び機器システムの供給者を対象とするが、機器及び機器システムの使用者が実施・確認・注意すべき事項を以下に記載する。

- 5.1 細胞処理機器及び生物学的製品のバイオ処理機器に関する規制ガイダンス文書の提示
- 5.2 製造機器が受け持つべき対象とする製造プロセスの開示または、製造機器を適用する場合に注意すべき事項の提示。
- 5.3 製造機器の供給者に対する使用者の要求仕様書の提示。これには、製造プロセスに対する使用者のリスクベースアプローチの結果に対する要求も含まれる。
- 5.4 製造プロセスを複数の製造機器または消耗資材など適用し、それで持って組み立てる場合の製造機器の製造プロセスに対する適合性。
- 5.5 製造機器の設置環境の妥当性並びに、施設と製造機器が密接に関係する場合における、総合的な適格性の判断。
- 5.6 製造機器の供給者に対する使用者の要求仕様書の提示。
- 5.7 製造機器に対する使用者による追加機能を設置する場合の機能確認。
- 5.8 製造機器による最終製品の品質評価並びに品質評価にもとづく製造機器の機能評価。最終製品の品質評価は、適用規格 ISO/TS23565 5.2 Description of performance Characteristics を参照できる。
- 5.9 製造プロセスと細胞の種類に対する製造機器の妥当性の確認を行う。これは、一般的に稼働時適格性確認(PQ)と言われている。
- 5.10 細胞の回収が必要な製造機器の不具合が生じた場合、汚染リスクを最小化するなどリスクにもとづくアプローチを使用者の責任において実施する。
- 5.11 製造機器の製造中及び定期的なモニタリング及び製造プロセスに対しての重要機器についてのバックアップ電源などの用意。
- 5.12 製造機器に対する無菌操作シミュレーション及び培地充填テストを定期的に妥当性確認する。
- 5.13 製造機器の変更に対するリスク評価の実施と、変更管理。
- 5.14 製造機器のメンテナンス及び定期校正。