

201432014A

厚生労働科学研究委託費
再生医療実用化研究事業

(委託業務題目) リスクアセスメントに基づく細胞加工製品
等の品質評価、検査基準のあり方に関する提言

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 川真田 伸

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、公益財団法人先端医療振興財団が実施した平成26年度「リスクアセスメントに基づく細胞加工製品等の品質評価、検査基準のあり方に関する提言」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費

再生医療実用化研究事業

(委託業務題目) リスクアセスメントに基づく細胞加工製品
等の品質評価、検査基準のあり方に関する提言

平成26年度 委託業務成果報告書

公益財団法人 先端医療振興財団 細胞療法研究開発センター
業務主任者 川真田 伸

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）

リスクアセスメントに基づく細胞加工製品等の品質評価、検査基準のあり方に 関する提言	9
川真田 伸	

II. 委託業務成果報告（業務項目）

① 細胞加工製品等の無菌性保証及び生物等汚染リスク低減策や製品・原料資材の 規格及び試験検査のあり方への提言	
1. 製造所全体に渡るQMSの導入意義の明示	19
山我 美佳	
2. CPC稼働時の差圧と担保できるクリーン度の関係を明示する為の 模擬操作実施と解析	25
鹿村 真之	
3. 施設での耐性菌出現を防ぐための薬剤選定とrotation、monitorの方法の提示	31
近藤 恵子	
4. 環境monitoring測定point数の適正化のための模擬操作の実施と解析	35
鹿村 真之	
5. 安全cabinet、遠心器、CO ₂ 培養器の滅菌法とモニター方法提言の為の 模擬操作実施と解析	40
鹿村 真之	
6. autoclave及び乾熱滅菌を用いた滅菌法のvalidationのための 滅菌操作実施と解析	45

郷 正博

7. 適切なガウニングの材料、手順、クリーニング方法提示 51

笹尾 真理 / 鹿村 真之

8. 作業員の教育メニューの提示 54

山我 美佳 / 鹿村 真之

9. CPC等の閉鎖環境における労働が身体・精神に及ぼす影響を
調査するための問診 57

橋本 尚子

(添付資料1) ① 職業性ストレス簡易調査票

(添付資料2) ② メンタルヘルス改善意識調査票

② 細胞加工製品等の実生産における不均質性・変動要因、運搬・輸送時の脆弱性を
勘案した製品・原料資材の規格及び試験検査のあり方の提言

1. 原料、使用機材のsupplierやlotの差評価に向けた方策 71

山我 美佳

2. 使用機器の性能の変動を最少にするための方策例提示 76

山我 美佳

3. 作業員の技能教育実例提示 79

山我 美佳 / 鹿村 真之

4. 輸送容器の漏れや輸送中の温度変動, 振動の問題を防止するための方策の
事例提示 83

郷 正博

III. 学会等発表実績	89
IV. 研究成果の刊行物・印刷物	93

はじめに

医薬品開発分野では、global pharma を中心に国際的な市場での原料調達、多国籍にわたる製造施設との連携の上で国際治験を推し進めている。一方各国の規制当局もこの国際化の流れを受け、医薬品の製造工程・製品規格の国際化の観点からPIC/Sへの加盟を推進しており、我が国も昨年PIC/S GMP に加盟した。細胞製剤製造の分野でも、細胞治療に用いられる細胞加工製品の市場がまだ小さいが、患者の組み入れや製品販売の観点から国際的なmarketを想定した事業展開が進んでいる。我が国でも再生医療関連の法整備が進み、昨年再生医療等に使用される細胞製剤の製造について、医薬品GMPの枠組みに準じたGCTP省令が発令された。しかしこの再生医療等製品の実用化・産業化に当たっては、滅菌が出来ない出発原材料を使い、品質や工法が不均一・不安定で、lot形成がなく、process validation の実施が容易でなく、製品毎のverification を実施せざるを得ない製品の開発をどのように医薬品開発のレベルまで近づけられるのが課題である。この課題に対して再生医療等製品の加工製造においても、医薬品GMPのglobal standard であるICH Q8-11のガイドライン、特にQ9のrisk management（リスク評価）の手法を用いて、不均一で品質に幅がある原料や変動のある製造工程が特徴である再生医療等製品に対して、どのように製品の品質と安全性を担保するのかの考え方を提言にまとめた。本提言が、我が国の細胞製剤製造者の国内及び国際的な事業展開の一考になれば幸いである。

業務主任者

公益財団法人 先端医療振興財団 細胞療法研究開発センター

事業統括 川真田 伸

平成26年度 厚生労働科学研究委託費
再生医療実用化研究事業
委託業務成果報告書

I. 委託業務成果報告（総括）

平成26年度厚生労働科学研究委託費（再生医療実用化研究事業）

委託事業実績報告書（総括）

リスクアセスメントに基づく細胞加工製品等の品質評価、検査基準のあり方に関する提言

業務主任者：川真田 伸

公益財団法人 先端医療振興財団 細胞療法研究開発センター 事業統括

研究要旨

再生医療等製品は無菌化できない出発原材料や原材料を使用し、しかも受け入れ使用される原料の品質や規格の幅の存在が前提とされている。また製造工程の十分には確立されたものではない。これらの事情から再生医療等製品の品質は、多く場合 process validation でなく、製品毎に品質を確かめる verification による確認が行われている。また細胞製品の品質規格に関しても規格値の設定等の知見が集積しておらず、製造自体（自家細胞で特徴的に見られるように）常に個別製造・order made の状況で、これらが再生医療等製品の商業ベースでの普及を阻んでいる。無菌化できない出発原材料や原材料を使用し、しかも品質や規格の幅がある原料を使用する再生医療等製品に、安全性と品質の担保を与えることが、再生医療等製品の商業化・普及に必須である。

本委託業務では、細胞加工製品等の無菌性保証及び生物等汚染リスク低減策や製品・原料資材の規格、製造施設のモニタリング、製品の製造工程における不均質性・変動要因、運搬・輸送時の脆弱性を勘案した原料・製品の規格等について“risk management（リスク評価手法）”の手法を用いて存在するリスク事象の同定とその頻度と重大性を考慮にいたれたリスク評価を行った。そして、同定したリスクうちで、①回避できるリスクを回避する提案案件：施設の rotaion 消毒法、滅菌機器による滅菌作業法の提案、交叉汚染防止のための使用機器滅菌・消毒法などと、ゼロリスクはない（同一の細胞、原料 lot、工程は使えない）という前提で②リスクの検出感度を高めリスクを軽減したうえで、許容できるリスク幅（規格幅）を設定し受容する案件：清浄区画を保つための室間最低差圧設定、環境モニタリング設置場所の設定、原料の規格幅や製造工程の変動幅等について、一部は実作業・模擬作業を実施して本提言にまとめた。具体的には、CPC 稼働時の差圧と入入室 SOP との組み合わせで担保できる清浄度の関係を明示する為の模擬操作実施と解析、施設での耐性菌出現を防ぐため薬剤選定と rotation、monitor の方法の提示、環境 monitoring 測定 point 数の適正化のための模擬操作の実施と解析、安全 cabinet、遠心器、CO₂ 培養器の滅菌法とモニター方法提言の為の模擬操作の実施と解析、autoclave 及び乾熱滅菌を用いた滅菌操作の実施と解析、適切なガウニングの材料、手順、クリーニング方法提示、作業員の教育メニューの提示、さらに CPC 等の閉鎖環境における労働が身体・精神に及ぼす影響を調査するための問診と解析（倫理委員会で問診内容の審査をうけ、IC 取得後、問診実施）、原料、使用機材の supplier や lot の差評価に向けた方策例提示、使用機器の性能の変動を最少にするための考え方の事例提示、作業員の技能教育事例提示、輸送容器の漏れ や輸送中の温度変動、振動の問題を防止するための方策の事例を提言として報告書にまとめた。

業務項目の担当責任者氏名

	業務項目	氏名	所属
業務主任者	研究総括	川真田 伸	公財) 先端医療振興財団 細胞療法研究開発センター 事業統括
① 細胞加工製品等の無菌性保証及び生物等汚染リスク低減策や製品・原料資材の規格及び試験検査のあり方への提言			
担当責任者	1. 製造所全体に渡るQMSの導入意義の明示	山我 美佳	公財) 先端医療振興財団 細胞療法開発センター 専門役
担当責任者	2. CPC稼働時の差圧と担保できるクリーン度の関係を明示する為の模擬操作実施と解析	鹿村 真之	公財) 先端医療振興財団 細胞療法開発センター チームリーダー
担当責任者	3. 施設での耐性菌出現を防ぐための薬剤選定とrotation、monitorの方法の提示	近藤 恵子	公財) 先端医療振興財団 細胞療法開発センター マネージャー
担当責任者	4. 環境 monitoring 測定point数の適正化のための模擬操作の実施と解析	鹿村 真之	公財) 先端医療振興財団 細胞療法開発センター チームリーダー
担当責任者	5. 安全cabinet、遠心器、CO ₂ 培養器の滅菌法とモニター方法提言の為の模擬操作実施と解析	鹿村 真之	公財) 先端医療振興財団 細胞療法開発センター チームリーダー
担当責任者	6. autoclave及び乾熱滅菌を用いた滅菌法のvalidationのための滅菌操作実施と解析	郷 正博	公財) 先端医療振興財団 細胞療法開発センター グループリーダー
担当責任者	7. 適切なガウニングの材料、手順、クリーニング方法提示	鹿村 真之	公財) 先端医療振興財団 細胞療法開発センター
担当協力者		笹尾 真理	
担当責任者	8. 作業員の教育メニューの提示	鹿村 真之	公財) 先端医療振興財団 細胞療法開発センター
担当協力者		山我 美佳	
担当責任者	9. CPC等の閉鎖環境における労働が身体・精神に及ぼす影響を調査するための問診	橋本 尚子	公財) 先端医療振興財団 細胞療法開発センター グループリーダー
② 胞加工製品等の実生産における不均質性・変動要因、運搬・輸送時の脆弱性を勘案した製品・原料資材の規格及び試験検査のあり方の提言			
担当責任者	1. 原料、使用機材のsupplierやlotの差評価に向けた方策	山我 美佳	公財) 先端医療振興財団 細胞療法開発センター 専門役

担当責任者	2. 使用機器の性能の変動を最少にするための方策例提示	山我 美佳	公財) 先端医療振興財団 細胞療法開発センター 専門役
担当責任者	3. 作業員の技能教育実例提示	鹿村 真之	公財) 先端医療振興財団 細胞療法開発センター
担当協力者		山我 美佳	
担当責任者	4. 輸送容器の漏れ や輸送中の温度変動, 振動の問題を防止するための方策の事例提示	郷 正博	公財) 先端医療振興財団 細胞療法開発センター グループリーダー

A. 研究目的

委託業務では、細胞加工製品等特有の問題である、細胞出発原料や原材料の無菌性保証及び生物等汚染リスク低減策や製品・原料資材の規格及び試験検査のあり方及び細胞加工製品等の実生産における不均質性・変動要因、運搬・輸送時の脆弱性を勘案した 製品・原料資材の規格及び施設運営、要員トレーニング、試験検査のあり方について、一部は実作業・模擬作業を実施し、リスク評価の観点から検討考察する。

B. 研究方法

① 細胞加工製品等の無菌性保証及び生物等汚染リスク低減策や製品・原料資材の規格及び試験検査のあり方への提言では、

1. 製造所全体に渡る QMS の導入意義についての説明。
2. CPC 稼働時の差圧と担保できるクリーン度の関係を明示する為の模擬操作実施と解析。
3. 施設での耐性菌出現を防ぐための薬剤選定と rotation、monitor の方法の提示。

4. 環境 monitoring 測定 point 数の適正化のための模擬操作の実施と解析。

5. 安全 cabinet、遠心器、CO₂ 培養器の滅菌法とモニター方法提言の為の模擬操作実施と解析。

6. autoclave 及び乾熱滅菌を用いた滅菌法の validation のための滅菌操作実施と解析。

7. 適切なガウニングの材料、手順、クリーニング方法提示。

8. 作業員の教育メニューの提示。

9. CPC 等の閉鎖環境における労働が身体・精神に及ぼす影響を調査するための問診実施。(倫理委員会で問診内容の審査をうけ、IC 取得後、問診実施)

- ② 細胞加工製品等の実生産における不均質性・変動要因、運搬・輸送時の脆弱性を勘案した 製品・原料資材の規格及び試験検査のあり方の提言では、
1. 原料、使用機材の supplier や lot の差評価に向けた方策例提示。
 2. 使用機器の性能の変動を最少にするための方策例提示。
 3. 作業員の技能教育実例提示。

4. 輸送容器の漏れ や輸送中の温度変動, 振動の問題を防止するための方策を事例提示。一部は実作業実施して報告書にまとめる。

C. 研究結果

- ① 細胞加工製品等の無菌性保証及び生物等汚染リスク低減策や製品・原料資材の規格及び試験検査のあり方への提言では、
 1. リスクマネジメントの役割とそれを可能にする製造所全体に渡るQMSの導入意義について解説した。
 2. CPC稼働時の差圧と担保できるクリーン度の関係を明示する為の模擬操作を実施し、適切な部屋間の室圧差（15Pa）について考察を加えた。
 3. 施設で実施している耐性菌出現を防ぐため薬剤rotation、清掃法SOPと清掃後の monitor の方法を提示した。
 4. 環境 monitoring 測定 point 数の適正化のための模擬操作を実施し、モニターの配置や action level について考察を加えた。
 5. 安全 cabinet、遠心器、CO₂ 培養器の滅菌法を定期製造の事例および模擬操作を実施して、提言にまとめた。
 6. autoclave 及び乾熱滅菌を用いた滅菌法の validation のための滅菌操作を実施し、autoclave では、どのような場合に不完全な滅菌がなされるか明示した。

- 7.適切なガウニングの材料、手順、クリーニング方法を提示した。
- 8.作業員の教育メニューを提示した。
- 9.CPC 等の閉鎖環境における労働が身体・精神に及ぼす影響を調査するための問診実施、全体的な傾向について考察を加えた。

- ② 細胞加工製品等の実生産における不均質性・変動要因、運搬・輸送時の脆弱性を勘案した 製品・原料資材の規格及び試験検査のあり方の提言では、
 1. リスクアセスメントを用いた原料、使用機材の supplier や lot の差評価に向けた方策の事例と容認できる誤差やリスクについて考察した。
 2. 使用機器の性能の変動を最少にするための方策を事例に示した。
 3. 作業員の技能教育内容とスケジュールの提示をした。
 4. 輸送容器の漏れ や輸送中の温度変動, 振動の問題を防止するための方策を事例として提示した。

D. 考察

GCTP 省令で規制される「再生医療等製品」については、GMP の省令で規制されている医薬品と同様の規制の考え方が適用されるが、医薬品と比べた再生医療等製品の特異性及び再生医療等製品の製造における特異的な問題点を事前に抽出しておく必要がある。下記に再生医療等製品の特徴を示す。

1. 出発原材料を（目的外集団も含め）個体差のあるヒトから採取する。
2. そこから目的となる細胞だけを増

- 殖させ、製品となる細胞に加工する。
3. 自分の細胞も出発原材料となる。
個別医療となり lot を形成できない。
 4. 原料の培地や出発原材料に細菌が存在していても、無菌化処理は出来ない。
 5. 製造の細胞培養工程で、細菌増殖の危険があるが、無菌化処理を設定できない。
 6. 製造工程自体手作業で、human error があり、process validation の設定が難しい。
 7. 製造施設での交差汚染の危険がある。

つまり、再生医療等製品は無菌化できない出発原材料や原材料を使用し、しかも受け入れ使用される原料の品質や規格の幅の存在が前提とされている。また認可された製品の数や種類、生産量も限られおり各工程におけるプロセス自体の妥当性も十分には検証されていない。さらに自動化が進んでいない製造現場では、人的ミスによる交叉汚染や作業員の操作ミス、作業員の技能差などからくる製品品質の“揺らぎ”などの医薬品にはない変動要因がある。このため lot を形成しない製品であるとか、process validation が確立していない製品であるという理由で、validation ではなく、製品毎品質を確認する verification の考え方・手法が主流である。しかし verification だけの状態にとどまっていれば、工程や原料の幅に関する考察や feed back がなく、試験コストや品質担保の観点から再生医療等製品の市場は今後も限られたものにならざるを得ない。上記の前提に立って、

再生医療等製品は、原料や規格、工程に変動要因あるからこそ、医薬品製造で国際的に活用されている ICHQ9 ガイドラインの“risk management (リスク評価手法)”を有用に活用すべきと考える。つまり潜在するリスクの推定をその頻度と重大性から行い、リスクを評価する。そのうえで①回避できるリスクの場合は、リスクを回避する方策を設定する、②リスクを回避することで生じる新たなリスクの発生評価と対応する SOP を完備する、③ゼロリスクはない(出発原材料である細胞は lot を形成しない、同一 lot の原料や機器は使えない、工程に変動要因がある等)という前提で、リスク低減措置を講じ、受容できるリスクの範囲を設定することが重要である。特に最新の科学の成果をいち早く取り入れ、原材料や製造工程、施設環境の変化・進歩を製品に反映させるためには、科学的根拠に基づいた規格幅を設定し、規格幅を超えた場合の変更管理、設定した規格幅から推定リスクの受容可能性を評価することが肝要で、上記のうち③(リスク低減措置を講じたうえで、受容できるリスクレベルを設定する)が最も重要である。つまり evidence base、science base の観点から既存の規格幅を改訂し、現行の科学の進歩を取り入れながら、予備試験や事前の評価試験に基づいて、リスク・ベネフィットの観点から安全性・信頼性が担保される原料・工程・製品の規格幅を弾力的に設定・受容できる仕組みを製造組織として構築していることが重要である。またその規格設定の根拠となる試験結果を開発当初から規制当局と共有しておくことが、迅速な許認可を実現するために必要である。

今回の委託研究では、室間差圧設定、環境モニタリング方法、原料や製造工程の不均一・不安定性などの許容リスクレベル設定案件（許容範囲設定）と、回避できるリスクを回避するリスク案件である、施設の単一薬剤長期使用による消毒法の防止、不十分な滅菌法の防止の提案などについて、一部は実作業・模擬作業を実施して本提言にまとめた。また CPC 作業員の労働調査も行い、閉鎖空間・無音・無人・3重の作業衣を着ての陽圧下長時間作業製造現場での作業にて初めての聞き取り調査を行った。これらにより作業環境の改善への提案や人的ミス防止に向けた解析も行った。実施項目ごとの詳細は各項目の考察欄に記した。

E. 結論

再生医療等製品における現行の製造は、製品毎、lot 毎に工程管理試験を行っている。

再生医療等製品の製造は、変動要因や不確実要因が多い分野であるからこそ、最先端の科学技術を用いたリスク評価・管理が重要であると考えられる。すなわち、最先端の科学技術を用いて、設計、製造工程で想定されるあらゆるリスクに対して、影響度や頻度を加味して評価し、リスクの推定とそ

の回避、リスク低減措置を講じたうえで残留リスクが受容可能である範囲の設定を通じて、品質と安全性が担保された製造・品質評価体系を製造所として構築する必要がある。

そのためにリスク評価システムを活用するが、そのリスク評価システムが有効に活用されるためには、製造所組織としての QMS が機能していることが前提である。また前述のリスク評価は evidence base、science base で行い、受容できるリスクレベルを開発初期の段階から規制当局と常時共有しておく（使用言語を統一しておく）ことも肝要であり、この作業も再生医療等製品を事業化するための必要な要件である。

F. 健康危険情報	なし
G. 研究発表	なし
1. 論文発表	なし
2. 学会発表	なし
H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)	なし
1. 特許取得	なし
2. 実用新案登録	なし
3. その他	なし

Ⅱ. 委託業務成果報告（業務項目）

平成26年度 委託業務成果報告（業務項目）

- ① 細胞加工製品等の無菌性保証及び生物等汚染リスク低減策や
製品・原料資材の規格及び試験検査のあり方への提言

1. 製造所全体に渡るQMSの導入意義の明示

担当責任者：山我 美佳

公益財団法人 先端医療振興財団 細胞療法研究開発センター

研究要旨

先端医療振興財団 細胞療法研究開発センターは、技術開発、生物学的特性及び安全性の観点から、品質の高い再生医療等製品やサービスを提供するという品質方針を掲げ、遂行している。

再生医療等製品を研究開発するに当たり、安全で高品質の製品及び技術が患者に届けられ、その効果、効能を患者が享受できることが最も重要である。その実現は、下記に示す意義より、「医薬品医療機器等法」に基づいた、製造所全体に渡る QMS の導入を通して可能となると考えている。

1. 製品品質の一貫性を達成するため、製品のライフサイクルを視野に入れ、各開発段階における品質に影響を及ぼす製造工程や品質の変動要因と許容範囲を、その時代の科学技術の進歩に基づき設定する。それによって、出荷の際に毎回行っていた品質検査を必要最小限にしつつ、高い品質を保証することが可能となる。
2. 再生医療等製品の特徴とリスクを理解した上で、リスクマネジメントプロセスを活用する。すなわち、原材料受入から出荷まで、受容できるリスクレベルを科学的な設定根拠と共に判断し、最先端の科学技術を用いて、医薬品以上に想定されるあらゆるリスクに対して、影響度や頻度が望ましいレベルかどうかを評価し、受容できるレベルと変動範囲を設定する。この医薬品で確立している QbD (Quality by Design)、DS (Design Space) の概念の導入により、現行の受け入れ試験、工程内管理試験、出荷試験項目を必要最小限に抑えることができる。

今後の再生医療等製品の製造は、変動要因や不確実要因が多い分野であるからこそ、最先端の科学技術を用いた厳しいリスク評価・管理、及び QbD、DS の概念の導入が重要ではないかと考えている。

そして科学の進歩に照らしあわせたリスク評価・許容リスク範囲の内容とプロセス全体の理解に対して QMS を通じて深化させ、その内容を規制当局と常時共有しておくことが重要である。

【目的】

先端医療振興財団 細胞療法研究開発センターは、技術開発、生物学的特性及び

安全性の観点から、品質の高い再生医療等製品やサービスを提供するという品質方針を掲げ、遂行している。

再生医療等製品を研究開発するに当たり、安全で高品質の製品及び技術が患者に届けられ、その効果、効能を患者が享受できることが最も重要であり、「医薬品医療機器等法」に基づいた、再生医療等製品の無菌性保証及び生物等汚染リスク低減策や製品・原料資材の規格及び試験検査のあり方における、“製造所全体に渡る QMS の導入意義” について述べる。

【内容】

1. 背景

2013年6月に発出された科学技術イノベーション総合戦略にあるように、我が国は「国際社会の先駆けとなる健康長寿社会の実現」において、再生医療等製品に対し国を挙げて推進することとなった。具体的には2013年5月に成立した議員立法である「再生医療推進法」をはじめとした数々の法規制、すなわち「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（以下、医薬品医療機器等法）」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律（以下、再生医療等安全確保法）」、「健康・医療戦略推進法」が成立し、先端技術の実用化に向けて法整備が整ってきた。

また、2014年11月25日から施行された「医薬品医療機器等法」では、医薬品、医療機器とは別に、新たに「再生医療等製品」の製品カテゴリーができ、再生医療等製品の条件及び期限付製造販売承認という制度が導入された。再生医療等製品の製造は、原料・製品の規格が化合物のように設定できにくいこと、出発原材料となる細胞自体を滅菌できないことや製造工程に

においても無菌化処理工程を設定できないことなど細胞製剤特有の問題があるが、「医薬品医療機器等法」の規定に基づき定められた「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（以下、GCTP 省令）」は、従来の医薬品の GMP 省令を基に策定され、それを国際化対応するため、ICH の概念、すなわち製剤開発（Q8）、品質リスクマネジメント（Q9）、医薬品品質システム（Q10）及び原薬の開発と製造（Q11）を加味した章立て構成になっている。

「再生医療等安全確保法」は、そもそも保険対象外の医療を安全に患者に提供するために制定された法律である。これによって、医療行為の再生医療、細胞治療を、医師・歯科医師が、医療機関にて患者や他人から細胞・組織を採取し、培養、活性化、遺伝子導入などの加工を特定細胞加工物製造業者に委託することが可能となった。ただしその際には、再生医療等提供計画を厚生労働大臣に提出する必要がある。

患者や他人から細胞・組織を採取し医療機関にて培養、活性化、遺伝子導入などの加工をして患者に戻す場合は、「医薬品医療機器等法」の対象外で、採取した細胞・組織を他の企業等で加工し、医療機関に戻して患者の治療に用いる場合は「医薬品医療機器等法」の中での再生医療等製品の製造行為とみなされる。

再生医療・細胞治療に関する製品を研究開発するに当たり、上記「医薬品医療機器等法」あるいは「再生医療等安全確保法」のどの規制下で製造するかを決め、それに

従って矛盾のない研究開発ステージゲートを設定し進めることが大切である。そして、再生医療等製品または特定細胞加工物を製造する者は、承認、認可及び届出という手続きの差はあったとしても、安全で高品質の製品及び技術が患者に届けられ、その効果、効能を患者が享受できることが最も重要である。そのために制定された「再生医療等安全確保法」も「医薬品医療機器等法」で述べられている考え方と基本的に同じである。従って、本章では「医薬品医療機器等法」に基づいた、再生医療等製品の製造における“製造所全体に渡る QMS の導入意義”について述べる。

2. ICH に基づいた再生医療等製品における品質保証に対する考え方

医薬品等の開発においては、1990 年代から大手製薬メーカーを中心に開発能力が飛躍的に進歩し、1990 年代後半には低分子化合物の臨床使用が開始され、EBM に基づく日進月歩で変わる科学技術を反映し、有用な新薬を迅速に着実に患者へ届けるべく、新薬の承認審査の体制整備と運用の強化が図られてきた。特に近年日米欧の 3 極間での新薬承認審査の基準の差異を埋めるために、2003 年に“科学とリスクマネジメントに基づいた医薬品のライフサイクル全般に適用可能な調和された品質保証体系”のビジョンを掲げ、ICH Q トリオ (Q8,Q9,Q10) のガイドラインが 2000 年代初めに登場した。

Q トリオ (Q8,Q9,Q10) の概略は下記のとおりである。

Q8 : 製剤開発 (Quality by Design と Design Space の概念を導入) デ

ザイン、原材料・設備・プロセスをカバーするガイドライン

Q9 : デザイン、開発、製造、患者に至るリスクマネジメントのガイドライン

Q10 : 原料・設備・製造の品質保証体制 QMS、プロセス、製造、配送、患者に至るまでの製品の品質保証のガイドライン

これに加え、下記ガイドラインが順次検討された。

Q11: 原薬の開発と製造までを Q トリオの概念でカバーしたガイドライン

Q12: 製品のライフサイクルを通じて、より予測可能で効率的な方法で、承認後の“化学・製造および品質管理” (CMC) の変更の管理を容易にするためのフレームワークの提供を意図したガイドライン (現在最終稿を準備中)

これらのガイドラインを基に、我々が目指す品質保証に対する考え方を述べる。

1) 製品品質の一貫性を達成するために、製品のライフサイクル (設計段階から製品の終結まで) を視野に入れ、各開発段階における品質に影響を及ぼす製造工程や品質の変動要因と許容範囲を、その時代の科学技術の進歩に基づき設定する。すなわち、初期の設計段階から一定の変動に対する科学的根拠をもった対応を可能とする製品製造設計を考慮する (ICH Q8,Q11,Q12)。

これによって、工程内及び出荷時の品質試験項目を、最先端の製造工程設計