

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

技術や、厳しい工程管理によって絞り込み、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。(quality by design : QbD, ICH Q8)
さらには、工程の変更等による一変申請の対象も、科学的根拠に基づいた変更プロセスを説明することによって、その情報を規制当局と企業が共有し適切に判断することによって、現段階の科学に合致した製品仕様の変更手順を容易 (design space : DS, ICH Q8) にすることができる。

- 2) 再生医療等製品はある程度のリスクを伴うことを理解し、リスクマネジメントプロセスを活用する。すなわち、原材料の品質の幅、各工程におけるプロセス内容の幅、製造施設の清浄度などの変動幅、職員の技能の幅などから潜在的なハザード、危害に関する情報を収集し、頻度と重大性を考慮にいたしたリスク評価を行う。そのうえで、リスクが受容レベルを超えていないか、リスクの低減方法、利益・リスク・資源の間のバランスのとおり方、残留リスクの受容性、リスク低減措置にて新たなリスクが発生しないかなど、リスクコントロールを行う。ゼロリスクは達成されないの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、規制当局とも共有しておく (ICH Q8, Q9, Q10, Q11, Q12) 。
従前は一度決められた品質規格を変更しないように最大限の努力を払っていた。しかし、今後の製造工程及び品質

規格は、現行の科学や技術水準を反映させた適切なリスク管理及び十分な科学的理解に基づく工程管理によって設定され、品質及び安全性が担保されるべきである。この概念や容易な変更手順の合理性の考え方を Q8-12 はガイドラインとして示している。

3. 再生医療等製品の特異性を考慮した品質保証の提言

GMP の概念で規制される「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を抽出しておく必要がある。下記にその特徴を示す。

- 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。個別医療となりロットを構成できない。
- 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) 製造施設での交叉汚染の危険がある。などが挙げられる。

医薬品の製造黎明期においても、上記のうちの何項かは、当てはまる事例があったと考えられるが、今後の科学技術の進歩や

自動製造装置の導入などにより、品質保証のポイントが、従来の Quality by Testing (QbT) から、プロセス重視の Quality by Design (QbD) に転換した。GAMP5 で規定される computerized automated cell culture system の導入がこの傾向をさらに推進した。

上記の特徴を示す再生医療等製品における現行の製造は、製品毎、ロット毎に工程管理試験を行っている。

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 (Quality by Design)、DS (Design Space) の概念の導入が重要ではないかと考えている。すなわち、最先端の科学技術を用いて、医薬品以上に設計、製造工程(原材料の受け入れ、設備装置のクオリフィケーション・バリデーション、工程内管理、出荷等)の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、許容できるレベルと変動範囲を設定し、医薬品で確立している QbD、DS の概念を導入することで、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。これによって、品質や安全性が担保された形での再生医療等製品の事業化に現実として結びつくのではないかと考える。

そのリスク評価・リスク管理を実効あるものにするための組織体制である quality management system (QMS)、すなわち製品の品質リスクについて適切な手続き

に従い評価、管理等を行い、製造される製品の原料・製造手順及び品質の継続的改善を促進する組織的継続的な組織の取り組みが、再生医療等製品の製造と事業化に必須である。

具体的には、製造所全体における品質管理監督システムを確立し、製造所の立場での再生医療等製品の製造工程の検討から原料の受入、出荷管理、逸脱、変更管理、自己点検、教育訓練、品質情報の管理、回収などの製造及び品質管理において、品質に係るリスク、その頻度、重み、許容範囲についてのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューからなる系統だったプロセスを活用し、構造設備(ハード)、品質システム(ソフト)の両面から、達成レベルを設定し、継続的に管理し改善することが必要である。これら全てに対し手順書を作成し標準化することと、全てを記録として残すことで、システム全体で品質と安全性の確保を行うことに意義がある。そして科学の進歩に照らしあわせたりリスク評価・許容リスク範囲の内容とプロセス全体の理解を 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、再生医療等製品を事業化するための必要な要件であると考えている。

【結論及び考察】

再生医療等製品を安全かつ高品質に製造するに当たり、「医薬品医療機器等法」下にて、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品質保証体系として ICH に基づいた QMS の考え方を取り入れ、システム全

体で品質と安全性の確保を行うことの意義について述べた。

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 (Quality by Design)、DS (Design Space) 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りリスク評価・許容リスク範囲の内容とプロセス全体の理解について、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。

以上