

6 主流の NHS サービスに再生医療を組み入れる

6.1 緒言

すでに考察したとおり、ライセンス供与、評価およびコミッショニングは新たな細胞治療を確実に利用できるようにするために不可欠であるが、臨床的影響力と商業的成功も NHS が導入するかどうかによって左右される。細胞治療製品の取り扱いに必要な資源や能力は専門性が高いという特質があり、労働力の開発、教育およびトレーニングが必要になる。さらに、臨床試験を支援するため、アフエレーシス室、入院患者用ベッドおよび集中治療室（Intensive Treatment Units）などの診療サービスを十分に実施できるようにするための計画を策定する必要がある。

また、標準業務手順書を必ず所定の場所に配置し、細胞治療製品の品質保障を行う必要性もある。複数の施設で実施される可能性のある第 III 相試験を提供する場合には、この点が特に重要となる。細胞治療製品をどの施設でも同一の方法で提供することが不可欠である。

最後に、新たなテクノロジーの導入という既存の価値基準を根底から覆すような特質を評価し、管理する必要がある。このすべての課題に取り組む中核的拠点の役割は有益である。

6.2 治療の開発と提供

すでに、一定範囲の製品と適応症を対象とした再生医療の開発経験を通じて生まれたセンターがある。

特化した細胞治療の中核的拠点（Cell Therapy Centres of Excellence）グループの設立と調整を介した投資および専門的リソース、スキルおよびサービスの統合は、より効果的な反応を示し、NHS 全体で技術を普及させようと試みるよりも金額以上の価値が得られることが立証されている。エキスパートグループが提案する中核的拠点に似たモデルが米国、オーストラリアおよびカナダにも存在し、積極的に設立されている。これらの管轄区域において、このような中核的拠点は臨床試験を通じて細胞治療を評価しようという目標を掲げており、安全かつ有効な治療法を確立するために必要なエビデンスを入手しようとしている；さらに、患者に定評ある治療のアクセスとデリバリーを提供するよう目指している。

エキスパートグループは、英国に細胞治療の中核的拠点を特定すれば、一連の細胞治療製品や臨床的専門分野における臨床開発や導入を促進するために必要な人的および物理的基盤、能力およびリソースを提供する一助になると確信している。

提案されている細胞治療の中核的拠点の開発は、NHS イングランド、NIHR バイオメディカルリサーチセンターおよびバイオメディカルリサーチユニットを含む NIHR、アカデミック・ヘルスサイエンス・ネットワークス（Academic Health Science Networks）、HRA のほか、臨床研究施設や非営利団体（白血病・リンパ腫研究試験促進プログラムなど）をはじめとする既存の主導的機関の専門知識と経験を基盤とする必要がある。

開発と履行を後押しし、ある程度のアプローチを標準化させるためには、中核的拠点の調整がきわめて重要である。鍵となる課題には、臨床試験の立ち上げや実行の合理化、共通の細胞治療製造アプローチおよび臨床中央リファレンス施設や評価分析論の提供などが含まれる。調整機能は英国および世界各国をベースとする細胞治療の研究者、企業および関連グループの共同作業を促進および推進し、リソースの至適な使用を奨励すべきである。細胞治療の中核的拠点の調整は、中核的拠点と重要パートナーが合同で行うべきであり、プログラムやプロジェクトへの短期および長期参加に対応できる運用モデルに従う必要がある。主要目標の 1 つを組み入れに関する目標とすべきであり、中核的拠点とそのサービスの開発における産業界、教育機関および臨床グループの参加機会が均等になるよう保証する必要がある。

幹細胞移植（および他のタイプの治療）に関する中核的拠点の設立は、再生医療のための将来的なモデルになると考えられる。これらの中核的拠点はすでに、研究、臨床開発および患者の治療を支援するために

調整されたネットワークとして活動に取り組んでいる。細胞治療の中核的拠点を検討する場合には、この現行の中核的拠点の経験を考慮に入れるべきである。

エキスパートグループは、ビジネス・イノベーション・職業技能省 (Department for Business, Innovation and Skills) および保健省 (Department of Health) が NHS イングランドやセル・セラピー・カタパルトを含めた他の関連パートナーと連携を図り、細胞治療の中核的拠点というコンセプトや調整された共同開発のための意見を特定し検討するための方法の開発を進めるよう推奨している。

6.3 製造

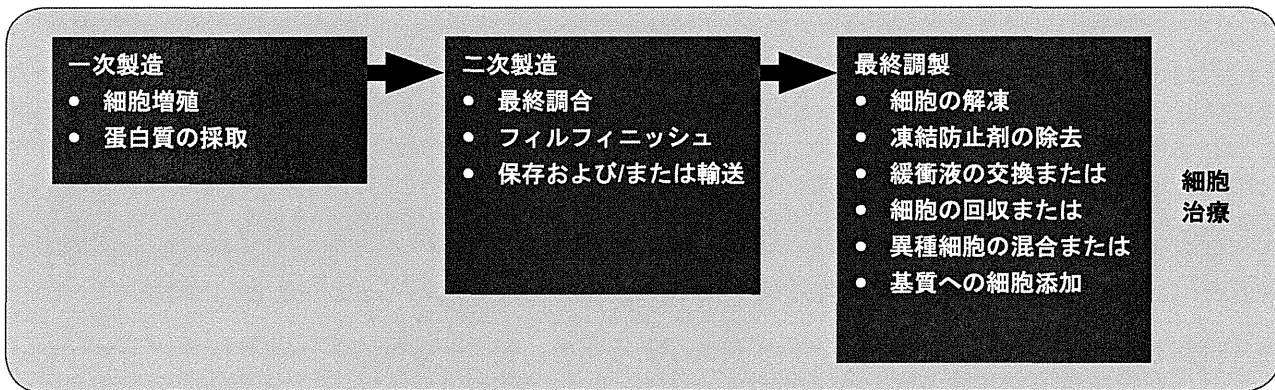
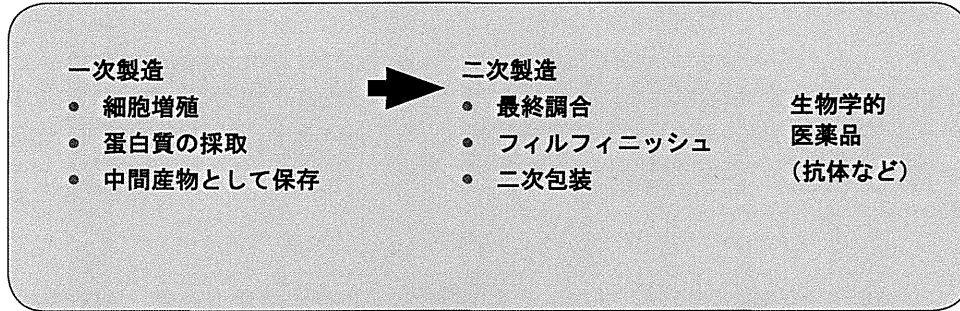
再生医療の「製造」は、血液、組織および細胞の調製、テスト、貯蔵および流通で構成される。細胞治療の製造は独特であり、その理由として、他の大半の生物学的医薬品とは異なり、製造が2段階ではなく3段階で行われるという点が挙げられる。

再生医療の場合、手順1および手順2は地理的に中央で一元管理された施設設備で完了することができるのに対し、自家移植治療の場合、これを現地で実施することが可能である。最終的な調製手順は、治療が行われる場所と同一施設で実施できると考えられる。自家および同種細胞治療製品はいずれも、投与するための再構成にとどまらない調製作業が必要になる可能性がある。このなかには、細胞を解凍する、凍結防止剤を除去する、維持培地への細胞回収を可能にする、投与のための準備手順として異なるタイプの細胞を混合する、などが含まれる。ATMPは医薬品に分類されるため、この第3段階の製造手順に関する法的責任は、病院所属の院内GMP認定施設である薬局部門 (Pharmacy Department) に帰属する。

投与用細胞製品の調製はリスクが低いという特質があるため、特に閉鎖型および/またはオートメーション化された施設設備で実施する場合や即時投与を目的とした製品の場合には、GMP要件の低下やライセンス供与が必要条件を満たしているのかどうかという疑問が提起される。これらの課題に対処して、細胞治療を主流の NHS サービスに組み入れる必要がある。

エキスパートグループは、即時投与を目的とする場合には、規制担当者が再生医療の最終調製および/または最終仕上げに関して設定された要件を審査するほか、GMP認可施設で実施される低リスク製造に関する要件を審査するよう推奨している。これについては、院内薬局の役割を考慮に入れるとともに、特に血液バンク、造血幹細胞処理および細胞治療製造施設に対する既存の取り決めに対して統制監視を最も適切に行わせるにはどうしたらよいかを考慮するべきである。

製造段階⁸



6.4 調達、操作、貯蔵および流通

自家または同種細胞治療の製造を目的とする細胞ないし組織は、現地、国内または国際的に調達することができる。現在、英国では組織事業者の強力なネットワークが活動し、治療開発者の便宜を図っている。

新鮮材料から作製した製品や最終調製手順が必要な製品は、使用可能な有効期限が短い。このため、あらかじめ準備を整えた上でデリバリーや供給手配を行う必要がある。英国血液サービス（Blood Services）はすでに大規模な処理、操作および貯蔵能力と併せてロジスティクスサービスも確保しており、NHS 全体をまかなっている。たとえば、NHS 輸血・移植部門は、イングランドの複数カ所に細胞処理、操作および貯蔵施設を保有している。

細胞ベースの治療も、いくつかの深刻なサプライチェーンの課題に直面している。商業化された製品の場合、複数カ所全体で製造をスケールアップおよびスケールアウトできる能力が不可欠である。このためには、費用効果の高いサプライチェーンが必要であり、統合化されたロジスティクスを利用して、出発原料の採取から、製造段階を経由して、最終製品の貯蔵とデリバリーまで提供する必要がある。自家、同種または適合同種移植の別を問わず、生産・流通・加工過程の管理（chain of custody）を明確に規定し、工程全体を追跡しなければならない。時間や温度の影響を受けやすい治療法を有効に管理するためには、治療のスポンサー、製造業者および医師に対して連続した追跡記録と完全な可視性を提供できるデジタルバックボーンが不可欠である。英国血液サービスは、すでにこの分野の豊富な専門技能を保持しており、これを再生医療の支援に活用することができる。

エキスパートグループは、英国血液・組織サービスがセル・セラピー・カタパルトや産業界を含む他のステークホルダーと協力して既存のインフラストラクチャーを解析し、細胞治療の調達、操作、貯蔵および流通ネットワークの提供に関する意見を評価するよう推奨している。これについては、セル・セラピー・カタパルトのシームレス・フレイト・イニシアチブ（Seamless Freight Initiative）からのアウト

⁸ 出発原料の収集は除外

プットに基づいて情報を取得し⁹、この領域に関して血液サービスがすでに保有している能力に基づいて整備を進め、細胞治療の中核的拠点の開発を支援するべきである。

6.5 NHS スタッフのトレーニングと継続的な専門能力開発

イングランド保健教育機関（Health Education England）（および他の分離地域で運営管理を担う管轄当局）は、NHS およびロイヤルカレッジ（Royal Colleges）とともに重要な役割を果たしており、再生医療の開発と利用のために適切なトレーニングを受けたスタッフを確実に配備するよう取り計らっている。いくつかのロイヤルカレッジとの非公式協議では支持が得られており、例外なく、再生医療に関する教育とトレーニングに取り組む必要があるという点で見解の一致をみている。

これらの話し合いや他の協議ではエキスパートグループに対し、あらゆる水準で認識レベルから継続的な専門能力開発まで意識を高めるための NHS スタッフ向けトレーニング・教育プログラムの計画立案が急務であると強調されてきた。どうしたらこれを達成できるかについては、ゲノミクスの教育とトレーニングに関して実施されている最近の取り組みを用いたテンプレートがすでに存在する。

エキスパートグループは、細胞治療の教育・トレーニングプログラムを設計し、運用開始し、しかるべき NHS スタッフ全体に本格展開すべきであると推奨している。

6.6 患者と製品データ

規制では、ドナーからレシピエントまでの（逆の場合も同じ）完全なトレーサビリティを義務づけており、30 年以上保管するよう定められている。この要件は、臨床試験、完全認可製品または特例医薬品使用許可（Specials Licence）および病院免除規定（Hospital Exemption）の適用下で供給される製品の別を問わず、すべての細胞治療に適用される。

臨床医は、細胞治療を用いた治療後の患者フォローアップを提供する上で重要な役割を果たす。細胞治療製品の効果が持続すれば、その結果として副作用の発現期間が長期化する可能性がある。細胞治療を用いて治療した患者のフォローアップは不可欠であり、有効性のモニタリングを考慮し、副作用を特定する必要がある。この一環として収集される情報は、今後の細胞治療開発に情報を提供する上でも重要である。

カスタムメイドのレジストリから 1 つの重要な見解が示され、NICE は NHS イングランドと共同で観察データユニットを設立し、NHS イングランド CIE プログラムの一環としてデータ収集を支援している。

エキスパートグループは、NICE/NHS イングランド観察データユニットの開発と再生医療製品に関するデータ収集への応用を推奨している。このほかにもエキスパートグループは英国保健省に対し、再生医療を受けた患者をきわめて長期間にわたりフォローアップするための適切な準備を確実に整えるよう勧告している。

⁹ これは、ドナーから製造・流通段階を経由して個々の患者に至るまでの工程において、細胞治療の追跡と管理を支援するために設計されたプログラムである。

7 今後の展望と残された課題

白血病や貧血の治療をはじめとするいくつかの領域において、再生医療はすでに十分に確立されている。ただし、本報告書が焦点を当てている再生医療のタイプは、まだ非常に新しい技術である。英国は教育機関、NHS および産業界に得意分野が多数あるが、米国と日本では再生医療にも相当な金額が投資されている。また、日本は近ごろ再生医療に関する法律を導入し、早期の条件付きライセンス供与という形式を通じて臨床試験の加速化を目指している。

英国貴族院科学技術委員会（House of Lords Science and Technology Committee）の再生医療に関する調査（Inquiry into Regenerative Medicine）への政府回答において、再生医療エキスパートグループが今後も再生医療開発のモニタリングを継続することが予測された。

ただし、今後の医療と経済成長をめぐる再生医療の重要性を反映し（ライフサイエンスにおける 8 大技術 [8 Great Technologies] の 1 つに数えられ、保健省、イノベーション・職業技能省、国立健康研究所 [National Institute for Health Research]、Innovate UK およびリサーチカウンスिल्ズによって支援されている）、進歩し続けることを保証するため、エキスパートグループは、再生医療のために組織横断的な英国グループを設置し、再生医療の開発をグローバルにモニタリングするとともに、産業界やその他の機関組織が関わり合いを持てるようなフォーラムを提供し、英国が真の将来性を秘めたライフサイエンスの領域で競争力を維持し続けることができるよう保証することを強く推奨する。

エキスパートグループは、再生医療に関して政府医療技術戦略グループ（Ministerial Medical Technology Strategy Group）および政府産業戦略グループ（Ministerial Industry Strategy Group）と同等の関係閣僚グループ（Ministerial Group）を設立するよう推奨している。

Annex 1－再生医療エキスパートグループからの勧告

開発

1. エキスパートグループは、細胞治療試験にかかる過剰な治療費の資金調達を検討するプロセスは NHS イングランド、保健省および NIHR が審査し、他の英国諸国ではこれに相当する管轄機関が担当するよう推奨しているほか、これらの費用が臨床試験の障壁にならないようにするための機構を導入するよう勧告している。
2. エキスパートグループは以下の活動を推奨している：
 - 2014 年 10 月に規制担当者から発表された再生医療に関する規制関連「ワンストップ・ショップ」への Defra および HSE の参画を通じて、遺伝子組換えを伴う試験の分類と付随要件に関する助言を研究者が活用できるようにする。
 - GMO に関連する細胞および遺伝子治療試験の要件について統合化されたガイダンスを作成する。
 - GMO を伴う研究に必要な追加情報を HRA に現存する統合研究申請システム (Integrated Research Application System : IRAS) に組み込むことができるかどうかを探索する。
 - 英国要件が同等で釣り合いが取れていることを保証するため、Defra は他の EU 諸国に GMO 関連の法律を適用するためのベストプラクティスを検討すべきである。
3. エキスパートグループは、同等の認可医薬品が患者固有のニーズを満たしている場合には、病院免除規定の適用下で無認可の再生医療製品を提供すべきでないことを勧告している。個々の患者に認可医薬品では満たすことができない特殊なニーズがあるかどうかを判断する責任は、患者の医療を担当する臨床医に課すべきである。
4. エキスパートグループは、再生医療の開発者が必要に応じてアダプティブライセンス・パイロット計画を通じて市販承認の要求を真摯に検討するよう勧告している。
5. エキスパートグループは、英国が MHRA 所轄官庁を通じて EMA に対し、教育活動グループと非営利団体に対する認定手続きの拡大を含め、利用のしやすさを改善させる選択肢を探索するよう働きかけることを推奨している。
6. エキスパートグループは、英国が MHRA 所轄官庁を通じて、この機会を利用して EU 全域で以下の事項に関してコンセンサスを得るために働きかけるよう勧告している：
 - EU 血液に関する指令 (EU Blood Directive : EUBD) および EU 組織および細胞に関する指令 (EU Tissues and Cells Directive : EUTCD) に従って規制されている細胞治療と ATMP 規則に従って規制される医薬品に該当する細胞治療との境界をまたぐ製品の 카테고리分類にみられる加盟国間の差を排除する。EMA の先端治療委員会 (Committee for Advanced Therapies : CAT) が調整し、その後すべての加盟国が採用した欧州分類方式を検討すべきである。
 - ATMP 規則を改訂する際に、品質および非臨床データ認定方式の適用範囲をあらゆるタイプの申請者にまで拡大する。
 - 科学的助言に対する費用および現在継続している規制料金を手ごろな価格に設定できるようにするための費用に着目した費用構造の再検討。
 - ケアデバイス先端部のリスクに基づくモデルおよび/または比較的シンプルな準備手順を開発するとともに、比較可能性を評価できるガイドラインを策定し、品質管理とバリデーション要件について詳述し、実用的なケーススタディを活用した解決策を提案する。

7. エキスパートグループは、複数の製造現場間の製品同等性という課題を開発者が再生医療開発プログラムの早期段階で検討し、必要な場合にはしかるべき規制担当者から助言を求めるよう推奨している。
8. エキスパートグループは、ATMP の出発原料としての血液成分に関する所轄官庁の現行見解について意思疎通を図るために、なお一層努力するよう推奨している。
9. このほかにもエキスパートグループは、適切に規制された細胞・組織ライセンス取得施設の既存ネットワークが ATMP 開発者と幅広く足並みを揃えることを前提として、英国が EU 全域で一貫性のあるアプローチを導入するよう働きかけ、ATMP 開発のための出発原料として使用される血液成分の調達と強制検査を行うために細胞・組織ライセンス取得施設を利用できるようにするべきであると勧告している。
10. エキスパートグループは、MHRA が細胞履歴ファイルのフォーマット設定と利用を EU 全体のテンプレートとして提案するよう推奨している。
11. エキスパートグループは、英国幹細胞バンクおよび臍帯血バンクから提供される潜在的な機会を同種製品開発のための将来の基材としてどのように活用すべきか検討するよう推奨している。

評価および NHS での導入

12. エキスパートグループは、NICE が 1 回ないし複数回の「模擬」テクノロジー評価で得られた所見を考慮し、NICE の方法および/またはプロセスに変更を加える必要があるかどうかを検討すべきであるという提案を承認している。すべての評価にエキスパートの助言を組み込むべきである。
13. エキスパートグループは、産業界、政府および NHS の 3 者間に革新的なビジネスモデルを開発し、NHS における再生医療の早期採用を支援するよう推奨している。
14. 再生医療のスペシャリストとしての特性を考慮し、エキスパートグループは、NHS イングランドが再生医療専門の cross-CRG を維持するよう推奨している。また、潜在的にみて、新たな製品が検討対象として特定されるため、今後さらに正式な「再生医療専門 CRG」に発展させるよう勧告している。他の CRG に対してさらに特異的な専門技能、洞察および助言を提供するため、再生医療に関するしかるべき範囲の専門知識と経験を備えた臨床医をこの CRG に組み入れるべきである。また、他の英国保健部門も、これに相当する機構を検討すべきである。
15. エキスパートグループは、NICE が再生医療の開発に取り組んでいる中小企業のニーズに焦点を当てた科学的アドバイス・プロダクト (advice product) を策定し、この助言へのアクセスを支援するための意見を探索するよう推奨している。また、NICE および NHS イングランドはセル・セラピー・カタパルトと合同で、評価方法と再生医療に関する価値ある提案を策定するための最善策について、カスタムメイドのセミナーを共同開発して提供するべきである。

主流の NHS サービスに再生医療を組み入れる

16. エキスパートグループは、ビジネス・イノベーション・職業技能省 (Department for Business, Innovation and Skills) および保健省 (Department of Health) が NHS イングランドやセル・セラピー・カタパルトを含めた他の関連パートナーと連携を図り、細胞治療の中核的拠点というコンセプトや調整された共同開発のための意見を特定し検討するための方法の開発を進めるよう推奨している。
17. エキスパートグループは、即時投与を目的とする場合には、規制担当者が再生医療の最終調製および/または最終仕上げに関して設定された要件を審査するほか、GMP 認可施設で実施される低リスク製造に関する要件を審査するよう推奨している。これについては、院内薬局の役割を考慮に入れるとともに、特に血液バンク、造血幹細胞処理および細胞治療製造施設に対する既存の取り決めに対して統制監視を最も適切に行わせるにはどうしたらよいかを考慮するべきである。
18. エキスパートグループは、英国血液・組織サービスがセル・セラピー・カタパルトや産業界を含む他のステークホルダーと協力して既存のインフラストラクチャーを解析し、細胞治療の調達、操作、貯蔵および流通ネットワークの提供に関する意見を評価するよう推奨している。これについては、セル・セラピー・カタパルトのシームレス・フレイト・イニシアチブ (Seamless Freight Initiative) からのアウトプッ

トに基づいて情報を取得し、この領域に関して血液サービスがすでに保有している能力に基づいて整備を進め、細胞治療の中核的拠点の開発を支援するべきである。

19. エキスパートグループは、細胞治療の教育・トレーニングプログラムを設計し、運用開始し、しかるべき NHS スタッフ全体に本格展開すべきであると推奨している。

20. エキスパートグループは、NICE/NHS イングランド観察データユニットの開発と再生医療製品に関するデータ収集への応用を推奨している。このほかにもエキスパートグループは英国保健省に対し、再生医療を受けた患者をきわめて長期間にわたりフォローアップするための適切な準備を確実に整えるよう勧告している。

今後の展望と残された課題

21. エキスパートグループは、再生医療に関して政府医療技術戦略グループ（Ministerial Medical Technology Strategy Group）および政府産業戦略グループ（Ministerial Industry Strategy Group）と同等の関係閣僚グループ（Ministerial Group）を設立するよう推奨している。

Annex 2ー 再生医療エキスパートグループの構成メンバーおよび付託条項

座長

Air Marshal Paul Evans
Aisling Burnand
Alan Clamp
Carole Longson
Charles French-Constant
Chris Mason
David Williams
Fiona Watt
Huw Williams
Ian Hudson
James Palmer
Janet Wisely
Keith Thompson
Marc Turner
Michael Hunt
Nick Rijke
Peter Thompson
Robin Ali
Robin Buckle
Ruth McKernan
Stephen Field
Steve Bates
Yvonne Wilding

Professor Sir Michael Rawlins

Ministry of Defence
Association of Medical Research Charities
Human Tissue Authority
National Institute for Health and Care Excellence
University of Edinburgh
UK BioIndustry Association/University College London
Loughborough University
King's College London
NHS Blood and Transplant
Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
NHS England
Health Research Authority
Cell Therapy Catapult
Scottish National Blood Transfusion Service
ReNeuron
Multiple Sclerosis Society
Human Fertilisation and Embryology Authority
University College London/Academy of Medical Sciences
Medical Research Council
Pfizer
Welsh Blood Service
UK BioIndustry Association
Association of the British Pharmaceutical Industry

政府のオブザーバー

北アイルランド政府

Jackie Johnston
Heather Livingston

スコットランド政府

Gareth Brown
Robert Girvin

英国政府

Mark Bale, Department of Health
Tom Barlow, Department of Health (December 2013 to August 2014)
David Griffiths-Johnson, Department for Business, Innovation and Skills
Colin Pavelin, Department of Health (from August 2014)

ウェールズ政府

Caroline Lewis
Christopher Pickett
Andrew Riley
Jenny Thorne

事務局

Emyr Harries 保健省 (2013年12月～2014年8月)
Kate Cornford 保健省 (2014年7月～8月)
Melanie Peffer 保健省 (2014年8月～)
Benjamin Halliday 保健省 (2014年9月～)

再生医療エキスパートグループ - 付託条項

1. 再生医療エキスパートグループは、再生医療分野の重要な人材および組織で構成し、特に NHS における再生医療の提供に関して重要な専門技能をもつ人材・組織で構成する。本グループは、NHS 再生医療提供準備戦略および活動計画を策定する。また、本グループは、英国での再生医療開発に対する規制の発効についてモニタリングおよび報告を行い、できる限り懸念事項に対処する。
2. これを可能にするため、本グループは以下を実行する：
 - 2013年度再生医療に関する質疑 (Regenerative Medicine inquiry) への政府回答の進捗をモニタリングする。
 - 他のステークホルダーと連携を図りながら、NHS に再生医療を導入するための戦略を策定する。
 - 戦略を提供するための活動計画を整備する。
 - 2014年12月までに報告する。
3. 本グループは他の当該委員会に調査結果を報告し、業務に対する影響力や主流となる活動内容への導入方法について報告する。これに該当するものとして、たとえば、政府産業戦略グループ (Ministerial Industry Strategy Group : MISG) および政府医療技術戦略グループ (Ministerial Medical Technology Strategy Group : MMTSG) などが挙げられる。
4. 本グループ構成メンバー全員の任期は18カ月間とする (初回会合の期日から起算)。18カ月間が終了する時点で、RMEG 事務局からの通知に基づき、メンバーをさらに1年間再登用することができる。
5. 本グループは、研究の実施や RMEG への論文提供を目的として他の組織や人材を任命し、検討や意思決定を求めることができる。

Annex 3ー サブグループの構成メンバー

規制およびライセンス供与 (Regulation and Licensing) サブグループ

Keith Thompson 座長

Robin Ali
Steve Hall
Aidan Courtney
Chris Mason
David Williams
Nick Medcalf
Amit Chandra
Imogen Swann
Amy Thomas
Ian Rees

Joan Kirkbride
Sue Bourne
Glyn Stacey
Anthea Mould
Mark Lowdell
Michael Hunt
Natalie Mount
Jacqueline Barry
Paul Kemp
Nick Jones
Robin Buckle
Marc Turner
Andy Baker
Belinda Cole
Joyce Tait

セル・セラピー・カタパルト

University College London
Pfizer
Roslin Cells
University College London
Loughborough University
Loughborough University
Loughborough University
Human Tissue Authority
Human Tissue Authority
Medicines and Medical Healthcare products Regulatory Agency
Health Research Authority
Health Research Authority
National Institute for Biological Standards and Control
National Institute for Health Research
University College London
ReNeuron
Cell Therapy Catapult
Cell Therapy Catapult
Intercytex
Human Fertilisation and Embryology Authority
Medical Research Council
Scottish National Blood Transfusion Service
University of Glasgow
GSK
University of Edinburgh

評価およびコミッショニング (Evaluation and Commissioning) サブグループ

Nick Crabb 共同座長

Ahmed Syed 共同座長

Michael Hunt/Richard Moulson
Fiona Watt
Steve Kelly/Angela Blake
Greg Amatt
Siobhan Connor
Philip Newsome
Alex Faulkner
Andrew Webster
Anke Friedetzky/Holger Muller
Matthew Durdy

National Institute for Health and Care Excellence

NHS England

ReNeuron
King's College London
Pfizer
Chiesi Ltd
Bupa
University of Birmingham
University of Sussex
University of York
Cell Medica
Cell Therapy Catapult

Panos Kefalas
 Andrew Stevens
 Peter Bennett
 Mike Ringe
 Paul Catchpole
 Nick Rijke
 Matthew Taylor

Cell Therapy Catapult
 University of Birmingham
 Department of Health
 Association of the British Pharmaceutical Industry
 Association of the British Pharmaceutical Industry
 Multiple Sclerosis Society
 York Health Economics Consortium/University of York

デリバリー (Delivery) サブグループ

Chris Mason 共同座長
Stephen Ward 共同座長
 Marc Turner
 Emily Culme-Seymour
 Graham Lord

Celia Moss
 Mark Bacon
 Paul Eldridge
 Paul Johnson
 Anthony Mathur
 Tony Pagliuca

Paola Bonfanti
 Charles French-Constant
 Robert Hawkins
 Colin Pavelin
 Huw Williams
 John Smyth
 Daniel Hollyman
 Catherine McKenzie

Mehdi Tavakoli
 Francisco Figueiredo
 Ian Pitfield
 Paul Johnson
 Anne Black

University College London
セル・セラピー・カタパルト
 Scottish National Blood Transfusion Service
 London Regenerative Medicine Network
 Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust and King's
 College London
 Birmingham Children's Hospital
 Spinal Research
 The Walton Centre NHS Foundation Trust
 University of Oxford
 Queen Mary University of London
 King's College London and representing NHS England's
 Regenerative Medicine Cross-CRG
 University College London
 University of Edinburgh
 University of Manchester
 Health Education England and Department of Health
 NHS Blood and Transplant
 NHS Blood and Transplant
 NHS Blood and Transplant
 Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust and
 representing the Royal Pharmaceutical Society
 Health Technology Knowledge Transfer Network
 Newcastle University
 GSK
 University of Oxford
 Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust

Annex 4－用語集

用語	定義
AHSN	アカデミック・ヘルスサイエンス・ネットワーク (Academic Health Science Network)
同種 (Allogeneic)	ドナーとレシピエントが異なる場合
ATMP	先端医療医薬品 (Advanced Therapy Medicinal Products)
自家 (Autologous)	ドナーとレシピエントが同一の場合
生物学的医薬品または生物製剤 (Biological Medicinal Product または Biologic)	化学合成品ではなく生物学的起源から活性物質を作製または抽出した製品
医用生体工学 (Biomedical engineering)	医療目的 (例：診断や治療) で、工学原理と設計概念を医学と生物学に応用すること。
血液事業者 (Blood establishments)	ヒト血液または血液成分の収集と検査という側面を担当する業者、組織または機関
BRC	生物学的記録センター (Biological Records Centre)
細胞履歴ファイル (Cell History File)	細胞製品の開発を文書化し、同意事項がすべての工程段階で妥当性を維持していることを保証するためのファイル： https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/326823/Cellular_Therapy.pdf
細胞治療 (Cell therapies)	レシピエントの利益のために細胞を体内に投与する治療
セル・セラピー・カタパルト (Cell Therapy Catapult)	セル・セラピー・カタパルトは、ビジネスと英国の研究・教育コミュニティとをつなぐ非営利型独立組織であるカタパルト系列の1つである。各カタパルトは異なる領域のテクノロジーを専門に扱っているが、いずれもビジネスおよび研究者が重要問題を協力して解決し、商業規模で新たな製品やサービスを開発できるようにするための革新的な施設設備と専門技能を提供している。セル・セラピー・カタパルトは2012年にイノベーションの中核的拠点として設立され、英国に世界をリードする細胞治療産業を構築するという中核的目標を掲げている。セル・セラピー・カタパルトは Innovate UK の支援を受け、全世界の細胞治療組織を援助して産業の成長を活発化させ、早期段階の研究を商業的に実現可能で投資対象に適した治療手段に移行させるという使命を担っている。
セル・セラピー・カタパルトのシームレス・フレイト・イニシアチブ (Cell Therapy Catapult's Seamless Freight Initiative)	細胞治療のためのサプライチェーン・イニシアチブ

用語	定義
複合型先端医療医薬品 (Combined Advanced Therapy Medicinal Product [Combined ATMP])	1つないし複数の医療機器または1つないし複数の能動型埋め込み医療機器が組み込まれており、その細胞ないし組織部分に生細胞ないし生組織が含まれているか、あるいは非生細胞ないし非生組織を含んでいる細胞ないし組織部分が当該機器の主要作用と考えられる作用を人体に及ぼすことができる製品
CRG	臨床リファレンスグループ (Clinical Reference Group)
凍結防止剤 (Cryoprotectant)	超低温での冷却・保存時に生じる可能性のある損傷から細胞、組織および器官を保護するために使用する製剤
Defra	環境・食糧・農村地域省 (Department for Environment, Food and Rural Affairs)
EUBD	欧州連合の血液に関する指令 (European Union Blood Directive)
EUTCD	欧州連合の組織および細胞に関する指令 (European Union Tissue and Cells Directives)
遺伝子治療 (Gene therapy)	治療目的で細胞に対して行われる遺伝子材料の意図的操作
GMO	遺伝子組換え生物
造血幹細胞 (Haematopoietic stem cell)	赤血球、白血球または血小板に分化可能な幹細胞
HRA	医療研究機構 (Health Research Authority)
HSE	健康安全局 (Health and Safety Executive)
HTA	ヒト組織管理局 (Human Tissue Authority)
MHRA	医学・ヘルスケア製品規制当局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)
政府医療技術戦略グループ (Ministerial Medical Technology Strategy Group : MMTSG)	MMTSG は政府機関、医学技術および診断産業を結集し、強力かつ利益を生み出す英国ベースの医学技術および診断セクターを促進する。
NHSBT	NHS 血液・臓器移植部門 (NHS Blood and Transplant)
NICE	国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Care Excellence)
NIHR	国立健康研究所 (National Institute for Health Research)
再生医療 (Regenerative medicine)	正常機能の回復または確立を目的としてヒト細胞、組織または器官を置換または再生する工程
体細胞治療 (Somatic cell therapy)	成人の身体または胎児に由来する完全に分化した細胞
組織工学 (Tissue engineering)	生物学的機能の改善または置換するために移植することができる ex vivo 生体組織・器官を製造する目的で、細胞、工学、材料および手法を組み合わせることで利用すること。
ウイルスベクター (Viral vector)	ウイルスに由来し、すべてではないが一部の親ウイルス遺伝子を保持するように分子生物学的手法を用いて組換えが行われたベクター。

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリー
サイエンス政策研究事業

GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤の
ガイドラインの国際統合化に関する研究
(H26-地球規模-A-指定-004)

平成27年度総括・分担研究報告書 (その2)

研究代表者 櫻井 信豪

平成28年(2016年) 3月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリー
サイエンス政策研究事業

GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤の
ガイドラインの国際統合化に関する研究
(H26-地球規模-A-指定-004)

平成27年度総括・分担研究報告書 (その2)

研究代表者 櫻井 信豪

平成28年(2016年) 3月

目 次

I 総括研究報告書

GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合化に関する研究.....1

櫻井 信豪

II 分担研究報告書

医療機器QMS分野11

櫻井 信豪 宮本 裕一

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 27 年度

総括研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構

研究要旨：医薬品、医療機器、再生医療等製品（及び特性細胞加工物）及び医薬品添加剤の 4 つの分野の製造管理及び品質管理に関するガイドライン等について、国際的な状況を調査し、国内の各ガイドライン等に取り込むことで、製造者や調査員等の理解、浸透を促し、最終的に高品質の製品を流通させることを目的とする。本年度のそれぞれの分野別の取り組み予定は次のとおり。

○医薬品 GMP ガイドライン

(1) 品質リスクマネジメント及び医薬品質システムの浸透について
PIC/S 加盟後、国際統合した GMP を国内に浸透させるためには、製造所で抱えている問題等の現状を把握し、国際レベルの品質基準とのギャップを解析することの意義は大きい。本研究は、抽出された問題点に対し、体系的な管理モデルを作成し、製造所における効率的な運用を提案することで国際統合を促すことを目的とする。本年度は、「品質リスクマネジメント」及び将来的に PIC/S GMP ガイドラインへの取り込みが予想される「ICH Q10」に着目し、これらについて国内製造所への浸透度を把握すべくアンケート調査を実施した。その結果、品質リスクマネジメントの活用の際に、リスクの洗い出しや特定することが難しく、効率的な製品品質の改善に役立てることができない製造者がまだまだ多い現状が浮き彫りになった。また、ICH Q10 に代表されるような医薬品品質システムの導入では各社の組織により品質マネジメントレビューの有効活用をするための仕組み構築が課題となっていることが分かった。最終年である来年度はこれらの課題を克服するため、品質リスクマネジメントについては、具体例を示しながらリスク特定・評価のツールを提案すること、医薬品品質システムについては具体的な運用事例を示すことを計画している。

(2) PIC/S ガイドライン (Annex1) の改訂作業について
PIC/S の無菌医薬品に関する GMP ガイドライン (Annex1) が、無菌性確保方法の技術的進歩に則した内容や品質リスクマネジメントの概念を入れた内容に改訂されることとなり、この作業に日本も参画することになった。このため、研究班では、日本としての意見を速やかに提示するべく、国内の業界団体との調整も図りつつ、現行ガイドラインの修正や追加すべき箇所の検討を行った。全体的な改訂事項の提案の他、特に、改訂事項として重要と考えられた環境モニタリング、最新技術であるシングルユースバッグ、ろ過滅菌の項について検討し、意見を取り纏めて PIC/S 側に提示した。来年度は PIC/S 側と調整を図りながらガイドラインを最終化させる予定。

○医療機器 QMS ガイドライン

医薬品医療機器法施行下における改正 QMS 省令（以下、新 QMS）を関連業者に浸透させることが課題であるが、本年度はその浸透状況を把握するため、愛知県、埼玉県、静岡県にて許可を取得している製造販売業者を対象に新法への対応状況に関する実態調査を行った。その結果、特に第三種医療機器製造販売業や ISO13485 を取得していない中小企業を中心に、新 QMS 省令に対する理解が不足していること、品質

管理監督システムの構築に苦慮していること等が判明したことから、「保管向け製造業者の品質マニュアル」の作成に着手し完成させた。来年度は、既に公開している「輸入業者向け品質マニュアル」についても手直しが必要と思われる部分を改訂する予定である。また実態調査の結果から、新 QMS 省令の認識が低い輸入のみを行う製造販売業者等に対し、浸透が図れるような活動を検討する予定である。同時に、PMDA 及び登録認証機関の両調査実施者の指摘事例(平成 28 年 3 月 31 日まで)を収集し、業界全体に対して公開することで、新 QMS 省令の浸透に役立てるよう計画中である。

○再生医療等製品 GCTP (GTP) ガイドライン

平成 26 年度に医薬品医療機器法が施行され、製造販売や臨床研究等で使用される再生医療等製品／細胞加工物の製造管理及び品質管理に対する規制が、実際に運用されることになった。

GCTP 省令で新たに定義されたベリフィケーションについて、実際の運用方法を明確にするため、実行すべき事項をまとめ、平成 27 年 7 月 28 日に Q&A を発出した。これにより、再生医療等製品の恒常性を担保するために、管理戦略、製品品質の照査及び知識管理の重要性を明示し、具体的に製造所で活動すべき項目を提示できた。また、PIC/S の再生医療等製品の査察の手引き書作成のための WG が立ち上がり、日本も参画することになった。日本の GCTP との整合性も図るべく、手引き書の一部の作成に貢献した。来年度は、引き続き本手引き書の作成に関与し、最終化を進める予定。

さらに、再生医療製品については、英国の規制当局である MHRA が承認にかかる制度及び考え方の概要を公表したため、研究材料のひとつとして翻訳を進めた。

○医薬品添加剤自主 GMP ガイドライン

PIC/S 加盟に関し平成 25 年度に GMP 上の要求事項を追加して、医薬品製造業者が原料等製造業者の委託先管理を実施することになった。特に医薬品添加剤は実質的な含有量が多いため、使用側(医薬品製造業者)と製造側(添加剤メーカー)が共有できる、しかもグローバルでも通用するガイドラインを作成することは極めて意義が大きい。本年度は、又、参考のため GDP も GMP と一体となって品質管理に役立つため、近い将来のため(USP General Information <1197>)の翻訳及び今まで翻訳してきた IPEC-PQG GMP ガイド 2006 をベースに医薬品添加剤のグローバルな製造及び品質管理に関する基準を元に使用側と製造側の両者の意見を参考にしながら、自主的ガイドラインとその質疑応答集の作成に着手した。その結果、自主基準として確実に遵守すべき事項、今後のグローバル化を考えた場合、遵守が望まれる事項に分類し作業を進め、前者を自主基準に、後者を質疑応答集に取り入れる方針とした。更に NSF/IPEC/ANS/363-2014 等も必要に応じて参考にし、今年度は医薬品添加剤自主 GMP ガイドライン(案)が完成した。又、必要と考えられる Q&A の作成も行った。

分担研究者

檜山行雄 国立医薬品食品衛生研究所

坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会

宮本裕一 埼玉医科大学

本研究にご協力を得た方々及び団体

(GMP 関連)

日本製薬団体連合会品質委員会の方々