

厚生労働行政推進調査事業費補助金
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 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 29 年度
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構
研究分担者 紀ノ岡正博 大阪大学大学院工学研究科

研究要旨：

本研究では、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の 3 つの分野の製造管理、品質管理さらに医薬品の流通規制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、国内のガイドライン等に取り込むことで、各製造者の理解、浸透を促し、高品質のそれぞれの製品を流通させることを研究全体の目的としている。

平成 26 年に医薬品、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。

研究代表者らの過去の活動により、GCTP 省令に関しては再生医療等製品の原料となる細胞の供給に限界がある場合があるなどの、医薬品とは異なる特性があることから、再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関して留意すべき事項について、平成 27 年 3 月 17 日には「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集 (Q&A) について」、平成 27 年 7 月 28 日には「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集 (Q&A) について (その 2)」を発売してきた。今年度はその活動をさらに進展させ、バリデーション又はベリフィケーションの実施において留意すべき事項について検討を進め、平成 29 年 6 月 29 日に「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集 (Q&A) について (その 3)」を発売した。

今後は、今年度までの議論を踏まえて、ベリフィケーションの実施方法に対する理解を更に深めるために、今回 Q&A の対象としなかった事項からテーマを選定して、実施方法に関して手引きで解説することが必要であると考えられた。

一方、今年度より、再生医療等製品の無菌操作法の指針の作成を開始した。平成 28 年度に、特定細胞加工物 / 再生医療等製品の品質確保に関する研究に係る研究班で「再生医療等製品の無菌操作法指針 (案)」が研究成果としてまとめられたことから、

この研究成果を参考として、再生医療等製品の無菌操作に関するガイドラインとしての指針を作成することとした。平成29年度の活動としては、「再生医療等製品の無菌操作指針（案）」と、既に発出されている医薬品の無菌操作に関するガイドラインである「無菌操作による無菌医薬品の製造に関する指針」（平成23年4月20日改訂）との比較を行い、再生医療等製品に特有な製造方法を考慮しつつ、無菌医薬品と同等な水準をどこに置くかを議論した。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM 並びに日本 PDA 製薬学会

A. 研究目的

再生医療の分野では、平成 25 年に医薬品、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、医薬品医療機器法)並びに再生医療等の安全性の確保等に関する法律(以下、再生医療等安全性確保法)が公布され、また平成 26 年にこの 2 法が施行された。これにより、我が国において製造販売される再生医療等製品や再生医療分野における自由診療や臨床研究で使用される特定細胞加工物について、これらの品質を確保するため、製造所における製造管理及び品質管理に対する規制が新たに講じられることとなった。

しかしながら、再生医療等製品は通常の医薬品とは異なる特性を有することから、規制当局及び関連業界のより一層の認識の共有のため、新たな指針や Q&A 作成が必要である。また、医薬品・再生医療等製品等の流通がグローバル化している中、適切な品質確保のために、海外規制当局による関連規制及び国際基準の内容及び運用に係る知見等を参考に国際整合性の高い知見等を提供することが重要である。

これを踏まえ、本研究班では、医薬品医療機器法及び再生医療等安全性確保法に関する省令、施行通知等の作成に協力すると共に、構造設備並びに製造管理及び品質管理に関する要件について、製造所等の対応が円滑に行われるべく研究を行うこととした。

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(Good Gene, Cellular and Tissue-based Products Manufacturing Practice: 以下、GCTP 省令)第 14 条バリデーション又はベリフィケーションに規定されたベリフィケーションは、再生医療等製品の特性を踏まえた新たな品質保証の手法である。この新たなベリフィケーションの運用について解説をするために、研究代表者らの参加した過去の活動では、平成 27 年 3 月 17 日に再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集(Q&A)について(対象: GCTP 省令全般)、平成 27 年 7 月 28 日には再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集(Q&A)について(その 2)(対象: ベリフィケーション)を発出してきた。本研究班では、より一層ベリフィケーションに関する取扱いを明確化するため、引き続き検討を進め、ベリフィケーションに関する新たな Q&A 等を追加することを目標とした。

一方、再生医療等製品の無菌操作については、GCTP 省令には、作業の区域として「無菌操作等区域」及び「清浄度管理区域」の定義(第 2 条第 7 項及び第 8 項)があり、また、無菌操作を行う区域の構造設備(第 10 条第 1 項第 4 号及び第 12 号等)や製造管理(第 11 条第 1 項の各号)に関する要件等が規定されている。しかし、再生医療等製品のこれらの定義や無菌操作に関する具体的な指針は規定され

ていない状況である。他方で、無菌医薬品については、既に「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針（平成23年4月20日改訂）及び「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針（平成24年11月9日改訂）」が発出され、構造設備の設計等に関してはこれらの指針を参照しつつも、再生医療等製品の水準との関連性が明確でない状況にある。再生医療等製品の無菌操作の指針については、平成28年度の研究班「特定細胞加工物／再生医療等製品の品質確保に関する研究」の成果として「再生医療等製品の無菌操作指針（案）」が作成されたことから、この指針の内容を研究しながら、GCTP省令に求める無菌操作法のガイドラインをまとめることとした。

B. 研究方法

B-1. 再生医療等製品の製造に関するベリフィケーションについて

GCTP省令の項目で、特徴的かつ新しい“ベリフィケーション”は、従来の医薬品のバリデーションが製品の恒常的な製造の確保を目的にしていたものとは異なり、バリデーションが妥当な理由により実施できない場合に適用するものであるとされた。今年度は、これまでに発出されたQ&Aの理解を更に深めるために、ベリフィケーションの実施及び運用に関する手引きとしての解説を作成する準備として、日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRMの業界団体から得られたベリフィケーシ

ョンの理解に対する疑問点の中から、候補となる項目の抽出と検討を行った。

B-2. 再生医療等製品の無菌操作に関する指針について

GCTP省令に規定される無菌操作に係る構造設備及び製造管理要件に見合う水準を作成するため再生医療等製品の製造管理及び品質管理のあり方を精査し、無菌操作に関する基本的な考え方は、再生医療等製品であっても無菌医薬品であっても同じであると考えられた。このことから、無菌医薬品に関する指針を対照として比較検討することとした。

平成28年度に「特定細胞加工物／再生医療等製品の品質確保に関する研究」に係る研究班で、研究成果としてまとめられた「再生医療等製品の無菌操作指針（案）」は、上記指針を根拠とし、GCTP省令に係る構造設備や区域の区分及び細胞を製品とする製造管理の考え方が検討されたため、重要な情報となると考えた。そこで、本文章案を精査し、検討を進めた。

以上のように、無菌医薬品の製造に関する指針を無菌操作の基本として、「再生医療等製品の無菌操作指針（案）」を参照し、比較しながら、再生医療等製品の製造に固有な条件を考慮し、適正な水準を検討した。

C. 研究結果

C-1. 再生医療等製品のベリフィケーションについて

再生医療等製品は、人から採取した細胞・組織を検体(原料)として製品とする特性上、製造販売承認前に十分な製造実績を積むことが困難な場合があり、プロセスのバリデーションが実施できない場合がある。そのような再生医療等製品特有の事情から、製造の恒常性を検証するためにベリフィケーションが適用できる場合がある。

これまで日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRMの業界団体から、ベリフィケーションを適用する場合の疑問点を募った中からQ&Aを作成してきたが、今年度はQ&Aとして3番目になる「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集(Q&A)について(その3)」を発売した。更に、手引きとして解説すべき項目の候補として、

- ・再生医療等製品の具体的事例を示して、ベリフィケーションの進め方・考え方を示す予定となっているが、細胞加工製品と遺伝子治療用製品(ウイルスベクター製品等)で少し異なった手順になることが想定されると思われるので、両製品について例示してほしい。

- ・ロットの大小でのベリフィケーションの手法の違いやソース(自己細胞、同種細胞、異種細胞)それぞれにおけるベリフィケーションの手法の違いについて、示して欲しい。

- ・定期的な製品品質の照査に係る報告書のまとめ方や関連する対応方法はどうか。

- ・ベリフィケーションによって十分なデータが収集された段階でプロセスバリデーション(PV)レポートにすることとなるが、「十分なデータ」と判断できる基準は何か。

- ・市販後評価において、工程の稼働性能、期待する結果はどのように設定すれば確認されたと言えるのか。

- ・PVレポートを作成するタイミング、「十分なデータ」の判断基準を示してほしい。

- ・PVレポートとしてまとめた後はベリフィケーションを継続する必要がないのか。

- ・知識管理とは、具体的に何をすればよいのか。

- ・「手引き」において、仮想モデルを用いて具体的に説明されることはわかりやすさの点で有利であるが、その一方、これはあくまで「モデル」であり「手引き」どおりに実施することが強制されるものではないことを明示してほしい。

- ・仮想モデルを設定する場合は、自己由来細胞を原料として使用する再生医療等製品と同種由来細胞を原料として使用する再生医療等製品の各々でモデルを検討してほしい。

- ・PVレポートに記載されるべき具体的な項目を示してほしい。

- ・ベリフィケーション結果の分析手法や規格設定方法(3等)について基本とすべき事例を提示してほしい。

- ・ベリフィケーション時における変動要因の特定方法、特定するための基準、特定する時期を示してほしい。また、変動要因

が特定された後の具体的な対応を示してほしい。

・製造工程中の操作パラメータは多数生じると考えられるが、ベリフィケーション中に管理幅等を検討すべき操作パラメータは、開発(治験)段階でのデータを基に製品品質に与えるリスクを考慮した上でリスクの大きいものを選択し、ベリフィケーションマスタープランに記載するという理解でよいか。また、そうである場合、選択の目安となる具体的なリスクの大きさやその考え方を示して欲しい。

・原材料として使用する試薬について、工業用の生産が行われていない場合は、研究開発時に用いた試薬をそのまま使用して再生医療等製品の生産を行うことは可能か。

・製品の特性上、試薬の切り替えを行うと規格(例、生存率、増殖率、分化誘導効率等)が変更する可能性がある場合に、研究開発時に用いた試薬(工業グレードではない)をそのまま使用して再生医療等製品の生産を行うことは可能か。

・研究用グレードの試薬などを原材料として用いることが許容される場合に、

- 1) 供給者管理で対応することで十分と判断されるのか。
 - 2) 試薬の組成などの品質情報についても把握しておく必要があるか。
 - 3) 供給者の知的財産に係る部分であり、組成などを公開できない場合には供給者からの品質情報の提供で十分か。
- なども抽出してきた。来年度は、この中か

ら再生医療に特有の問題であり、品質管理の面から解説が必要な項目を選定して、実務に役立つような解説を試みる。

C-2. 再生医療等製品の無菌操作に関する指針について

特定細胞加工物/再生医療等製品の品質確保に関する研究に係る研究班で作成された「再生医療等製品の無菌操作指針(案)」は、「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」の基本思想に準ずるも、再生医療等製品の特性を考慮して検討された。GCTP 省令に求める無菌操作法のガイドラインとしての水準を確定するために、今年度は、再生医療等製品の無菌操作指針と無菌医薬品の指針とを比較した。無菌医薬品の指針との記載と異なる主な点は、GCTP 省令の区域に依存する清浄度区分、生きた細胞を製品にすることに依存する製造管理、及び無菌管理としてのプロセスシミュレーション(PST)であった。これらの中で、特に、再生医療等製品と無菌医薬品との形状の違いから考え方の整理が必要な事項が挙げられた。

清浄度区分

GMP 等の省令には、無菌医薬品に関わる清浄度区域を具体的に定義したものはなく、「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」に、重要区域及び直接支援区域からなる無菌操作区域とその他の支援区域が定義されている。一方、GCTP 省令中には、清浄度を規定する名称として、

無菌操作等区域と清浄度管理区域が規定される。また、省令中に、無菌操作等区域は「無菌操作により取り扱う必要のある製品等の調製作業を行う場所、滅菌された容器等が作業所内の空気に触れる場所及び無菌試験等の無菌操作を行う場所」、清浄度管理区域は「製品等(無菌操作により取り扱う必要のあるものを除く)の調製作業を行う場所及び滅菌される前の容器等が作業所内の空気に触れる場所」と定義されている。

再生医療等製品の製造においては、製品の多様性により、無菌操作に対するリスクを考慮した施設内の区域設計が不可欠となる。無菌操作等区域は、無菌医薬品における重要区域と同意義であり、清浄度管理区域は、無菌医薬品におけるその他の支援区域と同意義となる。なお、無菌医薬品で規定される直接支援区域(重要区域のバックグラウンド)に相当する名称は、GCTP 省令中には明確に示されていない。

「再生医療等製品の無菌操作法指針(案)」では、再生医療等製品の製造方法の特性から、安全キャビネット空間をベースとして、培養操作の汚染リスクの高い空間を無菌医薬品の重要区域と同等の無菌操作等区域と定義した。清浄度管理区域を、隣接する無菌操作等区域の清浄度への影響を考慮すべき環境として清浄管理区域(1)、無菌操作等区域に隣接せず、製造作業の品質を考慮する環境として清浄度管理区域(2)の2つに分類した。ま

た、安全キャビネット等の前面を開けて操作する型式のものを開放式、アイソレータを用いて庫内を除染し無菌操作等区域を確立し、除染を経た物資の導入やグローブを介した操作を行うものをアイソレータシステムとし、開放式の場合は、無菌操作等区域のバックグラウンドとしての清浄度管理区域(1)を必須として、アイソレータシステムに対しては清浄度管理区域(1)を要しないと規定している。

GCTP 省令に求める無菌操作法のガイドラインとして、これらの比較検討から今後詰めていくべき主な点として、以下が考えられる。

- ・安全キャビネット内の無菌操作等区域と構造的な仕切りがない隣接区域に清浄度管理区域(1)を設置することの無菌医薬品の指針の基本思想との整合
- ・清浄度管理区域(1)及び(2)それぞれに複数の管理基準があり、安全キャビネット等の培養操作環境の違いによって複数の管理基準が定義されていることの妥当性

プロセスシミュレーションテスト(PST)

PST は、無菌操作の環境を含めた設計の検証とともに、作業者のスキルの認定の位置付けとして重要であり、「再生医療等製品の無菌操作法指針(案)」では、少なくとも年1回と提案している一方、無菌医薬品の指針では、少なくとも半年に1回と規定している。無菌医薬品のように充

填機が設置される充填ラインの場合と再生医療等製品で通常用いられる安全キャビネットによる培養操作の場合とでの PST に対する考え方の違いについてはさらなる議論が必要であるが、頻度だけの問題でなく、2017 年に EC に採択された ATMP GMP (“Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products ”, EudraLex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practice) で PST の項に規定される以下の要件を重要な示唆として、適切な水準を総合的に決定する必要があると考えられた。

- ・実施頻度はリスク評価に基づくが、一般的には半年に 1 回を下回らないこと(ATMP GMP 9.62 項及び 9.63 項)

- ・遠心分離やインキュベーション等の製品への直接的な汚染のリスクが低いと考えられる工程は実施頻度を減ずることが可能であるが、それを正当化するリスク評価を実施すること (ATMP GMP 9.57 項)

- ・一連の製造工程の期間が長い場合は、キーとなる工程ごとに分けて実施することが可能 (ATMP GMP 9.57 項)

- ・再生医療等製品は多様であることから、タイプ別にマトリキシングやブラケットングが可能 (ATMP GMP 9.58 項)

- ・正当化できれば擬似モデルの使用も可能 (ATMP GMP 9.56 項)

その他

その他、無菌医薬品の指針の概念を再生医療等製品に応用する場合の今後の論点は以下のとおりと考えられる。

- ・液体ろ過に関する規定(再生医療等製品の場合、培地等が対象)

- ・少量の液体用の無菌ろ過フィルターの完全性試験 (ATMP GMP に関連規定)

- ・原料としての細胞の受入に関する考え方 (細胞そのものの無菌性は必ずしも確保されない)

D. 考察

ベリフィケーションの実施方法に対する理解を更に深めるために「手引き」として解説書を作成するに当たって、業界団体から得られた情報から、候補となる項目を抽出してきた。これまでの Q&A では採用することができなかったが、わかりやすい説明が必要と思われる項目として

- ・ベリフィケーションの進め方の実際

- ・報告書のまとめ方

- ・具体的な試薬の管理

- ・具体的な注意点

などに関する事項が浮かび上がっている。

この背景としては、ベリフィケーションの理解が浸透していないことに加えて、

どのレベルまでの報告が求められているのかわからないという不安なども影響していると考えられるので、製造業者への更なる周知を図っていく必要がある。

再生医療等製品の無菌操作に関する指

針の作成に関しては、平成 29 年度は、「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」による無菌操作の考え方を根拠に、「特定細胞加工物 / 再生医療等製品の品質確保に関する研究」に係る研究班の研究成果である「再生医療等製品の無菌操作法指針（案）」を参照して、無菌医薬品と再生医療等製品で規定する水準の違いに着目し、問題点を明確にしたところで終了した。今後、この違いに焦点を当て議論し、ATMP GMP も参考にしつつ、GCTP 省令の規定に見合う指針の完成を目標としたい。また、指針に対する製造業者の理解をより深めるために、指針を補足するための Q&A を同時に提供する予定である。

F. 健康危害情報
なし

G. 研究発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

添付資料

1. 平成 29 年 6 月 29 日付厚生労働省医

薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課課長通知「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集（Q&A）について（その 3）」

2. EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 Good Manufacturing Practice (22 November 2017)