



令和4年3月2日

レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会 専門コース(短期集中型)
2021年度 バイオ医薬品等に関する品質関連研修講座 第11講

再生医療・細胞治療に用いられる 細胞加工製品の品質の確保

国立医薬品食品衛生研究所
再生・細胞医療製品部
佐藤 陽治

本発表で述べられている見解は発表者の私見であって、国立医薬品食品衛生研究所
および厚生労働省ならびに日本再生医療学会の公式な見解では必ずしもありません

I. 細胞加工製品の品質

「再生医療」と「細胞治療」

「再生医療」



加齢、疾病、損傷、または先天的障害により、組織・器官が**失った機能を修復ないし置換することを目的に、**機能的かつ生きている組織を作り出すプロセス

[ヨーロッパ科学財団の定義]

「細胞治療」



体外で加工または改変された自己由来、同種由来または異種由来の**細胞を投与することによって**ヒトの疾病または損傷を予防、処置、治療ないし緩和すること

[米国食品医薬品局(FDA)の定義]

再生医療
regenerative medicine

細胞治療
cell therapy

「薬事法」→「薬機法」
(平成26年11月)

再生医療等製品

遺伝子治療用製品

細胞加工製品

生きた細胞・組織を用いた再生医療
(狭義の再生医療)

加工(培養・活性化・分化誘導など)

あり

なし




細胞・組織
[輸血・移植医療]

生きた細胞を使わない再生医療
(例:細胞を活性化させる因子を投与し、
患者の体内で組織を再生させる方法)



臓器や組織の再生を目的としない細胞治療
(例:免疫細胞の投与によるがん治療)

「品質が確保できないかもしれない」 というリスクを減らすための方策

先例主義

- 先例では不都合な事は起こっていない
- 先例に従えば不都合な事は起こらないはず
…訓誥学・お作法が発達する
- 不都合がない事が当たり前(安心・高品質)
- 不都合な事の発生は許されない(高コスト) 
- 不都合な事の発生は個人の無能力のせい
(減点主義) 
- 不都合な事の発生の可能性があるなら
やらない方がマシ 

リスクベースアプローチ

- リスク(不都合な事が生じる可能性)はどんな試みにもある、ということが前提
- リスクの正体は何か、どこにあるか、どのくらい重大かを分析・評価(リスクアセスメント)
- リスクを最少化するにはどうしたらよいか考える(リスクコントロール)
…危害要因の管理、リスク管理 
- それでも残るリスクと予想されるベネフィット(有効性・利益)とのバランス関係の最適解を求める 

医薬品の品質マネジメントの国際的プリンシプルは **リスクベースアプローチ(ICH-Q9)**

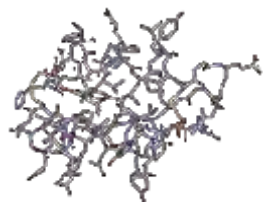
細胞加工物の品質確保を考える際には、**リスクベースアプローチ**が殊更に重要

生物製剤(バイオロジクス)は複雑



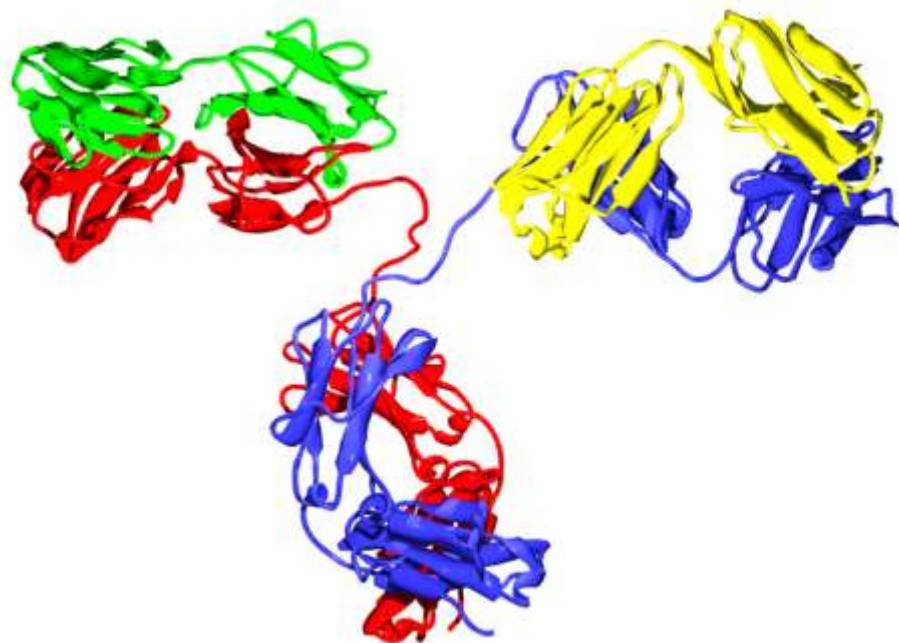
180 Da

アスピリン



5,700 Da

インスリン

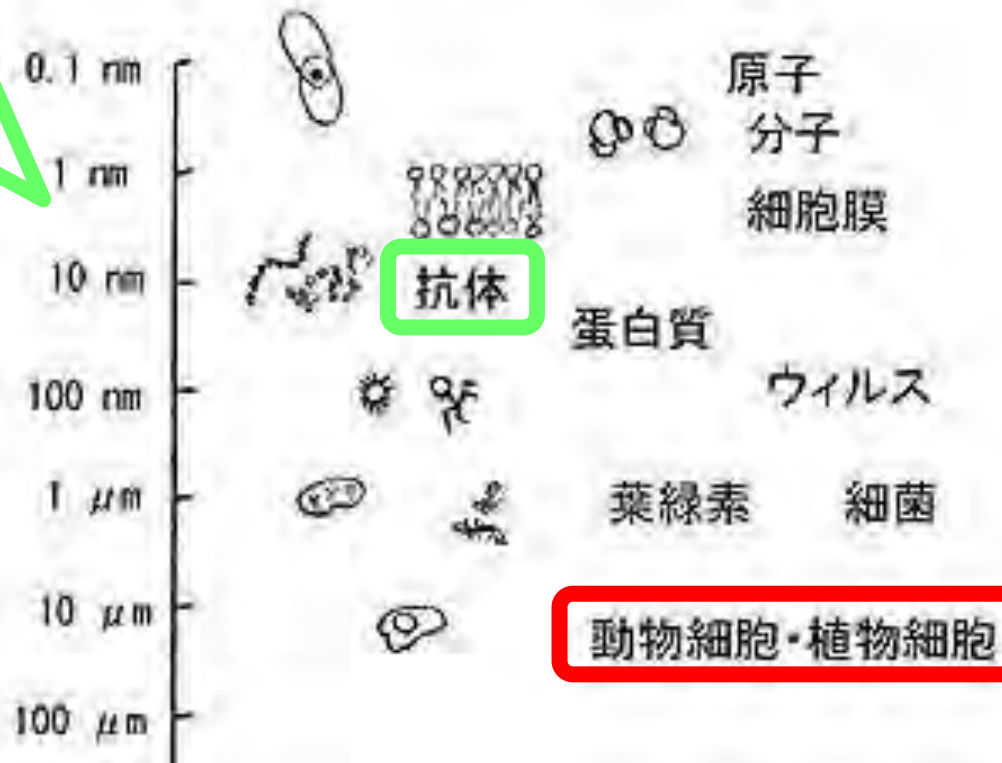


150,000 Da

抗体医薬品

寸法の目安

これからのお話はと
ても小さな世界の事
柄です。
ナノの世界です。
抗体は蛋白質の一
種で、1nm-5nmとい
うとても小さい大き
さです。



出典: <http://www.iglabo.com/iglabo-info/question/q-and-a.html> を一部改変

細胞加工製品（再生医療等製品）は 従来の生物製剤よりさらに複雑

細胞は複雑・・・動的な「生きている」システム

- 細胞の形質は置かれる（微小）環境に依存する
 - 種特異性
（ヒトの細胞の安全性を異種動物中（非臨床試験）で評価するのは難しい）
 - 病態特異性（例：正常環境 vs. 虚血環境）
- 細胞は周囲の環境に対して作用する（薬理的・免疫学的・物理的作用等）
- 培養により均一性が低下する可能性がある（例：長期培養中）
- 脱分化する可能性がある（例：長期培養中）
- 遊走する可能性がある（体内動態）
- 壊れやすい・寿命が有限である場合が多い（輸送・有効期間の問題）
- 高度な精製、ウイルス不活化・除去が困難

- 細胞の特性解析が大切
- 従来の品質管理、非臨床試験、臨床試験のやり方が適用できるとは限らない

製品の多様性が高い

- リスクの在り処がさまざま

細胞加工製品の多様性(「自己由来」「皮膚」製品に限定)

製品	対象疾患	細胞種／足場材料	使用法／使用目的	国名
Epicel (Genzyme Biosurgery)	真皮深層熱傷もしくは全層熱傷	自己角化細胞 ／マウス線維芽細胞	植皮され、表皮の代替となる。	アメリカ
ジェイス (J-TEC)	重症熱傷	自己表皮細胞 ／マウス線維芽細胞	シート状に培養した表皮細胞を受傷部位に移植	日本
Holoderm (Tego Science)	熱傷、尋常性白斑、母斑、潰瘍、肥厚性瘢痕	自己表皮細胞 ／マウス線維芽細胞	植皮され、真皮の再生促進。	韓国
AutoCel (Modern Cell & Tissue Technologies)	熱傷、潰瘍、形成外科による変形	自己表皮細胞	細胞懸濁液を噴霧して使用。	韓国
LASERSKIN (Fidia Advanced Biopolymer)	真皮深層熱傷もしくは全層熱傷	自己表皮細胞 ／ヒアルロンナベンジルエステル	真皮・表皮を含む皮膚の代替として植皮。	イタリア
Myskin (Altrika)	熱傷、潰瘍、難治性外傷	自己角化細胞 ／シリコンシート (増幅時にマウス細胞と共培養)	受傷部位に貼付	イギリス
CellSpray (Avita Medical)	熱傷、外傷、瘢痕	自己表皮基底膜細胞 [自己血清]	細胞懸濁液として使用。患部に浸潤・増殖し、治癒を促進。	イギリス、オーストラリア
EpiDex (Euroderm GmbH)	慢性皮膚潰瘍	自己外毛根鞘由来幹細胞	ディスク状で患部表面50~70%を覆い、表皮細胞を増殖。	ドイツ

原材料、製造工程、最終製品の形態、使用法に差＝リスクの所在、その重大性、品質評価／管理のポイントも製品ごとに固有

品質・安全性の確保は、リスク分析を基礎にしたケースバイケースの対応が必要

細胞加工製品のリスク(例)

- 感染症の伝搬(ウイルス、細菌、真菌)
 - 不純物混入(血清、抗生物質、有害細胞の混入も含む)
 - 細胞の遺伝的不安定性と腫瘍形成
 - 好ましくない免疫反応
 - 細胞特性の意図しない変化
 - 非細胞成分による不必要な免疫応答、炎症反応、毒性
 - 好ましくない体内分布
-
- 製品を使用しないことによる患者の治療機会喪失

細胞加工製品のリスク要因(例)

- 細胞・組織の由来(自己 vs. 同種)
- 増殖能・分化能
- 免疫反応の惹起(標的または作用主体として)
- 細胞の加工の程度(培養・活性化・遺伝子導入など)
- 非細胞成分や生理活性物質との複合化
- 投与方法・投与部位(局所 vs. 全身)
- 投与期間(短期 vs. 長期、単回 vs. 頻回)
- 同様の製品に関する臨床データや経験の有無
- 他の有効な治療法の存否、患者の予後・QOL

「何を」「どこまで明らかにすべきか」は製品によりケースバイケース

細胞加工製品のリスク要因とリスク

開発の早い段階から、製品ごとにリスク要因を科学的に評価して、リスクのプロファイルを得ることが必要

- 各リスクに複数の要因
- 1対1には対応しない

リスク要因の程度で単純に「高リスク製品」vs.「低リスク製品」とは区切れない

リスク要因(例)

リスク(例)

- 細胞・組織の由来(自己 vs. 同種)
- 増殖能・分化能
- 免疫反応の惹起(標的または作用主体として)
- 細胞の加工の程度(培養・活性化・遺伝子導入など)
- 非細胞成分や生理活性物質との複合化
- 投与方法・投与部位(局所 vs. 全身)
- 投与期間(短期 vs. 長期、単回 vs. 頻回)
- 同様の製品に関する臨床データや経験の有無
- 他の有効な治療法の存否、患者の予後・QOL

- 感染症の伝搬(ウイルス、細菌、真菌)
- 不純物混入(血清、抗生物質、有害細胞の混入も含む)
- 細胞の遺伝的不安定性と腫瘍形成
- 好ましくない免疫反応
- 細胞特性の意図しない変化
- 非細胞成分による不必要な免疫応答、炎症反応、毒性
- 好ましくない体内分布
- 製品を使用しないことによる治療機会喪失

1. 細胞加工製品の品質・安全性評価のまとめ

- 細胞加工製品(再生医療等製品)の品質・安全性の評価・確保は、多様なリスクとリスク要因を考慮した、リスクベースアプローチによりケースバイケースで考えることが原則
- 関係者は個々の製品について常に合理的なリスク分析が要求される
- リスク分析では
 - ① リスク・リスク要因の同定とこれらの関係性の検討だけでなく
 - ② 予想されるベネフィット(効果・利益)、製品を使用しない場合の患者の予後・QOL(生活の質)、リスク管理計画(万が一のことが起きたときに取れる対策)などを考えたリスクの重み付けが必要
 - ③ 分析結果から管理すべき品質特性を決めていく
= 全ての製品に共通な「チェックリスト」「お作法」にはならない

II. 細胞加工製品の品質管理の戦略

再生医療の実用化を促進する制度的枠組み



「再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律」（再生医療推進法）平成25年4月26日成立、5月10日公布・施行

再生医療の研究開発から実用化までの施策の総合的な推進を図る

自由診療

臨床研究

再生医療等安全性確保法

【平成25年11月20日成立、11月27日公布】
【平成26年11月25日施行】

再生医療等の安全性の確保等を図るため、再生医療等の提供機関及び細胞培養加工施設についての基準を新たに設ける。

細胞培養加工について、医療機関から企業への外部委託を可能に

再生医療等のリスクに応じた三段階の提供基準と計画の届出等の手続、細胞培養加工施設の基準と許可等の手続を定める

製造販売

薬機法（改正薬事法）

【平成25年11月20日成立、11月27日公布】
【平成26年11月25日施行】

再生医療の実用化に対応できるよう、再生医療等製品の特性を踏まえた承認・許可制度を新設するため、改正を行う。

再生医療等製品の特性に応じた早期承認制度の導入

患者への説明と同意、使用の対象者に関する事項の記録・保存など市販後の安全対策

迅速性

安全性

安全な再生医療を迅速かつ円滑に

多くの製品を、より早く

再生医療等安全性確保法と薬機法の関係



臨床研究・自由診療

再生医療等安全性確保法

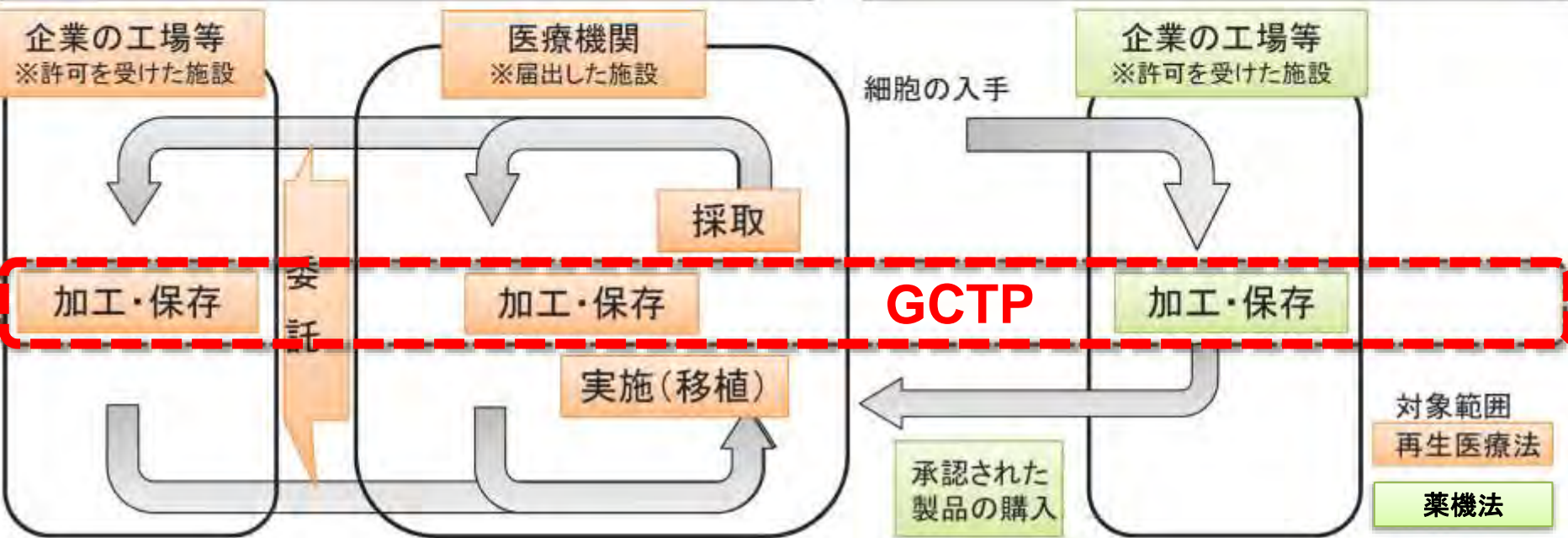
医療として提供される再生医療等について、採取等の実施手続き、再生医療等を提供する医療機関の基準、細胞を培養・加工する施設の基準等を規定し、安全性等を確保。

再生医療等製品

薬機法

再生医療等製品の製造所の基準等を規定し、再生医療製品の有効性、安全性を確保。

※ 本法律案に基づき医師の責任の下で実施される細胞の培養・加工の委託については、薬事法の適用外。



再生医療の実用化を促進する制度的枠組み



「再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律」（再生医療推進法）平成25年4月26日成立、5月10日公布・施行

再生医療の研究開発から実用化までの施策の総合的な推進を図る

自由診療

臨床研究

再生医療等安全性確保法

【平成25年11月20日成立、11月27日公布】
【平成26年11月25日施行】

再生医療等の安全性の確保等を図るため、再生医療等の提供機関及び細胞培養加工施設についての基準を新たに設ける。

細胞培養加工について、医療機関から企業への外部委託を可能に

再生医療等のリスクに応じた三段階の提供基準と計画の届出等の手続、細胞培養加工施設の基準と許可等の手続を定める

迅速性

安全性

製造販売

薬機法（改正薬事法）

【平成25年11月20日成立、11月27日公布】
【平成26年11月25日施行】

再生医療の実用化に対応できるように、再生医療等製品の特性を踏まえた承認・許可制度を新設するため、改正を行う。

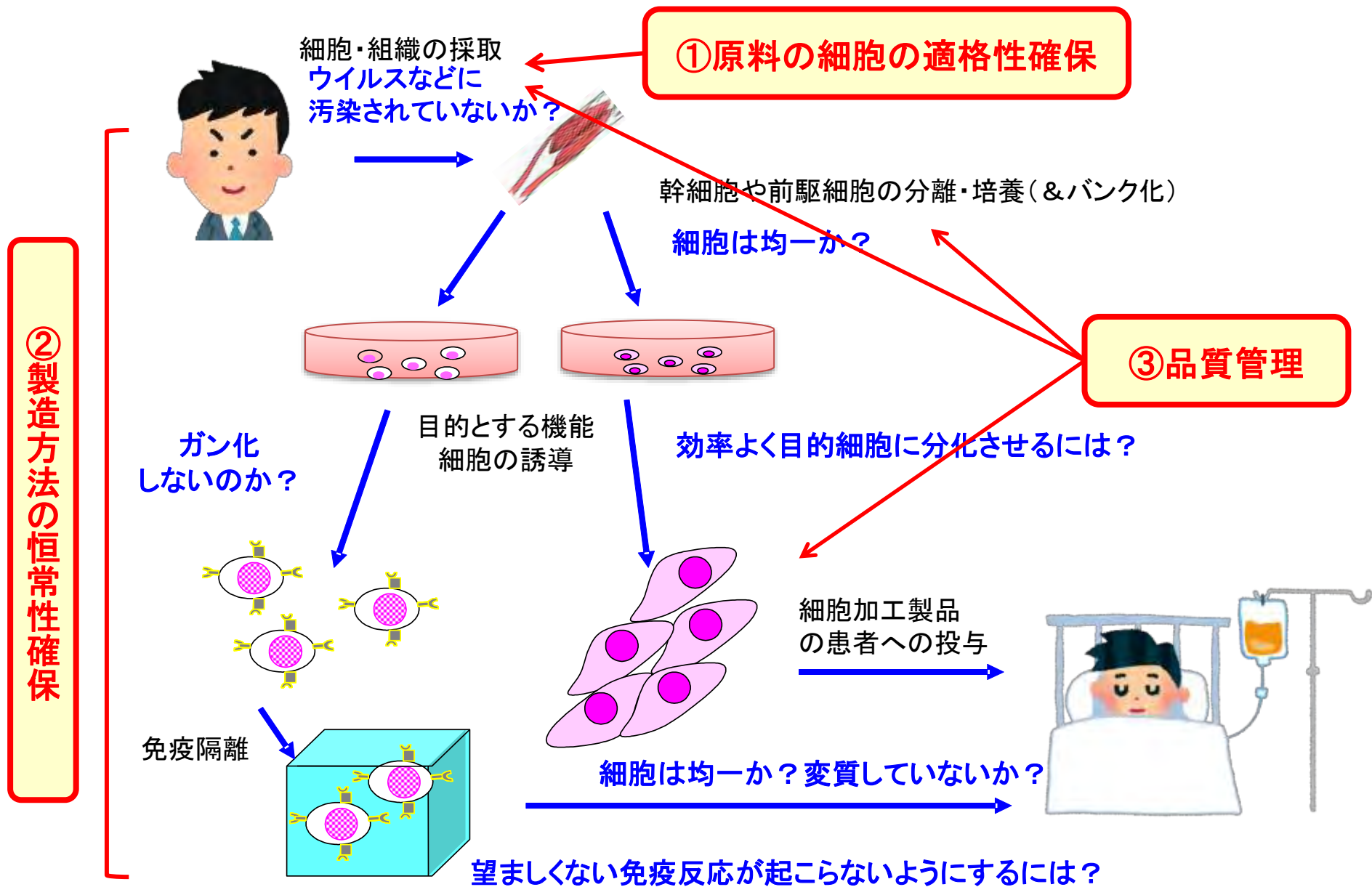
再生医療等製品の特性に応じた早期承認制度の導入

患者への説明と同意、使用の対象者に関する事項の記録・保存など市販後の安全対策

安全な再生医療を迅速かつ円滑に

多くの製品を、より早く

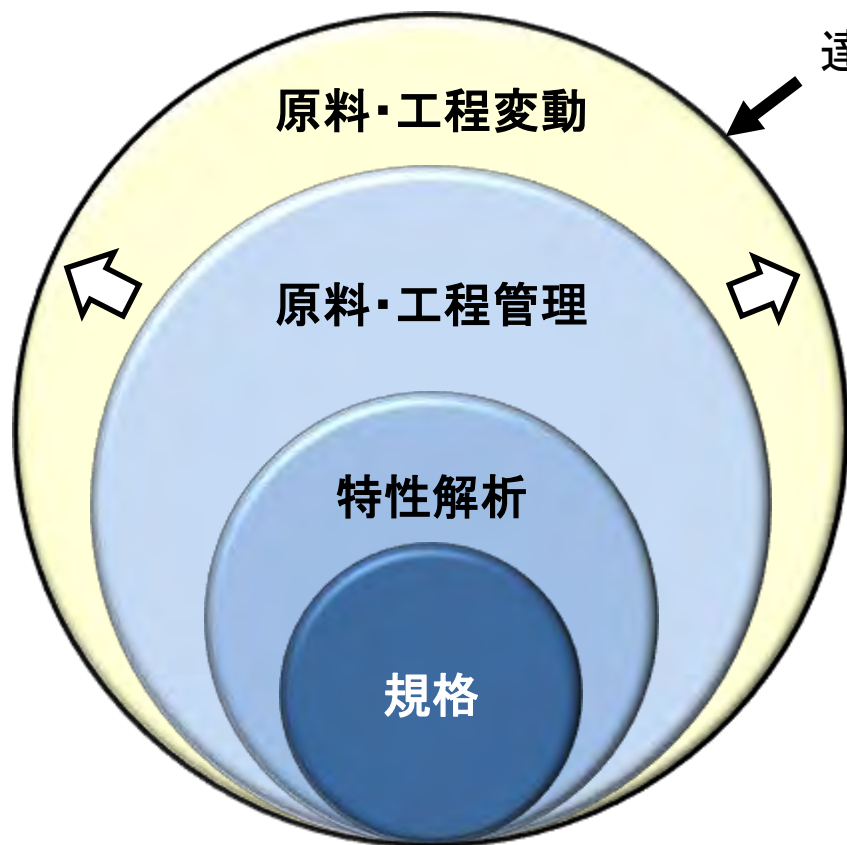
細胞加工製品(再生医療等製品)の品質・有効性・安全性の確保



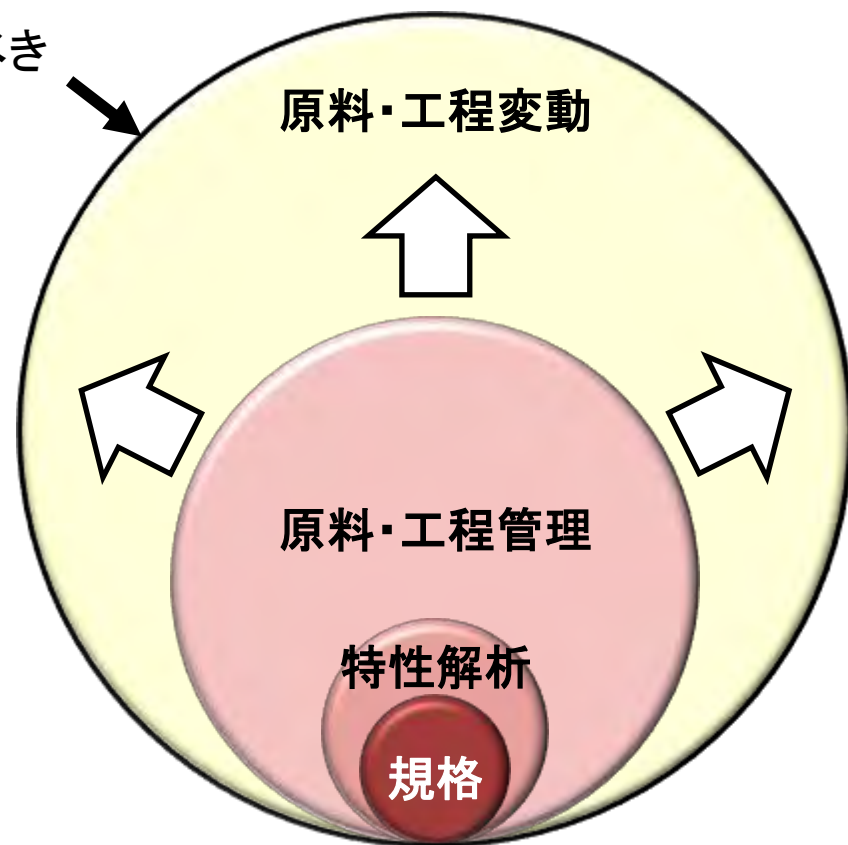
再生医療等製品（細胞加工製品）の品質管理戦略

「原料の細胞の適格性」「製造方法の恒常性」「品質管理」が大切な理由

バイオ医薬品のイメージ



再生医療等製品のイメージ



- 規格・特性解析で品質をすべて把握することは困難。
=再生医療等製品ではその特徴から限られた情報しか得られない。
- 原料及び製造工程のコントロールにより品質を管理する考え方が重要となる。

最終製品の「品質」をどう規定（設計）するか（1/3）

➤ 目標とする製品のプロフィールを考える

「くすりとしてどう使い、どのような効能効果を期待するのか？」

➤ 目標となる製品の品質特性のプロフィールを考える

「一番のキモの品質特性は何か？」

➤ 十分な特性解析のデータを踏まえ、期待する作用機序に関連する、重要な品質特性がおさえられた管理方法を立案する

～サイエンスベース～

（有効性に関する品質特性と安全性に関する品質特性）

➤ 重要と考えられる品質特性が堅牢に確保できるよう製造工程、原料の管理方法を考える

～リスクベース～ （品質が確保できないかもしれないというリスク）

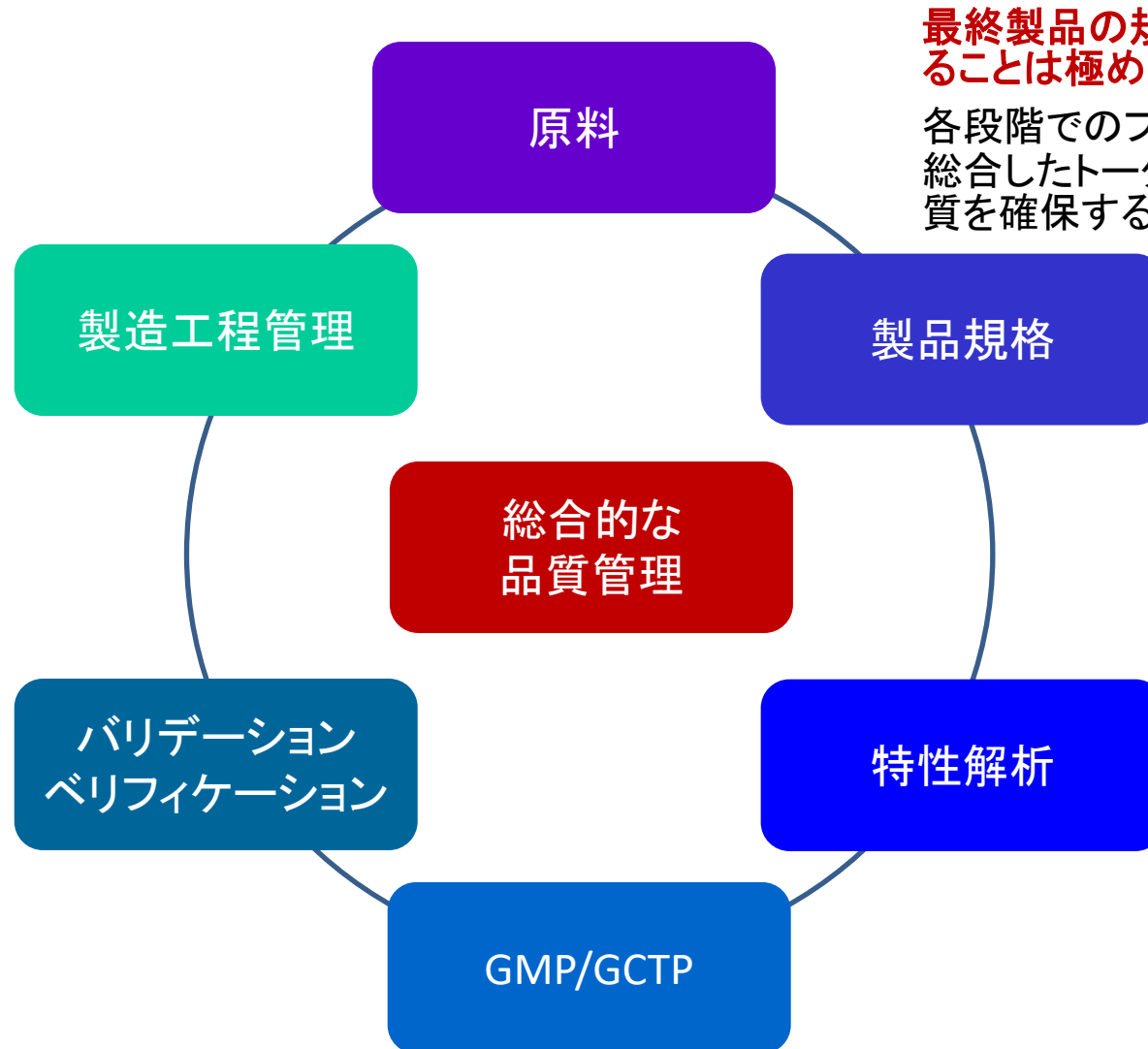
最終製品の「品質」をどう規定（設計）するか（2/3）

- 治験開始前に解析・評価しておくべき製品の品質特性には、少なくとも、
 - 治験を実施する製品の品質として問題がないとみなせることを確認できるものであるとともに、
 - 治験後に臨床試験成績と品質の関係を論ずることができるものが含まれている必要がある。
- 規格および試験方法の設定対象となる品質特性は、これらの中から選択されることになる。

最終製品の「品質」をどう規定（設計）するか（3/3）

- 開発初期段階では必ずしも十分な情報が蓄積されているとは限らず、また、自己由来製品については、試料は貴重であり事前検討に必要な量が確保されていないこともある。
- ➡ こうしたやむを得ない場合は、無菌性やマイコプラズマの否定など必須なものを除き、**少数の試験的検体の実測値をもとにその変動をしかるべき範囲内に設定する暫定的な規格および試験方法を設定**することで差し支えない。
- ただし、規格および試験方法を含む品質管理法は**治験の進行とともに充実・整備を図る**必要がある。

細胞加工製品の品質を管理するための戦略



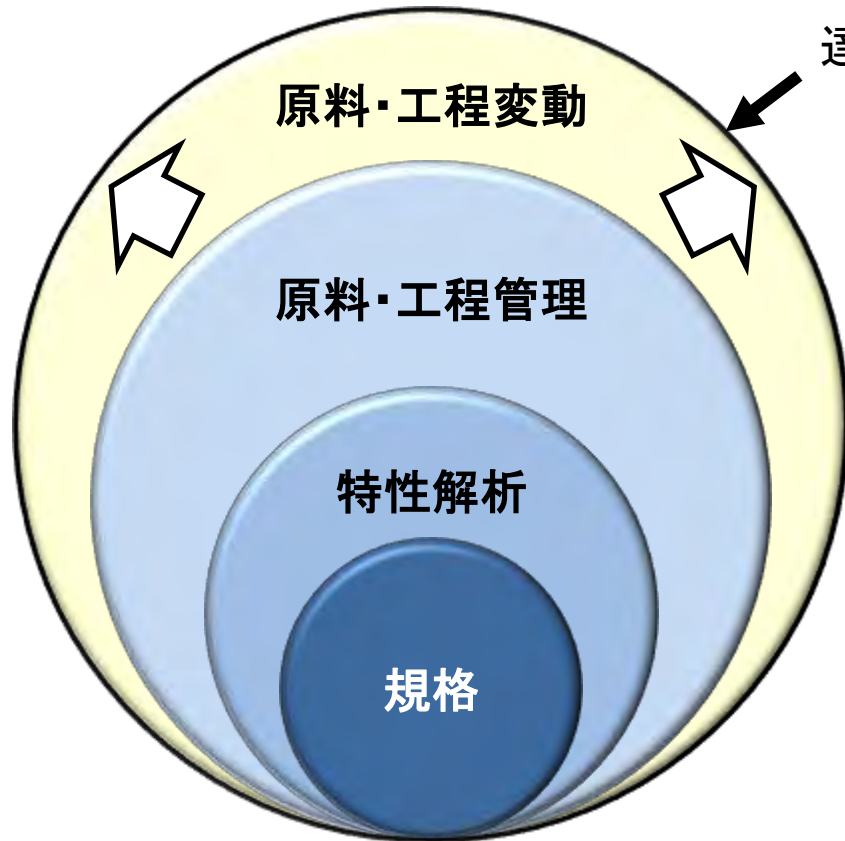
最終製品の規格試験で実施できることは極めて限られている。

各段階でのプロセスごとの管理を総合したトータルの品質保証で品質を確保するという考え方が必要

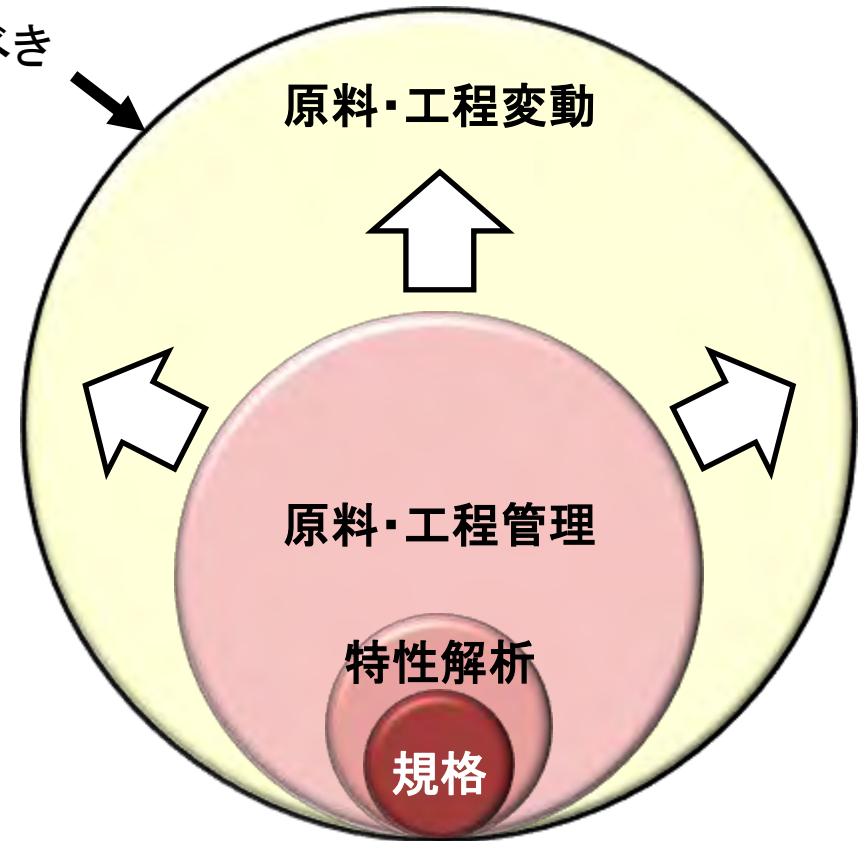
品質管理戦略の方針

再生医療等製品(細胞加工物)の品質管理では何が重要か？

バイオ医薬品のイメージ



再生医療等製品のイメージ



- 規格で品質をすべて把握することは困難。
=再生医療等製品ではその特徴から限られた情報しか得られない。
- 原料及び製造工程のコントロールにより品質を管理する考え方が重要となる。

品質管理戦略の構築での課題

細胞加工製品の品質管理戦略を構築する際に考えるべき重要な要素

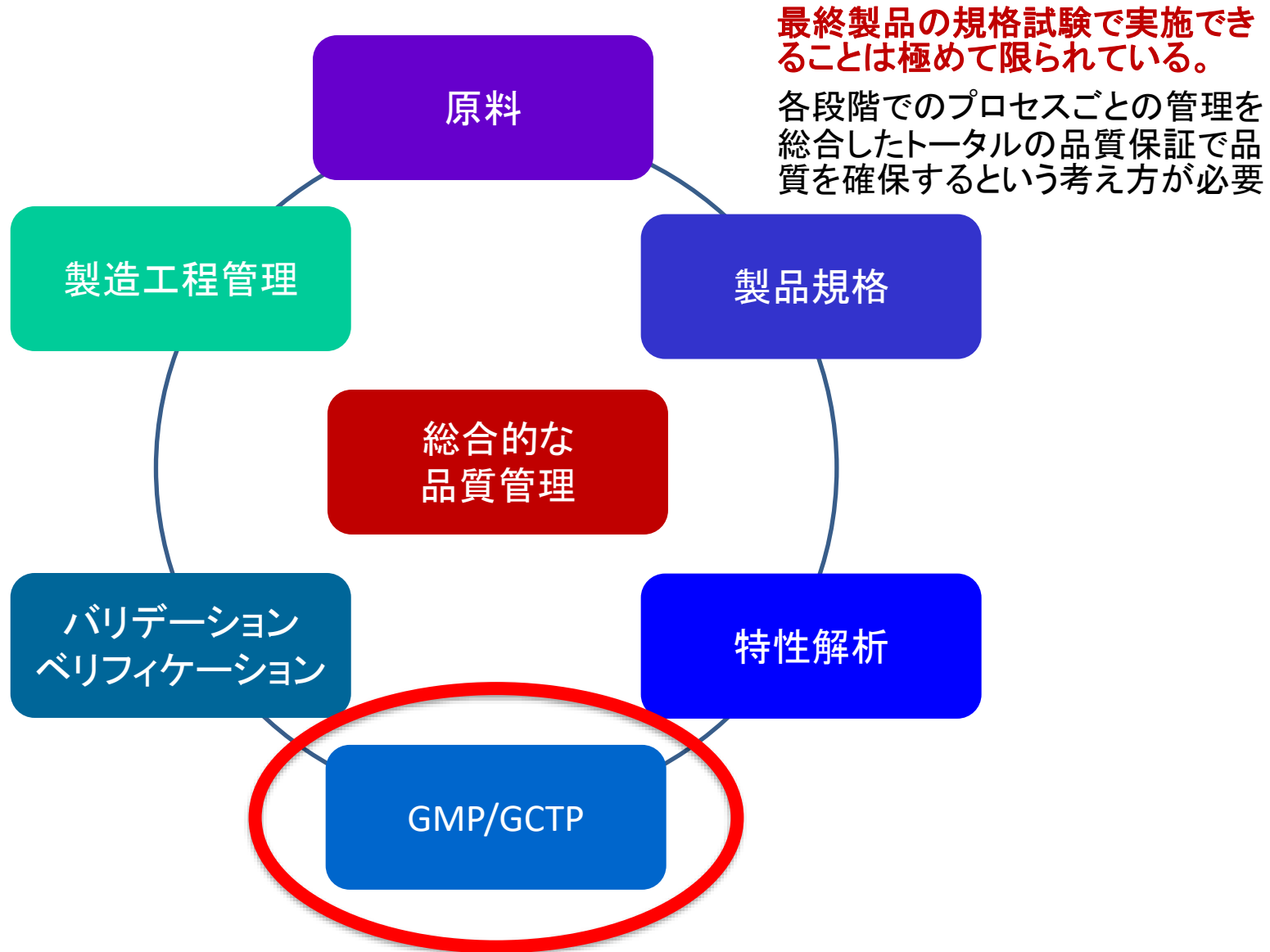
- 製品の特性
- ウイルス安全性
- 無菌性の確保

効果的に実践していくためのポイント

- 有効性及び安全性の確保の観点
- サイエンス・リスクベースでの判断
- 規格試験、製造管理の実施は様々な制限と限界があることを考慮

III. GCTP省令

品質を管理するための戦略



再生医療等安全性確保法と薬機法の関係



臨床研究・自由診療

再生医療等安全性確保法

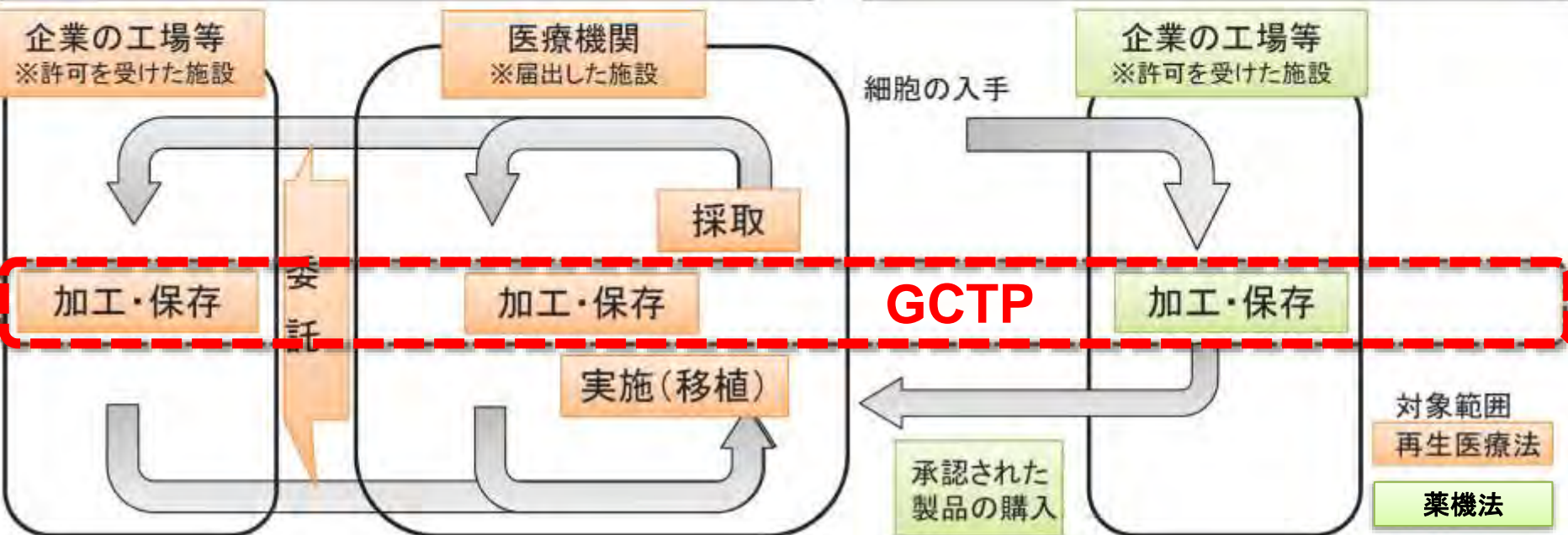
医療として提供される再生医療等について、採取等の実施手続き、再生医療等を提供する医療機関の基準、細胞を培養・加工する施設の基準等を規定し、安全性等を確保。

再生医療等製品

薬機法

再生医療等製品の製造所の基準等を規定し、再生医療製品の有効性、安全性を確保。

※ 本法律案に基づき医師の責任の下で実施される細胞の培養・加工の委託については、薬事法の適用外。



GCTP省令



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(GCTP省令)

Good gene, Cellular, and Tissue-based products manufacturing Practice

(平成二十六年八月六日厚生労働省令第九十三号)

・・・再生医療等製品の製造管理・品質管理を適切に実施するための運用方法の枠組みを示したもの

- | | | | |
|-------|--------------------|-------|-----------------------------|
| ●第1条 | 趣旨 | ●第13条 | 製造所からの出荷の管理 |
| ●第2条 | 定義 | ●第14条 | バリデーション又は <u>ベリファイケーション</u> |
| ●第3条 | 適用の範囲 | ●第15条 | <u>製品の品質の照査</u> |
| ●第4条 | <u>品質リスクマネジメント</u> | ●第16条 | 変更の管理 |
| ●第5条 | 製造部門及び品質部門 | ●第17条 | 逸脱の管理 |
| ●第6条 | 製造管理者 | ●第18条 | 品質等に関する情報及び
品質不良等の処理 |
| ●第7条 | 職員 | ●第19条 | 回収処理 |
| ●第8条 | 製品標準書 | ●第20条 | 自己点検 |
| ●第9条 | 手順書 | ●第21条 | 教育訓練 |
| ●第10条 | 構造設備 | ●第22条 | 文書及び記録の管理 |
| ●第11条 | 製造管理 | ●第23条 | 記録の保管の特例 |
| ●第12条 | 品質管理 | | |

※下線:GCTPで新たに規定された事項、二重波線:再生医療等製品の特性を踏まえた事項が考慮

GCTP

＜実践の際の要点＞

構造設備（ハード）、品質システム（ソフト）の両面から、

個々の製品の品質にどのようなリスクがあるか、
そのリスクは管理可能か、受け入れ可能か、

という視点から達成レベルを設定し、

継続的に改善していくことが求められる

GCTPの運用イメージ

製品品質の
高いレベルでの
実現の枠組み

管理監督のシステム

(出荷管理、逸脱管理、変更管理、自己点検、教育訓練、品質情報の管理、回収処置)

製品品質の照査

GCTP省令の運用においては、**実効性をもった堅牢な仕組み**を構築することが重要。

条文の要件が達成できるようGCTPの活動をプロセスとして管理する手法が効果的。

バリデーション／ベリフィケーション

製造管理のシステム

(製造プロセスの稼働性能、無菌保証、製品品質のモニタリング)

構造設備のシステム

(適格性確認、校正、メンテナンス)

原材料管理のシステム

品質管理のシステム

(試験室管理)

文書管理のシステム(製品標準書、基準書、手順書、記録)

承認書における規定を反映したもの

品質リスクマネジメント／知識管理

GCTP省令



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（GCTP省令）

Good gene, Cell & Tissue Practice

（平成二十六年八月六日厚生労働省令第九十三号）

・・・再生医療等製品の製造管理・品質管理を適切に実施するための運用方法の枠組みを示したもの

- | | | | |
|-------|--------------------|-------|----------------------------|
| ●第1条 | 趣旨 | ●第13条 | 製造所からの出荷の管理 |
| ●第2条 | 定義 | ●第14条 | バリデーション又は <u>ベリフィケーション</u> |
| ●第3条 | 適用の範囲 | ●第15条 | <u>製品の品質の照査</u> |
| ●第4条 | <u>品質リスクマネジメント</u> | ●第16条 | 変更の管理 |
| ●第5条 | 製造部門及び品質部門 | ●第17条 | 逸脱の管理 |
| ●第6条 | 製造管理者 | ●第18条 | 品質等に関する情報及び
品質不良等の処理 |
| ●第7条 | 職員 | ●第19条 | 回収処理 |
| ●第8条 | 製品標準書 | ●第20条 | 自己点検 |
| ●第9条 | 手順書 | ●第21条 | 教育訓練 |
| ●第10条 | 構造設備 | ●第22条 | 文書及び記録の管理 |
| ●第11条 | 製造管理 | ●第23条 | 記録の保管の特例 |
| ●第12条 | 品質管理 | | |

※下線: GCTPで新たに規定された事項、二重波線: 再生医療等製品の特性を踏まえた事項が考慮

GCTP省令における 「品質リスクマネジメント」の考え方

薬食発0812第11号平成26年8月12日

● 定義

製品の初期開発から製造販売が終了するまでの全期間にわたり製品の品質に対するリスク(品質リスク)について適切な手続に従い評価、管理等を行い、製品の製造手順等及び品質の継続的改善を促進する主体的な取組み

● 実施方法

製造業者等が、製造管理及び品質管理を行うに当たって、品質リスクマネジメントの活用を考慮することを規定したものであること。品質リスクマネジメントは、製品の適正な製造管理及び品質管理を構成する要素として品質に対するリスクの特定、分析、評価、低減等において主体的に活用するものであること。

● 実施における留意点

品質システムにおいて、製造手順等に係る各工程すべてを見渡した上で、そのうちリスクマネジメントの対象とすべきもの及びその結果を適用すべきものについて検討すべきものであること。

「品質リスクマネジメント」の流れ(ICH-Q9)

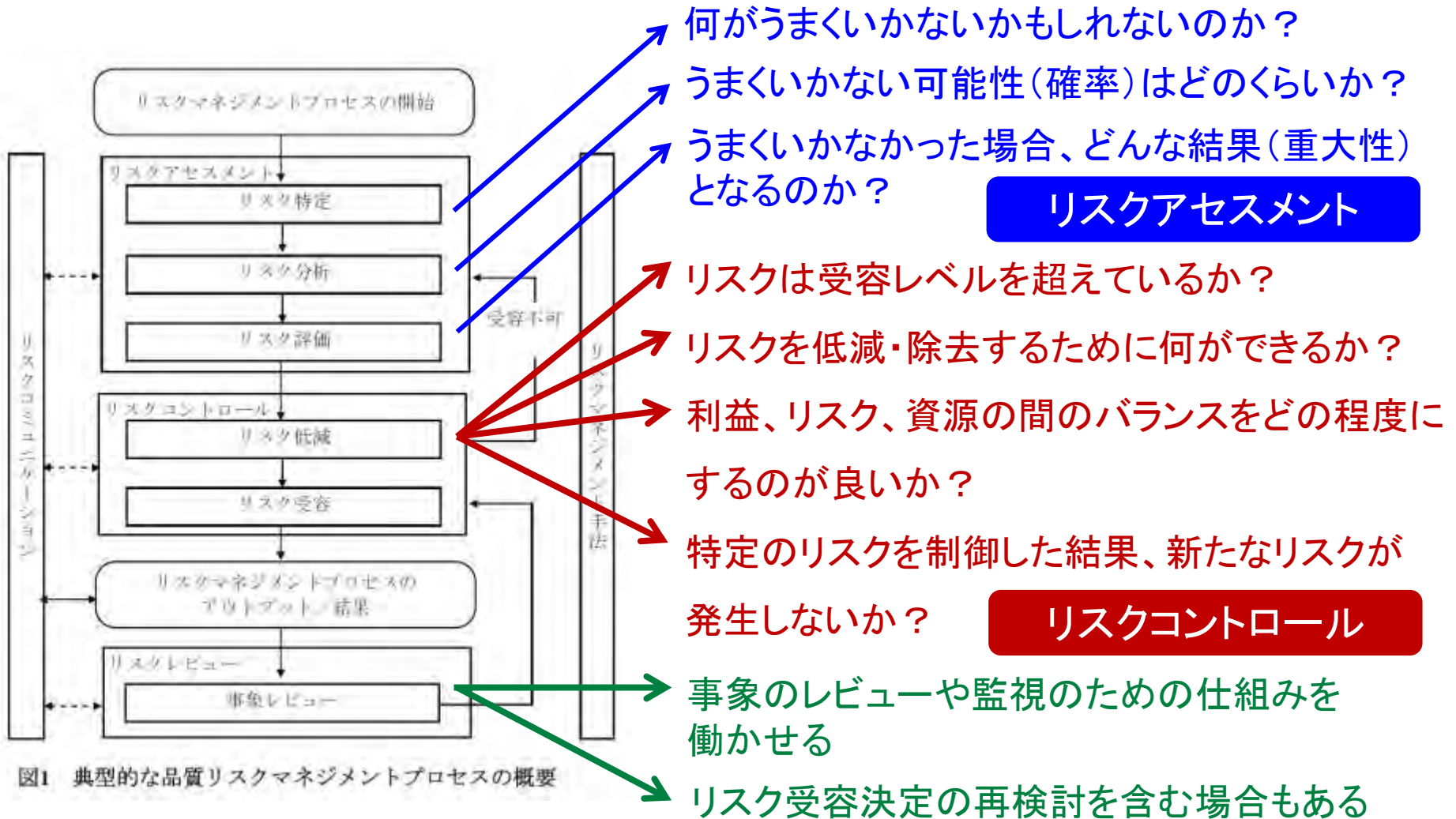


図1 典型的な品質リスクマネジメントプロセスの概要

GCTP省令



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(GCTP省令)

Good gene, Cell & Tissue Practice

(平成二十六年八月六日厚生労働省令第九十三号)

・・・再生医療等製品の製造管理・品質管理を適切に実施するための運用方法の枠組みを示したもの

- | | | | |
|-------|--------------------|-------|----------------------------|
| ●第1条 | 趣旨 | ●第13条 | 製造所からの出荷の管理 |
| ●第2条 | 定義 | ●第14条 | バリデーション又は <u>ベリフィケーション</u> |
| ●第3条 | 適用の範囲 | ●第15条 | <u>製品の品質の照査</u> |
| ●第4条 | <u>品質リスクマネジメント</u> | ●第16条 | 変更の管理 |
| ●第5条 | 製造部門及び品質部門 | ●第17条 | 逸脱の管理 |
| ●第6条 | 製造管理者 | ●第18条 | 品質等に関する情報及び
品質不良等の処理 |
| ●第7条 | 職員 | ●第19条 | 回収処理 |
| ●第8条 | 製品標準書 | ●第20条 | 自己点検 |
| ●第9条 | 手順書 | ●第21条 | 教育訓練 |
| ●第10条 | <u>構造設備</u> | ●第22条 | 文書及び記録の管理 |
| ●第11条 | <u>製造管理</u> | ●第23条 | 記録の保管の特例 |
| ●第12条 | <u>品質管理</u> | | |

※下線:GCTPで新たに規定された事項、二重波線:再生医療等製品の特性を踏まえた事項が考慮

GCTP省令における 構造設備の規定（第10条から抜粋）

（製造に関わる事項）

第3号：製品の種類、構造、特性及び製造工程に応じ、**清浄の程度を維持管理できる構造及び設備を有する。**

第4号（イ）：製品の種類、構造及び製造工程に応じ、**じんあい又は微生物による汚染を防止するために必要な構造及び設備を有すること。**

第8号 **交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれ**のある製品等を製造する場合には、当該製品等の関連する作業室を専用とし、かつ空気処理システムを別系統にしていること。ただし、検証された不活化の工程及び洗浄手順又はいずれを確立し、保守した場合においては、この限りではない。

汚染・交叉汚染のリスク低減の手法

構造設備(GCTP省令第10条)

- **交叉汚染**することにより、他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある感染性を有する製品として取扱う必要がある場合、**検証された不活化工程及び清浄化の手順又はそのいずれかを確立し、それを実施しないときには、当該製品等を取り扱う作業室の専用化を考慮しなければならない**ということの意味するものであること。(H26薬食発0812第11号10(3))

製造管理(GCTP省令第11条)

- 一連の製造工程において**作業が完了するごとに細菌、真菌及びウイルス等の不活化及び除去を行う等**、汚染及び交叉汚染を防止するために必要な措置を採ること。(H26薬食発0812第11号11(3))
- 細胞又は組織の混同や細菌、真菌、ウイルス等による交叉汚染を防止するために、**異なるドナー又はドナー動物から採取した細胞又は組織を同一の場所で同時に取り扱わない**こと、混同又は交叉汚染のリスクがある不適切な保管を行わないこと等必要な措置を採るものであること。(H26薬食発0812第11号11(6))

品質管理(GCTP省令第12条)

- 製品の品質管理業務等として、検体の混同及び交叉汚染を防止するために、**検体を適切な標識表示により区分**すること、細胞株を使用する場合に作成する記録の事項等を規定したものであること。(H26薬食発0812第11号12(3))
- 検体の採取は、あらかじめ定められた場所において、**採取した製品等及び資材の汚染並びに他の製品等及び資材その他の物との交叉汚染を防止するような手順**により行うものとする。こと。(H26薬食監麻発1009第1号12(7)エ)

無菌に係る製造管理の考え方

医薬品の無菌保証における 一般的な手法

- 原料における微生物汚染リスクの低減化
- 設備の適格性確認、予防保全（清浄度を確実に維持管理できることの確認）
- 無菌環境のモニタリング（作業者の介入による微生物汚染のリスク管理）
- 作業者における無菌操作の適切性の確認
- その他、製品及び設備、製造工程に応じて実施

材料や製品上(中)に存在する
生育可能な微生物の集団

再生医療等製品の無菌管理における 特有の課題

- 組織細胞等の原料は製造に用いる前に無菌化等の処理を行うことは困難。
- 製造工程において無菌化処理工程を設定することは困難。
- 製造工程に混入した微生物は増殖するリスクが高い。
- 製造作業においてはヒトの介入が避けられず汚染リスクが一定程度残る。
- 工程におけるバイオバーデン管理の実施方法の考え方が確立されていない。

抗生物質を入れておけば多少の汚染は許容できると考えるものではない

再生医療等製品の無菌保証のあり方

- 再生医療等製品の製品特性、使用する設備及び製造作業の特徴を踏まえ、無菌保証のリスクの考え方、そのリスクの管理のあり方等の整理が必要である。

GCTP省令



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(GCTP省令)

Good gene, Cell & Tissue Practice

(平成二十六年八月六日厚生労働省令第九十三号)

・・・再生医療等製品の製造管理・品質管理を適切に実施するための運用方法の枠組みを示したもの

- | | | | |
|-------|--------------------|-------|----------------------------|
| ●第1条 | 趣旨 | ●第13条 | 製造所からの出荷の管理 |
| ●第2条 | 定義 | ●第14条 | バリデーション又は <u>ベリファイーション</u> |
| ●第3条 | 適用の範囲 | ●第15条 | <u>製品の品質の照査</u> |
| ●第4条 | <u>品質リスクマネジメント</u> | ●第16条 | 変更の管理 |
| ●第5条 | 製造部門及び品質部門 | ●第17条 | 逸脱の管理 |
| ●第6条 | 製造管理者 | ●第18条 | 品質等に関する情報及び
品質不良等の処理 |
| ●第7条 | 職員 | ●第19条 | 回収処理 |
| ●第8条 | 製品標準書 | ●第20条 | 自己点検 |
| ●第9条 | 手順書 | ●第21条 | 教育訓練 |
| ●第10条 | 構造設備 | ●第22条 | 文書及び記録の管理 |
| ●第11条 | 製造管理 | ●第23条 | 記録の保管の特例 |
| ●第12条 | 品質管理 | | |

※下線:GCTPで新たに規定された事項、二重波線:再生医療等製品の特性を踏まえた事項が考慮

プロセスバリデーション vs. ベリフィケーション

プロセスバリデーション

工業化研究の結果や類似製品の製造実績等に基づき、**あらかじめ特定した製品の品質に影響を及ぼす変動要因**(原料及び資材の物性、操作条件等)を考慮した上で**設定した許容条件の下で稼動する工程が**、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために**妥当であることを確認し**、文書化すること

「事前の検証」

ベリフィケーション

例えばヒト(自己)細胞加工製品に係る製品のように、倫理上の理由による検体の量的制限、技術的限界等のため、**プロセスバリデーションの実施が困難な製造工程**(試験的検体の利用等により適切にプロセスバリデーションを実施しうる製造工程を除く。)に関し、**実生産において**、**あらかじめ特定した製品の品質に影響を及ぼす変動要因が許容条件の範囲内にある等製造手順等が期待される結果を与えたことを各ロット番号又は製造番号の製品ごとに確認**し、文書化すること

「製造毎の確認」

バリデーション／ベリフィケーション

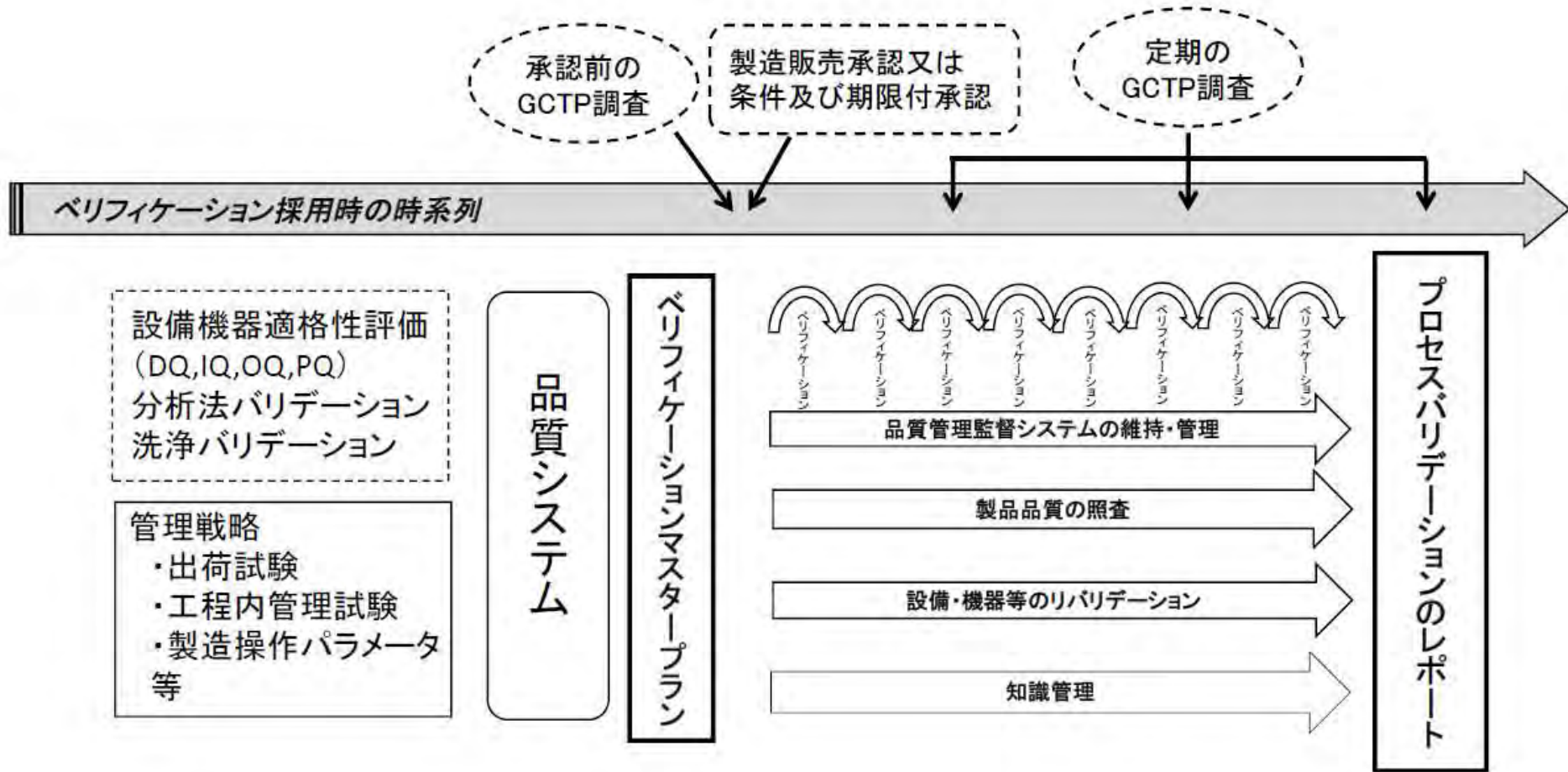
製造工程の開発における再生医療等製品特有の課題

- ヒト由来の組織、細胞が原料となる場合、製造経験が限られるが、その場合の開発アプローチが確立していない。
- 製造工程の変動を制御するためには、どのような観点で開発を進めれば良いかのノウハウが乏しい。
- 製造工程の稼働性能についての評価の考え方が確立していない。
- 恒常的に目的とする品質を製造するための評価の考え方が確立していない。

★ 既存のプロセスバリデーションの枠組みは適用可能か？

- 患者(健常者)由来の細胞での製造経験が乏しい場合、変動要因の特定はどこまで可能か。
- 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いえるのか。
- 再生医療等製品において、恒常的に目的とする品質を製造できていることを評価する手法として既存のプロセスバリデーションの手法は適切なのか。
- 実施するロット数として3ロットが適切か、確保できるか。
- バリデーションとベリフィケーションの本質的な違いは何か。

再生医療等製品のベリフィケーションの概念図



GCTP省令



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(GCTP省令)

Good gene, Cell & Tissue Practice

(平成二十六年八月六日厚生労働省令第九十三号)

・・・再生医療等製品の製造管理・品質管理を適切に実施するための運用方法の枠組みを示したもの

- | | | | |
|-------|--------------------|-------|----------------------------|
| ●第1条 | 趣旨 | ●第13条 | 製造所からの出荷の管理 |
| ●第2条 | 定義 | ●第14条 | バリデーション又は <u>ベリフィケーション</u> |
| ●第3条 | 適用の範囲 | ●第15条 | <u>製品の品質の照査</u> |
| ●第4条 | <u>品質リスクマネジメント</u> | ●第16条 | 変更の管理 |
| ●第5条 | 製造部門及び品質部門 | ●第17条 | 逸脱の管理 |
| ●第6条 | 製造管理者 | ●第18条 | 品質等に関する情報及び
品質不良等の処理 |
| ●第7条 | 職員 | ●第19条 | 回収処理 |
| ●第8条 | 製品標準書 | ●第20条 | 自己点検 |
| ●第9条 | 手順書 | ●第21条 | 教育訓練 |
| ●第10条 | 構造設備 | ●第22条 | 文書及び記録の管理 |
| ●第11条 | 製造管理 | ●第23条 | 記録の保管の特例 |
| ●第12条 | 品質管理 | | |

※下線:GCTPで新たに規定された事項、二重波線:再生医療等製品の特性を踏まえた事項が考慮

製品の品質の照査

<定義>

- 製品の品質に対して、あらかじめ定めた手順に基づき設定された目標を達成する上での妥当性及び有効性を判定し、これを文書化するとともに継続的改善を促進する取組み

(H26薬食発0812第11号2(9))

<目的>

- 定期的又は随時、製品の品質に関する結果、状況等について監視測定及び分析を行うことにより、製品が適切に管理された状態で製造されているか、又は改善の余地があるかを確認するために実施するものである

(H26薬食発0812第11号15(2), H26薬食監麻発1009第1号15(2))

製品の品質の照査

★バリデーションされた状態の維持
★より高度な保証の実現

照査

品質リスクマネジメント

傾向データ

再バリデーションの有無の判断
品質システムの見直し、改善

品質システム

監視測定・分析

管理監督のシステム

(出荷管理、逸脱管理、変更管理、自己点検、教育訓練、
品質情報の管理、回収処置)

品質管理のシステム

(品質試験、安定性モニタリング)

製造管理のシステム

(工程内管理試験、プロセス稼働性能の
モニタリング)

原材料管理のシステム

(受入れ試験)

構造設備のシステム

(適格性評価、校正、定期点検)

II & III. 細胞加工製品の品質管理の戦略 & GCTP省令のまとめ

- 再生医療等製品の製造管理・品質管理においては、製品の特性上、**品質リスクマネジメント、構造設備・品質管理・製造管理（微生物汚染・交叉汚染の防止）、ベリフィケーション、製品の品質の照査**が重要となる。
- 再生医療等製品の製造管理・品質管理においては、倫理上の理由による検体の量的制限、技術的限界、先端的製品であるがゆえの経験の不足等により、品質の変動要因の特定が十分でない状況が考えられるため、**ベリフィケーションとともに品質リスクマネジメントプロセス**が特に重要である。
- **構造設備（ハード）、品質システム（ソフト）の両面から**、個々の製品の品質にどのようなリスクがあるか、そのリスクは管理可能か、受け入れ可能か、という視点から**達成レベルを設定し、継続的に改善していく**ことが求められる

IV. 細胞加工製品の製造上の課題

細胞加工製品の産業化に向けた解決すべき課題とは？

社会実装に向けたキーワードと目標



大量製造

- ・ 産業化に適応した細胞増幅・分化技術の確立

原料となる同種(他家)細胞の供給

- ・ 高品質かつ商業利用可能な同種細胞の安定的な供給体制

コスト

- ・ 製造の低コスト化と収益体制の構築

規制・評価技術の標準化

- ・ 製品の特性に応じた合理的規制と適正な評価システムの確立

社会的課題

- ・ 社会の理解と法的・倫理的・社会的問題の解決

Q1: 細胞加工製品のスケールアップ製造に必要なものは？

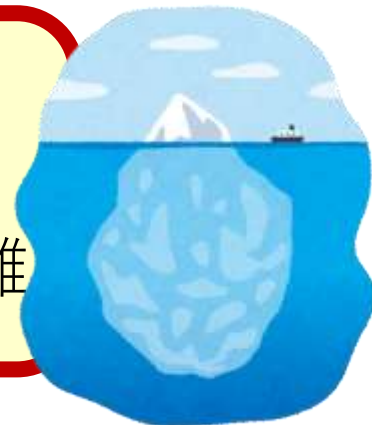
細胞加工製品の製造工程の変更に伴う
品質の**同等性／同質性**

Q2: 品質の同等性／同質性の評価に必要なものは何か？

細胞加工製品の**必須品質特性（CQA, 重要品質特性）**

大きな問題

細胞加工製品の場合、
すべてのCQAを同定することは極めて困難



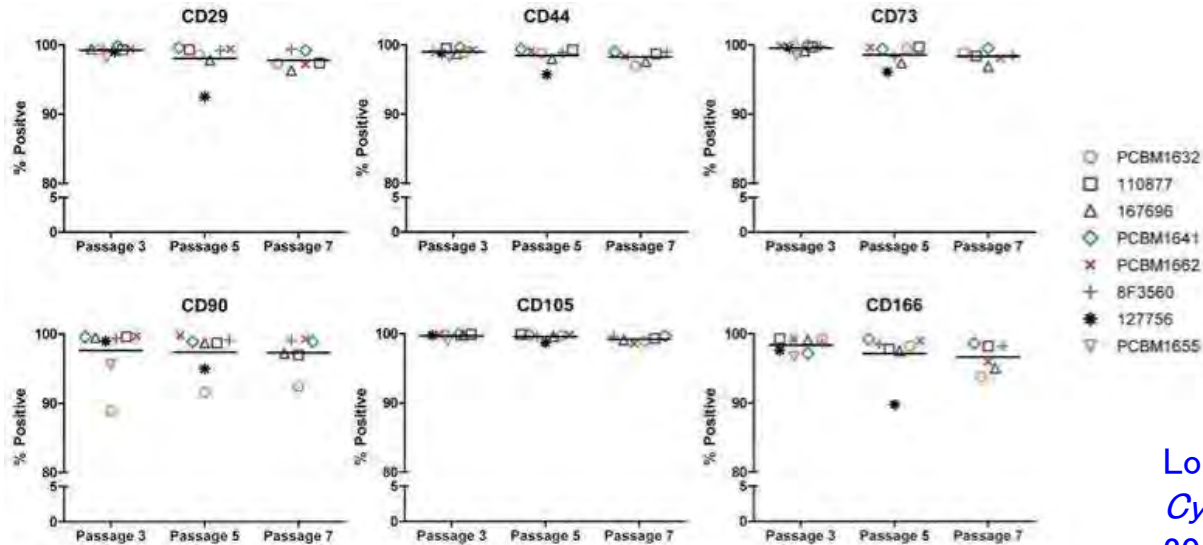
CQAを探索する際の課題

➤ 有効性関連のCQA

有効性を裏付ける細胞機能とリンクした細胞特性を
如何に探し当てるか

有効性を予測できる品質特性でなければ、 同等性／同質性評価のための有効性関連CQAにはならない

EXAMPLE MSCs maintain expression of cell surface markers through passages



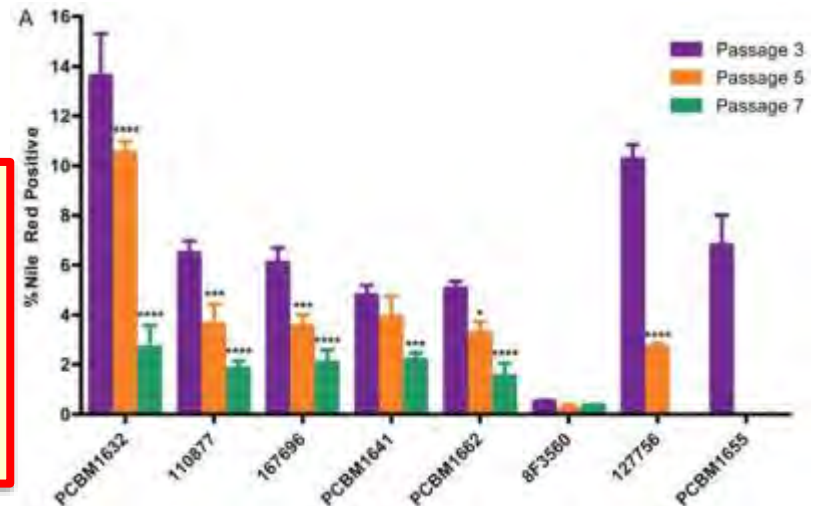
But,

They show both **donor variability** and **decreased adipogenic potential** with increasing passage.



Lo Surdo JL *et al.*,
Cytotherapy.
2013;15:1527-40.

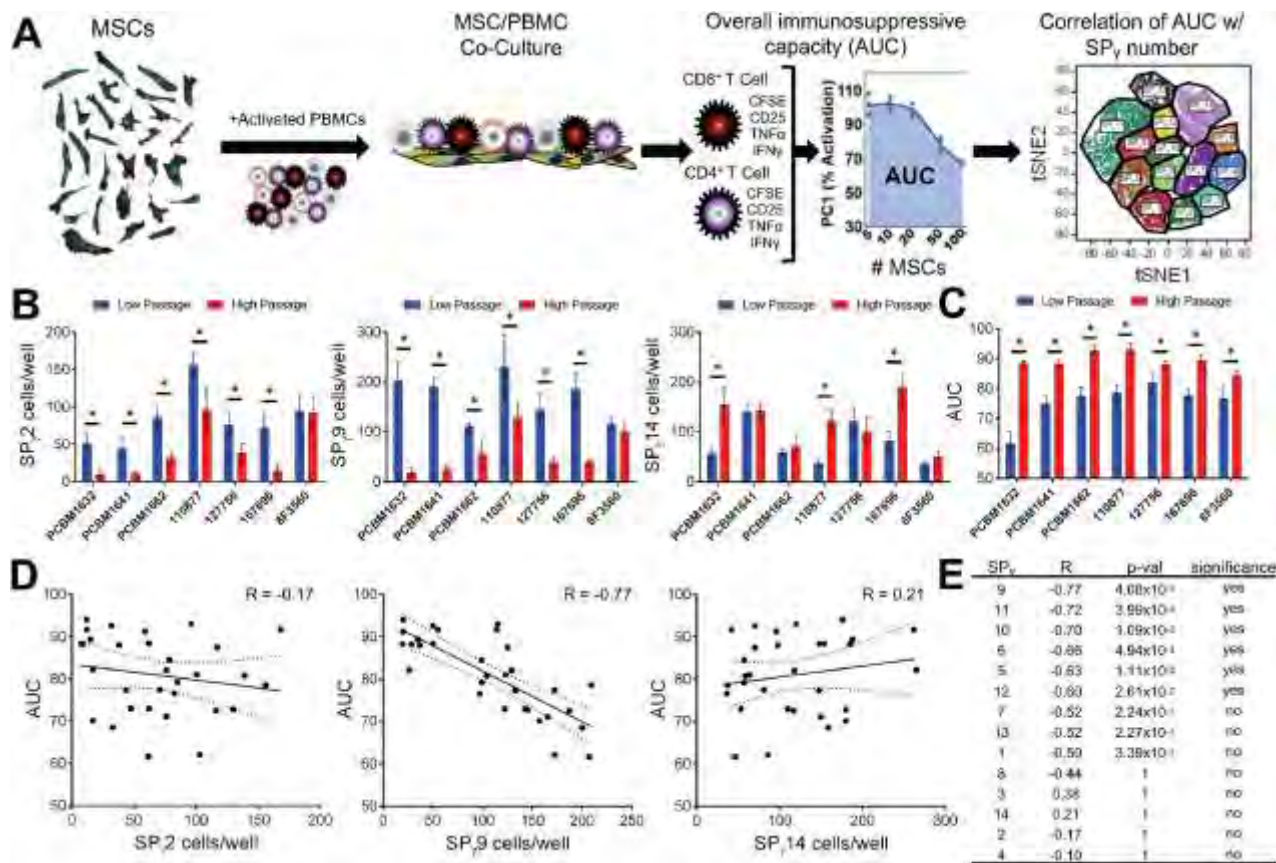
細胞の機能として「脂肪細胞への分化能」を期待するならば、従来のCD抗原マーカーでは同等性／同質性評価はできない。



細胞加工製品の Heterogeneity の理解は、品質管理および同等性／同質性評価のカギとなり得る

EXAMPLE

Marklein RA *et al.*, *Cytotherapy*. 2019;21:17-31.



IFN γ 刺激を受けたMSCの形態により、その免疫抑制活性が予測できる。

CQAを探索する際の課題

➤有効性関連のCQA

有効性を裏付ける細胞機能とリンクした細胞特性を
如何に探し当てるか

➤安全性関連のCQA（ハザードの質と量）

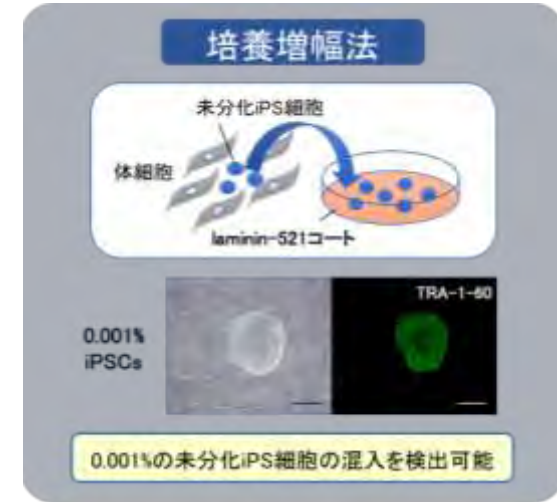
不均一な分布を示すハザードを
如何に漏れなく検出するか
(=偽陰性の回避)

例) ヒトiPS細胞加工製品における腫瘍形成リスク関連ハザードとしての 残存iPS細胞の検出

極微量の混入の場合、
ハザード細胞(iPS細胞)を見逃す
(偽陰性になる)可能性がある。
どうすればよいのか？

Number (%) of spiked hiPSCs

	AK03N/iMatrix			
	10 (0.001)	30 (0.003)	10 (0.001)	30 (0.003)
ChiPSC18				
Facility A	6.0 ± 2.0	16.9 ± 4.2	5.3 ± 1.3	13.8 ± 1.3
Facility B	0.8 ± 0.5	4.9 ± 0.8 ⁱⁱ	2.0 ± 0.9	7.5 ± 1.1
Facility C	1.5 ± 0.9	14.5 ± 2.9	1.8 ± 0.5	15.1 ± 1.9
Facility D	4.0 ± 1.8	12.0 ± 1.7	3.0 ± 1.2	9.6 ± 1.2
201B7				
Facility A	3.3 ± 0.8	7.3 ± 2.4	4.2 ± 2.4	6.8 ± 1.1
Facility B	1.3 ± 0.6	4.8 ± 4.0	2.5 ± 1.0	6.6 ± 1.2
Facility C	1.2 ± 0.6	12.4 ± 0.5 ⁱⁱ	1.6 ± 0.7	14.1 ± 0.4
Facility D	3.0 ± 0.5	9.5 ± 0.8	3.0 ± 1.8	8.1 ± 3.2
1231A3				
Facility A	5.4 ± 5.3	11.5 ± 6.1	6.7 ± 5.6	11.3 ± 7.7
Facility B	1.6 ± 0.7	3.4 ± 0.8 ⁱⁱ	2.5 ± 1.8	7.9 ± 1.3
Facility C	1.3 ± 0.5	15.2 ± 3.3	1.6 ± 1.0	14.5 ± 1.6
Facility D	1.8 ± 0.9	9.6 ± 1.0 ⁱⁱ	0.3 ± 0.4	1.5 ± 0.9 ⁱⁱⁱ



Either 10 or 30 hiPSCs (201B7, 1231A3 or ChiPSC18) were spiked into 1×10^6 hMSCs and cultured in E8F/LN521 or AK03N/iMatrix using 10-cm culture dishes. After 5 or 6 days of incubation, ALP-positive hiPSC colonies were counted manually under a microscope. These assays were conducted at four facilities (facilities A, B, C and D), and values (mean \pm SD) were obtained from three duplicate experiments. Variations in number of hiPSC colonies among hiPSC lines under different culture conditions were statistically analyzed for each number of spiked hiPSCs and the facility. Tukey's test was performed to compare the mean among hiPSC lines, and Student's t-test was performed to compare the mean between the culture conditions. SD, standard deviation.

MACSによるiPS細胞濃縮技術を開発 → 結果として50倍の検出感度上昇に成功

検出感度を上げる！
(検出限界を下げる！)

500万個の正常細胞中に1個のiPS細胞の混入も検出可能
Watanabe T et al., *Cytherapy*. 2020:S1465-3249(20)30796-9.

IV. 細胞加工製品の製造上の課題のまとめ

再生・細胞医療の研究のトレンド

研究領域が発展するにつれて、求められる答えは変化する

- **基礎研究** 「細胞の何が理解できたか？」
- **応用研究** 「どんな細胞が作れるか？どんな医療に使えるか？」
- **臨床研究** 「作った細胞は本当に医療に使えるのか？有用か？」
- **実用化研究** 「医療に使う細胞をいかに安く・大量に作り、流通させるか？」

機序が不明だと
in vitro ポテンシーアッセイが組めない！

製造技術の開発に加え、細胞加工製品の作用機序(=細胞の機能)を理解する科学
& 細胞加工製品のハザードを検出する分析技術 が必要

ご清聴、ありがとうございました！



佐藤陽治

国立医薬品食品衛生研究所 再生細胞医療製品部 部長

E-mail: yoji@nihs.go.jp



<略歴>

- 1995年 東京大学大学院 薬学系研究科 博士課程修了
- 1995年 シンシナティ大学医学部 薬理・細胞生物物理学講座 ポスドク
- 1998年 国立医薬品食品衛生研究所 代謝生化学部 研究員
- 2002年 同 遺伝子細胞医薬部 主任研究官
- 2004年 同 遺伝子細胞医薬部 第二室 室長
- 2012年 同 遺伝子細胞医薬部 部長
- 2014年 所内組織改編により現職

この他に、

厚生労働省 薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術
部会委員および医療機器・再生医療等製品安全対策部会委員、
ICH-Q5A(R2)トピックリーダー、
大阪大学大学院 薬学研究科 招聘教授、
神奈川県立産業技術総合研究所 客員研究員
日本再生医療学会理事(規制担当、データベース委員会副委員長)
などを務める。