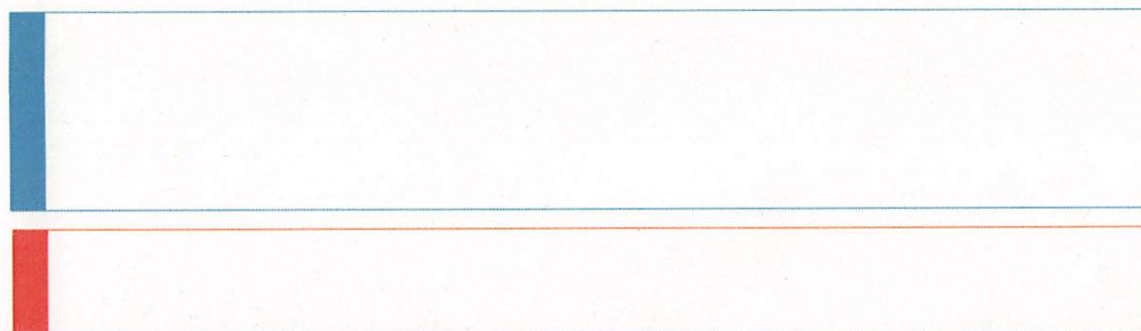


6. 試験物製造



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
臨床研究・治験推進研究事業
先端医療開発を担う人材養成のための 標準化教育プログラムの策定と実践研究班

非臨床試験と共に、TR実施に際して多くの研究者が初めて直面する分野である。
本章においても網羅的にカバーするため、記載は簡潔なものとしている

試験物製造

i. アカデミアにおける製造

アカデミアにおける細胞製剤・ベクター製造

品質保証

出荷基準

最終的な製剤化

ii. 試験物製造の留意点

規格の決定、

製造のスケールアップ

生物製剤原料基準

カルタヘナ法、

マスターファイル

残留物

iii. 製造委託

企業への試験物製造委託



TR：アカデミアでの製造

- ▶ 医薬品：アカデミアは製造施設を有さず、低分子化合物、抗体、核酸医薬等ほぼ不可
- ▶ 医療機器：臨床試験を必要とする機器はアカデミア製造はほぼ不可
- ▶ 再生医療等製品：アカデミアの施設で製造が行われていることが多い
- ▶ 今回、再生医療等製品を主な対象とするが、GMPあるいは品質保証の概念は医薬品に準じて行う

ドラッグ・リポジショニングを除き、他のTRでは非臨床試験用そして臨床試験用製剤の確保が問題となる。再生医療等製品の場合には、製造自体を研究者が開発してきたこと、多くのTR実施施設でCPCを備えていることから、むしろ医薬品の方が知識・経験が乏しいことが多い

アカデミアにおける細胞製剤・ベクター製造

- ▶ アカデミアでの細胞調製あるいはベクター・がん治療用ウイルス製造は、多くの場合研究者の開発に基づき、そのノウハウは研究者あるいは施設の製造施設が有している
- ▶ 製造のノウハウは、施設の設備、構造、機器を基にしていることもあり、また職員の教育・訓練の点から外注することが資金、期間、再現性の点から困難なことが多い
- ▶ TR実施においては、自施設で製造することが多くなる



実例：先駆け審査指定制度の対象品目

- ▶ STR01（自家骨髄間 葉系幹細胞）：札幌医科大学にて製造
- ▶ G47Δ（遺伝子組換え単純ヘルペス1型）：東京大学医科学研究所にて製造
- ▶ AMED橋渡し研究戦略的推進プログラム拠点にて多くの再生医療等製品を用いたシーズが実施されている

アカデミア開発の再生医療等製品の例として先駆け審査指定制度の対象品目を挙げている。
橋渡し研究での採択課題等で実例を挙げてもよい

品質

- ▶ 品質とは、「要求事項が達成されているか判断するための特性全体」
- ▶ 医薬品規制における「品質」とは、物質としての医薬品であり、医薬品の構造、特性、製造方法、規格及び試験方法、安定性にて記述されるもの
- ▶ ISO9000：品質とは、「本来備わっている特性の集まりが、要求事項を満たす程度」と定義されている
特性とは、「そのものを識別するための性質」
- ▶ 有効かつ安全と確認できたものをつくる：安全性と有効性を確保するための必須要件
- ▶ 品質保証された試験物を製造する必要がある

品質の定義を記載。
8章品質管理・保証とも関連する

品質と安全性

- ▶ 品質が変化すると安全性に係わるが、非臨床試験とは別に取り扱われる
- ▶ 品質の変化：
 - ・有効性への影響：有効成分の含有量低下、溶出性の変化
 - ・安全性への影響：分解物の生成
- ▶ 医薬品では：苛酷試験、加速試験、長期保存試験が実施される
- ▶ 再生医療等製品は、医薬品のように実施条件は定まっていがないが、超低温保管、輸送、投与用調製時（室温）を検討する必要がある

非臨床試験の一部として安定性試験があるが、製造に係わる事項としてここで触れている。

RS戦略相談では、品質・規格、非臨床・安全性とわかれているので、安定性試験の立ち位置を含めて説明すると分かりやすい。

再生医療等製品（細胞）と医薬品

- ▶ 化合物のように均一化、あるいは類型化は困難
 - ✓ 原材料は人等の生体から採取（無菌的採取、種々の細胞、提供者の性質）
 - ✓ 培養工程がはいる
 - ✓ 高温等による無菌化は不可
 - ✓ 均一の細胞を調製することは困難
 - ✓ 試験方法により結果が異なる
 - ✓ 標準品の設定が困難
 - ▶ 生きている細胞の場合、製造工程は連続的であり、採取から出庫までの流れを考え、適切な検査時期を考える必要がある
 - ▶ ケースバイケースとならざるをえない
-



細胞は生きている

- ▶ 種特異性
- ▶ 正常病態環境と病的環境の違い
- ▶ 長期培養による変化（分化能↓、他の種類へ）
- ▶ 遊走
- ▶ 周囲の環境への作用、周囲からの作用による変化
- ▶ 寿命がある、分裂する

→医薬品と異なる配慮が必要



再生医療等で細胞製剤の特徴であるが、これ故、安定性試験に相当する確認が行うのが困難であることを示している。
また、製造に関しても、継代を繰り返す場合の注意にも相当する。

規格・出荷基準

- ▶ 規格：試験方法、その試験に用いる分析法に関する記載、ならびにその方法で試験したときの適否の判定基準（限度値、許容範囲あるいはその他の基準）からなるリスト
- ▶ 原薬または製剤が意図した用途に相応しいものであるために適合すべき一組みの基準
- ▶ 「規格に適合する」：規定された方法に従って試験するとき、原薬や製剤がリストにあるすべての判定基準に適合することを意味する
- ▶ 規格は、医薬品の製造業者がその妥当性を示す資料を添付して申請し、行政当局によりその医薬品を製造するための条件として承認された遵守すべき（critical）品質の基準
- ▶ 治験においても（再生医療等製品含む）、製造所から治験薬・治験製品として出庫する際の「規格」を定め、製造工程の途中でもプロセス管理として適切に「規格」を決める必要がある



再生医療等製品の規格の決定

評価項目	試験方法、行為目
確認試験	外観等の性状、細胞表現型、分化能、細胞種等
含量	細胞数、細胞生存率等
細胞の純度	細胞表現型、増殖速度等
製造工程由来不純物	製造工程由来物質（血清由来アルブミン、抗生物質、培養液含有物等）
目的外生理活性不純物	生理活性物質等
安全性	染色体異常、軟寒天コロニー形成能、細菌、真菌、ウイルス、マイコプラズマ、エンドトキシン、等
力価試験、効能効果試験、力学的適合性	タンパク質発現、生理活性物質の分泌能、分化能、細胞表現型、細胞増殖能等



無菌性の担保

- ▶ 細胞の採取として
無菌とみなせる（手技によるが）：骨髓、脂肪、臍帯、臍帯血
無菌でありにくい：口腔粘膜、皮膚
- ▶ 製造工程で、培養液の交換等コンタミの可能性
- ▶ 採取の時点で可及的に無菌化を図る
- ▶ 抗生剤等を添加して培養する
- ▶ 工程に無菌性チェックを組み込む
- ▶ 出庫規格でどの程度無菌性を規格にできるか：凍結しない場合、培養結果がでるまで時間がかかる



原薬：医薬品

- ▶ 原薬とは、医薬品成分のなかで、目的とする効果を示す化学成分で、医薬品としての有効成分
- ▶ 原薬の規格
 - ・ 性状 原薬の形状や色
 - ・ 確認試験：他の化合物と識別できる特異的な試験
 - ・ 純度試験：原薬分解物・工程中間体・重金属など
 - ・ 定量法： HPLCや電位差滴定法
 - ・ その他：物理的・化学的性質(pH、融点)、粒子の粒度分布、結晶多形、光学活性（光学活性原薬の場合対掌体は不純物として管理）、水分含量、等
- ▶ 細胞の場合、人体から採取した時には多くの種類の細胞が混じり、目的とする細胞の均一の性状ではない



生物由来製品

- ▶ 人その他の生物（植物を除く）の細胞、組織等に由来する原料又は材料を用いた製品のうち、保健衛生上特別の注意を要するもの
- ▶ 生物由来製品とは、人その他の生物(植物を除く)に由来するものを原料又は材料として製造される医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具のうち、保健衛生上特別の注意を要するものとして、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定するものをいう
- ▶ 特徴
 - ✓ 未知の感染性因子を含有している可能性が否定できない場合がある
 - ✓ 不特定多数の人や動物から採取されている場合、感染因子混入のリスクが高い
 - ✓ 感染因子の不活化処理等に限界がある場合がある



生物製剤原料基準

- ▶ 「医薬品等」に使用されるヒトその他の生物（植物を除く）に由来する原料等（添加剤、培地等として製造工程において使用されるものを含む）について、製造に使用される際に講ずべき必要な措置に関する基準
 - ▶ 特に感染症対策としての安全性を
 - ▶ ヒト由来原料基準：
 - ①適切な段階でウイルス試験を行う
 - ②提供者は血液伝播の感染症の疑いがない
 - ③原則として製造過程で細菌、真菌、ウイルス等を不活化または駆除を行う
 - ④適切な記録を行う
-



原薬等登録原簿制度 マスターファイル制度

- ▶ 原薬等の登録制度
- ▶ 国内又は外国の原薬等製造業者が原薬等の製造方法・製造管理・品質管理等に係る審査に必要な情報を事前に登録することで、製剤の承認申請者等に対し審査に必要な情報のうち知的財産（ノウハウ）に関わる情報を開示することなく、承認審査に供する制度
- ▶ 細胞調製に用いる培養液、薬剤等について、本制度で登録されていると詳細な情報を収集する手間が省ける
- ▶ ただし、本制度で登録されていることが何の配慮もなく使用できることを意味してはいない



残留物、混入

- ▶ 医薬品（化合物）では、製造過程での不純物を取り除き、目的の化合物に純化していく
- ▶ 再生医療等製品では下記により残留物、混入が起こりやすく、製品としての安全性に配慮する必要がある
 - ✓ 採取時の目的細胞以外の細胞の混入
 - ✓ 採取時の細菌、真菌、ウイルス等の混入
 - ✓ 培養液等の血清、抗生剤、有害成分（安全性が未確認含む）の混入
 - ✓ 目的外細胞への形質転換
 - ✓ 規格を外れた細胞の変化
- ▶ 極力使用しない、洗浄（細胞活性に影響を与える）等により安全性を確保する ←当初からリスクを念頭に培養工程を検討する必要がある



最終的な製剤化

- ▶ 医薬品では、有効成分（原薬）にpH調整、安定性・溶解性に係わる添加成分を加え、乾燥させバイアル等を用いて製剤化する
- ▶ 再生医療等製品では、人に投与する前に融解、洗浄、放射線照射等を行うことがある
- ▶ どの段階が最終製剤なのか、その規格をどうするか、を決めておく必要がある

▶ 医薬品の製剤化については、企業のノウハウを基にしないと難しいところがあり、講習の対象者により説明範囲を検討する必要がある。

カルタヘナ法

- ▶ カルタヘナ議定書：現代のバイオテクノロジーにより改変された生物であって生物の多様性の保全及び持続可能な利用に悪影響（人の健康に対する危険も考慮したもの）を及ぼす可能性のあるものの安全な移送、取扱い及び利用の分野において十分な水準の保護を確保することに寄与することを目的とする
- ▶ 本来は、医薬品は対象外、米国は批准せず

次スライドの前置き

本来は、遺伝子組換え植物等から在来s種を守ることが目的であったが、医薬品にまで国内では及んでいる。

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）

▶ 規制対象：遺伝子組換え生物等

- ① 細胞外において核酸を加工する技術（遺伝子組換え技術）
- ② 異なる分類学上の科に属する生物の細胞を融合する技術（科間細胞融合技術）を用いて得られた核酸を有する生物

▶ 第一種使用等：拡散を防止しないで行う

遺伝子治療含む：治験に必要

大臣承認が必要

▶ 第二種使用等：拡散を防止しつつ行う

省令に定められていない実験、産業利用

培養施設での遺伝子組換え微生物の培養（ベクター製造）、CPC等における遺伝子組換え生物の使用

大臣確認



再生医療等製品の製造スケールアップ

- ▶ 初期治験段階での製造はアカデミアで実施しても、市販後の製造は規模あるいは「業」となり困難
- ▶ どこかの段階で企業での製造に移行する必要がある
- ▶ 大量培養の際に、品質が変わらないこと（同等性を担保）を保証する必要がある
- ▶ 通常は同一規格を満たすことが最低条件となる
- ▶ また、臨床試験が大規模化、あるいは承認にむけて品質保証のレベルを向上し、差異が少なくなるようにする必要がある



細胞を用いる調製では、産業化にむけたスケールアップで、アカデミアのCPCで作成するのとは規模が全く違うスケールでの調製を検討することになる。
その際、規格として変わらない細胞調製であることの難しさ、あるいはそれを念頭にいった開発が必要であることを示している。

GMP

i. GMP

省令としてのGMP

GMPの概念

GMPの構成要素

GMP準拠製造受託企業とアカデミアでの製造

治験薬GMP

非臨床試験で用いる品質

ii. 関連する省令等

GCTP

治験薬・治験再生医療等製品の製造に係わるガイドライン・
通知

iii. 再生医療等の安全性の確保等に関する法律

同法での試験物製造に係わる省令・ガイドライン

GCTPとの関連



ここからは法規としてのGMPと、その観点からの製造について

GMP

- ▶ 製造に関する基準として医薬品はGMP、再生医療等製品はGCTP
- ▶ GMPの目的：医薬品の品質確保＋安定供給
 - ✓ 治験薬の品質を保証し、不良な治験薬から被験者を保護
 - ✓ 均一な品質の治験薬を用いて、治験信頼性を確保する
 - ✓ 治験薬と市販後製品とで同一の品質を保証することで、市販後製品の有効性と安全性を確保する
- ▶ 最終製品における規格、製造工程の両面
- ▶ 医薬品の品質を確保するため、GMP適合は製品の承認要件



GMPの概念

- ▶ 人に投与するに足る品質であり、同じ品質である製品を製造するために必要な事項を定める
- ▶ 原則
 - ①人為的ミスを最小限にする
 - ②汚染されたり、品質の低下を防ぐ
 - ③品質を保つための仕組みを作る
- ▶ PDCAサイクルのように改善・是正を繰り返し、品質を高める



GMPの構成要素

ハード面

- ▶ 共通事項
- ▶ 無菌製剤の製造施設
- ▶ 生物学的製剤の製造施設
- ▶ ロットを構成しない治験血液製剤の製造施設

ソフト面

- ▶ 組織：治験薬品質管理者、治験薬製造管理責任者、治験薬品質管理責任者、教育訓練
 - ▶ 標準書・基準書類：治験薬製品標準書、治験薬製造管理基準書、治験薬製造衛生管理基準書、治験薬品質管理基準書
 - ▶ 製造管理：治験薬製造管理基準書、治験薬製造衛生管理基準書、責任者の業務
 - ▶ 品質管理、出荷判定：治験薬品質管理基準書、責任者の業務
 - ▶ バリデーション、苦情処理、回収処理、自己点検
 - ▶ 外部機関の利用、委託製造
-



手順書 SOP

(手順書等) 第八条 製造業者等は、製造所ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項について記載した衛生管理基準書を作成し、これを保管しなければならない

2 製造業者等は、製造所ごとに、製品等の保管、製造工程の管理その他必要な事項について記載した製造管理基準書を作成し、これを保管しなければならない

3 製造業者等は、製造所ごとに、検体の採取方法、試験検査結果の判定方法その他必要な事項を記載した品質管理基準書を作成し、これを保管しなければならない

4 製造業者等は、第三項に定めるもののほか、製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するため、次にあげる手順に関する文書（以下「手順書」という。）を製造所ごとに作成し、これを保管しなければならない

- ▶ 製造所からの出荷の管理に関する手順
- ▶ バリデーションに関する手順
- ▶ 第十四条の変更の管理に関する手順
- ▶ 第十五条の逸脱の管理に関する手順
- ▶ 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順
- ▶ 改修処理に関する手順
- ▶ 自己点検に関する手順
- ▶ 教育訓練に関する手順
- ▶ 文書及び記録の管理に関する手順

GMPからの引用

SOPを用いた運用の重要性和、文書による運営を示す

構造設備

第九条 製品の製造所の構造設備は、次に定めるところに適合するものでなければならない

- 一 手順書等に基づき、その用途に応じ適切に清掃及び保守が行われ、必要に応じ滅菌され、また、その記録が作成され、保管されていること
- 二 製品等により有毒ガスを取り扱う場合においては、その処理に要する設備を有する事
- 三 作業所のうち作業室は、製品の処理、剤型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のに必要な構造及び設備を有していること。ただし、製造設備等の有する機能によりこれと同程度の効果を得られる場合においては、この限りでない

GMPからの引用

バリデーション

- ▶ 省令：構造設備や手順、工程が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることによって、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できることを目的とする
- ▶ 製造の設備及び製造方法が最適な条件であることを保証する業務
- ▶ 品質に影響を与える要因を抽出
 - 製造計画の立案、データの取得と解析・記録
 - 対応策の立案と実施及び記録
- ▶ 機器は正常に作動しているか、各工程で適切に作業されているか

バリデーションの概要説明
1項目目はGMPからの引用

治験薬製造

- ▶ 医薬品の場合、治験薬提供者が製造し、自ら治験を実施するものに提供
- ▶ 治験薬GMPに定められた内容に適合する製造所で製造されている必要がある
- ▶ 作成または入手の必要がある記録
 - 治験薬の製造に関する記録
 - 治験薬の品質試験の記録

(治験薬GMP通知に定められた記録類を含む)
- ▶ 品質試験のためのロットサンプルを確保し、治験データ解析終了まで保存する
- ▶ 再生医療等製品ではアカデミア施設で製造することが多い



治験薬GMPの目的

- ▶ 治験薬の品質を保証することで、不良な治験薬から被験者を保護する
- ▶ 治験薬のロット内及びロット間の均質性を保証することで、臨床試験の信頼性を確保する
- ▶ 治験薬が開発候補として絞り込まれた段階においては当該治験薬と市販後製品の一貫性を、治験薬の製造方法及び試験方法が確立した段階においては、当該治験薬と市販後製品の同等性を保証することで市販後製品の有効性及び安全性並びに臨床試験の適切性を確保する
- ▶ 管理体制の要件（治験薬GMPは管理者が薬剤師でなくても可）、記録の保管期間（承認されるまで）がGMPと異なる。

治験薬GMPの法規制としての説明。

Risk based の開発が必要であることと合わせて説明したい。

非臨床試験で用いる品質

- ▶ 治験で用いる被験薬は治験薬GMP準拠が求められる
- ▶ 非臨床試験でどの品質を用いるかは薬事戦略相談で確認することが無難
 - ・薬効薬理試験では有効成分・細胞等が同等であることが必要
 - ・安全性試験では、治験で用いるものと製剤として同等であることが通常求められる → 人で投与する製剤で確認したい

非臨床試験と、臨床試験で用いる投与物の品質の比較

GCTPと再生医療等安全性確保法

	再生医療等安全性確保法	医薬品医療機器等法
臨床試験・治験	第一章 総則 第二章 再生医療等の提供 第一節 再生医療等提供基準 第二節 再生医療等提供計画 第三節 再生医療等の適正な提供に関する措置 第三章 認定再生医療等委員会 <u>第四章 特定細胞加工物の製造</u> 第五章 監督 第六章 雑則	(-)
承認後・市販	(-)	GCTP(Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice) 省令(再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準)

薬機法におけるGCTPと再生医療新法で規定するところの差異を模式化

GCTPとの関連

	再生医療等安全性確保法	医薬品医療機器等法
設備構造	法第四十二条 細胞培養加工施設の構造設備は、厚生労働省令で定める基準に適合したものでなければならない。 院外：許可（PMDA調査） 海外：認定（PMDA調査） 院内等：届出	薬局等構造設備規則（PMDA調査）
製造管理・品質管理等	法第四十四条 厚生労働大臣は、厚生労働省令で、細胞培養加工施設における特定細胞加工物の製造及び品質管理の方法、試験検査の実施方法、保管の方法並びに輸送の方法その他特定細胞加工物製造事業者がその業務に関し遵守すべき事項を定めることができる。 *場合により厚生労働大臣又はPMDAによる立入検査又は質問	GCTP省令（PMDA調査）

再生医療新法と薬機法の差異の存在を設備構造と製造管理・品質管理等で比較

リスクマネジメント

- ▶ 定義：初期開発から市販までの期間に渡り製品の品質に対するリスク（品質リスク）について適切な手順に従い評価、管理を行い、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り組み
- ▶ 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こと
- ▶ 品質システムにおいて、製造手順等に係わ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

開発にはリスクが存在しており、これを以下に最小限にすべく開発していく手法・考え方の説明

再生医療等製品の規制情報 PMDA

- ▶ 製造販売について：再生医療等製品の製造販売手順について
- ▶ 再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床安全性試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンス
- ▶ 細胞・組織加工製品の開発初期段階からの品質及び安全性に係る薬事戦略相談を効率的に行うため留意すべき事項（チェックポイント）
- ▶ 細胞・組織加工製品の初回治験計画届書の調査（30日調査）
- ▶ 生物由来の原料に関する基準：関連通知、事務連絡
- ▶ 承認申請等における品質及び安全性の確保：細胞ソース別品質及び安全性の確保の通知

▶ <http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/ctp/0007.html#r=s&r=s>

情報提供

レギュラトリーサイエンス戦略相談

細胞・組織加工製品の開発初期段階からの品質及び安全性に係る薬事戦略相談を効率的に行うため留意すべき事項（チェックポイント）について

品質：＜原材料について＞

開発製品の製造に使用している生物由来成分の生物由来原料基準への適合性に関する説明にあたっての留意点は以下のとおりです

- ▶ 開発製品の製造に使用されるすべての生物由来成分（細胞培養に用いるウシ胎仔血清、細胞を調製する際に用いる酵素等を含む）を確認の上、一覧表を作成してください。なお、細胞調製時に用いる酵素等を製造する際に使用された生物由来成分に関しても、確認が必要であることに留意してください
- ▶ 各生物由来成分について、生物由来原料基準の各要件への対応状況を説明してください
- ▶ 反芻動物（ウシ、ヤギ、ヒツジ等）に由来する成分については、反芻動物由来原料基準の各要件への対応状況についても説明する必要があることに留意してください
- ▶ 原材料について、製造過程においてウイルス等を不活化又は除去する処理が行われている場合、ウイルスクリアランス試験結果を示して、ウイルス等の不活化又は除去能を説明してください

<http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/strategies/0005.html>

PMDA提供情報の引用

これにより、代表的な注意点を説明

レギュラトリーサイエンス戦略相談

細胞・組織加工製品の開発初期段階からの品質及び安全性に係る薬事戦略相談を効率的に行うため留意すべき事項（チェックポイント）について

開発製品の品質について

- ・ 品質管理方法の説明にあたっての留意点
- ▶ 開発製品の製造方法及び品質管理方法
- ▶ 相談事項に関する説明に特性解析試験の成績を用いる場合は、その試験の概要（試験目的、試験方法等）
- ▶ 非細胞・組織成分、不純物等の開発製品に存在する物質については、開発製品中の残存量を示した上で、その残存量も考慮した上で治験での被験者の安全性が確保されと判断した根拠を、公表文献や毒性試験成績等を踏まえ説明。また、製造工程に不純物等を除去する工程が含まれている場合は、その旨
- ・ エンドトキシンや感染性物質（細菌、真菌、ウイルス等）に対する最終製品の安全性
- ▶ エンドトキシン試験や感染性物質の否定試験（無菌試験、マイコプラズマ否定試験）に関して、試験方法、試験検体、試験検体量、試験結果の判定方法及び判定時期（出荷時、出荷後〇日目等）等
- ▶ 開発製品のウイルス安全性に関して講じた方策（受入検査、製造工程等でのウイルス試験、プロセス評価等）
- ・ 開発製品の安定性に関する説明にあたっての留意点
- ▶ 開発製品の運搬・保管における実際の運搬・保存条件（期間、温度、運搬・保存液、形態等）
- ▶ 上記の運搬・保存条件における品質の経時変化に関する評価結果（安定性試験の概要（試験項目、試験方法、試験期間、試験結果等））

 <http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/strategies/0005.html>

PMDA HPからの引用

医療開発における試験物製造の現状

アカデミアの試験物製造



GMP準拠製造受託企業とアカデミアでの製造

- ▶ 医師主導治験において医薬品の多くは製造委託
- ▶ 遺伝子治療用ベクター等製造ノウハウや知財を有する場合には製造委託
- ▶ 細胞の調製はCPCで実施できても、遺伝子治療用ベクターあるいはがん治療用ウイルス製造は、そのノウハウ等によりアカデミアでは不可なところが多い



細胞調製施設

(CPC: Cell Processing Center)

- ▶ 混入を防ぎ、質の保証された細胞調製を行うために
 - ✓ 十分な広さと機能的に配置された機器・物品
 - ✓ 十分な換気・照明・給排水が整備され、清潔な環境
 - ✓ 取り違えを防ぐ設備・運用
 - ✓ 部外者の立ち入り制限
 - ▶ クリーンルーム
 - ✓ 空気中の浮遊微細小粒子、浮遊微生物が規定された清浄度レベル以下に管理されている
 - ✓ 材料、薬品、水等も規定された清浄度を保てる
 - ✓ 必要に応じて温度、湿度、圧力などの環境条件も管理が行われる
-



細胞調製施設

(CPC: Cell Processing Center)

- ▶ CPC : クリーンルームに加え
 - ✓ 交差汚染防止や混同防止のために人や物の動線が配慮された施設である
 - ✓ 無菌操作のための重要区域や直接支援区域などの区別されたエリア内で作業が行われる
 - ✓ 資材室、細胞保管室、環境管理室等が設置される



CPCを構成する施設・設備・組織等

- ▶ 施設：前述のクリーンルームと配慮のなされた建物
- ▶ 設備：クリーンベンチ、安全キャビネット、アイソレーター、インキュベーター
- ▶ 機器：遠心機、ピペット、ラベリング装置（バーコード管理）、凍結・保管機器（超低温冷凍庫、液体窒素タンク）、自動血球分析装置、生細胞測定機器、FACS等細胞測定機器、滅菌機器等
- ▶ 資材：クリーンスーツ、培養フラスコ
- ▶ 運用：入退室管理、微粒子管理（パーティクルカウンター）、空中浮遊菌測定、清掃、廃棄物処理、防虫・防鼠対策、機器の校正・点検・保守、培養工程管理、無菌性試験
- ▶ 手順書（SOP）
- ▶ 組織：施設責任者、製造部門責任者（バリデーション責任者、変更管理責任者、逸脱管理責任者、文書管理責任者）、品質部門責任者（出荷可否判定者、品質情報責任者、回収処理責任者、教育訓練責任者）、自己点検責任者、個人情報管理者、監査担当者

自施設例を挙げると分かりやすい

臍帯由来MSCの分離培養工程の概略



自施設例を挙げるとわかりやすい
本スライドは、臍帯からMSCを調製し、製剤化するシーズの例を挙げている

SOPによる運用

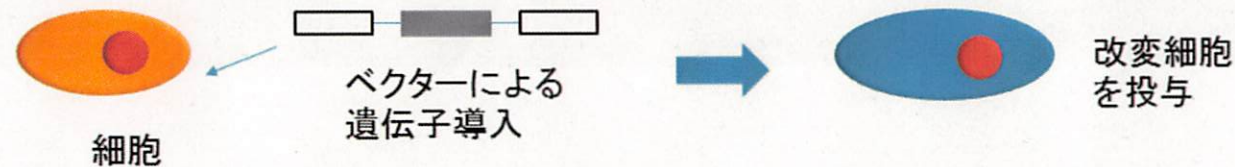
- ▶ アカデミアのCPCも施設運用のSOPを作成する必要がある
- ▶ 製品に応じて製造のSOPを作成する必要がある
- ▶ 改善手法の取り入れとしてISOを取得し、その概念を取り入れることもなされる
- ▶ 実際に運用して改定を繰り返さないと、使えるSOPにならない



SOPの注意点

遺伝子治療・ウイルス療法の概略

- ▶ ex vivo遺伝子治療：細胞に遺伝子を導入し人体に投与



- ▶ in vivo遺伝子治療：ウイルスベクターを直接人体に投与
- ▶ in vivo投与：がん治療用ウイルス（腫瘍溶解ウイルス）
がん細胞内で増殖し、がん細胞を破壊するウイルスを投与（多くの場合遺伝子組換え）



製造設備

- ▶ ウイルス感染させた細胞を増殖させ、マスターセルバンク、ワーキングセルバンクを形成する（クリーンな環境下で細胞を増やすことは他の細胞治療と同様。ただし感染させる際には周囲への拡散防止が必要）
- ▶ 細胞からウイルスを取り出し、精製、濃縮する（この段階の機器は異なる。また周囲への拡散防止が必要）



ベクター・ウイルス製造の実例

東京大学医科学研究所治療ベクター開発センター



ベクターユニット

調製品保存室

製造物（ベクターの産生細胞、作製されたベクター、および個々の患者治療に使用される遺伝子導入前後の細胞）を超低温にて保管する。



品質管理室

製造物に対する品質検査を実施する。

機器動作監視室

人の入退室、空調コントロール、清浄度など、施設全体の動作状況が、24時間体制で集中的にモニターされている。



材料品貯蔵・調製準備室

製造時には、バスボックスを介して、物品の受け渡しを行い、異物の混入を防ぐ。

ベクター調製室 1・2

調製室は2室あり、同時に2種類のベクターが製造できる。



遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型 (G47Δ) 製造

東京大学医科学研究所の例
施設自体はCPCと大きく変わらない