

第5回科学委員会CPC専門部会

日時 平成27年3月12日(木)
16:30～

場所 PMDA会議室2～5(6階)

<開会>

○中畑部会長 定刻となりましたので、第5回CPC専門部会を開催いたします。本日はお忙しい中、多数ご出席いただきまして、誠にありがとうございます。事務局から、委員の出席状況の報告と資料の確認をお願いいたします。

<委員の出席状況の報告と資料の確認>

○吉田事務局長 委員の出席状況から報告いたします。当専門部会ですが、いわゆる親委員会からご参加の委員も含め、合計22名の委員構成からなりますが、森尾先生から若干遅れて来られると聞いております。現在のところ、12名の先生方にご出席いただいております。

また、本日は参考人の方にご参加いただいております。参考人については、前回の当部会において具体的なお名前も挙げられましたが、部会長ともご相談いたしまして、本日の議論とより関係の深い知識、経験と思われる外部有識者ということで、お二人の先生をお招きしております。

具体的には、タカラバイオ株式会社の峰野純一先生と、九州大学先端医療イノベーションセンターの飯野忠史先生です。両先生には、後ほどプレゼンをお願いし、その後の議論にも参加していただければと思っております。

続いて、配布資料の確認をいたします。席次表、資料の取扱区分表、議事次第、その裏側に資料目録となっております。資料1-1、1-2は、本日参考人として発表いただく峰野先生からの資料です。資料1-1の中には、いつものように非公表情報が含まれていると聞いておりますので、取り扱いについては厳重管理ということで、後ほど回収いたしますので、右上の氏名の記入欄に、会議終了までにご記名いただき、会議終了時に回収いたします。資料1-2は、その部分を抜いた資料ですので、ホームページにも掲載いたしますし、本日もお持ち帰りいただいて結構です。

資料2は、飯野先生からのプレゼンの資料です。資料3は、この部会での取りまとめの骨子の案です。そのほか、当部会の名簿も配布しております。資料については以上ですが、不足等ありましたらお申し付けいただければと思います。

<議題1：治験用再生医療等製品に係る製造管理及び品質管理の現状等について（無菌性、交叉汚染、清浄度の確保のあり方を中心に）>

○中畑部会長 それでは、議事に入ります。本日の議題は「治験用再生医療等製品に係る製造管理及び品質管理の現状等について」です。当専門部会では、これまでCPCの現状について、各施設の状況などをもとに議論を進めてまい

りました。前回の議論では、今後の議論の取りまとめに向けて、治験用の再生医療等製品の製造における実態、課題等について、外部有識者からの話題提供をしていただいているということになったかと思いません。そこで、先ほどご紹介がありましたように、何人か候補者がいましたが、諸般の事情で、現在最も適当な方ということで、企業の立場からタカラバイオ社の峰野先生に、アカデミアの立場から九州大学の飯野先生に各々話題提供をしていただきたいと思います。それぞれ、各プレゼンのあとに、簡単な質疑応答を行ってから、最後に全体を通じてディスカッションをしたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

それでは、まず峰野先生からよろしくお願いいたします。

○峰野参考人(タカラバイオ株式会社) タカラバイオの峰野と申します。よろしくお願いいたします。それでは、弊社のCPCの建設に関してお話をいたします。弊社の遺伝子医療の歴史ですが、RetroNectinという、血球系の細胞に遺伝子を高効率で入れる試薬を1995年に開発いたしました。その後、これをGMP準拠で作る施設、ウイルスベクターをGMP準拠で作る施設、遺伝子導入細胞をGMP準拠で作る施設を2つ、それぞれ作り、自社での遺伝子治療のプロジェクトをいくつか進め、昨年2014年にこれらを統合したCenter for Gene & Cell Processingという建物を建設いたしました。

これが、私たちの今走らせています遺伝子医療のパイプラインになります。一番上は、腫瘍溶解性ウイルス、下の3つはex vivo遺伝子治療で、上はウイルスが製剤、下は遺伝子導入した細胞が製剤となります。上から2つ目のMazF、これはex vivo遺伝子治療ですが、ウイルスを日本で作ってアメリカで治験を走らせております。私たちのGMP施設はウイルス製造、それから遺伝子導入細胞加工とRetroNectinの製造といった3つの作業をするマルチパーパスな施設となります。

これは、下から建物を見上げたところです。こういう建物です。場所ですが、東京の国立がん研究センターと三重大学医学部に従来のCPCを持っており、京都のすぐ横の滋賀県草津市にこのような建物を建てました。ちょうど京都から東京に向かって新幹線に乗っていただきますと、6分後に左手、ですから、Eの席に座っていただくと、6分後にこれが見えますので、京都にお越しの際、お帰りの際は見ていただければと思います。

これが、建物の機能になります。マルチパーパスと申しましたが、トータルで6,500㎡です。1階、2階、3階と分かれており、それぞれファンクションを変えております。1階は、大腸菌系のプロダクションです。大腸菌のCell bankingや大腸菌から作ったプラスミドベクターの製造、それから大腸菌からタンパクを粗精製するところまで行います。それから、

無菌試験、マイコプラズマ否定試験と Cell bank の保存というファンクションを 1 階に集めました。

2 階は、ウイルス製造がメインで、遺伝子治療に使われるほとんどのウイルスベクターをここでつくることができます。あと、ウイルスは Cell culture から作りますので、Cell culture と培地調製、それから 1 階で作った粗精製したタンパクと 2 階の細胞を使って粗精製したタンパクの最終精製、filling を 2 階で行います。

3 階は、細胞加工のエリアと無菌試験とマイコ以外の QC テストを行うファンクションを持っております。

これをデザインするにあたり、このようなレギュレーションを配慮いたしました。デザインの開始が 2012 年、もう 3 年前で当時はまだ再生医療新法が具体化していませんでしたので、GMP を対象にしております。日本の治験薬 GMP、それから cGMP、PIC/S、ヨーロッパの GMP、さらにはここで作るものは組換え生物ですので、カルタヘナ法にも準拠します。さらには、無菌医薬品の製造ガイドラインも参考にしております。

[REDACTED]

これは、建物の建設に当たる手順です。標準的な GMP の手順で建物を建てております。ユーザー要求仕様をまず作り、それに基づいて validation master plan を作成します。デザインしたあと、design qualification (DQ) を行って建設、建設が終わったら IQ と PQ を行って PV です。ものによって PV できないものは PQ までで止めております。あと、system impact assessment と quality risk management に関しては、ケー

ス・バイ・ケースで行っております。途中でこれを入れながら、デザインをして建設をして、最終的に仕上げていったという、一般的な GMP で施設を作る手順に基づいて作って行きました。

無菌製剤の基準ですが、これは一般的な基準に基づいております。ここで、今ミスを発見したのですが、この EU のグレードの A はいいのですが、B は ISO の Class7 になりますので、この 3 つは 1 つずつ下に下がります。間を 1 つ空けて、空白が 1 つできます。ISO も FDA も EU も大体同じようなクラスで、/ft³ で表現したり、/m³ で表現したりしますが、同じような基準になっておりますので、全ての基準を満たすような形でグレードを設定して行きました。

これは、すべての基準を満たすように記載されているそれぞれのグレードのレベルですが、クリティカルなところはグレード A、すなわち製剤がばく露されるようなエリア、安全キャビネットであるとかアイソレータの中はグレード A でなければいけないというわけです。それを置く部屋はグレード B でなければいけないと。直接的にサポートはしないけれども、サポートするエリアはグレード C か D というレギュレーションに基づいてデザインをして行きました。

これは、私たちが既に過去に国立がんセンターで作りました CPC の図面を簡単にしたものです。基本的には、CPC はこういう形で作っております。すなわち、赤が人、青が物ですが、人と物が入るところが別で、人が入って作業したあと出て行く、一方通行にしております。加工するエリアはここ、作業室はここになりますが、グレード B にグレード A の安全キャビネットを置きます。それに付随するところも、グレード B にしております。更衣は 1 次更衣したあと、2 次更衣でオーバーガウンして入って、2 次更衣の分を脱いで出てきてここで脱ぐ。基本的にこのような考え方で、今回の新しい施設も作っております。

air lock に関しては、陽圧 air lock、陰圧 air lock それぞれを組み合わせて作っております。陽圧の場合は空気の壁ができて、外のものが中に入りませんし、中で作った遺伝子組換え生物は外に出ません。陰圧の

場合は、外のものがここでトラップされますし、遺伝子組換え生物もトラップされて外には出ません。この陽圧、陰圧の air lock を組み合わせて作りました。特に、大腸菌の培養を行う 1 階に関しては、2 階、3 階で細胞を調製しますので、絶対出してはいけないし、入れてもいけないということで、ここが作業室ですが、一般更衣したあと 1 次更衣で air lock を 1 回挟んで、中間の部屋があり、2 つ目の air lock を挟んでクリーン廊下と、セカンド gowning して、もう 1 回 air lock が入って作業室に入ります。3 つの air lock を通じて作業室に入りますし、出側は陰圧 air lock 1 つと、陽圧 air lock 2 つを通過して外に出る、こういう一方通行のシステムを作っております。

言い忘れてましたが、1 階、2 階、3 階それぞれ空調に関しては、大元の air ハンドリングユニットから独立して作っておりますし、さらにそこから枝分かれしまして、細かいエリアに関してもすべて空調は個別にしております。それから、排水に関しても、3 つのフロアすべて独立にしており、最終的にキルタンクにいて滅菌して排水する形にしております。

それ以外にデザインで気を付けたところとして、一般的に気を付ける点をここに書いております。壁、床、天井は非常に拭き取りやすいものにしなければいけませんし、消毒液に対して耐性でなければいけないとか、例えば床と壁の所はコーナーをラウンドにして拭き取りやすいようにする。それから、人と物になるべくクロスしないような機器の配置デザインにします。それから、引き出しがない丸い足のステンレスの机にします。それから、紙は持ち込まない。持ち込むのなら無塵紙、もしくは paperless systems で、MES と呼んでいます製造実行システム、コンピュータシステムを使って、原材料から製造管理をするように計画いたしました。ところが、細胞加工は非常に複雑な過程があります。特に、私たちが作っています NK 細胞を作る工程は、途中で作業が枝分れますので、一般的に売られている MES システムではなかなか対応しにくいのです。私たちは、自社のプロジェクト以外にも、お客様から頂いた受託サービスを行う場合があるのですが、そういう場合は MES に非常に入れにくい場合も

ありますので、ケース・バイ・ケースで MES を使ったり、紙ベースで製造を行ったりしております。

オペレーターに対して気を付けることとして、こういったところにも気を付けております。1 つは、ウイルスを無菌充填する場合、低温でなければいけません。部屋全体を低温にすると非常にオペレーターの負担になりますので、無菌充填エリアだけを低温にします。その場合、部屋が乾燥していないと結露がありますので、部屋は低湿にしまして、無菌充填するラミナーだけを低温にするとか、どうしても閉鎖的な空間になりますので、なるべく開放感を感じてもらうために、作れるところにはなるべく多く窓を付けました。あとは、これも気持的な問題ですが、込み入った部屋に入りますとどうしても不安になりますので、複数の非常口を設け、それだけでも少しは安心感があるかなと思います。

それから、精製する部屋は cold room ですが、ずっとその部屋にいるのは大変ですから、ビデオカメラを置いて、モニタリングする場合はそのビデオカメラを使って外でモニタリングできるようにしております。このような形で、オペレーターにも気を配ったデザインを考えました。

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

これは、1階に置いてある機器になります。ほとんどのものがディスプレイ装置を使うようにしており、これは200Lの大腸菌培養槽ですが、このステンレスの中にバッグが入っており、ディスプレイのバッグを使って培養する形になります。培養したものを固液分離して、粗精製までを1階で行います。Cell bankの部屋は、いろいろなフリーザーや液体窒素タンクなどを設けていますし、これは液体窒素が自動で入ってくるようになっております。ここは、無菌試験をする部屋ですが、無菌試験はアイソレータで行う必要がありますので、こういうアイソレータを入れました。

[Redacted text block]

[REDACTED]

これは、GMP の組織になります。基本的な組織体系としては、治験薬 GMP に基づいております。製造ユニット、品質ユニット、それ以外の様々な責任者を就けております。QC ユニットの中には、QA と QC。それから、私たちは品質管理者を設けており、最終的な出荷判定は品質管理者が行います。1 つ前までは QA がやりますが、最終的な全責任は品質管理者が持つという、ヨーロッパの QP に近いような形を取っております。

私たちは、この建物を建てるためではないのですが、世界中の施設をこまで見まわりました。私たちは遺伝子治療をベースにしておりますので、主としてベクター製造施設と、細胞加工施設を訪問しました。それから、Bio-safety assay のうち弊社でできないものは外注いたしますので、そのような施設は査察してきました。アカデミックなところが多くて、査察は企業もあります。

[REDACTED]

[REDACTED]

このように、私たちは、GMP のレギュレーションを意識して建物を作り、建物としては結構立派なものができるかと考えておりますが、やはりハードよりもソフトということです。複数の細胞を加工する、特に、例えばこれまで自由診療で行ってきた病院様から、再生医療新法、安全性確保法の下では外注できますので、私たちはそれを受けた場合、コストのファクターが重要になってまいります。その場合、1部屋1イベントでやっていると、コスト的には採算が取れなくなりますので、複数細胞を同じ部屋で加工する必要性が生じますが、そのときのクロスコンタミ対策や取り違い防止と、そのイベントごとの洗浄・除染・滅菌方法、環

境モニタリング方法といったソフトの対応、あとは、原材料提供会社の査察や、試験委託先の査察といったことをしていかなければなりませんし、このあたりの経験を積んでいく必要があります。

さらには、受託する場合は、受託元機関とのシステムづくり、例えば採血した細胞をどのようなシステムで受け渡しするのかといったシステムづくりを、これから行っていかなければならないようになります。最後に、こういったソフトに関しては、ICHのQ9“Quality Risk Management”の考え方を参考に、特に上2つに関しては対策を立てていくことになるかと思えます。最後は当たり前のことを書いてしまい、申し訳ありません。

ここに、日本発の再生医療の夜明けだと書いてありますが、実はこの写真は夕方なのですが、夜明けのようにも見えるのでこう書きました。以上になります。ありがとうございました。

○中畑部会長 それでは、ご質問を頂きたいと思いますが、いかがでしょうか。

今日のお話は、治験用に使用するという考え方でよろしいですか。商業ベースで作ることも兼ねているのでしょうか。

○峰野参考人 もちろん、自社プロジェクトの承認用と、治験用の細胞加工製品の受託です。

○中畑部会長 それをどこかで分けるとか、そういうことはされているのですか。

○峰野参考人 今は部屋で分けております。

○中畑部会長 部屋で分けているのですね。

○峰野参考人 はい。

○青井委員

[Redacted]

○峰野参考人

[Redacted]

○青井委員

[Redacted]

○峰野参考人

[Redacted]

○青井委員 ありがとうございます。

○中畑部会長 ほかにいかがですか。

○谷委員

[Redacted]

○峰野参考人

○谷委員

もう1つ、無菌充填の際には温度を下げるということで対応されているとのことですが、もちろんアイスなどは持ち込まない環境で行っておられると思いますが、我々はこれまでこのような環境下での操作に困難感を感じてきたのですが、貴社環境では安全キャビネット中の温度調節が可能な機器を使用していらっしゃるのでしょうか。

○峰野委員

いえ、LABSに細工しまして、そこに入ってくるエアがLABSの中でぐるぐる回るのでなくて、外部から入ってくる空気を低湿、低温にするようにしております。

○谷委員

それは、そのような器械が販売されているわけではなくて、自己で設置していらっしゃるのですか。

○峰野参考人

はい。

○谷委員

ありがとうございました。

○西田委員

2点教えてください。1点は、アイソレータを置く部屋のグレードをどういう考え方でされているのでしょうか。クリーン度という意味です。

○峰野参考人

○西田委員

もう1つは、外注なりでオーダーを受けたら搬送することがあると思うのですね。その場合の工夫とか、何か考えられて細胞調製室等が作り込みされているのかどうか。あるいは、海外がどうされているのか、そういう情報があれば教えてください。

○峰野参考人

すみません。海外に関してはそこまでの情報は得ることはできなかったのですが、特に原材料の1つとして血液などの生体材料を特別入れるような仕組みを私たちも作っておりません。持ち運びする容器はいくつか工夫しており、

○西田委員

原材料はそうですが、最終製品、最終プロダクトのCPCの中で作ったものを輸送するとき、場合によっては凍結、場合によっては凍結でない状態で輸送すると、輸送の容器とかSOPのあたりのことを考えながら、たぶん中のデザインなどをこれから考えていかなければならないかなと思

います。そのあたりはどのように作られたのかなと思いました。

○峰野参考人 凍結は簡単なのですが、場合によっては凍結したものを一旦戻して、ready to injection の形で輸送する必要があるときもあります。それは、凍結したものを ready to injection にして、出荷のところに持っていく動線は作っております。それから、ものによっては非常に安定性が悪く、凍らしたものを戻すと非常にダメージを受けておりますから、そのダメージが少ないような保存液の改良と保存容器の改良を工夫しております。

○岡崎委員 何点か伺いたします。1 つ目は、全体的な環境モニタリングは、今はどのような基準で行っておられるのでしょうか。

○峰野参考人

[Redacted]

○岡崎委員 その場合、OQ の段階である程度のワーストポイントを見られているわけですか。機器の搬入のあとのワーストポイントの評価が難しいところがあるのですが、いかがでしょうか。

○峰野参考人 OQ は、実際はインオペレーションでないとワーストポイントは見られませんので、それは人が入った状態で OQ したあとですね。パーティクルは OQ した直後に全部見ていきますが、ワーストポイントを見つける場合はインオペレーションで見つけております。

○岡崎委員

[Redacted]

○峰野参考人

[Redacted]

○岡崎委員

[Redacted]

○峰野参考人

[Redacted]

- ウイルスを扱われる場合に、最終的な無菌試験に該当するようなウイルスクリアランス試験というのは、該当するウイルスのみの否定試験なのか、あるいは汎用的なウイルス否定試験まで加味されてやられているのでしょうか。
- 岡崎委員
- 峰野参考人 現在のレギュレーションでは、ウイルスはまずマスターCell bankに関して外因性のウイルスを見ますが、汎用的な *in vivo* ウイルス試験という全般的なウイルスを見ます。あとは、ロットごとに同じく外因性のウイルスを *in vivo* ウイルス試験と *in vitro* ウイルス試験で、ウイルスの混入がないかを見ます。
- 岡崎委員 その場合に、汎用的ウイルスの detection assay がまだあまりアプローブされているものがないように感じているのですが、そのあたりは例えば GCTP の中で製造を行う場合に、どこまでの基準を担保するものかという何かお考えはありますか。
- 峰野参考人 むしろ私たちは、*in vivo* というのはマウスや卵などに打って、その様子を見るという試験なのですが、それが必ずしもロットごとに必要ではないのではないかと、少し疑問を感じております。逆に、ある程度のロットですとできていけば、工程も担保できているということで、だんだん簡素化していてもいいのではないかと考えております。
- 中畑部会長 それでは、どうもありがとうございました。まだあろうかと思いますが、引き続き飯野先生にプレゼンをしていただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。
- 飯野参考人(九州大学) 私は九州大学先端医療イノベーションセンターの飯野と申します。この度は、このような発表の機会を与えていただきました PMDA の方々、また専門部会の先生方に、お礼を申し上げます。私どもは成人 T 細胞性白血病の治験製剤であります ATL-DC-101 に取り組んでまいりまして、私は特にその細胞製剤の CPC での製造を担当いたしました。それに関しましてプレゼンテーションしたいと思います。
- 今日の話題ですが、初めに ATL-DC-101 の治験の大まかな背景等について説明します。それから、私どもの CPC の体制についてと、実際の治験製剤であります ATL-DC-101 の製造についての経験を説明したいと思います。
- 治験の実施体制ですが、私どもの治験は、厚生労働省の助成金を頂きまして、九州がんセンターの末廣先生を代表といたしますプロジェクト、成人 T 細胞性白血病の治癒を目指した病因ウイルス特異抗原を標的とする新規複合的ワクチン療法、抗 CCR4 抗体を併用した樹状細胞療法ということでプロジェクトを組んでいます。

チームの構成としては、代表が九州がんセンターの末廣先生で、治験を実施する医療機関は九州がんセンターと九大病院になります。治験薬の製造は、九州大学先端医療イノベーションセンター (CAMI) です。そのほか共同研究といたしましては、東京医科歯科大学の金井先生などが共同研究者です。

治験薬の ATL-DC-101 の対象疾患について、簡単に説明します。対象となる疾患は、成人 T 細胞性白血病というレトロウイルスが原因で起こる血液のがんです。日本で大体 100 万人前後いまして、全世界では 1,000 万人います。基本的には母乳を介して感染すると言われていまして、そのうち母親から移ったキャリアの大体 2~5% が ATL、成人 T 細胞性白血病を発症し、非常に潜伏期間が長くて、発症の平均年齢は約 60 歳ぐらいです。病型は、急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の 4 型に分類されるのですが、特に急性型とリンパ腫型は進行が非常に急速で、極めて予後が不良です。

現在行われている治療としては、化学療法、造血幹細胞移植療法、最近になって出てきたのが分子標的薬療法という、HTLV-1 に感染した ATL 細胞をターゲットにした抗 CCR4 抗体、それから、海外では特にやられているのですが、HTLV-1 のレトロウイルスをターゲットにした抗ウイルス療法などが試みられています。

しかし、完治が期待できる治療は現在のところ造血幹細胞移植療法のみですが、いかんせん発症年齢が高いこともあり、造血幹細胞移植に持っていける患者自体が今のところは、まだなかなかすべての患者にはできない状況で、非常に厳しい疾患です。我々はとこの治験を始める前に前段階で臨床研究をやっていまして、ATL に対して樹状細胞ワクチン療法を経験しています。非常に手応えがありましたので、今回、治験という形で進めさせていただいています。

治験の概要です。患者は ATL で既治療例を対象としています。いろいろ適応基準はあるのですが、適応基準を満たした患者を対象にアフエーシスという成分採血の方法で末梢血の単核球を取ってきます。取ってきた単核球を私どもの CPC で 1 週間かけて培養して、その後、併用薬といたしましては CCR4 抗体を併用します。CCR4 抗体を投与するのには 2 つの意味がありまして、ATL 細胞は CCR4 が出ていますので、これをターゲットにするという意味と、制御性の T 細胞、いわゆる T レグに CCR4 が出ていますので、T レグもたたくことで、免疫制御を解除することで、より DC 療法を免疫的に強化するという意味で併用いたします。それで樹状細胞を 3 回投与してやっていく治験になります。

実際に樹状細胞を培養する我々の CPC の体制について、施設の概要、組織、文書管理、構造設備につきまして説明します。私の九州大学先端医療イノベーションセンターの概要です。場所は九州大学の病院地区にありまして、ここに病院があって、病院とは別の建物に先端医療イノベーションセンターがあります。ここは実は病院とは独立した組織であり、医学部とも独立していまして、九州大学に直轄した組織になります。この建物の 4 階に私のところの CPC があります。

CPC の組織体制ですが、イノベーションセンターのトップの意思決定機関は、センター長を中心とした運営委員会がありまして、ここはだいたい基本的には医学部の教授とかセンター長、副センター長でありまして、その先生方の指導の下、CPC が運営されています。私は CPC の責任をしていますが、各ユニット、実際のプロジェクトごとに実施責任者を置いているという形になります。

我々のところで治験以外で何をやっているかということをお話しますと、我々のところの CPC では、がんに対する細胞療法として活性化 T 細胞療法とか、樹状細胞療法の細胞加工を行ってまいりました。症例数といたしましては、治療した症例としては 2011~2014 年の 3 年間で 105 例やっていて、細胞培養の総数は約 500 例やっています。また、この治験が始まる前の前段階での臨床研究で、ATL に対する樹状細胞の培養もここで 3 例やりました。新しく制定された「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」にもとづきまして、先日、細胞培養加工施設として届出が済んでおります。

人員の構成です。私のところの人員は、医師が 2 人で、専門領域は、私は血液内科ですが、血液内科と固形がんのドクターがいます。私は日本輸血・細胞治療学会の認定医で、日本再生医療学会の再生医療認定医も持っています。それぞれ CPC の責任者、あるいはプロジェクトごとの実施責任者をやっています。培養のスタッフとしては 5 名で、CPC の実際の運用・管理、細胞培養、品質検査等に携わっています。

今回の治験薬の品質管理体制です。全体の統括は九州がんセンターの末廣陽子先生ですが、そのうち治験製剤をつくっているのが九州大学の CPC で、私が実施責任者となりまして行っています。

CPC の文書体系です。CPC 全体を管理する CAMI-CPC 管理文書があり、ここで CPC をどのように運営していくかという大体的な大枠を決定し、その紐付く形で各加工ユニットにおいて、プロジェクトごとに管理文書、あるいは細胞ごとに応じた製品標準書等を作っていくという形で文書体系を作っています。

実際、ATL-DC-101 治験薬の場合にどうやったかという、先ほど言いましたように、全体の枠を CAMI-CPC の管理文書という形で作っておいて、実際の ATL-DC 樹状細胞の加工に関する部分については、改めて専用の手順書を制定する。ほかの製品と共通する作業については、従来の手順書をそのまま準用する形で作りました。

これが CAMI-CPC の実際の図面図ですが、建物の 4 階の緑色で囲った部分が一応 CPC ということで、先日、九州厚生局に届けたのですが、実際の細胞を培養するエリアはこちらの下側の緑の部分で、上の緑の部分はマイコプラズマの PCR とフローサイトメトリーの検査をやっている場所です。赤で囲った部分が、今回の治験薬である ATL-DC-101 を製造するエリアになります。

清浄度区分と室圧管理、動線について説明します。今回の治験薬の製造エリアは赤く囲った部分で、黄緑色のエリアの部分がグレード B の清浄の区域になっていまして、グレード B の清浄のエリアの赤い部分の中に安全キャビネットがあり、安全キャビネットの中がグレード A の清浄度になります。室圧に関しても、この部屋は陽圧になっていて、外から汚い空気が入らないようになっている。エアロック構造も作っていまして、適切に管理している。動線につきましても、着衣と脱衣がそれぞれ一方向性になっているという状況です。

実際の ATL-DC-101 治験薬製造時の原料と製剤の動線について説明します。我々の治験の場合の原料の最終施設は、アフエレーシスという成分採血で採ってきますので、これは九大病院の遺伝子細胞療法部(輸血センター)で採ってきます。実際、閉鎖系で採取していますが、当然、ここでコンタミする可能性があるとしたら、患者に針を刺すところですので、このあたりはガイドラインに則って適切に採血をしていただいています。採った末梢血のアフエレーシス産物は、実際の治験を担当するドクターが手で持って搬送します。実際に納入するのは、CPC にパスボックスがありまして、そこでほかの製剤と混ざらないように搬入して、赤い点線ののりをもって移動して行って、最終的にクリーンベンチの中で作業をするという流れになっています。1 週間培養して、凍結するのですが、実際、投与するときは、凍結して、また融解して、緑の線に則って出荷して、実際に投与するのは九大病院の血液・腫瘍内科で治験実施施設として投与するという形になります。

これは昨年の PMDA の専門部会の佐藤先生の資料から引用させていただいているのですが、今の流れをそれに当てはめて説明すると、原料の採取機関は九大病院になりまして、これを CPC に搬送します。ハードの部分

は我々の CAMI-CPC でやって、ソフトの部分に関しては、特に ATL の樹状細胞の培養に関しては、いろいろノウハウ等が九州がんセンター、東京医科歯科大学、九州大学の共同研究で確立しましたので、そういったソフトの部分でやって、最終的には九大病院で投与するという流れになります。

私どもがやっている交叉汚染防止対策について説明します。まずやっているのは、作業者の識別化です。我々の施設では、ほかにもいろいろな細胞の加工をやっていきますので、それを識別するという意味で、この治験薬の製造に携わる者に関しては専用の無塵衣を着ることによって、ほかの作業者と区別するようにしています。動線管理は、モノの流れ、ヒトの流れも適切に管理しています。空調コントロールも、空気の流れ、室圧、清浄度区分も管理して、環境モニタリングも適切にやっています。これも当たり前のことだと思のですが、検体の取り違えを防止するために、検体を適切にラベリングしています。試薬に関しても、被験者ごとに専用のもとし、使い回しはしていません。適切なチェンジオーバーで、作業が終わるごとに適切に清掃及び消毒をする。バイオハザード対策用安全キャビネット、作業台、遠心分離機器等を構成単位とするエリアについては、複数の検体を同時に持ち込むことはいたしません。私どものところでは、非常に培養の件数が多いということと、こういった内容を適宜教育訓練していますので、スタッフは習熟していると思えます。

ロットについて説明します。我々の場合のロットですが、基本的には患者からアフエレーシスをして、1回で済む場合には1ロットになるのですが、細胞数に応じて2回アフエレーシスする場合がありますので、我々の場合はロットの数としては1ないし2ということになります。それで、皮下投与を3回するというのが、ロットの構成になります。

実際の ATL-DC-101 の製造の概要について説明します。先ほども言いましたように、患者からアフエレーシスをして、単核球を九大病院で取ってきて、九大 (CAMI-CPC) に搬入します。その後、2回遠心分離することで、単球リッチの分画にしまして、さらに付着細胞で単球を濃縮します。2回遠心分離する理由が、患者の HTLV-1 が ATL という T 細胞に感染しているため、それをなるべく減らすという意味で、単球リッチにします。その後、1週間 GM-CSF と IL4 を加えて、それから HTLV-1 の増殖を抑えるという意味で、AZT という抗ウイルス薬を添加した状態で樹状細胞を培養していく。最終的に、成熟した DC に対して、Tax という HTLV-1 の抗原があるのですが、そのペプチドを加えて pulsed したものが製品となります。

一旦凍結した後、解凍して、九大病院の血液・腫瘍内科で皮下投与するという流れになります。

製造工程での各種試験ですが、出荷判定の基準として設けているのが、最終的な生細胞数と、フローサイトメトリーで表面形質を調べて、樹状細胞になっていることを確認します。それから、無菌試験とマイコプラズマ、エンドトキシン試験で陰性であることを確認して、出荷判定して用いています。ここには書いていないのですが、途中の段階でも適切な無菌検査等も行っていて、途中の段階でもチェックをしています。

この治験を通じて非常に難しいと思った点について説明します。一番難しいと思ったのは、無菌試験です。無菌試験はルールがあって、当初、私はあまり詳しく知らなかったのですが、日本薬局方を見ると、例えば注射剤の場合、ロットを構成する必要個数が100個以下の場合、無菌検査で調べなければいけない量がちゃんと決まっていて、「10%又は4容器のうち多いほう」ということになります。私どもの製剤は 2.5×10^6 個の1チューブで、大体、数が40本いくかいかないかぐらいです。そうなので、そこから10%若しくは4容器ということで4本取るということになるので、全体でいえばかなりの割合を占めることになります。それから、液量も決まっていますので、これもかなり多い量を出さないといけないということになるので、無菌試験は非常に厳しいと思いました。

そのほか、今回あまり触れてはいないのですが、治験の上での課題として思った点ですが、「品質及び安全性」で難しいと思った部分は、生物由来原料基準への適合性が少し厳しいと感じました。一番問題になったのは培地で、当初予定していた無血清培地が海外製ということもあり、中身に何が入っているのか分からないというのがあって、当初、予定していた培地は治験には使えないということで、この辺はいろいろ工夫することによって回避することはできたということです。それから、工程管理における無菌試験は、先ほども言いましたように検体の量をたくさん出さなければいけないということで、これも非常に厳しいと感じました。そのほか、一応、今回の治験では、九大で作って九大で投与するので、保存安定性はそれほど問題にならないのですが、今後は、例えば九大で作ったものをほかの医療機関で投与する場合には、搬送時の安定性とか、そういったものは問題になると考えています。

あと、今回とはあまり直接関係はないのですが、「非臨床安全性」で、治験の場合には造腫瘍性と毒性はかなり厳しく証明しなければいけなくて、具体的に言うと、自家の細胞製剤なのですが、マウスに動物実験をして腫瘍を造らないであるとか、毒性について安全であることを証明す

るようにと言われましたので、これに実際取り組みました。

そういったことに対処するために我々が何をしたかということ、健常人から治験と同一プロトコールでの製剤の製造をプロセスバリデーションという意味合いでやりました。対象といたしましては、健常人ボランティア3例で、実際にアフエレーシスをして、治験と同じプロトコールで培養をして、いろいろな検査、無菌検査、マイコプラズマ、エンドトキシン、その他、出荷判定試験、あるいはマウスによって造腫瘍性試験等を検討しました。

その結果について簡単に説明します。健常人由来の製剤ですが、最終的にできた樹状細胞は、健常人でやっても収量はかなりばらばらでしたので、おそらく実際の患者になると、もっとばらばらになるのかなと感じました。無菌検査等も、治験でやる予定のとおりに行ったのですが、一応全部、特に問題なくやれたと思っています。

治験として、細胞製剤は非常に難しいと感じた点を、もう少し具体的に言いますと、結局、最終的に必要となる細胞数が非常に激増すると。私どものプロトコールでは、治療用として用いる細胞は 30×10^6 、 3×10^7 個が必要なのですが、一応、局方にのっとして無菌検査等を行う場合は、投与する細胞が 30×10^6 に対して、確認の無菌試験等だけで 10×10^6 が必要になってきます。ここで非常にたくさん取られるので、結果として細胞数が増えてしまう。そのほか、治験特有のいろいろな検査があつて、いろいろ計算してみると、健常人3例のうち1例は、必要数に達しなかったということになりますので、非常につらいと感じています。そういったこともありまして、1回アフエレーシスしたときに樹状細胞の細胞数を見て、足りない場合はもう一度アフエレーシスをして、とにかく必要な数を確保するというように治験はもっていています。ただ、再アフエレーシスした場合は、今度はロットがまた増えますので、またさらに同じ確認試験をやらなければいけないので、あまり増えないという感じです。

これは私の考えですが、自家細胞製剤と従来の薬剤はどう違うかを簡単にまとめてみました。原料に関して言うと、従来の薬剤は、多くの場合は化学物質、あるいは、最近では人間以外の生物等も従来の原料になるかと思えます。自家細胞製剤は、原料は人間であり、自分自身であるということになります。原料の無菌性は、おそらく従来の薬剤は担保されている、自家細胞製剤は患者から取ってきますので、そこは担保されないという弱点はあります。

重要な点は、原料採取に伴うリスクがあるということです。従来の薬剤

は化学物質ですので、原料をいくらでも取ってこられますが、自分自身の場合はそれがなかなか難しいし、原料を取ってくる時にリスクがあるということです。例えば、私どもの治験の場合では、原材料を増やすために何をするかというと、アフエレーシスの採取の回数を増やさざるを得ないということになります。アフエレーシスは非常に安全ではあるのですが、やはり有害事象が報告されていて、例えば、これは日本造血細胞移植学会のドナー登録センターによる調査ですが、アフエレーシスに伴う合併症は、例えば血小板減少、迷走神経反射など、重篤な合併症としてはこういったものがあって、頻度としては 0.58%なので、それほど少ない頻度ではなく、やはりリスクが伴う。品質は当然従来の薬剤は一定なのですが、我々はどうしてもばらつく。ロットの構成は当然ありますが、我々の自家細胞製剤は少ない。最終的な収量は、どうしても自家細胞製剤を増やすことは困難であるということになります。

最後、「まとめ」です。一応、治験薬 GMP 体制での製造体制は整ったのではないかと思います。健常人からアフエレーシスを含む樹状細胞製剤の製造ごとでの確認（ペリフィケーション）を通じて、製造工程及び品質検査が適切に実施できたと思います。今回、あまりデータは見せていませんが、保存安定性試験、造腫瘍性試験などが行えました。課題としては、最終的な製剤の量（細胞数）の確保が困難な場合がどうしても想定されまして、その場合には、リスクはあるのですが、再度アフエレーシスすることで製剤の量を確保しなければならないといった状況です。以上です。

- 中畑部会長 非常にいろいろ参考になる良いプレゼンテーションだと思いました。ご質問がありましたら、どうぞ。
- 金子委員 京都大学の金子と申します。手元の資料の 6 ページで品質管理体制の図が出ているかと思うのですが、先生のやっておられる CAMI-CPC の上に、品質保証責任者という形で品質保証の方が入っていらっしゃるのですが、最終的な製剤の OK は、この方がチェックするという体制でやっていらっしゃるのですか。
- 飯野参考人 その辺が今回の治験で非常に微妙なところで、CPC から出る段階でチェックはするのです。チェックはするというか OK は出すのですが、投与するかどうかの最終的な判断は、代表が九州がんセンターということもありますので、品質保証の部分はそのデータを見て判断するということになります。
- 金子委員 先生、もう 1 つ聞かせていただいでよろしいですか。
- 飯野参考人 はい。

- 金子委員 9 ページの交叉汚染防止対策で、直接、交叉汚染とは関係のない質問かもしれませんが、試薬の適切な管理で「被験者ごとに専用のもとし」とあります。試薬全般の受入れについてですが、私たちも悩んでいるところではあるのですが、培地があり、サイトカインがあり、いろいろ混ぜて使いますよね。その受け入れている原料の活性とか、そういうもののチェックは、先生方はロットごとにやったりされていますか、それとも混ぜてでき上がったものですか。
- 飯野参考人 一応、原則としては、受入時にメーカーに保証書みたいなものを作っていただいて確認しています。
- 金子委員 では、メーカーから付いてくる品質の保証書を確認する形がメインになるのですか。
- 飯野参考人 そうです。
- 森尾委員 プレゼンテーションをありがとうございました。本当は峰野さんのところで確認しようと思ったのですが、環境モニタリングについてです。グレード A・グレード B ゾーンの微粒子モニタリングは常時でやっていらっしゃるかどうかと、あと、微生物モニタリング、一連の作業ごと、これはアカデミアのところだとなかなか厳しいと思うのですが、実際のところ、もしお話できるようでしたらお願いします。
- 飯野参考人 環境モニタリングに関してですが、ちょっと設備上の問題があって、常時モニタリングはうちのところではやっていなくて、作業の前後はパーティクルカウンターで確認しています。微生物に関しては、作業中は落下細菌を培養するようにしています。
- 森尾委員 作業中に置いておいて、最後にということですね。
- 飯野参考人 そうです。
- 森尾委員 もう1つです。無菌試験で、これは薬局方に従ってやって、10%か、あるいは4つ以上というのは、かなり厳しいと思うのです。例えば、 10^{10} 個が最終プロダクトのときに、 1×10^9 個の無菌試験をするのかという議論もあって、中間産物のところで一部取っておいて、そこの後の工程をちゃんとバリデーション、ベリフィケーションするなりして、その後は菌が出ませんというデータを出しておいて、それを回避するという方法とかはないのでしょうか。どちらを向いて言っているかわからないのですが。
- 飯野参考人 私もそう思うのですが、現状ではたぶんなかなか難しいと思います。
- 中畑部会長 その点について、PMDA のどなたかお答えできますか。原則は最終産物で全部判断することだと思いますが。
- 再生医療製品等審査部審査専門員 おっしゃるとおり、原則としては最終産物でやっていただきたいというところではあります。しかし、ケースによりけりだ

と思うのですが、どうしても実施できる量が足りないという場合においては、例えば直前の培養上清であるとか、またはふだんは捨てている検体みたいなものを使って代用する。その代わりそれ以降の工程については、代わりにどう担保します等、そういう話を踏まえた上で管理戦略を構築していただくところが、今、よく助言している内容になってくるのかというところですよ。

○谷委員 今、質問をさせていただきたいのですが、例えば、これは容器数を増やすという方法も1つあると思うのです。そういうある意味では水増し的な話になるのですが、細胞数を各チューブで減らして、そういう場合はどうなるのでしょうか。

○再生医療製品等審査部審査専門員 ご質問の意図が分からなかったのですが、水増しするというのは、例えば検体となる上清の量を増やすとか、そういう形で何か。

○谷委員 1チューブ中の細胞数を減らして100以上にすることも1つは可能だと思います。なぜかと申しますと、投与するときは、なるべく患者に、先ほどのサイトカインの問題もそうですが、我々は購入したときに、アリコット化しないと無駄がものすごく生じます。半年ぐらいで大体サイトカインは期限切れになりますので、結果的に自己検体作製に莫大な費用がかかってしまいます。従ってスモールアリコットにしていくことは1つの方法で、製造するときはそれをやらせているのですが、ファイナルサンプルも、これの定義によれば、100以上作った場合には検査用試料に無駄が生じないのではないかと思ってお聞きしました。

○再生医療製品等審査部主任専門員 合理性があるかどうかという点だと思うのです。それは細胞というところで制限がいろいろありますので、それはいっぱい分けるというところは確かに検討すべきだと思いますが、やはり合理的に分けて、どういうふうにするかというところは非常に大事になってきます。ただ、分ければ分けるだけ、今度は汚染するリスクが上がってきますので、それとの兼ね合いがあります。そこら辺をどう合理性をもってやっていくのかだと思います。

その上で無菌性の確保というところを考えたときに、では、どこでどう確保していけばいいのかというところは、工程の上流で見るのか下流で見るのかは分かれますので、自分たちの作業のやり方に応じて、どういったところでやるのが一番効果的に無菌性の確保につながるかを十分考えていただくことが重要です。サンプルが多ければ多いほど無菌性の試験として確度は上がっていきます。製品はそれほど多くは使えなくても、培養後の上清であればある程度確保できるというのであれば、そ

それはそれで管理の考え方としてはあり得ると思っています。そこはケース・バイ・ケースで議論していく必要があると考えています。

○谷委員 ありがとうございます。

○中畑部会長 ほかにいかがですか。

○岡崎委員 今、プロセスユニットは4ユニットで稼働されていると思うのですが、その場合に各ユニットが別々に併行して作る場合に、1つの基準書で原則管理をしているというお話でしたが、その製剤自体の管理レギュレーションが違った場合に、1つの管理基準書、あるいはぶら下がる手順書なども、変えなくてもいけるのでしょうか。要するに、一番ハイレベルで、例えば清掃なり空調なり、全部の衛生環境基準をそれに合わせておられるのでしょうか、バリデーションも特に大きいと思うのですが。

○飯野参考人 特に環境に関しては全部共通でやっていますので、その場合は全部上げるを得ないのです。

○岡崎委員 バリデーションはいかがですか。

○飯野参考人 現状ではユニットごとにやっているという感じにはなっています。

○岡崎委員 そのときに、傘下の基準書の中身は少し変えて運用をされているということでしょうか。

○飯野参考人 ユニットごとに違う部分というのは、バリデーション部分で、製剤特有の部分に関しては、たぶんユニットごとの管理になるのですが、全体に関わる部分については、確か共通化していたと思います。

○岡崎委員 それをうまく切り分けて手順書作りされているわけですね。

○飯野参考人 そうです。

○岡崎委員 これを拝見したら、各ユニットの出口がどうしてもワンウェイにならずに、共通的な構造になっていると思うのです。多くのアカデミアがそういう構造になっているのですが、その場合に、特に品質の取り違い防止と交叉汚染防止の留意点といいますか、特にこのCAMIでは、先ほどのお話では、1つのユニットで他剤の異なる患者さんの検体を扱っておられるということでしたので、特に頻回に製剤のチェンジオーバーとかを含めての部分も併せて、共通ユニットの管理をどうされているかということをお伺いできますか。

○飯野参考人 基本的には1人の患者の作業ごとに消毒を行ってチェンジオーバーしている。それから、これは当然ではあるのですが、同時に同じエリアの中に持ち込まないということです。

○中畑部会長 まだまだあろうかと思えます。お二人のプレゼンテーションを通じていくつかの問題があると思いますが、どなたかご意見がありましたら受け付けたいと思えますが、いかがですか。どちらの先生に対してでも結構

です。

先ほどのタカラバイオの防虫対策も非常に興味があったのですが、実際に虫はどの程度捕虫できているのか、どのような種類の虫がいたのか、それについて何かありましたら。

- 峰野参考人 歩行虫は圧倒的にチャタテムシが多いです。カビを餌にする虫らしいですが、段ボールに付いてきたり、そういった形で結構入ってきたりします。飛翔虫は特にこれというのはいないです。
- 中畑部会長 ライトと、あとは補虫箱とかで捕獲しているという格好ですね。
- 峰野参考人 そうです。確保しながら、それを何が何匹というのを毎月モニタリングしている状態です。特に飛翔虫については、UV は逆に虫を集めますので、外には絶対向けないように気を付けています。内側に向けるということです。
- 金子委員 飯野先生にお聞きしたいのですが、HTLV-1 に感染されている患者由来の検体を扱うということで、教育訓練とかチェンジオーバーに関して、特に気を付けていらっしゃるかどうか、重点的にやっていらっしゃるかどうかがありましたら、教えていただければと思います。
- 飯野参考人 教育訓練は、一応、HTLV-1 に関しての基本的なウイルスの性状とか、ATL の病気についての教育はしました。チェンジオーバーに関しては、先ほど言いましたように、ほかの場合と特に分けてはいないのですが、作業ごとに普通に消毒をしているといった状況になります。
- 金子委員 チェンジオーバーのときは、どういう薬剤でやっていらっしゃるのですか。
- 飯野参考人 次亜塩素酸ナトリウムとエタノールです。それでクリーンベンチとかを掃除してやっています。
- 長村委員 飯野先生にお伺いしたいのですが、今回はいろいろ複数の施設でやっているということで、非常にご苦労されていると思うのですが、今回、九州がんセンターのほうは文書管理責任者が岡村先生になっていて、例えば汚染とか、動線とか、そういったところで何か是正措置が必要となってきた、それが施設のものなのか、あるいは今回のプロジェクトの工程によるものなのか、少し判別が付きにくい場合とかに、施設の側とプロジェクトの側のどちらのほうで、例えば手順書なり是正措置なりとかをやって管理されていくのか。そういうことで何かご苦労されたこととか、こうすればいいということがあったら、教えていただきたいのですが。
- 飯野参考人 おそらく治験全体での責任は、九州がんセンターがたぶん責任を持つことになるのですが、実際、九州がんセンターから我々が依頼を受けて受託する感じで細胞製剤を作っているという形になりますので、もし、我

々の所で構造上何か改めなければいけないという場合であれば、もちろん我々の責任で、九大側の責任でやらなくてはいけないのかと思っています。

○中畑部会長　　まだまだあろうかと思いますが、お二人の先生方、どうもありがとうございました。

<議題2：これまでの議論の取りまとめに向けて>

○中畑部会長　　続けて、次の議題に移ります。次の議題は、本日は5回目で、これまでいろいろな議論をしてきたわけですが、本部会としましては、一応将来的に報告書を作成するという方向で今後議論を進めていきたいと思えます。まずはその骨子になるものを最初に固めていきたいと思えます。そこでPMDAと相談させていただきながら、資料3にあるような骨子のたたき台を作成いたしましたので、それについて事務局から簡単に説明をお願いします。

○吉田事務局長　　それでは資料3です。当専門部会、当初は再生医療等製品の無菌性、交叉汚染、あるいは清浄度を、従来の無菌製剤に比べてどうなのか、それをハード、ソフト面から総合的にアプローチをしながら、基本的な考え方をまとめてはどうかということで議論を始めました。いろいろな議論を重ねる中で、現在、多くのCPCが直面している課題として、治験あるいは臨床研究における製品の製造管理及び品質管理をどうするのかという形で、前回少し議論がなされました。そういったこともあり、この骨子としては、資料3のスライドにあるとおり、市販製品と管理の考え方が異なる臨床研究及び治験製品における製造管理及び品質管理上の課題あるいは品質の確保のための考え方に関して、提言の形でまとめてはどうかということです。大きく1~7の項目を立てております。

1.「はじめに」ということでCPCの現状と課題ということで、これまでいろいろご指摘があった部分について、イントロとしてご紹介した後、2.で総論として品質確保におけるそもそもの基本の考え方を論じる形にします。その後、各論に落としこいていき、3.~7.ということで、書き起こしていったらどうかということです。最初、この部会でもご紹介させていただいていますが、品質システムを考えなくてはならないということで、それが臨床研究あるいは治験段階に応じた品質システムの運用がどうあるべきか。品質リスクマネジメントの活用も重要なことは議論されたかと思えます。特に再生医療等製品については、個人の認識、技術にかなり依存するところが多いので、知識管理あるいは教育訓練の重要性といったこと。それをさらに発展させて6.として、製品ライフサイクルを考

慮したような管理戦略の概念というようなことを書き起こし、最後に 7. でベリフィケーションです。特にこの臨床研究あるいは治験製品におけるベリフィケーションの実践ということでこの報告書を最後にまとめていってはどうかということです。いろいろなキーワード等々出てきています。その補足資料という形でスライドに出ています。これについてはかなり専門性が高いので、PMDA の関係部から詳細をご説明します。

○佐藤再生医療製品等審査部長 今、事務局から説明のあった取りまとめの骨子案ですが、これまでご議論いただいている中で、クロスコンタミの防止とか洗浄、除染、滅菌の考え方などさまざま課題があるということで、CPC の現状と課題を整理するところもあります。その中でやはり今日もプレゼンの中でハードよりもソフトが大事だというようなご議論もございましたが、その根幹となるのが品質システム、品質リスクマネジメントです。ただ一方で、このあたりの言葉が比較的 ICH-Q9 などから新しく入ってきている概念でもあり、今の GCTP の省令や通知を見ても、あまりよく中身が分かりにくい部分もあろうかと思っております。ただこういった部分をしっかりと治験段階から製品のライフサイクルを見据えて対応していくということが、究極的にはクロスコンタミの防止をはじめとして、滅菌の管理などにもつながっていくということです。少しそういった点での補足資料ということで、今日は添付しております。担当から中身については簡単にご説明いたします。

○再生医療製品等審査部主任専門員 続けて補足資料の説明をいたします。まず、「一般的な開発の全体像」です。先ほどお話がありました製品ライフサイクルでは、やはりシーズが見つかった段階の情報は大事になると考えています。個人の技術に強く依存するところがありますので、最終的に管理として SOP に落したときに、その本質をまったく理解せずにやることは非常に問題です。そこも含めて知識をしっかりと蓄積していかないといけないと思います。そこで品質の開発で何が大事かという、やはり有効性と安全性に関わる品質特性をしっかりと特定していくことだと思います。これが開発での目的となります。

一方で製造工程も十分に理解していかないと適切な管理ができないので、やはり重要品質特性として、特定された特性に対してどういうところをコントロールすればそれが確保できるかを理解していく。すなわち、重要品質特性の特定と重要工程パラメータの特定が開発の大きな目的になると思います。ただ治験製品の品質管理では、第 I 相の前でいろいろ決めていくこととなりますので、そのときまでに得られた知識の中でその管理というところをどのようにやっていくのか考えることとなります。

これはやはり規格だけを確保すればいいというものではなくて、先ほど述べた上流から下流までの工程含めて、一体どのポイントで何をやればいいのかを十分に考えた上でやっていかなければいけない。つまり第Ⅰ相での管理戦略をどう考えるかになります、管理戦略というのは、これは上流から下流までのプロセスの中で、どこでどのような管理をやればいいのかを端的に表わした言葉ですが、そういった管理戦略を立てていくことが重要です。また、それは治験の段階が進むことに併せ、一律の管理とはせず、バージョンアップしながらやっていって、最終的には市販後の管理戦略になっていくと考えております。一般的な全体像のイメージとしてこのような理解をすることが非常に大事な点でして、皆さまからのご意見の本質にはすでに考慮されていたと感じます。

「知識管理」というところですが、やはり知識をマネジメントしていかなければいけないというところがありますので、個人の知識だけでは十分でなくて、やはりグループの知識あるいは組織全体の知識に展開していって、それをまとめ上げたものが SOP であるとか、レポートにつながっていくと思います。このようなレポートをもって開発の初期からつないでいくものですので、市販製造での製造管理、品質管理にはこのような知識のつながりが土台にあると考えております。

「管理戦略とは何か」ですが、言葉が難しいところはありますが、端的に言うと上流から下流まで、一体どこを管理すればいいかだと思います。先ほど無菌試験はどうすればいいのかなどありましたが、やはり最終試験の無菌試験をやればいいというものではなくて、工程での培地上清を使ってやるであるとか、あるいは原料での管理も必要だと思っておりますので、その辺をどのように管理するかというところを議論することは非常に大事でして、それを端的に表わす言葉として、「管理戦略」という概念を提案して、その中で議論していく、皆さんそういう方向に向かっていくことが非常に大事な提言につながるのではないかと考えております。

これは「品質を確保することの意味」というところで、品質というと品質特性のところにフォーカスが当たるのですが、やはり大事なのは有効性と安全性に関わる品質特性が何かを理解することが非常に大事だと思います。リスク管理であれば、重要度をもって対応していかないといけないわけですが、どの品質特性を見ていけばいいかわからないのであれば、管理としては確度が落ちてしまいますので、有効性と安全性に関わる品質特性、その全体像、そして必要な特性のひとまとまりをもって品質を作り込んでいることを理解していただくことが非常に大事な点と思

います。

最後のスライドですが、これは一番大事なポイントだと思っております。開発の初期では知識が乏しいですので、市販後のような品質保証までを初期においてなかなか達成することはできないと思います。ただできないからやらないというわけではなくて、やはり柔軟な対応をもって対応していくことで、足りない部分を補うという考え方が開発段階では重要になってくる。その経験が蓄積され、蓄積された知識によって品質保証のレベルを上げていき、最終的には市販後の GCTP の製造管理、品質管理につながっていくのではないかと思います。そういった全体像の考え方、あるいは概念を理解していただいて、Phase I、II、IIIにおける適切な品質管理をやっていくことが大事だと思います。そのためにはやはり科学的な視点、あるいはリスクベースの観点からしっかりとやっていくことが、非常に大事なメッセージになるのではないかと思います。補足の説明は以上です。

○中畑部会長 ただいまのまとめ、これからの議論の方向ですが、何かご意見ございますか。今まで何人かの方に今の CPC の現状等についてもプレゼンしていただき、その都度議論してきたわけです。

○森委員 すごく素晴らしくまとめていただいていると思います。最後のポンチ絵の説明をしていただいたところで、先ほどの飯野先生のお話にあった必要な細胞数の確保で、どうしてもチェックにかなりを取られるところ、やはり実際にやっている人たちにとっては一番つらいところです。ですから先ほどおっしゃった代替的のところをやることで、最初のステップをもう少しハードルを下げていただければ、非常に良いかなと思います。

○中畑部会長 ほかにいかがでしょうか。

○青井委員 今、管理戦略が非常にキーであるとのことでした。そのとおりだと考えますが、もちろん私たちが何かを取りまとめるときに、それが大事であるというだけでは少し具体性があまりに乏しくなります。例えば、ある種の雛型の書式というか、ある製品製造に関して管理戦略をどう考えるかのようなものを作ってみるのはいかがでしょうか。なぜそれを思いついたかと言うと、先ほど峰野先生が cGMP の適合性を条文ごとにこういう対応をしてというもの、あれはまさに GMP 指針適合性を確保するための戦略が、あの書式があることによって、このように考えていけばということが分かります。ただ、実際にどういう手を打つかというのは、それぞれ施設ごとに違ってもちろんいいのかもしれませんが、概念的になりすぎず、ただ、ケース・バイ・ケースでということと言うと、何か枠のようなもの

のができると、考え方が整理されるのではないかなと思いました。どうでしょうか。

○再生医療製品等審査部主任専門員 ぜひ、参考にさせていただきたいと思います。

○中畑部会長 ほかにはいかがでしょうか。

○金子委員 表紙の骨子案を拝見していますと、「臨床研究及び治験製品」というように併記されているかと思いますが、やはり臨床研究と治験と両方に踏み込んで取りまとめていくような形になりますでしょうか。この場合の「臨床研究」というのは安全性確保法に関連したものを指しているかと理解してよろしいのでしょうか。そうすると、それをうまく併存するような形で、レベル観については、これはこうでこれはこうでというような管理戦略の分け方のようなものも必要になってくるということでしょうか。

○再生医療製品等審査部主任専門員 ありがとうございます。今回、出させていただいたのが、治験製品に加えて臨床研究を入れたのは、考え方としては共通の部分があるのではないかと思い、挙げさせていただきました。というのは、市販製品というのは求めるべき品質は決まっておりますし、管理も決まってきていますが、研究の段階あるいは開発の段階というのはまだまだ決まっていない段階ということがありますので、そういったところにフォーカスを当てますと、求められているものというのは共通の部分があるのだと思います。そういうようなところがあるのであれば、共通なところでまとめていくのも一案かなと思います。それはスコープをそこに当てるのか、あるいはその中で利用もできますよというところを書いていくのかは、書き方のところで調整はできると思います。やはりベースとしては同じように考えてやるべきだとこちらとしては考えております。

○中畑部会長 よろしいでしょうか。この回の始まる前にも少しその議論があったのですが、一応この PMDA の科学委員会から出しますので、主たるものはもちろん治験の形に足を置くわけですが、ただ両者はまったく切り離せないし、今、特に安全性確保法では細胞を製造して、それをほかの施設で実際に移植に用いるというようなものも、今度は細胞を製造するところの施設の問題も当然出てくるわけですので、それについては PMDA もまったく関わらないわけにはいかないもので、ある程度の品質を確保しないで、そういう医療が行われるということは我が国としては非常にまずいことなので、ある程度その両方を考慮したような形でまとめることができればという考え方です。それでよろしいでしょうか。ほかには何か御意見ございますか。

- 岡崎委員 ぜひ、この機会にお伺いできたらと思います。ヒトへの投与となる細胞製剤の場合が、特定再生医療認定委員会を経て申請していく形になると思いますが、いわゆるフィジビリティスタディも含めて GLP の段階で加工された製造物が、実際はこういった届出または認定施設で作られたものでない場合も含まれていて、それを将来的に治療用の製剤の原材料として使えるかどうかの判断基準が今はないように思うのです。その場合に委員会で審議するときには当然そのときの保存記録、加工記録をベースにして審議するものだろうと思いますが、ある一定の基準をもうこの段階で示しておいたほうがいいものかどうか、その辺のお考えを伺いたいと思います。
- 佐藤再生医療製品等審査部長 今回の先生のご質問は、どちらかという科学委員会、PMDA というよりは厚生労働省のほうの仕切りの判断の話だろうと思いますが、直接的な回答になるかどうかというのは分かりませんが、基本的にここで議論の対象としているものは、患者さんから取ってきた細胞をその場で加工する、そして培養することを前提とした CPC をこの場では考えていますので、先生がご指摘の形で長年ストックしておくような形のものというのは、これまでのこの場でのいろいろな事例研究をはじめとして、スコープとして、含めるのが良いのかどうかの議論はあろうかと思っております。ただ実際の行政上の運用は、申し訳ございませんが、そこは厚生労働省にお任せするしかない部分ですが、ここでは科学的な議論として、先生方はどこのスコープでこういった取りまとめをしていただくかということになるかと思えます。
- 中畑部会長 その点は、例えば、昨年も議論した iPS 細胞などもこれから実際に使われるようになってきますので、その場合には、iPS 細胞として樹立したものの品質をどうやって保証するか。その造腫瘍性ということでは、昨年、一つの答申を出したわけです。今回、議論した内容というのも、そういった将来アロにも使われるようなものもある程度カバーできるようなものも当然基本的には含まれるのではないかと思います。
- 佐藤再生医療製品等審査部長 その点ですが、先生がご指摘のように、例えばプルリポテントな細胞を凍結して保存しておくとか、ストックを作られたその段階でこういった規制がかかるわけでは当然ございません。ただおそらくストックしてあるものだけを直接体に投与することはあまり想定されなくて、その先にまた実際には培養して増やされたり、さらに誘導されたりということが行われます。実際、それをヒトに物として投与するために、おそらくストックからもう 1 回製造用のバンクが作られると思うのです。その製造用のバンクが作られてから先の話、そこから実際に誘導さ

れたり、培養されたりというプロセスはまさしく今回、議論をしているところのスコープに入ってくるお話ですので、そこはアロであれ、オートであれ、共通の技術的な要件としてこの委員会でご議論いただくのが適切なのではないかなと思います。ただストック段階はあくまでストック段階ですので、そこは制度上も GMP の対象になる考え方ではないということで、整理いただいて結構だと思います。

○中畑部会長 ほかにはいかがでしょうか。

○佐藤委員 資料 2 ページです。一般的な開発の全体像というお話で、これはおそらく ICH の Q9 シリーズのどこからか考えられるスキームと私は理解していますが、問題点は ICH の Q9 シリーズというのも、スコープ自身が合成品かいわゆる一般的な組み換えタンパク質のようなバイオリジクスであって、細胞製品ではないのです。ですから、このスキームが本当に妥当かどうかに関して、国際的なコンセンサスはまだありません。そういった点に注意しておく必要があります。この進め方で、例えば設計品質という考え方が果たして細胞に当てはまるのかなどについては、まだまったく国際的に議論されていないという点には留意して考えていったほうが良いかと思います。要するに、これまでのバイオ医薬品の考え方を再生医療等製品にそのままの形で当てはめられるのかが、まだ検証されていないという点については注意していただきたいなと思います。質問というかコメントです。

○中畑部会長 どうもありがとうございました。どうぞご発言ください。

○森尾委員 私もコメントです。品質リスクマネジメントとか管理戦略の重要性を強調するのは非常に良いことだと思います。おそらくさまざまな培養者、加工者などが参入するにあたっては、それが一体何であるか、先ほどの具体例という話もそうですが、やはりシステム、知識、データなどを共有することが重要で、それが皆さんの共通認識に至る、共通なプラットフォームでこういう加工に当たるとのことだと思うので、その辺のことを何かうまく盛り込めれば良いなど。というのは新法などで、例えば品質リスクマネジメントが出た瞬間に、具体的にどうするのですか、それは何ですかと Q&A にきてしまうわけです。なので、その辺を何かデータ、システムなど、共有するようなものができると良いのかなと思いました。少し漠然とした言い方になりましたが。

○中畑部会長 どうもありがとうございます。ほかにはございますか。

○青井委員 先ほどの発言は一般論として書式があると、まさに森尾先生がおっしゃったこともそれにつながるのかなという気はしています。何回かの専門部会でやはり一方で非常に 1 対 1 対応のような答えの点で、多くの方が気

になっていらっしゃる点は、割と出てきたと思っております。おそらくは2つに集約される。まずアイソレータをグレードCに置いたらいいのかどうかという点は、この委員の中でもあるいは多くの関係者の方は気になっている。もうひとつは先ほどの無菌試験のサンプルの量。これも機構の方々が合理性というお言葉でお返事してくださっていますが、むしろ開発者側、在野の者がこの局方に従うというのを固く考えているようなことがあります。そこはケース・バイ・ケース、適切なアプローチであるということが合理的に示せればということで、つまり局方に縛られなくてもいいとまで表現するかは別として、少なくともその2つの問題に関しては、わりと明確に、今回、この専門部会が出すものを見れば、「ああ、なるほど」と感じられるようなものになればいいと思います。局方は注射剤とクリームと粉薬のために作られたものだから、最後はそれぞれの合理性で。そういうことについては、これだけ何度も同じシーンが出てきていますので、ちょっと入るといいのかなと感じております。

<議題3：その他>

○中畑部会長 どうもありがとうございます。それでは一応、今回この取りまとめの骨子案の形、たたき台の形でまとめていただきましたが、これでは少し足りない、これに追加して骨子の中にこれも含めたほうがいいという項目があれば、ぜひ、ここでご提案いただきたいと思っております。

先ほどの議論の中で、かなりいろいろなことがこの7項目の中に含まれているのではないかと思います。ちょっとこれが欠けているのではないかというようなところ、何かございますか。もしないようでしたら、今後はこの骨子に沿って取りまとめの方向に、取りまとめの報告書の草案の形でまず作っていきたいと思っております。草案作りについては、全体で議論するには問題が非常に複雑ですので、一応、少人数でまず作業を進めて、草案を作った段階で皆さま方にお諮りをしたいと思っております。そういう方向でやっていきたいと思っておりますが、いかがでしょうか。そういう方向でよろしいでしょうか。

それではそういう方向で今後は進めていきたいと思っております。少人数で作業をするワーキンググループ的なもの、人選については御一任させていただきますが、よろしいでしょうか。それでは議題は以上です。事務局から何か連絡はございますでしょうか。

○吉田事務局長 事務局からは2点です。まず1点、いつものように本日の議論も非公表情報、企業秘密の部分も含めて、活発にご議論いただきありがとうございます。冒頭に申したとおり、資料1-1については、回収させていただきます。

ますので、表紙の右上にご記名いただきたいと思います。これから職員が回収させていただきます。議事録についても本日の議論の中で非公表情報に当たるものについては、部会長と相談させていただき、適切にマスキング処理をして公表の形にしたいと思っております。

もう1点、具体的な作業は先ほど部会長からありましたとおり、これから少人数で草案の作業にかかります。それがまとまった時点で次回のこの部会を開催させていただきます。具体的な日付については追ってご連絡いたしますので、よろしく申し上げます。事務局からは以上です。

<閉会>

○中畑部会長　それでは本日の部会はこれで終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。司会の不手際で少し延びてしまいましたが、どうもありがとうございました。