

再生医療等製品における 製造管理及び品質管理の考え方

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA)
再生医療製品等審査部

2014/9/16

再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準 (GCTP)について

本日のポイント GCTP省令と局長通知※

- 品質リスクマネジメントの基本的な考え方
- 無菌性の確保等に関するGCTPの論点
 - 構造設備
 - 品質管理
 - バリデーション及びベリフィケーション

※ 平成26年8月12日付薬食発0812第11号厚生労働省医薬食品局長通知

「再生医療等製品に係る「薬局等構造設備規則」、「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」及び「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」について」

GCTP省令における
品質リスクマネジメントの
基本的な考え方



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(平成26年厚生労働省令第93号)

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

※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省令の運用のイメージ

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)

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。

製品品質の照査

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

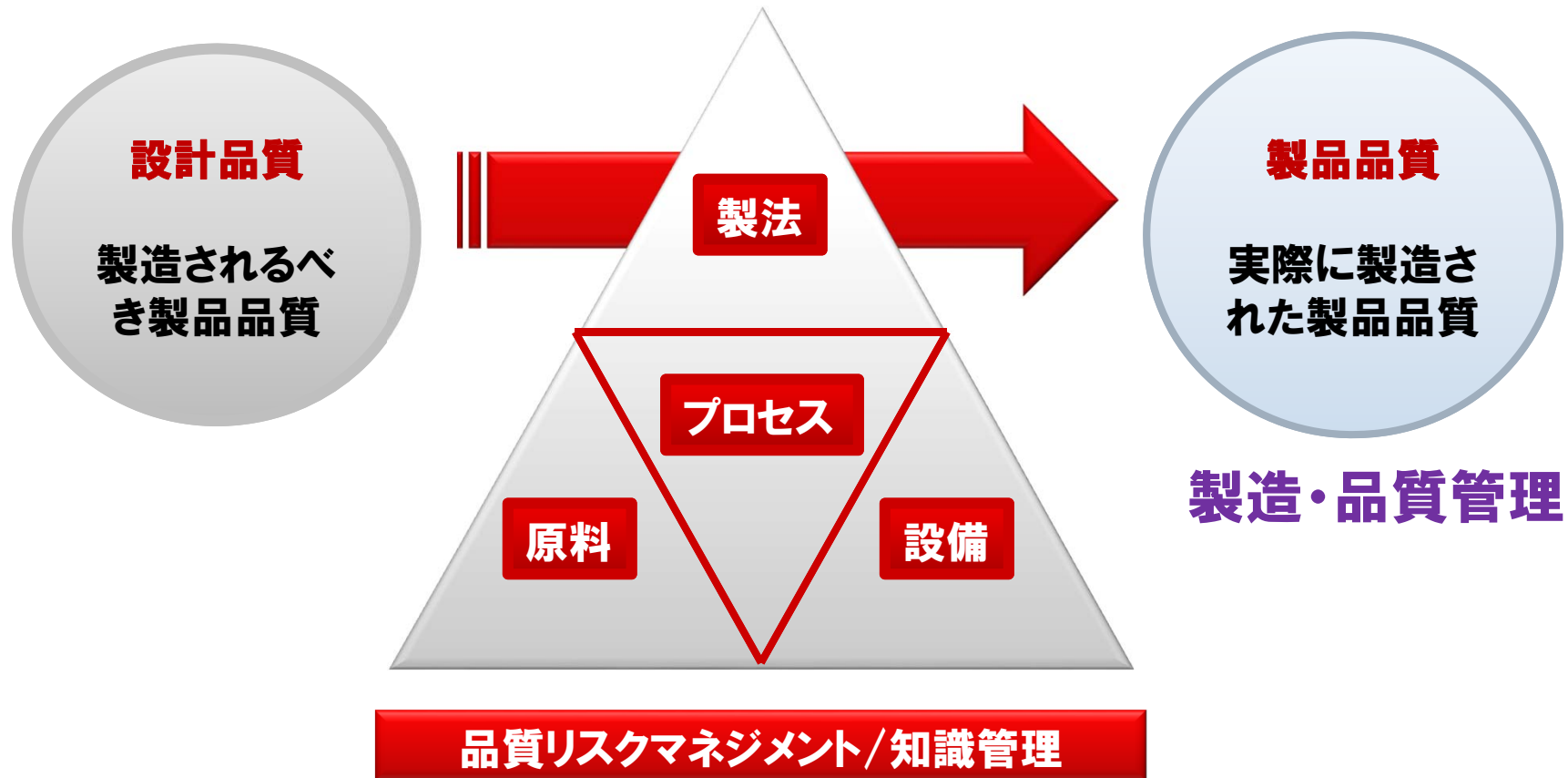
品質リスクマネジメント／知識管理

品質リスクマネジメントの基本的考え方 (第2条及び第4条)

- 「品質リスクマネジメント」とは、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(以下「品質リスク」という。)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をいうものであること。(第2条関係解説) ⇒ 活動全般についての説明
- (1) 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。(第4条関係解説(1))
⇒ 製造業者の実施手法全体の説明
- (2) 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。(第4条関係解説(2))
⇒ 実施手法の留意点

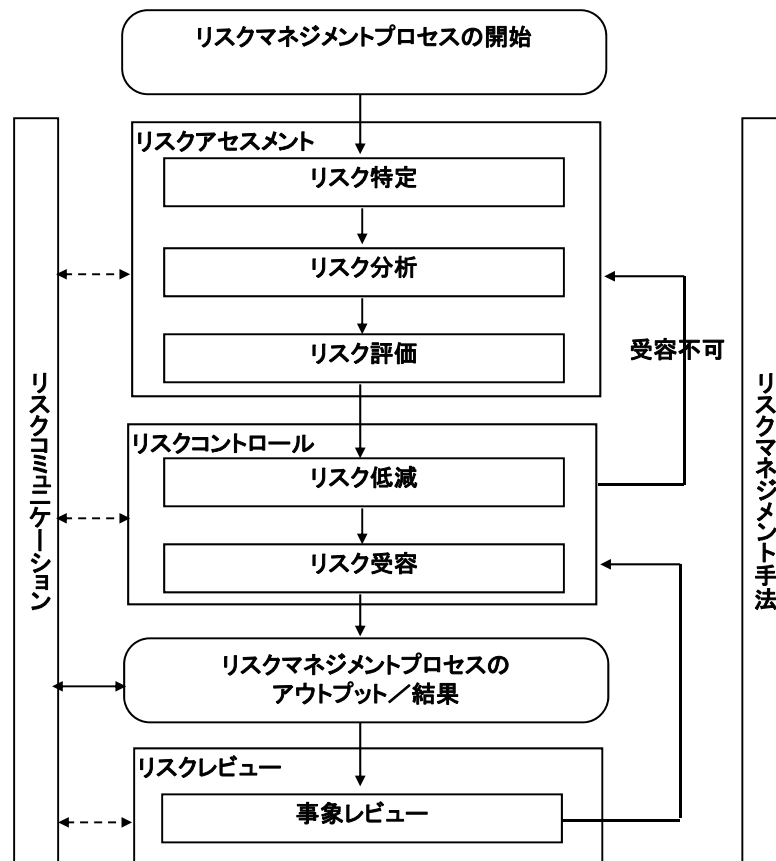
製品品質の科学的な理解

品質システムにおけるリスクマネジメント



「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り組み

品質リスクマネジメントのプロセス – ICH Q9



品質リスクとは、危害（健康被害、品質不良等）の発生頻度とそれが発生したときの重大性の組み合わせ。すなわち、危害の潜在的要因における発生頻度、検出力、重大性による評価されるもの。

一連の系統だったプロセス

品質リスクのアセスメント

- **リスク特定**
何がうまくいかないかもしれないのか。
- **リスク分析**
うまくいかない可能性（確率）はどれくらいか。
- **リスク評価**
うまくいかなかった場合、どんな結果（重大性）となるのか。

品質リスクのコントロール

- リスクは受容レベルを超えているか。
- リスクを低減、除去するために何が出来るか。
- 利益、リスク、資源の間のバランスをどの程度にするのが良いか。
- 特定のリスクを制御した結果、新たなリスクが発生しないか。

品質リスクのレビュー

- 事象をレビュー又はモニターするための仕組みを組み込む。
- 適宜、リスク受容決定を再検討する

品質リスクマネジメント(QRM)の要点

■ QRMの意義と本質

- QRMの活用により、**製品と工程に関する理解**を促進し、製造された製品の品質を保証する能力に関してより強い確証を得ることができる。**より強固な品質保証**につながる。
 - リスクは無くなるものではない
 - リスクの認識を促す
 - リスクは予測・防止・管理できる

■ 実践する際の要点

ポイント

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対するどのようなリスクがあるか、そのリスクは管理可能か、受入れ可能かという視点から達成レベルを設定し、継続的に管理し、改善していくことが求められる。

そのための文書化等の品質システムを個々に構築し相補に運用することがGCTPの根本にある思想。

無菌性の確保等に関する GCTPの論点

再生医療等製品の培養工程の特徴

組織採取



細胞



初代培養



継代培養



回収



分化・精製



充てん



製品

目的とする細胞を雑多な集団から得る

- 細胞の状態
- 培養する目的細胞の存在割合
- 培養系の特性(播種する細胞密度、足場、増殖因子、選択性)
- 目的に応じた工程管理

目的とする細胞(のみ)を増す

- 期待する増殖特性を示す
- 目的とする細胞特性を維持
- 培養系の特性(播種する細胞密度、足場、増殖因子、特異性)
- 目的に応じた工程管理

製品となる細胞に加工する

- 最終的な製品特性の確保
- 分化・精製の効率
- 培養系の特性(播種する細胞密度、足場、増殖因子)

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



■ 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。

■ 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。

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



構造設備について求められる要件

■ GCTP省令における構造設備の規定(第10条抜粋)

(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。

■ 達成すべき事項とその手法の考え方

- 「清浄の程度を維持管理」、「じんあい又は微生物による汚染を防止」、「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」については、求められる要件が達成された構造設備であれば良いが、構造設備の有無だけではなく、その求められる稼働性能の評価、実施する製造作業等からの影響を考える必要がある。
- すなわち、ハードとソフトの両面から品質に対するどのようなリスクがあるか、そのリスクは管理可能か、受入れ可能かという視点から達成レベルを設定することが特に重要となる。



汚染、交叉汚染に関するポイント

■ 汚染及び交叉汚染に対するリスク低減化の手法

- 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、しなければならないという検証された不活性化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ことを意味するものであること。(第10条 構造設備解説(3))
- 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性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。(第11条 製造管理解説(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。(第11条 製造管理解説(6))

■ 手違いによる汚染リスクの低減化の手法

- 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。(第12条 品質管理解説(3))



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。



バリデーション／ベリフィケーション

再生医療等製品に係る構造設備規則、GCTP省令及びGQP省令に関する通知案に対する意見募集（平成26年8月29日）

■ GCTP省令上の運用の枠組み

● バリデーション等の目的

製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、又は与えたことを確認し、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ようにすることを目的とするものである。

● バリデーション等の実施

- ・適格性評価（設備、システム又は装置のDQ、IQ、OQ、PQ）
- ・プロセスバリデーション／ベリフィケーション

バリデーションとベリフィケーションの違い

再生医療等製品に係る構造設備規則、GCTP省令及びGQP省令に関する通知案に対する意見募集(平成26年8月29日)

● 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。検証の方法は、原則、実生産規模での製造スケールとして、3ロット又は製造番号の繰り返し又はそれと同等の以上の手法とする。

⇒ **変動因子を特定された後に、製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えるか3ロットで検証する。(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、文書化することをいう。

なお、ベリフィケーションの適用対象となる製品の製造工程に関しては、原則として、引き続きベリフィケーションを行うことが求められ、再バリデーション(当該製造工程を構成する設備、システム及び装置の適格性評価並びに当該製造工程に係る洗浄作業の洗浄バリデーションを除く。)を行うことは求められないこと。

⇒ **変動要因は十分に特定されてはいるものの、期待される品質が得られたことを手順書、計画書、記録、報告書等から確認しその妥当性や適切性の評価確認のために行う。(製造毎の確認)**

実施の際の前提として、確認のための適切な計画に基づいたパラメータ等の設定があり、その上での結果として評価し、確認されることを意図している。



まとめ

- 再生医療等製品の特性を考慮した製造管理及び品質管理として、製造管理（無菌保証、交叉汚染防止）、品質リスクマネジメント、ベリフィケーション、製品品質照査に関する事項は特に重要な要素である。
- 再生医療等製品の製造管理及び品質管理を行う上で、リスクの特定、リスクの許容に関する基本の考え方の理解を深めておくことは極めて重要となる。
- GCTP省令において記載された事項の趣旨をよく理解し、求められている内容を達成することが必要である。そのためには、製品の品質リスクを把握し、自らの製造管理及び品質管理の意味をよく理解しておくことが重要である。

(参考資料)

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日付厚生労働省監視指導麻薬対策課事務連絡

1. 序論
2. 用語の定義又は説明
3. 品質システム
4. 職員
5. 職員による汚染防止
6. 構造設備
7. 無菌医薬品に係る製品の作業所の分類
8. 無菌医薬品に係る製品の作業所の清浄化及び消毒
9. 原料並びに容器及び栓の管理
10. 無菌中間製品の保管及び輸送の管理
11. 環境モニタリング
12. 構造設備及びユーティリティの適格性評価
13. 滅菌工程
14. 無菌製造設備の定置洗浄化(CIP)
15. 無菌構造設備の定置蒸気滅菌(SIP)
16. 無菌充てん工程
17. ろ過滅菌工程
18. 凍結乾燥工程
19. アイソレータ／バリアシステム／ブローフィルシール
20. プロセスシミュレーション

- 医薬品のGMPにおいて、無菌操作法にて製造される無菌医薬品の無菌性保証に関する考え方、製造管理のあり方が示されている。本指針と同等以上又は合理的な根拠に基づく他の手法により製品の品質が確保できる場合は、一律に本指針に示す方法の適用を求めるものではない。

なお、再生医療等製品において本指針を直接適用するものではない。個々に、必要に応じ品質リスクマネジメントの活用を考慮して、構造設備等の適否を判断するとともに、品質リスクマネジメントの活用により、より適正な品質の確保又はより高度な品質システムを確立し維持することが期待されている。

ご清聴ありがとうございました

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
再生医療製品等審査部

