

平成27年2月12日

平成26年度 PMDA科学委員会CPC専門部会

平成26年度厚生労働科学研究委託費(再生医療実用化研究事業)  
「特定細胞加工物／再生医療等製品(細胞加工物等)の  
品質確保に関する研究」の概要

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  
および厚生労働省の現在の公式な見解では必ずしもありません

# 研究の必要性

特定細胞加工物／再生医療等製品（以下、細胞加工物等という）の品質確保に関し、その特性等を踏まえた無菌性保証、製品・原料資材の規格及び試験検査、微生物等による汚染等リスクの低減等に係る基準を検討する上においては、実態把握及びエビデンス集積の一層の充実を図る必要がある。

## 具体的な提言の目標

### （1）細胞加工物等の無菌保証について

一般的な滅菌・濾過滅菌等の無菌化手法の適用が困難な細胞加工物の製造における無菌操作、バリデーション、環境モニタリング、清浄化等を通じた無菌性保証及び工程等の微生物等汚染リスク低減のあり方の提言

### （2）細胞加工物等の品質制御について

標記細胞加工物等の不均質性、運搬・輸送時の脆弱性、実生産における変動要因等を勘案した製品・原料資材の規格及び試験検査のあり方の提言

を行い、これらの結果を取りまとめることにより、特定細胞加工物／再生医療等製品の**実用化を促進**することを目的としている。

# 研究体制

- 研究代表者

新見伸吾(国立衛研・部長)

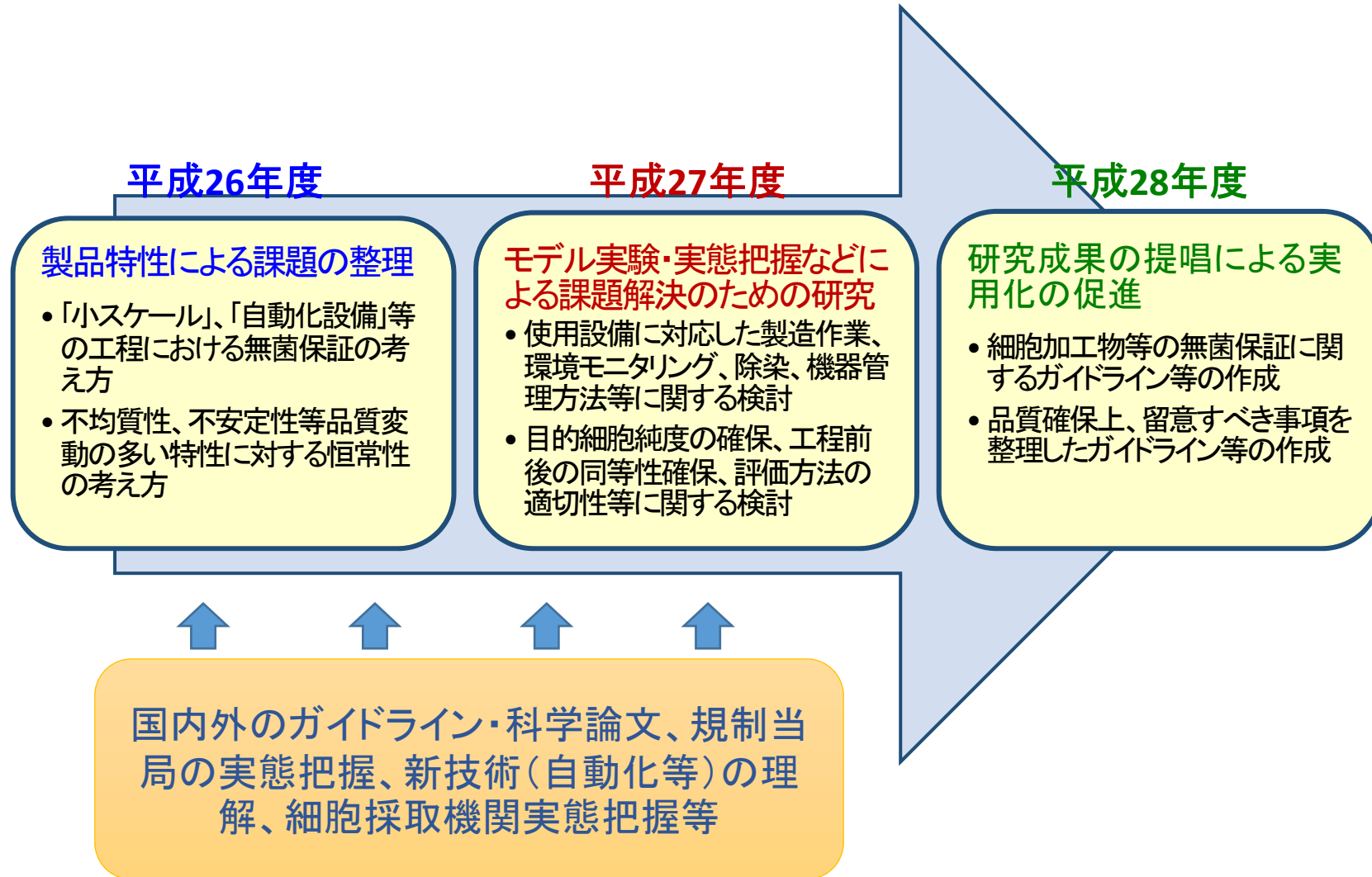
- 分担研究者(主に(1)項)

紀ノ岡正博(大阪大学・教授)

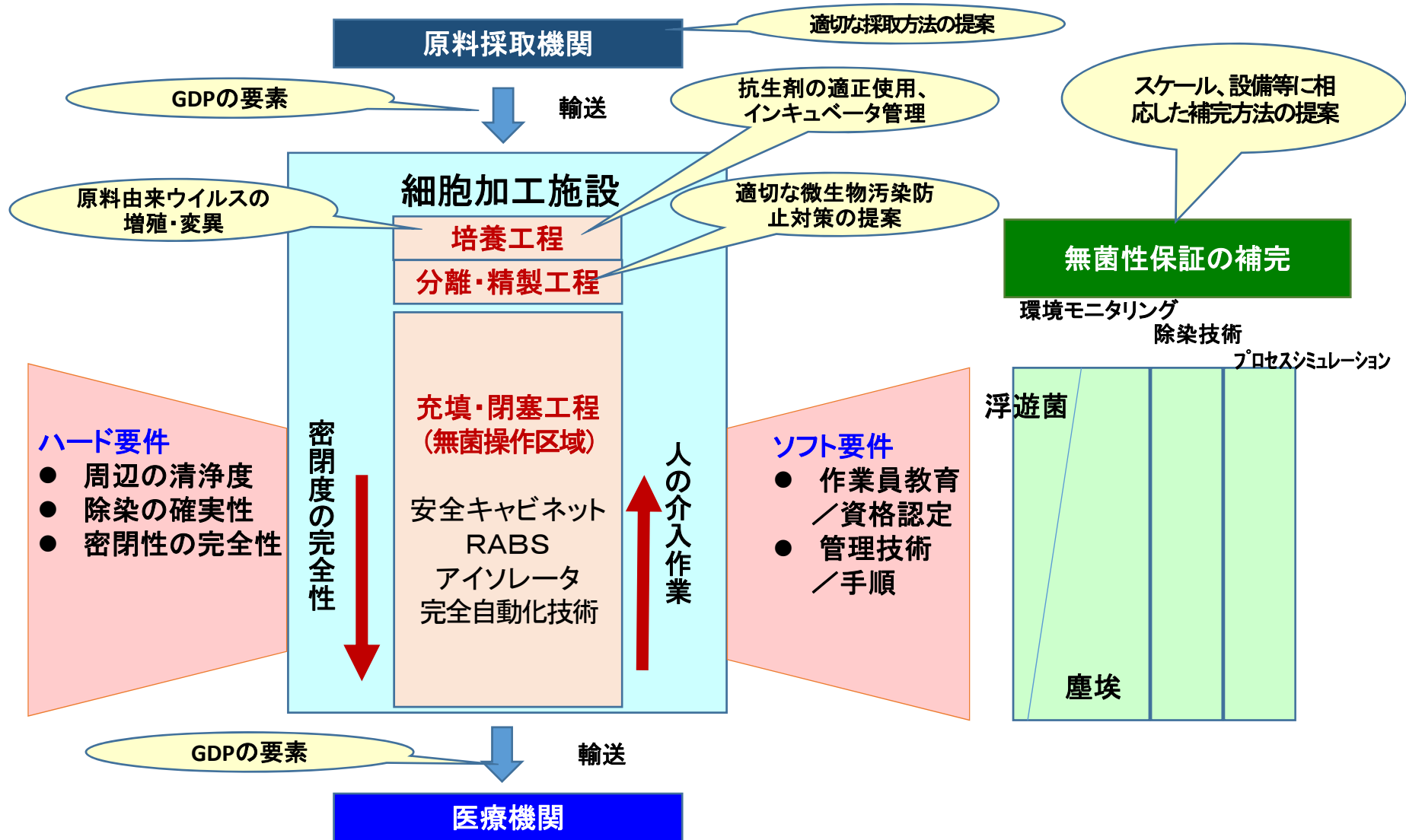
- 分担研究者(主に(2)項)

佐藤陽治(国立衛研・部長)

# 研究の取り組み方法



# (1) 細胞加工物等の無菌保証について①



# (1) 細胞加工物等の無菌保証について②

## • 環境モニタリング

### ➢ 教育用CPCでの運用試験

検討項目: 施設空調、「汚いモノ(資材・原料・細胞)」導入時の操作、チェンジオーバー等

### ➢ アイソレータ施設運用試験

検討項目: 「汚いモノ」導入時の操作、チェンジオーバー等

⇒無菌性の検証・確保の方法、留意点の明確化

## • インキュベータ内の汚染シミュレーション

検討項目: 一部の容器が汚染した場合の病原体\*のクロスコンタミの可能性・状況

(\*真菌をモデルケースとする)

⇒留意点の明確化

## • 原材料管理(採取方法の適切性を含む)

### ➢ 特性細胞加工物/再生医療等製品の製造に供する原材料(細胞組織)の採取に関するアンケート

⇒実態を把握した上で、リスク最小化の方策を検討

## • 細胞培養操作による汚染拡大経路の検証

### ➢ 外因性汚染の評価方法の検証

- 蛍光色素を菌等の代替とし、その飛沫の追跡により、汚染経路を可視化

⇒適切な清掃の手順構築・評価

## • 細胞組織原料のウイルス混入と製品汚染のリスク

### ➢ 培養等の加工による増幅があるかどうかの確認(=自己由来製品においてもリスク要因となる)

- 否定試験(定性試験)ではなく、**定量試験の有り方の検討**

産学官によるWGの組織



「再生医療等製品の無菌操作法ガイドライン(案)」の作成

厚労科研費「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」(H26-28)  
**再生医療等製品の無菌操作法ガイドラインの作成WG**

- **アプローチ**

「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」(H23.4.20 厚労省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡)を参考に比較修正・新規項目の追加

- **WGの構成**

代表:紀ノ岡正博(大阪大学・教授)

<内訳(H27.2現在)>

産・・・20名(製薬, 試薬, 機械・器具メーカー)+再生医療イノベーションフォーラム & 製薬協

学・・・8名(医学, 薬学, 工学, CiRA)+日本再生医療学会

官・・・6名(PMDA, NIHS)

最終ドラフトを厚労省に提出(予定)・・・H27年度末

⇒パブコメ(H28.4を想定)

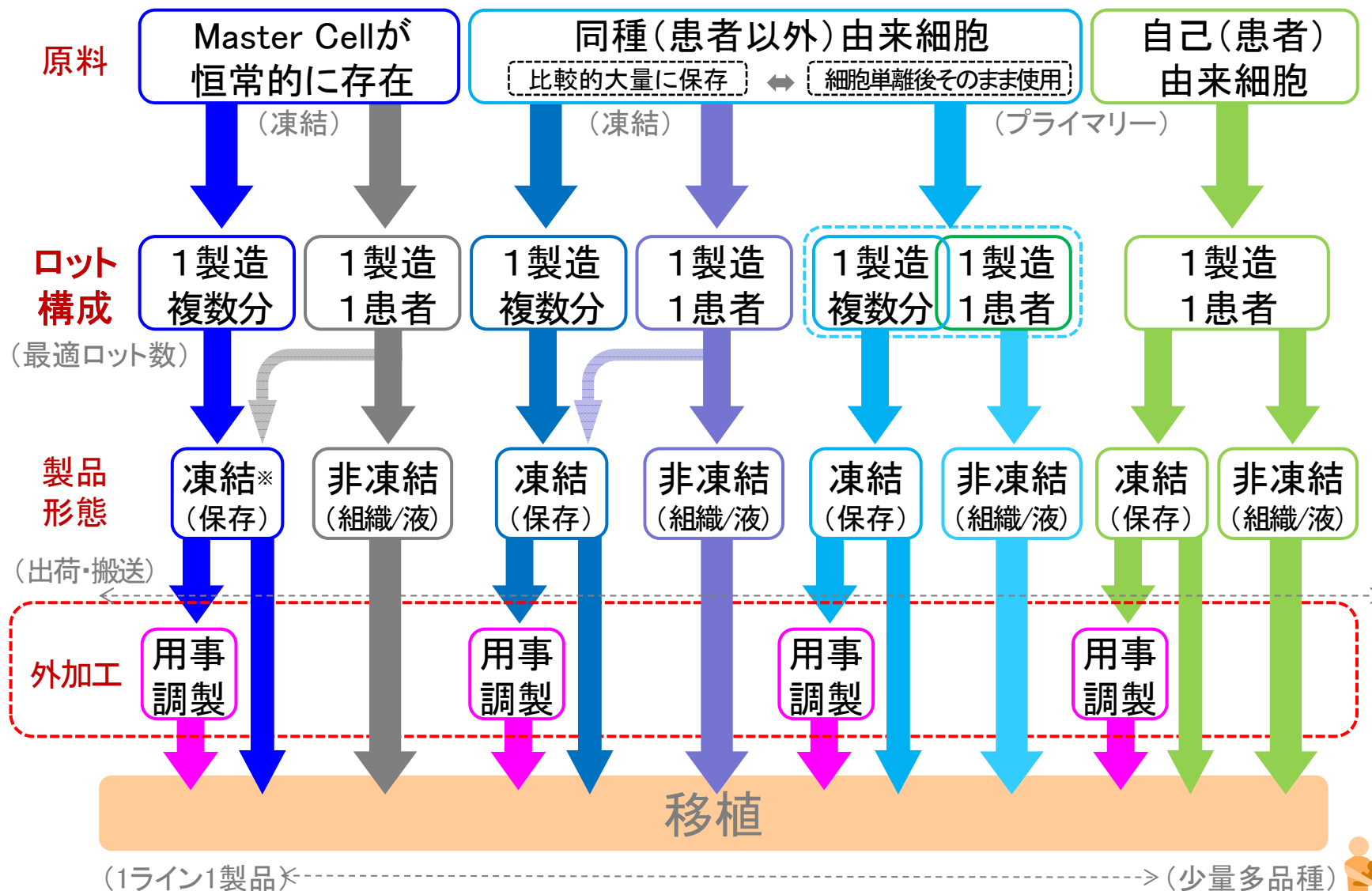
# 「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」

(H23.4.20事務連絡, 厚労省医薬食品局監視指導・麻薬対策課)

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
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および輸送の管理
11. 環境モニタリング
12. 製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清浄化(CIP)
15. 無菌製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
- A1. 細胞培養／発酵により製造する原薬
- A2. 製薬用水
- A3. 無菌医薬品製造所の防虫管理
- A4. バイオセーフティ及びバイオセキュリティ対策
- A5. ケミカルハザード対策
- A6. 試験検査



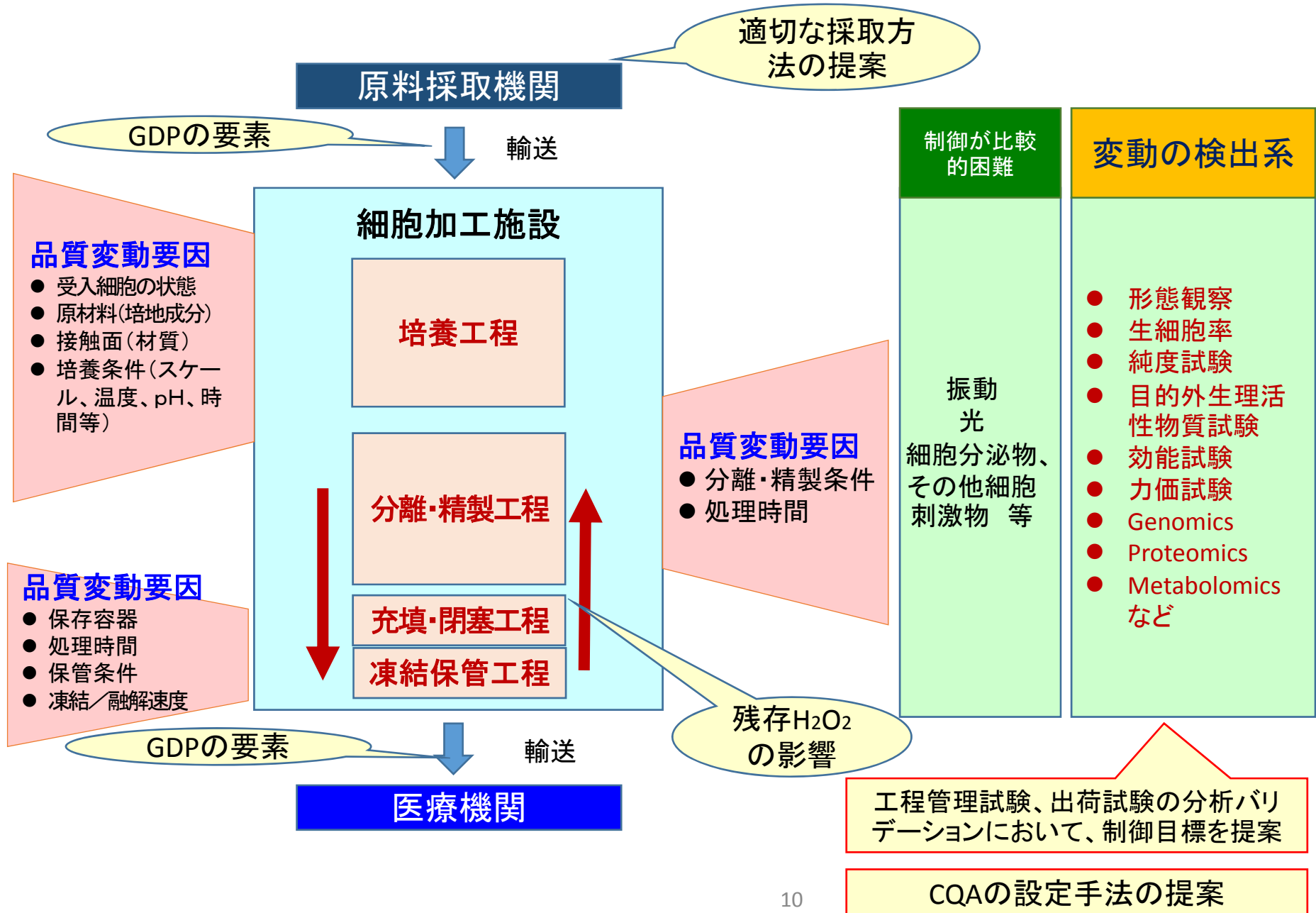
# 再生医療等製品における最終製品の場合分け (ロットの分類)



※ 凍結は、あくまでも現時点での選択で、長期間保存が可能な意

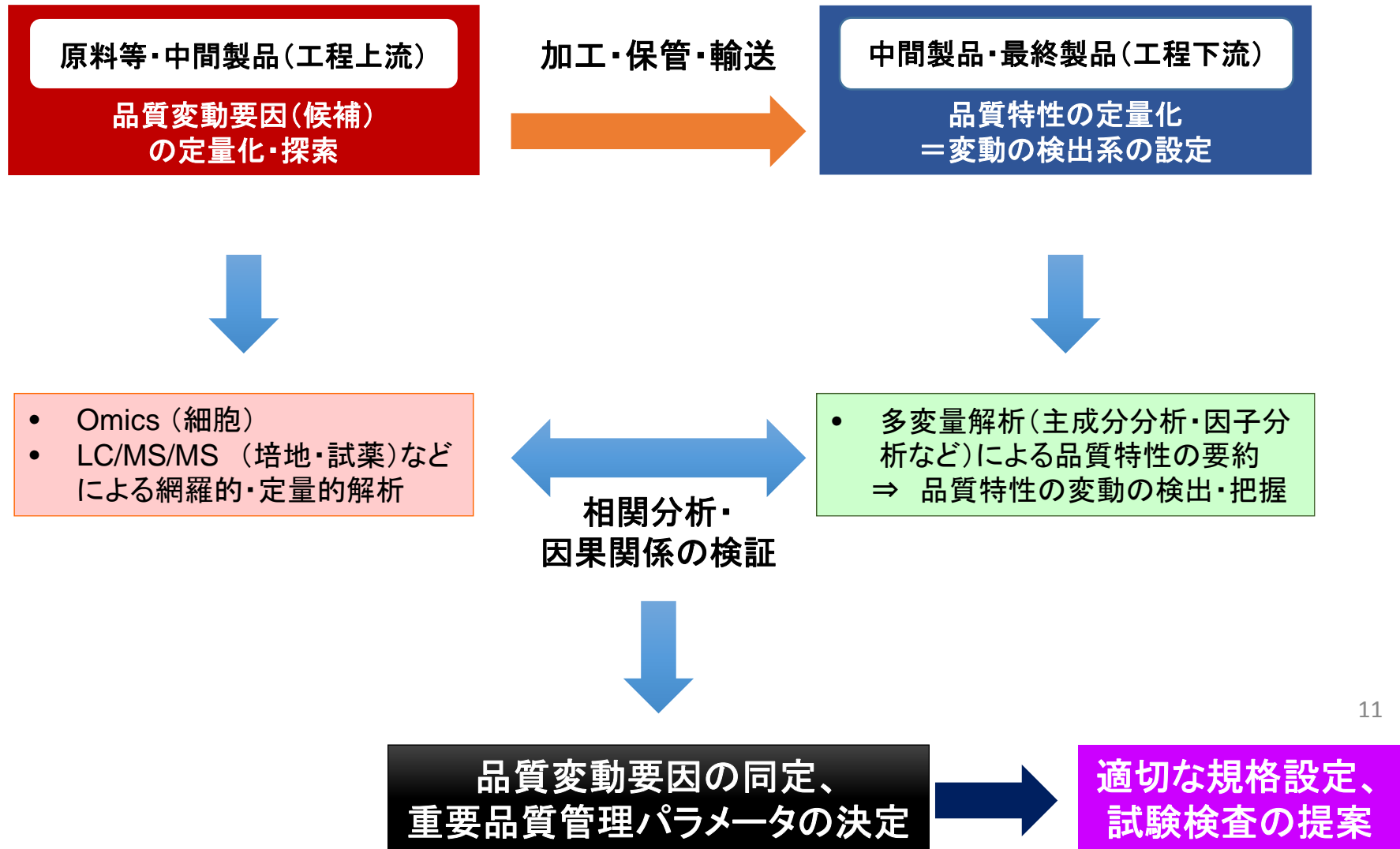


# (2) 細胞加工物等の品質制御について①

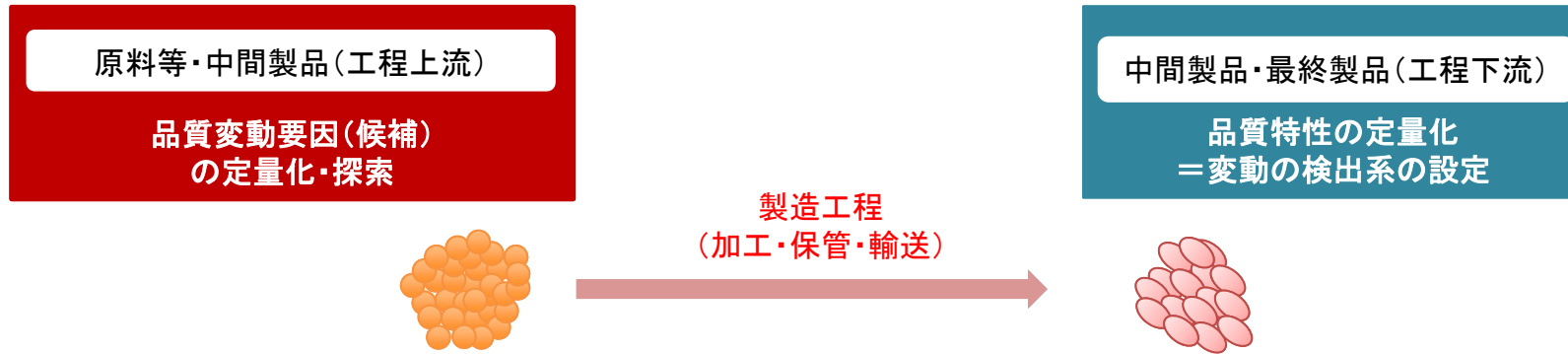


## (2) 細胞加工物等の品質制御について②

細胞加工物の品質の変動要因を勘案した製品・原料資材の規格及び試験検査のあり方に関する研究  
(以下のスキームによるアプローチの妥当性をモデルケースについて検証し、検証された考え方をガイドライン化)



# 品質変動要因の具体例、評価(解析)系の例



<品質の変動を及ぼす可能性のある操作(例)>

- ・細胞の凍結融解(凍結保存液の影響)・・・保管
- ・細胞の培養および継代(培地成分、CO<sub>2</sub>濃度、細胞剥離液など)・・・加工
- ・保存温度(気相or液相)・・・保管
- ・分化誘導(添加因子の影響)・・・分化(加工)

製法変更  
などが想定される

しかしながら、細胞加工物の品質に対する直接的変動要因が予め同定できているとは限らない

<解析(例)>

Omics 解析

- ・全ゲノム解析
- ・エキソーム解析
- ・ターゲットシーケンス解析(がん遺伝子、融合遺伝子など)
- ・マイクロアレイ(Gene Chip、TaqMan array)
- ・RNA-Seq
- ・CGHアレイ
- ・SNPアレイ

ゲノム異常解析

- ・核型解析
- ・Double-strand breaks assay (DSB: DNA二本鎖切断)

シングルセル解析(分化後の遺伝子発現などを評価)

などにより探索・同定

Points-to-Consider(案)の作成

適切な規格設定および試験検査の設定可能性を検証

# 期待される成果

(特定細胞加工物/再生医療等の製品の実用化促進)

細胞加工物等に適した妥当な**製造管理/品質管理実施基準の提供**



細胞加工物等の市販化を目指す**製造業者の適切な開発業務の促進**



一定の品質規格を有する細胞加工物等の**製造**



使用者の**安心・安全の確保**