

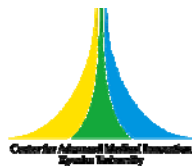
治験用再生医療製品に係る治験用 GCTP(GMP)に関する実態と課題

治験製剤 ATL-DC-101の治験へ向けての取り組み
第5回CPC専門部会

九州大学先端医療イノベーションセンター (CAMI)

先進細胞治療学研究部門

飯野 忠史



九州大学先端医療イノベーションセンター



九州大学
先端医療イノベーションセンター¹

本日の話題

- I. ATL-DC-101の治験について
- II. CAMI-CPCのGMP体制について
- III. ATL-DC-101の製造について



治験実施体制

✓ 研究費:厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業(革新的がん医療実用化研究事業)

研究課題名:成人T細胞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第I/II相試験

✓ チーム構成(末廣班)

代表:九州がんセンター(細胞治療科・血液内科医長 末廣 陽子)

治験実施医療機関:九州がんセンター、九大病院

治験薬製造:九州大学先端医療イノベーションセンター(CAMI)

共同研究:東京医科歯科大学など



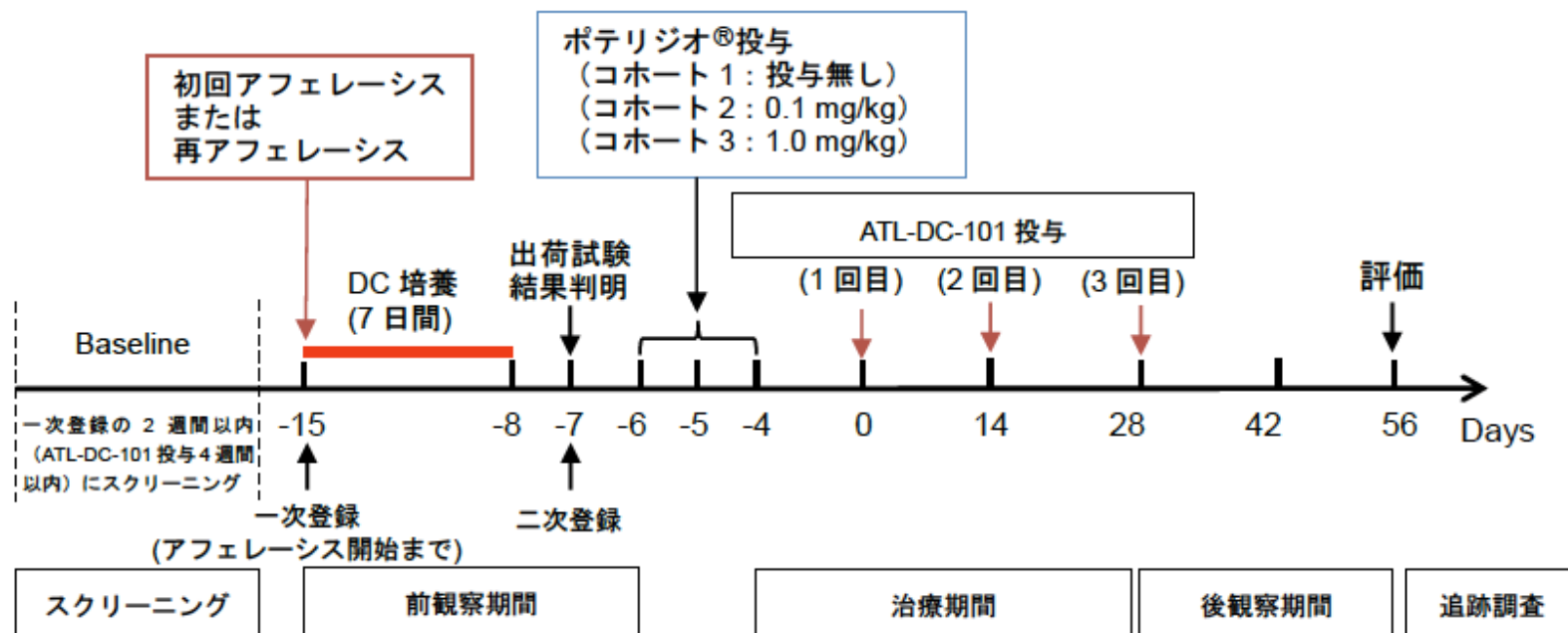
治験薬ATL-DC-101の対象疾患

- ✓ 成人T細胞性白血病 (adult T cell leukemia: ATL)
- ✓ HTLV-1ウイルスが原因で、日本で100-120万人(全世界では1000万人)のキャリア、キャリアの2-5%がATLを発症し、発症平均年齢は60歳。
- ✓ 急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の4型に分類され、急性型、リンパ腫型は進行は急速で、極めて予後不良。
- ✓ ATLの治療としては、化学療法、造血幹細胞移植療法、分子標的薬療法(抗CCR4抗体)、抗ウイルス療法(AZT+IFN)などが試みられている。
- ✓ 臨床研究で、ATLに対して、DCワクチン療法を施行。



ATLに対する治験の概要

成人T細胞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 (第Ia/Ib 相臨床試験)



CAMI-CPC のGMP体制

1. 施設の概要
2. 組織
3. 文書管理
4. 構造設備



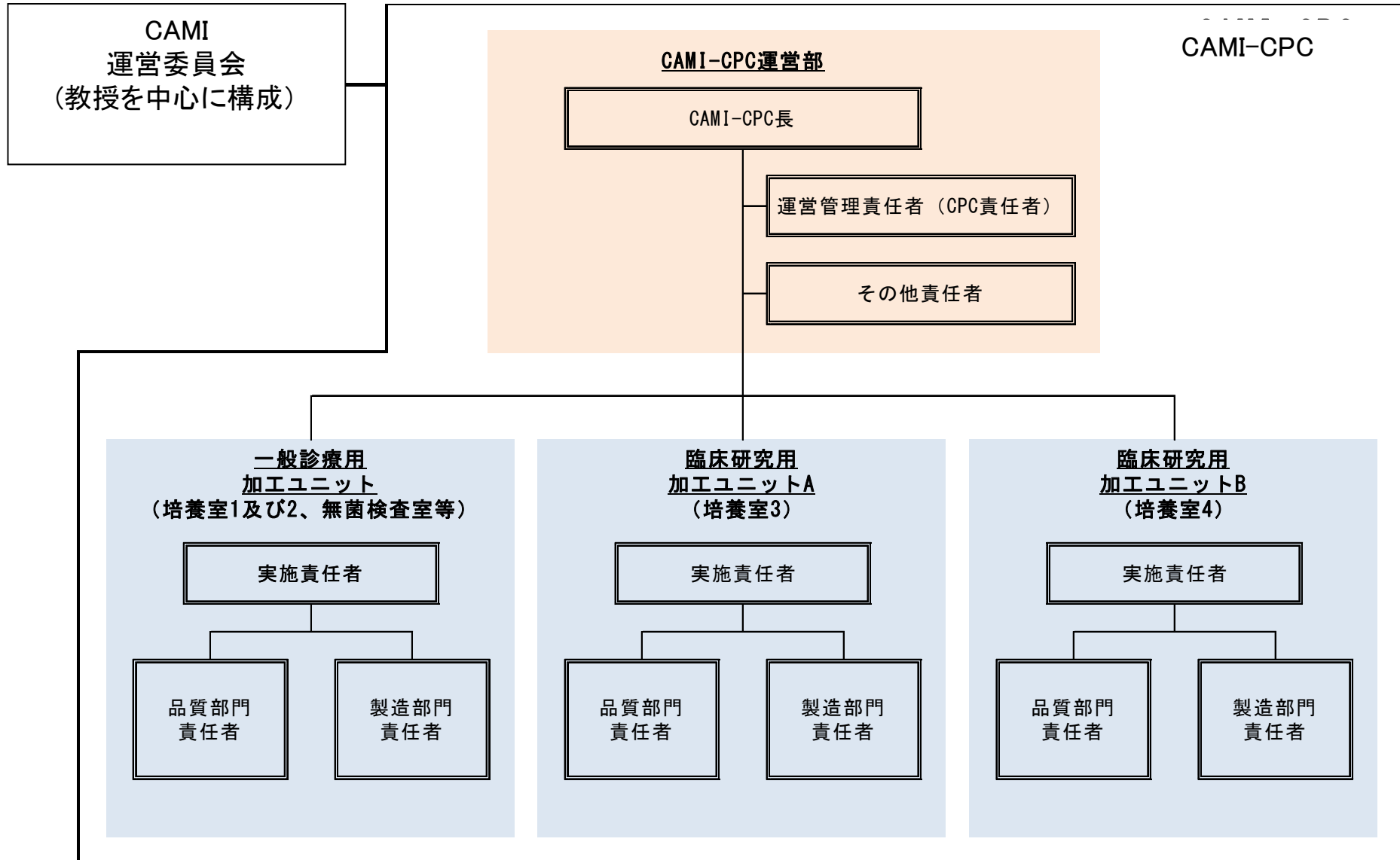
九州大学先端医療イノベーションセンター CPC (CAMI-CPC)の概要

【場所】九州大学 病院地区

【名称】先端医療イノベーションセンター(CAMI)CPC



CAMI-CPC 組織体制



CAMI-CPCの運用実績

- ✓ CAMI-CPCでは、がんに対する細胞療法として $\alpha\beta$ T細胞療法、 $\gamma\delta$ T細胞療法、樹状細胞療法の細胞加工を行っている。
 - 治療を施行した症例数 105 例
 - 細胞培養総数 519 例 (ATLに対する臨床研究 3 例)

(期間 2011年10月～2014年9月)

- ✓ 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づき、細胞培養加工施設(施設番号 FC7140003)の届出済(2015年1月14日受理)



CAMI-CPCの人員構成

- ✓ 医師2人: 専門領域は、血液内科、固形がん。日本輸血・細胞治療学会認
医1人、日本再生医療学会再生医療認定医2人。

CAMI-CPC責任者、実施責任者

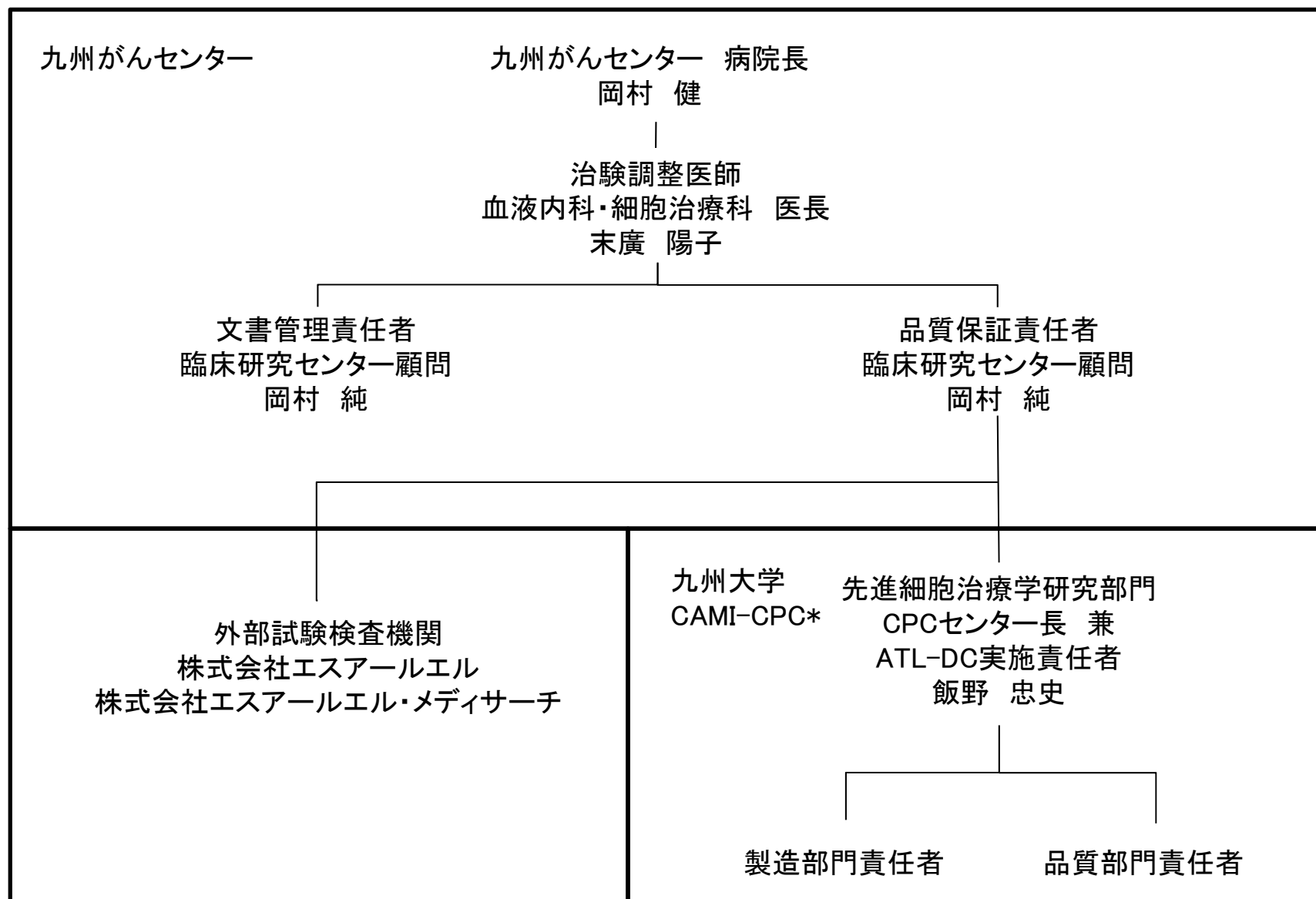
- ✓ CPC培養スタッフ5人

CPC管理、細胞培養、品質検査



ATL-DC-101 治験薬の品質管理体制

2015.2.3



*九州大学CAMI-CPC :九州大学 先端医療イノベーションセンター 細胞調製センター



九州大学
先端医療イノベーションセンター

CAMI-CPC 文書体系

CAMI-CPC管理文書

区分	文書名	
管理規定	先端医療イノベーションセンター細胞調製センターGMP総則	
基準書	衛生管理基準書	
	製造管理基準書	
	品質管理基準書	
	バリデーション基準書	
手順書	共通	文書及び記録の管理に係る基準書
		施設の利用に係る基準書
		変更の管理に係る基準書
		逸脱の管理に係る基準書
		是正処置に係る手順書
		自己点検に係る手順書
		教育訓練に係る手順書
		事故発生時の対応に係る手順書
		異常発生時のメール対応に係る手順書
		CPC付帯設備の識別に係る手順書
	衛生関連	CAMI-CPCへの入室及び退室に係る手順書
		CAMI-CPCへの搬入及び搬出に係る手順書
		清掃に係る手順書
		環境モニタリングに係る手順書
	設備関連	CPC付帯設備の点検、監視に係る手順書
		CPC付帯設備の交換に係る手順書
		CPC付帯設備の操作手順書
		空調機の停止及び復旧に係る手順書

一般診療用加工ユニット管理文書

区分	文書名
管理規定	管理規定
製品標準書	各培養法製品標準書
手順書	製造管理に係る手順書
	品質管理に係る手順書
	共通管理に係る手順書
	衛生管理に係る手順書
	設備機器に係る手順書

臨床研究用加工ユニット(A)管理文書

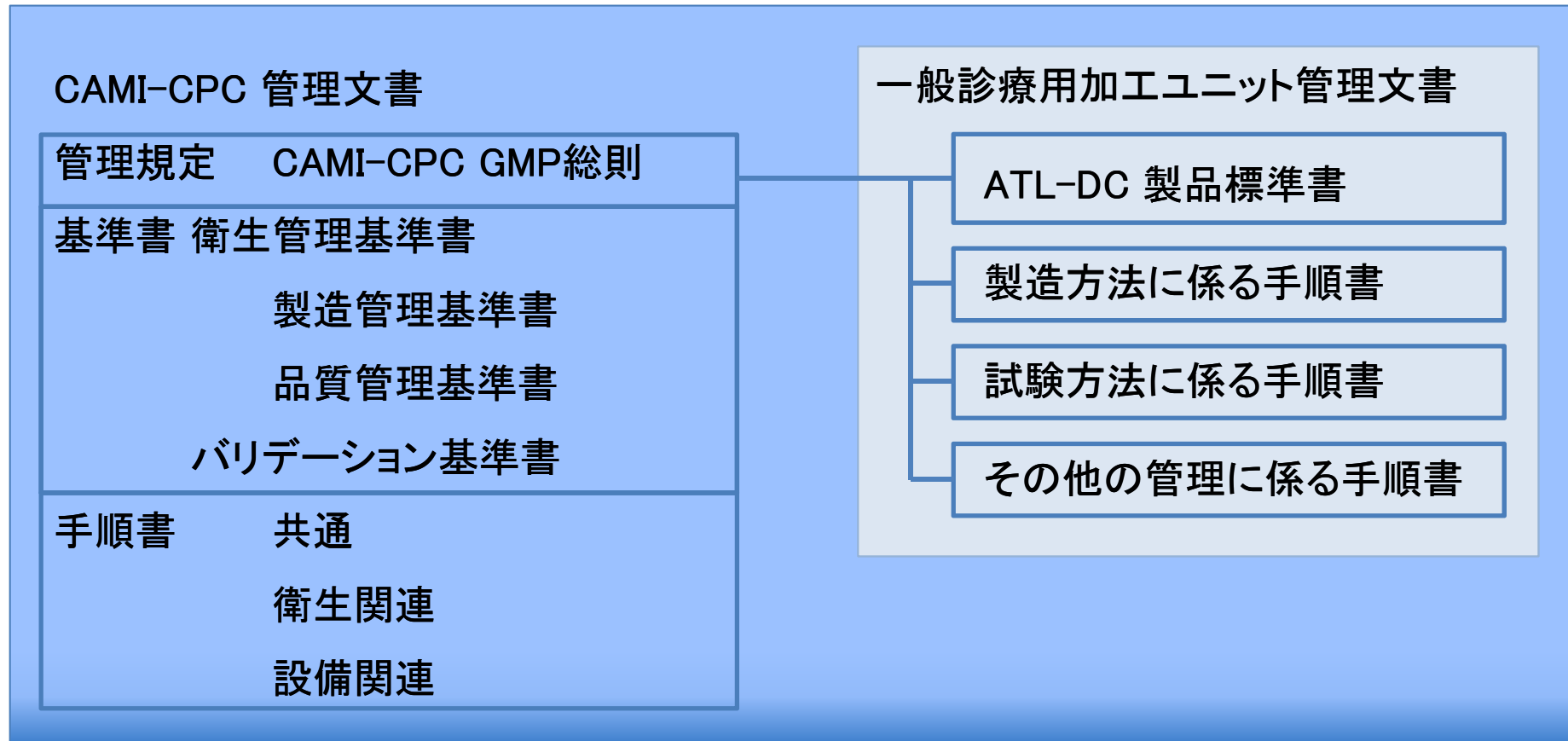
区分	文書名
管理規定	管理規定
製品標準書	各培養法製品標準書
手順書	製造管理に係る手順書
	品質管理に係る手順書
	共通管理に係る手順書
	衛生管理に係る手順書
	設備機器に係る手順書

臨床研究用加工ユニット(B)管理文書

区分	文書名
管理規定	管理規定
製品標準書	各培養法製品標準書
手順書	製造管理に係る手順書
	品質管理に係る手順書
	共通管理に係る手順書
	衛生管理に係る手順書
	設備機器に係る手順書



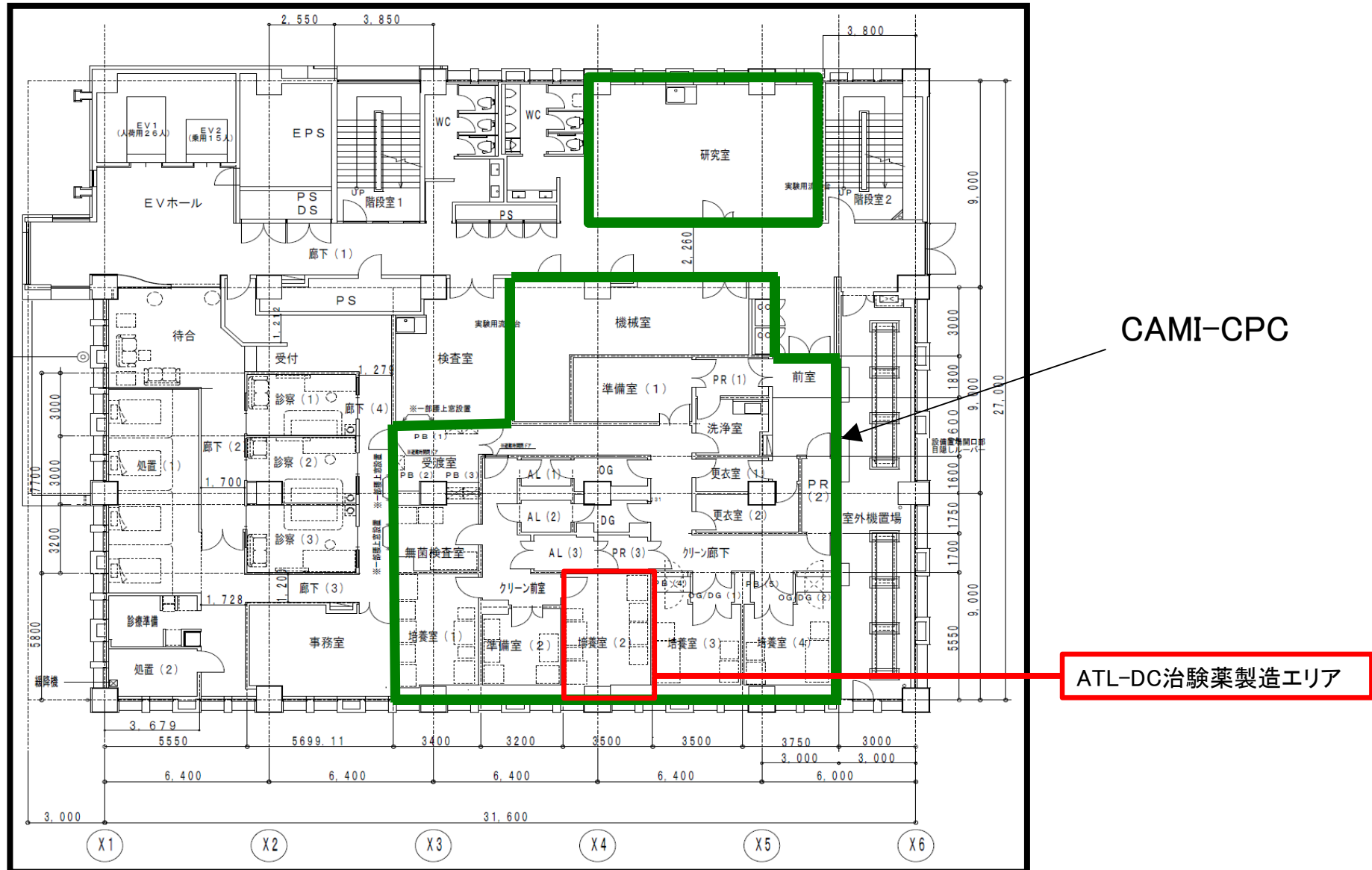
ATL-DC-101治験薬 文書体系



- ・手順書のうち、ATL-DC治験薬特有の作業については、専用の手順書を制定
- ・他の製品と共通する作業については、従来の手順書を準用



CAMI-CPC (平面図)



CAMI-CPC

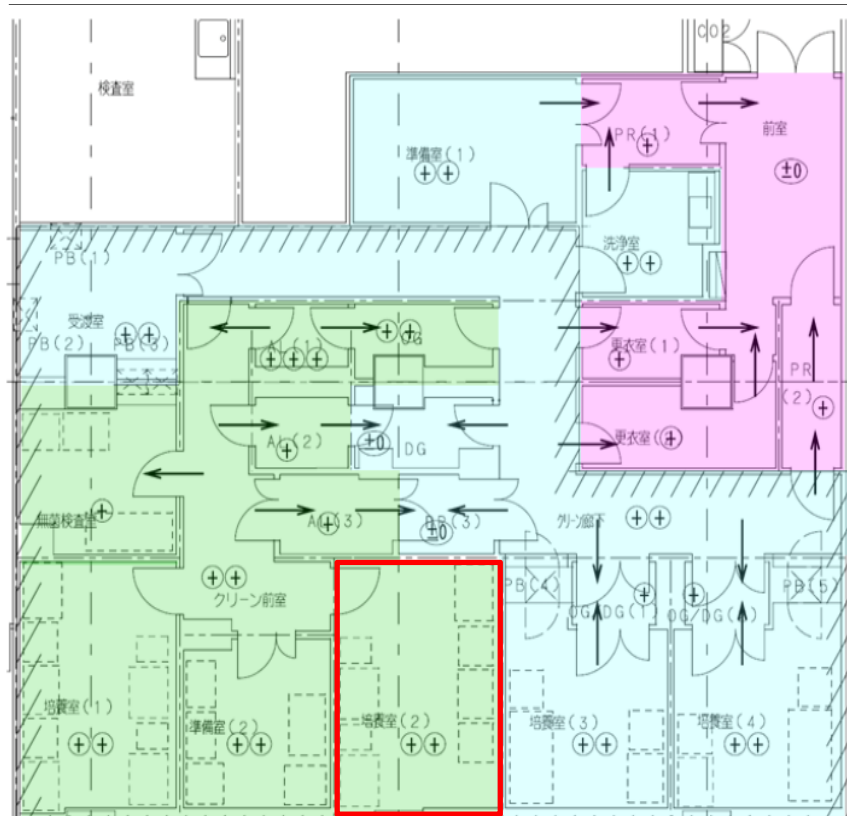
ATL-DC治験薬製造エリア

CAMI 4階 平面図

清浄度区分・室圧管理、動線

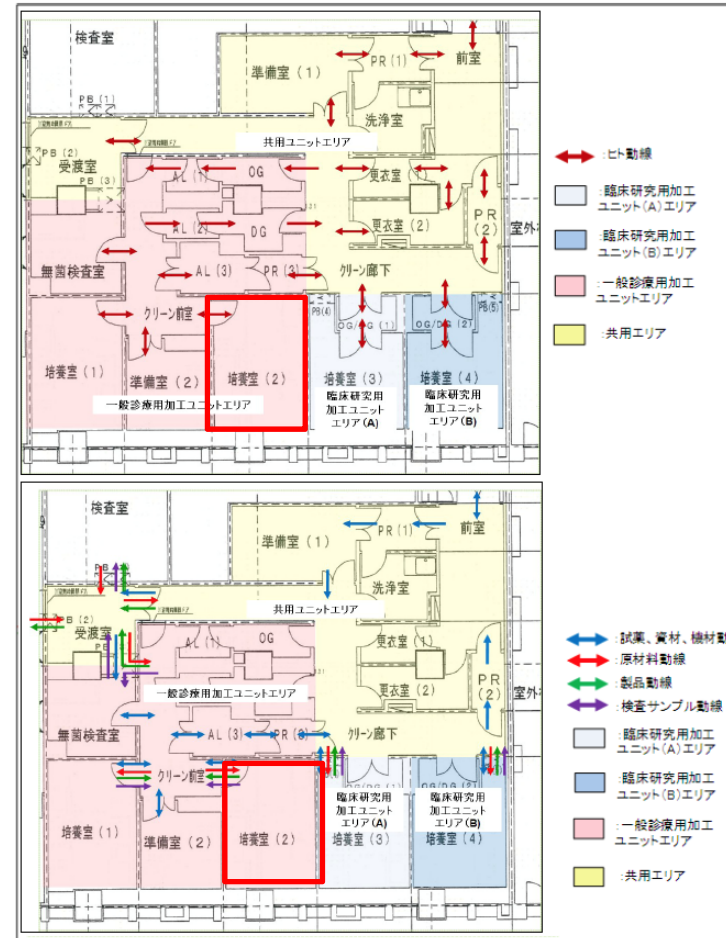
清浄度区分・室圧管理

CAMI-CPC動線図



設定清浄度		室圧の目安	
表示	グレード	要求清浄度(個/m ³ @0.5μ)	作業時
■	D	300,000以下	設定なし
■	C	10,000以下	100,000以下
■	B	100以下	10,000以下

室圧の目安	基準
±0	基準圧
+	基準室+15Pa
++	基準室+30Pa
+++	基準室+45Pa



手順書に基づき、適切に清掃及び保守を行っている。

ATL-DC治験薬製造エリア



ATL-DC-101治験薬製造時の原料及び製剤の動線

原料採取施設(アフエーシス施設)

九大病院 遺伝子細胞療法部(輸血センター)

閉鎖系で採取

末梢血アフエーシス産物

搬送

搬送手順書に従い搬送する。

搬送

治験実施施設(ATL-DC-101投与施設)

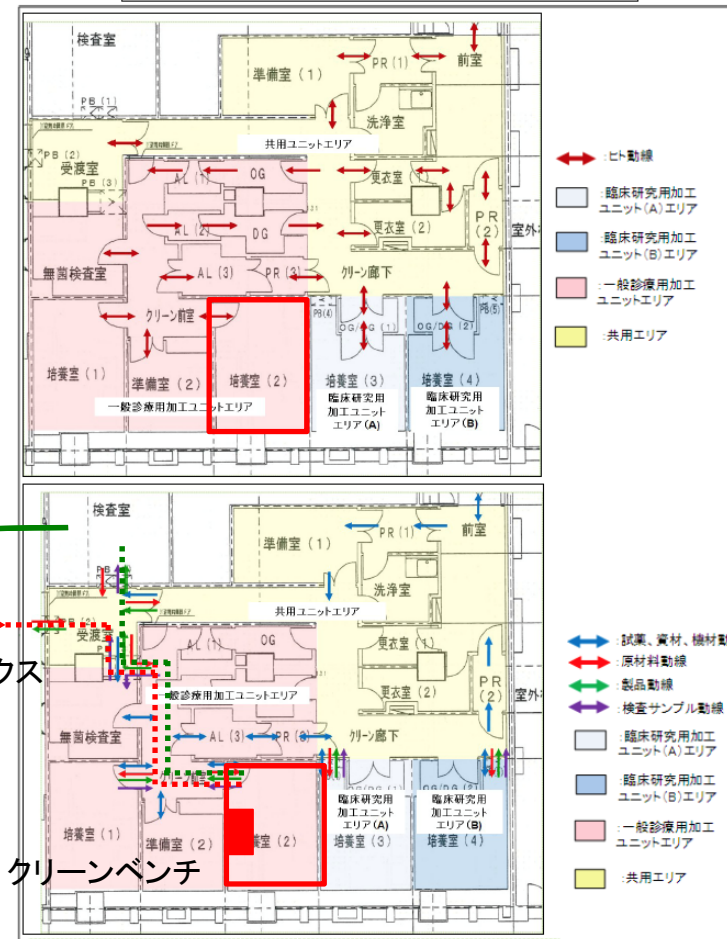
九大病院 血液腫瘍内科

最終投与製剤

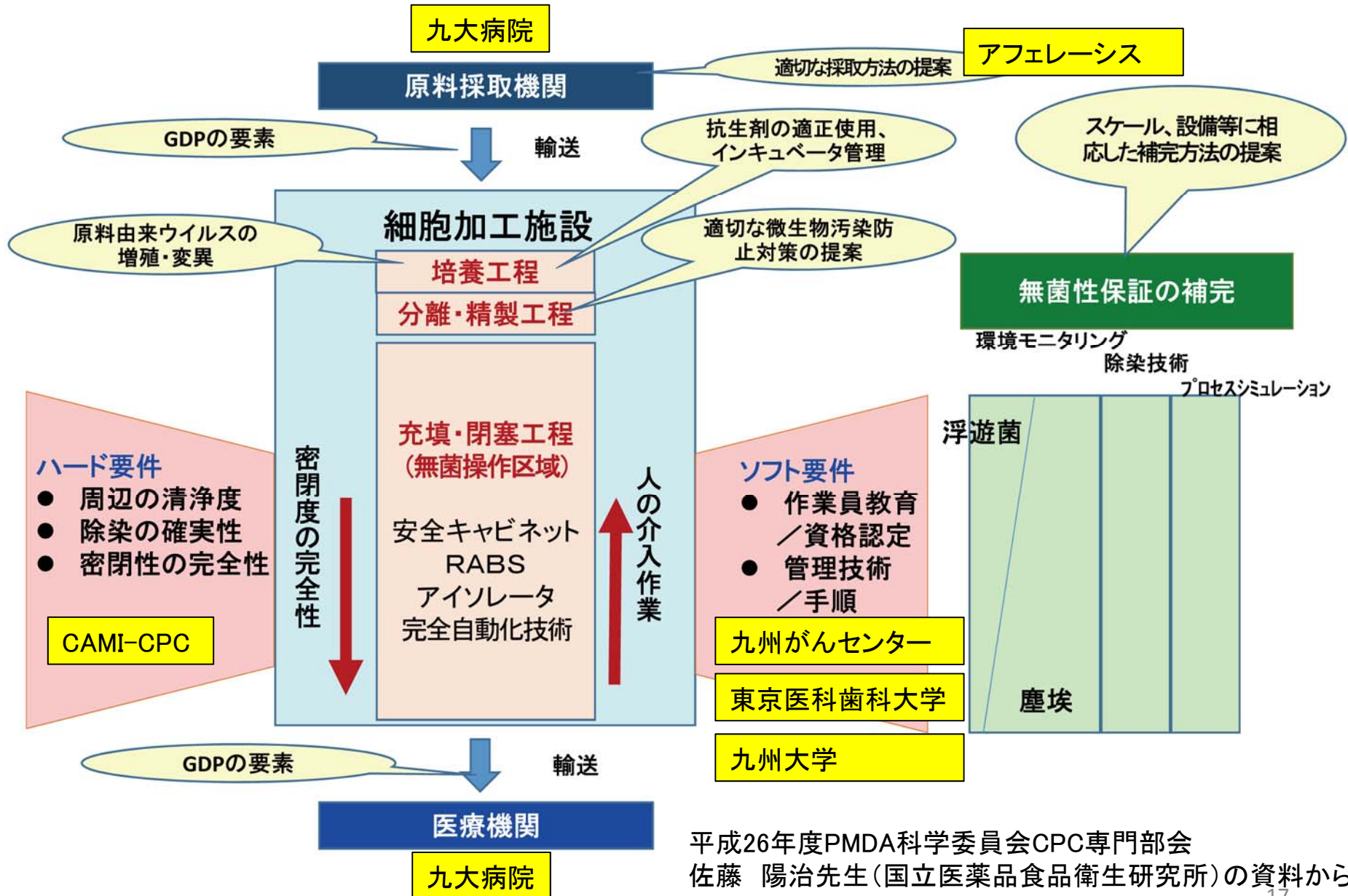
パスボックス

クリーンベンチ

CAMI-CPC 動線図



(1) 細胞加工物等の無菌保証について①



平成26年度PMDA科学委員会CPC専門部会
 佐藤 陽治先生(国立医薬品食品衛生研究所)の資料から引用

交叉汚染防止対策

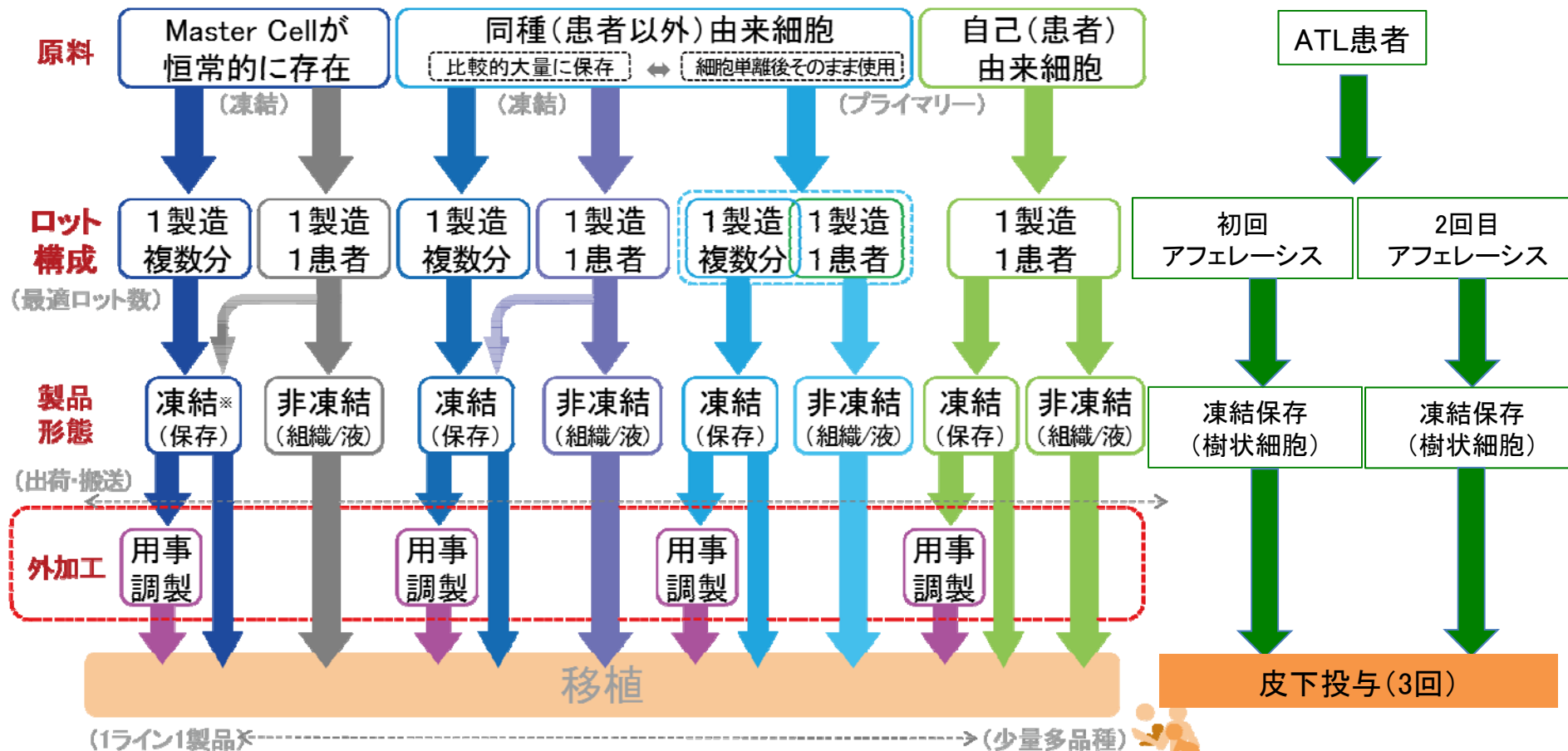
- ✓ **作業者の識別化**: ATL-DC-101作業者は専用の無塵衣で、他の作業者と区別する。
- ✓ **動線管理**: モノ(原料からCPC搬入、製品の出荷、検査)の流れ、ヒトの流れを適切に管理する。
- ✓ **空調コントロール**: 空気の流れ(室圧、清浄度区分)、環境モニタリング
- ✓ **検体の取り違え防止策**: 検体を適切に標識表示する(ラベリング)
- ✓ **試薬(サイトカイン、培養液)の適切な管理**: 被験者ごとに専用のものとし、使い回しはしない。
- ✓ **適切なチェンジオーバー**: 作業ごとに適切な清掃、消毒。
- ✓ **バイオハザード対策用安全キャビネット、作業台、遠心分離機を構成単位とするエリア**については、複数の検体を持ち込まない。
- ✓ **習熟したスタッフ**: スタッフは、上記内容に関する教育訓練を受けた上で作業を実施。



ATL-DC-101のロットについて

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)

ATL-DC-101

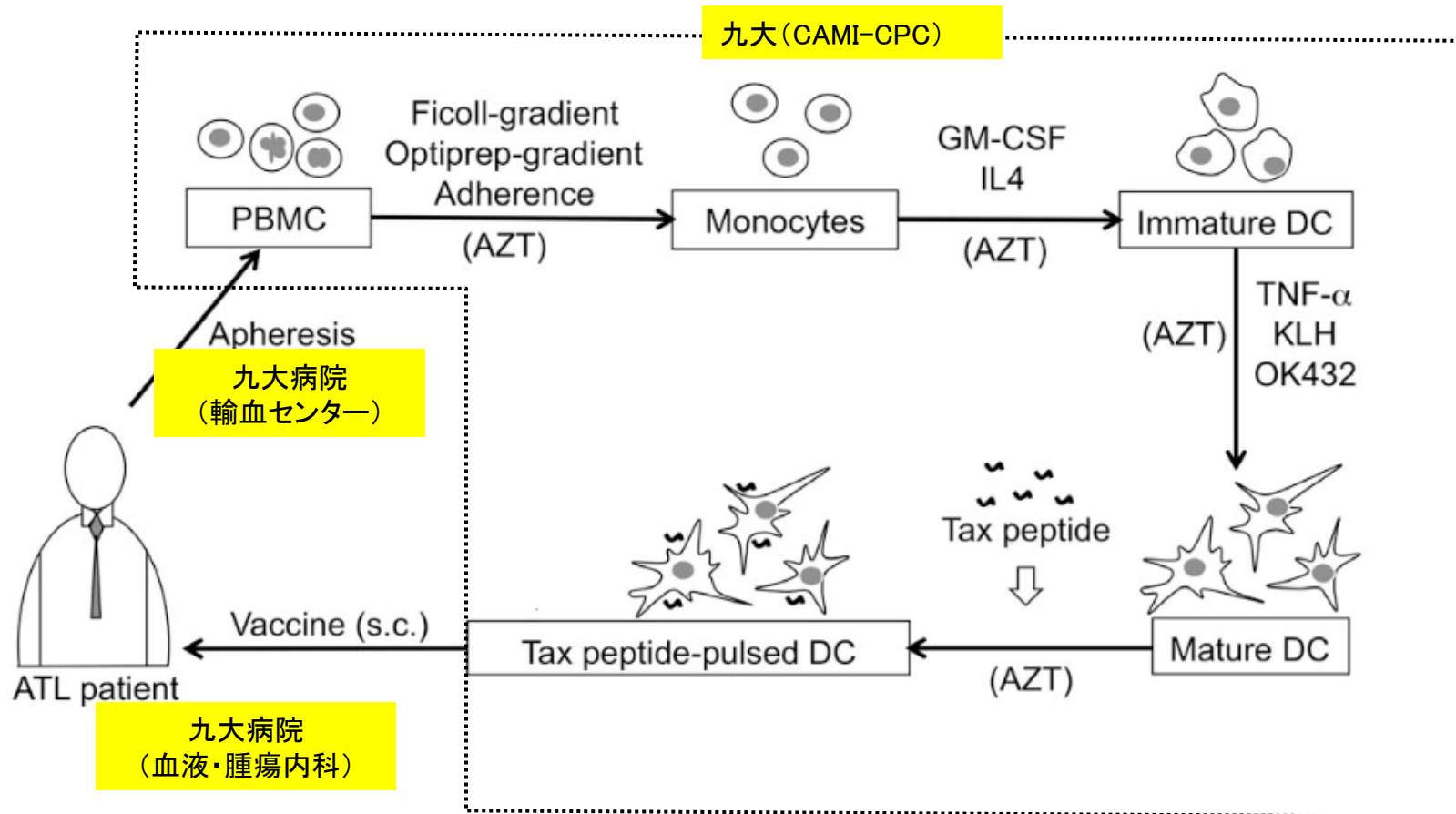


※ 凍結は、あくまでも現時点での選択で、長期間保存が可能な意

平成26年度PMDA科学委員会CPC専門部会
紀ノ岡 正博 先生(大阪大学)の資料から引用



ATL-DC-101製造の概要



ATL-DC-101の製造工程での各種試験

試験項目	製品段階						備考
	PBMC	単球	未熟DC	成熟DC	Taxペプチド パルスDC	最終製品	
総細胞数	●	●		●	●	●	
生細胞数	●	●		●	●	●	出荷判定として用いる
細胞生存率	●	●		●	●	●	
形態観察		●		●	●		
細胞表面形質	●	●			●		CD11c、HLA-DRなど
HTLV-1プロウイルス量	●				●		増加していないこと
無菌試験						●	陰性であることの確認
マイコプラズマ否定試験						●	陰性であることの確認
エンドトキシン						●	陰性であることの確認



無菌試験

表4.06-3 最少供試個数

ロット当たりの製造個数 ^{*1}	他に規定されていない限り、それぞれの培地当たりの最少供試個数 ^{*2}
注射剤	
100容器以下	10%又は4容器のうち多い方
101容器以上500容器以下	10容器
501容器以上	2%又は20容器 [◆] (表示量が100mL以上の製剤の場合は、10容器) [◆] のうち少ない方
眼軟膏剤、点眼剤等の非注射剤	
200容器以下	5%又は2容器のうち多い方
201容器以上	10容器
単回使用製品の場合は、上欄の注射剤についての規定を適用する	
固形バルク製品	
4容器以下	各容器
5容器以上50容器以下	20%又は4容器のうち多い方
51容器以上	2%又は10容器のうち多い方

^{*1} ロット当たりの製造個数が不明の場合には、本欄に示した最大数を用いること。

^{*2} 1容器の内容量が二つの培地に接種するのに十分な場合は、本欄は両培地合わせて必要な供試容器数を示す。

表4.06-2 各培地当たりの最少試料採取量

容器の内容容量	他に規定されていない限りそれぞれの培地に接種する最少量
液剤	
1mL未満	全量
1mL以上40mL以下	半量、ただし1mL以上
40mL超100mL以下	20mL
100mL超	10%、ただし20mL以上
抗生物質の液剤	1mL
懸濁又は乳化して用いる非水溶性医薬品、クリーム又は軟膏剤	200mg以上
固形剤	
50mg未満	全量
50mg以上300mg未満	半量、ただし50mg以上
300mg以上5g以下	150mg
5g超	500mg

ATL-DC-101の形態

2.5x10⁶個/0.5ml/チューブ

添付融解剤(生食)



SCD培地: 1.0ml

チオグリコレート培地: 1.0ml

日本薬局方より



治験の上での課題

【品質及び安全性】

1. 生物由来原料基準への適合性について
2. 工程管理における無菌試験に検体、試験方法
3. 保存安定性に関する評価

【非臨床安全性】

1. 造腫瘍性について
2. 毒性試験について



健常人由来の製剤

健常人から治験と同一プロトコールでの製剤の製造

(プロセスバリデーション)

【対象】健常人ボランティア 3例

【目的】工程の確認と各種試験

確認試験: 無菌検査、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験

出荷判定試験: 細胞数、無菌検査、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験、
フローサイトメトリー検査など

保存安定性試験、HTLV-1プロウイルス、造腫瘍性試験など

【方法】アフェレーシス(九大病院)採血による単核球を、治験と同一プロトコールでの樹状細胞製剤製造を実施。



健常人由来の製剤

		HD1	HD2	HD3
Ficoll処理後	総細胞数($\times 10^8$)	57.0	25.0	48.0
	CD14(%)	26.1	14.6	8.4
	CD14数($\times 10^8$)	14.9	3.6	4.1
Optiprep処理後	総細胞数($\times 10^8$)	17.0	5.3	8.2
	CD14(%)	44.2	34.7	15.7
	CD14数($\times 10^8$)	7.5	1.8	1.3
製剤	総細胞数($\times 10^7$)	22.0	3.9	16.0
	CD11c(%)	88.6	93.9	70.4
	CD11c数($\times 10^7$)	19.5	3.7	11.3



健常人由来製剤の無菌検査等結果

試験項目	試験目的	試験方法	被験サンプル	規格値	HD1	HD2	HD3
無菌試験	出荷判定試験	チオグリコレート培地を用いた直接法(観察期間:14日)	単球分画	陰性	適合	適合	適合
			未熟樹状細胞	陰性	適合	適合	適合
			最終製剤	陰性	適合	適合	適合
	確認試験	直接法(日局)	最終製剤	陰性	適合	適合	適合
マイコプラズマ	出荷判定試験	PCR法	最終製剤	陰性	適合	適合	適合
	確認試験	PCR法(日局)	最終製剤	陰性	適合	適合	適合
		DNA染色法(日局)	最終製剤	陰性	適合	適合	適合
エンドトキシン	出荷判定試験	比色法(日局)	最終製剤	陰性	適合	適合	適合
	確認試験	比色法(日局)	最終製剤	5.0 EU/mL	適合	適合	適合



治験として細胞製剤の難しさ

必要細胞数が激増（合計: 5.75×10^7 個必要）

細胞数 ($\times 10^6$)			治療用の細胞	確認試験	出荷判定試験	FCM	製剤MLR	プロウイルス	延長培養	核型試験	軟寒天コロニー	安定性試験	搬送試験
			30	10	2.5	2	2.5	1	1	1	2.5	2.5	2.5
57.5	-		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
55	-	57.5	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
52.5	-	55	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
50	-	52.5	●	●	●	●	●	●	●	●			
49	-	50	●	●	●	●	●	●	●				
48	-	49	●	●	●	●	●	●					
47	-	48	●	●	●	●	●						
46.5	-	47	●	●	●	●		●	●				
45.5	-	46.5	●	●	●	●		●					
44.5		45.5	●	●	●	●							
3.5	-	44.5	再アフエレーション										
	-	3.5	中止										

健常人3例のうち、1例は必要数に達せず。



自家細胞製剤と従来の薬剤の違い

	従来の製剤 (化学物質や生物学的製剤も含む)	自家細胞製剤
原料	化学物質または人間以外の生物	人間
原料の無菌性	担保されている	担保されない
原料の採取にともなうリスク	ない	ある
品質	一定	ばらつく可能性がある
ロットの構成	あり	少ない
最終的な収量	増やすことが容易	増やすことは困難

治験薬の安全性を証明するために、原料(出発材料)を増やす必要がある。

ATL-DC-101では、アフレーシスの採取回数を増やす必要がある。

アフレーシスに関連する重篤な有害事象(血小板減少、迷走神経反射 etc)の頻度は0.58%(日本造血細胞移植学会ドナー登録センターによる調査)



まとめ

- ✓ 治験薬GMP体制での製造体制が整った。
- ✓ 健常人からアフエレーシスを含む樹状細胞製剤の製造（プロセスバリデーション）を通じて、
 - 1) 製造工程及び品質検査が適切に実施できた。
 - 2) 保存安定性試験、造腫瘍性試験などが行えた。
 - 3) 課題としては、製剤の量（細胞数）の確保が困難な場合が想定され、収量に応じて再度アフエレーシス採血を実施し、製剤の量（細胞数）を確保するようにした。

