

平成 27 年 8 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
理事長 近藤達也 殿

科学委員会  
委員長 入村達郎

科学委員会では、今般、下記について科学的見地からの議論をまとめました。  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構における通常業務にご活用ください。

記

再生医療等製品の品質確保における基本の考え方に関する提言  
(CPC(Cell Processing Center)専門部会)

以上

平成 27 年 8 月 14 日

## 再生医療等製品の品質確保における基本の考え方に関する提言

CPC 専門部会 部会長 中畑 龍俊

CPC 専門部会 副部会長 岡野 栄之

### 1. はじめに

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）科学委員会 CPC 専門部会（以下「本専門部会」という。）は、再生医療等製品の製造を行う Cell Processing Center（以下「CPC」という。）の運用における課題とその解決の方向性について、科学的・技術的な見地から議論を重ね、品質確保における基本の考え方に関し、とりまとめを行った。ただし、ここでいう再生医療等製品については主に組織・細胞（遺伝子導入されたものを含む）を用いた製品を意図するものであり、遺伝子治療のためのベクター等の製品はここで示したことが必ずしも該当するわけではないため適用の範囲には留意する必要がある。

再生医療等製品は、主にヒト由来の細胞・組織から得た生きた細胞等を用いるため、多くの点で医薬品と異なる特性を有するとともに、その製造管理及び品質管理においてもその特性を踏まえた管理が求められる。特に、生きた細胞そのものが期待される効能効果・性能発揮をするため、再生医療等製品は多様で複雑な品質特性を示すとともに高い不均質性を有する。一方で、試験にてこれらの品質特性を正確に把握することは容易ではなく、さらには、製品の保存期間及び試験検査に供する量が十分に確保できないことも多く、出荷試験として実施できる試験検査にも限界があるため、製品の品質を確保するための規格設定では、バイオ医薬品とは異なる考え方が求められる。

また、生物由来原料等を用いる点からウイルス安全性や無菌性の確保が必要となるが、生きた細胞そのものが製品であり、熱や化学物質に弱く、フィルター処理もできないため、従来のバイオ医薬品と同等レベルのウイルス及び微生物の除去・不活化工程を設定することは現在の科学技術レベルでは不可能である。したがって、実際の CPC の製造管理及び品質管理においては、製品品質及びその製造工程の特性や複雑性に応じて個別に対応した管理戦略を構築することが重要となるが、その方法論又は基本の考え方については十分なコンセンサスが得られていない。

さらには、再生医療等製品の製造工程の多くは培養作業等を含む加工を行うが、主に作業員による手作業となるため、取り扱う細胞の特性や実施する培養作業の本質的な理解が十分でないと、一定の製品品質の製品を製造毎に得ることは容易でなく、特定の作業については教育訓練を十分に積んだ者でないと目的とする特性を有した細胞を得ることが困難となる場合も有り得る。製造管理及び品質管理の従事者の教育訓練のレベルが製品品質に大きく影響することは言うまでもないが、どの様なかつどの程度の教育訓練が必要になる

かは十分に認識されていないのが現状である。

したがって、本委員会では、再生医療等製品の品質を確保する上でCPCの運用における課題とその本質的な問題点に焦点をあて論点を整理した。特に重要な点として、品質確保の基本的な考え方である。医薬品とは異なり前例のない再生医療等製品を取り扱う上では基本の原則となる考え方を整理することは最優先とされる事項であり、今後の議論を重ねる上での共通の認識としてその原則と意義をまとめ提示した。次に、製造管理及び品質管理の運用としての品質システムの考え方をとりまとめた。治験製品と市販後製品においてもその運用が異なる点には留意が必要である。また、再生医療等製品の品質確保における科学的・技術的な限界を踏まえ品質リスクマネジメント、知識管理及び教育訓練、管理戦略の概念の重要性が確認されるとともに、品質確保の具体的な方法論としてベリフィケーションによるアプローチ及びその運用方法についても整理がされた。

なお、本報告は再生医療等製品の品質を確保する上でCPCの運用における科学的かつ技術的な見地からのとりまとめであって、必ずしも現時点の薬事的な必須要件等を示したものではない。

## 2. 品質確保における基本の考え方

医薬品のなかでもバイオ医薬品のように高分子化合物で複雑な構造を有し、均質性の低い製品の品質の管理においては、規格のみで管理するのではなく、原料管理、工程内管理試験及び中間体の試験等により、原料及び製造工程における変動を制御又はモニタリングすること、並びにその管理された製造工程において製造される製品の品質特性とその変動範囲を事前に特性解析として調べておくことで、規格で定めた試験特性の項目により品質が確認できたと考えるのが一般的である。再生医療等製品では、原料や工程の変動が大きく、さらには、特性解析や規格で知り得る情報も製品の品質特性の全体からみても限られる。したがって、そのような状況では、製造工程の管理方法、工程内管理試験、中間体の試験により求められる品質の変動をモニタリングすることにも比重をおいて、品質を確保するという対応がより一層重要となる。

再生医療等製品は、バイオ医薬品と比較しても不均質性が高いうえ、生きた細胞そのものを製品に用いるためその品質特性はより複雑で多様であるが、これらのうち製品として求められる特性を品質規格に定める際の基本の考え方は議論の途上である。しかしながら、再生医療等製品に求められる品質の原則は、治験にて確認される有効性及び安全性が得られるために必要な品質特性を有していることである。この点は医薬品の原則と相違はない。したがって、品質規格を設定する際は、その製品の品質特性のうち、有効性及び安全性に関連すると考えられる重要な品質特性を特定し、非臨床試験及び治験を通じ一貫性、同等性／同質性が確保された品質を管理できるようにしておくことが求められる。再生医療等製品においては、最終製品の規格試験にて実施可能な試験項目が限られることを考慮すると、治験段階も含めた研究開発において重要な品質特性の変動の要因となり得る

製造工程パラメーター及び工程内管理に関する十分な情報を得て、製造工程の恒常性を担保することが重要となる。

再生医療等製品の製造管理及び品質管理については、法令等に定められた事項を遵守することは言うまでもないが、その前提として、つくるべき製品品質を製造ごとに管理できるようにすることが原則である。製品の製造方法、規格や工程内管理等の品質の管理方法が研究開発において確立されるものの、実際の製造の際には、原料、製造工程、設備等が複雑に絡み合う過程を経るため、製造される製品の品質はさらに多様な変動、ばらつきを含むものとなる。したがって、実際の製造管理及び品質管理の運用では、これらの製造過程の変動を特定し理解するとともに、その理解に基づき品質リスクを評価することが、品質管理を科学的に理解する観点からも重要である。

再生医療等製品の無菌性保証の方法論やウイルス安全性の考え方については、バイオ医薬品における方法論をそのまま適用することは難しい場合が多く、製品毎の特徴に加えて使用する構造設備の特性（ハード）及び製造作業内容（ソフト）も考慮し、無菌性保証、ウイルス安全性の確保を考慮することが原則となる。その際は、原料管理、製造工程における工程内管理、中間体及び製品の試験、並びに製造管理等の全体管理として確保すべき品質を達成するとの考え方、すなわち管理戦略に基づいた手法により総合的に判断することが効果的である。特に、再生医療等製品では、生物由来原料等を用いる点からウイルス安全性や無菌性の確保が重要な事項となるが、製造を開始する前段階において細胞等の原料を無菌化処理することや製造工程において無菌化工程を設定することは困難である。また製造工程で微生物の混入があれば増殖することも想定される。さらに、ウイルスの迷入に関しても同様に製造工程において未知ウイルスを含めた不活化工程を設定することは容易ではなく、原料ごとで混入するウイルス種が異なることも想定される。そのため、実際の製造管理及び品質管理ではウイルス及び微生物による汚染リスクへの対応は極めて重大な管理事項となる。したがって、無菌試験のみではその検出感度の観点から必ずしも無菌性保証のための方法となり得ず、無菌性保証のあり方として、抗生物質に安易に依存することは抗生物質耐性菌の選択や出現を考えると必ずしも十分な品質リスクの低減とならない。さらに、ウイルス否定試験等でも残存するウイルス安全性のリスクの取り扱いはケース毎に次項以降を参考に慎重に考える必要がある。なお、構造設備に係る新たな技術開発の進展に伴い、無菌環境として必要とされる清浄度の維持・管理のために従来のCPCにおいてとられていた方法論が必ずしも合理的とならない場合も考えられる。無菌環境として必要となる清浄度を保証するための方策及びその検証方法については、最新の科学的・技術的な観点からも合理性をもって策定されるべきである。

### 3. 製造管理及び品質管理における品質システムの概念

市販される再生医療等製品の製造管理及び品質管理においては、Good Gene, Cellular and Tissue-based Products Manufacturing Practice（以下「GCTP」という）の規制・制

度として「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」（以下「GCTP 省令」という。）が公布・施行されており、すでに求められる各要件が定められている。これは、再生医療等製品における品質の管理上の特異性も踏まえ「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（以下「GMP 省令」という。）とは別に公布・施行されたものである。具体的にはその内容から、品質保証の枠組みが示されており、医薬品の GMP 省令と同様に取り違い防止など人為的なミスを最小にすること、汚染及び品質の低下を最小限にすることに加え、高い品質保証システムを構築することが原則と考えられる。実際の GCTP の運用では、GCTP 省令の各条文に示された要件を体系的に構築した品質システムによる運用が効果的である。その際には、構築した品質システムが品質保証システムとして実効性をもって機能しているかを管理する観点から、品質リスクマネジメントや製品の品質の照査等の要素は極めて重要な活動であり、そのためには必要な情報を蓄積し管理に役立てる等の対応が望まれる。

一方、治験製品における製造管理及び品質管理については、再生医療等製品を対象とした「再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（以下「GCP 省令」という。）において、適切に実施することが求められているものの、現時点では具体的な手法が提示されているわけではない。再生医療等製品の研究開発においても、医薬品と同様、製品の重要な品質特性の特定と理解、それに関する重要な工程パラメーターの特定と管理方法の構築を品質リスクの理解とともに進めることに相違ない。したがって、製造方法及び試験法が確定されていない開発段階における製造管理及び品質管理においては、再生医療等製品であっても、被験者の保護、臨床試験の信頼性の確保、治験薬と市販後製品との一貫性・同等性を保証すること等の治験薬 GMP の基本原則と大きく変えることはなく、市販後製品を対象とした GCTP 省令の一律的な運用は不合理である。例えば、開発初期の段階で製造プロセスや原料等の変動要因を十分に特定できないにもかかわらず単に複数回の繰返しの検討によりプロセスバリデーションができたと考える場合等には、品質の確保の観点から不十分となりえる可能性がある。開発段階に応じて科学的かつ品質リスクに基づいた柔軟な管理戦略を構築し品質を確保する考え方が重要であり、ベリフィケーション等の手法を適切に活用することが望まれる。

#### 4. 品質リスクマネジメントの活用

再生医療等製品はバイオ医薬品と比べその品質リスクは低いとは言えず、またいかなる手法を用いてもその品質リスクをゼロにすることは不可能であるため、製造管理及び品質管理において低減化することが求められる。昨今、日米欧医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）において、医薬品の品質管理においては品質リスクマネジメントの重要性が提案され、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（以下「ICH Q9 ガイドライン」という。）においてその基本の考え方や方法論が提示されている。例えば、健康被害あるいは品質不良の潜在的要因の発生のしやすさ、その重大性、検出のされやすさの

観点から品質リスクを評価する点や品質リスクマネジメントの活用により製品品質と製造プロセスに関する理解を促進し、より高度な品質保証を達成しようとする点などは、再生医療等製品においても同様に医薬品の品質リスクマネジメントの手法を適用することが可能である。しかしながら、適用の程度については、構造設備（ハード）と品質システム（ソフト）また製品の開発段階の観点から、ケース毎に判断することが必要である。例えば、細胞加工に適した構造設備を維持するためには、設備機器の点検等の管理に加えて、適切な環境モニタリングが実施される必要があり、また、交差汚染を防止するためには、適切なチェンジオーバーの手順を策定する必要がある。これらの手順については設備機器の特性を踏まえ懸念される品質リスクを考慮することが求められるが、今後、科学的・技術的な観点からも議論することが必要である。いずれにしても、製造管理及び品質管理では、問題が発生してから対応するのではなく、品質リスクのアセスメント、低減化等のコントロール、情報の共有、監視やレビュー等の体系的な手法により未然に防ぐ手立てを講じる考え方が望まれており、品質リスクを許容する際の判断においては、科学的知見に基づきかつ最終的には患者保護に帰結されるべき点は医薬品の場合と相違はない。

## 5. 教育訓練及び知識管理のあり方

再生医療等製品は自己由来又は同種由来の細胞・組織を用いた培養等の加工工程を経るため、医薬品の製造工程のような一連の機械化された大規模な製造工程とは異なり、多くが安全キャビネット等の特定の限られたエリアにおいて無菌的操作により、手作業で製造を行っている。さらに、再生医療等製品は生きた細胞そのものが製品となることから、実施した製造工程の状況により細胞の状態が大きく変化するおそれがあり、製造管理及び品質管理における実際の運用では、作業者の個人の技術レベルや理解の程度が製品品質に影響を与える。このため、作業者のスキルアップを目的とした教育訓練の実施と適正な技術を有した作業者を確保していくことは極めて重要である。特に、アイソレーターやフローサイトメトリー等の複雑化する製造用機器に対する教育訓練は、単なる使用方法についてのみが行われるのではなく、設備機器の構造や基本原理、使用する際の品質リスクのより深い理解と併せた教育訓練の機会が充実されることが望まれる。一方で、培養工程の作業や細胞を対象とした特性解析、試験検査は高度な科学技術が求められるため、その知識を十分に共有化することは容易ではない。研究開発の初期から培養法や得ようとする目的細胞・組織の特性について、その本質的な理解を深めた上で、標準作業手順書の作成や技術移管の計画書・報告書を作成することが重要となる。特に、研究者において暗黙的に認識されている情報を、知識として管理、蓄積し、共有化することは、製造管理及び品質管理における品質リスクマネジメントの基礎となるだけでなく、より実効性の高い教育訓練の実践につながるものである。

## 6. 製品ライフサイクルを踏まえた管理戦略の考え方

再生医療等製品においては、最終製品の試験でのみ品質を確保するという考え方に加え、製品品質と製造プロセスの理解に基づき製造工程の上流から管理していくことで品質確保を達成するという考え方が望まれる。このような考え方は医薬品では管理戦略と言われており「医薬品品質システムに関するガイドライン」（以下「ICH Q10 ガイドライン」という。）等に基本の考え方が示されている。管理戦略は、一貫して製品品質を保証するための概念とされている。単に規格により品質を確保するという考え方ではなく、製造工程の上流から下流、原料から製品においてどのように管理すれば、いつでも期待する結果が得られるか、製品品質の基本設計や製造工程の理解とその品質リスクマネジメントに基づき体系立てて設定された管理の方法論として説明されている。すなわち、意図したとおりの製造プロセスを経ることで期待した製品品質を一貫して得るための方策である。再生医療等製品は ICH Q10 ガイドラインの適用の外であるが、試験検査の実施できる内容及びその検出感度の限界を考慮して、適切な品質確保の方法論としてその概念を活用した管理戦略を構築することがより科学的と言える。

再生医療等製品は生きた細胞を用いることから製造工程や品質特性において多様な変動要因及び不均質性が存在しており、治験の後期段階以降における製造工程の変更等は品質の同等性／同質性を確保する観点からは通常大きな開発リスクが伴う。開発の初期から広範に品質に関する情報収集をしておくことが望ましく、知識管理、品質リスクマネジメント及び管理戦略の概念を踏まえた対応が効果的である。また、臨床試験の実施においては、被験者の保護がなされるよう治験の初期段階においても、可能な限り品質保証が確保できる体制が望まれる。さらに、再生医療等製品の薬事承認申請の制度では医薬品と異なり条件付き期限付き承認の枠組みが整備されたこともあり、研究開発から市販後に必要となる対応は医薬品と大きく異なる場合がある。このため、再生医療等製品の研究開発ではこのような製品ライフサイクルの対応の違いを見据えた開発戦略が必要である。

再生医療等製品は、原料にヒト由来の細胞・組織を用いるためその入手可能性の観点から開発においては制限された環境での検討となる場合も考えられる。したがって、治験製品の品質確保においては可能な限り収集した情報に基づいた製造プロセスと製品品質の理解に加えて品質リスクマネジメントによる管理戦略を十分に検討・開発することが期待される。治験製品の管理戦略の構築では、そのときまでに得られた知識から構築せざるを得ないものの、治験開始前の検討から得た情報は極めて限定的であるため、治験製品の製造で得られる情報を次相の治験製品の管理戦略に活用することは、治験製品の品質確保のみならず被験者保護の観点からも重要である。当然ながら、このような治験製品の管理戦略の開発の知識も市販後の管理戦略の構築へ引き継がれることとなるが、市販後製品のための管理戦略の合理性・適切性はプロセスバリデーション又はベリフィケーションにより検証される点は十分に理解しておくべきことである。

## 7. ベリフィケーションの運用

バリデーション及びベリフィケーションは、品質保証において極めて重要な要素である。市販後製品の製造管理及び品質管理の運用においては、原則として、プロセスバリデーションの実施が要件である。しかしながら、再生医療等製品での運用においては、ヒト由来の細胞・組織を原料に用いるため倫理上の観点から事前に入手可能な検体が制限される場合や技術的限界から実施が困難な場合が想定されるため、ベリフィケーションにより品質を確保する手法が規定されている。

ベリフィケーションは、製造管理及び品質管理の方法により期待される結果が得られているかの確認であるが、単なる品質試験の結果の確認にとどまるものではない。本来であれば、プロセスバリデーションにより、恒常的に目的とする品質に適合する製品が製造できるよう事前に検証しておくことが望まれるが、再生医療等製品においてはヒトの細胞・組織を用いるための倫理的な制限、技術的な限界が存在することを考慮し、事前に検証できるレベルを見据えた上で、品質確保のための製造管理及び品質管理の方法のアプローチを科学的かつ品質リスクの観点から考えなければならない。

プロセスバリデーションの実施では、期待する製造プロセスの稼働性能及び品質に寄与する重要工程パラメーター等の変動要因及び品質リスクを特定した上で、それらのパラメーターの監視及び工程内管理試験等により製造プロセスを制御することで恒常的に品質保証を高いレベルで達成する活動であり、また、構築した管理戦略を事前に検証する手法である。一方、ベリフィケーションの運用では、制限された状況での検討結果や技術的な限界により変動要因の知識が十分に進んでいないものの慎重な品質リスクマネジメントに基づく管理戦略を設定することにより、求められる製品品質を製造毎に確認し、確保するのがその本質となる。つまり、ベリフィケーションは、製造毎に上流での工程内管理や重要となり得る可能性のある品質特性の確認を慎重に行うアプローチと言える。さらに、ベリフィケーションにより品質を確認する際は、その手法の特性上、プロセスバリデーションと異なり市販後製造においても継続的にベリフィケーション計画に基づく確認を行う必要があることにも留意が必要である。

治験製品の製造において行われるベリフィケーションについても、品質確保の観点から基本の考え方は市販後製品と大きく変わるものではないが、治験製品の製造においては開発段階であり製造方法や試験方法が未だ確定されていないことを考慮し、その時点で得られている製品品質や製造プロセスの理解を踏まえさらにより慎重な品質リスクマネジメントに基づく管理戦略を構築することが求められる。

## 8. 最新技術への対応のあり方

再生医療等製品に関わる技術開発は日進月歩であり、ここで示された課題を解決する高度な科学技術の開発が進んでいる。例えば、自動培養装置等の技術開発が急速に進んでおり、無菌性の確保の方法として、構造設備と環境モニタリング手法により、最終製品の無菌試験に頼らない高度な品質保証の方法論が確立されることも十分に考えられる。また、

セルソータ等の新たな分離・精製技術についても適時に導入できるような考え方を示してゆく必要がある。これらの新技術に対しては、品質の確保の課題に対し現時点の科学技術を前提とした方法論の在り方はある一つのアプローチであり、いまだ途上であるという理解が重要である。早急に進む新たな科学技術への積極的な適用も含め、再生医療等製品の品質確保の視点やその在り方については今後も常に見直され、向上させる姿勢が強く望まれる。

## 9. おわりに

本専門部会では、再生医療等製品の製造管理及び品質管理の運用における課題とそれらの解決に向けた基本の考え方について議論を行ってきた。その結果、医薬品との違いや開発段階と市販後の管理方法の違いを踏まえ、再生医療等製品の品質確保に関する重要事項とそれらを達成するための基本的な考え方について一定の整理がなされた。

再生医療等製品は無菌性の確保の方法論に限らず、その製造管理及び品質管理においてバイオ医薬品と比べても極めて多様かつ複雑な課題を抱えている。また原料管理においてはバイオ医薬品以上に無菌性、ウイルス等の安全性等への高度な対応が必要になることに加え、選択可能な管理の方法に制限があることも今回あらためて認識された。一方で、市販後の製造管理及び品質管理の基準として GCTP 省令が公布・施行され、その運用に関する通知・事務連絡が整理されるなか、治験段階における製造管理及び品質管理の方法論及び基本の考え方については、未だ共通認識が十分に形成されていないことも課題として挙げられる。

特に、再生医療等製品は、先端的な分野でありヒトへの応用への経験も乏しく、科学的な知見、技術は日進月歩である。また、その研究開発においては、原料としてヒト由来の細胞・組織を用いており、研究開発時には原料の入手等の制限により限られた状況での検討となっている。そのような環境においては、治験製品の品質確保、製造管理及び品質管理における共通の認識を形成しておくことが、被験者の安全性の確保や開発の促進・早期の製造販売承認の実現に限らず、規制当局とのコミュニケーションの質をも高めることになる。再生医療等製品は製品ごとに期待する特性からその品質は多様かつ複雑である。したがって、実際の CPC の品質管理の運用ではケース毎に慎重に判断することは言うまでもないが、それゆえ、その基本となる考え方が整理され、共通認識としてコンセンサスが得られることは大きな意味がある。今後も、最新の知識を収集し、叡智を集めて議論し科学的な観点からコンセンサスを醸成する努力を継続するべきである。

なお、本専門部会では、再生医療等製品を対象に議論を進めてきたが、ここで整理された事項は再生医療の臨床研究に提供される試験検体の品質の一貫性の確保においても同様に適用できる場合があると考えられる。再生医療の臨床研究に用いる試験検体の製造は、再生医療等の安全性の確保等に関する法律に準じて管理されることになっているが、その運用においては同様の課題があり、これらの課題に対しては、これまでに述べた基本の考え方

がきわめて効果的な方法論となり得ることから主に細胞・組織を用いる製品を取り扱う CPC の運用において積極的な活用が期待される。ただし、再生医療の臨床研究の実際の適用は、ケース毎に吟味した上で慎重に判断することが必要であることを申し添える。