

第2回科学委員会CPC専門部会

日時 平成26年9月16日(火)

16:00～

場所 PMDA会議室1～4(6階)

<開会>

○中畑部会長 定刻になりましたので、第2回CPC専門部会を開催いたします。本日は、お忙しい中を多数御出席いただきまして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します。

<出席状況確認及び配付資料確認>

○吉田事務局長 委員の出席状況ですが、当専門部会は、科学委員会のいわゆる親委員会から御参加いただきます委員も含め、合計22名の委員がおられます。岡野先生は若干遅れているようですが、現時点において15名の委員に御出席いただいております。

配布資料の確認をさせていただきます。席次表、資料目録、取扱区分表、議事次第とあります。資料目録に基づいて御説明いたします。資料1は、当専門部会の今後の検討課題について(案)です。資料2は、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ということで、PMDAの再生医療製品等審査部からの資料です。資料3は、再生医療等製品に係る各種省令に関する資料です。資料4は、大阪大学の紀ノ岡先生からの資料です。資料5-1、資料5-2はいずれも森尾先生からの資料です。資料5-1のほうには非公表の資料が入っておりますので、扱いには厳重管理と右上に振っております。更には記名する欄がありますので、これについては会議終了時まで記名していただき、会議終了時に回収させていただきます。資料5-2は非公表資料を除いた資料ですので、これについてはお持ち帰りいただいて結構です。その他、資料1~4は全てお持ち帰りいただいて結構です。その他に委員名簿があります。過不足がありましたらお申し出ください。

<議題1：今後の検討課題について>

○中畑部会長 議事に入ります。議題1は今後の当専門部会における検討課題についてです。検討課題については、前回の専門部会終了後に、皆様から御意見を募りました。非常にたくさんの御意見をお寄せいただきましてどうもありがとうございました。この場をお借りして御礼申し上げます。この集まった意見を踏まえ、事務局とも相談しながら、資料1にあるような検討課題案を考えましたので、資料1の説明を事務局からお願いします。

○吉田事務局長 資料1に基づき、簡単に御紹介いたします。経緯等は部会長からあったとおりで、6月12日に開催された第1回専門部会において、CPCに関して、特に当専門部会で議論すべき課題について議論がなされました。その際、CPCに関する施設基準などをプラクティカルに運用する上での留意点についてリスクファクターも考慮しながら科学的に検討したらどうかという議論がなされましたが、より具体的な課題については、各委員から追って意見を募ることになりました。

2.ですが、その後、各委員から多くの、また種々の御意見をいただきました。中身については、詳細な御紹介は割愛させていただきますけれども、例えば、最先端の機器を用いた加工、あるいは細胞分取の技術に関するレギュレーション、品質管理についての記録の在り方とか、そのようなことも課題としてふさわしいのではないかという御意見もありました。しかし、全体的に見ると、2.にあるとおり、最初の○で、テーマとしては総じて「無菌性、交叉汚染、清浄度の確保の在り方を、従来の無菌性製剤に対するそれらと比較してどう考えるのか」といった内容が多かったと言えます。

2 つ目の○は、そのテーマに対するアプローチの仕方として、「リスクファクターを認識しながら、構造設備のいわゆるハード、製造管理・品質管理・職員・教育訓練といったいわゆるソフトの両面から総合的に議論してはどうか」という内容の御意見が多くありました。

これらを踏まえると、当専門部会での主たる検討課題として、まずはこの四角に書いてあるとおりのテーマで進めてはどうかということです。中身ですが、CPC において、再生医療等製品の無菌性、交叉汚染、清浄度の確保の在り方を、従来の無菌性製剤に対するそれと比較してどう考えるか。このことについて、リスクファクターを認識しながら、構造設備のハード面と、製造管理・品質管理・職員・教育訓練といったソフト面の両面から総合的に議論する形でアプローチし、基本的な考え方について科学的に取りまとめることが検討課題としていかがかということです。

○中畑部会長 ただいまの説明について、御質問等がありますか。たくさんの御提案があったのですが、大体整理をするとこのような形になって、その中から今後の検討課題という形で整理させていただきました。ここが足りないのではないかとか、この点についても議論したほうがいいのではないかとというような、この場での新たな御提案でも結構です。

よろしいでしょうか。こういう形で今後の検討を進めていくことにいたします。今後は、この検討課題について、当専門部会で議論していきます。

<議題 2：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>

○中畑部会長 次の議題ですが、議論を進めるに当たり、まず GCTP 省令に沿った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について、資料 2 及

び資料 3 に基づいて確認していきます。PMDA から説明していただきます。

○佐藤再生医療製品等審査部長 PMDA 再生医療等審査部の佐藤です。本日、先生方にお配りしております資料のうち、この関係では資料 2 と資料 3 になります。資料 3 については、8 月 12 日に公布された再生医療等製品に係る薬局等構造設備規則と、GCTP 省令に関する部分の局長通知です。省令本体は 8 月 6 日に公布されており、この局長通知が省令の解説という位置付けの紙になっています。

資料 3 を細かく一つ一つ説明していくと何時間あっても足りませんので、本日は資料 3 のポイントということで資料 2 に基づいて簡単に考え方を含めて御説明いたします。資料 2 の 1 ページ目は本日のポイントということで、GCTP 省令と局長通知です。品質リスクマネジメントの基本的な考え方という柱と、無菌性の確保ということで、本日は資料 1 でも、この専門部会でのこれからの検討事項ということで、先生方の関心の高い部分に関するものの論点ということで、構造設備と品質管理、バリデーション及びベリフィケーションというこの 3 つのポイントについて御説明させていただきます。

これらのポイントは従来から、特に医薬品であれば GMP、医療機器であれば QMS という、それぞれ品質管理の考え方の基準があります。それと比べてみたときにも、特に再生医療等製品について特徴的な部分ということで取り上げさせていただきました。

スライドは 2 ページです。この再生医療等製品の GCTP 省令の条文の項目が書かれています。特に赤線で引いた部分が、GCTP で新たに規定された事項です。これまでの医薬品や医療機器の GMP、QMS の中でも、こういう概念は実施していただくようにということになっていましたけれども、

それを明確に書かせていただきました。

特に二重波線の紫の部分が、再生医療等製品の特徴を踏まえた事項をより考慮されているということです。第 10 条の構造設備、第 11 条の製造管理、第 12 条の品質管理の部分を挙げております。本日はそこに関する部分で、前半は特に赤で書いた部分を、後半は紫の部分ということで説明させていただきます。

次のページは、GCTP 省令の運用のイメージです。いかに製品として再生医療等製品を見た場合に、一定の品質のものを恒常的に適切に製造できる仕組みを構築するかということです。その全体を統括するものとして管理監督のシステムということで、出荷の管理から逸脱の管理、変更管理、その他教育訓練も含めたシステムがあり、あとは本体となる製造管理、構造設備のシステムという 2 つのシステムが書かれています。これらの稼働性の評価等を実際に行っていくのがバリデーション/ベリフィケーションという形になります。

実際にその製造システムでお使いいただくような原材料の管理や品質管理という部分、「試験室管理」と書いてありますけれども、そういうものが横にあるのが、管理監督システムのもとにある全体の構成になっています。これらをサポートする形での文書管理のシステムということで、製品標準書、基準書、手順書の類。そして、承認書における様々な規定を反映したものとして、こういうものが書かれています。そういうシステムを動かす上で、品質リスクマネジメントが非常に大きな概念としてあります。それについては次のページでお話します。

今回の GCTP 省令で言うと、第 2 条及び第 4 条に書かれているものです。基本的な考え方として、品質リスクマネジメントとは、一番上の段に書

いてあるとおり、品質に対するリスクについて、適切な手順で評価・管理を行う。そして、その製造手順及び品質の継続的な改善を促進する主体的な取組ということです。これは、活動全体に対することになっております。特にそのうちの(1)(2)と書いてありますけれども、製造管理、品質管理を行うに当たっての品質リスクマネジメントを活用せよということです。品質に対するリスクを特定、分析、評価、そして低減等において、こういうリスクマネジメントを主体的に活用していく。それをやるにおいては、製造手順等に係る各工程全てを見渡した上で、リスクというものはどこにあるのかを特定していきながら、対象とすべきものを検討していく必要があるということです。全般とその実施手法全体、そして実施手法の留意点について、このGCTP省令の中でも書かれています。

次のページは、言うなれば品質システムにおけるリスクマネジメントということです。製造されるべき製品品質、ここでは設計品質と書いてありますし、実際に製造された製造品質ということで、製品品質と書いてあります。製法や原料、設備、プロセスというものを通して、最終的に製品品質に辿り着くような形になります。品質リスクについて、適切な手続に基づいて評価管理を行い、それを継続的に改善を促進していく仕組みということで、この全体のプロセスは、品質リスクマネジメント、知識の管理というものの下で動かしていく必要があるというのを、この概念で書いております。

次のページは、品質リスクマネジメントのプロセスですけれども、まずリスクアセスメントがあって、そのリスクのコントロールを行っていきます。そして、品質リスクのレビューということで、その事象レビュー又はモニターするための仕組みを組み込んでいく形で対応する手法。

一連の系統立ったプロセスということで、これは ICH の Q9 という、医薬品の ICH のガイドラインですけれども、その品質リスクマネジメントのプロセスから出ささせていただきました。その中で、危害の潜在的要因における発生頻度、検出力、重大性によってリスクの評価をしていくことになっております。

次のページは、品質リスクマネジメントについていろいろ申し上げてきましたけれども、要点ということで品質リスクマネジメントの意義と本質、製品と工程に関する理解を促進していく。そして品質を保証する能力に関して、より強い確証を得ていく。より強固な品質保証につながっていく。リスクはなくなるものではありませんし、それをちゃんと認識をして、予防・防止・管理できるという観点から対応するということです。

ポイントということで、この構造設備(ハード)の部分だけに限らず、品質システム(ソフト)の部分からも、その両面から個々の製品の品質に対してどのようなリスクがあるか。それは管理可能か、受入れ可能かということで、それぞれ個々に達成レベルを設定していただき、継続的に管理し、改善していくことを求めているのが、この GCTP の根幹にある思想になってまいります。

実際に本日これから先生方に御議論いただく部分としては、無菌性とか交叉汚染という部分ですけれども、正しくそういうリスクをきちんと特定して、それを管理していく観点の中から、構造設備が寄与する部分、そして品質システムとして、ソフトの部分から寄与していく部分の両面から、いかに適切な形で具体例を示していけるかということが、恐らくこの委員会でも期待されてくるところなのだろうと思います。

次に、個別の省令の中のお話をして、無菌性の確保に関する論点について御紹介いたします。

次のページです。再生医療製品の培養工程はここに書いてあるように、組織の採取から培養というものがあって、製品となる細胞に加工する操作があります。

次のページは、無菌性に係る製造管理の考え方というところですが、左側は医薬品の無菌保証に関する一般的な手法ということで、汚染のリスクを低減するとか、設備を適切に維持管理する、無菌環境のモニタリングをする、作業者の操作、適切性の確認、その他の事項があります。再生医療等製品の特に難しいところは、無菌性の管理における特徴的なものとして上の 2 つが関係してくると思いますけれども、もともと細胞組織の原料というのは人体から採ってくるもので、製造に用いる前に何か無菌化処理ができるものでは決してありません。また、製造工程において、無菌化処理工程を設定する、例えば不活化処理を入れるとか、こういうことも困難な状況ということで、こういうところが医薬品の通常の GMP 等での品質管理と、再生医療の中で考慮しなければならない点の違いということになります。

下に、再生医療製品の無菌保証の在り方が書いてあります。製品特性、使用する設備、作業等の特徴を踏まえて、無菌保証のリスクの考え方、そのリスクの管理の在り方について整理をするということです。単に抗生物質を入れておけば、多少の汚染は容認できるということではないということです。

次のページは、構造設備について求められる要件です。GCTP 省令第 10 条にあります。これは抜粋してありますけれども、清浄の程度を維持で

きる構造及び設備を有するとか、じんあい・微生物による汚染防止のために必要な構造設備を有するということが書いてあります。達成すべき事項とその手法という部分について、ここに書いてあるような事項が求められる要件が達成された構造設備でよいけれども、必ずしも構造設備が有る無しということではなくて、やはりそれはうまく稼働しているかどうか。それによって無菌性なり何なりが確保できているかどうかというところを評価できる。操作の作業といった部分からの影響も考慮すべきであり、そこはソフトとハードの両面からと先ほどから申し上げているように、そういう部分からの達成レベルを設定することが、この GCTP 省令の中で求められてきます。ここで、GCTP は飽くまで考え方を述べているところですので、具体的なソリューションというのは、個々の施設によって様々なやり方があるだろうということになるかと思えます。

次のページは、交叉汚染等に関するポイントです。これは、第 10 条、第 11 条からの抜粋になります。不活化及び清浄化の手順の確立、作業室の専用化という部分があります。それは、きちんと不活化工程とか清浄化の手順が確立していれば、作業室を専用化しなくてもいいという逆のことを言っているわけですがけれども、そういう部分があります。あとは、一連の工程においての作業を完了するごとにチェンジオーバーの不活化処理といった部分、又は同一の場所での別々のドナーからの取扱いといった部分、こういう汚染等に関する管理の基本的な考え方がここでは書いてあります。もともとの GMP 省令だと、かなり作業室の専用化にこだわったような言い方をしていますけれども、ここは様々な自動培養装置とか、そういうものが今後出てくることも踏まえて、一定の清浄化なり、そういうものの手順を確立することによって、別に作業室の専用化を求

めなくてもいいということで、大分この辺りは再生医療の特徴を踏まえた形で、今回省令化されている部分です。あとは、取り違え等を防止するための標識表示、これは当たり前のことかもしれませんが、こういう部分についても省令の中で求めているものです。

次のページで、バリデーション/ベリフィケーションという 3 つ目のポイントです。再生医療製品等を作っていく、ヒト由来の細胞組織を原料とする場合の製造経験は、これまで製品になったものも非常に限られておりますし、経験は限られている部分があります。かつ、実際にこれから臨床研究をやり、治験をやり、その先に進めていく過程でも、あまりたくさんのロットを作って、それから製品化するということは考えにくい状況もあります。医薬品などと比べると、製造工程の稼働性の性能評価についての評価の考え方はまだ確立していない、非常に難しい部分があるだろうと考えています。したがって、予測的に 3 ロットでバリデーションしていくような、通常の医薬品で使うような手法は再生医療ではなかなか適用しにくいだろうという状況があります。

次のスライドは、GCTP 省令上の書き方です。目的とする品質に適合する製品は恒常的に製造することを目的とするということでバリデーションが書かれています。ただ、バリデーションとベリフィケーションという 2 つの言葉が登場してきます。

次のページに 2 つ、今、課長通知案ということでパブリックコメントに掛けている文書も参照させていただいていますが、バリデーションというのは通常は事前の検証ということで、変動要因等を特定して得られる期待される結果を 3 ロットで得られるかどうかあらかじめ検証していくようなやり方です。再生医療等製品においては、その変動要因は十分

に特定されていない状況の中で作っていく。期待された品質が得られたことを、実際に手順書とか記録等から後ろ向きに検証していくような形でやっていく。どちらかというところ、プロセスバリデーションは前向きな部分ではありますけれども、製造ごとに後ろ向きにきちんと確認していくような考え方を取らざるを得ないところも出てくるだろうということです。再生医療製品では、ベリフィケーションという概念を基準上も導入させていただいています。

次のページはまとめです。再生医療等製品の特性を考慮した製造管理、品質管理としての製造管理(無菌保証、交叉汚染防止)、リスクマネジメント、ベリフィケーション等に関するところは、我々も非常に重要なところだと考えております。こういう製造管理、品質管理を行う上で、特に汚染等のリスクの特定、その許容に関する基本的な考え方、理解を是非この部会でも深めていただきたいということ。それは非常に重要なことだろうと思いますし、実際に省令をこれからよく理解していただいて運用していく中で、品質リスクをよく把握し、自らの製造工程管理の意味を理解していただく上でも、ここでの検討は非常に役に立つだろうと思います。

次のページは、飽くまで医薬品のほうの参考資料です。無菌操作法における無菌薬の製造に関する指針ということで、医薬品ではこういうことを求めてきているということをご参考にお付けしております。御清聴ありがとうございました。御議論のほどよろしく願いいたします。

○中畑部会長 非常に有用なまとめを作ってくださいました。今後のこの議論の参考にしていきたいと思います。本日ここでプレゼンされた内容は、完全には理解できなかったのですが、できるだけ早くこれを全て理解するような

形で我々も取り組んでいく必要があるのではないかと思います。ただいまの発表に対して、いろいろ御質問があろうかと思います。まだこの 8 月に出たばかりですけれども、各都道府県の知事宛に配られたこの省令について、それをかい摘まんで要点をうまくまとめていただきました。一応これに沿って、こういう再生医療等製品が日本でこれから開発されていくことになろうかと思います。本部会では、この省令に肉付けするような形で、特にサイエンティフィックな見地から、ここに足すものをこれから議論していくことになろうかと思います。いかがでしょうか。

○松山委員

プロセスバリデーションとベリフィケーションで、プロセスバリデーションを前向き、それでベリフィケーションは後ろ向きということは非常によく分かりました。ベリフィケーションの立ち位置なのですから、例えばこれをファーストインマンに入るまでに実際にベリフィケーションを終了するのか、あるいは治験を実施している最中にもベリフィケーションは継続して行えるものなのだろうか、そこを教えてください。

○佐藤再生医療製品等審査部長 大変貴重な御質問をいただきましてありがとうございます。

松山先生がおっしゃっているポイントは、いろいろな研究者が疑問に思っているポイントだろうと思います。基本的にベリフィケーションを、例えば治験届の段階までに済ませなければいけないということはありません。通常だと、こういうプロセスというのは、治験をやってスケールアップをしていくプロセスの中で、普通の医薬品だと対応していくようなところでは。

そこは求めないのですが、私のプレゼンの中でも申し上げたとおり、再生医療等製品が、これから期限・条件付き承認のようなもので、比較的使用経験が少ない中で承認申請に来る。その段階で GCTP の実地の調査

にお伺いすることが想定されるわけです。そういう場合に、治験の中での製造実績、又はその前の臨床研究の段階での製造実績とか、そういうものをきちんと活用できるような形にしておいていただくと、治験が終わって、その後に承認申請をしてくるときにも非常にやりやすくなるだろうということです。治験段階で、そういうものを全て求めているわけではありませんけれども、CPC を使って臨床研究がやられる際に、こういう点もよく考慮していただきながら開発を進めていただくことは非常に大事なことだろうと思っています。

○松山委員 もう1点、以前の確認申請の通知を見ると、治験薬に相当するものを、品質の比較のところ、実際に製造場所がCPCでないものも申請資料に使えるかのようになっていたように思えるのですが、それは私の勘違いですか。

○佐藤再生医療製品等審査部長 私どもはPMDAですので、ヒト幹のほうの指針は。

○松山委員 ヒト幹ではないです。治験に入るときに、例えば品質で3ロットぐらいチェックします。その時に全てCPCでやった資料のみが申請できるのか、あるいは実製造のものなのか。全く同じものであれば製造場所が違って申請に使えるのか。治験届にです。

○佐藤再生医療製品等審査部長 もともとの指針とか、その前の品質安全性確保の指針等においていっているのは、CPCという概念が指針を作成した時点であったかどうかという、それはなかったかもしれません。ただ、あそこで求めている製造管理、品質管理の部分というのは、やはりCPCにつながる部分が言われていたのだらうと思います。

製造場所については非常に悩ましい部分ではあるのですが、実際に試験的に製造されていた部分と、臨床でヒトに投与されている部分

の製造場所が異なるケースも当然あり得ることだろうと思っております。そこをどうやってうまくつないでいくかということが、実際に製品化する際には問われてくる部分になるのだろうと思います。今後の新しい法律の施行においても、例えば医師主導治験をやられる段階では、大学中の CPC を使う。ところが、実際の製品化をする際には、例えばその技術を企業にトランスファーして、企業の製造施設を使って製品を供給されるようなケースもあるわけです。そこは、恐らく松山先生が、先ほどの指針において御懸念されていた部分とつながるようなお話なのではないかと思えます。

○中畑部会長　私は不勉強で、ベリフィケーションというのを今まで十分理解していなかったのですが、再生医療等製品以外の分野でもベリフィケーションとバリデーションという考え方はされているのでしょうか。再生医療等製品特有の考え方なのですか。

○佐藤再生医療製品等審査部長　我々が知る限りでは、ここまで明確にしているものは、再生医療以外には余りないのではないかと思います。

○金子委員　見当外れの質問だったら恐縮なのですが、今のディスカッションの中で、医師主導治験においては、学内の CPC で行って、その後の実際の本製造は製造所で行うようなケースも十分あり得るというお話がありました。その場合に私の理解だと、今までの枠組みだと、例えば治験薬 GMP という枠組みがあり、実際の製造では GMP の枠組みがありということなのです。今回の考え方だと、GCTP のこのレベルの要求というのは、大学の学内で治験製造を行うときにも、そのままかかってくると理解したのですが、それでよろしいのですか。

○佐藤再生医療製品等審査部長　いわゆる GCP ですが、治験段階での製造品質管理という

のは、実は GCTP ではなくて GCP のほうにぶら下がる形になっています。そちらのほうについては、まだ十分に基準が整備されていない状況です。したがって、治験段階で今回お示ししているような GCTP に全て従ってやらなければいけないということではありません。

しかしながら、我々のほうからお願いしたいのは、GCTP に、すなわち製品に行ったときにつながるような形での、いろいろなデータを治験段階から取ってきていただきたいということなのです。本日これから御議論いただくような無菌性の部分も含め、そういうポイントについては是非 GCTP を参考にさせていただきたいと思います。

あとは余談になりますけれども、再生医療安全確保法に基づく製造管理、品質管理に関する部分は、再生医療安全確保法のほうでも省令が出ていて、今パブリックコメントがちょうど終わったところです。これから、本日お示したような形で、薬事法と同じような形の行政文書になっていきます。基本的に再生医療安全確保法で、省令レベルで書いている製造管理、品質管理の中身は、ほぼ今回お示ししている薬事法に基づくこの GCTP と概念的には同じことが書いてあります。したがって、臨床研究で再生医療特定細胞加工製品を製造する場合にも、ほぼ同じような考え方で御対応いただくことになると思います。そこは実際院内でできることと、製造レベルでやることにはいろいろな差異はあるかもしれませんが、考え方としては同じと考えていただければよろしいかと思えます。

○松山委員 今回示していただいたものと、今回 CPC 専門部会で作っていく報告書のフォーカス・ターゲットなのですけれども、製造販売承認時のものを目指している。特別承認制度まで含め、そこまで求めているのか、ファー

ストインマンまで求めているのか、どこをゴールにして議論を進めていけばいいのでしょうか。

○佐藤再生医療製品等審査部長 僭越ながら再生医療製品等審査部のほうでお答えさせていただきます。基本的に GCTP という基準自体は、承認されたものに対して本来適用されるべき基準ということです。先生の御指摘については、承認を目指す形ということでお考えいただければいいと思います。今までのやり取りの中でも、要するに治験開始ファーストインマンとか、治験届を頂くような段階では、そこまで完全なものは必要ないというようなことでお話をしていると思いますので、そのような御理解でよろしいかと思います。

○中畑部会長 この再生医療等製品を作る場合に、もちろんハード面で、特に CPC の施設をどうするかということ。もう 1 つは運用で、ソフト面の両方をうまくタイアップして、これから議論していくことになると思うのです。先ほどの大学の中の CPC で、医師主導治験のような製品を作れるのかどうかということにも関係するわけです。その時にも、例えばハード面が非常に厳しく、余りにも厳しいと大学の CPC はほとんど使えないことになってしまいますので、両方をうまく加味して、これからはどのレベルであれば、そこで製造したものは医師主導治験で使えるのかどうかというようなことも、恐らくこの部会で議論することになるかと思っています。その辺も今後の議論の中で進めていきたいと思っています。

○紀ノ岡委員 少し瑣末に近いのですが、資料の 7 ページの交叉汚染に関するポイントの 3 つ目のポツで、「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」というのが第 11 条に書かれている内容だと思うのです。この「同一の場所」という場所の定義

が、細胞操作等区域に限定されている話なのか、直接支援区域まで入っているのかで、話が大分変わると思うのです。取扱うというのは操作する場所という表現で、製造を行う場所ではないと理解してよろしいですか。製造というのは、例えばインキュベーターの中も製造中であると私自身は思っているのですが、いかがでしょうか。

○中畑部会長 非常に重要な問題ですけれども、いかがですか。

○佐藤再生医療製品等審査部長 御指摘の部分ですけれども、「同一の場所」というのは、これ自体が状況に応じて判断しなければならない部分があります。一見「同一の場所」というのを見ると広く見えすぎてしまうところがあります。どういう管理がされているかという部分での状況を個別に見ながら判断していくことになるので、先生が御心配しているような形にはならないのではないかと。実際にはそういう形で運用していくのではないかと思います。

○紀ノ岡委員 運用を見てちゃんと判断していただくと、従来どおりという形ですか。

○佐藤再生医療製品等審査部長 そのとおりです。

○森尾委員 第 15 条の製品の品質の照査の所なのですが、再生医療等製品における製品の品質の照査というのは、例えば管理された状態で製造されていたとか、改善の余地はあるかとか、具体的にどの程度のものまで求められているかという点、質問の出やすい所ではないかと思うのですが、見解を教えていただけたらと思います。

○佐藤再生医療製品等審査部長 先生の御指摘の第 15 条の照査のレベルの所なのですが、ここは正直に申し上げると、という感じになってしまいます。そのレベル感についてはまだこの省令とか通知の段階では決まっていません。したがってここの専門部会で、実際にどの程度のものが考えられるのかと

か、先生方が実際に CPC を動かしている現実に即して、またいろいろな議論をしていただくと、実際にこれを運用する上で役に立つ報告になるのではないかと考えておりますので、是非議論を深めていただければと思います。

○中畑部会長 非常に重要な、本部会の検討課題ということになります。品質リスクマネジメントの ICH Q9 の所ですけれども、これはこの再生医療等製品に限ったことではないと思うのです。再生医療等製品として、このリスクマネジメントで是非検討しなければいけないというようなことは具体的にありますか。4 ページの図の中で、再生医療等製品は他のものと違って、ここだけは絶対にもっと検討しなければいけないというようなことがありましたらお願いします。

○佐藤再生医療製品等審査部長 このリスクのアセスメントの部分は非常に重要なパートです。特に今回の CPC 専門部会の中でも、無菌性とか交叉汚染、清浄度というように挙げていただいています。そういうものに対しての汚染のリスクというものをいかにアセスメントしていただいて、その程度として実際にどれだけのリスクがあるのか。全て定量化というのはなかなか難しいと思います。うまくいかないもののリスク、可能性のあるものの確率と書いてありますけれども、それをどうやって評価していくかということが、その後のシステムを考えていただく上で、非常に重要なポイントになるのではないかと思います。

○谷委員 先ほど中畑先生から御質問がありましたが、これは再生医療等製品ですので、それに限るかどうかということなのです。例えば遺伝子治療の場合、ex vivo の遺伝子治療が入ってくる。その場合にベクターの産生細胞のプロデューサーラインの問題と、もしこれが in vivo の遺伝子治療に

なった場合の、ベクターウイルスの再生医療等製品製造の過程についても、やはりこれに準じて考えていったらよろしいのでしょうか。

○佐藤再生医療製品等審査部長 再生医療等製品の定義は、谷先生御指摘のように、いわゆる通常の細胞治療再生医療に属するものプラス ex vivo、in vivo を含む遺伝子治療となっております。このガイダンスには、当然のことながら遺伝子治療も含まれるということになるかと思えます。御指摘のように、ex vivo の場合は、遺伝子を導入した細胞を取り扱うということで、通常という言い方が適切かどうか分かりませんが、遺伝子導入を伴わないような細胞治療製剤と、考え方としては非常によく似た形になるのだと思います。遺伝子治療のベクターについては、それとは少し特徴が違う部分もあります。条文としては同じものになりますけれども、具体的なりスク管理なり、それなりの当てはめの部分においては、遺伝子治療のベクターの特性というものも考慮した形での運用になると思います。

○谷委員 先ほどの3ロットの項目等もそれにかかってくるということでしょうか。

○佐藤再生医療製品等審査部長 そのとおりです。

○中畑部会長 まだまだあろうかと思えますけれども、特に省令のほうは非常に細かい内容になりますので、是非お持ち帰りいただいて、詳しく読んでいただきたいと思えます。今後の本部会での議論の中でいろいろ出てくると思えます。時間のこともありますので、この辺にして次の課題に移ります。

<議題3：CPCの製造管理及び品質管理について>

○中畑部会長 細胞調製施設における再生医療等製品の無菌性確保の在り方について、実態を踏まえながら議論していきます。今回は紀ノ岡先生から、無菌性

確保等に関わる全体像について、また森尾先生からは無菌性の品質管理の実態等について御紹介いただきます。紀ノ岡先生からお願いいたします。

○紀ノ岡委員 大阪大学の紀ノ岡です。よろしく申し上げます。森尾先生とは一部重複する所があるので、それを少し避けながらお話させていただこうと思っています。お時間いただいてありがとうございます。

私の所ではそもそも「細胞培養加工製品とは」という哲学的な話をさせていただいて、加工施設について少しお話させていただきます。まず、資料 4 の 1 ページ目の下の段のスライドに出ていますが、細胞培養加工物の特徴について、改めて原点に戻って見てみますと、原料の細胞と製品又は新法では、「特定細胞加工物」という表現になります。そこでの区別をした場合に、セルバンクの確立が可能な細胞を用いた製品、例えば iPS、ES 等のバンキングしやすい、できるものと確立が困難な細胞を用いた製品の大きく 2 つに分けられると思っています。バンキングが難しい場合は、特にロット形成する製造を経た製品、同種の細胞培養が相当するものが幾つかあると思うのですが、そういう場合と、ロット形成をしない小ロットというか、患者さんごとの製造を経た製品、自家細胞培養という形で、大きくセルバンキングできる、できない、その下にできない場合はロット形成する、しないという形で、種別を分けることができるのではないかなと考えています。その中で特によく問題になるのは、自家の細胞培養で、原料、製品の薬効に係る品質の均質性に乏しいというところが多く問題になっていると思います。

また、当たり前ですが、製造における特徴としては、今の細胞としては原料・製品に固有な特徴を有する、非滅菌である、工程の変動が品質

を大きく左右する。よく言われるのが、別に再生医療等製品だけではないのですが、The Process is product という形で、工程が品質を変えるということが抗体生産でもよく言われています。それと手作業の工程がこの分野は多く存在するために、その手作業の作業者による変動を受けやすい。分離・精製工程技術がまだ乏しく、不純物に対する対応が難しい。更にチェンジオーバー、ある細胞を扱ったあとに次の細胞を扱うというときが頻度が高くて、これは先ほど PMDA の佐藤部長にお尋ねしたことです。例えば同じ区域内、直接支援区域ですが、そこにおいては複数の株、患者さんの違う株の同時期の生産、これは生産の定義はインキュベーターの中で培養をしていることも含めた形で私は申し上げていますが、そういうことがよく起こると。自家の場合、原料としての細胞の質や特に生産スケール自体が変わってしまう。これについてはかなり難しい問題だと思っています。

このような中で次の、リスクの考え方としてはこれも当たり前ですが、細胞側によるもの、細胞特性に関するリスクとして品質に関わる場合が多いと思いますが、そういうものと、工程中のリスク、無菌性に関するリスクというものが挙げられます。私が興味をもっているのは、その無菌性に関するリスクで、特に工程管理側と品質管理側のバランスをどうすればいいか。年間処理量の違うものに対してどうすればいいか。細胞を採取する場所、移植する場所との環境との整合性はどうしたらいいかということに興味をもっています。

こういうものを考えて、繰返しに近いのですが、これも PMDA の佐藤部長も説明されていたと思います。そもそも細胞培養加工施設での安定操作の実現に向けて、どういう哲学があるかですが、無菌操作環境を維持

する、これは外因性の外からの汚染リスクを排除する。検体ごとの独立性を維持する。これは交叉汚染を防止したり、混合防止をする。封じ込め、これは内在性の汚染の可能性があるので、そのリスクへの対応。更に当たり前ですが、日常点検、日常管理で、先ほども申しましたがチェンジオーバーが多いので、いかにスタートアップするかということに対してはかなり気をつかう分野だと思います。それと最後に、細胞培養加工施設における生産管理及び体制の構築です。これはソフトウェアに対するところだと思うのですが、ロットの考え方・互換性・チェンジオーバーをどうやって文書化していくか、運用化していくかが問題になると思います。

外因性の特に汚染リスクと一般的な対応方法としては、環境より発生する汚染リスク、作業者が持ち込むリスク、ほかの検体より発生する汚染のリスク、これは内在性の汚染ですけれども、それはそれぞれゾーニングをして、場所の区分けをして、空調換気システム、作業者及び原料の製品の動線、更衣、滅菌・消毒・清掃、施設環境微生物監視の形で運用されていると思います。最終的には、特に清浄度管理としては、HEPAを通した給気、空気圧、差圧を用いて気流の管理という形で維持している。更に管理状態の維持として、衛生管理基準を設け、施設管理基準を設定することで運用しているという形になると思います。

一方、内在性の汚染リスクと一般的な対応方法としては、見えないものに対するリスクですので、なかなか難しいものがあります。これは特にバンキングをしていない場合になると思うのですが、組織細胞の採取時に付着した汚染のリスクで、適切な採取の手技の確率が必要で、イソジン等で洗うことでリスクを減らす。内部に入っているリスクに対して

は、抗菌剤等を用いて維持をするという形で考えられます。最終的には、内在性リスクを前提とした、いかに封じ込めの対策をするかということと、交叉汚染をどうやって防止するかということに対して、差圧管理、チェンジオーバーのときのルール等を決めて行っていると思います。

そういうものを実際に施設管理にもっていく際に、特に清浄度管理及び封じ込めの対応としては、こちらの図にありますように、これは清浄度管理については、ISO の基準で書いております。ISO のクラス 575、7とか、8という数字は、8がいわゆる10万で、7が1万、5が100の形になっていると思います。一番中心にある重要区域、改正薬事法の中では、細胞操作等区域の表現になると思うのですが、安全キャビネットが一番中心に置かれ、それを囲むようにして直接支援区域が囲んでいます。更に維持するために間接支援区域及びその他の支援区域の形で、その中で、図の下のほうの差圧管理によって清浄度をやって、汚れの侵入を防ぎつつ、人の汚れを封じ込め、ガウニングによって防いで、更にはそのリスクにもよるのですが、いかに封じ込めるかについて検討されていると思います。外から中に入ってくるためには、1次更衣、①の所に緩衝区域があり普通に入ってきて、②のエアロック緩衝室という所で着替えて、③の所で2次更衣という形でようやく入るという形になっています。

このようなものを具体的にもう少しレイアウト関係で示しますと、こちらのようになっています。この中の言葉については、特に下の細胞操作等区域、直接支援区域、間接支援区域、その他の支援区域という形については、清浄度は大体このような形になるだろうというのは見えてくるのですが、それを維持したり、菌数を数えるための環境モニタリングの頻度、その数、サンプル数等については今後の議論だと思っています。

これについては多分森尾先生からもあとで御指摘いただけたらと思います。

実際の一般の医薬品製造施設等との違いを並べると次のスライドのような形になります。まず、全体イメージとしては、左側の、一般的な医薬品製造施設は大体専有されたラインで、絶えず同じものを作っているというものに対して、細胞培養加工の再生医療等製品については、汎用性のある道具が置かれて、ほとんど手作業で行われているという形で、従来の製造とはちょっと違った形になります。そのために基本設計、基本構造、立ち上げ時期、初期の製造、管理では、1 つずつは申し上げませんが、若干違ったものになっています。特に基本設計の所では、先ほど申しましたように、一般的な医薬品製造施設においては、特定の製造手順に合わせて専用の設計がされているのに対して、細胞培養加工施設においてはある程度汎用性のあるもの、不特定のもので設計されているという形になっています。基本的には、機械化されているものに対して、ほとんど手作業になっているという所で大きな違いになっています。

次のページの、バリデーションとベリフィケーションについては先ほど佐藤様から詳しく説明していただいたので、ここではあまり触れませんが、基本的には無菌製剤製造において、普通のお薬に対してはバリデーションを予め取って、それを正しいかどうか検証するというのをされていると思うのですが、再生医療等製品の場合の特に直の場合は、そのバリデーションを取りづらいということで、ベリフィケーション、どうであったかと、後付けの検証のみになってくると思っています。

次のページは、そもそもバリデーションが取りにくい、ベリフィケーションでしか取れないそのようなものについて、全ての製品に対してそうなのかを、もう少し考えていこうと思います。どういうカテゴリー分

けができるかということをし少し考えてみました。再生医療の原料選択性による多様性ということで、原料側で例えば、選択性要因①と書いている所ですが、内在性の汚染が一定以上否定できるものと、否定できないものに分けられると思っています。選択性要因の②がバンキングできるものとできないものという形で考えると、例えば、この場合は 4 本の上から下の線でまとめることができます。一番右側がいわゆる自己の由来細胞を用いた製造になってくると思います。それは患者さん由来の細胞ですぐに製造が始まり用時調製になりますので、内在性の汚染が十分に否定できないまま製造管理されて、最終的には製品という形では原料の差によって品質の差が生まれてしまうという形で、比較的製品に対しては質の多様化が見られます。それに対して、同種の患者以外の由来の細胞の場合は、内在性の汚染が十分に否定できない場合と、しっかり保存ができて、凍結して保存ができて、否定してという形で 2 本あります。いずれにせよ同種の場合は先ほどの自己に比べて比較的多様化が小さくなってくると、製品の品質としてはある程度担保できるのですが、依然としてロット間で製品に差が出てくるという形になります。

更に、iPS 等の場合は、マスターセルバンキングができることによって、絶えず原料がまず内在性の汚染が一定以上否定できることと、プラス原料がいつも同じものでスタートできますので、比較的画一的な品質を担保できる形になると思います。いわゆる一般の抗体生産と同じで、CHO 等を使って製造している生物原料の製品の製造とあまり変わらないという状態が考えられます。

更に、これをもう少し細かく分けていきます。原料では先ほど申しました。その際に今度はロットを構成して、かつ凍結ができるかどうか。

出荷前に凍結ができて、更に病院等の製造の施設の外という意味で、ここでは「外加工」と言わせていただきますが、そこで凍結のまま病院に持って行って、そのまま洗浄するか、例えば細胞シート等のその場所で形状を整えて移植するか、という形で分けていくと、大体これを数えると 12 種類ぐらいにカテゴリーが分かれてくるのが分かってきます。その症例の段階はいいのですが、通知等の段階で、ここの 12 種類のうちのどの話をしているかによってもものごとが変わるのではないかとこのように考えて、個々のケースについてその程度が変わってくるものだと思っています。このようなカテゴリー分けをしっかりとした上で、通知等ガイドライン等を作っていく必要があるのではないかと普段思っています。

次のページのカテゴリー分けは先ほどのようなものですが、私自身はオートメーションにすごく興味をもっていますので、そのことについて少しお話をさせていただこうと思います。通常再生医療等製品の場合は、手作業で運用されて、最終的には治験も大体は手作業で入ってくるのですが、フェイズⅡ、フェイズⅢに上がっていくと、今度はスケールアップということを考えて、大量に作るという操作が必要になってきます。かつ、安定した操作を実現するためには、ある程度自動化というのが一般的には考えられる手法だと思います。ただ、そのときにバリデーションが難しいですねというものに対して、ベリフィケーションでいいという話のときに、自動化の導入というものはどういうものをしていったらいいのかというのが、まだ私の中では整理がついていません。要は、自動化に切り替える際に、普通は製品の同等性を検証するのですが、それができる場合とできない場合があるときに、どのように自動化を導入したらいいのかというのが、今後考える必要があるのではないかと考えて

います。これは違う委員会ですけれども、経済産業省のほうで、踏み台としてある程度議論はさせていただいたものを、できればどこかでまた委員会の所でそれをもんでいただければうれしいなと考えています。

次のページで、もう 1 つは先ほどから申し上げました、これは自動化でもそうですが、チェンジオーバーに対しては、一般的な医薬品製造においてはほとんどないという形だと思っています。それに対して再生医療等製品は 1 日の中でチェンジオーバーが何回できるかによって製造能力が変わるとというのが現状になっています。そのチェンジオーバーのルールというものは、当然交叉汚染、取り違えを配慮した上で、チェンジオーバーを作り上げる必要があるのですが、これについての指針は生産能力という観点でいうと、非常に大切なものになってくると思っています。

具体的には、当たり前の話ですが、考え方としては、1 つの無菌空間で複数検体の同時作業を禁止します。作業ごとに飛沫(ミスト)が付着するので、エアロゾルが出ますので、その可能性はどのくらいあるのかというのを排除してください。清掃の手順の確定と検証の実施が必要である。最終製品は原則として多くの場合は全数検査となっている、こういう中でチェンジオーバーはどう考えたらいいのかを今後、御議論いただければいいと思っています。

最後の項目ですが、一方、従来安全キャビネット等を使用した操作はかなり便利で使いやすいのですが、無菌操作を行う際に、抗生物質が入っていない無菌操作の細胞、例えば、iPS 等の場合は、無菌環境の維持が重要になってきます。従来はもともとそうなのですが、特に iPS の生産においては、抗生物質を入れていない場合が多いので、かなりシビアに

なってきます。私たちが考えていますのは、アイソレーターというものがありますので、そのアイソレーターの運用を再生医療の場で使えるかどうかということを普段行っています。

意外に課題がありまして、赤字で書いていますが、熟練を要する細胞操作について、グローブを介した手順で標準化が必要。これは手で普通に動かしていたことをグローブを介して動かしますので、意外に制限が入ってきて難しいというのが実際に起こります。よってむしろ、手順の標準化というものが重要になってきます。更に高度の動きが制限され、特に横方向の物品移送、ものを動かすことに時間が掛かることが最近分かってまいりました。ただ、制限はあるものの、利点としては青字で書かれている、汚染に対してかなり有効である。それと、ISO 7 の部屋、つまり一般に言われる 7 又は 8 なので、グレード D の部屋の中に基準的には入れることができ、いわゆる細胞培養加工施設の中のクリーンの部屋の構造を三重構造から二重構造に落とすことができるということで、かなり楽になると思っています。こういうことについて議論をしていく必要があるかと思っています。

これが実現できると、次のページですが、アイソレーターが同じ ISO の 8 の部屋、一般に言われるグレード D の部屋において、複数台並べて生産することができるようになって、効率化が認められるのではないかと考えています。産業化としてはある程度有効なツールの 1 つであると考えています。このアイソレーターを使う技術は、実は私個人のプロジェクトですがけれども、それをオートメーション化するということが現在考えています。一般的な工程としては、アイソレーターを置く空間と同じように自動のアイソレーター型の自動装置を置いて、外からの物質、ものの搬入につい

ては除染パスボックスというものを介して、外装を除染したあと、ものの導入をして、あとは無菌空間の中で製造するというところで、自動化を考えるとこういう道具が将来は有効ではないかと考えています。

最後の図は、スライドをスキップさせていただいて、今後御議論いただきたい項目ですが、今日の中畑先生からも御紹介いただいた内容とほとんど同じになっています。ただ、プラス自動化に向けてどうしたらいいかということについても、お時間が将来あったら是非御議論いただく項目かなと感じています。以上です。

○中畑部会長 どうもありがとうございました。非常に多岐にわたってまとめていただきましたけれども、御質問はいかがでしょうか。

○松山委員 最後のスライドの2ポツの部分ですが、ちょっとこの部分がまだバーチャルすぎて、議論を進めるのはリスクではないかという感じがします。将来的に、例えば iPS とか ES を作る場合、自動培養装置にもっていったほうがいいのではないかというのは非常によく分かるのですが、今回のCPC 専門部会のフォーカスというのが、構造設備に付属すると考えると、むしろ製造設備とか中の部分というのはちょっと時期尚早かなというところがあって、次年度以降とか、もうちょっと先生の研究で形が見えてからのほうがいいのではないかと思います。

○紀ノ岡委員 はい。ごめんなさい、先ほど申し上げたとおりで、この 1、2、3、4、5 という順番に対して、あまり興味をもっておりません。先ほど申し上げましたように、2 番の所は後回しで、もしお時間があればという形で流れていただければと思います。

○中畑部会長 ほかにいかがですか。金子先生の所でも自動培養装置が使われていますけれども、今回のこの議論の中にそこまで含めるかどうかというような

ことも含めて、ちょっと先生の御意見を聞いたほうがいいと思いますので。

○金子委員 別のプロジェクトで自動培養装置を、私もそうですし、谷先生、岡崎先生の所もそうだと思います。でも、現時点では、昨年評価した機器については、まだヒトに入るものの製造のレベルのものとして評価しているのではないというように考えています。

○中畑部会長 アイソレーターについては、一応議論するというのでしょうか。

○金子委員 はい、アイソレーターについて、一つ、先生に教えていただきたいのは、アイソレーター技術で細胞培養加工施設の外側が、アイソレーターの外側がグレードダウンできるということで、今お話されていて、我々もそのとおりだと思っていて、それで、iPS 細胞バンクに関して言えば、健康な方からある程度の健康状態を確認して、ウイルス感染等も否定した上で原料を入れていますので、アイソレーターそのものを陽圧で運転しています。うちの施設は今後、患者さんの自己細胞を使って再生医療等製品を作って戻すということもありまして、それをアイソレーターで扱うとなると、そのアイソレーター内が陽圧であることが、アイソレーターの密閉性は大丈夫なのか、作業者のばく露についてはどう考えればいいのかをちょっと悩んでいます、むしろ、安全キャビネットを設備として残しておかなければいけないのかとか、そのような議論が所内でされているのですがその辺は先生、どのように考えればよろしいでしょうか。

○紀ノ岡委員 昨年度森尾先生から一部御発表があったと思うのですが、そのときのスライドはちょっと見にくいのですが、アイソレーターから実際にはどの程度漏れているのだろうかということと、安全キャビネットで行った場

合にどのくらい漏れるのであろうかという比較はしています。安全キャビネットから漏れることに対しては、いろいろな考え方があるので大小はあまり、例示として出しているだけで、この数字ですかと言われるとちょっと自信がないのですが、基本的にアイソレーターの中の空気の最大比率のどのくらい出るかというと、大体 20ppm 未満ということが、ある部屋の中でどれだけ漏れるかということを経験してみるとそのような数字になって、この数字の量というのは安全キャビネットから出てきたときの瞬間的な量よりも少ないか同じくらいと考えていて、基本的には無視できると思っています。

ただ、対象となるものにもよるのですが、基本的にはどの培養ハザードレベルで議論するかということが大前提だと思っています。これはまだ御議論が続くかと思うのですが、私の個人の意見としては、通常の自己の細胞を扱う場合は、感染性の患者さんではないという前提の場合は、BSL の 2 番、2 というレベルになると思っています。2 ということは、封じ込めレベルでいうとほとんどないと。窓を閉めてくださいというのが一般的なものだと思っています。というレベル間で作業者はできるのではないかと考えています。だから安全キャビネットだから危ないとか、アイソレーターだから危ないという議論にはまざらないと私自身は思っています。ただ、BSL の 3 になると今度は封じ込めという陰圧ということなので、それは作業者に対する陰圧ではなくて、外への拡散に対する陰圧という形で、部屋ごと少し陰圧で、更衣室が、陽圧という形に、部屋構造はなってくると思います。これまで作業者に対する基準はないというのが現状だと私は思っています。というのが今現在です。

結論としては、アイソレーターだから陽圧だから危ないとかではなく

て、議論になっていませんという感じだと思っています。例えば数字を出してみると、それほど変わらないではないですかというのが今の限界だと思っています。ここの細かい数字は、昨年、確か森尾先生が同じスライドを出していただいていると思います。

○松山委員 計算式の数字を見たところで、本当に正しいか私は評価できません。数学に弱いのですみません。ワーストケースで実際エアロゾルになって感染するウイルスがあるのかどうかというところから考えて、あるならばやはり評価しないといけないし、ないのだったら、別にこの程度のことだったら無視できるだろうと。

○紀ノ岡委員 BSLの2か3かで議論が変わってくると私も思っています。

○松山委員 多分、規制しないとイケないのは、1314号別添1に書かれているあのウイルスぐらいだと思っていて、そこら辺のウイルスがもし飛沫で感染しないのであれば、余りハードルを高くしなくてもいいのか、という感覚でいますので、ほかの構造だけで多分決められないので、ほかの通知とかと協力しつつ考えていただければありがたいなと思います。

○紀ノ岡委員 そうですね。ただ、言えるのはアイソレーターの正面からはパネルになっていますので、基本的には漏れない構造になっていて、今言っているのは裏面とか、溶接部分からのリークという表現になっていると思います。正面のグローブの操作等は逆に漏れるとイケない構造になっていますので、正面からは出てこないという形になると思います。

○中畑部会長 ほかにはいかがでしょうか。

○古江委員 今のお話と若干関連があるのですが、ドナーの内在性の汚染というのはどういうものを想定するかによって随分変わってくる可能性があるのですが、紀ノ岡先生の御説明の中に幾つか抗生物質の使用についてのお話

がありました。iPS 細胞等は抗生物質なしでやるので大変、非常にきちんと考えなければいけないという御議論と、自己の場合には抗生物質が入っている、ずっと維持されるということが前提というようなお話がありました。特に抗生物質が入っている入っていないによって作業は変わらないはずで、通常の作業を行ってれば、抗生物質がなくても、その細菌がいなければ作業等は何の問題もないので、あと、その自己の場合、抗生物質が入った形でずっと維持されることを前提とされているようなお話だったのですが、そういったことが本当に必要なのかどうかという点はちょっと分けて議論されるべきかと思います。

○紀ノ岡委員　すみません、一部語弊があったことを訂正いたします。まず、抗生物質に関しては、殺菌ではなくて、抑える程度だという表現の中で私は思っています。よって、最後の無菌性試験において、出荷前のところで、何日か前かと思えますけれども、ある程度無菌性試験はやらないといけない。それで確認する必要があると思います。だから、入っているからといって、楽な工程になるというような感じではないと御理解ください。

申し上げたいのは、ここで今、御議論をするかどうかはちょっと悩んでいるのですが、インキュベーターを備えている部屋は基本的には、一般的にはグレード B という部屋で、少し菌がいてもおかしくない部屋にインキュベーターを置いているというのが事実です。その部屋においては、これからちゃんと実証しなければいけないと思うのですが、普通は少し入ってきたらびこると。私は 37℃の 95%以上の湿度の管理下では、悪い方向に行く環境をインキュベーターと言っていると思っているので、それに対する対応はかなりシビアに見ていかなければいけないと思っています。そのために、1 つは、無菌かもしれない細胞を守るために抗生物

を入れているという解釈だと思ってください。飽くまでも殺菌するのではなくて、ある程度抑えておくという表現でしかないと思うのです。それが今のインキュベーターの設置場所の現状だと思っています。

○古江委員　現状はその研究の現場において、抗生物質を使わないでインキュベーターで細胞を培養していて、菌の増殖は認められないというのが現状かと思うのですが、それをあえて抑制的に抗生物質を使う理由というのは、それなりな可能性があるというように踏んでいらっしゃるのでしょうか。もし、研究の現場においても、細菌がもし入る可能性であれば、普段もかなりの確率でインキュベーターにおいて、細菌が感染する可能性があると思うのですが、そういったことは現状では起きていないので。

○紀ノ岡委員　まず、どこのお話をしているかによって変わってきて、内在性の汚染が十分に否定できない場合と、できる場合と分けなければいけないと思います。研究の上では、コンタミネーションが見られませんということと、多分、生存の上では若干違うものだと思っています。だから、内在性のものが否定できないものに対しては入れざるを得ないのが製造だと思っています。

○中畑部会長　ちょっとそこはまた、議論が必要です。去年も少し議論をして、例えばインキュベーターの中で細菌の汚染があった場合、そのインキュベーターは消毒すれば使えるのかどうかも議論になって、それはもう使えないという人もいたわけで、1回汚染してしまえば、それはもう使えないのではないかという議論もありました。その問題はまた別の機会に議論したいと思いますのでよろしくお願いします。

○古江委員　はい、分かりました。次回、私がお話をさせていただくときに、海外の事例を少し御紹介させていただきたいと思います。

○中畑部会長 そのほかはいかがでしょうか。紀ノ岡先生がカテゴリー分けという形で、最終的にずうっと分けていくと、この 12 種類にまで分けられるという、非常にきれいな図を作っていただいたわけですが、それに応じて、またいろいろなチェックする項目ということも変わってくると思いますので、今の汚染の問題もカテゴリー分けにまた分けて考えていく必要があると思います。

ほかに何かありますか。もし、ないようでしたら、時間もありますので、続いて実態等について、森尾委員から御説明いただきたいと思えます。よろしくお願いします。

○森尾委員 お時間いただきましてありがとうございます。資料 5-1 を御覧ください。今までの佐藤部長と紀ノ岡先生のお話で、もう大体網羅されていると思いますが、次のページにある本日の話題ですが、まずこういう構造設備要件及び付随する運用・管理要件の検討を、今までどういうところで検討されてきて、どういう方向に進んでいるかちょっとオーバービューをさせていただきます。その後、今日いろいろと御議論のあった細胞調製の原則としての環境モニタリングや交叉汚染防止、チェンジオーバーの話題をさせていただきます。それを支える管理体制、人員、文書体系をどうしていくのかということと、最終的にリスクアセスメントと運用の実際を、実際のデータをお示しして問題提起をしたいと考えております。

下に書いてあることは、これはもう皆さん御存知のとおりで、いわゆる再生医療新法に書かれていることでもありますけれども、構造設備要件が決まっている中で、かなり哲学的なところしか省令でも書かれておりませんけれども、プラスして恐らく重要なのは、第 44 条に書いてあるよ

うな管理要件や品質管理だと思われます。さらにどういう試験検査をするかとか、そういう品質管理体制、この辺が重要になってくると思われます。

次ページは、構造要件、管理要件についてもここ 1 年余りのところで議論されてきた流れであります。まず、再生医療等基準検討委員会というのが設けられます。ここには厚労、経産、文科、PMDA とアカデミアが入っておりまして、その下にワーキングが 2 つ立ち上がりました。その中の細胞培養加工施設基準ワーキンググループが去年の 5 月ぐらいから細胞加工機関等の基準を検討するというので、実際には構造要件と品質管理要件を議論してきたわけであります。

それが再生医療新法研究班に引き継がれて、そのワーキンググループ 3 のところから再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会に上がって、新法の枠組みが出来てきたという流れです。

並行してここで中畑先生、岡野先生がリードされました PMDA における細胞組織加工製品専門部会で議論がされました。それに先立って実際に運用をどうするかというところに関して、左上、右上に出ていますけれども、再生医療学会、あるいは免疫細胞療法に関わるような学会がガイドラインを出してきて、ここで割と細かいところで大体こういうようなモニタリングの考え方をしたらいいのではないか、などの提言がされているという状況です。

次ページです。今後省令・通知が出て運用となってきたときにどういう体制を取っていくのか、運用を実現するかというのは、これは恐らく本検討委員会の課題だと思うのです。今までの検討事項としては、ここにいらっしゃる櫻井部長がリードされる櫻井班においても、大枠のとこ

ろでの議論がされておりますし、また医政局の研究開発振興課の再生医療研究推進室でも、省令・通知をどうするかというところが継続して議論をされている中で、最終的には先ほど佐藤部長から御紹介がありました、医薬品医療機器等法との整合性の検証がされてから今パブコメが出ていて、これから政令、省令が確定して通知になるという段階だと思います。実際の運用に関しては、恐らくこの専門部会は非常に重要でありますし、また再生医療関連学会が出してきたような考え方やガイドラインも、恐らく常時ブラッシュアップしていかなければいけないものだと思いますし、各領域においてこのようなガイドラインが出てくるものと考えております。

さて、次のページですが、細胞培養加工施設基準 WG でどういうことを考えてきたかが記載されています。今日話題になっているような議論について、先駆けて検討が進められました。ここではマッピングを行いましたけれども、左に出ている医療機関側のプロセスを、仕様書の策定から最終的な治療というところまで挙げていって、その間のところが加工ですが、これを外出しにもできるというところで真ん中に書いてある細胞培養加工機関でのプロセス、輸送、検査、調製、品質検査というところを縦軸として挙げました。

あと一般的な管理要求事項として、いわゆる製造管理、品質管理に関する項目をずらずらと挙げて、それをマップの横軸として、オレンジ枠のところ、絶対に必要な哲学というところを挙げていく。各項目で絶対達成する必要のある上位概念を挙げて、それに対してハードとソフトでどういうふうな要件があるか、哲学を達成する上での要件を挙げていき、さらには青枠で、細胞の種類、生産規模、開発の段階、どこが作る

のか、個々のケースに即して考慮すべき要件・論点を整理するという
ことを1年ぐらいかけてやってきたわけです。

結局、中心となって考えてきたのは次ページの構造設備要件とあとは
管理運営要件です。後は契約などの問題も扱ってきました。サブワーキ
ングの中では、今日議論になっているような環境モニタリングとかチェ
ンジオーバーとか交叉汚染ということを考えてまいりました。合意の内
容は今日も議論になっているところではありますが、「薬であっても医療
者が作っていくような再生医療新法に規定されるものであっても、その
安全品質確保に関する哲学というのはほとんど同じである」ということ
です。

まず、恐らくは共通して守るべきところと、上乘せ要件というものが
あるだろうということです。特定細胞加工物においては、感染因子の混
入や取り違いやクロスコンタミネーションとかプロトコル混同などが注
意すべき点ではありますが、どういう基準が必要かは論理的に考える必要
があって、コストの問題とは別である。あと、はそのリスクの評価、や
り方に関しては柔軟性があるべきだというような合意点が形成されたわ
けであります。

次のページは、これはよく出てくる HCT/P における 3 原則であります。
これには明らかに感染性因子の introduction、transmission、spread を
予防する、防止するというのが一番重要であるということが書いてあっ
て、それに加えて取り違いの防止というところが重要になると考えられ
ます。その要件を守ることにに関して、これは再生医療学会の考え方、紀
ノ岡先生が中心に作られたもの、にも記載されていますが、細胞調製施
設というのは構造もありながら無菌環境維持による雑菌汚染とチェンジ

オーバーによる適切な運営による交叉汚染の防止、封じ込めによる spread の防止を考慮することが重要です。ハードとソフトの両方が必要であることは様々な議論で確認されていて、これは今日も、前回も議論になっておりますけれども、恐らく大原則であろうと思われま

す。次を書いてあるような図式になろうかと思ひます。構造設備要件があり、それを管理者・作業者が管理する、モニターする、運用するということが重要でありまして、加えてそれを支えるような基準書・手順書が必要であると。この青字で書いてあるようなところが実は非常に重要だと、いくら良い構造設備であっても青字が駄目になると倒れてしまうということだと考えております。

さて、ちょっと具体的な環境モニタリングのところからの話をしたいと思ひます。紀ノ岡先生がお話されたとおりであります、これは具体的には調製環境の清浄度を維持する上で、無菌操作等区域及び清浄度管理区域において微生物数及び微粒子数が要求される基準を超えないように管理するということと、あとは環境の悪化を事前に把握することと、後は環境維持のための清浄化とか殺菌消毒がちゃんと効果があるかを評価することが目的でありまして、御存知のとおり微生物管理と微粒子管理と両方に分かれることとなります。

これは環境に存在するようすすべての微生物を解明することではなくて、科学的にバイオバーデンを推定することでありま

す。無菌環境ということは基本的にありませんけれども、細胞加工物が適切な管理条件において加工されたことを保証することが重要であることは、ワーキングの中でも提唱されてきた内容であります。

実際に無菌医薬品製造指針ではどういふことが言われているか。これ

は一部ハンドアウトでは隠れておりますが、ちょっと前のほうを見ていただきますとこういうことが書かれています。皆さん御存知のとおりですが、グレード A、グレード B では空中浮遊微粒子を作業中にモニタリングしなさい、空中微生物は作業シフト毎となっております。恐らくこの辺が議論になるところであって、実際に作業中にそこまで必要なのかということだろうかと思えます。後は環境微生物の許容基準を測定するとき、最大 4 時間ぐらい作業時間中に測定をするという、こういうことも記載されておりますし、また最小サンプリング数に関しても、これはクリーンルームの面積で決まっていますが、これぐらい必要なのかという議論があります。

これは明らかに例示でありまして、PMDA が出されている無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法（医薬品でありますけれども）にも記載があります。実際のパブコメの中でも、記載された基準は参考であるということが明確に書いてあって、重要なのは製造設備ごとにリスクアセスメントを実施してリスクに応じた基準値を設定する。測定方法に関しては、合理的な根拠に基づいて代替法を用いることができると明確に書いてあるわけです。

ただ、私見ですが、やはり特定細胞加工品の製造所においては、各製造においてリスクアセスメントを行うことが基本と考えます。生産規模とかによってかなり違ってくると思えます。ですので各施設で適切な基準を設定する。はこの医療法においては、投与を受ける者の不利益を最小限に留めることが重要だと思います。

さて、交叉汚染防止についてであります。これは紀ノ岡先生も先ほど示されたとおりであります。交叉汚染を防止するためには、調製細胞が

他の細胞に存在する病原体から、あるいは作業員から、あるいは環境から汚染されることを防ぐことが必要であって、作業間の汚染を防止するためにはチェンジオーバーについて規定することが重要です。実際に重要なのは、適切な製造環境というのは間違いありませんけれども、モニタリングもあります。加工物における汚染物質の混在否定、特に少数培養においては最終製品の全数検査が重要です。あとは適切な人員、これらが前提だと思われます。

適切なチェンジオーバーに関しては次のページに書いてあります。これにあたっては、作業後の機器の清掃手順を決めるとか、あるいは作業後の機器の廃棄・消毒手順を決める、廃棄物の滅菌手順を決めるなど、作業手順を決めることが重要であって、手順が一番重要で、これに関する議論というのが必要だろうと思われます。手順策定に関しては同様でありまして、リスクアセスメントが一番重要だろうと考えられます。

加えて、恐らく佐藤部長から話がありました品質リスクマネジメントという考え方が必要でありまして、今これは再生医療新法では製造部門と品質部門というのは別にせよということでもありますけれども、厳密にはなかなか区別し難いところもあるのだらうなと思われます。後は職員をどのように配置しているかという問題があります。恐らくいろいろな製造施設における喫緊の課題は、こういうリスクマネジメントできる方の管理者をどう養成していくかということも重要なのだらうなと感じております。

次のページに書いてある、実際に人員をどうするかもこれから議論すべきことでありまして、省令でもその要件が書いてあります。ではどういう方が適切かというのはなかなか決め難いところがあって、再生医

療学会においては臨床培養士の認定試験を行い、第 1 回が 8 月にあったところですが、試験と書面審査と実地試験があり、加えて日本組織培養学会認定細胞培養士であればそれでオーケーという形の免除もあるし、また輸血細胞治療学会とか造血細胞治療学会では、また別途 2 階建てに細胞療法認定管理士制度というのを発足させるということで、この辺の整理も重要なのだろうなと考えております。

次ページの手順書はこの辺の手順を全て記載したのですが、細胞培養施設ごとに用意するべきものです。製造管理基準書、品質管理基準書、衛生管理基準書と、この辺は出ていらっしゃる委員にとっては比較的簡単だと思うのですが、小規模施設だとなかなかしんどい。様々な手順書に関しても書いてありますが、考えておくことは非常に重要であります。実際に作成するときには苦勞しそうであろうかと思われ加工物の関連文書は次頁に書いてありますが、特定細胞加工物の標準書とか製造指図書とか、あるいは搬入の手順書とか受け渡しの手順書、こういうものが必要になってくると。これらは構造設備を支えるインフラになります。

次ページは、東京医科歯科大学の例であります。私どもは細胞治療センターを設立して 12 年になりますけれども、ISO に従って運用しています。右側に書いてあるような体系図があって、そこで製造標準と業務管理標準というのを作り、3 基準書があり、その下に SOP を置いて、他に基準書があるという形でありますけれども、これをどのくらいの規模の施設から、どのくらいの詳細さで作っていくか、でかなり戸惑われるところも多いのではないかと推測をしております。

実際にこういうことを述べていきながら、構造設備とか環境モニタリ

ング、品質検査というところでは、やはりリスクアセスメントが重要になりました、データの蓄積が必要であろうと思います。ここはこの分野で一番欠けている部分であって、恐らくそういうデータをもとにしつつ、製造規模やリスクによってそれぞれ異なる対応が出てくるのではないかと思います。

[REDACTED]

次は東京医科歯科大学のデータではありますが、これは移植後のドナーさんも確定したドナーかあるいは患者さん自身から T 細胞を培養するという、非常にプリミティブな方法でありますけれども、その細菌の検出

頻度は大体 1000 回ぐらいで 1 回程度でありましたが、これは 1 例では患者由来であることが分かりましたし、エンドトキシン陽性となったケースでは、これはフィルターの問題であると分かりました。

現在行っている滑膜由来間葉系幹細胞に関しては、まだ細菌の検出やエンドトキシン、ウイルスはゼロであります。ちょっと真ん中に気になる数値が書いてありますが、T 細胞調製においてウイルスの検出は約 6.5 %です。これはどのように議論されるのかといつも非常に心配しながら正直にデータを出しています。多くは入口のところで陽性の方が多いのですが、最初は検出されずに、最終製品で陽性となる場合も皆無ではないのです。この問題はいつまでもあるのだろうなと思いつつ、まだ解析されたデータは不足している領域だと感じます。さらに、血液細胞と間葉系細胞とか iPS では全然違う話になるだろうと思います。

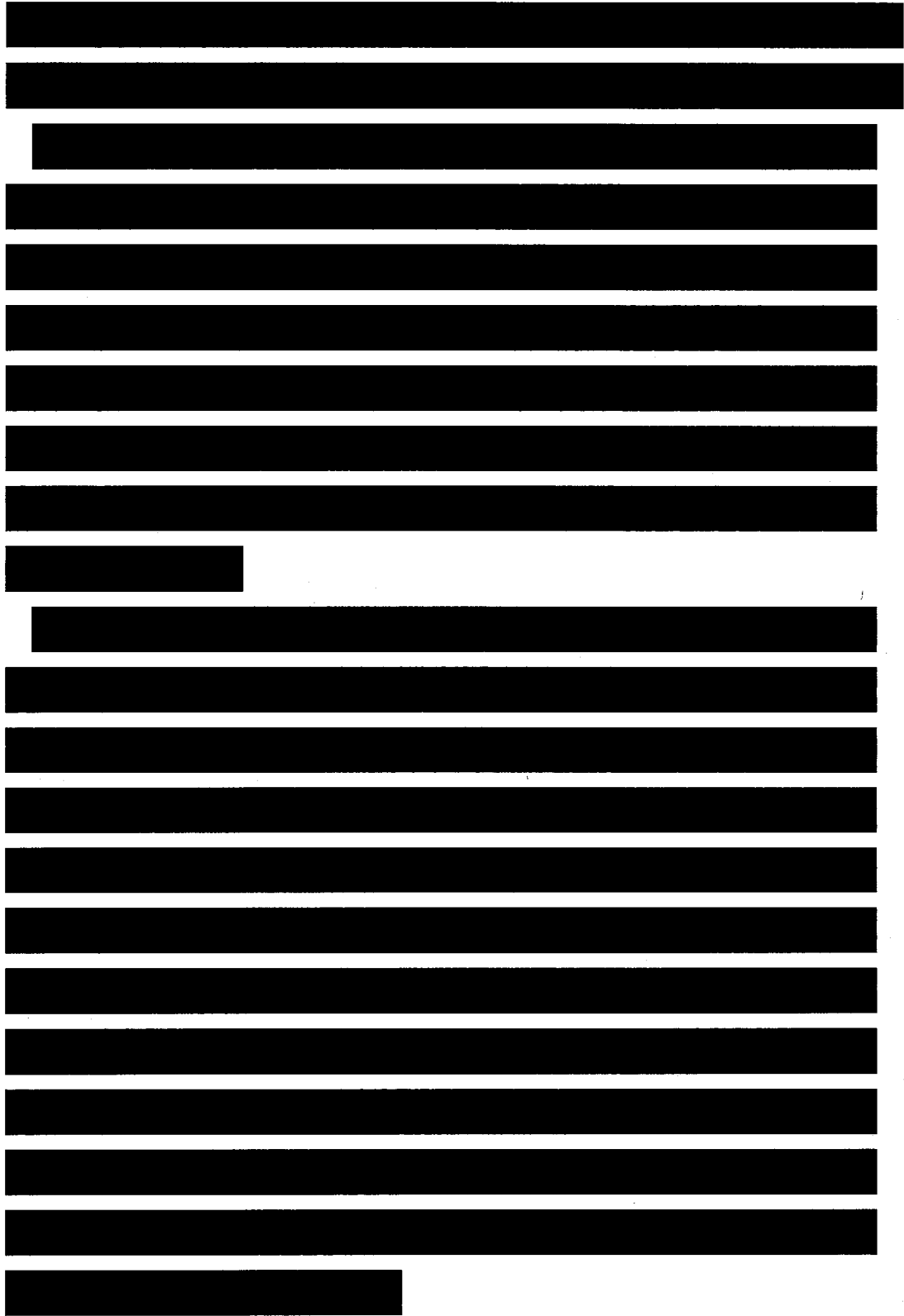
ということで、次のページでは、その微生物の検出系を改善することによって、いろいろなデータを取りやすくなるだろう、あるいは作業の手順が変わってくるだろうというようなことを示しています。これは私どもが JST に支援をいただきながら行っている研究でありますけれども、ウイルス・マイコプラズマ・細菌・真菌を短時間で全部全数検査ができるように、また経済的にできるように、新規技術を開発しています。そうすると、モニタリングだとかあるいはチェンジオーバーとかにおけるアセスメントはやりやすくなるだろうと思われます。

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



これは最後の図であります、構造設備というのは必ずメンテナンスしないとどこかで破綻がくるのは明らかであって、この管理作業者によ

る管理・モニター、運用という点と、後は基準書・手順書をしっかり作って PDCA サイクルを回していくことが必要でありますし、恐らく新技術が出てくることによって、この辺のモニタリングシステムというのも変わってくるのだらうと思われまます。

また、今回は改正薬事の話か再生医療新法の話か迷いましたけれども、最終的にはいずれにしても治療を受ける方のリスクとベネフィットを考えた運用が重要であり、その点で実際の運用上の細かいところを決めるような、そういう検討会あるいは文書が出来てくるといいなと願っております。以上でございます。御清聴ありがとうございました。

○中畑部会長 大変ありがとうございました。非常に詳しい試算等いろいろな検討ありがとうございました。それでは御質問等ございますでしょうか。

○今泉委員 的外れな質問かもしれませんが、ちょっと質問させてください。私は心臓移植関連学会協議会と言って、いろいろな心臓移植に関係する学会の代表をやっています、心臓移植の施設の認定を行っていて、それはつまり心臓移植というのは非常にリスクが高く、問題が起こると社会的影響が大きいということで、きちんとした施設に限定してそういう治療なりをやっているということなのです。今日のお話を聞いていますと、この製造管理、品質管理、構造設備、これはもう絶対に必要な条件であるのですけれど、こういう条件を満たしている大学なり施設なりが、自分で判断してそういうのをやっていけるのか。例えば心臓移植ではちゃんとそういう書類審査をして、サイトビジットまでしてゴーというサインをやるんですけど、将来的に学会等でそういうことまで考えていらっしゃるのか、そういうことも議論しなくてはいけないのかということをおちょっと質問させていただきました。

○森尾委員 再生医療等の安全性確保等に関する法案の省令では、第一種、第二種の場合には特定認定再生医療等委員会というところに書類を提出して、これが地方の厚生局を経るなどして、さらに厚生労働省に提出され、第一種は厚労省審議会で審査されます。構造設備要件に関しては PMDA の方が審査されて、何か問題であるというときには立入り検査ができる形になっております。いくつかの恐らくハードルを越えて認められていく必要がある。その場合、用意する書類に関しては、割としっかりした、ヒト幹に近いような書類が求められていますので、ある程度その辺の意識や準備がある施設が認定されていくことになるのだと思います。ただ、それが適切に継続的に運用されているかどうかというのは定期報告だけで、すべてのデータが出るかどうかというのは非常に難しいところがあるので、先生がおっしゃるように恐らく学会が主導で、実際の生のデータを集めるような、そういうシステムが必要なのだろうなど個人的には考えています。

○岡野副部長 今回の今泉先生の御質問と森尾先生の御回答、大変大切な答弁と思っています。というのは、やはりこの CPC の専門部会では結局今後どのように審査するかということの基本的考え方をやはり文書としてある程度まとめていくのは非常に大事なことだと思っています。今おっしゃいましたように、第一種の再生医療におきましては CPC の届出が必要で、ハードについても一応それなりの審査はあるわけですが、やはりその審査の仕方、考え方を出していくというのは、私はこの部会の非常に大事なところだと思います。

機器などの改良等々は日進月歩で非常に進んでいるという段階と、ミニマムでどこまで必要とするかということに関して非常に新しい情報

をずっと提供いただき続けると、結局よく分からなくなってしまうと思いますので、今後、本当にここだけは守るべきところというのを、今日紀ノ岡先生がおっしゃったようにロットを構成する場合、しない場合それぞれについてそれぞれまとめていくという方向で今後議論してはどうかと思っています。

この PMDA の報告書というのは、凄い影響力がありまして、これに基づいて薬事法による審査というのはまだされてはいないんですけど、先日のヒト幹委員会ではこの PMDA の腫瘍原性に関する考え方というのは非常に尊重されまして、それに基づいた検査が行われて実際に結論に至ったということになりますので、恐らく CPC に関しても同じことになろうかと思います。是非、その辺をまたお知恵を拝借できたらと思います。質問というかコメントというか、そのように感じております。

○中畑部会長 どうもありがとうございました。非常にいい意見をありがとうございました。す。

[Redacted content]

[REDACTED]

○谷委員 今のと関連しないのですが、よろしいでしょうか。ウイルスが約 6.5% というデータが出ています。これは予期されるウイルスでしょうか、それとも予期されない、たとえば HIV とか HB だと事前に検査されていると思うのですが。

○森尾委員 これは測っているウイルスしか分からないのですけれど、自施設では 12 種類、ヘルペス属だとかポリオーマウイルスだとか、パルボウイルスとか肝炎ウイルスを測定しています。血液細胞の場合はほとんどヘルペス属です。EB ウイルスとかサイトメガロ。患者さんとして免疫不全状態の方を扱うと、どうしても出てきてしまうということであります。あと原材料としては骨髄の細胞を使うと、時にパルボウイルス B19 が検出されます。だけど最終的にはほとんど消えることが分かっています。そういうデータがおそらく今までかなり少なかったのだと思っています。

○谷委員 この高感度のシステムを、先生方が確立されておられるということは、何種類ぐらいのウイルスがカバーできるシステムなのでしょうか。

○森尾委員 今 17 種類なのですが、[REDACTED]、一応 1314 別添に書いてあるウイルスに関しては網羅できる PCR 系が出て販売されました。うちからスピンアウトという形で。宣伝してはいけません。1 検体 5,000 円-10,000 円ぐらいで測定できる形になっています。肝炎ウイルス、ヘルペスウイルス、西ナイルウイルスなどに対応してい

ます。

[Redacted]

[Redacted]

○古江委員

2点お伺いしたいのですが、

[Redacted]

もう1点は再生医療学会の臨床培養士の認定で、日本組織培養学会認定細胞培養士の資格と記載されているのですが、私は一番最近のものを見ていないのですが、以前はコース1、コース2、コース3のどれかを修了されたこととなっていたのですが、変わったのでしょうか。

○森尾委員

そのままだと思います。それ以後議論がありませんので。

○古江委員

そうすると細胞培養士認定ではなくて、日本組織培養学会のいずれかのコースを受けられた方ということですね。

○森尾委員

そういうことです。

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

○中畑部会長 だいぶ議論も進んできましたけれど、PMDA 側から見て 2 人のプレゼンテーションに対して何かコメントというか御意見はございますか。

○佐藤再生医療製品等審査部長 特段ございません。本当に先生方今日は貴重な資料を提供いただきまして、実際の CPC の現場での課題も整理していただいて、大変ありがたく思っております。ありがとうございます。

<議題 4 : その他>

○中畑部会長 それでは時間になりましたので、この辺で議論を打ち切りたいと思えますけれど、一応今後の検討課題ということで、一番下にありますような再生医療製品の CPC における無菌性とか交叉汚染防止体制とか清浄度をどうするかということで、これは今日すぐ結論を出すというところまでいきませんので、引き続き議論をしてできるだけ早くこの部会として考え方を書面にしてまとめるという方向に持っていきたいと思えますので、引き続き御協力をお願いいたします。

今日 PMDA で作っていただいた資料、それから省令をしっかりと読みいただくことと、森尾先生の資料 5-1 は残していただくということで他は持ち帰りいただいて、今後の議論の参考にもなりますので、ぜひ家に帰っても整理をしていただきたいと思います。それでは事務局の方から。

○吉田事務局長 それでは若干連絡事項です。まず、ただ今部会長からもありました、資料 5-1 ですが、これから回収させていただきたいと思えますので、もう

一度右上のところへの記名についてご確認いただければと思います。よろしくお願ひします。

それから今後のお話で、これも部会長からございましたけれど、この部会として何らかの取りまとめをしていく形になるわけですが、そのスタンスとしてはまたこれもご相談させていただきますが、基本的には薬事法の中での議論を中心にお願ひしたい。もちろんその結果が他の法律または他の検討の場で引用される、それは非常にありがたいことですが、PMDA の科学委員会ですので、基本的には薬事法の世界の中での議論を中心におまとめいただくというふうに、またご相談させていただきますながらやらせていただければと思います。事務局としてはそのように思っているということをお伝えさせていただきます。

最後に 3 点目、次回の日程ですがまた追って日程調整して御連絡させていただきます。

<閉会>

○中畑部会長 それでは本日の専門部会はここまでとさせていただきます。皆さんどうも御協力ありがとうございました。