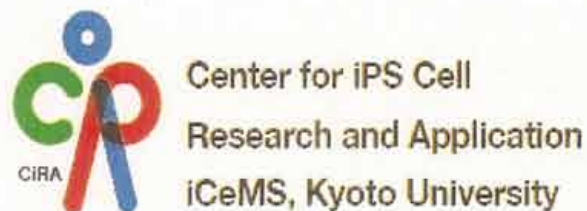


# 京都大学における先端的細胞治療・再生治療開発と GMP規制に対する基本的考え方

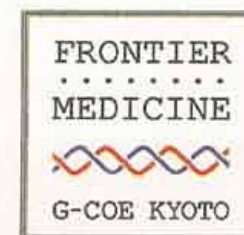
前川 平

京都大学医学部附属病院  
輸血細胞治療部  
分子細胞治療センター  
京都大学大学院医学研究科  
グローバルCOEプログラム

京都大学  
iPS細胞研究センター



KYOTO UNIVERSITY HOSPITAL  
**CCMT**  
CENTER FOR  
CELL AND MOLECULAR THERAPY



# 医薬品



## GMPによる規制



GMP(Good Manufacturing Practice) : 製造に関する基準

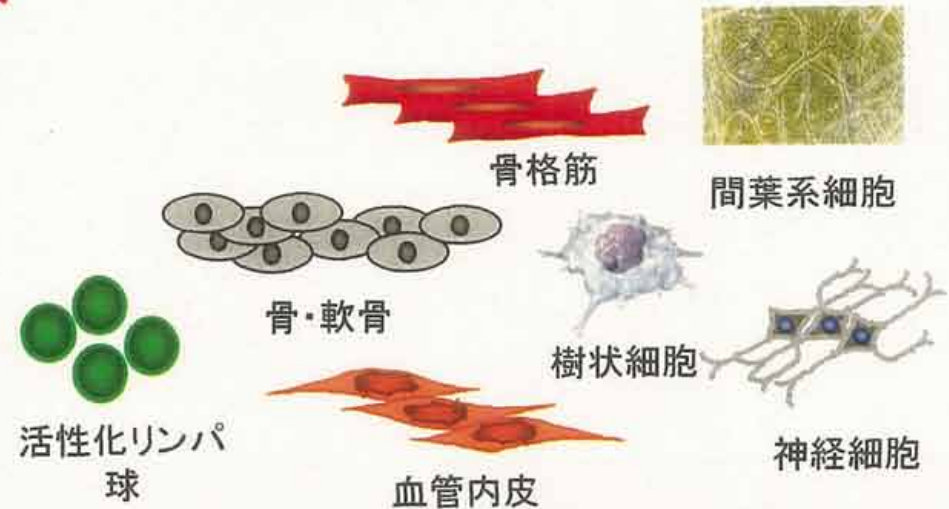


細胞治療・再生治療に用いる細胞には？

# 血液製剤



## GMPによる規制



# 院内製剤としての洗浄血小板製剤





# 治験薬GMPと医薬品GMPの要求事項の相違点とiGMP

iGMP (institutional GMP)	治験薬GMP	医薬品GMP
同右(査察必要)	治験薬の製造に許可は不要	医薬品製造業の許可の要件
同右(iGMPの製造管理責任者は通常プロジェクト毎に異なり、常勤のものが <del>獣医学、理学又は工学を修め、必要な教育訓練を受けた者等</del> でもよい)	品質管理者(製造管理者に相当)は薬剤師のほか、大学で薬学、医学、歯学、理学又は工学を修め、必要な教育訓練を受けた者等でもよい。	製造管理者は薬剤師に限る。
同右(iGMPの品質管理責任者は人員面から各プロジェクトの兼務が基本になり、常勤のものが行う)	治験薬品質管理者は治験薬の品目ごとに置く。複数の治験薬についての兼務を妨げない。治験薬製造施設に常駐していなくてもよい。	製造管理者は製造所毎に置く。
同右	製造等の記録類の保管期間は、他の治験関係記録と同様の期間(5年間)。	製造等の記録類の保管期間は3年 (生物10年、特生30年)
同右	他の試験検査機関等の利用は、治験薬品質管理者の判断に委ねられ、特に制限していない。	他の試験検査機関等の利用制限がある。
同右(細胞治療に特化したバリデーションが必須)	治験薬開発段階の目的に応じたバリデーションを実施すればよい。	多岐にわたるバリデーションが要求されている。
同右	委受託製造: 治験薬の製造については許可は不要である。全部委託や再委託を妨げない。原薬等を含め、工程分断を妨げない。	委受託製造: 委託側、受託側とも製造業の許可が必要。全部委託や再委託は認めない。原薬等の工程分断の禁止。
同右	製造施設: 製造用水供給設備、試験検査設備については備えなくてもよい。	製造所: 製造用水供給設備、試験検査設備が必要。
大学、研究所など	製薬企業、治験薬GMP製造受託会社	製薬企業



# 治験薬GMPと医薬品GMPの要求事項の相違点とiGMP

## 治験薬GMPの3つの目的(改正治験薬GMP)

治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準(平成20年7月9日付薬食発第0709002号)

1. 治験薬のロット内及びロット間の均質性を保証することで、臨床試験の信頼性を確保する。
2. 治験薬と市販後製品の同一性を保証することで、製品の有効性と安全性、ならびに臨床試験の適切性を確保すること。
3. 治験薬の品質を保証することで、不良な治験薬から被験者を保護すること。

品質管理者の判断に委ねられ、特に制

る。

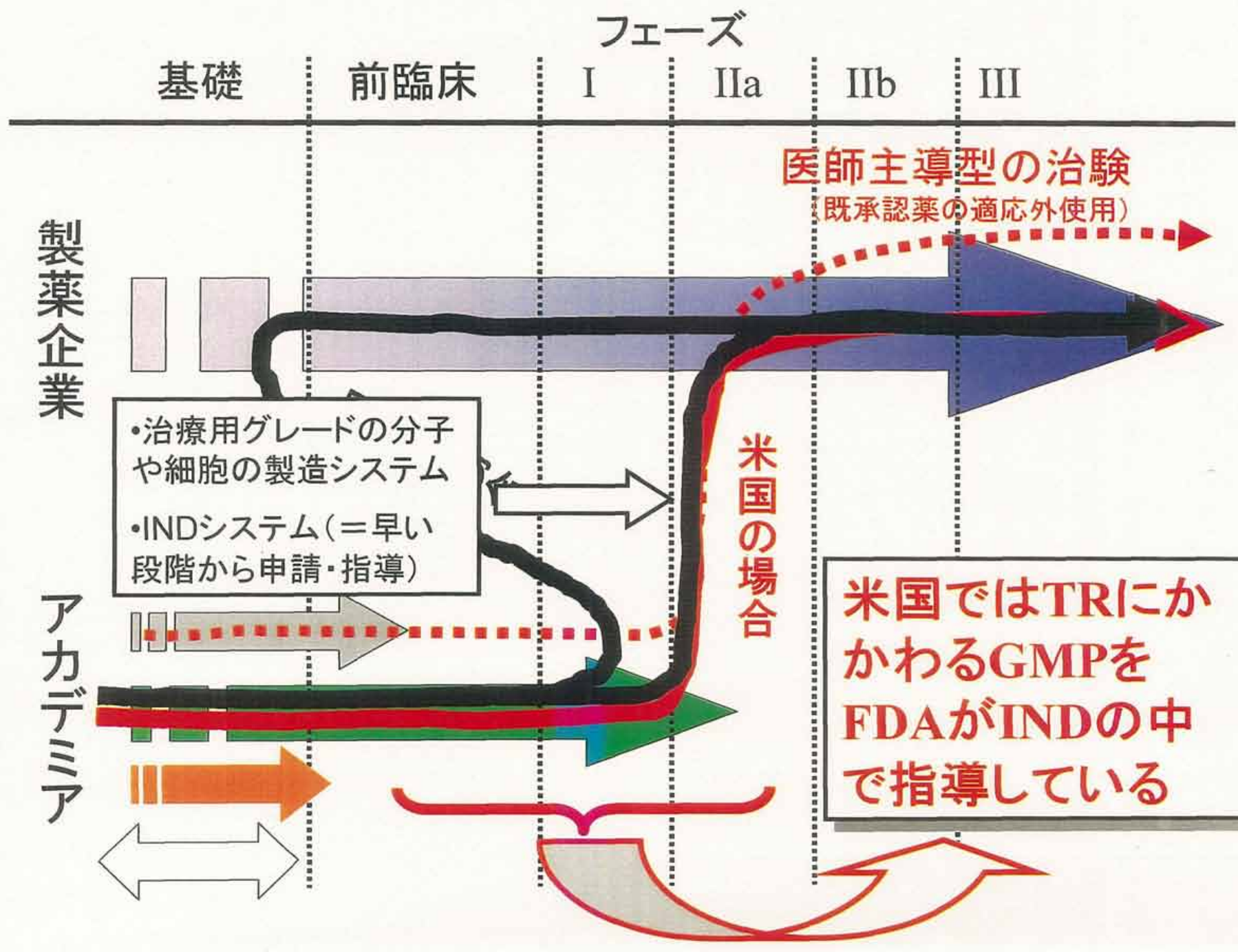
治験薬GMPのハードの基準は、医薬品GMPに比べ、一部の設備については要求事項が緩和されている。これは医薬品と異なり、治験薬の製造においては、製造ロット数が少ないことや、治験の進行に伴い製造施設や設備が異なっていくことに対する配慮がされているためである。

製薬企業、治験薬GMP製造受託会社



# 治験薬GMPと医薬品GMPの要求事項の相違点とiGMP

iGMP (institutional GMP)	治験薬GMP	医薬品GMP
同右(査察必要)	治験薬の製造に許可は不要	医薬品製造業の許可の要件
同右(iGMPの製造管理責任者は通常プロジェクト毎に異なり、常勤のものが獣医学、理学又は工学を修め、必要な教育訓練を受けた者等でもよい)	品質管理者(製造管理者に相当)は薬剤師のほか、大学で薬学、医学、歯学、理学又は工学を修め、必要な教育訓練を受けた者等でもよい。	製造管理者は薬剤師に限る。
同右(iGMPの品質管理責任者は人員面から各プロジェクトの兼務が基本になり、常勤のものが行う)	治験薬品質管理者は治験薬の品目ごとに置く。複数の治験薬についての兼務を妨げない。治験薬製造施設に常駐していなくてもよい。	製造管理者は製造所毎に置く。
同右	製造等の記録類の保管期間は、他の治験関係記録と同様の期間(5年間)。	製造等の記録類の保管期間は3年 (生物10年、特生30年)
同右	他の試験検査機関等の利用は、治験薬品質管理者の判断に委ねられ、特に制限していない。	他の試験検査機関等の利用制限がある。
同右(細胞治療に特化したバリデーションが必須)	治験薬開発段階の目的に応じたバリデーションを実施すればよい。	多岐にわたるバリデーションが要求されている。
同右	委受託製造: 治験薬の製造については許可は不要である。全部委託や再委託を妨げない。原薬等を含め、工程分断を妨げない。	委受託製造: 委託側、受託側とも製造業の許可が必要。全部委託や再委託は認めない。原薬等の工程分断の禁止。
同右	製造施設: 製造用水供給設備、試験検査設備については備えなくてもよい。	製造所: 製造用水供給設備、試験検査設備が必要。
大学、研究所など	製薬企業、治験薬GMP製造受託会社	製薬企業



基礎

前臨床

フェーズ  
I    IIa    IIb    III

製薬企業

アカデミア

•治療用グレードの分子  
や細胞の製造システム  
•INDシステム (=早い  
段階から申請・指導)

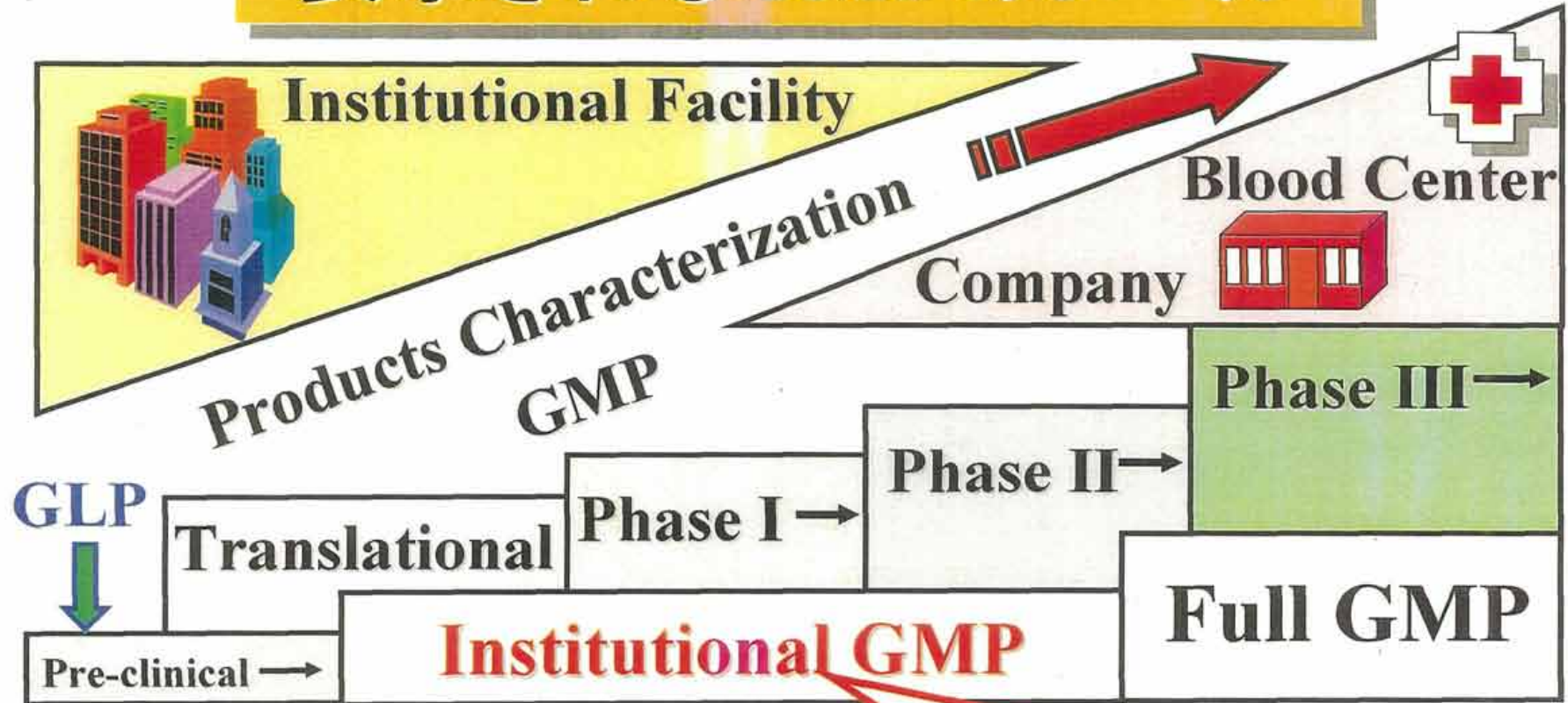
医師主導型の治験  
(既承認薬の適応外使用)

米国の場合

米国ではTRにか  
かわるGMPを  
FDAがINDの中  
で指導している



# 要求されるGMPのレベル



- 細胞と錠剤などのプロセッシングは異なる。
- 大学等で少数例を対象に行う薬事法外のTRには **FDAが2008年7月に公布した phase 1 GMPと同様の概念** 要ではない。
- フェーズが進むにつれ、GMPのレベルを上げてゆくべきである。
- 再生治療等のTRに用いる細胞の作製は院内製剤であるとしても、被験者の安全を担保するために品質を保証する必要がある。
- 細胞治療・再生治療のTRに特化した GMP (institutional GMP: iGMP Phase 1 GMP) の指導体制の構築(法令化するのではなく、指導システムをつくる)が喫緊の課題である。



# 要求されるGMPのレベル



Institutional Facility



Blood Center

治験の各段階に応じた治験薬の品質保証が可能となるよう、別添のとおり治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）に改め。。。。

……改正治験薬GMP（平成20年7月9日）

（薬食発第0709002号）

- 大学等で少数例を対象に行う薬事法外のTRには **FDAが2008年7月に公布した phase 1 GMPと同様の概念** 要ではない。
- フェーズが進むにつれ、GMPのレベルを上げてゆくべきである。
- 再生治療等のTRに用いる細胞の作製は院内製剤であるとしても、被験者の安全を担保するために品質を保証する必要がある。
- 細胞治療・再生治療のTRに特化した GMP (institutional GMP: iGMP Phase 1 GMP) の指導体制の構築（法令化するのではなく、指導システムをつくる）が喫緊の課題である。

# 改正薬事法で要求されるfull GMP

## I. 一般要求事項

### 第1 通則

1. 組織
2. 製造管理者の責務
3. 責任者・従業員
4. 構造・設備(装置を含む)
5. 文書・記録
6. 製造(製造標準書、製造管理基準書、衛生管理基準書等)
7. 品質管理(製品標準書、品質管理基準書、衛生管理基準書等)
8. 製造所からの出荷
9. バリデーション
10. 変更管理
11. 逸脱
12. 苦情処理
13. 回収処理
14. 自己点検
15. 教育訓練

## Full GMPで要求されるバリデーション

- DQ(Design Qualification)  
設計の適格性
- IQ(Installation Qualification)  
据え付け状態の適格性
- Calibration
- OQ(Operation Qualification)  
運転状態の適格性
- PQ(Process Qualification)  
稼働性能の適格性
- PV(Process Validation)  
実生産規模での確認
- CV(Cleaning Validation)



# 細胞治療・再生治療におけるバリデーションの問題点

**DQ**  
Design Qualification

材質、形状、寸法、容量、能力等が設備の使用条件に照らして妥当かどうかを検証する。設備完成後のトラブルを未然に防ぎ、使用目的に合致した設計の導入が目的。

**IQ**

設備が設計通り作製及び設置されているか等の仕様の確認。

**Calibration**

機器の校正。新規購入時には問題ないが、**仕様後の校正には費用が必要。**

**OQ**

設備の稼働状態での仕様の確認(IQは静止状態での確認)。新規購入時には問題ないが、**仕様後の校正には費用が必要。**

**PQ**

Process Qualification  
(稼働性能の適格性)

設備、工程、手順等の適正化が終了後、SOP通りに3ロットの生産を行い、その品質が一定であることを確認すること。**TRでは、1ロット、1ドナーであり実施不可。**

予測的バリデーションは不可。同時的、回顧的バリデーションになる。

**PV**

(Perspective) Process  
Validation  
(実生産規模での確認)  
 $PV=DQ+IQ+OQ+PQ$

製造手順、製造施設等がワーストケースにおいて、意図したとおり稼働するかどうか検証。TRではドライランやウォーターランは可能だが、実原料を用いてのワーストケース(たとえば、バイオーバーデン)は実施できないことあり。また、試験だけの目的でドナーの隣臓を用いることはできない。PVはDQ, IQ, OQ, PQからなる。

**CV**

Cleaning Validation

洗浄によって表面の残留物が適切に除去されていることを保証し、交叉汚染の可能性を極小化させることを目的としている。生物由来の原料の場合、病原体の検出限界もあり、厳密なCVは不可能。

# Guidance for Industry

## CGMP for Phase 1 Investigational Drugs

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research  
Center for Biologics Evaluation and Research  
Office of Regulatory Affairs

July 2008  
CGMP

邦訳は「臨床評価」に  
近日中に掲載予定

Step-wise approachの重要性  
を明確に肯定している

This guidance applies to **phase 1 investigational drugs** whether they are manufactured in small- or large-scale environments because phase 1 clinical trials are typically designed to assess tolerability, or feasibility, for further development of a specific drug or biological product.

- Investigational recombinant and non-recombinant therapeutic products
- Vaccine products
- Allergenic products
- In vivo diagnostics
- Plasma derivative products
- Blood and blood components
- Gene therapy products
- **Somatic cellular therapy products (including xenotransplantation products)**

細胞製品やバイオリジカル・プロダクトも含まれることを明確に記載



# 京大病院 分子細胞治療センター



樹状細胞による細胞免疫療法  
(血液・腫瘍内科)

重症1型糖尿病患者に対する  
膵島移植 (移植外科)

皮膚難治性潰瘍に対する  
創床形成療法 (形成外科)

造血幹細胞移植にもちいる細胞の調整  
(血液・腫瘍内科)

骨髄間葉系幹細胞を用いた  
骨再生治療 (整形外科・再生研)



運営会議



文書管理



教育訓練



ロット管理

原料・器材から製造まで  
一貫したロット管理



あたらしい細胞プロセッシング技術の開発

GMP細胞プロセッシングを支える  
人材の育成とその人件費が必要

# CPCの稼働状況(京大病院)

	作業頻度 (回/月)	作業時間 (時間/回)	培養期間	定期性
膵島移植	0~1	4~6	0	心停止ドナー から臓器摘出
樹状細胞療法	0~4	2~6	2~3日	不定期
骨再生	1	2~3	約10日	計画的
自家培養真皮	0~1	2~3	2ヶ月	計画的
PBSC保存処理	0~3	2~3	0	不定期
臍帯血一時保管	0~2	0	0	不定期



# GMPに準拠したCPC運営の経費(年間概算)



製品の品質管理と安全性を  
確保するために!

有期雇用(2名)、時間雇用(4名)

人件費  
1,500万円  
(常勤1名以外)

教育訓練費用  
100万円

最新の技術や装置の導入、  
設備・機器の保守点検  
1,000万円

環境モニタリング  
& サニテーション  
300万円

計器類の校正と  
トレーサビリティ  
400万円

計  
3,620万円

(光熱費・共通消耗品費除く)

液体窒素  
120万円

HEPAフィルター  
交換費用  
200万円



# 本日の議論に対する京都大学からの回答

## (1) 加工医療機関に設置されるCPCの施設基準について

- 「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準(治験薬GMP)について(平成9年3月31日、薬発第480号)」
- CPCのハードの基準は平成14年度に厚労省科研で報告(課題番号:H14-医薬-001)。
- 生業として行う細胞加工に関するソフトの基準は、医薬品GMPに準拠が原則。ただし、細胞の特性を考慮する必要がある。
- 大学等で行う細胞治療・再生治療のTRに関しては、治験薬GMP～Phase 1 GMPに準拠。
- 細胞の加工・培養などを外部委託する場合には、別添1の第五章「委託製造」に記載。

## (2) 加工医療機関に設置されるCPCの人員基準について

- GMPの概要を理解した人材が必要。現状ではあきらかに不足している。将来の人材を確保するため、常勤での雇用が必須。
- 教育訓練の実施は、医薬品GMP, 治験薬GMP, Phase 1 GMPを問わず必須。
- 国家資格(薬剤師、臨床検査技師など)は現状では不必要(将来的には必要となる?。血液センターの作業員は特別な有資格者ではない。)



### (3) 共同での診療を行う上での安全対策について

- 製造依頼者は受託製造者の製造施設において当該委託製造が適切に行われていることを確認することが必要。
- 教育訓練が十分に実施され、適切なSOPに沿って作業が行われるならば、加工技術が差があったり、製品の品質が不均一になることは原則的にはない。もし製品の品質が安定しないのなら、SOPの内容を改善したり追加の教育訓練を実施する。
- CPCから出荷した後に他院へ搬送する場合、搬送中の組織や細胞が無菌状態で維持され、予め定められた保存温度などの条件が保たれていることを保証する必要がある。温度記録計などを備えた専用の滅菌搬送容器が必要。
- 「記録はどこまで取ることが望まれるか。」については、原則として製品の品質に影響を及ぼすと想定される箇所すべてが記録を取る対象となる。製造記録、試験検査の結果、逸脱記録など。また試薬や培地などのLot番号や有効期限はもちろん、細胞や組織に接触する容器やピペット類についてもLot番号などを記録すべき。

### (4) 倫理について

- TRIに関する倫理審査やICは、とくにGTP(Good Tissue Practice)を考慮し、リスクとベネフィットに言及した内容であるべき。

### (5) 結果の公開について

- 第三者による査察が必要。