

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