

博士学位論文

我が国の再生医療等製品に適した  
製造管理及び品質管理の在り方に関する提言

2014年3月

武蔵野大学大学院薬科学研究科

薬科学専攻

鳴瀬 諒子

## 要 旨

鳴瀬 諒子

### <目的>

昨今、我が国の再生医療は革新的な技術開発により、臨床研究や治療行為への取り組みが進められており、さらに薬事法に基づく医薬品あるいは医療機器としての実用化の機運が高まっている。生きた細胞や組織を有効成分として投与する細胞組織医薬品及び同医療機器（以下、「再生医療等製品」という。）は、従来の医薬品や医療機器と特性が大きく異なるため、品質を確保するために考慮すべき事項も大きく異なる。

再生医療等製品の品質、有効性及び安全性の確保に関連する厚生労働省より発出されている基準のうち、製造管理及び品質管理に関する基準（GMP 省令及び QMS 省令）及び同施行通知は、最近の再生医療分野で用いる又は将来用いる細胞や組織の製造・加工技術が想定されているものではなく、最新の再生医療等製品の品質の特性を踏まえた要求事項が不足している。

本研究の目的は、再生医療等製品の品質、有効性及び安全性の確保を適正に行うことを規制する基準の作成に寄与するために、我が国の再生医療等製品に関する製造管理及び品質管理の基準に必要な不可欠である事項を検討し、基準に組み込むべき事項を提言することである。

### <方法>

再生医療等製品に関する製造管理及び品質管理の基準について、日本、米国及び欧州の規制当局の薬事制度を比較検討し、相違点を抽出した。また、再生医療等製品を製造するプロセスの中で品質に影響するリスクに対し、品質を確保するための製造管理及び品質管理が必要な事項を検討した。これらをもとに、我が国の再生医療等製品に関する製造管理及び品質管理のための基準に必要な不可欠と考えられる事項を検討した。

### <結果>

我が国と欧米の再生医療等製品に関する製造管理及び品質管理の基準について比較・検討した結果、我が国ではドナー適格性の判定、細胞等の採取工程並びに細胞等と最終製品の輸送に関する工程についての基準が不足していることが明らかになった。これらの工程は、再生医療等製品の特性を踏まえると品質へのリスクは大きく、製造管理及び品質管理が必要な工程であることが示された。

### <考察>

再生医療等製品は、細胞や組織そのものが製品となることから、ドナー適格性の判定、細胞等の採取と輸送及び製品の輸送工程に関する基準をより具体的に厳密にする必要がある。

る。また、再生医療等製品は、製品の特性に応じた管理をすることが重要と考えられることから、GMPをベースとする基準を規定することが的確である。

日本の現状の薬事制度では、ドナー適格性の判定や細胞等の採取工程及び輸送工程を行う医療機関や輸送業者は、GMPが適用される前提条件である製造業者の許可を必要としない。このため、実際に規制を円滑に運用するためには、製造業者又は製造販売業者が、再生医療等製品の品質等に関連する医療機関や輸送業者等と具体的な要件事項について事前に取り決めを行い、医療機関や輸送業者等を管理・監督する責任を負うことで、再生医療等製品の製造管理及び品質管理を適切に行うことができると考える。

#### <結論>

現在のGMP省令の適用対象とされていないドナー適格性の判定、細胞等の採取と輸送及び製品の輸送工程の管理を、GMP省令の基準の範囲に追加した上で施行通知にその運用の具体的な要件について規定すべきと考える。現在の日本の再生医療分野では、これらの工程は製造業許可を必要としない医療機関や輸送業者が関与することが多く、規制を円滑にするためには、製造業者又は製造販売業者が、採取や輸送を行う者と具体的な要件事項について取り決めを行うこと並びに管理監督する責務を負うことを規定すべきである。

## 目次

【序論】 .....	1
【方法】 .....	6
【結果】 .....	7
1. 日本（MHLW）の再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関する薬事制度の整理 .....	7
2. 米国食品医薬品庁（FDA）における再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関する薬事制度の概要 .....	15
3. 欧州医薬品庁（EMA）における再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関する薬事制度の概要 .....	20
【考察】 .....	22
1. 日米欧の再生医療等製品の製造管理及び品質管理の薬事制度の比較 .....	22
2. ドナー適格性の判定、細胞等の採取と輸送及び製品の輸送のプロセスにおける品質保証の重要性 .....	26
3. 我が国の再生医療等製品の製造管理・品質管理の基準の問題点と基準に組み込むべき事項の提言 .....	30
【まとめ】 .....	33
謝辞 .....	33
参考文献 .....	36



## 【序論】

### (1) 背景

昨今、我が国の再生医療は革新的な技術開発により、臨床研究や治療行為への取り組みが進められており、さらに薬事法<sup>1)</sup>に基づく医薬品あるいは医療機器としての実用化の機運が高まっている。しかしながら、2012年12月時点の日本国内で、薬事法の製造販売承認を受けているものは、細胞組織医療機器としてジャック（自家培養皮膚）とジェイス（自家培養軟骨）（株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング）の2品目のみである。また、治験中は4品目である。これに対して、米国では9品目の承認と88品目の治験、欧州では20品目の承認と42品目の治験が実施されており<sup>2)</sup>日本において実用化が促進されているとは言えない状況である。

細胞組織医薬品及び細胞組織医療機器（以下、本論では再生医療等製品と称する）は、生きた細胞又は組織を有効成分として投与する。従来の医薬品や医療機器とは特性が異なることから、品質を確保するために考慮すべき事項が異なる。このため、我が国では、再生医療等製品の特性を考慮した品質、有効性及び安全性を確保するための参考とする技術要件の通知が規制当局から発出されている。また、再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関しては、医薬品や医療機器の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（それぞれ Good Manufacturing Practice(GMP)省令<sup>3)</sup>、Quality Management System(QMS)省令<sup>4)</sup>）に、再生医療等製品の特性を踏まえた要求事項が一部記載されている。しかし、これらの省令は平成15年から16年に施行されており、最近の再生医療分野で用いる又は将来用いる細胞や組織（以下、細胞等）の製造・加工技術が想定されているものではなく、最新の再生医療等製品の品質の特性を踏まえた要求事項が不足している状態である。

### (2) 再生医療等製品の品質保証のための重要項目

再生医療等製品の特性には、①採取した細胞等の機能の維持の程度が、最終製品の品質や機能に及ぼす影響が不確定であるため、採取した細胞等の生存状態を維持することが必要である、②最終製品の細胞の機能は、患者に投与するまで維持することが必要などである。そのため、図1に示すフローのように、細胞等の採取（ドナー適格性の判定を含む）から、患者への使用までの全ての段階で、品質に影響するリスクが存在する。

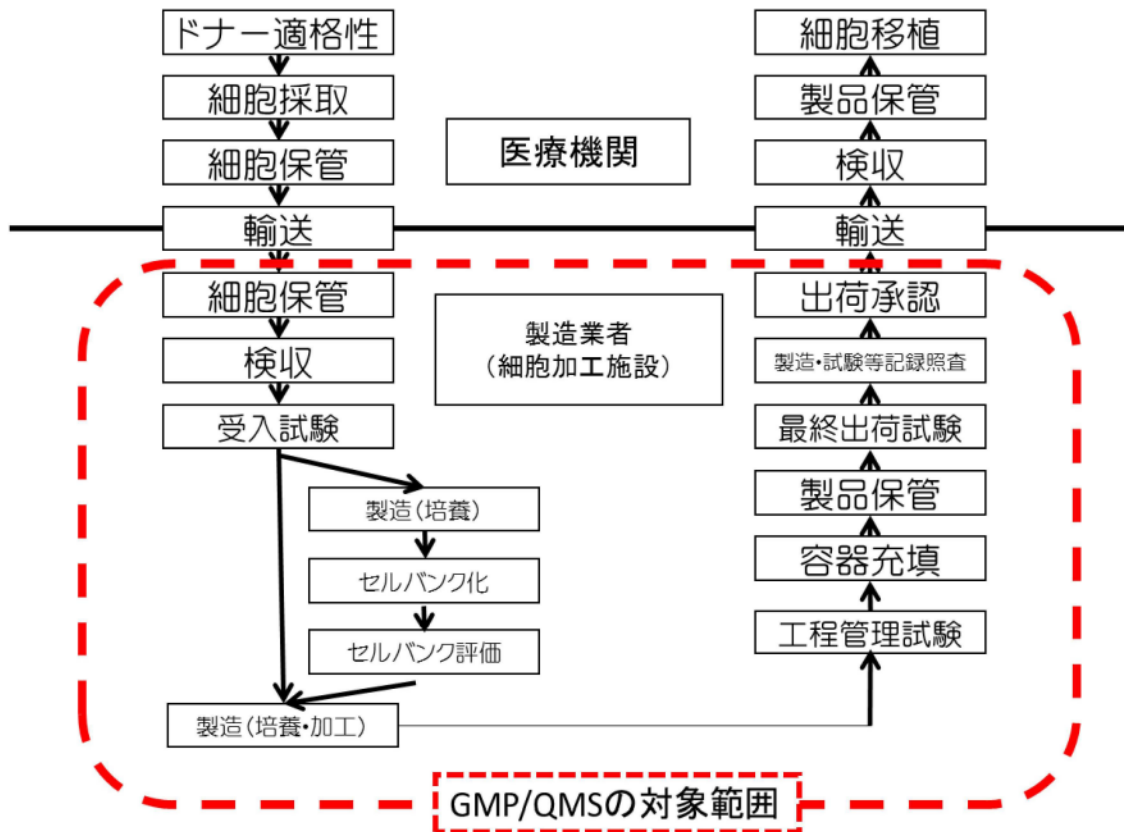


図 1 再生医療等製品の製造工程フローの例

現行の薬事制度では、図 1 に示した細胞等の採取や製品の移植等は医療行為の下で行われるため、GMP 省令や QMS 省令の遵守の対象外であり、遵守対象となるのは製造業者となる細胞加工施設のみである。しかしながら、製品の特性をドナー適格性の判定から患者への使用までを考慮するために、フローを以下の 5 つの段階に分け、一般的に細胞等の取扱いに留意すべきと考えられる品質リスクと管理すべき事項を列挙した。

①医療機関での細胞等の採取・保管

- a. ドナー適格性の判定の適切性
- b. 外来微生物による汚染
- c. 細胞等の安定性の低下
- d. 取り違い
- e. 外来性不純物の混入
- f. 外来性異物の混入

②医療機関から細胞加工施設への輸送段階

- a. 細胞等の安定性の低下
- b. 外来微生物による汚染

③細胞加工施設での製造過程

- a. 細胞等の安定性の低下
- b. 外来微生物による汚染
- c. 外来性不純物の混入
- d. 外来性異物の混入
- e. 品質の恒常生産が確保できない
- f. 取り違い

④細胞加工施設から医療機関への輸送段階

- a. 細胞等の安定性の低下
- b. 外来微生物による汚染

⑤医療機関における患者への移植段階

- a. 製品の安定性の低下
- b. 製品の外来微生物による汚染
- c. 取り違い（製品と患者）

全ての段階において、再生医療等製品に関する様々な品質へのリスクが存在する。全段階に共通に存在するリスクである細胞等の安定性の低下や外来微生物による汚染を防止しなければならない重要性は、再生医療等製品に特徴的な点であり、これに着目し、それぞれの段階のリスクとリスクに対する管理すべき事例を、図 2 及び 3 に列挙した。図 2 には細胞等の安定性の低下に関する事例を、図 3 には外来微生物による汚染に関する事例を示した。

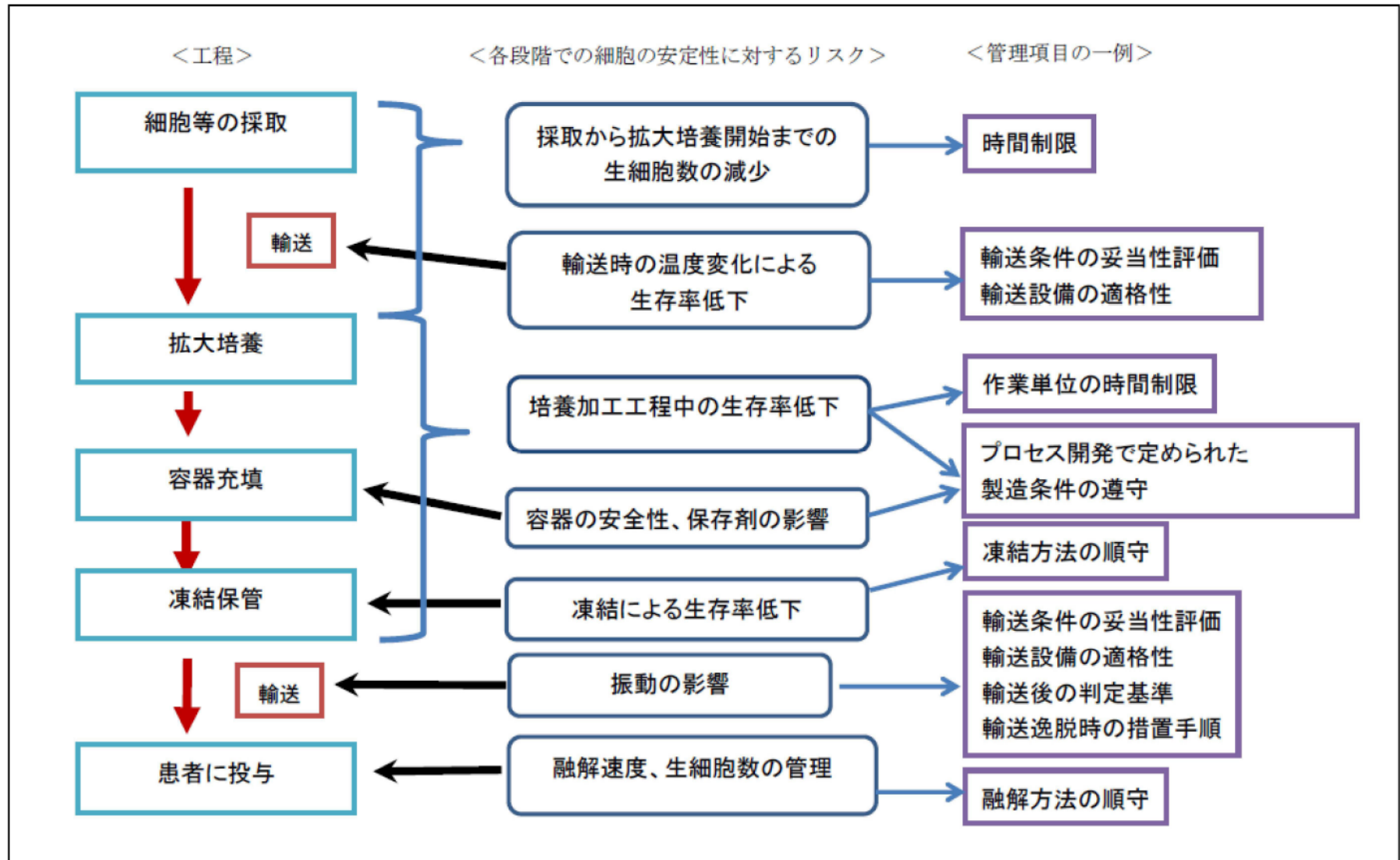


図2 細胞の安定性確保に対するリスクと管理項目

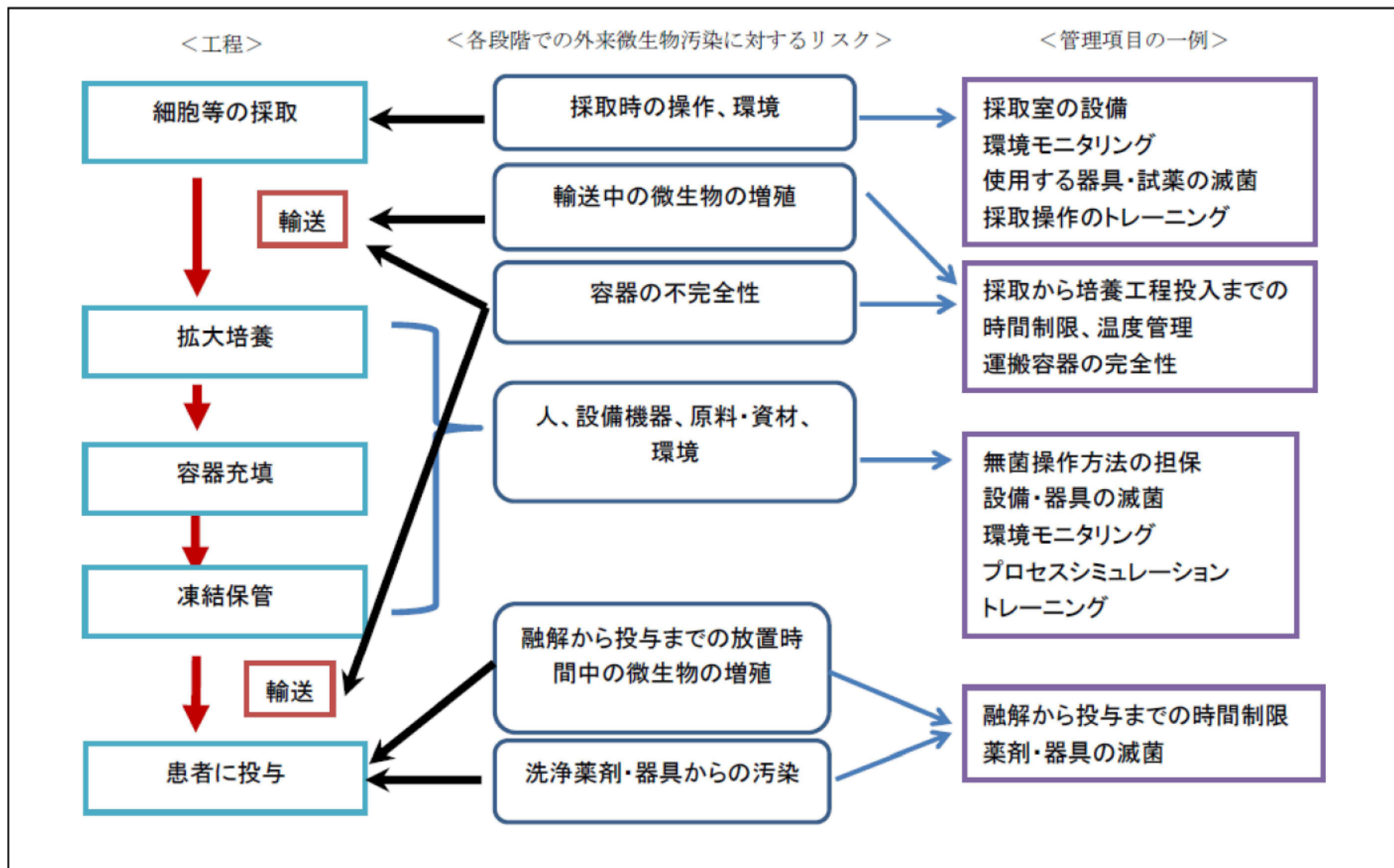


図3 外来微生物に関するリスクと管理項目

### (3)目的と意義

再生医療等製品の多くは、医療機関での細胞等の採取から、製品化し患者へ投与するまで、一貫して生きた細胞を取り扱う。図2や3に示したように、全てのプロセスで品質へのリスクが高く、製品の品質保証のためには製造管理及び品質管理が重要であると考えられるが、現在の製造管理及び品質管理の基準の適用範囲は、細胞等を培養加工し製品化する工程のみである。この工程以外のプロセスについても、再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関する遵守事項として、基準に盛り込むことの可否を十分に検討すべきと考える。

2013年11月に薬事法の一部改正法案が成立し、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」<sup>1)</sup>の中で、医薬品及び医療機器に加え再生医療等製品が新たに定義され、その特性を踏まえた再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準も新たに構築することとされている。このため、上記のような検討を迅速に取り組む必要がある。

本研究の目的は、再生医療等製品の品質、有効性及び安全性の確保を適正に行うことを規制するための基準の作成に寄与するために、欧米の製造管理及び品質管理に関する薬事制度との比較等を行った上で、我が国の再生医療等製品に関する製造管理及び品質管理の薬事制度に必要な不可欠である事項を具体化し、基準に組み込むべき事項を提言することである。

## 【方法】

我が国の再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関する薬事制度の問題点を明確にするために、厚生労働省（Ministry of Health and welfare: MHLW）の規制の現状を整理した。次に、海外規制当局の現状と比較するため、米国食品医薬品庁（Food and Drug Administration: FDA）及び欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）の製造管理及び品質管理に関する薬事制度を整理した。

また、再生医療等製品を製造するプロセスの中で品質に影響するリスクに対して、品質を確保するために製造管理及び品質管理が必要な事項を検討した。さらに、FDAで公表されている再生医療等製品の製造者に対する査察指導事項（Warning letters<sup>5)</sup>）等の問題事例を調査し、製造管理及び品質管理の重要性について検討した。

これらの海外規制当局との違い及び再生医療等製品の品質を確保するために考慮すべき製造管理及び品質管理の事項から、我が国の再生医療等製品に関する製造管理及び品質管理の薬事制度に必要な不可欠と考えられる事項を検討した。

以上の基準に組み込むべき提言事項の検討までの方法の流れを、図4に示した。

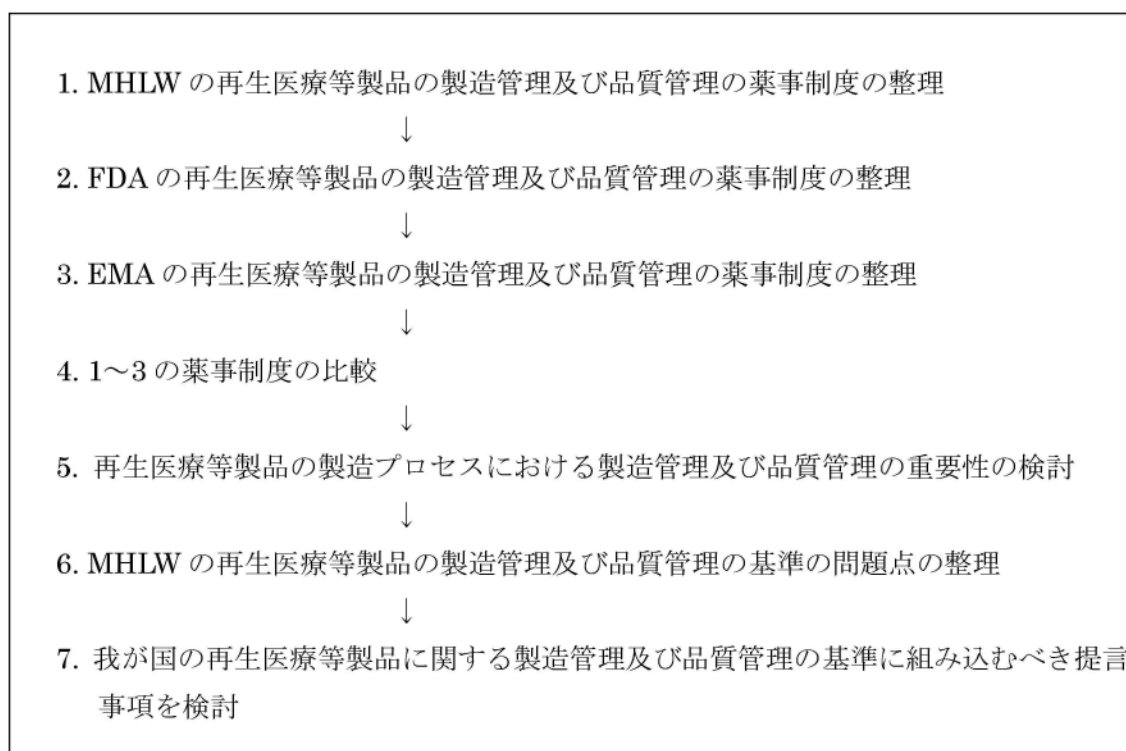


図4 方法の流れ

## 【結果】

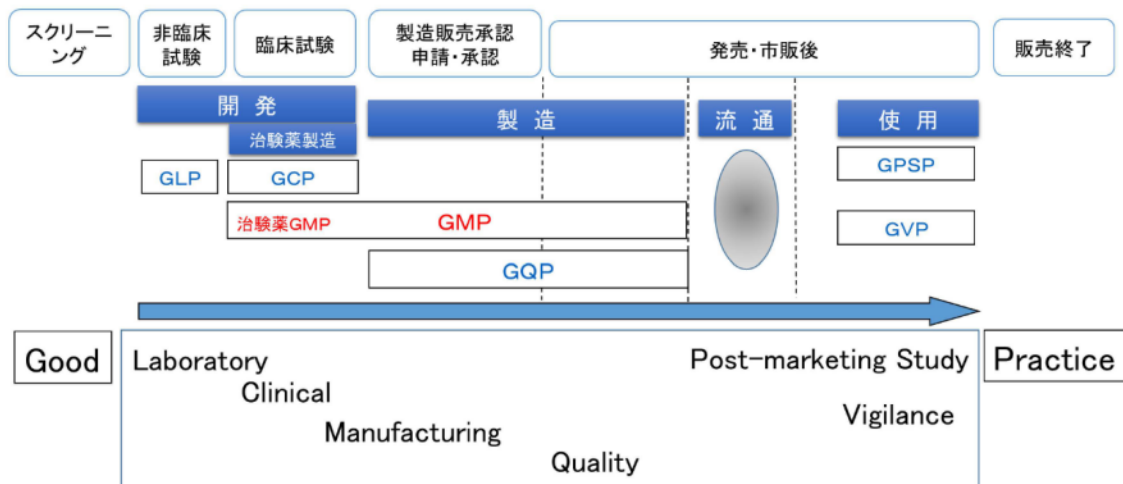
### 1. 日本（MHLW）の再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関する薬事制度の整理

#### (1) 薬事制度の法体系における製造管理及び品質管理の基準の位置づけ

日本の薬事制度の法令等は、薬事法、同施行令、同施行規則に加え、厚生労働大臣による告示や医薬食品局長や管轄課長により発出される通知など、様々な種類の基準及びガイドラインから構成されている。これらは、遵守事項とされるもの又は参考情報とされるもので、その拘束力等が異なる。再生医療等製品に関連する薬事制度を整理する前に、これらの重要性や拘束力を明確にした。

図5に薬事法に基づき製造販売承認を受ける医薬品を例に、医薬品の開発から承認、市販後までの製品のライフサイクルの中で製造管理及び品質管理の基準（GMP）が適用される段階を示した。





GLP: Good Laboratory Practice、GCP: Good Clinical Practice、GMP: Good Manufacturing Practice、GQP: Good Quality Practice、GPSP: Good Post-marketing Study Practice、GVP: Good Vigilance Practice  
 出所) 第 11 回 医薬品品質フォーラムシンポジウム 厚生労働省監視指導・麻薬対策課 國枝 卓「製造販売承認制度の導入とその後の GQP/GMP の動向」平成 23 年 2 月 3 日 スライド 11 を改変

図 5 製品ライフサイクルの段階ごとの薬事制度における GMP の位置づけ

図 5 に示すように製品ライフサイクルの各段階において、GXP (GLP, GCP, GMP など) が遵守要件となっている。

GMP は、治験薬の段階から必要となり、医薬品の製造行為をする限り遵守が必要である。

GMP が医薬品を製造する業者に要求されるのに対し、GQP (Good Quality Practice<sup>6)</sup>) は、製造販売業者に対して、その医薬品の製造に携わる全ての製造業者や試験検査機関を管理監督し、総合的に製造販売する製品の品質を保証することが要求されている。

承認された医薬品を製造販売 (出荷) する際に、製造管理及び品質管理の結果の評価を行い、品質不良の情報や回収を適正に管理した上で、出荷の可否を適切に判断することが求められている。

一方、医薬品の流通段階では、卸売販売をするためには卸売販売業の許可を受けなければならないことが法律 (薬事法) で定められているが、卸売販売業には品質管理に関する基準や要求事項が存在せず、業界団体の自主基準<sup>7)</sup>があるのみである。現在の薬事制度では、GMP の適用範囲は市場への出荷を決定した時点までであり、使用者 (病院や薬局など) に届けられるまでの工程が空白となっている。

この GMP 省令の日本の薬事制度における拘束力の程度を図 6 に示した。



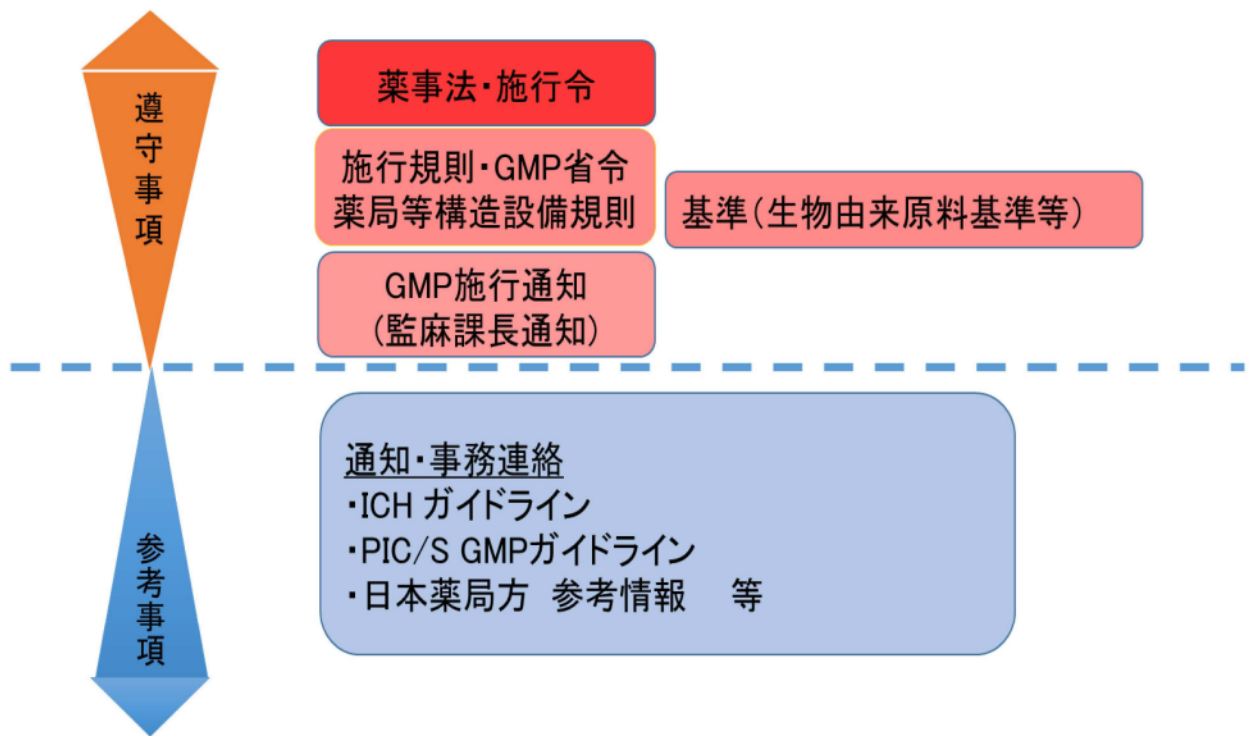


図 6 日本の薬事制度における GMP 省令の位置付けと拘束力の程度

薬事制度の法令体系は、薬事法、薬事法施行令<sup>8)</sup>、施行規則<sup>9)</sup>及び省令が上位であり、それに続き下位に施行通知<sup>10)</sup>がある。そして、下位の法令が上位の法令の範囲を超えることはできない。薬事法第 18 条には医薬品等の製造管理及び品質管理において製造業者が遵守すべき事項を施行令で定めることとしており、薬事法第 14 条第 2 項第 2 号及び第 4 号に、承認要件の 1 つとして GMP 省令で定める製造管理及び品質管理の基準へ適合することが規定されている。

GMP 省令の施行通知は省令の解釈を記載したものであり、施行通知も遵守すべき事項とされる。その他の品質等に関連する通知や事務連絡は、業務の参考や留意点として規制当局から発出されるものであり、医薬品等の品質保証をする上での重要性を各々の状況に併せて、適宜準拠すべきものである。

図 6 で示した GMP 省令の施行通知以上の上位の法令に関して、製造業者は遵守する義務があり、遵守事項に対して行政側は監視・指導する権限がある。

再生医療等製品の薬事制度の在り方を考察する上では、以上の遵守事項の拘束力の程度の違いも要素に含めて検討する必要があると考えられる。

## (2) 再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準並びに関連する薬事制度の概要

現在の再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関する薬事制度の基準の一覧と概要を表 1 にまとめた。

表 1 の 1～3<sup>11)</sup>は製造管理及び品質管理に関する省令又は基準であり、4<sup>12)</sup> は GMP 省令及び QMS 省令を運用するにあたって、留意が必要な事項をとりまとめた通知である。このほか、ヒト自己由来細胞やヒト iPS (様) 細胞などを用いた再生医療等製品の開発に際して、品質と安全性の確保をするために参考とすべき複数の通知<sup>13-20)</sup> が発出されており、主に承認審査における品質評価の過程で必要とされる情報に関する通知も参考にまとめた。

表 1 の 1 及び 2 は、GMP 省令及び QMS 省令の条項の一部に、再生医療等製品に特化した上乗せ事項が規定されている。GMP 省令及び QMS 省令の構図(図 7) に示したように、一般的な要求事項にこれらの規定が製品分類に応じて上乗せされている。例えば、GMP 省令の場合は、再生医療等製品は、生物由来医薬品に分類されているため、一般的要求事項、無菌医薬品に要求される事項に加え、生物由来医薬品の要求事項が上乗せされる。表 1 の(1)及び(2)は、生物由来医薬品の中の細胞組織医薬品の製造管理及び品質管理として規定されている。

表 1 の 3. 生物由来原料基準は、原材料である細胞等に関して、ウイルスや細菌又は真菌等の感染症のリスクの否定の検証や微生物等の汚染の防止、及び原材料の由来に関するトレーサビリティの確保について規定されており、原材料の品質を確保するために遵守しなければならない。

GMP 省令第 27 条第 2 項の冒頭には、『製造業者等は、細胞組織医薬品に係る製品を製造する場合においては、製造部門に、第十条及び前項に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。』とされており、

採取した細胞等を培養加工し、製品化するまでの工程を実施する細胞加工施設の製造部門で実施する事項を規定しているものである。製造所内で細胞等を取り扱う時の混同や汚染の防止の他、ドナー適格性の判定や細胞等の採取工程を実施する医療機関から、省令に規定された内容が記載された記録を受け取り確認することや、輸送業者が予め定めた方法により輸送した記録を受け取り確認することのみの要求である。

ドナー適格性の判定、細胞等の採取と輸送及び製品の輸送の工程においても再生医療等製品の特性による品質のリスクが存在するが、それらの工程に対しては、製造管理及び品質管理の基準を適用していないのである。

ドナー適格性の判定及び細胞等の採取工程に関しては、生物由来原料基準(第 3 の 1) の人細胞等製品原料基準や GMP 省令第 27 条第 2 項第 2 号に微生物汚染の防止、感染症の拡大の防止を留意することの記載があるが、その措置について具体的な要件が示されていない。また、輸送工程についても GMP 省令第 27 条第 2 項第 6 号に、『配送について、製品の品質の確保のために必要な措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管

すること。』とされているのみであり、その措置について具体的な要件は示されていない。

日本の薬事法下では、ドナー適格性の判定及び細胞等の採取工程のみを行う医療機関や輸送を行う卸売業者は、製造業の許可が要求されていないという背景があることから、ドナー適格性の判定及び細胞等の採取が適切に実施されていることを監視・指導する対象となっていないのである。

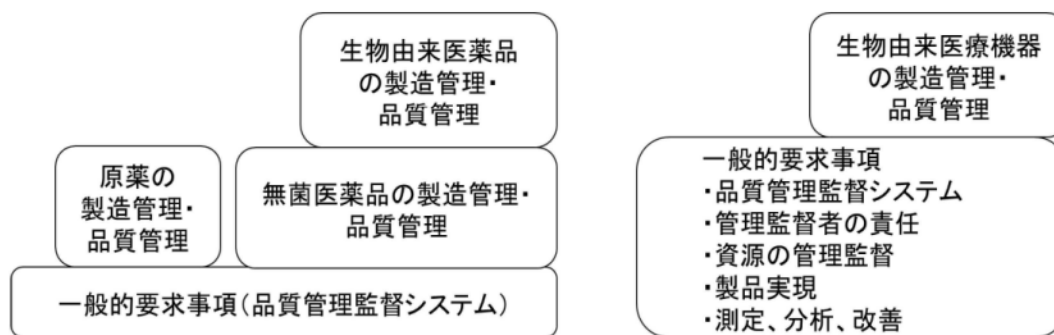
再生医療等製品の最終製品の品質を保証するために、ドナー適格性の判定及び細胞等の採取工程に関して、序論の(2)項で記述した当該工程に存在する品質リスクに対する管理すべき基本的な要件を新たに規定し、第3者による管理の状況を監督する制度を設けることが必要であると考えられる。

表 1 日本の再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関連する薬事制度の基準の一覧と概要

名 称	概 要
<p>(省令・基準)</p> <p>1. GMP 省令<sup>3)</sup> (平成 16 年 12 月 24 日厚生労働省令第 179 号) 並びに施行通知<sup>10)</sup> (平成 25 年 8 月 30 日薬食監麻発第 0830-1 号)</p> <p>(1) 第 27 条第 2 項 細胞等医薬品の製造管理</p> <p>(2) 第 28 条第 1 項、第 3 項 細胞等医薬品の品質管理</p> <p>2. QMS 省令<sup>4)</sup> (平成 16 年 12 月 17 日厚生労働省令第 176 号) 並びに施行通知<sup>10)</sup> (平成 25 年 8 月 30 日薬食監麻発第 0830-1 号)</p>	<p>➤ 医薬品の製造管理及び品質管理</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・細胞加工施設の製造部門における管理方法の規定 <ul style="list-style-type: none"> <li>－採取された細胞等の取り扱い時の混同と交差汚染の防止。複数のドナー細胞等の同一場所で同時期の取り扱い、不適切な保管の禁止。</li> <li>－採取の施設や採取年月日、ドナー適格性情報、採取作業の経過と微生物等に汚染されていないことについて記録による確認。</li> <li>－出荷先の記録、配送の措置と記録を作成すること。配送時の方法、温度管理を適切に規定すること。</li> </ul> </li> <li>・細胞加工施設の品質部門における管理方法の規定 <ul style="list-style-type: none"> <li>－参考品、記録の保管</li> <li>－ドナー動物の受入試験</li> </ul> </li> </ul> <p>➤ 医療機器の製造管理及び品質管理</p>

名 称	概 要
<p>(1) 第 75 条第 2 項 細胞等医療機器の工程管理</p> <p>(2) 第 76 条 細胞等医療機器の試験検査</p> <p>3. 生物由来原料基準(平成 15 年 5 月 20 日厚生労働省告示第 210 号) <sup>11)</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・細胞加工施設の製造部門における管理方法の規定 －GMP 省令第 27 条第 2 項と同様</li> <li>・細胞加工施設の品質部門における管理方法の規定 －検体の識別表示 －規格試験検査の製造工程での適切な段階での実施の他、 GMP 省令第 28 条第 1 項,第 3 項に同様</li> </ul> <p>➤ 生物由来原料の品質・安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・原材料である細胞等のウイルス、細菌又は真菌等の感染症のリスクの否定の検証、微生物等の汚染の防止、トレーサビリティの確保に関する基準</li> </ul>
<p>(通知)</p> <p>4. ヒト(自己)由来細胞等加工医薬品等の製造管理及び品質管理の考え方について(平成 20 年 3 月 27 日薬食監麻発第 0327025 号) <sup>12)</sup></p>	<p>➤ 再生医療等製品に関する GMP 省令、QMS 省令を運用するにあたって留意すべき事項</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ドナー識別、混同防止、汚染防止及び再生医療等製品の特性を考慮した加工を行うことの方。</li> </ul>
<p>(品質審査に係る通知)</p> <p>A) ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について(平成 12 年 12 月 26 日医薬発第 1314 号) <sup>13)</sup></p>	<p>A)- H)</p> <p>原料の品質確保 採取細胞等の品質確保 製造工程の留意事項</p>

名 称	概 要
<p>B) ヒト（自己）由来細胞等加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（平成 20 年 2 月 8 日薬食発第 0208003 号）<sup>14)</sup></p> <p>C) ヒト（同種）由来細胞等加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（平成 20 年 9 月 12 日薬食発第 0912006 号）<sup>15)</sup></p> <p>D) ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 2 号）<sup>16)</sup></p> <p>E) ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 3 号）<sup>17)</sup></p> <p>F) ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 4 号）<sup>18)</sup></p> <p>G) ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 5 号）<sup>19)</sup></p> <p>H) ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 6 号）<sup>20)</sup></p>	<p>最終製品規格 非臨床試験 臨床試験</p> <p>等に関する留意事項</p>



## 1. GMP省令の構造

## 2. QMS省令の構造

図7 再生医療等製品に係る省令条項の構図

## 2. 米国食品医薬品庁（FDA）における再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関する薬事制度の概要

### (1) 再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準並びに関連する薬事制度の概要

FDAの再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関する薬事制度の基準の一覧と概要を表2にまとめた。

法的な拘束力のあるCFR（Code of Federal Regulations）title21のPart210、211<sup>21)</sup>（cGMP：current Good Manufacturing Practice）及びPart 820<sup>21)</sup>（Quality system regulation）に、それぞれ医薬品及び医療機器の製造管理及び品質管理の基準が規定されている。

FDAでは、CFR Title21 Part210、211のcGMPとPart 820のQuality systemをベースにし、細胞を培養する再生医療等製品の特徴の1つでもある病原微生物の汚染の拡大の可能性を有することに対して、これを防止する観点からcGMP（Part1271<sup>21)</sup>のSubpart C及びD）が上乗せで規定されている。FDAでは、§ 1271.150でcGMPの適用範囲をドナー適格性の判定から最終製品の使用者への輸送までと定義している。これら全てのプロセスに対して、品質保証システムを確立した体制の下で製造管理及び品質管理の運用が要求されている。さらに、この規則の運用に関するFDAの考え方を示すものとして、cGMPのガイダンス<sup>22)</sup>が存在する。これは法的な拘束力はない。

一方、図1に示したMHLWのGMP又はQMSの適用の範囲は、採取された細胞等を細胞加工施設で受け取った以降から、最終製品を施設から出荷する時点までである。適用の範囲外である①ドナー適格性の判定、②細胞等の採取及び輸送、③最終製品の使用者までの輸送のプロセスについて、FDAでは製造管理及び品質管理の基準の適用の範囲としており、FDAがより網羅的であることがMHLWとの相違点として明らかとなった。

(2) 米国における再生医療等製品の製造者の製造管理及び品質管理に関する問題事項

再生医療等製品の製造管理及び品質管理の問題点に関する現状を把握するために、製造者が規制に違反していると FDA が判断した場合に警告として発出し改善を指示する Warning letters 及び、FDA への提出が義務付けられている出荷製品に生じた逸脱情報の事例について調査した。

① Warning letters から見られる製造者の製造管理及び品質管理に関する問題の状況

米国では、再生医療等製品は、HCT/Ps (Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-derived Products) と定義され、351HCT/P と 361HCT/P の2つカテゴリーがある。361HCT/P は、「構造体組織の場合、組織の再構築、修復又は置換に係る本来の性状を変更することのない加工」、「細胞又は非構造体組織の場合、細胞又は組織に係る生物学的特性を変更することのない加工」であり、かつドナーから採取した細胞等が患者の適用部位の細胞や組織と同様の基本機能をもつ場合に使用するものであり、351HCT/P は 361HCT/P 以外で細胞や組織に加工・製造を施すものである<sup>23)</sup>。

2011年～2013年に、351又は361HCT/Pの製造者に発出された Warning letters について製造者とそのプロセスを表3にまとめた。ドナー適格性の判定から最終製品の使用者への輸送までのプロセス全体に及んで製造管理及び品質管理の問題が発生していた。特に、361HCT/Pの製造者に対するドナーの試験検査の判定の妥当性に関する指摘が多く、試験の信頼性が確保されていないことが主に問題となっていることがわかる。

②再生医療等製品の逸脱報告からの問題事項

351HCT/P は 21CFR600.14(Reporting of biological product deviations by licensed manufacturers)<sup>24)</sup>により、逸脱報告の提出が義務付けられている。361HCT/P は、21CFR1271.350(b)により、出荷した製品に関して、Core cGMP として定義されている10項目(建屋§1271.190、環境モニタリング §1271.195、設備 §1271.200、原材料・試薬 §1271.210、細胞等採取§1271.215、培養加工§1271.220、ラベリング§1271.250、保管 §1271.260、輸送§1271.265、ドナー適格性 subpart C)に関連する全ての逸脱を、FDAに報告することが義務付けられている。また、その結果は公開されている。FDAの Biological Product and HCT/P Deviation Reports – Annual Summary for Fiscal Year 2012<sup>25)</sup>の Table24 と 25 において、2010年～2012年の351HCT/P と 361HCT/Pのそれぞれの出荷済み製品に関する逸脱報告件数が公表されている。その結果を表4<sup>26)</sup>及び表5<sup>27)</sup>に示した。

同レポートのTable2に示された報告施設件数によると、表4の351HCT/Pの逸脱報告を提出した施設数は、2010、2011及び2012年でそれぞれ、2、1及び4施設であった。表5の361HCT/Pの逸脱では、各年の施設数はそれぞれ75、87及び94施設であった。施設当たりでは、施設あたりの平均件数は、351HCT/Pでは、それぞれ3、14、4件であり、361HCT/Pではそれぞれ4、3、3件であった。施設ごとに逸脱の発生の程度が異なるものの、351HCT/P及び361HCT/Pとも同程度の逸脱の発生の確率が潜在していると考えられる。



この結果から、プロセスの全般に逸脱が発生しており、MHLW の GMP 又は QMS の適用の範囲外であるドナー適格性の判定から製品の医療機関への輸送までも、製造管理及び品質管理が重要であることが示唆された。

表 2 米国 FDA の再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関連する薬事制度の基準の一覧と概要

名 称	概 要
1. Code of Federal Regulations Title 21 PART 210/211(cGMP) <sup>21)</sup> (Revised as of April 1, 2013) 2. Code of Federal Regulations Title 21 PART 820 (Revised as of April 1, 2013) <sup>21)</sup> 3. Code of Federal Regulations Title 21 PART 1271 (cGTP) (Revised as of April 1, 2013) <sup>21)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 医薬品の製造管理及び品質管理</li> <li>➤ 医療機器の製造管理及び品質管理</li> <li>➤ 再生医療等製品の製造管理及び品質管理               <ul style="list-style-type: none"> <li>・ CFR210/211,820 へ上乗せの規定                    – 感染症の出現、伝搬、拡散の防止を                    主旨とした追加規定。</li> </ul> </li> </ul>
4. Guidance for Industry Current Good Tissue Practice (cGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) December 2011 <sup>22)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ cGTP の運用に関する FDA の考え方を示したもの</li> </ul>

表3 FDA Warning letters が発出された HCT/P の製造者 (2011 年～2013 年)

製造者	HCT/P 分類	実施しているプロセス	発出年月日
Advanced Fertility Group, PC	361HCT/P	ドナー適格性の判定	2011/06/14
Seattle Sperm Bank, LLC	361HCT/P	ドナー適格性の判定	2011/07/15
New Life Generation, Inc.	361HCT/P	ドナー適格性の判定	2011/10/17
Lone Star Lions Eye Bank	361HCT/P	ドナー適格性の判定－細胞等の採取－加工－輸送	2011/12/12
IntelliCell Biosciences, Inc.	351HCT/P	ドナー適格性の判定－細胞等の採取－加工	2012/03/13
Young Medical Spa	351HCT/P	ドナー適格性の判定－細胞等の採取－加工	2012/04/20
Gramercy Fertility Services	361HCT/P	ドナー適格性の判定	2012/05/18
Family Beginnings, PC	361HCT/P	ドナー適格性の判定	2012/06/15
Celltex Therapeutics Corporation	351HCT/P	加工	2012/09/24
Balin, Martin S., MD, PhD	361HCT/P	ドナー適格性の判定	2012/10/10
RTI Biologics, Inc.	361HCT/P	細胞等の採取－輸送	2012/10/19
Tissue Bank International/ The National Eye Bank Center	361HCT/P	ドナー適格性の判定－細胞等の採取－保管	2012/11/28
Musculoskeletal Transplant Foundation	361HCT/P	ドナー適格性の判定－細胞等の採取－加工－輸送	2013/04/11
Olympia Womens Health	361HCT/P	ドナー適格性の判定	2013/04/24
Virginia Center for Reproductive Medicine	361HCT/P	ドナー適格性の判定	2013/09/10

表 4 351 HCT/P Deviation Reports

Deviation Code	FY10	FY11	FY12
Product Specifications	2	5	8
Quality Control & Distribution	1	0	0
Labeling	1	4	6
Process Controls	0	1	1
Testing	0	1	2
Incoming Material	2	3	0
Miscellaneous	0	0	0
Total	6	14	17

表 5 361 HCT/P Deviation Reports

HCT/P Deviation Code	FY10	FY11	FY12
Processing and Processing Controls	81	82	77
Receipt, Pre-Distribution, Shipment & Distribution	57	57	49
Donor Screening	21	18	40
Donor Eligibility	26	26	37
Donor Testing	83	42	18
Supplies and Reagents	4	12	12
Labeling Controls	2	6	7
Recovery	9	3	4
Environmental Control	2	0	3
Storage	1	1	2
Equipment	0	0	1
Total	286	247	250

### 3. 欧州医薬品庁（EMA）における再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関する薬事制度の概要

EMA の再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関する薬事制度の基準の一覧と概要を表 6 にまとめた。

EMA では、Commission Directive 2003/94/EC<sup>28)</sup> で規定された GMP を基本とし、そのガイドラインである Eudralex Volume4 Annex2<sup>29)</sup> 中で、日本の再生医療等製品に相当する ATMP（Advanced Therapy Medicinal Products）に特化した規定がある。

Commission Directive は法的な拘束力を有するが、ガイドラインは拘束力を有しない。

EudraLex Volume 4 Annex 2 には、ドナー適格性の判定及び細胞等の採取の工程は、当該基準の対象外とするが、GMP の原則が適用されるべきであることが明示されている。それらの工程の品質管理の考え方については、品質と安全性の確保のための制度を規定した法令である Directive 2004/23/EC<sup>30)</sup> に基づかなければならないとされている。2004/23/EC では、Article 5 Supervision of human tissue and cell procurement の条項で、『1. Member States shall ensure that tissue and cell procurement and testing are carried out by persons with appropriate training and experience and that they take place in conditions accredited, designated, authorised or licensed for that purpose by the competent authority or authorities.』とされており、細胞等の採取とドナー試験検査を行う施設は、規制当局によって監視下にあることが求められている。また、Article 7 Inspections and control measures の条項で、『1. Member States shall ensure that the competent authority or authorities organise inspections and that tissue establishments carry out appropriate control measures in order to ensure compliance with the requirements of this Directive. 2. Member States shall also ensure that appropriate control measures are in place for the procurement of human tissues and cells.』とされており、これらの工程の作業がトレーニングされた的確な人員により、適切な手順に基づき実施され記録され管理されていることを、規制当局が監視し品質と安全性を確保することが要求されている。ドナー適格性と細胞等の採取の工程は、日本と同様に GMP の基準の適用外であるが、上記の別の法規制により、これらの工程を適切に実施するための管理に対する要求事項と規制当局による監視が規定され、品質と安全性を保証する制度がある点が、日本との相違点である。

ヒト用医薬品の輸送の品質管理に関しては、法的拘束力のある Council Directive に GDP（Good Distribution Practice<sup>31)</sup>）が制定されており、GDP を遵守することが要求されている。その詳細な運用のためのガイドライン<sup>32)</sup>も規定されている。その他、生物由来原料に関する安全性確保については、表 6 の 5<sup>33)</sup>、6<sup>34)</sup> に示すように TSE リスク低減<sup>33)</sup> やウシ血清使用時の留意事項<sup>34)</sup> に関する通知がある。また、ATMP の承認のための基本要件や製造の技術要件などの制度要件が、Regulation や Directive などの法的拘束力を有する規則で規定されている<sup>35-37)</sup>。

表 6 欧州 EMA の再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関連する薬事制度の基準の一覧と概要

名 称	概 要
1. Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 <sup>28)</sup> 2. Council Directive 92/25/EEC of 31 March 1992 <sup>31)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ヒト用医薬品・治験薬の GMP</li> <li>➤ ヒト用医薬品の GDP</li> </ul>
3. EudraLex Volume 4 EU guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 2 Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use, 28 June 2012 <sup>29)</sup> 4. Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01) <sup>32)</sup> 5. European Commission Note for guidance (EMA/410/01 rev.3) (2011/C 73/01) <sup>33)</sup> 6. Note for guidance CPMP/BWP/1793/02, 18 June 2003 <sup>34)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ バイオ原薬及びバイオ医薬品の GMP のガイドライン</li> <li>➤ 流通／輸送管理のガイドライン (GDP)</li> <li>➤ 医薬品の TSE リスク低減に関する留意事項</li> <li>➤ 医薬品に使用するウシ血清に関する留意事項</li> </ul>
(承認制度等に係る法令等) A) Regulation (EC) No 1394/2007 <sup>35)</sup> B) Directive 2004/23/EC <sup>30)</sup> C) Commission Directive 2006/86/EC <sup>36)</sup> D) Commission Directive 2006/17/EC <sup>37)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ATMP の製造販売承認</li> <li>➤ ヒト細胞等のドネーション、採取、試験、プロセス、保管、輸送に関する品質及び安全性の確保</li> <li>➤ Directive 2004/23/EC のトレーサビリティ、重大な副反応報告、プロセス、保管、輸送を実施するための技術要件事項</li> <li>➤ Directive 2004/23/EC のヒト細胞等のドネーション、採取、試験を実施するための技術要件事項</li> </ul>

## 【考察】

### 1. 日米欧の再生医療等製品の製造管理及び品質管理の薬事制度の比較

表 1、2、6 の日米欧の基準を比較した結果、製造管理及び品質管理の基準の適用対象とする工程の範囲に大きな違いがあることが明らかとなった。その結果を図 8 に整理した。

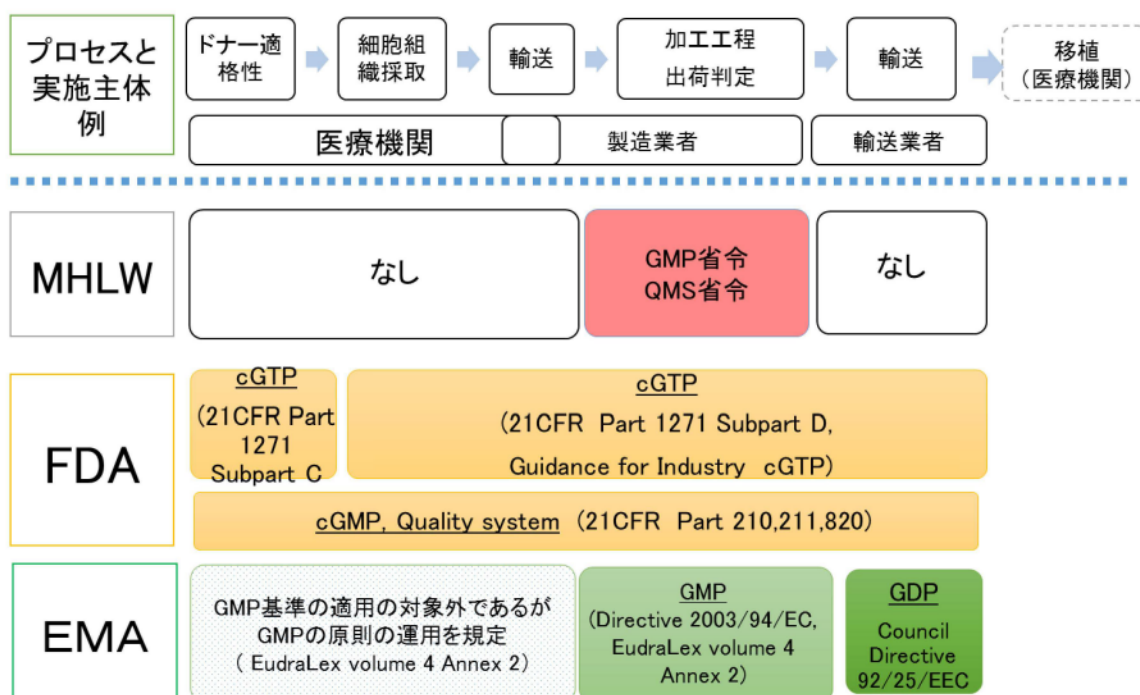


図 8 再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関する日米欧の基準の対象範囲の比較

MHLW の GMP 省令又は QMS 省令は、ドナー適格性の判定や細胞等の採取の工程及び最終製品の輸送をその適用対象としていないが、ドナー適格性の判定結果の記録や細胞等の採取の経過の記録の確認と保管、ドナーから完成製品までのトレーサビリティの確保を製造業者に対して求めている。また、最終製品の輸送についても、適切な輸送の手段をとり、輸送の記録を保管することを製造業者に対して求めている。それらの工程を実施する主体となる医療機関や輸送業者に対しては、GMP 省令や QMS 省令の遵守を求めている。GMP 省令第 27 条第 2 項には以下のように記載されている。

『製造業者等は、細胞組織医薬品に係る製品を製造する場合には、製造部門に、第十条及び前項に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。

- 一 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取り扱う場合においては、当該細胞又は組織の混同及び交叉汚染を防止するために必要な措置を採ること。
- 二 原料となる細胞又は組織について、受入れ時に、次に掲げる事項に関する記録により、当該製品の製品標準書に照らして適切なものであることを確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。
  - イ 当該細胞又は組織を採取した施設
  - ロ 当該細胞又は組織を採取した年月日
  - ハ 当該細胞又は組織が人に係るものである場合においては、ドナースクリーニング（ドナーについて、問診、検査等による診断を行い、細胞組織医薬品に係る製品の原料となる細胞又は組織を提供するにつき十分な適格性を有するかどうかを判定することをいう。）のためのドナーの問診、検査等による診断の状況
  - ニ 当該細胞又は組織が動物に係るものである場合においては、ドナー動物の受入れの状況並びにドナースクリーニング（ドナー動物について、試験検査及び飼育管理を行い、細胞組織医薬品に係る製品の原料となる細胞又は組織を提供するにつき十分な適格性を有するかどうかを判定することをいう。）のためのドナー動物の試験検査及び飼育管理の状況
  - ホ 当該細胞又は組織を採取する作業の経過
  - ヘ イからホまでに掲げるもののほか、細胞組織医薬品に係る製品の品質の確保に関し必要な事項
- 三 原料となる細胞又は組織をドナー動物から採取する場合においては、採取の過程における微生物等による汚染を防止するために必要な措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。
- 四 職員が次のいずれかに該当する場合においては、当該職員を清浄区域又は無菌区域における作業に従事させないこと。
  - イ 製品等を微生物等により汚染するおそれのある健康状態にある場合
  - ロ 細胞又は組織の採取又は加工の直前に細胞又は組織を汚染するおそれのある微生物等を取り扱っている場合
- 五 製品について、製品ごとに、出荷先施設名、出荷日及びロットを把握するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 六 配送について、製品の品質の確保のために必要な措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。
- 七 ドナー動物の受入れ後の飼育管理に関する記録を作成し、これを保管すること。

八 第二号、第三号、第五号及び第六号の記録を、ロット（第五号の記録にあつては、製品）ごとに作成し、これを保管すること。』

このように、工程に一部の要求項目が存在する状況であることから、日米欧の基準について工程毎に要求事項を配置し、比較したものを表7にまとめた。FDAのcGMPの要求項目が最もプロセスを網羅しているため、これをベースとして横軸を工程とし、縦列に各工程に係る要求項目を並べ、さらにMHLWとEMAの基準の該当範囲を記載した。

MHLWの基準の適用範囲について、表7の\*1の培養加工、ラベリング、保管の範囲は、図7で示したGMP省令の一般的要求事項や無菌医薬品及び細胞等医薬品のGMPの範囲に相当する。\*2、3、4はMHLWのGMP省令第27条第2項に対応しており、\*2はドナー適格性の判定の記録の確認と保管、及び、細胞等の採取の記録の確認と保管を規定している。\*3はドナー適格性の判定から保管（製品出荷先名までを含む）までのプロセスの中でトラッキングを確保することであり、\*4は輸送の記録の保管について規定している。

EMAの基準の適用範囲について、\*5はEudraLex Volume 4 Annex2の28項のDocumentationに対応する。\*6の培養加工、ラベリング及び保管の工程はヒト用医薬品のGMPであるCommission Directive 2003/94/ECに対応する。\*7の輸送工程はヒト用医薬品のGMPであるCouncil Directive 92/25/EECに対応する。また、点線部分の細胞加工の前の工程はGMPの適用の対象外とされているが、当該工程においてもGMPの原則が必要であり、細胞等の採取や加工の製品に関する品質と安全性の確保に関する制度を規定した法令であるDirective 2004/23/ECに基づかなければならない旨がガイドライン中で示されている。これによりEMAでは、表の点線部分の範囲の施設に対する品質確保に関する要求事項と規制当局による監視を規定し、品質と安全性を担保している。

以上の欧米の当局との比較結果から、日本における製造管理及び品質管理の基準を適用する範囲として、ドナー適格性の判定、細胞等の採取及び輸送、製品出荷後の輸送に対する基準が欠如していることが明確に示された。また、日本ではこれらの工程において限定した記録の確保のみを要求事項としており、品質保証システムの必要性については触れていないという問題点が明確となった。



表7 FDAのcGTPの要求項目とMHLWとEMAの基準の適用範囲の対応

MHLW

EMA

各プロセス に共通の要求項目	プロセスに係る 要求項目	ドナー適格性 subpartC	細胞等の採取 §1271.215	輸送 §1271.265	培養加工 § 1271.220.225	ラベリング § 1271.250	保管 §1271.260	輸送 §1271.265
微生物汚染の防止§ 1271.145					*1、*6			*7
品質システム §1271.160								
職員 §1271.170								
手順書 §1271.180								
建屋§ 1271.190								
環境モニタリング § 1271.195								
設備 § 1271.200								
原材料・試薬 § 1271.210								
プロセスバリデーション§ 1271.230								
記録 § 1271.270		*2、*5						*4
トラッキング§ 1271.290		*3						
苦情 § 1271.320								
ラベリング§ 1271.250								

斜線部は理論的に該当しない部分

## 2. ドナー適格性の判定、細胞等の採取と輸送及び製品の輸送のプロセスにおける品質保証の重要性

再生医療等製品は、細胞や組織そのものが製品となるため、細胞等の採取から製品を製造する工程及び製品を患者に投与するまでの全ての段階において、細胞の安定性の低下及び外来微生物による汚染等の共通の品質リスクが存在し、それに対する製造管理及び品質管理が重要となるという特徴がある。細胞等の特性に応じた品質を確保するためのプロセスの開発により、それらのリスクに対する種々の製造条件が設定される。そして、実際の製造設備機器や製造操作及び環境下での適切な管理方法とその確認方法並びにそれらを維持する方法等を、より具体的に作業のレベルで確立し、手順化し実施することが製造管理及び品質管理のために必要となる。EMAのように、製品の特性に応じたGMPをベースとした管理の基準が最も適切であると考えられる。日本における再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準の問題点及び在り方について、GMPを前提に検討することが的確であると考えられる。

図2、3に示したように、温度管理や時間的な制限、移動時の振動及び細胞等の外来微生物による汚染の防止等の管理の規定は、細胞等を用いた製品においては重要な要素であり、これらの条件を適切に検証し、管理方法を手順化するべきであると考えられる。以下に具体的に述べる。

- ①温度管理は、実際の環境条件下の保存中や輸送中の温度管理幅の妥当性を予め検証した上で規定し、さらに実作業では管理幅を逸脱していないことを、次のステップの作業を開始する前までに確認できる方法を確立しておくことが必要である。
- ②時間制限は、生存率の低下や細胞の機能変化の防止をするために、作業単位毎の管理を厳格に規定することが重要であると考えられる。

採取した細胞等を、そのまま採取施設から細胞加工施設まで輸送するのであれば、

①細胞等の受入確認作業で細胞等が至適条件外に暴露される時間に制限を設けること。

②培養工程への投入までの制限時間を設定すること。

③凍結保存をする場合には、適切な凍結融解条件を設定した上で迅速に凍結するまでの時間に制限を設けること。

などが手段になり得る。

また、微生物汚染の観点では、完全な無菌的操作が困難である細胞等の採取作業では、微量に混入した微生物の増殖を避けるために、無菌溶剤（抗菌剤等を含む）等による洗浄を速やかに実施すること、培地交換を速やかに実施すること等を規定することも考えられる。

最終製品の容器への充填工程では、凍結保存をする製品の場合には、高い生存率を確保するために凍結方法（凍結までの時間を含む）が重要であり、また、凍結を要しない

製品では患者へ投与するまでの時間を制限することが重要となる。

- ③振動などにより細胞等へダメージが生じる可能性があるため、振動を防止する方法を確立しバリデートされた輸送方法の手順化や輸送業者のトレーニングが重要である。
- ④細胞等の外来微生物による汚染の防止は、全ての段階と操作において考慮すべき事項であり、具体的手段として以下のようなことを留意する必要があると考えられる。
  - ①細胞等の採取工程は、一般的に医療機関内の手術室や処置室で実施される。手術室や処置室におけるできる限りの微生物汚染の防止をするために、環境や使用器具の管理、その他、微生物汚染に配慮すべき事項の手順化とトレーニングが必要である。
  - ②採取した細胞等の医療機関から細胞加工施設への輸送段階及び最終製品の製造施設から医療機関への輸送段階における外来微生物による汚染に対しては、細胞等の保存容器の無菌性を担保することが必要である。無菌性を維持するための容器設計の選択や、細胞等を採取する機関において容器毎に不具合が無いことを確認すること、輸送後の容器の破損や不具合等が無かったことを確認することなどについて留意すべきである。
  - ③再生医療等製品については通常は滅菌工程がないため、細胞加工施設における無菌的操作が必須となる。事務連絡である「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」<sup>37)</sup>に管理すべき事項が示されているが、特に細胞培養加工をする無菌的操作手順の妥当性や無菌操作を行う作業員の習熟度について、培地充填試験のような培地を用いた模擬操作により作業方法を検証しておくことが重要であると考えられる。

また、表3に示したFDAのWarning lettersについて、それぞれの指摘内容を日米欧の基準を比較した表7の21CFR1271の該当項目毎に分類し、その指摘数を表8にまとめた。表の作成にあたっては、Warning lettersに記載された指摘の根拠条項と製造者が実施している工程を組み合わせ、21CFR1271の項目の該当部分に割り当てた。また一部に、21CFR211のcGMPの条項に該当する内容も含まれていたため、それらの項目を追加した表とした。

表8及び表4、5の逸脱報告から、GMP省令の適用範囲である細胞等の加工工程が最も問題事象が多いことが示され、さらに、MHLWのGMP省令の適用の範囲外においても製造管理及び品質管理に問題が発生していることが示唆された。その中で特にドナー適格性の判定（スクリーニング、ウイルス等の否定試験、適格性）に関してはWarning letters及び逸脱の比率が高い。これは、ドナー適格性の判定が医療機関で実施されていることが多く、再生医療という新しい分野において、品質保証の考え方の理解が不十分であることによると推測される。また、FDAではこれらの工程にも基準が適用されていることにより、主体施設が逸脱管理を実施していることから情報の収集管理が可能となっており、監視のための合理的で有効な手段であり、患者の安全の確保に繋がる非常に有益なシステムであると考えられる。

この他、取り違え防止の管理も再生医療等製品にとって重要な項目である。特に注意が

必要なのは、最初に個体の識別表示がされる採取工程と、最終的な患者への投与の際に患者に照合した製品の取り違いである。

以上から、再生医療等製品の品質の確保は、ドナー適格性の判定、そして細胞等の採取から製品の使用まで一貫して網羅的に適切な管理が必要であると考え。さらに、上述のような管理を適切に実行するためには、適切な手順の規定や記録をする他に、逸脱管理、変更管理、トレーニングや文書管理、的確な責任者による判定など、適切な品質保証システムが構築された体制の下で運用するべきであると考え。

表 8 FDA Warning letters 項目分類と MHLW と EMA の基準の適用範囲の対応

MHLW

EMA

各プロセスに共通の要求項目	プロセスに係る要求項目	ドナー適格性 subpartC	細胞等の採取 §1271.215	輸送 §1271.265	培養加工 § 1271.220.225	ラベリング § 1271.250	保管 §1271.260	輸送 §1271.265
微生物汚染の防止 § 1271.145			1	1	3			1
品質システム §1271.160			1	1	4	2	2	1
職員 §1271.170		1						
手順書 §1271.180		3			1	4	2	
建屋 § 1271.190			1		6	2		
環境モニタリング § 1271.195					3			
設備 § 1271.200					5	1		
原材料・試薬 § 1271.210								
プロセスバリデーション § 1271.230					1			
記録 § 1271.270		3			6	2		1
トラッキング § 1271.290		1						
苦情 § 1271.320					2			
ラベリング § 1271.250						1		
記録の照査 § 211.192					2			
試験室管理・試験方法 Part211 subpart I		42			6			

### 3. 我が国の再生医療等製品の製造管理・品質管理の基準の問題点と基準に組み込むべき事項の提言

現在の MHLW で定める GMP 省令は、医療機関でのドナー適格性の判定、細胞等の採取・保管、医療機関から細胞加工施設へ採取した細胞等の輸送、細胞加工施設から医療機関へ製品の輸送を適用の対象外としている。しかしながら、これらの工程においても、再生医療等製品の特性による品質のリスクが存在し、品質保証システムが構築された体制の下で製造管理及び品質管理を適切に実施することが重要であることが明らかとなった。

これら 2 つの工程①医療機関等で行われるドナー適格性の判定及び細胞等の採取工程並びに②輸送（採取した組織細胞の細胞加工施設への輸送、製品の医療機関への輸送）を日本においても GMP の適用範囲として含めるべきである。それぞれの工程について、再生医療等製品の品質保証を行う上で留意すべき事項に関して、新たに厳格かつ適切な管理の基準が必要であると考えられ、具体的に組み込むべき事項を以下に提言する。

#### (1) ドナー適格性の判定及び細胞等の採取工程

ドナー適格性の判定、採取後の細胞等の安定性確保や微生物汚染防止などの品質保証を適切に実施するためには、当該業務従事者の教育訓練、作業手順等からの逸脱の管理や手順の変更に関する管理、関連する文書の管理などの基本的な品質管理・監督のためのシステムを構築し、適切に運用することが必要である。GMP 省令又は施行通知で規定された品質保証システムの一般的な事項に加え、以下の要件事項を追加すべきであると考えられる。

- ①微生物汚染を防止するための設備・機器を備え、適切に維持管理すること。
- ②微生物汚染の拡大や細胞等の生存率を一定に維持するために、取り扱いに関する時間制限や保存、及び運搬時の温度管理等の管理項目を設定し適切に管理すること。
- ③細胞等の採取にあたって、微生物汚染の防止や取り違え防止のための手順を確立すること。

現在の日本においては、医療機関が製造業者や製造販売業者となることは、その設備、人員、体制から考えて難しく非現実的である。一方、現在の薬事法下では、製品の品質を総合的に保証する責務は製造販売業者にあり、製造所で製造に使用する原料の品質を担保する責務は製造業者にもある。よって、細胞等を採取する医療機関を管理監督する責務を製造販売業者又は製造業者が負うことで、再生医療等製品の製造管理及び品質管理を適切に行うことができると考える。具体的には、図 9 に示したように、製造販売業者又は製造業者は、細胞等の採取施設の適格性を評価した上で、採取施設との間で細胞等の採取に関する上述の具体的な事項を盛り込んだ取決めをすることを必須とするべきであると考えられる。

以上の点を、GMP 省令や GQP 省令及びそれらの施行通知に反映することが必要であると考えられる。

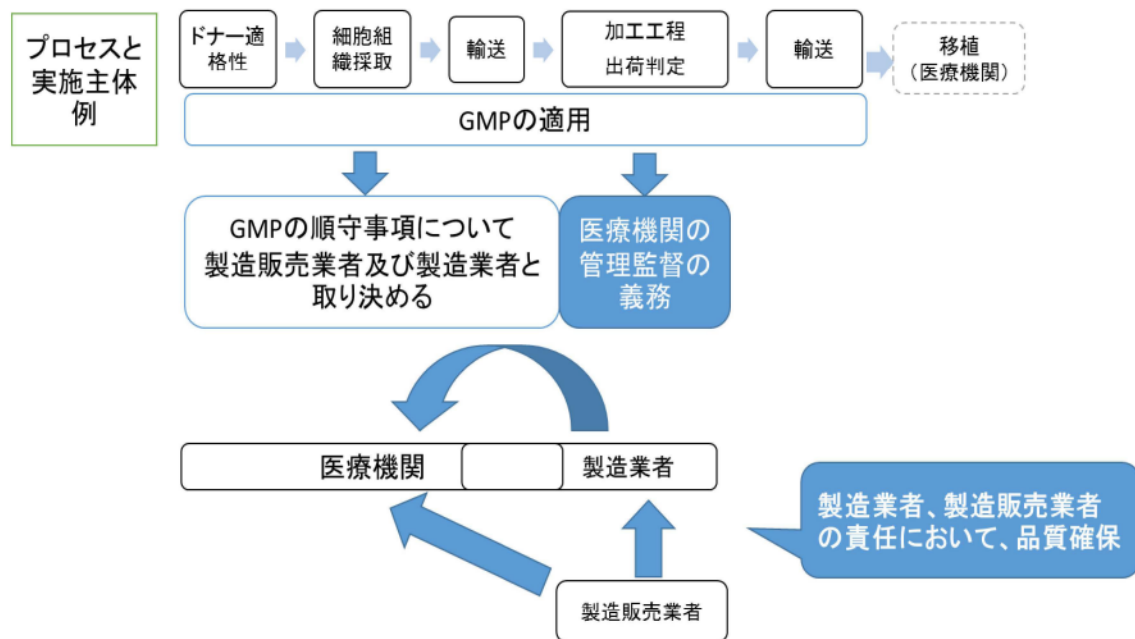


図9 細胞等の採取に関する GMP の適用

(2) 輸送（採取した細胞等の細胞加工施設への輸送、製品の医療機関への輸送）工程

製品の輸送に関する現在の MHLW の基準は、GMP 省令第 28 条第 2 項第 6 号に配送に関して「製品の品質確保のために必要な措置をとること。方法や温度とその記録を作成し、保管すること」が規定されている。輸送のプロセスは、医療機関から採取した細胞等の細胞加工施設への輸送、細胞加工途中の中間体の輸送、完成製品の細胞加工施設から医療機関への輸送など、開始から製品が使用されるまで広範囲に存在する。輸送は細胞の安定性確保に必要な温度管理、時間制限や振動の制御、微生物汚染を防止するための輸送形態の無菌性の確保などの品質を保証する上で重要な管理項目がある。本来、輸送に必要な措置が適切に運用されるためには、GMP 省令又は施行通知に、輸送工程で品質を確保するための以下の要件事項を具体的に規定するべきであると考えられる。

- ①輸送設備の適格性の評価
- ②輸送方法のバリデーション
- ③輸送手順の文書化
- ④輸送手順に基づく実地トレーニング
- ⑤輸送における異常発生時の対処方法の確立

また、採取した細胞等の輸送を製造業者である細胞加工施設が実施する場合と輸送業者に委託するケースがあり、製品の輸送は卸売業者が実施する場合がある。特に委託や卸売業者の場合の問題点は、薬事法下では輸送業者に対する法的な品質管理の基準が存在しな

いことである。そのため、図 10 に示したように、輸送を製造業者以外が実施する場合は、医療機関で採取した細胞等の輸送に関する設備・方法・手順の適格性は、製造業者の責任の下で輸送業者を管理監督し、完成製品の医療機関への輸送に関する設備・方法・手順の適格性については製造業者又は製造販売業者の責任の下で輸送業者を管理監督し、製品品質を保証することを必須とするべきである。輸送業者との取決めには、上述の具体的な事項を盛り込んだ取決めをすることを必須とするべきであると考ええる。

以上の点を、GMP 省令や GQP 省令及びそれらの施行通知に反映することが必要であると考ええる。

将来的には、輸送に関しては GDP ガイドラインを策定し、輸送業者への GDP 遵守を必須として規制できるようにすることが、再生医療等製品の品質保証のために必要ではないかと考える。

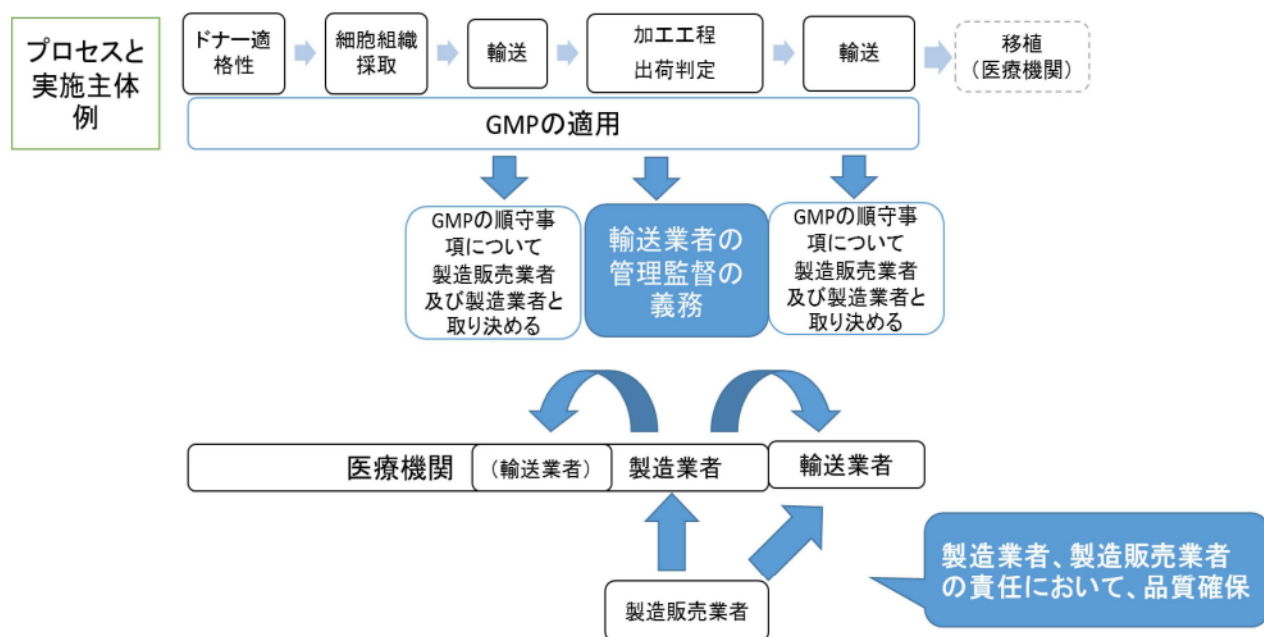


図 10 細胞等や製品の輸送に関する GMP の適用



## 【まとめ】

再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関する日米欧の薬事制度の比較の結果、日本の薬事制度において、現在はドナー適格性の判定、細胞等の採取と輸送及び製品の輸送工程が GMP 省令の適用の範囲外であるが、再生医療等製品の品質を確保するためには、製造管理及び品質管理に関して拘束力ある薬事制度で規定し、さらに、要求事項を具体的に厳密にする必要があることが明らかとなった。すなわち、再生医療分野の革新的な技術開発等の進歩に適切に対応するために、ドナー適格性の判定、細胞等の採取と輸送及び製品の輸送工程の管理を GMP 省令の適用の範囲に追加した上で、施行通知でその運用の具体的な要件について規定すべきと考える。現在の日本の再生医療分野では、これらの工程は製造業許可を必要としない医療機関や輸送業者が関与することが多く、規制を円滑するためには、製造業者及び製造販売業者が、採取や輸送を行う者と具体的な要件事項について取り決めを行うこと並びに管理監督する責務を負うことを規定すべきである。このため、GMP 省令だけでなく、製造販売業者の遵守要件である GQP 省令についても同様の対応が必要と考える。

将来的な課題としては、その輸送を行う業者の責任において製品の品質を保証することとし、そのための GDP ガイドラインを策定することや、医療機関における患者へ投与するまでの工程について、製品の品質を確保するために必要な管理等を規定する新たな薬事制度の検討が必要と考える。

さらに、日米欧の再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準の相違点について、今後、日米欧の GMP 査察当局が参画する PIC/S<sup>39)</sup> (The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) で議論が必要であろうと考える。

## 謝辞

本研究において、技術的な助言をいただいた独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部の皆様、本論文作成に当たり、ご指導いただいた武蔵野大学 佐々木次雄客員教授、棚元憲一教授に深く感謝します。

## 引用文献

1. 薬事法(昭和 35 年 8 月 10 日法律第 145 号) 最終改正：平成 25 年 11 月 27 日法律第 84 号「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」
2. 【各国における再生医療製品の上市製品数及び治験中の製品数（2012 年 12 月時点）】  
経済産業者 平成 25 年 9 月製造産業局生物化学産業課 報告資料 「再生医療の実用化・産業化に向けて」より
3. 平成 16 年 12 月 24 日厚生労働省令第 179 号 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
4. 平成 16 年 12 月 17 日厚生労働省令第 176 号 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令
5. <http://www.fda.gov/iceci/enforcementactions/WarningLetters/default.htm>
6. 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令（平成 16 年 9 月 22 日厚生労働省令第 136 号）
7. 社団法人 日本医薬品卸業連合会 JGSP（Japanese Good Supplying Practice）  
2012.10.1 改訂
8. 薬事法施行令（昭和 36 年 1 月 26 日政令第 11 号）
9. 薬事法施行規則（昭和 36 年 2 月 2 日厚生省令第 1 号）最終改正：平成 25 年 9 月 27 日厚生労働省令第 109 号
10. 薬食監麻発第 0830-1 号 平成 25 年 8 月 30 日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長 薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について
11. 平成 15 年 5 月 20 日厚生労働省告示第 210 号 生物由来原料基準
12. 平成 20 年 3 月 27 日薬食監麻発第 0327025 号 ヒト（自己） 由来細胞等加工医薬品等の製造管理及び品質管理の考え方について
13. 平成 12 年 12 月 26 日医薬発第 1314 号 ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について
14. 平成 20 年 2 月 8 日薬食発第 0208003 号 ヒト（自己）由来細胞等加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針
15. 平成 20 年 9 月 12 日薬食発第 0912006 号 ヒト（同種）由来細胞等加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針
16. 平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 2 号 ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について
17. 平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 3 号 ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について
18. 平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 4 号 ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の

品質及び安全性の確保について

19. 平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 5 号 ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について
20. 平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 6 号 ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について
21. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/cfrsearch.cfm>
22. Food and Drug Administration, Guidance for Industry Current Good Tissue Practice (cGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) ,December 2011
23. 平成 24 年度中小企業支援調査（再生医療の産業化に資する諸外国の制度比較に関する調査）報告書 平成 25 年 2 月 委託元 経済産業省 委託先 株式会社三菱化学テクノリサーチ, p.64-p.79
24. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=600.14>
25. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProble/BiologicalProductDeviations/UCM346611.pdf>
26. FDA Biological Product and HCT/P Deviation Reports – Annual Summary for Fiscal Year 2012 Table4
27. FDA Biological Product and HCT/P Deviation Reports – Annual Summary for Fiscal Year 2012 Table5
28. European Medicines Agency, Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use
29. European union, Eudra Lex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4, EU guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 2 Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use, 28 June 2012
30. European Medicines Agency, Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
31. Council Directive 92/25/EEC of 31 March 1992 on the wholesale distribution of medicinal products for human use
32. European Medicines Agency, Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)

33. European Commission Note for guidance (EMA/410/01 rev.3) (2011/C 73/01)
34. Note for guidance CPMP/BWP/1793/02
35. European Medicines Agency, Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004
36. European Medicines Agency, Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells
37. COMMISSION DIRECTIVE 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells  
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/BiologicalProductDeviations/UCM346611.pdf>
38. 平成 23 年 4 月 20 日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 事務連絡「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」に改訂について
39. <http://www.picscheme.org/>

#### 参考文献

1. 厚生労働省 第 7 回再生医療における制度的枠組みに関する検討会 資料「再生医療・細胞治療製品の規制等に関する海外報告」2010 年 4 月 20 日  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0420-4c.pdf>
2. 日本 PDA 製薬学会バイオウイルス委員会 編集 (2012)「バイオ医薬品ハンドブック ～Biologics の製造から品質管理まで～」 じほう
3. 山中伸弥 監修 (2009)「iPS 細胞の産業的応用技術」 シーエムシー出版