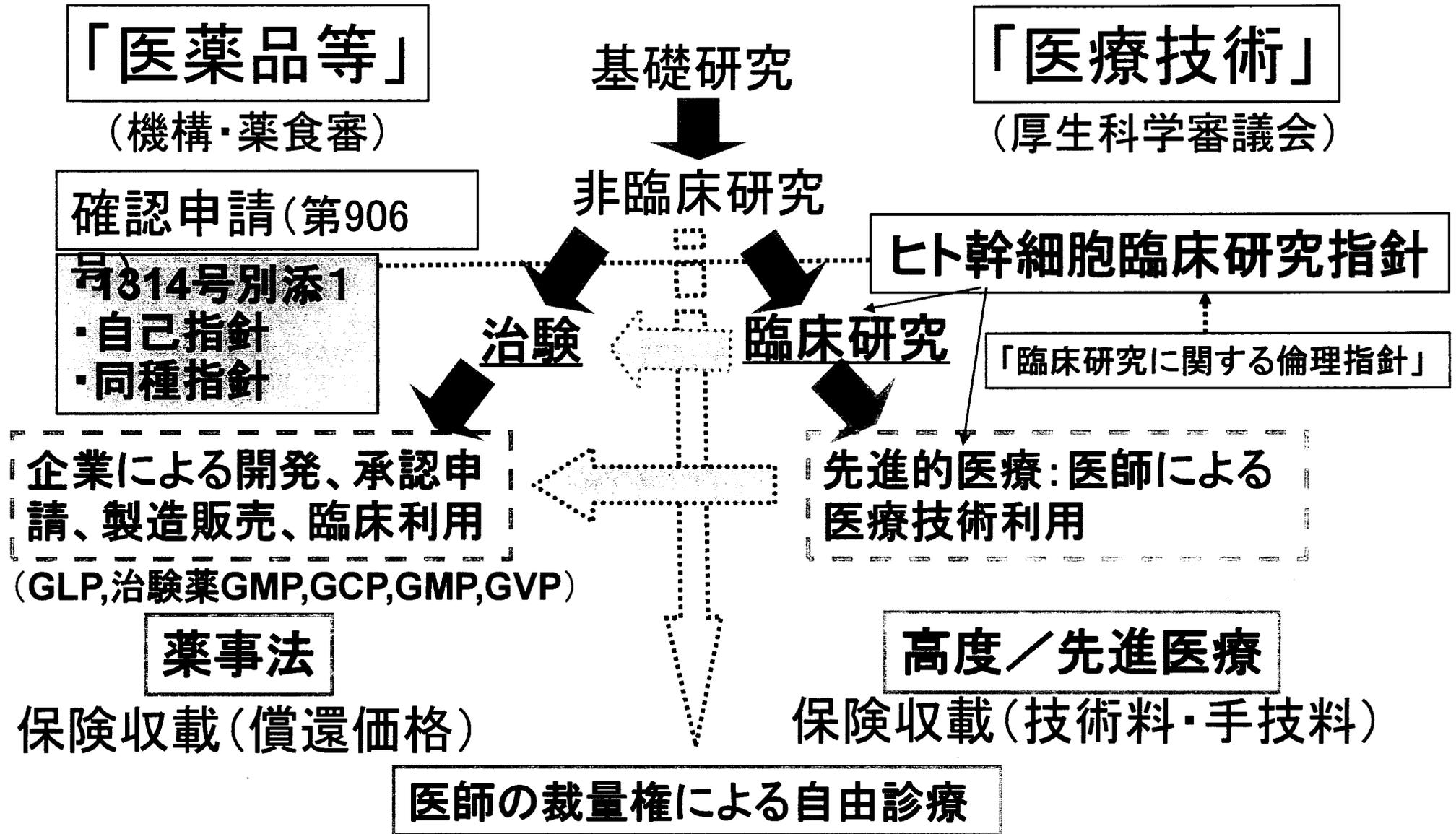


幹細胞臨床研究におけるGTP/
(治験薬)GMPの考え方

7/29/09

早川堯夫

再生医療研究 2(3)つの出口



話題提供の前提

- 再生医療実用化推進を図るべきは、国民の保健衛生の維持・向上のため、国益のため自明の理
- 革新的医薬品等や医療技術の開発は、国益にも叶い、国際益にもなる。人類共通の遺産の創出という平和的な国際貢献に繋がる
- 国は臨床研究や産業化推進のアシスト役
- 規制は共通のゴールに向かって科学的、合理的、効率的、効果的に進むための方策。全関係者は同じピッチに立ち、共にゴールに向かうプレイヤー

臨床研究や治験を開始する上での共通点

- 新規療法はヒトでやってみなければわからない vs 科学的、倫理的妥当性、社会的理解・認知との折合い
- 新たな治療法への可能性が期待できること
- ヒトに初めて適用しても差し支えない程度に既存の知見の中で想定し得る製品の品質・安全性や製造管理上の問題がクリアされていること（微生物安全性、取り違え防止策、適切な加工等）
- 臨床試験における有効性、安全性上の所見と連結、照合、考察できる程度に製品の品質特性把握・管理がなされていること
- 倫理的妥当性（細胞等採取時のドナー等への説明と同意、臨床適用時、未知/未経験のゾーンに踏み込むには徹底的な説明と同意、患者の自己決定などが不可欠）
- 治療しないことのリスクと適用することのリスクの大小

細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方

(医薬発第1314号、別添1、平成12年12月26日；GTP的なもの)

1. 目的、基本原則及び定義
2. 細胞・組織採取について
 - 2.1 細胞・組織を採取する医療機関等について
 - 2.2 細胞・組織採取に関する説明、同意等
 - 2.3 無対価での細胞・組織の提供
 - 2.4 ドナー及びドナー動物の選択基準及び適格性
 - 2.5 採取作業の適切性の確保
 - 2.6 細胞・組織の採取に関する記録
3. 製造段階における安全性確保対策
4. 職員及び組織並びに管理体制等
5. 使用段階における安全性確保対策
 - 5.1 製品情報提供
 - 5.2 説明と同意
 - 5.3 患者等の試料等の保存
 - 5.4 患者等に関する情報の把握
6. 個人情報の保護
7. 見直し

ヒト 同種 由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び 安全性の確保に関する指針 (薬食発第0208003号、薬食発第0912006号)

第1章 総則

第1 目的

第2 定義

第2章 製造方法

第1 原材料と製造関連物質

- 1 目的とする細胞・組織について
- 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質

第2 製造工程

- 1 ロット構成の有無とロットの規定
- 2 製造方法
- 3 加工した細胞の特性解析
- 4 最終製品の形態、包装
- 5 製造方法の恒常性
- 6 製造方法の変更

第3 最終製品の品質管理

1 総論

2 最終製品の品質管理法

第3章 細胞・組織加工医薬品等の 安定性

第4章 細胞・組織加工医薬品等の 非臨床安全性試験

第5章 細胞・組織加工医薬品等の 効力又は性能を裏付ける試験

第6章 細胞・組織加工医薬品等の 体内動態

第7章 臨床試験

ヒト(自己・同種)由来細胞・組織加工医薬品等の 品質及び安全性の確保に関する指針

- ヒト自己及び同種由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器のそれぞれについて品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件について定めている。
- 承認申請及び確認申請を念頭においたもの。しかし、確認申請とは治験を開始するに当たって支障となる品質、安全性上の問題があるか否かを確認するためという趣旨を踏まえて、基本的な技術要件のうち確認申請までにどの程度の試験や評価をするべきかを明確にしている(少数検体モデルによる限定的試験や暫定規格の設定など)

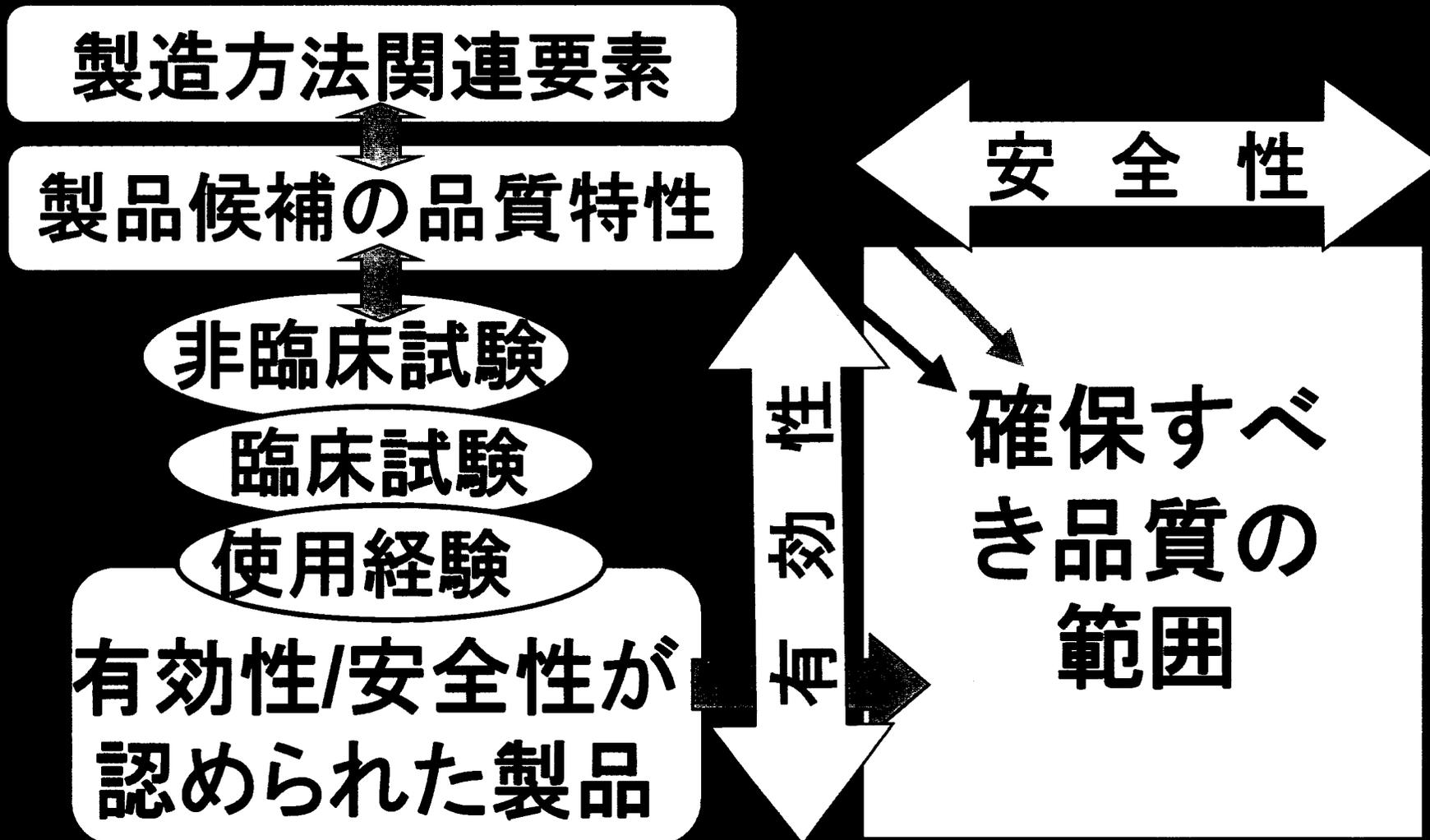
ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針で強調されていること

■細胞・組織加工医薬品等の種類や特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また、本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩である。指針を一律に適用したり、本指針の内容が必要事項すべてを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もある。したがって、個々の医薬品等についての試験の実施や評価に際しては本指針の目的を踏まえ、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースの原則で柔軟に対応することが必要である。

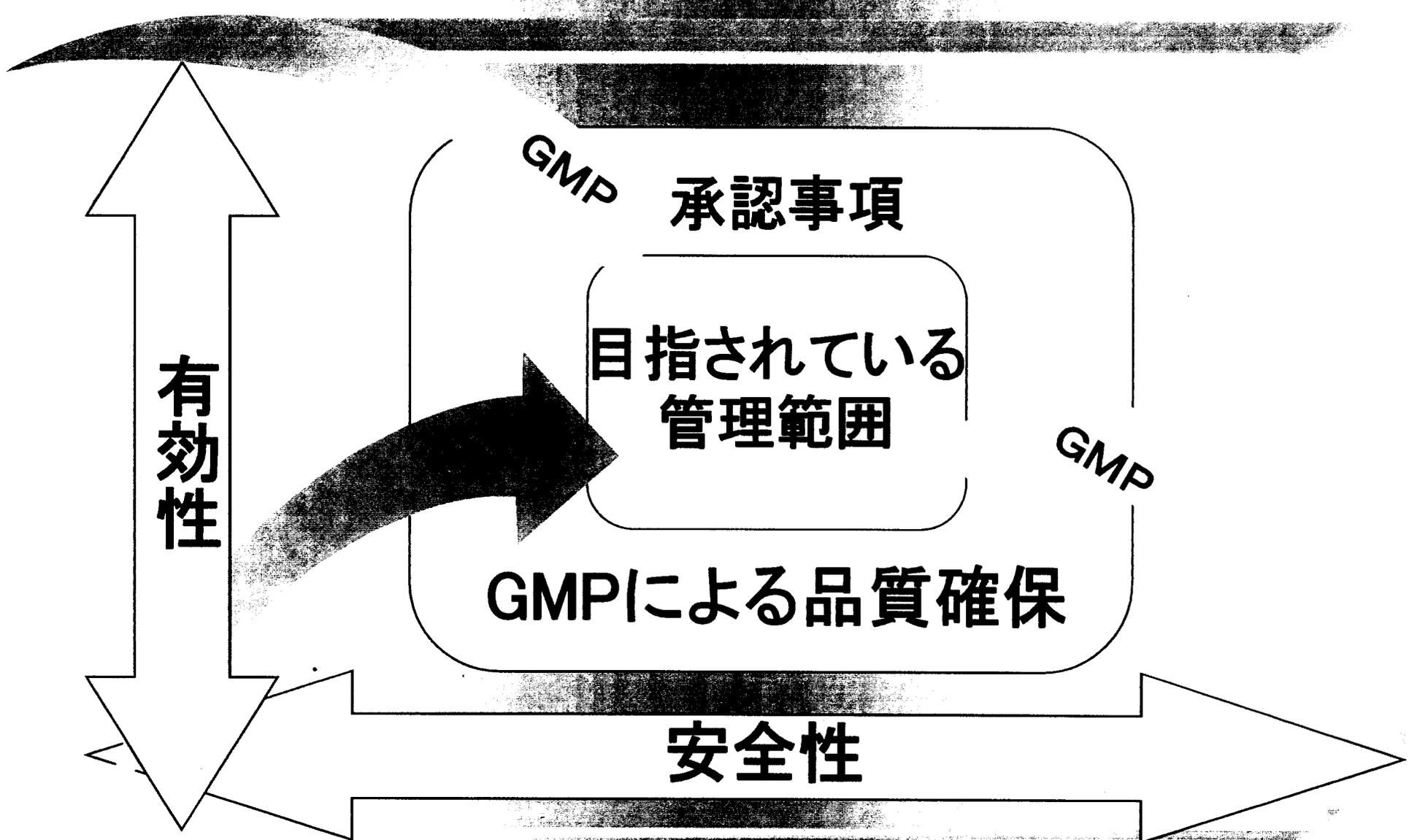
GMP/治験薬GMPの目的と対象

- 承認された医薬品および原薬の品質規格の製品を恒常的に製造する体系を確立することによって、有効性・安全性を確保すること
- 治験薬の品質を保証し、不良な治験薬の使用を防止することによって被験者を守ること
- 治験薬の品質の均一性を保証することにより臨床試験の信頼性を確保すること

確保すべき品質の範囲は有効性/安全性が認められた製品の品質特性と製造方法関連要素に基づき、定められる



医薬品の製造管理・品質管理方策



本邦におけるGMPの要件

- GMPの基本原則は品質管理・製造管理業務の信頼性確保、交叉汚染の防止、人為的な誤りの防止、適切な人事組織体制の構築と要員の教育・訓練である。
- 治験薬GMPと医薬品GMPは本質的に差は無い。しかし、治験薬は、医薬品製造のように繰り返し継続して製造されない。したがって、医薬品製造に求められる多岐に亘るバリデーシヨンの実施は困難であることから、治験薬の製造バリデーシヨンは必要最小限のバリデーシヨンが求められている。

GMPに従った治験薬・医薬品の製造の流れ

施設・設備・機器

製造

人事・組織

要員の教育訓練

治験依頼者

製造指図書

治験薬品質管理者

自己点検者

治験薬製造
管理責任者

治験薬品質
管理責任者

報告

製造管理担当者

品質管理担当者

必要な施設設備の整備

- ・製造施設
- ・分析管理施設
- ・原材料中間体製品の保管施設
- ・資料文書保管施設

適切な設備・機器・計器の管理

原材料・資材

品質試験

製造

製造指図書による
製造工程バリデーション、DQ、IQ、OQ、校正

- ・原材料・中間体・資材の品質判定
- ・治験薬・中間体の出荷・品質判定
- ・治験薬標準書（治験薬の品質規格）
- ・原材料・中間体・資材の品質規格設定
- ・分析法バリデーション

製造管理・品質管理が適切に行われて
いるか自己点検

製造記録書

製造記録と品質試験から
出荷判定

文書・記録の保管

治験薬

有効で安全な医薬品を提供するための検討会報告 細胞・組織製品の特徴を踏まえた適切な薬事規制の策定

ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方
について (薬食監間麻発第0327027号、平成20年3月27日)

- 必要最小限の検体で品質管理を行うことが必要。
- 現在の製造管理・品質管理に関する基準項目の中で、実行が困難な部分については実施しなくともよいとするなど柔軟な対応方策について考え方を示す
- 製品の特性をふまえた製造管理・品質管理の実質に係わる留意点をまとめたもの。

ードナー識別 (ドナーの混同防止措置、人為的ミス防止措置など)

ー混同防止 (於作業区域等、装置使用記録、患者情報、出荷先、容器への表示)

ー汚染防止のための管理 (構造設備等の管理、原料工程の管理)

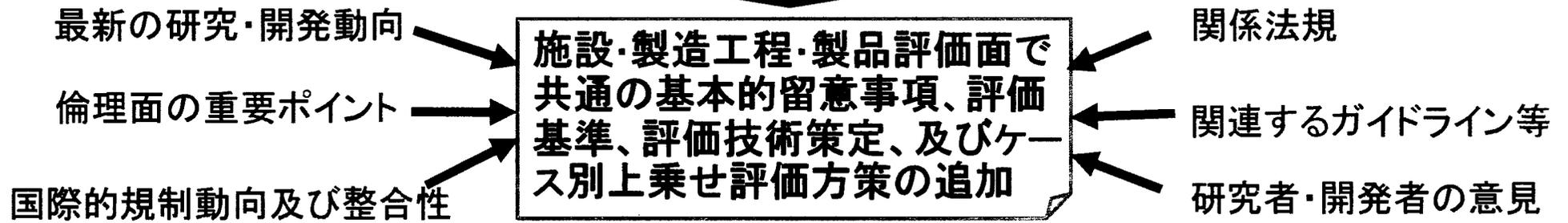
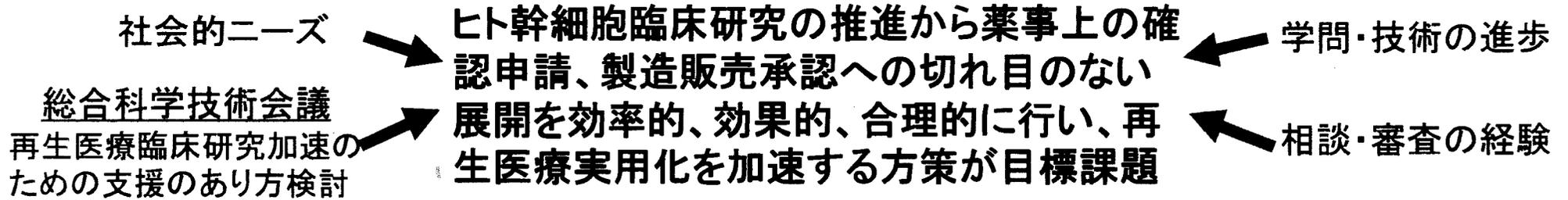
ー適切な加工等 (構造／設備、加工条件・期間、工程管理・試験検査、搬送容器)

ーその他 (個人差による逸脱事例の対応、移植製品の回収規準、個人情報保護等)

課題/留意点の整理と私的方策

- ・ 他に治療法がない患者さんの病状進行という大きなリスクを回避することを目的に、製品における想定内で対応可能なリスクは排除しつつ、理論的リスク等、より小さなリスク等については全ての情報を透明にした上で、患者の自己決定権を基に、治療の可能性を提供する
- ・ 再生医療実用化推進を図るという命題の解決に向けて。
- ・ 多くはテーラーメイド医療で製品は小規模な個別生産が多く、試料は少量できわめて貴重。また、採取と移植は専門医が行う医療行為であり、製品の品質については専門医が最もすぐれた判定者であることも多い。
- ・ 肝要は、従来とは異なる柔軟なGMP(的な)運用。GMPをベースに細胞・組織製品に必須なGMP的要素は援用する。GMPの美学に拘泥しない。
- ・ 製品の種類や特徴及び対象疾病／患者が多種多様であることを考慮すれば、すべてを網羅するルールを作成することは不可能、不合理。
- ・ 幹細胞臨床研究及び治験は製品をヒトに初めて適用することには変わらない。現行規制の違いを崩さず、乗り越え、切れ目のない移行を可能にするには、共通のプラットフォーム作り、ミニマム・コンセンサス・パッケージの作成が肝要で効果的(汚染防止、混同防止、適切な加工に最少限必要な要素)。
- ・ ミニマム・コンセンサス・パッケージに加えて個別製品や治療毎に最も適切な要素を上乗せする形で試験及び評価する方策が合理的。

再生医療実用化加速に資する評価基準 ミニマム・コンセンサス・パッケージ策定



再生医療実用化加速に寄与