



QuintilesIMS™

# 再生医療等製品の薬事コンサルティングの立場からの課題と 取り組みについて

Nov.10, 2017

クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン(株)

コンサルティングサービス

山我美佳

# はじめに

本資料は関係当局より公表された資料等に基づいて作成された参考資料であり、本資料を参照してなされた行為について何らの結果を保証するものではありません。

本資料をご使用される場合には、自ら使用の適切性についてご判断ください。

また、本内容は現時点での規制及び知見に基づくものであり、今後技術等の進歩により改変される可能性があること、また新たな規制が発出されることが多いに考えられます。

必ず最新の情報を基に各自ご確認、ご判断いただきますようお願いいたします。

# Agenda

- クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン(株) の紹介
- 再生医療等製品に関する規制の枠組みと通知
- 品質管理戦略と課題
  - 治験開始前に実施する内容
  - 不純物
  - 原材料
  - 無菌の維持
  - 病院での投与液の調製
- クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン(株)の取り組み

# クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン(株) の紹介

# 会社概要



|               |   |
|---------------|---|
| <b>会社名</b>    | QuintilesIMS<br><a href="https://www.quintilesims.com/">https://www.quintilesims.com/</a> <small>*)</small> |
| <b>設立</b>     | 1982年   |
| <b>会長兼CEO</b> | Ari Bousbib   |
| <b>社員</b>     | 約50,000人 (2016.10時点)  |
| <b>本社</b>     | 米国ノースカロライナ州 およびコネチカット州  |

\*) クインタイルズ及びIMSのブランド統合に伴い、2017年11月6日以降はブランド名を“IQVIA”、HPを <https://www.iqvia.com/> に変更しております。



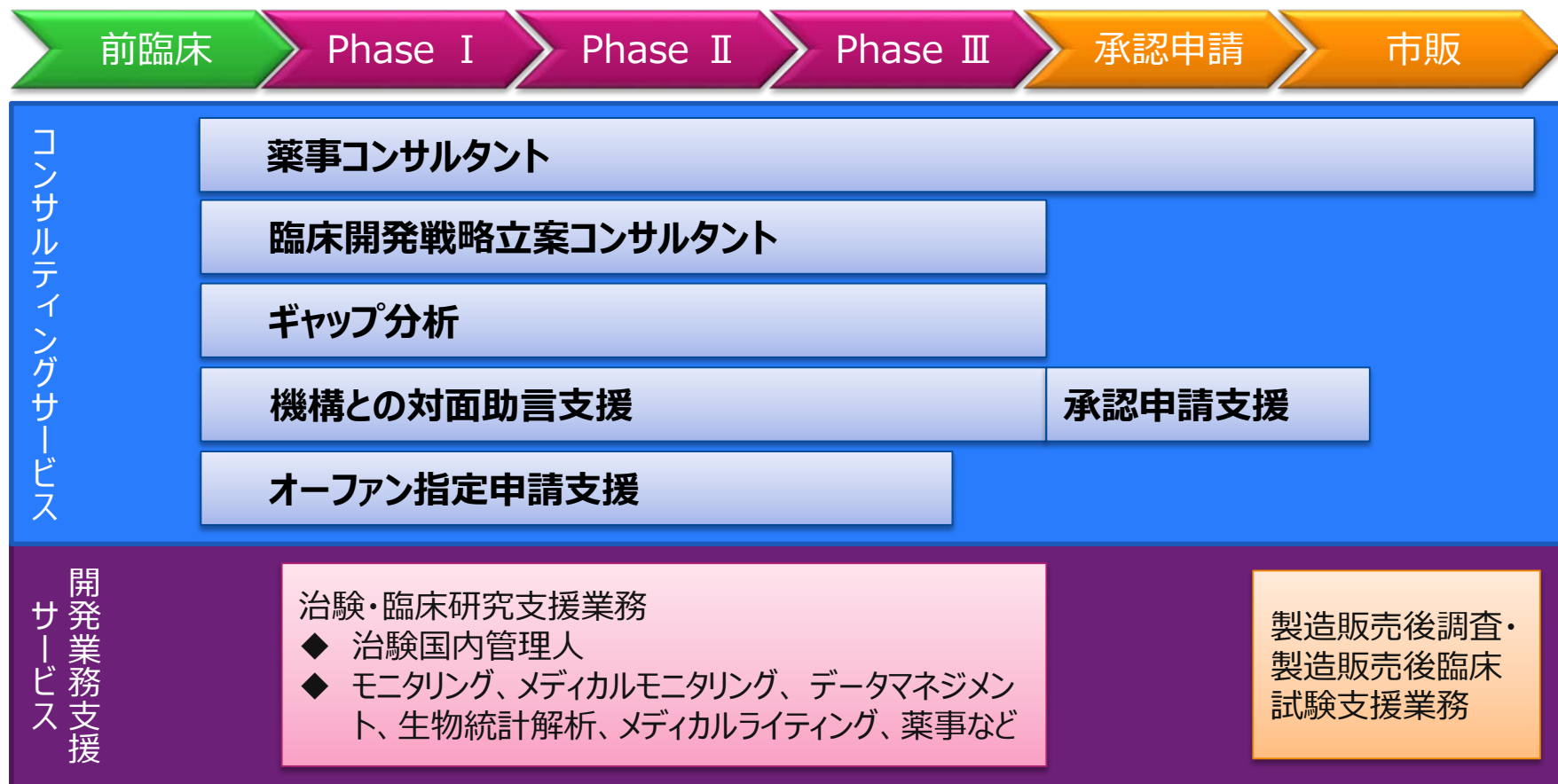
|                |                            |
|----------------|----------------------------|
| <b>会社名</b>     | クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン株式会社 |
| <b>設立</b>      | 1998年                      |
| <b>代表取締役社長</b> | 清水 昇                       |
| <b>社員</b>      | 4,022名 (2017.4.1時点)        |
| <b>日本本社</b>    | 東京都港区高輪 4-10-18 京急第一ビル     |

- 国内オフィス**
- 本社
  - 品川シーサイドオフィス
  - データドキュメントセンター
  - 大阪オフィス
  - 福岡オフィス
  - 札幌オフィス
  - 先端医療臨床開発オフィス (神戸)



# コンサルティングサービスの概要

## 開発早期から臨床試験、市販後までのワンストップ・サービスの提供



# 再生医療等製品に関する規制の枠組みと通知

# 再生医療の実用化を促進する制度的枠組みのイメージ

再生医療を国民が迅速かつ安全に受けるための総合的な施策の推進に関する法律  
【議員立法】平成25年5月10日公布・施行

再生医療の研究開発から実用化までの施策の総合的な推進を図る

自由診療

臨床研究

製造販売

**再生医療等安全性確保法**  
【平成26年11月25日施行】

再生医療等の安全性の確保等を図るため、**再生医療等**の提供機関及び細胞培養加工施設についての基準を新たに設ける

**薬事法改正法**  
【平成26年11月25日施行】

再生医療の実用化に対応できるよう、**再生医療等製品**の特性を踏まえた承認・許可制度を新設するため、改正を行う

迅速性

細胞培養加工について、医療機関から企業への外部委託を可能に

再生医療等製品の特性に応じた早期承認制度の導入

安全性

再生医療等のリスクに応じた三段階の提供基準と計画の届出等の手続、細胞培養加工施設の基準と許可等の手続を定める

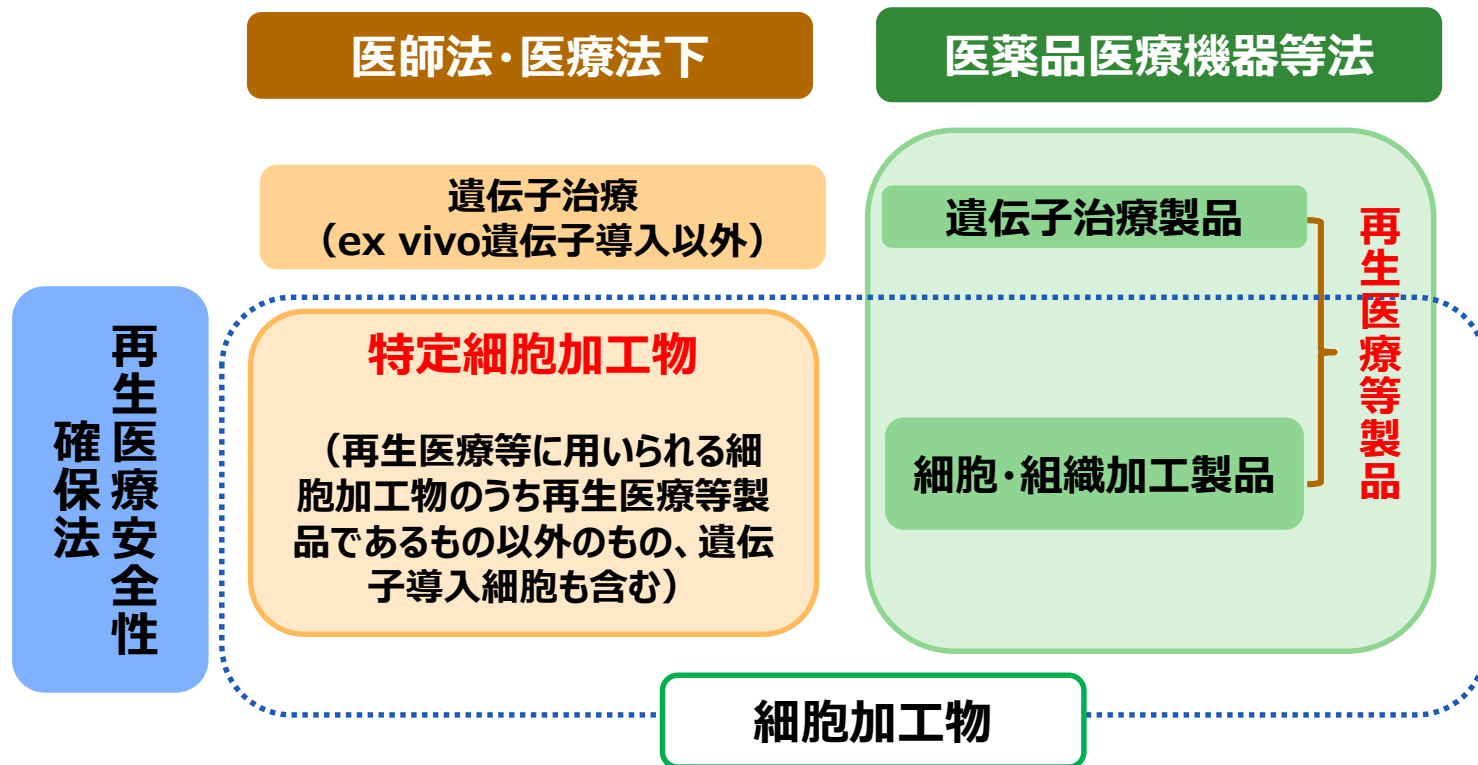
患者への説明と同意、使用の対象者に関する事項の記録・保存など市販後の安全対策

**安全な再生医療を迅速かつ円滑に**

**多くの製品を、より早く**



# 薬機法「再生医療等製品」と 再生医療安全性確保法「特定細胞加工物」の定義

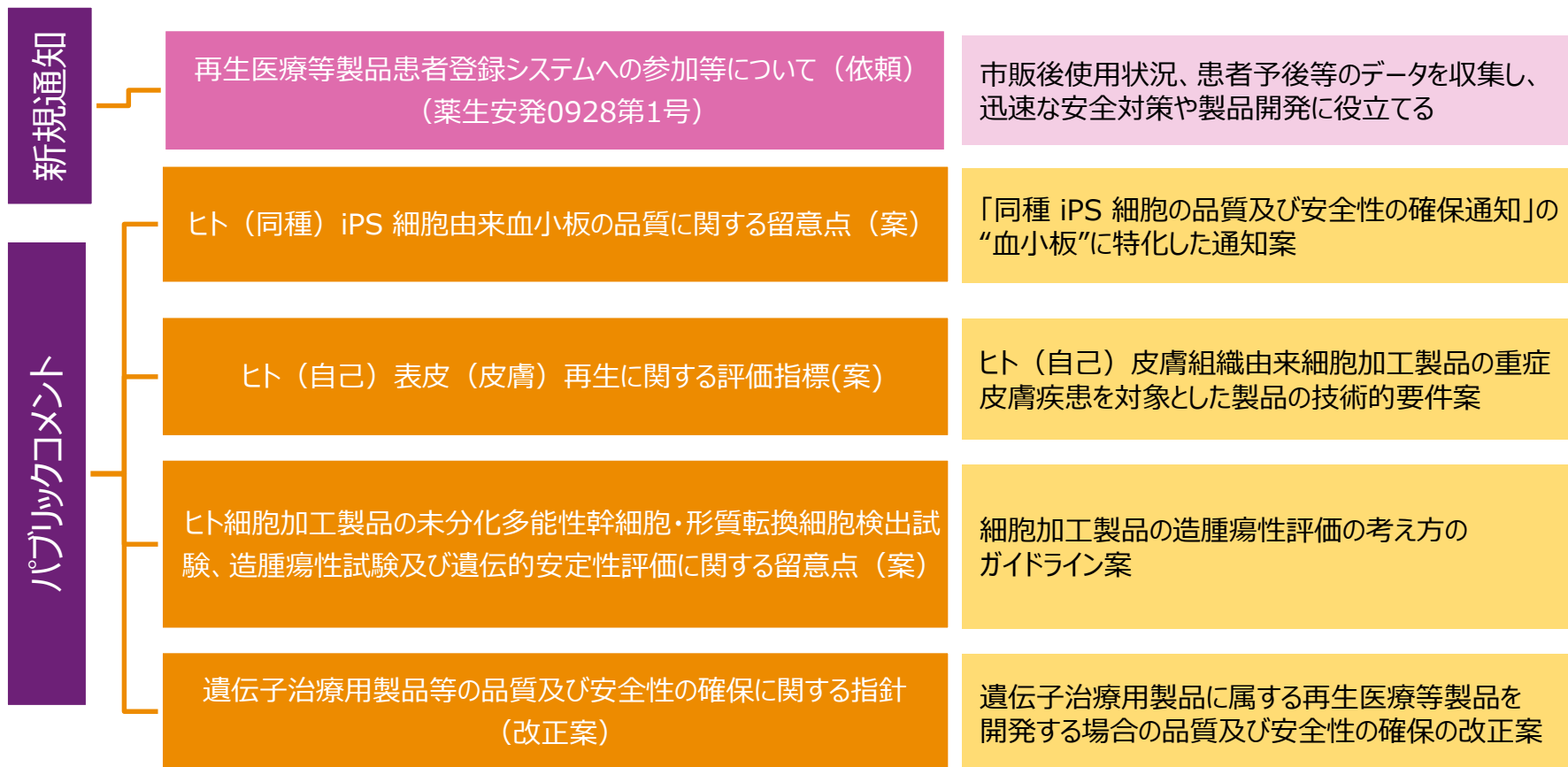


佐藤陽治, 慶應義塾大学 ヒト幹細胞情報化推進事業セミナー「再生医療等製品/特定細胞加工物の素材としての細胞の品質」(2014.7.3開催) 参考  
<http://www.nihs.go.jp/kanren/iyaku/20140703-cbtp.pdf>

# 「再生医療等製品」の省令

| 発出日      | 文書番号        | 文書名                                   |
|----------|-------------|---------------------------------------|
| H26.7.30 | 厚生労働省令第89号  | 再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）         |
| H26.7.30 | 厚生労働省令第88号  | 再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令（GLP） |
| H26.8.6  | 厚生労働省令第93号  | 再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（GCTP）     |
| H26.8.12 | 薬食発0812第11号 | 再生医療等製品の製造業の構造設備に関する基準である「薬局等構造設備規則」  |

# 最近の通知、パブリックコメント（最近のトピックス）



# 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について

| 発出日      | 文書番号           | 文書名  |
|----------|----------------|--|
| H20.2.8  | 薬食発第0208003号   | ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について |
| H20.9.12 | 薬食発第0912006号   | ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について |
| H24.9.7  | 薬食機発薬食発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           |
| H24.9.7  | 薬食機発薬食発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           |
| H24.9.7  | 薬食機発薬食発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        |
| H24.9.7  | 薬食機発薬食発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        |
| H24.9.7  | 薬食機発薬食発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                |
| H29.9.14 | パブコメ           | ヒト（同種）iPS 細胞由来血小板の品質に関する留意点（案）             |

# 評価指標

| 発出日       | 文書番号         | 文書名                                 |
|-----------|--------------|-------------------------------------|
| H22.1.18  | 薬食機発0118第1号  | 重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標             |
| H22.1.18  | 薬食機発0118第1号  | 角膜上皮細胞シートに関する評価指標                   |
| H22.5.28  | 薬食機発0528第1号  | 角膜内皮細胞シートに関する評価指標                   |
| H22.12.15 | 薬食機発1215第1号  | 関節軟骨再生に関する評価指標                      |
| H23.12.7  | 薬食機発1207第1号  | 歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標                |
| H25.5.29  | 薬食機発1207第1号  | 自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標           |
| H26.9.12  | 薬食機発0912第1号  | 同種iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標           |
| H27.9.25  | 薬食機参発0925第1号 | 鼻軟骨再生に関する評価指標                       |
| H28.6.30  | 薬生機審発0630第1号 | ヒト軟骨細胞又は体性幹細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標 |
| H28.6.30  | 薬生機審発0630第1号 | iPS（様）細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標      |
| H29.9.19  | パプコメ         | ヒト（自己）表皮（皮膚）再生に関する評価指標（案）           |

# 「再生医療等製品のGCTP省令」と関連規則 1

| 分類                  | 発出日       | 文書番号             | 文書名   |
|---------------------|-----------|------------------|---|
| GCTP                | H26.8.6   | 省令第93号           | 再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令「再生医療等製品のGCTP省令」   |
| 構造規則<br>GCTP<br>GQP | H26.8.12  | 薬食発0812<br>第11号  | 再生医療等製品に係る「薬局等構造設備規則」、「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」及び「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」について     |
| 逐条解説<br>適合性評価基準     | H26.10.9  | 薬食監麻発<br>1009第1号 | 再生医療等製品に係る「薬局等構造設備規則」、「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」及び「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」の取扱いについて |
| GCTP調査要領            | H26.10.9  | 薬食監麻発<br>1009第4号 | GCTP調査要領について  |
| GCTP適合性調査           | H26.11.21 | 事務連絡             | 再生医療等製品等適合性調査の申請に当たって提出すべき資料について  |
| GCTP<br>Q&A         | H27.3.17  | 薬食監麻発<br>0317第1号 | 再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集（Q & A）について  |
| GCTP<br>Q&A（その2）    | H27.7.28  | 薬食監麻発<br>0728第4号 | 再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集（Q & A）について（その2）   |



## 「再生医療等製品のGCTP省令」と関連規則 2

| 分類                    | 発出日       | 文書番号                         | 文書名  |
|-----------------------|-----------|------------------------------|--|
| 技術的ガイダンス              | H28.6.28  | 事務連絡                         | 再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて      |
| 生物由来原料基準              | H26.9.26  | 厚労省告示第375号                   | 再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令「再生医療等製品のGCTP省令」              |
| 生物由来原料基準の一部を改正する件     | H26.10.2  | 薬食発1002第 27号                 |  |
| 生物由来原料基準の運用について       | H26.10.2  | 薬食審査発1002第1号<br>薬食機参発1002第5号 | 改正後の生物由来原料基準の運用について示された。                                 |
| 生物由来原料基準の運用に関するQ&A    | H27.6.30  | 事務連絡                         | 改正後の生物由来原料基準のQ&A   |
| GMP事例集<br>(2013年版)    | H25.12.19 | 事務連絡                         | GMP事例集（2013年度版）  |
| 無菌操作指針                | H23.4.20  | 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」の改訂について                          |
| ISO14644              |           | クリーンルーム及び<br>関連制御環境          | 特に－第1部：粒子数濃度による空気清浄度の分類が重要                               |
| 造腫瘍性評価の考え方の<br>ガイドライン | H29.8.29  | パプコメ                         | ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験、造腫瘍性試験及び遺伝的安定性評価に関する留意点（案） |

# 医療機器開発ガイドライン（再生医療） 経済産業省

| 発出日            | 文書名                                    |
|----------------|--|
| H17 - H22, H27 | ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン                |
| H22.11         | 細胞シート 除染パスボックス設計ガイドライン                 |
| H24.8          | 無菌接続インターフェース設計ガイドライン                   |
| H25.3          | 細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン |
| H27.3          | ヒト細胞培養工程の操作手順変更における互換性確認に関するガイドライン     |
| H27.3          | 自己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン            |
| H27.12         | ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン              |
| H29.3          | 細胞加工に特化した工程資材の要求事項に関するガイドライン           |
| H29.3          | 再生医療等製品の製造所における顕微鏡の設置と維持管理に関するガイドライン   |

## 品質管理戦略と課題

- 治験開始前に実施する内容
- 不純物
- 原材料
- 無菌の維持
- 病院での投与液の調製

# 再生医療等製品特有の品質の課題



出発原材料が生きた細胞



最終滅菌が出来ない（ウイルスの不活化が出来ない）



いくつかの生物由来原料を製造工程で使用する



原料受入からウイルスを否定し、無菌製造を行う



均一な製品を作るのが困難



工程管理項目設定に限りがある

# 研究開発段階からの品質管理戦略

関連通知：「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて」（H28.6.28 事務連絡）

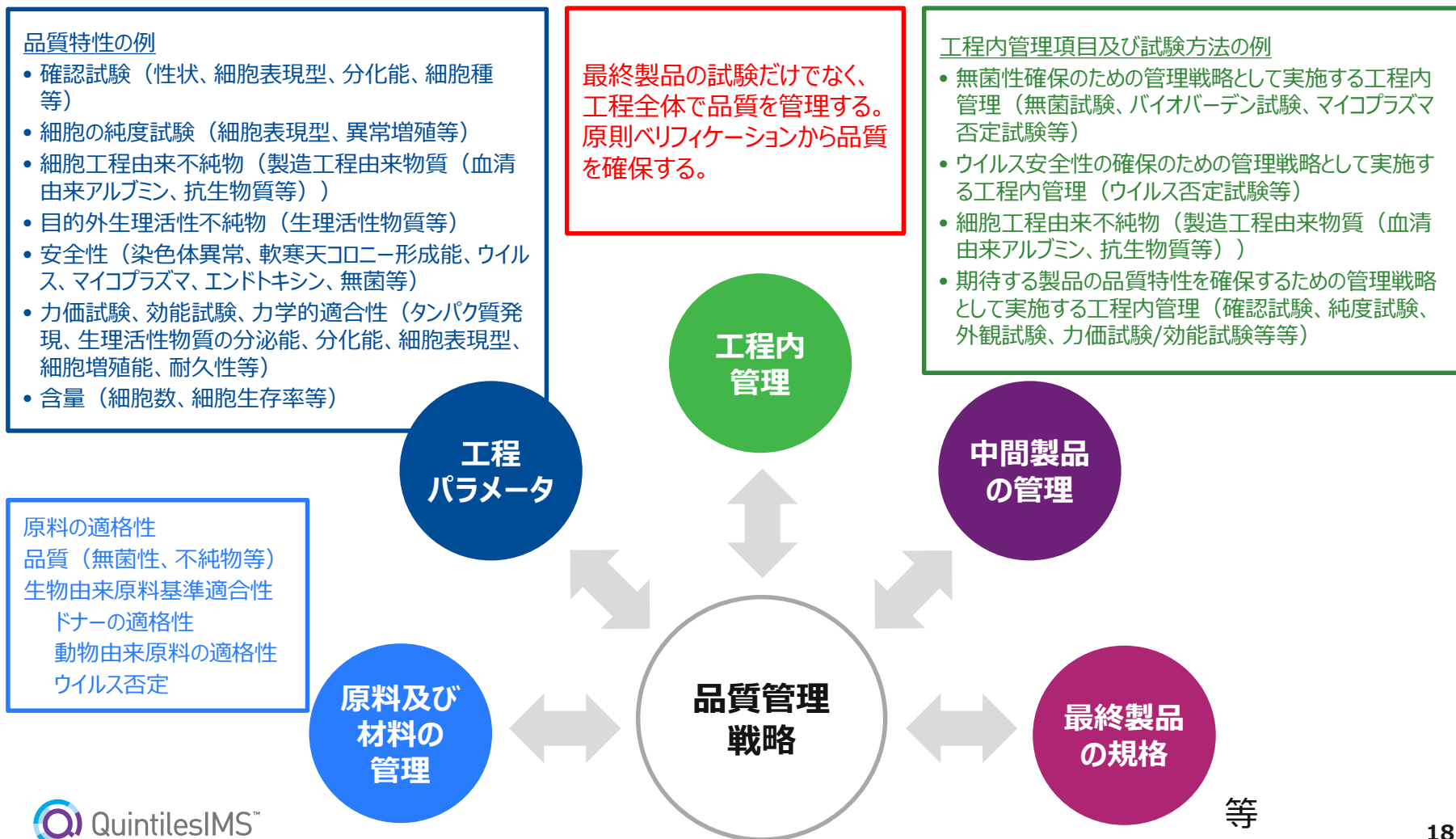
## 品質特性の例

- 確認試験（性状、細胞表現型、分化能、細胞種等）
- 細胞の純度試験（細胞表現型、異常増殖等）
- 細胞工程由来不純物（製造工程由来物質（血清由来アルブミン、抗生物質等））
- 目的外生理活性不純物（生理活性物質等）
- 安全性（染色体異常、軟寒天コロニー形成能、ウイルス、マイコプラズマ、エンドキシン、無菌等）
- 力価試験、効能試験、力学的適合性（タンパク質発現、生理活性物質の分泌能、分化能、細胞表現型、細胞増殖能、耐久性等）
- 含量（細胞数、細胞生存率等）

最終製品の試験だけでなく、  
工程全体で品質を管理する。  
原則ベリフィケーションから品質  
を確保する。

## 工程内管理項目及び試験方法の例

- 無菌性確保のための管理戦略として実施する工程内管理（無菌試験、バイオーバーデン試験、マイコプラズマ否定試験等）
- ウイルス安全性の確保のための管理戦略として実施する工程内管理（ウイルス否定試験等）
- 細胞工程由来不純物（製造工程由来物質（血清由来アルブミン、抗生物質等））
- 期待する製品の品質特性を確保するための管理戦略として実施する工程内管理（確認試験、純度試験、外観試験、力価試験/効能試験等等）



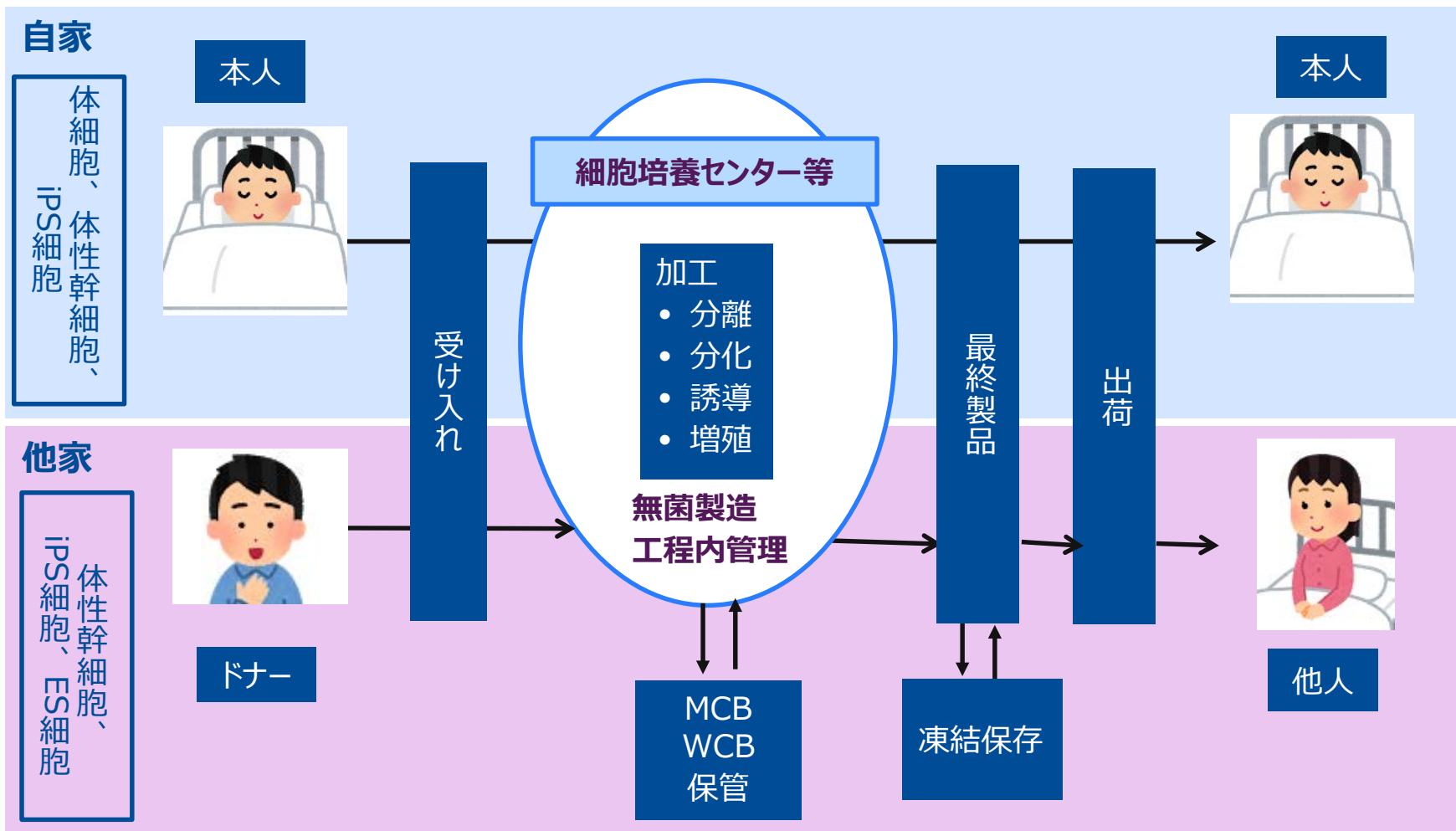
## 原料の適格性

- 品質（無菌性、不純物等）
- 生物由来原料基準適合性
- ドナーの適格性
- 動物由来原料の適格性
- ウイルス否定

等

# 組織・細胞採取から患者への投与まで

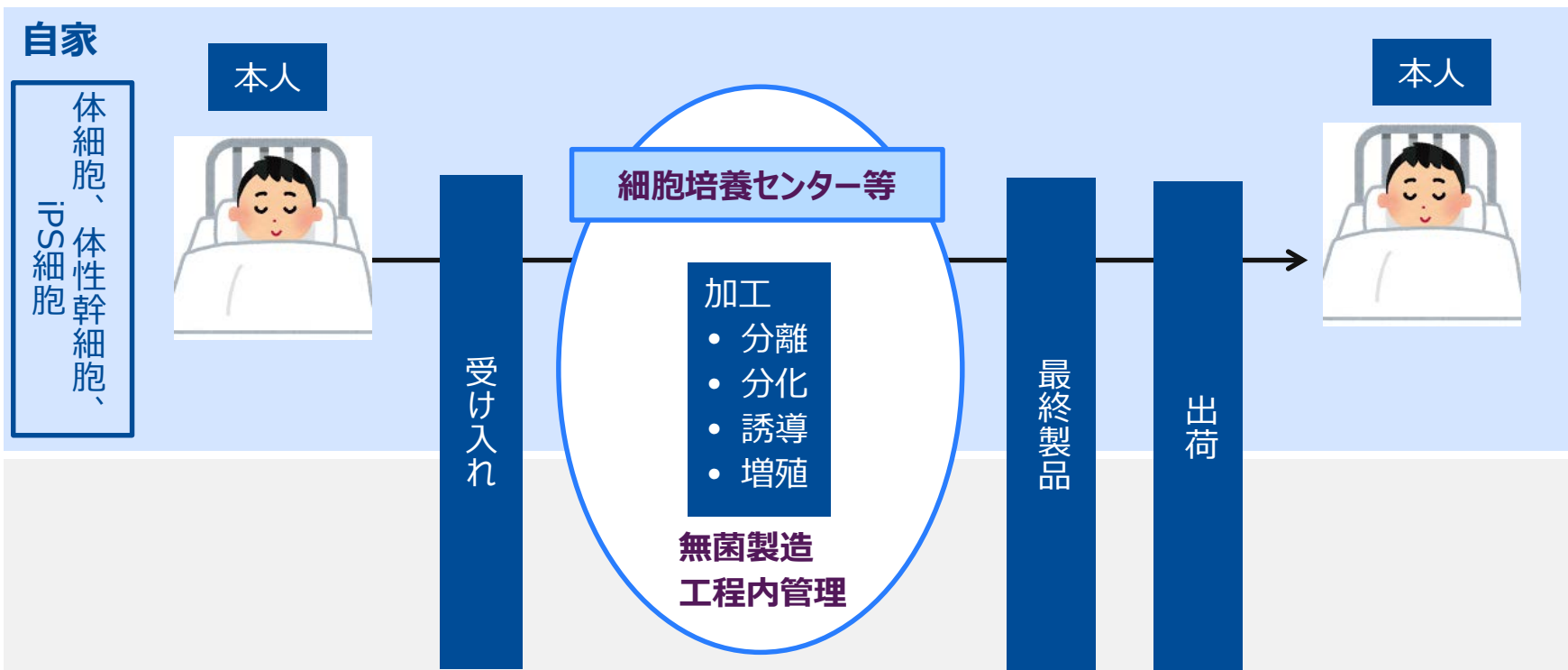
関連通知：「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて」（H28.6.28 事務連絡）





# 本人の細胞を加工して投与する際の品質管理

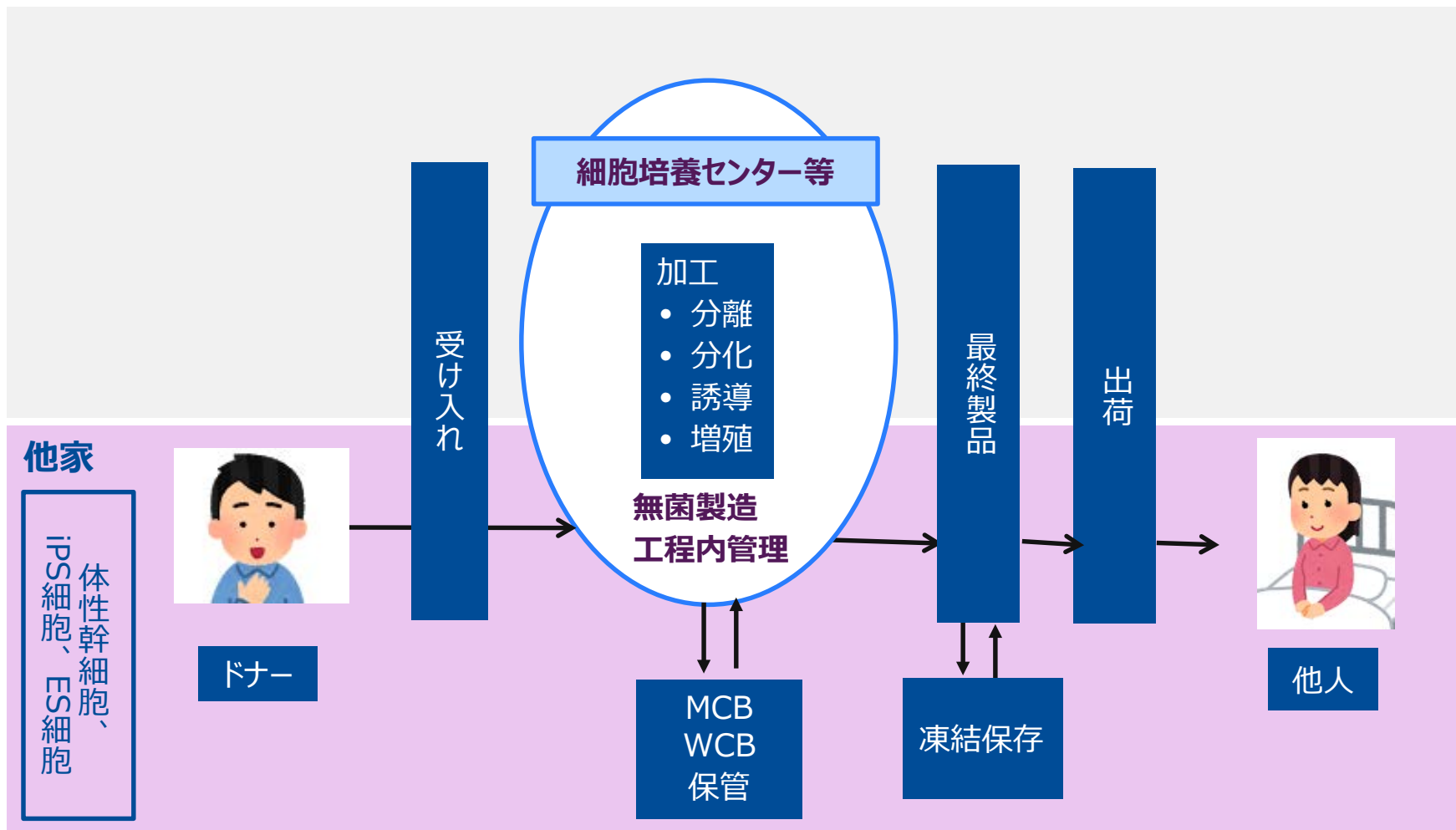
関連通知：「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて」（H28.6.28 事務連絡）



- 健常人等患者以外の検体で特性解析をすることがある→患者の結果と同じとは限らない。
- 患者毎に製造するため、個々の細胞特性が異なり、工程変動要因が複雑であり特定が困難。
- 製造量に制限があり、特性解析実施の検体量が十分に得られない。
- 製造量の限界により、治験の規模が小さくなることが多く、開発後期に役立てるための、有効性・安全性情報にも限りがある。

# 他人の細胞を加工して投与する際の品質管理

関連通知：「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて」（H28.6.28 事務連絡）



# 医薬品や医療機器とは違う品質管理

## 細胞加工製品は 不均一性が高い

- 細胞が出発原料で、  
生物由来原料を用いる
- 細胞培養等の加工を  
用いる製造工程
- 原料・工程の変動の影響  
を受け易い



## 製造工程での品質管理 を含めて最終製品の 品質を確保する

- 最終製品の規格試験のみでなく、  
製造工程での品質管理を含めて  
最終製品の品質を確保する。
- 原材料管理、工程内管理、  
中間製品の試験等で、制御・  
モニタリングする

## 品質管理戦略と課題

- 治験開始前に実施する内容
- 不純物
- 原材料
- 無菌の維持
- 病院での投与液の調製

# 治験前に実施する内容（例）

製造工程決定後に製造した製品を用いる

- 非臨床試験
  - ✓ 薬効薬理／性能試験
  - ✓ 造腫瘍性試験
- 臨床試験 等

品質への影響が懸念されるものの  
特定  
(変えてはいけないものの特定)

- 製造工程、使用機器、原材料（特に生物由来原料）等
- 規制の遵守状況の確認
- 特性解析項目 等

非臨床試験（動物試験等）  
開始前に整える内容

- 品質管理項目と試験の決定
- 製造所の決定（委託の場合は委託内容、品質取決書内容の決定）
- 原料供給者の決定と必要情報の入手
- 社内の品質管理体制の構築
- 製造のトレーニング
- 品質管理試験のトレーニング
- 文書管理
- 教育訓練
- 製造所の無菌環境の構築／維持 等

# 開発初期段階からRS戦略相談までの品質の実施プロセス (治験製品をCMOに委託する場合を例に)

## 製造プロセスの構築／決定

- 製造工程、原材料、使用機器
- 想定するサプライヤー等を決定

## SOP作成状況の把握

- 治験製品運用基準
- 製造委託手順書
- 治験薬GMP適合性確認手順書
- 委託に必要な操作手順
- その他必要な書類の作成

## 治験までに実施する内容の整理

- 規制に従った項目を参照し、治験開始前に実施する必要最低限の項目が完了しているかの確認
- 課題の抽出 等

## 社内体制構築状況の把握 (GCTP)

- 組織図
- 製造部
- 品質保証部
- 責任者の役割分担
- 品質方針 等を決定

## 外部委託

- 委託内容の決定
- 委託業者の選定 (査察)
- 契約書・取決め書の締結
- 技術移管
- 管理体制の構築 等

## PMDA RS戦略相談 (品質) の実施

- 事前面談
- 対面助言



## 品質管理戦略と課題

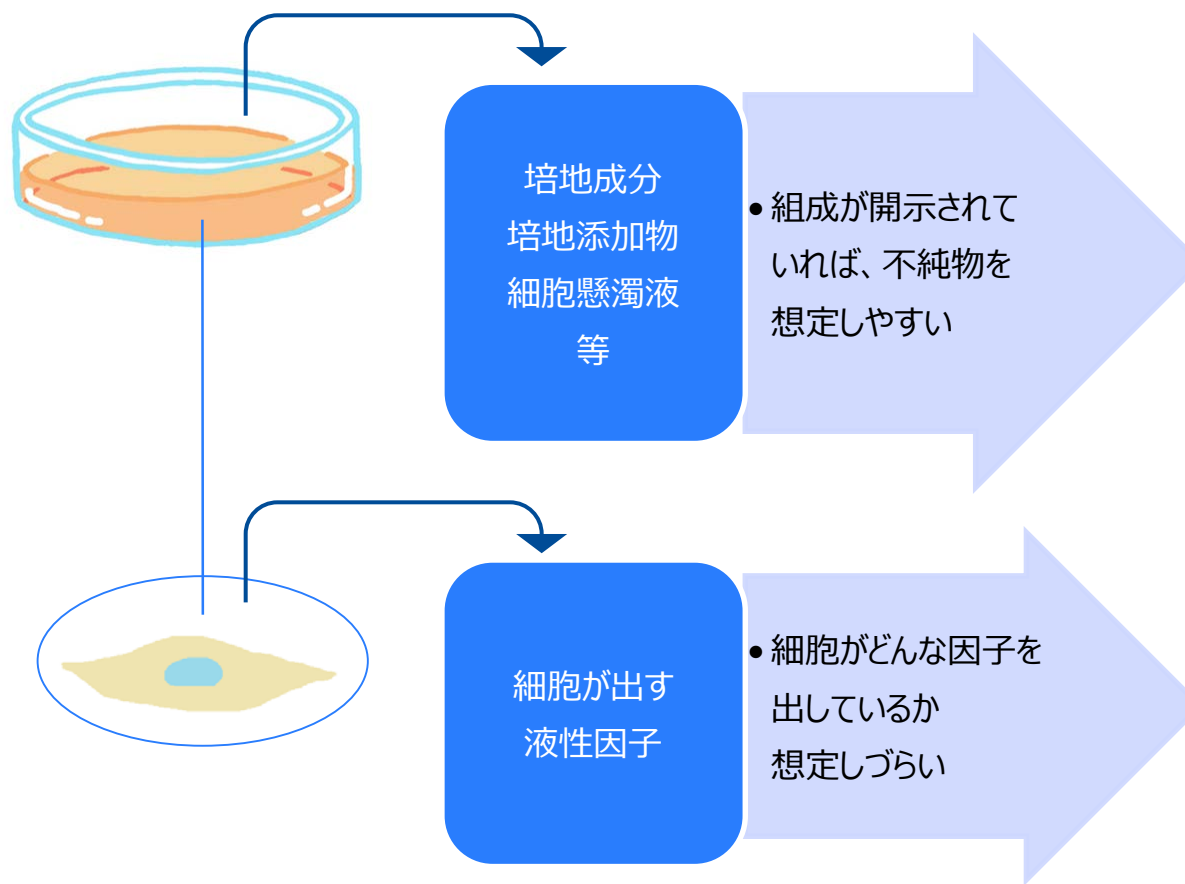
- 治験開始前に実施する内容
- 不純物
- 原材料
- 無菌の維持
- 病院での投与液の調製

# 不純物

関連通知：「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について」（H13.5.1医薬審発第571号）

|   |   |  |
|---|---|--|
| <b>不純物</b>  | <b>製造工程由来不純物</b>  |  |
|   | <ul style="list-style-type: none"><li>細胞基材由来（例：細胞由来タンパク質／DNA）</li><li>細胞培養液由来（例：抗生物質、培地成分）</li><li>目的物質の抽出/分離/加工/精製工程に由来するもの（例：カマトグラフ用担体からの漏出物、細胞剥離用途の酵素）</li></ul> |  |
|   | <b>目的物質由来不純物</b>  |  |
|   | <ul style="list-style-type: none"><li>目的物質の分子変化体で、生物活性/有効性/安全性の点で目的物質に匹敵する特性を持たないもの。</li></ul>  |  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>目的物質、目的物質関連物質、添加剤以外の原薬／製剤中に存在する成分</li></ul> | <b>最終製品への残存の確認</b>  | <b>特性解析</b>  |
|   | <ul style="list-style-type: none"><li>不純物の特定</li><li>試験方法の選択/最適化</li><li>規格値の設定<br/>非臨床／臨床試験用ロット<br/>評価試験用ロットから得られたデータに基づき適切に設定</li></ul>                           | <ul style="list-style-type: none"><li>特性解析（物理的・化学的性質、生物活性、免疫化学的性質、純度及び不純物に関する解析など）の記載に必要</li></ul> |

# 不純物の特定



## 課題

- 網羅的測定には限界がある（質量分析でライブラリーとマッチングできれば想定できる）
- 血清成分が測定に影響する（除去が必要）
- 組成が開示されない培地等を使用する場合の不純物の特定が難しい

# 医薬品の元素不純物ガイドラインによる元素の分類

関連通知：「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」(H27.9.30 医薬審発0930第4号)

## 毒性（PDE 値）及び製剤中に存在する可能性に基づき3つに分類

### クラス1

As、Cd、Hg、Pb

- ヒトに対する毒性物質
- 医薬品の製造において使用が制限、使用されていないもの

その他：低毒性でQ3Dで取り扱わないもの

- Al、B、Ca、Fe、K、Mg、Mn、Na、W、Zn
- その他のガイドライン／各極規制・慣習により取り扱われる。  
(腎機能障害に対するAl、肝機能障害患者に対するMn / Zn)

### クラス2

投与経路に依存してヒトに対し毒性を発現する物質。クラス2A、2Bに分かれる

- 2A：Co、Ni、V
  - 製剤中に存在する可能性が比較的高い
  - 不純物の潜在的起源／投与経路の全般にわたるリスクアセスメントが必要
- 2B：Ag、Au、Ir、Os、Pd、Pt、Rh、Ru、**Se**、Tl
  - 天然存在量が少なく、その他の原料・資材から遊離される可能性が低い
  - 製剤中に存在する可能性は低い。
  - 製造工程中に意図的に添加されない限り、リスクアセスメントから除外できる

### クラス3

Ba、Cr、Cu、Li、Mo、Sb、Sn

- 経口投与による毒性が比較的低い（PDE 値が大、一般的に500 µg/day 超）
- 吸入及び注射による投与のリスクアセスメントでは考慮が必要
- 意図的に添加される場合を除き、経口投与に係るリスクアセスメントにおいて考慮される必要はない。

亜セレン酸Naが培地に入っていることがある

## 品質管理戦略と課題

- 治験開始前に実施する内容
- 不純物
- 原材料
- 無菌の維持
- 病院での投与液の調製

# 生物由来原料基準 (厚生労働省告示第375号)

## 生物由来原料基準

平成 15 年 5 月 20 日制定 (厚生労働省告示第 210 号)  
平成 16 年 3 月 30 日制定 (厚生労働省告示第 157 号)  
平成 16 年 7 月 5 日制定 (厚生労働省告示第 262 号)  
平成 17 年 3 月 31 日制定 (厚生労働省告示第 177 号)  
平成 19 年 9 月 28 日制定 (厚生労働省告示第 310 号)  
平成 21 年 7 月 1 日制定 (厚生労働省告示第 343 号)  
平成 26 年 9 月 26 日制定 (厚生労働省告示第 375 号)

### <目次>

#### 第 1 通則

#### 第 2 血液製剤総則

- 1 輸血用血液製剤総則
- 2 血漿<sup>しょうじょう</sup>分画製剤総則

#### 第 3 ヒト由来原料総則

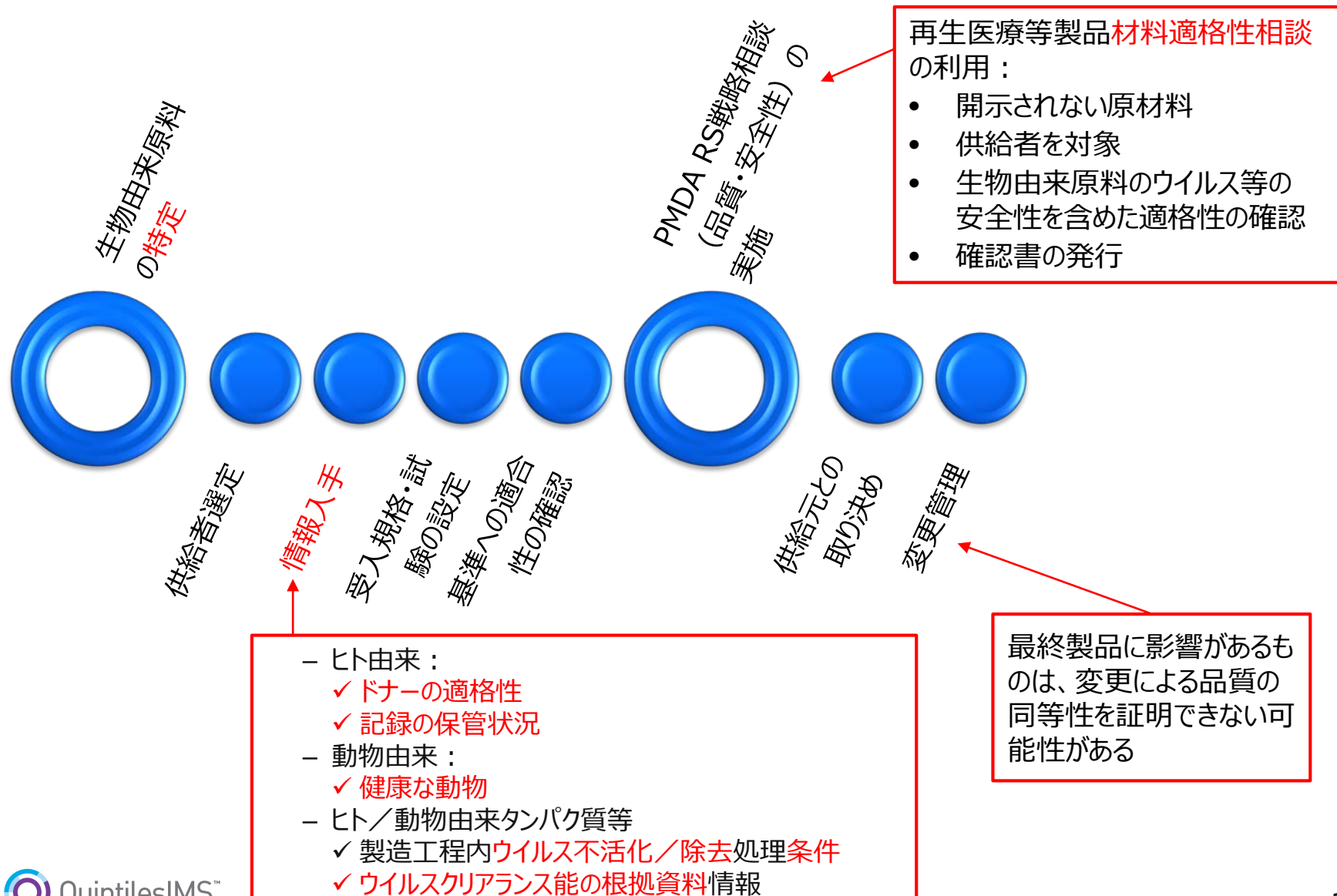
- 1 ヒト細胞組織原料基準
- 2 ヒト尿由来原料基準
- 3 ヒト由来原料基準

#### 第 4 動物由来原料総則

- 1 反芻動物由来原料基準<sup>ちゅうぶ</sup>
- 2 動物細胞組織原料基準
- 3 動物由来原料基準

最終製品の品質を確保するために、原材料の無菌性含めた品質を確保する。  
特に、生物由来原料の外來性感染物質の混入リスクを考慮して「生物由来原料基準」に従った情報を供給元から入手し、品質を管理する。

# 原材料の適格性確認と維持





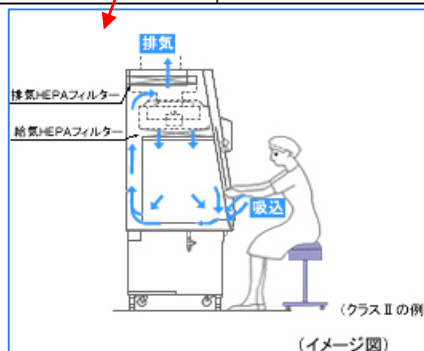
## 品質管理戦略と課題

- 治験開始前に実施する内容
- 不純物
- 原材料
- 無菌の維持
- 病院での投与液の調製

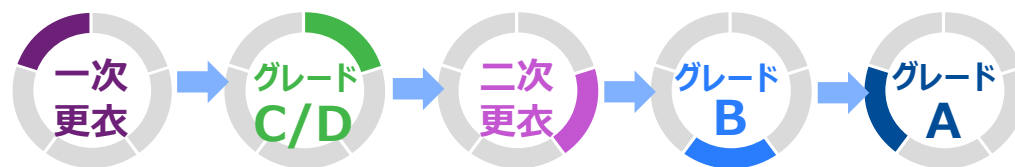


# CPC（細胞培養センター）内の清浄区域の分類

| 名称         |        | 空気の<br>清浄度レベル  | 最大許容微粒子数(個/m <sup>3</sup> ) |          |             |             | 米国規格<br>(cGMP)<br>(0.5μm /ft <sup>3</sup> ) |
|------------|--------|----------------|-----------------------------|----------|-------------|-------------|---|
|            |        |                | 非作業時                        |          | 作業時         |             |   |
|            |        |                | ≥0.5 μ m                    | ≥5.0 μ m | ≥0.5 μ m    | ≥5.0 μ m    |   |
| 無菌操作<br>区域 | 重要区域   | グレード A (ISO 5) | 3,520                       | 20       | 3,520       | 20          | Class 100                                   |
|            | 直接支援区域 | グレード B (ISO 7) | 3,520                       | 29       | 352,000     | 2,900       | Class 10,000                                |
| その他の支援区域   |        | グレード C (ISO 8) | 352,000                     | 2,900    | 3,520,000   | 29,000      | Class 100,000                               |
|            |        | グレード D         | 3,520,000                   | 29,000   | 作業形態<br>による | 作業形態<br>による | —   |



無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針より抜粋



# 空気の清浄度レベル

関連通知：「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」の改訂について (H23.4.20 事務連絡)

---

## 重要区域(critical area) 空気の清浄度レベルー グレードA

滅菌された製品等及び資材並びにこれらと直接接する面が環境に曝露される製造作業を行う限定された区域

- 安全キャビネットの内部

---

## 直接支援区域 (direct support area) 空気の清浄度レベルー グレードB

重要区域のバックグラウンドとなる区域。この区域において無菌医薬品に係る製品が環境に直接曝露されることはない

- 安全キャビネットを置いている部屋

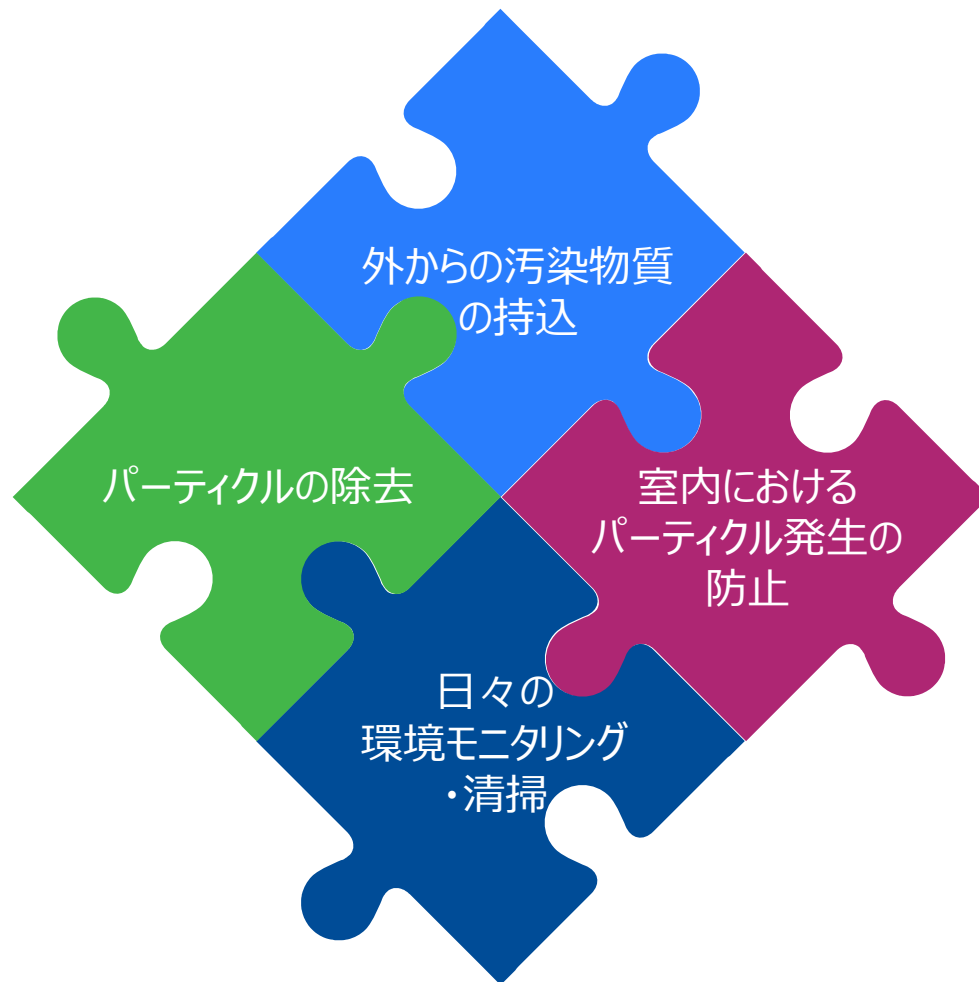
---

## その他の支援区域(indirect support areas) 空気の清浄度レベルー グレードC/D

滅菌前の製品等及び資材が環境に曝露される製造作業を行う区域。無菌操作に使用する器具、装置等を洗浄する区域等からなる



# クリーンルーム（CPC）における清浄度の維持



## 品質管理戦略と課題

- 治験開始前に実施する内容
- 不純物
- 原材料
- 無菌の維持
- 病院での投与液の調製

# 最終製品を病院に納品し、投与準備をする際に考えること (例：凍結品、注射の場合)

## 製造施設



## 輸送



ドライシッパー

## 治験施設



## 最終製品



液体窒素気相  
-150℃以下

## 投与形態



調製方法は製造販売後のことも考えながら検討する

- ・細胞が元気なままで患者に投与できるように
- ・調製はどこで、誰が、トレーニングは？
- ・微生物の管理（汚染防止）は？
- ・細胞の歩留まりは？（融解操作、ピペッティング操作）
- ・投与前の規格の保証は？
- ・凍結保存液は洗い流すか？（DMSOなど）

# クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン(株)の取り組み

# 再生医療等製品の品質の課題



出発原材料が生きた細胞



最終滅菌が出来ない（ウイルスの不活化が出来ない）



いくつかの生物由来原料を製造工程で使用する



原料受入からウイルスを否定し、無菌製造を行う

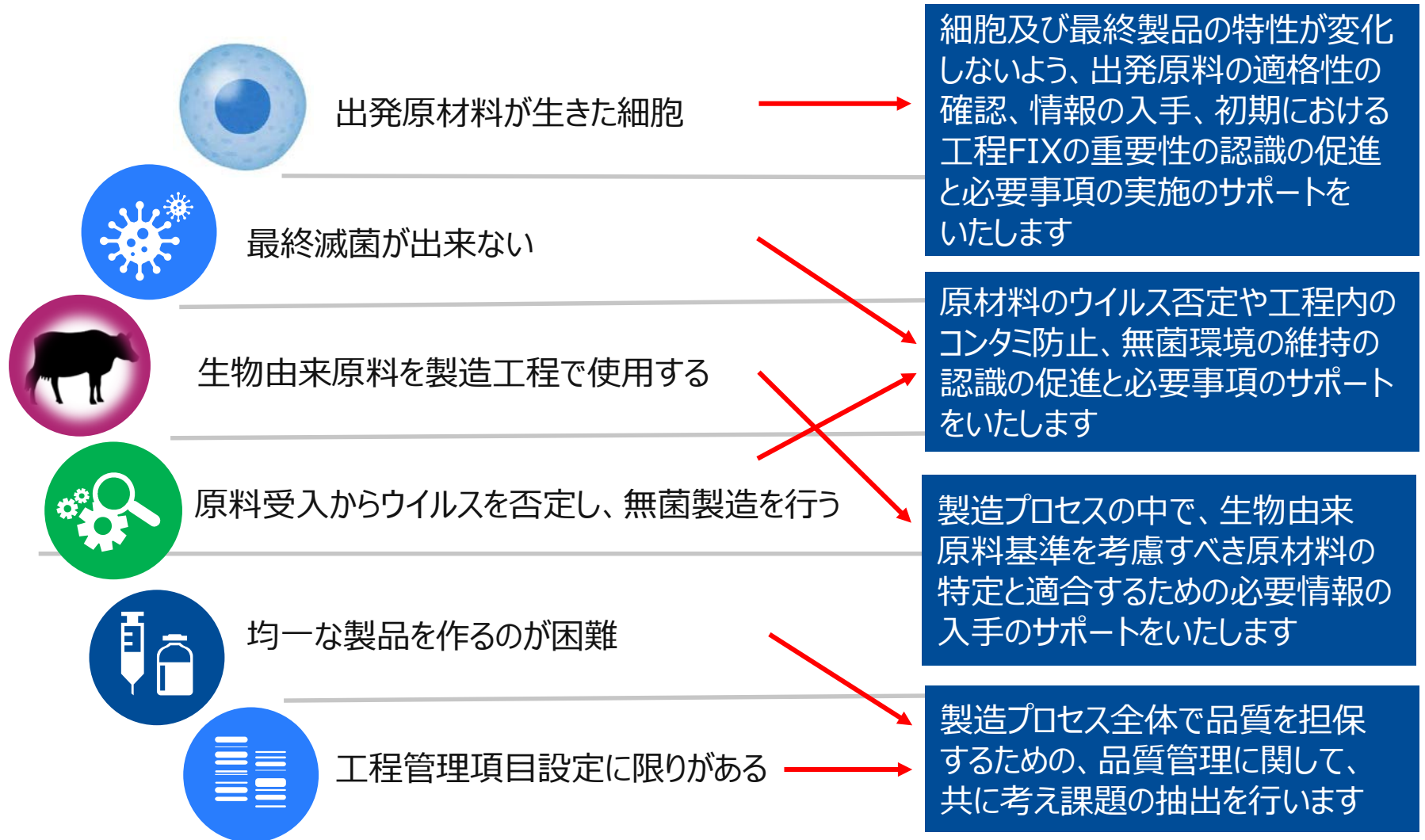


均一な製品を作るのが困難



工程管理項目設定に限りがある

# クインタイルズは研究開発早期からのサポートを実施しています





# 細胞加工物に対するコンサルティング



製造販売承認



医師主導治験



臨床研究  
保険外診療



特定細胞加工物の  
製造



薬  
機  
法

開発戦略のサポート

早期からの品質安全性のサポート

RS戦略相談、治験相談のサポート

臨床試験立案から実施までのサポート

体制構築整備（GCTP, GCP）、SOP作成、  
教育訓練サポート

構造設備サポート

安全  
性  
確  
保  
法

特定細胞加工物製造事業者登録認可、届出  
サポート

再生医療等提供計画書作成サポート

構造設備サポート

# Thank you for your attention !

## Please contact us for more information.



---

**山我美佳 Mika Yamaga**  
Associate Director, Consulting Service

[Mika.Yamaga@quintiles.com](mailto:Mika.Yamaga@quintiles.com)

---

本資料は未公表の著作物として著作権法その他の法令に基づき保護されております。また、本資料にはQuintiles IMSの秘密情報が含まれているため、掲載内容の一部及び全部を、本資料の開示目的以外の目的で使用したり、Quintiles IMSに無断で転載、複製、公開等することを禁止します。なお、Quintiles IMSは掲載内容の正確性・妥当性につき細心の注意を払っておりますが、その保証をするものではなく、利用者が本資料の掲載内容を利用して行う一切の行為（掲載内容を編集・加工等した情報を利用することを含みます。）について何らの責任を負うものではありません。  
Copyright ©2017 QuintilesIMS. All Rights Reserved.