

再生医療等製品の製造及び品質に係る記録・試料の保存における規制要件の整理及び対応事例の調査



○三浦 亜利紗¹、佐久嶋 研¹、加畑 馨¹、杉田 修¹、川堀 真人²、栗栖 宏多²、横田 希美¹、佐藤 久美³、加藤 ひろえ¹、松田 純¹、藤村 幹²、佐藤 典宏¹

- 北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構
- 北海道大学大学院 医学研究院
- 株式会社化合物安全性研究所

目的・方法

再生医療等製品の開発に係る記録・試料の保存では、規制要件を満たす必要がある。中でも製造及び品質に係る記録・試料においては、指定再生医療等製品の該当性を含む製品特性に基づき、将来的な保管要件の差異を考慮する必要がある。そこで、再生医療等製品の開発プロセスで保存が求められる記録・試料の要件整理及び課題抽出を目的として、関連規制の整理と、当機構にて開発支援中の品目における手順の事例調査を行った。

キーワード：再生医療、医師主導治験、製造・品質の記録の保管、試料の保管

結果①-1 関連規制における製造・品質に係る記録・試料の保管要件の整理

記録/試料	規制	実施者/責任の所在	保管対象の概要	保管期間
記録の保存	再生医療GCP (第45条)	自ら治験を実施する者	製造・品質に関する記録	製販承認日/中止・終了後3年のいずれか遅い方
	治験薬GMP (第9, 10条)	治験依頼者/自ら治験を実施する者	製造・品質に関する記録	製販承認日/中止・終了後3年のいずれか遅い方
	GMP (第10, 11条)	製造業者等	製造・品質に関する記録	有効期間に代えてリテスト日が設定されているもの ⇒ 出荷から3年 それ以外 ⇒ 有効期間+1年
	GCTP (第11, 12条)	製造業者等	製造・品質に関する記録	指定再生医療等製品 ⇒ 有効期間+30年 再生医療等製品 ⇒ 有効期間+10年
	安全性確保法 (第16条)	特定細胞加工物製造事業者	製造・品質に関する記録	指定再生医療等製品の原料と類似の原料からなる特定細胞加工物 ⇒ 提供日から少なくとも30年 上記以外 ⇒ 提供日から少なくとも10年
試料の保存	治験薬GMP (第10条)	治験依頼者/自ら治験を実施する者	治験薬 (ロットごと)	製販承認日/中止・終了後3年のいずれか遅い方
	GMP (第11条)	製造業者等	原料等、最終製品 (ロットごと)	最終製品: 有効期間+1年 原料・資材: 出荷判定日+2年 放射線医薬品 ⇒ 六月又は品質リスクマネジメントに基づく適切な日数
	GCTP (第12条)	製造業者等	製品 (ロットごと)	指定再生医療等製品 ⇒ 有効期間+10年 再生医療等製品 ⇒ 適切な期間



- ▶ 規制要件により保管期限が異なる。治験段階であれば、基本的には製造販売承認日 or 終了後3年のいずれか遅い方まで保管が必要。
- ▶ 自ら治験を実施する者は治験製品に係る記録・試料の保管責任を負う。⇒ GCPだけでなく、治験薬GMPへの理解も必要 (治験薬製造受託者へ製造委託はできるが、記録・試料の保管責任は自ら治験を実施する者にある。治験薬GMP第20.2条)
- ▶ 承認後は、指定再生医療等製品への該当性 (感染症リスクにより検討される) 等、製品特性により保管期限が異なる

結果①-2 規制要件の詳細な比較

保管対象	(開発中)		(承認後)	
	治験薬GMP	GMP	GMP	GCTP
製造の記録	治験薬の製造に関する記録をロットごとに作成し、これを保管すること。(第9.1.3条)	製造に関する記録をロットごとに作成し、これを保管すること。(第10条)	製品の製造に関する記録をロットごとに作成し、これを保管すること。(第11条第3項)	
検体採取の記録	原料及び治験薬についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取し、その記録を作成し、これを保管すること。(第10.1.1条)	製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。(第11条第1項1)	製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。(第12条第2項1)	
試験検査の記録	採取した検体について、ロットごと又は管理単位ごとに試験検査を行い、その記録を作成し、これを保管すること。(第10.1.2条)	採取した検体について、…製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。(第11条第1項4)	採取した検体について、ロットごと又は管理単位ごとに試験検査を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。(第12条第2項2)	
試料	治験薬について、ロットごとに、 変更の際の比較評価試験に使用する量を 勘案した上で、所定の試験に必要な量の二倍以上の量を参考品として、被験薬に係る医薬品についての製造販売承認を受ける日又は治験の中止若しくは終了の後三年を経過した日のうちいずれか遅い日までの期間保存すること。 ただし、ロットを構成しない治験薬及び治験薬の性質上その保存が著しく困難であるものについては、この限りでない。 (第10.1.8条)	最終製品について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から当該製品の有効期間に一年を加算した期間適切な保管条件の下で保管すること。また、その保存品を当該参考品と同期間保管すること。(第11条第1項5) 医薬品に係る製品の製造に使用した原料等のうち当該製品の品質に影響を及ぼすものについて、原料にあつてはロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を、資材にあつては管理単位ごとに所定の試験検査に必要な量を、それぞれ参考品として、当該製品の出荷を判定した日から二年間適切な保管条件の下で保管すること。(第11条第1項6)	製造業者等は、製品について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から次の各号に掲げる期間適切な保管条件の下で保管しなければならない。…また、ロットを構成する製品にあつては、当該製品の有効期間に一年を加算した期間が経過した後は、当該製品の製造に使用された再生医療等製品由来原料の保管をもって製品の保管に代えることができる。 一 指定再生医療等製品に係る製品にあつては、その有効期間に十年を加算した期間 二 再生医療等製品に係る製品にあつては、適切な期間 (第12条第1項)	
試料の詳細・解説	(Q&A 質問46) 10.1.8に規定する参考品の保存について、保存条件等はどのようにすればよいか。 回答: 原則として出荷時の形態で、通常の治験薬における保存条件等と同じ条件で 保存することよい。	(逐条解説) 2.(5)「参考品」とは、出荷した製品に 不具合が生じた場合等、出荷後に製品の品質を再確認する必要がある場合に備えて 保管する試験検査用の検体をいうものであること。 15.⑤ア. …適切な保管条件については、 原則としてその最終製品が市場に出荷された形態で、通常の流通状態における保管条件も 勘案することが求められる。また、混同するおそれがなく、好ましくない保存状態を避ける方法によるほか、参考品を試験検査に用いた履歴とともに保管する等、適切な保管が求められる。	(施行通知) (2)ア. …ここでいう「参考品」とは、市場に出荷後の再生医療等製品に 不具合が見出された場合等将来において製品の品質を確認する必要がある場合に備えるために 、所定の試験検査一週りを二回以上実施できる量の製品を、適切な保管条件の下で保管するものであること。なお、…「所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量」とは、 ウイルス等感染症の原因究明等に係る試験検査に必要な量の二倍以上の量 をいうものであること。 (5) …指定再生医療等製品に係る製品の参考品の保管期間は、 未知の感染症の発生を含む感染症に係る安全対策を実施する上での原因究明に供するため 、その有効期間に10年を加算した期間とされているものであること。 (3)「所定の試験検査」とは、製品標準書に記載された試験検査のことをいう。また、「適切な保管条件」とは、 原則として当該製品に係る再生医療等製品の市場に出荷されるものの形態で通常の流通下における保存条件も 勘案した適切な条件をいうものであること。	

- ▶ 治験段階の試料保管は、製法変更等に伴う同等性・有効性の検証が目的
- ▶ 承認後の試料保管は、不具合や感染症等の際の安全性の評価が目的
⇒ 開発段階により、保管の目的が異なる

※ 但し書き他、一部文章を省略

結果② 当機構にて開発支援中の品目における手順の事例調査

試験	開発品目・対象疾患	相	実施期間	UMIN/jRCT ID	製造・品質の記録の保管	試料の保管			
						原材料	原料 (骨髓液)	製造工程中のMSC	治験製品
試験1	自己間葉系幹細胞・脳梗塞急性期	1	2017-2021	UMIN000026130	10年間	凍結10年間	凍結10年間	—	凍結10年間
試験2	自己間葉系幹細胞・脳出血慢性期	1/2	2023-	jRCT2013230053	10年間	—	—	凍結10年間	凍結10年間
試験3	自己間葉系幹細胞・脳梗塞慢性期	2a	2024-	jRCT2013240055	10年間	—	—	—	凍結10年間

手順の決定経緯と、発覚した課題・対応

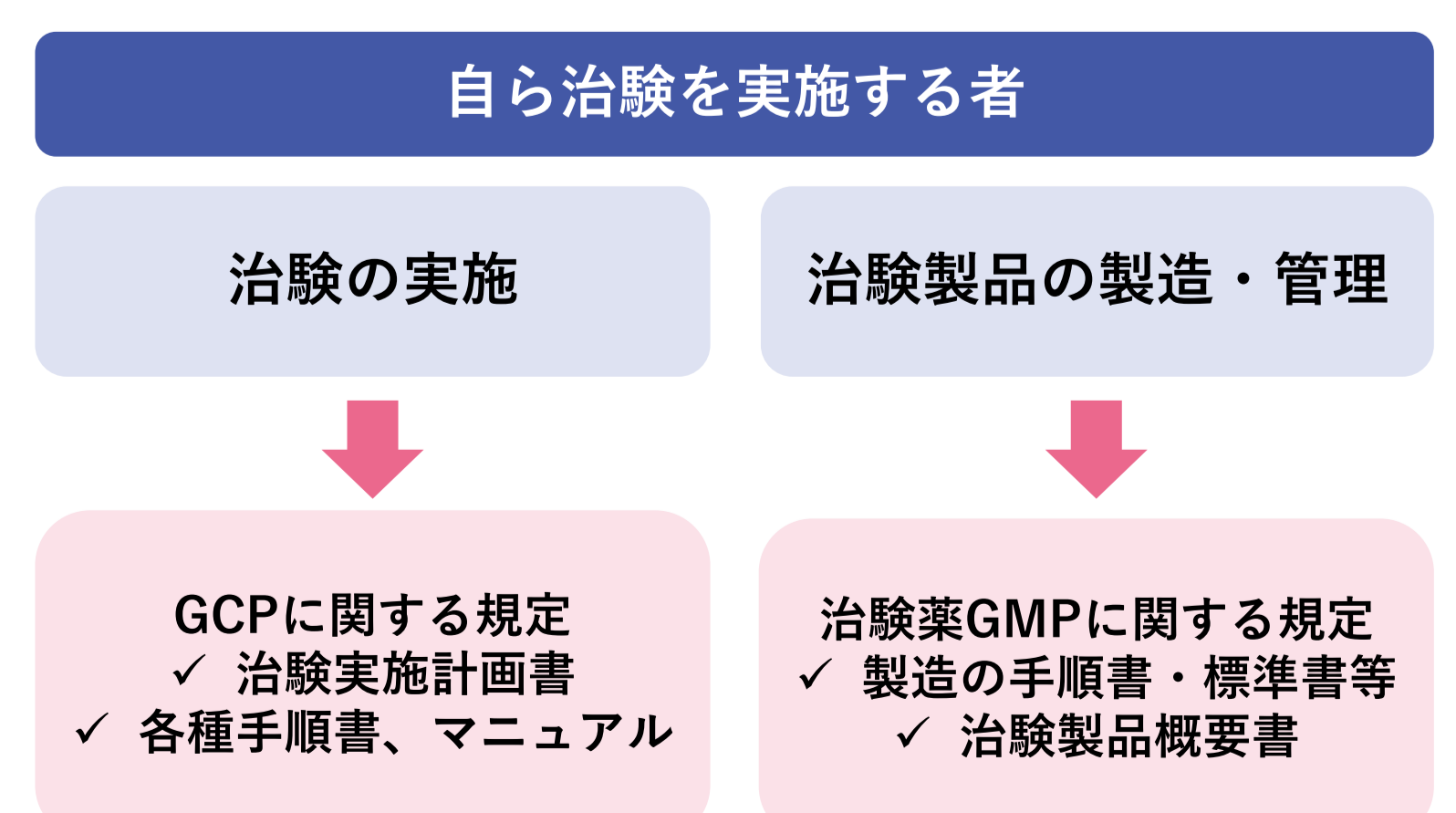
将来的なGCTP準拠を見据え、製造・品質の記録及び試料の保管対象・保管期限を定めていた。
⇒ 承認申請へ至る前に保管期限を迎えてしまうことが発覚 ⇒ 急遽、手順書・治験製品概要書等を改訂

「製販承認日/中止・終了後3年のいずれか遅い方」へ改訂

考察・結論

- ▶ 自ら治験を実施する者の責務として、治験薬GMPの要件を見落とさないよう注意が必要
- ▶ アカデミアで早期開発を行う場合、GCTPを見据えて手順を規定してしまうと、承認取得日までの期間が長い場合、治験薬GMPが要求する保管期限と逆転するリスクあり。
- ▶ 試料の保管については、**保管量・保管条件**も検討する必要がある。
 - ✓ 保管量…特に自家製品においては、十分な量を確保できないリスクあり。
 - ✓ 保管条件…元々非凍結で出荷する製品の場合、同一条件での保管は困難。治験薬GMPが要求する同等性・有効性の検証のためには細胞が生存している必要があり、要件を満たすための保管方法が検討課題となる。しかしGMP、GCTP下で感染症時の原因究明を目的とする場合、凍結保管された細胞でも評価は可能である。
- ▶ CRO・AROのような支援組織においても、支援シーズ・品目がどのような経緯により各手順を定めているか理解する必要がある。定期的な見直しを通じて、問題のある規定には改訂・アップデートにて対応する。

目的毎に規制要件を確認し、必要な手順を検討



研究者が自ら治験を実施する者となり企業導出を目指すような開発品目では、医療機関から製造場所に至る多岐の規制を理解し対応していく必要があり、規制を整理し関係者で共有することは有意義と考えられた。各要件にどのように・どの時点から適合させていくかは検討課題となった。