

タイトル：細胞および遺伝子治療、そしてその GMP 要件

著者： Kasia Averall

(Pharmaceutical Engineering. 2019, Vol 39, No 6, 12-19)

翻訳： 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 土田 哲也 (Tetsuya TSUCHIDA)

細胞および遺伝子治療は、製薬における最近の革命である。低分子医薬品や伝統的なバイオテクノロジーによる医薬品とは異なり、これらの治療は、疾患の根本的な原因を治療するために、細胞や遺伝子を患者に導入する、言わば、生きた医薬品なのである。

本稿では、細胞治療や遺伝子治療の製造業者に対する主な考慮事項の概要を提示する。主に、イギリスや欧州における生産に関連した事項であるが、可能な限り、世界の基準を活用した。

### 成長分野

広く、この分野は、4つの治療タイプからなる。すなわち、細胞治療、遺伝子組換え細胞治療、遺伝子治療、そして組織工学医薬品である (図 1)。細胞および遺伝子治療という言葉は、この記事の中では、総括して、これら 4 つの治療に言及するように使用されている。これら 4 つの治療は、再生医学として、欧州連合 (European Union; EU) 内では、先端医療医薬品 (advanced therapy medicinal products; ATMPs) として知られている。

自家治療は、ある患者から得た細胞を利用して生産されている。そして、その細胞は、同一の患者に再度投与される。したがって、各バッチ (1 回の治療) は患者固有であり、代替できないものである。同種医薬品は、バッチがある提供者から得られた原料を使用して生産され、提供者とは別の患者に投与される医薬品である (図 2)。

細胞および遺伝子治療の分野は世界中で拡大している。Alliance of Regenerative Medicine のデータによれば、今や世界中に 906 以上の再生医学の企業があり、1000 以上の臨床研究を実施している。全世界の資本は、133 億ドルに達し、2017 年から 73% の増加である。

細胞および遺伝子治療に対する最も大きな発展の一部は、腫瘍学の分野にある。臨床開発や規制上の承認の点で最も進歩した分野のひとつは、キメラ抗原受容体発現 T 細胞療法 (Chimeric Antigen Receptor T cell; CAR-T) である。ここでは、T 細胞 (免疫細胞の一種) が、患者から収集され、がん細胞を認識する膜結合型蛋白質であるキメラ抗原受容体を加えることで組換えられる。そのため、CAR-T 細胞は、より効果的にがん細胞を非がん細胞と区別することができる。これらの組換えられた T 細胞は、患者の体内に戻され、がん細

胞に対して攻撃を始める。

細胞および遺伝子治療は、臨床研究から承認医薬品まで進歩している。最初の CAR-T 療法は、2017 年にアメリカ合衆国で承認されたことを皮切りにして、2018 年において、EU やオーストラリア、カナダで承認されている（表 1）。

支払や償還の手順も算定されている。イギリスの国民保健医療システム（UK National Health Service）では、B 細胞性急性リンパ芽球性白血病（B cell acute lymphoblastic leukemia）に罹患した子どもや若年者に対して、CAR-T 療法を提供している。また、イギリスの国立医療技術評価機構（UK National Institute for Health and Care Excellence）では、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B cell lymphoma）や原発性縦隔 B 細胞リンパ腫（primary mediastinal B cell lymphoma）に罹患した成人に対して、CAR-T 療法を推奨している。これらの医薬品には、実証された市場需要がある。

現在の傾向が実現すれば、イギリスにおける細胞および遺伝子治療を受ける患者の数は、2018 年の約 200 人から 2028 年には 10 万程度に達すると見積もられている。この劇的な成長は、生産、物流、および患者治療における制度を支援することで補強されるであろう。

上述のような拡大を支援するために、頑健な生産プロセスと治療や臨床管理、その後の追跡を含めた端々まで行き届いたサプライチェーンとの協力が必要とされている。EU において、細胞および遺伝子治療は、医薬品規制の枠組みによって管理された医薬品である。したがって、生産されている細胞および遺伝子治療医薬品は、生産実践規範（Good Manufacturing Practice; GMP）を遵守しなければならない。

### 規制の枠組み

EU 全体で生産され、供給された医薬品と同様に、細胞および遺伝子治療は、EU Directive 2001/83/EC によって管理され、特に ATMPs における Regulation 1394/2007 によって具体的に修正されている。しかしながら、EU における ATMPs である細胞および遺伝子治療医薬品を管理する規制構造と他の医薬品を管理する規制構造との間には明らかな違いがある。

EU では、医薬品生産に対する GMP ガイドラインが EudraLex（EU における生産実践規範）第 4 巻に詳細に記載されている。それは、複数の章と添付書類に分かれている（図 3）。2018 年 5 月現在、EU に拠点を置く細胞および遺伝子治療の製造業者や EU に供給されている細胞および遺伝子治療は、新しく発行された ATMPs に特化した GMP ガイドライン第 4 章を遵守しなければならない。第 4 章のガイドラインが発行される前に、製造業者は、第 4 巻全体にわたる既存の GMP ガイダンスを遵守するように要求された。具体的には、第 1 章、第 2 章、第 3 章と添付書類である。新たな手引きは、細胞および遺伝子治療の製造業者が新技术を十分に利用できるように設計された他に類を見ない文書である。そして、その文書は、第 4 巻の残りの部分に示される GMP ガイダンスが適用されないと確認できる内容に先立っていた。たとえば、第 4 章が導入されると、添付書類 2 である「人を対象とし

た生物学的活性物質と医薬品の生産(Manufacture of Biological Active Substances and Medicinal Products for Human Use)」から ATMPs を除外する改訂が行われた。したがって、細胞および遺伝子治療医薬品と他の医薬品の両者の製造業者は、医薬品品質システム (Pharmaceutical Quality System; PQS) がすべての関連する EudraLex の章の要件を満たしていることを確認すべきである。

他の規制の要件は、人体細胞を使用することから生じている。GMP に基づいた生産が開始される前に、生産プロセスの上流として、EU による人体由来細胞にかかる提供、調達、および検査の要件が、EU 組織・細胞指令 (EU Tissues and Cells Directives; EUTCD) である 2004/23/EC によって管理されている。ひとたび生産準備が整うと、その次のプロセス、貯蔵や分配が、EudraLex 第 4 巻 第 4 章に詳細に述べられているような GMP の権限の下で実施される。

イギリスにおいて、EUTCD に対する監督当局は Human Tissue Authority (HTA) である。一方で、GMP に基づいた生産に対する監督当局は製造業者が関連する加盟国当局 (member state authority) である。製造業者は、両者の監督当局に携わらなければならない。そのプロセスの異なる部分をどちらが管轄しているのかを理解しなければならない。現場で生じる作業に依存するので、ふたつの監督当局が必要とされているのかもしれない。このような状況を容易にするために、イギリスの医薬品・医療製品規制庁 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; MHRA) 新技術革新室 (Innovation Office) が総合サービスを提供する。すなわち、再生医学を取り巻く、ヒト受精・発生学委員会、医療研究機構、MHRA、および HTA を含めたすべての監督機関の単一窓口である総合機関である。

細胞および遺伝子治療医薬品の生産は、遺伝子組換え生物 (genetically modified organisms; GMOs) を含んでいることがある。その場合、該当する製造業者は、関連のある医療と安全性の規制も遵守しなければならない。イギリスでは、2014 年遺伝子操作生物規則 (Genetically Modified Organisms (Contained Use) Regulations 2014) によって網羅されている。その治療の品質を保証しようとする GMP ガイダンスとは異なり、医療と安全性の規制は、生産に従事する職員の健康や環境に対するリスクが十分に評価されていることを保証する。これらの規制は、GMOs を外界へ放出することを防ぐための封じ込め方を義務付けている。同様に、下水管に流れる廃水に含まれる廃棄物は、地元当事者の排水許可を必要とするかもしれない。

他の医薬品に適用される他の規制は、医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ICH) によって発行されたガイドラインと同様に、細胞および遺伝子治療に同じように適用されている。ICH-Q9 は、品質リスクマネジメントの原則を提供する。そして、その原則は、EudraLex 第 4 巻 第 4 章で義務付けられているリスクに基づいた手順を遵守するように要求されている細胞および遺伝子治療に従事する製造業者に役立っている。他の例は、薬局

方である。すなわち、第4章は欧州薬局方 5.2.12、「生物由来の原材料 (Raw Materials of Biological Origin)」を具体的に参照している。それは、製造業者が、細胞および遺伝子治療の生産で使用している原材料に対する上述した要件を考慮しなければならないことを意味する。

### 製造における課題

細胞および遺伝子治療の分野が急速に拡大しており、製造プロセスには達成可能な価格で、再現性があり、かつ、安全なプロセスを提供する必要がある。本節は、細胞および遺伝子治療の製造業者が直面しているいくつかの課題を概説する。

### 製造プロセス

細胞および遺伝子治療の製造プロセスは複雑に連なっている。一部のプロセスは、細胞の実質的な操作を必要としないが、他のプロセスでは、遺伝子組換えのようなもっと詳細な細胞培養や操作段階を含んでいる。これらの製造プロセスでリスクがないものではなく、すべての製造プロセスが製造業者に課題を与えている。これらの課題に直面し、急速に進歩している分野における製造プロセスの範疇に対する手引きを提供するために、EudraLex 第4巻 第4章には、あらゆる状況におけるすべての ATMPs に同じように適用されるリスクに基づいた手順が記載されている。

細胞および遺伝子治療の製造プロセスを作成、計画、そして実行する際に、製造業者は、医薬品と製造プロセスに関連する具体的なリスクを同定し、プロセスや適切な管理を行うためのプロセスを必要とする。これらのリスク評価は、自家治療や同種治療によってもたらされる具体的なリスクを考慮すべきである。自家治療医薬品は、各バッチが固有であり、代替できないものであるが、その製造業者は、限られたバッチサイズ、出発物質の固有の変動、そして、製造プロセスの制約事項にもかかわらず、各バッチが適切な質を保証するために十分な管理を実行しなければならない。同種治療医薬品に対して、バッチサイズや患者集団は自家治療医薬品よりも大きくなり得る。

### サプライチェーンの複雑性

サプライチェーンの複雑性を管理することは、医薬品産業に対する新しい問題ではない。全ての生産プロセスは、製品、見本や廃棄物を生み出すために、出発物質、原料、消耗品を必要とする。細胞および遺伝子治療でも違いはなく、そして、多くの既存のサプライチェーンは、伝統的なバイオテクノロジーや血液製剤によって使用されるサプライチェーンに基づいている。更なる課題は、自家治療医薬品の生産によってもたらされている。自家治療医薬品の生産は、静脈から静脈のトレーサビリティが必要とされる。トレーサビリティは、患者の細胞収集というバッチ製造前から開始しておりし、その製造後に治療が患者

に行われるため、市販後医薬品安全性監視の要件を製造者がすべて見守ることになる。遵守している。

### 貯蔵と設備

人体細胞やその原料が現場でひとたび調達されると、製造に必要とされる人体細胞や原料はそれらを維持するために細心の注意を払って貯蔵される。細胞および遺伝子治療の製造現場は、気相液体窒素貯蔵、 $-80^{\circ}\text{C}$ 貯蔵、さらに制御された周囲温度、 $2^{\circ}\text{C}$ から $8^{\circ}\text{C}$ 、および $-20^{\circ}\text{C}$ の貯蔵を内包している。これらの貯蔵エリアにおけるリスクを評価し、失敗を予防するための管理を実行することで、製造業者としては、患者から得られた原料が代替できないものであり、さらに不安定なサイトカインや成長因子といった細胞培養の構成要素の喪失をも考慮しなければならない、患者が必要としている時間内のバッチ生産を防げる可能性がある。

自家治療医薬品の製造によって増大している上述のような配慮は、同種治療医薬品の製造プロセスでも共有されている。両者の製造プロセスは、配管装置、バッグやフィルターといった使い捨ての製造設備を使用する傾向がある。そして、その製造設備もまた、バッチ製造全体を通じて追跡可能でなければならない。使い捨て (single use) 設備の一部のタイプは、常備品として大規模なバイオテクノロジーの製造業者から転用されたものだが、より多くの使い捨て設備は、製造業者による注文設計が必要とされ、それがリスク低減に寄与する。倉庫内における湿度超過は上述の医薬品に直接影響を及ぼす訳ではないかもしれないが、医薬品の包装密封に損害を与える可能性があり、医薬品が非無菌状態になる。使い捨て消耗品の利点はあるが、その消耗品の構造に使用されるプラスチックや合成樹脂、その消耗品を滅菌するのに使用される手法が、細胞分化といった GMP に準じた製造プロセスに逆に影響を及ぼすかもしれない。細胞および遺伝子治療の製造業者は、使い捨て消耗品の生産に使用されているプラスチックや合成樹脂にわたる管理を保証するために供給者と密接に協調すべきである。しかし、比較的小規模な生産プロセスによってはより困難な課題である。細胞および遺伝子治療の製造業者は、少なくとも今は、多くの供給者に対して、小規模な顧客である。

### 変動性のコントロール

製造プロセスが生物材料で動き出すと、出発物質や原料およびその最終生産物の両方の変動性の程度が大きくなる。個人から得られた出発物質は、個人個人によって、あるいは収集方法で変化する。サイトカインのような原料は、細胞行動やバッチ品質に重大な影響を及ぼす可能性がある。細胞および遺伝子治療の製造業者は、各バッチの成分が最終的な治療の質に及ぼす影響を理解し、それに応じて管理を実行しなければならない。製造段階に応じて、扱われる問題は、仕様書の設定、供給者管理、あるいは研究段階の原料の代用として、医薬品段階の原料を供給する供給者との協調を含むであろう。小規模な研究バッチ

にふさわしい原料の供給者は、大規模な GMP 生産プロセスには適切ではないかもしれないし、その製造プロセスを供給できないかもしれない。さらに、細胞および遺伝子治療の製造プロセスに必要とされる原料を供給している企業数は限られている。大規模なバイオテクノロジーサプライチェーンの課題は、より新しい、最先端の、小規模な細胞および遺伝子治療のプロセスを高めることのみである。

## 滅菌

細胞および遺伝子治療は、一般的に経静脈的に投与される。したがって、治療は無菌状態でなければならない。しかしながら、生きた製品であるので、それらの治療では、熱処理や放射線照射によって無菌化することはできない。さらに、人体細胞は、0.2 μm の無菌フィルターより大きいので、細胞および遺伝子治療医薬品は濾過によって滅菌することはできない。したがって、細胞および遺伝子治療は、無菌的な製造プロセスを必要とする。さらに、使用するあらゆるウィルスベクターを含んだすべてのバッチ入力も、無菌化されなければならない。

## オープンプロセス

細胞および遺伝子治療の生産プロセスは、学術研究機関で発展してきた。結果としてオープンプロセスとして始まり、EU Grade B（EU における製造区域）の測定施設内の環境に準じたバイオセーフティキャビネットで実施されている（その環境は、概略的に述べると、ISO（国際標準化機構）14644-1 クラス 5 またはクラス 6、US FDA（米国食品医薬品局）クラス 100 またはクラス 1,000 の測定施設内の環境に類似している）。伝統的な無菌医薬品の製造業者は、このクラスのクリーンルームを管理することの複雑さと費用に精通している。オープンプロセスは環境や作業員から医薬品汚染に関するリスクが上昇する。そして、ひとたび汚染が起これば、患者から提供された代替できない原料は元に戻すことができないかもしれない。ある EU Grade B の環境を支持するために必要とされる更衣、環境モニタリングやクリーニングレジメンの増加に関連してリスクや費用が上昇する。したがって、可能な部分があれば、製造業者は、製造プロセスを閉鎖し、アイソレータで開放系手法を実施するように益々努力している。そして、それらの製造プロセスにおいて、EU Grade C または Grade D の測定施設内の環境を利用できるようにする（それらの環境は、およそ ISO 14644-1 クラス 7 またはクラス 8、US FDA クラス 10,000 またはクラス 100,000 の測定施設内の環境に等しい）。しかしながら、製造業者は、生きた医薬品の多くの成分が、過酸化水素蒸気で滅菌させることができない。そして、アイソレータへ手動搬送を要することになる。

細胞および遺伝子治療の製造業者は、特に、異なるウィルスベクターが処理されている場合には、バッチの相互汚染リスクのために、同じ区域で異なる医薬品やバッチを同時に開放系で製造することができない。しかしながら、特に自家治療医薬品に対して、各患者

試料は固有のバッチを示している。それは、製造業者が、個人の小さなバッチを数多く生産していることを意味する。製造プロセスを閉鎖系にする他の利点は、並行するバッチ製造の可能性を開いてくれることであり、そのことは、予想される臨床的需要の供給に必要な原料量を収集するために必要である。異なるバッチを処理している多数のクローズドシステムは、相互汚染を防ぐ管理対策によってサポートされている場合には、同じ区域で使用できる。

### 廃水流の管理

細胞および遺伝子治療によって排出された廃水流は、自家細胞治療プロセスに対する小規模なものからウィルスベクター製造に対するかなり多量なもの（たとえば、数千リットル）までに及ぶ。ウィルスベクターの製造は、製造量が低いながらも大量の廃液を生み出す。

さらに、GMOs が製造プロセスで使用されているのであれば、GMOs は処分される前に不活化されている必要がある。これには2つの理由がある。まず、廃品の不活化は、その生物の GMO クラスによって義務化されている。イギリスにおける 2014 年遺伝子操作生物規則 (Genetically Modified Organisms (Contained Use) Regulations 2014) には、GMP クラスに基づいた廃液不活化の様々な要件があり、より高い基準に分類される生物に要求される厳密性（たとえば、オートクレーブの設置場所）を強めている。しかしながら、製造プロセスでしばしば使用されている GMO クラス 1 やクラス 2 の生物に対して、不活化は、化学的手法を使っているクリーンルーム外で行うことができる。元の場所で廃品を不活化させる 2 番目の理由は、多くの医薬品を扱う設備における相互汚染を防いだり、清浄細胞プロセス手法の汚染を防いだりすることである。

オートクレーブによる不活化がクリーンルーム内で実行できないのであれば、ケミカル廃液の不活化が要求されるかもしれない。不活化剤を選択、評価する際に、不活化剤を使用する製造業者は、その薬品が作用する範囲に責任を有さねばならない。この範囲には、人体細胞の背景、潜在的な細菌や真菌の汚染物質やそのプロセスの代表といった pH や温度などの環境状態が含まれている。

### 相互汚染

製造区域には、多数の医薬品があり、バッチ汚染を防ぐために適切な管理対策を必要としている。自家遺伝子治療医薬品にとって、各患者試料が固有のバッチを示しているが、様々な医薬品が、別々のウィルスベクターを使用して製造されている可能性がある。本節で記載される相互汚染の対策の大部分は、イギリスの細胞遺伝子治療カタパルト製造センター (Cell and Gene Therapy Catapult Manufacturing Center) における現場での対策に基づいている。そこでは、ウィルスベクターの製造が、細胞治療の製造と同じ根源の下で行われている。

多くの医薬品を生産している設備のこれらのタイプにとって、相互汚染の対策は設備計画で始まる。隔離区域の要件は、各区域における専用の空調ユニットで実施できる。製造区域で役立っている上述の空調換気（Heating, Ventilation, and Air Conditioning; HVAC）システムが再循環なしで 100%の外気を供給するのであれば、様々なバッチが、現場における適切な管理対策に基づいた頑健なリスク評価によって支持されている限りは、それらのバッチをアイソレータで同時に処理することができる。圧力カスケードは、クリーンルームの等級と封じ込めを維持するために使用されるべきである。後者は、圧力シンクあるいは圧力気泡のどちらかを通じて実行されうる。

この決定を下す際に、製造業者は、各区域で生じている作業を評価しなければならない。（たとえば、現場で緩和している管理が、クリーンルームの生産区域に押し込まれている更衣作業から発生した微粒子の汚染物質を防ぐことを保証する）。複雑な HVAC システムは故障に対するリスクを増加させている。したがって、製造業者は、HVAC の故障事例におけるエアフローを理解し、それに応じてプロセスを設定しなければならない。万一、その圧力カスケードが絶対に安全ではなく、封じ込めを維持できなければ、たとえ短い時間の HVAC の故障であっても、全製造設備にわたって汚染を広げることになりうる。

作業時の対策は、リスク評価によって決定され、現場で取り扱われる生物のタイプに基づくべきである。製造業者は、それらの生物固有の原料に関連したリスクを理解しなければならない。このリスク評価に含まれる要素は、要求される GMO クラスまたは封じ込めレベル、マイコプラズマ試験や無菌試験の結果、製造プロセス（例えば、細胞ライン）に転送される可能性のある微生物（例えば、外来性感染性因子）、あるいは使用したウイルスベクターが、複製可能である（つまり複製能力）ということを含む。提供された原料もまた、感染病原体に対してスクリーニングされるべきである。

相互汚染のリスクは、原料、人、廃液流の隔離を実行することで、大いに減らせる可能性がある。つまり、ウイルスベクターが処理されている区域（すなわち、ウイルス陽性区域）からウイルスベクターが処理されていない区域への移動を防ぐ更衣レジメンを採用すること、ウイルス陽性区域に残している機器を除染すること、そして可能な場合に生産プロセスを閉鎖することである。溢流の可能性は、包装の多層化、その設備で原料を移動させるためにトレイやトートを使用することで減らすことができる。廃液を不活化する薬品を選択する際に、洗浄剤の選別には、あらゆる溢流が効果的に除染することを保証するために、代表的で課題のあるウイルスで検証しておくべきである。大規模な溢流手法は、ウイルスベクター製造には要求される。

### 品質管理、人材、そして、PQS

細胞および遺伝子治療の製造プロセスには、補強された PQS や品質管理（Quality Control; QC）がされた試験室を必要とする。さらに、細胞および遺伝子治療の製造に関する全ての側面で訓練された人材が必要となる。

## 品質管理

生きた治療に対する QC 試験は、複雑でしばしば冗長である。そして、分析者による専門家の知識が要求される。製品寿命の短いバッチや緊急の患者需要により、リリース QC 試験は、その製造プロセスが容易に支援できることに比べて、より多くの時間と原料を必要とするかもしれない。各患者の試料は単回バッチである自家治療医薬品のプロセスには、薬局方の無菌試験を実施するほどの時間や原料が十分ではない。したがって、その代わりに迅速無菌試験がしばしば使用されている。無菌試験には、規制当局を満足させるほどの十分なバリデーションとデータ収集を必要とする。そして、こうした医薬品は斬新であるので、比較可能性に対する情報は欠如している。そのような医薬品の潜在的な短い製品寿命を考慮すると、製造業者は、二段階のリリースプロセスを採用する必要があるかもしれない。そのプロセスは、その治療が輸送された後で、無菌性、マイコプラズマ、および環境モニタリングの結果が認定されている。頑健なリコール手続きは、仕様書違反の事例で出荷を妨げたり、臨床家へ周知したりするために必要とされる。

製造業者は、QC 試験プロセスに要求される納期の短縮、および原材料の削減を必要とする。長期的な産業努力では、決定的なプロセスパラメータが重大な品質特性と関連しているプロセス分析テクノロジーや順応性のある管理戦略に焦点を当てている。しかしながら、それらの治療はまだ斬新であり、支持しているデータセットは小さい。

委託研究機関は、細胞および遺伝子治療の製造を始動させるための解決策を提供し、初期財務経費を削減できる。しかしながら、細胞および遺伝子治療の QC 試験における標準化が低水準であることは、様々な試験における専門知識がしばしば、治療の製造業者または開発者だけにしか属していないことを意味する。さらに、試料を契約試験所に輸送することは、逆に、慎重な扱いを要する試料に影響を与えるかもしれず、納期は延長する。

## 人材

QC の必要性を支持するために、細胞および遺伝子治療の製造の具体的な要件を理解できる訓練された専門の人材が必要とされている。技術をもった人材は不足している。さらに、製造プロセスを最もしっかりと理解している科学者は、GMP の背景を持っておらず、かつ、GMP 設備における経験がほとんどないか、もしくは、全くない。製造業者は、設備内のスタッフが、GMP 要件を理解していることを保証するために、頑健な人員補充、新人研修や訓練プロセスを実行する必要がある。さらに、製造業者が、より密閉性があり自動化された予見可能なプロセスを推進するにつれて、GMP を経験したスタッフを細胞および遺伝子治療のテクノロジーの世界の外部からリクルートすることができる。訓練された専門の人材に対する要件は、QC 研究部門に限定されていない。すなわち、生産、貯蔵、廃水流管理や相互汚染の予防測定もまた、訓練された人材を必要としている。

## PQS

本稿の全事項を補強することが、良好な PQS の要件である。細胞および遺伝子治療の製造業者にとって、PQS 設定は現場作業に対して明確化するべきである。強い品質リスク管理のプロセスは、EudraLex 第 4 巻 第 4 章に詳述されているリスクに基づいた手法を実行するために要求される。特に、多製品を扱う設備、あるいはウィルスを扱う施設では、リスクに基づいた相互汚染の戦略が実行され、追従しなければならない。作業経験、逸脱のレビュー、医薬品試験のデータに対する変更を通じてプロセスの知識が増えるにつれて、これらの戦略が継続的に批評され、更新されるべきである。したがって、PQS 事例の照合や傾向分析は重要である。

細胞および遺伝子治療の複雑性が、最終的なバッチ品質に関する各項目の影響に基づく強い供給者管理とサプライチェーン戦略を必要とする。タイムラインが短い場合、品質プロセスは迅速に拡張できる方法にてシンプルかつ柔軟にすることで、バッチ認証の決定が時機を得た方法でなされること、かつ正しい情報に基づいていることを保証する必要がある。

最後に、患者にこのような治療を提供するために、製造業者は、単独で作業することができない。すなわち、成功は、このような医薬品を投与する医療機関との直接的で、協力的な関係性を構築することにかかっている。細胞および遺伝子治療は、きわめて短い貯蔵寿命であり、製造は特に、自家治療医薬品の症例における患者治療日に関連していなければならない。製造業者は、患者試料が人命救助の治療として、首尾よく供給されていることを保証するために、製造工程や QC 試験の原料の利用可能性、資格のある人間の認証、および配送利用可能性を慎重に計画する必要がある。

## 結論

細胞および遺伝子治療は、EU 内で医薬品として規制されており、GMP 要件を遵守するように求められている。しかしながら、医療介入の新たな形態として、細胞および遺伝子治療は、伝統的な低分子医薬品や生物学的製剤と関連した治療とは異なり、製造に関する課題に直面している。このような課題は、人体細胞やウィルスベクターの使用、製造プロセスにおける生物学的変動性、そして、この分野の相対的な新規性から生じている。多くのプロセス成分やサプライチェーンの解決策は、既存の医薬品生産から得られている。細胞および遺伝子治療の製造業者は、革新的な分野で努力しながら医薬品の品質を維持するために、頑健な PQS やリスク評価戦略を必要とする。

本文以上

<図表の説明>

**表 1** 最近承認された細胞および遺伝子治療医薬品

**図 1** 細胞および遺伝子治療の 4 つのタイプ。参考文献 1 「何が細胞および遺伝子治療の可能性なのか」 から許可を得て再掲。

**図 2** 自家と同種治療薬の製造。参考文献 1 「何が細胞および遺伝子治療の可能性なのか」 から許可を得て再掲。

**図 3** EudraLex 第 4 巻の構造 (原典 : Kasia Averall)