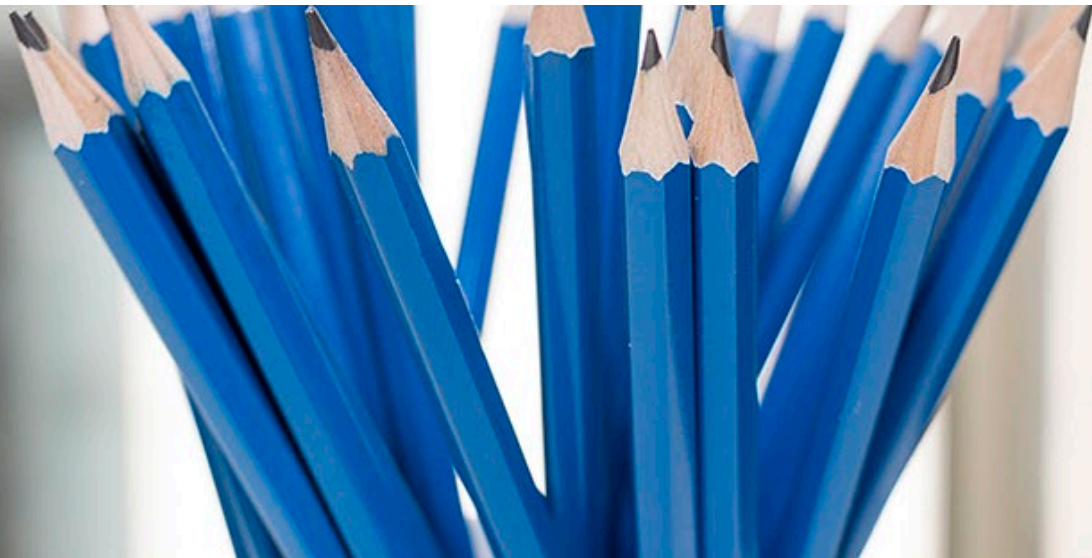


Apheresis QA, CGT Quality
Novartis



再生医療等製品の原料細胞（自家由来細胞）に関する 医療機関への監査事例

ノバルティスファーマ株式会社 品質統括部
シニアリーダー 森 竜広
第48回 2021年度GMP事例研究会（2021年9月10日）

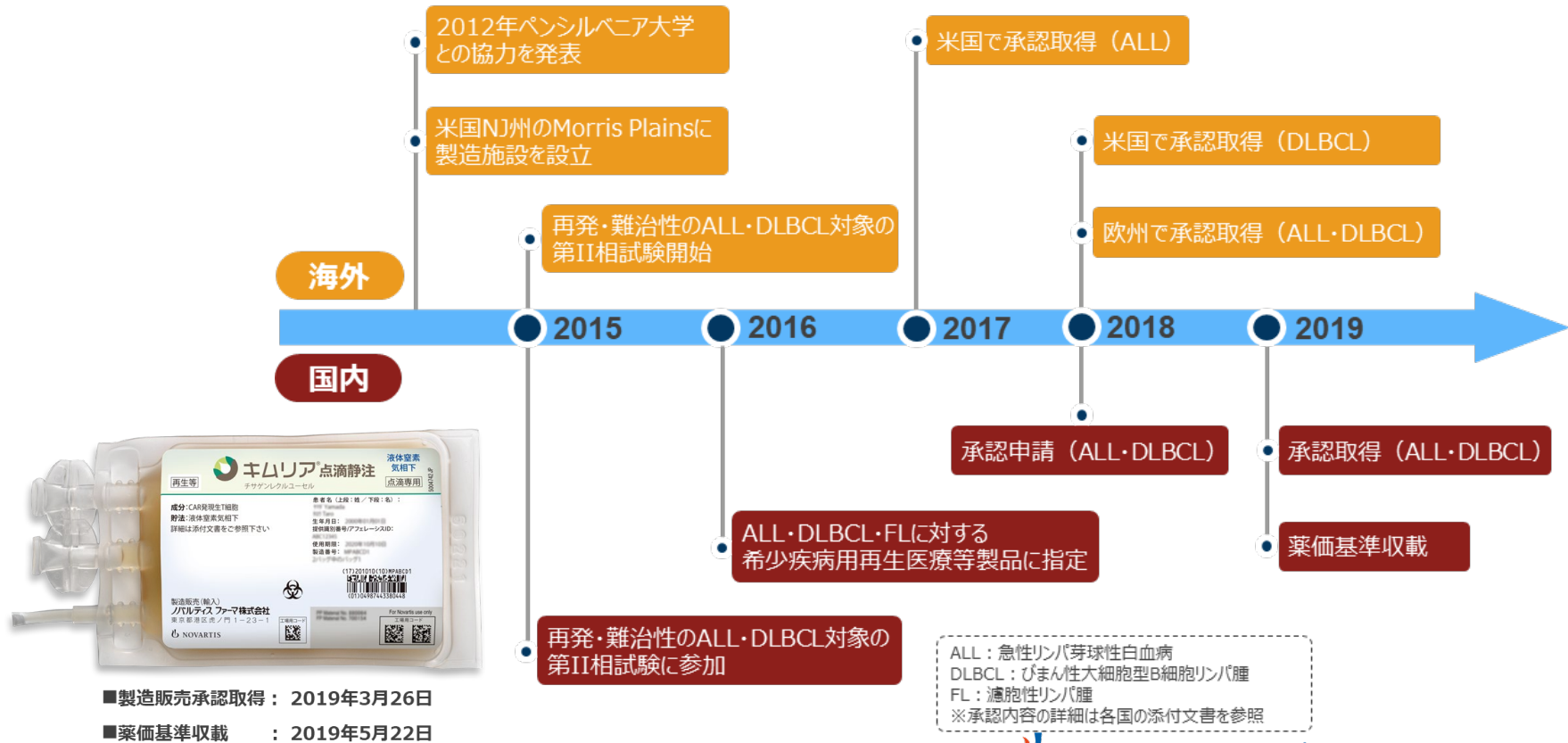
Disclaimer

- This presentation is based on publicly available information;
- These slides are intended for educational purposes only and for the personal use of the audience.
- These slides are not intended for wider distribution outside the intended purpose without the presenter's approval;
- The views and opinions expressed in this presentation are those of the author and do not necessarily reflect the official policy or position of Novartis or any of its officers.

Agenda

- CAR-T細胞療法
(キメラ抗原受容体発現T細胞による免疫療法)
- Regulatory Landscape for ATMPs applicable to medical institutions
- Overview of Novartis supplier approval of medical institutions

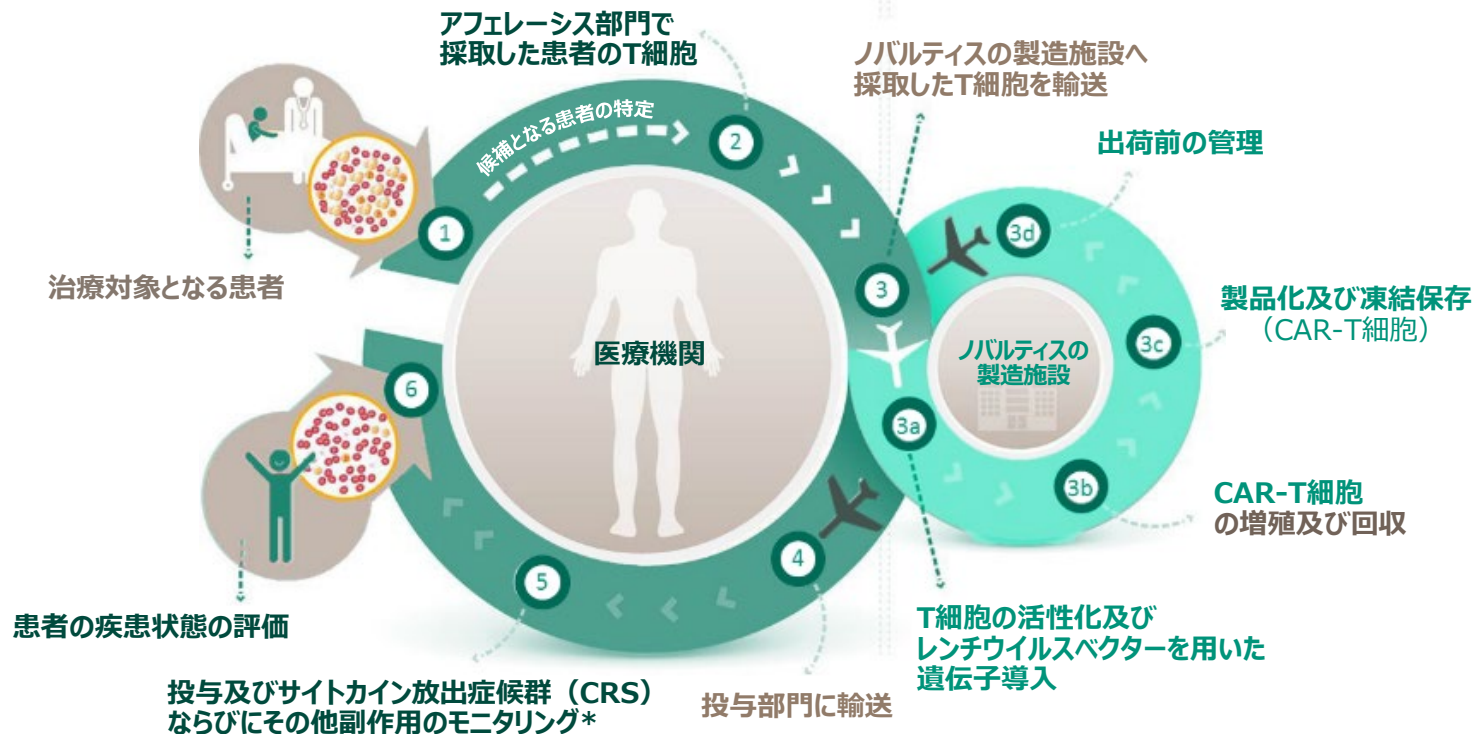
キムリア®点滴静注



CAR-T細胞療法の概略

医師・アフレーシス部門・細胞処理部門・投与部門

NOVARTIS

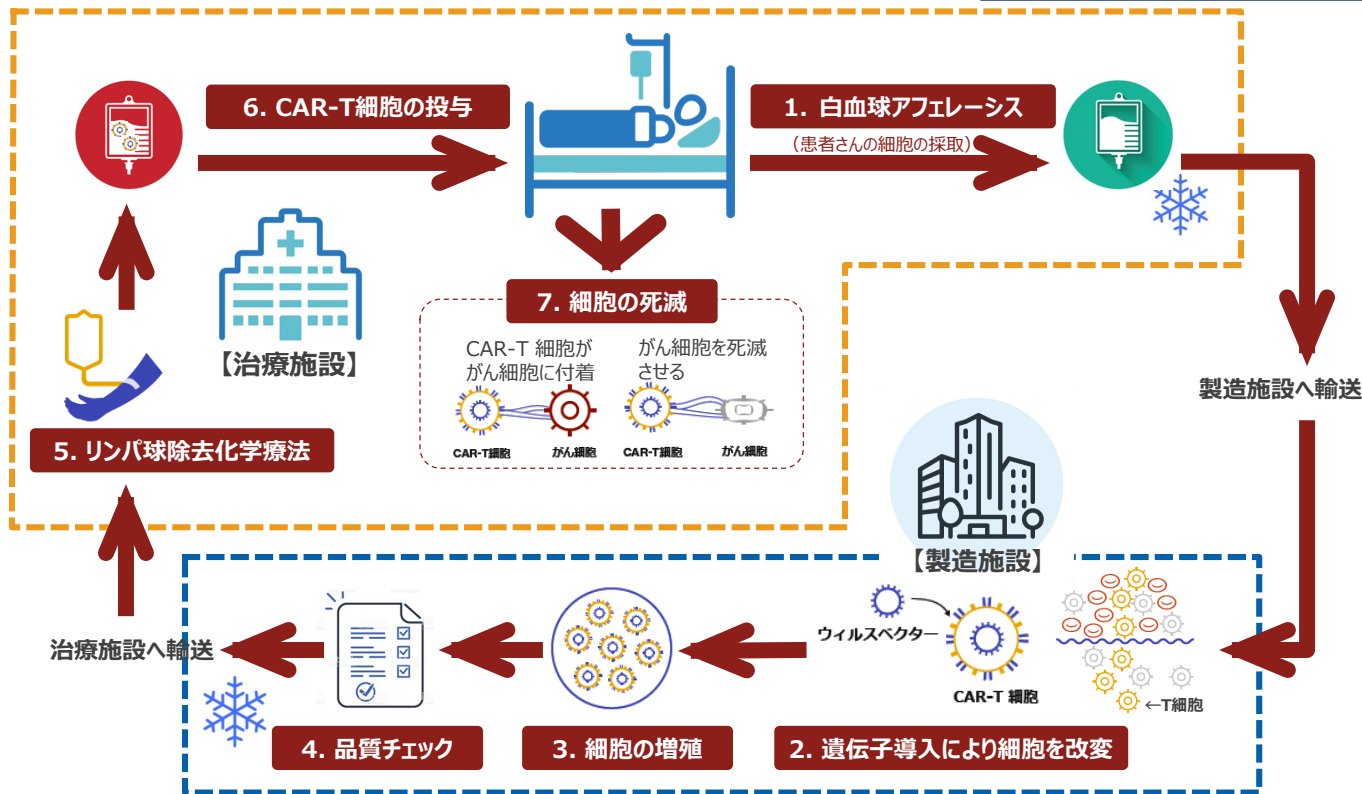


*入院を要する可能性があるCAR-T療法の重篤な副作用

NOVARTIS | Reimagining Medicine

CAR-T細胞療法 治療プロセス

- 患者さんの細胞を原料とする
- 患者さん毎に細胞を加工処理
- 厳密な識別と品質の管理



Regulatory Landscape for ATMPs applicable to medical institutions



- PIC/S PE009 GMP
- 21CFR1271 HCT/P
- Japan GCTP
- Australia
- South Korea
- FACT-JACIE

製造所に求める原料等の供給者の管理規制 (PIC/S)

- PIC/S PE009 Annex 2A Manufacture of Advanced Therapy Medicinal Products for Human Use <Chapter 7. Outsourced activities>

7.1

Collection of starting materials and highly specialized testing in the jurisdictions that are subject to licensing (e.g. karyotype testing, exome sequencing) can be outsourced to non GMP licensed third party, as allowed by national law, provided that:

- (a) There is a **rationale** and a **justification** in the quality system
- (b) The contract giver takes responsibility to ensure that the contract acceptor demonstrates an appropriate level of GMP commensurate to the risk to the product and the activities performed using the principles of Annex 20
- (c) That proportionate qualifications/validations as appropriate are conducted (with reference to Annex 15 and Annex 20) to demonstrate that the activities are not detrimental to the quality of the product manufactured.

製造所に求める規制（日本、改正GMP）

（原料等の供給者の管理）

第 11 条の 4

製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。

- 一 原料等の品質の確保のために適切な規格を定めること。
- 二 原料等の供給者について、適格性を評価した上で選定すること。
- 三 原料等の製造管理および品質管理が適切かつ円滑に行われているかどうかについて定期的に確認すること。
- 四 前 3 号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

2 製造業者等は、原料等のうち製品品質に影響を及ぼすものについて、当該原料等の製造管理および品質管理の方法に関してその供給者と文書により必要な取決めを締結しなければならない。ただし、当該取決めが、当該原料等を使用する製品に係る製造販売業者または法第 19 条の 2 第 1 項の承認を受けた者と当該供給者との間において締結されている場合においては、この限りでない。

製造所に求める規制（日本、GCTP）

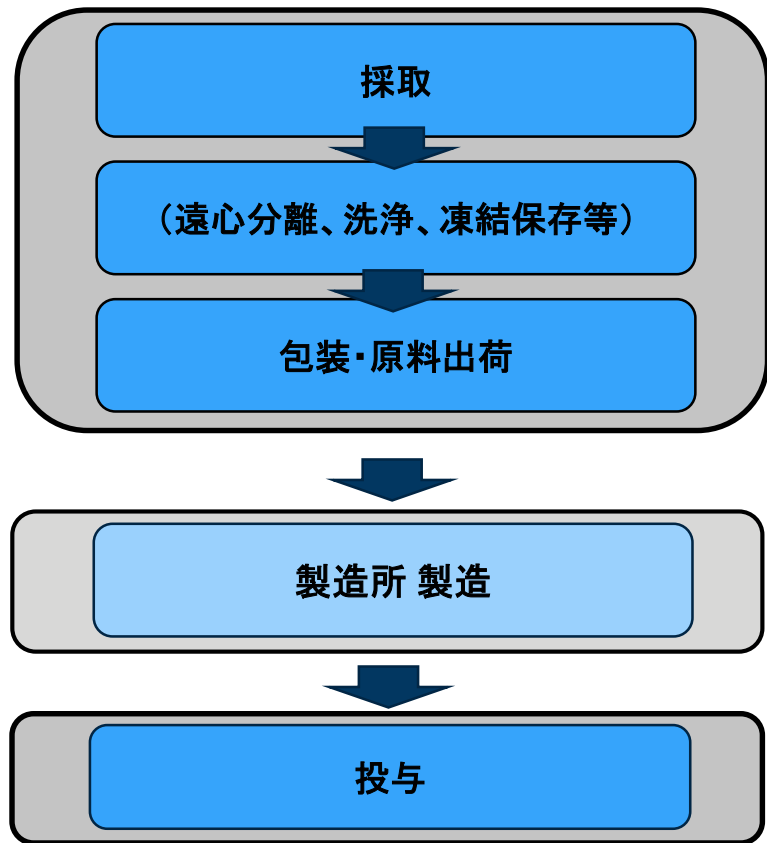
平成26年10月9日付薬食監麻発1009第1号通知

第12条第2項第12号の「その他品質管理のために必要な業務」とは、例えば、次の業務をいうものであること。

イ.

- (ア) 原料及び資材については、品質部門によって承認された供給者から購入するとともに、あらかじめ定められた規格に適合するものであることを確認した上で受け入れることとし、それらについて製品標準書等に記載しておくこと。
- (イ) 重要な原料及び資材に関しては、供給者との間で製造及び品質に関する取決めを行うこと。
- (ウ) 供給者と取り決めた内容に従って製造及び品質の管理がなされていることを品質リスクに応じて適切に確認すること。このうち「品質リスクに応じて適切に確認する」とは、初回の確認のほか、その原料及び資材が製品の品質に及ぼす影響の程度、製品の品質の照査における原料及び資材に関する照査結果、変更管理や逸脱管理の状況に応じて継続的に確認することをいうものであること。

原料供給者の適格性判断



医療機関
(原料供給者)

品質取決め

製造所

- 製造所は原料供給者に何を求めるべき？
- 何に基づき原料供給者の適格性の判断をするか？
- どんな取決めが必要か？

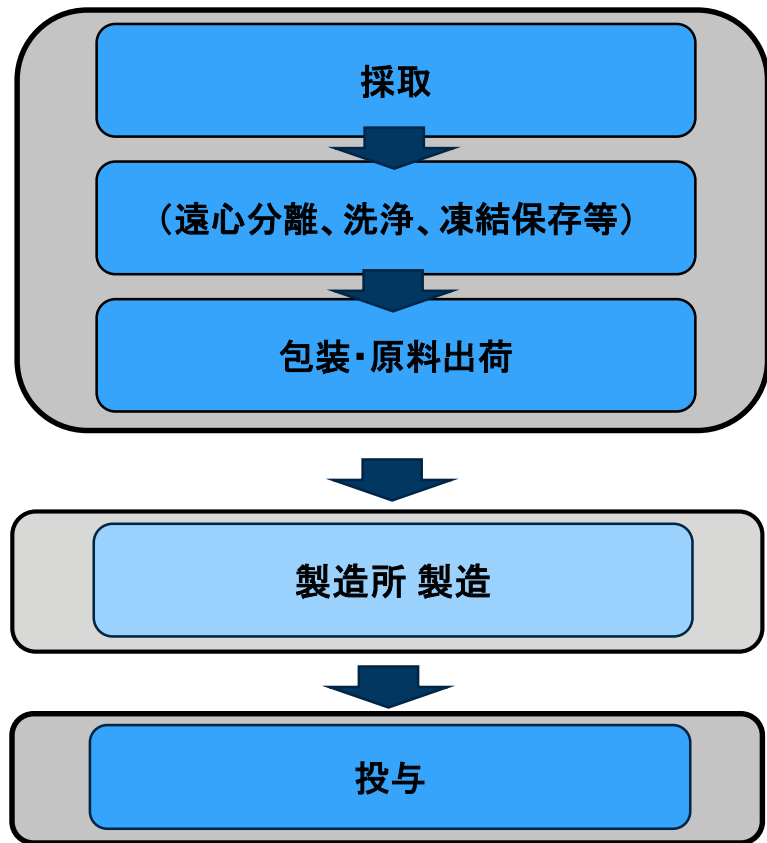
規制:

- 21CFR1271 HCT/P (米国)
- EudraLex Vol.4等 (EU)
- GCTP (日本)
- PIC/S etc

要求事項:

- 製造者が原料供給者の適格性を判断する
- 取決めを締結する

例示：CAR-T製品の原料供給者の適格性判断



医療機関
(原料供給者)

これらを参考にして取決め締結

- 各国規制(認定制度等を含め、規制があれば)
- FACT-JACIE/FACT IEC(米国、EU、カナダ等)

品質取決め

製造所

規制:

- 21CFR1271 HCT/P(米国)
- EudraLex Vol.4等(EU)
- GCTP(日本)
- PIC/S etc

要求事項:

- 製造者が原料供給者の適格性を判断する
- 取決めを締結する

21CFR1271 (米国)

Human Cells, Tissues and Cellular and Tissue-Based Products

• CONTENTS

- Subpart A : General Provisions
- **Subpart B :Procedures for Registration and Listing**
- Subpart C :Donor Eligibility
- **Subpart D :Current Good Tissue Practice**
- Subpart E & F :Additional Requirements for Establishments Described in § 1271.10

- 医療機関も含めた登録制度
- GxPが含まれる
- 軽微な処理とみなされる処理操作は対象外

Prevention of the introduction, transmission, or spread of communicable diseases.

§ 1271.150 - Current good tissue practice requirements.

§ 1271.155 - Exemptions and alternatives.

§ 1271.160 - Establishment and maintenance of a quality program.

§ 1271.170 - Personnel.

§ 1271.180 - Procedures.

§ 1271.190 - Facilities.

§ 1271.195 - Environmental control and monitoring.

§ 1271.200 - Equipment.

§ 1271.210 - Supplies and reagents.

§ 1271.215 - Recovery.

§ 1271.220 - Processing and process controls.

§ 1271.225 - Process changes.

§ 1271.230 - Process validation.

§ 1271.250 - Labeling controls.

§ 1271.260 - Storage.

§ 1271.265 - Receipt, predistribution shipment, and distribution of an HCT/P.

§ 1271.270 - Records.

§ 1271.290 - Tracking.

§ 1271.320 - Complaint file.

再生医療等安全性確保法（日本）

「再生医療を提供しようとするもの」が講ずべき措置

法第44条に基づく製造管理・品質管理等の基準（特定細胞加工物製造事業者の遵守事項）

- 品質リスクマネジメント（省令第92条）
- 製造部門及び品質部門（省令第93条）
- 施設管理者（省令第94条）
- 職員（省令第95条）
- 特定細胞加工物標準書（省令第96条）
- 手順書等（省令第97条）
- 特定細胞加工物の内容に応じた構造設備（省令第98条）
- 製造管理（省令第99条）
- 品質管理（省令第100条）
- 特定細胞加工物の取扱い（省令第101条）
- 検証又は確認（省令第102条）
- 特定細胞加工物の品質の照査（省令第103条）
- 変更の管理（省令第104条）
- 逸脱の管理（省令第105条）
- 品質等に関する情報及び品質不良等の処理（省令第106条）
- 重大事態報告等（省令第107条）
- 自己点検（省令第108条）
- 教育訓練（省令第109条）
- 文書及び記録の管理（省令第110条）

（加工の定義）法第2条第4項に定める「加工」とは、細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離（薬剤等による生物学的・化学的な処理により単離するものを除く。）、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は「加工」とみなさない（ただし、本来の細胞と異なる構造・機能を発揮することを目的として細胞を使用するものについてはこの限りでない。）。

ガイダンス例 : FACT-JACIE/FACT IEC

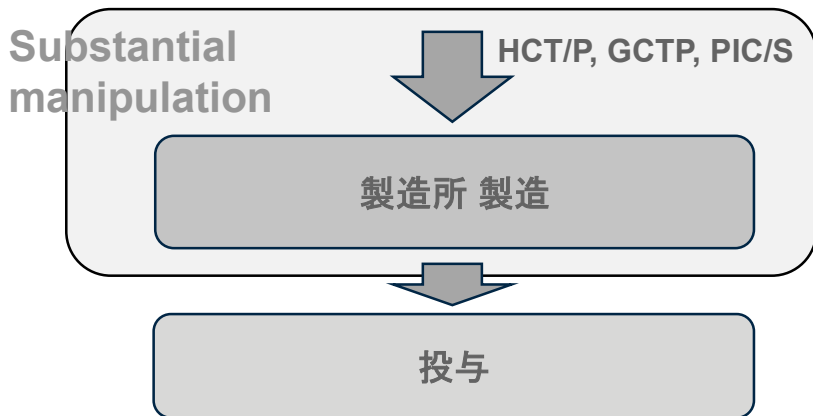
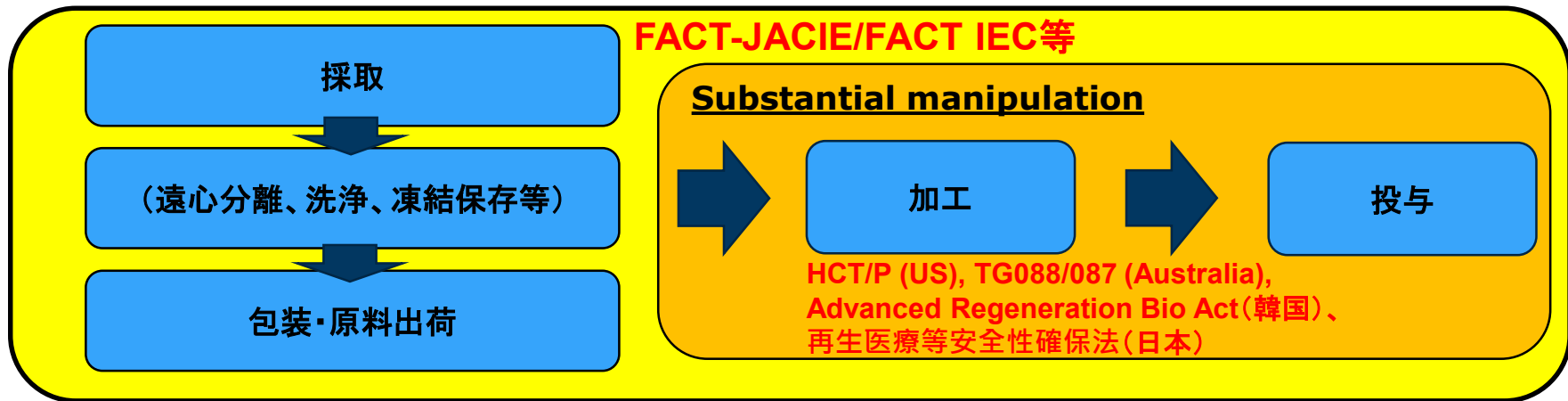
The Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT)

- Voluntary accreditation program
- 297 organizations were accredited by FACT
- CONTENTS
 - Part A : Terminology
 - Part B : Clinical Program standards
 - **Part C : Collection standards**
 - **Part D : Processing facility standard**

<http://www.factwebsite.org/>

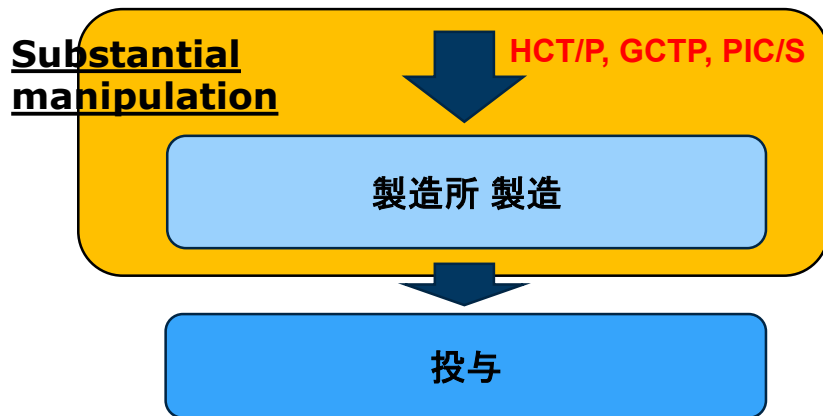
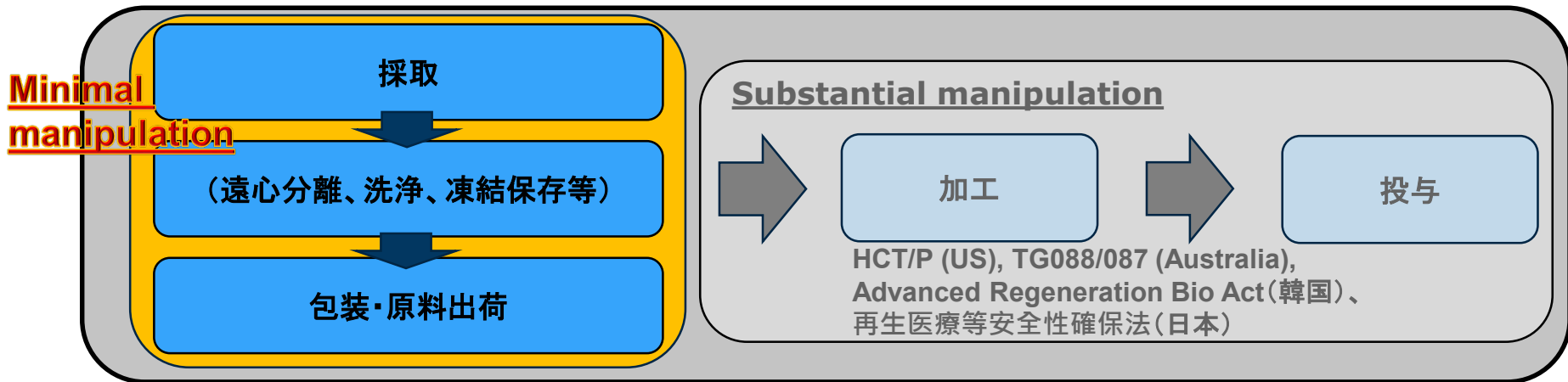
	Part C: 採取基準	Part D: 製造施設基準
全般	○ (C 1)	○ (D 1)
採取業務	○ (C 2)	-
製造施設	-	○ (D 2)
職員	○ (C 3)	○ (D 3)
品質マネジメント	○ (C 4)	○ (D 4)
方針及び手順	○ (C 5)	○ (D 5)
同種及び自家ドナーの評価及び管理	○ (C 6)	-
機器、供給品及び試薬	-	○ (D 6)
細胞治療製品のコード化及び表示	○ (C 7)	○ (D 7)
工程管理	○ (C 8)	○ (D 8)
細胞療法製品の保管	○ (C 9)	○ (D 9)
細胞治療製品の輸送と輸送	○ (C 10)	○ (D 10)
配布と受領	-	○ (D 11)
廃棄	-	○ (D 12)
記録	○ (C 11)	○ (D 13)

医療機関で行われる細胞・組織療法



Substantial manipulation: 実質的な処理

医療機関での原料調製（CAR-T製品の例）



Minimal manipulation: "軽微な処理"とみなされる処理
製品の製造者が使用しようとしている細胞又は組織の生物学的特性、生理学的機能又は構造特性のいずれかを改変する工程又はプロセスが製品に存在しない最低限の処理
(Method of preparation: Interpretation of minimal manipulation, V2.0 July 2019, ARGB, TGA)

弊社CAR-T製品では、FACT IEC をMinimal manipulation に対する品質マネジメントシステムの参考の一つとしている

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

Minimal manipulation (オーストラリア)

Processing that is usually considered minimal manipulation

It is important to consider the properties of the human cell and tissue (HCT) product in the donor when determining whether any processing step(s) have altered the characteristics of the HCT. Processing may not preserve all functions, but the manufacturer must be able to show that selected characteristics related to the intended use are sufficiently maintained. This may require a reasonable understanding of the mechanism(s) of action.

The following list of actions would **usually** be considered minimal manipulation:

- centrifugation
- trimming, cutting or milling
- flushing or washing
- refrigeration
- freezing
- freeze drying
- the use of additives such as cryopreservatives, anticoagulants, antimicrobial agents
- irradiation for the purpose of bioburden reduction

通常、軽微な処理とみなされる処理操作

何らかの処理段階がHCTの特性を変えたかどうかを決定する際には、ドナーにおけるヒト細胞と組織(HCT)産物の特性を考慮することが重要である。製造工程はすべての機能を保持しているとは限らないが、製造業者は、使用目的に応じて選択した特性が十分に維持されていることを示さなければならない。そのためには作用機序の合理的な理解が必要となる場合がある。

以下の措置のリストは通常、最小限の処理操作とみなされる。

- 遠心分離
- トリミング、切断又はミリング
- フラッシング又は洗浄
- 冷蔵
- 凍結
- 凍結乾燥
- 凍結保存剤、抗凝固剤、抗菌剤などの添加物の使用
- バイオバーデン低減のための照射

細胞・組織製品の規制（韓国）

	Manufacturing		Autologous	Allogeneic	Xenogeneic
Cell	Minimal manipulation	at a medical center	Medical Practice (Medical Service Act)		製造場所によって規制が異なるが、細胞を供給する「細胞管理事業者」のライセンス制度あり
		Outside the medical center	Biologics (Pharmaceutical Affairs Act)		
	More than minimal manipulation	: Cell therapy products			
Tissue			Medical Practice (Medical Service Act)	Human tissues for transplantation (Human Tissue Safety & Control Act)	Medical Device (some of products like porcine valve. Medical Device Act)
	Tissue-Engineered Products (Biologics or Medical Device)				
Organ			-	Human organs for transplantation (Internal Organs, etc. Transplant Act)	-

Regulation of Cell and Gene Therapy Products in Korea, Kyoung Suk Choi, DIA 2019

Summary of Regulatory Landscape

国際動向:

- 細胞原料提供者と製造所/製造販売業者と「品質取決め」の締結
- Minimal manipulationを含めて医療機関にも品質マネジメントシステムが比較的普及している
 - 欧米ではFACT-JACIE international standardやFACT IEC等の第三者監査・認定制度が普及に貢献
 - 韓国では、「細胞を供給する細胞管理事業者*」に対して規制当局からのライセンスが求められている。Minimal manipulationは対象外であるが、品質マネジメントシステムの普及に貢献

*再生医療実施機関及び製造業者に対して細胞を提供する者

日本の動向:

- 日本医療研究開発機構、経済産業省及び日本再生医療学会が細胞原料供給及び技術要件・基準等についてガイダンスを発出
 - ヒト幹細胞等加工再生医療製品の品質及び安全性等評価に共通の基本となる技術要件・基準・留意事項 (AMED)
 - ヒト(同種)細胞原料供給に係るガイダンス(経済産業省)
 - 再生医療等安全性確保法における細胞培養加工施設での無菌操作に関する考え方(日本再生医療学会)等

Overview of Novartis supplier approval of medical institutions



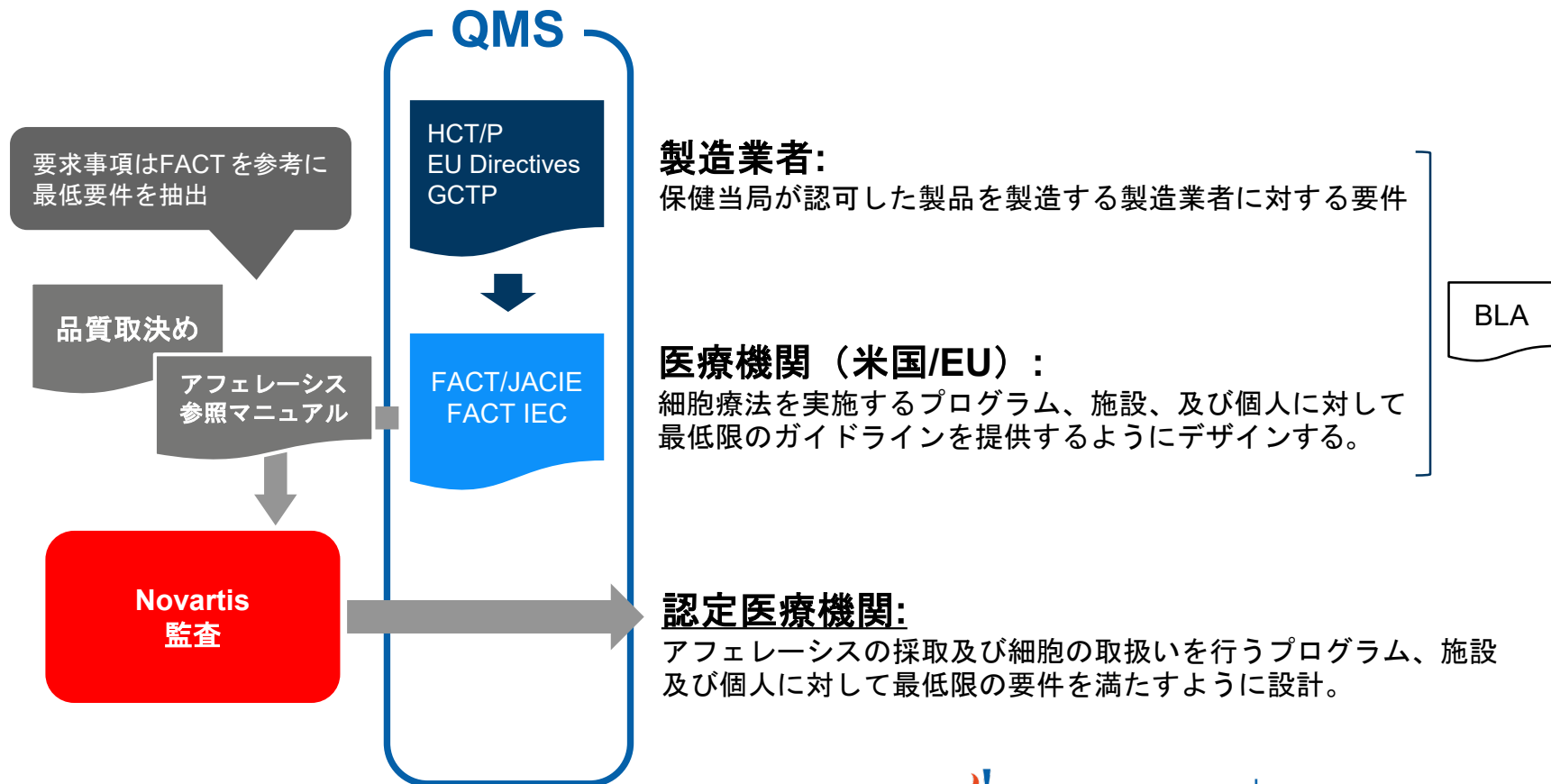
- 品質取決め
- 品質マネジメントシステム
- 施設管理, 機器管理及び操作技術
- Onsite 及び Remote audits

Novartis concept

1. 医療機関は再生医療等製品の製造にとって重要なパートナーである。「品質取決め」は、医療機関とノバルティス社をつなぐ重要な資料である
2. ノバルティス社は以下の医療機関からのみ白血球アフェレーシスを受領する:
 - 品質マネジメントシステムを導入している
 - 業務上/技術上の訓練を受け、準備ができている
 - ノバルティス社が認定した施設

白血球アフェレーシス材料は、品質マネジメントシステムの下で再生医療等製品を製造するために「適格な原料」であることが保証されていなければならない

Novartis concept



Novartisからの指摘事項の傾向（日本）

指摘事項:

- 作業者の教育手順・教育プログラム
- 文書(手順書・記録様式)の管理手順
- 記録(電磁的記録も含む)の保管手順
- 変更管理手順
- 逸脱管理手順
- 出荷手順 等

背景の推察:

- ISO認定を持っている医療機関が多いが、GMP/GCTPのような「製造・出荷」とは目的が異なる
 - 特化した手順
 - 変更管理の範囲が限定的
 - 医療事故、不適合及び逸脱管理手順が混同しやすい
 - 出荷の概念がない

On-site audit vs Remote audit

	実地監査	リモート監査
監査基準	(監査基準は同じ)	
要件	弊社品質保証部門が監査可能と判断した場合	<ul style="list-style-type: none">弊社品質保証部門が監査可能と判断した場合被監査施設と監査員が「リモート監査」が可能と判断し合意した場合
監査時間	原則2日間	原則2日間 <ul style="list-style-type: none">2日間で監査が終了しない場合には延長追加実地監査の必要性は監査員が判断
事前提出資料	監査アジェンダに含まれる資料 <ul style="list-style-type: none">Pre-alignment meeting 不要監査日2週間前までに一部の手順書及び関連記録等を提出	Pre-alignment meetingで合意した資料 <ul style="list-style-type: none">監査員を含めてPre-alignment meetingで相談監査日1週間前までに合意したすべての手順書及び関連記録等を提出 (ご提出いただく文書はかなり多い)
施設確認	実地でツアー	ライブ動画 and/or 録画動画にて確認 (場合によっては監査当日に写真撮影をお願いすることがございます)
文書確認	実地で資料を確認しながら質疑応答	事前提出資料からの疑問点を中心に質疑応答
監査報告書	監査後に監査員が被監査施設へ提出	
是正措置計画書	必要(監査報告書発出、品質保証部門がサポート)	
是正完了報告・確認	必要(是正措置計画書の完了予定日に準じる)	

Remote audit

コロナ感染のリスクを考慮し、原料(白血球アフェレーシス材料)の製造と品質保証体制を実地監査に代わり確認する監査手法

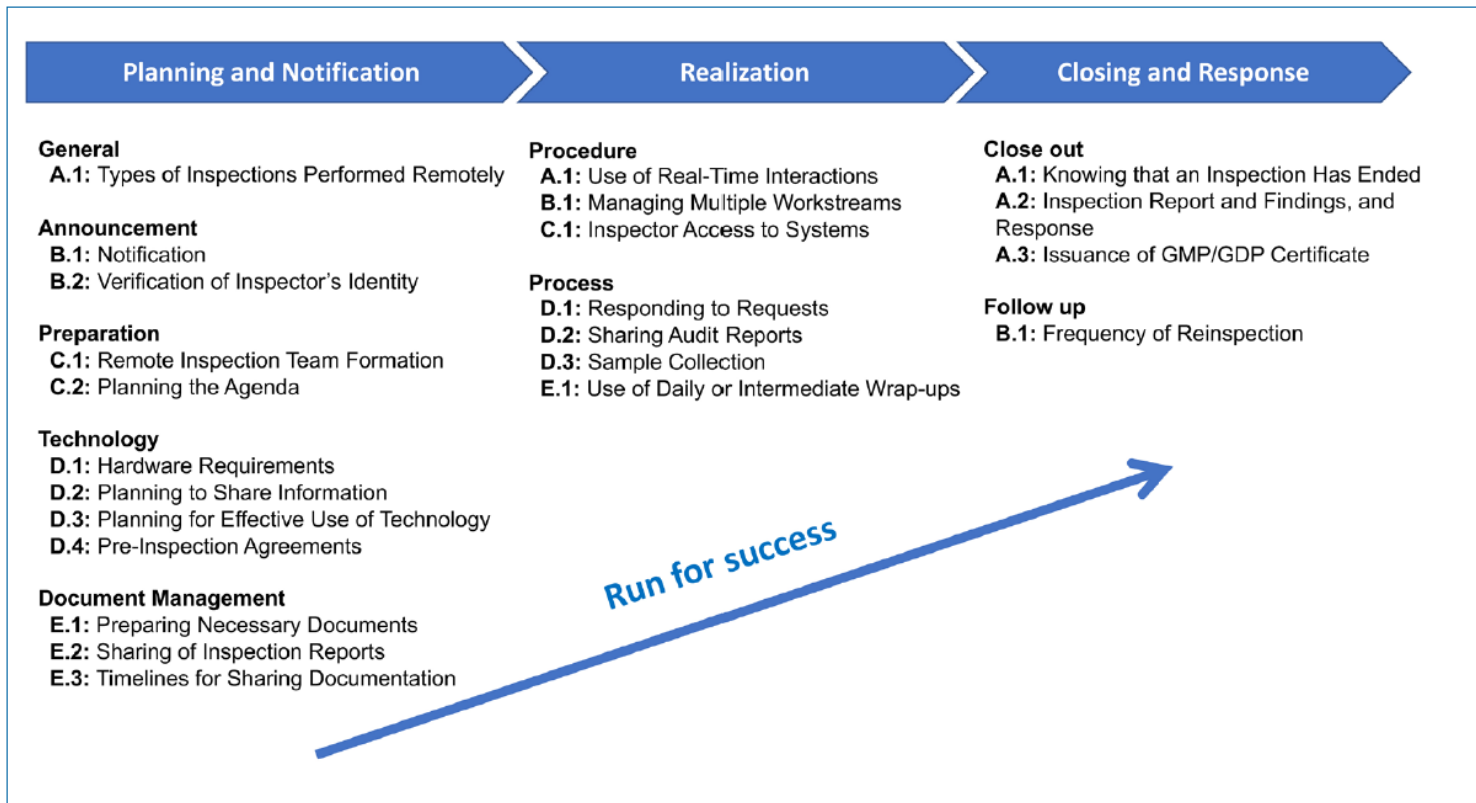
【要件】

1. 被監査施設と弊社監査員との間で合意が得られた場合に限り、リモート監査またはリモートと実地監査の組み合わせにより実施します。
 - 監査員がお願いした事前資料を提出できる。
 - 予定した時間でリモート監査が終了できなかった場合に、追加の時間を確保できる。
 - 監査員が判断した場合に、フォローアップの実地監査を受け入れ可能である。
2. テレビ会議を使って実施します。
 - 安定した接続状態で文書や作業を確認できる。
 - 接続不具合が発生した場合に備えて、予備のPCや音声(電話)で対応できる。
 - 準備した電子媒体(PDF、ワード、エクセル、画像)を共有し、監査を実施できる。
 - 映像による現場ツアーが可能である。また、監査員の要望に応じて電子媒体(画像やPDF)で資料を提供できる。

Point to Consider in Remote and Hybrid GMP/GDP Inspections PDA 2021



ISBN-978-1-945584-28-2



医療機関への監査経験から

- **原料供給のために医療機関内で「新たな繋がり」が必要なケースもある**
 - 医療機関内の複数部門が関わる場合、責任分担、連絡体制、教育システム、文書化・記録作成及び出荷システム構築等、原料の品質確保のために医療機関内で「新たな繋がり」が必要なケースが多い
- **日本の医療機関とGTP/GCTP製造所（製造販売業者も含む）では、「文化」が異なるため「言語」が異なる**
 - 医療機関に対して品質マネジメントシステムの必要性、要求事項の詳細や及びそれらの理由・背景を説明できる人材育成が必須
- **医療機関の負担増が心配**
 - 再生医療等製品の承認品目数が増えると、各社から医療機関への監査が増えるだろう。「原料供給者」としての要件定義やプラットフォーム作りは、限られた医療資源の有効利用につながるとされる
 - コロナ禍での訪問規制



Thank you