

再生医療分野における指針・ガイドライン： 再生医療の適正かつ効果的な推進を目指して

*Guidelines on Regenerative Medicine in Japan: Approaches for Appropriate and
Effective Promotion of Regenerative Medicine*

Keywords

再生医療
細胞組織医薬品等→用語解説106頁
品質・安全性
指針・ガイドライン

早川 堯夫¹⁾ 永田 龍二²⁾

- 1) 国立医薬品食品衛生研究所
2) 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部

Summary

There are many approaches for producing and evaluating novel biologicals, including cell/tissue-based products used in regenerative medicine. To have such products contribute more significantly to human health care, it is essential that suitable measures based on sound scientific principles and approaches should be taken by physicians, manufacturers and control authorities to assure the quality, safety, and efficacy of these products. In addition to this, relevant aspects with respect to emerging technologies, public concerns, as well as the protection of individual rights are essential elements that must be taken into account.

In this article, Japanese guidelines on the quality and safety of cell/tissue-based products, as well as on ethics in regenerative medicine are described.

はじめに

生命科学や関連技術の進歩の延長線上に人々が期待する大きな成果に、画期的な医薬品・医療機器や医療技術の開発がある。その成果が優れていれば、保健衛生面で人類に恩恵をもたらす共通の資産としての価値が高くなる。これらの医薬品・医療機器や医療技術は、科学的には、生命科学や関連技術の進歩を集学的に統合化して得られる結晶であるが、その過程において、いかに個々の科学的要素を充実させ、最も効果的かつ最大限に活用できるか、また、最終目標である品質・有効性・安全性においていかに望ましいものとするかが、必須の課題である。一方、社会的な存在としての医薬品・医療機器や医療技術という視点で見ると、特に先端的製品や技術であればあるほど、その開発や適用に当たって、倫理的妥当性、社会的理解や認知、経

Hayakawa, Takao¹⁾/ Nagata, Ryuji²⁾

1) National Institute of Health Sciences

2) Division of Cellular and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences

E-mail: rnagata@nihs.go.jp

経済的妥当性などの課題にいかに対応し、クリアするか、その結果、人類の資産である優良な医薬品・医療機器や医療技術を、いかに速やかに誕生させ、医療の場に提供し、いかに適正に使用するかが、重要課題である。トータルとして、基礎研究・基盤技術研究から臨床応用・実用化に至るまでの過程をいかにスムーズに効率よく行うかというポイントは、図に示したような各要素をそれぞれの連携・調整を取りつつ満たすことにかかっており、規制環境の整備も含め、最終目標を目指した統合的アプローチが必要となる¹⁾。このためには、研究開発、評価、使用の各局面において、再生医療の推進を目指す企業、学界、公的研究機関、規制当局のいずれもが密接な連携、情報共有を図り、それぞれの立場において

それぞれの機能を最大限に発揮しながら、最も望ましい形の共通の目的実現を目指した科学的思考やアプローチを実践すること、すなわち情報や認識の共有化がキーポイントになる。

これらのさまざまな局面で、各種指針・ガイドラインや品質・有効性・安全性にかかわる評価科学の適切な適用が重要な役割を演ずることになる。再生医療に限らず、指針・ガイドラインは本来、科学技術の所産を最も望ましい形で、かつ迅速、効率的に臨床の場にもたらすために、望ましい考え方やアプローチ法、適切な試験項目や試験、作成すべきデータを示すものである。再生医療分野は医療技術的にも新しく、経済的妥当性、社会的理解・認知、倫理的妥当性の面でも現時点では確たる答えがすべて用意されているとは限

らない分野である。このような分野では、健康被害や倫理問題などが発生することのないよう特に慎重に配慮する一方で、先端科学技術の「より望ましい形で国民生活への還元」ということの意義を踏まえ、これを推進することは極めて重要であるとの認識をもつ必要がある。指針・ガイドライン類は、新たな医療技術を1日でも早く国民のもとに提供するための流れをより適正、円滑に推進するためのものであって、結果的にブレーキをかけるためのものとして利用してはならない。このため、公的な指針・ガイドラインの作成・運用に際しては、その時点での科学的かつ合理的な根拠に基づいて、社会的な合意を得つつ行われる必要がある。不確実な要素を多く含む技術的および行政的諸課題に対しては、学際的に可能なアプローチを含む統合的アプローチや国際的動向も加味した上で、社会的に最適な選択肢を決定し、歩を進めることが肝要である。

以下に再生医療に関係すると思われる既存の指針・ガイドラインについて概説するが、これらは必要なすべてを包含したものではなく、また、科学技術などの進歩や社会情勢の変化に対応して、適宜、見直しの対象ともなるべきものである。

品質・安全性面における指針・ガイドライン

再生医療に用いられる細胞組織製品に特徴的な最重要課題は、①ウイルスなどの感染性物質の伝播を可能なかぎ

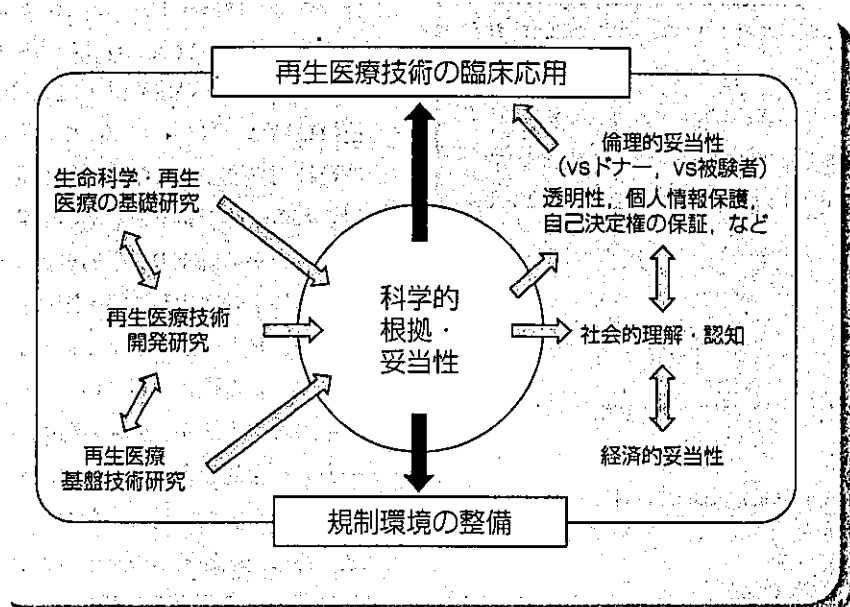


図 再生医療の実現化に向けて統合的アプローチが有用となるさまざまな局面¹⁾

り防止すべきであること、および、②製品ごとにその特質を個別に考慮した品質・安全性確保のための適切な方策をケースバイケースで採用すべきであること、の二点である²¹⁻⁵⁾。

2003年5月に告示された「生物由来原料基準」⁶⁾は、医薬品、医薬部外品、化粧品および医療機器(以下、医薬品等)に使用されるヒト、その他の生物(植物を除く)に由来する原料または材料(添加剤、培地などとして製造工程において使用されるものを含む)について、製造に使用される際に講ずべき必要な措置に関する基準を定めることにより、医薬品等の品質、有効性および安全性を確保することを目的としたものである。ヒトまたは動物の細胞や組織に由来する再生医療用の医薬品等は、「生物由来原料基準」⁶⁾においては「人細胞組織製品」もしくは「動物細胞組織製品」として分類されており、それぞれ「人細胞組織製品原料基準」(表1)および「動物細胞組織製品原料基準」の中で、ドナーの適格性、原材料の採取の方法、記録の保管などについて規定されている。「生物由来原料基準」⁶⁾は、厳密には薬事法上の医薬品等のみを直接の規制対象としていることから、医師/医療機関の責任により実施される臨床研究(薬事法上の承認申請の意志をもたずに実施される研究。その研究結果報告書を承認申請資料として用いることは原則不可)に用いられる細胞組織製品は規制対象に該当しないと考えられるものの⁷⁾、薬事法上の医薬品等では「生物

由来原料基準」⁶⁾の遵守が義務付けられていること、および「ヘルシンキ宣言」(「11. ヒトを対象とする医学研究は、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献の十分な知識、他の関連した情報源及び十分な実験並びに適切な場合には動物実験に基づかなければならない」)⁸⁾を踏まえると、再生医療の臨床研究を実施するに当たっても、この「生物由来原料基準」⁶⁾に可能なかぎり準拠することは当然であると期待される。

同様に、直接的には薬事法上の医薬品等を適用対象としているものの、その開発段階も含めた細胞組織製品の品質および安全性の確保を目的として、2000年に厚生省から「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」という通知⁹⁾¹⁰⁾が出されており、その別添1として「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」(以下、「基本的考え方」)⁹⁾、別添2として「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」(以下、「指針」)¹⁰⁾が示されている。このうち、「基本的考え方」⁹⁾は、製品の由来がヒトか動物かを問わず、細胞組織製品全般に共通して品質・安全性を確保するために必要な基本的考え方を示したものである。「基本的考え方」⁹⁾には、「生物由来原料基準」⁶⁾で規定されている内容に加えて、製造工程に関するGMP(Good Manufacturing Practice)の概念など、重要な考え方が明記されており(表2

下線部)、「生物由来原料基準」⁶⁾と併せて日本版cGTP(current Good Tissue Practice)と捉えることができるであろう。

一方、「指針」¹⁰⁾は、ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性確保のための基本的な要件を定めたものである(表3)。この「指針」¹⁰⁾においては、当該医薬品等の臨床試験(薬事法上の承認申請の意志をもって実施される治験)をわが国で実施するに当たり、臨床試験依頼者は事前に厚生労働大臣に対して本指針に適合することの確認を求めるとされているが、その際の実験申請資料に記載すべき内容を具体的に明らかにしたものである。本文書の適用対象は、ヒト由来の細胞・組織加工医薬品等に限定されているもの(ここでいう「加工」の定義は表4を参照)、当該医薬品等の臨床研究を実施する場合および他の細胞組織製品を用いて臨床研究/臨床試験を実施する場合でも、その内容は十分活用できるであろう。臨床研究/臨床試験に用いられる細胞組織製品の品質および安全性の確保のためには、上記「生物由来原料基準」⁶⁾および「基本的考え方」⁹⁾を踏まえながら、「指針」¹⁰⁾で具体的にあげられている事項について十分理解・考慮しなければならないのである。

なお、細胞組織製品の製造過程で人為的に遺伝子操作を行うケースでは、その導入遺伝子から発現する蛋白質に何らかの作用を期待する場合、厚生労働省や文部科学省の指針¹¹⁾¹²⁾の適用対

1. 人細胞組織製品[人に由来する原料又は材料(血液及び血液から製造される成分を除く。)から構成される医薬品又は医療用具をいう。以下同じ。]の原料又は材料として用いる細胞及び組織については、採取するために必要な衛生管理を行うのに十分な人員及び設備を有する施設で採取されたものでなければならない。
2. 人細胞組織製品の原材料として用いる細胞又は組織を採取するに当たっては、次に掲げる措置が講じられていなければならない。
 - ア) 当該細胞又は組織を採取する過程における病原微生物その他疾病の原因となるものによる汚染を防止するために必要な措置が講じられていること。
 - イ) 採取された細胞又は組織について、必要に応じて感染症に関する最新の知見に照らして適切な検査が行われ、病原微生物その他疾病の原因となるものに汚染されていない旨が確認されていること。
3. ドナーは、次のいずれにも該当し、人細胞組織製品の原材料として用いる細胞又は組織を提供するにつき十分な適格性を有するものでなければならない。なお、人細胞組織製品の使用の対象者とドナーが同一の者である場合は必ずしもドナースクリーニングを必要としない。
 - ア) 当該細胞又は組織を採取するに当たって、それらの利用の目的に応じ、問診、検診、検査等により、細菌、真菌、ウイルス等の感染が否定されていること。
 - イ) ア)の検査項目及び検査方法が感染症等に関する最新の知見に照らして適切なものであること。
 - ウ) ア)の検査項目、検査方法等に応じた再検査がウインドウピリオドを勘案して適切な時期に行われていること。
4. 上記のほか次に掲げる疾病等について、問診、検診、検査等を行うとともに、輸血又は移植医療を受けた経験の有無等を勘案して、ドナーとしての適格性があると判断されていないなければならない。
 - ア) 梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症
 - イ) 敗血症及びその疑い
 - ウ) 悪性腫瘍
 - エ) 重篤な代謝及び内分泌疾患
 - オ) 膠原病及び血液疾患
 - カ) 肝疾患
 - キ) 伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の痴呆症
5. 細胞又は組織の採取を行う者が、ドナーとなる者に対して、ドナースクリーニングの実施前に細胞及び組織の利用目的、個人情報保護、その他採取に関する事項について当該者の理解を得るよう、文書を用いて十分に説明し、自由な意思による同意を文書により得たものでなければならない。なお、説明に当たっては、同意の拒否及び撤回の権利があり、拒否又は撤回することにより当該者が不利益を受けないことが明らかにされていないなければならない。
6. ドナー本人が説明を受け同意を与えることが困難な場合又は単独で完全な同意を与える能力を欠いている場合において、下記の要件を満たす場合に限り、代諾者(本人に対して親権を行う者、配偶者及び後見人その他これらに準じる者であって、本人に代わって説明を受け、本人に代わって同意をする権限を有するものをいう。以下同じ。)の同意により細胞又は組織の採取を行うことができる。
 - ア) 当該ドナーからの細胞又は組織の採取が人細胞組織製品の品質、有効性及び安全性の確保の観点等から必要とされる合理的理由があること。
 - イ) 代諾者がドナーの意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であり、かつ、代諾者の同意に際しては、ドナーと代諾者の関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。
 - ウ) 細胞又は組織を採取する者は可能な限りドナーにその理解力に応じた説明を行うとともに、ドナー本人からも同意を得るように努めること。
 - エ) 採取を行う施設の倫理委員会等において、当該ドナーからの細胞又は組織の採取の科学的及び倫理的妥当性が審査され、了承されていること。

表 1-1 「人細胞組織製品原料基準」⁶⁾

7. 死体から細胞又は組織の提供を受ける場合には、遺族に対して5.に従って説明し同意を得たものでなければならない。細胞又は組織の採取は、当該ドナーが細胞又は組織の提供を生前に拒否していない場合に限る。また、ドナーに対する礼意の保持に留意したものでなければならない。
8. 手術等で摘出された細胞又は組織を利用する場合においても、5.及び6.に従って同意を得たものでなければならない。なお、この場合にあつては、当該手術等が細胞又は組織の採取の目的を優先して行われたものであってはならない。
9. ドナーからの細胞又は組織の採取が無対価で行われたものでなければならない。ただし、細胞又は組織の提供により生じるドナーの負担につき、交通費等実際にかかった費用を助産しつつ、倫理委員会等の了承を得た上で、適切な補填がなされることは、この限りではない。
10. 細胞組織製品の原材料となる人の細胞又は組織についての、品質及び安全性の確保に必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。
 - ア) 当該細胞又は組織を採取した施設
 - イ) 当該細胞又は組織を採取した年月日
 - ウ) ドナースクリーニングのための問診、検診、検査等による診断の結果及び状況
 - エ) 当該細胞又は組織を採取する作業の経過
 - オ) 倫理委員会等の審議結果
 - カ) 同意説明文書及び同意文書
 - キ) ドナーに関する識別番号
 - ク) ア)からキ)に掲げるもののほか、人細胞組織製品の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

表 1-2 「人細胞組織製品原料基準」⁹⁾

象にもなり、臨床研究/臨床試験の実施前には確認申請が必要となる。動物培養細胞をフィーダー細胞として利用する場合も含めて、製造過程で動物由来の細胞・組織を用いる際には、厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学研究事業によりまとめられた感染性物質に関する指針¹⁶⁾¹⁵⁾も参考になるであろう。また、2002年の薬事法改正に伴い、企業の依頼により実施される従来型の臨床試験(治験)に加えて、2003年7月からは新たに医師/医療機関主導型の臨床試験(治験)が認められているが¹⁶⁾、このような臨床試験においても、「医薬品の臨床試験の実施の基準」(Good Clinical Practice: GCP)¹⁶⁾¹⁷⁾を遵守することはもちろん

のこと、「治験薬の製造管理及び品質管理基準並びに治験薬の製造施設の構造設備基準」(治験薬GMP)¹⁸⁾への準拠も求められる。

倫理面における指針・ガイドライン

一般に、臨床研究/臨床試験を実施する際の国際的な倫理的規範として「ヘルシンキ宣言」¹⁹⁾が存在し、さらに臨床研究に関しては2003年7月に告示された「臨床研究に関する倫理指針」¹⁹⁾、臨床試験(治験)に関しては「医薬品の臨床試験の実施の基準」¹⁶⁾¹⁷⁾を遵守することとされている。これらは被験者に対する倫理面での配慮を定めたものであるが、再生医療に特徴的

なこととして、上記「生物由来原料基準」⁹⁾および「基本的考え方」⁹⁾にも明記されているとおり、被験者への倫理的配慮に加えてドナーに対する倫理的配慮も忘れてはならない。

特定の技術および原材料に関して、わが国が策定した医学・生命科学研究全体に係る倫理指針類として、クローン技術、特定胚およびヒトES細胞に関する指針などがすでに公表されており、さらに現在、専門の委員会を設けて審議中のものもある(表5)。また、この他にも関係学会などで独自に作成された指針類もあるので、再生医療研究を実施する際には十分留意されたい²⁾²⁴⁾。

1. 本文書の目的, 基本原則, 定義

- ・細胞組織製品は, 細胞・組織に由来する感染症の伝播などの危険性を完全には排除し得ないおそれがあることから, 他の治療薬や治療法と比較して有用性が同程度以上と判断されるときにのみ使用

2. 細胞・組織採取について

- ・適切な衛生管理。知識・技術をもった人員の確保
- ・倫理委員会での事前調査・審議
- ・ドナーからのインフォームドコンセントの取得。無対価での提供
- ・ドナーおよびドナー動物の選択基準および適格性
- ・感染性物質による汚染を防ぐために必要な措置・検査の実施
- ・記録

3. 製造段階における安全性確保対策

- ・独立した作業区域の設置。複数のドナーからの細胞・組織を同一室内で同時期に取り扱うことや, 交叉汚染を引き起こす可能性のある保管方法の禁止
- ・標準操作手順書の作成および遵守。製造工程に関する記録
- ・採取した細胞・組織および試薬などの受け入れ試験・検査。製品の試験・検査。感染性物質による汚染の危険性の排除
- ・最新技術の反映

4. 職員および組織ならびに管理体制(職員の教育訓練, 健康管理)など

5. 使用段階における安全性確保対策

- ・ドナーや最終製品の試験・検査結果の医療機関に対する提供
- ・患者からのインフォームドコンセントの取得
- ・患者などの試料の保存。患者などに関する情報の把握

6. 個人情報の保護

7. 見直し

※生物由来原料基準では明記されていない内容に下線を付した。

くことが重要である。このようなアプローチおよび種々の事例の蓄積から, 再生医療のさらなる進展が図られるものと期待される。

●文 献

- 1) 早川堯夫: バイオ創業におけるレギュラトリーサイエンスの新展開, 国立医薬品食品衛生研究所報告 121: 128-143, 2003
- 2) 早川堯夫, 山崎修道, 延原正弘 編: バイオ医薬品の品質・安全性評価, 東京, エル・アイ・シー, 2001
- 3) 早川堯夫, 石井明子: 先端的バイオロジクス開発の現状と新たなバイオ創業に向けての課題, 医薬品研究 33: 693-729, 2002
- 4) 早川堯夫: 臨床試験 2003, 東京, 薬事日報社, 157-179, 2003
- 5) 早川堯夫, 永田龍二: 細胞・組織加工 医薬品・医療機器の品質管理, Clin Neurosci 21: 1195-1197, 2003
- 6) 生物由来原料基準, 厚生労働省告示 第 210号, 2003 (http://www.hourei.mhlw.go.jp/%7Ehourei/cgi-bin/t_docframe.cgi?MODE=hourei&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=513)
一部改正: 厚生労働省告示 第 157号, 2004 (http://www.piis.pref.mie.jp/ipp/ta/index_a1-2.asp?PARAM1=10001434)
- 7) 臨床研究機関への医薬品, 医療機器等の提供について, 薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律 参考資料, 2002 (<http://www.mhlw.go.jp/topics/2002/09/dl/tp0910-2f26.pdf>)
- 8) 世界医師会(日本医師会 訳): ヘルシンキ宣言—ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則, 2002 (http://www.med.or.jp/wmia/helsinki02_j.html)
- 9) ヒト又は動物由来成分を原料として製

表 2 「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」⁹⁾の概略

おわりに

再生医療の臨床研究/臨床試験を実施するに当たって, たとえば細胞組織製品の品質・安全性に関する「基本的考え方」⁹⁾や「指針」¹⁰⁾をはじめ, 本稿で紹介した指針・ガイドライン類はそれぞれの作成時点での知識や情報に基づくものであることから, これらを

未来永劫固定化された規制と捉えることは不適切である。基礎研究・基盤技術研究や非臨床試験も含めて, 個々の細胞組織製品について実施される試験の内容やその成績の評価に際しては, 品質および安全性の確保, そして国民に対する先端科学技術の迅速な還元という最終目的を常に意識しながら, 倫理面への配慮も含めた統合的アプローチにより柔軟かつ合理的に対応してい

造される医薬品等の品質及び安全性確保について、厚生省医薬安全局長通知 医薬発第1314号, 2000 (<http://www.nihs.go.jp/mhlw/tuuchi/2000/001226-1314/001226-1314.pdf>)

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、同通知別添1, 2000 (<http://www.nihs.go.jp/mhlw/jouhou/cell/cell-a.pdf>)

- 10) ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について、厚生省医薬安全局長通知 医薬発第1314号, 2000 (<http://www.nihs.go.jp/mhlw/tuuchi/2000/001226-1314/001226-1314.pdf>)

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、同通知別添2, 2000 (<http://www.nihs.go.jp/mhlw/jouhou/cell/cell-b.pdf>)

- 11) 遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について、厚生省薬務局長通知 薬発第1062号, 1995 (<http://dgm1pc13.nihs.go.jp/www/cgtp/guidline/951115.pdf>)

一部改正：遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針の改正について、厚生労働省医薬局長通知 医薬発第0329004号, 2002 (<http://dgm1pc13.nihs.go.jp/www/cgtp/guidline/020329.pdf>)

- 12) 医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について、厚生労働省医薬局審査管理課長通知 医薬審発第0213001号, 2003 (http://dmd.nihs.go.jp/iso-tc194/guide_kihon.pdf)

- 13) 遺伝子治療臨床研究に関する指針、文部科学省・厚生労働省告示第1号, 2002 (<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>)

<参考> 遺伝子治療臨床研究に関する「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に基づく第一種使用規程承認申請

1. 本文書の目的、定義

2. 利用目的、製造方法および安定性

①原材料となる細胞・組織および製造方法について

- ・原材料となる細胞・組織の特性と適格性の確認。採取した細胞・組織の一部保管。感染性物質の不活化/除去。加工した細胞の特性解析
- ・培地や細胞・組織の処理に用いる試薬などの全成分について、感染性物質の否定も含めて適格性を明らかにし、必要な品質規格を設定。培養・加工時の血清の使用は可能なかぎり避ける。これが避けられない場合、血清由来感染性物質の混入・伝播の防止および使用血清の一部を保管
- ・細胞・組織に人為的に遺伝子を外部から導入する場合における詳細は文献11も参照

②細胞・組織以外の原材料について

- ・細胞・組織以外に最終製品の一部を構成する原材料がある場合、当該原材料の品質および安全性ならびに細胞に及ぼす影響を検討。当該原材料の特性に応じて文献12を参考に必要な規格を設定

- ・細胞・組織と患者の適用部位を隔離する目的で非細胞・組織成分を用いる場合、次の項目を参考に効果・安全性を確認：免疫隔離の程度、栄養成分および排泄・分泌物の拡散、細胞・組織由来の生理活性物質の膜透過キネティクスと薬理効果、患者由来の生理活性物質の細胞・組織への有害作用

③細胞・組織の同一性および均一性の確認、品質管理、製品の安定性の確認

- ・次に示す一般的な品質管理試験項目を参考に必要な規格を設定：細胞の回収率・生存率、同一性の確認、細胞・組織由来の目的生理活性物質の量/力価、無菌性およびマイコプラズマ、エンドトキシン、製造工程由来不純物、細胞の純度、細胞・組織由来の目的外生理活性物質の種類および量/力価、力学的適合性、感染性物質

3. 非臨床安全性試験、効力/性能を裏付ける試験、体内動態

- ・特に次の項目について必要に応じて動物および *in vitro* での試験を実施し、安全性を確認：加工細胞の性質の変化、細胞・組織が産生する各種生理活性物質の定量および患者への影響、患者の正常細胞・組織に対する製品の影響、望ましくない免疫反応が生じる可能性、(最終製品が大量に生産される場合には)一般毒性試験

4. 臨床試験(外国における開発状況も含める)

①試験計画の概要

- ・製品適用後の有効性/安全性評価期間・項目は十分検討して決定。免疫学的事項も含める

5. 確認および報告

表3 「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」¹⁰⁾の概略

の手続等について、厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知 科発第0219001号, 2004 (<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>)

14) 異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針について、厚生労働省医政局研究開発振興課長通知 医政研発第0709001号, 2002 (<http://www>)

1. 細胞・組織の人為的な増殖

例) ドナーから採取した細胞・組織を体外で培養・増殖させた後、それを患者に適用する場合。

2. 細胞・組織の活性化などを目的とした処理

①薬剤処理

例) ドナーから採取した未分化の細胞の体外での培養に際し、分化誘導物質を添加して目的とするステージの細胞に分化させた後、それを患者に適用する場合。

②生物学的特性の改変

例) 採取した細胞を体外で培養する際に、サイトカインや抗原で人為的に刺激することによって細胞の生物学的特性を目的のものに改変した後、それを患者に適用する場合。

③細胞・組織の遺伝子工学的改変

例) 採取した細胞・組織に体外で遺伝子導入を行った後、それを患者に適用する場合(このような場合は「遺伝子治療」の範疇にも属することに注意)。

3. 非細胞・組織とのハイブリッド化

例) 採取した細胞・組織の体外での培養に際し、特定の効果を期待して人為的に添加された非細胞・組織成分が、最終製品においても含有されている場合。一例としては、採取した細胞を培養用マトリクス上で培養し、それにより得られた増殖細胞の貼りついたマトリクス全体を患者に適用する場合。

4. カプセル化

例) 細胞・組織加工医薬品・医療機器の本質である細胞・組織が適用患者などに直接的に接触しないよう、非細胞・組織成分を用いて当該細胞・組織が隔離されるような剤型として最終製品が製造されている場合。一例としては、目的のペプチド・蛋白を産生・分泌する動物細胞を患者に適用する際に、そのまま適用したのでは免疫反応の惹起や人獣共通感染症病原体の混入が懸念されるため、目的のペプチド・蛋白が透過するような材質のカプセルで当該細胞をくるみ、それを患者に適用する場合。

5. その他

注: 上記の区分は各々独立したのではなく、品目ごとに複数の区分に該当する場合もある。

表4 「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等」¹⁰⁾における「加工」の具体例

<臨床研究>

- ・臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省, 2003)¹⁹⁾
- ・ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方(厚生労働省 厚生科学審議会 科学技術部会 ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会, 審議中)

<臨床試験>

- ・医薬品の臨床試験の実施の基準(厚生労働省, 1997, 2003)^{16), 17)}
- ・生物由来原料基準(厚生労働省, 2003)¹⁸⁾
- ・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(厚生省, 2000)⁹⁾

<研究全般>

- ・ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律(法律第146号, 2000)²⁰⁾
- ・ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針(文部科学省告示第155号, 2001)²¹⁾
- ・特定胚の取扱いに関する指針(文部科学省告示第173号, 2001)²²⁾
- ・ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方(中間報告書)(総合科学技術会議 生命倫理専門調査会, 2003)²³⁾

mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html)

- 15) 再生医療分野における「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針(案), 第19回 厚生科学審議会 科学技術部会資料, 2004 (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/04/dl/s0414-3f.pdf>)
- 16) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令, 厚生労働省令第106号, 2003
- 17) 医薬品の臨床試験の実施の基準, 厚生省令第28号, 1997(文献16により一部改正) (http://www.ourei.mhlw.go.jp/%7Ehourei/cgi-bin/t_docframe).

表5 再生医療に関するわが国の倫理指針類

- cgi?MODE=hourei&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=462)
- 18) 治験薬の製造管理及び品質管理基準並びに治験薬の製造施設の構造設備基準。厚生省薬務局長通知 薬発第480号, 1997 (http://www.hourei.mhlw.go.jp/%7Ehourei/cgi-bin/t_docframe.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=3213)
- 19) 臨床研究に関する倫理指針。厚生労働省告示 第255号, 2003 (<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/dl/tp0730-2b.pdf>)
- 20) ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律。法律 第146号, 2000 (http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/main.htm)
- 21) ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針。文部科学省告示 第155号, 2001 (http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/main.htm)
- 22) 特定胚の取扱いに関する指針。文部科学省告示 第173号, 2001 (http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/main.htm)
- 23) 総合科学技術会議 生命倫理専門調査会：ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方(中間報告書)。2003 (<http://www.8.cao.go.jp/cstp/tyousakai/life/pubcom/chukan.pdf>)
- 24) 丸山英二：わが国の医学・生命科学に関する政府指針。ジュリスト 1247: 37-48, 2003

バイオ創薬の新たな展開と効果的な推進に向けて

早川 堯夫

現在は創薬史上に類のない時機である。ゲノム解読後のゲノム科学をベースにした創薬、幹細胞学の発展などをベースにした細胞治療や再生医療用の製品開発、その他の生命科学や先端技術の進展を背景にした創薬など、いずれも熾烈な国際的競争が展開されている。医薬品などが疾病の予防、診断、治療を通して保健衛生の向上に寄与するものであり、それゆえに人類に恩恵をもたらす共通の資産であるという本質を考えれば、創薬が国際競争により推進されることは、当然望ましいことである。わが国としては、科学技術立国を目指すということも含めて、米・欧に伍して、産・官・学あげてこの課題に取り組む必要がある。

創薬は、シーズ探索・発見と、およびそれをもとにした医薬品候補の探索・選択・最適化、製法の検討、品質・有効性・安全性評価という二つのステージに大別される。

ゲノム科学をベースにした創薬の場合、第1のステージは、疾患や薬物の作用、生体の恒常性維持に関係する新規遺伝子や蛋白質の探索とその機能解明である。このためには、各種ゲノミクス、プロテオミクス、バイオインフォマティクスなどの包括的・網羅的なアプローチや、これらにより絞り込み、推定された遺伝子や蛋白質機能の実証的な解析・確認が必要とされる。しかし、キーとなる“機能の実証的解析・確認”は、

適切な技術基盤が必ずしも十分に開発、整備されておらず律速段階となっている。したがって、この点をブレイクスルーすれば、米・欧に匹敵する“新規日の丸遺伝子や蛋白質”を見いだすことも可能であり、わが国独自の技術開発や研究の進展に期待したい。

第2のステージは、明らかにした遺伝子や蛋白質の機能に基づく創薬である。その際、機能が明らかにされた新たな遺伝子、蛋白質、関連機能分子自体が医薬品候補(有効成分)となるケースや、新たに機能解明された遺伝子や蛋白質を分子標的としてこれらを制御できるもの、たとえば、アンチセンスや siRNA などの核酸、抗体類、分子標的的化学合成品、

テーラーメイド型製品などが医薬品候補となるケースが考えられる。第2ステージで最も重要なことは、有効性・安全性確保の観点から最終的にあるべき薬剤の姿を想定しながら開発を進めることであり、そこで DDS 研究の果たす役割は大きい。

医薬品は有効成分によって第1の特性を与えられるが、DDS技術によって第2の特性を与えられる。それは、臨床目的に応じた薬物治療の最適化、究極的には、必要な場で、必要な時間、必要な濃度で有効成分が作用するという特性の賦与である。蛋白質性医薬品、核酸医薬品、遺伝子治療薬、分子標的薬などは有効成分において画期的なものであるとともに、DDS研究による適切な特性の賦与により最も有効に活用される先端的医薬品となるものが多い。また、細胞をベースにした製品のあるものは、適用された生体側とのコミュニケーションにより効能効果を示すという理想的な薬剤を目指すものである。最適な DDS は集学的に統合化して達成されるが、わが国には充実した研究基盤があり、世界をリードできる潜在力がある。

新規遺伝子・蛋白質機能解明や再生医学・細胞治療に有用な細胞の開発と、DDS研究の推進・統合により、わが国のバイオ創薬が効果的に推進され、国益に適うとともに、平和的で素晴らしい国際貢献にもなることを心から期待したい。



はやかわ たかお
国立医薬品食品衛生研究所副所長

医薬品 の 安全性

国立医薬品食品衛生研究所所長 長尾 拓 編

南山堂

バイオロジクスの品質 と 安全性評価

I. バイオロジクス概論

バイオロジクスとは、起源・製造方法面からみれば、「生物由来の医薬品・医療機器または生物機能を利用して製造した医薬品・医療機器」となる。機能面からみれば、「生体内機能分子としての作用を発現させようとするもの」、「生体内機能分子の作用を促進または制御するもの」、「生体細胞・組織などの再生・修復または代替に資するもの」といえる。物質面からみれば、「ペプチド・タンパク質、核酸、糖質、細胞・組織、あるいは臓器抽出物など」ということになる。古典的なバイオロジクスとしては、組織・臓器や体液等由来のホルモン、酵素、血液凝固因子類のようなペプチド・タンパク質性の医薬品およびそれを利用した医療機器のほかに、ワクチン・抗毒素類、全血製剤や赤血球・血小板製剤があり、また広い意味ではヘパリンやコンドロイチン硫酸のような糖質なども含まれ得る。微生物の生産する抗生物質や抗腫瘍薬なども生物由来の医薬品ととらえることが可能であるが、本章の対象としては取り扱わない。

1980年代以後、生命科学の進歩および遺伝子組換え技術、細胞工学技術、あるいは細胞分離・培養技術、動物育種・繁殖技術、核酸分析・合成技術などのバイオテクノロジーを中心とする先端技術の飛躍的な発展を背景に、遺伝子組換え技術を用いて改変された大腸菌や動物細胞など、および有用物質生産細胞株として選抜あるいは加工された培養細胞によるヒトタンパク質などの恒常的な大量生産が可能となった。その結果、ヒトインスリンやヒト成長ホルモンなど、従来の方法では生体から高純度の医薬品として安定供給できる量を得ることが困難であったホルモン・酵素類が大量に供給されるようになり、さらに、血液を原材料とする限りにおいてはウイルスなどの感染性病原因子の混入が理論上完全には否定し得なかったヒト血液凝固因子類などがバイオテクノロジーを応用して生産できるようになった。また、インターフェロンをはじめとするサイトカイン類、エリスロポエチン、コロニー形成刺激因子などの分化・増

殖・成長因子が臨床の場に提供され、さらに最近では細胞膜上のタンパク質などを標的とした抗体類なども新たに医薬品として開発・実用化されている。また、バイオテクノロジーの応用により元の構造の一部を改変し、例えば生体内での血中半減期の延長や作用特異性の向上など、新たな機能を人為的に付加した改変型ペプチド・タンパク質性医薬品も開発されている。

上記のような細胞基材から生産されるタンパク質性医薬品以外にも、新しいタイプのバイオテクノロジー応用医薬品として、「遺伝子治療用医薬品」、アンチセンスやリボザイムなどの「核酸医薬品」、細胞や組織そのものを医薬品として応用した「細胞・組織利用医薬品」、トランスジェニック動物（人為的に外来遺伝子を導入した動物）やクローン動物（遺伝子レベルでみてまったく同一の動物個体群）またはトランスジェニック植物に生産させたタンパク質や細胞などを有効成分とした「動物工場/植物工場由来医薬品」が注目を浴びている。このうち遺伝子治療用医薬品は、一般にベクター（目的遺伝子の担い手、本来の病原性を消失させてヒト細胞への感染性のみを保持したウイルス由来のものやプラスミドなど）に目的とするタンパク質の遺伝子を組み込み、これをヒトに投与することにより生体内での目的タンパク質の発現を期待するものである。アンチセンス医薬品は、標的とするタンパク質の遺伝子またはmRNAに相補的な配列をもつ核酸を有効成分とし、これをヒトに投与することにより標的タンパク質の発現抑制を期待するものである。またリボザイム医薬品は、特定の配列のRNA鎖を認識して切断するなどの酵素活性をもつRNA分子を有効成分とする医薬品で、アンチセンス医薬品と同様に標的タンパク質の発現抑制を期待するものである。バイオロジクスの分類を表3-1に示す。

表3-1 バイオロジクス（医薬品）の分類

<古典的バイオロジクス>

- 組織・臓器や尿などから抽出したペプチド・タンパク質性医薬品
- 血液製剤（全血製剤、赤血球・血小板製剤、血漿分画製剤）
- ワクチン・抗毒素類

<バイオテクノロジーなどを用いて生産される先端的バイオロジクス>

- 細胞基材より生産されるペプチド・タンパク質性医薬品（遺伝子組換え技術応用医薬品、細胞培養技術応用医薬品）
- 遺伝子治療用医薬品
- 細胞・組織利用医薬品（細胞・組織加工医薬品も含む）
- 動物工場/植物工場由来医薬品（ペプチド・タンパク質性医薬品や細胞・組織利用医薬品）
- 核酸医薬品（アンチセンス、リボザイムなど）

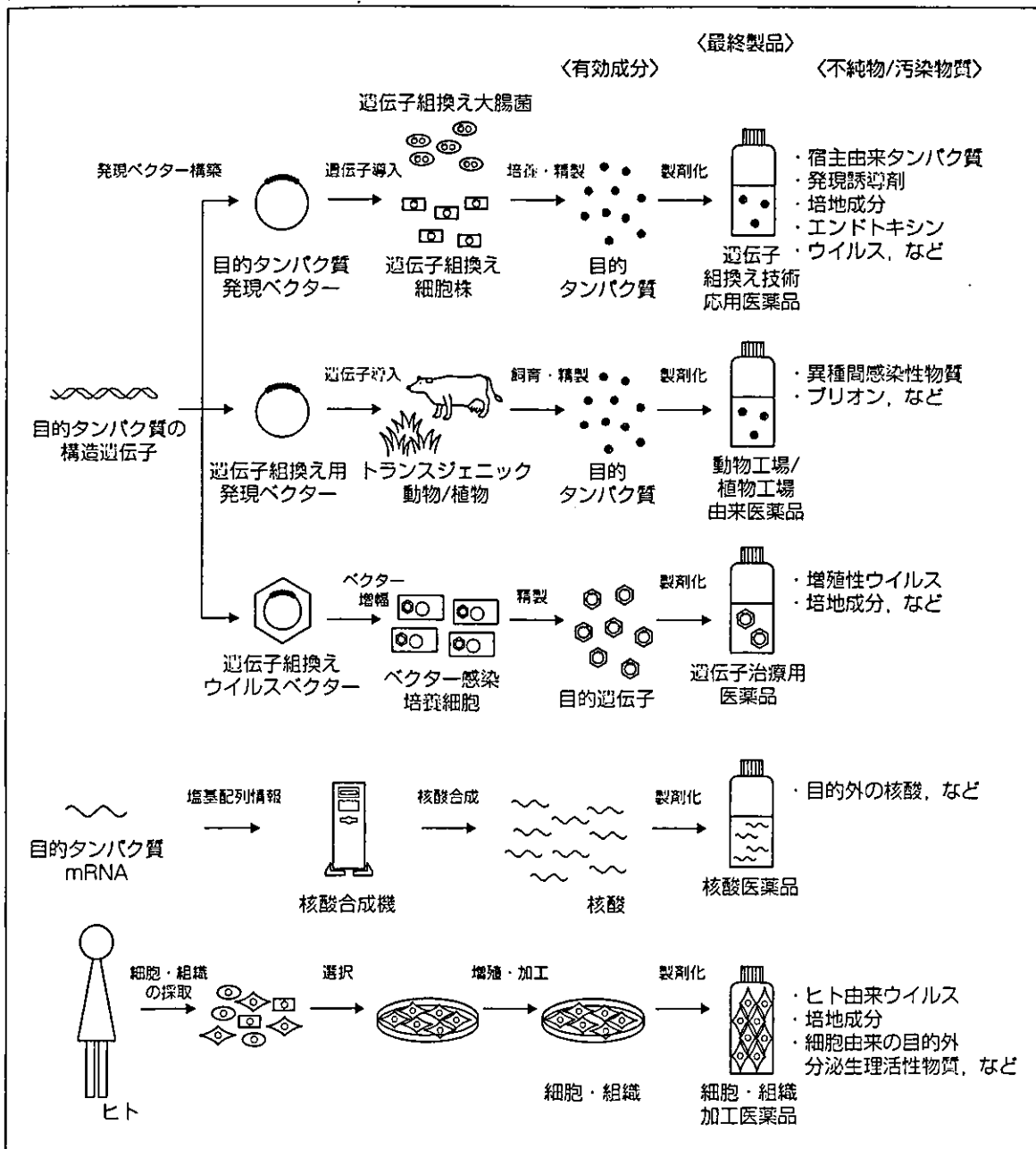
注）この分類はあくまで便宜的なものである。また、上記の区分は必ずしも各々独立しておらず、製品によっては複数の区分にまたがる場合もある。

II. バイオロジクスの品質・安全性確保

バイオロジクスは有効成分および最終製品の構造、組成、特性、品質、安定性、毒性、薬理および体内動態のあらゆる面において化学合成医薬品とは異なる際立った特徴をもつ。すなわちバイオロジクスは、細胞基材由来ペプチド・タンパク質性医薬品、遺伝子治療用医薬品、細胞・組織利用医薬品などのように医薬品製造用基材や製造方法、そして有効成分の本質や不純物、外来性有害因子の種類や混在の可能性の有無などが異なるいくつかのカテゴリーに分類さ

第3章
品質と安全性評価
バイオロジクスの備

図3-1 代表的な先端的生物ロジクス（医薬品）の製造方法の概略



れる（図3-1）。また同じカテゴリーに属する製品であっても、製造方法は製品間で本質的にすべて異なっている。しかも、採用された製造方法如何で品質、安全性および有効性に重大な影響が及ぶ可能性があることもバイオロジクスの特徴である。このため、各々のバイオロジクスの製造方法や特性、品質その他の特徴・特殊性が、医薬品としての臨床上の有効性や安全性にどのような影響を及ぼす可能性があるか十分に検討しておくことがきわめて重要である。

本項では、先端技術を用いて生産されるバイオロジクスを採り上げ、その特徴・特殊性や安全性確保の面で留意すべきと考えられる事項について概説する。なお、バイオロジクスの品質・安全性確保上のポイントは、

- ①原材料の採取段階も含めた製造工程の厳密な管理
- ②各バイオロジクスに特徴的な有効成分および目的物質由来不純物や製造工程由来不純物・汚染物質などの特性・品質解析や品質管理
- ③各バイオロジクスに特徴的な有効成分および目的物質由来不純物や製造工程由来不純物・汚染物質などに関わる安全性の確認
- ④感染性物質に関わる安全性の確保

である。より詳細な情報については、表の脚注に示したホームページ（ガイドライン類）や章末参考文献を参照されたい。

A 細胞基材より生産されるペプチド・タンパク質性医薬品の品質・安全性確保

現在までのところ、医療現場で広く用いられている先端的バイオロジクスの大半は、遺伝子組換え微生物細胞あるいはヒトまたは動物由来の組換え（または非組換え）培養細胞を医薬品製造用基材として、細胞大量培養技術を用いて製造されるペプチド・タンパク質性の医薬品である。わが国では1983年以後このカテゴリーに属する種々の医薬品が承認されている（表3-2）。

遺伝子組換え技術応用医薬品や細胞培養技術応用医薬品は、遺伝子組換え操作を施した大腸菌、酵母、動物細胞や、動物またはヒト由来の非組換え培養細胞などから生産される。その際、どのような細胞基材や培養条件あるいは目的タンパク質の発現誘導条件を選択するかについては医薬品製造業者の任意なシナリオに委ねられており、実際に各社各様である。さらに、細胞基材を培養して目的とする発現タンパク質を産生させた後の製造工程に関しても、精製/処理のスキームや製剤化の方法を採用するにあたって幅広い選択肢が存在する（表3-3）。つまり、これらの医薬品の製造方法全般にわたって、多様なシナリオが存在するということである。

さらに、細胞という生き物を用いて医薬品を生産するという不確定要素を秘めた製造方法であることも留意しておく必要がある。例えば、細胞株（種細胞

表3-2 わが国で承認された細胞基材より生産されるペプチド・タンパク質性医薬品の分類
(ワクチン・抗毒素類は除く。2003年8月現在)

分類	製造過程での遺伝子組換え技術応用の有無	製造用細胞基材
<酵素> ウロキナーゼ (組織培養) ウロキナーゼ前駆体 グリコセレブロシダーゼ 組織プラスミノーゲン活性化因子 (t-PA)	× × ○ ○/×	ヒト培養細胞 ヒト培養細胞 動物培養細胞 動物培養細胞/ ヒト培養細胞
<ホルモン> インスリン グルカゴン 成長ホルモン ソマトメジンC (インスリン様成長因子; IGF) ナトリウム利尿ペプチド	○ ○ ○ ○ ○	大腸菌/酵母 大腸菌 大腸菌/ 動物培養細胞 大腸菌 大腸菌
<サイトカイン> インターフェロン- α , β , γ インターロイキン-2 エリスロポエチン 顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF) G-CSF誘導体 塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF)	○/× ○ ○ ○ ○ ○	大腸菌/ ヒト培養細胞 大腸菌 動物培養細胞 大腸菌/ 動物培養細胞 大腸菌 大腸菌
<血液凝固因子> 血液凝固第VII因子 (活性型) 血液凝固第VIII因子	○ ○	動物培養細胞 動物培養細胞
<抗体> キメラ抗CD20モノクローナル抗体 キメラ抗CD25 (インターロイキン-2受容体 α)モノクローナル抗体 キメラ抗腫瘍壊死因子 (TNF) α モノクローナル抗体 ヒト化抗RS (Respiratory Syncytial) ウイルス抗体 ヒト化抗上皮成長因子 (EGF) 受容体 (HER2) モノクローナル抗体 マウス抗CD3モノクローナル抗体	○ ○ ○ ○ ○ ×	動物培養細胞 動物培養細胞 動物培養細胞 動物培養細胞 動物培養細胞 動物培養細胞

第3章
品質と安全性評価
バイオロジクスの

表3-3 遺伝子組換え技術を応用して細胞基材より生産されるペプチド・タンパク質性医薬品の製造方法におけるシナリオの多様性

- 宿主細胞の選択
- 目的タンパク質 (第1次発現産物) の構造遺伝子 (アミノ酸を実際にコードする遺伝子配列) の由来や塩基配列の選択
 例・アミノ酸配列のデザインを人為的に改変するかどうかの選択。
 ・前駆体や融合タンパク質として産生させるか、単純タンパク質とするか、あるいは、翻訳後修飾を受ける複合タンパク質とするかどうか、などの選択。
- 発現ベクター (目的タンパク質を発現させる目的で宿主細胞に導入されるベクター) の種類や構築方法の選択
- 構造遺伝子の発現を調節する塩基配列 (プロモーターなど) の選択
- 組換え体 (宿主細胞に発現ベクターが導入された細胞) の作製・選抜方法、および選抜された組換え体のバンク化 (単一の性質をもつ細胞を分注した複数のバイアル/アンブルからなるセルバンク-これが医薬品製造用基材にあたる-) の作製の選択
- 培養方法や目的タンパク質の発現条件の選択
- 培養後の精製/処理方法や製剤化の方法の選択

株、セルバンク)は、保存管理法が不適切な場合には変化する可能性がある。また、大量培養中における細胞の変異も考えられる。培養中に生きた細胞内で起こる事象に関しては、人為的な制御が不可能もしくは困難な点が少なからずある。医薬品生産に関連して培養細胞内で起こる事象とは、例えば、遺伝子発現(複製、転写)、遺伝子からのタンパク質の発現(翻訳)、発現タンパク質のプロセッシング、糖鎖付加その他の翻訳後修飾、高次構造形成などである。これらは、最終的に採用された遺伝子発現構成体(遺伝子組換え技術応用医薬品の製造に用いられる、目的タンパク質の構造遺伝子を含む発現ベクター)の種類、培養細胞の種類、細胞の培養条件、目的産物の発現誘導条件などにより大きな影響を受ける。人為的にコントロールできるところもあるが、発現タンパク質のプロセッシング、糖鎖付加その他の翻訳後修飾、高次構造形成などは、前述した発現ベクター、細胞の種類、培養条件などの諸条件に応じてその挙動が変動する可能性を秘めた細胞任せの部分が大いところである。それに加えて、目的産物は一般に物理的・化学的にも、また生物活性の面からみても不安定で変化しやすい高分子活性タンパク質であるという点や、変化のしやすさが製造方法、製剤化、保存方法とも密接に関連しているという点にも着目する必要がある。

ところで、ペプチド・タンパク質性医薬品の物性面での大きな特徴としてあげられるのは、最終製品中の目的成分が多様な分子種から構成される不均一なものとなる可能性が高いことである。どのような不均一性のものが得られるかは、用いられた遺伝子発現ベクター、細胞の種類、培養条件、精製方法などに影響されるが、中でも培養細胞内で起こる遺伝子発現、翻訳、プロセッシング、翻訳後修飾などや製造工程中でのタンパク質の不安定さに起因する一部の構造変化などの影響が大きい。

一方、目的成分とは別に、最終製品に混入する可能性のある不純物や汚染物質(例えば、目的物質由来/製造方法由来不純物、感染性物質やエンドトキシン)の種類や量も製造方法と密接に関係する。

このようにペプチド・タンパク質性医薬品の場合、多様な人工的シナリオにより、不確定要素を秘める生細胞を用いて不安定な高分子タンパク質を生産し、高度に精製して医薬品として利用するという背景を考えると、目的有効成分に制御不能で不可避的な不均一性が生じたり、それとは別に化学構造や生物活性が変化したり、望ましくない不純物などが生成・混入することによって、製品の品質・安全性・有効性確保上の問題を生じる可能性が常に存在することに留意しておく必要がある。

これを別の観点からみると、同一の目的産物を有効成分とした医薬品の生産

を目指したとしても、製造業者が異なれば製造方法は当然異なるので、最終製品に含まれる目的産物の構造、組成や不均一性、不純物などの種類や混在量が個々の製品間で異なるケースがあり、またそれが品質・安全性などの確保上、問題となる可能性があるケースが少なからずあるということである。また同一の製造業者でも、製造方法を何らかの理由で変更した場合には同様の事態が発生する可能性が考えられる。

そうした中で製品の品質・安全性を確保し、その恒常性を保証する前提としては、まず、その製造方法で得た製品の分子特性、品質、安全性などに関する必要な検討を行い、どのような製品が得られたかを明らかにして、意図する製品の範囲のものが得られたことを確認することが何よりも重要である。目的とする製品が得られたことが立証できれば、それはとりもなおさず、採用した製造方法がとりあえず妥当であることを意味する。こうした製品面からの評価に加えて、バリデーションなどさまざまな角度からの検討によって、採用した製造方法が細胞基材の段階から培養工程、精製工程、製剤化に至るまで目的にかなう妥当なものであり、かつ品質・安全性の保証された製品の安定した生産が続けられるものであることを確認しておく必要がある。また、いったん妥当性が立証された製造方法は、その詳細を明確にしておき、その一定性の維持・管理を行うための適切な方策を講じておく必要がある。例えば、細胞基材由来のタンパク質性医薬品（遺伝子組換え技術応用医薬品や細胞培養技術応用医薬品）の製造用基材となるセルバンクについては、適切な調製法によるバンクの確立、徹底した特性解析、厳密な管理を行い、以後必要な際には定められた方法により再調製して一定の特性をもつセルバンクを用いるための方策を明らかにしておくことが重要である。もちろん、以降の培養工程や精製工程を含む製造工程全体も、使用する各種試薬やクロマトグラフ用カラムの担体、装置などの製造用資材の品質や管理法、手順などを含めて厳密に一定性を維持する必要がある。さらにII-F項で述べるように、細胞基材にもともと存在する可能性がある感染性物質のみならず、製造に用いられる培地や試薬など、生物由来の原料または材料からの感染性物質の混入についても特段の配慮が必要である。

製品レベルでその品質、有効性、安全性の恒常性を維持、保証するための方策も必要である。それには、ロット毎の品質規格、試験法を適正に定めることや、必要に応じて、工程内管理試験の設定を含む適切なプロセスコントロールを行うことが欠かせない重要事項となる。

生物学的な作用の面からみると、タンパク質性医薬品は一般的に化学合成医薬品に比べて微量で作用を示すものが多く、その作用も組織や部位、濃度に応じて多彩であることがしばしばである。また、作用に動物種特異性を示すケー

表3-4 バイオリジクスを適用対象としたICHガイドライン¹

- 組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析 (1998年1月)²
- 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) 製造用細胞基材の由来, 調製及び特性解析 (2000年7月)³
- ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価 (2000年2月)⁴
- 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 (2001年5月)⁵
- 生物薬品 (バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品) の安定性試験 (1998年1月)⁶
- バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価 (2000年2月)⁷

1 <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.htm>
 2 <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/quality/q5d/iyakusin-873.pdf>
 3 <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/quality/q5b/q5bstep4j.html>
 4 <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/quality/q5a/iyakusin329.pdf>
 5 <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/quality/q5c/q5cstep4j.html>
 6 <http://www.who.int/collab/ehrt/ich/quality/q5a/iyakusin329.pdf>
 7 <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/safety/s6/iyakusin-326.pdf> (邦末参考文献3)

スやタンパク質としての抗原性が問題となるケースが多いという特徴も持っている。安全性確保上、次項で述べるような点に留意しておく必要がある。

バイオリジクスの品質・安全性などを確保するための一般的留意事項について、日米EU医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH) の場で三極の規制当局関係者および製薬業界の専門家を集めて議論が続けられており、合意に至った事項についてはガイドラインとして厚生労働省から各種公表されている (ICHガイドライン)。細胞基材由来のタンパク質性医薬品 (および一部の生物起源由来タンパク質性医薬品) に関してこれまでに公表されているICHガイドラインを表3-4に示す。また、医薬品開発途上や承認後に製造方法の変更を行う場合に、変更前後の製品の医薬品としてのcomparability (同等性/同質性) をいかに評価するかに関する議論が現在進行している。

B 細胞基材より生産されるペプチド・タンパク質性医薬品の非臨床安全性評価

1. 概 論

不純物や感染性物質に起因する安全性の問題とは別に、有効成分そのものに関連した安全性上の問題がある。多くのホルモンやサイトカインに代表されるようにペプチド・タンパク質性医薬品中の目的タンパク質は多種多様な生物学的作用を微量で示し、生体内で必要なときに必要な場所で必要な濃度存在し、他の生体内機能分子と協同作業あるいは相互調節制御的作業を営みながら生体

のホメオスタシスの維持に関与している。そのため、これらの機能分子が医薬品として人為的に投与された場合、目的タンパク質自体が生体内で本来の生理的濃度をはるかに超えた状態または本来存在しない組織にまで存在する状態が生じることにより目的外の作用が発現したり、生体のホメオスタシスの乱れを招いて生体に望ましくない作用を発揮する可能性がある。したがって、期待する薬効やその効果発現のための作用機序はもとより、目的外の作用についても医薬品開発段階（非臨床試験段階）で十分に理解を深めておく必要がある。

さらに、特にタンパク質性医薬品では抗原性についても注意が必要である。これらの抗原性は、アレルギーやアナフィラキシー（即時型 I 型アレルギー反応、具体的な症状としてはショックなど）、アナフィラキシー様症状（臨床所見からはアナフィラキシーと区別できないが、発現機序において IgE が関与しないもの）あるいは中和抗体（インヒビター）の産生など、臨床上重篤もしくは致命的な問題につながるケースもある。種差の問題から、製品のヒトに対する抗原性は最終的には臨床試験でしか確実な評価はできないが、

①目的タンパク質自体およびそれと同等な生物学的作用を示す目的タンパク質関連物質の抗原性

②精製工程により除去できなかった、あるいは製品の保存中に凝集、変性などの構造変化を起こして生成する目的タンパク質由来不純物の抗原性

③製品中の（目的タンパク質由来ではない）夾雑タンパク質や夾雑リポ多糖類などの不純物の抗原性

④製品中のタンパク質と添加剤（ヒト血清アルブミンや糖類など）との相互作用により形成される反応付加体の抗原性

の4点については、臨床試験の実施前に、

①製品の製造工程（細胞基材、培養工程に用いる培地成分、精製スキーム等々）の選択の妥当性に関する十分な検討

②品質面に関する徹底的な試験、解析（問題となる不純物混在量の上限値を規定するなど、保存中の変化も考慮した適切な品質規格の設定）

を行った上で、

③適切な非臨床安全性試験の実施、およびそこでの抗原性に関する注意深い観察と十分な考察

を行っておくことが望ましい。なお、添加剤や不純物がアジュバント（免疫増強物質）として作用するケースもあるので、この点にも注意が必要である。

2. 非臨床安全性試験—ICHガイドライン—

動物などを用いた非臨床安全性試験の主な目的は、まず、特に臨床試験開始前の段階において、