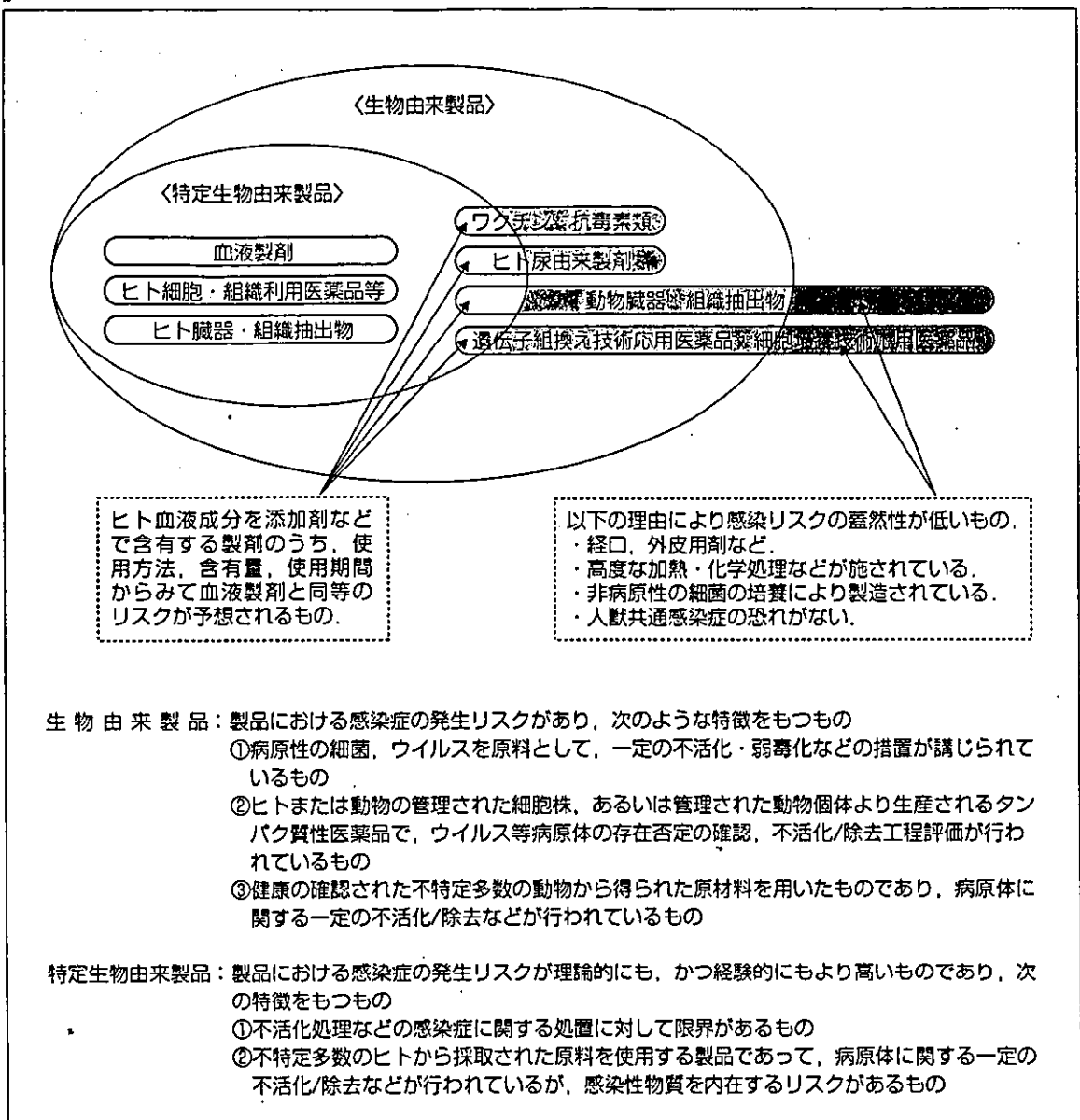


図3-2 生物由来製品と特定生物由来製品



意を要するもの」として厚生労働大臣により個別に指定されるものであり、その中にはワクチン・抗毒素類、ヒトや動物の培養細胞由来の遺伝子組換え技術応用医薬品、動物成分抽出製剤などが含まれる。生物由来製品の中でも科学的見地もしくは行政的にみて感染症伝播に関するリスクについてさらに厳重な注意が必要、すなわち「保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置を講ずることが必要なもの」は「特定生物由来製品」として指定される。2003年5月現在、既承認の医薬品等の中から、血液製剤、ヒト胎盤（プラセンタ）抽出物を含有する製剤、およびヒト血清アルブミンを添加剤として含み一個人（患者）に長期間適用されることが想定される製剤が特定生物由来製品として指定されている。この薬事法改正に伴って、特定生物由来製品を用いる際には

■ 表3-8 バイオロジクス全体に共通する安全性確保上の要点 (まとめ)

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ○原材料の採取段階も含めた製造工程の厳密な管理 ○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 ○有効成分および不純物などに関わる安全性の確認 <ul style="list-style-type: none"> ・予期せぬ作用、抗原性・免疫原性・局所刺激性、新たに産生する抗体の影響などの確認 ○感染性物質に関わる安全性の確保 <ul style="list-style-type: none"> ・細菌・真菌、マイコプラズマ、プリオン、ウイルス |
|--|

医療機関において患者に十分な情報提供を行い患者の理解を得ることも義務付けられた。

本章で述べてきたバイオロジクス全体に共通する安全性確保上の要点を、表3-8にまとめる。

■ 参考文献 ■

- 1) 早川堯夫：平成10年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告 日局生物製品の品質・安全性確保に関する研究—ウイルス安全性確保の基本要件（中間報告）—, 医薬品研究, 30, pp.602-617, 1999.
- 2) 早川堯夫：バイオテクノロジーを応用した医薬品の特性解析, 品質及び安全性確保の評価科学—組換え医薬品, 細胞培養医薬品, 遺伝子治療用医薬品, トランスジェニック動物由来タンパク質性医薬品, トランスジェニック動物由来細胞治療用医薬品—, 国立医薬品食品衛生研究所報告, 117, pp.1-38, 1999.
- 3) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知：「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」について, 医薬審第326号, 2000.
- 4) 早川堯夫, 内田恵理子ら：トランスジェニック動物由来の品質・安全性確保に関する基礎的研究, 医薬品研究, 31, pp.791-817, 2000.
- 5) 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, エル・アイ・シー, 2001.
- 6) 早川堯夫, 豊島聰ら：トランスジェニック動物/クローン動物を利用して製造した医薬品の品質・安全性評価, 国立医薬品食品衛生研究所報告, 119, pp.1-26, 2001.
- 7) 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薬に向けての課題, 医薬品研究, 33, pp.693-729, 2002.
- 8) 早川堯夫：バイオテクノロジー応用医薬品, 内藤周幸編, 臨床試験2003, pp.157-179, 薬事日報社, 2003.
- 9) 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, Clinical Neuroscience, 21, pp.1195-1197, 2003.

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、最も効率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みると、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ん適正に対処し、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「より望ましい形での国民生活への還元」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

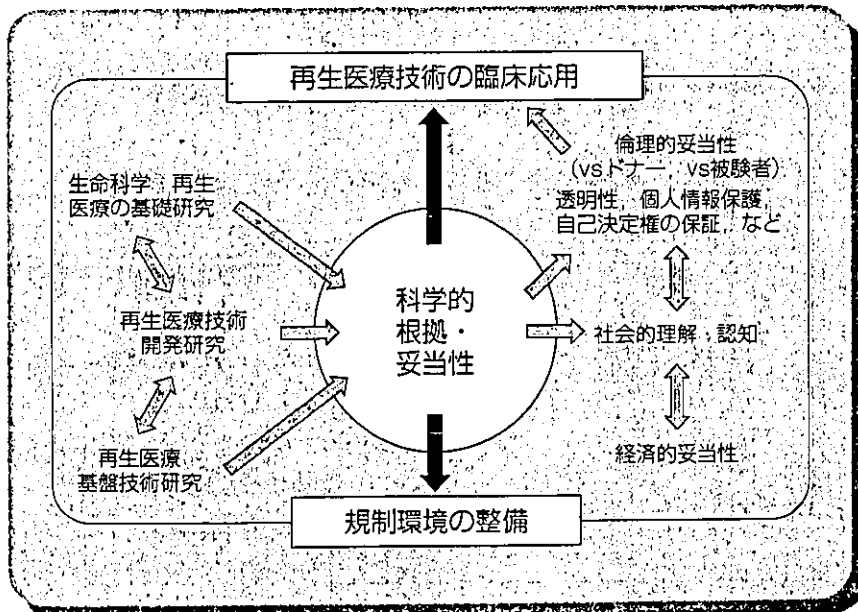


図 再生医療の実現化に向けて統合的アプローチが有用となるさまざまな局面¹⁾

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^{21,22)}。

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²³⁾、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」)²⁴⁾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²⁵⁾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」)²⁶⁾、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」)²⁷⁾が示されている。このうち、「基本的考え方」²⁶⁾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」²⁶⁾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」²⁷⁾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」²⁷⁾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」²⁶⁾を踏まえながら、「指針」²⁷⁾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^{28,29)}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勘案しつつ、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上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」⁶⁾

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¹⁰⁾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¹⁰⁾、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)¹⁰⁾¹⁷⁾を遵守することはもちろん

のことで、「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)¹⁰⁾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」¹¹⁾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」¹⁰⁾、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」¹⁰⁾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」¹¹⁾および「基本的考え方」¹¹⁾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²¹⁾²⁰⁾。

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。

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

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：バイオ創薬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薬に向けての課題。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/d1/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/wma/helsinki02_j.html)
- 9) 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>)
- 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.nihs.go.jp/mhlw/jouhou/cell/cell-b.pdf>)

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(文獻16により一部改正) (http://www.hourei.mhlw.go.jp/%7Ehourei/cgi-bin/t_docframe).

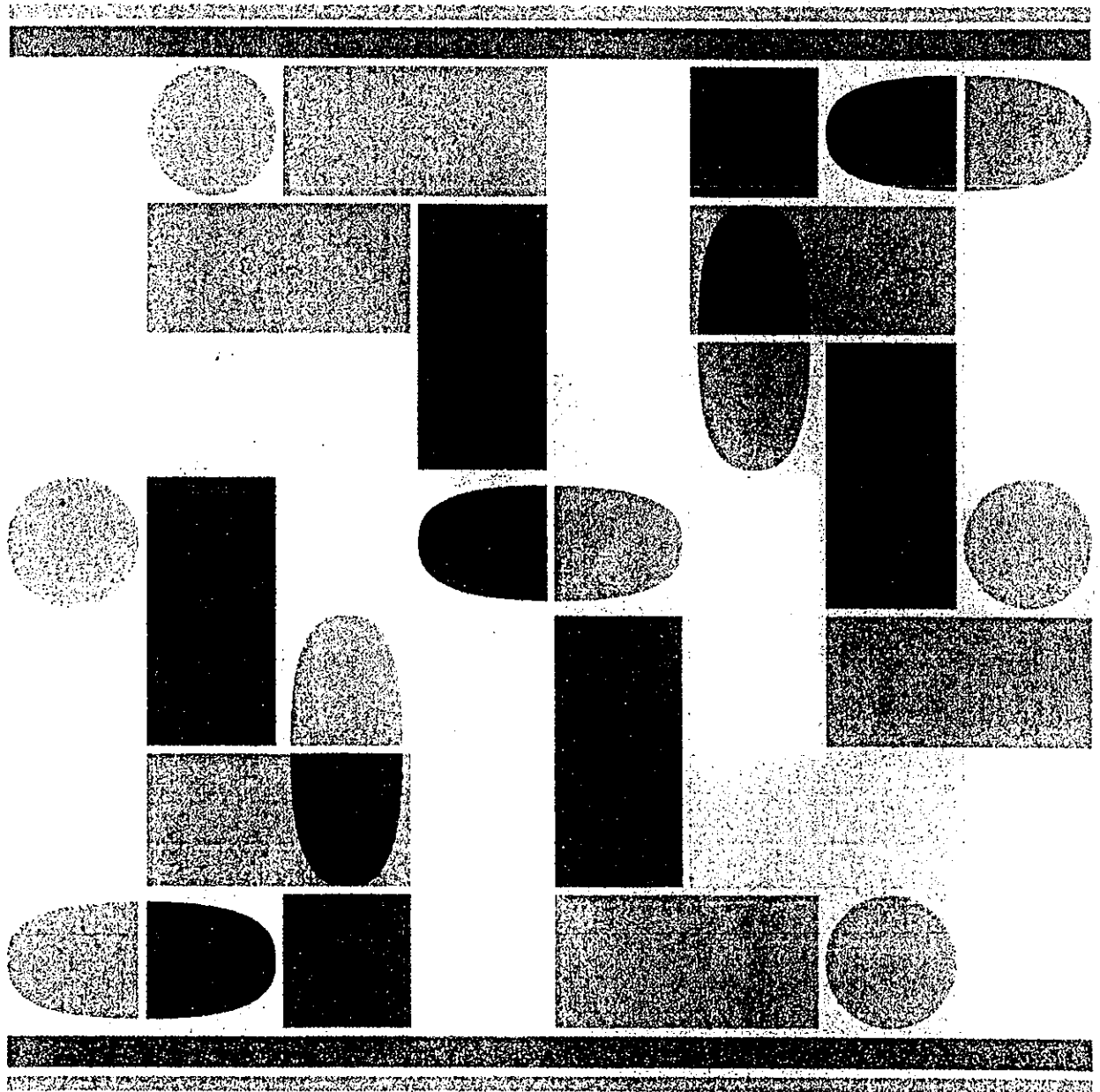
表5 再生医療に関するわが国の倫理指針類

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

- 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・生命科学研究に関する政府指針。ジュリスト 1247: 37-48, 2003

日本薬学会編

医薬品の開発と生産



第8巻 医薬品の開発と生産

シリーズ編集小委員会

須田 晃 治	明治薬科大学薬学部 教授, 薬学博士
戸部 徹	昭和大学薬学部 教授, 薬学博士
長野 哲 雄	東京大学大学院薬学系研究科 教授, 薬学博士
夏 莉 英 昭	東京大学大学院薬学系研究科 客員教授, 薬学博士
平野 和 行	岐阜薬科大学薬学部 教授, 薬学博士, 医学博士

執 筆 者

荒川 義 弘	東京大学医学部附属病院臨床試験部 助教授, 薬学博士 [SBO 39~44]
石井 明 子	国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部 主任研究官, 薬学博士 [SBO 28~30]
伊藤 喬	昭和大学薬学部 助教授, 薬学博士 [SBO 20]
井上 純 一 郎	東京大学医科学研究所 教授, 薬学博士 [SBO 37, 38]
宇野 一	ハーバード大学公衆衛生学大学院 Research Fellow, 臨床統計学博士 [SBO 57, 59, 60]
漆谷 徹 郎	国立医薬品食品衛生研究所医薬基盤研究施設 プロジェクト長, 薬学博士 [SBO 17]
遠藤 泰 之	東北薬科大学薬学部 教授, 薬学博士 [SBO 25, 26]
小野 俊 介	金沢大学大学院自然科学研究科 助教授, 薬学博士 [SBO 8, 9, 11]
加賀 谷 肇	済生会横浜市南部病院 薬剤部長, 薬学博士 [SBO 45~48]
門田 佳 子	済生会横浜市南部病院薬剤部医薬品情報課 主任, 臨床薬学博士 [SBO 45~48]
小池 博 之	三共(株)研究開発統轄本部 副本部長, 医学博士 [SBO 18]
根東 義 則	東北大学大学院薬学研究科 教授, 薬学博士 [SBO 23, 24]
芝中 安 彦	ノバルティスファーマ(株)筑波研究所 マネージャー, 医学博士 [SBO 36]
白神 誠	日本大学薬学部 教授, 薬学博士 [SBO 4~6]
高倉 喜 信	京都大学大学院薬学研究科 教授, 薬学博士 [SBO 31]
高橋 史 朗	北里大学薬学部 講師, 臨床統計学博士 [SBO 56, 58, 59]
高柳 輝 夫	第一製薬(株)取締役研究開発業務部長, 薬学博士 [SBO 15]
竹内 正 弘	北里大学薬学部 教授, 理学博士 [SBO 56~60]
田中 洋 和	摂南大学薬学部 教授, 薬学博士 [SBO 27]
富岡 清	京都大学大学院薬学研究科 教授, 薬学博士 [SBO 12, 14]
豊島 聰	医薬品医療機器総合機構 理事, 薬学博士 [SBO 7]
中里 溥 志	元雪印乳業(株)技術研究所 主幹 [SBO 49~55]
中島 元 夫	ノバルティスファーマ(株)筑波研究所 主幹研究員, 薬学博士 [SBO 36]
長野 哲 雄	東京大学大学院薬学系研究科 教授, 薬学博士 [SBO 19, 20]
夏 莉 英 昭	東京大学大学院薬学系研究科 客員教授, 薬学博士 [SBO 1, 3]
仁科 博 史	東京大学大学院薬学系研究科 助教授, 理学博士 [SBO 32]
野瀬 清	昭和大学薬学部 教授, 薬学博士 [SBO 33~35]

早川 堯夫	国立医薬品食品衛生研究所 副所長, 薬学博士 [SBO 28~30]
福田 敬	東京大学大学院薬学系研究科 客員助教授, 保健学博士 [SBO 2]
伏見 環	医薬品医療機器総合機構 安全部長, 薬学修士 [SBO 10]
本多 利雄	星薬科大学薬学部 教授, 薬学博士 [SBO 21, 22]
室伏 良信	ファイザー(株) 知的財産部長, 薬学博士 [SBO 16]
山田 安彦	東京薬科大学薬学部 教授, 薬学博士 [SBO 13]

第13章 組換え医薬品

SBO 28 組換え医薬品の特色と有用性を説明できる。

組換え医薬品
recombinant DNA-derived
product, biotechnology
product

組換え DNA 技術 (recombinant DNA technology):
酵素などを用いて試験管内
で異種の DNA の組換え分子
を作製し、それを生細胞
に移入し、増殖させる技術。

タンパク質の生産

バイオテクノロジー
biotechnology

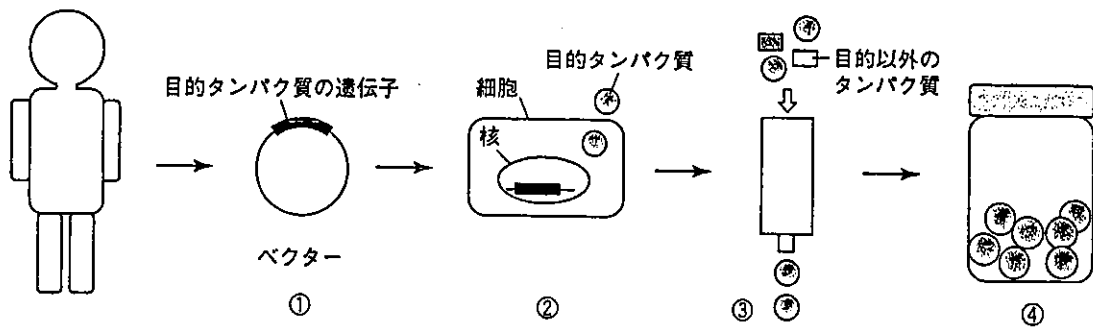
組換え医薬品の特色

28・1 組換え医薬品とは

組換え医薬品とは、組換え DNA 技術を応用して製造されるペプチドまたはタンパク質を有効成分とする医薬品をさす。組換え DNA 技術が実用化されるまでは、天然に微量にしか存在しないタンパク質や材料の入手が困難であるタンパク質を医薬品として利用することはきわめて難しかった。1980 年代以降、組換え DNA 技術を始めとするバイオテクノロジーを応用してタンパク質の生産が可能となったことから、従来の手法では大量に入手することが困難であった生物活性を有するタンパク質が生産され、医薬品として用いられている。

28・2 組換え医薬品の特色

組換え医薬品には、ホルモンや酵素、サイトカイン、血液凝固因子のように、天然に存在するものと同じ構造をもつ組換えタンパク質を医薬品とする場合と、ワクチンやモノクローナル抗体のように生体反応を制御するために設計されたタンパク質を医薬品とする場合がある。いずれにおいても、組換え医薬品では生命科学の基礎的知見に基づいて医薬品の候補となるタンパク質を選定するため、合理的アプローチによる創薬が可能である。開発の過程では、タンパク質の品質を確保する製造プロセスの研究、すなわち ① 最適な遺伝子発現が実現されるための発現系の構築、② 生産用細胞株の樹立・適切な細胞培養法の確立、③ タンパク質の活性を保持しつつ安全性が確保されるための精製法の確立、④ 精製された目的タンパク質の適切な製剤化、などが重要となる (図 28・1)。また、組換え医薬品では、組換え DNA 技術を用いたアミノ酸残基の置換などにより、作用の持続性や作用の特異性などの点で、医薬品としてより望ましい性質をもつものに改変していくことが可能である。製剤化の観点では、タンパク質であるために、現在のところ経口投与は不可能で、注射による投与が必要である。



- ① 目的タンパク質の遺伝子クローニング，発現ベクターへの組込み
- ② 細胞への遺伝子導入，タンパク質生産細胞株 (生産株) の樹立，細胞培養によるタンパク質の生産
- ③ 目的タンパク質の精製
- ④ 目的タンパク質の製剤化

図 28・1 組換え医薬品の生産

28・3 組換え医薬品の製造

組換え医薬品の製造（図28・1）においては、まず、組換えDNA技術を用いて目的タンパク質をコードする遺伝子をクローニングし、遺伝子発現ベクターに組込む。つぎに、構築された発現ベクターを細胞に導入して、樹立したタンパク質生産細胞の培養を行うことによって目的タンパク質を発現させる。つづいて、生産されたタンパク質を精製して適切な製剤化を施し、医薬品とする。組換えタンパク質の生産には、大腸菌、酵母、動物細胞などが用いられる。

28・3・1 大腸菌による組換えタンパク質の生産

大腸菌は、増殖速度が速く培養コストも低いいため、組換えタンパク質の生産性は高いが、糖鎖付加などの翻訳後修飾は起こらないという制約がある。また、高発現されたタンパク質の多くが菌体内に不溶化した状態で蓄積するため、タンパク質の回収後にS-S結合を正しく形成させるための還元・再酸化処理を行うなど高次構造の再構成が必要な場合がある。したがって、分子量が比較的小さく、糖鎖が活性に影響を与えないタンパク質の生産に適している。

翻訳後修飾： mRNA から翻訳された後にタンパク質が受ける種々の修飾。糖や脂質などの付加、特異的プロテアーゼによる切断などが知られている。

28・3・2 酵母による組換えタンパク質の生産

酵母は単細胞真核生物であり、生育特性が優れていること、ヒトに対して比較的無害であること、正しい高次構造をもつタンパク質が比較的容易に生産できるなどの利点があるが、組換え細胞が不安定であること、巨大な糖鎖がタンパク質に付加される場合があることなどが欠点である。したがって、糖鎖がなく、大腸菌で製造した場合に高次構造の再構成が困難なタンパク質の生産に適している。

糖タンパク質 (glycoprotein)： 翻訳後修飾により特定のアミノ酸残基に糖鎖が結合しているタンパク質。糖タンパク質の機能における糖鎖の役割は完全には解明されておらず、医薬品としての作用に糖鎖が必須であるタンパク質と、糖鎖修飾がなくとも糖鎖付加型と同様の作用を示すタンパク質がある。

28・3・3 動物細胞による組換えタンパク質の生産

動物細胞では、タンパク質への糖鎖付加などの翻訳後修飾が起こるため、糖タンパク質の生産が可能である。また、正しい高次構造をもつタンパク質を発現させることができるため、高分子量のタンパク質の生産にも適している。ただし、糖タンパク質に付加される糖鎖の構造を人工的に制御することは現在の技術では不可能である。培養に動物由来血清が必要な場合が多いことや、高密度培養が難しいことなどから、製造コストは高い。

28・4 組換え医薬品の有用性

組換え医薬品であるインスリンが糖尿病の治療に不可欠である例からも明らかのように、組換え医薬品は高度な生理機能をもつという点で、非常に有用性が高い。組換えDNA技術により、タンパク質の一次構造を自由に改変することが可能であるため、医薬品としての機能に改良が加えやすいという利点もある。また、疾患の治療に必要なタンパク質が明らかである場合、組換えタンパク質を生産することによって医薬品を創り出せる可能性が高く、最新の生命科学の知見や技術を医療に反映させやすい医薬品であるともいえる。

組換え医薬品の有用性

関連するSBO

SBO 18, 29, 30

SBO 29 代表的な組換え医薬品を列挙できる。

現在、わが国で用いられている組換え医薬品には、酵素、ホルモン、血液凝固因子、サイトカイン、ワクチン、モノクローナル抗体がある。酵素、ホルモン、サイトカインのように生体に存在するタンパク質を組換え医薬品とする場合でも、作用の特異性や持続性を改善するために、アミノ酸残基の置換などにより一次構造を変えた改変体が医薬品として用いられる場合もある。

29・1 酵 素

酵 素
enzyme

血栓溶解作用をもつ組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) が、急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解に用いられている。血中半減期を増加させた改変型 t-PA として、遺伝子組換えにより一部のドメインを欠損させ、さらに一部のアミノ酸を改変したのもも実用化されている。酵素としては t-PA のほかに、グリコセレブロシダーゼがゴーシェ病の治療薬として用いられている。

29・2 ホルモン

ホルモン
hormone

インスリン、成長ホルモン、グルカゴン、ソマトメジン C、ナトリウム利尿ペプチドなどがある。糖尿病の治療に用いられるインスリンは組換え医薬品として最初に開発されたもので、剤形の違いによって速攻型、中間型、長時間型など、作用時間の異なる多数の製剤が臨床で用いられている。最近では、一部のアミノ酸を置換することによって皮下投与後の吸収速度を高めた超速攻型の改変体も実用化されている。成長ホルモンは下垂体性小人症やターナー症候群などにおける低身長の治療に用いられる。

29・3 血液凝固因子

血液凝固因子
coagulation factor

血友病の治療に用いられる血液凝固因子類としては、第Ⅶ因子、第Ⅷ因子が組換え医薬品として実用化されている。ヒト血漿から精製した血液凝固因子を治療に用いる場合にはウイルス感染などが懸念されるが、組換え医薬品を用いることで感染の危険性は実質的に解消した。

29・4 サイトカイン

サイトカイン
cytokine

エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、インターロイキン 2、インターフェロン類が代表的なものである。赤血球増加作用をもつエリスロポエチンは、透析施行中の腎性貧血などの治療に用いられる。好中球の分化増殖促進作用をもつ顆粒球コロニー刺激因子は、癌化学療法時の好中球減少症の治療、造血幹細胞の末梢血中への動員などに用いられる。細胞傷害性リンパ球の活性化作用をもつインターロイキン 2 は、血管肉腫、腎臓癌の治療に用いられる。ウイルスや細胞の増殖抑制作用をもつインターフェロンは、肝炎、多発性骨髄腫、腎臓癌などの

治療に用いられる。

29・5 ワクチン

B型肝炎ワクチンが代表的なもので、B型肝炎ウイルス表面抗原の組換えタンパク質を免疫原として用いるものである。組換え型のワクチンでは、生ワクチンや不活化ワクチンのようにウイルスから調製したタンパク質を接種する場合と比較して、ウイルスの復帰変異などによる感染の危険が避けられるために、安全性が高いという利点がある。

ワクチン
vaccine

29・6 ヒト型化モノクローナル抗体

抗体は、特定の標的分子に結合してその機能を阻害し、免疫応答を惹起することのできるタンパク質である。組換えDNA技術を応用して、マウスモノクローナル抗体をヒト型化した抗体の作製が可能になったことから、ヒト型化モノクローナル抗体が医薬品として応用されるようになった。代表的なものとしては、転移性乳がん治療薬の抗EGF受容体モノクローナル抗体、リンパ腫治療薬の抗CD20モノクローナル抗体、RSウイルス感染症治療薬の抗RSウイルスモノクローナル抗体、関節リウマチ治療薬の抗TNF α モノクローナル抗体、腎移植後の急性拒絶反応治療薬の抗CD25モノクローナル抗体などがある。

モノクローナル抗体
monoclonal antibody

関連するSBO
SBO 19, 28, 30

マウスモノクローナル抗体の作製とヒト型化

抗原を免疫したマウスの脾細胞と、マウス骨髄腫細胞を融合させると、抗体産生細胞が得られ、それぞれの細胞からは単一の抗体が産生される。目的とする抗原特異性をもつ抗体を産生する細胞を培養することにより、均一な構造をもつ抗体を大量に得ることができるが、この方法で生産されるモノクローナル抗体はマウス由来タンパク質であるために、ヒトに対して抗原性を示す。その点を解決するために、組換えDNA技術を用いてマウスモノクローナル抗体の可変領域以外または抗原認識部位以外の部分をヒト抗体に置換したものがヒト型化抗体である。このヒト型化抗体は2種類に分けられ、マウス抗体の可変領域を残して不変領域をヒト抗体に置換したものをヒト/マウスキメラ型抗体、マウス抗体の抗原認識部位のみを残して他のすべての部分をヒト抗体に置換したものをヒト化抗体とよぶ。わが国ですでに医薬品として用いられているヒト型化モノクローナル抗体5品目のうち、3品目はキメラ型抗体、2品目はヒト化抗体である。

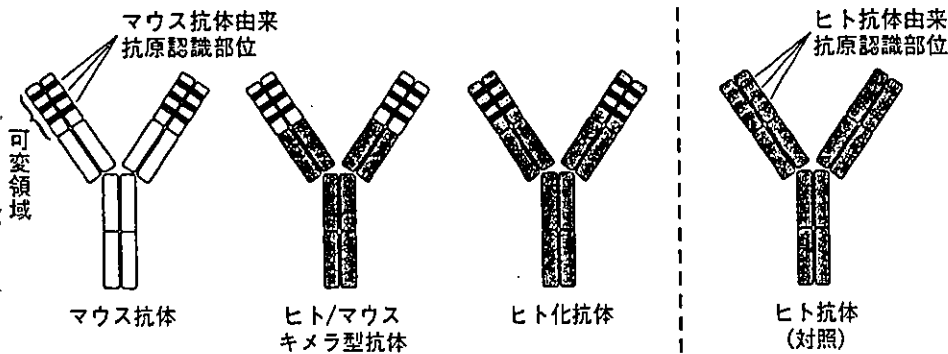


図29・1 マウスモノクローナル抗体のヒト型化

SBO 30 組換え医薬品の安全性について概説できる。

30・1 組換え医薬品の安全性

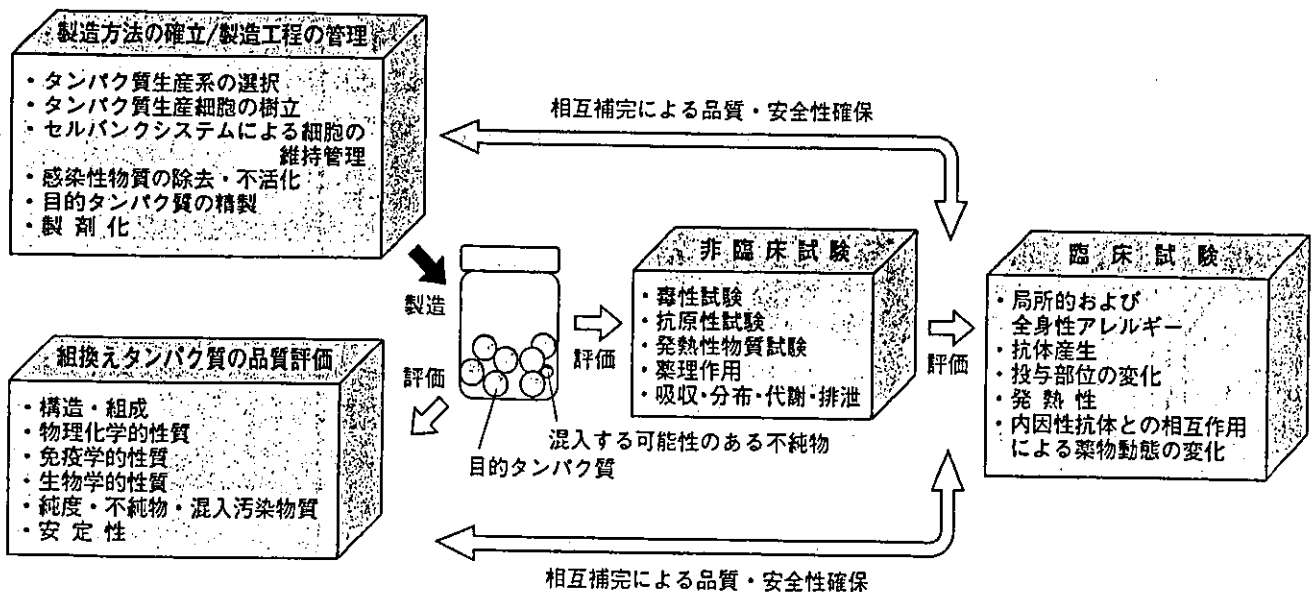
組換え医薬品の安全性

組換え医薬品は、構造の変化しやすい高分子タンパク質であること、その製造に細胞・血清などの生体由来材料を利用し、かつ、細胞のタンパク質合成能という生体反応を利用していることから、安全性の確保においては化学合成医薬品と異なる配慮が求められる。組換えタンパク質の製造方法が最終製品の品質・安全性に大きく影響するため、目的に応じた組換えタンパク質の製造方法の確立とその適切な管理が重要となる。また、生産された組換えタンパク質には、不可避的な構造の多様性や不均一性が認められる場合が多いため、医薬品としての品質を物理化学的性質、生物学的性質などさまざまな側面から評価することによって目的の構造と活性を有するタンパク質が得られたことを検証することが、安全性の面からみても大切なことである。さらに、製造工程由来の不純物（目的物質由来不純物、製造方法由来不純物など）や汚染物質（感染性物質など）が最終製品に混入する可能性があり、これらの不純物も高分子である場合が多いことから、有効成分そのものに関する安全性と同時に、不純物に関する安全性も十分に検証することが望まれる。非臨床試験、臨床試験においては、医薬品となる個々のタンパク質の性質に応じて考慮すべき項目が異なり、すべての組換え医薬品に適用できる画一的なプロトコールは存在し得ないことから、対象とする組換え医薬品の作用面や物性面の特徴・特殊性や臨床での適用法などを考慮して、科学的根拠に基づき、医薬品ごとに合理的かつ柔軟に対応していくことが望ましい（図 30・1）。

図 30・1 組換え医薬品の安全性確保のための方策 組換えタンパク質の製造方法の確立および製造工程の管理、組換えタンパク質の品質評価、非臨床試験、臨床試験での評価が相互補完し合って、全体として組換え医薬品の安全性などが確保される。

30・2 有効成分に関連する安全性

タンパク質は本来、生体内で適時適切な場所で適量発現され、他の生体内機能



分子と協調的に働きながら生体の恒常性維持のために働いているものである。しかし、タンパク質を医薬品として人為的に投与する場合は、生理的濃度を越えた状態や、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なり、目的外の作用の発現や、生体のホメオスタシスの乱れを招く可能性がある。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の段階で十分に検討しておくことが必要とされる。

有効成分
active ingredient

30・3 製造工程由来不純物に関連する安全性

組換え医薬品に混入する可能性のある不純物としては、生産細胞由来タンパク質・核酸などの製造方法由来不純物、目的タンパク質の凝集体・分解物などの目的物質由来不純物の2種類が考えられる。不純物を完全に除去することが難しい場合も想定されることから、不純物の混在については、製造方法や物質特性を考慮したうえで試験対象を定め、安全基準を定めて評価を行うことが求められる。また、汚染物質としては、微生物や発熱性物質などの外来性有害因子が考えられる。外来性有害因子の中でもウイルス、細菌、真菌、プリオンなどの感染性物質については、医薬品の安全性に重大な影響を与えるため、ヒトに感染性や病原性を示す感染性物質が存在しない製造用細胞系および製造関連物質を選択すること、製造工程中に感染性物質の除去・不活化の工程を組入れること、製造工程の適当な段階で製品の感染性物質否定試験を実施することなどにより、最終製品中には含まれない状態にすることが必須である。

不純物
impurities

汚染物質
contaminants

セルバンク (cell bank): 特性解析され、均一な性質をもつ細胞の集団が保存されたもの。組換え医薬品の製造では、セルバンクは、遺伝子組換えによって樹立された“種細胞”，種細胞を必要最小限度増やして凍結保存し生産のもととなる細胞銀行とした“マスターセルバンク (MCB)”，MCBの一部をさらに必要最小限度培養して調製した“ワーキングセルバンク (WCB)”から構成される。

30・4 製造工程の管理と生産されたタンパク質の品質評価

組換え医薬品製造の中核となるのは、組換えタンパク質生産細胞の樹立とタンパク質生産である。一定の品質を確保した組換えタンパク質を供給するためには、常に同じ性質をもつタンパク質生産細胞を使用する必要があることから、組換えタンパク質生産細胞はセルバンクシステムによって厳密に管理されている。生産されたタンパク質の特性解析や品質評価の結果は、製造工程全体の妥当性に関する最も重要なデータともなる。

品質評価
quality evaluation

30・5 非臨床試験、臨床試験による安全性確保

非臨床試験、臨床試験の目的は、一般の医薬品の場合と同じく、その安全性と有効性を確かめることにある。しかし、組換え医薬品の非臨床試験を行う際には、タンパク質の作用に種特異性があること、ヒトタンパク質が動物に対して抗原性を示すことに留意して評価を行う必要がある。また、組換え医薬品とそれに混入する不純物の多くが高分子であるので、目的有効成分や不純物が免疫反応を引き起こし、結果的にその有効性、安全性に影響を及ぼす可能性に関して留意する必要がある。そのため、臨床試験では特に、局所および全身性アレルギー、抗体産生、投与部位の変化、内因性抗体あるいは組換えタンパク質の投与により生じる抗体との相互作用による薬物動態の変化、発熱性について詳細に検討することが求められる。

種特異性: タンパク質の構造や作用発現機構が動物種によって異なる場合に、評価に用いる動物の種類によってヒトタンパク質である組換え医薬品の作用に量的および質的な差が生じる。

関連する SBO

SBO 1, 11, 28, 29

参考図書

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”, エル・アイ・シー (2001).