

け(510(k))、治験中(新薬治験申請(IND)、医療用具治験届け(IDE))のものや、初めてヒトへの治験を行うことになるものも想定される。審査官は、審査管理官ないしは申請者と協議して使用される医薬品や医療用具が承認申請上どの段階に当たるものなのかを分類しておくことが求められている。もし当該医薬品や医療用具が承認されているものである場合には、審査報告書にそのことを記載しておくべきとされている。殆どのケースで、CDERや医療用具・放射線医薬品審査センター(CDRH)との相談あるいは共同審査が必要となると考えられている。そのようなケースでは、すでに承認を受けている医薬品や医療用具を用いる場合でも同様のことが必要とされている。なぜならば、当該製品にこれらの医薬品や医療用具を用いる場合、新たな目的、新たな用量、あるいは異なる投与方法であるとか、医療用具の場合には新たな使用方法、使用目的となるなど、承認されていない目的に用いることが多いと想定されているためである。審査官は申請された製品が協議審査あるいは共同審査が必要かどうか不明の時は、上司と協議するべきとされている。

もし、複合製品の医薬品成分や医療用具の部品がFDAにすでに承認申請が出されている場合には(例えば、治験申請、医療用具治験届けあるいはマスターファイルとして)、複合製品の申請者は相互参照ファイルを提出することができる。相互参照ファイルは、複合製品の成分あるいは部品として医薬品や医療用具を用いる時の安全性を担保するために、「化学、製造及び品質管理基準」に従って、使用される成分や部品の審査するCBERの許可を与えるものである。審査官は審査報告書の中に当該製品のなかの医薬品成分あるいは医療用具の部品に関する相互参照ファイルが存在することを明記し、そのファイルに含まれるべき必要な情報の妥当性を明らかにしておくことが必要とされている。また、審査官は、協議審査官あるいは共同審査官に、その審査に役立つ相互参照ファイルに書かれている情報を提供するが求められている。

協議審査官あるいは共同審査官への要請は、「審査センター間での協議審査及び共同審査手順」(12)に書かれている標準審査手順及びその考え方に書かれていることに従って行われるべきとされている。要請に際しては、問い合わせたい治験申請の当該箇所を明らかにしたうえで答えを得るまでのスケジュールを明示して、相手の審査官に相談することが求められている。相談したい審査結果を受け取りたい日程は、法律で定められている審査のデッドライン、相談したい審査の重要度、さらにはその相談された審査の内容がどの程度の時間を必要としているかに依存するとされている。上司の審査管理官は、決められた標準審査手順及び必要な様式に従って書類をもって、適切と考えられるセンターあるいは審査部門へ相談審査あるいは共同審査の要求することになる。IND審査では厳格な時間的制約があるため、時

間内に審査を終了させるためには相談すべき審査官を決めるための種類を送る前に審査管理官と相談し、担当センターないしは部局とコンタクトをとることが重要とされている。また依頼した審査の進行状況を適切に把握していくために、「標準審査手順及びその考え方」に従って複合製品を審査するオフィスにどのようなことを相談し、また何を共同で審査したいのかを書いたコピーを送っておくべきとされている。担当審査官ないしは審査管理官は基本的な関連する文書が相談審査の要請書とともに相手にわたっているか確認するために複合製品の審査オフィスと緊密に連絡をとることが求められている。もし相談審査中に審査スケジュールに影響を与えるような問題が起こった場合には、審査官は上司に複合製品審査オフィスとその点についてどのような報告をしておくべきか議論すべきとされている。この複合製品審査オフィスはセンター間の相談審査や共同審査に関して責任を持つ部署であり、審査のモニターやその効率を管理するべき部署である。

a. 医療用具の審査

審査官は医療用具・放射線医薬品センターの審査官に医療用具材料が複合製品の中でどのように使われているのか、適切な生物学的同等性あるいは一般的な医療用具としての試験が充分に行われているか、用いる基材やその基材を動かすためのソフトウェアの試験が適切に行われているかについて意見を求めるべきとされている。審査官は、医療用具・放射線医薬品センターの医療用具材料に関する審査結果を提出する報告書に沿って、特に重要な問題点を申請者に伝えなければならないとされている。審査官は、複合製品の医療用具材料に関する情報として医療用具の名前、製造者やどこから得たか、使用目的、どのような申請段階にある製品か、さらには簡単な医療用具の説明を記載しておくことが求められている。

b. 医薬品成分

医薬品成分が含まれる製品の相談審査や共同審査では、審査官はその複合製品の中で医薬品成分がどのように使われているのか、また申請書のどこに情報があるかを伝える必要があるとされている。用いられている医薬品成分が承認されているか申請中のものでも、新規の投与方法で用いていたか、異なる用量、あるいは新しい薬効を目指している場合がある。審査官は医薬品審査センターの相談担当審査官にどのようにその医薬品成分が最終製品の中で使われるのか、製造方法の評価、医薬品原液あるいは製剤として適切な試験結果が得られているかを確認してもらうようにすべきとされている。医薬品成分に関連する審査官の基本的情報についても審査報告書に記載することが求められている。このような情報には、医薬品の名前、製造者やどこから得たか、使用目的、どのような申請段階にある製品か、さらには簡単な医薬品成分に関連する申請の内容についての説明が求められている。審査官は、医薬品審査センターでの医薬品成分に関する審査結果を提出する報

告書に沿えて、特に重要な問題点を申請者に伝える必要があるとされている。

II-1.4. 必要事項の要約

製品成分の審査において問題となった箇所について要約の作成が求められている。問題となる箇所については申請者との議論やレターでの通知することが必要とされている。

II-2. 製品製造—製造工程

審査報告書の「製造工程」の項には、細胞治療薬製品の製造と精製を通じて用いられる全ての工程についての詳細な情報が含まれていなければならない。製造及び精製工程や製造工程管理試験や製品での試験に関する概略図を添付することは非常に有用である。そのような概略図が申請者から提出されていれば審査報告書にそれを添付すべきである。

II-2.1. 自己または非自己ヒト由来細胞の調製

審査官は調査報告書に以下の点について記載することが求められている。

a. 細胞の採取／加工方法及び培養条件

調査報告書には採取した細胞浮遊液の量と細胞数の記載が必要とされている。また、採取に当たっての機械的、酵素的な処理方法や細胞採取に用いる機器や用具について記載も必要とされている。これらには、細胞を分離するための密度勾配遠心法や磁気ビーズ、あるいは蛍光励起細胞分離装置（FACS）の情報が入る。また、フラスコ培養やバック培養などの細胞培養系について用いる培養系が閉鎖系になっているのか開放形なのかについての情報も含まれる。また、全ての工程管理試験について記載が求められている。

b. 細胞の投与前照射

自己あるいは非自己ヒト由来細胞を投与まえに放射線照射するのであれば、細胞の増殖能が喪失させられていることを示す申請書のデータを記載しておくが必要とされている。また、放射線照射後も細胞の治療目的とされる機能が維持されていることを示す証拠について十分に審査し、その結果の記載が求められている。細胞放射線照射装置の照射線量の校正に関する情報も必要とされている。

c. 工程スケジュールと中間製品での保管

審査官は細胞の採取からハーベストまでの各ステップで必要な時間経過の記載が求められている。必要に応じて、各ステップでどのような試験がいつまでに行われなければならないかを明らかにしておく必要があるとされている。また人に投与するまでに凍結保存するのであれば、その前後での安定性のデータの記載も求められている。細胞の採取からハーベストまでの間に細胞を保存するタイミングやその保存条件の記載も同様である。保存に当たってバルクハーベストの安定性を担保するために十分な方策がとられているかを明確にすることが求められている。

II-2.2. 最終ハーベスト

最終ハーベストの段階で細胞を製剤化するために遠心操作を行うかどうかについての記載も必要とされている。またこれには遠心操作における細胞の洗浄条件や用いる洗浄液についても含まれる。細胞は製剤化ご凍結保存されるのかあるいはすぐに患者に投与されるのかについて明らかにする必要があるとされている。最終ハーベスト細胞を保存するのであれば、保存方法、保存期間の記載が必要とされている。

II-2.3. 製剤化

審査報告書の中に製剤化の詳細についての記載が求められている。また、製剤化する際に成長因子やヒト血清アルブミン等の添加剤が含まれているかについて、またそれをどのような原料から得たのかについても明らかにすることが必要とされている。これにはタンパク質成分をどの供給者から得ているのか、用いている濃度が含まれる。さらに、最終製品での細胞密度等についての記録が必要とされている。また、投与の行われる医療機関に凍結して送付される場合は、どのような条件で輸送されるのか、一定した解凍条件を保証するデータがあるかについて審査報告書に記載する必要があるとされている。

II-2.4. 記載しておく必要がある製品の製造に当たっての注意事項

審査官は最終製品の製造工程に関する審査において特に重要と思われる箇所についての要約の作成が必要とされている。重要と思われる箇所については申請者と議論するかレターでの通知等が求められている。

III. 製品の試験

細胞治療薬の製剤の試験には安全性確保の観点から微生物試験（無菌試験、マイコプラズマ試験、迷入ウイルス試験）や確認試験、純度試験（エンドキシンを含む）、生存率試験、力価等の製品の特性を評価するための試験が必要とされている。またこれ以外の試験が必要になることも想定されている。申請者が、セルバンクの作製や製造工程そのものの評価、さらには各製品のロットごとの品質や製品の一定性を確保するために、製造工程を通じて適切な試験を設定しようとしているかを明らかにするように求めている。製造工程が適切にコントロールできていない場合には、各ロットごとの製品の恒常性を担保することは困難である。このような場合は、目的とする臨床効果を得るための製造における重要なパラメータを設定することも困難になるとされている。審査官は「バイオテクノロジー医薬品を含むヒト生物由来製品の同一性、同質性を保証するための FDA 指針」(13)を参考にするべきとされている。新薬治療審査に当たっては、中間製品や最終製品の基準に用いられている規格を明記させることが必要とされている。この規格には製品の品質や製造に用いる原

料の確認を含めた品質基準（すなわち試験法、工程管理、受け入れ試験）が含まれる。受け入れ基準は、採用しようとしている試験の限度値やその幅、あるいは他の規格値が含まれる。審査官は申請者から提出された試験結果に基づいて採用されている受け入れ基準が適切かどうかを評価すべきとされている。また、開発段階でのデータに基づいて申請者が採用しようとしている規格の適切性についても評価すべきとされている。なぜならば、出荷基準は製品の承認に向けた製品の開発過程で確立していく必要のあるものであるかに他ならない。出荷基準と規格には次のようなものが含まれるとされている。

III-1.微生物試験

申請者が、微生物試験を細胞バンク、中間工程、最終製品の各段階で適切に実施しようとしているかを評価することが必要とされている。

III-1.1.無菌性試験（細菌及びカビの試験）

無菌試験に関して次のような情報が提供されているかどうか。

a.試験方法

申請者が最終製品で無菌試験を実施しようとしていることの確認。適切な試験法としては FDA の生物製剤基準 21CFR610.12 に記載されている試験法や米国薬局方に記載されている試験法(14)があげられている。もし申請者が他の方法を採用している場合には 21CFR610.12 に記載されている方法との同等性を評価しておくか、「試験や工程の同等性」に関する生物学的製剤基準 21CFR610.9 に従った承認が必要とされている。もし、製造に抗生物質を用いている場合には試験に先立って抗生物質が除去されていなければならない。抗生物質の除去が不可能な場合には米薬局方に従って静菌作用や静カビ作用についてあらかじめ評価しておくことが求められている。このような評価により、製品の中に含まれる残存抗生物質が無菌試験の結果に及ぼす妨害作用がないことを担保することができる。

b.試験のタイミング

申請者は製造の重要なポイントで無菌試験を実施することが多い。例えば、培養期間を超えて培養した検体を用いたり、細胞の活性化や他の加工を施したりするような製造の重要なポイントの後でルーチンに無菌試験を行ったりしている。審査官は工程管理試験として無菌試験が行われているかどうかについて審査報告書に記載することが求められている。採用されようとしている工程管理の無菌試験が妥当であるか評価し、あるいは必要に応じて申請者と議論することが求められている。どのような工程管理無菌試験を採用するかについては申請者の責任において判断すべきとされている。

無菌試験は最終製品の必須の規格として設定し、製品は無菌試験に合格していなければならない。最終製品を使用前に凍結する場合には、申請者は凍結

前に無菌試験を行い患者に投与する前にその結果を得ておく必要がある。しかしながら、解凍後に洗浄や培養といった閉鎖系でない操作を行う場合には解凍後に無菌試験を繰り返すことが必要とされている。細胞を 14 日間の無菌試験の結果が出る前に患者に投与する必要がある場合には、最終原液のハーベットの 48-72 時間前に試料を採取するか、培養の最終メディウム交換時の後に試験を行い、製品の出荷の前に結果を得ておくべきだとされている。この場合、患者に投与された後でも 14 日間試験を継続して結果を得るようにしなければならない。14 日間の無菌試験の結果が、患者に投与する前に得られない場合には、申請者に最終製品についてグラム陰性試験と最終無菌試験を行わせるように求めるべきとされている。この試験を行うことにより、48-72 時間の菌の増殖ないこと、及びグラム染色がないことを出荷試験として担保させるべきである。治療開始後に製品に菌の混入が見いだされた場合の対処方法についてその適切性を評価しておく必要がある。そのような菌が混入された医薬品が患者に投与された場合には重大なリスクが発生する可能性が高いことより重大な副作用発生の報告基準 21CFR312.32(c)に従って FDA 及び治験に参加している全ての研究者に情報を提供する手続きも含まれている必要があるとされている。

III-1.2.マイコプラズマ

培養した細胞を集めて洗浄する前等のマイコプラズマ検出のもっとも適したタイミングで試験が行われているか確認をしておくことが求められている。試験は細胞と培養液の両方の検出を行っているかを明らかにしておくことが必要とされている。マイコプラズマの混入するルートとしてはいくつかの汚染源が考えられる。そのうち、培養に用いる動物血清及び非閉鎖系での培養系を採用している場合の環境からの混入がもっとも大きな汚染源となりやすい。長期にわたる培養では工程内管理試験としてマイコプラズマ試験を行っているかを明らかにしておくことが求められている。細胞治療薬は寿命が限られているために、出荷試験として一般的に推奨されている細胞培養法を採用することが困難な場合が多い(7)。このような場合には、製剤の試験としてマイコプラズマの検出に PCR 法を採用することも受け入れられている。製品の承認の前に、審査官は、申請者と採用しようとしている PCR 法が十分な感度と特異性を持っているかについて議論をしておくことが求められている。

III-1.3.迷入感染因子（ウイルス）

迷入感染因子（ウイルス）の規制に関する多くの情報は、ICH-Q5A ガイドライン「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」(15)及び Ref7 を参照することが望ましいとされている。

a. in vitro ウイルス試験

バンク化された細胞を用いる場合は、*in vitro* ウイルス試験を MCB 及び製造に用いた培養を終了した細胞について行うことが求められている。このアッセイでは試験検体を種々の感受性のある細胞に添加し行う。細胞の選択は、製品をどのような原材料から得たかによる。試験では製品を製造に用いた原材料と同じ種や組織からえた単層培養細胞を用いる系が必要とされている。またヒトウイルスを検出する場合にはヒトやヒト以外の霊長類から得られた細胞を用いることが必要とされている。さらに、細胞傷害性ウイルス及び血球凝集性ウイルスの両方を検出できるような試験法を採用することが必要とされている。審査報告書には用いる細胞の種類が記載されている。

b. *in vivo* ウイルス試験

バンク化された細胞を用いる場合、*in vivo* ウイルス試験が MCB で行われているか記載することが必要とされている。これらの試験では、被検液を大人及び乳飲みマウス、さらには発育鶏卵などへの接種が行われる。ある場合には、モルモット、ウサギ、猿などの動物への投与も必要に応じて行われる。これらの試験では、被検動物に何らの病的異常が認められてはいけない。審査官は、審査報告書に申請者が用いている被検動物について記載しておかなければならない。申請者に、行った試験結果の評価についても提供させる必要があるとされており、またそれらの結果の要約が審査報告書に記載されるべきとされている。

c. 迷入ウイルスの特異的検出試験

細胞バンクや最終製品などの製造の異なるステージ、特定のウイルス検出試験が行われているかについてその試験法も含めて記載することが求められている。その際に、FDA が認可／承認／審理中のキットが使われているかどうか記載されるべきとされている。治療にはヒト細胞が用いられることから、ヒトで病原性を持つウイルスの試験がなされているかが明らかにするよう求められている。ヒト感染性ウイルスに関しては PCR 反応を用いた試験を採用することができる。CMV、HIV-1 及び 2、HTLV-1 及び 2、EBV、HBV、HCV や他のヒトへの感染性のあるウイルスを対象とすることが求められている。

III-2. 確認試験

MCB や最終製品が目的とする製品であること、また製造施設で製造されている他の製品と明確に区別できるような確認試験の設定とその有用性を支持するデータがあるかを明らかにするよう求められている。最終製品が一種類か複数の細胞から構成されている場合には、複数のセルラインを区別できる試験法となっているかを評価することが求められている。MCB の確認試験では、各々の細胞ラインを区別できる手法でなければならない。これらの試験法としては、細胞表面マーカーや遺伝的多型性などが含まれている (1)。最終製品の確認試験では、ラベルのされたバイアルの内容が正しいかを確認できるような試験となっていることが求められている。

III-3. 純度

製品の純度とは、製造における不可避的なものを除いた異物の混入がないことと規定できる (生物学的製剤基準、純度)。純度試験には、発熱性物質／エンドトキシン、細胞の活性化や加工に用いたタンパク質やペプチドの混入、製造に用いたサイトカイン、成長因子、抗生物質、血清などの試薬や成分、さらには目的外の形質を持つ細胞も含まれる。

III-3.1. 残存している混入成分

審査官は、細胞治療薬の純度試験に関して製造に用いたタンパク質やペプチド、さらにはサイトカイン、成長因子、抗生物質、血清などの試薬や成分の試験が設定されているかを記載しておく必要がある。またこれに加えて、目的外の形質を持つ細胞や細胞残渣も含まれるべきだとされている。また、ICHQ3 ガイドライン「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」(16)を参考にすることが求められている。

III-3.2. 発熱性物質／エンドトキシン

リムルス試験によるエンドトキシン測定は、治験の早い段階で用いられる代表的な発熱試験の代わる試験である (生物学的製剤基準、純度)。申請者がリムルスエンドトキシン試験を採用しようとしている場合には、審査官は採用しようとしているエンドトキシン試験が「生物学的製剤基準、純度」に書かれた発熱性物質試験と同等であることを「生物学的製剤基準、同源性・同質性」に書かれていることに従って説明できるデータを求めるべきとされている。随腔内投与されるような医薬品を除いて、全ての静注薬のエンドトキシン上限値としては 1 回の投与で、kg 体重あたり 5EU 以下にすることが推奨されている。随腔内投与されるような医薬品では 1 回の投与で、kg 体重あたり 0.2EU 以下にすることとなっている。しかしながら、実際の規格値は申請者の提出したデータに基づくべきだとされている。この点に関しては、「ヒト及び動物静注医薬品、生物薬品、医療用具の最終製品でのエンドトキシン検出のためのリムルス試験の評価」(17)に関するガイドラインの参照が求められている。審査報告書では、エンドトキシン試験の規格について記載するとともに、最終製品での試験が設定され、医薬品の出荷前に結果が分かることができているかを評価しておくべきとされている。

III-4. 力価

製品の生物活性を適切に反映する力価の規格を設定するよう求められている。力価測定に用いられている全ての試験法について評価を行い、その評価結果の記載が求められている。これらの力価試験法は定量性を持っている必要があるが、定性的な側面を持つ場合もある。治験の第 2 相の終了時までには、申請者は *in vivo*、*in vitro* 試験法を含めて適切な力価試験法を設定しておくことが必要とされている。また設定した力価試験法は医薬品の生物活性を適切に

反映するものでなければならない。その試験法は承認規格となることが必要とされている。

III-5. その他

III-5.1. 一般安全性試験

細胞治療薬は 21CFR610.11(g)(1)「一般安全性試験」を免除されている。

III-5.2. 生存性

生存性に関する下限値の規格が必要とされている。体細胞治療薬では、生存性の下限値の規格としては一般的に少なくとも70%は必要である。この下限値の設定が難しくより低い下限値の設定を行う時は、申請者に死細胞や細胞の破片等が投与された医薬品の安全性や治療目的に影響しないことを示すデータの提出を求めるべきとされている。この点についての詳細は、「ヒト細胞治療及び遺伝子治療に関するガイドライン」(1)の参照が有効とされている。

III-5.3. 胞数/投与量

製品の試験及び出荷基準として、製品のバイアルへ充填される細胞数及び目的機能を持つ細胞数の下限値の規格を設定させることが必要とされている。また投与される細胞数の上限値が設定されているかを記載するとともに、設定されている場合にはどのような根拠に基づいて設定されているのかを明らかにさせるべきとしている。

IV. 最終製品の出荷規格

最終製品とは患者へ投与するために製剤化された製品と規定できる。治験審査報告書には、申請者が提案している試験項目、試験方法、その出荷基準等に関する規格の要約が含まれていなければならない。また必要に応じて最終製品の試験法の感度や特異性に関する事項も必要とされている。試験には製品の安全性、純度、力価、確認試験が含まれていなければならないとされている。最終製品の出荷基準に関する試験は、製造の各ロットごとに行われているか確認しておくことが求められている。場合によっては、各製品が製造プロセスによっては1つのロットを構成している場合もある。最終製品の出荷基準の試験結果は、患者の投与前に得られていなければならない。また投与前には判定ができない最終製品に関する追加的に結果が分かる試験にどのようなものがあるのか明確にしておくとともに、その規格値も明記することが求められている。さらに、このような試験で結果が受け入れ基準に合格しなかったときの対処法についても明らかにしておくことが必要とされている。

V. 製品の安定性

製品が治験を行う期間にわたってその品質が保たれていることを保証するために、治験の早い段階で安定性試験として行うべき項目を明らかにしておく必要とされている (IND の内容と書式)。治験の後期においては、最初に設定した安定性についてより

多くの情報が必要であり、また最終的な製品の製剤化や安定性の保証期間を設定するために多くの情報が必要なことを申請者に伝えることが求められている。IND 審査においては、行われている治験のステージに応じてどれほどの安定性に関するデータが必要かについては、製品の開発計画に基づいて評価しなければならないとされている。安定性に関する試験は、それぞれの最終製品ごとに異なる基準で設定されなければならないが、製品の安定性を十分に示すようなものでなければならないとされている。治験第1相の段階で、どのような安定性に関する対策がとられているか明らかにしておくことが求められている。さらなる情報については ICHQ5C ガイドライン「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) の安定性試験について」(18)、「新薬の安定性修正ガイドライン」(19)、Q1A ガイドライン「安定性試験法ガイドラインについて」(20)、Q1E ガイドライン「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(21)を参照するべきとされている。

安定性試験プロトコール

安定性試験プロトコールは、中間工程製品及び最終細胞治療製品の両方に適用ではずである。申請者の提案している安定性試験プロトコールには、製品の無菌性、確認試験、純度、品質及び力価の測定法が含まれている必要があるとされている。その各試験法に関して試験方法や検体のサンプリングのタイミング(試験開始前の検体も含まれる必要がある)、試験を行う温度、さらには製品の安定性を十分に立証できる試験となっているかを示す他の情報についても評価し、その結果を審査報告書に記載することが求められている。安定性試験のプログラムには治験プロトコールや開発計画に対応するような保存期間にわたって上記のようなパラメーターに関するデータが得られるように設計されていることが求められている。また、申請に当たって予備的な検討結果についても審査報告書に含まれるようにしなければならないとされている。

① 中間工程製品の安定性試験

もし細胞を凍結保存するのであれば、上記に示したようなパラメーターを測定することにより製品を凍結している間の安定性を担保するような試験プロトコールになっていることが求められている。比較方法としては凍結前と保存・解凍後の検体を試験することになる。また凍結保存のように工程を一時止めるようなステップが存在する場合に安定性試験が設定されているかを記載することが求められている。申請者が提案している試験タイミングの適切性についても評価することが必要とされている。

② 最終製品の安定性試験

最終製品に関して製品の製剤化や患者への投与までの有効期間にわたって安定に保たれていることを示すデータを評価しその結果を記載しておくことが

求められている。また申請者が安定性試験を適切な温度で行っているか、また想定される保存期間にわたって適切なポイントで試験を行っているかを評価するように求められている。治験第3相までの間に加速条件を用いて、安定性試験のバリデーションを行っておく必要があることを申請者に伝えることが必要とされている。製品が製造場所から医療機関にまで輸送される場合には輸送時間や輸送条件（梱包方法、温度等）が設定されているかを確認しておく必要とされている。安定性試験プロトコールが、提案されている輸送条件で製品の品質、無菌性、力価等を十分に保証するものになっているかを評価も必要とされている。必要に応じて、第3相治験の開始まで、あるいは生物製品としての承認申請までに安定性試験のバリデーションデータが必要になることを申請者に伝えておくべきとされている。

VI. 他の問題

VI-1. 製品のトラッキング

自己及びオーダーメイド細胞治療薬では、申請者は治療薬の採取から投与までをトラッキングする計画を適切に立てるとともに、インキュベータやフード、あるいは凍結保存中に他の製品と厳密に区別できる方法を確立しておくことが求められている。申請者が提案している製品のトラッキングシステムや隔離方法の妥当性を審査報告書中に記載しておく必要があるとされている。

VI-2. 表示

審査官は、もし複数の医療機関で製品が使用される場合には確実に目的とする医療機関に届けられるような表示を製品に施すことが必要とされている。さらに、製造全工程を通じた適切な表示がなされているかを審査報告書に記載することとされている。提案されている表示には、少なくとも製品製造の時期、保存方法、有効期間と使用時期、製品名及び患者を特定できるナンバリング等が含まれていることが必要とされている。自己由来製品の場合には、取り違えを避けるために患者を特定できる2種類のナンバリングをすることが重要とされている。「治験薬の表示」基準に従って、治験用製品の表示には次のように記載が必要である；「注意：新薬—連邦法に基づき治験にのみ使用すること」。また、自己由来製品で患者の感染性因子のスクリーニングや試験を行っていない場合、あるいは製品での感染性物質の試験が行われていない場合は、ラベルに「バイオハザードについては試験されていない」との警告をラベルしておくことが望ましいとされている。「ヒト細胞組織利用医薬品のドナー適正」規則に則った追加の情報についても記載することが求められている。承認に当たっては、最終製品の容器、包装の表示は「生物学的製剤基準の容器／包装」基準に従ったものであることが求められている。

VI-3. 容器／蓋

IND 審査報告書にはどのような容器や蓋が用い

られているのか明記しておくことが必要とされている。用いられている容器が製品の特性に合ったものであるか記録も含まれる。さらなる情報としては、「ヒト体細胞治療及び遺伝子治療ガイドライン」(2)及び「十分に特性解析されたバイオテクノロジー医薬品の第1相治験申請の内容と申請様式」(3)を参考にすることが必要とされている。

VI-4. 環境への影響

申請者は、「生物製剤基準」に従って環境への影響を評価するか、「例外規定」に従って問題ないことを明らかにすることが求められている。ヒト等の環境への影響が特に問題となる例外的な場合を除いて、通常はこの例外規定が適用されると考えられている。例外的な状況としては、環境への非常に有害な事象を引き起こす可能性があったり、特別な防御をしなければ環境に危険を及ぼしたり、居住環境に問題を起こすような場合が特別な考慮が必要とされると考えられている。環境への特別な考慮が必要ないか審査報告書に記載しておく必要がある。「ヒト医薬品や生物製品の投与における環境への影響評価」(22)についてのガイドラインを参照することが求められている。

VI-5. 製造工程や製造施設のバリデーション及び品質評価

体細胞治療薬の製造においては往々にして複数の異なる原材料や試薬を用いることが必要になり、その結果としてウイルス等の感染因子の混入の危険性が増加することが想定される。製造における一定性のモニタリングや製品の品質確保のための適切な精度管理を行うことと同様に、試薬や原材料の品質管理は、製品を使用する患者の安全や治療の恒常性、有効性の確保された製品を提供することにつながると考えられる。従って、治験薬ロットを製造し、臨床試験の開始する前に最新のGMP規制(cGMP)に基づいた「品質管理責任基準」に書かれているように適切な製造管理が行なわれるようになっていくことが必須とされている。これには、品質保証や品質管理のためのプログラムや作業責任者の指名やその役割を指定も含まれている。審査報告書には、治験申請者の品質管理プログラムを記載しておくとともにその妥当性を評価しその結果についても記載しておくことが求められている。また、製品の品質管理や目的としている機能が保持していること、さらには感染性因子の伝播を防ぐ対策など含めて製造工程の評価が必要とされている。

治験申請書に記載された製造の切り替え工程の概略を記載するとともに、その際、個々の患者の製品の取り違えや他の製品との取り違えを防止する手段についても記載することが求められている。これらの工程には、治験第1相までには完成させておく必要があり、原則的には作業エリアの洗浄方法、洗浄や消毒にどのような試薬を用いるのか、また使用する試薬の選択の妥当性や効力についても記載することが求められている。また無菌工程の妥当性につい

て十分に評価することが必要とされている。最終製品で殺菌工程を導入することが困難なため、殆どの細胞治療薬の製造は無菌工程で行われる。この無菌工程の恒常性を担保するために、これらの全ての無菌工程から培養液をサンプリングし、その無菌性を確認する試験を行うことが必要とされている。審査官は、申請者から提出されたデータについて医薬品製造及び品質管理部門の相談審査を行うべきとされている。さらに詳しい情報に関しては、「無菌工程で製造される無菌製品に関する指針」(23)も参考にするように求められている。承認の前に製造に用いられる全ての工程や施設についてバリデートされているべきであり、そのことを申請者に伝えておく必要とされている。

VI-6. 生物統計学

「化学、製造及び品質管理」に基づいた新薬治験審査においては、試験法のバリデーションや規格設定、製品の力価の評価、製品の安定性の評価等、多岐にわたる重要な試験のデザイン、解析データが必要とされている。適切な統計デザインの立て方や治験結果の解析は、製品の品質、安全性、有効性を保証するための基本的要件とされている。審査官は、治験デザインや治験データの解析計画が妥当であるかについて生物統計学部門の「化学、製造及び品質管理」に関連する箇所について相談審査を依頼すべきとされている。可能であれば、生物統計部門からのレポートを審査報告書に記載しておくことが求められている。

VII. 前臨床試験

審査官は申請者から提出された治験計画の科学的妥当性を支持するための前臨床試験の情報を報告書に記載することが必要とされている。審査報告書のこの項には、製品の活性や有効性に関する動物や *in vitro* 実験から得られた前臨床試験の要約を記載することが求められている。

VIII. 臨床研究

「化学、製造及び品質管理」審査に従って次の項目について簡単に要約を書いておくことが求められている。

VIII-1. 治験タイトル

VIII-2. 登録患者数

VIII-3. 投与経路

VIII-4. 投与量

この中には投薬計画や投与量の増量があるかについて記載しておくことが求められている。投与幅やそれぞれの投与量でどれだけの患者を登録するのかについても記載されている必要があるとされている。一人の患者でどのような投与量の増量を行うのか、あるいは患者ごとにどれだけ増量された投与量の変化をつけるのか、また投与量の増量を行うとしたら

その間隔の設定をどのように設定するのかについての記載も求められている。

VIII-5. 投与間隔

ここでは、一回の投与サイクルで投与間隔をどのように設定するのか、また何回投与するのかを明らかにしておくことが求められている。

VIII-6. 遺伝学的試験及び生化学的試験

臨床試験担当審査官と共同して患者の遺伝学的検査や製品に関連する生化学検査を行うことが適切かどうかを判断し、さらに臨床試験の間に適切かつバリデートされた試験が開発できるか判断することが求められている。また、生物活性を適切に反映している試験方法となっているかその感度や特異性を含めて評価し、その結果を審査報告書に記載しておくことが必要とされている。

IX. 勧告

新薬治験申請の審査官の審査に基づいて、不完全あるいは不足している情報他の事項に関して追加の説明を求めるべき点を記載しておくべきとされている。また、「化学、製造及び品質管理」の観点から治験を進めてもよいかについて総合的な評価をすることが求められている。電話や Fax 等で申請者から得た追加の情報についても記載しておくことが必要とされている。そのような情報は、製品審査の記載量の勧告欄に記載しておくか、あるいは審査報告書の添付文書として記載することが必要とされている。全てを記載後、署名、日付等を入れて上司の許可を得るように求められている。

X. 申請者へのコメント

審査過程で未解決の事項について審査終了後治験開始前に答えを出すべき事項や製品開発を進めて良い(治験の一次的停止を行う必要がない)とするのかをコメント案として作成することが必要とされている。「新薬治験申請における治験の一次的停止に関する通知」(SOPP8201)(24)を参考にすることが求められている。審査官は、まとめた審査報告書について上司の許可を得た後、コメントを審査管理官に申請者からの手紙も添えて、送付しなければならないとされている。

X-1. 治験の停止

FDA が治験の一時停止を設定した場合は、治験を進める前までに申請者は治験の一時停止を設定した事項について満足できるコメントを提出しなければならない。提出されるコメントは「新薬治験申請における一時停止に関する事項」にあげられる基準に合致していなければならない。

X-2. 治験停止の設定しないケース

製品の開発を進めながら回答してもよいコメントもある。ある場合には、申請者は製造の特別な問題について治験第3相の開始までに答えを提出する必

要がある場合も想定される。どのような点がこのような分類に相当するのかを申請者に伝えておくことが求められている。

C-2. EMEA 異種細胞治療医薬品に関する留意事項に関する調査研究

EMEA の「異種細胞治療医薬品に関する留意事項」は表 1 のような項目から構成されており、異種細胞治療薬の基礎的研究、開発、製造、治験、臨床使用、長期ホローアップと遡及調査と、非常に多岐に渡る事項について記載されている。特に、異種細胞に内在する可能性のあるウイルス等の感染性因子の伝播を如何に防止するかについて最も力点が置かれており、異種細胞を採取するドナー動物の樹立から、繁殖、採取する際のドナー動物の適格性評価、採取した組織・細胞の受け入れ基準、検査、保存等において留意すべき事項について詳細に書かれている。製造工程の設計、原料としての細胞・組織の品質基準、製剤設計、出荷試験と安定性に関する試験等で求められる事項についての基本的考え方が述べられている。前臨床試験に関しては薬理試験と毒性試験についての記載があり、特に毒性試験に関しては細胞治療薬の特性から毒性を示す最大投与量を明らかにするというよりも、期待される薬効効果を得るために許される異種細胞の投与量を確認するための試験であることが明確に示されている。さらに、注目すべき点として、ヒトでの有効性と安全性に関して非常に多くの紙面を割いて書かれていることである。特に異種細胞を用いた治療は、対象となる患者が非常に少ないと考えられること、これまで経験のない人獣共通感染症が発症する可能性もあること、未知・未経験の要素がきわめて多いことから治療を行う施設は限定されるべきで、総合的なチーム医療が可能であり、感染症発症の発症に備えて適切な検査が院内で行えるなどの要件を備えていることが求められている。また、同種細胞治療が可能である場合には、異種細胞治療薬を選択しなければならない理由を明確にする必要性を求めている。感染症や免疫学的な有害事象への適切な対応が必要とされている。最後に、ファーマコビジランス及びサーベランスシステムの要件についても記載があり、想定されるリスクや予想が困難なリスクに適切に対応するために患者の重要な兆候を素早く捉えられるようなシステムを作る必要があるとされている。また、感染症に対するサーベランスでは、患者ばかりでなく、患者に身近に接する人や公衆衛生の観点からのサーベランスも求めている。

以下に本研究の対象とした、EMEA「異種細胞治療医薬品に関する留意事項」の概要を示す。

異種細胞治療医薬品に関する留意事項 (Point to consider on Xenogenic Cell Therapy Medicinal Products)

1. 序論

1.1 はじめに

異種細胞治療薬の定義が記されている。異種細胞

治療薬としては、生きている異種細胞を様々な疾患の治療に用いられるものと定義される。使用形態としては、異種細胞を患者に移植、注入、血管注入したり、体外でヒトの血液や体液等と接触させる治療などがあげられている。異種細胞の遺伝形質や表現型の改変が行われる場合もあり、加工操作として、分離、培養、増幅、薬の処理などが想定される。異種細胞治療では、宗教上、倫理上、さらには法的な様々な議論すべき問題点も残されているが、この文書ではその点はふれないとされている。本文書は、異種細胞治療薬の承認申請において求められる基本的原則について書かれている。

1.2 異種細胞治療医薬品の範囲

異種細胞治療医薬品は、その有効成分として異種細胞を含むものと定義される。個々の異種細胞治療薬が医薬品に分類されるのか他に分類されるかは、最新の薬事法上に規制に従って判断されることになる。

本指針は、各々の医療行為や国内法の適応についての先入観を持たずに異種細胞治療薬の開発や評価を行うために考慮すべき基本的事項を明らかにしておくことを目的に作成された。

基本的な考え方として、医薬品原料として動物組織を用いる医薬品にも適応可能と考えられる。その場合、投与される製品が受け入れ可能な品質や基準への適合、さらには感染性物質が無いことを保証することがキーポイントとなる。原料を採取した動物の健康状態や製造工程全般に渡って有効成分としての細胞品質・安全性に注意を払う必要がある。異種細胞治療薬の開発では前臨床試験や臨床試験ばかりでなく、原料を採取した動物の適正やそれを判断するための試験、製法や品質管理にも十分に注意を払う必要がある。公衆衛生の観点からの考察を行うことも必要であり、人獣共通感染症を含む適切な感染サーベランスの実施方法についても十分な対応を取る必要がある。

異種細胞治療薬は様々な形で適用されると考えられる；細胞の患者へ移植や注入、あるいは体内還流などによる適応、あるいは患者血液や体液、組織、細胞などとの異種細胞と体外で接触させるなどが想定される。従って、製品のリスクはその使用方法によって大きく異なり、本指針ではその基本原則や適応基準を明確にすることを目的としている。

臨床適用やファーマコビジランスプログラムと同様に前臨床試験をどの様にデザインし、どの程度実施するかは、個々の製品のリスクベネフィットにより大きく異なると考えられる。

異種細胞治療薬の製品の特性として次のようなバリエーションが考えられる。

- レシピエントの免疫システムとの間にバリアーがあるかどうか。
- 投与方法—in vivo か ex vivo か
- 投与経路；静脈内投与や動脈内投与、外科的処置を伴うような移植、外皮的移植、体外循環で

の使用等

- 用いる細胞の性質、生着性、増殖能など
- 期待される薬理作用や効能
 - 特定の生理活性分子の生産を期待しないヒトの細胞の置換
 - タンパク質、ホルモン、神経伝達物質などの生理活性物質の生産を期待する場合
- 投与する細胞がどの程度の期間生体で作用することが期待されているか（用いる細胞の一過性のつなぎ的な機能を期待するのか恒常的な代替を目的とするのか、さらに移植した細胞が増殖・分化するなどして恒常的な代替を期待するのか）

2. 原料の採取動物

2. 1 動物選択

異種細胞治療薬に用いられる動物は実験動物として長年用いられていたものであることが想定される。用いられる動物の確立や由来は感染性因子やその動物特有の病歴などについて詳細に記述されている必要がある。最初に樹立された動物や育種動物は健康で、少なくとも特定の病原菌に感染していないことが求められ、健康状態の管理や隔離などにより特定の病原菌の無い状態で育てられなければならない。また隔離に対する外的ストレスを最小限にすることも必要である。

動物の飼育記録（例えばどのような飼料を用いて育てるか）や最初に樹立した動物の履歴の情報を明らかにしておく必要がある。原料を採取した動物が死亡したり、安楽死させた場合には、十分な剖検を実施すべきである。また可能であれば検体を保管しておくべきである。また、原料を採取した動物や施設など関連する飼育群の記録についても保管しておくべきである。

組織や細胞を採取するためにドナー動物を犠牲にする場合には、病歴や感染歴の評価のために十分な剖検を実施する必要がある。その際、検体を将来の試験のために保管しておくべきである。

異種細胞治療薬製造に用いられる細胞や組織、器官は、医薬品製造のために外界とは隔離された環境で育てられた動物より得る必要がある。また、野生動物や畜殺場からの細胞、組織、器官と混在するような場所であってはならない。

遺伝子改変された動物の使用

遺伝子改変動物から異種細胞治療用細胞採取したり、採取した細胞を *in vitro* で遺伝子改変する場合も想定される。遺伝子改変にはヒト補体制御因子の発現と言った新たな機能を細胞に付与する場合や、異種細胞の拒絶反応を防止するために糖鎖抗原である α 1-3Gal などの特定抗原を修飾することなどが考えられる。遺伝子改変動物を用いたり、動物や細胞への遺伝子改変を行う場合には、可能であれば 2001/18/EC 指令や 90/219/EEC (98/81/EEC 修正版) 指令に従うことが求められる。

遺伝子改変動物から細胞を得る場合には、十分な

特性解析を行う必要があり、また挿入あるいは欠損された遺伝子の確認を行うことが必須である。製造工程は関連する CPMP 指針に従って確立されなければならない（薬事法上の規制文書や将来修正される規制に従うこと）。またヒト化動物 (Humanized Animal) を用いる場合には、感染症の罹患状態について、潜在的な感染も含めて十分な検討が求められる。

2. 2 動物の飼育

動物の飼育に当たっては、群れやコロニーの健康に望ましくない事故等を充分把握できるようにしておくとともに、その防止対策を確立しておく必要がある。また群れの隔離状況や SPF 環境に望ましくない影響を与えるようなことを防止する取り組みが必要である。

動物飼育の標準操作手順 (S.O.P.) では次のような点に留意が必要である

- 詳細な動物の飼育状況や隔離の状態
- 給水
- 敷きわら等の状態
- 定期的な健康状態の監視とモニタリング
- 動物や動物の排泄物等の廃棄と清掃
- 動物個体の認識法、施設内外への移動記録
- 動物の受け入れと出荷
- 動物の輸送
- 動物の組織や死体の保管
- 餌の入手先、給餌のため処理方法、どのような餌を与えていたか
- 隔離と検疫

獣医学的な管理

群れの病気や感染症発症をモニタリングするためのプロトコルをたてておく必要がある。その際、適切な獣医学的検査や検査室での試験などのスクリーニングが含まれていなければならない。ウイルス、細菌、マイコプラズマ、真菌、伝達性海綿状脳症 (TSE) や寄生虫を含め、細胞・組織のドナー動物種に存在が知られている全ての感染性因子について考慮しておく必要がある。全ての獣医学的な処置を含めた群れの健康サーベイランスシステムを確立しておくべきである。細胞・組織のドナー動物に抗生物質やワクチンの接種は推奨できない。動物の健康のために何らかの薬を投与する必要がある場合には、投与の必要性について十分に評価を行い、規制当局に相談すべきである。ワクチンの使用については必ず妥当性を評価しておくこと。

検疫

施設に入れる全ての動物はスクリーニングを完了するまで一定の期間検疫を必ず行わなければならない。必要な検疫期間はそれぞれの動物種や管理している動物の群れの特性やサーベイランスの状況に依存している。

2. 3 動物施設

最初に樹立された動物や細胞・組織のドナー動物用の隔離された動物施設が必要である。相互汚染を防御するために各動物施設はそれぞれ隔離されていなければならない。また動物の感染性因子への暴露を最小限にするためのバリアーをもうけておく必要がある。施設に入れる全ての材料は滅菌あるいは汚染の除去を行う必要がある。予め品質基準が定められた飼料や敷きわら等を十分な品質管理が行われているソースあるいは業者から入手するとともに十分に管理された条件で保管する必要がある。空気の流れ（HEPAフィルターや陽圧条件）や水といった飼育環境は適切にコントロールするとともに、モニタリングを行う必要がある。動物飼育ゲージや動物使用後の檻のクリーニング、除染、滅菌の方法、また使用した動物、飼料、敷きわら、器具、試薬等の廃棄方法が確立されていなければならない。

以上のような事項が実行可能な充分な数の従業員が必要であり、正職員として獣医師がいるかあるいは常に相談できる獣医師と連携できている必要がある。動物飼育に関わる職員は文書化された教育訓練を受けるとともにワクチンの接種記録を含めた定期的な健康診断を受け、その記録を保管しておく必要がある。動物飼育に関わる職員の仕事と責任に関する標準操作手順を作成しておくべきである。

換気、動物の取り扱い、職員の作業着等は動物由来の感染症がヒトに伝播するのを防ぐものでなければならない。

2. 4 輸送

動物の移動は通常の飼育環境では暴露されないようなリスクを動物に与える可能性があり、必ずしも最小限にしなければならない。例外的に輸送が必要な場合は、動物が汚染しないように移動中は施設におけるのと同様あるいはそれ以上の隔離条件を維持するべきである。輸送は使用する動物が他の動物と接触しないような専用の乗り物を使用すべきあり、どのような方法を採用したかを記載しておく必要がある。輸送後、施設に入れて次の工程に進む前に、受け入れ評価を行うまでの期間検疫を行うための施設も必要である。

器官や組織の輸送において、あるいは初代培養細胞の輸送においても、輸送の間の試料の品質が十分に担保されるような輸送条件を確立しておき、品質の劣化や汚染を防止するための対策が取られなければならない。

2. 5 細胞・組織のドナー動物や最初に樹立した動物の感染性因子検査

細胞・組織のドナー動物は既知あるいは未知の感染性因子に汚染されている可能性がある。細胞・組織のドナー動物の適格性は感染性因子の伝播の防止対策とドナー動物の十分な検査に依存している。

既知感染性因子のスクリーニングや検出プログラムはドナー動物の種類に応じて、また異種細胞治療薬をどの様な臨床用途で用いるかに応じて設定すべ

きである。試験方法や対象とする感染因子等はドナー動物種での感染症に関する最新の情報に基づいて定期的に見直していくことが必要である。可能であれば、ヒト及び動物薬に関する指針を参考にすべきである（動物免疫グロブリン製剤やヒト抗血清の製造及び品質管理に関する CPMP 指針を参考。）

選択した試験法はドナー動物種に特有の感染因子を検出できるものばかりでなく、幅広い範囲の感染性因子を検出できる試験を採用すべきである。ヒトへの病原性をもつこと知られている感染性因子を検出できるような適切な *in vivo* 及び *in vitro* 試験の設定も必要である。異種動物由来の病原性を持つ可能性のあるレトロウイルスやドナー動物細胞や組織・器官に持続感染しているウイルスも十分な注意を払うべきである。

採用した感染性因子のスクリーニング法や試験法は特異性、感度、再現性、妥当性が十分に検証されている必要がある。適切な品質保証基準を整備しておくなければならない。

既知の感染性因子に対する十分に妥当性が検証された診断手法やサーベイランス法が臨床治験の開始までに確立されている必要がある。

ドナー動物のスクリーニングでは次のような感染性因子に対する配慮が必要となる：

- 動物種特有の感染性因子や寄生虫
 - 内在性レトロウイルス (ERV、例えばブタ ERV)
 - 人に感染することが知られている人獣共通感染症（例えば rabies (狂犬病)）やトキソプラズマのような他の人獣共通感染因子（トキソプラズマは通常では人獣共通感染症とは考えられていないが治療に異種細胞薬を用いることにより感染が引き起こされる可能性がある）
 - ヒトに感染することが知られている因子
 - ヒト感染性因子の受容体がトランスジェニック動物で発現していないか。例えば麻疹ウイルスに対する細胞受容体として働く補体制御タンパク質である CD46（膜結合コファクタータンパク質、MCP-1）
 - 抗生物質耐性菌
 - トリパノゾーマやアフリカ黄熱病やアフリカブタコレラなど地理的に重要な感染因子
- さらに、次のような点についても考慮を払うべきである
- ドナー動物の食性
 - ヘルペスウイルスの経子宮感染のように潜在的な感染因子の伝播の可能性
 - 不顕性感染を検出できるような感受性の高い動物の使用

最初に樹立した動物やドナー動物は伝達性海綿状脳症の感染の可能性がないものでなければならない。ドナー動物の群れを樹立してからの給餌記録が保存されており、その餌には伝達性海綿状脳症因子の混入の可能性が否定されている必要がある。ウシ、羊、山羊を用いる場合には、医薬品や動物薬品を介した

伝達性海綿状脳症因子の伝播のリスクを最小限にするための CPMP/CVMP の通知が適応される。

2. 6 細胞・組織や記録の保存

用いた組織や細胞、あるいはその記録を長期にわたって保存しておくべきである。保存期間は、現在製薬企業に求められている期間より長期にわたるべきであり、20-40年が目安になる。製造者は製造プラントや動物施設においてそのように長期間にわたって試料や記録を保存する計画案を規制当局に提出する必要がある。これは医薬品の品質・安全性をモニタリングし、長期にわたって投与された患者の安全性に関して遡及調査を行うための基本的要件である。

トレーサビリティを担保し、十分な遡及調査が可能な様に組織サンプルの保存方法を確立するとともに、その妥当性が検証されている必要がある。注意深く保管する全ての検体は、可能な限り医薬品として製造された原料を代表するものでなければならない。保管検体は適切な条件下に置かれ、火災や洪水に遭遇しないような条件に置かれなければならない。保管検体に責任をもつ者を指名し、それ以外の者の保管検体への立ち入りを制限しておく必要がある。

病理検査、ハイブリダイゼーションアッセイ、抗体検査、PCR といった様々な方法で解析できる様に様々な検体が保管されている必要がある。検体には少なくとも検査対象となるべき組織(例えば、脾臓、肝臓、骨髄、中枢神経系、肺)、体液、血液などが含まれていなければならない。アッセイに動物を用いた場合は、その試験動物検体を実際のドナー動物の検体と同様の方法で保存しておくべきである。保管に際しては、適切な方法で採取され、将来の検査が可能な保管条件を選択する必要がある。血液検体は、-70℃で保管するべきであり、またパラフィン包埋検体などでは冷暗所に保管するべきである。長期の保存のためにはパラフィン包埋ブロックを作成することが推奨される。

異種細胞治療薬の全てのバッチについてラベルをして、保管検体が適切にトレースできるようにしておくべきである。保管検体は研究など他の目的には使用してはならない。

動物群の給餌記録や健康記録、ドナー動物の病歴等の全ての記録は少なくとも保管検体の保存されている期間は保管しておく必要がある。これらの記録は保管検体とは別のところで保存することも可能である。電子媒体による記録を行う場合には、コンピュータシステムの安全性を評価しておく必要がある。すなわち電子データが保存期間の終わりまで、保護できるように適切な注意を払うべきである。

3. 製造

3. 1 一般的留意事項

異種細胞治療薬の有効成分は、一定数あるいは一定量の生きている異種細胞と規定することができる。また、最終製品は臨床使用目的に応じて製剤化され

た一定数の異種細胞と規定できる。

有効成分は次のような原料から製造工程を経て作られたものである。

一 器官や組織。一定数の細胞は、新鮮な組織/器官/体液等から分離された初代培養細胞から製造されることになる。製造工程では、工程内中間製品としての細胞プールも含む場合もある。この細胞プールは初代細胞そのものである場合もあるし、限られた継代を経た後、保存される場合も想定される。一定量の細胞プールが製剤の製造に用いられることになる。細胞プールは新鮮な組織や器官から一定のサイクルで製造されることになる。

以上の他、有効成分の細胞はマスターセルバンクやワーキングセルバンクと言った特性解析された細胞バンクシステムから作られる場合もある。このような細胞バンクシステムは、限られた寿命を持つ初代培養細胞を形質転換したり、あるいは形質転換せずに作成される場合も考えられる。

製造施設は動物施設や動物から組織や器官を調製する施設と物理的に隔離されていなければならない。一つの施設で、多様な組織や細胞を採取、加工、保管する場合や、液体窒素保管デュアーでの保管等では、細胞のクロスコンタミネーションの可能性が高くなるため、クロスコンタミネーションを防止する十分な方策をたてておく必要がある。

3. 2 製造工程の設計

フローチャート

組織/器官あるいは細胞バンクからの全ての工程のフローチャートを作成し、重要な工程や工程内製品(中間工程細胞プール)を示すとともに、そのモニタリングためのパラメーターやインプロセスコントロールについても明らかにしておくべきである。

組織/器官

様々な組織や器官が異種細胞製品の原料になると考えられる。そのような原料の採取に当たっては環境や採取者からの汚染を防止しなければならない。

細胞や組織を採取場所から製造施設へ輸送する必要がある場合には、製造全般にわたっての品質が確保されるようにその輸送条件をバリデートされていなければならない。

組織や器官の受け入れ基準として品質管理パラメーターを設定しておく必要があり、際輸条件や保存条件も考慮して設定する必要がある。特に、出発原料の機能に関して十分に特性解析を行い、受け入れ規格を定めておくべきである。特性解析された細胞バンクシステムを製造に用いる場合には、CPMP 通知の「ヒト体細胞治療薬の製造と品質管理に関する指針」に書かれている、MCB や WCB の樹立とその特性解析と試験方に関する情報を参考にするべきである。

細胞加工法

上記したような適切な品質管理プロトコルを確立した上で、組織/器官の加工に関して次のようなステップに従い行うべきである：

- 組織/器官の分離
- 目的とする細胞の分離
- 細胞培養
- 細胞の形質転換（物理化学的手法や遺伝子挿入等）

組織/器官の分離

用いる酵素、培地を含め、細胞/組織から細胞を分離する手法について詳細に記載していなければならない。原料を得たドナー動物由来のウイルス安全性や感染性プリオンが含まれないことを明確にする必要がある。細胞としての機能を維持しながら組織等の分散のためにどの程度の酵素処理等を施すのかを十分に検討しておくべきであり、目的以外の細胞のクロスコンタミネーションを最小限にする方策についても検討しておかなければならない。

目的細胞の分離

目的とする細胞の分離方法を記載しておかなければならない。分離した細胞の純度や均一性等の観点からその手法の妥当性を明らかにしておく必要がある。

細胞培養

分離した細胞は、その増殖性が十分に保証された最適の条件で培養しなければならない。培養の各工程は、細胞のバイアビリティや機能が十分に保持されるようにデザインされている必要がある。各操作工程を詳細に記述しておくとともに、適切な工程管理を行い、それぞれの工程をモニターできるようにしておく必要がある。微生物汚染の防止は、工程管理や品質保証の柱である。培養中の細胞のモニタリングにおいては、いくつかの工程を選び、細菌、酵母、真菌、マイコプラズマなどの感染性因子の否定試験を行う必要がある。培養においては、手順書や細胞の増殖能の変化等をモニターすることにより微生物汚染が無いことを確認しなければならない。特定のウイルスを検出するための試験法を確立しておく必要とされる。細胞培養工程の一定性や再現性を示すデータが必要である。細胞のバイアビリティ、細胞密度/培養上限の指標、純度、全培養期間、許容される最大PDLs数などの規格値（限界値）を設定しておく必要がある。

不均一な細胞集団のなかでの目的細胞の確認試験と細胞純度

製造工程内や最終製品に関して、不均一な細胞集団のなかでの目的細胞の確認試験や細胞純度を確保するための一連の試験を行う必要がある。形質転換した細胞は非形質転換細胞に比べてより増殖能が高いことが想定されることから、特定の増殖因子に対する反応性を調べることにより細胞の形質転換を起こしていないかを明らかにするような試験の設定を考慮すべきである。

細胞培養期間

初代培養細胞や樹立細胞株、さらにはクローン化された細胞の基本的な遺伝型や表現型を明らかにし、全培養期間にわたってその性質が安定に保持されていることを示す必要がある。培養条件や培養期間は目的とする臨床目的にかなうような機能を保持できるように設定されていなければならない。

細胞のバイアビリティ

細胞のバイアビリティは細胞治療薬の品質や有用性の保証やバッチの恒常性を担保するための重要な試験である。

細胞の形質転換

物理化学的な様々な処理を異種細胞に施すことができる。

異種細胞を遺伝子改変することにより形質転換させる場合には、遺伝子改変された医薬品の品質、前臨床、臨床に関する指針、CPMP/BWP/3088/99に従うことが求められる。この指針では、遺伝子改変用ベクターの品質管理、特性解析、前臨床試験に関する詳細が書かれている。

遺伝子改変された細胞集団に関して新たに獲得した性質の妥当性、再現性などを試験により確認しなければならない。また、可能である場合には、新たに獲得した性質を定量的に測定し、制御できることを示すべきである。

工程評価

細胞加工操作に関して全ての工程を評価しておく必要がある。工程評価においては臨床使用と同一の細胞加工工程を用いて行うことが推奨される。具体的には、6ヶ月毎に、無菌性、マイコプラズマ否定試験、ウイルス迷入否定試験、細胞の同一性確認試験、細胞の生物活性、細胞のバイアビリティ、増殖能、細胞純度など、また必要に応じて遺伝子発現効率などを評価することが求められる。バイアビリティ、細菌の混入否定試験、表現型、投与細胞数などの一連の試験においては細胞製品が臨床用に出荷される前に定められた規格値をクリアしていることを明らかにする必要がある。

3. 3 製造工程に用いられる原料の品質基準 原料の感染性因子のスクリーニング

異種細胞製品の製造に用いる細胞、組織、器官、バンク細胞は細菌、真菌、マイコプラズマの混入が無いことを培養法によってスクリーニングしておかなければならない。特定のウイルススクリーニング試験を設定し、採用した試験は十分な感度で特定の種類のウイルスを検出できるばかりでなく幅広いレンジのウイルスも検出できるような試験も採用しなければならない。

可能であれば、細胞、組織、器官から分離した検体を適切な指標細胞パネルとの共培養などの試験を行うべきである。用いる指標細胞は、異種内在性レ

トロウイルスやヒトへの感染性が知られている他の動物ウイルスの増幅や検出が可能なものを選択する必要がある。指標細胞は、用いる異種細胞製品や臨床目的に応じての選択すべきである。一連の継代培養や細胞変性の観察、あるいは逆転写酵素活性の測定を含むフォーカス形成試験、電子顕微鏡観察なども適応できかもしれない。

培養している細胞にウイルスの混入が見出された場合には、ウイルスの直接あるいは間接検出試験をルーチンで行う必要がある。もし、一般的な核酸増幅検査が可能であれば、試験法として採用することも可能である。ヘルペスウイルス、レトロウイルス、パピローマウイルスと言った潜在性のあるいは持続的不顕性感染が知られているような感染性因子について特に注意を払う必要があり、化学的処理や放射線照射を行うことによりそれらのウイルスの検出が可能になる場合もある。

培地や試薬

酵素、抗体、サイトカイン、血清、抗生物質といったさまざまな物質によって細胞の遺伝的性質や表現型の変化が生じてしまうことがある。このような遺伝的性質や表現型の変化を生じさせるような物質に細胞を暴露させることは、その品質や安全性、さらには有用性にも影響を与える可能性がある。従って、製造に用いるすべての物質を明確にしておき、その使用の適正をあらかじめ評価しておく必要がある。細胞の採取や純化、あるいは加工に用いる材料について詳細に記載しておく必要がある。試薬等の無菌性、汚染物質の存在否定、エンドトキシンの混入が極めて低いことなどを担保しておく必要がある。細胞への影響の強い試薬の使用は避けるべきである。可能であれば、「組み換え医薬品の製造や品質管理」に関する指針や「モノクローナル抗体の製造や品質管理」に関する指針を参考にすべきである。

異種細胞治療薬の製造工程は厳密な精製工程やウイルス除去・不活化工程を含んでいないために、用いるヒト及び動物由来原材料に関しては極めて厳格に管理されなければならない。

ヒト由来原材料

製造工程で用いられるアルブミンや免疫グロブリンなどのヒト由来試薬は CPMP のヒト血漿分画製剤の勧告 (CPMP 指針 269/95、改定3版) の記載に準じてその適格性を評価しておく必要がある。さらにドナー選択基準は関連する EU 各国の承認事項や指針に従うべきである。

動物由来原材料

動物由来原材料は感染性因子の含む可能性があり、また患者に望ましくない免疫反応を引き起こす可能性もある。できる限り動物由来原材料の使用を避けるべきであり、由来の明確な動物由来原材料代替品を用いるべきである。

ウシ、羊、山羊由来の原材料を用いる場合には、CPMP 及び CVMP のヒト及び動物医薬品における

伝達性海綿状脳症の伝播リスクの防止に関する指針に従うべきである。(EMEA/410/01 の改訂1版や将来の改訂版)

ウシ血清を使用する場合には、「ヒト医薬品の製造にウシ血清を用いる場合の指針」(CPMP/BWP/1793/02) に記載された必要事項に従う必要がある。さらに、放射線照射済血清や合成培地の使用が推奨される。

3. 4 有用成分の同定

目的とする細胞の、確認試験 (同一性)、純度、力価、臨床目的に関する適格性に関する詳細な特性解析を行う必要がある。癌原性や核型分析などの追加的な試験が必要となる場合もある。このような特性解析に基づいて、ルーチンでの原薬や製剤の出荷試験や各製造ステップで行うべき試験を明らかにし、試験法や規格値を設定することになる。各製造工程に適応すべき品質管理プログラムの作成・実施、さらには一定の品質の異種細胞治療薬を市場へ供給することは生産者の重要な責務である。

次のような試験を行うべきである

確認試験

用いている細胞が目的としている細胞であることを確認する適切な試験を設定する必要がある。表現型及び遺伝形質を確認試験として用いることも可能である。想定できる全ての試験を行うことまでは求められていない。

基質面に接着して増殖する細胞に関しては、形態的な解析は他の試験と組み合わせることにより確認試験として有用である。多くの場合には、アイソザイム分析が由来する細胞種を特定するのに有用であるが、染色体バンディング試験や特異抗体を用いた他の試験により細胞の由来する種を同定することも可能である。あるいは、特異的な染色体マーカーを検出する染色体バンディング試験や制限酵素断片長 (restriction fragment length polymorphism) 試験、ミニサテライト (Variable Number of Tandem Repeat)、dinucleotide 反復配列解析などの遺伝子多型性の検出等の DNA 解析を利用した特異的なマーカーの存在を示すような手法を用いることも可能である。細胞の由来する種の同定や特定の細胞マーカーの存在を示すことが適切な細胞の確認試験になると考えられる。

微生物安全性

異種細胞製品への偶発的な微生物汚染の否定や細胞に望ましくない影響を与えるような他の細胞の汚染が無いことが必須である。偶発的な微生物汚染の検出に当たっては、使用する試薬や抗生物質が試験に与える影響について試験の選択からその実施に至るまで十分に検討する必要がある。

細菌や真菌などの汚染の試験は最新のヨーロッパ薬局方に記載された手法に基づいて行う必要がある。マイコプラズマ否定試験についても行う必要がある。ウイルスの汚染は出発原料に存在する場合や、製

造工程において偶発的な飛び込みによる場合、さらには潜在していたウイルスが製造工程での何らかの刺激により顕在化する場合などが想定される。ウイルス安全性試験は、これらの複数の可能性を考慮しながらどの様なタイミングで行うかを考慮すべきである。異種細胞治療薬は、多くの場合細胞数も限られており、限られた精製工程しか無いためにウイルスクリアランス評価を行うことは困難である。

可能であれば、原薬レベルで異種性の内在性レトロウイルスやヒトに感染性を有する他のウイルススクリーニングを行うことが推奨される。

異種細胞治療薬は ICH のウイルス安全性ガイドラインである「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」の適応範囲には含まれないが、必要に応じて本ガイドラインを参照することも可能である。最新の動物細胞の使用に関する WHO ガイドラインも適宜参照することができるであろう。

力価

申請者は、臨床目的とする生物活性を評価可能なバイオアッセイを確立しておく必要がある。

核型解析と癌原性

細胞バンクに由来する細胞を用いる場合には、核型解析と癌原性試験を行う必要がある。ICHQ5D ガイドラインである「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）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」や第 4 7 回ジュネーブ会議で開催された WHO の生物薬品標準化委員会のレポートである「in vitro 細胞培養を利用した生物薬品の製造にも用いる動物細胞基剤の使用に当たって求められる事項」も参考にすることができる。

3. 5 製剤設計（製剤化）

患者への異種細胞の投与はいくつかの方法が想定される。血管内投与や特定部位への注射、さらには外科的な処置を利用した投与も想定される。

人工肝臓のように異種細胞と医療用具を併用して投与する場合は、EU 通知 93/42/CEE に従うことが求められる。膵臓ランゲルハンス島細胞のマイクロカプセル化のように異種細胞を生体適合性ポリマーを基材として用いて投与する場合には、ポリマーの物理化学的特性についても十分に解析されなければならない。適切な規格を設定して品質管理を行う必要がある。生体適合性や耐久性の観点からも用いるポリマー等の適正について十分に評価しておくべきである。細胞の構造的あるいは生物学的特性の維持の為や免疫隔離のために用いられるファイバーやビーズと言った付属品を最終製品の一部として用いる場合には適正を十分に評価しておく必要がある。

3. 6 医薬品原体や最終製剤製品の出荷試験と安定性

製剤が細胞をバイアルに充填するだけといったように、ある場合には医薬品原体としての異種細胞治

療薬と最終製剤が殆ど同じ場合も考えられる。このような場合、規格の観点からは、原体あるいは製剤の一方での試験を行うことにより、両方での試験を行う必要が無い場合も想定される。

医薬品原体や最終製剤製品に関して次のような情報が提供されなければならない。

バッチの定義

細胞の数量、継代数、プールの大きさ、バッチに対してどの様な番号を付すのかと言った製造バッチに関する定義を明らかにしておく必要がある。

容器・包装

用いる容器・包装についての詳細を明らかにしておく必要がある。用いる容器・包装の適正についても明らかにしておく必要がある。用いる容器・包装が医療用具に関する 93/42/CEE 通知の EU 議会指令に基づいているかを明らかにしておく必要がある。滅菌方法についての情報も記載しておかなければならない。

規格

製造原体や最終製剤バッチに関する規格項目は、特性解析の結果に基づいて設定されなければならない。選択した規格項目は製品を十分に特徴づける指標を選ぶべきであり、製造者が責任を持って設定する必要がある。

ロット出荷試験の規格には、確認試験、製品に関連する不純物や製造由来不純物に関する純度、均一性、微生物安全性、力価、細胞のバイアビリティや代謝指標、細胞数などが含まなければならない。

安定性

異種細胞治療薬の有効期限を定めておく必要がある。一定期間、実条件下に細胞を保存し、細胞の品質や安定性が維持されているかについての実測データを取り、そのデータに基づいて有効期間を定めなければならない。

温度を含めた保存条件を設定しておく必要がある。必要に応じて、適切な凍結・解凍条件を明確にしておくべきである。

4. 前臨床試験

可能であれば、異種細胞をモデル動物へ投与する前臨床試験を行うべきである。用いるモデル動物としては同様の異種細胞治療薬が活性を持って投与可能で、ヒトでの状況を反映していることが求められる。

前臨床試験では、発現レベルや、投与経路、投与量はヒトの状況と最も近接していることが求められる。

通常の動物を用いた毒性試験は予期しないようなタンパク質/ホルモンの産生、意図しない組織や器官へのホーミング、異種細胞に対する拒絶反応やカプセルからの放出の影響、免疫抑制動物における宿主対移植片反応 (GVHD) の影響といった異種細胞に

関する追加的な情報をもたらしてくれる可能性がある。

ICH S6「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」のガイドラインでの推奨されている事項についても考慮すべきである。その際、毒性評価を行うのに適切な動物数、雌雄、試験数、モニター期間を設定しなければならない。

4. 1 薬理試験

4. 1. 1 薬効/薬理

まず異種細胞の生物活性や異種細胞製品の活性を *in vitro* で評価することが求められ、さらに目的とする薬効を支持する手段として *in vivo* での評価を行う必要がある。*In vitro* 試験では、細胞形態、増殖能、表現型、分化レベルに関する情報が得られる。これらの *in vitro* 試験の結果に基づいて、申請書のモジュール3（概要）が書かれることになり、また前臨床試験の *in vivo* データに関する結果との関連についても考慮する必要がある。

In vivo 薬理試験は、次に実施する臨床試験での有用性を担保するようなデータが得られる必要がある。前臨床研究では、ヒトでの治験における薬用量や免疫抑制剤の使用と言った付随的な治療用量を決めるのに必要なデータも提供できるものでなければならない。

4. 1. 2 安全性薬理試験

心血管系や呼吸系への影響判定のエンドポイントに関して、異種細胞治療薬や治療薬に含まれる活性物質により望ましくない影響がどの程度あるのか適切な動物モデルを用いて試験を行っておく必要がある。そのような試験では、臨床投与量の範囲の異種細胞治療薬を投与して影響を調べる必要がある。

中枢神経系への影響のエンドポイントに関しても解析しておくべきである。異種細胞治療薬から分泌される活性物質に関してケースバケースで副次的薬理試験の実施も考慮しなければならない。

ICH S7Aの「安全性薬理試験ガイドラインについて」についても参照されたい。

4. 1. 3 薬理代謝

生理活性物質を分泌する異種細胞治療薬に関しては薬理代謝試験を行う必要がある。細胞/組織での目的細胞の生存性、一般的な機能の持続性や安定性に関して明らかにしておく必要がある。異種細胞治療薬が十分に特性解析されていないような生物活性物質を分泌するような細胞である場合には薬理代謝試験は不可能であり、実施しなくてもよい。

投与された異種細胞治療薬が移植部位の目的とする組織や器官と同様の生存性や十分な機能を保持しているかについて少なくとも6ヶ月にわたって試験しなければならない。試験期間を短くする場合にはその妥当性を説明する必要がある。異なる試験動物を用いて試験を行うための免疫反応の影響についても考慮しておかなければならない。

異種細胞の体内動態

可能であれば投与された異種細胞の組織分布と持続性に関する試験を行うべきである。

異種動物に投与された細胞は、レシピエント動物内で投与された部位から臨床上望ましくない反応を引き起こすような部位に移動したり、別の活性を持つ細胞に分化し、解剖学的な障害をもたらすことも考えられる。このような点に関しては異種細胞を特定できるような適切な手法を用いて組織病理学的な解析を行う必要がある。

代謝

生物活性の変化の試験や吸収、代謝、排泄に関する試験は必要とされないであろう。

4. 2 毒性試験

4. 2. 1 単回投与毒性試験及び連続投与毒性試験

毒性を示す最大投与量を明らかにすると言う目的よりも、期待される薬効効果を得るために許される異種細胞の投与量を確認するために毒性試験が行われる。

毒性試験では異種細胞治療薬の特性に応じた適切なモデル動物を用いて行う必要がある。異種細胞に対して拒絶反応が起こるのであれば安全性に関する薬理試験や局所での免疫寛容系、想定される免疫毒性や効能等を考慮して試験のデザインを考えるべきである。

異種細胞はデザインされた試験期間よりも長期にわたって機能を持ち続けると想定されることから、試験の観察期間は単回投与毒性試験の期間よりも長くなるであろう。これらの試験期間は ICH M3 や S4A ガイドラインに書かれている臨床試験も考慮すべきである。これらには慢性的な影響が想定される場合には、拒絶反応が起きない限り、被検動物は6ヶ月にわたって観察されなければならない。

毒性試験においては、投与ルートや処置方法は臨床適応を反映したものである必要がある。

4. 2. 2 遺伝毒性

バイオテクノロジー応用医薬品と同様に、異種細胞治・組織製品が DNA や染色体タンパク質と相互作用をする可能性がない限り、遺伝毒性試験を行う必要はないと考えられる。遺伝毒性試験を行わなかった理由の説明は必要である。

4. 2. 3 癌原性試験

癌原性の可能性としては遺伝子操作や、外因性及び内因性ウイルス感染、体外培養、免疫抑制条件、さらには異種細胞治・組織製品そのものががん化する場合などが想定される。*In vitro* 及び *in vivo* 手法を用いて異種細胞の癌原性やがん化の可能性を考察し、また試験の実施を考慮すべきである。癌原性試験の必要性は臨床目的や製品種類に着目して考察しなければならない。どの様な癌原性モデルを用いるかあるいは試験のデザインについてはケースバイ

ケースで考える必要がある。

4. 2. 4 生殖・発達毒性試験

生殖・発達毒性試験の必要性は異種細胞・組織製品の種類やどの部位に投与するか、臨床適用、投与を受ける患者の背景に依存しており、ケースバイケースで判断するべきである。異種細胞を用いて検討された試験結果の報告例がないか調査しておく必要がある。

4. 2. 5 局所刺激試験

適切な動物を用いて局所刺激試験の実施が求められる場合もある。目的とする臨床用途や投与経路が他の動物由来異種細胞を用いて検討されている場合には、新たな局所刺激試験の実施は必要ない。大部分の局所刺激試験は単回あるいは連続投与毒性試験で見ることができたため、別途試験を行う必要がないであろう。

4. 3 他の毒性試験

4. 3. 1 免疫原性試験及び免疫毒性試験

当然のごとく異種細胞や同時投与される細胞外成分に対して投与を受けた動物の免疫担当細胞が強い免疫原性を示すと想定される。従って、免疫原性試験や免疫毒性試験では、投与を受けた動物が異種細胞や細胞以外の成分に対して免疫抑制剤の有無によってどの程度の免疫反応を示すかを見るためのものである。

細胞を物理的に隔離することによって免疫反応を制御する場合や、免疫抑制剤の投与、自然抗体の除去、遺伝的改変などによる異種細胞抗原の除去や低減化等による免疫寛容の誘導など、いくつかの免疫反応を制御するためのいくつかのアプローチが可能である。これらの処理は、適切な前臨床試験によりその妥当性を検証すべき別の問題点がある。

免疫反応の程度は用いる細胞の種類や性質に依存しており、細胞の種類や性質に応じて試験法を選択する必要がある。

バリアーを介した体外循環などの体外での使用においても不活性な材料でない材質を用いたマイクロカプセル封入細胞製品では免疫反応を引き起こしてしまう。レシピエントの免疫監視システムから投与した細胞を保護できるような何らかのマイクロカプセル化基材を最終製品の一部として用いることが必要となる。従って、マイクロカプセル化の用いる基材の特性解析、品質管理、ロット試験が必要である。こういったバリアーとしての機能を評価するために、免疫原性試験や免疫毒性試験が有用となる。

もう一つのアプローチは急性拒絶反応を防ぐためのタンパク質をコードするヒト遺伝子を動物細胞に導入するという方法である。完璧な免疫寛容の導入は非常に困難であり、むしろ危険性が伴う。

どのようなモデル動物を選択するかあるいはどのような試験を適応するかに関しては、製品への影響を考慮し、実際の全臨床治療過程を考慮して決定する

必要がある。次のような点についてモニターできることが必要である。:

- 液性及び細胞性免疫の誘導；すなわち、抗体の産生、免疫複合体の形成、補体の活性化、抗体依存性細胞障害活性、一連の細胞性免疫反応などである。
- 異種細胞あるいはマイクロカプセル化；異種細胞への免疫細胞や炎症性細胞の浸潤とそれによって引き起こされる細胞の壊死、異種細胞の機能障害、さらには異種細胞のホルモンやタンパク質産生の障害

可能であれば免疫抑制状態の有無による動物における宿主対移植片反応の差異についても検討しておくべきである。

免疫抑制剤の同時投与といった異種細胞治療薬の免疫抑制作用は、次のようなパラメーターを解析することによっても評価することができる：

- 汎血球減少、貧血、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、あるいは他の血液以上などの骨髄抑制作用の有無
- 胸腺萎縮、脾臓・リンパ節・骨髄などの免疫系組織の細胞減少などの組織学的な変化
- 感染症の増加
- 癌の発症増加

投与した異種細胞を維持させるための免疫抑制剤の影響と異種移植を行うことによる直接的な免疫活性化とを区別することが必要である。

異種細胞の生存や拒絶反応、被包化、あるいは壊死が起きた場合のメカニズムについて明らかにしておくべきである。

4. 3. 2 ウイルス誘導の可能性についての検討

異種細胞内に存在する増殖性ウイルスや病原性のある内在性レトロウイルスが誘導される可能性について適切な前臨床研究を通じて検討しておく必要がある。

また、必要に応じて帯状疱疹を引き起こすヘルペスゾスター、エプタインバール(EB)ウイルスあるいはサイトメガロウイルス等の他の潜在性ウイルスの再活性化の可能性について検討を行うべきである。

免疫抑制剤の使用によって、ヒトに投与した異種細胞内のウイルス誘導が起こらないかを *in vitro* で検討することは有用である。糖尿病/免疫不全マウス (NOD/SCID) のようにヒト組織を移植した免疫不全マウスの用いて検討できないか考慮すべきである。

免疫抑制状態がウイルス誘導を引き起こす可能性を検討するために、目的とする臨床治療をミミックするような免疫抑制を引き起こした動物モデルを用いて *in vivo* でのウイルス誘導の可能性を検討することが必要である。しかし、この場合ウイルスの誘導は種によって大きく異なることを充分考慮してその結果は解釈されるべきである。

5. ヒトでの有効性と安全性

5. 1 効能と患者の選択基準

ヒト細胞の使用には様々な制約があることから、異種細胞治療薬を用いることは有用と考えられ、また、臓器の異種移植に比べ免疫拒絶反応の危険性も相対的に低いと想定される。

一時的/橋渡しの使用/体外循環での使用、他の代替の無い場合の治療、さらにはいくつかの選択肢のある中での治療といった、少なくとも3種類の想定される使用形態が考えられる。感染性因子の伝播と言ったきわめて公衆衛生上の危険性が高いことから、異種細胞治療薬は重篤で生命への危険性の極めて高い疾患を持つ患者に限定するべきである。さらに、患者に対する十分な安全性が確保が可能であり、他の有用な治療法が無い場合にのみ認められるべきである。その場合においても、臨床上的有用性と考えられる危険性とのバランスを考慮しなければならない。

5. 2 異種細胞治療を行うスタッフと治療施設

異種細胞治療を行うには、十分な協力体制が組める複数の専門分野のスタッフと十分に整備された施設が必須である。結論的には、異種細胞治療薬の治療は細胞治療に関する経験と専門技術を十分に持っている特定のセンターや病院に限定されるべきである。また、施設内で感染性因子の試験や他の有害事象に対する的確な対処や必要なモニタリングが可能でなければならない。リスクに対する危機管理や適切な対応が可能な施設である必要がある。

5. 3 エンドポイント

安全性と臨床的有効性の評価に関する2つのエンドポイント設定しておく必要がある。移植や還流といったどのような処置が取られるのか、さらには異種細胞治療薬の安全性や効能に向上させるための付随的な処置についても明らかにしておく必要がある。治療を受ける患者の中での異種細胞をどの様に制御できるか、体内動態等についての知識や経験が殆ど無いことから、異種細胞治療における有効性や安全性の評価には長い時間が必要であり、ホローアップ期間についても妥当性を考慮する必要がある。移植された異種細胞が本当にその病態に必要性であったのかについても評価しなければならない。

5. 4 前臨床データと臨床開発

前臨床から臨床開発への橋渡しが必要である。適切な齧歯類以外の大動物モデルを用いてのデータがヒトへの適応の前に必要となる。選択したモデル動物から得られたデータが臨床効果に外挿できることを立証しておくことが求められる。

前臨床試験

現時点では、異種細胞治療薬の適応は非常に小さな患者集団にのみ用いられると考えられることから、得られる臨床データの量は非常に限られたものになるであろう。健常人を用いた検討は困難であり、投

与量や投与方法を確立するための臨床試験は困難と思われる。従って、異種細胞薬の薬用量を決定や投与経路の決定には前臨床研究が有用となると考えられる。ヒト血液中及びモデル動物体内での生存性、機能、代謝がどの様になるかを示す必要がある。細胞性免疫ばかりでなく補体や血小板等を介した拒絶反応についても十分に解析しておく必要がある。前臨床研究を通じて免疫抑制処置や免疫隔離などの補助的手段に関しても解析し、その結果に基づいて必要な処置を選択しなければならない。またその結果を試験に反映させていく必要がある。

5. 5 同種細胞治療との関係

同種細胞治療の開発についても同様の考え方で進めるべきである。異種細胞治療薬と同等の同種細胞治療薬が適応可能である場合には、異種細胞治療薬の試験に先立ってその妥当性は必ず立証しなければならない。

5. 6 治療でも処置法や投与方法に関する技術

異種細胞の治療での処置法や投与方法は治療の成否に直接的な影響を与えることから最適な技術が開発されていることを立証する必要がある。

5. 7 薬効学

患者内での異種細胞の生化学的作用や生理学的作用について評価する必要がある。一般的に、異種細胞治療の薬効のエンドポイントは、同種細胞治療や関連する他の治療と同じエンドポイントと同じでなければならない。

5. 8 薬物動態学

治療に用いられる製剤中の異種細胞の体内動態を追跡する手段を確立しておかなければならない。患者体内での異種細胞の分布、増殖性、生存性について明らかにしなければならない。また、その評価法や評価期間の妥当性についても説明できなければならない。生化学的あるいは臨床適応でのエンドポイントでの解析や、イメージングやフローサイトメーターによる解析が有用である。

5. 9 投与量

目的とする臨床効果のエンドポイントを達成するために必要な異種細胞量を決めなければならない。細胞量の測定方法や投与量の解析方法の妥当性を示す必要がある。

5. 10 補助的治療

異種細胞治療の安全性や薬効を向上させる多くの方策が考えられる。免疫抑制剤や抗凝固剤、抗ウイルス薬、ワクチン接種などの補助的な治療が想定される。治療効果と有害事象の発症の両面をモニターすることにより補助的治療スケジュールを厳格に解析する必要がある。

5. 11 臨床試験のポイント

治験のデザインは対象とする病態に適切に対応したものでなければならない。公表されている関連ガイドラインを充分参考してデザインされるべきである。

次に様な点についても考慮するべきである：

- 患者へのインホームドコンセントとカウンセリング；治療におけるリスクや他の治療の選択肢についての詳細な情報、有効性や安全性に関する長期フォローアップの必要性、将来必要な事態が生じたときのための血清や組織サンプルの保管、公衆衛生局が患者の病歴記録へアクセスする可能性、将来患者が死亡した時の検死の要望や秘密保持についての事項が含まれる。
- 有効性や安全性に関する長期フォローアップ期間の妥当性
- 採用した異種細胞の治療での最適な処置法や投与方法
- インターベンショナルな処置（画像誘導下の経皮の手技により少ない侵襲で行う治療）を行う場合、その詳細に記載しておく必要がある。操作の繰り返しやすさやインターベンショナル処置の重要性を評価しておく必要がある。もし、インターベンショナル処置が新たな手技である場合には、それを行う妥当性を明らかにしておくなければならない。
- 申請者は治療薬に関して新たに得られたリスクや便益の情報、あるいは長期フォローアップの一環として新たな処置が必要になった場合の情報について患者に逐次提供する義務がある。
- 申請者は細胞の採取から、細胞の加工、保存、輸送、投与に関する一連の操作の全般にわたっての実行性を立証する必要がある。異種細胞治療薬に関する医薬品の追加保護証(SPC)では、異種細胞治療薬を患者に投与する前にそのバイアビリティや機能に関してどの様な試験を行うか、またその規格の設定、さらには細胞の操作法や投与方法に関して十分な説明が必要である。
- 公衆衛生上の観点

5. 1 2 臨床安全性

臨床での安全性評価には患者ときわめて近くで接したり、患者の介護を行う人へのリスクや公衆衛生上問題となる病気の伝播のリスクも含まれる。

5. 1 3 インターベンショナル治療

単回あるいは繰り返して行うインターベンショナル治療に付随するリスクについても評価しなければならない。

患者に最適なインターベンショナル治療を行うことができることを担保する必要がある。

5. 1 4 免疫学的合併症

拒絶反応、免疫抑制、免疫隔離膜の破損などの免疫学上の有害事象の発生をモニタリングし、安全管

理を行う必要がある。また、がん化や日和見感染など長期にわたる有害事象の発症についても配慮しなければならない。

5. 1 5 感染症

一連の異種細胞治療における感染症の伝播に関するリスクは最も注意しなければならない重要事項である。

感染症としては急性感染と持続感染が想定され、患者は治療後数ヶ月以内に最も感染症が発症しやすいと考えられる。感染症に対して十分な配慮をしなければ治療が手遅れになる危険性がある。同種細胞治療と同様に、患者に免疫抑制剤を投与することにより感染症を発症する可能性がある。また、異種細胞治療薬に存在する感染性因子によって感染症が引き起こされる可能性もある。この場合には、幅広い範囲の人獣共通感染症や内在性レトロウイルス、あるいは未知の感染症の伝播の可能性も含まれる。全ての感染症の兆候を捉えられることは困難と思われる。従って、治療後に患者が発症した症状が今までの知られていないものである場合には、適切な患者検体を採取して試験を行う必要がある。患者の安全性については長期間にわたってフォローすることが求められている。

患者が免疫抑制状態を誘導しているために人獣共通感染症に罹患するリスクに加え、患者と密接な接触を持つ人や一般の人々へ感染性因子が伝播する可能性も考えられる。患者と密接に接触する人や患者の介護に当たる職員の健康状態をモニタリングすることが求められる（ファーマコビジランスの項を参照）

リスク評価を行うこと、急性及び慢性感染を検出できる手法の確立、さらには定期的な病原体の検査を行うことが必ず求められる。さらに、用いた異種細胞の種類やその体内寿命、さらには疫学的な要因を考慮して感染症の監視プログラムを作成する必要がある。監視プログラムでは、人や動物の既知感染因子ばかりでなく、新たな組換えが起こって生じるような未知感染性因子も念頭に置くべきである。申請者は、患者ばかりでなく患者に密接に接触する人も含めた綿密な感染症監視システムを構築する必要がある（6. 1 項を参照）。

6. ファーマコビジランス及び特定サーベランスシステム

異種細胞治療薬の探索と開発、製造、及び臨床使用を通じて安全情報の継続的な収集や実効性のある遡及調査プログラムの確立が必要である

特に個々の製品及びその治療目的に密接に関連したリスクを十分に考慮し、サーベランスシステムを構築することが必須であり、文書化した規定を設けるべきである。

その規定は関連する国内法やEU法にも照らして作成されなければならない。

6. 1 想定されるリスク及び範囲

異種細胞治療薬はこれまでの医薬品にはない特殊なリスクを内包している。これらのリスクには患者ばかりでなく患者と密接に接触する人や一般大衆にも及ぶ可能性がある。

6. 2 想定されるリスクのサーベランス

既知及び未知の人獣共通感染症は、その発症の可能性を念頭に置いてサーベランスを行わない限り検出が難しいと考えられる。サーベランスでは非常に特殊な感染症が発症することも念頭に置いて計画を立てるべきである（特定サーベランスシステム）。

特定サーベランスシステムの構築：

すでにある各国のサーベランスシステムやEUサーベランスシステムに加えて、新たな技術や手法を開発する必要も考えられる。十分に包括的なサーベランスシステムを構築する必要があり、臨床適用や治験も実施前に確立する必要がある。

患者や患者に密接に接触する人々を対象に公衆衛生に危険性をもたらすような感染症の発症がないかを調査することが特に重要である。サーベランスシステムの構築に当たっては異種細胞治療薬のバッチ毎の製造工程記録、用いた原料や動物の記録について、トレーサビリティが確保されていなければならない。また、全ての製造原材料の情報が含まれていることも必要である。サーベランスシステムは、疫学的に重要な兆候を素早く捉えられるようなものでなければならない。異種細胞治療の長期間にわたる安全性を評価できるデータが得られるものでなければならない。

既存の感染症サーベランスシステムと共同することは異種細胞治療薬の安全性の評価に非常に有用であると考えられる。

リスク管理プログラムの一環としてのサーベランスシステムの基本要件には次のような点が含まれる。

- 臨床症状をモニタリングできるような患者ごとの病態サーベランスシステムを構築しなければならない
- 臨床検査は患者の臨床症状を充分モニタリングできるようなものでなければならない。
- n 登録された全ての患者のモニタリングデータが必要である。
- 将来、有害事象が発症した場合の原因究明を目的として患者検体の保管が必要である。
- 患者の重大な兆候等に直接的に見出すために症状や検査結果をデータベース化しておく必要がある。また様々な患者のリスクを一定期間毎に評価するべきである。
- 必要に応じて疫学的な研究を含むサーベランス調査を行うことが緊急事態への対応に通じる。

治験記録や生体試料の保管、さらにはドナー動物等に関する情報報告システムの構築やそれらの報告に基づく緊急の回収システムや的確な報告システム

を市販前に構築しておく必要がある。

医薬品製造承認保持者は、医薬品の承認の前に全ての臨床モニタリング及びモニタリング検査に含めるべき事項の科学的妥当性の説明及びサーベランスシステムの詳細な計画について規制当局に提出しなければならない。医薬品製造承認保持者はモニタリング法や試験法に関して、タイムスケジュールや検体の採取量に至るまで詳細なプロトコルを提出する必要がある。医薬品製造承認保持者は、規制当局に対して安全情報の収集と、保管、必要な報告を行う責任がある。

患者、患者に密接に接触する人、及び介護者の個人情報データの適切な保護が必要であり、その取り扱いには個人情報保護法に則って行わなければならない。

6. 3 臨床サーベランス

全ての患者の定期的な医療期間への受診に際して、モニタリングを実施することが必要である。患者のサーベランスは一生涯、あるいは技術的に一定期間のフォローアップによりさらなるデータが必要ないと判断されるまで行われなければならない。このような原則は人工肝臓のような体外で循環バイオリアクターによる処置を受けた患者に対しても、バイオリアクターによる隔離が完璧であり、当該治療において異種組織・細胞あるいは感染症が患者へ混入することが無いことを実証できるまでは適応されるべきである。一般に体外循環システムではリアクター内に存在する異種細胞が循環される患者血液に混入することはないと考えられている。もし、申請者が問題となるような病原体が患者の血液に混ざることがないことを十分にバリデートされた試験により実証できたならば、サーベランスシステムの規制はこのような埋植/循環型医療用具には適応する必要はないかもしれない。

異種細胞治療薬の適応を受ける前に患者に対してホローアッププログラムへのインホームドコンセントを取ることが望ましい。患者には異種細胞治療のリスクについて十分な説明がなされなければならない。患者に対してサーベランスを強制するのは患者や患者と密接に接する人、さらには公衆の健康の保護にきわめて重要な意味があること認識させるように情報が提供されなければならない。インホームドコンセントではプライバシーの保護と自由意志に基づくことを保証しなければならない。

一般的に、臨床サーベランスは治療直後の短い期間がより重要な意味を持つと考えられる。臨床サーベランスや検査によるサーベランスの間隔は治療後の経年とともに延ばすことができる。

サーベランス検査

サーベランス検査プログラムを設定しておかなければならない。全ての患者について検査を行うようにあらゆる努力を行うことが求められる。サーベランス検査では、ドナー動物のスクリーニング試験の対象となった感染性因子や内在性レトロウイルス

ス（例えばブタ内在性レトロウイルス）などの感染症に関する検査が含まなければならない。いくつかの検査は感染性因子の伝播が起きたのではないかと考えられるような臨床症状が疑われた場合にのみ実施することも可能である。

急性感染症の兆候が見られたようなケースを想定して、追加の検査や必要な検査を行う施設を確保しておく必要がある。臨床検査室への検体の送付では、適切な手順書を作成しておく必要がある。

臨床検査では存在する可能性のある既知感染性因子、例えばドナー動物で病原性をもつやヒト細胞に *in vivo* 及び *in vitro* で感染性を示す因子を含めて検出ができるものでなければならない。潜在性の感染性因子に対しても検出能がなければならない。一般的に、細胞種やドナー動物によって異なる感染因子が存在することから、異種細胞治療薬の種類に応じて感染性因子の検査項目を選択する必要がある。万が一感染性因子が見出された場合には、その感染性因子がドナー動物に由来するのかドナー動物以外から感染したのかを区別するために、感染性因子の種特異性を特定することはきわめて重要である。適切にバリデートされた最新の手法を用いるべきである。製品の安全性を担保できるように試験法は製造承認の前に確立しておく必要がある。またそのバリデーションデータは承認前に添付資料として提出する必要がある。ある種の感染性因子に関しては十分にバリデートされた検出法が無い場合がある。医薬品製造承認保持者はさらなる試験法の開発と研究を継続する義務を負っている。

登録

全ての患者のデータが登録されるべきであると考えられる。全ての患者の臨床モニタリング及びモニタリング検査の実施により感染性因子の伝播が生じた可能性を示すような兆候を早期に発見できるようになると想定される。このような登録は感染性因子のトレーサビリティの確保や、感染性因子の回想的解析やさらには前望的解析の手段としても有用である。登録はまれにしか起こらない有害事象のトレーサビリティにも役立つと思われる。また有害事象の発生頻度の解析にも有用である。

想定されるリスクに関しては未知・未経験な点多いことから、細胞の取り扱いや細胞の処理に関して認定を受けた医療センターにおいて特別チームを編成し、承認されたプロトコルに従って異種細胞治療を行うことが望ましい。患者に感染が起きた場合にも、感染因子の検出、診断、及び有用な治療は十分に組織された医療チームによってのみ対処が可能と考えられる。医療施設には感染性因子に対するルーチンの検査が可能で認可を受けた施設内検査室を有しているか、感染症検査の豊富な経験を持つ認可施設とタイアップできていることが必要である。特定の医療施設が承認を受け、登録されるべきである。

患者に密接に接する人や患者の介護に当たる医療従事者に異種細胞治療にともなうリスクについて充

分な情報を提供することが重要である。異種細胞治療に伴う感染症の発症について、患者に密接に接する人や患者の介護に当たる医療従事者を日常的にモニタリングすることは実効性や必要性の点からもそこまで求める必要はない。しかしながら、これらの人々に対する基本的なサーベランスのやり方については予め決めておく必要がある。患者が感染症を発症した場合や患者に密接に接する人や患者の介護に当たる医療従事者に感染の危険性が排除できない場合などでは、さらなるサーベランスプログラムを発動させる必要がある。感染の可能性が排除できない場合には、患者に密接に接する人に十分な説明を行うために全力で取り組むべきである。感染が生じたときの回想的解析のために患者に密接に接する人の組織や血液検体を保存しておくことが推奨される。またそこでは、適切な個人情報の保護が求められる。

医薬品製造承認保持者は全ての異種細胞治療を行う医療施設、検査施設、その製造施設の職員に対する安全性確保プログラムを作成することが求められる。

医療従事者の教育

医薬品製造承認保持者は、製品を適切な取り扱い、製品の処理方法、あるいはホローアップのために、医療従事者に対して製品に関する総合的な情報を提供する義務を負っている。

6. 4 スクリーニングプログラム

承認を受けた後、患者の免疫反応に関するルーチン検査や異種細胞の機能、さらには感染の可能性について試験を行う必要がある。それらの手法の科学的妥当性も明らかにされなければならない。患者や患者に接する人の健康状態の積極的なモニタリングでは、通常臨床情報や検査情報ばかりでなく関連する他の医学的情報も含まなければならない。

感染の前望的スクリーニングプログラム

同種細胞治療と異なり異種細胞治療では、ルーチンの臨床モニタリングや検査モニタリングを含め、感染症に関する長期にわたるサーベランスや遡及調査が必要になると考えられる。臨床的に顕在化する感染症ばかりでなく不顕性感染に関するルーチンスクリーニングも必要である。感染症に対する積極的なスクリーニングを行うことにより、臨床兆候が現れる前に、早期の感染の検出や患者の発症の把握が可能となる。感染性因子が存在することが知られているような異種細胞を用いた場合には、積極的な感染因子の検出プログラムを行う必要がある。例えば、ブタ細胞を用いた場合には全ての患者に PERV（ブタ内在性レトロウイルス）のスクリーニングを行わなければならない。治療を行ってから時間の経過に伴い、ホローアップのモニタリングでの回数を減らすことも可能であろう。スクリーニングの回数を残減させていくような計画を立てることも可能である。