

団で構成されているのかを明らかにしなければならない。この場合に、細胞集団の組成比の維持することによる、生物学的な重要性や治療効果としての有用性について明らかにしなければならない。

構成成分としての細胞の安定性は、最も重要な要素であり、治療目的である機能(再生、修復、機能置換など)の発揮のために必要な細胞の生存性、遺伝的型質、表現型質などを評価しておく必要がある。細胞の生存性は広く使用されている方法で解析可能である。しかし、治療目的の機能に影響するような細胞特性の起こりうる変化の検出には、細胞表面マーカーの解析やプロテオーム解析、さらには細胞機能に関連する遺伝子発現解析などによって解析出来るようになる。例えばこの解析法としては、マイクロアレイを用いた遺伝子発現プロファイルやフローサイトメトリーがあげられる。特定の物質を産生、あるいは発現し続ける細胞の能力は、安定性評価項目として捉えるべきである。このような細胞の安定性評価試験は、実際に必要な期間にわたって実施する必要がある。

## 2. 非細胞成分

細胞医薬品には、バイオマテリアルや生物活性物質、あるいはタンパク質や化学物質など非細胞成分が含まれることがある。これらは、構造的な支持体である場合や、細胞の増殖に必要な適切な環境を作るためのもの、あるいはシグナル伝達や他の生物学的な機能などが想定される。またこれらの非細胞成分は、細胞の体外での加工工程に用いられるものもある。

細胞治療薬における添加剤は、それ自体は特定の治療効果に寄与することはなく、細胞の安定化材として、あるいは、製剤化された最終製品で保護材や構造を維持するために使用するものと定義出来る。従って、最終製品で添加剤を用いる場合にはその妥当性について議論をしておく必要がある。

最終製品のスキャホールド/マトリックスの構造体として選択理由、その性質、特性、そのデザイン、試験について製剤開発の項目で文書化して提出する必要がある。

投与した後で、細胞の分布の変更を行い、他の細胞との置換を目指すような成分が最終製品に含まれている場合には、製品が目的とする機能を発揮するようにデザインされているか科学的な観点から議論を行っておくこと。

個々の非細胞成分について評価をしていく必要がある、その評価結果は製品全体の評価に取り込まれている必要がある。医療機器や医薬品として、他の申請でその安全性が評価されている非細胞成分については、細胞治療薬として用いる場合の安全性や適格性に限定した評価項目に限って実施することでよいと考えられる。例えば細胞成分を医療機器の通知にその評価が記載されているような医療機器と複合化する場合などは、その通知を参照することでよい。そのような場合には、既存の評価で得られているデータを用いることの妥当性を提供する必要がある。

複合化に用いる非細胞成分の構造的や機能的特性について議論しておく必要がある。用具などの非細胞成分と細胞の相互作用については十分に評価し、その開発の経緯、複合製品全体の特性などを明らかにしなければならない。

細胞の組織分化や機能は、バイオマテリアルや細胞シグナル分子（増殖因子）などの局所的な環境に非常に依存している。従って、細胞医薬品に用いているバイオマテリアルや他の非細胞成分の組織適合性や機械強度などの性質や機能特性を明らかにするための試験を実施しなければならない。

特に、細胞との接触や細胞全体の支持体として用いるバイオマテリアルが、目的とする組織／細胞の増殖や適切な機能維持に関わる特性をもっていることを確認するために、次のような観点から評価を行うべきである：

- 細胞への無毒性
- 構造的な細胞支持機能、細胞増殖能や細胞の最適な生存性、あるいは他の機能的特性などに対する特性（組織分布、表面の化学的特性、強度など）
- 製造中あるいは臨床使用に当たって、用いるバイオマテリアルが目的組織と同等の組織分化、機能性、遺伝的型質などを維持することが可能か明らかにする必要性：生物学的互換性
- 目的とする臨床効果を発揮することを確認するための生物活性物質の遊離速度の解析

- 製品の機械的あるいは構造的特性に影響を与える可能性のある分解産物の性質やその分解速度

全ての非細胞成分や機能的構成要素の生物学的影響と、非細胞成分から遊離してくる化学物質や分解産物の存在と、可能であればその生物学的影響について適切な毒性評価を行っておくべきである。適合性を確認するために、バイオマテリアルに求められている組織や細胞に引き起こす生物学的反応の特徴を明確にし、目的とする組織の反応性を適切なモデル系を用いて実証する必要である。

非細胞成分の安定性については、細胞成分がある時と無い時の両方で評価しておく必要がある。このことにより、細胞の挙動や生存性に影響するような製品の品質に重大な作用を持つ非細胞成分の分解や物理化学的な変化（凝集や酸化など）がおきていないかを明らかにできる。細胞成分や周辺組織の分解への影響や構造的成分の安定性について、長期にわたる臨床効果に対する非細胞成分の影響を含めて評価しておく必要がある。組織の反応性の促進や目的とする治療期間や定常状態に至るまでに細胞医薬品の機能を支持できるような非細胞成分の持続性効果を評価しておく必要がある。またこの持続的効果については、非臨床試験に於ける生物活性に関連する項目を、治験において確認するよう考慮すべきである。

構造的支持体として用いられているバイオマテリアル分解物の影響については、目的とする機械強度が細胞医薬品の目的とす

る機能が必要とされる期間にわたって維持されているかという観点から評価すべきである。

医療機器の生物学的評価に適用される一般的原則は、細胞医薬品に使用されるバイオマテリアルの評価においても適用することができる。そのような評価にはバイオマテリアルへの暴露によって有害事象が引き起こされる可能性を明らかにするための特性解析や必要な試験、さらには既存のデータの参照なども含まれる。この原則は、ISO 10993 国際基準のパート 1 を最初に参照すべきである。ISO 10993 基準の他のパートは、バイオマテリアルの特性評価や細胞医薬品に用いる際のバイオマテリアルの生物学的安全性や分解物について書かれている。バイオマテリアルの細胞接着性や細胞増殖性などの試験は、細胞医薬品特有の生物学的適合性を示すために必要となるであろう。

### 3. 最終製品

複合製品の製剤化や投与方法を確立した場合には、製品に含まれる各構成要素の適切性やそれぞれ規定されている各コンポーネントパラメーターの適切性について再評価しておく必要がある。

最終製品で実施される試験の規格値は、開発過程でのデータや最終製品の品質に関してもとめられる事項をもとに設定すべきである。開発過程において *in vitro* あるいは *in vivo* の製剤や細胞分布試験を実施することが妥当であるか評価する。

製剤に用いる包装材は、製剤開発の一環

としてその選定理由を説明する必要がある。また、投与する製剤が保持している機能に対して何らかの影響がある場合には、その機能についてのデータが求められる。

### 4. 2. 7 トレーサビリティと薬事監視

製品と出発原料に加え、患者の完璧なトレーサビリティを保障できるシステムが細胞医薬品の安全性のモニタリングに必須である。このトレーサビリティシステムの確立と維持にあたっては、2004/23/EC 通知及び2006/17/EC 及び2006/86/EC 通知に記載された要求事項への適合性とシステムの一貫性の保持を保障されなければならない。

### 4. 2. 8 同等性評価

細胞医薬品の開発では、最終製品へ品質・安全性・有効性に大きくかかわる製法の変更が必要となることが想定される。細胞医薬品の複雑性やそのダイナミックな特性から、全ての開発ステージを十分に評価し、開発経緯とともに申請資料に記載しておくことが重要である。このことは、臨床開発ステージが開始後、特に重要な点である。製品のプロトタイプの開発経緯やその特性については、最終製品の評価と関連する情報のバックグラウンドとして提供される必要がある。

臨床試験に用いられたバッチは、バッチごとの恒常性を示すためにも十分に特性解析されていなければならない。最も重要な臨床試験の間は、製造工程や最終製品の設計を変更するべきではない。開発企業は、臨床開発での試験で求められる同等性を立

証するための解析法を確立し、そのために必要な重要パラメーターを明らかにすることが求められる。製法変更された製品の同等性を示す試験は、臨床試験に用いられたバッチを用いて実施する必要がある。ICH Q5E の「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）の製造工程の変更にとまなう同等性・同質性評価について」や関連するガイドラインを参照することができる。

特性解析や非臨床試験で同等性が十分に立証できない場合には、臨床試験でその同等性を示す必要がある。

#### 4. 3 非臨床開発

非臨床試験は、臨床使用で起こりうるリスクを可能な限り精密に検討するためのものでなければならない。医薬品の薬理学試験及び毒性学試験のための 2001/83/EC 通知に詳細に記されている従来の要求事項は、細胞医薬品にとって常に適用可能というわけではない。これらの通知等では適用できない場合は、それぞれ妥当性を検証する必要がある。細胞医薬品に用いられている細胞が遺伝的に改変されている場合の非臨床試験は、遺伝子治療薬についてのガイドラインを参照しながら実施する必要がある。

非臨床試験の目的は、細胞医薬品の臨床効果のコンセプトを立証するとともに、臨床治験を実施する前あるいは治験全体を通じて、ヒトでどのような薬理学的反応や毒性反応が起こりうるかを明らかにすることである。これらの試験のゴールには次のようなものが含まれる：治験における投与量の安全域の設定に関する情報の取得、投与

経路や投与スケジュールの設定に関する情報の取得、治療期間の設定や有害事象の発症をどこまでフォローアップするべきかについての情報の取得、細胞医薬品の投与を受けた患者で毒性が見られる可能性のある器官の選択や毒性パラメーターの同定のための情報の取得などがあげられる。

非臨床試験では、適切なモデル動物を用いて実施する必要がある。合理的な非臨床試験を実施するとともにモデル動物選択の基準を明確にすることが求められる。非臨床試験は細胞医薬品のもつ複雑性に充分対応したものでなければならない。

生物活性物質の発現レベルや、投与経路、あるいは試験での投与量は人での臨床使用量や使用形態を反映したものでなければならない。

ICH S6「バイオテクノロジー医薬品の安全性試験」に書かれた推奨事項については十分に考慮すべきである。試験動物数、動物の雌雄の選択やモニタリング期間、試験頻度などは起こりうる有害事象の発症を検出するのに十分なものでなければならない。

目的とする機能を発揮させるための全ての構造物の安全性や適格性を示す必要があり、そのためには、これらの構造物の物理的、機械的、化学的、生物学的観点を検討して試験を実施しなければならない（4. 2. 6 参照）。

##### 4. 3. 1. 薬理作用 効力を裏付ける試験

非臨床試験では、細胞医薬品の臨床効果のコンセプトを立証することが求められる。

臨床効果のコンセプトは、*in vitro* 及び *in vivo* の適切なモデルを用いた試験により確認する必要がある。

生物活性を示す科学的に妥当なマーカーを用いて被検体での薬理的効果を確認する必要がある。

もし、細胞医薬品の効能が、欠損している細胞の機能を代替する（組織再生）ものであれば、機能試験を実施することにより、代替する機能を発揮できることを示さなければならない。細胞医薬品の効能が、がん患者における免疫学的治療やワクチン効果を目指したものである場合には、細胞医薬品の免疫学的な反応性を的確に捉えるための免疫反応試験を実施しなければならない。

免疫抑制動物や、ノックアウト動物、さらにはトランスジェニック動物などのモデル動物が選択されることもある。種差による拒絶反応等により、異種モデル動物に投与された細胞や組織の生体内での反応性は異なることから、このようなモデル動物のヒトとの同質性は有利な点が多い。このようなモデル動物は幹細胞の分化能試験などでも採用すべきである。*in vitro* 試験では、細胞や組織の形態、増殖性、表現型、不均一性、分化のレベルなどが、効力を裏付ける試験として実施される必要がある。

可能であれば、細胞医薬品の臨床効果を達成するために必要な最小量の細胞数や最適な細胞数を明らかにすることを目的とした試験を実施すべきである。細胞数や細胞濃度に加え、投与する細胞治療薬の目的とする特異的な特性（分化ステージや不均一性）にも着目しなければならない。

#### 副次的薬理試験

生物活性製品に含まれるヒト細胞医薬品の望ましくない生理学的影響の発症の可能性について適切な動物モデルを用いて試験しなければならない。細胞が目的とする場所から移動したり、あるいは投与後に目的しない場所へ局在することも起こりうる。また、体細胞から目的タンパク質以外の他の生理活性分子を分泌することも想定される。さらには、目的タンパク質が想定している機能以外の生理活性を持つことも考えられる。

#### 安全性薬理試験

安全性薬理試験は、細胞医薬品の特性に応じてケースバイケースで実施を考慮するべきである。細胞が、中枢神経、心臓、呼吸器系、角膜、さらには消化器系に悪影響を与えるような薬理物質を産生する事も起こりうる。あるいは、例えば心臓の梗塞部位に投与された幹細胞や筋肉細胞自身が、安全性薬理の対象となるような事象を引き起こす可能性もある。

以上の点に加え、必要に応じて ICH S7A 「安全性薬理試験ガイドライン」を参照されたい。

#### 動態、遊走、持続性

一般的に、従来の治験薬の体内動態試験はヒト細胞医薬品には適用ができないと考えられる。しかしながら、細胞医薬品が新たな環境におかれたときの、組織分布、生存性、移動性、増殖性、表現型質、さらには表現型質の変化についての試験は実施しておくべきである。

細胞が、移植された体内で移動し、局在の違いにより目的外の細胞への分化が起こり、その結果としての有害事象が起こることも想定される。このような点については、適切な手法を用いて、目的とする細胞を特定することより投与された動物体内での分布を明らかにするような解析を行っておくべきである。

生物学的体内分布やその持続性に関して、小動物を用いることにより大動物を用いては困難な細胞の分布の検出ができるようになると思われる。

全身性に生理活性物質を産生する様な細胞医薬品では、発現した生理活性物質の分布、産生期間やその量とともに、目的とした部位での細胞の生存性や機能的な持続性を試験しなければならない。

#### 相互作用

投与した細胞と非細胞構成成分とともに体内の微小環境や他の生理活性物質との相互作用をモニターする必要がある。この相互作用には、細胞医薬品が体内の微小環境と一体化することも含まれる。

#### 4. 3. 2 毒性試験

毒性試験の必要性は細胞医薬品の特性に応じて判断する必要がある。しかし、従来の毒性試験の適用は適切ではないこともあり、用いるモデルの適格性や試験の実施を不要とする場合にはその妥当性を説明しなければならない。

例えば、細胞の毒性は、製造工程中に異なる物質を分泌するようになるなど、未知

の細胞の変化や細胞の分化に伴う生体での動態の変化などにより、刻一刻と変化すると考えられる。他の毒性発現の可能性としては同種製品の使用において惹起されるような場合や、製造工程で用いられているものや構造物として用いられているコンポーネントによるもの、異常な細胞の増殖、望ましくない細胞の局在などがあげられる。しかしながら、複合製品などのように、細胞以外の他の医薬品やアジュバント/サイトカインなどとともに用いられる場合には一般毒性試験を考慮しなければならない。医薬品相互作用の試験は、使用目的やどのような細胞医薬品を用いるかに依存しており、この点の議論が必要である。

細胞自身や細胞由来薬理物質に対する免疫反応の惹起は細胞医薬品の効能に影響を与える可能性がある。従って、細胞医薬品の免疫原性の可能性についても考慮しておく必要がある。分泌物による免疫原性については、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」ガイドラインを参照すること。

がん免疫療法などの免疫治療を目的として細胞を用いる場合には、自己免疫原性について考慮しなければならない。

#### 単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験

毒性試験は適切なモデル動物を用いて実施する必要がある。ヒト細胞が速やかに拒絶される場合には、安全性薬理試験や、局所刺激試験、効能を裏付ける試験、薬効試験とともに実施してもよい。自己細胞医薬品の場合には、自己細胞を用いたモデルで

の試験を行うことも可能である。

このような試験では、細胞は通常の試験デザインに想定されるよりも長期にわたって生存するとかんがえられることから、通常の単回投与試験よりも長期の観察する必要があると思われる。投与経路や投与量は臨床使用を反映したものでなければならない。臨床使用においても、反復投与を行う場合にのみ、反復投与毒性試験を実施しなければならない。

#### 局所刺激試験

局所刺激試験は、適切なモデル動物を用いて実施する場合もある。しばしば、分泌物質に対する局所刺激性、組織適合性、刺激性は単回投与毒性試験や反復投与毒性試験で検出することができる。

#### 他の毒性試験

患者の細胞や細胞医薬品の細胞が新生形質変異を起こすことによるがん化のリスクは、必要に応じてケースバイケースで考慮しておくべきである。従来のがん原性試験は、意味がないであろう。がん化試験は、製造における限定された培養期間あるいはそれを超えた期間培養した細胞を用いて実施すべきである。試験で、投与した細胞や産生物質が組織から回収できる場合にはがん化試験の一環として解析するべきである。

DNA や他の染色体成分と相互作用する性質を持つ場合以外は、遺伝毒性試験は細胞医薬品では実施する必要はない。

生殖毒性試験は細胞医薬品によっては必

要となることがあり、ケースバイケースで考慮すべきである。

#### 4. 3 臨床開発

##### 4. 4. 1 一般的原則

一般的に、細胞医薬品が臨床試験段階に入った場合には他の医薬品についての原則が適用される。臨床開発計画では、既存の一般的ガイドラインやそれぞれの試験に応じたガイドラインに従い、効力を裏付ける試験、薬物動態試験、作用機構に関する試験、投与量やランダム化比較試験が含まれていなければならない。

治験第1相から第3相へ移行することは許容されるが、非臨床試験やこれまでの臨床経験や治療での病理学的な経験に基づいて、細胞医薬品特有な観点からその妥当性を示すことが求められる。このようなケースでは、治験の初期では、細胞医薬品の臨床効果のコンセプトを立証するのに十分な試験が必要であり、有効性を裏付けるためのパラメーターを明らかにしておくなければならない。

細胞医薬品は投与に当たって外科的措置が必要な場合や、治療目的を達成するために必要な投与手技や付随する治療方法が必要となることがある。細胞医薬品の生物学的効果は、生体内の微小環境に依存しており、患者からの免疫反応や投与した細胞による免疫反応にも依存している。臨床開発において求められるさまざまな手技等については細胞医薬品の最終的な使用形態を考慮したものでなければならない。このような手技の標準化や最適化は、臨床開発の大

きな目的のひとつである。投与方法や免疫抑制剤の使用といった必要とされる医療手技を含めた治療方法全般について、十分な検討を行い、製品の概要書に記載しておく必要がある。

#### 4. 4. 2 効力を裏付けるための試験

細胞医薬品の場合にはその作用機構の詳細が明らかにされているわけではないが、細胞医薬品の主たる作用については明確にされていなければならない。細胞医薬品の目的が、欠損あるいは障害を受けて細胞・組織の機能を修復するために用いられる場合には、その機能に関する検査を実施する必要がある。細胞医薬品の目的が、欠損あるいは障害を受けて細胞・組織を生体にならわたりて機能性を保持した修復や置換を目的とする場合には、構造的かつ組織学的な試験によりその効力を裏付ける指標とすることも可能である。顕微鏡観察や組織検査、あるいはイメージングや酵素活性などの効力を裏付ける試験の指標が考えられる。

細胞医薬品が非細胞成分を含む場合には、非細胞成分の適合性や分解、あるいは機能性について臨床的に評価しておく必要がある。

#### 4. 4. 3 薬物動態試験

従来の吸収・分布・代謝・排泄試験は、ヒト細胞医薬品には適用ができないと考えられる。製品が患者体内で生存している期間にわたって、生存性、増殖性/分化能、体内分布/体内動態、機能性などをモニターできるように配慮しながら、必要な試験や方法論についての実施可能性を議論する

ことが望ましい。

細胞医薬品を繰り返し投与する場合には、投与スケジュールについて、細胞医薬品の体内での寿命を考慮して考察する必要がある。

#### 4. 4. 4 投与量の設定試験

製剤の投与量を設定するための最新の一般的な原則は、細胞を含む製品には適用困難と考えられる。細胞医薬品では、患者の体重（例えば、kg 体重あたりの細胞数）、欠損している細胞の量（例えば、欠損している骨の量）あるいは体表面積（例えば、皮膚の置換）など、治療対象の患者の個人の状態によって大きく投与量を変えて用いなければならないことが多いと想定される。

治験第 I/II 相試験では、効果が認められる最小投与量である「最小有効量」を明らかにできるか、耐用可能でかつ臨床効果に基づいて目的とする臨床効果を発揮するための最大投与量範囲と定義される「至適許容量」を明らかにできるようにデザインされていなければならない。可能であれば、臨床安全性試験として有害事象を惹起することなく投与出来る最大量である「最大耐量」を見いだせるようデザインされていることが必要である。

#### 4. 4. 5 有効性

臨床有効性を確認する試験は、目的とする患者群で、臨床的に意義付けのあるエンドポイントを用いて有効性を示すこと、最適の治療効果が得られるような適切な投与スケジュールを確立出来るようにすること、投与した製品の効果が持続する期間を十分



評価しておくこと、対象患者群で既存の治療法と比較しながらリスク／便益の評価が可能になるようにしておくことが十分可能なようにデザインされている必要がある。有効性の確認では、評価すべき項目について、一般的な指針及び評価項目ごとの指針を参考にする必要がある。

試験を省く場合には妥当性を示しておく必要がある。従来の医薬品に比べ、細胞医薬品の特性や作用機構は大きく異なっていると考えられるが、このことは、必ずしも最新の疾患ごとのガイドライン（例えば、パーキンソン病治療用医薬品と細胞医薬品）で規定されている製品と異なるエンドポイントを用いて試験をしなければならないということの意味しているわけではない。

新しい治療薬である細胞医薬品では、限られたガイドラインしかないために、有効性の確認試験を含め、臨床開発計画に関して規制当局と相談することが推奨される。

既に確立あるいは一般的に受け入れられているエンドポイントの代替指標を用いることにより、臨床的エンドポイントと有効性の関係を確立することが可能になると考えられる。変形性関節症の防御のように、目的とするエンドポイントが長期にわたるフォローアップによってのみ観察出来る場合もある。そのようなケースでは、承認審査では、代替指標を用いて判断せざるを得ないであろう。有効性の確認のための観察期間が長期にわたる場合には、患者のフォローアップ計画を作成しなければならない。従って、その妥当性が示されれば、臨床的

あるいは他のこれまでと異なるエンドポイントを用いることも可能である。

#### 4. 4. 6 安全性に関する臨床試験

一般的な有害事象を検出するために安全性に関するデータベースを作成することが必要である。データベースの範囲は同様の製品に関する臨床経験に基づいて設定することができる。

細胞医薬品を投与するために必要な外科的措置や免疫抑制剤の投与なども含め、治療行為全体にわたってのリスク評価を行い、治験計画や対象とする患者集団の選定なども含めた適格性を明らかにしておく必要がある。

前臨床試験で確認が必要とされ安全性に関する全ての事項について、臨床試験では評価する必要がある。特に対象疾患に関する適切な動物モデルがない場合や生理的な違いから対応する動物モデルで得られた数値が限定的なものである場合などには、特に配慮が必要である。

細胞医薬品の有害事象は、免疫反応や感染症、あるいは腫瘍化や治療行為に付随するものであるために、開発過程から市販後にわたって評価していくことが必要である。長期にわたって生存する場合には、製品に関する長期の有効性と安全性を確認するための患者フォローアップが必要となる。

繰り返し投与を行う製品は有害事象の発症のリスクは、より高くなると考えられる。

#### 4. 4. 7 医薬品安全性監視とリスク管理計画

細胞医薬品の一般的な医薬品安全性監視とトレーサビリティに関しては、ヒト医薬品のリスク管理システムに関するガイドライン (EMEA/CHMP/96268/2005、2005年11月14日) に記載された EU リスク管理計画に従うこと。細胞医薬品では、有効性が無かったということも含めて安全性に関して長期にわたる観察が必要となる。

感染症や免疫原性/免疫抑制、さらには腫瘍化や同時に用いる医療機器やバイオマテリアルの耐久性など長期にわたる安全性は、リスク管理計画の中で取り扱うべきである。細胞医薬品特有の医薬品安全性監視が必要となる。また、細胞医薬品の生物学的特性に関連した特別の配慮も必要である。ドナー→製品→患者という方向性や自己由来製品が患者に戻ってくる意味でのトレーサビリティは、EU 議会及び委員会の通知 (2004/23/EC) (先端治療薬の規制に於ける「ヒト組織や細胞の提供、採取、試験、加工、保管、保存、及び配布のための品質と安全性の確保に関する基準」) に従って実施しなければならない。

#### 参考文献

- 1 Ph. Eur. General Text Nucleated cell count and viability (2.7.29) [published in PharmEuropa 18.1 (January 2006, ref. PA/PH/Exp CTP/T (05) 28 ANP)].
- 2 Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
- 3 Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
- 4 Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.
- 5 ICH Q5D, Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products
- 6 Eudralex Vol. 2 B, Notice To Applicant, part II-V : virological documentation
- 7 EMEA/CHMP Note for Guidance on Production and quality control of medicinal products derived by recombinant DNA technology CPMP/BWP/xx
- 8 EMEA/CHMP Note for Guidance on Production and quality control of Monoclonal Antibodies CPMP/BWP/xx
- 9 EMEA/CPMP Note for guidance on plasma-derived medicinal products (CPWP/BWP/269/95, rev.3)
- 10 EMEA/CHMP Points to consider on Xenogeneic Cell Therapy Medicinal

- Products (CPMP/1199/02)
- 11 EMEA/CPMP/CVMP Note for guidance on minimizing the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products (EMEA/410/01 rev.2)
  - 12 EMEA/CHMP Note for Guidance on Use of Bovine Serum in the Manufacture of Human Biological Medicinal Product (CPMP/BWP/1793/02)
  - 13 Eudralex Vol. 7Blm10a Table of extraneous agents to be tested for in relation to the general and species specific guidelines on production and control of mammalian veterinary vaccines
  - 14 Note for Guidance on Production and Quality Control of Animal Immunoglobulins and Immunoserum for Human use, CPMP/BWP/3354/99
  - 15 EMEA/CHMP Note for Guidance on the quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products (CPMP/BWP/3088/99)
  - 16 Directive 93/42/EEC
  - 17 Directive 90/385/EEC
  - 18 EN/ISO 10993-18:2005 Biological evaluation of medical devices- Part 18: Chemical characterization of materials
  - 19 EN/ISO 10993-19:2006 Biological evaluation of medical devices- Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials
  - 20 ICH Q5A Guideline on Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Product Derived From Cell Lines in of human or animal origin
  - 21 ICH Q6B Note For Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products. CPMP/ICH/365/96
  - 22 CHMP guideline on potency testing of cell-based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer. EMEA/CHMP/410869/2006
  - 23 ICH Q5D Derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products (CPMP/ICH/294/65)
  - 24 Ph. Eur. Monograph on vaccines for human use, Section 5.2.3. Cell substrates for the production of vaccines for human use
  - 25 Note for Guidance on Development Pharmaceutics for Biotechnological and Biological Products CPMP/BWP/328/99
  - 26 EN/ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing
  - 27 Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical

requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.

## 28 ICH Q 5 E, Comparability of Biotechnological/Biological Products

\*\*\*\*\*

### D. 考察

EU では、細胞治療薬に関する新たなガイドライン案の公表と、組織工学製品を含めた細胞治療薬の全ての審査を EMEA で行ういわゆる中央審査化を進めようとしている。こういった規制上の大きな変化は、EU 域内では、統一された基準で、より適切に細胞治療薬の品質・安全性・有効性評価を実施していこうとするものであり、わが国の規制においても非常に参考になるものである。

一方、フランスでの細胞治療薬の規制制度に関しては、このような EU での動きと連動して、変化しつつあるが、独自の規制を行っている一面もある。例えば、病院等で実施されている細胞治療については、各国の独自の規制によっており、そのためにフランスでは、このような製品や治験薬にのみ適用されるトレーサビリティや薬事監視制度を確立している。また、細胞治療薬の治験申請から治験の実施を経て、承認申請に至る各ステップで必要となるデータ等の範囲についても調査研究を行ったが、ケースバイケースの対応とならざるを得ない一面もあるとされた。しかし、基本的には治験前に求められるウイルス安全性のデータと承認申請のデータは異なることもありえるなど、開発ステージに応じて要求し

ているレベルは異なっている。ウイルス安全性確保についても、ウイルス抗体の保持率等、国民の疫学的動向に対応した規制、あるいは、PCR 等の最新技術の適用において求められるバリデーションの実施により受け入れの可能性があるなど、最新の技術を積極的に取り入れていく姿勢が明らかになった。

### E. 結論

EU では、細胞治療薬に関する新たなガイドライン案の公表と、組織工学製品を含めた細胞治療薬の全ての審査を EMEA で行ういわゆる中央審査化を進めようとしている。こういった規制上の大きな変化は、EU 域内では、統一された基準で、より適切に細胞治療薬の品質・安全性・有効性評価を実施していこうとするものであり、わが国の規制においても非常に参考になるものである。

EU の新たな動きに対応したフランスにおける細胞治療薬の規制について調査研究を行い、バイオ医薬品安全性監視 (biovigilance) 制度や独自のトレーサビリティの確保政策などをとっていることが明らかになった。

### F. 業績

#### (1) 原著論文

- 1) Ishii-Watabe,A., Kobayashi,T., Suzuki,T. Yamaguchi,T., Kawanishi,T., Influences of the recombinant artificial cell adhesive proteins on the behavior of human umbilical vein endothelial cells in serum-free culture. Biologicals, (in

- press)
- 2) Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, and Teruhide Yamaguchi: LC/MSn for glycoproteome analysis: Glycosylation analysis and peptide sequencing of glycopeptides, *Methods in Molecular Biology*, (in press)
  - 3) Kanayasu-Toyoda,T, Suzuki,T., Oshizawa,T, Uchida,E., Hayakawa,T, Yamaguchi T :Granulocyte Colony-Stimulating Factor Promotes The Translocation of Protein Kinase Ci in Neutrophilic Differentiation Cells, *Journal of Cellular Physiology*. 211, 189-196, (2007)
  - 4) Yamaguchi, T. Uchida,E.; Regulatory Aspects of Oncolytic Virus Products. *CCDT Journal*, 7, 203-208, (2007)
  - 5) Mizuguchi H., Funakoshi N., Hosono T., Sakurai F., Kawabata K., Yamaguchi T., Hayakawa T. Rapid construction of small interfering RNA-expressing adenovirus vectors on the basis of direct cloning of short hairpin RNA-coding DNAs. *Hum. Gene Ther.*, 18, 74-80 (2007)
  - 6) Sakurai F., Kawabata K., Koizumi N., Inoue N., Okabe M., Yamaguchi T., Hayakawa T., Mizuguchi H. Adenovirus serotype 35 vector-mediated transduction into human CD46-transgenic mice. *Gene Ther.*, 13, 1118-1126 (2006)
  - 7) Minamisawa S, Uemura N, Sato Y, Yokoyama U, Yamaguchi T, Inoue K, Nakagome M, Bai Y, Hori H, Shimizu M, Mochizuki S, Ishikawa Y.: Post-transcriptional downregulation of sarcolipin mRNA by triiodothyronine in the atrial myocardium. *FEBS Lett*, 580, 2247-2252 (2006)
  - 8) 石井明子、鈴木琢雄、川西 徹、山口照英、早川堯夫；植物を用いた医薬品の現状と品質・安全性の確保. *バイオ医薬品の品質・安全性評価* (増補改訂版) 印刷中
  - 9) 内田恵理子、石井明子、山口照英：遺伝子治療薬及び細胞治療薬のウイルス安全性確保. *日本臨床ウイルス学会誌*、製本中
  - 10) 山口照英：ICH 遺伝子治療専門家会議 シカゴミーティングと今後の展望. *ファルマシア*, 42(4), 357-360 (2006)
  - 11) 山口照英：医薬品各条の改正点－生物薬品. *薬局*, 57, 89-95 (2006)
  - 12) Uchida,E. Kogi,M. Oshizawa,T. Furuta,B. Satoh,S. Iwata,A. Murata,M. Hikata,M, Yamaguch,T.: Optimization of the virus concentration method using polyethyleneimine-conjugated magnetic beads and its application to the detection of human hepatitis A, B and C viruses. *Journal of Virological Methods*, in press
  - 13) Niimi,S., Harashima,, Yamguchi,T.: Study of hepatocytes using RNA interference. *Journal of Organ Dysfunction*, in press
  - 14) 内田恵理子、石井(渡部)明子、山口照英：遺伝子治療薬及び細胞治療薬のウイ

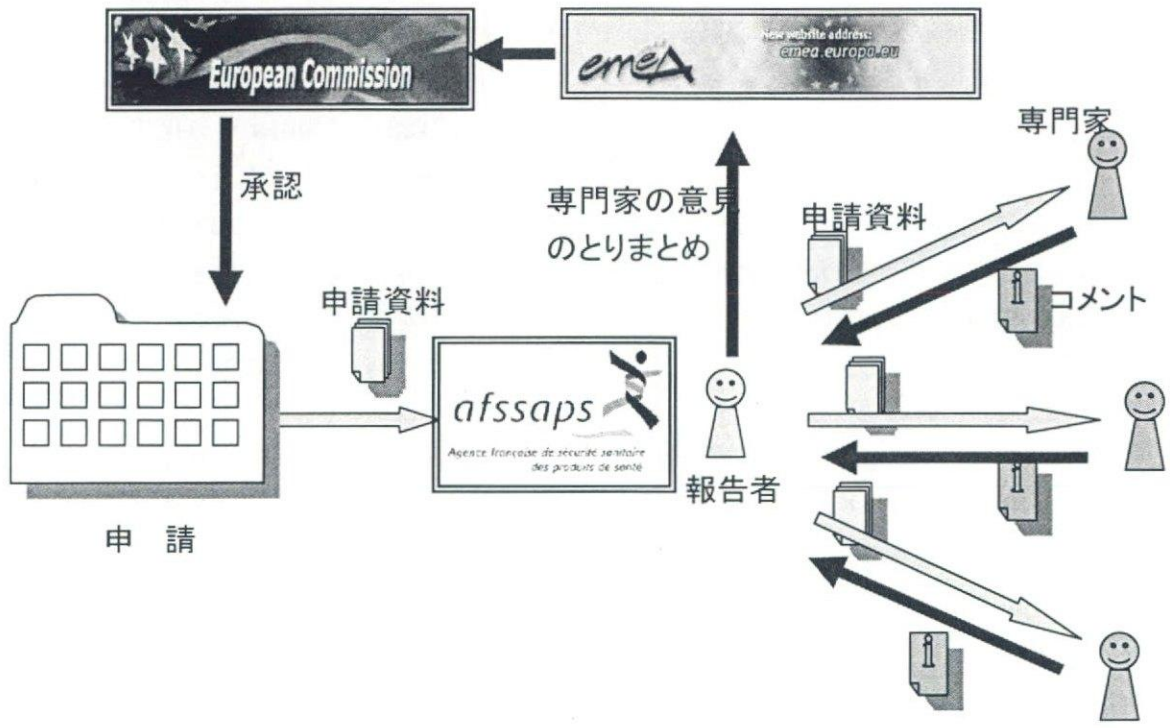
ルス安全性確保. 臨床ウイルス学会誌、印刷中

- 15) 山口照英: Gene Therapy Discussion Group の動向について. 医薬品研究. 38, 50-50, 2007

## (2) 口頭発表

- 1) 古田美玲, 内田恵理子, 押澤正, 山口照英: 放射照射による Op9 細胞の造血支持能の誘導; 第 6 回日本再生医療学会総会, 2007 年 3 月 13 -14 日
- 2) 原園 景, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 橋井則貴, 中島 紫, 山口照英, 早川堯夫, 川西 徹: LC/MS を用いた血清糖タンパク質の部位特異的糖鎖解析. Pharmaco-Heamtology シンポジウム (2006, 6, 30)東京
- 3) 原園 景, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 橋井則貴, 中島 紫, 川西 徹, 山口照英: LC/MS/MS を用いたヒト血清グライコプロテオームの解析. 日本ヒトプロテオーム機構第 4 回大会 (2006, 7, 18-19) 東京
- 4) 川崎ナナ, 橋井則貴, 伊藤さつき, 原園景, 中島 紫, 山口照英: 細胞治療/再生医療における糖鎖解析の重要性と糖鎖を利用した細胞特性解析への挑戦. 第 4 回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム(2006, 10, 23,24)東京
- 5) Kanayasu-Toyoda T., Suzuki T., Oshizawa T., Uchida E., Hayakawa T., and Yamaguchi T: Granulocyte colony-stimulating factor promotes the translocation of protein kinase C $\alpha$ ; in neutrophilic differentiation cells. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress. (2006. 6. 21, Kyoto)
- 6) 豊田淑江, 押澤正, 石井明子, 鈴木孝昌, 山口照英: Thrombopoietin(TPO)による AC133 陽性細胞より分化する血管内皮前駆細胞(EPC)の分化促進作用, 日本薬学会第 127 年会 (2007. 3. 28, 富山)
- 7) 山口照英: 先端技術応用医薬品のウイルス等の安全性確保. 第 47 回日本臨床ウイルス学会, 特別講演. (2007.6.3, 東京)
- 8) 内田恵理子, 山口照英: バイオ医薬品/生物製品のウイルス安全性に関する国際動向. 第 6 回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム. (2007.12.1, 東京)
- 9) 日向昌司, 新見伸吾, 野間誠司, 川西 徹, 山口照英, 早川堯夫, 原島 瑞, 高山和子, 原 真由美, 関 泰一郎, 有賀豊彦: トロンボモジュリンはマウス乳癌細胞の浸潤能を亢進する. 第 7 回ファーマコヘマトロジーシンポジウム (2006, 6, 30) 東京
- 10) 原島 瑞, 新見伸吾, 小柳仁美, 日向昌司, 関泰一郎, 有賀豊彦, 川西 徹, 山口照英, 早川堯夫: 初代培養ラット肝細胞において増殖抑制条件では Annexin A3 の発現が抑制される. 第 13 回肝細胞研究会 (2006, 7)
- 11) 伊藤由真, 渡邊武紀, 長友俊介, 関泰一郎, 新見伸吾, 川西 徹, 山口照英, 早川堯夫, 有賀豊彦: マウス胎児肝の形成過程における Annexin A3 の発現. 第 13 回肝細胞研究会 (2006, 7)

図 1.



## 厚生労働科学研究費補助金 分担研究報告書

研究課題名：細胞・組織を利用した医療機器等の安全性評価基準の作成等に関する研究（H18-特別-指定-047）

分担研究項目：薬学的視点からみた検討

分担研究者：野水基義（東京薬科大学薬学部 教授）

### 研究要旨

再生医療に使用される細胞・組織利用製品に関する現行規制を、急速に発展する学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、国際的動向等について調査・検討し、適切な安全性評価基準の作成や再生医療の規制のあり方を検討会等で行政的に検討するための基礎資料とすることを目的に研究を行った。特に本研究では、再生医療に使用される細胞・組織利用製品の確認申請のための指針ともいえる医薬発第 1314 号通知の問題点の抽出を目的に海外の動向や企業からのヒアリングを中心に薬学的視点からみた検討を行った。医薬発第 1314 号は、平成 12 年に通知されたものであるにもかかわらず基本的な大枠の概念はしっかりしたものと判断される。しかし、あまりにも多くの可能性を想定した抽象的な文章が多いため医薬発第 1314 号を元に確認申請を行う場合、実際に何をどこまでやればよいのかなど、明確な判断ができない部分が多くなりすぎる点に問題がある。今後、医薬発第 1314 号の改訂版ともいえる新たな指針の作成あるいは現行の医薬発第 1314 号にそった形での解説書や Q&A などの補足ともいえるものの作成が望まれる。

よび研究を行った。

### 研究方法

医薬発第 1314 号に関し各班員との議論を行い問題点に関する認識を共有した上で、現在医薬発第 1314 号に則り確認申請を行っている企業からのヒアリングや「第 1 回 PMDA 国際バイオロジクスシンポジウム」での海外の動向をの情報収集を中心に調査お

### 研究結果

医薬発第 1314 号の別添 1 「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な考え方」や別添 2 「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針」は、再生医療の初期段階（平成 12 年）に



通知されたものであり、あまりにも多くの可能性を想定した抽象的な文章が多いが、基本的な大枠の概念はしっかりしたものだと判断される。実際に、再生医療に関わる企業からの確認申請の問題点のヒアリングでは、医薬発第 1314 号の不明瞭さに関する問題点に集中した。例えば、医薬発第 1314 号（別添 2）「第 2 章第 8 品質管理 2 ロットを構成しない製品の現在材料及び最終製品等の品質管理法」（p. 7）において「一、各製品の使用目的や使用方法に適合する適切な品質規格、出荷基準等を設定し、管理すること」とあるがロットを構成するものとはほぼ同じ規格設定が考えられるほか、実際に、自家細胞と他家細胞を用いた場合の区別が不明瞭であるためにロット管理等が明確でない。また、医薬発第 1314 号（別添 2）「第 2 章第 8 品質管理（8）細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験」（p. 9）において「細胞由来の各種目的外生理活性物質について必要に応じて適切な許容量限度試験を実施すること」とあるが生理活性物質の種類が多すぎて何が重要なのか明確でない。さらに、医薬発第 1314 号（別添 2）「第 4 章細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験」（p. 9）において、「1. 加工細胞の性質の変化を、表現系、染色体検査等を行い解析すること」では解析方法に関し明確でない。加えて、医薬発第 1314 号 2 項の「1 の（1）に該当する医薬品、医療機器については、今後、「基本的考え方」に基づき省令

の改正や新たな基準の制定等を行うこと——」とあるが、具体的な改正や基準作成が進んでいるのかといった疑問が残る点もある。このように、あまりにも多くの可能性を想定した抽象的な文章が多いため医薬発第 1314 号を元に確認申請を行う場合、実際に何をどこまでやればよいのか明確な判断ができない部分が多くなりすぎる点に問題がある。

また、再生医療等は個々の患者に対するオーダーメイド医療であるため、一般の医薬品等に比べ安全性、有効性の評価が難しい。そのため、再生医療では確実な有効性が未知数のまま、臨床試験から得られる有効な結果に期待しているのが現状である。さらに、再生医療等に用いるヒト由来細胞・組織加工医薬品等は一般の医薬品のよう承認された前例がほとんどなく、確認申請を行う場合、確認すべき必要最小限の項目を絞ることが困難である。

以上のように、現段階では確認申請を行うための指針となる医薬発第 1314 号の問題点の解決が急務と考えられる。確認申請資料作成のための医薬発第 1314 号の整備は、細胞・組織利用性品等の申請や承認の円滑化が期待できるとともに、既存の医薬品や医療機器では治療が不可能であった疾患に対して、新たな治療法の開発が促進されるなど、わが国の再生医療の発展に寄与するものと考えられる。

そこで今後の課題として、医薬発第 1314 号の改訂版ともいえる新たな指

針の作成が望まれるところであるが、医薬発第 1314 号は、平成 12 年に通知されたにもかかわらず平成 19 年現在においても十分に通用する「基本的な考え方」と「指針」を示していると判断される。また、研究の進歩の早いこの分野での現時点での改訂は、近い将来、様々な新たな問題が発生することが容易に想定できるとともに、常に様々な解釈の違いを生むことになりかねない。そこで、現行の医薬発第 1314 号にそった形での不明瞭と判断される箇所の事例を入れたわかりやすい解説書や Q&A、確認申請を視野に入れた重要箇所の抜粋した解説書や安全性ガイドライン等の医薬発第 1314 号の補足ともいえるものの作成が最も効率的な対応と考えられる。

## 結論

医薬発第 1314 号は、平成 12 年に通知されたものであるにもかかわらず基本的な大枠の概念はしっかりしたものと判断される。しかし、あまりにも多くの可能性を想定した抽象的な文章が多いため医薬発第 1314 号を元に確認申請を行う場合、実際に何をどこまでやればよいのか明確な判断ができない部分が多くなりすぎる点に問題がある。そこで、医薬発第 1314 号の改訂版ともいえる新たな指針の作成が望まれるところであるが、進歩の早いこの分野での現時点での改訂は、近い将来、様々な新たな問題を残すことになるおそれがある。現行の医薬発第 1314 号にそった形での不明瞭

と判断される箇所の事例を入れたわかりやすい解説書や Q&A、確認申請を視野に入れた重要箇所の抜粋した解説書や安全性ガイドライン等の医薬発第 1314 号の補足ともいえるものの作成が最も効率的な対応と考えられる。

## 要旨

再生医療の規制に関する資料を閲覧し、また関連企業からヒアリングを行い、問題点の洗い出しを行った。

## 本文

本班員は、骨軟骨の組織工学・再生医療に現場で携わる研究者であるが、現在のところ足場素材とシグナル因子に重点を置き、細胞は使用していない（ただし将来的に用いる可能性は否定しない）。従って、他の研究者と比較して、細胞治療に関しては直接の利害関係が少ないため、一定の距離を置き、より俯瞰的な立場で検討を進めるつもりである。

規制に関する考え方は様々であるが、理想的には、患者のより優れた治療を受ける権利を増大するとともに、安全性を確保する必要が考えられる。このためには、

1. 政府規制は最小限に設定すべきである
2. 患者の安全性に関して最低限の質は保証すべきである

というせめぎ合う2要件をともに最大化する方向で満足させる必要があると考える。

班会議での議論及び企業ヒアリングの結果から鑑みて、1314号通知（及びこれに先行する906号通知）は、上記の理想的考え方に総論的にはほぼ合致していると考えられるが、各論的にはいくつか問題がある。

- ア. 個別の審査基準に関して記載がと

きに抽象的であったり、曖昧なため審査者の裁量権が不適切に増大し、審査者・被審査者ともに迷うことがある

- イ. 審査の大体のタイムフレームが決まっていないため、これも審査者の裁量権の増大につながっている
- ウ. 裁量権が不適切に大きいことと関連して、審査者の責任が重すぎる
- エ. 審査官の数が、米国などと比して圧倒的に少ない
- オ. 審査者と被審査者のコミュニケーション不足
- カ. 一部の被審査者における安全性に対する認識不足

これらが複合化して審査結果や所要時間に対する予測性を困難にし、企業が投資しにくい環境を造り出していると思われる。

確認申請の制度そのものについても俎上に載せられたが、部会の議事録を拝見する限り、理想的には1と2の考え方に総論的に合致していると考えられる。しかし各論としては、

- A. その理念が審査者・被審査者に十分に伝わっていない
- B. 部会に到達するまでの時間が長い

C. 申請の基本的な安全性や技術レベルの問題

などの問題が指摘される。

まとめ

以上まとめると、現在の規制は、総論的には一定のレベルに達しているが、各論及びその運用において問題を有すると考えられる。次年度は、調査と議論を重ね、解決策について検討していく予定である。

以上