

表1. 幹細胞をベースとした製品に該当する規則の要点

ヒトの細胞、組織および細胞と組織をベースとした製品

主要規則は、公衆衛生安全法 セクション 361 である。

本規則の主な目的は、汚染した組織の使用を回避し、不適切な組織の取り扱いを制限し、かつ「高次処理をし、その正常機能以外での使用、非組織成分との併用、あるいは代謝目的で用いる^{11,12}」細胞あるいは組織の臨床的安全性および有効性を保証することである。

各規格は、疾患の重症度、潜在的リスクの評価、および治療の有益性に応じて適用する¹³。これら規格は、重篤あるいは致死的な疾患に関する治療の早期承認を規定する規則と一致するものである¹⁴。

本規則は、幹細胞治療に関する特定の問題に取り組むため拡大あるいは修正し、「高次処理」および「その正常機能以外での使用」の定義を明確にする必要がある可能性がある FDA ガイダンス文書で補完される^{11, 15-18}。

生物製品

主要規則は、公衆衛生安全法 セクション 351 である。

「高次処理をし、その正常機能以外での使用、非組織成分との併用、あるいは代謝目的で用いる^{11,12}」細胞あるいは組織を含むすべての幹細胞をベースとした製品は、生物製品として規定される。

現在想定されているように、すべてではないにしても多くの幹細胞治療は、生物製品として見なされている。

生物製品の製造業者は、「安全、純粋かつ有効的¹⁹」であることを実証しなければならない。

ヒトにおける生物製品である幹細胞をベースとした製品の使用を調査するためには、適当な治験薬の安全性および有効性に関する前臨床研究から得たデータを報告するため、研究新薬申請書を FDA に提出しなければならない。

生物製品を許可するためには、バイオリジクス許可申請が、FDA により承認されなければならない。上記承認には、ヒトにおいて治験薬が安全かつ有効であることを実証した十分なデータが必要となる。

表2. 幹細胞をベースとした製品の細胞タイプ、純度、および力価の判定

特徴	評価方針
細胞タイプ ⁴⁰	<p>幹細胞をベースとした製品における個々の細胞のタイプおよび相対的比率は、明確な識別をするマーカの発現パターンによって判定すべきである。</p> <p>蛍光細胞分析分離および免疫磁気分離は、特定の細胞表面の発現プロフィール（希望したマーカの陽性および潜在的汚染マーカの陰性）により、生きている細胞の分離が可能な技術である。</p> <p>上記の分離の精度は、転写因子などの細胞内マーカの細胞サンプルを染色することにより判定されることがある。</p> <p>生きている細胞の純度に関するより正確な細胞表面マーカの開発は、幹細胞をベースとした製品の開発において重大な段階にある。</p>
純度 ⁴¹	<p>幹細胞をベースとした製品には、1種類以上の細胞タイプが含まれ、かつ「純粋」である。最終製品においては、複数の細胞タイプの混合であることが望ましい。</p> <p>懸念される汚染には、残存する幹細胞、プロセッシング中に不要な細胞タイプに分化した細胞、およびフィーダ層由来の細胞が含まれる。幹細胞をベースとする製品における細胞の履歴を知る事は、起こり得る汚染を予測するのに必要であろう。</p> <p>所与の幹細胞をベースとした製品における細胞タイプを検知できないことが、その細胞タイプがないことを保証するわけではないため、動物モデルにおける安全性の研究が重要となる。</p>
力価 ⁴²	<p>例えば、細胞は適切な生理学的方法によりインスリンを産生することを示すなどの <i>in vitro</i> での実証が、その製品が有効的であると言う強力なエビデンスを与えるかもしれない。</p> <p>移植後に細胞の主要機能が変わる可能性があるため、<i>in vitro</i> で幹細胞をベースとした製品の力価が評価されるかもしれない。したがって、動物モデルが分析で重要となる可能性がある。</p>

参考文献

1. 21 C.F.R. § 1271 (2006).
2. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bonemarrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968;2:1364-6.
3. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968;2:1366-9.
4. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282:1145-7. [Erratum, *Science* 1998;282:1827.]
5. Public Health Safety Act, 42 U.S.C. 262 § 351 (2002).
6. Food Drug and Cosmetic Act, 301 et. Seq (2002).
7. 21 U.S.C. § 321(h) (2002).
8. PHS guidelines on infectious disease issues in xenotransplantation. Rockville, MD: Food and Drug Administration, January 19, 2001. (Accessed September 28, 2006, at <http://www.fda.gov/cber/gdlns/xenophs0101.pdf>.)
9. 21 C.F.R. § 1270 (2006).
10. 21 C.F.R. § 1271, 3d (2006).
11. Proposed approach to regulation of cellular and tissue-based products. Rockville, MD: Food and Drug Administration, February 28, 1997. (Accessed September 28, 2006, at <http://www.fda.gov/cber/gdlns/celltissue.pdf>.)
12. 21 C.F.R. § 1271.10(1-4) (2006).
13. Lanza RP, ed. *Handbook of stem cells*. Boston: Elsevier Academic, 2004.
14. 21 C.F.R. § 601 subpart E (2006).

FDA Regulation of Stem-Cell-Based Therapies

15. **Guidance for industry: guidance for human somatic cell therapy and gene therapy.** Rockville, MD: Food and Drug Administration, March 1998. (Accessed September 28, 2006, at <http://www.fda.gov/cber/gdlns/somgene.pdf>.)
16. **Points to consider in the characterization of cell lines used to produce biologicals.** Rockville, MD: Food and Drug Administration, July 12, 1993. (Accessed September 28, 2006, at <http://www.fda.gov/cber/gdlns/ptccell.pdf>.)
17. **Guidance for industry: eligibility determination for donors of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps).** Rockville, MD: Food and Drug Administration, May 2004. (Accessed September 28, 2006, at <http://www.fda.gov/cber/gdlns/tissdonor.pdf>.)
18. **Guidance for reviewers: instructions and template for chemistry, manufacturing, and control (CMC) reviewers of human somatic cell therapy investigational new drug applications (INDs).** Rockville, MD: Food and Drug Administration, August 2003. (Accessed September 28, 2006, at <http://www.fda.gov/cber/gdlns/cmcsomcell.pdf>.)
19. 42 U.S.C. § 262(a)(2)(B)(i)(I) and (II) (2002).
20. 21 C.F.R. § 1271.90 (2006).
21. 21 C.F.R. § 1270.21 (2006).
22. 21 C.F.R. § 1271.75a(1)(i-v) and 85a(1-5) (2006).
23. 21 C.F.R. § 1271.75b and 85b (2006).
24. 21 C.F.R. § 1271.75c and 85c (2006).
25. 21 C.F.R. § 1271.90a(2) (2006).
26. 21 C.F.R. § 1271.85c (2006).
27. **Stem cells: scientific progress and future research directions.** Rockville, MD: National Institutes of Health, June 2001. (Accessed September 28, 2006, at

<http://stemcells.nih.gov/info/scireport.>)

28. Lo B, Zettler P, Cedars MI, et al. A new era in the ethics of human embryonic stem cell research. *Stem Cells* 2005;23:1454-9.
29. Medical privacy – national standards to protect the privacy of personal health information. Washington, DC: Department of Health and Human Services. (Accessed September 28, 2006, at [http://www.hhs.gov/ocr/hipaa/.](http://www.hhs.gov/ocr/hipaa/))
30. 21 C.F.R. § 1271 subpart D (2006).
31. 21 C.F.R. § 210 (2006).
32. INDs – approaches to complying with CGMP during phase 1 (draft). Rockville, MD: Food and Drug Administration, January 12, 2006. (Accessed September 28, 2006, at [http://www.fda.gov/cder/guidance/6164dft.pdf.](http://www.fda.gov/cder/guidance/6164dft.pdf))
33. 21 C.F.R. § 610.12 and 18 (2006).
34. Holden C. Neuroscience: versatile cells against intractable diseases. *Science* 2002;297:500-2. (Erratum, *Science* 2002;297:1647.)
35. Richards M, Fong CY, Chan WK, Wong PC, Bongso A. Human feeders support prolonged undifferentiated growth of human inner cell masses and embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2002;20:933-6.
36. Genbacev O, Krtolica A, Zdravkovic T, et al. Serum-free derivation of human embryonic stem cell lines on human placental fibroblast feeders. *Fertil Steril* 2005;83:1517-29.
37. Amit M, Carpenter MK, Inokuma MS, et al. Clonally derived human embryonic stem cell lines maintain pluripotency and proliferative potential for prolonged periods of culture. *Dev Biol* 2000;227:271-8.
38. Maitra A, Arking DE, Shivapurkar N, et al. Genomic alterations in cultured human embryonic stem cells. *Nat Genet* 2005;37:1099-103.

39. Kessler DA, Siegel JP, Noguchi PD, Zoon KC, Feiden KL, Woodcock J. Regulation of somatic-cell therapy and gene therapy by the Food and Drug Administration. *N Engl J Med* 1993;329:1169-73.
40. 21 C.F.R. § 610.14 (2006).
41. 21 C.F.R. § 610.13 (2006).
42. 21 C.F.R. § 600.3s (2006).
43. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000;343:230-8.
44. Lindvall O, Kokaia Z, Martinez-Serrano A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders — how to make it work. *Nat Med* 2004;10:Suppl:S42-S50.
45. Lawrenz B, Schiller H, Willbold E, Ruediger M, Muhs A, Esser S. Highly sensitive biosafety model for stem-cell-derived grafts. *Cytotherapy* 2004;6:212-22.
46. Food and Drug Administration. Application of current statutory authorities to human somatic cell therapy products and gene therapy products. *Fed Regist* 1993;58(197):53248-51. *Copyright c 2006 Massachusetts Medical Society.*

食品医薬品局の体細胞治療および遺伝子治療に関する規制

過去10年間の科学的進歩により、体細胞治療および遺伝子治療の臨床試験ができるまでに なった。ヒトにおける初期の試験では、重要となる新たな診断や治療のツールの実用が見込まれることが示唆された。本稿の目的は、生物製品の開発における政府機関がもつ従来の役割に関して、食品医薬品局(FDA)が体細胞治療および遺伝子治療の規制を検討し、今もなお策定している方策にある範囲での議論を活気付けるためのものである。

体細胞および遺伝子による治療技術は、かなりの速度で卓上のものから臨床評価へと移り変わっている。その提案された適用の広さは、現行および計画にある臨床試験が有する顕著な特徴の一つである。これら新形態の技術にある柔軟性により、臓器不全以外にワクチン、診断薬、薬物送達システム、悪性疾患の治療、感染性疾患および遺伝子疾患などの多くに適用する製品に迅速に合わせる事が可能である。医学、科学および規制は親密に繋がっているため、ここでは遺伝子治療および体細胞治療をまとめて論じる。1993年半ばに FDA が審査した46件の遺伝子治療に関する申請の内、38件が操作した細胞を患者に適用した後に行う、遺伝子治療ベクターを使用した体細胞の *ex vivo* での治療に関連するものであった。

体細胞治療

FDA は、体細胞治療を、生物学的特性を変える操作あるいは処理が施された生きている自家体細胞、他家体細胞あるいは異種体細胞のヒトへの適用であると見なしている¹。体細胞治療で使用する細胞製品は、生物製品の制定法上の定義に一致し、公衆衛生法に基づくFDAの規制を遵守するものである²。また、これら製品は、連邦食品医薬品化粧品法に基づく薬剤の定義と一致し、その適用条項を遵守するものである³。

現在研究されている体細胞治療の形態には、広範囲に亘るインターベンションが含まれる。あるアプローチでは、*ex vivo* で増殖する、あるいは活性化する自家細胞集団が関与する。進行癌患者を治療するため、*ex vivo* で増殖および活性化している腫瘍浸潤性リンパ球の使用を評価する臨床試験が、国立がんセンターで実施されている⁴。活性化 T リンパ球の使用は、サイトメガロウイルスおよびその他のウイルス感染を治療する新形態の抗ウイルス治療として提案されている⁵。自家骨髄前駆細胞など他の細胞タイプを増殖させる試みが、*ex vivo* でなされている。体細胞治療への第二のアプローチは、置換治療での他家細胞あるいは異種細胞の使用に関与するものである。これには、不十分な分泌因子産生を特徴とする血友病、パーキンソン病および糖尿病など先天性あるいは後天性の疾患の治療が含まれる。治療用細胞集団の拒絶やこのアプローチに対する主な障害は、マイクロカプセルや中空系での培養システムのような半透膜閥門を使用した動物モデルにおいて克服された。臓器の部分再生や補充など多くのタイプの体細胞治療が、さらに審査の初期段階に置かれている。

遺伝子治療

遺伝子治療には、疾患を診断、予防あるいは治療するための生きている細胞の遺伝物質の意図的な操作に関連するインターベンションが含まれる。*ex vivo* で遺伝子操作をした細胞の適用は、体細胞治療と遺伝子治療を合わせたものとして考えられている⁶。現在までのヒト遺伝子治療試験の過半数で、この混合アプローチが用いられているが、遺伝子治療製品もまた、*in vivo* で細胞を操作するために被験者へ直接投与されている。

現在の遺伝子治療へのアプローチでは、細胞へ遺伝物質を導入するベクターとして組換えウイルスや弱毒化ウイルスを使用する。ウイルスベクターによる遺伝子治療製品は、生物製品の制定法上の定義と一致し、FDAの規制を遵守するものである^{2,3}。開発中の他の遺伝子治療製品では、DNAリポソームの混合、DNAの直接投与、および標的送達システム(例えば、モノクローナル抗体や細胞レセプター標的リガンド-DNAコンジュゲート)などによる別の送達方法が使用されている。これら製品もまた、FDAによる規制を受けている。

他の遺伝子治療インターベンションもまた、臨床研究されている。あるアプリケーションは、患者の細胞への欠失遺伝子あるいは欠損遺伝子の Functional version の挿入に関連するものである。上記の多くの先天性遺伝子疾患治療の開発は、前臨床段階の後期に入っている。アデノシンデアミナーゼが不十分であることが起因する重症複合型免疫不全の遺伝子治療を評価する試験が現在行われている。Michael Blaese とその共同研究者たちにより実施されたこの研究の予備結果では、正常なヒトアデノシンデアミナーゼ遺伝子をもつレトロウイルスベクターを用いて、*ex vivo* で導入したTリンパ球が、少なくとも一時的には患者の免疫機能を向上させることが示唆された^{7,8}。別の試験では、患者の気道上皮へ直接接種する嚢胞性線維症膜貫通型レポーター遺伝子を実用できるかの調査をしている。

概念的に全く異なる遺伝子治療の適用は、特定部位へのサイトカインの送達をターゲットにするリンパ球の使用に関するものである。他に、*in vivo*での分布や残存性を計測するために細胞をマークすることを目的として使用されることもある^{9,10}。付加的な適用として、細胞表面における新たな抗原の発現、特定のサイトカイン分泌、あるいはその両方のようなメカニズムによる免疫応答を、より効果的に促進する自家細胞の操作による個別のワクチン作製がある。このアプローチは、癌およびヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染などの慢性感染症を治療するために研究されている。最後に、腫瘍細胞の薬剤に対する感受性を高める遺伝子の腫瘍細胞への導入を例として挙げる¹¹。その他にも、アテローム性動脈硬化症や血友病のような全く別の疾患をターゲットにした遺伝子操作において、前臨床試験が行われている¹²。

現行の試験により、臨床医学における体細胞治療および遺伝子治療が有する最終的な役割が明らかにされる可能性は低い。病因の遺伝学的メカニズムのみでなく、増殖と分化の遺伝子制御

に関する研究が進むにつれて、幅広い疾患の診断、予防および治療へのアプローチでさえ、必ず臨床評価を受けることになるだろう。

生物製品の臨床開発

体細胞治療あるいは遺伝子治療の初期の臨床試験における有望な製品は、二つの重要な類似成分を用いた市販するための開発プロセスに突入することとなるだろう。適切に設計された臨床実験において、製品の安全性と有効性が試験される。これと同時に、製造業者および生物製品自体の試験が、大規模生産および再現を有する品質の純度が高いマテリアルの販売ができるように精緻化される。このプロセスの臨床的局面では、公衆の関心に焦点が置かれるが、開発製品の成分もまた同様に重要である。

19世紀後期に初めて大規模に使用されて以降、生物製品を適切に管理することが必要であると考えられている。治療用抗血清は、特定の感染性疾患において有効であることが分かっているが、その力価と純度は、大きく異なる。1901年に、セントルイスで13人の小児が、ジフテリア抗毒素の注射を受けた後に破傷風で死亡し、調製された抗毒素からのウマ血清の破傷風菌による汚染が原因であることが分かった¹³。この事例とあまり知られていない別の事例により、生物製品に関して連邦規制の委任統治をした Virus, Serum, and Toxin Act としても知られる Biologics Control Act が、1902年に施行された¹⁴。それ以降、生物製品の製造業者には、製品およびすべての製造設備のいずれに対しても認可を受けることが要求されている。

1902年の法律が施行されてからは、生物製品の管理に関して、革新的に精緻化されている。これら原則では、単一のあるいは複数の生物学的ソースの管理、製造工程の管理、およびバルクや最終製品の管理が主要となる。これらの原則は、ヒト血液およびウイルスに対するワクチンとは異なる製品の品質管理にうまく適用されており、体細胞治療および遺伝子治療に関する製品の品質管理にも重要なものである。

体細胞治療および遺伝子治療に関する製品は、直接回収した自家細胞、他家細胞、異種細胞、培養細胞系、遺伝子学的に操作した細胞系、およびウイルスベクターなどの様々な生物学的ソースに由来するものである。製品の安全性では、上記ソースが十分に特性評価され、画一され、かつ類似するマテリアルのソースと識別可能なものであり、危険な外来性病原体により汚染されていないことが要求される。1902年の法令が施行された時には、バイオマテリアルの管理が、微生物学的検査および畜産学の軸として展開された。天然痘ワクチン作製のために使用した動物で足蹄疫が発生した際に、上記の管理の重要性が明らかとなった¹³。その後、組織培養によるウイルスワクチンの作製から始まった新形態の技術の開発により、さらなる科学的課題が生じた。弱毒ウイルス株で起こりうる毒性の復帰を制御するため、ワクチン作製において十分に特性評価を受けた親ウイルスから継代できる回数を決めるウイルスのシードロットシステムが開発された。さ

らに生物学的医薬品の作製に使用される確定した細胞ソースマテリアルである作製細胞基質の概念が生まれた。細胞基質を起源とする汚染(例えば、ポリオウイルスワクチン作製のために使用したサル腎細胞培養で見つかったシミアンウイルス40)を検査するための戦略が考案された。今日の細胞基質においても、外来性ウイルスは依然として問題となっている。現在、特定の形態の体細胞治療および遺伝子治療はもとより、ワクチン、モノクローナル抗体、ならびに組換え型 DNA 製品などの生物学的医薬品の作製で使用される細胞基質を評価するために、細胞の保存や検査のアルゴリズムが用いられている。

ヒトから直接取り出された細胞が、体細胞治療および遺伝子治療で使用され、ソースに関連した外来性病原体による汚染の予防における問題がさらに生じる可能性がある。輸血の出現により、新鮮細胞の使用に関連する安全性の問題が浮上した。輸血血液のバンキングは、第二次世界大戦中に無数の生命を救い、その後、全血は生物製品として初めてFDAが承認した細胞マテリアルとなった。しかしながら、ヒト由来生物製品の幅広い使用により、輸血による感染に関して特異的な品質管理の問題が生じた。血液を濾過または別の方法で滅菌することができなかったため、ウイルスや微生物による汚染を管理あるいは予防する戦略の開発が必須となった。結果として、問診、理学的検査および臨床検査によるドナーの健康状態の評価は、献血の安全性を保護するのに重要なものとなった。最近出現した HIV により、ヒト由来のバイオマテリアルの使用時に行うドナーに対するスクリーニングや検査手順の重要性が高まった。

製造工程を管理する概念は、生物製品の品質を保証する第二の基盤である。生物製品の整合性の評価および管理に内在する問題があるため、厳密なプロセスの管理は不可欠のものである。細胞、ウイルスおよび血液などのソースとなるマテリアルには、しばしば画一性がないことがある。加えて、細胞培養の条件や精製工程における一見ではわずかな変化が、最終製品の生物学的特性を著しく変える可能性がある。細胞、細菌あるいは低分子から成る最終製品の性質から、最終製品のみを試験では、正確なばらつきの検出、検査、あるいは制御をすることができない。したがって、製造業者は管理かつ再現可能な製造手順と一貫した製品を作製するための環境に頼らなければならない。管理された工程への信頼度は、製品の性質により異なる。例えば、単一のドナーで調製した生細胞を含む特定の製品の場合は、単一のレシピエントのバッチ、小サイズの各バッチ、および適時に細胞を適用する必要性により、検査に対する特別な制限が課せられる。その結果として、プロセスおよび設備の管理が、特に重要視されている。

生物製品を管理するための第三の主要原則は、バルクおよび最終製品の管理に関連するものである。通常、品質管理では、完全に生物製品を化学的に特性評価することができないため、生物学的力価の試験が、特に重要視されている。体細胞治療の力価を管理することは、特に困難なことであり、新たなアプローチの開発が必要であると思われる。

前述の例が実証されるにつれて、生物学的医薬品の製造管理が、今日の科学的に複雑なインターベンションによる初期の治療用生物製品の品質保証において、重要な役割を持つようになってきている。体細胞治療および遺伝子治療の市販製品に関して作成された技術規格は、これら既存の製造および管理の原則に基づくものとなるであろう。FDA は、先述の製品管理原則に適用する体細胞治療および遺伝子治療で使用する製品に関する規制体制や技術規格の作成に関与している。技術的要求事項は、初期の臨床試験では比較的厳正なものではなく、開発の後期により緊密なものとなる。

治験相

生物学的治験薬の臨床研究は、FDA へ研究新薬(IND)の申請をした上で実施する。体細胞治療および遺伝子治療に関する IND 申請には、実験対象が疾病および損傷の不当かつ重大なリスクを負うことがないことを保証する製品の製造および試験に関する情報が含まなければならない。例えば、レトロウイルスベクターを介した遺伝子治療に関する IND 申請では、ベクターおよび挿入部分の分子生物学、産生細胞バンクの作製と試験、患者細胞の導入に使用する最終ウイルス上清の安全性試験、および動物に関連するすべての安全性試験あるいは活動検査に関する詳細情報を包含することが望ましい。各ステップの製造段階の明細および要求される検査についても提出する。

体細胞治療に関する細胞は、規制上の目的から組織移植に使用する細胞とは区別されており、この区別に関する問題が頻繁に挙げられている。このような区別がなされる理由の一つとして、細胞プロセッシングの範囲の広さと目的が挙げられる。FDA は、増殖、選択、被包形成あるいは薬物治療に関連する *ex vivo*での細胞プロセッシングを、体細胞治療に関する製品の製造段階として考えている。同様に、細胞の生物学的特性(すなわち遺伝物質の挿入、分化や活性化の誘発、あるいは生物学的活動因子の分泌を引き起こすことによる)を変えるプロセッシングは、体細胞治療に関する製品としての効果を明確にするものである。移植を意図した操作していない自家あるいは他家の骨髄細胞は、体細胞治療での規制を受けた製品として見なされない。同様に、モノクローナル抗体や薬剤により腫瘍細胞あるいは成熟リンパ球を除去した髄質も、髄質に対する追加的な操作が行われていない体細胞治療に関する製品としては見なされないが、滴下薬には FDA の承認が必要となる。対象的に、*ex vivo* で選択かつ増殖した幹細胞のように高次処理された骨髄細胞は、体細胞治療製品として規制されることになるだろう。同様に、導入した自家肝細胞のような遺伝学的に操作された細胞も、体細胞治療製品として見なされる。組織移植の規制に関する問題は、別の課題として FDA が検討している。

国立衛生研究所の組換え型 DNA の諮問委員会は、連邦政府の補助金を受けている、あるいは連邦政府の補助金を受けている研究所で行われる遺伝子治療の治験プロトコルを監督する。委員会および FDA は、重要かつ補完的な機能を有している。委員会による審査は、特に社会的

および生物学的問題に関して、この新技術の科学的評価に対する幅広い公的な考察を保証するものである。FDA は、製品の流通により初めてヒトに使用されてからの生物製品の安全性および有効性を高めることを重点的に取り組んでいる。組換え型 DNA の諮問委員会による審査に従ったプロトコルで使用される製品もまた、FDA の審査を受ける。その特定の順序は必須のものではなく、審査は同時に進行する可能性がある。

製品の認可

臨床試験で奏功した体細胞治療および遺伝子治療のフォームは、有資格者である臨床医が使用するために市販生産されるだろう。生物製品の製造業者は、製品および製造設備の両方で認可を受けなければならない。したがって、FDA は、申請者の各製品に対する製品許可申請および施設許可申請を承認しなければならない。製品許可申請書は、製造情報、製品および表示の仕様書、前臨床データ関連のサマリー、および臨床試験の設計、処理、結果の分析を包含する。総合的な有益性を臨床での使用時に患者に提供する生物製品を再現可能な方法で製造できることを実証したデータが求められる。施設許可申請書では、関連手順、装置の試験、および要員の適格性確認を含む製造業者の施設について述べる。

現在、遺伝子治療製品を開発する製薬およびバイオテクノロジーの企業は、その他の生物製品の製造者が行うように、その製品の製品許可申請書および施設許可申請書を提出することになるだろう。血液バンキングのような細胞プロセッシングは、現地あるいは地域の設備で行われる可能性があるため、認可細胞治療の物流は、さらに複雑なものとなるだろう。例えば、患者の幹細胞やその他の体細胞の処理および遺伝子操作をする施設は、三次医療機関あるいはその近くに設置される可能性がある。各上記施設には、FDA の許可が必要となる。

インタラクティブ・プロセス

FDA の生物製品評価研究センターは、数百にも及ぶ体細胞治療および遺伝子治療に関する臨床研究の申請者と連携している。IND 申請書の提出前に、センターと新製品の臨床試験を計画する申請者の間で、積極的にミーティングが行われている。申請者は、個々のアプローチの論理的根拠や前臨床データを提示し、承認された試験設計を検討するか、そのコンセプトおよび開発計画を説明する。特定製品において、センターの科学者は、製品の特性評価および品質管理に関する規則の説明、研究のストラテジーに対するコメント、製造において起こり得る問題の指摘、および前臨床あるいは臨床のプロトコルの修正の提案をする。

関連する問題の一部を明確にするため、生物製品評価研究センターは、1991 年にヒト体細胞治療および遺伝子治療において検討するべき点を発表した¹。この文書により、体細胞治療および遺伝子治療に関する製品の製造、試験および臨床使用における現在の科学的問題の多くが明らかとなった。

慎重なアプローチ

FDA が、臨床試験には疾患や負傷の不適切かつ重大なリスクがないと判定し、特定のリスクおよび潜在的利益の確率や規模を定めるまでは、ヒトを対象とした製薬研究について規定する連邦規制を開始することはできない。この判定には、製品および意図する対象集団の両方の評価が関与する。例えば、健常なヒトに対する遺伝子改変細胞の注入は、進行性がん患者における抗腫瘍性に類似する治療の研究で生じた問題とは異なる危険—利益性の問題に関連するものである。

体細胞治療および遺伝子治療の理論的基準が発展するにつれ、その個々の患者や社会全般へのリスクおよびその倫理に関する実質的問題が唱えられている。FDA の審査過程で規定される独自の正式なリスク評価により、社会団体および科学団体が機能し、新形態の技術の継続的な進歩が最も良い状態で保証されている。新たな治療への応用が検討され、リスクや有益性に関する知識が蓄積されるにつれ、FDA の規制上のアプローチは十分に改良されるだろう。それでもなお、その分野が十分に成長するまで待つよりも、体細胞治療および遺伝子治療に関する製品に対する既存の規制体制に適用する機関の計画の初期分類をする方が賢明である。この初期に行うディスカッションにより、FDA の要求事項および公衆衛生の需要に一致する研究者および企業の申請者による製品開発が促進される。新形態のバイオテクノロジーを評価する歴史上の前例が明らかに確立された。前世紀に亘って発展してきた法定権利に従い、配慮の行き届いた柔軟性のある科学的根拠を有する規制は、整合性をもつ適切かつ賢明な進路であると思われる。

本稿のレビューを行ってくださった Dr. Paul Aebersold, Dr. Epstein, Kurt Gunter, Dr. Al kuta, Dr. Ann Wion, Dr Kenneth Seamon および Deborah Henderson 氏に深謝する。

ソース情報

From the Office of the Commissioner (D.A.K., K.L.F.), and the Center for Biologics Evaluation and Research (J.P.S., P.D.N., K.C.Z., J.W.), Food and Drug Administration, Rockville, Md.

再版を希望される場合は、Dr. Woodcock at HFM-500, Woodmont Office Complex, Suite 400 S., 1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448へご連絡ください。

参考文献

1. Food and Drug Administration. Points to consider in human somatic cell therapy and gene therapy. Rockville, Md.: Center for Biologics Evaluation and Research, 1991.
2. Public Health Service Act, 42 U.S.C. Section 262, section 351.

Regulation of Somatic-Cell Therapy and Gene Therapy by the Food and Drug Administration

3. Federal Food, Drug and Cosmetic Act, 21 U.S.C. Section 321(g), section 201(g).
4. Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma: a preliminary report. *N Engl J Med* 1988;319:1676-1680.
5. Riddel SR, Watanabe KS, Goodrich JM, Li DR, Agha ME, Greenberg PD. Restoration of viral immunity in immunodeficient humans by the adoptive transfer of T cell clones. *Science* 1992;257:238-241.
6. Epstein SL. Regulatory concerns in human gene therapy. *Hum Gene Ther* 1991;2:243-249.
7. Culver KW, Anderson WF, Blaese RM. Lymphocyte gene therapy. *Hum Gene Ther* 1991;2:107-109.
8. Culver KW, Berger M, Miller AD, Anderson WF, Blaese RM. Lymphocyte gene therapy for adenosine deaminase deficiency. *Pediatr Res* 1992;31:149A-149A.
9. Rosenberg SA, Aebersold P, Cornetta K, et al. Gene transfer into humans – immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. *N Engl J Med* 1990;323:570-578.
10. Aebersold P, Kasid A, Rosenberg SA. Selection of gene-marked tumor infiltrating lymphocytes from post-treatment biopsies: a case study. *Hum Gene Ther* 1990;1:373-384.
11. Culver KW, Ram Z, Wallbridge S, Ishii H, Oldfield EH, Blaese RM. In vivo gene transfer with retroviral vector-producer cells for treatment of experimental brain tumors. *Science* 1992;256:1550-1552.
12. Anderson WF. Human gene therapy. *Science* 1992;256:808-813.
13. Pitman M. The regulation of biologic products, 1902-1972. In: Greenwald HR, Harden VA, eds. *National Institute of Allergy and Infectious Disease: intramural contributions, 1887-1987*. Washington, D.C.: Department of Health and Human Services, 1987:61-70.
14. *Biologics Control Act of 1902*, 32 Stat. 728.

企業向けガイダンス

感染症の予防と治療のためのウイルスワクチン作製において使用する 細胞基質およびその他の生物学的出発物質の特性評価と適格性確認

ドラフトガイダンス

このガイダンスはコメントのみを求めるものである。

ドラフトガイダンスの有用性を公示する連邦広報通知で定められた日時までに、このドラフトガイダンスに対するコメントを提出すること。コメントは、書面で食品医薬品局(FDA)の認可証管理部(5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852)に提出する。電子文書の場合は、<http://www.fda.gov/dockets/ecomment>に送信すること。連邦広報で公開する有用性に関する報告書に記載する認可証番号ですべてのコメントを分類すること。

このドラフトガイダンスの複本は、連絡・研修・製造業者支援部(HFM-40)(1401 Rockville Pike, Suite 200 N, Rockville, MD 20852-1448)、電話(1-800-835-4709)、またはインターネット(<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>)で入手できる。

本ガイダンスの内容に関する質問は、ウイルス研究・審査部(301-827-5105)まで。

米国保健福祉省
食品医薬品局
生物製品評価研究センター(CBER)
2006年9月

Guidance for Industry

Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Starting Materials Used in the Production of Viral Vaccines for the Prevention and Treatment of Infectious Diseases

目次

- I. 序文
- II. 概要:細胞基質の特性評価および適格性確認
 - A. 背景
 - B. 細胞基質の特性および適格性に影響する製品固有のパラメータ
 - 1. ウイルスの純度
 - 2. 汚染の可能性があるソース
 - 3. 品質設計
 - 4. 対照細胞培養の使用
 - 5. アッセイバリデーション
- III. 細胞基質、ウイルスシード、生物学的原料およびウイルス作製の特性および適格性
 - A. 細胞基質の特質
 - 1. 細胞基質の選択に関する特質
 - 2. ソース
 - 3. 履歴(特性の特定を含む)およびその他の重要な特性
 - 4. 増殖特性
 - 5. 発現特性
 - 6. 外来性病原体に対する感受性
 - 7. 細胞基質の産生
 - B. 細胞バンキング
 - 1. 細胞バンキングの戦略と方法
 - 2. 細胞バンキングおよび初代細胞の適格性確認
 - 3. 初代細胞に関する特別検討事項
 - 4. 二倍体細胞株に関する特別検討事項
 - 5. 連続細胞系に関する特別検討事項
 - 6. 造腫瘍能あるいは腫瘍由来の細胞系に関する特別検討事項
 - 7. 完成細胞
 - C. ウイルスシード
 - 1. マスターウイルスシード
 - 2. ワーキングウイルスシード
 - D. 生物学的原料および補助試薬
 - 1. 血清
 - 2. トリプシン
 - 3. アミノ酸
 - 4. その他の生物学的試薬

Guidance for Industry

Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Starting Materials Used in the Production of Viral Vaccines for the Prevention and Treatment of Infectious Diseases

E. 各製造段階での試験における検討事項

1. 細胞バンク
2. 作製前の細胞
3. 濾過前のハーベストまたは完成細胞
4. 対照細胞
5. 濾過後のハーベストまたは最終バルク
6. 最終容充填製品

IV. 品質管理試験方法の説明

A. 外来性病原体試験

1. In Vivo 試験
 - a. 生体マウス
 - b. 哺乳マウス
 - c. モルモット
 - d. ウサギ
 - e. 有精鶏卵
 - f. 抗体製品試験
2. ウイルスに関する In Vitro 試験
 - a. 細胞培養の安全性試験
 - i. ヒト二倍体細胞
 - ii. サル腎細胞
 - b. 透過型電子顕微鏡(TEM)
 - c. レトロウイルスに関する生化学的試験
 - d. レトロウイルスに関する感染性試験
 - e. PCR またはその他の特異的 in vitro 試験
 - f. ウシ由来材料のソーシングおよび試験
 - g. ブタ由来試薬の試験
3. 非ウイルス製剤での In Vitro 試験
 - a. マイコプラズマ
 - b. 細菌および真菌の滅菌
 - c. マイコバクテリア試験

B. 細胞特性試験

1. 腫瘍原性試験
2. 発癌性試験
3. 細胞基質の同一性試験
4. 遺伝的安定性試験

Guidance for Industry

Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Starting Materials Used in the Production of Viral Vaccines for the Prevention and Treatment of Infectious Diseases

C. その他の試験

1. 残存細胞の有無を調べる試験
2. 残存細胞 DNA 試験
3. 総括的安全性試験(GST)

V. 結論

VI. 用語解説

VII. 参考文献一覧

企業向けガイダンス
感染症の予防と治療のためのウイルスワクチン作製において使用する細胞基質
およびその他の生物学的出発物質の特性評価と適格性確認

本ドラフトガイダンスは、当該事案に関する食品医薬品局(FDA)の現在の姿勢を示すものであり、何人に対しても何ら権利を生じるものではなく、FDA または公衆を拘束するためのものではない。適用される規則の要求事項を満たしていれば別の方法を用いることができる。別の方法に関する問い合わせは、FDA の担当者に連絡すること。担当者が分からない場合は、本ガイダンスの表紙に記載されている番号に電話すること。

I. 序文

食品医薬品局(FDA)は、ヒト用ウイルスワクチンの作製で使用する細胞基質およびウイルスシードの特性評価や適格性確認に関する勧告をウイルスワクチンの製造業者に提供する。これら勧告は、バイオリジクス許可申請書(BLA)あるいは研究新薬(IND)に関する申請書を支持するために使用される可能性がある。

本ガイダンスは、生物製品評価研究センター(CBER)のウイルス研究審査部(OVRR)が定める感染性疾患の予防と治療のためのウイルスワクチンの作製に適用するものである。

本文書は、1993年に発表された「生物製品の作製に使用する細胞系の特性評価における留意点(参考文献1)」と題する文書において述べた感染性疾患の予防と治療で使用するウイルスワクチンに関する情報を更新することを意図するものである。また、国際調和会議(ICH)の文書 Q5A および Q5D(参考文献2, 3)で定める感染性疾患の予防と治療のためのウイルスワクチンの作製における勧告を補完するためのものでもある。本ガイダンスが対象としない生物製品の作製に関しては、1993年の「生物製品の作製に使用する細胞系の特性評価における留意点(参考文献1)」を参照することを推奨する。

本文書の目的でのウイルスワクチンは、様々なクラスの予防製品であり、場合によっては、一種類以上の感染性疾患の重症度を抑制および/あるいは低減するように免疫応答を誘導するために投与する治療用製品および医療用製品である。ウイルスワクチンは、宿主細胞の組換え DNA 由来のもの、合成抗体、ポリヌクレオチド(プラスミド DNA ワクチンなど)、あるいは特異的な異種ワクチン抗体を発現する生ウイルスベクターを含む弱毒化生ウイルスの調製、不活化(殺滅)した全ビリオンやサブユニットのビリオン、および純化した組換えタンパク質である可能性がある。また、上記ウイルスワクチンを併用する場合もある。抗原は、単独で生じるか、その他の抗原、補助剤、添加剤、その他の賦形剤と共に発現すると思われる。非感染性疾患(ある種のがんワクチンなど)および免疫抗原(例として、抗イディオタイプ抗体)として使用されるモノクローナル抗体

Guidance for Industry

Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Starting Materials Used in the Production of Viral Vaccines for the Prevention and Treatment of Infectious Diseases

での治療用ワクチンは、ここでは考慮に入れていない。

本ガイダンス文書の適用範囲は、ヒトまたは動物起源の細胞基質に限られるものであり、細菌や酵母などの単細胞生物の特性評価は対象にしていない。本ガイダンスはまた、ウイルスシードの特性評価と適格性確認に適用する。本ガイダンスにおける科学用語を定義する用語は、第VI章で解説する。

本ガイダンスを含む FDA のガイダンス文書は、法的拘束力を持つ責任を規定するものではない。むしろ、ガイダンスは当該事案に対する現在の姿勢を示すものであり、特定の規制および制定法上の要求事項が引用されない場合は、勧告としてただ審査される。本ガイダンス文書で使われる“*should*”は、推奨はするが要求されるものではないことを意味する。

II. 概要:細胞基質の特性評価と適格性確認

A. 背景

現行の認可ワクチンで使用されている種々の細胞基質の数は、限られている。新たな感染性疾患の出現により、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、汎流行インフルエンザ流行株、重症急性呼吸器症候群ウイルス(SARS)、およびバイオテロリズム製剤のような製剤に対する新ワクチンの開発が必要となっている。場合によっては、弱毒化生ワクチン、ウイルス抗原を発現している生ウイルスベクター、不活化した全体ビリオンやサブユニットのビリオン、精製した組換えタンパク質、およびウイルス様粒子を含む特定ワクチンを製造するために、新種のヒトおよび動物の細胞基質が必要となる可能性がある。有望な新世代ワクチンの開発には、ウイルスシードおよびベクターの単離、ならびにワクチン製造の両方で、さらに多くの細胞基質が必要となるだろう。新たな細胞基質を使用した経験から得た知識がない、あるいは少ないため、製造業者によって、これら新種の細胞基質の安全性を保証することができる最良の技術が開発され、かつ適用されることが望ましい。

細胞基質の選択は、そこで製造される生物製品の安全性と純度に影響する。細胞基質は、個々のケースを考慮した上で評価されることが望ましいが、ワクチンの開発および作製で使用するあらゆる細胞基質の特性評価によって、そこで製造されるワクチン製品の安全性および純度に影響を与える可能性がある特定の一般的課題に取り組むとよい。例えば、上記課題には、細胞基質の核型および腫瘍表現型、細胞基質とウイルスシードの同一性や遺伝的安定性、およびワクチン製品には外来性の感染性細菌や潜在的発癌因子がない必要性などがある。細胞基質の特性評価と適格性確認に影響するこれら一般的課題に取り組むための試験については、第IV章で述べる。

生物学的出発物質の適格性確認には、最終製品の製造における安全な使用を証明す