

表3 「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(案)」(平成19年8月28日)

第1章 総則
第1 目的
第2 定義
第2章 製造方法
第1 原材料と製造関連物質
1 目的とする細胞・組織について
(1) 生物学的機能等の特徴と選択理由
(2) ドナーの感染症に対する配慮
(3) 細胞・組織の採取・保存・運搬について
2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質
(1) 細胞の培養を行う場合
(2) 非細胞・組織成分と組み合わせる場合
(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合
第2 製造工程
1 ロット構成の有無とロットの規定
2 細胞・組織の加工方法
3 加工した細胞の特性解析
4 最終製品
5 製造方法の恒常性
6 製造方法の変更
第3 最終製品の品質管理
1 総論
2 最終製品の品質管理法
第3章 細胞・組織加工医薬品等の安定性
第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験
第5章 細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験
第6章 細胞・組織加工医薬品等の体内動態
第7章 臨床試験

3 細胞・組織加工医薬品の品質と安全性確保－その方策

細胞・組織加工医薬品の品質は、用いる細胞（自己由来製品では個別患者ごと）の適格性や原材料の品質管理等を含めた製造方法の恒常性確保と工程評価を含めた妥当性の検証、中間製品の品質管理、最終製品の規格及び試験方法の設定等を通じて担保される。原材料と最終製品の管理に加えて、製造工程の管理を行うことによって一定の品質を確保するという考えは、既に多くの製品が実用化されているバイオ医薬品（細胞基材由来タンパク質性医薬品）と共通である。しかし、細胞・組織加工医薬品は既存の医薬品にない複雑な構造特性や動的な特性を持つことから、従来の医薬品に適用されていた品質評価法をそのまま適用することはできない。従って、目的とする製品の使用方法や特性に応じて、品質管理手法を独自に確立していくことが必要になる。

3.1 ウイルス安全性

原材料から最終製品までの品質管理を通じて安全性確保のために最も重視されるのは、ウイルス等の感染伝播をいかに防止するかである。細胞・組織加工医薬品には滅菌や高度な精製といった処理ができないため、原材料や製造に用いられる試薬、血清等へのウイルス等の混入防止策が非常に重要な課題である。同種細胞由来製品の場合はドナー由来の感染リスクが最も懸念される事項となるため、ドナーとしての適格性に関連して各種感染症に対する試験や問診等の検査を十分に実施する必要がある。自己由来製品の場合も、製造工程での交差汚染や製造従事者の安全性確保、さらには培養等の工程により内在性ウイルスの増殖などのリスクが存在する。また、培養等に用いる培地や添加剤に由来する感染リスクがある。製品に感染性因子が混入した場合、患者ばかりでなく患者の家族や医療従事者等へも感染が広がる危険性があるため、公衆衛生の観点も含めて十分な対策が必要である。そのため、自己由来製品においても、B型肝炎、C型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス感染症、成人T細胞白血病に留意すべきであるとされている。さらに、ウイルス汚染のリスクがある生物由来原料を製造工程で用いる場合や製造工程でのウイルスの増殖リスクがある場合には適切なウイルス試験の実施を考慮することとされており、中間工程や最終製品での適切な試験が必要な場合もあると考えられる。

欧米においても我が国と同様の考え方により、自己由来製品について、細胞の採取に当たってウイルス等の感染因子の試験を実施するように求めている。また、遅発性の感染症発症の監視として、フォローアップ体制の整備や検体の保管などの施策についても我が国同様の体制が取られている。

3.2 最終製品の品質管理

最終製品の品質管理では、表4に示すような品質試験を参考として、必要で適切な規格及び試験方法を設定、すなわち、試験法とその規格値／適否の判定基準を定め、その根拠を明らかにすることが求められる。最終製品の

規格及び試験方法の設定にあたっては、対象とする細胞・組織の種類及び性質、製造方法、各製品の使用目的や使用方法、安定性、利用可能な試験法等を十分に考慮する。ただし、表4にあげられた試験はあくまでも例示であり、感染性因子等に関する試験を除いて全てを規格及び試験方法として設定する必要は必ずしもない。

表4 最終製品の品質管理法

- | |
|--------------------------|
| (1) 回収率ならびに生存率 |
| (2) 確認試験 |
| (3) 細胞の純度試験 |
| (4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験 |
| (5) 製造工程由来不純物試験 |
| (6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験 |
| (7) エンドトキシン試験 |
| (8) ウイルス等の試験 |
| (9) 効能試験 |
| (10) 力価試験 |
| (11) 力学的適合性試験 |

3.3 非臨床安全性試験

非臨床安全性試験では、製品の特性及び適用法から評価が必要と考えられる安全性関連事項について、技術的に可能であれば、科学的合理性のある範囲で、適切な動物種を用いた試験又は *in vitro* の試験を実施することとされている。ヒト由来の試験用検体は貴重であり、またヒト由来製品を実験動物等で試験して必ずしも意義ある結果が得られるとは限らないので、動物由来の製品モデルを作成し適切な実験動物に適用する試験系により試験を行うことで、より有用な知見が得られると考えられる場合には、動物由来製品モデルの利用にむしろ科学的合理性があるとも考えられる。場合によっては動物細胞を用いる試験系も考慮し、そのようなアプローチにより試験を行った場合は、実施した試験の妥当性を明らかにすることが求められる。必要に応じて細胞由来の生理活性物質やサイトカイン等の産生量を測定し、生体への影響について考慮しておく。不純物については、動物を用いた解析よりも理化学的手法でその存在量を定量し、安全性確保を図ることが望ましい。

我が国においては開発しようとする製品と同様の細胞・組織を用いた再生医療・細胞治療の臨床研究が大学等で先行しているケースも多く、その研究結果を参照出来る場合には、動物を用いた試験は必ずしも必要とされないであろう。欧米のガイドラインでも従来のバイオ製品と異なり、細胞治療薬には必ずしも全ての非臨床試験が適用可能ではないことが指摘されており、科学的合理性を考慮して必要な試験を選択することが求められている。

治験計画届出の前に行う確認申請では、製品の臨床上の有用性や治験開始の必要度の高さとの関係において、確認申請までに得られている非臨床安全性試験のデータや当該製品に関する公開情報等に基づき、その必要度の妥当性を合理的に説明できることが重要である。開発側、審査側いずれにも挑戦的な領域であるので、医薬品医療機器総合機構との相談により適切な方向を議論することも有用であろう。

3.4 効力又は性能を裏付ける試験

効力又は効能を裏付ける試験では、技術的に可能かつ合理性のある範囲で、実験動物、細胞等を用い、適切に設計された試験により、細胞・組織加工医薬品等の機能発現、作用持続性、医薬品・医療機器として期待される効果を検討することが望ましい。細胞・組織加工医薬品を用いた医療では安全性面でも未知の要素が多いため、有効性を担保しリスクとベネフィットを明らかにする必要がある。ただし確認申請段階では、当該製品の効力又は性能による治療が他の治療法と比較したときは明らかに勝れて期待できることが国内外の文献や知見等により合理的に明らかにされれば、詳細な実験的検討は必要とされない場合もある。

4 臨床研究と製品開発

現在我が国では、再生医療に関する多くの臨床研究が行われており、成果が新聞紙上等で報じられることもしばしばある。しかし、臨床研究は医師法の下に行われる医療行為に属するものであるため、用いられる細胞・組織はこれまで述べてきた1314号通知等による規制の対

象ではない。臨床研究では、基礎研究で得られた最先端の知見を迅速に医療に反映させられるという大きな利点がある反面、臨床研究が実施されている機関および時期でなければ治療を受ける機会がなく、患者側から見れば治療の機会が限られるという問題がある。また、施設が異なれば製造方法や製造された細胞等の特性も自ずと差異があると考えられ、同様の細胞を用いても施設間でその品質・有効性・安全性が異なる可能性がある。

このような背景のもと、細胞治療臨床研究においても用いられる細胞の品質・安全性確保を図るという観点から、平成18年7月に厚生労働省から「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が出され、ヒト幹細胞臨床研究の実施に際して研究機関ごとの審査が開始された。この指針では、臨床研究に用いるヒト幹細胞（注）について、その品質管理に関しては1314号通知及び生物由来原料基準を準用した取り扱いを行うよう求めている。今後は、新たに開始されたヒト幹細胞臨床研究審査を通じて、臨床研究で用いられる細胞・組織についても一定の品質・安全性が確保されていくことが望まれる。

一方、欧米では我が国とは異なり、公的な研究機関等によって実施される細胞治療臨床研究もヨーロッパ医薬品庁 EMEA や米国医薬食品局 FDA による審査と承認を受けている。未知・未経験の要素の多い細胞治療に大きな期待を寄せる反面、感染症の伝播等について患者個人ばかりでなく公衆衛生の面からも十分な規制が必要との判断があると考えられる。

先にも述べたように、細胞治療・再生医療をより安全に広く国民が利用可能なものとするためには、薬事法の規制の下、有用性が期待される細胞・組織を品質・有効性・安全性を確保した細胞・組織加工医薬品として患者への提供が可能な状況にしていくことが望まれる。我が国の現状を考えたとき、細胞・組織加工医薬品の開発スキームとして臨床研究が先行して行われることはむしろ肯定的側面があると思われる。一方で、その臨床研究の成果を如何に標準的治療として一般化するかが大きな課題であり、製品化を目指した企業あるいは医師によって実施される治験によって、医薬品候補となる細胞・組織の有効性・安全性を検証し、承認申請を経て医薬品としての認可を受けていくようにすることが望ましいと考え

られる。改訂1314号においても、先行して行われた臨床研究の成果は、確認申請に置いて重要な参考情報となりうるということが記されており、新たな製品開発の流れができることに期待したい。

しかし現状では、細胞治療・再生医療の臨床研究から医薬品開発へのパスウェイが必ずしもスムーズにいったいないことも事実である。様々な要因が考えられるが、大学等での臨床研究において製法の設定や製品としての品質管理が十分でなく、そのために得られたデータが臨床開発に活かされないことも大きな要因と考えられる。今後、ヒト幹細胞臨床研究の審査を通じて、製法の確立や恒常性確保、品質管理がより適切に行われることにより、医薬品としての開発によりスムーズにつながることを期待したい。

（注）指針の対象として規定されているヒト幹細胞とは、組織幹細胞（例えば、造血幹細胞、神経系幹細胞、間葉系幹細胞、角膜幹細胞、皮膚幹細胞、毛胞幹細胞、腸管幹細胞、肝幹細胞、骨格筋幹細胞）及びこれを豊富に含む細胞集団（例えば、造血系幹細胞を含む全骨髓細胞）をいい、血管前駆細胞、臍帯血及び骨髓間質細胞を含む。また、体外でこれらの細胞を培養して得られた細胞を含む。

5 細胞・組織加工医薬品の開発動向

2007年に我が国では初めての細胞・組織加工医薬品として、重症熱傷を対象に自己由来培養皮膚製品が承認された。これに続いて開発が進んでいる製品としては図1のようなものがある。確認申請された製品の中には、免疫制御による疾患治療を目的とした間葉系幹細胞等の細胞治療薬も含まれる。これらとは別に臨床研究では、自己骨髓細胞を用いた治療が多く試みられており、対象疾患は、軟骨損傷、変形性関節症、閉塞性動脈硬化症、褥創、心筋梗塞、歯周病など多岐にわたっている²⁾。しかし骨髓細胞はヘテロな細胞集団であるため、治療効果を担う細胞の種類や作用機構が十分明らかでない例も少なくない。品質・有効性・安全性の確保のためには、有効成分となる細胞の同定やその作用機構の解明がなされることが望まれる。

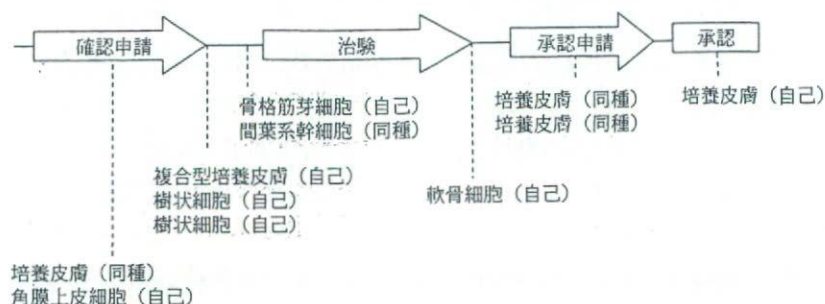


図1 我が国における細胞・組織加工医薬品の開発状況

米国では2001年までに自己軟骨細胞が1製品、同種培養皮膚が4製品承認されたが、その後は承認例がない。2003年にはFDA審査官を対象に、細胞治療薬の治験薬申請における品質評価に関するガイダンス案が公表されていること等から考えると、製品開発の動きが低調であるというよりは、細胞・組織加工医薬品の品質・安全性確保に関する対応がより慎重になっているものと思われる。

EUでは、細胞・組織加工医薬品として治験が行われた製品のうち、4割近くが癌免疫療法を目的とした製品であることが特徴であり、心血管系疾患を対象とした製品がこれに続いている(表5)。医療機器に該当する細胞製品については、これまでEMAとしての審査は行われておらず域内各国の規制に委ねられていたが、今後、EMAの中央審査に移行される予定となっており、ここでも品質・安全性確保への対応強化に向けた取り組みが行われている。

表5 EUにおける細胞治療薬・組織工学製品の治験実施状況 (2004.8～2007.8)

治療目的	件数
細胞治療製品	121 治験 / 101 製品
癌免疫療法	39
心血管系	29
皮膚/肝臓/肺/糖尿病/腸/軟骨等	25
神経系疾患	5
リンパ組織球増多症	1
HIV	1
生殖	1

6 細胞・組織加工医薬品開発への期待と今後の課題

わずか4種類の遺伝子導入によって体細胞の初期化を実現したヒトiPS細胞作製成功のニュースが追い風となり、細胞・組織加工医薬品の開発は社会的にも関心の高い話題となっている。自己の体細胞から様々な細胞・組織を自在に作り出すことができれば、同種細胞・組織を用いることによる免疫拒絶の問題が解消され、真の意味での再生医療が可能となるかもしれない。しかし、細胞・組織加工医薬品の品質・安全性については、未知・未経験の要素が多く、開発側にも審査側にも答えのない模索が続く。幹細胞を用いる場合、異所性分化や癌化の懸念を完全に解消することは現状では難しい。遺伝的改変を施した細胞では、さらに高い安全性上の配慮が必要となるであろう。どのような試験系により評価を行うことが妥当であるか、蓄積された経験と最新の知見を元に、産官学が連携して課題解決にあたることにより、有効な細胞・組織加工医薬品がより安全に迅速に提供されることが望まれる。

参考文献および資料

- 1) 山口照英 ヒト細胞治療薬の品質と安全性確保について BIO Clinica 22, 1087-1094 2007
- 2) 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 HP 内「日本で過去に実施された又は現在実施されているヒト細胞・組織利用医薬品等を用いた臨床応用の例」
http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/ct_prtcl/prtcl-j.html
* 本稿で紹介した1314号通知の改訂案は、2008年2月8日に新指針として公表された。(薬食発第0208003号)