

4. 4 リスクコントロール

- 「リスク低減」、「リスク受容」の意思決定を含む。リスクマネジメントにおける決定を実施する行動(ISO Guide73)
 - リスクは受容レベルを超えているか？
 - リスクの低減、除去に何が出来るか？
 - 利益、リスク、資源のバランスの程度は？
 - リスク制御の結果、新たなリスクは発生しないか？

4. 5 リスクコミュニケーション

- リスクおよびリスクマネジメントの情報を、意思決定者および他のステークホルダー(患者、医療従事者、規制当局、製薬業界等)の間で共有すること
 - 情報: リスクの存在の有無、本質、形態、発生の可能性、重篤性、受容可能性、対応、検出可能性、その他の側面

4. 6 リスクレビュー

- 新しい知見や経験を考慮に入れ、リスクマネジメントプロセスのアウトプット／結果を照査・監視
 - 計画されたもの（製品品質照査、査察、監査、変更管理など）
 - 偶発的のもの（不良調査で判明した根本原因、回収など）

付属書 II: QRMの見込まれる適用

- 製薬業界および規制当局でQRMを適用できる機会の例示
- 完全なリストではない
- 現行の規制要件外の新たな期待事項を付加するものではない

製剤・工程開発から製造・品質管理に いたるリスクマネジメント

- 研究開発段階: 基礎データの収集、製品設計、製造プロセス設計、評価法設計
(リスクアセスメント リスクコントロール手法の開発)－ICH Q8
- 実生産段階: 製造プロセスの維持、品質試験－GMP
(リスクコントロールの実践、リスクレビュー)

31

Q9通知発出後の取り組み

ブリーフィング・パック(日本語版)の公開(2007年4月)(製薬協・厚生労働科学研究)

医薬品医療機器総合機構のICH ホームページ
説明会・シンポジウムの開催

- 製薬協(7月)
- 東西合同局方／技術研究常任委員(8月)
- 製剤機械技術研究会・医薬品品質フォーラム合同シンポジウム(12月)

解説書の出版

- 製薬協:PDF版のWeb掲載(3月)
- ファームテク ジャパン(4月)
- 製薬協:会員向け資料配布(7月)

32

ICH Q10ガイドラインの概要

- ・ 医薬品の製品研究開発から製造・品質管理全般を包括管理し、継続的改善を推進する製薬企業向けガイドライン
- ・ GMPで包含されていない経営者・管理者の責任、製品開発(ICH Q8)と生産工場の間技術・知識の共有などに係わる指針

33

ICH Q10ガイドラインのスコープ

- ・ 製品ライフサイクルを通じた包括的品質システムの具体的な上位概念には、
 1. 現在のGMPを補完するシステム
 2. ICHのQガイドラインの要点を適用したシステム
 3. 継続的改善を促進するシステムが含まれる
- ・ ガイドラインを作成する手法
 - ①現在のGMPを補完するために、ISO9000を出発点にする
 - ②医薬品の品質システムとして説明・解析する
 - ③製品ライフサイクルを通じた継続的改善及び包括的品質システムの必要性並びに機会を強調するために、科学を基盤とした要素を特定し充実させる

34

TABLE OF CONTENTS (1)

- 1) Pharmaceutical Quality System**
 - a) Introduction**
 - b) Scope**
 - c) Relationship of ICH Q10 to Regional GMP Requirements, ISO Standards and ICH Q7**
 - d) Relationship of ICH Q10 to Regulatory Approaches**
 - e) ICH Q10 Objectives**
 - f) Enablers**
 - g) Design and Content Considerations**
 - h) Quality Manual**

- 2) Management Responsibility**
 - a) Management Commitment**
 - b) Quality Policy**
 - c) Quality Planning**
 - d) Resource Management**
 - e) Internal Communication**
 - f) Management Review**
 - g) Oversight of Outsourced Activities**

35

TABLE OF CONTENTS (2)

- 3) Continual Improvement of Process Performance and Product Quality**
 - a) Lifecycle Stage Goals**
 - b) Pharmaceutical Quality System Elements**

- 4) Continual Improvement of the Pharmaceutical Quality System**
 - a) Management Review of the Pharmaceutical Quality System**
 - b) Monitoring of Internal and External Factors Impacting the Pharmaceutical Quality System**
 - c) Outcomes of Management Review and Monitoring**

- 5) Glossary**

Annex 1 – Potential Opportunities for Science and Risk Based Regulatory Approaches

36

第1章 医薬品品質システム(1)

はじめに

- ・ ICH Q10はISOに基づき、GMPを包含し、ICH Q8及び Q9を補完する、実効的な医薬品品質システムに対する一つの包括的な取り組みを記載する。
- ・ 製品の異なるライフサイクル段階にわたり実施し得る一つのモデルを示す。
- ・ ICH Q10は、現行の規制要件を越えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行のGMP要件に付加的なICH Q10の内容は任意である。

37

第1章 医薬品品質システム(2)

適用範囲

- ・ 製品ライフサイクル全期間にわたり、バイオテクノロジー及び生物学的製品を含め医薬品の原薬及び製剤に適用する。
- ・ ICH Q10の要素は、製品ライフサイクルの各段階間の相違及び各段階の目的における違いを認識しながら、各段階に適切で比例した形において適用される。
- ・ 本ガイドラインの目的のため、製品ライフサイクルは新規製品及び既存製品に適用される。

医薬開発、技術移転、製造、製品の終結

38

第1章 医薬品品質システム(3)

GMP要件、ISO標準及びICH Q7との関連

- ・ 各極のGMP、ICH Q7ガイドライン及びISO基準（9000シリーズ）はICH Q10の基礎である。ICH Q10は、特異的な品質システムの要素及び経営陣の責任を記述することによりGMPを補強。従って、ICH Q10は製品のライフサイクル全期間にわたる医薬品品質システムの調和達成を製薬企業と規制当局に対し支援することで、各極間の要件の橋渡しとなる。

39

第1章 医薬品品質システム(4)

薬事的取り組みとの関連

- ・ 特定の製品又は製造施設に対する薬事的取り組みは、製品及びプロセスの理解、品質リスクマネジメントの結果、及び医薬品品質システムの実効性に相応すべきである。
- ・ 実施された場合には、通常は医薬品品質システムの実効性は製造所における当局の査察の間で確認され得る。
- ・ 科学とリスクに基づく薬事的取り組みを増強する潜在的な機会は、Annex 1に示されている。
- ・ 薬事的プロセスは、各極で決定される。

40

第1章 医薬品品質システム(5)

達成のための手法

i) 製品知識管理 (Knowledge management)

製品知識管理は、製品、プロセス及び原材料に関する情報を獲得、分析、保管及び伝播する体系的な取り組み。⇒製品ライフサイクルの全ての段階で蓄積される情報の共有化

ii) 品質リスクマネジメント

品質リスクマネジメントは、品質への潜在的リスクの特定及び管理に対し、主体的な取り組みを製品ライフサイクル全期間にわたり提供しうる。ICH Q9は、医薬品の分野における品質リスクマネジメントの取り組みについて1つのモデルを記述している。⇒リスクの共通認識化

41

第2章 経営陣の責任

マネジメントレビュー

- ・ 上級経営陣は、医薬品品質システムの継続する適切性及び実効性を確実にする、マネジメントレビューを通じ統括管理に責任を有しなければならない。
- ・ 経営陣は、3章及び4章に記載されているように、定期的なプロセス及び製品品質、並びに医薬品品質システムレビューの結果を評価しなければならない。

42

第3章 プロセス稼働性能と製品品質の継続的改善

- ・ 各極GMP要件およびICH Q7ガイドラインは、ICH Q10の基礎を形成する。
- ・ ICH Q10の目的を達成するこの基礎を補強する4つの特異的な医薬品品質システムの要素の一部は、各極GMP規則の下で要求されている
 - ・ プロセス稼働性能および製品品質モニタリング システム
 - ・ 是正措置および予防措置(CAPA)システム
 - ・ 変更マネジメントシステム。
 - ・ プロセス稼働性能および製品品質のマネジメントレビュー
- ・ しかし、ICH Q10の意図は、製品品質へのライフサイクルアプローチを促進するためにこれらの要素を増強することである。

43

iii) 変更マネジメントシステム

表Ⅲ：製品ライフサイクル全期間にわたる
変更マネジメントシステムの適用

開発	技術移転	製造	製品の終結
変更は開発過程に特有の部分であり、文書記録化されること; 変更マネジメントプロセスの正式さは、製品開発の進行に従い増大しなければならない。	変更マネジメントシステムは、技術的移転の間で行われたプロセスの調整に対する管理と文書記録を提供しなければならない。	正式な変更マネジメントシステムが商業生産で実施されなければならない。品質部門による監督は、科学及びリスクベースの適切な評価の保証を提供しなければならない。	製品の終結後のいかなる変更も適切な変更マネジメントシステムを経なければならない。

44

第4章 医薬品品質システムの継続的改善(1)

- ・ 医薬品品質システムの管理及び継続的改善のために、実施すべきActivitiesを記載

品質システムのマネジメントレビュー

- ・ マネジメントは、医薬品品質システムを定期的にレビューする正式なプロセスを持つべきである。
 - i) 医薬品品質システムの目的の達成の確認
 - ii) 医薬品品質システムの中で製造プロセスのモニターに用いられる以下のような重要業績評価指標の評価：
 - (1) 苦情、逸脱、CAPAおよび変更マネジメントプロセス
 - (2) 監査を含む自己評価の結果
 - (3) 当局の査察と指摘事項および顧客監査などの外部の評価

45

第4章 医薬品品質システムの継続的改善(2)

- ・ モニターする要因：
 - i) 医薬品品質システムに影響を与える規制、ガイダンス、品質問題の出現
 - ii) 医薬品品質システムを増強しうるイノベーション
 - iii) ビジネス戦略および目的の変更
- ・ マネジメントレビューおよびモニタリングの結果：
 - i) 医薬品品質システムおよび関連するプロセスの改善
 - ii) 資源の配分または再配分および/または人員の訓練
 - iii) 適切な場合、品質方針および品質目標の改訂
 - iv) 適切な問題の上級経営陣への上程を含む、マネジメントレビュー結果および措置のタイムリーで実効的な情報伝達

46

Q10 現在の認識

ガイドラインの性格、適用範囲: 推奨事項であって、法的な要件とするものでない。研究開発ベース企業、後発品企業、原薬製造メーカー、バイオテック、小企業から国際大企業まで幅広く使える指針とする。したがって、ガイドラインに書かれているすべての適用を推奨するものではない。

ガイドラインの使用: 現存のシステムの自己評価、経営・管理者の責任の明確化、研究開発部門と生産部門の連携改善などに用いる。

各行政の立場: ICHのガイドとしては推奨事項とする。ただし、日本においてはQ10ガイドラインに記述される一部がGQP省令を通じ、製造販売業者の許可要件となることが想定される。欧州においてはQ10をGMPルールの付属書とする。米国FDAは“GMP関連の品質システム”ガイダンスの代わりにQ10を採用する可能性を示唆している。

47

今後の予定

Q8Rは2008年秋にステップ4

Q10は2008年夏にステップ4

Q8-Q10 implementation working groupにより事例集約、QA作成(2008年夏より2009年末まで)

Q8の原薬版 2008年夏に開始

国際的議論が調和を越え相乗効果を生み出すことを期待

48

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍名 (編集者名)	出版社	頁 (出版年)
新見伸吾	抗体医薬品の特性・品質等の評価	バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保 (早川堯夫)	エル・アイ・シー	346-355 (2007)
早川堯夫	細胞基材の品質・安全性評価	バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保 (早川堯夫)	エル・アイ・シー	51-67 (2007)
早川堯夫、他	感染性物質概論	バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保 (早川堯夫)	エル・アイ・シー	125-150 (2007)
早川堯夫	生物由来製品の指定	バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保 (早川堯夫)	エル・アイ・シー	249-261 (2007)
早川堯夫	製品の特性解析・品質規格及び安定性	バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保 (早川堯夫)	エル・アイ・シー	265-284 (2007)
川崎ナナ、早川堯夫	糖鎖構造解析	バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保 (早川堯夫)	エル・アイ・シー	308-329 (2007)
堤康央、石井明子、早川堯夫	機能性人工タンパク質	バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保 (早川堯夫)	エル・アイ・シー	369-378 (2007)
早川堯夫	コンパラビリティ及び後続品の評価<概論>	バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保 (早川堯夫)	エル・アイ・シー	381-399 (2007)
永田龍二、早川堯夫	非臨床における安全性評価ガイドライン	バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保 (早川堯夫)	エル・アイ・シー	403-422 (2007)
早川堯夫、他	細胞・組織利用医薬品等の品質及び安全性の確保	バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保 (早川堯夫)	エル・アイ・シー	445-478 (2007)
早川堯夫、他	遺伝子治療用医薬品の品質、安全性等の確保	バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保 (早川堯夫)	エル・アイ・シー	551-562 (2007)
水口裕之、早川堯夫	アデノウイルスベクター	バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保 (早川堯夫)	エル・アイ・シー	563-577 (2007)
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	バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保 (早川堯夫)	エル・アイ・シー	702-718 (2007)
Satsuki Itoh, Nana Kawasaki, Teruhide Yamaguchi et al.	Glycosylation analysis using LC/MS and LC/MSn. Site-specific glycosylation analysis of a glycoprotein	The protein Protocols Hand-book. Third Edition. (John Walker)	Humana Press, USA.	印刷中
Nana Kawasaki, Teruhide Yamaguchi, et al.	LC/MS of oligosaccharides	Glycoscience Lab. Manual., (Naoyuki Taniguchi)	KODANSHYA Springer	印刷中
川崎ナナ、山口照英、他	マスマススペクトロメトリーにより糖鎖の異常を解析する	文部科学省特定領域研究「糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能解析」(Functional Glycomics) 研究成果公開発表シンポジウム「第3の生命鎖：糖鎖の謎が今、解る」(古川鋼一)		印刷中

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号、頁	出版年
Ito, T., Niimi, S., et al.	Annexin A3-expressing cellular phenotypes emerge from the necrotic lesion at pericentral area in 2-acetyl-aminofluoren/carbon tetrachloride-treated rat livers	Biosci Biotechnol Biochem.,	71, 3082-3089	2007
Niimi, S., Yamaguchi, T et al.	Study of hepatocytes using RNA interference	Journal of Organ Dysfunction	3, 164-182	2007
Harashima, M., Yamaguchi, T., Niimi, S. et al.	Annexin A3 Expression Increases in Hepatocytes and is Regulated by Hepatocyte Growth Factor in Rat Liver Regeneration	J Biochem		印刷中
Sugita-Konishi, Y., Niimi, S., et al.	An inter-laboratory study to validate quantitative and qualitative immunoassay kits for screening test of aflatoxin B ₁ in corn	Mycotoxins	57, 75-80	2007
新見伸吾、山口照英、早川堯夫、他	癌に対する抗血管新生療法の現状と展望 その1	医薬品研究	39, 1-37	2008
後藤洋子、新見伸吾	ラクトース修飾絹フィブロイン基材上における初代培養ラット肝細胞のスフェロイド形成と維持	高分子論文集 (Kobunshi Ronbunshu)		印刷中
Sakurai F., Hayakawa T., et al.	Downregulation of human CD46 by adenovirus serotype 35 vectors	Gene Ther.,	14, 912-9	2007
Xin H, Hayakawa T, et al.	Targeted-Delivery of CX3CL1 to Multiple Lung Tumors by Mesenchymal Stem Cells	Stem Cells	25, 1618-26	2007
Kawabata K., Sakurai F., Hayakawa T., et al.	Positive and negative regulation of adenovirus infection by CAR-like soluble protein, CLSP	Gene Ther.,		印刷中
早川堯夫	品質に関するトピックの動向 (Quality Strategy Discussion)	医薬品研究	14, 1199-1207	2007
早川堯夫	バイオリジクス開発に関する規制と今後の動向	PHARMASTAGE	7, 1-4	2007
Moriuchi A, Hayakawa T, et al.	Induction of human adiponectin gene transcription by telmisartan, angiotensin receptor blocker, independently on PPAR-gamma activation	Biochem Biophys Res Commun.,	356, 1024-30	2007
Murakami S., Sakurai F., Hayakawa T., et al.	Interaction of penton base Arg-Gly-Asp motifs with integrins is crucial for adenovirus serotype 35 vector transduction in human hematopoietic cells	Gene Ther.,	14, 1525-1533	2007
Kanehira M., Hayakawa T., et al.	Targeted delivery of NK4 to multiple lung tumors by bone marrow-derived mesenchymal stem cells	Cancer Gene Ther.,	14, 894-903	2007
Fuminori Sakurai, Takao	Transduction properties of adenovirus serotype 35 vectors after intravenous administration in	Mol. Ther.		印刷中

Hayakawa, et al.	nonhuman primates			
Shibata H, Hayakawa T, et al.	Creation and X-ray structure analysis of the tumor necrosis factor receptor-1 selective mutant of a TNF alpha antagonist	J. Biol. Chem.,		印刷中
早川堯夫	想像力と創造力	Drug Delivery System,	22, 617	2007
早川堯夫	バイオ医薬品等をめぐる最近の動向と話題	ヒューマンサイエンス	19, 32-37	2008
Tanaka, H., Kawanishi, T., et al.	Involvement of the Na ⁺ /Ca ²⁺ exchanger in ouabain-induced inotropy and arrhythmogenesis in guinea-pig myocardium as revealed by SEA0400	J Pharmacol Sci.,	103, 241-246	2007
Yoshioka, S., Kawanishi, T. et al.	Significance of Local Mobility in Aggregation of Galactosidase Lyophilized with Trehalose, Sucrose or Stachyose	Pharm Res.,	24, 1660-1667	2007
Miyazaki, T., Kawanishi, T. et al.	Crystallization rate of amorphous nifedipine analogues unrelated to the glass transition temperature	Int J Pharm,	336, 191-195	2007
Ida-Tanaka, N., Kawanishi, T., Nakamura, et al.	Involvement of intracellular Ca ²⁺ in the regulatory volume decrease after hyposmotic swelling in MDCK cells	J. Pharmacol., Sci.,	104, 397-401	2007
Aso, Y., Kawanishi, T., et al.	Miscibility of nifedipine and hydrophilic polymers as measured by (1)H-NMR spin-lattice relaxation	Chem Pharm Bull,	55, 1227-1231	2007
川西徹	抗体医薬の現状と展望	日薬理誌	131, 102-108	2008
Noritaka Hashii, Nana Kawasaki, Teruhide Yamaguchi, et al.	Study on the quality control of cell therapy product: Determination of N-glycolylneuraminic acid incorporated into human cells by nano-flow liquid chromatography/Furrier transformation ion cyclotron resonance mass spectrometry	J. Chromatogr. A,	1160, 263-269	2007
Yasuhiko Kizuka, Nana Kawasaki, et al.	Laminin-1 is a novel carrier glycoprotein of non-sulfated HNK-1 epitope in mouse kidney	<i>Glycobiology</i>		印刷中
川崎ナナ、山口照英、他	液体クロマトグラフィー/質量分析法を用いた糖タンパク質構造解析	実験医学増刊号	25, 1127-1136	2007
川崎ナナ、内田恵理子、他	薬の名前。ステムを知れば薬がわかる。第9回	Pharm. Tech. Japan,	23, 101-109	2007
川崎ナナ、内田恵理子、他	薬の名前。ステムを知れば薬がわかる。第12回	Pharm. Tech. Japan,	23, 1603-1611	2007
内田恵理子、川崎ナナ、他	薬の名前。ステムを知れば薬がわかる。第15回	Pharm. Tech. Japan,	23, 2187-2194	2007
川崎ナナ、内田恵理子、他	薬の名前。ステムを知れば薬がわかる。第18回	Pharm. Tech. Japan,	24, 101-105	2008
川崎ナナ、内田恵理子、他	薬の名前。ステムを知れば薬がわかる。第21回	Pharm. Tech. Japan,		印刷中
川崎ナナ、山口照英、他	糖鎖異常の網羅的解析	蛋白質核酸酵素増刊号「糖鎖情		印刷中

		報の独自性と普遍性		
川崎ナナ、石井明子、山口照英	糖鎖と生物薬品	Journal Applied Glycoscience		印刷中
Nana Mukai, Akiko Ishii-Watabe, Teruhide Yamaguchi, et al.	A comparison of the tube forming potentials of early and late endothelial progenitor cells	Exp Cell Res.	314, 430-440	2008
Toshie Kanayasu-Toyoda, Akiko Ishii-Watabe, Teruhide Yamaguchi, et al.	A new role of thrombopoietin enhancing ex vivo expansion of endothelial precursor cells derived from AC133 positive cell	J. Biol. Chem.	282, 33507-14	2007
山口照英、石井明子	細胞・組織加工医薬品の品質と安全性確保への提言	PHARMSTAGE		印刷中
山口照英、石井明子	次世代バイオ医薬品の開発にあたっての非臨床・臨床試験について - TGN1412が薬の開発に与えたインパクト -	毒性質問箱	第 10 号 p.1-p.33	2007
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	臨床とウイルス学会誌	35, 278-290	2007
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	27, 67-74	2007
N. Kawasaki, T. Yamaguchi, et al.	LC/MSn for glycoproteome analysis: Glycosylation analysis and peptide sequencing of glycopeptides	Methods in Molecular Biology,		印刷中
山口照英、内田恵理子	日米 EU 医薬品規制調和国際会議遺伝子治療専門家会議の活動と遺伝子治療薬の規制に於ける国際動向	Drug Delivery System	22, 651-659	2007
山口照英	ICH 遺伝子専門家会議	医薬品研究	38, 277-285	2007
山口照英、他	細胞組織利用医薬品・医療機器の安全性とその有用性評価	YAKUGAKU ZASSHI	127, 839-840	2007
Uchida E, Yamaguchi T. et al.	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	J Virol Methods	143, 95-103	2007
川崎ナナ、山口照英、他	細胞治療薬の品質・安全性評価における糖鎖解析の重要性と LC/MS の応用可能性	News Letter 糖鎖フラッシュ号, Functional Glycomics,	9, 35-41	2007
山口照英	Gene Therapy Discussion Group の動向について	医薬品研究	38, 50-59	2007

10 ヒト細胞治療薬の品質と安全性確保について

やまぐち てるひで
■ 山口 照英

国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

山口 照英

1976年神戸大学大学院理学研究科修士課程終了。同年東京都臨床医学総合研究所炎症研究室研究員、87年国立衛生試験所生物化学部主任研究員、91年同第3室長、2002年国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部長、06年同生物薬品部長。
研究テーマはバイオ医薬品及び細胞治療薬の品質・安全性確保技術の開発。趣味は読書。

Key words :細胞治療薬, 薬事法, 細胞・組織加工医薬品, 品質と安全性

Abstract

再生医療・細胞治療の開発が急速に進んでいるが、臨床研究や高度先進医療としての開発に比較し薬事法の規制を受ける細胞治療薬の開発が遅れているといわれている。より再生医療・細胞治療を広く国民に提供して行くには、臨床研究等の成果を生かし薬事法の規制のもとに細胞組織加工医薬品等（細胞治療薬；医薬品や医療機器を含む）として開発することが望まれる。本稿では、細胞治療薬を適切に開発して行くために求められるウイルス等の感染因子に対する安全確保、製法の確立や恒常性の維持、品質管理のありかた等について概説した。

治療薬（細胞・組織加工医薬品等）の指針で求められている開発に当たっての要点を概説する。さらには各国の規制状況との比較を行い、実用化において特に注意を払うべき点について考察したい。

細胞治療薬は、極めて複雑な構造を持ち、かつ生きているというダイナミックな特性を併せ持つことから、従来の医薬品に適用されていた品質管理や、非臨床試験や臨床試験の必要事項は必ずしも適用出来るわけではない。さらに、生きた細胞を投与するために、これまでのバイオ医薬品等のように高度な精製やウイルス不活化・除去工程を適用することが困難であり、安全性に関して特別な配慮が必要とされる。厚生労働省からは、表1にあげたような細胞治療薬に関するいくつかの指針や基準が出されている。特に、平成12年に発表された医薬発第1314号通知の別添1¹⁾、及び別添2²⁾は、ヒト細胞治療薬の規制の根幹をなす指針である。別添1は、細胞治療薬の製造に当たって、その採取行為から加工、製造における取り扱いや使用に当たっての基本的要件を示している。別添2は、ヒト由来細胞治療薬に焦点をあて、その品質・安全性・有効性確保のための要件をまとめたもので、承認申請のみならず治験前の確認申請で求められる資料についても明らかにされている。この確認申請の制度は、細胞治療薬については未知・未経験の要素が多いことから、その治験

はじめに

発生学や幹細胞研究の飛躍的な進展に加え、種々の細胞への分化誘導や増幅法などの培養技術やバイオテクノロジー応用技術の進歩により、ヒトまたは動物の細胞や組織を培養、加工し、さまざまな疾患の治療に用いる細胞治療薬やそれを用いた医療技術の開発が進んでいる。さらに、これらの開発では治験や臨床研究といった異なるアプローチがとられており、医薬品・医療用具といった薬事法上の規制のかかる製品開発を目指す場合ばかりでなく、高度先進医療としての実用化を目指している場合もある。本稿では、特に薬事法の規制を受ける細胞

Quality control and Safety of human cell therapy products : Teruhide Yamaguchi : National Institute of Health Sciences, Division of Biological Chemistry and Biologicals.

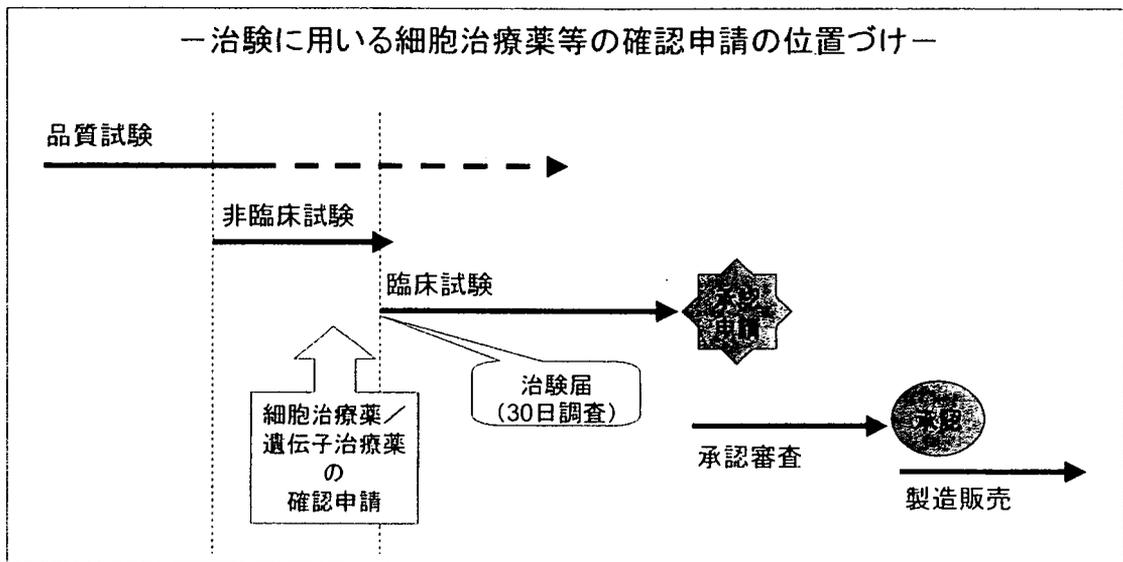


図1 薬事法に基づく先端医薬品の品質・安全性の確保

表1 我が国における細胞治療薬（再生医療）に関連する指針や通知

細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方 (医薬発第1314号 別添1)
ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 (医薬発第1314号 別添2)
生物由来製品及び特定生物由来製品の指定並びに生物由来原料基準の制定等について (医薬発第052001号)
生物由来製品に関する感染確定期報告制度について (医薬発第051508号)

を開始する前に一定の品質・安全性を担保することを目的として、厚生労働大臣にその確認を求めるとされているものである（図1）。確認申請は、治験の申請前に行われ、その段階で必要とされるデータはあくまでも安全に治験を実施するに足る品質・安全性が確保されているかを確認するためのものである。このような確認申請は、他には遺伝子治療薬にのみ適用されている制度である。

第1314号については現在見直し作業が進行中であり、指針をヒト自己由来細胞製品とヒト同種由来細胞製品に分ける予定である。それぞれの指針については、今後の議論を通じて変更される可能性があり、本稿ではこれまでの指針に

沿った概説を行うと共に、必要に応じて現時点で示されている改正案についても触れていくことにする。

1. ヒト由来細胞治療薬関連指針の概要

1) ヒト由来細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の定義

細胞治療に用いる細胞・組織加工医薬品等とは、ヒトあるいは動物由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療用具と定義される。本稿では前述したように、細胞・組織加工医薬品等を細胞治療薬と略す。前記した通知や指針は、細胞治療に用いる医薬品や医療用具を企業が開発しようとする場合を対象としており、細胞治療の臨床研究については対象外とされている。

2) 「指針」の対象とする範囲

「指針」等の対象とする範囲として、輸血用血液製剤、移植医療としての骨髄移植、臍帯血移植、ヒト皮膚や骨等を直接利用する医療行為は含まれていない。また細胞・組織の加工としては、*in vitro*での増殖、薬剤処理による細胞の活性化あるいは生物学的特性の改変、遺伝子工

学的改変を指し、単なる遠心操作等の細胞・組織の分離や抗生物質処理及びガンマ線等の滅菌、冷凍、解凍は含まれない。欧米では、我が国で移植医療として分類される製品についても細胞治療薬として規制がかけられており、この点が大きな違いである。日米欧の細胞治療薬（細胞治療製品）の規制の違いについては、表2を参照されたい。

3) 細胞治療薬等の品質や安全性面での問題点

「指針」の安全性面で最も重視されている点はウイルス等の感染症伝播をいかに防止するかである。細胞治療に用いる細胞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や血清等へのウイルス等の混入を如何に防止するかが最重要課題となる。また、製品に感染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り、公衆衛生の観点も含め十分な対策が求められる。この点は、欧米のガイドラインとも共通している点であり、細胞治療薬の基本的要件である。

しかし、ウイルス試験にも検出限界があり、また未知のウイルスの存在も考えられるため、ウイルスの潜在を前提とした対策が求められる。原材料となる細胞・組織に関する記録や最終製品の製造記録や試験及び検査記録の保存、可能であれば採取した細胞・組織の一部を保管することが求められている。これは、将来患者に当該製品が原因と推定されるような感染症が発症した場合の原因解明を可能とするための措置である。また、製品が生物由来原料基準に基づき、特定生物由来製品や生物由来製品の指定を受けた場合には、それぞれの指定に応じた上乘せ的安全対策が必要となる。

2. 指針等で求められる細胞治療薬の要件

1) 基原または発見の経緯及び外国等における使用状況

細胞治療薬の開発の経緯やその特徴などにつ

いて明らかにすることが求められる。また、外国等での使用状況についても明らかにする必要がある。一方、ヒト由来細胞を用いた細胞治療薬の開発では、先行して実施された国内での臨床研究の技術移転をうけているケースも多くあり、技術移転を受けた臨床研究の実施状況についての情報も提供されなければならない。

2) 原材料となる細胞・組織の由来と選択基準

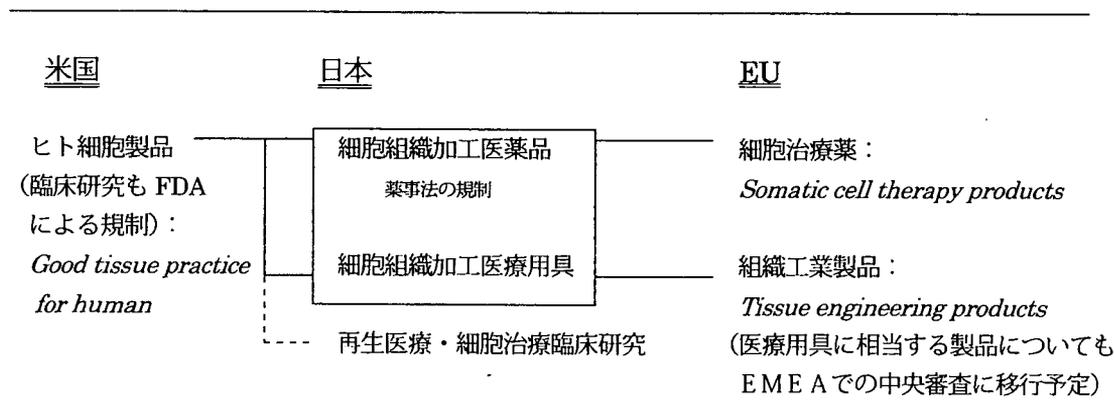
第1314号指針では、原材料として用いられる細胞・組織が自己由来であるか非自己であるかを明確にすることが求められるが、改正予定の指針では自己と同種とに分けられる予定である。細胞・組織の入手方法及びその生物学的特徴について説明し、細胞・組織を選択した理由を明らかにする必要がある。原材料となる細胞・組織の特性と適格性について、形態学的特徴、増殖特性、生化学的指標、免疫学的特徴、特徴となる細胞由来産生物質等、遺伝型や表現型から適切な指標を選択して解析し、明らかにすることが求められる。

特にHBV, HCV, HIV, HTLVや、必要に応じてパルボウイルスB19, サイトメガロウイルスやEBウイルスについて血清学的試験や核酸増幅法等の検査を行う必要がある。さらに、細菌や真菌等の試験が必要となる。また、問診や病歴等も考慮した上で、ドナーとしての適格性を評価する必要がある。この場合、ヒト同種由来細胞製品のみならず、ヒト自己由来細胞製品についても、製造工程での作業従事者の安全性、他の製品に対する交差汚染防止の観点から、ウイルス等の必要な試験の実施を考慮することが求められる。ウイルス等の検査においては、PCR等を用いても検出出来ないウインドウ期の存在があることから、適切な時期に再検査を行うことが推奨されている。

3) 採取行為及び利用の妥当性

細胞・組織採取時のドナーに対する説明及び同意の内容を明らかにし、細胞の採取部位、採取方法が科学的及び倫理的に適切であることを

表2 細胞治療製品の規制の枠組み ー 日米欧比較



示す必要がある。また、ドナーに対して細胞・組織の利用目的、個人情報保護、その他採取に関する事項について理解を得よう文書を用いて十分に説明し、自由意志に基く同意を文書によって得ることが必要である。さらに、採取施設において細胞・組織の採取の倫理及び科学的観点からの十分な審議が行える倫理委員会を設置することが求められる。

原材料となる細胞・組織について、安全性確保上必要な情報が確認できるようにドナーに関する記録が整備、保管されていることが必要である。これらの記録の保管は、製造記録とともに製品の最終有効期限より少なくとも10年間とされている。この期間については、遅発性感染症に関する新たな情報の蓄積によって今後再検討が必要とされている。また、治療の成否の検証や患者等が感染症を発症した場合等の原因究明のために、採取した細胞・組織の一部等の適当な試料を、適切な期間保存することが推奨されている。

4) 製造方法

①原材料等

細胞治療薬の製造に際しては、製品がロットを構成する場合には、原材料、最終製品、必要に応じて中間段階の製品についてロットごとに品質管理法を設定する必要がある。ロットを構

成しない場合は、各製品の使用目的や使用方法に適合する品質規格、出荷基準等を設定しなければならない。

①-1) 細胞培養方法

製造工程で細胞培養を行う場合は、培地の組成、培養条件、培養期間、収率等を具体的に記載することが求められている。使用する材料は、医薬品又は医薬品原料に匹敵する基準で品質管理されているものを用いる必要がある。全ての成分を含む培地成分に関しては、ロットごとの無菌性試験を実施するとともに、目的とする培養に適合していることを確認するための性能試験を実施することが必要である。

血清は、必須でなければ使用しないことが望ましく、使用が避けられない場合には、血清からの感染因子の混入・伝播の防止策を設ける必要がある。特にウシ血清を用いる場合には、i) 血清の由来を明確にし、ii) 牛海綿状脳症の発症地域以外の血清を用いること、iii) ウイルス等の感染因子に関して適切な否定試験を行ったものを用いること、iv) 潜在的なウイルスのリスクを避けるための放射線処理等の安全対策を実施するとともに、使用した血清の一部を保管しておくことが求められる。大学等での臨床研究では多くの場合自己血清が使用されているが、技術移転を受けて開発されてきた製品では、多くの場合ウシ血清が用いられることが多い。これは、ヒト血清では開発企

業がその製品の恒常性、一定の品質を担保することが困難であったためと推察される。もちろんウシ血清の使用は必須でなければ使用しないことが求められるが、やむを得ない場合にはその臨床上的有用性等も考慮して判断されることになる。ヨーロッパ医薬品庁 (EMEA) の細胞治療薬の指針ではヒト血清を用いる場合には自己由来血清を用いるべきとされており、またウシ血清を用いる場合には、我が国の同様の要件が求められている³⁾。

抗生物質については極力使用を避けるべきであるが、やむを得ず使用する場合には最終製品での残存性を極力低減化する使用方法を考えるべきである。他の培地成分や添加される試薬等についても、最終製品での残存性を考慮し、生体に悪影響を及ぼさないものを選択することが求められる。

フィーダー細胞として異種細胞を用いる場合には、「異種移植に関する指針」⁴⁾等を参考に安全性を確保することが必要となる。その際、セルバンクシステムを確立し、マスターセルバンク (MCB) で徹底的な安全性評価を行うと共に、条件を超えて製造された細胞についても安全性を評価し、フィーダー細胞として製造に用いる期間における、安全性やその機能の担保を行うておくことが求められる。

②-2) 非細胞成分と組み合わせる場合

細胞成分とともに最終製品の一部として用いられる原材料 (シートやマトリックス、医療材料等) に関しては、品質・安全性に関する適切な情報を提供することが求められる。必要な試験については、「医療用具の製造 (輸入) 承認申請に必要な生物学的試験の基本的考え方について」 (医薬審発第0213001号)⁵⁾等を参照し、試験結果を示すと共に当該原材料を使用することの妥当性を示すことが必要となる。妥当性の提示に当たっては、文献からの知見、情報を合理的に活用することが可能である。

また目的とする細胞との相互作用について明らかにすることが求められる。特に、基材との相互作用により、臨床適応に必要な細胞の機能や増殖性、安定性に悪影響を及ぼすことがない

かを明らかにしておく必要がある。

③-3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合

細胞に遺伝子工学的改変を加える場合は、①目的遺伝子の由来、②入手方法、③クローニング法、④細胞バンク作成法や管理法、更新法、⑤目的遺伝子の構造、⑥導入遺伝子の性質、⑦目的遺伝子産物の構造、⑧遺伝子構成体の作製手順、原材料、性質、⑨遺伝子構成体の構造や特性、⑩ベクターや遺伝子構成体を作製するための細胞やウイルスのバンク化、バンクの管理法について明らかにすることが求められる。

②製造工程

原材料の細胞・組織等の受け入れから最終製品製造における加工の方法 (製造工程) の概要を示すと共に、各工程での処理の内容、工程管理、品質管理について詳細な説明が求められる。

細胞の加工

細胞・組織の受け入れのために必要な試験を実施するとともに、受け入れ基準を設定しておく必要がある。採取した細胞塊や組織等について、必要且つ可能であればポビドンヨード液等を用いた除菌・不活化を実施することが求められる。当然このような操作は採取した細胞塊や組織の表面に付着した細菌や真菌、ウイルス等の不活化、除去の処理にのみ適用可能である。

細胞の培養を行う場合には培地の組成、培養条件、培養期間、収率等を明らかにする必要がある。

細胞のバンク化を行う場合には、医薬品製造に用いられる細胞基材に関する ICH Q5D ガイドライン⁶⁾を参照することが求められる。

さらに採取した細胞の取り違い防止策やクロスコンタミネーションの防止策を明らかにし、その妥当性を説明することが求められる。患者に感染症が発症した場合の原因究明の一助にするために、採取した細胞・組織の一部を適切な期間保存しておくことを考慮すべきである。

③加工した細胞の特性解析

工程評価の一環として、加工した細胞の変化を調べておくことが求められる。このために、形態学的特徴、増殖特性、生化学的指標、免疫