

200735053A

厚生労働省科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医療機器・医用材料のリスクアセスメント 手法開発に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 早川 堯 夫

平成20(2008)年 4月

厚生労働省科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医療機器・医用材料のリスクアセスメント 手法開発に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 早川 堯 夫

平成20(2008)年 4月

目次

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| I. 総括研究報告 | |
| 細胞・組織利用製品の品質・安全性確保に関する研究----- | 2 |
| 早川 堯 夫 | |
| II. 分担研究報告 | |
| 1. 米国規制の動向、整合性の視点からみた検討----- | 77 |
| 川上 浩 司 | |
| 2. 欧州規制の動向、整合性の視点からみた検討----- | 79 |
| 山口 照 英 | |
| 3. 薬学領域、理工学領域、内科的領域などの科学技術面からみた検討、 並びに 倫理的視点からみた検討及び新たなガイドライン案と関連事項の提示 ----- | 95 |
| 野水 基 義、大和 雅 之、鄭 雄 一、掛江 直 子 | |
| 4. 外科的領域の視点からみた検討----- | 114 |
| 澤 芳 樹 | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表----- | 119 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷----- | 123 |

総括研究報告書

細胞・組織利用製品の品質・安全性確保に関する研究

主任研究者 早川 堯夫 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 顧問

本研究は、再生医療に使用される細胞・組織利用製品（医薬品・医療機器）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行政的に検討することを目的として実施した。

研究方法としては、欧米における当該分野の規制動向に関する調査、開発関係者等からの意見聴取、現行ガイドラインの精査、並びに薬学領域、理工学領域、内科的領域、外科的領域などの科学技術面及び倫理的視点からみた検討を行い、それらを解析、整理して、新たなガイドライン案を作成・提示するとともに、申請が円滑に行える方策やガイドライン案の背景や解釈が平易に理解できるような方策（Q&A）についても検討した。

新たなガイドライン案の作成及び関連事項の提示については、以下の方針で行った。

- 1) 自己由来のものと同種（他家）由来のものに分け、それぞれの製品における品質及び安全性確保のために必要な基本的要件を明確にすること。
- 2) 基本的要件は承認申請をも念頭においたものであるのに対して、確認申請とは治験を開始するに当たって支障となる品質、安全性上の問題があるか否かを確認するためという趣旨を踏まえて、基本的要件のうち確認申請までにどの程度の試験や評価をするべきかを明確にすること。
- 3) 従来は必要な試験や評価に関する科学的考え方及び申請に際して必要な情報や記載すべき事項が1つの指針に盛り込まれていたが、確認申請の記載要領に関することは別記事項として明確にすること。
- 4) 指針の記述は理解しやすいものとするとともに、Q&Aにより、必要な背景説明を行うこと。

本研究に基づき、新たな2つのガイドラインの作成と1つのガイドラインの通知、確認申請に際しての記載要領の明確化と通知、ガイドラインに関するQ&Aの作成と通知がなされた。

分担研究者

- 掛江 直子 国立成育医療センター研究所
成育保健政策科学研究室 室長
- 川上 浩司 京都大学大学院医学研究科
薬剤疫学分野 教授
- 澤 芳樹 大阪大学大学院医学系研究科
・外科学講座・心臓血管外科学 教授
- 鄭 雄一 東京大学大学院 工学系研究科
バイオエンジニアリング専攻 教授
- 野水 基義 東京薬科大学 薬学部
病態生化学教室 教授
- 山口 照英 国立医薬品食品衛生研究所
生物薬品部 部長
- 大和 雅之 東京女子医科大学
先端生命医科学研究所 准教授

協力研究者

- 安藤 剛 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
生物系審査第一部 審査専門員
- 佐藤 陽治 国立医薬品食品衛生研究所
遺伝子細胞医薬部 室長
- 田中 克平 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
生物系審査部 部長
- 松山 晃文 大阪大学医学部附属病院未来医療センター 准教授
- 嶽北 和宏 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
生物系審査第二部 審査専門員

A. 研究目的

細胞・組織利用製品による再生医療は、ヒトの臓器や組織の確保が難しいわが国の医療状況下において強く期待されており、研究の進歩に伴う技術的な実現可能性の高まりとともに、医療としての実用化を望む声ますます強くなっている。その一方で、これらの製品は新規性が高いためリスク予測が難しく知見も限られている。

平成 18 年 7 月の総合科学技術会議の「科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について（中間報告）」において、再生医療などの細胞・組織利用製品についての安全評価基準の明確化や確認申請・治験計画届に係る調査における重複部分の簡素化について、早急に検討するよう求められており、至急対応する必要がある。（平成 18 年度中に検討を開始し平成 19 年夏までに結論を出すよう求められている。）

また、先般、国会議員により、「自家細胞を用いた再生医療を推進する議員の会」が結成され、再生医療の議員立法化に向けた検討が開始されたことなど、再生医療の規制の見直しに向けた動きが急速に進められており、これら社会的要請に基づく早急な対応が必要である。

現在、再生医療に使用される細胞・組織利用製品については、治験を開始する前に、品質・安全性に関する確認申請を行い、厚生労働大臣の確認を受ける必要があり、この諸手続きについては平成 12 年に示されているが、日進月歩の領域であるにもかかわらずその後の見直しがなされていない。

また、この分野で先行する米国に続き、欧州においても細胞・組織利用製品の規制環境整備への動きがあり、わが国の規制を国際水

準に整合させる観点から、欧米の動向を勘案した見直しも検討する必要がある。

本研究は、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、国際的動向等を反映したものとするための見直し策について検討し、必要ならばより適切な安全性評価基準を作成するなど規制環境のさらなる充実整備を図ることにより、わが国の再生医療の適正な推進基盤とすることを目的としている。

B. 研究方法

再生医療に使用される細胞・組織利用製品に関する最新の研究や開発動向について調査・研究し、臨床応用に際して品質・安全性上着目すべき諸点を明らかにする。また、個人の人権や情報の保護、社会的理解や認知のもとで再生医療が実施されるよう、既存の倫理指針をベースにドナー、レシピエント等に対し倫理上配慮すべき点などについても検討する。そのため、欧米における当該分野の規制動向に関する調査、開発関係者等からの意見聴取、現行ガイドラインの精査、並びに薬学領域、理工学領域、内科的領域、外科的領域などの科学技術面及び倫理的視点からみた検討を行い、それらを解析、整理して、新たなガイドライン案を作成・提示するとともに、申請が円滑に行える方策やガイドライン案の背景や解釈が平易に理解できるような方策（Q&A）についても検討した。

B.1 ドイツ及びEUに於ける細胞・組織加工医薬品等の規制状況

再生医療にかかる欧米の規制制度や既存のガイダンス、あるいは今後作成される予定のガイダンスや最新の情報について調査するとともに、平成18年度厚生労働科学特別研究事業において実施したフランス、米国、カナダでの情報収集に引き続き、研究班員の海外派遣を含めて情報収集を行い、それらを解析・評価してわが国における規制の枠組みなど、制度のあり方を検討する上での参考とする。本年度は特に、ドイツのポールエーリッヒ研究所を訪問し、調査研究を行った。ポールエーリッヒ研究所では、所長 Johannes Löwer 教授、副所長の Klaus Cichutek 教授、細胞治療製品の責任者の Egbert Flory 博士と同チームの Ralf Sanzenbacher 博士、その他、遺伝治療薬部門や血液製剤部門、微生物学部門、臨床担当部門の各責任者と、ドイツ及びEUの細胞・組織加工医薬品等の規制状況や関連分野についての説明を受け、日本の規制状況との対比しながら、意見交換を行った。意見交換の内容は次のとおりである。

- 細胞・組織加工医薬品等の規制の範囲(企業による製品開発と病院等の NPO 組織による臨床研究)と分類(自己、同種、異種細胞・組織加工医薬品等)
- 細胞・組織加工医薬品等の分類に応じた品質・安全性確保のポイント
- ウイルス等の感染性物質に対する安全性確保(原料である細胞と製造に用いる血清や試薬、機器等から感染性物質伝達の防止)
- 細胞・組織加工医薬品等の非臨床試験
- 細胞・組織加工医薬品等の基礎開発から非臨床試験を受けて、IND 申請や承認申請で、それぞれの段階に必要なデータと

審査のポイント

B.2 米国規制の動向について

米国における細胞製剤、組織製品に関する各種ガイドラインを検討した。また、平成18年度に米国連邦政府食品医薬品庁(FDA; Food and Drug Administration)の Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)を訪問し、聞き取り調査を行った結果も勘案した。

B.3 新たなガイドライン作成の基本方針に関する検討、薬学領域、理工学領域、内科的領域、外科的領域などの科学技術面からみた検討、並びに倫理的視点からみた検討、及び新たなガイドライン案と関連事項の提示

平成18年度に引き続き、医薬発第906号及び医薬発第1314号などを精査して問題点を洗い出し、また「第2回PMDA国際バイオロジクスシンポジウム」での海外の動向の情報収集をもとに調査及び研究を行い、新たなガイドライン案作成の基本的方針を検討する。また、薬学領域、理工学領域、内科的領域、外科的領域などの科学技術面からみた検討、並びに倫理的視点からみた検討を行った。科学技術面では、今後、再生医療に使用される細胞・組織利用製品について研究、開発、確認申請、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、細胞・組織利用製品の製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、安全性及び有効性に関する検討を行う。さらに具体例(外科的領域)から見た細胞組織加工医薬品等を用いて治療する際の基本的考え方については、①対象疾患重篤度からの分類、②移植後の被移植細胞の体内挙動からの分類、③ほぼ均一な細胞集団を用いる

再生医療の3点から検討を加える。また重症心不全治療にかかる安全性基準の検討を行う。

これらの結果を解析、整理して、再生医療の規制の枠組みなどを行政的に検討する際の基本的な資料として活用する。具体的には、新たなガイドライン案を作成・提示するとともに、申請が円滑に行える方策やガイドライン案の背景や解釈が平易に理解できるような方策(Q&A)についても検討する。

C. 研究結果及び考察

C.1 ドイツ及びEUに於ける細胞・組織加工医薬品等の規制状況

C.1.1 ポールエーリッヒ研究所での細胞・組織加工医薬品等の審査に関連する部門

ドイツで医薬品の承認審査に関わっている研究機関は、Federal Institute for Drugs and Medical (BfArM) とポールエーリッヒ研究所である。前者は、2000人の職員が在籍しており、主として化学医薬品や組換え等のタンパク性医薬品等を所掌している。ポールエーリッヒ研究所は750人の職員が在籍しており、血液製剤やワクチンに加え、細胞・組織加工医薬品等や遺伝子組換え医薬品等の先端医薬品を所掌している。両研究所を統括しているのがLöwig教授であり、ドイツでのIND申請に対する承認は同教授の名前で発出される。両研究所からは、EMAのCommittee for Medical Products for Human Use (CHMP)の専門家として多数の職員が参加している。

ポールエーリッヒ研究所において、先端医薬品の細胞・組織加工医薬品等、細胞工学製品、あるいは遺伝子治療薬はバイオテクノロジー部門(Medical Biotechnology)が担当し

ている。この部門ではこれらの先端医薬品のIND申請の審査を担当している。

IND申請では、化学薬品では1ヶ月の審査期間が設定されているが、生物薬品はその審査期間が60日とされている。体細胞・組織加工医薬品等や遺伝子治療薬では90日と設定されている。化学薬品や通常のバイオ医薬品に比較して長いIND審査期間を設定しているのは、これらの製品についての経験の蓄積があまり無いことや、複雑な品質特性や安全性上の懸念が多いことに他ならない。ちなみに、異種細胞・組織加工医薬品等にはこのようなIND申請における審査期間の制限は設けられていない。これらの審査期間の限定は迅速な審査を促すものであるが、企業側から出された申請資料について疑義がある場合にその回答を求めている間の期間は含まれず、その間審査期間として許される時計は停止していることになる。

C.1.2 ドイツにおける細胞・組織加工医薬品等・細胞組織工学製品の審査の対象

わが国では、企業が業として行う細胞・組織加工製品の製造は、薬事法の規制下に置かれているが、大学等で実施される臨床研究については、薬事法の規制を受けない。「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に該当する研究の実施に当たっては、厚生労働大臣の意見を聞くこととされている。しかし、これに該当しない研究や細胞治療は医師の裁量の下に臨床が実施されている。

一方、ドイツでは、大学や病院等で実施されている医師による臨床研究も、ポールエーリッヒ研究所への申請が必要とされている。例外的に、医師が担当する一人の患者に限って、自ら細胞の採取を行い、担当医師の管理の下、細胞の加工を行うと共に、投与も含め

て一連の医療行為を担当医師の責任の下に行う場合に限って、ポールエーリッヒ研究所への申請が不要とされている。

ドイツで実施されている細胞・組織加工医薬品等の80%は治験として行われており、医師による臨床研究は20%程である。上記したように、医師による臨床研究もポールエーリッヒ研究所に申請する必要があり、またGCPに従った臨床研究の実施が求められる。

C.1.3 細胞・組織加工医薬品等のEU及びドイツでの動向

EUは細胞・組織加工医薬品等に関する新たなガイドライン案の公表と、全ての審査をEMAで行ういわゆる中央審査化を進めようとしている。このような細胞・組織加工医薬品等の規制上の大きな変革は、2008年から2009年にかけて完結しようとしている。この細胞・組織加工医薬品等の根幹をなすガイドラインは、2008年度中の確定に向けた作業が行われているが、EUにおける細胞・組織加工医薬品等の規制の大きな特徴として、EUでの最も大きく開発が進んでいる対象ががん治療のための細胞免疫療法であることがあげられる。このために、EMAは2006年に、「がん細胞治療に関する力価測定のためのガイドライン」案を提示し、パブリックコメントを経て2007年10月に正式にガイドラインを発出した。本ガイドラインの要約について

は後述する。

がん細胞免疫療法としては、表1にあげたような種々の細胞を用いた治療開発が行われている。この中で、日本でも盛んに行われているリンフォカイン活性化キラー細胞療法や活性化NK細胞療法などの非特異的活性化リンパ球療法は、ドイツではこれまでの多くの成績からあまり有効性がないとされつつあるようである。したがって、ドイツやEUでのがん細胞免疫療法の開発動向としては、がん抗原特異的樹状細胞療法やがん抗原特異的Tリンパ球療法などの、がんの抗原特異的に活性化された抗原提示細胞や抗原特異的活性化Tリンパ球を用いた医薬品の開発が中心になってきているようである。

一方、このようながん細胞免疫療法の開発で最も議論になっているのが、その有効性を担保するための力価試験の設定である。これらの力価試験としては、多種多様な手法が用いられており、それぞれの長所と欠点を持っている。特に、免疫という非常に高度なネットワークにより効果が発揮される場合が多く、*in vivo*での複雑な細胞同士の相互作用が重要となってくる。しかし、このような*in vivo*での生物活性を、測定することが困難な場合が多く、また、モデル動物を用いた系では種差の問題を十分考慮する必要がある。

表1. がん細胞免疫療法薬

樹状細胞療法

がん抗原特異的Tリンパ球療法

非特異的活性化リンパ球療法

リンフォカイン活性化キラーT細胞療法

活性化NK細胞療法

参考までに以下に昨年発出された EMEA のガン細胞免疫療法の力価試験法に関するガイドラインの仮訳を示し、ガイドラインの背景にある要素を明らかにすることを試みた。

EMEA/CHMP/BWP/271475/2006

がん治療のための細胞を用いた免疫療法の活性測定のための指針

1. 概要

承認されるバイオ医薬品は、溶状、確認試験、純度、生物活性や製剤の品質などの規格を設定しておかなければならない。活性の本質は、細胞全体であり、これらの製品の活性は、ある特定の細胞にのみ依存しているわけではない。このために、細胞を用いた免疫治療薬の生物活性を規定することは容易ではない。がん治療のための細胞を用いた免疫治療薬の力価（生物活性の定量的測定値）は、in vivo あるいは in vitro の試験により測定することができる。適切にバリデートされた力価測定法は、目的とする生物学的効果と理想的には臨床反応に基づいていることが求められる。目的とする検体の生物活性を示す力価の代替となる指標を、開発することも可能である。細胞を用いた免疫治療薬の生物活性の試験法の開発とバリデーションでは、特別な配慮が求められる。本文書は、このような細胞を用いた免疫治療薬の生物活性試験において考慮すべき事項を述べたものである。

2. 序論（背景）

細胞を用いた免疫治療は、自己あるいは同種細胞を用いて患者の免疫システムを活性化することにより治療を行うとするものである。がん免疫療法は、腫瘍特異的あるいは腫瘍関連抗原をターゲットして免疫反応を惹起させ、その結果として腫瘍細胞の破壊を引き起こす効果を目的としている。免疫システムを利用して腫瘍をターゲットとする生体反応においては、未だにその正確な作用機構が十分に解明されていない過程を含んでいる。

科学論文では、抗腫瘍活性を目的とした細胞免疫治療薬を、細胞を用いた腫瘍ワクチンあるいはがんワクチンと称されている。

生物特性の評価は、バイオ医薬品の全ての特性解析プロファイルを確立するための基本的要件である。その複雑な特性故に、細胞免疫治療薬は一般の組換え DNA タンパク質製品のように十分な特性解析を行うことが困難である。しかしながら、どのような生物薬品であっても、その生物活性は、最も重要な特性であり、細胞免疫治療薬では値付けが必要となる。

ICH ガイドラインによれば、生物活性を特定の生物学的効果を発揮するための製品の特異的な機能や能力と規定されている。さらに、力価は製品の特性に基づく生物活性を定量的に表した活性であり、目的とする生物学的特性に密接に関連するものとされている。

細胞・組織加工医薬品等に関する最近のガイダンスとしては、ヒト体細胞・組織加工医薬品等の製造と品質管理に関する CPMP の基本的考え方（CHMP/BWP/41450/98）に代

わるヒト細胞・組織加工医薬品等ガイドライン（CHMP/410869/2006）に示されている。この最新の細胞・組織加工医薬品等ガイドラインに従えば、細胞・組織加工医薬品等の最終製品に関して、その製品の有効期間を評価するための試験と共に、品質管理や出荷試験を実施することが求められている。このような試験には、十分に評価された力価試験が含まれなければならない。しかし、そのような力価試験の開発とその評価に関するガイドラインは発出されていない。

本文書は、細胞免疫療法薬のための力価試験の開発とそのバリデーションに必要な追加的要件について明らかにすることを目的としている。試験法に関する他の既存のガイドラインが関連する場合もあるので、必要に応じて参考にするべきである。

3. 範囲

本ガイドライン、自己あるいは同種由来の癌免疫療法のための生きている細胞を用いた製品に適用する。これらの製品としては、例えば、腫瘍特異的な細胞障害活性を誘導するためのガン細胞そのものやガン特異抗原で活性化した自己由来樹状細胞があげられるが、それぞれの免疫活性化経路は製品ごとに異なっていると考えられる。体外で活性化した T 細胞のような受動免疫反応を引き起こすことを目指したガン特異的細胞も含まれる。本文書で示したいくつかの基本的原則は、腫瘍細胞破砕液を用いた製品にも適用出来るかもしれない。

In vitro で化学的処理を行ったり、遺伝子改変したりすることにより不死化した細胞や、増殖因子やガン特異的抗原を発現するように

した細胞も含まれるであろう。もし、製品が遺伝子治療薬と見なされる場合には、「遺伝子治療薬の品質、非臨床試験、臨床試験に関するガイダンス」を参照するべきである。

4. 規制的位置づけ

本ガイドラインは、EU 指令 2001/83/CE の補講 I に示されている先進医療用治療薬の Part IV 及び一般的承認申請資料の序論及び一般的原則（4）及び Part I とともに読まれるべきものである。

5. 細胞免疫療法薬の力価試験法の概要

適切にデザインされた力価試験法は、医薬品原薬や製剤のいずれのレベルでもその有効性を担う成分の生物学的活性を、正確性、信頼性、再現性をもって、適切に示すことができる。原則的に力価試験の結果は、製品の活性有効成分の量が目的とする反応を引き起こすのに十分な量がバッチごとに含まれていることを担保するものでなければならない。そういった観点から、力価試験は、製品のヒトへの適用において有効成分が臨床上目的とする変化を患者にもたらすのに足る量が含まれていることを検出出来るものでなければならない。

細胞免疫療法薬は細胞そのものから構成され、その製品の活性は、一つの特異的な細胞の活性によってのみ特徴づけられるものではないために、細胞免疫療法薬の生物活性の同定はそれほど容易ではない。免疫療法薬の生物活性測定は、未だに十分な理解されていない複雑な免疫反応や基づいており、多価抗原の形成や出発材料の多様性に由来する複雑な免疫反応にも基づいている。

しかしながら、患者に投与される医薬品の機能活性を恒常性を担保するために、やむを得ない限界はあるなかで、製品の力価については、臨床上の作用や反応性の機構と可能な限り近い生物学的効果に基づいたバイオアッセイとして測定される必要がある。

生物学的な作用機序を明確にしておくために、目的とする細胞の生物学的特性を十分に理解しておくことが必要となる。目的とする細胞の表現型や機能的特性を十分に明らかにしておくことが必要である。これらの特性解析や非臨床試験で確立された作用機構に基づいて、測定法のコンセプトを構築する必要がある。明らかにされた作用機構に基づいて、1つまたは複数の抗原が選択されることになであろう。一般的に、免疫学的な腫瘍溶解作用では細胞性免疫が中心的な役割を担っていることが知られている。従って、開発段階では、複数の試験法がこのような細胞性免疫を測定するために設定されている。細胞性免疫と液性免疫が含まれている場合にはその作用機構はより複雑となる。特定の抗原に対する抗体の出現や出現してくる抗体の量的増加を指標とする試験法の原理は容易に理解されやすい。しかしながら、選択した力価試験法の妥当性を十分にサポート出来るようなデータが求められる。製品を投与した動物で、目的としない免疫反応（例えば、想定している生物学的効果に関連しないような抗体の産生）は、一般的には力価の測定としては受け入れられないであろう。

理想的には、適切なデザインされ、十分にバリデーションされた1種類の力価試験法を製品の特性解析とバッチ出荷基準として適用することが望ましい。しかし、一般的には目

的に応じて複数の異なる試験法が必要になると思われる。すなわち、活性成分の特性解析や製造工程のバリデーション、バッチごとの恒常性を示すための試験、さらには出荷後の有効期間での安定性を明らかにするためなど、それぞれ異なる力価試験法が必要となってくる場合があると考えられる。力価試験は、製品の開発ステージを通じて、生物学的特性に変化がないことの保証するために非常に有用なツールとなる。このことは、非臨床試験や中心となる臨床試験に使用した製品に関して製造方法の変更を行った場合に、特に重要なポイントとなる。

製品の臨床効果に密接に関連する複数の力価試験を平行して開発することは、非常に有用である。想定される試験としては、細胞の機能に関連するバイオアッセイや適応可能であれば定量的な抗原提示を指標とする力価試験などがあげられる。

適切な力価試験は、最初の臨床試験に用いる製品を製造する時までには設定しておくことが望ましい。また、臨床試験第Ⅲ相の開始までにはバリデーションを行っておくことが求められる。製品のロット出荷試験や有効性の指標としての力価を設定し、開発を通じて最適化していくことが求められる。適切な力価試験の開発はできるだけ早い段階で行うことが強く奨励される。

細胞免疫療法薬の力価は、*in vivo*、*in vitro*試験システムを含め、複数の力価試験法を設定することが可能である。

5.1 *in vivo*（動物を用いた）力価試験

*in vivo*力価試験法は、製品中の有効成分の

生物活性を立証する上で有用である。しかし、細胞免疫療法薬のための *in vivo* 力価試験法は、基本的にヒトと動物との免疫的な種差が存在するために適切なモデル動物の利用が非常に困難である。適切なモデル動物を探索していくことに加えて、*in vivo* 力価試験法は、一般的に測定結果が大きく変動するために精度の良い測定を行うことが困難であることがよく知られている。また、*in vivo* 力価試験法は、実施に長い時間を要し、ロット出荷試験としては実用的な試験法とはなりにくいであろう。しかし、適切なモデル動物を用いた日常的に実施するアッセイとして適応できないかについては十分な検討を行うべきである。さらに *in vivo* 力価試験は、製造工程の変更、あるいは製品の品質に影響を与えるようなあらゆる変更を導入する際に、変更前後の製品に関して同等性/同質性評価を行う場合に、特性解析法としても有用と考えられる。例えば、ヒト主要組織適応抗原もつモデル動物を用いて、その免疫系に対してヒト抗原を提示させることを指標とした試験に用いることが可能である。同様に、免疫抑制動物（例えば無胸腺動物）は、力価測定法としてヒト T 細胞を投与した時に機能反応を見ることに使えるであろう。

どのような動物を用いた力価試験に関して、適切なバリデーションを行った上で、試験に用いる動物は適切なコンディショニングを行うべきである。「予防ワクチンの生物活性測定試験とその統計処理に関する最新のガイドライン」（例えば、Ph. Eur. 2.7 & 5.3.6）に書かれた基本原則が利用出来る場合もあると思われる。

5.2 *in vitro* 力価試験

in vitro 力価試験では、細胞レベルでの応答性を生化学的あるいは生理学的に測定することが行われている。*in vitro* 力価試験では、例えば日常的に行われるようなバッチの出荷試験としての製品の恒常性を担保するために生物活性を直接測定するのに適している。例えば、腫瘍特異的な CD8 陽性 T 細胞によるターゲット細胞の溶解や、リンパ球などの特定の細胞からのサイトカイン放出、あるいは樹状細胞の協調刺激による反応性などを指標として測定することが考えられる。

力価を直接測定することが難しい場合には、製品の生物活性を反映する力価の代替指標を用いた測定法を開発することも可能であろう。この場合には、代替指標と製品の生物活性の相関性を十分に示すことが必要である。代替指標としては、細胞表面マーカーの発現、細胞活性化マーカー、特定の因子の分泌、特定の遺伝子の発現、タンパク質発現プロファイルなど多様な試験法が考えられる。力価の代替指標は、*in vitro* ばかりでなく *in vivo* 試験のおいて用いることができるであろう。

腫瘍特異抗原や腫瘍関連抗原などのように目的とする医薬品の作用機構が特定の抗原の発現と明確に関連することが明らかな場合、力価試験は、フローサイトメーターのような適切な方法を用いて目的とする抗原の発現を測定することを指標とすることができるであろう。しかし、バッチ出荷試験に用いる場合などでは、方法の一般性などを十分に考慮し、バリデーションを行うべきであろう。

細胞の生存性や細胞マーカーの発現、あるいは特異抗原の提示などを複数を組み合わせ

て指標として用いることも可能と考えられる。

5.3 生細胞数

2003/63/EC (Annex I, part IV) 指令に含まれる要件の一つとして、ヒト体細胞・組織加工医薬品等は、一定量の生きている細胞から構成されるとされている。細胞の生存率（生細胞数）は、これらの製品の品質管理の重要なパラメーターであり、工程内管理試験の規格やサイトカイン処理などにより特定の抗原を細胞表面に発現させるような加工処理を行った後の細胞の特性を表す指標として用いることが可能である。細胞の生存率は、細胞・組織加工医薬品等の力価と密接に関連する指標でもある。しかし、細胞の生存率を力価と結びつけて測定する際には、抗原発現量の定量値やバイオアッセイでの生物活性など製品の生物学的能力を示すような力価測定法と密接に関連することが明らかにされていなければならない。

5.4 自己由来細胞製品

自己由来細胞からなる細胞免疫療法薬では、細胞数や細胞調製での時間的制限があるために、バッチの荷試験を全て実施することが困難な場合が多い。製造工程管理のみでは制御することの困難な自己細胞の生存率の大きな変動が認められるような場合には、生存率の大きく異なる細胞製品を臨床に用いることの妥当性は、それぞれの臨床上の適用ごとに判断せざるを得ないであろう。細胞特性としての細胞生存率の差異は、力価測定における評価や力価試験の規格値の設定においても困難をきたすことになる。

しかし、より複雑な細胞集団からなる製品を扱う場合には、特性解析試験やバッチ出荷

試験として適用可能な適切な力価試験を開発するように十分に検討する必要がある。原則的には、適切な力価試験を設定しないような開発は何らかの妥当性が示されない限り、申請は受け入れられないであろう。なぜならば、力価試験を設定しない場合には、製法を変更した場合や、製品の構成要素を変更した場合に、自己由来細胞製品が恒常性をもった製造が行われていることを科学的に示すことが困難であるといわざるを得ないためである。

5.5 参照品の調製

一般に生物製剤の力価試験においては、確立された力価に対応する参照品を用いることがきわめて重要である。細胞免疫療法薬はそれぞれ非常に特殊な製品であり、国際的な標準品が設定できるとは考えにくく、特に自己由来製品に関して参照品を設定することは困難であろう。インハウスの参照品を設定し、その構成、純度、生物活性について可能な限り物理化学的・生物学的手法で徹底的に解析しておくことが求められる。インハウスの参照品は臨床に用いられるのと同等の品質レベルであることが求められ、治験において有効性が認められた製品との同等性・同質性が示されている必要がある。

5.6 アジュバントを含む細胞免疫療法薬

免疫療法薬では、抗原性を高めるためにアジュバントが必要なケースがある。しかし、アジュバントは、目的とする力価試験に対して干渉作用を持つ場合があることを十分念頭に置いておくべきである。例えば、*Mycobacterium bovis* (bacillus Calmette-Guérin – BCG) は、最もよく使用されるアジュバントであるが、BCGには単核球/マクロファージを活性化作用がある。

アジュバントが製品の力価試験における特定の生物活性に干渉作用を有する場合、試験法の開発に置いて十分に考慮し、干渉が正確な力価の測定に影響を与えないように条件を設定すべきである。

定義

生物活性

製品の目的とする生物学的効果を達成する特定の機能や能力

力価

製品の目的とする生物活性に密接に関連した製品の品質特性に基づき、いわゆる力価試験やバイオアッセイのような適切な定量的生物学的アッセイにより生物活性を測定する方法

C.2 米国規制の動向について

C.2.1 製造方法

FDA が発出したドラフトガイダンス (2003 年) では細胞生存率では一応 70% を目安としており、「このレベルを達成できない場合、生存能力の規格が低くても、死亡した細胞と細胞残屑が、その薬剤の安全な投与及び/又は治療の効果に影響しないことを示すデータを提出すること」としている。

C.2.2 品質管理

細胞を用いた癌ワクチン製剤などの場合、維持管理方法について注意すべき点は個別製品の安全性、有効性を担保するために、製品の特性に応じた品質管理が必要になる。

C.2.3 最終製品の品質管理

エンドトキシン試験にあたり、FDA のガイダンスでは、非経口薬の場合、くも膜下に投与するものを除いてエンドトキシンの上限を一回の投与について体重 1kg あたり 5EU とするよう推奨している。くも膜下に投与する薬剤には、一回の投与について体重 1kg あたり 0.2EU という下限がある。しかしながら、規格は治験依頼者が使用できるデータに基づいていなければならない。

C.2.4 最終製品の造腫瘍性試験について

一律に試験を課すのは合理的ではない。例えば自己由来細胞で文献上の知見や類似品の使用経験などから造腫瘍性が考えにくいものについては、培養期間を超えて培養した細胞については、目的外の形質転換を起こしていないことを明らかにすることでよい。動物モデルを用いた造腫瘍性試験関連の具体的な記載は、米国 FDA における 1993 draft PTC に最も詳細な記載があるが、上述のような記載も明示されている。

C.3 新たなガイドライン案の作成の基本方針

C.3.1 新ガイドライン案の作成及び関連事項の提示

新たなガイドライン案の作成及び関連事項の提示については、以下の方針で行うこととした。

- 1) 自己由来のものと同種 (他家) 由来のものに分け、それぞれの製品における品質及び安全性確保のために必要な基本的要件を明確にすること。
- 2) 基本的要件は承認申請をも念頭においたものであるのに対して、確認申請とは治験

を開始するに当たって支障となる品質、安全性上の問題があるか否かを確認するためという趣旨を踏まえて、基本的要件のうち確認申請までにどの程度の試験や評価をするべきかを明確にすること。

- 3) 従来は必要な試験や評価に関する科学的考え方及び申請に際して必要な情報や記載すべき事項が1つの指針に盛り込まれていたが、確認申請の記載要領に関することは別記事項として明確にすること。
- 4) 指針の記述は理解しやすいものとするとともに、Q&Aにより、必要な背景説明を行うこと。

C.3.2 新ガイドライン案の目的、趣旨

1. 本指針は、ヒト由来細胞・組織のうち、自己由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の安全性及び品質確保のため必要な基本的要件を定めるものである。

しかしながら、細胞・組織加工医薬品等の種類や特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また、本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩である。本指針を一律に適用したり、本指針の内容が必要事項すべてを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もある。したがって、個々の医薬品等についての試験の実施や評価に際しては本指針の目的を踏まえ、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースの原則で柔軟に対応することが必要であること。

2. 確認申請時点における本指針への適合性の確認の趣旨は、当該細胞・組織加工医薬品等の治験を開始するに当たって支障となる品質及び安全性上の問題が存在するか

否かの確認にある。従って確認申請の場合、申請に当たって添付すべき資料について本指針に示された要件や内容をすべて満たすことを必ずしも求めている訳ではない。品質及び安全性の確保のための必要十分な資料は治験の進行とともに本指針に沿って充実整備されることを前提に、確認申請では、当該時点でその趣旨に合う条件を充たし、合理的に作成された適切な資料を提出すること。

また、確認に必要とされる資料の範囲、程度については、当該製品の由来、対象疾患、対象患者、適用部位、適用方法、加工方法等により異なり、本指針では具体的に明らかなでないことも少なくないので、個別に関係者で協議するなどの対応をする必要がある。

C.3.3 新ガイドライン案において提示される内容は承認申請及び確認申請を含む

本指針は、ヒト細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保のために必要な基本的要件を定めるものとする。確認申請だけでなく承認申請も念頭におく。しかし、確認申請の場合、申請に当たって添付すべき資料について本指針に示された要件や内容の深さをすべて満たすことを必ずしも求めている訳ではないこと、品質及び安全性の確保のための必要十分な資料は治験の進行とともに本指針に沿って充実整備されることを前提に、確認申請ではその趣旨に合う必要条件を充たし、合理的に作成された適切な資料を提出する必要があることをできる限り明確にしておく。

C.4 薬学領域、理工学領域、内科的領域などの科学技術面からみた検討、並びに倫理的視点からみた検討及び新たなガイドライン案と関連事項の提示

ヒト（自己又は同種）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を作成するにあたって、取り上げるべき主な事項及び構成は以下のようなものが適切と考えられた。

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

2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質

第2 製造工程

1 ロット構成の有無とロットの規定

2 製造方法

3 加工した細胞の特性解析

4 最終製品の形態、包装

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

C.4.1 細胞・組織製品の原材料と製造関連物

質について

原材料と製造関連物質については、まず、1) 目的とする細胞・組織と、2) 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質を大別して考えることとした。

C.4.1.1 目的とする細胞・組織について

目的とする細胞・組織について必要な情報は、自己由来製品の場合、(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・運搬についてなどである。これらの基本的要件に加えて、同種由来製品の場合には、1) 起源及び由来とその選択理由、2) ドナーの選択基準、適格性、3) ドナーに関する記録などに留意する必要がある。これらに関連してまとめられた主な事項は以下のとおりである。

C.4.1.1.1 自己由来製品の生物学的構造・機能の特徴と選択理由

原材料として用いられる細胞・組織について、その生物学的構造・機能の特徴を、例えば、形態学的特徴、増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質その他適切な遺伝型又は表現型の指標から適宜選択して示し、当該細胞・組織を原料として選択した理由を説明するべきである。しかし、ここに挙げた指標はあくまで例として示したものであり、全ての指標について解析する必要はない。すなわち申請者が用いようとする細胞・組織の特性にあわせてケースバイケースで適切と考えられる指標を選択すればよいが、選択の妥当性については明らかにする必要がある。試験の例としては、細胞特異的表面マーカー、産生物質等の表現型、核型分析、縦列型反復配列、遺伝子発現プロファイル等の遺伝子型

の指標などがある。なお、試験実施の際には、少数の試験検体を用いたデータを示すことでよい。

C.4.1.1.2 自己由来製品でのウイルス検査の意義

患者、製造従事者及び医療従事者の安全性を確保する観点等から、採取細胞・組織を介して感染する可能性がある各種感染症を考慮して感染症に関する検査項目を定め、その妥当性を明らかにするべきである。特に B 型肝炎 (HBV)、C 型肝炎 (HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症、成人 T 細胞白血病に留意するべきである。

C.4.1.1.3 同種由来製品と自己由来製品の試験項目の相違点

自己由来細胞に比し、同種由来細胞を用いる場合に特に留意すべき点として、1) 原材料として用いられる細胞・組織の起源及び由来と当該細胞・組織を選択した理由の明確化、2) 原材料となる細胞・組織の特性と適格性 (HLA タイピング、ドナーの選択基準、適格性、株化細胞の使用など) 及び 3) ドナーに関する記録が挙げられる。

目的とする細胞・組織については、自己の場合と同様、生物学的構造・機能の特徴と選択理由を説明することはもちろんであるが、それ以前にその起源及び由来について説明し、当該細胞・組織を選択した理由を明らかにする必要がある。

同種由来製品の原材料となる細胞・組織の特性と適格性では、まず、ヒトの主要組織適合性抗原型である HLA (ヒト白血球抗原) のタイプを特定する (HLA タイピング) を実施するべきである。次に、ドナーの選択基準及び適格性については、ドナーが倫理的に適切

に選択されたことを示すべきである。また、年齢、性別、民族学的特徴、病歴、健康状態、採取細胞・組織を介して感染する可能性のある各種感染症に関する検査、免疫適合性等を考慮して、選択基準、適格性基準を定め、その妥当性を明らかにするべきである。同種の場合、感染症では、B 型肝炎 (HBV)、C 型肝炎 (HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症、成人 T 細胞白血病、パルボウイルス B19 感染症について問診及び検査 (血清学的試験や核酸増幅法等) により否定されるべきである。サイトメガロウイルス感染及び EB ウイルス感染については、必要に応じて検査により否定する必要がある。また、以下のものについて既往歴、問診等の診断を行うとともに、輸血、移植医療を受けた経験の有無等から、ドナーとして適格性を判断するべきである。

- ・梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症
- ・敗血症及びその疑い
- ・悪性腫瘍
- ・重篤な代謝、内分泌疾患
- ・膠原病、血液疾患、肝疾患
- ・痴呆症 (伝達性海綿状脳症及びその疑いのあるもの)

さらに、同種由来細胞組織製品のドナーに関する記録については、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、ドナーに関する記録が整備、保管されている必要があり、また、その具体的方策が示される必要がある。

なお、株化細胞の樹立と使用に際しての留意点については、C4.2.2.5 で詳述する。

C.4.1.1.4 細胞・組織の採取・保存・運搬について

細胞・組織の採取・保存・運搬についての基本的要件や主な留意事項には、① 採取者及び採取医療機関等の適格性、② 採取部位及び採取方法の妥当性、③ ドナーに対する説明及び同意、④ ドナーの個人情報の保護、⑤ ドナーの安全性確保のための試験検査、⑥ 保存方法及び取り違え防止策、⑦ 運搬方法、⑧ 記録の作成及び保管方法などが挙げられる。

それぞれの項目について留意すべき点を以下に示した。

① 採取者及び採取医療機関等の適格性

採取者及び採取医療機関等に求めるべき一定の技術的要件について、明らかにすること。

② 採取部位及び採取方法の妥当性

細胞の採取部位の選定基準、採取方法を示し、これらが科学的及び倫理的に適切に選定されたものであることを明らかにすること。採取方法については、用いられる器具、微生物汚染防止、取り違えやクロスコンタミネーション防止のための方策等を具体的に示すこと。

③ ドナーに対する説明及び同意

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規定すること。

④ ドナーの個人情報の保護

ドナーの個人情報の保護方策について具体的に規定すること。

⑤ ドナーの安全性確保のための試験検査

細胞・組織採取時にドナーの安全性確保のために採取部位の状態の確認など試験検査を行わなければならない場合には、その内容、検査結果等に問題があった場合の対処法について具体的に規定すること。ただしこれは、採取する細胞・組織の種類、

部位により異なるものであり、細胞・組織に応じて、必要により設定するべきものである。例えば、採取に際して麻酔の使用が必要な場合の麻酔薬に対する過敏症の問診、採取部位の感染創の有無、全身状態を確認するための血液検査等が考えられる。その内容、検査結果等に問題があった場合の対処法について具体的に規定しておく必要がある。

⑥ 保存方法及び取り違え防止策

採取した細胞・組織を一定期間保存する必要がある場合には、保存条件や保存期間及びその設定の妥当性について明らかにすること。また、取り違えを避けるための手段や手順等について具体的に規定すること。

⑦ 運搬方法

採取細胞・組織を運搬する必要がある場合には、運搬容器、運搬手順（温度管理等を含む）を定め、その妥当性について明らかにすること。

⑧ 記録の作成及び保管方法

①～⑦に関する事項について、実施の記録を文書で作成し、適切に保管する方法について明らかにすること。

C.4.1.2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質について

目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質を明らかにし、その適格性を示すとともに、必要に応じて規格を設定し、適切な品質管理を行うことが必要である。

なお、生物由来製品又は特定生物由来製品を原材料として使用する場合は、その使用量を必要最小限とし、「生物由来原料基準」（平成15年5月20日厚生労働省告示第210号）を始めとする関連法令及び通知を遵守する必

要がある。特に、ウイルス不活化／除去に関する情報を十分に評価する必要があるほか、遡及調査等を確保する方策についても明らかにするべきである。

細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質としては、1) 細胞培養で用いる培地の成分等、2) 最終製品の一部を構成する細胞・組織以外の原材料、3) 遺伝子工学的改変を加える際に用いられる遺伝子をはじめとするすべての原材料及び製造関連物質などが考えられる。その中で、特に以下の項目が論議的となり、留意すべき点が明らかになった。

C.4.1.2.1 細胞培養で用いる培地の成分等について

C.4.1.2.1.1 培養で用いる成分の適格性について

培地、添加成分（血清、成長因子及び抗生物質等）及び細胞の処理に用いる試薬等のすべての成分等についてその適格性を明らかにし、必要に応じて規格を設定すること。各成分等の適格性の判定及び規格の設定に当たっては、最終製品の適用経路等を考慮する必要がある。適用経路は、静脈内・組織内適用か、体表面局所適用かなどを考慮して成分の規格設定の必要性や規格内容について検討する必要がある。例えば、静脈内適用にあっては、体表面に局所的に適用する場合に比してより高い品質が求められるであろう。

C.4.1.2.1.2 培養で用いる成分の明確化、選択理由、品質管理、培地の設計の根拠及び培地の最終品について

培地に使用する成分は主成分のみならず使用するすべての成分について明らかにし、選択理由及び必要に応じて品質管理法等を明確にする必要がある。使用する培地は、生物材

料由来の未知成分使用の回避及び各成分の配合の必要性・妥当性の説明を求めるものであり、培地の設計の根拠について目的とする細胞・組織の培養に最適であることを説明するべきである。なお、各成分の規格の設定の必要性や基準値等については、最終製品の品質、安全性に及ぼす影響を考慮して規定する必要がある。

培地の構成成分が周知のもので、市販に品等が一般的に使用されているDMEM、MCDB、HAM、RPMIのような培地は1つのものと考えてよい。しかし、これら市販の培地に改変を加えた場合は、その改変部分を明らかにし、その妥当性を適切に説明する必要がある。

すべての成分を含有した培地の最終品については、無菌性及び目的とした培養に適していることを判定するための性能試験を実施する必要がある。その他、工程管理上必要と思われる試験項目を規格として設定し、適切な品質管理を行う必要がある。

C.4.1.2.1.3 血清や血清由来成分の使用について

細胞組織製品の製造には、細胞活性化又は増殖等の加工に必須でなければ原則として細胞組織製品使用による感染症リスク低減の観点から、使用するべきではない。やむをえず使用する際には次のことに留意する必要がある。

C.4.1.2.1.4 異種動物血清（ウシ胎児血清）の使用について

異種血清及び異種の血清に由来する成分については、細胞活性化又は増殖等の加工に必須でなければ使用するべきではない。特に繰り返して使用する可能性のある製品では可能