

和性や活性がヒト細胞と比較して低い場合には、一段と高い用量で試験することも重要である。臨床用量の何倍を設定して試験すれば妥当な安全域を決められるのかに関しては、バイオ医薬品の種類や臨床上的の使用法によって異なるので一概にはいえない。

5) 免疫原性

ヒトに適用されるタンパク質性医薬品の多くは動物で免疫原性を示す。動物に対して免疫原性を示すことがヒトでの抗体産生をそのまま意味するものではないが、非臨床安全性試験、特に反復投与試験の実施にあたっては、免疫原性に由来する影響を評価するために、当該医薬品の投与によって産生する抗体を測定する必要がある。その際には、目的タンパク質に対する抗体の産生のみではなく、必要に応じて不純物などに対する抗体産生や添加剤共存による影響も含めた検討も行うとともに、抗体反応のさらに具体的な内容(例えば、抗体価、応答した動物数、中和抗体であるか否かなど)を明らかにする必要がある。また、抗体産生と当該医薬品の薬理作用や毒性面での変化との関連性について検討する必要がある。データの解釈にあたっては、特に、抗体産生が薬物動態/薬動力学的パラメーター、毒性所見の発現率・重篤度、補体の活性化あるいは新しい毒性作用の発現に対してどのような影響を与えるかについて吟味する必要がある。免疫複合体の形成や沈着に関連して起こり得る病理学的変化への影響についても注意を払わなければならない。

抗体が検出されたという理由だけで本来必要な他の非臨床安全性試験を途中で中止したり試験期間を短縮したりすることは不適切である。ただし、試験に用いた動物の大部分において当該医薬品の薬理作用や毒性作用が免疫応答によって中和されるような場合は別である。細胞由来タンパク質性医薬品に対して動物が示す免疫応答というものは、ヒトでの所見と同様、その有無・程度や内容等一

様ではない場合が多い。こうした免疫反応があったとしても安全性試験のデータが適正に解釈できるということであれば、抗体産生に特別な意味を付与するべきではない。

前述したとおり、動物において抗体産生が誘導されたからといって、ヒトにおける抗体産生の可能性を予断するものではない。また、ヒト由来またはヒト型化されたタンパク質に対してもヒトないしは患者において血清抗体が産生されることがあり、しかも、血清中に抗体が存在しても治療効果は変わらないことも多い。遺伝子組換えタンパク質が原因となってヒトで重篤なアナフィラキシー反応が起こることは稀である。このような観点からみると、従来から広く実施されているモルモットを用いたアナフィラキシー試験は、タンパク質性医薬品に対して基本的には常に陽性になるものであり、それだけではヒトでの反応を予測できるものとはいえない。したがって、化学合成医薬品を主な対象としたこのようなアナフィラキシー試験をタンパク質性医薬品に画一的に適用しても、抗原性を評価する目的ではほとんど意味がないと考えられる。タンパク質性医薬品において抗原性試験を実施する場合には、個別に最適な試験計画を立案する必要がある。

(4) 個別留意事項

1) 安全性薬理試験

安全性薬理試験の詳細については、厚生労働省から2001年に公表されたICH S7A「安全性薬理試験ガイドライン」¹⁸⁾を参照されたい。その中で定義されているとおり、安全性薬理試験の第1の目的は、特に臨床用量以上の用量において、望ましくない有害作用を潜在的に引き起こすような薬力学的特性に関して検討することである。これにより得られた知見は、非臨床安全性試験や臨床試験の中でモニタリングすべき安全性評価項目を決定する際にも重要となるし、非臨床試験や臨床試験において認められた有害作用の評価や発現機

序の検討に際しても有用な指標となる。

安全性薬理試験の実施にあたっては、適切な動物モデルを用いて、目的外の薬理作用発現の可能性を調べることになるが、必要に応じて毒性試験や臨床試験の際に目的外の薬理作用を特別に観察すべき項目として組み込むこともある。動物モデルの他に、単離した臓器やその他の *in vitro* の試験系を用いて実施されることもある。

安全性薬理試験では、例えば循環器系、呼吸器系、腎臓系、中枢神経系などの主要な生理的機能を営む系に及ぼす影響を明らかにすることが眼目である。こうした試験は、特定の臓器における毒性の発現機構に関する知見をもたらす可能性がある。これは、ひいてはヒトでの臨床使用・適応に関して十分に考慮すべき情報となる。

2) ファーマコキネティクス(薬物動態)・トキシコキネティクス試験

バイオ医薬品のファーマコキネティクス(PK；薬物動態)・トキシコキネティクス(TK；毒性用量での薬物動態)試験に関しても、すべての製品に共通して適用できる画一的な試験方法を示すことは困難である。しかし、ICH S3A「トキシコキネティクス(毒性試験における全身暴露の評価)に関するガイダンス」²⁴⁾ および S3B「反復投与組織分布試験ガイダンス」²⁵⁾ にも示されているとおり、適切な動物種を用いて単回・反復投与時のPKおよびTKを評価するための試験(組織分布試験を含む)を実施すれば、他の非臨床試験および臨床で参考となる有益な知見を得ることができるであろう。ただし、物質収支については、これを評価するために従前の医薬品で広く用いられているような一連の試験を実施してみても、有用な情報は得られないであろう。

動物の種差によってPK/TKに差異がみられる場合には、この点を、動物を用いた試験によりヒトでのPK/TKを予測したり、毒性試験で用量-反応関係を評価する際の重大な考慮材料として留

意しておく必要がある。免疫系が関与するクリアランス機構のために薬物動態のプロファイルが変化することもあるが、こうした面での影響も考慮しながらPK/TKプロファイルや毒性所見を解釈するよう留意が必要である。また、製品によってはその固有の性質として、サイトカインのようにPKプロファイルから想定される時期より著しく遅れて薬効が発現するものがあつたり、あるいは血漿中濃度がすでに低下しているにもかかわらず薬効が持続するものがあるので、その点も考慮しなければならない。

PK・TK試験を実施する際には、非臨床安全性試験および臨床で使用される予定の製剤もしくはそれと同等/同質のものを使用し、投与経路は可能なかぎり臨床試験で予定されている経路あるいは関連するものとするべきである。剤型・製剤処方・濃度・投与部位や投与量は医薬品の吸収・分布等のパターンに影響する可能性がある。また、可能なかぎりTK試験、すなわち当該医薬品の全身的暴露の評価を非臨床安全性試験に組み込み、検討しておくべきである。

放射性標識タンパク質を試験に使用する場合には、もとのタンパク質の活性や生物学的性質が放射性標識を行っても同等に保たれていることを示すことが重要である。放射性標識タンパク質を用いた際には、*in vivo*でのタンパク質の代謝が速いことや標識に使用した放射性同位体とタンパク質との結合が不安定なことから、組織中の放射活性濃度やオートラジオグラフィーに関するデータの解釈が困難となる場合もある。また、特定のアミノ酸残基を放射性同位体で標識した放射性標識タンパク質を用いる際には、この放射性標識アミノ酸が、体内での代謝の結果、投与した放射性標識タンパク質とは無関係のタンパク質・ペプチドに再利用され取り込まれることがあるため、試験データの解釈の際には注意を要する。

患者での安全域を非臨床安全性試験での暴露(AUC)および投与量に基づき予測するために、臨

床試験に先立って適切な動物モデルを用いた試験を実施し、吸収・血中濃度およびクリアランスに関する情報がある程度得ておく必要がある。

PK・TK試験における分析方法に関して、方法を1種類にするか複数にするかは、ケースバイケースで判断することになるが、その判断の科学的・合理的な根拠を示す必要がある。十分バリデートされた方法であれば、通常1種類でよい場合が多い。放射性標識タンパク質の投与後にTCA沈殿物中の放射能を測定することによっても適切な情報が得られるケースもあるが、それよりも被験物質に特異的な分析方法を用いる方が望ましい。またできるかぎり、動物における試験とヒトの試験とで同一の分析方法を用いるべきである。さらに、血漿中の結合タンパク質や血漿・血清中の抗体が分析能に影響を与える可能性について、その内容や程度を明らかにしておく必要がある。

タンパク質性医薬品に予想される代謝はペプチドおよび構成アミノ酸への分解であり、その代謝経路は一般によく知られている。化学合成医薬品で実施されるような古典的な代謝試験は、タンパク質性医薬品の場合には実施する必要がない。試験実施の必要性や個別の目的に応じて、科学的に意味のある新たな試験方法を慎重に立案し、実施する必要があるであろう。

バイオ医薬品の *in vivo* の薬効について検討する上で、組織・細胞間の基質(例えば血漿・血清・脳脊髄液)内における挙動および結合タンパク質が及ぼし得る影響を明らかにしておくことは重要である。

2007年に欧州医薬品庁(EMA)の医薬品委員会(CHMP)からタンパク質性医薬品のPK臨床評価に関するガイドライン²⁶⁾が公表された。これは、ICH S6ガイドラインを含めた既存のガイドライン等と整合性を図りつつ、特に臨床評価に焦点を当てた補足解説的な位置付けのものであるが、そこに示されたPK評価に関する基本的な考え方は、動物試験においても十分参考になるとと思われる。

3) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験により、用量と、全身や局所での毒性発現との関係を明らかにする有用なデータを得られる可能性がある。このデータは反復投与毒性試験での投与量設定にも利用できる。単回投与毒性試験を延長拡大して、薬理試験あるいは動物モデルを用いての薬効薬理試験の一部とし、用量-反応関係についての情報を収集することもできるかもしれない。このような試験においては、安全性薬理に関する検査項目を含めた試験計画とすべきである。

4) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験に用いる動物種を選択する際に考慮すべき点については、すでに2.2(3)項で述べた。反復投与毒性試験での投与経路および投与方法(例えば、連日投与か間欠投与か)は、臨床適用で予定されている用法やヒトで予想されるAUCを反映して設定すべきである。反復投与毒性試験には可能なかぎりTKの評価を組み込むべきである。

薬理/毒性作用の可逆性や望ましくない作用の増大の可能性の有無、あるいは遅延毒性の可能性の有無を明らかにするため、試験計画においては、通常、回復期間を設定しなければならない。持続性の薬理/毒性作用を示すバイオ医薬品の場合には、回復観察群の動物で当該作用の可逆性が認められるまで観察しなければならない。反復投与毒性試験の試験期間は、臨床で予定されている当該製品の使用期間および適応疾患の種類を踏まえて設定する必要がある。ほとんどの細胞由来タンパク質性医薬品では、反復投与毒性試験における動物への投与期間は1~3ヵ月となっている。短期使用(例えば7日以内)かつ急性の致死性疾患への適応が予定されているバイオ医薬品の場合については、臨床試験の開始あるいは製造販売承認のために必要な反復投与毒性試験成績として、2週間の試験成績があればよいと一般的には考えられて

いる。一方、慢性疾患への臨床適応が予定されているバイオ医薬品では試験期間を6ヵ月とすることが適当であると一般的には考えられているが、場合によっては製造販売承認に必要な試験成績として6ヵ月未満の試験成績で十分とされることもあるし、逆に6ヵ月以上の試験成績を求められることもある。臨床で長期使用を予定しているバイオ医薬品の場合には、長期毒性試験の投与期間を科学的・合理的根拠に基づいて設定し、その妥当性を説明しなければならない。

5) 免疫毒性試験

免疫毒性の評価の1つには、免疫原性を示す可能性に関する評価が含まれる(2.2(3)-5項参照)。細胞由来タンパク質性医薬品の多くは免疫系の賦活化・亢進あるいは抑制を目的としており、そのため体液性免疫のみならず細胞性免疫にも影響を与えることがある。注射部位での炎症反応がみられた場合、それは何らかの賦活化反応が起きた可能性の現れかもしれない。しかし一方で、この注射部位での毒性学的変化が、当該医薬品に含まれるタンパク質によって引き起こされたものでなく、単純な注射による外傷によるか、あるいは溶解液や他の製剤処方成分の作用が原因となって生じた場合もあることを認識しておくことが重要である。さらに、標的細胞の表面抗原の発現が医薬品の投与によって変化することもある。これは当該医薬品が自己免疫反応を引き起こす可能性を示している。免疫毒性学的試験の実施計画には、このような問題を明らかにするために実施される作用機序に関する試験とそれに先立つスクリーニング試験を含む必要がある。しかし、従来の医薬品に対して広く行われている階層別試験方法や標準的な一連の試験方法の組合せは、タンパク質性医薬品の場合には推奨されない。科学的に意味のある新たな試験方法を慎重に立案し、実施する必要があるであろう。

2007年には EMEA CHMP からタンパク質性の

バイオテクノロジー応用医薬品の免疫原性評価に関するガイドライン案²⁷⁾が公表された。まだ案の段階ではあるが、ICH S6 ガイドラインを含めた既存のガイドラインの補足解說的な位置付けのものであり、動物試験による免疫原性の評価に際しても十分参考になるとと思われる。

6) 生殖・発生毒性試験

生殖・発生毒性試験が必要であるかどうかは、対象とする製品、臨床で予定されている適応および対象患者群により決定される。試験のデザインおよび投与計画は、種特異性・免疫原性・生物学的活性および消失半減期の長さを踏まえて、試験ごとに適切に改変・設定することになる。例えば、特に持続的な免疫作用を有するある種のモノクローナル抗体のようなものにおいては、新生児の免疫機能も評価できるように生殖・発生毒性試験の試験デザインを変更・改変することによって、発育に及ぼす免疫毒性の可能性を検討する。

当該医薬品と同一カテゴリー(例えばインターフェロン)に属する他の医薬品の生殖・発生毒性作用に関して、多数の文献情報がすでに存在するというケースがある。このような場合、①当該医薬品での適切な動物種がヒト以外の霊長類しかなく、かつ②類似の医薬品で既知の作用と同様の作用が当該医薬品においても引き起こされる可能性が高いことを作用機序に関する試験で示すことができれば、通常の正式な生殖・発生毒性試験を当該医薬品で実施する必要がなくなることもある。しかし、いずれの場合であっても、生殖・発生毒性に影響を及ぼし得る作用の有無や可能性についての評価は、その科学的根拠を明らかにするべきである^{28)①}。

7) 遺伝毒性試験

従来の医薬品について通常実施されてきた遺伝毒性試験の種類/範囲は、細胞由来タンパク質性医薬品に対しては適切なものでなく、必要とされ

ない。また、大量のタンパク質を投与した場合、それによって解釈不可能な結果をもたらす可能性もある。このような細胞由来タンパク質性医薬品がDNAや他の染色体成分と直接相互作用をするとは考えにくい。しかし、試験実施を考慮すべき場合もある。そのような場合には必要性に応じて、科学的に意味のある新たな試験方法を慎重に立案し、実施するべきであろう。製剤中に不純物が多く含まれる場合やホルモン活性を有する製剤などについては、特に実施を検討するべきともされている^{28)②}。

ある種の細胞由来タンパク質性医薬品では、例えば自然発生した突然変異細胞の選択的な増殖優位性を促進することを介して、突然変異細胞が蓄積し、その結果、がん原性を示す可能性がある。標準的な遺伝毒性試験の組合せは、このような作用を検出するにはデザインされていない。これを検討するためには、既存の試験方法に代わる新たな*in vitro*あるいは*in vivo*モデルを開発し、それを用いて評価を行わなければならないであろう。

遺伝毒性に何らかの懸念があるバイオ医薬品(例えば有機化合物のリンカーを用いて製造した複合型タンパク質)では、新たな試験法の開発も含めて実施可能かつ適切な試験系を用いて遺伝毒性試験を実施する必要がある。

製造工程由来不純物(不純物の分類については第3章参照)の遺伝毒性の可能性を評価するためだけに、標準的な遺伝毒性試験を実施することは適切でないと考えられる。しかし、仮にこれを目的として標準的な遺伝毒性試験を実施する場合には、その妥当性を明らかにする必要がある。

8) がん原性試験

細胞由来タンパク質性医薬品においては、従来の医薬品に広く用いられている標準的ながん原性試験は一般的に不適當である。しかし、細胞由来タンパク質性医薬品であっても、臨床での投与期間・対象患者群および当該医薬品の生物学的活性

(例えば増殖因子・免疫抑制剤など)によっては、特に個別にがん原性の評価を行う必要があるかもしれない。がん原性に対する懸念がある場合には、そのリスクを評価するために様々な検討を行うこととなる。

形質転換細胞の増殖や造腫瘍性に至る可能性があるクローン性増殖を進行あるいは誘発する可能性が考えられるタンパク質性医薬品の場合、予定される対象患者群との関連で検討すべきと想定した種々のヒト悪性腫瘍細胞およびヒト正常細胞における当該医薬品の受容体の発現状況を評価対象とする必要がある。製品が、これらの受容体を発現する正常細胞や悪性腫瘍細胞の増殖を促進させる能力についても明らかにしなければならない。*In vitro*での試験成績からがん原性が疑われる場合には、適切な動物モデルを用いた試験をさらに実施する必要があるかもしれない。長期反復投与毒性試験の検査評価項目に、細胞増殖に関する感度の高い指標を加えることによって、有用な情報が得られる可能性がある。

製品がげっ歯類に対して①生物学的活性を有し、かつ②免疫原性を示さず、さらに③がん原性について他の試験からは評価に十分な情報が得られなかった場合には、1種類のげっ歯類を用いてがん原性試験を行うことを考慮すべきである。投与量の選択は慎重に考慮した上で行わなければならない。がん原性試験での適切な投与量を設定する際に最も科学的なアプローチの1つは、動物におけるPKおよび薬効発現に関する最終解析結果を、動物受容体とヒト受容体との間での特性の異同およびヒトで推測される暴露量(AUCなど)と組み合わせて考察し、決定することである。がん原性試験における投与量設定の妥当性は明示される必要がある。

9) 局所刺激性試験

局所刺激性について検討する必要がある。市販を予定している剤型・製剤処方での局所刺激性試

験が必要である。しかし、妥当な理由がある場合には、代表的な処方剤の製剤を使用してもよい場合もある。単回または反復投与毒性試験に組み込んで局所刺激性を評価できる場合もある。この場合には、必ずしも独立した局所刺激性試験を別途実施する必要はない。

3. おわりに

細胞由来タンパク質性医薬品においては、従来の化学合成医薬品で確立された試験方法をそのまま機械的に適用して試験を実施することは合理的ではない。細胞由来タンパク質性医薬品の非臨床安全性試験の実施にあたっては、そもそもの試験目的を十分に考えた上で、品質・薬理作用・PK、さらに臨床で予定される適応症・対象患者群や投与期間など個々の医薬品の特性に合わせた試験計画を個別に立案して試験を実施する必要がある。細胞由来タンパク質性医薬品の非臨床安全性試験に関する具体的な話題については次節以降に譲るが、科学的にみて合理的な理由があるかぎりにおいては試験内容を簡略化したり、場合によっては試験を実施しなくても問題はない。

この基本的考え方に基づけば、例えば、機能が十分わかっているヒト型タンパク質を臨床では補充療法として生理学的血中濃度の範囲を超えずに用いることを予定しているケースでは、非臨床安全性評価をあえて実施する必要がない試験項目もそれなりに考えられる。その一方で、① 程度の差こそあれ、ヒト型タンパク質には内因性のヒトタンパク質と構造上の差違があり、生体内での挙動の違いや抗原性の問題を考慮する必要があること、② 製品中の不純物によっても抗原性等の安全性上の問題を生じ得ること、③ 補充療法の対象患者では当該タンパク質を欠損/欠乏していることが多く、内因性ヒトタンパク質であっても異物と認識されやすいこと、等の点を1つ1つ科学

的に検討し、適切な非臨床安全性試験を選択、実施する必要があることも事実である。同様に、作用点が高度に選択的なバイオ医薬品であれば安全性薬理試験の一部またはすべてを省略できるという点についても、該当するケースもあるかもしれないという一方で、既知の関連情報が十分集積されていないケースにおいては、「作用点が高度に選択的」であることを科学的に明らかにするために安全性薬理試験の実施が必要となる場合も考えられる。

バイオ医薬品の非臨床安全性試験の実施状況に関する国内製薬企業・外資系企業 25 社を対象とした興味深いアンケート調査の結果が 2002 年に公表されている²⁹⁾。それによれば、細胞由来タンパク質性医薬品の開発を担う各企業は、ICH S6 ガイドライン施行後、ガイドラインのコンセプトであるケースバイケースの考え方に基づいて非臨床安全性試験の試験パッケージやデザイン等を構築していることがうかがわれた、と結論されている。しかし、ICH S6 ガイドラインは、国内の通知⁷⁾ から 7 年以上、日米 EU 3 極の合意²³⁾ からは 10 年近くが経過しており、ICH の場では改訂の機運が出つつあるとも聞いている。本領域ではすでに多くの経験が蓄積され、また、科学技術の進歩は日進月歩であることから、経験と技術の進歩を反映した新たな調和ガイドラインが作成されることは望ましいことである。とはいえ、医薬品の非臨床試験の意義や各製品の特性や臨床適応に応じた科学的・合理的な非臨床安全性評価を行うという原理・原則が変わる訳ではない。バイオ医薬品の開発企業および規制側双方において、これらの意義や原理・原則についての共通の認識と理解の程度が深いほど、応用問題である個々の新規製品の試験や評価にあたって、より合理的、効果的、効率的にこれまでの経験や新たな技術的進歩を活用できるものとする。

参考文献

- 1) 早川堯夫, 永田龍二: バイオロジクスの品質と安全性評価. 医薬品の安全性, 長尾 拓編: 33-52, 南山堂, 2004.
- 2) 早川堯夫: バイオテクノロジー応用医薬品. 臨床試験 2003, 内藤周幸編: 157-179, 薬事日報社, 2003.
- 3) 早川堯夫: バイオテクノロジーを応用した医薬品の特性解析, 品質及び安全性確保の評価科学—組換え医薬品, 細胞培養医薬品, 遺伝子治療用医薬品, トランスジェニック動物由来タンパク質性医薬品, トランスジェニック動物由来細胞治療用医薬品—. 国立医薬品食品衛生研究所報告, 117: 1-38, 1999.
- 4) Hayakawa T.: The Japanese Perspective Regarding Regulatory Concerns for Biotechnology Drugs and Their Scientific Basis. Scientific and Regulators Aspects of Drug Biotechnology, Ed. by Chiu Y.-Y. and Gueriguian J. L.: 468-498, Marcel Dekker Inc., New York, 1990.
- 5) 早川堯夫, 高橋道人, 田中 悟, 松本清司, 戸部満寿夫: バイオテクノロジー応用医薬品の安全性評価のための前臨床試験実施に関する考察. 医薬品研究, 22: 28-40, 1991.
- 6) 早川堯夫: バイオ医薬品の前臨床安全性評価試験. バイオ医薬品および産生細胞の品質・安全性評価法, 小林茂保, 早川堯夫, 山崎修道編: 413-424, エル・アイ・シー, 1992.
- 7) 厚生省医薬安全局審査管理課長: 『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』について. 医薬審第 326 号通知, 2000.
- 8) ① 厚生省医薬安全局審査管理課長: 医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインについて. 医薬審第 1019 号通知, 1998.
② 厚生省医薬安全局審査管理課長: 医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインの改正について. 医薬審第 1831 号通知, 2000.
- 9) ① 厚生大臣: 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令. 厚生省令第 21 号, 1997.
② 厚生大臣: 中央省庁等改革のための健康保険法施行規則等の一部を改正する等の省令. 厚生省令第 127 号, 2000. (注: ①を一部改正)
- ③ 厚生労働大臣: 医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令. 厚生労働省令第 37 号, 2005.
- 10) ① 厚生省薬務局長: 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について. 薬発第 424 号通知, 1997.
② 厚生労働省医薬食品局長: 『医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について』の一部改正について. 薬食発第 0909001 号通知, 2005.
③ 厚生労働省医薬食品局審査管理課長: 医薬品の製造販売承認申請等の際に添付すべき医薬品の安全性に関する非臨床試験に係る資料の取扱い等について. 薬食審査発第 0805001 号通知, 2005.
④ 厚生労働省医薬食品局長: 医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について. 薬食発第 0331038 号通知, 2005.
⑤ 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長: 医療機器の製造販売承認申請の際に添付すべき医療機器の安全性に関する非臨床試験に係る資料の取扱い等について. 薬食機発第 0715001 号通知, 2005.
- 11) ① 厚生労働省医薬食品局長: 医薬品の承認申請について. 薬食発第 0331015 号通知, 2005.
② 厚生労働省医薬食品局審査管理課: 『医薬品の承認申請について』の訂正について. 事務連絡, 2005. (注: ①の別表 2-(1) 中, (4) および (6) のロ 2 をそれぞれ「○」から「×」に, ならびに別表 2-(2) 中, (4)②の「承認基準に適合する医薬品」を「承認基準に適合する医薬品又は (1) から (3) までのいずれの区分にも属しない医薬品で, ①に該当しない医薬品」に訂正)
③ 厚生労働省医薬食品局長: 医療機器の製造販売承認申請について. 薬食発第 0216002 号通知, 2005.
- 12) Hayakawa T.: Some Aspects of the Preclinical Safety of Drugs Produced by Recombinant DNA Technology: Japanese Government Regulatory Position. Preclinical Safety of Biotechnology Products Intended for Human Use, Ed. by Graham C. E. (Progress in Clinical and Biological Research Vol. 235): 15-29,

- Alan. R. Liss Inc., New York, 1987.
- 13) Hayakawa T. : Quality Control of Biotechnological Therapeutic Agents Intended for Human Use in Japan. Therapeutic Peptides and Proteins: Assessing the New Technologies, (Banbury Report 29), Ed. by Marshak D. R. : 309-316, Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1988.
 - 14) 厚生省薬務局審査第1課長, 審査第2課長, 生物製剤課長: 細胞培養技術を利用して製造される医薬品の承認申請に必要な添付資料の作成について. 薬審1第10号課長通知, 1988.
 - 15) Hayakawa T. : Current Regulatory Situation in Japan with Respect to the Preclinical Safety Testing for Biotechnology Products Intended for Human Use. The First International Conference on Harmonisation Brussels 1991, Ed. by D'Arcy P. F. and Harron D. W. G. : 295-301, Greystone Books Ltd., Northern Ireland, 1992.
 - 16) 林 裕造, 大森義仁, 大野泰雄, 早川堯夫, 吉田耕一, 秋元 健, 黒川達夫: Workshop Safety-安全性部門-. 第1回 ICH-21世紀への扉: 医薬品産業・ボーダレス時代へ, 厚生省薬務局新医薬品課監修: 41-74, 薬業時報社, 1992.
 - 17) 厚生省薬務局審査第1課長, 審査第2課長, 生物製剤課長: 医薬品毒性試験法ガイドライン. 薬審1第24号通知「医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」別添, 1989. (注: その後, 表3に挙げたICH非臨床安全性ガイドラインが新たに公表されたことに伴って試験項目の削除や内容の修正が適宜実施された結果, 現在この中で挙げられている試験項目は, 単回投与毒性試験, 反復投与毒性試験, 生殖・発生毒性試験, 皮膚感作性試験および皮膚光感作性試験の5種類のみ)
 - 18) 厚生労働省医薬局審査管理課長: 安全性薬理試験ガイドラインについて. 医薬審発第902号通知, 2001.
 - 19) 早川堯夫, 永田龍二: 再生医療分野における指針・ガイドライン: 再生医療の適正かつ効果的な推進を目指して. 再生医療, 3(3):11-19, 2004.
 - 20) 早川堯夫, 石井明子: 先端的生物ロジクス開発の現状と新たなバイオ創薬に向けての課題. 医薬品研究, 33:693-729, 2002.
 - 21) 井上忠志, 原田喜充, 古田 盛, 河村泰仁, 栗原 厚, 黒川美佐男, 中澤隆弘, 佐神文郎: 非臨床試験資料の審査において申請者側が抱える問題意識-製薬協アンケート調査結果の解析-. 医薬品研究, 36:388-397, 2005.
 - 22) ① Serabian M. A. and Pilaro A. M. : Safety Assessment of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals, ICH and beyond. Toxicol. Pathol., 27:27-31, 1999.
 ② 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の概要. 医薬品非臨床試験ガイドライン解説2002-毒性試験法ガイドライン・安全性薬理試験ガイドライン・非臨床薬物動態試験ガイドライン-, 医薬品非臨床試験研究会監修: 83-94, 薬事日報社, 2002.
 ③ Brennan F. R., Shaw L., Wing M. G. and Robinson C. : Preclinical Safety Testing of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals: Understanding the Issues and Addressing the Challenges. Mol. Biotechnol., 27:59-74, 2006.
 ④ Nakazawa T., Kai S., Kawai M., Maki E., Sagami F., Onodera H., Kitajima S. and Inoue T. : "Points to Consider" Regarding Safety Assessment of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals in Non-Clinical Studies (English Translation). J. Toxicol. Sci., 29 : 497-504, 2004. (注: Erratum in J. Toxicol. Sci., 30:73, 2005.)
 ⑤ Snodin D. J. and Ryle P. R. : Understanding and Applying Regulatory Guidance on the Nonclinical Development of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. BioDrugs, 20:25-52, 2006.
 - 23) The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Steering Committee : ICH Harmonised Tripartite Guideline "Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals." 1997. (注: <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/safety/s6/e-s6.pdf>)
 - 24) 厚生省薬務局審査課長: トキシコキネティクス(毒性試験における全身の暴露の評価)に関するガイダンスについて. 薬審第443号通知, 1996.
 - 25) 厚生省薬務局審査課長: 反復投与組織分布試験ガイダンス. 薬審第442号通知, 1996.
 - 26) Committee for Medicinal Products for Human Use,

- European Medicines Agency : Guideline on the Clinical Investigation of the Pharmacokinetics of Therapeutic Proteins. 2007. (注 : <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/8924904enfin.pdf>)
- 27) Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency : Draft Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins. 2007. (注 : <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/1432706en.pdf>)
- 28) ① 厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター : 毒性 Q&A. 医薬品研究, 34 : 616-618, 2003.
- ② 厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター (茂野雄城) : 毒性 Q&A. 医薬品研究, 34 : 207-208, 2003.
- 29) 紙田祐介, 志垣隆通, 古賀照二, 野村明生, 柴田雅美, 前田康行, 古賀朋子, 堀籠博亮, 黒川美佐男, 鈴木 出, 庭野吉己, 中澤隆弘, 松澤利明 : バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床安全性試験における留意点 - 製薬協アンケート調査結果の解析 -. 医薬品研究, 34 : 358-367, 2003.

※ 特記のないかぎり, 上記参考文献中の法令等は厚生労働省法令等データベースシステム[<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/index.html>]で検索することにより閲覧可能。

(永田龍二 / 早川堯夫)

概論 細胞・組織利用医薬品等の品質及び安全性の確保

はじめに

バイオテクノロジーの発展によって、ヒトや動物の細胞を大量に培養増殖させることや、細胞・組織に各種の加工を行うことにより、その細胞・組織の性質や機能を改変することが可能になってきた。これらの細胞を患者に投与することにより癌を始め様々な疾病の治療を行うことが試みられている。このようないわゆる細胞・組織利用医療の試みは、従来は臨床現場において医師の裁量による治療研究として実施されてきたが、近年、米国を中心に、企業活動として治療用細胞・組織の開発や製造が活発に行われ始めており、わが国においても同様の動きがみられる。細胞・組織利用医薬品の製造管理や品質・安全性確保には従来の医薬品にはない様々な特徴や留意点があり、また、細胞・組織の由来、製造方法、特性、用法などによる特徴や留意点のバリエーションも多岐にわたるが、少なくとも具体化が想定されるものについては、これらに対応し、どのような製造管理法、品質・有効性・安全性評価法、品質管理法が必要であるかがあらかじめ明らかにされていることが望まれる。

細胞・組織利用医薬品の品質、安全性確保策については、1995年～1997年にかけて厚生科学研究で「細胞治療の安全性評価に関する研究(班長：早川堯夫)」が実施され、その成果は1997年に厚生省に報告されたほか、公表論文としてもまとめられている¹⁾。これは、当面開発されてくるであろう治療用細胞の状況を把握し、医薬品製造の観点からどのように品質、有効性、安全性を確保していくべきかについて広範な検討を行ったも

のである。また、1997年～1999年にかけて厚生科学研究で「遺伝子組換え動物由来細胞の安全性・品質確保のための評価に関する基礎的研究(班長：早川堯夫)」が実施され、1999年厚生省に成果報告書が出されたほか、その後の内外の動向も踏まえ、改めて公表論文としてもまとめられている²⁾。一方、医療機器の観点からの「組織細胞工学技術を用いた医療技術・用具の有効性、安全性、品質評価方法に関する厚生科学研究班報告書(班長：中村晃忠)」が1999年4月に出された。これらの基礎研究を踏まえて厚生省医薬安全局(現厚生労働省医薬食品局)は、「細胞・組織利用医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」を1999年7月31日付けで通知した。これは、標題に関するアウトラインを示したものであった。この通知をさらに充実させるべく、厚生省医薬安全局では、中央薬事審議会バイオテクノロジー部会及び同部会細胞・組織利用医薬品等検討小委員会を中心に検討を重ね、2000年12月に「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(以下、「基本的考え方」と略する)」及び「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(以下、「旧指針」と略する)」を公表した。

「基本的考え方」は、細胞・組織を取扱う際の基本的要件を示すとともに、細胞・組織利用医薬品又は医療機器(以下、「細胞・組織利用医薬品等」という。)の品質及び安全性、並びに細胞・組織の取扱いに関する科学的及び倫理的妥当性を確保することを目的として作成されたものである。その背景説明として、

①細胞・組織利用医薬品等については、細

胞・組織に由来する感染症の伝播の危険性が懸念されるため、細菌、真菌、ウイルス等に汚染されていない原料の使用、製造工程における汚染の防止等を図ることが不可欠である。

②また、不適切な製造等による不良製品の製造、不適切な製品の取扱いや使用による問題の発生を防止する必要がある。

③このような観点に立ち、細胞・組織の採取から、製造、使用まで一貫した方策が必要である。

との趣旨が述べられている。「基本的考え方」に示された方法以外の方法を採用する場合には、品質及び安全性確保の観点からその必要性及び妥当性を説明し、その根拠を示すことが必要であり、「基本的考え方」に示された事項は、細胞・組織利用医薬品等の承認後のみならず、治験時においても適用されるとされている。

一方、「旧指針」は、ヒト由来の細胞・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。)の品質及び安全性確保のために必要な基本的要件を定めるとともに、確認申請にあたって添付すべき資料の内容を示したものである。細胞・組織加工医薬品等の製造業者又は輸入業者は、当該医薬品等が「旧指針」に適合していることの確認を厚生労働大臣に求めてきたが、このいわゆる適合性についての確認申請にあたっては、その時点の学問水準を反映した合理的根拠に基づく資料を提出することとされている。

その後、何例かの確認申請や指針適合性確認もなされ、また承認間近の製品も出てきている。その一方で、現行通知を本分野の進歩や国際状況を踏まえることや、また指針内容をより明解にすることにより、製品開発及び確認申請、審査の一層の充実、促進を図ることを期待する声も少なからず出てきた。そこで、厚生労働省医薬食品局は、2006年度より厚生労働科学研究班(班長：早川堯夫)を組織して、現行通知見直しのための検討を

実施している。「旧指針」に関して研究班から出された改訂の主な柱は、次のとおりである。

- 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あ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。なお、「基本的考え方」についても製品の特徴を踏まえた上でGMPやQMSの視点から補完したものが検討されつつある。本稿執筆時点では、「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)」(以下、「自己由来製品に関する新指針(案)」と略す)、記載要領(案)、Q&A(案)が意見募集に入った段階である。また、「ヒト(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(案)」(以下、「同種由来製品に関する新指針(案)」と略す)も作成作業が着々と進んでいる。しかし、これら新たな両指針案も既存のものとは本質的なコンセプトに変わるところはない。
- このような事情から、本稿では、現段階での正式通知(「基本的考え方」及び「旧指針」)を踏まえながらも、適宜、意見募集中の「自己由来製品に関する新指針(案)」及び作成中の「同種由来製品に関する新指針(案)」を交え、細胞・組織利用医薬品等の品質及び安全性の確保について概説する。

I. 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

1. 目的、基本原則及び定義

「基本的考え方」の目的は上述のとおりである。

「細胞・組織利用医薬品等」とは、生物由来医薬品又は生物由来医療機器のうち、ヒト又は動物の細胞・組織から構成されたものをいい、自己の細胞・組織を原材料とする医薬品及び医療機器が含まれる。ただし、血液製剤は含まれない、と定義されている。こうした細胞・組織利用医薬品等については、細胞・組織に由来する感染症の伝播等の危険性を完全には排除し得ないおそれがあることから、他の治療薬や治療法と比較して有用性が同程度以上であるときに使用することを基本原則としている。

2. 細胞・組織採取について

細胞・組織採取に関連する事項として、

- 1) 採取医療機関等
- 2) 採取に関する説明・同意等
- 3) 無対価での提供
- 4) ドナー及びドナー動物の選択基準及び適格性
- 5) 採取作業の適切性の確保
- 6) 記録

が挙げられる。以下にそれぞれ留意すべき点を述べる。

2.1 細胞・組織を採取する医療機関等について

細胞・組織を採取する医療機関等については、適切な施設・設備やスタッフを有する他、倫理委

員会の存在が求められ、委員会が満たすべき要件がある。さらには製造業者においても倫理委員会を設置し、細胞・組織利用について倫理的及び科学的観点から調査審議する必要がある。

細胞・組織を採取する医療機関等については、次の要件又はこれと同等以上の要件を満たす必要がある。

- 1) 細胞・組織の採取及び保存に必要な衛生上の管理がされており、採取に関して十分な知識、技術を持つ人員を有していること。
- 2) ヒトの細胞・組織を採取する場合には、採取を行うことの適否に関する調査審議を行うための倫理委員会が設置されていること。
- 3) 倫理委員会については、次に掲げる要件を満たすこと。
 - ① 細胞・組織の採取について倫理的及び科学的観点から十分に審議を行う体制が確保されていること。
 - ② 運営方法に関する規則が定められており、それが公開されていること。
 - ③ 委員には、倫理・法律面の有識者、科学面の有識者、市民の立場の人が参画していること。
 - ④ 外部の人及び倫理・法律面の有識者又は市民の立場の人の参画に関しては、全体の委員の人数を勘案し、委員構成を適正な割合に保つことが必要であること。
 - ⑤ 施設の長、細胞・組織を採取する者、細胞・組織の採取を依頼する者と密接な関係を有する者等が審議及び採決に参加していないこと。
 - ⑥ 倫理委員会は、倫理・法律面の有識者又は市民の立場の人が1名以上出席しなければ、審議又は裁決のための会議を開くことができないこと。
- 4) 採取されたヒトの細胞・組織を利用する製造業者、輸入販売業者又は国内管理人(以下「製造業者等」という)にあっても、2)に準じた委員会を設置し、細胞・組織利用について倫理

的及び科学的観点から調査審議を受けることを考慮すること。

2.2 細胞・組織採取に関する説明、同意等

細胞・組織採取に関して最も重要なことは、「ドナー」、すなわち細胞・組織利用医薬品等の原材料となる細胞・組織を提供するヒトが、採取の目的、人権保護、その他必要な事項について適切な説明を受け、十分な理解の上、あくまで自由意志により同意することが前提になるということである。ドナー本人が説明を受け同意を与えることが困難な場合又は単独で完全な同意を与える能力を欠いている場合においても上記の前提に準ずるような要件を満たし、本人の親権者、配偶者、後見人等の「代諾者」による同意を必要とする。ドナーが死亡している場合には、下記(3)に示すように遺族による同意を必要とする。なお、臓器の移植に関する法律(平成9年法律第104号)に基づいて脳死と判定された人からの提供は想定していない。「ドナー動物」についても適切な委員会の承認と動物福祉の精神を前提とする。

「基本的考え方」では、細胞・組織採取に関する説明、同意等に関して以下のような提言をしている。

(1) 文書による説明と同意の取得

細胞・組織の採取を行う者はドナーとなる者に対して、ドナースクリーニングの実施前に細胞・組織の利用目的、個人情報の保護、その他採取に関する事項について当該者の理解を得るよう、文書を用いて十分に説明し、自由意思による同意を文書により得なければならない。

なお、説明にあたっては、同意の拒否及び撤回の権利があり、拒否又は撤回することにより当該者が不利益な扱いを受けないことを明らかにすること。

(2) 代諾について

ドナー本人が説明を受け同意を与えることが困

難な場合又は単独で完全な同意を与える能力を欠いている場合において、下記の要件を満たす場合に限り、代諾者の同意により細胞・組織の採取を行うことができること。

- 1) 当該ドナーからの細胞・組織採取が細胞・組織利用医薬品等の品質、安全性の確保の観点等から必要とされる合理的理由があること。
- 2) 代諾者はドナーの意思や利益を最もよく代弁できると判断される者でなければならず、代諾者の同意に際しては、ドナーと代諾者の関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。
- 3) この場合においても、細胞・組織を採取する者は可能な限りドナーにその理解力に応じた説明を行うとともにドナー本人からも同意を得るよう努めること。
- 4) 採取を行う医療機関の倫理委員会において、当該ドナーからの細胞・組織の採取の科学的、倫理的妥当性が審査され、了承されていること。

(3) ドナーが死亡している場合

死体から細胞・組織の提供を受ける場合には、遺族に対して(1)に従って説明し同意を得ること。なお、細胞・組織の採取は、当該ドナーが細胞・組織の提供を生前に拒否していない場合に限ること。

(4) 手術等で摘出された細胞・組織を利用する場合

手術等で摘出された細胞・組織を利用する場合においても、(1)及び(2)に従って同意を得ること。なお、このような場合にあつては、当該手術等が細胞・組織採取の目的を優先して行われることがあつてはならない。

(5) 動物福祉

ドナー動物から細胞・組織の採取を行う者は、採取を行う施設等において動物委員会の承認を受け、動物福祉の精神に基づいて実施すること。

2.3 無対価での細胞・組織の提供

ドナーからの細胞・組織の提供は無対価で行われるものとする。ただし、細胞・組織の提供により生じるドナーの負担につき、交通費等実際にかかった費用を勘案しつつ、倫理委員会の了承を得た上で、適切な補填がなされることはこの限りでない。

2.4 ドナー及びドナー動物の選択基準及び適格性

細胞・組織利用医薬品等については、細胞・組織に由来する感染症の伝播の危険性が懸念されるため、細菌、真菌、ウイルス等に汚染されていない原料の使用が不可欠である。このため、ドナー及びドナー動物の選択基準及び適格性、検査方法に関して留意すべき事項が、「基本的考え方」に述べられている。

まず、ドナー(ヒト)の場合、細胞・組織の採取にあたっては、細胞・組織提供の適格性を確認するために、利用の目的に応じて問診等の診断及び検査を行う必要がある。

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、パルボウイルスB19感染症については、問診及び検査(血清学的試験や核酸増幅法等)により否定する必要がある。また、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。

このほか、

- ① 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
- ② 敗血症及びその疑いのあるもの
- ③ 悪性腫瘍
- ④ 重篤な代謝、内分泌疾患
- ⑤ 膠原病、血液疾患
- ⑥ 肝疾患
- ⑦ 痴呆症(伝達性海綿状脳症及びその疑いのあるもの)

るもの)

については既往歴、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の適格性を判断する必要がある。ただし、自己由来の細胞・組織を用いる場合は必ずしもドナースクリーニング(すなわち、ドナーが細胞・組織利用医薬品等の原材料となる細胞・組織を提供するための適格性を満たしているかどうかを決定するための診断及び検査を行い、適格性を判断すること)を必要としない。

検査方法については、当然のことながら、その時点で最も適切とされる方法を採用する必要がある。その趣旨に基づけば、検査項目及び検査方法については、感染症等に関する新たな知見及び学問・技術の進歩に鑑み、随時見直しを行う必要があるということでもある。

ところで、適切な検査項目や検査方法を採用したとしても、「ウインドウ・ピリオド」、すなわち感染初期に細菌、真菌、ウイルス等又は細菌、真菌、ウイルス等に対する抗体が検出できない期間のために、検査結果が見かけ上、陰性になることもある。したがって、検査項目、検査方法によっては、ウインドウ・ピリオドを勘案しながら、可能な限り適切な時期に再検査を実施し、ドナーが細胞・組織を提供するための適格性を満たしているかどうかを決定する必要がある。

細胞・組織利用医薬品等の原料となる細胞・組織を採取する対象が動物の場合、細胞・組織を提供するドナー動物に関して次のような点に留意する必要がある。

- 1) 動物種を選択にあたっては、内在性のレトロウイルス等の動物種ごとの微生物学的特性を考慮すること。
- 2) 動物由来感染症等の伝播を避けるため、動物の受入段階の検査や受入れ後の飼育管理等を適切に行うことにより、採取する細胞・組織の適切性を確保すること。
- 3) ドナー動物の飼育管理にあたっては、あらか

じめ各作業について標準操作手順書を作成すること。また、ドナー動物への感染症の伝播を防ぐための封じ込めの設備等、適切な設備の整った施設で飼育を行うこと。

- 4) 動物の受入段階、飼育管理時等に実施する試験、検査についてあらかじめ項目及び適格性を判断する基準を設けること。特に、感染症等に関する検査については、動物種ごとに検査すべき項目が異なる点に留意すること。
- 5) ドナー動物を取り扱う者は、動物福祉の精神に基づいて取り扱うこと。

2.5 採取作業の適切性の確保

採取作業の適切性の確保に関連しては、微生物汚染防止の観点と、提供者に対する礼意の保持の観点からの留意事項がある。

まず、細胞・組織の採取にあたっては、採取の過程における微生物等の汚染を防ぐために必要な措置を講じる必要がある。また、必要に応じて、採取された細胞・組織に対して細菌、真菌、ウイルス等の汚染に関する適切な検査を行い、採取時の微生物汚染、細菌、真菌、ウイルス等の存在を否定する必要がある。検査項目及び検査方法については、感染症に関する新たな知見及び学問・技術の進歩に鑑み、随時見直しを行う必要がある。

倫理的観点として、ドナーが死亡している場合の死体からの細胞・組織の採取にあたっては、提供者に対する礼意の保持に留意する必要がある。

2.6 細胞・組織の採取に関する記録

ドナースクリーニングやドナー動物の受入検査、飼育管理等の実施、採取作業の実施、採取された細胞・組織の検査等にあたっては、記録を作成する必要がある。

原材料となる細胞・組織に関して作成され、確認できるようにしておくべき記録には、

- ① 採取医療機関又は採取施設名
- ② 倫理委員会議事録
- ③ 同意説明文書
- ④ 同意文書
- ⑤ 採取年月日
- ⑥ ドナースクリーニングのための診断及び検査結果
- ⑦ 動物に関する受入記録
- ⑧ 飼育管理記録
- ⑨ 採取作業の記録

等が含まれる。このうち、①、②、⑤、⑥、⑨が共通で、③、④がドナー(ヒト)に特有のもの、⑦、⑧がドナー動物に特有のものである。これらのほか、必要に応じて、細胞・組織提供後もドナーの遅発性感染症の発症等について情報が得られる体制を確保する必要がある。

上記の確認できるようにしておくべき記録については、原則として製品の有効期間最終日より少なくとも10年間を経過した日まで保存する必要がある。10年という年限については、記録が膨大になったときに保存体制が現実的に可能かという観点と、一方でレシピエントにおける遅発性感染症の発症の可能性を考慮したとき妥当かどうかの議論があった。前者については、細胞・組織利用医薬品等に関して未知、未経験の要素も多く、安全性に関する懸念をより重視すべきとの観点から、当分の間は、保存管理の困難さは克服するべきであるとされた。遅発性感染症に関する懸念は、細胞・組織採取時に、伝達性海綿状脳症及びその疑いのあるもの、輸血や移植医療を受けた経験の有無等を含めたドナーの適格性に関するドナースクリーニングをきちんと行うという前提や、その後の10年間必要に応じてドナーの遅発性感染症の発症等について情報が得られる体制を確保するという前提に立ち、かつ、製品の有効期間最終日より少なくとも10年間としていることから、現時点ではとりあえず妥当であるとされた。この期間は米国FDAの規制との整合性も考慮したものである。

なお、製品の製造や治療の成否の確認、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について、適切な期間これを保存することを考慮することとされている。

3. 製造段階における安全性確保対策

細胞・組織利用医薬品等の品質・安全性確保のためには、細菌、真菌、ウイルス等に汚染されていないなど適切な原料を使用することはもとより、製造工程中における汚染の防止等を図ることや、不適切な製造等による不良製品の製造及び不適切な製品の取り扱いによる問題の発生を防止するなど、製造段階における安全性確保対策を講じる必要がある。対策には、

- ① 一貫性のある品質管理システムの構築、適切な施設・設備での製造や保管方法の採用
- ② 標準操作手順書の作成
- ③ 原材料となる細胞・組織の適切な受け入れ
- ④ 試薬等の受入試験実施
- ⑤ 製品の試験検査
- ⑥ 細菌、真菌、ウイルス等の汚染の危険性の排除策
- ⑦ 検疫、出荷、配送に際しての適切な措置
- ⑧ 製造工程に関する記録の作成
- ⑨ 最新技術の反映

などの項目が含まれる。これにより、製造工程中における汚染の防止等を図り、細胞・組織に由来する感染症の伝播の危険性に関する懸念を排除していくことが不可欠である。

3.1 品質管理システム、施設・設備、保管方法

細胞・組織利用医薬品等の原材料、その製造工程にある細胞・組織及び最終製品を取り扱う施設

は、製品の特徴に応じて一貫性のある品質管理システムを構築する必要がある。また、細胞・組織利用医薬品等の製造にあたって、原料の受入、加工処理、中間段階の製品、最終製品等の保管等の作業に必要な施設、設備があり、これらの作業区域は他の作業区域と区分されている必要がある。さらに、取り違えや細菌、真菌、ウイルス等の伝播の危険性を避けるために、製造工程において複数のドナーからの細胞・組織を同一室内で同時期に取り扱ったり、交叉汚染を引き起こすような保管方法を採らないようにする必要がある。

「基本的考え方」には、施設・設備等について、上記以上の言及はない。しかし、基本的には、「生物学的製剤等の製造管理及び品質管理基準について」（生物学的製剤等GMP）（平成9年4月1日薬発第506号、平成11年4月30日医薬発第611号一部改定）並びに「組換えDNA技術応用医薬品の製造のための指針について」（昭和61年12月11日薬発第1051号、昭和62年5月21日薬発第434号一部改定）を参考にするとよいと思われる。以下には製造施設及び設備に関する参考事項を述べる。

細胞・組織利用医薬品等の製造は定められた製造施設と作業区域で行う必要がある。製造施設的位置、製造施設の平面図と施設内での作業区域の位置、作業区域の平面図を明示できるようにしておくこと。原料、試薬、最終製品等の保管場所や試験検査を行う場所も定めてあること。細胞・組織利用医薬品等の製造に用いる主要設備・装置について提出できるようにしておくことなどが必要である。

上記のように、作業区域は、他の区域と区別して設置する。作業区域は原則として細胞・組織ごとに設けることが望ましく、各区域は隔離された構造であること。作業区域には、よく整備された細胞製造装置が設置されていること。また、取り扱う細胞について別に定められた各種試験検査（理化学的、生物学的あるいは免疫学的性状の試験検査等）をするための設備を有すること。培地調製の

ための設備、製造又は試験検査に使用する器具、器械、容器等を洗浄し、滅菌するための設備、製造従事者の更衣設備、その他必要と思われる設備・装置を有すること。一般的に細胞・組織の培養条件は微生物の増殖に適した環境でもあるため、雑菌等の汚染対策は特に配慮するべきである。可能な限りこれらの設備は治療用細胞・組織培養専用を用いること。少なくともインキュベーターや作業フードは治療用細胞・組織培養専用にすること。

細胞・組織及びその培養液と直接接触する可能性のある器具及び環境は無菌かつそれを維持できる構造であること。万が一何らかの汚染が発覚し、その除染作業が行われる場合にはその手順についてバリデートする必要がある。細胞・組織及び細胞・組織培養液に直接接触するか又は接触する可能性のある培養容器等は医薬品製造用に設計製造されたものであること。やむを得ず市販の容器等を用いる場合には、*in vitro* 細胞・組織培養用として適正な品質評価を受けたものを用い、さらに目的に応じた性能、安全性等を評価した上で、使用すること。また、その方法、根拠を示せることなどが必要である。

遺伝子組換え実験や組換え体を取り扱う工程は定められたレベルの封じ込め施設内で実施することが必要である。

なお、バイオリアクターや密閉あるいは半密閉バッグなどの自動細胞培養装置の使用により培養への人的操作を削減し、それにより汚染の可能性を減らすなど、より高い安全性確保のために、新規な装置を導入あるいは使用する場合がある。このような場合には、医薬品製造用装置として適切であることの評価のため、その有用性と妥当性を明らかにしておくことが必要である。例えば、使用される培養システムについて、

- ① そのシステムの詳細
- ② 細胞の生存率、機能、生産された細胞収量についての結果
- ③ 全ての部品が安全性上問題がないこと
- ④ 無菌性を繰り返し維持できるデータ

などについて提示できるようにしておくことが必要である。

3.2 標準操作手順書

製造工程において行われる各操作について、標準操作手順書を作成する必要がある。また、標準操作手順書の作成にあたっては、滅菌等の操作について、あらかじめ予備的操作等によりバリデーションを実施する必要がある。なお、事故等の緊急時の作業手順を予め確立しておく必要もある。

細胞・組織利用医薬品等の製造に関する作業の概要と各作業工程に関する標準操作手順書は、その妥当性が裏付けられているとともに、以降その一定性を維持する必要がある。

手順書等を改変する場合は、細胞等の純度、回収率、細胞機能の保持、及び安全性等を十分評価した上で実行する必要がある。

3.3 原材料となる細胞・組織の受け入れ

原材料となる細胞・組織を受け入れる際には、2.6に述べたような記録により、必要な基準を満たした適切なものであることを確認する必要がある。

3.4 試薬等の受入試験検査

製造工程において使用される試薬については、規格を設け、受入試験検査を実施する必要がある。

細胞・組織の採取や分離、加工工程に用いる資材や試薬は安全性、有効性、安定性等の保証されている医療器具、医薬品、又はそれに準ずる生物学的純度の高いものを用いるべきである。使用目的への適格性試験やバリデーションの実施、適正な品質管理法を設定し実施することは目的に合う品質を確保するための重要な方策となる。使用した試薬や容器等のロットを記載し、記録を保存することも重要である。

3.5 製品の試験検査

最終製品に関して、規格を設け、試験検査を実施する必要がある。また、製造工程中の製品についても、必要に応じて規格を設け、試験検査を実施する必要がある。

3.6 細菌、真菌、ウイルス等の汚染の危険性の排除

製品の特性に応じて、

- ①原料となる細胞・組織の受入時のドナースクリーニング記録の確認
- ②製造工程における汚染防止
- ③製造の各段階での試験及び検査
- ④妥当性の確認された方法による不活化・除去法の導入

などの方策を適宜組み合わせることにより、細菌、真菌、ウイルス等の汚染の危険性を排除する必要がある。

3.7 検疫、出荷、配送

検疫に関しては、ドナーごとに2.4項で述べたドナースクリーニング、及び3.5項で述べた製品試験及び検査が完了し、製品の適格性が明らかになるまで、特別な理由がない限り当該製品を出荷してはならないとされている。なお、ドナースクリーニング、製品試験、検査が完了するまでの間、出荷前の製品を保管する場合、表示、保管区域の隔離等により、製造前の原材料となる細胞・組織、出荷が可能な他の製品等と区別し、当該製品が不適切に出荷されたり、操作が加えられないような方策を採る必要がある。

出荷にあたっては、製品ごとに出荷先医療機関名、出荷日等を明らかにしておく必要がある。

配送の際には、温度管理等製品の品質を保つために必要な措置を講ずる必要がある。

3.8 製造工程に関する記録

製造工程において行われた各操作、試験及び検査の記録並びに出荷及び配送に関する記録を作成する必要がある。

また、最終製品ごとに、原材料となった細胞・組織に関する2.6項に示した記録及び上記の製造記録、試験及び検査記録、出荷及び配送記録が確認できるようにしておく必要がある。これらの記録は、原則として製品の有効期間最終日より少なくとも10年間を経過した日まで保存する必要がある。なお、製品が承認され、特定生物由来製品に指定されると、医療機関での使用記録は20年、製造業者等の製品譲渡記録は30年とされている。

3.9 最新技術の反映

製造工程や試験検査については、必要に応じて見直しを行い、最新の知見、技術等を反映させる必要がある。

4. 職員及び組織並びに管理体制等

細胞・組織利用医薬品等の品質及び安全性の確保や細胞・組織の取扱いに関する科学的及び倫理的妥当性を確保するためには、上記2項や3項に示した「細胞・組織の採取段階」から「製造段階」、さらには次項で述べる「使用段階」に至るまで一貫した方策が必要である。こうした方策を確実に実施していくためには、適切な職員を配置した組織を整備するとともに、職員に対する定期的な教育訓練や適切な健康管理が不可欠である。

4.1 職員及び組織

細胞・組織利用医薬品等の製造等にあたる職員や組織については様々な観点から留意すべき事項

がある。まず、科学的専門性の観点での留意事項として、細胞・組織の採取、保管、製造工程における各操作並びに試験及び検査等は、細胞の取扱い、細胞培養技術又は医薬品製造技術等について、それぞれ適切な専門的知識、技術及び経験を有する者の管理及び責任のもとに実施する必要がある。また、個人情報の保護等の観点から、製造業者等は、細胞・組織利用医薬品等の製造、輸入販売等にあって知り得たドナーや患者等に関する個人情報や安全性等に関する情報を適切に取扱うために、責任者を任命し、管理にあたらせる必要がある。安全性確保の観点からは、細胞・組織の採取や加工を実施する直前に、細胞に対して感染及び汚染の可能性のある微生物やウイルス等の取扱いに従事した者及び細胞の安全性や純度に望ましくない影響を与える可能性のある者の当該施設への入室を禁止する必要がある。

4.2 教育訓練

製造作業の開始前に、製造従事者に対し「基本的考え方」を熟知させるとともに、

- ① 製品に関する知識
 - ② 製造に用いる細胞・組織の安全な取扱いに関する知識及び技術
 - ③ 設備・装置に関する知識及び技術
 - ④ 製造工程の安全性に関する知識及び技術
 - ⑤ 事故発生時の措置に関する知識及び技術
- に関する教育訓練を行う必要がある。教育訓練については、定期的実施する必要がある。

4.3 健康管理

製造従事者からの製品への感染の可能性を極力排除するために、製造業者は、製造従事者に対し、定期健康診断を行い、細胞・組織利用医薬品等を取り扱うのに不適当な者を製造作業に従事させてはならない。

同時に、作業環境に対する配慮として、製造業者は、細胞・組織利用医薬品等の製造にあたって、あらかじめ作業区域内における感染の予防及び治療の方策について検討しておく必要がある。

また、製造業者は、作業区域内において感染のおそれが生じた場合は、直ちに製造従事者に対し健康診断を行い、適切な措置を講ずる必要がある。なお、製造従事者に製品あるいは製造工程由来の未知の感染性物質が伝搬し、新たな感染症を発生させる可能性や製造従事者由来の未知の感染性物質が製品に伝搬し、将来、患者において新たな感染症を発生させる可能性も理論的には考えられる。このような事態における原因追跡を可能にするため、必要に応じて、製造従事者について製造従事前に同意を得て血清をあらかじめ採取し、当該製造従事者が製造に従事している期間中及び従事することを終えた日以降も適切な期間これを保存するか、製品の保存によってこれに代える措置を講じておく必要がある。

これら、製造従事者に対する健康診断の実施、血清の採取、保存にあたっては個人情報の保護等、製造従事者の人権に配慮する必要がある。

5. 使用段階における安全性確保対策

細胞・組織利用医薬品等による問題の発生を防止するためには、細胞・組織に由来する感染症の伝播の危険性など製品の特徴に留意して、使用段階まで一貫した安全性確保対策が必要である。使用段階における対策としては、

- ① 医療機関及び医療関係者への製品に関する適切な情報提供
 - ② 患者等に対する説明と適用についての同意
 - ③ 患者等の試料等の保存
 - ④ 患者等に関する情報の把握
- などが挙げられる。

5.1 製品情報提供

製造業者等は、医療機関及び医師等の医療関係者へドナースクリーニングや最終製品の試験、検査の結果、製造番号あるいはロット番号等製品に関する情報を適切に提供しなくてはならない。

5.2 説明と同意

細胞・組織利用医薬品等を患者等に適用する者は、患者等に対して、予測される医療上の利益やリスク、5.3項及び5.4項、並びに6項に述べる患者の記録の管理、個人情報の保護等について、十分な説明を行い、適用についてあらかじめ同意を受ける必要がある。

5.3 患者等の試料等の保存

細胞・組織利用医薬品等を適用された患者等に関して、将来新たに感染症が生じた場合に、その原因が当該細胞・組織利用医薬品等に起因するかどうかを明らかにするために、製造業者等は最終製品を適切な期間保存するとともに、可能な限り、医療機関の協力を得て適用前の血清等の試料及び患者の感染症に関する適用前後の記録を製品に応じた必要な期間保存しておく必要がある。

5.4 患者等に関する情報の把握

細胞・組織利用医薬品等の製造業者等は、患者等に感染症発症等の有害事象が起きた場合に当該情報を把握できるよう、また、製品に問題が生じた場合に適用を受けた患者等の健康状態等が把握ができるよう、適切な方策を採る必要がある。

また、製造業者等は、細胞・組織利用医薬品等を取り扱う医師その他の医療関係者に対して、上記の方策について、あらかじめ、その方法を説明し、情報の提供や保存について協力を受けられる

よう合意しておく必要がある。

上記方策については、カルテ等の医療記録に適用された製品の内容、識別コード又は製品番号等を記載するなど、事前の医療機関との合意により医療機関の協力を得て行うことも考えられる。

6. 個人情報の保護

細胞・組織の採取を行う者、倫理委員会の委員、及び細胞・組織利用医薬品等を取り扱う者は、関係法令を遵守するとともに、コンピュータのパスワード管理、ネットワーク管理を十分行うなどの対策を講ずることにより細胞・組織の採取や当該細胞・組織利用医薬品等を取り扱う際に知り得たドナーや患者等に関する個人情報を漏らしてはならない。また、これらの職務を離れた後でも同様に、個人情報を漏らすようなことがあってはならない。

7. 見直し

1項から6項に述べた細胞・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」は、現時点での科学的観点や倫理的観点から最も妥当であろうと考えられる留意事項をまとめたものである。しかし、関連する科学技術の進歩はきわめて急速であり、また、細胞・組織の取扱いに関する社会情勢が今後変化する可能性もある。したがって、これらを勘案した場合、「基本的考え方」の内容の一部が必ずしも最も妥当とはいえなくなる事態の到来も予測される。こうした事態に的確に対応し、「基本的考え方」が、それぞれの時点で科学的観点や倫理的観点からみて最も妥当であるといえるためには、「基本的考え方」を必要に応じて見直すことができるようにしておかなければならない。現行の「基本的考え方」には、このような趣旨を踏まえた見直し規定が盛り込まれている。