

なお、ヒトクローン胚を用いて樹立(第二次樹立)されたES細胞の使用は、多くの議論を要すると考えたので本指針では適用外とした。

生物起源の医薬品等(バイオリジクス)は、原材料において非特定起源からの由来や複雑さのために品質特性解析及び管理が必ずしも必要十分にはなし得ず、最終製品においても量的制約や複雑な品質特性のために、必要十分な管理ができないことが多い。それらを補完する上で、あらゆるバイオリジクスに通底する最も重要な概念及び方策は、製造工程の一定性・恒常性を確保するということである。その中核をなす最も重要な要素は、全工程のある段階において、最も徹底した品質特性解析及び管理が可能で、次の段階へのステップを常に確実にかつ安定して進行させ、ゴールとしての最終製品に向かうことを可能にするベースキャンプたる医薬品製造基材である。

細胞・組織加工医薬品等の安定的な製品製造における最も理想的なベースキャンプは、十分に解析され、安定で、増殖性を有し、更新も、安定供給も可能で、かつ目的細胞に適切に分化できる細胞(バンク)や中間細胞株である。ある製品においては、原材料段階での困難な検討や解析結果にウエイトをおくよりも、中間製品としての細胞株(中間細胞株:バンク)を適切に、確実に樹立することが、安全な最終目的製品を安定的に製造する上で重要であり、むしろ科学的にも合理的な場合がある。もちろん、そのような方策を選択した場合は、その利点と妥当性を説明しておく必要がある。その際、別の表現型を示す細胞株を段階的に樹立する際は、それぞれの細胞株樹立までの方法(分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養及び株化の方法、細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等)を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにする必要がある。このような中間細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種特性指標(細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能など)のうちから重要指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な

継代数又は分裂回数を示す必要がある。

本指針では、体外受精胚から始まり、最終のヒトES細胞加工医薬品等に至る製造方法について、留意すべき事項を挙げ、必要な情報を明らかにすることを求めている。これらの情報等は、最終目的製品の品質や安全性等の確保に資するとともに、品質の恒常性を製造方法面から保証するために重要なものである。しかし、品質・安全性やその恒常性確保は、製造方法全体で相互補完的方策により達成され、その方策が合理的で合目的性に叶うことが最も肝要である。したがって、上述したようにバンクや中間製品、さらには最終製品における品質試験や管理あるいは製造過程における管理において、品質や安全性及びその恒常性の確保という目的が達成されるのであれば、その科学的妥当性を明示した上で指針に列挙された措置や情報の一部を省略しても差し支えないともしている。その意味で、ES細胞由来分化細胞株あるいはそれ以外のベースキャンプたる医薬品製造基材(中間細胞株等)の徹底解析と管理、以降の目的最終製品に向けての製造工程の一定性・恒常性が確保されていれば、科学的な観点からみる限り、より上流の情報に関しては、必ずしも全てが充たされなければならないというものではない。

ES細胞由来製品においては、最終製品における未分化細胞の存在が異所性組織形成や腫瘍形成・がん化の可能性など安全性上の重要な関心事である。これはES細胞の最大の特徴の裏返しであり、ES細胞のレベルで、これに対策を講ずることは、きわめて困難であると考えられる。ES細胞を特徴できる固有の内因的な要素を取り除くことは原理的に二律背反であり、困難であると考えられる。したがって、将来的にはES細胞レベルでの安全性を主題にするのではなく、製造工程や工程管理を工夫することにより、より安全性の高い最終製品を創出する戦略や戦術が大きな意味を持ってくるのではないかと考えられる。それ故、本指針では、可能な限り、セル・バンクや中間製品段階等での徹底的な解析により、混在の可能性を否定するか、あるいは、目的細胞から未分化細胞の効果的分離・除

去法や不活化法の開発、適用により、混在の可能性を最小限にする努力を求めている。さらに、投与経路等の選択も安全性上の懸念を最小限にするための有用な方策であることも示唆している。ES細胞からより安全、安定、特性が明確で、適切な原材料となり得る任意の体性幹細胞の作製を可能にする技術や品質・特性解析技術の開発研究の重要性にも言及している。個々の細胞由来ES細胞の多能性や分化できる細胞の種類を予め見極める「検査技術」や、効率よく確実に目的とする細胞に分化誘導したり、分化細胞を未分化細胞から分離する「加工技術」の研究開発は、新たなビジネスチャンスを生むことになると考えられる。

本指針案を作成するに当たっては、以上のようなES細胞をめぐる課題も盛り込むことにした。一般の体性幹細胞以上に多分化能を有し、かつ自己複製能力を維持しているES細胞から加工した製品は、加工内容や適用部位に応じて、元来の細胞とは異なり、また、存在していた、あるいは存在すべきであった細胞環境とは異なる状態のものとして臨床上適用される可能性が高い。

これらの点に関する留意事項がベースとなった薬食発第0912009号に付加された部分である。

なお、本指針を解釈し、運用していくにあたって、前提と考えるべきことがある。本来の目的は再生医療という新たな医療によって病に苦しむ患者さんが救われる機会を提供することである。指針の役割は、最も効率的、効果的に所定の目標に達するための要素と方策の提示である。指針にはさまざまな事態、状況を想定して、網羅的に留意事項が記述されているが、これらは、細胞の特性や臨床目的、適用法等によって取捨選択されるべきものであり、また適用項目についても適切、柔軟に解釈・運用すべきものである。新たな治療法への可能性が期待できること(Proof of Concept: POC)、ヒトに初めて適用しても差し支えない程度に既存の知見の中で想定し得る安全性上の問題がクリアされていること、倫理的妥当性の確保・堅持(ヘルシンキ宣言遵守、ドナー/患者に対する徹底的な説明と同意や自己決定権が前提)は当然であるが、手段であ

る指針への遵守が主となり、他に代え難い患者さんへの医療機会の提供という目標が従になるような解釈や運用は本末転倒であり、避けなければならない。

再生医療実用化の推進が、国民の保健衛生の維持・向上のために重要課題であることは、自明の理である。革新的医薬品等や医療技術の開発は、国益に叶い、国際益にもなる。人類共通の遺産の創出という平和的な国際貢献に繋がるからである。ここにおける国の役割は、臨床研究や産業化推進のアシスト役であり、規制や指針はこうした共通のゴールに向かって科学的、合理的、効率的、効果的に進むための方策である。全関係者は同じピッチに立ち、共にゴールに向かうプレーヤーであり、英知を結集して、より早く患者さんのもとに画期的な細胞・組織加工医薬品等や革新的医療技術が届けられるよう、より高い達成度を目指して努力する必要がある。

謝辞

本研究は、平成20年度及び21年度厚生労働科学研究費補助金(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)により、研究課題名(課題番号):ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保のあり方に関する研究(H20-医薬-指定-028)として実施された。

本研究にご協力を頂いた掛樋一晃教授(近畿大学 薬学部)、石井哲也博士(京都大学 物質-細胞統合システム拠点iPS細胞研究センターフェロー)、青井貴之博士(京都大学 物質-細胞統合システム拠点iPS細胞研究センター教授)、梅垣昌士博士(大阪大学医学部附属病院未来医療センター 特任講師)、成田昌穂氏(前独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 上席審議役、現厚生労働省 医薬食品局 審査管理課長)、安藤 剛博士(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)、鹿野真弓博士(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 部長)、嶽北和宏修士(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)、亀田 隆博士(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)、田中克平氏(元独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第一部 部長)、俵木登美子氏(厚生労働省 医薬食品局 前審査管理課医療機器審査管理室長)、広瀬 誠氏(厚生労働省 医薬食品局 前医療機器室補佐)、関野秀人氏(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)、江原輝喜氏(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補佐)に深く感謝いたします。

ヒトES細胞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22年1月1日中間報告版)

はじめに

1. 本指針は、ヒト由来の胚性幹細胞(ES細胞)を加工した医薬品又は医療機器(以下「ヒトES細胞加工医薬品等」という)の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件について定めるものである。

しかしながら、本指針は、当面、既に存在するES細胞由来分化細胞を主たる医薬品製造基材として、これを加工して製造された医薬品等に適用されることを想定している。将来的にヒトES細胞を新たに樹立して医薬品等の製造を意図する場合には、その趣旨に関する説明と同意をドナーに徹底して行った上で第2章製造方法、第1項原材料及び製造関連物質、1体外受精胚に記載された必要情報が可能な限り提供できるように措置し、さらに連結不可能匿名化を行い、しかる後、同第2章、第1項の3ヒトES細胞株及びヒトES細胞株由来分化細胞株の記載に準拠して適切な方策を講じ、その妥当性について説明する必要がある。なお、ヒトES細胞加工医薬品等は、その種類や特性、臨床上的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したりする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・ケースで柔軟に対応することが必要であること。

2. 平成11年7月30日付け医薬発第906号厚生省医薬安全局長通知「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」による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、当該ヒトES細胞加工医薬品等の治験を開始する(First-in-Man)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。その際、明らかに想定される製品のリスクを現在の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、なお残る未知のリスクと、重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患、身体の機能や形態を一定程度損なうことによりQOLを著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できない患者が新たな治療機会を失うことにより被るかも知れないリスクとのリスクの大小を勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるといった視点を持つことも重要である。したがって、確認申請の場合、その申請に当たって添付するべ

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。製造販売承認申請時における品質及び安全性の確保のための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適用条件を充たし、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及び程度については、当該製品の由来、対象疾患、対象患者、適用部位、適用方法及び加工方法等により異なり、本指針では具体的に明らかでないことも少なくないので、個別に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談することが望ましい。

第1章 総則

第1 目的

本指針は、ヒト胚性幹細胞(ES細胞)を加工した医薬品又は医療機器(以下「ヒトES細胞加工医薬品等」という)の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件について定めるものである。

第2 定義

本指針における用語の定義は以下のとおりとする。

1 「ヒト胚性幹細胞」とは、ヒト胚から採取された細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、胚でないもののうち、多能性(内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞に分化する性質をいう。)を有し、かつ、自己複製能力を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるものをいう。

2 「細胞・組織の加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。

組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は加工とみなさない。

3 「製造」とは、加工に加え、組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等、当該細胞・組織の本来の性質を改変しない操作を含む行為で、最終製品であるヒトES細胞加工医薬品等を出荷するまでに行う行為をいう。

4 「表現型」とは、ある一定の環境条件のもとで、ある遺伝子によって表現される形態学的及び生理学的な性質をいう。

5 「HLAタイピング」とは、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ことをいう。

6 「ドナー」とは、ヒトES細胞加工医薬品等の原料となる細胞を提供するヒトをいう。精子と未受精卵の提供者がドナーである。

7 「遺伝子導入構成体」とは、目的遺伝子を標的細胞に導入するための運搬体、目的遺伝子及びその機能発現に必要な要素をコードする塩基配列等から構成されるものをいう。

第2章 製造方法

製造方法について、下記の事項に留意し、必要な情報を明らかにすること。これらの情報等は、最終目的製品の品質や安全性等の確保に資するとともに、品質の恒常性を製造方法面から保証するために重要なものである。しかし、品質・安全性やその恒常性確保は、製造方法全体で相互補完的方策により達成され、その方策が合理的で合目的性に叶うことが最も肝要である。したがって、最終製品や中間製品における品質試験や管理あるいは製造過程における管理において、品質や安全性及びその恒常性の確保という目的が達成されるのであれば、その科学的妥当性を明示した上で下記の措置や情報の一部を省略しても差し支えない。

第1 原材料及び製造関連物質

1 体外受精胚

(1) 起源及び由来、選択理由

ヒトES細胞株の樹立に使用する体外受精胚の起源及び由来について説明し、当該体外受精胚を選択した理由を明らかにすること。

(2) 体外受精胚の特性と適格性

①生物学的構造・機能の特徴と選択理由

体外受精胚について、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、その他適切な指標から適宜選択して示し、当該体外受精胚を原料として選択した理由を説明すること。

②ドナーの選択の倫理的妥当性

本指針発効以降に、臨床利用を目的として新たにヒトES細胞株を樹立する場合には、ドナーの選択が倫理的に適切に行われ、かつ適切な手続きで行われたことを、体外受精胚提供機関における倫理審査委員会の審査過程記録等によって示すこと。本指針発効よりも前に樹立されているヒトES細胞株に関しては、ドナーの選択が倫理的に適切に行われ、かつ適切な手続きで行われたことを、ヒトES細胞加工医薬品等の製造者の責任において明確にすること。

③ドナーの選択基準、適格性

年齢、性別、遺伝的特徴、病歴、健康状態、採取細胞・組織を介して感染する可能性がある各種感染症に関する検査項目、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こと。ドナーのゲノム・遺伝子解析を行う場合は、平成16年12月28日全部改正文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従うこと。

感染症に関連しては、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(HTLV)、バルボウイルス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)により否定すること。また、サイトメガロウイルス感染、EBウイルス感染及びウエストナイル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こと。

この他、次に掲げるものについては既往歴の聴取、問診等を行うとともに、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こと。

- ・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
- ・重篤な代謝及び内分泌疾患
- ・膠原病及び血液疾患
- ・肝疾患
- ・伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症
- ・特定の遺伝性疾患や家族歴

なお、ドナー情報について体外受精胚と連結不可能匿名化がなされている場合には、可能な範囲で上記③の選択基準・適格性基準に関するドナーの情報を収集すること。しかし、特定の遺伝的特徴や各種感染症に関する調査等でES細胞由来分化細胞あるいはそれ以降の段階で行うことが可能で、かつ倫理的妥当性及び科学的合理性からみてより適切な項目については、その妥当性を明示した上で、ES細胞由来分化細胞の段階での検討に委ねてもよい。

ES細胞由来分化細胞を原材料とした場合は、当該細胞について可能な限り、上記に関する情報を収集すること。また、さらに分化が進んだ段階(中間製品)において、上記に関する検討を行い、妥当性を示すことでも良い。

(3) ドナーに関する記録

体外受精胚について、安全性確保上必要な情報が確認できるよう、可能な限りドナーに関する記録が整備、保管されていること。また、可能な範囲で情報提供の具体的方策を示すこと。

(4) 配偶子の採取・体外受精胚の作製及び保存・運搬

ヒトES細胞株樹立のために使用する配偶子の採取・体外受精胚の作製及びこれらの保存・運搬については以下の①～⑧に従うこと。ヒトES細胞株の樹立及び分配は、平成21年8月21日付文部科学省告示第156号「ヒトES細胞の樹立及び分配に関する指針」に準じて行うものとする。ヒトES細胞はヒト体外受精胚を用いて樹立(第一次樹立)されたものであること。なお、ヒトクローン胚を作成し、作成したクローン胚を用いて樹立(第二次樹立)されたES細胞については使用しないこと。また、「体内受精胚」も使用しないこと。

①採取者及び採取医療機関等の適格性

ヒト体外受精胚を作製して使用する場合には雄性及び雌性配偶子の採取者及び採取医療機関等に求めるべき技術的要件について、明らかにすること。

②受精胚の作製方法の妥当性

体外受精胚の作製方法を示し、これらが科学的及び倫理的に適切に選択され、かつ適切な手続きが行われたものであることを明らかにすること。配偶子の採取方法、及び体外受精の方法については、用いられる器具及び薬剤、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

配偶子のドナーに対する説明及び同意の内容を、臨床利用も含めて規定すること。

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

配偶子の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。

⑥保存方法及び取り違え防止策

採取した配偶子、もしくは作製した体外受精胚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は、平成21年2月20日付け雇児母発第0220001号通知厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知「不妊治療における安全管理の徹底について」等を参考にし、その内容を具体的に説明すること。

⑦運搬方法

採取した配偶子、もしくは作製した体外受精胚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。

ES細胞由来分化細胞を原材料とした場合は、当該細胞について可能な限り、上記に関する情報を収集することで良い。

2 体外受精胚、既存のES細胞及びES細胞由来分化細胞以外の原材料及び製造関連物質

体外受精胚、既存のES細胞及びES細胞由来分化細胞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年厚生労働省告示第210号)をはじめとする関連法令及び通知を遵守すること。特に、ウイルス不活化及び除去に関する情報を十分に評価する必要があるほか、選及調査等を確保する方策についても明らかにすること。

(1) 細胞の培養を行う場合

①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こと。

②培地成分については、以下の点に留意すること。

ア 培地に使用する成分及び水は、可能な範囲で医薬品又は医薬品原料に相当する基準で品質管理されている生物学的純度の高い品質のものを使用すること。

イ 培地に使用する成分は主成分のみでなく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こと。ただし、培地の構成成分が周知のもので、市販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。

ウ 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。

③異種血清及び異種もしくは同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しないこと。特に繰り返し使用する可能性のある製品では可能な限り使用を避けるよう検討すること。血清等の使用が避けられない場合には、以下の点を考慮し、血清等からの細菌、真菌、ウイルス及び異常プリオン等の混入・伝播を防止するとともに、最終製品から可能な限り除去するよう処理方法等を検討すること。

ア 血清等の由来を明確にすること。

イ 牛海綿状脳症発生地域からの血清を極力避ける等感染症

リスクの低減に努めること。

ウ 由来動物種に特異的なウイルスやマイコプラズマに関する適切な否定試験を行い、ウイルス等に汚染されていないことを確認した上で使用すること。

エ 細胞の活性化、増殖に影響を与えない範囲で細菌、真菌及びウイルス等に対する適切な不活化処理及び除去処理を行う。例えば、潜在的なウイルス混入の危険性を避けるために、必要に応じて加熱処理、フィルター処理、放射線処理又は紫外線処理等を組み合わせて行うこと。

オ 培養細胞でのウイルス感染のモニター、患者レベルでのウイルス性疾患の発症に対するモニター及び異種血清成分に対する抗体産生等の調査のために、使用した血清の一部を保管すること。

④フィーダー細胞を使用する場合には、平成12年7月14日付け医薬審第873号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析」、平成14年7月9日付け医政研第0709001号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」及び平成16年7月2日付け医政研第0702001号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針」を参考にして品質評価を行い、フィーダー細胞からの細菌、真菌、ウイルス、異常グリオン等の混入・伝播を防止するとともに、使用時の分裂能不活化方法及び細胞密度等の条件について明らかにすること。ただし、例えば既に臨床使用されているヒト細胞・組織製品の製造に使用され、その特性や微生物学的安全性等について評価が定まっているフィーダー細胞と同一の細胞を利用する場合には、その妥当性を示すことによってウイルス否定試験等、試験の一部を省略することができるかも知れない。

⑤抗生物質の使用は極力避けるべきである。ただし製造初期の工程において抗生物質の使用が不可欠と考えられる場合には、その後の工程で可能な限り漸減を図るほか、その科学的理由、最終製品での推定残存量、患者に及ぼす影響などの面から妥当性を説明すること。なお、抗生物質を使用する場合でも十分に除去されることが立証される場合には、その使用を妨げるものではない。一方、原則として、用いる抗生物質に過敏症の既往歴のある患者の場合には、本治療を適応すべきではない。やむを得ず適用する際には十分な注意を払うと同時に、患者からインフォームド・コンセントを得る必要がある。

⑥成長因子を用いる場合には、細胞培養特性の再現性を保証するために、例えば純度及び力価に関する規格を設定する等適切な品質管理法を示すこと。

⑦最終製品に含有する可能性のある培地成分や操作のために

用いられたその他の成分等については、生体に悪影響を及ぼさないものを選択すること。

⑧フィーダー細胞として異種動物由来の細胞を用いる場合には、異種動物由来の感染症のリスクの観点から安全性を確保すること。

(2) 非細胞成分と組み合わせる場合

①細胞以外の原材料の品質及び安全性について

細胞とともに最終製品の一部を構成する非細胞の原材料(マトリックス、医療材料、スキャフォールド、支持膜、ファイバー及びビーズ等)がある場合には、その品質及び安全性に関する知見について明らかにすること。

当該原材料の種類と特性、最終製品における形態・機能及び想定される臨床適応の観点から見た品質、安全性及び有効性評価との関連を勘案して、適切な情報を提供すること。生体吸収性材料を用いる場合には、分解生成物に関して必要な試験を実施すること。

なお、必要な試験等については、平成15年2月13日付け医薬審第0213001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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」等を参照し、試験結果及び当該原材料を使用することの妥当性を示すこと。文献からの知見、情報を合理的に活用すること。

②目的とする細胞との相互作用について

最終製品中または中間製品中の細胞との相互作用に関し、以下の事項について、確認方法及び確認結果を示すこと。

ア 非細胞成分が、想定される臨床適応に必要な最終製品中または中間製品中の細胞の機能、生育能力、活性及び安定性に悪影響を与えないこと。

イ 非細胞成分との相互作用によって起こり得る、最終製品中または中間製品中の細胞の変異、形質転換及び脱分化等を考慮し、その影響を可能な範囲で評価すること。

ウ 想定される臨床適応において期待される非細胞成分の性質が、最終製品中または中間製品中の細胞との相互作用によって損なわれないこと。

③細胞と適用部位を隔離する目的で非細胞成分を使用する場合、非細胞成分を細胞と適用部位を隔離する目的で使用する場合、下記の項目を参考に効果、安全性を確認すること。

ア 免疫隔離が目的の場合、その程度

イ 最終製品中の細胞由来の目的生理活性物質の膜透過キネティクスと薬理効果

ウ 栄養成分及び排泄物の拡散

エ 非細胞成分が適用部位周辺に及ぼす影響

オ 目的細胞由来の目的生理活性物質の薬理効果に期待し、かつ目的細胞や未分化細胞と適用部位との隔離を目的する場合、非細胞成分の崩壊等により細胞等が漏し出さないこと。

(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合

細胞に遺伝子を導入する場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。

- ①目的遺伝子の構造、由来、入手方法、クローニング方法並びにセル・バンクの調製方法、管理方法及び更新方法等に関する情報
- ②導入遺伝子の性質
- ③目的遺伝子産物の構造、生物活性及び性質
- ④遺伝子導入構成体を作製するために必要なすべての原材料、性質及び手順(遺伝子導入法並びに遺伝子導入用ベクターの由来、性質及び入手方法等)
- ⑤遺伝子導入構成体の構造や特性
- ⑥ベクターや遺伝子導入構成体を作製するための細胞やウイルスのバンク化及びバンクの管理方法

遺伝子導入細胞の製造方法については、平成7年11月15日付け薬発第1062号厚生省薬務局長通知「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」(以下、「遺伝子治療用医薬品指針」という。)の別添「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」第2章等を参照すること。また、同通知の別記に準じて設定の妥当性等を明らかにすること。

なお、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(平成15年法律第97号)に基づき、「ヒトの細胞等」若しくは「分化する能力を有する、又は分化した細胞等であって、自然条件において個体に成育しないもの」以外の細胞、「ウイルス」及び「ウイロイド」に対して遺伝子工学的改変を加える場合には、別途手続きが必要となるので留意すること。

上記の記述にかかわらず、細胞に導入される遺伝子が、化学的にも、機能的にも最終製品の一部を構成せず、製造工程中の試薬として使用される場合は、使用の目的に合う品質及び安全性が確保されていることを明らかにすることでよい(注：要検討)。

3 ヒトES細胞株及びヒトES細胞由来分化細胞株

(1) ヒトES細胞株の樹立

ヒトES細胞株の樹立及び分配は、平成21年8月21日付文部科学省告示第156号「ヒトES細胞の樹立及び分配に関する指針」に準じて行うものとする。また、ヒトES細胞の使用は、平成21年8月21日付文部科学省告示第157号「ヒトES細胞の使用に関する指針」に準じて行うものとする。

ヒトES細胞株の樹立に当たっては、体外受精胚の雄性及び雌性ドナーの遺伝的背景を可能な範囲で理解したうえで樹立すること。体外受精胚からES細胞株樹立までの方法(ヒト胚盤胞を得るための方法、胚盤胞からの内部細胞塊の分離・培養、未分化細胞の分離及び株化の方法、ヒトES細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間等)を明確に

し、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。

ヒトES細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種細胞特性解析指標(細胞純度、形態学的評価、HLAタイピング、表現型特異的マーカー、核型、DNAフィンガープリンティング、細胞増殖特性、多分化能など)のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと。[注：細胞特性解析に際して、特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば1) CGHゲノム、2) エピジェネティクス(DNAメチル化)、3) RNA、4) 糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、検体の量の制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すれば良い。]

連結不可能匿名化等の理由でドナーの感染症に関する情報が得られない場合には、樹立したヒトES細胞株に関して特に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(HTLV)、バルボウイルスB19感染症について、検査により否定すること。また、サイトメガロウイルス感染、EBウイルス感染及びウエストナイル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こと。ドナーの遺伝的特徴が得られない場合は、ES細胞株自体の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無に関する解析が必要となることがある。なお、これらの試験等は医薬品製造基材という面からは分化細胞株の段階で実施しても良いが、ヒトES細胞株の樹立という趣旨からは、ES細胞株で実施されることが望ましい。

(2) ヒトES細胞使用機関によるヒトES細胞由来分化細胞株の樹立

ヒトES細胞使用機関がヒトES細胞から分化段階の進んだ細胞株(分化細胞株：バンク)を樹立することが、安全な最終目的製品を安定的に製造する上で重要でむしろ科学的に合理的な場合がある。そのような方策を選択した場合は、そのヒトES細胞使用機関における使用目的及びヒトES細胞加工医薬品等の製造における利点と妥当性を説明しておくこと。別の表現型を示す細胞株を段階的に樹立する際は、それぞれの細胞株樹立までの方法(分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養及び株化の方法、細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等)を明確にし、ヒトES細胞加工医薬品等の製造における妥当性を明らかにすること。

分化細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種特性指標(細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能など)のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと。[注：細胞特性解析に際して、特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば1) CGHゲノム、2)

エピジェネティクス(DNAメチル化)、3)RNA、4)糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すれば良い。]

なお、輸入されたES細胞株や古くに樹立されたES細胞株等から樹立された分化細胞株においても満たすべき要件は同様である。しかし、その樹立・維持の過程が不明で「生物由来原料基準」の規定などを満たさない原材料が使用された履歴もしくは疑いのある場合が想定される。そのような細胞株の使用の妥当性については、製品ごとに個別の審査・評価となるので医薬品医療機器総合機構と相談すること。[注：使用しようとするヒトES細胞由来分化細胞株に関して感染症関連の情報が十分得られない場合は、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(HTLV)、パルボウイルスB19感染症について、検査により否定すること。また、サイトメガロウイルス感染、EBウイルス感染及びウエストナイル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こと。ドナーの遺伝的特徴が得られない場合は、ES細胞由来分化細胞株自体の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無に関する解析が必要となることがある。]

(3) ヒトES細胞株・ヒトES細胞由来分化細胞株のバンク化

ヒトES細胞株またはヒトES細胞由来分化細胞株をバンク化するには、その理由、セル・バンクの作製方法及びセル・バンクの特性解析(細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能など)、保存・維持・管理方法・更新方法その他の各作業工程や試験に関する手順等について詳細を明らかにし、妥当性を示すこと。平成12年7月14日付け医薬審第873号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「生物製品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析について」等を参考とすること。ただし、より上流の過程で評価されていることに起因する正当な理由により検討事項の一部を省略することは差し支えない。

(4) ヒトES細胞株・ヒトES細胞由来分化細胞株の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策

ヒトES細胞株・ヒトES細胞由来分化細胞株の樹立及びバンク化における、取り違え及びクロスコンタミネーションの防止対策を明らかにすること。

(5) ヒトES細胞株・ヒトES細胞由来分化細胞株の運搬方法

樹立された株化ヒトES細胞・ヒトES細胞由来株化分化細胞を運搬する必要がある場合には、運搬容器、運搬手段(温度管理等を含む。)を定め、その妥当性を明らかにすること。

(6) 記録の作成及び保管方法

(1)～(5)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。

第2 製造工程

ヒトES細胞加工医薬品等の製造に当たっては、製造方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を以下の項目で検証し、品質の一定性を保持すること。

1 ロット構成の有無とロットの規定

最終製品及び中間製品がロットを構成するか否かを明らかにすること。ロットを構成する場合には、ロットの内容について規定しておくこと。

2 製造方法

配偶子の採取から体外受精胚の作製、ヒトES細胞株の樹立及び分化状態の進んだ細胞を経て最終製品に至る製造方法の概要を示すとともに、具体的な処理内容及び必要な工程管理、品質管理の内容を明らかにすること。

(1) 受人検査

ヒトES細胞由来の分化細胞株について、受人のための試験検査の項目(例えば、目視検査、顕微鏡検査、生存率等)と各項目の判定基準を設定すること。

(2) ヒトES細胞由来の中間細胞株の樹立

ヒトES細胞加工医薬品等の製造者が、受け入れた分化細胞株から中間製品としての細胞株(中間細胞株)を樹立する場合は、その利点と妥当性を明らかにしておくこと。別の表現型を示す細胞株を段階的に樹立する際は、それぞれの細胞株樹立までの方法(分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養及び株化の方法、細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等)を明確にし、その妥当性を明らかにすること。

中間細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種細胞特性解析指標(細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能など)のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと。[注：細胞特性解析に際して、特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば1)CGHゲノム、2)エピジェネティクス(DNAメチル化)、3)RNA、4)糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、細胞の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すれば良い。]

(3) 最終製品の構成要素となる細胞の作製

ヒトES細胞由来分化細胞株から直接、あるいはヒトES細胞由来中間細胞株を経て、最終製品の構成要素となる細胞を作製する方法(分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養の方法、培養の各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等)を明確にし、その妥当性を明らかにすること。

(4) 細胞のバンク化

ヒトES細胞加工医薬品等の製造のいずれかの過程で、細胞をバンク化する場合には、その理由、セル・バンクの作製方法及びセル・バンクの特性解析(細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能など)、保存・維持・管理方法・更新方法その他の各作業工程や試験に関する手順等について詳細を明らかにし、妥当性を示すこと。平成12年7月14日付け医薬審第873号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析について」等を参考とすること。ただし、より上流の過程で評価されていることに起因する正当な理由により検討事項の一部を省略することは差し支えない。

(5) 製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策

ヒトES細胞由来分化細胞株からのヒトES細胞加工医薬品等の製造にあたっては、製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーションの防止が重要であり、工程管理における防止対策を明らかにすること。

3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析

最終製品の構成要素となる細胞については、例えば、未分化細胞の混入や目的外の細胞の混入を規定するための細胞純度をはじめとして、細胞生存率、形態学的特徴、細胞増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、核型、分化能その他適切な遺伝型又は表現型の指標を解析するとともに、必要に応じて機能解析を行うこと。また、培養期間の妥当性及び細胞の安定性を評価するために、予定の培養期間を超えて培養した細胞において目的外の変化がないことを適切な細胞特性指標を用いて示すこと。これらの検討に際しては、あらかじめ試験的検体を用いた検討によって実施・検証しておくことでも良いが、これらの検討結果から患者に製品を適用する際に選択すべき重要細胞特性指標を明らかにしておくこと〔注：特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば1)CGHゲノム、2)エピジェネティクス(DNAメチル化)、3)RNA、4)糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すべし〕。適用後に体内での増殖等を期待する場合には、設定された基準による継代数又は分裂回数で期待された機能を発揮することを明らかにすること。

4 最終製品の形態、包装

最終製品の形態、包装は、製品の品質を確保できるものでなければならない。

5 製造方法の恒常性

ヒトES細胞加工医薬品等の製造に当たっては、製造工程を通じて、個別に加工した製品の細胞数、細胞生存率並びに製品の使用目的及び適用方法等からみた特徴(表現型の適切な指標、遺伝型の適切な指標、機能特性及び目的とする細胞の含有率等)が製品(ロット)間で本質的に損なわれないことを、試験的検体を用いてあらかじめ評価しておくこと。中間製品で評価することが、原材料としての細胞・組織の適格性や中間製品までの製造過程の妥当性をよく反映し、また、最終製品に向けての適正な道標となるなど、合理的な場合もあるので、必要に応じて選択肢とすること。

製造工程中の凍結保存期間や加工に伴う細胞培養の期間が長期に及ぶ場合には一定期間ごとに無菌試験を行うなど、無菌性が確保されることを確認すること。

6 製造方法の変更

開発途中に製造方法を変更した場合、変更前の製造方法による製品を用いて得た試験成績を確認申請又は承認申請に使用するときは、製造方法変更前後の製品の同等性/同質性を示すこと。

第3 最終製品の品質管理

1 総論

ヒトES細胞加工医薬品等の品質管理全体の方策としては、最終製品の規格及び試験方法の設定、個別患者への適用ごとの原材料の品質管理、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理のほか、中間製品の品質管理を適正に行うこと等が挙げられる。

ヒトES細胞加工医薬品等においては目的細胞以外の未分化細胞の混入を否定するための方策が最も重要な要件の一つである。可能な限り中間製品の段階で目的細胞以外の未分化細胞の混入を否定することが望ましい。

最終製品の規格及び試験方法については、対象とする細胞・組織の種類及び性質、製造方法、各製品の臨床使用目的や使用方法、安定性、利用可能な試験法等によって異なると考えられるため、取り扱う細胞・組織によってこれらの違いを十分に考慮して設定すること。また、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理法、中間製品の品質管理等との相互補完関係を考慮に入れて、全体として品質管理の目的が達成されるとの観点から、合理的に規格及び試験方法を設定し、その根拠を示すこと。なお、確認申請は、治験を実施する製品の品質として問題がないとみなせることを確認することを目的としている。したがって、無菌性やマイコプラズマの否

定など必要なものを除き、治験後に臨床試験成績と品質の関係論ずるために必要な品質特性については、やむを得ない場合は少数の試験的検体の実測値をもとにその変動をしかるべき範囲内に設定する暫定的な規格及び試験方法を設定することで差し支えない。ただし、規格及び試験方法を含み品質管理法は治験の進行とともに充実・整備を図ること。

2 最終製品の品質管理法

最終製品について、以下に示す一般的な品質管理項目及び試験を参考として、必要で適切な規格及び試験方法を設定し、その根拠を明らかにすること。

ロットを構成しない製品を製造する場合は個別製品ごとに、ロットを構成する製品を製造する場合には、通常、各個別製品ではなく各ロットが品質管理の対象となるので、これを踏まえてそれぞれ適切な規格、試験方法を設定すること。

(1) 細胞数並びに生存率

得られた細胞の数と生存率は、最終製品又は必要に応じて適切な製造工程の製品で測定すること。なお、確認申請時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(2) 確認試験

目的とする細胞・組織の形態学的特徴、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あるいは表現型のうち、重要細胞特性指標を選択して、目的とする細胞であることを確認すること。

(3) 細胞の純度試験

目的細胞以外の未分化細胞、異常増殖細胞、形質転換細胞の有無や混入細胞の有無等の細胞の純度について、目的とする細胞・組織の由来、培養条件等の製造工程、中間製品の品質管理等を勘案し、必要に応じて試験項目、試験方法及び判定基準を示すこと。なお、確認申請時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験

細胞由来の各種目的外生理活性物質のうち、製品中での存在量如何で患者に安全性上の重大な影響を及ぼす可能性が明らかに想定される場合には、適切な許容量限度試験を設定すること。なお、確認申請時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(5) 製造工程由来不純物試験

原材料に存在するか又は製造過程で非細胞成分、培地成分(フィーダー細胞を含む)、資材、試薬等に由来し、製品中に

混入物、残留物、又は新たな生成物、分解物等として存在する可能性があるもので、かつ、品質及び安全性の面からみて望ましくない物質等(例えば、ウシ胎児血清由来のアルブミン、抗生物質等)については、当該物質の除去に関するプロセス評価や当該物質に対する工程内管理試験の結果を考慮してその存在を否定するか、又は適切な試験を設定して存在許容量を規定すること。試験対象物質の選定及び規格値の設定に当たっては、設定の妥当性について明らかにすること。

なお、確認申請時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

最終製品の無菌性については、あらかじめモデル検体を用いて全製造工程を通じて無菌性を確保できることを十分に評価しておく必要がある。最終製品について、患者に適用する前に無菌性(一般細菌及び真菌否定)を試験により示すこと。また、適切なマイコプラズマ否定試験を実施すること。検証された核酸増幅法を用いることでもよい。最終製品の無菌試験等の結果が、患者への投与後にしか得られない場合には、投与後に無菌性等が否定された場合の対処方法をあらかじめ設定しておくこと。また、この場合、中間製品で無菌性を試験により示し、最終製品に至る工程の無菌性を厳密に管理する必要がある。また、同一施設・同一工程で以前に他の患者への適用例がある場合には、全例において試験により無菌性が確認されていること。ロットを構成する製品で密封性が保証されている場合には、代表例による試験でよい。適用ごとに試験を実施する必要がある場合で、無菌試験等の結果が、患者への投与後にしか得られない場合には、適用の可否は直近のデータを参考にすることになるが、この場合でも最終製品の無菌試験等は必ず行うこと。

抗生物質は細胞培養系で極力使用しないことが望まれるが、使用した場合には、無菌試験に影響を及ぼさないよう処置すること。

(7) エンドトキシン試験

試料中の夾雑物の影響を考慮して試験を実施すること。規格値は必ずしも実測値によらず、日本薬局方等で示されている最終製品の1回投与量を基にした安全域を考慮して設定すればよい。また、工程内管理試験として設定することも考えられるが、その場合には、バリデーションの結果を含めて基準等を設定し、その妥当性を説明すること。

(8) ウイルス等の試験

製造工程中で生物由来成分を使用する場合には、最終製品で当該成分由来のウイルスについての否定試験の実施を考慮すべき場合もあるかも知れない。しかし可能な限り、もとの成分段階での試験やプロセス評価で迷入が否定されているこ

とが望ましい。

(9) 効能試験

細胞種、臨床使用目的又は特性等に応じた適切な効能試験の実施を考慮すべき場合もある。なお、確認申請においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(10) 力価試験

細胞・組織から分泌される特定の生理活性物質の分泌が当該ヒトES細胞加工医薬品等の効能又は効果の本質である場合には、その目的としている必要な効果を発揮することを示すために、当該生理活性物質に関する検査項目及び規格を設定すること。遺伝子を導入した場合の発現産物又は細胞から分泌される目的の生成物等について、力価、産生量等の規格を設定すること。なお、確認申請時においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(11) 力学的適合性試験

一定の力学的強度を必要とする製品については、適用部位を考慮した力学的適合性及び耐久性を確認するための規格を設定すること。なお、確認申請時においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

第3章 ヒトES細胞加工医薬品等の安定性

製品化したヒトES細胞加工医薬品等又は重要なそれらの中間製品について、保存・流通期間及び保存形態を十分考慮して、細胞の生存率及び力価等に基づく適切な安定性試験を実施し、貯法及び有効期限を設定し、その妥当性を明らかにすること。特に凍結保管及び解凍を行う場合には、凍結及び解凍操作による製品の安定性や規格への影響がないかを確認すること。また、必要に応じて標準的な製造期間を超える場合や標準的な保存期間を超える長期保存についても検討し、安定性の限界を可能な範囲で確認すること。ただし、製品化後直ちに使用するような場合はこの限りではない。

また、製品化したヒトES細胞加工医薬品等を運搬する場合には、運搬容器及び運搬手順(温度管理等を含む)等を定め、その妥当性について明らかにすること。

第4章 ヒトES細胞加工医薬品等の非臨床安全性試験

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、適切な動物を用いた試験又は*in vitro*での試験

を実施すること。なお、非細胞成分及び製造工程由来の不純物等については、可能な限り、動物を用いた試験ではなく理化学的分析法により評価すること。また、最終製品における未分化細胞の存在が異所性組織形成や腫瘍形成・がん化の可能性など安全性上の重要な関心事であるが、可能な限り、セル・バンクや中間製品段階等での徹底的な解析により、混在の可能性を否定するか、あるいは、目的細胞から未分化細胞の効果的分離・除去法や不活化法を開発し、活用することにより、混在の可能性を最小限にする努力が求められる。さらに、投与経路等の選択も安全性上の懸念を最小限にするための有用な方策であるかも知れない。

ヒト由来の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。このため、動物由来の製品モデルを作製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、むしろ、このような試験系を用いることに科学的合理性がある場合があるかも知れない。その際は、対象製品及び対象疾患ごとに適切な中・大動物を用いた試験の実施を積極的に考慮する(注:例えば神経疾患ならばサル等、循環器疾患ならばブタ・イヌ等が適している場合がある)。ただし、ヒトiPS(株)細胞加工医薬品等を構成する細胞と同一の特徴を有する細胞集団が同一の手法にてヒト以外の動物種からも得られるとは限らず、また同様の培養条件等で同等/同質な製品が製造できるとも限らないことから、このような試験の採用、実施及び評価にあたっては、慎重な事前検討や対応が必要である。ヒト以外の動物種から得たES細胞細胞加工製品を用いて動物実験を行った場合、その外挿可能性を説明すること。場合によっては細胞を用いる試験系も考慮し、このようなアプローチにより試験を行なった際には、その試験系の妥当性について明らかにすること。

以下に、必要に応じて非臨床的に安全性を確認する際の参考にすべき事項及び留意点の例を示す。これらは例示であって、合理性のない試験の実施を求める趣旨ではなく、製品の特性及び臨床適用法等を考慮して、必要かつ適切な試験を実施し、その結果について総合的な観点から評価、考察すること。

- 1 培養期間を超えて培養した細胞について、目的外の形質転換を起こしていないことや目的細胞以外の細胞が異常増殖していないことを明らかにすること。
- 2 必要に応じて細胞・組織が産生する各種サイトカイン、成長因子等の生理活性物質の定量を行い、生体内へ適用したときの影響に関して考察を行うこと。
- 3 製品の適用が患者の正常な細胞又は組織に影響を与える可能性、及びその安全性について検討、考察すること。
- 4 患者への適用により、製品中の細胞や混入する未分化細胞が異所性組織を形成する可能性、及びその安全性について検討、考察すること。その際、製品の種類や特性、投与経路、

対象疾患、及び試験系の妥当性等を総合的に勘案すること。
5 製品及び導入遺伝子の発現産物等による望ましくない免疫反応が生じる可能性、及びその安全性について検討、考察すること。

6 最終製品の細胞または中間製品の細胞について、適切な動物モデル等を利用し、良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性に関して検討、考察すること。その際、製品の種類や特性、投与量・投与経路、対象疾患、及び試験系の妥当性等を総合的に勘案すること。また、腫瘍形成またはがん化の可能性がある場合には、期待される有効性との関係等を勘案して、使用することの妥当性及び合理性について明らかにすること。

(注：造腫瘍性試験において最も重要なのは、最終製品が患者に適用された場合の製品の造腫瘍性を的確に評価することである。しかし、十分な細胞数が得られない等の理由により最終製品を構成する細胞を用いることができず、中間製品の細胞を用いて最終製品の造腫瘍性を評価しなければならない場合も想定される。また、動物モデルを使用した造腫瘍性試験においては、細胞の分散や足場への接着、細胞密度、投与部位等の条件が最終製品と必ずしも一致するものではない。さらに、動物の種・系統・免疫状態による感度差もある。これらの事情を総合的に勘案して、最終製品の造腫瘍性を評価する必要がある。また、最終製品の造腫瘍性に起因する患者へのリスクについては、対象疾患を治療することによる患者へのベネフィット等とのバランスを踏まえて合理的に評価すること。)

7 製造工程で外来遺伝子の導入が行われ、最終製品中で機能している場合や残存している場合には、遺伝子治療用医薬品指針に定めるところに準じて試験を行うこと。特に、ウイルスベクターを使用した場合には増殖性ウイルスがどの程度存在するかを検査するとともに、検査方法が適切であることについても明らかにすること。

また、導入遺伝子及びその産物の性状について調査し、安全性について明らかにすること。細胞については、増殖性の変化、良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性について考察し、明らかにすること。

8 動物由来のモデル製品を含めて製品の入手が容易であり、かつ臨床上の適用に関連する有用な安全性情報が得られる可能性がある場合には、合理的に設計された一般毒性試験の実施を考慮すること。

なお、一般毒性試験の実施に当たっては、平成元年9月11日付け薬審1第24号厚生省薬務局新医薬品課長・審査課長連名通知「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」の別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」等を参照すること。

第5章 ヒトES細胞加工医薬品等の効力 又は性能を裏付ける試験

1 技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、実験動物又は細胞等を用い、適切に設計された試験により、ヒトES細胞加工医薬品等の機能発現、作用持続性及び医薬品・医療機器として期待される臨床効果の実現可能性(Proof-of-Concept)を示すこと。

2 遺伝子導入細胞にあっては、導入遺伝子からの目的産物の発現効率及び発現の持続性、導入遺伝子の発現産物の生物活性並びに医薬品等として期待される臨床効果の実現可能性(Proof-of-Concept)を示すこと。

3 適当な動物由来細胞・組織製品モデル又は疾患モデル動物がある場合には、それを用いて治療効果を検討すること。

4 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はるかに優れて期待できることが国内外の文献又は知見等により合理的に明らかにされている場合には、必ずしも詳細な実験的検討は必要とされない。

第6章 ヒトES細胞加工医薬品等の体内動態

1 製品を構成する細胞・組織及び導入遺伝子の発現産物について、技術的に可能で、かつ、科学的合理性がある範囲で、実験動物での吸収及び分布等の体内動態に関する試験等により、患者等に適用された製品中の細胞・組織の生存期間、効果持続期間を推測し、目的とする効果が十分得られることを明らかにすること [注：体内動態に関する試験等には、例えば組織学的検討、磁気共鳴画像診断法(MRI)、陽電子放射断層撮影法(PET)、単一光子放射断層撮影法(SPECT)、光イメージングなどがある。]

2 ヒトES細胞加工医薬品等の用法(投与方法)について、動物実験を通してその合理性を明らかとすること。特に、全身投与にあっては投与後の細胞の全身分布を動物実験などから外挿し、有用性の観点から議論すること。[注：投与経路ごとにどこに生着するかは不明であるが、全身投与よりも局所投与が望ましいと想定される。しかし、全身投与であってもその有用性において被投与患者に有益であると合理的に説明が可能である場合には用法として設定可能である。例えば、あるES細胞加工医薬品等を肝疾患治療剤として肝臓への生着を期待する場合、肝臓へ効率よく到達させかつその他の臓器への分布を最低限に抑えることが合理的な投与方法であると想定されるが、経末梢静脈投与により当該細胞が肝臓に集積し、他臓器に生着しないことが証明できれば良い。しかし、異所性生着しても、被投与患者にとって不利益(生体機能への悪影響)が生じない場合は用法として肯定できるかも知れない。異所性分化による不利益とは、例えば当該細胞が心臓に異所性生着して骨形成する場合が想定され、それが不整脈

を惹起したような場合である。]

3 当該細胞・組織が特定の部位(組織等)に直接適用又は到達して作用する場合には、その局在性を明らかにし、局在性が製品の有効性・安全性に及ぼす影響を考察すること。

第7章 臨床試験

ヒトES細胞加工医薬品等の治験を開始する(First-in-Man)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申請の段階においては、臨床上的有用性を勘案して評価されるものであり、ヒトES細胞加工医薬品等について予定されている国内の治験計画について以下の項目を踏まえて評価すること。その際、明らかに想定される製品のリスクを現在の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、なお残る未知のリスクと、重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患、身体の機能や形態を一定程度損なうことによりQOLを著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できな

い患者が新たな治療機会を失うことにより被るかも知れないリスクとのリスクの大小を勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を導入することが望まれる。

- 1 対象疾患
 - 2 対象とする被験者及び被験者から除外すべき患者の考え方
 - 3 ヒトES細胞加工医薬品等及び併用薬の適用を含め、被験者に対して行われる治療内容(注：投与・移植した細胞の機能を維持・向上・発揮させるために併用する薬剤が想定される場合、当該薬剤の作用を *in vitro* あるいは *in vivo* で検証すること)
 - 4 既存の治療法との比較を踏まえた臨床試験実施の妥当性
 - 5 現在得られている情報から想定される製品及び患者のリスク及びベネフィットを含め、被験者への説明事項の案
- なお、臨床試験は、適切な試験デザイン及びエンドポイントを設定して実施する必要がある。目的とする細胞・組織の由来、対象疾患及び適用方法を踏まえて適切に計画すること。

EUにおける細胞・組織加工製品の規制動向

佐藤 陽治^{*1, #}, 鈴木 和博^{*1}, 早川 堯夫^{*2}

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス
Vol. 42, No. 2 別刷 (2011年)
財団法人 日本公定書協会

EUにおける細胞・組織加工製品の規制動向

佐藤 陽治^{*1, #}, 鈴木 和博^{*1}, 早川 堯夫^{*2}

(受付:平成22年10月29日, 受理:平成22年12月27日)

Regulation of Cell/Tissue-Based Medicinal Products in the European Union

Yoji SATO^{*1, #}, Kazuhiro SUZUKI^{*1} and Takao HAYAKAWA^{*2}

はじめに

バイオテクノロジーや幹細胞学等の進展に伴い、再生医療・細胞治療などの先端医療で使用することを目的として、培養・活性化等の加工が施された生細胞を含む医薬品・医療機器（細胞・組織加工製品）が国内外で数多く開発されつつあり、今まで治療が困難であった疾患や重度の損傷への高い効果が期待されている。これらの開発の勢いに呼応し、細胞・組織加工製品の品質及び安全性を確保するための行政施策・規制をいち早く整備することは、細胞・組織加工製品の実用化を促進して患者のもとにいち早く届けるという意味の上からも、製品の国際競争力確保の意味の上からも大きな課題である。また、製品の効率的な国際流通を視野に入れた場合、世界各国・各地域における承認審査での有効性・安全性・品質評価に関する考え方についての理解及び国際的協調が不可欠である。

欧州連合（EU）では、細胞・組織加工製品は体細胞治療薬（somatic cellular therapy products）又は組織工学製品（tissue engineered products）の範疇に分類されている。従来、体細胞治療薬は遺伝子治療薬とともに先端医療医薬品（ATMP, advanced therapy medicinal products）という医薬品の一類型に分類されていたが、2008年12月より組織工学製品もATMPとして規制を受けることになった。また、同時にATMPの審査に特化し

た先端医療委員会（CAT）が創設されるなど、積極的な開発支援策が取られている。本稿ではEUにおける、これらの新しい取り組みについて概説する。

1. ATMPの規制の枠組み

EUでは、ATMPは欧州医薬品庁（EMA, European Medicines Agency）が販売承認審査を担当する。2008年12月以前はATMPの範疇に含まれる製品は、遺伝子治療薬（gene therapy products）と体細胞治療薬のみで組織工学製品が含まれておらず^{1,2)}、また、これらの製品の販売承認審査における評価基準に関して、EU加盟国間で統一がとれていなかった点が問題とされてきた。なおEUでは、医療機器に関しては、いずれかの加盟国より認定された民間の第三者認証機関の認証を受ければEU内の国境を越えた流通が可能となっており、国による審査は行われていないが、組織工学製品については医薬品¹⁾に分類されるか、医療機器^{3,4)}に分類されるか、その判断は加盟国によりまちまちであった。

欧州委員会（EC）はこれらの問題を、EU内で国境を越えた製品の流通を展開する際の大きな障壁であると考え、その解決策として2007年、ATMPの販売承認規制を定めるRegulation (EC) No 1394/2007⁵⁾を定めた。Regulation (EC) No 1394/2007は、組織工学製品をATMPの範疇に加えること、及びATMPについては加盟国にお

*1 国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)
Division of Cellular and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kami-yoga, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan

*2 近畿大学薬学総合研究所 大阪府東大阪市小若江 3-4-1 (〒577-8502)
Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kinki University, 3-4-1 Kowakae, Higashi-Osaka, Osaka 577-8502, Japan

責任著者 Corresponding author

ける承認審査を経ずに初めからEMAで中央審査を行うことなどを主な柱とし、2008年12月より施行されるに至っている。

2. Regulation (EC) No 1394/2007 の概要

2.1 ATMP の定義

ATMPは、遺伝子治療薬、体細胞治療薬、又は組織工学製品と定義される。ここでの「体細胞治療薬」の定義は、「生物学的医薬品 (biological medicinal product) のうち、(a) 意図する臨床上的の用途に合うように生物学的性質、生理学的機能又は構造上の特性を変化させる実質的加工 (substantial manipulation) を施された細胞・組織を含む製品又はこれらから成る製品、ないしはドナーの体内での本来の機能と同じ機能を患者の体内でも果たすことを意図して利用するのではない細胞・組織を含む製品又はこれらから成る製品で、(b) 製品に含まれる細胞・組織の薬理的、免疫学的又は代謝的作用を通じて疾患の治療、予防又は診断を行うという観点に合う特性を有するもの、あるいはその観点からヒトに適用ないし投与されるもの」とされている⁹⁾。一方、「組織工学製品」は「工学処理された細胞・組織を含む製品又はこれらから成る製品で、ヒト組織の再生、修復又は置換を行うという観点に合う特性を有するもの、あるいはその観点からヒトに適用ないし投与されるもの」を指す⁹⁾。ここでの、「工学処理された細胞・組織」とは、「意図する再生、修復又は置換に合うように生物学的性質、生理学的機能又は構造上の特性を変化させる実質的加工を施された細胞・組織、ないしはドナーの体内での本来の機能と同じ機能を患者の体内でも果たすことを意図して利用するのではない細胞・組織」を指す (Table 1)。なお、「実質的加工ではない加工」の例としては、切断、研磨、成形、遠心分離、抗生剤・抗菌剤溶液への浸漬、殺菌・消毒・滅菌、放射線照射、細胞の分離・濃縮・精製、濾過、凍結乾燥、凍結、冷凍保存、ガラス化が挙げられている (文献5のAnnex I参照)。

従来、ある特定の組織工学製品が医薬品に該当するのか、医療機器に該当するのかという判断にEU加盟国間で差が生じやすかったことの大きな原因は、製品分類における「主要作用様式の原則」(primary mode of action rule)にあった。そこでRegulation (EC) No 1394/2007では、たとえ医療機器としての側面が主要作用様式であったとしても、組織工学製品の場合には、生きた細胞・組織を含むか否かという条件を優先し、医薬品の一種であるATMPに分類することとなっている。

2.2 ATMP に対する規制

2.2.1 基本原則：リスクベースアプローチ

EUではATMPの販売承認に関する規制の原則として、リスクベースアプローチ (risk-based approach) が採られている (文献6のAnnex I Part IV参照)。リスクベースアプローチとは、審査対象となる各製品の性質に固有、かつその品質・安全性・有効性に関連するリスクの分析をベースにし、その影響の度合いを科学的に評価することにより規制の方針・内容を定めるという方法である。リスクベースアプローチは、日米欧医薬品規制調和会議 (ICH) で2005年に合意された品質リスクマネジメント・ガイダンス (Q9) でも採用されており、今日では医薬品規制・開発の原則として比較的一般的なものとなっている。ATMPのリスクは、細胞の生物学的特性と由来、製造工程、ベクターの生物学的特性、タンパク質発現の様式、非細胞成分及び臨床におけるATMPの具体的な使用方法に大きく左右される。細胞を利用した製品については、その多様性の高さゆえに、患者、医療従事者又は公衆衛生に対するリスクの度合いも製品ごとに非常に異なってくる。したがって、こうした製品の開発計画及び審査要件は、多様な因子を加味したリスクベースアプローチによってケースバイケースで調節する必要があるとEMAは考えている⁹⁾。同時にEMAは、ATMPの製造工程 (製造工程内での検査や最終製品の検査を含む) は当該ATMPのリスクを十分に制限・制御できる能力を備えているべきだと考えており、また、非臨床試

Table 1 EUにおける「体細胞治療薬」と「組織工学製品」の定義

	体細胞治療薬	組織工学製品
1. 使用目的	製品に含まれる細胞・組織の薬理的、免疫学的又は代謝的作用を通じた疾患の治療、予防又は診断	ヒト組織の再生、修復又は置換
2. 以下のいずれかに該当する細胞・組織を含む (又はそうした細胞・組織で構成される)		
・実質的加工*	使用目的に合うように生物学的性質、生理学的機能又は構造上の特性を変化させる実質的加工を施された細胞・組織	
・細胞・組織の機能	ドナーの体内での本来の機能と同じ機能を患者の体内でも果たすことを意図して利用するのではない細胞・組織	

*実質的加工に含まれない加工の具体例については文献5のAnnex I参照

験及び臨床試験でも、同定されたリスク要因について深く検討すべきだとしている⁹⁾。

(なお著者は、ここでいうリスクとは、所期の目標に対する「不適切性」、「不都合性」、「不合理性」、「非効率性」、「不確実性」などを意味していると解釈している。各ATMPの開発、製造、試験、審査、使用などの各過程や局面において、大小あるいは上位下位のさまざまな目標があり、アプローチがあるが、すべてが患者のためという最終目的につながっているとの本質を常に認識・理解した上で、リスクアセスメント、コミュニケーション、コントロール、レビューなどを実施していくことが肝要である)。

2.2.2 製品の品質・安全性・有効性に関する規制

ATMPは医薬品の一類型であり、従来の医薬品に関する様々な規制が適用される。つまり、市場で流通させるためには販売承認が必要であり、そのためには製品の品質・安全性・有効性を明示することと同時に、市販後の監視・調査が要求される。ATMPの製造に用いる細胞の提供・採取・検査はEUのGood Tissue Practice (GTP)⁹⁻¹¹⁾に従う必要があり、品質管理に関しては、EUのGood Manufacturing Practice (GMP)¹²⁾に従う必要がある。なお、現在EMAはATMP向けの新しいGMPについても検討中である¹³⁾。更に、ATMPと医療機器との複合製品の場合には、医療機器関連規制^{3,4)}に従うとともに、承認申請時には製品の物理的特性、機能様式及び設計方法に関して明らかにする必要がある。また、製品の特性概要・ラベリング・パッケージングの記載に関してはDirective 2001/83/EC¹⁾の要件に従うが、ATMPでは特に、ドナーの匿名性を尊重しつつも、細胞ないし組織の由来について、患者の知る権利に十分に即するようなものとなっている必要がある。

従来の医薬品・医療機器とは異なり多くのATMPは患者の体の一部となる。したがって、ATMPの有効性・副作用に関するフォローアップ及びリスクマネージメントをECは非常に重要視しており、申請者にはフォローアップ、市販後調査の詳細についての説明、またリスクマネージメント計画が求められる。ATMPの市販後フォローアップ及びリスクマネージメントに関してはEMAから詳細な指針が出されている¹⁴⁾。また、ATMPの承認を受けた者は、その製品を使用する医療施設とともに、血液細胞以外の細胞・組織に関する規制⁹⁾ないし血液細胞に関する規制¹⁵⁾、及び個人情報保護に関する規制¹⁶⁾に従い、患者・製品及び原材料のトレーサビリティを確保するシステムを構築・運用しなければならない。ATMPのトレーサビリティに関する詳細な指針については、現在検討中である。

3. ATMPの臨床試験

EUにおけるATMPの臨床試験は、日本における「治験 vs. 臨床研究」に相当する区分は存在せず、大学等における非商業目的の臨床研究に相当する試験であっても、すべて日本の治験に相当する規制が適用される。臨床試験(治験)後にEU域内で流通させる場合にはEMAによる中央審査が必要となる。ただし、EMAはあくまでも薬事承認審査を行う機関であり、治験の開始・実施に関する手続きはすべて加盟国の管轄となっている。すなわち、EMAは臨床試験には一切関与できない。

臨床試験に関しては、ICHの基準に従ったEUのGood Clinical Practice (GCP)¹⁷⁾を順守することが必要であるが、Regulation (EC) No 1394/2007施行後のATMPの臨床試験に関しては、これに加え、現在策定中のATMP向けGCPに従う必要があるとされる。その詳細についてはトレーサビリティの確保等に関する留意点等がドラフト版¹⁸⁾から垣間見ることができる。

治験に関する裁量がEU加盟各国に属することから、同一の治験届を各国に提出しても結論が国によって異なる恐れがある。逆に、加盟各国の規制や倫理基準に対応できるよう、治験届の内容に国別の修正を余儀なくされる可能性がある。こうした状況は、治験の科学的な価値を下げることになると危惧される。また、すべてのEU加盟国において治験参加者は等しく保護されるべきであるのが前提であることから、各国民の理解も得られにくくなってしまふ。治験に関するハーモナイゼーションについてはEMAではなく、Heads of Medicines Agency (HMA)の臨床試験推進グループで議論されており、ガイダンス¹⁹⁾を示す等の活動がなされている。

4. 相談制度・販売承認審査

4.1 相談制度

EMAは科学助言ワーキングパーティー (SAWP, Scientific Advice Working Party)を通じて医薬品の製品開発に関する科学的助言やプロトコル支援を開発者に提供している。ATMPの開発者は中小のベンチャー企業等 (SME, Small and Medium-sized Enterprise)が多いことから、現在EMAでは、SMEがATMPについての科学的助言を必要とする場合、通常の手数料の90%割引で相談に応じている。相談者がSMEで、対象となるATMPが公衆衛生上の特別な利益となることが証明できる場合には、更なる割引が考慮される。なお、それ以外の開発者でも対象品目がATMPならば通常の65%割引で相談に応じている。また、オーファン医薬品の場

合のプロトコール支援は無料である。

ATMPに関する場合には、SAWPを通じた相談以外に、より非公式な制度として技術革新タスクフォース(ITF, Innovation Task Force)との相談も利用可能である。ITFはEMA内の多部署から成るグループで、法律・ガイドライン等が未整備な先端的治療・技術に関して規制面での問題点を議論することを目的としている。したがって、既存のガイドラインではカバーしきれないケースの多いATMPのような新規の製品については、開発者から規制面での疑問点をITFに投げかけることができる。この制度はITFから助言を受けるというよりもむしろ意見交換の意味合いが強い。ITFとの相談は無料であるが論議内容の法的拘束力はない。

更にこれらの制度とは別に、EMAの先端医療委員会(CAT, Committee for Advanced Therapies)は、開発者の品目がATMPに該当するか否かの助言を無料で行うとともに、SMEの非臨床試験・品質試験のデータの科学性に関する暫定認証を無料で行っている(後述)。

4.2 ATMPの中央審査

EU内の国境を越えたATMPの流通に関しては、EMAがECからの委任を受けて一括して承認審査を行っており、そこで品質・安全性・有効性に関する科学的評価が行われている。EMA内でヒト向けの医薬品の販売承認審査を行うのは、ヒト用医薬品委員会(CHMP; Committee for Human Medicinal Products)であるが、ATMPについては従来の医薬品・医療機器よりも専門的かつ多分野にわたる評価を要することから、CHMPの下部諮問組織として先端医療委員会(CAT)が2008年12月末に設置され、CATでの品質・有効性・安全性の評価意見書案をもとにしてCHMPが承認審査を行い、CHMPが作成した評価意見書をもとにしてECが承認の判断をする、という体制が取られている。ATMPの品質・安全性・有効性確保に関する要件・評価をEU内で調和させ、直接的で迅速な流通を図る目的から、ATMPはEU加盟国内での審査を経ることなく、直接CATでの評価を受けることになった。

4.3 経過措置

2008年12月30日以前にEU内で流通が承認されたATMPに関しては、経過措置が取られる。組織工学製品ではないATMPの場合には3年の移行期間(2008年12月31日～2011年12月30日)、組織工学製品である場合には、4年の移行期間(2008年12月31日～2012年12月30日)が与えられており、それまでにATMPとしての再承認を受ける必要がある。期間内に再承認を受けな

い場合には、EU市場での承認は取り消される。

4.4 先端医療委員会(CAT)の構成と任務

4.4.1 構成

先端医療委員会(CAT)は、EU加盟国から各1名(副委員各1名)、患者団体から2名(副委員2名)、臨床医が2名(副委員2名)の、正副合計66名で構成され、会議は毎月1回開催される。患者団体及び臨床医の代表者としての委員はECが選定する。現在は、患者団体としてEGAN(欧州遺伝病連帯ネットワーク European Genetic Alliances' Network)及びEurordi(欧州希少疾病機構 European Organisation for Rare Diseases)、臨床医の代表者としてESGCT(欧州遺伝子細胞治療学会 European Society of Gene and Cell Therapy)及びEBMT(欧州血液骨髄移植グループ European Group for Blood and Marrow Transplantation)のメンバーがCATに参加している。なお、CHMPとの連携の必要性から、加盟国代表の委員うち5名はCHMPの委員である必要がある。

ATMPの評価において必要な学問領域としては、医療機器・組織工学・遺伝子治療・細胞治療・バイオテクノロジー・外科学・ファーマコビジランス・リスクマネジメント及び倫理学が挙げられており、委員会全体で必要な領域がカバーできるようにアレンジされている。その内訳は、遺伝子治療専門家が19%、細胞治療専門家が21%、組織工学の専門家が17%、バイオテクノロジー専門家が24%、倫理学専門家が8%、ファーマコビジランス専門家が5%、医療機器専門家が5%、外科学専門家が1%となっている。

4.4.2 CATの任務

CATの任務には、①ATMPの科学的評価、②ATMP該当性に関する助言、③SMEのATMP品質・非臨床データの暫定認証、④SAWPへの協力、そのほか、ATMP以外の製品についてのCHMPとの相談、及びECへの助言などがある。

4.4.2.1 ATMPの科学的評価

CATの任務の中でも主要なのは、ATMPの科学的評価である。個別のATMPについて、CATは品質・安全性・有効性に関する科学的評価結果を意見書案としてCHMPに提出する。評価意見書案の提出は、正式な承認申請日から数えて約200作業日以内に行う。なお、CHMPは正式な承認申請日から数えて210作業日以内に承認に関する評価意見書を確定する。なお、これら作業日には土日祝日を含む。また、CATの質問事項リストが出された時から申請者がこれに回答するまでの間は作業日に勘定しない。ATMPが医療機器との複合製品

の場合には、CATは医療機器認証機関との情報交換も行う。

4.4.2.2 ATMP 該当性に関する助言

CATは特定の品目がATMPに該当するか否かについて、科学的な基準に基づいた検討・判断を行う。製品の分類に関する助言要請は、治験届や承認申請の有無に係らず随時受け付けられており、手数料もかからない。正式な助言要請から60日以内で回答されることになっている。CATの回答は、製品の内容・治療対象・CATによる検討結果について、秘匿事項を除いた後に公開される。また、ATMPのファーマコビジランス及びリスクマネジメントシステムの計画及び実施に関しても、承認申請者・承認取得者からの要請に応じて助言を行う。

4.4.2.3 SMEのATMP品質・非臨床データの暫定認証

中小ベンチャー企業等(SME)はATMPの品質・非臨床データに関し、CATによる科学的評価に基づく暫定認証を受けることができる。暫定認証の審査は治験開始・承認申請の有無に係らず、SMEから申請があった場合に随時行われる。あくまで品質・非臨床データの科学的評価の結果のみを認証するものであって、治験届や承認申請とは独立したものとみなされている。すなわち、認証書は法的には治験届や承認申請の際に提出すべきデータの代用として使うことはできない。ただしECとしては、同じデータを用いて将来、治験あるいは承認の申請が行われる際には、申請の評価が行いやすくなることも期待している。

4.4.2.4 SAWPへの協力

CATはSAWPに協力することにより、ATMPの科学的助言にも関与している。ただし、CATのSAWPへの関わり方の詳細については試行錯誤が続いている。

4.5 ATMP承認審査におけるEMA各組織の役割

4.5.1 CATとCHMPの共同作業

従来の医薬品の場合はCATに諮問されることなく、CHMPラポーターとCHMP副ラポーターがそれぞれ専門家チームを構成して評価し、その評価結果をCHMPで議論する。結論がCHMPで了承されると、それを受けたECが承認をすることになる。一方、ATMPの評価はCATラポーターとCHMPコーディネーター及び品質・安全性・有効性の各専門家からなるチームと、CAT副ラポーターとCHMP副コーディネーター及び品質・安全性・有効性の各専門家からなるチームの2チームで行う。2チームが作成した評価レポートをCHMPのメンバー1名とCATのメンバー1名以上が査読し、その結果をCATの全体会議で議論する。CATは議論した内容を評価意見書案としてCHMPに提出する。CHMPは評価

意見書案をもとに承認審査を行って評価意見書を作成し、更にこれをもとにECが承認の可否を判断する。

4.5.2 CATの役割

先述のようにCATはATMPの科学的評価を行うことになっているが、具体的作業としては、ATMPの評価に関して質問事項のリスト、解決すべき問題点のリスト、及び評価意見書案の内容を議論する。また、必要となれば会議中にEMAのワーキングパーティーメンバー等の外部専門家にもスライドと電話でのプレゼンテーションをさせ、議論を行う。CAT正副ラポーターは、CATの全体会議における評価の過程・議論をコーディネートするとともに、評価レポート、質問事項リスト、問題点リスト等の作成を担当し、またEMAのワーキングパーティーメンバー等の外部専門家との相談の必要性があるかどうかの判断を行う。

4.5.3 CHMPの役割

CHMPはATMPの評価を行う2チームの任命を行うとともに、CATの評価意見書案をもとにした評価意見書を作成する。また、CATでの評価過程でコメントを加えることもできる。全体会議で主なATMPについての科学的意見や議論について情報を共有し、必要であれば審査期間(正式な承認申請日から数えて210日作業日)の最後に問題点リストの作成及び口頭での説明の機会設定を行うことができる。

CHMP正副コーディネーターは、CATの上部組織であるCHMPとCATとの間の情報のパイプ役となるとともに、CHMPにおいてCATの意見についての討議・採択を担当する。また、審査期間中にEMAのワーキングパーティーメンバー等の外部専門家との相談の必要性があるかどうかの判断を行う。

4.5.4 EMA事務局の役割

EMAはCATの評価意見書案及びCHMPの評価意見書がそれぞれ決められた期間内に作成されることをチェックすると同時に、CAT及びCHMPの評価の透明性を確保する。CAT事務局は、CAT正副ラポーターの評価レポートの科学的面及び規制の面での整合性を確保すると同時に、CHMPでの最終承認を受けるための評価意見書案の準備を行う。更に、CAT事務局はATMPの評価や回収に関する情報収集・提供を行う。

5. 市販後安全対策

Regulation (EC) No 1394/2007には、ATMP市販後における安全対策として、トレーサビリティの確保と市販後における安全性監視(ファーマコビジランス)が挙げられている。ATMPのドナー・原材料・製品・製造工程

及び患者のトレーサビリティの確保は従来の関連 Directive に従うことになるが、先述のように、現在 ATMP に特化した指針についても検討中である。

ファーマコビジランスについては、ATMP に特化した指針¹⁴⁾ が出され、2008年12月末より発効している。EU では従来、ファーマコビジランスはファーマコビジランスシステムとリスクマネジメントシステムとで構成されているが、この ATMP 向け指針では有効性フォローアップシステムの構築が要求されている点が特徴的である。また、リスクマネジメントの実施に当たっての ATMP に特有のリスクの例、ファーマコビジランスの実施における注意点、リスクを最小化するための方策なども示されている。

ATMP は生きている細胞・組織を含む。したがって、患者への投与後、長期間の間には細胞・組織の性質に変化が生じる可能性があり、これと同時に ATMP としての有効性にも変化が生じ得る。一方、そうした変化が患者にどのような影響をもたらすか、という点については販売承認前には十分には理解し得ない。ATMP に対する患者の免疫応答性及び反復投与による免疫獲得等も、有効性・安全性に影響する可能性がある。また、ATMP の投与の様式（手術時の患者の状態・前処理、手術及び手術後の処置などまで含む）によっても有効性・安全性は変わり得る。更に、ATMP は作用期間が限定的なものから終生理植され続けるものまで様々である。これらの理由から、ATMP に関しては有効性のフォローアップが重視されることになる。

ATMP の市販後安全対策の課題としては、構築したファーマコビジランスシステム、リスクマネジメントシステム及び有効性フォローアップシステムに関する不透明性が挙げられている。すなわち、データが非公開で、要旨のみが公開されることになっており、新たな ATMP の開発促進・安全性確保の上で問題視されている。また、データの保管及びトレーサビリティシステムの担い手が承認申請者である点も、そのままではよいのかという議論がある。

6. 例外規定—ホスピタルエグゼンプション—

ATMP の中央審査の原則の例外として、Regulation (EC) No 1394/2007 の Article 28 には、①特定の一患者向けの特注品の処方箋に従って、②固有の品質基準に基づき、③非反復的に製造され、④医療従事者の職務責任の下、⑤同一加盟国内で、⑥単一病院において使用されるという条件すべてを満たす場合には中央審査とはならない、という規定がある。これをホスピタルエグゼンプシ

ョン（病院特例、Hospital Exemption）と言う。ただし、ホスピタルエグゼンプションに該当する品目の場合も、生産国において製造工程と品質に関する承認を受ける必要があり、またファーマコビジランス実施とトレーサビリティの確保が必要となる。特に自己由来細胞を用いた ATMP の場合、患者ごとのオーダーメイドであることから「非反復的生産」と考えがちだが、通常 EU では、一定の標準化された製造工程で工業的（産業的）に製造される場合には、自己細胞を原材料としても患者ごとに互いに別個の製品とはならず、反復的製造と見なされる²⁰⁾。これは製造工程中にあるリスクが多くの製品・患者に拡散するのを防ぐためである。

おわりに

ATMP は目覚ましい進展を見せ、EU でも次々と新たな開発品が出現しているが、細胞・組織・遺伝子といった、これまでにない複雑な構成成分を含むと同時に、その臨床応用に関しては非常に限られた経験と知識しか存在せず、明確な科学的根拠に基づいた品質や安全性等の確保が課題であった。これを克服するための取り組みとして Regulation (EC) No 1394/2007 が発出されたが、その取り組みの中にもまだ問題点が多い。例えば、中小ベンチャー企業向けの ATMP 品質・非臨床データの暫定認証は、臨床試験審査や販売承認審査とは正式な法的繋がりが少ないため、その意義付け、位置付けはまだ明確ではない。開発の早い段階で暫定認証が行われてもデータ自体が最終的な製品の規格と乖離したものとなりかねず、逆に遅ければ大企業への技術移転等が進まない。適切なタイミングについての判断もまだ難しい。また、ATMP に関するホスピタルエグゼンプションの要件中の単語の解釈の違いから、EU 地域内でも特定の先端治療が受けられる国と受けられない国が生じ、実施国に患者が集中する、いわゆる「医療難民」が発生することが危惧され、CAT でも「非反復的」「単一の病院」などの単語の定義についてハーモナイゼーションの必要性が説かれている。ATMP 向けの GCP や GMP 及びトレーサビリティに関する詳細な指針等もまだ確定されていない。

こうした問題はあるものの、EU の規制当局は、ATMP に対して品質や安全性等の確保及びリスク・ベネフィットのバランスを図りつつ、実用化を促進するために試行錯誤をいくつも繰り返しながら、着実に規制の枠組み作りを進めている。既に 2009年6月には培養軟骨製品が、新たな審査体制の下での初の ATMP 品目として販売承認を受けているが、即座に CAT はその審査経験をもとに、培養軟骨製品の承認審査における留意点をまとめた