

(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、臨床適応等を勘案し、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（治験開始〔First-in-Man〕）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（治験開始〔First-in-Man〕）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（治験開始〔First-in-Man〕）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。

なお、ヒト体性幹細胞やヒトiPS(様)細胞における自己細胞由来の場合で、HBV、HCV、HIV、HTLVにつき、患者の段階で否定し得ず、かつこれらのウイルスを増殖させる可能性のある細胞の場合には、増殖可能性のあるウイルスについてその存在量に関する試験を実施し、体性幹細胞又はiPS細胞加工医薬品等の投与が患者の不利益にならないことを確認する必要がある。セル・バンクや中間製品においてウイルス否定試験が実施されている場合はこの限りではない。また、同種の場合、バンク化されておらず、ウインドウピリオドが否定できず、HBV、HCV、HIV等を製造工程中に増殖させる可能性のある細胞を用いる際には、中間製品、最終製品等についてもウイルス等の存在を否定する適切な試験を実施する必要がある。

(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（治験開始〔First-in-Man〕）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。

(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幹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(治験開始〔First-in-Man〕)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(治験開始〔First-in-Man〕)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。

2 ヒト幹細胞加工医薬品等の安定性

製品化したヒト幹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、製品化したヒト幹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。

謝 辞

本研究は、平成20年度、21年及び22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中内啓光教授(東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター長)、山口照英博士(国立医薬品食品衛生研究所 前生物薬品部部長)、掛樋一晃教授(近畿大学薬学部)、森山博由準教授(近畿大学薬学総合研究所 先端バイオ医薬研究室)、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)、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)、成田昌稔氏

(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(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 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(元独立行政法人 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 医薬局 前医療機器室長)、広瀬 誠氏(厚生労働省 医薬局 前医療機器室補佐)、関野秀人氏(厚生労働省 医薬局 医療機器室長)、江原輝喜氏(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補佐)、高江慎一氏(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。

◆参考文献

- 1) 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤 芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究(その1) ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する指針整備と主なポイント, 再生医療 10(3): 2011(印刷中)
- 2) 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(薬食発第0208003号)
- 3) 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: 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確保に関する研究 (その1) ヒト(自己)体性幹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(中間報告), 再生医療 9(1): 116-127, 2010
- 4) 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: 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確保に関する研究 (その3) ヒト(自己)iPS(様)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(中間報告), 再生医療 9(1): 139-151, 2010
- 5) 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(薬食発第0912006号)
- 6) 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: 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確保に関する研究 (その2) ヒト(同種)体性幹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(中間報告), 再生医療 9(1): 128-138, 2010
- 7) 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び

- 安全性確保に関する研究 (その4) ヒト(同種) iPS(様)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(中間報告). 再生医療 9(1): 152-165, 2010
- 8) 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: 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確保に関する研究 (その5) 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(中間報告). 再生医療 9(1): 166-180, 2010
- 9) 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤 芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト体性幹細胞, iPS(様)細胞又はES細胞を加工して製造される医薬品等(ヒト幹細胞加工医薬品等)の非臨床試験及び臨床試験について. 再生医療 10(3): 2011(印刷中)

ヒト幹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)

—ヒト体性幹細胞, iPS(様)細胞又はES細胞を加工して製造される医薬品等(ヒト幹細胞加工医薬品等)の非臨床試験及び臨床試験について—

早川 堯夫 (近畿大学薬学総合研究所所長)

青井 貴之 (京都大学iPS細胞研究所教授)

梅澤 明弘 (国立成育医療センター生殖医療研究部部長)

小澤 敬也 (自治医科大学医学部内科学講座血液学部門教授)

佐藤 陽治 (国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部第2室長)

澤 芳樹 (大阪大学大学院医学系研究科外科学講座教授)

松山 晃文 ((財)先端医療振興財団再生医療研究開発部門部門長補佐)

大和 雅之 (東京女子医科大学先端生命医科学研究所教授)

山中 伸弥 (京都大学iPS細胞研究所所長)

研究の経緯と視点

本研究の経緯については、本シリーズ第1報¹⁾において詳細に述べた。平成20年度から22年度に至る間、ヒト幹細胞由来製品の実用化の推進を図ることを目的として厚生労働科学研究事業「ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究(研究代表者:早川堯夫)」が遂行された。その結果、体性幹細胞、iPS細胞、ES細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請(治験開始[First-in-Man])、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、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な留意事項、安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの3種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、平成20年2月及び9月に通知された自己細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「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(薬食発第0208003号)(ヒト自己親指針)」²⁾をベースとして、ヒト(自己)体性幹細胞及びヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案(中間報告)^{3,4)}を作成した。また、平成20年9月に通知された同種細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「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(薬食発第0912006号)(ヒト同種親指針)」⁵⁾をベースとして、ヒト(同種)体性幹細胞、ヒト(同種)iPS細胞及びES細胞加工医薬品等に関する指針案(中間報告)を作成し、

公表した^{6)~8)}。平成22年度、これをベースにさらに諸外国での状況、その後の当該分野の進歩、さまざまな観点からの論議を踏まえて最終案を作成した。

この中で、「製造方法のうち原材料及び製造関連物質、製造工程」に関しては、体性幹細胞、iPS細胞、ES細胞のいずれを原材料にするか、あるいは自己由来か、同種由来か、などにより区別して留意事項を明確にすることが望ましいと考え、その内容を本シリーズの第2報から第6報までに報告してきた。

一方、「最終製品の品質管理や安定性評価のあり方」については、由来する細胞に特化した留意事項に重きを置くことよりもむしろ、最終製品そのものに焦点をあてた留意事項として捉えることがより重要であると考えて第7報で一括して報告した⁹⁾。非臨床試験及び臨床試験についても製品レベルで考慮することであるので、本報で一括して報告する。ここで「ヒト体性幹細胞、iPS(様)細胞又はES細胞を加工して製造される医薬品等」はとくに断らない限り一括して「ヒト幹細胞加工医薬品等」と総称する。

医薬品の研究開発段階で動物などを用いて実施される非臨床安全性試験の主な目的としては、一般に以下のようなものが挙げられている。

- ①当該医薬品をヒトに適用する際の用量および用法を設定するための安全性情報を可能なかぎり得ておくこと
- ②医薬品として期待される「目的的作用」以外の望ましくない作用(毒性)が発現するおそれのある臓器・組織を可能なかぎり特定し、かつその毒性の種類・程度・可逆性や発現機序を検討しておくこと
- ③臨床試験を含めた臨床使用時にモニタリングするべき具体的な安全性評価項目を見いだしておくこと

④承認・上市前にヒトでの知見を十分に得ることが事実上困難なケースが多い安全性(例えば、がん原性、生殖・発生毒性、遺伝毒性)に関する情報を得ておくことすなわち、新医薬品の研究開発の全段階を通じて、*in vitro*および*in vivo*での非臨床安全性試験の実施は、安全性薬理試験も含めて一般的に必要な不可欠なものであるということである。これはタンパク質性医薬品においても例外ではないが、タンパク質性医薬品においては、目的タンパク質の構造の多様性や不均一性、作用発現の動物種特異性、抗原性・免疫原性、予期しない部位での作用発現の可能性などの物性面や作用面での特徴・特殊性から、従来の医薬品(特に化学合成医薬品)における非臨床安全性試験の種類・項目および試験方法をそのまま機械的に適用することは必ずしも妥当ではなく、従来とは異なる観点や方法で試験を実施するべき場合が多いとされている。そして全製品いずれにも画一的に適用可能な非臨床安全性試験のプロトコールなるものは存在せず、対象とする製品の特性や臨床上の適用法などを考慮しながら製品ごとにケースバイケースで合理的かつ柔軟に対応することが重要であるとされている。

一方、「ヒト幹細胞加工医薬品等」の場合、上記①～④いずれも、一部を除いて目的に沿って非臨床安全性試験を実施することは容易ではなく、また適用することの意義を明確に示すことも容易ではない。これは、製品である細胞・組織医薬品等の特性が化学薬品はもとより、タンパク質性医薬品とも著しく異なっているからである。

ヒト型タンパク質性医薬品の場合、最も重要な留意事項として「適切な動物種」を使用することが推奨されている。「適切な動物種」とは、標的組織に当該医薬品の受容体が存在し、目的とする薬理学的活性を示す動物種のことである。そして適切でない動物種を用いた毒性試験については、誤った結論に導かれる可能性があるので勧められないとされている。

「ヒト幹細胞加工医薬品等」では、単一のタンパク質に適用されるような「標的組織に受容体が存在し、目的とする薬理学的活性を示す動物種」という基準で「適切な動物種」を選ぶことは、その特性上、必ずしも容易ではない。また皮膚、角膜、軟骨等、細胞・組織として機

能不全のみならず物理的不全や欠損を補充するための治療では、その目的とするところをふまえて、薬理学的反応性などとは別の基準で選ぶことが必要な場合もある。

ある細胞・組織医薬品等の効能・効果のメカニズムが生理活性タンパク質の産生にあった場合で、製品から産生されるさまざまな生理活性タンパク質群のうち、どのような活性タンパク質群が治療効果と結びつき、逆に安全性上問題となるのか、あらかじめある程度明らかになっていれば、「適切な動物種」を選択することができるかも知れない。また、産生する生理活性タンパク質の種類やその量は置かれた細胞環境における他の細胞等とのクロストーク等によっても変わることが予測されるが、これに対する知見の多寡は「適切な動物種」の選定の妥当性に影響する。分泌生理活性タンパク質とは別の機能が移植された製品の効能・効果のもとであるような場合には、当然その機能発揮を評価できる試験動物が「適切な動物種」といえる。結局、対象としている「ヒト幹細胞加工医薬品等」の特性についていかに多くのことを知り、正しく把握しているか、使用目的に応じた試験・評価計画の適切性が肝要である。遺伝子導入をして、その発現産物に効能・効果を期待するような場合は、よりわかりやすく「適切な動物種」を選ぶことができる。しかし、一般には「適切な動物種」を選択することが困難な場合が多いと考えられる。

特定できない多数の生理活性物質を産生している可能性がある「ヒト幹細胞加工医薬品等」のような場合、安全性薬理試験のようなものが包括的試験として意味あるかも知れない。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できる可能性が考えられるからである。またこれは、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もなるかも知れない。さらに、こうした試験は、特定の臓器における安全性上の問題発現に関する知見をもたす可能性がある。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かも知れない。

タンパク質性医薬品の場合のもう一つの動物選択基準に免疫応答に関する留意がある。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、試験そのものが意味をなさなくなるからである。

「ヒト幹細胞加工医薬品等」では実験動物に免疫応答を引き起こす可能性がきわめて高いが、それがどのような影響を及ぼすか、単一タンパク質の場合とは異なり、関係する抗原及び抗体を特定することが困難を極めることから、アレルギー等観察できる現象を除いて、個々の抗体等を解析し、その位置づけを評価することはほとんどできない。対策としては免疫不全動物を使用することが多い。これはある種の「適切な動物」と言えるかも知れない。なお、「ヒト幹細胞加工医薬品等」のヒトでの抗原性に対する評価を実験動物で試験しようとするのは常識的に考えて意味に乏しいと思われる。

「ヒト幹細胞加工医薬品等」の適用法としてタンパク質性医薬品等と異なるところは、ほとんどの場合、局所に移植されることである。皮膚、心筋、角膜など特定の部位に、例えば細胞シートとして移植される状態を考えると、局所での機能や有害作用は試験や評価の対象となるにしても、局所を大きく離れた部位、特に全身的に安全性上の問題を引き起こすことはほとんど考えられない。

「ヒト幹細胞加工医薬品等」は総体としてきわめて複雑な構造物で多様な特性を有する点やヒトへの適用法でタンパク質性医薬品とは著しく異なる。またタンパク質性医薬品は、その登場以来蓄積されてきた多くの経験が精査・評価され、非臨床安全性試験のあり方がICHガイドラインとして作成されているが、ヒト幹細胞加工医薬品等についての蓄積や体系的な考え方の整備・構築は充分なされていない。今後、さまざまな知見や経験を積み重ねて行くことでより適切な非臨床試験に関する基本的考え方やあり方を構築していく他ないであろうと考えられる。試行錯誤を重ねながら、臨床使用という出口にでたものから振り返って、個別事例における非臨床試験のあり方を検証することで、試験の種類や試験内容の妥当性を論ずることができる日が遠からず来ることを期待したい。

今回、通知案として提示する下記の内容は、いわば途半ばにおける検討、考慮事項を記述したものである。要求事項として示したものではない。文中に登場する、「技

術的に可能であれば、科学的に合理性のある範囲で」、「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」、「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、製品の由来、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」、「必要に応じて」、「検討、考察すること」、「実施を考慮すること」などの表記は、ケースバイケースで、試験の実施が科学的に合理性のある意義あるもので必要なことであるかをまず考慮し、また技術的に可能で結果を評価できるものであるかを問ひながらの対応が肝要であることを示している。

繰り返して述べてきたように、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。試験動物を用いた非臨床安全性試験等は、上記の目標に向かうための欠かせぬ要素であるが、「ヒト幹細胞加工医薬品等」の特性や適用法、対象疾患の特殊性と、試験動物で得られる情報の意義、限界を考慮して過度な不合理が生じないような適切なアプローチが望まれる。

ヒト幹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)

ーヒト体性幹細胞, iPS(様)細胞又はES細胞を加工して製造される医薬品等(ヒト幹細胞加工医薬品等)の非臨床試験及び臨床試験についてー

1 ヒト体性幹細胞, iPS(様)細胞, 又はES細胞を加工して製造される医薬品等(ヒト幹細胞加工医薬品等)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、特にiPS(様)細胞, 又はES細胞由来の最終製品においては、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。

ヒト由来の試験用検体は貴重であり、また、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成し適切な実験動物に適用する試験系により試験を行うことで、より有用な知見が得られると考えられる場合には、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、対象疾患ごとに適切な中・大動物を用いた試験の実施を考慮する(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、ヒト体性幹細胞, ヒトiPS(様)細胞, ヒトES細胞加工医薬品等(ヒト幹細胞加工医薬品等)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幹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る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、製品の由来が

自己細胞か同種細胞か、体性幹細胞, iPS(様)細胞由来, あるいはES細胞由来かなどの点や、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を明らかにすること。ヒトiPS(様)細胞又はES細胞に由来する製品の場合には、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 製品の種類に応じて、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 良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性については、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して考察すること。体性幹細胞加工製品の場合には必要に応じて、iPS(様)細胞やES細胞加工製品の場合には原則として適切な動物モデル等を利用した検討を行うこと。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、かつ临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。

2 ヒト幹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、ヒト幹細胞性幹細胞、ヒトiPS(様)細胞、又はヒト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(治験開始(First-in-Man))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。

3 ヒト幹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、AluPCR法、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)、バイオイメージングなどがある)。

2 ヒト幹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:投与経路ごとにご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、あるヒト幹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、例えば間葉系幹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。

4 臨床試験

ヒト幹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等の段階における安全性については、临床上の有用性を勘案して評価されるものであり、ヒト幹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、克服できない患者に対する不作為の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 ヒト幹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。

謝辞

本研究は、平成20年度、21年及び22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中内啓光教授(東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター長)、山口照英博士(国立医薬品食品衛生研究所 前生物薬品部部長)、掛樋一晃教授(近畿大学 薬学部)、森山博由準教授(近畿大学薬学総合研究所 先端バイオ医薬研究室)、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)、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(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 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(元独立行政法人 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 医薬局 前医療機器室長)、広瀬 誠氏(厚生労働省 医薬局 前医療機器室補佐)、関野秀人氏(厚生労働省 医薬局 医療機器室長)、江原輝喜氏(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補佐)、高江慎一氏(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。

◆参考文献

- 1) 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究 (その1) ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する指針整備と主なポイント. 再生医療 10(3):2011(印刷中)
- 2) 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(薬食発第0208003号)
- 3) 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: 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確保に関する研究 (その1) ヒト(自己)体性幹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(中間報告). 再生医療 9(1): 116-127, 2010
- 4) 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: 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確保に関する研究 (その3) ヒト(自己)iPS(様)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(中間報告). 再生医療 9(1): 139-151, 2010
- 5) 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(薬食発第0912006号)
- 6) 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: 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確保に関する研究 (その2) ヒト(同種)体性幹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(中間報告). 再生医療 9(1): 128-138, 2010
- 7) 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: 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確保に関する研究 (その4) ヒト(同種)iPS(様)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(中間報告). 再生医療 9(1): 152-165, 2010
- 8) 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: 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確保に関する研究 (その5) 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(中間報告). 再生医療 9(1): 166-180, 2010
- 9) 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究 (その7) ヒト体性幹細胞, iPS(様)細胞又はES細胞を加工して製造される医薬品等(ヒト幹細胞加工医薬品等)の最終製品の品質管理. 再生医療 10(3):2011(印刷中)

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 1394/2007³⁾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) 意図する臨床上の用途に適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適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⁶⁾。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適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⁵⁾。ここでの、「工学処理された細胞・組織」とは、「意図する再生、修復又は置換に適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⁷⁾。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*	使用目的に適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⁸⁾。

(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ことと危惧される。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って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、委員会全体に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なく、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

文書²¹⁾を公表している。また、研究開発が進むiPS細胞等の多能性幹細胞に由来するATMPに関する特別な留意点をまとめた文書²²⁾を公表するなど、EUの医薬品産業の強化に必要な新技術の開発支援に積極的な姿勢を示している。

細胞・組織加工製品を医薬品か医療機器かに分類するのではなく、ATMPという医薬品カテゴリーに括って特別な規制をかける、というEUの非常に大胆な取り組みは、従来の医薬品・医療機器の二分法に拘泥されずに先端医療製品そのものと率直に向き合いつつ品質・安全性・有効性の評価を行うことができる可能性を持っている。あらゆる医療製品や医療技術が究極的には患者あるいは将来、患者になりうる人々のために制度上も最も効果的、合理的なアプローチをとるという視点で考えれば、むしろ必然的な帰結であるかも知れない。我が国における先端医療の実用化促進施策、及び規制の国際協調のためにも参考とすべきものと考えられる。

文 献

- 1) Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
- 2) Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use.
- 3) Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices.
- 4) Council Directive 90/385/EEC of 20 June 1990 on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices.
- 5) Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004.
- 6) Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products.
- 7) EMA: Guideline on human cell-based medicinal products EMEA/CHMP/410869/2006.
- 8) EMA: Concept paper on the development of a guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products EMA/CHMP/CPWP/708420/2009.
- 9) Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
- 10) Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.
- 11) Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
- 12) Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use.
- 13) EMA: GMP for advanced therapy medicinal products: status EMEA/INS/GMP/372447/2008.
- 14) EMA: Guideline on safety and efficacy follow-up-risk management of advanced therapy medicinal products EMEA/149995/2008.
- 15) Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC.
- 16) Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data.
- 17) Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.
- 18) European Commission: Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products ENTR/F/2/SF/dn D(2009)35810 (3 December 2009).
- 19) Heads of Medicines Agencies: Guidance document for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications CTFG//VHP/2010/Rev1.
- 20) European Commission: Consultation paper: Human tissue engineering and beyond: proposal for a community regulatory framework on advanced therapies (4 May 2005).
- 21) EMA: Reflection paper on in-vitro cultured chondrocyte containing products for cartilage repair of the knee CAT/CPWP/568181/2009.
- 22) EMA: Reflection paper on stem cell-based medicinal products (draft) CAT/571134/09.

