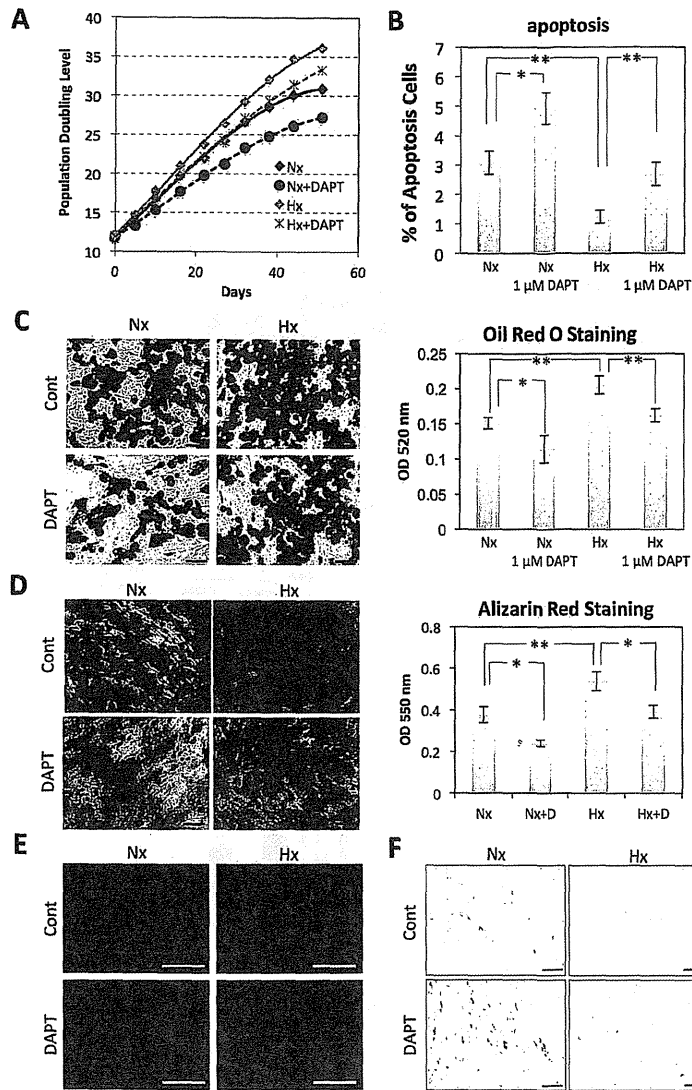
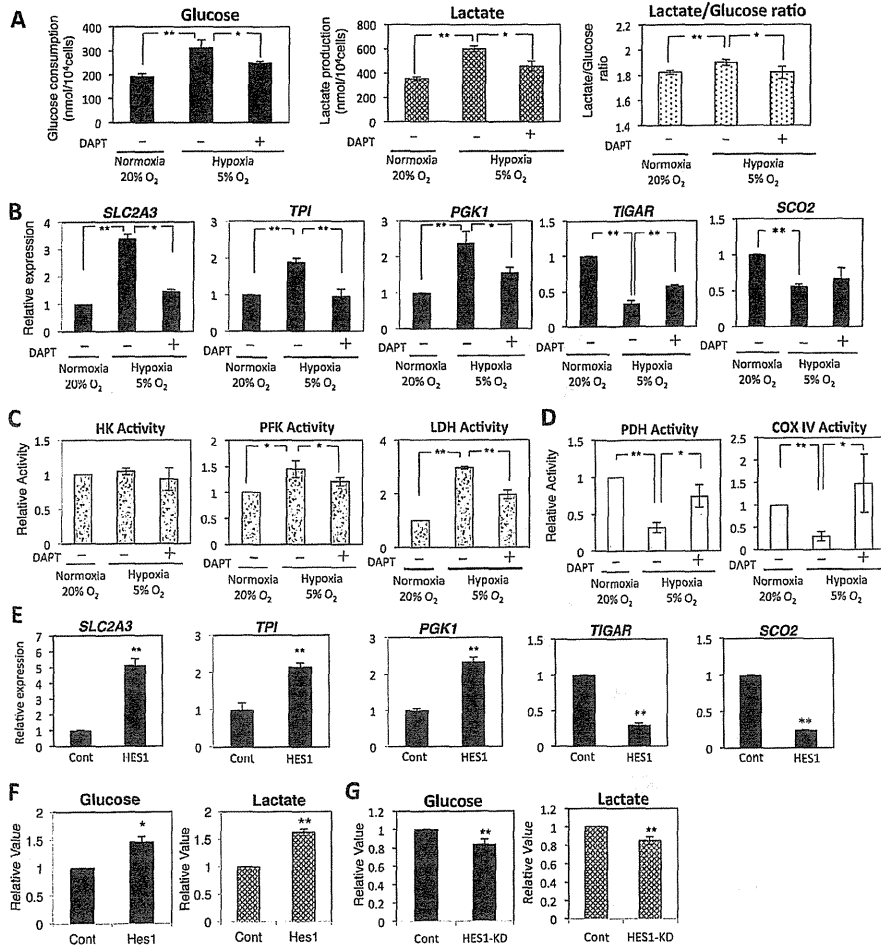


MoriyamaFig4  
163x246mm (300 x 300 DPI)

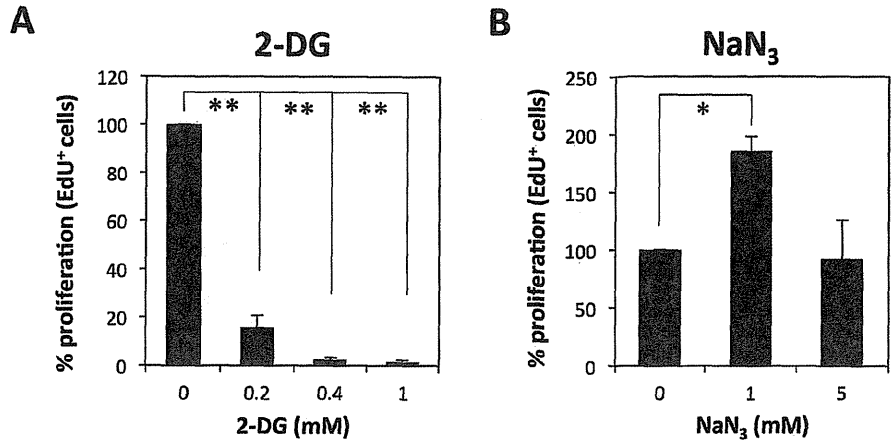


MoriyamaFig5  
171x247mm (300 x 300 DPI)



MoriyamaFig6  
169x176mm (300 x 300 DPI)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



MoriyamaFig7  
151x72mm (300 x 300 DPI)

「細胞医療での申請にあたっての注意点 ―品質の観点から―」  
(公財) 先端医療振興財団 再生医療実現拠点ネットワーク開発支援室  
大倉華雪

## はじめに

再生医療製品においても品質、有効性、安全性の3つが確保されて初めて医療として成立する。有効性と安全性は臨床試験でしか評価ができないが（安全性の一部は非臨床試験で評価する）、品質は臨床試験（ヒト幹細胞臨床研究あるいは治験）前に評価が可能であるからこそ、品質の確保は重要である。試験物、あるいは製品の品質管理を行わなくてはならないのは、研究開発段階での品質の役割としてお被験者保護（患者保護）の観点（倫理的妥当性）からの品質確保のためであり、臨床試験の質を高め、結果を正當に評価するためでもある。本総説では、これまでの細胞医療の申請においておざなりにされてきた「品質」について解説することとした。

## 品質の確保のために

「品質」の定義は、ICH-Q6A によれば、「原薬あるいは製剤の意図した用途への適切さのこと。同一性、含量、物質の純度のような特性を指すこともある。」とされる。承認段階での品質が保証されている状態を、平易に述べれば、「いつ・誰が・どこで・作っても、同じ品質のものをつくれる仕組みができていること」といえる。「同じ品質のもの」であることは、製造方法と最終製品の規格で管理・保証する。「いつ・誰が・どこで」に関しては、何らかの制限を設けて管理する必要があり、主に GMP で確認することとなる。

## ヒト幹細胞臨床研究あるいは治験段階から臨床展開までの品質保証

再生医療製品の研究開発にあたって、ヒト幹細胞臨床研究あるいは治験段階から臨床展開までの品質保証の方策について述べる。当然のこととして、開発段階では製品の品質管理も試験・研究状態にある。品質に関しては、開発期間中を通して品質の一貫性が求められる。ここで言う「一貫性」とは、「違いがあっても良いが、どこが違うのかわかっている状態」ととらえればよい。開発後期である第Ⅲ相あるいは検証型治験においては市販品との「同等性」が要求される。「同等性」とは、「科学的に有意差が認められず、同等と判断しうる状態」ととらえる。一貫性は *biocomparability*、同等性は *biocompatibility* と理解しても大きな間違いはないだろう。これら品質を保証する手段として、最終製品の品質管理と原材料の品質管理が行われる。

## 最終製品の品質管理

最終製品について、細胞数並びに生存率・確認試験・純度試験・細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験・製造工程由来不純物試験・無菌試験・マイコプラズマ否定試験・エンドトキシン試験・効能試験・力価試験・力学的適合性試験といった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が望ましい。

細胞数並びに生存率については、細胞の生存率が低いことによる有効性の減弱を阻止するという観点と、死滅細胞は血栓形成促進傾向にあること等による安全性の観点から議論される。細胞数として通知状に記載されているが、投与時に細胞懸濁液として投与する場合、その濃度についての評価が必須である。なんとなれば、細胞濃度が濃すぎると血栓症の危険性が上昇すると想定され、安全性と有効性を支える品質の担保として重要な評価項目となるからである。これまでの経験では、生存率は70%以上として定義し、実測値は90%以上、という申請が多い。

確認試験とは、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である。「目的とする」細胞・組織であると強調されている通り、確認試験で不純物としての夾雑細胞については言及されていない。この点が、純度試験との違いである。ただし、目的である細胞として単に間葉系幹細胞としての規格設定では十分とは言えない。なんとなれば、品質項目は、安全性と有効性を担保するために確認する項目であるからである。間葉系幹細胞であれば、紡錘状(spindle shape)の付着細胞であり、免疫学的にはCD105/CD166等が陽性で、CD45等が陰性として定義されよう。また、MHC class IIの発現を認めないという品質指標も想定される。確認試験には、「細胞そのものを同定するための指標(CD105陽性等)」と、が「安全性の観点から期待される指標(MHC class II陰性等)、case-by-caseであり常に頭を悩ませる「有効性を期待させる指標」が検討されるべきである。

細胞の純度試験では、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、試験項目、試験方法及び判定基準を示すこととなっている。特に多能性幹細胞由来細胞製剤にあつては、分化抵抗性多能性幹細胞の残存が議論されることとなり、その残存比率の評価法と規格値の設定が必須である。低分子化合物での純度試験と異なり、すべての目的以外の細胞を同定することは困難であり、目的細胞以外の細胞による毒性の発揮などを非臨床安全性試験で検証したうえで、marginをかけたうえでの規格値設定とならざるを得ない。非臨床試験でのワーストケースを活用し、投与用量に可能な範囲で非線形性をもたせた過剰用量にて得られた安全性試験で確認することが現実的である。

細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験は、確認試験での目的生理活性物質評価と相対するものである。もし、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となっている。「明らかに想定される」という通知上の記載に行間を読んでいただきたい。細胞特性によってはこれら試験が求められることとなるが、非臨床試験で安全性にて懸念すべき事項がみいだされなければ検討する必要はないのではないかと考えている。

製造工程由来不純物試験については、通知に記載の通り、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、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」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となっている。医薬品等を細胞製造工程で使用し、その残存が想定される場合であっても、使用した資材のすべてが最終製品に残存している（全く洗浄除去されていない）と仮定しても、1回臨床投与量よりも少ない場合には、議論したうえで品質規格として設定しないという考えもあろう。抗生物質の残存に関しては、多くの場合この手法が活用できる。

無菌試験・マイコプラズマ否定試験およびエンドトキシン試験にあつては、局法に基づいて行うのが望ましい。ただし、局法と同等であると確認された試験法あるいは自ら局法と同等性を確認した試験法であれば、局法でなくとも品質管理に用いることが可能である。

効能試験・力価試験・力学的適合性試験については、細胞製剤の特性を考慮したうえでいずれかを選択すればよい。たとえば、胚性幹細胞から肝細胞を再生して投与し、低アルブミン血症の改善を期待する場合、アルブミンを産生分泌する程度を品質管理項目とすればよい。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体性幹細胞加工医薬品等の効能又は効果の本質である場合（例えばインスリン分泌細胞等）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べきである。再生軟骨細胞組織のように力学的強度をその製品特性として期待される場合には、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となる。

#### 原材料の品質管理

原材料及び製造関連物質については、原材料となるヒト細胞・組織と、目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質とに分けられる。原料が受け入れから出荷まで一貫して存在するものであつて、材料がそこに振りかけられ洗浄されるというイメージが理解しやすい。

原材料となるヒト細胞・組織については、起源及び由来、選択理由、原材料となる細胞・組織の特性と適格性に関しては、出発原材料となる細胞について、申請者らの研究成果を踏まえ議論すればよい。出発細胞・組織そのものに重点がおかれた記載となるべきであり、原材料として用いられる細胞・組織について、当該細胞・組織を原材料として選択した理由を説明することとは、例えば分化誘導における優位性など*ex vivo*での細胞特性や、細胞製剤投与後の活性などに重点が置かれる。iPS細胞のようにMaster Cell Bankを用いる場合には、当該iPS細胞ラインの説明が適切である。

目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質とは、培地であつたりサイトカインであつたり、場合によってはフィーダー細胞もこれに該当する。目的とする細胞・組織

以外の原材料及び製造関連物質を明らかにし、その適格性を示すとともに、必要に応じて規格を設定し、適切な品質管理を行うことが必要であると記載されている。

製造工程の項には、受け入れ検査、細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等、最終製品の構成要素となる細胞の作成、細胞株の樹立と使用、細胞のバンク化、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の各章項目がある。これらは、GMPとして管理される品質に深く関係し、すべて記載され管理されるべき項目である。

### 再生医療製品における GMP

GMP とは、Good Manufacturing Practice であり製造管理および品質管理に関する基準である。

GMP の 3 原則は、

1. 間違い防止・・・人為的な誤りを最小限にする
  2. 汚染防止・・・汚染・品質低下を防止する
  3. 品質保証システム・・・高い品質を保証するシステムを設計する
- であり、実行して記録に残すことが重要である。

GMP ではハードウェアとソフトウェアの両立が必要で、ハードとしての施設・設備・機器と、ソフトとしての文書・製造・試験方法・清掃・組織・教育訓練を両輪として初めて成り立つ品質保証システムであると言える。

GMP ではルールを決めることが肝心である。ルールを決めることとは、それを基準書、標準書、手順書などといった文書体系に落とし込む作業であり、ルールを決め（文書化）、ルール通りに実行し（記録化）、チェックし（評価・検討）、改善する（ルール見直し）というサイクルで品質として作りこんでいく作業に他ならない。サイクルを回して品質を作りこむこととは、換言すれば GMP 管理程度には試験の段階に応じて強弱があつて良いということを示す。製造の GMP は開発段階や工程の重要度に応じて使い分けることとすれば、I 相試験では「SOP(Standard Operation Procedure：標準作業手順書)があり、記録を保存する」で十分だが、第 II 相試験では「SOP があり、工程、作業、設備が評価され、記録を確認し、保存する」ことが求められる。第 III 相になれば、製造販売承認後と同等性が求められるため、「SOP があり、工程、作業のパリテーションが実施・記録され、品質保証部門がその記録を承認し、保存する」こととなろう。SOP は、あらゆる作業に策定が求められる文書である。SOP に求められる要素は、それがどのような作業であれ、わかりやすく、必要なことはすべて書かれていること。作業ごとにかつすべての作業に存在しすぐ見ることができ、そして最新であることである。これらを念頭に、SOP 文書体系の構築をされたい。

おわりに

これまでの細胞医療の申請においておざなりにされてきた「品質」について解説した。GMP 管理程度には試験の段階に応じて強弱があつて良いということは、これから細胞医療の申



請を行う研究者にとっては、心強く、これまでに申請の経験のある研究者にとっても励みになる。細胞医療の裾野が広がり、細胞医療水準もまた向上させること、切にお願いしたい。

# 再生医療における臨床研究と製品開発

大倉 華雪

(公財)先端医療振興財団

再生医療実現拠点ネットワークプログラム(JST)開発支援室 副部長

大阪大学

臨床医工学融合研究教育センター 招聘准教授

(株)技術情報協会

「再生医療製品の品質管理と規制への対応」 抜刷

2013年9月発刊

## 第2節 品質評価

### [1] 再生医療製品の品質管理と規制への対応

#### 1. 品質概論

##### 1.1 研究開発時における品質と有効性・安全性の関係

再生医療製品に限らず、医薬品等においては品質、有効性、安全性の3つが確保されて初めて製品として成立する。研究者あるいは医師にとって品質は製薬会社が医薬品あるいは治験薬を提供する治験や臨床試験ではあまり意識されないが、その品質保証は有効性と安全性検証の根幹である。治験に期待されるデータの信頼性の観点から述べれば、一定の品質が保証された「モノ」が投与されていることが、データの信頼性を保証する第一歩となるからである。

有効性と安全性は臨床試験でしか評価ができないが（安全性の一部は非臨床試験で評価する）、品質は臨床試験前に評価が可能であるからこそ、品質の確保は重要である。試験物、あるいは製品の品質管理を行わなくてはならないのは、研究開発段階での品質の役割としてお被験者保護（患者保護）の観点（倫理的妥当性）からの品質確保のためであり、承認申請・製造販売に向けた品質の知識・データの取得の観点から、臨床試験の質を高め、結果を正当に評価するためでもある。

##### 1.2 臨床試験段階から製造販売までの品質保証

再生医療製品の研究開発にあたって、臨床試験（治験）段階から製造販売までの品質保証の方策について述べる。試験物製造と非臨床試験をそれぞれの段階（相）に応じて品質管理・品質保証を行い、大学等研究機関あるいはベンチャー企業にあっては、企業主導の治験ができる状態にすることが目標となる。品質・有効性・安全性のデータをいかに信頼性のあるものに積み上げていくか、開発の時系列に沿って示した（図1）。

当然のこととして、開発段階では製品の品質管理も試験・研究状態にある。品質に関しては、開発期間中を通して品質の一貫性が求められる。ここで言う「一貫性」とは、「違いがあっても良いが、どこが違うのかわかっている状態」ととらえればよい。開発後期である第Ⅲ相あるいは検証型治験においては市販品との「同等性」が要求される。「同等性」とは、「科学的に有意差が認められず、同等と判断しうる状態」ととらえればよい。承認審査では複数の臨床試験間での結果の再現性は重視される。特に低分子化合物医薬品にあっては、承認のためには2つ以上の無作為化比較試験で有効性が検証されることが望ましいとされ試験間で結果が安定して再現性があることが必要とされている。なかには、医師主導型治験1つで承認を受けているような申請もあるが、既に海外等の臨床試験で有効性が検証されている場合や、適応拡大である場合のみである。

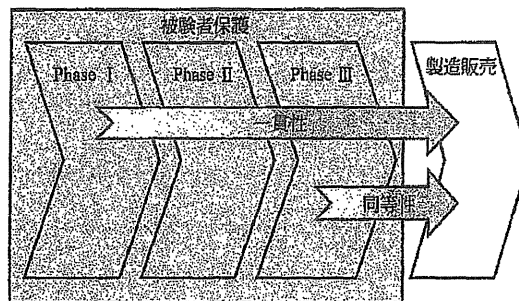


図1

##### 1.3 医薬品品質の規制に関する考え方の変化

2003年のICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）は、品質についての考え方においてエポックメイキングであった。品質リスクマネジメントと科学を統合したアプローチを重視した、製品のライフサイクルを通して適用が可能な調和した医薬品品質システムを開発する（品質の作り込）という考え方であり、サイエンスベース・リスクベースのアプローチへのパラダイムシフトであると言える。ICHの品質ガイドラインにも変化が認められ、安定性試験を行う具体的な試験条件など具体的な試験法や規格設定を3極で調和させた内容をガイドライン化するという流れから、考え方や方法論などを具体的な数値的基準を持たない概念的な指針をガイドライン化するという流れになった。

この流れに沿って我が国でも薬事法が改正され（2005年施行）、品質保証の方向性が示されている。改正前は、適切

な規格の設定に基づく品質管理に重点が置かれていたが、改正後には、開発段階から製造段階までを見通した品質保証体制の確立し、「製品ライフサイクル」に応じた継続的改善と柔軟な品質保証をおこなうこととなった。治験薬 GMP (2008 年改正) の基本的考え方としては、GCP 省令にて「(略) 本基準が医薬品開発の重要な期間に対して適応されることから、製品ライフサイクルを見据えた品質マネジメントの一環として活用することが望ましい」とされ、状況やリスクを考慮し、適切だと判断される要件を柔軟に運用することとなった。

#### 1.4 CTD (Common Technical Document)

CTD (Common Technical Document) (図 2) とは、ICH で合意された承認申請資料の構成であり、医薬品に提供される。編集作業の重複を軽減するのが目的であり、あくまでも構成に関する取り決めであって内容まで共通化されているわけではない。品質に関しては、第 2 部の「品質概括資料」部分と第 3 部「品質に関する文書」が該当する。なお、品質概括資料の構成については他書を参考にされたい。

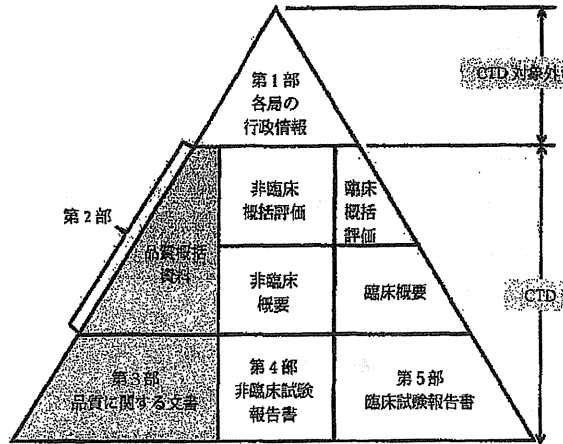


図 2

#### 1.5 規制当局が「品質」を評価するポイントと承認に必要な品質関連の資料

申請から承認までに品質が評価されるのは 2 か所、承認審査と GMP 調査である。承認審査ではチーム審査と信頼性調査が行われ、GMP 調査では製造者への立ち入り調査が行われる。承認審査では、承認申請書に記載された「第 2 部品質に関する概括資料」を対象として審査され、CTD 第 3 部は参照に使われる。GMP 審査では、製造所の現地調査とともに製品標準書や作業手順書等が調査されることとなっている。承認申請書には、

提出年月日、提出者、担当者、名称（販売名）などの事項

成分及び分量又は本質

別紙規格

成分・分量・本質で別紙規格とした有効成分・賦形剤などの規格を記載

成分ごとに「名称」「製造方法」「貯蔵方法及び有効期間」「規格及び試験方法」を記載

製造方法

用法及び用量

効能又は効果

貯蔵方法及び有効期間

規格及び試験方法

製造所

備考

別紙（図表・数式など）

が記載される。

## 2. 再生医療製品における品質の確保

### 2.1 品質の確保のために

「品質」の定義は、ICH-Q6A によれば、「原薬あるいは製剤の意図した用途への適切さのこと。同一性、含量、物質

の純度のような特性を指すこともある。」とされる。承認段階での品質が保証されている状態を、平易に述べれば、「いつ・誰が・どこで・作っても、同じ品質のものをつくれる仕組みができていること」といえる。「同じ品質のもの」であることは、製造方法と最終製品の規格で管理・保証することとしており、主に承認審査で確認するものである。「いつ・誰が・どこで」に関しては、何らかの制限を設けて管理する必要があり、主にGMP調査で確認することとなる。

研究開発時の品質確保にはGMPの手法がとられる。これは、通知、指針等書かれている品質確保の方法はGMPの手法に基づいているからである。治験薬であれば、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準」や平成24年のいわゆる5指針が挙げられ、その中でも第2章第3「最終製品の品質管理」の2「最終製品の品質管理法」に最終製品の品質に関する記載がある。

## 2.2 最終製品の品質管理項目

最終製品について、細胞数並びに生存率・確認試験・純度試験・細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験・製造工程由来不純物試験・無菌試験・マイコプラズマ否定試験・エンドトキシン試験・効能試験・力価試験・力学的適合性試験といった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となっている。

細胞数並びに生存率については、細胞の生存率が低いことによる有効性の減弱を阻止するという観点と、死滅細胞は血栓形成促進傾向にあること等による安全性の観点から議論される。細胞数として通知状には記載されているが、投与時に細胞懸濁液として投与する場合、その濃度についての評価が必須である。なんとなれば、細胞濃度が濃すぎると血栓症の危険性が上昇すると想定され、安全性と有効性を支える品質の担保として重要な評価項目となるからである。

確認試験とは、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である。「目的とする」細胞・組織であると強調されている通り、確認試験で不純物としての夾雑細胞については言及されていない。この点が、次項での純度試験との違いである。ただし、目的である細胞として単に間葉系幹細胞としての規格設定では十分とは言えない。なんとなれば、品質項目は、安全性と有効性を担保するために確認する項目であるからである。間葉系幹細胞であれば、紡錘状 (spindle shape) の付着細胞であり、免疫学的にはCD44/CD90/CD105等が陽性で、CD45等が陰性として定義されよう。また、MHC class IIの発現を認めないという品質指標も想定される。当該間葉系幹細胞が効能として肝線維化の抑制あるいは改善が期待されるのであれば、MMPのようなコラーゲン分解酵素の分泌も品質評価項目としてあげられる。確認試験には、細胞そのものを同定するための指標 (CD44 陽性等) と、が安全性の観点から期待される指標 (MHC class II 陰性等)、有効性を期待させる指標 (MMP 発現) が検討されるべきである。

細胞の純度試験では、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、試験項目、試験方法及び判定基準を示すこととなっている。特に多能性幹細胞由来細胞製剤にあっては、分化抵抗性多能性幹細胞の残存が議論されることとなり、その残存比率の評価法と規格値の設定が必須である。低分子化合物での純度試験と異なり、すべての目的以外の細胞を同定することは困難であり、目的細胞以外の細胞による毒性の発揮などを非臨床安全性試験で検証したうえで、marginをかけたうえでの規格値設定とならざるを得ない。非臨床試験でのワーストケースを活用し、最も不純物比率が高い細胞製剤で、かつ投与用量に非線形性をもたせた過剰用量にて得られた毒性試験でも安全性が確認することが現実的である。

細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験は、確認試験での目的生理活性物質評価と相対するものである。もし、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となっている。「明らかに想定される」という通知上の記載に行間を読んでいただきたい。細胞特性によってはこれら試験が求められることとなるが、非臨床試験で毒性が発揮されなければ検討する必要はないのではないかと考えている。

製造工程由来不純物試験については、通知に記載の通り、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、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となっている。また、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が求められている。「品質及び安全性の面からみて望ましくない物質等」については評価されることとなっている。この記載の通り、品質及び安全性の面からみて望ましくないと考えられない物質等については、出荷時の品質規格として設定する必要はない。医薬品等を細胞製造工程で使用し、その残存が想定される場合であっても、使用した資材のすべてが最終製品に残存していると過程しても（全く洗浄除去されていないと仮定しても）、1回臨床投与量よりも少ない場合には、議論したうえで品質規格として設定しないという考えもあろう。たとえば、製造工程でROCK阻害剤を使用したと仮定、それが医薬品である場合などである。

無菌試験・マイコプラズマ否定試験およびエンドトキシン試験にあつては、局法に基づいて行うのが望ましい。ただし、局法と同等であると確認された試験法であれば、局法でなくとも品質管理に用いることが可能である。局法でなければならぬのではなく、局法であれば試験方法についての議論が不要で、審査期間の短縮が期待されるということである。

効能試験・力価試験・力学的適合性試験については、細胞製剤の特性を考慮したうえでいずれかを選択すればよいとされている。たとえば、胚性幹細胞から肝細胞を再生して投与し、低アルブミン血症の改善を期待する場合、アルブミンを産生分泌する程度を品質管理項目とすればよい。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体性幹細胞加工医薬品等の効能又は効果の本質である場合（例えばインスリン分泌細胞等）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が力価試験として品質管理項目となろう。再生軟骨細胞組織のように力学的強度をその製品特性として期待される場合には、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となる。加重部位への投与が期待される製品にあつては、より厳格な品質管理が求められる。

### 2.3 品質の作り込みとしてのGMP

GMPとは、Good Manufacturing Practiceであり製造管理および品質管理に関する基準である。GMPでは、従業員、原材料、設備、製造、製品、試験、文書、廃棄物等の責務、取り扱い、実施方法等を定めている。

GMPの3原則は、

1. 間違い防止・・・人為的な誤りを最小限にする
2. 汚染防止・・・汚染・品質低下を防止する
3. 品質保証システム・・・高い品質を保証するシステムを設計する

であり、実行して記録に残すことが重要である。

GMPではハードウェアとソフトウェアの両立が必要で、ハードとしての施設・設備・機器と、ソフトとしての文書・製造・試験方法・清掃・組織・教育訓練を両輪として初めて成り立つ品質保証システムであると言える。

ついで、GMPではルールを決めることが肝心である。膨大な文書量であるため、Great Mountains of Paperと揶揄される所以である。ルールを決めることは、それを基準書、標準書、手順書などといった文書体系に落とし込む作業であり、ルールを決め（文書化）、ルール通りに実行し（記録化）、チェックし（評価・検討）、改善する（ルール見直し）というサイクルで品質として作りこんでいく作業に他ならない。

ここで、サイクルを回して品質を作りこむと述べた。これは、品質がいわば螺旋状に向上していくことを意味し、換言すればGMP管理の程度には強弱があつて良いということを示す。製造のGMPは開発段階や工程の重要度に応じて使い分けることとすれば、第Ⅰ相試験では「SOPがあり、記録を保存する」で十分だが、第Ⅱ相試験では「SOPがあり、工程、作業、設備が評価され、記録を確認し、保存する」ことが求められる。第Ⅲ相になれば、製造販売承認後と同等性が求められるため、「SOPがあり、工程、作業のパリデーションが実施・記録され、品質保証部門がその記録を承認し、保存する」こととなろう。いずれにせよ、GMP管理には手順書を作り、記録を残すのが基本である。SOP(Standard Operation Procedure:標準作業手順書)は、あらゆる作業に策定が求められる文書である。通常発生しない作業(規格外になったものの処理等)にも必要で、実行しない作業(再測定は不可等)には実行しないことを明記されなければならない

ない。作業を勝手に変えないことは、品質管理上必須であり、SOPを改善したいあるいは変更したい際には変更管理を行う必要がある。SOP通りに作業できないとき（逸脱）は逸脱管理が求められ、改善・変更は手順を踏んでおこなうこととなり、変更管理・逸脱管理にも手順を決めなければならない。SOPに求められる要素は、それがどのような作業であれ、わかりやすく、必要なことはすべて書かれていること。作業ごとにかつすべての作業に存在しすぐ見ることができ、そして最新であることである。これらを念頭に、SOP文書体系の構築をされたい。

#### 2.4 再生医療製品におけるGMP

品質管理の手段として、承認申請で審査される品質と、GMPにて評価される品質がある。後者については、平成24年のいわゆる5指針の第2章「製造方法」の第1および第2に記載があると考えると理解しやすい。原材料及び製造関連物質については、原材料となるヒト細胞・組織と、目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質とに分けられる。前者が受け入れから出荷まで一貫して存在するものであって、後者がそこに振りかけられ洗浄されるというイメージが理解しやすい。GMP上は、原材料等の受け入れ管理に該当するものである。

原材料となるヒト細胞・組織については、起源及び由来、選択理由、原材料となる細胞・組織の特性と適格性に関しては、出発原材料となる細胞について、文献的な考察を交えつつ、申請者らの研究成果を踏まえ議論すればよい。次いで、原材料として用いられる細胞・組織について、その生物学的構造・機能の特徴を、適切な指標から適宜選択して示し、当該細胞・組織を原材料として選択した理由を説明することと通知にはある。起源及び由来、選択理由、原材料となる細胞・組織の特性と適格性については、出発細胞・組織そのものに重点がおかれた記載となるべきであり、原材料として用いられる細胞・組織について、当該細胞・組織を原材料として選択した理由を説明することは、例えば分化誘導における優位性など *ex vivo* での細胞特性や、細胞製剤投与後の活性などに重点が置かれている。

自己由来細胞製剤でない場合には、ドナーに関する記録については、原材料となる細胞・組織について、安全性を確保するために必要な情報が確認できるよう、整備、保管されていることが求められている。感染症の伝播のリスクの低減が求められるので、いわゆるGTP通知である平成12年医薬第1314号別添1を参照とすべきであり、加えて、通知には記載はないが平成15年厚生労働省告示第210号（生物由来原料基準）への適合性についても念頭に入れる必要がある。

細胞・組織の採取・保存・運搬について、採取者及び採取医療機関等の適格性については、ドナーの安全性・倫理性の確保に加え、採取された細胞組織への *contamination* の否定が念頭に入れられた規定である。原材料となる細胞・組織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、明らかにすることは、採取者が医師であり、望ましくは該当領域の専門医など十分な修練を積んでいる事、採取機関が医療機関に限定されており *contamination* の危険性を低減できる施設を有することを示す必要がある。

目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質とは、培地であったりサイトカインであったり、場合によってはフィーダー細胞もこれに該当する。目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質を明らかにし、その適格性を示すとともに、必要に応じて規格を設定し、適切な品質管理を行うことが必要であると記載されている。受け入れ規格の設定と受け入れ試験が製造の場では行われることとなる。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、「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となっている。同告示は薬事法42条に基づく告示であるため、生物製剤基準とともに薬事法42条基準ともいわれ、これに合致しない資材を用いている場合には、製造販売承認を取得できない。治験に入る前に、十分に検討すべきである。

製造工程の項には、受け入れ検査、細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等、最終製品の構成要素となる細胞の作成、細胞株の樹立と使用、細胞のバンク化、製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーション防止対策の各章項目がある。これらは、GMPとして管理される品質に深く関係し、すべてSOPに記載され管理されるべき項目である。各小項目については通知の記載を参照されたい。

おわりに

承認申請書の記載事項はすなわち承認事項となるため、申請書の製造方法欄に操作条件などの具体的な管理値やパラ

メーターを記載してしまうと逸脱が業事法違反になってしまうため、承認申請書と製品標準書（GMP）の違いには、配慮が必要である。承認までの品質確保の要素を示した（図3）。申請書には製造工程の一連の操作手順のうち品質の恒常性確保の為に必要な事項を選択して記述すべきで、申請書には「目標値/設定値」を記載し、実際の管理範囲は製品標準書に記載しGMPで管理することを考慮すべきであろう。

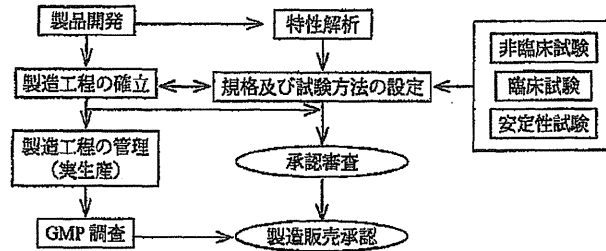


図3



再生医療の現況と最前線

再生医療の出口としての医療制度

大倉華雪 松山晃文

---

金原出版株式会社

再生医療を正しく進めるために

再生医療の出口としての医療制度

大倉華雪\* 松山晃文\*

要旨：先端的医学知見の臨床実用化・保険医療化に向け2つのトラックがある。一方は薬事法トラック、もう一方は医療法・医師法トラックと称される。薬事法はそもそも「業」規制であるが、保険給付の出口への議論では、「物」としてとらえると理解しやすい。薬事法による規制を受ける「物」は、臨床応用・社会還元へ向け、治験届、治験、承認申請、薬事承認、保険収載という一連の流れをとる。一方、再生医療を医師の「技術」としてとらえる場合、医療法および医師法による規制を受け「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準拠して開始される。これらは臨床研究として医師の裁量の範囲内で着手され、出口としては先進医療Bから、保険給付として療養の給付のうち「処置、手術その他の治療（手技料）」として保険収載される。双方の長所を生かし、対象疾患の稀少性、重篤度、緊急性を勘案して、適切かつ迅速な臨床応用・保険医療化が図られるべきである。

はじめに

わが国の医療を、国民健康保持に寄与するとの「理念」に基づき、病院という「場」で医師という「人」が、医薬品等という「物」を使って（あるいは使わずに）、治療行為という「現物給付」を行うものと考えてみよう。「理念」と「場」に関しては医療法に述べられ、「人」に関しては医師法（ならびにその他の医療関係者の資格に関する各種法令等）、「物」に関しては薬事法、そして「現物給付」に関しては健康保険法が支えていると換言しても大きな間違いはない。憲法第25条第1項に「すべ

て国民は、健康で文化的な最低限度の生活を営む権利を有する」とあるとおり、わが国では生存権が保障されている。第1項の生存権の実効的実現のため、第2項で「国は、すべての生活部面について、社会福祉、社会保障及び公衆衛生の向上及び増進に努めなければならない」と定めている。第2項の規定に具体性を持たせるため、上述医療法、医師法、薬事法そして健康保険法等があり、その恩恵として、わが国の医療の基礎的水準（最低限度）の底上げは著しく、高水準の医療がどこでも、だれでも公平に享受することができる。

均一で高水準の医療をだれでも、どこでも享受できるというわが国の保険医療制度は世界に誇るものであり、それが国民の最低限の健康福祉の保持に貢献し、もって戦後の経済発展に寄与した。このシステムそのものが、先進的医療の推進にとっては後ろ向きだとの批判もある。確かに、米

\* Hanayuki OKURA et al, (公財) 先端医療振興財団 先端医療センター, 再生医療開発支援部

Critical path for regenerative medicine in Japan

Key words : Medical practitioner's law, Pharmaceutical affair's law, Clinical study

国などに比べると、基礎医学知見の臨床への応用には時間がかかっているとの印象も受ける。一方で、諸外国では先端的医療は一部富裕層の医療となっており、先端医療を標榜するベンチャー企業等による経済性の追求と化しているとの見解もある。わが国でも、目先の利益のみ追求するのであれば、保険税による均一な医療としての出口を目指すのではなく、自由診療としての出口を目指す方が手っ取り早い。事実、一部の美容形成やがん免疫療法などは、科学的合理性を証明しないまま医療行為として提供を行っている。「医療は社会の中でどのような存在であるべきか」という議論の中で、それが功利的自由主義の中で語られる諸外国と、医療の本質に「仁」があると考えた共同体主義の中で語られることが多いわが国で、再生医療の出口は異なるのかもしれない。

私たち医学研究者は、科学的・合理的に判断して安全性・有効性が確保された治療法をこそ患者に提供すべきである。そこで、自らの研究の成果を一般医療化するため、わが国における基礎的研究成果等の保険医療化に向けたトラック (path) について理解する必要がある。

本稿では、「物」の流通としてとらえる薬事法トラックと医師・歯科医師が施す「技術」として捉える医療法・医師法トラックについてその規制枠組みを解説し、それらの連結に向けた枠組み (高度医療評価制度から、先進医療・高度医療の一本化: 先進医療 B) について触れる。次いで、広く臓器移植・組織移植そして再生医療について、その先端的医療としての実現・一般医療化に向け法律面で解決すべき課題について議論する。

## I. 医療の保険医療化に向けた2つのトラック (path)

先端的医学知見の臨床実用化すなわち保険医療化に向けて、2つのトラック (path) がある。一方は薬事法トラック、もう一方を医療法・医師法トラックと呼ぶ。

薬事法はそもそも製造販売等を継続反復して行う「業」を対象とする法律ではあるが、保険給付の出口に向けての議論では、製剤としての「物」

としてとらえるとイメージしやすい。薬事法 (輸血製剤にあつては『安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律』による上乗せ規制がかかる) による規制を受ける「物」は、臨床応用・社会還元へ向け、治験届、治験、承認申請、薬事承認、保険収載 (薬価あるいは保険償還価格として) という一連の流れをとり、療養の給付のうち「薬剤または治療材料の支給 (薬価あるいは償還価格)」として現物給付される。一方、医師の「技術」としてとらえる場合、医療法および医師法ないしは歯科医師法による規制を受け、介入あるいは侵襲を伴う臨床研究として『臨床研究に関する倫理指針』『遺伝子治療臨床研究に関する指針』あるいは『ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針』に準拠して開始される。これらは臨床研究として医師の裁量の範囲内で着手され、出口としては先進医療 B から、保険給付として療養の給付のうち「処置、手術その他の治療 (手技料)」として保険収載され、一般化した医療として認められ現物給付される path を通る。

### 1. 医療法・医師法トラック

再生医療を医師の「技術」としてとらえる場合、保険収載としては「手技料」を目指すこととなる。再生医薬品・医療機器であれば治験を通して上市されるが、医師の手技の場合は臨床研究から先進医療、保険収載という流れをとる。

医師は、自らの基礎的研究成果を基盤とした新規治療法の開発や、諸外国などから報告された新しい治療法のわが国への導入を試みる場合、臨床研究プロトコルの研究機関倫理委員会等での審査・研究機関の長の承認ののち、患者同意を取得した上で臨床研究に着手する。介入あるいは侵襲を伴う臨床研究にかかる指針 (ガイドライン) として『臨床研究に関する倫理指針』<sup>1)</sup>、『遺伝子治療臨床研究に関する指針』<sup>2)</sup> あるいは『ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針』<sup>3)</sup> があり、これらを順守するように求められ、特に後2者では厚生労働大臣による意見発出が求められる。

臨床研究の段階では、安全性・有効性が未だ担保されていないため、いわゆる特殊療養にあたりとされ、一般医療を含めすべて保険給付の対象と

ならない。これは健康保険法の目的である公平性の確保、乱受診の防止、過度の医療費増加を抑え国民の健康維持の立場から経済的負担を心配せずに質の高い医療サービスを受けることができるようにするため、と解されている。

保険料（税）は、年間所得に応じて賦課されているものであるから、特定患者しか享受できない実験的医療に当該税を投下することは、公平性の観点から肯<sup>がえん</sup>ずることはできない。また、医師と患者の情報の非対称性による不当な患者負担は抑止されなければならないし、実施時に有効性・安全性の確立していない診療行為も回避されるべきだからである。また、臨床研究によって、後日当該臨床研究プロトコルの安全性・有効性が担保されたとしても、当該治療法に関して遡及して給付を認めるわけにもいかない。なんとすれば、臨床研究として開始するにあたって、実施する医師も当該臨床研究は安全性・有効性が不明であることを認めているわけであるから、安全性・有効性が認められていない時点での療法は『保険医療機関及び保険医療療養担当規則』第18条において禁止されている特殊療法等にあたり医師も患者も理解しているはずだからである。

当該臨床研究が各種臨床研究指針に基づいて完遂し、一定程度以上の安全性・有効性が担保されたとしよう。当該治療プロトコルを保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行う必要がある。そのため、当該臨床研究プロトコルが、科学的合理性に一定程度の有効性・安全性が認められるかを審議されたのち、評価療養のうちの先進医療（再生医療にあっては先進医療B）として認められれば、入院料等の基本的な部分について、保険外併用療養費の給付を受けることができることとなる。これら特定療養費制度は、国民の生活水準の向上や価値観の多様化、医学医術のめざましい進歩に伴う医療サービスの高度化に対応して、必要な医療の確保を図るための保険給付と患者の選択による適当な医療サービスとの適切な調節を図ることを目的として設けられたものである。その中でも、先進医療は、一定の要件に該

当し知事の承認を受けた医療機関（特定承認保険医療機関）において療養を受けた場合には、先進医療を除く一般の療養の給付に相当する基礎的な部分については、特定療養費として保険給付の対象とする制度である。医師が医療機関の中で医師法に基づいて行う先進的「技術」が、保険診療として一般化するに足りる科学的合理性を有するかを検証するための制度といえる。

上述のごとく『保険医療機関及び保険医療療養担当規則』においては、第18条（特殊療法等の禁止）において、「保険医は、特殊な療法又は新しい療法等については、厚生労働大臣の定めるもののほか行ってはならない。ただし、特定承認保険医療機関において行う第5条の2第2項に規定する厚生労働大臣の承認を受けた療養については、この限りで無い」と規定されている。当該規定の本質的意義は、特殊療法等には医師と患者の情報の非対称性が存在するため、当該非対称性による不当な患者負担を抑止すべきであるとの観点、加えて有効性、安全性の確立していない診療行為（治験を除く）を回避すべきとの公衆衛生上の観点から、特殊療法等は行うべきでないということである。先進医療制度は、あくまでも臨床研究の延長として当該技術の安全性・有効性を検証するための制度として設計されているため、「医療」における特殊療法にはあたらないと解釈されている。

先進医療は、当該技術が一般医療化され保険診療として現物給付されるに足るか否かを検証することを目的としている。そのため、年限を区切って先進医療を実施し、その安全性・有効性が評価されなければならない。このとき、有用であると評価されれば一般医療化され、一方で有用であると評価されなければ、先進医療からはずれ、一般医療化もされないこととなる。評価に向け十二分に信頼性のあるデータが必要であり、cGCP水準でのモニタリングも必要となるかもしれない。信頼性が担保されたデータに基づき、その安全性・有効性が認められた新規治療法は、中央社会保険医療協議会での議論をへて大臣による告示を受け保険収載されることとなる。医師の手技に依存するため、実施されるための施設要件や資格要件が