

医薬品・治験薬の有効性及び安全性に係わる製造・品質管理・評価技術に関する研究 - 免疫細胞療法に使用する製剤の品質確保のガイドライン案の作成 -

研究分担者：奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 副所長）

研究協力者：安藤 剛（（独）医薬品医療機器総合機構）

研究要旨

がんの標準的治療は一定の成果を挙げてきたがその効果は限定的であり、新たなコンセプトの治療方法の開発が望まれている。近年、活性化自己リンパ球によるがん治療が国内外の医療機関で実施されている。本邦では、これまでにがんの免疫細胞療法が高度医療（先進医療B）に4件認められているほか、今後も細胞を利用した新たな治療方法の開発が進むことが想定される。がんの免疫細胞療法で使用される最終製品の品質は一定に管理される必要があるが、細胞を用いた製品の製造工程は一般的に品質管理が難しく、がんの免疫細胞療法に使用される製品でも品質管理が十分に行われない可能性がある。一方、現在までこれらの考え方を示す指針等が整備されていない。最近がん免疫細胞療法に関係する6団体が合同で「細胞免疫培養ガイドライン」を作成し公表した。本研究では、このガイドラインと2年度に亘り行った研究結果を比較調査し、がんの免疫細胞療法に用いる最終製品の品質確保に必要と考えられる検査項目を検討した。

キーワード：免疫細胞療法、品質管理

A．研究目的

がんの標準的治療は、複数の有効な抗がん剤や放射線治療を組み合わせることにより、腫瘍縮小効果や生存率の延長など一定の成果を挙げてきたが、その効果は限定的である。また、標準治療に抵抗性を示す患者や、標準的な治療法を実施するも再発又は増悪をきたす症例においては新たなコンセプトの治療方法の開発が望まれている。

近年、活性化自己リンパ球によるがん治療が国内外の医療機関で実施されている。この技術により一定の有効性及び安全性を得られることが期待され、平成26年1月16日までに4件の先進医療B（旧第3項先進医療（高度医療））が認められている。今後も細胞を利用した新たな技術が先進医療として申請される可能性がある。

先進医療Bに認められているがんの免疫細胞療法
（平成26年1月16日時点）

- ・転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導型T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法（東京女子医科大学病院）
- ・非小細胞肺癌に対するNKT細胞を用いた免疫細胞療法（Chiba-NKY）（千葉大学医学部附属病院）
- ・標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T細胞を用いた免疫細胞治療（東京大学医学部附属病院）
- ・NKT細胞を用いた免疫療法 頭頸部扁平上皮

がん（千葉大学医学部附属病院）

先進医療Bでは、承認又は認証を受けていない医薬品又は医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適用外使用を伴う医療技術等のうち、一定の要件の下に行われるものについて、有効性及び安全性の評価が行われる。一般的に、ヒトの幹細胞を含む細胞・組織を利用した製品であれば、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成22年厚生労働省告示第380号）の適用範囲となるため、先進医療Bに申請する前に、厚生労働省から本指針への適合性を承認される必要がある。しかし、がんの免疫細胞療法については、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の疑義解釈について（医政研発第0214第1号平成23年2月14日付け）のA1-8で、「がん細胞免疫療法を用いた研究は、失われた臓器や組織の再生を目的とするものでありませんので、本指針の対象外です。」とされており、厚生労働省への申請が不要とされている。がんの免疫細胞療法に使用される製品の品質については、製品の特性を考えると「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の適応範囲と考えても良いのではないかと思われるが、上記の通り適応範囲外とされており、先進医療B等の臨床研究、すなわち「治験」とは異なる制度の下でのヒトへの試験を行うに際し、該当する指針は存在しない。

先進医療Bとして認められた技術であれば一定の評価がされていると考えられるものの、それ以外の臨床研究で実施されているがんの免疫細胞療法については、公的に確認されておらず、劣悪な製品により健康被害が生じる可能性も否めない。欧米では臨床試験の適用可能ながんの免疫細胞療法に特化されていないものの、細胞製品の品質確保に関する指針はある。

本研究では、平成25年12月11日にがん免疫細胞療法に関係する6団体が合同で公表した「細胞免疫培養ガイドライン」と平成24年度分担研究報告書「医薬品・治療薬の有効性及び安全性に係わる製造・品質管理・評価技術に関する非臨床研究 - 免疫細胞療法に使用する製剤の品質確保のガイドライン案の作

成 - 」を比較しながら、がんの免疫細胞療法に用いる最終製品の品質確保に必要な検査項目について論じる。

B．研究方法

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）平成24年度分担研究報告書「医薬品・治療薬の有効性及び安全性に係わる製造・品質管理・評価技術に関する非臨床研究 - 免疫細胞療法に使用する製剤の品質確保のガイドライン案の作成 - 」と以下の平成25年12月11日にがん免疫細胞療法に関係する6団体が合同で公表した「細胞免疫培養ガイドライン」（http://jsbt.org/misc/jrai_guidelines_20131211.pdf）を調査した。

C．研究結果

平成24年度分担研究報告書において、がんの免疫細胞療法に用いる製品では、下記の試験項目の実施が必要となるであろうことを報告した（詳細は表1～4を参照）。なお、細胞製品の原材料及び最終製品では、製品の特性からウイルス等感染性物質の混入が無いことを確認する必要がある。

目的細胞の細胞数、回収率及び生存率
確認試験

下記のうちいずれか、又はその両方を実施

- フローサイトメトリー

- 活性化マーカー

細胞の純度試験

- 目的細胞の純度（NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞等）

- 目的外細胞の純度

細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験

- IL-4等の免疫反応抑制サイトカインの検出

製造工程由来不純物試験

- 原材料（培地成分等）を考慮して設定

無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

エンドトキシン試験

ウイルス等の試験

- HIV及びHTLV否定試験

効能試験

下記のうちいずれか、又はその両方を実施

- 刺激活性化試験
- 活性化マーカーの検出

力価試験

* 細胞から分泌される特定の生理活性物質が製品の効能又は効果の本質である場合は実施が必要

前述の試験項目と細胞免疫培養ガイドラインを比較し、不足している項目の有無を検討したが、不足している項目は特段認められなかった。なお、平成24年度報告において製品の特性を考慮し、非臨床安全性試験として造腫瘍性の評価が必要な場合があり、評価項目として増殖性の変化、腫瘍形成、がん化の可能性の確認を挙げている。

表 1

平成24年度報告	細胞免疫療法細胞培養ガイドライン
1. 目的細胞の細胞数、回収率、生存率	1. 細胞数並びに生細胞数
2. 確認試験 フローサイトメトリー 活性化マーカー 加工した細胞の特性解析 加工した細胞について、加工に伴う変化を調べるために、例えば、形態学的特徴、増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、その他適切な遺伝型又は表現型の指標を解析するとともに、必要に応じて機能解析を行うこと。	2. 調製細胞の特性解析 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、生細胞率、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、その他適切な遺伝型又は表現型の指標等
3. 細胞の純度試験 目的細胞の純度 (NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞等) 目的外細胞の純度	3. 細胞の純度試験 目的細胞以外の純度
4. 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験 IL-4等の免疫反応抑制サイトカインの検出	4. 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験
5. 製造工程由来不純物質試験 原材料(培地成分など)を考慮して設定	5. 調製プロセス由来不純物質試験

下線：平成24年度報告から修正

表 2

平成24年度報告	細胞免疫療法細胞培養ガイドライン
6．無菌試験及びマイコプラズマ否定試験	6．無菌試験及びマイコプラズマ否定試験
7．エンドトキシン試験	7．エンドトキシン試験
8．ウイルス試験 HIV及びHTLVは否定が必要 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及びQ&A： B型肝炎（HBV）、C型肝炎（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、成人T細胞白血病（HTLV）、パルボウイルスB19、エンドトキシン、マイコプラズマ、細菌、真菌、異常プリオン等 同種細胞利用時に考慮（否定）の必要な感染性物質： サイトメガロウイルス、EBウイルス、ウエストナイルウイルス、梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等	8．ウイルス等の試験
9．効能試験 下記のうちいずれか又はその両方を実施 刺激活性化試験 活性化マーカー	9．効能試験

表 3

平成24年度報告	細胞免疫療法細胞培養ガイドライン
10．力価試験 細胞から分泌される特定の生理活性物質の分泌が製品の効能又は効果の本質である場合は実施が必要	10．細胞・組織由来の生理活性物質に関する考慮 細胞・組織から分泌される <u>特定の生理活性物質の分泌が当該最終調製物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。</u> 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。

表 4

平成24年度報告	細胞免疫療法細胞培養ガイドライン
第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験 ・株化細胞を用いた場合には、適切な動物モデル等を利用し、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（同種） ・製造工程で外来遺伝子の導入が行われている場合には、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、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（同種・自己）	11 その他の試験等 上記1～10以外の項目についての試験等が必要な場合、試験方法及び規格を設定し、実施すること。また、試験検査の一部あるいはすべてを外部委託する場合においては、業者等と委託範囲や方法及び手順等について予め取り決めておくこと。

D・E 考察および結論

がんの免疫細胞療法に用いられる最終製品（細胞製剤）の有効性及び安全性の評価は、様々な臨床試験が実施されることにより検討されている。今後さらなる研究が行われることにより、その有効性及び安全性、また有用性が明らかにされるであろう。臨床試験を実施する際には使用される最終製品は、品質を一定に管理する必要があるが、その製造工程に培養工程を含むため一般的に品質管理が難しい。また、製造は医療機関が中心となるため、特に製造管理者の医薬品等の製造の知識や経験が十分ではない機関では、製造施設の構造設備は一定の基準は満たしていたとしても、最終製品の品質管理が十分になされていない可能性もある。

がんの免疫細胞療法を臨床開発するためには適切に品質管理された製品を用いて試験を行うことが必須であることから、平成22年度から23年度に亘り国が一定の評価を行い実施されている先進医療Bで用いられている製品の品質管理項目や国内外のガイドラインを、調査研究してきた。

この度、がん免疫細胞療法に関係する団体が作成した「免疫細胞療法細胞培養ガイドライン」が公表された。このガイドラインで挙げられている最終製品の試験項目については本研究のこれまでの結果と

比較して過不足無く示されていた。細胞・組織を利用した製品は、原材料から最終製品にわたり適切に管理する必要がある。本研究では原材料や製造工程の詳細までは検討を行っていないものの、「免疫細胞療法細胞培養ガイドライン」では、これら必要な項目も管理すべき項目として挙げられている。

細胞免疫療法に用いられる細胞が承認される際には、いわゆる再生医療製品として承認されると考えられる。「免疫細胞療法細胞培養ガイドライン」は診療に使用される製品も見据えて作成されているため本邦の生物由来原材料基準等の基準が適切に示されているか、また原材料や製造工程の管理の考え方が適切なものであるか確認が必要である。今後、これらが適切に示されているか検討が必要であろう。

F．健康危険情報

特記すべき事項はなし。

G．研究発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

なし