

IV. 研究成果の刊行物・別刷

先進医療

NAVIGATOR II

再生医療・がん領域の実用化へのTOPICS

編集 先進医療フォーラム

日本医学出版

2

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 副部長 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開発支援室 室長 松山 晃文

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の被験者保護（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、結果を正当に評価するためでもある。本稿では、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。ここでいう「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」と捉えればよい。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」と捉える。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。細胞数として通知上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。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いえない。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、「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

ステークスを活用し、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、確認試験での目的外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もいただきたい。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見い出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また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、または新たな生成物、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、また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。例えば、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また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って、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置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。

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いえる。

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、作業のバ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。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って良いということ

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。



出版物

- ★医薬品医療機器等法(改正薬事法)、GCTP省令、構造設備規則のポイント
- ★ISO/TC150およびISO/TC198の現状
- ★規制・研究・開発・製品化の最先端にいる執筆陣が解説

再生医療規制の動向と製品開発および産業化の注意点

【予約特価にて申込受付中】
32,000円+(税) 4月22日まで!

発刊・体裁・価格

発刊 2015年3月上旬 定価 37,000円+(税)
体裁 B5判ソフトカバー 約180ページ ISBN 978-4-86502-081-6

本書のポイント

- なぜ今再生医療新法ができたのか?
>再生医療関連法の成立過程や各法規の経緯および既存法規との違いを解説!
- 再生医療にはどのような規制があるのか知りたい。
>再生医療新法や医薬品医療機器等法や重要な部分であるGCTP省令・構造施設の規制について解説
- 現状での再生医療の開発動向や開発の際の注意点が知りたい。
>自家培養軟骨の開発事例を紹介し、培養用加工施設の例や交叉汚染防止の注意点・取り組みにも言及
- ☆その他にも以下ポイントを解説!

- ◎再生医療の国際的な開発ガイドラインの現状と各国標準化における状況(ISO/TC150、ISO/TC198)
- ◎欧米における細胞加工製品・再生医療製品の安全性評価制度(HCT/P、ATMP)の枠組み
- ◎再生医療製品の品質管理基準(GCTP省令)や製造工程開発・品質規格の考え方や保存・搬送、購買管理の考え方
- ◎薬事申請・製品化前までに行うべき前提条件と注意点
- ◎再生医療に必要な技術開発のポイントと日常管理のための培養ツールの開発事例

執筆者一覧(敬称略)

- (独)医薬基盤研究所 大倉華雪
- (独)医薬基盤研究所 松山晃文
- 東京医科歯科大学 森尾友宏
- (株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 吉村圭司
- (公財)先端医療振興財団 草川森士
- (国)医薬品食品衛生研究所 佐藤陽治
- 大阪大学 水谷学
- 大阪大学 齋藤充弘
- (国)感染症研究所 重松美加
- (特非)医工連携推進機構 吉川典子
- (株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 柳田忍
- (株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 梶賢一郎
- (独)産業技術総合研究所 廣瀬志弘
- (株)セルシード 坂井秀昭
- 大阪大学 紀ノ岡正博
- 大阪大学 金美海

目次

- 第1章 再生医療の開発および規制の歴史
 - 1. 再生医療関連3法の成立過程
 - 2. 再生医療推進法
 - 3. 医薬品医療機器等法(改正薬事法)
 - 3.1 法律策定の経緯
 - 3.2 法律の概要
 - 3.3 薬事戦略相談
 - 4. 再生医療安全性確保法
 - 4.1 法律策定の経緯

- 4.2 法律の概要
- 4.3 再生医療安全性確保法の出口としての先進医療
- 第2章 再生医療に関する新しい規制と既存規制の違いと注意点
- 1. 新しい規制の構造について
 - 1.1 再生医療新法
 - 1.2 改正薬事法
- 2. 既存の規制で対応できない事由
 - 2.1 再生医療新法
 - 2.2 改正薬事法
- 3. 新しい規制で定められた構造設備の基準
 - 3.1 再生医療新法
 - 3.2 改正薬事法
 - 3.3 区域設定の変更
 - 3.4 環境モニタリング
- 4. 新しい規制で定められた製造管理・品質管理の基準
 - 4.1 再生医療新法
 - 4.2 改正薬事法
- 5. その他再生医療新法で新たに構築された枠組み
 - 5.1 再生医療等技術の分類
 - 5.2 認定再生医療等委員会
 - 5.3 罰則等
- 第3章 細胞加工製品の安全性に関する海外の規制と日本での規制・非臨床安全性評価
- 1. 米国における細胞加工製品の規制
 - 1.1 細胞加工製品の分類
 - 1.2 HCT/Pの規制における基本原則
 - 1.3 臨床試験制度・販売承認審査
 - 1.4 HCT/Pの安全性評価
- 2. 欧州における再生医療製品の規制
 - 2.1 先端医療医薬品の規制の枠組み
 - 2.2 ATMPの定義と分類
 - 2.3 ATMPの規制の原則
 - 2.4 ATMPの安全性評価
 - 2.4.1 リスクプロファイル
 - 2.4.2 市販後安全対策
 - 2.4.3 有効性に関するフォローアップ
 - 2.4.4 トレーサビリティ
 - 2.4.5 ファーマコビジランス
- 3. 日本における再生医療開発の制度的枠組み
 - 3.1 再生医療関連法の成立
 - 3.1.1 「薬機法」
 - 3.1.2 「再生医療等製品」の定義
 - 3.1.3 「再生医療等安全性確保法」
 - 3.1.4 再生医療等の分類
 - 3.2 再生医療等性製品/特定細胞加工物の実用化のための課題
 - 3.3 非臨床安全性評価
- 第4章 再生医療等製品における工程設計及び品質マネジメントのポイント
- 1. 再生医療における改正薬事法及び医療新法の概要
- 2. 再生医療等製品における品質管理の基準(GCTP省令)の特徴
- 3. 再生医療等製品の製造工程の開発
- 4. 再生医療等製品の製造工程開発における施設・設備設計での課題
- 5. 再生医療等製品の品質規格の考え方
- 6. 最終製品の形態と保存・搬送
- 7. 購買管理
- 第5章 再生医療等製品における細胞培養加工施設の考え方
- 1. 再生医療等製品を製造する細胞培養加工施設(CPF/CPC)の典型例
- 2. アイソレータ等の技術による筐体密閉型の設備を採用した施設
- 3. 施設の運用手順の構築
- 4. 細胞培養加工施設(CPF)のライフサイクルコストについて
- 5. 製造コストを抑制可能な工程自動化の検討
- 第6章 再生医療等製品の交叉汚染防止に関する考え方
- 1. 交叉汚染とは
- 2. 再生医療等製品の製造管理および品質管理に関する法令
- 3. 再生医療等製品の製造管理および品質管理に関する交叉汚染防止の基本的考え方
 - 3.1 構造設備について
 - 3.1.1 ゾーニング
 - 3.1.2 差圧による管理
 - 3.1.3 動線
 - 3.1.4 内装建材
 - 3.2 製造管理について
 - 3.2.1 同時作業の禁止
 - 3.2.2 開放系細胞調整室での作業

- 3.2.3 閉鎖系細胞調製施設設備での作業
- 3.2.4 除染・サニテーション
- 3.3 品質管理について
- 4. 再生医療等製品の加工作業工程別の交叉汚染防止のポイント
- 第7章 再生医療等製品の産業化および薬事申請の際の注意点と考え方
 - 1. 二つの道があるということ
 - 2. 目指すは製品として、薬事申請
 - 2.1 まずは、手続きの準備方法を知る。
 - 2.2 業態を整備する。
 - 3. 製品の情報を効率よくまとめるテクニック
 - 3.1 開発において必要になることを洗い出す。
 - 3.2 研究段階や医療サービスとして取り組んだ際の資料の要点を見出す
 - 3.3 臨床評価は注意が必要
 - 4. 周辺もお忘れなく
 - 5. 情報に強いということの意味
- 第8章 再生医療製品開発における自家培養軟骨の開発事例
 - 1. 培養軟骨開発の経緯と臨床的意義
 - 2. 開発等時の規制制度
 - 3. 製品開発業務
 - 3.1 ヒト組織の入手
 - 3.2 培養方法の開発
 - 3.3 製品の有効性と安全性に関わる細胞の特性解析
 - 3.4 製品規格の設定
 - 3.5 保存安定性の確認
 - 3.6 パッケージ・輸送
 - 4. 製品の提供
 - 4.1 医師への啓蒙活動のためのツール作成
 - 4.2 講習会の実施
 - 5. 課題と展望
- 第9章 医療機器開発ガイドライン策定事業および国際標準化活動の現状
 - 1. 再生医療分野における開発ガイドライン策定の現状
 - 2. 再生医療分野における国際標準化
 - 3. ISO/TC 198/WG 9における国際標準化の現状
 - 4. ISO/TC 150/SC 7における国際標準化の現状
- 第10章 再生医療に関する特許申請時の注意点
 - 1. 再生医療関連特許の特徴
 - 1.1 本章が対象とする再生医療等製品とは
 - 1.2 特許法とは
 - 1.3 再生医療に関する特許の特徴
 - 2. 再生医療に関する特許申請時の注意点
 - 2.1 再生医療分野における独特な特許
 - 2.1.1 医療行為に関する発明
 - 2.1.2 生体を利用する方法に関する発明
 - 2.1.3 細胞に関する発明
 - 2.2 特許化できない領域、表現への対応
 - 2.2.1 医療行為に関する発明の表現方法
 - 2.2.2 生体を利用する方法に関する発明の表現方法
 - 2.2.3 細胞、生体成分に関する発明の表現方法
 - 2.3 諸外国における特許法の取り扱い
 - 2.3.1 米国特許法における取り扱い
 - 2.3.2 欧州特許条約における取り扱い
 - 2.4 特許明細書作成上の注意点
 - 3. 再生医療特許権の有効期間
 - 3.1 日本国内における取り扱い
 - 3.1.1 再生医療等製品の特許期間の延長に関する議論の論点
 - 3.1.2 再生医療等製品を対象とすかどうか
 - 3.1.3 薬事法上のどの期間を対象とするのか
 - 3.1.4 経過措置
 - 3.1.5 再生医療等製品の特許期間の延長制度について
 - 3.2 諸外国における特許期間の延長制度の取り扱い
 - 3.2.1 米国特許法における取り扱い
 - 3.2.2 欧州特許条約における取り扱い
 - 3.3 日本の特許期間の延長制度に対する特許庁の判断
- 第11章 再生医療の展開と技術開発の考え方
 - 1. 技術構築の考え方について
 - 2. 日常管理における培養ツールの開発

