

平成26年11月25日



レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム
～再生医療等製品の承認審査と再生医療新法～

ヒト／動物細胞加工製品の品質確保 に関する基本的考え方

国立医薬品食品衛生研究所
再生・細胞医療製品部
佐藤 陽治

本発表で述べられている見解は発表者の私見であって、国立医薬品食品衛生研究所
および厚生労働省の現在の公式な見解では必ずしもありません

政令*で定める再生医療等製品

* 薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令
(政令第269号)別表第二

ヒト細胞加工製品

- 一 ヒト体細胞加工製品
- 二 ヒト体性幹細胞加工製品
- 三 ヒト胚性幹細胞加工製品
- 四 ヒト人工多能性細胞加工製品

動物細胞加工製品

- 一 動物体細胞加工製品
- 二 動物体性幹細胞加工製品
- 三 動物胚性幹細胞加工製品
- 四 動物人工多能性細胞加工製品

遺伝子治療用製品

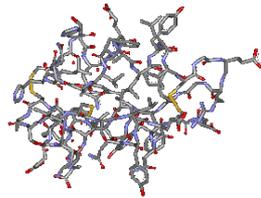
- 一 プラスミドベクター製品
- 二 ウイルスベクター製品
- 三 遺伝子発現治療製品(前二号に掲げる物を除く。)

バイオリジクス(生物製剤)は複雑



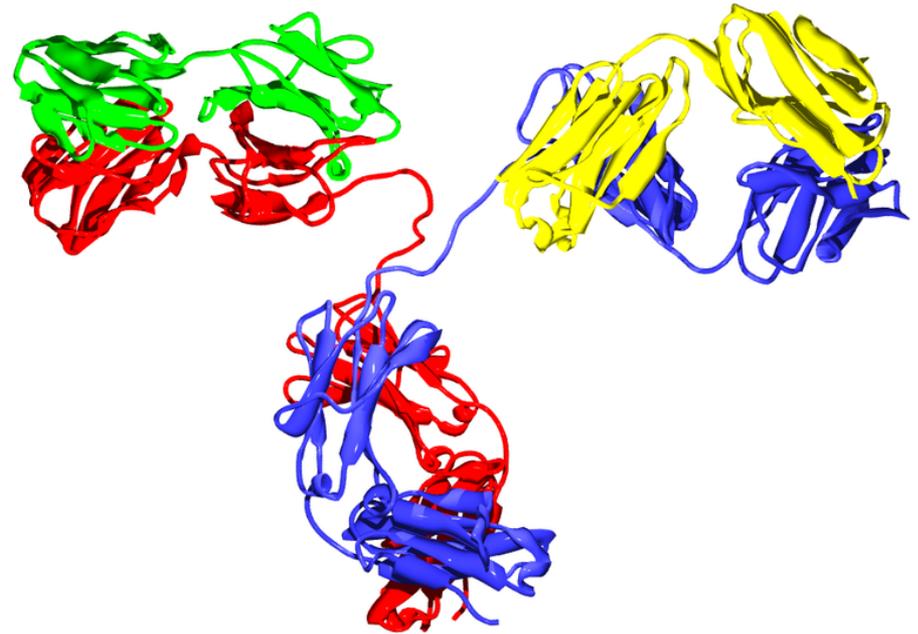
180 Da

アスピリン



5,700 Da

インスリン



150,000 Da

抗体医薬品



細胞加工製品（再生医療等製品）は 従来のバイオリジクスよりもっと複雑

細胞は複雑・・・動的な「生きている」システム

- 細胞の形質は置かれる（微小）環境に依存する
 - 種特異性
 - （ヒトの細胞の安全性を異種動物中（非臨床試験）で評価するのは難しい）
 - 病態特異性（例：正常環境 vs. 虚血環境）
- 細胞は周囲の環境に対して作用する（薬理的・免疫学的・物理的作用等）
- 培養により均一性が低下する可能性がある（例：長期培養中）
- 脱分化する可能性がある（例：長期培養中）
- 遊走する可能性がある（体内動態）
- 壊れやすい・寿命が有限である場合が多い（輸送・有効期間の問題）
- 高度な精製、ウイルス不活化・除去が困難

- 細胞の特性解析が大切
- 従来の品質管理、非臨床試験、臨床試験のやり方が適用できるとは限らない

製品の多様性が高い

- リスクの在り処がさまざま

細胞加工製品(再生医療等製品)の多様性

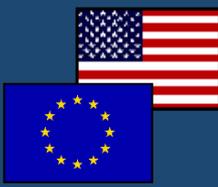
「自己由来」「皮膚」製品に限定しても・・・

製品	対象疾患	細胞種／足場材料	使用法／使用目的	国名
Epicel (Genzyme Biosurgery)	真皮深層熱傷もしくは全層熱傷	自己角化細胞 ／マウス線維芽細胞	植皮され、表皮の代替となる。	アメリカ
ジェイス (J-TEC)	重症熱傷	自己表皮細胞 ／マウス線維芽細胞	シート状に培養した表皮細胞を受傷部位に移植	日本
Holoderm (Tego Science)	熱傷、尋常性白斑、母斑、潰瘍、肥厚性瘢痕	自己表皮細胞 ／マウス線維芽細胞	植皮され、真皮の再生促進。	韓国
AutoCel (Modern Cell & Tissue Technologies)	熱傷、潰瘍、形成外科による変形	自己表皮細胞	細胞懸濁液を噴霧して使用。	韓国
LASERSKIN (Fidia Advanced Biopolymer)	真皮深層熱傷もしくは全層熱傷	自己表皮細胞 ／ヒアルロンベンジルエステル	真皮・表皮を含む皮膚の代替として植皮。	イタリア
Myskin (Altrika)	熱傷、潰瘍、難治性外傷	自己角化細胞 ／シリコンシート (増幅時にマウス細胞と共培養)	受傷部位に貼付	イギリス
CellSpray (Avita Medical)	熱傷、外傷、瘢痕	自己表皮基底膜細胞 [自己血清]	細胞懸濁液として使用。患部に浸潤・増殖し、治癒を促進。	イギリス、オーストラリア
EpiDex (Euroderm GmbH)	慢性皮膚潰瘍	自己外毛根鞘由来幹細胞	ディスク状で患部表面50~70%を覆い、表皮細胞を増殖。	ドイツ

原材料、製造工程、最終製品の形態、使用法に差＝リスクの所在、その重大性、品質評価／管理のポイントも製品ごとに固有

品質・安全性の確保は、リスク分析を基礎にしたケースバイケースの対応が必要

細胞加工製品(再生医療等製品)の規制の原則 「リスクベースアプローチ」



- 米国 : Docket Number 97N-0068
- EU : Directive 2001/83/EC Annex I Part IV

「リスクベースアプローチ (Risk-Based Approach)」

前例主義的な安全対策ではなく、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要因を探り当てることをベースにし、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・内容を定めるアプローチ方法

日米欧医薬品規制調和会議 (ICH)

品質リスクマネジメント・ガイダンス (Q9) でも採用 (2005年)

= 今日では医薬品規制の一般的な原則

細胞加工製品(再生医療等製品)の規制の原則 「リスクベースアプローチ」の考え方



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5指針
(厚労省 薬食発0907第2～6号通知, 平成24年9月7日)

“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持つこと、すなわち、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うという視点を入れて評価することも重要である。”

製品に付随するリスクの「所在」と「その重み」
だけでなく、
「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」の「内容」と「その重み」も様々

細胞加工製品(再生医療等製品)の 「リスクベースアプローチ」の作法



再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(GCTP省令)

Good gene, Cell & Tissue Practice

(平成二十六年八月六日厚生労働省令第九十三号)

・・・再生医療等製品の製造管理・品質管理を適切に実施するための運用方法の枠組みを示したもの

- | | | | |
|-------|--------------------|-------|----------------------------|
| ●第1条 | 趣旨 | ●第13条 | 製造所からの出荷の管理 |
| ●第2条 | 定義 | ●第14条 | バリデーション又は <u>ベリファイーション</u> |
| ●第3条 | 適用の範囲 | ●第15条 | <u>製品の品質の照査</u> |
| ●第4条 | <u>品質リスクマネジメント</u> | ●第16条 | 変更の管理 |
| ●第5条 | 製造部門及び品質部門 | ●第17条 | 逸脱の管理 |
| ●第6条 | 製造管理者 | ●第18条 | 品質等に関する情報及び
品質不良等の処理 |
| ●第7条 | 職員 | ●第19条 | 回収処理 |
| ●第8条 | 製品標準書 | ●第20条 | 自己点検 |
| ●第9条 | 手順書 | ●第21条 | 教育訓練 |
| ●第10条 | <u>構造設備</u> | ●第22条 | 文書及び記録の管理 |
| ●第11条 | <u>製造管理</u> | ●第23条 | 記録の保管の特例 |
| ●第12条 | <u>品質管理</u> | | |

※下線:GCTPで新たに規定された事項、二重波線:再生医療等製品の特性を踏まえた事項が考慮

GCTP省令における 「品質リスクマネジメント」



薬食発0812第11号平成26年8月12日

● 定義

製品の初期開発から製造販売が終了するまでの全期間にわたり製品の品質に対するリスク(品質リスク)について適切な手続に従い評価、管理等を行い、製品の製造手順等及び品質の継続的改善を促進する主体的な取組み

● 実施方法

製造業者等が、製造管理及び品質管理を行うに当たって、品質リスクマネジメントの活用を考慮することを規定したものであること。品質リスクマネジメントは、製品の適正な製造管理及び品質管理を構成する要素として品質に対するリスクの特定、分析、評価、低減等において主体的に活用するものであること。

● 実施における留意点

品質システムにおいて、製造手順等に係る各工程すべてを見渡した上で、そのうちリスクマネジメントの対象とすべきもの及びその結果を適用すべきものについて検討すべきものであること。

細胞加工製品（再生医療等製品）のリスク（例）

- 感染症の伝搬（ウイルス、細菌、真菌）
 - 不純物混入（血清、抗生物質、有害細胞の混入も含む）
 - 細胞の遺伝的不安定性と腫瘍形成
 - 好ましくない免疫反応
 - 細胞特性の意図しない変化
 - 非細胞成分による不必要な免疫応答、炎症反応、毒性
 - 好ましくない体内分布
-
- 製品を使用しないことによる治療機会喪失

細胞加工製品（再生医療等製品）のリスク要因（例）

- 細胞・組織の由来（自己 vs. 同種）
 - 増殖能・分化能
 - 免疫反応の惹起（標的または作用主体として）
 - 細胞の加工の程度（培養・活性化・遺伝子導入など）
 - 非細胞成分や生理活性物質との複合化
 - 投与方法・投与部位（局所 vs. 全身）
 - 投与期間（短期 vs. 長期、単回 vs. 頻回）
 - 同様の製品に関する臨床データや経験の有無
-
- 他の有効な治療法の存否、患者の予後・QOL

細胞加工製品（再生医療等製品）のリスク要因とリスク

「何を」「どこまで明らかにすべきか」は製品によりケースバイケース

開発の早い段階から、製品ごとにリスク要因を科学的に評価して、リスクのプロファイルを得ることが必要

- 各リスクに複数の要因
- 1対1には対応しない

リスク要因の程度で単純に「高リスク製品」vs.「低リスク製品」とは区切るのは難しい

リスク要因(例)

- 細胞・組織の由来(自己 vs. 同種)
- 増殖能・分化能
- 免疫反応の惹起(標的または作用主体として)
- 細胞の加工の程度(培養・活性化・遺伝子導入など)
- 非細胞成分や生理活性物質との複合化
- 投与方法・投与部位(局所 vs. 全身)
- 投与期間(短期 vs. 長期、単回 vs. 頻回)
- 同様の製品に関する臨床データや経験の有無
- 他の有効な治療法の存否、患者の予後・QOL

リスク(例)

- 感染症の伝搬(ウイルス、細菌、真菌)
- 不純物混入(血清、抗生物質、有害細胞の混入も含む)
- 細胞の遺伝的不安定性と腫瘍形成
- 好ましくない免疫反応
- 細胞特性の意図しない変化
- 非細胞成分による不必要な免疫応答、炎症反応、毒性
- 好ましくない体内分布
- 製品を使用しないことによる治療機会喪失

(参考)「自己由来」ならば「低リスク」か？

ヒト(自己)由来細胞・組織

<利点>

- 感染因子の混入は同種由来ほど気にする必要はない
- 免疫拒絶の懸念が少ない

注意

同じ工程で多数の患者に供給する場合は、製造工程中のリスクが拡散する恐れがある

<欠点>

- 「オーダーメイド」なので、品質のばらつきを最小限に抑える厳重な品質管理が必要(それでもばらつきは不可避)
- 品質の評価に利用できる検体の量が限られている
- 体内動態の追跡が困難

ヒト(同種)由来細胞・組織

<利点>

- バンク化と徹底した特性解析により一定の品質を確保しやすい
- 異常発生時には、免疫抑制剤中止により移植細胞を除去できる可能性がある

<欠点>

- 感染因子混入に関する厳重な管理が必要となる
- 免疫反応を制御する必要がある

ここまでのまとめ

- 細胞加工製品(再生医療等製品)の品質・安全性の評価・確保は、多様なリスクとリスク要因を考慮した、リスクベースアプローチによりケースバイケースで考えることが原則
- 開発者も審査側も個々の製品について常に合理的なリスク分析が要求される
- リスク分析では
 - ① リスク・リスク要因の同定とこれらの関係性の検討だけでなく
 - ② 予想されるベネフィット、製品を使用しない場合の患者の予後・QOL、リスクマネジメントプラン等を考えたリスクの重み付けが必要
 - ③ 分析結果から管理すべき品質特性を決めていく
= 全ての製品に共通な「チェックリスト」「お作法」にはならない

細胞加工製品(再生医療等製品)の品質・安全性 に関する指針等

Good Tissue Practice (GTP) Guidelines

細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用
に関する基本的考え方
医薬発第1314号 別添1(2000年)

生物由来原料基準
厚生労働省告示 210号(2003年)
厚生労働省告示 375(2014年)

Good gene, Cell and Tissue Practice (GCTP) Guidelines

再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令
厚生労働省令第93号(2014年)

製造施設基準

薬局等構造設備規則
厚生省令第2号(1961年)
厚生労働省令第87号(2014年)

原料細胞腫別の技術要件

ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は
医療機器の品質及び安全性の確保について
薬食発第0208003号(2008年)

ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は
医療機器の品質及び安全性の確保について
薬食発第0912006号(2008年)

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ついて
薬食発0907第2号(2012年)
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ついて
薬食発0907第4号(2012年)

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ついて
薬食発0907第3号(2012年)
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ついて
薬食発0907第5号(2012年)
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
薬食発0907第6号(2012年)

細胞加工製品(再生医療等製品)の 品質・安全性確保のキーポイント

細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方
医薬発第1314号 別添1(2000年)

① 原料の細胞の適格性確保

- ドナーの適格性
- ウイルス安全性
- 採取方法の妥当性

② 製造方法の恒常性確保

③ 品質管理

ドナー及びドナー動物の選択基準

▶ドナーがヒトである場合

- 利用の目的に応じて問診等の診察及び検査を行う必要

▶ドナーが動物の場合

- 微生物汚染の防止や動物福祉の精神に基づく必要
- 今までにない感染症の伝播の危険性

細胞加工製品(再生医療等製品)の 品質・安全性確保のキーポイント

細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方
医薬発第1314号 別添1(2000年)

① 原料の細胞の適格性確保

- ドナーの適格性
- ウィルス安全性
- 採取方法の妥当性

② 製造方法の恒常性確保

③ 品質管理

感染性物質に対する安全性確保

▶ 再生医療等製品

ウイルス等の不活化・除去が困難



▶ 感染性因子の伝播の防止

再生医療等製品の安全性確保における重要課題



▶ ウイルスの高感度検出法の開発が重要

ドナーウイルス検査及び関連検査(例)

- HBV HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体
- HCV HCV 抗体
- HIV HIV-1抗体、HIV-2 抗体
- HTLV-1 HTLV-1抗体
- HBV, HCV, HIV ウイルスゲノムのNAT検査
- パルボウイルス B19 抗原検査(逆赤血球凝集法)
- 肝機能 ALT 値

細胞加工製品(再生医療等製品)の 品質・安全性確保のキーポイント

細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方
医薬発第1314号 別添1(2000年)

① 原料の細胞の適格性確保

- ドナーの適格性
- ウイルス安全性
- 採取方法の妥当性

② 製造方法の恒常性確保

③ 品質管理

採取方法の妥当性

➤ 安全面

- ・ 採取過程での微生物等の汚染防止
- ・ 細胞・組織を採取する医療機関等
 - ✓ 適切な施設・設備及びスタッフを有する

➤ 倫理面

- ・ 細胞・組織を採取する医療機関等
 - ✓ 倫理委員会が設置されている
- ・ 細胞・組織の採取に関する説明、同意等
 - ✓ 予測される医療上の利益やリスクについての説明と文書による同意“インフォームドコンセント”の取得

細胞加工製品(再生医療等製品)の 品質・安全性確保のキーポイント

細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方
医薬発第1314号 別添1(2000年)

① 原料の細胞の適格性確保

- ドナーの適格性
- ウイルス安全性
- 採取方法の妥当性

② 製造方法の恒常性確保

③ 品質管理

「製造方法の恒常性」や「品質管理」が大切な理由

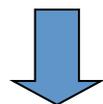
製造に用いる細胞は生きている＝複雑・動的な性質

- ・・・製品の品質は製造工程の影響を受けやすい
- ・・・品質の変動 ⇒ 作用・毒性に影響

開発段階(基礎→非臨床→臨床)に応じた製造方法の変更が加えられることが多い

(例:培養方法・汚染物質不活化効率向上・コスト削減・製造のスケールアップなど)

- ・・・製法の変更前後での品質の同等性を示す必要



バイオ医薬品の品質:

原材料・最終製品の管理と製造工程の管理によって確保

最終製品レベルの規格・試験

- ・ 回収率や生存率
- ・ 同一性の確認（細胞特性指標）
- ・ 細胞由来生理活性物質（必要に応じて）
- ・ 無菌試験、マイコプラズマ試験
- ・ エンドトキシン試験
- ・ 製造工程由来不純物試験
- ・ 細胞の純度試験（細胞特性指標）
- ・ 細胞由来目的外生理活性物質
- ・ ウイルス等の試験



多くのデータが患者への投与後に得られることが想定される

=フォローアップが重要

（検診&記録・検体の保存）

細胞加工製品(再生医療等製品)の 品質・安全性確保のキーポイント

細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方
医薬発第1314号 別添1(2000年)

① 原料の細胞の適格性確保

- ドナーの適格性
- ウイルス安全性
- 採取方法の妥当性

➡ 「生物由来原料基準」

② 製造方法の恒常性確保

③ 品質管理

➡ 「GCTP省令」

生物由来原料基準の改訂(抜粋)

平成26年9月26日厚生労働省告示第375号

○動物細胞組織原料

フィーダー細胞など、製品の材料を構成するものでセルバンクを構築しているものについては、使用実績とセルバンクの解析が目的に照らして十分に行われている場合には、動物の飼育管理や細胞・組織を採取する作業の過程の確認や記録の保管を不要とした。

○反芻動物由来原料

従来は地理的BSEリスクに基づき原産国を規制してきたが、EU等の動向も踏まえ、国際獣疫事務局(OIE)の評価に沿った見直しを行った。

ゼラチンについては、その高度処理工程を踏まえ、プリオンリスクは十分無視できると判断。ウシ乳についても、海外の規制状況、最近の科学的知見等を踏まえ、原産国にかかわらず使用可とした。

○承認された医薬品等の利用

再生医療等製品の原料若しくは材料又はそれらの原材料として、製造販売承認を受けた医薬品等を適切に用いる場合には、当該原材料の使用については基準に適合しているものとした。

○ヒト又は動物由来原料を作製する作業の記録

原材料を作製する作業の経過に関する記録はGMPの中で必要に応じて確認することにした。

詳しくは

厚生労働省 薬事法等の一部を改正する法律について

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000045726.html>

医薬品医療機器総合機構 再生医療製品関連情報

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/saisei-iryuu.html>

**国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部
「多能性幹細胞安全情報サイト」**

<http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/html/index.html>

または

佐藤陽治 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部

E-mail: yoji@nihs.go.jp

ヒト／動物細胞加工製品(再生医療等製品)の実用化 における主な科学的課題

1. ウイルス安全性(同種由来 vs. 自己由来)
2. 原材料として供される細胞の特性解析と適格性
3. 細胞基材以外のヒト又は動物起源由来製造関連物質の適格性
4. 細胞基材としてのセル・バンクの樹立と管理のありかた
5. 最終製品の品質の再現性を達成するための包括的な製造戦略、製造工程評価
6. 最終製品を構成する細胞の有効成分としての特性解析
7. 最終製品の必須品質特性の同定と規格設定(最終製品の品質管理)
8. 非臨床安全性試験・非臨床POC試験のデザインと解釈
9. 造腫瘍性試験のデザインと解釈(特にES/iPS細胞由来製品)
10. 製法／セル・バンクの変更による新旧製品の同等性の検証
11. 臨床試験のデザインと解釈
12. 有効性・安全性のフォローアップのあり方