

再生医療の産業化に向けて、 求められる細胞製剤の品質検査とは

医薬品及び生物製剤の開発分野では、国際的な市場を視野に原料調達や治験を推し進めている。各国の規制当局もこの国際化の流れを受け、医薬品の製造工程・製品規格の国際化の観点から PIC/S¹⁾ への加盟を推進しており、我が国も一昨年 PIC/S GMP に加盟した。一方、細胞治療の分野でも製品販売の観点から国際的マーケットを想定した国際治験などの事業展開が始まっているが、細胞治療の市場がまだ小さく、未だ大きなビジネスとして成立していない。この細胞治療の一部が再生医療として利用されるが、それに用いられる細胞製剤の製造について我が国でも法整備がようやく進み、再生医療等に使用される細胞製剤の製造・販売について「改正薬事法」（薬機法）の基に GCTP 省令²⁾ で製造行為が管理されることになった。一方、この薬機法とは別に、医師の“医療行為”という枠組みで臨床研究を推進する「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」が平成26年11月に施行され、臨床研究の枠組みでも“細胞の加工・保存等の工程”が“対価を伴う業務”として企業等に発注できる仕組みができあがった。

これら法律の整備は進んだが、それとは別に出発原料である細胞の品質特性や物質特性なども相まって、再生医療等製品の製造が産業化するに際しては依然多くのハードルが存在している。具体例としては、まず出発原料である細胞や原料となる生物由来原材料の品質が不均一・不安定であり、滅菌工程も適用不可であり、自家細胞を用いる場合は lot 形成もできないこと、さらには手作業を主体とした工程自体に変動があることなどから、工程の Process Validation (PV) の実施ができず、出荷製品の品質の保証は現状では出荷毎に最終製品の破壊検査で品質を確認する前近代的な Quality by Testing (QbT) を行っていることなどである。このような特殊事情が細胞製剤の製造が産業として成長していくことを阻む要因になっており、産業化のためにはこの阻害因子・要因に対する抜本的な対応策が求められている。

このような細胞製剤製造の課題への対応策として、細胞製剤の製造においても医薬品や生物製剤と同様に ICH Q (8-11) の導入が有効であると考えている。不均一である原材料の品質や変動のある製造工程を許容できる変動幅をもって設定し、リスク評価に基づく規格許容幅 Design Space (DS) の設定や製造工程の工程幅 Process Window (PW) の設定を行い、これを Process Analytic Technology (PAT) の技術を用いて、リアルタイムで細胞培養状態を観察・測定できる装置の導入を行う。この PAT により、細胞の培養状態が DS や PW の範囲中にあると観察・測定された場合、この細胞が本当に細胞の品質規格値 Critical Quality Attribute (CQA) を満たしているかどうかを適時細胞の破壊検査で証明し、DS や PW の幅値の信頼性の担保を行う。この検証過程を通じ、PAT で観察・測定した細胞培養の状態が DS や PW の範囲内であれば、製品毎の QbT を行わず、製造工程のデザインそのもので品質を担保し、出荷する Quality by Design (QbD) の達成が可能となる。細胞製剤の製造においては、

川真田 伸

公益財団法人先端医療振興財団
細胞療法研究開発センター長
医学博士

製品の品質保証の在り方が QbT から QbD に移行しないと産業化は難しいのではないかとされる。

一方、品質試験の根幹をなす検査に関しては前述のように薬機法下 GCTP 省令に基づく細胞製造規制と再生医療等安全確保法下での細胞製造規制が並列し、それぞれに求められる検査要件が異なる。特に再生医療等安全確保法下での細胞製造については、医師法下での製造と検査になるため、検査要件（検査種目と頻度と判定基準）については、どこまで日本薬局方に準拠するかは臨床研究を審議する認定再生医療等委員会での議論に委ねられており、明確な法的規範がない。そのため、検査業界としてこの再生医療等の安全確保法の下での検査業務委託を受ける場合には、検査内容、頻度や判定基準について所管する厚労省医政局と相談しながら“自主的”ガイドラインを出すことで、検査内容・頻度の標準化を図り、検査ビジネスの受注促進に繋げることも有用であると考え。一方、薬機法での検査業務で最も愁眉の問題は、第17改正日本薬局方に従い各試薬メーカーが開発している核酸増幅法（NAT法）³⁾による mycoplasma 検査をいかに validate し、検出感度 10cfu 以上の検査手技として規制当局に是認してもらうかである。この検査が validate されれば、並行して行うことが要望されている培養法や指標細胞を用いた DNA 染色法を実施する必要がなく、検査の迅速化、簡便さにつながる。また細胞治療に特異的な条件として（凍結する場合を除き）、再生医療製品の出荷では、48時間以内に患者さんへ移植・投与されることが多いため、万一陽性反応が出た時にも迅速に対処できるよう、できるだけ迅速に無菌検査を実施できるかが重要である。このために開発されている種々の新規無菌検査法も同じく validate し、迅速・鋭敏な検査手技として規制当局に是認してもらうことが必要である。さらに細胞治療では BSA⁴⁾の残留濃度試験や FACS などのフローサイトメーターを使用した品質試験の有用性が高く、これら再生医療製品に特化した品質検査が求められる。これら品質試験のデータを蓄積して標準化・規格化を行うことにより、試験に使用するサンプル量等を減らし、検査価格を引き下げる企業努力も必要となる。このように細胞の検査業務においても、それを規制する法的枠組みの差異も勘案し、種々の新規開発技術の validate を通じて、規制当局とその有用性と試験結果の信頼性保証について情報を共有しながら、細胞製剤製造自体がビジネスとして成立するよう規制所轄部署及び規制当局と継続的に話し合っていくことが肝要である。

注 釈

- 1) PIC/S : The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム)
- 2) GCTP 省令 : Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice (再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準)
- 3) NAT 法 : Nucleic acid Amplification Test (核酸増幅法)
- 4) BSA : Bovine serum albumin (牛血清アルブミン)



略 歴

- 1981年 京都大学理学部物理学科卒業
- 1990年 神戸大学医学部卒業
- 1998年 京都大学博士(医学)病理系授与
- 1999年 米国・スタンフォード大学医学部博士研究員
- 2002年 財団法人先端医療振興財団主任研究員
- 2015年 公益財団法人先端医療振興財団細胞療法研究開発センター長