

## 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業（厚生労働省）

本書は、厚生労働省 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業の一環として、平成 26 年度に PMDA の協力を得て、細胞製品に含まれる不純物の安全性評価に関する基本的な考え方（案）をとりまとめたものです。本書に関するご意見については、京都大学 iPS 細胞研究所医療応用推進室（[ips-promotion@cira.kyoto-u.ac.jp](mailto:ips-promotion@cira.kyoto-u.ac.jp)）までお寄せ下さい。今後、寄せられたご意見と、本事業における研究の成果や国内外で集積される最新の科学的知見も踏まえてさらに検討を行う予定です。

### 細胞製品に含まれる不純物の安全性評価に関する基本的な考え方 （案）

京都大学 iPS 細胞研究所  
臨床応用研究部門 江藤研究室  
医療応用推進室

#### 1. 序論

平成 24 年度から厚生労働省・独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）により「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」が開始された。京都大学 iPS 細胞研究所では、本事業において、血小板製剤の原料として使用するのに適した再生医療用 iPS 細胞の評価方法に関する研究を行っている。iPS 細胞に由来する血小板製剤の製造工程には、様々な化学物質、生体由来物質等が使用され、その一部は最終製剤にも最終目的物である血小板以外の不純物として残存することから、京都大学 iPS 細胞研究所では、本事業の一環として、最終製剤に含まれる不純物の安全性評価について、PMDA との対面助言を実施した。本書は、その結果等を踏まえ、血小板製剤をはじめとする細胞製品に含まれる不純物の安全性評価についての基本的な考え方をとりまとめたものである。なお、使用する生物由来原料のウイルス安全性等については、生物由来原料基準及びその関連通知・ガイダンスを参照すること。

#### 2. 主文

細胞製品に含まれる不純物については、製造工程において不純物の残存の低減化を図るとともに、安全性上懸念のある不純物（例えば、抗生物質や毒劇物等）については、治験届出時まで、原則として、最終製品中の残存量を実測する必要がある。その他の

不純物の安全性評価に際しては、特定の不純物の除去率を全ての不純物に一律に外挿するのではなく、製造工程（例えば、製造工程における希釈率）を考慮した上で、個々の不純物について最終製品中の残存量を推定又は実測する必要がある。

最終製品中に含まれる不純物がヒトに投与された際の安全性については、個々の不純物の特性及び臨床試験の用法・用量を踏まえて、以下に示した「ヒト生体内物質」及び「化学物質」の観点から評価することが必要になる。

#### （１）ヒト生体内物質

医薬品又は医薬品添加物としての使用実績、ヒト血清中の濃度、許容一日摂取量等の情報から、ヒトへの安全性を説明すること。一方で、これらの情報から不純物のヒトへの安全性が説明できない場合には、医薬品開発における非臨床ガイダンス（「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス（ICH M3（R2）ガイダンス）（平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 4 号）」、「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス（平成 24 年 4 月 2 日付け薬食審査発 0402 第 1 号）」）及び「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）」を参考に、GLP（「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年厚生省令第 21 号）」、「再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 26 年厚生労働省令第 88 号）」）下で実施された非臨床安全性試験成績等を用いて、臨床試験におけるヒトへの安全性を確保する必要がある。

#### （２）化学物質

##### ① 毒性学的懸念の閾値以下でのヒトへの曝露が想定される場合

臨床試験における当該不純物の曝露量が、「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」ガイドラインに示されている、一生涯よりも短い期間（LTL: less-than-lifetime）の曝露に関する許容摂取量<sup>1</sup>（以下、「毒性学的懸念の閾値」）以下である場合、閾値以下であることを以てヒトへの安全性を説明することが可能である。

##### ② 毒性学的懸念の閾値を超えたヒトへの曝露が懸念される場合

###### a) ヒトでの使用実績がある場合

医薬品又は医薬品添加物の承認された用法・用量の範囲内であれば、当該

---

<sup>1</sup>「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」ガイドライン（ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK, Step 4, 2014 年 6 月 23 日）における「7.3 一生涯よりも短い期間（LTL: less-than-lifetime）の曝露に関する許容摂取量」

不純物のヒトへの安全性を説明することが可能である。

b) ヒトでの使用実績がない若しくは使用実績を超える場合

非臨床安全性試験成績を用いて安全性を説明する場合には、原則として GLP 下で実施された試験成績に基づくことが必要である。

個々の不純物について臨床試験におけるヒトへの安全性を確保するためには、個々の不純物の非臨床安全性試験成績を用いて、医薬品開発における非臨床ガイダンスを参考にして、安全性を説明する必要がある。

なお、不純物の安全性を最終製品の非臨床安全性試験成績に基づき評価することについて、遺伝毒性の評価は困難と考えるが、一般毒性については、医薬品開発における非臨床ガイダンスを参考に評価することが可能と考えられる。

### 3. 関連通知

- ・平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 4 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」(ICH M3 (R2) ガイダンス)
- ・平成 24 年 4 月 2 日付け薬食審査発 0402 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」
- ・平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」(ICH S6 (R1) ガイダンス)