

第三に、現行の遺伝子組み換え医薬品において実施されている細胞株適格性試験は試験方法として限界があり、培養細胞のウイルス汚染を完全に否定するものではありません。

従って、私どもは代替製剤として遺伝子組み換え血液凝固因子製剤を使用する患者の立場から少なくとも、ヒト近縁のは乳類培養細胞の使用による人獣共通感染症等のリスクを十分踏まえた上で、凝固因子製剤について特定生物由来製品と指定するべきであると考えます。尚、特定生物由来製品指定に関する日本赤十字社作成の資料を参考として添付いたしますので、あわせてご検討下さるようお願い致します。

3. 指定案第3項(1)の対案

以上の見地から、指定案第3項(1)を以下の通り訂正することを要望します。

「(1) 指定の区分にあたっては、ヒトあるいは動物由来の血液を最終製品の成分(主成分のみならず添加物の場合を含む)として含む製剤については、血液製剤と同様のリスク評価をするべきである。また、最終製品にヒトあるいは動物由来蛋白を使用していない場合についても、同一人に長期間継続使用する製剤については未知のリスクに対する、高度の予防的な対応が必要である。

従って、遺伝子組み換え製剤についても、以下の場合には、原則として特定生物由来製品に指定する。

- ① 最終製品への添加物としてヒトあるいは動物由来蛋白を使用するもの³
- ② 医療上において同一人に長期間にわたって継続的に使用されるもの⁴であって、以下のいずれかに該当するもの。

ア. 培養工程または精製工程においてヒトあるいは動物由来蛋白

³ 例：バイエル社遺伝子組み替え第Ⅷ因子製剤「コージネート」及び、バクスター社遺伝子組み替え第Ⅷ因子製剤「リコネイト」は、いずれも最終製品添加物としてヒト血清アルブミンを使用。

⁴ 指定案第3項(1)③(ア)も長期継続使用の場合には、未知のリスクへの、厳格な予防的対応の必要性を認めて、原則として特定生物由来製品に指定することを提案している。②の様に、②柱書きの「同一人長期継続使用」のリスクと、②ア～エの製造工程その他のリスクが重なる場合には、相乗的な高度のリスクを認めることができる。さらに、②ア～エに該当する場合は各種想定されるものの、そのうち、②柱書きの「同一人長期継続使用」に該当するケースは非常に限定的である。よって、両方のリスク評価要素を掛け合わせた基準を設定することには、区別基準としての合理性も認められるものである。

を使用するもの⁵

イ. 培養細胞に潜伏感染または持続感染しているウイルス（ヘルペスウイルス等）あるいはヒトに近縁な内在性ウイルスが存在しているもの⁶

ウ. ほ乳類及び鳥類等、人獣共通感染症が多く見いだされている動物種の培養細胞を利用するもの⁷

エ. 同効能で同一目的に使用される他の製剤が特定生物由来製品である製剤⁸

4. その他— 特定指定においては、感染症リスクのみならず副作用リスクにも考慮すべきであることについて

指定案は冒頭において、改正薬事法における「特定生物由来製品」とは、「生物由来製品のうち、市販後において当該製品による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置を講ずることが必要なもの」と定義している。この指定案のアンダーライン部分の措置は、本書P1に記載した特定指定による①～④の規定の適用により実現されるものであり、制度趣旨としては、生物由

⁵ 例：パイエル社遺伝子組み替え第Ⅷ因子製剤「コージネートFS」は培養工程添加物として加熱ヒト血漿蛋白を使用。ファルマシャ&アップジョン社遺伝子組み替え第Ⅷ因子製剤「ReFacto」は、培養工程添加物としてヒト血清アルブミンを使用。

⁶ 培養細胞株のウイルス汚染リスクについては前述脚注2参照。

⁷ 各社の遺伝子組み換え凝固因子製剤の培養細胞はCHO細胞などのげっ歯類細胞であること、げっ歯類細胞には内在性レトロウイルスが存在していること、CHO細胞は、各種のヒト及び動物ウイルスに感受性を持つことなどは、前述本文2（3）（3頁）参照。

⁸ 指定案第3項（1）③（イ）は「同一成分かつ同効の他の製剤が特定生物由来製品である場合には製品の管理等の観点からの適正使用を促す対応が必要であること」を認めて、原則として特定生物由来製品に指定することを提案している。患者としては、同一効能で同一目的に長期継続使用する製剤については、製品管理等の観点及び適正使用を促す対応が必要であることに鑑みれば、同一成分であるか否かを問わず、同一の安全監視基準を設定することを要望する。実務的にも、前述のノボセブンは、現行のインヒビター製剤であるオートプレックスやファイバと同効能で同一目的に長期継続使用するものであり製品の管理等の観点からの適正使用を促す対応が必要であることは前者と何ら変わらず、前者同様に「特生」指定を受けるべきものであるが、その成分は完全には同一ではないことから、指定案の基準には該当しないことになってしまい、基準の趣旨に矛盾する結果となってしまうものである。

来製品のうち、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するためにインフォームドコンセント及び遡及調査体制の確保のための、上乗せ規制が必要なものについては特定指定すべきものである。この意味で、指定案は全体として「感染症リスク」のみに特化した基準となっており、アナフィラキシーショック等の副作用リスクを配慮した特定指定の基準がないことは問題であるとする。

以上

特定生物由来製品に指定すべき遺伝子組換え医薬品について

今般の薬事法改正において、特定生物由来製品は「保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置を講ずることが必要な生物由来製品」とされ、輸血用血液および血漿分画製剤等の血液製剤並びに一部の遺伝子組換え医薬品を特定生物由来製品に指定する予定とされている。

日本赤十字社では、従前より、同じ患者さんに同じ経路で同じ目的で投与される医薬品については同一の安全性が確保されるべきと主張しており、ドイツにおいても遺伝子組換え血液凝固因子製剤は血液製剤と同様に遡及調査の対象とすべきことが輸血法で定められている。これを踏まえ、以下に該当する遺伝子組換え医薬品については、感染リスクを総合的かつ適切に判断して特定生物由来製品に指定すべきと考える（表1～3参照）。

- ◎ 最終製品への添加物としてヒトあるいは動物由来蛋白を使用するもの
および、
- ◎ ○ 培養工程または精製工程においてヒトあるいは動物由来蛋白を使用するもの
 - 培養細胞に潜伏感染または持続感染しているウイルス（ヘルペスウイルス等）あるいはヒトに近縁な内在性レトロウイルスが存在しているもの
 - ほ乳類および鳥類等、人獣共通感染症が多く見いだされている動物種の培養細胞を利用するもの
- のいずれかであり、かつ、
- 医療上において同一人に長期間にわたって継続的に使用されるもの

（理由）

- 1) 遺伝子組換え医薬品のウイルス汚染は、培養細胞株や製造工程に起因して生起する。培養細胞自体の汚染は、①感染した動物からの細胞株の入手、②細胞株を樹立するためのウイルスの使用、③汚染された生物起源の由来の試薬（例：動物血清成分）の使用、④細胞取扱中における汚染等の経緯により生じる。また、製造工程における汚染は、①培養等に使用する血清成分のような生物起源由来の試薬の汚染、②目的タンパク質をコードする特定の遺伝子の発現を誘発するためのウイルスの使用、③精製等に使用するモノクローナル抗体アフィニティークロマトグラフ用カラムのような試薬の汚染、④製剤化に使用する添加剤の汚染、⑤細胞および培養液の取扱中における汚染等の経緯により生じる[1]。
- 2) ヒト血漿蛋白を培養・精製工程や最終製品の添加剤として使用している、遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤2種について、ヒトパルボウイルス B19 を PCR 検査した結果、10%～30%で陽性であったことが報告されている[2]。また、遺伝子組換え製剤使用患者にヒトパルボウイルス B19 抗体陽転が認められ、遺伝子組換え製剤による感染が示唆されたことが報告されている[3]。
- 3) 1998年12月、若年性 CJD 患者の有償供血血漿に由来する加熱人血漿蛋白（PPF）が遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子の培養工程で使用され、変異型 CJD 伝播への懸念から、カナダ連邦保健省が遺伝子組換え製剤の使用停止措置を講じた事例がある[4]。米国ではその後も若年性 CJD が散見されている。
- 4) 培養工程にしばしば使用されることのあるウシ血清アルブミンについては、原料選択の厳密

性が担保できないと考えられる。また、ヒト血清アルブミンは、低温エタノール分画法を用いて大規模に製造し、かつ、加熱ウイルス不活化処理を行うことでウイルス安全性が確保されているが、ウシ血清アルブミンについては必ずしもヒト血漿と同様の手法で製造されるわけではなく、「ヒト血清アルブミン」と同等のウイルス安全性は確立されていない。

- 5) 現行の遺伝子組換え医薬品については、マスターセルバンク (MCB) やワーキングセルバンク (WCB) 等において幾つかの細胞株適格性試験が実施されているが、一般的に知られているように、それぞれ試験方法としての限界があり、培養細胞のウイルス感染を完全に否定するものではない。
- 6) 一般に遺伝子組換えインスリンや成長ホルモンは大腸菌等を培養して製造されるが、遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子、第Ⅸ因子および活性化第Ⅶ因子等はベビーハムスター腎 (BHK) 細胞やチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を培養細胞として製造される。これらのげっ歯類細胞には内在性レトロウイルスが存在していることが知られており、実際、現行の遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤の培養工程でレトロウイルス様粒子断片が見出されている[5]。また、CHO 細胞はムンプスウイルス、パラインフルエンザウイルス、レオウイルス等のヒトおよび動物ウイルスに感受性を持つことが知られている[6]。
- 7) 1988年、ドイツにおいて第Ⅰ相臨床試験に用いる遺伝子組換え蛋白を培養するための CHO 細胞でオービウイルス (EHDV) 感染が生じた事例が実際に報告されている[7]。
- 8) 世界的に著明な培養施設において、約 2000 回の培養実績のうち 2 回、マウスパルボウイルス (MVM) 汚染が生じた事例が報告されている[8]。
- 9) 最近、フランスで X 連鎖重症複合免疫不全症 (XSCID) に対する遺伝子治療を受けた患者が白血病となったことが判明し、フランス政府は 2002 年 10 月、本遺伝子治療を全て禁止した[9]。本遺伝子治療は、ベクターとして無毒化したマウスレトロウイルスを用い、当該患者の造血幹細胞に体外で欠損遺伝子を組み込み、これを患者体内に戻すものである。遺伝子が染色体にランダムに組み込まれたため、がんが誘発されたと考えられている。これはレトロウイルスの現実的な危険性を示すものである。

平成 14 年 12 月 13 日

日本赤十字社

引用文献

- 1 平成 12 年 2 月 22 日医薬審第 329 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」
- 2 A.M.Eis-Hubinger et al., *Thromb. Haemost.*, 76, 1118-22, 1996
- 3 E.Aygoren-Pursun et al., *Thromb. Haemost.*, 78: 1352-6, 1997
- 4 Canadian Blood Service News Releases, December 18, 1998.
- 5 Arnold D., *Hemophilia* 1995; 1 (suppl 2):22-23
- 6 Wiebe ME et al., *Dev. Biol. Stand.* 1989, 70, 147-151.
- 7 H.Rabenau et al., *Biologicals* (1993) 21, 207-214
- 8 Adamson SR, *Dev Biol Stand* 1998, 93, 89-96
- 9 読売医療ニュース : http://www.yomiuri.co.jp/iryuu/news_i/20021120so11.htm