

博士学位論文

《題目》

新型コロナウイルス感染症ワクチンおよび
再生医療等製品の安全管理プロセス構築に関する研究

《提出年月日》

2024年1月10日

《研究分野・指導教授》

薬物治療学・下枝 貞彦教授

《氏名》

佐草 啓介

東京薬科大学

目次

略語一覧	3
緒言	4
第1章 新型コロナウイルス感染症ワクチンの超低温フリーザーを用いた品質管理に関する提言	7
1-1 背景・目的	7
1-2 方法	9
1-3 結果	9
1-4 考察	13
1-5 研究の限界	17
1-6 小括	17
第2章 がん指導薬剤師またはがん専門薬剤師の意識調査に基づいた再生医療等製品の情報提供最適化に関する提言	18
2-1 背景・目的	18
2-2 方法	21
2-3 結果	24
2-4 考察	30
2-5 研究の限界	35
2-6 小括	35
第3章 再生医療等製品の薬学教育で扱うべき情報に関する提言	37
3-1 背景・目的	37
3-2 方法	37
3-3 結果	41
3-4 考察	45
3-5 研究の限界	46
3-6 小括	47
総括	48
謝辞	49
参考文献	50
研究結果の掲載誌	53

略語一覧

本論文中において使用した用語を示す。

CAR	Chimeric antigen receptor
CR	Complete remission
CRi	Complete remission with incomplete hematologic recovery
CSV	Computerized system validation
GCP	Good clinical practice
GDP	Good distribution practice
GLP	Good laboratory practice
GMP	Good manufacturing practice
GVHD	Graft versus host disease
GxP	Good x practice
HP	Home page
IQ	Installation qualification
ISO	International organization for standardization
OQ	Operational qualification
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

緒言

新型コロナウイルス感染症は 2019 年に最初の感染者が報告されて以降、世界的に流行した。感染症の流行を抑制するため、本邦においても国民へのワクチン接種体制の整備が急速に整備された。また、近年、再生医療等製品の分野では製品技術開発が進み、多くの分野で臨床研究や治療が行われるようになった。この両分野に共通する特徴として、急変する社会情勢に合わせるため、関連法令による規制が急速に構築されてきている点がある。このような急を要する背景事情がある中で構築された管理プロセスの下で運用されている新型コロナウイルス感染症ワクチンおよび再生医療等製品の規制分野では、既存プロセスの最適化を見据えた規制の見直しを行い、適切な製品を提供する安全管理プロセスを構築していくことが重要と言える。

医薬品の法規制は不具合事例の発生があり、不具合事例の再発を防ぐように関連法令が整備されてきた歴史がある。例えば、医薬品の承認申請に用いられる非臨床安全性試験データは、現在、GLP (Good Laboratory Practice) 省令を適用した安全性試験にてデータ取得が実施されている¹⁾。GLP 省令で求められる要求事項を満たした試験はデータの信頼性が担保された試験である。GLP 省令が制定された背景には、過去に信頼性を揺るがす事態が報告された経緯がある。例えば、1970 年代の米国で実施された非臨床安全性試験では、死亡動物を新しい動物と置き換えていた事例が報告されている。また、データの偽造、健康への影響に関する所見の報告書からの削除、死亡動物の隠蔽(薬を投与されていない健康な動物への交換)、組織病理標本の解釈の変更、より好ましく見えるような報告書の結論の変更などが繰り返し行われていた事例も報告されている²⁾。承認申請に用いられるデータのうち、安全性を評価するデータには極めて高い信頼性が求められる。不具合事例の再発を防ぐため、試験計画書を予め作成して使用するマウスの数を決めておくこと、試験作業中に予期しない事象が発生した場合は試験責任者に報告すること、試験責任者は試験計画書からの逸脱が発生した場合は試験の結果に与える影響を評価すること、試験結果をまとめた最終報告書は試験に関与しない第三者による確認を受けた後に最終化すること等の要求事項が GLP 省令として設けられた¹⁾。

この様に品質管理が厳格に規定されている分野がある一方、新型コロナウイルス感染症ワクチンのワクチン接種会場における品質管理プロセスに関する規制はないことから、不具合事例の発生を防ぐために品質管理プロセスを最適化する必要があると考えられる。新型コロナウイルス感染症ワクチンを本邦の国民に広く接種するため、ワクチン接種会場が各地に設けられ、接種が進められてきた。しかし、厚生労働省の資料によると、適切な温度で保管されなかった新型コロナウイルス感染症ワクチンが廃棄されていることが報告されている³⁾。新型コロナウイルス感染症のワクチンは本邦で承認されている医薬品である⁴⁾。このため、非臨床データの取得から製薬企業による製造、医療機関への配送まで、その過程は GLP, GMP, GCP, GDP 等の GxP 領域で求

められる品質管理が要求される^{5,6,7)}。しかし、ワクチン接種会場に到着した後、新型コロナウイルス感染症ワクチンの品質管理は各会場の自主性に任されている。そこで、我々はこの現行規制の適用範囲外となっているワクチン接種会場における新型コロナウイルス感染症ワクチンの品質管理プロセスの実態を調査することとした。初めに、新型コロナウイルス感染症ワクチンの保管に使用する超低温フリーザーのメーカーHP (Home page) を調査し、適正管理に必要な情報の掲載状況を確認した。次に、超低温フリーザーのメーカーを対象としたアンケート調査を実施し、新型コロナウイルス感染症のワクチン大規模接種会場に超低温フリーザーを設置した際、使用者に実施した教育訓練、据付時適格性確認 (Installation Qualification: IQ)、稼動性能適格性確認 (Operational Qualification: OQ)、定期点検の実施状況等を確認した。さらに、厚生労働省が公開しているワクチン廃棄事例を確認し、廃棄に至った原因を解析した。これらの情報をもとに、GxP (Good x practice) 領域で実施されているCSV (Computerized system validation) による品質管理手法を応用することで、再発防止に効果的な政策提言を作成することを目指した。

再生医療等製品の医療機関への情報提供プロセスについても最適化する必要があると考えられる。近年、再生医療等製品を取り巻く環境は、製品技術開発と法令の整備が進んだことで、多くの分野で臨床研究や治療が行われるようになった。再生医療等製品の承認申請に関連する法令として、平成26年に発出された「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」があり、承認申請資料に添付する安全性試験の品質に関する規定が定められた¹⁾。また、平成28年には「再生医療等製品 (ヒト細胞加工製品) の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて」が発出され、ヒト細胞加工製品の品質管理戦略及び非臨床試験及び臨床試験の実施時の留意点が定められた⁸⁾。これらの法令に従って本邦では再生医療等製品の承認申請に向けたデータ収集が行われている。2023年12月現在では18品目の再生医療等製品が承認されており、今後もさらなる製品開発が期待される分野である⁹⁾。

再生医療等製品は医薬品と同様、厚生労働大臣に承認された後、医療機関へ安全性や有効性の情報と共に製品が届けられるプロセスを経て患者に使用される⁵⁾。医薬品の分野では、このような臨床現場への情報提供に関する意識調査の研究が数多く実施され、情報提供のあり方が検証されている。これまでに、病院薬剤師および薬局薬剤師が製薬企業に求める情報内容に関するアンケート調査や、製薬企業ホームページにおける医薬品情報提供の利用性・利便性に関する意識調査やなど多岐にわたる研究が報告されている^{10,11)}。しかし、再生医療等製品を対象とした臨床現場の意識調査は極めて少ない。再生医療等製品について実施された数少ない意識調査は、一般国民を対象としており、再生医療等製品を用いた治療の印象を問う社会意識調査に留まっている^{12,13)}。そこで、我々は再生医療等製品の現在の情報提供プロセスを検証するため、病院薬剤師を対象者としたアンケート調査を実施し、得られた結果から再生医療等製

品の医療機関への情報提供プロセスを最適化するための政策提言を作成することを目指した。

先行研究として実施した再生医療等製品の医療機関への情報提供に関するアンケート調査では、病院薬剤師が添付文書に記載されている情報の重要度を総じて高く評価していることが確認された。特に、注意すべき臨床症状と対処方法が記載された部分の重要度が高く評価されていること、製品の安定性の短さなどの再生医療等製品固有の特徴的な情報や、製品の作用機序に深く関わる情報の重要度評価が高いことが確認された。このように再生医療等製品に関する情報を病院薬剤師が注視している現状がある一方、薬学教育における再生医療等製品の取扱いは十分に整備されているとは言いがたい状況にある。本学においても、薬学教育における再生医療等製品の取扱いは講義の中で極限られた扱いに留まる。そこで、我々は薬学生と病院薬剤師を対象者としたアンケート調査を実施し、再生医療等製品の添付文書に記載された情報について、両者の重要度評価の乖離を解析することとした。解析結果をもとに、薬学生と病院薬剤師の視点の乖離を埋める薬学教育に関する政策提言を作成することを目指した。

以上より本論文は、以下のように構成した。まず第1章では、新型コロナウイルス感染症ワクチンのワクチン接種会場における現在の品質管理プロセスの課題を明らかにするため、ワクチン廃棄事例の原因に加え、超低温フリーザーのメーカーHPに掲載されている情報と超低温フリーザーの適正稼働に関連するメーカーからの情報提供および各種点検の実施状況を調査した。続く第2章では、再生医療等製品の医療機関への情報提供プロセスを検証するため、病院薬剤師を対象者とした添付文書情報の重要度評価を実施した。最後に第3章では薬学教育における再生医療等製品の取扱い方を最適化するため、薬学生と病院薬剤師を対象者としたアンケート調査を実施し、再生医療等製品の添付文書に記載された情報について、両者の重要度評価の乖離を解析することとした。これらの成果は最終的に品質管理プロセスに関する政策提言として、規制当局をはじめ、広く社会へ周知する予定である。

第1章 新型コロナウイルス感染症ワクチンの超低温フリーザーを用いた品質管理に関する提言

1-1 背景・目的

新型コロナウイルス感染症ワクチンは本邦で承認されている医薬品である。このワクチンは新型コロナウイルス感染症に対する予防効果が認められている¹⁴⁾。また、死亡者や重症者の発生を減らすことも期待される。ただし、ファイザー社製の新型コロナウイルス感染症ワクチンである“コミナティ[®]筋注”の保管温度は-90~-60°Cであり、インフルエンザ感染症のワクチンとは保管温度が異なる^{4,15)}。コミナティ[®]筋注はRNAワクチンであり、安定性が低いことから、超低温領域での保管温度が必要になる¹⁴⁾。

超低温領域での保管を行うため、新型コロナウイルス感染症のワクチン接種会場に超低温フリーザーの設置が進められてきた¹⁶⁾。新型コロナウイルス感染症のワクチン接種会場で機器の準備に当たるスタッフの多くは、超低温フリーザーの使用経験が少くないと思われ、超低温フリーザーをスタッフが不適切に使用したことが原因で発生したワクチン廃棄事例が報告されている³⁾。一方、溶接に不具合が認められるなど超低温フリーザー自体に不具合が発生した事例も報告されている¹⁷⁾。ワクチン廃棄事例の発生原因は様々なものがあるが、新型コロナウイルス感染症のワクチンを超低温フリーザーに保管する前または保管中に適切な点検を実施していれば、大量のワクチンが廃棄される事態を防げた可能性が高いものも含まれる。

厚生労働省の資料によると、適切な温度で保管されなかったワクチンは廃棄されている³⁾。不具合事象で貴重な新型コロナウイルス感染症のワクチンが廃棄されることを防ぐためには、超低温フリーザーの導入から運用に至るまで、そのライフサイクルに従った機器のバリデーションを実施することが重要である。この考え方は医薬品研究開発のGxP領域（GLP、GMP、GCPなど）では既に導入されており^{18, 19, 20)}、機器自体の不具合や誤った使用方法による不具合の発生を防ぐため、各種ガイドラインを基にCSVが実施されている（図1）。GxP領域で取得するデータは、承認申請や品質管理に使用するデータであり、高い信頼性が要求される。このため、承認申請や品質管理に使用するデータは、データを取得し始めてからトライアンドエラーを繰り返し、データ取得方法を最適化することは許容されない。データ取得を開始した時点で、データ取得方法が最適化された状態であることが求められる。CSVはデータ取得方法が最適化された状態であることを証明する手法である。すなわち、GxP領域ではCSVをデータ取得開始前に完了する必要がある。具体的なGxP領域におけるCSV作業では、まず、機器を選定する段階で、機器を使用する作業の品質管理上のリスクを洗い出す。洗い出したリスクの重要度評価を行い、対処が必要な重大リスクを特定する。また、ユーザーのニーズを一覧表にまとめ、ニーズと導入予定の機器の機能・性能が合致していることを事前確認する作業も行う。CSV成果物は文書にまとめ、機器選定のプロセスを第三者が確認できる状態とした上で、責任者が購入を承認する。このプロセス

を踏むことで、使用目的に合致した機器が導入される。なお、査察当局は、CSVの文書化された成果物を確認することによって、承認申請や品質管理に使用するデータが適切であることを確認する。しかし、その一方、人的資源に限られるワクチン接種会場では、ワクチン保管用超低温フリーザーに GxP 領域で実施される厳格な CSV と同じ検証プロセスを、そのまま適用することは困難である。しかし、GxP 領域の CSV の概念を参考にして、その一部分を応用することは可能である。そこで、本研究では新型コロナウイルス感染症のワクチン保管温度の適正管理を目的とし、品質管理方法の政策提言作成を目指した。

本研究では、機器選定から運用管理に至るワクチンの品質管理を、GxP 領域の CSV の概念を取り入れ、体系立てて整理し、政策提言を作成した。従来は参照する指標もなく、個々の担当者レベルで品質管理が実施されてきた。この状況に対し、本研究で作成した政策提言を採用することにより、どのワクチン接種会場でも、超低温フリーザーを用いたワクチンの適正な品質管理が設定されることが期待できる。

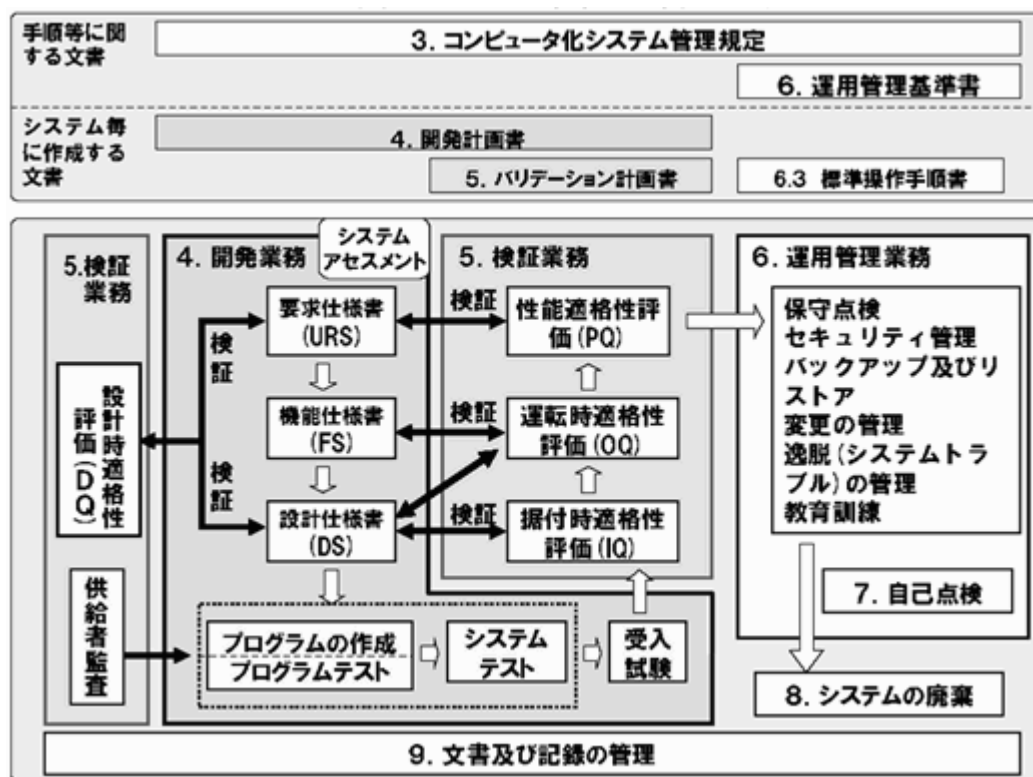


図 1. コンピュータ化システムのライフサイクルモデル (文献 18 より引用)

1-2 方法

厚生労働省の資料によると、新型コロナウイルス感染症のワクチン接種会場で“冷凍庫・冷蔵庫の不備”として報告された事例は 75 件発生している³⁾。本研究では、報告されたワクチン廃棄事例について、発生原因を“担当者の認知・教育不足”、“環境要件（電源）の不備”、“機器の不具合”、“その他”の区分に分類し、ワクチンの廃棄に至った原因を集計した。発生原因が前述の区分をまたがっていると判断した場合、両区分に加算する方法を採用した。例えば、“教育訓練不足による電源設置ミス”が原因の場合、“担当者の認知・教育不足”と“環境要件（電源）の不備”の各区分に 1 件を加算した。

厚生労働省の資料によると、新型コロナウイルス感染症のワクチン保管用の超低温フリーザーは、厚生労働省がメーカー4 社から一括購入し、各自治体へ譲渡することが示されている¹⁶⁾。本研究では、この厚生労働省の資料で示された超低温フリーザーのメーカー4 社の HP を調査し、CSV を実施する上で必要な情報源となる、機器が有している機能、温度設定などの性能、設置場所に必要な環境条件、機能および性能を維持するために必要な点検、使用方法などが掲載されているかを確認した。

さらに上記のメーカー4 社にアンケート調査を実施し、超低温フリーザーを新型コロナウイルス感染症のワクチン接種会場に設置した際、使用者に実施した教育訓練を実施したか、IQ を実施したか、OQ を実施したか、機器設置後に定期点検を実施したか、CSV に関する自社窓口への問い合わせがあったのかを確認した。

1-3 結果

・ワクチン廃棄事例の原因分析

厚生労働省の資料で“冷凍庫・冷蔵庫の不備”として報告された事例 75 件を解析し、新型コロナウイルス感染症のワクチンの廃棄に至った原因を集計した。その結果、発生原因として最も多かったのは担当者の認知・教育不足など、人為的ミスによるものだった。冷蔵庫の扉がきちんと閉じられていなかった事例や温度設定のミス、ワクチンのバイアル数を確認するために扉を開放し続けたために温度上昇が発生した事例が報告されていた。2 番目に発生原因として多かったのは、環境要件（電源）の不備であった（図 2）。電源アダプターの接続ミス、工事不備によるコードの接触不良などが原因で温度上昇が発生した事例が報告されていた。その他、機器の不具合や停電などによる温度上昇が発生した事例が報告されていた。なお、厚生労働省のワクチン廃棄事例の資料の閲覧は 2022 年 5 月 29 日に実施した³⁾。

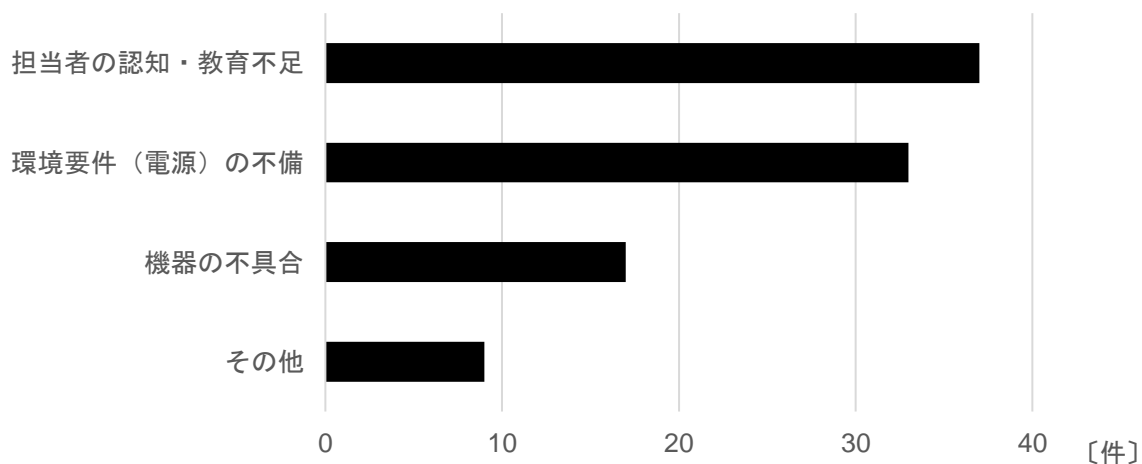


図 2. ワクチン廃棄事例の原因分析

・ 超低温フリーザー供給業者の HP 掲載情報の調査

超低温フリーザー供給業者として厚生労働省の資料に掲載されていた 4 社の HP を調査した（表 1）。機能情報、性能情報、異常事態発生時の対応方法および連絡先は、全てのメーカー HP に掲載されていた。取扱説明書は 3 社のホームページに掲載されており、機能情報、性能情報、機器設置場所の環境要件、保守の方法など、CSVに必要な多くの情報が掲載されていた。品質システムの認証情報が掲載されていたのは 1 社に留まった。このメーカーでは、生産協力会社が ISO 9001 または ISO 14001 認証を取得していることが HP に掲載されていた。一方、使用時点検方法について HP に掲載しているメーカーはなかった。なお、メーカー HP の閲覧は 2022 年 5 月 29 日に実施した。

表 1. メーカー HP の機器情報の掲載状況

情報項目	A 社	B 社	C 社	D 社
機能情報（温度設定、アラーム温度設定、警報信号出力など）	○	○	○	○
性能情報（冷却性能の数値）	○	○	○	○
環境条件（設置場所の条件）	○	○	○	×
販売実績（官公庁、大学、企業など）	○	○	○	×
品質システムの認証情報（ISO9001 など）	○	×	×	×
取扱説明書	○	○	○	×
使用方法	○	○	○	×
保守方法	○	○	○	×
使用時点検方法	×	×	×	×
定期点検方法	×	○	○	×
異常事態発生時の対応方法	○	○	○	○
異常事態発生時の連絡先（電話番号など）	○	○	○	○
廃棄方法	○	○	×	×

・ 新型コロナウイルス感染症のワクチン接種会場での CSV 実施状況の調査

超低温フリーザー供給業者として厚生労働省の資料に掲載されていた 4 社を対象とし、ワクチン接種会場での CSV 実施状況に関するアンケート調査を実施した。その結果、新型コロナウイルス感染症のワクチン接種会場に超低温フリーザーを納品した際、使用者に実施される教育訓練は使用方法がまとめられた書面を配送業者から配布する形式で実施されていた。一方、IQ・OQ を実施したメーカーはなく、IQ・OQ の実施希望を受けたメーカーもなかった。また、定期点検の実施はなく、定期点検の実施希望を受けたメーカーが 1 社あったことが確認された（表 2）。

表 2. ワクチン接種会場に納品された超低温フリーザーに対して実施された品質担保に関する取り組みのアンケート調査結果

質問 No.	アンケート調査の質問	メーカー回答			
		A 社	B 社	C 社	D 社
1	納品した超低温フリーザーの台数を教えてください	*	4000～4999 台	10～99 台	*
2	超低温フリーザーを納品した際、使用者へ使用方法を説明されましたか (対面、書面の配布、ウェブ面談など、説明した形式は問いません)	はい	いいえ	はい	*
3	使用方法を説明した形式を教えてください	対面、書面	*	対面	*
4	使用方法を説明した担当者を教えてください	自社社員、配送業者(書類を届けたことをもって使用方法の説明をしたとした)	*	自社社員	*
5	据付時適格性確認 (IQ) を実施したことがありましたか	いいえ	いいえ	いいえ	*
6	納品先から IQ の実施を要望されたことがありましたか	いいえ	いいえ	いいえ	*
7	稼働性能適格性確認 (OQ) を実施したことがありましたか	いいえ	いいえ	いいえ	*
8	納品先から OQ の実施を要望されたことがありましたか	いいえ	いいえ	いいえ	*
9	定期点検を実施したことがありましたか	いいえ	いいえ	いいえ	*
10	納品先から定期点検の実施を要望されたことがありましたか	はい	いいえ	いいえ	*
11	今回、特別に実施した対応について教えてください	使用方法を説明するための書面を作成した。納品時、使用方法の使用者への説明を配送業者に実施してもらった。	納品時、使用方法の使用者への説明を配送業者に実施してもらった。	特別に実施した対応はない	*
12	自社 HP 等に設けた問い合わせ窓口にて、CSV に関連する質問がありましたか	いいえ	いいえ	はい	*

* 無回答

1-4 考察

新型コロナウイルス感染症のワクチン廃棄事例の原因を解析した結果、最も多い原因は担当者の認知・教育不足による人為的ミスによるものであった。ワクチン保管用の冷凍庫・冷蔵庫は、複雑なコンピュータ化システムが搭載された機器ではない。このため、冷凍庫・冷蔵庫は、誰もが容易に使用できると考えられる機器である。しかし、実際のワクチン廃棄事例を確認すると、冷蔵庫の扉が適切に閉じられなかった事例や温度設定のミス、ワクチンのバイアル数を確認するために扉を開放し続けた事例など、人為的ミスを原因とする廃棄事例が散見された。これらの廃棄事例の根本原因として、ワクチンを冷凍庫・冷蔵庫で管理する工程のリスク洗い出しが不十分であったことが考えられる。冷凍庫・冷蔵庫の庫内温度上昇の逸脱が発生すると、ワクチンの品質管理に大きな影響を与える。この重大リスクを回避可能な作業手順を設定し、作業手順を担当者に熟知させる教育訓練を実施していれば、ワクチン廃棄という重大事例にまで進展することを防げたと考えられる。例えば、冷蔵庫の扉がきちんと閉じられなかった事例では、リスクへの対応策として、確実に扉がロックできるように 2 重ロックにする作業手順を採用する方法がある。温度設定を間違えた事例では、リスクへの対応策として、使用前点検を作業手順に加え、庫内温度を確認してから使用する方法がある。ワクチンのバイアル数を確認するために扉を開放し続けた事例では、リスクへの対応策として、機器本体の外面に内容物の位置を表示し、扉を開ける前に搬出物の位置を確認する作業手順を設定することで、扉の開放時間を最小化する方法がある。

メーカー HP の超低温フリーザーに関する機器情報の掲載状況を調査した結果、多くのメーカーが取扱説明書を公開していることが確認できた。取扱説明書には機能情報や性能情報など、情報が一冊にまとまっており、容易に機器の情報収集ができる。作業者が超低温フリーザーの使用方法の教育訓練を受けられない事例も確認されており、このような場合には、作業者はメーカーが HP で提供する取扱説明書を確認し、超低温冷凍庫の適切な維持管理をするために必要な機器操作方法および点検方法の情報を入手する必要がある。取扱説明書が HP に掲載されていないメーカーがあったが、機器の情報収集を容易にするため、取扱説明書は HP に掲載しておくことが望ましい。全てのメーカーの HP に掲載があった情報は、機能情報、性能情報、異常事態発生時の対応方法および連絡先であった。これらの情報は、購入時の機種選定の判断に大きな影響を及ぼし、ビジネス面での必要性が大きいことから、全てのメーカーの HP に掲載されていると推測される。一方、品質システムの認証情報、使用時および定期点検方法を HP に掲載しているメーカーは少なかった。これらの情報は、GxP 領域で要求される本格的な CSV を実施する製薬企業等では必須になる。しかし、多くのユーザーには不要な情報であることから、掲載しているメーカーが限られていると考えられた。

新型コロナウイルス感染症のワクチン接種会場での CSV 実施状況のアンケート調

査では、使用方法の教育訓練、IQ・OQ、定期点検の実施状況、CSVに関する自社窓口への問い合わせ状況を超低温フリーザーの各メーカーへ質問した。その結果、使用方法の教育訓練は、書面を配布して実施したとの回答があった。通常の納品時、メーカーの担当者は対面で超低温フリーザーの使用方法的教育訓練を実施する。書面で実施した理由は、ワクチン接種会場を日本全国に設ける必要があり、早急に数千台規模の台数を設置する必要に迫られたためであった。各メーカーは通常時の需要をはるかに上回る台数の超低温フリーザーの発注を受けており、発注量が大量であったことから、対面で実施できる教育訓練の件数には限界があり、書面での実施も併用せざるを得ない状況であったことが確認された。書面による教育訓練にある程度の効果はあると思われるが、ワクチン廃棄事例の原因を確認すると、作業者に対する教育訓練が十分ではなかった可能性が示唆された。一方、定期点検の実施希望はあったものの、IQ・OQ、定期点検を実施するまでに至ったメーカーはなかった。また、問い合わせ窓口へ担当者から CSV に関する質問があった事例も 1 社のみに留まった。これらの状況が発生した要因として、超低温フリーザーを設置することが最優先されたことが考えられる。ワクチン接種会場の担当者に CSV を実施する概念がなく、厚生労働省からの指示もなかったことが考えられる。ただし、厚生労働省はワクチンを廃棄した企業名、廃棄量、廃棄の経緯・要因、再発防止策の概要などをホームページで公開し、改善を図ることを開始している。

上記の調査で判明したワクチン接種会場での課題を踏まえ、超低温フリーザーを適正使用するために提案する CSV を図 3 に示した。CSV は選定フェーズ、導入フェーズ、運用フェーズの 3 つのフェーズに分けて実施する。選定フェーズでは、機種を選定する。使用目的と合致しているかを、機能情報および性能情報から判断する。製造の信頼度を品質システムの認証情報から確認する。品質システムは ISO 9001 認証などが該当する。ISO 9001 認証を取得している組織は、組織的かつ継続的に製品品質を改善する品質システムが稼働していることを第三者認証機関に審査される²¹⁾。第三者認証機関が適合確認した組織からは、信頼性の高い製品が供給されることが期待できる。また信頼関係を構築できるメーカーを選定することも大切である。販売実績などを踏まえてメーカーの信頼度を判断する。ただし、厚生労働省が超低温フリーザーの機種とメーカーを指定している場合、選定フェーズを省略できる。機種選定が完了したら、その機種を使用した作業で発生するリスクを洗い出しておくことも大切な作業になる。このリスク洗い出し作業には、人為的ミスの原因としたリスクも含める。導入フェーズでは、メーカー担当者から使用方法の教育訓練を受ける。教育訓練は作業担当者の理解度が十分な水準に達していることをワクチン接種会場の責任者が確認していることが望ましい。さらに、温度異常警報装置など、仕様書に記載された機能が備わっていることを IQ で確認する。庫内温度管理が仕様書の性能通りに実施できるかを OQ で確認する。また、選定フェーズで洗い出した重大リスクの発生を防ぐことが可能な作業手順になっていることを確認しておく。これらが全て完了した段階で、ワクチンの

保管を開始する運用フェーズに移行する。運用フェーズでは、定期的に点検を行い、保管温度管理が問題なく実施できることを確認する。図3で提案した CSV を実施すれば、実際のワクチン廃棄事例が再発することを防止できると考えられる。例えば、超低温フリーザーの製造時の溶接に不具合が認められた事例では¹⁷⁾、OQ の時点で温度異常が発見され、ワクチンを保管する前に機器の異常に気が付くことができ、ワクチン廃棄を未然に防止できたと考えられる。

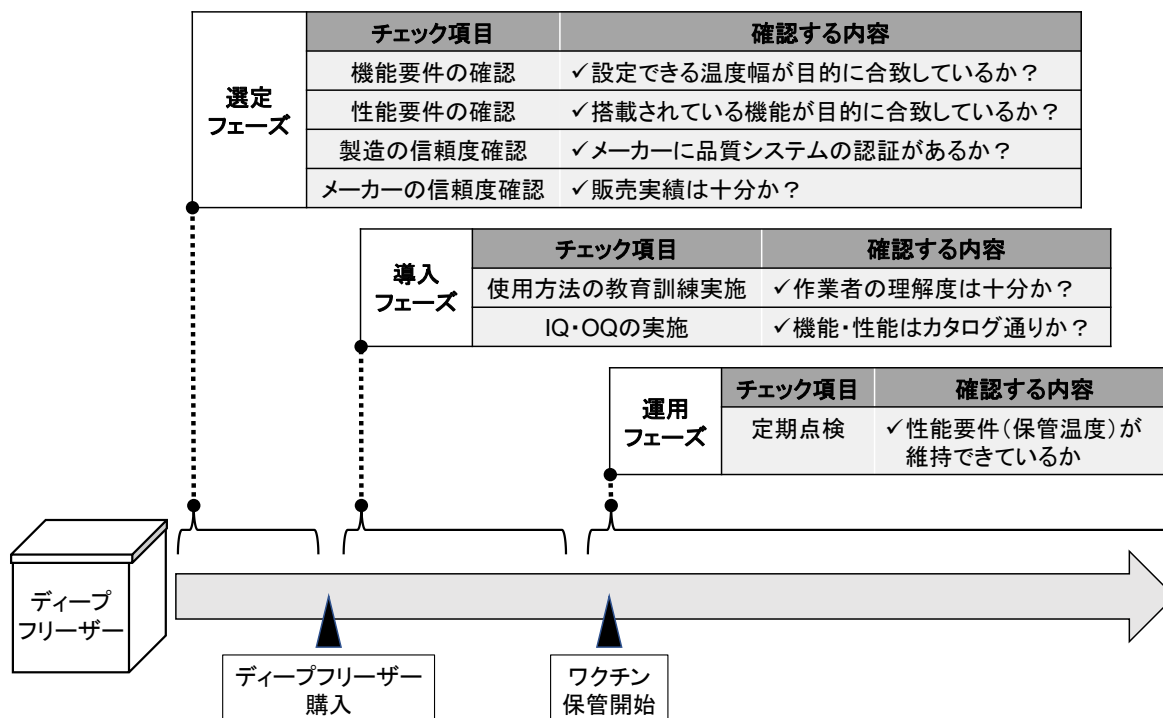


図3. 超低温フリーザーのライフサイクルに応じた CSV として実施する確認作業

図3に示した CSV は、新たに超低温フリーザーを設置する場合に推奨される内容である。一方、既にワクチン接種会場に超低温フリーザーが設置済みであり、選定および導入フェーズでの CSV が未実施の状態であるが、ワクチンの保管が開始されている場合、回顧的 CSV を実施することが推奨される¹⁹⁾。図4に示したように、回顧的 CSV とはリスクに応じて、機器選定に関する確認項目以外を運用フェーズの中で回顧的に確認する方法である。すなわち、製造の信頼度確認、メーカーの信頼度確認、使用方法の教育訓練実施、IQ・OQの実施、作業手順の確認を実施することで、CSV が完了する。回顧的 CSV を実施する事例では、既に超低温冷凍庫を購入済みであり、超低温冷凍庫の製造業者へ IQ/OQ を依頼することになる。IQ/OQ は製造業者が主体となって実施するため、製造業者が適切な品質システムを持っていることが確認できないことが重要である。もし製造業者が適切な品質システムを持っていることが確認できない

場合、リスクが大きいと判断し、より注意を払って IQ/OQ 計画書を確認する必要がある。作業手順に関するリスク管理を検証する際は、ワクチン廃棄事例を参考にするとよい³⁾。現在の管理手順を振り返り、冷蔵庫の扉の閉め忘れ、温度設定ミス、ワクチンバイアルを数える際に冷凍庫のドアを開けたままにしてしまった件など、類似事例の発生を防げる手順が設定されているかを検証することが重要である。このようにして回顧的 CSV を実施することで、超低温フリーザーの品質を担保できると考えられる。

適切な CSV を実施するためには、実施費用に加え、作業を実施する人手が必要である。この理由により、CSV 実施の優先度は低く設定されがちである。しかし、貴重なワクチンが廃棄されることを防ぐためには、機器および作業工程の重大リスクを洗い出す作業とそのリスクに応じた必要最小限の対処を見極め、確実に実施していくことが重要である。

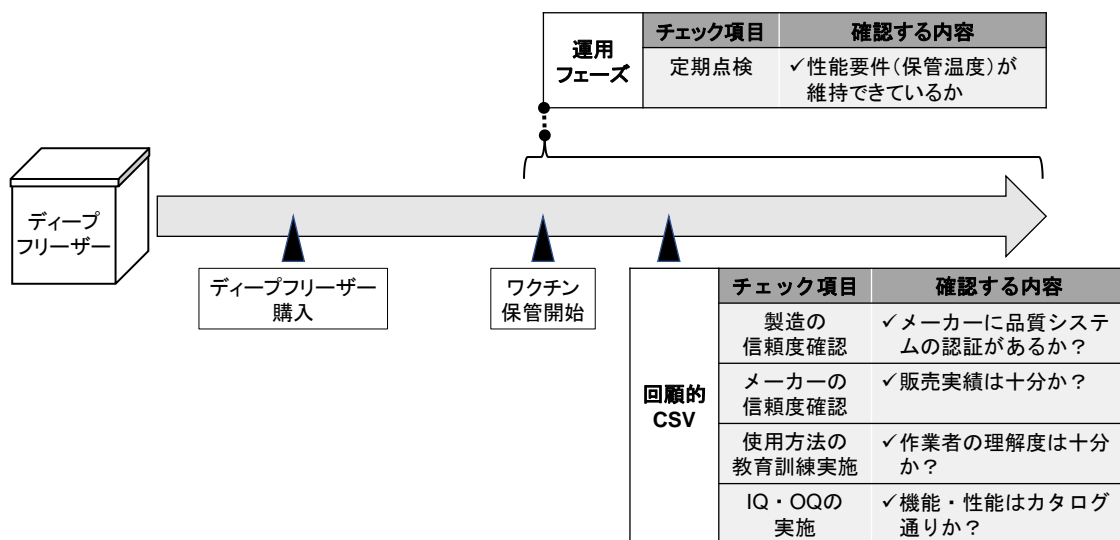


図 4. ワクチン保管が既に開始されている超低温フリーザーの品質を担保するための回顧的 CSV

1-5 研究の限界

本章では、本邦におけるワクチン接種会場への超低温フリーザーの供給メーカーである4社にアンケート調査を依頼して研究を行った。4社全てのメーカーにワクチン接種会場への超低温フリーザーの供給および品質管理に関するアンケート調査を打診したが、1社からは回答が得られなかった。また、回答を送っていただいた3社についても、一部の質問については無回答だった。受領した3社からの回答を解析したことで、ワクチン接種会場での超低温フリーザーの品質管理状況の方向性は確認できたものの、全ての質問の回答が回収できていない状況に留意する必要がある。

1-6 小括

接種会場準備の初期段階では、ワクチン保管用超低温フリーザーを早急に設置することが社会から求められていた。このため、超低温フリーザーの導入から運用に至るまで、そのライフサイクルに従ったCSVの実績はほとんど無い状態であったことが本研究結果から明らかとなった。厚生労働省による超低温フリーザーの設置は2021年2月から開始されている。接種開始から1年以上が経過した2022年2月中旬には日本国民の約6割がワクチンの3回目接種を完了し、4回目の接種も始まった²²⁾。その後、2023年12月現在、ワクチン接種を取り巻く環境、新型コロナウイルス感染症対策の環境は接種開始当初と比べると状況が大きく変わった。新型コロナウイルス感染症に対する直接の危機は過ぎたと思われるが、ワクチン接種会場における品質管理で得られた課題とその対応方法は、厳密な温度管理が求められる医薬品の医療現場における品質管理や、次の感染症等の医療危機が発生した際の教訓になると考えられる。

第2章 がん指導薬剤師またはがん専門薬剤師の意識調査に基づいた再生医療等製品の情報提供最適化に関する提言

2-1 背景・目的

再生医療等製品を取り巻く環境は、製品技術開発と法令の整備が進んだことで、多くの分野で臨床研究や治療が行われるようになった。再生医療等製品は医薬品と同様、規制当局の審査を受けた後、製造販売が行われる。関連する法令として、平成26年に「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」が発出され承認申請資料に添付する安全性試験の品質に関する規定が定められた¹⁾。また、平成28年には「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて」が発出され、ヒト細胞加工製品の品質管理戦略及び非臨床試験及び臨床試験の実施時の留意点が定められた⁸⁾。再生医療等製品は法令に従ったデータ収集が行われている。我が国では2015年にハートシート[®]が再生医療等製品として初めて製造販売承認され、その後、2023年12月現在、18品目の再生医療等製品が承認されている（表3）。今後もさらなる製品開発が期待される分野である。一方、医薬品や医療機器と比較すると市場に登場してからの歴史が浅いことから、再生医療等製品の医療機関への情報提供方法は最適化されておらず、改善の余地があると考えられる。医薬品の分野では、医療従事者を対象者とし、医薬品の適正使用を目的とした調査研究が数多く実施されている。病院薬剤師および保険薬局薬剤師が製薬企業に求める情報内容に関するアンケート調査や、製薬企業HPにおける医薬品情報提供の利用性・利便性に関する意識調査など、多岐にわたる研究が進んでいる^{10, 11)}。しかし、本研究のように、再生医療等製品を対象とした臨床現場のアンケート調査は極めて少ない。その上、再生医療等製品について実施された数少ないアンケート調査は、一般国民を対象としており、再生医療等製品を用いた治療の印象を問う社会意識調査に留まっている^{12, 13)}。

そこで、本研究では再生医療等製品の医療現場への情報提供のあり方に焦点を絞り、アンケート調査を実施することとした。添付文書は、臨床現場への主要な情報提供媒体である。本研究では、再生医療等製品の添付文書に記載された情報が、臨床現場のニーズと合致しているのかを検証することとした。

本研究による検証の結果、臨床現場が求めている情報が明らかにされ、メーカーや規制当局による情報提供プロセスの改善が進めば、メディカルニーズに合致した情報提供ができるようになる。その結果、本研究の最終的な成果として、患者の利益への貢献が期待されるものである。

表 3. 再生医療等製品の承認品目一覧（文献 9 より改変）

承認日	販売名	一般的名称	備考
2023/6/26	ルクスターナ注	ボレチゲンネバルボベク	非増殖性の遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス。眼の網膜下に投与し、遺伝性網膜ジストロフィーの治療に使用される。
2023/3/17	ビズノバ	ネルテベンドセル	成熟分化培養ヒト角膜内皮細胞を構成細胞とする細胞懸濁液。水疱性角膜症患者の前房内に移植し、障害された単層角膜内皮組織を再建することを目的として用いる。
2023/3/17	ジャスミン	メラノサイト含有ヒト自己）表皮由来細胞シート	表皮由来細胞シート。非外科的治療が無効又は適応とならない白斑に対して、色素再生を目的として用いる。
2022/9/26	カービクティ点滴静注	シルタカブタゲン オートルユーセル	T細胞に CAR を導入した再生医療等製品。点滴で静脈内に投与し、再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療に用いる。
2022/1/20	アベクマ点滴静注	イデカブタゲン ビクルユーセル	T細胞に CAR を導入した再生医療等製品。点滴で静脈内に投与し、再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療に用いる。
2022/1/20	サクラシー	ヒト羊膜基質使用 ヒト（自己）口腔粘膜由来上皮細胞シート	口腔粘膜上皮細胞シート。癒着を有する角膜上皮幹細胞疲弊症患者の眼表面に移植し、眼表面の癒着軽減を目的として用いる。
2021/9/27	アロフィセル注	ダルバドストロセル	ヒト（同種）間葉系幹細胞を単離・培養して得られる細胞懸濁液。クローン病に伴う複雑痔瘻の瘻孔内に局所投与し、活動期クローン病患者の複雑痔瘻の治療に用いる。
2021/6/11	デリタクト注	テセルパツレ	遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型。悪性神経膠腫患者の腫瘍内に投与され、悪性神経膠腫の治療に用いる。
2021/6/11	オキュラル	ヒト（自己）口腔粘膜由来上皮細胞シート	口腔粘膜上皮細胞シート。角膜上皮幹細胞疲弊症患者の眼表面に移植し、欠損した角膜上皮の修復を目的として用いる。
2021/3/22	ブレヤンジ静注	リソカブタゲンマラルユーセル	T細胞に CAR を導入した再生医療等製品。静脈内に投与し、再発又は難治性の大型細胞型 B 細胞リンパ腫並びに再発又は難治性の濾胞性リンパ腫の治療に用いる。

承認日	販売名	一般的名称	備考
2021/1/22	イエスカルタ点 滴静注	アキシカブタゲンシロル ユーセル	T細胞にCARを導入した再生医療等製品。点滴で静脈内に投与し、再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫の治療に用いる。
2020/3/19	ネピック	ヒト（自己）角膜輪部由 来角膜上皮細胞シート	角膜上皮細胞シート。角膜上皮幹細胞疲弊症患者の眼表面に移植し、角膜上皮再建を目的として用いる。
2020/3/19	ゾルゲンスマ点 滴静注	オナセムノゲンアベパル ボベク	遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス。点滴で静脈内に投与し、脊髄性筋萎縮症の治療に用いる。
2019/3/26	コラテジェン筋 注用4mg	ベベルミノゲンペルプラ スミド	プラスミドの注射用製品。下肢の虚血部位に筋肉内投与し、標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症における潰瘍の治療に用いる。
2019/3/26	キムリア点滴静 注	チサゲンレクルユーセル	T細胞にCARを導入したヒト体細胞加工製品。点滴で静脈内に投与し、CD19陽性再発又は難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病並びにCD19陽性再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の治療に用いる。
2018/12/28	ステミラック注	ヒト（自己）骨髄由来間 葉系幹細胞	骨髄液中の間葉系幹細胞を体外で培養・増殖させ、凍結保存したものを主構成体とするヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞であり、医療機関において患者末梢血及び患者骨髄液を採取し、製造所へ運搬するための採血キット及び骨髄採取キットを副構成体として含む。点滴で静脈内に投与し、脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善の治療に用いる。
2015/9/18	テムセルHS注	ヒト（同種）骨髄由来間 葉系幹細胞	健康成人骨髄液から分離した有核細胞を拡大培養して得られるヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞。点滴で静脈に投与し、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病（急性GVHD）の治療に用いる。
2015/9/18	ハートシート	ヒト（自己）骨格筋由来 細胞シート	患者自身の骨格筋芽細胞を培養して増殖させ凍結保存したものを主構成体とするヒト（自己）骨格筋由来細胞製品であり、医療機関においてシート化する器具等を副構成体として含む。開胸手術により心臓表面に対してシート状の細胞として適用することにより、標準治療で効果不十分な虚血性心疾患による重症心不全の治療に用いる。

2-2 方法

再生医療等製品の添付文書情報に対するアンケート調査では“キムリア®点滴静注（以下、キムリアと表記する）”の添付文書²³⁾を具体例として採用した。キムリアは医薬品と類似した特長を持ち、薬剤師が取り扱う製品である。さらにキムリアは抗がん剤であることから、アンケート調査の調査対象は日本医療薬学会の認定資格であるがん専門薬剤師またはがん指導薬剤師とした（表4）。アンケート調査の依頼は、日本医療薬学会の会員専用ページに公開されているメールアドレスへアンケートの依頼メールを送付して実施した。アンケートツールは株式会社ベーシックのformrun®を使用し、ウェブ経由で回答を得た。アンケート依頼メールに本研究の趣旨を記載して説明を行った。調査期間は2022年1月8日から2月22日であった。アンケート用紙の内容は、「再生医療等製品の各添付文書項目の重要度」、「再生医療等製品の添付文書内に記載されている具体的な情報の重要度」、「再生医療等製品の添付文書に記載がない情報の重要度」について、重要度を5段階評価で回答する方式をとった（表5, 6, 7）。「再生医療等製品の添付文書内に記載されている具体的な情報の重要度」の評価対象とした情報は、キムリアの審議結果報告書の中で、PMDAが注意喚起の必要性を示すなど、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断された情報を中心に選択した²⁴⁾。また、再生医療等製品の添付文書に記載がない情報の重要度の評価対象とした情報は、同様に審議結果報告書の中で、PMDAが説明を求めたり、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断されたりするなど、有効性や安全性に関する審査が行われた情報ではあるが、添付文書に記載がない情報を選択した²⁴⁾。回答者は情報の重要度に応じて1～5から数字を選択する形式とし、5が最も重要度が高く、1が最も重要度が低い評価とした。添付文書の各項目の重要度評価の分布を100分率で示した（図5, 6, 7）。

なお、本研究は本学の「人を対象とする医学・薬学並びに生命科学系研究倫理審査委員会」の承認を得て実施した（受付番号：人医-2021-04）。また、日本医療薬学会の会員専用ページに公開されているメールアドレスを研究目的で使用する点を日本医療薬学会へ照会し、本学倫理委員会での判断を経て使用した。

表4. 本研究の被験者

病院薬剤師	
n	50
属性	がん専門薬剤師またはがん指導薬剤師 (日本医療薬学会の認定資格)

表 5. 再生医療等製品の各添付文書項目の重要度アンケート

設問 A : キムリアの添付文書に記載がある各項目の情報について、どのくらい重要と考えているかを教えてください（5段階評価）

- | | |
|--------------------|------------------------|
| 1. 警告 | 8. 原理・メカニズム |
| 2. 禁忌・禁止 | 9. 体内動態 |
| 3. 形状、構造、成分、分量及び本質 | 10. 貯蔵方法及び有効期間等 |
| 4. 効能、効果又は性能 | 11. 承認条件及び期限 |
| 5. 用法及び用量又は使用方法 | 12. 主要文献及び文献請求先 |
| 6. 使用上の注意 | 13. 製造販売業者の氏名又は名称および住所 |
| 7. 臨床成績 | |

表 6. 再生医療等製品の添付文書内に記載されている具体的な情報の重要度アンケート

設問 B : キムリアの添付文書中に記載されている下記の情報の重要度を教えてください（5段階評価）

- | | |
|--|--|
| 1. CD19 陽性であることをフローサイトメトリー法等で確認する必要がある | 8. 臨床試験における神経障害の発現状況 |
| 2. キムリアを投与する前に実施するリンパ球除去化学療法の用量例 | 9. 臨床試験における神経障害の発現事象の内訳 |
| 3. 安定性に関する情報（解凍してから 30 分以内に静脈内投与を完了すること） | 10. 臨床試験における感染症の発現状況 |
| 4. 低 γ -グロブリン血漿が発現した場合には免疫グロブリンの補充等の対応を行うこと | 11. 臨床試験における低 γ -グロブリン血漿の発現状況 |
| 5. 骨髄抑制があらわれることがあるため、血液検査を定期的に行う必要があること | 12. 臨床試験における骨髄抑制の発現状況 |
| 6. 臨床試験における日本人の副作用情報 | 13. 臨床試験における腫瘍崩壊症候群の発現状況 |
| 7. サイトカイン放出症候群の具体的な症状 | 14. 臨床試験における Infusion reaction の発現状況 |
| | 15. CR/CRi が得られた患者は、長期間（548 日以上）にわたり CAR 遺伝子が検出される |

表 7. 再生医療等製品の添付文書に記載がない情報の重要度アンケート

設問 C: キムリアの添付文書に記載がない下記の情報について、添付文書に記載があったほうが良いと思う程度はどのくらいかを教えてください(5段階評価)

- | | |
|--|---|
| <p>1. リンパ球除去化学療法を受けなかった患者における有効性情報</p> <p>2. リンパ球除去化学療法を受けなかった患者における安全性情報</p> <p>3. キムリアの投与予定日の 1 週間以内の末梢血白血球が 1000/μL を超える場合には、リンパ球除去化学療法を行うことが承認申請の審査過程で推奨されている</p> <p>4. 外国人患者と比較して、日本人患者でサイトカイン放出症候群等の発現率の高い有害事象が認められていることから、日本人患者ではより慎重に有害事象の管理を行う必要があると承認申請の審査過程で考察されている</p> <p>5. 臨床試験における骨髄抑制の回復までの期間</p> <p>6. 臨床試験における過敏症の発現状況</p> <p>7. 臨床試験で規定された過敏症に対する前投与</p> <p>8. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこととされている理由</p> | <p>9. リンパ球除去化学療法の管理アルゴリズム(症状および状況などで重症度を分類し、重症度に応じた対処法をまとめたもの)</p> <p>10. キムリアの投与は緊急時に素早く全身管理が可能な ICU 等を有する医療施設において、造血器悪性腫瘍及びサイトカイン放出症候群等の危機的な状態に対する全身管理に対する十分な知識・経験を持つ医師のもとで行う旨の注意喚起</p> <p>11. キムリアが正常組織に与える影響に関する情報</p> <p>12. 患者体重当りに投与する細胞数(CAR 発現生 T 細胞)の設定根拠</p> <p>13. 患者の年齢制限(投与時 25 歳以下)の設定根拠</p> <p>14. CAR 発現 T 細胞の体内動態(分布する臓器)に関する情報</p> <p>15. CAR 発現 T 細胞の体内動態(消失経路)に関する情報</p> |
|--|---|

2-3 結果

・再生医療等製品の各添付文書項目の重要度評価

ウェブアンケートの依頼メールは422名に送付し、50名から回答を得た。キムリアの添付文書を例に挙げ、添付文書の各項目に記載されている情報の重要度についてアンケート調査を実施した(図5)。その結果、重要度が5または4と評価された割合が最も大きい項は「使用上の注意」であった(回答者の98%が重要度を5または4と評価)。また、「製造販売業者の氏名又は名称および住所」の項を除く全ての項において、回答者の5割以上が情報の重要度を5または4と評価した。一方、重要度が2または1と評価された割合が最も大きい項は「製造販売業者の氏名又は名称および住所」であった(回答者の40%が重要度を2または1と評価)。

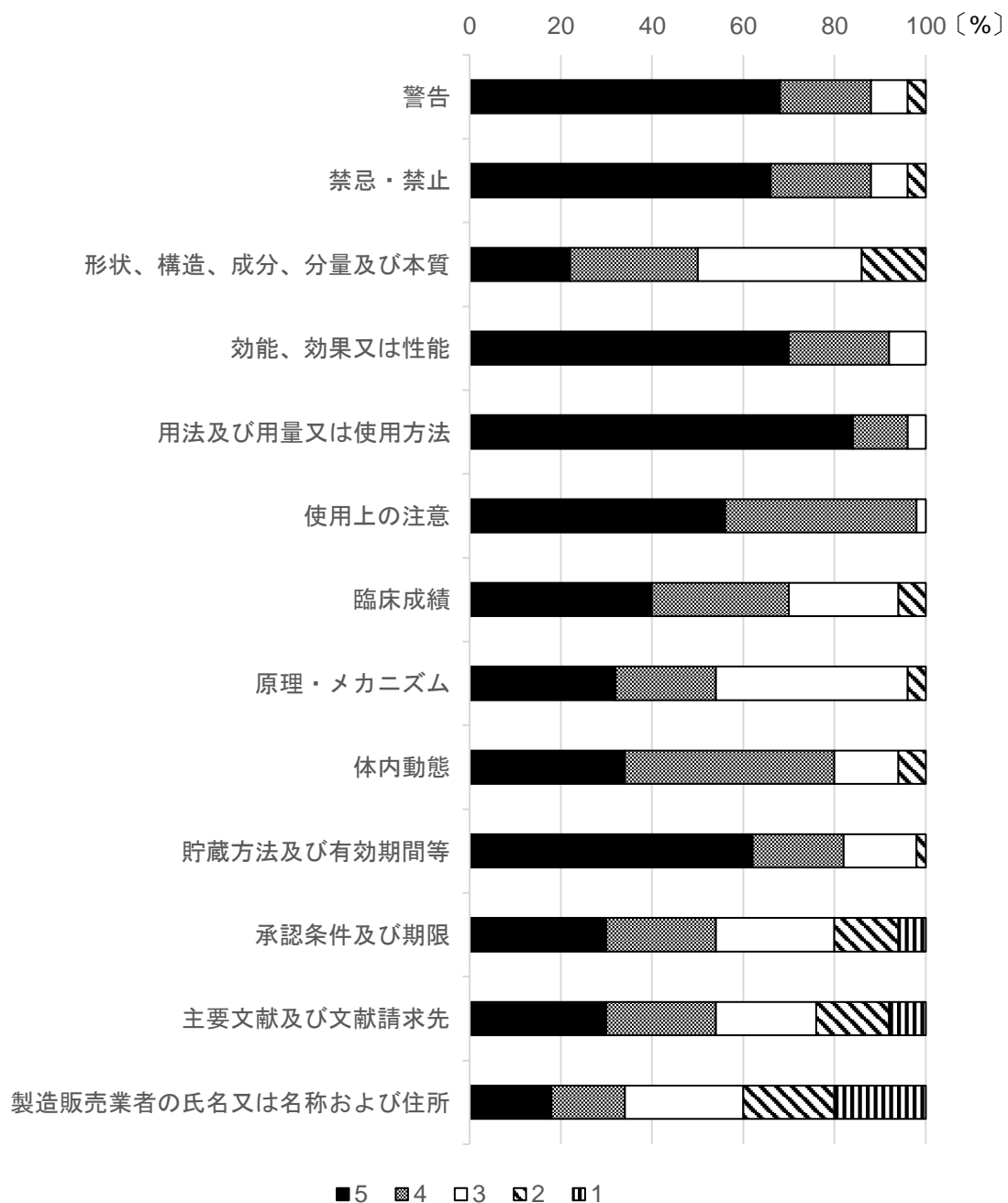


図 5. 再生医療等製品の添付文書項目の重要度評価

アンケート調査の重要度は5（重要度：高）～1（重要度：低）の5段階評価で回答を得た。回答結果を集計し、添付文書の各項目の重要度評価の分布を100分率で示した。

・承認申請審査で重要と判断され、かつ、キムリア添付文書内に記載されている情報の重要度評価

キムリアの添付文書に記載がある具体的な情報の重要度についてアンケート調査を実施した（図 6）。その結果、重要度が 5 または 4 と評価された割合が最も大きい項目は「キムリアを投与する前に実施するリンパ球除去化学療法の用量例」であった（回答者の 100% が重要度を 5 または 4 と評価）。次いで重要度が 5 または 4 と評価された割合が大きかった項目は「安定性に関する情報（解凍してから 30 分以内に静脈内投与を完了すること）」、「CD19 陽性であることをフローサイトメトリー法等で確認する必要がある」であった（それぞれ回答者の 98%、92% が重要度を 5 または 4 と評価）。アンケート調査で確認した全ての情報について、回答者の 5 割以上が重要度を 5 または 4 と評価した。重要度が 2 または 1 と評価された割合が最も大きい項は「CR/CRi が得られた患者は、長期間（548 日以上）にわたり CAR 遺伝子が検出される」であった（回答者の 8% が重要度を 2 または 1 と評価）。

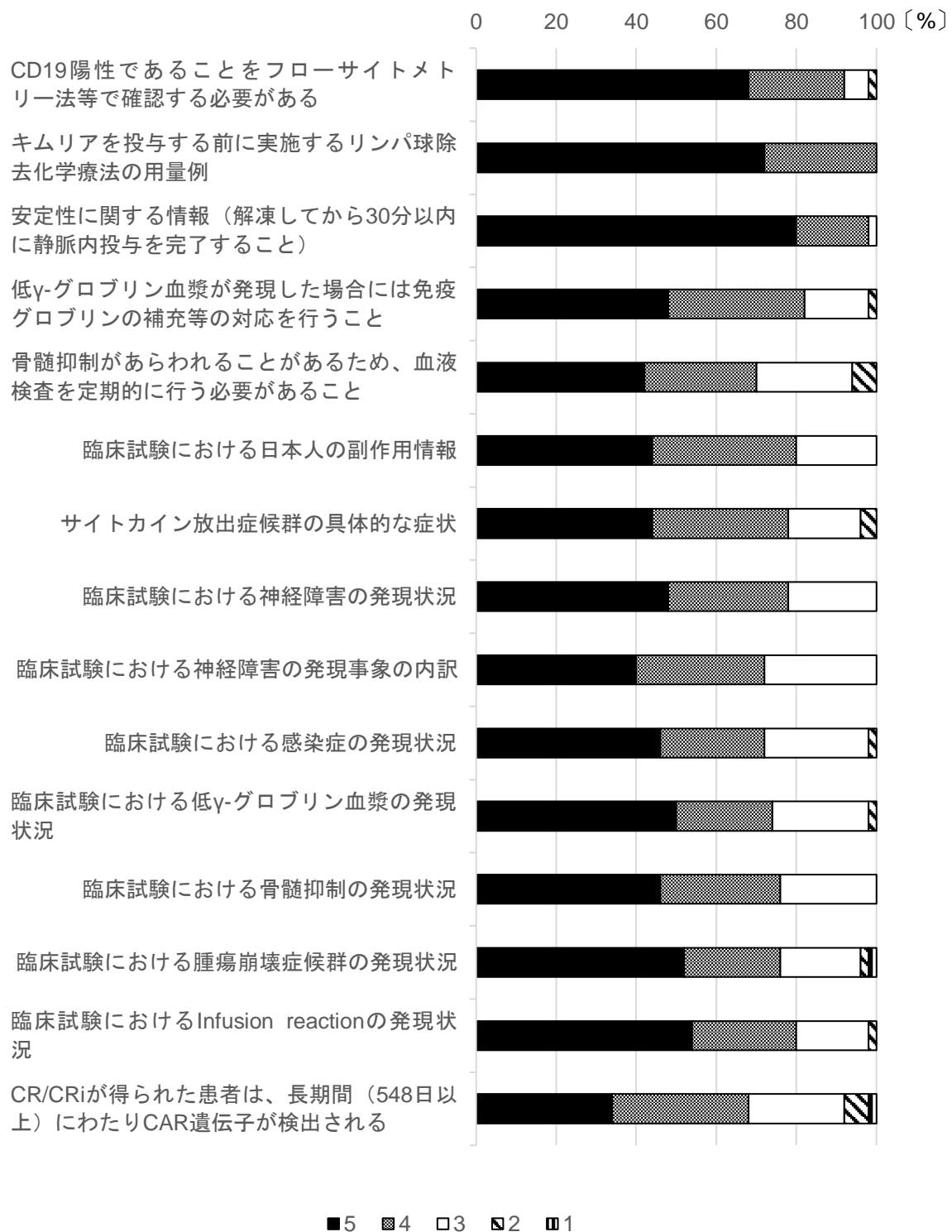


図 6. 再生医療等製品の添付文書に記載がある情報の重要度評価

アンケート調査の重要度は5（重要度：高）～1（重要度：低）の5段階評価で回答を得た。回答結果を集計し、添付文書の各項目の重要度評価の分布を100分率で示した。

・承認申請審査で重要と判断されたが、キムリア添付文書内に記載されていない情報の重要度評価

キムリアの添付文書に記載がないものの、添付文書に記載されることが推奨されると判断した程度を回答するアンケート調査を実施した（図 7）。その結果、重要度を 5 または 4 と評価した割合が高かったものは①「キムリアの投与予定日の 1 週間以内の末梢血白血球が $1000/\mu\text{L}$ を超える場合には、リンパ球除去化学療法を行うことが承認申請の審査過程で推奨されている」、②「臨床試験における過敏症の発現状況」、③「臨床試験で規定された過敏症に対する前投与」の 3 項目であり、それぞれ、回答者の 82%、78%、82% が重要度を 5 または 4 と評価した。一方、①「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこととされている理由」、②「キムリアの投与は緊急時に素早く全身管理が可能な ICU 等を有する医療施設において、造血器悪性腫瘍及びサイトカイン放出症候群等の危機的な状態に対する全身管理に対する十分な知識・経験を持つ医師のもとで行う旨の注意喚起」、③「キムリアが正常組織に与える影響に関する情報」、④「患者体重当りに投与する細胞数（CAR 発現生 T 細胞）の設定根拠」、⑤「患者の年齢制限（投与時 25 歳以下）の設定根拠」の 5 項目については、重要度を 5 または 4 と評価した割合が 50% 未満であった。添付文書中に記載がある情報の重要度評価結果（図 6）はアンケート調査を実施した全項目で重要度を 5 または 4 と評価した割合が 50% を超えていたことから、図 7 で確認した情報は全体的に重要度評価が低い傾向が認められた。

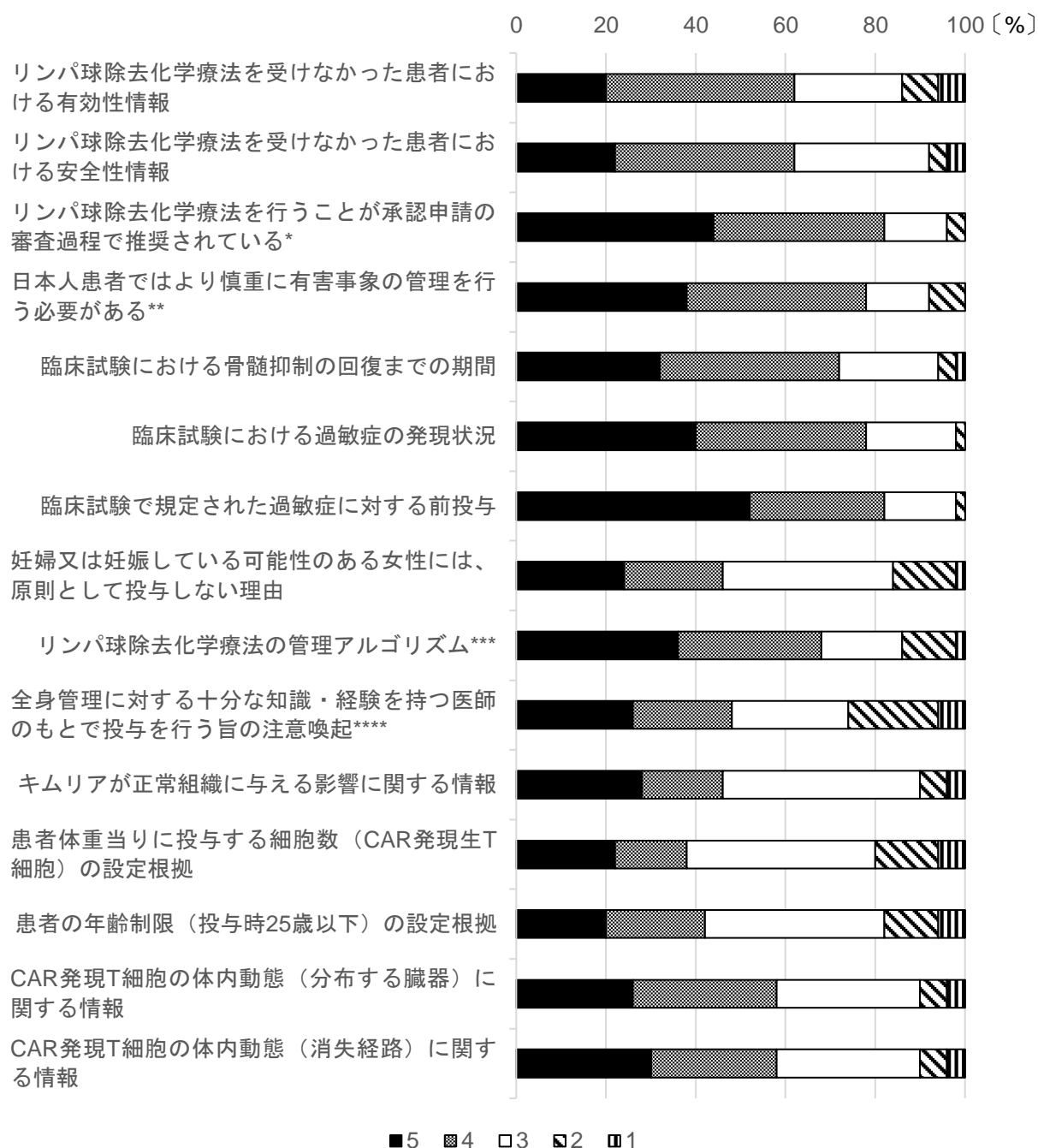


図 7. 再生医療等製品の添付文書に記載がない情報の重要度評価

アンケート調査の重要度は5（重要度：高）～1（重要度：低）の5段階評価で回答を得た。回答結果を集計し、添付文書の各項目の重要度評価の分布を100分率で示した。

- * キムリアの投与予定日の1週間以内の末梢血白血球が1000/ μ Lを超える場合。
- ** 外国人患者と比較して、日本人患者でサイトカイン放出症候群等の発現率の高い有害事象が認められているため、承認申請の審査過程で有害事象について考察されている。
- *** 症状および状況などで重症度を分類し、重症度に応じた対処法をまとめたもの。
- **** 緊急時に素早く全身管理が可能なICU等を有する医療施設において、造血器悪性腫瘍及びサイトカイン放出症候群等の危機的な状態に対する医師のもとで投与する注意喚起。

2-4 考察

病院薬剤師を対象とし、再生医療等製品の添付文書情報の重要度評価に関するアンケート調査を実施した。キムリアの添付文書を例に挙げ、添付文書の各項目に記載されている情報の重要度評価を実施したところ、重要度が5または4と評価された割合が最も大きい項は「使用上の注意」であった。この情報は、回答者の98%が重要度を5または4と評価した。キムリアの添付文書の「使用上の注意」の項には「サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては臨床症状の確認等、観察を十分に行うこと。」との記載があり、高熱、悪寒、筋肉痛など、注意すべき臨床症状の例がこれに続いて記載されている²³⁾。サイトカイン放出症候群の発症に備え、トシリズマブの在庫を確保することなど、副作用の発生に備えた具体的な対処方法も記載されている。さらに、「低 γ -グロブリン血漿が発現した場合には免疫グロブリンの補充等の対応を行うこと」や「骨髄抑制があらわれることがあるため、血液検査を定期的に行う必要があること」など、注意すべき臨床症状と対処方法も記載されている。これらの情報は、安全に治療を継続したり、注意すべき症状を早期に発見または回避したりするための判断材料になることから、重要度評価が高かったと思われる。なお、本研究のアンケート調査では、「製造販売業者の氏名又は名称および住所」を除く添付文書の全ての項目について、回答者の5割以上が情報の重要度を5または4と評価した。一方、「製造販売業者の氏名又は名称および住所」の項は重要度を2または1と評価した割合が最も多かった(回答者の40%が重要度を2または1と評価)。「製造販売業者の氏名又は名称および住所」はインターネットを用いて容易に調べることが可能な情報かつ解釈が不要な情報であることから、重要度評価が低かったと思われる。

キムリアの添付文書に記載されている情報のアンケート調査では、確認した全ての情報について回答者の5割以上が重要度を5または4と評価した。このうち、重要度が5または4と評価された割合が最も大きい項は「キムリアを投与する前に実施するリンパ球除去化学療法用量例」であった(回答者の100%が重要度を5または4と評価)。キムリアの添付文書では、末梢血中の白血球数が $1000/\mu\text{L}$ 超の場合、移植細胞の生着促進等の目的で、DNA合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与し、キムリアの投与を行うことと表記している²³⁾。このため、具体的なリンパ球除去化学療法用量例の情報ニーズが高かったと思われる。次いで重要度が5または4と評価された割合が大きい項目は「安定性に関する情報(解凍してから30分以内に静脈内投与を完了すること)」、「CD19陽性であることをフローサイトメトリー法等で確認する必要がある」であった(それぞれ、回答者の98%、92%が重要度を5または4と評価)。再生医療等製品は生細胞を使用することから、合成化合物である医薬品と比較すると、物質が安定である期間が極めて短い。また、本研究で例に挙げたキムリアの場合、生体内の分子を特異的に認識して薬理的作用による治療効果が発現する²⁴⁾。このような再生医療等製品固有の特徴や、

製品の作用機序に深く関わる情報は他の製品から類推することはできない。したがって製品ごとに新たに情報を入手していく必要があることから、重要度評価が高かったと思われる。

キムリアの審議結果報告書には、PMDA が説明を求めたり、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した情報など、有効性や安全性に関する深く関わる情報が記載されている²⁴⁾。しかし、これらの情報の中には、添付文書に記載がないものもある。情報の必要性を確認するため、キムリアの添付文書に記載がないものの、記載があったほうが良いと思う程度を調査した。その結果、①「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこととされている理由」、②「キムリアの投与は緊急時に素早く全身管理が可能な ICU 等を有する医療施設において、造血器悪性腫瘍及びサイトカイン放出症候群等の危機的な状態に対する全身管理に対する十分な知識・経験を持つ医師のもとで行う旨の注意喚起」、③「キムリアが正常組織に与える影響に関する情報」、④「患者体重当りに投与する細胞数（CAR 発現生 T 細胞）の設定根拠」、⑤「患者の年齢制限（投与時 25 歳以下）の設定根拠」の 5 項目で、重要度を 5 または 4 と評価した割合は 50% 未満であった。添付文書中に記載がある情報ではアンケート調査を実施した全項目で重要度が 50% を超えていたことから（図 6）、図 7 で確認した情報は全体的に重要度評価が低い傾向が認められた。この原因を考察したところ、2 つの理由が考えられた。1 つ目の理由は、審査過程または臨床現場における情報評価の視点の違いである。審査過程では再生医療等製品の潜在的なハザードを特定するため、細胞投与量や適用対象患者の設定根拠が確認される。しかし、臨床現場では患者に発生する副作用の予防方法や対処方法が重要視される。このような情報評価の視点の違いによる影響を受けたことが理由にあると思われる。2 つめの理由として、最適使用推進ガイドラインに情報を記載しておけば良いと考える回答者が一定数おり、添付文書に記載する重要度が低めに評価されたことが考えられる。実際、アンケート調査に設けた自由記述欄には「添付文書に情報を大量に記載すると情報が煩雑となり、本当に重要な情報が見えにくくなる。このため、最適使用推進ガイドラインで確認すべき情報については、重要度を低く評価した。しかし、情報の重要度自体が低いというわけではない。」との旨のコメントが寄せられた。

最適使用推進ガイドラインは、再生医療等製品の情報を臨床現場に届ける手段の 1 つである²⁵⁾。既承認品とは大きく異なる薬理作用を有する製品、既に最適使用推進ガイドラインの対象となっている製品と同様の作用機序を有する製品など、リスクが高いと判断される条件に該当すると、最適使用推進ガイドラインの作成が必要になる²⁶⁾。キムリアは既承認品とは大きく異なる薬理作用を有する製品であることから、最適使用推進ガイドラインを作成する対象品目とされている。図 7 の設問のうち、①「キムリアの投与予定日の 1 週間以内の末梢血白血球が 1000/ μ L を超える場合には、リンパ球除去化学療法を行うことが承認申請の審査過程で推奨されている」、②「臨床試験における過敏症の発現状況」、③「臨床試験で規定された過敏症に対する前投与」、④「キ

ムリアの投与は緊急時に素早く全身管理が可能な ICU 等を有する医療施設において、造血器悪性腫瘍及びサイトカイン放出症候群等の危機的な状態に対する全身管理に対する十分な知識・経験を持つ医師のもとで行う旨の注意喚起」の 4 項目は、最適使用推進ガイドラインに記載されている（表 8）。これらの情報は、それぞれ①では 82%、②では 78%、③では 82%、④では 48%の回答者が重要度を 5 または 4 と評価している。臨床現場が求めるこれらの情報は添付文書に記載がなく、最適使用推進ガイドラインが添付文書の情報を補足する役割を果たしている状況が確認された。

一方、アンケート調査では、①「外国人患者と比較して、日本人患者でサイトカイン放出症候群等の発現率の高い有害事象が認められていることから、日本人患者ではより慎重に有害事象の管理を行う必要があると承認申請の審査過程で考察されている」、②「CAR 発現 T 細胞の体内動態（分布する臓器）に関する情報」、③「CAR 発現 T 細胞の体内動態（消失経路）に関する情報」の重要度評価は高く、それぞれ①では 78%、②では 58%、③では 58%が重要度を 5 または 4 と評価している。しかし、これらの情報は添付文書にも最適使用推進ガイドラインにも記載がない。最適使用推進ガイドラインは承認申請者から提供された参考情報をもとに、関連学会から推薦された専門家が検討に参加して作成される²⁶⁾。承認申請者が提供する参考情報に含めなければならない情報の種類は規定されているが（表 9）、最終化された最適使用推進ガイドラインに含めなければならない情報の種類に関する規定はない²⁶⁾。本研究のアンケート調査では、「日本人患者でサイトカイン放出症候群等の発現率の高い有害事象が認められている」や「CAR 発現 T 細胞の体内動態」に関する情報の重要度評価が高い結果が得られた。これらの情報は、臨床現場の情報ニーズが高いものの、十分に臨床現場に伝達されていない。このような現状を改善するためには、承認申請者が参考情報を提供してから最適使用推進ガイドラインが最終化されるまでの間に、承認審査で議論に挙げた情報のニーズを確認するプロセスを加えることが望ましいと考えられる。

表 8. キムリアに関する情報の各種文書における掲載状況

No.	情報	審議結果 報告書	添付文書	最適使用推進 ガイドライン
1.	リンパ球除去化学療法を受けなかった患者における有効性情報	○	×	×
2.	リンパ球除去化学療法を受けなかった患者における安全性情報	○	×	×
3.	キムリアの投与予定日の1週間以内の末梢血白血球が1000/ μ Lを超える場合には、リンパ球除去化学療法を行うことが承認申請の審査過程で推奨されている	○	×	○
4.	外国人患者と比較して、日本人患者でサイトカイン放出症候群等の発現率の高い有害事象が認められていることから、日本人患者ではより慎重に有害事象の管理を行う必要があると承認申請の審査過程で考察されている	○	×	×
5.	臨床試験における骨髄抑制の回復までの期間	○	×	×
6.	臨床試験における過敏症の発現状況	○	×	○
7.	臨床試験で規定された過敏症に対する前投与	○	×	○
8.	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこととされている理由	○	×	×
9.	リンパ球除去化学療法の管理アルゴリズム（症状および状況などで重症度を分類し、重症度に応じた対処法をまとめたもの）	○	×	○
10.	キムリアの投与は緊急時に素早く全身管理が可能なICU等を有する医療施設において、造血器悪性腫瘍及びサイトカイン放出症候群等の危機的な状態に対する全身管理に対する十分な知識・経験を持つ医師のもとで行う旨の注意喚起	○	×	○
11.	キムリアが正常組織に与える影響に関する情報	○	×	×
12.	患者体重当りに投与する細胞数（CAR発現生T細胞）の設定根拠	○	×	×
13.	患者の年齢制限（投与時25歳以下）の設定根拠	○	×	×
14.	CAR発現T細胞の体内動態（分布する臓器）に関する情報	○	×	×
15.	CAR発現T細胞の体内動態（消失経路）に関する情報	○	×	×

表 9. 最適使用推進ガイドラインの作成に際して承認申請者が提供する参考情報
(文献 26 より改変)

-
- 1) 対象医薬品の名称、一般名、効能又は効果、用法及び用量、対象医薬と関連の深い学会名（複数記載可）並びに申請に係る担当者の連絡先
 - 2) 対象医薬品の特徴と作用機序
 - 3) 臨床成績：
 - ・ 有効性を検証した臨床試験等主要な臨床試験の成績について、有効性及び安全性に関する成績を記載すること。
 - ・ 部分集団解析等により対象医薬品の有効性又は安全性が全体集団と異なる傾向を示す集団が認められている場合には、当該解析結果も提示すること。
 - 4) 対象医薬品を使用する上で必要な医療機関の要件：

有効性及び安全性の観点から、以下の区分により記載すること。

 - ・ 必要な医療体制や検査機器の要件
 - ・ 対象医薬品の使用に当たって治療の責任者が有する必要がある専門性があれば、併せて記載すること。
 - 5) 対象医薬品の投与が適切と考えられる患者：

有効性及び安全性の観点から、以下の区分により記載すること。

 - ・ 禁忌等に該当し、投与を行ってはいけない患者の要件
 - ・ 安全性の観点から慎重な投与が必要な患者又は他の治療選択肢を考慮することが適切な患者の要件
 - ・ 有効性が検証されている患者の要件
 - ・ 有効性が検証されていない等の理由により、投与対象とならない患者の要件
 - ・ 対象医薬品が真に必要な患者か否か、慎重な検討が必要な患者の要件
 - 6) 対象医薬品の投与に際して留意すべき事項
-

2-5 研究の限界

本章ではがん専門薬剤師またはがん指導薬剤師を対象者とし、キムリアの情報提供に関するアンケート調査を実施した。50名のがん専門薬剤師またはがん指導薬剤師から回答を得られたものの、アンケート回収率は高くはなかった。この背景には、本邦のキムリアによる治療を提供可能な病院が限られた数であり、2022年4月2日時点では30施設に留まっていたことがある²⁷⁾。すなわち、再生医療等製品の普及率がまだまだ低い状況が理由として考えられる。さらに、回答者が病院薬剤師のうち、がん専門薬剤師またはがん指導薬剤師に限定されることも限界点として挙げられる。また、比較対照群として一般用医薬品の添付文書を設定していないことから、再生医療等製品特有の結果とは言い難く、これらの限界点を踏まえて結果を解釈する必要があると考える。加えて、再生医療等製品の一般用医薬品の添付文書は記載項目が異なるため、単純比較ができない点も限界点として挙げられる^{28,29)}。このような限界点があるものの、再生医療等製品の情報提供に関する研究論文が極めて少ない現状では、本研究の結果は、再生医療等製品の情報提供の最適化の方向性を考える上で、役立つものと考えられた。

本研究の結果は、現在収集が可能な範囲での臨床現場の意見を集約したものである。今後、再生医療等製品が広く普及し、再生医療等製品の情報提供状況に関する臨床現場の意見をより正確に把握できる段階での研究が望まれる。

2-6 小括

本研究の結果、がん指導薬剤師またはがん専門薬剤師は再生医療等製品の臨床試験情報を重要視することが確認された。また、再生医療等製品を適用する前に実施する検査や処置、再生医療等製品の安定性に関する情報など、使用方法に関連した情報の重要度が高く評価されていた。再生医療等製品の情報提供は添付文書や最適使用推進ガイドラインで実施される。しかし、本研究の結果から、現在の情報提供体制では不十分である点が確認された。

本研究の結果、がん指導薬剤師またはがん専門薬剤師の重要度評価が高いものの、添付文書または最適使用推進ガイドラインで提供されない情報が認められた。この情報は再生医療等製品の承認審査過程で議論に挙げた情報であった。膨大な審査情報を確認すれば、これらの情報を得ることは可能である。しかし、多忙を極める臨床現場に時間的余裕はない。我々は現在の最適使用推進ガイドラインの作成フローを改良し、承認審査で議論に挙げた情報を取り込める作成フローに改良することを提言する。最適使用推進ガイドラインは承認申請者から提供された参考情報をもとに、関連学会から推薦された専門家が検討に参加して作成される²⁶⁾。この承認申請者が提供する参考情報に承認審査で議論に挙げた情報を盛り込むように制度改正することで改良が図れると考えた。本研究で作成した政策提言が実現すれば、最適使用推進ガイドライ

ンを読むことで、必要な情報を入手可能になる。臨床現場での効率的な再生医療等製品の情報収集に大きく貢献できる点に価値がある政策提言と考えている。

第3章 再生医療等製品の薬学教育で扱うべき情報に関する提言

3-1 背景・目的

臨床で求められる能力を習得した質の高い薬剤師を育成し、社会に輩出することが薬学教育に求められている。特にインターンシップ等の機会を通じて臨床現場を学ぶことは、世界中の薬学教育にとって重要とされている³⁰⁾。インターンシップから得られる経験は、薬剤師のあらゆる活動分野に及び、薬学生の成長を促すものである³¹⁾。しかし日本においては、近年になってやっと薬学教育の分野で、大学卒業前から卒業後にわたる臨床研修を充実させる必要性が検討されるようになった³²⁾。この様に、薬学教育の社会的使命を実現するには、医療現場と薬学生の意識の乖離を解消していくことが重要である。この意識の乖離を解消する手段の1つとして、医薬品に関しては、医療現場の意見をアンケート調査で確認する研究が数多く実施されてきた。病院実務実習における指導目標の達成度に関する病院薬剤師および薬学生の意識の乖離を評価した報告や、病院実務実習の内容を見直すことを目的とし、実務実習終了後の薬学生に実習内容の満足度を評価させたポストアンケート調査など多岐にわたる研究が進んでいる^{33,34)}。これらの研究成果は、医薬品に関する薬学教育に反映され、医療現場が求める薬剤師人材を育成するための薬学教育が展開されている。しかし、再生医療等製品を対象とした臨床現場のアンケート調査は極めて少ない。再生医療等製品について実施された数少ないアンケート調査は、一般国民を対象としており、再生医療等製品を用いた治療の印象を問う社会意識調査に留まっている^{10,11)}。薬学教育における再生医療等製品の取扱いは十分に整備されているとは言いがたく、本学においても、薬学教育における再生医療等製品の取扱いは、講義の中で極限られた扱いに留まる。

本研究は薬学教育で扱うべき再生医療等製品の重点情報を明らかにすることを目的とした。薬学生と病院薬剤師を対象とし、再生医療等製品の添付文書に記載された情報の重要度に関するアンケート調査を実施し、両者の意識の乖離を調査する方法をとることとした。さらに、この意識の乖離を埋める薬学教育を考察し、再生医療等製品の分野に必要な薬学教育に関する政策提言をまとめることとした。本研究の成果は、臨床現場が求める質の高い薬剤師教育を輩出することに貢献し、最終的に患者の利益に貢献することが期待されるものである。

3-2 方法

再生医療等製品の添付文書情報に対するアンケート調査ではキムリアの添付文書を具体例として採用した²³⁾。キムリアは医薬品と類似した特長を持ち、薬剤師が取り扱う製品である。アンケート調査の被験者は2群構成とし、本学薬学部博士課程に所属する全学生（以下、薬学生と表記する）を調査対象群とし、比較対象群として日本医療薬学会の認定資格であるがん専門薬剤師またはがん指導薬剤師とした（表10）。病院薬剤師歴で群分けを行ってアンケート調査結果を解析する際は、病院薬剤師歴10

年以下を若手病院薬剤師（以下、若手病院薬剤師と表記する）、病院薬剤師歴 11 年以上～20 年以下を中堅病院薬剤師（以下、中堅病院薬剤師と表記する）、病院薬剤師歴 21 年以上をベテラン病院薬剤師（以下、ベテラン病院薬剤師と表記する）と区分して解析した（表 11）。病院薬剤師のアンケート調査結果は、第 2 章で得られた結果を採用した。アンケートを依頼したメールには、本研究の趣旨を記載し、回答者へ説明を行った。アンケート調査の回答は株式会社ベーシックの formrun®を使用して入力することを回答者へ依頼し、ウェブ経由で回答を回収した。薬学生を対象としたアンケート調査の期間は 2022 年 1 月 27 日から 2022 年 3 月 4 日であった。アンケートの内容は、「再生医療等製品の各添付文書項目の重要度」、「再生医療等製品の添付文書内に記載されている具体的な情報の重要度」について、重要度を 5 段階評価で回答する方式をとった（表 12, 13, 14）。「再生医療等製品の添付文書内に記載されている具体的な情報の重要度」の評価対象とした情報は、キムリアの審議結果報告書の中で、PMDA が注意喚起の必要性を示すなど、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断された情報を中心に選択した²⁴⁾。回答者は情報の重要度に応じて 1～5 の数字を選択する形式とし、5 が最も重要度が高く、1 が最も重要度が低い評価とした。得られた回答結果の中央値をレーダーチャートで示した。（図 8, 9）。また、重要度を 5 と回答した割合を 100 分率で示した（図 10, 11）。病院薬剤師と薬学生のアンケート結果の比較は、IBM Japan Service Company Ltd. の PASW® Statistics 17.0 を使用し、Kruskal Wallis 検定または Pearson's chi-square 検定を実施した。検定の有意水準は 5%または 1%とし、検定の多重性に伴う P 値補正が必要な場合は Bonferroni 法を用いた。なお、本研究は本学の「人を対象とする医学・薬学並びに生命科学系研究倫理審査委員会」の承認を得て実施した（受付番号：人医-2021-014）。

表 10. 本研究の被験者

	薬学生	病院薬剤師
n	30	50
属性	本学薬学部博士課程に所属する学生	がん専門薬剤師またはがん指導薬剤師（日本医療薬学会の認定資格）

表 11. 病院薬剤師歴による群分け

群名	若手病院薬剤師	中堅病院薬剤師	ベテラン病院薬剤師
n	11	28	11
病院薬剤師歴	10 年以下	11 年以上～ 20 年以下	21 年以上

表 12. 薬学生を対象とした再生医療等製品の添付文書項目に関連するアンケート

設問 A : キムリアの添付文書に記載がある各項目の情報について、どのくらい重要と考えているかを教えてください (5段階評価)

- | | |
|--------------------|------------------------|
| 1. 警告 | 8. 原理・メカニズム |
| 2. 禁忌・禁止 | 9. 体内動態 |
| 3. 形状、構造、成分、分量及び本質 | 10. 貯蔵方法及び有効期間等 |
| 4. 効能、効果又は性能 | 11. 承認条件及び期限 |
| 5. 用法及び用量又は使用方法 | 12. 主要文献及び文献請求先 |
| 6. 使用上の注意 | 13. 製造販売業者の氏名又は名称および住所 |
| 7. 臨床成績 | |

表 13. 薬学生を対象とした再生医療等製品の添付文書内容に関連するアンケート

設問 B : キムリアの添付文書中に記載されている下記の情報の重要度を教えてください (5段階評価)

- | | |
|--|--|
| 1. CD19 陽性であることをフローサイトメトリー法等で確認する必要がある | 8. 臨床試験における神経障害の発現状況 |
| 2. キムリアを投与する前に実施するリンパ球除去化学療法用量例 | 9. 臨床試験における神経障害の発現事象の内訳 |
| 3. 安定性に関する情報 (解凍してから 30 分以内に静脈内投与を完了すること) | 10. 臨床試験における感染症の発現状況 |
| 4. 低 γ -グロブリン血漿が発現した場合には免疫グロブリンの補充等の対応を行うこと | 11. 臨床試験における低 γ -グロブリン血漿の発現状況 |
| 5. 骨髄抑制があらわれることがあるため、血液検査を定期的に行う必要があること | 12. 臨床試験における骨髄抑制の発現状況 |
| 6. 臨床試験における日本人の副作用情報 | 13. 臨床試験における腫瘍崩壊症候群の発現状況 |
| 7. サイトカイン放出症候群の具体的な症状 | 14. 臨床試験における Infusion reaction の発現状況 |
| | 15. CR/CRI が得られた患者は、長期間 (548 日以上) にわたり CAR 遺伝子が検出される |

表 14. 薬学生を対象とした再生医療等製品の添付文書に関連するアンケート（属性情報）

設問 C：属性情報を教えてください

1. 病院薬剤師歴（年）を選択してください 選択肢：0～100 年
 2. 役職を選択してください 選択肢：管理職、非管理職
-

3-3 結果

・再生医療等製品の各添付文書項目の重要度評価

薬学生を対象としたアンケート調査では、53名にウェブアンケートの依頼メールを送付し、30名から回答を得た。アンケート調査では、キムリアの添付文書を例に挙げ、添付文書の各項目に記載されている情報の重要度を評価する調査を実施した（図8）。病院薬剤師と薬学生の重要度評価の中央値を比較したところ、添付文書の全13項目のうち、6項目で病院薬剤師の評価が薬学生の評価より有意に高かった。薬学生の評価が病院薬剤師より有意に高い添付文書の項目は無かった。病院薬剤師と薬学生の重要度評価の中央値の差が最も大きい添付文書項目は「主要文献及び文献請求先」であり、1.5点の差が認められた。次いで差が大きい項目は「効能、効果又は性能」、「臨床成績」、「貯蔵方法及び有効期間等」、「承認条件及び期限」であり、1点の差が認められた。

Kruskal Wallis
 * $P < 0.05$
 ** $P < 0.01$

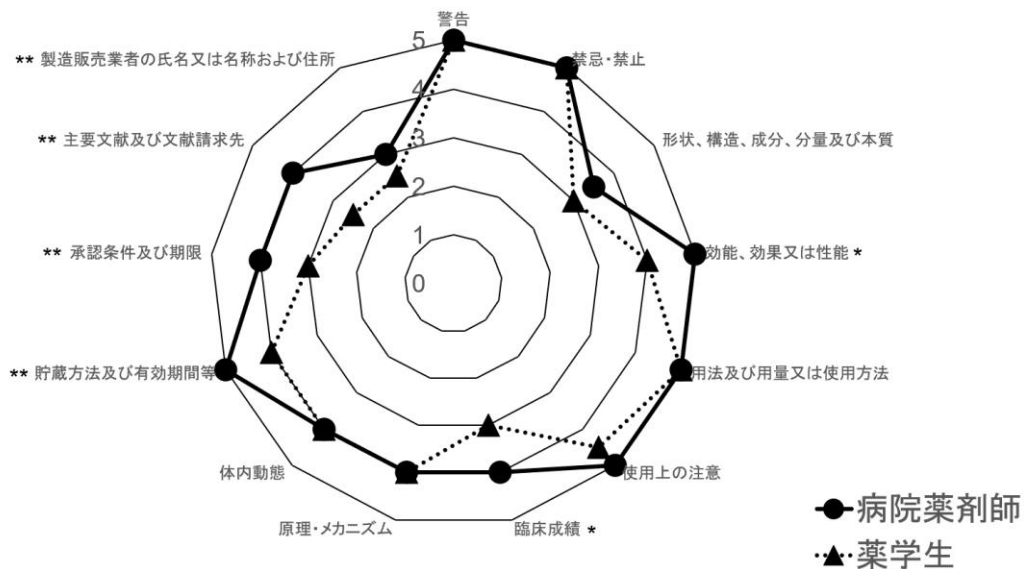


図8. 再生医療等製品の添付文書の各項目の重要度評価

・再生医療等製品の添付文書内に記載されている具体的な情報の重要度評価

キムリア添付文書に記載されている具体例な情報の重要度を評価する調査を実施した（図9）。病院薬剤師と薬学生の重要度評価の中央値を比較したところ、5つの情報について、病院薬剤師の評価が薬学生の評価より有意に高かった。このうち、4つの情報は臨床試験データに関する情報であった。次に、有意差が確認された5つの添付文書情報について、スコア5（重要度：高）と回答した割合を解析した（図10）。その結果、全ての情報で病院薬剤師が薬学生よりスコア5（重要度：高）と回答した割合が有意に高かった。スコア5と回答した割合に最も大きな差が認められた情報は「臨床試験における低γ-グロブリン血漿の発現状況」であった。この情報では、薬学生がスコア5と回答した割合は17%に留まったが、病院薬剤師がスコア5と回答した割合は50%であり、スコア5と回答する割合に約3倍の差が認められた。

Kruskal Wallis

* $P < 0.05$

** $P < 0.01$

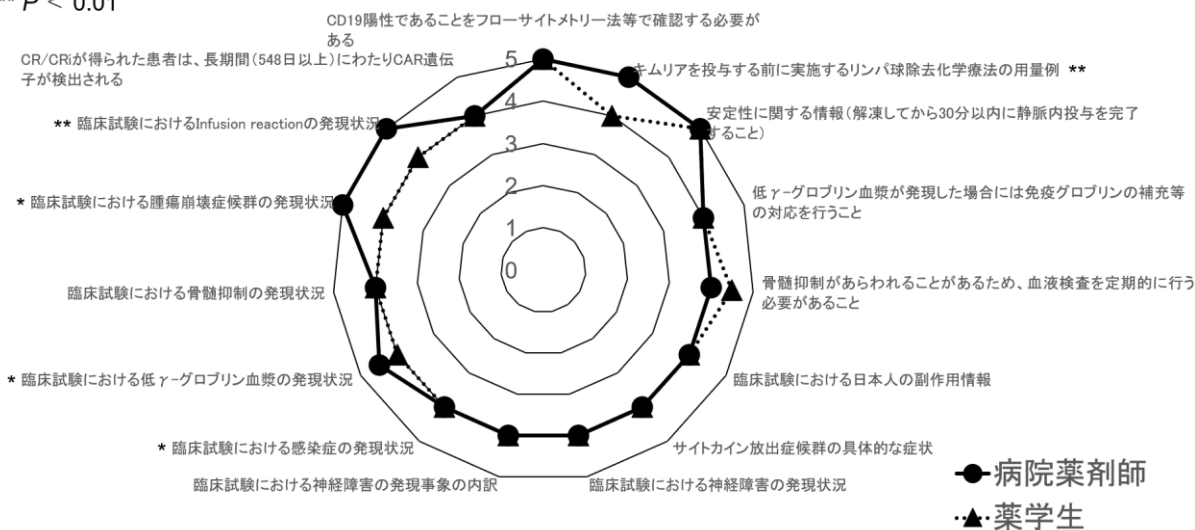


図9. 再生医療等製品の添付文書内に記載されている具体的な情報の重要度評価

Pearson's chi-square test

* $P < 0.05$

** $P < 0.01$

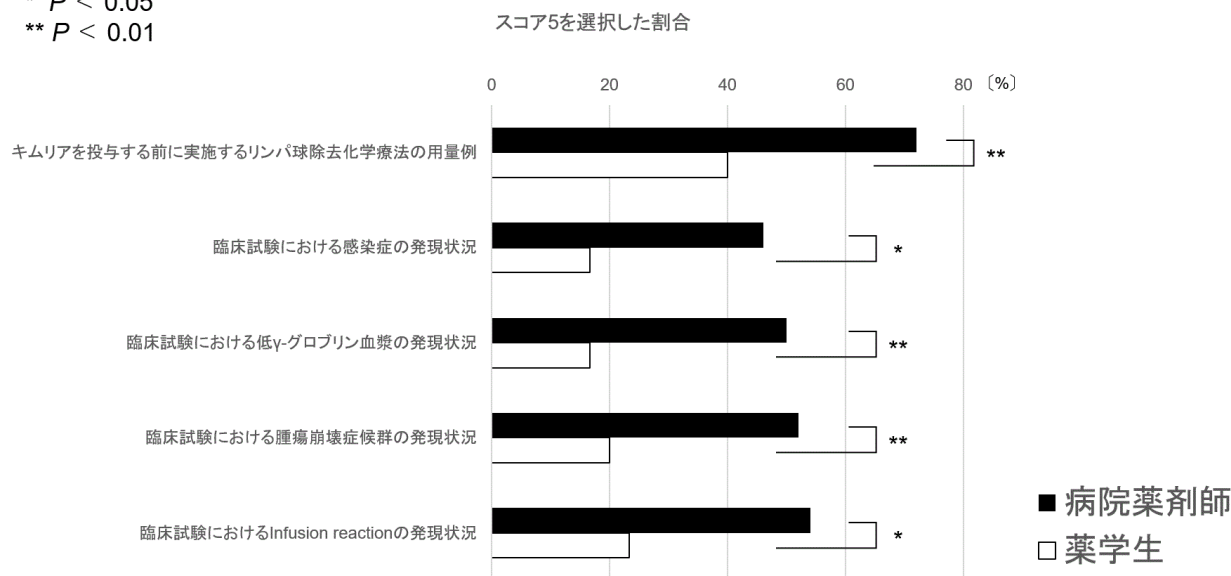


図 10. 再生医療等製品の添付文書内に記載されている具体的な情報をスコア 5 と評価した割合

・添付文書情報の重要度評価結果に勤務経験の長さが与える影響

アンケート調査で得られた病院薬剤師の病院薬剤師歴を確認したところ、若手病院薬剤師は 11 名、中堅病院薬剤師は 28 名、ベテラン病院薬剤師は 11 名だった。図 9 で有意差が確認された 5 つの添付文書情報について、スコア 5（重要度：高）と回答した割合について、病院薬剤師を勤務経験年数別に群分けして分析した（図 11）。その結果、「臨床試験における感染症の発現状況」、「臨床試験における低 γ -グロブリン血漿の発現状況」、「臨床試験における Infusion reaction の発現状況」をスコア 5 と回答した割合は、中堅病院薬剤師が薬学生より有意に高かった。「臨床試験における Infusion reaction の発現状況」を除き、スコア 5 と回答した割合は薬学生、若手病院薬剤師、中堅病院薬剤師の順に高くなった。「臨床試験における Infusion reaction の発現状況」をスコア 5 と評価した割合は、薬学生、ベテラン病院薬剤師、若手病院薬剤師、中堅病院薬剤師の順に高くなる結果だった。なお、ベテラン病院薬剤師がスコア 5 と回答した割合は、全ての情報で中堅病院薬剤師より低かった。次に、アンケート回答者が管理職として勤務する比率を確認した（図 12）。その結果、若手病院薬剤師に管理職はいなかった。中堅病院薬剤師の管理職比率は 39%であった。最も管理職比率が高い群はベテラン病院薬剤師であり、73%が管理職として勤務していた。

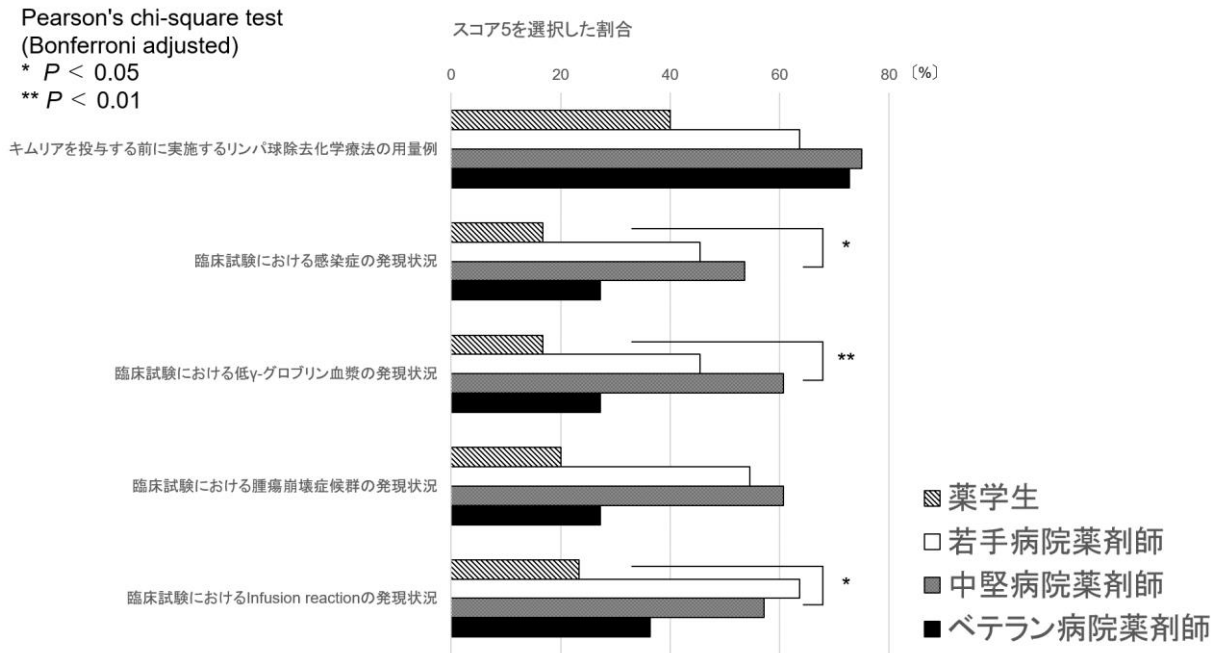


図 11. 添付文書情報の重要度評価結果と病院薬剤師の勤務経験の長さ

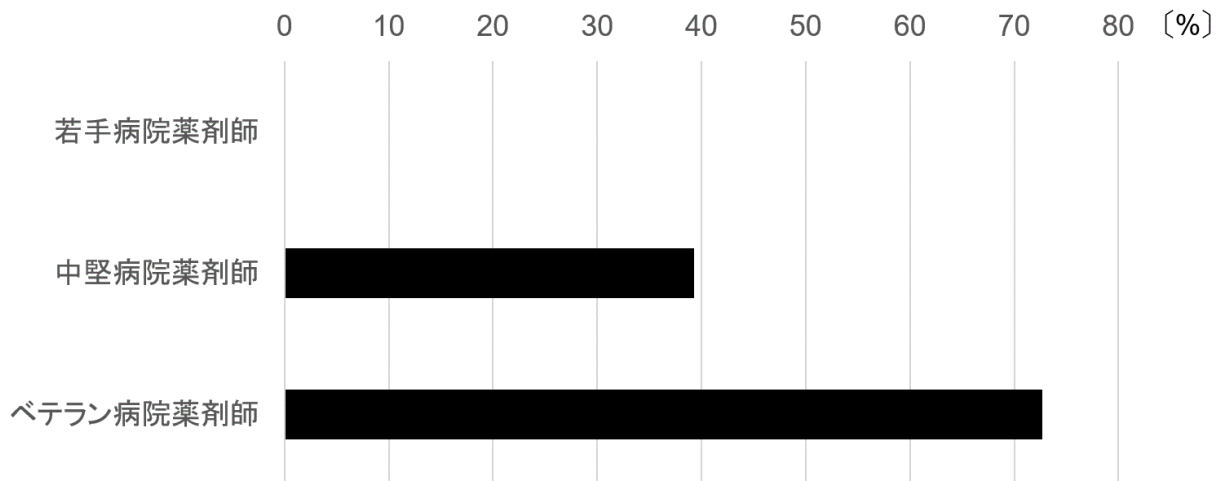


図 12. 病院薬剤師の管理職比率

3-4 考察

病院薬剤師と薬学生を対象とし、再生医療等製品の添付文書情報の重要度評価に関するアンケート調査を実施した。キムリアの添付文書を例に挙げ、添付文書の各項目に記載されている情報の重要度評価を実施した。病院薬剤師と薬学生の重要度評価の中央値を比較したところ、添付文書の全 13 項目のうち、6 項目で病院薬剤師の評価が薬学生の評価より有意に高かった。薬学生の評価が病院薬剤師より高い添付文書の項目は無かった。添付文書には重要情報が記載されているが、薬学生の意識以上に、臨床現場では添付文書情報を重要視している結果が得られた。病院薬剤師と薬学生の重要度評価の中央値の差が最も大きい添付文書項目は「主要文献及び文献請求先」であった。再生医療等製品には多種多様な製品があり、使用方法や有効期限など、ケースバイケースの対応が求められる。その上、臨床現場が求める情報に対し、添付文書および最適使用推進ガイドラインによる情報提供では不十分であることを既に我々は報告している³⁵⁾。情報を問い合わせる必要性が高いことから、臨床経験のある病院薬剤師にとって「主要文献及び文献請求先」に書いてある問い合わせ先情報の重要度評価が高かったと思われる。添付文書の項目のうち、次いで病院薬剤師と薬学生の重要度評価の中央値の差が大きい項目は「効能、効果又は性能」、「臨床成績」、「貯蔵方法及び有効期間等」、「承認条件及び期限」であった。

次にキムリアの添付文書に記載されている具体的な情報の重要度を評価する調査を実施した。病院薬剤師と薬学生の重要度評価の中央値を比較したところ、5 つの情報について、病院薬剤師の評価が薬学生の評価より有意に高かった。このうち、4 つの情報は臨床試験の情報であった。病院薬剤師は自身の臨床現場での業務経験を判断材料に加え、臨床試験データの重要度を評価したと考えられる。そこで、病院薬剤師と薬学生が臨床試験データを評価する上で、どのように情報に重み付けがされているのかを解析することを目的とし、図 9 で有意差が認められた情報について、アンケート調査でスコア 5 (最も重要度が高い) と回答した割合を調べた。その結果、スコア 5 と回答した割合に最も大きな差が認められた情報は「臨床試験における低 γ -グロブリン血漿の発現状況」であった。薬学生がスコア 5 と回答した割合は 17%に留まったが、病院薬剤師がスコア 5 と回答した割合は 50%であり、スコア 5 と回答する割合に約 3 倍の差が認められた。その他、図 9 で有意差が認められた添付文書に記載されている情報には、感染症、腫瘍崩壊症候群、**Infusion reaction** の臨床試験の情報があるが、全ての情報で病院薬剤師が薬学生よりスコア 5 と回答した割合が高かった。感染症、腫瘍崩壊症候群は死亡を含む非常に重篤な結果につながる症状である^{36, 37)}。低 γ -グロブリン血漿は、免疫グロブリンが減少した結果、重篤な感染症が発生することがある²³⁾。**Infusion reaction** はそう痒、発疹、発熱、悪寒、悪心、呼吸困難等を起こすことが知られている²³⁾。臨床現場での業務を通じ、病院薬剤師はこれらの症状に対する危機意識が高く、発生する症状、症状の予防や対処、注意事項に関する情報が必要とされることから、病院薬剤師がスコア 5 と回答した割合が高くなったと思われる。

一方、薬学生には臨床現場での経験が不十分で、危機意識を加味した重要度評価が総じて低くなったと思われる。

臨床現場での業務経験が再生医療等製品の添付文書情報の重要度評価に影響を与える可能性が示唆された。そこで、臨床経験の長さが重要度評価結果与える影響を検証するため、病院薬剤師を病院薬剤師歴で10年ごとに区切って解析した。図9で有意差が認められた添付文書に記載されている情報について解析したところ、「臨床試験における Infusion reaction の発現状況」を除き、スコア5と回答した割合は薬学生、若手病院薬剤師、中堅病院薬剤師の順に高くなっていた。薬学生と比較すると、若手や中堅の病院薬剤師が臨床試験情報に高い関心を持っていることが認められた。また、臨床経験を積むに従い、臨床試験情報を重要視する割合が増加することも認められた。一方、ベテラン病院薬剤師がスコア5と回答した割合は、全ての情報で中堅病院薬剤師より低かった。ベテラン病院薬剤師においてスコア5と回答した割合が減少した理由は、管理職比率が高い傾向にあることが考えられる(図12)。ベテラン病院薬剤師の世代は管理職として勤務しており、病棟作業業務が多い中堅病院薬剤師と比較すると、再生医療等製品の情報の説明を求められる機会が少ない状況がスコアに反映されたと思われる。

3-5 研究の限界

本章では第2章で収集したがん専門薬剤師またはがん指導薬剤師のアンケート調査結果を比較対象に設定し、薬学生を対象者としたアンケート調査を実施した。このため、第2章と同様、アンケート調査の回答は50名のがん専門薬剤師またはがん指導薬剤師から得られたものの、アンケート回収率は高くはなかったことに研究の限界がある。この背景には、本邦のキムリアによる治療を提供可能な病院が限られた数であり、2022年4月2日時点では30施設に留まっていたことがある²⁷⁾。すなわち、再生医療等製品の普及率がまだまだ低い状況が理由として考えられる。さらに、回答者は、病院薬剤師のうち、がん専門薬剤師またはがん指導薬剤師に限定されること、薬学生のうち、本学薬学部博士課程に所属する学生に限定されることも限界点として挙げられる。また、比較対照群として一般用医薬品の添付文書を設定していないことから、再生医療等製品特有の結果とは言い難く、これらの限界点を踏まえて結果を解釈する必要があると考える。加えて、再生医療等製品の一般用医薬品の添付文書は記載項目が異なるため、単純比較ができない点も限界点として挙げられる^{28,29)}。このような限界点があるものの、再生医療等製品の薬学教育に関する研究論文が極めて少ない現状では、本研究の結果は、再生医療等製品の薬学教育の方向性を考える上で、役立つものと考えられた。

本研究の結果は、現在収集が可能な範囲での臨床現場の意見を集約したものである。今後、再生医療等製品が広く普及し、再生医療等製品の情報提供状況に関する臨床現場の意見をより正確に把握できる段階での研究が望まれる。

3-6 小括

本研究の結果、病院薬剤師と薬学生の再生医療等製品添付文書の重要度評価に差あることが確認された。臨床試験で得られた感染症、低 γ -グロブリン血漿、**Infusion reaction**等の副作用情報の重要度評価に有意差が認められた。これらの副作用情報についてスコア 5（最も重要度が高い）と回答した割合を分析したところ、病院薬剤師歴 11 年以上～20 年以下の中堅病院薬剤師と薬学生の間には有意差が認められた。有意差が生じた原因として、臨床現場での業務経験が影響している可能性がある。臨床現場での経験がないことから、薬学生は副作用情報を過小評価していることが示唆された。臨床現場へ質の高い薬剤師を輩出するためには、薬学生と病院薬剤師の重要度評価の乖離を解消する必要がある。近年日本国内においても薬学教育の分野で、大学卒業前から卒業後にわたる臨床研修を充実させる必要性が検討されている³²⁾。このような臨床研修の機会などを活用し、副作用に関する情報を薬学生に十分に説明し、危機意識をもって臨床現場での業務に臨めるように教育することが、再生医療等製品の薬学教育として必要になる。

総括

本研究は急変する社会情勢に合わせて整備されてきた新型コロナウイルス感染症ワクチンおよび再生医療等製品の安全管理プロセスを検証し、最適化に関する考察および政策提言を作成した。その結果、我々から発出すべき政策提言は以下の3点がある。①新型コロナウイルス感染症ワクチンの適正保存のための品質管理。②再生医療等製品の医療現場への情報提供に関する法整備。③臨床研修を活用した再生医療等製品の薬学教育。これらの政策提言は以下に記した第1章～第3章における検証を経て作成した。

まず第1章では、新型コロナウイルス感染症ワクチンのワクチン接種会場におけるワクチン廃棄事例、超低温フリーザーのメーカーHPによる情報提供とCSV実施状況を調査した。その結果、担当者の認知・教育不足による人為的ミスによる原因が多いこと、メーカーHPによる情報提供は充実しているものの、ワクチン接種会場の現場スタッフへの教訓訓練が十分ではないこと、CSVは未実施である状況が確認された。この状況を改善し、適切な品質管理プロセスを構築するため、超低温フリーザーのライフサイクルに応じた品質管理を政策提言にまとめた。続く第2章では、がん指導薬剤師またはがん専門薬剤師を対象者としたアンケート調査を実施した。キムリアの添付文書を具体例に挙げ、情報の重要度評価を実施した。その結果、重要度評価が高いものの、添付文書または最適使用推進ガイドラインに記載がなく、医療現場へ提供されていない情報があることが認められた。この情報は承認審査過程でPMDAが注意喚起の必要性を示すなど、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した情報であった。本研究では最適使用推進ガイドラインの作成フローに着目し、承認審査過程で議論に挙げた情報を盛り込むことが必要になると考察した。最後に第3章では、病院薬剤師（がん指導薬剤師またはがん専門薬剤師）と本学薬学部博士課程に所属する全学生を対象者とし、キムリアの添付文書に記載された情報の重要度をアンケート調査で確認し、両者の意識の乖離を解析した。その結果、臨床試験で得られた感染症、低 γ -グロブリン血漿、Infusion reaction等の副作用情報の重要度評価に有意差が認められた。有意差が生じた原因として、臨床現場での業務経験が影響している可能性が示唆された。この意識の乖離を解消するため、臨床研修の機会などを活用し、副作用に関する情報を薬学生に十分に説明し、危機意識をもって臨床現場での業務に臨めるようにすることが必要になると考察した。以上述べてきたように本研究では、これまで詳細な研究が実施されていなかった新型コロナウイルス感染症ワクチンのワクチン接種会場における品質管理や再生医療等製品の医療現場への情報提供に着目し、実態解明の調査を行うとともに課題を明らかにし、課題改善へ向けた考察および政策提言の作成を行った。すなわち本研究成果は、急変する社会情勢に合わせるため、急速に構築されてきた新型コロナウイルス感染症ワクチンおよび再生医療等製品の規制分野において、安全管理プロセスの最適化に寄与するものである。

謝辞

本研究を行う機会を与えて頂き、本研究の遂行及び論文を作成するにあたり終始懇切なる御指導、御鞭撻を賜りました、東京薬科大学 臨床薬剤学教室 下枝 貞彦 教授に深甚なる謝意を表します。

また、本研究の遂行及び論文を作成するにあたり、終始熱心な御指導、御助言を頂きました東京薬科大学 臨床薬剤学教室 平田 尚人 准教授、畔蒜 祐一郎 助教に心より厚く御礼申し上げます。

加えて、本論文を作成するにあたり、副査の労を御執りいただき、多大なる御指導、ご鞭撻を賜りました、東京薬科大学 医薬品安全管理学教室 杉浦 宗敏 教授、同 免疫学教室 安達 禎之 教授に深謝の意を表します。

さらに、研究を遂行するにあたり、御協力を頂きました、吉川 直貴 氏を初めとする東京薬科大学 臨床薬剤学教室 諸氏に心より御礼申し上げます。

最後に、応援し続けてくれた職場の皆様、そして社会人大学院生として研究することに御理解をいただき、協力してくれた妻、子供たち、両親に、この場を借りて心より感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 厚生労働省令第八十八号., 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, 2014年7月30日, https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81ab4167&dataType=0&pageNo=1 (2023年12月15日閲覧)
- 2) 一般社団法人日本QA研究会., GLPとは, 2015年3月30日
- 3) 厚生労働省., 新型コロナウイルス感染症に係る予防接種における職域接種のワクチン廃棄事案について (2022年1月31日時点), <https://www.mhlw.go.jp/content/000903148.pdf>. (2022年5月29日閲覧)
- 4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構., コミナティ筋注添付文書, 2021年10月改訂
- 5) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構., 医薬品/再生医療等製品の信頼性保証業務, <https://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/drugs/0001.html> (2023年4月30日閲覧)
- 6) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構., GMP/QMS/GCTP適合性調査業務, <https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/0001.html> (2023年4月30日閲覧)
- 7) 厚生労働省., 医薬品の適正流通 (GDP) ガイドライン, 2018年12月, <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000466215.pdf> (2023年12月15日閲覧)
- 8) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構., 再生医療等製品 (ヒト細胞加工製品) の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて, 2016年6月14日, <https://www.pmda.go.jp/files/000212850.pdf> (2023年12月15日閲覧)
- 9) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構., 承認された再生医療等製品の情報, <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/ctp/0001.html> (2023年12月15日閲覧)
- 10) 櫻枝香与, 大津史子, 後藤伸之., 病院薬剤師および薬局薬剤師が製薬企業に求める情報内容に関するアンケート調査, 医薬品情報学 2009 ; 11 (1) : 24-30.
- 11) 飯久保尚, 青柳吉博, 浅田和弘, 後藤伸之, 近澤洋平, 多田公揚, 柳瀬秀明, 若林進., 製薬企業ホームページにおける医薬品情報提供の利用性・利便性に関する意識調査, 医薬品情報学 2018 ; 19 (4) : 149-157.
- 12) 株式会社NTTデータ経営研究所., 第2回 再生医療に関する社会意識調査, <https://www.nttdata-strategy.com/newsrelease/180927.html> (2022年4月10日閲覧)
- 13) 株式会社NTTデータ経営研究所., 第3回 再生医療に関する社会意識調査, <https://www.nttdata-strategy.com/newsrelease/200604.html> (2022年4月10日閲覧)
- 14) 厚生労働省., コミナティ筋注審議結果報告書, 2021年11月10日, https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20211108001/672212000_30300AMX00231_A100_2.pdf (2023

- 年 12 月 15 日閲覧)
- 15) 一般社団法人日本ワクチン産業協会., ワクチン類の保管温度,
http://www.wakutin.or.jp/public/pdf/hokan_ondo.pdf (2022 年 11 月 3 日閲覧)
 - 16) 厚生労働省., 超低温冷凍庫 (-75°C対応ディープフリーザー) の割り当て等について, 2020 年 12 月 28 日, <https://www.mhlw.go.jp/content/000728180.pdf>. (2021 年 11 月 14 日閲覧)
 - 17) 株式会社 EBAC., ファイザーワクチン用ディープフリーザー「UD-80W74NF」ご利用中の皆様へ, <https://www.ebac.co.jp/wp-content/uploads/2021/06/811cbd85f28f0adde1942c3318b8c8cd-1.pdf> (2021 年 11 月 14 日閲覧)
 - 18) 厚生労働省., 医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドラインについて, 2010 年 10 月 21 日,
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb6573&dataType=1&pageNo=1 (2023 年 12 月 15 日閲覧)
 - 19) 厚生労働省, 医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドラインに関する質疑応答集(Q&A)について, 2010 年 10 月 21 日,
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb6574&dataType=1&pageNo=1 (2023 年 12 月 15 日閲覧)
 - 20) OECD., Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice, Application of GLP Principles to Computerised Systems, 9 November 2022,
[https://one.oecd.org/document/env/jm/mono\(2016\)13/en/pdf](https://one.oecd.org/document/env/jm/mono(2016)13/en/pdf) (2023 年 12 月 15 日閲覧)
 - 21) 一般財団法人日本品質保証機構., ISO 9001 (品質), https://www.jqa.jp/service_list/management/service/iso9001/flow.html (2021 年 11 月 18 日閲覧)
 - 22) 内閣官房., 新型コロナウイルス感染症対策の基本的対処方針, 2021 年 11 月 19 日 (2022 年 5 月 23 日変更), https://corona.go.jp/expert-meeting/pdf/kihon_r_20220523.pdf. (2022 年 6 月 13 日閲覧)
 - 23) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構., キムリア®点滴静注添付文書, 2021 年 4 月改訂 (第 5 版)
 - 24) 厚生労働省., キムリア®点滴静脈審議結果報告書, 2019 年 2 月 20 日, https://www.pmda.go.jp/regenerative_medicines/2019/R20190423001/300242000_23100FZX00002000_A100_1.pdf.pdf, https://www.pmda.go.jp/regenerative_medicines/2019/R20190423001/300242000_23100FZX00002000_A101_1.pdf.pdf (2022 年 6 月 4 日閲覧)
 - 25) 厚生労働省., 最適使用推進ガイドライン チサゲンレクルユーセル, 2019 年 5 月 (2021 年 4 月改訂)
 - 26) 厚生労働省., 最適使用推進ガイドラインの取扱いについて, 2022 年 9 月 30 日,
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc7062&dataType=1&pageNo=1 (2023 年 12 月 15 日閲覧)

- 27) ノバルティスファーマ株式会社., キムリア治療提供可能施設, https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/kymriah/medical_institution/ (2022年4月2日閲覧)
- 28) 厚生労働省., 再生医療等製品の添付文書の記載要領について, 2014年10月2日 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000060425.pdf> (2023年12月15日閲覧)
- 29) 厚生労働省., 医療用医薬品の添付文書等の記載要領について, 2017年10月2日 <https://www.pmda.go.jp/files/000218446.pdf> (2023年12月15日閲覧)
- 30) Katja P., Ulla L., Sanna P., Marja A., Integrating Internships with Professional Study in Pharmacy Education in Finland, *Am. J. Pharm. Educ.*, 78(9), 173, 1–9 (2014).
- 31) Sarah N., Lisa B., Pharmacy Internships: We Can Do Better, *Innov. Pharm.*, 9(4), 10, 1–3 (2018).
- 32) 公益財団法人日本薬剤師会., 日本薬剤師会政策提言 2022, 2022年5月, <https://www.nichiyaku.or.jp/assets/pdf/seisakuteigen2022.pdf> (2022年12月20日閲覧)
- 33) 國津侑貴, 上田智弘, 平大樹, 森田真也, 寺田智祐., 病院薬剤師が主導した薬学生の実務実習におけるルーブリック評価トライアル, *薬学教育* 2019 ; 3 : 1–8.
- 34) 大久保正人, 増田和司, 小林由佳, 中村貴子, 鈴木貴明, 石井伊都子., 病院実務実習について薬学部生に実施したポストアンケート調査, *医療薬学* 2021 ; 141 (5) : 731–742.
- 35) Keisuke S., Chiyomi O., Naoki Y., Yuichiro K., Naoto H., Sadahiko S., Survey of Hospital Pharmacist's Opinions Regarding Information Provision on Regenerative Medicine Products, *Pharmacometrics.*, in press.
- 36) 矢野良一., がん化学療法による好中球減少症のリスクファクターに関する研究, *医療薬学* 2014 ; 406 (6) : 317–333.
- 37) Scott C. H., Deborah P. J., Ching-Hon P., The Tumor Lysis Syndrome, *N. Engl. J. Med.*, 364(19), 1844–1854 (2011).

研究結果の掲載誌

- 1) Validation Required for Quality Assurance of Ultra-low Temperature Freezers in COVID-19 Vaccination Sites.

Keisuke Saso, Chiyomi Okamoto, Naoki Yoshikawa, Yuichiro Kurone, Naoto Hirata and Sadahiko Shimoeda., *Pharmacometrics.*, 103 (3/4), 97-105 (2022).

- 2) Survey of Hospital Pharmacist's Opinions Regarding Information Provision on Regenerative Medicine Products.

Keisuke Saso, Chiyomi Okamoto, Naoki Yoshikawa, Yuichiro Kurone, Naoto Hirata and Sadahiko Shimoeda, *Pharmacometrics.*, in press.

- 3) Research on Information to be Handled in Pharmaceutical Education for Regenerative Medicine Products Based on a Consciousness Survey Involving Board-certified Oncology or Senior Oncology Pharmacists.

Keisuke Saso, Chiyomi Okamoto, Naoki Yoshikawa, Yuichiro Kurone, Naoto Hirata and Sadahiko Shimoeda, *Medicine and Biology.*, in press.