

当性を示すこと。文献からの知見、情報を合理的に活用すること。

ア 物理的・化学的性質

- ・原料化学物質、添加剤、製造過程からの混入物、それらの残留量
- ・溶出物
- ・分解生成物
- ・当該原材料の性質、特徴

イ 細胞毒性試験

ウ 感作性試験

エ 刺激性・皮内反応試験

オ 急性全身毒性試験

カ 亜急性毒性試験

キ 遺伝毒性試験

ク エンドトキシン試験

ケ 埋植試験

コ 血液適合性試験

② 目的とする細胞・組織との相互作用について

細胞・組織との相互作用について、以下の事項を確認し、確認方法と結果を示すこと。

- ア 非細胞・組織成分が、想定される臨床適応に必要な細胞・組織の機能、生育能力、活性及び安定性に悪影響を与えないこと。
- イ 非細胞・組織成分との相互作用によって起こり得る、細胞の変異、形質転換、脱分化等を考慮し、その影響を評価すること。
- ウ 細胞との相互作用によって、想定される臨床適応において非細胞・組織成分に期待される性質が損なわれないこと。

- (3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合
細胞に遺伝子を導入して目的細胞を得ようとする場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。

① 目的遺伝子の構造、由来、入手方法、ク

ローニング方法及びセル・バンクの調製方法、管理方法、更新方法等に関する情報

② 導入遺伝子の性質

③ 目的遺伝子産物の構造、生物活性及び性質

④ 遺伝子導入構成体を作製するために必要なすべての原材料、性質、手順（遺伝子導入法、遺伝子導入用ベクターの由来、性質、入手方法等）

⑤ 遺伝子導入構成体の構造や特性

⑥ ベクターや遺伝子導入構成体を作製するための細胞やウイルスのバンク化、バンクの管理方法

遺伝子導入細胞の製造方法については、平成7年11月15日薬発第1062号厚生省薬務局長通知「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」の別添第2章等を参照すること。また、同通知の別記に準じて設定の妥当性等を明らかにすること

なお、「ヒトの細胞等」若しくは「分化する能力を有する、又は分化した細胞等であって、自然条件において個体に成育しないもの」以外の細胞等、「ウイルス」及び「ウイロイド」に対して遺伝子工学的改変を加える場合には、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に基づく手続きが必要となるので留意すること。

第2 製造工程

細胞・組織加工医薬品等の製造に当たっては、製造方法を明確にし、可能な限りその妥当性を検証し、品質の一定性を保持すること。

1 ロット構成の有無とロットの規定

製品がロットを構成するか否かを明らかにすること。ロットを構成する場合には、ロッ

トの内容について規定しておくこと。

2 細胞・組織の加工方法

原材料となる細胞・組織の受け入れから最終製品にいたる加工の方法の概要を示すとともに、具体的な処理内容及び必要な工程管理、品質管理の内容を明らかにすること。

(1)受け入れ検査

採取した細胞・組織について実施する受け入れのための試験検査の項目（例えば、採取収率、生存率、細胞・組織の特性解析、微生物試験等）と各項目の基準値を設定すること。確認申請段階にあっては、それまでに得られた試験検体での実測値を提示し、これらを踏まえた暫定値を示すこと。

(2)細菌、真菌、ウイルス等の不活化・除去

採取した細胞・組織について、その細胞生存率や表現型、遺伝形質及び特有の機能その他の特性及び品質に影響を及ぼさない範囲で、必要かつ可能な場合は細菌、真菌、ウイルス等を不活化又は除去する処理を行うこと。この点に関する方策と評価方法について明らかにすること。

(3)組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

採取した細胞・組織から製品を製造する初期の過程で行われる組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、洗浄等の方法を具体的に明らかにすること。特定細胞の単離を行う場合には、その確認方法について設定すること。

(4)培養工程

製造工程中に培養工程が含まれる場合は、培地、培養条件、培養期間、収率等を具体的に明らかにすること。

(5)細胞のバンク化について

細胞・組織加工医薬品等の製造のいずれかの過程で、細胞をバンク化する場合には、

その理由、セル・バンクの作製方法及びセル・バンクの特性解析、保存・維持・管理方法・更新方法その他の各作業工程や試験に関する手順等について詳細を明らかにし、妥当性を示すこと。ICH品質ガイドラインQ5D等を参考とすること

(6)加工工程中の取り違い及びクロスコンタミネーション防止対策について

自己細胞の加工にあたっては、加工工程中の取り違い及びクロスコンタミネーションの防止が重要であり、工程管理における防止対策を明らかにすること。

(7)採取した細胞・組織の一部保管

製品の製造や治療の成否の検証、患者等が感染症を発症した場合等の原因究明のために、採取した細胞・組織の一部等の適当な試料について、適切な期間これを保存することを考慮すること。

3 加工した細胞の特性解析

加工した細胞について、加工に伴う変化を調べるために、例えば、形態学的特徴、増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、その他適切な遺伝型あるいは表現型の指標を解析するとともに、必要に応じて機能解析を行うこと。

また、培養期間の妥当性及び細胞の安定性を評価するために、予定の培養期間を超えて培養した細胞において目的外の変化がないことを示すこと。

4 最終製品

最終製品の形態、包装等は、製品の無菌性及び純度を確保できるものでなければならず、その方策を明らかにすること。

5 製造方法の恒常性

自己由来ヒト細胞・組織加工医薬品等の製造に当たっては、製造工程を通じて、個別に加工した製品の細胞生存率や製品の使用目的、適用方法等からみた特徴（表現型の適切な指標、遺伝型の適切な指標、機能特性、目的とする細胞の含有率等）が製品（ロット）間で本質的に損なわれないことを、試験的検体を用いてあらかじめ評価しておくこと。

6 製造方法の変更

開発途中に製造方法を変更した場合、変更前の製造方法による製品を用いて得た試験成績を申請に使用するとき、製造方法変更前後の製品の同等性／同質性を示すこと。

第3 最終製品の品質管理

1 総論

自己由来ヒト細胞・組織加工医薬品等の品質管理全体方策としては、最終製品の規格及び試験方法の設定、個別患者への適用ごとの原材料の品質管理、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理の他、中間製品の品質管理を適正に行うこと等が挙げられる。

最終製品の規格及び試験方法については、対象とする細胞・組織の種類及び性質、製造方法、各製品の使用目的や使用方法、安定性、利用可能な試験法等によって異なると考えられるため、取り扱う細胞・組織によってこれらの違いを十分に考慮して設定すること。また、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理法、中間製品の品質管理等との相互補完関係を考慮に入れて、全体として品質管理の目的が達成されるとの観点から合理的に規格及び試験方法を設定し、その根拠を示すこと。なお、確認申請時においては、治験を実施する製品の品質として問題がないとみなせるこ

とを確認するもので、無菌性やマイコプラズマの否定など必須なものを除き、治験後に臨床成績と品質の関係を論ずるために必要な品質特性については、少数の試験的検体の実測値をもとにその変動をしかるべき範囲内に設定する暫定的な規格及び試験方法を設定することでもやむをえない。ただし、規格及び試験方法を含む品質管理法は治験の進行とともに充実・整備を図ること。

2 最終製品の品質管理法

最終製品について、以下に示す一般的な品質管理項目及び試験を参考として、必要で適切な規格及び試験方法を設定し、その根拠を明らかにすること。

ロットを構成しない製品を製造する場合は個別製品ごとに、ロットを構成する製品を製造する場合には、通常、各個別製品ではなくロットが品質管理の対象となるので、これを踏まえてそれぞれ適切な規格、試験方法を設定すること。

(1) 回収率並びに生存率

得られた細胞の数と生存率は、細胞採取及び製造工程全体が適切に実施されたか否かの指標の基本となるため、試験は最終製品等及び必要に応じて適切な製造工程の製品で測定すること。なお、確認申請段階では、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定規格を設定することでも良い。

(2) 確認試験

目的とする細胞・組織の生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、その他適切な遺伝型あるいは表現型の指標を選択して、目的とする細胞・組織であることを確認すること。

(3) 細胞の純度試験

目的細胞以外の異常増殖細胞、形質転換

細胞の有無や混入細胞の有無等の細胞の純度について、目的とする細胞・組織の由来、培養条件等の製造工程等を勘案し、必要に応じて試験項目、試験方法、判定基準を示すこと。なお、確認申請段階では、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定規格を設定することでも良い。

(4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験

細胞由来の各種目的外生理活性物質のうち、製品中での存在量如何では患者に安全性上の重大な影響を及ぼす可能性が明らかに想定される場合には、適切な許容量限度試験を設定すること。

(5) 製造工程由来不純物試験

原材料に存在するか、又は製造過程で非細胞・組織成分、培地成分、資材、試薬などに由来し、製品中に混入物、残留物、あるいは新たな生成物、分解物等として存在する可能性があるもので、かつ品質、安全性面からみて望ましくない物質等（例えば、ウシ胎児血清由来のアルブミン、抗生物質等）については、適切な試験を設定し、その存在を否定するか、又は存在許容量を規定すること。試験対象物質の選定や規格値の設定に当たっては、当該物質の除去に関するプロセス評価や当該物質に対する工程内管理試験の結果を考慮するとともに、設定の妥当性について明らかにすること。

確認申請段階では、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定規格を設定することでも良い。

(6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

最終製品について、患者に適用する前に無菌性（一般細菌、真菌否定）を試験により示すこと。また、適切なマイコプラズマ否定試験を実施すること。最終製品の無菌

試験等の結果が、患者への投与後にしか得られない場合には、投与後に無菌性等が否定された場合の対処方法をあらかじめ設定しておくこと。また、この場合、中間製品で無菌性を試験により示し、最終製品に至る工程の無菌性を厳密に管理する必要がある。さらに、あらかじめモデル検体を用いて全製造工程を通じて無菌性を確保できることを十分に評価しておく必要がある。また、以前に他の患者への適用例がある場合には、全例において試験により無菌性が確認されていること。ロットを構成する製品で密封性が保証されている場合には、代表例による試験でよい。適用ごとに試験を実施する必要がある場合で、無菌試験等の結果が、患者への投与後にしか得られない場合には、適用の可否は直近のデータを参考にすることになるが、この場合でも最終製品の無菌試験等は必ず行うこと。

凍結保存期間や加工に伴う細胞培養の期間が長期に及ぶ場合には一定期間ごとに無菌試験を行うことが望ましい。抗生物質は細胞培養系で極力使用しないことが望まれるが、使用した場合には、無菌試験に影響を及ぼさないよう処置すること。

(7) エンドトキシン試験

試料中の夾雑物の影響を考慮して試験を実施すること。また、原料となる細胞や最終製品で試験を行うことその他、工程内管理試験として設定することも考えられること。後者の場合、バリデーションの結果を含めて基準等を設定すること。規格値は必ずしも実測値によらず、日本薬局方で示されている最終製品の1回投与量をもとにした安全域を考慮して設定すればよい。

(8) ウイルス等の試験

HBV、HCV、HIV等のヒト由来のウイルス等については、細胞・組織採取時にドナーに対する検査を行うが、製造工程中に増幅の可能性がある場合には、中間製品、最終製品等について存在量に関する試験を実施すること。また、製造工程中で生物由来成分を使用する場合には、最終製品で当該成分由来のウイルス否定試験の実施を考慮すべき場合もあるかも知れない。しかし可能な限り、もとの成分段階での試験やプロセス評価で迷入が否定されていることが望ましい。

(9) 効能試験

幹細胞、リンパ球、遺伝子改変細胞、その他の細胞など、臨床使用目的や特性に応じた適切な効能試験の実施を考慮すべき場合もある。なお、確認申請段階では、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定規格を設定することでも良い。

(10) 力価試験

細胞・組織から分泌される特定の生理活性物質の分泌が当該細胞・組織加工医薬品等の効能又は効果の本質である場合には、その目的としている必要な効果を発揮することを示すために、当該生理活性物質に関する検査項目及び規格を設定すること。遺伝子を導入した場合の発現産物又は細胞から分泌される目的の生成物等について、力価、生産量等の規格を設定すること。なお、確認申請段階では、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定規格を設定することでも良い。

(11) 力学的適合性試験

一定の力学的強度を必要とする製品については、適用部位を考慮した力学的適合性及び耐久性を確認するための規格を設定すること。なお、確認申請段階では、少

数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定規格を設定することでも良い。

第3章 細胞・組織加工医薬品等の安定性

製品化した細胞・組織加工医薬品等又は重要な中間製品について、保存・流通期間や保存形態を十分考慮して、細胞の生存率、力価等に基づく適切な安定性試験を実施し、貯法及び有効期限を設定し、その妥当性を明らかにすること。特に凍結保管、解凍を行う場合には、凍結及び解凍操作による製品の安定性や規格への影響がないかを確認すること。また、必要に応じて標準的な製造期間を超える場合や標準的な保存期間を超える長期保存についても検討し、安定性の限界を確認すること。ただし、製品化後直ちに使用するような場合はこの限りではない。

また、製品化した細胞・組織加工医薬品等を運搬する場合には、運搬容器、運搬手順(温度管理等を含む)等を定め、その妥当性について明らかにすること。

第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験

製品の特性及び適用法から評価が必要と考えられる安全性関連事項について、技術的に可能であれば、科学的合理性のある範囲で、適切な動物を用いた試験又は *in vitro* での試験を実施すること。

なお、非細胞・組織成分や製造工程由来の不純物等については、可能な限り、理化学的分析法により評価すること。

ヒト由来の試験用検体は貴重であり、またヒト由来の製品を実験動物等で試験して必ずしも意義ある結果が得られるとは限らないの

で、動物由来の製品モデルを作成し適切な実験動物に適用する試験系により試験を行うことで、より有用な知見が得られると考えられる場合には、むしろ科学的合理性があるかも知れない。場合によっては動物細胞を用いる試験系も考慮し、このようなアプローチにより試験を行なった際には、その妥当性を明らかにすること。

以下には必要に応じて非臨床的に安全性を確認する際の参考にすべき事項と留意点の例を示した。これらは例示であって、合理性のない試験の実施を求める趣旨ではなく、製品の特性等を考慮して適切な試験を検討すること。

- 1 培養期間を超えて培養した細胞について、目的外の形質転換を起こしていないことを明らかにすること。
- 2 必要に応じて細胞・組織が産生する各種サイトカイン、成長因子等の生理活性物質の定量を行い、生体内へ適用したときの影響に関して考察を行うこと。
- 3 製品の適用が患者等の正常な細胞又は組織に影響を与える可能性について検討、考察すること。
- 4 製品、導入遺伝子の発現産物等による望ましくない免疫反応が生じる可能性について検討、考察すること。
- 5 製造工程で外来遺伝子の導入が行われている場合には、平成7年11月15日薬発第1062号厚生省薬務局長通知「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」に定めるところに準じて試験を行うこと。特に、ウイルスベクターを使用した場合には増殖性ウイルスがどの程度存在するかを検査するとともに、検査方法の適切性についても明らかにすること。

また、導入遺伝子並びにその産物の性状

について調査し、安全性についての説明を行うこと。細胞については、増殖性の変化、腫瘍形成及びがん化の可能性について考察し、説明を行うこと。

- 6 動物由来のモデル製品を含めて製品の入手が容易であり、かつ臨床上の適用に関連する有用な安全性情報が得られる可能性がある場合には、合理的に設計された一般毒性試験の実施を考慮すること。

なお、一般毒性試験の実施に当たっては、平成元年9月11日薬審1第24号等「医薬品の製造（輸入）承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」の別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」等を参照すること。

第5章 細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験

- 1 技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、実験動物、細胞等を用い、適切に設計された試験により、細胞・組織加工医薬品等の機能発現、作用持続性、医薬品・医療機器として期待される効果を検討すること。
- 2 遺伝子導入細胞にあつては、導入遺伝子からの目的産物の発現効率、発現の持続性、導入遺伝子の発現産物の生物活性、医薬品等として期待される効果等を検討すること。
- 3 適当な動物由来細胞・組織製品モデルや疾患モデル動物がある場合には、それを用いて治療効果を検討すること。
- 4 確認申請段階では、当該製品の効力又は性能による治療が他の治療法と比較したときはるかに勝れて期待できることが国内外の文献や知見等により合理的に明ら

かにされれば、必ずしも詳細な実験的検討は必要とされない。

象疾患、適用方法等を踏まえて適切に計画すること。

第6章 細胞・組織加工医薬品等の体内動態

- 1 製品を構成する細胞・組織及び導入遺伝子の発現産物について、技術的に可能で科学的合理性がある範囲で、実験動物での吸収、分布等の体内動態に関する試験等により、患者等に適用された製品中の細胞・組織の生存期間、効果持続期間を推測し、目的とする効果が十分得られることを明らかにすること。
- 2 当該細胞・組織が特定の部位（組織等）に到達して作用する場合には、その局在性を明らかにすること。

第7章 臨床試験

確認申請の際の安全性の評価は、有効性と
の比較考量により行われるものであり、細胞・組織加工医薬品等の予定している国内の治験計画について以下の項目を踏まえて評価すること。

- 1 対象疾患
- 2 対象とする被験者及び被験者から除外すべき患者の考え方
- 3 細胞・組織加工医薬品等の適用を含め、被験者に対して行われる治療内容
- 4 既存の治療法との比較を踏まえた臨床試験実施の妥当性
- 5 現在得られている情報から想定されるリスクやベネフィットを含め、被験者への説明事項の案

なお、臨床試験は、適切な試験デザイン、エンドポイントを設定して実施する必要があり、目的とする細胞・組織の由来、対

C.7 指針案の Q&A 案について

上記 C.1 から C.5 までの検討をふまえ、ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針の Q&A を以下のように作成した。

質問	回答
1. 目的	
本指針において提示される内容は確認申請を念頭においたものか。	本指針は、ヒト細胞・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のために必要な基本的要件を定めたものであり、確認申請だけでなく承認申請も念頭においている。確認申請の場合、申請に当たって添付すべき資料について本指針に示された要件や内容の深さをすべて満たすことを必ずしも求めている訳ではない。品質及び安全性の確保のための必要十分な資料は治験の進行とともに本指針に沿って充実整備されることを前提に、確認申請ではその趣旨に適う必要条件を満たし、合理的に作成された適切な資料を提出する必要がある。
本指針は誰が参考にすべきか。	医薬品や医療機器の研究開発や申請等を実施する企業、研究者のみならず、審査や評価

	に当たる者に対しても本指針は参考となる。
自己と同種の二つの指針があるが、自己と同種の違いについて、基本的に留意すべき点は何か。	両者の根本的な差異は、自己由来の細胞・組織を用いる場合には、その細胞・組織を介する感染症伝播のリスク及び免疫学的な問題が理論上無いことである。しかし、自己由来であっても、製造工程におけるクロスコンタミネーションの問題や製造従事者、医療従事者の安全上の問題は同種由来の場合と同様に存在する。また、培養工程においてウイルスが増殖するリスクを考慮することが必要な場合もある。さらに自己由来の場合、個別製品の製造となるので、それらの品質のばらつきを最小限度にとどめる工夫が必要な反面、製品レベルでの各種試験の実施に試験検体の量的制約がある。それらに留意した合理的品質確保方策（製造工程のより厳密な恒常性維持・管理など）を採用する必要がある。なお、自己由来であっても、遺伝子改変細胞の場合には相応の留意が必要である。
確認申請に必要なデータは、実際の生産での数値を必要とされるのか。	実際の患者由来の細胞・組織を用いたデータは必ずしも必要としない。患者以外の細胞・組織（モデル試験検体）を原材料として得たデータを用いてもよいが、その場合に

	は患者由来の細胞・組織を用いた場合へ外挿することの妥当性について説明が必要である。		
2. 定義			
自己細胞の指針の場合、「ドナー」は、「患者」と同義か。	実際の治療においては患者がドナーとなる。開発段階等において、試験製造を行う場合には、患者以外のドナーから採取した細胞・組織を使用する場合も想定される。	ドナーの安全性確保のためには、具体的などのような試験検査があるのか。	ドナーの安全性確保のために必要な試験検査は、採取する細胞・組織の種類、部位により異なるものであり、細胞・組織に応じて、必要により設定すること。例えば、採取に際して麻酔の使用が必要な場合の麻酔薬に対する過敏症の問診、採取部位の感染創の有無、全身状態を確認するための血液検査等が考えられる。
3. ドナーの安全性確保のために必要な試験検査の具体例			
組織・細胞のすべてに試験を実施する必要があるか。また、表現型や遺伝型の試験法の代表例は何か（第2の3にも共通）。	少数の試験検体を用いたデータを示すことでよい。また、ここにあげた指標は例として示したものであり、全ての指標について解析する必要はない。申請者が用いようとする細胞・組織の特性にあわせてケースバイケースで選択すればよいが、選択の妥当性については明らかにする必要がある。試験法の例としては、細胞特異的表面マーカー、産生物質等の表現型、核型分析、縦列型反復配列、遺伝子発現プロファイル等の遺伝子型の指標がある。	4. 成分の規格と最終製品の適用経路等の関係	各成分等の適格性の判定、規格の設定に当たっては、最終製品の適用経路等を考慮すること。」とあるが、もう少し具体的な説明を示してほしい。
遺伝型の指標を解析することを求めているが、例えば原材料としてどのような特性を遺伝型で示す必要があるか。	同上。	5. 成分の規格の内容	「すべての成分について説明し、選択理由…明確にすること。」とあるが、現実には培地メーカーから情報
			この趣旨は、生物材料由来の未知成分使用の回避、各成分の配合の必要性、妥当性の説明を求めるものであり、培地の設計の根拠について目的とする細胞・組織の培養に最適であることの説明を示すこと。なお、各成分の規格の設

か。	
9. ロット構成の有無とロットの規定	
1ロットの定義を示して欲しい。	同一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品の一群をいう（GMP 省令）。
ロット構成をするもの、しないものについて、具体例をあげてほしい。	例えば自家培養表皮において、原料となる自身の皮膚組織の採取も含め同一の製造工程で同時に 10 枚の製品が製造された場合にはこの 10 枚は同一ロットとみなすことが出来る。一方、別の部位、別の日時に採取された皮膚から製造された場合にはそれぞれが別ロットの製品となる。なお、1バイアルの製品のみが製造される場合にはロットを構成しない。
10. 受け入れ検査の具体的方法	
単離された細胞を受け入れる場合には、予め採取収率、生存率、細胞の特性解析、微生物試験等を行うことが可能だが、組織として受け入れ、	組織についての受け入れ検査は、目視検査等組織受け入れに必要な項目を規定し、細切、細胞分離等の処理後において採取収率、生存率、細胞・組織の特性解析、微生物試験等を確認することでよい。

受け入れ後に加工を行う場合は、大きさや目視による確認しかできないがよいか。	
細胞の生存率に目安はあるのか。	品質の恒常性確保の観点からは、臨床試験で有効性、性能及び安全性を確認した製品の品質と同等・同質のものが製造されることが基本である。臨床的な性能を発揮し、かつ安全性面での問題を生じさせないために必要な品質の規格項目のひとつとして規定すればよく、目的とする細胞によって規格値は異なるものであり、超えなければならない一定の基準値があるわけではない。但し設定値についてはその妥当性に関する相応の説明が必要である。なお、FDA が発出したドラフトガイダンス（2003年）では細胞生存率では70%を目安としており、「このレベルを達成できない場合、生存能力の規格が低くても、死亡した細胞と細胞残屑が、その薬剤の安全な投与および/または治療の効果に影響しないことを示すデータを提出すること」とされていることも参考とされたい。
11. 細菌・真菌・ウイルス等の具体的な不	

<p>活化、除去</p>		<p>下を起こすものもあり、予定の培養期間を超えた試験は適当でないのではないか。</p>	
<p>採取した細胞・組織について、必要かつ可能な場合はウイルス等の不活化又は除去を行うこととされているが、「必要かつ可能な場合」とはどのように考えればいいのか。</p>	<p>皮膚等体表面の組織に由来する細胞を原材料とする場合には、その後の製造工程で細菌等の不活化又は除去が可能である場合を除き、この段階での不活化又は除去が必要である。かつ、目的とする細胞・組織の特性、品質に影響を及ぼさない範囲や程度の処理を行う必要がある。</p>	<p>培養期間を超えて培養した細胞について目的外の変化を示す趣旨は何か。</p>	<p>培養工程を経て製造される細胞・組織製品では、目的とする細胞の形質を得るために必要な培養期間（継代数）はそれぞれの製品ごとに異なるが、培養条件の避けがたい変動があったり細胞の供給源が個々に異なっても設定した期間で目的外の変化が起きるようなことがあってはならない。予定の培養期間を超えて培養した細胞について目的外の変化が無いことを立証することは、設定した培養期間の妥当性と培養細胞の安定性を検証する基本的方策である。</p>
<p>1 2. 培養期間を超えて培養した細胞の確認の意義</p>		<p>1 3. 製造方法の恒常性</p>	
<p>培養期間を超えて培養した細胞について目的外の変化がないことを、製造ごとに全ての製品について示す必要があるのか。</p>	<p>製造ごとに実施する必要はなく、設計された加工工程の妥当性を示すため、試験検体を用いたモデル試験を実施して示すことでよい。</p>	<p>製造方法の恒常性等の評価について製造毎に全ての製品について行う必要はあるか。</p>	<p>製造工程の恒常性については製品の品質の恒常性を評価するために、数回の試験製造において製造された製品の品質が本質的に損なわれないことを評価すればよい。</p>
<p>「予定の培養期間を超えて培養した細胞において目的外の変化がないことを示すこと。」とされているが、細胞によっては、短期間に急激に機能低</p>	<p>培養期間の妥当性等を示すためには、培養期間を超えたデータが必要であり、試験検体を用いたモデル試験を実施する必要がある。</p>	<p>凍結保存の場合のマイコプラズマ否定試験について、凍結保存とは液体窒素保存</p>	<p>保存方法についての記載ではなく、年余に及ぶ保存に関するものである。</p>

<p>を指している のであって、 フリーザー保 存は指してい ないと考えて よいか？</p>		<p>重なドナーか らの細胞・組 織を中間製品 の品質管理の ために使用す ることは不合 理であり、実 施する場合で も顕微鏡観察 等の非破壊試 験で可能すべ きではない か。</p>	<p>ない。製造工程のどの段階で どのような試験検査を実施す るのか適当であるのかを十分 検討し、工程全体として最終 製品の品質を担保すればよい。 全体としての品質管理を 構築する際に、最終製品でな く、中間製品の管理で担保し たほうが合理的な場合もあ り、逆もある。中間製品での 管理であっても必ずしも破壊 検査でなく、継代時の培地を 用いた検査や顕微鏡検査など の非破壊検査でも実施可能で ある。</p>
<p>凍結保存期間 や長期の培養 の場合、一定 期間ごとに無 菌試験を行な うことが望ま しいとされて いるが、具体 的にどのぐら いの期間があ れば妥当と考 えられるの か。</p>	<p>一般にはマスターセルバンク やワーキングセルバンクの凍 結細胞を解凍し、使用を開始 する際に試験を行うのが合理 的である。申請者が必要に応 じて凍結保存期間中の試験を 設定すれば良いが、製造工程 中の凍結保存期間が数週間程 度のような場合には、通常不 要と思われる。また、培養期 間が長期に及ぶ場合にどの程 度の期間ごとに無菌試験が必 要であるかについては、培養 工程如何にもよるものであり 一律に規定することは難しい が、全工程を通じた無菌性の 確保の評価を試験的検体を用 いて行う中で、適切な期間を 検討することが必要である。</p>	<p>製造工程の妥 当性検証と一 定性の維持管 理法とある 660号（平成 12年6月30 日）「バリデー ション基準に ついて」に従 って行うこと が求められて いるのか。</p>	<p>細胞組織製品では、通常の医 薬品のようなバリデーション が必ずしも実施できない。試 験検体を使った試験製造を繰 り返して工程の妥当性を示 し、製品の特徴、性質などを 考慮した品質管理の方法を確 立すること。</p>
<p>14. 同等性と同質性の意味</p>		<p>マイコプラズ マの否定が必 須とあるが、 その他の材料 についてもマ イコプラズマ の存在を否定 したものを使</p>	<p>製造工程中の汚染可能性は否 定できないため、最終製品に おいてマイコプラズマ否定試 験は行う必要がある。なお、 ある工程以降について明らか にマイコプラズマ汚染の可能 性が否定できるのであれば、 当該工程の中間製品の評価を もって最終製品での評価の代</p>
<p>同等性及び同 質性とはどう いう意味か。</p>	<p>製品の品質・特性や安全性を 規定する指標において、その 内容（細胞特性・細胞純度等） や程度が臨床目的からみて許 容できる範囲の幅の中にある ことを意味する。</p>		
<p>15. 中間工程での品質管理の具体的方法</p>			
<p>「中間製品の 品質管理を適 正に」とされ ているが、貴</p>	<p>細胞・組織加工医薬品等の品 質管理は、製造工程全体で考 えるべきもので、中間製品で の検査を必須とするものでは</p>		

用すれば、最終製品におけるマイコプラズマ検査は必須でないと考えてよいか。	替とすることは可能と考える。
少数の試験的検体とは何か。	患者又は健常ボランティア等からのモデルとしての試験検体5検体程度をいう。健常ボランティア等の検体を用いた場合には患者由来の細胞・組織を用いた場合へ外挿することの妥当性について説明が必要である。
16. 確認試験、純度試験の具体的方法	
細胞の確認試験には、形態学的特徴についての目視又は顕微鏡での観察という非破壊試験も含まれるか。	細胞の顕微鏡的観察による形態学的特徴の検査によって、目的とする細胞であることを確認できる場合もある。細胞の特性に応じて適切な確認方法を設定すること。
最終製品の品質管理法の(1)~(10)の項目はすべてを最終製品で実施しなければならないのか。	指針に掲げられた(1)~(10)の最終製品の品質管理項目は、このすべての項目を最終製品で実施しなければならないのではなく、参考事例である。また、製造方法の恒常性を確認するための試験検体でのモデル試験で一定の結果が得られることが確認、説明できる項目は、最終製品ごとに必ずしも実施する必要はない。同様に、製造工程の中間段階での試験で最終製品の品質・安全性を担保できることが合理

	的に説明できる項目も最終製品での試験を必ずしも実施する必要はない。
純度試験は非破壊試験として目視又は顕微鏡による観察でも差し支えないか。	顕微鏡検査又は目視検査等による確認で目的とする細胞・組織の純度を確保できる場合もあるので、目的とする細胞・組織に応じて適切な品質管理法を選定すること。
品質管理に際して、標準物質は必要か。	品質管理試験において比較対照物質を必要とする試験の場合には、定性、定量、力価測定など目的に叶う適切な標準物質が必要である。エンドトキシンなど標準品が公的に設定、供給されているものはこれを使用すること。公的な標準物質以外のものについては、使用目的からみた品質及び管理法の妥当性を示すこと。
確認申請に際しての規格設定は厳密でなければならないか。	確認申請の時点では製品の製造経験が豊富とは言えない場合も想定されるため、その時点までに得られている情報に基づいた規格を暫定値として設定すればよい。治験実施期間中にデータを収集し適切な規格を設定すること。
17. 製造工程由来不純物試験	
製造工程由来不純物とし	製品の種類、臨床適用法等により存在許容量は異なり、一

<p>て、例えば、アルブミンや抗生物質については、どの程度の量が存在許容量と考えばいいのか。基準はあるのか。</p>	<p>定の基準値があるわけではない。確認申請の段階ではヒトに対する各不純物の安全性は不明な場合も考えられるが、不純物については製造工程で可能な限り減らすよう製造工程を検討する必要がある。確認申請においては非臨床試験、文献・報告、国内外における類似品等の情報等に基づき可能な限りその安全性と許容量について考察すること。その上で、確認申請段階では実測値をもとに暫定値をおきつつ、治験中に暫定値の妥当性についても評価していくこと。</p>	<p>行う目的は何か。活性を有するマイコプラズマによる宿主たる加工細胞への感染を否定することなのか、培養系での存在そのものを否定することのいずれか。</p>	<p>とである。</p>
<p>不純物について完全にその存在を否定することは科学的には困難であるが、「存在を否定する」とはどういう趣旨か。</p>	<p>「その存在を否定し」とは、適切な分析法により最終製剤中で検出限界以下であることを示すことでよい。また、試験検体を用いたモデル試験の繰り返しで恒常的に存在が否定された場合や、中間製剤で試験する場合は、必ずしも最終製剤の規格項目として設定する必要がないこともある。</p>	<p>「無菌試験及びマイコプラズマ否定試験」は、日本薬局方に従って実施するか。</p>	<p>細胞の由来、特性を踏まえて適切な試験法を実施すること。その場合、試験法の妥当性を示すこと。</p>
<p>「製造工程由来不純物」とはどのようなものが想定されているのか。</p>	<p>血清由来のアルブミンや抗生物質など培地の成分に由来するもの、細胞・組織を分散する目的で使用した酵素等が想定される。</p>	<p>「無菌試験及びマイコプラズマ否定試験」について、ロットを構成しない製剤の場合、多くは製剤自体の量が少ないことから、局方で規定されている最小の採取量を満たすことが予想される。この場合、どのように試験をすれ</p>	<p>無菌試験等は培養上清を対象として試験を実施してもよい。日本薬局方が適応できない場合には、可能な限り日本薬局方等の公定書を参考にし、その妥当性を説明すればよい。</p>
<p>18. 長期の凍結保存、培養の場合の定期的無菌試験の具体的方法</p>		<p>マイコプラズマ否定試験を</p>	<p>目的は、最終製剤でのマイコプラズマの汚染を否定するこ</p>

ばいいか。	
マイコプラズマ否定試験はどのような方法でやるのか。	日本薬局方を参照すること。
全製造工程を通じた評価を行うことにより、無菌的に製品を製造できることを確認する必要があるのか。	あらかじめ全製造工程の無菌性についての評価をする必要がある。
19. 以前の適用例、全例での無菌確認とは何か	
「以前に他の患者への適用例がある場合には、全例において試験により無菌性が確認されていること。」は、何を意味しているのか。	製品は、同一施設・同一工程により、製造されたものであることを前提に、我が国における治験段階で臨床投与前例がある場合や、海外で治験/臨床使用が行われている場合において該当する。
20. エンドトキシン試験の具体的実施方法(上清も可?)	
エンドトキシン試験の検体として、細胞そのものを用	培養上清を用いることでもよい。

いるのではなく、培養上清を用いて実施することによっていいか。	
「エンドトキシン試験」の基準は何か。	日本薬局方(参考情報 エンドトキシンの項)等を参考とすること。
細胞組織医療機器は、局所使用であり、注射等の投与からきた規格値とは、異なる。一律に硬膜以外は、5 EU/kg(体重)は、妥当といえるのか。	硬膜以外は血管内投与であっても5 EUであれば十分と考えられ、通常十分にこれを下回ることから適応部位ごとに規格値を個別に設定する必要はない。
21. ウイルス増幅の確認	
「HBV、HCV、HIV、HTLVを増殖させる可能性のある細胞の場合には、中間製品、最終製品等について、増殖可能性のあるウイルスについてその存在量に関する試験を実施し、」とあるが、ドナーがこれらのウイルスに感染	HBV、HCV、HIV、HTLVの宿主となる可能性のある細胞(HIV、HTLVについてのリンパ球、HBV、HCVについての肝細胞等)については、培養工程中にこれらのウイルスが増殖するおそれがある。ドナーの血清学的検査等により細胞・組織の採取時に感染が否定された場合であっても、ウインド・ピリオドの問題があるほか、製造工程中にヒト由来成分を使用する場合には当該成分由来してこれらのウイルスが迷入し増殖するおそれもあることから、細胞の種類と増殖の

<p>している場合にはその必要性があると考え、感染が確認できていない場合も必ず最終製品でウイルス量を確認しなければならないのか。</p>		<p>品においてはロットを構成しないため、この力価試験は不要ではないか。</p>	
<p>最終製品での試験は必要がないのではないか。</p>		<p>23. 動物試験の実施、必要性</p>	
<p>どのようなウイルスについて、最終製品でウイルス否定試験の実施を考慮すべきか。</p>	<p>製造工程中で使用される原材料等に存在する可能性のあるウイルスの種類及び製品となる細胞の宿主としての特性から、HBV、HCV、HIV、HTLV、パルボウイルス等の迷入の可能性がある場合は、これらのウイルス否定試験の実施を考慮する必要がある。</p>	<p>細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験に関し、安全性と有効性をどこまで動物実験で追求すべきか不明確である。小動物のみで良いのか、大動物まで行わなければならないのか、もし文献等により他施設にて安全性が示されている場合であれば動物を用いた試験は省略できるのか。</p>	<p>動物実験については、科学的に可能な範囲で実施を検討すること。少なくとも有効性については、既存治療と同等以上の効果が期待できることを何らかの方法で示す必要がある。確認申請段階では、同一の製造工程で得られた製品でのヒトでの有効性・安全性を示したデータを引用して説明することも可能かも知れない。動物種についてはケースバイケースであり、一律に示すことは困難であるが、例えば、抗がん剤であれば大動物のモデルが無い場合もあるだろうし、心筋梗塞の治療であればマウスの結果だけでは評価が難しいのではないかと考える。</p>
<p>22. 遺伝子導入以外の場合の力価試験の必要性</p>			
<p>遺伝子導入を行うことで目的の成分分泌能を高めている場合にはこの規定は重要であるが、単純な自己細胞・組織加工</p>	<p>力価試験の設定が必要と考えられる場合は、遺伝子改変細胞だけではないので、細胞の特性に応じて必要な場合に設定すること。</p>	<p>製品の特性及び適用法から評価が必要と、どのような場合が考えられるのか。</p>	<p>非臨床安全性試験の実施にあたって一律の試験が必要ということではなく、製品の特性及び臨床適用法から勘案して、必要と思われる安全性関連事項に着目して試験の実施を考慮して欲しいということである。これはある製品の開</p>

	<p>発を目指し、製品の特性及びその適用の関係について最も熟知している製造業者が可能な限り安全な製品を患者に供するという視点に立ち、それぞれのケースに応じて考えるべきことであって、一般的な回答が存在しているというものではない。開発側、評価側いずれにも挑戦的な領域であり、技術的に不可能なこと、科学的に非合理的な事を求めている訳ではないが、将来に向けて有用な知見や経験を蓄積していきたいところでもある。必要度の高さや内容面から言えば、例えば生体における本来の成長・修復機能から離れ、いわゆる補充療法的な使用から乖離するほど、それを念頭においた非臨床試験成績に基づく評価の必要度が高いと考えられる。すなわち、本来当該部位に存在しない細胞の種類や成熟段階のものを移植する場合は、非臨床試験の内容の範囲や実施を考慮する必要性が高い。また、多分化能を有する幹細胞は、体細胞と比較して腫瘍化の可能性が高いとも思われるので、それに配慮した試験を計画する必要があると考えられる。なお、確認申請時には、その趣旨が、当該製品の治験を開始するに当たって支障となる品質、安全性上の大きな問題が</p>		<p>あるかどうかの評価にあることを考慮して、製品の臨床上の有用性や治験開始の必要度の高さとの関係において実施した非臨床安全性試験の内容の範囲や必要度の妥当性を合理的に説明できることが重要である。さらに承認申請に必要な非臨床安全性試験は治験の進行度に応じて実施するという方策も考えられる。医薬品医療機器総合機構の相談を活用されたい。</p>
		<p>最終製品の造腫瘍性試験は必要か。</p>	<p>最終製品毎の造腫瘍性試験は必要ではない。非臨床安全性試験としての造腫瘍性試験については上記の通り一律に試験を課すのは合理的ではない。例えば自己由来細胞で文献上の知見や類似品の使用経験などから造腫瘍性が考えにくいものについては、培養期間を超えて培養した細胞について、目的外の形質転換を起こしていないことを明らかにすることでよい。</p>
		<p>効力・性能を裏付ける試験として動物を用いた試験の実施が求められているが、動物での結果をヒトに外挿できるのか。</p>	<p>細胞・組織加工医薬品等では、未知・未経験の要素が多い先端的医療であるため、既存治療と同等以上の有効性が期待される場合に限り使用することを基本原則としている。ヒトに一般的に適用するに当たっては、製品の効果が期待されることを何らかの形で示す必要があり、科学的に可能な範囲で動物実験の実施可能性</p>

	を検討すること。
非臨床試験により細胞製剤としての用法・用量設定の根拠を提示する中で、細胞数の設定はどのように行えばよいか。	細胞の種類、適用部位、適用方法等により異なるものであり、一律に示すことは難しい。必要に応じて独立行政法人医薬品医療機器総合機構の相談を活用されたい。
ヒト細胞を実験動物に投与し、吸収、分布等の体内動態をみることを、科学的合理性の範囲で明らかにする、とあるが、この結果をヒトへ外挿することはできないのではないのか。	技術的に可能で科学的合理性がある範囲で動物実験の実施の可能性を検討すること。可能であれば、動物由来の製品モデルを使用することも考えられる。
24. 不純物等の理化学的分析法	
「可能な限り、動物を用いた試験ではなく、理化学的分析法により評価すること。」としてい	「可能な限り」の趣旨は、不純物の安全性の評価は、動物を用いた試験等では示すのではなく、できる限り、理化学的分析法で存在量を示し、評価することを推奨するものである。

る趣旨は何か。	
25. 体内動態での局在性の解明方法	
体内動態について、局在性を示すこととされているが、どのように示せばいいのか。	技術的に可能で科学的合理性がある範囲で動物実験の実施の可能性を検討すること。可能であれば、動物由来の製品モデルを使用することも考えられる。
26. 別記	
理化学的分析法とは例えば何か。	生物学的試験に対置する用語である。すなわち、細胞やまるごとの動物 (in vitro や in vivo) を用いた試験ではなく、液体クロマトグラフィーやイムノアッセイなど一般的な分析法である。
臨床試験は比較臨床試験でなければならぬか。	臨床試験は、当該細胞・組織加工医薬品等の目的とする細胞の由来、適用方法、対象疾患、対象疾患に対する既存の治療法等を踏まえて適切にデザインする必要があるが、必ずしも比較臨床試験でなければならないというものではない。例えば、自己細胞・組織を採取部位と同じ部位に異所的でなく適用する場合で、評価指標が明らかであるような場合には、必ずしも比較臨床試験を実施する必要はない場合もある。

C.8 指針案について

上記 C.1 から C.5 までの検討をふまえ、ヒト（同種）細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（案）を作成した。

ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（案）

はじめに

1. 本指針は、ヒト由来細胞・組織のうち、同種由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の安全性及び品質確保のため必要な基本的要件を定めるものである。

しかしながら、細胞・組織加工医薬品等の種類や特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また、本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩である。本指針を一律に適用したり、本指針の内容が必要事項すべてを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もある。したがって、個々の医薬品等についての試験の実施や評価に際しては本指針の目的を踏まえ、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースの原則で柔軟に対応することが必要であること。

2. 平成 11 年 7 月 30 日付け医薬発第 906 号厚生省医薬安全局長「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」による確認申請時点における本指針への適合性の確認の趣旨は、当該細胞・組織加工医薬品等の治験を開始するに当たって支障となる品質及び安全性上の問題が存在するか否かの確認にある。

したがって、確認申請の場合、申請に当たって添付すべき資料について本指針に示された要件や内容をすべて充たすことを必ずしも求めている訳ではない。製造販売承認時における品質及び安全性の確保のための資料は治験の進行とともに本指針に沿って充実整備されることを前提に、確認申請では、当該時点でその趣旨に合う条件を充たし、合理的に作成された適切な資料を提出すること。

また、確認に必要とされる資料の範囲及び程度については、当該製品の由来、対象疾患、対象患者、適用部位、適用方法及び加工方法等により異なり、本指針では具体的に明らかなでないことも少なくないので、個別に独立行政法人医薬品医療機器総合機構の相談を受けることが望ましい。

3. 確認申請の記載要領については、別記を参照のこと。

第 1 章 総則

第 1 目的

本指針は、ヒト由来細胞・組織のうち、同種由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の品質及び安全性の確保のために必要な基本的要件を定めるものである。

第 2 定義

本指針における用語の定義は下記のとおりとする。

1 「細胞・組織の加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖、細胞の株化、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生