

## C.1.2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質について

目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質を明らかにし、その適格性を示すとともに、必要に応じて規格を設定し、適切な品質管理を行うことが必要である。

なお、生物由来製品又は特定生物由来製品を原材料として使用する場合は、その使用量を必要最小限とし、「生物由来原料基準」(平成 15 年 5 月 20 日厚生労働省告示第 210 号)を始めとする関連法令及び通知を遵守する必要がある。特に、ウイルス不活化／除去に関する情報を十分に評価する必要があるほか、遡及調査等を確保する方策についても明らかにするべきである。

細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質としては、1) 細胞培養で用いる培地の成分等、2) 最終製品の一部を構成する細胞・組織以外の原材料、3) 遺伝子工学的改変を加える際に用いられる遺伝子をはじめとするすべての原材料及び製造関連物質などが考えられる。その中で、特に以下の項目が論議的的となり、留意すべき点が明らかになった。

### C.1.2.1 細胞培養で用いる培地の成分等について

#### C.1.2.1.1 培養で用いる成分の適格性について

培地、添加成分(血清、成長因子及び抗生物質等)及び細胞の処理に用いる試薬等のすべての成分等についてその適格性を明らかにし、必要に応じて規格を設定すること。各成分等の適格性の判定及び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必要がある。適用経路は、静脈内・組織内適用か、体表面局所適用かなどを考慮して成分の規格設定の必要性や規格内容について検討する必要がある。例えば、

静脈内適用にあつては、体表面に局所的に適用する場合に比してより高い品質が求められるであろう。

#### C.1.2.1.2 培養で用いる成分の明確化、選択理由、品質管理、培地の設計の根拠及び培地の最終品について

培地に使用する成分は主成分のみならず使用するすべての成分について明らかにし、選択理由及び必要に応じて品質管理法等を明確にする必要がある。使用する培地は、生物材料由来の未知成分使用の回避及び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を説明するべきである。なお、各成分の規格の設定の必要性や基準値等については、最終製品の品質、安全性に及ぼす影響を考慮して規定する必要がある。

培地の構成成分が周知のもので、市販に品等が一般的に使用されているDMEM、MCDB、HAM、RPMIのような培地は1つのものでよい。しかし、これら市販の培地に改変を加えた場合は、その改変部分を明らかにし、その妥当性を適切に説明する必要がある。

すべての成分を含有した培地の最終品については、無菌性及び目的とした培養に適していることを判定するための性能試験を実施する必要がある。その他、工程管理上必要と思われる試験項目を規格として設定し、適切な品質管理を行う必要がある。

#### C.1.2.1.3 血清や血清由来成分の使用について

細胞組織製品の製造には、細胞活性化又は増殖等の加工に必須でなければ原則として細胞組織製品使用による感染症リスク低減の観点か

ら、使用するべきではない。やむをえず使用する際には次のことに留意する必要がある。

#### C.1.2.1.4 異種動物血清(ウシ胎児血清)の使用について

異種血清及び異種の血清に由来する成分については、細胞活性化又は増殖等の加工に必須でなければ使用するべきではない。特に繰り返して使用する可能性のある製品では可能な限り使用を避けるよう検討するべきである。血清等の使用が避けられない場合には、以下の点を考慮し、血清等からの細菌、真菌、ウイルス、プリオン等の混入・伝播を防止するとともに、最終製品から可能な限り除くよう処理方法等を検討するべきである。

- ①血清等の由来を明確にする必要がある。
- ②牛海綿状脳症発地域からの血清を極力避ける等感染症リスクの低減に努めるべきである。
- ③由来動物種に特異的なウイルスやマイコプラズマに関する適切な否定試験を行い、ウイルス等に汚染されていないことを確認した上で使用するべきである。
- ④細胞の活性化、増殖に影響を与えない範囲で細菌、真菌及びウイルス等に対する適切な不活化処理及び除去処理を行う必要もある。例えば、潜在的なウイルス混入の危険性を否定するために、必要に応じて加熱処理、フィルター処理、放射線処理、紫外線処理等を組み合わせて行うべきである。
- ⑤培養細胞でのウイルス感染のモニター、患者レベルでのウイルス性疾患の発症に対するモニター及び異種血清成分に対する抗体産生等の調査のために、使用した血清の一部を保管するべきである。

#### C.1.2.1.5 ヒト血清の使用について

同種血清の使用は一定の品質・安全性を確保することが困難なので使用を想定していない。使用する場合は異種血清以上に厳密な管理が必要である。自己血清を使用する際には、他の方策に比較してのメリット、量的確保に倫理的・技術的な問題がないか、細胞培養工程の恒常性確保に影響を及ぼさないかなど、使用の妥当性について適切な説明がなされる必要がある。

#### C.1.2.1.6 抗生物質の使用について

抗生物質の使用は極力避けるべきである。ただし製造初期の工程において抗生物質の使用が不可欠と考えられる場合には、その後の工程で可能な限り漸減を図るほか、その科学的理由、最終製品での推定残存量、患者に及ぼす影響などの面から妥当性を説明する必要がある。また、用いる抗生物質に過敏性の患者の場合には、抗生物質利用経歴のある製品による治療を適応すべきではない。なお、抗生物質を使用する場合でも十分に除去されることが立証される場合には、その使用を妨げるものではない。

#### C.1.2.1.7 成長因子を用いる場合

成長因子を用いる場合には、細胞培養特性の再現性を保証するために、例えば純度及び力価に関する規格を設定する等適切な品質管理法を示す必要がある。

#### C.1.2.1.8 その他の成分に関する留意点

最終製品に含有している可能性のある培地成分や操作のために用いられたその他の成分等については、生体に悪影響を及ぼさないものを選択する必要がある。

#### C.1.2.1.9 フィーダー細胞として異種動物由来

の細胞を用いる場合

平成 16 年 7 月 2 日付け医政研発第 0702001 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知『異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針』に基づく 3T3J2 株及び 3T3NIH 株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針について」等を参考に安全性を確保する必要がある。

#### C.1.2.2 非細胞・組織成分と組み合わせる場合

##### C.1.2.2.1 細胞・組織以外の原材料の品質及び安全性について

細胞・組織とともに最終製品の一部を構成する細胞・組織以外の原材料(マトリックス、医療材料、スキャフォールド、支持膜、ファイバー及びビーズ等)がある場合には、その品質及び安全性に関する知見について明らかにする必要がある。

その際、当該原材料の種類と特性、最終製品における形態・機能及び想定される臨床適応の観点から見た品質、安全性及び有効性評価との関連を勘案して、適切な情報を提供すること。生体吸収性材料を用いる場合には、分解生成物に関して必要な試験を実施する必要がある。

なお、必要な試験等については、平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的試験の基本的考え方について」等を参照し、試験結果及び当該原材料を使用することの妥当性を示す必要がある。さらに文献からの知見、情報を合理的に活用するべきである。

##### C.1.2.2.2 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関し、以下の事項

について、確認方法及び確認結果を示す必要がある。

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、形質転換及び脱分化等を考慮し、その影響を可能な範囲で評価すること。

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。

##### C.1.2.2.3 同種細胞・組織と適用部位を隔離する際の留意点

同種細胞・組織と適用部位を隔離する目的で非細胞・組織成分を使用する場合、次の項目を参考に効果、安全性を確認する必要がある。

- ①免疫隔離の程度
- ②細胞由来の目的生理活性物質の膜透過キネティクスと薬理効果
- ③栄養成分及び排泄物の拡散
- ④非細胞・組織成分が適用部位周辺に及ぼす影響

なお、非細胞・組織成分が適用部位周辺に及ぼす影響を検討する際には、移植した非細胞・組織成分が、周辺部位の細胞に対して、物理的、生物学的に著しく悪影響を及ぼさないことを確認する必要がある。また、それによる効果への影響についても検討される必要がある。

##### C.1.2.3 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する場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示す必要がある。

- ① 目的遺伝子の構造、由来、入手方法、クローニング方法並びにセル・バンクの調製方

法、管理方法及び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、性質及び手順(遺伝子導入法並びに遺伝子導入用ベクターの由来、性質及び入手方法等)
- 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及びバンクの管理方法

遺伝子導入細胞の製造方法については、平成7年11月15日付け薬発第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」別添「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」第2章等を参照する必要がある。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必要がある。

なお、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(平成15年法律第97号)に基づき、「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、「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、別途手続きが必要となるので留意する必要がある。

## C.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、可能な範囲でその妥当性を以下の項目で検証し、品質の一定性を保持する必要がある。

### C.2.1 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必要がある。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必要がある。ロット構成については、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。

### C.2.2 製造方法

原材料となる細胞・組織の受け入れから最終製品に至る製造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必要がある。

#### C.2.2.1 受入検査

原材料となる細胞・組織について、細胞・組織の種類や使用目的に応じて実施する受入のための試験検査の項目(例えば、目視検査、顕微鏡検査、採取収率、生存率、細胞・組織の特性解析及び微生物試験等)と各項目の判定基準を設定する必要がある。確認申請時においては、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でよい。

#### C.2.2.2 細菌・真菌・ウイルス等の不活化、除去法

原材料となる細胞・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、真菌及びウイルス

等の不活化又は除去する処理を行う必要がある。例えば、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適用可能でかつ合理的であると考えられる。不活化や除去処理を行った場合には、その方策と評価方法について明らかにしておく必要がある。

### C.2.2.3 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

原材料となる細胞・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、特定細胞の単離及びそれらの洗浄等の方法を明らかにする必要がある。特定細胞の単離を行う場合には、その確認方法を設定する必要がある。

### C.2.2.4 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、培養期間及び収率等を明らかにする必要がある。

### C.2.2.5 株化細胞樹立と使用の際の留意点

#### C.2.2.5.1 ドナーの選択と株化細胞の樹立、特性解析、品質保証と使用

同種由来製品の場合には、株化細胞を樹立し、それを製品製造の原材料とすることもある。株化細胞は、株化細胞の由来細胞・組織を提供した者の病歴・既往歴・家族歴等の取得、株化細胞の疾病関連遺伝子解析等を行うことで遺伝的背景を理解したうえで、当該情報等から株化細胞由来製品の利用に伴う疾患発症の危険性を可能な限り忌避した上で樹立、使用すべきである。しかし、病歴・既往歴・家族歴等の十分な取得が困難であることも予想され、また疾患関連遺伝子

解析等により疾患発症危険性がすべて予測できるものではないため、これら不確定性に伴う製品利用による疾患発症の危険性に関し、製造業者も治療を受ける者も主体的に理解したうえで用いるべきである。いずれにしても樹立の方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにする必要がある。また、株化細胞の品質の均質性および安定性を保持するため、必要な特性解析要件(細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型など)を同定してその基準を設定するとともに、安定性を維持したまま増殖が可能な継代数を示す必要がある。

#### C.2.2.5.2 株化細胞の腫瘍形成及びがん化の可能性の検討について

株化細胞に関しては、適切な動物モデル等を利用し、腫瘍形成及びがん化の可能性について考察し、明らかにする必要がある。この際、細胞・組織の由来、加工方法などを考慮し、また、これまでに得られている知見を踏まえて、例えば、以下のような方法により、腫瘍形成及びがん化の可能性について適切に評価する必要がある。

- ・継代数を重ね培養しても細胞特性に変化がないことの確認
- ・軟寒天培地法
- ・ヌードマウスその他免疫不全動物の皮下に細胞を移植し腫瘍形成の有無の確認

#### C.2.2.6 細胞のバンク化

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、妥当性を示す必要がある。その際、平成12年7月14日付け医薬審第873

号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析について」等を参考とすること。

#### C.2.2.7 製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策

細胞・組織加工医薬品等の製造にあたっては、製造工程中の取り違え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必要がある。

#### C.2.3 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又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必要がある。

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必要がある。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。しかし、目的外の変化が無いことを製造ごとに全ての製品について示す必要は無く、試験検体を用いたモデル試験を実施して設計された加工工程の妥当性を示すことでよい、との趣旨であ

る。

#### C.2.4 最終製品の形態、包装

最終製品の形態、包装は、製品の品質を確保できるものでなければならない。

#### C.2.5 製造方法の恒常性

細胞・組織加工医薬品等の製造にあたっては、製造工程を通じて、個別に加工した製品の細胞数、細胞生存率並びに製品の使用目的及び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、機能特性及び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必要がある。この評価の趣旨は全ての製品について行う必要があるということではなく、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、ということである。

製造工程中の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など、無菌性が確保されることを確認する必要がある。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。

### C.2.6 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は、製造方法変更前後の製品の同等性／同質性を示す必要がある。同等性／同質性とは、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。

## C.3 最終製品の品質管理

### C.3.1 品質管理の基本的考え方

細胞・組織加工医薬品等の品質管理全体方針としては、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、その根拠を示すべきである。

なお、確認申請時は、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ことを目的としている。したがって、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

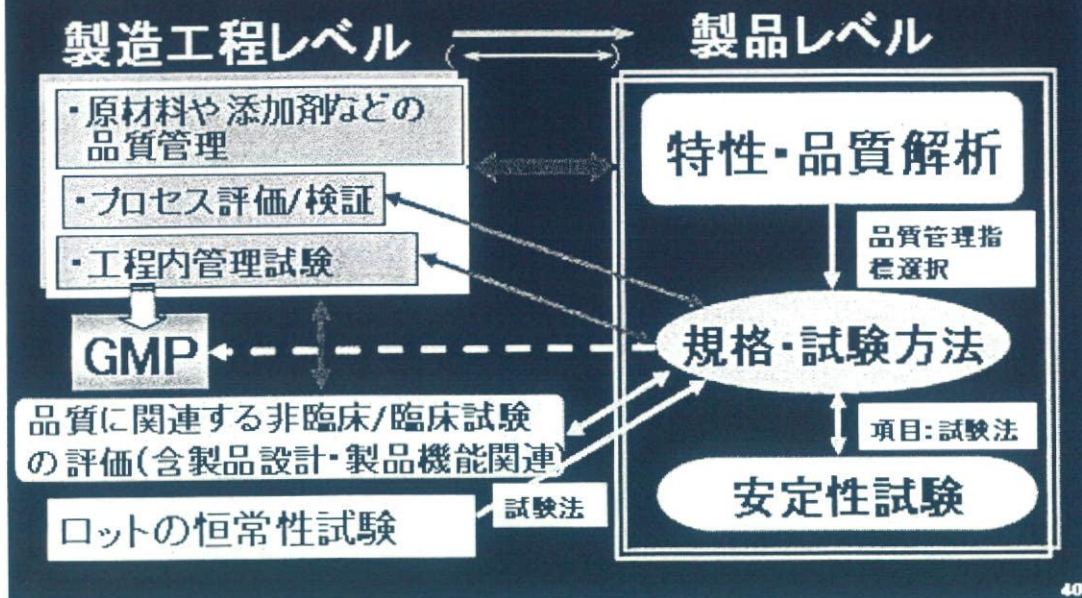
品質特性については、患者又は健常ボランティア等からのモデルとしての試験検体5検体程度の少数の試験的検体を用いた実測値をもとにその変動をしかるべき範囲内に設定する暫定的な規格及び試験方法を設定することで差し支えないと考えられる。ただし、規格及び試験方法を含む品質管理法は治験の進行とともに充実・整備を図る必要がある。なお、健常ボランティア等の検体を用いた場合には患者由来の細胞・組織を用いた場合への外挿することの妥当性について説明が必要である。

### C.3.2 中間工程での品質管理

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が適当であるのかを十分に検討し、工程全体として最終製品の品質を担保すればよいと思われる。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方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。

### C.3.3 最終製品の品質管理法

## 製品の品質確保方策全体を構成する要素



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必要がある。あくまで、これらの例示した11試験項目は、最終製品の品質管理項目として考えられるものであり、この全ての項目を実施しなければならないものではない。

- ① 細胞数並びに生存率
- ② 確認試験
- ③ 細胞の純度試験
- ④ 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験
- ⑤ 製造工程由来不純物試験
- ⑥ 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験
- ⑦ エンドトキシン試験
- ⑧ ウイルス試験
- ⑨ 効能試験
- ⑩ 力価試験
- ⑪ 力学的適合性試験

また、製品の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、必ずしも最終製品で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。

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各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必要がある。

### C.3.3.1 細胞の生存率

得られた細胞の数と生存率は、最終製品又は必要に応じて適切な製造工程の製品で測定する必要がある。なお、確認申請時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良いと考えられる。

ここで、細胞の生存率に関して目安はあるかとの問いかけがある。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及び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になると思われる。

#### C.3.3.2 確認試験

目的とする細胞・組織の形態学的特徴、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必要がある。

#### C.3.3.3 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、試験方法及び判定基準を示す必要がある。なお、確認申請時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良いと考えられる。

#### C.3.3.4 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必要がある。なお、確認申請時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良いと考えられる。

#### C.3.3.5 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、試薬等に由来し、製品中に混入物、残留物、又は新たな生成物、分解物等として存在する可能性があるもので、かつ、品質、安全性の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、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してその存在を否定するか、又は適切な試験を設定して存在許容量を規定する必要がある。試験対象物質の選定及び規格値の設定に当たっては、設定の妥当性について明らかにする必要がある。なお、確認申請時は、暫定的な規格を設定することでも良いと考えられる。

なお、アルブミン、抗生物質等の許容量については、製品の種類、臨床適用法等により存在許容量は異なり、一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必要がある。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

でも評価して行くべきである。

### C.3.3.6 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(一般細菌及び真菌否定)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、同一施設・同一工程で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べきである。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必要がある。

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。

なお、無菌試験及びマイコプラズマ否定試験は、細胞の由来、特性を踏まえ適切な試験法を実施し、その妥当性を示す必要がある。ロットを構成しない製品の場合、多くは製品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出来ないことが予想される。その場合、無菌試験等は培養上清を対象として試験を実施することも可能である。日本薬局方が直接適用できない場合でも、可能な限り日本薬

局方等の公定書を参考にして試験を立案し、その妥当性を説明するべきである。

### C.3.3.7 エンドトキシン試験の実施の際の留意点

エンドトキシン試験の検体として、培養上清を用いた実施も可能である。エンドキシンの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回投与量を基にした安全域を考慮して設定すればよい。すなわち、エンドキシンの規格値として硬膜以外は血管内投与であっても5EU/kg(体重)であれば十分と考えられる。適応部位ごとに規格値を個別に設定する必要はない。エンドトキシンがヒトに及ぼす影響は1回投与あたりの影響を考慮することで良い。複数回治療を行う場合においても使用全量を考慮した規格値を設定することは不要である。また、工程管理試験として設定することも考えられるが、その場合には、バリデーションの結果を含めて基準等を設定し、その妥当性が説明される必要がある。

### C.3.3.8 ウイルス試験

HBV、HCV、HIV、HTLVを増殖させる可能性のある細胞(例えばHIV、HTLVについてのリンパ球、HBV、HCVについての肝細胞等)の場合には、培養工程中でウイルスが増殖するおそれがある。また、ドナーの血清学的検査等により感染が否定された場合でも、ウインドウ期の問題があるほか、製造工程中に用いるヒト由来成分に由来するウイルスの迷入の可能性もある。したがって、細胞の種類と増殖の可能性のあるウイルス、ヒト由来成分の使用の有無等を考慮して、最終製品でウイルス試験を実施する必要がある。自己由来で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、細胞・組織加工医薬品等の投与が患者の不利益にならないことを確認する必要がある。同種由来製品においても、バンク化されておらず、ウィンドピリオドが否定できず、HBV、HCV、HIV 等を製造工程中に増殖する可能性のある細胞を用いる際には同様である。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。

#### C.3.3.9 効能試験

幹細胞、リンパ球、遺伝子改変細胞その他の細胞等、臨床使用目的又は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、確認申請時においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することも良いと考えられる。

#### C.3.3.10 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必要がある。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必要がある。なお、確認申請時においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することも良いと考えられる。

#### C.3.3.11 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必要がある。なお、確認申請時においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することも良いと考えられる。

#### C.4 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それらの中間製品について、保存・流通期間及び保存形態を十分考慮して、細胞の生存率及び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必要がある。特に凍結保管及び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必要がある。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、安定性の限界を可能な範囲で確認する必要がある。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、運搬容器及び運搬手順(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必要がある。

#### C.5 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験

##### C.5.1 製品の特性及び適用法を考慮した技術的に可能で科学的合理性がある範囲での試験の実施

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

することが重要である。ただし、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り、一般的な回答はない。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わけではないが、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、非臨床試験の内容をよく検討する必要がある。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。また、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が可能な場合もある。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。

### C.5.2 不純物等の安全性に関する試験

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、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が合理的であると思われる。

### C.5.3 動物由来製品モデルやモデル動物・細胞による試験

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。

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。

### C.5.4 動物種

動物種の実験動物種についてはケースバイケースのアプローチが妥当である。例えば、抗がん剤であれば大動物のモデルが無い場合も想定される。また、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

### C.5.5 非臨床安全性確認に際しての参考事項及び留意点

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及び留意点の例を示す。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必要がある。

- 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。なお、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、C.4.5.1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によりよい。
- 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) 製品及び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) 株化細胞を用いた場合には製造した細胞組織製品に関して、適切な動物モデル等を利用し、腫瘍形成及びがん化の可能性について考察し、明らかにすること(同種)。
- 6) 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日付け薬発第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、導入遺伝子及びその産物の性状について調査し、安全性について明らかにすること。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、明らかにすること。

- 7) 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、一般毒性試験は、細胞について実施を求めているわけではない。細胞の産生物質について実施することを念頭においている。なお、実施する場合も、一般毒性試験全ての項目について求めているわけではなく、細胞特性を考慮し、技術的に可能で、かつ、科学的合理性がある範囲で実施すればよい。

一般毒性試験の実施に当たっては、平成元年9月11日付け薬審1第24号厚生省薬務局新医薬品課長・審査課長連名通知「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。

## C.6 細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験

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。したがって、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

ある。一方で、ヒト細胞のヒトにおける有効性を動物レベルで明確に示すことは、必ずしも容易ではない。これらの諸点をふまえ、科学的に可能な範囲で動物実験の実施可能性を検討することが望まれる。検討に当たっての参考事項及び留意点を以下に例示する。

1. 技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、実験動物又は細胞等を用い、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、作用持続性及び医薬品・医療機器として期待される効果を検討する必要がある。
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及び発現の持続性、導入遺伝子の発現産物の生物活性並びに医薬品等として期待される効果等を検討する必要がある。
3. 適当な動物由来細胞・組織製品モデル又は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必要がある。
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優れて期待できることが国内外の文献又は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。

#### C.7 細胞・組織加工医薬品等の体内動態

細胞・組織加工医薬品等の体内動態試験については、ヒト細胞を実験動物に投与して得られた、吸収、分布等の体内動態がどれほどヒトへの外挿ができるのか、その妥当性については明確な答えはない。一方で、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や、可能であれば、動物由来の製品モデルの使用を考慮することは必要である。

検討に当たっての参考事項及び留意点を以下に例示する。

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、かつ、科学的合理性がある範囲で、実験動物での吸収及び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。

#### C.8 臨床試験

確認申請の段階における安全性については、臨床上的有用性を勘案して評価されるものであり、細胞・組織加工医薬品等について予定され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必要がある。

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及び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及びエンドポイントを設定して実施するべきであり、目的とする細胞・組織の由来、対象疾患及び適用方法等を踏まえて適切に計画する必要がある。

##### C.8.1 比較臨床試験の要否

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.8.2 内科領域からみた展望

内科領域における自己及び同種由来のヒト細胞・組織加工医薬品の使用は、外科領域に比べると少数にとどまっているが、老化関連疾患（動脈硬化、骨粗鬆症、痴呆等）の増加に伴い、適用が拡大されることが予想される。ただし、このような疾患は全身性であったり、広範である場合が多く、細胞や組織をどのように使用していくのかは今後の課題であると思われる。

#### D. 結論

従来の指針にはいくつかの問題点が指摘されていたが、今回の指針で、特にQ&Aの充実により大きな改善がなされたと考えられる。

まず、従来の指針に書いてあった検査項目の指標は、これを全て行うべきものか、単なる例示なのかが曖昧で、被審査者、審査者双方の過剰な反応を生んでいたが、今回の指針では、指標は例示であること、その内容はケースバイケースで行ってよいことを明記しているため、そのような事態をかなり避けることができると考えられる。その一方で、被審査者は、指標の選択に関して、十分に正当化することが求められるであろう。

次いで、従来の指針では自己と同種を区別した配慮が十分とは言えなかったが、本指針ではそ

の本質的な差違に関して言及し、ロットの定義や、試験の行い方や、データの取り方、造腫瘍性試験等についても細かく述べている。

確認申請と承認申請とのレベルの違いにも言及しており、確認申請時に、承認申請レベルのデータは必ずしも必要ないことを明記している。規格設定等に関して、確認申請時は、暫定値でよい旨明記し、被審査者の過剰な労力を回避している。

上記に示すように、被審査者、審査者ともに適用されるルールを整備し、両者にとって負担となっていた、過剰に裁量権が存在する領域を少なくしていくことで、過大な労力と過大な責任を回避することができ、よりスムーズな規則の運用がなされ、当該領域の研究および開発が活性化されることを期待している。

外科的領域の視点からみた検討

要旨

細胞・組織利用製品による再生医療は、ヒトの臓器や組織の確保が難しいわが国の医療状況下において強く期待されており、研究の進歩に伴う技術的な実現可能性の高まりとともに、医療としての実用化を望む声ますます強くなっている。その一方で、これらの製品は新規性が高いためリスク予測が難しく知見も限られている。

再生医療に使用される細胞・組織利用製品に関する現行規制を、急速に発展する学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、国際的動向等を反映したものとするための見直し策について検討し、必要ならばより適切な安全性評価基準を作成するなど規制環境のさらなる充実整備を図ることにより、わが国の再生医療の適正な推進基盤とすることを目的としている本研究において、特に重篤な疾患を対象とする外科的な観点から、細胞組織利用医薬品医療機器による治療の対象疾患に関して検討を加え、具体的な対象領域として、重症心不全への再生医療にかかる安全性基準の基本的考え方を述べる。

A. 目的

これまで造血幹細胞移植をはじめ体性幹細胞を用いた細胞治療が盛んに行われてきた。現在、体性幹細胞を体外で増幅させ様々な再生医療に応用する研究も盛んに行われており、細胞工学・組織工学技術が日進月歩で発展、これら知見を基盤とし、拡張型心筋症などで変性・壊死に陥った組織の機能を補う再生医療臨床研究も開始されている。今後これら体性幹細胞を用いる臨床研究が、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づき、厚生労働大臣の意見を聴いた上で適切に推進さ

れるものと認識している。

幹細胞は体性幹細胞のみではない。近年知見の蓄積が著しい胚性幹細胞株、昨年報告されたヒト iPS 細胞株も、再生医療における細胞源として期待が大きい。これら幹細胞を用いて再生医療を臨床実現するには、科学的にみても医学的に見ても未だ不明な点も残されていることも事実であり、体外増幅あるいは移植後における細胞の癌化の可能性など安全性を危惧する声がある。一方で、イノベーションの促進・社会還元の一層の加速・国民福祉へ寄与すべきとの観点もあり、国民の公衆



衛生上の安全安心の担保という観点とともに、適正に再生医療を評価・推進することが肝要である。

これらの研究成果により、再生医療の規制の枠組みなど、制度のあり方を行政的に検討する際の基本的な資料として活用し、安全性評価のためのガイダンスの整備を行う。確認申請資料の内容やガイダンスの整備を行なうことにより、細胞・組織利用製品等の申請や承認の円滑化が図られ、既存の医薬品や医療機器では治療が不可能であった疾患に対して、新たな治療法の開発が促進されるなど、わが国の再生医療の発展に寄与すると考えられる。その結果、ひいては国民の保健・医療の向上に大いに貢献する可能性につながるものと期待される。

## B. 方法

細胞組織利用医薬品医療機器を用いて治療する際の対象疾患に関する基本的考え方はとして、

- (1) 対象疾患重篤度からの分類
- (2) 移植後の被移植細胞の体内挙動からの分類
- (3) ほぼ均一な細胞集団を用いる再生医療の3点から検討を加えた。

ついで、重症心不全治療にかかる安全性基準についての基本的考え方を示す。

## C. 結果

### C-1. 再生医療の対象疾患等について

#### C-1-1. 対象疾患重篤度からの分類

対象疾患の重篤度と、臨床研究における有効性・安全性の均衡の観点から議論を進める。再生医療は科学的に不明な点も多いため、まずは重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を

著しく損なう疾患又は一定程度身体の機能若しくは形態を損なうことによりQOL（生活の質）を著しく損なう疾患をまずは対象とすべきであり、また対象疾患のなかでも特に重症度分類が高い患者群を選択すべきであろう。これは、このような重症度が高い患者では、そのほか有効と思われる治療選択肢が少ないからである。再生威容による治療の効果が、現在可能な他の治療と比較して優れていると予測されるものであるべきであり、現在可能な他の治療法が選択肢として「現に」提供できるのであれば、臨床研究への参加により適切な治療を享受する機会、すなわち「得られる利益が、不利益を上回る」機会を逸しさせしめたのではないかと、という疑義が生じる可能性も否定できない。また、被験者からみても、自己責任において一縷の望みにかける、という被投が首肯しうる状況である。先行臨床試験により有効性・安全性が確保できるようであれば、対象疾患における重篤度の範囲を重症から軽症へと適応拡大するという方策が望まれる。私ども大阪大学大学院医学系研究科外科学講座心臓血管外科で行なっている「重症心不全に対する自己骨格筋芽細胞シート移植による治療法の開発」においても、対象疾患は拡張型心筋症という重篤な疾患であり、またそのなかでも補助人工心臓が装着され、心移植によってのみ治療が可能であるが、心移植が現に行なえていない患者さんを対象とすることとしている。今後、有効性・安全性が確保できれば、補助人工心臓非装着の患者さんに対象を拡大したいと考えている。

#### C-1-2. 移植後の被移植細胞の体内挙動からの分類

特に安全性確保の観点から、移植・投与後の被移植・投与細胞の体内挙動との観点は不

可欠であろう。

1) 移植・投与後増殖性を期待する疾患であるか

現在、再生医療は「サイトカインセラピー」であって、分化誘導した細胞が生着機能するのではない、という議論もある。サイトカインセラピーでは、移植した細胞は早晩死滅する。加えて、例えば我々の行なっている骨格筋芽細胞シートは、生着するが体内で細胞が増殖しない。一方で、細胞治療としてこれまで行なわれてきた造血幹細胞移植は、骨髄に輸注した細胞が生着し機能するものであり、また造血幹細胞あるいは臍帯血幹細胞を体外増幅して投与・移植する場合もそうである。安全性を担保するために、*in vitro*において染色体異常等を検討することとなるが、体内にて増殖を期待する疾患で臨床利用する場合には特に注意が必要であると考えられる。*in vitro*における染色体異常等の検索がどこまで行なわれたかにより、利用できる対象疾患も限定されるべきであろう。

2) 移植・投与後体内局在性

細胞組織由来医薬品医療機器を被験者に投与あるいは移植する場合、細胞として移植する場合と、細胞シートなどのように「組織」として移植する場合とが想定される。特に、単一細胞として静脈注射など経血管的投与の場合はとくに全身に散布されるため、未分化な細胞が局所にて腫瘍を形成する危険性があることを念頭に置くべきであろう。

また、安全性を確保するように努力を惜しまないとしても、腫瘍形成などの可能性は零にはならない。通常の治療においても、つねにリスクはあるものであって、再生医療にのみ過剰な安全性を求めることは、医療の世界から見ても均衡にかけるものである。万が一、

移植・投与した細胞が腫瘍形成してしまっても、表層からアクセスできるか観察しうる組織であれば、発見・摘出可能である。安全性の観点から、このような考え方も可能であるかもしれない。

C-1-3. ほぼ均一な細胞集団を用いる再生医療であるか

例えば心筋は血管を除くと心筋細胞よりなる均一性の高い臓器であり、角膜内皮層は内皮細胞よりなる均一な臓器である。一方、例えば腎臓を再生しようと試みる場合、均一な細胞集団では機能しないため、複雑な分化培養系を用いざるを得ず、複雑性を増すほど適切に分化培養できない危険性が高まるであろう。従って、当面再生医療を試みる場合、「単純・単一」な培養系で再生可能な臓器・疾患を対象として試行し、順次複雑な分化培養系による再生医療に進むべきであろう。

C-2. 重症心不全治療にかかる安全性基準についての基本的考え方（具体的な事案として）

重症心不全治療を目的とした細胞・組織加工医薬品等について、品質・有効性・安全性の評価にあたって留意すべき点項目を以下に示す。具体的な基準などは、ケースバイケースで柔軟に対応すべきであろう。

C-2-1. 非臨床評価について

動物に細胞・組織加工医薬品等を適用して有効性・安全性を評価する際には、対象疾患を考慮して疾患モデル動物を作成すること。疾患モデル動物作成方法の例として、冠動脈結さつによる心筋梗塞モデル、または *overdriving* 法による拡張型心筋症モデル等が挙げられる。また、動物への適用・

投与方法は、可能な限り臨床でのそれを反映するべきであろう。

### (1) 安全性の評価

#### ① 催不整脈性に関する検討

催不整脈性に関しては、普遍的に受容されたモデル動物は確立されていないため、対象疾患等を考慮して作成した疾患モデル動物を用いるべきである。

疾患モデル動物において、細胞・組織加工医薬品等を適用した群と対照物質を適用した対照群または、細胞・組織加工医薬品等を適用前後の長時間 Holter 心電図記録を比較し、不整脈の検出、重症度の評価を行う。特に、生命に危機を及ぼしうる非持続性心室頻拍、1時間に10個以上出現する心室性期外収縮の頻度の変化を十分に評価する必要がある。

#### ② 塞栓による心筋梗塞発症に関する検討

懸濁細胞の投与により、毛細血管の閉塞による微小梗塞の発症の可能性が考えられることから、心筋逸脱酵素の上昇を検討する必要がある。

#### ③ 血清学的評価

腎機能、肝機能の他、急性心筋障害の指標として例えばクレアチンキナーゼ (CK-MB) を、慢性心筋障害の指標として例えば脂肪酸結合タンパク質 (FABP) 等を用いることも一例であろう。

### (2) 有効性の評価

対象疾患を考慮して、マウスまたはラットのような小動物、ブタまたは犬のような中大動物を用い、適切な評価項目を設定すること。有効性の評価のために、細胞・組織加工医薬品等を適用した群と対照物質を適用した対照群等と比較するべきである。

#### ① 心機能の評価

心全体の機能評価のために、心臓超音波検査、あるいは造影 MRI 等によって収縮能・拡張能を評価する必要がある。その他、例えば、左室内腔短縮率、左室壁運動等の評価を検討すること。必要であれば、目的とする疾患、効能及び効果に応じた評価項目を適切に設定すること。

#### ② 血流の評価

例えば FDG-PET による検討あるいは造影剤を用いた心臓超音波検査等により、細胞・組織加工医薬品等適用後における血流の増加あるいは維持を評価すること。

#### ③ 形態学的評価

適用部位における細胞の生着、細胞・組織加工医薬品等の適用周辺部位の線維変性及び炎症細胞の浸潤の有無、必要に応じて分化の状態を確認することが望ましい。

#### ④ 血清学的評価

必要かつ適切であれば、例えば脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 等を検討することは有効である。

### C-2-2. 臨床評価について

臨床データパッケージ及び治験実施計画  
心筋に細胞・組織加工医薬品等を適用する際には、心筋と適用した細胞の電氣的結合の欠如等の原因により、致死的不整脈が誘発される可能性が否定できない。また、用いる細胞によっては腫瘍または石灰化の有無を確認すべき場合もある。

そのため、治験を実施する際には、次に掲げる事項に留意する必要がある。

#### ① 不整脈に関する検査の実施

致死性不整脈発生を予測するために細胞・組織加工医薬品等の適用前及び適用後の適切な時期に継続的に以下の検査を行い、必要に応じ抗不整脈薬の

投与または植込み型除細動器の挿入を検討すること。検査方法としては、標準 12 誘導心電図、Holter 心電図、加算平均心電図、T wave alternans、電気生理学的検査がある。

② 腫瘍または石灰化の有無の確認

必要に応じて、細胞・組織加工医薬品等の適用後に定期的に CT 検査等を実施することを検討すること。

再生医療は科学的にみても医学的に見ても未だ不明な点、乗り越えるべき課題、まだ見ぬ課題がある。そのため、再生医療医薬品・医療機器の研究開発及び臨床実現においては、十二分に安全性・有効性が確保されるべきである。重篤な患者さん、現状で治療のすべも無く失われていく命を目の当たりにしている一介の外科医として、再生医療の社会還元を切に望むところである。

D まとめ