

200940046A

厚生労働省科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び
安全性の確報のあり方に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 早川 堯夫

平成22(2010)年5月

厚生労働省科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び
安全性の確保のあり方に関する研究

平成 21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 早 川 堯 夫

平成 22(2010)年 5月

目次

I. 総括研究報告	3
ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究 早川 堯 夫	
II. 分担研究報告	92
1. ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案 作成 梅 澤 明 弘	93
2. ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案 作成 小 澤 敬 也	107
3. ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 案作成 山 中 伸 弥	120
4. ヒト(同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 案作成 大 和 雅 之	136
5. ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案作成 澤 芳 樹	152
6. ヒト体性幹細胞、iPS 細胞及び ES 細胞加工医薬品等の最終製品の品質管理及 び安定性 山 口 照 英	169
7. ヒト体性幹細胞、iPS 細胞及び ES 細胞加工医薬品等の非臨床試験及び臨床試 験 松 山 晃 文	176
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	183
IV. 研究成果の刊行物・別刷	184

I. 総括研究報告

ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究

早川 堯夫

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

平成 21年度総括研究報告書

ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究

主任研究者 早川 堯夫 近畿大学薬学総合研究所所長

細胞・組織加工医薬品等による再生医療は、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が増えつつ強くなっている。

また、2007年11月の総合科学技術会議において、その研究成果が注目されている人工多能性幹細胞（iPS細胞）について意見交換が行われ、今後、再生医療研究の加速のための支援のあり方等を検討することが必要という意見が出されたが、その後具体的な検討が進められる中で、わが国を挙げて再生医療の実用化に向けた動きが急速に進められており、近い将来に予想される製品の評価を円滑に進めるための準備を早期に行う必要がある。

再生医療におけるヒト幹細胞の活用について、ヒト胚性幹細胞は倫理上使用が限定され実用化は困難とされていたが、最近、米国ではその使用が認められた。さらに間葉系幹細胞やiPS細胞については国際的に実用化に向けた研究開発が行われている。実用化の為に必要な要件を開発早期から示すことは、これらをより迅速に実用化するために必須であるが、現在示されている指針は平成18年7月3日付け厚生労働省健康局長通知健発第0703003号「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の施行等について」のみである。

一方、平成18・19年度の厚生労働科学研究事業でわが国の再生医療を適正な規制のもと推進するため、急速に発展する学問・技術、倫理上の観点、国際的動向等を反映した安全性評価基準の作成など規制のあり方について検討し、「ヒト由来細胞・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」の改定案を作成した。これを基に、2008年2月に「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（薬食発第0208003号）」及び2008年9月に「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（薬食発第0912006号）」がそれぞれ通知された。これら改定案は治療に使用される細胞・組織加工医薬品等全般に関するものである。近年その研究成果が注目されているヒト体性幹細胞、ヒトES細胞、ヒトiPS細胞等のヒト幹細胞をより早期に実用化するためには、これらに特化した留意事項についてさらに深く検討する必要がある。

本研究は、ヒト幹細胞の細胞・組織加工医薬品等への利用に関連した学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、各種規制、国際動向等を調査・研究し、適切な安全性評価基準の作成や規制のあり方を検討することにより、ヒト幹細胞由来製品の実用化の推進を図ることを目的とする。

昨年度の研究結果から、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS細胞、ES細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、並びに安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの3種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。

この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、本年度は、2008年2月に通知されたヒト自己由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「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（薬食発第0208003号）」をベースとして、①ヒト（自己）体性幹細胞及び②ヒト（自己）iPS細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案（中間報

告)を作成し、また、2008年9月に通知されたヒト同種由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「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(薬食発第0912006号)」をベースとして、③ヒト(同種)体性幹細胞、④ヒトES細胞、⑤ヒト(同種)iPS細胞に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成した。これら5つの指針案については、さらにさまざまな観点からの論議を経て最終案とされるべきものであるが、現時点で広く関係者に公開し、ことの推移を周知のものとするとともに、コメントを頂く機会とすることは非常に意義があると考え、日本再生医療学会の学会誌に5件の論文として公表した(再生医療, 9(1) 116-180, 2010)。特に留意すべき点は以下のとおりである。(1)体性幹細胞について原材料として有用な stemness を有することの立証や元来とは異なる可能性のある細胞環境での挙動への関心、(2)iPS細胞については、iPS様細胞の概念の提示と、治療目的から素材としてみる視点や細胞バンク又は中間細胞株設定の重要性、(3)ES細胞については分化細胞株の有効活用、(4)iPS/ES由来製品における未分化細胞の存在についての関心と対応。

分担研究者

- 梅澤 明弘 国立成育医療センター研究所 生殖医療研究部 部長
- 小澤 敬也 自治医科大学 血液内科学 遺伝子治療学血液学部門 教授
- 山中 伸弥 京都大学 物質-細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センター 教授
- 大和 雅之 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 教授
- 澤 芳樹 大阪大学大学院 医学系研究科 外科学講座 心臓血管外科学 教授
- 山口 照英 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長
- 松山晃文 (財)先端医療振興財団先端医療センター研究所グループリーダー

協力研究者

- 石井 哲也 京都大学 物質-細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センター フェロー
- 佐藤 陽治 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 室長
- 中内 啓光 東京大学 医科学研究所 幹細胞治療研究分野 教授
- 鹿野 真弓 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部 部長
- 亀田 隆 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部 審査専門員
- 嶽北 和宏 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部 審査専門員
- 掛樋 一晃 近畿大学 薬学部 教授

A. 研究目的

細胞・組織加工医薬品等による再生医療は、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がますます強くなっている。

また、2007年11月の総合科学技術会議において、その研究成果が注目されている人工多能性幹細胞(iPS細胞)について意見交換が行われ、今後、再生医療研究の加速のための支援のあり方等を検討することが必要という意見が出されたが、その後具体的な検討が進められる中で、わが国を挙げて再生医療の実用化に向けた動きが急速に進められており、近い将来に予想される製品の評価を円滑に進めるための準備を早期に行う必要がある。

ヒト幹細胞について、ヒト胚性幹細胞は倫理上使用が限定され実用化は困難とされていたが、最近、米国ではその使用が認められ、さらに間葉系幹細胞やiPS細胞については国際的に実用化に向けた研究開発が行われている。実用化の為に必要な要件を開発早期から示すことは、これらをより迅速に実用化するために必須であるが、現在示されている指針は平成18年7月3日付け厚生労働省健康局長通知健発第0703003号「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の施行等について」のみである。

平成18・19年度の厚生労働科学研究事業でわが国の再生医療を適正な規制のもと推進するため、急速に発展する学問・技術、倫理上の観点、国際的動向等を反映した安全性評価基準の作成など規制のあり方について検討し、「ヒト由来細胞・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」の改定案を作成した。これを基に、2008年2月に「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(薬食発第0208003号)」及び2008年9月に「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(薬食発

第0912006号)」がそれぞれ通知された。これら改定案は治療に使用される細胞・組織加工医薬品等全般に関するものである。一方、先述のように近年その研究成果が注目されているヒト体性幹細胞、ヒトES細胞、ヒトiPS細胞等のヒト幹細胞をより早期に実用化するためには、これらに特化した留意事項についてさらに深く検討する必要がある。

本研究は、ヒト幹細胞の細胞・組織加工医薬品等への利用に関連した学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、各種規制、国際動向等を調査・研究し、適切な安全性評価基準の作成や規制のあり方を検討することにより、ヒト幹細胞由来製品の実用化の推進を図ることを目的とする。

B. 研究方法

わが国の再生医療を適正な規制のもと推進していくために平成18・19年度の厚生労働科学研究事業で急速に発展する学問・技術、倫理上の観点、国際的動向等を反映した安全性評価基準の作成など規制のあり方について検討し、通知の改定案を作成した。この案を基に、2008年2月に「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(薬食発第0208003号)」及び2008年9月に「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(薬食発第0912006号)」がそれぞれ通知された。これらの改定案は治療に使用される細胞・組織加工医薬品等全般に関するものである。ヒト間葉系幹細胞、ヒトiPS細胞等のヒト幹細胞をより早期に実用化するためには、これらに特化した留意事項についてさらに深く検討する必要がある。そのため、昨年度の研究結果から、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS細胞、ES細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、並

びに安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの3種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。

この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、本年度は、2008年に通知されたヒト自己由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「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(薬食発第0208003号)」をベースとして、さらに、学問/技術の進歩、欧米の規制担当者や国内外の研究者への聞き取りなども含めて深く掘り下げて調査・研究し、各種幹細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成することとした。また、2008年9月に通知されたヒト同種由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「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(薬食発第0912006号)」をベースとして、③ヒト(同種)体性幹細胞、④ヒトES細胞、⑤ヒト(同種)iPS細胞に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成することとした。

C. 研究結果

C.1 ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案作成

C.1.1 研究の経緯と視点

細胞・組織加工医薬品等による再生医療は、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がますます強くなっている。

また、2007年11月の総合科学技術会議において、その研究成果が注目されている人工多能性幹細胞(iPS細胞)について意見交換が行われ、今後、再生医療研究の加速のための支援のあり方等を検討することが必要という意見が出された。その後具体的な検討が進められる中で、わが

国を挙げて再生医療の実用化に向けた動きが急速に進められており、近い将来に予想される製品の評価を円滑に進めるための準備を早期に行う必要がある。

再生医療におけるヒト幹細胞の活用に関連して、ヒト胚性幹細胞(ES細胞)は倫理上使用が限定され実用化は困難とされていたが、最近、米国では実用化への試みが具体的になされている。さらに間葉系幹細胞やiPS細胞については国際的に実用化に向けた研究開発が行われている。各種幹細胞の実用化の為に必要な要件を開発早期から示すことは、これらをより迅速に実用化するために必須である。

現在のところ、再生医療には3つのアプローチがある。1つは薬事法下における細胞・組織加工製品の製造販売承認を目指したものである。すなわち、企業による研究開発、治験に入る前にヒトに適用するに際して支障がないという確認を公的に規制当局から得るための評価に供する「確認申請」、そして「治験」、「製造販売承認」、「臨床利用」という段階を踏むアプローチである。このようなアプローチをとる際の基本的考え方や、基本的技術要件については、平成12年12月26日薬食発第1314号「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」に示されていた。2つ目は、医師法下で行われる「ヒト幹細胞臨床研究」で、これは平成18年7月3日付け厚生労働省健康局長通知健発第0703003号「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の施行等について」に従って行うことになっているが、この科学的内容は、おおよそ薬食発第1314号に準じたものとなっている。「ヒト幹細胞臨床研究」の実施の是非は、厚生労働省厚生科学審議会(審査実務の大半は担当委員会等)の議を経て、大臣が承認することになっている。ヒト幹細胞臨床研究は内容によっては「高度/先進医療」として認められ、公的医療給付の対象となる。

3つ目は医師法下で行われるもので、文字通り医師の裁量権と患者の合意の上でなされる医療行為である。

前述の医薬発第 1314 号のうち、別添 2 の「ヒト由来細胞・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」については、急速に発展する学問・技術、倫理上の観点、国際的動向等を反映して評価基準を見直し、わが国の再生医療を適正な規制のもとで推進すべきことが強く要望されたため、平成 18・19 年度の厚生労働科学研究事業(班長:早川堯夫)で改定案作成が検討された。この改定案では、もともと 1 つの指針であったものを、自己及び同種細胞由来の製品に関する技術要件をより明確にするために、2 つの指針として書き分けられた。これらが、2008 年 2 月及び 9 月に通知された「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(薬食発第 0208003 号)」及び対応する「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(薬食発第 0912006 号)」である。しかし、これらの指針は、自己あるいは同種細胞・組織加工医薬品等全般に関するものであり、近年その研究成果が注目されているヒト体性幹細胞、ヒト ES 細胞、ヒト iPS 細胞等のヒト幹細胞をより早期に実用化するためには、これらに特化した留意事項についてさらに深く検討する必要がある。

そこで、厚生労働省は平成 20 年度から厚生労働科学研究事業として「ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究班(班長:早川堯夫)」を立ち上げ、検討を行うこととした。

本研究では、ヒト幹細胞の細胞・組織加工医薬品等への利用に関連した学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、各種規制、国際動向等を調査・研究し、適切な安全性評価基準の作成や規制のあり方を検討することにより、ヒト幹細胞由来製品の実用化の推進を図ることを目的としている。

20 年度中に得られた結果は、以下のようであった。

①ヒト体性幹細胞、ヒト ES 細胞、ヒト iPS 細胞を利用する細胞・組織利用製品の製造と臨床応用に関する科学技術面からみ

た現状と将来について、最新の研究や知見をもとに明らかにした。とくに、ヒト間葉系幹細胞の供給源、各種疾病に対する細胞治療・再生医療や遺伝子治療を含む臨床応用、iPS 細胞の樹立から分化誘導、臨床応用における課題と展望、再生医療実用化に向けた医療組織工学の必要性やその現状と展望などについての検討結果を提示した。

②わが国における「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の内容や意義について詳細な解析、検討を行うとともに、ヒト幹細胞臨床研究の審査についても考察し、今後、向かうべき方向や展望について提言をまとめた。

③2008 年 2 月及び 9 月に通知された「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(薬食発第 0208003 号)」及び対応する「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(薬食発第 0912006 号)」、2008 年末に公表された国際幹細胞研究学会(International society of stem cell research: ISSCR)による幹細胞臨床研究のガイドライン、2008 年 4 月に FDA で実施された第 45 回細胞治療遺伝子治療諮問会議におけるヒト ES 細胞由来細胞加工製品の品質特性、非臨床試験、患者モニタリングに関するレポート、などについて詳細な解析、検討を行い、ヒト幹細胞、ES 細胞、iPS 細胞及び由来製品に求められる品質・安全性確保のための要件・要素を抽出した。

④2009 年欧州医薬品庁(EMA)が先端医療に関する委員会(Committee for Advanced Therapy: CAT)を立ち上げ、活動を開始したので、組織面、運用面等に関する情報収集を行い、わが国の制度、規制のあり方と比較し、評価・解析した。

⑤これらを研究班会議において総合的に解析、討議、整理した。その結果、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS 細胞、ES 細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請、評価等を効率的、効果

的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの3種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。

この方向性を受けて、平成21年度には、「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(薬食発第0208003号)」をベースとして、ヒト(自己)体性幹細胞及びヒト(自己)iPS細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成することとした。また、「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(薬食発第0912006号)」をベースとして、ヒト(同種)体性幹細胞、ヒトES細胞、ヒト(同種)iPS細胞に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成することとした。

本項では、まず、ヒト(自己)体性幹細胞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の基本的な技術要件に関する指針案(中間報告)について紹介する。多分化能を有し、かつ自己複製能力を維持している体性幹細胞から加工した製品は、加工内容や適用部位によっては、たとえ自己に由来するものであっても、元来の細胞そのものではなく、また、存在していた、あるいは存在すべきであった細胞環境とは異なる状態のものとして临床上適用される可能性がある。これらの点に関する留意事項がベースとなった薬食発第0208003号に付加された部分である。

C.1.2 結果

21年度、ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針として以下のような中間案をまとめた。これは、まさに中間報告であり、さらにさまざまな観点からの論議を経て最終案とされるべきものである。しかし、現時点で広く関係者に公開し、ことの推移を周知のものとするとともに、コメントを頂く機会とすること

は非常に意義があると考え、再生医療学会誌に公表した(再生医療, 9(1) 116-127, 2010)。

.....
.....
.....

ヒト(自己)体性幹細胞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、ヒト由来の体性幹細胞のうち、自己由来体性幹細胞を加工した医薬品又は医療機器(以下「ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等」という)の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件について定めるものである。

しかしながら、体性幹細胞加工医薬品等の種類や特性、临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したりする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日付け薬食発第906号厚生省医薬安全局長通知「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、当該ヒト体性幹細胞加工医薬品等の治験を開始する(First-in-Man)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。その際、明らかに想定される製品のリスクを現在の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、なお

残る未知のリスクと、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、身体の機能や形態を一定程度損なうことにより QOL を著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できない患者に対する不作為のリスクとのリスクの大小を勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を持つことも重要である。したがって、確認申請の場合、その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満たすことを必ずしも求めている訳ではない。製造販売承認申請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適う条件を満たし、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に相談することが望ましい。

第1章 総則

第1 目的

本指針は、ヒト体性幹細胞のうち、自己由来体性幹細胞を加工した医薬品又は医療機器(以下「ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等」という)の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件について定めるものである。

第2 定義

本指針における用語の定義は以下のとおりとする。

- 1 「ヒト体性幹細胞」とは、ヒトから採取された細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、多分化能を有し、かつ自己複製能力を維持しているもの

又はそれに類することが推定されるもの及びこれらに由来する細胞のうち、以下のものを指す。すなわち、組織幹細胞(例えば、造血系幹細胞、神経系幹細胞、間葉系幹細胞(骨髄間質幹細胞・脂肪組織由来幹細胞を含む。))、角膜幹細胞、皮膚幹細胞、毛胞幹細胞、腸管幹細胞、肝幹細胞及び骨格筋幹細胞)及びこれを豊富に含む細胞集団(例えば、造血系幹細胞を含む全骨髄細胞)をいい、血管前駆細胞、臍帯血及び骨髄間質細胞を含む。また、体外でこれらの細胞を培養して得られた細胞を含む。ヒト胚性幹細胞(ES 細胞)、ヒト人工多能性幹細胞(iPS 細胞)、ヒト人工多能性幹細胞様細胞(iPS 様細胞)、ヒト胚性生殖細胞(EG 細胞)、ヒト多能性生殖系列幹細胞(mGS 細胞)、ヒト単為発生幹細胞、ヒト核移植幹細胞、ヒトがん細胞、ヒトがん幹細胞、及びこれらに由来する細胞は含まない(注:ヒト胚性幹細胞(ES 細胞)、ヒト人工多能性幹細胞(iPS 細胞)、ヒト人工多能性幹細胞様細胞(iPS 様細胞)の定義はそれぞれ「ヒトES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する指針(案)」、「ヒト(同種/自己)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する指針(案)」に従う)。

- 2 「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・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。

組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は加工とみなさない。

- 3 「製造」とは、加工に加え、組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、

解凍等、当該細胞・組織の本来の性質を改変しない操作を含む行為で、最終製品であるヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等を出荷するまでに行う行為をいう。

- 4 「表現型」とは、ある一定の環境条件のもとで、ある遺伝子によって表現される形態学的及び生理学的な性質をいう。
- 5 「ドナー」とは、ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の原料となる細胞・組織を提供するヒトをいう。自己由来体性幹細胞加工医薬品等にあつては、患者はドナーでもある。
- 6 「遺伝子導入構成体」とは、目的遺伝子を標的細胞に導入するための運搬体、目的遺伝子及びその機能発現に必要な要素をコードする塩基配列等から構成されるものをいう。

第2章 製造方法

第1 原材料及び製造関連物質

1 原材料となるヒト細胞・組織

(1) 生物学的構造・機能の特徴と選択理由

原材料として用いられる細胞・組織について、その生物学的構造・機能の特徴を、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から適宜選択して示し、当該細胞・組織を原料として選択した理由を説明すること。特に原材料となる体性幹細胞が有用な stemness を有することを明らかとすること。この場合の stemness とは、多系統への分化能を指しているわけではなく、生体内での機能を期待する細胞への分化能を有することを示すことで良い。また、in vitro での分化能の提示が望ましいが、合理的な説明がつけば in vivo での分化で示すことは可能である。例えば、体性幹細胞の1つである心筋幹細胞を原材料とする場合には、心筋

幹細胞が心筋細胞へと分化しうることを示すことで良い。

なお、確認申請時には、試験的検体を用いた検討によつても良いが、これらの検討結果から患者の細胞に適用する際に選択すべき重要細胞特性指標を明らかにしておくこと。(注: 試験的検体を用いた検討に際して、特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば 1) CGH ゲノム、2) エピジェネティックス(DNA メチル化)、3) RNA、4) 糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すれば良い)。

(2) ドナーに対する留意点

患者、製造従事者及び医療従事者の安全性を確保する観点等から、採取細胞・組織を介して感染する可能性がある各種感染症を考慮して感染症に関する検査項目を定め、その妥当性を明らかにすること。特にB型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人T細胞白血病(HTLV)に留意すること。

また、病歴、健康状態等を考慮して適格性基準を定め、その妥当性を明らかにすること。ドナーのゲノム・遺伝子解析を行う場合は、平成16年12月28日全部改正文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従うこと。

(3) ドナーに関する記録

原材料となる細胞・組織について、安全性確保上必要な情報が確認できるよう、ドナーに関する記録が整備、保管されていること。また、その具体的方策を示すこと。なお、試験的検体のドナー及び患者のそれぞれについて、それぞれの細胞の使用目的に応じた情報の整備及び保管方策でよい。

(4) 細胞・組織の採取・保存・運搬

① 採取者及び採取医療機関等の適格性

原材料となる細胞・組織の採取者及び採取医療機関等に求めるべき技術的要件について、明らかにすること。

② 採取部位及び採取方法の妥当性

細胞・組織の採取部位の選定基準及び採取方法を示し、これらが科学的及び倫理的に適切に選択されたものであることを明らかにすること。細胞・組織の採取方法については、用いられる器具及び薬剤、微生物汚染防止、取り違えやクロスコンタミネーション防止のための方策等を具体的に示すこと。

③ ドナーに対する説明及び同意

細胞・組織のドナーに対する説明及び同意の内容を規定すること。

④ ドナーの個人情報の保護

ドナーの個人情報の保護方策について具体的に規定すること

⑤ ドナーの安全性確保のための試験検査

細胞・組織採取時にドナーの安全性確保のために採取部位の状態の確認など試験検査を行わなければならない場合には、その内容、検査結果等に問題があった場合の対処法について具体的に規定すること。

⑥ 保存方法及び取り違え防止策

採取した細胞・組織を一定期間保存する必要がある場合には、保存条件や保存期間及びその設定の妥当性について明らかにすること。また、取り違えを避けるための手段や手順等について具体的に説明すること。

⑦ 運搬方法

採取した細胞・組織を運搬する必要がある場合には、運搬容器、運搬手順(温度管理等を含む。)を定め、その妥当性について明らかにすること。

⑧ 記録の作成及び保管方法

①～⑦に関する事項について、実

施の記録を文書で作成し、適切に保管する方法について明らかにすること。

2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質

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 年厚生労働省告示第 210 号)をはじめとする関連法令及び通知を遵守すること。特に、ウイルス不活化及び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こと。

(1) 細胞の培養を行う場合

① 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こと。

② 培地成分については、以下の点に留意すること。

ア 培地に使用する成分及び水は、可能な範囲で医薬品又は医薬品原料に相当する基準で品質管理されている生物学的純度の高い品質のものを使用すること。

イ 培地に使用する成分は主成分のみでなく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こと。ただし、培地の構成成分が周知のもので、市販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つのものと考えてよい。

- ウ 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。
- ③ 異種血清及び異種もしくは同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しないこと。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こと。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、ウイルス及び異常プリオン等の混入・伝播を防止するとともに、最終製品から可能な限り除去するよう処理方法等を検討すること。
- ア 血清等の由来を明確にすること。
 - イ 牛海綿状脳症発生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こと。
 - ウ 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こと。
 - エ 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。例えば、潜在的なウイルス混入の危険性を避けるために、必要に応じて加熱処理、フィルター処理、放射線処理又は紫外線処理等を組み合わせて行うこと。
 - オ 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こと。
- ④ フィーダー細胞を使用する場合には、
- 平成12年7月14日付け医薬審第873号通知厚生労働省医薬食品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」、平成14年7月9日付け医政研発第0709001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」及び平成16年7月2日付医政研発第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」を参考にして品質評価を行い、フィーダー細胞からの細菌、真菌、ウイルス、異常プリオン等の混入・伝播を防止するとともに、使用時の分裂能不活化方法及び細胞密度等の条件について明らかにすること。ただし、例えば既に臨床使用されているヒト細胞・組織製品の製造に使用され、その特性や微生物学的安全性等について評価が定まっているフィーダー細胞と同一の細胞を利用する場合には、その妥当性を示すことによってウイルス否定試験等、試験の一部を省略することができるかも知れない。
- ⑤ 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こと。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。一方、原則として、用いる抗生物質に過敏症の既往歴のある患者の場合には、本治療を適応すべきではない。やむを得ず適用する際

には十分な注意を払うと同時に、患者からインフォームド・コンセントを得る必要がある。

- ⑥ 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こと。
- ⑦ 最終製品に含有す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こと。

(2) 非細胞成分と組み合わせる場合

- ① 細胞以外の原材料の品質及び安全性について

細胞とともに最終製品の一部を構成する非細胞の原材料(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こと。

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こと。

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こと。文献からの知見、情報を合理的に活用すること。

- ② 目的とする細胞との相互作用について
最終製品中または中間製品中の細胞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こと。

- ア 非細胞成分が、想定される臨床適応に必要な最終製品中または中間製品中の細胞の機能、生育能力、活性及び安定性に悪影響を与えないこと。
- イ 非細胞成分との相互作用によって起こり得る、最終製品中または中間製品中の細胞の変異、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 想定される臨床適応において期待される非細胞成分の性質が、最終製品中または中間製品中の細胞との相互作用によって損なわれないこと。

- ③ 細胞と適用部位を隔離する目的で非細胞成分を使用する場合(注:要検討)

非細胞成分を細胞と適用部位を隔離する目的で使用する場合、下記の項目を参考に効果、安全性を確認すること。

- ア 最終製品中の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
- イ 栄養成分及び排泄物の拡散
- ウ 非細胞成分が適用部位周辺に及ぼす影響

- (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」(以下、「遺伝子治療用医薬品指針」という。)の別添「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、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こと。

上記の記述にかかわらず、細胞に導入される遺伝子が、化学的にも、機能的にも最終製品の一部を構成せず、製造工程中の試薬として使用される場合は、使用の目的に適う品質及び安全性が確保されていることを明らかにすること(注:要検討)。

第2 製造工程

ヒト体性幹細胞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こと。

1 ロット構成の有無とロットの規定
最終製品及び中間製品がロットを

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 製造方法

原材料となる細胞・組織の受け入れから体性幹細胞の単離を経て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こと。

(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こと。確認申請段階にあつては、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、真菌及びウイルス等の不活化・除去

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を不活化又は除去する処理を行うこと。当該処理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、体性幹細胞の単離及びそれらの洗浄等の方法を明らかにすること。体性幹細胞の単離を行う場合には、その確認方法を設定すること。

(4) 最終製品の構成要素となる細胞の作製

ヒト細胞・組織の採取から体性幹細胞の単離を経て、最終製品の構成要素となる細胞を取得するまでの方法(分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養の方法、培養の各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等)を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。

(5) 細胞のバンク化

ヒト体性幹細胞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。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「生物医薬品(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。ただし、自己細胞由来であることに起因する正当な理由により検討事項の一部を省略することは差し支えない。

(6) 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

ヒト体性幹細胞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こと。

3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析

最終製品の構成要素となる細胞については、例えば、目的外の細胞の混入を規定するための細胞純度をはじめとして、細胞生存率、形態学的特徴、細胞増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、核型、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適切な細胞特性指標を用いて示すこと。これらの検討に際しては、あらかじめ試験的検体を用いた検討によって実施・検証しておくことでも良いが、これらの検討結果から患者由来の細胞に適用する際に選択すべき重要細胞特性指標を明らかにしておくこと(注:試験的検体を用いた検討に際して、特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば1)CGHゲノム、2)エピジェネティクス(DNAメチル化)、3)RNA、4)糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すればよい)。適用後に体内での増殖等を期待する場合には、設定された基準による継代数又は分裂回数で期待された機能を発揮することを明らかにすること。

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。

5 製造方法の恒常性

ヒト体性幹細胞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こと。中間製品で評価することが、原材料としての細胞・組織の適格性や中間製品までの製造過程の妥当性をよく反映し、また、最終製

品に向けての適正な道標となるなど、合理的な場合もあるので、必要に応じて選択肢とすること。

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確認申請又は承認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／同質性を示すこと。

第3 最終製品の品質管理

1 総論

ヒト体性幹細胞加工医薬品等の品質管理全体の方策としては、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ほか、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、各製品の臨床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、治験後に臨床試験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、やむを得ない場合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差し支えない。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こと。

(1) 細胞数並びに生存率

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こと。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。

(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うち、重要細胞特性指標を選択して、目的とする細胞であることを確認すること。

(3) 細胞の純度試験

目的細胞以外の未分化細胞、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

て、目的とする細胞・組織の由来、培養条件等の製造工程、中間製品の品質管理、臨床適応等を勘案し、必要に応じて試験項目、試験方法及び判定基準を示すこと。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。

(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こと。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。

(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成分、培地成分(フィーダー細胞を含む)、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、品質及び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こと。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こと。

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。

(6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

験

最終製品の無菌性については、あらかじめ試験的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。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。検証された核酸増幅法を用いることでもよい。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。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。

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。規格値は必ずしも実測値によらず、日本薬局方等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。また、工程内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、その妥当性を