

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。

- ⑧ 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には、異種動物由来の感染症のリスクの観点から安全性を確保すること。

(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
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 免疫隔離が目的の場合、その程度
- イ 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
- ウ 栄養成分及び排泄物の拡散
- エ 非細胞成分が適用部位周辺に及ぼす影響
- オ 目的細胞由来の目的生理活性物質の薬理効果に期待し、かつ目的細胞や未分化細胞と適用部位との隔離を目的する場合、非細胞成分の崩壊等により細胞等が漏出しないこと。
- (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つて、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でよい(注:要検討)。

- (4) 細胞にタンパク質を導入する場合
細胞にタンパク質を導入する場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。
- ① 導入タンパク質の構造、由来及び生物活性、物理化学的性質等の品質特性
- ② 導入タンパク質の入手方法、製造方法、品質管理方法及び更新方法等

に関する情報

- ③ 導入タンパク質の細胞への導入方法
- ④ タンパク質導入のために使用される化学物質等については、その構造及び生物活性、物理化学的性質等の品質特性
- ⑤ タンパク質導入体を作製する場合にはその製造方法、品質管理方法及び更新方法等に関する情報
- ⑥ 導入タンパク質を作製するための細胞のバンク化及びバンクの管理方法
上記の記述にかかわらず、細胞に導入されるタンパク質が、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でよい(注:要検討)。

(5) 薬剤等の処理により細胞の初期化又は脱分化を行う場合

薬剤等の処理により細胞の初期化又は脱分化を行う場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。

- ④ 目的薬剤等の構造、由来及び生物活性、物理化学的性質等の品質特性
- ⑤ 目的薬剤等の入手方法、製造方法、品質管理方法及び更新方法等に関する情報
- ⑥ 目的薬剤等による細胞処理の方法

(6) 物理的方法により細胞の初期化又は脱分化を行う場合

物理的方法により細胞の初期化又は脱分化を行う場合は、その方法の詳細を示すこと。

(7) コンビネーションにより細胞の初期化又は脱分化を行う場合

遺伝子工学的改変、タンパク質導入、薬剤処理及び物理的方法のうち、複数の方法のコンビネーションにより細胞の

分化転換を行う場合は、その方法の詳細を示すこと。

第2 製造工程

ヒト iPS(様)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・組織や体細胞の受け入れからヒト iPS(様)細胞株の樹立及び分化段階の進んだ細胞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・組織や体細胞について、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・組織あるいはヒト体細胞について、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、iPS(様)細胞を作製するための体細胞の分離、特定体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。特定体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) ヒト iPS(様)細胞株の樹立

ヒト iPS(様)細胞株の樹立に当たっては、ドナーの遺伝的背景を可能な範囲で理解したうえで樹立すること。原材料となる体細胞から iPS(様)細胞株樹立までの方法(ヒト体細胞を得るための方法、体細胞の分離・培養、体細胞の初期化/脱分化、初期化/脱分化細胞の分離及び株化の方法、ヒト iPS(様)細胞株樹立までの各段階での培地、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。

ヒト iPS(様)細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種細胞特性指標(例えば細胞純度、形態学的評価、HLA タイピング、表現型特異的マーカー、核型、DNA フィンガープリンティング、細胞増殖特性、多分化能など)のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと。

(5) ヒト iPS(様)細胞由来の中間細胞株の樹立

中間製品としての細胞株(中間細胞株:バンク)を樹立することが、安全な最終目的製品を安定的に製造する上で重要でむしろ科学的に合理的な場合が考えられる。そのような方策を選択した場合は、その利点と妥当性を説明しておくこと。別の表現型を示す

細胞株を段階的に樹立する際は、それぞれの細胞株樹立までの方法(分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養及び株化の方法、細胞株樹立までの各段階での培地、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。

中間細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種細胞特性解析指標(例えば細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能など)のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと。(注:細胞特性解析に際して、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、細胞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)。

(6) 最終製品の構成要素となる細胞の作製

ヒト iPS(様)細胞株から直接、あるいはヒト iPS(様)細胞由来中間細胞株を経て、最終製品の構成要素となる細胞を作製する方法(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。

(7) 細胞のバンク化

ヒト iPS(様)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、より上流の過程で評価されてい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。

(8) 製造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

ヒト iPS(様)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。

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、未分化細胞の混入や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、分化能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に製品を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: 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境界もあり、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 iPS(様)細胞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 iPS(様)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。

ヒト iPS(様)細胞加工医薬品等においては目的細胞以外の未分化細胞の混入を否定するための方策が最も重要な要件の一つである。可能な限り中間製品の段階で目的細胞以外の未分化細胞の混入を否定することが望ましい。

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、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

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ようになるが、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、その妥当性を説明すること。

(8) ウイルス試験

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についての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

細胞種、臨床使用目的又は特性等に
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
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ヒト iPS(様)
細胞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、産
生量等の規格を設定すること。な
お、確認申請時においては、少数
の試験的検体による実測値を踏
まえた暫定的な規格を設定するこ
とでも良い。

(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
とでも良い。

第3章 ヒト iPS(様)細胞加工医薬品等の 安定性

製品化したヒト iPS(様)細胞加工医薬品
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
ること。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

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
限界を可能な範囲で確認すること。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、製品化したヒト iPS(様)細胞加工
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こと。

第4章 ヒト iPS(様)細胞加工医薬品等の 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
細胞成分及び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。また、最終製品における未分化細胞
の存在が異所性組織形成や腫瘍形成・が
ん化の可能性など安全性上の重要な関
心事であるが、可能な限り、セル・バンクや中
間製品段階等での徹底的な解析により、
混在の可能性を否定するか、あるいは、目
的細胞から未分化細胞の効果的分離・除
去法や不活化法を開発し、活用すること
により、混在の可能性を最小限にする努力が
求められる。さらに、投与経路等の選択も
安全性上の懸念を最小限にするための有
用な方策であるかも知れない。

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。このため、動物由来の製品モデルを
作製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、こ
のような試験系を用いることに科学的合理
性がある場合があるかも知れない。その際
は、対象疾患ごとに適切な中・大動物を用
いた試験の実施を考慮する(注:例えば神

経疾患ならばサル等、循環器疾患ならばブタ・イヌ等が適している場合がある)。ただし、ヒト iPS(様)細胞加工医薬品等を構成する細胞と同一の特徴を有する細胞集団が同一の手法にてヒト以外の動物種からも得られるとは限らず、また同様の培養条件等で同等／同質な製品が製造できるとも限らないことから、このような試験の採用、実施及び評価にあたっては、慎重な事前検討や対応が必要である。ヒト以外の動物種から得た iPS(様)細胞加工製品を用いて動物実験を行った場合、その外挿可能性を説明すること。場合によっては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、その試験系の妥当性について明らかにすること。

以下に、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、製品の特性及び臨床適用法等を考慮して、必要かつ適切な試験を実施し、その結果について総合的な観点から評価、考察すること。

- 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や目的細胞以外の細胞が異常増殖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 製品の適用が患者の正常な細胞又は組織に影響を与える可能性、及びその安全性について検討、考察すること。
- 4 患者への適用により、製品中の細胞や混入する未分化細胞が異所性組織を形成する可能性、及びその安全性について検討、考察すること。その際、製品の種類や特性、投与経路、対象疾患、及び試験系の妥当性等を総合的に勘案すること。

- 5 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、及びその安全性について検討、考察すること。
- 6 最終製品の細胞または中間製品の細胞について、適切な動物モデル等を利用し、良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性に関して検討、考察すること。その際、製品の種類や特性、投与量・投与経路、対象疾患、及び試験系の妥当性等を総合的に勘案すること。また、腫瘍形成またはがん化の可能性がある場合には、期待される有効性との関係等を勘案して、使用することの妥当性及び合理性について明らかにすること。(注:造腫瘍性試験において最も重要なのは、最終製品が患者に適用された場合の製品の造腫瘍性を的確に評価することである。しかし、十分な細胞数が得られない等の理由により最終製品を構成する細胞を用いることができず、中間製品の細胞を用いて最終製品の造腫瘍性を評価しなければならない場合も想定される。また、動物モデルを使用した造腫瘍性試験においては、細胞の分散や足場への接着、細胞密度、投与部位等の条件が最終製品と必ずしも一致するものではない。さらに、動物の種・系統・免疫状態による感度差もある。これらの事情を総合的に勘案して、最終製品の造腫瘍性を評価する必要がある。また、最終製品の造腫瘍性に起因する患者へのリスクについては、対象疾患を治療することによる患者へのベネフィット等とのバランスを踏まえて合理的に評価すること)。
- 7 製造工程で外来遺伝子の導入が行われ、最終製品中で機能している場合や残存している場合には、遺伝子治療用医薬品指針に定めるところに準じて試験を行うこと。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、検査方法が適切であること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、良性腫瘍を含む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。

- 8 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。

第5章 ヒトiPS(様)細胞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、実験動物又は細胞等を用い、適切に設計された試験により、ヒトiPS(様)細胞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臨床効果の実現可能性(Proof-of-Concept)を示すこと。
- 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臨床効果の実現可能性(Proof-of-Concept)を示すこと。
- 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ている場合には、必ずしも詳細な実験的検討は必要とされない。

第6章 ヒトiPS(様)細胞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、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(注:体内動態に関する試験等には、例えば組織学的検討、磁気共鳴画像診断法(MRI)、陽電子放射断層撮影法(PET)、単一光子放射断層撮影法(SPECT)、光イメージングなどがある)。
- 2 ヒトiPS(様)細胞加工医薬品等の用法(投与方法)について、動物実験を通してその合理性を明らかとすること。特に、全身投与にあつては投与後の細胞の全身分布を動物実験などから外挿し、有用性の観点から議論すること(注:投与経路ごとにどこに生着するかは不明であるが、全身投与よりも局所投与が望ましいと想定される。しかし、全身投与であってもその有用性において被投与患者に有益であると合理的に説明が可能である場合には用法として設定可能である。例えば、あるiPS(様)細胞加工医薬品等を肝疾患治療剤として肝臓への生着を期待する場合、肝臓へ効率よく到達させかつその他の臓器への分布を最低限に抑えることが合理的な投与方法であると想定されるが、経末梢静脈投与により当該細胞が肝臓に集積し、他臓器に生着しないことが証明できれば

良い。しかし、異所性生着しても、被投与患者にとって不利益(生体機能への悪影響)が生じない場合は用法として肯定できるかも知れない。異所性分化による不利益とは、例えば当該細胞が心臓に異所性生着して骨形成する場合が想定され、それが不整脈を惹起したような場合である)。

- 3 当該細胞・組織が特定の部位(組織等)に直接適用又は到達して作用する場合には、その局在性を明らかにし、局在性が製品の有効性・安全性に及ぼす影響を考察すること。

第7章 臨床試験

ヒト iPS(様)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申請の段階における安全性については、臨床上の有用性を勘案して評価されるものであり、ヒト iPS(様)細胞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こと。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導入することが望まれる。

- 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 ヒト iPS(様)細胞加工医薬品等及び併用薬の適用を含め、被験者に対して行われる治療内容(注:投与・移植した細胞の機能を維持・向上・発揮させるために併用する薬剤が想定される

場合、当該薬剤の作用を in vitro あるいは in vivo で検証すること)。

- 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製品及び患者の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必要がある、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こと。

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

C.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

C.5.1 研究の経緯と視点

本研究の経緯については、C.1.1 において詳細に述べた。本項では、C.1、C.2、C.3 及び C.4 に続き、ヒト ES 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。

分化能及び自己複製能が有限である体性幹細胞と比較した場合、ヒト ES 細胞はその幅広い多能性ゆえに、いままで入手が困難であった各種細胞を作製することのできる素材となることが期待され、またその無限の自己複製能ゆえに、ひとたび目的細胞への効率的分化誘導方法が確立すれば、再生医療に利用できる細胞を大量に、安定に供給することが可能となることが期待されている。最近米国では、再生医療におけるヒト ES 細胞の活用について、治験開始の試みが具体的になされるまでに至っている。しかし、ヒト ES 細胞が人の生命の萌芽であるヒト胚を滅失させて樹立されたものであること、また、すべての細胞に分化する可能性があること等の生命倫理上

の問題が存在することから、ヒト ES 細胞の樹立・使用には慎重な配慮が必要とされる。

我が国ではヒト ES 細胞の樹立及び分配・使用においては、人の尊厳を侵すことのないよう、平成 21 年 8 月 21 日付け文部科学省告示第 156 号「ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針」及び告示第 157 号「ヒト ES 細胞の使用に関する指針」を遵守することが求められている。これら 2 指針では個人情報の保護やヒト ES 細胞の樹立・使用目的の要件など、生命倫理上の観点から遵守すべき基本的な事項が定められている。これら 2 指針によれば、ヒト受精胚を用いたヒト ES 細胞の樹立及び使用は「ヒトの発生、分化及び再生機能の解明」又は「新しい診断法、予防法若しくは治療法の開発又は医薬品等の開発」に資する基礎的研究を目的とする場合に限定されている。

「新しい診断法、予防法若しくは治療法の開発又は医薬品等の開発」に資する基礎的研究の出口とは治療法の開発や医薬品等の開発に他ならない。そこで本指針では、そのような出口からみた製品開発のあり方を想定して、ES 細胞の樹立から製品の品質及び安全性確保上の留意事項を明らかにするべく作成された。

現実的なことを考慮すると、本指針は当面、既に存在する ES 細胞由来分化細胞を加工して製造された医薬品等に適用されることになる可能性が高い。しかし、将来的にヒト ES 細胞を新たに樹立して医薬品等の製造を意図する場合も当然考えられる。ヒト ES 細胞を細胞・組織加工医薬品等の原材料となる細胞の供給源として捉えた場合、最終製品の品質・安全性確保の観点から必要とされる原材料の特性・適格性等に関する情報は、原則的には「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)」に示されているものと同等のものが望ましい。しかし、文部科学省告示第 156・157 号と薬食発第 0912006 号とではそもそも立脚する観点が

異なるため、前者 2 指針を遵守して受精胚提供者の個人情報をも十分に保護した場合、後者の指針で必要とされる原材料の情報のすべてを得ることが不可能となる等の問題も想定される。また、ヒト受精胚から ES 細胞株樹立を経て分化細胞株を作製する基礎的研究の段階に介入する不妊治療や基礎的研究の現場に、臨床応用を見据えた医薬品製造レベルの品質管理を求めることは困難であるという問題もある。本指針の目的・趣旨はこれらの課題の解決策のすべてを提供しようとするものではない。

本指針はあくまで、関係者がヒト ES 細胞を新たに樹立して医薬品等の製造を意図する場合に、なすべきこと、課題を乗り越え、目標に達成するために留意すべき方策や事項を示したものである。ちなみに本指針では、医薬品等の製造にまでを想定又は意図していることの趣旨に関する説明と同意をドナーに徹底して行った上で第 2 章製造方法、第 1 項原材料及び製造関連物質、1 体外受精胚に記載された必要情報が可能な限り提供できるよう措置し、さらに連結不可能匿名化を行い、しかる後、同第 2 章、第 1 項の 3 ヒト ES 細胞株及びヒト ES 細胞株由来分化細胞株の記載に準拠して適切な方策を講じ、その妥当性について説明する必要があるとしている。これは、文部科学省告示の 2 指針をふまえて、基礎的研究が医薬品製造面で必要とされる情報の取得にも配慮して遂行されれば、その過程において樹立されたヒト ES 細胞由来分化細胞株を医薬品原材料として受け入れられることを示し、基礎から実用化への橋渡しを図ろうとする方策である。なお、ヒトクローン胚を用いて樹立(第二次樹立)された ES 細胞の使用は、多くの議論を要すると考えたので本指針では適用外とした。

生物起源の医薬品等(バイオリジクス)は、原材料において非特定起源からの由来や複雑さのために品質特性解析及び管理が必ずしも必要十分にはなし得ず、最終製品においても量的制約や複雑な品質特性のために、必要十分な管理ができないことが多い。それらを補完する上で、あら

ゆるバイオロジクスに通底する最も重要な概念及び方策は、製造工程の一定性・恒常性を確保するということである。その中核をなす最も重要な要素は、全工程のある段階において、最も徹底した品質特性解析及び管理が可能で、次の段階へのステップを常に確実にかつ安定して進行させ、ゴールとしての最終製品に向かうことを可能にするベースキャンプたる医薬品製造基材である。

細胞・組織加工医薬品等の安定的な製品製造における最も理想的なベースキャンプは、十分に解析され、安定で、増殖性を有し、更新も、安定供給も可能で、かつ目的細胞に適切に分化できる細胞(バンク)や中間細胞株である。ある製品においては、原材料段階での困難な検討や解析結果にウェイトをおくよりも、中間製品としての細胞株(中間細胞株:バンク)を適切に、確実に樹立することが、安全な最終目的製品を安定的に製造する上で重要であり、むしろ科学的にも合理的な場合がある。もちろん、そのような方策を選択した場合は、その利点と妥当性を説明しておく必要がある。その際、別の表現型を示す細胞株を段階的に樹立する際は、それぞれの細胞株樹立までの方法(分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養及び株化の方法、細胞株樹立までの各段階での培地、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必要がある。このような中間細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種特性指標(細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能など)のうちから重要指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示す必要がある。

本指針では、体外受精胚から始まり、最終のヒトES細胞加工医薬品等に至る製造方法について、留意すべき事項を挙げ、必要な情報を明らかにすることを求めている。これらの情報等は、最終目的製品の品

質や安全性等の確保に資するとともに、品質の恒常性を製造方法面から保証するために重要なものである。しかし、品質・安全性やその恒常性確保は、製造方法全体で相互補完的方策により達成され、その方策が合理的で合目的性に叶うことが最も肝要である。したがって、上述したようにバンクや中間製品、さらには最終製品における品質試験や管理あるいは製造過程における管理において、品質や安全性及びその恒常性の確保という目的が達成されるのであれば、その科学的妥当性を明示した上で指針に列挙された措置や情報の一部を省略しても差し支えないともしている。その意味で、ES細胞由来分化細胞株あるいはそれ以外のベースキャンプたる医薬品製造基材(中間細胞株等)の徹底解析と管理以降の目的最終製品に向けての製造工程の一定性・恒常性が確保されていれば、科学的な観点からみる限り、より上流の情報に関しては、必ずしも全てが充たされなければならないというものではない。

ES細胞由来製品においては、最終製品における未分化細胞の存在が異所性組織形成や腫瘍形成・がん化の可能性など安全性上の重要な関心事である。これはES細胞の最大の特徴の裏返しであり、ES細胞のレベルで、これに対策を講ずることは、きわめて困難であると考えられる。ES細胞を特徴できる固有の内因性な要素を取り除くことは原理的に二律背反であり、困難であると考えられる。したがって、将来的にはES細胞レベルでの安全性を主題にするのではなく、製造工程や工程管理を工夫することにより、より安全性の高い最終製品を創出する戦略や戦術が大きな意味を持つてくるのではないかと考えられる。それ故、本指針では、可能な限り、セル・バンクや中間製品段階等での徹底的な解析により、混在の可能性を否定するか、あるいは、目的細胞から未分化細胞の効果的分離・除去法や不活化法の開発、適用により、混在の可能性を最小限にする努力を求めている。さらに、投与経路等の選択も安全性上の懸念を最小限にするための有用な方策

であることも示唆している。ES 細胞からより安全、安定、特性が明確で、適切な原材料となり得る任意の体性幹細胞の作製を可能にする技術や品質・特性解析技術の開発研究の重要性にも言及している。個々の細胞由来 ES 細胞の多能性や分化できる細胞の種類を予め見極める「検査技術」や、効率よく確実に目的とする細胞に分化誘導したり、分化細胞を未分化細胞から分離する「加工技術」の研究開発は、新たなビジネスチャンスを生むことになると考えられる。

本指針案を作成するに当たっては、以上のような ES 細胞をめぐる課題も盛り込むことにした。一般の体性幹細胞以上に多分化能を有し、かつ自己複製能力を維持している ES 細胞から加工した製品は、加工内容や適用部位に応じて、元来の細胞とは異なり、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臨床上適用される可能性が高い。

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 0912009 号に付加された部分である。

C.5.2 結果

21 年度、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として以下のような中間案をまとめた。これは再生医療学会誌に公表した(再生医療, 9(1) 166-180, 2010)。

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

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

はじめに

1. 本指針は、ヒト由来の胚性幹細胞 (ES 細胞) を加工した医薬品又は医療機器 (以下「ヒト ES 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、本指針は、当面、既に存在する ES 細胞由来分化細胞を主たる医薬品製造基材として、これを加工して製造された医薬品等に適用されることを想定している。将来的にヒト ES 細胞を新たに樹立して医薬品等の製造を意図する場合には、その趣旨に関する説明と同意をドナーに徹底して行った上で第 2 章製造方法、第 1 項原材料及び製造関連物質、1 体外受精胚に記載された必要情報が可能な限り提供できるよう措置し、さらに連結不可能匿名化を行い、しかる後、同第 2 章、第 1 項の 3 ヒト ES 細胞株及びヒト ES 細胞株由来分化細胞株の記載に準拠して適切な方策を講じ、その妥当性について説明する必要がある。なお、ヒト ES 細胞加工医薬品等は、その種類や特性、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 ES 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、ヒト胚性幹細胞(ES 細胞)を加工した医薬品又は医療機器(以下「ヒトES 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 「ヒト胚性幹細胞」とは、ヒト胚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、胚でないもののうち、多能性(内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞に分化する性質をいう。)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能力を有することが推定されるものをいう。
- 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 ES 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 「HLA タイピング」とは、ヒトの主要組織適合性抗原型である HLA(ヒト白血球抗原)のタイプを特定することをいう。
- 6 「ドナー」とは、ヒトES 細胞加工医薬品等の原料となる細胞を提供するヒトをいう。精子と未受精卵の提供者がドナーである。
- 7 「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

製造方法について、下記の事項に留意し、必要な情報を明らかにすること。これらの情報等は、最終目的製品の品質や安全性等の確保に資するとともに、品質の恒常性を製造方法面から保証するために重要なものである。しかし、品質・安全性やその恒常性確保は、製造方法全体で相互補完的方策により達成され、その方策が合理的で合目的性に叶うことが最も肝要である。したがって、最終製品や中間製品における品質試験や管理あるいは製造過程における管理において、品質や安全性及びその恒常性の確保という目的が達成されるのであれば、その科学的妥当性を明示した上で下記の措置や情報の一部を省略しても差し支えない。

第1 原材料及び製造関連物質

1 体外受精胚

(1) 起源及び由来、選択理由

ヒト ES 細胞株の樹立に使用する体外受精胚の起源及び由来について説明し、当該体外受精胚を選択した理由を明らかにすること。

(2) 体外受精胚の特性と適格性

① 生物学的構造・機能の特徴と選択理由

体外受精胚について、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、その他適切な指標から適宜選択して示し、当該体外受精胚を原料として選択した理由を説明すること。

② ドナーの選択の倫理的妥当性

本指針発効以降に、臨床利用を目的として新たにヒト ES 細胞株を樹立する場合には、ドナーの選択が倫理的に適切に行われ、かつ適切な手続きで行われたことを、体外受精卵提供機関における倫理審査委員会の審査過程記録等によって示すこと。本指針

発効よりも前に樹立されているヒト ES 細胞株に関しては、ドナーの選択が倫理的に適切に行われ、かつ適切な手続きで行われたことを、ヒト ES 細胞加工医薬品等の製造者の責任において明確にすること。

③ ドナーの選択基準、適格性

年齢、性別、遺伝的特徴、病歴、健康状態、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に関する検査項目、免疫適合性等を考慮して、選択基準、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。

感染症に関連しては、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)、パルボウイルス B19 感染症については、問診及び検査(血清学的試験や核酸増幅法等)により否定すること。また、サイトメガロウイルス感染、EB ウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については必要に応じて検査により否定すること。

この他、次に掲げるものについては既往歴の聴取、問診等を行うとともに、輸血、移植医療を受けた経験の有無等からドナーとしての適格性を判断すること。

- ・梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症
- ・敗血症及びその疑い
- ・悪性腫瘍
- ・重篤な代謝及び内分泌疾患
- ・膠原病及び血液疾患
- ・肝疾患
- ・伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症
- ・特定の遺伝性疾患や家族歴

なお、ドナー情報について体外受精

胚と連結不可能匿名化がなされている場合には、可能な範囲で上記③の選択基準・適格性基準に関するドナーの情報を収集すること。しかし、特定の遺伝的特徴や各種感染症に関する調査等で ES 細胞由来分化細胞あるいはそれ以降の段階で行うことが可能で、かつ倫理的妥当性及び科学的合理性からみてより適切な項目については、その妥当性を明示した上で、ES 細胞由来分化細胞の段階での検討に委ねてもよい。

ES 細胞由来分化細胞を原材料とした場合は、当該細胞について可能な限り、上記に関する情報を収集すること。また、さらに分化が進んだ段階(中間製品)において、上記に関する検討を行い、妥当性を示すことでも良い。

(3) ドナーに関する記録

体外受精胚について、安全性確保上必要な情報が確認できるよう、可能な限りドナーに関する記録が整備、保管されていること。また、可能な範囲で情報提供の具体的方策を示すこと。

(4) 配偶子の採取・体外受精胚の作製及び保存・運搬

ヒト ES 細胞株樹立のために使用する配偶子の採取・体外受精胚の作製及びこれらの保存・運搬については以下の①～⑧に従うこと。ヒト ES 細胞株の樹立及び分配は、平成 21 年 8 月 21 日付文部科学省告示第 156 号「ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針」に準じて行うものとする。ヒト ES 細胞はヒト体外受精胚を用いて樹立(第一次樹立)されたものであること。なお、ヒトクローン胚を作成し、作成したクローン胚を用いて樹立(第二次樹立)された ES 細胞については使用しないこと。また、「体内受精胚」も使用しないこと。

① 採取者及び採取医療機関等の適格性

ヒト体外受精胚を作製して使用する場合には雄性及び雌性配偶子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 受精胚の作製方法の妥当性

体外受精胚の作製方法を示し、これらが科学的及び倫理的に適切に選択され、かつ適切な手続きが行われたものであることを明らかにすること。配偶子の採取方法、及び体外受精の方法については、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

配偶子のドナーに対する説明及び同意の内容を、臨床利用も含めて規定すること。

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

配偶子の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

採取した配偶子、もしくは作製した体外受精胚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は、平成 21 年 2 月 20 日付け雇児母発第 0220001 号通知厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知「不妊治療における安全管理の徹底について」等を参考にし、その内容を具体的に説明すること。

⑦ 運搬方法

採取した配偶子、もしくは作製した

体外受精胚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。

ES 細胞由来分化細胞を原材料とした場合は、当該細胞について可能な限り、上記に関する情報を収集することで良い。

2 体外受精胚、既存の ES 細胞及び ES 細胞由来分化細胞以外の原材料及び製造関連物質

体外受精胚、既存の ES 細胞及び ES 細胞由来分化細胞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)製造用細胞基材の由来、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」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

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 免疫隔離が目的の場合、その程度

イ 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

ウ 栄養成分及び排泄物の拡散

エ 非細胞成分が適用部位周辺に及ぼす影響

オ 目的細胞由来の目的生理活性物質の薬理効果に期待し、かつ目

的細胞や未分化細胞と適用部位との隔離を目的する場合、非細胞成分の崩壊等により細胞等が漏出しないこと。

(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つて、自然条件において個体に成育しないもの」以外の細胞、