

IV. 研究成果の刊行物・別刷

再生医療の実用化推進のための指針等の整備と運用

Promotion of regenerative medicine through development and implementation of relevant guidelines



早川堯夫(写真) 嶽北和宏

Takao HAYAKAWA¹⁻³ and Kazuhiro TAKEKITA²

近畿大学薬学総合研究所¹、(独)医薬品医療機器総合機構²、大阪大学医学部附属病院未来医療センター³

◎細胞・組織利用製品を用いる再生医療は、既存の方法では治療が困難な疾患を克服するためのあらたな治療法として大きな期待を集めている。再生医療の実用化・産業化をより効率的・効果的に促進するためには、適切な指針を作成するなどの規制環境の整備と、その合理的な運用が不可欠な要素となる。現在、再生医療は、①薬事規制による細胞・組織利用製品の製造販売承認、②国によるヒト幹細胞臨床研究実施確認、③医師法に基づく医師の裁量権、の3つの形で実施されている。本稿では、①、②に関連する細胞・組織利用製品の薬事規制に関する指針や通知およびヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針について概説した。また、再生医療の実用化・産業化の促進に向けての留意点についても言及した。



細胞・組織利用製品、再生医療、薬事規制、臨床研究、指針

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対し、患者さん自身または他者より分離した細胞や組織を適宜、培養などの加工処理を行った後、患者さんに投与し、細胞の機能発現や失われた組織・臓器の修復・再生をはかることにより疾患の治療を行う、いわゆる再生医療が世界中で試みられている。これは、臓器移植の量的制約や倫理的問題の解決のほか、従来の治療法の限界を克服できるとの期待による。最近では日本発の技術として、体細胞に特定の遺伝子を導入することにより人工多能性幹細胞(iPS細胞)が作製できることが示され、世界に衝撃を与えた。iPS細胞には現時点では初期化方法や細胞の標準化の問題をはじめ、造腫瘍性などの安全性上の問題、目的細胞への確実な分化誘導方法の開発などの諸課題が存在するが、技術の進展は急速であり、いずれは臨床応用が可能になると期待されている。

細胞・組織利用製品を用いた治療については、感染性物質にかかわる安全性、幹細胞における造腫瘍性、同種由来細胞における免疫原性など、適

切に評価し、クリアすべき問題があるものの、従来の治療では得られない効果が期待できるため、新しい治療法を待ち望んでいる患者さんにとってはその早期の実用化が望まれている。より有効でより安全な医薬品・医療機器を適正に開発し、より迅速に審査にし、臨床の場に提供するためには、適切な指針を作成するなどの規制環境の整備とそれに対する正しい理解がきわめて重要である。

本稿では細胞・組織利用製品に関する指針や行政通知の整備状況について概説するとともに、優良製品の早期実用化に向けた方策を考察する。

細胞・組織利用製品の薬事規制に関する指針等

細胞・組織利用製品については、平成11年7月30日医薬発第906号医薬安全局長通知「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」により、確認申請の書式(様式1)および資料提出項目が示されるとともに、各種報告事項などが求められている。

平成12年12月26日医薬発第1314号医薬安全局長通知「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」の別添1では、「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」(以下、「基本的考え方」)が示されている。この「基本的考え方」は「ヒト由来」か「動物由来」にかかわらず、また「加工する」「加工しない」にかかわらず、細胞・組織を取り扱う際の基本的要件を示すとともに、細胞・組織を「利用」した製品の品質および安全性、ならびに細胞・組織の取扱いに関する科学および倫理的妥当性を確保することを目的として作成されたものである。

その背景には、①細胞・組織利用製品については細胞・組織に由来する感染症の伝播の危険性が懸念されるため、細菌、真菌、ウイルスなどに汚染されていない原料の使用、製造工程中における汚染の防止などを図ることが不可欠である、②また、不適切な製造等による不良製品の製造、不適切な製品の取扱いや使用による問題の発生を防止する必要がある、③このような観点に立ち、細胞・組織の採取から製造、使用まで一貫した方策が必要である、との考え方がある。内容は大項目として、1)目的、基本原則および定義、2)細胞・組織採取について、3)製造段階における安全性確保対策、4)職員および組織ならびに管理体制等、5)使用段階における安全性確保対策、6)個人情報の保護、7)見直し、から構成されている。科学的な関心事とともに、倫理面で細胞・組織採取段階や使用段階で配慮すべきことを網羅しているのも、この「基本的考え方」の特徴である。さらに、必要な記録・資料や細胞試料等に関する保管、職員および組織ならびに管理体制や個人情報の保護等にも言及している。つまり「基本的考え方」はいわゆるGTP(good tissue practice)といえる。

「基本的考え方」に示された方法以外の方法をとる場合には、品質および安全性確保の観点からその必要性および妥当性を説明し、その根拠を示すことが必要である。なお、治験中や製造販売承認後に細胞・組織加工医薬品等がそれぞれ受けるGMP省令や治験薬GMP、またはQMS省令の運用において留意すべき点を示した監視指導・麻薬対策課長通知「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について」

が平成20年3月27日に発出されている。本通知により、現行の医薬品等の製造管理および品質管理に関する基準項目のなかで、「実行が困難な部分については実施しなくてもよい」とするなど、柔軟な対策方策や、製品の特性を踏まえた製造管理および品質管理の実施にかかわる留意点が示されている。

医薬発第1314号通知の別添2には、当面、製品の登場が予測された、「ヒト由来」細胞・組織を「加工して」医薬品等を製造するケースに特化した指針として、「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」が示されていた。すなわち、本指針はヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品または医療用具(「細胞・組織加工医薬品等」)の品質および安全性の確保のために必要な基本的要件を定めるとともに、確認申請にあたって添付すべき資料の内容を示すことを目的とするものであった。

1314号通知後6年を経て、細胞・組織加工医薬品等による再生医療について研究と技術は急速に進歩し、医療としての実用化推進を求める社会的要請も高くなった。また、平成18年7月の総合科学技術会議の「科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について(中間報告)」においても、細胞・組織加工製品の安全評価基準の明確化や確認申請・治験計画届にかかわる調査における重複部分の簡素化について早急に検討するよう要望が出された。これを受けて、わが国の再生医療を適正な規制のもとに推進していくために、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至急検討することを目的として、著者(早川)を班長とする厚生労働科学研究班が平成18年11月に設置された。

その研究結果を受けて、まず平成19年3月30日薬食発0330030号医薬食品局長通知「細胞・組織を利用した医薬品等の品質及び安全性の確保に係る手続きの変更について」により、906号通知様式1(別添注2)で求めていた治験計画書届出書案の添付を取りやめるとともに、治験計画の概要の項目を簡素化した。

また研究班では、あらたな基準を作成すべきと

の総合科学技術会議の提言に加え、患者さん自身の細胞を用いる細胞・組織加工医薬品等は同種(他家)や異種(動物)由来の細胞と感染症などの面でリスクが異なる点もあることも考慮し、1314号通知別添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」を見直すための検討を行った。その際の基本方針は以下のとおりとした。①自己由来のものと同種由来のものに分け、それぞれの製品における品質および安全性確保のために必要な基本的な技術要件を明確にすること、②基本的要件は承認申請をも念頭においたものであるのに対して、確認申請とは治験を開始するにあたって支障となる品質、安全性上の問題があるかどうかを確認するためという趣旨を踏まえて、基本的な技術要件のうち確認申請までにどの程度の試験や評価をするべきかを明確にすること、③従来は必要な試験や評価に関する科学的考え方および申請に際して必要な情報や記載すべき事項がひとつの指針に盛り込まれていたが、確認申請の記載要領に関することは別記事項として明確にすること、④指針の記述は理解しやすいものとするとともに、Q & Aにより必要な背景説明を行うこと。

この研究結果をベースにして行政当局は、平成20年2月8日に薬食発第0208003号医薬食品局長通知(自己由来細胞指針)を、平成20年9月12日に薬食発第0912006号医薬食品局長通知(同種由来細胞指針)をそれぞれ公表した。両指針とも、①総則(目的、定義)、②製造方法、③製品の安定性、④非臨床安全性試験、⑤効力または性能を裏づける試験、⑥体内動態、⑦臨床試験)を柱として構成され、基本的留意事項や技術要件に関する内容の大半も当然のことながら共通している。

一方で、自己由来細胞と同種由来細胞とは異なる観点から対処すべき基本的要件があり、これについては両指針で明確に区別して記載されている。たとえば、同種由来細胞を用いる場合は、①目的とする細胞・組織の原材料となる細胞のドナーの選択基準や適格性に関しては、各種ウイルス感染に関する検査と否定、免疫適合性などの考慮、ならびに各種細菌感染症や重篤疾病の既往歴、輸血や移植医療を受けた経験などよりその適格性

を判断すべきこと、②株化細胞の使用に関する記述、③ドナーに関する記録の整備と保存、などが自己由来細胞の場合と異なる対応が必要とされる。これらに加えて自己由来細胞のQ & Aが平成20年3月12日に事務連絡、および、同種由来細胞のQ & Aが平成20年10月3日に事務連絡としてそれぞれ発出された。

これら両指針とも前文において、「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」であり、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あ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こと」「確認に必要とされる資料の範囲、程度については、当該製品の由来、対象疾患、適用部位、適用方法、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こと」などと、その解釈、運用について考慮すべき点を強調している。

実用化・産業化の促進に向けて

細胞・組織利用製品の臨床上での使用に関する選択肢は3つある。1つは前項で述べた薬事申請を経て細胞・組織利用製品を医薬品等として利用すること、2つ目は高度・先進医療をめざした臨床研究、3つ目は医師法の範囲内で行われる治療の位置づけで細胞・組織利用製品を利用することである。臨床研究に関する指針としては平成18年7月3日厚生労働省告示第425号「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」があげられる。本指針の基本的技術要件は1314号指針をもとに作成されたものであるため、薬事申請と臨床研究における留意事項は基本的に類似しているが、前述した1314号指針の改定版である自己および同種指針も参考にしながら近々見直されるものと思われる。

優良な細胞・組織利用製品については、企業による円滑な確認申請、治験届出、承認申請、製造販売承認を経て、国内さらには世界の患者さんに広く使用されることが望まれる。細胞・組織利用

製品の実用化をめざす企業にとって重要なことは、製品のリスク・ベネフィットを勘案し、期待される臨床的意義を明確にすることである。治験を実施するにあたっては、その臨床的意義を確認できるよう適切な投与対象を設定し、有効性および安全性を適切に評価できるプロトコールを作成するなど、開発戦略を明確にすることに加え、承認申請審査の際に、データに基づいて製品の臨床的有用性を明確に説明する必要がある。

おわりに

病に苦しむ患者さんにとってのなによりの希望、期待は、疾病治療のための有用な医薬品・医療機器や医療技術の1日も早い開発であり、実用化である。細胞・組織利用製品には他の治療法では得られない効果が期待できる場合も多々あると考えられるので、その適正な実用化の推進をはかる必要があることは論を待たない。医療の場に、より有用な医薬品・医療機器や医療技術を提供することは、産・学・官関係者の共通の目標であり、責務である。その目標をより合理的・効率的・効果的に達成するためには、科学技術面、資源面、倫理面、社会面、経済面、国際面、産・学・官の連携、基礎から臨床利用への橋渡し、適正使用などさまざまな要素を進展、活用、統合化すること

が必要である。

一般に医薬品などにあつては、品質、安全性、有効性の確保が求められる。一方、細胞・組織利用製品の場合、もとより細胞・組織の全貌が明らかにされているわけではないので、現在の科学的知見や技術ですべての安全性上の関心事に応えることは困難である。しかし、既知の感染性物質にかかわる安全性、造腫瘍性や免疫原性の可能性に対する配慮など、想定される安全性上のおもな関心事に応えることは可能であり、必要である。問題は、このような安全性上の主要問題がクリアされた細胞・組織利用製品にあつて、なお、リスクゼロとはいえないが、臨床上のベネフィットが示唆される場合に、どう考え、取り扱うかということである。他の治療法がもはや望めない患者さんの立場に思いを馳せると、その状況を何らかの形でブレイクスルーできる先端医療としての再生医療の可能性が考えられる場合は、治療法に関する情報を早期に提供し、治療の機会を逸することのないようにすることが重要であると考えられる。その時点でのリスク・ベネフィットについて、すべてを明らかにする十分な説明により、患者さんに選択肢を与え、最終的に同意が得られれば、適正に使用していくという方策が大切であると考えられる。

* * *

ヒト細胞・組織加工医薬品などの安全性確保

Safety of human cellular and tissue-based products



佐藤 陽治

Yoji SATO

国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部

◎再生医療や細胞治療のツールとして使用することを目的に、細胞または組織を加工した製品を“細胞・組織加工医薬品/医療機器”(細胞組織製品)という。わが国では先ごろ、初の細胞組織製品として重症熱傷治療用培養皮膚製品が薬事法上の承認を受け、また世界に先がけてわが国で開発されたヒト人工多能性幹細胞(iPS細胞)も再生医療・細胞治療への応用に熱い期待が集まっており、国内外で細胞組織製品の熾烈な開発競争が繰り広げられている。しかし、細胞組織製品の本格的な実用化・産業化に至るためには、その安全性評価方法の理解・確立が必須である。本稿ではヒト細胞組織製品の安全性の評価・確保について、最近の厚生労働省の関連指針を軸に概説する。



細胞・組織加工医薬品, 細胞・組織加工医療機器, 確認申請, 品質管理, ヒト幹細胞臨床研究指針

再生医療(患者の組織の再生・修繕または置換を目的とする治療)および細胞治療(加工した細胞を患者の生理的機能の修復・修正または調節を目的として使用する治療)に使用するために、細胞あるいは組織を加工した製品を“細胞・組織加工医薬品”または“細胞・組織加工医療機器”という。本稿では、これらをまとめて“細胞組織製品”とよぶ。わが国では平成19年(2007)に重症熱傷治療用培養皮膚製品が、国内初の細胞組織製品として薬事法上の承認を受けた。近い将来にはさらに多くの細胞組織製品が実用化されると見込まれている。

しかし、本格的な細胞組織製品の实用化・産業化を達成するためには、検討すべき課題はまだ多い。なかでも重要な課題は、細胞組織製品の安全性をどう確保したらよいか、ということである。本稿ではヒト細胞組織製品の安全性の評価・確保のポイントについて、厚生労働省の関連指針を軸に解説する。

● ヒト細胞組織製品の品質・安全性ガイドライン

わが国でのヒト細胞組織製品の開発の多くは医師の裁量による臨床研究(あくまで研究が主目的)として行われてきたが、商品化をめざした活動としてのヒト細胞組織製品の開発も近年盛んに行われている。逆に、ヒト細胞組織製品の品質・安全性ガイドラインに関しては商品としてのヒト細胞組織製品に対するものが先行しており、大学などの研究機関での臨床研究を対象にした『ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針』(以下“ヒト幹細胞臨床研究指針”, 厚生労働省, 平成18年)においても、臨床研究で用いられるヒト細胞組織製品の品質・安全性に関しては商品としてのヒト細胞組織製品に対する品質・安全性ガイドラインを準用する形となっている。

商品としてのヒト細胞組織製品の製造・販売には薬事法に基づく承認が必要となる。使用目的による分類からすれば、“医薬品”あるいは“医療機器”のいずれかに分類されることになるが、どちらに分類されるかによって安全性確保の基準に自動的に差が出るわけではない。いずれにせよ細胞

組織製品は取扱い方法の分類からすれば“特定生物由来製品”とみなされる可能性が高いと想定され、そうなれば保健衛生上の危害の発生または拡大を防止するための措置を講じる必要がある。とくに細胞組織製品は臨床使用経験が少ないために知見の蓄積も乏しく、リスク予測が難しいため、わが国では治験でヒトに使用する前に製品の安全性と品質の“確認”を厚生労働大臣に求めなければならない(医薬発 906 号通知, 平成 11 年)。この手続きは“確認申請”とよばれている。つまり開発者は新規細胞組織製品について治験実施に適用だけの安全性と品質をあらかじめ示さなければならない。

現在わが国には、細胞組織製品の品質・安全性確保についての主幹となるガイドラインとして、①『細胞組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方』(以下、“基本的考え方”; 医薬発 1314 号通知別添 1, 平成 12 年)、②『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』(以下“ヒト自己指針”, 薬食発第 0208003 号, 平成 20 年)、および③『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』(以下“ヒト同種指針”, 薬食発第 0912007 号, 平成 20 年)が出されている。②および③は“医薬発 1314 号通知別添 2”(平成 12 年)の改訂版として位置づけられている。なお、これらの指針は輸血用血液製剤、移植医療としての骨髄移植、臍帯血移植、ヒト皮膚や骨などを直接利用する医療行為を対象としていない点で欧米の指針とは異なるので、注意を要する。

上記“基本的考え方”は、細胞・組織を取り扱う際の基本的要件を示すとともに、細胞組織製品の品質・安全性、ならびに細胞・組織の取扱いに関する科学的および倫理的妥当性を確保することを目的とし、細胞組織製品の承認後のみならず、治験時においても適用される。“基本的考え方”のなかで細胞組織製品の安全性に関してもっとも強調されているのは、細菌、真菌、ウイルスなどの汚染の危険性への対策である。

“ヒト自己指針”および“ヒト同種指針”はそれぞれ、ヒト(自己)由来およびヒト(同種)由来の細胞組織製品の品質および安全性の確保のための基

本的な技術要件についてまとめたもので、製造販売承認申請時のみならず、治験開始前の確認申請で求められる資料について記されている。ヒト(自己)由来製品とヒト(同種)由来製品との間の根本的な差異は、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および免疫学的な問題が理論上ないことである。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、医療従事者などの安全上の問題は、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の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な品質確保の方策(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。

“ヒト自己指針”および“ヒト同種指針”の安全性確保策

“ヒト自己指針”および“ヒト同種指針”のコンセプトとして細胞組織製品の品質・安全性確保の方針は、原材料となる細胞・組織の適格性をはじめ、原材料の品質管理・培養方法を含めた製造方法の恒常性の確保、工程評価を含めた妥当性の検証、中間製品の品質管理、最終製品の規格設定および品質管理によって担保することになっている。しかし、細胞組織製品の原料となる細胞・組織は複雑な構造と、“生きている”という動的な特性をもつため、従来の医薬品などに適用されてきた品質管理の必要事項がかならずしも適用できるとは限らない。したがって、細胞組織製品の安全性に関しては特別な配慮が必要となってくる。

1. 感染因子

原材料から最終製品までの製造工程を通じ、安全性に関してもっとも強調されているのは、感染因子の汚染の危険性への対策である。細胞組織製品では、従来の医薬品のような高度な精製やウイルスの不活化・除去を製造時に行うことは非常に

難しい。このため、原材料および製造工程での感染因子の混入をいかに防ぐかが課題となる。

ヒト同種由来製品の場合はドナーからの感染リスクの評価が最重要であり、各種感染症に対する試験や既往歴に関する問診・調査を入念に行う必要がある。ウイルス感染の初期には検査で検出不可可能なウィンドウ期があることから、適切な時期に再検査することが推奨される。また、製造工程でのウイルス増殖リスクがある場合にも製造工程中の適切な段階で再検査が必要となる場合がある。ヒト自己由来製品の場合、製造時のクロスコンタミネーションや製造従事者らへの伝播の可能性について、とくにB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルスおよび成人T細胞白血病ウイルス感染には留意する。

2. 最終製品の品質管理

最終製品の品質管理では必要で適切な規格およ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。“ヒト自己指針”および“ヒト同種指針”では一般的な品質管理項目および試験として、①細胞数・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無菌試験およ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力学的適合性試験が例示されている。また、最終製品および重要な中間製品については細胞の生存率・力価などに基づく安定性試験を実施し、妥当な貯法や有効期限を設定することが求められる。

3. 非臨床安全性試験

製品の特性およ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または *in vitro* での試験を実施する。なお、非細胞・組織成分および製造工程由来の不純物などについては可能なかぎり、動物を用いた試験ではなく理化学的分析法による評価が求められている。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などで試験してかならずしも意義ある結果が得られるとは限らない。逆に、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ような場合には、むしろ、そ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。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った際には、その試験系の妥当性について明らかにする必要がある。

ヒト細胞組織製品の安全性において感染症伝播とともに懸念されることとして、製品の造腫瘍性があげられるが、最終製品ごとの造腫瘍性試験を一律に課すのは合理的ではない。たとえば、自己由来細胞でも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、規格の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場合もあると考えられる。一方、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。

4. 効力または性能を裏づける試験

現在の科学で技術的に可能かつ科学的合理性のある範囲で、実験動物または細胞などを用い、適切に設計された試験により、細胞・組織加工医薬品などの機能発現、作用持続性および医薬品・医療機器として期待される効果を検討することが求められる。ただし確認申請段階では、当該製品の効力また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または知見などにより合理的に明らかにされれば、かならずしも詳細な実験的検討は必要とされない。

5. 体内動態

製品を構成する細胞・組織および導入遺伝子の発現産物について、技術的に可能かつ科学的合理性がある範囲で、実験動物での吸収および分布などの体内動態に関する試験などにより、患者など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。当該細胞・組織が特定の部位(組織など)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。

6. 臨床試験

確認申請の段階における安全性については、臨

床上の有用性を勘案して評価されるものである。細胞組織製品について予定されている国内の治験計画について、①対象疾患、②対象とする被験者および被験者から除外すべき患者の考え方、③細胞組織製品の適用を含め、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およびベネフィットを含め、被験者への説明事項の案、を踏まえて評価する。

なお、臨床試験は適切な試験デザインおよび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、対象疾患および適用方法などを踏まえて適切に計画する。

おわりに

安全な再生医療・細胞治療に国民が広くアクセスできるためには、これらの治療法のメインツールであるヒト細胞組織製品が治験を通じて薬事法上の承認を得ることが望ましい。大学などで実施

される臨床研究は医師法下の医療行為の一環であり、薬事法の規制対象ではなく、そこで用いられるヒト細胞組織製品の品質・安全性には実施施設によるばらつきが出てしまうことがこれまで懸念されていた。前述の“ヒト幹細胞臨床研究指針”では、研究に用いるヒト細胞組織製品について商品化をめざした製品の治験に準じる品質管理を求めており、今後は臨床研究で用いられる製品でも一定の品質・安全性が確保されていくと予想される。

ただし現状では、ヒト細胞組織製品の臨床研究のデータが医薬品などの申請資料として利用できずに改めてデータを取得し直すケースがまだ多く、細胞組織製品の実用化のうえでの大きな時間的・経済的な障害として問題となっている。この問題を解決し、臨床研究の段階から将来の医薬品としての開発を見越したうえでのデータの蓄積を行えるような、シームレスな体制を確立することが今後の課題となると考えられる。

* * *

特別掲載 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確保に関する研究(その1)～(その5)

**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(中間報告)**

**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(中間報告)**

**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(中間報告)**

**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(中間報告)**

**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(中間報告)**

近畿大学薬学総合研究所所長

国立成育医療センター生殖医療研究部部長

京都大学物質-細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センター長

自治医科大学医学部内科学講座血液学部門教授

東京女子医科大学先端生命医科学研究所教授

大阪大学大学院医学系研究科外科学講座教授

国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部部長

㈱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

国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部第2室長

東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター長

早川 堯夫

梅澤 明弘

山中 伸弥

小澤 敬也

大和 雅之

澤 芳樹

山口 照英

松山 晃文

佐藤 陽治

中内 啓光



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確保に関する研究(その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(中間報告)

早川 堯夫 (近畿大学薬学総合研究所所長)

梅澤 明弘 (国立成育医療センター生殖医療研究部部長)

山中 伸弥 (京都大学物質-細胞統合システム拠点
iPS細胞研究センター長)

小澤 敬也 (自治医科大学医学部内科学講座血液学部門教授)

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科学講座教授)

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)

佐藤 陽治 (国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部第2室長)

中内 啓光 (東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター長)

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増えています。

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示されている。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ため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、再生医療には主に2つのアプローチがある。1つは薬事法下においての細胞・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、基本的技術要件については、平成12年12月26日医薬発第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、ひとまず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、おおそ医薬発第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、大臣から意見を聴くこととなっている。ヒト幹細胞臨床研究を進めていく過程において、有効性及び安全性の観点から公的保険制度における評価療養に該当すると評価された場合には「高度/先進医療」として公的医療給付の対象となる。このヒト幹細胞臨床研究が、さらにはシームレスに企業による製品開発につながることも期待されている。

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、以下のようなものであった。

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 for 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)を作成した。これら5つの指針案は、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、公表することとした。

本稿では、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。

なお、本指針を解釈し、運用していくにあたって、前提と考えるべきことがある。本来の目的は再生医療という新たな医療によって病に苦しむ患者さんが救われる機会を提供することである。指針の役割は、最も効率的、効果的に所定の目標に達するための要素と方策の提示である。指針にはさまざまな事態、状況を想定して、網羅的に留意事項が記述されているが、これらは、細胞の特性や臨床目的、適用法等によって取捨選択されるべきものであり、また適用項目についても適切、柔軟に解釈・運用すべきものである。新たな治療法への可能性が期待できること(Proof of Concept: POC)、ヒトに初めて適用しても差し支えない程度に既存の知見の中で想定し得る安全性上の問題がクリアされていること、倫理的妥当性の確保・堅持(ヘルシンキ宣言遵守、ドナー/患者に対する徹底的な説明と同意や自己決定権が前提)は当然であるが、手段である指針への遵守が主となり、他に代え難い患者さんへの医療機会の提供という目標が従になるような解釈や運用は本末転倒であり、避けなければならない。

再生医療実用化の推進が、国民の保健衛生の維持・向上のために重要課題であることは、自明の理である。革新的医薬品等や医療技術の開発は、国益に叶い、国際益にもなる。人類共通の遺産の創出という平和的な国際貢献に繋がるからである。ここにおける国の役割は、臨床研究や産業化推進のアシスト役であり、規制や指針はこうした共通のゴールに向かって科学的、合理的、効率的、効果的に進むための方策である。全関係者は同じピッチに立ち、共にゴールに向かうプレイヤーであり、英知を結集して、より早く患者さんのもとに画期的な細胞、組織加工医薬品等や革新的医療技術が届けられるよう、より高い達成度を目指して努力する必要がある。

謝 辞

本研究は、平成20年度及び21年度厚生労働科学研究費補助金(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)により、研究課題名(課題番号):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(H20-医薬-指定-028)として実施された。

本研究にご協力を頂いた掛樋一晃教授(近畿大学 薬学部)、石井哲也博士(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)、青井貴之博士(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)、梅垣昌士博士(大阪大学医学部附属病院未来医療センター 特任講師)、成田昌穂氏(前独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 上席審議役、現厚生労働省 医薬食品局 審査管理課長)、安藤 剛博士(独立行政法人医薬品医療機器総合機構 生物系審査第一部 審査専門員)、鹿野真弓博士(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)、巖北和宏修士(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)、亀田 隆博士(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)、田中克平氏(元独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第一部 部長)、俵木登美子氏(厚生労働省 医薬食品局 前審査管理課医療機器審査管理室長)、広瀬 誠氏(厚生労働省 医薬食品局 前医療機器室補佐)、関野秀人氏(厚生労働省 医薬食品局 審査管理課医療機器審査管理室長)、江原輝喜氏(厚生労働省 医薬食品局 審査管理課医療機器審査管理室長補佐)に深く感謝いたします。

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)

(平成22年1月1日中間報告版)

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、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日付け医薬第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、克服できない患者が新たな治療機会を失うことにより被るかも知れない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った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にすること。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よい。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*での分化能の提示が望ましいが、合理的な説明がつけば

なお、確認申請時には、試験的検体を用いた検討によっても良いが、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、安全性確保に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、選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つのもので考えてよい。

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 牛海綿状脳症発症地域からの血清を極力避ける等感染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「生物製品(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、使用の目的に適合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)。

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、その妥当性を説明すること。

(8) ウイルス試験

HBV, HCV, HIV, HTLVにつき、患者の段階で否定し得ず、かつこれらのウイルスを増殖させる可能性のある細胞の場合には、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、体性幹細胞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。セル・バンクや中間製品においてウイルス否定試験が実施されている場合はこの限りではない。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人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体性幹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 ヒト体性幹細胞加工医薬品等の安定性

製品化したヒト体性幹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及び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、製品化したヒト体性幹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 ヒト体性幹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。

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。このため、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、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か・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、ヒト体性幹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体性幹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、自己細