

1 ドナーの選択基準及び適格性

(1) ヒト幹細胞等の採取に当たっては、ヒト幹細胞提供者の適格性を確認するために、利用の目的に応じて既往症の確認、診察検査等に基づく問診等の診断及び検査を行うこと。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、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、問診等の診断を行うとともに、輸血、移植医療を受けた経験の有無等から提供者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、内分泌疾患
- ・ 膠原病、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

ただし、自己由来のヒト幹細胞を用いる場合は必ずしも提供者のスクリーニングを必要としないが、調製工程中での交差汚染の防止、製造者への安全対策等の観点からHCV、HBV、HIV等のウイルスに対する検査の実施を考慮すること。

(2) 検査方法については、その時点で最も適切とされる方法を採用すること。

なお、検査項目及び検査方法について

は、感染症等に関する新たな知見及び学問・技術の進歩に鑑み、随時見直しを行うこと。

(3) 提供者のスクリーニングに当たっては、検査項目、検査方法等により、ウィンドウ・ピリオドを勘案し、可能な限り適切な時期に再検査を実施すること。

2 採取作業の適格性の確保

ヒト幹細胞等の採取に当たっては、採取の過程における微生物等の汚染を防ぐために必要な措置を講じること。また、必要に応じて、採取されたヒト幹細胞等に対して細菌、真菌、ウイルス等の汚染に関する適切な検査を行い、採取時の微生物汚染、細菌、真菌、ウイルス等の存在を否定すること。検査項目及び検査方法については、感染症に関する新たな知見及び学問・技術の進歩に鑑み、随時見直しを行うこと。

提供者が死亡している場合の死体からのヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に当たっては、提供者に対する礼意を失わないよう特に注意しなければならない。

3 記録

(1) 提供者のスクリーニング、採取作業の実施、採取されたヒト幹細胞等を含む細胞・組織の検査等についての記録を作成すること。

(2) 原材料となるヒト幹細胞等を含む細胞・組織は、次に掲げる記録が確認できるものでなければならない。確認すべき記録としては、採取を行った研究機関、倫理審査委員会議事録、インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書、採取年月日、提供者のスクリーニングのため

の診断及び検査結果、採取作業の記録等が含まれること。(3) (2) に掲げる記録については、少なくとも 10 年間保存すること。また、必要に応じて、ヒト幹細胞提供後も提供者の遅発性感染症の発症等について情報が得られる体制を確保すること。なお、ヒト幹細胞由来製品の調製の成否の確認、投与又は移植を受ける被験者等が感染症を発症した場合等の原因究明のために、採取したヒト幹細胞の一部等の適当な試料について、適切な期間これを保存することを考慮すること。

以上の提言は、下線部分及び見え消し部分など、一部の表記上の違いを除いて、内容的としては全面的に<新ヒト幹指針>にとりこまれた。なお、「死体からの細胞の採取に当たって提供者に対する礼意を失わないよう特に注意しなければならない」という趣旨については、技術的要素ではなく、この項に記載すべきか議論のあるところであるが、必要な事項であるので (MCP) GTP としては記載することとした。

C-2-4 「第 4 章 ヒト幹細胞等の調製段階における安全対策等」

C-2-4-1 「1 品質管理システム」

<旧ヒト幹指針>ではごく簡単な記載にとどまっていることから、<別添 1>を参考にし、以下のようなより具体的な記述にすることを提言した（イタリック体を除く下線部分及び見え消し部分以外）。

1 品質管理システム

(1) ヒト幹細胞製品の原材料、その調製工程にあるヒト幹細胞及び最終製品を取り扱う調製機関は、製品それらの特徴に応じて一貫性のある品質管理システムを構築

すること。

(2) ヒト幹細胞由来製品の調製に当たって、原料の受入、加工処理、中間段階の調製品、最終製品等の保管等の作業に必要な施設、設備があり、これらの作業区域は他の作業区域と区分されていること。ただし、手術室等、研究目的に適う清浄度が保たれた区域において、例えば自己（被験者）に由来するヒト幹細胞を採取後、最小限の操作のみによる無菌的な調製工程を経て、かつ直ちに被験者に投与又は移植されるような場合等については、必ずしも専用の作業区域を設ける必要はない。

(3) 調製機関は、ヒト幹細胞等の調製に当たり、ヒト幹細胞等を扱う作業区域及び器材については無菌状態であることを確保し、定期的な保守、点検等により、その清浄度を保つように努めるとともに、その記録を作成し保存しなければならない。

(4) 調製工程において複数の提供者からのヒト幹細胞を同一室内で同時期に取扱ったり、交差汚染を引き起こすような保管方法を採らない等、取り違えや細菌、真菌、ウイルス等の伝播の危険性を避けること。

2 標準操作手順書

調製工程において行われる各操作について、標準操作手順書を作成すること。また、標準操作手順書の作成に当たっては、滅菌等の操作について、あらかじめ予備的操作等により目的に適うことの評価/検証を実施すること。なお、事故等の緊急時の作業手順を予め確立しておくこと。

3 原材料となる細胞・組織の受け入れ 原材料となるヒト幹細胞等を含む細胞・

組織を受け入れる際には、第3章第2の3(2-1)に掲げる記録により、必要な基準を満たした適切なものであることを確認すること。

4 試薬等の受入試験検査

調製工程において使用される試薬については、使用目的に適う品質基準を設け、受入試験検査を実施すること。

5 製品の試験検査

最終製品に関して、臨床研究に用いる細胞の特性を明らかにするための試験を行うこと。細胞特性解析により得られたデータに基づいて、臨床研究に用いる細胞の品質基準を設け、試験検査を実施すること。また、調製工程中のヒト幹細胞由来中間製品についても、必要に応じて品質基準を設け、試験検査を実施すること。

以上の提言は、項目及び内容としては全面的に<新ヒト幹指針>にとりこまれた。イタリック体の下線部分の表記については、<新ヒト幹指針>の表記と完全一致ではないが、(MCP) GTP として考えるとき、原案のままの方がより適切と考えられる。

なお、最終製品の品質管理試験の例示として、以下の様な記述が<新ヒト幹指針>の第4章第1、5(2)及び(3)に記載された。これは、薬事法のもとでの一連の細胞・組織加工医薬品の最終製品の品質管理試験で例示されている大項目のみを挙げたものである。(MCP) GTP として考慮すべき事項であると考えられる。

「(2)最終調製物の品質管理の試験として、例えば、次に掲げるような項目につい

て実施するものとする。なお、これらの試験項目はあくまで例示であり、一律に必要とされるものではなく、ヒト幹細胞等の特性、研究目的、科学的知見等に応じて、必要な試験項目を設定するものとする。規格値(判定基準)は、研究初期段階では暫定的なもので良いが、当該臨床研究の進展に応じて適切に見直し、臨床上の有効性及び安全性に関連する品質特性を適切に把握するものとする。

- ① 回収率及び生存率
- 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

<細則>

⑥に規定する試験結果が被験者への投与後に陽性となることが想定される場合は、被験者への対応を事前に明らかにしておくものとする。

- ⑦ エンドトキシン試験

<細則>

⑦に規定する試験については日本薬局方を参考にした規格値を設定するものとする。

- ⑧ ウイルス等の試験
- ⑨ 効能試験
- ⑩ 力価試験
- ⑪ 力学的適合性試験

(3) 研究者等は、ヒト幹細胞等とともに最終調製物の一部を構成する細胞以外の原材料(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、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ものとする。」

C-2-4-2 「2 細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除」

＜別添 1＞を参考にしつつ、硬直的な運用とならないようなものとするために、以下のようにすることを提言した（イタリック体及び下線部分以外）。

研究責任者は、調製するヒト幹細胞の由来、特性および調製方法に応じて次に掲げる方策を適宜組み合わせることにより、細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性を排除するものとする。

(1)原料となるヒト幹細胞等の受入時における提供者のスクリーニング記録の確認

(2)目的に適う培地や試薬の使用等、調製工程における汚染防止

(3)調製の各段階での必要に応じた試験及び検査

(4)妥当性の確認された方法による不活化及び除去法の導入

以上の提言は、全面的に＜新ヒト幹指針＞にとりこまれた。イタリック体の下線部分の表記（細菌、真菌、ウイルス）は、＜新ヒト幹指針＞では「微生物」となっているが、(MCP) GTP では原案のままでよいと思われる。

C-2-4-3 「3 その他」

＜旧ヒト幹指針＞では「その他の調製段階における標準操作手順書、原材料となるヒト幹細胞の受入れ、試薬等の受入試験検査、ヒト幹細胞の試験検査、運搬方法等、調製工程に関する記録、最新技術の反映等

については「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」（平成 12 年 12 月 26 日付け医薬発第 1314 号厚生省医薬安全局長通知）の規定するところによるものとする。」となっているが、＜別添 1＞第 3 章第 7／第 8／第 9 ならびに同第 4 章第 1／第 2／第 3 を参考にして、具体的かつ分かりやすいものとなるように、以下のようにすることを提言した。

運搬

運搬の際には、温度管理等製品の品質を保つために必要な措置を講ずること。

製造工程に関する記録

1. 調製工程において行われた各操作、試験及び検査の記録並びに運搬に関する記録を作成すること。
2. 最終製品ごとに、原材料となったヒト幹細胞に関する第 3 章第 2 の 3 (2) に掲げる記録、1 の調製記録、試験及び検査記録、運搬記録が確認できるようにしておくこと。
3. 2 に掲げる記録については、少なくとも 10 年間保存すること。

最新技術の反映

調製工程や試験検査については、必要に応じて見直しを行い、最新の知見、技術等を反映させること。

職員及び組織

ヒト幹細胞の採取や加工を実施する直前に、ヒト幹細胞に対して感染及び汚染の可能性のある微生物やウイルス等の取扱いに従事した者及びヒト幹細胞の安全性や純度

に望ましくない影響を与える可能性のある者の当該施設への入室を禁止すること。

教育訓練

調製作業の開始前に、製造従事者に対しこの基本的考え方を熟知させるとともに、次に掲げる教育訓練を行うこと。教育訓練については、定期的実施すること。

1. 製品に関する知識
2. 製造に用いる細胞の安全な取扱いに関する知識及び技術
3. 設備・装置に関する知識及び技術
4. 製造工程の安全性に関する知識及び技術
5. 事故発生時の措置に関する知識及び技術

健康管理

1. 調製機関の研究責任者は、研究者に対し、定期健康診断を行い、ヒト幹細胞等を取り扱うのに不適当な者を調製作業に従事させないこと。
2. 調製機関の研究責任者は、ヒト幹細胞由来製品の調製に当たって、あらかじめ作業区域内における感染の予防及び治療の方策について検討すること。
3. 調製機関の研究責任者は、作業区域内において感染のおそれが生じた場合は、直ちに研究者に対し健康診断を行い、適切な措置を講ずること。
4. 研究者に対する健康診断の実施、血清の採取、保存にあたっては個人情報保護等、研究者の人権に配慮すること。

以上の提言は、項立の有無や記載順序においてやや異なるものの、内容及び表記としてはほぼ全面的に<新ヒト幹指針>にと

りこまれた。イタリック体の下線部分のような項立てを<新ヒト幹指針>では特にとっていないが、(MCP) GTP では原案のままよいと思われる。

なお、<別添1>の「第3章第7 検疫、出荷、配送」では、項目の下にすべての事項が記述されている。<新ヒト幹指針>では、「運搬」としてまとめ得ると考えられたところから、上記の様な提言とした。しかし、<新ヒト幹指針>では、「検疫、出荷及び配送」という項目立てがされた。にもかかわらず、内容的には「運搬」のみになっている。<別添1>に立ち返ると、MCP (GTP) では項目立てに相応しい以下のような記述が適切かも知れない。

「検疫、出荷及び運搬

1. ドナーごとにドナースクリーニング、及び製品試験及び検査が完了し、製品の適格性が明らかになるまで、特別な理由がない限り当該製品を出荷してはならない。なお、ドナースクリーニング、製品試験、検査が完了するまでの間、出荷前の製品を保管する場合にあっては、表示、保管区域の隔離等により、製造前の原材料となる細胞・組織、出荷が可能な他の製品等と区別し、当該製品が不適切に出荷されたり、操作が加えられないような方策を採ること。
2. 出荷に当たっては、製品ごとに出荷先医療機関名、出荷日等を明らかにしておくこと。

運搬の際には、温度管理等製品の品質を保つために必要な措置を講ずること。」

C-2-5 「第5章 ヒト幹細胞等の移植又

は投与」

C-2-5-1 「第1 被験者の人権保護」

＜旧ヒト幹指針＞の記載を維持し、以下のようにすることを提言した（下線部分以外）。

1 被験者の選定

被験者の選定に当たっては、その人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討するものとする。

2 インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞製品を移植又は投与するに当たって、説明者は、被験者となるべき者（代諾者を含む。3において同じ。）に対して、3に規定する説明事項について、文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。

3 被験者となるべき者に対する説明事項

説明者は、2に規定する手続に当たって、被験者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法

② ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名

③ ヒト幹細胞臨床研究により予期される効果及び危険（従来の研究成果を含む。）

④ 他の治療法の有無、内容、当該治療法により予期される効果及び危険並びにそれらの治療法との比較

⑤ 被験者となることを拒否することは自由であること、及びヒト幹細胞の移植又は投与に同意しない場合であっても、何ら

不利益を受けることはなく、また従来の治療が継続されること。

⑥ 被験者となるべき者がヒト幹細胞製品の移植又は投与に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること。⑦ 健康被害に対する補償の有無（ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）ために必要な措置

⑧ その他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項

＜細則＞

⑧に規定するその他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項には、被験者の負担する費用を含む。

4 代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントによりヒト幹細胞製品の移植又は投与を行うことができるのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

① ヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり、単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者に対し、ヒト幹細胞の移植又は投与を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会等において、倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、研究機関の長の許可を受けていること。

② 代諾者は、被験者となるべき者の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であり、代諾者からのインフォームド・コンセントに際しては、当該被験者となるべき者と代諾者との関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。

③ 被験者となるべき者が未成年者であ

り、かつ当該者がヒト幹細胞臨床研究への参加についての説明を理解できる場合において、当該者が16歳以上のとき、当該者からの同意を受けていること。また、当該者が16歳未満のとき、当該者から、説明についての理解を得ていること。

提言は見え消し及び下線部のような軽微な表記整備以外は全面的に取り入れられた。

C-2-5-1 「第2 移植又は投与段階における安全対策等」

<旧ヒト幹指針>の記載を若干変更し、以下のようにすることを提言した（イタリック体及び下線部分以外）。

1 ヒト幹細胞製品に関する情報管理

研究責任者は、提供者のスクリーニング、最終製品の試験及び検査の結果、調製番号、ロット番号その他のヒト幹細胞製品に関する情報を管理するものとする。

<細則>

研究責任者は、特に自己細胞以外の同種細胞、又はヒト以外の動物に由来する材料等を使用して共培養を実施する場合には、その危険性について十分に把握し、必要に応じてウイルス等の感染因子に対する検査を実施するものとする。

2 被験者の試料及び記録等の保存

研究責任者は、被験者について、将来新たに病原体等に感染した場合に、その原因が当該臨床研究に起因するかどうかを明らかにするため、最終製品を適切な期間保存するとともに、最終製品を移植又は投与する前の血清等の試料及び当該被験者に最終製品を移植又は投与する前後の記録を、総括報告書を提出した日から少なくとも10

年間保存するものとする。ただし、最終製品が細胞・組織以外との複合体の場合には、最終段階のヒト幹細胞由来製品でもよい。

3 被験者に関する情報の把握

(1) 研究責任者は、被験者に病原体感染等の有害事象が起きた場合に当該情報を把握できるよう、また、最終製品に問題が生じた場合に被験者の健康状態等が把握できるよう、適切な措置をとるものとする。

<細則>

(1) に規定する目的のため、研究責任者は、移植又は投与されたヒト幹細胞等の内容、識別コード、調製番号等を、被験者のカルテ等の診療記録に記載することができる。

(2) 研究責任者は、(1)の措置を実施するため、被験者から必要な情報の提供や保存について協力を受けられるよう、あらかじめ、研究者等に対してあらかじめ指示をしておくものとする。

提言は、見え消し及び下線部のような追加記述及び軽微な表記整備以外は全面的に取り入れられた。

C-2-6 「第6章 雑則」

C-2-6-1 「第1 見直し」

<旧ヒト幹指針>の記載を維持し、以下のようにすることを提言した。

この指針は、科学技術の進歩、ヒト幹細胞の取扱いに関する社会的情勢の変化等を勘案して、必要に応じ、又は施行後5年を目途として検討を加えた上で、見直しを行うものとする。その際には、医学、生命倫理等の専門的観点から、客観的かつ総合的な評価を行うために厚生科学審議会において審議の上、了承を得るものとする。

第2 施行期日

この指針は、平成22年11月1日から施行する。

第3 経過措置

この指針が施行される前に着手したヒト幹細胞臨床研究については、なお従前の例による。

提言は、全面的に取り入れられたが、下線部のような追加記述及び行政上の取り扱い事項が記載された。

C-2-7 考察

本研究では、平成21年度から22年度にかけて、再生医療学会と協力し合い、ヒト幹細胞臨床研究と細胞・組織利用医薬品等の開発という2つの制度的環境の差を超えて共通化・標準化した、ヒト細胞・組織の適切な取り扱い基準、いわば共通のGTPの在り方を検討し、<旧ヒト幹指針>をベースにし、<別添1>と対比しつつ、その他の関連文書を参照し、ヒト幹細胞臨床研究で利用可能で、かつ薬事法下の治験においても妥当性を担保できるような内容のGTPの草案を作成し、折から<旧ヒト幹指針>の見直しを行っていた同委員会に提言として提出した。

本研究で作成したGTP案の内容の趣旨が「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に導入されれば、医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究も自然に薬事法下での製品開発におけるGTPに準拠していることになると考えられる。平成22年11月1日に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の改訂版が施行された。この新ヒト幹指針と本研究からの提言を詳細に照合したところ、内容趣旨は全面的に取り入れ

られ、ほとんどの表記も新ヒト幹指針に反映されていることが判明した。本研究成果は、ヒト幹細胞臨床研究と治験・製品開発との間での障壁の低減に大きく貢献することができたと考えられる。さらに本年度は、これらを一層進めた研究展開として、新ヒト幹指針を包含し、1314号別添1やその他の関連通知等をも包含し、すべての指針や通知に通底するミニマム・コンセンサス・パッケージ(MCP)GTPを作成する上での留意事項について検討、考察し、研究成果の中でも、項目毎に必要な応じてコメントしてきた。新ヒト幹指針については1314号別添1の内容の全てを包含している訳ではないが、(MCP)GTPのカバーの範囲内であればよいと考えている。

研究成果の項では記載しなかったが、事項の順番を変更した方が内容的に整理されると考えられる箇所がまだ残っている。例えば<新ヒト幹指針>では「第2章 研究の体制等 第1 研究の体制 7 研究機関の基準」に「(1) ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取を行う研究機関」、「(2) 調製機関」、「(3) ヒト幹細胞等を移植又は投与する研究機関」がまとめて記載されているが、それぞれを「第3章 ヒト幹細胞の採取」、「第4章 ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等」、「第5章 ヒト幹細胞の移植又は投与」の冒頭に移動した方が分かりやすい可能性があるため検討が必要と考えられる。

C-2-8 小括

平成21-22年度の研究活動として、現行の薬事上のGTPに相当する1314号別添1や自己治験薬GMPその他の関連通知等及び旧ヒト幹指針を参考に本研究で作成した(MCP)

GTP 案を<新ヒト幹指針>に導入することを提言してきた。これにより、医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究においても、<新ヒト幹指針>に従っていれば自ずと薬事法下での製品開発における GTP に準拠していることになると考えられる。平成 21-22 年度に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の見直し作業が行われたが、その際、同時並行的に進行していた本研究の成果が最大限参考に供され、本質部分の内容・趣旨は全て取り込まれた。ヒト幹細胞臨床研究と治験・製品開発との間での障壁の低減に大きく貢献することができたと考えられる。

一方、表記、フォーマット、解説等の細部において、<新ヒト幹指針>作成過程及び指針そのものから学習すべきこともあった。今後は、本質的な内容・趣旨において新ヒト幹指針、1314 号別添 1 やその他の関連通知等、全てに通底し、かつそれぞれの指針や通知の主要な留意事項を包含しているような(MCP)GTP を作成する必要がある。そのため、一層の活発な研究展開を図り、わが国の再生医療・細胞治療の実用化を推進する実用的ガイドライン/ガイダンスが早急に世に送り出されることが必要と考えられる。

C-3 製品の製造方法&品質（試験・評価・管理）

製品の製造方法&品質（試験・評価・管理）MCP 項目としては以下のものが挙げられる。これらの基本的な部分に関しては、当然のことながら、「C-2 GTP」の MCP とオーバーラップする事項、内容が含まれる。また、(MCP) GTP と相互補完的に留意、活

用される必要があることは言うまでもない。

- 1) 原材料となる細胞・組織とその特性解析、特性指標の把握、適格性
- 2) その他の原材料、製造関連物質の適格性と品質管理（特に生物由来物質、複合製品の非細胞・組織成分等）
- 3) 微生物、とくにウイルス安全性
- 4) 製造工程の妥当性、一定性
- 5) 最終製品の品質管理
- 6) 安定性（貯法・有効期限設定、凍結/解凍、運搬する場合等）
- 7) 製品レベルと製法レベルでの適切な組合せによる品質管理

これらの項目は MCP を構成する必須のものであるが、さらにより詳細な技術要素としてどのような考え方でどのような内容を挙げるかが肝要になる。

まず物質的に最も核心に据えるべき目標対象は、最終製品である。上記 1) から 7) の検討項目は突き詰めればそのためにあるとって過言ではない。もちろん、非臨床安全性や非臨床有効性、臨床上の安全性、有効性、市販後の安全性評価における中心的目標対象も最終製品である。

この最終製品において、かつ段階としては最初に臨床研究あるいは治験に入るときに必要な最小限度満たすべき要件構成が内容的には MCP となる。言い換えれば、当該製品をヒトへ適用するにあたって、支障となる品質（及び安全性）上の明らかな問題が存在しないこと、臨床で得られた知見との関係性を照合できる程度に品質特性を把握し、その一定範囲の恒常性が確保できるこ

とを充たせるよう上記1) から7) の技術要素を構成してパッケージ化したものがMCPとなる。

ここでもうひとつ重要な概念は、上記1) から7) の技術要素の相互補完性ということである。これらは製品の品質確保方策全体を構成する要素であるとともに、その内容や程度がどうあるべきかが必ずしも絶対的ではなく、他の要素との相互補完的關係づけにおいて考えるべき相対的なものであるということである。その關係づけをFig.1に示した。

また、上記1) から7) における技術要件詳細や基準が、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、あるいは製品開発段階等によって異なることは言うまでもない。

要は品質・安全性等の確保や品質の恒常性保証は、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という科学的妥当性を明示できることにつきていうことである。

これらの一般的留意事項を踏まえた上で、MCPを構成する各項目における技術要素及び関連する留意点について言及する。

C-3-1 原材料となる細胞・組織とその特性解析、特性指標の把握、適格性

C-3-1-1 原材料となる細胞・組織とその特性解析、特性指標の把握

原材料として用いられる細胞・組織の起源及び由来について説明し、また、その生物学的構造・機能の特徴を示して原材料として選択した理由を明らかにすることが必要である。特に最終目的製品あるいはそれに至る中間製品等との關係において、理由を明確にすることが必要である。この際、同種由来の細胞・組織についてより詳細な情報が提供されるべきは言うまでもない。ドナーの適格性、とくに感染性物質の存在に着目した適格性については後述するMCPが要件となる。

原材料として用いられる細胞・組織の生物学的構造・機能の特徴を示す指標としては、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、HLA タイピング、その他適切な遺伝型又は表現型がある。さらには網羅的解析として、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、チップ、糖鎖プロファイル等を用いた解析が有用な場合もある。

この中で、「形態学的特徴」、「増殖特性」あるいは「生化学的指標」が必要最低限度MCPであろうと考えられる。極端には、適正な医療機関及び専門的医師によりヒトのしかるべき部位から細胞・組織採取が行われるということで、原材料としての資格要件をみたす場合も考えられる。しかし、以降の製造工程である細胞等の加工から最終目的製品に至る過程をより確実に、再現性よく運ぶためには、原材料の吟味が重要なポイントであることも事実である。このような趣旨から、それぞれの目的を考慮しながら適切な指標を選択して示し、その理由を説明することになる。また、自己細胞由

来製品の場合のように、試験検体で予め指標を定めておき、本番では患者の細胞を採取して用いる場合や、原材料となる細胞を新たに調製する際の重要細胞特性指標は、予めやや幅広く検討された生物学的構造・機能の特徴を示す指標から選択されることが望ましい点も留意しておく必要がある。内外の文献等からその妥当性が明らかに出来る場合は、重要細胞特性指標が MCP そのものであるとしてもよいと考えられる。なお、ここで対象としているのは一般に体細胞・組織であり、体性幹細胞、ES 細胞あるいは iPS (様) 細胞については、それぞれの細胞特性に応じた MCP を設定する必要がある。これについては後述する。

C-3-1-2 ドナーの選択基準、適格性

ドナーの選択基準、適格性については、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示す必要がある。これは GTP の項で詳細に手順が述べられている。また、関連指針には、留意事項として、年齢、性別、民族学的特徴、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が述べられているが、臨床目的や最終目的物質の観点から考えて全ての要件を満たす必要は必ずしもない。自己由来をベースとする MCP としては、「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が相応し、同種の場合等ケースに応じてその他の項目に関する情報・データが必要になってくると考えられる。なお

感染性物質問題については、後の項 (C-3-3 等) で詳述する。

C-3-1-3 ドナーに関する記録

原材料となる細胞・組織について、安全性を確保するため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。

C-3-1-4 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、取り違い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、臨床応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

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い防止策

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、取り違い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。

C-3-2 目的とする細胞以外の原材料、製造関連物質の適格性と品質管理（特に生物由来物質、複合製品の非細胞・組織成分等）

目的とする細胞・組織以外のすべての原材料及び製造関連物質について、その使用目的からみた選択理由及び適格性を示すことが必要である。また、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必要がある。

重要なことは目的とする細胞以外の原材料、製造関連物質を選択するにあたり、それらが可能な限り最終製品の安全性に影響を及ぼさぬようなものを選択すること、及び最終製品での混入や残留を可能な限り最少限に止めること、それによりこれらに関する非臨床安全性試験の実施を極力必要なくすることである。

それぞれのケースについては、各種指針等で示されている留意事項を参照する必要があるが、以下に MCP としての考え方を示す。

C-3-2-1 培地等

- 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上記の考え方を適用する。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。
- 2) 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。
- 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、その理由を

明確にすること。関連文書を参照しつつ血清等からの細菌、真菌、ウイルス及び異常プリオン等の混入・伝播の防止に万全を期すこと。

- 4) 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。
- 5) 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・伝播を防止する策を講じるとともに、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。

- 6) 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。

C-3-2-2 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

最終製剤中または中間製剤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剤中または中間製剤中の細胞の機能、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、最終製剤中または中間製剤中の細胞の変異、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、最終製剤中または中間製剤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 最終製剤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。

C-3-2-3 細胞に遺伝子又はタンパク質導入あるいは薬剤処理等を施す場合

細胞に遺伝子又はタンパク質導入、あるいは薬剤処理等を施す場合、これらが、最新の知見に基づき、化学的にも、機能的にも最終製剤の一部を構成せず、可能な限り最終製剤の品質や安全性に影響を及ぼさぬような方策を選択すること。また、最終製剤における混入や残留を可能な限り最少限に止めること。これらが製造工程中の試薬として使用されると判断された場合は、当該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。それによりこれらに関する非臨床安全性試験の実施を極力必要なくすることが重要である。導入遺伝子等が、化学的にも、機能的にも最終製剤の一部を構成する場合は、各種指針等で示されている留意事項を参照する必要がある

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。

C-3-3 微生物、とくにウイルス安全性

製品の品質及び安全性確保の中で、最も重要な留意事項は、微生物汚染の排除、特にウイルス安全性である。チェックすべき対象としては、ドナー、培地の成分、フィーダー細胞、その他製造工程に使用される生物起源の試薬、添加剤、そして中間製品や最終製品等がある。また、環境要因も考慮の対象となる。

C-3-3-1 自己細胞由来製品の場合

自己由来製品の場合には、ドナーは患者であり、細胞・組織自体は患者から採取されて、患者に移植されるという構図である。したがって、患者から何らかの感染性物質

が検出されたとしても、そのことをもって直ちに適用中止ということにはならない。問題になるとすれば、まず、採取した段階における患者の感染状態と移植段階における状態に差異が生ずる場合である。その際少なくとも3つのパターンがある。第1に、もともと患者に存在していた感染性物質が増殖、増幅された状態で移植というケースである。第2には、患者に存在していなかった感染性物質が移植時に混入してくるケースである。第3には第1と第2のケースが複合して発生するケースである。もちろん、いずれのケースも適用不可となる。こうした事態を避ける方策としては、第2、第3のケースの場合、工程に用いる資材からの感染性物質の汚染が無いよう素材の選択とチェックを徹底的に行うこと及び製造工程管理を万全にする以外にない。先述の生物原料基準やGTPの中核部分はまさにそのためにある。第1のケースで特に問題になるのは、患者におけるスクリーニングの段階でB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人T細胞白血病ウイルス(HTLV)の検査は必須事項であるが、そこでこれらのウイルスの存在を否定出来ない場合である。その上、目的とする細胞がこれらのウイルスを増殖させる可能性のある場合には、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、最終製品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入が否定されていることが望ましい。

なお、患者においてウイルス等の感染が認められた場合、医療従事者や製造工程における作業従事者における安全性確保について十分な配慮を払うべきは言うまでもない。

C-3-3-2 同種細胞由来製品の場合

同種由来細胞の場合、自己由来細胞と根本的に異なるのは、不特定多数の候補者からドナーを自由に選択出来ることである。この場合、それを細胞基材として製品を開発した場合に感染性物質の混入をはじめとする安全性等に関して少しでも問題があるようなドナーをあえて選択する理由はない。年齢、性別、民族学的特徴、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、免疫適合性等に関して最適なドナーを選ぶことを前提として、選択基準、適格性基準を定め、その妥当性を明らかにすべきである。生物原料基準に従うほか、MCP として以下の要件が充たされるべきであると考えられる。

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。その他、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

C-3-4 製造工程の妥当性、一定性

ヒト細胞・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。とくに自己由来細胞製品の場合には、それぞれの患者から得られる原材料としての細胞の品質、機能においてある程度の個人差があることは避けがたく、また、得られる最終目的製品においても品質にある程度のばらつきが生じることは否めない。安全性、有効性において影響を及ぼさない範囲であれば、そうしたばらつきは許容すべきと考えられるが、少なくとも製造工程に原因するばらつきは最小限度に抑えることは必要であると考えられる。そのような観点からも製造工程の妥当性を明らかにして、可能な限り一定性を保持することは重要な方策である。以下、MCP としての留意点を示す。先述の MCPGTP と重複する箇所も少なからずあるが、製造工程に沿った流れとして考える上で重要な要素を多く含むので改めて記述する。

C-3-4-1 製造方法

ヒト細胞・組織の受け入れから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。

(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。治験開始前段階にあっては、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。

(2) 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消毒、細切、細胞の分離や単離及びそれらの洗浄等の方法を明らかにする。

(3) 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。

(4) 細胞株の樹立と使用

細胞株を樹立する際にはその方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにする。

株化細胞の品質の均質性及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。

(5) 細胞のバンク化

ヒト細胞・組織加工製品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。

(6) 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

ヒト細胞・組織加工製品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。

C-3-4-2 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、既存の薬事法関連指針では、「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等を用いて示すこと。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。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。検討に際しては、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。」と記述されている。

これはもちろん例示であってMCPではない。ここで着目すべきは、「重要細胞特性指標」ということである。最も製品のことを理解し、最終製品の臨床用途すなわち対象とする疾病や患者の状況およびその治療のためにどのような細胞製品が必要かということをもっとよく理解している研究者・開発者が、その有効性・安全性と直接にかつ密接に関係している「重要細胞特性指標」を想定し得る立場にある。本項の趣旨は、この「重要細胞特性指標」を絞り込み、定めるために必要な細胞特性を幅広にとつて、まず検討しようというのが本項の趣旨であると考えられる。もとより個々の製品毎のMCPを示すわけにはいかないが、あえて表現するとすれば、一般には「細胞純度、細胞生存率、形態学的特徴 プラス 個別細胞の重要細胞特性指標」がMCPであろう。

なお、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。

C-3-4-3 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-3-4-4 製品の保存及び運搬

中間製品又は最終製品を保存及び運搬する必要がある場合には、保存方法や期間及び運搬容器、運搬手段（温度管理等を含む。）を定め、その妥当性を明らかにすること（C-3-6 参照）。

C-3-4-5 製造方法の恒常性

ヒト細胞加工製品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、あらかじめ評価しておくこと。この際、試験的検体を用いても良い。また、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。

C-3-5 最終製品の品質管理

C-3-5-1 基本的考え方

既に述べたように、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 (Fig. 1)。

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必要がある。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が肝要である。

なお、治験開始前の評価は、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・整備を図る必要がある。

C-3-5-2 最終製品の品質管理法

最終製品について、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。

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。

関連指針には一般的な品質管理項目及び試験が参考として挙げられている。それらは、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力学的適合性試験であるが、このうち、MCPと考えられるのは、①細胞数並びに生存率、②確認試験、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であり、その他の項目については、C-3-5-1 に示したような基本的考え方にに基づき、ケース・バイ・ケースで適宜設定することになる (Table 2)。

なお、治験開始時においては、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とされている。

C-3-6 ヒト細胞・組織加工製品の安定性

ヒト細胞・組織加工製品や重要中間製品について、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。

また、製品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。

なお、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。

C-3-7 製品レベルと製法レベルでの適切な組合せによる品質管理

製品レベルと製法レベルでの適切な組合せによる品質管理が概念としても、また実体としても品質面からみた MCP の中核をなすことは既述のとおりである (Fig. 1)。

C-4 非臨床安全性試験

非臨床安全性試験は、製品の種類、投与方法、対象疾患などにより評価すべき内容が異なり、また実験動物を用いてヒト由来細胞のヒトでの安全性をどこまでの確に評価できるのかという限界もあり、さらに本分野での経験や知見の蓄積にも乏しいところから技術的な観点からみた確固とした MCP はない。必須技術要件に近い概念の MCP を無理に適用すると不合理を生ずることもある。そのために、ケース・バイ・ケースの原則で望むのが最も合理的なアプローチとされている。しかし、こうした状況の中でも、関係者が概念としても技術要件としても認識を共有して、可能な限り不合理、不都合に陥らず、合理的、効率的に開発を進める方策を講じることは重要である。

現時点で概念として関係者が共有すべき MCP としては、次の様な事項が挙げられる

(Table 3)。

- 1) 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、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* 試験を実施
- 2) 適切な製品モデル/疾患モデル動物の合理的活用
- 3) 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
- 4) 安全性評価は相対的なもの。細胞の種類・特性、適用法、適用量、適用部位、対象疾患、施術者の専門性、適切な安全性対策、有効性、臨床的意義等による

また、より技術的な観点で関係者が共有すべき MCP あるいは留意点としては、次の様な事項が挙げられる (Table 4)

- 1) 培養期間を超えて培養した細胞が目的外の形質転換や異常増殖を起こしていないことを明らかにする
- 2) 必要に応じ、製品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生体への影響を考察
- 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
- 4) 製品の種類に応じて、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
- 5) 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
- 6) 良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の