

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に係るQ&A

番号	指針案の項目	質問	回答
1. 目的			
1	1ページ はじめに 2.	確認申請に必要なデータは、実際の生産での数値を必要とされるのか。	実際の患者由来の細胞・組織を用いたデータは必ずしも必要としない。患者以外の細胞・組織(モデル試験検体)を原材料として得たデータを用いてもよいが、その場合には患者由来の細胞・組織を用いた場合へ外挿することの妥当性について説明が必要である。
2	4ページ 第1章 第1 目的	本指針において提示される内容は確認申請を念頭においたものか。	本指針は、ヒト細胞・組織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に必要な基本的要件を定めたものであり、確認申請だけでなく承認申請も念頭においている。確認申請の場合、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の深さをすべて充たすことを必ずしも求めている訳ではない。品質及び安全性の確保のための必要十分な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、確認申請ではその趣旨に合う必要条件を充たし、合理的に作成された適切な資料を提出する必要がある。
3		本指針は誰が参考にすべきか。	医薬品や医療機器の研究開発や申請等を実施する企業、研究者のみならず、審査や評価に当たる者に対しても本指針は参考となる。
4		自己と同種の二つの指針があるが、自己と同種の違いについて、特に留意すべき点は何か。	両者の根本的な差異は、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及び免疫学的な問題が理論上無いことである。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が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度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方策(製造工程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。

2. 定義		
5	4ページ 第1章 第2 定義 4	自己細胞の指針の場合、「ドナー」は、「患者」と同義か。 実際の治療においては患者がドナーとなる。開発段階等において、試験製造を行う場合には、患者以外のドナーから採取した細胞・組織を使用する場合も想定される。
3. ドナーの安全性確保のために必要な試験検査の具体例		
6	4ページ 第2章 製造方法 第1 原材料及び製造関連物質 1 目的とする細胞・組織 (1)生物学的構造・機能特徴と選択理由	細胞・組織のすべてに試験を実施する必要はあるか。また、表現型や遺伝型の試験法の代表例は何か(第2の3にも共通)。 少数の試験検体を用いたデータを示すことでよい。また、ここにあげた指標は例として示したものであり、全ての指標について解析する必要はない。申請者が用いようとする細胞・組織の特性にあわせてケースバイケースで選択すればよいが、選択の妥当性については明らかにする必要がある。試験法の例としては、細胞特異的表面マーカー、産生物質等の表現型、核型分析、縦列型反復配列、遺伝子発現プロファイル等の遺伝型の指標がある。
7		遺伝型の指標を解析することを求めているが、例えば原材料としてどのような特性を遺伝型で示す必要があるのか。 同上。
8	5ページ 第2章 製造方法 第1 原材料及び製造関連物質 1 目的とする細胞・組織 (3)細胞・組織の採取・保存・運搬 ⑤ドナーの安全性確保のための試験検査	ドナーの安全性確保のために必要な試験検査としては、具体的にどのような試験検査があるのか。 ドナーの安全性確保のために必要な試験検査は、採取する細胞・組織の種類、部位により異なるものであり、細胞・組織に応じて、必要により設定すること。例えば、採取に際して麻酔の使用が必要な場合の麻酔薬に対する過敏症の問診、採取部位の感染創の有無、全身状態を確認するための血液検査等が考えられる。
4. 成分の規格と最終製品の適用経路等の関係		
9	6ページ 第2章 製造方法 第1 原材料及び製造関連物質 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質 (1)細胞の培養を行う場合 ①	「各成分等の適格性の判定、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。」とあるが、もう少し具体的な説明を示してほしい。 静脈内・組織内適用か、体表面局所適用か等を考慮して成分の規格設定の必要性や規格内容について検討する趣旨である。例えば、静脈内適用にあつては、体表面に局所的に適用する場合に比してより高い品質が求められる。

5. 成分の規格の内容			
10	6ページ 第2章 製造方法 第1 原材料及び製造関連物質 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質 (1)細胞の培養を行う場合 ②	「すべての成分について説明し、選択理由…明確にすること。」とあるが、現実には培地メーカーから情報をもらうことが困難な場合がある。そのような場合、最低限、どこまでの情報が明らかにできればよいか。	この趣旨は、生物材料由来の未知成分使用の回避及び各成分の配合の必要性・妥当性の説明を求めるものであり、培地の設計の根拠について目的とする細胞・組織の培養に最適であることを説明すること。なお、各成分の規格の設定の必要性や基準値等については、最終製品の品質、安全性に及ぼす影響を考慮して規定すること。
11	イ	培地の構成成分が周知のもので市販品が一般的に使用されているDMEMのようなものは1つのものと考えて良いとあるが、どこまでを一般的と考えられるか。	DMEM培地、MCDB 培地、HAM培地、RPMI培地等は汎用される培地としてそれぞれ1つとして考えて差し支えない。しかし、これら市販の培地に改変を加えた場合においてはその改変部分を明らかにし、その妥当性を適切に説明すること。
6. 血清の除去法、自己血の使用			
12	6ページ 第2章 製造方法 第1 原材料及び製造関連物質 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質	自己血清を使用する際の留意点は何か。	自己血清を使用する際には、他の方策に比較してのメリット、量的確保に倫理的・技術的な問題がないか、細胞培養工程の恒常性の確保に影響を及ぼさないかなど、使用の妥当性について適切な説明がなされる必要がある。
13	6ページ 第2章 製造方法 第1 原材料及び製造関連物質 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質 (1)細胞の培養を行う場合 ③	同種血清は使用できないのか。	同種血清の使用は一定の品質・安全性を確保することが困難なので想定していない。使用する場合には異種血清以上に厳密な管理が必要である。

7. フィーダー細胞			
14	7ページ 第2章 製造方法 第1 原材料及び製造関連物質 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質 (1)細胞の培養を行う場合 ⑦	異種フィーダー細胞を使用した場合のサーベイランス等感染症対策について、具体的に、どのような検査若しくは調査が必要か示して欲しい。	「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」(平成16年7月2日付医政研発第0702001号医政局研究開発振興課長通知)を参照されたい。
8. 非細胞:組織成分と細胞・組織との相互作用の確認方法			
15	7ページ 第2章 製造方法 第1 原材料及び製造関連物質 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質 (2)非細胞・組織成分と組み合わせる場合 ②目的とする細胞・組織との相互作用について	非細胞・組織成分が、想定される臨床適応に必要な細胞・組織の機能、生育能力、活性及び安定性に悪影響を与えないことを確認することとされているが、これは有効性についての確認試験が必要ということか。	有効性についての確認試験を求めているものではない。細胞・組織の機能、生育能力、活性、安定性について悪影響を与えないことを、目的とする細胞・組織に特徴的な適切な指標を設定して試験検体でのモデル試験を実施し、確認することで差し支えない。
16		指針中に「可能な範囲で」という表現が使われているが、どの程度の範囲と考えればいいのか。	「可能な範囲で」とは、現在の科学で一般的に行われている技術水準で試験・評価できる範囲をいうものである。
9. ロット構成の有無とロットの規定			
17	8ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 1 ロット構成の有無とロットの規定	1ロットの定義を示して欲しい。	同一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品の一群をいう(「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」(平成16年厚生労働省令第169号)第2条第5項)。
18		ロット構成をするもの、しないものについて、具体例をあげてほしい。	例えば自家培養表皮において、原料となる自身の皮膚組織の採取も含め同一の製造工程で同時に10枚の製品が製造された場合にはこの10枚は同一ロットとみなすことが出来る。一方、別の部位、別の日時に採取された皮膚から製造された場合にはそれぞれが別ロットの製品となる。なお、1バイアルの製品のみが製造される場合にはロットを構成しない。

10. 受入検査の具体的方法			
19	8ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 2 製造方法	単離された細胞を受け入れる場合には、予め採取収率、生存率、細胞の特性解析、微生物試験等を行うことが可能だが、組織として受け入れ、受け入れ後に加工を行う場合は、大きさや目視による確認しかできないがよい。	組織についての受入検査は、目視検査等の組織の受け入れに必要な項目を規定し、細切、細胞分離等の処理後に採取収率、生存率、細胞・組織の特性解析、微生物試験等の試験検査項目を確認することでよい。
20	(1)受入検査	細胞の生存率に目安はあるのか。	品質の恒常性確保の観点からは、製品化された場合、臨床試験で有効性及び安全性を確認した製品の品質と同等・同質のものが製造されることが基本である。臨床的な性能を発揮し、かつ安全性面での問題を生じさせないために必要な品質の規格項目のひとつとして規定すればよく、目的とする細胞によって規格値は異なるものであり、超えなければならぬ一定の基準値があるわけではない。ただし、設定値についてはその妥当性に関する相応の説明が必要である。なお、米国FDAが発出したドラフトガイダンス(2003年)では細胞生存率では70%を目安としており、「このレベルを達成できない場合、生存能力の規格が低くても、死亡した細胞と細胞残屑が、その薬剤の安全な投与および/または治療の効果に影響しないことを示すデータを提出すること」とされていることも参考とされたい。
11. 細菌・真菌・ウイルス等の具体的な不活化、除去			
21	8ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 2 製造方法 (2)細菌、真菌、ウイルス等の不活化・除去	採取した細胞・組織について、必要かつ可能な場合はウイルス等の不活化又は除去を行うこととされているが、「必要かつ可能な場合」とはどのように考えればいいのか。	皮膚等体表面の組織に由来する細胞を原材料とする場合には、その後の製造工程で細菌等の不活化又は除去が可能である場合を除き、この段階での不活化又は除去が必要である。かつ、目的とする細胞・組織の特性、品質に影響を及ぼさない範囲や程度の処理を行う必要がある。
12. 培養期間を超えて培養した細胞の確認の意義			
22	9ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 3 加工した細胞の特性解析	培養期間を超えて培養した細胞について目的外の変化が無いことを示す趣旨は何か。	培養工程を経て製造される細胞・組織製品では、目的とする細胞の形質を得るために必要な培養期間(継代数)はそれぞれの製品ごとに異なるが、培養条件の避けがたい変動があったり細胞の供給源が個々に異なっても設定した期間で目的外の変化が起きることがあってはならない。予定の培養期間を超えて培養した細胞について目的外の変化が無いことを立証することは、設定した培養期間の妥当性と培養細胞の安定性を検証する基本的な方策である。

23	9ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 3 加工した細胞の特性解析	培養期間を超えて培養した細胞について目的外の変化がないことを、製造ごとに全ての製品について示す必要があるのか。	製造ごとに実施する必要はなく、設計された加工工程の妥当性を示すため、試験検体を用いたモデル試験を実施して示すことでよい。
24		「予定の培養期間を超えて培養した細胞において目的外の変化がないことを示すこと。」とされているが、細胞によっては、短期間に急激に機能低下を起こすものもあり、予定の培養期間を超えた試験は適当でないのではないか。	培養期間の妥当性等を示すためには、培養期間を超えたデータが必要であり、試験検体を用いたモデル試験を実施する必要がある。
13. 製造方法の恒常性			
25	9ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 5 製造方法の恒常性	製造方法の恒常性等の評価について製造ごとに全ての製品について行う必要はあるか。	製造工程の恒常性については製品の品質の恒常性を評価するために、数回の試験製造において製造された製品の品質が本質的に損なわれないことを評価すればよい。
26		凍結保存の場合のマイコプラズマ否定試験について、凍結保存とは液体窒素保存を指しているのであって、フリーザー保存は指していないと考えてよいか。	保存方法についての記載ではなく、年余に及ぶ保存に関するものである。
27		凍結保存期間や長期の培養の場合、一定期間ごとに無菌試験を行なうことが望ましいとされているが、具体的にどのぐらいの期間があれば妥当と考えられるのか。	一般にはマスターセルバンクやワーキングセルバンクの凍結細胞を解凍し、使用を開始する際に試験を行うのが合理的である。申請者が必要に応じて凍結保存期間中の試験を設定すれば良いが、製造工程中の凍結保存期間が数週間程度のような場合には、通常不要と思われる。また、培養期間が長期に及ぶ場合にどの程度の期間ごとに無菌試験が必要であるかについては、培養工程如何にもよるものであり一律に規定することは難しいが、全工程を通じた無菌性の確保の評価を試験的検体を用いて行う中で、適切な期間を検討することが必要である。

14. 同等性と同質性の意味		
28	9ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 6 製造方法の変更	同等性及び同質性とはどういう意味か。 製品の品質・特性や安全性を規定する指標において、その内容(細胞特性・細胞純度等)や程度が臨床目的からみて許容できる範囲の幅の中にあることを意味する。
15. 中間工程での品質管理の具体的方法		
29	10ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 1 総論	「中間製品の品質管理を適正に」とされているが、貴重なドナーからの細胞・組織を中間製品の品質管理のために使用することは不合理であり、実施する場合でも顕微鏡観察等の非破壊試験で可能とすべきではないか。 細胞・組織加工医薬品等の品質管理は、製造工程全体で考えるべきもので、中間製品での検査を必須とするものではない。製造工程のどの段階でどのような試験検査を実施するのか適当であるのかを十分検討し、工程全体として最終製品の品質を担保すればよい。全体としての品質管理を構築する際に、最終製品でなく、中間製品の管理で担保したほうが合理的な場合もあり、逆もある。中間製品での管理であっても必ずしも破壊検査でなく、継代時の培地を用いた検査や顕微鏡検査などの非破壊検査でも実施可能である。
30		製造工程の妥当性検証と一定性の維持管理法とあるが、「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理(GMP/QMS)に係る省令及び告示の制定及び改廃について」(平成17年3月30日付薬食監麻発第0330001号)に従って行うことが求められているのか。 細胞組織製品では、通常の医薬品のようなバリデーションが必ずしも実施できない。試験検体を使った試験製造を繰り返して工程の妥当性を示し、製品の特徴、性質などを考慮した品質管理の方法を確立すること。
31		マイコプラズマの否定が必須とあるが、細胞、組織、その他の材料についてもマイコプラズマの存在を否定したものを使用すれば、最終製品におけるマイコプラズマ検査は必須でないと考えてよいか。 製造工程中の汚染可能性は否定できないため、最終製品においてマイコプラズマ否定試験は行う必要がある。なお、ある工程以降について明らかにマイコプラズマ汚染の可能性が否定できるのであれば、当該工程の中間製品の評価をもって最終製品での評価の代替とすることは可能と考える。
32		少数の試験的検体とは何か。 患者又は健常ボランティア等からのモデルとしての試験検体5検体程度をいう。健常ボランティア等の検体を用いた場合には患者由来の細胞・組織を用いた場合へ外挿することの妥当性について説明が必要である。

16. 確認試験、純度試験の具体的方法			
33	10ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法	確認申請に際しての規格設定は厳密でなければならないか。	確認申請の時点では製品の製造経験が豊富とは言えない場合も想定されるため、その時点までに得られている情報に基づいた規格を暫定値として設定すればよい。治験実施期間中にデータを収集し適切な規格を設定すること。
34	10ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (2)確認試験	細胞の確認試験には、形態学的特徴についての目視又は顕微鏡での観察といった非破壊試験も含まれるか。	顕微鏡的観察による細胞の形態学的特徴の検査によって、目的とする細胞であることを確認できる場合もある。細胞の特性に応じて適切な確認方法を設定すること。
35	10ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (3)細胞の純度試験	最終製品の品質管理法の(1)～(11)の項目はすべてを最終製品で実施しなければならないのか。	指針に掲げられた(1)～(11)の最終製品の品質管理項目は、このすべての項目を最終製品で実施しなければならないものではなく、参考事例である。また、製造方法の恒常性を確認するための試験検体でのモデル試験で一定の結果が得られることが確認、説明できる項目は、必ずしも最終製品ごとに実施する必要はない。同様に、製造工程の中間段階での試験で最終製品の品質・安全性を担保できることが合理的に説明できる項目も必ずしも最終製品での試験を実施する必要はない。
36		純度試験は非破壊試験として目視又は顕微鏡による観察でも差し支えないか。	顕微鏡検査又は目視検査等による確認で目的とする細胞・組織の純度を確保できる場合もあるので、目的とする細胞・組織に応じて適切な品質管理法を選定すること。
37		品質管理に際して、標準物質は必要か。	品質管理試験において比較対照物質を必要とする試験の場合には、定性、定量、力価測定など目的に合う適切な標準物質が必要である。エンドトキシン等、標準品が公的に設定、供給されているものはこれを使用すること。公的な標準物質以外のものについては、使用目的からみた品質及び管理法の妥当性を示すこと。

17. 製造工程由来不純物試験			
38	11ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理	「製造工程由来不純物」とはどのようなものが想定されているのか。	血清由来のアルブミンや抗生物質など培地の成分に由来するもの、細胞・組織を分散する目的で使用した酵素等が想定される。
39	2 最終製品の品質管理法 (5) 製造工程由来不純物試験	製造工程由来不純物として、例えば、アルブミンや抗生物質については、どの程度の量が存在許容量と考えればいいのか。基準はあるのか。	製品の種類、臨床適用法等により存在許容量は異なり、一定の基準値があるわけではない。確認申請の段階ではヒトに対する各不純物の安全性は不明な場合も考えられるが、不純物については製造工程で可能な限り減らすよう製造工程を検討する必要がある。確認申請においては非臨床試験、文献・報告、国内外における類似品等の情報等に基づき可能な限りその安全性と許容量について考察すること。その上で、確認申請段階では実測値をもとに暫定値をおきつつ、治験中に暫定値の妥当性についても評価していくこと。
40		不純物について完全にその存在を否定することは科学的には困難であるが、「存在を否定する」とはどういう趣旨か。	「その存在を否定し」とは、適切な分析法により最終製品中で検出限界以下であることを示すことでよい。また、試験検体を用いたモデル試験の繰り返し結果、恒常的に製造工程由来不純物の存在が否定された場合や、中間製品で試験する場合は、必ずしも最終製品の規格項目として設定する必要がないこともある。
18. 長期の凍結保存、培養の場合の定期的無菌試験の具体的方法			
41	11ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理	マイコプラズマ否定試験を行う目的は何か。活性を有するマイコプラズマによる宿主たる加工細胞への感染を否定することなのか、培養系での存在そのものを否定することのいずれか。	目的は、最終製品でのマイコプラズマの汚染を否定することである。
42	2 最終製品の品質管理法 (6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験	「無菌試験及びマイコプラズマ否定試験」は、日本薬局方に従って実施するのか。	細胞の由来、特性を踏まえて適切な試験法を実施すること。その場合、試験法の妥当性を示すこと。
43		「無菌試験及びマイコプラズマ否定試験」について、ロットを構成しない製品の場合、多くは製品自体の量が少ないことから、局方で規定されている最小の採取量を満たすことが出来ないことが予想される。この場合、どのように試験をすればいいのか。	無菌試験等は培養上清を対象として試験を実施してもよい。日本薬局方が適応できない場合には、可能な限り日本薬局方等の公定書を参考にし、その妥当性を説明すればよい。

44	11ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (6)無菌試験及びマイコプラズマ否定試験	全製造工程を通じた評価を行うことにより、無菌的に製品を製造できることを確認する必要があるのか。	あらかじめ全製造工程の無菌性についての評価をする必要がある。
19. 以前の適用例、全例での無菌確認			
45	11ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (6)無菌試験及びマイコプラズマ否定試験	「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。」は、何を意味しているのか。	製品は、同一施設・同一工程により製造されたものであって、我が国における治験段階で臨床使用前例がある場合や、海外で治験/臨床使用が行われている場合、その全例について無菌性が確認されていることをいう。
20. エンドトキシン試験の具体的実施方法			
46	11ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理	エンドトキシン試験の検体として、細胞そのものを用いるのではなく、培養上清を用いて実施することでよいか。	培養上清を用いることでもよい。
47	2 最終製品の品質管理法 (7)エンドトキシン試験	「エンドトキシン試験」の基準は何か。	日本薬局方(参考情報 エンドトキシンの項)等を参考とすること。
21. ウイルス増幅の確認			
48	12ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (8)ウイルス試験	「HBV、HCV、HIV、HTLVを増殖させる可能性のある細胞の場合には、中間製品、最終製品等について、増殖可能性のあるウイルスについてその存在量に関する試験を実施し、」とあるが、ドナーがこれらのウイルスに感染している場合にはその必要性があると考えますが、感染が確認できていない場合も必ず最終製品でウイルス量を確認しなければならないのか。 最終製品での試験は必要がないのではないのか。	HBV、HCV、HIV、HTLVの宿主となる可能性のある細胞(HIV、HTLVについてのリンパ球、HBV、HCVについての肝細胞等)については、培養工程中にこれらのウイルスが増殖するおそれがある。ドナーの血清学的検査等により細胞・組織の採取時に感染が否定された場合であっても、ウインドウ・ピリオドの問題があるほか、製造工程中にヒト由来成分を使用する場合には当該成分に由来してこれらのウイルスが迷入し増殖するおそれもあることから、細胞の種類と増殖の可能性のあるウイルス、

	12ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (8)ウイルス試験		ヒト由来成分の使用の有無等を勘案して、最終製品でウイルス試験を実施する必要があると考える。最終製品にウイルスが存在することが確認された場合には、その量も確認し、医師が患者の使用の可否を評価できるようにすべきである。
49		どのようなウイルスについて、最終製品でウイルス否定試験の実施を考慮すべきか。	製造工程中で使用される原材料等に存在する可能性のあるウイルスの種類及び製品となる細胞の宿主としての特性から、HBV、HCV、HIV、HTLV、パルボウイルス等の迷入の可能性がある場合は、これらのウイルス否定試験の実施を考慮する必要がある。
22. 遺伝子導入以外の場合の力価試験の必要性			
50	12ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (10)力価試験	遺伝子導入を行うことで目的の成分の分泌能を高めている場合にはこの規定は重要であるが、単純な自己細胞・組織加工品においてはロットを構成しないため、この力価試験は不要ではないか。	力価試験の設定が必要と考えられる場合は、遺伝子改変細胞だけではないので、細胞の特性に応じて必要な場合に設定すること。
23. 動物試験の実施、必要性			
51	12ページ 第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験	細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験に関し、安全性と有効性をどこまで動物実験で追求すべきか不明確である。小動物のみで良いのか、大動物まで行わなければいけないのか、もし文献等により他施設にて安全性が示されている場合であれば動物を用いた試験は省略できるのか。	動物実験については、科学的に可能な範囲で実施を検討すること。少なくとも有効性については、既存治療と同等以上の効果が期待できることを何らかの方法で示す必要がある。確認申請段階では、同一の製造工程で得られた製品のヒトでの有効性・安全性を示したデータを引用して説明することも可能かもしれない。動物種についてはケースバイケースであり、一律に示すことは困難であるが、例えば、抗がん剤であれば大動物のモデルが無い場合もあるだろうし、心筋梗塞の治療であればマウスの結果だけでは評価が難しいと考えられる。

52	<p>12ページ 第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験</p>	<p>「製品の特性及び適用法から評価が必要」とは、どのような場合が考えられるのか。</p>	<p>非臨床安全性試験の実施にあたって一律の試験が必要ということではなく、製品の特性及び臨床適用法から勘案して、必要と思われる安全性関連事項に着目して試験の実施を考慮してほしいということである。これはある製品の開発を目指し、製品の特性及びその適用の関係について最も熟知している製造業者が可能な限り安全な製品を患者に供するという視点に立ち、それぞれのケースに応じて考えるべきことであって、一般的な回答はない。開発側、評価側いずれにも挑戦的な領域であり、技術的に不可能なこと、科学的に非合理的なことを求めているわけではない。</p> <p>必要性の高さや内容面から言えば、例えば生体における本来の成長・修復機能から離れ、いわゆる補充療法的な使用から乖離するほど、それを念頭にいた非臨床試験成績に基づく評価の必要性が高いと考えられる。すなわち、本来当該部位に存在しない細胞の種類や成熟段階のものを移植する場合は、非臨床試験の内容をよく検討する必要がある。また、多分化能を有する幹細胞は、体細胞と比較して腫瘍化の可能性が高いとも思われるので、それに配慮した試験を計画する必要があると考えられる。</p> <p>なお、確認申請時には、その趣旨が当該製品の治験を開始するに当たって支障となる品質、安全性上の大きな問題があるかどうかの確認にすることを考慮して、製品の臨床上の有用性等との関係において、実施した非臨床安全性試験の内容の範囲の妥当性を合理的に説明できることが重要である。</p> <p>独立行政法人医薬品医療機器総合機構の相談を活用されたい。</p>
53	<p>12ページ 第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験</p>	<p>最終製品の造腫瘍性試験は必要か。</p>	<p>最終製品ごとの造腫瘍性試験は必要ではない。非臨床安全性試験としての造腫瘍性試験については、上記の回答のとおり一律に試験を課すのは合理的ではない。例えば自己由来細胞で文献上の知見や類似品の使用経験などから造腫瘍性が考えにくいものについては、培養期間を超えて培養した細胞について、目的外の形質転換を起こしていないことを明らかにすることでよい場合もあると考えられる。</p>

54	13ページ 第5章 細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験 1	効力・性能を裏付ける試験として動物を用いた試験の実施が求められているが、動物での結果をヒトに外挿できるのか。	細胞・組織加工医薬品等では、未知・未経験の要素が多い先端的医療であるため、既存治療と同等以上の有効性が期待される場合に限り使用することを基本原則としている。ヒトに適用するに当たっては、製品の効果が期待されることを何らかの形で示す必要があり、科学的に可能な範囲で動物実験の実施可能性を検討すること。
55	13ページ 第5章 細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験	非臨床試験により細胞製剤としての用法・用量設定の根拠を提示する中で、細胞数の設定はどのように行えばよいか。	細胞の種類、適用部位、適用方法等により異なるものであり、一律に示すことは難しい。必要に応じて独立行政法人医薬品医療機器総合機構の相談制度を活用されたい。
56	14ページ 第6章 細胞・組織加工医薬品等の体内動態	ヒト細胞を実験動物に投与し、吸収、分布等の体内動態をみることを、科学的合理性の範囲で明らかにする、とあるが、この結果をヒトへ外挿することはできないのではないか。	技術的に可能で科学的合理性がある範囲で動物実験の実施の可能性を検討すること。可能であれば、動物由来の製品モデルを使用することも考えられる。
24. 不純物等の理化学的分析法			
57	12ページ 第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験	「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。」としている趣旨は何か。	「可能な限り」の趣旨は、不純物の安全性の評価は、動物を用いた試験等で示すのではなく、できる限り、理化学的分析法で存在量を示し、評価することを推奨するものである。
25. 体内動態での局在性の解明方法			
58	14ページ 第6章 細胞・組織加工医薬品等の体内動態 2	体内動態について、局在性を示すこととされているが、どのように示せばいいのか。	技術的に可能で科学的合理性がある範囲で動物実験の実施の可能性を検討すること。可能であれば、動物由来の製品モデルを使用することも考えられる。
26. その他			
59	12ページ 第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験	理化学的分析法とは例えば何か。	生物学的試験に対置する用語である。細胞やまるごとの動物(<i>in vitro</i> や <i>in vivo</i>)を用いた試験ではなく、液体クロマトグラフィーやイムノアッセイなど一般的な分析法である。
60	14ページ 第7章 臨床試験	臨床試験は比較臨床試験でなければならないか。	臨床試験は、当該細胞・組織加工医薬品等の目的とする細胞の由来、適用方法、対象疾患、対象疾患に対する既存の治療法等を踏まえて適切にデザインする必要があるが、必ずしも比較臨床試験でなければならないというものではない。例えば、自己細胞・組織を採取部位と同じ部位に、異所的でなく、適用する場合で、評価指標が明らかであるような場合には、必ずしも比較臨床試験を実施する必要はない場合もある。

薬食発第0912006号

平成20年9月12日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長

ヒト（同種）由来細胞や組織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について

ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件については、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「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2「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」（以下「平成12年指針」という。）を定め運用してきたが、その後の科学技術の進歩や経験の蓄積を踏まえ見直しを進めてきたところである。

ヒトの自己由来の細胞・組織加工医薬品等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は、平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト（自己）由来細胞や組織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について」により通知したところであるが、今般、ヒトの同種由来の細胞・組織加工医薬品等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も、別添「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」のとおりとりまとめたので、御了知の上、貴管下関係団体、関係機関等に周知願いたい。

なお、これに伴い、平成12年指針は廃止することとする。

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

はじめに

1. 本指針は、ヒト由来細胞・組織のうち、同種由来細胞・組織（自己由来細胞・組織を除く。）を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」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、細胞・組織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す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、当該細胞・組織加工医薬品等の治験を開始する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。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充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。

目次

第1章 総則	4
第1 目的	4
第2 定義	4
第2章 製造方法	4
第1 原材料及び製造関連物質	4
1 目的とする細胞・組織	4
(1) 起源及び由来、選択理由	4
(2) 原材料となる細胞・組織の特性と適格性	4
(3) ドナーに関する記録	5
(4) 細胞・組織の採取・保存・運搬	5
2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質	6
(1) 細胞の培養を行う場合	6
(2) 非細胞・組織成分と組み合わせる場合	7
(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合	8
第2 製造工程	9
1 ロット構成の有無とロットの規定	9
2 製造方法	9
(1) 受入検査	9
(2) 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去	9
(3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等	9
(4) 培養工程	9
(5) 株化細胞の樹立と使用	9
(6) 細胞のバンク化	10
(7) 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	10
3 加工した細胞の特性解析	10
4 最終製品の形態、包装	10
5 製造方法の恒常性	10
6 製造方法の変更	10
第3 最終製品の品質管理	10
1 総論	11
2 最終製品の品質管理法	11
(1) 細胞数並びに生存率	11
(2) 確認試験	11
(3) 細胞の純度試験	11
(4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験	11
(5) 製造工程由来不純物試験	12
(6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験	12

(7)	エンドトキシン試験	12
(8)	ウイルス等の試験	12
(9)	効能試験	13
(10)	力価試験	13
(11)	力学的適合性試験	13
第3章	細胞・組織加工医薬品等の安定性	13
第4章	細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験	13
第5章	細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験	14
第6章	細胞・組織加工医薬品等の体内動態	15
第7章	臨床試験	15

第1章 総則

第1 目的

本指針は、ヒト由来細胞・組織のうち、同種由来細胞・組織（自己由来のものを除く。）を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」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 「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、細胞の株化、細胞・組織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・組織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。

- 2 「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、最終製品である細胞・組織利用製品を出荷するまでに行う行為をいう。
- 3 「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。
- 4 「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。
- 5 「ドナー」とは、細胞・組織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。
- 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 目的とする細胞・組織

(1) 起源及び由来、選択理由

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、当該細胞・組織を選択した理由を明らかにすること。

(2) 原材料となる細胞・組織の特性と適格性

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、HLAタイピング、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。

② ドナーの選択基準、適格性

ドナーが倫理的に適切に選択されたことを示すこと。また、年齢、性別、民族学的特徴、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。

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、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

(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。

(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

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

細胞の採取部位の選定基準、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。採取方法については、用いられる器具、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・組織採取時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