

<p>(3) ヒト ES 細胞由来分化細胞株の樹立</p> <p><b>[最終対応]</b></p> <p>◆ 研究班コメントのとおりとする。</p> <p>(4) ヒト ES 細胞由来の中間細胞株の樹立</p> <p><b>[最終対応]</b></p> <p>◆ 研究班コメントのとおりとする。</p>	<p>製造方法中における位置づけを明確にすること。留意事項については第 2 章第 1 3(1)を参考にする。」</p> <p>(3) ヒト ES 細胞由来分化細胞株の樹立</p> <p>◆C: 製造工程の流れとしての位置づけで項立てし、以下のように記載した。詳細は第 2 章第 1 3 (2) を参考とした。</p> <p>「(3) ヒト ES 細胞由来分化細胞株の樹立 製造者が採用した製造方法中における位置づけを明確にすること。留意事項については第 2 章第 1 3(2)を参考にする。」</p> <p>(4) ヒト ES 細胞由来の中間細胞株の樹立</p> <p>◆C: これも 1 種のバンクになりうるので末尾にその旨追加記述する。記述内容は以下のとおり。</p> <p>「なお、このように樹立した中間細胞株をバンク化して活用する場合も考えられるが、その際は、(6) で記</p>	<p>(6) 細胞のバンク化</p> <p>◆Q: セル・バンクの特性解析の ( ) 内の具体例は記載するか。</p> <p>(8) 記録の作成及び保管方法</p> <p>◆Q: (1)～(6)に関する事項について記録の作成及び保管方法に関する記載が必要と考えられる。</p> <p>3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析</p> <p>◆Q: 本テキストの (注) 内の事項以降の記述は、これでよいか。</p> <p>「... 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</p>	<p>述を参照すること。」</p> <p>(6) 細胞のバンク化</p> <p>◆A: セル・バンクの特性解析の ( ) 内の具体例の記載は他指針でも述べたとおり記載しない。削除する。</p> <p>(8) 記録の作成及び保管方法</p> <p>◆A: 了解する。</p> <p>3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析</p> <p>◆A: (注) 内の具体的事項は、現時点で想定される主なものを例示しているが、こうした具体的事例は、最終瀬衛品中の細胞の種類によっても異なり、全てを包含あるいは一律適用と誤解されることは意図していない。また、科学技術の進歩と共に変化していく可能性もあるので、必要に応じて Q/A 等に対応する方が適切と考えられる。</p>
---	--	---	--

<p>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。」</p> <p><b>[最終対応]</b></p> <p>◆研究班の見解を理解する</p> <p><b>5 製品の保存及び運搬</b></p> <p><b>[最終対応]</b></p> <p>◆了解。追記編集する。</p>	<p>なお、当該箇所に「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。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。」というメッセージを残すことは重要と考える。</p> <p><b>5 製品の保存及び運搬</b></p> <p>◆追C:「製品の保存及び運搬」については、第3章に記載があるが、製造工程における一連の要素を網羅しておくため、「第2製造工程 5」として以下の記述を追記したい。これにより、現行の5以下は1つずつ繰り下げになる。</p> <p><b>「5 製品の保存及び運搬</b> 中間製品又は最終製品を保存及び運</p>	<p><b>6 製造方法の恒常性</b></p> <p><b>[最終対応]</b></p> <p>◆研究班のコメントのおりとする。</p>	<p>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(第3章参照)。」</p> <p><b>6 製造方法の恒常性</b></p> <p>◆C: 文中、「試験的検体を用いてあらかじめ評価しておくこと。」の記述は、要求事項となっており、不適切である。</p> <p>「試験的検体を用いて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…」の記述に修正したい。</p>
<p>上記の様な行政担当部署と研究班との検討の結果、パブコメ案が最終的に作成された。以下に検討箇所を明示した案を提示する</p>			

C.6.3 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の修正コメント見え消し（パブコメ）案  
— 総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について—

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の手続き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、さらに必要に応じて連結不可能匿名化等を行い、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。 (薬事戦略相談あるいは治験相談におけるヒト体性幹細胞加工医薬品等の治験を開始する (First-in-Man) に当たっての基本的留意点は、当該製品にヒトへの適用により支障となる品質及び安全性上の明らかな問題が存在するか否か、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が把握され、その一定範囲の恒常性が確保されているか否かを確認することにある。) 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う視点を持つこと、すなわち、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うという視点を入れて評価することも重要である。したがって、確認申請

~~（治験開始（First-in-Man））~~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（治験開始（First-in-Man））~~時点でその趣旨に適う条件を満たし、合理的に作成された適切な資料を提出すること。

また、確認申請（~~治験開始（First-in-Man）~~）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。

3. 本指針に記述された事項、試験方法、基準その他の技術要件は、それぞれの目的に適う内容と程度をもとに考慮、選択、適用、及び評価されるべきことを意図しており、必ずしも常に同一（最高）水準での解釈、運用を求めている訳ではない。この趣旨を踏まえ、申請者は、考慮した背景、選択、適用、及び評価した内容と程度がそれぞれの目的に相応しく、科学的合理性からみて妥当であることを明らかにすること。

## 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・安全性等の確保や品質その恒常性保証確保は、製造方法全体で相互補完的の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材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、採取した配偶子細胞・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 13~~6~~年 1~~32~~月 29~~28~~日 (平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 20 年 12 月 1 日一部全部改正) 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。

いずれにしても、原材料あるいは中間製品の適切などかかの段階で徹底解析すること及びその妥当性を明らかにすることが肝要である。

(3) ドナーに関する記録

体外受精胚について、安全性を確保するために必要な情報が確認できるよう、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 並びに製造関連事項

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 並びに製造関連事項を明らかにし、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。

なお、この項に記載された技術要件は、ES 細胞作製の原材料となる配偶子から体外受精胚の作製、ES 細胞から ES 細胞由来分化細胞、最終製品に至る分化誘導過程において該当する場合に留意されるべき事項である。

(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とも知れない。

- 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、**最新の知見に基づき**、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と**判断された**場合は、使用の目的に合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によい(注:

要検討)。

- 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。
  - 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
  - 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
  - 導入タンパク質の細胞への導入方法
  - 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
  - タンパク質導入体を作成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
  - 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、使用の目的に合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によい。

### 3 ヒト ES 細胞株の樹立及びヒト ES 細胞由来分化細胞株

#### (1) ヒト ES 細胞株の樹立

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」を参照すること。また、ヒト ES 細胞の使用は、平成21年8月21日付文部科学省告示第157号「ヒト ES 細胞の使用に関する指針」を参照すること。

ヒト ES 細胞株の樹立に当たっては、体外受精胚の雄性及び雌性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。体外受精胚から ES 細胞株樹立までの方法（ヒト胚盤胞を得るための方法、胚盤胞からの内部細胞塊の分離・培養、未分化細胞の分離及び株化の方法、ヒト ES 細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間等）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 ES 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（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。（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よい）。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。

連結不可能匿名化等の理由でドナーの感染症に関する情報が得られない場合には、樹立したヒト ES 細胞株に関して特に 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、検査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。ドナーの遺伝的特徴が得られない場合は、ES 細胞株自体の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無

に関する解析が必要となることがある。なお、これらの試験等は医薬品製造基材という面からは分化細胞株の段階で実施しても良いが、ヒト ES 細胞株の樹立という趣旨からは、ES 細胞株で実施されることが望ましい。

#### (32)-ヒト ES 細胞使用機関によるヒト ES 細胞由来分化細胞株の樹立

ヒト ES 細胞使用機関がヒト ES 細胞から分化段階の進んだ細胞株（分化細胞株：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ある。そのような方策を選択した場合は、そのヒト ES 細胞使用機関における使用目的及びヒト ES 細胞加工医薬品等の製造における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、ヒト ES 細胞加工医薬品等の製造における妥当性を明らかにすること。

分化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)。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。

なお、輸入された ES 細胞株や古くに樹立された ES 細胞株等から樹立された分化細胞株においても満たすべき要件は同様である。しかし、その樹立・維持の過程が不明で「生物由来原料基準」の規定などを満たさない原材料が使用された履歴もしくは疑いのある場合が想定される。そのような細胞株の使用の妥当性については、製品ごとに個別の審査・評価となるので医薬品医療機器総合機構と相談すること。(注：使用しようとするヒト ES 細胞由来分化細胞株に関して感染症関連の情報が十分得られない場合は、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、検査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。ドナーの遺伝的特徴が得られない場合は、ES 細胞由来分化細胞株自体の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無に関する解析が必要となることがある。)

### 3 ヒト ES 細胞株及びヒト ES 細胞由来分化細胞株

#### (1) ヒト ES 細胞株の樹立

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。また、ヒト ES 細胞の使用は、平成 21 年 8 月 21 日付文部科学省告示第 157 号「ヒト ES 細胞の使用に関する指針」に準じて行うものとする。

ヒト ES 細胞株の樹立に当たっては、体外受精胚の雄性及び雌性ドナ

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。体外受精胚から ES 細胞株樹立までの方法（ヒト胚盤胞を得るための方法、胚盤胞からの内部細胞塊の分離・培養、未分化細胞の分離及び株化の方法、ヒト ES 細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間等）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 ES 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（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。（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、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)。

連結不可能匿名化等の理由でドナーの感染症に関する情報が得られない場合には、樹立したヒト ES 細胞株に関して特に 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、検査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。ドナーの遺伝的特徴が得られない場合は、ES 細胞株自体の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無に関する解析が必要となることが

ある。なお、これらの試験等は医薬品製造基材という面からは分化細胞株の段階で実施しても良いが、ヒト ES 細胞株の樹立という趣旨からは、ES 細胞株で実施されることが望ましい。

(2)——ヒト ES 細胞使用機関によるヒト ES 細胞由来分化細胞株の樹立

ヒト ES 細胞使用機関がヒト ES 細胞から分化段階の進んだ細胞株（分化細胞株：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ある。そのような方策を選択した場合は、そのヒト ES 細胞使用機関における使用目的及びヒト ES 細胞加工医薬品等の製造における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、ヒト ES 細胞加工医薬品等の製造における妥当性を明らかにすること。

分化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）。

なお、輸入された ES 細胞株や古くに樹立された ES 細胞株等から樹立された分化細胞株においても満たすべき要件は同様である。しかし、その樹立・維持の過程が不明で「生物由来原料基準」の規定などを満たさない原材料が使用された履歴もしくは疑いのある場合が想定される。そのような細胞株の使用の妥当性については、製品ごとに個別の審査・評価となるので医薬品医療機器総合機構と相談すること。（注：使用しようとするヒト ES 細胞由来分化細胞株に関して感染症関連の情報が十分得られない場合は、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、検査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。ドナーの遺伝的特徴が得られない場合は、ES 細胞由来分化細胞株自体の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無に関する解析が必要となることがある。）

(3)——ヒト ES 細胞株・ヒト ES 細胞由来分化細胞株のバンク化

ヒト ES 細胞株またはヒト ES 細胞由来分化細胞株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（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）、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。

(4) ヒト ES 細胞株・ヒト ES 細胞由来分化細胞株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 ES 細胞株・ヒト ES 細胞由来分化細胞株の樹立及びバンク化における、取り違い及びクロスコンタミネーションの防止対策を明らかにすること。

(5) ヒト ES 細胞株・ヒト ES 細胞由来分化細胞株の運搬方法

樹立された株化ヒト ES 細胞・ヒト ES 細胞由来株化分化細胞を運搬する必要がある場合には、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。

(6) 記録の作成及び保管方法

(1)～(5)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。

4 ヒト ES 細胞株及びヒト ES 細胞由来分化細胞株の保存及び運搬方法

ヒト ES 細胞株や製造に使用される場合のヒト ES 細胞由来分化細胞株について、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細胞株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、細胞株を樹立後直ちに使用するような場合はこの限りではない。

また、ヒト ES 細胞株やヒト ES 細胞由来分化細胞株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。

5 記録の作成及び保管方法

2～4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。

第2 製造工程

ヒト ES 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

配偶子の採取から体外受精胚の作製、ヒト ES 細胞株の樹立及び分化状態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

ヒト ES 細胞株又はヒト ES 細胞由来の分化細胞株を受入れる場合で、かつ受入のための試験検査を必要とする場合は、その項目（例えば、目視検査、顕微鏡検査、生存率等）と各項目の判定基準を設定すること。（注：ヒト ES 細胞由来医薬品等を製造する施設へのヒト ES 細胞株の受入れは、当該ヒト ES 細胞株の臨床使用が法規制の上で可能な場合に限る）。

## (2) ヒト ES 細胞株の樹立

製造者が採用した製造方法中における位置づけを明確にすること。留意事項については第 2 章第 1 3(1)を参考にする。

### ヒト ES 細胞株の樹立

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を参照すること。また、ヒト ES 細胞の使用は、平成 21 年 8 月 21 日付文部科学省告示第 157 号「ヒト ES 細胞の使用に関する指針」に準じて行うものとするを参照すること。

ヒト ES 細胞株の樹立に当たっては、体外受精胚の雄性及び雌性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。体外受精胚から ES 細胞株樹立までの方法（ヒト胚盤胞を得るための方法、胚盤胞からの内部細胞塊の分離・培養、未分化細胞の分離及び株化の方法、ヒト ES 細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間等）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 ES 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（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。（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）。

連結不可能匿名化等の理由でドナーの感染症に関する情報が得られない場合には、樹立したヒト ES 細胞株に関して特に 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、検査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。ドナーの遺伝的特徴が得られない場合は、ES 細胞株自体の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無に関する解析が必要となることがある。なお、これらの試験等は医薬品製造基材という面からは分化細胞株の段階で実施しても良いが、ヒト ES 細胞株の樹立という趣旨からは、ES 細胞株で実施されることが望ましい。

### (3) ヒト ES 細胞使用機関によるヒト ES 細胞由来分化細胞株の樹立

ヒト ES 細胞使用機関がヒト ES 細胞から分化段階の進んだ細胞株（分化細胞株：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ある。そのような方策を選択した場合は、そのヒト ES 細胞使用機関における使用目的及びヒト ES 細胞加工医薬品等の製造における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、ヒト ES 細胞加工医薬品等の製造における妥当性を明らかにすること。

分化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)。

なお、輸入されたES細胞株や古くに樹立されたES細胞株等から樹立された分化細胞株においても満たすべき要件は同様である。しかし、その樹立・維持の過程が不明で「生物由来原料基準」の規定などを満たさない原材料が使用された履歴もしくは疑いのある場合が想定される。そのような細胞株の使用の妥当性については、製品ごとに個別の審査・評価となるので医薬品医療機器総合機構と相談すること。(注:使用しようとするヒトES細胞由来分化細胞株に関して感染症関連の情報が十分得られない場合は、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、検査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。ドナーの遺伝的特徴が得られない場合は、ES細胞由来分化細胞株自体の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無に関する解析が必要となることがある。)

(3)ヒトES細胞由来分化細胞株の樹立  
—— 該当する事項がある場合には、製造者が採用した製造方法中における位置づけを明確にすること。留意事項については第2章第1 3(2)を参考にすること。

(24) ヒトES細胞由来の中間細胞株の樹立

ヒトES細胞加工医薬品等の製造者が、受け入れたヒトES細胞株またはヒトES細胞由来の分化細胞株から中間製品としての細胞株(中間細胞株)を樹立する場合は、その利点と妥当性を明らかにしておくこと。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、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(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、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)。

なお、このように樹立した中間細胞株をバンク化して活用する場合も考えられるが、その際は、(6)を参照すること。



(53) 最終製品の構成要素となる細胞の作製

ヒト ES 細胞由来分化細胞株から直接、あるいはヒト ES 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、その妥当性を明らかにすること。

(64) 細胞のバンク化

ヒト ES 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(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)、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。

(7) ヒト ES 細胞株・ヒト ES 細胞由来分化細胞株の運搬方法

樹立された株化ヒト ES 細胞・ヒト ES 細胞由来株化分化細胞を運搬する必要がある場合には、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。

(875) 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 ES 細胞由来分化細胞株からのヒト ES 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。

(98) 記録の作成及び保管方法

(1)～(76)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。

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等を用いて示すこと。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。試験的検体を用いた検討に際しては、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。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（第3章参照）。

#### 56 製造方法の恒常性

ヒト ES 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。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。

#### 76 製造方法の変更

開発途中で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（~~治験開始（First-in-Man）時~~）又は承認申請に使用するときには、製造方法変更前後の製品の同等性／同質性を示すこと。

#### <参考文献>

1. 早川堯夫，青井貴之，梅澤明弘，小澤敬也，佐藤陽治，澤 芳樹，松山晃文，大和雅之，山中伸弥：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（その1）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指針整備と主なポイント．再生医療， 10(3)， 86-90（2011）
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（薬食発第0208003号）
3. 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）．再生医療， 9(1)， 116-127（2010）
4. 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3）ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確

- 保に関する指針案(中間報告). **再生医療**, 9(1), 139-151 (2010)
5. 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)
  6. 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2) ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案(中間報告). **再生医療**, 9(1), 128-138 (2010)
  7. 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4) ヒト(同種) iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案(中間報告). **再生医療**, 9(1), 152-165 (2010)
  8. 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(中間報告). **再生医療**, 9(1), 166-180 (2010)
  9. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤 芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: 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 (その7) ヒト体性幹細胞、iPS(様)細胞又は ES 細胞を加工して製造される医薬品等(ヒト幹細胞加工医薬品等)の最終製品の品質管理. **再生医療**, 10(3), 141-146 (2011)
  10. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小

澤敬也, 佐藤陽治, 澤 芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: 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 (その8) ヒト体性幹細胞、iPS(様)細胞又は ES 細胞を加工して製造される医薬品等(ヒト幹細胞加工医薬品等)の非臨床試験及び臨床試験について. **再生医療**, 10(3), 147-152 (2011)

## C.7 ヒト体性幹細胞、iPS（様）細胞又はES細胞を加工して製造される医薬品等（ヒト幹細胞加工医薬品等）の最終製品の品質管理の行政通知化に向けて

### C.7.1 研究の経過と視点

本研究の経緯については、C.1 項<sup>1)</sup>において詳細に述べた。平成20年度から22年度に至る間、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厚生労働科学研究事業「ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（研究代表者：早川堯夫）」が遂行された。その結果、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（治験開始（First-in-Man））、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ついては、これらの3種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、平成20年2月及び9月に通知された自己細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第0208003号）（ヒト自己親指針）」<sup>2)</sup>をベースとして、ヒト（自己）体性幹細胞及びヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案（中間報告）<sup>3, 4)</sup>を作成した。また、平成20年9月に通知された同種細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第0912006号）（ヒト同種親指針）」<sup>5)</sup>をベースとして、ヒト（同種）体性幹細胞、ヒト（同種）iPS細胞及びES細胞加工医薬品等に関する指針案（中間報告）を作成し、公表した<sup>6-8)</sup>。その後、これをベースに

さらに諸外国での状況、その後の当該分野の進歩、さまざまな観点からの論議を踏まえて最終案を作成した。

この中で、「製造方法のうち原材料及び製造関連物質、製造工程」に関しては、体性幹細胞、iPS細胞、ES細胞のいずれを原材料にするか、あるいは自己由来か、同種由来か、などにより区別して留意事項を明確にすることが望ましいと考え、その内容を本シリーズの第2報から第6報にかけて報告してきた。

しかし、最終製品の品質管理のあり方や安定性評価については、由来する細胞に特化した留意事項に重きを置くことよりもむしろ、個々の製品そのものに焦点をあてた留意事項として捉えることがより重要である。言い換えれば、由来する細胞に関してはそれぞれに適切に考慮に入れるにしても、由来はともあれ、実際に患者に投与するのは個々の製品であり、事後管理していくのも個々の製品レベルであるので、そのことに焦点をあてた対応をすることが肝要であるということである。ここで「ヒト体性幹細胞、iPS（様）細胞又はES細胞を加工して製造される医薬品等」はとくに断らない限り一括して「ヒト幹細胞加工医薬品等」と総称する。

最終製品の品質管理や安定性評価の意義は、①臨床試験（FIMや治験）でヒトに投与して安全性、有効性を評価する際にどのような品質特性を有する製品を使用したかをあらかじめ把握しておく、臨床試験で得られた所見と製品品質の関係が把握できるようにしておくこと、②承認審査時に臨床的有用性及び安全性を評価された製品の恒常性を物質レベルに反映、関連づけて維持・管理していくこと、③製造販売承認後に観察された臨床上の事象との関係づけを照合し、必要に応じて改定していくこと、などにある。

最終製品の品質管理や安定性評価の対象となる品質特性には、細胞特性を含む製品確認（Identity）、純度（Purity）及び機能（Potency）がある。しかし、