

of active substances including cytokines and growth factors would be produced by the cells and this may result in undesirable effects on the patients.

- 3 Examine and discuss the potential effects and consequence from safety aspect of the product on the normal cells and tissues of a patient.
- 4 Investigate and discuss the possibility of the formation of ectopic tissue by cells in the product and/or contaminating undifferentiated cells and potential safety consequence thereof when the product is given to the patient. Discuss in a comprehensive manner, taking into account the type and characteristics of the product, the route of administration, target diseases and appropriateness of the test system, etc.
- 5 Investigate and discuss the possibility and safety of undesirable immunological reactions due to the product and/or expression product of a transgene, and safety consequence thereof.
- 6 Using an appropriate animal model or other system, investigate and discuss the possibility of tumor formation including benign tumor and/or malignant transformation of cells in the final product or in an intermediate product. Discuss in a comprehensive manner in terms of the type and characteristics of the product, route of administration, target diseases, appropriateness of the tests systems, and so on. If tumorigenicity or malignant

transformation is a possibility, clearly state the appropriateness of its use and the rationale, taking into consideration the relationship with the anticipated efficacy (Note: The most important aspect of a tumorigenicity test is to accurately assess the tumorigenicity of a final product that will be used in patients. However, it is conceivable that the tumorigenicity will need to be evaluated using cells from the intermediate product because that cells comprising the final product cannot be used for various reasons, such as the inability to obtain a sufficient number of cells. Furthermore, various conditions such as cell dispersion and cell adhesion to the scaffolding, cell density, and administration site in tumorigenicity tests using animal models are not necessarily the same as for the final product. There are also differences in sensitivity depending on the species, strain, and immunological state of the animal. The tumorigenicity of the final product should be evaluated taking into consideration these circumstances in a comprehensive manner. The risks to the patient arising from tumorigenicity of the final product should be rationally evaluated based on the balance between any risks and the benefits to the patient by treating the disease.).

- 7 If a exogenous gene is introduced into certain cells in the manufacturing process and it may

have functions or remain as a residue in the final product, conduct tests in accordance with “Gene Therapy Pharmaceutical Guidelines”, published as Notification 1062 by the Ministry of Health and Welfare on November 15, 1995. In particular, if virus vectors are used, test quantitatively to determine the potential presence of any propagating viruses such as replication-competent retrovirus or replication-competent adenovirus and justify the appropriateness of the test method employed. Describe the safety of the transgene and its products based on their characteristics. For cells, discuss the possibility of changes in cell growth, tumor formation including benign tumor and malignant transformation. Whenever the vector which may be inserted in a chromosome is used, consider the necessity of evaluating possible occurrences of abnormal proliferative characteristic and/or tumorigenicity due to insertion mutation in the cells as well as of implementing long-term follow-up for clinical applications.

- 8 Consider conducting rationally designed general toxicology tests if it is easy to obtain the product, including an animal-derived model product, and if useful information on its clinical application is obtainable.

When conducting general toxicology tests, refer to “Guidelines for Toxicology Studies on Pharmaceuticals”, which is an

appendix in the document entitled “Guidelines on Toxicology Studies Required for Regulatory Approval for the Manufacture or Import of Pharmaceuticals” (Drug Evaluation Notification 1:24, Ministry of Health and Welfare, September 11, 1988).

## **Chapter V Studies Supporting the Potency or Efficacy of human ES cell-based Products**

1. A well designed study with experimental animals and/or cells should be performed in order to demonstrate the functional expression, sustainability of effect, and/or the anticipated clinical efficacy (Proof-of-Concept) of a human ES cell-based product to a scientifically reasonable and technically possible extent.
2. For transgenic cells, demonstrate the expression efficiency, sustainability of expression and biological activity of desired products from the transgene, and discuss about the feasibility clinical efficacy (Proof-of-Concept) of the human ES cell-based product in question.
3. Where appropriate models of products derived from processing of animal ES cells and/or disease model animals are available, use them to study the potential therapeutic efficacy of the product.
4. At beginning of the clinical trial, detailed experimental studies will not necessarily be required if it can be justified by means of scientific literatures and/or other well-known information available that the potency or

efficacy of therapy using the product in question is expected to be markedly superior compared to that using a different therapeutic method.

## **Chapter VI Pharmacokinetics of Human ES Cell-based Products**

1. Studies on pharmacokinetics relating to internal behavior of cells/tissues that constitute the final products or expression products of transgenes, which may include absorption and distribution in experimental animals should be performed to a technically possible and scientifically reasonable extent. Thereby, it is expected to presume the survival duration and duration of effect of cells/tissues in products that have been applied to patients and clarify if the intended efficacy is achieved to a sufficient extent. (Note: Testing methods may include histological studies, Alu-PCR, MRI, PET, SPECT, and bioimaging).
2. Clarify, through animal studies, the rationale for the administration method for the human ES cell-based products. In particular, extrapolate from animal experiments the systemic distribution of cells after systemic administration and discuss the distribution from the point of view of clinical usefulness. (Note: Although it is unclear exactly where the cells adhere for each administration route, it is assumed that local administration may be preferable to systemic administration.

However, even with systemic administration, if the benefits to patients undergoing administration can be explained in a rational manner, it may be acceptable to use systemic administration. For example, an administration method that minimizes distribution of ES cell-based product to organs other than target organ would be the rational. Even if the cells do locate to a different site, it might be used as an administration method if there are no adverse effects on patients. A disadvantage due to ectopic differentiation may be, for example, arrhythmia caused by osteogenesis of some kinds of cells which ectopically locate to the heart.)

3. When the cells or tissues are directly applied or alternatively targeted to a specified site (tissue, etc.) where they can be expected to exert their actions, clarify the localization and discuss the effect of the localization on the efficacy and safety of the product.

## **Chapter VII Referring to Clinical Trials**

The main purpose of the present guideline is to address points to consider for evaluating the quality and safety of human ES cell-based products at the time of application for marketing authorization as well as at beginning of investigational clinical trial. In the latter case, it is necessary to evaluate, taking into consideration the clinical usefulness, if there is any quality or safety

problems that might pose an obstacle to initiating human clinical trials (First-in-Man). This leads to the necessity of the evaluation by referring to the points outlined below for intended clinical trials in question. At that time, first any presumed known risk factors associated with the product quality and safety should be eliminated as much as possible using up-to-date science and technology, and the scientific appropriateness should be clearly described. The remaining unidentified risks should be weighed against the risks associated with not performing the trials in patients suffering from diseases that are serious and life-threatening, involve marked functional impairment, or a marked loss of quality of life (QOL) due to the loss of a certain degree of physical function or form, and for diseases in which existing therapies have limitations and do not provide cures. Furthermore, it is also critical to entrust the right to make a decision to the patient after making all of this information available, including all identified/unidentified risks and anticipated benefits to the patient.

- 1 Target disease
- 2 Point of view with respect to the subjects and patients who should be excluded as subjects
- 3 Details of the therapy to be performed in the subjects, including the application of human ES cell-based products and drugs used concomitantly (Note: If it is believed drugs to maintain, enhance, and/or induce the function of administered or transplanted cells will be co-administered, verify

the activity of the drugs either in vitro or in vivo).

- 4 Appropriateness of conducting the clinical trials in light of comparison with existing therapeutic methods.
- 5 Plan for explaining the clinical trial to the patients, including the risks and benefits of the product from currently available information.
- 6 Clinical trials should have an appropriate study design and specified endpoints, and should be designed based on in light of the desired cells/tissues, target disease, and method of application.

### C.13 全ヒト幹細胞加工製品に共通の最低限必要とされる技術的要件や評価基準（ミニマム・コンセンサス・パッケージ：MCP）の策定及び各製品の由来、種類、対象疾患、開発段階等を踏まえた適切な要件、基準

我が国で再生医療実用化を加速するには、ヒト幹細胞臨床研究の推進から薬事上の確認申請、製造販売承認への切れ目のない展開を効率的、効果的、合理的に行う方策を策定する必要がある。そのためには、現行の各種規制環境の中で個別に設定されている科学的方策や基準を共通のプラットフォームで取り扱えるようにすることがきわめて重要である。具体的には、ヒト幹細胞臨床研究及び産業化研究開発のいずれの場合においても共通する製造施設、製造工程、製品評価、製品管理面、倫理面、臨床適用面などでの留意事項、関連する評価基準、評価技術等について最低限必要な要件・要素を明らかにするとともに、それらを産・学・官が共通に参照でき、活用できるようミニマム・コンセンサス・パッケージ（MCP）として策定し、提示する必要がある

これまでのヒト（自己・同種）細胞・組織加工医薬品等に関わる親指針や各種ヒト幹細胞加工製品の品質及び安全性に関する5指針は、それぞれ原材料としての細胞やそれを加工した製品の特性に着目し、それに沿って合理的、効率的、効果的に研究・開発を進められるようにした点、今後の再生医療の進展に不可欠のものであり、その意義はきわめて大きい。しかし、これらの指針は、その性格上、各細胞源やそれを加工した各種製品について、現時点で考えられるあらゆる可能性を想定し、全ての事項及び留意点を網羅するべく作成されている。実際に、再生医療では、多種多様で固有の特性を有するヒト幹細胞加工製品及び多様な疾患や患者が対象となる。個別製品の開発に従事する研究者や開発者に

とっては、自らの製品とこれらの指針を照合して、個別製品に対するケース・バイ・ケースの原則に従い、当該個別製品に必要な要件を明確にして研究開発を進めていくことが、合理的、効率的、効果的な研究開発に繋がることになる。同様に審査等行政側にも、指針内容をそのような視点で捉え返し、個別製品において必要とするデータに関して、ケース・バイ・ケースの原則で柔軟に助言あるいは評価することが期待されている。

その際、専ら指針に依拠してその適正な解釈、運用により、データ作成や評価を進めるとというのが従来からのやり方であった。もちろん、指針はそれを目的に作成されている。しかし、このやり方では、解釈と運用次第では必要以上の技術要求が考慮、適用される可能性がある。この可能性を極力回避するために、指針では、はじめに、その時点で適用できる科学によること、必ずしも指針の一律適用ではなく、目的に沿ったアプローチこそが重要であることなどが強調されている。一般には、網羅的指針を前提とすれば引き算方式にならざるを得ない。ところが、個別への適用に際して、網羅的指針全体からの引き算方式は、よほどの経験と見識にもとづく「見切り」によらない限り、一般に膨大なエネルギー、時間、労力を必要とし、なお不合理な検討事項が残る可能性が多い。それ故、指針から共通エッセンスを抜き出したMCPをベースとする足し算方式によるのが、むしろ合理的、効率的、効果的と思える。

MCPは、特に経験から多くを得られない、その都度英知を結集して新たな評価の考え方を構築していかざるを得ない先端的バイオリグクス規制の解釈、運用時には適用すべき概念であり、方策であると考えられる。目的とする個別製品の臨床適用ををイメージしながら、網羅的指針を常に参照しつつ、MCPをプラットフォームとして足し算方式でケース・バイ・ケースで必要事項を検討し、評価していくやり方が規制の面から再生医療

実用化を加速することが期待される。

本研究の目的は、MCP をまず策定する。次に MCP に加え、個別製品や治療毎に最も適切な評価方策を共通化、標準化し、上乘せすべきものとしての提示を目指したい。この上乘せすべき要素、留意事項や基準を臨床開発のステージに応じて提示することも重要なポイントとなる。

さらに技術的視点とは別に、関係者間の認識、解釈、運用の共有化も MCP の活用にあたってはきわめて重要な要素である。

以下にMCPの策定に関する検討結果を述べる。

### C. 13.1 MCPの対象及び認識を共有すべき主な事項

MCPの対象及び認識を共有すべき主な事項として以下について逐次取り上げ検討することとした (Table 1)。

1) 一般原則、2) GTP (Good Tissue Practice)、3) 製品の製造方法&品質 (試験・評価・管理)、4) 非臨床安全性試験、5) 非臨床有効性 (POC) 試験、6) 臨床試験、7) 細胞種別、8) 細胞バンクの概念と技術要件、9) 普遍的に利用可能な新規細胞特性解析手法及び品質評価手法、10) ウイルス安全性、11) 造腫瘍性試験、12) 抗原性、13) リスク評価によるケース・バイ・ケースアプローチ

### C. 13.2 一般原則

MCP の一般原則として挙げるべきと考えたものを以下に列挙する。

1) MCP は最低限の必須・共通の要件や基準、評価技術だが、一律適用又は全てを包含とすべきではない。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。

2) 臨床適用開始時の評価ポイントは、支障となる品質及び安全性上の明らかな問題の存在の有無、臨床知見との関係

性を照合できる程度の品質特性の把握と一定範囲の恒常性の確保である。

3) 臨床適用すべきか否かの判断に際して、既知の明らかなリスクの排除は当然として、なお製品・技術のリスクが想定される場合にも、それと疾病リスクの大小を勘案し、全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入れて評価することを考慮する。なお、治験の進行とともに承認に必要な資料を充実整備する必要がある。

4) 資料の範囲及び程度は、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る。

5) 試験事項、試験方法、基準その他の技術要件は、それぞれの目的に合う内容と程度をもとに考慮、選択、適用、及び評価する。

### C. 13.3 GTP (Good Tissue Practice)

我が国では、細胞・組織加工製品は主に医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究と薬事法下での製品開発から製造販売承認という異なる規制環境で取り扱われている。しかし、原材料たるヒト細胞・組織および加工した製品について、ヒトに初めて適用する (First-in-Human:FIM) という観点からみれば、制度を超えて適切な取り扱い基準を共通化・標準化した、いわば共通のGTP (Good Tissue Practice) を設定することができるはずである。その場合、どのようなものが現実的かつ妥当であるか、という点に関する検討を開始した。

この制度を超えて適切な取り扱い基準を共通化・標準化したGTPの在り方についての作業は、再生医療学会とともに検討した。医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究におけるGTPは「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(厚生労働省、平成18年7月3日;平成22年11月1日)(以下<ヒト幹指針>と略す)に含まれていると考えられる。また、薬事法下での細胞・組織加工医薬品等の治験におけるGTPについては「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」(厚生省医薬安全局長通知 医薬発第 1314 号別添 1, 平成 12 年 12 月 26 日)(以下<別添 1>と略す)に含まれるとされている。

ヒト細胞・組織の取り扱い・使用に関して<ヒト幹指針>を<別添 1>と一定の互換性をもった内容とするために必要と考えられる表現・表記を以下に記す。ただし、行政通知には、発出に至る経緯等や法令上の背景もあるところから、内容の解釈、運用において齟齬や誤解を招かない限り、文章表現、字句の統一性や整合性を求めるものではないことは言うまでもない。

なお、現在、<ヒト幹指針>や<別添 1>にとどまらない、あらゆる細胞を利用した医療行為を何らかの法的規制のもとでコントロールすることにより、その安全性確保と推進を図ろうとする動きが各省庁で行われている。例えば GTP、とくに CPC (いわゆる Cell Processing Center) 基準等に関連した議論が各省庁をまたがった形で行われている。したがって、本研究もそれらの動向をみながら、全体として整合性がとれ、我が国における共通化・標準化した形の MCP になるよう検討を続けていく方針であるが、今回は、未だ議論が成熟していないので、来年度の課題としたい。

### C. 13. 3. 1 目的・基本原則

GTP は、細胞を用いる医療全体の問題の中で位置づけられるものであり、当然、医療全体の目的や原則をふまえるべきである。それも含めて以下のような目的・基本原則とすることを提言する。

○ 臨床において用いられるヒト幹細胞由来製品については、原材料としての体性幹細胞、人工多能性幹細胞(以下「iPS細胞」という。)や胚性幹細胞(以下「ES細胞」という。)などのヒト幹細胞及び調製工程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、ウイルス等に汚染されていない原料の使用、調製工程中における汚染の防

止等を図ることが不可欠である。また、不適切な調製等による不良製品の発生、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。従って、このような観点に立ち、ヒト幹細胞の採取から、調製、投与又は移植まで一貫した方策が必要である。

○ ヒト幹細胞由来製品等を用いる臨床は、ヒト幹細胞等に由来する感染症の伝播等の危険性を完全には排除し得ないおそれがあることから、原則として前臨床研究等により技術的に可能でかつ科学的合理性のある範囲で十分な検討を行った結果から、他の治療薬や治療法と比較して同等以上の有効性、作用機序・原理が異なることによる有用性あるいは選択肢の一つとしての有用性が期待されるときに実施されるべきである。

○ 他に治療法のない致死性もしくは障害性の高い疾患等の治療法開発を対象としたヒト幹細胞由来製品等を利用する臨床研究実施計画の立案にあたっては、ヒト幹細胞由来製品の特性や有効性に関してその時点での学問・技術の限界により限定的であるものの、当該疾患の治療法が開発されることの有用性を踏まえ、安全性確保を第一義的に確保しつつ、臨床実施の是非を判断するべきと考えられる。従って、臨床研究等実施者は、明らかに想定されるリスクを現在の学問・技術を駆使して排除しながら、前臨床研究等によりヒト幹細胞由来製品を利用する臨床実施計画の科学的妥当性を可能な限り明らかにし、かつ被験者となるべき者(代諾者を含む)に対してはこれらすべての情報を開示した上で被験者の個人の尊厳及び人権を尊重し、最終的な臨床実施の是非は、被験者の自己決定権に委ねるという視点を持つことが重要である。

○提供者へのインフォームド・コンセント等、最大限の情報開示と自己決定権など人権の保護も最大限尊重すべきであり、かつ、ドナー及び患者の個人情報も保護されるべきはいうまでもない。

### C.13.3.2 「用語の定義」

(MCP) GTP を作成するにあたって、用語に関する共通理解が必要である。＜ヒト幹指針＞における「調製」等の用語に関して、＜別添 1＞の対応箇所である第 1 章第 3 定義および＜自己指針＞＜同種指針＞＜組織移植学会 GL＞の定義も参考にして以下のようなものを提言する。

#### 【調製】:

「最小限の操作」とは、組織の分離、組織の細切、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の分離・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いう。

「調製」とは、最小限の操作、およびヒト幹細胞等の人為的な増殖、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変操作、非細胞・組織成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変操作等を施す行為をいう。

#### 【調製機関】:

ヒト幹細胞臨床研究等のために用いられるヒト幹細胞等を調製する機関をいう。

【ロット】: 一連の調製工程により均質性を有するように調製されたヒト幹細胞由来製品の一群をいう。

【最終製品】 被験者に移植又は投与する、最終的に調製されたヒト幹細胞由来製品等をいう。

上記の内容・趣旨はほぼ改訂ヒト幹指針に反映されている。一つの違いは、最小限の操作の定義中、「ヒト幹細胞」が「ヒト幹細胞又はヒト分化細胞」として、ヒト分化細胞が追加されたこと及びそれに伴い「調製」及び「調製機関」の定義中、「ヒト幹細胞」が「ヒト幹細胞等」となっていることである。ヒト分化細胞を調製して得られた細胞としてまず念頭にあるのは iPS 細胞であり、また人工的に限定された分化能を誘導されたヒト幹細胞 (例えば、皮膚の線維芽細胞から iPS 細胞を経ずに直接作製された

神経幹細胞等)、いわゆる脱分化して得られた幹細胞が挙げられる。今後策定予定の (MCP) GTP ではスコープがより広い方が望ましいことから、この点は全く問題ではない。現在、作成中の薬事上の指針では、すでに両者とも包含されている。もう一つの違いは、「ロット」及び「最終製品 (ヒト幹指針では最終調整物)」の記述内容である。提案では「ヒト幹細胞由来製品」としたが、新ヒト幹指針では該当する箇所で、「…調製されたヒト幹細胞等」となっている。この表記ではヒト幹細胞自体が主に治療に用いられる製品であるかのような印象を受ける。そのような場合もあるが、主流ではないと考えられる。したがって今後策定予定の (MCP) GTP では、むしろ「…調製されたヒト幹細胞由来製品等」としてはどうかと考えている。

### C.13.3.3 「研究の体制、研究機関の基準」

「(1) ヒト幹細胞の採取を行う研究機関」については、＜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する。

- (1) ヒト幹細胞等の採取を行う研究機関  
ヒト幹細胞等の採取を行う研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。
- ① ヒト幹細胞等の採取及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、採取に関する十分な知識及び技術を有する臨床研究等実施者を有していること。
  - ② 提供者の人権の保護のための措置がとられていること。
  - ③ 採取が侵襲性を有する場合にあつては、医療機関であること。
  - ④ 倫理審査委員会が設置されていること。

「調製機関」については、＜ヒト幹指針＞、＜GCP 省令＞、＜自己 GMP＞を参考にして以下のように改めることを提言する (下線部分及び見え消し部分以外)。



[調製機関]:

調製機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① 調製されるヒト幹細胞由来製品等の特徴に応じ、ヒト幹細胞等の生存能力を保ちつつ無菌的に調製できる構造及び設備を有していること。
- ② ヒト幹細胞等の調製及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、調製に関する十分な知識及び技術を有する臨床研究等実施者を有していること。
- ③ 取り違えが起こらないような設備・取り扱いの配慮がなされていること。
- ④ 倫理審査委員会が設置されていること。
- ⑤ 不適切な調製がなされないよう、調製に従事する臨床研究等実施者への教育・訓練がなされていること。

「ヒト幹細胞を移植又は投与する研究機関」については、以下のようにすることを提言する。

(3) ヒト幹細胞由来製品等を移植又は投与する研究機関

ヒト幹細胞由来製品等を移植又は投与する研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① 医療機関であること。
- ② 十分な臨床的観察及び検査並びにこれらの結果をヒト幹細胞由来製品等の移植又は投与と関連付けて分析及び評価を行う能力を有する臨床研究等実施者を置き、かつ、これらの実施に必要な機能を有する施設を備えていること。
- ③ 被験者の病状に応じて必要な措置を講ずる能力を有する臨床研究等実施者を置き、かつ、そのために必要な機能を有する施設を備えていること。
- ④ 倫理審査委員会が設置されていること。

細胞を採取する研究機関、調製する機

関、投与する研究機関に関する提言については、基本的にすべて新ヒト幹指針に反映されているものである。

新ヒト幹指針では、iPS細胞等をカバーする、あるいは脱分化で調製される幹細胞などをカバーすることを配慮した表記となっているが、(MCP) GTP 策定に際しては当然カバーすべきことなので、下線部分及び見え消し部分のようになるとよいと考えられる。

### C. 13. 3. 4 「ヒト幹細胞等の採取」

#### C. 13. 3. 4. 1 「提供者の人権保護」

<ヒト幹指針>の記載と<別添 1>第2章第3で記載を勘案し、以下のようにすることを提言する。

##### 1 提供者の選定

提供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

ヒト幹細胞の採取を行うに当たって、説明者は、提供者のスクリーニングの実施前に、提供者となるべき者(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。なお、説明者は、原則として医師であるが、採取に係る医療行為の程度に応じ、研究責任者が総合的に勘案し妥当と判断した場合にあっては、説明者は医師に限らず、研究責任者が指示した者とする事ができる。

##### 3 提供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、提供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等の目的、意義及び方法
- ② ヒト幹細胞臨床研究等を実施する

<p>機関名</p> <p>③ ヒト幹細胞等の採取により予期される危険</p> <p>④ 提供者となることを拒否することは自由であること、及びヒト幹細胞等の採取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いこと。</p> <p>⑤ 提供者となるべき者がヒト幹細胞等の採取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。</p> <p>⑥ 無償による提供であること。ただし、提供に際し発生した実費相当分はこの限りでない。</p> <p>&lt;細則&gt;</p> <p>⑥に規定する実費相当分は、例えば交通費等である。</p> <p>⑥ 健康被害に対する補償の有無（ヒト幹細胞臨床研究等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。）</p> <p>⑧ その他提供者の個人情報の保護等に関し必要な事項</p> <p><u>4 代諾者からのインフォームド・コンセント</u></p> <p>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等の採取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。</p> <p>① ヒト幹細胞臨床研究等の実施に当たり、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からヒト幹細胞の採取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。</p> <p>② 代諾者は、提供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、当該提供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。</p> <p>③ 提供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等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</p>
---

<p>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ること。</p> <p><u>5 提供者が死亡している場合</u></p> <p>死体からヒト幹細胞を採取する場合には、遺族から2に従ってインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取は、当該提供者がヒト幹細胞の提供を生前に拒否していない場合に限る。</p> <p><u>6 手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合</u></p> <p>手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合においては、1から4までに従って、手術を受けた患者又は代諾者からインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、手術等が、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取の目的を優先して行われることがあってはならない。</p> <p><u>7 提供者に移植又は投与を行う場合</u></p> <p>提供者に移植又は投与を行う場合には、ヒト幹細胞等の採取のための手術を行うことができる。</p>
---

### C.13.3.4.2 「採取段階における安全対策等」

<ヒト幹指針>、「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）、<別添1>第2章第4/第5/第6を参考にし、その動物由来製品に関する記載などを削除し、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する

<p><u>1 ドナーの選択基準及び適格性</u></p> <p>(1) ヒト幹細胞等の採取に当たっては、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診断を行うこと。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</p>
--

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。

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.13.3.5 「ヒト幹細胞等の調製段階における安全対策等」

### C.13.3.5.1 「品質管理システム」

<ヒト幹指針>及び<別添 1>を参考にし、以下のような記述にすることを提言する。

<p><b>1 品質管理システム</b></p> <p>(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、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。</p> <p>(2) ヒト幹細胞由来製品等の調製に当たって、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、<u>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</u>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。</p> <p>(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。</p> <p>(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、<u>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。</u></p> <p><b>2 標準操作手順書</b></p> <p>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</p>
---

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 XX 章 X の XX 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、臨床研究等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、臨床研究等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。

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<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、当該臨床研究等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.13.3.5.2 「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する。

臨床研究等実施責任者は、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

イタリック体の下線部分の表記（細菌、真菌、ウイルス）は、<ヒト幹指針>では「微生物」となっているが、(MCP) GTPでは原案のままよいと思われる。

### C.13.3.5.3 「その他」

「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等の受入れ、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、<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する。

#### 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

ヒト幹細胞等の採取や加工を実施する直前に、ヒト幹細胞等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. 調製機関の実施責任者は、研究者等に対し、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. 調製機関の責任者は、ヒト幹細胞由来製品等の調製に当たって、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、直ちに研究者等に対し健康診断を行い、適切な措置を講ずること。
4. 研究者等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

情報の保護等、研究者等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的に<ヒト幹指針>と同様である。イタリック体の下線部分のような項立てを<ヒト幹指針>では特にとっていないが、(MCP) GTP では上記の案のままでよいと思われる。なお、<別添1>の「第3章第7 検査、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。しかし、<ヒト幹指針>では、「検査、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。

#### 「検査、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. 13. 3. 6 「ヒト幹細胞等の移植又は投与」

##### C. 13. 3. 6. 1 「被験者の人権保護」

以下のようにすることを提言する。

- 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

ヒト幹細胞製品等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等の目的、意義及び方法

⑦ ヒト幹細胞臨床研究等を実施する機関名

③ ヒト幹細胞臨床研究等により予想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想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等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 健康被害の補償のために必要な措置

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等の実施に当たり、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、実施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等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。

### C. 13. 3. 6. 2 「移植又は投与段階における安全対策等」

以下のようにすることを提言する。

1 ヒト幹細胞製品等に関する情報管理責任者は、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等に関する情報を管理するものとする。

<細則>

臨床研究等実施責任者は、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おいては、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  
臨床研究等実施責任者は、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等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等でもよい。

### 3 被験者に関する情報の把握

(1) 臨床研究等実施責任者は、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、臨床研究等実施責任者は、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) 臨床研究等実施責任者は、(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、臨床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。

## C. 13. 3. 7 「雑則」

### C. 13. 3. 7. 1 「見直し」

以下のようにすることを提言する。

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、然るべき公的研究班等において検討することとする。

## C. 13. 3. 8 考察

本研究では、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、<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等で利用可能で、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、提言するものである。

本研究で作成したGTP案の内容の趣旨が、医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究等のそれが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れば、自ずとMCPGTPとなると考えられる。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とは、内容趣旨はもとより、ほとんどの表記も同じものである。今後は、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の完成度を高めていくことが望まれる。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。この、(MCP)GTPを共通のプラットフォームにすれば、ヒト幹細胞臨床研究等と治験・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ると考えられる。

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ことが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ので検討が必要と考えられる。

今回の検討は主に GTP のソフト面であったが、最終案には CPC のあるべき基準等も盛り込みたい。

### C.13.3.9 小括

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ヒト幹指針を参考に (MCP) GTP 案を提言した。用語の表現形は必ずしも同一ではないが、これに従えば、医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究における、<ヒト幹指針>と事法下での製品開発における GTP とは自ずと内容的に同一になると考えられる。ヒト幹細胞臨床研究等と治験・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る考えられる。

### C.13.4 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.13.3 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) 各段階の細胞 (原材料、中間製品、最終製品) の特性解析、特性指標の把握、適格性 (自己と同種の違いなど)
- 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 (目的細胞) の純度/均質性/力価等の恒常的確保
- 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充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。その関係づけを 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. 13. 4. 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. 13. 4. 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関係において、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くも考えられる。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. 13. 4. 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. 13. 4. 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. 13. 4. 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. 13. 4. 5 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ことが必要である。

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. 13. 4. 5. 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