

## はじめに

患者自己の免疫細胞を用いるがん免疫細胞療法(以下、「患者自己免疫細胞療法」)は、薬事法下における関連法令の整備が必ずしも十分ではないことを背景に、「厚生労働大臣の定める先進医療を含む臨床研究としてアカデミアを中心に提供されるもの」から、「診療行為として実地で提供されるもの」まで、主に医療法/医師法の下で医療機関が提供する医療として幅広く提供されている。

患者自己免疫細胞療法は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(平成22年厚生労働省告示第380号 平成22年11月1日)の対象外となっているが、細胞の調製にあたっては、「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について」(医政発0330第2号 平成22年3月30日)に準じた体制を整備することが原則として求められる。

同通知は、倫理審査委員会の承認を受けることや、効果・安全性の公表などを含め、免疫細胞療法を実施する上での基本的な要件を提示したが、細胞調製に係る具体的な構造設備基準や品質管理に関する基準は示していない。現時点では、当局への報告義務や、客観的な安全性評価が要求されないため、施設毎に調製免疫細胞の品質安全管理に関する格差が存在することが指摘されている。

本ガイドラインは、上記医政発0330第2号を補完し、安全性を担保した免疫細胞療法の実施に向けて、その構造設備基準と品質管理についての基準を示すものである。安全性の確保を基盤としつつ、実施に当たっては別途有効性の検証を行うことが重要であり、特にがん免疫細胞療法においては有効性の指標を確立することも喫緊の課題であることは論を待たない。

平成25年5月24日には「再生医療等の安全性の確保に関する法律案」及び「薬事法等の一部を改正する法律案」が提出された。前者には、再生医療等の迅速かつ安全な提供及び普及を促進するために特定細胞加工物の製造の許可等の制度を導入することが盛り込まれている。日本再生医療学会においても、細胞加工施設に係る基本的な考え方として「細胞調製に関する施設及び運用に対する考え方(平成25年9月3日)」を示すとともに、複数の学会との連携により、治療領域に応じた評価技術のガイドラインを作成していく方針である。細胞調製(加工)に関しても個々の専門領域において、ガイドラインを作成する方向性となっており、本ガイドラインは免疫細胞療法の実施のためにより具体的なものとして作成された。

そのような中、以下の6団体が連携して、行政当局や日本再生医療学会の方針を踏まえた、患者自己免疫細胞療法に供する細胞の調製に係る安全対策指針を作成することとした。

- 日本免疫学会
- 日本がん免疫学会
- 日本バイオセラピー学会
- 癌免疫外科研究会
- 血液疾患免疫療法研究会
- 日本免疫治療学研究会

前述の通知指針等の記載にもあるとおり、再生・細胞医療分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩であり、本ガイドラインを一律に適用したり、本ガイドライン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は適切ではない。最終調製品ごとの適応や特性を踏まえ、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できるガイドラインとすることが必要である。

また患者自己免疫細胞療法においては、対象が患者自己の体内で分化して存在する免疫細胞を用いた治療技術であり、他家幹細胞を用いたものなどと比較して、その対象患者と治療に伴うリスクが限定的であるという特性がある。また、個々の調製物に行う全数検査により最終段階の品質を保証するということも求められている。従って、臨床研究や治療法開発を阻害しない、科学的な合理性を十分に考慮した現実的な調製管理及び品質管理を行うことを可能とする新たなガイドラインが求められる。

このような背景から、本ガイドラインの作成を検討するにあたっては、以下の点について留意した。

- ① 再生・細胞医療には各開発段階に応じた基準が求められるが、医療として提供される患者自己免疫細胞療法における調製細胞の品質、及び患者の安全性確保を主眼として、最新の関連通知と照らし合わせて作成した。
- ② 本ガイドラインにおける体制的要件については、「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について」(医政発 0330 第 2 号 平成 22 年 3 月 30 日)に照らして作成した。
- ③ 技術的要件については、「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ついて」(薬食発 0907 第 2 号平成 24 年 9 月 7 日)、及び「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」(厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 事務連絡 平成 23 年 4 月 20 日)を参考にして作成した。
- ④ 本ガイドラインは、構造設備に求められる要件(ハード要件)と、調製管理及び品質管理(ソフト要件)において求められる要件で構成した。
- ⑤ 本ガイドラインに記載されている内容については、その意図が正確に理解され、適切に運用されることが重要である。そのため大項目に原則を記載するとともに、各項目について可能な限り具体例や補足説明を示すこととした。
- ⑥ 本ガイドラインは②で述べた様に医政発 0330 第 2 号を補完するものであり、厚生労働省を始め関係各学会にも提示・報告され、今後免疫細胞療法を行う医療機関が遵守すべき基準として普遍的な利用を促すことを目標として作成した。
- ⑦ 現在、再生・細胞医療においては、薬事法の改正や再生医療に関わる新法制定など、国としての多方面での動きもあり、本ガイドラインがそれら国の施策の策定に資するものであることも目標に議論した。

特に、構造設備要件と調製管理及び品質管理要件は共に重要であるが、かつ相補うものであり、最終調製品の特性に応じて適正な運用が求められる。いずれの開発段階においても、最終製品の安全性に十分に留意しつつ柔軟に対応することが必要である。

患者自己免疫細胞療法については、社会の理解を得て、適正に実施・推進され、個人の尊厳及び人権の尊重の元に、科学的知見に基づいた安全性及び有効性が確保されることが重要である。本ガイドラインはその目標達成に向けた第一歩として、細胞調製に対して係わるすべての者が遵守すべき事項として定めることを目的とした。本ガイドラインが患者自己免疫細胞療法における高い安全性の確保に貢献すると共に、今後さらに、信頼性の高い有効性の検証、治療適応基準、症例登録などについ

てもガイドラインを作り免疫細胞療法の健全な発展をめざし、ひいては真に有効な免疫細胞療法を患者(国民)に提供できるようになることを期待する。

平成 25 年 11 月 12 日

日本免疫学会  
日本がん免疫学会  
日本バイオセラピー学会  
癌免疫外科研究会  
血液疾患免疫療法研究会  
日本免疫治療学研究会

## 第1章 総則

### 第1 目的

悪性腫瘍に対する患者自己免疫細胞を用いる治療については、患者自己由来の細胞・組織を用いる為、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はない一方、取り違い及び交差汚染防止、並びに無菌的環境の確保・維持については同種由来の場合と同様に管理する必要がある。また、調製プロセス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や、調製従事者等に対する安全上の問題も存在する。従って、このような観点に立ち、細胞・組織等の採取から、調製、保管、搬送・受渡し、使用までのプロセスにおいて一貫した品質システムが必要である。

本ガイドラインは、医療機関における患者自己免疫細胞の調製等にあたり踏まえるべき基本的な考え方を示すとともに、患者自己免疫細胞の品質及び安全性、並びに細胞・組織の取扱いに関する科学的及び倫理的妥当性を確保することを目的とする。

### 第2 適用範囲

- 1 本ガイドラインは、患者自己免疫細胞療法を医療として提供する医療機関が行う細胞調製のプロセス全般に適用する。
- 2 悪性腫瘍に対する患者自己の免疫細胞療法を対象とし、同種細胞を用いるもの、並びにES細胞及びiPS細胞を用いるものは含まない。
- 3 医療機関において、医師法下(医療法下)で行う患者自己免疫細胞療法を対象とし、薬事法下での実施は対象外とする。
- 4 臨床研究段階のものから診療行為としての提供段階に至るまでの、幅広い段階を対象とする。

### 第3 定義

本ガイドラインにおける用語の定義は次に掲げるとおりとする。

- 1 「アイソレータ」とは、環境及び調製従事者の直接介入から物理的に完全に隔離された無菌操作区域を有する装置であって、除染した後にHEPAフィルター又はULPAフィルター(ultra low penetration air filter)によりろ過した空気を供給し、外部環境からの汚染の危険性を防ぎながら連続して使用することができる装置をいう。
- 2 「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。
- 3 「エアロック」とは、通例異なる空気の清浄度レベルを有する隣接した部屋の気流を維持することを目的とした、インターロックされた扉をもつ小さな部屋をいう。無菌操作のエアロックは、清浄度レベルの低い区域から異物や微生物が侵入しないように、また封じ込め施設においては室圧の低い区域から高い区域に病原体等が侵出しないようにすることを目的とする。
- 4 「HLAタイピング」とは、ヒトの主要組織適合性抗原系であるHLA(ヒト白血球抗原)のタイプを特定することをいう。
- 5 「環境モニタリング」とは、微生物管理と微粒子管理の二つに分けられ、調製環境の清浄度を維持する上で行われるモニタリングのことをいう。
- 6 「患者自己免疫細胞」とは、患者自己免疫細胞療法に供することを目的に、採血等によって体外へ取り出した患者自己の免疫細胞をいう。
- 7 「患者自己免疫細胞療法」とは、患者自己免疫細胞を利用し、体外で調製した細胞を再び患

者体内へ戻すことで、その治療効果を期待する療法をいう。

- 8 「気密」とは、通常の取扱い、運搬又は保存状態において、固形又は液状の異物が混入することを防ぐことをいう。
- 9 「空気清浄度レベル」とは、作業所の空気の品質を1m<sup>3</sup>あたりに含まれる粒径0.5μm以上の浮遊微粒子数の最大許容値によって規定したものをいい、グレードAからグレードDまでの4段階からなる。
- 10 「空調システム」とは、空気の温度、室圧、気流、又は湿度の調整、換気等の空気調節を行う設備をいう。
- 11 「警報基準値」とは、モニタリング対象物の数（微生物の場合は必要に応じて種）に対して設定した基準で、予知される問題点を早期に警告する値をいう。
- 12 「最終調製物」とは、患者に投与する最終的に調製された患者自己免疫細胞等をいう。
- 13 「細胞調製施設」とは、調製プロセスを行なうための施設をいい、本ガイドラインの第5章に示す要件を満たす施設をいう。
- 14 「重要区域」とは、重要操作区域(critical processing area)ともいう。患者自己免疫細胞及び組織、滅菌された資材並びにこれらと直接接する面が環境に曝露される調製作業を行う限定された区域をいう。空気の清浄度レベルは、グレードAが適用される。
- 15 「処置基準値」とは、モニタリング対象物の数（微生物の場合は必要に応じて種）に対して設定した基準の値をいい、この値に達した場合には直ちに調査を行い、その結果に基づいて是正措置をとる。
- 16 「清浄区域」とは、予め定められた浮遊微粒子及び微生物に係る清浄度レベルの基準を有し、異物汚染及び微生物汚染の防止が図られている区域をいう。
- 17 「責任医師」とは、患者自己免疫細胞療法に精通した医師で、本療法に係る診療プロセス全体の管理責任者であって、調製実施医療機関にあっては調製プロセスの管理責任を負う者をいう。
- 18 「調製」とは、体外へ取り出した患者自己免疫細胞に対して、最小限の操作※、人為的な増殖、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変操作、非細胞成分との組合せ又は遺伝子工学的改変操作等を施す行為をいう。（※最小限の操作とは、組織の分離・細切、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、冷凍又は解凍等の、当該細胞の本来の性質を改変しない操作をいう。）
- 19 「調製実施医療機関」とは、患者自己免疫細胞療法に用いるヒト細胞の調製を自ら実施する医療機関をいう。
- 20 「調製従事者」とは、「責任医師」の監督下で細胞調製、試験検査、搬送等の調製プロセスに係る作業を担当する者をいう。
- 21 「調製プロセス」とは、一連の診療プロセスの内、調製実施医療機関で行う、原料となる患者自己免疫細胞・組織の受入れから、調製、試験検査、最終調製物の受け渡しまでの行為を含む一連の工程をいう。
- 22 「直接支援区域」とは、重要区域のバックグラウンドになる区域をいう。この区域において患者自己免疫細胞及び組織、滅菌された資材が環境に直接曝露されることはない。空気の清浄度レベルは、グレードBが適用される。
- 23 「治療実施医療機関」とは、免疫細胞療法を実施する医療機関（患者自己免疫細胞の採取又は調製を行う機関を含む）をいう。
- 24 「ドナー」とは、原料となる細胞・組織を提供するヒトをいう。患者自己免疫細胞にあって

は、患者はドナーでもある。

- 25 「バリデーション」とは、客観的証拠を提示することによって、細胞調製施設の構造設備並びに手順、工程、及び調製管理並びに品質管理の方法が期待される結果を与えることを確認することをいう。通常、ロットが構成される場合等で、調製方法や試験方法が確立し、再現性も考慮した繰り返しが必要な場合に行う。
- 26 「表現型」とは、ある一定の環境条件のもとで、ある遺伝子型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。
- 27 「品質システム」とは、調製実施医療機関が調製物の品質に関して、調製プロセスに係る各要素の管理監督を行うための体系をいう。
- 28 「封じ込め」とは、病原体が感染している、あるいはその可能性がある細胞・組織を取り扱う際に、病原体を施設及び設備内に物理的（ハードウェア）に、あるいは手技的（ソフトウェア）に閉じ込めることにより、調製従事者その他の者への伝播及び外界への拡散を防止する措置のことをいう。
- 29 「HEPAフィルター」とは、一定の大きさの微粒子を一定の効率で除去することを目的に設計された微粒子捕捉フィルターをいい、粒径  $0.3\mu\text{m}$  以上の微粒子を少なくとも 99.97%の効率で捕捉する空気用フィルターをいう。
- 30 「ベリフィケーション」とは、最終調製物に期待される品質が得られたことを手順書、計画書、記録、報告書等から確認することをいう。通常、限定された状況、限定されたロットやロットを構成しないものに対して、その妥当性や適切性の評価確認のために行う。
- 31 「無菌的環境」とは、微生物及び微粒子が許容レベル以下に制御された環境のことをいう。
- 32 「密封」とは、通常の手扱い、運搬又は保存状態において、気体の侵入を防ぐことをいう。
- 33 「密閉」とは、通常の手扱い、運搬又は保存状態において、固形の異物が混入することを防ぐこと。
- 34 「ロット」とは、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患者自己免疫細胞の一群をいう。

## 第2章 調製実施医療機関について

調製実施医療機関の一般的な要件として、以下に患者自己免疫細胞療法を実施するにあたり必要とされる医療機関の要件と手続きを定める。

### 第1 調製実施医療機関要件

- 1 血液・細胞・組織の採取及び保管に必要な衛生上の管理がされており、採血・組織採取・細胞調製・投与に関して十分な知識、技術を持つ人員を有していること。
- 2 他の治療実施医療機関から細胞調製の依頼を受ける場合は、調製実施医療機関は原則として、自らが当該免疫細胞を用いた患者自己免疫細胞療法を、以下の各号に示す倫理審査委員会の審査の上で提供している実績を有していること。
- 3 患者自己免疫細胞療法の実施について、医療機関としての管理・責任体制を明らかにする為に、倫理審査委員会を設置していること。「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」等、対象に応じて各指針の倫理審査委員会要件を満たしていること。
- 4 3に定める倫理審査委員会については、次に掲げる要件を満たすこと。
  - (1) 患者自己免疫細胞療法の実施について倫理的及び科学的観点から十分に審議を行う体制が

確保されていること。

- (2) 運営方法に関する規則が定められており、それが公開されていること。
- (3) 委員には、倫理・法律面の有識者、科学面の有識者、市民の立場の人が参画していること。
- (4) 外部の人及び倫理・法律面の有識者又は市民の立場の人の参画に関しては、全体の委員の人数を勘案し、委員構成を適正な割合に保つことが必要であること。
- (5) 倫理審査委員会は、倫理・法律面の有識者または市民の立場の人が1名以上出席しなければ、審議又は裁決のための会議を開くことができないこと。
- (6) 倫理審査委員会議事録が記録され、求めに応じて情報開示が可能であること。
- (7) 倫理審査委員会では、細胞の調製・品質管理等に関する手順書や搬送方法が規定され、且つそれらが適切に守られているかの確認、治療実施医療機関において実施された患者についての有効性や安全性に関する情報の集約、当該技術を継続する妥当性の検証、問題事例への対応の検討等が行われること。

## 第2 複数の医療機関において共同で免疫細胞療法を実施する場合の要件

- 1 治療実施医療機関が調製実施医療機関に対して、患者自己免疫細胞の細胞調製を依頼する場合、倫理審査委員会は原則として各々の医療機関が固有のものを設置すること。
- 2 有効性や安全性、品質に関する情報を共有するためにも、互いの医療機関で開催される際には、少なくとも互いの倫理審査委員会で行われた議論の内容がわかるような書面を提示するなどして、相手の医療機関における実施体制等について理解することが必要である。その上で、相手側の倫理審査委員会の要請がある場合等には、医療機関の関係者が出席し、各医療機関における実施体制等について説明可能な体制を互いに協力して整備すること。
- 3 一般的には、第1の2に示すように、調製実施医療機関において第1の各号に示す倫理審査を経て、既に一定の有効性及び安全性が確認されたものが、他の治療実施医療機関でも提供されると考えられる。そのような、調製実施医療機関の倫理審査委員会による審査がより専門的で適切であることも考えられる場合にあっては、治療実施医療機関から調製実施医療機関の倫理審査委員会へ審査を委託することも考慮すべきである。
- 4 複数の医療機関において共同で実施する場合においても、調製の段階が分断されるのではなく、原料となる患者自己免疫細胞・組織の採取から、調製、搬送、投与までに至る各過程が一貫して複数の医療機関により実質的に管理されていることが必要である。共同での医療の実施は、複数の医療機関の関係者が1つのチームとなり、当該関係者がすべての患者の症例を把握しているなど十分な連携体制(顔の見える関係)の中で実施されることが必要である。
- 5 医療関係者の連携については、複数の医療機関において共同で一体となって患者自己免疫細胞療法を実施する場合には、特に重要であり、患者の診療情報を両医療機関の関係者が共有した上で、患者の治療や治療後のモニタリングを共同で実施し、各々の医療機関での記録の保存を考慮すること。  
例えば、主治医を中心として両医療機関の医師又は歯科医師の参加によるカンファレンスを実施した上で治療方針や重大な事態が生じた場合の対応の決定等を行うことが必要である。
- 6 両医療機関の関係者は、当該免疫細胞療法に適切と考えられる期間、共同で有効性や安全性に関して患者をフォローすること。
- 7 両医療機関の医師又は歯科医師は、実施する患者自己免疫細胞療法に関する知識・技能(細胞・組織の調製に関する事項を含む。)を有すること。
- 8 細胞調製管理、品質管理、及び必要に応じてバリデーション等に関することについても、予

め両医療機関で共有することが必要である。

- 9 調製実施医療機関が調製した細胞・組織を他の治療実施医療機関に提供する場合には、第1の2に示すように、一定の有効性及び安全性が確認されたものが提供されるべきである。したがって、調製実施医療機関についても、少なくとも十分な有効性及び安全性が確立されていない段階（臨床研究や評価療養）においては、細胞・組織の調製のみの特化することなく、自ら実際にこれを用いた医療を実施し、十分な評価を行っていること。
- 10 実施した患者自己免疫細胞療法に関する成績の評価やホームページでの公表については、複数医療機関で連携して実施することも検討する必要がある。

### 第3 細胞調製に関する説明、同意等

#### 1 文書による説明と同意の取得

- (1) 治療実施医療機関は、細胞・組織の利用目的や個人情報の保護及び調製プロセスにおいて想定されるリスク等について、細胞・組織の採取から、調製、搬送、投与までに至る一貫したインフォームドコンセントを治療実施前に行い、自由意思による同意を文書により得なければならない。
- (2) 特に、患者自己免疫細胞療法の治療前から、確認されている感染症等については、当該治療によって起こり得るリスクを含めたすべての情報を当該患者へ説明した上で、患者からインフォームドコンセントを得ること。
- (3) なお、説明にあたっては、同意の拒否及び撤回の権利があり、拒否又は撤回することにより患者が不利益な扱いを受けないことを明らかにすること。

#### 2 手術等で摘出された細胞・組織を利用する場合

手術等で摘出された細胞・組織を利用する場合においても、前項に従って同意を得ること。なお、このような場合にあっては、原則として細胞・組織の採取の目的を優先して、手術等の治療方針を変更してはならない。

### 第3章 採取する血液・組織等の安全性について

血液・組織等を採取される患者に対し、治療に先立って、患者、調製従事者および医療従事者の安全性を確保する等の観点から、予め定めた項目の感染症検査を実施すること。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-1）について留意すること。また、遺伝的特徴、病歴、健康状態等を考慮して適格性基準を定め、その妥当性を予め明らかにすること。ドナーのゲノム・遺伝子解析を行う場合は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）に従うこと。

#### 第1 定期的な感染症検査の実施

血液・組織等を採取される患者について、検査項目、検査方法等によりウインドウ・ピリオドを勘案し、適切な時期に検査を実施し、その後必要に応じて定期的に検査を実施すること。なお、感染症検査の結果に応じて、実施する治療法の適応については適宜選択すること。

#### 第2 患者の選択基準、適格性

患者について、年齢、病歴、健康状態、同意能力、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、適格性基準を予め検討して定めておくこと。

### 第3 ドナーに関する記録

原料となる細胞・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。

### 第4 原料の採取者の要件及び採取方法

原料となる細胞・組織を採取する者の要件及び細胞・組織等の採取方法並びに用いられる器具、微生物汚染防止や取り違え防止のための具体的な方策等を予め取り決めておくこと。

### 第5 原料の保存及び運搬を要する場合

採取した細胞・組織を、細胞調製施設で処理を開始するまでに、一時的に保存あるいは運搬の必要がある場合で、かつ品質への影響が想定される場合には、保存あるいは運搬の為の容器、及び手順(温度管理等を含む)を予め検討して定めておくこと。また、複数の医療機関において共同で実施する場合の原料及び最終調製物の搬送に関しては、第4章 第15を参照すること。

## 第4章 調製段階における安全性確保対策

全ての調製プロセスは、責任医師の監督の下で行われること。調製実施医療機関は、本ガイドラインに従い、調製プロセスの特徴に応じた一貫性のある品質システムを構築すること。

また、患者自己免疫細胞を取り扱う場合は、適切な封じ込め対策による患者間の交差汚染を防止することが最も優先されるべき事項であり、外部環境への飛散による公衆衛生への影響を制御することを含むバイオセーフティ対策が求められる。

<補足>

ただし、症例数や調製数等により、その対策の程度に差があることに留意すること。例えば、開発の初期段階においては症例数及び調製数ともに限定的であることも想定され、そのような場合の責任体制や教育訓練等は、比較的簡素化されたものとする等も考えられる。

### 第1 取り違え・混同防止対策

細胞・組織の採取や調製プロセスにおける取り違え、及び混同を防止することは、患者自己免疫細胞療法の安全性確保の上で最も重要な管理項目の一つである。

#### 1 患者識別情報

調製プロセスにある細胞・組織に係る患者の識別については、患者を判別でき、かつ、取り違え及び混同を確実に防止するために適切な情報により行うこと。

<具体例>

医療機関での調製・投与にあたり、調製プロセスにおける患者識別情報として患者名を使用する場合には、同姓同名者との取り違えを防止するため、ID番号を併記するなどの配慮が必要である。ただし、二重盲検試験などにおいては、医療機関内であっても患者名は使用できず、匿名化された識別番号などを使用すべき場合も考えられる。個人情報特定できない記号や番号等を用いた患者識別情報を用いる場合には、異なる患者から採取した細胞・組織と

取り違えを起こす可能性のある紛らわしい記号、番号等の使用は避けること。いずれの場合も、ラベルは使用環境と期間による劣化が認められない材質を使用し、貼り替えや改ざん等が行われたことが容易に認識できるラベル等を用いることが望ましい。

## 2 作業区域等

細胞・組織と、当該細胞・組織に係る患者識別情報とが、常に適正な対応関係で移動することを担保し、取り違えを確実に防止するために、以下に掲げる事項に留意し、必要な措置を採ること。

- (1) 無菌操作等の、容器の開放を伴う操作を行う重要区域においては、同時に複数の異なる患者から採取した細胞を取り扱うことができないように、厳密に管理すること。
- (2) 気密又は密封容器が使用されている場合は、重要区域以外のインキュベーター等の培養装置内において、複数の異なる患者から採取した細胞を同時に取り扱うことを否定するものではない。但し、取り違え及び混同防止のための手順を予め規定し、確実にすること。

<補足>

なお、液体の侵入や拡散を防止できるガス透過性容器は「気密」容器に分類されるが、「密封」容器には分類されない。また、培養中に蓋をシールすることが出来ないプラグシールキャップフラスコやディッシュ等は気密容器に分類されない(第1章 第3「定義」参照)。

- (3) 培養装置の使用に際しては、取り違え及び混同を確実に防止するために必要な情報の記録を作成し、これを保管すること。

## 3 手順等

予め定められた識別方法で厳密に管理し、必要に応じてバーコード自動認識システムやラベリング技術、遺伝子学的検査等により補完すること。

## 第2 交差汚染防止対策

患者自己免疫細胞療法において、患者同士の交差汚染は、患者の安全性確保の上で、取り違え・混同防止と同様に最も重要な管理項目の一つであるため、以下に掲げる事項に留意し、必要な措置をとること。ただし、必ずしも未知のウイルス等の失活を目的にした対応を求めるものではない。

### 1 構造設備等の管理

- (1) エアロゾルが発生する容器の開放を伴う操作や、密閉容器以下の開放系デバイスを用いた培養等は、調製物のリスクに応じて、バイオハザード対策用キャビネット内で行うなど、適切な封じ込め対策を講じること。
- (2) 患者ごとの容器の開放が伴う操作が完了するごとに、重要区域内の細菌、真菌及びウイルスの不活化又は除去を行う等、不活化又は除去が行われていない調製細胞等による汚染を防止する為に必要な措置を採ること。

<具体例>

バイオハザード対策用キャビネット内のアルコールや次亜塩素酸ナトリウム溶液を用いた重要区域内の十分な清拭や、常時キャビネット内へ設置する資材などがないようにすることは、最低限求められると考えられる。

また、「アイソレータ」は、一般的に除染パスボックスを通じて無菌化された原料と資材が、無菌状態にしたアイソレータ内へ投入されることにより無菌汚染リスクに対する堅牢性が得られるが、患者自己免疫細胞療法においては、一般的に原料となる血液や組織等は必ずしも無菌性が保証されておらず、またすべての投入物を無菌操作前に除染することが

困難な場合も想定される。そのため、交差汚染防止を意図してアイソレータを使用する場合は、患者ごとの容器の開放を伴う操作が完了するごとに、予め定められた適切な手順でアイソレータ内の除染が実施されることにより、交差汚染のリスクを小さくすることが可能になると考えられる。また、交差汚染防止を意図して用いる場合は、陰圧アイソレータ等、封じ込めを目的に設計されたものが採用されるべきである。

尚、除染方法には除染剤のミスト、蒸気またはガスによる庫内曝露が通常用いられるが、アイソレータ及び除染パスボックス並びに資材等への除染剤残留等が、調製物に及ぼす影響について予め適切に検証されるべきである。例えば、残留の影響は使用する資材や試薬、及び細胞ごと等で異なることが知られており、暴露時間やエアレーション時間等について個別に検証することが求められる。

## 2 原材料・工程の管理

- (1) 培地や添加成分等の原材料については、微生物等または他の細胞・組織の混入がないことを確認する等、調製プロセスにおける汚染等の発生を防止するために、必要な措置を採ること。

＜具体例＞

培地や添加成分等を介した交差汚染を防止するために、患者ごとに使い切る量だけを予め分注しておく等の対策が考えられる。分注を行う場合には、トレーサビリティなどの管理に配慮すること。

- (2) 適切に封じ込め対策がなされた重要区域以外のインキュベーター等の培養装置内において、複数の異なる患者から採取した細胞を同時に取り扱う場合は、重要区域外では気密あるいは密封デバイス等を用いる等、容器が開放されないように取り扱うこと。

＜具体例＞

ディッシュやプラグシールキャップフラスコ等、液体やパーティクルの侵入及び拡散のある開放系容器の使用は、インキュベーター内において容器に生じた結露を介して汚染拡大のリスクが生じるため、避けるべきである。

尚、ガス透過性バッグやベントキャップフラスコ等、液体やパーティクルの侵入や拡散が防止可能な閉鎖系容器は気密容器として取り扱って良い。

- (3) 細胞調製施設は、ヒトの適用を目的にした治療及び臨床研究専用の調製施設とし、動物の取り扱いや、ヒトへの適用を目的としない実験等での使用は禁止とする。
- (4) 細胞・組織の受入れにあたっては、調製従事者の安全性確保を目的に、患者の感染症検査の結果等に基づき、調製従事者がその事実を判別できるよう適切な措置を採ること。
- (5) 細胞・組織を直接取扱い、培養液等が付着する器具等は、原則ディスポーザブル製品を使用すること。ディスポーザブル製品が存在しない場合については、適切に洗浄・滅菌されたものを使用すること。

## 第3 細菌、真菌、ウイルス等の汚染の危険性排除

調製細胞の特性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、ウイルス等の汚染の危険性を排除すること。

- 1 ドナーから採取された原料となる細胞・組織受入れ時のスクリーニング記録の確認
- 2 感染症検査陽性検体の識別・管理
- 3 調製プロセスにおける汚染防止
- 4 調製の各段階での試験検査

## 5 設備の稼働性能確認を目的とした環境モニタリングの定期的な実施

### <具体例>

ロットを構成しないものや、開発初期段階にあるものについては、調製物等の試験検査の結果によって投与の可否が判断されることが現実的と考えられるが、最終調製物の試験検査の結果が患者への適用後に得られる場合も少なくない。そのような場合にあっては、上記4号に示す調製の各段階において適切な試験検査を実施することで、無菌性担保を補完することも考慮すべきである。

## 第4 標準作業手順書

調製プロセスにおいて行われる細胞調製管理・品質管理・衛生管理・教育訓練・バリデーション等に係る標準作業手順書を、開発段階等を考慮して作成すること。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。

### <具体例>

ロットを構成しないものや、開発初期段階にあるものについては、一般的にバリデーションよりも、調製物等の試験検査の結果、いわゆるベリフィケーションを重視した標準作業を規定した手順書の作成が現実的と考えられる。また、開発者自身である責任医師が、細胞調製に直接従事する場合も考えられるが、そのような場合には教育対象が限定的となる。

## 第5 患者から採取された原料となる細胞・組織等の受入れ

### 1 採取記録の確認

複数の医療機関が共同で実施する場合において、調製実施医療機関は、患者から採取された原料となる細胞・組織等を治療実施医療機関から受け入れる際には、同意説明文書、同意文書、採取年月日、感染症検査結果、採取作業記録等の記録により、予め取り決めた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。

### 2 細胞・組織等の特性と適格性

#### (1) 細胞・組織等の特性

細胞・組織等について、細菌、真菌、ウイルス等の汚染に関する適切な検査を必要に応じて行い、採取時の微生物汚染、細菌、真菌、ウイルス等の存在を可能な限り否定したものをを用いること。また、必要に応じて形態学的特徴、増殖特性等の表現型の適切な指標、HLAタイピングや遺伝型の適切な指標を解析するとともに、機能解析を行うこと。

#### (2) 検査項目及び検査方法

その時点で最も適切とされる項目と方法を採用し、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 細胞・組織等の試験検査・保管等について

#### (1) 採取された細胞・組織等の試験検査

採取した細胞・組織等について行う試験検査の項目（採取細胞数、細胞・組織の特性解析、微生物試験等）と、その基準値について予め取り決めておくこと。

#### <補足>

ただし、ロットを形成しない場合においては、一律の基準値で評価することが必ずしも適切でなく、最終調製物の品質管理方法を踏まえて柔軟に対応すべき場合も考えられる。

#### (2) 採取した細胞・組織の一部保管

調製や治療の成否の検証、患者が感染症を発症した場合等の原因究明のために、採取した細

胞・組織の一部等の適当な試料について、適切な期間を予め取り決め、これを保管すること。

### (3) 保管方法

上記(2)の場合を除き、採取した細胞・組織を、調製を開始するまでに一定期間保管する必要がある場合には、保管条件や保管期間及びその設定の妥当性について必要に応じて確認しておくこと。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決めておくこと。特に、培養液中で保管される細胞・組織等については、本章第8に準じて、細菌、真菌、ウイルス、マイコプラズマ等に関する適切な否定試験を考慮すること。

### (4) 記録作成及び保管

(1)～(3)に関する事項について、実施の記録を文書で作成し、投与日より少なくとも10年以上適切に保管すること。

## 第6 目的とする細胞・組織以外の患者から採取された材料及び調製関連物質

目的とする細胞・組織以外の原材料及び調製関連物質を明らかにし、その適格性を予め検討するとともに、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予め取り決めておくこと。

### 1 細胞培養を行う場合

(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予め検討し、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あたっては、最終調製物の適用経路等を考慮すること。

#### <具体例>

培地については以下に示すような汎用的な培地で一つのものと考えられる場合や、当局から臨床での使用について承認を得ているものについては、すべての成分について適格性を検討する必要はないと考えられる。

(2) 培地成分については、以下の点に留意すること。

① 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。

② 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予め明らかにすることを原則とし、使用する培地の選択理由及び必要に応じて品質管理法等を予め取り決めておくことが望ましい。

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のような培地や、臨床利用を目的に当局に予めその成分等について登録されている培地は、一つのものと考えてよい。

③ 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こと。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、適切な品質管理の実施を考慮すること。

#### <具体例>

自らが実施する場合に限らず、供給メーカーが実施する場合も考えられるが、その場合は予め試験方法を含め取り決めておくこと。

(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

の調製に必須でなければ使用しないこと。

<補足>

血清の使用が避けられない場合には、自己の血清を第一選択肢とする。自己以外の血清の使用が避けられない場合には、以下の各項目に留意して、血清からの細菌・真菌・ウイルス等の病原微生物の混入・伝播を防止するとともに、最終調製物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。

- ① 血清等の由来を明確にすること。
  - ② ウイルスやマイコプラズマ等に関する適切な否定試験を行うこと。特に、HBV、HCV、HIV、HTLV-1については、遺伝子検査等により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。
  - ③ 細菌、真菌、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こと。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、UV処理等を組み合わせて行うこと。
  - 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のために、使用した血漿・血清の一部を適切な期間保管すること。
  - ⑤ 当該患者へ想定しうるリスクを十分に説明した上で、インフォームドコンセントを得ること。
- (4) 抗生物質の使用は可能な限り避けることが望ましい。

<具体例>

調製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、洗浄方法などから推定される最終調製物での残存量、及び患者に及ぼす影響などの面から妥当性を確認しておくこと。また、必要かつ可能な場合は試験的検体を用いて予め残存量を測定しておくことが望ましいが、その場合は日本薬局方に示されている抗生物質の微生物学的力価試験法を参考とすること。

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。いずれの場合も患者には抗生物質に起因するアレルギー反応などのリスクを説明しインフォームドコンセントを受けておくこと。なお、用いる抗生物質に過敏症等の有害事象の既往歴のある患者の場合には、当該抗生物質の使用を適応すべきではない。

- (5) 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予め定めておくこと。
- (6) 最終調製物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。
- (7) 患者本人以外の異なるソースから得られた細胞を刺激因子等として用いる場合、使用する細胞は、細菌・真菌・ウイルス等による汚染が否定され、その他品質に係る情報について明らかにされたものであること。また、患者に及ぼす影響などの面から、最終調製物における使用する細胞の適切な不活化処理、及び最終調製物からの除去処理を必要に応じて行うこと。

## 2 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予め明らかにしておくこと。

- ① 目的遺伝子の名称、ID、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、細胞調製に使用された遺伝子が、化学的にも、機能的にも最終調製物の一部を構成しない、と判断された場合は、その判断の根拠と、品質及び安全性に影響しないことを予め明らかにすることにより。

## 第7 調製方法

原料となる細胞・組織の受け入れから細胞の単離を経て最終調製物に至る調製方法として、具体的な処理内容及び必要な工程管理、品質管理の内容を文書化しておくこと。

### 1 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

採取した細胞・組織から調製初期の過程で行われる組織の細切、細胞の分離、単離及びそれらの洗浄等の方法を文書化しておくこと。細胞の単離を行う場合には、その確認方法を設定すること。

### 2 最終調製物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、最終調製物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)を文書化し、可能な範囲でその妥当性を文書中で明らかにしておくこと。

### 3 細胞のバンク化

細胞の調製のいずれかの過程で、細胞をバンク化する場合には、その理由、セル・バンクの作製方法及びセル・バンクの特性解析、保存・維持・管理方法・更新方法その他の各作業工程や試験に関する手順等について詳細を文書化し、自己由来細胞であることを踏まえ、可能な範囲でその妥当性を文書中で明らかにしておくこと。

### 4 調製方法の恒常性

細胞の調製にあたっては、調製工程を通じて、個別に調製した最終調製物の細胞数、生細胞率並びに最終調製物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)が最終調製物(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予め評価することを考慮すること。

### <具体例>

一般的には健常人ボランティアから得られた細胞等を試験的検体として用いられることが想定される。そのような場合には、患者への適用後に得られた情報を踏まえて、試験的検体で得られた条件を適宜変更することを考慮すべき場合も考えられる。

また、中間調製物で評価することが、原料としての細胞・組織の適格性や中間調製物までの調製過程の妥当性をよく反映し、また、最終調製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。また、調製工程中の凍結保存期間や調製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。

### <具体例>

また、第4章第3に例示したように、ロットを構成しないものや、開発初期段階にあるものについては、調製物等の試験検査の結果によって投与の可否が判断されることが現実的と考えられるが、最終調製物の試験検査の結果が患者への適用後に得られる場合も少なくない。そのような場合にあっては、最終産物での適切な検査に加えて、調製の各段階にある中間調製物において無菌試験やマイコプラズマ試験等を実施することで、無菌性担保を補完することも考慮すべきである。

## 第8 最終調製物等の試験検査

最終調製物の品質管理全体の方策としては、最終調製物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、調製工程の妥当性の検証と一定性の維持管理のほか、中間調製物の品質管理を適正に行うこと等が挙げられる。最終調製物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、調製方法、臨床使用目的や使用方法、安定性、利用可能な試験法等によって異なると考えられるため、取り扱う細胞・組織によってこれらの違いを十分に考慮して設定すること。また、調製工程の妥当性の検証と一定性の維持管理法、中間調製物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との観点から、開発段階や対象患者数に応じた合理的に規格及び試験方法を設定し、その根拠を予め明らかにしておくこと。

### <補足>

最終調製物について、以下に示す患者自己免疫細胞療法に一般的と考えられる品質管理項目及び試験を参考として、必要で適切な規格及び試験方法を予め設定すること。ロットを構成しない場合は個別に、ロットを構成する場合には、通常、個別ではなく各ロットが品質管理の対象となるので、これを踏まえてそれぞれ適切な規格、試験方法を設定すること。

#### 1 細胞数並びに生細胞率

得られた細胞数と生細胞率は、最終調製物又は必要に応じて適切な調製工程の調製品で測定すること。

### <具体例>

一般的に最終調製物における生細胞率は少なくとも70%以上であることが求められる。

#### 2 エンドトキシン試験

試料中の夾雑物の影響を考慮して試験を実施すること。規格値は必ずしも実測値によらず、日本薬局方等で示されている最終調製物の1回投与量を基にした安全域を考慮して設定すればよい。また、工程内管理試験として設定することも考えられるが、その場合には、バリデーシヨンの結果を含めて妥当な基準等を設定すること。



### 3 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

可能な範囲で最終調製物について、患者に適用する前に無菌性（一般細菌及び真菌否定）を試験により示すこと。

<補足>

一般的に、原料となる末梢血からマイコプラズマが分離、検出される可能性は小さいと考えられるが、開発段階に応じて適切なマイコプラズマ否定試験を実施すること。ただし、適切に管理された作業環境と作業員への十分な教育訓練の実施、及び使用される培地や試薬等で適切にその存在が否定されていることが前提である。

評価可能な加工件数が得られる場合には、混入の可能性が小さいことを抜取検査等によって示しておくなどの方法も考えられる。

本ガイドラインでは、マイコプラズマ否定試験については、最終調製物で検証を行う場合は核酸増幅法を推奨する。核酸増幅法は、検証された手法を採用し、技術的に可能であれば生菌か死菌かの判別にも留意すること。

<補足>

ロットを構成しない場合においては、適用ごとに試験が実施され、適用の可否は直近のデータを参考にすることになる。また、最終調製物の無菌試験等の結果が、患者への投与後にしか得られないことが想定される。そのような場合には、中間調製物で無菌性を試験により示し、最終調製物に至る工程の無菌性を厳密に管理するほか、投与後に無菌性等が否定された場合の対処方法を予め設定する必要がある。この場合でも最終調製物の無菌試験等は必ず行うこと。

ロットを構成する調製物で、最終形態の密封性が保証されている場合には、代表例による試験でよい。抗生物質は細胞培養系で極力使用しないことが望まれるが、使用した場合には、無菌試験に影響を及ぼさないよう処置すること。

### 4 調製プロセス由来不純物試験

原材料に存在するか又は調製過程で非細胞成分、培地成分、資材、試薬等に由来し、製品中に混入物、残留物、又は新たな生成物、分解物等として存在する可能性があるもので、かつ、品質及び安全性の面からみて望ましくない物質等（例えば、ウシ胎児血清由来のアルブミン、抗生物質等）については、当該物質の除去に関するプロセス評価や当該物質に対する工程内管理試験の結果を考慮してその存在を否定するか、又は適切な試験を設定して存在許容量を予め規定しておくこと。試験対象物質の選定及び規格値の設定に当たっては、設定の妥当性について予め明らかにしておくこと。

<補足>

開発初期段階でリスク対象が限定的である場合においては、本章第6の1（4）に例示したように、少なくとも予め最終調製物での残存量を推定し、患者に及ぼす影響などの面から妥当性を確認しておく必要はあると考えられる。その場合でも、想定されるリスク等について患者へ十分に説明し、インフォームドコンセントを得ておく必要がある。

### 5 細胞の純度試験

目的細胞以外の混入細胞の有無等の細胞の純度について試験項目、試験方法、判定基準を必要に応じて規定すること。

### 6 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験

細胞由来の各種目的外生理活性物質のうち、最終調製物中での存在量如何で患者に安全性上の重大な影響を及ぼす可能性が明らかに想定される場合には、適切な許容量限度試験を設定

すること。

## 7 ウイルス等の試験

HBV、HCV、HIV、HTLV-1 につき、第3章に示す治療に先立って実施する感染症検査の段階で否定し得ず、かつこれらのウイルスを増殖させる可能性のある細胞の場合には、増殖可能性のあるウイルスについてその存在量に関する試験を実施し、最終調製物の投与が患者の不利益にならないことを確認することも十分留意すること。セル・バンクや中間調製物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、調製工程中で生物由来成分を使用する場合には、最終調製物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しれないが、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。

<補足>

その他、培養中に増殖することが確認されているウイルス種について、臨床上で問題となる可能性が否定できていない場合は、十分留意した上で、第2章第3の1(2)に従い対応することが望ましい。最終調製物に検出される可能性があるウイルスを網羅することは、現時点では現実的ではないが、検査を実施しない場合においては、リスク等についての説明と同意が必要である。

## 8 調製細胞の特性解析

最終調製物の構成要素となる細胞については、例えば、目的外の細胞の混入を規定するための細胞純度をはじめとして、生細胞率、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。

<具体例>

例えば、患者自己免疫細胞においては、最終調製物の特性に応じて、表現型を規定すること。患者自己免疫細胞の代表的な表現型としては、例えば樹状細胞はCD14・CD80・CD86・HLA-DR・CD11c、T細胞はCD3・CD4・CD8・V $\gamma$ 9、NK細胞はCD16・CD56、NKT細胞はCD3・V $\alpha$ 24V $\beta$ 11・CD161等が挙げられる。また、患者の体調不良や想定外の細胞増殖不良等によって、予め設定された培養期間を超える場合が想定され、そ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、健常人ボランティアから得られた細胞等を試験的検体として用い、適切な細胞特性指標等を用いて予め確認しておくことが望ましい。

## 9 効能試験

細胞種、臨床使用目的又は特性等に応じた適切な効能試験の実施を考慮すべきである。

### 10 細胞・組織由来の生理活性物質に関する考慮

細胞・組織から分泌される特定の生理活性物質の分泌が当該最終調製物の効能又は効果の本質である場合には、その目的としている必要な効果を発揮することを示すために、当該生理活性物質に関する検査項目及び規格を設定すること。遺伝子を導入した場合の発現産物又は細胞から分泌される目的の生成物等について、力価、産生量等の規格を設定すること。

### 11 その他の試験等

上記1～10以外の項目についての試験等が必要な場合、試験方法及び規格を設定し、実施すること。また、試験検査の一部あるいはすべてを外部委託する場合においては、業者等と委託範囲や方法及び手順等について予め取り決めておくこと。

## 第9 最終調製物の形態、包装

最終調製物の形態、包装は、最終調製物の品質を確保、維持できるものでなければならない。

## 第10 最終調製物の保存及び運搬

最終調製物又は中間調製物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。）を予め検討して定めること。また、複数の医療機関において共同で実施する場合の原料及び最終調製物の搬送に関する要件は、第4章 第15を参照すること。

## 第11 最終調製物の安定性

最終調製物又は重要な中間調製物について、治療までの期間や使用形態を十分考慮して、細胞の生存・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予め設定すること。また、必要に応じて標準的な調製期間を超える場合や標準的な保管期間を超える長期保管についても健常人ボランティアから得られた細胞等を試験的検体として用いて検討し、安定性の限界を予め確認することが望ましい。最終調製物について、一定期間保管する場合には、保管条件、保管期間及びその設定の妥当性について予め確認すること。特に凍結保管、解凍を行う場合には、凍結及び解凍操作による調製細胞の安定性や規格への影響がないかを確認するために、必要に応じて試験項目及び基準を設定すること。

## 第12 最終調製物の識別

### 1 試験検査完了までの識別

第4章 第8に掲げる試験検査が完了し、最終調製物の適格性が明らかになるまで、特別な理由がない限り、最終調製物を患者の治療に供してはならない。但し、試験検査の結果が患者の治療までに得られない場合には、中間調製物で無菌性を試験により示し、最終調製物に至る工程の無菌性を厳密に管理するほか、投与後に無菌性等が否定された場合の対処方法を予め設定する必要がある。なお、試験検査が完了するまでの間、最終調製物を保管する場合には、表示や保管区域の隔離等による識別により、調製前の細胞・組織等と、患者へ供することが可能な最終調製物等を区別し、当該最終調製物が不適切に供されたり、操作が加えられたりしないような方策を考慮すること。

<具体例>

例えば、患者の識別に加え、試験検査中であることをラベルや保管場所を区別することで識別することが考えられる。また、開発初期段階にあつては同時期に複数の細胞を取り扱うことがなく、取り違いや混同の恐れがない場合等も想定される。そのような場合は上記を踏まえて必要最低限の対応を検討することも可能と考えられる。

### 2 治療実施医療機関への受渡しに伴う識別方法

調製実施医療機関内における細胞調製施設から責任医師への最終調製物の受渡し、及び調製実施医療機関から治療実施医療機関への最終調製物の受渡しにあつては、取り違い防止及びトレーサビリティ確保の観点から、必要事項や受渡し時の識別方法について予め手順を定め、両方の医療機関で共有しておくこと。

## 第13 最終調製物の保管

患者自己免疫細胞を投与された患者に関して、将来新たに感染症が生じた場合等に、その原

因が当該患者自己免疫細胞に起因するかどうかを明らかにするために、原則最終調製物を採取、もしくは、その直近の調製細胞の一部を最終投与日から5年以上保管するとともに、可能な限り、投与前の血清等の試料を同じ期間保管しておくこと。

#### 第14 調製プロセスに関する記録

- 1 調製プロセスにおいて行われた各操作、試験検査の記録並びに受渡しに関する記録を作成すること。
- 2 患者から採取された細胞・組織等に関する同意説明文書、同意文書、採取年月日、感染症検査結果、採取作業記録等の記録、前項の調製記録、試験検査記録、受渡し記録が確認できるようにしておくこと。
- 3 使用材料及び機器設備については、可能な限りトレーサビリティが確保される方策をとること。特に特定生物由来製品を使用する場合は必ずトレーサビリティを確保しておくこと。
- 4 上記1から3に掲げる記録については、原則として投与日より少なくとも10年以上保管すること。なお、治療記録については、投与日から10年以上保管すること。

#### 第15 細胞・組織等の搬送について

複数の医療機関において共同で実施する場合等、採取した細胞・組織や投与する最終調製物の搬送を伴う場合には、以下に留意して適切な搬送方法とその手順を定めること。

- ① 搬送には、採取した細胞・組織の搬送と最終調製物の搬送があるが、いずれも温度、気圧、無菌性のバリデーション、搬送時間の記録、管理などが重要である。
- ② 両医療機関においては、これらの条件を含め、品質が確保されるよう適切に検証し、搬送体制についても明確に定めておくことが必要である。
- ③ 搬送する細胞・組織及び最終調製物等の感染症に係る特性に応じて、公衆衛生への影響を鑑みて輸送方法等を考慮すること。

<具体例>

国立感染症研究所の定める「感染性物質の輸送規則に関するガイダンス」を参考にして、カテゴリ-Bに準じた輸送方法と手段（梱包方法や手続き）を採用することも考えられる。

- ④ 専用の搬送容器の開発や搬送の担当者の教育が前提となる。

#### 第16 廃棄物処理について

所在地の都道府県条例に従い、適正に廃棄物を処理すること。特に感染性廃棄物については、「廃棄物処理法に基づく感染性廃棄物処理マニュアル」を、液体廃棄物については「水質汚濁法」等に従い、廃棄物管理規定を策定し、適切に管理すること。

#### 第17 最新技術の反映

調製プロセス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。

### 第5章 細胞調製施設構造設備要件

患者自己免疫細胞を取り扱う細胞調製施設のうち、清浄区域（作業室及び廊下等から構成されていて、全体が同程度に清浄の維持ができるように管理される区域）は、重要区域とそれに隣接す