

201451012A (附属資料有)

厚生労働科学研究委託費
医薬品等規制調和・評価研究事業

再生医療実用化加速のための幹細胞等由来
製品評価に最低限必須・共通の
技術要件・基準に関する研究

平成 26 年度 **委託業務成果報告書**

研究代表者 早川 堯夫

平成 27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の平成26年度厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、学校法人近畿大学 理事長 清水 由洋が実施した平成26年度「再生医療実用化加速のための幹細胞等由来製品評価に最低限必須・共通の技術要件・基準に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費

医薬品等規制調和・評価研究事業

再生医療実用化加速のための幹細胞等
由来製品評価に最低限必須・共通の
技術要件・基準に関する研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

研究代表者 早 川 堯 夫

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I. 委託業務成果報告書(総括)	1
再生医療実用化加速のための幹細胞等由来製品評価に 最低限必須・共通の技術要件・基準に関する研究
	早川 堯夫
II. 委託業務成果報告書(分担)	98
1. 一般原則その他 99
	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
2. GTP における Minimum Consensus Package (MCP) の検討 131
	松山晃文、早川堯夫
3. 製品の製造方法及び品質試験・評価・管理 150
	佐藤陽治、早川堯夫
4. 非臨床安全性試験におけるMCP 173
	佐藤陽治、早川堯夫
5. 非臨床有効性 (POC) 試験MCP 193
	梅澤明弘、早川堯夫
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 207

I. 平成 26 年度 委託業務成果報告書(総括)

再生医療実用化加速のための幹細胞等由来製品評価に最低限必須・
共通の技術要件・基準に関する研究 (委託業務成果報告書(総括))

早川 堯夫

平成26年度厚生労働科学研究委託費
医薬品等規制調和・評価研究事業

「再生医療実用化加速のための幹細胞等由来製品評価に最低限必須・
共通の技術要件・基準に関する研究」

委託業務成果報告書(総括)

研究代表者

早川 堯夫 近畿大学薬学総合研究所・所長

研究要旨

再生医療実用化推進と安全性確保には研究開発の推進と規制環境の整備が車の両輪である。これまで、旧薬事法及び医療法下のヒト細胞加工製品の品質・安全性確保に関しては、それぞれ関連指針が通知されてきた。これらの指針は、多種多様な製品で想定しうるあらゆる可能性を網羅できるように作成されたものである。ところで、個別製品の研究開発や承認審査にあたっては、その品質及び安全性を的確にかつ合理的に確保するために、各製品の種類や特性、臨床適用法などをふまえた製品のリスクに基づく適切な試験の実施やデータの評価がなされるべきであり、過剰な試験やデータが求められるべきではない。しかし、現行の指針等で示されている網羅的事項の中から、個別製品の品質及び安全性を確保するために必要かつ十分な項目の選択及びデータの評価を開発者自身で判断することは容易ではなく、開発の隘路となっている。

そこで本研究では、あらゆる製品に最低限必須・共通の要件や基準・評価技術（ミニマム・コンセンサス・パッケージ：MCP）を提言し、現行指針と合わせて活用することにより、より合理的、効率的、効果的な製品開発を促進し、再生医療実用化の推進に寄与することを目的とする。

MCPは、これを共通のプラットフォームとし、これに現行の網羅的指針等を参考に各製品の特性等を踏まえた技術的要件を選択して上乘せる、という合理的アプローチを可能にする特色を持つ独創的なものであり、諸外国では類をみず、規制面から国際的優位性を確保するための方策でもある。

本研究は平成26年度から3年間にわたり実施する計画であるが、平成26年度については、以下の成果を得た。

① 一般原則：あらゆる製品の試験や評価の際に適用すべき共通の一般的留意事項について検討した。その結果、a) 共通基本要件・基準の適用に関する留意事項、b) 臨床適用開

始時の評価ポイント、c) 臨床適用すべきか否かの判断、d) 資料の範囲及び程度、e) 試験事項、試験方法、基準その他の技術要件などに関する一般原則について試案を設定した。

② 平成 26 年 11 月に施行された医薬品医療機器等法下（改正薬事法）及び再生医療安全性確保法下における細胞・組織を取り扱う上での最低限必須・共通の技術的・倫理的留意事項や技術要件（GTP（Good Cell/Tissue Practice）のMCP）について検討した。その結果、a) 目的・基本原則、b) 用語の定義、c) 研究の体制、研究機関の基準、d) ヒト細胞等の採取、e) ヒト幹細胞等の調製段階における安全対策等、f) ヒト細胞等の移植又は投与、g) 見直し規定などについて試案を策定した。

③ 製品の製造方法及び品質試験・評価・管理におけるMCPについて検討した。その結果、a) 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）、b) 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）、c) 微生物、とくにウイルス安全性、d) 製造工程の妥当性、一定性、e) 最終製品（目的細胞）の純度/均質性/力価等の恒常的確保、f) 安定性（貯法・有効期限設定、凍結/解凍、運搬する場合等）、g) 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などについて試案を策定した。

④ 非臨床安全性試験におけるMCPについて：製品の種類、投与方法、対象疾患などにより評価すべき内容が異なり、ケース・バイ・ケースの原則で臨むのが最も合理的なアプローチとされたが、こうした状況の中でも、関係者が概念としても技術要件としても認識を共有して、可能な限り不合理、不都合に陥らず、合理的、効率的に開発を進める方策について検討し、見解をまとめた。

⑤ 非臨床有効性（POC）試験におけるMCPについて：製品の種類、投与方法、対象疾患などによりケース・バイ・ケースのアプローチになることはむしろ必然とさえいえるが、このような中で、あえて共通基本要件・基準を挙げられるか否か検討し、見解をまとめた。

これらの中には、各対象のMCPの決定と提示というより、最終的な提示に向けての論考が示されているケースがある。また、27年度及び28年度に実施を予定している項目と相互に関係する項目もあり、今後、必要に応じて双方向的/複合的な検討を行うケースもある。これらは最終年度で最終的な提示を目指すこととする。

成果報告の公表については、特に2015年2月18-19日にIABS(International Alliance for Biological Standardization), PMDA, JST, NIBIO, WHO により開催された国際シンポジウム“International Regulatory Endeavor towards Sound Development of Human Cell Therapy Products”において、MCPをメインテーマの一つとして設定した。ここで本研究班員はMCP一般、規格及び試験方法、iPS細胞、ES細胞、非臨床安全性、非臨床有効性、臨床評価と課題などについてそれぞれ講演し、国際発信した。

研究分担者：

青井 貴之

国立大学法人 神戸大学

大学院医学研究科 iPS 細胞応用医学分野

特命教授

大和 雅之

学校法人 東京女子医科大学

医学部 先端生命医科学系・再生医工学

専攻

教授

梅澤 明弘

独立行政法人 国立成育医療研究セン

ター

生殖・細胞医療研究部/再生医療センター

研究センター長

研究協力者：

安田 智

国立医薬品食品衛生研究所

再生・細胞医療製品部

第三室長

小澤 敬也

国立大学法人 東京大学 医科学研究

所 附属病院、先端医療研究センター

病院長・教授

森山 博由

学校法人 近畿大学

薬学総合研究所

准教授

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所

再生・細胞医療製品部

部長

佐藤大作

(独) 医薬品医療機器総合機構・

再生医療製品等審査部長

澤 芳樹

国立大学法人 大阪大学

大学院医学系研究科 外科学講座

教授

前田大輔

(独) 医薬品医療機器総合機構・

再生医療製品等審査部長

松山 晃文

独立行政法人 医薬基盤研究所

難病・疾患資源研究部 難治性疾患治療

開発・支援室

部長心得

嶽北 和宏

(独) 医薬品医療機器総合機構・

再生医療製品等審査部

その他 (分担研究報告書参照)

A. 研究目的

再生医療実用化推進と安全性確保には研究開発の推進と規制環境の整備が車の両輪である。これまで、旧薬事法及び医療法下のヒト細胞加工製品の品質・安全性確保に関しては、それぞれ関連指針が通知されてきた。これらの指針は、多種多様な製品で想定しうるあらゆる可能性を網羅できるよう作成されたものである。ところで、個別製品の研究開発や承認審査にあたっては、その品質及び安全性を的確にかつ合理的に確保するために、各製品の種類や特性、臨床適用法などをふまえた製品のリスクに基づく適切な試験の実施やデータの評価がなされるべきであり、過剰な試験やデータが求められるべきではない。しかし、現行の指針等で示されている網羅的事項の中から、個別製品の品質及び安全性を確保するために必要かつ十分な項目の選択及びデータの評価を開発者自身で判断することは容易ではなく、開発の隘路となっている。

そこで本研究では、あらゆる製品に最低限必須・共通の要件や基準・評価技術（ミニマム・コンセンサス・パッケージ：MCP）を提言し、現行指針と合わせて活用することにより、より合理的、効率的、効果的な製品開発を促進し、再生医療実用化の推進に寄与することを目的とする。MCPは、これを共通のプラットフォームとし、これに現行の網羅的指針等を参考に各製品の特性等を

踏まえた技術的要件を選択して上乗せする、という合理的アプローチを可能にする特色を持つ独創的なものであり、諸外国では類をみず、規制面から国際的優位性を確保するための方策である。

B. 研究方法

あらゆる製品に最低限必須・共通の要件や基準・評価技術（MCP）を提言し、これに各製品の特性や臨床適用法をふまえたケース別の上乗せをする方策により、各再生医療等製品の品質及び安全性を的確にかつ合理的に確保し、再生医療実用化加速を図る。方策は、各種製品の開発状況、知見の蓄積、科学・技術の進歩、国際動向等を勘案しながら策定する。プロジェクトを総合的に推進すべく、研究代表者が業務分担者を統括しながら実施する。本年度のMCP策定のための研究対象項目対象項目の概略は次の通りである。得られた成果は、適宜公表し、PMDA、関連学会、関連企業団体などからのコメントを受けて、検討を重ねる。こうした検討は年度を越えて継続的に行い、最終年度に結果を統合し、行政的な措置を講ずることが出来るよう資料として指針案等を作成する。

B-1 一般原則

一般原則について、以下の基本要件・基準項目を挙げ、その要項をまとめ

- る。
- B-1-1 共通基本要件・基準の適用に関する留意事項
 - B-1-2 臨床適用開始時の評価ポイント
 - B-1-3 臨床適用すべきか否かの判断
 - B-1-4 資料の範囲及び程度
 - B-1-5 試験事項、試験方法、基準その他の技術要件

B-2 GTP (Good Cell/Tissue Practice) MCP

GCTP について、以下の基本要件・基準項目を挙げ、その要項をまとめる。

- B-2-1 目的・基本原則
- B-2-2 用語の定義
- B-2-3 細胞・組織の提供を受ける機関の基準
- B-2-4 ヒト細胞・組織の提供
- B-2-5 再生医療製品等の製造段階における安全対策等
- B-2-6 再生医療製品等の移植又は投与
- B-2-7 雑則

B-3 製品の製造方法及び品質試験・評価・管理

製品の製造方法及び品質試験・評価・管理について、以下の基本要件・基準項目を挙げ、その要項をまとめる。

- B-3-1 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)

- B-3-2: 目的とする細胞以外の原材料、製造関連物質の適格性と品質管理(特に生物由来物質、複合製品の非細胞・組織成分等)
- B-3-3 微生物、とくにウイルス安全性
- B-3-4 製造工程の妥当性, 一定性
- B-3-5 最終製品の品質管理
- B-3-6 安定性(貯法・有効期限設定、凍結/解凍、運搬する場合等)

B-4 非臨床安全性試験におけるMCP

非臨床安全性試験におけるMCPについて、その要項をまとめる。

B-5 非臨床有効性(POC)試験MCP

非臨床有効性(POC)試験MCPについて、その要項をまとめる。

- B-6 研究全体を俯瞰した課題等に関するブレインストーミング
班会議において、研究を進めて行く上での課題、問題点などについて、ブレインストーミングを行い、出された主な話題についてまとめる。

B-7 MCP コンセプトの国際発信

国際学会で MCP コンセプトにつき発表し、意見交換する。

C. 研究結果

C-1 一般原則

共通基本要件・基準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。

C-1-1 共通基本要件・基準の適用に関する留意事項

共通基本要件・基準は最低限の必須・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。

C-1-2 臨床適用開始時の評価ポイント

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。

C-1-3 臨床適用すべきか否かの判断

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・医療技術のリスクが想定される場合にも、それと患者であることのリスク(重篤な疾病に罹患しているリスクや顕著な QOL の低下におけるリスク及び時間の経過とともに症状が進行する増大するリスク)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う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。

C-1-4 資料の範囲及び程度

審査に必要な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。

C-1-5 試験事項、試験方法、基準その他の技術要件

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

C-2 GTP (Good Cell/Tissue Practice) MCP

C-2-1 目的・基本原則

細胞組織を利用した再生医療製品等については、原材料であるヒトあるいは動物由来細胞・組織及び製造工程に由来する感染症の伝播等公衆衛生上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、製造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、不適切な製造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、ドナーの選定と追跡、細胞・組織の採取から、製造、投与又は移植まで一貫した方策が必要である。

細胞・組織を利用した再生医療製品等を用いる臨床は、原料等に由来する感染症の

伝播等公衆衛生上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が期待されるか、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細胞・組織を利用した再生医療製品を利用する臨床試験実施計画の立案にあたっては、そ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、ドナーの不利益と倫理的配慮および被験者の安全性確保を第一義的に確保しつつ、臨床試験実施の可否を判断すべきと考えられる。従って、臨床試験等実施者は、まず、感染性物質の存在等の明らかに想定されるリスクを感染症学など学問・技術の進歩を利用して排除すること、適切な前臨床試験等により細胞・組織を利用した再生医療等製品を利用する臨床試験実施計画の科学的妥当性を可能な限り明らかにすること、そして被験者となるべき者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ふ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保護されるべきはいうまでもない。

C-2-2 用語の定義

定義が必要な用語については、全体の動きを見ながら、必要な用語の抽出をする。定義が必要な用語としては、[製造]、[最小限の操作]、[製造所]、[ロット]、[最終製品]があげられる。[ドナー]に関しては、細胞・組織が採取されたヒトあるいは動物と定義されるが、ES細胞の場合等は別途定義すべきであろう。[人権保護]に関しては「人権の保護を考慮する際には、ドナーの人格の尊重、善行原則、負担と利益の均衡について議論されなければならない。」と定義されるが、より詳細な定義も必要かもしれない。

C-2-3 細胞・組織の提供を受ける機関の基準

C-2-3-1 ヒトをドナーとして細胞・組織の提供を受ける機関

ヒトをドナーとして細胞・組織の提供を受ける機関は、細胞・組織の提供を受けてその保存に必要な保健衛生上の管理がなされている医療機関であって、提供を受けることに関する十分な知識及び技術を有する医師を有しており、かつ倫理審査委員会の設置等、提供者の人権の保護および倫理的配慮のための措置がとられているこ

と。

C-2-3-2 動物をドナーとして細胞・組織を採取する機関

動物をドナーとして細胞・組織を採取する機関は、細胞・組織の採取に必要な衛生上の管理がなされている機関であって、提供を受けることに関する十分な知識及び技術を有する獣医師を有していること。動物実験指針を遵守し、適正な倫理委員会による審査・承認を得た上で、動物福祉および動物愛護の精神に基づいて実施する機関であること。

C-2-4 ヒト細胞・組織の提供

C-2-4-1 提供者の人権保護

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、健康状態、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

細胞・組織の提供を受けるに当たって、説明者は、提供者のスクリーニングの実施に先立って、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、提供に係る医療行為の侵襲程度に応じ、妥当と判断された場合にあっては、説明者は医師に限らず、責任者

が指示した者とすることができる。

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 提供を受ける細胞・組織の用途
- ② 細胞・組織の提供により予期される危険
- ③ 提供者となることを拒否することは自由であること、及び細胞・組織の提供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。
- ④ 細胞・組織の提供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。
- ⑤ トナーとして一定期間の追跡に同意していただくこと
- 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。

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・コンセントにより細胞・組織の提供を受けることができるのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

- ①細胞・組織の提供を受けるに当たり、

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提供を受ける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、提供を受ける医療機関の長の許可を受けていること。

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。

③ 提供者となるべき者が未成年者であり、かつ当該者が細胞・組織の提供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ること。

5 提供者が死亡している場合

死体から細胞・組織の提供を受ける場合には、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。細胞・組織の採取は、当該提供者が細胞・組織の提供を生前に拒否していない場合に限る。なお、臓器移植法の記載を確認し、可能なら横並びにすべきかもしれない。死体解剖保存法、墓埋法、死因究明法の条文を横に見つつ次年度議論を進める。海外からの細胞・組織が入ることを念頭に、その倫理性をわが国の法令と照らし合わせ

る必要がある。法令を厳守するなら、得られた細胞・組織から排出された余剰物、洗浄血液などは火葬の上埋葬される必要がある。

6 手術等で摘出された細胞・組織の提供を受ける場合

手術等で摘出された細胞・組織の提供を受ける場合においては、1から4までに従って、手術を受けた提供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、細胞・組織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。また、廃棄物処理法およびその解釈通知による制限を受けるため、これら法令を念頭に入れて次年度検討を進める。

7 提供者に移植又は投与を行う場合

提供者に移植又は投与を行う場合には、細胞・組織の採取のための手術を行うことができる。

C-2-4-2 細胞・組織の提供段階における安全対策等

1 ドナーの選択基準及び適格性

(1) 細胞・組織の提供に当たっては、ドナーの適格性を確認するために、利用の目的に応じて海外渡航歴、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細胞白血病、パルボウイルスB19感染症につ

いては、ウインドウ・ピリオドを念頭に入れ、問診及び検査（血清学的試験や核酸増幅法等、あるいはその組み合わせ）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

自己由来の細胞組織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、製造工程中での交差汚染の防止、製造者およびクロス・コンタミネーションによる公衆衛生上で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か、あるいは血清など感染症を追跡可能な検体を保管すること。

なお、同じ安全キャビネットなど同一空間で複数患者由来細胞組織が同時ではなくとも処理されることがあることから、その場合には、有害事象発生の原因究明の観

点からも、上記の方策が必要である。 Dengue 熱、チングニア熱、エボラ出血熱などにかかる公衆衛生上の懸念から、海外渡航歴の問診は必須で、帰国後 4 週間以内の提供は原則禁止するか、4 週間以上後の追跡血液検査が必要と考える。海外で提供を受けた細胞組織、あるいはそれを原料として製造した細胞製品にあつては、輸入感染症に関しての方策が必要であり、次年度の議論内容となる。

(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。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。なお、一般診療に利用されている検査方法・評価を用いることでよい。提供者の血液などを用いる際に望ましい検査法として、診療で使用されている薬事承認された体外診断薬は活用できる。

(3) 提供者のスクリーニングに当たっては、ウインドウ・ピリオドを勘案し、提供後適切な時期に、適切な時期に問診、検査方法等により追跡および再検査を実施すること。なお、科学的な意味でドナーがいない胚性幹細胞に関しては、別途柔軟な条項を検討する必要がある。

2 提供をうける作業の適格性の確保
細胞・組織の提供に当たっては、提供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、提供された細胞・組織に対して細

菌、真菌、ウイルス等の汚染に関する適切な検査を行い、提供時の微生物汚染、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細胞・組織の提供に当たっては、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。

ここで、侵襲性の水準と、廃棄物（廃棄指示後の余剰受精胚を含む）であるか否か、提供場所の清浄度により、場合分けした作業適格性の確保が必要である。

3 記録

(1) 提供者のスクリーニング、提供作業の実施、提供された細胞・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、提供が行われた医療機関、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、提供年月日、提供者のスクリーニングのための診断及び検査結果、提供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、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、製造の成否の確認、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、提供を受けた細胞・組織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。

C-2-5 再生医療製品等の製造段階における安全対策等

C-2-5-1 品質管理システム

1 品質管理システム

(1) 細胞・組織を利用する再生医療製品等の原材料、その製造工程にある細胞及び最終製品を取り扱う製造所は、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。

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

(3) 製造所は、細胞・組織を利用する再生医療製品等の製造に当たり、細胞等を取り扱う作業区域及び器材については無菌状態であることを確保し、定期的な保守、点検等により、その清浄度を保つように努めるとともに、その記録を作成し保存しなけ

ればならない。

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

2 標準操作手順書

製造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し、ロットごとに製造の記録を残すこと。また、標準操作手順書の作成に当たっては、滅菌等の操作について、あらかじめ予備的操作等により目的に適うことの評価/検証を実施すること。なお、事故等の緊急時の作業手順を予め確立しておくこと。いわゆる SOP に加え、製造の記録を残すことは、不具合が生じた際の原因究明につながることから、必須である。

3 原材料となる細胞・組織の受け入れ

原材料となる細胞・組織を受け入れる際には、C-2-5-3 の 2 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

製造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、受入基準への適合性を確認し、記録すること。

5 製品の試験検査

最終製品に関して、そ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、品目ごとの品質基準を設け、試験検査を実施すること。また、製造工程中の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。

C-2-5-2 細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除

細胞・組織を利用する再生医療製品等の由来、特性および製造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) 原料となる細胞・組織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、製造工程における汚染防止

(3) 製造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

C-2-5-3 その他

1 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。

2 製造工程に関する記録

(1) 製造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、原材料となった細胞・組織に関する記録、製造記録、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。

(1), (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。

3 最新技術の反映

製造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。

4 職員及び組織

細胞・組織の提供や加工を実施する直前に、細胞・組織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、人畜共通感染症の保有を否定されていない動物に接触あるいは飼育等を行った施設に立ち入った者及び細胞・組織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および製造所への入室を禁止すること。これは人畜共通感染症への懸念に答えるためである。

5 教育訓練

製造作業の開始前に、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、実地訓練を含めて定期的を実施し、教育を受けたものごとにその記録を残すこと。

(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

6 製造者および品質試験実施者の健康管理

(1) 製造所の責任者は、製造者および品質試験実施者等に対し、定期健康診断を行い、再生医療製品等の製造に不適当な者を製造作業、品質試験作業に従事させないこと。

(2) 製造所の責任者は、再生医療製品等の製造に当たって、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) 製造所の責任者は、作業区域内において感染のおそれが生じた場合は、直ちに製造者および品質試験実施者等に対し健康診断を行い、適切な措置を講ずること。

(4) 製造者および品質試験実施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保護等、製造者および品質試験実施者等の人権に配慮すること。

C-2-6 再生医療製品等の移植又は投与

C-2-6-1 再生医療製品等の移植又は投与を受ける者の人権保護

1 再生医療製品等の移植又は投与を受けることが合理であるかについての考え方

再生医療製品等の移植又は投与を受けることが科学的倫理的に合理的であるかの考え方は、人権保護の観点から、疾患、他治療法が既知であるか、病状、予後、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

再生医療製品等を移植又は投与するに当たって、説明者は、再生医療製品等の移植又は投与を受ける者（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 再生医療製品等の移植又は投与を受ける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、再生医療製品等の移植又は投与を受ける者に対し、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) 当該再生医療製品等により予想される効果及び危険
- (2) 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

- (3) 再生医療製品等の移植又は投与を受けることを拒否することは自由であること、及びそ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なく、また従来の治療が継続されること。
- (4) 再生医療製品等の移植又は投与を受ける者がそ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。
- (5) 健康被害の補償のために必要な措置
- (6) 再生医療製品等の移植又は投与を受ける者の個人情報の保護等に関し必要な事項
- (7) <細則>
- (8) に規定する他再生医療製品等の移植又は投与を受ける者の個人情報の保護等に関し必要な事項には、再生医療製品等の移植又は投与を受ける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・コンセントにより再生医療製品等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) 再生医療製品等の移植又は投与に当たり、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、そ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、再生医療製品等の移植又は投与を行う医療機関の長の許可を受けていること。
- (2) 代諾者は、再生医療製品等の移植又は投与を受ける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、当該再生医療製品等の移植又は投与を受ける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、かつ当該者が再生医療製品等の移植又は投与を受けること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-2-6-2 再生医療製品等の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 再生医療製品等に関する情報管理

再生医療製品等を移植又は投与する医療機関の長は、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、製造番号、ロット番号その他の再生医療製品等に関する情報を管理するものとする。

<細則>

再生医療製品等を移植又は投与する医療機関の長は、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結果を管理するものとする。

2 記録等の保存

再生医療製品等を移植又は投与する医療機関の長は、再生医療製品等の移植または投与を受ける者について、将来新たに病原体等に感染した場合に、その原因が当該再生医療製品等に起因するかどうかを明らかにするため、最終製品が製造所にて適切な期間保存されることを確認するとともに、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再生医療製品等の移植または投与を受ける者に最終製品を移植又は投与する前後の記録を、移植又は投与した日から少なくとも10年間保管するものとする。ただし、最終製品が細胞・組織以外との複合体の場合には、最終段階の細胞製品等でもよい。なお、保管は医療機関内で保管する必要はない。ここで、投与前の血清など保管は、医療機関が外部委託できるようにしたい。記録の保存に関し