

は、診療録5年制限の観点から、議論はしておくべきである。

3 再生医療製品等を移植又は投与される者に関する情報の把握

(1) 再生医療製品等を移植又は投与する医療機関の長は、当該製品を移植又は投与される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、最終製品投与で問題が生じた場合に当該製品を移植又は投与される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、再生医療製品等を移植又は投与する医療機関の長は、移植又は投与された再生医療製品等の内容、識別コード、製造番号等を、当該製品を移植又は投与された者のカルテ等の診療記録に記載することができる。
- (2) 再生医療製品等を移植又は投与する医療機関の長は、(1)の措置を実施するため、当該製品を移植又は投与される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、再生医療製品等を移植又は投与する医師に対して指示をしておくものとする。

C-2-7 「雑則」

C-2-7-1 「見直し」

この指針は、科学技術の進歩、再生医療

製品等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。

D. 考察

1. ドナーの定義、同種

同種由来製品に用いる細胞・組織であっても、広く頒布される場合と親子兄弟など、公衆衛生上のリスクについてグレードがある。また、自己由来製品のために提供を受けた細胞等を用いて、稀血液型の場合のように同種に展開することが、倫理的にかなっている場合も想定される。この点は、次年度議論したい。

2. ウイルスの既知、未知などによる閾値分けと製造工程での増幅、再活性化について

既知のウイルスに関しては、臨床検査（診断薬として既承認）で了とすることを明記すべきである。また、製造工程でのウイルス増幅リスクはあるが、これはベリフィケーションでの検査で了としたい。

3. ドナー追跡性の明記と採血検査など適切な方策、海外由来細胞・組織について

ドナーのウインドウ・ピリオドでの追跡性は、公衆衛生の観点からも肝心であり、

レシピエントの人権保護の 1 つの要素である。ただし、セルバンク化したものは、この考えからは除外される。また、輸血歴・臓器移植をうけた既往歴の確認の義務化も同様で、輸入感染症の伝播阻止から、海外渡航歴の確認も必要であろう。海外から細胞・組織を入手、あるいは中間製剤あるいは最終製剤を輸入して用いる場合には、BSE 対策の際にとられたような対応が求められる。エボラ出血熱はもとより、デング熱、チングニア熱などの治療手段のない感染症への対応が必要なためである。

4. 稀な血液型の場合の除外規定

再生医療製品等に用いる細胞・組織の提供は、原則輸血歴や臓器移植歴がある場合はできないという原則にたっている。しかし、稀な血液型（Golden Blood ともいわれる）の場合、輸血されて始めて気づかれることもあり、たとえば iPS 化された場合、同じ稀な血液型の患者さんの治療に有用と想定され、そうでないと救えない患者さんがおられる。これは、公衆衛生上の観点から、限定的な使用に制限する場合、ということで風穴を開けておくのがよいと考える。

5. 採取細胞・組織によるグレードわけ

侵襲度と倫理性の観点からのグレードわけと、細胞・組織の提供場所の清浄度の必要性は議論される必要がある。たとえば、採取した組織は外気と接触してはならな

いなど、である。ただし、セルバンク化する場合はここまでは求める必要はない。この点を詰めるべきなのは、不適切な抗生物質使用が想定されるからである。抗生剤は、殺菌作用だけでなく、静菌作用を有し、殺菌濃度と静菌濃度の window が広い菌が混入した場合、「無菌」といいながら患者さんに菌が投与されることとなり、がん免疫療法の際のように免疫機能が落ちている患者さんにはむしろ不利益があると考えられるためである。

6. 説明と同意

説明してから同意を取得するまで 1 週間以上の考慮期間はおいたほうが適切であると考えられる。その理由は、雰囲気から飲まれたドナーから同意を取得することは、倫理的観点から不適切であるからである。特に、同種移植のための細胞・組織の提供の場合、自らが提供した細胞・組織がどのように扱われるのかイメージがわきにくい。臍帯血バンク等法令がある場合はこの考え方からは除外することとなる。

7. 各種法令通知との整合性

死体解剖保存法、墓地及び埋葬に関する法律、廃棄物処理法など考える法令、通知、QA 事務連絡等を渉猟し、整合性を取る必要がある。

C-3 製品の製造方法 & 品質（試験・評価・管理）MCP

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、「GTP」の MCP とオーバーラップする事項、内容が含まれる。また、GTPMCP 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あって過言ではない。もちろん、非臨床安全性や非臨床有効性、临床上の安全性、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満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満たせるよう上記 1) から 7) の技術要件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) の技術要件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件であるとともに、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、他の要件との相互補完の関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。

最も肝要な点は、品質・安全性等の確保や品質の恒常性保証が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である。すなわち、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るといふことである。

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件及び関連する留意点について言及する。

C-3-1 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-3-1-1 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) エピジェネティックス (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

ィー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。その他は一般に個別製品の特徴に応じた上乘せ要件となる。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だす場合も考えられる。いずれにしても、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は明らかである。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、その量的制約から、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確認的検討ののち用いる場合や、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、生物学的構造・機能の特徴を示す指標について予めやや幅広く検討しておき、それらの中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。なお、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。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-3-1-2 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ケースもある。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、同種の場合等は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、後の項で詳述する。

C-3-1-3 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、その具体的な方策を示すこと。なお、試験的検体のドナー及び患者のそれぞれについては、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-3-1-4 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
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-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）

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、平成 26 年厚生労働省告示第 375 号)をは

じめとする関連法令及び通知（例えば「生物由来原料基準の運用について」平成 26 年 10 月 2 日薬食審査発 1002 第 1 号・薬食機参発 1002 第 5 号通知など）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必要がある。

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-3-2-1 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。

C-3-2-2 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、かつ目的細胞や未分化細胞と適用部位との隔離を目的とする場合、非細胞成分の崩壊等により細胞等が漏出ししないこと。

C-3-2-3 細胞に遺伝子又はタンパク

質導入あるいは薬剤処理等を施す場合

細胞に遺伝子又はタンパク質導入、あるいは薬剤処理等を施す場合、これらが、最新の知見に基づき、化学的にも、機能的にも最終製品の一部を構成せず、可能な限り最終製品の品質や安全性に影響を及ぼさぬような方策を選択すること。また、最終製品における混入や残留を可能な限り最少限に止めること。これらが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、当該使用の目的に適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。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が重要である。導入遺伝子等が、化学的にも、機能的にも最終製品の一部を構成する場合は、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

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。

C-3-3 微生物、とくにウイルス安全性

製品の品質及び安全性確保の中で、最も重要な留意事項は、微生物汚染の排除、特にウイルス安全性である。チェックすべき対象としては、ドナー、培地の成分、フィーダー細胞、その他製造工程に使用される生物起源の試薬、添加剤、そして中間製品や最終製品等がある。また、環境要因も考慮の対象となる。

C-3-3-1 自己細胞由来製品の場合

自己由来製品の場合には、ドナーは患者であり、細胞・組織自体は患者から採取されて、患者に移植されるという構図である。したがって、患者から何らかの感染性物質が検出されたとしても、そのことをもって直ちに適用中止ということにはならない。問題になるとすれば、まず、採取した段階における患者の感染状態と移植段階にお

ける状態に差異が生ずる場合である。その際少なくとも3つのパターンがある。第1に、もともと患者に存在していた感染性物質が増殖、増幅された状態で移植というケースである。第2には、患者に存在していなかった感染性物質が移植時に混入してくるケースである。第3には第1と第2のケースが複合して発生するケースである。もちろん、いずれのケースも適用不可となる。こうした事態を避ける方策としては、第2、第3のケースの場合、工程に用いる資材からの感染性物質の汚染が無いよう素材の選択とチェックを徹底的に行うこと及び製造工程管理を万全にする以外にない。先述の生物原料基準やGTPの中核部分はまさにそのためにある。第1のケースで特に問題になるのは、患者におけるスクリーニングの段階での必須検査事項であるB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人T細胞白血病ウイルス(HTLV)に関して、これらの存在を否定出来ない場合である。その上、目的とする細胞がこれらのウイルスを増殖させる可能性のある場合には、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、最終製品の投与が患者の利益にならないことを確認する必要がある。セル・バンクや中間製品においてウイルス否定試験が実施され、非存在を立証する場合はこの限りではない。また、製造工程中で生物由来成分を使用する場合には、最終製品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知れない。しかし可能な限り、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。

なお、患者においてウイルス等の感染が認められた場合、医療従事者や製造工程における作業従事者における安全性確保について十分な配慮を払うべきは言うまでもない。

C-3-3-2 同種細胞由来製品の場合

同種由来細胞の場合、自己由来細胞と根本的に異なるのは、不特定多数の候補者からドナーを自由に選択出来ることである。この場合、細胞基材として製品を開発した場合に感染性物質の混入をはじめとする安全性等に関して少しでも問題があるようなドナーをあえて選択する理由はない。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、免疫適合性等に関して最適なドナーを選ぶことを前提として、選択基準、適格性基準を定め、その妥当性を明らかにすべきである。生物原料基準に従うほか、MCPとして以下の要件が充たされるべきであると考えられる。

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

C-3-4 製造工程の妥当性、一定性

ヒト細胞・組織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必要がある。とくに自己由来細胞製品の場合には、それぞれの患者から得られる原材料としての細胞の品質、機能においてある程度の個人差があることは避けがたく、また、得られる最終目的製品においても品質にある程度のばらつきが生じることは否めない。安全性、有効性において影響を及ぼさない範囲であれば、そうしたばらつきは許容すべきと考えられるが、少なくとも製造工程に原

因するばらつきは最小限度に抑えることは必要であると考えられる。そのような観点からも製造工程の妥当性を明らかにして、可能な限り一定性を保持することは重要な方策である。以下、MCP としての留意点を示す。先述の MCPGTP と重複する箇所も少なからずあるが、製造工程に沿った流れとして考える上で重要な要素を多く含むので改めて記述する。

C-3-4-1 製造方法

ヒト細胞・組織の受け入れから細胞の単離を経て最終製品に至る製造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。

(1) 受入検査

原材料となる細胞・組織について、細胞・組織の種類や使用目的に応じて実施する受入のための試験検査の項目（例えば、目視検査、顕微鏡検査、採取収率、生存率、細胞・組織の特性解析及び微生物試験等）と各項目の判定基準を設定すること。治験開始前段階にあつては、それまでに得られた試験検体での実測値を提示し、これらを踏まえた暫定値を示す。

(2) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

原材料となる細胞・組織から製品を製造する初期の過程で行われる組織の消毒、細切、細胞の分離や単離及びそれらの洗浄等の方法を明らかにする。

(3) 最終製品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、最終製品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）を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにする。

(4) 細胞株の樹立と使用

細胞株を樹立する際にはその方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにする。

株化細胞の品質の均質性及び安定性を保持するため、必要な特性解析要件（細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型など）を同定してその基準を設定するとともに、安定性を維持したまま増殖が可能な継代数を示す。

(5) 細胞のバンク化

ヒト細胞・組織加工製品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、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。

(6) 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

ヒト細胞・組織加工製品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。

C-3-4-2 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、既存の薬事法関連指針では、「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、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、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。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由来の細胞に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。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。」と記述されている。

これは例示であってもちろん MCP ではない。ここで着目すべきは、「重要細胞特性指標」ということである。最も製品のことを理解し、最終製品の臨床用途すなわち対象とする疾病や患者の状況およびその治療のためにどのような細胞製品が必要かということをもっとよく理解している研究者・開発者が、その有効性・安全性と直接にかつ密接に関係している「重要細胞特性指標」を想定し得る立場にある。本項の趣旨は、この「重要細胞特性指標」を絞り込み、定めるために必要な細胞特性を幅広にとり、まず検討しようというところにある。もとより個々の製品毎の MCP を示すわけにはいかないが、あえて表現するとすれば、一般には「細胞純度、細胞生存率、形態学的特徴 プラス 個別細胞の重要細胞特性指標」が MCP であろう。

なお、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。

C-3-4-3 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。

C-3-4-4 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（C-3-6 参照）。

C-3-4-5 製造方法の恒常性

ヒト再生医療製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、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。

C-3-5 最終製品の品質管理

C-3-5-1 基本的考え方

既に述べたように、ヒト体性幹細胞加工医薬品等の品質管理全体の方策としては、最終製品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、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理のほか、中間製品の品質管理を適正

に行うこと等が挙げられる (Fig. 1)。

最終製品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、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必要がある。また、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理法、中間製品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るとの観点から、合理的に規格及び試験方法を設定し、その根拠を示すことが肝要である。

なお、治験開始前の評価は、治験を実施する製品の品質として問題がないとみなせることを確認することを目的としている。したがって、無菌性やマイコプラズマの否定など必須なものを除き、治験後に臨床試験成績と品質の関係を論ずるために必要な品質特性については、事情により、少数の試験的検体の実測値をもとにその変動をしかるべき範囲内に設定する暫定的な規格及び試験方法を設定することで差し支えない。ただし、規格及び試験方法を含む品質管理法は治験の進行とともに充実・整備を図る必要がある。

C-3-5-2 最終製品の品質管理法

最終製品について、必要で適切な規格及び試験方法を設定し、その根拠を明らかにする必要がある。

ロットを構成しない製品を製造する場

合は個別製品ごとに、ロットを構成する製品を製造する場合には、通常、各個別製品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必要がある。

関連指針には一般的な品質管理項目及び試験が参考として挙げられている。それらは、①細胞数並びに生存率、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、⑦エンドトキシン試験、⑧ウイルス試験、⑨効能試験、⑩力価試験、⑪力学的適合性試験であるが、このうち、MCPと考えられるのは、①細胞数並びに生存率、②確認試験、③細胞の純度試験、⑥無菌試験及びマイコプラズマ否定試験、⑦エンドトキシン試験であり、その他の項目については、C-3-5-1 に示したような基本的考え方にに基づき、ケース・バイ・ケースで適宜設定することになる (Table 1)。

なお、治験開始時においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

C-3-5-3 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

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が概念としても、また実体としても品質面からみた MCP の中核をなすことは既述のとおりである (Fig. 1)。

C-3-6 製品の安定性

ヒト再生医療等製品や重要中間製品について、保存・流通期間及び保存形態を十分考慮して、細胞の生存率や可能な場合は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必要がある。

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製品の安定性や規格への影響がないかを確認する。

また、製品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必要がある。

なお、製品化後直ちに使用するような場合はこの限りではない。

C-4 非臨床安全性試験における MCP

非臨床安全性試験は、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、また実験動物を用いてヒト由来細胞のヒトでの安全性をどこまでの確に評価できるのかという限界もあり、さらに本分野での経験や知見の蓄積にも乏しいところから技術的な観点からみた確固とした MCP はない。MCP はほぼ必須要件という概念なので、技術要件を無理に MCP とし、これを適用要件とすると不合理を生ずることもある。そのために、ケース・バイ・ケースの原則で望むのが最も合理的なアプローチとされている。しかし、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を講じることは重要である。

現時点で概念として関係者が共有すべき MCP としては、次の様な事項が挙げられる。

- 1) 製品の特性及び適用法から評価が必要と考えられる安全性関連事項について、技術的に可能で、科学的合理性のある範囲で、適切な動物を用いた試験又は *in vitro* 試験を実施
- 2) 適切な製品モデル/疾患モデル動物の合理的活用
- 3) 非細胞成分及び製造工程由来の不純物等については、可能な限り、動物を用いた試験ではなく理化学的分析法により評価
- 4) 安全性評価は相対的なもの。細胞の種類・特性、適用法、適用量、適用部位、対象疾患、施術者の専門性、適切な安全性対策、有効性、臨床的意義等による

また、より技術的な観点で関係者が共有すべき MCP あるいは留意点の例としては、次の様な事項が挙げられる

- 1) 培養期間を超えて培養した細胞が目的外の形質転換や異常増殖を起こしていないことを明らかにする
- 2) 必要に応じ、製品が産生する各種サイトカイン、成長因子等の生理活性物質の生体への影響を考察
- 3) 製品の適用が患者の正常な細胞又は

組織に影響を与える可能性、及びその安全性について検討、考察

- 4) 製品の種類に応じて、異所性組織を形成する可能性、及びその安全性について検討、考察
- 5) 望ましくない免疫反応が生じる可能性、及びその安全性について検討、考察
- 6) 良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性

このうち、抗原性の問題、造腫瘍性の課題については後年度にまとめて考察する。

2)及び 3)に関連しては、いわゆる安全性薬理試験のようなアプローチとして考えるのが適切かも知れない。なお、評価すべき製品がヒト由来のものであるので、一般に実験動物としては免疫不全動物を用いるのが適切と思われる。

C-5 非臨床有効性 (POC) 試験MCP

非臨床有効性試験は、開発された個別の新規製品が対象とする疾病に対して期待される機能発現、作用持続性及び医療製品として期待される臨床効果の実現可能性 (Proof-of-Concept:POC) を示すこと、体内動態に関する試験等により、製品中の細胞・組織の生存期間、効果持続期間を推測し、目的とする効果が十分得られることを明らかにすること、製品の用法(投与方法)について、動物実験を通してその合理性を明らかとすること、特定の部位(組織等)に直接適用又は到達して作用する場合に

は、その局在性を明らかにすることなどを目的に試験、評価するものであり、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。このような中で、あえてMCPを挙げるとすれば、次の様な事項であろう。

- 1) 技術的に可能で、科学的に合理的な範囲で、実験動物や細胞等を用いて、期待される効果や体内動態等を検討。POCを示す
- 2) 適切な製品モデル/疾患モデル動物の合理的活用
- 3) 当該製品の効力又は性能による治療が他の治療法と比較したときはるかに優れて期待できることが国内外の文献又は知見等により合理的に明らかにされている場合には、治験開始段階では、必ずしも詳細な実験的検討は必要とされない

C-5-2 非臨床有効性 (POC) 試験を実施する上での問題点及び未解決課題

非臨床有効性 (POC) 試験は、その特質から個別製品毎に方策を決めていく、ケース別上乘せ方策をいかにするかが、課題である。しかし、きわめて広汎な種類の製品や特性を有するヒトの生きた細胞があり、そのさまざまな製品様態や移植法・移植部位・移植経路、疾病や患者の状態などの要素を考慮するとき、そのバリエーションは数多く、さらに知識や経験の蓄積も乏しいことから、ケース別上乘せ方策として直ちに答えが出せないケースも多い。現在、非

臨床有効性試験について班会議で提示されている問題点等を以下に列挙する。これらの問題は衆知を結集してその時点における解を得ていく以外にない。

1. 動物実験が用意できない場合がある。
例えば、動物実験において視力の回復について検討する適切なモデルが提示できない。
2. 自己由来体細胞製品の場合、ドナー毎に製品の品質に幅がある。例えば、表皮製品は製造過程において、細胞増殖がドナーの年齢に影響されることが知られている。
3. すべての製造工程を標準作業手順書に従って作製した治験用製品にて動物実験を実施するというアプローチができない場合がある。例えば、軟骨製品や皮膚製品を非臨床有効性試験実施のために作製するというアプローチを計画しても、ボランティアからの採取を含めた製造工程を取ることが困難である。
4. iPS 細胞製品の原材料に由来する細胞株毎に非臨床有効性試験を行うことは必要ないとしてよいか、どうか。
5. ES 細胞製品の原材料に由来する細胞株毎に非臨床有効性試験を行うことは必要ないとしてよいか、どうか。
6. ヒト細胞製品を用いて、非臨床有効性

試験を行うことが困難な場合、抗体医薬のようにマウス等の動物由来製品で非臨床有効性試験をデザインできるか。

7. *in vitro* における非臨床有効性試験を行うことが困難な場合もある。例えば、虚血下肢に対する骨髄間質細胞移植のように有効成分を規定できない場合や、一つに定めることができないことがある。
8. 効能・効果のメカニズムが科学的に明らかにならない場合がありえる。例えば、虚血下肢に対する骨髄間質細胞移植のように有効成分を規定できない場合や、一つに定めることができないことがあり得る。
9. ヒトにおいて、治験製品の類似製品が臨床研究で行われている場合、製造工程が異なったとしても、非臨床有効性試験が必要ないのではないか。骨髄間質細胞で論文等で報告がされている場合、改めて、当該治験薬を用いて、非臨床有効性試験を行う必要性がない場合があるのではないか。

[追加的問題点/疑問]

- 効力裏付け試験の設計の問題
 - *in vivo* で実施する効力裏付け試験について
 - ◇ 試験用動物のあり方や評価について

- ✓ 試験用に用いるモデル動物がヒトの疾患を模倣できているか（ヒトへの外挿性説明）。
- ✓ モデル動物で疾患の奏効の確認ができたことまでしないと臨床にもっていけないか。エンドポイントは？
- ✓ Mode of Action が細胞の産生物（酵素補充療法におきかわるコンセプトの製品等）や力学的作用である場合は医薬品レベル、医療機器レベルまで求めるべきか。
- ✓ 治験開始にあたっての必要条件としては最低限、試験用動物を「生きた試験管」としてとらえ、その動物内での挙動（生着等、モノに応じた特性を確認できればなおよし）を解析することさえすればよいのではないか？
- ◇ ヒト由来製品（実製品）と動物由来同等品について
 - ✓ 動物由来同等品を使用するのは→拒絶の問題（実製品が自己由来だから）、レシピエントとの親和性の問題（例えば少しでも有効性を高く示したい等）等からと解釈してよいか。
 - ✓ 動物由来同等品の取扱い
- 製造方法（材料、工程、管理等）を変更してまで動物由来同等品をヒト由来同等品と同じ CQA または規格の範囲内に入るように製造したものを同じとして取扱うには MOA 次第？
 - そもそも MOA に関連する Critical Quality Attributes が同じであれば外挿可能？同じでなければ外挿不可？MOA と関連づけられる CQA が不明の場合における外挿のアプローチは？
 - ✓ ガン免疫細胞治療のようにヒト由来製品を投与すると GVHD を起こすもの等、ヒト由来製品のほうがむしろ適切に評価できないケースについて。GVHD を起こすこと自体活性を持っている（プラセボではない）証拠？
- 品質特性/規格に関連する問題
 - in vivo で実施する規格試験（力価試験）について
 - ◇ 力価試験等として設定できるのは、MOA を踏まえて試験用動物の生理的挙動が明らかでかつ鋭敏な場合のみか。
 - ◇ その都度ドナーから取り出した組織から製造する自己/同種製品ではその製造量から MOA に関する規格の設定は破壊試験は不可が多い問題について。可能なのはセル・バンクを構築する場合のみか。
 - ◇ 上記がクリアできた場合でも製品の安定性の問題。

- その他：目的外作用について
 - 評価不能な場合が多いので、安全性試験・臨床試験での事象での確認をもって包括的に評価することであり、治験開始にあたってはケース・バイ・ケース。
 - ◇ いわゆる安全性薬理：局所投与部位、投与経路、非臨床安全性試験（動態の考察含む）でコアバッテリーへの影響がありそうな場合に限り議論。
 - ◇ いわゆる副次的薬理：加工細胞がきちんと性能を有する場合、off-target 効果が出そうな場合に限る話。

C-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

本研究活動の着地点としては、行政通知発出など規制として可能な限り意味あるものとするのが望まれる。また、関係法令と整合性がとれ、かつ、医療トラックや薬事トラック（例：臨床研究や治験など）、異なる制度の中で通底して運用できるものとするのが望まれる。そのような展望のもとに、本年度は2度研究班会議を開き、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った。以下に主に出された話題について列挙する。

(1) 本課題がカバーする製品の範囲をど

うするか（報告書の最終段階で決めた方が良くも知れない：最初から製品範囲を絞り、グレーゾーン域で、悩むより、MCP を議論した結果として、ここまでカバー出来るという答えをだすというアプローチもある。実際には行ったり来たりの中からが出てくることかも知れない）。

(2) 再生医療製品の品質・安全性、有効性問題は、従来のラベルと添付文書が全てを保証することで始まり、市販後調査などで補完されていくとのアプローチではなく、当初から医療全体としての観点の中で位置づけ、処理していくべき問題である、つまり医療機関や医療技術従事者の専門性や技術に依存する部分が多く、それらを充分勘案したアプローチが肝要であることの認識の共有とそれをどう実践できるか。

(3) リスクベースアプローチは、重要なコンセプトであり、実践手段である。しかし、品質リスクにウエイトをおいたところにルーツがあることもあり、化成品やバイオ製品ではOKでも、再生医療製品に対してより妥当性のある形で適用するには、医療側（患者や疾患の状況など）に充分目配りしたものである必要がある。

(4) 「すること」といえるような事項を

MCP とするか？ 原則的にはそうしないと MCP とはいえない。しかし、硬直化して取り扱ってもいけない場合があるので、そのようなケースはどうするか。具体的な例示をしつつ、QA,補遺、補足等の形で、なるべく関係者が共通の認識を持つように努める。

- (5) 米国FDAなどでは、指針はあっても参考であり、現実には法律で審査官の裁量権がより強く保証されている。一方わが国は、指針遵守精神が強い。ケースバイケースアプローチの際、わが国ではどう対処するか。これは本来、このケースなら、こうであろうという一応の答えが用意されている(考えられている)ことを前提に、あるいは関係者が共にその答えに迫ろうとする共同作業の中で生まれてくることを前提にした上でのアプローチであるはず。そのことをふまえた提言が出来るような工夫が必要。
- (6) いかにか再生医療製品の品質規格項目を選定するか。品質規格項目は本質的には有効性、安全性と関連づけられる品質特性 (Critical quality attributes : CQA) を選択するのがベスト。しかし、複雑な細胞特性からCQA を選択するのが困難な場合が多いことも事実。一方、CQA でないものでも、目的製品の証にすることはあ

り得る。

- (7) 恒常性の高い工程が製品の品質を担保できる有効な要素であることも考慮する (process makes products)。
- (8) 専門医が行う移植医療である要素も考慮する。
- (9) 品質確保方策全体は様々な関連要素に担われるが、品質規格項目設定の比重は他の要素との兼ね合いで考える。相互補完性で考え、アプローチすることが肝要。
- (10) 公定書試験や基準 (典型例：薬局方) は 1 つの基準であり、それなりの位置づけにあるが、試験目的との関係で手段としての妥当性が問われる場合がある。逆にどのような方法であれ、目的に対する妥当性が示せれば利用することができる。
- (11) iPS 細胞や iPS 細胞由来製品において特性解析結果が同じでも、異なるドナーからのものは identity として同じとはしない。細胞特性解析にも自ずと限界があり、必要な特性が網羅されている訳ではない。トレーサビリティの課題としても区別しておく。
- (12) 造腫瘍性の定義、問題とする背景、試験結果の位置づけを明確にする。腫瘍形成能はもとより悪性度(良性か悪性か)も視野に。試験結果の人体適用時の外挿性をどう捉えるか；細胞数、製