

## 6 「再生医療等製品の移植又は投与」

### 6.1 「再生医療等製品の移植又は投与を受ける者の人権保護」

1 再生医療等製品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

再生医療等製品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

再生医療等製品を移植又は投与するに当たって、説明者は、再生医療等製品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 再生医療等製品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、再生医療等製品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 当該再生医療等製品により予期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期される効果及び危険並びにそれらの治療法との比較
- ③ 再生医療等製品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

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はなく、また従来の治療が継続されること。

- ④ 再生医療等製品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 再生医療等製品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

<細則>

⑥に規定する他再生医療等製品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、再生医療等製品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等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 再生医療等製品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、再生医療等製品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、再生医療等製品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、当該再生医療等製品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等製品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。

## 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 再生医療等製品に関する情報管理

再生医療等製品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等製品に関する情報を管理するものとする。

〈細則〉

再生医療等製品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

再生医療等製品を移植又は投与する医療機関の長は、再生医療等製品の移植または

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等製品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等製品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、最終段階の再生医療等製品でもよい。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。記録の保存に関しては、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 再生医療等製品を移植又は投与される者に関する情報の把握

(1) 再生医療等製品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、最終製品に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を把握できるよう、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、再生医療等製品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等製品の内容、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) 再生医療等製品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、再生医療等製品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。

## 7 「雑則」

### 7.1 「見直し」

この指針は、科学技術の進歩、再生医療等製品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）で了とすることは明記すべきである。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、MCB化したものは、薬事的精神からみると、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。エボラ出血熱もそうであるが、デング熱、チングニア熱も治療手段のない感染症であるためである。

### 4. 稀な血液型の場合の除外規定

再生医療等製品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、MCB化する場合は薬事の思想上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。なんとかなれば、雰囲気にも飲まれたドナーから同意を取得することは、倫理的観点から搾取以外の何者でもないからである。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うる法令、通知、QA事務連絡等を渉猟し、整合性を取る必要がある。

#### E. 結論

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### G-1 論文発表

- 1) Hayakawa T, Aoi T, Umezaw A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of autologous human somatic stem cells, Regenerative Therapy 1, in press
- 2) Hayakawa T, Aoi T, Umezaw A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of allogenic human somatic stem cells. Regenerative Therapy 1, in press
- 3) Hayakawa T, Aoi T, Umezaw A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of autologous human induced pluripotent stem (-like) cells. Regenerative Therapy 1, in press
- 4) Hayakawa T, Aoi T, Umezaw A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of allogenic human induced pluripotent stem (-like) cells. Regenerative Therapy 1, in press
- 5) Hayakawa T, Aoi T, Umezaw A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of human embryonic stem (-like) cells. Regenerative Therapy 1, in press
- 6) Kono K, Takada N, Yasuda S, Sawada R, Niimi S, Matsuyama A, Sato Y. Characterization of the cell growth analysis for detection of immortal cellular

- impurities in human mesenchymal stem cells. *Biologicals*. 2014 Dec 16.
- 7) Okura H, Soeda M, Morita M, Fujita M, Naba K, Ito C, Ichinose A, **Matsuyama A**. Therapeutic potential of human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells in liver fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Dec 6
  - 8) Moriyama H, Moriyama M, Isshi H, Ishihara S, Okura H, Ichinose A, Ozawa T, **Matsuyama A**, Hayakawa T. Role of notch signaling in the maintenance of human mesenchymal stem cells under hypoxic conditions. *Stem Cells Dev*. 2014 Sep 15;23(18):2211-24.
  - 9) Ozasa M, Sawada K, Iwayama T, Yamamoto S, Morimoto C, Okura H, **Matsuyama A**, Komoda H, Lee CM, Sawa Y, Kitamura M, Hashikawa T, Takedachi M and Murakami S. Periodontal tissue regeneration by transplantation of adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells. *Inflammation and Regeneration*, 2014, in press
  - 10) 大倉華雪・松山晃文 細胞医療での申請にあたっての注意点—品質の観点から— 先進医療 NAVIGATOR II 再生医療・がん領域の実用化への TOPICS 2014. pp5-8
  - 11) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Autologous Human Somatic Stem Cells. *Regenerative Therapy* 2015 in press.
  - 12) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Allogenic Human Somatic Stem Cells. *Regenerative Therapy* 2015 in press.
  - 13) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Autologous Human Induced Pluripotent Stem Cell (-Like Cells). *Regenerative Therapy* 2015 in press.
  - 14) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Allogenic Human Induced Pluripotent Stem Cell (-Like Cells). *Regenerative Therapy* 2015 in press.
  - 15) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Safety and Quality of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Human Embryonic Stem Cells. *Regenerative Therapy* 2015 in press.
  - 16) Moriyama H, Moriyama M, Isshi H, Ishihara S, Okura H, Ichinose A, Ozawa T, Matsuyama A, Hayakawa T. Role of notch signaling in the maintenance of human mesenchymal stem cells under hypoxic conditions. *Stem Cells Dev*. 2014 Sep 15;23(18):2211-24.
  - 17) Moriyama M, Moriyama H, Uda J, Matsuyama A, Osawa M, Hayakawa T. BNIP3 plays crucial roles in the differentiation and maintenance of

- epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2014 Jun;134(6):1627-35.
- 18) Takayama K, Kawabata K, Nagamoto Y, Inamura M, Ohashi K, Okuno H, Yamaguchi T, Tashiro K, Sakurai F, Hayakawa T, Okano T, Furue MK, Mizuguchi H. CCAAT/enhancer binding protein-mediated regulation of TGF  $\beta$  receptor 2 expression determines the hepatoblast fate decision. *Development.* 2014 Jan;141(1):91-100.
- 19) Yagi Y, Kakehi K, Hayakawa T, Suzuki S. Application of microchip electrophoresis sodium dodecyl sulfate for the evaluation of change of degradation species of therapeutic antibodies in stability testing. *Anal Sci.* 2014;30(4):483-8.
- 20) Toshio Morikawa, Kiyofumi Ninomiya, Katsuya Imura, Takahiro Yamaguchi, Yoshinori Akagi, Masayuki Yoshikawa, Takao Hayakawa, Osamu Muraoka, Hepatoprotective triterpenes from traditional Tibetan medicine *Potentilla anserina*. *Phytochemistry*, **102**, 169—181 (2014).
- 21) Toshio Morikawa, Yusuke Nakanishi, Kiyofumi Ninomiya, Hisashi Matsuda, Souichi Nakashima, Hisako Miki, Yu Miyashita, Masayuki Yoshikawa, Takao Hayakawa, Osamu Muraoka, Dimeric pyrrolidinoindoline-type alkaloids with melanogenesis inhibitory activity in flower buds of *Chimonanthus praecox*. *J. Nat. Med.*, **68**, 539—549 (2014).
- G-1 学会発表**
- 1) 早川堯夫：科学的合理性に基づくバイオ医薬品開発のあり方について - 規制面からの視点、BIOJAPAN 2014、Oct.15, 2014、横浜。
- 2) Takao Hayakawa: Aspects of Quality Evaluation and Control Corresponding to the Type of Cell-based Products for Regenerative Medicine. CMC Strategy Forum Japan 2014, December 8, 2014, Tokyo, JAPAN
- 3) Takao Hayakawa: Acceptance of William Hancock Award. WCBP2015 - 4th William Hancock Award Ceremony, January 27-29, 2015, Washington, DC. USA.
- 4) Takao Hayakawa: Challenges for developing a minimum consensus package plus case by case approaches for evaluating cell therapy products. IABS Tokyo 2015 meeting [International Regulatory Endeavor towards Sound Development of Human Cell Therapy Products], February 18-19th, 2015, Tokyo, Japan.
- 5) Takao Hayakawa, Norihisa Sakamoto: Specifications. IABS Tokyo 2015 meeting [International Regulatory Endeavor towards Sound Development of Human Cell Therapy Products], February 18-19th, 2015, Tokyo, Japan.
- 6) Matsuyama A. 2015 IABS meeting [International Regulatory Endeavor towards Sound Development of Human Cell Therapy Products], Specifications. February 18-19th, 2015. Hitotsubashi Hall, Tokyo, Japan.
- 7) Hiroyuki Moriyama, Mariko Moriyama, Akifumi Matsuyama, Takao Hayakawa. 低酸素暴露を介する脂肪由来間葉系幹細胞のドパミン産生細胞分化誘導. Mar, 4-6, 2014.第13回日本再生医療学会総会. 京都.
- 8) Mariko Moriyama, Junki Uda, Hiroyuki Moriyama, Akifumi Matsuyama, Masatake Osawa, Takao Hayakawa. オートファジー関連分子 BNIP3 は、表皮分化ならびに表皮形態維持に重要な働きをする. Mar 4-6, 2014.第13回日本再生医療学会総会. 京都.
- 9) 森山麻里子,宇田純輝,松山晃文,早川堯夫,森山博由. オートファジーと皮膚構築. 皮膚の会(総会), Mar 15-16, 2014. 松山.
- 10) 森山博由. 再生医療を照らす脂肪由来幹細胞の製造法と派生効果. 5/14~

- 5/16,2014, BIO tech 2014 –国際バイオテクノロジー展/技術会議–アカデミックフォーラム. 東京
- 11) Moriyama Hiroyuki, Moriyama Mariko, Ueda Ayaka, Nishibata Yusuke, Okura Hanayuki, Matsuyama Akifumi, Hayakawa Takao. ROLE OF NOTCH SIGNALING IN THE MAINTENANCE OF HUMAN MESENCHYMAL STEM CELLS UNDER HYPOXIC CONDITIONS. June 18 – 21, 2014, 12<sup>th</sup> ISSCR at Vancouver, CANADA.
  - 12) Uda Junki, Moriyama Mariko, Moriyama Hiroyuki, Osawa Masatake, Hayakawa Takao. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. June 18 – 21, 2014, 12<sup>th</sup> ISSCR at Vancouver, CANADA.
  - 13) Moriyama Mariko, Moriyama Hiroyuki, Sawaragi Kei, Okura Hanayuki, Matsuyama Akifumi, Hayakawa Takao. Development of a single tet-off lentiviral vector system with tightly regulated and homogeneous expression of target genes in human adipose-derived mesenchymal stem cells. June 18 – 21, 2014, 12<sup>th</sup> ISSCR at Vancouver, CANADA.
  - 14) Ohmori Shigenari, Taniguchi Yuki, Moriyama Mariko, Moriyama Hiroyuki, Hayakawa Takao. DIFFERENTIATION OF DOPAMINERGIC NEURONAL CELLS FROM HUMAN ADIPOSE-DERIVED MULTILINEAGE PROGENITOR CELLS. June 18 – 21, 2014, 12<sup>th</sup> ISSCR at Vancouver, CANADA.
  - 15) 大森重成、森山麻里子、谷口祐紀、深瀬堯哉、松山晃文、早川堯夫、森山博由. ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞 (hADMPC) を用いたドパミン産生細胞への誘導法の確立. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
  - 16) 大森重成、森山麻里子、谷口祐紀、深瀬堯哉、松山晃文、早川堯夫、森山博由. ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞 (hADMPC) を用いたドパミン産生細胞への誘導法の確立. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
  - 17) 河野真有香、森山麻里子、中北和樹、早川堯夫、森山博由. 幹細胞資材におけるウイルス混入及び残存試験法確立を目的とした高感度・高精度な新規核酸増幅基盤技術開発. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
  - 18) 谷口祐紀、森山麻里子、大森重成、早川堯夫、森山博由. キンドラー症候群患者由来ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞(hADMPC)より樹立した iPS 細胞の皮膚ケラチノサイトへの分化誘導法確立. 2014年8月28~29日生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
  - 19) 山田 翼、森山麻里子、宇田純輝、森山博由、早川堯夫. BCL-2 ファミリー分子 BNIP3 が表皮分化および表皮形態維持に及ぼす影響. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
  - 20) 百合祐樹、森山麻里子、森山博由、早川堯夫. 新規ヒト脂肪組織由来多能性前駆細胞に存在する OCT4 陽性細胞は真の多能性幹細胞たりうるのか?. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
  - 21) 石原慎、森山麻里子、阪口公一、石濱里穂、大倉華雪、松山晃文、早川堯夫、森山博由. 低酸素状態における Notch シグナルと解糖系の関係. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
  - 22) 曾根千晶、森山麻里子、大倉華雪、松山晃文、早川堯夫、森山博由. 新規ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞 (hADMPC) を用いたインスリン産生細胞の作製. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
  - 23) Tadashi Michiyama, Horoyuki Moriyama,

- Mario Moriyama, Takao Hayakawa, Kiyofumi Ninomiya, Osamu Muraoka, Saowanee Chaipech, Toshio Morikawa. Inhibitory effects of oligostilbenoids from bark of *Shorea roxburghii* on malignant melanoma cell growth: implications for a candidate of novel topical anticancer agents. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014), (Nagoya, Japan), 2014.9.
- 24) MARIKO MORIYAMA, JUNKI UDA, MASATAKE OSAWA, TAKAO HAYAKAWA, HIROYUKI MORIYAMA. BNIP3 Plays Crucial Roles in the Differentiation and Maintenance of Epidermal Keratinocytes. Sept 11-15, 2014. European society for dermatological research (ESDR). Copenhagen, Denmark.
- 25) JUNKI UDA, MARIKO MORIYAMA, MASATAKE OSAWA, TAKAO HAYAKAWA, HIROYUKI MORIYAMA. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. Sept 22-26, 2014. Austrarian society for Dermatology Research (ASDR). Sydney, Australia.
- 26) 宇田純輝, 森山麻里子, 北川綾弓, 野村昇吾, 早川堯夫, 森山博由. Bcl-2 ファミリー分子 BNIP3 が表皮構築に及ぼす影響. 第64回日本薬学会近畿支部総会・大会.[口頭発表] 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 27) 雨宮有佑, 北野亮介, 古谷圭史, 村上健太, 森山麻里子, 早川堯夫, 森山博由. 日本の新薬承認格差の現状とその打開策についての検討. [ポスター発表]第64回日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 28) 山田翼, 森山麻里子, 宇田純輝, 早川堯夫, 森山博由. BCL-2 ファミリー分子 BNIP3 と表皮分化および形態維持機構との関連性. [ポスター発表]第64回日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 29) 石原慎, 森山麻里子, 阪口公一, 上村充香, 大石実央, 大倉華雪, 松山晃文, 早川堯夫, 森山博由. 低酸素状態におけるN o t c hシグナルと解糖系の相関性. [ポスター発表]第64回日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 30) 石濱里穂, 森山麻里子, 鈴木格, 早川堯夫, 森山博由. ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞(hADMPC)を用いたメラノサイトの作製. [ポスター発表]第64回日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 31) 曾根千晶, 森山麻里子, 大倉華雪, 松山晃文, 早川堯夫, 森山博由. 新規ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞(hADMPC)を用いたインスリン産生細胞の作成. [ポスター発表]第64回日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 32) 大森重成, 森山麻里子, 谷口祐紀, 深瀬堯哉, 松山晃文, 早川堯夫, 森山博由. ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞(hADMPC)を用いたドパミン産生細胞への誘導法の確立. [ポスター発表]第64回日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 33) 道山 忠史, 森山 麻里子, 二宮 清文, Saowanee Chaipech, 村岡 修, 森川 敏生, 早川 堯夫, 森山 博由. 悪性黒色腫細胞に対する *Shorea roxburghii* 由来オリゴスチルベノイドの影響. 第64回日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 34) 北野亮介, 雨宮有佑, 古谷圭史, 村上健太, 森山麻里子, 早川堯夫, 森山博由. 再生医療製品実用化における規制制度の課題について. [ポスター発表]第64回日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 35) 野村昇吾, 森山麻里子, 宇田純輝, 早川堯夫, 森山博由. 表皮構築過程にお



- ける Foxo3a の関与. [ポスター発表]第 64 回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 36) 森山 麻里子、宇田 純輝、石濱 里穂、大森 重成、石原 慎、曾根 千晶、谷口 祐紀、百合 祐樹、早川 堯夫、森山 博由「贅肉は贅沢!? ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞の魅力」【講演】 Nov 23, 2014, 第 5 回生命機能研究会, 甲南大学ポートアイランドキャンパス, 神戸.
- 37) 宇田 純輝、森山 麻里子、早川 堯夫、森山 博由. オートファジー制御関連分子 BNIP3 は表皮分化ならびに表皮形態維持に重要な働きをする. [口頭発表] Nov 23, 2014, 第 5 回生命機能研究会, 甲南大学ポートアイランドキャンパス, 神戸. [最優秀口頭発表賞受賞]
- 38) 大森重成, 森山麻里子, 谷口祐紀, 深瀬堯哉, 松山晃文, 早川堯夫, 森山博由. ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞 (hADMPC) を用いたドパミン産生細胞への誘導法の確立. [ポスター発表] Nov 23, 2014, 第 5 回生命機能研究会, 甲南大学ポートアイランドキャンパス, 神戸.
- 39) 石濱里穂, 森山麻里子, 鈴木格, 早川堯夫, 森山博由. ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞(hADMPC)を用いたメラノサイトの作製. [ポスター発表] Nov 23, 2014, 第 5 回生命機能研究会, 甲南大学ポートアイランドキャンパス, 神戸.
- 40) 百合祐樹, 森山麻里子, 早川堯夫, 森山博由. 新規ヒト脂肪組織由来多能性前駆細胞に存在する OCT4 陽性細胞は真の多能性幹細胞たりうるのか? [ポスター発表] Nov 23, 2014, 第 5 回生命機能研究会, 甲南大学ポートアイランドキャンパス, 神戸.
- 41) Junki Uda, Mariko Moriyama, Hiroyuki Moriyama, Takao Hayakawa. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. [Oral presentation] The 36<sup>th</sup> annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 42) Junki Uda, Mariko Moriyama, Hiroyuki Moriyama, Takao Hayakawa. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. [Poster presentation] The 36<sup>th</sup> annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 43) Shin Ishihara, Mariko Moriyama, Koichi Sakaguchi, Hanayuki Okura, Akifumi Matsuyama, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. Role of Notch signaling in glycolysis regulation under hypoxic conditions. [Oral presentation] The 36<sup>th</sup> annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 44) Shin Ishihara, Mariko Moriyama, Koichi Sakaguchi, Hanayuki Okura, Akifumi Matsuyama, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. Role of Notch signaling in glycolysis regulation under hypoxic conditions. [Poster presentation] The 36<sup>th</sup> annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 45) Riho Ishihama, Tadashi Michiyama, Hiroyuki Moriyama, Mariko Moriyama, Takao Hayakawa, Kiyofumi Ninomiya, Osamu Muraoka, Saowanee Chaipech<sup>1,2</sup> and Toshio Morikawa. Inhibitory Effects of Oligostilbenoids from Bark of *Shorea roxburghii* on Malignant Melanoma Cell Growth: Implications for a Candidate of Novel Topical Anticancer Agents. [Poster presentation] The 36<sup>th</sup> annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 46) Chiaki Sone, Mariko Moriyama,

- Hanayuki Okura, Akifumi Matsuyama, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. Transdifferentiation of human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells into insulin-producing cells. [Poster presentation] The 36<sup>th</sup> annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 47) Junki Uda, Mariko Moriyama, Hiroyuki Moriyama, Takao Hayakawa. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. [Oral presentation] The 39<sup>th</sup> annual meeting of the Japanese society for Investigative Dermatology. Dec 12-14, Expopark-Hankyu Osaka, Japan.
- 48) Mariko Moriyama. BNIP3 Plays Crucial Roles in the Differentiation and Maintenance of Epidermal Keratinocytes. Looking to the future of Notch signaling. December 18th, 2014. Institute for Protein Research, Osaka University, Osaka, Japan.
- 49) Kiyofumi Ninomiya, Toshio Morikawa, Taku Matsumoto, Mayumi Sueyoshi, Seiya Miyazawa, Shunsuke Saeki, Saowanee Chaipech, Takao Hayakawa, Osamu Muraoka. Anti-inflammatory effects and mode of action of prenylcoumarins from Thai natural medicine *Mammea siamensis*. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014), (Nagoya, Japan), 2014.9.
- 50) Toshio Morikawa, Ikuko Hachiman, Kiyofumi Ninomiya, Hisashi Matsuda, Yuki Hata, Kaoru Sugawara, Yuri Sakata, Masayuki Yoshikawa, Takao Hayakawa, Osamu Muraoka. Antiallergic principles from *Myristica fragrans*: inhibitors of degranulation and TNF- $\alpha$  release in RBL-2H3 cells. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014), (Nagoya, Japan), 2014.9.
- 51) Tadashi Michiyama, Horoyuki Moriyama, Mario Moriyama, Takao Hayakawa, Kiyofumi Ninomiya, Osamu Muraoka, Saowanee Chaipech, Toshio Morikawa. Inhibitory effects of oligostilbenoids from bark of *Shorea roxburghii* on malignant melanoma cell growth: implications for a candidate of novel topical anticancer agents. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014), (Nagoya, Japan), 2014.9.
- 52) Kiyofumi Ninomiya, Toru Minamino, Kaiten Ozeki, Natsuko Matsuo, Chihiro Kawabata, Takao Hayakawa, Toshio Morikawa. Effects of constituents from hooks of *Uncaria rhynchophylla* on neurite outgrowth and TNF- $\alpha$ -induced cell damage. The 8th JSP-CCTCM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, (Fukuoka, Japan), 2014.9.
- 53) 第四回ウィリアムハンコック賞 (4th William Hancock Award) 受賞 基調講演, On January 27-29, 2015 WCBP2015 (the CASSS Board). Mayflower Renaissance Hotel, Washington, DC.
- 54) 2015 IABS meeting [International Regulatory Endeavor towards Sound Development of Human Cell Therapy Products], Challenges for developing a minimum consensus package plus case by case approaches for evaluating cell therapy products. February 18-19th, 2015. Hitotsubashi Hall, Tokyo, Japan.
- 55) 2015 IABS meeting [International Regulatory Endeavor towards Sound Development of Human Cell Therapy Products], Specifications. February 18-19th, 2015. Hitotsubashi Hall, Tokyo, Japan.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得  
該当なし

## 2. 実用新案登録

該当なし

## 3. その他

### 【政策への提言】

- 1) 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」の取扱いについて（平成 26 年 10 月 31 日医政研究 1031 第 1 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）
- 2) 生物由来原料基準の一部を改正する件」（平成 26 年厚生労働省告示第 375 号）；

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(分担)

製品の製造方法&品質(試験・評価・管理)に関して

研究分担者

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

早川 堯夫 近畿大学薬学総合研究所 所長

研究要旨

MCP はあらゆる再生医療等製品に最低限必須・共通の要件や基準・評価技術である。製品の製造方法&品質(試験・評価・管理)に関する MCP において考慮すべき項目には、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、②ドナーの選択基準、適格性、③ドナーに関する記録、④細胞・組織の採取・保存・運搬、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)、⑥微生物とくにウイルス安全性、⑦製造工程の妥当性・一定性、⑧最終製品の品質管理、⑨ヒト細胞・組織加工製品の安定性、が挙げられる。本研究では、これらの各要素においてヒト細胞加工製品の MCP として必要な要素を検討・抽出した。MCP 策定は厚生労働行政施策に直接反映させるための研究である。必要に応じてガイドライン化されるべきものである。MCP を共通のプラットフォームとし、次に製品の種類・特性、対象疾患、開発段階を考慮し、既存の網羅的指針等を参考にしつつ、当該ケースに応じて上乗せすべき試験・評価項目を選択するというアプローチを適用すれば、学・産の研究・開発の実施、官での薬事戦略相談などの円滑な進行、医療法下でのヒト幹臨床研究等の薬事法下での開発への切れ目のない移行、的確な承認審査などが可能となると考えられる。

## 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。申請者らはこれまで、薬事法（薬機法）及び医療法下のヒト細胞加工製品の品質・安全性確保に関する研究に従事し、現行の全ての関連指針の通知化に寄与してきた。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き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おり、その解決策提示の必要度は極めて高い。

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（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。本分担研究では、製品の製造方法と品質（試験・評価・管理）に関する MCP のあり方について検討した。

## 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。本分担研究では特に製品の製造方法と品質（試験・評価・管理）に関する MCP のあり方について検討した。

## C. 研究結果

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、（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-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-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-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、後の項で詳述する。

### C-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-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え防止策  
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、取り違え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-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、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-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-5-2 非細胞成分と組み合わせる場合

##### 4) 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。

#### 5) 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。

- エ 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。
- オ 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。
- カ 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。

#### 6) 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。

- カ 免疫隔離が目的の場合、その程度
- キ 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
- ク 栄養成分及び排泄物の拡散
- ケ 非細胞成分が適用部位周辺に及ぼす影響
- コ 目的細胞由来の目的生理活性物質の薬理効果に期待し、かつ目的細胞や未分化細胞と適用部位との隔離を目的する場合、非細胞成分の崩壊等により細胞

等が漏出しないこと。

#### C-5-3 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

一の由来、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-6 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-6-1 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)の検査は必須事項であるが、そこでこれらのウイルス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不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てい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