

はじめに

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、『薬事法』及びその改正・改称されたものである『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律』（略称：『薬機法』又は『医薬品医療機器等法』）並びに『医療法』及び『再生医療等の安全性の確保等に関する法律』（略称：『再生医療等安全性確保法』又は『再生医療新法』）下での再生医療臨床研究や実用化のための研究・開発に資するべく各種ヒト幹細胞等由来再生医療製品の品質・安全性確保に関する指針等が通知されてきた¹⁻⁹⁾。これらの指針等は、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、薬機法下での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、臨床適用法などを踏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等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。

そこで本文書は、想定される大多数の製品に共通の基本となる技術要件や基準（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して作成した。その際、単に試験・評価項目や技術要件の取捨選択ということのみからではなく、可能な限りどのような背景や根拠に基づいて試験・評価項目や技術要件を取捨選択したか、解釈・運用にあたっての留意事項（特に主要な事項の俯瞰的な位置づけ、品質・安全性試験や評価の究極の目的は適切な臨床使用に資することなどを考慮した臨床関連事項）など、より目的に叶うよう記述・作成した。なお、本文書においてフォントサイズを小さくし、斜体で表示している部分は、MCPではないが、その解釈・運用並びに個別製品において上乗せすべき試験・評価項目を考慮・選択する際に有用な参考情報となるよう記述したものである。

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し、再生医療安全性確保法下での臨床研究等から薬機法下での開発への切れ目のない移行、行政でのレギュラトリーサイエンス戦略相談や承認審査などが円滑に進行し、再生医療実用化を加速するなど、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。

<文献>

- 1) 『ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について』（平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知）
- 2) 『ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について』（平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知）
- 3) 『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』（平成24年9月7日付け薬食発第0907第2号厚生労働省医薬食品局長通知）

- 4) 『ヒト（同種）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』（平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発第 0907 第 3 号厚生労働省医薬食品局長通知）
- 5) 『ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について』（平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発第 0907 第 4 号厚生労働省医薬食品局長通知）
- 6) 『ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について』（平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発第 0907 第 5 号厚生労働省医薬食品局長通知）
- 7) 『ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について』（平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発第 0907 第 6 号厚生労働省医薬食品局長通知）
- 8) 『再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則』（平成 26 年厚生労働省令第 110 号，最終改正令和 2 年厚生労働省令第 93 号）
- 9) 『「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 日付け医政研発 1031 第 1 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知，最終改正平成 30 年 11 月 30 日付け医政研発 1130 第 1 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）

一般的留意事項

- ① 本文書は、ヒト由来の幹細胞等を加工した再生医療製品（以下、ヒト幹細胞等加工再生医療製品と略す）の品質及び安全性等評価に共通の基本となる技術要件・基準・留意事項（ミニマム・コンセンサス・パッケージ：MCP）について記述したものである。しかし、ヒト幹細胞等加工再生医療製品の製造方法、重要中間製品や最終製品の種類及び特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また、本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩である。本文書を一律に適用したり、本文書の内容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が必ずしも適切でない場合もある。したがって、個々の製品についての試験の実施や評価に際しては本文書や関連指針の目的・趣旨を踏まえつつも、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すること。
- ② ヒト幹細胞等加工再生医療製品の薬機法下での治験を開始するに当たっての基本的留意点は、当該製品にヒトへの適用により支障となる品質及び安全性上の明らかな問題が存在するか否か、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が把握され、その一定範囲の恒常性が確保されているか否かを確認することにある。その際、明らかに想定される製品のリスクをその時点の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、なお残る「未知のリスク」と、重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患、身体の機能や形態を一定程度損なうことにより QOL を著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できない患者が「新たな治療機会を失うことにより被るかも知れないリスク」とのリスクの大小を勘案し、かつ、これらすべ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持つこと、すなわち、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うという視点を入れて評価することも重要である。したがって治験開始の場合、その申請に当たって添付すべき資料について本文書や個々の製品において参照すべき関連指針に示された要件や内容をすべて充たすことを必ずしも求めている訳ではない。製造販売承認申請時における品質及び安全性の確保のための資料は治験の進行とともに本指針や関連指針に沿って充実整備されることを前提に、治験開始時点でその趣旨に適う条件を充たし、合理的に作成された適切な資料を提出すること。
- また、治験開始に必要とされる資料の範囲及び程度については、当該製品の由来、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り、本文書や関連指針では具体的に明らかでないことも少なくないので、個別に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談することが望ましい。
- ③ 製品の製造や品質、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対象の核心は最終製品である。各評価のうち、製品の製造や品質に関連する事項、内容には、1)各段階の細胞（原材料、重要中間製品、最終製品）の調達・調製、特性解析、重要特性指標の把握、適格性、2)その他の原材料、製造関連物質の適格性と品質管理、3)微生物、とくにウイルス安全性評価・管理、4)製造工程の妥当性、一定性、5)最終製品の品質・安全性等の一定範囲での恒常的確保と管理、6)安定性、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確保・管理がある。その際の重要な点は、1)から7)は製品の品質確保方策全体を構成する要素要件の MCP を構成する必須のものであるが、その内容や程度に関して必ずしも絶対的な基準はなく、他の要素要件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ことである。また、これら技術要件の詳細な内容・程度や基準は、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、あるいは製品開発段階等によって異なり、申請者の開発戦略・戦術にも依存

する。最も肝要な点は、その方策が合理的で合目的性に叶うことであり、その科学的妥当性が明示されることである。

- ④ 同様に、本文書に記述された事項、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、及び評価されるべきことを意図しており、必ずしも最高・最大限の水準・範囲での解釈、運用を求めている訳ではない。この趣旨を踏まえ、申請者は、考慮した背景、選択、適用、及び評価した内容と程度がそれぞれの目的に相応しく、科学的合理性からみて妥当であることを明らかにすること。
- ⑤ なお本文書に示された考え方は、主に薬機法下におけるヒト幹細胞等加工再生医療製品の開発を対象として記述されているが、再生医療等安全性確保法下の特定細胞加工物としてのヒト幹細胞等加工再生医療製品の臨床研究においても参照されるべきものであること。

第1章 総則

1.1 目的

本文書は、ヒト幹細胞等加工再生医療製品の品質及び安全性等評価に共通の基本となる技術要件・基準（ミニマム・コンセンサス・パッケージ：MCP）について定めるものである。

1.2 定義

本文書における用語の定義は以下のとおりとする。

- ① 「ヒト体性幹細胞」とは、ヒトから採取された細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、多分化能を有し、かつ自己複製能力を維持しているもの又はそれに類することが推定されるもの及びこれらに由来する細胞のうち、以下のものを指す。すなわち、組織幹細胞〔例えば、造血幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞（骨髄間質幹細胞・脂肪組織由来幹細胞を含む）、角膜上皮幹細胞、皮膚幹細胞、毛胞幹細胞、腸管幹細胞、肝幹細胞及び骨格筋幹細胞〕及びこれを豊富に含む細胞集団（例えば、造血系幹細胞を含む全骨髄細胞）をいい、血管前駆細胞、臍帯血及び骨髄間質細胞を含む。また、体外でこれらの細胞を培養して得られた細胞を含む。ヒト胚性幹細胞（ES細胞）、ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）、ヒト人工多能性幹細胞様細胞（iPS様細胞）、ヒト胚性生殖細胞（EG細胞）、ヒト多能性生殖系列幹細胞（mGS細胞）、ヒト単為発生幹細胞、ヒト核移植幹細胞、ヒトがん細胞、ヒトがん幹細胞、及びこれらに由来する細胞は含まない。
- ② 「ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）」とは、ヒト体細胞を遺伝子導入・タンパク質導入・薬剤処理等により人為的に初期化して得られる細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞に分化する性質を有し、かつ、自己複製能力を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるものをいう。
- ③ 「ヒト人工多能性幹細胞様細胞（iPS様細胞）」とは、ヒト体細胞を、遺伝子導入・タンパク質導入・薬剤処理等により人為的に脱分化して得られる細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、少なくとも内胚葉、中胚葉又は外胚葉の一部の細胞に分化する性質を有し、自己複製能力を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるものを指す。
- ④ 「ヒト胚性幹細胞（ES細胞）」とは、ヒト胚から採取された細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、胚でないもののうち、多能性（内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞に分化する性質をいう）を有し、かつ、自己複製能力を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるものをいう。
- ⑤ 「細胞・組織の加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の株化、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、非細胞成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離（薬剤等による生物学的・化学的な処理により分離するものを除く）、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は「加工」とみなさない（ただし、本来の細胞と異なる構造・機能を発揮することを目的として細胞を使用するものについてはこの限りでない）。
- ⑥ 「製造」とは、加工に加え、組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等、当該細胞・組織の本来の性質を改変しない操作を含む行為で、最終製品であるヒト幹細胞等加工再生医療製品を出荷するまでに行う行為をいう。
- ⑦ 「製造用細胞基材」とは、ヒト幹細胞等加工再生医療製品の安定的製造及び製品品質の恒常性を

可能な限り実現する目的で設定した実製造のための第一段階に位置する実質的原料となる細胞基材である。その典型は細胞バンクである。細胞バンクは、一般に予め樹立された同種由来細胞株や細胞ストック等から調製される。バンクを作成しない場合は、定められた方法で初期原材料たる組織・細胞から調製され、一定の細胞品質・特性を有する細胞株である。製造用細胞基材たる細胞バンクや細胞株は、特定のヒト幹細胞等加工再生医療製品毎に、製造に必要な供給量の安定確保が可能となるよう製造者により調製、品質・特性解析、管理、及び必要に応じて更新がなされるべきものである。

- ⑧ 「表現型」とは、ある一定の環境条件のもとで、ある遺伝子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。
- ⑨ 「HLA タイピング」とは、ヒトの主要組織適合性抗原型である HLA(ヒト白血球抗原)のタイプを特定することをいう。
- ⑩ 「ドナー」とは、ヒト幹細胞等加工再生医療製品の原料となる細胞・組織を提供するヒトをいう。自己由来細胞加工再生医療製品にあつては、患者はドナーでもある。(注:実際の治療においては患者がドナーとなる。開発段階等において、試験的製造を行う場合には、患者以外のドナーから採取した細胞・組織を使用する場合も想定される)。ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等にあつては原料となる体細胞を提供するヒトをいう。ヒト ES 細胞加工医薬品等にあつては精子と未受精卵の提供者がドナーである。
- ⑪ 「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。
- ⑫ 「タンパク質導入体」とは、目的タンパク質を標的細胞に導入するための薬剤及び目的タンパク質等から構成されるものをいう。
- ⑬ 「ヒト幹細胞等加工再生医療製品」とはヒト由来の幹細胞等を加工した製品を指し、『再生医療等の安全性の確保等に関する法律』に定める「細胞加工物」のうちヒト細胞に由来するものに該当する。

第2章 製造及び品質特性評価・管理

最終目的製品の品質・安全性・有効性確保の第一歩は、原材料から最終製品に至るまでの物質面及び製造方法面での評価と最終製品の品質・安全性や安定性等の一定範囲での恒常的確保と管理である。物質面の要素としては、①各段階の細胞（原材料、重要中間製品、最終製品）の品質・特性の目的に対する適格性評価と管理、②その他の原材料、製造関連物質の適格性と品質管理、製造面では、製造工程の妥当性、恒常性の評価と維持である。このため、下記の事項に留意し、必要な情報を明らかにすること。これらの情報等は、最終目的製品の品質や安全性等の確保に資するとともに、品質の恒常性を製造面から保証するために重要なものである。しかし、品質・安全性等の確保や品質恒常性保証は、各段階の細胞やそれ以外の製造関連物質等の品質や特性の試験・評価・管理及び製造工程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目的に叶うことが最も肝要である。したがって、原材料となるヒト細胞・組織から最終製品に至る細胞等の選択や品質・特性の試験・評価・管理がそのような観点からなされていること及び製造の恒常性が確保されていることを明らかにし、その科学的妥当性を示すことが必要である。既存の各種指針¹⁻⁷⁾に記載された事項は網羅的であるので、個別の製品における品質や特性の試験・評価・管理あるいは製造工程における管理において、当該製品の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のであれば、その科学的妥当性をふまえて、下記や既存の網羅的指針に記載された措置や情報の一部を省略しても差し支えない。

なお、ヒト細胞・組織を取り扱う上でのGTP (Good Tissue/Cell Practice) については、補遺5を参照すること。

2.1 原材料及び製造関連物質

2.1.1 目的製品製造の初期工程での原材料となるヒト細胞・組織

2.1.1.1 起源及び由来、選択理由

目的製品製造の初期工程での原材料となるヒト細胞・組織の起源及び由来（自己又は同種）について説明し、当該細胞・組織（ES細胞の場合は配偶子や体外受精胚）を選択した理由を明らかにすること。

2.1.1.2 特性と適格性

① ヒト細胞・組織の特性と選択理由

原材料として用いられるヒト細胞・組織の特性について、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（同種の場合）、その他適切な遺伝型又は表現型の指標から適宜選択して明らかにし、当該細胞・組織を出発材料となる原材料として選択した理由を説明すること。

これらの検討結果から原材料となる細胞・組織等を新たに調製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良い。また、受入のための試験検査の項目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っては、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こと。

② ドナーの選択基準、適格性

ドナー（自己の場合は患者）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こと。また、遺伝的特徴、病歴、健康状態、採取細胞・組織（ES細胞の場合は配偶子）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。同種の場合は、年齢、性別、民族学的特徴や、免疫適合性等も考慮する。ドナーのゲノム・遺伝子解析を行う場合は、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成13年3月29日策定、平成29年2月28日最終改正）⁸⁾に従うこと。

感染症に関連しては、原材料が自己由来細胞であるか、同種由来細胞であるかにより留意事項が異なる。

自己由来細胞・組織を原材料として使用する場合は、患者、製造従事者及び医療従事者の安全性を確保する観点等から、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)に留意すること。なお、これらのウイルスの存在を否定出来ない場合で、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がある場合には、増殖可能性があるウイルスについて培養の最終段階で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・バンクや重要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。

同種由来細胞を原材料として使用する場合は、特にHBV、HCV、HIV感染症、HTLVに加えて、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、製品の臨床用途などを考慮して必要に応じて検査により否定すること。否定できない原材料の使用は可能な限り避けることとするが、やむなく使用する場合はその理由を示し、製品使用にあたっての患者の選択等の方策及び有害事象発生時の対処法を含めて妥当性を明らかにすること。

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

なお、ヒトES細胞株におけるドナー情報について体外受精胚の匿名化がなされている場合には、可能な範囲で上記②の選択基準・適格性基準に関するドナーの情報を収集すること。

上記に関わらず同種由来細胞の場合、特定の遺伝的特徴や各種感染症に関する調査等で出発原材料としての細胞から加工が進んだ細胞の段階（重要中間製品やセル・バンク）で行うことが可能で、かつ科学的合理性からみてより適切な項目については、その妥当性を明示した上で、加工細胞の段階での検討に委ねてもよい。

いずれにしても、ドナースクリーニング（原材料としての細胞・組織）から製品の適切などこかの段階で徹底解析するか相互補完的に必要情報を得ること及びその妥当性を明らかにすることが肝要である。

2.1.1.3 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、その具体的方策を示すこと。ヒト ES 細胞株樹立のために使用する配偶子や体外受精胚のドナーについては可能な範囲でよい。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。

2.1.1.4 細胞・組織の採取・製造用細胞基材の作製及び保存・運搬

出発材料となる製造用細胞基材の作製のための原材料となる細胞・組織等の採取・保存・運搬に関しては以下の①～⑨に従うこと。

① 採取者及び採取医療機関等の適格性

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。
ヒト体外受精胚から ES 細胞を作製して使用する場合には雄性及び雌性配偶子が対象となる。

② 採取部位・採取方法及び製造用細胞基材の作製方法の妥当性

③ 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。ヒト体外受精胚から ES 細胞を作製して使用する場合、配偶子の採取方法、及び体外受精の方法については、上記の留意事項に加えて、適切な手続きが行われたものであることを明らかにする必要がある。

④ 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。

⑤ 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。

⑥ 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、その内容について具体的に規定すること。また、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。

⑦ 保存方法及び取り違え防止策

採取した細胞・組織（採取した配偶子、もしくは作製した体外受精胚を含む）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。採取した配偶子、もしくは作製した体外受精胚の場合、取り違えを避けるための手段や手順等については、平成 21 年 2 月 20 日付け雇児母発第 0220001 号厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知「不妊治療における安全管理の徹底について」⁹⁾等を参考にし、その内容を具体的に説明すること。

⑧ 運搬方法

採取した細胞・組織（配偶子、もしくは作製した体外受精胚を含む）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。

⑨ 記録の作成及び保管方法

①～⑧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。

2.1.2 最終目的製品の恒常的製造のための細胞基材（細胞株、細胞ストック、細胞バンク、中間細胞株）

最終目的製品の品質・有効性・安全性の恒常的確保及び安定的製造のための基本的方策の一つは、品質・特性が明確で一定の範囲での管理が可能、製造に必要な供給量の安定保存もしくは一定品質・

特性範囲での複製や更新が可能な製造用細胞基材を樹立することである。自己体性幹細胞，自己 iPS（様）細胞などにおける細胞株，同種体性幹細胞株，同種 iPS（様）細胞株，ES 細胞株，細胞ストックなどから目的製品製造用に調製された細胞バンクがそれに相当する細胞基材であり，これらを実質上の製造用原料として，実生産を行うのが一般的に選択される方策である。その傍ら，重要中間製品としての細胞株（中間細胞株）を樹立することが，安全な最終目的製品を安定的に製造する上で重要で科学的に合理的な方策と開発者が考える場合があるかも知れない。選択した方策については，その理由と，妥当性を明らかにする必要がある。なお，この段階でウイルス安全性等の微生物汚染対策の観点から目的製品製造用の細胞基材としての適格性を示すことも考えられる。例えば，匿名化等の理由でドナーの感染症に関する情報が得られないヒト ES 細胞では，樹立したヒト ES 細胞株に関して特に HBV，HCV，HIV 感染症，HTLV，パルボウイルス B19 感染症について，検査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製品の臨床用途などを考慮し，必要に応じて検査により否定すること。否定できない原材料の使用は可能な限り避けることとするが，やむなく使用する場合はその理由を示し，製品使用にあたっての患者の選択等の方策及び有害事象発生時の対処法を含めて妥当性を明らかにすること。しかし一般にはより上流で微生物制御方策が講じられる。

2.1.3 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質並びに製造関連事項

目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質並びに製造関連事項を明らかにし，その使用目的からみた適格性を示すとともに，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。これら原材料及び製造関連物質には，例えば，①培地の成分，②フィーダー細胞，③細胞加工に使用される物質（試薬・試液，細胞の分化や脱分化に用いられる薬剤，細胞の遺伝的改変に用いられる遺伝子やベクターなど），④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），⑤製剤化に用いられる物質などがある。最終製品の品質・安全性等や臨床的に悪影響を及ぼさないものを選択することや悪影響防止策を講ずる必要がある。例えば，以下の事項につき留意すること。

なお，この項に記載された留意事項や技術要件は，あくまである個別製品の製造工程において該当する場合に考慮されるべき事項の例示であり，それを越えた過剰解釈による適用は意図していない。また，妥当性に関する評価基準は，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，あるいは製品開発段階等によって必ずしも一律ではなく，申請者の開発戦略・戦術にも依存するので，これらを総合的に踏まえた説明を行うこと。

- 1) 生物由来製品，特定生物由来製品，その他生物由来物質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すること。
- 2) 異種血清及び異種もしくは同種の血清に由来する成分，異種フィーダー細胞，抗生物質については可能な限り使用を避けるよう検討すること。使用が不可欠な場合には，その理由及び使用が最終製品の品質・安全性等確保の面からみて臨床有望ましく影響を及ぼさないことを説明すること。
- 3) 生物由来製品，特定生物由来製品，その他生物由来物質，血清等やフィーダー細胞については，それぞれの由来・種類・品質・特性等をふまえながら，特に細菌，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，感染性物質によるリスクが製品において発生しないとする根拠を示し，その妥当性を明らかにすること。また，遡及調査等を確保する方策についても明らかにすること。
- 4) 抗生物質をはじめ，最終製品中に残存することが望ましくない原材料及び製造関連物質については，使用後の工程で可能な限り低減を図るほか，最終製品での（推定）残存量，想定される患者に及ぼす影響などの面から使用を

是とする科学的妥当性を説明すること。特定成分に過敏症の既往歴がある患者や有害影響が想定される場合には、治療を適応しないか、倫理的にも医学的にもきわめて慎重に対処すべきである。

- 5) 細胞に遺伝子を導入し、遺伝子工学的改変を加える場合は、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。
- 6) 遺伝子導入細胞の製造方法については、令和元年7月9日付け薬生機審発0709第2号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について」を参照すること。
- 7) 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。
- 8) 上記の記述にかかわらず、最新の知見に基づき、細胞に導入される遺伝子が、化学的にも、機能的にも最終製品の一部を構成せず、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、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により。
- 9) 細胞にタンパク質を導入する場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。①導入タンパク質の構造、由来及び生物活性、物理化学的性質等の品質特性、②導入タンパク質の入手方法、製造方法、品質管理方法及び更新方法等に関する情報、③導入タンパク質の細胞への導入方法、④タンパク質導入のために使用される化学物質等については、その構造及び生物活性、物理化学的性質等の品質特性、⑤タンパク質導入体を作製する場合にはその製造方法、品質管理方法及び更新方法等に関する情報、⑥導入タンパク質を作製するための細胞のバンク化及びバンクの管理方法。なお、細胞に導入されるタンパク質が、化学的にも、機能的にも最終製品の一部を構成せず、製造工程中の試薬として使用される場合は、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により。
- 10) 薬剤等の処理により細胞の初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。①目的薬剤等の構造、由来及び生物活性、物理化学的性質等の品質特性、②目的薬剤等の入手方法、製造方法、品質管理方法及び更新方法等に関する情報、③目的薬剤等による細胞処理の方法。
- 11) 物理的方法により細胞の初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合は、その方法の詳細を示すこと。
- 12) 遺伝子工学的改変、タンパク質導入、薬剤処理及び物理的方法のうち、複数の方法のコンビネーションにより細胞の初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合は、その方法の詳細を示すこと。
- 13) 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、その由来、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。
- 14) ある原材料等の適格性に関して文献記載を含めて周知の事実がある場合や、これらの情報を活用することにより、実際の試験などを省略することができる場合もあるが、その科学的妥当性について十分説明することが必要である。
- 15) 最終製品中又は重要中間製品中の目的細胞と非細胞成分に関し、想定される臨床適応において、それぞれの品質特性が安定的に保持され、期待される機能等が発揮される一方、相互に悪影響を及ぼすような作用が無いことや適用部位周辺に悪影響を及ぼさないことを可能な範囲で評価すること。
- 16) その他、目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質並びに製造関連事項に関する技術要求や留意事項

の詳細については、それぞれの原材料に関連する「生物由来原料基準(平成15年厚生労働省告示第210号、最終改正平成30年厚生労働省告示第37号)」¹⁰⁾、関連 ICH 国際調和ガイドライン^{11,12)}、ヒト細胞加工製品の品質・安全性確保に関する指針¹⁻⁷⁾、平成16年7月2日付け医政研発第0702001号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知「「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針」¹³⁾、平成15年2月13日付け医薬審発第0213001号厚生労働省医薬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」¹⁴⁾等の記載を参照すること。

製品の品質・安全性確保に関して対象とする核心、究極の目的は臨床に供する最終製品であり、必ずしも原材料ではない。原材料や製造関連物質における技術的要求や基準は、本来、より上流で評価、管理しておけば、下流での問題の発生を効果的に未然に防ぎ、特に最終目的製品での検討や評価、管理がより効果的、効率的に行えるとの合理的考えに基づいている。しかし、やむを得ない事情で上流で規制することができない場合や効果的でないこともある。個別の関連指針等における技術的要求や基準に拘泥するあまり、原材料の試験・評価や管理の際にその内容や程度に関して絶対視することにより次の段階に進めないのは、必ずしも合目的性、合理性があるとはいえない。むしろ他の要素要件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ことに留意するべきである。また、これら技術要件詳細や基準は、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、あるいは製品開発段階等によって異なり、申請者の開発戦略・戦術にも依存する。最も肝要な点は、選択した方策が合理的で合目的性に叶うことであり、その科学的妥当性が明示されることである。

2.2 製造工程と各段階での製品

ヒト幹細胞等加工再生医療製品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及び恒常性を示し、品質の一定性を保持すること。

最終製品及び重要中間製品がロットを構成するか否かを明らかにすること。ロットを構成する場合には、ロットの内容について規定しておくこと。

2.2.1 製造方法

製造とは、「採取した細胞・組織の本来の性質を改変しない操作」から、「細胞・組織の加工」(細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の株化、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、非細胞成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等)を経て、特定の疾患の治療や組織の修復又は再建を目的とした最終製品であるヒト幹細胞等加工再生医療製品を出荷するまでに行う行為をいう。

この加工以前の操作は、いわゆる「最小限の操作:minimal manipulation」と称されるもの(組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等)である。このような細胞に対する操作の区分については、欧米のそれと考え方の本質は異ならないが、用語や内容的には微妙に異なるところがある。これら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こと。

2.2.1.1 受入検査

原材料となるヒト細胞・組織や幹細胞等について、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こと。

2.2.1.2 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去

原材料となるヒト細胞・組織、ヒト幹細胞について、その細胞生存率や表現型、遺伝形質及び特有の機能その他の特性及び品質に影響を及ぼさない範囲で、必要かつ可能な場合は細菌、真菌及びウイルス等を不活化又は除去する処理を行うこと。当該処理に関する方策と評価方法について明らかにすること。

2.2.1.3 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

採取したヒト細胞・組織から製品を製造する初期の過程で行われる組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定体細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等のうち用いた方法を明らかにすること。特定体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。

2.2.1.4 細胞株の樹立と品質・特性解析、保存・運搬方法、記録作成と保存方法

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こと。ヒト iPS (様) 細胞株の樹立に当たっては、ドナーの遺伝的背景を可能な範囲で理解したうえで樹立すること。原材料となる体細胞から iPS (様) 細胞株樹立までの方法 (ヒト体細胞を得るための方法、体細胞の分離・培養、体細胞の初期化/脱分化、初期化/脱分化細胞の分離及び株化の方法、ヒト iPS (様) 細胞株樹立までの各段階での培地、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こと。ヒト ES 細胞株の樹立及び分配は、それぞれ「ヒト ES 細胞の樹立に関する指針」(平成 31 年文部科学省・厚生労働省告示第 4 号)¹⁵⁾及び「ヒト ES 細胞の分配機関に関する指針」(平成 31 年文部科学省告示第 69 号)¹⁶⁾に従う。また、ヒト ES 細胞の使用は、「ヒト ES 細胞の使用に関する指針」(平成 31 年文部科学省告示第 68 号)¹⁷⁾に従う。ヒト ES 細胞株の樹立に当たっては、体外受精胚の雄性及び雌性ドナーの遺伝的背景を可能な範囲で理解したうえで樹立すること。ドナーの遺伝的特徴が得られない場合は、ES 細胞株自体の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無に関する解析が必要となることがある。体外受精胚から ES 細胞株樹立までの方法 (ヒト胚盤胞を得るための方法、胚盤胞からの内部細胞塊の分離・培養、未分化細胞の分離及び株化の方法、ヒト ES 細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間等) を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。

細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種細胞特性指標のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと。保存・流通期間及び保存形態を十分考慮して、細胞の生存率及び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こと (この際、保存期間を超える長期保存について検討し、安定性の限界を可能な範囲で確認しておくことも有用である)。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細胞の安定性や規格への影響がないかを確認すること。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こと。ただし、細胞株を樹立後直ちに使用するような場合は保存及び運搬方法に関する要件は適用されない。

上記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。

同種体性幹細胞、自己 iPS 細胞、同種 iPS 細胞、ES 細胞などでは、適切な細胞株をもとに細胞ストックや細胞バンクを構築する 경우가一般的と考えられるが、その際は、細胞バンクを構築する目的に沿った細胞株であることの品質・特性や安定性等が示されれば良い。その内容と程度は、当該細胞株から一度のみ細胞バンク等を構築し、その後専ら細胞バンク等を製品製造用細胞基材とするのか、細胞バンク等を繰り返し構築するのか、すなわち当該細胞株が製品のライフサイクルにおいて恒常的製造用細胞

胞基材として用いられるのかに依存する。また、細胞バンク等における品質・特性解析の徹底度にも依存する。

2.2.1.5 細胞ストックや細胞バンクの樹立と品質・特性解析、保存・運搬方法、記録作成と保存方法

細胞加工医薬品等の製造のいずれかの過程で、細胞をストック化やバンク化する場合には、その理由、細胞ストックやバンクの作製方法及び細胞ストックやバンクの特性解析、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」¹²⁾等を参考とすること。ただし、より上流の過程で評価されていることに起因する正当な理由により検討事項の一部を省略することは差し支えない。

細胞ストックや細胞バンクについて、保存・流通期間及び保存形態を十分考慮して、細胞の生存率及び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こと(この際、保存期間を超える長期保存について検討し、安定性の限界を可能な範囲で確認しておくことも有用である)。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細胞の安定性や規格への影響がないかを確認すること。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こと。

上記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。

2.2.1.6 中間細胞株の樹立

重要中間製品としての細胞株(中間細胞株)を樹立することが、安全な最終目的製品を安定的に製造する上で重要でむしろ科学的に合理的な場合が考えられる。そのような方策を選択した場合は、その利点と妥当性を説明しておくこと。別の表現型を示す細胞株を段階的に樹立する際は、それぞれの細胞株樹立までの方法(分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養及び株化の方法、細胞株樹立までの各段階での培地、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こと。

中間細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種細胞特性解析指標のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと。

なお、このように樹立した中間細胞株をバンク化して活用する場合も考えられるが、その際の留意事項については、2.2.1.5を参照すること。

2.2.1.7 最終製品の構成要素となる細胞の作製

ヒト細胞株等から所要の加工過程を経て最終製品の構成要素となる細胞を作製する方法(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こと。

2.2.1.8 製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策

ヒト幹細胞等加工再生医療製品の製造にあたっては、製造工程中の取り違え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。

2.2.2 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、例えば、未分化細胞の混入や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、分化能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、製品の特徴あるいは期待される臨床効果と関連付けられる機能解析を可能な範囲で行うこと。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。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。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。

なお、治験開始前の細胞特性解析や品質評価は、治験を実施する製品として問題がないとみなせることを確認することをも目的としていることに留意すること。

2.2.3 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。

2.2.4 製品の保存及び運搬

重要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（第3章参照）。

2.2.5 製造方法の恒常性

ヒト幹細胞等加工再生医療製品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（例：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、重要中間製品で評価することが、原材料としての細胞・組織の適格性や重要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。

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により無菌性が確保されることを確認すること。

2.2.6 製造方法の変更

開発途中に製造方法を変更した場合、変更前の製造方法による製品を用いて得た試験成績を治験開始時又は承認申請に使用するときは、製造方法変更前後の製品の同等性／同質性を示すこと。

2.3 最終製品の品質管理

2.3.1 総論

ヒト幹細胞等加工再生医療製品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、重要中間製品の品質管理を適正に行うこと等が挙げられる。

ヒト iPS（様）細胞／ヒト ES 細胞加工再生医療製品においては目的細胞以外の未分化細胞の混入を否定するための方策が最も重要な要件の一つである。

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こと。また，製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理法，重要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。なお，治験開始前に解析・評価しておくべき製品の品質特性には，少なくとも，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できるものであるとともに，治験後に臨床試験成績と品質の関係を論ずることができるものが含まれている必要がある。規格及び試験方法の設定対象となる品質特性は，これらの中から選択されることになる。治験開始時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の選択はきわめて重要である。一方，開発初期段階では必ずしも十分な情報が蓄積されているとは限らず，また，自己由来製品については，試料は貴重であり事前検討に必要な量が確保されていないこともある。こうしたやむを得ない場合は，無菌性やマイコプラズマの否定など必須なものを除き，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。

2.3.2 最終製品の品質管理法

最終製品について，以下①-④に示す品質管理項目及び試験は基本的に設定すること。また，それら以外で個別製品毎に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こと。なお，⑤-⑪は参考例である。

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こと。

① 細胞数並びに生存率

得られた細胞の数と生存率は，最終製品又は必要に応じて適切な製造工程の製品で測定すること。なお，治験開始時においては，少数の試験的検体での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。

② 確認試験

目的とする細胞・組織の形態学的特徴，生化学的指標，免疫学的指標，特徴的産生物質その他適切な遺伝型あるいは表現型のうち，重要細胞特性指標を選択して，目的とする細胞であることを確認すること。

③ 細胞の純度試験

目的細胞以外の未分化細胞，異常増殖細胞，形質転換細胞の有無や混入細胞の有無等の細胞の純度について，目的とする細胞・組織の由来，培養条件等の製造工程，重要中間製品の品質管理等を勘案し，必要に応じて試験項目，試験方法及び判定基準を示すこと。なお，治験開始時においては，少数の試験的検体での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。

④ 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

最終製品の無菌性については，あらかじめ試験的検体を用いて全製造工程を通じて無菌性を確保できることを十分に評価しておく必要がある。最終製品について，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。また、適切なマイコプラズマ否定試験を実施すること。検証された核酸増幅法を用いることでもよい。最終製品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場合には、投与後に無菌性等が否定された場合の対処方法をあらかじめ設定しておくこと。また、この場合、重要中間製品で無菌性を試験により示し、最終製品に至る工程の無菌性を厳密に管理する必要がある。また、同一施設・同一工程で以前に他の患者への適用例がある場合には、全例において試験により無菌性が確認されていること。ロットを構成する製品で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。適用ごとに試験を実施する必要がある場合で、無菌試験等の結果が、患者への投与後にしか得られない場合には、適用の可否は直近のデータを参考にすることになるが、この場合でも最終製品の無菌試験等は必ず行うこと。

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。

⑤ 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製品の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、バリデーションの結果を含めて基準等を設定し、その妥当性を説明すること。

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、製品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。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体での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。

⑦ 製造工程由来不純物試験

原材料に存在するか又は製造過程で非細胞成分、培地成分(フィーダー細胞を含む)、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、ウシ胎仔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規定すること。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明らかにすること。

なお、治験開始時においては、少数の試験的検体での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。

⑧ ウイルス試験

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、ヒト体性幹細胞やヒトiPS(様)細胞における自己細胞由来の場合で、HBV、HCV、HIV、HTLVにつき、患者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、体性幹細胞又はiPS細胞加工再生医療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・バンクや重要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、同種の場合、原材料ないし製造工程においてバンク化されておらず、ウィンドウピリオドが否定できず、HBV、HCV、HIV、HTLVを増殖させる可能性のある細胞の場合には、重要中間製品、

最終製品等について、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、同種体性幹細胞、iPS（様）細胞、ES 細胞各加工再生医療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。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。

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場合もある。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。

⑩ 力価試験

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ヒト幹細胞等加工再生医療製品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。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。

⑪ 力学的適合性試験

一定の力学的強度を必要とする製品については、適用部位を考慮した力学的適合性及び耐久性を確認するための規格を設定すること。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。

<文献>

- 1) 『ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について』（平成 20 年 2 月 8 日付け薬食発第 0208003 号厚生労働省医薬食品局長通知）
- 2) 『ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について』（平成 20 年 9 月 12 日付け薬食発第 0912006 号厚生労働省医薬食品局長通知）
- 3) 『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』（平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発第 0907 第 2 号厚生労働省医薬食品局長通知）
- 4) 『ヒト（同種）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』（平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発第 0907 第 3 号厚生労働省医薬食品局長通知）
- 5) 『ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について』（平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発第 0907 第 4 号厚生労働省医薬食品局長通知）
- 6) 『ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について』（平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発第 0907 第 5 号厚生労働省医薬食品局長通知）
- 7) 『ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について』（平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発第 0907 第 6 号厚生労働省医薬食品局長通知）
- 8) 『ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針』（平成 13 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号，最終改正平成 29 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）
- 9) 『不妊治療における安全管理の徹底について』（平成 21 年 2 月 20 日付け雇児母発第 0220001 号厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知）

- 10) 『生物由来原料基準』（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号，最終改正平成 30 年厚生労働省告示第 37 号）
- 11) 『ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価』（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）
- 12) 『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 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）
- 13) 『「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』（平成 16 年 7 月 2 日付け医政研発第 0702001 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）
- 14) 『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』（平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）
- 15) 『ヒト ES 細胞の樹立に関する指針』（平成 31 年文部科学省・厚生労働省告示第 4 号）
- 16) 『ヒト ES 細胞の分配機関に関する指針』（平成 31 年文部科学省告示第 69 号）
- 17) 『ヒト ES 細胞の使用に関する指針』（平成 31 年文部科学省告示第 68 号）

第3章 安定性

製品化したヒト幹細胞等加工再生医療製品又は重要なそれらの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、細胞の生存率等安定性を評価する上で適切な項目の変動を指標とする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こと（この際、保存期間を超える長期保存について検討し、安定性の限界を可能な範囲で確認しておくことも有用である。試験項目の採択にあたっては、変動しないことが明らかで試験の目的に叶わない項目や貴重な製品の使用量や経費に比し得られる結果が意義に乏しい項目の採択は避ける）。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こと。ただし、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。

また、製品化したヒト幹細胞等加工再生医療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こと。

第4章 非臨床安全性試験

ヒト幹細胞等加工再生医療製品の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幹細胞等再生医療製品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製品評価に共通の基本となる技術要件・基準はない。そのために、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である。すなわち、ケース・バイ・ケースで、当該製品に対する当該試験の実施が、臨床上的安全性を予測する手段として意義あるもので必要なものであるか、また科学的に合理性のあるものかをまず考慮し、また技術的に可能で結果を評価できるものであるかを問いながらの対応が肝要である。

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示すことは意義がある。

このような観点に基づく、現時点で関係者が共有すべき方策や留意点としては、以下の事項が挙げられる。

4.1 一般的留意事項

- 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* 試験を実施すること。その際、試験系の妥当性について明らかにすること。なお、ある特定の個別製品における安全性関連事項の選定に際しては、1) 当該製品において対象患者の身体に悪影響を及ぼす恐れがあると根拠に基づき明らかに特定されているリスク要因（ハザード）とそれに起因するリスク及び 2) ある有害な事象との関連性が疑われる要因ではあるが、臨床での悪影響に関する確認が十分でないハザードのうち重要と想定されるものによりもたらされるリスクに着目することが必要である。前者 1) の典型は、「既知の感染因子の混入」をハザードとする「感染症の発症・伝播」のリスクであるが、これは品質レベルで対処される課題で、既述のウイルス検査のような対処が為される必要がある。後者 2) の典型は、「形質転換細胞や多能性幹細胞の混入・残存」をハザードとする「腫瘍形成・がん化」や「異所性の組織形成」が挙げられる。「形質転換細胞や多能性幹細胞の混入・残存」については後述するように適切な動物を用いた試験又は *in vitro* 試験の実施により、ハザードの有無や程度を試験してしかるべき結果を得ることは可能である。これまでの臨床での発生確認例やハザードとの因果関係が十分でないとはいえ、「腫瘍形成・がん化」や「異所性の組織形成」という有害な事象との関連性が少なからず疑われる要因ではあるので、得られた結果を参考情報として着目し、製品の臨床使用目的に照らした相対的リスクとして安全性評価における総合的考察に資することは意義があるといえる。一方、注目度は高いが、3) 「ハザードと臨床上のリスクとの因果関係に関する情報がきわめて不足している」ケースの取り扱いに留意が必要である。これは、現状ではヒト初回投与試験を開始する時点では十分な情報が得られておらず、ヒト初回投与試験以降のヒトでのヒト幹細胞等加工再生医療製品の安全性を予測する上で不足している情報のうち重要なものをいう。不足情報には、例えば、「未知の遺伝子変異が製品の臨床上での造腫瘍性に及ぼす影響」が挙げられる。しかしこれは、現在のところ非臨床安全性試験で評価が困難という位置づけにある。その他、ある細胞製品から強力な作用を持つあるいは大量の生理活性物質の産生が患者の身体に悪影響を及ぼす可能性が安全性関連事項となる場合も考えられる。
- ② ヒト幹細胞等加工再生医療製品の安全性を評価する際の実験動物の使用については“3Rs”を原則とするが、実施に当たっては一般に免疫不全動物を用いること。疾患モデル大型動物を用いた試験系は、製品の効力又は性能を裏付ける試験（非臨床 Proof-of-Concept 試験）には有用であるが、大量の免疫抑制剤の長期投与は難しく、長期間の試験が必要な非臨床安全性評価には不向きである。このため、造腫瘍性試験においては、疾患モデル動物ではなくヒト細胞の移植が容易な重度免疫不全マウスを用いることが多い。

- ③ 適切な製品モデル／疾患モデル動物の合理的活用を考慮すること。なお、ヒト幹細胞等加工再生医療製品を構成する細胞と同一の特徴を有する細胞集団が同一の手法にてヒト以外の動物種からも得られるとは限らず、また同様の培養条件等で同等／同質な製品が製造できるとも限らないことから、このような試験の採用、実施及び評価にあたっては、慎重な事前検討や対応が必要である。ヒト以外の動物種から得た幹細胞加工製品を用いて動物実験を行った場合、その外挿可能性を説明すること。
- ④ 実験動物にヒト由来細胞加工製品を投与しても、種差や異種免疫反応などにより、ヒトで意図する性能・効果やヒトにおける毒性が発現されるとは限らない。また、新規性の高いヒト幹細胞等加工再生医療製品の場合、リスクの発生を予測することは難しい。したがって、ヒト幹細胞等加工再生医療製品の非臨床安全性評価においては、技術的に可能な範囲で *in vitro* 試験で想定されるハザードを測定し、ハザードがどの程度存在するかを検討することが基本となる。ただし、特別なヒト体内微小環境における投与細胞の挙動・影響を予測するような目的については、実験動物への投与試験が必要となる。
- ⑤ 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公表データ等を活用し、理化学的分析法により評価する。
- ⑥ 安全性は、細胞の種類・特性、適用法、適用量、適用部位、対象疾患、医療施術者の専門性、適切な安全性対策、有効性、臨床的意義等を総合的に勘案して評価されるべき相対的なものである。

4.2 技術的な観点で関係者が共有すべき共通の基本となる技術要件・基準あるいは留意点

- 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こと（ハザードの例：目的外形質転換細胞の混入，細胞増殖異常）。
- ② 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，検討すること（ハザードの例：生理活性物質の異常産生）。
- 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考察・検討すること。
- 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考察，検討すること（ハザードの例：多能性幹細胞の混入）。
- 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（ハザードの例：望ましくない細胞表面抗原の発現，導入遺伝子の発現産物等）。
- ⑥ 良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性（ハザードの例：目的外形質転換細胞の混入，異常増殖細胞の混入，未分化多能性幹細胞の混入，これらの細胞の体内微小環境における生着性・増殖性）。
- ⑦ 製造工程で外来遺伝子の導入が行われ，最新の知見に基づき，最終製品中で機能している場合や残存していると判断された場合には，遺伝子治療用医薬品指針に定めるところに準じて試験を行うこと。特に，ウイルスベクターを使用した場合には増殖性ウイルスがどの程度存在するかを検査するとともに，検査方法が適切であることについても明らかにすること。また，導入遺伝子及びその産物の性状について調査し，安全性について明らかにすること。細胞については，増殖性の変化，良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性について考察し，明らかにすること。染色体への挿入の可能性のあるベクターを用いた場合には，挿入変異による細胞の異常増殖性や造腫瘍性についての評価や臨床適応に当たっての長期フォローアップの必要性を考慮すること。

これらのうち、抗原性の問題、造腫瘍性の課題については次の 4.3, 4.4 項でさらにまとめて考察する。上記②及び③に関連しては、一般状態観察や病理学的検査等により、いわゆる安全性薬理試験の基本的な目的である、生命維持に重要な主要な生理的機能（循環器系，呼吸器系，中枢神経系）への影響評価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。

4.3 抗原性試験のあり方に関する留意点

最終製品が患者に対して望ましくない抗原性を発現するか否かの可能性について動物等を用いた非臨床安全性試験によって評価することは一般に困難である。むしろ、原材料としての細胞、培地等の製造関連物質、製造工程、最終製品の品質等について以下の点に留意し、抗原性リスクを回避又は最小限にする方が合理的である。

- ① 由来細胞自体の問題では、自己由来細胞は一般的に考慮の外である。同種由来細胞は原材料の特性指標としての HLA タイピングと患者の HLA タイピングとの適合性を考慮する必要があるとともに、臨床適用時に適切な免疫抑制剤併用を考慮することで対処するものとする。
- ② 細胞培養時におけるフィーダー細胞や培地成分からの取り込みによる細胞への動物抗原の発現が懸念される。培養法（培地）改良やクリーニングで対処するなどの考慮が必要である。糖鎖解析などで動物固有の糖鎖の存在量など、品質特性把握が重要な場合もあるかも知れない。
- ③ 製造工程由来不純物に由来する抗原性問題は製造方法の改善、品質コントロールで対処するのが最善である。
- ④ 細胞と非細胞成分との相互作用による抗原性の発現に留意する。
- ⑤ 結論的に、製造関連物質から極力ヒトへの抗原性を示す可能性のある物質、とりわけ異種動物由来成分を用いないか、あるいは製造工程中で懸念ある物質を可能な限り除去すること、そのモニターを確実にすることが効果的な対処法である。アレルギー等発生時の臨床対応についても視野におく必要があるが、非臨床安全性試験や評価の対象外である。
- ⑥ 一般に実験動物を用いた抗原性評価は意義に乏しい。
- ⑦ リンパ球混合試験から一定の情報が得られる場合があるかもしれない。

4.4 造腫瘍性試験の留意点

移植細胞による造腫瘍性が、特にヒト iPS 細胞や ES 細胞などの多能性幹細胞を原材料とした場合の製品による患者における腫瘍形成・がん化や異所性の組織形成の可能性など安全性上の重大な関心事となっている。ヒト体性幹細胞、iPS 細胞、ES 細胞を原材料として最終製品に至る過程の鍵となる細胞それぞれにおける造腫瘍性試験の必要性、必要である場合に最低限どのような試験を実施し、どのように評価すべきかに関しては、以下の一般的留意事項及び評価アプローチ法を参考にすること。¹⁾

- ① 造腫瘍性試験の目的は、ヒト幹細胞等加工再生医療製品中に存在する造腫瘍性細胞の存在量を測定し、製品の品質・安全性特性情報として製品評価に資することにある。
- ② 試験対象は、重要中間製品/最終製品中の残存未分化細胞及び製造中に生成する可能性がある増殖性形質転換細胞である。一般に原材料としての細胞は対象としない。
- ③ 試験法としては、1) 残存未分化細胞を検出測定するための未分化細胞マーカーを指標にした試験 [I 法 (qRT-PCR 等), 検出感度 0.001—0.002%]^{2) 3)}, 2) 残存未分化細胞の検出・増殖性の観察⁴⁾ 及び増殖性の高い形質転換細胞を検出するための超培養期間細胞培養における増殖性の観察 (II 法: 検出感度 0.001%—0.0001%)^{5) 6)}, 3) 足場非依存的増殖 (悪性形質転換細胞) を検出するための軟寒天コロニー形成試験 (III 法: 検出感度 0.01—0.1%⁷⁾, 改良法によれば 0.00001%)⁸⁾, 及び 4) 免疫不全動物を用いた *in vivo* 試験 (代表例: NOG マウス: hMSC に 1/10⁶ (0.0001%) の割合で混入する HeLa 細胞 (10 個) を 17% の確率で検出)^{7, 9)} がある。上記の試験法はあくまで例示であり、これらに比較して感度, 精度, 再現性, 簡便性などの面で同等もしくはそれ以上であると考えられる試験法を用いることは推奨される。ただし, その妥当性を明らかにしておくこと。
- ④ 試験実施方策としては、「ヒト iPS/ES 細胞由来製品」の場合, 中間又は最終製品段階でそれぞれバリエートされた *in vitro* 試験 2 種 (I 法, II 法) を実施。陽性コントロールは, 残存未分化細胞検出

を目的とする場合は (例えば原材料たる) ヒト iPS/ES 細胞, 増殖性形質転換細胞検出を目的とする場合は HeLa 細胞とする。未分化細胞・形質転換細胞の混入量測定に際しては, 陽性コントロールを被検体にスパイクして検出感度をチェックすることが望ましい。iPS/ES 細胞の残存については重要中間製品で検出限界以下の場合, 該当する試験法について最終製品での試験は省略可, 形質転換細胞については可能な限り最終製品で試験を実施すること。in vitro 試験で陽性, 移植細胞数を考慮した際の in vitro 試験の感度限界, 移植部位での造腫瘍性発現の可能性などで懸念が残る場合は, 原則, 最終製品で in vivo 試験 (例: NOG マウス) の実施を検討する。「in vivo 試験」の場合, 投与経路・部位は可能な限り, 臨床適用と同様とする。最終製品の in vivo 試験で腫瘍が形成された場合, 腫瘍の病理学的評価につき, さらに検討を深める必要がある。腫瘍が悪性と疑われる場合は, 製品の臨床使用は避けるべきである。腫瘍が良性であっても移植部位を含む周辺の生体環境において物理的・機能的障害をもたらす可能性があるため製品の使用の是非について下記の⑧に示すような製品の臨床的意義などを踏まえた慎重な総合的判断が必要である。異所性組織形成の可能性についても留意し, 形成が検知される場合は, 周辺の生体環境において物理的・機能的障害をもたらす可能性があるため製品の使用の是非について下記の⑧に示すような製品の臨床的意義などを踏まえた慎重な総合的判断が必要である。

- ⑤ 「テラトーマを形成しない多分化能性細胞 (間葉系幹細胞等)」の場合, 既存の知見, ドナースクリーニング, 原料段階での増殖特性評価, 製造工程などを勘案して試験実施の必要性について検討・考察し, 結論の妥当性を明らかにする。懸念が残る場合には, 中間・最終製品段階でそれぞれバリデートされた in vitro 試験法 (例えば上記③におけるⅡ法及びⅢ法) を実施する。陽性コントロールは HeLa 細胞とする。重要中間製品で検出限界以下の場合, 該当する測定法について最終製品での試験は省略しても良い。
- ⑥ 「ヒト体性幹細胞由来製品」の場合, 一般に造腫瘍性試験を実施する積極的根拠は (細胞の由来が胎児以外であるならば) ない。ただし, a) 最終製品中の細胞の増殖性や未分化度が高い, 過去に腫瘍形成が報告された製品に含まれていた細胞種若しくはそれと同様の細胞が投与製品中に含まれるなどの理由により投与後に生着部位において腫瘍が形成されることが非常に強く懸念される場合, b) 最終製品を非相同的に使用する場合, 又は c) 共通のヒト由来の原料細胞から製造された製品が多くの人に投与されることにより腫瘍形成リスクが拡散するおそれがある場合には, 既定の培養期間を超えた細胞の増殖特性解析等の試験に加え, 免疫不全動物を用いた in vivo 造腫瘍性試験の実施の必要性を考察すること。
- ⑦ 造腫瘍性細胞の検出は当該試験条件下での細胞製品の品質・安全性特性を表現しているが, 免疫状態等の異なるヒトでの腫瘍形成・がん化のリスクと同義ではない。現行の試験は, がん化のリスクを直接評価するものではなく, ある試験条件下で, リスク (腫瘍形成・がん化等) に関係すると想定されるリスク要因 (ハザード: 危害要因) の有無や存在量, 免疫不全動物内での要因の発現程度を評価するものである。しかし, これに代わり科学的に妥当と考えられる評価法もない。
- ⑧ 上記の試験において造腫瘍性細胞が検知された場合は, 細胞製品の種類・特性, 製品の純化度, 製品の形状, 臨床投与量, 移植法, 移植部位でのがん発生の確率・知見, 臨床目的, 対象疾患, 事後処置・対策, 患者のリスク, 想定されるベネフィット等を勘案して, 試験結果が意味することについて総合的に考察する。造腫瘍性試験で腫瘍が形成された投与細胞数が体重又は投与部位の面積・容積換算で臨床投与量を著しく上回る一方, 臨床に近い投与量で動物で腫瘍が形成されないことが確認されれば, リスクベネフィットも踏まえて, 臨床使用での使用を可とする場合もある。投与経路等の選択が安全性上の懸念を最小限にするための有用な方策である可能性もある。本リスク評価をリスク管理, リスクコミュニケーションに活用する。(注: この最終目的のため, どの程度厳密な試験が必要か考える)

- ⑨ 最終製品や重要中間製品を *in vitro* 試験法でモニターし、製品中に未分化細胞等の造腫瘍性細胞が看過できない量で検出されるような場合、製品への分化誘導法の改善・改良、あるいは製品からこれらの細胞の効果的分離・除去法や不活化法を開発し、活用することにより、混在の可能性を最小限にするなどの対応をした方が、賢明である場合も多いかも知れない。
- ⑩ 核型解析／オミクス／次世代シーケンサー等を含む試験による「原料細胞の特性解析結果」は「最終製品における造腫瘍性」と直接関係づけられない。また、最終製品におけるこれら測定法の結果と移植された製品がヒトにおける造腫瘍性のハザード（危害要因）となる可能性について外挿できるデータは存在しない。
- ⑪ がん関連遺伝子の変異が造腫瘍性のハザードとなる可能性について検討、実証したデータは存在せず、したがってリスク評価に至れず、これを造腫瘍性評価試験標準化の議論の俎上に乗せても現状では科学的な解が得られない。なお、本関心事への現実的対応としては、ドナースクリーニングの段階で悪性腫瘍罹患患者からの細胞・組織は原材料としないとされているところ。
- ⑫ 原料段階におけるヒト ES/iPS 細胞のテラトーマ形成は多能性細胞の“identity”であり、安全性にかかわる造腫瘍性試験の範疇外である。*(例えばテラトカルシノーマのようなものを形成する ES/iPS 細胞は原材料としては使用できない)*
- ⑬ WHO や ICH-Q5D における造腫瘍性試験は、バイオリジクス製造のための細胞基材を「新たに導入しようとした際の細胞特性情報把握の一環」である。もともと造腫瘍性が知られている連続継代性細胞株（CCL）である CHO 細胞や造腫瘍性がないとされている代表的な正常 2 倍体細胞について改めて確認したりするものではない。所定のプロトコールのもとでの強弱が問題視される性質のものでもない。

<文献>

- 1) 『ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験，造腫瘍性試験及び遺伝的安定性評価に関するガイドラインについて』（令和元年 6 月 27 日付け薬生機審発 0627 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知）
- 2) Kuroda T, *et al.* Highly sensitive *in vitro* methods for detection of residual undifferentiated cells in retinal pigment epithelial cells derived from human iPS cells. *PLoS One*. 2012;7:e37342.
- 3) Kuroda T, *et al.* Highly sensitive droplet digital PCR method for detection of residual undifferentiated cells in cardiomyocytes derived from human pluripotent stem cells. *Regen Ther*. 2015;2:17-23.
- 4) Tano K, *et al.* A novel *in vitro* method for detecting undifferentiated human pluripotent stem cells as impurities in cell therapy products using a highly efficient culture system. *PLoS One*. 2014;9:e110496.
- 5) Kono K, *et al.* Characterization of the cell growth analysis for detection of immortal cellular impurities in human mesenchymal stem cells. *Biologicals*. 2015;43:146-9.
- 6) Hasebe-Takada N, *et al.* Application of cell growth analysis to the quality assessment of human cell-processed therapeutic products as a testing method for immortalized cellular impurities. *Regen Ther*. 2016;5:49-54.
- 7) Kusakawa S, *et al.* Characterization of *in vivo* tumorigenicity tests using severe immunodeficient NOD/Shi-scid IL2R γ (null) mice for detection of tumorigenic cellular impurities in human cell-processed therapeutic products. *Regen Ther*. 2015;1:30-37.
- 8) Kusakawa S, *et al.* Ultra-sensitive detection of tumorigenic cellular impurities in human

cell-processed therapeutic products by digital analysis of soft agar colony formation. Sci Rep. 2015;5:17892.

- 9) Yasuda S, *et al.* Tumorigenicity-associated characteristics of human iPS cell lines. PLoS One. 2018;13(10):e0205022.

第5章 効力又は性能を裏付ける試験

- ① 技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、実験動物又は細胞等を用い、適切に設計された試験により、ヒト幹細胞等加工再生医療製品の機能発現、作用持続性及び当該製品に期待される臨床効果の実現可能性(Proof-of-Concept: POC)を示すこと。最低限、動物内で生着することさえ確認すればよい場合もある。
- ② 遺伝子導入細胞にあつては、導入遺伝子からの目的産物の発現効率及び発現の持続性、導入遺伝子の発現産物の生物活性並びにヒト幹細胞等加工再生医療製品として期待される臨床効果の実現可能性(POC)を示すこと。
- ③ 適切な製品モデル/疾患モデル動物の合理的活用を考慮すること。なお、ヒト幹細胞等加工再生医療製品を構成する細胞と同一の特徴を有する細胞集団が同一の手法にてヒト以外の動物種からも得られるとは限らず、また同様の培養条件等で同等/同質な製品が製造できるとも限らないことから、これらを踏まえた試験の採用、実施及び評価が必要である。ヒト以外の動物種から得た幹細胞等加工製品を用いて動物実験を行った場合、その外挿可能性を説明すること。ただし、安全性評価の場合と比較して、モデル系によるPOC試験の外挿性は一般に高いと考えられる。
- ④ 治験開始段階では、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、必ずしも詳細な実験的検討は必要とされない。

第6章 体内動態

- ① 製品を構成する細胞・組織及び導入遺伝子の発現産物について、技術的に可能で、かつ、科学的合理性がある範囲で、実験動物での吸収及び分布等の体内動態に関する試験等により、患者等に適用された製品中の細胞・組織の生存期間、効果持続期間を推測し、目的とする効果が得られることを明らかにすること。*(注：体内動態に関する試験等には、例えば組織学的検討、AluPCR法、磁気共鳴画像診断法(MRI)、陽電子放射断層撮影法(PET)、単一光子放射断層撮影法(SPECT)、バイオイメージングなどがある)*
- ② 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。特に、全身投与にあつては投与後の細胞の全身分布を動物実験などから外挿し、有用性の観点から議論すること。*(注：投与経路ごとにどこに生着するかは不明であるが、全身投与よりも局所投与が望ましいと想定される。しかし、全身投与であってもその有用性において被投与患者に有益であると合理的に説明が可能である場合には用法として設定可能である。例えば、製品の剤型や細胞数からみて局所投与が困難で、かつ生着を期待する臓器以外への分布を最低限に抑えることができれば、侵襲性が少なく、合理的な投与方法であるといえる。また、異所性生着しても、被投与患者にとって不利益(生体機能への悪影響)が生じない場合は用法として肯定できるかも知れない。異所性分化による不利益とは、例えば間葉系幹細胞が心臓に異所性生着して骨形成する場合が想定され、それが不整脈を惹起したような場合である)*
- ③ 当該細胞・組織が特定の部位(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し、局在性が製品の有効性・安全性に及ぼす影響を考察すること。

第7章 臨床試験関連事項

個別臨床試験については個別製品毎にケース・バイ・ケースで実施されるのが原則であり、共通の認識や基本となる技術要件・基準を提示することは必ずしも適切ではない。その一方でどのような要件で臨床試験を実施するのか及び試験や評価のあり方は、研究・開発段階を含めて常に念頭に置き、その内容を踏まえて非臨床段階での各試験・評価において基本となる技術要件・基準の設定と適用や上乘せ方策のベースとすべき第一義的事項である。臨床試験開始前、開始時、フォローアップ時における関連事項を以下に整理して示す。

- ① ヒトでの試験開始に際しての技術面（品質、非臨床安全性）での評価要件及び倫理的要件
- ② 試験のデザイン要件
- ③ 初期段階での主要評価項目の考え方
- ④ 用量設定の考え方
- ⑤ 暫定的効能評価の意義と位置づけ
- ⑥ フォローアップ時の製品の品質確保、安全性モニター、有効性評価のあり方

7.1 臨床試験開始にあたっての考慮事項

本文書の目的は元来、共通の認識、技術基盤のもとでいかに効率的、効果的に非臨床試験（品質・安全性試験等）を実施して臨床試験に至るかとの方策と留意事項を示すことにある。一方、臨床試験は、目的とする細胞・組織の由来、対象疾患・対象者及び適用方法を踏まえて適切な試験デザイン及びエンドポイントを設定して実施する必要がある。その意味で、個々の製品に関する臨床試験の技術要件自体は、まさにケース・バイ・ケースで扱われるべきものであるため、臨床試験に共通の基本となる技術要件・基準を提示するのは必ずしも容易ではなく、適切でもない。

しかし、共通の基本となる技術要件・基準もしくは上乘せ方策を考える際、あるいは製品の品質、安全性等を評価する際、目指す製品の臨床試験の内容を抜きにしては適正な対応はとれない。また、ヒト細胞を有効成分とする製品による再生医療という先端医療技術の医療上の可能性はヒトで試験してみなければ確かめられないという点と、どのようにすれば科学的合理性、倫理的妥当性、社会的理解、認知のもとで試験を開始することが出来るかという点の兼ね合いをどこに求めるかは、概念的にも技術的にも大きな課題である。この臨床試験の入り口に至るまでと開始に至る隘路を解消するための考え方を以下に示す。

7.1.1 非臨床安全性評価に必要な臨床試験計画案

ヒト幹細胞等加工再生医療製品の治験を開始するに当たって支障となる品質及び安全性上の問題が存在するか否かの段階における安全性については、臨床上的有用性を勘案して評価されるべきものである。その際、少なくとも以下の項目を踏まえながら評価することになる。

- ① 対象疾患
- ② 対象とする被験者及び除外すべき被験者の考え方
- ③ ヒト幹細胞等加工再生医療製品及び併用薬の適用を含めた、被験者に対して行われる治療内容
（注：投与・移植した細胞の機能を維持・向上・発揮させるために併用する薬剤が想定される場合、当該薬剤の作用を公知の文献データを用いて明示するか *in vitro* 又は *in vivo* 試験で検証すること）
- ④ 既存の治療法との比較を踏まえた臨床試験実施の妥当性
- ⑤ 現在得られている情報から想定される製品並びに患者のリスク及びベネフィットを含め、被験者への説明事項の案

7.1.2 臨床試験開始の決定に際してのリスク分析の留意点と倫理

臨床試験開始の決定に際しては単に製品や医療技術のリスク評価のみならず、患者のリスク評価、リスクコミュニケーションを含めたリスク分析の適正な活用と、患者の意志尊重が重要な要素となる。すなわち、明らかに想定される製品のリスクを現在の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、なお残る「未知のリスク」と、重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患、身体の機能や形態を一定程度損なうことにより QOL を著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できない患者が「新たな治療機会を失うことにより被るかも知れないリスク」とのリスクの大小を勘案し、かつ、これらすべ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持つこと、すなわち、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うという視点を入れて評価することが望まれる。

7.1.3 先端医療としての再生医療のリスク・ベネフィット概念

前項で「リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うという視点を入れて評価することが望まれる」と述べた。これが現在の先端医療としての再生医療のリスク・ベネフィット概念としてどのように認識すべきかについて改めて述べる。前項で述べたことと重なる部分も多いが、重要なポイント何点かを次に列挙する。

- ① 患者は重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患、身体の機能や形態を一定程度損なうことにより QOL を著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できず、また時間の経過による悪化というきわめて大きなリスクを背負っている。どのような形、程度でも回避・軽減できればベネフィットである。
- ② 製品等のリスクは対象疾患等との関係で大小が評価されるべき相対的なものであり、また、対応如何では軽減する。
- ③ 原材料、製造方法及び製品自体から明らかに想定されるリスクは現在の学問・技術を駆使して可能な限り排除することは前提であるが、科学的関心から製品のリスク自体を問うと際限がない。ケース・バイ・ケースでそれぞれの相対的リスクやリスク軽減を明確にして製品や医療技術をリスク評価すべきである。
- ④ 医療（患者）に焦点をあてた科学的合理性に基づき、患者の持つリスクと、製品や医療技術のもつ相対的なリスクを勘案した総合的なリスク評価が必要である。
- ⑤ 何よりも、新規療法はヒトでやってみなければわからない。
- ⑥ 治療しないことのリスク、すなわち他に適切な治療法がないケースの「患者が新たな治療機会を失うことにより被るかも知れないリスク」と適用することのリスクの大小を勘案し、すべての情報を開示して徹底的に説明した上で、患者との自己決定権に委ねる視点が重要である。

7.2 臨床試験時の考慮事項（試験のデザイン要件、初期段階での主要評価項目の考え方、用量設定の考え方、暫定的効能評価の意義と位置づけなど）

7.2.1 臨床試験計画案

臨床試験時には少なくとも以下の臨床計画案が明らかにされている必要がある。

- ① 対象疾患
- ② 対象とする被験者及び除外すべき被験者の考え方
- ③ ヒト細胞等加工再生医療製品及び併用薬の適用を含めた、被験者に対して行われる治療内容（注：

投与・移植した細胞の機能を維持・向上・発揮させるために併用する薬剤が想定される場合、当該薬剤の作用を *in vitro* あるいは *in vivo* で検証すること)

- ④ 既存の治療法との比較を踏まえた臨床試験実施の妥当性
- ⑤ 現在得られている情報から想定される製品並びに患者のリスク及びベネフィットを含め、被験者への説明事項の案

7.2.2 試験のデザイン

一般には、臨床試験後期にはランダム化比較臨床試験 (Randomized Controlled Trial: RCT) が推奨される。しかし、ヒト幹細胞等加工再生医療製品の場合、対象疾患、製品の種類、移植又は投与方法、エンドポイントなどにおいて、RCT が困難であることも多い。当面はケース・バイ・ケースで対応するしかない。また、First-in-human (FIH)、第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相という区分けもケース・バイ・ケースで、異なる相を組み合わせた試験にならざるを得ないこともある。いずれの場合もその妥当性、合理性について説明されることが必要である。

適切な臨床研究の実施が合理的な治験のデザインに生かされることが期待される。

7.2.3 初期の主要評価項目

初期の段階での臨床試験、とりわけ FIH では安全性を主要評価項目とする。

7.2.4 初期段階での安全性評価に際しての適用量

その際の適用量は、安全性プロファイルを把握することに主眼を置いたものとし、最大耐用量を求めためではないことに留意する。

7.2.5 初期段階での副次的評価項目

臨床試験初期段階での副次的評価項目として一般に目指されるのは、有効性を示唆するに足ると想定される期間 (短期での応答もしくは長期での結果) において製品が機能的に作用しうかどうかの評価である。

7.2.6 被験者

臨床治験の被験者の選択は、どのような (疾病、施術、製品及び被験者固有の事情による) リスクが想定され、どのような便益 (被験者の疾病に基づくリスクからの離脱、軽減、リスク増大の回避等) が期待されるかにもとづく。但し、これらの想定や期待は初期段階ではきわめて不確実な事を認識しておく。

7.3 投与後のフォローアップ

投与後のフォローアップとして製品の品質確保、安全性モニター、有効性評価のあり方の観点からの留意事項例を以下に示す。

7.3.1 投与後の製品の品質確保

投与後において規格や GMP を用いた製品の品質確保とその恒常性の維持を図ることは自明の理である。

7.3.2 安全性モニター

予期しない安全性関連事象のモニターに加えて、遅延型アレルギー、免疫反応、生着不達成、悪性腫瘍の新生、製品に由来する感染、ウイルスの再活性化に関して評価する必要があるかも知れない。

移植細胞の標的部位（あるいは移植又は投与部位）からの移動，異所性組織形成その他の目的外の生物学的作用にも注目し，評価する。

7.3.3 有効性評価

有効性評価は予め定めたエンドポイント(又はサロゲートマーカー)により実施されるが，併せて，移植細胞の移植部位滞留期間や機能（作用）の維持期間についてもモニターできることが望まれる。

7.3.4 フォローアップ期間

安全性関連情報を取得するためのモニターについては，当該製品について安全性上の懸念が合理的に評価できると考えられる期間，実施されることが望ましい。

フォローアップ全体に必要な期間は，非臨床試験の結果，類似の製品における経験，対象疾患の経過・顛末に関する情報，その他医学情報に依存する。

【補遺1】ウイルス等感染性物質に関する安全性

はじめに

ウイルス等感染性物質安全性については、本文書の関連する各項目にも記載されているが、重要課題なので、改めて総括的に留意点を示す。

ヒト細胞を原材料とした場合、その存在がヒトにとって明らかな有害因子であり、健康被害をもたらすリスク要因として、ヒトに強力に伝搬し、感染症を引き起こすウイルス等の感染性物質が考えられる。これについては、自己細胞・組織由来なのか、同種細胞・組織由来なのかに応じて、一般的にはまずドナースクリーニング段階でのチェックなど原材料に対して、懸念のあるヒトウイルス検査や感染症既往歴調査を実施する必要がある。

1. ヒト幹細胞等加工再生医療製品におけるウイルス安全性の特徴

ヒト幹細胞等加工再生医療製品については、バイオ医薬品の場合と異なり、一般にウイルス等を不活化・除去する工程が存在せず、いわゆる工程クリアランスが期待出来ないため、ドナースクリーニングなど原材料段階での感染性物質の存在チェックは必要不可欠である。

2. 自己細胞・組織由来製品におけるウイルス安全性

自己細胞・組織由来原材料では採取細胞・組織を介して感染する可能性のある各種感染症を考慮して感染症に関する検査項目を定め、その妥当性を明らかにすること。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)に留意すること。ドナー(患者)において感染症や既往歴があり、またこれらのウイルスが検出されても、それだけで患者を再生医療の対象から直ちに除外することはしない。しかし、患者、製造従事者及び医療従事者の安全性を確保する観点等から、実態を把握しておくことは欠かせない。これらのウイルスの存在を患者の段階で否定出来ない場合で、目的細胞及びそれに至る製造工程中の細胞がこれらのウイルスを増殖させる可能性がある場合には、増殖可能性があるウイルスについて細胞培養の最終段階で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。また、こうした製品をやむなく臨床使用する必要性に関する医学・医療上の理由及び妥当性について明らかにすること。セル・バンクや重要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。

3. 同種細胞・組織由来製品におけるウイルス安全性

同種由来細胞を原材料として使用する場合の何よりの特徴は、一般にドナー候補が多数存在し、選択肢の幅が広く、適格性を満たしたドナーを選択できることである。広汎な対象患者に製品の適用が想定されることから、ドナーを厳選する必要がある。ウイルス安全性については、特にHBV、HCV、HIV、HTLV感染症を問診及び検査(血清学的試験や核酸増幅法等)により否定すること。パルボウイルス B19 については、ワクチンや治療薬がないこと、慢性骨髄不全や胎児死産、胎児水腫など様々な疾患の原因として知られていること、妊婦、免疫不全患者、溶血性貧血患者に重篤な症状をもたらすリスクがあること、また、国内外で規制対象であることなどから、該当する患者を対象とする製品を製造する場合には、適切な方法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、ワクチンや治療薬がないこと、妊婦や免疫抑制状態の患者などに重篤な感染症を引き起こす可能性があること、新興感染症・輸入感染症として注意が必要なことなどから、製品の臨床用途、感染症発生動向などを考慮し、必要に応じて、検査により否定すること。ウイルスの存在を否定できない原材料の使用は可能な限り避けることとするが、やむなく使用する場合はその理由を示し、製品使用にあたって

の患者の選択等の方策及び有害事象発生時の対処法を含めて妥当性を明らかにすること。

この他、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、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、悪性腫瘍などの既往歴の聴取、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ウイルス等感染性物質安全性に関するドナーとしての適格性を判断すること。同種の場合で、原材料ないし製造工程においてバンク化されておらず、ウィンドウピリオドが否定できず、HBV、HCV、HIV、HTLV を増殖させる可能性のある細胞の場合には、重要中間製品、最終製品等について、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、同種細胞加工再生医療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。

4. 生物由来製造関連物質

製造工程中で生物由来成分を使用する場合には、当該生物由来製造関連物質由来のウイルスが迷入・複製・増殖する可能性などに留意して適切な制御対策や最終製品での試験等を考慮することもきわめて重要である。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。生物由来製造関連物質については、[補遺 2]に詳述したので参照すること。

5. 指針や基準等の運用

これらの対策については、「ヒト自己指針」及び「ヒト同種指針」に詳細が記載され^{1,2)}、他の関連指針や生物由来原料基準等³⁻⁸⁾もそれに準じているが、あくまで当該製品の臨床的意義に関する総合的判断と患者の同意を第一義とすること。元来、指針や基準等はそのような趣旨を前提に記載されている点に留意して、合目的性、合理性を基に柔軟な運用に努めること。なお、ICH ウイルス安全性ガイドライン (Q5A)⁹⁾は参考にできるところも多いが、タンパク質性バイオ医薬品を対象としたものであり、そのまま適用すると不都合な点もある。例えば、げっ歯類由来のウイルスについての技術要件は当該バイオ医薬品の多くが CHO 細胞などげっ歯類由来の細胞基材から生産されることに着目したものであり、げっ歯類由来製造関連物質を用いないヒト幹細胞等加工再生医療製品の場合は全く考慮する必要のない技術要件である。もとより、ヒト幹細胞等加工再生医療製品の製造過程でマウス 3T3 細胞をフィーダー細胞として用いたような場合には、げっ歯類由来のウイルスの迷入について考慮する必要があることは言うまでもない。

6. まとめ

製品毎にその原材料、製造工程、臨床的意義等を考慮して、以下の該当項目を選択し、相互補完的に適宜組合せて合理的に目的を達することが重要である。

- ① 「生物由来原料基準」(平成 15 年厚生労働省告示第 210 号、最終改正平成 30 年厚生労働省告示第 37 号) 適合
- ② 細胞加工製品の原材料としての自己・同種細胞別のウイルスチェックリストに適合
- ③ 培地成分等の製造関連物質でのウイルス等安全性留意事項に適合
- ④ 細胞バンク・重要中間製品段階でのウイルス等安全性留意事項に適合
- ⑤ 自己細胞加工製品又は同種細胞加工製品の最終製品ウイルス等感染性物質試験の留意点に適合
- ⑥ 製造工程全体を通じた汚染防止方策、環境の整備、環境維持、管理方策の実施(補遺 5)
- ⑦ 臨床検査(診断薬として既承認)として一般化しているウイルス試験については、評価法として了とする。試験法が一般化していないウイルス等感染性物質については最新の知見及び客観的に検証された最新技術(試験法)とそれらの組合せを活用すること及びその妥当性を示すことを推奨する。
- ⑧ 製造工程での増幅、再活性化についての考慮

- ⑨ フォローアップ方策・体制の整備
- ⑩ 製品のリスクと患者のリスク低減を勘案した臨床的意義に関する総合的判断

<文献>

- 1) 『ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について』(平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知)
- 2) 『ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について』(平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知)
- 3) 『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』(平成24年9月7日付け薬食発第0907第2号厚生労働省医薬食品局長通知)
- 4) 『ヒト(同種)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』(平成24年9月7日付け薬食発第0907第3号厚生労働省医薬食品局長通知)
- 5) 『ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について』(平成24年9月7日付け薬食発第0907第4号厚生労働省医薬食品局長通知)
- 6) 『ヒト(同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について』(平成24年9月7日付け薬食発第0907第5号厚生労働省医薬食品局長通知)
- 7) 『ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について』(平成24年9月7日付け薬食発第0907第6号厚生労働省医薬食品局長通知)
- 8) 『生物由来原料基準』(平成15年厚生労働省告示第210号,最終改正平成30年厚生労働省告示第37号)
- 9) 『ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価』(平成12年2月22日付け医薬審第329号厚生省医薬安全局審査管理課長通知)

【補遺 2】ヒト幹細胞等加工再生医療製品に用いられる生物由来製造関連物質に対する考え方

はじめに

ヒト幹細胞等加工再生医療製品の製造工程に各種生物由来製造関連物質が培地の成分や試薬などとして使用される事がある。これに対する安全性上の最も大きな関心事は、これらが患者にとって何らかの望ましくない健康被害（リスク）をもたらさないかということである。すなわち、「ヒト幹細胞等加工再生医療製品（最終製品）の安全性を評価」とは「ヒト幹細胞等加工再生医療製品の本質自体に対する評価」はもとより、「製造工程中で用いられる生物由来製造関連物質についてもその安全性に関して評価」することを意味する。

そこで、生物由来製造関連物質の安全性評価問題にいかに対処していくべきかの基本的考え方、アプローチ、留意点についてとりまとめた。

1. ハザード（危害要因）としてみなさない生物由来製造関連物質

生物由来製造関連物質のうち、医薬品や医薬品の添加剤としてすでに承認されているもの、日本薬局方や生物学的製剤基準等の本邦の公定書に記載されているもの、国内献血原料血漿由来分画製剤及びそれに相当するものについては、想定外の使用量などであることを例外として、一般にハザード（危害要因）としてみなさず、評価の対象としない。

2. 生物由来製造関連物質がハザード（危害要因）として考えられるケース

目的成分以外の生物由来製造関連物質がヒト幹細胞等加工再生医療製品（最終製品）のハザード（危害要因）として考えられるケースとして主に以下の2つのケースがある。

- 1) ある生物由来製造関連物質が最終製品中に有意な量存在又は残存し、患者に望ましくない健康被害をもたらす可能性がある場合。
- 2) 生物由来製造関連物質にウイルスやプリオンが迷入している可能性が（理論上も含めて）あり、これら感染性物質が最終製品中に迷入し、患者さんに望ましくない健康被害をもたらす可能性がある場合。

3. 最終製品中に存在（残存）する目的成分以外の生物由来製造関連物質のハザード（危害要因）としての評価

上記2. 1) については、生物由来製造関連物質の最終製品での存在量（残存量）をベースとして、患者さんに望ましくない健康被害をもたらす可能性の有無について現時点での科学的知見や一般的な科学的手法による試験結果に基づき評価する必要がある。安全性上の懸念がある場合は、そのリスクとベネフィットについて明らかにし、使用することの妥当性を示す必要がある。製品を患者に適用する際のインフォームド・コンセント（IC）においてもその旨を明らかにする。なお、最終製品総体として安全性が評価されている場合はその限りではない。

4. 製造中に使用する生物由来製造関連物質に想定されるハザード（危害要因）の検討によるリスク評価

上記2. 2) に該当するものである。実際に使用した生物由来製造関連物質から患者に望ましくな

い健康被害をもたらす可能性があるウイルスや異常プリオンが最終製品に迷入している可能性を現時点での一般的科学知見や根拠により否定することが望まれる。

4.1 ウイルス

ヒト由来のものについては、HIV、HCV、HBV、HTLV を主な評価対象としてそれらの存在を否定する。

動物由来のものについては、「健康な動物」由来のものであることを示すか、当該動物で問題視される人獣共通感染性ウイルスの存在を否定する。

植物や昆虫、魚類、組換えタンパク質の生産宿主としての大腸菌や酵母、すでに医薬品用の細胞基材として汎用されている CHO 細胞等は一般に評価の対象外である。但し、組換えタンパク質等の生物由来製造関連物質の調製の過程で使用されている培地成分、試薬（二義的動物由来製造関連物質）又は安定化剤等についてヒト又は動物由来のウイルス安全性上の懸念がある場合は、当該物質が生物由来製造関連物質の安全性に及ぼす影響について考慮する必要がある。一般的に、①生物由来製造関連物質の調製の過程における精製や希釈、②不活化・除去処理などウイルスクリアランス工程評価、③生物由来製造関連物質中での増殖可能性、④生物由来製造関連物質のヒト幹細胞等加工再生医療製品（最終製品）製造過程での使用量、使用法などを総合的に勘案して、影響がないと否定できることが望まれる。なお、二義的ヒト由来製造関連物質そのものについて HIV、HCV、HBV、HTLV 否定試験が実施されているか、二義的動物由来製造関連物質が微生物学的観点を含めた「健康な動物」由来のものであることが示されていれば、一般にそれらに関しては改めて評価する必要はない。

4.2 異常プリオン

生物由来製造関連物質が、異常プリオン病発生国や危険地域、罹患個体、特定危険部位由来か否か、当該国での監視体制、などの要素を勘案して存在の可能性を否定する必要がある。

4.3 生物由来製造関連物質の安全性挙証責任と方法

生物由来製造関連物質に想定されるハザード（危害要因）の検討とリスク評価に基づく生物由来製造関連物質の安全性挙証責任は一義的にはヒト幹細胞等加工再生医療製品の開発者・供給者にある。その際、開発者・供給者は、生物由来製造関連物質提供者によって作成された信頼に足る書類、周知の知見、従来の使用経験、又は必要に応じて自ら直接実施した試験データ等により安全性を証明する。

上流での感染性物質の非存在を立証する場合もあれば、最終製品自体での試験が製造工程での生物由来製造関連物質の使用による安全性上の懸念を払拭できる場合もある。

5. 製造中に使用した生物由来製造関連物質に想定されるハザード（危害要因）の検討が万全を期せない場合の対応

一般にヒト幹細胞等加工再生医療製品（最終製品）の製造過程に用いられる生物由来製造関連物質をすべて自家調製することは稀であり、ほとんどは試薬製造業者等からの製品購入である。製品仕様書から上記4に記載したハザード（危害要因）の検討が可能でリスク評価ができ、安全性への懸念が払拭できる場合は問題がない。しかし問題解決が完全にできないことも多い。その際の対応としては以下のようなことが考えられる。

- ① 製造者等に問合せをして、本生物由来製造関連物質取り扱いに適合するに足る情報もしくは証明書をとるか、提供者自身が受入検査を実施する。

- ② 生物由来製造関連物質を使用しない製造方法に変える。
- ③ 上記①，②が不可能であるが，当該生物由来製造関連物質の使用が不可欠であり，その想定されるリスクが期待されるベネフィットに照らして総合的に受忍し得ると考えられる場合は，製造者等の発行した文書や周知の信頼に足る情報をベースに，審査担当者（臨床研究の場合は特定認定再生医療等委員会，治験の場合はPMDA）に相談する。審査担当者はリスク・ベネフィットや実現可能性の観点から，使用の是非を判断する。インフォームド・コンセント受領の際，リスクがゼロではないことや当該製品製造に際しては他の手段がとれないことなどを説明して同意の是非を患者に委ねる。

【補遺3】細胞バンクの概念

生物起源の医薬品等（バイオリジクス）は、原材料において非特定起源からの由来や複雑さのために品質特性解析及び管理が必ずしも必要十分にはなし得ず、最終製品においても量的制約や複雑な品質特性のために、必要十分な管理ができないことが多い。それらを補完する上で、あらゆるバイオリジクスに通底する最も重要な概念及び方策は、製造工程の一定性・恒常性を確保するということである。その中核をなす最も重要な要素は、全工程のある段階において、最も徹底した品質特性解析及び管理が可能で、次の段階へのステップを常に確実にかつ安定して進行させ、ゴールとしての最終製品に向かうことを可能にするベースキャンプたる医薬品製造用基材であり、細胞バンクや中間細胞株が考えられる。

ヒト幹細胞等加工再生医療製品の安定的な製品製造における最も理想的なベースキャンプは、より上流の原材料段階での困難な検討や解析結果にウェイトをおくよりも、十分に解析され、安定で、増殖性を有し、更新も、安定供給も可能で、かつ目的細胞に適切に増殖や分化誘導などの加工ができる細胞バンクである。細胞バンクは特定製品毎に原材料たる細胞（株）や細胞ストックから開発者（製造販売業者）の責任で調製される。細胞バンクは更新も含めて当該製品ライフを通して製造用細胞基材となる。細胞バンクの変更にあたっては、製品の再承認申請もしくは一部変更承認申請による厳密な評価が必要であると考えられる。

ある製品開発戦略としては、重要中間製品としての細胞株（中間細胞株）を適切に、確実に樹立することが、安全な最終目的製品を安定的に製造する上で重要であり、むしろ科学的にも合理的な場合がある。当然、そのような方策を選択した場合は、その利点と妥当性を説明しておく必要がある。その際、別の表現型を示す細胞株を段階的に樹立する際は、それぞれの細胞株樹立までの方法（分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養及び株化の方法、細胞株樹立までの各段階での培地、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必要がある。このような中間細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種細胞特性指標（細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能など）のうちから重要特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示す必要がある。

このような背景をふまえ、ヒト幹細胞等加工再生医療製品の製造における細胞バンクに共通する意義、あり方を明確にし、その最低限必須・共通の技術要件や基準については、以下の点に特に留意すべきである。

- ① 製販承認にあたって最重要事項の一つは製品ライフを通じた恒常的製造と安定供給であること
- ② 製品製造における最も理想的なベースキャンプは、十分に解析され、安定で、増殖性を有し、更新も、安定供給も可能で、目的細胞に適切に加工できる細胞バンク（や中間細胞株）である
- ③ 製造用細胞基材としての細胞バンクの適格性は、樹立に用いた原材料（細胞株、細胞ストックなど）の品質特性の適格性と合わせて評価することができるが、細胞バンク自体で十分に品質特性解析され、適格性が立証されていれば、遡ってその原材料の品質特性の厳密な解析は必ずしも必要としない
- ④ 大学等で樹立した細胞株や細胞ストックは、臨床研究用に使用することはあっても、そのままでは製造販売承認上の対象とはならず、製造販売業者が特定の自己開発製品の製造用細胞基材として承認申請するか、これらより細胞バンクを調製し、責任を持って管理すべきものであること
- ⑤ 原則として製品ライフをとおして同一の細胞バンクを製造用細胞基材とすること
- ⑥ 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」¹⁾等を参考とすること

- ⑦ 細胞バンクの技術要件としては,以下を含む各項目・内容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明らかにし,妥当性を示すことが必要である
- 作製方法
 - 特性解析
 - 保存・維持・管理方法
 - 更新方法

<文献>

- 1) 『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)

【補遺4】細胞特性解析

原材料、細胞バンク/重要中間製品、最終製品など各段階の細胞の特性解析にあたっては、以下の点に留意する。解析項目、解析法や解析の程度は、細胞の種類、製造の各段階での解析の目的、意義などに応じて異なる。また、細胞特性解析手法は日進月歩であるので、共通の基本的な技術要件・基準として具体的事例を示すことは必ずしも適切ではないと考えられる。

- ① ヒト幹細胞等加工再生医療製品の作用本質が「細胞」であり、物質的にはきわめて複雑な構造・物性と不可避的な不均一性を示す（各種細胞）／亜種細胞の集合体であり、機能的には小さな生命体で変化しがちなものであること。
- ② タンパク質性製品は複雑で不均一な構造・特性を有するものであるとはいえ、分子レベルでその品質特性等を示す事が可能である。タンパク質性製品の種類はアミノ酸配列の違いと糖鎖の違いで規定されるものであり、また、(糖)タンパク質の構造や特性は、構造解析、各種理化学的、生物学的、免疫学的手法で解析出来る。しかし、細胞の特性を分子レベルで解析するには限界があり、とりわけその全貌を解析することはできない。
- ③ 開発に使用される多種多様な細胞源や開発される細胞製品（細胞種：細胞源においてはヒト体細胞、ヒト自己体性幹細胞、ヒト同種体性幹細胞、ヒト自己 iPS (様) 細胞、ヒト同種 iPS (様) 細胞、ヒト ES 細胞；最終製品においては皮膚、軟骨、角膜、網膜色素上皮細胞、心筋、神経細胞、血小板等の各種細胞、さらに組織工学の要素も付加された剤形等）については、タンパク質性医薬品の場合における一様な(糖)タンパク質解析アプローチに類した一様な細胞解析アプローチで目的を果たすことはできず、個別細胞に特化した細胞解析アプローチが必要になる。
- ④ 一方で、最終細胞製品の特性は、ある特定の細胞原材料から、増殖、脱分化、(段階的)分化、細胞バンク/重要中間製品の設定等を経て造り上げられるという「各製造段階での細胞特性解析の集積により規定される」点はむしろ細胞製品の特長である。
- ⑤ また、細胞・組織採取、移植、事後観察の中で、専門家の目で自ずと細胞(特性)を特定し、モニターすることが「医療行為」として組み込まれている点も特殊な形での細胞特性解析と見なせる場合もある。
- ⑥ 細胞特性解析の目的の一つは、目的に適した特定細胞が得られ、その細胞特性が維持されていることを評価し、確認することにある。その意味で各細胞特性は、一定の製造工程の恒常性にも支えられている。逆に、製造工程の恒常性は各段階の適切な目的に応じた細胞特性の解析によって評価、確認される。両者は相互補完的である。その意味で、別の表現型を示す細胞株を段階的に樹立する際は、それぞれの細胞株樹立までの方法（分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養及び株化の方法、細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等）を明確にし、可能な範囲でその一定性と妥当性を明らかにする必要がある。また、細胞バンクや重要中間製品を含めてキーとなる細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種細胞特性指標（細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能など）のうちから重要特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示す必要がある。
- ⑦ 最終製品の細胞特性解析は、製品の臨床適応との関係において安全性、有効性との意味ある関係づけを念頭におきつつ実施されるべきである。
- ⑧ 細胞特性につき、研究・開発段階で解析することと、ルーチンで試験することとは、区別する必要がある。例えば原材料としての細胞、細胞バンク/重要中間製品や最終製品などで解析した細

胞特性は、それらをすべてルーチンでの管理試験項目に設定する必要はない。それぞれの管理目的に応じて適宜選択した特性項目につき管理試験を実施することでよい。

- ⑨ 細胞特性解析技術は日進月歩であり、ある特定の個別方法を示す事は、共通の基本的な技術要件・基準としては適切ではない。むしろ、開発者が個別の製品について利用した細胞特性解析項目、解析手法・技術と原理について明らかにし、それぞれの適用と結果に関する解釈の妥当性を示すことが肝要である。
- ⑩ 各製造段階における細胞特性 (Cell Characteristic) と品質特性 (Quality Attributes) は同義ではない。品質特性は細胞特性に加えて、目的外細胞、添加剤、不純物などの製品中に含まれるすべての品質要素を包含した概念である。
- ⑪ 品質特性についても、研究・開発段階で解析することと、ルーチンで試験することとは、区別する必要がある。例えば原材料としての細胞、細胞バンク/重要中間製品や最終製品などで解析した品質特性は、それらをすべてルーチンでの管理試験項目に設定する必要はない。それぞれの管理目的に応じて適宜選択した特性項目につき管理試験を実施することでよい。品質特性の管理は、特に最終製品において製品の臨床適応との関係において安全性、有効性との意味ある関係づけを念頭におきつつ実施されるべきである。

- 細胞製品の品質特性/安全性/有効性評価結果は当該製品 (総体) に対するものである
- 安全性/有効性評価の継続的担保には「品質特性総体」の維持が肝要
- 「まるごと品質特性」の維持には製造工程総体の維持が基本
- 最終細胞製品の品質特性は製造過程の細胞品質特性解析の集積により規定されるところも多分にある
- 細胞 (製品) の個別品質パラメータを直接的に安全性/有効性と関連づける判定基準とすることは必ずしも可能ではないが、個別パラメータを適切に組み合わせることにより、安全性や有効性と意味ある関連づけをすることは可能である
- 臨床所見との照合・蓄積がある品質パラメータの安全性/有効性との関連づけを明確にしていく可能性はある
- 製品の総体的品質プロファイルを把握しておくため、ある品質パラメータを測定しておくことは意味がある

【補遺 5】 GTP (Good Tissue/Cell Practice)

平成 26 年 11 月に施行された医薬品医療機器等法（薬機法）下及び再生医療等安全性確保法下における細胞・組織を取り扱う上での GTP (Good Tissue/Cell Practice) の共通の基本となる技術要件・基準 (MCP) は、以下の 1) 目的・基本原則, 2) 用語の定義, 3) 研究の体制, 研究機関の基準, 4) ヒト細胞等の採取, 5) ヒト幹細胞等の調製段階における安全対策等, 6) ヒト細胞等の移植又は投与, 7) 見直し規定などからなる。

1. 目的・基本原則

細胞・組織を利用した再生医療製品（薬機法上のヒト細胞加工製品又は動物細胞加工製品もしくは再生医療等安全性確保法上の特定細胞加工物を指す。再生医療等安全性確保法上の細胞加工物と同義）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材料の使用、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、移植又は投与まで一貫した方策が必要である¹⁾。

細胞・組織を利用した再生医療製品を用いる臨床は、原材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。従って原則として前臨床研究等により技術的に可能かつ科学的合理性のある範囲で十分な検討を行った結果から、他の治療薬や治療法と比較して同等以上の有効性、作用機序・原理が異なることによる有用性あるいは選択肢の一つとしての有用性が期待されるときに実施されるべきである。

他に治療法のない致死性もしくは障害性の高い疾患等の治療法開発を対象とした細胞・組織利用再生医療製品等を利用する臨床試験実施計画の立案にあたっては、製品の特性や有効性に関してその時点での学問・技術の限界により限定的であるものの、当該疾患の治療法が開発されることの有用性を踏まえ、ドナーの不利益と倫理的配慮及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るべきと考えられる。従って、臨床試験等実施者は、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しながら、前臨床試験等により細胞・組織利用再生医療製品によ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し、かつ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った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。

2. 用語の定義

用語の定義については、本文に準ずる。なお、「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。「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。

3. 細胞・組織の提供を受ける機関の基準

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、かつ提供者の人権の保護及び倫理的配慮のための措置がとられていること。

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。

4. 細胞・組織の提供

4.1 提供者の人権保護

4.1.1 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。

4.1.2 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。4.1.3において同じ）に対して、4.1.3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。

4.1.3 提供者となるべき者に対する説明事項

説明者は、4.1.2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 ド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

4.1.4 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¹⁾
- 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、当該者が中学校等の課程を修了している、あるいは、16歳以上の未成年者で

ある場合で、かつ、十分な判断能力を有する等と判断される場合には、代諾に加えて、ドナー本人からのインフォームド・アセントを得ることが推奨される²⁾。なお、インフォームド・アセントを得ることができるかどうかは、年齢だけでなく、本人の判断能力を考慮して検討し、可能な限り、インフォームド・アセントも取得すべきである²⁾

4.1.5 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 4.1.2 に従ってインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、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。

4.1.6 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、4.1.1 から 4.1.4 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。

4.1.7 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。

4.2 提供段階における安全対策等

4.2.1 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いれ、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（補遺 1 参照）。

この他、次に掲げるものについては既往歴、問診等の診断を行うとともに、輸血、移植医療を受けた経験の有無等から提供者としての適格性を判断すること。

- 梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症
- 敗血症及びその疑い
- 悪性腫瘍
- 重篤な代謝、内分泌疾患
- 膠原病、血液疾患
- 肝疾患
- 伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症

ただし、自己由来の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、製造者及びクロスコンタミネーションによる公衆衛生上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実施するか、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。

- 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。

- 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問診、検査方法等により追跡及び再検査を実施すること。

4.2.2 提供を受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。

4.2.3 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、製造の成否の確認や移植又は投与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。

5. 再生医療製品の製造段階における安全対策等

5.1 品質管理システム

5.1.1 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）に由来するヒト幹細胞を採取後、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又は投与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の製造に当たり、細胞等を扱う作業区域及び器材については無菌状態であることを確保し、定期的な保守、点検等により、その清浄度を保つように努めるとともに、その記録を作成し保存しなければならない。
- 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。

5.1.2 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。

5.1.3 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、5.3.2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。

5.1.4 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。

5.1.5 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、製造工程中の重要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。

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の由来、特性及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

5.3 その他

5.3.1 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。

5.3.2 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。
- 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。

5.3.3 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。

5.3.4 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及び製造所への入室を禁止すること。

5.3.5 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

5.3.6 製造者及び品質試験実施者の健康管理

- ① 製造所の責任者は、製造者及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、直ちに製造者及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 製造者及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の保護等、製造者及び品質試験実施者等の人権に配慮すること。

6. 再生医療製品の移植又は投与

6.1 再生医療製品の移植又は投与を受ける者の人権保護

6.1.1 再生医療製品の移植又は投与を受けることが合理的であるかについての考え方

再生医療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。

6.1.2 インフォームド・コンセント

再生医療製品を移植又は投与するに当たって、説明者は、再生医療製品の移植又は投与を受ける者（代諾者を含む。6.1.3において同じ。）に対して、6.1.3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。

小児が臨床試験に参加することの同意（インフォームド・コンセント）は法的な保護者から得ることとなっている。しかしこの場合であっても小児の人権を尊重し、被験者の理解力に応じて説明を行なうことが必要であり、さらに適切と考えられる被験者からはアセント文書又は同意文書への署名と日付の記入が望まれる³⁾。

6.1.3 再生医療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、6.1.2に規定する手続に当たって、再生医療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，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，再生医療製品の移植又は投与を受ける者の負担する費用を含む。

6.1.4 代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者（被験者の親権を行う者，配偶者，後見人その他これらに準じる者）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，かつ当該者がそ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，当該者が概ね中学生以上のときは，同意の署名と年月日を当該者本人が記入したアセント文書あるいは同意文書を受けるべきである。中学生未満の小児に対してもできる限り小児被験者本人が同意の署名と年月日をアセント文書に記入することが望ましい。本人からの署名が得られない場合，あるいは文書を用いずに口頭でアセントが取られた場合は，代諾者に署名された同意文書に，本人からアセントが取られたことを記載するべきである⁴⁾。

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。

6.2.1 再生医療製品に関する情報管理

再生医療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製品に関する情報を管理するものとする。

<細則>

再生医療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。

6.2.2 記録等の保存

再生医療製品を移植又は投与する医療機関の長は、再生医療製品の移植又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。また、当該製品が、薬機法上の指定再生医療等製品又は特定生物由来製品である場合⁵⁾、もしくは薬機法上の治験用再生医療等製品である場合⁶⁾（もしくは再生医療等安全性確保法上の特定細胞加工物である場合⁷⁾）には、それぞれの規制により必要とされる期間、必要とされる記録を保存するものとする。

6.2.3 再生医療製品を移植又は投与される者に関する情報の把握

再生医療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が把握できるよう、適切な措置をとるものとする。

<細則>

上記6.2.3に規定する目的のため、再生医療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。

再生医療製品を移植又は投与する医療機関の長は、上記6.2.3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」

本文書は、科学技術の進歩、再生医療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、又は公表後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。

<文献>

- 1) 『細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方』（平成12年12月26日付け医薬発第1314号別添1厚生省医薬安全局長通知）
- 2) 『ヒト（同種）細胞原料供給に係るガイダンス（初版）』（2020年3月、経済産業省）
- 3) 『小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて』（平成12年12月15日付け医薬審第1334号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）
- 4) 『小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスに関する質疑応答集（Q&A）』（平成13年6月22日付け厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡別添）
- 5) 『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則』（最終更新：平成30年9月21日付け平成30年厚生労働省令第106号）
- 6) 『再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令』（平成26年7月30日付け厚生労働省令第89号）

- 7) 『再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則』（最終更新：令和元年 6 月 28 日付け令和元年厚生労働省令第 20 号）

【補遺6】非臨床安全性試験

1. 非臨床における安全性評価

ヒト幹細胞等再生医療製品の非臨床における安全性評価においては、①想定でき、定量でき、ヒトへのリスクが臨床適用法との関係で評価できるハザードについては*in vitro*試験で「差し支えない量に低減できているか」を評価できる。一方、②想定でき、定量できてもヒトでのリスクとの関係づけが不明瞭なハザード、及び③定量できず、リスクとの関係が不明瞭なハザードは、製品の臨床適用法-用量をベースに動物に適用して可能な方法で何か異常が起きるか観察するしかない、つまり危害を惹起するハザードの存在が少なくとも動物レベルで確認できるかどうかを検討するしかない。

なお、非臨床安全性試験の実施に先立ち、理化学的試験や製造工程の創意工夫によってCMCの中でのハザードの低減を通じたリスク緩和に努めることが重要である。

2. 非臨床安全性試験

2.1 一般原則

安全性に関する非臨床試験の目的は、臨床試験実施前のみならず臨床開発の全段階を通じて、ヒト幹細胞等再生医療製品の臨床使用におけるハザード又は毒性の有無を示唆する根拠を得ることである。*In vitro* 又は *in vivo* 試験を実施することで、これらの根拠を取得し、ヒト幹細胞等再生医療製品の安全性を考察する。

動物を用いて安全性に関する非臨床試験を実施する際には、以下の点について考慮しなければならない。

- 1) 適切な動物種の選択、2) 齢、3) 生理的状态、4) 投与量、投与経路、投与方法等を含めた投与計画、5) 使用期間及び使用条件下での被験製品の安定性

なお、ヒト幹細胞等再生医療製品は、動的かつ多様な形質をもつと同時に、種特異性及び通常の動物に対しては免疫原性をもつ。また、生体のホメオスタシス維持に有害な影響を及ぼす生理活性物質産生細胞の存在や腫瘍形成リスクのような場合には、従来の医薬品とは異なり、最大耐性量 (MTD) に至るような質量依存的な一般毒性試験に典型的なアプローチではなくむしろ有害細胞の特性や存在個数をベースとした評価試験で決まる。ちなみに、ヒト幹細胞等再生医療製品では、含まれる細胞のサイズは医薬品の主成分分子よりもはるかに大きく、ヒトよりも小型の実験動物にはヒトでの臨床投与細胞数以上の投与が通常困難である。従って、ヒト幹細胞等再生医療製品の非臨床安全性試験においては、従来の医薬品で実施されるような方法により動物での過剰量投与結果と種差及び個体差を踏まえた上でのヒトでの安全性予測を行うことはできない。ただし、ハザード又は毒性の有無を示唆する根拠を与える可能性はあり、ヒトでの使用に差し支えないか否かを考察するための情報として活用することはできるかも知れない。また、動物を用いた非臨床安全性試験は、臨床試験を実施する前だけではなく、臨床で発生した有害事象のメカニズムを明らかにするために有用でありうる。すなわち、動物を用いた非臨床安全性試験は、結果の考え方及び試験の目的を明確にして実施の可否を考慮することが重要である。

医薬品の毒性試験ガイドラインで提示されている試験デザインをヒト幹細胞等再生医療製品にそのまま適用しても意義に乏しい。適用するとしても、ケース・バイ・ケースで試験の各項目の実施の妥当性やデザインの適用の意義を検討し、その妥当性について説明できることが肝要である。

2.2 被験製品中の不純物等

有害な不純物・混入物質及び望ましくない細胞のようなハザードの存在により、安全性に問題が生じる可能性がある。従って、先ず製造関連物質や製造工程において明らかに想定されるハザードの混

入を防止するための方策及び混在するハザードを除去する過程をおくことが一義的に重要である。これに加えて、有害な不純物・混入物質あるいは望ましくない細胞並びにこれらによる有害作用を検出又は定量する非臨床試験計画を技術的に可能で科学的に合理性のある範囲で設定することも重要である。

原則として、最終的な非臨床試験に用いる検体は、臨床試験で使用することが予定されているものとする。それ以前の研究・開発段階での製品で得られた非臨床安全性試験結果は、あくまで参考資料とみなされるが、当該製品と臨床被験製品との同等性が合理的に説明される程度が高いほど、参考資料としての活用価値は高い。なお、実験動物を用いた非臨床安全性試験は、3Rsの原則（不合理な動物試験の削減の原則）にも鑑み、非臨床研究・開発の最終段階で実施すること。

2.3 動物種／モデルの選択

ヒト幹細胞等再生医療製品では、種・組織特異性を伴う活性又は作用を示すために、汎用される動物種（例えば、ラット、イヌ）を使用した標準的毒性試験は意義に乏しいことが多いので、試験実施の際にはその科学的合理性を明らかにすること。ヒト幹細胞等再生医療製品の場合、一般的には遺伝子組換え又は薬物投与等により免疫状態を抑制した動物を用いる。

2.4 動物数／性別

各投与量に使用される動物数は、毒性の検出能力に直接影響を及ぼす。例数が少ない場合、毒性の重軽症度とは無関係に発現頻度のみが観察されることとなるため、毒性事象の評価を誤ることにつながる。しばしば、ヒト以外の霊長類を用いた試験の場合に起きるように、例数に起因するこうした限界は、臨床検査や一般状態観察等の経時的な変化等により、個々の動物についての評価の頻度や綿密さを増やすことで部分的には補うことができる。3.1項に記したように、動物を用いた非臨床安全性試験の目的は、ヒト幹細胞等再生医療製品の場合には従来の医薬品の場合と異なり、ハザード又は毒性の有無を示唆する根拠を得ることに限定されるので、ハザードや毒性に対する試験系の検出限界を技術的に可能な限り（*）確認しておくことが重要となる（*注：例えば様々な要因による臓器毒性や過剰な生理活性物質による生体への影響などは検出限界を予め確認するのは必ずしも可能ではない）。検出限界が確認されていれば必ずしも雌雄両方を用いる必要はないが、毒性の性差について特段の懸念がある場合には両性を用いて試験の実施を検討する。

2.5 用法／用量の設定

投与経路及び投与回数は、臨床適用で予定される投与方法に可能な限り近い形にするべきである。使用される動物種の特徴から見た技術的妥当性並びに動物福祉的観点から投与しうる投与用量について考慮すべきである。ヒト幹細胞等再生医療製品では、含まれる細胞のサイズは医薬品の主成分分子よりもはるかに大きいため、通常は、ヒトよりも小型の実験動物にはヒトでの臨床投与細胞数以上の投与が不可能である。したがって、投与量としては、試験時に細胞塊による物理的障害や細胞凝集による血流障害などによる過度のアーチファクトが生じない範囲での投与可能な最大量を採用する。

投与方法や動物の種による大きさ、又は生理学的理由による限界のために投与経路を変更しなければならないような場合には、臨床で予定されている投与経路以外の経路で投与することも受け入れられる。その場合、投与経路の差異による影響を十分に説明する。

2.6 安全性薬理試験

一般的に、医薬品の安全性薬理試験は毒性評価の機能的な指標となり、これらの指標は、独立した試験若しくは毒性試験に組み込まれた形で検討される。安全性薬理試験の目的は、主要な生理的機能（例えば、循環器系、呼吸器系、腎臓系、中枢神経系）に及ぼす機能的な影響を明らかにすることである。ヒト幹細胞等再生医療製品の場合、その特性や適用法から考えて何か全身に影響があるような場合には、安全性薬理試験の実施を検討する。すなわち、投与方法（例えば全身投与か否か）、投与細胞の体内動態（例えば遊走活性の程度）、又は細胞から放出される可能性のある成長因子やサイトカイン類の種類と量などをもとに、ケース・バイ・ケースで判断する。独立した安全性薬理試験を必ず実施しなければならないわけではない。他の目的で設定した動物試験（例えば効力又は性能を裏付ける非臨床試験など）において並行して毒性評価に資する指標について検討することが可能な場合もあり、むしろその方が、多数の小動物を用いた安全性薬理試験を独立に設定するよりも結果の解釈や3Rsの原則（不合理な動物試験の削減の原則）の面で合理的であることもある。

3 体内動態

薬物動態試験には可能な限り、非臨床試験及び临床上使用される製品を用い、臨床試験で想定される投与経路で実施するべきである。放射性物質や蛍光物質などで標識した細胞を使用する場合は、その標識細胞と製品の非標識体とが、活性又は生物学的性質において同等性を保持していることを示すことが重要である。すなわち、細胞を標識する際に、標識されやすい細胞亜集団のみが選択的に標識されることもありうることに注意を要する。また、検出系によっては死細胞を検出する場合もあるので結果の解釈に注意する。

4 造腫瘍性試験¹⁾

造腫瘍性の有無を評価する方策は、様々な情報源から得られる関連データを検討するなど、エビデンスに重みづけをしながらのアプローチとなる。情報源には例えば、動物を用いた造腫瘍性試験の結果、公表データ（例えば、ハザード面で同等の製品や類似製品の先行臨床試験成績）、*in vitro*データ（例えば、残存未分化多能性幹細胞検出試験や形質転換細胞検出試験の結果）などが含まれる。これらの入手可能な情報から、造腫瘍性の懸念が十分に評価可能で、新たに動物を用いた造腫瘍性試験を実施せずとも臨床でのリスクを推定できる場合もある。

ヒト幹細胞等再生医療製品に関して動物を用いた造腫瘍性試験が必要か否かは、製品の特性を勘案して検討する必要がある。判断基準の例としては、対象となる患者又は被験者の体内における細胞の生存期間又は生着期間が挙げられる。また、2.1項に記したように、動物を用いた非臨床安全性試験の目的は、ヒト幹細胞等再生医療製品の場合には従来の医薬品の場合と異なり、ハザード又は毒性の有無を示唆する根拠を得ることに限定されるので、*in vitro*試験によりその目的が達成できるのであれば、動物を用いた造腫瘍性試験は必要ない。特別なヒト体内微小環境における投与細胞の挙動・影響を考察する必要がある場合には、実験動物への投与試験以外に検討方法はないが、細胞の挙動に影響を与える生体内分子に種差があることなどから、ヒト幹細胞等再生医療製品の生着するヒト体内微小環境と動物における相当部位の環境にも種差がある。従って、動物を用いた造腫瘍性試験の要否の検討に際し、3Rsの原則に加え、結果の外挿性が不明確であることに留意することも重要である。

造腫瘍性の評価結果は、製品の臨床適用時のインフォームド・コンセントはもとより、添付文書などへの反映、臨床でのモニタリング、製造販売後調査、又はこれらを組み合わせたアプローチに使用されるだけでなく、リスクコミュニケーション及びリスク管理計画にも用いられる。

<文献>

- 1) 『ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験，造腫瘍性試験及び遺伝的安定性評価に関するガイドラインについて』（令和元年6月27日付け薬生機審発0627第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知）