

平成19年度戦略的技術開発委託費
医療機器開発ガイドライン策定事業
(医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業)

医療機器評価指標ガイドライン
再生医療（細胞シート）
開発WG報告書

平成20年3月

独立行政法人 産業技術総合研究所

再生医療（細胞シート）開発WG委員名簿

（敬称略）

| | |
|-----------|-------------------------------|
| 浅野 茂隆（座長） | 早稲田大学理工学術院 教授 |
| 牛田 多加志 | 東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 教授 |
| 梅澤 明弘 | 国立成育医療センター 研究所生殖医療研究部 部長 |
| 紀ノ岡 正博 | 大阪大学大学院基礎工学研究科 准教授 |
| 小寺 良尚 | 名古屋第一赤十字病院 輸血部 部長 |
| 高木 睦 | 北海道大学大学院 工学研究科 教授 |
| 菊池 明彦 | 東京理科大学 基礎工学部 材料工学科 准教授 |
| 稲見 雅晴 | 株式会社ビーシーエス 代表取締役社長 |
| 水谷 学 | 株式会社セルシード 品質保証部 部長 |

開発WG事務局

田口 隆久 （独）産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 副研究部門長
廣瀬 志弘 （独）産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 主任研究員

再生医療（細胞シート）開発WG会議開催日程

- ・ 第1回開発WG会議
開催日 2007年11月27日（火）
- ・ 第2回開発WG会議
開催日 2008年1月29日（火）
- ・ 第3回開発WG会議
開催日 2008年2月19日（火）

目 次

| | |
|-------------------------|----|
| 1. 当該技術分野の概要 | 1 |
| 2. ガイドライン作成の意義 | 2 |
| 3. ガイドライン検討過程 | 8 |
| 4. 平成19年度のガイドライン検討結果 | 10 |
| ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン | 11 |
| 5. 今後の展望 | 21 |

参考資料

1. 当該技術分野の概要

再生医療は、不可逆的臓器不全や欠損に対するテーラーメイド医療を提供し、生物学的な機能再建を目指す先端医療である。この目的を達成するためには、採取された自己または非自己細胞を *in vitro* で標的である臓器に適合する形に組織化する技術の開発が必要である。その基本技術の一つが細胞シート化技術であり、特に我が国で開発された温度感受性高分子を利用した細胞シート作製技術は、その独創性、実用性で大きな比較優位を有している。この技術は既に角膜再生において臨床的に有用であることが自己細胞を用いて確認されており、また、最近、心臓疾患の治療にも有効であることが自己骨格筋細胞シートを用いた臨床研究で示された。肺手術や食道手術に組み合わせて用いることにより、従来法にくらべ術後の状態が大幅に改善される可能性が高いとの報告もある。この技術はさらに進歩して、重層した細胞シートも作製可能になり、重層した細胞に毛細血管を誘導する技術の研究も進んでいる。

前年度の活動により、この分野の一層の発展のためには、細胞培養加工の過程を臨床医療実施機関内のみで調製するのではなく、外部機関での調製を可能にし分業体制にすることが重要であることが指摘され、そのための考え方を報告した。この考え方をさらに進めるためには、安全性、倫理性、性能の確保のみならず、細胞構造体（例えば細胞シート）のコストや製品品質の安定性も重要な要因になる。これを達成するには、製造プロセスの機械化・自動化が必須であり、すでにそれに資する機器開発がいくつかの企業で進められている。このような機器開発のポテンシャルは世界の中でも我が国産業界が抜きんでており、これを有効に製品化にむすびつけるためには機器開発のプラットフォームの確立が重要である。そのためには、企業が個々別々に製品を開発するのではなく、開発ガイドラインに基づいた共通認識の上で性能を競い合うような製品開発環境が不可欠である。このことが製品の安全性や信頼性を増し、関係する産業分野の発展に寄与するものと考えられる。

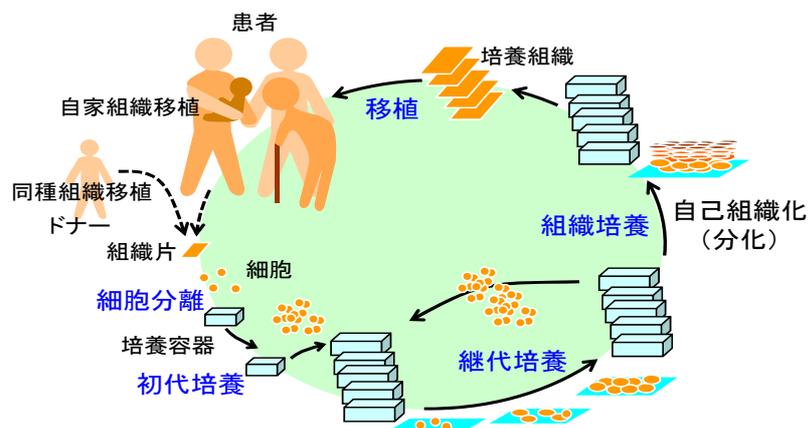
今年度は、このような考え方に基づいて、ヒト細胞の培養加工装置の一般的な開発指針に関わる課題について検討を行った。

2. ガイドライン作成の意義

2.1 背景

種々の疾患や傷害に対し、従来の薬剤投与や人工素材を用いた機能代替による対症療法に代わって、細胞の増殖・分化・代謝などの潜在能力を利用し、細胞を増殖・分化・組織化させて移植する再生医療が急速に普及しつつある。下図に示すように、培養細胞・組織を対象とした生産においては、細胞採取、細胞増殖、継代培養、さらには分化誘導など、培養を基本とした細胞加工（セルプロセッシング）が不可欠となる。これを実施する場合には、細胞を安全に操作して品質を確保するための施設であるセルプロセッシングセンター（GPC）を整備し、熟練オペレータが煩雑な一連の作業を遂行している。この場合、操作の安定性、多大な労力（人件費コスト）やクロスコンタミネーション・作業ミス予防など、安全を担保するために様々な課題がある。したがって、細胞加工を基本とした再生医療をより普及させるには、培養操作の簡略化や自動化がキーテクノロジーである。

このような状況に鑑み、移植に供する細胞・組織の培養に使用する培養加工装置設計に関する基本的要求事項をガイドラインとして明確にすることは、先端的な医療を提供・享受する医師および患者に対して作業の品質保証と信頼性向上を保証することになるとともに、我が国がリードする新たな産業分野の創出にも直結する。今年度検討した細胞培養加工装置の設計に関するガイドラインを作成するにあたり、再生医療への将来的な要求ならびに機器開発技術の進歩を考慮し、長期的に有効な提言となるように留意した。



セルプロセッシングの手順

2.2 培養細胞・組織の製造工程の特徴

前ページの図に示すように、培養細胞・組織の生産では、それぞれ、必要最小量の細胞または組織片を採取し、CPC 内にて目的とする細胞を分離する。得られた細胞を培養容器に播種し、初代培養を行う。足場依存性細胞においては、培養容器内で、接着、増殖、分化などの細胞挙動が起こる。浮遊系細胞においても、接着を除いた同様の挙動が認められる。足場依存性細胞は、容器内において単層状態で増殖し、容器内で局所細胞密度上昇が起こり、接触阻害による増殖低下が生じる。細胞が培養器底面をほぼ全面を覆った時点で培養面から細胞を剥離して再懸濁し、他の複数の培養容器に再播種する。細胞は再び培養面に接着し単層状で増殖するが、この一連の継代培養においては細胞寿命や脱分化のような細胞特性劣化による継代の限界が存在する。適切な回数の継代培養の後、必要に応じ三次元組織培養を行う。組織培養においては、コラーゲンスポンジなどのスキャフォールド（足場）に細胞を播種し、自己組織化（分化）を誘導し組織再構築をさせることが多い。目的の培養組織に応じて、力学的あるいは生理的な機能の発現を確認し、患部に移植して治癒を目指す。

現状の培養細胞・組織の生産法のほとんどは熟練オペレータによる手作業であり、その操作基準はオペレータの経験に大きく依存している。また、生産工程の特徴として下の表に示すように、原料は、その品質が個々に異なり、供給量も少量である。そのため以下のような特徴がある；(1)細胞の活性や寿命にバラツキがある、すなわち採取した細胞集団（原料）は不均質である（細胞集団における不均質性）、(2) 培養容器内では細胞の局在化が見られ、細胞増殖の抑制（接触阻害）が見られる（培養器内における不均一性）、(3)細胞の剥離、接着、伸展増殖、多層化などの操作を含み、これらは細胞の状態を把握しながら実施される（再現性に乏しい複数回の継代操作の必須性）、(4) 評価のために原料である細胞あるいは培養後の細胞を消費することは、生産原理および原料の希少性から避ける必要がある（サンプル採取、センシングに対する制約）、(5) 患部の大きさが個々で変わるため、個々の患者に対応した生産スケジュールを立てる必要がある（生産スケール（生産量と生産時間）の変動）、(6) 全ての工程でクロスコンタミネーションや取り違いなどのヒューマンエラーは許されない（コンタミネーション、ヒューマンエラーの絶対回避）、(7) 通常の医薬品や医療機器のように滅菌することが難しい。これらの特徴は、微生物培養とは多くの点で異なったテーラーメイド的な生産工程であり、培養中の細胞に対する非破壊的、非侵襲的な定量的評価に基づく情報（指標パラメータ）による安定した工程設計が望まれる。

細胞／組織培養において考慮すべき特徴

-
- (1) 細胞集団における不均質性
 - (2) 培養容器内における不均一性
 - (3) 再現性に乏しい繰り返し培養
 - (4) サンプル採取，センシングに対する制約
 - (5) 生産スケールの変動
 - (6) コンタミネーション，ヒューマンエラー
 - (7) 原料，製品の滅菌性
-

培養細胞・組織の生産工程と化学品、医薬品等の生産工程の手順とを比較すると、下図のようになる。基本工程、コモンケミカル同様、反応工程を伴うスケールアップと生成物の精製工程を伴う単位操作から成り立つ。さらに、医薬品原料を含むファインケミカルの工程では、反応工程の前に原料の選別工程を設けることで反応における選択性を高めることが一般的である。一方、培養細胞・組織の製造工程では、生成物自身が製品となる場合が多く、細胞の精製工程を経ることが困難であり、製品の品質向上を伴った反応（培養）工程を構築する必要がある。同種細胞の細胞・組織の製造工程では事前にドナー由来の原料細胞の選別工程が許されるが、品質保証を考慮した培養工程は自家培養細胞・組織の製造と同様に不可欠である。

製剤生産の場合には、規格を満たした原料を用いて製造ロット毎に同一の手順で工程管理ならびに品質管理を実施することにより、安全性・有効性を担保できる品質（力価、純度など）が確保・保証される。医師や患者は品質が保証されたこのような製剤を使用することにより効果が得られる。あらかじめ定められた規格に恒常的に適合する製造プロセスで生産された製品は、安定して顧客へ供給され、さらには品質が一定であるため投与量の増減により安全な投薬管理ができる。この考え方は、生産規模の大きなロットを可能とする工程において適用でき、製剤の工程に類似した同種細胞・組織培養製品の生産の製造管理・品質管理に応用可能と考えられる。

一方、自家培養細胞・組織製品の生産では、原料となる患者から採取した細胞の質（年齢、部位、疾患等）や量が一定・均質ではなく、原料側の変動に伴う製品側での変動を許容しなければならない。また、顧客と原料提供者が一致するなどの特徴を有する。このような製品の生産概念については、現時点において世界で統一された指針は無く、日本では製剤生産と同様の基準を元に自家培養細胞・組織製品毎の製造工程（原料採取から製品製造、移植までの流れ）の特異性を配慮した指針が出されている。特に、特性の異なる原料を用いて、個々の患者の移植日に合わせた製造工程での調整（培養日数管理など）を行うためには、製造工程における規格の設定を一定の幅の範囲内では



あるが柔軟に設定せざるを得ない。その際、製品の安全性に関する品質評価に対しては、製剤と同様に一般的な固定された基準により評価されるべきであり、有効性に関しては、患者背景や治療手技を踏まえた幅を持たせた基準（柔軟な基準）で医師により評価されることが望ましいと考えられる。有効性に関する品質評価には、採取細胞（原料）や培養細胞・組織（製品）に対する指標の探索・設定、指標測定ツールの開発、解析手法の構築なども必要となり、実際の製造時においてそれらの機能を組み込んだ培養装置は、今後有用となるであろう。

また、無菌製剤製造における CPG 設計では、下表に示すような種々の管理区分を設定し、無菌性を担保している。自家細胞・組織生産では、コンタミネーションリスクの高い自己細胞採取による原料調製、ヒューマンエラーを引き起こしやすい手作業に依存した工程、プロダクションスケールが小さく患部サイズにより製品サイズが変動する、などの理由から、製剤生産での大型ロット製造で採用されるクリーンルームスケールで CPG（クリーンルーム型 CPG）での一貫管理とは異なり、重要な部分のみ無菌環境を実現し、作業者が無菌環境内に立ち入る必要がなく外部からの作業あるいはロボットによる作業のみで完了するボックススケールでの CPG（アイソレータ型 CPG）による個別管理が、設備投資および管理コストの低減につながる。

2.3 培養加工装置の役割と期待

培養工学的観点から見ると、現状のセルプロセッシングは手技および観察力に長けた熟練オペレータの手作業による工程が多く、産業規模での生産を実現するには課題が多い。培養加工装置は作業者が装置外部から培養工程を実施するもので、次ページ上段の図に示すように、容器密閉型培養加工装置と筐体密閉型培養加工装置、および両者の統合型に類別できる。

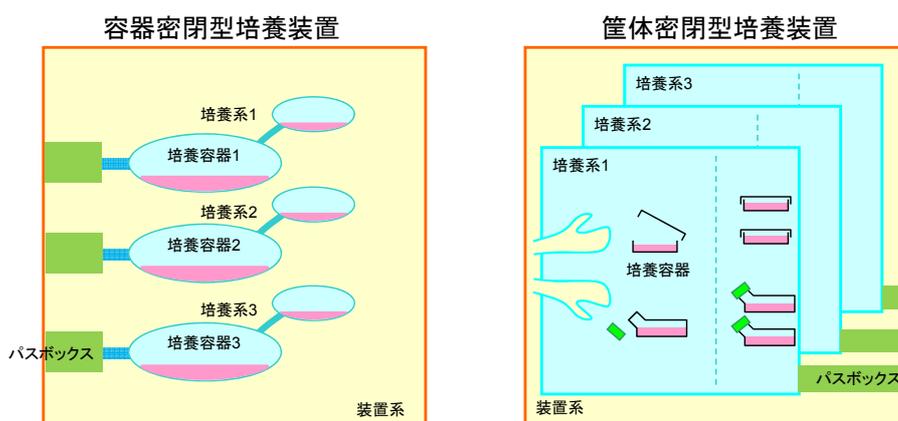
装置の役目は、次ページ図下段に示すように、培養工程におけるボックススケールでの培養環境の無菌化および調整・操作の自動化、情報の取得である。また、人手ではできない操作（周期的加圧など）が実現する。本操作により人体に近い培養環境を実現することができ、より質の高い培養細胞・組織を生み出す可能性を有する。さらに、種々の先端的な細胞評価技術および予測・規格化技術と統合したハード・ソフト両面からのシステム構築は、オペレータによる観察および予測する能力を含む洞察力を代替あるいは補助することを意味する。その結果、アウトプットとして操作の

清浄区域の分類

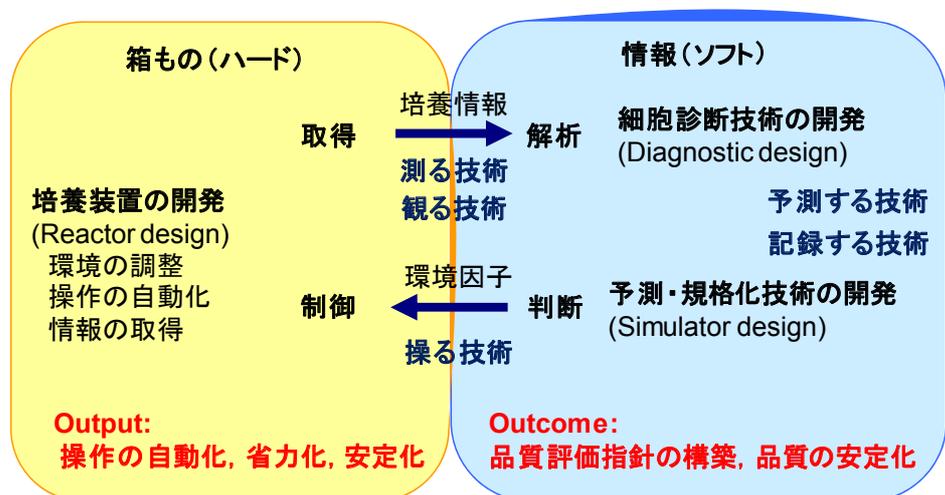
| ゾーン区分 | 清浄度 (0.5 μm) | | 備考 |
|--------------------|--------------|-------------|--|
| | ISO | 慣習呼称 | |
| 無菌管理区域 グレード A | クラス 5 | クラス 100 | クリーンベンチ、セーフティーキャビネット、クリーンブースなど |
| 直接支援区域 グレード B | クラス 7 | クラス 10,000 | 非作業時でクラス 100 の清浄度 作業時でクラス 10,000 の清浄度 |
| その他の支援区域 グレード C | クラス 8 | クラス 100,000 | 非作業時でクラス 10,000 の清浄度 作業時でクラス 100,000 の清浄度 |
| その他の支援区域 グレード D | | クラス 100,000 | 非作業時でクラス 100,000 の清浄度 |

自動化、省力化・安定化を導くだけでなく、品質評価系の構築や品質の安定化などのアウトカムが得られ、手工業的に生産している培養細胞・組織製品の高品質かつ計画的生産を可能にするものである。

クリーンルーム型 CPC 内における培養装置に対する要求事項は、無菌性、小型化、機械化、解析機能、連続性、自律化、保証機能が挙げられ、雑菌汚染に対するリスク軽減およびコストの観点から、容器や送液ラインなどのディスポーザブル化や無菌操作簡略化が要求されてきた。これらの要求を踏まえた培養装置開発には、温調、ガス調、滅菌、送液、ハンドリング、観察、モニタリング、情報解析、制御、工程管理などの技術の統合が必要となる。さらに、今後、培養加工装置自体がア



培養加工装置の分類

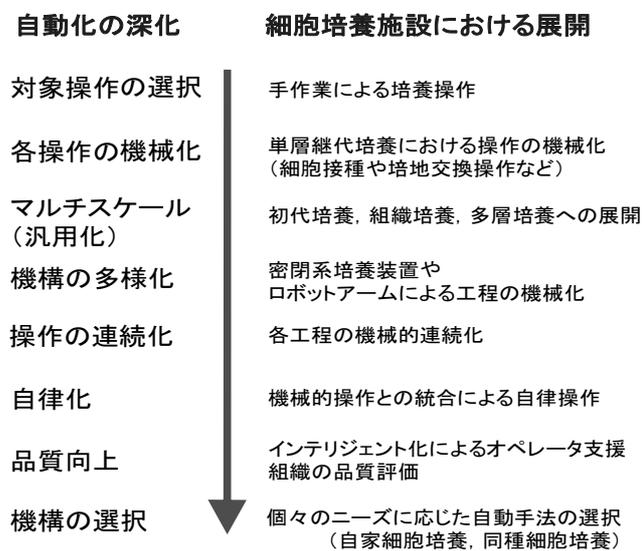


組織工学製品の品質向上を目指した培養加工装置の設計

イソレータ型 CPC として設計されると、製造における設営コストや工程管理コストの圧縮に貢献できる。ここで培養加工装置に望まれる技術は、CPC 外部から内部に物資が移送される際の供給方法ならびに移送時の無菌性の担保に関わるものである。この技術は、培養加工装置運転時における容器間や送液チューブ間のジョイント接続にも適用でき、培養により製造される製品の品質担保に重

要な技術となる。

一般的に工程の自動化は、下図に示すように品質向上および効率化を目的とし、対象操作の選択、各操作の機械化、マルチスケール化、機構の多様化、連続化、自律化という順で達成される。自動的に培養操作を実施できる制御培養加工装置は、培養操作の環境を実現するアイソレータ型 CPC などの周辺技術とともに種々提案されてきた。特に、国内においては、細胞播種や培地交換等の操作について機械的自動化がなされ、培養スケールも多岐にわたっている（自動培養加工装置の構築）。また、足場依存性細胞を用いた自家細胞培養移植を対象とする場合、接触阻害等の細胞特性より 1 回の継代培養において適度な播種密度と到達密度が要求され、細胞増幅には容器を移し替えながら複数回の継代培養が不可欠となる。この制約条件（細胞播種密度と到達密度）の設定は、操作を安定化させ再現性を維持するために不可欠であるが、原料となる細胞の挙動が患者ごとや継代培養を経るごとに異なることが想定される。したがって、培養状態情報を取得することは不可欠であり、侵襲的で経時的な培養細胞の観察手法は有用な手段であると考えられている。すでに、本機能を付加した装置も開発され、継代培養の連続化および自律化が達成できる制御培養加工装置が開発されている。一方、培養細胞・組織の品質を評価するための手法は、一般的には、侵襲的、破壊的な手法に依存している。培養細胞・組織製品の生産工程においては、品質評価のために原料となる細胞を大量に消費することは生産原理および原料の希少性から避ける必要がある。したがって、培養中細胞接触することなく検査を行うような培養装置と連動した細胞評価システムの開発が進められている。



自動化の深化過程

3. ガイドライン検討過程

合同検討委員会での提言を勘案し、再生医療（細胞シート）に関わる方針を開発WGにおいて検討し、また、審査WGとの分担を前年度以上に明確にし、体制を整備した。また、前年度の細胞シートや心筋シートに特化した検討とはことなり、培養加工装置ガイドラインの検討である点を考慮し、この分野に造詣の深い関係者を委員として加えた。今年度は、企業等の実情や開発を進める上での課題を調査し、委員会（開発ワーキンググループ、WG）に諮る形で検討を進めた。

3回の開発ワーキンググループを開催し、各会議では、以下の点の検討および議論を行った。

3.1 第1回委員会概要

(1)開催日時 平成19年11月27日（火）18:00～20:00

(2)開催場所 オフィス東京会議室（東京都中央区京橋）

(3)参加者 委員：浅野茂隆（座長）、牛田多加志、梅澤明弘、紀ノ岡正博、小寺良尚、高木睦、菊池明彦、稲見雅晴、水谷学
オブザーバー：木村雅英、小関英一
経済産業省：竹廣克、根岸喜代春、島真一郎
審査WG：加藤玲子 事務局：田口隆久

(4)内容

- ・細胞・組織バンクの世界の現状、並びに培養装置のガイドラインの考え方について議論した。
- ・本年度の検討方針の確認と細胞培養装置ガイドライン素案に関して議論した。
- ・細胞シート作製に寄与する装置が主眼であるが、細胞培養全般に使える装置のガイドラインを作製していくことが確認した。
- ・今後の広範な展開を見据え、包含的なガイドラインを作っておくことが重要である。
- ・有効な再生医療を早期に展開するためには、安全性、有効性、倫理性についても議論することが大切である。
- ・再生医療における移植を前提とした細胞・組織を培養する装置のガイドラインを検討する。
- ・すでに提案された指針や基準は、必要に応じて引用する。
- ・業の中で活用する培養装置に求められる事柄について検討する。
- ・バリデーションを簡単に行える機械であることも大切である。
- ・機械化、自動化することによる安全性の向上を視点とする。

3.2 第2回委員会概要

(1)開催日時 平成20年1月29日（火）18:00～20:00

(2)開催場所 オフィス東京会議室（東京都中央区京橋）

(3)参加者 委員：浅野茂隆（座長）、牛田多加志、梅澤明弘、紀ノ岡正博、小寺良尚、高木睦、菊池明彦、稲見雅晴、水谷学
経済産業省：根岸喜代春、島真一郎
審査WG：加藤玲子 事務局：田口隆久、廣瀬志弘

(4)内容

- ・本年度の検討方針の確認と細胞培養装置ガイドライン素案に関して議論した。
- ・原料の無菌性には触れず、工程の無菌性に重点をおくこととする。

- ・ 検討機器では自家と同種との両方を扱う。
- ・ 厚生労働省から1314号の新しい通達が出る予定なので、それを参考にする。
- ・ 設置場所、設置基準を考慮する。
- ・ パスボックスの滅菌についての考え方、外部への汚染防止、またメンテナンスについても言及すべきである。
- ・ 輸送、容器の部分も重要であり、今後検討することになった。
- ・ 医療現場との連携をとりつつ産業化を進めることが重要であり、そのための各プロセスや細胞の種類などに応じたミニマムリクワイアメントを整理しておくことが重要である。

3.3 第3回委員会概要

(1)開催日時 平成20年2月19日(火) 18:00~20:00

(2)開催場所 オフィス東京会議室(東京都中央区京橋)

(3)参加者 委員:浅野茂隆(座長)、梅澤明弘、菊池明彦、紀ノ岡正博、小寺良尚、
稲見雅晴、水谷学
経済産業省:清丸勝正、長町英彦、根岸喜代春、島真一郎
審査WG:土屋利江、事務局:田口隆久、廣瀬志弘

(4)内容

- ・ 細胞培養加工装置ガイドライン案について議論した。
- ・ アイソレーター、CPC等の用語の定義、指示範囲等について検討した。
- ・ 培養加工装置の現場のニーズ、細胞組織バンクの制度整備について検討した。
- ・ 分化培養と増殖培養の違い、材質等について、今後検討することになった。

4. 平成19年度のガイドライン検討結果

心筋シート（細胞シート）を含む細胞を用いた再生医療の産業化推進にあたっては、細胞を含む構造体（細胞シートなど）の製造過程を効率化する機器の開発が重要であるとの結論に至り、本年度は、その製造過程の自動化に資する「ヒト細胞培養加工装置」の開発に関わるガイドラインを検討してきた。特に本年度は、将来いろいろな機能を盛り込んだ培養加工機器開発のガイドライン策定の基礎となるヒト細胞培養加工装置全般に要求される諸条件についてガイドライン案をまとめた。

ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン

1. 序文

1.1 目的

本ガイドラインは、細胞・組織培養加工装置の製造業者に、ヒト細胞・組織の培養を支援する装置の設計に関する基本的かつ標準的な考え方を示すことにより、培養装置の品質を確保することを目的とする。さらに、使用者の培養工程管理ならびに目的物であるヒト培養細胞・組織の品質管理の一助となることを望むものである。

本ガイドラインで、「培養加工装置」とは、細胞・組織を培養し、必要に応じてその中で加工する装置と定義付ける。

本ガイドラインの要件は、細胞・組織の種類によらず適用できるものであり、また、原則としてヒト細胞・組織の培養を含む加工を対象として記述したものであるが、他の培養を支援する加工装置にも適用できる多くの共通事項を含んでいる。特に、「2. 設計指針」については、製品としてのヒト培養細胞・組織の安全性を確保するための根幹をなす要件を取り上げている。

1.2 適用範囲

本ガイドラインは、ヒト細胞・組織を培養し必要に応じて加工する装置の設計に対して適用する。なお、本ガイドラインは、これらの培養加工装置を製造する基本的指針であり、医療機器の設計指針ではない。

2. 設計指針

培養加工装置の設計に当たっては、下記の項目に配慮することが肝要である。

2.1 コンタミネーションの防止

雑菌の侵入防止に留意すべきで、培養系は、密封構造(クローズドな培養系)が維持できるなどの配慮が望ましい。

異なるドナー由来の細胞同士のクロスコンタミネーションにも十分な配慮が必要で、細胞の接する部分は、ディスポーザブルが望ましい。繰り返し使用するものは、洗浄によって、清浄度が保たれる構造とすべきである。さらに、1 台の装置で複数のドナー由来の細胞を取り扱う場合には、細胞を含む培養系ごとに独立した密封構造を講ずるか、滅菌操作などを組み合わせることで培養系ごとに経時的に独立した構造となること。

細胞の播種、あるいは三次元組織および担体を装置に組み込む際、コンタミネーションがしにくいように配慮すること。

2.2 無菌保証

培養系内は、無菌性を担保すること。また、培養容器を開放する際、その環境は、表 1 に示す無菌管理区域(グレード A) とすること。

例えば、培養系への物資の導入の際、その境界にて、除染処理を施す必要がありパスボックスを設置すること。ここで、物資とは、培養容器、培地入り容器などを指し、パスボックスと

は、無菌管理区域（グレード A）を実現する除染パスボックスやクリーンベンチなどを指す。なお、除染機能を有しないパスボックスを使用する際は、本パスボックスの周辺環境を直接支援区域（グレード B）とすることが望ましい。

培養加工装置の設置環境については、「4. 培養加工装置の設置」を参照のこと。

2.3 外部への汚染防止

装置に使用する材料、部品、基材は、周囲を汚染しない配慮がされていることが望ましい。ウイルス感染細胞を取り扱う可能性がある場合、作業者の安全確保、培養系間の相互汚染防止の観点から、「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」（平成 7 年 11 月 15 日付け薬発第 1062 号厚生省薬務局長通知（平成 14 年 3 月 29 日付け医薬発第 0329004 号により改正））を参考にして、バイオハザード・レベルを考慮し設計することが望ましい。培養容器の破損・損傷などにより培養液等が装置に飛散した場合、洗浄等が容易に行なえる構造が望ましい。

2.4 培養系取り違い防止（患者の細胞の取り違い防止）

培養系取り違い防止を目指し、培養系を開放する際には、作業者への確認を行うための処置を施すことが望ましい。

容器密閉型培養加工装置の場合は、培養容器の空間は培養系と一致するが、筐体密閉型培養加工装置の場合は、培養系は培養容器を包含した空間となる。

ここで、処置とは、作業者が保管する標準業務手順書に記載された情報（バーコード、電子タグなど）と装置側の培養系に記載された情報の照合操作など意味する。

2.5 操作間違い防止

操作間違い防止を目指し、操作を指示する際には、作業者への確認を行うための処置を施すことが望ましい。

例えば、処置とは、作業者が保管する標準業務手順書に記載された情報（バーコードなど）と装置側の培養系に記載された情報の照合操作など意味する。

2.6 培養工程管理

培養工程の把握・管理を目指し、細胞特性評価が無菌的にかつ非破壊的、非侵襲的に実施できる付帯設備を導入し、作業者の工程判断を支援することが望ましい。

表 1 清浄区域の分類

| ゾーン区分 | 清浄度 (0.5 μm) | | 備考 |
|--------------------|--------------|-------------|--|
| | ISO | 慣習呼称 | |
| 無菌管理区域 グレード A | クラス 5 | クラス 100 | クリーンベンチ、セーフティーキャビネット、クリーンブースなど |
| 直接支援区域 グレード B | クラス 7 | クラス 10,000 | 非作業時でクラス 100 の清浄度 作業時でクラス 10,000 の清浄度 |
| その他の支援区域 グレード C | クラス 8 | クラス 100,000 | 非作業時でクラス 10,000 の清浄度 作業時でクラス 100,000 の清浄度 |
| その他の支援区域 グレード D | | クラス 100,000 | 非作業時でクラス 100,000 の清浄度 |

ここで細胞特性評価とは、観察装置による細胞数解析や細胞・組織形態解析、培地分析装置による培地組成解析などを指す。

細胞・組織の培養工程に関する情報を管理するシステムにより、細胞・組織のロット管理による品質保証が行えることが望ましい。

記録形式は、常に指図に対して逸脱がないことを確認できる記録で、品質管理システム（quality management system）に対応した形が望ましい。

2.7 操作ログ管理

培養工程実施時の指示項目や機械的操作項目は実施ごとに、リアルタイム制御項目は必要な時間ごとに、ログを内部に記録保存するか、外部に出力できること。

例えば、種々のログを内部に記録保存する際は、ログデータは、改ざん防止の処置がなされていること。外部へは、アナログ出力が可能で、データロガーに接続できることが望ましい。指示項目とは、作業による操作指示を示し、温度設定、培地交換指示などが挙げられる。機械的操作項目とは、機械的に動作する操作を示し、培地交換時のポンプ作動、バルブ開閉などが挙げられる。また、リアルタイム制御項目とは、常時制御する環境物性を示し、調温湿時の温度や湿度が挙げられる。さらに、突発的停電に対するログ管理を配慮することが望ましい。

2.8 異常の報知と集中管理への配慮

装置は、音、光、電話回線、LAN などを通じて、警報を発する手段を備えることが望ましい。また、リアルタイムで培養状態を監視する手段を備えることが望ましい。

培養状態の監視とは、培養環境・操作等の作業にかかわることや細胞挙動などの細胞にかかわることを指す。

2.9 フェールセーフ

万一の異常動作が生じた時に、安全側に安定するように配慮されていること。コンピューターを使用しているものは、ウォッチドッグ回路（暴走監視用タイマー）または相当の安全策を施すこと。万一、異常動作が生じた場合、警報装置を備え早期に対応できるよう配慮することが望ましい。

2.10 安全装置の作動、警報、その確認手段

操作者への傷害や他設備への障害の伝播等を防止することを考慮する。

危険可能性のある部位は、適切な表示で操作者への喚起を促すこと。

培養工程異常や誤操作を検出する機構を有することが望ましく、検出した場合は警報等を発信し、作業員または管理者に連絡を行なう機能を有すること。

2.11 装置に対するバリデーション

装置については、自己が保有するセンサー等の機能部品の評価ができること。また、この評価結果は、保存ができることが望ましい。

2.12 材質の選定

培養液や細胞、組織が接する部位の材料は、成分溶出の少ない、細胞に影響を与えない十分に実績がある材料を選定すること。また、滅菌方法に応じた材料の選定も必要で、滅菌後の変質や細胞に影響を与えないものを選定すること。

2.13 装置のメンテナンス

培養装置は清浄度を必要グレードに維持できるよう、メンテナンスを行いやすい機構を備えることが望ましい。

3. 要求事項

3.1 製造条件

培養装置の製造は、ISO9001 を参考にした製造管理を行うことが望ましい。

3.2 滅菌

試料及び培養液の接する可能性のある部位（培養系）は、滅菌により無菌性を担保すること。

3.3 材質、材料、構造

材料の材質、構造は、定期的な清掃及び万一の汚染時の清掃・消毒を考慮すること。液体、ガス等の流体に接続する配管及び配管構成物の内面は、当該流体に腐食されにくい材料を選定すること。

3.4 細胞・培養液の接する容器、回路

ディスポーザブルであることが望ましい。プラスチック製品である場合、「プラスチック製医薬品容器」（日局参考情報）を参考することが望ましい。

3.5 電源

「電気用品の技術上の基準を定める省令」（通産省令第 85 号）の絶縁抵抗試験、絶縁耐力試験を満足し、操作者の感電防止に配慮すること。

3.6 包装

要求される場合、保管の期間中、包装は必要な清浄度または無菌性の維持を提供可能であること。

3.7 誤操作防止

間違えにくい表示を採用すること。

3.8 密閉性、耐圧性

無菌性を維持するために閉鎖された空間は密閉性を持つこと。密閉性は環境条件等から想定される圧力に対して十分な安全率を持って設計し、試験検査されること。

3.9 汚染、清浄度

試料及び培養液の接する可能性のある部位（培養系）は、無菌性が維持できる構造とすること。

例えば、筐体密閉型培養装置においては、培養系を無菌管理区域相当で設計すること。培養系外の空間は、装置設置空間と同等の清浄度を保つことができるように設計すること。

3.10 シーケンス動作

操作手順を自動的に遂行するためのシーケンスプログラムは、適切に検証されるとともに、

改訂等を管理すること。

3.11 設計変更

設計変更の管理、装置のバージョン管理を行うこと。

3.12 具備すべきマニュアル、ドキュメント

取扱・操作マニュアル、設置マニュアル、キャリブレーションマニュアル、メンテナンスマニュアル、交換部品リスト等

4. 培養加工装置の設置

培養加工装置の設置は、Cell processing chamber (CPC)の仕様を参考に、培養系の無菌を担保し、下記に従って設置することが望ましい。

4.1 完全密閉式培養加工装置の設置

ヒト細胞・組織の分離及び加工作業中、培養系を開けることのない完全密閉式の培養加工装置、もしくは、培養系へ、または培養系からの物質移送の際必ずグレードAの除染機能の付いたパスボックスを介する場合（図1の3例）は、完全密閉式培養加工装置と定義され、表1に示すグレードCまたはDのその他の支援環境区域に設置できる。

4.2 開放操作がある場合の培養加工装置の設置

ヒト細胞・組織の分離及び加工作業において、グレードAの除染機能を有するパスボックスを附帯しない培養加工装置において培養系の開放操作がある場合（図2の4例）には、グレードBの直接支援区域に設置した安全キャビネット又はクリーンベンチ内の無菌管理区域（グレードA）で培養系の開放作業を行うこと。例えば、培養容器の開放時の作業場所として、クリーンベンチを使用し、培養系側のパスボックス（培養系から導出されたチューブジョイント等を含む）や培養容器本体をクリーンベンチ内へ導入し、本パスボックスを介して、対象を導入（接続）する。

上記の直接支援区域（グレードB）のヒト細胞・組織の加工作業場所とその他の支援区域（グレードC）である周囲の環境とは、エアロック室等を用いて、外部の空気が流入しない構造を有しなければならない。さらに、各清浄度への入室には適切な更衣を行うこと。

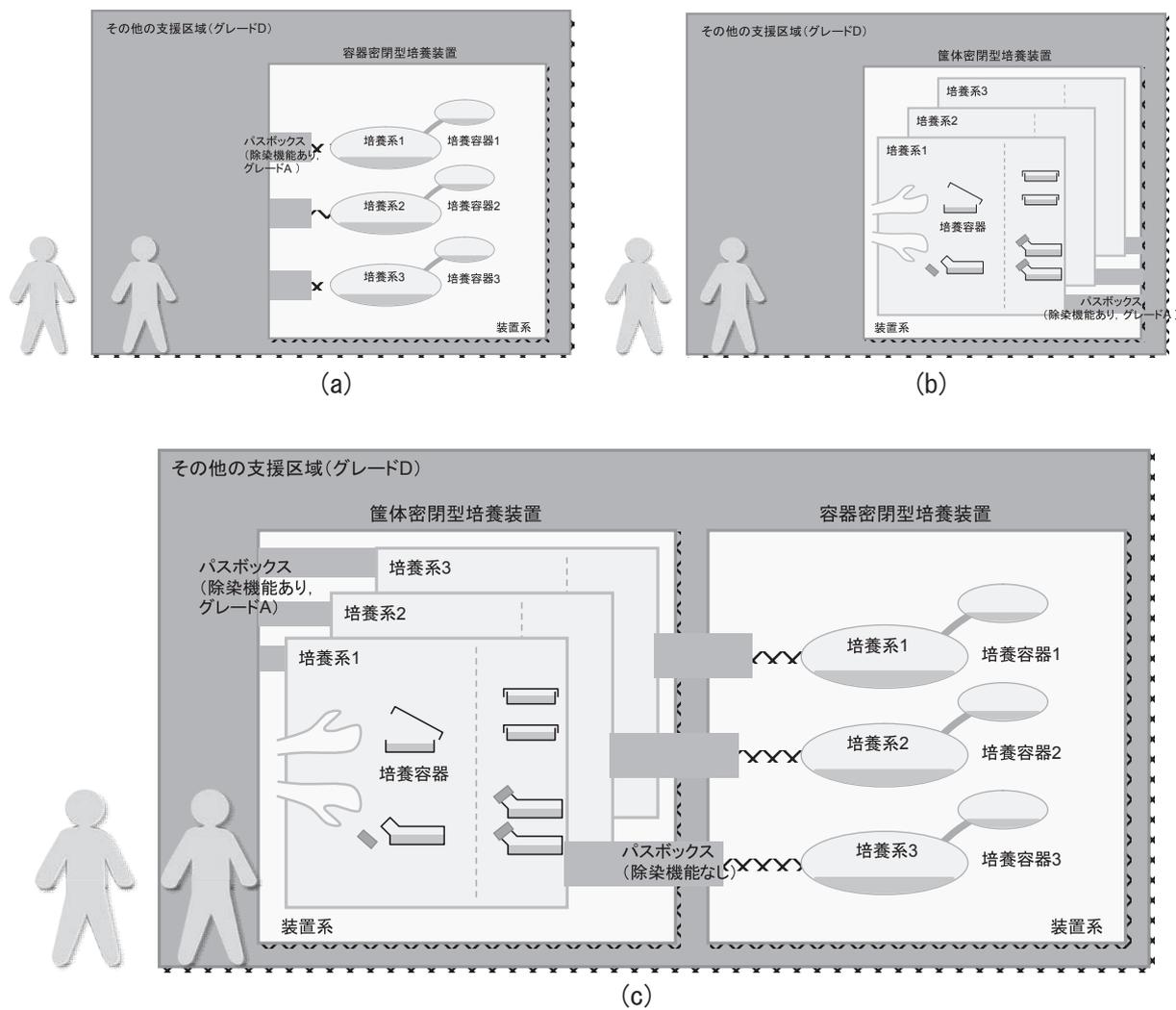
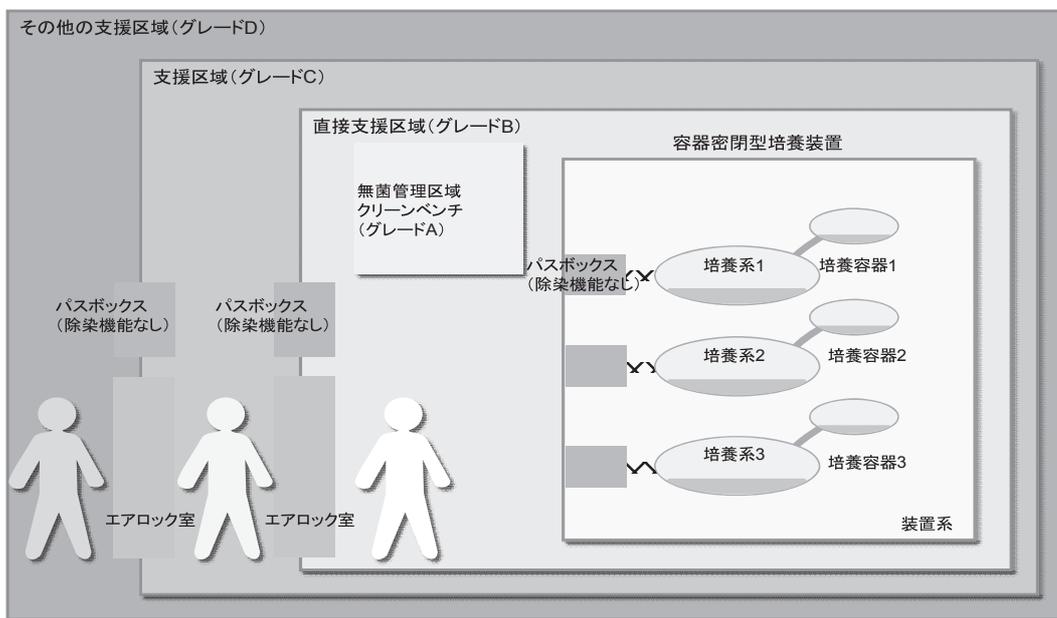
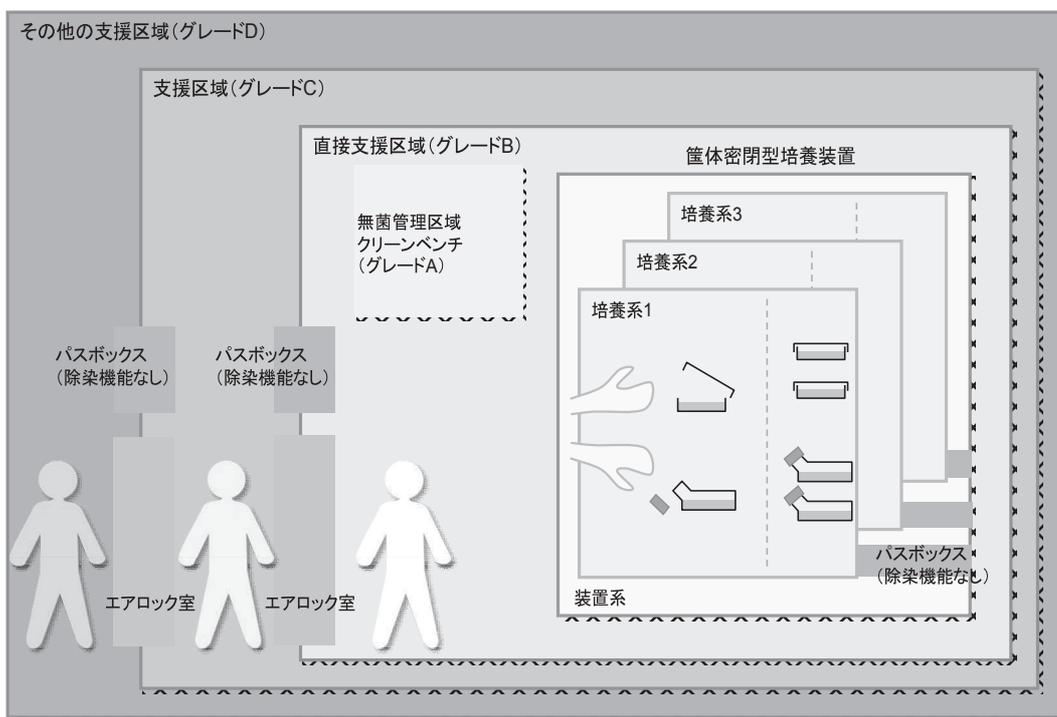


図1 除染ボックスが附帯されている培養加工装置の設置

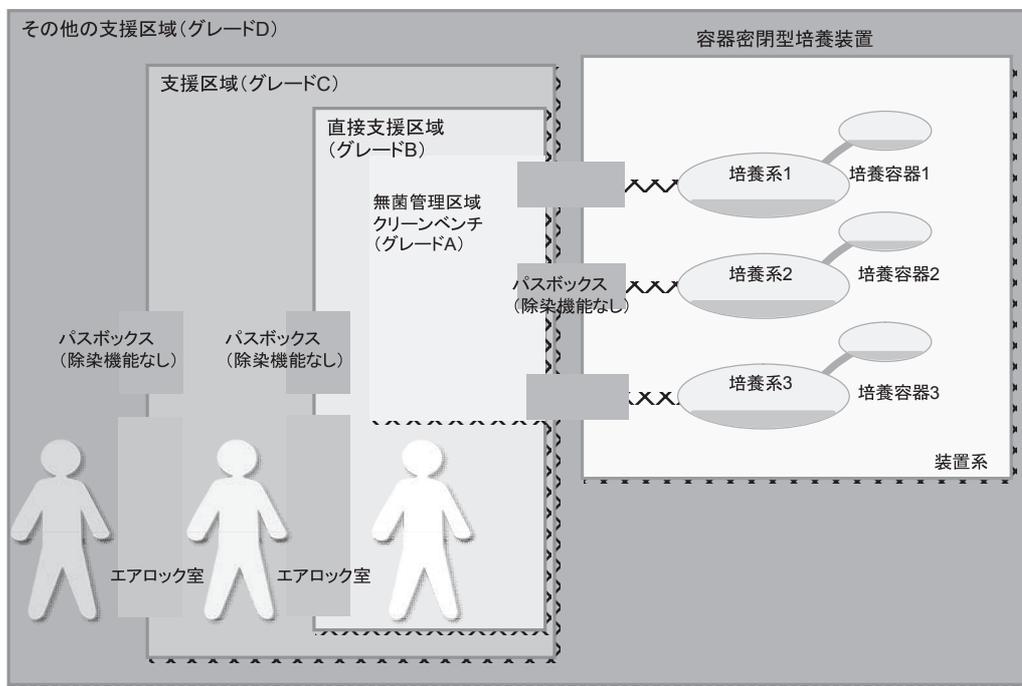


(a)

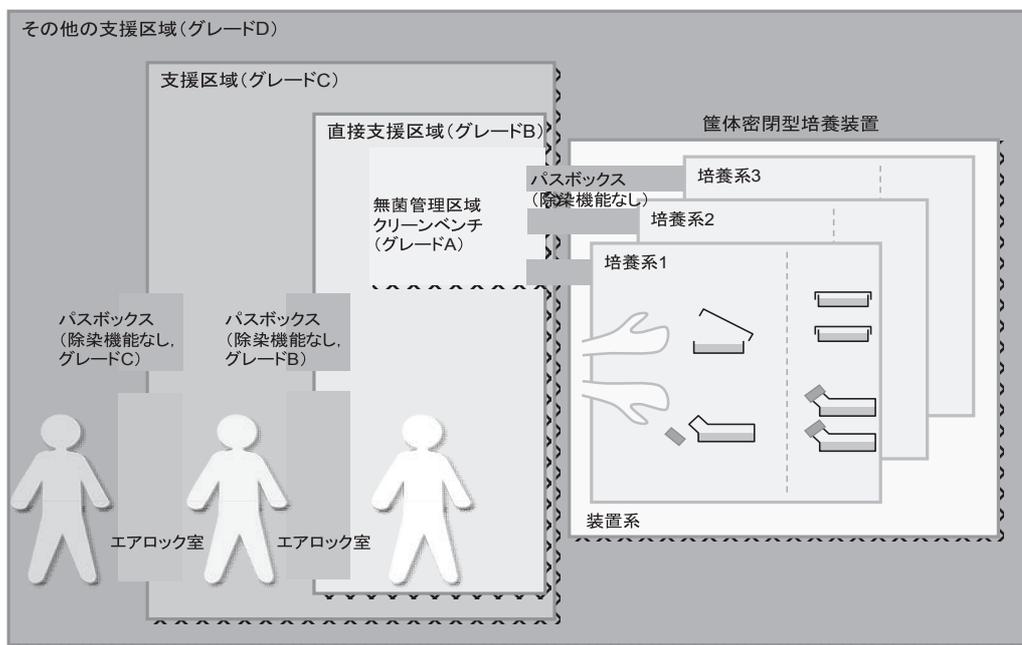


(b)

図2 培養系を開放する操作が必要であり、除染ボックスが附帯されていない培養装置の設置



(c)



(d)

図2 培養系を開放する操作が必要であり、除染ボックスが附帯されていない培養装置の設置

5. 参考規格

5. 1 設計・検査基準

電気用品安全法電気安全保安法：理科学機器等，汎用電気機器に適用される基準（比較的近い機器として，「電気ふ卵器」及び「電気冷蔵庫」の技術基準に準拠する．）

5. 2 製造基準

ISO9001 製造管理基準

JIS 規格（医療機器安全評価関連 T-60601 等）

5. 3 輸出対応基準

EC 指令（欧州指令，CE マーキング）

機械指令（98/37/EC に統合）：1998-08-11

EMC 指令（89/336/EEC，92/31/EEC）：1996-01-01

低電圧指令（73/23/EEC）：1997-01-01

RoHS 基準

UL 規格（米国向け規格）

6. 用語解説

本ガイドラインにおける用語の定義は次に掲げる通りとする。

6. 1 培養加工（Culture）

ヒト細胞・組織の人為的な増殖，細胞・組織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・組織成分との組み合わせ，遺伝子工学的改変等を施すことをいう。

6. 2 培養工程（Culture process）

下記の一連の処理において培養処理を含む工程。

前処理：容器の洗浄，滅菌，解凍，細胞分離，遺伝子処理など

培養処理：培養容器への接種や容器内での細胞維持（初代・継代・組織培養）。ここで，付随する操作としては，環境（温度，湿度，ガス）維持，刺激付加，培地成分供給，工程・品質管理（培地成分分析や細胞観察）などが挙げられる。

後処理：細胞回収，品質評価（出荷検査）など

6. 3 培養系（Culture space）

細胞の接しうる無菌空間

6. 4 培養容器（Culture vessel）

培養系を構成する容器

6. 5 除染パスボックス (pass box with decontamination)

滅菌および粒子除去を施すことのできるパスボックス

6. 6 密閉性 (sealing)

HEPA フィルターなどを介した気相の移動を除き、液相、固相の移動がない状態

6. 7 培養加工装置 (Culture system)

ヒト細胞・組織の加工に対し、培養系内にて培養工程の一部又は、全部を支援する装置。

6. 8 容器密閉型培養加工装置 (Sealed-vessel culture system)

培養系内に原料を仕込んで閉鎖した後、培養容器を開放することなしに、一連の培養工程の一部又は全部を完了する培養加工装置。

6. 9 ^{きょうたい} 筐体密閉型培養加工装置 (Sealed-chamber culture system)

培養系内に原料を仕込んで閉鎖した後、必要な際に培養容器を開放し、一連の培養過程の一部又は全部を完了する培養加工装置

6. 10 クリーンルーム型 CPC (Clean-room-type cell processing center)

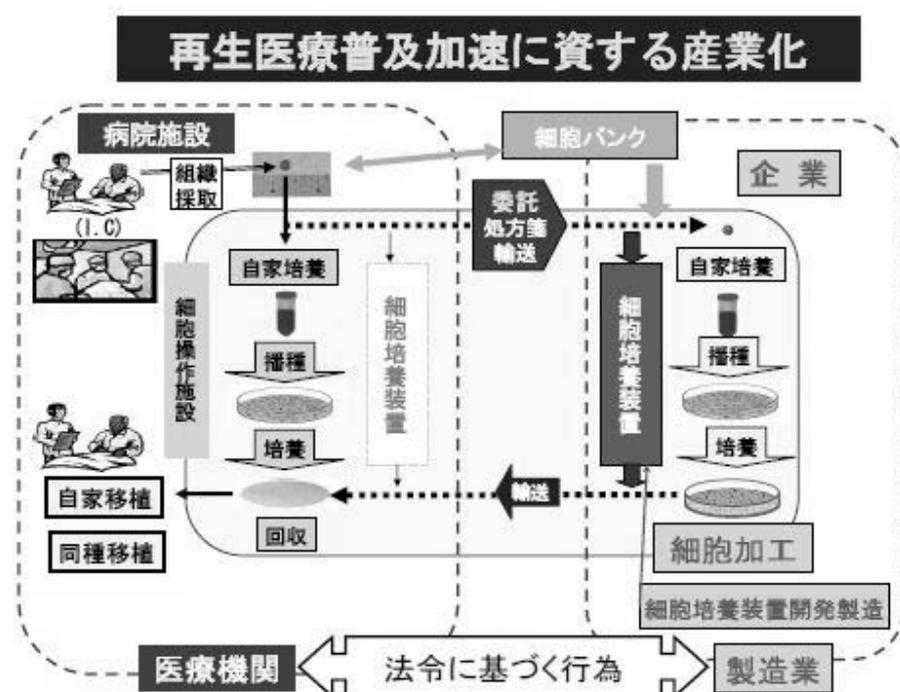
清浄度の異なるクリーンルームを配置することで無菌性を担保するセルプロセッシングセンター

6. 11 アイソレータ型 CPC (Isolator-type cell processing center (chamber))

無菌性を担保できるアイソレータ (無菌操作ボックス) を基本構成とし、クリーンルームのレイアウトを簡略にしたセルプロセッシングセンター

5. 今後の展望

本年度は、再生医療の発展の鍵を握る細胞や組織の培養・加工の自動化につながる培養加工装置開発のガイドライン案を提示した。前年度は、再生医療の臨床研究実施に当たって、実施機関の外部での細胞調製の考え方をしめしたが、今年度はさらに、そこでの機械化・自動化への道を整備した。細胞の培養や加工の機械化に必要とされる産業ポテンシャルは我が国では非常に高く、事実、いくつかの企業ではすでに培養加工機器の試作が進められている。この分野を大きく発展させるためには、個々の企業の努力に加えて、この分野の発展基盤となる環境を整備することが重要である。



再生医療の発展やそれに関連する産業分野の振興には、全体を俯瞰した統一性のある見識やそれにもとづく戦略が不可欠である。今回ここで提案したガイドラインは、再生医療の発展に不可欠な自動化、機械化に資するものであるが、これだけでは不十分である。

まず第1に、今回の案は細胞培養加工機器に求められる必要な要件をまとめあげたものであり、個別のニーズに対応したものではない。あらゆる装置の開発に要求される条件を精査し提示したことには大きな意味があるが、これを基盤として、臨床現場のニーズ・要求に合わせた機器開発を進めることがさらに重要である。今後は、医療現場の要望等を十分に調査し、それに合わせたより詳細なガイドラインの作成や関連企業の組織化が求められる。

第2には、細胞培養加工装置が有効に機能するためには、細胞の供給体制が整備される必要

があるということである。もちろん、厚生労働省の指針や学術会議等での検討結果もあるが、細胞を使った再生医療に役立つような細胞バンクの整備が十分に進んでいるとは言い難い。この点に関しても、単なるバンクの問題ではなく、細胞を用いた再生医療のトータルでのあり方をきちんと確立し、その中で最も有効に機能しうる姿を検討する必要がある。このようなバンクの確立は、細胞培養加工機器製造に関わる産業界の振興にも密接に関連している。

本委員会では、細胞・組織バンクの現状について稲見委員の報告（参考資料1）をもとに議論を行い、今後の課題として以下のような点について検討を加える必要があるとの共通認識がえられた。

1) 細胞・組織の入手について

- ・ 研究開発に利用する細胞・組織の入手法を確立する必要がある
- ・ 企業が細胞・組織を国内施設から入手する方法は事実上ない
（海外バンクに依存）
- ・ 再生医療のビジネス化に当たっては相当量の細胞・組織が必要になる
（バンクの必要性）
- ・ 同種培養物製造には由来の明確な細胞・組織の使用が必須になる
（バンクの必要性）
- ・ 国内にバンクがあることが重要である（バンクの必要性）

2) ヒト細胞・組織バンクの課題

- ・ 昭和63年6月6日の通達（参考資料5）などをもとにバンキングのルールを整備する必要がある（現状では自主ルールが多い）
- ・ 独立したバンクは法の谷間に存在している。
（バンクで行う洗浄、滅菌、トリミング、凍結保存等は法の範疇外）
（独立した法人で行う培養行為は薬事法の範疇）
- ・ 問題発生の危険性があることを認識し、早期に対応策を講じる必要がある。
（事故の危険性、細胞・組織売買の発生、など）
- ・ ガイドラインが日本組織移植学会のもののみであり、再生医療への考慮が少ない。

3) ドナーコーディネーションの問題

- ・ 臓器毎にバンクが独立しているためドナーの負担が大きくなる。
- ・ コーディネーターの位置づけが不明確であり、地位が低い。
- ・ コーディネーターが不足している。

4) アクションプラン

- ・ 細胞ソースを有する学会とバンクとの連携を図る。
- ・ バンクの企業利用についての要件を検討する。
- ・ これらの活動を保証する法整備を行う。
- ・ 学会やバンクと連携した一般への啓蒙活動を行う。

第3には、本年度検討した細胞培養加工装置のガイドラインを実効的なものにするには、医療現場や臨床現場における細胞や組織の培養加工に対するニーズや期待を正確に把握し、現場と連携した製品開発が求められている。この検討がなければ真に現場で役立つ製品の開発は不可能であり、現状では医療現場と生産現場の解離が生まれる危険性もある。細胞培養加工に関わる機器の開発・生産は我が国のものづくり産業の得意とするところであり、世界的に見ても技術優位性がある。これを生かすには正にこの点の検討が急務である。対象とする細胞や組織が異なれば、そこに求められる、安全性、倫理性、性能の要求も大きく異なる。この点に配慮した具体的ガイドラインの検討が今後の緊急の課題である。

本委員会での議論は、もちろんガイドラインの細部にわたるものが中心ではあったが、上記のような、再生医療を取り巻く様々な論点について行われた。これらの議論を発展させ、いろいろな枠組みや考え方の整合性をとりながら、産業化による再生医療の発展に資する考え方を発信して行くことが今後のこの委員会の活動に求められている。

参考資料

1. 稲見委員の講演資料（抜粋）
2. 自己細胞を用いた再生医療の考え方資料
3. ヒト（自己）由来の細胞又は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
4. ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方
5. 細胞培養技術を応用して製造される医薬品の承認申請に必要な添付資料の作成について

1. 稲見雅晴委員の講演資料（抜粋）

我が国の組織・細胞バンク

米国との比較

平成19年度 第1回再生医療開発ワーキンググループ委員会

平成19年11月23日
株式会社ビーシーエス
稲見雅晴

重要な組織・細胞の入手

- 現状
 - 研究・開発に利用する組織・細胞の入手法は確立されていない
 - 企業が組織・細胞を国内施設から入手する方法は事実上ない
 - 外国ティッシュバンク等からの購入に頼っている
- 今後の課題
 - ビジネス化が現実になれば多くの組織・細胞が必要となる
 - 同種培養物製造には、由来の明確な組織・細胞を使用しなければならない
 - 国内調達の方法確立が重要な課題となっている

我が国の組織・細胞バンク

- ヒト組織バンク 公的機関(NPO法人、大学、研究所)、企業(外国の代理店を含む)15組織以上
 - 代表的ヒト組織バンク
 - ヒト組織全般 ヒューマンサイエンス振興財団ヒト組織バンク
 - 皮膚 NPO法人日本スキンバンクネットワーク(63施設参加)
 - 骨 東海骨バンク、北里大学骨バンク
 - 心臓弁 東京大学組織バンク、国立循環器病センター組織保存バンク
 - 羊膜 近畿羊膜バンク
 - 臍帯バンク 東北大学、福島県立医大、千葉東病院、京都大学、神戸大学、福岡大学
- ヒト細胞バンク 公的機関(大学、研究所)、企業(外国の代理店を含む)20組織以上
 - 代表的ヒト細胞バンク
 - ヒト遺伝子 国立感染症研究所、JCBR遺伝子バンク
 - ヒトDNA 理化学研究所バイオリソースセンター
 - 樹立細胞株 厚生省細胞バンク(JCBR)、理研ジーンバンク等
 - 白血病、リンパ腫細胞 林原化学研究所藤崎細胞センター
 - 肝細胞ホモジェラート 日本チャールスリバー
 - 臍帯血バンク 日本臍帯血バンクネットワーク(11施設参加)
 - コーディネーションをメインとした組織
 - アイバンク(日本アイバンク協会54施設参加)
 - 骨髄移植、臓器移植ネットワーク

重要な組織・細胞バンクの役割

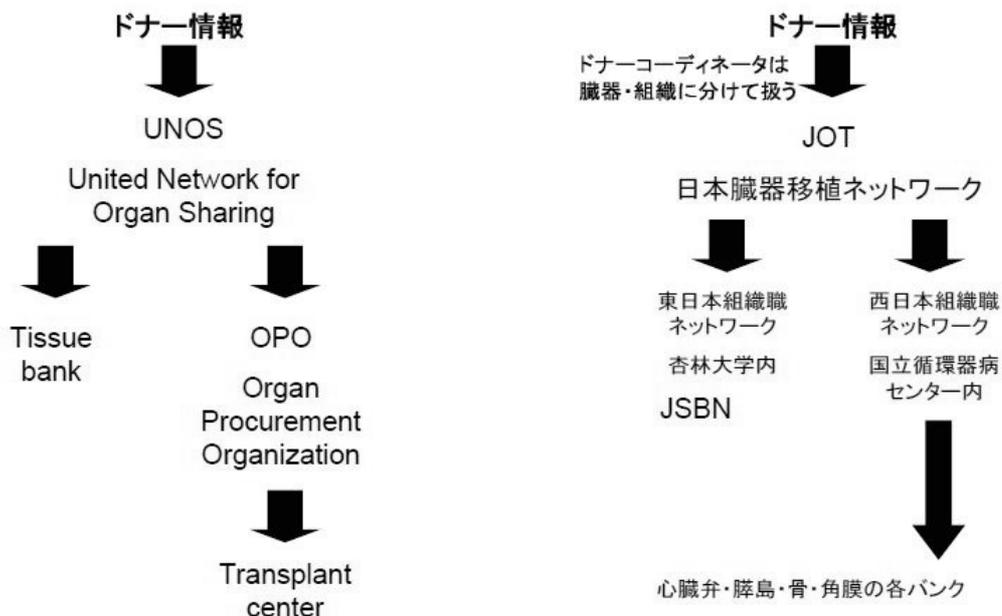
ヒト組織・細胞バンクの問題点

- 統一されたルールがないバンキング
 - ほとんどが学会等の自主基準で運用しているが、個人レベルのバンクも存在する
 - 治療行為ができる施設に付属するバンクとNPO法人のようなバンクではルールが異なる。独立したバンクは法の谷間にある。
 - バンクで行う洗浄、滅菌、トリミング、凍結保存等の行為は薬事法の範疇外となる。
 - 独立した法人で、培養等の行為を行う場合は薬事法の対象となり、業扱いとなる。
- 懸念される問題発生危険性
 - 米国ではバンキングされているヒト組織等を利用した治療を原因とする問題が発生し、大幅な規制がなされた
 - 細胞・組織売買の発生
 - 第三者機関への移行(レジストリーの確立・バンクの独立・バリデーション等)
 - 我国では、日本組織移植学会が厚生労働省の監修を受けた組織バンキングに関するガイドラインを作成している(通達によりバンクの適合審査ができる)

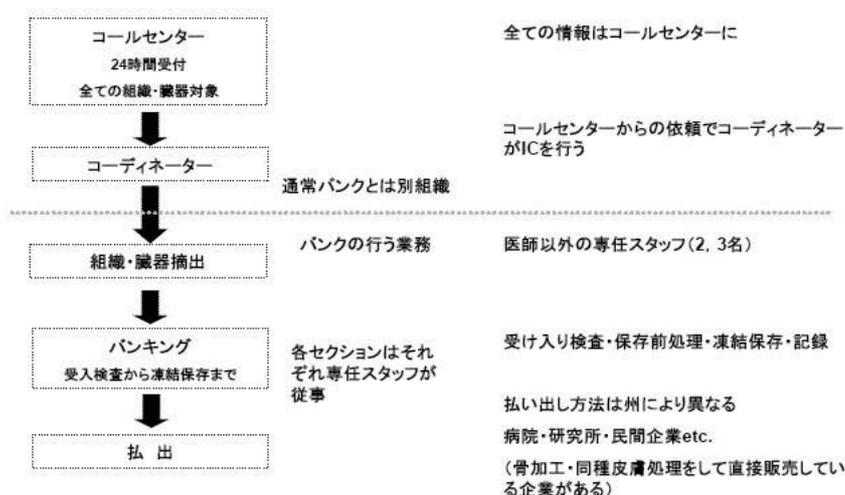
ドナーコーディネーションの問題

- 情報伝達は一応構築されているが、
 - 臓器、組織、角膜等完全に分離しているため、ドナーの家族、提供病院のストレスが大きい
 - 資格制度が整備されておらず、コーディネーターの社会的地位も低く、結果、コーディネーションにも支障を来している
 - 上記の理由により、コーディネーターを志すものが少なく慢性的に人手不足である
 - 国はコーディネーションの意義を認めていない
例えば、資格制度等を関係学会に丸投げ状態である

ドナーコーディネーションの実際



組織採取から払出まで (米国の事例)



Milestones in Tissue Transplantation

- 12th century: Transplantation of bone from human cadaver to living recipient
- 1682: Use of canine skull to repair cranial defect in Russian soldier
- 1804: Modern skin banking generally believed to have begun
- 1878: First human bone transplant under aseptic conditions
- 1925: First reported series of bone transplants, documenting 50% success rate
- 1945: First eye bank established

Human Tissues Amenable to Transplantation/Implantation

- Bone
- Skin
- Corneas
- Nerves
- Fascia Lata
- Pericardium
- Heart Valves
- Dura Mater
- Cartilage
- Tendons
- Temporal Bones from the Middle Ear
- Veins
- Bone Marrow
- Reproductive Tissues:
 - Semen
 - Ova
 - Embryo

UNOS

United Network for Organ Sharing

Mission Statement

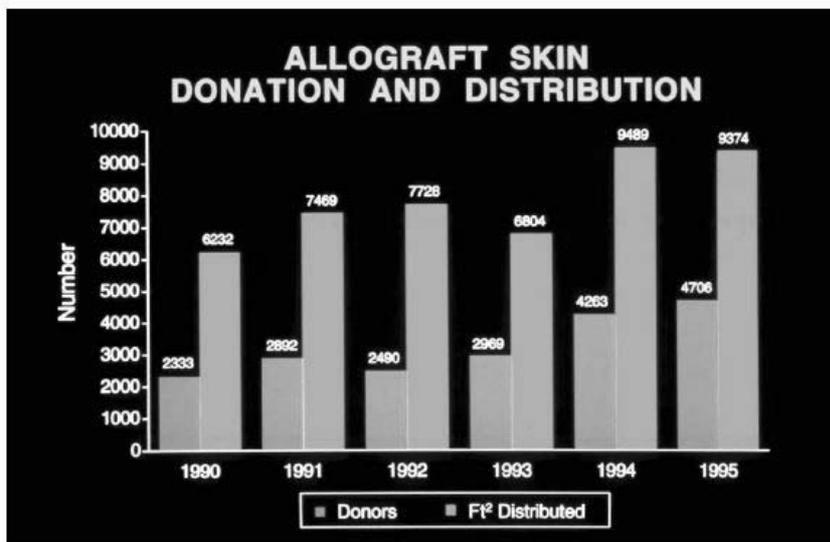
Improve lives throughout the world by providing the highest quality products that are possible from the precious gift of one human to another. In doing so, we maintain the highest standards in the recovery, processing, and storage of human tissue and cells, while striving to develop new technologies for tissue and cellular therapies.

USTC (Now NPO Tissue Bank Allosource)

米国の組織バンキング事情

- AATB (American Association of Tissue Banks)
 - 1980年始 FDAとの非公式協議開始
 - 1984年 組織バンクの運用基準を発表
 - 1988年 組織バンクスペシャリストのトレーニングプログラムを発表
- AATBの業務
 - スペシャリスト認証業務
 - 適合施設認証業務 (AATB認定バンク数: 85)
 - その他
- バンクに関する法律
 - January 19, 2001: Final Rule “Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products; Establishment Registration and Listing”
 - Etc.

組織バンクの努力



- 我が国とは国情も習慣も異なるが、当初患者数は年間2例しかいなかったその後、啓蒙活動、実績を積み上げ、各宗教のマナーまで取り入れる努力により年間1万名を越えるドナーを確保している。

JSBNの歴史

| | |
|----------|--|
| 1991年10月 | 杏林大学救命救急センター、日本医科大学にスキンバンクシステムを導入 |
| 1993年 5月 | 近畿スキンバンク設立 |
| 1994年 3月 | 東京スキンバンクネットワーク設立(13施設) |
| 2001年11月 | 参加施設が東京近郊から関東近郊(千葉、山梨)へと拡がり31施設となる |
| 2003年 6月 | 北海道、東北、九州地域からの参加があり42施設となる |
| 2004年 6月 | 合計53施設に拡大 設立後10年経過し、参加施設も全国的に拡大、また近畿スキンバンクとの統合により名称を日本スキンバンクネットワークへ改名 |
| 2006年 6月 | 東京都へ特定非営利活動法人設立認証申請提出 |
| 6月 | 参加施設55施設に拡大 |
| 10月 | 特定非営利活動法人日本スキンバンクネットワーク設立 |
| 2007年 6月 | 参加施設60施設に拡大 |
| 2007年10月 | 参加施設63施設に拡大 |

スキンバンクの業務

ヒトから得た同種死体皮膚のviabilityを低下させることなく長時間超冷凍保存し必要に応じて供給するシステムである



採皮



一時保存



保存

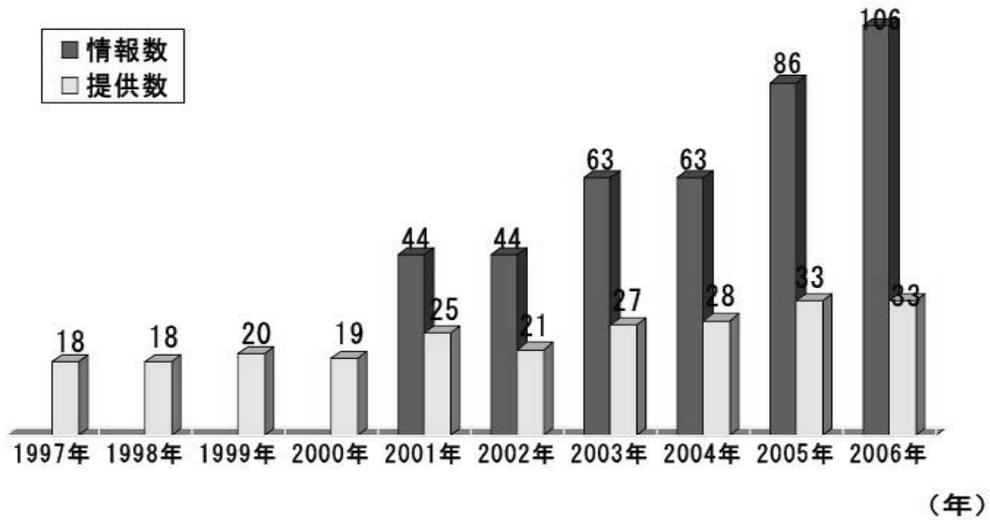


凍結



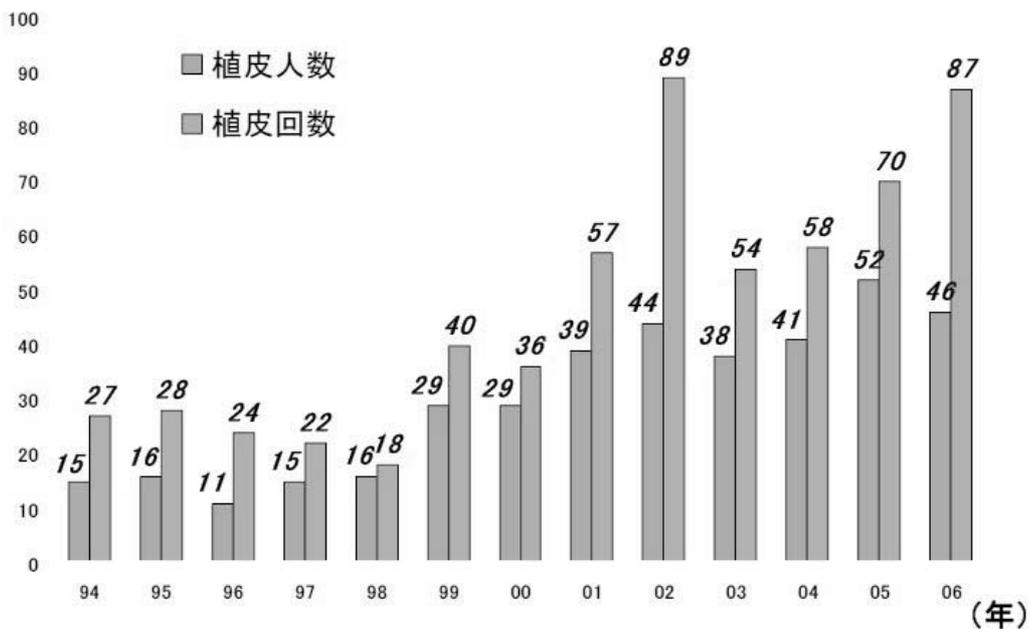
供給

(件) ドナー数(1997～2006年)

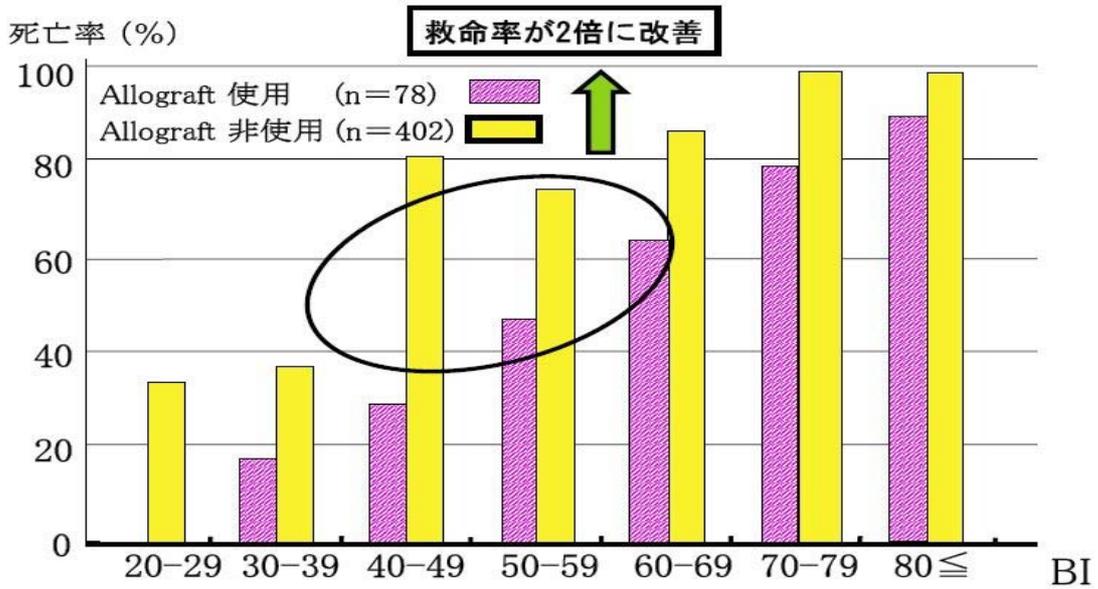


レシピエント数・移植回数 (1994～2006年)

(人)・(回)



同種皮膚による救命効果

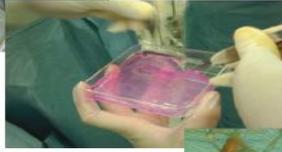


同種皮膚移植



第6回オペ(7. 1)





培養皮膚移植

退院前(8月)



必要なアクション

- セルソースを持つ学会、バンクとの連携
- 当局の理解を得る努力
- 受入条件の検討とバンクへの条件提示
 - 払出価格
 - 払出を受けたセルソースの扱い
 - 受入企業の備えるべき要件
 - その他
- 以上を含む総括的な法整備
- 学会、バンクと提携した一般への啓蒙活動

2. 自己細胞を用いた再生医療の考え方資料

自家移植と同種移植は同等ではない

自家移植は原料が多様で、特定の製法・品質が確保出来ない。

| 比較項目 | | 自家移植 | 同種移植 |
|------|----------------------------|---|--|
| 原料 | 保有 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ ストックできない ▪ その都度供給を受ける | <ul style="list-style-type: none"> ▪ セルバンク化している ▪ 品質が確保されている |
| | 規格値 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 規格値が広範囲になる | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 規格値が特定されている |
| | 有用性 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 有用性が未定のまま調製を開始する | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 有用性が製造開始前に確認されている |
| | 所有権 | 患者本人 | 企業(商品化可能) |
| 製法 | 各工程の ・有効性 ・安全性 検証 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 試験用原料が多種多様で種類・量とも入手困難 ▪ 原料が多種な分検証試験が多くなる(検証困難) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 入手可能、量に関してもバンク細胞が使用できる ▪ 原料1種の検証試験でよい(検証可能) |
| | 標準化 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 原料により製法が異なり標準化が複雑になる | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 製法の標準化が確立されている |
| | 規格値 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 暫定値になる | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 規格値が設定できる |
| 製品 | 有用性 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 不確定要素が多い | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 適用が絞れる |
| | 所有権 | 患者本人 | 企業(商品化可能) |

3. 医薬食品局長通達（平成20年2月8日）

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



薬食発第0208003号

平成20年2月8日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長



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

ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性を確保するために必要な基本的要件については、平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」の別添2「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」（以下「平成12年指針」という。）を定め運用してきたが、その後の科学技術の進歩や経験の蓄積を踏まえ見直しを進めてきたところである。

今般、ヒト由来の細胞・組織のうち、自己由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「自己由来細胞・組織加工医薬品等」という。）の品質及び安全性の確保のために必要な基本的要件について別添「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」のとおりとりまとめ、自己由来細胞・組織加工医薬品等については、平成12年指針に代え本指針によることとしたので、御了知の上、貴管下関係団体、関係機関等に周知願いたい。

なお、ヒト由来細胞・組織のうち、自己以外の同種由来の細胞・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のために必要な基本的要件についてもとりまとめているところであり、おって通知する予定であることを申し添える。

ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

はじめに

1. 本指針は、ヒト由来細胞・組織のうち、自己由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の安全性及び品質確保のための基本的な技術について定めるものである。

しかしながら、細胞・組織加工医薬品等の種類や特性、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。本指針を一律に適用したり、本指針の内容が必要事項すべてを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もある。したがって、個々の医薬品等についての試験の実施や評価に際しては本指針の目的を踏まえ、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースで柔軟に対応することが必要であること。

2. 平成11年7月30日付け医薬発第906号厚生省医薬安全局長通知「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」による確認申請時点における本指針への適合性の確認の趣旨は、当該細胞・組織加工医薬品等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確認にある。したがって、確認申請の場合、その申請に当たって添付すべき資料について本指針に示された要件や内容をすべて満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に沿って充実整備されることを前提に、確認申請では、当該時点でその趣旨に適う条件を満たし、合理的に作成された適切な資料を提出すること。

また、確認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、本指針では具体的に明らかな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。

目次

| | | |
|-----|------------------------------|----|
| 第1章 | 総則 | 4 |
| 第1 | 目的 | 4 |
| 第2 | 定義 | 4 |
| 第2章 | 製造方法 | 4 |
| 第1 | 原材料と製造関連物質 | 4 |
| 1 | 目的とする細胞・組織 | 4 |
| (1) | 生物学的機能等の特徴と選択理由 | 4 |
| (2) | ドナーの感染症に対する留意点 | 4 |
| (3) | 細胞・組織の採取・保存・運搬 | 5 |
| 2 | 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質 | 5 |
| (1) | 細胞の培養を行う場合 | 6 |
| (2) | 非細胞・組織成分と組み合わせる場合 | 7 |
| (3) | 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合 | 7 |
| 第2 | 製造工程 | 8 |
| 1 | ロット構成の有無とロットの規定 | 8 |
| 2 | 製造方法 | 8 |
| (1) | 受入検査 | 8 |
| (2) | 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去 | 8 |
| (3) | 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等 | 8 |
| (4) | 培養工程 | 9 |
| (5) | 細胞のバンク化 | 9 |
| (6) | 製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーション防止対策 | 9 |
| 3 | 加工した細胞の特性解析 | 9 |
| 4 | 最終製品の形態、包装 | 9 |
| 5 | 製造方法の恒常性 | 9 |
| 6 | 製造方法の変更 | 9 |
| 第3 | 最終製品の品質管理 | 10 |
| 1 | 総論 | 10 |
| 2 | 最終製品の品質管理法 | 10 |
| (1) | 細胞数並びに生存率 | 10 |
| (2) | 確認試験 | 10 |
| (3) | 細胞の純度試験 | 10 |
| (4) | 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験 | 11 |
| (5) | 製造工程由来不純物試験 | 11 |
| (6) | 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験 | 11 |
| (7) | エンドトキシン試験 | 11 |
| (8) | ウイルス試験 | 11 |

| | |
|-------------------------------|----|
| (9) 効能試験 | 12 |
| (10) 力価試験 | 12 |
| (11) 力学的適合性試験 | 12 |
| 第3章 細胞・組織加工医薬品等の安定性 | 12 |
| 第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験 | 12 |
| 第5章 細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験 | 13 |
| 第6章 細胞・組織加工医薬品等の体内動態 | 14 |
| 第7章 臨床試験 | 14 |

第1章 総則

第1 目的

本指針は、ヒト由来細胞・組織のうち、自己由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の品質及び安全性の確保のための基本的な技術について定めるものである。

第2 定義

本指針における用語の定義は以下のとおりとする。

- 1 「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、細胞・組織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・組織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、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。
- 2 「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、最終製品である細胞・組織利用製品を出荷するまでに行う行為をいう。
- 3 「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。
- 4 「ドナー」とは、細胞・組織加工医薬品等の原料となる細胞・組織を提供するヒトをいう。自己由来細胞・組織加工医薬品等にあつては、患者はドナーである。
- 5 「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。

第2章 製造方法

第1 原材料及び製造関連物質

1 目的とする細胞・組織

(1) 生物学的構造・機能の特徴と選択理由

原材料として用いられる細胞・組織について、その生物学的構造・機能の特徴を、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示し、当該細胞・組織を原料として選択した理由を説明すること。

(2) ドナーの感染症に対する留意点

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、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。

(3) 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

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

細胞の採取部位の選定基準、採取方法を示し、これらが科学的及び倫理的に適切に選定されたものであることを明らかにすること。採取方法については、用いられる器具、微生物汚染防止、取り違い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・組織採取時のドナーに対する説明及び同意の内容を規定すること。

④ ドナーの個人情報の保護

ドナーの個人情報の保護方策について具体的に規定すること。

⑤ ドナーの安全性確保のための試験検査

細胞・組織採取時にドナーの安全性確保のために採取部位の状態の確認など試験検査を行わなければならない場合には、その内容、検査結果等に問題があった場合の対処法について具体的に規定すること。

⑥ 保存方法及び取り違い防止策

採取した細胞・組織を一定期間保存する必要がある場合には、保存条件や保存期間及びその設定の妥当性について明らかにすること。また、取り違いを避けるための手段や手順等について具体的に規定すること。

⑦ 運搬方法

採取細胞・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。

2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質

目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質を明らかにし、その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。

なお、生物由来製品又は特定生物由来製品を原材料として使用する場合は、その使用量を必要最小限とし、「生物由来原料基準」（平成15年厚生労働省告示第210号）をはじめとする関連法令及び通知を遵守すること。特に、ウイルス不活化及び除去に関する情報を十分に評価する必要があるほか、遡及調査等を確保する方策についても明らかにすること。

(1) 細胞の培養を行う場合

- ① 培地、添加成分（血清、成長因子及び抗生物質等）及び細胞の処理に用いる試薬等のすべての成分等についてその適格性を明らかにし、必要に応じて規格を設定すること。各成分等の適格性の判定及び規格の設定に当たっては、最終製品の適用経路等を考慮すること。
- ② 培地成分については、以下の点に留意すること。
 - ア 培地に使用する成分及び水は、可能な範囲で医薬品又は医薬品原料に相当する基準で品質管理されている生物学的純度の高い品質のものを使用すること。
 - イ 培地に使用する成分は主成分のみでなく使用するすべての成分について明らかにし、選択理由及び必要に応じて品質管理法等を明確にすること。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、M CDB、HAM、RPMI のような培地は 1 つのものと考えてよい。
 - ウ 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。その他、工程管理上必要と思われる試験項目を規格として設定し、適切な品質管理を行う必要がある。
- 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、以下の点を考慮し、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・伝播を防止するとともに、最終製品から可能な限り除去するよう処理方法等を検討すること。
 - ア 血清等の由来を明確にすること。
 - イ 牛海綿状脳症発症地域からの血清を極力避ける等感染症リスクの低減に努めること。
 - ウ 由来動物種に特異的なウイルスやマイコプラズマに関する適切な否定試験を行い、ウイルス等に汚染されていないことを確認した上で使用すること。
 - エ 細胞の活性化、増殖に影響を与えない範囲で細菌、真菌及びウイルス等に対する適切な不活化処理及び除去処理を行う。例えば、潜在的なウイルス混入の危険性を避けるために、必要に応じて加熱処理、フィルター処理、放射線処理又は紫外線処理等を組み合わせて行うこと。
 - オ 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。
- ④ 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。また、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。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。

- ⑤ 成長因子を用いる場合には、細胞培養特性の再現性を保証するために、例えば純度及び力価に関する規格を設定する等適切な品質管理法を示すこと。
- ⑥ 最終製品に含有している可能性のある培地成分や操作のために用いられたその他の成分等については、生体に悪影響を及ぼさないものを選択すること。
- ⑦ フィーダー細胞として異種動物由来の細胞を用いる場合には、異種動物由来の感染症のリスクの観点から安全性を確保すること。

(2) 非細胞・組織成分と組み合わせる場合

① 細胞・組織以外の原材料の品質及び安全性について

細胞・組織とともに最終製品の一部を構成する細胞・組織以外の原材料（マトリックス、医療材料、スキャフォールド、支持膜、ファイバー及びビーズ等）がある場合には、その品質及び安全性に関する知見について明らかにすること。

当該原材料の種類と特性、最終製品における形態・機能及び想定される臨床適応の観点から見た品質、安全性及び有効性評価との関連を勘案して、適切な情報を提供すること。生体吸収性材料を用いる場合には、分解生成物に関して必要な試験を実施すること。

なお、必要な試験等については、平成15年2月13日付け医薬審発第0213001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的試験の基本的考え方について」等を参照し、試験結果及び当該原材料を使用することの妥当性を示すこと。文献からの知見、情報を合理的に活用すること。

② 目的とする細胞・組織との相互作用について

細胞・組織との相互作用に関し、以下の事項について、確認方法及び確認結果を示すこと。

ア 非細胞・組織成分が、想定される臨床適応に必要な細胞・組織の機能、生育能力、活性及び安定性に悪影響を与えないこと。

イ 非細胞・組織成分との相互作用によって起こり得る、細胞の変異、形質転換及び脱分化等を考慮し、その影響を可能な範囲で評価すること。

ウ 細胞との相互作用によって、想定される臨床適応において非細胞・組織成分に期待される性質が損なわれないこと。

(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合

細胞に遺伝子を導入する場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。

- ① 目的遺伝子の構造、由来、入手方法、クローニング方法並びにセル・バンクの調製方法、管理方法及び更新方法等に関する情報
- ② 導入遺伝子の性質
- ③ 目的遺伝子産物の構造、生物活性及び性質
- ④ 遺伝子導入構成体を作製するために必要なすべての原材料、性質及び手順（遺伝子導入法並びに遺伝子導入用ベクターの由来、性質及び入手方法等）
- ⑤ 遺伝子導入構成体の構造や特性

⑥ ベクターや遺伝子導入構成体を作製するための細胞やウイルスのバンク化及びバンクの管理方法

遺伝子導入細胞の製造方法については、平成7年11月15日付け薬発第1062号厚生省薬務局長通知「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」（以下、「遺伝子治療用医薬品指針」という。）の別添「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」第2章等を参照すること。また、同通知の別記に準じて設定の妥当性等を明らかにすること。

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長しないもの」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。

第2 製造工程

細胞・組織加工医薬品等の製造に当たっては、製造方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を以下の項目で検証し、品質の一定性を保持すること。

1 ロット構成の有無とロットの規定

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 製造方法

原材料となる細胞・組織の受け入れから最終製品に至る製造の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。

(1) 受入検査

採取した細胞・組織について、細胞・組織の種類や使用目的に応じて実施する受入のための試験検査の項目（例えば、目視検査、顕微鏡検査、採取収率、生存率、細胞・組織の特性解析及び微生物試験等）と各項目の判定基準を設定すること。確認申請段階にあつては、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) 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去

採取した細胞・組織について、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。

(3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

採取した細胞・組織から製品を製造する初期の過程で行われる組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離及びそれらの洗浄等の方法を明らかにすること。特定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。

(4) 培養工程

製造工程中に培養工程が含まれる場合は、培地、培養条件、培養期間及び収率等を明らかにすること。

(5) 細胞のバンク化

細胞・組織加工医薬品等の製造のいずれかの過程で、細胞をバンク化する場合には、その理由、セル・バンクの作製方法及びセル・バンクの特性解析、保存・維持・管理方法・更新方法その他の各作業工程や試験に関する手順等について詳細を明らかにし、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」等を参考とすること。

(6) 製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーション防止対策

細胞・組織加工医薬品等の製造にあたっては、製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーションの防止が重要であり、工程管理における防止対策を明らかにすること。

3 加工した細胞の特性解析

加工した細胞について、加工に伴う変化を調べるために、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、その他適切な遺伝型又は表現型の指標を解析するとともに、必要に応じて機能解析を行うこと。

また、培養期間の妥当性及び細胞の安定性を評価するために、予定の培養期間を超えて培養した細胞において目的外の変化がないことを示すこと。

4 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。

5 製造方法の恒常性

細胞・組織加工医薬品等の製造に当たっては、製造工程を通じて、個別に加工した製品の細胞数、細胞生存率並びに製品の使用目的及び適用方法等からみた特徴（表現型の適切な指標、遺伝型の適切な指標、機能特性及び目的とする細胞の含有率等）が製品（ロット）間で本質的に損なわれないことを、試験的検体を用いてあらかじめ評価しておくこと。

製造工程中の凍結保存期間や加工に伴う細胞培養の期間が長期に及ぶ場合には一定期間ごとに無菌試験を行うなど、無菌性が確保されることを確認すること。

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確認申請又は承認申請に使用するとき、製造方法変更前後の製品の同等性及び同質性を示すこと。

第3 最終製品の品質管理

1 総論

細胞・組織加工医薬品等の品質管理全体の方策としては、最終製品の規格及び試験方法の設定、個別患者への適用ごとの原材料の品質管理、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理のほか、中間製品の品質管理を適正に行うこと等が挙げられる。

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、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、確認申請は、治験を実施する製品の品質として問題がないとみなせることを確認することを目的としている。したがって、無菌性やマイコプラズマの否定など必須なものを除き、治験後に臨床試験成績と品質の関係を論ずるために必要な品質特性については、やむを得ない場合は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・整備を図ること。

2 最終製品の品質管理法

最終製品について、以下に示す一般的な品質管理項目及び試験を参考として、必要で適切な規格及び試験方法を設定し、その根拠を明らかにすること。

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、確認申請時においては、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指標を選択して、目的とする細胞・組織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、確認申請時においては、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) 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、確認申請時においては、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。

(5) 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・組織成分、培地成分、資材、試薬等に由来し、製品中に混入物、残留物、又は新たな生成物、分解物等として存在する可能性があるもので、かつ、品質及び安全性の面から見て望ましくない物質等（例えば、ウシ胎児血清由来のアルブミン、抗生物質等）については、当該物質の除去に関するプロセス評価や当該物質に対する工程内管理試験の結果を考慮してその存在を否定するか、又は適切な試験を設定して存在許容量を規定すること。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、確認申請時においては、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。

(6) 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、あらかじめモデル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。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、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。

(7) 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。

(8) ウイルス試験

HBV、HCV、HIV、HTLVを増殖させる可能性のある細胞の場合には、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、細胞・組織加工医薬品等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

幹細胞、リンパ球、遺伝子改変細胞その他の細胞等、臨床使用目的又は特性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、確認申請においては、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細胞・組織加工医薬品等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、確認申請時には、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、確認申請時には、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も良い。

第3章 細胞・組織加工医薬品等の安定性

製品化した細胞・組織加工医薬品等又は重要なそれらの中間製品について、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。特に凍結保管及び解凍を行う場合には、凍結及び解凍操作による製品の安定性や規格への影響がないかを確認すること。また、必要に応じて標準的な製造期間を超える場合や標準的な保存期間を超える長期保存についても検討し、安定性の限界を可能な範囲で確認すること。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、製品化した細胞・組織加工医薬品等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 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験

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、技術的に可能であれば、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*で

の試験を実施すること。なお、非細胞・組織成分及び製造工程由来の不純物等については、可能な限り、動物を用いた試験ではなく理化学的分析法により評価すること。

ヒト由来の試験用検体は貴重であり、また、ヒト由来の製品を実験動物等で試験して必ずしも意義ある結果が得られるとは限らない。このため、動物由来の製品モデルを作成し適切な実験動物に適用する試験系により試験を行うことで、より有用な知見が得られると考えられる場合には、むしろ、このような試験系を用いることに科学的合理性がある場合がある。場合によっては細胞を用いる試験系も考慮し、このようなアプローチにより試験を行った際には、その試験系の妥当性について明らかにすること。

以下に、必要に応じて非臨床的に安全性を確認する際の参考にすべき事項及び留意点の例を示す。これらは例示であって、合理性のない試験の実施を求める趣旨ではなく、製品の特性等を考慮して適切な試験を検討すること。

- 1 培養期間を超えて培養した細胞について、目的外の形質転換を起こしていないことを明らかにすること。
- 2 必要に応じて細胞・組織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定量を行い、生体内へ適用したときの影響に関して考察を行うこと。
- 3 製品の適用が患者等の正常な細胞又は組織に影響を与える可能性について検討、考察すること。
- 4 製品及び導入遺伝子の発現産物等による望ましくない免疫反応が生じる可能性について検討、考察すること。
- 5 製造工程で外来遺伝子の導入が行われている場合には、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、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。

- 6 動物由来のモデル製品を含めて製品の入手が容易であり、かつ臨床上的の適用に関連する有用な安全性情報が得られる可能性がある場合には、合理的に設計された一般毒性試験の実施を考慮すること。

なお、一般毒性試験の実施に当たっては、平成元年9月11日付け薬審1第24号厚生省薬務局新医薬品課長・審査課長連名通知「医薬品の製造（輸入）承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」の別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」等を参照すること。

第5章 細胞・組織加工医薬品等の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、細胞・組織加工医薬品等の機能発現、作用持続性及び医薬品・医療機器として期待される効果を検討すること。
- 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医薬品等として期待される効果等を

検討すること。

- 3 適当な動物由来細胞・組織製品モデル又は疾患モデル動物がある場合には、それを用いて治療効果を検討すること。
- 4 確認申請段階では、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 細胞・組織加工医薬品等の体内動態

- 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、目的とする効果が十分得られることを明らかにすること。
- 2 当該細胞・組織が特定の部位（組織等）に到達して作用する場合には、その局在性を明らかにすること。

第7章 臨床試験

確認申請の段階における安全性については、臨床上の有用性を勘案して評価されるものであり、細胞・組織加工医薬品等について予定されている国内の治験計画について以下の項目を踏まえて評価すること。

- 1 対象疾患
- 2 対象とする被験者及び被験者から除外すべき患者の考え方
- 3 細胞・組織加工医薬品等の適用を含め、被験者に対して行われる治療内容
- 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

なお、臨床試験は、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り、目的とする細胞・組織の由来、対象疾患及び適用方法等を踏まえて適切に計画すること。

4. ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方

（平成20年3月27日）

薬食監麻発第0327025号
平成20年3月27日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長

ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について

ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品又は医療機器の製造管理・品質管理に関しては、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第179号）又は医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第169号）が適用されている。

一方、昨年7月に取りまとめられた「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会報告書」においては、細胞・組織利用製品の特徴を踏まえた適切な薬事規制とするため、自家細胞・組織利用製品等に係る製造・品質管理に関する規制の整備を着実に実行されることが求められているところである。

このことから、今般、ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方として、自家細胞・組織利用製品等の特性を踏まえた製造管理・品質管理の実施に係る留意点について、別添のとおり取りまとめたので、貴職におかれては、内容について御了知の上、関係団体、関係機関等に対する適切な指導方ご配慮願いたい。

なお、本通知の写しを別紙の関係団体宛て送付することを申し添える。

（別紙）

日本製薬団体連合会長
日本製薬工業協会会長
東京医薬品工業協会会長
大阪医薬品協会会長
米国研究製薬工業協会在日技術委員会会長
在日米国商工会議所製薬小委員会会長
欧州製薬団体連合会在日執行委員会会長
日本医療機器産業連合会会長
在日米国商工会議所医療機器・I V D小委員会委員長
欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長

ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方

ヒト（自己）由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の品質の担保に当たっては、患者本人から直接細胞・組織を採取することから必要最低限の検体でその品質管理を行う必要があるとともに、製品特性や処理工程の特殊性等を踏まえた製造管理及び品質管理を行うことが必要である。

また、細胞・組織加工医薬品等は、テラーメイド的なものであり、かつ、患者から採取した

元の細胞・組織とは異なるものであることに起因するリスクを考慮した適切な管理を行うことも重要である。

このような観点から、細胞・組織加工医薬品等の製造等に当たって踏まえるべき、製造管理及び品質管理の考え方を以下に示す。

第1 総論

1. 目的

本考え方は、細胞・組織加工医薬品等がそれぞれ適用を受ける医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第179号。以下「GMP省令」という。）又は医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第169号。以下「QMS省令」という。）の運用において留意すべき点を示したものである。また、あわせて「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準（治験薬GMP）について」（平成9年3月31日付け薬発第480号厚生省薬務局長通知。以下「治験薬GMP」という。）を遵守する際に留意すべき点を示したものであることから、特段の支障がない限り、治験に用いられるヒト（自己）由来の細胞・組織を加工したもの（以下「細胞・組織加工治験製品」という。）についても適用されるものとする。

これに加えて、「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）に示された内容に留意されたい。

2. 適用範囲

本考え方の適用範囲は、以下のとおりとする。

- (1) 細胞・組織加工医薬品等又は細胞・組織加工治験製品の製造に係る一連の製造工程。
- (2) 細胞・組織加工医薬品等又は細胞・組織加工治験製品のいずれかに該当する製品（以下単に「製品」という。）の製造に係る一連の製造工程に、複数の者が関与している場合は、製品の製造に係る作業に従事するすべての職員。
- (3) 製造業者等が、運送業者又は医療機関との間で製造管理・品質管理に必要な取決めを結んでいる場合においては、当該運送業者による運送作業及び医療機関が医療行為の一環として行う細胞・組織の採取・移植等については、本考え方は適用しない。

3. 定義

本考え方における用語の定義は、以下のとおりとする。

- (1) 「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、細胞・組織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・組織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、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線による滅菌、冷凍、解凍等は加工とはみなさない。

(2) 「製造」とは、細胞・組織の加工に加え、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あって、最終製品である細胞・組織加工医薬品等及び細胞・組織加工治験製品を出荷するまでに行う行為をいう。

(3) 「ドナー」とは、細胞・組織加工医薬品等及び細胞・組織加工治験製品の原料となる細胞又は組織を提供するヒトをいう。ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等及び細胞・組織加工治験製品にあつては、患者はドナーである。

第2 製造管理及び品質管理等に関する留意点

1. ドナー識別

(1) ドナー識別情報による識別

製品を製造するためにドナーから採取した細胞・組織であって、製造所において製造工程にある細胞・組織に係るドナーの識別については、ドナーを判別でき、かつ、混同を確実に防止するために適切な情報（以下「ドナー識別情報」という。）により行うこと。

ドナー識別情報は、その情報から氏名、住所等の個人情報が特定できない記号、番号等であること。また、異なるドナーから採取した細胞・組織と混同を起こす可能性のある紛らわしい記号、番号等の使用は避けること。

(2) ドナー識別情報の表示及び移動

ドナー識別情報は、フラスコ等の培養容器に直接表示すること。また、製造工程にある細胞・組織は、混同を確実に防止するために最低限度必要なドナー識別情報が表示された状態で移動させること。

(3) 人為ミス防止措置

加工・製造過程における細胞・組織については、異なるドナーから採取した細胞・組織との混同を確実に防止するために、職員への教育訓練等必要な措置を採ること。

2. 混同防止

(1) 作業区域等

同時に複数の異なるドナーから採取した細胞・組織を取り扱う場合においては、細胞・組織と当該細胞・組織に係るドナー識別情報とが、常に適正な対応関係で移動することを担保し、混同を確実に防止するために、以下に掲げる事項に留意し、必要な措置を採ること。

- ・ 培養装置等の培養設備は、鍵、暗証番号等で適正に管理することにより、限定された職員だけが取り扱うことができる構造であること。また、作業時において、同時に複数の異なるドナーから採取した細胞を取り扱うことができないようにすること。
- ・ 細胞・組織の培養に係る作業を開始する前に、培養装置ごと（同一培養装置内に複数の容器がある場合はその容器ごと）に、それらを間違いなく識別する情報（ドナーの識別及び採取部位の識別に係るものを含む。）を分かりやすく表示すること。この識別情報の表示は、混同の原因とならないように適切な時期に廃棄すること。

（２）培養装置の使用記録

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

（３）患者情報

製造業者等は、製造工程にある細胞・組織又は一連の製造工程を経て製品となったものについて、製品の移植、埋込み、注入、投与等（以下「移植等」という。）を受ける予定である患者を識別するために必要な情報（以下「患者情報」という。）を、細胞・組織又は製品に表示すること。なお、細胞・組織又は製品にドナー識別情報が表示されている場合においては、患者情報として「自己」の表示を行う

（４）出荷先施設情報

製造業者等は、製品について、製品ごとに、製品の移植等を受ける患者へ当該製品が確実に提供されるよう、当該患者が移植等を受ける医療機関等の出荷先施設名、診療科名、主治医の氏名等（以下「出荷先施設情報」という。）の必要な情報を把握するとともに、その記録を作成すること。

（５）直接の容器・被包への表示

製造所から出荷された製品について、医療機関等への到着後における混同の発生を防止するために、製品の直接の容器・被包に患者情報及び出荷先情報を適正に表示すること。直接の容器にこれらすべての情報を表示することが技術的に困難な場合においては、これに代えて混同の発生を防止するために必要な措置を採ること。

3. 汚染防止のための管理

（１）構造設備等の管理

製品の製造所の構造設備については、製品に係る一連の製造工程において作業が完了するごとに、細菌、真菌及びウイルスの不活化又は除去を行う等、不活化又は除去が行われていない製品等による汚染を防止するために必要な措置（以下「汚染防止措置」という。）を採ること。

(2) 原料・工程の管理

製品又はその原料の特性により、除去（濾過滅菌等）又は不活化（最終滅菌等）のいずれも行うことが出来ない場合には、原料の管理又は製造工程に係る管理において、以下の点に留意し、汚染防止措置を採ること。

- ・ 培地添加成分等の原料については、微生物等又は他の細胞・組織の混入がないことを確認する等、製造工程における汚染等の発生を防止するために、必要な措置を採ること。
- ・ 細胞・組織の混同及び交叉汚染を防止する観点から、原則として、同一培養装置内で同時に複数の異なるドナーから採取した細胞・組織を取り扱わないこと。
- ・ 製造施設は、研究施設と兼用しないこと。ただし、細胞・組織加工治験製品を製造する製造施設については、十分な汚染防止対策及び混同防止対策が講じられていることを文書等の記録により客観的に証明できる場合は、この限りでない。
- ・ 医療機関から製造所への細胞・組織の受入れに当たっては、細胞・組織の混同及び交叉汚染を防止するために必要な措置が適切に講じられるよう、ドナーの病原体検査その他の必要な措置を採ること。なお、細胞・組織の検査結果判定前に、ドナーの病原体検査の結果等に基づき細胞・組織の加工を行う場合においては、細胞・組織を取り扱う者がその事実を判別できるよう適切な措置を採ること。
- ・ 製造作業に従事する職員以外の者による感染性因子の持ち込みにより製品が汚染されることを防止するため、製造所については、製造作業に従事する職員以外の者の立入りを制限する構造を有し、かつ、空調、洗浄・消毒設備等を備えていること。

4. 適切な加工等

(1) 適切な加工に必要な構造・設備

細胞・組織の生存能力を保ちつつ無菌的に培養、加工又は製造できる構造及び設備を有すること。また、使用する設備等について、必要に応じて、事前に適格性評価を行うとともに、運転が適切に行われていることの確認をすること。異常発生時には、加工又は製造に影響が生じないよう、速やかな対処を行うために必要な措置を採ること。

(2) 適切な加工条件・期間

細胞・組織の種類等に応じ、適切な管理条件の下で培養又は加工を行うこと。また、加工は、細胞・組織の寿命、特質等にかんがみ、損傷、劣化又は死滅しない期間で行うこと。

(3) 工程管理、試験検査等

ロットを構成しない製品の場合については、一般的な製造管理及び品質管理の手法において製品のロットごとに行うこととされる事項について、製品ごとに行うことをもってこれに代えても差し支えないこと。

製品及び原料の試験検査、その記録並びに参考品の保管について、ドナーへの侵襲性が高く採取可能な検体が少ない場合その他必要な検体採取が困難な場合においては、採取した検体の増殖を行うこと、又は、検体の試験検査に代えて工程管理での確認によることとして差し支えないこと。また、このとき代替する工程管理手法の妥当性が、バリデーション等の適切な方法により確認されている場合には、製品の規格試験以外の品質管理の工程においても適用して差し支えないこと。

(4) 搬送容器

搬送に使用する容器、車両等は、目的地に到着するまで製品の品質保持を担保するために、必要な性能を備えていること。

5. その他

- ・ 製品標準書の製造手順及び生物由来医薬品等に係る規格について、ドナーの年齢、性別、既往歴、体質等の個人差により、逸脱が予測される場合、あらかじめ逸脱事例に関する対応を定めておくこと。
- ・ 既に移植された製品の回収については、患者のリスクとベネフィットを十分検討し、回収が適切であると判断される場合には行うこと。
- ・ 個人情報の漏洩を防ぐため、関係法令を遵守するとともに、コンピューターのパスワード管理やネットワーク管理を十分行うなどの措置を採ること。

5. 細胞培養技術を応用して製造される医薬品の承認申請に必要な添付資料の作成
について

(昭和63年6月6日)

細胞培養技術を応用して製造される医薬品の承認申請に必要な添付資料の作成について

薬審1第10号

昭和63年6月6日

今般、標記について下記のとおり取り扱うこととしたので、貴管下関係業者に対し周知方よろしくお願ひしたい。

なお、本通知は、細胞培養技術を応用して製造されるペプチド又はタンパク質を有効成分とする医薬品（以下「細胞培養医薬品」という。）に適用する。ただし、学問の進歩等を反映した合理的根拠に基づく場合には、別途考慮することとする。

おって、本通知における用語は次の定義による。

1. 「細胞培養技術」とは、目的産物の構造遺伝子を保有するヒト又は動物細胞を増殖させ、当該遺伝子の生産物を得る技術をいう。
2. 「種細胞株」とは、医薬品製造基材として樹立された細胞株をいう。
3. 「マスター・セル・バンク」とは、種細胞株を一定の培養条件下で最低限の継代数を経て増殖させ、複数のアンプルに分注したものをいう。
4. 「製造用細胞バンク」とは、マスター・セル・バンクの一個又は複数個のアンプルをプールして得た細胞浮遊液を一定条件下でさらに増殖させ、複数のアンプルに分注したものをいう。

記

I 添付資料の範囲の取扱い区分について

1 ア及びイに掲げる医薬品については、原則として、昭和55年5月30日薬発第698号厚生省薬務局長通知（以下「局長通知」という。）の別表2-(1)の1-(1)新有効成分含有医薬品として取り扱う。

- ア これまで同一有効成分の細胞培養医薬品が承認されていない細胞培養医薬品
- イ 既承認の細胞培養医薬品と種細胞株が異なる細胞培養医薬品

2 ウからオまでに掲げる医薬品については、原則として、局長通知別表2-(1)の1-(8)その他の医薬品として取り扱う。

- ウ 既承認の細胞培養医薬品と培養の方法が異なる細胞培養医薬品
- エ 既承認の細胞培養医薬品と精製の方法が異なる細胞培養医薬品
- オ その他の細胞培養医薬品

ただし、ウ及びエに掲げる医薬品については、局長通知別表2-(1)の1-(8)に規定されるもののほか、次の資料を提出すること。

- ① 製造方法，構造決定及び物理的・化学的性質等
- ② 毒性試験のうち不純物に係る抗原性試験及び発熱性物質試験
- ③ 安全性を確認する目的で詳細な検討がなされた臨床試験(2カ所以上，1カ所当たり20例以上)

II 添付資料の作成方法について

細胞培養医薬品の製造(輸入)承認申請の際に必要な添付資料は、局長通知別表1のイからトまでの各区分ごとに以下の点に留意して作成すること。

イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等について

外国において開発又は承認されている同種の細胞培養医薬品がある場合には、その使用状況、副作用の発生状況等について詳細に説明すること。

ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等について

1 製造方法について

次の点に関する詳細なデータを集積すること。

(1) 種細胞株の由来及び特性を明らかにすること。

① 細胞の起源と歴史

細胞の由来，樹立方法，継代歴等に関する情報を可能な限り記載すること。

② 細胞の特性

例えば形態学的特徴，増殖特性，細胞遺伝学的性質，免疫学的表現型，アイソザイム，ウイルスゲノムの存在，造腫瘍性，目的産物の産生能等の細胞の性質をできる限り詳しく記載すること。

(2) 細胞の調製・培養・保存方法及びその管理方法を明らかにすること。

① マスター・セル・バンクの調製・保存方法及びその管理方法

② 製造用細胞バンクの調製・保存方法及びその管理方法

③ 医薬品製造条件を超えて増殖された細胞について(1)②「細胞の特性」の項に記載された特性を指標として安定性を明らかにすること。

④ 各段階の細胞の培養条件を明らかにすること。

⑤ ①及び③の段階の細胞について，細菌，マイコプラズマ，真菌の混入を否定すること。

⑥ ①及び③の段階の細胞について，その細胞が由来した動物種に存在が予想されるウイルスに着目した検討を行い，合理的理由がある場合を除き，その存在を否定すること。また，細胞の増殖に動物を用いる場合には，③の段階の細胞について，その動物種に存在が予測されるウイルスに着目した検討を行い，その存在を否定すること。

ヒトに病原性を示す可能性のあるウイルスが存在する細胞は原則として使用しないこと。

- ⑦ ①及び③の段階について、レトロウイルス等の内因性病原体の存在の有無を逆転写酵素活性測定法、電子顕微鏡観察法等の適正な方法により明らかにしておくこと。
また、同様の試験を適当な誘発処理を行った細胞についても行うこと。

(3) 目的産物の分離，精製の方法を明らかにすること。

- ① 精製工程は，製造方法のフローチャートの一部として説明すること。
② 目的物と不純物(例えば不純蛋白質，DNA等)との分離方法及びその効率を明らかにすること。また，製造方法にウイルスを用いる場合及び種細胞株に内因性ウイルス等が存在する場合のように目的産物中にウイルス混入の可能性のある場合には，そのウイルスの不活化又は除去の方法及びその効率を明らかにすること。
③ 目的産物については，必要に応じハイブリダイゼーション法によりレトロウイルスの存在を否定すること。ヒト抗体の場合にはEBウイルスDNAの存在を否定すること。また，製造のため細胞の増殖に動物を用いた場合には，目的産物中の動物由来ウイルスを否定すること。

2. 構造決定及び物理的・化学的性質等について

(1) 構造・組成について

例えば次の項目についての検討を行い，目的有効成分の構造・組成を可能な限り明らかにすること。

- ① アミノ酸組成
② 末端アミノ酸
③ ジスルフィド結合がある場合には，その位置
④ ペプチド分析
⑤ アミノ酸配列（高分子の場合には，可能な範囲での末端域アミノ酸配列）
⑥ 糖組成
⑦ モノクローナル抗体の場合には，免疫グロブリンクラス，サブクラス

(2) 物理化学的性質について

例えば次の項目について検討すること

- ① 分光学的性質（紫外吸収スペクトル等）
② 電気泳動的性質（ポリアクリルアミドゲル電気泳動等）
③ 等電点（ゲル等電点電気泳動等）
④ 分子量（SDSゲル電気泳動等）
⑤ 液体クロマトグラフパターン
⑥ 高次構造（円二色性等）

(3) 免疫化学的性質について

同一性，純度の検定，定量法等に利用される目的有効成分の免疫化学的性質に関する情報を提供すること。例えば，目的有効成分とこれに特異的な抗体との反応性について，イムノアッセイ，免疫電気泳動等の適当な方法を用いて明らかにすること。

(4) 生物学的性質について

次の項目について可能な限り明らかにすること。

- ① 生物学的活性及び純度（比活性等）等
- ② 酵素の場合には，酵素化学的性質
- ③ モノクローナル抗体等については例えば次の性質について必要に応じ検討すること
 - ・ 標的抗原に対する特異性
 - ・ 疑似抗原に対する交差反応性
 - ・ モノクローナル抗体の組織学的結合性
- ④ 標的細胞や生物学的作用が多様なものに関しては，それらについて可能な限り明らかにすること。

3 規格及び試験方法について

例えば次の項目について，細胞培養医薬品の特質を的確にとらえた規格及び試験方法を設定すること。

(1) 起原又は本質

細胞培養医薬品であることを明示すること。

(2) 性状

- ① 外観
- ② 溶解性，結晶性及び安定性（吸湿性等）

(3) 確認試験

理化学試験のほかバイオアッセイ又はイムノアッセイなども目的に応じて用いること。

(4) 構成アミノ酸

(5) ペプチドマップ

必要に応じ設定すること。

(6) 糖の含量

(7) 純度試験

溶状など一般の医薬品と同様の項目のほか，細胞又は培地等由来のDNA，ポリペプチ

ド、タンパク質、分解生成物などで許容限度を定める必要のあるものについては、液体クロマトグラフ法、イムノアッセイ、DNAハイブリダイゼーション法等を用いて設定すること。また、製造方法又は用法・用量などを勘案して、重金属及びヒ素の試験を設定すること。

(8) 乾燥減量試験又は水分定量法。

必要に応じ設定すること。

(9) 強熱残分試験

必要に応じ設定すること。

(10) 生物学的活性試験

生物由来の複雑な物質の同等性、純度又は力価の保証については、物理的化学的方法だけでは証明できない場合が多いので、その場合には生物学的活性試験を特殊性能試験として採用することを検討すること。また、モノクローナル抗体の場合は、例えば抗原性特異性試験及び補体結合性試験等の採用を検討すること。

(11) 発熱性物質試験

(12) 定量法

物理的化学的試験又は生物学的活性試験のいずれかの方法を用いて設定すること。なお物理的化学的試験により設定する場合には、活性との相関が確認されていること。

ハ 安定性について

一般の医薬品と同様に検討すること。

ニ 毒性について

細胞培養医薬品の毒性については、被験成分の特性などからみて従来の一般の医薬品の場合とは異なる観点や方法で実施すべき点が多い。しかし、当該分野における知見の蓄積や経験は乏しく、また今後細胞培養医薬品の種類、特性、臨床適用法などはさらに一段と多種、多様になることが予測されるので、現時点で試験の実施基準、実施方法について一律に定めることは合理的ではない。したがって、当該医薬品の臨床上の安全性の適正な評価に資することを目的として、その時点で最も科学的に適切な試験がなされ、データが蓄積されることを一般原則とした上で、個々の医薬品についての試験の内容及び範囲に関しては、当該医薬品の特性、臨床適用法などを配慮しつつ、当面ケース・バイ・ケースで対処することとする。ただし、試験の種類・項目及び試験方法の取捨選択に際しては、その合理的根拠について十分説明できることが必要である。なお、その際には、例えば以下の留意点を考慮すること。

1 一般的留意事項

- (1) 当該医薬品の製造方法、物性、薬理作用、作用機序、生体内動態、効能・効果、用法・用量等を十分ふまえた上で合理的な毒性試験を実施すること。なお、不純物の種類や含量、有効成分と不純物との相関、被験物質が賦形薬を含む場合には賦形薬の影響についても配慮し、結果の解釈にあたってはこれらを整理して考察すること。ただし、予測される不純物については可能な限り精製過程で除去することで安全性を確保する方向が望ましい。
- (2) 試験動物は、可能な限り有効成分に生物学的応答をする動物種を選択することが望ましい。とくに、亜急性毒性試験、生殖に及ぼす影響に関する試験ではこの点を配慮すること。なお、試験動物種の選択理由を明確にしておくことが望ましい。
- (3) 投与経路、投与頻度及び投与期間は可能な限り臨床上の用法に基づいたものとする。
- (4) 反復投与試験を行う場合には、試験動物における抗体産生状況に関する検査を実施すること。抗体産生による薬理作用に及ぼす影響についても解析すること。また、産生抗体がどの抗原に由来するかについても解析しておくこと。なお、可能な限り抗体が産生されにくい試験動物を選ぶことが望ましい。
- (5) 細胞培養医薬品の有効成分がヒト由来成分のものと全く同一であり、かつその成分が既に毒性学的に研究されているものであれば、毒性試験の一部を省略することは差し支えない、ただし、不純物由来の毒性については、十分検討しておくことが必要である。
- (6) 既存の毒性ガイドラインが合理的に適用できる部分については、極力それに基づいて試験を行うこと。

2 急性毒性試験

必ず実施すること。試験動物は原則として2種以上とし、動物種の選択は必ずしも上記の(2)の基準によることはない。

3 亜急性毒性試験

臨床適用での投与回数や投与期間がきわめて限定されたワクチンなどのケースを除き、実施すること。ただし、抗体産生などで意義ある試験の続行が不可能なときは、試験期間を合理的に短縮することができる。

4 慢性毒性試験

必要に応じ実施すること。ただし合理的な理由がある場合には省略することができる。

5 生殖に及ぼす影響に関する試験

必要に応じ実施すること。ただし合理的な理由がある場合には省略することができる。

6 変異原性試験

必要に応じ実施すること。実施に際して哺乳類由来の培養細胞を用いる試験を優先的に行い、その結果疑わしい所見が得られた場合には、さらに適切な *in vivo* 試験を追加することが望ましい。

7 がん原性試験

必要に応じ実施すること。ただし合理的な理由がある場合には省略することができる。

8 依存性試験及び局所刺激性試験

必要に応じ実施すること。ただし合理的な理由がある場合には省略することができる。

9 抗原性試験

臨床上長期連用する可能性がある薬剤やその化学構造がヒト由来成分とは明らかに異なる有効成分を含む薬剤については実施すること。ただし、合理的な理由がある場合には省略することができる。

10 発熱性物質試験

ウサギを用いる発熱性物質試験によって検討すること。なお、これ以外にも発熱性物質を検出するための他の試験方法を検討することが望ましい。

11 その他

当該医薬品の生理活性に関係する毒性の発現に着目すること。また、生体免疫系への作用が明らかに予測される医薬品やこれを意図する医薬品については、免疫毒性にとくに着目した検討を行うこと。

ホ 薬理作用について

一般の新医薬品と同様に検討すること。ただし、細胞培養医薬品の有効成分が生体由来成分のものと全く同一であることが証明され、かつ、その成分が既に薬理的に研究されているものであれば、次の試験を除き省略することは差し支えない。

- 1 生体由来の同種の医薬品との比較を含めた基本的な効力薬理試験
- 2 必要な場合には、生体由来の同種の医薬品との高次構造の同等性の証明を含めて、次の性質を確認する試験
 - ① レセプターとの結合性、結合状態及び結合親和力
 - ② 各種標的細胞がある場合には、それに及ぼす生物効果
 - ③ ワクチンの場合には、免疫原性及び抗体との反応特性

へ 吸収、分布、代謝及び排泄について

吸収、分布、代謝、排泄に十分な検討を加えることは、一般の医薬品と同様、薬物の効果及び持続時間、作用機序等の予測に必要であるばかりでなく、ひいては副作用の発

現の推定にも多大の情報を与えることになる。しかしながら細胞培養医薬品の特性のためその試験に関する一般的指針を確定することは困難であることから、以下に述べることについても、その実施に当たっては個々の細胞培養医薬品について適宜取捨選択があってもやむを得ないと考える。また、当該医薬品の体内動態を明確にするという目的に沿うように、被験物質として精製バルク又は目的とする製剤を適宜選択することが必要である。なお、この方面のデータの蓄積が少ないことを考えれば、以下の項目に沿ったデータを収集、蓄積する努力が払われることが望ましい。

1 定量法

原則として2種以上の定量法により検討すること。この内一つは可能な限り活性による測定が望ましい。

2 動物

薬効・薬理試験、毒性試験及び臨床試験との対応を考えて適切な動物を使用すること。

3 ヒト

原則としてヒトでの動態に関するデータを取ること。

4 投与方法

一般の医薬品と同一の考え方で選択すること。

5 血漿又は血清中濃度（以下、「血中濃度」という。）

① 単回投与 このデータは例外的な場合を除き必須である。いくつかの投与量水準につき血中濃度のパターンを明確にするとともに、それより半減期、AUC及び吸収のある場合には C_{max} 、 T_{max} など吸収速度の指標となり得る数値を求めること

② 反復投与 このデータも原則として必須である。このデータにより蓄積性につき考察すること。

6 分布

一般の医薬品と同様に主要臓器につき単回投与及び反復投与により測定することが望ましい。反復投与データにより蓄積性につき考察すること。標的臓器が明確な場合にはこれへの分布を検討することが望ましいが、モノクローナル抗体等を用いて標的臓器への分布性能を高めた場合には、この分布を実証するデータは必要である。また、有害作用をもたらす可能性のある臓器が明確な場合には、これへの分布も同様に検討すること。

7 代謝

血中、尿中での代謝物の定量が望まれる。それが不可能な場合には、*in vitro*系により、代謝速度、代謝部位を推定できる程度のデータが必要である。特に、生体中で代謝されてから作用を表わすもの、代謝物に何等かの作用が考えられるもの、局所で作用を発現するように設計されているものなどについては、詳細な検討が必要である。

8 排泄

原則として血中濃度測定試験に対応するデータが必要である。このデータにより吸収性や蓄積性について考察すること。

9 生物学的同等性

一般の医薬品と同様に検討すること。

10 その他

同一有効成分・剤形・投与法の医薬品が承認されている細胞培養医薬品の場合にはすでに十分な吸排データが蓄積されているならば、従来品と比して同等であるとのデータがあればよいと考えられるが、この場合でもただちにヒトによる試験をすることはせず、適当な動物試験により、先ず動物についての同等性を確かめておく必要がある。

ト 臨床試験について

第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相と段階的に慎重に行い、有効性及び安全性について、精密かつ客観的な考察を行うこと。

細胞培養医薬品については、特に次の項目について、詳細に検討すること。

- 1 局所的及び全身のアレルギー
- 2 抗体産生（有効成分に対する抗体及び宿主の抗原と反応するような抗体）
- 3 投与部位の局所反応
- 4 抗体との相互作用による薬物動態の変化及び有効性に対する影響
- 5 発熱性

なお、既に生体由来のものが市販されている場合には、生体由来のものを用いている患者と細胞培養医薬品を用いている患者について、抗体の推移、作用の変動などを観察し、比較考察するほか、予測される治療期間、患者数などを考慮し、必要に応じて精密かつ客観的な比較試験を行うこと。

この報告書は、平成19年度に独立行政法人 産業技術総合研究所が、経済産業省からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

— 禁無断転載 —

平成19年度 戦略的技術開発委託費
医療機器開発ガイドライン策定事業
(医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業)
再生医療(細胞シート)
開発WG報告書

連絡先

〒100-8901
東京都千代田区霞が関1-3-1
経済産業省商務情報政策局サービス産業課 医療・福祉機器産業室
TEL : 03-3501-1562
FAX : 03-3501-6613
URL : <http://www.meti.go.jp/>

発行

〒305-8566
茨城県つくば市東1-1-1
独立行政法人 産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
TEL : 029-861-7014
FAX : 029-861-7848
E-Mail : human-ws@m.aist.go.jp