

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
(平成12年医薬発第1314号)

第1章 総則

第1 目的

本指針は、ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療用具（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に必要な基本的要件を定めるとともに、確認申請にあたって添付すべき資料の内容を示したものである。

なお、本指針の適合性についての確認申請に当たっては、その時点の学問水準を反映した合理的根拠に基づく資料を提出すること。

第2 定義

本指針における用語の定義は下記のとおりとする。

- 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、遺伝子工学的改変、非細胞・組織成分とのハイブリッド化、カプセル化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 「ハイブリッド化」とは、細胞・組織加工医薬品等の製造工程において細胞・組織を非細胞・組織成分上で培養するなど、細胞・組織と非細胞・組織成分が最終製品においてともに存在するように製造を行うことをいう。
- 3 「カプセル化」とは、細胞・組織加工医薬品等の細胞・組織成分が、適用される患者等に直接接触しないように、非細胞・組織成分により細胞・組織成分を隔離するように製品の製造を行うことをいう。
- 4 「表現型」とは、ある一定の環境条件のもとで、ある遺伝子型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。
- 5 「HLAタイピング」とは、ヒトの主要組織適合性抗原系であるHLA（ヒト白血球抗原）のタイプを特定することをいう。
- 6 「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。
- 7 「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 細胞・組織加工医薬品等の利用目的について

1 開発の経緯

製品の概略について記載するとともに、対象とする疾患に関する知見、現在の治療法の概略、当該製品と類似の医薬品又は医療用具、治療法等があればその利用状況について説明し、当該医薬品等の開発に至った経緯を明らかにすること。

2 特徴及び有用性

当該医薬品等が、対象疾患に対し有効であるとする理論的根拠及び基礎試験成績から見た特徴及び有用性を明らかにすること。

3 外国における使用状況

外国における申請状況及び臨床使用状況（承認及び治験の別）について明らかにすること。

第2 原材料となる細胞・組織について

1 起源及び由来、選択理由

原材料として用いられる細胞・組織について、自己由来又は自己由来以外の別を明らかにするとともに、細胞・組織の入手方法及びその生物学的特徴について説明し、当該細胞・組織を選択した理由を明らかにすること。

2 原材料となる細胞・組織の特性と適格性

(1) 細胞・組織の特性

原材料となる細胞・組織について、必要に応じて形態学的特徴、増殖特性などの表現型の適切な指標、HLAタイピング及び遺伝型の適切な指標を解析するとともに、機能解析を行うこと。

(2) ドナーの選択基準、適格性

ドナーについて、病歴、健康状態、採取細胞・組織を介して感染する可能性がある各種感染症に関する検査項目、免疫適合性等を考慮して、選択基準、適格性基準を定め、その妥当性を明らかにすること。

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、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及びEBウイルス感染については必要に応じて検査により否定すること。

この他、次に掲げるものについては既往歴、問診等の診断を行うとともに、輸血、移植医療を受けた経験の有無等から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、内分泌疾患
- ・膠原病、血液疾患
- ・肝疾患

・痴呆症（伝達性海綿状脳症及びその疑いのあるもの）

ただし、自己由来の細胞・組織を用いる場合は必ずしもドナースクリーニングを必要としない。

3 ドナーに関する記録

原材料となる細胞・組織について、安全性確保上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。

4 細胞・組織の採取・保存・運搬について

(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の概要を説明するとともに、採取が適切に行われていることを確認する方法及び確認結果を示すこと。

(2) 採取行為及び利用の妥当性

細胞の採取部位、採取方法が科学的及び倫理的に適切に行われたものであることを説明すること。

(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示すこと。

(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説明すること。

(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行われる試験検査の内容、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説明すること。

(6) 採取方法

細胞・組織の採取方法及び用いられる器具、微生物汚染防止や取り違い防止のための方策等を具体的に示すとともにその妥当性を説明すること。

(7) 採取した細胞・組織の試験検査

採取した細胞・組織について行う試験検査の項目（採取収率、生存率、細胞・組織の特性解析、微生物試験等）と、細胞・組織加工医薬品等の原材料として受け入れ、使用するための各項目の基準値について明らかにすること。

(8) 細菌、真菌、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、可能な場合は細菌、真菌、ウイルス等を不活化又は除去する処理を行うこと。この点に関する方策と評価方法について説明すること。

(9) 採取した細胞・組織の一部保管

製品の製造や治療の成否の検証、患者等が感染症を発症した場合等の原因究明のために、採取した細胞・組織の一部等の適当な試料について、適切な期間これを保存することを考慮すること。

(10) 保存方法

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説明をすること。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。

特に、培養液中で保存される細胞・組織については、細菌、真菌、ウイルス、マイコプラズマ等に関する適切な否定試験を行うこと。

(11) 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説明すること。

(12) 記録作成及び保管

(1)～(11)に関する事項について、実施の記録を文書で作成し、適切に保管すること。

第3 細胞・組織加工医薬品等の製造方法

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、可能な限りその妥当性を検証し、品質の一定性を保持すること。

1 ロット構成の有無

製品の特性に応じて、ロットを構成するか否かを明らかにすること。

2 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、洗浄等の方法を具体的に記載すること。

3 細胞・組織の加工方法

原料となる細胞・組織に対する加工の方法の概要を示すとともに、具体的な処理内容を明らかにすること。

4 加工した細胞の特性解析

加工した細胞について、表現型及び遺伝型の適切な指標を解析するとともに、機能解析を行うこと。

5 細胞・組織の製品化方法

製品化方法について詳細に記載すること。また、製品の無菌性及び純度を確保するための方法を記載すること。混入物及び分解物として検出対象とした物質、検出対象とした理由、検出に用いた試験方法、検出感度並びに試験結果を記載すること。

6 細胞のバンク化について

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、細胞バンクの作製方法及び細胞バンクの特性解析、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。

第4 細胞を培養する場合

1 総論

(1) 製造工程中に培養工程が含まれる場合は、培地の組成、培養条件、培養期間、収率等を具体的に記載すること。

(2) 培地、添加成分（血清添加物、成長因子、抗生物質等）、細胞の処理に用いる試薬等のすべての成分についてその適格性を明らかにし、製品規格を設定するこ

と。各成分の製品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。

- (3) 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、純度及び力価に関する規格を設定すること。
- (4) 適用される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試薬等については、生体に悪影響を及ぼさないものを選択し、その存在許容量で安全性上の問題がないことを示すこと。

2 培地成分

- (1) 培地に使用する成分及び水は、医薬品又は医薬品原料に匹敵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。
- (2) 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説明し、選択理由、品質管理法等を明確にすること。
- (3) すべての成分を含有した培地の最終品については、各ロットにおいて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こと。その他、工程管理上必要と思われる試験、無菌試験、エンドトキシン試験等を行うこと。

3 血清成分

血清は、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。血清使用が避けられない場合には、以下の点を考慮し、血清からの細菌、真菌、ウイルス、プリオン等の混入・伝播を防止すること。

- (1) 由来を明確にする。
- (2) 牛海綿状脳症発生地域からの血清を避ける等感染症リスクの低減に努める。
- (3) 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。
- (4) 細胞の活性化、増殖に影響を与えない範囲で細菌、真菌、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、UV処理等を組み合わせて行う。
- (5) 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、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 培養細胞の安定性

製造条件を超えて培養、増殖させた細胞について、培養前の細胞の特性を参考に、目的外の変化を起こしていないことを確認すること。

第5 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して目的細胞を得ようとする場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。

- (1) 目的遺伝子の由来、入手方法、クローニング方法及び細胞バンクの調製方法、管理方法、更新方法等に関する情報