

事 務 連 絡

平成20年3月12日

各 

都道府県
特別区
政令市

 衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課  
医療機器審査管理室

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  
に関する指針に係る Q&A について

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については、平成20年2月8日付薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知「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」により示しているところですが、今般、別添のとおり Q&A を作成しましたので、貴管下関係業者等に対し周知願います。



## 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に係るQ&amp;A

番号	指針案の項目	質問	回答
1. 目的			
1	1ページ はじめに 2.	確認申請に必要なデータは、実際の生産での数値を必要とされるのか。	実際の患者由来の細胞・組織を用いたデータは必ずしも必要としない。患者以外の細胞・組織(モデル試験検体)を原材料として得たデータを用いてもよいが、その場合には患者由来の細胞・組織を用いた場合へ外挿することの妥当性について説明が必要である。
2	4ページ 第1章 第1 目的	本指針において提示される内容は確認申請を念頭においたものか。	本指針は、ヒト細胞・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を定めたものであり、確認申請だけでなく承認申請も念頭においている。確認申請の場合、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の深さをすべて満たすことを必ずしも求めている訳ではない。品質及び安全性の確保のための必要十分な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、確認申請ではその趣旨に適用必要条件を満たし、合理的に作成された適切な資料を提出する必要がある。
3		本指針は誰が参考にすべきか。	医薬品や医療機器の研究開発や申請等を実施する企業、研究者のみならず、審査や評価に当たる者に対しても本指針は参考となる。
4		自己と同種の二つの指針があるが、自己と同種の違いについて、特に留意すべき点は何か。	両者の根本的な差異は、自己由来の細胞・組織を用いる場合には、その細胞・組織を介する感染症伝播のリスク及び免疫学的な問題が理論上無いことである。しかし、自己由来であっても、製造工程におけるクロスコンタミネーションの問題や製造従事者、医療従事者の安全上の問題は同種由来の場合と同様に存在する。また、培養工程においてウイルスが増殖するリスクを考慮することが必要な場合もある。さらに自己由来の場合、個別製品の製造となるので、それらの品質のばらつきを最小限度に抑える工夫が必要な反面、製品レベルでの各種試験の実施(試験検体の量的制約)がある。それらに留意した合理的な品質確保方策(製造工程のより厳密な恒常性維持・管理など)を採用する必要がある。なお、自己由来であっても、遺伝子改変細胞の場合には相応の留意が必要である。

2. 定義	<p>自己細胞の指針の場合、「ドナー」は、「患者」と同義か。</p> <p>4ページ 第1章 第2 定義 4</p>	<p>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。</p>	
3. ドナーの安全性確保のために必要な試験検査の具体例	<p>4ページ 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・機能特徴と選択理由</p>	<p>細胞・組織のすべてに試験を実施する必要はあるか。また、表現型や遺伝型の試験法の代表例は何か(第2の3にも共通)。</p> <p>遺伝型の指標を解析することを求めているが、例えば原材料としてどのような特性を遺伝型で示す必要があるのか。</p>	<p>少数の試験検体を用いたデータを示すことでよい。また、ここにあげた指標は例として示したものであり、全ての指標について解析する必要はない。申請者が用いようとする細胞・組織の特性にあわせてケースバイケースで選択すればよいが、選択の妥当性については明らかにする必要があり、試験法の例としては、細胞特異的表面マーカー、産生物質等の表現型、核型分析、縦列型反復配列、遺伝子発現プロファイル等の遺伝型の指標がある。</p> <p>同上。</p>
4. 成分の規格と最終製品の適用経路等の関係	<p>5ページ 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 (3)細胞・組織の採取・保存・運搬 ⑤ドナーの安全性確保のための試験検査</p>	<p>ドナーの安全性確保のために必要な試験検査としては、具体的などのような試験検査があるのか。</p> <p>ドナーの安全性確保のために必要な試験検査は、採取する細胞・組織の種類、部位により異なるものであり、細胞・組織に応じた、必要により設定すること。例えば、採取に際して麻酔の使用が必要な場合の麻酔薬に対する過敏症の問題、採取部位の感染創の有無、全身状態を確認するため血液検査等が考えられる。</p>	
9	<p>6ページ 第2章 製造方法 第1 原材料及び製造関連物質 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質 (1)細胞の培養を行う場合 ①</p>	<p>「各成分等の適格性の判定、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。」とあるが、もう少し具体的な説明を示してほしい。</p> <p>静脈内・組織内適用か、体表面局所適用かを考慮して成分の規格設定の必要性や規格内容について検討する趣旨である。例えば、静脈内適用にあつては、体表面に局所的に適用する場合に比してより高い品質が求められる。</p>	

5. 成分の規格の内容				
10	6ページ 第2章 製造方法 第1 原材料及び製造関連物質 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質 (1)細胞の培養を行う場合 ② イ	「すべての成分について説明し、選択理由…明確にすること。」とあるが、現実には培地メーカーから情報をもらうことが困難な場合がある。そのような場合、最低限、どこまでの情報が明らかになければよいか。	この趣旨は、生物材料由来の未知成分使用の回避及び各成分の配合の必要性・妥当性の説明を求めらるるものであり、培地の設計の根拠について目的とする細胞・組織の培養に最適であることを説明すること。なお、各成分の規格の設定の必要性や基準値等については、最終製品の品質、安全性に及ぼす影響を考慮して規定すること。	
11		培地の構成成分が周知のもので市販品が一般向けに使用されているDMEMのようなものは1つのもので考えて良いとあるが、どこまでを一般的と考えるか。	DMEM培地、MCDM培地、HAM培地、RPMI培地等は汎用される培地としてそれぞれ1つとして考えて差し支えない。しかし、これら市販の培地に改変を加えた場合においてはその改変部分を明らかにし、その妥当性を適切に説明すること。	
6. 血清の除去法、自己血の使用				
12	6ページ 第2章 製造方法 第1 原材料及び製造関連物質 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質	自己血清を使用する際の留意点は何か。	自己血清を使用する際には、他の方策に比較してのメリット、量的確保に倫理的・技術的な問題がないか、細胞培養工程の恒常性の確保に影響を及ぼさないかなど、使用の妥当性について適切な説明がなされる必要がある。	
13	6ページ 第2章 製造方法 第1 原材料及び製造関連物質 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質 (1)細胞の培養を行う場合 ③	同種血清は使用できないのか。	同種血清の使用は一定の品質・安全性を確保することが困難なので想定していない。使用する場合には異種血清以上に厳密な管理が必要である。	

7. ファイダー細胞			
14	7ページ 第2章 製造方法 第1 原材料及び製造関連物質 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質 (1)細胞の培養を行う場合 ⑦	異種ファイダー細胞を使用した場合のサーベイランス等感染症対策について、具体的に、どのような検査若しくは調査が必要か示して欲しい。	「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IIに基づき3T3J2株及び3T3NH株をファイ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日付医政研究第0702001号医政局研究開発振興課長通知)を参照されたい。
8. 非細胞・組織成分と細胞・組織との相互作用の確認方法			
15	7ページ 第2章 製造方法 第1 原材料及び製造関連物質 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質 (2)非細胞・組織成分と組み合わせる場合 ②目的とする細胞・組織との相互作用について	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を確認することとされているが、これは有効性についての確認試験が必要ということか。	有効性についての確認試験を求めているものではない。細胞・組織の機能、生育能力、活性、安定性について悪影響を与えないことを、目的とする細胞・組織に特徴的な適切な指標を設定して試験検体でのモデル試験を実施し、確認することで差し支えない。
16		指針中に「可能な範囲で」という表現が使われているが、どの程度の範囲と考えればいいのか。	「可能な範囲で」とは、現在の科学で一般的に行われている技術水準で試験・評価できる範囲をいうものである。
9. ロット構成の有無とロットの規定			
17	8ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 1 ロット構成の有無とロットの規定	1ロットの定義を示して欲しい。	同一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品一群をいう(「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)第2条第5項)。
18		ロット構成をするもの、しないものについて、具体例をあげてほしい。	例えば自家培養表皮において、原料となる自身の皮膚組織の採取も含め同一の製造工程で同時に10枚の製品が製造された場合にはこの10枚は同一ロットとみなすことが出来る。一方、別の部位、別の日時に採取された皮膚から製造された場合にはそれぞれが別ロットの製品となる。なお、1パイアルの製品のみが製造される場合にはロットを構成しない。

<p>10. 受入検査の具体的方法</p> <p>8ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 2 製造方法 (1) 受入検査</p>	<p>単離された細胞を受け入れる場合には、予め採取収率、生存率、細胞の特性解析、微生物試験等を行うことが可能だが、組織として受け入れ、受け入れ後に加工を行う場合は、大きさや目視による確認かできないかよいか。</p> <p>細胞の生存率に目安はあるのか。</p>	<p>組織についての受入検査は、目視検査等の組織の受け入れに必要な項目を規定し、細切、細胞分離等の処理後に採取収率、生存率、細胞・組織の特性解析、微生物試験等の試験検査項目を確認することにより。</p> <p>品質の恒常性確保の観点からは、製品化された場合、臨床試験で有効性及び安全性を確認した製品の品質と同等・同質のものが製造されることが基本である。臨床的な性能を發揮し、かつ安全性面での問題を生じさせないために必要な品質の規格項目のひとつとして規定すればよく、目的とする細胞によって規格値は異なるものであり、超えなければならぬ一定の基準値があるわけではない。ただし、設定値についてはその妥当性に関する相応の説明が必要である。なお、米国FDAが発出したドラフトガイダンス(2003年)では細胞生存率では70%を目安としており、「このレベルを達成できない場合、生存能力の規格が低くても、死亡した細胞と細胞残屑が、その薬剤の安全性な投与および/または治療の効果に影響しないことを示すデータを提出すること」とされていることも参考とされた。</p>
<p>19</p>		
<p>20</p>		
<p>11. 細菌・真菌・ウイルス等の具体的な不活化、除去</p> <p>8ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 2 製造方法 (2) 細菌、真菌、ウイルス等の不活化・除去</p>		<p>採取した細胞・組織について、必要かつ可能な場合はウイルス等の不活化又は除去を行うこととされているが、「必要かつ可能な場合」とはどのように考えればよいのか。</p>
<p>21</p>		
<p>12. 培養期間を超えて培養した細胞の確認の意義</p> <p>9ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 3 加工した細胞の特性解析</p>		<p>培養期間を超えて培養した細胞について目的外的変化が無いことを示す趣旨は何か。</p>
<p>22</p>		<p>培養工程を経て製造される細胞・組織製品では、目的とする細胞の形質を得るために必要な培養期間(継代数)は、それぞれの製品ごとに異なるが、培養条件の避けがたい変動があったり細胞の供給源が個々に異なっても設定した期間で目的外的変化が起きることがあることがあってはならない。予定の培養期間を超えて培養した細胞について目的外的変化が無いことを立証することは、設定した培養期間の妥当性と培養細胞の安定性を検証する基本的方策である。</p>

23	9ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 3 加工した細胞の特性解析	培養期間を超えて培養した細胞について目的外的変化がないことを、製造ごとに全ての製品について示す必要があるのか。	製造ごとに実施する必要はなく、設計された加工工程の妥当性を示すため、試験検体を用いたモデル試験を実施して示すことにより。
24		「予定の培養期間を超えて培養した細胞において目的外的変化がないことを示すこと。」とされているが、細胞によっては、短期間に急激に機能低下を起すものもあり、予定の培養期間を超えた試験は適当でないのではないか。	培養期間の妥当性等を示すためには、培養期間を超えたデータが必要であり、試験検体を用いたモデル試験を実施する必要がある。
13. 製造方法の恒常性			
25	9ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 5 製造方法の恒常性	製造方法の恒常性等の評価について製造ごとに全ての製品について行う必要はあるか。	製造工程の恒常性については製品の品質の恒常性を評価するために、数回の試験製造において製造された製品の品質が本質的に損なわれないことを評価すればよい。
26		凍結保存の場合のマイコプラズマ否定試験について、凍結保存とは液体窒素保存を指しているのであって、フリーザー保存は指していないと考えられるか。	保存方法についての記載ではなく、年余に及ぶ保存に関するものである。
27		凍結保存期間や長期の培養の場合、一定期間ごとに無菌試験を行なうことが望ましいとされているが、具体的コードのぐらゐの期間があれば妥当と考えられるのか。	一般にはマスターセルバンクやワーキングセルバンクの凍結細胞を解凍し、使用を開始する際に試験を行うのが合理的である。申請者が必要に応じて凍結保存期間中の試験を設定すれば良いが、製造工程中の凍結保存期間が数週間程度のような場合には、通常不要と思われる。また、培養期間が長期に及ぶ場合にどの程度の期間ごとに無菌試験が必要であるかについては、培養工程如何にもよるものであり一律に規定することは難しいが、全工程を通じた無菌性の確保の評価を試験的検体を用いて行う中で、適切な期間を検討することが必要である。

14. 同等性及び同質性の意味			
28	9ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 6 製造方法の変更	同等性及び同質性とはどういう意味か。	製品の品質・特性や安全性を規定する指標において、その内容(細胞特性・細胞純度等)や程度が臨床目的からみて許容できる範囲の幅の中にあることを意味する。
15. 中間工程での品質管理の具体的方法			
29	10ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 1 総論	「中間製品の品質管理を適正に」とされているが、貴重なドナーからの細胞・組織を中間製品の品質管理のために使用することは不合理であり、実施する場合でも顕微鏡観察等の非破壊試験で可能とすべきではないか。	細胞・組織加工医薬品等の品質管理は、製造工程全体で考えるべきもので、中間製品での検査を必須とするものではない。製造工程のどの段階でどのような試験検査を実施するのかが適当であるのかを十分検討し、工程全体として最終製品の品質を担保すればよい。全体としての品質管理を構築する際、最終製品でなく、中間製品の管理で担保したほうが合理的な場合もあり、逆もある。中間製品での管理であっても必ずしも破壊検査でなく、継代時の培地を用いた検査や顕微鏡検査などの非破壊検査でも実施可能である。
30		製造工程の妥当性検証と一定性の維持管理法とあるが、「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理(GMP/QMS)に係る省令及び告示の制定及び改廃について」(平成17年3月30日付薬食監麻発第0330001号)に従って行うことが求められているのか。	細胞組織製品では、通常の医薬品のようなバリデーションが必ずしも実施できない。試験検体を使った試験製造を繰り返して工程の妥当性を示し、製品の特徴、性質などを考慮した品質管理の方法を確立すること。
31		マイコプラズマの否定が必須とあるが、細胞、組織、その他の材料についてもマイコプラズマの存在を否定したものを使用すれば、最終製品におけるマイコプラズマ検査は必須でないと考えてよいか。	製造工程中の汚染可能性は否定できないため、最終製品においてマイコプラズマ否定試験は行う必要がある。なお、ある工程以降について明らかにマイコプラズマ汚染の可能性が否定できるのであれば、当該工程の中間製品の評価をもって最終製品での評価の代替とすることは可能と考える。
32		少数の試験的検体とは何か。	患者又は健常ボランティア等からのモデルとしての試験検体5検体程度をいう。健常ボランティア等の検体を用いた場合には患者由来の細胞・組織を用いた場合へ外挿することの妥当性について説明が必要である。



16. 確認試験、純度試験の具体的方法			
33	<p>10ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法</p>	<p>確認申請に際しての規格設定は厳密でなければならないか。</p>	<p>確認申請の時点では製品の製造経験が豊富とは言えない場合も想定されるため、その時点までに得られている情報に基づいた規格を暫定値として設定すればよい。治験実施期間中にデータを収集し適切な規格を設定すること。</p>
34	<p>10ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (2) 確認試験</p>	<p>細胞の確認試験には、形態学的特徴についての目視又は顕微鏡での観察と いった非破壊試験も含まれるか。</p>	<p>顕微鏡的観察による細胞の形態学的特徴の検査によって、目的とする細胞であることを確認できる場合もある。細胞の特性に応じて適切な確認方法を設定すること。</p>
35	<p>10ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (3) 細胞の純度試験</p>	<p>最終製品の品質管理法の(1)～(11)の項目はすべてを最終製品で実施しなければならぬか。</p>	<p>指針に掲げられた(1)～(11)の最終製品の品質管理項目は、このすべての項目を最終製品で実施しなければならぬものではなく、参考事例である。また、製造方法の恒常性を確認するための試験検体でのモデル試験で一定の結果が得られることが確認、説明できる項目は、必ずしも最終製品ごとに実施する必要はない。同様に、製造工程の中間段階での試験で最終製品の品質、安全性を担保できることが合理的に説明できる項目も必ずしも最終製品での試験を実施する必要はない。</p>
36	<p>純度試験は非破壊試験として目視又は顕微鏡による観察でも差し支えないか。</p>	<p>顕微鏡検査又は目視検査等による確認で目的とする細胞・組織の純度を確保できる場合もあるので、目的とする細胞・組織に応じて適切な品質管理法を選定すること。</p>	<p>顕微鏡検査又は目視検査等による確認で目的とする細胞・組織の純度を確保できる場合もあるので、目的とする細胞・組織に応じて適切な品質管理法を選定すること。</p>
37	<p>品質管理に際して、標準物質は必要か。</p>	<p>品質管理試験において比較対照物質を必要とする試験の場合には、定性、定量、力価測定など目的に適う適切な標準物質が必要である。エンドキニン等、標準品が公的に設定、供給されているものはこれを使用すること。公的な標準物質以外のものについては、使用目的からみれば品質及び管理法の妥当性を示すこと。</p>	<p>品質管理試験において比較対照物質を必要とする試験の場合には、定性、定量、力価測定など目的に適う適切な標準物質が必要である。エンドキニン等、標準品が公的に設定、供給されているものはこれを使用すること。公的な標準物質以外のものについては、使用目的からみれば品質及び管理法の妥当性を示すこと。</p>

17. 製造工程由来不純物試験			
38	11ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理 (5) 製造工程由来不純物試験	「製造工程由来不純物」とはどのようなものが想定されているのか。  製造工程由来不純物として、例えば、アルブミンや抗生物質については、どの程度の量が存在許容量と考えればいいのか。基準はあるのか。	血清由来のアルブミンや抗生物質など培地の成分に由来するもの、細胞・組織を分散する目的で使用した酵素等が想定される。  製品の種類、臨床適用法等により存在許容量は異なり、一定の基準値があるわけではない。確認申請の段階ではヒトに対する各不純物の安全性は不明な場合も考えられるが、不純物については製造工程で可能な限り減らすよう製造工程を検討する必要がある。確認申請においては非臨床試験、文献・報告、国内外における類似品等の情報等に基づき可能な限りその安全性と許容量について考察すること。その上で、確認申請段階では実測値をもとに暫定値をおきつつ、治験中に暫定値の妥当性についても評価していくこと。
39		「不純物について完全にその存在を否定することは科学的には困難であるが、 「存在を否定する」とはどのような趣旨か。	「その存在を否定し」とは、適切な分析法により最終製剤中で検出限界以下であることを示すこと。また、試験検体を用いたモデル試験の繰り返した結果、恒常的に製造工程由来不純物の存在が否定された場合や、中間製剤で試験する場合は、必ずしも最終製剤の規格項目として設定する必要がないこともある。
18. 長期の凍結保存、培養の場合の定期的無菌試験の具体的方法			
41	11ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理 (6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験	マイコプラズマ否定試験を行う目的は何か。活性を有するマイコプラズマによる宿主たる加工細胞への感染を否定することなのか、培養系での存在そのものを否定することのいずれか。	目的は、最終製剤でのマイコプラズマの汚染を否定することである。
42		「無菌試験及びマイコプラズマ否定試験」は、日本薬局方に従って実施するか。	細胞の由来、特性を踏まえて適切な試験法を実施すること。その場合、試験法の妥当性を示すこと。
43		「無菌試験及びマイコプラズマ否定試験」について、ロットを構成しない製剤の場合、多くは製品自体の量が少ないことから、局方で規定されている最小の採取量を満たすことが出来ないことが予想される。この場合、どのように試験をすればいいか。	無菌試験等は培養上清を対象として試験を実施してもよい。日本薬局方が適応できない場合には、可能な限り日本薬局方等の公定書を参考にし、その妥当性を説明すればよい。

44	<p>11ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (6)無菌試験及びマイコプラズマ否定試験</p>	<p>全製造工程を通じた評価を行うことにより、無菌的に製品を製造できることを確認する必要があるのか。</p>	<p>あらかじめ全製造工程の無菌性についての評価をする必要がある。</p>
19. 以前の適用例、全例での無菌確認			
45	<p>11ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (6)無菌試験及びマイコプラズマ否定試験</p>	<p>「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。」は、何を意味しているのか。</p>	<p>製品は、同一施設・同一工程により製造されたものであって、我が国における治験段階で臨床使用前例がある場合や、海外で治験/臨床使用が行われている場合、その全例について無菌性が確認されていることをいう。</p>
20. エントキシン試験の具体的実施方法			
46	<p>11ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (7)エントキシン試験</p>	<p>エントキシン試験の検体として、細胞そのものを用いるのではなく、培養上清を用いて実施することによいか。</p>	<p>培養上清を用いることでもよい。</p>
47		<p>「エントキシン試験」の基準は何か。</p>	<p>日本薬局方(参考情報 エントキシンの項)等を参考とすること。</p>
21. ウイルス増幅の確認			
48	<p>12ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (8)ウイルス試験</p>	<p>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、とあるが、ドナーがこれらのウイルスに感染している場合にはその必要性があると考えるが、感染が確認できていない場合も必ず最終製品でウイルス量を確認しなければならぬのか。 最終製品での試験は必要がないのではないのか。</p>	<p>HBV、HCV、HIV、HTLVの宿主となる可能性のある細胞(HIV、HTLV)についてのリンパ球、HEB、HCVについての肝細胞等)については、培養工程中にこれらのウイルスが増殖するおそれがある。ドナーの血清学的検査等により細胞・組織の採取時に感染が否定された場合であっても、ウインドウ・ピリオドの問題があるほか、製造工程中にヒト由来成分を使用する場合には当該成分に由来してこれらのウイルスが迷入し増殖するおそれもあることから、細胞の種類と増殖の可能性のあるウイルス、</p>

	<p>12ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (8)ウイルス試験</p>		<p>ヒト由来成分の使用の有無等を勘案して、最終製品でウイルス試験を実施する必要が有ると考える。最終製品にウイルスが存在することが確認された場合には、その量も確認し、医師が患者の使用の可否を評価できるようにすべきである。</p>
49		<p>どの様なウイルスについて、最終製品でウイルス否定試験の実施を考慮すべきか。</p>	<p>製造工程中で使用される原材料等に存在する可能性のあるウイルスの種類及び製品となる細胞の宿主としての特性から、HEBV、HCV、HIV、HTLV、パルボウイルス等の迷入の可能性がある場合は、これらのウイルス否定試験の実施を考慮する必要がある。</p>
22. 遺伝子導入以外の場合の力価試験の必要性			
50	<p>12ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (10)力価試験</p>	<p>遺伝子導入を行うことで目的の成分の分泌能を高めている場合にはこの規定は重要であるが、単純な自己細胞・組織加工品においてはロットを構成しないため、この力価試験は不要ではないか。</p>	<p>力価試験の設定が必要と考えられる場合は、遺伝子改変細胞だけではなく、細胞の特性に応じて必要な場合に設定すること。</p>
23. 動物試験の実施、必要性			
51	<p>12ページ 第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験</p>	<p>細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験に関し、安全性と有効性をどこまで動物試験で追求すべきか不明確である。小動物のみで良いのか、大動物まで行わなければならないのか、もし文献等により他施設にて安全性が示されている場合であれば動物を用いた試験は省略できるのか。</p>	<p>動物実験については、科学的に可能な範囲で実施を検討すること。少なくとも有効性については、既存治療と同等以上の効果が期待できることを何らかの方法で示す必要がある。確認申請段階では、同一の製造工程で得られた製品のヒトでの有効性・安全性を示したデータを引用して説明することも可能かもしれない。動物種についてはケースバイケースであり、一律に示すことは困難であるが、例えば、抗がん剤であれば大動物のモデルが無い場合もあるだろうし、心筋梗塞の治療であればマウスの結果だけでは評価が難しいと考えられる。</p>

<p>12ページ 第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験</p>	<p>「製品の特性及び適用法から評価が必要」とは、どのような場合が考えられるのか。</p>	<p>非臨床安全性試験の実施にあたって一律の試験が必要ということではなく、製品の特性及び臨床適用法から勘案して、必要と思われる安全性関連事項に着目して試験の実施を考慮してほしいということである。これはある製品の開発を旨し、製品の特性及びその適用の関係について最も熟知している製造業者が可能な限り安全な製品を患者に供するという視点に立ち、それぞれのケースに応じて考えるべきことであって、一般的な回答はない。開発側、評価側いずれにも挑戦的な領域であり、技術的に不可能なこと、科学的に非合理的なことを求めているわけではない。必要性の高さや内容面から言えば、例えば生体における本来の成長・修復機能から離れ、いわゆる補充療法的な使用から乖離するほど、それを念頭においた非臨床試験成績に基づく評価の必要性が高いと考えられる。すなわち、本来当該部位に存在しない細胞の種類や成熟段階のものを移植する場合は、非臨床試験の内容をよく検討する必要がある。また、多分化能を有する幹細胞は、体細胞と比較して腫瘍化の可能性が高いと思われるので、それに配慮した試験を計画する必要があると考えられる。</p> <p>なお、確認申請時には、その趣旨が当該製品の治験を開始するに当たって支障となる品質、安全性上の大きな問題があるかどうかの確認にあることを考慮して、製品の臨床上の有用性等との関係において、実施した非臨床安全性試験の内容の範囲の妥当性を合理的に説明できることが重要である。</p> <p>独立行政法人医薬品医療機器総合機構の相談制度を活用されたい。</p>
<p>52</p>	<p>最終製品の造腫瘍性試験は必要か。</p>	<p>最終製品ごとの造腫瘍性試験は必要ではない。非臨床安全性試験としての造腫瘍性試験については、上記の回答のとおり一律に試験を課すのは合理的ではない。例えば自己由来細胞で文献上の知見や類似品の使用経験などから造腫瘍性が考えにくいものについては、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していないことを明らかにすることでよい場合もあると考えられる。</p>
<p>53</p>	<p>最終製品の造腫瘍性試験は必要か。</p>	<p>最終製品ごとの造腫瘍性試験は必要ではない。非臨床安全性試験としての造腫瘍性試験については、上記の回答のとおり一律に試験を課すのは合理的ではない。例えば自己由来細胞で文献上の知見や類似品の使用経験などから造腫瘍性が考えにくいものについては、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していないことを明らかにすることでよい場合もあると考えられる。</p>

54	13ページ 第5章 細胞・組織加工医薬品等の効力又は性を裏付ける試験	効力・性能を裏付ける試験として動物を用いた試験の実施が求められているが、動物での結果をヒトに外挿できるのか。	細胞・組織加工医薬品等では、未知・未経験の要素が多い先端的医療であるため、既存治療と同等以上の有効性が期待される場合に限り使用することを基本原則としている。ヒトに適用するに当たっては、製品の効果が期待されることを何らかの形で示す必要があり、科学的に可能な範囲で動物実験の実施可能性を検討すること。
55	13ページ 第5章 細胞・組織加工医薬品等の効力又は性を裏付ける試験	非臨床試験により細胞製剤としての用法・用量設定の根拠を提示する中で、細胞数の設定はどのように行えばよいか。	細胞の種類、適用部位、適用方法等により異なるものであり、一律に示すことは難しい。必要に応じて独立行政法人医薬品医療機器総合機構の相談制度を活用されたい。
56	14ページ 第6章 細胞・組織加工医薬品等の体内動態	ヒト細胞を実験動物に投与し、吸収、分布等の体内動態をみることを、科学的合理性の範囲で明らかにする、とあるが、この結果をヒトへ外挿することはできないのではないか。	技術的に可能で科学的合理性がある範囲で動物実験の実施の可能性を検討すること。可能であれば、動物由来の製品モデルを使用することも考えられる。
24. 不純物等の理化学的分析法			
57	12ページ 第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験	「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。」としている趣旨は何か。	「可能な限り」の趣旨は、不純物の安全性の評価は、動物を用いた試験等で示すのではなく、できる限り、理化学的分析法で存在量を示し、評価することを推奨するものである。
25. 体内動態での局在性の解明方法			
58	14ページ 第6章 細胞・組織加工医薬品等の体内動態	体内動態について、局在性を示すこととされているが、どのように示せばいいのか。	技術的に可能で科学的合理性がある範囲で動物実験の実施の可能性を検討すること。可能であれば、動物由来の製品モデルを使用することも考えられる。
26. その他			
59	12ページ 第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験	理化学的分析法とは例えば何か。	生物学的試験に對置する用語である。細胞やまるとの動物( <i>in vitro</i> や <i>in vivo</i> )を用いた試験ではなく、液体クロマトグラフィーやイムノアッセイなど一般的な分析法である。
60	14ページ 第7章 臨床試験	臨床試験は比較臨床試験でなければならぬか。	臨床試験は、当該細胞・組織加工医薬品等の目的とする細胞の由来、適用方法、対象疾患、対象疾患に対する既存の治療法等を踏まえて適切にデザインする必要はあるが、必ずしも比較臨床試験でならなければならないというものではない。例えば、自己細胞・組織を採取部位と同じ部位に、異所的でなく、適用する場合、評価指標が明らかであるような場合には、必ずしも比較臨床試験を実施する必要はない場合もある。