

ヒト（同種）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

番号	指針案の項目	質問	回答
1	<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</p>	<p>ドナーが倫理的に適切に選択されたとする判断基準如何。</p>	<p>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」（以下「1314号通知」という。）別添1の「基本的考え方」を遵守することが原則である。</p>
2	<p>(2) 原材料となる細胞・組織の特性と適格性</p>	<p>免疫適合性を考慮するとはどういう趣旨か。</p>	<p>HLA抗原適合性などを考慮する趣旨である。</p>
3	<p>②ドナーの選択基準、適格性</p>	<p>ドナーの選択基準及び適格性については、ドナーについて問診等により否定することとされたHBV、HCV、HIV、HTLV、パルボウイルスB19以外に実施する必要はないか。</p>	<p>これらのウイルスは例示的に示したものである。その他のウイルスについても、細胞・組織の由来、特性、投与対象患者の状態等を考慮して適切に選択するべきである。</p>
4		<p>「…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」としているが、陽性率が高い当該感染症について陰性であることを必要条件にするとドナーとなりえる対象者があまりに少なくなってしまうのではないか。</p>	<p>同種由来細胞・組織加工医薬品等については、基本的に多数の患者への提供を想定しているものであり、これらの感染症について問診及び検査により否定することが原則として必要と考える。パルボウイルスB19は、妊婦（胎児）や免疫抑制状態の患者には重大な影響や重篤な症状を示すことがある。パルボウイルスB19抗体陽性であるドナーは多いと考えられるが、抗体陽性であっても、過去の既往歴を示すに過ぎない場合が殆どと考えられる。一方、例えば抗原検査やNAT検査はパルボウイルスB19の感染状況を反映するが、その陽性率はそれほど多くない。したがって抗原検査やNAT検査などによりパルボウイルスB19感染症の罹患を否定すること。</p>

5	<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 (4) 細胞・組織の採取・保存・運搬 ①採取者及び採取医療機関等の適格性</p>	<p>採取者及び採取医療機関等の適格性、ドナーに対す 対する説明及び同意の基本的考え方等につい て、指針で明示されていないがどのように考え たらよいか。</p>	<p>採取者及び採取医療機関等の適格性、ドナーに対する説明及び 同意の基本的考え方については、1314号通知別添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」に示 されているので、それに基づき説明されれば良い。</p>
6	<p>8 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 ③細胞・組織と適用部位を隔離する目 的的非細胞・組織成分を使用する場 合</p>	<p>非細胞・組織成分が適用部位周辺に及ぼす影響 とあるが、どういう趣旨か。</p>	<p>移植した非細胞・組織成分が、周辺部位の細胞に対して、物理 的、生物学的に著しく悪影響を及ぼさないことを確認する必要 がある。また、それによる臨床的な有効性・安全性への影響に についても検討される必要がある。</p>

7	9 ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 2 製造方法 (4) 培養工程	自己の指針と同一の記載ではあるが、「収率」は何を指しているのか。単に培養細胞数を意図しているものなのか。 培養工程の管理項目としては、細胞の倍加時間、倍加回数、継代回数なども重要と考えるが、これらは「…培地、培養条件、培養期間及び収率等」の「等」に含まれるのか。	収率は、特定の細胞を培養する場合、播種した細胞数に対し、加工後回収できた細胞数をいう。ここで示した事項（培地、培養条件、培養期間及び収率等）は培養工程を管理するために必要と考えられるものを示したものであり、製品により異なる。 貴見のとおり。
8		株化細胞とはなにか。	株化細胞とは、製品の製造に使用されることを目的として樹立された均質な細胞群であって、特性解析が十分になされ、無限増殖能ないしはそれに準じた増殖能を有するものである。(例えば胚性幹細胞等がそれにあたる。) なお、特性解析については、ICH-Q5D ガイドライン(平成12年7月14日付け医薬審発第873号)を参照されたい。
9	9 ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 2 製造方法 (5) 株化細胞の樹立と使用	「遺伝的背景を理解したうえで」の意味とは具体的にどのようなことか。	株化細胞由来製品の利用にあたっては、その頒布性の高さから、特に遺伝的背景を理解したうえでの利用が望まれる。遺伝的背景を理解したうえでの使用とは、例えば、株化細胞の由来細胞・組織を提供した者の病歴・既往歴・家族歴等の取得、株化細胞の疾病関連遺伝子解析等を行い、当該情報等から株化細胞由来製品の利用に伴う疾患発症の危険性を可能な限り回避した上で使用すべきであるということである。一方、病歴・既往歴・家族歴等の十分な取得が困難であることも予想され、また疾患関連遺伝子解析等により疾患発症危険性がすべて予測できるものではないため、製造業者、医療従事者及び治療を受ける者がこれら不確定性に伴う疾患発症の危険性を十分に理解した上で用
10			いられるべきである。

11		<p>腫瘍形成及びがん化の可能性について考慮し明らかにするのとされているが、どのようになれば良いのか。</p>	<p>細胞・組織の由来、加工方法等を考慮し、また、これまでに得られている知見を踏まえて、例えば、以下のような方法により、腫瘍形成及びがん化の可能性について評価すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・核型分析 ・継代数を重ね培養しても細胞特性に変化がないことの確認 ・軟寒天培地法 ・免疫不全動物の皮下に細胞を移植し腫瘍形成の有無の確認
12	<p>10 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</p>	<p>長期凍結保存においては一定期間ごとに無菌試験を行う必要はなく、凍結保存開始時の操作、及び融解時の操作など、菌コンタミのリスクを生じる作業を行った際に無菌性が確保されていることを確認すればよいと考えるが、そのような解釈で良いか。</p>	<p>貴見のとおり。</p>
13	<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) ウイルス等の試験</p>	<p>「バンク化されおらず、ウインドウピリオドが否定できず、HBV、HCV、HIV等を製造工程中に増殖する可能性のある細胞を用いる際には、中間製品、最終製品等についてもウイルス等の存在を否定する適切な試験を実施すること」とあるが、製品によっては最終製品までの期間が短く最終製品段階でもウインドウピリオドを否定できない場合も考えられるがどのように対応すればよいか。</p>	<p>患者の安全性を確保するため、これらのウイルス等の存在を否定する必要がある。</p>

14	13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	一般毒性試験は細胞・組織医薬品等について実施するべきか。	一般毒性試験は、細胞が産生する物質等の毒性を評価することを念頭においている。なお、実施する場合も、一般毒性試験全の項目について求めているわけではなく、細胞特性を考慮し、技術的に可能で、かつ、科学的合理性がある範囲で実施すればよい。
15	その他	ドナーより提供された組織・細胞を取り扱う上で、追跡調査、倫理性を重視したドナーに対する個人情報保護の確保等はどのように行うべきか。	1314号通知別添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」の中で、ドナーの遅発性感染症の発症等についての情報が得られる体制の確保や個人情報保護等について記述されているので、それらを踏まえ対応いただきたい。
16		将来、iPS細胞などの万能細胞の利用も本指針の対象になるものと考えて良いか。	本指針は細胞・組織加工医薬品等を患者や被験者へ投与する際に必要な安全性及び品質について確認すべき基本的な技術要件を示したものである。iPS細胞等に特化した留意事項については、今後研究の進捗を踏まえつつ検討していきたい。
17		1314号通知別添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」は、引き続き細胞・組織利用医薬品等に適用されるか。	「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」及び「ヒト（同種）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、1314号通知別添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」を見直して定めたものであり、1314号通知別添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」は、細胞・組織利用医薬品等に引き続き適用されるものである。