

- (2) 目的遺伝子の構造
- (3) 導入遺伝子の性質
- (4) 目的遺伝子産物の構造、生物活性及び性質
- (5) 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、手順（遺伝子導入法、遺伝子導入用ベクターの由来、性質、入手方法等）
- (6) 遺伝子導入構成体の構造や特性
- (7) 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、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」の別添第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説明すること。

## 第6 細胞・組織以外の原材料について

### 1 細胞・組織以外の原材料について

ハイブリッド化、カプセル化等により、細胞・組織とともに最終製品の一部を構成する細胞・組織以外の原材料がある場合には、その品質及び安全性に関する知見並びに当該原材料と細胞との相互作用等が細胞に及ぼす影響について明らかにすること。当該原材料の特性に応じて、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。

なお、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。

#### (1) 物理的・化学的性質

- ① 原料化学物質、添加剤、製造過程からの混入物、それらの残留量
- ② 溶出物
- ③ 分解生成物
- ④ 当該原材料の性質、特徴

#### (2) 細胞毒性試験

#### (3) 感作性試験

#### (4) 刺激性・皮内反応試験

#### (5) 急性全身毒性試験

#### (6) 亜急性毒性試験

#### (7) 遺伝毒性試験

#### (8) エンドトキシン試験

#### (9) 埋植試験

#### (10) 血液適合性試験

なお、必要な試験等については、平成7年6月27日薬機第99号医療機器開発課長通知「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的試験のガイドラインについて」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 非細胞・組織成分と細胞・組織との相互作用

以下の事項を確認し、確認方法と結果を示すこと。

- (1) 非細胞・組織成分が細胞・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。
  - (2) 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、脱分化等を考慮し、その影響を評価すること。
  - (3) 細胞との相互作用によって、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・組織と適用部位を隔離する目的で非細胞・組織成分を使用する場合  
非細胞・組織成分を細胞・組織と適用部位を隔離する目的で使用する場合、下記の項目を参考に効果、安全性を確認すること。
- (1) 免疫隔離の程度
  - (2) 栄養成分及び排泄物の拡散
  - (3) 細胞由来の生理活性物質の膜透過キネティクスと薬理効果
  - (4) 被適用者等由来の生理活性物質の細胞への有害作用

## 第7 細胞・組織の同一性及び均一性

細胞・組織加工医薬品等の製造に当たっては、細胞を加工した後の製造工程を通じて、加工した細胞の生存率や製品の使用目的、適用方法等からみた本質的な特徴（表現型の適切な指標、遺伝型の適切な指標、機能特性、目的とする細胞の含有率等）の同一性及び均一性が損なわれないことをあらかじめ評価しておくこと。培養細胞の安定性については、第2章第4の4を参照すること。

## 第8 品質管理

### 1 総論

細胞・組織加工医薬品等の品質管理には、最終製品等の規格及び試験方法を設定する他、適用ロット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、各工程の中間製品の品質管理を適正に行うこと。それぞれの方法を示し、品質管理全体からみたその妥当性を明らかにすること。

原材料の品質管理、最終製品等の規格及び試験方法については、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、各工程の中間製品の品質管理を考慮に入れて、その設定根拠を示すこと。

### 2 ロットを構成しない製品の原材料及び最終製品等の品質管理法

ロットを構成しない細胞・組織加工医薬品等については、大量バッチで生産されたロットを構成する製品とは異なるので、各製品の使用目的や使用方法に適合する適切な品質規格、出荷基準等を設定し、管理すること。

### 3 ロットを構成する製品の原材料及び最終製品等の品質管理法

ロットを構成する製品の原材料、最終製品等、更には必要に応じて中間段階の製品についてロットごとの品質管理の方法を示すこと。以下に示す一般的な品質管理の項目及び試験を参考にそれぞれに必要な適切な規格及び試験方法を設定し、その

根拠を示すこと。

なお、細胞・組織加工医薬品等の品質を確保するために必要な規格及び試験方法は、対象とする細胞・組織の種類及び性質並びに製造方法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。

(1) 回収率並びに生存率

得られた細胞の数と生存率は、細胞採取及び製造工程全体が適切に実施されたか否かの指標の基本となるため、試験は最終製品等及び各細胞加工工程で定期的に測定すること。

(2) 同一性の確認試験

細胞・組織採取や製造工程における取り違えを否定することは安全性を確保する際の最も重要な項目の一つである。したがって、定められた手順でロット管理を厳格に行い、最終製品等が最初の原材料たる細胞・組織に由来したものであることを確認すること。

(3) 細胞・組織由来の生理活性物質に関する考慮

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し、各々の分泌量を測定すること。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、生産量等を測定すること。

(4) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

最終製品について、患者に適用する前にロットごとに無菌性（一般細菌、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は、投与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。なお、このような場合には、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、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定期的に無菌試験を行うことが望ましい。数日以上維持された培養についてはマイコプラズマを検査すること。

(5) エンドトキシン試験

エンドトキシンによる汚染のないことを適切な試験法により示すこと。この際、試料中の夾雑物の影響を考慮して試験を実施すること。また、原料となる細胞や最終製品で試験を行うことその他、工程内管理試験として設定することも考えられること。後者の場合、バリデーションの結果を含めて基準等を設定すること。

(6) 製造工程由来不純物試験

原材料に存在するか、又は製造過程で混入、残留、新たに生成又は添加される物質、分解物等、製品中に存在する可能性があるもので、かつ品質、安全性面からみて望ましくない物質等については、適切な純度試験を設定し、その存在を否定するか、又は存在許容量を規定すること。純度試験項目の選定や規格の設定に当たって

は、当該物質の除去若しくは不活化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するとともに、設定の妥当性について明らかにすること。

#### (7) 細胞の純度試験

目的細胞以外の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試験項目、試験方法、判定基準を示すこと。また、製造工程で混入する可能性のある培地成分及び資材や試薬に由来する成分について、必要に応じて純度試験を実施すること。

#### (8) 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について必要に応じて適切な許容量限度試験を実施すること。

#### (9) 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こと。

#### (10) ウイルス等の試験

HBV、HCV、HIV等のヒト由来のウイルス等については、細胞・組織採取時にドナーに対する検査を行うが、必要に応じて中間製品、最終製品等についてもウイルス等の存在を否定する試験を実施すること。

### 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中間製品について、流通期間や使用形態を十分考慮して、細胞の生存・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、安定性の限界を確認すること。各試験において用いたロット数の妥当性を明らかにすること。

製品化した細胞・組織加工医薬品等について、一定期間保存する場合には、保存条件、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。特に凍結保管、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ために試験項目及び基準を設定すること。

また、製品化した細胞・組織由来医薬品等を運搬する場合には、運搬容器、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

製品の安全性について、必要に応じて可能な限り適切な動物を用いた試験及び *in vitro*での試験を代表的なロットで適切に実施すること。安全性試験は、人に対する製品の適用法を考慮して設定すること。特に、次の項目について、安全性を確認すること。

- 1 加工細胞の性質の変化を、表現型、染色体検査等を行い解析すること。
- 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、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、平成7年11月15日薬発第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」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、検査方法の適切性についても明らかにすること。  
また、導入遺伝子並びにその産物の性状について調査し、安全性についての説明を行うこと。細胞について、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、説明を行うこと。
- 6 最終製品が大量に生産されている場合には、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、「医薬品の製造（輸入）承認申請に必要な毒性試験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」（平成元年9月11日薬審1第24号及び平成5年8月10日薬新薬第88号）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

適切に設計された実験動物、細胞等を用いた試験により、細胞・組織加工医薬品等の機能発現、作用持続性、医薬品・医療用具として期待される効果に関する裏付けデータを得ること。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、発現の持続性、導入遺伝子の発現産物の生物活性、医薬品等として期待される効果等を検討すること。適当な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。

## 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、可能であれば実験動物での吸収、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 非臨床試験等の内容の総括

非臨床試験等の内容を総括し、現在の知見で細胞・組織加工医薬品等の安全性が確保されており、品質、安定性、安全性及び予想される有効性及び性能の面から臨床試験を行うことの妥当性を明らかにすること。

## 第8章 臨床試験

### 第1 外国における開発状況

外国における承認の有無、承認の形態、臨床試験成績等について概要を記載すること。

### 第2 国内の治験計画の概要

#### 1 適応症として選択した疾患

対象疾患の病因、疫学、病態、臨床経過、予後等対象疾患等に関して、現在得られている知見を簡潔に記載すること。

#### 2 臨床試験計画

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全ての治療内容を記載すること。

#### 3 臨床試験実施の正当性

細胞・組織加工医薬品等により、どのような機序で治療効果が得られるのかを明らかにすること。また、既存の治療法と比べて優れていると考えられる点及び劣っていると考えられる点を踏まえ、細胞・組織加工治療を行うべき理由を記載すること。

#### 4 臨床試験実施施設

施設名を記載するとともに、当該施設が本臨床試験を行うのに十分な施設及び体制をもつことを明らかにすること。

#### 5 被験者の選択基準、除外基準

被験者の選択基準及び除外基準を明らかにすること。

#### 6 被験者の同意の取得方法

被験者への説明及び同意の取得の実施方法について明らかにすること。

#### 7 実施期間及び目標症例数

必要とする症例数及び実施期間並びにその根拠について明らかにすること。

#### 8 実施方法

臨床試験の具体的な実施方法について記載すること。

#### 9 細胞・組織加工医薬品等適用後観察期間、項目

細胞・組織加工医薬品等の機能発現期間や適用による随伴症状等の観察予定期間及び項目を記載すること。免疫学的事項についても観察予定期間及び項目を記載すること。

#### 10 効果判定基準

効果判定基準を明確に記載すること。

#### 11 感染症調査

製品の特性に応じて必要な期間、細菌、真菌、ウイルス等による感染の発生の有無を追跡する。感染が生じた場合は、その原因を追及し明らかにすること。

#### 12 使用記録の保管

治験で使用する製品の記録及び被験者への使用記録の保管の方策について明らかにすること。

## 第9章 確認及び報告

- 1 細胞・組織加工医薬品等の製造業者又は輸入業者（治験の依頼をした者を含む。）は、細胞・組織加工医薬品等の安全性及び品質の確保を期するため、当該医薬品等が本指針に適合していることの確認を厚生大臣に求めること。
- 2 細胞・組織加工医薬品の製造業者又は輸入業者は、細胞・組織加工医薬品等に関する情報を収集し、自らが取り扱う細胞・組織加工医薬品等の評価に影響を及ぼす知見を発見した場合には、速やかに厚生大臣に報告しなければならない。