

平成27年度
次世代医療機器・再生医療等製品
評価指標作成事業

生体由来材料分野
審査WG報告書

平成28年3月

審査WG座長 岸田 晶夫

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所

生体機能修復研究部門 物質医工学分野

目 次

I. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業生体由来材料分野審査 WG 委員名簿

II. 平成 27 年度 WG 委員会議事概要

III. 委員報告

- 1 : はじめに (岸田 晶夫 座長)
- 2 : 脱細胞化組織を利用した医療機器 (軟組織への適用) (岸田 晶夫 座長)
- 3 : 脱細胞化組織を利用した医療機器 (循環器及び骨格系組織への適用)
(岩崎 清隆 委員)
- 4 : 脱細胞化組織を利用した医療機器 (臓器への適用) (八木 洋 委員)
- 5 : コラーゲン等を使用 (再構成) した医療機器 (中田 研 委員)
- 6 : 乾燥羊膜を利用した医療機器 (二階堂 敏雄 委員)
- 7 : 羊膜を利用した医療機器 (眼科領域での使用) (中村 隆宏 委員)

IV. 講演資料

- 1 : 生体由来材料の TR と臨床実用化の課題 : 医療機器 “コラーゲン半月板補填材” の開発例 (中田 研 委員)

V. 参考資料

- 1 : 厚生労働省告示第 375 号 「生物由来原料基準」 (平成 26 年 9 月 26 日制定)
- 2 : 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」 及び別添 1
- 3 : 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機器又は医薬品の品質及び安全性の確保について」 (平成 22 年 11 月 1 日改正)
- 4 : 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 「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」
- 5 : 平成 20 年 9 月 12 日付け薬食発第 0912006 号厚生労働省医薬食品局長通知 「ヒト (同種) 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」

I . 次世代医療機器・再生医療等製品評価指作成事業
生体由来材料分野審査 WG 委員名簿

生体由来材料審査WG委員等名簿（敬称略）

座長

岸田 晶夫 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 生体機能修復研究部門
物質医工学分野 教授

委員（五十音順）

岩崎 清隆 早稲田大学理工学術院 先進理工学研究科 共同先端生命医科学専攻 教授

中田 研 大阪大学大学院 医学系研究科 健康スポーツ科学講座スポーツ医学 教授

中村 隆宏 京都府立医科大学 感覚器未来医療学 准教授

二階堂 敏雄 富山大学 理事・副学長

八木 洋 慶應義塾大学医学部外科学（一般・消化器） 講師

厚生労働省

磯部 総一郎 大臣官房 参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）

近藤 英幸 医薬・生活衛生局 医療機器・再生医療等製品担当参事官室
医療機器規制国際調整官

小西 明英 医薬・生活衛生局 医療機器・再生医療等製品担当参事官室
先進医療機器審査調整官

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）

鈴木 由香 医療機器審査第二部 部長

小林 陽子 医療機器審査第一部 主任専門員

宮崎 生子 規格基準部 部長

藤井 道子 規格基準部 医療機器基準課 テクニカルエキスパート

国立医薬品食品衛生研究所（事務局）

新見 伸吾 医療機器部 部長

中岡 竜介 医療機器部 室長

加藤 玲子 医療機器部 主任研究官

産業技術総合研究所（オブザーバー）

鎮西 清行 ヒューマンライフテクノロジー研究部門 副研究部門長

II. 平成 27 年度 WG 委員会議事概要

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
生体由来材料分野 審査 WG
平成 27 年度 第 1 回会議議事概要

1. 開催日時：平成 27 年 10 月 26 日（月） 16：00—18：00
2. 開催場所：東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 第 1 会議室
(東京都千代田区神田駿河台 2-3-10)
3. 出席者（委員：座長以下五十音順・敬称略）
座長：岸田 晶夫（東京医科歯科大学）
委員：岩崎 清隆（早稲田大学）、中田 研（大阪大学）、中村 隆宏（京都府立医科大学）、二階堂 敏雄（富山大学）、八木 洋（慶應義塾大学）
厚生労働省：小西 明英、間々田 圭祐
医薬品医療機器総合機構：鈴木 由香、小林 陽子、宮崎 生子、井出 勝久
事務局（国立医薬品食品衛生研究所）：新見 伸吾、中岡 竜介、加藤 玲子
4. 配布資料
 1. 第 1 回審査 WG 会議議事次第（案）
 2. 委員名簿
 3. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業概要
 4. 平成 15 年厚生労働省告示第 210 号 生物由来原料基準
 5. ISO 22442-1 “Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives – Part 1: Application of risk management”
 6. メーリングリストについて
 7. 講演資料 1（PMDA）
 8. 講演資料 2（中田委員）
 9. 事業活動計画案
5. 議事内容
 - (1) 開催挨拶
 - (2) 配布資料確認
 - (3) 委員自己紹介
 - (4) 事業概要説明及び過去の成果紹介
厚生労働省より、次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業（旧次世代医療機器評価指標作成事業）は医療機器の開発を促進する国の政策の一環として、平成 17 年度より経済産業省と厚生労働省（以下審査 WG）の連携事業として開始された事業であること、審査 WG は、次世代医療機器の審査時に考慮すべき評価項目を記載した「評価指標」を作成することを目的としており、作成された評価指標は厚生労働省医療機器審査管理室長（H26 年度以降は医療機器・再生医療等製品審査管理室）通知となり、実際の承認審査に活用される目的で、現在までに 25 の評価指標が通知として発出されている旨の説明があった。

(5) 本 WG の流れと評価指標作成対象機器について

本 WG は 2 年間で評価指標を作成する計画であることが説明された。

具体的な流れに関しても、まず 1 年目で現状把握、問題点・課題の抽出等のための調査を行い、報告書にまとめる。さらに 2 年目にかけて、生体由来材料を使用した医療機器に包括的な適用が可能な評価指標を作成した後、必要な場合には個別の医療機器に関する上乘せの評価指標を作成する予定であることが説明された。具体的な対象機器は会議の中で決めていくが、本指標はあくまでも医療機器に対するものであることが確認された。（例えば、スキャフォールドは医療機器になるが、スキャフォールドに細胞を播種した製品は再生医療等製品として取り扱われるので、本 WG が作成する評価指標の対象外となる。）作成された評価指標案は最終的に平成 28 年度の報告書に掲載する。本 WG の活動はここまでとなるが、その案を厚生労働省および PMDA でブラッシュアップしたのち、パブリックコメントを経て、厚生労働省の大臣官房参事官通知として発出されることになる旨が説明された。

(6) 話題提供

PMDA から「医療機器の承認審査について」と題して一般的な医療機器の承認審査の流れ等についての説明、続いて中田委員より「生体由来材料の TR と臨床実用化の課題：医療機器 “コラーゲン半月板補填材” の開発例」のタイトルで研究紹介、さらに、岸田座長より海外製品および海外での動向についての紹介が行われた。その後、これらに関する質疑応答を行った。主な質疑応答を以下に示す。

- ・ 前臨床における動物実験に使用する動物の選定方法は？また、実験実施期間についてどのように考えるか？→できる限り開発コンセプトを証明するに足りるモデルであるべきではないかと思われる。今回は、整形外科領域の治療だったので、ある程度大きい動物種を用いないとエビデンスが出ないと考えた。小さな動物でも機能的な証明ができるのであればそれでもいいと考えている。最終的にはヒトで試さないといけないこともあるのが現状である。本指標中に開発コンセプトに適合する動物種でという文言を入れてもいいのでは。実施期間については、対象物の性質や使用目的などにより異なると考えられる。（例えば、生体内で長期間かかって吸収分解されるものであれば、消失するより前の期間でいいであろうし、構造を維持する目的であれば、強度の維持が必須になってくる。）
- ・ 動物実験の期間に関して基本的な考え方はあるのか？→生体分解吸収の期間で設定。新しい組織に置換されるので、置換された組織の評価が出来るまでの期間を考慮した。各製品に応じてその期間は異なるので、一定な期間は設定できない。

(7) 総合討議

話題提供を受けて、各委員から以下に示す事業及び対象となる生体由来材料を用いた医療機器に関する質問や意見があった。

- ・ 次世代の範疇は？ → 今後、市場されると想定されている製品
- ・ 既に複数の海外製品が市販されているが、それらの承認過程の情報が入手できれば、参考にできるのではないか。
- ・ 同種と異種の取り扱いは？→同種はインフォームドコンセント、ドナーセラ

クシオンおよび感染症の問題などがあり、単に企業が出しているから材料として良いとは言えないと考える。異種は免疫学的および生理学的な問題が大きいだけでなく、材料の元となった動物まで追いかけるようなトレーサビリティも求められる。それぞれに違った問題を含んでいることから、区別して検討した方が良いだろう。また、日本国内では、組織バンクの整備が一部の臓器に限られており、且つ無償提供が前提であることから、業としてヒト（同種）組織をどのように使用すべきかといった問題がある。

- 生物由来材料の場合、均一性や物性の要求レベルが工業製品や化合物等とは異なった概念が必要なのではないかと？工業製品や化合物等と同レベルを求められても、応じられないことがある。
- 原材料の定義は？例えば、ヒトから組織をとった場合、その瞬間から原材料となるのか、それとも特定のプロセスを経た後に原材料となるのか？→定義するのは難しい。審査において、重要なのは、最終産物、最終製品としての安全性であり、それを最終産物で評価しなくても担保できるのであれば、原材料、もしくは製造工程中の産物で評価してもよいと考えられるが、その可能性も含めて生物由来材料に関してどういう評価をしなければならないかを今後議論していただきたい。
- 生体由来材料の場合、その加工の度合いに応じて要求される基準や評価すべき項目を変える必要はないか？
- 評価指標を作成するにあたり、関連学会との連携が必要と考えられる。

(8) 次回委員会（12/21）までの作業について

総合討議で出された意見等を鑑みて、次回委員会までの作業としては、各委員のご経験を元に、1：安全性の担保に必要なこと、2：品質評価、3：有効性について、現在、疑問点および問題点であると考えられていること、さらに先生なりのそれぞれに対するご回答も含めてレポートを作成していただき、12月4日を目処に第一稿を事務局に提出いただくことになった。事務局でそれらのレポートを取りまとめ、次回委員会の議論材料として準備することも確認された。

(9) 今後の会議日程について

第2回会議：12月21日（月）16時から18時

第3回会議：1月25日（月）18時から20時

場所：東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 第1会議室

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
生体由来材料分野 審査 WG
平成27年度 第2回会議議事概要

1. 開催日時：平成27年12月21日（月）16：00—18：00
2. 開催場所：東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 第1会議室
（東京都千代田区神田駿河台2-3-10）
3. 出席者（委員：座長以下五十音順・敬称略）
座長：岸田 晶夫（東京医科歯科大学）
委員：岩崎 清隆（早稲田大学）、中田 研（大阪大学）、二階堂 敏雄（富山大学）、
八木 洋（慶應義塾大学）
医薬品医療機器総合機構：小林 陽子、藤井 道子
事務局（国立医薬品食品衛生研究所）：新見 伸吾、中岡 竜介、加藤 玲子

4. 配布資料

1. 第2回審査WG会議議事次第（案）
2. 第1回会議議事概要案
3. 委員作成レポート
4. レポート項目案
5. レポート例（過去の報告書から抜粋）

5. 議事内容

(1) 開催挨拶

(2) 配布資料確認

(3) 第一回会議議事概要案確認

議事概要案の確認を行ったところ、以下のコメントがあった。

- ・ (7) 総合討議において、ヒト（同種）の組織の使用に関する問題について、厚生労働省側で確認するという事になっていたが？→この件に関しては第三回会議において、ご説明いただくことになった。
- ・ 組織の由来によっては、牛などのトレーサビリティが可能なものと、ブタなどの不可能なものが存在する。生物由来原料基準には、管理方法についての記載はあるが、表現が難解であることから、このWGにおいて、初めて参入する人にも分かりやすい説明を作成してもいいのではないかと？→今後検討する。
- ・ 本WGに関連する国内組織バンクの立ち位置に関しては、その表現が適切でないのでは？→座長と事務局で検討して修正する。

(4) 本年度作成の報告書について（事務局）

報告書へ掲載する各委員のレポート内容について、事務局作成の項目案を元に説明があった。具体的には、

- 担当分野に関する概要
 - 現在の研究状況
 - 1) 機器の一般的な構造、利点、特徴
 - 2) 現時点及び将来の市場規模
 - 3) 国内外における研究進捗状況
 - 臨床でのニーズ
 - 1) 適応疾患と（記載可能であれば）対象患者数
 - 2) 現時点での治療法とその問題点・対象機器の必要性
 - 3) 対象機器に求められる条件
 - 評価すべき項目に関する考え方及び検討状況
 - 1) 検討方針
 - 2) 安全性及び有効性の指標候補
 - 3) 評価指標作成にあたっての留意点
 - 今後の展望・要望、実用化の見込み
- 等の項目に分けてできる限り記載して欲しいこと、また、今回挙げた項目はあくまでも例示であり、必要事項のみ記載すればよいとの説明があった。

主な質疑応答を以下に示す。

- 評価指標の最終形は？ → 本 WG で作成する評価指標は、まずは包括的なものを作成し、参考資料的な位置づけとして、各委員の専門分野において、上乗せして評価すべきことを記載していただく。
- 事務局例示に副作用対策とあったが、医療機器においては、副作用対策というよりは不具合対策の方が適切である。
- 再生医療等製品については、救済制度があるが、医療機器にも同様の制度はあるのか？ → 医療機器本体に対しての不具合救済制度は現時点ではない。さらに、本 WG で医療機器に対する救済制度の制定を提言する方がいいのかとの意見には、医薬品に関する救済は企業からの拠出金からなっていることの説明があり、医療機器に関して同様のことが現実可能か不明であるとの意見があったが、提言として記載すること自体には問題はないと事務局から回答があった。
- 今回作成する評価指標と生物由来原料基準との違いは？ → 生物由来原料基準は法的拘束力があるが、評価指標は、新規の機器を作製する際、企業側と審査側が何に着目して評価していけばよいかの道標的なものであり、拘束力はない。

(5) レポート内容説明および総合討議

各委員より、ご担当内容の説明が行われ、引き続き質疑応答が行われた。

主な質疑応答を以下に示す。

- 現在の原材料基準では、（原材料の）採取は GLP でなくてもいいようになっているのではないかと？ → その通りである。
- 生物由来原料基準における、「健康な動物に由来する場合を除き」というのはどういう意味なのか？ → 明確な定義はないが、出荷時の証明書が確認できる場合は「健康」と判断できると思われる。ただし、そのような形で担保ができない、検査が行われていないと考えられるものは、自分たちである程度担保して欲しいということを示していると思われる。→ 屠

畜場で出荷される組織について安全性に係る規格があれば、もう少しその定義が理解しやすくなるのではないか？

- ウイルスクリアランス試験は必須であるのか？例えば脱細胞組織の場合、脱細胞する操作自体でウイルスが減少することから、脱細胞化の確認で代替できるのではないか？さらにウイルススクリアランス試験はもともと、医薬品に対する試験なので、医療機器にも適応すべきなのかどうか討議すべきである。→ 製造工程内で、どれくらいウイルスのリダクションがなされているかの試験は必要。また、内部まで不活性化されているかの評価も課せられると思われる。→ 国内で評価できる企業がないことも問題だが、脱細胞組織の場合、原理的には製造工程でウイルスが減らせるので、その工程におけるウイルスリダクション評価を委託するためには、機械全てを持っていくことになる。これは非現実的。細菌や細胞残渣の測定は可能であるが、ウイルスだけの測定、特に未知のウイルスに関しては測定が困難。結局、どこまで要求するのかについての討議が必要。
- 生体による組織再構築が期待される生体由来組織では、耐久性評価を *in vitro* で行うことは妥当でない場合が多いが、必須なのか？ → 医療機器の承認審査時に求められる耐久性は主に放射線滅菌をした場合の耐久性（プラスチックの劣化など）をみているので、放射線滅菌をした生体由来組織では評価が求められる。それ以外のケースではその限りではない。
- 生物由来材料の場合、同一性を論じるのは困難であることから、ある程度の範囲をもって物性値をとることが妥当と考えられる。
- 動物実験では、用途毎にヒトとの類似性と差異とを考慮した動物モデルの設定が必要。
- 同じ生体由来材料使用医療機器でも、臨床で使用するサイズや用途に応じて評価基準も異なってくるのが考えられる。
- 挙げられてきた項目を全て評価するのは厳しすぎるのではないか？基本的に大事な項目を十分に評価すれば、未知のリスクにも対応できるのでは？ → 品目、使用用途によっては、妥当な根拠を示せば必要ないものもある。米国の審査結果などがその参考になるとと思われる。
- リスクがないことを証明するのは困難だが、リスク回避（例えば BSE の場合、BSE が発生していない産地由来のウシを材料にするなど）するという方法はあると思われる。→ 動物由来の原料基準などでもプリオンの（不在）証明までは求めている。
- 生体由来原料（羊膜）においては、厚みや色調など個体差があることから、規格化に関しては、従来の医療機器とは異なった観点が必要と思われる。
- 同じ生体膜を使用するのであれば、代表的な疾患について治験をすれば、他の疾患に関する治験は必要ないのではないか？ → 一つの疾患に対する治験結果をもって他の疾患への適用を一律に認めるのは困難ではないか？ 適応疾患によっては必要な強度など異なってくると思われる。使用部位においても、体表なのか埋植なのかでリスクが異なってくる。ただし、他の疾患で承認されていれば、材料としての安全性は担保されていると言えるのではないか？
- 再生医療等製品で新しく始まった条件付き承認制度が医療機器でも適用される可能性はないか？ → 条件付き承認は、再生医療等製品のみの制度で、基本的には医療機器では今後も適用されないと思われる。
- 脱細胞臓器の場合は、検体の摘出に対する説明義務という問題も生じる。

- ・ 使用部位や適応疾患によっては一定のサイズや強度がないと、治療効果が得られないことがあることから、幅をもったサイズや強度の規定は必要と思われる。
- ・ 臓器レベルになると、保存期間におけるコンタミネーションについても規定を作成した方がいいと思われる。
- ・ マクロな強度だけでなく、微細構造も維持されているかといった評価も必要と思われる。
- ・ 中村委員から日本組織移植学会のヒト組織バンク関連ガイドラインの存在について紹介があったことから、配布可能であれば事務局からメーリングリストにて配布することとなった。
- ・ 報告書用原稿については、資料5に示された形式を参考に各自作成していただき、それらを取りまとめて報告書に掲載することが確認された。

(6) 次回委員会 (1/25) までの作業について

次回委員会までの作業としては、本日の討議で出された意見等を鑑みて、各委員のご担当内容の報告書を作成していただくこととなった。なお、報告書のひな形、および記載対象については、後日あらためて事務局よりメールでお送りし、報告書の第一稿は、1月20日(水)を目処に事務局に提出いただくことになった。事務局でそれらの報告書原稿を取りまとめ、次回委員会の議論材料として準備することも確認された。

<各委員の分担>

岸田座長：脱細胞化組織を利用した医療機器（軟組織への適用）
 岩崎委員：脱細胞化組織を利用した医療機器（循環器及び骨格系組織への適用）
 八木委員：脱細胞化組織を利用した医療機器（臓器への適用）
 中田委員：コラーゲン等を使用（再構成）した医療機器
 二階堂委員：羊膜を利用した医療機器（全般）
 中村委員：羊膜を利用した医療機器（眼科領域での使用）

(8) 今後の会議日程について

第3回会議： 1月25日（月）18時から20時
 場所：東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 第1会議室

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
生体由来材料分野 審査 WG
平成 27 年度 第 3 回会議議事概要案

1. 開催日時：平成 28 年 1 月 25 日（月） 18：00—20：00
2. 開催場所：東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 第 1 会議室
(東京都千代田区神田駿河台 2-3-10)
3. 出席者（委員：座長以下五十音順・敬称略）
座長：岸田 晶夫（東京医科歯科大学）
委員：岩崎 清隆（早稲田大学）、中田 研（大阪大学）、中村 隆宏（京都府立医科大学）、二階堂 敏雄（富山大学）、八木 洋（慶應義塾大学）
医薬品医療機器総合機構：鈴木 由香、小林 陽子、藤井 道子
事務局（国立医薬品食品衛生研究所）：新見 伸吾、中岡 竜介、加藤 玲子

4. 配布資料

1. 第 3 回審査 WG 会議議事次第
2. 第 2 回会議議事概要案
3. 委員作成報告書案
4. 報告書目次案
5. ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保・保存・使用に関するガイドライン
6. ヒト組織を利用する医療行為の 倫理的問題に関するガイドライン
7. 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」及び別添 1
8. 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機器又は医薬品の品質及び安全性の確保について」（平成 22 年 11 月 1 日改正）
9. 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「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」
10. 平成 20 年 9 月 12 日付け薬食発第 0912006 号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト（同種）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」

5. 議事内容

- (1) 開催挨拶
- (2) 配布資料確認
- (3) 第一回会議議事概要案確認
 - ・ 会議後一週間を目処に修正がある場合は事務局まで連絡することとなった。

(4) 報告書案に関する説明

各委員から担当する部分の説明が行われた。

岸田委員：脱細胞化組織を利用した医療機器（軟組織への適用）

- ・ 現在開発を目指している機器と、既にアメリカで実用化されている同等品について、入手できる最大限の情報を記載している。
- ・ 原材料については、特に注目すべきであることから詳しく記載している。

岩崎委員：脱細胞化組織を利用した医療機器（循環器及び骨格系組織への適用）

- ・ 膝前十字靭帯の再建に用いる脱細胞化組織、心臓弁・血管に用いる脱細胞化組織について、国内外の進捗状況や評価すべき項目などについて記載している。

八木委員：脱細胞化組織を利用した医療機器（臓器への適用）

- ・ 肝臓・腎臓・膵臓といった三次元構造を持つ臓器を対象としていることから、組織内部の評価を含め、特に留意する点をまとめた。
- ・ 原材料は動物由来になることが多いことが想定される。

中田委員：コラーゲン等を使用（再構成）した医療機器

- ・ コラーゲン関連製品として、1：自家軟骨細胞移植の培養担体、2：歯科領域で使用されるGTR膜、3：軟組織陥凹部修復注入剤、4：半月板補填（先進医療B）について、国内外の進捗状況や評価すべき項目などについて記載している。

二階堂委員：羊膜を利用した医療機器（全般）

- ・ 乾燥羊膜について、国内とアメリカでの進捗状況や評価すべき項目などについて記載している。
- ・ 乾燥羊膜を用いた脳外科、耳鼻咽喉科、歯科、口腔外科などでの臨床研究についての情報も参考文献として記載している。

中村先生：羊膜を利用した医療機器（眼科領域での使用）

- ・ 眼科領域での、凍結羊膜の使用例について記載している。→ 羊膜の使用に関しては、日本組織移植学会・日本角膜学会が主導の下作成された“羊膜取扱いに関するガイドライン”、および“羊膜移植術ガイドライン”に準拠する必要がある。
- ・ 凍結羊膜を使用した角膜再建術に関しては既に保険収載になっているため、乾燥羊膜など加工された羊膜を用いる場合とは状況が異なることを念頭に、切り分けて検討すべきと思われる。

(5) 総合討議

座長より以下の提案があった、

- ・ 今年度の報告書には、生体由来材料を利用した医療機器のレギュレーションや品質保証などに対する考え方について、できるだけ多くの項目を掲載したい。そうすれば、来年度の評価指標作成にあたり、共通項目の抽出に役立つ。
- ・ 本WGで作成する評価指標は、既存の規制の枠に入らない、新規医用材料に対する評価指標になるので、既存の評価項目では不適切もしくは不足する部分などについて、問題点や課題を抽出し、「評価すべきと考えられる項目について」の基本的考え方について記載すれば良いのではないかと。

この提案を受けて、以下のようなコメントがあった。

- ・ 生体由来材料の中に含まれる細胞が生きているか死んでいるかでも、安全

性の評価に違いがでてくるのではないかと。また、有効性に関しても、細胞成分が何らかの形で存在している場合は、他の医療機器や医薬品とは異なる観点で評価すべきではないかと。→ 生きている細胞が入っている場合は「再生医療等製品」の範疇となるため、それは本 WG で取り扱うものにはならない。あくまでも、本 WG では医療機器として扱われるものを取り扱う。死んだ細胞を含むものに関しては、その取り扱いを本省や PMDA に確認する必要がある。(事務局)

- 品質規格も化合物や人工物よりも幅をもたせることが適当だと思うが、そのように検討すべきではないか。
- 組織バンクの位置付けをどうするか？
 - (生・凍結) 羊膜に関しては、既に京都府立医大にバンクが設立されている。今年度中には東京歯科大学および愛媛大学にもバンクが設置される予定。少なくとも生・凍結羊膜に関しては、営利目的のバンク化は考えにくい。バンク化されている生体由来材料を用いて医療機器とするためには、その供給元をどうするかを考える必要がある。
 - 心臓・血管・骨についてのバンク化への動向も把握する必要がある。→ WG 委員に調べていただく。
- 原材料について
 - 動物由来組織・臓器を使用する場合、健康な動物の定義を明確に示してほしい(生物由来原料基準)
 - コラーゲンの場合、BSE 発生国や発症組織をさけることで、危険性は回避されており、動物の個体の健康に関しては議論されていなかった。
 - ウイルスクリアランスについては、脱細胞処理の工程で残存 DNA 量(適切に細胞成分が除去されていれば、50 ng/mg Dry weight 未満になっている)が示されていれば、ウイルススクリアランス試験による検証は必ずしも必要ないのではないかと。→ 厚みがある組織の場合、脱細胞のむらができる場合がある。一番深度が高いところで残存 DNA 量試験をやるのがミニマムリスクアイアメントと思われる。→ ドイツで市販されているブタ肺動脈弁で、ウイルススクリアランス試験はおそらくやられてない。
 - ヒト由来原料に関しては、実際にそれらを用いた研究開発を行っておられる WG 委員に、主に 20 年 9 月 12 日付け薬食発第 0912006 号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト(同種)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」を参考に、その上乘せが必要か否かご検討いただくこととした。
- 安全性評価について
 - 例えば、コラーゲンを材料として加工して作製された医療機器では、その組織(産物)の強度や特性、生体力学的な特性などを、ある程度定義する必要があると思われる。ただし、使用用途や場所(想定するものを意識してみました)によっては、定義の範囲に違いがあると思われるし、生体力学特性といっても、圧縮・引張・せん断など様々あるため、特定はできないが、製品ごとに適切と考えられる生体力学特性の評価が必要であることは記載すべき。
 - 力学的評価は安全性評価のためのものか、有効性評価のためのものなのか? → 性能に関わることなので、実際は両方を見ていることになる。(事務局)。

- 生体由来材料を用いたインプラントの生体内における強度は時間とともに変化するため、その強度を適切に数値で規定するのは不可能。→生体内で必要とされる強度が保たれているかの科学的根拠となるのが動物実験結果だと思われる。ヒトへの外挿は難しいが、体重や運動時にかかる最大負荷の想定を行い、動物実験の結果から科学的にその強度及び変化が十分であるといった説明は可能だと考える。今回は、そのような時に先生方はどのような根拠をもって判断されているか、その考え方を記載していただきたい。(事務局)
- 通常、医療機器において求められる生物学的安全性評価に関しては、現行の考え方及び評価項目を適用すれば十分ではないかと思われるが、上乘せが必要かは今後議論していただきたい。
- 有効性や性能について
 - 移植後、分解してしまうようなものと心臓や弁のように生体と一体化して機能するようなものとは、切り分けて考える必要がある。
 - 長期移植期間を経て起こるイベントの場合、大型動物での評価を年単位でやるのは大変だが、*in vitro* での適切な加速試験も難しい場合が多い。
 - どれくらいの期間評価するか、科学的根拠に基づいて決定する必要がある。→ 定常化する期間が判明すれば、それ以上は観察しなくてもいいのではないか。
 - 眼科の分野では、外観から変化を観察することが可能であるので、安全性(炎症の有無)や有効性評価には動物への移植が必要と思われる。逆に *in vitro* の評価系は思い当たらない。
 - 乾燥羊膜を脳硬膜の代わりに使用する際は、ゴアテックスとの比較で評価できる可能性がある。
 - 中耳炎の治療に生体膜を使用する場合があるが、側頭筋膜よりも乾燥羊膜の方が組織の再建が早いといった臨床研究結果がある。
 - 実質臓器を対象とする場合は、外科的切除により欠失した場所に骨格を補うことで細胞が浸潤してきて臓器機能を回復することを狙っている。脱細胞臓器はいわゆるスカフォールド製品である。→ 臓器の再生力から勘案すると、三ヶ月くらいで再生は終了することから、そのくらいの期間観察すれば十分と考えられる。
- 品質について
 - 工業製品のように、厳密な数字での規格化は難しいと思われるが、経験的に安全性や有効性に影響のない範囲での幅を規格値にするのも一案であるし、考え方として応用が効くような表現にできればよいのでは？
 - 残存タンパク質の組成をどこまで調べるべきか？ → 網羅的に調べるのは現実的でないし、有効性と明確に関連するもの以外は必要ないのではないか。機器として実用化されているものを調査しても、加工の段階で変性して機能を失うと判断できるような場合は、そのような情報は言及されていない。
- 保存について
 - 各分野において、使用有効期間を設定する必要の有無などについて、報告書に記載していただきたい。

(6) 報告書提出までの作業について

本日の討議で出された意見等を鑑みて、各委員のご担当内容の報告書をブ

ラッシュアップしていただくことになった。

報告書締め切り：2016年2月19日17時（厳守）

第二回、第三回の議事概要（後日メーリングリストにて配布）についてご確認いただき、修正点があれば事務局までご連絡いただくこととなった。

(7) 来年度の活動について

3月に行われる合同検討会にて、本WGの継続の可否が決定される。もともと本WGは今年度を初年度とし2年計画でスタートしているため、継続される可能性が高い。来年度は最終目標である、生体由来材料に対する包括的な評価指標を作成する予定である。それに先立ち、今年度の報告書をもとに、事務局側で共通項目をピックアップして評価指標案の雛形を作成しておく予定である。

(8) その他

- ・ 今年度の議論を受けて、新たに委員として参画していただくのに適切なアカデミア関係者がいらしたらご推薦いただく。
- ・ 脱細胞組織を既に市販している企業や米国などの規制に詳しい有識者に講演依頼することも可能であるので、適正な方がいらしたらご推薦いただく。
- ・ 来年度は事業の委託手続きの関係で8月以降のスタートになると予測されるが、継続してメーリングリストは使用できるので、ご意見があればメーリングリストを有効活用していただきたい。

以上

Ⅲ. 委員報告

- 1 : はじめに
- 2 : 脱細胞化組織を利用した医療機器（軟組織への適用）
- 3 : 脱細胞化組織を利用した医療機器（循環器及び骨格系組織への適用）
- 4 : 脱細胞化組織を利用した医療機器（臓器への適用）
- 5 : コラーゲン等を使用（再構成）した医療機器
- 6 : 乾燥羊膜を利用した医療機器
- 7 : 羊膜を利用した医療機器（眼科領域での使用）

1:はじめに

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所
生体機能修復研究部門 物質医工学分野
WG 座長
岸田 晶夫

生体由来材料は、乾燥豚皮、コラーゲン、ゼラチンなどすでに医療用材料として用いられているが、昨今、注目されている生体由来材料は、従来のものよりも高機能であったり、創傷治癒促進効果あるいは組織再構築などの新しい性能を有すると報告されている。これらは、ヒトあるいはウシ、ブタなどの異種動物の組織を原材料としており、種々のプロセスによって医療用デバイスとして、あるいは将来的な再生医療用足場材料としての応用が期待されている。ヒト由来組織は、我が国でも組織バンクから供給されてすでに応用されており、また新しい生体由来材料である脱細胞化組織は欧米ではすでに広く臨床応用されており、我が国への輸入も開始されつつある。一方で、これらの生体由来材料の医療応用については、国の定めた原料基準はあるものの、許認可に必要な具体的な個々の評価指標については具体的な指摘はされていない。欧米においても規格・評価指標が不明確な点もあり、今後の国内への導入を控えて、審査のための知見の集約および考え方の統一が必要である。

国内外のこのような状況を踏まえ、次世代医療の基盤材料となることが期待されている生体由来材料の評価についての考え方を明確にし、開発者あるいは審査担当者間の理解の一助となるような指針の策定について本ワーキンググループで取り組むこととなった。検討する項目は、原材料、加工工程、安全性、有効性、前臨床試験および治験の考え方など多岐にわたる。本事業で策定する指針が、我が国における生体由来材料を用いた次世代医療機器の開発とその安全性担保の一助となるよう、参加する委員の力を結集する所存である。

2: 脱細胞化組織を利用した医療機器(軟組織への適用)

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所
生体機能修復研究部門 物質医工学分野
岸田 晶夫

1. 概要

生体組織から細胞成分を除去した脱細胞化組織は、移植用および再生医療用の足場材料として注目されている。脱細胞化組織はコラーゲンなどの細胞外マトリックス (Extracellular Matrices: ECM) で構成されている。組織再生において ECM や三次元構造が重要であることは広く知られており、脱細胞化組織は、生体の複雑な三次元構造の ECM をそのまま足場として利用できる点が大きな特徴である。

1999年に米国 CryoLife 社が脱細胞化ブタ大動脈弁の臨床研究を世界で初めて開始し、2001年に製品化した。その後多くの企業が参入し¹⁻⁵、現在ではヒトあるいはブタやウシなどの同種・異種動物由来の種々の脱細胞化組織が製品化され、様々な用途で使用されている(表1)。脱細胞化組織の市場は急速に成長しており、欧米では広く使用されるようになってきている。国内においては、2014年に大阪大学にて脱細胞化ヒト心臓弁が初めて臨床研究に用いられた。また、2015年には、真皮欠損用グラフトとしてブタ真皮由来の「OASIS 細胞外マトリックス (Cook Japan 株式会社)」が保険適用となるなど、国内でも徐々に広がりを見せている。

本稿では、欧米で最も広く用いられている脱細胞化軟組織(皮膚、小腸など)の我が国での開発あるいは導入について、審査に必要と考えられる事項について、我々の研究案件である「癒着防止機能を有する生体膜(以下癒着防止膜)」に沿って記述する。

2. 現在の研究状況

(1) 研究機器の一般的な構造、利点、特長

① 構造

癒着防止膜は巨視的にはシート状の構造体である。原料は、ヒト、ブタおよびウシの心膜、皮膚などである。これらを種々の方法で脱細胞化し、必要に応じて厚さを切りそろえて成形する。パッケージングは、湿潤品および凍結乾燥品の2種類が存在する。滅菌は、 γ 線、EOGもしくは過酢酸処理が用いられる。

脱細胞化組織は、生体由来材料であるので、基本的には生体とほぼ同等の構造を有する。しかしながら、工業製品とは異なり、生体由来材料ゆえの製品間でのばらつきが存在する。さらに、微視的には脱細胞化プロセスによっても様々な構造を取り得る。具体的には、製品ごとには明確にされていないが、これまでに報告されている主な脱細胞化プロセスは、界面活性剤による洗浄、凍結融解による細胞破壊、および高張液-低張液処理など⁶⁻²⁰、細胞成分の除去のみならず、組織構造を構成しているコラーゲン、エラスチンなどのECM成分の構造破壊を伴うものが多い。例を図1に示す。SDS処理を行った脱細胞化ブタ真皮(B)は、未処理と比較して、青色の細胞核成分が除去されていることがわかるが、ピンク色のECM繊維構造が乱れて繊維間に間隙が生じていることが分かる。このような構造変化は凍結処理のみによっても生じることが判明しており、製造プロセスによる構造の差異を生じる

原因の一つとなっている。また、構造変化、細胞成分およびタンパク質成分の除去に伴って物性も変化する。例を図2に示す。ここでは市販の製品に用いられていると考えられる SDS 処理を施した例を示すが、強度およびヤング率が低下していることがわかる。この強度低下は、たとえば腹膜補強材などの強度が必要な箇所への適用については問題となる可能性があるが、消化器に対する外科手術時のカバー剤として応用される場合には、一定の縫合強度を有しながらできるだけしなやかな物性が求められるため、用途に適した物性となる。また、一般に、強度が低く、構造変化の大きな組織については、早期の生分解性があると示されている場合もあり、生体内での残存性にも影響する。このように、生体膜としての製品は多数、市販されているが、それぞれの目的に応じた脱細胞化処理を施され、個々に特色のある物性を有している。

② 利点

通常の高分子材料と比べて、生体由来の構造を保持しており、図2に示すような生体に特徴的な応力-ひずみ曲線の形状（いわゆる J カーブ形状）を有し、生体への物性適合性が高い。また、縫合強度も生体組織に近く、外科手術が容易である利点もある。理由は明確ではないが、初期炎症反応が非常に低く使用後にすぐに機能を発揮し、長期の使用で生体と同化することで長期間、安定した機能を発現するといわれている。また、生分解性を有するものもある。

ヒト組織由来材料は、非常に性能が高いことが知られているが、米国以外の各国では、採取に問題がある場合が多く、高い機能が必要とされる循環器系用機器（心臓弁、血管）の素材として用いられている。リソースの問題解決のために、ブタやウシなどの異種動物の応用が進められており、特に生体膜素材については、安定した生産が可能、種々のサイズの用意が可能、比較的低価格、膜素材としてはヒト組織と同等の機能発現、などの理由から異種動物由来組織が増加している。

③ 欠点

生物由来材料であるので、材料源となる動物により汚染や機能差が生じる可能性がある。①に示したように、応用される目的・部位別には、確約された一定以上の機能を担保できるが、全商品が統一して同じ機構により同じ機能を発現しているかは不明である。

多くの製品が存在する米国においても、品質保証の基準が未整備である。特に脱細胞化の目安については、Badylak 教授らが提唱している「200bp 以上の核酸の非存在、および核酸成分の残存量を 50ng/mg（乾燥組織）とする」を多くの研究者が採用しているが、市販品がこれらを満たしているかは不明である。

滅菌法についても種々の方法が提案されているが、統一的な規格は未整備である。これは、米国および欧米において整備されている組織バンクの指標を参考にしているためであると考えられる。

(2) 現在の進捗状況及び市場規模

A：国内

1. 進捗状況

国内においては Cook Japan 株式会社の OASIS 細胞外マトリクスが昨年、市販開始となった。国産品については研究開発段階で、臨床応用化されているものはない。国内の大学数グループにて基礎・技術開発段階である。

2. 市場規模

国内の市場規模は、開発製品が上市されたばかりのため未知数である。しかしながら臓器を保護する膜や癒着の防止する膜など、現時点で代替材料がないため行われていないところへの新規開発材料として算定すると、膜は約 30 億円程度の市場があると言われており、開発材料を転用使用することで対応できる潜在疾患の市場規模は 100 億円と試算される。

B：海外

1. 進捗状況

海外においてはすでに多くの先行品が存在しており、臨床利用されている製品も存在する。Strattice®、AlloDerm®、VERITAS®などが存在しており、さらなる新製品の開発も進行している。

2. 市場規模

すでに製品開発および販売が先行している海外においては、米国にて胸部領域に使用する膜の市場は、80 億円ほどの市場があると言われており、膜全体として 200 億円ほどの市場が存在していると言われている。

3. 臨床でのニーズ

(1) 適応疾患と対象患者数（国内外）

適応疾患・症例

腹部手術症例や産婦人科領域および心臓血管外科領域

対象患者数

心臓領域で国内約 50,000 件/年、海外は約 120,000 件/年と推察される。

(2) 現時点での治療法とその問題点、対象機器の必要性

生体膜を代替する脱細胞化生体膜は欧米製品が輸入されているが、使用件数は多くない。多くは満足する機能が出ないため、あるいは癒着防止膜を使用せずに癒着が生じたとしても大きな問題とならないと考えられているためと思われる。一方で、生体内の臓器の流動性等が癒着により失われることによる機能障害が存在すること、再手術の可能性の高い症例が多く存在するため、よい癒着防止膜があれば使用したいとの要望は高い。ただし、現行の癒着防止膜で問題ないとの意見や、癒着防止機能が治癒の遅延を招くのではないかとの意見もあり、癒着防止膜使用に対するニーズや懸念を十分に理解して開発を進める必要がある。

(3) 対象機器に求められる条件

① 基本条件

癒着防止膜として、対象臓器と周囲組織との永続的な癒着防止効果が必須である。また取り扱いやすさ（位置固定の簡便さ）、しなやかさ（臓器表面への密着性）、縫合強度を備えていることなどが望まれる。

② 安全性、有効性

万が一、移植部位から脱離しても重篤な副作用を起こさないこと。基本的には、炎症反応が強くないこと、感染の防止策がとられていることが必要である。有効性の範囲として、全く癒着を起こさないレベルから対象臓器と癒着していても周囲組織から剥離する際に出血や臓器損壊を起こしにくいレベルまでをもって有効と考える。

③ 不具合対策に関して

移植した脱細胞化癒着防止膜を抜去しなければならない場合には、現在、高分子材料で作製されている代用生体膜が市販されているため、これと置換する。癒着防止膜の効果が発揮されず癒着が惹起された場合、患者の生命あるいは QOL に重篤な影響がある場合には、抜去術が考えられる。軽微な癒着の場合には、従前から特別な手当はされていないため、それに準ずる。

4. 評価すべきと考えられる項目について

(1) 基本的考え方

欧米製品にはヒト由来組織を用いたものもある。我が国ではヒト組織を原材料にした医療デバイス製品の実用化の例がなく、また今後も開発される可能性が高くないと考えられるため、主として異種動物由来組織を念頭に置いて記述する。

脱細胞化組織は、動物の組織を最小限の加工を施して用いるものである。多くの脱細胞化処理法は、界面活性剤による洗浄であり、これは現在も用いられている生体組織性デバイスにおいても、程度の差は異なるものの存在した工程である。従来の生体組織製デバイスと決定的に異なる工程は、架橋反応工程がないことである。架橋反応によって、生体組織内の細胞、タンパク質等は固定され、安定化する。細菌類の滅菌効果も期待され、生体組織製デバイスの特徴の一つである。これと引き替えに、成長性、分解性の機能を失っている。脱細胞化組織は、架橋反応を行わないため、成長性・分解性は期待されるが、安定性や滅菌に対しての不確実性が生じる。また、最近では非常に微弱な架橋反応を施す、などの工程も提案され、多様化しつつある。ここでは最も一般的に用いられている膜形状の生体組織製デバイスである「生体膜」「癒着防止膜」に必要とされる評価項目について記す。

(2) 実際の評価において検討・留意すべき項目

① 各構成要素

1. 原材料（添加剤等を含む）

原材料となるブタや牛などの素材調達は、問題発生時に追跡ができるトレーサビリティがなされている部材を使用すべきと考える。個体管理が理想的であるが、我が国で飼育された動物については、群管理でも問題はないと思われる。何故ならば、脱細胞化処理は元来、強力な洗浄と残存 DNA 量の測定を含むものであるため、細菌、ウイルスなどの感染源についても、初期の存在量からは大幅に除去される。さらに滅菌処理が加わることにより、いわゆる 2 重に安全性を担保する処置が施されるためである。このため、SPF 動物を使用する必要もないと考える。しかしながら、種固有のウイルス性の疾患等、原材料となる動物の健康状態には一定の条件を設定し、獣医が健康に問題なしと判断した個体を使用すべきである。これら以外の点については、厚労省告示第 210 号および ISO22442-1 に従う。

原材料を移送および保存するために必要な保存溶液に必要な試薬等は必ずしも医薬品グレードである必要はない。処理工程ごとに安全性を担保できれば、試薬グレードでもよいと考える。

2. 最終製品

製造プロセスにより安全性や機能性が担保されれば、最終製品に転嫁される

薬品は医療グレードである必要性はないと考える。一方では、生物学的安全評価について人工材料と同様の試験を行う必要がある。

未架橋の生物組織デバイスであるので、輸送・保存についての厳密な管理についての評価が必要と考える。欧米の例では、医療機関からの注文に応える形で2週間以内の使用および24時間以内の配送を前提に出荷していた製品もあった。

② 各試験段階

1. 前臨床段階

(ア)安全性評価

医療機器としての炎症性がなく、移植試験により腫瘍形成等が確認されないこと。また異種動物組織由来の感染が起らないこと。

標準治療時の有害事象プロファイルと一致させ、標準治療時の臨床検査結果に統計学的な有意差を認めないこと。

(イ)有効性評価

既存製品よりも優位な効果であること。最終製品目標とする有効性を評価できる *in vivo* 試験や *in vitro* 試験により評価を行うこと。癒着防止膜であれば、心膜領域なら、心膜開放により惹起する癒着を防止あるいは抑制するような優位な効果であること。

(ウ)性能評価

癒着防止膜であるなら、既存製品の 10 cm X 13 cm と同等のサイズで、癒着度 0~1 度の症例を既存製品より多く実現できること。強度においては既存製品と同等もしくはそれ以上を有すること。

(エ)品質評価

工業製品と異なる製品のため、同一性の保証についての考え方を新たに設定する必要がある。たとえば、原材料の品質（強度、柔軟性、構成物質 [タンパク質、多糖などの組成] など）には一定の幅があることを前提に、それらの最大値・最小値の範囲を設定して、その範囲内の原材料を使用すること。また、脱細胞化処理や洗浄プロセスを経た製品について、期待される機能が既存製品より優位であることをもって品質評価のひとつの指針とすること、などである。

2. 臨床試験段階

(ア)試験方法

癒着防止膜としての試験方法についての問題点は、癒着を防止できているかどうかの判定が困難であり、再手術時に確認できる程度であることである。このため、臨床試験の段階では、再手術が高確率で生じる症例を対象に癒着を生じると考えられる部位に移植し、再手術時に癒着の程度をスコア化して評価する。この場合、対照群としては既存の人工膜を用いる。

癒着防止効果については、術者によってとらえ方がまちまちであり、再手術の可能性が高く、癒着が問題となる症例は多くなく、小児の心臓手術あるいは肝臓がんの切除術後の肝移植術などである。安定した治験の構築のための第一選択としては小児心臓手術が第一選択となると考える。その際の問題点は、このケースでの効果が認められたのちの成人への適用拡大

のための基礎データとして適切であるか否かの考え方を整理しておく必要がある。

欧米では自由診療の範囲で、ヘルニア治療、消化器手術の際の臓器保護などに広く用いられてから、特に有効な症例が絞られているようである。欧米の類似製品の性能が出そろった段階で、それらとの比較試験を行うことも考えられる。

(イ)安全性評価

前臨床試験と同様に、炎症性や感染の程度および腫瘍形成についての評価が必要と考えられるが、分解型の製品と、細胞浸潤による周囲組織との一体化を図る製品とでは観察期間が異なる。炎症性などの早期反応については3ヶ月程度の観察期間、周囲組織との一体化についてはサンプリングが困難なため、前臨床試験により得られた成果と経時的な観察により評価する。

(ウ)有効性評価

有効性評価には癒着に伴う機能不全の減少および再手術時の癒着度評価が考えられるが、前者においては明確な指標がないため、当初は後者の利用について評価を進めることが考えられる。

(エ)その他問題点（倫理的側面等）の評価

動物組織であるので、世界展開あるいは広範な応用には宗教的な問題点が存在する可能性がある。倫理的な問題はないと考えられる。

5. 今後の展望・要望

癒着防止膜をはじめとして、生体膜は欧米で最も多く臨床応用されている脱細胞化組織であり、我が国への導入も始まっている。種々の外科手術において広範な利用が想定されるため、外科医の要望が高まると国内品の開発のみならず、海外製品の輸入も増加すると考えられる。すでに記載したが、欧米製品においても脱細胞化のレベルなどの評価基準は明確でなく、術後の成績で評価している場合が多い。製品の品質・規格値がどれくらい臨床成果に反映されるかについては、まだデータが少なく不明な点が多い。できるだけ導入前に一定の特性データを採取し、臨床成果の理解に結実させることで、よりよい製品開発が可能になると考えられる。

6. 参考文献

1. Badylak SF. The extracellular matrix as a biologic scaffold material. *Biomaterials*, 28, 3587-3593(2007).
2. Badylak SF, Freytes DO, Gilbert TW. Extracellular matrix as a biological scaffold material: Structure and function. *Acta Biomater*, 5, 1-13 (2009).
3. Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*, 32, 3233-3243 (2011).
4. Brown BN, Badylak SF. Extracellular matrix as an inductive scaffold for functional tissue reconstruction. *Transl Res.*,163, 268-285 (2014).
5. Rana D, Zreiqat H, Benkirane-Jessel N, et al. Development of decellularized scaffolds for stem cell-driven tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med*. 2015; [Epub ahead of print].

6. Jackson DW, Grood ES, Arnoczky SP, Butler DL, Simon TM. Freeze dried anterior cruciate ligament allografts. Preliminary studies in a goat model. *The American Journal of Sports Medicine*, 15, 295–303 (1987).
7. Jackson DW., et al. Cruciate reconstruction using freeze dried anterior cruciate ligament allograft and a ligament augmentation device (LAD) An experimental study in a goat model. *The American Journal of Sports Medicine*, 15(6), 528-538 (1987).
8. Hashimoto Y, Funamoto S, Sasaki S, Honda T, Hattori S, Nam K, Kimura T, Mochizuki M, Fujisato T, Kobayashi H, Kishida A. Preparation and characterization of decellularized cornea using high-hydrostatic pressurization for corneal tissue engineering. *Biomaterials*, 31, 3941-3948 (2010).
9. Hashimoto Y, Funamoto S, Kimura T, Nam K, Fujisato T, Kishida A. The effect of decellularized bone/bone marrow produced by high-hydrostatic pressurization on the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Biomaterials*, 32, 7060-7067 (2011).
10. Phillips M, Maor E, Rubinsky B, Nonthermal irreversible electroporation for tissue decellularization. *Journal of Biomechanical Engineering*, 132 (9), 091003 (2010).
11. Kropp BP, Eppley BL, Prevel CD, Rippey MK, Harruff RC, Badylak SF, Adams MC, Rink RC, Keating MA, Experimental assessment of small intestinal submucosa as a bladder wall substitute. *Urology*, 46, 396–400 (1995).
12. Hudson TW, Liu SY, Schmidt CE, Engineering an improved acellular nerve graft via optimized chemical processing. *Tissue Engineering*, 10, 1346–1358 (2004).
13. Bijonowski BM, Miller WM, Wertheim JA. Bioreactor design for perfusion-based, highly vascularized organ regeneration. *Current Opinion in Chemical Engineering*, 2(1), 32-40 (2013).
14. Both C, Korossis SA, Wilcox HE, Watterson KG, Kearney JN, Fisher J, Ingham E. Tissue engineering of cardiac valve prostheses I: development and histological characterization of an acellular porcine scaffold. *The Journal of Heart Valve Disease*, 11, 457–462 (2002).
15. Tang LL, Liu H, Wang YL, Xian CY, Su A. H. Evaluation of the biocompatibility of acellular porcine dermis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 57(2), 215-218 (2007).
16. Bader A, Schilling T, Teebken OE, Brandes G, Herden T, Steinhoff G, Haverich A. Tissue engineering of heart valves—human endothelial cell seeding of detergent acellularized porcine valves. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 14(3), 279-284 (1998).
17. Grauss RW, Hazekamp MG, Oppenhuizen F, van Munsteren CJ, Gittenberger-de Groot AC, DeRuiter MC. Histological evaluation of decellularised porcine aortic valves: matrix changes due to different decellularisation methods. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 27(4), 566-571 (2005).
18. Badylak SF, Lantz GC, Coffey A, Geddes LA. Small intestinal submucosa as a large diameter vascular graft in the dog. *Journal of Surgical Research*, 47, 74–80 (1989).
19. Zhou J, Fritze O, Schleicher M, Wendel HP, Schenke-Layland K, Harasztosi C, Stock UA. Impact of heart valve decellularization on 3-D ultrastructure, immunogenicity and thrombogenicity. *Biomaterials*, 31(9), 2549-2554. (2010).
20. Zhou M, Liu Z, Liu C, Jiang X, Wei Z, Qiao W, Liu C. Tissue engineering of small - diameter vascular grafts by endothelial progenitor cells seeding heparin -

coated-decellularized scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 100(1), 111-120 (2012).

表 1 欧米で市販されている脱細胞化生体組織

製品名	企業名	使用組織	用途
AlloDerm®	LifeCell Corp.	ヒト真皮	軟組織
AlloMax™	Davol Inc.	ヒト真皮	軟組織
AlloPatch HD™	Musculoskeletal Transplant Foundation, Conmed	ヒト真皮	腱
ArthroFlex®	Arthrex, LifeNet Health Inc.	ヒト真皮	軟組織
Axis™	Coloplast	ヒト真皮	子宮
Cortiva™	RTI Surgical	ヒト真皮	軟組織
FlexHD® Structural	Musculoskeletal Transplant Foundation, Ethicon	ヒト真皮	軟組織
FlexHD® Pliable	Musculoskeletal Transplant Foundation, Mentor	ヒト真皮	乳房
GraftJacket®, GraftJacket® Xpress	LifeCell Corp., KCI	ヒト真皮	軟組織, 慢性創傷
Matrix™ HD	RTI Surgical	ヒト真皮	軟組織
Oracell®	LifeNet Health Inc.	ヒト真皮	歯科領域
SureDerm™	Biowel Sciences	ヒト真皮	軟組織
Fortiva™	RTI Surgical	ブタ真皮	軟組織
Medeor™ Matrix	DSM	ブタ真皮	軟組織
Permacol™ Surgical Implant	Medtronic Inc.	ブタ真皮	軟組織
Strattice™	LifeCell Corp.	ブタ真皮	軟組織
XenMatrix™	Davol Inc.	ブタ真皮	軟組織
Zimmer® Collagen Repair Patch™	Zimmer Inc.	ブタ真皮	軟組織
Meso BioMatrix™	DSM	ブタ中皮	軟組織
PriMatrix	TEI Biosciences, TEI Medical	ウシ胎仔真皮	軟組織
SurgiMend®	TEI Biosciences	ウシ真皮	軟組織
TissueMend®	TEI Biosciences, Stryker Corp.	ウシ真皮	軟組織, 腱
Suspend®	Coloplast	ヒト大腿筋膜	尿道
MatriStem®, Acell Vet	Acell Inc.	ブタ膀胱	軟組織
Oasis®, Surgisis®	Cook Biotech Inc.	ブタ小腸	軟組織
CorMatrix ECM™	CorMatrix® Cardiovascular Inc.	ブタ小腸	心膜, 心臓
IOPatch™	IOP Inc.	ヒト心膜	眼科領域
CopiOs®	Zimmer Dental Inc.	ウシ心膜	歯科領域
Lyoplast®	B. Braun Melsungen AG	ウシ心膜	硬膜
Perimount®	Edwards Lifesciences LLC	ウシ心膜	心臓弁
Tutopatch®	RTI Surgical	ウシ心膜	軟組織
Veritas	Baxter	ウシ心膜	軟組織
CryoPatch® SG	CryoLife Inc.	ヒト大動脈	心臓
CryoValve® SG	CryoLife Inc.	ヒト心臓弁	心臓弁
Epic™, SJM Biocor®, Trifecta™	St. Jude Medical Inc.	ブタ心臓弁	心臓弁
Freestyle®, Hancock® II, Mosaic®	Medtronic Inc.	ブタ心臓弁	心臓弁
Chondrofix® Osteochondral Allograft	Zimmer Inc.	ヒト骨・軟骨	膝関節
AlloWedge®, Biofoot®, Elemax®	RTI Surgical	ヒト骨	骨
BioAdapt®, map3®	RTI Surgical	ヒト骨	骨

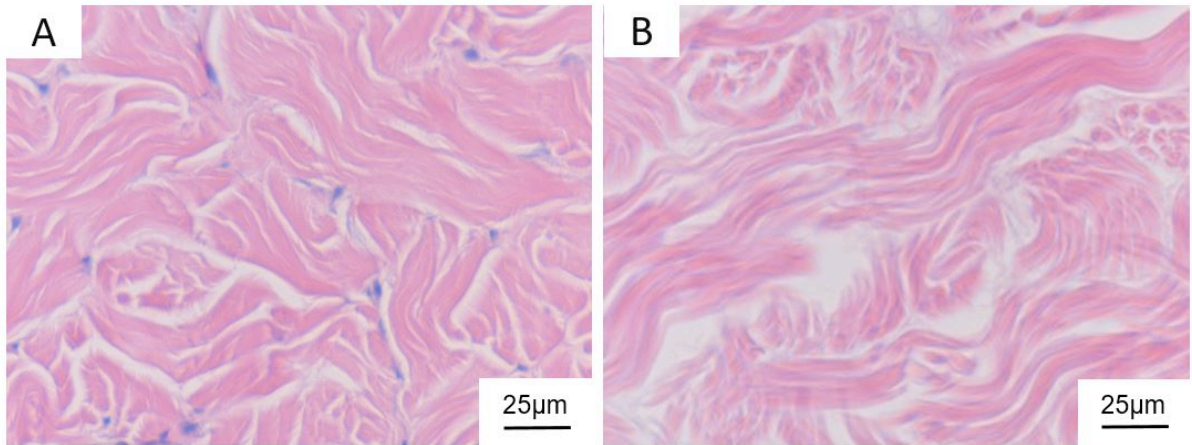


図 1. プタ真皮の組織切片写真 (HE 染色)
 A: 未処理プタ真皮、 B: SDS 処理による脱細胞化プタ真皮

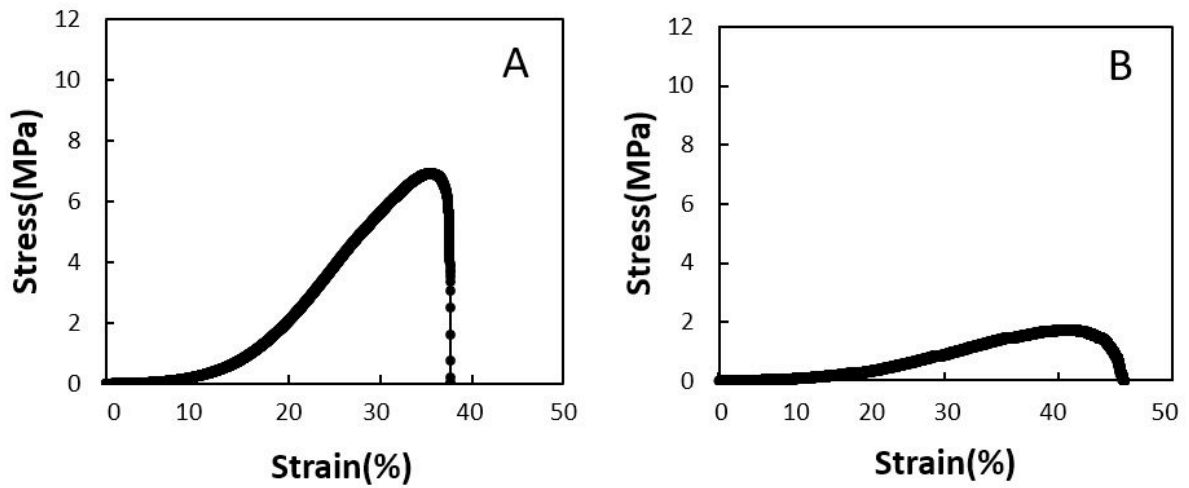


図 2. プタ真皮の応力-ひずみ曲線
 A: 未処理プタ真皮、 B: SDS 処理による脱細胞化プタ真皮

3: 脱細胞化組織を利用した医療機器(骨格筋系組織および循環器への適用)

早稲田大学理工学術院 先進理工学研究科
共同先端生命医科学専攻
岩崎 清隆

1. 概要

脱細胞化組織は、ブタやウシ等の動物、または、ヒトドナー組織を対象とし、細胞成分を除去した細胞外マトリクスからなる組織である。生きた細胞を利用するものではないため、医療機器に分類され、外科治療領域における再建組織、スポーツ等で損傷した組織の再建、慢性疾患で機能不全に陥った組織の置換、事故等で損傷・欠損した組織の再建等、広く実用化が期待されている。生体本来の組織構造を兼備しているという、人工的に合成、製造する手法では成し得ないと考えられる特徴を有している。個々の領域の対象疾患の組織と同等の大きさの脱細胞化組織を用いることで、各組織固有の構造を備えた医療機器が開発できる。また、体内で自己細胞が脱細胞化組織に入ることがわかっており¹⁾⁴⁾、細胞が組織を創るため、体内で自己組織化が期待できるという、これまでにない画期的な特徴を有する。

2. 現在の研究状況

(1) 研究機器の一般的な構造、利点、特長

本報告書では、実用化にむけて開発されている骨格筋系組織の中で、スポーツ等で損傷する靭帯の再建組織、循環器系の組織では心臓弁等についてまとめる(図1)。いずれの組織も、力学的強度が必要な再建組織であり、脱細胞化組織は本来の組織構造を有しているという点で再建組織としての期待は大きい。

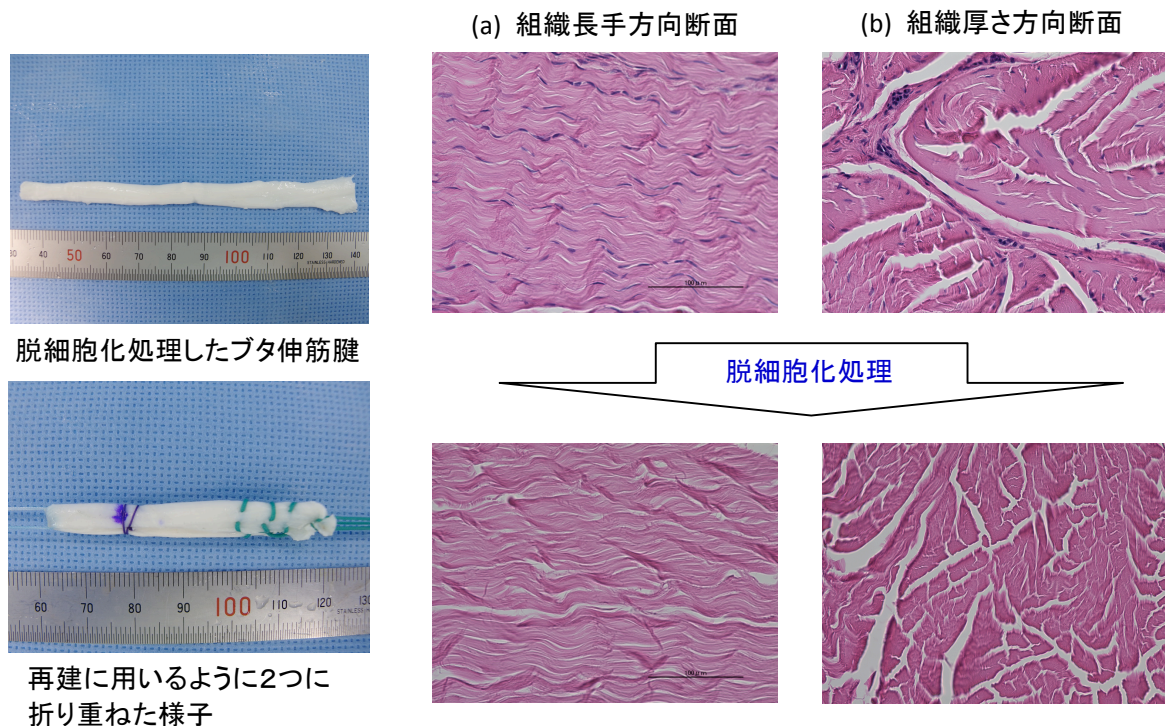


図1 スポーツ等で損傷する膝前十字靭帯の再建を目的とした脱細胞化靭帯の開発:
脱細胞化処理により細胞核が除去されており((a)、(b)の下の写真)、組織のクランプ構造は保持されている((a)の下の写真)

利点と特徴としては、

1. 各組織に特徴的な3次元構造を有する。
2. 各組織に特徴的な粘弾性、異方性等の力学的特性を有する。
3. 再建後に体内で自己細胞が入り、脱細胞化組織に入った細胞により自己組織が形成されることが期待できる。
4. 動物組織を用いる場合には安定供給可能である。
5. 循環器系の組織では、石灰化を低減できる。

等が挙げられる。

(2) 現在の進捗状況及び市場規模

A：国内

① 膝前十字靭帯再建に用いる脱細胞化組織

膝前十字靭帯再建に用いる脱細胞化組織に関しては、早稲田大学で開発が進められている⁴⁾⁶⁾。拍動循環とマイクロ波照射と界面活性剤溶液を組み合わせた処理を用い、これまでの脱細胞化技術では困難であった厚い組織から細胞成分を除去する特徴的な技術が用いられている。脱細胞化したウシ腱を用いたラットの膝前十字靭帯再建実験で1年間機能することが報告されている⁷⁾。ラットの細胞が脱細胞化組織に浸潤し、再建16週後にはラットの膝前十字靭帯にある細胞量と同程度まで細胞が入ると報告されている。再建後52週まで試験が行われており、細胞量は16週以降は同程度となり恒常性が保持されることが示されている⁸⁾⁹⁾。ヒツジを用いた大動物実験においても膝前十字靭帯再建を行った無細胞化したウシ腱に細胞が浸潤し6ヶ月機能することが報告されており⁴⁾、今後の実用化が期待される。膝前十字靭帯に関しては、スポーツでの損傷が多くを占め、疾患患者は若い¹⁰⁾。日本では膝前十字靭帯再建術は年間1.2万件程度行われていると推定される¹¹⁾。

② 心臓弁、血管に用いる脱細胞化組織

心臓弁、血管に関しては、国内では国立循環器病研究センター、東京医科歯科大学、早稲田大学において、脱細胞化弁、脱細胞化血管の開発が進められている。右室流出路再建術に用いる脱細胞化肺動脈弁^{12),13)}、大動脈弁置換術に用いる脱細胞化大動脈弁⁵⁾、冠動脈バイパス手術等に用いる小口径の脱細胞化動脈血管¹⁴⁾、僧帽弁置換術に用いる脱細胞化心膜を利用した腱索機能を有する僧帽弁¹⁵⁾等の開発が進められている。国立循環器病研究センター、東京医科歯科大学では、5000気圧以上の超高压処理により細胞を死滅させる方法が用いられている¹²⁾。

B：海外

① 膝前十字靭帯再建に用いる脱細胞化組織

海外においては、米国のAperion Biologics社が α ガラクトース抗原を脱抗原化した骨付きブタ腱についてCE Markingを取得している¹⁶⁾。0.1%のグルタルアルデヒドによる架橋処理がされており、本脱細胞化組織の対象となるかについては入手可能な情報では明らかでない¹⁷⁾。海外においても臨床ニーズの高い膝前十字靭帯再建術に用いる脱細胞化組織の開発研究が進められているが¹⁸⁾、動物実験による評価まで進んでいる研究は現在のところほとんどない。脱細胞化処理としては、界面活性剤、酵素、高浸透圧溶液処理、エタノール処理等の処理が一般的に行われているが¹⁹⁾²¹⁾、これらの手法のみでは、処理できる対象組織の厚さが

限定されるためであると考えられる。既に欧米で実用化されている脱細胞化製品は、腸管粘膜下組織、心膜、膀胱組織がほとんどを占めており、いずれも厚さ数百マイクロメートル程度の薄い組織である。

膝前十字靭帯再建術は、米国では年間 36 万件程度²²⁾、ヨーロッパでは年間 30 万件程度¹⁷⁾と推定される。

② 心臓弁・血管に用いる脱細胞化組織

海外では、ドイツにおいて AutoTissue 社が脱細胞化ブタ肺動脈弁と外科修復パッチについて CE Marking を取得して小児や子供等の治療に用いられている²³⁾⁻²⁵⁾。これまでに 200 例程度の右室流出路再建の肺動脈弁として治療に適用されている²⁶⁾。また、米国の Cryolife 社では、脱細胞化したホモグラフト肺動脈弁を製品化している²⁷⁾。年齢 18.6±16.8 の 100 症例の 5 年の観察期間の報告では、ホモグラフトと比較して脱細胞化ホモグラフトでは弁機能障害、弁摘出、弁流入不全が低減したと報告されている²⁸⁾。ドイツの Hannover Medical School の Axcel Haverich らは、Fresh なホモグラフトを脱細胞化して子供および若い成人の右室流出路再建の臨床に 38 例適用している¹⁾。弁摘出、弁前後圧格差の点で既存の生体弁と比較して良好なデータを示している。世界の人工弁市場は 1400 億円程度といわれている²⁹⁾。

3. 臨床でのニーズ

(1) 適応疾患と対象患者数（国内外）

① 膝前十字靭帯再建術

膝前十字靭帯再建術の年間症例数は、国内では 1 万 2 千件程度³⁰⁾、米国では 36 万件程度²²⁾、欧州では 30 万件程度¹⁷⁾と推察される。

② 人工弁置換術

人工弁置換術の年間症例数は、国内では 1 万 7 千件程度、世界の人工弁市場は 1400 億円程度²⁹⁾といわれている。

(2) 現時点での治療法とその問題点、対象機器の必要性

① 膝前十字靭帯再建術

国内では、健全な自家腱を採取して再建組織とした治療がほぼ 100% 第一選択となっており、良い人工靭帯がないという課題がある。自家腱の再断裂率は、5-10% という報告がある^{31),32)}。合成繊維からなる人工靭帯が承認されているが、5 年経過の断裂率が 47% という報告もあり³³⁾、第一選択としては使用されていない。膝前十字靭帯再建に用いる脱細胞化組織の実用化により、これまで良い人工靭帯がなく、自己の健全な腱をとって行っている治療の課題である下記の問題を解決し、自家腱採取が不要で低侵襲、均質、安全な治療を可能とするものである。

- (1) 健全な自己腱を採取するため、痛みがある。
- (2) 小柄な体格の患者から採取できる自家腱は一般的に細い傾向にあり、複数採取することがある。
- (3) 自家腱を採取したことによる運動制限がある。
- (4) 前十字靭帯再断裂時や複数の靭帯を損傷した場合は、自己から採取できる腱が不足する。

(5) 腱を採取する手術時間が必要となる。

② 人工弁置換術

人工弁は、ウシの心膜、ブタの大動脈弁や心膜を用いてグルタールアルデヒド固定処理された生体弁、パイロライトカーボンからなる弁葉とチタンハウジングで構成される機械弁に分類される。国内では、人工弁置換術は年々増加しており、生体弁が7割の患者に使用され増加傾向にある一方、機械弁の使用数は減少傾向にある³⁴⁾。人工弁の課題は、機械弁では生涯にわたり抗凝固薬を飲み続けなければならない、血栓や出血の合併症があること、生体弁では若年層では石灰化等による弁変性である。

(3) 対象機器に求められる条件

① 基本条件

(A) 膝前十字靭帯再建に用いる脱細胞化組織

- (1) 膝の運動の安定性を保ち、膝前十字靭帯の再建医療機器として機能するための強度を有していること。
- (2) 再建手技において、これまでの膝前十字靭帯再建術に用いる大腿骨、脛骨への固定機器等が使用できることが望ましい。

(B) 弁置換術，弁形成術に用いる脱細胞化組織

- (1) 弁機能を有すること。
- (2) 弁置換術において、これまでの人工弁置換術、弁形成術で用いられる医療機器を用いて行えることが望ましい。

② 安全性、有効性、品質に関する条件

(A) 膝前十字靭帯再建に用いる脱細胞化組織

- (1) 使用する組織について、生物由来原料基準³⁵⁾を満たしていること。
- (2) 脱細胞化ができていること。
- (3) 滅菌されていること。
- (4) 強度が一定程度保持されていること。
- (5) 生物学的安全性試験が実施され、安全性が示されていること。
- (6) ヒツジ等を用いた大動物試験において、自家腱による治療と同様な膝前十字靭帯再建術が行えることを確認していること。
- (7) ヒツジ等を用いた大動物試験において、複数の再建期間における細胞浸潤、炎症に関する組織学的評価が行われていること。
- (8) ヒツジ等を用いた大動物試験において、複数の再建期間における摘出した組織の力学的特性評価が行われていること。

(B) 弁置換術，弁形成術に用いる脱細胞化組織

- (1) 使用する組織について、生物由来原料基準³⁵⁾を満たしていること。
- (2) 脱細胞化ができていること。
- (3) 滅菌されていること。
- (4) 強度が一定程度保持されていること。
- (5) 生物学的安全性試験が実施され、安全性が示されていること。
- (6) 弁としての性能試験が行われていること³⁶⁾

- (7) ヒツジやブタ等の動物試験において、人工弁、弁形成術等による治療と同様な弁置換術が行えることを確認していること。
- (8) ヒツジやブタ等の動物試験において、複数の再建期間における細胞の浸潤に関する評価が行われていること。
- (9) ヒツジやブタ等の動物試験において、複数の再建期間における摘出した組織の力学的特性評価が行われていること。

③ 不具合対策に関する条件

- (1) 市販後における使用成績評価を実施すること。

4. 評価すべきと考えられる項目について

(1) 実際の評価において検討・留意すべき項目

① 各構成要素

1. 原材料（添加剤等を含む）

原材料とする動物は、健康であることが示され、また、餌と飼育環境が管理され、組織採取時における病原微生物による汚染を抑制する必要がある。また、採取された組織は、外観検査等が行われ、原材料として使用する選択基準を設けることが重要である。

2. 最終製品

脱細胞化处理して滅菌処理後の組織に関し、外観検査、組織学的評価、DNA 残留量、力学的特性試験を行い、採用する脱細胞化处理と滅菌法を用いて製造される最終製品の特徴を示す。DNA の残留量については、組織の厚さ方向に対して中心部および外周部の評価を行い、細胞核が組織深部まで除去できていることを示す必要がある。

② 各試験段階

1. 前臨床段階

(ア) 安全性評価

(A) 膝前十字靭帯再建に用いる脱細胞化組織

- (1) 脱細胞化处理して滅菌処理した組織について力学的特性が保持されていること。また、組織学的染色等による所見から、組織構造が損傷していないこと。
- (2) 細胞浸潤がどのくらいの期間で起こるのかを経時的データをもとに示すこと。また、膝前十字靭帯組織中の本来の細胞数と比較して、細胞が過増殖していないこと。
- (3) 大動物試験において、再建組織に破断が起こらないこと。また、対照群と比較して、脱細胞化組織による前十字靭帯再建後の膝の安定性、破断強度が劣らないこと。

(B) 弁置換術、弁形成術に用いる脱細胞化組織

- (1) 脱細胞化处理して滅菌処理した組織について力学的特性が保持されていること。また、組織学的染色等による所見から、組織構造が損傷していないこと。

- (2) 細胞浸潤がどのくらいの期間で起こるのかを経時的データをもとに示すこと。また、膝前十字靭帯組織中の本来の細胞数と比較して、細胞が過増殖していないこと。
- (3) 大動物試験において、再建組織に破断が起こらないこと。また、対照群と比較して、変性等がないこと。

(イ)有効性評価

(A) 膝前十字靭帯再建に用いる脱細胞化組織

- (1) 大動物試験において、腱の細胞が脱細胞化組織に入ってくること。また、再建組織表面が滑膜組織で覆われること。
- (2) 外観上、観察期間において歩行等の障害がないこと。

(B) 弁置換術、弁形成術に用いる脱細胞化組織

- (1) 大動物試験において、弁の血液接触面が血管内皮細胞で覆われること。また、大動脈組織に見られる、中層に平滑筋細胞、外層に線維芽細胞が浸潤し、脱細胞化組織へ浸潤した細胞が本来の部位に再構築されていること。
- (2) 石灰化等が、既存の治療法と比較して低減できること。

(つ)性能評価

(A) 膝前十字靭帯再建に用いる脱細胞化組織

- (1) 最終製品の使用時の形態において、引張強度がヒト自家腱の文献値と比較して劣らないこと。
- (2) 自家腱を用いた治療と同様の機器を用いて、脱細胞化組織を二つ折りにできる等、屈曲性を有すること。

(B) 弁置換術、弁形成術に用いる脱細胞化組織

- (1) 最終製品の使用時の形態において、未処理組織と比較して引張強度が劣らないこと。
- (2) 人工弁や弁形成による治療と同様の機器を用いて、脱細胞化組織を用いて治療手技が行えること。
- (3) 大動物試験において、対照群と比較して、弁の圧格差や逆流の点で非劣性であること。

(エ)品質評価

膝前十字靭帯再建 / 弁置換術、弁形成術に用いる脱細胞化組織で共通

- (1) 脱細胞化処理後の組織について組織学的評価を行い、未処理組織と比較して、組織構造が保たれていることを評価する。
- (2) 脱細胞化処理後の組織中の残存 DNA 量を定量的に評価し、示すこと。組織乾燥重量当たりの DNA 量が 50ng/mg 未満であることが、脱細胞化の 1 つの基準とされている²¹⁾。
- (3) 脱細胞化処理に用いる薬品等の残留量が評価され、十分に低減されていることが必要である。

- (4) ブタ組織では、人への移植において拒絶反応の原因となる α 1-3ガラクトース抗原が細胞膜上に局在することが知られており³⁷⁾、脱細胞化処理等による除去に関する評価を行うこと。
- (5) 最終製品形態での生物学的安全性試験が実施され、安全性が示されていること。
- (6) 滅菌バリデーション試験が実施され、滅菌が保証されていること。
- (7) 生物由来原料を用いた医療機器では、一般的にはウイルスクリアランス試験が必要となる。一方、脱細胞化処理で十分に核酸が除去されていれば、ウイルスが寄生するのを抑制でき、リスクが低減できると考えられるため、総合的にリスク評価を行う必要がある。

2. 臨床試験段階

既存治療法がある場合、再治療の場合、既存治療法が保存療法の場合、既存治療法が全くない場合等で、下記の試験方法、安全性評価、有効性評価は異なるため、それぞれに応じた臨床試験デザインを組む必要がある。ここでは、一般的な考え方のみを示す。

(ア) 試験方法

比較対象となる治療法に対するベネフィットとリスクを評価可能な試験方法を検討する必要がある。医療機器の臨床結果には、医療機器の性能に加えて、手技、病変の特徴が影響するため、これらの因子を考慮して、試験デザインを計画することが重要である。

(イ) 安全性評価

生物由来組織を用いているため、炎症、感染に関する評価が重要となる。また、脱細胞化組織は、再建後に経時的に細胞が入り組織の強度が変化すると考えられるため、一定期間後における評価が重要となる。再建組織の破断や変性を評価する必要がある。

(ウ) 有効性評価

上記同様に脱細胞化組織は、再建後に経時的に細胞が入り組織の強度が変化すると考えられるため、一定期間後における評価が重要となる。前十字靭帯の場合には、対照群が自家腱の場合には、痛み等の軽減に関する評価、手術時間の短縮に関する評価、膝の安定性評価がある。また、CTを用いて、骨孔と再建組織の固着に関する臨床的評価が考えられる。弁の場合には、既存治療法と比較した石灰化の低減、耐久性の延長の評価が考えられる。

(エ) その他問題点（倫理的側面等）の評価

生物由来組織を用いるため、感染救済や副作用被害救済の健康被害救済制度の対象とすることを検討することが考えられる。

5. 今後の展望・要望

5.1 今後の展望

脱細胞化組織は、体内で自己細胞が入り、自己組織化が期待でき、生体本来の力学的特性を兼備している等、これまでの医療機器にない画期的な特徴を有しており、様々な疾患領域

での実用化への期待が大きい。我々は、膝前十字靭帯再建を目的とした脱細胞化組織について大動物での慢性試験を実施中であり、2017年の末に治験に入るべく開発している。また、自己心膜を用いた腱索機能を有する僧帽弁の臨床的有用性の評価が2015年12月から先進医療Bで榊原記念病院を中心に多施設共同研究で開始されており^{38)・40)}、脱細胞化組織を用いた人工弁開発へと展開していくべく、動物実験評価を開始したところである。2019年に治験に入るべく計画している。脱細胞化組織というこれまでにない特徴を有する先進的医療機器の開発促進と迅速な審査に資する評価指標の作成が急務である。

5.2 要望

脱細胞化組織の迅速な開発を促進するため、以下の点を明確にしていただけると幸いである。

5.2.1 原材料について

(1) 生物由来原料基準 平成26年9月26日制定（厚生労働省告示第375号）について

- ① p.12 動物細胞組織原料基準(1)に、『医薬品等を構成する原材料等として用いる動物に由来する細胞及び組織（以下「動物細胞組織原材料等」という。）については、採取にあたって必要な衛生管理を行うために十分な人員及び設備を有する施設で採取されたものでなければならない。』とあるが、対応する規格等があれば、示した方が良い。
- ② 同(2)においては、屠畜場で出荷される組織の汚染管理に関する規格等があれば示したほうが良い。
- ③ 同(3)においては、農場から出荷される動物について適格性を有するといえる規格等があれば示したほうが良い。
- ④ p.12 動物由来原料基準(1)において、『健康な動物に由来する場合を除き』の健康な動物の定義を示したほうが良い。

5.2.2 リスク分析について

(1) ISO/FDIS 22332-1:2015(E), Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives – Part 1: Application of risk management について

p.4の4.2.1.2 c), d)について、屠畜場で出荷される組織について安全性に係わる規格があれば示したほうが良い。例えば、HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point) 等の認証施設であることを考慮することが考えられる。

(2) ウイルスクリアランス試験について

ICH Harmonized tripartite guideline Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin Q5A(R1), 1999では、ウイルススクリアランス試験について規定されている。本事業の対象となる脱細胞化処理をした組織については、核酸を除去する処理が適切に行われていることが示されれば、ウイルスが寄生するリスクは低減できているといえる。したがって、ウイルススクリアランス試験による検証は必ずしも必要ないと考えられる。

5.2.3 承認審査に必要な情報について

体内で細胞が入り、組織が再構築することが期待される生体由来組織では、耐久性評価をin vitroで行うことは妥当ではない場合が多い。動物試験で、細胞浸潤が起こる一定期間まで試験を行い、耐久性評価を代用することが望ましいと考えられる。

6. 参考文献

1. Cebotari S, Tudorache I, Ciubotaru A, Boethig D, Sarikouch S, Goerler A, Lichtenberg A, Cheptanaru E, Barnaciuc S, Cazacu A, Maliga O, Repin O, Maniuc L, Breyman T, Haverich A, Use of fresh decellularized allografts for pulmonary valve replacement may reduce the reoperation rate in children and young adults, *Circulation*, 124 pp.115-123, 2011.
2. Knoertz W, Angeli E, Trausino G et al, Right ventricular outflow tract reconstruction with decellularized porcine xenografts in patients with congenital heart disease, *J Heart Valve Dis*, 20(3), pp.341-347, 2011.
3. Lop L, Bonetti A, Naso F, Rizzo S, Cagnin S, Bainco R, Lin DC, Martini P, Poser H, Franci P, Lanfranchi G, Busetto R, Spina M, Basso C, Marchini M, Gandgia A, Ortolani F, Gerosa G, Decellularized allogeneic heart valves demonstrate self-regeneration potential after a long-term preclinical evaluation, *PLoS ONE* 9(6), e99593, 2014
4. 岩崎清隆, 組織無細胞化技術による再生医療, 日本機械学会誌, 117(1142), 28-31, 2014年1月
5. Iwasaki K, Ozaki S, Kawai T, Yamaguchi S, Eto M, Ohba Y, Umezu M. Innovative bioreactor technologies produced a completely decellularized and pre-endothelialized functional aortic valve. *Proceedings of the 12th International Conference on Biomedical Engineering*, pp.1A2-07, CD-ROM, ISSN: 1727-1983, ISBN:981-05-4572-X. 1A2-7, Dec. 2005.
6. 岩崎清隆, 吉永卓斗, 山野俊明, 早川知孝, 金子譲, 尾崎重之, 梅津光生, 前十字靭帯再建用のウシ由来無細胞腱の開発, 日本機械学会 2011年次大会, CD-Rom, 東京, 2011年9月
7. 岩崎清隆, 伊藤匡史, 井柵浩貴, 高野和也, 奥田慶也, 岡村昭慶, 加藤義治, 梅津光生, 滅菌済無細胞化ウシ腱を用いたラット膝前十字靭帯再建による再生能と炎症反応評価, 第53回日本人工臓器学会予稿集, p.S-139, 東京, 2015年11月21日
8. 伊藤匡史, 岩崎清隆, 井柵浩貴, 高野和也, 吉本伸之, 加藤義治, 自己治癒能力を引き出す再生促進腱(無細胞化ウシ腱)を用いたラット膝前十字靭帯再建実験による再生評価, 日本整形外科学会雑誌第89巻第8号, p.1722, 富山, 2015年10月23日
9. 高野和也, 伊藤匡史, 井柵浩貴, 岡村昭慶, 奥田慶也, 梅津光生, 加藤義治, 岩崎清隆, 滅菌済み無細胞化ウシ腱を用いたラット膝前十字靭帯再建術後の経時的な細胞浸潤に関する研究, 日本機械学会第28回バイオエンジニアリング講演会論文集, 東京, 2016年1月9日
10. 中村英一, 水田博志, 前十字靭帯損傷の発生機序, 越智光夫編, 膝靭帯手術のすべて, p.46, メジカルビュー, 2013.
11. メディカルバイオニクス(人工臓器)の中期予測と参入企業の徹底分析, p.478, 2014, 矢野経済研究所.
12. Fujisato T, Minatoya K, Yamazaki S, Meng Y, Niwaya K, Kishida A, Nakatani T, Kitamura S. Preparation and Recellularization of Tissue Engineered Bioscaffold for Heart Valve Replacement. *Cardiovascular Regeneration Therapies Using Tissue Engineering Approaches*, pp.83-94, 2005.
13. Kishida A, Funamoto S, Negishi J, Hashimoto Y, Nam K, Kimura T, Fujisato T, Kobayashi H. Tissue engineering with natural tissue matrices. *Advances in Science*

- and Technology,76, pp.125-132, 2010.
14. Mahara A, Morimoto N, Sakuma T, Fujisato T, Yamaoka T, Complete cell killing by applying high hydrostatic pressure for acellular vascular graft preparation, *BioMed Research International*, 379607, 2014.
 15. 岩崎清隆, 堀内勇希, 臼井一晃, 加瀬川均, 梅津光生, ステンレス僧帽弁の流体力学的機能性と耐久性評価のための性能評価試験装置の開発, 第4回ステンレス僧帽弁臨床研究会学術集会, 第4回ステンレス僧帽弁臨床化研究会学術集会抄録集, p.6, 東京, 2015年9月21日
 16. <http://www.aperionbiologics.com/>, accessed on March 10, 2016.
 17. Zaffagnini S, Grassi A, Muccioli MMG, Sarsine DRT, Raggi F, Benzi A, Marcacci M, Anterior cruciate ligament reconstruction with a novel porcine xenograft: the initial Italian experience, *Joints*, 3(2), pp.85-90, 2015.
 18. Tanzil GS, Sadi OA, Ertel W, Lohan A, Decellularized tendon extracellular matrix – A valuable approach for tendon reconstruction, *Cells*, 5, pp.1010-1028, 2012.
 19. Gilbert TW, Sellaro TL, Badylak SF, Decellularization of tissues and organs, *Biomaterials*, 27, pp.3675-3683, 2006.
 20. Badylak SF, the extracellular matrix as a biologic scaffold material, *Biomaterials*, 28, pp.3587-3593, 2007.
 21. Carpo PM, Gilbert TW, Badylak SF, An overview of tissue and all organ decellularization process, *Biomaterials*, 32(12):pp.3233-3243, 2011.
 22. エムディーアイ・ジャパン, 欧米医療デバイス・マーケット情報: 市場規模とメーカー・シェア, 2012
 23. <http://www.autotissue.de/>, accessed on March 10, 2016.
 24. Konertz W, Dohmen PM, Liu J, Beholz S, Dushe S, Posner S, Lembcke A, Erdbrugger W, Hemodynamic characteristics of the matrix P decellularized xenograft for pulmonary valve replacement during the Ross operation, *J Heart Valve Dis*, 14(1), pp. 78-81, 2005.
 25. Dohmen PM, Lembcke A, Holinski S, Mid-term clinical results using a tissue-engineered pulmonary valve to reconstruct the right ventricular outflow tract ruring the Ross procedure, *Ann Thorac Surg*, 84, pp.729-736, 2007.
 26. Dohmen PM, Konertz W, Results with decellularized xenografts, *Cir Res*, 99, p.e10, 2006.
 27. O'Brien MF, Goldstein S, Walsh S, Black KS, Elkins R, Clarke DR, The SynerGraft valve: a new acellular (nonglutaraldehyde-fixed) tissue heart valve for autologous recellularization first experimental studies before clinical implantation, *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 11, pp.194-200, 1999.
 28. Ruzmetov M, Shah JJ, Geiss DM, Fortuna RS, Decellularized versus standard cryopreserved valve allografts for right ventricular outflow tract reconstruction : A single-institution comparison, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 143(3), pp.543-549, 2012.
 29. Heart valve devices market – Global industry size, share, trends, analysis and forecasts 2012 – 2018, Transparency market research.
 30. メディカルバイオニクス (人工臓器) の中期予測と参入企業の徹底分析, p.171, 2014. 矢野経済研究所.
 31. Barrett AM, Craft JA, Replogle WH, Hydrick JM, Barrett GR, Anterior cruciate

- ligament graft failure: a comparison of graft type based on age and tegner activity level, *Am J Sports Med*, 2011;39: 2194-2198.
32. Salmon L, , Russell V, Musgrove T, Pinczewski L, Refshauge K, Incidence and risk factors for graft rupture and contralateral rupture after anterior cruciate ligament reconstruction, *Arthroscopy*, 2005;21(8): 948-957.
 33. Schroven ITJ, Greens ST, Beckers L, Lagrange W, Fabry G, Experience with the Leeds-Keio artificial ligament for anterior cruciate ligament reconstruction, *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 1994;2(4):214-218.
 34. メディカルバイオニクス（人工臓器）の中期予測と参入企業の徹底分析, p.175, 2014. 矢野経済研究所.
 35. 生物由来原料基準, 厚生労働省告示第 375 号, 平成 26 年 9 月 26 日制定
 36. ISO 5840 Cardiovascular implants – Cardiac valve prostheses, 2005
 37. Chen RH, Mitchell RN, Kadner A, Adams DH, Differential galactose $\alpha(1,3)$ galactose expression by porcine cardiac vascular endothelium, *Xenotransplantation*, 6, pp.169-172, 1999.
 38. Kasegawa H, Iwasaki K, Kusunose S, Tatsuta R, Doi T, Yasuda H, Umezu M, Assessment of a novel stentless mitral valve using a pulsatile mitral valve simulator, *J Heart Valve Dis*. 21(1), pp.71-75, 2011.
 39. Kainuma S, Kasegawa H, Miyagawa S, Nishi H, Yaku H, Takanashi S, Hashimoto K, Okada Y, Nakatani S, Umezu M, Daimon T, Sakaguchi T, Toda K, Sawa Y, In vivo assessment of novel stentless valve in the mitral position, *Circ J*, 79, pp.553-559, 2015.
 40. 加瀬川均, 福井寿啓, 高梨秀一郎, 弁形成困難例に対する自己心膜を用いた拡大僧帽弁形成術, *心臓* 46(8),pp.1066-1070, 2014.

4:脱細胞化組織を利用した医療機器(臓器への適用)

慶應義塾大学外科学 (一般・消化器)

八木 洋

1. 概要

臓器内の細胞をすべて洗浄する処理法「脱細胞化」を行って無細胞状態にしたコラーゲン成分からなる外殻「三次元臓器骨格」を医療材料として利用する。

2. 現在の研究状況

(1) 研究機器の一般的な構造、利点、特長

「脱細胞化」処理によって作製した臓器骨格¹は、高分子材料として単一構造でなく、整体由来の構造を保持しているため、使用後短期ですぐに機能を発揮し、長期の使用で整体と同化することで安定した機能を有する可能性がある。

また、容易に適切なサイズに成形可能であり、癌に対する臓器部分切除の際などに必ず生じる臓器切除断面等に合わせたサイズを手術中に被覆・逢着可能である。断面に逢着された臓器骨格は、その内部に残された脈管の立体管腔構造が、切除された臓器断面からの早期の細胞の遊走/生着を促し、脈管構造が先行的に再生される特徴を持つ^{2,3}。この再生された脈管を通じて、実質細胞が細胞親和性の高い細胞外マトリックスからなる本骨格素材内に広範囲に浸潤可能である。

この生体由来臓器骨格の安全性が確認されれば、引き続き内部に各種細胞を充填した機能的臓器としての発展性も期待される。従って、骨格としての体内での構造的安定性・臓器固有の細胞への親和性・手術中に容易に使用できる技術的単純化・複数臓器に共通する評価方法の確立に注視する必要がある。

(2) 現在の進捗状況及び市場規模

A: 国内

1. 進捗状況

国内においては研究開発段階で、臨床応用されているものはない。基礎的技術開発段階である。

2. 市場規模

市場規模は、国内外での開発製品がないため未知数である。ただし対象となり得る患者数は一定の臓器部分切除を行う患者であり、以下のように多くの潜在的対象患者が想定される。従って少なくとも市場規模として100億円以上と算出される。

肝臓：肝臓癌への肝切除／年間数万人規模

腎臓：腎臓癌への腎部分切除／年間1万人規模

膵臓：膵臓癌への尾側膵切除／年間数千人規模

B: 海外

1. 進捗状況

海外においては単純な構造ではすでに多くの先行品が存在しているが、臓器単位での製品はまだ市場に出ておらず、研究開発についても明らかでない。

2. 市場規模

肝癌・腎癌・膵癌の罹患数は米国で約 2 倍。肝癌は発展途上国でその数倍の市場規模と推定される^{4,7}。

3. 臨床でのニーズ

(1) 現時点での治療法とその問題点、対象機器の必要性

各種臓器部分切除後の臓器機能の低下による臓器機能不全は、癌に対する切除適応や安全性に大きく寄与するため、治療成績に重大な影響を与えている⁸。技術的に切除可能でも臓器機能の観点から切除不能となる患者は癌患者全体の 70~80%にのぼると考えられる。しかしながら、失った臓器の機能を完全に回復することは困難であり、再生力の高い肝臓をもってしても、術前状態によっては肝切除治療によって容易に肝不全に陥る危険がある。現在体外循環を主体とする補助療法として、血液透析やインシュリン補助などが行われるが、根本的な臓器機能の補填にはならず、またこれらの補助療法が医療費の高騰に拍車をかけている^{9,10}。本医療機器によって切除後に立体的な足場を提供し、臓器構造・機能の再生が可能となれば、術後の臓器不全リスクの軽減はもとより切除適応が拡大し、ひいては治療成績の向上と医療費の減少につながる事が期待される。

(2) 対象機器に求められる条件

① 基本条件

臓器固有の立体構造と ECM 成分の保持

複数サイズオプションの確保

手術室で容易に開封可能なパッケージ化

体内で長期的に使用可能な滅菌性

人体へ悪影響となる物質の排除（洗浄液など）

外科縫合に耐え、臓器再生に必要な最低 1 ヶ月、体内で形態を維持できる強度

② 不具合対策に関する条件

開封後の組織が極端に脆弱でないこと、また開封後すぐに別のものに交換可能であること

4. 評価すべきと考えられる項目について

(1) 基本的考え方

立体構造を体内に入れ、臓器再生を促す機器であるため、臨床試験に入った場合は組織評価の同意が得られづらく、画像・血液データによる評価となる。

従って、前臨床段階で異種組織移植に対する免疫反応解析による安全性評価と、組織学的な解析による有効性評価を十分に行う必要がある。

立体構造内部については滅菌性の均一性を保つ必要があり、特に立体構造内部の細菌・ウィルス残存の有無に関して厳密に評価する。

細胞への親和性の高さは、培養実験および生体内への留置実験によって、組織学的に明確に示されるべきである。

(2) 実際の評価において検討・留意すべき項目

① 各構成要素

1. 原材料（添加剤等を含む）

原材料となるブタや牛などの素材調達は、問題発生時に追跡ができるトレーサビリティがなされている部材を使用すべきである。臓器摘出の工程は SOP 化され、開示できる状態にあることが望ましい。

脱細胞化処理により安全性が担保されれば、SPF 動物を必ずしも使用する必要はない。しかしながら臓器単位での疾患、例えば材料となる動物の悪性腫瘍への罹患、臓器・種特有のウィルスへの罹患などの可能性は排除されるべきである。

原材料を移動する際に保存するために必要な溶液や試薬等は、保存状態をそのままパッケージ化し、輸送して手術室で開封可能できることを想定しているために医薬品グレードの必要がある。

2. 最終製品

パッケージ化するために、最終製品に添加される薬品は医療グレードの必要がある。また使用時に生物学的な安全性の担保が必要である。

② 各試験段階

1. 前臨床段階

(ア)安全性評価

医療機器として感染性や炎症性がなく、移植試験により腫瘍形成等が確認されないこと。また異種由来の感染が起らないこと。

標準治療時の有害事象プロファイルと一致させ、標準治療時の臨床検査結果に統計学的な有意差を認めないこと。

外科的臓器切除術後の合併症発生率を上昇させないこと。

以下項目の詳細

1. 臓器採取時：一定の汚染を防ぐ措置（滅菌手袋・器具・運搬用コンテナ）
2. 脱細胞化使用薬剤の明示
3. 脱細胞化作業環境の整備（汚染を回避可能な環境）
4. 滅菌洗浄方法の明示
5. 滅菌処理後の保存方法・保存期間の明示
6. 残存 DNA 解析
7. 動物体内への移植と 3 ヶ月後までの観察で合併症の有無を明示
8. 異なる動物種から異なる動物種への体内への移植の免疫的反応の評価

(イ)有効性・性能評価

既存製品もしくは非使用時よりも優位な効果が示されること。

手術後経過に対する改善効果が測定可能な客観的方法で示されること。

臓器特有の機能を測定可能な血漿マーカーを用い、非使用時と比較して術後の改善効果が示されること。

以下項目の詳細

1. 電子顕微鏡解析による表面／内部構造の明示
2. 動物体内への移植と3ヶ月後までの肉眼的・組織評価で臓器再生、細胞浸潤、組織構造再生を明示
3. 一定の脈管構造の再生・臓器固有細胞の浸潤と炎症性細胞浸潤の程度、骨格構造の変化・状態を示す

(ツ)品質評価

1. 表面・内部を含めた電子顕微鏡解析による内部構造の明示（基準となる写真を提示¹¹⁾
2. 残存DNA量基準をクリアする¹²⁾
3. 免疫染色による構成タンパクの明示（基準となる写真を提示 Collagen, Laminin, Fibronectin¹³⁾
4. 生体内で吸収される速度の提示（基準となる日数を明示¹⁴⁾

2. 臨床試験段階

(ア)試験方法

リスクの少ない通常の臓器部分切除後患者を対象に、脱細胞化部分臓器を術中に逢着する。

(イ)安全性評価

1. 臓器採取の工程のSOP化が完了しているか
2. ヒトであれば献体の病歴明示
3. 保存方法（滅菌容器・4℃）の明示と保存後の一部組織（表面・内部）培養による汚染評価
4. 組織内部のウイルス残存について、可能な限り検索
5. 手術室への運搬方法と開封方法の明示（滅菌容器のままで運搬）
6. 術後の発熱、出血、膿瘍形成の有無、炎症所見、臓器機能の悪化の有無を画像・血液データ・臨床症状から経時的に評価

(ウ)有効性評価

術後の臓器特有の血漿マーカーを指標とした機能の改善、合併症の有無を画像・血液データ・臨床症状から経時的に評価し、従来の非使用時の経過と比較して、改善効果を明らかにする。

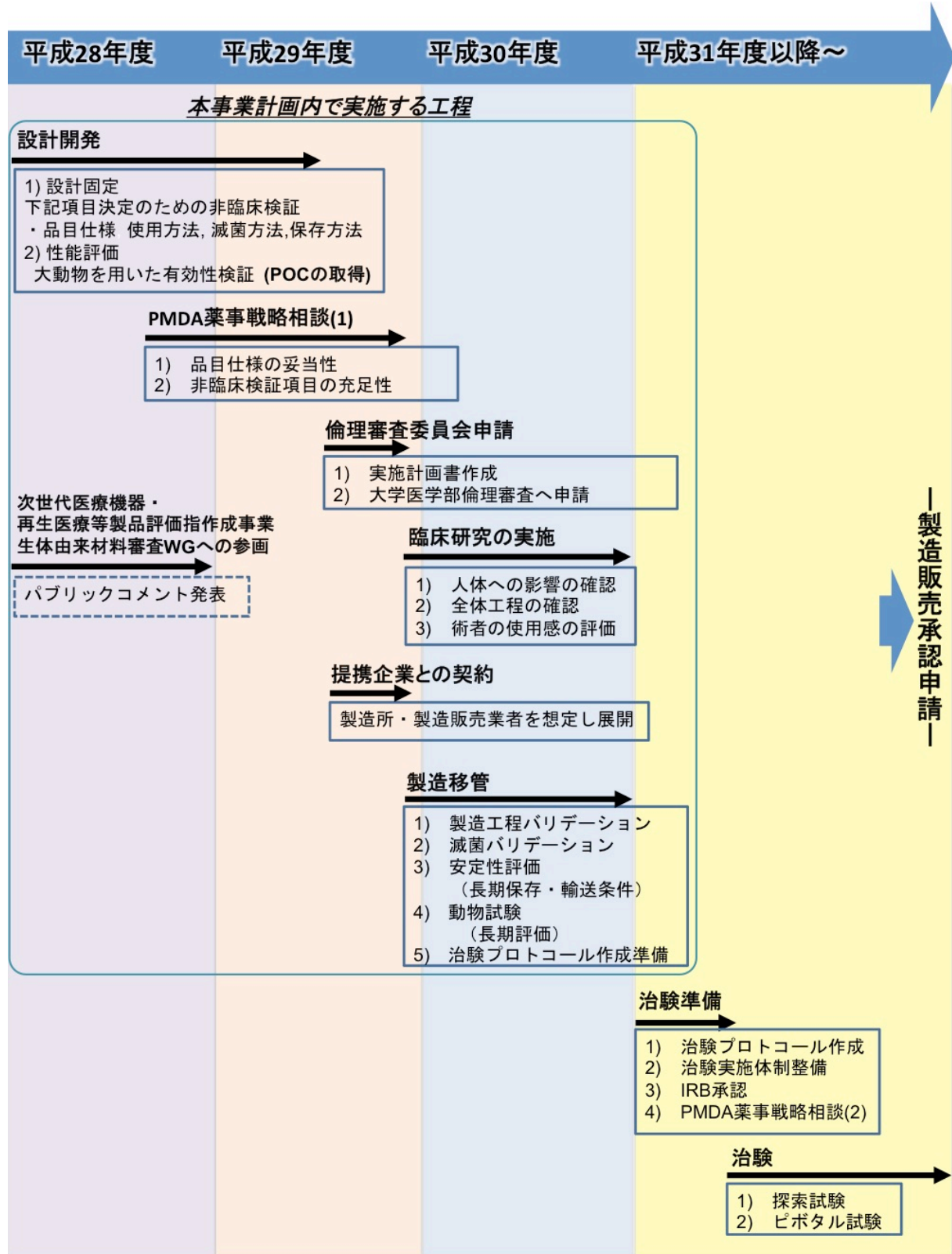
(エ)その他問題点（倫理的側面等）の評価

動物組織を移植した場合の免疫学的反応について、画像・血液データ・臨床症状から経時的に評価

ヒト臓器由来の場合、献体提供家族への十分な承諾。

5. 今後の展望・要望

現在検討している肝臓脱細胞化組織の実用化工程



6. 参考文献

1. Yagi H, Fukumitsu K, Fukuda K, et al. Human-scale whole-organ bioengineering for liver transplantation: a regenerative medicine approach. *Cell transplantation*. 2013;22(2):231-242.
2. Yagi H. Special issue "Organ replacement approaches". *Organogenesis*. 2014;10(2):194-195.
3. Uygun BE, Soto-Gutierrez A, Yagi H, et al. Organ reengineering through development of a transplantable recellularized liver graft using decellularized liver matrix. *Nature medicine*. 2010;16(7):814-820.
4. Orlando G, Stratta RJ, Light J. Pancreas transplantation for type 2 diabetes mellitus. *Current opinion in organ transplantation*. 2011;16(1):110-115.
5. Crook ED. The role of hypertension, obesity, and diabetes in causing renal vascular disease. *The American journal of the medical sciences*. 1999;317(3):183-188.
6. Chen CL, Fan ST, Lee SG, Makuuchi M, Tanaka K. Living-donor liver transplantation: 12 years of experience in Asia. *Transplantation*. 2003;75(3 Suppl):S6-11.
7. Kaihara S, Kiuchi T, Ueda M, et al. Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation*. 2003;75(3 Suppl):S37-40.
8. Rozga J, Podesta L, LePage E, et al. Control of cerebral oedema by total hepatectomy and extracorporeal liver support in fulminant hepatic failure. *Lancet*. 1993;342(8876):898-899.
9. Pyzdrowski KL, Kendall DM, Halter JB, Nakhleh RE, Sutherland DE, Robertson RP. Preserved insulin secretion and insulin independence in recipients of islet autografts. *The New England journal of medicine*. 1992;327(4):220-226.
10. Stutchfield BM, Simpson K, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *The British journal of surgery*. 2011;98(5):623-631.
11. Badylak SF. The extracellular matrix as a biologic scaffold material. *Biomaterials*. 2007;28(25):3587-3593.
12. Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*. 2011;32(12):3233-3243.
13. Barnes CA, Brison J, Michel R, et al. The surface molecular functionality of decellularized extracellular matrices. *Biomaterials*. 2011;32(1):137-143.
14. Gilbert TW, Stewart-Akers AM, Badylak SF. A quantitative method for evaluating the degradation of biologic scaffold materials. *Biomaterials*. 2007;28(2):147-150.

5: コラーゲン等を使用(再構成)した医療機器

大阪大学大学院医学系研究科
健康スポーツ科学講座 スポーツ医学
中田 研

1. 概要

コラーゲンは、脊椎動物の皮膚、骨、靭帯、腱、軟骨などの細胞外マトリックスを構成するタンパク質であり、生体内に数多くある細胞外マトリックス蛋白の中でも最も多いタンパク質である。コラーゲンは、アルファ鎖と呼ばれるポリペプチド鎖が3本集まって三重螺旋構造をもつ部分と、その両端（N末端とC末端）に球状ドメイン（テロペプチド）を持つ構造である（図1）。N末端とC末端のテロペプチドを除いた三重螺旋構造部分のアミノ酸配列は動物種間での相同性が高いため異種間での抗原性が低く、ウシやブタなどの皮膚や腱、軟骨や骨などを原料としてコラーゲンを抽出し、それをもとに生体由来材料としたコラーゲン製品の医療機器・再生医療等製品を開発できる可能性がある。

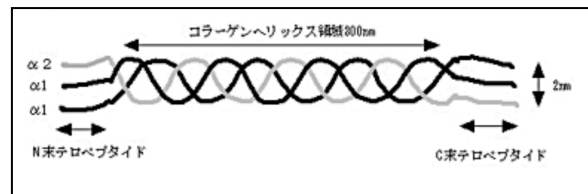


図1. コラーゲン（I型）の分子構造

コラーゲン製品は、一般的には組織の補填、置換として移植または埋植して用いられ、移植後は宿主に適合したのちに組織のリモデリング（再構築）の過程で他の細胞外マトリックスと同様に分解、吸収される。つまり、移植後には細胞の足場となりその部位に生着するが、リモデリングを受けて、徐々に元の周囲組織と同化、置換される。組織のリモデリングにかかる時間は部位によって異なると考えられるが、数週間から数ヶ月の比較的早いものから、数年、またはそれ以上にわたる非常にゆっくりしたものまで多様である。

従来から、同種、または、異種のコラーゲン製品として皮膚、硬膜、靭帯などの材料が用いられてきたが、抗原性、病原体の除去、生体力学的強度、細胞生着性、組織としての生着性、体内での分解吸収などの観点からの安全性、有効性の評価が必要である。さらに、今後、幹細胞などとともに細胞の足場となる細胞外マトリックスとして再生医療等製品に用いられる可能性もあり、これらを含む評価指標を検討する意義がある。

コラーゲンをを用いた医療機器は、すでに、歯科領域で歯周病での骨欠損に対して綿状のコラーゲン製品を補填して組織修復を誘導する医療機器（吸収性 GRT 膜）や、止血困難な部位でシート状のコラーゲンをを用いて血小板作用により止血効果をねらう製品（タココンブ）や、軟骨細胞移植での培養中の細胞足場素材として再生医療等製品（自家培養軟骨）として用いられている。本稿では、2015年に先進医療Bとして公示され臨床研究に用いられる医療機器である強度のあるスポンジ状のコラーゲン半月板補填材の開発と PMDA との審議などの過程で議論のあった評価をもとに、コラーゲン製品医療機器・再生医療等製品の評価指標につき検討する。

2. 現在の研究状況

(1) 研究機器の一般的な構造、利点、特長

コラーゲン製品による医療機器・再生医療等製品で考えられる一般的な構造は、コラーゲ

ンからなる膠原線維をもとに、細胞外マトリックスとしての scaffold としての構造をもつものが考えられる。細胞が浸潤できる空間（ポア）をもち、ある程度の生体力学的強度があり、縫合や縫着により組織を補強、修復、補填して組織の機能的な回復をめざして用いられることが想定される。構造的には、今後さらに、コラーゲン原材料を加工して、様々な構造を持つものが開発される可能性がある。コラーゲン製品の性状および形状としては、ゲル状、スポンジ状、シート状、紐状、テープ状や、今後、様々な三次元形状を持つものなどが開発されると考えられる。これらの性状や形状の違いは、原材料部位、コラーゲン抽出方法、コラーゲン濃度、分子間架橋の違いなどにより調整される。

このようなコラーゲン由来生体材料製品の利点、特長は、現状では、コラーゲンからなる膠原線維の細胞足場としての利用である。ゲル状として、組織の補填や、綿状で組織の間隙を補填して止血効果や組織誘導、および、ポア構造による細胞浸潤性、吸収分解性などが、コラーゲン製品としての生体由来材料医療機器の特長、利点と考えられる。今後さらに、コラーゲンを原料に様々な加工を施して、細胞の足場のみならず、成長因子やその他の生理活性物質などの貯蔵、放出を期待するものや、一定の生体力学的強度を持たせるもの、生体形状を持たせる利点などが利用される可能性がある。

(2) 現在の進捗状況及び市場規模

すでにコラーゲン由来材料の臨床実用化された製品には以下のものがある。

- 1) 歯周病等での骨欠損への組織再生誘導 (GTR) 膜
- 2) 軟組織の陥凹部補正修復用注入材
- 3) 自家軟骨細胞移植での細胞培養足場素材 (図2)



図2. アテロコラーゲンをを用いた自家培養軟骨の再生医療製品例

(自家培養軟骨ジャック® 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング)

A: 国内

- 1) GTR 膜：歯周病等の歯科領域での骨欠損への組織再生誘導で、今後、市場拡大する可能性がある。
- 2) 軟組織陥凹部修復注入材：皮膚科、美容外科、再建外科領域での皮膚の陥凹や皮下組織の欠損などに用いられてきた。
- 3) 自家軟骨細胞移植：膝関節軟骨の欠損に対する自家軟骨細胞を用いた再生医療であり、培養にアテロコラーゲンゲルとともに三次元培養を行なうことにより細胞とコラーゲン由来之細胞外マトリックスを用いた治療が、平成25年4月から保険適用として実用化されている。
- 4) 半月板補填：半月板損傷による手術件数は、厚労省白書によると年間3万例の手術症例があり、日本関節鏡膝関節スポーツ整形外科学会 (JOKSAS) の学会調査にて年間1万5千例程度の膝関節鏡手術のうち、最大の頻度で約半数が半月板手術であった。現在の半月板損傷の手術3万例のうち、5-10%程度の1500-3000例程度が半月板補填術の適応になる可能性がある。現時点では、欠損のある半月板損傷の修復術に対する半月板補填の治療がないため、正確には症例数と市場規模は不明である。

B: 海外

半月板補填：欧米で、半月板手術は、それぞれ、欧州で年間数十万例、米国で年間百万例

とされているが、それらに対し10%程度は、半月板補填の適応があると推測される。

3. 臨床でのニーズ

(1) 適応疾患と対象患者数（国内外）

臨床ですでに実用化されている製品や研究開発中の適応疾患、および、使用例数概数は、以下である。

- 1) GTR 膜：歯周病等での骨欠損への組織再生誘導（未調査）
- 2) 軟組織陥凹部修復注入材：皮下軟部組織の陥凹 10年間で1万例以上
- 3) 自家軟骨細胞移植：関節軟骨欠損 年間100例程度
- 4) 半月板補填：欠損のある半月板損傷 年間100-1000例程度

以下は、アテロコラーゲンを用いた「コラーゲン半月板補填材」研究開発例にて解説する。

(2) 現時点での半月板損傷の治療法とその問題点、対象機器の必要性

[半月板損傷の症状と治療法の問題点]

半月板損傷は、スポーツ活動や日常生活動作によって生じ、10歳台から中高齢者まで広く頻度高くみられ、膝関節の疼痛とひっかかりなどの機械的症状を引き起こす。半月板は線維軟骨であり、血行に乏しく、自己修復能が低いため、治療は困難なことが多い（図3）。

半月板損傷が軽度の場合には、保存治療として活動性の制限や疼痛に対する鎮痛薬の薬物治療が行われるが、薬物治療は疼痛に対する対症療法であり、半月板修復に対する薬剤は現時点ではない。保存治療に抵抗する場合には外科治療が行われ、ひっかかり症状の原因となっている半月板損傷部分の治癒が困難であると考えられる場合には、その部分を含む半月板の切除術が行われる。一方、損傷部に血行があり、治癒が見込まれる場合には半月板縫合術が行われる。しかし、現時点では、外科治療症例の半数以上が半月板切除術であり、半月板切除術により関節疼痛は一時的に緩和するが、半月板機能を喪失するため、経年的には関節軟骨障害から変形性関節症を続発するため治療上の問題点である。

半月板切除術後や、さらに、半月板損傷が高度な場合には半月板組織の部分的な欠損を生じる場合もあり、欠損に対する半月板組織を補填して機能できる治療法が現時点でないことが問題点である。

[対象機器の必要性]

半月板の欠損は、若年者から中高齢者まで広くみられ、経年的に関節軟骨障害を来して膝関節変形性関節症を続発して、要介護要支援の最大の要因である運動器障害を起こすが、現在有効な治療法がないため、半月板を補填して治癒を得る医療機器の開発と実用化は喫緊の課題である。半月板は主にコラーゲンからなる細胞外マトリックスを多く含む線維軟骨組織であるので、生体力学的強度のあるコラーゲン半月板補填材にて補填することより、生体力学的修復と同時に細胞が欠損部に浸潤して組織修復を行う細胞足場として機能する医療機器が必要となる。我々は、コラーゲン由来の半月板補填材である「コラーゲン半月板補填材」を開発し、基礎研究から臨床実用化研究を行っている（図4）。

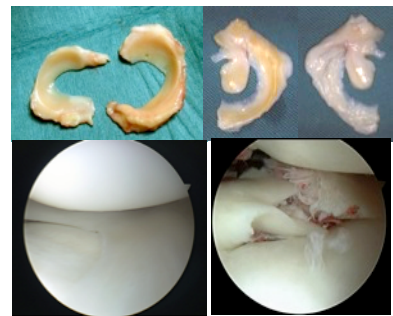
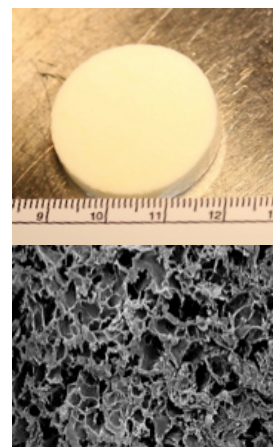


図3. 半月板の正常例と損傷例

(3) 「コラーゲン半月板補填材」に求められる条件

① 基本条件

- 1) ウシ真皮由来蛋白であり，抗原性，感染性に対する安全性が必要である。
- 2) 半月板と同程度の生体力学的特性が望ましい。
- 3) 周囲健全部組織との生着性があり，細胞が浸潤できる足場環境が望ましい。



② 安全性、有効性、品質に関する条件

1) 安全性

基本的には医療機器 GLP に準拠する

1-1) 機器の安全性を裏付ける試験

以下の特性などから，必要な安全性についての検討が必要である。

物理学的，科学的特性

電気的安全性および電磁両立性

生物学的安全性

細胞毒性，感作性，刺激性・皮内反応，急性全身性毒性，

亜急性全身毒性，遺伝毒性，発熱性物質，エンドトキシン，埋植放射線に関する安全性

機械的安全性

安定性および耐久性

生体由来材料としての由来種，原材料

自家と他家（同種），異種の違いは，免疫応答性，感染リスクなどの観点から重要であり，区別されて検討すべきである。

1-2) 滅菌性（滅菌方法とその保証）

細菌，ウイルス，プリオン等の有無を証明する必要があるかどうかを説明することが求められる。

滅菌方法は，基本的には従来 of 医薬品，医療機器に準じるが，生体材料特有の課題として，滅菌方法（ガンマ線照射など）による組織変化（構造的，力学的，生体親和性）について明らかにする必要があると考える。

1-3) 物理学的強度

対象疾患によっては，有効性とも関連する。「コラーゲン半月板補填材」の場合は，半月板と同等程度の生体力学的特性を製品の特徴とする。以下の指標などが示されることを考慮する必要がある。

生体力学的特性（Stress-Strain curve 応力歪み曲線）

最大破断強度

力学的測定方法の根拠

生体材料を適応する組織，器官により，求められる力学的特性や強度が異なると考えられる。また，測定する方法そのものが，安全性に対してどのような

図 4. コラーゲン半月板補填材

意味、意義があるのかの根拠などを説明できる必要があると考える。

1-4) 先行類似品の有無，承認状況，先行品との差異，海外での承認状況

先行類似品の有無により，省略できる評価項目や，差異のみを評価すればよいということがあり得ると考える。

2) 有効性

半月板治療の効果の機序について示されることが必要である。

効能・効果の証明方法

非臨床試験を経て臨床実用化されるが，コラーゲン由来生体材料であれば以下の課題がある。

- 非臨床動物試験での効果の判定方法とその根拠
- 非臨床動物試験や大動物試験での疾患モデルとしての限界
- 動物試験でのヒト評価の推定の限界
- ヒト治療例での手術適応
- ヒトでの評価方法と判断基準，その根拠

「コラーゲン半月板補填材」開発において課題として以下の点などが検討された。

- 1) 臨床を模倣した動物モデルでの評価
- 2) 細胞浸潤の速度
- 3) 浸潤した細胞の種類，分化状態
- 4) 組織修復の過程
- 5) 移植に適した大きさ，面積，体積等，
- 6) 残存組織との接触の様式，比率
- 7) 長期成績をみる必要性の有無，どの時点で判断すべきか。その根拠

3) 品質評価

基本的には，以下に関する検討を必要とする。

- 1) 医療機器の GLP による各種試験
 - 安定性・耐久性試験
 - 生物学的安全性試験
 - 機械的安全性試験
 - 性能試験
 - 機器の作用機序を裏付ける試験
 - 機器の使用方法を裏付ける試験
- 2) 原材料の主成分，それ以外に考えられる原材料物質
- 3) 実使用条件の考慮
 - 生体材料を移植または縫合の方法
 - 移植または縫合時の外科的操作による影響
 - 生体内に移植または縫合後の引っ張り，磨耗，剥離等の影響

③ 不具合対策に関する条件

コラーゲン由来生体材料として，以下の点が考慮されて検討されることが必要であると考

える。

- ・不具合をどのようにして評価するか？ その評価方法について、あらかじめ検討されて示されていること。
- ・再度取り出し可能かどうか。
- ・取り出すことにより、通常治療への転換が可能かどうか。
- ・再補填または再移植が可能かどうか

4. 評価すべきと考えられる項目について

(1) 基本的考え方

- 1) 原材料の同定，安全性
- 2) 加工過程での安全性，均一性
- 3) 製品の安全性（物理学的，生物学的安全性，機械的安全性，安定性，耐久性）
- 4) 生体力学的特性（必要あれば）
- 5) 製品の有効性（ヒトでの臨床評価方法と，その根拠）

(2) 実際の評価において検討・留意すべき項目

① 各構成要素

- 1) 原材料（添加剤等を含む）
ウシ個体のトレーサビリティ，個体および採取組織感染の有無，
エンドトキシン等の有害物質の有無
- 2) 最終製品
 - 1) 効能・効果の証明方法
大動物試験での限界
手術適応
ヒトでの評価方法と判断基準，その根拠
 - 2) 臨床を模倣した動物モデルでの評価
 - 3) 細胞浸潤の速度
 - 4) 浸潤した細胞の種類，分化状態
 - 5) 組織修復の過程
 - 6) 移植に適した大きさ，面積，体積等，
 - 7) 残存組織との接触の様式，比率
 - 8) 長期成績をみる必要性の有無，どの時点で判断すべきか，その根拠

② 各試験段階

先行類似品の有無により，省略できる評価項目や，差異のみを評価すればよいということがあり得ると考える。コラーゲン由来材料は，今後，各疾患に対して用いられる可能性があるが，すでに用いられている原材料が評価されている場合には，それ以外の原材料物質についてや，製造過程の差分などについての検討を行うことで，評価の合理的な簡略化，迅速化が可能であり，早期の実用化につながると考えられる。

1) 前臨床段階

(ア) 安全性評価

先の3. ②1) で述べたが、特に、生物学的安全性、物理学的、科学的特性、機械的安全性、安定性および耐久性などの評価が必要である。コラーゲン由来材料の場合は、コラーゲンの製造方法で、異種の動物種由来などでの安全性の検討や、滅菌方法、滅菌による組織の生体力学的特性の変化、構造の変化などの検討も必要である。

(イ) 有効性評価、性能評価

前臨床試験での有効性、性能評価は、ヒトでの有効性を証明するためのモデルとしての同質性、差異などを十分に考慮して、有効性評価としては限定的であると考えerる必要がある。一方で、ヒトでは得られにくい評価も可能であり、例えば、移植後の時間経過による組織の変化の病的検索や、生体力学的評価は、ヒトでは非常に困難であるが、前臨床動物試験でのみ可能である。

2) 臨床試験段階

(ア) 試験方法

コラーゲン由来生体材料では、臨床試験として用いられる場合に、安全性、有効性の判定の試験方法として、対照群をおいての比較試験が可能かどうかをまず検討する必要がある。組織の補填として、移植後に生着して細胞が浸潤したのちにリモデリング（改変）をうけて、組織の吸収分解、置換を想定する場合には、同じ条件の対照群は得られにくい事が多いため、どのような試験方法を行うべきかは、慎重に検討する必要がある。PMDA との薬事戦略相談などを通じて検討する必要があるが、学術的な高いレベルのエビデンスとしては、当然、従来治療としての対照群をもつ比較試験が望ましい。

(イ) 安全性評価

臨床試験では、安全性評価の方法、時期、判断基準を定めておく必要がある。「コラーゲン半月板補填材」開発研究では、ヒト臨床研究にあたり、FIH での実施後の最初の5例の術後2ヶ月の安全性評価を中間評価として行い、それ以降の臨床研究の実施の可否の判断を、外部評価委員にて実施することとしている。

(ウ) 有効性評価

有効性評価を、どの臨床指標を用いて評価するのか、その妥当性ととも示されなければならない。「コラーゲン半月板補填材」開発研究の場合は、安全性評価を行う外部評価委員による中間評価ののちに、安全性試験を行った症例も含めて35例を、術後6ヶ月での関節鏡検査と、その後も経過観察して有効性を評価している。

(エ) その他問題点（倫理的側面等）の評価

倫理的側面として、臨床試験として必要な対象症例数や年齢、説明文書、説明内容、補償保険などの問題がある。「コラーゲン半月板補填材」開発研究では、安全性、有効性を評価できる生物学的統計学上必要症例数と、できるだけ少ない症例で科学的に判定できるのが倫理上も望ましいとの観点から、当初の5例で安全士評価、残りの症例を含めて35例で有効性を含めた評価を行うこととしている。

5. 今後の展望・要望

コラーゲン由来生体材料医療機器・再生医療等製品は、今後、幹細胞や iPS 細胞など細

胞治療での再生医療の発展とともに、細胞外マトリックスを用いた治療として、ますます注目され、実用化にむかった研究開発が進展し拡大することが見込まれる。結合組織としての強度や構造を持つという特徴のみならず、細胞や生理活性物質を含んだ複合素材としての製品も、さらに開発が進むと考えられる。安全性、有効性に関わる評価指標が示される事により、人類にとって有用な材料が適切に利用できることにより、世界の医学、医療の人類への貢献とともに、経済、社会への効果は非常に大きい。特に我が国においては、コラーゲンの精製に伝統的に優れた技術の蓄積と臨床応用の実績があり、この分野での世界での先進性も高く、今後、精力的に推進していくべき分野と考える。

「コラーゲン半月板補填材」研究開発では、2014年6月に学内の医学倫理委員会にて臨床研究の実施の承認を受け、2015年7月に厚労省先進医療(B)での公示をうけ、臨床研究を開始している。FIHを2016年2月にエントリー、実施し、今後、最初の5例を術後2ヶ月での観察による安全性評価を行い、その後の臨床研究継続の可否判断のうえ、残りを含めて35症例の臨床研究を実施する予定である。並行して、企業治験の準備をおこなって、治験プロトコール作成を行い、できるだけ早期に企業治験を開始する計画である。

6. 参考文献

1. Makris EA, Hadidi P, Athanasiou KA. The Knee Meniscus: Structure-Function, Pathophysiology, Current Repair Techniques, and Prospects for Regeneration. *Biomaterials*. 2011;32(30): 7411-31. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.06.037.
2. 中田研：結合組織と関節の構造と機能 第12章 免疫関連疾患 内科学(第2版)、文光堂, 2157-2161, 2003
3. Nakata K, Shino K, Hamada M, Mae T, Miyama T, Shinjo H et al. Human Meniscus Cell: Characterization of the Primary Culture and Use for Tissue Engineering. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;391(Suppl): S208-18.
4. Nakata K, Shino K, Kanamoto T, Mae T, Yamada Y, Amano H, Nakamura N, Horibe S, Yoshikawa H: New technique of arthroscopic meniscus repair in radial tears. In *Sports Injuries - Prevention, Diagnosis, Treatment and Rehabilitation* (Doral M. N Eds) Springer-Verlag, New York 305-311 2012
5. 中田研, 室井悠里, 大坪英則, 岩橋武彦, 田中 美成, 鈴木智之, 天野大, 中村憲正, 菅本一臣, 吉川秀樹：半月板の再生医療：臨床応用への関門 日本整形外科学会誌 82:647-653, 2008
6. 中田 研 膝半月板損傷診療マニュアル 編集 中田 研 MB Orthopaedics 全日本病院出版会 26:13 1 2013
7. 中田 研, 前 達雄, 米谷泰一, 吉川秀樹 半月板修復(縫合)術：半月板単独損傷 臨床スポーツ医学 30 臨時増刊号 137-142, 2013
8. Amano H, Iwahashi T, Suzuki T, Mae T, Nakamura N, Sugamoto K et al. Analysis of Displacement and Deformation of the Medial Meniscus with a Horizontal Tear Using a Three-Dimensional Computer Model. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23(4): 1153-60. doi:10.1007/s00167-014-2931-7.
9. Shimomura K, Kanamoto T, Kita K, Akamine Y, Nakamura N, Mae T, Yoshikawa H, Nakata K. Cyclic compressive loading on 3D tissue of human synovial fibroblasts upregulates prostaglandin E2 via COX-2 production without IL-1 β and TNF- α . *Bone Joint Res*. 3(9):280-8 doi 10.1302/2046-3758.39.2000287 2014

6:乾燥羊膜を利用した医療機器

国立大学法人富山大学 理事・副学長 二階堂 敏雄

1. 概要

妊婦の分娩時に廃棄され、胎盤に付着する羊膜には血管がなく、炎症を抑えたり、傷を治す作用、優れた保水性などがあり、さらに移植後の拒絶反応がほとんどない。このような性質を持つ羊膜は、薄い透明な膜の特徴から眼表面の移植に非常に有用な材料であり、我が国でも眼科領域で生羊膜（凍結）が先進医療を経て承認された。

しかし、凍結生羊膜を確保するためには、倫理的配慮や、低温（ -80°C ）保存設備が必要であり、しかも保存設備が整った羊膜バンクを有する一部の大学病院でしか治療ができない。また緊急の手術や保存性・解凍時の結露など課題も多く、安定した品質を確保し尚且つ簡便に使用できる羊膜の製品化が求められている。

我々は、取扱い保存が容易な羊膜乾燥技術を確立して、より良い医療機器の開発を目指す。

2. 現在の研究状況

(1) 研究機器の一般的な構造、利点、特長

乾燥羊膜は、ヒトの生羊膜の細胞組織を破壊することなく乾燥処理して得た乾燥羊膜であって、無菌状態の乾燥大気中で長期保存できるように脱水乾燥されている。更に水又は緩衝液に浸漬して再水和した際、生羊膜と同様の、上皮、基底膜及び結合組織が保持されているが、死細胞による組織であることを特徴とする。他のヒト由来膜、コラーゲン等合成膜及び細胞由来膜と比較して、厚みを求める修復には不向きだが、抗炎症作用、高い手術相組織再生作用、保水性、拒絶反応がほとんどないなどの利点を有す。

(2) 現在の進捗状況及び市場規模

現時点では国内の眼科難治性表面疾患が主な治療対象となる。

眼科の難治性表面疾患の患者数から乾燥羊膜の市場規模は、16.8 億円と推定される。

しかし、米国では我々の乾燥羊膜より品質で劣る凍結乾燥羊膜でも、眼科だけでなく重度の熱傷や糖尿病に伴う足損傷の治療になどの保護材（ $6\text{cm}^2:800\text{F}_r$ ）として利用されており、トップメーカーの売り上げが 200 億円/年（MiMedx 社：2015 年）まで急成長しており、その他数社の売り上げも含めると、2年後には 1000 億円を超える市場規模になると予想されている。さらに外科手術の保護材料などにも適応が拡大しており、米国だけで数千億円まで市場規模が拡大すると推測される。

我が国でも、脳神経外科・耳鼻咽喉科・歯科口腔外科でも有用性を確認（臨床研究）しており数百億円規模の市場が期待される。

(3) 現在の進捗状況

A：国内

乾燥羊膜は、クラス IV の新規医療機器に分類され、治験等のデータが必須となっており動物での安全性・有効性・品質規格の確認中のため、数年後からの治験（症例数？）を経なければ上市できない現状である。

B：海外（米国）

羊膜は、化学的処理をしない乾燥羊膜のように移植用組織（361HCT/P に該当）として流通している場合があり、その場合、医療機器規制とは異なる規制が適用されている。この場合、例えば、FDA が CFR1271 に準じた製造設備・方法の調査をしており、安全性基準の遵守が必須となっている。

一方、凍結羊膜を利用した創傷被覆材といったものが医療機器として流通しており、医療機器規制が適用されている。

3. 臨床でのニーズ

(1) 適応疾患と対象患者数（国内外）

眼科領域の羊膜適応疾患

難治性眼表面疾患（翼状片、周辺部角膜潰瘍、水疱性角膜症、細菌性角膜炎、アトピー性角結膜炎、遺伝性角膜疾患、スティーブンス症候群など角膜疾患全般）

国内患者数

国内：翼状片患者数：1万4千人/年

スティーブンス症候群患者数 100～600人/年

難治性眼表面疾患全体：4万2千人/年

※米国 難治性眼表面疾患全体：12万6千人/年（米国市場調査データ 2008年）

(2) 現時点での治療法とその問題点、対象機器の必要性

コラーゲンシート等多くの素材が検討されているが、現時点では、羊膜の有用性が高く凍結生羊膜をわずかに使用されている。しかし、凍結生羊膜は安全性の確保が難しく、利便性・汎用性・安定性などの難題を抱えている。今後他の分野での活用も含めて汎用性の高い乾燥羊膜の製品化が望まれている。

(3) 対象機器に求められる条件

羊膜の特性を保持しながら、安全性が担保されている。

4. 評価すべき項目に関する考え方及び検討状況

(1) 検討的考え方

凍結生羊膜の有用性が認められており、開発品は、凍結生羊膜の有用性を保持しつつ原材料のバラツキを視野に入れた臨床上許容できる品質管理規格を設定し、クラス IV の医療機器として物理的、化学的試験を実施後、治験を経て承認を目指す。

(2) 安全性及び有効性の指標候補

薬事法 42 条及び薬事法に基づくヒト細胞組織原料基準に遵守した羊膜収集方法から始まり、物理的、科学的試験を検証した後、「医療機器の製造販売申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」（平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発 0301 第 20 号通知）に準じた動物試験を検証後、治験を実施し承認申請を目指す。

① 各構成要素

1. 原材料

羊膜収集には、薬事法 42 条及び薬事法に基づくヒト細胞組織原料基準を遵守し、適格性基準、書面による同意及び採取後の血液検査（ウインドピリオド）が必要で

ある。

2. 最終製品

材料のバラツキがあるにもかかわらず、臨床上の許容範囲の設定を要求されるため、品質管理基準設定根拠の設定が難しく、設定根拠を含めて検討を要す。

② 各試験段階

1. 前臨床段階

(ア) 安全性評価

生物学的安全性評価項目として、細胞毒性試験、感作性試験、刺激性/皮内反応試験、亜急性全身毒性試験及び遺伝毒性試験等が必要となる。

(イ) 有効性評価、性能評価

眼科領域で最も症例の多い翼状片モデル動物がいないため、正常なウサギにて眼球上皮切除群と切除後羊膜治療群との比較試験を実施する。

(ウ) 品質評価

眼科で使用の場合、外観試験、厚さ試験、強度試験、弾性率試験、透明性試験を実施し、その他確認項目として、羊膜断面、サイトカイン等残留試験を実施する。

2. 臨床試験段階

(ア) 試験方法

先進医療 B にて、GCP 準拠の再発翼状片 20 例の医師主導試験を実施後、治験（症例数未定）を実施する。

(イ) 安全性評価

48 週目までのまでの各種検査値異常を含む有害事象の有無（頻度）及びその程度とする。

(ウ) 有効性評価

「48 週時の再発の有無」とする。再発の有無の判定は、細隙灯顕微鏡検査にて角膜輪部に侵入を再発ありと定義する。

副次評価項目として視力、眼圧等を評価する。

(エ) その他問題点（倫理的側面等）の評価

薬事法 42 条及び薬事法に基づくヒト細胞組織原料基準では、羊膜も無償での提供が必須であり、無償でも廃棄している羊膜を医療に生かせるのであれば同意が得られやすい。しかし、献血等で規定された 3 か月後の血液検査（ウインドピリオド）は同意が得られにくい。ヒト由来原料でも妊娠中の血液検査、母子感染の予防さらに適合性基準など十分にウイルス感染がないことを確認しており、全てのヒト由来原料にウインドピリオドチェックを義務づける必要について検討が必要である。

5. 今後の展望・要望

わが国では、羊膜製品は

①治験が必要な新規の高度管理医療機器（クラスⅣ）に分類され、非臨床試験、臨床研究を経て治験による安全性と有効性評価を求められるため長い年月と高額のコストが必要となる。我が国の細胞のない組織に関する評価には、臨床研究データの活用と治験による安全性の確認された段階にて条件付き承認し、その後の製造販売後に有効性を評価すべきである。

さらに、他国の規制当局との連携を密にして、妥当な判断基準を採用できるよう考慮すべきである。

②生体由来原料基準を3か月以上前より感染の有無を確認しているドナーと入手時の血液検査の原料のウインドピリオド期間を一律3ヶ月に設定している。

羊膜の場合、わが国の医療技術の進歩により母子感染の防止のためウイルス感染の有無を十分に確認しており、ウインドピリオドの必要性を議論すべきである。どうしても産後の血液検査が必要であれば、1か月後の血液検査にてウイルス検査の方が妥当である。

③生体材料は、ドナーの体形によりサイズに違いが生じるため、医療機器として一律に規格設定しようとした場合矛盾が生じる。さらに、被験者が求めるサイズも異なるため、重さ・体積・サイズを表示（バラツキを考慮）することにより個々の患者に合わせた製品を医療関係者が選択できる規格幅を大きくした製品として一律に販売できる方法が望まれる。

6. 参考文献

1. Toda A, Okabe M, Yoshida T, Nikaido T. 2007. The Potential of Amniotic Membrane/Amnion-Derived Cells for Regeneration of Various Tissue. *J Pharmacol Sci* 105:215-228.
2. Kitagawa K, Yanagisawa S, Watanabe K, Yunoki T, Hayashi A, Okabe M, Nikaido T. 2009. A Hyperdry Amniotic Membrane Patch Using a Tissue Adhesive for Corneal Perforations and Bleb Leaks. *Am J Ophthalmol*. 148:383-389.
3. K Kitagawa, M Okabe, S Yanagisawa, Xue-Yun Zhang, T Nikaido, and A Hayashi : Use of a hyper-dried cross-linked amniotic membrane as initial therapy for corneal perforations. *Japanese J Ophthalmol*, 55 : 16–21, 2010.
4. Shojaku H, Takakura H, Fujisaka M, Watanabe Y, Okabe M, Nikaido T: Effect of hyperdry amniotic membrane patches attached over the bony surface of mastoid cavities in canal wall down tympanoplasty. *Laryngoscope* , 121:1953-1957, 2011.
5. Tomita T, Hayashi N, Okabe M, Yoshida T, Hamada H, Endo S, Nikaido T. New dried human amniotic membrane is useful as a substitute for dural repair after skull base surgery. *J Neurol Surg B*, 73:302-307, 2011.
6. Arai N., Tsuno H., Okabe M., Yoshida T., Koike C., Noguchi M., Nikaido T. : Clinical Application of a Hyperdry Amniotic Membrane on Surgical Defects of the Oral Mucosa. *J Oral Maxillofac Surg*, 70:2221-8, 2011.
7. Tsuno H., Arai N., Sakai C., Okabe M., Koike C., Yoshida T., Nikaido T., Noguchi M. : Intraoral application of hyperdry amniotic membrane to surgically exposed bone surface. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2014.117:e83-7.
8. Kanazawa Y., Shojaku H., Okabe M., Fujisaka M., Takakura H., Tachino H., Tsubota M., Watanabe Y., Nikaido T. : Application of hyperdry amniotic membrane patches without fibrin glue over the bony surface of mastoid cavities in canal wall down tympanoplasty *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 132:1282-7, 2012.
9. Okabe M., Kitagawa K., Yoshida T., Koike C., Katsumoto T., Fujihara E., Nikaido T.: Application of

2-octyl-cyanoacrylate for corneal perforation and glaucoma filtering bleb leak. *Clinical Ophthalmology*, 7:649-653, 2013.

10. Okabe M, Kitagawa K, Yoshida T, Suzuki T, Waki H, Koike C, Furuichi E, Katou K, Nomura Y, Uji Y, Hayashi A, Saito S, Nikaido T.: Hyperdry human amniotic membrane is useful material for tissue engineering: physical, morphological properties, and safety as the new biological material. *J Biomed Mater Res A*. 2014, 102:862-70.

7:羊膜を利用した医療機器(眼科領域での使用)

京都府立医科大学 感覚器未来医療学
中村 隆宏

1. 概要

羊膜は、妊婦の子宮内で胎児と胎盤を包んでいる最内側の膜（約 100-150 μm ）であり、通常分娩時に医療廃棄物として扱われている。羊膜の臨床応用として、古くは皮膚熱傷後の被覆や腹部手術時の癒着防止等に利用されてきた。眼科領域では 1995 年に癒着性角結膜疾患に対する羊膜移植の有用性が動物実験レベルで報告されたのを皮切りに、世界中で基礎的/臨床的研究が精力的に行われ、眼表面の異常に対する羊膜移植の有用性は国際的に認知されている。眼科の移植にはドナー角膜を用いた角膜移植が歴史もありよく知られているが、羊膜移植も“組織移植”という意味では、角膜移植につぐ新しい治療法になっている。これまで羊膜移植は、各大学内の倫理委員会で独自の基準で行われていたが、より安全性、倫理面を担保した治療へとつなげるため、日本組織移植学会、日本角膜学会の主導のもと、先進医療を経て 2014 年 4 月に保険収載された。現在、羊膜バンクが整備され、羊膜組織の取り扱いに関するガイドライン、および羊膜移植術ガイドラインのもと眼科領域で臨床応用されている。

2. 現在の研究状況

(1) 研究機器の一般的な構造、利点、特長

羊膜は血管成分を含まないため拒絶反応が起こりにくく、癒着形成抑制、増殖因子を介した角結膜上皮の増殖促進、抗炎症、新生血管抑制など様々な効果があることが知られている。その構造は、1 層からなる単層円柱上皮とコラーゲンやラミニンからなる厚い基底膜をもつ。特にその基底膜を構成するコラーゲンが、角膜や結膜などの眼表面上皮細胞の基底膜と類似していることが報告されている。

(2) 現在の進捗状況及び市場規模

A: 国内

前述の通り、凍結保存羊膜はガイドラインのもと、非営利団体である羊膜バンクにより国内で運営されている。羊膜移植術の術者、ならびに実施施設が日本眼科学会及び日本角膜学会より認定を受け施設基準に達すれば、大学病院、市中病院、眼科病院いずれでも羊膜移植が可能な状態となっている。参考までに、2014 年 9 月～2015 年 9 月において羊膜バンク（京都府立医科大学組織バンク内）からの斡旋先施設は 21 施設、斡旋した羊膜数は 119 組織である。羊膜バンクに関しては、東京歯科大学、愛媛大学内にも整備・認可されたため、国内の需要に対しては十分な供給体制を維持できると考えられる。国内において、薬事申請を念頭においた凍結保存羊膜の医療機器としての製品化に関する情報は不明であり、研究開発段階に留まっていると推察される。

B: 海外

海外においては、米国で Biotissue 社が FDA 承認の凍結保存羊膜（AmnioGraft）を製造販売している。市場規模の詳細は不明であるが、2006 年以降、150000 以上の販売実績を報告している。

3. 臨床でのニーズ

(1) 適応疾患と対象患者数（国内外）

現在の主な適応としては、再発翼状片切除後の眼表面再建、瘢痕性角結膜疾患（Stevens-Johnson 症候群、熱化学外傷等）の眼瞼・眼球の癒着解除や結膜嚢再建、遷延性角膜上皮欠損に対する上皮化を促すため被覆目的で主に使用されている。また、羊膜を基質に用いた角膜再生医療も最先端の治療法として開発されている。なお、これまで羊膜移植の対象疾患（上記）に対する疫学調査等は報告されていないため、対象患者数等は不明である。参考資料として、角膜を専門とする大学病院（京都府立医科大学）で1998年4月より2008年3月の10年間において、凍結保存羊膜を用いた移植症例は304眼である。

(2) 現時点での治療法とその問題点、対象機器の必要性

羊膜は、帝王切開時に娩出摘出された胎盤より採取する。通常、羊膜は凍結保存され、使用前に解凍して用いる。羊膜の表裏は手術用のスポンジで表面に触れ、付着しないほうが表であると判断する。移植する際は、なるべく羊膜を伸展させて縫着する。羊膜移植はその目的により、次の3つに大きく分けられる。

1. 羊膜移植術（羊膜グラフト）

最も適応が多い羊膜の移植方法であり、羊膜を強膜または角膜実質上に直接移植し、新しい基質を供給することで、まわりの角結膜上皮の分化・増殖を図る。また、羊膜は癒着防止や瘢痕化の抑制効果もあり、眼瞼・眼球の癒着解除にも用いられる。再発翼状片や瘢痕性角結膜疾患に主に使用されている。

2. 羊膜充填術

羊膜を代用の角膜実質として使用する。手術後、羊膜は角膜実質と一体化する。角膜穿孔や非感染性の角膜潰瘍が適応である。

3. 羊膜被覆術（羊膜パッチ）

羊膜を一時的なカバーとして用い、上皮化・消炎を図る。羊膜は通常数週間で除去する。主に点眼などの保存的治療に抵抗する遷延性の角膜上皮欠損に対して用いられる。

術後は基本的に原疾患に対する治療を行い、抗菌・ステロイド点眼による感染予防、消炎を図る。合併症としては、縫合不全、離解、感染症等が挙げられるが、適切な対応により対応可能である。日本においては、1997年に島崎らが初めて瘢痕性角結膜疾患に対する羊膜移植の有用性を報告し、2003年には高度先進医療として認定された。当時の羊膜移植は、各施設が独自で制定した規準に基づき羊膜の採取、保存を行っており、施設間でのばらつきが存在するのが現状であった。2004年WHOにより、羊膜移植が“組織移植”の一つとして位置づけられ、採取・保存方法等に関して厳密な規制をうけることになり、日本国内でもその対策が急務となった。そこで日本組織移植学会、日本角膜学会、日本角膜移植学会が主導の下、“羊膜取扱いに関するガイドライン”が制定され、羊膜は認定された羊膜バンクならびに羊膜取扱い施設で扱われことになった。また、“羊膜移植術ガイドライン”も策定され、羊膜移植を行う上で、術者の要件、実施施設、適応、術式等が厳密に決められた。これらのガイドラインを準拠することにより、現在では安全で倫理面が担保された羊膜移植を実施できる体

制になった。現状の問題点としては、羊膜にロット差が存在すること、滅菌操作過程を経ていないことが挙げられる。よって、薬事申請を経て製品化された凍結保存羊膜の必要性に関しては、ロット差があるとの認識のもと、製品が一定以上の機能が担保され、滅菌操作が加わった凍結保存羊膜の開発が必須であると考ええる。

(3) 対象機器に求められる条件

① 基本条件

羊膜は WHO より組織移植の範疇に入るため、“臓器の移植に関する法律”の対象ではないが、組織の摘出に当たっては、遺族等の承諾を得ることは最低限必要である。ヒト羊膜の関しては、他の組織提供とは異なり、他臓器提供と同時に提供されることはなく、通常破棄される胎盤組織から採取されるため、予定帝王切開患者より自由な意志で胎盤組織より採取するものとして扱われていると考える。

② 安全性、有効性、品質に関する条件

組織移植である羊膜の使用に関しては、法律に定められたものはないが、日本組織学会が示した“ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保、保存、使用に関するガイドライン”の安全管理基準を遵守する必要がある。具体的には、①羊膜ドナー適応基準の明確化、②羊膜処理過程での汚染防止、微生物クリアランス、③羊膜処理、羊膜使用の各ステップでの試験、検査の実施、④妥当性が担保された不活化、⑤記録の保存（20年間）。

③ 不具合対策に関する条件

羊膜の提供における不具合対策、羊膜移植医療における品質、安全性確保における不具合対策が考えられる。

4. 評価すべきと考えられる項目について

(1) 基本的考え方

薬事申請を経て製品化された凍結保存羊膜の評価に関しては、これまで我々が持ち合わせる羊膜バンクによる羊膜移植術の知見とは全く別の評価項目が必要と考える。ただし、大前提として、ガイドラインにも記載されている通り、ヒト羊膜の取り扱いに関する基準としては、①羊膜提供におけるインフォームド・コンセントの取得、②提供者の適格性基準、③羊膜の取り扱い SOP、④羊膜の安全性および品質保証、等が満たされる必要がある。また最終製品は、羊膜バンクが扱う凍結保存羊膜の機能性、性質を保持した臨床的許容性のある品質規格を設定し、かつ滅菌操作による安全性を担保する必要がある。

(2) 実際の評価において検討・留意すべき項目

① 各構成要素

1. 原材料（添加剤等を含む）：羊膜（ヒト由来）

羊膜取り扱いガイドラインに準じる。

2. 最終製品：凍結保存羊膜（ヒト由来）

国内の学会認定を受けた羊膜バンクによる組織提供システムが整備・確立され、凍結保存羊膜を用いた移植術が保険収載されている現状を鑑みれば、製品化される凍結保存羊膜の開発要件としては、現行の羊膜バンクが扱う凍結保存羊膜の機能性、

性質を保持することを前提に、臨床的許容性のある品質規格を設定し、かつ滅菌操作による安全性を担保することが必要である。

② 各試験段階

1. 前臨床段階

(ア) 安全性評価

生体適合性試験
細胞毒性試験
造腫瘍試験
製造工程における微生物学的スクリーニング等

(イ) 有効性評価

動物移植モデル（ウサギ等）による臨床の有効性の検討
（局所あるいは全角膜輪部疲弊モデル等）

(ウ) 性能評価

物理学的評価（力学的強度 PSS, SS test）
細胞生物学的評価（各種 ECM の発現）
形態学的評価（SEM, TEM）

(エ) 品質評価

物理学的評価（厚さ、透明性）
保存期間評価（劣化試験等）

2. 臨床試験段階

(ア) 試験方法

対象疾患に対する医師主導型治験
試験の規模、エンドポイント、有効性、安全性の実証方法
試験機関の条件
対象患者の適応条件、除外・禁忌項目、注意・警告項目の設定

(イ) 安全性評価

移植後有害事象の有無（6ヶ月の観察期間）
製造工程における微生物学的スクリーニング等

(ウ) 有効性評価

眼表面における生体適合性（上皮化、透明性、炎症反応等）

(エ) その他問題点（倫理的側面等）の評価

羊膜取扱いに関するガイドラインおよび羊膜移植術ガイドラインに準ずる

5. 今後の展望・要望

WHOにより“組織移植”として位置づけられる羊膜移植術は、日本組織移植学会、日本角膜学会、日本角膜移植学会が主導の下、“羊膜取扱いに関するガイドライン”および“羊膜移植術ガイドライン”の策定により、先進医療より保険収載されることとなった。現行のシステムでは、臨床的有用性はもちろんのこと、羊膜提供者及び患者様の不利益にはならないように、羊膜バンク等の羊膜の取り扱い施設要件を厳密に規定し、治療を行う医師および医療機関も学会からの認定制度を採用し、安全性に極めて留意している。このような環境の下、薬事申請を経て製品化された凍結保存羊膜には、既存の凍結保存羊膜にはない、別基準の安全性と機能が求められる。

6. 参考文献

1. de Rooth A: Plastic repair of conjunctival defects with fetal membranes. *Arch Ophthalmol* 23: 522-525, 1940.
2. Troensegaard-Hansen E: Amniotic grafts in chronic skin ulceration. *Lancet* 1(6610): 859-860, 1950.
3. Bennett JP, Matthews R, Faulk WP: Treatment of chronic ulceration of the legs with human amnion. *Lancet* 1(8179): 1153-1156, 1980.
4. Kim JC, Tseng SC: Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. *Cornea* 14: 473-484, 1995.
5. Tsubota K, Satake Y, Ohyama M, Toda I, Takano Y, Ono M, et al: Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol* 122: 38-52, 1996.
6. Tseng SCG, Li DQ, Ma X: Suppression of transforming growth factor-beta isoforms, TGF-beta receptor type II, and myofibroblast differentiation in cultured human corneal and limbal fibroblasts by amniotic membrane matrix. *J Cell Physiol* 179: 325-335, 1999.
7. Fukuda K, Chikama T, Nakamura M, Nishida T: Differential distribution of subchains of the basement membrane components typeIV collagen and laminin among the amniotic membrane, cornea, and the conjunctiva. *Cornea* 18: 73-79, 1999.
8. Koizumi N, Inatomi T, Sotozono C, Fullwood NJ, Quantock AJ, Kinoshita S: Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane. *Curr Eye Res* 20: 173-177, 2000.
9. Kim JS, Kim JC, Na BK, Jeong JM, Song CY: Amniotic membrane patching promotes healing and inhibits proteinase activity on wound healing following acute corneal alkali burn. *Exp Eye Res* 70: 329-337, 2000.
10. Shimazaki J, Kosaka K, Shimmura S, Tsubota K: Amniotic membrane transplantation with conjunctival autograft for recurrent pterygium. *Ophthalmology* 110: 119-124, 2003.
11. Dua HS, Gomes JA, King AJ, Maharajan VS: The amniotic membrane in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 49: 51-77, 2004.
12. Saw VP, Minassian D, Dart JK, Ramsay A, Henderson H, Poniatowski S, et al: Amniotic membrane transplantation for ocular disease: a review of the first 233 cases from the UK user group. *Br J Ophthalmol* 91: 1042-1047, 2007.
13. 日野智之, 外園千恵, 稲富勉, 福岡秀記, 中村隆宏, 永田真帆, 他: 羊膜移植の適応と効果.

日眼会誌 116 : 374-378, 2012.

14. 森川恵輔, 外園千恵, 稲富勉, 中村隆宏, 横井則彦, 木下茂: 先進医療として実施された羊膜移植の適応と有効性. 日本眼科学会雑誌. in press.

IV. 講演資料

生体由来材料の TR と臨床実用化の課題：
医療機器“コラーゲン半月板補填材”の開発例

生体由来材料の TR と 臨床実用化の課題 : 医療機器 “コラーゲン半月板補填材” の開発例

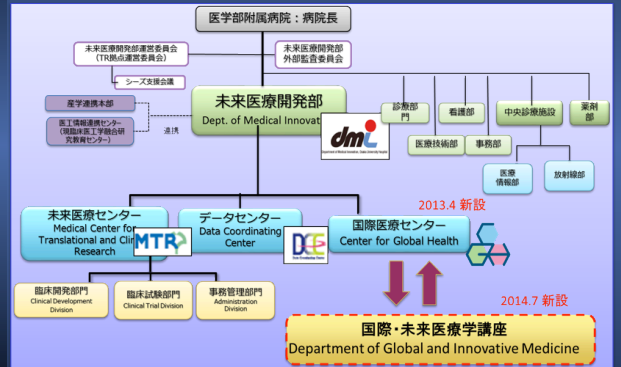
中田 研

大阪大学大学院 医学系研究科 スポーツ医学
 国際・未来医療学



TR と アカデミア

大阪大学での例
 (早期・探索的臨床試験地点(H23)
 →臨床研究中核拠点3病院 (H27))



TRと臨床実用化の課題

人材

シーズ 橋渡し (トランスレーション)

研究 Basic Research

医療 治療等

- ✓ “良い物” を生み出すしくみの理解
- ✓ “良い物” が必ずしも売れるわけではない
- ✓ 売れなければ生き残れない

「死の谷」と「ダーウィンの海」

普及 普及率の定理 (イノベーター理論) (Rogers 1983)

Category	Percentage
Innovator (革新者)	2.5%
Opinion Leader (初期少数採用者)	13.5%
Early Adopter (初期多数採用者)	34%
Follower (後期多数採用者)	34%
Laggard (最終生真者)	16%

RD イノベーション 新事業 収益事業

医療イノベーション

生体由来材料

医薬品 医療機器 再生医療

製薬会社 医療機器メーカー 大学, 研究所,ベンチャー

診断 治療技術 (手術技術) 医師

Regulatory Scienceによる安全性, 治療効果エビデンスと判定

- FDA (Food and Drug Administration) 1906
- PMDA (Pharmaceutical and Medical Device Agency) 2004
- EMA (European Medicines Agency) 1993

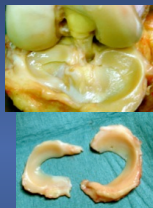
多細胞生物 細胞外マトリックス

半月板 再生医療のヒト実用化

1. 半月板のコラーゲン補填材の開発と in vitro解析
2. 実用化に向けた生物学的安全性試験, 前臨床動物試験と FIH

FIH: First-in-Human

細胞 + 細胞外マトリックス



Knee meniscus

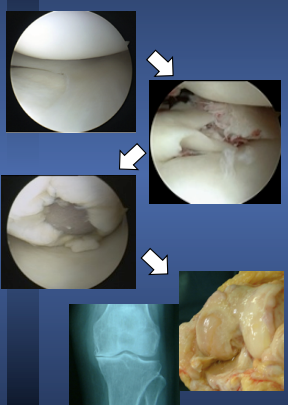
Shape and composition

- Semi lunar shape
- Fibro-cartilage
 - meniscus cells
 - collagen and proteglyan

Function

- Weight bearing
- Shock absorption
- Lubrication
- Stability
- Proprioception

Problem of meniscus injury

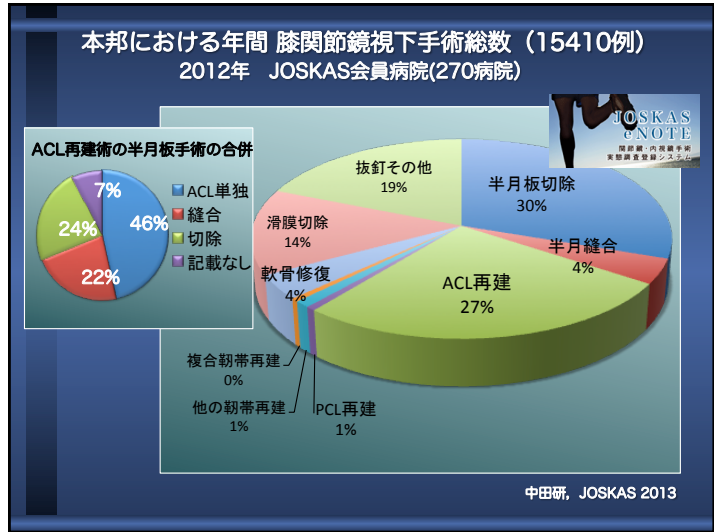


- ✓ Low healing potential
- ✓ Lead to OA

Fairbank T. J. JBJS 1948
 Tapper E. M. et al. JBJS 1969
 Henning C. E. et al. Clin Sports Med 1985


“Preserve Meniscus as much as possible”

Medicine for Sports and Performing Arts, Osaka Univ. Graduate School of Medicine



半月板損傷治療のパラダイムシフト

過去	保存治療または切除術
現在	修復可能ならば縫合術 → 再生



Jackson RW, Poehling GG, ed. McGinty JB. Operative Arthroscopy 2nd ed. Lippincott - Raven 1996

Medicine for Sports and Performing Arts, Osaka Univ.

Types of meniscus tear and Treatment

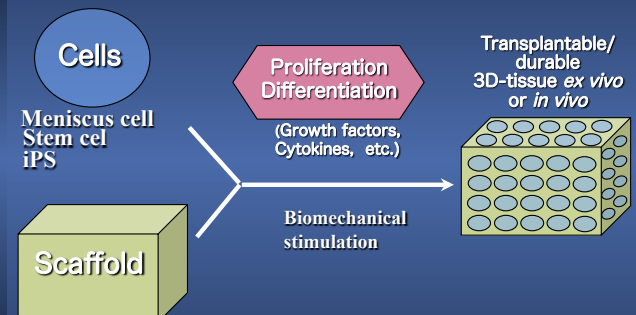
Tear Type	Treatment
Longitudinal	Repair
Horizontal	?
Radial	?
Flap tear	?
Discoid meniscus tear	?
Complex	?

“Challenging Repair Procedures”

“Regenerative Medicine” REGMED

40 Nakata K, et al OS NOW Instruction 2009

Meniscus REGMED (Regenerative Medicine)



Cells: Meniscus cell, Stem cell, iPS

Scaffold

Proliferation Differentiation (Growth factors, Cytokines, etc.)

Biomechanical stimulation

Transplantable/durable 3D-tissue ex vivo or in vivo

Medicine for Sports and Performing Arts, Osaka Univ.

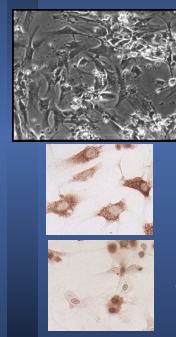
hPMC (human Primary Meniscus Cell)

Development and characterization

Nakata K, et al. Connective Tissue Res 2000, Nakata K., et al. CORR 2001

3 different cell types

- Fibroblastic cell
- Small round cell
- Polygonal cell



Anti- Type I collagen

Anti-Type II collagen

(1) cartilage	Col II			Aggrecan			Col IX			
	Days	1	4	7	1	4	7	1	4	7
Meniscus cell										
Articular chondrocyte										
Rib chondrocyte										

	Col I			Col III			GAPDH			
	Days	1	4	7	1	4	7	1	4	7
Meniscus cell										
Articular chondrocyte										
Rib chondrocyte										

(Nakata K. et al. CORR 2001) 1

(Nakata K. et al. Connective Tissue Res 2000)

ECM REGMED for Meniscus

- ◆ Allograft meniscus
- ◆ Tendon autograft

Biocompatible, biodegradable materials

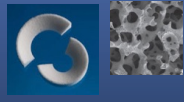
- ◆ Copolymeric collagen scaffold (CMI, Menaflex, ReGen)

Stone KR, Rodkey WG. AJSM 1992
Rodkey WG, JBJS 2008
Monllau JC Arthroscopy 2011
Zaffagnini S, Marcacci M. AJAM 2012



- ◆ Polyurethane (Actifit, Orteq)

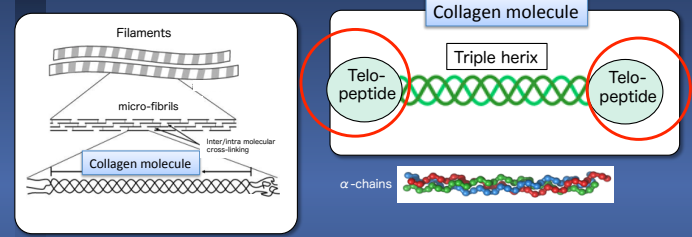
de Groot JH Biomaterials 1996
Verdonk P, AJSM 2012
Efe T, KSSTA 2012
Baynat C, Orthop Traumatol Surg Res. 2014



Initial Biomechanical Property

Spencer SJ, Knee. 2012

Atello-collagen



Atello-collagen

- ✓ High homology in a.a. composition among species
- ✓ Low antigenicity

Mechanically-reinforced Atelocollagen

"Mighty®" (KOKEN, JAPAN)

Bovine skin Type I Collagen

Removal of telopeptide (Atelocollagen)

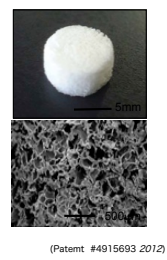
Lyophilized

Cross-linked

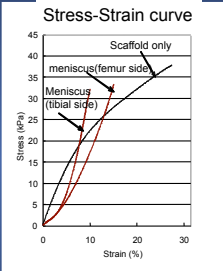
Mechanical stiffness



Launched In May 2010.



(Patent #4915693 2012)



- ✓ Inter-connected pore → cell infiltration
- ✓ Same stiffness as meniscus

基礎研究開発

1. 強度のあるコラーゲンscaffold
2. コラーゲン担体とヒト細胞を用いた三次元培養組織

ヒト・動物 運動器由来細胞 (軟骨細胞, 半月板細胞, 滑膜細胞, 骨芽細胞, etc.)

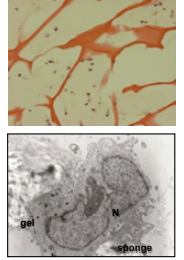
コラーゲン溶液と混和

コラーゲンScaffoldへ播種

三次元培養組織 (力学的強度を持つ)

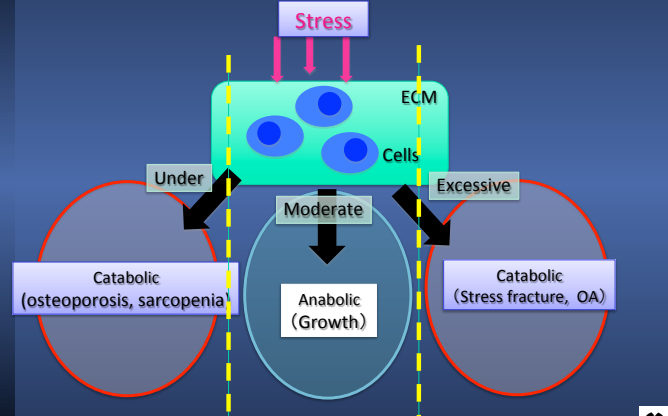


(大阪大学整形外科開発)



(Nakata K., et al. Clin Orthop Rel Res 2001)
(Nakata K., ICRS 2005)
(Muroi Y., Nakata K. et al. JDR 2007)
(Akamine Y., Nakata K. et al. IJOMS 2012)
(Shimomura K., Nakata K. et al. BJR 2014)

3-D tissue and Mechanical stress



基礎研究開発

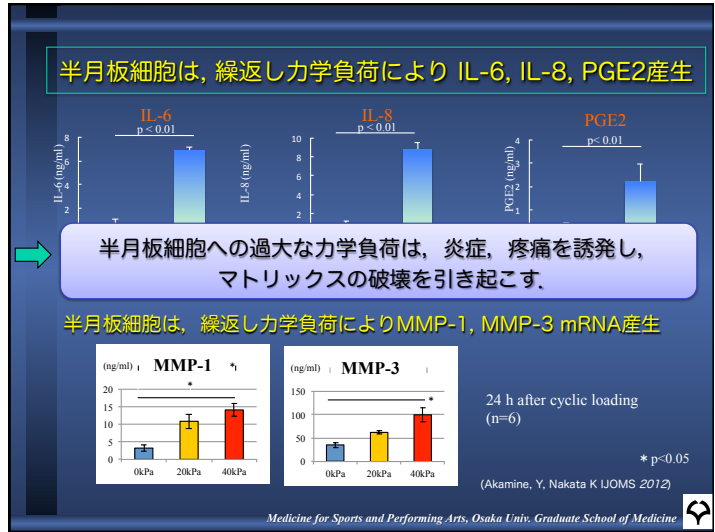
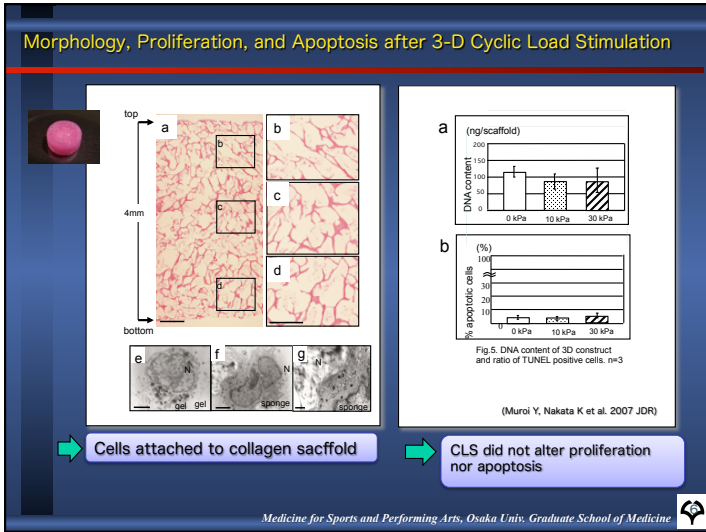
1. 新開発の強度のあるコラーゲンscaffold
2. コラーゲン担体とヒト細胞を用いた三次元培養
3. 三次元力学的負荷培養装置の開発

ピストンに、
三次元培養



- ✓ 様々な力学的負荷量 (0-50kPa)
- ✓ 多サンプル同時並列処理 (異なる力学的負荷量で)

(PCT/JP2008/052099)
CLS-4J, テクノビュー社
(Muroi Y., Nakata K. et al. JDR 2007)
(Nakata K., Akamine Y. et al. IRICT 2009)
(Shimomura K., Nakata K. et al. ICRS 2010)
(Akamine Y., Nakata K. et al. IJOMS in press)



コラーゲン半月板補填材のヒト臨床実用化

PMDA 薬事戦略相談 2014.8.18

◆ 前臨床研究

1. 生物学的安全性試験
 - 細胞毒性試験
 - 感作性試験
 - 刺激性・皮内反応試験
 - 急性全身毒性試験
 - 亜急性全身毒性試験
 - 遺伝毒性試験
 - 埋植資金
 - 薬物動態評価
2. 大動物を用いた効能試験

ミニブタ膝関節内の半月板欠損部に補填 (臨床に近似モデル)

 - 肉眼的観察
 - 組織学的観察
 - (経時的, 連続切片)
 - 生体力学的解析

◆ ヒト臨床研究 ➔ ◆ 企業治験 ➔ ◆ 臨床実用化

Medicine for Sports and Performing Arts, Osaka Univ. Graduate School of Medicine

Feasibility Study of Atelocollagen Material using Porcine Meniscus Model

Materials & Methods

Φ5mm punched-out defect In an anterior segment of med. meniscus

18 defects in 9 pigs
press-fit fixation

- ✓ Atelocollagen (n=6)
- ✓ Defect (neg. contl) (n=6)
- ✓ Fibrin clot (posi. contl) (n=6)

Evaluation @ 3 mos. after implantation

Medicine for Sports and Performing Arts, Osaka Univ. Graduate School of Medicine

Discussion

Effectiveness

✓ Gross appearance } Macroscopic evaluation
 ✓ Tissue quantity }
 ✓ Tissue quality } Histological evaluation

Atelocollagen > Fibrin clot > Defect

Features of Atelocollagen

- ✓ Inter-connected pore
- ✓ Same stiffness as meniscus

Stress-Strain curve

➔ ◆ To support cell infiltration during remodeling process after implantation for 3 mos.

◆ To maintain tissue integrity of the surrounding of the defect

Medicine for Sports and Performing Arts, Osaka Univ. Graduate School of Medicine

コラーゲン半月板再生の未来医療 ECM-REGMED

Atelocollagen (n=6) Empty (n=6) Fibrin clot (n=6)

Atelocollagen (n=6) Empty (n=6) Fibrin clot (n=6)

Legend: Specimen, Cartilage, Bonding, Tissue quality, Tissue quantity, Meniscus

北圭介, 中田研, 他 日本再生医療学会 2013
中田研, 北圭介, 前 達雄, JOSKAS 2013

➔ FIH; First-in-Fuman 臨床研究 大阪大学 臨床研究倫理委員会承認 2014.1.14

➔ 企業とのグローバル戦略 日本から世界へ 2014.3.15 @ USA

➔ 開発研究の戦略 文科省橋渡し研究加速ネットワークプログラム 2014.4月より5年 @ 阪大

➔ “コラーゲン半月板補填材を用いた新規半月板治療”
PMDA 薬事戦略相談「対面助言」 2014. 8. 18
厚生労働省 先進医療B承認 公示 2015. 7. 1

➔ 臨床実用化の戦略 AMED 2015.2.12

➔ 治験 → 実用化へ 2016 2019

Medicine for Sports and Performing Arts, Osaka Univ. Graduate School of Medicine

8. 臨床研究の概要:

- ① 試験の枠組み: 先進医療Bとしての実施
- ② 試験の段階: First-in-man (Phase I/IIa)
- ③ 対象疾患: 欠損のある半月板損傷 (15歳~60歳、10mm²以上の欠損)
- ④ 目標症例数: 20例~30例 (未決定)
- ⑤ 試験治療方法: 関節鏡視下に補填材を欠損部に合う形に形成し、補填後に半月板を縫合する。
- ⑥ 術後観察期間: 28週
- ⑦ 主要評価項目: 有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間
- ⑧ 有効性に関する評価項目: KOOS、VAS、MRI画像評価、患者活動性評価、関節鏡検査



PMDAとの合意までの審議事項

- 効能・効果の証明方法
 - 大動物試験での限界
 - 手術適応
- 本品の生体力学的強度、特性、根拠
- 体内での分解
 - ウサギ皮下埋植試験12週の根拠
 - ヒト関節内では不明のため、5例の安全性中間評価
- 適応について
 - 適用する位置、面積、本品使用の条件、固定方法
- 安全性については、それほど議論はなかった
(同じ原材料の先行承認品“インテグラ”の存在)

先進医療(B)での審議事項

- 適応について
- 費用算出根拠



V. 参考情報

- 1) 厚生労働省告示第 375 号「生物由来原料基準」（平成 26 年 9 月 26 日制定）
- 2) 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」及び別添 1
- 3) 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機器又は医薬品の品質及び安全性の確保について」（平成 22 年 11 月 1 日改正）
- 4) 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「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」
- 5) 平成 20 年 9 月 12 日付け薬食発第 0912006 号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト（同種）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」

生物由来原料基準

平成 15 年 5 月 20 日制定（厚生労働省告示第 210 号）
平成 16 年 3 月 30 日制定（厚生労働省告示第 157 号）
平成 16 年 7 月 5 日制定（厚生労働省告示第 262 号）
平成 17 年 3 月 31 日制定（厚生労働省告示第 177 号）
平成 19 年 9 月 28 日制定（厚生労働省告示第 310 号）
平成 21 年 7 月 1 日制定（厚生労働省告示第 343 号）
平成 26 年 9 月 26 日制定（厚生労働省告示第 375 号）

<目次>

第 1 通則

第 2 血液製剤総則

1 輸血用血液製剤総則

2 血漿^{しょう}分画製剤総則

第 3 ヒト由来原料総則

1 ヒト細胞組織原料基準

2 ヒト尿由来原料基準

3 ヒト由来原料基準

第 4 動物由来原料総則

1 反芻動物由来原料基準^{すう}

2 動物細胞組織原料基準

3 動物由来原料基準

通則

（生物由来原料基準 第 1）

- 1 本基準は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品（以下「医薬品等」という。）に使用されるヒトその他の生物（植物を除く。）に由来する原料等（添加剤、培地等として製造工程において使用されるものを含む。）について、製造に使用される際に講ずべき必要な措置に関する基準を定めることにより、医薬品等の品質、有効性及び安全性を確保することを目的とする。
- 2 体外診断用医薬品その他人体に直接使用されることのない製品に使用される原料等並びにワクチン等の製造に用いられる微生物及びウイルスには本基準は適用しないものとする。
- 3 「原材料」とは、医薬品等の製造に使用する原料又は材料の由来となるものをいい、「原料等」とは、原料若しくは材料又はそれらの原材料をいう。
- 4 「原血漿^{しょう}」とは、必要に応じ、原料等から適当な方法を用いて分離された血漿^{しょう}であり、

血漿分画製剤を製造するための一群の個々の分離血漿又はそれらの全部若しくは一部を混合したものをいう。

- 5 「ドナー」とは、医薬品等の原料等となる細胞又は組織を提供する人（臓器の移植に関する法律（平成9年法律第104号）第6条第2項に規定する脳死した者の身体に係るものを除く。）をいう。
- 6 「ドナー動物」とは、医薬品等の原料等となる細胞又は組織を提供する人以外の動物をいう。
- 7 「ドナースクリーニング」とは、ドナーについて、問診、検査等による診断を、又はドナー動物について試験検査及び飼育管理を行い、当該ドナー又はドナー動物が医薬品等の原料等となる細胞又は組織を提供するにつき十分な適格性を有するかどうかを判定することをいう。
- 8 「ウインドウピリオド」とは、感染初期であって細菌、真菌、ウイルス等又はこれらの抗原、抗体、遺伝子等を検出できない期間をいう。
- 9 医薬品等の品質及び安全性について、本基準中の規定により求められるものと同等以上の妥当性を有することが確認され、その旨が、製造販売の承認等の際に交付される承認書に記載されている医薬品等については、本基準の当該規定を適用しないものとする。
- 10 製造販売の承認を受けた医薬品等が、他の医薬品等の原料等として適切に用いられている場合には、当該製造販売の承認を受けた医薬品等については本基準に適合した原料等とみなす。

輸血用血液製剤総則

（生物由来原料基準 第2「血液製剤総則」の1）

- (1) 輸血用血液製剤に用いる血液の提供者（以下輸血用血液製剤総則において「献血者」という。）は、問診等により、血液によって伝播される疾患にかかっている疑いがなく、輸血用血液製剤の原料等となる血液を提供するに十分な適格性を有するものであると認められる者でなければならない。ただし、血液によって伝播される細菌、真菌、ウイルス等が製造過程において不活化又は除去されることが確認され、その旨が、当該輸血用血液製剤の製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りでない。
- (2) 採血は、次のいずれかの採血法によって行わなければならない。
 - ア 全血採血
血液セットに、適当な血液保存液を注入し、直ちに採血針を組み立てた後、セットを密封し、高圧蒸気滅菌したものをを用いて行うもの。

イ 血液成分採血

血漿、血小板等の特定の血液成分のみを採取し、これ以外の成分を返還するものであって、次によって行うもの。

(ア) アを準用して全血採血を行った後、適当な方法によって特定の血液成分を採取し、これ以外の血液成分を返還する用手法

(イ) 血液成分採血装置を用いて、適当な血液保存液を混入しながら血液を体外循環させて特定の血液成分を採取する方法

(3) 輸血用血液製剤の原料等は、別に定める場合を除き、(2)で定められた採血法によって採取した次のいずれかを用いる。

ア 全血採血で採取した血液

イ 血液成分採血で採取した多血小板血漿又は濃厚血小板血漿

ウ 血液成分採血で採取した血漿

(4) 輸血用血液製剤の原料等を保存する場合は、1～10℃の温度で保存しなければならない。ただし、血小板製剤を製造する場合又は血液成分を分離する場合は、常温に置くことができる。

(5) 輸血用血液製剤の原料等として用いる血液については、一の献血者から採取された血液ごとに、少なくとも梅毒トレポネーマ、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV—1及びHIV—2）及びヒトTリンパ球向性ウイルス1型（HTLV—1）の血清学的検査を行わなければならない。これらの検査の結果、不適格と認められた場合は、生物学的製剤基準（平成16年厚生労働省告示第155号）医薬品各条に規定されているものを除き、輸血用血液製剤の原料等として用いてはならない。

(6) 輸血用血液製剤の原料等として用いる血液については、少なくともB型肝炎ウイルスDNA、C型肝炎ウイルスRNA及びヒト免疫不全ウイルスRNAに対する核酸増幅検査を行わなければならない。これらの検査の結果、B型肝炎ウイルスDNA、C型肝炎ウイルスRNA又はヒト免疫不全ウイルスRNAが検出された血液は、輸血用血液製剤の原料等として用いてはならない。

(7) 輸血用血液製剤の原料等として用いる血液については、一の献血者から採取された血液ごとに、ABO血液型及びRh式血液型の判定用抗体を用いて血液型を判定しなければならない。

ABO血液型の試験は、既知のA型及びB型の赤血球を使用し、その血清又は血漿についても試験して、血液型を判定しなければならない。また、血液型判定用抗体基準（平成6年厚生省告示第204号）に適合する抗A血液型判定用抗体又は乾燥抗A血液型判定用抗体及び抗B血液型判定用抗体又は乾燥抗B血液型判定用抗体を用いて行わなければならない。

Rh式血液型の試験は、血液型判定用抗体基準に適合する抗D血液型判定用抗体又

は抗D血液型判定用混合抗体を用い、所定の使用法に従って行い、D（R h o）陽性又は陰性の別を判定するものでなければならず、この試験の結果が陰性の場合には、更に血液型判定用抗体基準に適合する抗ヒトグロブリン抗体（多特異性抗体）を用いて試験を行わなければならない。

- (8) 輸血用血液製剤の原料等として用いる血液についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。
- ア 採血した採血所名
 - イ 採血した年月日
 - ウ 診療録等献血者の検診に係る記録
 - エ 血清学的検査及び核酸増幅検査の結果
 - オ 当該血液を採取する作業の経過
 - カ 当該血液の献血者を特定する番号
 - キ アからカまでに掲げるもののほか、輸血用血液製剤の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

血漿分画製剤総則

（生物由来原料基準 第2「血液製剤総則」の2）

- (1) 血漿分画製剤に用いる血液の提供者（以下血漿分画製剤総則において「供血者」という。）は、問診等により、血液によって伝播される疾患にかかっている疑いがなく、血漿分画製剤の原料等となる血液を提供するに十分な適格性を有するものであると認められる者でなければならない。ただし、血液によって伝播される細菌、真菌、ウイルス等が製造過程において不活化又は除去されることが確認され、その旨が、当該血漿分画製剤の製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りではない。
- (2) 採血は、1輸血用血液製剤総則(2)に定められた採血法によって行わなければならない。
- (3) 血漿分画製剤の原料等は、別に定める場合を除き、(2)で定められた採血法によって採取した次のいずれかを用いる。
- ア 全血採血で採取した血液
 - イ 血液成分採血で採取した多血小板血漿又は濃厚血小板血漿
 - ウ 血液成分採血で採取した血漿
- (4) 血漿分画製剤の原料等を保存する場合は、(3)アに該当する原料等については凍結を避けて10℃以下の温度で保存し、(3)イ又はウに該当する原料等については、10℃以下の温度で保存しなければならない。
- (5) 血漿分画製剤の原料等として用いる血液については、少なくともB型肝炎ウイルス

(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)及びヒト免疫不全ウイルス(HIV—1及びHIV—2)の血清学的検査を行わなければならない。これらの検査の結果、不適格と認められた場合は、生物学的製剤基準医薬品各条に規定されているものを除き、原料等として用いてはならない。

- (6) 血漿分画製剤の原血漿については、少なくともB型肝炎ウイルスDNA、C型肝炎ウイルスRNA及びヒト免疫不全ウイルスRNAに対する核酸増幅検査を行わなければならない。ただし、その原血漿の原料等である血液について、B型肝炎ウイルスDNA、C型肝炎ウイルスRNA及びヒト免疫不全ウイルスRNAが検出されないことが核酸増幅検査により確認されている場合は、この限りではない。これらの検査の結果、B型肝炎ウイルスDNA、C型肝炎ウイルスRNA又はヒト免疫不全ウイルスRNAが検出された血漿は原血漿として用いてはならない。
- (7) 原血漿を保存する場合は、6℃以下の温度で保存しなければならない。
- (8) 血漿分画製剤の原料等として用いる血液及び原血漿についての、品質及び安全性の確保に必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。

ア 原料等を採取した採血所名

イ 原料等を採取した年月日

ウ 診療録等原血漿に用いた血液の供血者の検診に係る記録

エ 血清学的検査及び核酸増幅検査の記録

オ 原料等を採取する作業及び原血漿を製造する作業の経過

カ 原料等及び原血漿の製造番号

キ 原血漿に用いた血液の供血者を特定する番号

ク アからキまでに掲げるもののほか、血漿分画製剤の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

ヒト細胞組織原料基準

(生物由来原料基準 第3「ヒト由来原料総則」の1)

- (1) 医薬品等(血液製剤を除く。)を構成する原料等として用いるヒトに由来する細胞又は組織(以下「ヒト細胞組織原料等」という。)については、採取にあたって必要な衛生管理を行うために十分な人員及び設備を有する施設で採取されたものでなければならない。
- (2) ヒト細胞組織原料等を採取するに当たっては、次に掲げる措置が講じられていなければならない。
- ア ヒト細胞組織原料等を採取する過程において病原微生物その他疾病の原因となる

ものによる汚染を防止するために必要な措置が講じられていること。

イ 採取されたヒト細胞組織原料等について、必要に応じて感染症に関する最新の知見に照らして適切な検査が行われ、病原微生物その他疾病の原因となるものに汚染されていない旨が確認されていること。

(3) ドナーは、次のいずれにも該当し、ヒト細胞組織原料等を提供するにつき十分な適格性を有するものでなければならない。ただし、医薬品等の使用の対象者とドナーが同一の者であ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。

ア ヒト細胞組織原料等を採取するに当たって、それらの利用の目的に応じ、問診、検診、検査等により、細菌、真菌、ウイルス等の感染が否定されていること。

イ アの検査項目及び検査方法が感染症等に関する最新の知見に照らして適切なものであること。

ウ アの検査項目、検査方法等に応じた再検査が適切な時期に行われている等ウィンドウピリオドを勘案した検査又は管理がなされていること。

エ アからウまでの事項のほか、必要な疾病等について、問診、検診、検査等を行うとともに、輸血又は移植医療を受けた経験の有無等を勘案して、ドナーとしての適格性があると判断されていなければならない。

(4) ヒト細胞組織原料等の採取を行う者は、当該ヒト細胞組織原料等が、次に掲げる要件を満たすことを確認し、医薬品等に用いることが適切であることを確認しなければならない。

ア 死亡した者からヒト細胞組織原料等を採取する場合にあっては、礼意を失わないように注意し、遺族に対して、ヒト細胞組織原料等の用途その他ヒト細胞組織原料等の採取に関し必要な事項について、できる限り平易な表現を用い、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得ていること。

イ ヒト細胞組織原料等の提供を受ける際に、ドナーに対し、次に掲げる事項について、できる限り平易な表現を用い、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得ていること。

(ア) ヒト細胞組織原料等の用途

(イ) ヒト細胞組織原料等の提供により予期される危険及び不利益

(ウ) ドナーとなることは任意であること

(エ) 同意の撤回に関する事項

(オ) ヒト細胞組織原料等の提供をしないこと又はヒト細胞組織原料等の提供に係る同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けないこと

(カ) ヒト細胞組織原料等の提供に係る費用に関する事項

(キ) ヒト細胞組織原料等の提供による健康被害に対する補償に関する事項

(ク) ドナーの個人情報の保護に関する事項

(ケ) ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等に係る特許権、著作権その他の財産権

又は経済的利益の帰属に関する事項

- (コ) その他ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等の内容に応じ必要な事項
- ウ ヒト細胞組織原料等の提供を受ける際に、ドナーの代諾者の同意を得る場合にあっては、当該代諾者に対し、次に掲げる事項について、できる限り平易な表現を用い、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得ていること。
 - (ア) ヒト細胞組織原料等の用途
 - (イ) ヒト細胞組織原料等の提供により予期される危険及び不利益
 - (ウ) 代諾者となることは任意であること
 - (エ) 代諾者の同意の撤回に関する事項
 - (オ) 代諾者の同意を行わないこと又は代諾者の同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けないこと
 - (カ) ヒト細胞組織原料等の提供に係る費用に関する事項
 - (キ) ヒト細胞組織原料等の提供による健康被害に対する補償に関する事項
 - (ク) ドナー及び代諾者の個人情報の保護に関する事項
 - (ケ) ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等に係る特許権、著作権その他の財産権又は経済的利益の帰属に関する事項
 - (コ) その他ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等の内容に応じ必要な事項
- エ ヒト細胞組織原料等の提供を受ける際に、代諾者の同意を得た場合には、代諾者の同意に関する記録及び代諾者とヒト細胞組織原料等を提供する者との関係についての記録が作成されていること。
- オ ドナーが、ヒト細胞組織原料等を医薬品等に用いることについて同意した場合であって、当該ヒト細胞組織原料等に培養その他の加工が行われるまでの間について、当該者が同意を撤回することができる機会が確保されていること。
- カ ヒトの受精胚^{はい}の提供を受ける場合にあっては、ヒト細胞組織原料等の提供に係る同意があった後、少なくとも三十日間はヒトの胚性幹細胞^{はい}の樹立に供することなく医療機関において当該ヒト細胞組織原料等を保管し、ドナーに対し、当該者が同意を撤回することができる機会が確保されていること。
- キ ヒトの受精胚^{はい}の提供を受ける場合にあっては、次に掲げる要件を満たしたものであること
 - (ア) 生殖補助医療に用いる目的で作成された受精胚^{はい}であって、当面当該目的に用いる予定がないもののうち、当該受精胚^{はい}を滅失させることについてドナーの意思が確認できたものであること
 - (イ) 凍結保管がされているものであること
 - (ウ) 凍結保管がされている期間を除き、受精後十四日以内のものであること
 - (エ) その他人の胚性幹細胞^{はい}の樹立の適正な実施のために必要な手続を経たものであること

- ク ヒト細胞組織原料等の提供が無償で行われたこと。ただし、ヒト細胞組織原料等の提供に際し発生した交通費その他の実費に相当するものについてはこの限りでない。
 - ケ ヒト細胞組織原料等の採取を行う場合にあっては、ヒト細胞組織原料等の採取を優先し、医学的処置、手術及びその他の治療の方針を変更することにより採取されたヒト細胞組織原料等でないこと。
- (5) ヒト細胞組織原料等についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。
- ア ヒト細胞組織原料等を採取した施設
 - イ ヒト細胞組織原料等を採取した年月日
 - ウ ドナースクリーニングのための問診、検診、検査等による診断の結果及び状況
 - エ ヒト細胞組織原料等を採取する作業の経過
 - オ 倫理委員会等の審議結果
 - カ 同意説明文書及び同意文書
 - キ ドナーに関する識別番号
 - ク アからキまでに掲げるもののほか、医薬品等の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

ヒト尿由来原料基準

(生物由来原料基準 第3「ヒト由来原料総則」の2)

- (1) 医薬品等の原料等として用いるヒトの尿又はプール尿（提供者ごと又は複数の提供者から提供された尿を集めて混合したものをいう。以下同じ。）（以下「ヒト尿」という。）については、ヒト細胞組織原料基準（4）クの規定を準用する。
- (2) ヒト尿については、適切な段階において、感染症に関する適切な検査が行われ、病原微生物等に汚染されていないことが確認されていなければならない。ただし、病原微生物その他疾病の原因となるものが製造過程において不活化又は除去されることが確認され、その旨が、当該製品の製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りではない。
- (3) プール尿については、適切な段階において、少なくともB型肝炎ウイルスDNA、C型肝炎ウイルスRNA及びヒト免疫不全ウイルスRNAに対する核酸増幅検査を行わなければならない。ただし、B型肝炎ウイルスDNA、C型肝炎ウイルスRNA及びヒト免疫不全ウイルスRNAが検出されないことが適当な核酸増幅検査により確認されている尿を原料等として用いる場合は、この限りではない。
- (4) ヒト尿については、製造過程において、細菌、真菌、ウイルス等が不活化又は除去されていることが確認されていなければならない。ただし、当該処理を行わない合理的な理

由がある場合であって、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りでない。

- (5) ヒト尿についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。
- ア ヒト尿を作製した機関名
 - イ ヒト尿を作製した年月日
 - ウ ヒト尿の検査等の結果
 - エ ヒト尿を作製する作業の工程
 - オ ヒト尿のロットの番号
 - カ アからオまでに掲げるもののほか、当該医薬品等の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

ヒト由来原料基準

(生物由来原料基準 第3「ヒト由来原料総則」の3)

- (1) 医薬品等（血液製剤を除く。）の原料等として用いるヒトに由来するもの（ヒト細胞組織原料等、ヒト尿及び細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるものを除く。以下「ヒト由来原料等」という。）の由来となる細胞又は組織（セルバンクを出発基材とし細胞培養により生産される製品については、細胞株や培養終了後の細胞を含む。）については、適切な段階において、ウイルス試験を行わなければならない。この試験において、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、当該ヒト由来原料等を医薬品等を製造するために用いてはならない。ただし、ヒトに由来するセルバンクによる原料等であって、本基準の適用の際現に構築され、かつ、品質及び安全性の確保の観点から、原料等として用いることについて当該試験により確認される妥当性と同等以上の妥当性を有することが確認され、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものにあつては、この限りでない。
- (2) ヒトの血液に由来するヒト由来原料等の提供者は、問診等により、血液によって伝播される疾患にかかっている疑いがなく、かつ、ヒト由来原料等となる血液を提供するに十分な適格性を有するものであると認められる者でなければならない。
- (3) ヒト由来原料等について、製造過程において、細菌、真菌、ウイルス等を不活化又は除去する処理を行わなければならない。ただし、当該処理を行わない合理的な理由がある場合であつて、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りでない。
- (4) ヒト由来原料等についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。

- ア ヒト由来原料等を作製した機関名
- イ ヒト由来原料等を作製した年月日
- ウ ヒト由来原料等の検査等の結果
- エ ヒト由来原料等のロットの番号
- オ アからエまでに掲げるもののほか、当該製品の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

^{すう} 反芻動物由来原料基準

(生物由来原料基準 第4「動物由来原料総則」の1)

- (1) 医薬品等の原料等として用いる反芻動物^{すう}に由来するもの（高温及びアルカリ処理により製する原料等その他の適切な処理により製するものを除く。以下「反芻動物由来原料等^{すう}」という。）については、次に掲げる部位を用いてはならない。

- ア 下垂体
- イ 胸腺
- ウ 硬膜
- エ 三叉^き神経節
- オ 松果体
- カ せき髄
- キ せき柱骨
- ク 胎盤
- ケ 頭骨
- コ 腸
- サ 脳
- シ 脳せき髄液
- ス 背根神経節
- セ 脾臓^ひ
- ソ 副腎^{じゅん}
- タ 扁桃^{へん}
- チ 眼
- ツ リンパ節

- (2) 反芻動物由来原料等^{すう}の原産国は、国際獣疫事務局において、当該国における牛海綿状脳症の病原体の伝播のリスクが無視できることとされた国及び次に掲げる国でなければならない。ただし、羊毛、乳、骨及び皮由来ゼラチン（コラーゲンを含む。）（以下「低リスク原料等^{すう}」という。）並びにカナダを原産国とする反芻動物由来原料等^{すう}（以下「カ

ナダ産原料」という。)を使用して細胞培養により製造される注射剤(セルバンクにのみカナダ産原料を使用しているものに限る。)その他これに準ずるもの、カナダ産原料を使用して製造されるワクチン(経口ワクチンに限る。)、カナダ産原料を使用して微生物培養により製造される注射剤(種培養にのみカナダ産原料を使用しているものに限る。)若しくは経口剤その他これに準ずるもの又はカナダ産原料を使用して製造される外用剤については、この限りでない。

ア エルサルバドル

イ ケニア

ウ コスタリカ

エ スワジランド

オ ナイジェリア

カ ナミビア

キ ニカラグア

ク ニューカレドニア

ケ パキスタン

コ バヌアツ

サ ボツワナ

シ モーリシャス

- (3) 反芻動物由来原料等(低リスク原料等を除く。)についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。

ア 原産国

イ 反芻動物由来原料等を作製した年月日

ウ 反芻動物由来原料等の由来となる反芻動物の飼育又はと畜の状況

エ 反芻動物由来原料等について伝達性海綿状脳症を防止するための処理及び作業の経過

オ 反芻動物由来原料等のロットの番号

- (4) 医薬品、医療部外品、医療機器及び再生医療等製品については、治療上の効果が反芻動物由来原料等を用いることによるリスクを上回る場合その他必要な場合において、(1)又は(2)に適合しない反芻動物由来原料等をやむを得ず使用する場合は、その妥当性について、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載することとする。

- (5) 化粧品については、(2)に適合しない反芻動物由来原料等をやむを得ず使用する場合は、厚生労働省医薬食品局長が定める必要な条件に適合するもののみを使用することができる。

動物細胞組織原料基準

(生物由来原料基準 第4「動物由来原料総則」の2)

- (1) 医薬品等を構成する原料等として用いる動物に由来する細胞及び組織（以下「動物細胞組織原料等」という。）については、採取にあたって必要な衛生管理を行うために十分な人員及び設備を有する施設で採取されたものでなければならない。
- (2) 動物細胞組織原料等の採取に当たっては、採取の過程における病原微生物その他疾病の原因となるものの汚染を防ぐために必要な措置を講じなければならない。
- (3) 動物細胞組織原料等のドナー動物は、動物細胞組織原料等を提供するに十分な適格性を有することが確認されなければならない。ただし、医薬品等の材料の由来となるものであって、使用実績があり、特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産されるものを除く。
- (4) 動物細胞組織原料等の使用については、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認しなければならない。
- (5) 動物細胞組織原料等についての、品質及び安全性確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。ただし、医薬品等の材料の由来となるものであって、使用実績があり、特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産されるものを除く。
 - ア 動物細胞組織原料等を採取した施設
 - イ 動物細胞組織原料等を採取した年月日
 - ウ ドナー動物の受入れ並びに試験検査及び飼育管理の状況
 - エ 動物細胞組織原料等を採取する作業の過程
 - オ 動物細胞組織原料等のロットの番号
 - カ アからオまでに掲げるもののほか、当該製品の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

動物由来原料基準

(生物由来原料基準 第4「動物由来原料総則」の3)

- (1) 医薬品等の原料等として用いる動物に由来するもの（動物細胞組織原料等及び細菌、真菌、ウイルス等の感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとするものを除く。以下「動物由来原料等」という。）については、健康な動物に由来する場合を除き、無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認しなければならない。
- (2) 動物に由来する特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産され

る製品については、適切な段階において、ウイルス試験を行わなければならない。この試験において、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、医薬品等を製造するために用いてはならない。ただし、セルバンクによる原料等であって、本基準の適用の際現に構築され、かつ、品質及び安全性の確保の観点から、原料等として用いることについて当該試験により確認される妥当性と同等以上の妥当性を有することが確認され、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものにあつては、この限りでない。

- (3) 生きた動物全体を出発基材として生産される製品については、(2)及び動物細胞組織原料基準(3)の規定を準用する。
- (4) 動物由来原料等について、製造工程において、細菌、真菌、ウイルス等を不活化又は除去する処理を行わなければならない。ただし、当該処理を行わない合理的な理由がある場合であつて、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りでない。
- (5) 動物由来原料等についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。ただし、医薬品等の材料の由来となるものであつて、使用実績があり、特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産されるものを除く。
 - ア 動物由来原料等を作製した機関名
 - イ 動物由来原料等を作製した年月日
 - ウ 動物由来原料等の検査等の結果
 - エ 動物由来原料等のロットの番号
- (6) 生物由来製品に指定された製品以外の医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器については、(2)から(4)までの規定を適用しないものとする。

医薬発第1314号
平成12年12月26日

各都道府県知事 殿

厚生省医薬安全局長

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

ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品、医療用具、医薬部外品、化粧品（以下「医薬品等」という。）については、製造業者、輸入販売業者及び外国製造業者の国内管理人（以下「製造業者等」という。）において現時点の科学的水準に基づいた品質及び安全性確保対策を講ずることが必要と考えられるが、今般、中央薬事審議会バイオテクノロジー特別部会において「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する考え方」（以下「基本的考え方」という。）が別添1のとおり、「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「指針」という。）が別添2のとおり取りまとめられたことから、下記のとおり製造業者等による自主点検及び承認書の整備等を行うこととしたので、貴管下関係業者に対して指導方お願いする。

記

1 対象範囲

ヒト又は動物由来医薬品等の範囲は以下のとおりとする。ただし、生物学的製剤基準に収載されている血液製剤及び専ら人体に直接使用されないもの（体外診断用医薬品）等を除く。

- (1) ヒト又は動物の細胞・組織から構成される医薬品等
- (2) ヒト又は動物の細胞・組織からの抽出物又は分泌物に由来する成分を含有する医薬品等

- (3) ヒト又は動物の尿等からの抽出物に由来する成分を含有する医薬品等
- (4) ヒト又は動物由来細胞に対して細胞培養、遺伝子組換え技術を応用して製造される医薬品等
- (5) 添加剤（製造過程の培地を含む。）として（1）～（4）の成分を用いて製造される医薬品等

2 ヒト又は動物由来医薬品等の取扱い及び使用について

1の（1）に該当する医薬品、医療用具については、今後、「基本的考え方」に基づき省令の改正や新たな基準の制定等を行うこととしているが、（2）～（5）のいずれかに該当する医薬品等についても、「基本的考え方」の第2章第1、第4から第6、第3章、第4章に準じて原材料の取扱い、製造管理を実施すべきこと。

3 自主点検

- (1) 医薬品等については、製造業者等の責任において、その品質及び安全性を担保し、科学技術の進歩に応じて製造工程、品質規格等を見直すべきものであるが、今般、「基本的考え方」及び「指針」等に沿った自主的な点検を実施するものであること。
- (2) 自主点検にあたっては、品質及び安全性確保の観点から、原材料を提供するヒト又は動物に対して実施されるドナースクリーニングの内容（検査項目や検査方法を含む。）、製造工程中の細菌、真菌、ウイルス等の不活化／除去処理等が、現在の科学技術水準に照らして感染症の伝播防止の観点から適切に行われていることを、製造業者等の責任において確認すること。
- (3) 自主点検に際しては、製品の投与経路や適用部位等も勘案し、原料を含めた適切な製造管理及び品質管理が行われていることを確認すること。

4 承認書等の取扱い

(1) 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は、原料等を含む適切な製造管理及び品質管理により行われるものであるが、次に掲げる事項について、承認書に明確に記載することが必要であるので、必要に応じて承認書の整備として一部変更承認申請を行うこと。

ア 原料となるヒト又は動物由来成分の由来

イ ドナースクリーニングの内容（検査項目や検査方法を含む。）

ウ 製造工程中の細菌、真菌、ウイルス等の不活化／除去処理の方法

エ 品質、安全性確保の観点から重要と考えられる製造工程

- (2) 自主点検の結果、ドナースクリーニング、細菌、真菌、ウイルス等の不活化／除去処理の追加、変更等を行う場合には、承認事項の一部変更承認申請を行うこと。

また、必要なドナースクリーニング、細菌、真菌、ウイルス等の不活化／除去処理の追加、変更等が実施できないものについては、承認整理届の提出等必要な手続きを行うこと。

- (3) これらの承認書の整備、自主点検にかかる一部変更承認申請等について迅速に審査を実施する方針であることから、平成13年3月末日までに自主点検を行い、実施の結果をまとめること。また、一部変更承認申請等が必要なものについては、平成14年3月末日までに行うこと。

(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

第1章 総則

第1 目的

細胞・組織利用医薬品等については、細胞・組織に由来する感染症の伝播の危険性が懸念されるため、細菌、真菌、ウイルス等に汚染されていない原料の使用、製造工程中における汚染の防止等を図ることが不可欠である。また、不適切な製造等による不良製品の製造、不適切な製品の取扱いや使用による問題の発生を防止する必要がある。従って、このような観点に立ち、細胞・組織の採取から、製造、使用まで一貫した方策が必要である。

本文書は、細胞・組織を取り扱う際の基本的要件を示すとともに、細胞・組織利用医薬品等の品質及び安全性、並びに細胞・組織の取扱いに関する科学的及び倫理的妥当性を確保することを目的とする。

なお、本文書に示した方法以外の方法を採用場合には、品質及び安全性確保の観点からその必要性及び妥当性を説明し、その根拠を示すことが必要である。

本文書に示した事項は、細胞・組織利用医薬品等の承認後のみならず、治験時においても適用される。

第2 基本原則

細胞・組織利用医薬品等については、細胞・組織に由来する感染症の伝播等の危険性を完全には排除し得ないおそれがあることから、他の治療薬や治療法と比較して有用性が同程度以上であるときに使用すること。

第3 定義

この基本的考え方における用語の定義は次に掲げるとおりとする。

- 1 「細胞・組織利用医薬品等」とは、生物由来医薬品又は生物由来医療用具のうち、ヒト又は動物の細胞・組織から構成されたものをいい、自己の細胞・組織を原材料とする医薬品及び医療用具が含まれる。ただし、血液製剤は含まれない。
- 2 「ドナー」とは、細胞・組織利用医薬品等の原料となる細胞・組織を提供するヒトをいう。なお、臓器の移植に関する法律（平成9年法律第104号）に基づいて脳死と判定された人からの提供は想定していない。

- 3 「ドナー動物」とは、細胞・組織利用医薬品等の原料となる細胞・組織を提供する動物をいう。
- 4 「代諾者」とは、本人が説明を受け同意を与えることが困難な場合又は単独で完全な同意を与える能力を欠いている場合において、本人に代わって説明を受け同意を与える者で、本人が生存している場合にあっては本人に対して親権を行う者、配偶者、後見人その他これに準じる者等をいう。
- 5 「ドナースクリーニング」とは、ドナー又はドナー動物が細胞・組織利用医薬品等の原材料となる細胞・組織を提供するための適格性を満たしているかどうかを決定するための診断及び検査を行い、適格性を判断することをいう。
- 6 「ウインドウ・ピリオド」とは、感染初期に細菌、真菌、ウイルス等又は細菌、真菌、ウイルス等に対する抗体が検出できない期間をいう。
- 7 「作業区域」とは、細胞・組織利用医薬品等を直接取り扱い、製造作業を行う区域をいう。

第2章 細胞・組織採取について

第1 採取医療機関等

細胞・組織については、次に掲げる要件又はこれと同等以上の要件を満たす医療機関等で採取されていること。

- 1 細胞・組織の採取及び保存に必要な衛生上の管理がされており、採取に関して十分な知識、技術を持つ人員を有していること。
- 2 ヒトの細胞・組織を採取する場合には、採取を行うことの適否に関する調査審議を行うための倫理委員会が設置されていること。
- 3 2に定める倫理委員会については、次に掲げる要件を満たすこと。
 - (1) 細胞・組織の採取について倫理的及び科学的観点から十分に審議を行う体制が確保されていること。
 - (2) 運営方法に関する規則が定められており、それが公開されていること。
 - (3) 委員には、倫理・法律面の有識者、科学面の有識者、市民の立場の人が参画していること。
 - (4) 外部の人及び倫理・法律面の有識者又は市民の立場の人の参画に関しては、全体の委員の人数を勘案し、委員構成を適正な割合に保つことが必要であること。
 - (5) 施設の長、細胞・組織を採取する者、細胞・組織の採取を依頼する者と密接な関係を有する者等が審議及び採決に参加していないこと。
 - (6) 倫理委員会は、倫理・法律面の有識者または市民の立場の人が1名

以上出席しなければ、審議又は裁決のための会議を開くことができないこと。

- 4 採取されたヒトの細胞・組織を利用する製造業者、輸入販売業者又は国内管理人（以下「製造業者等」という）にあっても、2に準じた委員会を設置し、細胞・組織利用について倫理的及び科学的観点から調査審議を受けることを考慮すること。

第2 細胞・組織採取に関する説明、同意等

1 文書による説明と同意の取得

細胞・組織の採取を行う者はドナーとなる者に対して、ドナースクリーニングの実施前に細胞・組織の利用目的、個人情報保護、その他採取に関する事項について当該者の理解を得るよう、文書を用いて十分に説明し、自由意思による同意を文書により得なければならない。

なお、説明に当たっては、同意の拒否及び撤回の権利があり、拒否又は撤回することにより当該者が不利益な扱いを受けないことを明らかにすること。

2 代諾について

ドナー本人が説明を受け同意を与えることが困難な場合又は単独で完全な同意を与える能力を欠いている場合において、下記の要件を満たす場合に限り、代諾者の同意により細胞・組織の採取を行うことができること。

- (1) 当該ドナーからの細胞・組織採取が細胞・組織利用医薬品等の品質、安全性の確保の観点等から必要とされる合理的理由があること。
- (2) 代諾者はドナーの意思や利益を最もよく代弁できると判断される者でなければならず、代諾者の同意に際しては、ドナーと代諾者の関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。
- (3) この場合においても、細胞・組織を採取する者は可能な限りドナーにその理解力に応じた説明を行うとともにドナー本人からも同意を得るよう努めること。
- (4) 採取を行う医療機関の倫理委員会において、当該ドナーからの細胞・組織の採取の科学的、倫理的妥当性が審査され、了承されていること。

3 ドナーが死亡している場合

死体から細胞・組織の提供を受ける場合には、遺族に対して1に従って説明し同意を得ること。なお、細胞・組織の採取は、当該ドナーが細胞・組織の提供を生前に拒否していない場合に限ること。

4 手術等で摘出された細胞・組織を利用する場合

手術等で摘出された細胞・組織を利用する場合においても、1及び2に

従って同意を得ること。なお、このような場合にあっては、当該手術等が細胞・組織採取の目的を優先して行われることがあってはならない。

5 動物福祉

ドナー動物から細胞・組織の採取を行う者は、採取を行う施設等において動物委員会の承認を受け、動物福祉の精神に基づいて実施すること。

第3 無対価での提供

ドナーからの細胞・組織の提供は無対価で行われるものとする。ただし、細胞・組織の提供により生じるドナーの負担につき、交通費等実際にかかった費用を勘案しつつ、倫理委員会の了承を得た上で、適切な補填がなされることはこの限りでない。

第4 ドナー及びドナー動物の選択基準及び適格性

1 ドナー（ヒト）の場合

(1) 細胞・組織の採取に当たっては、細胞・組織提供の適格性を確認するために、利用の目的に応じて問診等の診断及び検査を行うこと。

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。

(2) 検査方法については、その時点で最も適切とされる方法を採用すること。

なお、検査項目及び検査方法については、感染症等に関する新たな知見及び学問・技術の進歩に鑑み、随時見直しを行うこと。

- (3) ドナースクリーニングに当たっては、検査項目、検査方法等により、ウインドウ・ピリオドを勘案し、可能な限り適切な時期に再検査を実施すること。

2 ドナー動物の場合

- (1) 動物種の選択にあたっては、内在性のレトロウイルス等の動物種ごとの微生物学的特性を考慮すること。
- (2) 動物由来感染症等の伝播を避けるため、動物の受入段階の検査や受け入れ後の飼育管理等を適切に行うことにより、採取する細胞・組織の適切性を確保すること。
- (3) ドナー動物の飼育管理に当たっては、あらかじめ各作業について標準操作手順書を作成すること。
また、ドナー動物への感染症の伝播を防ぐための封じ込めの設備等、適切な設備の整った施設で飼育を行うこと。
- (4) 動物の受入段階、飼育管理時等に実施する試験、検査についてあらかじめ項目及び適格性を判断する基準を設けること。
特に、感染症等に関する検査については、動物種ごとに検査すべき項目が異なる点に留意すること。
- (5) ドナー動物を取り扱う者は、動物福祉の精神に基づいて取り扱うこと。

第5 採取作業の適切性の確保

- 1 細胞・組織の採取に当たっては、採取の過程における微生物等の汚染を防ぐために必要な措置を講じること。
また、必要に応じて、採取された細胞・組織に対して細菌、真菌、ウイルス等の汚染に関する適切な検査を行い、採取時の微生物汚染、細菌、真菌、ウイルス等の存在を否定すること。検査項目及び検査方法については、感染症に関する新たな知見及び学問・技術の進歩に鑑み、随時見直しを行うこと。
- 2 ドナーが死亡している場合の死体からの細胞・組織の採取にあたっては、提供者に対する礼意の保持に留意すること。

第6 記録

- 1 ドナースクリーニングやドナー動物の受入検査、飼育管理等の実施、採取作業の実施、採取された細胞・組織の検査等に当たっては、記録を作成すること。
- 2 原材料となる細胞・組織は、次に掲げる記録が確認できるものでなければならない。確認すべき記録としては、採取医療機関又は採取施設名、

倫理委員会議事録、同意説明文書、同意文書、採取年月日、ドナースクリーニングのための診断及び検査結果、動物に関する受入記録、飼育管理記録、採取作業の記録等が含まれること。

また、必要に応じて、細胞・組織提供後もドナーの遅発性感染症の発症等について情報が得られる体制を確保すること。

- 3 2に掲げる記録については、原則として製品の有効期間最終日より少なくとも10年間を経過した日まで保存すること。

なお、製品の製造や治療の成否の確認、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。

第3章 製造段階における安全性確保対策

第1 品質管理システム

- 1 細胞・組織利用医薬品等の原材料、その製造工程にある細胞・組織及び最終製品を取り扱う施設は、製品の特徴に応じて一貫性のある品質管理システムを構築すること。
- 2 細胞・組織利用医薬品等の製造に当たって、原料の受入、加工処理、中間段階の製品、最終製品等の保管等の作業に必要な施設、設備があり、これらの作業区域は他の作業区域と区分されていること。
- 3 取り違えや細菌、真菌、ウイルス等の伝播の危険性を避けるために、製造工程において複数のドナーからの細胞・組織を同一室内で同時期に取扱ったり、交叉汚染を引き起こすような保管方法を採らないこと。

第2 標準操作手順書

製造工程において行われる各操作について、標準操作手順書を作成すること。

また、標準操作手順書の作成に当たっては、滅菌等の操作について、あらかじめ予備的操作等によりバリデーションを実施すること。

なお、事故等の緊急時の作業手順を予め確立しておくこと。

第3 原材料となる細胞・組織の受け入れ

原材料となる細胞・組織を受け入れる際には、第2章第6の2に掲げる記録により、必要な基準を満たした適切なものであることを確認すること。

第4 試薬等の受入試験検査

製造工程において使用される試薬については、規格を設け、受入試験

検査を実施すること。

第5 製品の試験検査

最終製品に関して、規格を設け、試験検査を実施すること。

また、製造工程中の製品についても、必要に応じて規格を設け、試験検査を実施すること。

第6 細菌、真菌、ウイルス等の汚染の危険性の排除

製品の特性に応じて次に掲げる方策を適宜組み合わせることにより、細菌、真菌、ウイルス等の汚染の危険性を排除すること。

- 1 原料となる細胞・組織の受入時のドナースクリーニング記録の確認
- 2 製造工程における汚染防止
- 3 製造の各段階での試験及び検査
- 4 妥当性の確認された方法による不活化・除去法の導入

第7 検疫、出荷、配送

1 検疫

ドナーごとに第2章第4に掲げるドナースクリーニング、及び第3章第5に掲げる製品試験及び検査が完了し、製品の適格性が明らかになるまで、特別な理由がない限り当該製品を出荷してはならない。

なお、ドナースクリーニング、製品試験、検査が完了するまでの間、出荷前の製品を保管する場合にあっては、表示、保管区域の隔離等により、製造前の原材料となる細胞・組織、出荷が可能な他の製品等と区別し、当該製品が不適切に出荷されたり、操作が加えられないような方策を採ること。

2 出荷

出荷に当たっては、製品ごとに出荷先医療機関名、出荷日等を明らかにしておくこと。

3 配送

配送の際には、温度管理等製品の品質を保つために必要な措置を講ずること。

第8 製造工程に関する記録

- 1 製造工程において行われた各操作、試験及び検査の記録並びに出荷及び配送に関する記録を作成すること。
- 2 最終製品ごとに、原材料となった細胞・組織に関する第2章第6に掲げる記録、1の製造記録、試験及び検査記録、出荷及び配送記録が確認

できるようにしておくこと。

- 3 2に掲げる記録については、原則として製品の有効期間最終日より少なくとも10年間を経過した日まで保存すること。

第9 最新技術の反映

製造工程や試験検査については、必要に応じて見直しを行い、最新の知見、技術等を反映させること。

第4章 職員及び組織並びに管理体制等

第1 職員及び組織

- (1) 細胞・組織の採取、保管、製造工程における各操作並びに試験及び検査等は、細胞の取扱い、細胞培養技術又は医薬品製造技術等について、適切な専門的知識、技術及び経験を有する者の管理及び責任のもとに実施すること。
- (2) 製造業者等は、細胞・組織利用医薬品等の製造、輸入販売等にあたって知り得たドナーや患者等に関する個人情報や安全性等に関する情報を適切に取扱うために、責任者を任命し、管理に当たらせること。
- (3) 細胞・組織の採取や加工を実施する直前に、細胞に対して感染及び汚染の可能性のある微生物やウイルス等の取扱いに従事した者及び細胞の安全性や純度に望ましくない影響を与える可能性のある者の当該施設への入室を禁止すること。

第2 教育訓練

製造作業の開始前に、製造従事者に対しこの基本的考え方を熟知させるとともに、次に掲げる教育訓練を行うこと。教育訓練については、定期的実施すること。

- 1 製品に関する知識
- 2 製造に用いる細胞・組織の安全な取扱いに関する知識及び技術
- 3 設備・装置に関する知識及び技術
- 4 製造工程の安全性に関する知識及び技術
- 5 事故発生時の措置に関する知識及び技術

第3 健康管理

- 1 製造業者は、製造従事者に対し、定期健康診断を行い、細胞・組織利用医薬品等を取り扱うのに不適当な者を製造作業に従事させないこと。
- 2 製造業者は、細胞・組織利用医薬品等の製造に当たって、あらかじめ作業区域内における感染の予防及び治療の方策について検討すること。

- 3 製造業者は、作業区域内において感染のおそれが生じた場合は、直ちに製造従事者に対し健康診断を行い、適切な措置を講ずること。
なお、必要に応じて、製造従事者について製造従事前同意を得て血清をあらかじめ採取し、当該製造従事者が製造に従事している期間中及び従事することを終えた日以降も適切な期間これを保存するか、製品の保存によってこれに代えること。
- 4 製造従事者に対する健康診断の実施、血清の採取、保存にあたっては個人情報保護等、製造従事者の人権に配慮すること。

第5章 使用段階における安全性確保対策

第1 製品情報提供

製造業者等は、医療機関及び医師等の医療関係者へドナースクリーニングや最終製品の試験、検査の結果、製造番号あるいはロット番号等製品に関する情報を適切に提供しなくてはならない。

第2 説明と同意

細胞・組織利用医薬品等を患者等に適用する者は、患者等に対して、予測される医療上の利益やリスク、第3及び第4に掲げる患者の記録の管理、個人情報保護等について、十分な説明を行い、適用についてあらかじめ同意を受けること。

第3 患者等の試料等の保存

細胞・組織利用医薬品等を適用された患者等に関して、将来新たに感染症が生じた場合に、その原因が当該細胞・組織利用医薬品等に起因するかどうかを明らかにするために、製造業者等は最終製品を適切な期間保存するとともに、可能な限り、医療機関の協力を得て適用前の血清等の試料及び患者の感染症に関する適用前後の記録を製品に応じた必要な期間保存しておくこと。

第4 患者等に関する情報の把握

- 1 細胞・組織利用医薬品等の製造業者等は、患者等に感染症発症等の有害事象が起きた場合に当該情報を把握できるよう、また、製品に問題が生じた場合に適用を受けた患者等の健康状態等が把握ができるよう、適切な方策を採ること。
- 2 細胞・組織利用医薬品等の製造業者等は、細胞・組織利用医薬品等を取り扱う医師その他の医療関係者に対して、当該細胞・組織利用医薬品等に係る1に掲げる方策について、あらかじめ、その方法を説明し、情

報の提供や保存について協力を受けられるよう合意しておくこと。

1に掲げる方策について、カルテ等の医療記録に適用された製品の内容、識別コード又は製品番号等を記載するなど、事前の医療機関との合意により医療機関の協力を得て行うことも考えられること。

第6章 個人情報の保護

細胞・組織の採取を行う者、倫理委員会の委員、及び細胞・組織利用医薬品等を取り扱う者は、細胞・組織の採取や当該細胞・組織利用医薬品等を取り扱う際に知り得たドナーや患者等に関する個人情報を漏らしてはならないこと。また、これらの職務を離れた後でも同様であること。

第7章 見直し

この基本的考え方は、科学技術の進歩、細胞・組織の取扱いに関する社会情勢の変化等を勘案して、必要に応じて見直すこととする。

医薬発第906号

平成11年7月30日

改正：平成21年5月18日

改正：平成22年11月1日

各都道府県知事 殿

厚生省医薬安全局長

細胞・組織を利用した医療機器又は医薬品の品質及び安全性の確保について

近年の人又は動物由来の細胞・組織を利用した組織工学・細胞治療技術の急速な発展に対応し、治療技術に利用される人又は動物由来の細胞・組織を加工（薬剤処理、生物学的特性改変、遺伝子工学的改変等をいう。）した医療機器又は医薬品（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の品質及び安全性を確保するため、これらの治験等を行う場合の取扱いを下記のとおり定めたので、貴管下関係業者に対する周知徹底方御配慮願いたい。

記

1. 細胞・組織加工医薬品等に係る治験の依頼をしようとする者又は自ら治験を実施しようとする者は、治験計画の届出を行う前に、厚生労働大臣に当該治験機器又は治験薬の安全性及び品質の確認を求めること。

ただし、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成22年厚生労働省告示第380号。以下「ヒト幹細胞指針」という。）第2章第1中5（3）に規定する、倫理審査委員会及び厚生労働大臣の意見を聴いて研究機関の長により実施等が許可された臨床研究の実施計画書と同一の内容の治験を実施する場合は、この限りでない。

2. 本分野の科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩であることを踏まえ、1に規定する確認（以下「確認」という。）の申請の際には、個々の治験機器又は治験薬の品質及び安全性に関し、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「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」及び平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト（同種）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」を参考に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作成し、提出すること。
3. 細胞・組織加工医薬品等に係る治験計画の届出を行うときは、治験計画届書の備考欄に、当該治験機器又は治験薬が細胞・組織加工医薬品等である旨及び確認を受けた日付を記載すること。また、ヒト幹細胞指針第2章第1中5（3）に規定する、倫理審査委員会及び厚生労働大臣の意見を聴いて研究機関の長により実施等が許可された臨床研究と同一の内容の治験を実施する場合は、研究機関の長により当該臨床研究の実施等が許可された日付を記載すること。
4. 細胞・組織加工医薬品等に係る治験の依頼をしようとする者若しくは治験の依頼をした者又は自ら治験を実施しようとする者若しくは自ら治験を実施した者は、細胞・組織を利用する生産技術、治療技術等に関する情報を収集するとともに、当該治験機器又は治験薬及び類似の細胞・組織を利用した医療機器又は医薬品の評価に影響を及ぼす知見を得た場合には、速やかに厚生労働大臣に報告すること。
5. 確認の申請は、別紙様式1により行うものとする。
6. 4に規定する報告は、別紙様式2により行うものとする。
7. 細胞・組織加工医薬品等に係る治験の依頼をした者又は自ら治験を実施した者は、当該治験機器又は治験薬に係る出荷先及びその数量の記録を特定生物由来製品に相当するものにあつては30年間、その他の生物由来製品に相当するものにあつては10年間、保存すること。
なお、当該治験機器又は治験薬が特定生物由来製品に相当するか又はその他の生物由来製品に相当するかについては、必要により独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談すること。
8. 細胞・組織加工医薬品等に係る治験の依頼をした者又は自ら治験を実施した

者は、次に掲げる事項に変更があるときは、別紙様式3により、当職に対し速やかに変更の届出を提出すること。

- ・ 細胞・組織加工医薬品等に係る治験の依頼をした者又は自ら治験を実施した者の氏名又は住所
- ・ 製造所の名称

様式1

細胞・組織加工 治験薬
治験機器 確認申請書

品 目 の 名 称		
製 造 所	名 称	
	所 在 地	
起源又は発見の経緯及び外国等における使用状況		
製 造 方 法		
最 終 製 品 の 品 質 管 理		
細胞・組織加工医薬品等の安定性		
細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験		
細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験		
細胞・組織加工医薬品等の体内動態		
臨 床 試 験		
備 考		

上記により、細胞・組織を加工した 治験薬
治験機器 の品質及び安全性に関する確認を申請します。

年 月 日

住所（法人にあつては、主たる事務所の所在地）

氏名（法人にあつては、名称及び代表者の氏名）

厚生労働大臣 殿

（注意）

1. 用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。
2. 字は墨、インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
3. 記載欄に記載事項のすべてを記載できないときは、その欄に「別紙のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
4. 備考欄に当該申請にかかる連絡先の電話・FAX番号を記載すること

細胞・組織加工 治 験 薬
治 験 機 器 新規知見報告書

品 目 の 名 称		
製 造 所	名 称	
	所 在 地	
確 認 年 月 日		
評価に影響を及ぼすような知見		
備 考		

上記により、細胞・組織を加工した 治 験 薬
治 験 機 器 の品質及び安全性の評価に影響を及ぼすような知見を発見したので、別添のとおり、報告します。

年 月 日

住所（法人にあつては、主たる事務所の所在地）
氏名（法人にあつては、名称及び代表者の氏名）

厚生労働大臣 殿

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。
2. 字は墨、インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
3. 記載欄に記載事項のすべてを記載できないときは、その欄に「別紙のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
4. 備考欄に当該申請にかかる連絡先の電話・FAX番号を記載すること

細胞・組織加工 治 験 薬
治 験 機 器 変更届

品 目 の 名 称			
変 更 事 項			
変 更 後 の 内 容	治験を実施した者 又は自ら治験を実施した者	名 称	
		所 在 地	
		代表者の氏名	
	製 造 所	名 称	
所 在 地			
備 考			

上記により、細胞・組織を加工した 治 験 薬
治 験 機 器 について、に変更があったので、
報告します。

年 月 日

住所（法人にあっては、主たる事務所の所在地）
氏名（法人にあっては、名称及び代表者の氏名）

厚生労働大臣 殿

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。
2. 字は墨、インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
3. 「変更後の内容」欄には変更した項目を含めすべての項目を記載すること。
4. 備考欄に当該申請にかかる連絡先の電話・FAX番号を記載すること

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の基本的な技術要件について別添「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の基本的な技術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。）の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件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	原材料及び製造関連物質	4
1	目的とする細胞・組織	4
(1)	生物学的構造・機能の特徴と選択理由	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要件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、取り違え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え防止策

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、取り違え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 牛海綿状脳症発生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生育しないもの」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。確認申請段階にあっては、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は、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み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ようになるが、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でも良い。

(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でも良い。

(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でも良い。

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。

薬食発第0912006号
平成20年9月12日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長

ヒト（同種）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（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件については、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。

ヒトの自己由来の細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件については、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「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」により通知したところであるが、今般、ヒトの同種由来の細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件についても、別添「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」のとおりとりまとめたので、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、これに伴い、平成12年指針は廃止することとする。

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

はじめに

1. 本指針は、ヒト由来細胞・組織のうち、同種由来細胞・組織（自己由来細胞・組織を除く。）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要件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充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充たし、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 原材料及び製造関連物質	4
1 目的とする細胞・組織	4
(1) 起源及び由来、選択理由	4
(2) 原材料となる細胞・組織の特性と適格性	4
(3) ドナーに関する記録	5
(4) 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	6
(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	8
第2 製造工程	9
1 ロット構成の有無とロットの規定	9
2 製造方法	9
(1) 受入検査	9
(2) 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去	9
(3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等	9
(4) 培養工程	9
(5) 株化細胞の樹立と使用	9
(6) 細胞のバンク化	10
(7) 製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策	10
3 加工した細胞の特性解析	10
4 最終製品の形態、包装	10
5 製造方法の恒常性	10
6 製造方法の変更	10
第3 最終製品の品質管理	10
1 総論	11
2 最終製品の品質管理法	11
(1) 細胞数並びに生存率	11
(2) 確認試験	11
(3) 細胞の純度試験	11
(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	12
(6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験	12

(7)	エンドトキシン試験	12
(8)	ウイルス等の試験	12
(9)	効能試験	13
(10)	力価試験	13
(11)	力学的適合性試験	13
第3章	細胞・組織加工医薬品等の安定性	13
第4章	細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験	13
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	14
第6章	細胞・組織加工医薬品等の体内動態	15
第7章	臨床試験	15

第1章 総則

第1 目的

本指針は、ヒト由来細胞・組織のうち、同種由来細胞・組織（自己由来のものを除く。）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要件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、細胞の株化、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 「HLAタイピング」とは、ヒトの主要組織適合性抗原型であるHLA（ヒト白血球抗原）のタイプを特定することをいう。
- 5 「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。
- 6 「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) 起源及び由来、選択理由

原材料として用いられる細胞・組織の起源及び由来について説明し、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 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、HLAタイピング、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 ドナーの選択基準、適格性

ドナーが倫理的に適切に選択されたことを示すこと。また、年齢、性別、民族学的特徴、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(HTLV)、パルボウイルスB 19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、EBウイルス感染及びウエストナイル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
- ・重篤な代謝及び内分泌疾患
- ・膠原病及び血液疾患
- ・肝疾患
- ・伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症

(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

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択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説明すること。

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、MCDB、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 牛海綿状脳症発生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・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。

ア 免疫隔離の程度

イ 細胞由来の目的生理活性物質の膜透過キネティクスと薬理効果

ウ 栄養成分及び排泄物の拡散

エ 非細胞・組織成分が適用部位周辺に及ぼす影響

(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育しないもの」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

原材料となる細胞・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

原材料となる細胞・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

原材料となる細胞・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) 株化細胞の樹立と使用

株化細胞の樹立に当たっては、ドナーの遺伝的背景を理解したうえで樹立すること。樹立の方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。

株化細胞の品質の均質性および安定性を保持するため、必要な特性解析要件(細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型など)を同定してその基準を設定するとともに、安定性を維持したまま増殖が可能な継代数を示すこと。

株化細胞に関しては、適切な動物モデル等を利用し、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) 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。

(7) 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は、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み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ようになるが、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) ウイルス等の試験

バンク化されておらず、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させ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。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でも良い。

(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でも良い。

(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でも良い。

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なった際には、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 株化細胞を用いた場合には、適切な動物モデル等を利用し、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 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。

- 7 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。