

		策と評価方法について明らかにすること.	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.	
4-1-6-4	(4) 妥当性の確認された方法による不活化及び除去法の導入			
		(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.	(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.	2-2-2-3
		(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.	(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.	2-2-2-4
			(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, 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.	2-2-2-5

		<p>(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。</p>	<p>(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。</p>	2-2-2-6
	<p>(4) 研究者等は、調製工程において複数の提供者からのヒト幹細胞等を同一培養装置内で同時期に扱わないこと、また、交叉汚染を引き起こすような保管方法を採らないこと等により、取り違いや微生物等の伝播の危険性を避けなければならない。</p>	<p>(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。</p>	<p>(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。</p>	2-2-2-7

「ヒト幹細胞臨床研究指針」の記述は「自己/同種製品指針」よりも簡素である。ヒト幹細胞臨床研究の段階においては、少なくとも、得られる臨床所見との関係が大まかに把握できる程度には、製造工程における各規格が定められている必要がある。

C-13-2-17 加工した細胞の特性解析

17. 加工した細胞の特性解析				
	ヒト幹細胞臨床研究での有効性・安全性確保策	薬事トラックにおける品質・安全性確保のための基本的技術要件		
項(ヒト幹指針)	ヒト幹細胞臨床研究指針	自己製品指針	同種製品指針	項(自己/同種製品 GL)
4-1-1-1	(1) ヒト幹細胞等又は最終調製物を取り扱う調製機関は、当該ヒト幹細胞等又は最終調製物の特徴に応じて一貫性のある品質管理システムを構築しなければならない。	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。	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。	2-2-3

原材料の加工によって得られる中間細胞・目的細胞については品質特性を同定し、規格化する必要がある。

C-13-2-18 最終製品の形態・包装・出荷・配送

18. 最終製品の形態・包装・出荷・配送				
	ヒト幹細胞臨床研究での有効性・安全性確保策	薬事トラックにおける品質・安全性確保のための基本的技術要件		
項(ヒト幹指針)	ヒト幹細胞臨床研究指針	自己製品指針	同種製品指針	項(自己/同種製品 GL)
4-1-7	7 検疫、出荷及び配送 研究者等は、運搬の際には、ヒト幹細胞等の品質を保つために、温度管理その他の必要な措置を講ずるものとする。	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。	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。	2-2-4

最終製品の品質に基づき、適切な包装・運搬の方法を選択する。

C-13-2-19 製造方法の恒常性

19. 製造方法の恒常性				
	ヒト幹細胞臨床研究での有効性・安全性確保策	薬事トラックにおける品質・安全性確保のための基本的技術要件		
項(ヒト幹指針)	ヒト幹細胞臨床研究指針	自己製品指針	同種製品指針	項(自己／同種製品 GL)
4-1-1	1 品質管理システム			
4-1-1-1	(1) ヒト幹細胞等又は最終調製物を取り扱う調製機関は、当該ヒト幹細胞等又は最終調製物の特徴に応じて一貫性のある品質管理システムを構築しなければならない。	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。	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。	2-2-5
4-1-1-2	(2) ヒト幹細胞等の調製に当たって、原料の受入れ、調製処理、中間段階の調製物、最終調製物等の保管等の作業に必要な施設及び設備があり、これらの作業区域は他の作業区域と区分されていない。ただし、手術室等、研究目的にかなう清浄度が保			

	<p>たれた区域において、例えば、採取されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞を、最小限の操作のみによる無菌的な調製工程を経て、直ちに提供者に移植又は投与されるような場合等については、必ずしも専用の作業区域を設ける必要はない。</p>			
4-1-1-3	<p>(3) 調製機関は、ヒト幹細胞等の調製に当たり、ヒト幹細胞等を扱う作業区域及び器材について無菌状態であることを確保し、定期的な保守、点検等により、その清浄度を保つよう努めるとともに、その記録を作成し保存しなければならない。</p>			
4-1-2	<p>2 標準操作手順書 研究者等は、調製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ものとする。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、</p>			

	評価や検証を実施するものとする。なお、事故等の緊急時の作業手順についても確立しておくものとする。			
4-1-8	8 調製工程に関する記録			
4-1-8-1	(1) 研究者等は、調製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運搬に関する記録を作成するものとする。			
4-1-8-2	(2) 研究者等は、ロットごとに、第3章第2の3(1)に掲げる記録、(1)の調製記録、試験及び検査記録並びに運搬記録が確認できるようにするものとする。			
4-1-8-3	(3) 研究者等は、(2)に掲げる記録については、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存するものとする。			

原材料又は最終製品（最終調製品）を取り扱う製造機関（調製機関）は、当該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しなければならない。製造工程の各操作については標準操作手順書を作成する。製造（調製）に関する記録も「ヒト幹細胞臨床研究指針」に則って作成する。薬事トラックにおいては記録の保存期間が異なることに注意。投与記録の最低保存期間は、薬事治験では3年となっているが、治験依頼者と治験実施者との協議の上で長期保存に努めるべきと考えられる。

C-13-2-20 製法変更

20. 製法変更				
	ヒト幹細胞臨床研究での有効性・安全性確保策	薬事トラックにおける品質・安全性確保のための基本的技術要件		
項(ヒト幹指針)	ヒト幹細胞臨床研究指針	自己製品指針	同種製品指針	項(自己/同種製品 GL)
4-1-9	9 最新技術の反映 研究者等は、調製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ものとする。	6 製造方法の変更 開発途中で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。	6 製造方法の変更 開発途中で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。	2-2-6

ヒト幹細胞臨床研究においては、新たな治療法を有用なものとしていかに最適化するかという探索的側面が強く、治療法の有効性・安全性の改善のために必要に応じて最新の知見、技術等を反映させる（＝製法・試験の改良を行う）ことが推奨されている。

一方、薬事トラックにおける製品の製造方法は、一定の品質の製品を反復・継続して製造することを目的として確立される。従って、開発途中で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治験届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必要がある。

C-13-2-21 最終製品の品質管理

21. 最終製品の品質管理				
	ヒト幹細胞臨床研究での有効性・安全性確保策	薬事トラックにおける品質・安全性確保のための基本的技術要件		
項 (ヒト幹指針)	ヒト幹細胞臨床研究指針	自己製品指針	同種製品指針	項(自己/同種製品GL)
4-1-5	5 最終調製物の試験検査	第3 最終製品の品質管理	第3 最終製品の品質管理	2-3
4-1-5-1	(1) 研究者等は、最終調製物に関して、ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞等の特性を明らかにするための試験を行うものとする。この試験の結果に基づいて、当該臨床研究に用いる細胞の品質基準を設け、試験検査を実施するものとする。また、調製工程中のヒト幹細胞等についても、必要に応じて品質基準を設け、試験検査を実施するものとする。	<p>1 総論</p> <p>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。</p> <p>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</p>	<p>1 総論</p> <p>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。</p> <p>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</p>	2-3-1

		<p>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。</p>	<p>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。</p>	
4-1-5-2	<p>(2) 最終調製物の品質管理の試験として、例えば、次に掲げるような項目について実施するものとする。なお、これらの試験項目はあくまで例示であり、一律に必要とされるものではなく、ヒト幹細胞等の特性、研究目的、科学的知見等に応じて、必要な試験項目を設定するものとする。規格値(判定基準)は、研究初期段階では暫定的なもので良いが、当該臨床研究の進展に応じて適切に見直し、臨床上の有効性及び安全性に関連する品質特性を適切に把握するものとする。</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>	2-3-2
4-1-6-3	<p>(3) 調製の各段階における必要性に応じた試験及び検査</p>			
4-1-5-2-01	<p>① 回収率及び生存率</p>	<p>(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も良い。</p>	<p>(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も良い。</p>	2-3-2-01

4-1-5-2-02	② 確認試験	(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.	(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.	2-3-2-02
4-1-5-2-03	③ 細胞の純度試験	(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.	(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.	2-3-2-03
4-1-5-2-04	④ 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験	(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.	(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.	2-3-2-04
4-1-5-2-05	⑤ 製造工程由来不純物試験	(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	(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	2-3-2-05

		<p>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。</p> <p>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も良い。</p>	<p>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。</p> <p>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も良い。</p>	
4-1-5-2-06	<p>⑥ 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験 <細則> ⑥に規定する試験結果が被験者への投与後に陽性となることが想定される場合は、被験者への対応を事前に明らかにしておくものとする。</p>	<p>(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</p>	<p>(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</p>	2-3-2-06

		<p>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ことになるが、この場合でも最終製品の無菌試験等は必ず行うこと。</p> <p>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。</p>	<p>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ことになるが、この場合でも最終製品の無菌試験等は必ず行うこと。</p> <p>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。</p>	
4-1-5-2-07	<p>⑦ エンドトキシン試験 ＜細則＞ ⑦に規定する試験については日本薬局方を参考にした規格値を設定するものとする。</p>	<p>(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。</p>	<p>(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。</p>	2-3-2-07
4-1-5-2-08	<p>⑧ ウイルス等の試験</p>	<p>(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</p>	<p>(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</p>	2-3-2-08

		迷入が否定されていることが望ましい。	迷入が否定されていることが望ましい。	
4-1-5-2-09	⑨ 効能試験	(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も良い。	(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も良い。	2-3-2-09
4-1-5-2-10	⑩ 力価試験	(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も良い。	2-3-2-10

4-1-5-2-11	⑪ 力学的適合性試験	(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も良い。	2-3-2-11
4-1-9	9 最新技術の反映 研究者等は、調製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ものとする。			

最終製品の品質管理に関しては、「ヒト幹細胞臨床研究指針」と「自己／同種製品指針」との間で内容的に差異はない。従って、ヒト幹細胞臨床研究から薬事上の製造販売承認へ展開する場合には、技術的側面におけるドナーの適格性に関する基本要件は、すなわち「ヒト幹細胞臨床研究指針」の当該箇所の内容と解釈してよいと考えられる。

C-13-2-22 安定性

22. 安定性				
	ヒト幹細胞臨床研究での有効性・安全性確保策	薬事トラックにおける品質・安全性確保のための基本的技術要件		
項(ヒト幹指針)	ヒト幹細胞臨床研究指針	自己製品指針	同種製品指針	項(自己/同種製品 GL)
		<p>第3章 細胞・組織加工医薬品等の安定性</p> <p>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ことを確認すること。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。</p> <p>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。</p>	<p>第3章 細胞・組織加工医薬品等の安定性</p> <p>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ことを確認すること。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。</p> <p>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。</p>	3-

「ヒト幹細胞臨床研究指針」には本項目に関する記述はない。ただし、ヒト幹細胞臨床研究から薬事上の製造販売承認への切れ目ない展開を目指すには、「自己/同種製品指針」中の本項目に関する基本的技術要件に留意することが必要である。

C-13-2-23 非臨床安全性試験

23. 非臨床安全性試験				
	ヒト幹細胞臨床研究での有効性・安全性確保策	薬事トラックにおける品質・安全性確保のための基本的技術要件		
項(ヒト幹指針)	ヒト幹細胞臨床研究指針	自己製品指針	同種製品指針	項(自己/同種製品 GL)
2-1-1-2	<p>(2) 研究者等は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献その他の関連する情報及び十分な実験結果に基づかなければならない。原則として、移植又は投与されるヒト幹細胞等は、動物実験等によってその有効性が十分期待され、かつ、その作用機序が可能な限り検討されていなければならない。さらに、新規のヒト幹細胞を用いるヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、造腫瘍性の確認を含む安全性に対する特別な配慮をしなければならない。</p>	<p>第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験</p> <p>製品の特性及び適用法から評価が必要と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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 	<p>第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験</p> <p>製品の特性及び適用法から評価が必要と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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	4-

		<p>応が生じる可能性について検討, 考察すること.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>		
2-1-3-2	(2) 研究責任者は, ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たって, 内外の入手し得る情報に基づき, 倫理的及び科学的観点から十分検討しなければならない.			
		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していないことを明らかにすること.	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していないことを明らかにすること.	4-1
		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.	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.	4-2
		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.	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.	4-3
		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.	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.	4-4

			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。	4-5
		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 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。	4-6
		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。	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。	4-7

「ヒト幹細胞臨床研究指針」中の非臨床安全性試験に関する記述は、「造腫瘍性の確認を含む安全性に対する特別な配慮をしなければならない」といった程度で非常に少ない。「自己/同種製品指針」にも、「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」と述べられている。どういった試験をどの程度実施すべきかについては、製品の特性等を考慮してケース・バイ・ケースで検討する必要がある。なお、薬事承認申請の段階での非臨床安全性試験データはGLP準拠であることが求められる。研究・開発のどの段階から非臨床安全性試験をGLP準拠とするかは、製品の開発戦略として考えておく必要がある。

C-13-2-24 効力・性能を裏付ける試験(非臨床 POC)

24. 効力・性能を裏付ける試験(非臨床 POC)				
	ヒト幹細胞臨床研究での有効性・安全性確保策	薬事トラックにおける品質・安全性確保のための基本的技術要件		
項(ヒト幹指針)	ヒト幹細胞臨床研究指針	自己製品指針	同種製品指針	項(自己/同種製品 GL)
2-1-1-2	(2) 研究者等は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献その他の関連する情報及び十分な実験結果に基づかなければならない。原則として、移植又は投与されるヒト幹細胞等は、動物実験等によってその有効性が十分期待され、かつ、その作用機序が可能な限り検討されていなければならない。さらに、新規のヒト幹細胞を用いるヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、造腫瘍性の確認を含む安全性に対する特別な配慮をしなければならない。	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	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	5-
1-4-2-2	(2) ヒト幹細胞臨床研究による治療の効果が、現在可能な他の治療と比較して優れていると予測されるものであること。	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。	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。	5-1
1-4-2-3	(3) 被験者にとってヒト幹細胞臨床研究の治療により得られる利益が、不利益を上回ると十分予測されるものであること。	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。	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。	5-2
2-1-3-2	(2) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たって、内外の入手し得る情報に基づき、倫理的及び科学的観点から十分検討しなければならない。	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。	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。	5-3
		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。	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。	5-4

「ヒト幹細胞臨床研究指針」においては、新規のヒト細胞調製品（ヒト細胞・組織利用

製品) を初めてヒトに移植又は投与するヒト幹細胞臨床研究の対象疾患は：

- (1) 重篤で生命を脅かす疾患，身体の機能を著しく損なう疾患又は一定程度身体の機能若しくは形態を損なうことにより QOL（生活の質）を著しく損なう疾患であること。
- (2) ヒト幹細胞臨床研究による治療の効果が，現在可能な他の治療と比較して優れていると予測されるものであること。
- (3) 被験者にとってヒト幹細胞臨床研究の治療により得られる利益が，不利益を上回ると十分予測されるものであること。

のすべてに適合するものに限られている。従って，ヒト細胞調製品（ヒト細胞・組織利用製品）の効力・性能を裏付ける試験（非臨床 Proof-of-Concept 試験）のデータを示すことは，ヒト幹細胞臨床研究の開始に際して極めて重要である。新規のヒト細胞・組織加工製品の対象疾患は概ね，重篤で生命を脅かす疾患，身体の機能を著しく損なう疾患又は一定程度身体の機能若しくは形態を損なうことにより QOL（生活の質）を著しく損なう疾患であり，被験者もこれらの疾患の患者であることが多いと予想されることから，薬事トラックの治験開始の判断においても非臨床 Proof-of-Concept 試験の結果は非常に重要である。