

	者に対する礼意を失わないよう特に注意しなければならない。			
4-1-1-4	(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、取り違えや微生物等の伝播の危険性を避けなければならない。			

採取部位、採取方法の妥当性、取り違え・クロスコンタミネーションに関する技術要件については、「ヒト幹細胞臨床研究指針」の内容と「自己／同種製品指針」の内容とで大きな差はない。

C-1-5 ドナーのインフォームド・コンセント&個人情報保護

5. ドナーのインフォームド・コンセント&個人情報保護				
	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)
3-1-2	2 インフォームド・コンセント	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。	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。	2-1-1-4-3
3-1-3	3 提供者又は代諾者となるべき者に対する説明事項			
3-1-3-0-1	① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法			
3-1-3-0-2	② ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名			
3-1-3-0-3	③ ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取により予期される危険			

3-1-3-0-4	④ 提供者となることを拒否することは自由であること、及びヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはないこと。			
3-1-3-0-5	⑤ 提供者又は代諾者となるべき者がヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること。			
3-1-3-0-6	⑥ 無償による提供であること。ただし、提供に際し発生した実費相当分は、この限りでないこと。 <細則> ⑥に規定する実費相当分は、例えば交通費等であり、倫理審査委員会の了承を得た上で適切な補填がなされること。			
3-1-3-0-7	⑦ 健康被害に対する補償の有無(ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。)			
3-1-3-0-8	⑧ その他提供者の個人情報の保護等に関し必要な事項	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。	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	2-1-1-4-4
3-1-4	4 代諾者からのインフォームド・コンセント			
3-1-4-0-1	① ヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり、単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者からヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会において倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、研究機関の長の許可を受けていること。			
3-1-4-0-2	② 代諾者は、提供者となるべき者の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であり、代諾者からのインフォームド・コンセントに際しては、当該提供者となるべき者と代諾者と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。			

3-1-4-0-3	③ 提供者となるべき者が未成年者であり、かつ、当該者がヒト幹細胞臨床研究への参加についての説明を理解できる場合において、当該者が16歳以上のときは、その同意を受けていること。また、当該者が16歳未満のときは、その説明についての理解を得ていること。			
3-1-5	5 手術等で摘出されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞を利用する場合			
3-1-6	6 提供者が死亡している場合			
3-1-7	7 提供者に移植又は投与を行う場合			

本項目に関しては、ヒト幹細胞臨床研究指針の方に詳細な記述があることから、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、本項目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-1-6 ドナーの安全性確保のための、細胞・組織採取時の試験検査

6. ドナーの安全性確保のための、細胞・組織採取時の試験検査				
	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)
4-1-6-3	(3) 調製の各段階における必要性に応じた試験及び検査	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。	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。	2-1-1-4-5

ヒト幹細胞臨床研究から薬事上の製造販売承認へ切れ目なく展開するためには、ヒト幹細胞臨床研究においても細胞・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、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しておくことが必要となる。

C-1-7 最終細胞・組織の保存方法及び取り違え防止策

7. 最終細胞・組織の保存方法及び取り違え防止策				
	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)
4-1-1-4	(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	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。	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説明すること。	2-1-1-4-6

	方法を採らないこと等により、取り違えや微生物等の伝播の危険性を避けなければならない。		
--	--	--	--

ヒト幹細胞臨床研究から薬事上の製造販売承認へ切れ目なく展開するためには、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、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し、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しておくことが必要となる。

C-1-8 採取細胞・組織の運搬方法

8. 採取細胞・組織の運搬方法				
	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。	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。	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。	2-1-1-4-7

ヒト幹細胞臨床研究から薬事上の製造販売承認へ切れ目なく展開するためには、採取細胞・組織を運搬する必要がある場合に、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が必要となる。

C-1-9 採取記録の作成及び保管方法

9. 採取記録の作成及び保管方法				
	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)
3-2-3-1	(1) 研究者等は、提供者のスクリーニングのための診断及び検査結果、採取作業の実施内容、採取されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞の検査内容等についての記録を作成するものとする。 なお、当該記録は、採取を行った研究機関及び採取年月日が確認できるものでなければならない。	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。	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。	2-1-1-4-8
3-2-3-2	(2) 当該記録には、ヒト幹細胞臨床研究に係る倫理審査委員会の議事録及びインフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書を添付しなければならない。			
3-2-3-3	(3) (1)に掲げる記録及び(2)に掲げる添付文書については、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。			
3-2-3-4	(4) 研究責任者は、必要に応じて、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞提供後も、提供者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ものとする。 なお、ヒト幹細胞調製物の調製の成否の確認及び投与又は移植を受ける被験者等が感染症を発症した場合等の原因究明のために、採取したヒト幹細胞又はヒト分化細胞の一部等の適当な試料について、適切な期間保存しなければならない。			

C-1-3～C-1-8 に関する事項については、C-1-I 項のヒト幹細胞臨床研究指針の方法によって記録を作成及び保管する。ただし、薬事トラックにおいては資料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-1-10 培地成分，血清，抗生物質，成長因子，フィーダー細胞等，細胞の処理に用いる試薬等の適格性・規格

10. 培地成分，血清，抗生物質，成長因子，フィーダー細胞等，細胞の処理に用いる試薬等の適格性・規格				
	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	第1 調製段階における安全対策等	2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質	2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質	2-1-2
4-1-4	4 試薬等の受入試験検査 研究者等は，調製工程において使用される試薬については，使用目的にかなう品質基準を設け，受入試験検査を実施するものとする。	(1)細胞の培養を行う場合	(1)細胞の培養を行う場合	2-1-2-1
4-1-6-2	(2) 調製の目的にかなう培地又は試薬の使用等の調製工程における汚染防止	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。	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。	2-1-2-1-1

		<p>② 培地成分については、以下の点に留意すること。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>② 培地成分については、以下の点に留意すること。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	2-1-2-1-2
		<p>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。</p>	<p>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</p>	2-1-2-1-3

		<p>ア 血清等の由来を明確にすること。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>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。</p> <p>ア 血清等の由来を明確にすること。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	
		<p>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</p>	<p>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</p>	<p>2-1-2-1-4</p>

		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。	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。	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。	2-1-2-1-5
		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。	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。	2-1-2-1-6
		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。	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。	2-1-2-1-7

「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。ただし、ヒト幹細胞臨床研究の段階、あるいは治験開始の段階においては、少なくとも、得られる臨床所見と製品の品質／製造工程の関係が大まかに把握できる程度には、細胞の処理に用いる試薬等に関して品質基準が定められているべきと考えられる。

C-1-11 細胞・組織以外の原材料の品質及び安全性

11. 細胞・組織以外の原材料の品質及び安全性				
	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)
		(2)非細胞・組織成分と組み合わせる場合	(2)非細胞・組織成分と組み合わせる場合	2-1-2-2
4-1-5-3	(3) 研究者等は、ヒト幹細胞等とともに最終調製物の一部を構成する細胞以外の原材料(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, 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ものとする.	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.	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.	2-1-2-2-1

		<p>② 目的とする細胞・組織との相互作用について</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>② 目的とする細胞・組織との相互作用について</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	2-1-2-2-2
			<p>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</p> <p>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。</p> <p>ア 免疫隔離の程度</p> <p>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</p> <p>ウ 栄養成分及び排泄物の拡散</p> <p>エ 非細胞・組織成分が適用部位周辺に及ぼす影響</p>	2-1-2-2-3

「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。ただし、ヒト幹細胞臨床研究の段階、あるいは治験開始の段階においては、少なくとも、得られる臨床所見と製品の品質／製造工程の関係が大まかに把握できる程度には、細胞・組織以外の原材料に関して品質基準が定められているべきと考えられる。

C-1-12 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合

12. 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合				
	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)
		(3)細胞に遺伝子工学的改変を加える場合	(3)細胞に遺伝子工学的改変を加える場合	2-1-2-3
		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	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	2-1-2-3-1
		② 導入遺伝子の性質	② 導入遺伝子の性質	2-1-2-3-2
		③ 目的遺伝子産物の構造, 生物活性及び性質	③ 目的遺伝子産物の構造, 生物活性及び性質	2-1-2-3-3
		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	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	2-1-2-3-4
		⑤ 遺伝子導入構成体の構造や特性	⑤ 遺伝子導入構成体の構造や特性	2-1-2-3-5
		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	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	2-1-2-3-6

「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が、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となる。なお、ヒト幹細胞臨床研究において細胞に遺伝子工学的改変を加える場合には、*ex vivo*の遺伝子治療と考えられる可能性があるため、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号2004年12月28日)に従うことが必要な可能性がある(特に導入遺伝子が最終製品で残留または機能している場合)。

C-1-13 細胞にタンパク質を導入する場合など

13. 細胞にタンパク質を導入する場合など				
	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)

「ヒト幹細胞臨床研究指針」にも「自己/同種製品指針」にも本項目に関する記述はない。ただし、平成24年2月にパブリックコメント募集のため公開された「ヒト(自己) iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(案)」ならびに「ヒト(同種) iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(案)」では以下のように記されている：

<細胞にタンパク質を導入する場合>

細胞にタンパク質を導入する場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。

- ⑦ 導入タンパク質の構造、由来及び生物活性、物理化学的性質等の品質特性
- ⑧ 導入タンパク質の入手方法、製造方法、品質管理方法及び更新方法等に関する情報
- ⑨ 導入タンパク質の細胞への導入方法
- ⑩ タンパク質導入のために使用される化学物質等については、その構造及び生物活性、物理化学的性質等の品質特性
- ⑪ タンパク質導入体を作製する場合にはその製造方法、品質管理方法及び更新方法等に関する情報
- ⑫ 導入タンパク質を作製するための細胞のバンク化及びバンクの管理方法

上記の記述にかかわらず、細胞に導入されるタンパク質が、化学的にも、機能的にも最終製品の一部を構成せず、製造工程中の試薬として使用される場合は、使用の目的に適う品質及び安全性が確保されていることを明らかにすることにより

<薬剤等の処理により細胞の初期化又は脱分化を行う場合>

薬剤等の処理により細胞の初期化又は脱分化を行う場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。

- ④ 目的薬剤等の構造、由来及び生物活性、物理化学的性質等の品質特性
- ⑤ 目的薬剤等の入手方法、製造方法、品質管理方法及び更新方法等に関する情報
- ⑥ 目的薬剤等による細胞処理の方法

<物理的方法により細胞の初期化又は脱分化を行う場合>

物理的方法により細胞の初期化又は脱分化を行う場合は、その方法の詳細を示すこと。

<コンビネーションにより細胞の初期化又は脱分化を行う場合>

遺伝子工学的改変，タンパク質導入，薬剤処理及び物理的方法のうち，複数の方法のコンビネーションにより細胞の初期化又は脱分化を行う場合は，その方法の詳細を示すこと。

C-1-14 原材料としての ES 細胞株

14. 原材料としての ES 細胞株				
	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)

「ヒト幹細胞臨床研究指針」にも「自己/同種製品指針」にも本項目に関する記述はない。原材料としての ES 細胞株についての技術要件については、平成 24 年 2 月にパブリックコメント募集のため公開された「ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 (案)」が参考となる。なお、「ヒト幹細胞臨床研究指針」においては、臨床用ヒト ES 細胞の樹立と取り扱いに関する規則が追加されるまでは、ヒト ES 細胞の臨床研究は行わないこととなっている。

C-1-15 ロット構成の有無とロットの既定

15. ロット構成の有無とロットの既定				
	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)
		第2 製造工程	第2 製造工程	2-2
		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。	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。	2-2-1

「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が、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-1-16 製造方法

16. 製造方法				
	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 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。	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。	2-2-2
4-1-6-3	(3) 調製の各段階における必要性に応じた試験及び検査	(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。	(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。	2-2-2-1
4-1-6	6 微生物等による汚染の危険性の排除			
4-1-6-1	(1) ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の受け入れ時における提供者のスクリーニング記録の確認	(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。	(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。	2-2-2-2
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-1-17 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的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的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-1-18 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-1-19 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なければならない。 ただし、手術室等、研究目的にかなう清浄度が保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			