

製品)の臨床研究と薬事開発に共通して参照可能な品質・安全性確保の技術要件の抽出・同定およびリスク・ベース・アプローチに基づいたケース別上乗せ評価方策に関する考察

わが国では、再生医療に利用される細胞・組織加工製品の実用化には主に、治験を経て薬事承認を受けるルートと、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究」を経て先進医療・高度医療等に向かうルートがあるが、国民のアクセシビリティと産業化という面からは前者を採ることが必要になる。「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」では、研究に用いるヒト細胞・組織製品について、商品化を目指した製品の治験に準じる品質管理を求めており、今後は臨床研究で用いられる製品でも一定の品質・安全性が確保されていくと予想される。ただし、現状ではヒト細胞組織製品の臨床研究のデータが医薬品等の申請資料として利用できずに改めてデータを取得し直すケースがまだ多く、細胞・組織加工製品の実用化の上での大きな時間的・経済的な障害として問題となっている。そこで、本研究では、ヒト幹細胞臨床研究の推進から薬事上の製造販売承認への切れ目のない展開を効果的・効率的・合理的にすすめることを目指し、臨床研究と薬事開発とが共通して参照可能な技術要件を関連ガイドラインから抽出することを試みるとともに、製品別の上乗せ評価方策の同定法のあり方を検討した。

C-14-1 背景と目指すもの

再生医療を目的とした新規の細胞・組織加工製品の国内実用化には主に2つのルー

トがある。1つは治験を行った上で厚生労働省の製造販売承認を受けて保険適用医療として実現するルート、言い換えれば薬事法上の「業」としての実用化である。もう1つは、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に則った臨床研究（ヒト幹細胞臨床研究）の成果に基づく、先進医療・高度医療評価制度による医療、もしくは保険適用外医療としての実用化であり、これらは医療法・医師法の下での「医療行為」として実施される。ただし先進医療・高度医療評価制度による医療の場合、実施可能な医療機関が限られると同時に製品の品質にばらつきが生じる可能性があり、また、開発に多くの投資を要する新規製品を用いた保険適用外医療は高額となりやすいため、いずれの場合も多くの国民が簡単には享受できない恐れがある。従って、国民が広くアクセスできるという観点からすれば、治験を通じて薬事法上の承認を得る必要がある。また、ヒト幹細胞臨床研究は手続きや費用などの面で治験よりも実施が比較的容易であるものの、治験の国際ガイドライン（ICH-GCP）に沿った国内GCP（Good Clinical Practice）ガイドライン（後述）の準拠が義務ではなく、得られたデータを製品の薬事承認申請資料としてそのまま使用できない場合が多い。つまり、新規の細胞・組織加工製品に関して、ヒト幹細胞臨床研究で有効性・安全性を確認してから産業化を目指して薬事承認を得ようとしても、多くの場合には、GCPに則った治験をやり直さなければならない。そこで、本研究では、ヒト幹細胞臨床研究の推進から薬事上の製造販売承認への切れ目のない展開を効果的・効率的・合理的にすすめるこ

とを目指し、臨床研究と薬事開発に共通して必要な、ヒト細胞・組織加工製品（ヒト細胞調製品）の品質・安全性確保のための技術要件について、関連ガイドラインを相互参照しながら同定・抽出することを試みた。これとともに、リスク・ベース・アプローチを応用し、製品ごとのケース別上乘せ評価方策を同定する方法の開発を試みた。

C-14-2 ヒト幹細胞臨床研究と薬事開発に共通して必要な品質・安全性確保の技術要件の抽出

これまで本研究課題では、ヒト幹細胞臨床研究とヒト細胞・組織加工製品の薬事開発に共通した品質・安全性確保に関する基本的考え方、すなわち汎用的な Good Tissue Practice を整理・提示してきた。その結果は平成 22 年度の「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の改正に反映されるに至っている。本年度は、ヒト幹細胞臨床研究とヒト細胞・組織加工製品の薬事

開発とにおいて共通の、施設・製造工程・製品評価面での基本的技術要件を抽出する目的で、「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「ヒト幹細胞臨床研究指針」)、「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」(平成 20 年 2 月 8 日：薬食発第 0208003 号、平成 20 年 9 月 12 日訂正、以下「自己製品指針」)、「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」(平成 20 年 9 月 12 日：薬食発第 0912006 号、以下「同種製品指針」)の 3 つの指針について、品質・安全性・有効性に関する 26 の項目に関する比較を行った。以下に各項目についての比較表を示す。

(なお、以下の表の左右カラムにある項目番号については、例えば「第 1 章 第 2 3 (4) ⑤」項の場合、「1-2-3-4-5」と表記されている)

C-14-2-1 技術面におけるドナーの適格性

1. 技術面におけるドナーの適格性				
	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)
4-1-3	3 原材料となるヒト幹細胞又はヒト分化細胞の受入れ 研究者等は、原材料となるヒト幹細胞又はヒト分化細胞を受け入れる際には、第3章第2の3(1)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しなければならない。	(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。	(2)原材料となる細胞・組織の特性と適格性	2-1-1-2

			<p>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。</p>	2-1-1-2-1
3-2	第2 採取段階における安全対策等			
3-2-1	1 提供者の選択基準及び適格性			
3-2-1-1	<p>(1) 研究者等は、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に当たっては、提供者の適格性を確認するために、利用の目的に応じて既往歴の確認、診察、検査等に基づく診断を行うものとする。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細胞白血病及びパルボウイルスB19感染症については、問診及び検査(血清学的試験、核酸増幅法等を含む。)により感染が否定されなければならない。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、検査により感染が否定されなければならない。</p> <p><細則> 自己由来のヒト幹細胞を用いる場合は必ずしも提供者のスクリーニングを必要としないが、調製工程中での交差汚染の防止、製造者への安全対策等の観点からHBV、HCV又はHIV等のウイルスに対する検査の実施を考慮すること。</p>		<p>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、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</p>	2-1-1-2-2

			認知症	
3-2-1-2	(2) 研究者等は、次に掲げるものについては、既往歴の確認、診察、検査等に基づく診断を行うとともに、輸血又は移植医療を受けた経験の有無等から提供者としての適格性を判断しなければならない。 ① 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 ② 敗血症及びその疑い ③ 悪性腫瘍 ④ 重篤な代謝内分泌疾患 ⑤ 膠原病及び血液疾患 ⑥ 肝疾患 ⑦ 伝達性海綿状脳症及びその疑い並びに認知症			
3-2-1-3	(3) 検査方法及び検査項目については、その時点で最も適切とされる方法及び項目を選定するものとする。なお、当該検査方法及び検査項目については、感染症等に関する新たな知見及び科学技術の進歩を踏まえ、随時見直しを行うものとする。			
3-2-1-4	(4) 研究者等は、提供者のスクリーニングに当たっては、検査方法、検査項目等に応じて、ウィンドウ・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ものとする。			

技術的側面におけるドナーの適格性に関しては、「ヒト幹細胞臨床研究指針」でも「自己／同種製品指針」でも感染性因子の検出と伝搬防止が最重要課題の位置づけとなっている。技術要件の内容については、ヒト幹細胞臨床研究指針と自己／同種指針とはほぼ同じものとなっている。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」の当該個所の内容と解釈してよいと考えられる。

C-14-2-2 ドナーに関する記録，診断・検査結果，細胞の検査内容，インフォームド・コンセントの記録の作成，トレーサビリティ確保

2. ドナーに関する記録，診断・検査結果，細胞の検査内容，インフォームド・コンセントの記録の作成，トレーサビリティ確保				
	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	3 記録等			
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。		(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。	2-1-1-3
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。			

本項目に関しては，ヒト幹細胞臨床研究指針の方が詳細に記述されている。なお，薬事承認のトラックに関しては，「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」では3年間の記録保存が求められているが，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。ヒト細胞・組織利用製品（ヒト細胞調製品）は，薬事法上の特定生物

由来製品と位置付けられる可能性が高い。薬事承認後は、製造業者等での特定生物由来製品のドナー・製造記録の保存期間は、人由来成分についての vCJD 等の長期のリスクの可能性に備えた対応のため、30年と定められている。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」の当該個所の内容と解釈してよいと考えられるが、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を要する。

14-2-3 採取者、採取医療機関の技術要件

3. 採取者、採取医療機関の技術要件				
	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)
2-1-7-1	(1) ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取を行う研究機関	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。	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。	2-1-1-4-1
2-1-7-1-1	① ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、採取に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有していること。			
2-1-7-1-2	② 提供者の人権の保護のための措置が採られていること。			
2-1-7-1-3	③ 採取が侵襲性を有する場合には、医療機関であること。			
2-1-7-1-4	④ 倫理審査委員会が設置されていること。			

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」の当該個所の内容と解釈してよいと考えられる。

14-2-4 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

4. 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				
	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)
3-2-2	2 採取作業の適切性の確保	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.	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.	2-1-1-4-2
3-2-2-1	(1) 研究者等は, ヒト幹細胞又はヒト分化細胞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なければならない. また, 必要に応じて, 採取されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞に対して微生物等の汚染及び存在に関する適切な検査を行い, 汚染及び存在を否定するものとする. 検査方法及び検査項目については, 感染症に関する新たな知見及び科学技術の進歩にかんがみ, 随時見直しを行うものとする.			
3-2-2-2	(2) 研究者等は, 提供者が死亡している場合の死体からのヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に当たっては, 提供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。

14-2-5 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針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針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。

14-2-6 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。

14-2-7 最終細胞・組織の保存方法及び取り違い防止策

7. 最終細胞・組織の保存方法及び取り違い防止策				
	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方法を探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。	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。	2-1-1-4-6

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、取り違い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。

14-2-8 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。

14-2-9 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-14-2-10 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。</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</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。</p> <p>ア 血清等の由来を明確</p>	2-1-2-1-3

		<p>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る行うこと。</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>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る行うこと。</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。</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。</p>	2-1-2-1-4

		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-14-2-11 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。	<p>① 細胞・組織以外の原材料の品質及び安全性について</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>① 細胞・組織以外の原材料の品質及び安全性について</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	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 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 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 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-14-2-12 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-14-2-13 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。

- ① 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
- ② 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
- ③ 導入タンパク質の細胞への導入方法
- ④ 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
- ⑤ 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
- ⑥ 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。

- ① 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
- ② 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
- ③ 目的薬剤等による細胞処理の方法