

- 中間製品中の細胞の変異、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 想定される臨床適応において期待される非細胞成分の性質が、最終製品中または中間製品中の細胞との相互作用によって損なわれないこと。
- ③ 細胞と適用部位を隔離する目的で非細胞成分を使用する場合
非細胞成分を細胞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 免疫隔離が目的の場合、その程度
- イ 最終製品中の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 非細胞成分が適用部位周辺に及ぼす影響
- オ 目的細胞由来の目的生理活性物質の薬理効果に期待し、かつ目的細胞由来の目的生理活性物質の薬理効果に期待し、かつ目的細胞や未分化細胞と適用部位との隔離を目的する場合、非細胞成分の崩壊等により細胞等が漏出しないこと。

- (6) 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。

上記の記述にかかわらず、最新の知見に基づき、細胞に導入される遺伝子が、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と判断された場合は、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い(注：要検討)。

~~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。~~
~~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~~

—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

—導入タンパク質の細胞への導入方法

—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

—タンパク質導入体を作成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

—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、使用の目的に合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い。

3 ヒト ES 細胞株の樹立及びヒト ES 細胞由来分化細胞株

(2) ヒト ES 細胞株の樹立

ヒト ES 細胞株の樹立及び分配は、平成 21 年 8 月 21 日付文部科学省告示第 156 号「ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針」を参照すること。また、ヒト ES 細胞の使用は、平成 21 年 8 月 21 日付文部科学省告示第 157 号「ヒト ES 細胞の使用に関する指針」を参照すること。

ヒト ES 細胞株の樹立に当たっては、体外受精胚の雄性及び雌性ドナーの遺伝的背景を可能な範囲で理解したうえで樹立すること。体外受精胚から ES 細胞株樹立までの方法（ヒト胚盤胞を得るための方法、胚盤胞からの内部細胞塊の分離・培養、未分化細胞の分離及び株化の方法、ヒト ES 細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間等）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。

ヒト ES 細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種細胞特性指標（細胞純度、形態学的評価、HLA タイピング、表現型特異的マーカー、核型、DNA フィンガープリンティング、細胞増殖特性、多分化能など）のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと。（注：細胞特性解析に際して、特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば 1) CGH ゲノム、2) エピジェネティックス（DNA メチル化）、3) RNA、4) 糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すればよい）。検討に際しては、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すればよい。

連結不可能匿名化等の理由でドナーの感染症に関する情報が得られない場合には、樹立したヒト ES 細胞株に関して特に 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、検査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。ドナーの遺伝的特徴が得られない場合は、ES 細胞株自体の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無に関する解析が必要となることがある。なお、これらの試験等は医薬品製造基材という面からは分化細胞株の段階で実施しても良いが、ヒト ES 細胞株の樹立という趣旨からは、ES 細胞株で実施されることが望ましい。

(32)–ヒト ES 細胞使用機関によるヒト ES 細胞由来分化細胞株の樹立

ヒト ES 細胞使用機関がヒト ES 細胞から分化段階の進んだ細胞株（分化細胞株：バンク）を樹立することが、安全な最終目的製品を安定的に製造する上で重要でむしろ科学的に合理的な場合がある。そのような方策を選択した場合は、そのヒト ES 細胞使用機関における使用目的及びヒト ES 細胞加工医薬品等の製造における利点と妥当性を説明しておくこと。別の表現型を示す細胞株を段階的に樹立する際は、それぞれの細胞株樹立までの方法（分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養及び株化の方法、細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等）を明確にし、ヒト ES 細胞加工医薬品等の製造における妥当性を明らかにすること。

分化細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種特性指標（細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能など）のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと（注：細胞特性解析に際して、特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば 1) CGH ゲノム、2) エピジェネティックス（DNA メチル化）、3) RNA、4) 糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すればよい）。検討に際しては、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すればよい。

なお、輸入された ES 細胞株や古くに樹立された ES 細胞株等から樹立された分化細胞株においても満たすべき要件は同様である。しかし、その樹立・維持の過程が不明で「生

物由来原料基準」の規定などを満たさない原材料が使用された履歴もしくは疑いのある場合が想定される。そのような細胞株の使用の妥当性については、製品ごとに個別の審査・評価となるので医薬品医療機器総合機構と相談すること。（注：使用しようとするヒト ES 細胞由来分化細胞株に関して感染症関連の情報が十分得られない場合は、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、検査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。ドナーの遺伝的特徴が得られない場合は、ES 細胞由来分化細胞株自体の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無に関する解析が必要となることがある。）

3 ヒト ES 細胞株及びヒト ES 細胞由来分化細胞株

(1) ヒト ES 細胞株の樹立

ヒト ES 細胞株の樹立及び分配は、平成 21 年 8 月 21 日付文部科学省告示第 156 号「ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針」に準じて行うものとする。また、ヒト ES 細胞の使用は、平成 21 年 8 月 21 日付文部科学省告示第 157 号「ヒト ES 細胞の使用に関する指針」に準じて行うものとする。

ヒト ES 細胞株の樹立に当たっては、体外受精胚の雄性及び雌性ドナーの遺伝的背景を可能な範囲で理解したうえで樹立すること。体外受精胚から ES 細胞株樹立までの方法（ヒト胚盤胞を得るための方法、胚盤胞からの内部細胞塊の分離・培養、未分化細胞の分離及び株化の方法、ヒト ES 細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間等）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。

ヒト ES 細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種細胞特性解析指標(細胞純度、形態学的評価、HLA タイピング、表現型特異的マーカー、核型、DNA フィンガープリンティング、細胞増殖特性、多分化能など)のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと。(注：細胞特性解析に際して、特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば 1) CGH ゲノム、2) エピジェネティックス (DNA メチル化)、3) RNA、4) 糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すれば良い)。

連結不可能匿名化等の理由でドナーの感染症に関する情報が得られない場合には、樹立したヒト ES 細胞株に関して特に 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、検査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。ドナーの遺伝的特徴が得られない場合は、ES 細胞株自体の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無に関する解析が必要となることがある。なお、これらの試験等は医薬品製造基材という面からは分化細胞株の段階で実施しても良いが、ヒト ES 細胞株の樹立という趣旨からは、ES 細胞株で実施されることが望ましい。

- (2) ヒト ES 細胞使用機関によるヒト ES 細胞由来分化細胞株の樹立

ヒト ES 細胞使用機関がヒト ES 細胞から分化段階の進んだ細胞株(分化細胞株：バンク)を樹立することが、安全な最終目的製品を安定的に製造する上で重要でむしろ科学的に合理的な場合がある。そのような方策を選択した場合は、そのヒト ES 細胞使用機関における使用目的及びヒト ES 細胞加工医薬品等の製造における利点と妥当性を説明しておくこと。別の表現型を示す細胞株を段階的に樹立する際は、それぞれの細胞株樹立までの方法(分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養及び株化の方法、細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等)を明確にし、ヒト ES 細胞加工医薬品等の製造における妥当性を明らかにすること。

分化細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種特性指標(細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能など)のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと(注：細胞特性解析に際して、特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば 1) CGH ゲノム、2) エピジェネティックス (DNA メチル化)、3) RNA、4) 糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すれば良い)。

なお、輸入された ES 細胞株や古くに樹立された ES 細胞株等から樹立された分化細胞株においても満たすべき要件は同様である。しかし、その樹立・維持の過程が不明で「生物由来原料基準」の規定などを満たさない原材料が使用された履歴もしくは疑いのある場合が想定される。そのような細胞株の使用の妥当

性については、製品ごとに個別の審査・評価となるので医薬品医療機器総合機構と相談すること。(注：使用しようとするヒト ES 細胞由来分化細胞株に関して感染症関連の情報が十分得られない場合は、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、検査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。ドナーの遺伝的特徴が得られない場合は、ES 細胞由来分化細胞株自体の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無に関する解析が必要となることがある。)

(3) ヒト ES 細胞株・ヒト ES 細胞由来分化細胞株のバンク化

ヒト ES 細胞株またはヒト ES 細胞由来分化細胞株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(細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能など)、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。ただし、より上流の過程で評価されていることに起因する正当な理由により検討事項の一部を省略することは差し支えない。

(4) ヒト ES 細胞株・ヒト ES 細胞由来分化細胞株の取り違え及びクロ

スコンタミネーション防止対策

ヒト ES 細胞株・ヒト ES 細胞由来分化細胞株の樹立及びバンク化における、取り違え及びクロスコンタミネーションの防止対策を明らかにすること。

(5) ヒト ES 細胞株・ヒト ES 細胞由来分化細胞株の運搬方法

樹立された株化ヒト ES 細胞・ヒト ES 細胞由来株化分化細胞を運搬する必要がある場合には、運搬容器、運搬手段(温度管理等を含む。)を定め、その妥当性を明らかにすること。

(6) 記録の作成及び保管方法

(1)～(5)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。

4 ヒト ES 細胞株及びヒト ES 細胞由来分化細胞株の保存及び運搬方法

ヒト ES 細胞株や製造に使用される場合のヒト ES 細胞由来分化細胞株について、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細胞株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、細胞株を樹立後直ちに使用するような場合はこの限りではない。

また、ヒト ES 細胞株やヒト ES 細胞由来分化細胞株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。

5 記録の作成及び保管方法

2～4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。

第2 製造工程

ヒト ES 細胞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
最終製品及び中間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

配偶子の採取から体外受精胚の作製、ヒト ES 細胞株の樹立及び分化状態の進んだ細胞を経て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

ヒト ES 細胞株又はヒト ES 細胞由来の分化細胞株を受入れる場合で、かつ受入のための試験検査を必要とする場合は、その項目(例えば、目視検査、顕微鏡検査、生存率等)と各項目の判定基準を設定すること。(注:ヒト ES 細胞由来医薬品等を製造する施設へのヒト ES 細胞株の受入れは、当該ヒト ES 細胞株の臨床使用が法規制の上で可能な場合に限る)。

(2) ヒト ES 細胞株の樹立

製造者が採用した製造方法中における位置づけを明確にすること。留意事項については第2章第13(1)を参考にすること。——ヒト ES 細胞株の樹立

ヒト ES 細胞株の樹立及び分配は、平成21年8月21日付文部科学省告示第156号「ヒト ES 細胞の樹立及

び分配に関する指針」に準じて行うものとするを参照すること。また、ヒト ES 細胞の使用は、平成21年8月21日付文部科学省告示第157号「ヒト ES 細胞の使用に関する指針」に準じて行うものとするを参照すること。

ヒト ES 細胞株の樹立に当たっては、体外受精胚の雄性及び雌性ドナーの遺伝的背景を可能な範囲で理解したうえで樹立すること。体外受精胚から ES 細胞株樹立までの方法(ヒト胚盤胞を得るための方法、胚盤胞からの内部細胞塊の分離・培養、未分化細胞の分離及び株化の方法、ヒト ES 細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間等)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。

ヒト ES 細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種細胞特性指標(細胞純度、形態学的評価、HLA タイピング、表現型特異的マーカー、核型、DNA フィンガープリンティング、細胞増殖特性、多分化能など)のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと。(注:細胞特性解析に際して、特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば1) CGH ゲノム、2) エピジェネティックス(DNA メチル化)、3) RNA、4) 糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すれば良い)。

連結不可能匿名化等の理由でドナーの感染症に関する情報が得られない場合には、樹立したヒト ES 細胞株に関して特に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、検査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。ドナーの遺伝的特徴が得られない場合は、ES細胞株自体の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無に関する解析が必要となることがある。なお、これらの試験等は医薬品製造基材という面からは分化細胞株の段階で実施しても良いが、ヒトES細胞株の樹立という趣旨からは、ES細胞株で実施されることが望ましい。

(3) ——— ヒトES細胞使用機関によるヒトES細胞由来分化細胞株の樹立

ヒトES細胞使用機関がヒトES細胞から分化段階の進んだ細胞株（分化細胞株：バンク）を樹立することが、安全な最終目的製品を安定的に製造する上で重要でむしろ科学的に合理的な場合がある。そのような方策を選択した場合は、そのヒトES細胞使用機関における使用目的及びヒトES細胞加工医薬品等の製造における利点と妥当性を説明しておくこと。別の表現型を示す細胞株を段階的に樹立する際は、それぞれの細胞株樹立までの方法（分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養及び株化の方法、細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等）を明確にし、ヒトES細胞加工医薬品等の製造における妥当性を明らかにすること。

分化細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種特性指標（細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能など）のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示

すこと（注：細胞特性解析に際して、特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば1）CGHゲノム、2）エピジェネティックス（DNAメチル化）、3）RNA、4）糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すれば良い。）

なお、輸入されたES細胞株や古くに樹立されたES細胞株等から樹立された分化細胞株においても満たすべき要件は同様である。しかし、その樹立・維持の過程が不明で「生物由来原料基準」の規定などを満たさない原材料が使用された履歴もしくは疑いのある場合が想定される。そのような細胞株の使用の妥当性については、製品ごとに個別の審査・評価となるので医薬品医療機器総合機構と相談すること。（注：使用しようとするヒトES細胞由来分化細胞株に関して感染症関連の情報が十分得られない場合は、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、検査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。ドナーの遺伝的特徴が得られない場合は、ES細胞由来分化細胞株自体の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無に関する解析が必要となることがある。）

(3) ヒトES細胞由来分化細胞株の樹立
—— 該当する事項がある場合には、製造者が採用した製造方法中における位置づけを明確にすること。留意事項については第2章第13(2)を参考にすること。

(24) ヒト ES 細胞由来の中間細胞株の樹立

ヒト ES 細胞加工医薬品等の製造者が、受け入れたヒト ES 細胞株またはヒト ES 細胞由来の分化細胞株から中間製品としての細胞株（中間細胞株）を樹立する場合は、その利点と妥当性を明らかにしておくこと。別の表現型を示す細胞株を段階的に樹立する際は、それぞれの細胞株樹立までの方法（分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養及び株化の方法、細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等）を明確にし、その妥当性を明らかにすること。

中間細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種細胞特性解析指標（細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能など）のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと。（注：細胞特性解析に際して、特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば 1) CGH ゲノム、2) エピジェネティクス (DNA メチル化)、3) RNA、4) 糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、細胞の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すれば良い）。

なお、このように樹立した中間細胞株をバンク化して活用する場合も考えられるが、その際は、(6)を参照すること。

(53) 最終製品の構成要素となる細胞の作製

ヒト ES 細胞由来分化細胞株から直接、あるいはヒト ES 細胞由来中間細胞株を経て、最終製品の構成要素となる細胞を作製する方法（分化誘導方法、目的とする細胞の分離・

培養の方法、培養の各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等）を明確にし、その妥当性を明らかにすること。

(64) 細胞のバンク化

ヒト ES 細胞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（~~細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能など~~）、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。ただし、より上流の過程で評価されていることに起因する正当な理由により検討事項の一部を省略することは差し支えない。

(7) ヒト ES 細胞株・ヒト ES 細胞由来分化細胞株の運搬方法

樹立された株化ヒト ES 細胞・ヒト ES 細胞由来株化分化細胞を運搬する必要がある場合には、運搬容器、運搬手段（温度管理等を含む。）を定め、その妥当性を明らかにすること。

(875) 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

ヒト ES 細胞由来分化細胞株からのヒト ES 細胞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。

(98) 記録の作成及び保管方法

(1)～(76)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。

3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析

最終製品の構成要素となる細胞については、例えば、未分化細胞の混入や目的外の細胞の混入を規定するための細胞純度をはじめとして、細胞生存率、形態学的特徴、細胞増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、核型、分化能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、適切な細胞特性指標等を用いて示すこと。これらの検討に際しては、あらかじめ試験的検体を用いた検討によって実施・検証しておくことでも良いが、これらの検討結果から患者に製品を適用する際に選択すべき重要細胞特性指標を明らかにしておくこと（注：特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば1) CGH ゲノム、2) エピジェネティックス (DNAメチル化)、3) RNA、4) 糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すればよい）。適用後に体内での増殖等を期待する場合には、設定された基準による継代数又は分裂回数で期待された機能を発揮することを明らかにすること。試験的検体を用いた検討に際しては、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すればよい。適用後に体内での増殖等を期待する場合に

は、設定された基準による継代数又は分裂回数で期待された機能を発揮することを明らかにすること。

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 製品の保存及び運搬

中間製品又は最終製品を保存及び運搬する必要がある場合には、保存方法や期間及び運搬容器、運搬手段（温度管理等を含む。）を定め、その妥当性を明らかにすること（第3章参照）。

56 製造方法の恒常性

ヒト ES 細胞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。あらかじめ評価しておくこと。この際、試験的検体を用いても良い。また、中間製品で評価することが、原材料としての細胞・組織の適格性や中間製品までの製造過程の妥当性をよく反映し、また、最終製品に向けての適正な道標となるなど、合理的な場合もあるので、必要に応じて選択肢とすること。

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。

76 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

—(治験開始 (First-in-Man) 時)—又は承認申請に使用するとき、製造方法変更前後の製品の同等性/同質性を示すこと。

<参考文献>

11. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤 芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究 (その1) ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する指針整備と主なポイント. **再生医療**, 10(3), 86-90 (2011)
12. 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 (薬食発第 0208003 号)
13. 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その1) ヒト (自己) 体性幹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 (中間報告). **再生医療**, 9(1), 116-127 (2010)
14. 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その3) 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 (中間報告). **再生医療**, 9(1), 139-151 (2010)
15. 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 (薬食発第 0912006 号)
16. 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その2) ヒト (同種) 体性幹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 (中間報告). **再生医療**, 9(1), 128-138 (2010)
17. 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その4) 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 (中間報告). **再生医療**, 9(1), 152-165 (2010)
18. 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その5) 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 (中間報告). **再生医療**, 9(1), 166-180 (2010)
19. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤 芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究 (その7) ヒト体性幹細胞、iPS (様) 細胞又は ES 細胞を加工して製造される医薬品等 (ヒト幹細胞加工医薬品等) の最終製品の品質管理. **再生医療**, 10(3), 141-146 (2011)
20. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤 芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究 (その8) ヒト体性幹細胞、iPS (様) 細胞又は ES 細胞を加工して製造される医薬品等 (ヒト幹細胞加工医薬品等) の非臨床試験及び臨床試験について. **再生医療**, 10(3),

E. 健康危機情報

なし

F. 参考文献及び資料

1. 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 (薬食発第 0912006 号)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakaguchi T, Nishi H, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Yoshioka D, Ueno T, Sawa Y. The one-knot technique: a simple modification of the loop technique for mitral valve repair. *Surg Today*. 2012 Dec 13. [Epub ahead of print]
- 2) Miki K, Uenaka H, Saito A, Miyagawa S, Sakaguchi T, Higuchi T, Shimizu T, Okano T, Yamanaka S, Sawa Y. Bioengineered myocardium derived from induced pluripotent stem cells improves cardiac function and attenuates cardiac remodeling following chronic myocardial infarction in rats. *Stem Cells Transl Med*. 2012 May;1(5):430-7.
- 3) Maeda K, Kuratani T, Torikai K, Shimamura K, Sawa Y. On-pump Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients with Poor Left Ventricular Function. *J Card Surg*. 2012 Nov;27(6):686-8.
- 4) Sawa Y. Current status of myocardial regeneration therapy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Nov 7. [Epub ahead of print]
- 5) Nagamori E, Ngo TX, Takezawa Y, Saito A, Sawa Y, Shimizu T, Okano T, Taya M, Kino-Oka M. Network formation through active migration of human vascular endothelial cells in a multilayered skeletal myoblast sheet. *Biomaterials*. 2013 Jan;34(3):662-8.
- 6) Saito S, Sakaguchi T, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Yoshioka D, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Jarvik 2000 biventricular assist device conversion from old pin-shaped bearing pumps to new conical bearing pumps. *J Artif Organs*. 2012 Oct 26.
- 7) Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Atrial fibrillation occurring early after cardiovascular surgery: impact of the surgical procedure. *Surg Today*. 2012 Oct 25.
- 8) Maeda K, Kuratani T, Mizote I, Shimamura K, Takeda Y, Torikai K, Nakatani S, Nanto S, Sawa Y. Early Experiences of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Japan. *Circ J*. 2012 Oct 13. [Epub ahead of print]
- 9) Taniguchi K, Sawa Y. Contemporary reviews by surgeon: timing of operation for chronic aortic regurgitation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Nov;60(11):735-43.
- 10) Kawamura M, Miyagawa S, Miki K, Saito A, Fukushima S, Higuchi T, Kawamura T, Kuratani T, Daimon T, Shimizu T, Okano T, Sawa Y. Feasibility, safety, and therapeutic efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte sheets in a porcine ischemic cardiomyopathy model. *Circulation*. 2012 Sep 11;126(11 Suppl 1):S29-37.
- 11) Kainuma S, Taniguchi K, Daimon T, Sakaguchi T, Funatsu T, Miyagawa

- S, Kondoh H, Takeda K, Shudo Y, Masai T, Ohishi M, Sawa Y. Mitral valve repair for medically refractory functional mitral regurgitation in patients with end-stage renal disease and advanced heart failure. *Circulation*. 2012 Sep 11;126(11 Suppl1):S205-13.
- 12) Kubota Y, Sakaguchi T, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Sawa Y. Successful management of complex open heart surgery in a patient with Child-Pugh class C liver cirrhosis: report of a case. *Surg Today*. 2012 Sep 14. [Epub ahead of print]
- 13) Maehata Y, Miyagawa S, Sawa Y. Activated protein C has a protective effect against myocardial I/R injury by improvement of endothelial function and
- 14) activation of AKT1. *PLoS One*. 2012;7(8):e38738.
- 15) Minamino T, Toba K, Higo S, Nakatani D, Hikoso S, Umegaki M, Yamamoto K, Sawa Y, Aizawa Y, Komuro I; EPO-AMI-II study investigators. Design and rationale of low-dose erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (EPO-AMI-II study): a randomized controlled clinical trial. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012 Oct;26(5):409-16.
- 16) Makino H, Aoki M, Hashiya N, Yamasaki K, Azuma J, Sawa Y, Kaneda Y, Ogihara T, Morishita R. Long-term follow-up evaluation of results from clinical trial using hepatocyte growth factor gene to treat severe peripheral arterial disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Oct;32(10):2503-9.
- 17) Okura H, Saga A, Soeda M, Miyagawa S, Sawa Y, Daimon T, Ichinose A, Matsuyama A. Intracoronary artery transplantation of cardiomyoblast-like cells from human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells improve left ventricular dysfunction and survival in a swine model of chronic myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Sep 7;425(4):859-65.
- 18) Kawamura T, Sakaguchi T, Nishi H, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Yamauchi T, Fukushima S, Saito S, Sawa Y. Successful treatment of a large primary cardiac lymphoma by surgical resection combined with chemotherapy: report of a case. *Surg Today*. 2012 Aug 14. [Epub ahead of print]
- 19) Maeda K, Kuratani T, Torikai K, Shimamura K, Sawa Y. Transcatheter aortic valve replacement using DynaCT. *J Card Surg*. 2012 Sep;27(5):551-3.
- 20) Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Sumitsuji S, Sawa Y. Failed depiction of patent bypass graft due to presence of large lateral costal artery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;18(3):275-7.
- 21) Uchinaka A, Kawaguchi N, Hamada Y, Miyagawa S, Saito A, Mori S, Sawa Y, Matsuura N. Transplantation of elastin-secreting myoblast sheets improves cardiac function in infarcted rat heart. *Mol Cell Biochem*. 2012 Sep;368(1-2):203-14.
- 22) Yoshioka D, Sakaguchi T, Yamauchi T, Okazaki S, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S,

- Sawa Y. Impact of early surgical treatment on postoperative neurologic outcome for active infective endocarditis complicated by cerebral infarction. *Ann Thorac Surg.* 2012 Aug;94(2):489-95; discussion 496.
- 23) Saito S, Matsumiya G, Sakaguchi T, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Less invasive radial artery harvesting without endoscopy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Jun 15. [Epub ahead of print]
- 24) Minamiguchi H, Mizuno H, Masuda M, Sakata Y, Saito S, Nanto S, Sawa Y., Komuro I. Catheter ablation of focal atrial tachycardia originating from a donor heart after bicaval orthotopic heart transplantation guided by a noncontact mapping system. *Int Heart J.* 2012;53(2):146-8.
- 25) Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Efficacy of landiolol hydrochloride for atrial fibrillation after open heart surgery. *Heart Vessels.* 2012 Jun 3. [Epub ahead of print]
- 26) Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Frequency, risk factors and prognosis of postoperative hyperbilirubinemia after heart valve surgery. *Cardiology.* 2012;122(1):12-9.
- 27) Saito S, Sakaguchi T, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Daimon T, Sawa Y. Recovery of right heart function with temporary right ventricular assist using a centrifugal pump in patients with severe biventricular failure. *J Heart Lung Transplant.* 2012 Aug;31(8):858-64.
- 28) Ohkawara H, Kitagawa T, Fukushima N, Ito T, Sawa Y., Yoshimine T. A newly developed container for safe, easy, and cost-effective overnight transportation of tissues and organs by electrically keeping tissue or organ temperature at 3 to 6°C. *Transplant Proc.* 2012 May;44(4):855-8.
- 29) Saito S, Sawa Y. [Chronic heart failure: progress in diagnosis and treatment. Topics: III. Progress in prevention, control and treatment: 7. Surgical treatment, heart transplantation]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 2012 Feb 10;101(2):408-14. Japanese.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)
再生医療実用化加速に資するヒト幹細胞由来製品及び関連要素の品質及び安全性確保
に関する総合的研究

分担研究報告書 (2)

ミニマム・コンセンサス・パッケージ (MCP) GTP (Good Tissue Practice) について

研究分担者 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座心臓血管外科学教授 澤 芳樹

現行の薬事上のGTPに相当する1314号別添1や自己治験薬GMPその他の関連通知等及びヒト幹指針を参考に(MCP)GTP案を提言した。用語の表現形は必ずしも同一ではないが、これに従えば、医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究における、<ヒト幹指針>と事法下での製品開発におけるGTPとは自ずと内容的に同一になると考えられる。ヒト幹細胞臨床研究等と治験・製品開発との間での障壁の低減に大きく貢献することができると考えられる

A. 研究目的

ヒト幹細胞臨床研究等と治験・製品開発におけるGTP (Good Tissue Practice) を共通化して、切れ目のない移行を促進する。

B. 研究方法

現行の薬事上のGTPに相当する「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」(厚生省医薬安全局長通知 医薬発第1314号別添1, 平成12年12月26日)(以下<別添1>と略す)や自己治験薬GMPその他の関連通知等及びヒト幹指針を参考に、再生医療学会の協力の下、ミニマム・コンセンサス・パッケージ(MCP)GTP (Good Tissue Practice)を作成する。

C. 研究成果

C.1 研究の背景と経緯

我が国では、細胞・組織加工製品は主に医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究と薬事法下での製品開発から製造販売承認という異なる規制環境で取

り扱われている。しかし、原材料たるヒト細胞・組織および加工した製品について、ヒトに初めて適用する(First-in-Human:FIM)という観点からみれば、制度を超えて適切な取り扱い基準を共通化・標準化した、いわば共通のGTP (Good Tissue Practice)を設定することができるはずである。その場合、どのようなものが現実的かつ妥当であるか、という点に関する検討を開始した。

この制度を超えて適切な取り扱い基準を共通化・標準化したGTPの在り方についての作業は、再生医療学会とともに検討した。医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究におけるGTPは「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(厚生労働省, 平成18年7月3日; 平成22年11月1日)(以下<ヒト幹指針>と略す)に含まれていると考えられる。また、薬事法下での細胞・組織加工医薬品等の治験におけるGTPについては「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」(厚生省医薬安全局長通知 医薬発第1314号別添1, 平成

12年12月26日) (以下<別添1>と略す)に含まれるとされている。

ヒト細胞・組織の取り扱い・使用に関して<ヒト幹指針>を<別添1>と一定の互換性をもった内容とするために必要と考えられる表現・表記を以下に記す。ただし、行政通知には、発出に至る経緯等や法令上の背景もあるところから、内容の解釈、運用において齟齬や誤解を招かない限り、文章表現、字句の統一性や整合性を求めるものではないことは言うまでもない。

なお、現在、<ヒト幹指針>や<別添1>にとどまらない、あらゆる細胞を利用した医療行為を何らかの法的規制のもとでコントロールすることにより、その安全性確保と推進を図ろうとする動きが各省庁で行われている。例えばGTP、とくにCPC(いわゆるCell Processing Center)基準等に関連した議論が各省庁をまたがった形で行われている。したがって、本研究もそれらの動向をみながら、全体として整合性がとれ、我が国における共通化・標準化した形のMCPになるよう検討を続けていく方針であるが、今回は、未だ議論が成熟していないので、来年度の課題としたい。

C.2 目的・基本原則

GTPは、細胞を用いる医療全体の問題の中で位置づけられるものであり、当然、医療全体の目的や原則をふまえるべきである。それも含めて以下のような目的・基本原則とすることを提言する。

○ 臨床において用いられるヒト幹細胞由来製品については、原材料としての体性幹細胞、人工多能性幹細胞(以下「iPS細胞」という。)や胚性幹細胞(以下「ES細胞」という。)などのヒト幹細胞及び調製工程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、調製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、不適切な調製等による不良製品の発生、

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、ヒト幹細胞の採取から、調製、投与又は移植まで一貫した方策が必要である。

○ ヒト幹細胞由来製品等を用いる臨床は、ヒト幹細胞等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、原則として前臨床研究等により技術的に可能でかつ科学的合理性のある範囲で十分な検討を行った結果から、他の治療薬や治療法と比較して同等以上の有効性、作用機序・原理が異なることによる有用性あるいは選択肢の一つとしての有用性が期待されるときに実施されるべきである。

○ 他に治療法のない致死性もしくは障害性の高い疾患等の治療法開発を対象としたヒト幹細胞由来製品等を利用する臨床研究実施計画の立案にあたっては、ヒト幹細胞由来製品の特性や有効性に関してその時点での学問・技術の限界により限定的であるものの、当該疾患の治療法が開発されることの有用性を踏まえ、安全性確保を第一義的に確保しつつ、臨床実施の是非を判断するべきと考えられる。従って、臨床研究等実施者は、明らかに想定されるリスクを現在の学問・技術を駆使して排除しながら、前臨床研究等によりヒト幹細胞由来製品を利用する臨床実施計画の科学的妥当性を可能な限り明らかにし、かつ被験者となるべき者(代諾者を含む)に対してはこれらすべての情報を開示した上で被験者の個人の尊厳及び人権を尊重し、最終的な臨床実施の是非は、被験者の自己決定権に委ねるという視点を持つことが重要である。

○ 提供者へのインフォームド・コンセント等、最大限の情報開示と自己決定権など人権の保護も最大限尊重すべきであり、かつ、ドナー及び患者の個人情報保護されるべきはいうまでもない。

C. 3 「用語の定義」

(MCP) GTP を作成するにあたって、用語に関する共通理解が必要である。〈ヒト幹指針〉における「調製」等の用語に関して、〈別添 1〉の対応箇所である第 1 章第 3 定義および〈自己指針〉〈同種指針〉〈組織移植学会 GL〉の定義も参考にして以下のようなものを提言する。

[調製]:

「最小限の操作」とは、組織の分離、組織の細切、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の分離・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いう。

「調製」とは、最小限の操作、およびヒト幹細胞等の人為的な増殖、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変操作、非細胞・組織成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変操作等を施す行為をいう。

[調製機関]:

ヒト幹細胞臨床研究等のために用いられるヒト幹細胞等を調製する機関をいう。

[ロット]: 一連の調製工程により均質性を有するように調製されたヒト幹細胞由来製品の一群をいう。

[最終製品] 被験者に移植又は投与する、最終的に調製されたヒト幹細胞由来製品等をいう。

上記の内容・趣旨はほぼ改訂ヒト幹指針に反映されている。一つの違いは、最小限の操作の定義中、「ヒト幹細胞」が「ヒト幹細胞又はヒト分化細胞」として、ヒト分化細胞が追加されたこと及びそれに伴い「調製」及び「調製機関」の定義中、「ヒト幹細胞」が「ヒト幹細胞等」となっていることである。ヒト分化細胞を調製して得られた細胞としてまず念頭にあるのは iPS 細胞であり、また人工的に限定された分化能を誘導されたヒト幹細胞（例えば、皮膚の線維芽細胞から iPS 細胞を経ずに直接作製された

神経幹細胞等）、いわゆる脱分化して得られた幹細胞が挙げられる。今後策定予定の (MCP) GTP ではスコープがより広い方が望ましいことから、この点は全く問題ではない。現在、作成中の薬事上の指針では、すでに両者とも包含されている。もう一つの違いは、「ロット」及び「最終製品（ヒト幹指針では最終調整物）」の記述内容である。提案では「ヒト幹細胞由来製品」としたが、新ヒト幹指針では該当する箇所で、「…調製されたヒト幹細胞等」となっている。この表記ではヒト幹細胞自体が主に治療に用いられる製品であるかのような印象を受ける。そのような場合もあるが、主流ではないと考えられる。したがって今後策定予定の (MCP) GTP では、むしろ「…調製されたヒト幹細胞由来製品等」としてはどうかと考えている。

C. 4 「研究の体制、研究機関の基準」

「(1) ヒト幹細胞の採取を行う研究機関」については、〈旧ヒト幹指針〉の記載を維持し、以下のようにすることを提言する。

- (1) ヒト幹細胞等の採取を行う研究機関
ヒト幹細胞等の採取を行う研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。
- ⑤ ヒト幹細胞等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臨床研究等実施者を有していること。
 - ⑥ 提供者の人権の保護のための措置がとられていること。
 - ⑦ 採取が侵襲性を有する場合にあっては、医療機関であること。
 - ⑧ 倫理審査委員会が設置されていること。

「調製機関」については、〈ヒト幹指針〉、〈GCP 省令〉、〈自己 GMP〉を参考にして以下のように改めることを提言する（下線部分及び見え消し部分以外）。

[調製機関]:

調製機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ⑦ 調製されるヒト幹細胞由来製品等の特徴に応じ、ヒト幹細胞等の生存能力を保ちつつ無菌的に調製できる構造及び設備を有していること。
- ⑧ ヒト幹細胞等の調製及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、調製に関する十分な知識及び技術を有する臨床研究等実施者を有していること。
- ⑨ 取り違えが起こらないような設備・取り扱いの配慮がなされていること。
- ⑩ 倫理審査委員会が設置されていること。
- ⑪ 不適切な調製がなされないよう、調製に従事する臨床研究等実施者への教育・訓練がなされていること。

「ヒト幹細胞を移植又は投与する研究機関」については、以下のようにすることを提言する。

(3) ヒト幹細胞由来製品等を移植又は投与する研究機関

ヒト幹細胞由来製品等を移植又は投与する研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ⑤ 医療機関であること。
- ⑥ 十分な臨床的観察及び検査並びにこれらの結果をヒト幹細胞由来製品等の移植又は投与と関連付けて分析及び評価を行う能力を有する臨床研究等実施者を置き、かつ、これらの実施に必要な機能を有する施設を備えていること。
- ⑦ 被験者の病状に応じて必要な措置を講ずる能力を有する臨床研究等実施者を置き、かつ、そのために必要な機能を有する施設を備えていること。
- ⑧ 倫理審査委員会が設置されていること。

細胞を採取する研究機関、調製する機関、投与する研究機関に関する提言につ

いては、基本的にすべて新ヒト幹指針に反映されているものである。

新ヒト幹指針では、iPS 細胞等をカバーする、あるいは脱分化で調製される幹細胞などをカバーすることを配慮した表記となっているが、(MCP) GTP 策定に際しては当然カバーすべきことなので、下線部分及び見え消し部分のようになるとよいと考えられる。

C.5 「ヒト幹細胞等の採取」

C.5.1 「提供者の人権保護」

<ヒト幹指針>の記載と<別添1>第2章第3で記載を勘案し、以下のようにすることを提言する。

1 提供者の選定

提供者の選定に当たっては、その人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討するものとする。

2 インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞の採取を行うに当たって、説明者は、提供者のスクリーニングの実施前に、提供者となるべき者（代諾者を含む。3において同じ。）に対して、3に規定する説明事項について、文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、説明者は、原則として医師であるが、採取に係る医療行為の程度に応じ、研究責任者が総合的に勘案し妥当と判断した場合にあっては、説明者は医師に限らず、研究責任者が指示した者とする事ができる。

3 提供者となるべき者に対する説明事項

説明者は、2に規定する手続に当たって、提供者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

① ヒト幹細胞臨床研究等の目的、意義及び方法

② ヒト幹細胞臨床研究等を実施する機関名

③ ヒト幹細胞等の採取により予期される危険

④ 提供者となることを拒否することは自由であること、及びヒト幹細胞等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。

⑤ 提供者となるべき者がヒト幹細胞等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。

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。

<細則>

⑥に規定する実費相当分は、例えば交通費等である。

⑫ 健康被害に対する補償の有無（ヒト幹細胞臨床研究等に伴う補償がある場合にあつては、当該補償の内容を含む。）

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 代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントによりヒト幹細胞等の採取を行うことができるのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

① ヒト幹細胞臨床研究等の実施に当たり、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の採取を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会等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。

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 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等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、当該者からの同意を受けていること。また、当該者が16歳未満のとき、当該者から、説明についての理解を得ること。

5 提供者が死亡している場合

死体からヒト幹細胞を採取する場合には、遺族から2に従ってインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取は、当該提供者がヒト幹細胞の提供を生前に拒否していない場合に限る。

6 手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合

手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合においては、1から4までに従って、手術を受けた患者又は代諾者からインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、手術等が、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の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。

7 提供者に移植又は投与を行う場合

提供者に移植又は投与を行う場合には、ヒト幹細胞等の採取のための手術を行うことができる。

C.5.2 「採取段階における安全対策等」

<ヒト幹指針>、「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」（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）、<別添1>第2章第4/第5/第6を参考にし、その動物由来製品に関する記載などを削除し、具体的かつ分かりやすいものとなるように、以下のようにすることを提言する

1 ドナーの選択基準及び適格性

(1) ヒト幹細胞等の採取に当たっては、細胞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症の確認、診察検査等に基づく診断を行うこと。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

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提供者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
- ・ 伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症

ただし、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 HCV、HBV、HIV 等のウイルスに対する検査の実施を考慮すること。

(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) 提供者の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 採取作業の適格性の確保

ヒト幹細胞等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、採取されたヒト幹細胞等に対して細菌、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。

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。

3 記録

(1) 提供者のスクリーニング、採取作業の実施、採取されたヒト幹細胞等を含む細胞・組織の検査等についての記録を作成すること。

(2) 原材料となるヒト幹細胞等を含む細胞・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、採取を行った研究機関、倫理審査委員会議事録、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、採取年月日、提供者のスクリーニングのための診断及び検査結果、採取作業の記録等が含まれること。(3) (2) に掲げる記録については、少なくとも 10 年間保存すること。また、必要に応じて、ヒト幹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こと。なお、ヒト幹細胞由来製品の調製の成否の確認、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。

なお、「死体からの細胞の採取に当たって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」という趣旨については、技術的要素ではなく、この項に記載すべきか議論のあるところであるが、必要な事項であるので (MCP) GTP としては記載することとした。

C.6 「ヒト幹細胞等の調製段階における安全対策等」

C.6.1 「品質管理システム」

<ヒト幹指針>及び<別添 1>を参考

にし、以下のような記述にすることを提言する。

1 品質管理システム

(1) ヒト幹細胞製品の原材料、その調製工程にあるヒト幹細胞及び最終製品を取り扱う調製機関は、それら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) ヒト幹細胞由来製品等の調製に当たって、原料の受入、加工処理、中間段階の調製品、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。ただし、手術室等、研究目的に適う清浄度が保たれた区域において、例えば自己(被験者)に由来するヒト幹細胞を採取後、最小限の操作のみによる無菌的な調製工程を経て、かつ直ちに被験者に投与又は移植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。

(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は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に努めるとともに、その記録を作成し保存しなければならない。

(4) 調製工程において複数の提供者からのヒト幹細胞を同一室内で同時期に取扱ったり、交差汚染を引き起こすような保管方法を採らない等、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こと。

2 標準操作手順書

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目的に適うことの評価/検証を実施すること。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。

3 原材料となる細胞・組織の受け入れ

原材料となるヒト幹細胞等を含む細胞・組織を受け入れる際には、第XX章XのXX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。

4 試薬等の受入試験検査

調製工程において使用される試薬については、使用目的に適う品質基準を設け、受入試験検査を実施すること。

5 製品の試験検査

最終製品に関して、臨床研究等に用いる細胞の特性を明らかにするための試験を行うこと。細胞特性解析により得られたデータに基づいて、臨床研究等に用いる細胞の品質基準を設け、試験検査を実施すること。また、調製工程中のヒト幹細胞由来中間製品についても、必要に応じて品質基準を設け、試験検査を実施すること。

イタリック体の下線部分の表記については、<新ヒト幹指針>の表記と完全一致ではないが、(MCP) GTP として考えるとき、原案のままの方がより適切と考えられる。

なお、最終製品の品質管理試験の例示として、以下の様な記述が<ヒト幹指針>の第4章第1、5(2)及び(3)に記載された。これは、薬事法のもとでの一連の細胞・組織加工医薬品の最終製品の品質管理試験で例示されている大項目のみを挙げたものである。(MCP) GTPとして考慮すべき事項であると考えられる。

「(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、科学的知見等に依じて、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