

# 動物（同種）iPS（様）細胞加工製品の品質及び安全性の確保に関する指針（素案）

## 目次

### 第1章 総則

#### 第1 目的

#### 第2 定義

### 第2章 製造方法

#### 第1 原材料及び製造関連物質

##### 1 iPS（様）細胞作成の原材料となる動物体細胞

(1) 起源及び由来、選択理由

(2) 原材料となる細胞・組織の特性と適格性

(3) ドナーに関する記録

(4) 細胞・組織の採取・保存・運搬

##### 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質

(1) 細胞の培養を行う場合

(2) 非細胞成分と組み合わせる場合

(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合

(4) 細胞にタンパク質を導入する場合

(5) 薬剤等の処理により細胞の初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合

(6) 物理的方法により細胞の初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合

(7) コンビネーションにより細胞の初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合

##### 3 動物 iPS（様）細胞の樹立

##### 4 動物 iPS（様）細胞株の保存及び運搬方法

##### 5 記録の作成及び保管方法

### 第2 製造工程

#### 1 ロット構成の有無とロットの規定

#### 2 製造方法

(1) 受入検査

(2) 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去

(3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

(4) 動物 iPS（様）細胞株の樹立

(5) 動物 iPS（様）細胞由来の中間細胞株の樹立

(6) 最終製品の構成要素となる細胞の作成

(7) 細胞のバンク化

(8) 製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーション

#### 3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析

#### 4 最終製品の形態、包装

#### 5 製品の保存及び運搬

#### 6 製造方法の恒常性

#### 7 製造方法の変更

### 第3 最終製品の品質管理

42	1 総論
43	2 最終製品の品質管理法
44	(1) 細胞数並びに生存率
45	(2) 確認試験
46	(3) 細胞の純度試験
47	(4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験
48	(5) 製造工程由来不純物試験
49	(6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験
50	(7) エンドトキシン試験
51	(8) ウイルス試験
52	(9) 効能試験
53	(10) 力価試験
54	(11) 力学的適合性試験
55	第3章 動物 iPS (様) 細胞加工医薬品等の安定性
56	第4章 動物 iPS (様) 細胞加工医薬品等の非臨床安全性試験
57	第5章 動物 iPS (様) 細胞加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験
58	第6章 動物 iPS (様) 細胞加工医薬品等の体内動態
59	第7章 臨床試験
60	

61 第1章 総則

62 第1 目的

63 本指針は、動物(同種)iPS(様)細胞加工製品の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件に  
64 ついて定めるものである。本指針は、投与対象となる動物の安全性について記載するが、食品として  
65 の安全性は指針の対象外である。

66

67 第2 定義

68 本指針における用語の定義は以下のとおりとする。

69 1 「動物人工多能性幹細胞(iPS細胞)」とは、動物体細胞を遺伝子導入・タンパク質導入・薬剤処  
70 理等により人為的に初期化して得られる細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、  
71 内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞に分化する性質を有し、かつ、自己複製能力を維持している  
72 もの又はそれに類する能力を有することが推定されるものをいう。

73 2 「動物人工多能性幹細胞様細胞(iPS様細胞)」とは、動物体細胞を、遺伝子導入・タンパク質  
74 導入・薬剤処理等により人為的に脱分化して得られる細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細  
75 胞であって、少なくとも内胚葉、中胚葉又は外胚葉の一部の細胞に分化する性質を有し、自己  
76 複製能を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるものを指す。

77 3 「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  
78 的な増殖・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非  
79 細胞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  
80 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  
81 凍、解凍等は加工とみなさない。

82 4 「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  
83 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  
84 変しない操作を含む行為で、最終製品である動物(同種)iPS(様)細胞加工製品を出荷するまで  
85 に行う行為をいう。

86 5 「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  
87 理学的な性質をいう。

88 6 「MHC タイピング」とは、主要組織適合性抗原型である MHC のタイプを特定することをいう。

89 7 「ドナー」とは、動物(同種)iPS(様)細胞加工製品の原料となる体細胞を提供する動物をい  
90 う。

91 8 「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  
92 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。

93 9 「タンパク質導入体」とは、目的タンパク質を標的細胞に導入するための薬剤及び目的タンパク  
94 質等から構成されるものをいう。

95 10 「中間製品」とは、最終製品への製造工程中にある細胞基材をいう。

96

97 第2章 製造方法

98 製造方法について、下記の事項に留意し、必要な情報を明らかにすること。これらの情報等は、最終製  
99 品の品質や安全性等の確保に資するとともに、品質の恒常性を製造方法面から保証するために重要な  
100 のである。しかし、品質・安全性等の確保や品質恒常性保証は、製造方法全体で相互補完的方策により

101 達成され、その方策が合理的で合目的性に叶うことが最も肝要である。したがって、最終製品や中間製  
102 品における品質試験や管理あるいは製造過程における管理において、品質・安全性等の確保や品質恒常  
103 性保証という目的が達成されるのであれば、その科学的妥当性についての考えを示した上で下記の措置  
104 や情報の一部を省略しても差し支えない。

## 105 第1 原材料及び製造関連物質

### 106 1 iPS（様）細胞作成の原材料となる動物体細胞

#### 107 (1) 起源及び由来、選択理由

108 動物 iPS（様）細胞株の樹立に使用する体細胞の起源及び由来について説明し、当該体細胞を選  
109 択した理由を明らかにすること。

#### 110 (2) 原材料となる細胞・組織の特性と適格性

##### 111 ① 生物学的構造・機能の特徴と選択理由

112 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  
113 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、MHC タイピ  
114 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、当該体細胞を原材料  
115 として選択した理由を説明すること。

116 これらの検討結果から原材料となる体細胞を新たに調製する際に選択すべき重要細胞特性  
117 指標を明らかにしておくこと。検討に際しては、検体の量的制限や技術的限界もあり、可  
118 能な範囲で考慮すれば良い。

##### 119 ② ドナーの選択基準、適格性

120 ドナーの選択が倫理的に適切に行われ、かつ適切な手続きで行われたことを示すこと。ま  
121 た、年齢、性別、遺伝的背景や品種による特徴、病歴、健康状態、採取細胞・組織を介し  
122 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  
123 準、適格性基準を定め、それが妥当であると考えた根拠を明らかにすること。

124 感染症に関しては、動物種に応じて適切な検査を行い、感染を否定すること。なお、検査  
125 項目および検査方法は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。

126 次に掲げるものについて既往歴の聴取、問診等を行うとともに、輸血、移植医療を受けた  
127 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。

- 128 ・ 敗血症及びその疑い
- 129 ・ 悪性腫瘍
- 130 ・ 重篤な代謝及び内分泌疾患
- 131 ・ 膠原病及び血液疾患
- 132 ・ 肝疾患
- 133 ・ 特定の遺伝性疾患

134 なお、特定の遺伝的特徴や各種感染症に関する調査等で、iPS（様）細胞から分化が進んだ  
135 細胞の段階（中間製品やセル・バンク）で行うことが可能で、かつ科学的合理性からみて  
136 より適切な項目については、それらが妥当と考えた根拠を示した上で、分化細胞の段階で  
137 の検討に委ねてもよい。

141 (3) ドナーに関する記録

142 原材料となる体細胞について、安全性を確保するために必要な情報が確認できるよう、ドナーに  
143 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。

144 (4) 細胞・組織の採取・保存・運搬

145 ①採取機関等の適格性

146 細胞・組織の採取者及び採取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。  
147 と。

148 ② 採取部位及び採取方法の妥当性

149 細胞・組織の採取部位の選定基準及び採取方法を示し、これらが科学的及び倫理的に適切  
150 に選択されたものであることを明らかにすること。細胞・組織の採取方法については、用  
151 いられる器具及び薬剤、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  
152 の方策等を具体的に示すこと。

153 ③ 飼い主に対する説明及び同意

154 ドナーに飼い主がいる場合は、細胞・組織の採取時、説明及び同意の内容を、臨床応用も  
155 含めて規定すること。

156 ④ ドナーの飼い主の個人情報の保護

157 ドナーに飼い主がいる場合は、飼い主の個人情報の保護方策について具体的に規定するこ  
158 と。

159 ⑤ ドナーの安全性確保のための試験検査

160 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  
161 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  
162 て具体的に規定すること。

163 ⑥ 保存方法及び取り違い防止策

164 採取した体細胞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  
165 定を妥当と考えた根拠を示すこと。また、取り違いを避けるための手段や手順等について  
166 具体的に説明すること。

167 ⑦ 運搬方法

168 採取した細胞・組織や iPS (様) 細胞作製原料となる体細胞を運搬する必要がある場合に  
169 は、運搬容器、運搬手順(温度管理等を含む。)を定め、それが妥当と考えた根拠を示すこ  
170 と。

171 ⑧ 記録の作成及び保管方法

172 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  
173 らかにすること。

174  
175 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質

176 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質並びに製造関連事項を明らかにし、その適格  
177 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。

178 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  
179 し、「動物用生物由来原料基準」(平成 15 年農林水産省告示第 1091 号)をはじめとする関連法令及  
180 び通知を遵守すること。

181  
182  
183  
184  
185  
186  
187  
188  
189  
190  
191  
192  
193  
194  
195  
196  
197  
198  
199  
200  
201  
202  
203  
204  
205  
206  
207  
208  
209  
210  
211  
212  
213  
214  
215  
216  
217  
218  
219  
220

なお、この項に記載された技術要件は、iPS（様）細胞作製の原材料となる動物体細胞から iPS（様）細胞への初期化や脱分化及び iPS（様）細胞から最終製品に至る分化誘導過程において該当する場合に留意されるべき事項である。

(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、可能な範囲で動物用医薬品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可能な限り使用するすべての成分について明らかにし、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必要がある。必要に応じてそのための性能試験を実施する。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 血清及び血清に由来する成分については、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タンパク質等の混入・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洗浄や処理方法等を検討すること。なお、異種血清を使用する場合でも無血清培養に用いる添加タンパク質との安全性を比較し、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。

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安全性に留意すること。

  - ア 血清等の由来、原産地を明確にすること。
  - イ 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。
  - ウ 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。
  - エ 培養細胞でのウイルス感染のモニター、レシピエント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 フィーダー細胞を使用する場合には、平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号通知厚生労働省医薬食品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」、平成 14 年 7 月 9 日付け医政研発第 0709001 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知「異種移植の実施に伴う公衆衛生上

221 の感染症問題に関する指針」及び平成16年7月2日付医政研発第0702001号厚生労働省医  
222 政局研究開発振興課長通知「「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指  
223 針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療へ  
224 の指針」を参考にして品質評価を行い、フィーダー細胞からの細菌、真菌、ウイルス、異  
225 常プリオン等の混入・伝播を防止する策を講じるとともに、使用時の分裂能不活化方法及  
226 び細胞密度等の条件について明らかにすること。ただし、例えば既に臨床使用されている  
227 動物または動物細胞・組織製品の製造に使用され、その特性や微生物学的安全性等につ  
228 いて評価が定まっているフィーダー細胞と同一の細胞を利用する場合には、それが妥当であ  
229 ると考えた根拠を示すことによってウイルス否定試験等、試験の一部を省略することがで  
230 きる可能性がある。

- 231 ⑤ 抗生物質の使用は必要最小限とする。ただし製造初期の工程において抗生物質の使用が不可  
232 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、用いる抗生物質に  
233 過敏症の既往歴のあるレシピエントの場合には、十分に注意すること。なお、抗生物質を  
234 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  
235 はない。
- 236 ⑥ 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  
237 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。
- 238 ⑦ 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、増  
239 殖機器等については、生体に悪影響を及ぼさないものを選択すること。
- 240 ⑧ 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  
241 クの観点から安全性を確保すること。

## 242 (2) 非細胞成分と組み合わせる場合

### 243 ① 細胞以外の原材料の品質及び安全性について

244 細胞とともに最終製品の一部を構成する非細胞（細胞以外の原材料：マトリックス、医療  
245 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  
246 及び安全性に関する知見について明らかにすること。

247 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  
248 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  
249 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。

250 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  
251 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  
252 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が妥当であ  
253 ると考えた根拠を示すこと。文献からの知見、情報を合理的に活用すること。

### 254 ② 目的とする細胞との相互作用について

255 最終製品中又は中間製品中の細胞との相互作用に関し、以下の事項について、確認方法及  
256 び確認結果を示すこと。

- 257 ア 非細胞成分が、想定される臨床適応に必要な最終製品中又は中間製品中の細胞の機能、生  
258 育能力、活性及び安定性に悪影響を与えないこと。

260 イ 非細胞成分との相互作用によって起こり得る、最終製品中又は中間製品中の細胞の変異、  
261 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。

262 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、最終製品中又は中間製品中  
263 の細胞との相互作用によって損なわれないこと。

264 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

265 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、  
266 安全性を確認すること。

267 ア 免疫隔離の程度

268 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

269 ウ 栄養成分及び排泄物の拡散

270 エ 非細胞成分が適用部位周辺に及ぼす影響

271 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、かつ目的細胞や未分化細胞と適用  
272 部位との隔離を目的とする場合、非細胞成分の崩壊等により細胞等が漏出ししないこと。

273  
274 (3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合

275 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。

276 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  
277 理方法及び更新方法等に関する情報

278 ② 導入遺伝子の性質

279 ③ 目的遺伝子産物の構造、生物活性及び性質

280 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  
281 びに遺伝子導入用ベクターの由来、性質及び入手方法等）

282 ⑤ 遺伝子導入構成体の構造や特性

283 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  
284 方法

285 遺伝子導入細胞の製造方法については、その設定を妥当であると考えた根拠を明らかにするこ  
286 と。

287 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  
288 律第 97 号）に基づき、「動物の細胞等」若しくは「分化する能力を有する、又は分化した細胞等  
289 であって、自然条件において個体に育成しないもの」以外の細胞、「ウイルス」及び「ウイロイ  
290 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。  
291 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  
292 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  
293 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。

294  
295 (4) 細胞にタンパク質を導入する場合

296 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。

297 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

298 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

299 ③ 導入タンパク質の細胞への導入方法

300 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  
301 学的性質等の品質特性

302 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  
303 情報

304 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

305 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  
306 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  
307 が確保されていることを明らかにすることによい。

308  
309 (5) 薬剤等の処理により細胞の初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合

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

312 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

313 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

314 ③ 目的薬剤等による細胞処理の方法

315  
316 (6) 物理的方法により細胞の初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合

317 物理的方法により細胞の初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合は、その方法の詳細を示すこ  
318 と。

319  
320 (7) コンビネーションにより細胞の初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合

321 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  
322 ションにより細胞の初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合は、その方法の詳細を示すこと。

### 323 324 3 動物 iPS (様) 細胞の樹立

325 動物 iPS (様) 細胞株の樹立に当たっては、ドナーの遺伝的背景や品種による特徴を可能な範囲で  
326 理解したうえで樹立すること。原材料となる体細胞から iPS (様) 細胞株樹立までの方法 (動物体  
327 細胞を得るための方法、体細胞の分離・培養、体細胞の初期化/脱分化、初期化/脱分化細胞の分離  
328 及び株化の方法、動物 iPS (様) 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  
329 等) を明確にし、それらが妥当と考えた根拠を示すこと。

330 動物 iPS (様) 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 (例えば細胞  
331 純度、形態学的評価、MHC 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  
332 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  
333 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  
334 と。

335  
336

#### 4 動物 iPS（様）細胞株の保存及び運搬方法

動物 iPS（様）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、それらが妥当と考えた根拠を示すこと。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、動物 iPS（様）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、それらが妥当と考えた根拠を示すこと。

#### 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

動物 iPS（様）細胞加工製品等の製造に当たっては、製造方法を明確にし、それらが妥当と考えた根拠を示し、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

原材料となる細胞・組織や体細胞の受け入れから動物 iPS（様）細胞株の樹立及び分化段階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

原材料となる細胞・組織や体細胞、動物 iPS（様）細胞株について、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。なお、治験開始前段階にあっては、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でも差し支えない。

#### (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、動物体細胞あるいは動物 iPS（様）細胞株について、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。

377 (3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

378 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、iPS（様）細胞を作  
379 製するための体細胞の分離、特定体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。  
380 特定体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。

381  
382 (4) 動物 iPS（様）細胞株の樹立

383 動物 iPS（様）細胞株の樹立に当たっては、ドナーの遺伝的背景や品種の特徴を可能な範囲で理  
384 解したうえで樹立すること。原材料となる体細胞から iPS（様）細胞株樹立までの方法を明確に  
385 し、それらが妥当と考えた根拠を示すこと。また、重要細胞特性指標を同定してその基準を設定  
386 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  
387 すこと（第2章第1の3を参照）。

388  
389 (5) 動物 iPS（様）細胞由来の中間細胞株の樹立

390 中間製品としての細胞株（中間細胞株）を樹立することが、安全な最終目的製品を安定的に製造  
391 する上で重要でむしろ科学的に合理的な場合が考えられる。そのような方策を選択した場合は、  
392 その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  
393 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  
394 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、それらが妥当と  
395 考えた根拠を示すこと。

396 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（例えば細胞純  
397 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  
398 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  
399 ま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと。検討に際しては、細胞の量的制限や技術的境界  
400 もあり、可能な範囲で考慮すれば良い。

401 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、  
402 (7)を参照すること。

403  
404 (6) 最終製品の構成要素となる細胞の作成

405 動物 iPS（様）細胞株から直接、あるいは動物 iPS（様）細胞由来中間細胞株を経て、最終製品  
406 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  
407 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、それらが妥当と考えた根拠  
408 を示すこと。

409  
410 (7) 細胞のバンク化

411 動物 iPS（様）細胞加工製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  
412 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  
413 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、それらが妥当と考えた根  
414 拠を示すこと。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  
415 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

416 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  
417 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。

#### 418 419 (8) 製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーション

420 動物 iPS (様) 細胞加工製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  
421 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。

### 422 423 3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析

424 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  
425 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、造腫瘍性、生  
426 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  
427 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  
428 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  
429 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  
430 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レシピエントに製品を適  
431 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。検討に際しては、検体の量的制  
432 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  
433 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  
434 と。

### 435 436 4 最終製品の形態、包装

437 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。

### 438 439 5 製品の保存及び運搬

440 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  
441 搬手段（温度管理等を含む。）を定め、それらが妥当と考えた根拠を示すこと（第3章参照）。

### 442 443 6 製造方法の恒常性

444 動物 iPS (様) 細胞加工製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  
445 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  
446 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  
447 ないことを、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  
448 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  
449 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  
450 て選択肢とすること。

451 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  
452 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。

453  
454

## 7 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治験開始時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／同質性を示すこと。

## 第3 最終製品の品質管理

### 1 総論

動物 iPS (様) 細胞加工製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、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等が挙げられる。なお、中間製品の品質管理は最終製品の品質を確保するうえで必要でありかつ合理的と考えられる場合に実施されるべきである。

動物 iPS (様) 細胞加工製品等においては目的細胞以外の未分化細胞の混入を否定するための方策が最も重要な要件の一つである。可能な限り最終製品に至るまでの段階で目的細胞以外の未分化細胞の混入を否定することが望ましい。

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、製品の臨床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、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な品質規格及び試験方法を設定し、その根拠を示すこと。なお、治験開始前の評価は、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示す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中間製品で測定すること。なお、治験開始時においては、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。

493  
494  
495  
496  
497  
498  
499  
500  
501  
502  
503  
504  
505  
506  
507  
508  
509  
510  
511  
512  
513  
514  
515  
516  
517  
518  
519  
520  
521  
522  
523  
524  
525  
526  
527  
528  
529  
530  
531  
532

(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うち、重要細胞特性指標を選択して、目的とする細胞であることを確認すること。

(3) 細胞の純度試験

目的細胞以外の未分化細胞、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、中間製品の品質管理等を勘案し、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、治験開始時においては、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レシピエント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、治験開始時においては、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成分、培地成分（フィーダー細胞を含む）、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、それらが妥当と考えた根拠を示すこと。

なお、治験開始時においては、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、レシピエント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、レシピエント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レシピエント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、レシピエント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。

533 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  
534 を及ぼさないよう処置すること。

535  
536 (7) エンドトキシン試験

537 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  
538 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  
539 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、バリデーシヨンの結果  
540 を含めて基準等を設定し、その妥当性を説明すること。

541  
542 (8) ウイルス試験

543 動物福祉上又は公衆衛生上のリスクが高いと考えられるウイルス等を製造工程中に増殖させる可  
544 能性のある細胞を用いる場合であって、当該細胞がバンク化されておらずウインドウピリオド内  
545 にあることが否定できない場合には、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  
546 する適切な試験を実施すること。

547 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  
548 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  
549 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。

550  
551 (9) 効能試験

552 細胞種、臨床使用目的又は特性等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  
553 お、治験開始時においては、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  
554 ることでも良い。

555  
556 (10) 力価試験

557 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動物 iPS (様) 細胞加工製品等の効  
558 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  
559 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  
560 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。  
561 なお、治験開始時においては、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  
562 ることでも良い。

563  
564 (11) 力学的適合性試験

565 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  
566 確認するための規格を設定すること。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体による実  
567 測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

568  
569

570 第3章 動物 iPS (様) 細胞加工医薬品等の安定性

571 製品化した動物 iPS (様) 細胞加工製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  
572 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  
573 期限を設定し、それらが妥当と考えた根拠を示すこと。特に凍結保管及び解凍を行う場合には、凍結及  
574 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  
575 製造期間を超える場合または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  
576 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  
577 品化した動物 iPS (様) 細胞加工製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  
578 む。)等を定め、それらが妥当と考えた根拠を示すこと。

579  
580 第4章 動物 iPS (様) 細胞加工医薬品等の非臨床安全性試験

581 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、  
582 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、  
583 非細胞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  
584 分析法により評価すること。また、最終製品における未分化細胞の存在が異所性組織形成や腫瘍形成・  
585 がん化の可能性など安全性上の重要な関心事であるが、可能な限り、セル・バンクや中間製品段階等  
586 の徹底的な解析により、混在の可能性を否定するか、あるいは、目的細胞から未分化細胞の効果的分  
587 離・除去法や不活化法を開発し、活用することにより、混在の可能性を最小限にする努力が求められ  
588 る。さらに、投与経路等の選択も安全性上の懸念を最小限にするための有用な方策である可能性があ  
589 る。

590 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  
591 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、製品の特性及び臨床適用法等を考  
592 慮して、必要かつ適切な試験を実施し、その結果について総合的な観点から評価、考察すること。

- 593 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や目的細胞以外  
594 の細胞が異常増殖していないことを明らかにすること。
- 595 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、  
596 生体内へ適用したときの影響に関して考察を行うこと。
- 597 3 製品の適用がレシピエントの正常な細胞又は組織に影響を与える可能性、及びその安全性について  
598 検討、考察すること。
- 599 4 レシピエントへの適用により、製品中の細胞や混入する未分化細胞が異所性組織を形成する可能  
600 性、及びその安全性について検討、考察すること。その際、製品の種類や特性、投与経路、対象疾  
601 患、及び試験系の妥当性等を総合的に勘案すること。
- 602 5 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、及びその安全性に  
603 ついて検討、考察すること。
- 604 6 最終製品の細胞又は中間製品の細胞について、適切な動物モデル等を利用し、良性腫瘍を含む腫瘍  
605 形成及びがん化の可能性に関して検討、考察すること。その際、製品の種類や特性、投与量・投与  
606 経路、生着部位、対象疾患及び試験系の妥当性等を総合的に勘案すること。また、腫瘍形成又はがん  
607 化の可能性がある場合には、期待される有効性との関係等を勘案して、使用することの妥当及び  
608 合理的と考えた根拠を示すこと。(注：造腫瘍性試験は安全性の直接的な評価を目的とするもので  
609 はなくハザード検出のための品質試験の位置付けであることを考慮して実施すべきである。本試験

610 において最も重要なのは、最終製品がレシピエントに適用された場合の製品の造腫瘍性を可能な限り  
611 的確に評価することである。しかし、十分な細胞数が得られない等の理由により最終製品を構成  
612 する細胞を用いることができず、中間製品の細胞を用いて最終製品の造腫瘍性を評価しなければなら  
613 ない場合も想定される。また、動物モデルを使用した造腫瘍性試験においては、細胞の分散や足  
614 場への接着、細胞密度、投与部位等の条件が最終製品と必ずしも一致するものではない。さらに、  
615 動物の種・系統・免疫状態による感度差もある。これらの事情を総合的に勘案して、最終製品の造  
616 腫瘍性を評価する必要がある。また、最終製品の造腫瘍性に起因するレシピエントへのリスクにつ  
617 いては、対象疾患を治療することによるレシピエントへのベネフィット等とのバランスを踏まえて  
618 合理的に評価すること。

619 7 製造工程で外来遺伝子の導入が行われ、最新の知見に基づき、最終製品中で機能している場合また  
620 は残存していると判断された場合には、関連法規に定めるところに準じて試験を行うこと。ウイル  
621 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  
622 法が適切であることについても明らかにすること。

623 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  
624 ついては、増殖性の変化、良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性について考察し、明らかに  
625 すること。染色体への挿入の可能性があるベクターを用いた場合には、挿入変異による細胞の異常  
626 増殖性や造腫瘍性についての評価や臨床適応に当たっての長期フォローアップの必要性を考慮する  
627 こと。

628 8 安全性試験の実施にあたっては、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法  
629 律関係事務の取扱いについて（平成 12 年 3 月 31 日付け 12 動薬 A 第 418 号農林水産省動物医薬品  
630 検査所長通知、改正平成 26 年 11 月 25 日 26 動薬第 2669 号農林水産省動物医薬品検査所長通知）  
631 の別添 2 の 10 動物用医薬品のための安全性試験法ガイドライン」等を参考に実施すること。  
632

## 633 第 5 章 動物 iPS（様）細胞加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験

634 1 技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、動物又は細胞等を用い、適切に設計された試験に  
635 より、動物 iPS（様）細胞加工製品等の機能発現、作用持続性及び期待される臨床効果の実現可能  
636 性(Proof-of-Concept)を示すこと。

637 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  
638 の発現産物の生物活性並びに期待される臨床効果の実現可能性(Proof-of-Concept)を示すこと。

639 3 適当な細胞・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  
640 ること。

641 4 治験開始段階では、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  
642 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  
643 も詳細な実験的検討は必要とされない。  
644  
645

646 第6章 動物 iPS (様) 細胞加工医薬品等の体内動態

- 647 1 動物細胞加工製品の有効性及び安全性を示唆する体内動態・体内分布に関する情報を収集するこ  
648 と。これらの情報を得るために既に実施した試験あるいは文献情報等を利用して差し支えない。  
649 2 ① 製品を構成する細胞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  
650 がある範囲で、動物での体内分布を明らかにすること。特に製造工程で外来遺伝子の導入が行  
651 われ、最新の知見に基づき、最終製品中で機能している場合または残存していると判断された  
652 場合には、製品の体外への排泄の量、時期、経路等を明らかにすること。  
653 ② 当該細胞が特定の部位（組織等）に到達して作用する場合には、技術的に可能で、かつ、科学  
654 的合理性がある範囲で、その局在性を明らかにすること。  
655

656 第7章 臨床試験

- 657 1 動物細胞加工製品の有効性の確認又は推定及び安全性を評価することが可能な試験成績を得るため  
658 に、当該製品に応じた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こと。  
659 2 臨床試験を実施する際には、以下のことを考慮して治験実施計画書を作成すること。  
660 ① 対象疾患  
661 ② 対象とする被験動物及び被験動物から除外すべきレシピエントの考え方  
662 ③ 再生医療等製品および併用薬の適用を含め、被験動物に対して行われる治療内容（注：投与・  
663 移植した細胞の機能を維持・向上・発揮させるために併用する薬剤が想定される場合、当該薬  
664 剤の作用を in vitro あるいは in vivo で検証すること）。  
665 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  
666 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、被験動物の飼い主への  
667 説明事項の案