

通し 番号	番号	団体	章	ページ	旧行	新行	ご要望、ご意見	ご要望、ご意見の理由、根拠等	回答
1	1	MTJapan	はじめに	p.2			本ガイドライン作成の経緯からして、薬機法下での細胞製品の開発を意図されているものと思います。その旨、ここに記載されてはと思います。	ガイドラインの位置づけを明確にするため。	薬機法の下であるかないかに関わらず本ガイダンスの考え方は変わらないので原文とおりとします。
2	2	MTJapan	はじめに	p.2			細胞製品の品質及び安全性の確保に関して参照すべき通知が列挙されておりますが、ここにGCTP省令や、薬局等構造設備規則等の関連する通知も含めてはと思います。	本ガイドラインは薬機法下での運用を想定していると思われるため。また、ガイドラインの範囲に”製造および品質管理”が含まれるため。	原文とおりとします。
3	3	MTJapan	第2章 第2	p.8		19	同種移植後の移植ドナー由来の同種細胞を用いる場合 ⇒同種移植後であって、感染症伝播リスクが無いことが明らかな移植ドナー由来の同種細胞を用いる場合	本稿の主旨からして、感染症伝播リスクが無いことを明記した方が好ましいと思われるため。	以下に変更します。「原料として自己細胞を用いる場合は、自己細胞であることから感染症伝播リスクの観点からは、必ずしもドナースクリーニングは必要とされない。しかしながら、製造工程での新たな汚染の否定、製造工程での感染因子の増殖リスク、製造従事者及び医療従事者に対する安全性の確保、等を踏まえ、目的に応じた検査項目及び管理基準を設定する必要がある。同種移植後の・・・同様の考え方が可能な場合がある。」
4	4	MTJapan	第2章 第4	p.9		19	無菌医薬品における無菌試験において、当該医薬品に増殖阻害因子を含む場合は、試験サンプルから微生物等の増殖阻害因子が無菌試験に及ぼす影響を除いた無菌試験方法にて一般的に実施される。 ⇒(中略)試験サンプルから微生物等の増殖阻害因子が無菌試験に及ぼす影響を除いた無菌試験方法にて一般的に実施されるが、細胞製品においても同様の考え方が適用できる。	細胞製品における考え方も示した方が好ましいと考えられたため。	本ガイドラインで注目している点は他の指針とは違うので、必ずしも合わせる必要はないと考えます 参考としては列挙する必要があると考えますので、「再生医療等製品(・・・)及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて(H28.6.27事務連絡)」を参照すべき通知等として挙げます。
5	5	MTJapan	第2章 第4の1)	p.10		7	「自己由来のエフェクター細胞における効力試験及び力価試験の設定は、標的細胞の設定が難しく」について、標的細胞の設定が難しい理由を簡単に述べられてはと思います。	試験方法の妥当性の限界を把握できるようにするため。	以下に変更します。「自己由来のエフェクター細胞における効力試験及び力価試験の設定は、非特異的であるため、標的細胞の設定が難しく・・・」
6	6	MTJapan	第2章 第4の2)	p.10		13	アロ混合リンパ球反応試験 ⇒同種混合リンパ球反応試験	表現の一貫性のため。	適切に変更します。
7	7	MTJapan	第2章 第5	p.10		26	「細胞製品を運搬する場合は、細胞の凍結保存、運搬、実施施設での解凍、輸注等により品質に影響を及ぼす可能性がある」とされていますが、冷蔵下での運搬については述べなくとも宜しいのでしょうか？	冷蔵輸送される場合も想定されるため。	冷蔵、冷凍、新鮮状態を問わずに影響を及ぼす可能性があるため、特に状態を指定する文言を削除しました。
8	8	MTJapan	第2章 第5	p.10		28	「検体とする製品用に出荷用の細胞製品とは別の包装(生存率算定用テストサンプル)を用いることにより、輸注時の細胞製品に含まれる細胞数を正確に評価することが可能である。」とありますが、凍結保存や解凍の過程も両者で同等であることが必要である旨を記載する必要があると思われまます。	出荷品とテストサンプルの保存、解凍の過程が異なってしまうと、適切な検査アウトプットが得られないため。	以下のとおり修正します。「また運搬方法の管理に加えて、輸注時の細胞生存率を評価する必要があるが、検体として出荷用の細胞製品とは別の包装(生存率算定用テストサンプル)を用いることにより、輸注時の細胞製品に含まれる細胞数を評価することが可能である。凍結製品については実施施設での解凍の影響を評価する必要がある。」
9	9	MTJapan	第2章 第5	p.10		31	用量依存性を担保するため冷凍保存前の細胞数を過量に充填することで ⇒用量依存性を担保するため冷凍保存前の細胞数を、副作用上のリスクが許容できる範囲で過量に充填することで	細胞が過量になるリスクについても触れておくのが望ましいため。	該当部分を削除しました。

10	10	MTJapan	第3章 第2	p.14	17	「なお、安全性薬理試験の実施は、ヒトへの外挿性に乏しく量的なリスク評価が困難であること等から、通常求められていない」とありますが、これは「医薬品においては通常求められていない」とのことでしょうか？	この考え方の位置づけを明確とするため。	安全性薬理試験は医薬品においては通常求められていません。ここではヒト細胞を動物に投与する場合について述べています。
11	11	MTJapan	第3章 第3	p.15	22	最終製品に由来する造腫瘍性リスク評価を目的とした観察期間は、移植した細胞が確認できなくなる期間、免疫不全動物の加齢又は自然発生病変が影響を与えない期間とし、 →最終製品に由来する造腫瘍性リスク評価を目的とした観察期間は、移植した細胞が確認できなくなるまでの期間、免疫不全動物の加齢又は自然発生病変が影響を与えない期間とし、	分かり易さのため。	そのように修正します。
12	12	MTJapan	第3章 第3	p.15	27	「また、最終製品に残存するES/iPS細胞の奇形腫形成リスク評価3を目的とした試験を実施する場合の観察期間は、公表文献等を参考に、奇形腫形成が検出可能な期間を適宜設定する」とありますが、特定の公表文献があるのなら例示を頂きたいです。	分かり易さのため。	既存の文献報告での奇形種の観察時期は、細胞移植後3-9週となっておりますので、参考情報として追加します。 Takahashi et al. Cell 2007 131, 861-872, ----- 9週 Stadtfeld et al. Science 2008: 322,945-949 -----3-4週 Zhou et al. Stem Cells 2009;27:2667-2674----- 5-6週
13	13	MTJapan	第5章 第2	p.20	24	in vivo イメージングで全身性に生体内分布を評価し、 ⇒in vivo イメージングで全身において生体内分布を評価し、	全身性という表現に違和感があったため。	以下のとおり変更します。「そのため、in vivoイメージング等で全身性において生体内分布を評価し、移行すると思われる標的組織、腫瘍組織又はリンパ組織において、投与する細胞を免疫染色、フローサイトメトリー法等で詳細に解析すべきである。また、in vivoイメージング等によって全身性に生体分布を評価することが望ましい。」
14	14	MTJapan	第5章 第2	p.20	30	「投与した細胞を経時的に投与後一定期間まで行う必要がある」とありますが、何をを行うのかが記述されていないように思います。	—	以下のように変更します。「また、投与された細胞の持続性を評価するために、免疫不全動物を用いて、投与した細胞の体内動態と抗腫瘍効果及びマウス全身所見を経時的に投与後一定期間まで観察する必要がある。」
15	15	MTJapan	第6章	p.22	8	「適用方法」という表現がありますが、あまり馴染みの無い表現と思われます。	—	理解が困難とは考えられないので原文とおりとします。
16	16	MTJapan	参考1	p.23	12	細胞表面マーカー (CD34、CD45、CD73、CD29、CD73、CD90、CD105、CD166 等) ⇒細胞表面マーカー (CD34、CD45、CD73、CD29、CD90、CD105、CD166 等)	CD73が2重に表記されており、誤記と思われたため。	誤記。「適切に対応致します。」
17	17	MTJapan	参考5	p.25	20	細胞の加工の種類について、具体例が列挙されているが、この位置づけが明確になるような表現にしたいです。	5点の具体例について、「(前略)、その種類として以下の点等が含まれる。」との記載がわかりづらいため。	「(前略)、その種類として以下の場合等が含まれる。」と修正します。

18	18	MTJapan	全体				がん免疫療法については、異なる機序の方法を組み合わせた複合的がん免疫療法や、既存の分子標的薬等の抗瘍剤と組み合わせた治療法等も検討されていることから、そのような使用条件が、評価対象とする免疫療法における、細胞の挙動、すなわち、有効性、安全性、体内動態等にどのように影響するのか、という点は、当該治療の有用性の観点から重要ではないかと思われました。しかしながら、臨床で想定される薬剤、治療法の組み合わせは、単一ではない可能性もあり、また、非臨床（動物実験）では、意味のある外挿が困難であり、こういった点は、臨床試験の過程で明らかにされるべきものであるとも考えられましたため、本ガイダンスにて、あえて言及する必要性があるのか否かは判断しかねました		本ガイダンスでは、その基本となる細胞免疫療法の基本的な考え方を示そうとするものです。複合的がん免疫療法については他のリフレクションペーパーを作成する予定です。
19	1	製薬協	第6章	p.22		1	「がん免疫療法に用いる細胞製品の品質、非臨床試験の考え方」は「がん免疫療法に用いる細胞製品の品質、非臨床試験及び臨床試験の考え方」に修正してはいかがでしょうか	本文中の第6章で「臨床試験」の項があるため。	臨床試験についてはそれを開発段階から意識する為に本章を設定しています。ただし、細胞療法に限定しないがん免疫療法の臨床試験に関するガイダンスを別途作成しています。
20	2	製薬協	はじめに	p.2	19	19	「その原料又はその原材料としては、…」を「その原料又は原材料としては、…」(変更箇所：下線部)にしてはいかがでしょうか。		修正します。
21	3	製薬協	はじめに	p.2	19	19	「その原料又はその原材料としては、…」は、「その原料及び材料としては、…」(変更箇所：下線部)としてはいかがでしょうか。	通常、細胞製品の製造に直接使用されるもの(「原料」、「材料」)を意味すると考えられるため。「原料」、「材料」の由来となるものが「原材料」であるため。	「その原料又は原材料としては、…」に変更します。
22	4	製薬協	はじめに	p.2	19	19	「…自己細胞、同種細胞、体性幹細胞(自己及び同種)、iPS細胞(自己及び同種)、ES細胞等様々な場合…」の下線部を追記してはいかがでしょうか。	それぞれ、自己細胞と同種細胞を用いる場合が想定されるため。	「等様々な」としているため原文とおりとします。
23	5	製薬協	はじめに	p.2	下から1	32	「細胞製品の品質、安全性及び非臨床有効性に関する基本的な要件」を「細胞製品の品質、非臨床安全性、効力又は性能の裏付け及び体内動態に関する基本的な要件」としてはいかがでしょうか	第1章総則 第1目的 の表現との整合のため。	他の通知との整合性をはかり、原文のとおりとします。
24	6	製薬協	第1章 第1	p.6	3	5	「本ガイダンスは、がんに対する免疫療法として、ヒト由来細胞を加工した細胞製品の品質、非臨床安全性、効力又は性能を裏付け及び体内動態に関する基本的な要件についての考え方を述べるものである。」は以下のようにしてはいかがでしょうか 「本ガイダンスは、がんに対する免疫療法としてに用いる、ヒト由来細胞を加工した細胞製品の品質、非臨床安全性、効力又は性能を裏付け及び体内動態に関する基本的な要件についての考え方を述べるものである。」	表現をよりわかりやすくするため	以下に変更します。「本ガイダンスは、がんに対する免疫療法に用いるヒト由来細胞を加工した細胞製品の品質、非臨床安全性、効能又は性能の裏付け及び体内動態に関する基本的な要件についての考え方を述べるものである。」
25	7	製薬協	第1章 第1	p.6	5	6	「細胞製品の品質、非臨床安全性、…」を「細胞製品の品質及び同等性、非臨床安全性、…」に修正し、品質同等性の考え方も本ガイダンスに含めることは可能でしょうか	同種細胞及びiPS細胞を使用する場合も想定されるので、同等性の考え方も本ガイダンスに含められないかと考えるため。	同等性の考え方は含めません

26	8	製薬協	第1章 第1	p.6	6	6	「効力又は性能を裏付け」は、「非臨床有効性」又は「効力又は性能を裏付ける試験」に修正してはいいがでしょうか		以下に変更します。「本ガイダンスは、がんに対する免疫療法に用いるヒト由来細胞を加工した細胞製品の品質、非臨床安全性、効力又は性能の裏付け及び体内動態に関する基本的な要件についての考え方を述べるものである。」
27	9	製薬協	第1章 第1	p.6	6	6	「効力又は性能を裏付け」を「効力又は性能の裏付け」と修正してはいいがでしょうか。		以下に変更します。「本ガイダンスは、がんに対する免疫療法に用いるヒト由来細胞を加工した細胞製品の品質、非臨床安全性、効力又は性能の裏付け及び体内動態に関する基本的な要件についての考え方を述べるものである。」
28	10	製薬協	第1章 第2	p.6	11	11	最初に「ヒト細胞」を定義してから、「細胞製品」を定義してはいいがでしょうか。		原文のとおりとします。
29	11	製薬協	第1章 第2	p.6	11	11	「ヒト由来細胞を加工した「細胞製品」とは、ヒト(自己又は同種)由来細胞を加工した製品、ヒト(自己又は同種)体性幹細胞、ヒト(自己又は同種)iPS(様)細胞、ヒトES細胞加工製品等を…」は以下のようにはいいがでしょうか 「ヒト由来細胞を加工した「細胞製品」とは、ヒト(自己又は同種)由来細胞を加工した製品、ヒト(自己又は同種)体性幹細胞を加工した製品、ヒト(自己又は同種)iPS(様)細胞を加工した製品、ヒトES細胞を加工した製品等を…」(変更箇所:下線部)	なお、「を加工した製品」は「加工製品」に統一してもよいと思います。	定義1を「ヒト由来細胞の「細胞製品」とは、…」と変更します。
30	12	製薬協	第1章 第2	p.6	11	11	「ヒト由来細胞を加工した「細胞製品」」を『本ガイダンスにおける「細胞製品」』としていいがでしょうか	「第2 定義 2」における加工の定義に、細胞の分離、特定細胞の単離は含まれないとある為、下線部の記載があると、「第2 定義 1」に「ヒト(自己又は同種)体性幹細胞」が含まれることと整合性が取れない為	定義1を「ヒト由来細胞の「細胞製品」とは、…」と変更します。
31	13	製薬協	第1章 第2	p.6	14	14	「細胞の「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、細胞の人為的な増殖・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性変化、非細胞成分との組合せ又は遺伝子変化等を施すことをいう。」を以下のようにはいいがでしょうか。 「細胞の「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、細胞の人為的な増殖や分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした細胞の薬剤処理、生物学的特性変化、非細胞成分との組合せ又は遺伝子変化等を施すことをいう。」	「細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性変化、非細胞成分との組合せ又は遺伝子変化」が、活性化等を目的とした 細胞の薬剤処理 細胞の生物学的特性変化 細胞の非細胞成分との組合せ 細胞の遺伝子変化 ということであるならば、「活性化等を目的とした細胞の薬剤処理、(細胞の)生物学的特性変化、(細胞の)非細胞成分との組合せ又は(細胞の)遺伝子変化」という文章のほうが明確であるため。	「細胞の「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、細胞の人為的な増殖や分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした細胞の薬剤処理、生物学的特性変化、非細胞成分との組合せ、遺伝子変化等を施すことをいう。」に変更します。
32	14	製薬協	第1章 第2	p.6	16	16	「…生物学的特性変化、非細胞成分との組合せ又は遺伝子変化等…」を以下のようにはいいがでしょうか。 「…生物学的特性変化、非細胞成分との組合せ、遺伝子変化等…」(変更箇所:下線部)	最後に「等」を付ける場合、「又は」は不要と考えるため。	「細胞の「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、細胞の人為的な増殖や分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした細胞の薬剤処理、生物学的特性変化、非細胞成分との組合せ、遺伝子変化等を施すことをいう。」に変更します。
33	15	製薬協	第1章 第2	p.6	17	19	「細胞の抗生物質による処理」は「細胞の薬剤処理」には含まれないのでしょうか？ もし含まれない場合、ここに示されている「細胞の薬剤処理」はどのようなものを想定しているのでしょうか？		薬機法の下であるかないかに関わらず本ガイダンスの考え方は変わらないので原文とおりとします。

34	16	製薬協	第1章 第2	p.6	21	21	「…最終製品の品質を確保する上で管理が求められる原料の受入から最終製品であるヒト細胞製剤を出荷するまでに行う行為をいう。」を以下のようにしては いかがでしょうか 「…最終製品の品質を確保する上で管理が求められる原料の受入から最終製品である細胞製剤の出荷までに行う行為をいう。」(変更箇所:下線部)	定義の1で「細胞製剤」としているため表現を合わせた。	原文のままとします。
35	17	製薬協	第1章 第2	p.7		1	7項は削除しても良いのではないのでしょうか。	6項に記載されているため。	明確にするために原文のとおりとします。
36	18	製薬協	第1章 第2	p.7	8	4	8項は削除しても良いのではないのでしょうか。	In vitro及びin vivo試験に関する定義は不要であるため。	明確にするために原文のとおりとします。
37	19	製薬協	第2章 第1	p.8	5	5	「…その使用目的や特性、製造規模やリスク対象の規模を踏まえ、…」は以下のようにしては いかがでしょうか 「…その特性、並びに使用目的及び製造規模から想定されるリスク対象の規模を踏まえ、…」(変更箇所:下線部)	「使用目的」は、「適応症」、「適応患者数」、「用法・用量」などの別の用語の方がよいのではないのでしょうか。	「使用目的」はそのまま。適応症等の対象疾患のことだけではなく、凍結の有無、投与の仕方等もあるので。 「…その特性、並びに使用目的及び製造規模…」
38	20	製薬協	第2章 第1	p.8	9	9	「…滅菌あるいはウイルスの不活化/除去等が不可能であることから、…」は以下のようにしては いかがでしょうか 「…滅菌、ウイルスの不活化/除去等が不可能であることから、…」(変更箇所:下線部)		変更します。
39	21	製薬協	第2章 第1	p.8	9	9	「…、従来の医薬品と同様の方法論による無菌性の担保は困難であることが多い。そのため、それぞれの細胞製剤の特性や製造方法に応じて、最終製剤に加え工程内管理試験等により製剤の無菌性を慎重に検討する必要がある。」は以下のようにしては いかがでしょうか 変更案「…、従来の医薬品と同様の方法論による感染性因子に対する安全性の担保は困難であることが多い。そのため、それぞれの細胞製剤の特性や製造方法に応じて、最終製剤での試験に加え工程内管理試験等により製剤の感染性因子に対する安全性を慎重に検討する必要がある。」(変更箇所:下線部)	感染性因子全般に対する汚染対策が必要であり、菌に限らないため。	「適切に対応します。」

40	22	製薬協	第2章 第2	p.8	19	19	<p>「原料等として自己細胞を用いる場合は、取り違え又は交差汚染を除き、自己細胞であることから感染症伝播リスクは想定されないため、感染症検査の実施は製造従事者及び医療従事者に対する安全性の確保が主な目的となる等の細胞製品ごとの固有のリスクを踏まえ、目的に応じた検査項目及び管理基準を設定する必要がある。同種移植後の移植ドナー由来の同種細胞を用いる場合も、感染症リスクに関しては、自己細胞を用いる場合と同様の考え方が可能である。」は以下のようにしてはいかがでしょうか。</p> <p>「原料として自己細胞を用いる場合は、自己細胞であることから感染症伝播リスクの観点からは、必ずしもドナースクリーニングは必要とされない。しかしながら、製造工程での新たな汚染の否定、製造工程での感染因子の増殖リスク、製造従事者及び医療従事者に対する安全性の確保、等を踏まえ、目的に応じた検査項目及び管理基準を設定する必要がある。」(変更箇所：下線部)</p>	<p>・取り違えた場合は感染症伝播リスクがありますが、「取り違え」は、ここで述べている注意事項の観点とは、少し毛色が異なるのではないのでしょうか。</p> <p>・自己細胞の場合であっても、培養等の製造行為により特定の感染因子が増加・活性化するなどのリスクは考えられます。</p> <p>・「同種移植後の移植ドナー由来の～」の部分は意図がやや分かりにくいと思います。すでに別の治療で移植を受けており、その時と同じドナーから採取した細胞を用いる場合であっても、採取時期が異なればその間にドナーが新たな感染症にかかっている可能性は否定できないのではないのでしょうか。</p>	<p>以下に変更します。「原料として自己細胞を用いる場合は、自己細胞であることから感染症伝播リスクの観点からは、必ずしもドナースクリーニングは必要とされない。しかしながら、製造工程での新たな汚染の否定、製造工程での感染因子の増殖リスク、製造従事者及び医療従事者に対する安全性の確保、等を踏まえ、目的に応じた検査項目及び管理基準を設定する必要がある。同種移植後の・・・同様の考え方が可能な場合がある。」</p>
41	23	製薬協	第2章 第2	p.8	19	19	<p>「原料等として自己細胞を用いる場合は・・・感染症伝播リスクは想定されないため、・・・」とは言い切れないのではないのでしょうか。</p>	<p>自己細胞を用いる場合も、自己由来の感染性因子が培養等の加工を経ることで製品中で増殖した場合は、感染症のリスクとなりうると考えるため。</p>	<p>以下に変更します。「原料として自己細胞を用いる場合は、自己細胞であることから感染症伝播リスクの観点からは、必ずしもドナースクリーニングは必要とされない。しかしながら、製造工程での新たな汚染の否定、製造工程での感染因子の増殖リスク、製造従事者及び医療従事者に対する安全性の確保、等を踏まえ、目的に応じた検査項目及び管理基準を設定する必要がある。同種移植後の・・・同様の考え方が可能な場合がある。」</p>
42	24	製薬協	第2章 第2	p.8	23	23	<p>「同種移植後の移植ドナー由来の同種細胞を用いる場合も、感染症リスクに関しては、自己細胞を用いる場合と同様の考え方が可能である。」の一文は、「ドナーが前回移植時と同じならば、初回成績をもって検査は不要」という解釈にならないようにすべきだと思います。</p>	<p>感染症のリスクは、ドナーの生活状況によって変わらうため。</p>	<p>以下に変更します。「原料として自己細胞を用いる場合は、自己細胞であることから感染症伝播リスクの観点からは、必ずしもドナースクリーニングは必要とされない。しかしながら、製造工程での新たな汚染の否定、製造工程での感染因子の増殖リスク、製造従事者及び医療従事者に対する安全性の確保、等を踏まえ、目的に応じた検査項目及び管理基準を設定する必要がある。同種移植後の・・・同様の考え方が可能な場合がある。」</p>
43	25	製薬協	第2章 第3	p.8	26	26	<p>製造方法、設備、スケール等を変更した場合の細胞製品の同等性評価の考え方を追記できないでしょうか。</p>	<p>開発中に左記のような変更は頻繁に想定され、その際の一般的な留意事項があったほうが良いと考えたため。</p>	<p>別のガイドラインを参照する。「再生医療等製品(・・・)及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて(H28.6.27事務連絡)」</p>
44	26	製薬協	第2章 第3	p.8	下から5	28	<p>「特に製造に係る経験や知見に乏しい開発の初期段階において、有効性及び安全性に関係する重要な品質特性を特定することは難しく、例えば、原料等となる細胞において有効性に影響を与える可能性が高い細胞数等の基準値を一律に設けて管理することが、必ずしも適切でない場合も想定される。」は以下のようにしてはいかがでしょうか。</p> <p>「特に製造に係る経験や知見に乏しい開発の初期段階において、有効性及び安全性に関係する重要な品質特性を特定することは難しい。例えば、原料等となる細胞において有効性に影響を与える可能性が高い細胞数等について管理するが、一律の基準値を設けることは必ずしも適切でない場合も想定される。」</p> <p>(変更箇所：下線部)</p>	<p>「一律の基準値を設ける」ことについて問題視していると理解しましたが、その理解で正しいでしょうか？</p>	<p>「・・・特定することは難しい。例えば、・・・」と変更します。その他は原文のとおりとします。</p>

45	27	製薬協	第2章 第3	p.8	下から2	31	「その際には、」もしくは「治験の初期段階の治験製品の管理においては、」のいずれかを削除してはいいかがでしょうか。	同じ意味の重複と思われる為	「適切でない場合」を指しますので、原文のままとします。
46	28	製薬協	第2章 第3	p.8	下から2	31	「その際には、例えば、増殖を伴う製造を行う場合の製造開始時点の細胞数について、治験の初期段階の治験製品の管理においては、非臨床試験の成績等を踏まえ有効性が期待できる下限値を設定する、一方で、安全性の確認が可能な範囲において調整を行えるようにするなど柔軟な対応が求められる。ただし、開発の相が進むに応じ、前相で確認された安全性が確保できるような管理値を設定していくことが求められる。」について、問題視している事項がよくわかりませんでした。	・ 前段では原料の段階での管理について述べているが、「非臨床試験の成績等を踏まえ有効性が期待できる下限値を設定する、一方で、安全性の確認が可能な範囲において調整を行えるようにする」と、最終製品に話がおよんでおり、論点が不明瞭だと思います。 ・ 本議論は、原料では試験できるが、製造中／後には試験できず、そのまま適用するような特殊事例の話をしているように思います。がん免疫療法での製品の製造においては、そのような事例が一般的と思われるのであれば、先に、本領域における製造の事情を明確にする必要があると思います。	原文の通りとします。
47	29	製薬協	第2章 第3	p.9	4	4	「安全性」は、「安全性及び有効性」としてはいいかがでしょうか。	1つ前の文において、有効性と安全性の両方を論じている為。 また、開発段階の進行に従って、有効性についても可能な限り、担保する必要があると考えられる為	原文の通りとします。
48	30	製薬協	第2章 第3	p.9	6	6	「一般的に、通常の方法により採取された末梢血から微生物、マイコプラズマ等が検出される可能性は少ないと考えられるが、抽出した腫瘍組織等を原材料として用いる場合は、原材料の汚染のリスクに応じて原材料においても試験を実施し、製造管理として微生物、マイコプラズマに対し有効な抗生物質を用いるか否かを判断することは有用である。」は以下のようにしてはいいかがでしょうか。 「無菌操作により採取される末梢血等を原材料とする場合、微生物、マイコプラズマ等が検出される可能性は少ないと考えられる。一方、手術により抽出した腫瘍組織等を原材料として用いる場合は、無菌性が維持されていないことから、原材料の汚染のリスクを考慮して原材料での試験を実施する必要がある。また、製造方法を確立する上で、微生物、マイコプラズマ等の汚染リスクがあることを考慮し、抗生物質を用いた製法とすることも有用である。」(変更箇所: 下線部)	・ 「腫瘍組織」ではなく「抽出した」ものであることについて問題視しているという理解で正しいでしょうか？ ・ 薬機法の承認を受ける再生医療等製品においては、原料の状態に合わせて抗生物質を加えたり、加えなかったりとする製法は許容されていません(少なくとも、PMDAとの意見交換をしている際のPMDA見解はそうでした)。抗生物質を加えた製法とする場合は、原料の汚染の有無に関係なく、一律で加えることが必要となります。なお、抗生物質の使用は最小限とすることが求められています。	以下のとおりとします。 「一般的に、通常の採血方法により採取された末梢血から微生物、・・・可能性は少ないと考えられる。一方、・・・」
49	31	製薬協	第2章 第3	p.9	7	7	「抽出した腫瘍組織等を原材料として用いる場合は」下線部を「など」に修正し、「原材料の汚染のリスクに応じて原材料においても試験を実施し、」下線部を削除してはいいかがでしょうか。	原材料の試験は汚染リスクに係らず必要であるが、現行の記載では限定した場合にのみ、原材料の試験を行うように誤解を生じる可能性がある為。	以下のとおりとします。 「一般的に、通常の採血方法により採取された末梢血から微生物、・・・可能性は少ないと考えられる。一方、・・・」
50	32	製薬協	第2章 第4	p.9	12	14	がん免疫療法に用いる細胞製品で共通して設定する必要がある試験として「細胞外の目的外生理活性物質に関する試験」を追加してはいいかがでしょうか。	品質及び安全性の確保に係る指針には「細胞外の目的外生理活性物質に関する試験」も記載されているため。	本ガイドラインで注目している点は他の指針とは違うので、必ずしも合わせる必要はないと考えます 参考としては列挙する必要があると考えますので、「再生医療等製品(・・・)及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて(H28.6.27事務連絡)」を参照すべき通知等として挙げます。

51	33	製薬協	第2章 第4	p.9	12	12	「第4 最終製品の品質管理に関する事項」を「第4 品質管理に関する事項」としてはいかがでしょうか。また、第一段落の「共通して設定する」を「共通して管理する」とし、第一段落の「力価試験がある。」の後に「なお、これらの試験は、原料又は材料、製造工程中、最終製品等の適切な打開で実施する。」を追記してはいかがでしょうか。	細胞製品の品質管理は最終製品においてのみ実施するものではないため。	本ガイドラインで注目している点は他の指針とは違うので、必ずしも合わせる必要はないと考えます 参考としては列挙する必要があると考えますので、「再生医療等製品(…)及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて(H28.6.27事務連絡)」を参照すべき通知等として挙げます。
52	34	製薬協	第2章 第4	p.9	12	12	「目的外生理活性物質に関する試験」は不要でしょうか	参考通知類との整合の為	本ガイドラインで注目している点は他の指針とは違うので、必ずしも合わせる必要はないと考えます 参考としては列挙する必要があると考えますので、「再生医療等製品(…)及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて(H28.6.27事務連絡)」を参照すべき通知等として挙げます。
53	35	製薬協	第2章 第4	p.9	14	14	「…試験としては、細胞数並びに生存率試験、確認試験、細胞の純度試験、製造工程由来不純物試験、無菌試験及びマイコプラズマ否定試験、エンドキシン試験、ウイルス否定試験、効力試験、力価試験がある。」以下のようにしてはいかがでしょうか。 「…試験としては、細胞数及び生存率試験、確認試験、細胞の純度試験、製造工程由来不純物試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドキシン試験、ウイルス否定試験、効能試験、並びに力価試験がある。」(変更箇所:下線部)	<ul style="list-style-type: none"> 「及び」と「並びに」の使い方にはルールがあり、原則は「及び」を使用し、「及び」がすでに使用されている場合に「並びに」を用いる(指針の「細胞数並びに生存率」という表現は正しくない)。なお、「又は」と「若しくは」も同様のルールで使用されます。 指針では「効力試験」ではなく「効能試験」となっているため、表現を合わせました。 	以下に変更します。 :「がん免疫療法に用いる細胞製品で共通して設定する必要がある試験としては、…エンドキシン試験、並びにウイルス否定試験がある。さらに、効能試験及び力価試験を設定する必要がある。」
54	36	製薬協	第2章 第4	p.9	14	14	「必要がある」を「必要が想定される」に、また「効力試験」から「効能試験」に修正してはいかがでしょうか。	必ずしも全ての項目の設定が出来ない場合を勘案する為。また、試験名は、参考となる通知類との整合をはかるため。	原文通りとします。「特性に応じた設定」と「…設定を検討する必要がある」とは矛盾しないと考えます。設定した理由を適切に説明することで対応できると考えます。
55	37	製薬協	第2章 第4	p.9	19	19	「無菌医薬品における無菌試験において、当該医薬品に増殖阻害因子を含む場合は、試験サンプルから微生物等の増殖阻害因子が無菌試験に及ぼす影響を除いた無菌試験方法にて一般的に実施される。細胞製品の製造に際して微生物等の増殖抑制を目的として抗生物質を用いる場合は、無菌試験結果に及ぼす影響に留意した上で、適切な試験方法及び規格を設定する必要がある。」は以下のようにしてはいかがでしょうか。 「無菌医薬品における無菌試験において、当該医薬品が微生物等に対する抗菌活性を有する場合は、試験サンプルから当該抗菌活性を除去又は中和した上で試験が行われる。細胞製品においても、その製造に際して微生物等の増殖抑制を目的として抗生物質を用いる場合は、無菌試験結果に及ぼす影響に留意した上で、適切な試験方法及び規格を設定する必要がある。」(変更箇所:下線部)	<ul style="list-style-type: none"> 日局の表現に合わせた。 なお、抗生物質の使用を念頭においた説明をされているが、無菌試験は試験結果が出るまでに1ヵ月ほどかかるため、細胞製品の有効期間が短い場合、最終製品の試験方法として最適ではないことがあります。そのような場合も、無菌試験の代替となる試験方法を開発することは許容されます。 	適切に修正します。

56	38	製薬協	第2章 第4	p.9	27	27	「そのリスク等が明らかとなっていない場合は、マルチアッセイによる網羅的な試験の設定は可能であるが、対象となる患者に対して、同意を得る必要がある。」について、以下の点が明確になるよう記載の修正をご検討いただけますか。 ・「対象となる患者」とは何の対象となることを指すのか ・「同意を得る」とは何に対して同意を得るのか	自己由来の細胞製品である場合、原料に対してマルチアッセイを実施することにより原料がある種のウイルスに感染していることが明らかになる可能性があることに対して、原料のドナーである患者の同意を取得することを意図しているのか、あるいは、網羅的な試験を設定した場合でもリスクが完全に排除されるわけではないことについて、当該細胞製品が投与される患者の同意を得ることを指しているのか、あるいはこれら以外を意図しているのか、不明であるため。	原文のままとします。
57	39	製薬協	第2章 第4	p.9	下から5	28	「マルチアッセイによる網羅的な試験の設定は可能であるが、」とあるが、「マルチアッセイ」とはどのような試験を指しているのでしょうか？ リスクとなるウイルスの対象が明確であれば特異的ウイルス試験、明確でないならば、広範にウイルスを検出できる支持細胞を数種類用いた非特異的ウイルス試験が有用であると考えます。	ウイルス試験としては、特定のウイルスのタンパク質や核酸を検出する特異的ウイルス試験と、ウイルスを特定せず支持細胞と共培養してCPE等の細胞変化を確認する非特異的ウイルス試験が一般的です。 リスクとなるウイルスの対象が明確であれば特異的ウイルス試験、明確でないならば、広範にウイルスを検出できる支持細胞を数種類用いた非特異的ウイルス試験が有用であると考えます。	核酸を検出する方法が最も現実的と考えます。
58	40	製薬協	第2章 第4の1)	p.9	下から1	32	「エフェクター細胞製品における試験方法として、がん免疫療法に用いる細胞製品で共通して設定する必要がある試験に加え、サイトカイン産生能試験等の効力試験及び力価試験を設定する必要がある。」は、以下のようにしてはいかがでしょうか。 「エフェクター細胞製品における試験方法として、サイトカイン産生能試験等の効能試験又は力価試験を設定する必要がある。」(変更箇所:下線部)	・「効力試験」及び「力価試験」も、上述で「共通して設定する必要がある試験」とされているものです。 ・ 指針では「効力試験」ではなく「効能試験」となっているため、表現を合わせました。 ・ 「効力試験及び力価試験」の場合、両方の試験の設定を求めることとなります。有効性の試験としては、「効力試験」又は「力価試験」のいずれかが設定されていけばよいのではないのでしょうか？ ・ なお、細胞から分泌される特定の生理活性物質が効能又は効果の本質である場合は、当該生理活性物質について「力価試験」として設定するよう指針に記載があります。	以下に変更します。「エフェクター細胞製品における試験方法として、がん免疫療法に用いる細胞製品で共通して設定する必要がある試験に加え、サイトカイン産生能試験等の効能試験及び／又は力価試験等を設定する必要がある。」
59	41	製薬協	第2章 第4の1)	p.10	1	1	「・・・サイトカイン産生能力試験等の効力試験及び力価試験を設定する必要がある。」は、「・・・設定を検討する。」等に表現を変更することは可能でしょうか。	9ページの「第4 最終製品の品質管理に関する事項」で、「規格及び試験方法の設定においては、細胞製品ごとの特性に応じた設定(参考1)が必要である。」と定義されているため。	原文のままとします。設定した理由を適切に説明することで対応できると思います。
60	42	製薬協	第2章 第4の1)	p.10	1	1	「サイトカイン産生能試験等の効力試験及び力価試験を設定する必要がある」は削除してはいかがでしょうか。	効力試験及び力価試験は、がん免疫療法に用いる細胞製品で共通して設定する必要がある試験であるため。また、「サイトカイン産生能試験等の」のような効力試験の原理までガイドラインで言及する必要はないと思われるため。	原文のままとします。
61	43	製薬協	第2章 第4の1)	p.10	3	3	「インターロイキン(Interleukin(以下、「IL」))-2 依存性増殖試験」は最終製品に設定する必要がある項目から削除してはいかがでしょうか。	IL-2依存性増殖を利用して、IL-2添加培地を製造に用いるが、最終製品の規格として必須な項目ではないため。	原文のままとします。
62	44	製薬協	第2章 第4の1)	p.10	6	6	「設定について検討する必要がある」とされている項目は削除していただけないでしょうか。若しくは、「必要に応じて設定する」のような記載としていただけないでしょうか。	規格に設定しない項目について、検討することを強制する記載がガイドラインになる場合、承認申請時等に検討データを当局に提示することが必須であるように読めるため。	原文のままとします。

63	45	製薬協	第2章 第4の2)	p.10	8	15	「…標的細胞の設定が難しく、試験方法の妥当性に限界がある事を踏まえて、合理的な試験方法を設定する事が望ましい。」について、合理的な試験方法を設定する事が望ましい条件の例として、「最終製品のサンプル確保に限界があること」は含まれますか。また、その場合は、追記は可能でしょうか。	10ページ16行目の記載と比較すると、「最終製品のサンプル確保に限界があること」についても、合理的な試験方法設定の条件として挙げられているため。	追記します。
64	46	製薬協	第2章 第4の2)	p.10	12	12	「非エフェクター細胞製品における試験方法として、がん免疫療法に用いる細胞製品で共通して設定する必要がある試験に加え、アロ混合リンパ球反応試験等による細胞増殖試験、サイトカイン産生能試験等の効力試験及び力価試験を設定する必要がある。」は以下のようにしてはいかがでしょうか。 「非エフェクター細胞製品における試験方法として、サイトカイン産生能試験等の効力試験及び力価試験を設定する必要がある。さらに、アロ混合リンパ球反応試験等の細胞増殖試験を設定する必要がある。」(変更箇所:下線部)	・「効力試験」及び「力価試験」も、上述で「共通して設定する必要がある試験」とされているものです。 ・「アロ混合リンパ球反応試験等による細胞増殖試験」は「効能試験」には該当しない別区分の試験(確認試験等)でしょうか？	アロー同種に変更しますが、その他は原文のとおりとします。
65	47	製薬協	第2章 第4の2)	p.10	16	16	非エフェクター細胞についてののみ「…技術的な観点から試験に用いる最終製品のサンプルの確保に限界があることを踏まえて…」との記載があるのは何故でしょうか？	自己由来細胞で、試験用サンプルの確保に限界があることは、エフェクター細胞においても同様ではないでしょうか？	追記します。
66	48	製薬協	第2章 第5	p.10	26	26	「細胞製品を運搬する場合は、細胞の凍結保存、運搬、実施施設での解冻、輸注等により品質に影響を及ぼす可能性がある。運搬方法の管理に加えて、輸注時の細胞生存率を評価する必要があるが、検体とする製品用に出荷用の細胞製品とは別の包装(生存率算定用テストサンプル)を用いることにより、輸注時の細胞製品に含まれる細胞数を正確に評価することが可能である。」は以下のようにしてはいかがでしょうか。 「細胞製品を運搬する場合は、細胞の凍結保存、運搬、実施施設での解冻、輸注等により品質に影響を及ぼす可能性がある。実施施設での品質管理としては他に、輸注時の細胞生存率を評価する必要があり、開発段階において輸液中での細胞生存率及び生存時間を確認しておくことが必要である。投与時に輸液中の細胞を測定する際に、投与する細胞懸濁液からの検体採取が不可能な場合は、投与する細胞製品とは別に用意した製品(生存率算定用テストサンプル)を用いることにより、輸注時の細胞製品に含まれ		以下のとおり修正します。「細胞製品を運搬する場合は、細胞の保存温度、運搬手段等により品質に影響を及ぼす可能性がある。また運搬方法の管理に加えて、輸注時の細胞生存率を評価する必要があるが、検体として出荷用の細胞製品とは別の包装(生存率算定用テストサンプル)を用いることにより、輸注時の細胞製品に含まれる細胞数を評価することが可能である。凍結製品については実施施設での解冻の影響を評価する必要がある。」
67	49	製薬協	第2章 第5	p.10	28	29	「検体とする製品用に出荷用の細胞製品とは別の包装(生存率算定用テストサンプル)」に関して、条件の記載が必要ではないでしょうか	別包装の材質、或いは出荷用サンプルとテストサンプルの充填が同時的に行われるなど、テストサンプルの適格性が担保される必要があると考える為	以下のとおり修正します。「また運搬方法の管理に加えて、輸注時の細胞生存率を評価する必要があるが、検体として出荷用の細胞製品とは別の包装(生存率算定用テストサンプル)を用いることにより、輸注時の細胞製品に含まれる細胞数を評価することが可能である。凍結製品については実施施設での解冻の影響を評価する必要がある。」

68	50	製薬協	第2章 第5	p.10	下から3	31	「なお、非臨床試験において、細胞傷害作用に用量依存性が認められる場合は、用量依存性を担保するため冷凍保存前の細胞数を過量に充填することで、細胞製品の機能的・量的均一性に代えて良い。」の下線部について、もう少し説明していただけますか。	下線部の意味(結論に至る根拠)がわかりにくいいため。	該当部分を削除しました。
69	51	製薬協	第2章 第5	p.10	下から3	30	「非臨床試験において、細胞障害作用に用量依存性が認められる場合は、用量依存性を担保するため冷凍保存前の細胞数を過量に充填することで、細胞製品の機能的・量的均一性に代えて良い。」の下線部については「期待される細胞障害作用を担保するため」とし、また二重下線部については「機能的均一性」と修正してはいかがでしょうか。	「用量依存性を担保するため」では意図が読み取りにくいと思います。また、「量的均一性に代えて良い」とまでは言えないと思われるため。	該当部分を削除しました。
70	52	製薬協	第2章 第5	p.10	下から2	31	「…用量依存性を担保するため冷凍保存前の細胞数を過量に充填することで、細胞製品の機能的・量的均一性に代えて良い。」について、用量依存性がある製品に関し過量充填することで、どのように機能的・量的均一性を検証できるのかが分かりにくいと思います。		該当部分を削除しました。
71	53	製薬協	第2章 第5	p.10	下から2	31	「…細胞傷害作用に用量依存性が認められる場合は、用量依存性を担保するため冷凍保存前の細胞数を過量に充填することで、細胞製品の機能的・量的均一性に代えて良い。」の意図が不明瞭だとも思います。	<ul style="list-style-type: none"> ・「用量依存性を担保する」とはどのような意味でしょうか？ ・「冷凍保存前の細胞数を過量に充填する」とはどのような意図でしょうか？「凍結解凍の影響により細胞生存率が下がるため、製品の充填時に、解凍後の生細胞数を確保できるだけの量を充填する」ということでよいでしょうか？ ・「細胞製品の機能的・量的均一性に代えて良い」とはどのような意味でしょうか？ 	該当部分を削除しました。
72	54	製薬協	第3章 第1の1)	p.12	5	13	全身暴露の確認の必要性、また、どのように評価するかについて、考え方を示した方が良いと思います。	全身暴露評価についての考え方が記載されていないため。	“全身暴露”すなわち、諸臓器へのオフターゲット効果による毒性は、大きな問題ではありますが、動物を用いた非臨床試験によって評価するあるいは予測することは、困難と考えます。臨床試験の初期の段階で特に慎重を期するべきであると考えます。薬物動態の項及び一般毒性試験の項において考え方を示しています。
73	55	製薬協	第3章 第1の1)	p.12	17	17	「…内因性TCR- α/β 遺伝子発現を抑制するように対応すべきである(参考3)。」について、「遺伝子導入される側のT細胞が持つ内因性TCR- α/β 鎖と導入される治療用TCR- α/β 鎖との間で、意図しない α/β 鎖の組換え体が生じること(mispairing)に起因する自己反応性について確認する事が望ましい。」に修正してはいかがでしょうか。	内因性TCR- α/β 遺伝子発現を抑制する以外の回避する方法の開発を否定する記述であるため。	「内因性TCR- α/β 鎖と遺伝子導入したTCR- α/β 鎖との間で発生するミスペアリングを抑制するよう対応することが望ましく、必要に応じて自己反応性について評価することも検討するべきである。」と修正します。
74	56	製薬協	第3章 第1の1)	p.12	17	17	「内因性TCR- α/β 遺伝子発現を抑制するように対応すべきである。」について、「内因性TCR- α/β 鎖と遺伝子導入したTCR- α/β 鎖との間で発生するミスペアリングを抑制するよう対応すべきである。」と修正してはいかがでしょうか。	遺伝子発現抑制は実操作の一つであり、目的とする「ミスペアリングの抑制」を記載した方が良いため。	「内因性TCR- α/β 鎖と遺伝子導入したTCR- α/β 鎖との間で発生するミスペアリングを抑制するよう対応することが望ましく、必要に応じて自己反応性について評価することも検討するべきである。」と修正します。

75	57	製薬協	第3章 第1の1)	p.12	18	18	「なお、キメラ型～in vitro試験における毒性の評価は必要ない(参考2)。」を全て削除、もしくは、「in vitro試験における、標的細胞に対する細胞傷害活性に伴い二次的に生じる毒性の評価は必要ない」と下線部を追加してはいかがでしょうか。	HLA拘束性ペプチドを標的としたCAR-T細胞の開発例もあり (http://eurekainc.com/therapeutics/intracellular-targets/)。TCR-T細胞と同様に自己反応性を獲得していないことをin vitroで評価する必要があります。CAR-T細胞のin vitro評価は全て必要ないと誤解を与えかねないため。	ご指摘を踏まえ、修正しました。
76	58	製薬協	第3章 第1の2)	p.13	1	1	「がん免疫療法に用いるヒト血液系細胞が生着しやすい免疫不全動物を選択すべきである」と参考4(P25)の内容は合致していません。オン・ターゲット毒性については、適切な疾患モデルマウスも選択肢の一つとして考えられるのではないのでしょうか。	参考4では、オン・ターゲット毒性の評価については、マウスの評価系で完結する方が得られる情報は多い旨、記載されています。	「非臨床試験において有用な疾患モデルマウスが利用可能な場合は、選択肢の一つとして考えられる」という記述を加えます。
77	59	製薬協	第3章 第1の2)	p.13	3	3	動物種の選択において、非臨床安全性試験に供する事が可能な免疫不全動物として挙例されているのはマウスのみですが、動態的に一定期間の生存が確認できれば、ヌードラット(T細胞欠損)も例に含めた方がよいと思います。	薬効試験でモデル動物としてラットが使用されている場合や、免疫不全マウスでは臨床適用経路による評価が手技的に困難な場合は、ラットを利用することが適切なことがあると考えられるため。	「あるいは免疫不全ラット」を追加します。
78	60	製薬協	第3章 第2	p.13	16	16	一般毒性試験の中で、細胞製品の体内での局在性について確認する必要はないのでしょうか。	「ハザード無し」の結果が得られたとき、それを保証するために重要と思われるため。	体内動態の項をご参照下さい。
79	61	製薬協	第3章 第2	p.14	3	3	「～必ずしも反復投与毒性試験の実施は必要ない。」の後に、「また、投与後の観察期間は、投与する細胞製品の特性を考慮して適切に設定する。」を追加した方がよいと思います。	投与後の観察期間について、ICH M3(R2)を一般的に適用することは難しいと考えられるため。	「観察期間については、全身毒性を評価可能と考える最短の期間である14日程度とすることは可能であるが、細胞製品の特性を考慮して適切に設定する。」と修正します
80	62	製薬協	第3章 第2	p.14	3	3	「～必ずしも反復投与毒性試験の実施は必要ない。」の後に、投与後の観察期間について記述が必要と考えます。	造腫瘍性は別途検討されるため、一般毒性試験では、生涯にわたって観察する必要性は低く、観察期間についてのガイドが必要と思われる。	「観察期間については、全身毒性を評価可能と考える最短の期間である14日程度とすることは可能であるが、細胞製品の特性を考慮して適切に設定する。」と修正します。
81	63	製薬協	第3章 第2	p.14	4	4	非細胞成分の記載について定義を明確にした方がよいと思います。	非細胞成分の定義が不明瞭です。不純物や添加物と異なるのであれば説明を加えていただく必要があると考えます。	PMDAが作成した技術的ガイダンスでは、「化成品(DMSO等)、バイオテクノロジー応用医薬品又はスキャホールド等の非細胞成分」となっています。
82	64	製薬協	第3章 第2	p.14	8	8	「不純物の毒性を評価する試験を実施する必要がある」は、「不純物の安全性を評価する試験の実施を検討する」に修正した方がよいと思います。	不純物によっては単離又は合成できない場合も想定されるため。	「不純物に着目した非臨床安全性試験を実施することが適切である」とします
83	65	製薬協	第3章 第2	p.14	12	12	「陰性対照群を適切に設定し評価する場合も考えられ、」は「陰性対照群は適切に設定する。」にしてはいかがでしょうか。		そのように修正します。
84	66	製薬協	第3章 第3	p.15	13	13	「腫瘍形成の閾値を満たさない場合には」の「閾値」について補足説明が必要と考えます。	「閾値」が何を指すのか不明であるため。	PMDAが作成した技術的ガイダンスに記載されている「免疫不全動物で腫瘍を形成させるためには、一定数以上のがん細胞が移植部位に存在する必要がある」とことを意味しています。
85	67	製薬協	第3章 第3	p.15	13	13	奇形腫の評価については閾値を評価できる群数を設定すべきであることを明記したほうがよいと思います。	注釈の3で残存するES/iPS細胞数で奇形腫が形成されない閾値を評価、とあるが、閾値は2群では評価できない。原案の記載だと奇形腫の評価も2群で行うと誤解される可能性があるため。	造腫瘍性のポテンシャルを確認する場合であることを追記しました。

86	68	製薬協	第3章 第3	p.15	17	17	動物数など具体的な方法については記述しないほうが良いと思います。	本ガイドラインは造腫瘍性試験ガイドラインではないので、概要が述べられていれば十分と考えます。動物数などの具体的な試験デザインは製品の特性やリスクの大きさに応じて検討されるべき内容であり、具体的な記述は避けた方がよいと思います。	PMDAが作成した技術的ガイダンスにも動物数の記載があり、製品の特性やリスクの大きさに応じて検討すべきではあるものの、ある程度の目安があった方がわかりやすいと思います。
87	69	製薬協	第3章 第3	p.15	18	18	「長期の観察期間が必要な場合は」の「長期」をもう少し具体的に記載してはいかがでしょうか。	「長期」がどの程度の期間を指すのか不明であるため。	この文章を削除し、意図がわかるよう前の文章を修正しました。
88	70	製薬協	第3章 第3	p.15	22	22	「最終製品に由来する造腫瘍性リスク評価を目的とした観察期間は、移植した細胞が確認できなくなる期間、免疫不全動物の加齢又は自然発生病変が影響を与えない期間とし、生体内での生着期間も考慮する必要があります。特に、ES/iPS細胞由来の最終製品の造腫瘍性リスクについては、体細胞由来製品と比較して高いことから、使用動物の生存期間を考慮した可能な限り長期間の観察が必要と考える」とされていますが、体細胞由来製品等、悪性形質転換の危険性が低い製品の場合は、より短期間の観察期間を設定できる記載にした方がよいと思います。	再生医療等製品(ヒト細胞加工製品)の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンス(薬機発第0614043号 平成28年6月14日)では、TRS978を参考に、体性幹細胞であれば4~16週間が目安として設定されており、がん免疫療法に用いる細胞製品でも同様に考えられるため。	体性幹細胞の観察期間について記載しました。
89	71	製薬協	第3章 第3	p.15	22	22	細胞製品の観察期間の目安について記載していただけますか。例:「体細胞由来製品の造腫瘍性試験における観察期間は、WHO TRS 978を参考に設定する。」	少なくとも体細胞由来製品については、WHO TRS 978を参考にできると考えられるため。	体性幹細胞の観察期間について記載しました。
90	72	製薬協	第3章 第3	p.16	3	3	「ただし、遺伝子改変を行ったT細胞では、遺伝子導入による細胞の悪性形質転換に着目する必要があり、当該懸念はIL-II依存的増殖試験又はクローナリティ解析により評価できる可能性がある。」は分かり難いので「ただし、遺伝子改変を行ったT細胞では、遺伝子導入による細胞の悪性形質転換の懸念があるから、IL-II依存的増殖試験又はクローナリティ解析により評価する。」のように、必要なら評価実施することを明確にしたいかがでしょうか。また、評価できない可能性があり意思決定に役立たないのであれば、「評価することを考慮する」程度のトーンにしたいかがでしょうか。	「……着目する必要があり……評価できる可能性がある」では、実施必須なのか判断根拠にはならないかもしれないがやっておくよというレベルなのか曖昧なので、明確にしたいかと思います。	「IL2依存的増殖試験又はクローナリティ解析により評価することを考慮する。」に修正します。
91	73	製薬協	第4章 第2の1)	p.18	3	3	「分化誘導して得られた細胞製品においては、分化誘導前後の細胞の比較、並びに表現型及び機能に関わる分子の発現について目的とする細胞との同等性を評価する必要がある。」の下線部分は、「評価する必要がある」と修正してはいかがでしょうか。	目的とする細胞との同等性評価の記載は、不要と考えられるため。	適切に対応致します。
92	74	製薬協	第4章 第2の1)	p.18	6	6	「腫瘍細胞に特異的な細胞障害作用の評価に際して、エフェクター細胞においては、直接的に評価することが可能であり、非エフェクター細胞においては、誘導される免疫応答により間接的に評価することが可能である。」は「腫瘍細胞に特異的な細胞障害作用は、エフェクターは直接的に、非エフェクター細胞は誘導される免疫応答により間接的に、評価することが可能である。」としてはいかがでしょうか。		適切に対応致します。

93	75	製薬協	第4章 第2の1)	p.18	19	19	「チミジン」は「 ³ H-チミジン取り込み法」、「BrdU (Bromodeoxyuridine)」は「BrdU (bromodeoxyuridine)、取り込み法」にしてはいかがでしょうか。また「MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide)」は、「MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide)アツセイ」にしてはいかがでしょうか。		適切に対応致します。
94	76	製薬協	第4章 第2の1)	p.18	19	19	「チミジン」の記載について、「3H チミジン」または「 ³ H チミジン」などと修正してはいかがでしょうか。	より正確な表現とするため。	適切に対応致します。
95	77	製薬協	第4章 第2の1)	p.18	25	25	「また、がん抗原に特異的に反応するTCR遺伝子を他のT細胞に導入した遺伝子改変T細胞(TCR-T細胞)の細胞製品においては、抗HLA class I 抗体又は抗HLA class II 抗体を用いた特異的細胞傷害作用阻害試験を実施することにより、HLA拘束性が保持されていることを評価する必要がある。対象となるがん種及びHLAを有する患者由来の末梢血リンパ球から作成したTCR-T細胞の患者自身とがん細胞に対する反応性、並びに同一のがん種を有するものの対象としないHLAを有する患者由来の当該細胞を用いた反応性を評価することにより、HLA拘束性の特異的細胞傷害作用を評価することが望ましい。」について、右記の通り修正してはいかがでしょうか。	HLA拘束性を示すことが重要であるため。 「また、がん抗原に特異的に反応するTCR 遺伝子を他のT細胞に導入した遺伝子改変T細胞(TCR-T細胞)の細胞製品においては、HLA拘束性が保持されていることを評価する必要がある。評価法としては、抗HLA class I 抗体又は抗HLA class II 抗体を用いた特異的細胞傷害作用阻害試験、もしくは標的抗原を有しない細胞や対象としないHLAを有する標的抗原発現細胞を対象とした特異的細胞傷害試験等がある。」	以下のとおり修正します。「また、がん抗原に特異的に反応するTCR遺伝子を他のT細胞に導入した遺伝子改変T細胞(TCR-T細胞)の細胞製品においては、HLA拘束性が保持されていることを評価する必要がある。評価法としては、抗HLA class I 抗体又は抗HLA class II 抗体を用いた特異的細胞傷害作用阻害試験、もしくは標的抗原を有しない細胞や体操としないHLAを有する標的抗原発現細胞を陰性対照とした特異的細胞傷害試験等がある。」
96	78	製薬協	第4章 第2の2)	p.19	21	21	「長期的な評価に際して、異種であることにより発生する移植片対宿主病」について、下線を削除し「評価に際して、異種であることにより発生する移植片対宿主病」と記載してはいかがでしょうか。	「長期的」が意味する期間は曖昧であり、必ずしも長期でなくとも移植片対宿主病の影響に留意する必要があるため。	「長期的」を削除します。
97	79	製薬協	第5章 第1	p.20	5	5	以下のようにしてはいかがでしょうか。 「細胞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、ヒトに適用された場合の細胞・組織の生存期間、効果持続期間を推測し、目的とする効果が十分期待できることを明らかにする必要がある。このため、技術的に可能であり、かつ科学的合理性がある範囲で、動物における体内動態に関する試験等により、投与方法の適切性、投与された細胞製品の持続性及び局在性について明らかにすべきである。」(下線部分の追記・変更)	評価結果から最終的にヒト(患者)における用法の適切性、細胞の局在性、生存期間、効果持続性を推測することが本項の目的と考えるため。 また、「動物における体内動態に関する試験等により、投与方法の適切性・・・を評価する必要がある。」と評価を一律に必須とするような文章は、他の薬効薬理・安全性などの項との整合性に問題があるため。	該当部分は以下のように変更しました。「細胞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、ヒトに適用された場合の細胞・組織の生存期間、効果持続期間を推測し、目的とする効果が十分期待できることを明らかにする必要がある。このため、技術的に可能であり、かつ科学的合理性がある範囲で、動物における体内動態に関する試験等により、投与方法の適切性、投与された細胞製品の持続性及び局在性について明らかにすべきである。」
98	80	製薬協	第5章 第2	p.20	12	12	「体内動態の解析に際して、組織学的解析、PCR法、磁気共鳴画像診断法(MRI)、陽電子放射断層撮影法(PET)、単一光子放射断層撮影法(SPECT)、バイオイメージング(細胞にルシフェラーゼ遺伝子を導入、あるいは色素又はアイントープ標識によるin vivoイメージング等)等により評価可能である。」について、何が評価可能なのか明確にしたいだけですか。 「細胞製品の体内動態については、組織学的解析、[中略]アイントープ標識によるin vivoイメージング等により評価可能である。」という意図でしょうか？	これらの方法で評価できるターゲットが明記されていないため。	「体内動態の解析に際して」を「輸注された細胞製剤の体内動態は」に修正します。

99	81	製薬協	第5章 第2	p.20	12	12	<p>「体内動態の解析に際して、組織学的解析、PCR法、磁気共鳴画像診断法(MRI)、陽電子放射断層撮影法(PET)、単一光子放射断層撮影法(SPECT)、バイオイメージング(細胞にルシフェラーゼ遺伝子を導入、あるいは色素又はアイソトープ標識によるin vivoイメージング等)等により評価可能である。」は、以下のようにはいかがでしょうか。</p> <p>【修正案1】 「体内動態の解析に際して、組織学的解析、PCR法、磁気共鳴画像診断法(MRI)、陽電子放射断層撮影法(PET)、単一光子放射断層撮影法(SPECT)、バイオイメージング(細胞にルシフェラーゼ遺伝子を導入、あるいは色素又はアイソトープ標識によるin vivoイメージング等)等により、細胞製品の体内動態の評価が可能である。」</p> <p>【修正案2】 「細胞製品の体内動態の評価には、体内動態の解析に際して、組織学的解析、PCR法、磁気共鳴画像診断法(MRI)、陽電子放射断層撮影法(PET)、単一光子放射断層撮影法(SPECT)、バイオイメージング(細胞にルシフェラーゼ遺伝子を導入、あるいは色素又はアイソトープ標識によるin vivoイメージング等)等により評価可能である。を用いることが可能である。」</p>	<p>何が評価可能なかが不明です。例示された手法により細胞製品の体内動態を評価することが可能であることを明確に記載する必要があると考えます。</p>	<p>「体内動態の解析に際して」を「輸注された細胞製剤の体内動態は」に修正します。</p>
100	82	製薬協	第5章 第2	p.20	12	12	<p>「体内動態の解析に際して、組織学的解析、(中略)等により評価可能である。」は、「細胞製品の体内動態に関する試験には、組織学的解析、(中略)等がある。」としてはいかがでしょうか。</p>	<p>文章の主語が不明確なため。</p>	<p>「体内動態の解析に際して」を「輸注された細胞製剤の体内動態は」に修正します。</p>
101	83	製薬協	第5章 第2	p.20	16	16	<p>「細胞製品の投与方法の適切性について、投与した細胞の動物における体内動態を評価することにより、その合理性を明らかにする必要がある。」は以下のようにはいかがでしょうか。</p> <p>「細胞製品の投与方法の適切性について、投与した細胞の動物における体内動態を評価することにより、細胞製品の投与方法その(適切性/合理性)を明らかにする必要がある。」</p>	<p>評価したいのは投与方法の適切性なのか合理性なのか不明なため。</p>	<p>「細胞製品の投与方法の適切性・合理性について、投与した細胞の動物における体内動態を評価することにより、それを明らかにする必要がある。」に修正します。</p>
102	84	製薬協	第5章 第2	p.20	16	16	<p>「細胞製品の投与方法の適切性について、投与した細胞の動物における体内動態を評価することにより、その合理性を明らかにする必要がある。」は、以下のようにはいかがでしょうか。</p> <p>「ヒトにおける細胞製品の投与方法について、動物における体内動態を評価することによりその適切性を明らかにする必要がある。」</p>		<p>「細胞製品の投与方法の適切性・合理性について、投与した細胞の動物における体内動態を評価することにより、それを明らかにする必要がある。」に修正します。</p>

103	85	製薬協	第5章 第2	p.20	17	17	「特に、全身投与に際して、投与後の細胞の全身分布を動物モデル等から評価し、ヒトに外挿する必要がある。」は、以下のようにしてはいかがでしょうか。「特に、全身投与を想定した細胞製品では、動物モデル等に全身投与したときの細胞の体内動態を評価し、ヒトに外挿する必要がある。」	全身投与について特別に表記はしますが、全身投与では何を気にする必要があるかが示されていないため、留意すべき事項(例えば標的外的組織への分布など)を追記したほうが良いと思います。	「特に、全身投与を想定した細胞製品では、動物モデル等に全身投与したときの細胞の体内動態(例えば標的外的組織への分布などを評価し、ヒトに外挿することが望ましい。)」へ変更します。
104	86	製薬協	第5章 第2	p.20	17	17	「特に、全身投与に際して、投与後の細胞の全身分布を動物モデル等から評価し、ヒトに外挿する必要がある。」の <u>下線部分</u> は、「ヒトに外挿することが望ましい」または「有用である」と修正してはいかがでしょうか。	抗体薬物を代表するタンパク製品と比べて、細胞製品は機能、分子量(大きさ)、形などについて多様性が広いので、動物からの外挿法を構築することは難しいと考えられるため。 また、第4章、第2、2)、19項に記載の「しかしながら、使用する動物とヒトとの間で免疫応答等の差異により、動物における評価がヒトに外挿可能とは限らないことに留意する必要があることから、動物種及びがん種における作用の差異等を検討する必要がある。」の記載と矛盾があるため。	「特に、全身投与を想定した細胞製品では、動物モデル等に全身投与したときの細胞の体内動態(例えば標的外的組織への分布などを評価し、ヒトに外挿することが望ましい。)」へ変更します。
105	87	製薬協	第5章 第2	p.20	18	18	「投与後の細胞の全身分布を動物モデル等から評価し、ヒトに外挿する必要がある。」について「投与後の細胞の全身分布を動物モデル等から評価し、ヒトに外挿することが望ましい。」と修正し、次の段落「投与する細胞が特定の部位～PCR法で確認することが望ましい」を全て削除することをご検討いただけますか。	動物種差に伴う限界に関する説明がなく、血管や間質細胞がマウスでは、ヒト細胞の局在解析を行う科学的合理性は低い。解析結果からヒトへの外挿性を考察することは困難であり、必須ではなく努力項目とするのが適当と考えられるため。	「ヒトに外挿することが望ましい。」との表現に変更します。
106	88	製薬協	第5章 第2	p.20	22	22	「エフェクター細胞製品においては、腫瘍組織への遊走が重要であり、非エフェクター細胞製品においては、リンパ組織等の組織への移行性及び機能の持続性が重要である。」について、機能の持続性の表現を削除をご検討いただけますか。	エフェクター細胞では遊走のみが重要で、機能の持続性は重要でないという表現にも読めます。また次の文章との繋がりではあえて持続性に触れる必要がないとおもわれるため。	機能の持続性を除去します。
107	89	製薬協	第5章 第2	p.20	24	24	「そのため、in vivo イメージングで全身性に生体内分布を評価し、移行すると思われる標的組織、腫瘍組織又はリンパ組織において、投与する細胞に特異的な分子を免疫染色及びフローサイトメトリー法で詳細に解析すべきである。なお、各臓器における投与した細胞を、イメージング又は細胞特異的な遺伝子をPCR法で確認することが望ましい。」の具体的な記載は見直していただけますか。	方法を指定・制約しすぎているため。 投与した細胞が標的組織等に到達(あるいは集積)していることを何らかの形で示せれば目的に合致すると考えられるため。	以下のとおり変更します。「そのため、in vivo イメージング等で全身性において生体内分布を評価し、移行すると思われる標的組織、腫瘍組織又はリンパ組織において、投与する細胞を免疫染色、フローサイトメトリー法等で詳細に解析すべきである。また、in vivo イメージング等によって全身性に生体内分布を評価することが望ましい。」
108	90	製薬協	第5章 第2	p.20	24	24	「そのため、in vivo イメージングで全身性に生体内分布を評価し、移行すると思われる標的組織、腫瘍組織又はリンパ組織において、投与する細胞に特異的な分子を免疫染色及びフローサイトメトリー法で詳細に解析すべきである。」について、以下のようにしてはいかがでしょうか。 「そのため、可能であればin vivo イメージング等で全身性に生体内分布を予備的に評価し、移行すると思われる標的組織、腫瘍組織又はリンパ組織において、投与する細胞に特異的な分子を免疫染色及びフローサイトメトリー法で詳細に解析すべきである。」	イメージングのためにはラベル化が必要であるが、細胞の同等性の観点から、その修飾による細胞分布への影響は完全には否定できないと考えられます。そのため、開発戦略上、イメージングによる全身分布評価は予備的な分布の確認に用いることが望ましいと考えられ、その結果を受けてから詳細な検討をすべきと思われるため。	以下のとおり変更します。「そのため、in vivo イメージング等で全身性において生体内分布を評価し、移行すると思われる標的組織、腫瘍組織又はリンパ組織において、投与する細胞を免疫染色、フローサイトメトリー法等で詳細に解析すべきである。また、in vivo イメージング等によって全身性に生体内分布を評価することが望ましい。」

109	91	製薬協	第5章 第2	p.20	下から4	29	<p>「免疫不全マウス又はヒト化マウスを用いて、投与した細胞を経時的に投与後一定期間まで行う必要がある。」について、何を経時的に一定期間まで行う必要があるのかを明記して頂けますか。例えば以下のようにしてはいかがでしょうか。</p> <p>(例1) 「免疫不全マウス又はヒト化マウスを用いて、投与した細胞の生体内分布評価を経時的に投与後一定期間まで行う必要がある」</p> <p>(例2) 「免疫不全マウス又はヒト化マウスに投与したときの体内動態を投与後一定期間まで評価する必要がある。」</p> <p>(例3) 「投与した細胞の体内動態を経時的に投与後一定期間まで観察する必要がある。」</p>		<p>以下のように変更します。「また、投与された細胞の持続性を評価するために、免疫不全動物を用いて、投与した細胞の体内動態と抗腫瘍効果及びマウス全身所見を経時的に投与後一定期間まで観察する必要がある。」</p>
110	92	製薬協	第5章 第2	p.20	下から4	29	<p>「免疫不全マウス又はヒト化マウスを用いて、」について、「免疫不全動物を用いて」と修正してはいかがでしょうか。</p>	<p>ヒト化マウスの定義が曖昧です(免疫不全マウスにヒト造血幹細胞を移入したもの、HLAを遺伝子導入したものなど複数ある)。安全性評価では「免疫不全動物を選択すべきである」と記載しており、それとの整合性をとるため。</p>	<p>「免疫不全動物」に統一します。</p>
111	93	製薬協	第6章	p.22	1	1	<p>薬物動態の評価について、その必要性、また、評価法について、考え方を示した方が良いと思います。</p>	<p>非臨床では薬物動態評価についての重要性(必要性)が記載されており、臨床においても薬物動態評価は薬効や安全性を考察する上で重要と考えられるが、薬物動態に関する記載が無いため。</p>	<p>「細胞製品の特性」に含まれると考えます。細胞療法に限定しないがん免疫療法の臨床試験に関するガイダンスを別途作成しています。</p>
112	94	製薬協	第6章	p.22	16	16	<p>「明らかに想定されるリスクを現在の知見・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、「未知のリスク」と、がんが、生命を脅かすこと、身体の機能を著しく損なうこと及び身体の機能や形態を一定程度損なうことにより、QOL (Quality Of Life) を著しく損なう等の事態に対して、従来の治療法では限界があり、克服できない患者が「新たな治療機会を失うことにより被るかもしれないリスク」とのリスクの大きさを勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を持つことが望まれる。」は、以下のようにしてはいかがでしょうか。</p> <p>細胞製品において明らかに想定されるリスクを現在の知見・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、「未知のリスク」の可能性について考慮すべきである。その一方で、がん免疫療法を実施しなかった場合について、従来の治療法ではがんを克服できない患者が「新たな治療機会を失うことにより被るかもしれないリスク」についても配慮し、両者のリスクの大きさを勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を持つことが望まれる。</p>	<p>文章が長く、比較すべき2つのリスクが離れすぎているため、分かりづらいように思われるため。</p>	<p>以下のように変更します。「がん免疫療法の対象患者におけるリスクと期待されるベネフィットの大きさを勘案することは特に重要である。細胞製品において明らかに想定されるリスクを現在の知見・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、「未知のリスク」の可能性について考慮すべきである。その一方で、がん免疫療法を実施しなかった場合について、従来の治療法ではがんを克服できない患者が「新たな治療機会を失うことにより被るかもしれないリスク」についても配慮し、両者のリスクの大きさを勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を持つことが望まれる。」</p>

113	95	製薬協	第6章	p.22		1	引用文献としてPMDAの技術的ガイダンスを付けて、なお書きとして「なお、詳細は当該ガイダンスを参照する」旨を追加してはいかがでしょうか。	再生医療等製品に係る臨床の取扱い、PMDAの技術的ガイダンスにおいて、臨床試験実施における考え方が詳述されているため。	がん免疫療法の臨床試験に関する詳細については細胞療法に限定せずに他のガイダンスを作成しています。
114	96	製薬協	第6章	p.22	1	1	細胞製品の臨床試験も、ICHの通知(ICH-E8など)を参考とすることを記載してはいかがでしょうか。	第3章「非臨床安全性試験」の項にはICHの通知を参考とすべき、と記載があるため。	がん免疫療法の臨床試験に関する詳細については細胞療法に限定せずに他のガイダンスを作成しています。
115	97	製薬協	第6章	p.22	15	15	「リスクと期待されるベネフィットの大きさを勘案すること」以外にも、以下の点について指針又は参考となる考え方、或いは参照すべきガイドライン等を示していただけますか。 適切な対照群の設定について。また、対照群を置くことができない場合、有効性・安全性の評価に際しての留意点について 「治験製品」に関して、開発の初期段階と後期段階における同質性担保に関する考え方について	今回提示されたガイダンス案のタイトルや目的に、「細胞製品の臨床試験に関する基本的な考え方を示す」という趣旨が無いため、本ガイダンスで記載すべき範囲が分かりにくい、もし上記趣旨を含めるのであれば、左記箇条書きで示した点についても考え方が明確になっているほうが良いと思います。	がん免疫療法の臨床試験に関する詳細については細胞療法に限定せずに他のガイダンスを作成しています。
116	98	製薬協	第6章	p.22	15	15	「がん免疫療法の対象患者におけるリスクと期待されるベネフィットの大きさを勘案することは特に重要である。明らかに想定されるリスクを現在の知見・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、「未知のリスク」と、がんが、生命を脅かすこと、身体の機能を著しく損なうこと及び身体の機能や形態を一定程度損なうことにより、QOL (Quality Of Life) を著しく損なう等の事態に対して、従来の治療法では限界があり、克服できない患者が「新たな治療機会を失うことにより被るかもしれないリスク」とのリスクの大きさを勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を持つことが望まれる。」は、以下のようにしてはいかがでしょうか。 「がん免疫療法の対象患者におけるリスクと期待されるベネフィットの大きさを勘案することは特に重要である。現在の知見・技術を駆使して、明らかに想定されるリスクを排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、以下のリスクの大きさを勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を持つことが望まれる。 ・細胞製品の既知及び未知のリスク ・患者が新たな治療機会を失うことにより被るかもしれないリスク(がんが生命を脅かし、身体の機能を著しく損なう疾患であり、従来の治療法では限界があること)	一文が長い。	以下のように変更します。「がん免疫療法の対象患者におけるリスクと期待されるベネフィットの大きさを勘案することは特に重要である。細胞製品において明らかに想定されるリスクを現在の知見・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、「未知のリスク」の可能性について考慮すべきである。その一方で、がん免疫療法を実施しなかった場合について、従来の治療法ではがんを克服できない患者が「新たな治療機会を失うことにより被るかもしれないリスク」についても配慮し、両者のリスクの大きさを勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を持つことが望まれる。」
117	99	製薬協	第6章	p.22		1	第6章の記載は削除してはいかがでしょうか。	品質と非臨床試験に関する考え方のガイダンスであるため。第6章の記載を残すなら、ガイダンスのタイトルに「臨床試験」を追加すべきだと思います。	本ガイダンスは非臨床CMCを中心に作成していますが、臨床試験についてはそれを開発段階から意識する為に本章を設定しています。ただし、細胞療法に限定しないがん免疫療法の臨床試験に関するガイダンスを別途作成しています。
118	100	製薬協	第6章	p.22		1	本ガイダンスへの「6. 臨床試験」の記載は不要ではないでしょうか。 もしくは、本ガイダンスのタイトルや目的の記載を見直し、「細胞製品の臨床試験に関する基本的な考え方を示す」という趣旨を含めてはいかがでしょうか。	本ガイダンスのタイトル、第1章総則に記載された「目的」に臨床試験や臨床評価方法等に関する記載はなく、本ガイダンスにおける「6. 臨床試験」の位置づけが不明確であるため。	臨床試験についてはそれを開発段階から意識する為に本章を設定しています。ただし、がん免疫療法の臨床試験に関する詳細については細胞療法に限定せずに他のガイダンスを作成しています。

119	101	製薬協	参考1	p.23	3	11	「間葉系幹細胞の場合は、確認試験における細胞表面マーカーの発現の有無の確認、細胞増殖・軟骨、骨、脂肪への分化能の確認、染色体異常試験等により、評価する必要がある。」の下線部は「細胞増殖(能)の確認、軟骨、骨、脂肪への分化能の確認」と修正してはいかがでしょうか。		「適切に対応致します。」
120	102	製薬協	参考1	p.23	6	6	「モノクローナル抗体、ビーズを用いて細胞製品を数的に均一化する方法がある。」は、以下のようにしてはいかがでしょうか。 「モノクローナル抗体、ビーズを用いて細胞製品を質的又は数的に均一化する方法がある。」	モノクローナル抗体やビーズを用いて均一化する場合は、特定のマーカーを発現している細胞を選択することになるため、質的な均一化を意図して行うことが多いと考えられるため。	「適切に対応致します。」
121	103	製薬協	参考2の1)	p.24	1	1	「収縮期に同期してHLA-A1上の提示されたTitin由来の抗原エпитープとの複合体を投与したTCR-T細胞により致死的心筋障害が発症した」の下線部は「に形成した」と修正しては、いかがでしょうか。		「収縮期に同期して、心筋細胞上のHLA-A1に、MAGE-A3エピトープと同一のアミノ酸配列を有するTitin由来ペプチドが提示された。投与したMAGE-A3反応性TCR-T細胞が、このTitin由来ペプチドにも反応したことにより、致死的心筋障害が発生した」と修正します。
122	1	FIRM	はじめに	p.2	5	8	「同時に国内では新たに制定された医薬品医療機器等法の中で・・・」。下線部を追記してはいかがでしょうか。	小さな部分で恐縮ですが、法の名称の略し方についてのコメントです。	修正します。
123	2	FIRM	はじめに	p.2	17	19	「その原料又はその原材料としては、・・・」について、「その原料及び材料としては、・・・」に修正してはいかがでしょうか。	通常、細胞製品の製造に直接使用されるもの(「原料」、「材料」)を意味すると考えられるため。「原料」、「材料」の由来となるものが「原材料」であるため。	細胞7指針に準じています。「その原料又は原材料としては、・・・」に変更します。
124	3	FIRM	はじめに	p.2	17	19		それぞれ、自己細胞と同種細胞を用いる場合が想定されるため。	「等様々な」としているので原文とおりとします。
125	4	FIRM	第1章第1	p.6	3	6	「細胞製品の品質、非臨床安全性、・・・」について、「細胞製品の品質及び同等性、非臨床安全性、・・・」に修正し、品質同等性の考え方も本ガイダンスに含めることは可能でしょうか。	同種細胞及びiPS細胞を使用する場合も想定されるので、同等性の考え方も本ガイダンスに含められないかと考えるため。	同等性の考え方は含めません
126	5	FIRM	第2章第2	p.8	15	19	「原料等として自己細胞を用いる場合は・・・感染症伝播リスクは想定されないため、・・・」の箇所は、言い切つてよいでしょうか。	自己細胞を用いる場合も、自己由来の感染性因子が培養等の加工を経ることで製品中で増殖した場合は、感染症のリスクとなりうると考えます。	以下に変更します。「原料として自己細胞を用いる場合は、自己細胞であることから感染症伝播リスクの観点からは、必ずしもドナースクリーニングは必要とされない。しかしながら、製造工程での新たな汚染の否定、製造工程での感染因子の増殖リスク、製造従事者及び医療従事者に対する安全性の確保、等を踏まえ、目的に応じた検査項目及び管理基準を設定する必要がある。同種移植後の・・・同様の考え方が可能な場合がある。」
127	6	FIRM	第2章第2	p.8	19	23	「同種移植後の移植ドナー由来の同種細胞を用いる場合も、感染症リスクに関しては、自己細胞を用いる場合と同様の考え方が可能である。」の一文は、「ドナーが前回移植時と同じならば、初回成績をもって検査は不要」という解釈にならないようにすべきと考えます。	感染症のリスクは、ドナーの生活状況によって変わらうため。	以下に変更します。「原料として自己細胞を用いる場合は、自己細胞であることから感染症伝播リスクの観点からは、必ずしもドナースクリーニングは必要とされない。しかしながら、製造工程での新たな汚染の否定、製造工程での感染因子の増殖リスク、製造従事者及び医療従事者に対する安全性の確保、等を踏まえ、目的に応じた検査項目及び管理基準を設定する必要がある。同種移植後の・・・同様の考え方が可能な場合がある。」

128	7	FIRM	第2章 第2	p.8	1	19	「原料等として自己細胞を用いる場合は、増幅或いは取り換え又は交叉汚染を除き」。下線部を追記しては いかがでしょうか。	原材料の自己細胞が何らかに感染していた場合、自己細胞を増殖させることで、感染性物質(ウイルス等)が増幅されることはないでしょうか？	以下に変更します。「原料として自己細胞を用いる場合は、自己細胞であることから感染症伝播リスクの観点からは、必ずしもドナースクリーニングは必要とされない。しかしながら、製造工程での新たな汚染の否定、製造工程での感染因子の増殖リスク、製造従事者及び医療従事者に対する安全性の確保、等を踏まえ、目的に応じた検査項目及び管理基準を設定する必要がある。同種移植後の・・・同様の考え方が可能な場合がある。」
129	8	FIRM	第2章 第2	p.8	2	20	「感染症伝播リスクは想定されないため、」は「感染症伝播リスクは低いため、」という表現にしてはいかがでしょうか。	上記の理由から、リスクは「ゼロ」ではないと考えるためです。	以下に変更します。「原料として自己細胞を用いる場合は、自己細胞であることから感染症伝播リスクの観点からは、必ずしもドナースクリーニングは必要とされない。しかしながら、製造工程での新たな汚染の否定、製造工程での感染因子の増殖リスク、製造従事者及び医療従事者に対する安全性の確保、等を踏まえ、目的に応じた検査項目及び管理基準を設定する必要がある。同種移植後の・・・同様の考え方が可能な場合がある。」
130	9	FIRM	第2章 第3	p.8	21	26	「第3 製造方法に関する事項」に、製造方法、設備、スケール等を変更した場合の細胞製品の同等性評価の考え方を追記できませんでしょうか。	開発中に上記のような変更は頻繁に想定され、その際の一般的な留意事項を示せないかと考えます。	別のガイドラインを参照する。「再生医療等製品(・・・)及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて(H28.6.27事務連絡)」
131	10	FIRM	第2章 第4	p.9	12	14	「がん免疫療法に用いる細胞製品で共通して設定する必要がある試験としては、・・・エンドキシン試験、ウイルス否定試験、効力試験、力価試験がある。」の“効力試験”及び“力価試験”の削除又は文章の一部改編をご検討いただけないでしょうか。	9ページ最終行の1)エフェクター細胞製品及び10ページの2)非エフェクター細胞製品の記載において、効力試験及び力価試験は、『がん免疫療法に用いる細胞製品で共通して設定する必要がある試験に加え、』と上乗せの試験として記載されており、整合性がとれていないようです。 全ての項目が必須試験であると捉えられる書きぶりを意図していないのであれば、『共通して設定する必要がある試験として』の部分、『共通して設定する必要がある試験の例として』等の表記に変えるのはいかがでしょうか。	以下に変更します。 :「がん免疫療法に用いる細胞製品で共通して設定する必要がある試験としては、・・・エンドキシン試験、並びにウイルス否定試験がある。さらに、効能試験及び力価試験を設定する必要がある。」
132	11	FIRM	第2章 第4	p.9	5	19	「無菌医薬品における無菌試験において、」で示されているのは、医薬品の一般的事例を示されていると理解してよいのでしょうか。	書き出しの「無菌医薬品」は、細胞製品(再生医療等製品等)のことではないのかなと思ったのですが、勘違いでしたらご容赦ください。	一般の無菌医薬品のことであり、原文のままとします。
133	12	FIRM	第2章 第4(2)	p.10	1	15	「・・・サイトカイン産生能力試験等の効力試験及び力価試験を設定する必要がある。」は、「・・・設定を検討する。」等に表現を変更することは可能でしょうか。	9ページ、「第4 最終製品の品質管理に関する事項」として、「規格及び試験方法の設定においては、細胞製品ごとの特性に応じた設定(参考1)が必要である。」と定義されているため。	原文のとおりとします。
134	13	FIRM	第2章 第4(2)	p.10	8	15	「・・・標的細胞の設定が難しく、試験方法の妥当性に限界がある事を踏まえて、合理的な試験方法を設定する事が望ましい。」について、合理的な試験方法を設定する事が望ましい条件の例として、「最終製品のサンプル確保に限界があること」は含まれますか。その場合は、追記は可能でしょうか。	10ページ16行目の記載と比較すると、「最終製品のサンプル確保に限界があること」についても、合理的な試験方法設定の条件として挙げられているため。	追記します。

135	14	FIRM	第2章 第5	p.10		28	評価として(保存)安定性について触れなくてよいでしょうか？	輸送時間や振動等による細胞製品の変化がどこまで許容できるかの判定基準が要るのではないのでしょうか？ご検討いただければ幸いです。	一律にどこまでとは言えないので、記載しません。
136	15	FIRM	第2章 第5	p.10	21	24	血清だけでなく、血漿を用いることもあると思います。	左記のとおり。	追記します。
137	16	FIRM	第2章 第5	p.10	27	30	「細胞数を正確に評価することが可能である。」の下線部は削除してはいかがでしょうか。	実施施設での解凍操作等が入ることも考慮すると「正確な評価」が可能と言い切れない場合もあると思います。	以下のとおり修正します。「また運搬方法の管理に加えて、輸注時の細胞生存率を評価する必要があるが、検体として出荷用の細胞製品とは別の包装(生存率算定用テストサンプル)を用いることにより、輸注時の細胞製品に含まれる細胞数を評価することが可能である。凍結製品については実施施設での解凍の影響を評価する必要がある。」
138	17	FIRM	第2章 第5	p.10	29	31	「…用量依存性を担保するため冷凍保存前の細胞数を過量に充填することで、細胞製品の機能的・量的均一性に代えて良い。」について、用量依存性がある製品に関し過量充填することで、どのように機能的・量的均一性を検証できるのかが分かりにくいように思います。	左記のとおり。	該当部分を削除しました。
139	18	FIRM	第2章 第5	p.10	30	30	「なお、非臨床試験において、細胞傷害作用に用量依存性が認められる場合は、用量依存性を担保するため冷凍保存前の細胞数を過量に充填することで、細胞製品の機能的・量的均一性に代えて良い。」の下線部を「…代えることも考慮する」としてはいかがでしょうか。	一般的に考えることかもしれないが、ケースバイケースであることが考えられるため。	該当部分を削除しました。
140	19	FIRM	第3章 第1の1)	p.12	32	21	「… in vitro試験における毒性の評価は必要ない」の下線部を「…必要がない場合もある」としてはいかがでしょうか。	一般的に考えることかもしれないが、ケースバイケースであることが考えられるため。	ご指摘を踏まえ、修正しました。
141	20	FIRM	第3章 第2	p.14	17	17	「ヒトへの外挿性に乏しく量的なリスク評価が困難であること等から、通常求められていない。」の下線部については、「…困難な場合もあることから、実施しない場合はその妥当性を十分説明する必要がある」としてはいかがでしょうか。	一般的に考えることかもしれないが、ケースバイケースであることが考えられるため。	PMDAが作成した技術的ガイダンスには、「安全性薬理ガイドラインに記載されている試験(評価)項目を、そのままヒト細胞加工製品に適用することは適切ではない」とまで書かれていますので、このまま(修正しないこと)にしたいと思います。
142	21	FIRM	第3章 第3	p.15	18	18	「ただし、長期の観察期間が必要な場合には、動物の自然発生病変等による死亡を考慮して、最終評価(最終剖検)の段階で、1群あたり10匹程度の動物が生存するように、試験開始時の動物数を適宜設定する。」は削除してはいかがでしょうか。	参考となるエビデンスが十分ではないと考えております。WHO Technical Report Seriesを参考として記載することで十分ではないでしょうか。	削除し、意図がわかるよう前の文章を修正しました。
143	22	FIRM	参考1	p.23	1	4	「高度に抗がん剤治療を受けた患者又は高齢患者のドナーは、目的の遺伝子…」。下線部を追記してはいかがでしょうか。	脱字と思われませんが、ご確認いただければ幸いです。	「適切に対応致します。」
144	23	FIRM	参考1	p.23	10	12	「また、間葉系幹細胞の場合は、確認試験における細胞表面マーカー(CD34、CD45、CD73、CD29、CD73、CD90、CD105、CD166等)」に重複があるため、修正をお願いいたします。	左記のとおり。	誤記。「適切に対応致します。」

145	1	日本癌学会	第5章 第1	p.20	5	マウス組織中に産生されるサイトカインやケモカイン等の活性物質のヒトとの交差性、ヒト由来細胞製品が発現するホーミングレセプターや細胞間接着分子などに対する、マウス組織が発現するリガンドの親和性などが異なる可能性があることから、TCR-T細胞やCAR-T細胞の腫瘍集積性の評価を除く投与製剤の組織移行性や持続性の評価に関して、ヒトに外挿する上で有用な情報を得るのは難しいが、技術的に可能であり、かつ科学的合理性がある範囲で…… というような文を入れてはいかがでしょうか。		該当部分は以下のように変更しました。「細胞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、ヒトに適用された場合の細胞・組織の生存期間、効果持続期間を推測し、目的とする効果が十分期待できることを明らかにする必要がある。このため、技術的に可能であり、かつ科学的合理性がある範囲で、動物における体内動態に関する試験等により、投与方法の適切性、投与された細胞製品の持続性及び局在性について明らかにすべきである。」
146	2	日本癌学会	第5章 第2	p.20	10	p12「第3章 非臨床安全性試験」、第1「非臨床安全性試験の考え方」、第2「動物種の選択と免疫不全動物の特殊性」に書かれていることの繰り返しになってしまいますが、p20「第2 試験方法」の項に具体的な方法とその必要性が訴えられておりましたので、再度難しいことをあらかじめ知らせておいてもよいのではないかと思います。 本案に携わる先生方にとってはご存知のことだと思いましたが、以上の理由によりコメントさせていただきます。		第5章、第1の考え方は、「技術的に可能であり、かつ科学的合理性がある範囲で」と記載しています。
147	1	JACI	第3章 第1の1)	p.12	18	CAR-Tについては導入する抗体の特異性はFDAのパネルがあり、一概にin vitro試験はできないとは言えないのではないのでしょうか？		「必要に応じて自己反応性についてin vitroで評価することも検討する。」と追記します。
148	2	JACI	第3章 第1の2)	p.13	1	動物で評価できないといっているのに、生着しやすい免疫不全マウスを用いるべき、とは整合性が取れないのではないのでしょうか？学会で、GLP試験でなくていいとのことでありました。GLP試験でこそ意味があり、治験にそぐわないことを危惧します。単に免疫不全マウスで全てが解決されるわけではなく、さらに、生着率を詳細に論じるのも論点が違ってくるのではないのでしょうか？		種差等による免疫反応が毒性評価へ与える影響を踏まえると、試験系に限界があることは理解しています。ただし、毒性ハザード評価を目的とした場合、使用する動物の免疫系の影響を排除した条件下で、当該評価を可能な試験系として、免疫不全動物を用いた毒性試験が、現時点で最も一般毒性評価として適していると考えます。なお、特殊な動物を用いる場合には、GLP下の試験が実施が困難な場合も想定され、非GLP下での毒性試験の実施も想定しています。この場合でも試験の信頼性確保は必要であり、個々の試験実施状況を踏まえてケースバイケースで試験成績の信頼性を確保する必要があると考えます。
149	3	JACI	第3章 第1の2)	p.13	1	バックグラウンドデータがない、免疫不全マウスをGLP試験としては用いられないといえ、それ以外でするのであれば単なる情報収集に過ぎないのではないのでしょうか？		特殊な動物を用いる場合には、GLP下の試験が実施が困難な場合があり、非GLP下での毒性試験の実施も想定しています。この場合でも試験の信頼性確保は必要であり、個々の試験実施状況を踏まえてケースバイケースで試験成績の信頼性を確保する必要があると考えます。
150	4	JACI	第5章 第1	p.40?	6	評価できないといっているマウスで体内動態を評価することは、整合性が取れないのではないのでしょうか。		毒性評価の場合と同様ですが、使用する動物の免疫系の影響を排除した条件下で、当該評価を可能な試験系として、免疫不全動物を用いた毒性試験が、現時点で最も適していると考えます。なお、特殊な動物を用いる場合には、GLP下の試験が実施が困難な場合も想定され、非GLP下での毒性試験の実施も想定しています。この場合でも試験の信頼性確保は必要であり、個々の試験実施状況を踏まえてケースバイケースで試験成績の信頼性を確保する必要があると考えます。

151	5	JACI	第4章 第2の1)	p.18	下の才25	TCR-Tなどの場合、たしかにHLA拘束性を含めた特異性の評価をすることは、効果や副作用を予想する上で重要だと思います。そして活性の評価に際しては、培養時に加えたIL-2等のサイトカインの濃度や細胞密度等によっても非特異的細胞傷害活性が異なり、iPS化T細胞の場合などには、培養時にHLA特異性をあいまいにする程度の濃度のIL-2が添加されている場合も現時点ではあることから、以下のような一文を加筆した方がいいかもしれません。 「T細胞製品の抗原特異性は培養条件や評価方法に影響されるため、今後、評価にかかる培養条件等の検討が必要である。」		試験法の適正化は特定の試験法に限らずに常に必要であるため特定の試験法に限定して必要性を述べません。
152	6	JACI	第2章 第4の1)	p.10	6	導入遺伝子コピー数試験、クローナリティー試験、テラマー解析試験、ベクター完全性試験等の設定について検討する必要がある。		原文のままとします。「特性に応じた設定」と「設定を検討する必要がある」とは矛盾しないと考えます。設定した理由を適切に説明することで対応できると考えます。
153	7	JACI	第3章 第1の1)	p.12	15	また、今後開発されるT細胞受容体(T cell receptor、以下、「TCR」)遺伝子導入T細胞(以下、「TCR-T細胞」)製品については、内因性TCR- α / β 遺伝子発現を抑制するように対応すべきである(参考3)。	内因性TCR- α / β 遺伝子発現を抑制する以外の回避する方法の開発を否定する記述であることから、『遺伝子導入される側のT細胞が持つ内因性TCR- α / β 鎖と導入される治療用TCR- α / β 鎖との間で、意図しない α / β 鎖の組換え体が生じること(mispairing)に起因する自己反応性について確認する事が望ましい。』を提案する。	「内因性TCR- α / β 鎖と遺伝子導入したTCR- α / β 鎖との間で発生するミスペアリングを抑制するよう対応することが望ましく、必要に応じて自己反応性について評価することも検討するべきである。」と修正します。
154	8	JACI	第4章 第2の1)	p.18	25	また、がん抗原に特異的に反応するTCR 遺伝子を他のT細胞に導入した遺伝子改変T細胞(TCR-T細胞)の細胞製品においては、抗HLA class I 抗体又は抗HLA class II 抗体を用いた特異的細胞傷害作用阻害試験を実施することにより、HLA 拘束性が保持されていることを評価する必要がある。対象となるがん種及びHLAを有する患者由来の末梢血リンパ球から作成したTCR-T細胞の患者自身とがん細胞に対する反応性、並びに同一のがん種を有するものの対象としないHLAを有する患者由来の当該細胞を用いた反応性を評価することにより、HLA拘束性の特異的細胞傷害作用を評価することが望ましい。	HLA拘束性を示すことが重要であることから、『また、がん抗原に特異的に反応するTCR 遺伝子を他のT細胞に導入した遺伝子改変T細胞(TCR-T細胞)の細胞製品においては、HLA 拘束性が保持されていることを評価する必要がある。評価法としては、抗HLA class I 抗体又は抗HLA class II 抗体を用いた特異的細胞傷害作用阻害試験、もしくは標的抗原を有しない細胞を対象とした特異的細胞傷害試験等がある。』の記述を提案する。	以下のとおり修正します。「また、がん抗原に特異的に反応するTCR遺伝子を他のT細胞に導入した遺伝子改変T細胞(TCR-T細胞)の細胞製品においては、HLA拘束性が保持されていることを評価する必要がある。評価法としては、抗HLA class I 抗体又は抗HLA class II 抗体を用いた特異的細胞傷害作用阻害試験、もしくは標的抗原を有しない細胞を対象としないHLAを有する標的抗原発現細胞を陰性対照とした特異的細胞傷害試験等がある。」
155	9	JACI	第5章 第1	p.20	5	細胞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、技術的に可能であり、かつ科学的合理性がある範囲で、動物における体内動態に関する試験等により、投与方法の適切性、投与された細胞製品の持続性及び局在性を評価する必要がある。		該当部分は以下のように変更しました。「細胞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、ヒトに適用された場合の細胞・組織の生存期間、効果持続期間を推測し、目的とする効果が十分期待できることを明らかにする必要がある。このため、技術的に可能であり、かつ科学的合理性がある範囲で、動物における体内動態に関する試験等により、投与方法の適切性、投与された細胞製品の持続性及び局在性について明らかにすべきである。」
156	10	JACI	第5章 第2	p.20	16	細胞製品の投与方法の適切性について、投与した細胞の動物における体内動態を評価することにより、その合理性を明らかにする必要がある。特に、全身投与に際して、投与後の細胞の全身分布を動物モデル等から評価し、ヒトに外挿する必要がある。	第4章、第2、2)、19項に記載の「しかしながら、使用する動物とヒトとの間で免疫応答等の差異により、動物における評価がヒトに外挿可能とは限らないことに留意する必要があることから、動物種及びがん種における作用の差異等を検討する必要がある。」の記載と矛盾があるため、『できる限りヒトに外挿する事が望ましい』等の記述を提案する。	「ヒトに外挿することが望ましい。」との表現に変更します。

157	11	JACI	第5章 第2	p.20		25	そのため、in vivo イメージングで全身性に生体内分布を評価し、移行すると思われる標的組織、腫瘍組織又はリンパ組織において、投与する細胞に特異的な分子を免疫染色及びフローサイトメトリー法で詳細に解析すべきである。	in vivoイメージングによる生体内分布評価は細胞に蛍光/発光タンパク質を発現させるなどのラベル化によって影響を受けるため、ラベル化していない細胞と異なる生体内分布を示す可能性があることから『そのため、移行すると思われる標的組織、腫瘍組織又はリンパ組織において、投与する細胞に特異的な分子を免疫染色及びフローサイトメトリー法で詳細に解析すべきである。また、in vivo イメージング等によって全身性に生体内分布を評価することが望ましい。』の記述を提案する。	「そのため、移行すると思われる標的組織、腫瘍組織又はリンパ組織において、投与する細胞に特異的な分子を免疫染色及びフローサイトメトリー法等で詳細に解析すべきである。また、in vivo イメージング等によって全身性に生体内分布を評価することが望ましい。」に修正します。
158	1	日本臨床腫瘍学会	第5章 第1	p.20		7	分布と局在性という言葉が使用されており、両者が意図的に区別され使用されているのかわかりにくいと考えます。局在性が具体的にどういったものを意図しているのか(細胞内の〇〇分画など)、カッコ書きなどで説明いただけると、より理解しやすいのではないかと考えます。		「分布」は広義の投与された細胞の全身的な広がりを、「局在性」は「ある特定の組織や臓器への集積」の意味で使用しています。第5章、第2の文中にも局在性はそう記載されています。
159	2	日本臨床腫瘍学会	第5章 第1	p.20		6	「動物における体内動態に関する試験等により、投与方法の適切性、投与された細胞製品の持続性および局在性を評価する必要がある。」と記載されておりますが、人での確認は必須では無いと考えてよろしいでしょうか？		ヒトでの確認は臨床試験の付随研究で行われる項目ですので、本非臨床試験のガイダンスでは記載の必要は無いかと考えます。
160	3	日本臨床腫瘍学会	第5章 第2	p.20	下から	30	「投与した細胞を経時的に投与後一定期間まで行う必要がある。」(…投与後一定期間モニターする必要がある。) とすると、より理解しやすいかと考えます。		以下のように変更します。「また、投与された細胞の持続性を評価するために、免疫不全動物を用いて、投与した細胞の体内動態と抗腫瘍効果及びマウス全身所見を経時的に投与後一定期間まで観察する必要がある。」
161	1	個人	全体				全体に評価技術に関する記載が多い。事例の紹介は意味があると思うが、個々の技術の評価をここでするのは危険。評価が定まっているわけではない。		評価が定まっていないものについては断定的な表現を避けるように留意しています。また、後日適宜改訂される余地はあり得ると考えます。
162	2	個人	全体				参考にすべき文献を上げるのであれば、学会と協力の上、網羅的にリストアップすることを目指すのも一つの方向性である。現状は、やや中途半端で、物足りない。		本ガイダンスを作成した時点で、知り得る範囲で参考文献を引用しました。
163	3	個人	第6章	p.22		1	臨床のパートはもう少しいいねいに書き込んで欲しい。非臨床のパートに比べ内容が薄い。		本ガイダンスは非臨床CMCを中心に作成しています。細胞療法に限定しないがん免疫療法の臨床試験に関するガイダンスを別途作成しています。
164	4	個人	第3章 第3	p.14		29	造腫瘍性については多能性幹細胞由来細胞を使う場合(残存が完全に否定できない場合)、遺伝子組み換えを伴う場合以外は造腫瘍性の危険性はきわめて低いことを明記して良い。		既に文中に記載されているので追記しません