

- 生医療, 9(1), 152-165 (2010)
8. 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)
 9. 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)
 10. 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), 147-152 (2011)

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. Ozawa K. [Gene therapy]. *Nihon Rinsho*. 2012 Apr;70

Suppl 2:236-40. Japanese. PubMed PMID: 23133960

- 2. Uchibori R, Tsukahara T, Mizuguchi H, Saga Y, Urabe M, Mizukami H, Kume A, Ozawa K. NF- κ B activity regulates mesenchymal stem cell accumulation at tumor sites. *Cancer Res*. 2012 Oct 12.
- 3. Yuasa M, Fujiwara S, Oh I, Yamaguchi T, Fukushima N, Morimoto A, Ozawa K. Rapidly progressing fatal adult multi-organ langerhans cell histiocytosis complicated with fatty liver disease. *J Clin Exp Hematop*. 2012;52(2):121-6.
- 4. Sato N, Saga Y, Mizukami H, Wang D, Takahashi S, Nonaka H, Fujiwara H, Takei Y, Machida S, Takikawa O, Ozawa K, Suzuki M. Downregulation of indoleamine-2,3-dioxygenase in cervical cancer cells suppresses tumor growth by promoting natural killer cell accumulation. *Oncol Rep*. 2012 Nov;28(5):1574-8.
- 5. Ozawa K, Hangaishi A, Yamazaki H, Okutomi K, Sugimoto M.

- [Discussion meeting on the treatment of intractable anemia (bone marrow failure syndromes)]. Nihon Naika Gakkai Zasshi. 2012 Jul 10;101(7):2016-33.
- 6. Suzuki T, Ozawa K. [Bone marrow failure syndrome (idiopathic hematopoietic disorders): progress in diagnosis and treatment. Topics: III. Diagnosis and treatments; 8. Iron overload by blood transfusion]. Nihon Naika Gakkai Zasshi. 2012 Jul 10;101(7):1986-93. Japanese.
- 7. Kashiwakura Y, Ohmori T, Mimuro J, Yasumoto A, Ishiwata A, Sakata A, Madoiwa S, Inoue M, Hasegawa M, Ozawa K, Sakata Y. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells expressing coagulation factor ameliorates hemophilic arthropathy in factor VIII-deficient mice. J Thromb Haemost. 2012 Sep;10(9):1802-13.
- 8. Sato K, Nagai T, Izumi T, Ohmine K, Ozaki K, Muroi K, Ozawa K. Rituximab-induced interstitial pneumonia due to CD8-positive T cell infiltration. Acta Haematol. 2012;128(2):107-9. doi: 10.1159/000338259. Epub 2012 Jun 29.
- 9. Hosonuma R, Fujiwara S, Sasazaki M, Hirata Y, Yamamoto C, Uesawa M, Oh I, Matsuyama T, Mori M, Ozawa K, Muroi K. [Usefulness of a slow-release tacrolimus for a patient with tacrolimus-induced renal injury after hemopoietic stem cell transplantation]. Rinsho Ketsueki. 2012 Apr;53(4):469-71. Japanese.
- 10. Sato N, Saga Y, Mizukami H, Wang D, Fujiwara H, Takei Y, Machida S, Ozawa K, Suzuki M. Cetuximab inhibits the growth of mucinous ovarian carcinoma tumor cells lacking KRAS gene mutations. Oncol Rep. 2012 May;27(5):1336-40. doi: 10.3892/or.2012.1626.
- 11. Wang D, Saga Y, Mizukami H, Sato N, Nonaka H, Fujiwara H, Takei Y,

Machida S, Takikawa O, Ozawa K, Suzuki M. Indoleamine-2, 3-dioxygenase, an immunosuppressive enzyme that inhibits natural killer cell function, as a useful target for ovarian cancer therapy. Int J Oncol. 2012 Apr;40(4):929-34.

●12. Ogura M, Urabe M, Akimoto T, Onishi A, Ito C, Ito T, Tsukahara T, Mizukami H, Kume A, Muto S, Kusano E, Ozawa K. Interleukin-10 expression induced by adeno-associated virus vector suppresses

proteinuria in Zucker obese rats. Gene Ther. 2012 May;19(5):476-82.

●13. Yagi H, Sanechika S, Ichinose H, Sumi-Ichinose C, Mizukami H, Urabe M, Ozawa K, Kume A. Recovery of neurogenic amines in phenylketonuria mice after liver-targeted gene therapy. Neuroreport. 2012 Jan 4;23(1):30-4.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

分担研究報告書（2）遺伝子操作の視点

研究分担者 小澤敬也 自治医科大学分子病態治療研究センター
遺伝子治療研究部 教授

研究要旨 再生医療の速やかな実用化を望む声が強。我が国で再生医療実用化を加速するには、ヒト幹細胞臨床研究の推進から薬事上の確認申請、製造販売承認への切れ目のない展開を効率的、効果的、合理的に行う方策を策定する必要がある。そのためには、現行の各種規制環境の中で個別に設定されている科学的方策や基準を共通のプラットフォームで取り扱えるようにすることがきわめて重要である。また、再生医療では、多種多様で固有の特性を有するヒト幹細胞加工製品及び多様な疾患や患者が対象となるので、実用化加速方策には、ミニマム・コンセンサス・パッケージに加え、個別製品や治療毎に最も適切な評価方策を共通化、標準化し、上乘せすべきものとして提示する必要がある。臨床試験については、個々の製品に関する臨床試験の技術要件自体は、まさにケース・バイ・ケースで扱われるべきものであるが、先端医療である再生医療を適正に推進するための臨床試験の入り口に至るまでと開始に至る隘路を解消し、科学的合理性、倫理的妥当性、社会的理解、認知をいかに得るかについて検討した。検討内容は、①臨床試験開始の決定に際してのリスク分析の留意点と倫理、②先端医療としての再生医療のリスク・ベネフィット概念（遺伝子操作の視点を含む）、③薬事法下における先端的再生医療の臨床試験として考慮すべき視点などである。

A. 研究目的

細胞・組織加工医薬品等による再生医療の実用化を望む声ますます強くなっている。基礎から臨床への効率的、効果的、合理的な実用化の為に必要な技術的要件や方策を出口である行政側が開発早期から示すことは、研究者、開発企業、規制側いずれにも有用であり、再生医療を国民のために円滑かつ迅速に提供するための必須要件である。

本研究では、製品の開発や評価をケース・バイ・ケースの原則に従い効率的、効果的、合理的に促進させるために、製品の由来や種類、対象疾患、開発段階等を踏まえた適切な技術的要件、評価基準に関して、遺伝子操作の視点を含めて検討する。

ヒト幹細胞臨床研究の推進から薬事

上の品質・安全性評価や治験申請、製造販売承認への切れ目のない展開を効率的、効果的、合理的に行い、再生医療の実用化を加速するには、現行の各種規制環境の中で個別に設定されている科学的方策や基準を共通のプラットフォームで取り扱えるようにすることがきわめて重要である。具体的には、ヒト幹細胞臨床研究であれ、産業開発であれ、例えば製造施設、製造工程、製品評価、製品管理面、倫理面、臨床適用面での留意事項、関連する評価基準、評価技術等について産・学・官が共通に参照でき、活用できる評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージ（MCP）を策定することである。また、再生医療では、多種多様で固有の特性を有するヒト幹細胞加工製品及び多様な疾患や患者が対象となるので、実用化加速方策には、ミニマ

ム・コンセンサス・パッケージに加え、個別製品や治療毎に最も適切な評価方策を共通化、標準化し、上乘せすべきものとして提示する必要がある。

B. 研究方法

各種関連資料やデータ及び国際的動向さらには独自の見解を総合的に勘案して検討する。個々の製品に関する臨床試験の技術要件自体は、まさにケース・バイ・ケースで扱われるべきものであるが、先端医療である再生医療を適正に推進するための臨床試験の入り口に至るまでと開始に至る隘路を解消し、科学的合理性、倫理的妥当性、社会的理解、認知をいかに得るかについて、特に遺伝子操作の視点を含めて検討する。

(倫理面への配慮)

本研究はその実施に当たって、倫理的問題を含むような内容のものを扱っていない。

C. 研究結果

臨床試験開始にあたっての考慮事項

MCPは元来、共通の認識、技術基盤のもとでいかに効率的、効果的に臨床試験に至るかとの方策である。一方、臨床試験は、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必要がある、目的とする細胞・組織の由来、対象疾患及び適用方法等を踏まえて適切に計画することが重要である。その意味で、個々の製品に関する臨床試験の技術要件自体は、まさにケース・バイ・ケースで扱われるべきものであるので、臨床試験自体のMCPというものは中心課題ではない。

しかし、MCPもしくは上乘せ方策を考える際、あるいは製品の品質、安全性を評価する際、目指す製品の臨床試験の内容を抜きにしては適正な対応はとれない。また、ヒト細胞を有効成分とする製品による再生医療という先端医療技術の医療上の可能性はヒトで試験して

みなければ確かめられないという点と、どのようにすれば科学的合理性、倫理的妥当性、社会的理解、認知のもとで試験を開始することが出来るかという点の兼ね合いをどこに求めるかは、概念的にも技術的にも大きな課題である。この臨床試験の入り口に至るまでと開始に至る隘路を解消するための考え方の整理を試みてみたい。

1) 非臨床安全性評価に必要な臨床試験計画案

ヒト細胞加工製品の治験を開始するに当たって支障となる品質及び安全性上の問題が存在するか否かの段階における安全性については、临床上の有用性を勘案して評価されるものである。その際、少なくとも以下の項目を踏まえながら評価することになる。

- 1 対象疾患
- 2 対象とする被験者及び除外すべき被験者の考え方
- 3 ヒト細胞加工製品及び併用薬の適用を含めた、被験者に対して行われる治療内容(注:投与・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、当該薬剤の作用を *in vitro* あるいは *in vivo* で検証すること)。
- 4 ヒト細胞加工製品の製造過程における遺伝子操作の有無と、行っている場合は遺伝子導入方法、導入遺伝子の種類、モニタリング手法、安全確保のための方策など。
- 5 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
- 6 現在得られている情報から想定される製品並びに患者のリスク及びベネフィットを含め、被験者への説明事項の案

2) 臨床試験開始の決定に際してのリスク分析の留意点と倫理

臨床試験開始の決定に際しては単に製品や医療技術のリスク評価のみならず、患者のリスク評価、リスクコミュニ

ケーションを含めたリスク分析の適正な活用と、患者の意志尊重が重要な要素となる。すなわち、明らかに想定される製品のリスクを現在の学問・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、なお残る「未知のリスク」と、重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患、身体の機能や形態を一定程度損なうことにより QOL を著しく損なう疾患などに罹患し、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知れないリスク」とのリスクの大小を勘案し、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った視点を持つこと、すなわち、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うという視点を入れて評価することが望まれる。

3) 先端医療としての再生医療のリスク・ベネフィット概念

前項で「リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うという視点を入れて評価することが望まれる」と述べた。これが現在の先端医療としての再生医療のリスク・ベネフィット概念としてどのように認識すべきかについて改めて考察する。前項で述べたことと重なる部分も多いが、重要なポイント何点かを次に列挙する。

- 1) 患者は重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患、身体の機能や形態を一定程度損なうことにより QOL を著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できず、また時間の経過による悪化というきわめて大きなリスクを背負っている。どんな形、程度でも回避・軽減できればベネフィットである。
- 2) 製品等のリスクは対象疾患等との関係で大小が評価されるべき相対的なものであり、対応如何では軽減する。
- 3) 原材料、製法及び製品自体から明ら

かに想定されるリスクは現在の学問・技術を駆使して可能な限り排除することは前提であるが、科学的関心から製品のリスク自体を問うと際限がない。ケース・バイ・ケースでそれぞれの相対的リスクやリスク軽減を明確にして製品や医療技術をリスク評価すべきである。遺伝子操作に関するリスクについては、用いる遺伝子導入法の種類やその完成度、用いる細胞の種類や分化の程度、移植部位、患者の免疫システムの状態によって大きく異なってくる。

- 4) 医療（患者）に焦点をあてた科学的合理性に基づき、患者の持つリスクと、製品や医療技術のもつ相対的なリスクを勘案した総合的なリスク評価が必要である。
- 5) 何よりも、新規治療法はヒトでやってみなければわからない。霊長類のサルを用いた前臨床研究でも観察されなかった副作用が、臨床研究の段階で初めて発生することはしばしばあり得る。
- 6) 治療しないことのリスク、すなわち「患者が新たな治療機会を失うことにより被るかも知れないリスク」と適用することのリスクの大小を勘案し、すべての情報を開示して徹底的に説明した上で、患者さんの自己決定権に委ねる視点が重要ではないか？

4) 薬事法下における先端的再生医療の臨床試験として考慮すべき視点

再生医療において最も重要な論点のひとつが、薬事法下で製品を開発していく際に、臨床治験に至るまで必要とされるデータ内容と量、治験で求められるデータ内容と量、とくに後者に関してはヒト幹細胞指針に沿って行われた臨床試験データすら使えない、あるいは資料として認められないということであった。そのため、薬事法下で取り扱うことが、先端的医療としての再生医療の発展を損ねる要因になっており、例えば再生医療法と言った先端的再生医療の特殊性、

実情に則すよう特化したルールで再生医療を扱うべきという議論が度々為されてきた。しかし、法律の制定には多くの努力と時間が必要である。そこで現行制度の中でも視点を換え、薬事法の解釈運用を柔軟にすることで隘路を解消するための問題点整理と今後の方向性について考察した。

4) -1 薬事法の根底となる概念としての公衆衛生上の視点

品質・有効性・安全性確保を含めて薬事法の根底となる概念は基本的には公衆衛生上の視点に基づいていると思われる。すなわち、製造販売承認後には大勢の顔の見えない患者に適用されても効能・効果的には普遍性があり、安全性面では問題を最少限度に止めることを想定した評価のあり方、考え方を採用していると思われる。例えば治験データは代表的予測例にすぎない。したがってより多くの患者に対しより確実な予測を可能にするには厳密な信頼性保証が必要である。品質規格の厳密な設定や恒常性確保が強調されるのは、治験で評価された安全性・有効性を品質として継続的に担保していくためである。

4) -2 先端的再生医療においては薬事法に個別型医療の視点を取り込み解釈運用することが重要

当面の再生・細胞医療の試行例の多くは、重篤な疾患、希少疾病等が対象でかつ少数例に対して、きわめて高度な専門医が、直接患者さんに向き合い、その症状を診ながら先端的治療を施そうとするまさに個別型医療である。そして研究・治験の実施が患者さんに治療結果として直接反映する。また、製品は小規模な個別生産が多く、試料は少量できわめて貴重である。細胞の採取と移植は専門医が行う医療行為であり、製品の品質については専門医が最もすぐれた判定者であることも多い。こうした実情を鑑みると従来の公衆衛生型の概念ややり方をそのまま当てはめると合理的ではな

いところが少なからず生ずることになる。これに対して欧米では患者本位に立つ様々な対処法を整備している。わが国でも従来の公衆衛生上の視点からみた厳密な踏襲ではない柔軟なアプローチ、評価法、保険・補償制度を検討すべきではないか。患者の現状を少しでも救済するとの考え、新たな選択肢提供の考え、その蓄積が次の進歩・発展への足掛かりになるとの見方で支援すべきと考える。もし、従来と同じ要件充足を求めるなら、支援体制の充実が必要不可欠である。

D. 考察

細胞・組織加工薬品等による再生医療は、ヒトの臓器や組織の確保が難しいわが国の医療状況下において強く期待されており、研究の進歩に伴う技術的な実現可能性の高まりとともに、医療としての実用化を望む声がますます強くなっている。また、2007年11月の総合科学技術会議において、人工多能性幹細胞について意見交換が行われ、再生医療臨床研究の加速のための支援のあり方等を検討することが必要とされるなど、臨床研究やそれに繋がる産業開発研究を円滑に進めるため速やかな対応が期待されている。

本研究プロジェクトは、ヒト幹細胞臨床研究の推進から薬事上の品質・安全性評価や治験申請、製造販売承認への切れ目のない展開を効率的、効果的、合理的に行い、再生医療実用化を加速する方策を策定することを目的とする。

そのためには、現行の各種規制環境の中で個別に設定されている科学的方策や基準を共通のプラットフォームで取り扱えるようにすることがきわめて重要である。具体的には、ヒト幹細胞臨床研究であれ、産業開発であれ、例えば製造施設、製造工程、製品評価、製品管理面、倫理面、臨床適用面での留意事項、関連する評価基準、評価技術等について産・学・官が共通に参照でき、活用できる評価基準MCPを策定することである。また、

再生医療では、多種多様で固有の特性を有するヒト幹細胞加工製品及び多様な疾患や患者が対象となるので、実用化加速方策には、MCPに加え、個別製品や治療毎に最も適切な評価方策を共通化、標準化し、上乘せすべきものとして提示する必要がある。この上乘せすべき要素、留意事項や基準を臨床開発のステージに応じて提示することも重要なポイントとなる。遺伝子操作を加えたヒト細胞加工製品の場合は、癌化リスクに注意する必要があるが、用いる遺伝子導入法やその完成度、標的細胞の種類、モニタリング、安全対策など、様々な視点からの検討が必要となる。

さらに技術的視点とは別に、関係者間の認識、解釈、運用の共有化もMCPの活用にあたってはきわめて重要な要素である。

E. 結論

臨床試験については、個々の製品に関する臨床試験の技術要件自体は、まさにケース・バイ・ケースで扱われるべきものであるが、先端医療である再生医療を適正に推進するための臨床試験の入り口に至るまでと開始に至る隘路を解消し、科学的合理性、倫理的妥当性、社会的理解、認知をいかに得るかについて検討した。検討内容は、①臨床試験開始の決定に際してのリスク分析の留意点と倫理、②先端医療としての再生医療のリスク・ベネフィット概念、③先端医療としての再生医療のリスク・ベネフィット概念などであり、遺伝子操作の視点も含めて検討した。

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

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)
—総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について—

研究分担者 京都大学 iPS 細胞研究所長 教授 山中 伸弥

細胞・組織加工医薬品等による再生医療は、ヒトの臓器や組織の確保が難しいわが国の医療状況下において強く期待されており、研究の進歩に伴う技術的な実現可能性の高まりとともに、医療としての実用化を望む声がますます強くなっている。

その中で、わが国を挙げて再生医療の実用化に向けた動きが急速に進められており、特にヒト由来の多能性細胞、すなわち間葉系幹細胞などの体性幹細胞、胚性幹細胞 (ES 細胞)、さらには人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) について、近い将来に予想される製品の評価を円滑に進めるための準備を早期に行う必要がある。各種幹細胞の実用化の為に必要な要件を開発早期から示すことは、これらをより迅速に実用化するために必須である。

そこで、厚生労働省は平成 20 年度から厚生労働科学研究事業として「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班 (班長: 早川堯夫)」を立ち上げ、検討を行うこととした。

本研究では、ヒト幹細胞の細胞・組織加工医薬品等への利用に関連した学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、各種規制、国際動向等を調査・研究し、適切な安全性評価基準の作成や規制のあり方を検討することにより、ヒト幹細胞由来製品の実用化の推進を図ることを目的としている。

平成 20 年度の研究結果から、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS 細胞、ES 細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、並びに安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの 3 種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、本分担研究では、平成 20 年 2 月に通知されたヒト自己由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト (自己) 由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 (薬食発第 0208003 号)」をベースとして、さらに、学問/技術の進歩、欧米の規制担当者や国内外の研究者への聞き取りなども含めて深く掘り下げて調査・研究し、ヒト (自己) iPS (様) 細胞由来の細胞・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案作成のもととなる、総則、並びに製造方法のうち、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項についてまとめた。この結果を他の研究分担者の報告と併せてヒト (自己) iPS 細胞由来の細胞・組織加工医薬品等に関する指針案 (中間報告) とした。この中間報告については、現時点で広く関係者に公開し、ことの推移を周知のものとするとともに、コメントを頂く機会とすることは非常に意義があると考え、日本再生医療学会誌に論文として公表した (再生医療, 9(1) 139-151, 2010)。その後さらに詳細な検討を進め、その結果を公表した (再生医療, 10(3), 107-117 頁(2011))。

特に留意すべき点は、(1) iPS 細胞及び iPS 様細胞の概念の提示と、治療目的から素材としてみる視点や細胞バンク又は中間細胞株設定の重要性、(2) iPS 細胞又は iPS (様) 細胞由来製品における未分化細胞の存在についての関心と対応である。

これを、行政通知化し、また、パブコメ対応やQ&Aを同定することによる施行及び解釈・運用の円滑化を図るため、行政当局との意見交換をはじめ、必要な科学的検討を行った。その結果、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ついて (平成24年9月7日薬食発0907第4号) の発出に至った。

A. 研究目的

本研究は、ヒト幹細胞の細胞・組織加工医薬品等への利用に関連した学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、各種規制、国際動向等を調査・研究し、適切な安全性評価基準の作成や規制のあり方を検討することにより、ヒト幹細胞由来製品の実用化の推進を図ることを目的とする。

B 研究方法

各種関連資料やデータ及び国際的動向さらには独自の見解を総合的に勘案して留意事項を提示する。

C. 研究結果

C.1 研究の経緯と視点

本研究の経緯については、C.1 項¹⁾において詳細に述べた。本稿ではそのうちヒト (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連の深い事項、特に総則、並びに製造方法のうち原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項についてその要約を述べる。

厚生労働省は平成 20 年度からヒト幹細胞の細胞・組織加工医薬品等への利用に関連した学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、各種規制、国際動向等を調査・研究し、適切な安全性評価基準の作成や規制のあり方を検討することにより、ヒト幹細胞由来製品の実用化の推進を図ることを目的として厚生労働科学研究事業「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班 (研究代表者：早川堯夫)」を立ち上げ、検討を行うこととした。

20 年度中における研究結果から、ヒト

間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS 細胞、ES 細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請 (治験開始 (First-in-Man)、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの3種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。

この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、平成 21 年度の研究活動では、平成 20 年 2 月及び 9 月に通知された自己細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト (自己) 由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 (薬食発第 0208003 号) (ヒト自己親指針)」²⁾をベースとして、ヒト (自己) 体性幹細胞及びヒト (自己) iPS (様) 細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案 (中間報告)^{3, 4)}を作成した (ヒト (自己) iPS (様) 細胞関連：再生医療，9(1)，139-151、2010)。また、平成 20 年 9 月に通知された同種細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト (同種) 由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 (薬食発第 0912006 号) (ヒト同種親指針)」⁵⁾をベースとして、ヒト (同種) 体性幹細胞、ヒト (同種) iPS 細胞及び ES 細胞加工医薬品等に関する指針案 (中間報告) を作成し、公表した⁶⁻⁸⁾。その後、これをベースにさらに諸外国での状況、その後の当該分野の進歩、さまざまな観点からの論議を踏まえて

最終案を作成した。

以下に、ヒト（自己）iPS（様）細胞を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件に関する指針案作成のもととなる、総則、並びに製造方法のうち原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について提示した。本稿における提示と、他報における「最終製品の品質管理」⁹⁾及び「非臨床試験及び臨床試験関連留意事項」¹⁰⁾とを併せてヒト（自己）iPS（様）体性幹細胞・組織加工医薬品等に関する指針最終案となる。

iPS細胞の作製は、分化した細胞を人為的にリプログラミング（初期化）できることを示した。これは細胞の分化・脱分化が人為的に自在に操作できる可能性を示唆する金字塔である。その活用により、生命現象解明のための基礎研究、病因や発症機構解明などの医学研究、毒性・薬効評価系確立などを通じた創薬研究、さらに再生医療の実用化にも無限の可能性が拓かれた。

ところで再生医療の究極の目的は治療である。したがって、常に治療（目的）から発想する考え方、アプローチが肝要であり、どのような疾患を対象に、どのような製品を開発するかが第一義的課題である。iPS細胞の作製による細胞の分化・脱分化に関するパラダイムシフトは、再生医療への応用に無限の可能性（手段）を提供するが、このことは、初期化の程度や特定iPS細胞の標準化が全ての再生医療への応用の前提であるということを経ずしも意味する訳ではない。初期化の程度を一定にすることができ、iPS細胞の標準化ができることは、再生医療に利用される細胞・組織加工医薬品等の創製のための特性が明かな原材料、すなわち重要な素材（手段）の1つの提供という大きな意義を持つ。しかし、全ての製品のもとが、特定のiPS細胞でなければならないという必然性はない。ある個別の製品に対して、素材として適切な細胞があれば、それはそれ

で良い。重要なことは、細胞の分化・脱分化が人為的に操作できるというパラダイムの中で、ある特定の治療（目的）に叶う品質・有効性・安全性を有する最終製品を製造するのに適切な素材として人工的に誘導された多能性の細胞が適切に位置づけられることである。どの細胞から、どの手段で、どの程度初期化（多能性化）した細胞を得て、どのような分化誘導で、どのような細胞を経て、目的細胞に至るかが、各開発研究関係者の挑戦課題であると思われる。

以上のような趣旨のもと、本指針案では、「ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）」に加え、「ヒト人工多能性幹細胞様細胞（iPS様細胞）」を視野に置いた記述を含めることとし、それぞれの細胞を暫定的に以下のように定義した。「ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）」とは、ヒト体細胞を遺伝子導入・タンパク質導入・薬剤処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、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。また、「ヒト人工多能性幹細胞様細胞（iPS様細胞）」とは、ヒト体細胞を遺伝子導入・タンパク質導入・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。

生物起源の医薬品等（バイオロジクス）は、原材料において非特定起源からの由来や複雑さのために品質特性解析及び管理が必ずしも必要十分にはなし得ず、最終製品においても量的制約や複雑な品質特性のために、必要十分な管理ができないことが多い。それらを補完する上で、あらゆるバイオロジクスに通底する最も重要な概念及び方策は、製造工

程の一定性・恒常性を確保するという
ことである。その中核をなす最も重要な
要素は、全工程のある段階において、最も
徹底した品質特性解析及び管理が可能
で、次の段階へのステップを常に確実に
かつ安定して進行させ、ゴールとしての
最終製品に向かうことを可能にするベ
ースキャンプたる医薬品製造基材であ
る。

細胞・組織加工医薬品等の安定的な製
品製造における最も理想的なベースキ
ャンプは、十分に解析され、安定で、増
殖性を有し、更新も、安定供給も可能で、
かつ目的細胞に適切に分化できる細胞
(バンク)や中間細胞株である。ある製
品においては、原材料段階での困難な検
討や解析結果にウエイトをおくよりも、
中間製品としての細胞株(中間細胞株:
バンク)を適切に、確実に樹立すること
が、安全な最終目的製品を安定的に製造
する上で重要であり、むしろ科学的にも
合理的な場合がある。もちろん、そのよ
うな方策を選択した場合は、その利点と
妥当性を説明しておく必要がある。その
際、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、可能
な範囲でその妥当性を明らかにする必
要がある。このような中間細胞株の品
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必要がある。

iPS細胞又はiPS様細胞(以下いずれ
かを指してiPS(様)細胞という)由来
製品においては、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・がん化の可能性など安全性上の重

要な関心事である。これは元来、iPS細
胞の最大の特徴の裏返しであり、iPS細
胞のレベルで、これに対策を講ずること
は、きわめて困難であると考えられる。
iPS細胞を作製するために用いる誘導剤
の改良など外因的な要因を取り除くこ
とで「より安全なiPS細胞」を作製する
ことは可能であるが、iPS細胞を特徴で
きる固有の内因性の要素を取り除くこ
とは原理的に二律背反であり、困難であ
ると考えられる。また、「外因性因子の
改良により樹立されたより安全なiPS細
胞」は改良前のものに比較して、「より
安全な最終製品の出発原材料」にはなり
えるが、テトマ形成にアイデンティティ
があるような内因性の固有の特性によ
るものに関しては、「より安全なiPS細
胞」というものそのものが存在しないの
ではないかと考えられる。したがって、
将来的にはiPS細胞レベルでの安全性を
主題にするのではなく、製品からみた対
策、すなわち、ある製品によってはiPS
細胞そのものよりも、iPS細胞が持つ特
性の必要部分を取り出したような「iPS
様細胞」を原材料にしたり、製造工程や
工程管理を工夫することにより、より安
全性の高い最終製品を創出する戦略や
戦術が大きな意味を持つてくるのでは
ないかと考えられる。それ故、本指針案
では、可能な限り、セル・バンクや中間
製品段階等での徹底的な解析により、目
的外の未分化細胞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
細胞の効果的分離・除去法や不活化法の
開発、適用により、混在の可能性を最小
限にする努力を求めている。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こ
とも示唆している。適切な体性幹細胞か
らiPS(様)細胞、iPS(様)細胞から
より安全、安定、特性が明確で、適切な
原材料となり得る任意の体性幹細胞の
作製を可能にする技術や品質・特性解析
技術の開発研究が重要性にも言及して
いる。個々の細胞由来iPS(様)細胞の

多能性や分化できる細胞の種類を予め見極める「検査技術」や、効率よく確実に目的とする細胞に分化誘導したり、分化細胞を未分化細胞から分離する「加工技術」の研究開発は、新たなビジネスチャンスを生むことになると考えられる。

本指針案を作製するに当たっては、以上のような iPS 細胞をめぐる課題も盛り込むことにした。一般の体性幹細胞以上に多分化能を有し、かつ自己複製能力を維持している iPS 細胞あるいは iPS 様細胞から加工した製品は、加工内容や適用部位に応じて、元来の細胞とは異なり、また、存在していた、あるいは存在すべきであった細胞環境とは異なる状態のものとして临床上適用される可能性が高い。これらの点に関する留意事項がベースとなった「ヒト自己親指針：薬食発第 0208003 号」に付加された部分である。

なお、本指針を解釈し、運用していくにあたって、前提と考えるべきことがある。本来の目的は再生医療という新たな医療によって病に苦しむ患者さんが救われる機会を提供することである。指針の役割は、最も効率的、効果的に所定の目標に達するための要素と方策の提示である。指針にはさまざまな事態、状況を想定して、網羅的に留意事項が記述されているが、これらは、細胞の特性や臨床目的、適用法等によって取捨選択されるべきものであり、また適用項目についても適切、柔軟に解釈・運用すべきものである。新たな治療法への可能性が期待できること (Proof of Concept: POC)、ヒトに初めて適用しても差し支えない程度に既存の知見の中で想定し得る安全性上の問題がクリアされていること、倫理的妥当性の確保・堅持 (ヘルシンキ宣言遵守、ドナー/患者に対する徹底的な説明と同意や自己決定権が前提) は当然であるが、手段である指針への遵守が主となり、他に代え難い患者さんへの医療機会の提供という目標が従になるような解釈や運用は本末転倒であり、避けなければならない。

再生医療実用化の推進が、国民の保健衛生の維持・向上のために重要課題であることは、自明の理である。革新的医薬品等や医療技術の開発は、国 (民) 益に叶い、国際益 (公衆衛生益) にもなる。人類共通の遺産の創出という平和的な国際貢献に繋がるからである。ここにおける国の役割は、臨床研究や産業化推進のアシスト役であり、規制や指針はこうした共通のゴールに向かって科学的、合理的、効率的、効果的に進むための方策である。全関係者は同じピッチに立ち、共にゴールに向かうプレーヤーであり、英知を結集して、より早く患者さんのもとに画期的な細胞。組織加工医薬品等や革新的医療技術が届けられるよう、より高い達成度を目指して努力する必要がある。

.....

C.2 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)

一総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について
修正意見と研究班コメント交換一覧及び対応結果

修正意見と研究班コメント交換一覧

修正意見 (Q) 及び最終対応	研究班コメント研究班回答 (A) 及び新規提案 (C)
全般 ◆Q: 確認申請に関する事項の削除 ◆Q: 「First-in-Man」の記載が複数箇所	全般 ◆A: 修正了解

<p>に入れられているが、確認申請廃止に伴い、確認申請に係る記載が削除されると、First-in-Manでない場合（海外臨床使用実績、国内臨床研究での使用実績がある等）は指針に適合しなくても良いと解釈される可能性があるもので、「First-in-Man」は削除する。</p> <p>◆Q：通知等の改定に伴う記載を整備する。</p> <p>◆Q：字句の整備</p> <p>はじめに 2.</p> <p>◆Q：「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ふ視点を持つこと」の後に、「すなわち、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うということも重要である」、との記述を追加する。</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆研究班コメントのとおり修正する。</p>	<p>はじめに 2.</p> <p>◆A：原文は、申請者と審査官が患者目線でみることを言っており、行為者は申請者と審査官である。しかし「すなわち」で始まる文章は、このままだと治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うということ、行為者は患者になる。指針としてどうか？「すなわち」という文言で結ばれる文章同士ではないと思えるが、「患者が行う」という視点で評価することも重要であ</p>	<p>第1章 総則</p> <p>第1 目的</p> <p>◆Q：冒頭で定義しているの、冗長な部分を以下のように削除</p> <p>「本指針は、ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）又は人工多能性幹細胞様細胞（iPS様細胞）のうち、自己由来iPS（様）細胞を加工した医薬品又は医療機器（以下「ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等」という）の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件について定めるものである。」</p> <p>第2章 製造方法</p> <p>第1 原材料及び製造関連物質</p> <p>1 原材料となるヒト細胞・組織</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆研究班コメントを採用する。</p> <p>(1) 生物学的</p>	<p>る」と修文すれば、結びつく文章になると考えられる。</p> <p>第1章 総則</p> <p>第1 目的</p> <p>◆A：修正了解</p> <p>第2章 製造方法</p> <p>第1 原材料及び製造関連物質</p> <p>1 原材料となるヒト細胞・組織</p> <p>◆C：上記表題を「iPS（様）細胞作製の原材料となるヒト細胞・組織」とすることをあらためて提案する。</p> <p>(1) 生物学的</p>
---	--	--	---

<p>構造・機能の特徴と選択理由</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆研究班コメントを採用する。</p> <p>3 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆研究班コメントを採用する</p>	<p>構造・機能の特徴と選択理由</p> <p>◆C：本項は、iPS（様）細胞作製の原材料となるヒト細胞・組織に関する技術的要求事項を記載しているので、下記のように消し線部分を削除し、下線部分を追加するよう記述を修正することをあらためて提案する。</p> <p>「(注：試験的検体を用いた検討に際して、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、検討に際しては、<u>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。</u>」</p> <p>3 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質</p> <p>◆C：本項の表題を「2 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」とす</p>	<p>[最終対応]</p> <p>◆研究班コメントを採用する</p> <p>(1) 細胞の培養を行う場合 ④ フィーダー細胞を使用する場合 ◆Q：感染性因子の混入・伝搬を完全に防止できるとは断言できないと考えるため、「」の文中に“<u>策を講じる</u>”を追記する。</p> <p>…、「フィーダー細胞からの細菌、真菌、ウイルス、異常プリオン等の混入・伝播を防止する「<u>策を講じる</u>」とともに…」</p> <p>(2) 非細胞成分と組み合わせる場合</p>	<p>る。併せて文中の記載も整合させる。</p> <p>◆C：本項末尾に以下の記述を追加する。 「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ヒト体細胞から 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。」</p> <p>(1) 細胞の培養を行う場合 ④ フィーダー細胞を使用する場合 ◆A：修正了解</p> <p>(2) 非細胞成分と組み合わせる場合</p>
---	--	--	---

<p>③ 細胞と適用部位を隔離する目的 ...</p> <p>◆Q: 「エ 「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」の記述に関して、目的細胞由来の目的生理活性物質の薬理効果に期待しない場合であっても、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のであれば、細胞の漏出については確認する必要があると考えるので、削除してはどうか。</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆ 研究班コメントのとおりとする。</p> <p>(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合</p> <p>◆Q: 下記の記述はQA等で詳細を記載すべき内容ではないか。 「上記の記述にかかわらず、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</p>	<p>③ 細胞と適用部位を隔離する目的 ...</p> <p>◆A: 目的細胞由来の目的生理活性物質の薬理効果に期待しない場合に隔離膜を使用するような場合があるのか、疑問である。また、自己体性幹細胞指針との整合性もあり、「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」をあらためて挿入し、原文に戻して頂きたい。「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」との前提条件がある場合の隔離に対して適切な助言と考えられるので、記述する必要がある。</p> <p>(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合</p> <p>◆A: 重要なメッセージと考えるので原文のまま残したい。</p>	<p>れる場合は、使用の目的に適う品質及び安全性が確保されていることを明らかにすること でよい。」</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆ “下線”部分を追記した上で、原文を記載 「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、... 試薬として使用される“と判断された”場合は、...」。</p> <p>(5)、(6)、(7)</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆ 研究班コメントのとおりとする。</p> <p>3 ヒト iPS (様) 細胞株の樹立</p> <p>◆Q: 追記内容について、厳しくなりすぎていないか再確認して欲しい。行政的には現場が問題なければ案どおり記載したいと思うが、今後の研究開発の妨げとならないか若干懸念している。</p>	<p>(5)、(6)、(7)</p> <p>◆C: 表題及びテキスト中の「細胞の初期化又は脱分化を行う場合」を「細胞の初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合」とする。</p> <p>3 ヒト iPS (様) 細胞株の樹立</p> <p>◆C: 第2 製造行程 (4) に詳述されていたヒト iPS (様) 細胞株の樹立を原材料で独立項として記載すべきこととして以下「」のようにすることを提案したい。</p> <p>◆A: 内容について</p>
--	--	--	--

[最終対応]

◆研究班コメント
のとおりとする。

は原文のままであり、特に厳しくな
ってはいない。

**「3 ヒト iPS
(様) 細胞株の樹
立**

原材料となる体細胞から iPS (様) 細胞株樹立までの方法 (ヒト体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/脱分化細胞の分離及び株化の方法、ヒト 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 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、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

4 ヒト iPS (様) 細胞株の保存及び運搬方法

◆Q: 追記内容について、厳しくなりすぎていないか再確認して欲しい。行政的には現場が問題なければ案どおり記載したいと思うが、今後の研究開発の妨げとならないか若干懸念している。

[最終対応]

◆研究班コメント
のとおりとする。

回数を示すこと。」

4 ヒト iPS (様) 細胞株の保存及び運搬方法

◆C: 上記3項に関連して樹立した細胞株の保存及び運搬の際の留意事項を追記することを提案したい。

◆A: 細胞株の保存及び運搬方法についての内容は他の指針と同様の留意点であり、特に厳しいと云うことはない。iPS (様) 細胞株は、ある体細胞を出発原料として加工したいわば製品であるが、最終製品からみれば原材料である。その位置づけから保存や運搬の対象となる可能性が考えられる。

「4 ヒト iPS (様) 細胞株の保存及び運搬方法

ヒト 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、その妥当性を明らかにすること。特に凍結

	<p>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。</p> <p>また、ヒト 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、その妥当性について明らかにすること。」</p>	<p>のとおりとする。</p> <p>第2 製造工程 2 製造方法 (4) ヒト iPS (様) 細胞株の樹立</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆研究班コメント のとおりとする。</p>	<p>及び保管方法</p> <p>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。」</p> <p>第2 製造工程 2 製造方法 (4) ヒト iPS (様) 細胞株の樹立</p> <p>◆C: 製造工程の流れとしての位置づけで項立てし、以下のように記載した。詳細は第2章第1 3を参照とした。</p> <p>「(4) ヒト iPS (様) 細胞株の樹立 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し、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。また、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、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 (第2章第1 3を参照)。」</p>
<p>5 記録の作成及び保管方法</p> <p>◆Q: 追記内容について、厳しくなりすぎていないか再確認して欲しい。行政的には現場が問題なければ案どおり記載したいと思うが、今後の研究開発の妨げとならないか若干懸念している。</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆研究班コメント</p>	<p>5 記録の作成及び保管方法</p> <p>◆C: 上記 2-4 項に関連して下記のように記録の作成及び保管方法について追記することを提案したい。</p> <p>◆A: 記録の作成及び保管方法についての内容は他の指針の関係部分と同様の留意点であり、特に厳しいと云うことはない。</p> <p>「5 記録の作成</p>	<p>(5) ヒト iPS (様) 細胞由来の中間細</p>	<p>(5) ヒト iPS (様) 細胞由来の中間細</p>

胞株の樹立」

◆Q：テキスト中「中間製品としての細胞株（中間細胞株：バンク）を樹立することが...」のバンクが、後述(7)細胞のバンク化における「バンク」と位置付けが異なるため、(5)ではバンクの記載を削除してはどうか。

[最終対応]

◆研究班コメントのとおりとする。

◆Q：理由があって、記載が削除されていると考えるが、自己の細胞由来の場合でも初期化あるいは脱分化させるので、細胞バンク作製時に、エピジェネティクスの情報等は、安定性及び安全性の高いバンクを供給する上で重要な情報であると考えられるので、以下の記載を追記してはどうか。

「。(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

胞株の樹立」

◆A：これも1種のバンクになりうるので末尾にその旨追加記述する。記述内容は以下のとおり。

「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、(7)で記述を参照すること。」

◆A：(注)の具体的事例は、むしろiPS(様)細胞株樹立時、あるいは最終製品の構成要素となる細胞の特性指標情報としてQ&A等で例示されることで良いのではないか。ここには、一般的な留意事項として、以下のみを記載することが適切と考える。

「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。」

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、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。）」

[最終対応]

◆研究班のコメントのとおりとする。

3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析

◆Q：下記記述の(注)内の事項は、これでよいか。

「患者由来の細胞に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：試験的検体を用いた検討に際して、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

3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析

◆A：(注)内の事項は、現時点で想定される主なものを例示しているが、こうした具体的事例は、細胞の種類によっても異なり、全てを包含あるいは一律適用と誤解されることは意図していない。また、科学技術の進歩と共に変化していく可能性もあるので、必要に応じてQ/A等に対応する方が適切と考えられる。

むしろ、当該箇所には「検討に際しては、検体の量的制

<p>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。」</p>	<p>限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すればよい」というメッセージを記載しておくことが重要と考える。 (5 指針共通)</p>	<p>[最終対応]</p> <p>◆研究班のコメントのとおりとする。</p>	<p>◆C：文中、「試験的検体を用いてあらかじめ評価しておくこと。」の記述は、要求事項となっており、不適切である。</p>
<p>[最終対応]</p> <p>◆研究班の見解を理解する</p>	<p>(5 指針共通)</p>		<p>「試験的検体を用いて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…」の記述に修正したい。</p>
<p>5 製品の保存及び運搬</p>	<p>5 製品の保存及び運搬</p>		
<p>[最終対応]</p> <p>◆了解。追記編集する。</p>	<p>◆追C：「製品の保存及び運搬」については、第3章に記載があるが、製造工程における一連の要素を網羅しておくため、「第2 製造工程 5」として以下の記述を追記したい。これにより、現行の5以下は1つずつ繰り下げになる。</p>		
	<p>「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)。」</p>		
<p>6 製造方法の恒常性</p>	<p>6 製造方法の恒常性</p>	<p>上記の様な行政担当部署と研究班との検討の結果、パブコメ案が最終的に作成された。以下に検討箇所を明示した案を提示する。</p> <p>C. 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の修正コメント見え消し(パブコメ)案</p> <p>一総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について一</p> <p>4. 本指針は、ヒト由来の人工多能性幹細胞(iPS細胞)又は人工多能性幹細胞様細胞(iPS様細胞)のうち、自己由来iPS細胞又はiPS様細胞を加工した医薬品又は医療機器(以下「ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等」という)の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件について定めるものである。</p> <p>しかしながら、ヒトiPS(様)細胞加工医薬品等は、ヒト体細胞より人為的に作成された各種iPS(様)</p>	