

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ヒト細胞・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、
その妥当性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
略することができるかも知れない。

⑤ 抗生物質の使用は極力避けるべき
である。ただし製造初期の工程にお
いて抗生物質の使用が不可欠と考
えられる場合には、その後の工程で
可能な限り漸減を図るほか、その科
学的理由、最終製品での推定残存量、
患者に及ぼす影響などの面から妥
当性を説明すること。なお、抗生物
質を使用する場合でも十分に除去
されることが立証される場合には、
その使用を妨げるものではない。一
方、原則として、用いる抗生物質に
過敏症の既往歴のある患者の場合
には、本治療を適応すべきではない。
やむを得ず適用する際には十分な

注意を払うと同時に、患者からイン
フォームド・コンセントを得る必要
がある。

- 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。
- ⑦ 最終製品に含有する可能性のある
培地成分や操作のために用いら
れたその他の成分等については、生
体に悪影響を及ぼさないものを選
択すること。

(2) 非細胞成分と組み合わせる場 合

- ① 細胞以外の原材料の品質及び安全
性について
細胞とともに最終製品の一部を構
成する非細胞の原材料(マトリッ
クス、医療材料、スキャフォールド、
支持膜、ファイバー及びビーズ等)
がある場合には、その品質及び安全
性に関する知見について明らかに
すること。

当該原材料の種類と特性、最終製
品における形態・機能及び想定され
る臨床適応の観点から見た品質、安
全性及び有効性評価との関連を勘
案して、適切な情報を提供すること。
生体吸収性材料を用いる場合には、
分解生成物に関して必要な試験を
実施すること。

なお、必要な試験等については、
平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第
0213001 号厚生労働省医薬食品局審
査管理課長通知「医療用具の製造
(輸入)承認申請に必要な生物学的
試験の基本的考え方について」等を
参照し、試験結果及び当該原材料を
使用することの妥当性を示すこと。
文献からの知見、情報を合理的に活
用すること。

- ② 目的とする細胞との相互作用につ
いて
最終製品中または中間製品中の細

胞との相互作用に関し、以下の事項について、確認方法及び確認結果を示すこと。

- 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または中間製品中の細胞の機能、生育能力、活性及び安定性に悪影響を与えないこと。
 - イ 非細胞成分との相互作用によって起こり得る、最終製品中または中間製品中の細胞の変異、形質転換及び脱分化等を考慮し、その影響を可能な範囲で評価すること。
 - ウ 想定される臨床適応において期待される非細胞成分の性質が、最終製品中または中間製品中の細胞との相互作用によって損なわれないこと。
- ③ 細胞と適用部位を隔離する目的で非細胞成分を使用する場合
非細胞成分を細胞と適用部位を隔離する目的で使用する場合、下記の項目を参考に効果、安全性を確認すること。
- ア 免疫隔離が目的の場合、その程度
 - イ 最終製品中の細胞由来の目的生理活性物質の膜透過キネティクスと薬理効果
 - ウ 栄養成分及び排泄物の拡散
 - エ 非細胞成分が適用部位周辺に及ぼす影響
 - オ 目的細胞由来の目的生理活性物質の薬理効果に期待し、かつ目的細胞由来の目的生理活性物質の薬理効果に期待し、かつ目的細胞や未分化細胞と適用部位との隔離を目的する場合、非細胞成分の崩壊等により細胞等が漏出しないこと。
- (3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合
細胞に遺伝子を導入する場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。

- ① 目的遺伝子の構造、由来、入手方法、クローニング方法並びにセル・バンクの調製方法、管理方法及び更新方法等に関する情報
- ② 導入遺伝子の性質
- ③ 目的遺伝子産物の構造、生物活性及び性質
- ④ 遺伝子導入構成体を作製するために必要なすべての原材料、性質及び手順(遺伝子導入法並びに遺伝子導入用ベクターの由来、性質及び入手方法等)
- ⑤ 遺伝子導入構成体の構造や特性
- ⑥ ベクターや遺伝子導入構成体を作製するための細胞やウイルスのバンク化及びバンクの管理方法
遺伝子導入細胞の製造方法については、平成7年11月15日付け薬発第1062号厚生省薬務局長通知「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」(以下、「遺伝子治療用医薬品指針」という。)の別添「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」第2章等を参照すること。
また、同通知の別記に準じて設定の妥当性等を明らかにすること。
なお、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(平成15年法律第97号)に基づき、「ヒトの細胞等」若しくは「分化する能力を有する、又は分化した細胞等であって、自然条件において個体に成育しないもの」以外の細胞、「ウイルス」及び「ウイロイド」に対して遺伝子工学的改変を加える場合には、別途手続きが必要となるので留意すること。
上記の記述にかかわらず、最新の知見に基づき、細胞に導入される遺伝子が、化学的にも、機能的にも最終製品の一部を構成せず、製造工程中の試薬として使用されると判断された場合は、使用の目的に適う品質及び安全性が確保されていること。

とを明らかにすることでよい。

~~細胞にタンパク質を導入する場合
細胞にタンパク質を導入する場合は、
次に掲げる事項に関する詳細を示す
こと。~~

~~導入タンパク質の構造、由来及び生
物活性、物理化学的性質等の品質特
性~~

~~導入タンパク質の入手方法、製造方
法、品質管理方法及び更新方法等
に関する情報~~

~~導入タンパク質の細胞への導入方
法~~

~~タンパク質導入のために使用され
る化学物質等については、その構造
及び生物活性、物理化学的性質等の
品質特性~~

~~タンパク質導入体を作成する場合
にはその製造方法、品質管理方法及
び更新方法等に関する情報~~

~~導入タンパク質を作製するための
細胞のバンク化及びバンクの管理
方法~~

~~上記の記述にかかわらず、細胞に導
入されるタンパク質が、化学的にも、
機能的にも最終製品の一部分を構成せず、
製造工程中の試薬として使用される場
合は、使用の目的に適う品質及び安全
性が確保されていることを明らかにす
ることにより。~~

第2 製造工程

ヒト体性幹細胞加工医薬品等の製造に当たっては、製造方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を以下の項目で検証し、品質の一定性を保持すること。

1 ロット構成の有無とロットの規定

最終製品及び中間製品がロットを構成するか否かを明らかにすること。ロットを構成する場合には、ロットの内容について規定しておくこと。

2 製造方法

ヒト細胞・組織の受け入れから体

性幹細胞の単離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・組織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。~~確認申請~~(~~治験開始前~~(~~First-in-Man~~))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。

(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。

(3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

原材料となる細胞・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、細胞の分離、体性幹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。体性幹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。

(4) 最終製品の構成要素となる細胞の作製

ヒト細胞・組織の採取から体性幹細胞の単離を経て、最終製品の構成要素となる細胞を取得するまでの

方法（分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養の方法、培養の各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等）を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。

(5) 細胞株の樹立と使用

細胞株の樹立に当たっては、ドナーの遺伝的背景を可能な範囲で理解したうえで樹立すること。樹立の方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。

株化細胞の品質の均質性及び安定性を保持するため、必要な特性解析要件（細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型など）を同定してその基準を設定するとともに、安定性を維持したまま増殖が可能な継代数を示すこと。

株化細胞に関しては、適切な動物モデル等を利用し、腫瘍形成及びがん化の可能性について考察し、明らかにすること。

(6) 細胞のバンク化

ヒト体性幹細胞加工医薬品等の製造のいずれかの過程で、細胞をバンク化する場合には、その理由、セル・バンクの作製方法及びセル・バンクの特性解析（細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能に関する解析等）、保存・維持・管理方法・更新方法その他の各作業工程や試験に関する手順等について詳細を明らかにし、妥当性を示すこと。平成12年7月14日付け医薬審第873号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析について」等を参考とすること。

(7) 製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーション防止対策

ヒト体性幹細胞加工医薬品等の製造にあたっては、製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーションの防止が重要であり、工程管理における防止対策を明らかにすること。

3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析

最終製品の構成要素となる細胞については、例えば、目的外の細胞の混入を規定するための細胞純度をはじめとして、細胞生存率、形態学的特徴、細胞増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、核型、その他適切な遺伝型又は表現型の指標を解析するとともに、必要に応じて機能解析を行うこと。

また、培養期間の妥当性及び細胞の安定性を評価するために、予定の培養期間を超えて培養した細胞において目的外の変化がないことを適切な細胞特性指標等を用いて示すこと。

—これらの検討結果から患者に製品を適用する際に選択すべき重要細胞特性指標を明らかにしておくこと。これらの検討に際しては、あらかじめ試験的検体を用いた検討によって実施・検証しておくことでも良いが、これらの検討結果から患者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：特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば

1) CGH ゲノム、2) エピジェネティックス（DNAメチル化）、3) RNA、4) 糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、検体の量的制限や技術的境界もあり、可能な範囲で考慮すればよい）。

試験的検体を用いた検討に際しては、検体の量的制限や技術的境界もあり、可能な範囲で考慮すればよい。適用後に体内での増殖等を期待する場合には、設定された基準による継代数又は分裂回数で期待された

機能を発揮することを明らかにすること。

4 最終製品の形態、包装

最終製品の形態、包装は、製品の品質を確保できるものでなければならない。

5 製品の保存及び運搬

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

5-6 製造方法の恒常性

ヒト体性幹細胞加工医薬品等の製造に当たっては、製造工程を通じて、個別に加工した製品の細胞数、細胞生存率並びに製品の使用目的及び適用方法等からみた特徴（表現型の適切な指標、遺伝型の適切な指標、機能特性及び目的とする細胞の含有率等）が製品（ロット）間で本質的に損なわれないことを、あらかじめ評価しておくこと。この際、試験的検体を用いても良い。また、中間製品で評価することが、原材料としての細胞・組織の適格性や中間製品までの製造過程の妥当性をよく反映し、また、最終製品に向けての適正な道標となるなど、合理的な場合もあるので、必要に応じて選択肢とすること。

製造工程中の凍結保存期間や加工に伴う細胞培養の期間が長期に及ぶ場合には一定期間ごとに無菌試験を行うなど、無菌性が確保されることを確認すること。

6-7 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確認申請（~~治験開始（First-in-Man）時~~）又

は承認申請に使用するときは、製造方法変更前後の製品の同等性／同質性を示すこと。

<参考文献>

1. 早川堯夫，青井貴之、梅澤明弘，小澤敬也，佐藤陽治，澤 芳樹，松山晃文，大和雅之，山中伸弥：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その1）ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する指針整備と主なポイント．再生医療， 10(3)，86-90（2011）
2. 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）
3. 早川堯夫，梅澤明弘，山中伸弥，小澤敬也，大和雅之，澤 芳樹，山口照英，松山晃文，佐藤陽治，中内啓光：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究（その1）ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案（中間報告）．再生医療， 9(1)，116-127（2010）
4. 早川堯夫，梅澤明弘，山中伸弥，小澤敬也，大和雅之，澤 芳樹，山口照英，松山晃文，佐藤陽治，中内啓光：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究（その3）ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案（中間報告）．再生医療， 9(1)，139-151（2010）
5. 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）
6. 早川堯夫，梅澤明弘，山中伸弥，小澤敬也，大和雅之，澤 芳樹，山口照英，松山晃文，佐藤陽治，中内啓光：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び

- 安全性確保に関する研究 (その
2) ヒト (同種) 体性幹細胞加工
医薬品等の品質及び安全性の確保
に関する指針案 (中間報告). 再生
医療, 9(1), 128-138 (2010)
7. 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥,
小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹,
山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治,
中内啓光: ヒト幹細胞を用いた細胞
・組織加工医薬品等の品質及び
安全性確保に関する研究 (その
4) ヒト (同種) iPS (様) 細胞加
工医薬品等の品質及び安全性の確
保に関する指針案 (中間報告). 再
生医療, 9(1), 152-165 (2010)
 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)

C. 4 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行政通知化に向けて一総則、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

C. 4.1 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指す。

生物起源の医薬品等（バイオリジクス）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、あらゆるバイオリ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、テマ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の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臨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。

.....

C.4.2 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）

－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）
<p>全般</p> <p>◆Q：確認申請に関する事項の削除</p> <p>◆Q： 「First-in-Man」の記載が複数個所に入れているが、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ため、 「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. ◆Q：「これらすべての情報を開示し</p>	<p>全般</p> <p>◆A：修正了解</p> <p>はじめに 2. ◆A：原文は、申請者と審査官が患者</p>

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」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。

[最終対応]

◆研究班コメントのとおり修正する。

第1章 総則
第1 目的

◆Q：冒頭で定義しているため、冗長な部分を以下のように削除

「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

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る」と修文すれば、結びつく文章になると考えられる。

第1章 総則
第1 目的

◆A：修正了解

<p>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 第1 原材料及び製造関連物質 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>第2章 製造方法 第1 原材料及び製造関連物質 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</p>	<p>2 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>[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</p> <p>◆Q：感染性因子の</p>	<p>いた解析が有用な場合もあるが、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良い。」</p> <p>2 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。</p> <p>「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</p>
---	--	---	---

<p>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>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>◆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>◆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</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。</p> <p>「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れる場合は、使用の目的に適う品質及び安全性が確保されていることを明らかにすることによい。」</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆ “<u>下線</u>”部分を追記した上で、原文を記載</p> <p>「上記の記述にかかわらず、“<u>最新の知見に基づき、</u>”細胞に導入される遺伝子が、… 試薬として使用される“<u>と判断された</u>”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>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>(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</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>[最終対応]</p> <p>◆研究班コメントのとおりとする。</p>	<p>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: 内容については原文のままであり、特に厳しくなっていない。</p> <p>「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</p>	<p>4 ヒト iPS (様) 細胞株の保存及び運搬方法</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>◆研究班コメントのとおりとする。</p>	<p>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回数を示すこと。」</p> <p>4 ヒト iPS (様) 細胞株の保存及び運搬方法</p> <p>◆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。</p> <p>◆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。</p>
--	---	--	--

<p>5 記録の作成及び保管方法 ◆Q: 追記内容につ</p>	<p>「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。特に凍結保管及び解凍を行う場合には、凍結及び解凍操作による細胞株の安定性や規格への影響がないかを確認すること。また、必要に応じて標準的な保存期間を超える長期保存についても検討し、安定性の限界を可能な範囲で確認すること。ただし、細胞株を樹立後直ちに使用するような場合はこの限りではない。また、ヒト 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>5 記録の作成及び保管方法</p>	<p>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 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>◆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。 ◆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。」</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13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</p>
-------------------------------------	--	--	--

<p>(5)ヒト iPS (様)細胞由来の中間細胞株の樹立」</p> <p>◆Q：テキスト中「中間製品としての細胞株（中間細胞株：<u>バンク</u>）を樹立することが…」の<u>バンク</u>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<u>バンク</u>の記載を削除してはどうか。</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆研究班コメントのとおりとする。</p> <p>◆Q：理由があつて、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</p>	<p>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13を参照。）」</p> <p>(5)ヒト iPS (様)細胞由来の中間細胞株の樹立」</p> <p>◆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。</p> <p>「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。」</p> <p>◆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</p>	<p>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。</p> <p>「。（注：細胞特性解析に際して、特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば1) CGH ゲノム、2) エピジェネティクス（DNAメチル化）、3) RNA、4) 糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、細胞の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すれば良い。）」</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>3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析</p> <p>◆Q：下記記述の（注）内の事項は、これでよいか。</p> <p>「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</p>	<p>事項として、以下のみを記載することが適切と考える。</p> <p>「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。」</p> <p>3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析</p> <p>◆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</p>
---	--	--	--

<p>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>[最終対応]</p> <p>◆ 研究班の見解を理解する</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>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 等で対応する方が適切と考えられる。</p> <p>むしろ、当該箇所には「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」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>5 製品の保存及び運搬</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</p>
--	--

<p>6 製造方法の恒常性</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆ 研究班のコメントのおりとする。</p>	<p>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>◆ 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>「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>
--	---

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。

C.4.3_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

－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－

1. 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。

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）細胞を人為的に分化誘導し、得られた特定の細胞をそのまま利用、あるいはさらに加工することにより製造されるため、その製造方法、中間製品や目的細胞の種類及び特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また、本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩である。本指針を一律に適用したり、本指針の内容が必要事項すべてを包含しているとみなしたりすることが必ずしも適切でない場合もある。したがって、個々の医薬品等についての試験の実施や評価に際しては本指針の目的を踏まえ、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースで柔軟に対応することが必要であること。

2. 平成11年7月30日付け医薬発第906号厚生省医薬安全局長通知「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」による確認申請時点における本指針への適合性の確認の趣旨は、当該 iPS（様）細胞加工医薬品等の治験を開始する（First-in-Man）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確認にある。（薬事戦略相談あるいは治験相談におけるヒト体性幹細胞加工医薬品等の治験を開始する ~~（First-in-Man）~~ に当たっての基本的留意点は、当該製品にヒトへの適用により支障となる品質及び安全性上の明らかな問題が存在するか否か、臨床で得られた知見との関係性を照合できる程度に品質特性が把握され、その一定範囲の恒常性が確保されているか否かを確認することにある。）~~その際、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う視点を持つこと、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も重要である。~~したがって、確認申請 ~~（治験開始（First-in-Man））~~ の場合、その申請に当たって添付すべき資料について本指針に示された要件や内容をすべて満たすことを必ずしも求めている訳ではない。製造販売承認申請時における品質及び安全性の確保のための資料は治験の進行とともに本指針に沿って充実整備されることを前提に、確認申請 では、~~当該~~ ~~（治験開始（First-in-Man））~~ 時点でその趣旨に適う条件を満たし、合理的に作成

された適切な資料を提出すること。

また、~~確認申請~~（治験開始（First-in-Man））に必要とされる資料の範囲及び程度については、当該製品の由来、対象疾患、対象患者、適用部位、適用方法及び加工方法等により異なり、本指針では具体的に明らかでないことも少なくないので、個別に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談することが望ましい。

3. 本指針に記述された事項、試験方法、基準その他の技術要件は、それぞれの目的に適う内容と程度をもとに考慮、選択、適用、及び評価されるべきことを意図しており、必ずしも常に同一（最高）水準での解釈、運用を求めている訳ではない。この趣旨を踏まえ、申請者は、考慮した背景、選択、適用、及び評価した内容と程度がそれぞれの目的に相応しく、科学的合理性からみて妥当であることを明らかにすること。

第1章 総則

第1 目的

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。

第2 定義

本指針における用語の定義は以下のとおりとする。

- 1 「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。

- 2 「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。
- 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、冷凍、解凍等は加工とみなさない。

- 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、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等、当該細胞・組織の本来の性質を改変しない操作を含む行為で、最終製品であるヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等を出荷するまでに行う行為をいう。
- 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理学的な性質をいう。
- 6 「ドナー」とは、ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の原料となる体細胞を提供するヒトをいう。自己由来 iPS（様）細胞加工医薬品等にあつては、患者はドナーでもある。

(注：実際の治療においては患者がドナーとなる。開発段階等において、試験製造を行う場合には、患者以外のドナーから採取した細胞・組織を使用する場合も想定される。)

- 7 「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。
- 8 「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質等から構成されるものをいう。

第2章 製造方法

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、最終目的製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ものである。しかし、品質・安全性等の確保や品質その恒常性保証確保は、製造方法全体で相互補完的の方策により達成され、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、品質や安全性及びその恒常性の確保という目的が達成されるのであれば、その科学的妥当性を明示した上で下記の措置や情報の一部を省略しても差し支えない。

第1 原材料及び製造関連物質

1 iPS (様) 細胞作製の原材料となるヒト体細胞

(2) 生物学的構造・機能の特徴と選択理由

原材料として用いられる体細胞について、その生物学的構造・機能の特徴を、例えば、形態学的特徴、増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、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

料として選択した理由を説明すること。なお、確認申請時 (治験開始 ~~(First-in-Man)~~ 前) には、試験的検体を用いた検討によっても良い。

これらの検討結果から患者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、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)。~~

(3) ドナーに対する留意点

患者、製造従事者及び医療従事者の安全性を確保する観点等から、採取した体細胞を介して感染する可能性がある各種感染症を考慮して感染症に関する検査項目を定め、その妥当性を明らかにすること。特にB型肝炎 (HBV)、C型肝炎 (HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症、成人T細胞白血病 (HTLV) に留意すること。

また、遺伝的特徴、病歴、健康状態等を考慮して適格性基準を定め、その妥当性を明らかにすること。ドナーのゲノム・遺伝子解析を行う場合は、平成 ~~136~~年 ~~342~~月 ~~298~~日 (平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 20 年 12 月 1 日一部全部改正) 文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従うこと。

(4) ドナーに関する記録

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。

なお、試験的検体のドナー及び患者のそれぞれについて、それぞれの細胞の使用目的に応じた情報の整備及び保管方策でよい。

(5) 細胞・組織の採取・保存・運搬

① 採取者及び採取医療機関等の適格性

細胞・組織の採取者及び採取医療機関等に求めるべき技術的要件について、明らかにすること。

② 採取部位及び採取方法の妥当性

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の方策等を具体的に示すこと。

③ ドナーに対する説明及び同意

細胞・組織のドナーに対する説明及び同意の内容を規定すること。

④ ドナーの個人情報の保護

ドナーの個人情報の保護方策について具体的に規定すること

⑤ ドナーの安全性確保のための試験検査

細胞・組織採取時にドナーの安全性確保のために採取部位の状態の確認など試験検査を行わなければならない場合には、その内容、検査結果等に問題があった場合の対処法について具体的に規定すること。

⑥ 保存方法及び取り違い防止策

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定の妥当性について明らかにすること。また、取り違いを避けるための手段や手順等について具体的に説明すること。

⑦ 運搬方法

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は、運搬容器、運搬手順(温度管理等を含む。)を定め、その妥当性について明らかにすること。

⑧ 記録の作成及び保管方法

①～⑦に関する事項について、実施の記録を文書で作成し、適切に保管する方法について明らかにすること。

2 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

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。

なお、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し、「生物由来原料基準」(平成 15 年厚生労働省告示第 210 号)をはじめとする関連法令及び通知を遵守すること。特に、ウイルス不活化及び除去に関する情報を十分に評価する必要があるほか、遡及調査等を確保する方策についても明らかにすること。

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。

(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