

路等を考慮すること。

- ② 培地成分については、以下の点に留意すること。

ア 培地に使用する成分及び水は、可能な範囲で医薬品又は医薬品原料に相当する基準で品質管理されている生物学的純度の高い品質のものを使用すること。

イ 培地に使用する成分は主成分のみでなく使用するすべての成分について明らかにし、選択理由及び必要に応じて品質管理法等を明確にすること。ただし、培地の構成成分が周知のもので、市販品等が一般的に使用されているDMEM、MCDB、HAM、RPMIのような培地は1つのものと考えてよい。

ウ すべての成分を含有した培地の最終品については、無菌性及び目的とした培養に適していることを判定するための性能試験を実施する必要がある。その他、工程管理上必要と思われる試験項目を規格として設定し、適切な品質管理を行う必要がある。

- ③ 異種血清及び異種もしくは同種の血清に由来する成分については、細胞活性化又は増殖等の加工に必須でなければ使用しないこと。特に繰り返し使用して使用し得る可能性のある製品では可能な限り使用を避けるよう検討すること。血清等の使用が避けられない場合には、以下の点を考慮し、血清等からの細菌、真菌、ウイルス及び異常プリオン等の混入・伝播を防止するとともに、最終製品から可能な限り除去するよう処理方法等を検討すること。

ア 血清等の由来を明確にすること。

イ 牛海綿状脳症発生地域からの血清を極力避ける等感染症リスクの低減に努めること。

ウ 由来動物種に特異的なウイルスやマイコプラズマに関する適切な否定試験を行い、ウイルス等に

汚染されていないことを確認した上で使用すること。

エ 細胞の活性化、増殖に影響を与えない範囲で細菌、真菌及びウイルス等に対する適切な不活化処理及び除去処理を行う。例えば、潜在的なウイルス混入の危険性を避けるために、必要に応じて加熱処理、フィルター処理、放射線処理又は紫外線処理等を組み合わせて行うこと。

オ 培養細胞でのウイルス感染のモニター、患者レベルでのウイルス性疾患の発症に対するモニター及び異種血清成分に対する抗体産生等の調査のために、使用した血清の一部を保管すること。

- ④ フィーダー細胞を使用する場合には、平成12年7月14日付け医薬審第873号通知厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」、平成14年7月9日付け医政研発第0709001号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」及び平成16年7月2日付け医政研発第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。
- ⑧ フィーダー細胞として異種動物由来の細胞を用いる場合には、異種動物由来の感染症のリスクの観点から安全性を確保すること。

## (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 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

イ 栄養成分及び排泄物の拡散

ウ 非細胞成分が適用部位周辺に及ぼす影響

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とする場合、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を明らかにすることによい。

(4) 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。

- ① 導入タンパク質の構造、由来及び生物活性、物理化学的性質等の品質特性
- ② 導入タンパク質の入手方法、製造方法、品質管理方法及び更新方法等に関する情報
- ③ 導入タンパク質の細胞への導入方法
- ④ タンパク質導入のために使用される化学物質等については、その構造及び生物活性、物理化学的性質等の品質特性
- ⑤ 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
- ⑥ 導入タンパク質を作製するための細胞のバンク化及びバンクの管理方法

上記の記述にかかわらず、細胞に

導入されるタンパク質が、化学的にも、機能的にも最終製品の一部を構成せず、製造工程中の試薬として使用される場合は、使用の目的に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。

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

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

- ① 目的薬剤等の構造、由来及び生物活性、物理化学的性質等の品質特性
- ② 目的薬剤等の入手方法、製造方法、品質管理方法及び更新方法等に関する情報
- ③ 目的薬剤等による細胞処理の方法

- (6) 物理的方法により細胞の初期化又は、脱分化又は分化誘導を行う場合

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

- (7) コンビネーションにより細胞の分化転換初期化又は、脱分化又は分化誘導を行う場合

遺伝子工学的改変、タンパク質導入、薬剤処理及び物理的方法のうち、複数の方法のコンビネーションにより細胞の初期化又は、脱分化又は分化誘導を行う場合は、その方法の詳細を示すこと。

### 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回数を示すこと。

### 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。

### 5 記録の作成及び保管方法

2~4に関する事項について、実施の記録を文書で作成し、適切に保管する方法について明らかにすること。

## 第2 製造工程

ヒト iPS (様) 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

原材料となる細胞・組織や体細胞の受け入れからヒト iPS (様) 細胞株の樹立及び分化段階の進んだ細胞を経て最終製品に至る製造の方法の概要を示すとともに、具体的な処理内容及び必要な工程管理、品質管理の内容を明らかにすること。

### (1) 受入検査

原材料となる細胞・組織や体細胞について、細胞・組織の種類や使用目的に応じて実施する、受入のための試験検査の項目(例えば、目視検査、顕微鏡検査、採取収率、生存率、細胞の特性解析及び微生物試験等)と各項目の判定基準を設定すること。~~確認申請(治験開始前(First-in-Man))~~段階にあつては、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・組織あるいはヒト体細胞について、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

採取した細胞・組織から製品を製造する初期の過程で行われる組織の細切、iPS (様) 細胞を作成するための体細胞の分離、特定体細胞の単離及びそれらの洗浄等の方法を明らかにすること。特定体細胞の単

離を行う場合には、その確認方法を設定すること。

### (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~~(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。また、

~~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回数を示すこと(第2章第1.3を参照)。~~

### (5) ヒト iPS (様) 細胞由来の中間細胞株の樹立

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、安全な最終目的製品を安定的に製造する上で重要でむしろ科学的に合理的な場合が考えられる。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こと。別の表現型を示す細胞株を段階的に樹立する際は、それぞれの細胞株樹立までの方法(分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養及び株化の方法、細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等)を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。

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

なお、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)を参照すること。

(6) 最終製品の構成要素となる細胞の作製

ヒト iPS (様) 細胞株から直接、あるいはヒト iPS (様) 細胞由来中間細胞株を経て、最終製品の構成要素となる細胞を作製する方法 (分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養の方法、培養の各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等) を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。

(7) 細胞のバンク化

ヒト iPS (様) 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、保存・維持・管理方法・更新方法その他の各作業工程や試験に関する手順等について詳細を明らかにし、妥当性を示すこと。平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号厚生省医薬安全局審査管理

課長通知「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析について」等を参考とすること。ただし、より上流の過程で評価されていることや自己細胞由来であることに起因する正当な理由により検討事項の一部を省略することは差し支えない。

(8) 製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーション防止対策

1. ヒト iPS (様) 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、未分化細胞の混入や目的外の細胞の混入を規定するための細胞純度をはじめとして、細胞生存率、形態学的特徴、細胞増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、核型、分化能その他適切な遺伝型又は表現型の指標を解析するとともに、必要に応じて機能解析を行うこと。また、培養期間の妥当性及び細胞の安定性を評価するために、予定の培養期間を超えて培養した細胞において目的外の変化がないことを適切な細胞特性指標等を用いて示すこと。これらの検討に際しては、あらかじめ試験的検体を用いた検討によって実施・検証しておくことでも良いが、これらの検討結果から患者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。試験的検体を用いた検討に際しては、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すればよい。適用後に体内での増殖等を期待する場合には、設定された基準による継代数又は分裂回数で期待された機能を発揮することを明らかにすること。

#### 4 最終製品の形態、包装

最終製品の形態、包装は、製品の品質を確保できるものでなければならない。

#### 5 製品の保存及び運搬

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

#### 66 製造方法の恒常性

ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の製造に当たっては、製造工程を通じて、個別に加工した製品の細胞数、細胞生存率並びに製品の使用目的及び適用方法等からみた特徴(表現型の適切な指標、遺伝型の適切な指標、機能特性及び目的とする細胞の含有率等)が製品(ロット)間で本質的に損なわれないことを、試験的検体を用いてあらかじめ評価しておくこと。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。

#### 67 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.5 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.5.1 研究の経緯と視点

本研究の経緯については、C.1 項<sup>1)</sup>において詳細に述べた。本稿ではそのうちヒト（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）」<sup>2)</sup>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）<sup>3, 4)</sup>を作成した。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）」<sup>5)</sup>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<sup>6-8)</sup>（ヒト（同種）iPS（様）関連：再生医療，9(1)，152-165，2010）。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（同種）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」<sup>9)</sup>及び「非臨床試験及び臨床試験関連留意事項」<sup>10)</sup>とを併せてヒト（同種）iPS（様）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必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薬食発第0912006号号に付加された部分である。

.....

C.5.2 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）

－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</p>	<p>全般</p> <p>◆A：修正了解</p> <p>はじめに 2. ◆A：原文は、申請</p>

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」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、~~同種由来~~iPS（様）細胞を加工した医薬品又は医療機器（以下「ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等」という）の品質及び安全性の確保

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る」と修正すれば、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>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 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>(2) 原材料となる体細胞・組織の特性と適格性 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>(2) 原材料となる体細胞・組織の特性と適格性 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。また同種の細胞を iPS (様) 細胞作製の原材料としているところから、研究班であらためて検討の結果、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提案する。 「これらの検討結果から患者の細胞に適用する原材料</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>となる細胞を新たに調整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。』</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。 「なお、この項に記載された技術要件は、iPS (様) 細</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“策を講じる”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「策を講じる」とともに..」</p> <p>(2) 非細胞成分と組み合わせる場合 ③ 細胞と適用部位を隔離する目的… ◆Q: 「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」の記述に関して、目的細胞由来</p>	<p>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 ③ 細胞と適用部位を隔離する目的… ◆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</p>	<p>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 ◆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>◆ “<u>下線</u>” 部分を</p>	<p>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 ◆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>追記した上で、原文を記載 「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>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>(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<u>初期化、脱分化又は分化誘導</u>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 ヒト iPS (様) 細胞株の樹立に当た</p>	<p>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。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。</p> <p>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、HLA タイピング、表現型特異的マーカー、核型、DNA フィンガープリンティング、細胞増殖特性、多分化能など) のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこ</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>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>「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</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>◆研究班コメントのとおりとする。</p>	<p>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>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 記録の作成及び保管方法 2~4に関する事項</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>(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</p>	<p>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) 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</p>	<p>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: 自己の細胞由来の場合とは異なり、細胞特性解析に関して以下の(注)など詳細な記載がなされているが、それでよいか。同種 iPS 細胞由来の中間でそれでよいか。 「(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。)」</p> <p>[最終対応]</p>	<p>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: 同種 iPS (様) 細胞由来の中間細胞株は自己細胞由来とは異なり、もともと汎用性を前提とするものである。その品質の均質性及び安定性への要求や期待には、それ相応に高いものであってしかなるべきである。詳細な具体例はそのことの現れである。最終製品レベルよりもこの段階や細胞バンクの段階でより詳細な特性解析をしておくことがより効果的で合理的な場合も多い。ただし、あくまで事例であり、全てを包含したり、一律適用を示唆するものではないことに特に留意する必要がある</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>◆研究班の見解を了解する</p> <p>5 製品の保存及び運搬</p>	<p>る。また、品質の確保等は製造工程全体をとおして相互補完的であることにも留意する必要がある。</p> <p>3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析</p> <p>◆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。</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>[最終対応]</p> <p>◆了解。追記編集する。</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とおりとする。</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>C: 試験的検体を用いてあらかじめ評価しておくこと。</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>◆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</p>
---	--

	価しておくこと。 この際、試験的検体を用いても良い。また...」の記述に修文したい。
--	---

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.5.3 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、同種由来 iPS 細胞又は iPS 様細胞（自己由来 iPS 細胞又は iPS 様細胞を除く）を加工した医薬品又は医療機器（以下「ヒト（同種）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製された各種 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ツ~~

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充たし、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、同種由来 iPS（様）細胞（自己由来のものを除く）を加工した医薬品又は医療機器（以下「ヒト（同種）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