

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(同種) 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 「HLA タイピング」とは、ヒトの主要組織適合性抗原型である HLA(ヒト白血球抗原)のタイプを特定することをいう。
- 7 「ドナー」とは、ヒト(同種) 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。
- 8 「遺伝子導入構成体」とは、目的遺伝子を標的細胞に導入するための運搬体、目的遺伝子及びそ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。
- 9 「タンパク質導入体」とは、目的タンパク質を標的細胞に導入するための薬剤及び目的タンパク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 iPS(様)細胞作製の原材料及び製造関連物質

#### 1 原材料となるヒト体細胞

##### (1) 起源及び由来、選択理由

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

##### (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

原材料として用いられる体細胞・組織について、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、HLA タイピング、その他適切な遺伝型又は表現型の指標から適宜選択して示し、当該体細胞を原材料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原材料となる体細胞を新たに調製する際に選択すべき重要細胞特性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 デノム、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。)

###### ② ドナーの選択基準、適格性

ドナーの選択が倫理的に適切に

行われ、かつ適切な手続きで行われたことを示すこと。また、年齢、性別、民族学的特徴、遺伝的特徴、病歴、健康状態、採取細胞・組織を介して感染する可能性がある各種感染症に関する検査項目、免疫適合性等を考慮して、選択基準、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 13~~6~~年 3~~12~~月 29~~8~~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。

感染症に関連しては、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)、パルボウイルス B19 感染症については、問診及び検査(血清学的試験や核酸増幅法等)により否定すること。また、サイトメガロウイルス感染、EB ウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については必要に応じて検査により否定すること。

この他、次に掲げるものについては既往歴の聴取、問診等を行うとともに、輸血、移植医療を受けた経験の有無等からドナーとしての適格性を判断すること。

- ・梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症
- ・敗血症及びその疑い
- ・悪性腫瘍
- ・重篤な代謝及び内分泌疾患
- ・膠原病及び血液疾患
- ・肝疾患
- ・伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症
- ・特定の遺伝性疾患や家族歴

なお、特定の遺伝的特徴や各種感染症に関する調査等で iPS (様) 細胞から分化が進んだ細胞の段階(中

間製品やセル・バンク)で行うことが可能で、かつ科学的合理性からみてより適切な項目については、その妥当性を明示した上で、分化細胞の段階での検討に委ねてもよい。

### (3) 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。

### (4) 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、取り違え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、臨床応用も含めて規定すること。

#### 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可能な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

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 牛海綿状脳症発症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 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、使用の目的に合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よ(注：要検討)。

(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製する場合にはその製造方法、品質管理方法及び更新方法等に関する情報

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、使用の目的に合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よ

(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、脱分化又は分化誘導又は脱分化を行う場合は、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、脱分化又は分化誘導又は脱分化を行う場合

物理的方法により細胞の初期化、脱



分化又は分化誘導又は脱分化を行う場合は、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初期化、脱分化又は分化誘導又は脱分化を行う場合

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、脱分化又は分化誘導又は脱分化を行う場合は、その方法の詳細を示すこと。

### 3 ヒト iPS (様) 細胞株の樹立

ヒト iPS (様) 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。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、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

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、ヒト iPS (様) 細胞株について、細胞・組織の種類や使用目的に応じて実施する、受入のための試験検査の項目 (例えば、目視検査、顕微鏡検査、採取収率、生存率、細胞の特性解析及び微生物試験等) と各項目の判定基準を設定すること。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~~あるいは~~、ヒト体細胞~~あるいはヒト iPS（様）細胞株~~について、その細胞生存率や表現型、遺伝形質及び特有の機能その他の特性及び品質に影響を及ぼさない範囲で、必要かつ可能な場合は細菌、真菌及びウイルス等を不活化又は除去する処理を行うこと。当該処理に関する方策と評価方法について明らかにすること。

- (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）細胞を作製するための体細胞の分離、特定体細胞の単離及びそれらの洗浄等の方法を明らかにすること。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

#### ~~(4) ヒト iPS（様）細胞株の樹立~~

ヒト iPS（様）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。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、HLA タイピング、表現型特異的マーカー、核型、DNA フingerprinting、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）。



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。

(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

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(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）。

#### 56 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。

#### 76 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.6 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の行政通知化に向けて

－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

－

### C.6.1 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）体性幹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 ES 細胞関連：再生医療，9(1)，166-180、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 ES 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 ES 細胞加工医薬品等に関する指針最終案となる。

分化能及び自己複製能が有限である体性幹細胞と比較した場合、ヒト ES 細胞はその幅広い多能性ゆえに、いままで入手が困難であった各種細胞を作製することのできる素材となることが期待され、またその無限の自己複製能ゆえに、ひとたび目的細胞への効率的分化誘導方法が確立すれば、再生医療に利用できる細胞を大量に、安定に供給することが可能となることが期待されている。最近米国では、再生医療におけるヒト ES 細胞の活用について、治験開始の試みが具



体的になされるまでに至っている。しかし、ヒト ES 細胞が人の生命の萌芽であるヒト胚を滅失させて樹立されたものであること、また、すべての細胞に分化する可能性があること等の生命倫理上の問題が存在することから、ヒト ES 細胞の樹立・使用には慎重な配慮が必要とされる。

我が国ではヒト ES 細胞の樹立及び分配・使用においては、人の尊厳を侵すことのないよう、平成 21 年 8 月 21 日付け文部科学省告示第 156 号「ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針」及び告示第 157 号「ヒト ES 細胞の使用に関する指針」を遵守することが求められている。これら 2 指針では個人情報の保護やヒト ES 細胞の樹立・使用目的の要件など、生命倫理上の観点から遵守すべき基本的な事項が定められている。これら 2 指針によれば、ヒト受精胚を用いたヒト ES 細胞の樹立及び使用は「ヒトの発生、分化及び再生機能の解明」又は「新しい診断法、予防法若しくは治療法の開発又は医薬品等の開発」に資する基礎的研究を目的とする場合に限定されている。

「新しい診断法、予防法若しくは治療法の開発又は医薬品等の開発」に資する基礎的研究」の出口とは治療法の開発や医薬品等の開発に他ならない。そこで本指針では、そのような出口からみた製品開発のあり方を想定して、ES 細胞の樹立から製品の品質及び安全性確保上の留意事項を明らかにするべく作成された。

現実的なことを考慮すると、本研究班が目指す指針案が対象とできるものは当面、既に存在する ES 細胞由来分化細胞を加工して製造された医薬品等になる可能性が高い。しかし、将来的にヒト ES 細胞を新たに樹立して医薬品等の製造を意図する場合も当然考えられる。ヒト ES 細胞を細胞・組織加工医薬品等の原材料となる細胞の供給源として捉えた場合、最終製品の品質・安全性確保の観点から必要とされる原材料の特性・適格性等に関する情報は、原則的には「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）」に示されているものと同等のものがあることが望ましい。しかし、文部科学省告示第 156・157 号と薬食発第 0912006 号とではそもそも立脚する観点が異なるため、前者 2 指針を遵守して受精胚提供者の個人情報情報を十分に保護した場合、後者の指針で必要とされる原材料の情報のすべてを得ることが不可能となる等の問題も想定される。また、ヒト受精胚から ES 細胞株樹立を経て分化細胞株を作製する基礎的研究の段階に関与する不妊治療や基礎的研究の現場に、臨床応用を見据えた医薬品製造レベルの品質管理を求めることは困難であるという問題もある。今回の指針案の目的・趣旨はこれらの課題の解決策のすべてを提供しようとするものではない。

今回の指針案はあくまで、関係者がヒト ES 細胞を新たに樹立して医薬品等の製造を意図する場合に、なすべきこと、課題を乗り越え、目標に達成するために留意すべき方策や事項を示したものである。ちなみに本指針案では、医薬品等の製造にまでを想定又は意図していることの趣旨に関する説明と同意をドナーに徹底して行った上で第 2 章製造方法、第 1 項原材料及び製造関連物質、1 体外受精胚に記載された必要情報が可能な限り提供できるよう措置し、さらに連結不可能匿名化を行い、しかる後、同第 2 章、第 1 項の 3 ヒト ES 細胞株及びヒト ES 細胞株由来分化細胞株の記載に準拠して適切な方策を講じ、その妥当性について説明する必要があるとしている。これは、文部科学省告示の 2 指針をふまえつつ、基礎的研究が医薬品製造面で必要とされる情報の取得にも配慮して遂行されれば、その過程において樹立されたヒト ES 細胞由来分化細胞株を医薬品原材料として受け入れられることを示し、基礎から実用化への橋渡しを図ろうとする方策である。なお、ヒトクローン胚を用いて樹立（第二次樹立）され

た ES 細胞の使用は、多くの議論を要すると考えたので本指針案では適用外とした。

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。

本指針では、体外受精胚から始まり、最終のヒト ES 細胞加工医薬品等に至る製造方法について、留意すべき事項を挙げ、必要な情報を明らかにすることを求めている。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・安全性やその恒常性確保は、製造方法全体で相互補完的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、上述したようにバンクや中間製品、さらには最終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指針に列挙された措置や情報の一部を省略しても差し支えないともしている。その意味で、ES 細胞由来分化細胞株あるいはそれ以外のベースキャンプたる医薬品製造基材（中間細胞株等）の徹底解析と管理、以降の目的最終製品に向けての製造工程の一定性・恒常性が確保されていれば、科学的な観点からみる限り、より上流の情報に関しては、必ずしも全てが充たされなければならないというものではない。

ES 細胞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 ES 細胞の最大の特徴の裏返しであり、ES 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。ES 細胞を特徴できる固有の内因性な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。したがって、将来的には ES 細胞レベル

での安全性を主題にするのではなく、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、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。ES 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 ES 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。

本指針案を作成するに当たっては、以上のような ES 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 ES 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「ヒト同種親指針：薬食発第 0912006 号」に付加された部分である。

.....

### C.6.2 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)

－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)
全般 ◆Q：確認申請に関する事項の削除 ◆Q： 「First-in-Man」の記載が複数個所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との、 「First-in-Man」は削除する。 ◆Q：通知等の改定に伴う記載を整備する。 ◆Q：字句の整備	全般 ◆A：修正了解
第 1 章 総則 第 2 章 定義	第 1 章 総則 第 2 章 定義



<p>◆Q：ES 通知中において、原材料として「組織」という用語は不適切なので用いない。</p> <p>はじめに 2. ◆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>第1章 総則 第1 目的 ◆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、ヒト胚性幹細胞（ES 細胞）を加工した医薬品又は医療機器（以下「ヒト ES 細胞加工医薬品等」</p>	<p>◆Q：了解</p> <p>はじめに 2. ◆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る」と修正すれば、結びつく文章になると考えられる。</p> <p>第1章 総則 第1 目的 ◆A：修正了解</p>
--	--

<p>と<del>いう</del>)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 第1 原材料及び製造関連物質 2 体外受精胚、既存の ES 細胞及び ES 細胞由来分化細胞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</p>	<p>第2章 製造方法 第1 原材料及び製造関連物質 2 体外受精胚、既存の ES 細胞及び ES 細胞由来分化細胞以外の原材料及び製造関連物質</p> <p>◆C：本項の表題を「2 体外受精胚、既存の ES 細胞及び ES 細胞由来分化細胞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、ES 細胞作製の原材料となる配偶子から体外受精杯の作製、ES 細胞から ES 細胞由来分化細胞、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</p>
---	--

<p>を行う場合</p> <p>④ フィーダー細胞を使用する場合</p> <p>◆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>③ 細胞と適用部位を隔離する目的…</p> <p>◆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>を行う場合</p> <p>④ フィーダー細胞を使用する場合</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」</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。</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、使用の目的に合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。」</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>◆Q: (4)細胞にタンパク質を導入す</p>	<p>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>◆A: 具体例があるか、想定されるか</p>
---	---	--	--

<p>る場合の項を追加し、①～⑥を記述する。</p> <p><b>[最終対応]</b></p> <p>◆追加せず、現行のままとする。</p>	<p>による。当面想定されなければ本文に記載せず、必要ならば Q&amp;A で解説する方が良いと思われる。原材料としての iPS 細胞を樹立する際の初期化の手段としてタンパク質を使う報告が既にあるので iPS (様) 細胞指針の方では本文に記載しているが、ES 細胞にタンパク質を導入する場合にはそれとは意味合いが違うので、表現の仕方も差別化した方が良いと考える。</p>
<p>3 ヒト ES 細胞株及びヒト ES 細胞由来分化細胞株</p> <p>◆Q: 本項全般を他指針と同様に、細胞株の樹立は製造工程の項目に記載してはどうか。</p> <p><b>[最終対応]</b></p> <p>◆研究班コメントのとおりとする。</p>	<p>3 ヒト ES 細胞株及びヒト ES 細胞由来分化細胞株</p> <p>◆A: ES 細胞株は一般に原材料であり、その樹立も原材料のところに記載すべきと考える。また、『はじめに』に「本指針は、当面、既に存在する ES 細胞由来分化細胞を主たる医薬品製造基材として、これを加工して製造された医薬品等に適用されることを想定している。」とある。研究班原案ではその前提のもとで ES 細胞株については</p>

	<p>「原材料」としての扱いをしてある。そっくり「製造工程」に移動してしまうと、その想定が崩れてしまい『はじめに』の文言が何を意味しているのか分からなくなるし、原材料としての「分化細胞株」と製造工程中の「中間細胞株」とを書き分けた意味が全く分からなくなる。研究班としては、原材料で記載すべきこととして元に戻し、詳細に記述することを提案したい。関連事項も追記した。</p>
<p>(1)ヒト ES 細胞株の樹立</p> <p>◆Q その1: 冒頭の記述で「ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針」に「準じて」と表記せず「参照すること」と表記する理由。</p> <p><b>[最終対応]</b></p> <p>◆研究班の指摘のとおり、文科省指針は基礎研究用の指針である。そのため、参照引用部分は、本文中から削除し、QA 等で紹</p>	<p>(1)ヒト ES 細胞株の樹立</p> <p>◆A: 文科省ヒト ES 細胞 (hES) 樹立及び分配に関する指針では、「ヒト ES 細胞の使用に関する指針に規定する使用の要件を満たしたヒト ES 細胞の使用の方針が示されていること」が樹立要件の一つであり、さらに「ヒト ES 細胞の使用に関する指針に基づき使用計画を実施する使用機関に対してのみ分配をすること。」と</p>



<p>介すればよいと考 える。</p>	<p>なっている。また 文科省 hES 使用指 針では使用の要件 として基礎研究目 的であることを定 めている。従って、 臨床使用目的の ES 細胞株の樹立分配 を文科省 hES 樹立 分配指針に「準じ て」行うことは不 可能ということに なる。ヒト幹臨床 研究指針に hES 使 用要件が明記され るまでは文科省 hES 使用指針を「参 照すること」とし た方がよと思われる。</p>
<p>◆Q その 2 : 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>◆A: 第 3 パラグラ フの (注) は細胞 特性解析に際して の特異的マーカー に加えての網羅的 解析に関する詳細 な技術情報であ る。適用に関する 柔軟性も保証する 観点から QA 等 で情報提供する方 が適切と考えられ るので、テキストか らは削除し、代わ りに「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。」との記述を入 れることを提案す 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>[最終対応]</p> <p>◆研究班コメント のとおりとする。</p>
<p>4 ヒト ES 細胞株 及びヒト ES 細胞 由来分化細胞株 の保存及び運搬 方法 ◆Q: 本項自体につ いては「2 製造方 法(7)」として追加 記載を提案したと ころである。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>4 ヒト ES 細胞株 及びヒト ES 細胞 由来分化細胞株 の保存及び運搬 方法 ◆C: 上記 3 項に関 連して樹立した細 胞株等の保存及び 運搬の際の留意事 項を安定性への留 意事項も含めて充 実記載することを 提案したい。</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: これら細胞株 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、 また、「2 製造方 法(7)」に追加記載 が求められたり、 安定性の考で記載 されていたもの で、特に厳しいと 云うことはない。 ヒト ES 細胞株及 びヒト ES 細胞由 来分化細胞株はい わば製品でもある 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。 以下の記述とす る。</p>

	<p>「4 ヒト ES 細胞株及びヒト ES 細胞由来分化細胞株の保存及び運搬方法 ヒト ES 細胞株や製造に使用される場合のヒト ES 細胞由来分化細胞株について、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 ES 細胞株やヒト ES 細胞由来分化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</p>	<p>5 記録の作成及び保管方法 ◆Q: 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>第2 製造工程 2 製造方法 (2)ヒト ES 細胞株の樹立</p> <p>[最終対応]</p>	<p>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 ◆C: 上記 2-4 項に関連して記録の作成及び保管方法について元の位置に復活させ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。以下の記述とする。</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 (2)ヒト ES 細胞株の樹立 ◆C: 製造工程の流れとしての位置づ</p>
--	---	--	---