

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。

厚生労働科学研究補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

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（3）

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：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 薬事法の改正に伴い、遺伝子治療製品（遺伝子治療薬）は再生医療製品（細胞・組織加工医薬品等）と共に、医薬品からも医療機器からも独立した第3のカテゴリー「再生医療等製品」として分類されることになった。この「再生医療等製品」については、従来の化学合成医薬品やバイオ医薬品とは、原材料及び最終製品の特性、利用法、対象疾患、対象患者数などの性質が大きく異なっており、品質・有効性・安全性の確保の上で、従来の規制をそのまま適用することが困難な場合が多い。そこで、現行の「生物由来原料基準」を見直し、新たに再生医療等製品向けに特化した「再生医療等製品原料基準」の策定が議論される中で、日本遺伝子治療学会の理事並びに会員を対象としたアンケート調査を行った。その結果、様々な要望があることが分かった。特に、遺伝子治療の臨床試験の場合は、対象患者数が限定されることから、従来の医薬品と同様の対応をすることは現実的には困難であり、合理的な考えに基づいた現実的対応の必要性が示された。

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が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、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。

このような状況の中で、平成 25 年に「再生医療推進法」が成立し、さらに「再生医療等製品」の審査手続きを簡素化し、早期の実用化を可能にする「薬事法改正案」が閣議決定され、「再生医療安全性確保法案」と共に、平成 26 年に成立することが見込まれている。この「再生医療等製品」については、従来の化学合成医薬品やバイオ医薬品とは、原材料及び最終製品の特性、利用法、対象疾患、対象患者数などの性質が大きく異なっており、品質・有効性・安全性の確保の上で、従来の規制をそのまま適用することが困難な場合が多く、製品の性質に応じた規制が開発現場から望まれている。そこで、現行の「生物由来原料基準」を見直し、新たに再生医療等製品向けに特化した「再生医療等製品原料基準」の策定に向けて、『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討ワーキンググループ〔代表：佐藤陽治博士（国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部）〕による検討が行われた。この「再生医療等製品」の中には、遺伝子治療製品も含まれることになったため、遺伝子治療の観点から考慮すべき点に関して、日本遺伝子治療学会の理事並びに会員を対象としたアンケート調査を行った。

## B. 研究方法

再生医療製品（細胞・組織加工医薬品等）や遺伝子治療製品（遺伝子治療薬）の場合、他の生物製品において実施されるような高度な精製やウイルス等感染因子の不活化・除去の過程を製造工程中に組み込むことは困難である。したがって、再生医療等製品の品質・安全性確保の観点から最終製品への感染因子の混入を防止するためには、製造工程の入り口の段階にある原料・材料及び原材料の選択と適格性評価が重要である。

そこで、遺伝子治療製品の場合を想定して、日本遺伝子治療学会（JSGT）の理事及び会員を対象としてアンケート調査を行った。尚、本調査では、再生医療や遺伝子治療などの目的に関わらず、細胞培養などを行う際に用いている試薬について、臨床応用する時の一般的な考え方という意味合いでの回答を依頼した。

（倫理面への配慮）

本研究は、上述のような内容のアンケート調査であり、倫理的な問題が生ずることはない。

## C. 研究結果

JSGT の理事及び会員を対象とした上記アンケートにおいて、主だったものとして、以下のようなコメントが寄せられた。

・「再生医療等製品用人血漿分画製剤総則」において、再生医療等製品の製造工程で用いる人血漿分画製剤が製造販売承認を取得した医薬品である場合には、当該人血漿分画製剤が血漿分画製剤総則（生物由来原料基準 第 2「血液製剤総則」の 2）に適合していることが自明であることから、本総則を適用しなくてもよいのではないか。また、さらに言えば、製造販売承認を取得した医薬品又は再生医療等製品を再生医療等製品の製造工程で用いる場合には、再生医療等製品用生物由来原料基準を適用しなくてもよいのではないか。

・「再生医療等製品用人由来原料基準」の規定(5)（以下参照）に相当する規定を、「再生医療等製品用動物由来原料基準」にも追加すべきではないか。

<参照>

(5) 再生医療等製品については、治療上の効果が当該原材料を用いることによるリスクを上回る場合その他必要な場合において、(1)から(4)のいずれかに適合しない原材料をやむを得ず使用する場合は、その妥当性について、薬事法に基づく製品の製造販売の承認の際に交付される承認書に記載することとする。

・「国際的な考え方とのハーモナイゼーションを取る」といった一文の追記は考えられないか？即ち、Early-phase clinical trials において使用される再生医療用治験薬の製造時の原料は、承認薬（製品）と同じレベルの品質を求めなくてもよい（Late-phase clinical trials では、承認薬と同じ品質の原料を必要とすることは受け入れるが）。

・生物由来原料基準は承認申請時に要求される条件ではあるものの、開発途中で同基準への不

適合が判明して原材料を変更するような事態を避けるためには、開発初期から同基準への適合性を確認した上で製造方法を確立する必要がある。すなわち、再生医療等製品に同様の基準を適用することは、治験の開始前までに原材料供給元(多くの場合は海外企業)からの情報収集、契約交渉などに長い期間を要することとなり、再生医療等製品を早期に実用化するという薬事法改正のコンセプトに反する規制となってしまうことが想定される。

- ・生物由来原料基準は日本特有の規制であり、欧米の原材料に関する規制に比べてはるかに高いハードルとなっており、再生医療等製品に同様の基準を適用することは国際的な開発競争において不利な条件となることが容易に想定される。

- ・生物由来原料基準は、本来それ自身が直接体内に投与される場合に適用される。再生医療製品にもそういう製品はある(特に、同種=1人のドナー由来の細胞が多くの人に投与される)が、加工工程でのみ使用される原料については別途基準を考えるべきではないか。そして、加工工程で使用される生物由来原料については、その使用量、除去率(除去方法)、そして、当然、対象患者の重篤度、国内外での使用状況を考慮して、基準の適用範囲を判断できるようにしてほしい。

- ・再生医療において、Early-phase clinical trials のデザインに関する考え方を示してほしい。

参考：Guidance for Industry (draft guidance), Considerations for the Design for early-phase clinical trials of cellular and gene therapy products. July 2013.

- ・感染症に関するドナースクリーニングの検査項目および検査方法が「それらの利用の目的に応じ」「最新の知見に照らして適切なもの」とあるのに合わせて、「ヒト(同種)由来細胞や組織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について」(薬食発第0912006号、平成20年9月12日付医薬食品局長通知；以下、同種指針)の検査項目の記載を見直してほしい。同種指針によればHBV、HCV、HIV、HTLV及びパ

ルボウイルス B19 の検査が必須とされているが、造血幹細胞移植やドナーリンパ球輸注においてはパルボウイルス B19 の検査を行わないことが常識である

- ・基準に適合の可否に関する情報入手は、治験依頼者だけでなく、規制当局の協力(申請資料、マスターファイルの情報の確認等)を得られる状況の中で、進めて欲しい。

- ・原案記載「反芻動物に由来する原材料(乳を除く)を再生医療等製品に用いる場合には当該反芻動物の原産国は次に掲げる国でなければならない。」に対して、修正希望案として、「反芻動物に由来する原材料(乳及び血清を除く)を再生医療等製品に用いる場合には当該反芻動物の原産国は次に掲げる国でなければならない。」として欲しい。その理由は、EMAガイドラインにおける臓器別リスク分類では、「リスクなし」のレベルに乳と血清が含まれているためである。

#### D. 考察

平成25年11月の国会で、「薬事法」が「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」として改正されたことに伴い、遺伝子治療製品(遺伝子治療薬)は再生医療製品(細胞・組織加工医薬品等)と共に、医薬品からも医療機器からも独立した第3のカテゴリー「再生医療等製品」として分類されることになった。この「再生医療等製品」については、新しい法律の下での治験により有効性の推定と安全性の確認が行われれば、条件及び期限付きで製造販売承認を得ることができるようになるなど、その実用化が円滑に進むようになることを目指したものである。この回のJSGT理事及び会員を対象としたアンケート調査で、現場サイドでは様々な要望があることが分かった。特に、遺伝子治療の臨床試験の場合は、対象患者数が限定されることから、従来の化学合成医薬品やバイオ医薬品と同様の対応をすることは現実的には困難であり、合理的な考え方に基づいた対応が必要である。アンケート調査結果の内容については、継続的な検討課題としていくことが望まれる。

## E. 結論

「再生医療等製品」の中に遺伝子治療製品（遺伝子治療薬）が含まれることになったため、遺伝子治療の観点から考慮すべき点に関して、JSGT の理事並びに会員を対象としたアンケート調査を行った。様々なコメントが寄せられ、今後、引き続き対応策について検討が必要であると考えられた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Mimuro, J., Mizukami, H., Shima, M., Matsushita, T., Taki, M., Muto, S., Higasa, S., Sakai, M., Ohmori, T., Madoiwa, S., Ozawa, K., and Sakata, Y.: The prevalence of neutralizing antibodies against adeno-associated virus capsids is reduced in young Japanese individuals. *J. Med. Virol.* (in press)
- 2) Kashiwakura, Y., Ohmori, T., Mimuro, J., Madoiwa, S., Inoue, M., Hasegawa, M., Ozawa, K., and Sakata, Y.: Production of functional coagulation factor VIII from iPSCs using a lentiviral vector. *Haemophilia* 20: e40-44, 2014.
- 3) Uehara, T., Kanazawa, T., Mizukami, H., Uchibori, R., Tsukahara, T., Urabe, M., Kume, A., Misawa, K., Carey, T. E., Suzuki, M., Ichimura, K., and Ozawa, K.: Novel anti-tumor mechanism of galanin receptor type 2 in head and neck squamous cell carcinoma cells. *Cancer Sci* 105: 72-80, 2014.
- 4) Hata, K., Mizukami, H., Sadakane, O., Watakabe, A., Ohtsuka, M., Takaji, M., Kinoshita, M., Isa, T., Ozawa, K., Yamamori, T.: DNA methylation and methyl-binding proteins control differential gene expression in distinct cortical areas of macaque monkey. *J. Neurosci.* 33(50): 19704-19714, 2013.
- 5) Mimuro, J., Mizukami, H., Hishikawa, S., Ikemoto, T., Ishiwata, A., Sakata, A., Ohmori, T., Madoiwa, S., Ono, F., Ozawa, K., and Sakata, Y.: Minimizing the inhibitory effect of neutralizing antibody for efficient gene expression in the liver with adeno-associated virus 8 vectors. *Mol Ther* 21: 318-323, 2013.
- 6) Miyata, S., Urabe, M., Gomi, A., Nagai, M., Yamaguchi, T., Tsukahara, T., Mizukami, H., Kume, A., Ozawa, K., and Watanabe, E.: An R132H mutation in isocitrate dehydrogenase 1 enhances p21 expression and inhibits phosphorylation of retinoblastoma protein in glioma cells. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 53: 645-654, 2013.
- 7) Shimada, M., Abe, S., Takahashi, T., Shiozaki, K., Okuda, M., Mizukami, H., Klinman, D. M., Ozawa, K., and Okuda, K.: Prophylaxis and treatment of Alzheimer's disease by delivery of an adeno-associated virus encoding a monoclonal antibody targeting the amyloid Beta protein. *PLoS One* 8: e57606, 2013.
- 8) Takahashi, K., Mizukami, H., Saga, Y., Takei, Y., Urabe, M., Kume, A., Machida, S., Fujiwara, H., Suzuki, M., and Ozawa, K.: Suppression of lymph node and lung metastases of endometrial cancer by muscle-mediated expression of soluble vascular endothelial growth factor receptor-3. *Cancer Sci* 104: 1107-1111, 2013.
- 9) Tsukahara, T., Ohmine, K., Yamamoto, C., Uchibori, R., Ido, H., Teruya, T., Urabe, M., Mizukami, H., Kume, A., Nakamura, M., Mineno, J., Takesako, K., Riviere, I., Sadelain, M., Brentjens, R., and Ozawa, K.: CD19 target-engineered T-cells accumulate at tumor lesions in human B-cell lymphoma xenograft mouse models. *Biochem Biophys Res Commun* 438: 84-89, 2013.
- 10) Yan, Y., Miyamoto, Y., Nitta, A., Muramatsu, S., Ozawa, K., Yamada, K., and Nabeshima, T.: Intrastriatal gene delivery of GDNF persistently attenuates methamphetamine self-administration and relapse in mice. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 16(7): 1559-1567, 2013.
- 11) Muroi, K., Miyamura, K., Ohashi, K., Murata, M., Eto, T., Kobayashi, N., Taniguchi, S., Imamura, M., Ando, K., Kato, S., Mori, T., Teshima, T., Mori, M., and Ozawa, K.: Unrelated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a phase I/II study. *Int. J. Hematol.* 98(2): 206-213, 2013.
- 12) Yasumoto, A., Madoiwa, S., Kashiwakura, Y., Ishiwata, A., Ohmori, T., Mizukami, H., Ozawa, K., Sakata, Y., and Mimuro, J.: Overexpression of factor VII ameliorates bleeding diathesis of factor VIII-deficient mice with inhibitors. *Thromb. Res.* 131(5): 444-449, 2013.
- 13) Uchibori, R., Tsukahara, T., Mizuguchi, H., Saga, Y., Urabe, M., Mizukami, H., Kume, A., and Ozawa, K.: NF-kappa B

activity regulates mesenchymal stem cell accumulation at tumor sites. *Cancer Res* 73: 364-372, 2013.

2. 学会発表

- 1) Urabe, M., Miyata, S., Tominaga, T., Tshukahara, T., Mizukami, H., Kume, A., Ozawa, K.: Generation of transgenic mice with human AAVS1 sequence. The 19<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy, Jul. 4-6, 2013, Okayama . (Abstracts p147)
- 2) Urabe, M., Miyata, S., Tominaga, T., Tshukahara, T., Mizukami, H., Kume, A., Ozawa, K.: Gene targeting in iPS cells derived from AAVS1-transgenic mice. 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月11-13日, 札幌. (臨床血液 第54巻 9号 p432)
- 3) Urabe, M., Miyata, S., Tominaga, T., Tshukahara, T., Mizukami, H., Kume, A., Ozawa, K.: Generation of transgenic mice bearing human AAVS1 site, a safe harbor for gene insertion. 第36回日本分子生物学会年会2013年12月3-6日, 神戸.
- 4) Mizukami, H., Mimuro, J., Hishikawa, S., Ikemoto, T., Uchibori, R., Tsukahara, T., Urabe, M., Kume, A., Sakata, A., Ohmori, T., Madoiwa, S., Sakata, Y., Ozawa, K.: Precise evaluation of NAb status against adeno-associated viral vectors and an approach toward managing its inhibitory effect. The 16<sup>th</sup> Annual meeting, American Society for Gene and Cell Therapy, Salt Lake City, UA, May 15-18, 2013.
- 5) Mizukami, H., Mimuro, J., Hishikawa, S., Ikemoto, T., Uchibori, R., Tsukahara, T., Urabe, M., Kume, A., Sakata, A., Ohmori, T., Madoiwa, S., Sakata, Y., Ozawa, K.: Accurate measurement of NAb status against AAV vector capsids and an approach toward managing its inhibitory effect. The 21<sup>st</sup> Annual meeting, European Society of Gene and Cell Therapy, Madrid, Spain, October 25-28, 2013.

H. 知的所有権の出願・取得状況

(予定を含む)

特になし

厚生労働科学研究補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

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（その1）

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<sup>1)</sup>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)」<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 (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)」<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>。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」<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（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」にはなりえないが、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一  
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:	全般 ◆A: 修正了解

<p>「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のので、</p> <p>「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><b>[最終対応]</b></p> <p>◆研究班コメント</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</p>
--	--

<p>のとおり修正する。</p> <p>第1章 総則 第1 目的</p> <p>◆Q：冒頭で定義しているので、冗長な部分を以下のように削除</p> <p>「本指針は、<del>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。</del>」</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><b>[最終対応]</b></p> <p>◆研究班コメントを採用する。</p>	<p>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。</p> <p>第1章 総則 第1 目的</p> <p>◆A：修正了解</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</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</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>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</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</p>
--	---	--	--

<p>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><b>[最終対応]</b></p> <p>◆研究班コメントのとおりとする。</p>	<p>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</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><b>[最終対応]</b></p> <p>◆研究班コメントのとおりとする。</p>	<p>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>「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</p>
---	--	--	---

	<p>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。</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><b>5 記録の作成及び保管方法</b> ◆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</p>	<p><b>5 記録の作成及び保管方法</b> ◆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</p>

<p>している。</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>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><b>第 2 製造工程</b> <b>2 製造方法</b> (4) ヒト iPS (様) 細胞株の樹立</p>	<p><b>第 2 製造工程</b> <b>2 製造方法</b> (4) ヒト iPS (様) 細胞株の樹立</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>◆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</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><b>[最終対応]</b></p> <p>◆研究班コメントのとおりとする。</p> <p>◆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。</p> <p>「。(注：細胞特性</p>	<p>(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種のも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&amp;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。</p> <p>「検討に際しては、検体の量的制</p>	<p>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><b>[最終対応]</b></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) エピジェネティックス (DNA メチル</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。」</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 等で</p>
---	--	---	--

<p>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>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>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</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>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. 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—
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