

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。

5. 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な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。

6. 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。

- 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

#### 2 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境界もあり、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312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

② 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針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針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。

(8) 細胞の培養を行う場合

③ 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。

④ 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。特に繰り返して使用す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

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。
- (9) 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。

(10) 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。

(11) 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。

- ⑦ 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
- ⑧ 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
- ⑨ 導入タンパク質の細胞への導入方法
- ⑩ 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
- ⑪ 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
- ⑫ 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でよい（注：要検討）。

### (12) 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。

- ④ 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
- ⑤ 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
- ⑥ 目的薬剤等による細胞処理の方法

### (13) 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。

### (14) 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、貯方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:バンダ)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

2. 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

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 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）。

#### 5.6 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。

#### 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には、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)
- E. 健康危機情報**  
なし
- F. 参考文献及び資料**
1. 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）
- G. 研究発表**
1. 論文発表
- 1) Okajiwara, M., Aoi, T., Okita, K., Takahashi, R., Inoue, H., Takayama, N., Endo, H., Eto, K., Toguchida, J., Uemoto, S., and Yamanaka, S. Donor-dependent variations in hepatic differentiation from

- human-induced pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* *in press.*
- 2) ○ Nakamura, T., Nakagawa, M., Ichisaka, T., Shiota, A., and Yamanaka, S. Essential roles of ECAT15-2/Dppa2 in functional lung development. *Mol Cell Biol.* *in press.*
  - 3) ○ Maekawa, M., Yamaguchi, K., Nakamura, T., Shibukawa, R., Kodanaka, I., Ichisaka, T., Kawamura, Y., Mochizuki, H., Goshima, N., and Yamanaka, S. Direct reprogramming of somatic cells is promoted by maternal transcription factor Glis1. *Nature* 474, 225-229.
  - 4) ○ Iwabuchi, K., Yamakawa, T., Sato, Y., Ichisaka, T., Takahashi, K., Okita, K., and Yamanaka, S. ECAT11/L1td1 is enriched in ESCs and rapidly activated during iPSC generation, but it is dispensable for the pluripotency. *PLoS ONE* 6, e20461.
  - 5) ○ Okita, K., Matsumura, Y., Sato, Y., Okada, A., Morizane, A., Okamoto, S., Hong, H., Nakagawa, M., Tanabe, K., Tezuka, K., Shibata, T., Kunisada, T., Takahashi, M., Takahashi, J., Saji, H., and Yamanaka, S. A more efficient method to generate integration-free human iPS cells. *Nature Method* 8, 409-412

H. 知的財産権の出願・登録状況  
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2）

再生医療用同種 iPS 細胞ストックのドナー適格性判断とインフォームドコンセントについて

研究分担者 京都大学 iPS 細胞研究所長 教授 山中 伸弥

はじめに

我々は、ヒト人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells: iPS 細胞) を用いた細胞・組織移植治療を実現化すべく、研究を進めている。ヒト iPS 細胞は、ヒト体細胞にウイルスベクター(1)やプラスミドベクター(2, 3)などを用いて遺伝子を導入する方法を用いて誘導される多能性幹細胞である。iPS 細胞は、形態、自己複製能、多分化能および遺伝子発現プロファイルなどから胚性幹細胞 (Embryonic stem cells: ES 細胞) に極めて類似しているが、樹立が非常に困難な ES 細胞と異なり、手順に従えば、基本的にあらゆるドナーの体細胞から作製できるという大きなメリットを有する。このため、(1) iPS 細胞由来分化細胞を用いた薬物の毒性/有効性評価試験系の開発、(2) 疾患特異的 iPS 細胞の病態解明や創薬への応用、(3) 細胞移植治療用ソースとしての利用、などの幅広い医療分野への貢献が期待されている。特に、細胞移植治療用ソースとしての利用は、ES 細胞の持つ倫理的問題 (ヒトの胚を滅失して作製する) と免疫学的問題 (樹立された ES 細胞株が数株のみであり HLA 型の適合性が担保出来ない) を回避できることから、極めて大きな期待がもたれている。

iPS 細胞を用いた細胞移植医療を移植免疫の観点からみると、自分の iPS 細胞由来の目的細胞を自分に移植するといった、自家移植が最も望ましい。しかし、自家移植にもいくつかの問題がある。例えば、1) iPS 細胞の樹立及び品質評価と目的細胞への分化に1年近くかかるので、疾病・創傷の発生後に速やかに細胞移植を行わないと効果が期待できない場合、発生後に iPS 細胞を作製開始しても間に合わない、2) 患者が遺伝疾患を持っている場合、作製した iPS 細胞も同じ遺伝子変異を持つので、細胞レベルでの遺伝子治療が必要になる、3) すべての人に自家移植用の iPS 細胞を作製するのは、コスト面から不可能である、といった理由である。このため、HLA 適合ドナーからの同種 (他家) 移植を選択肢に入れる必要がある。

iPS 細胞由来分化細胞が同種 (他家) 移植後に十分に生着し機能を発揮するためには、患者/ドナー間 HLA 完全一致が理想的である。その場合、骨髄バンクやさい帯血バンクのように HLA ドナーからの細胞供与をうけたストックの整備が必要となるが、骨髄やさい帯血とは異なり iPS 細胞の製造および品質管理には多くの時間とコストがかかるため、実現性に乏しい。そこで京都大学 iPS 細胞研究所では、HLA-A, -B, -DR の3座にお

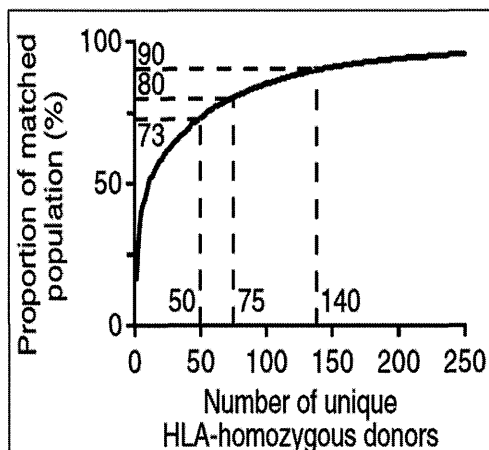
いてホモ接合体のドナー（国民の約2%）から樹立した複数のiPS細胞株を樹立し、将来の細胞移植医療に利用可能な医療用iPS細胞ストックを確立することを計画している。日本人で高頻度に見られるHLAハプロタイプをホモ接合体として持つドナー（HLAホモ接合体ドナー：表1）からiPS細胞を樹立すると、このiPS細胞由来の細胞は同じハプロタイプを持つヘテロ接合体レシピエントにも拒絶のリスクが少なく移植できる。HLA（3座）ホモ・ドナー由来のiPS細胞を50株樹立し、ストックとして供給できれば、国民の7割へ3座一致により拒絶反応のリスクを低減した移植が可能と試算される（図1）（3）。

iPS細胞を用いた同種移植に必要なiPS細胞ストックを確立するに当たって、ドナーのリクルートに必要なインフォームドコンセントの内容と、ドナー選択基準を設定した。本報告書では、これらの要点について報告する。

表1. 日本人HLAハプロタイプ頻度（出典：HLA研究所  
<http://www.hla.or.jp/haplo/haplodl.php?lang=ja>）

順位	A	B	DRB1	ABR	ハプロタイプ頻度
1	*24:02	*52:01	*18:02	*24:02*52:01*18:02	8.275%
2	*33:03	*44:03	*13:02	*33:03*44:03*13:02	4.248%
3	*24:02	*07:02	*01:01	*24:02*07:02*01:01	3.769%
4	*24:02	*54:01	*04:05	*24:02*54:01*04:05	2.695%
5	*02:07	*46:01	*08:03	*02:07*46:01*08:03	1.940%
6	*11:01	*15:01	*04:06	*11:01*15:01*04:06	1.391%
7	*24:02	*59:01	*04:05	*24:02*59:01*04:05	1.097%
8	*11:01	*54:01	*04:05	*11:01*54:01*04:05	0.995%
9	*24:02	*40:06	*09:01	*24:02*40:06*09:01	0.857%
10	*26:01	*40:02	*09:01	*26:01*40:02*09:01	0.797%

図1. HLAホモ接合体（HLA-A,B,DRB1）ドナー数と日本人における人口カバー率の関連（文献3より引用）。

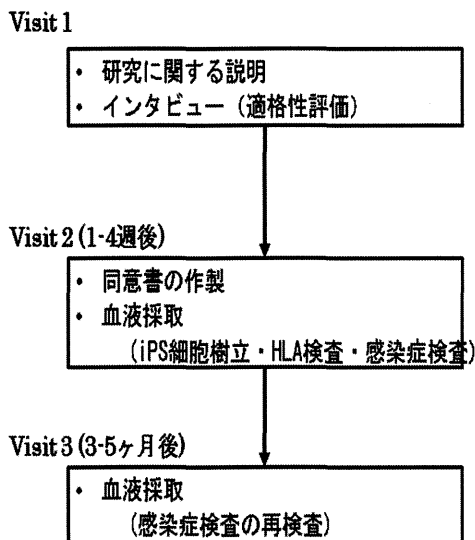


#### 指針・法令との整合性について

日本ではヒトへの細胞移植治療の trial には、「治験」と「臨床研究」という2種類の経路が存在するので、両者に適合するようにドナー適格性基準を作製している。重要なことは、iPS細胞ストックそのものは最終産物でないで、直接ヒトに投与されるわけではなく、従ってストックそれ自体ではどちらの申請も行うことができないということである。そのため、本プロジェクトでは、最終分化細胞を用いる研究者・医師がどちらの手段も執れるように、両者をカバーするように、研究計画を立案し、関係省庁と相談の上、ドナー選択基準を定めている。則っている指針は「ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する指針（平成22年11月1日全部改正版）」、「生物由来原料基準」「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」である。ドナーの問診内容については、生物由来原料基準に基づいて実際ヒトに使用されている、日本赤十字社の献血ドナーに対する問診票を元に作製している。幾つかの日本の指針では、ウィンドウピリオドによる偽陰性を避けるため、試料採取数ヶ月後に再度感染症検査を行うよう求めているため、本プロ

プロジェクトでもこれに従って、感染症の再検査を行う(図2)。

図2. ドナー受診の流れ



### 医療用 HLA ホモ iPS 細胞ストックのドナー適格性判定

医療用 HLA ホモ iPS 細胞ストック作製プロジェクト(以下、本プロジェクト)では、最終的に、向こう 10 年間で 100 種類程度の HLA ホモ接合体ドナーから iPS 細胞を樹立することを考えており、これで日本人人口の約 90% をカバーする。これを単純な公募で行った場合、上位 10 種まで行うのに 10 万人以上のスクリーニングが必要と推定され、物理的/金銭的なコストの面から非現実的である。そのため、何らかの目的で既に HLA 型を検査し、ハプロタイプが判明している方の情報を得、これらのドナー候補者のうち HLA ホモ接合体である方を対象として、研究への自由意思での参加をお願いする。現在までに、京都大学医学部医の倫理委員会で、このような HLA 検査済みのドナー候補者からの iPS 細胞ストック樹立に関する研究計画が承認されている。また、iPS 細胞の樹立及び品質評価の詳

細については現在検討中である。

ドナー(候補者)の受診の流れを図2に示す。ドナー適格性判定は以下の基準に従って行う。

#### 選択基準

以下の基準をすべて満たす方を対象者とする。性別・人種は限定しない。

- 同意取得時の年齢が 20 歳以上。
- 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、対象者本人の自由意思による文書同意が得られる人(代諾者を必要とするような方は対象としない)。
- HLA 検査において、A, B, DR の少なくとも三座についてホモ接合体であること。

#### 除外基準

以下のいずれかに該当する方は対象者から除外する。ただし、これらの項目については、各種法制・指針の改定等があった場合など、必要に応じて検査項目を追加・変更する場合があります。

■ 下記の感染症については、問診及び血液検査を行い、陽性例については、除外する。血清学的検査については、ウィンドウピリオドによる偽陰性を避けるため、試料採取数ヶ月後に感染症の再検査を行う(図2)。

- B 型肝炎(HBV) (HBs 抗原陽性例、HBV-DNA PCR 陽性例)
- C 型肝炎(HCV) (HCV 抗体陽性例、HCV-RNA PCR 陽性例)
- ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症 (HIV-1 抗体及び HIV-2 抗体陽性例、HIV-1-RNA PCR 陽性例)
- 成人 T 細胞白血病ウイルス感染症(HTLV) (HTLV1 抗体陽性例、HTLV-1 プロウイルス DNA PCR 陽性例)
- パルボウイルス B19 感染症 (パルボウイルス B19-IgM 陽性例、パルボウイルス B19DNA PCR 陽性例)



- 梅毒（TP）（STS 陽性例、TPHA 陽性例）

■下記については、問診により、既往歴・現病歴がある場合は除外する。

- 梅毒、クラミジア感染症、淋病、結核、マラリア、パペシア症、シャーガス病、リーシュマニア症、アフリカトリパノソーマ症等の細菌による感染症
- 悪性腫瘍
- 伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症、脳卒中、てんかん
- その他、iPS 細胞ストックの作製・使用に支障をきたしうる遺伝性の重篤な疾患を有すると判断される場合

■その他

- 妊娠中・授乳中あるいは妊娠の可能性のある女性
- その他、研究責任医師がドナーとして不適当と判断した人

インフォームドコンセントの詳細について

ドナー候補者への説明、インフォームドコンセントの取得及び試料採取は京都大学医学部附属病院で行う。対象者への説明、同意取得、試料採取などは、原則として京都大学医学部附属病院・iPS 細胞臨床開発部 iPS 細胞外来で行う。説明文書及び同意書を含む研究計画書は、京都大学医学部医の倫理委員会で承認を受けている。なお、以下の事項については、今後の法令・指針の改正や、国際的な議論により見直す可能性がある。

本プロジェクトでは、研究担当者のみが説明と同意取得を行うことによって、同意が強要されることを避け、対象者の匿名性と任意性を担保するため、研究に対

して利害関係の無いリサーチコーディネーターが説明と同意取得の補助、及び個人情報管理者の監督下での個人情報取り扱いに当たる。リサーチコーディネーターは、対象者に対して本研究の内容等を十分に説明する。ドナー候補者には、本研究への参加の可否を充分考慮していただく必要があることから、説明後一旦帰宅していただき、考慮期間を置いた後、日を改めて再度来院していただき、同意を取得する。

個人情報は、個人情報管理者によって厳密に管理される。

インフォームドコンセントの内容  
説明文書・同意書には、以下の項目を含む。

- 1) 研究の目的
- 2) 倫理委員会における審査について
- 3) 対象者の選択基準について
- 4) 研究期間
- 5) 医療用 iPS 細胞ストックについて
  - iPS 細胞ストックとは
  - iPS 細胞ストックの配布先
  - 研究への利用
  - 治療への利用
- 6) 具体的な手順
- 7) 研究に協力することによる利益と不利益
- 8) 提供に際しての危険や負担
  - 組織（血液や皮膚など）の採取の危険性
  - 個人情報が漏えいする危険性
  - その他の負担
- 9) 遺伝子解析について
- 10) 同意の任意性と同意撤回の期限
- 11) 検査結果の取り扱い
- 12) 検体の取扱方針
- 13) 研究の進捗と成果の公表
- 14) 知的財産権などの取り扱い
- 15) 研究組織と資金源
- 16) 問い合わせ先など

以下、個別の項目のうち幾つかについて

詳細を記述する。

#### 同意撤回について

同意撤回は文書を持って行う。医療用 iPS 細胞ストックを作製し、移植医療への利用が開始された後でも撤回は可能である。この場合、医療用 iPS 細胞ストックを含む、当該ドナー由来の全ての細胞と付随情報は破棄される。ただし、実際に特定のレシピエントへの細胞治療へ用いることが決まった後は、当該レシピエントに対する治療への影響が大きいことから、当該レシピエントへの治療については細胞の使用を中止することはできない、としている。また、医療用 iPS 細胞ストックを用いて製品化した場合、その製品については同意撤回はできない、としている。

#### 禁止事項について

多能性幹細胞から生殖細胞や胚を作製することについては、倫理的な議論が継続して行われている。iPS 細胞から生殖細胞を作製し、これを同種移植（もしくはヒト個体の作製）に用いることは考えにくいと、本プロジェクトでは医療用同種 iPS 細胞ストックから生殖細胞を作製することは行わないとしている。またこれに関連して、現行のヒト ES 細胞の使用に関する指針第 6 条における禁止行為の規定を準用し、医療用同種ヒト iPS 細胞ストックを用いた研究について、以下の行為を行わないものと定めている。

- 1) ヒト iPS 細胞を使用して作製した胚の人又は動物の胎内への移植その他の方法によりヒト iPS 細胞から個体を作製すること。
- 2) ヒト胚へヒト iPS 細胞を導入すること。
- 3) ヒト胎児へヒト iPS 細胞を導入すること。

#### 知的財産権及び所有権について

ドナー候補者への説明として、このプロ

ジェクトを含む一連の研究より知的財産権等が生じる場合、その権利は京都大学が管理し、本研究に参加した対象者には帰属しないこととしている。また、樹立した iPS 細胞の所有権についても、京都大学に帰属することとしている。

#### 研究・治療への利用

このプロジェクトの目的は、多くの日本人をカバーする医療用の iPS 細胞ストックを作ることであるが、最終的には、配布先の機関で iPS 細胞を目的の細胞・組織へ分化させ、移植治療に用いることを想定している。このような場合、当該の機関で国が指針などで定める手続きに則って研究計画が申請される必要があるが、個々の計画についてドナーに再同意を得ることはしない旨説明している。また、分化細胞が医薬品などの製品として販売される場合があること、そのような場合にドナーが利益を得ることはない、と説明している。なお、対象者の死後も、生前の明示的な意思が存在せず、当該細胞を用いた移植医療の計画が存在する場合は、細胞の利用は継続される。

#### おわりに

免疫拒絶の観点からは、同種移植よりは自家移植の方が望ましく、iPS 細胞を用いた細胞移植治療においても、同様の考え方がありうる。しかし、現状の技術では、iPS 細胞の株毎に質のばらつきが生じるため、1 株の品質管理・保証には大きなコストや時間を要する。一方、iPS 細胞はほぼ無限の自己複製能を有する。従って、できるだけ汎用性の高い株を樹立し、徹底した品質管理のもと供給できる体制を構築することが現実的な方策である。この観点からも、オーダーメイドで iPS 細胞を作製し、品質管理を行うより、HLA ホモ接合体ドナー由来の医療用 iPS 細胞ストックを作製し、厳密な品質管理を行う方が望ましいと考えられる。

近い将来、様々な細胞を医療用 iPS 細胞ストックから分化誘導し、実際に細胞移植に用いることになるだろう。多能性幹細胞からの分化誘導法とそれを細胞治療に用いる戦略は驚異的な速度で発展しており、多くの傷病に対する再生医療が提供される日も遠くないと想像される。医療用 iPS 細胞ストックのドナーは、すなわち全ての iPS 細胞由来細胞移植治療のドナーとなり得るため、その適格性判断とインフォームドコンセント取得には相当の配慮が要求される。幹細胞医療を巡る規制や倫理、あるいは社会的情勢は刻々と変化しており、適切に対応しながら、ドナーの人権に配慮しつつ、ドナー選択を進めることが肝要である。

#### 謝辞

以下の皆様方に深謝いたします。京都大学 iPS 細胞研究所 高須直子さん、金子新先生、沖田圭介先生、中川誠人先生、高橋和利先生、星野利彦先生、阿曾沼慎司先生、松永亜佑美さん、東健太郎さん。京都大学発達小児科学 平家俊男先生。京都大学肝胆膵・移植外科/小児外科

上本伸二先生。

#### 文献

1. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131(5):861-72.
2. Okita K, Yamakawa T, Matsumura Y, Sato Y, Amano N, Watanabe A, et al. An efficient nonviral method to generate integration-free human-induced pluripotent stem cells from cord blood and peripheral blood cells. *Stem cells*. 2013;31(3):458-66.
3. Okita K, Matsumura Y, Sato Y, Okada A, Morizane A, Okamoto S, et al. A more efficient method to generate integration-free human iPS cells. *Nature methods*. 2011;8(5):409-12.

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（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－

研究分担者 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 教授 大和 雅之

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。

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な留意事項、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。

この方向性を受けて、平成21年度の研究活動として、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）」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）を作成した。また、平成20年9月に通知されたヒト同種由来細胞・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）」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（同種）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