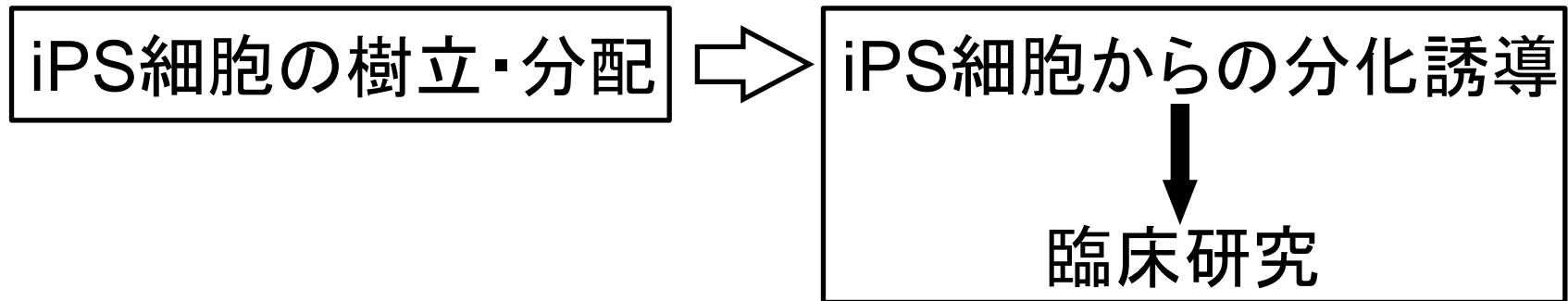


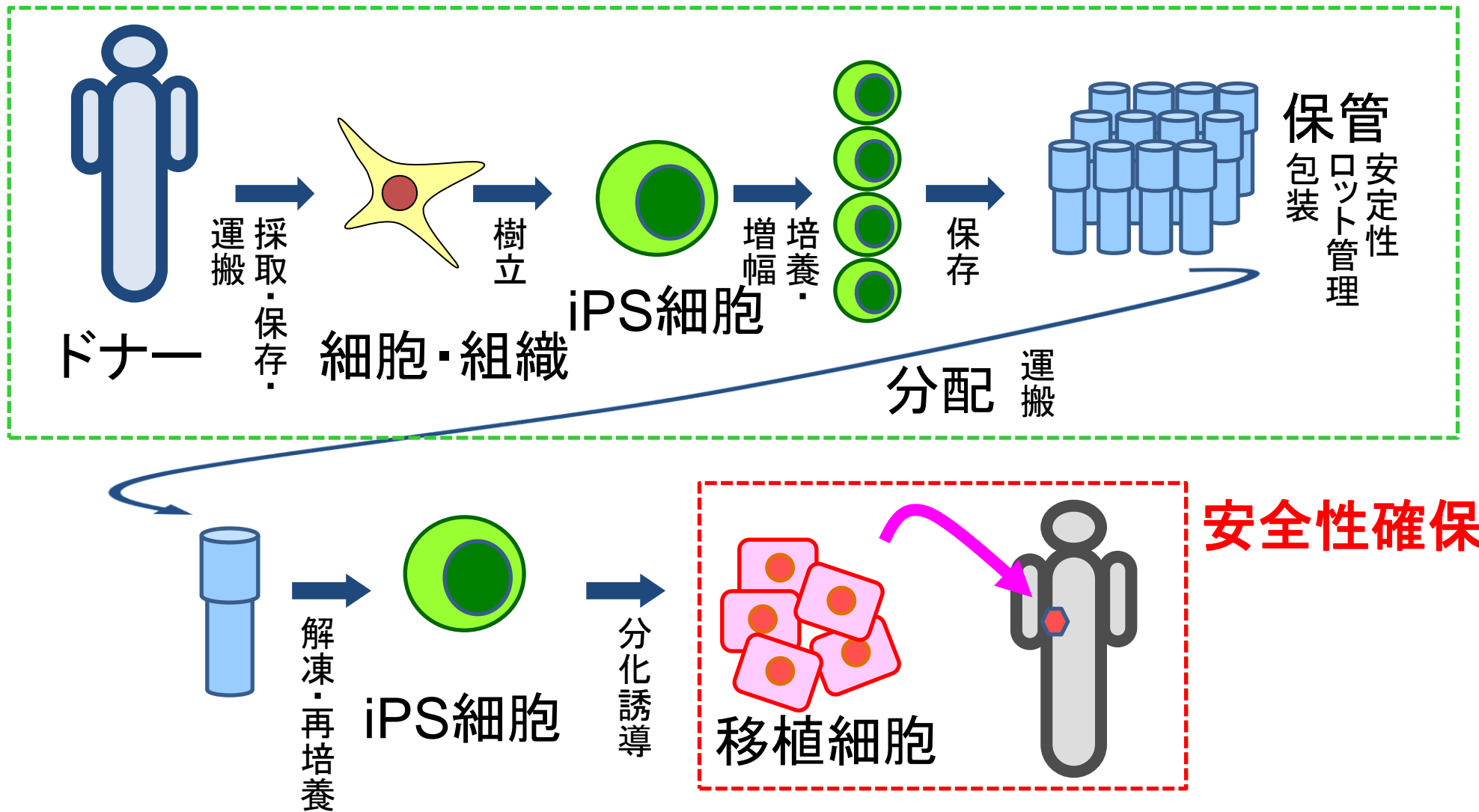
ヒトiPS細胞に係る医学・生物学的安全性について



上記スキームの適切な実施のために。

2012/7/24 第20回 ヒト幹見直し委員会
京都大学iPS細胞研究所 青井貴之

iPS細胞の位置づけと本議論の範囲



分化細胞の移植又は投与を受ける被験者の安全性確保の為に、iPS細胞の樹立・分配の段階でとるべき対策はいかなるものか？

医学・生物学的「安全性確保」の点からみた 懸念事項とその要因には如何なるものがあるか？

懸念事項	要因
感染	既知 未知
造腫瘍性	ドナー細胞への感染 調整工程での混入
未分化細胞 残存による その他	ゲノムの異常(?) ドナー由来/調整工程で生じるもの エピゲノムの異常(?) 不十分・不適切な分化(?)
目的外の細胞の生着	導入因子の残存
目的外部位への生着	不適切な投与/移植法
目的外物質の混入	原材料中に存在 調整工程での混入

- その中で、iPS細胞の樹立・分配の段階における対策が有用と考えられるものは何か？

iPS細胞を用いる細胞移植治療の安全性上の特徴

- 懸念事項の内、細胞の生物学的振る舞いに関するものの多くは、その原因や発生機構が現時点では明らかではない。
- 細胞には極めて多くの“情報“が含まれ、測定可能な”性質”も多い。
- しかし、それら性質の内何が“品質”*の指標となるかについては、多くが明らかになっていない。
- 特性評価の技術は進歩を続けており、将来にはより多くの情報を得る事ができるようになる。
- iPS細胞は高い増殖能を持っており、臨床研究に用いるものと同等と考えられるサンプルを充分量確保することが比較的容易であり、細胞の凍結による長期保存も可能。

*「品質」:意図した用途への“適切さ“のこと。あるいは、製品等において、性質の組み合わせが、“要求事項を満たす程度”のこと

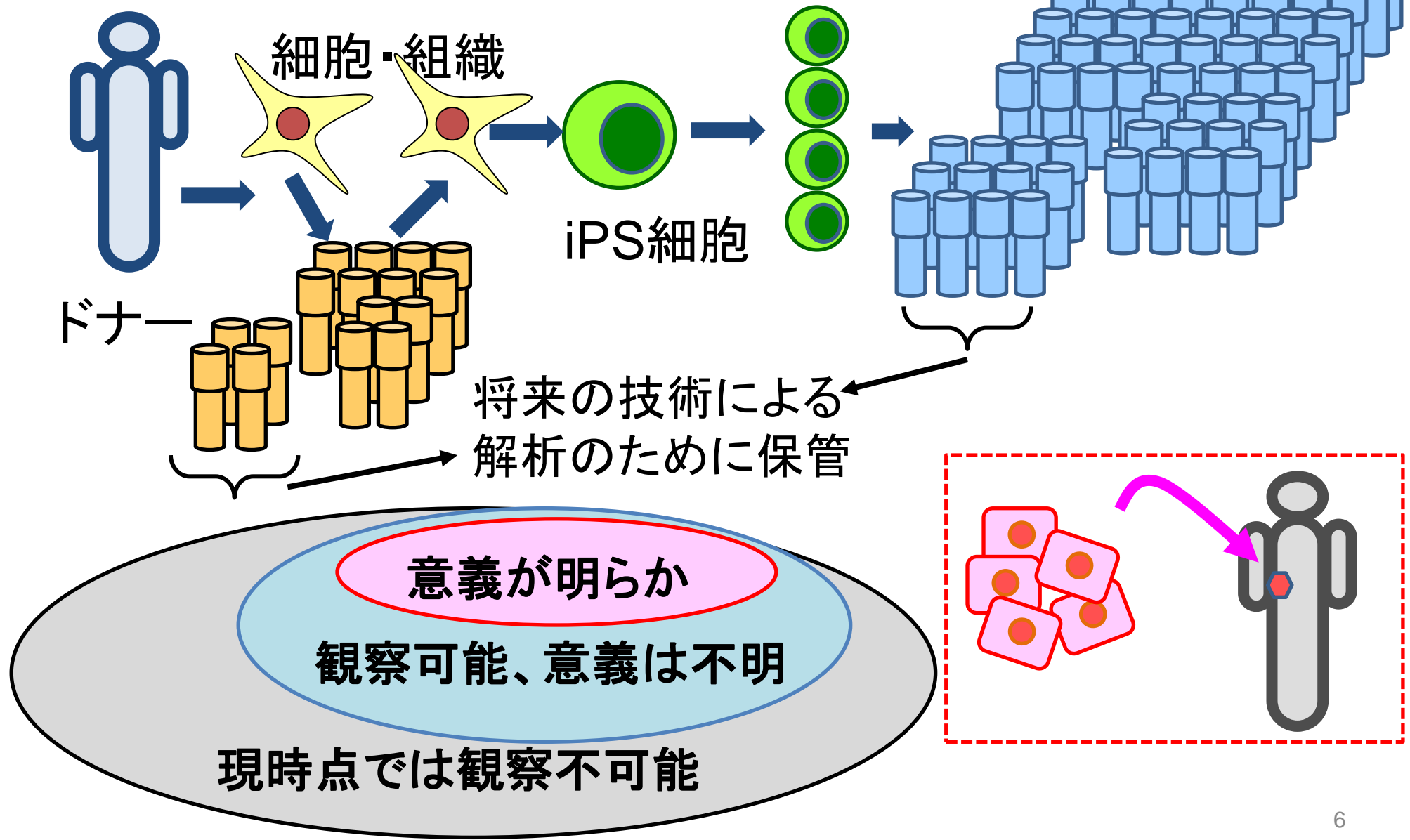
iPS細胞を用いる細胞移植治療の安全性上確保のために

- ①出荷規格の他にも、十分な“情報”を記録しておくこと
(試験結果だけでなく、解析方法の詳細や“生データ”
の保管)
- ②将来の技術による特性評価に備えて、サンプルの
保管を系統的に行うこと
- ③将来、移植後の臨床情報の蓄積と照らし合わせて、
当該治療の安全性確保に①②を十分に活用するこ
とができるような管理体制を構築し維持すること。

「トレーサビリティ」の確保

どの時点で、何が起こったのか？が、
後に振り返って明らかにできるようにしておく。

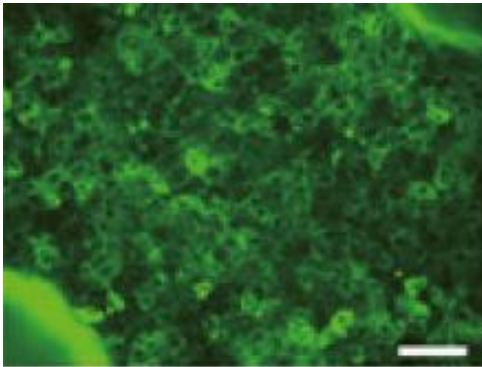
ドナー、細胞に含まれる“情報”の再生医療における意義を明らかにしてゆくためのシステムを



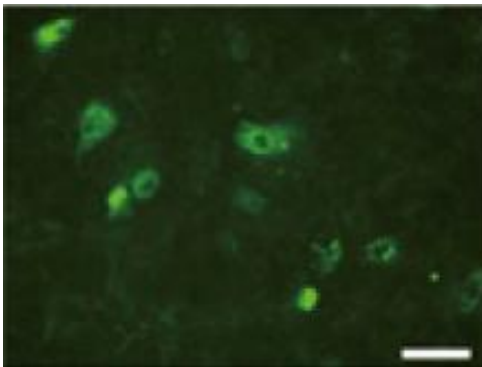
(参考) ヒトiPS細胞からの肝分化特性と
マイクロアレイによる遺伝子発現評価(未分化状態)

肝分化誘導後の
アルブミンに対する免疫染色

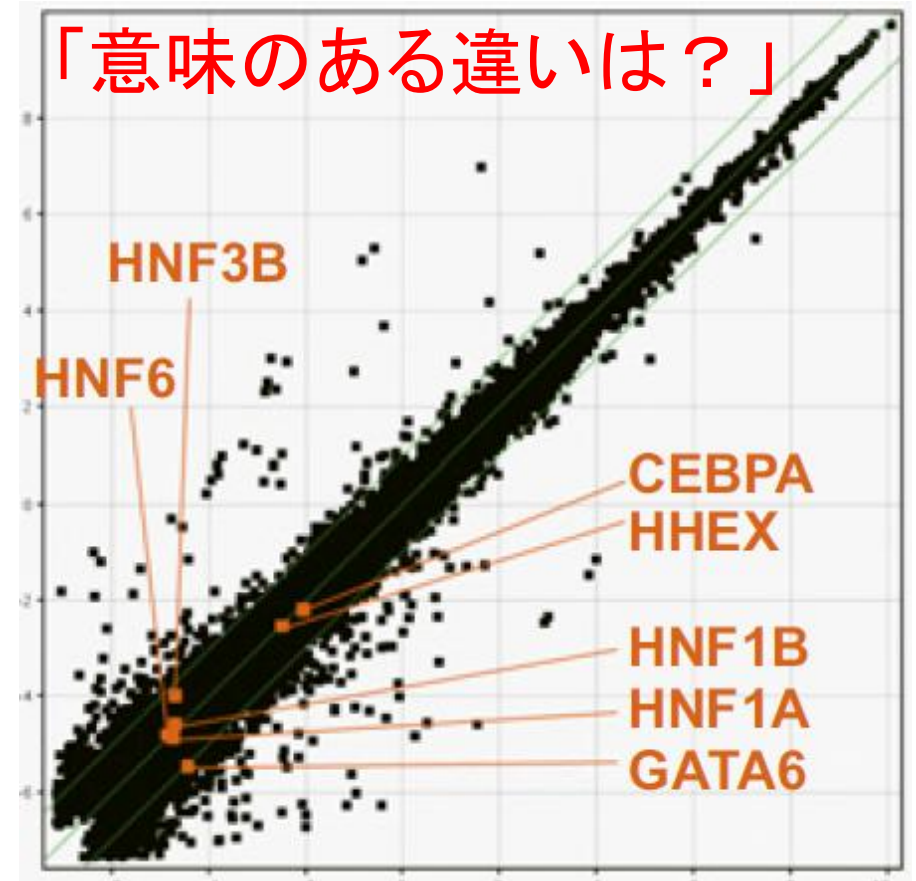
iPS細胞株A



iPS細胞株B



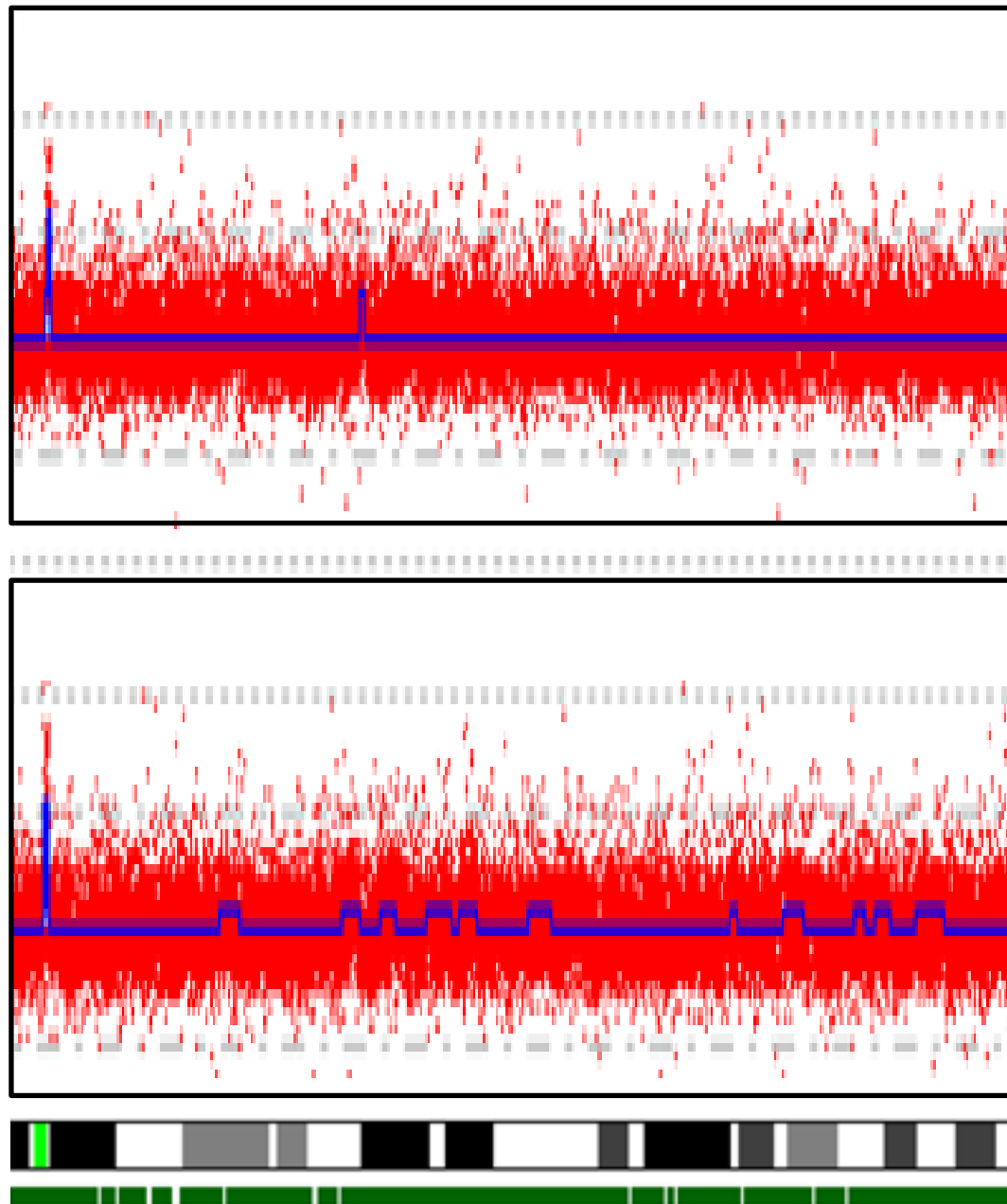
肝分化能低いiPS細胞株B



肝分化能高いiPS細胞株A

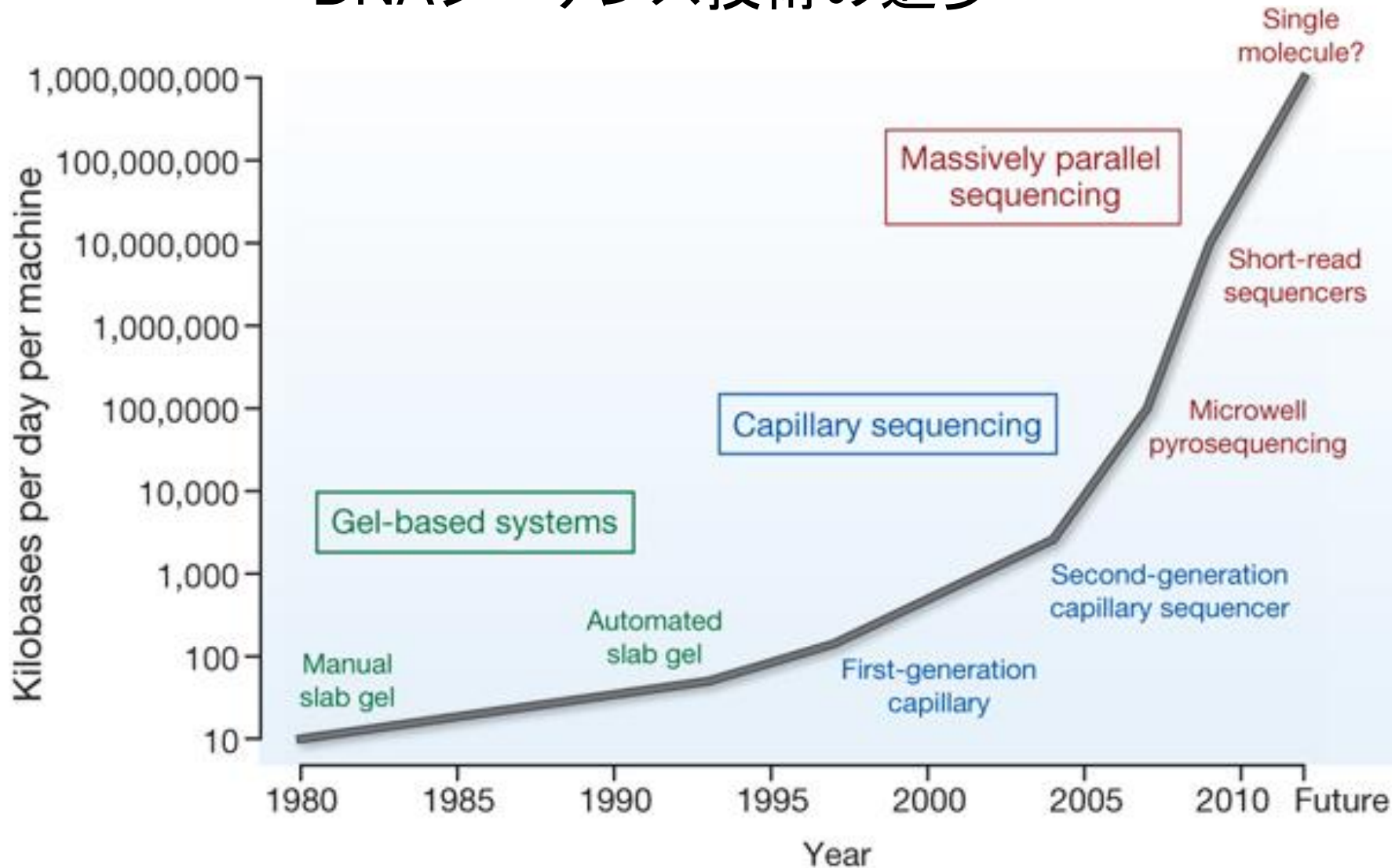
(参考) SNPアレイによるゲノムのコピー数変化検出

右図は同一の生データを、同一のアルゴリズムで解析したもののだが、解析時のパラメーターの一部のみを変えたもの。下図では、上図でコピー数増加として検出されていない多くの部位が検出されている。



(参考)

DNAシーケンス技術の進歩



MR Stratton *et al. Nature* **458**, 719-724 (2009)

臨床研究に用いるiPS細胞の樹立・分配において 求められる主な事項

原材料 ドナー（選択基準、適格性、IC、情報管理）
細胞・組織（採取実施機関、方法、運搬、保管）
その他の原材料（とくに生物由来原材料に留意、
トレーサビリティの確保）

調整工程 ロット構成の有無と内容
原材料の受け入れ試験
製造方法
環境（施設、管理体制）
調整段階における特性解析と検体保管

品質管理 品質管理の方法（ロット構成の内容など）
試験方法（項目、解析方法、判定基準）
安定性（保存・運搬・再培養）

ドナーに関する事項 選択基準、適格性

ドナースクリーニングの内容:

- 下記と整合する内容を行う。
 - 「ヒト(同種)iPS細胞(様)細胞加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針(案)
 - 「厚生労働省告示210号生物由来原料基準
人細胞組織製品原料基準(3)(4)」
- iPS細胞の場合、調整工程に多くの時間を要するため、ウィンドウピリオドをまたいだ再検により、偽陰性の可能性を低減することが出可能
- ドナースクリーニングによる感染の否定を行う事が好ましいが、その一部あるいは全部を行うことができない場合にはその理由を記載した上で、調整工程のいずれの段階で、感染の危険性を排除するかを明らかにする。

ドナーに関する事項 選択基準、適格性

ドナースクリーニング結果の解釈、判定 情報管理

- ドナースクリーニングによって得られた情報から、ドナーとしての適格性を判断する基準を明らかにする。
- 既往歴や家族歴など、ドナーの除外基準とするに足る根拠には乏しいものの、将来的にiPS細胞を用いた治療の安全性と関わりがある可能性が考えられる情報もできる限り、得ておくべきである。
- これら詳細な情報を匿名化後の細胞・組織に付随させることは、個人が特定される可能性が高いため好ましくない。
⇒ドナーの個人情報保護が確保され、かつ、ドナーに関する情報が有効に活用されるための管理体制を整備すること。

ドナーに関する事項

インフォームド・コンセントの範囲について

- 現在の技術では、臨床用iPS細胞をつくるのには多くの時間や費用を要する。
- また、別個に作られたiPS細胞株間の同等性を検証する方法は確立していない。
- したがって、臨床研究を経て、将来的に治験や医薬品・医療機器の製造販売へと開発が進む際には、臨床研究に用いたのと同じiPS細胞株を用いることが再生医療の開発の迅速な推進のためには好ましい。



将来的な商業利用の可能性も含めて、IC取得時点では未確定な内容に関するしてもICに含んでおくべきか？

あるいは、段階的な同意取得（再連絡の上での説明および再同意取得）を可とするか？（開発が途中まで進んでいるということがドナーへの圧力になる可能性は？）

調整工程

ロット構成について

- 現在の技術では、樹立・分配がなされるiPS細胞についてはロット構成がなされることが想定される。

原材料の受け入れについて

- 試験項目と判定基準を定めること
- 血清等、生物由来原料については、その一部を保管しておくこと

環境

- 調整の各段階において、実施される環境について明らかにするとともに、最終的に分配されるiPS細胞の品質確保という視点から、各調整段階における環境の妥当性について説明すること。

調整工程

特性解析と検体保管について

- 調整工程において、最終的に分配されることになるiPS細胞株の選抜等のために行われる特性解析について、その項目と方法の詳細、判定基準の有無と基準値およびその妥当性について明らかにすること。(マイクロアレイ等の網羅的方法においては、データ解析のアルゴリズムや用いられるリファレンスサンプルあるいはコントロールサンプル(正常対照、陽性対照)について明示すること)
- 将来新たに可能となる技術による特性解析に供するために、調整の各段階における検体の保存を行い、この内容と管理体制について明らかにすること。

品質管理

品質管理の方法

- ロットの内容、ロット内の均一性に関するデータを示すこと。

試験方法

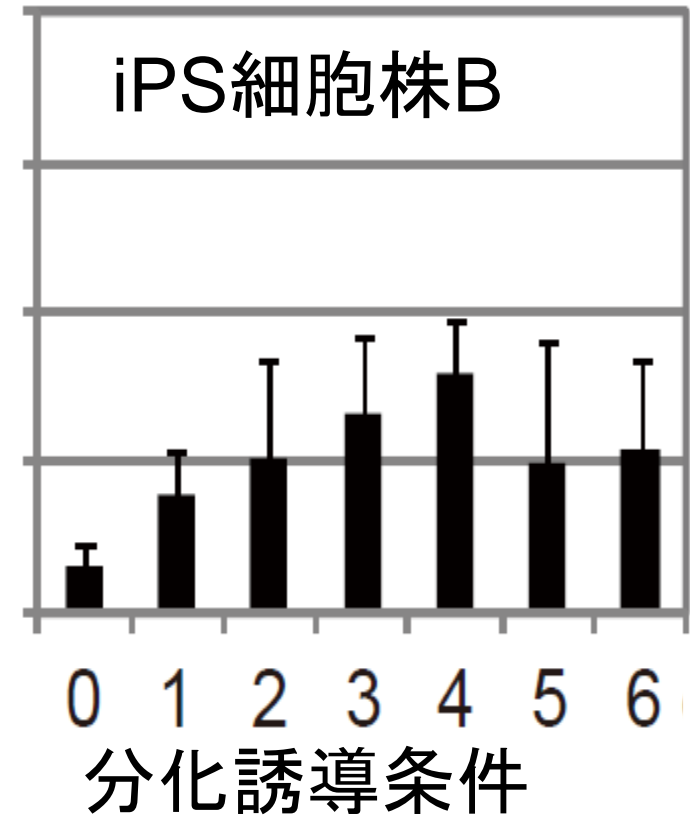
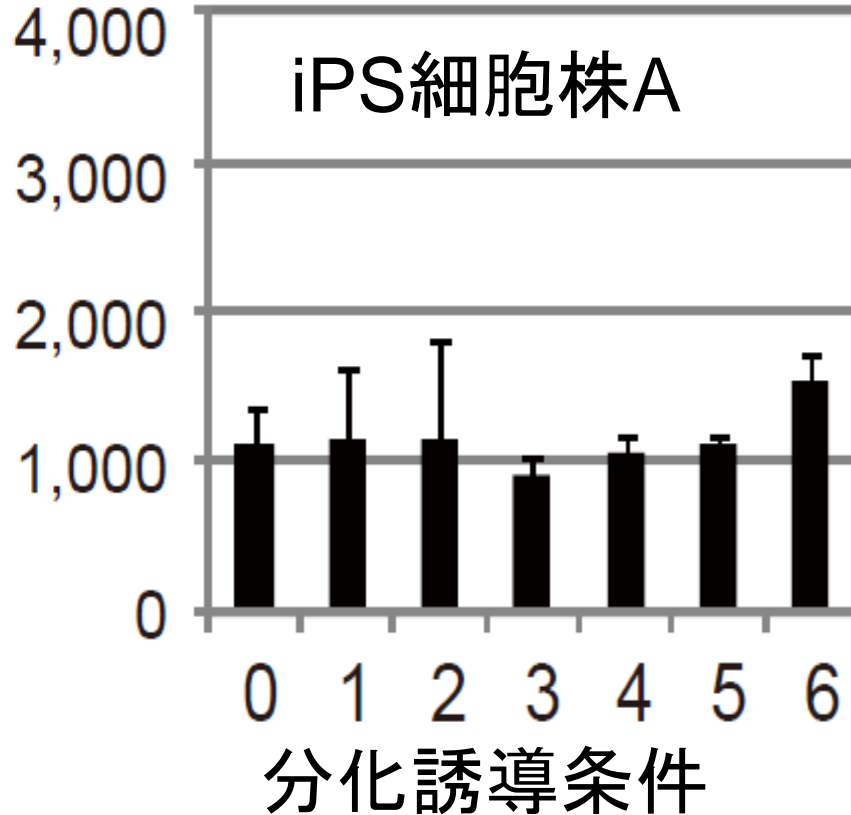
- 無菌、マイコプラズマ、エンドキシン、ウイルス
- 細胞数・生存率
- 形態学的特徴、生化学的指標、免疫学的指標、その他適切な遺伝型あるいは表現型のうち、重要細胞特性指標を定める(例:多能性幹細胞マーカー遺伝子(OCT3/4,NANOGなど)や表面抗原(SSEA-3,-4など)、増殖速度、HLA型)
- 導入因子残存については重大な関心事項なので必須
- 分化特性については、「iPS細胞」として扱うのがふさわしい細胞であることを3胚葉系への分化誘導によって示すことは意味がある。特定の細胞への分化特性については、参考情報のみ(同一株でも分化誘導法が変われば、成績が変わる)

(参考)

ヒトiPS細胞からの肝分化誘導

(ng/ml/24h)

アルブミン分泌量



条件が変われば、分化誘導の成績も変わる場合がある。
「条件0」では株A > 株Bだが、「条件4」では株A < 株B

品質管理

安定性

- 保存・運搬について、方法とその根拠となるデータを示すこと。この際、保存・運搬後に再培養を行った際の細胞の特性に関する検討を行うこと。
- 保存安定性について定期的な検査を実施しても、調整から実際に使用されるまでの期間を試験までの期間が超えることはない。従って、保存期間よりもむしろ、運搬の距離や時間を、実際の臨床研究に供されると考えられるよりも大きく設定した検討や、実際の使用における想定を超えた培養期間あるいは継代数での特性解析が行われるべきである。