

ヒト iPS 細胞の品質及び安全性確保について（案）

iPS 細胞を用いる細胞治療の安全性に関する問題にはいくつかの特徴がある。まず、細胞治療における懸念事項の内、細胞の生物学的振る舞いに関するもの、すなわち、造腫瘍性や目的外の細胞の生着、あるいは、目的外部位への生着等の多くは、その原因や発生機構が現時点では明らかではない。

また、細胞には、無生物の治療薬等と比較して極めて多くの“情報“が含まれ、現時点で細胞の特性として測定可能なものも多い。しかし、それらの特性の内の何が“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、将来には細胞に関するより多くの情報を得ることができるようになると考えられる。

一方、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である。このことも品質管理を考える上で重要な特徴といえる。

そこで、現在、開発途上にある iPS 細胞を用いる細胞移植治療の安全性確保およびその向上のために、①出荷規格の他にも、充分な“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、が重要である。言い換えれば、「トレーサビリティの確保」すなわち、どの時点で何が起こったのかを、技術の進歩や知見の蓄積を踏まえて、後に振り返り、明らかに出来るようにしておくことが最も肝要であり当該医療の発展のために有効な方法であるといえる。

このような基本的理解のもと、ヒト iPS 細胞の品質及び安全性確保について案を提示する。

第1章 総則

第1 目的

本指針は、臨床研究に用いることができるヒト iPS 細胞の樹立および分配を行うにあたって必要な基本的要件を定めるものである。

第2 定義

本指針における用語の定義は下記のとおりとする。

- 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 「調製」とは、細胞・組織に対して、最小限の操作、人為的な増殖・脱分化・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変操作、非細胞成分との組合せ又は遺伝子工学的改変操作、保管・分配のための包装等を施すことをいう。

<細則>

最小限の操作とは、組織の分離、組織の細切、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の分離・単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等

3 「表現型」とは、ある一定の環境条件のもとで、ある遺伝子型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。

4 「HLA タイピング」とは、ヒトの主要組織適合性抗原系である HLA (ヒト白血球抗原) のタイプを特定することをいう。

5 「ドナー」とは、臨床研究に用いることができるヒト iPS 細胞の原料となる細胞・組織を提供するヒトをいう。

6 「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。

7 「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 調製方法

調製方法について、以下の事項に留意し、必要な情報を明らかにすること。これらの情報等は、樹立・分配がなされた iPS 細胞を用いる臨床研究における最終調製物の品質および安全性等の確保に資するものである。しかし、品質・安全性等の確保は、臨床研究の実施に至る過程の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適うことが最も肝要である。したがって、下記の措置や情報の一部を省略することは可能であるが、その場合は iPS 細胞の分配にあたって、これを用いる臨床研究を実施する研究者等が最終調製物までの間に補完すべき内容を明示すべきである。

第1 原材料および製造関連物質

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が望ましい。

(2) 原材料となる細胞・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が望ましい。

これらの検討結果から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。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するのが妥当であろう。

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年3月29日（平成16年12月28日全部改正、平成20年12月1日一部改正）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」に従うことが望ましい。

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が望ましい。

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が望ましい。

- ・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

感染症に関する検査は、偽陰性や検査後原材料となる細胞・組織の採取まで間におこる感染の可能性を低減するため、検査実施と原材料となる細胞・組織の採取の時期の関係について明らかにするとともに、当該感染症についてのウインドウピリオドを超えた時期に再検を原則として行うことが望ましい。再検を実施しない場合にはその理由を説明することが望ましい。

なお、特定の遺伝的特徴や各種感染症に関する調査等で樹立されたiPS細胞の段階で行

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、iPS細胞の段階での検討に委ねてもよい、とするのが望ましい。

また、ドナーとしての適格性に関わるか否かが現時点では不明であり、上記に挙げられていない事項（例えば、他の疾患の既往歴や家族歴の有無、薬剤の服用状況や服用歴など）についても、将来的にドナーの適格性に関して新たな知見が得られた際にこれを活用することができるよう、可能な範囲で参考情報として記録することが望ましい。

（３） ドナーに関する記録および情報管理

ドナーの個人情報保護がされ、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が望ましい。

①ドナーの個人情報の保護方策について具体的に説明することが望ましい

②原材料となる細胞・組織について、安全性確保上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が望ましい。また、ドナーに関する情報のうち、匿名化後の細胞・組織あるいはそれらから抽出した検体に付随して扱われるものと、ドナーである個人が容易に特定されることを防止するためにドナーの個人情報とともに情報管理者等のみによって扱われるものに分けて明示し、前者については、その妥当性を説明することが望ましい。

（*例えば（Q&Aなどで書く？） ウイルス感染症の確認などは、調製段階における受け入れに際して、匿名化後の検体に付随することが望ましい。一方、詳細な病歴等は個人の特定に繋がるものであるため、ドナーの個人情報とともに情報管理者のみが扱うべきである。）

（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し、採取が適切に行われていることを確認する方法及び確認結果を示すことが望ましい。

（*コメント↑採取機関が研究の途中で新たに増える事も考えられ、その場合に変更手続きを要しないことが好ましい。遠方のドナーなど。）

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が望ましい。

③ ドナーに対する説明及び同意

細胞・組織採取時のドナーに対する説明及び同意の内容を、樹立される iPS 細胞の臨床応用、商業利用も含めて規定することが望ましい。これらについては、将来的にドナーに

再度連絡し、新たに説明を行った上で同意を得ること、すなわち段階的説明・同意取得は不可とする。

上記以外の内容についてドナーに再度連絡し、当初の説明・同意取得の時点では想定していない内容についての新たな説明・同意取得を行う可能性について規定すること。

(*コメント:臨床用 iPS 細胞に関する積極的な同意のないものは不可と明記すべきか? 臍帯血の利用や海外から入ってきた株の使用などの可能性と関連する問題。)

④ 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行われる試験検査の内容、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が望ましい。

⑤ 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が望ましい。

⑥ 採取した細胞・組織の試験検査

採取した細胞・組織について行う試験検査の項目（採取収率、生存率、細胞・組織の特性解析、微生物試験等）と、臨床研究に用いることができるヒト iPS 細胞の原材料として受け入れ、使用するための各項目の基準値について明らかにすることが望ましい。

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が望ましい。

⑧ 採取した細胞・組織の一部保管

製品の製造や治療の成否の検証、患者等が感染症を発症した場合等の原因究明のために、原材料として用いられる細胞・組織の一部や、そこから抽出された DNA や RNA 等、将来的な特性解析に資すると考えられる検体を保管し、その内容と管理の方策について明らかにすること。量的限界等によって保管が不可能な場合にはその理由等を説明することが望ましい。

⑨ 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が望ましい。

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と考えられる。

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が望ましい。なお、この項に記載された技術要件は、iPS 細胞調製の原材料となるヒト体細胞から iPS 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と考えられる。

(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が望ましい。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が望ましい。

②培地成分については、以下の点に留意することが望ましい。

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が望ましい。

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が望ましい。

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が望ましい。

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る行うことが望ましい。

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

保管することが望ましい。

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が望ましい。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、分配される iPS 細胞を含む調製物での残存量とその検出方法について明示すること。なお、抗生物質を使用する場合でも、分配される iPS 細胞を用いる臨床研究における最終調製物までの過程で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。

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が望ましい。

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が望ましい。

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が望ましい。

（２） 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が望ましい。

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が望ましい。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が望ましい。

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でよいと考えられる。

(3)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が望ましい。

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

(4)薬剤等の処理により細胞の初期化、脱分化を行う場合

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

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

(5)物理的方法により細胞の初期化、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、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が望ましい。

(6)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を行う場合は、その方法の詳細を示すことが望ましい。

第2 調製

臨床研究に用いることのできる iPS 細胞として分配されるもの調製に当たっては、調製方法を明確にし、可能な限りその妥当性を検証し、品質の一定性を保持すること。

1 ロットの構成と規定

臨床研究に用いることができるものとして分配される iPS 細胞はロットを構成し、その内容について規定しておくことが望ましい。

2 調製方法

原材料となる細胞・組織や体細胞の受け入れからヒト iPS 細胞株の樹立および増幅を経て分配される調製品に至る調製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が望ましい。

(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、受入の可否の決定のための試験検査の項目と各項目の判定基準、受け入れに際して参考情報として記載される項目について示すことが望ましい。

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が望ましい

(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が望ましい。

(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 細胞を調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が望ましい。

(4) ヒト iPS 細胞の樹立および増幅

臨床研究に用いることができるものとして分配されるヒト iPS 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 細胞株樹立・増幅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、多数の株の中から分配する株を選抜する場合には、選抜の具体的方法について明示し、その科学的妥当性について説明することが望ましい。

(5) 調製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

臨床研究に用いることができるヒト iPS 細胞の調製にあたっては、調製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が望ましい。

(6) 調製が実施される環境

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が望ましい。

(7) 調製工程における検体の保管

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が望ましい。

3 分配される調製物の構成要素となる iPS 細胞の特性解析

分配される調製物の構成要素となる iPS 細胞については、例えば、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が望ましい。

なお、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が望ましい。

その上で、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が望ましい。

4 分配される調製物の形態、包装

最終製品の形態、包装は、調製物の品質を確保できるものでなければならない。

5 調製物の保存及び運搬

中間調製物又は分配される調製物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が望ましい（第3章参照）。

（コメント：恒常性の問題や、方法の変更に関して、“後ろ向き審査”がなされるとの前提にたつと、本指針の取り扱う範囲で問題になる可能性は少ないと考え、それについて言及

しなかった。)

第3 品質管理

1 総論

臨床研究に用いることができるものとして樹立・分配されるヒト iPS の品質管理全体の方策としては、分配される調製物の規格及び試験方法の設定、原材料の品質管理、調製工程の妥当性の検証のほか、中間調製物の品質管理を適正に行うこと等が挙げられる。

臨床研究における品質管理の目的は、iPS 細胞分配を受け、これを用いて実施される臨床研究における最終調製物の品質を確保することにある。この目的を達成するために、分配される iPS 細胞においてとられるべきであると考えられる措置が本指針で示されるものである。

本指針の対象となる iPS 細胞はロットを構成する。したがって各個別調製品ではなく各ロットが品質管理の対象となるので、これを踏まえてそれぞれ適切な規格、試験方法を設定することが望ましい。

(1)細胞数並びに生存率

得られた細胞の数と生存率は、分配される調製物で測定することが望ましい。

(2)確認試験

分配する iPS 細胞の形態学的特徴、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あるいは表現型のうち、重要細胞特性指標を選択して、目的とする細胞であることを確認することが望ましい。(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、STR 等)

(3)細胞の純度試験

目的細胞以外の細胞、異常増殖細胞、形質転換細胞の有無や混入細胞の有無等の細胞の純度について、必要に応じて試験項目、試験方法及び判定基準を示すことが望ましい。

(4) 調製工程由来不純物試験

原材料に存在するか又は調製過程で非細胞成分、培地成分(フィーダー細胞を含む)、資材、試薬等に由来し、調製物中に混入物、残留物、又は新たな生成物、分解物等として存在する可能性があるもので、かつ、品質及び安全性の面からみて望ましくない物質等(例えば、ウシ胎児血清由来のアルブミン、抗生物質等)については、当該物質の除去に関するプロセス評価や当該物質に対する工程内管理試験の結果を考慮してその存在を否定するか、又は適切な試験を設定して存在許容量を規定すること。試験対象物質の選定及び規格値の設定に当たっては、設定の妥当性について明らかにすることが望ましい。

上記措置を行わない場合には、分配された iPS 細胞を用いる臨床研究実施機関において最

最終調製物までの工程でこれを行う必要があるため、行うべき内容について明示することが望ましい。

(6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

調製物の無菌性については、あらかじめ試験的検体を用いて全製造工程を通じて無菌性を確保できることを十分に評価しておく必要がある。分配される調製物について、無菌性(一般細菌及び真菌否定)を試験により示すこと。また、適切なマイコプラズマ否定試験を実施すること。検証された核酸増幅法を用いることでもよい。ロットの代表例による試験を行うことが望ましい。

抗生物質は細胞培養系で極力使用しないことが望まれるが、使用した場合には、無菌試験に影響を及ぼさないよう処置することが望ましい。

(7) エンドトキシン試験

試料中の夾雑物の影響を考慮して試験を実施すること。調製物に対して一定の規格値を設定し、示すことが望ましい。(コメント：設定の根拠が困難？「一回投与量」というものが分配用の iPS 細胞には存在しない。)

(8) ウイルス試験

臨床研究において投与または移植される最終調製物は量的あるいは時間的限界からウイルス試験の十分な実施が不可能な場合も多いと考えられるので、分配される iPS 細胞においてウイルスの存在が否定されることが好ましい。内容や方法については、細胞のバンク化における試験(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」)等を参考にすることが望ましい。

(9) ロット内の均一性

品質試験のうち(1)～(4)については、ロット内の個別調製物の均一性の程度を示すこと。そのために用いた調製物の数と実測値を示したうえで、各試験についてロット全体に関する推定値をしめすことが望ましい。

第3章 臨床研究に用いることができるヒト iPS 細胞の安定性

保存・運搬について、方法(凍結に用いる試薬等、温度管理を含む凍結手順、運搬容器、温度管理を含む運搬手順)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が望ましい。

保存安定性については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を超えることはない。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もの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、凍結保管・解凍の繰り返しをおこなった後の細胞での特性解析を行い、安定して用いることができると考えられる基準について明らかにすることが望ましい。

第4章 iPS 細胞の分配

調製された iPS 細胞の分配について、その手順を定めて文書を作成し、これにもとづく記録を行い保管することが望ましい。

第5章 調製物の保管

将来、新たな技術や知見にもとづく試験に供する可能性に対して、ロットのうち一定の数の調製物およびを保管しておくことが望ましい。その方策について明らかにすることが望ましい。