

V. 参考資料

1. 平成24年9月7日付け薬食発0907第4号厚生労働省医薬食品局長通知「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」
2. 用語集

薬食発0907第4号
平成24年9月7日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長

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

ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件については、平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト（自己）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」の別添及び平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知「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」の別添（以下、「平成20年2指針」という。）により通知したところである。

今般、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は、平成20年2指針に代えて、新たな指針を別添「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」のとおりとりまとめたので、御了知の上、貴管内関係業者等が自己由来iPS細胞又はiPS様細胞を加工した医薬品又は医療機器を開発する際等に参考として利用できるよう周知願いたい。

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

はじめに

1. 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。

2. 薬事戦略相談あるいは治験相談におけるヒト iPS（様）細胞加工医薬品等の治験を開始する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しれないリスク」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、治験開始の場合、その届出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、治験開始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、治験開始に必要な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。

3. 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。

目次

第1章 総則	5
第1 目的	5
第2 定義	5
第2章 製造方法	6
第1 原材料及び製造関連物質	6
1 iPS（様）細胞作成の原材料となるヒト体細胞	6
(1) 生物学的構造・機能の特徴と選択理由	6
(2) ドナーに対する留意点	6
(3) ドナーに関する記録	6
(4) 細胞・組織の採取・保存・運搬	6
2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質	7
(1) 細胞の培養を行う場合	7
(2) 非細胞成分と組み合わせる場合	9
(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合	10
(4) 細胞にタンパク質を導入する場合	10
(5) 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	11
(6) 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	11
(7) コンビネーションにより細胞の分化転換初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合	11
3 ヒト iPS（様）細胞の樹立	11
4 ヒト iPS（様）細胞株の保存及び運搬方法	11
5 記録の作成及び保管方法	12
第2 製造工程	12
1 ロット構成の有無とロットの規定	12
2 製造方法	12
(1) 受入検査	12
(2) 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去	12
(3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等	12
(4) ヒト iPS（様）細胞株の樹立	12
(5) ヒト iPS（様）細胞由来の中間細胞株の樹立	13
(6) 最終製品の構成要素となる細胞の作成	13
(7) 細胞のバンク化	13
(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	13
3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析	13
4 最終製品の形態、包装	14
5 製品の保存及び運搬	14
6 製造方法の恒常性	14

7	製造方法の変更	14
第3章	最終製品の品質管理	14
1	総論	14
2	最終製品の品質管理法	15
(1)	細胞数並びに生存率	15
(2)	確認試験	15
(3)	細胞の純度試験	15
(4)	細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験	15
(5)	製造工程由来不純物試験	16
(6)	無菌試験及びマイコプラズマ否定試験	16
(7)	エンドトキシン試験	16
(8)	ウイルス試験	16
(9)	効能試験	17
(10)	力価試験	17
(11)	力学的適合性試験	17
第3章	ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の安定性	17
第4章	ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の非臨床安全性試験	17
第5章	ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験	19
第6章	ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の体内動態	20
第7章	臨床試験	20

第1章 総則

第1 目的

本指針は、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っては、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恒常性保証は、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・安全性等の確保や品質恒常性保証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

1 iPS（様）細胞作製の原材料となるヒト体細胞

(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、治験開始前には、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。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、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）に従うこと。

(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。

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イルス否定試験等、試験の一部を省略することができる可能性がある。

- 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

最終製品中又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又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、最終製品中又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、最終製品中又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。

(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。

(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

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。

(5) 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

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。

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。

(7) コンビネーションにより細胞の分化転換初期化、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。

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。治験開始前段階にあっては、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（第2章第1の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）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。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

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。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）。

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、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。

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治験開始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。

第3 最終製品の品質管理

1 総論

ヒト iPS（様）細胞加工医薬品等の品質管理全体の方策としては、最終製品の規格及び試験方法の設定、個別患者への適用ごとの原材料の品質管理、製造工程の妥当性

の検証と一定性の維持管理のほか、中間製品の品質管理を適正に行うこと等が挙げられる。

ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等においては目的細胞以外の未分化細胞の混入を否定するための方策が最も重要な要件の一つである。可能な限り中間製品の段階で目的細胞以外の未分化細胞の混入を否定することが望ましい。

最終製品の規格及び試験方法については、対象とする細胞・組織の種類及び性質、製造方法、各製品の臨床使用目的や使用方法、安定性、利用可能な試験法等によって異なると考えられるため、取り扱う細胞・組織によってこれらの違いを十分に考慮して設定すること。また、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理法、中間製品の品質管理等との相互補完関係を考慮に入れて、全体として品質管理の目的が達成されるとの観点から、合理的に規格及び試験方法を設定し、その根拠を示すこと。なお、治験開始前の評価は、治験を実施する製品の品質として問題がないとみなせることを確認することを目的としている。したがって、無菌性やマイコプラズマの否定など必須なものを除き、治験後に臨床試験成績と品質の関係を論ずるために必要な品質特性については、やむを得ない場合は少数の試験的検体の実測値をもとにその変動をしかるべき範囲内に設定する暫定的な規格及び試験方法を設定することで差し支えない。ただし、規格及び試験方法を含む品質管理法は治験の進行とともに充実・整備を図ること。

2 最終製品の品質管理法

最終製品について、以下に示す一般的な品質管理項目及び試験を参考として、必要で適切な規格及び試験方法を設定し、その根拠を明らかにすること。

ロットを構成しない製品を製造する場合は個別製品ごとに、ロットを構成する製品を製造する場合には、通常、各個別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。

(1) 細胞数並びに生存率

得られた細胞の数と生存率は、最終製品又は必要に応じて適切な製造工程の製品で測定すること。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(2) 確認試験

目的とする細胞・組織の形態学的特徴、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。

(3) 細胞の純度試験

目的細胞以外の未分化細胞、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、目的とする細胞・組織の由来、培養条件等の製造工程、中間製品の品質管理等を勘案し、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。なお、治験開始においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験

細胞由来の各種目的外生理活性物質のうち、製品中での存在量如何で患者に安全性上の重大な影響を及ぼす可能性が明らかに想定される場合には、適切な許容量限度試験を設定すること。なお、治験開始においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(5) 製造工程由来不純物試験

原材料に存在するか又は製造過程で非細胞成分、培地成分（フィーダー細胞を含む）、資材、試薬等に由来し、製品中に混入物、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。

なお、治験開始時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

最終製品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。最終製品について、患者に適用する前に無菌性（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。マイコプラズマ否定試験については、検証された核酸増幅法を用いることでもよい。最終製品の無菌試験等の結果が、患者への投与後にしか得られない場合には、投与後に無菌性等が否定された場合の対処方法をあらかじめ設定しておくこと。また、この場合、中間製品で無菌性を試験により示し、最終製品に至る工程の無菌性を厳密に管理する必要がある。また、同一施設・同一工程で以前に他の患者への適用例がある場合には、全例において試験により無菌性が確認されていること。ロットを構成する製品で密封性が保証されている場合には、代表例による試験でよい。適用ごとに試験を実施する必要がある場合で、無菌試験等の結果が、患者への投与後にしか得られない場合には、適用の可否は直近のデータを参考にすることになるが、この場合でも最終製品の無菌試験等は必ず行うこと。

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。

(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。規格値は必ずしも実測値によらず、日本薬局方等で示されている最終製品の1回投与量を基にした安全域を考慮して設定すればよい。また、工程内管理試験として設定することも考えられるが、その場合には、バリデーションの結果を含めて基準等を設定し、その妥当性を説明すること。

(8) ウイルス試験

HBV、HCV、HIV、HTLVにつき、患者の段階で否定し得ず、かつこれらのウイルス

を増殖させる可能性のある細胞の場合には、増殖可能性のあるウイルスについてその存在量に関する試験を実施し、iPS（様）細胞加工医薬品等の投与が患者の不利益にならないことを確認する必要がある。セル・バンクや中間製品においてウイルス否定試験が実施されている場合はこの限りではない。また、製造工程中で生物由来成分を使用する場合には、最終製品で当該成分由来のウイルスについての否定試験の実施を考慮すべき場合もあるかもしれないが、可能な限り、もとの成分段階での試験やプロセス評価で迷入が否定されていることが望ましい。

(9) 効能試験

細胞種、臨床使用目的又は特性等に応じた適切な効能試験の実施を考慮すべき場合もある。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(10) 力価試験

細胞・組織から分泌される特定の生理活性物質の分泌が当該ヒト iPS（様）細胞加工医薬品等の効能又は効果の本質である場合には、その目的としている必要な効果を発揮することを示すために、当該生理活性物質に関する検査項目及び規格を設定すること。遺伝子を導入した場合の発現産物又は細胞から分泌される目的の生成物等について、力価、産生量等の規格を設定すること。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(11) 力学的適合性試験

一定の力学的強度を必要とする製品については、適用部位を考慮した力学的適合性及び耐久性を確認するための規格を設定すること。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

第3章 ヒト iPS（様）細胞加工医薬品等の安定性

製品化したヒト iPS（様）細胞加工医薬品等又は重要なそれらの中間製品について、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製品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製造期間を超える場合や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、製品化後直ちに使用するような場合はこの限りではない。

また、製品化したヒト iPS（様）細胞加工医薬品等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。

第4章 ヒト iPS（様）細胞加工医薬品等の非臨床安全性試験

製品の特性及び適用法から評価が必要と考えられる安全性関連事項について、技術的に可能であれば、科学的合理性のある範囲で、適切な動物を用いた試験又は *in vitro* での試験を実施すること。なお、非細胞成分及び製造工程由来の不純物等については、

可能な限り、動物を用いた試験ではなく理化学的分析法により評価すること。また、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が、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・除去法や不活化法を開発し、活用することにより、混在の可能性を最小限にする努力が求められる。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可能性がある。

ヒト由来の製品を実験動物等で試験して必ずしも意義ある結果が得られるとは限らない。このため、動物由来の製品モデルを作成し適切な実験動物に適用する試験系により試験を行うことで、より有用な知見が得られると考えられる場合には、むしろ、このような試験系を用いることに科学的合理性がある可能性がある。その際は、対象疾患ごとに適切なモデル動物を用いた試験の実施を考慮する（注：例えば神経疾患ならばサル等、循環器疾患ならばブタ・イヌ等が適している場合がある）。ただし、ヒト iPS（様）細胞加工医薬品等を構成する細胞と同一の特徴を有する細胞集団が同一の手法にてヒト以外の動物種からも得られるとは限らず、また同様の培養条件等で同等／同質な製品が製造できるとも限らないことから、このような試験の採用、実施及び評価にあたっては、慎重な事前検討や対応が必要である。ヒト以外の動物種から得た iPS 細胞加工製品を用いて動物実験を行った場合、その外挿可能性を説明すること。場合によっては細胞を用いる試験系も考慮し、このようなアプローチにより試験を行なった際には、その試験系の妥当性について明らかにすること。

以下に、必要に応じて非臨床的に安全性を確認する際の参考にすべき事項及び留意点の例を示す。これらは例示であって、合理性のない試験の実施を求める趣旨ではなく、製品の特性及び臨床適用法等を考慮して、必要かつ適切な試験を実施し、その結果について総合的な観点から評価、考察すること。

- 1 培養期間を超えて培養した細胞について、目的外の形質転換を起こしていないことや目的細胞以外の細胞が異常増殖していないことを明らかにすること。
- 2 必要に応じて細胞・組織が産生する各種サイトカイン、成長因子等の生理活性物質の定量を行い、生体内へ適用したときの影響に関して考察を行うこと。
- 3 製品の適用が患者の正常な細胞又は組織に影響を与える可能性、及びその安全性について検討、考察すること。
- 4 患者への適用により、製品中の細胞や混入する未分化細胞が異所性組織を形成する可能性、及びその安全性について検討、考察すること。その際、製品の種類や特性、投与経路、対象疾患、及び試験系の妥当性等を総合的に勘案すること。
- 5 製品及び導入遺伝子の発現産物等による望ましくない免疫反応が生じる可能性、及びその安全性について検討、考察すること。
- 6 良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性については、製品の種類や特性、投与経路、生着部位、対象疾患、及び試験系の妥当性等を総合的に勘案して考察すること。必要に応じて適切な動物モデル等を利用した検討を行うこと。また、腫瘍形成又はがん化の可能性がある場合には、期待される有効性との関係等を勘案して、使用することの妥当性及び合理性について明らかにすること（注：造腫瘍性試験において最も重

要なのは、最終製品が患者に適用された場合の製品の造腫瘍性を可能な限りの確に評価することである。しかし、十分な細胞数が得られない等の理由により最終製品を構成する細胞を用いることができず、中間製品の細胞を用いて最終製品の造腫瘍性を評価しなければならない場合も想定される。また、動物モデルを使用した造腫瘍性試験においては、細胞の分散や足場への接着、細胞密度、投与部位等の条件が最終製品と必ずしも一致するものではない。さらに、動物の種・系統・免疫状態による感度差もある。これらの事情を総合的に勘案して、最終製品の造腫瘍性を評価する必要がある。また、最終製品の造腫瘍性に起因する患者へのリスクについては、対象疾患を治療することによる患者へのベネフィット等とのバランスを踏まえて合理的に評価すること。)

- 7 製造工程で外来遺伝子の導入が行われ、最新の知見に基づき、最終製品中で機能している場合や残存していると判断された場合には、遺伝子治療用医薬品指針に定めるところに準じて試験を行うこと。ウイルスベクターを使用した場合には増殖性ウイルスがどの程度存在するかを検査するとともに、検査方法が適切であることについても明らかにすること。

また、導入遺伝子及びその産物の性状について調査し、安全性について明らかにすること。細胞については、増殖性の変化、良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性について考察し、明らかにすること。染色体への挿入の可能性があるベクターを用いた場合には、挿入変異による細胞の異常増殖性や造腫瘍性についての評価や臨床適応に当たっての長期フォローアップの必要性を考慮すること。

- 8 動物由来のモデル製品を含めて製品の入手が容易であり、かつ临床上の適用に関連する有用な安全性情報が得られる可能性がある場合には、合理的に設計された一般毒性試験の実施を考慮すること。

なお、一般毒性試験の実施に当たっては、平成元年9月11日付け薬審1第24号厚生省薬務局新医薬品課長・審査課長連名通知「医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」の別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」等を参照すること。

第5章 ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験

- 1 技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、実験動物又は細胞等を用い、適切に設計された試験により、ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の機能発現、作用持続性及び医薬品・医療機器として期待される臨床効果の実現可能性(Proof-of-Concept)を示すこと。
- 2 遺伝子導入細胞にあつては、導入遺伝子からの目的産物の発現効率及び発現の持続性、導入遺伝子の発現産物の生物活性並びに医薬品等として期待される臨床効果の実現可能性(Proof-of-Concept)を示すこと。
- 3 適当な動物由来細胞・組織製品モデル又は疾患モデル動物がある場合には、それを用いて治療効果を検討すること。
- 4 試験開始段階では、当該製品の効力又は性能による治療が他の治療法と比較したときはるかに優れて期待できることが国内外の文献又は知見等により合理的に明らか

にされている場合には、必ずしも詳細な実験的検討は必要とされない。

第6章 ヒト iPS（様）細胞加工医薬品等の体内動態

- 1 製品を構成する細胞・組織及び導入遺伝子の発現産物について、技術的に可能で、かつ、科学的合理性がある範囲で、実験動物での吸収及び分布等の体内動態に関する試験等により、患者等に適用された製品中の細胞・組織の生存期間、効果持続期間を推測し、目的とする効果が十分得られることを明らかにすること（注：体内動態に関する試験等には、例えば組織学的検討、AluPCR法、磁気共鳴画像診断法(MRI)、陽電子放射断層撮影法(PET)、単一光子放射断層撮影法(SPECT)、バイオイメージングなどがある）。
- 2 ヒト iPS（様）細胞加工医薬品等の用法（投与方法）について、動物実験を通してその合理性を明らかとすること。特に、全身投与にあつては投与後の細胞の全身分布を動物実験などから外挿し、有用性の観点から議論すること。（注：投与経路ごとにどこに生着するかは不明であるが、全身投与よりも局所投与が望ましいと想定される。しかし、全身投与であってもその有用性において被投与患者に有益であると合理的に説明が可能である場合には用法として設定可能である。例えば、生着を期待する臓器以外への分布を最低限に抑えることが合理的な投与方法であると想定される。また、異所性生着しても、被投与患者にとって不利益（生体機能への悪影響）が生じない場合は用法として肯定できる可能性がある。異所性分化による不利益とは、例えば当該細胞が心臓に異所性生着して骨形成する場合は想定され、それが不整脈を惹起したような場合である。）
- 3 当該細胞・組織が特定の部位（組織等）に直接適用又は到達して作用する場合には、その局在性を明らかにし、局在性が製品の有効性・安全性に及ぼす影響を考察すること。

第7章 臨床試験

ヒト iPS（様）細胞加工医薬品等の臨床試験を開始する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段階における安全性については、临床上の有用性を勘案して評価されるものであり、ヒト iPS（様）細胞加工医薬品等について予定されている国内の臨床試験計画について以下の項目を踏まえて評価すること。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しれないリスク」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臨床試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。

- 1 対象疾患
- 2 対象とする被験者及び除外すべき被験者の考え方

- 3 ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等及び併用薬の適用を含めた被験者に対して行われる治療内容 (注: 投与・移植した細胞の機能を維持・向上・発揮させるために併用する薬剤が想定される場合、当該薬剤の作用を *in vitro* あるいは *in vivo* で検証すること)。
 - 4 既存の治療法との比較を踏まえた臨床試験実施の妥当性
 - 5 現在得られている情報から想定される製品並びに患者のリスク及びベネフィットを含め、被験者への説明事項の案
- なお、臨床試験は、適切な試験デザイン及びエンドポイントを設定して実施する必要があり、目的とする細胞・組織の由来、対象疾患及び適用方法等を踏まえて適切に計画すること。

あ行

アイシージーぞうえい	ICG造影	ICG:indocyanin angiography	眼底造影検査の1つ。脈絡膜血管の異常を見るのに有効。
アバステン	アバステン	Avastin (bevacizumab)	抗VEGF薬の1つ。結腸癌の治療薬として市販されており、眼科使用は適応外使用だが、認可されている抗VEGF薬の1/100のコストで済むため、世界的に使用されている。AMD以外の新生血管や浮腫にも使用。
いしゅくがた	萎縮型	dry type	加齢黄斑変性(AMD)の1つの型。網膜色素上皮・視細胞・脈絡膜毛細血管板の萎縮を主体とする。急激な視力低下はきたさないが、最終的には読書視力は失う。欧米ではAMDの8-9割を占めるとされているが、我が国では割合は低い。
いちがた/にがた	I型/II型	type1/type2	脈絡膜新生血管の分類。I型は網膜色素上皮(RPE)の下にとどまるもの、II型はRPEを破って、網膜下(RPEの上)に発達したものの。
おうはん	黄斑	macula	網膜の中心部、約2mmを指す。視細胞のうち錐体細胞(Cone)の密度が高く、文字を読んだり色を見分けたりと言った、高度の視力を担っている。キサントフィルを含むため、死体眼では黄色く見えることより命名。
オカルト	オカルトCNV	occult CNV	脈絡膜新生血管(CNV)の分類。網膜色素上皮(RPE)の下にとどまるもので、I型CNVと同義。

か行

かれいおうはんへんせい	加齢黄斑変性	AMD: age-related macular degeneration	50歳以上で黄斑部に変性・新生血管を生じ、中心視力を失う疾患。先進国での高齢者失明原因の第一位。原因は不明。
きょうどきんし	強度近視・高度近視	high myopia	-6diopter以上の近視。眼軸長も27mm以上と延長するため、黄斑を含む後極部に萎縮変性や脈絡膜新生血管を生じることがある。
きょうまく	強膜	sclera	眼球の外壁。いわゆる白目に当たる部分。
クラシック	クラシックCNV	classic CNV	脈絡膜新生血管(CNV)の分類。網膜色素上皮(RPE)の上まで発達したもので、II型CNVと同義。
けいこうがんでぞうえい	蛍光眼底造影	FA(G): fluorescein angiography	眼内の血液の流れを評価する方法。新生血管や血管からの漏出、血流の途絶などが分かる。フルオレゼンを静脈注射して専用のカメラで撮影する。
けっかんないひぞうしょくいんし	血管内皮増殖因子	VEGF:vascular endothelial growth factor	サイトカインの1種で、血管透過性因子として同定された。血管新生や網膜浮腫の発症に主要な役割を担っている。
こうVEGFやく	抗VEGF薬	anti-VEGF	VEGFの作用を抑え、新生血管や網膜浮腫を治療するのに使われている。抗体、アプタマー、可溶性レセプターなどが発売されている。
こうせんりきがくてきりょうほう	光線力学(的)療法	PDT:photodynamic therapy	新生血管の治療法の1つ。光感受性物質(ベルテポルフイン)を静注し、15分待つて新生血管に集積したところに、特定波長の低エネルギーレーザー光を照射。活性酸素を発生させ、新生血管の内皮細胞を傷害する。

さ行

しさいぼう	視細胞	photoreceptor	網膜を構成する細胞の1つ。光受容体と言われ、光エネルギーを電気エネルギーに変換する。神経網膜の最外層に位置し、外節と呼ばれる先端部は、網膜色素上皮に恒常的に貪食され、リニューアルされている。
しょうえきせいはいくり	漿液性剥離	serous retinal detachment	血管からの漿液漏出による網膜剥離。
しょうししゅじゅつ	硝子体手術	vitrectomy	網膜疾患に対する外科的治療法の1つ。硝子体を切除し、出血や増殖膜を取り除き、必要に応じて硝子体をガスに置き換えて網膜を押さえる。
しょうしたい	硝子体	vitreous	眼球の70%近くを占める内容物。透明の卵白様組織で、99%は水、残り1%はコラーゲンなどのタンパク質。若年者で切除しても視機能には大きな影響を及ぼさないようなので、あまり重要な役割はない?(不明)。
しんけいせつさいぼう	神経節細胞	ganglion cell (retinal ...)	網膜を構成する細胞の1つ。神経網膜の最内層に位置し、軸索は神経線維となって視神経を構築し、脳に至る。
しんしゅつがた	滲出型	wet type	加齢黄斑変性(AMD)の1つの型。脈絡膜新生血管(CNV)を有するタイプ。急速に高度な視力低下を呈する。我が国では萎縮型に比べ頻度が高い。
しんせいけっかんばっきょじゅつ	新生血管除去術	CNV removal	硝子体手術により脈絡膜新生血管(CNV)を除去する治療法。小さな網膜切開部から摘出する。病巣部の網膜色素上皮・脈絡膜毛細血管板が同時に除去されてしまうため、術後暗点となることが問題。
ぞうしょくせいしょうしたい...	増殖性硝子体網膜症	PVR:proliferative vitreoretinopathy	網膜剥離がこじれた状態。網膜の前後面に増殖組織が生じ、網膜を剥離させ、治療は困難となる。

た行

ちゅうしんか	中心窩	fovea	網膜の中心で、黄斑の中心でもある、直径約0.35mmの部分。組織学的にくぼんでいる。錐体細胞の密度が高く、視力を出している部分である。
ドルーゼン	ドルーゼン	drusen	網膜色素上皮の下に蓄積した老廃物。脂質とタンパク質を主体とする多形成物質。ソフトとハードに分類され、ソフト・ドルーゼンが加齢黄斑変性の前駆病変とされている。

は行

ひかりかんしょうだんそうけい	光干渉断層計	OCT:optical coherence tomography	生体網膜を断層面で観察できる検査。脈絡膜新生血管(CNV)、網膜剥離などの検出に優れる。
ひかりぎょうこじゅつ	光凝固(術)	PC:photocoagulation	レーザー照射により網膜や脈絡膜新生血管(CNV)を熱凝固する治療法。瘢痕化を生じる。

ブルッフまく	ブルッフ膜	Bruch membrane	網膜色素上皮と脈絡膜毛細血管板の間に位置する膜状組織。両者の基底膜などで構成され、バリアの役割も果たしている。加齢黄斑変性の病巣となる部位であり、ドルーゼンの蓄積、CNVの発達する部位として重要。
ぼりーぶようみゃくらまく…	ポリープ様脈絡膜血管症	PCV: polypoidal choroidal vasculopathy	広義の加齢黄斑変性の一型。脈絡膜血管のポリープ形成や透過性亢進を主体とし、網膜色素上皮剥離、脈絡膜新生血管(CNV)を生じ、視力低下を来す。大出血を起こすことも多い。欧米に比べ、アジアで発生頻度が高い。

ま行

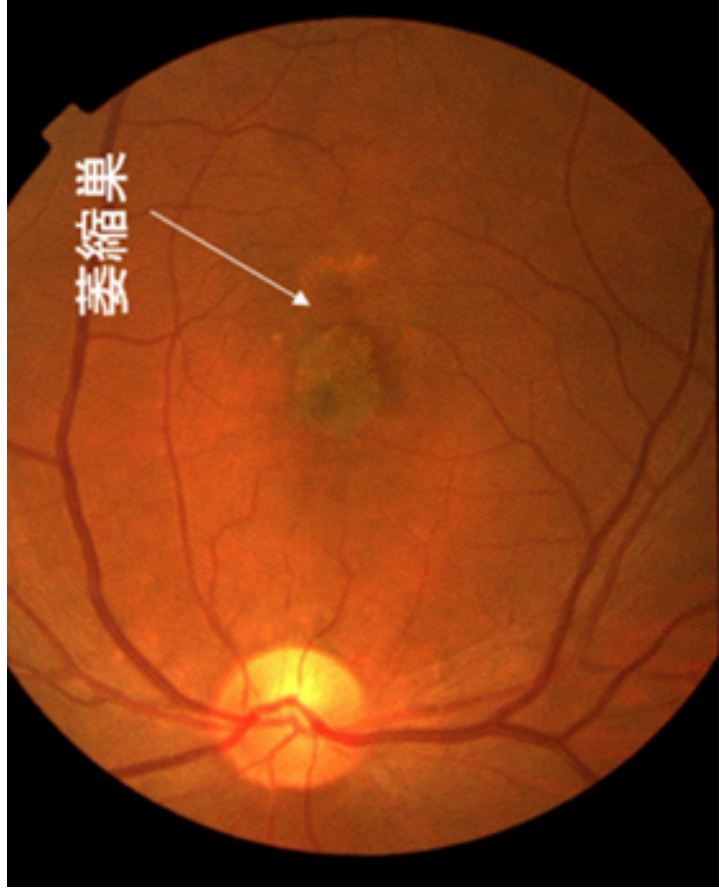
みゃくらまく	脈絡膜	choroid(コロイド)	眼球構成する組織の1つで、網膜と強膜の間に存在する。血管に富む組織。虹彩、毛様体と連続した組織であり、合わせてブドウ膜と呼ばれる。
みゃくらまくしんせいけっかん	脈絡膜新生血管	CNV: choroidal neovascularization	脈絡膜血管から生じた新生血管がブルッフ膜内～上(=網膜下)に伸展したもの。Wet typeの加齢黄斑変性の主病変であるが、網膜色素線条や外傷に伴うブルッフ膜断裂に伴っても生じる。
もうさいけっかんぼん	毛細血管板	choriocapillaris	脈絡膜最内層でブルッフ膜に接する血管組織。視細胞など網膜外層を栄養している。CNV抜去すると同時に取れてしまい、欠損をきたす。
もうまく	網膜	retina	眼球構成する組織の1つで、中枢神経の一部。カメラのフィルムに当たる部分で、10層からなり、神経細胞がネットワークを構築している。
もうまくかけっしゅ	網膜下血腫	SRH: subretinal hemorrhage	脈絡膜新生血管(CNV)やポリープからの破綻性出血が視細胞と網膜色素上皮の間に貯留する病態。急激かつ高度の視力低下を生じる。
もうまくかしんせいけっかん	網膜下新生血管	subretinal neovascularization	脈絡膜新生血管(CNV)と同義。
もうまくけっかんしゅじょうぞうしよく	網膜血管腫状増殖	RAP: retinal angiomatous proliferation	広義の加齢黄斑変性の1つの型。網膜内に網膜血管由来の新生血管を生じ、進行すると脈絡膜と交通する。難治。高齢者に見られることが多い。
もうまくしきそじょうひ	網膜色素細胞	RPE: retinal pigment epithelium	網膜10層の最外層。単層上皮細胞で、視細胞貪食や視物質(レチナルなど)再生能を持ち、血液網膜関門を構成する。加齢黄斑変性の主病巣。
もうまくしきそじょうひはくり	網膜色素上皮剥離	PED: pigment epithelial detachment	網膜色素上皮の下に漿液などが貯留し、ブルッフ膜から剥離した病態。加齢黄斑変性、特にPCVの特徴的所見。
もうまくしきそせんじょう	網膜色素線条	angioid streaks	ブルッフ膜の弾性線維断裂に伴う、網膜色素上皮・脈絡膜毛細血管板の萎縮変性を呈する疾患で、視神経乳頭から放射状の線条病変が典型的。脈絡膜新生血管(CNV)を生じると、再発を繰り返す難治である。
もうまくはくり	網膜剥離	RD: retinal detachment	視細胞と網膜色素上皮の間に液体(硝子体液、漿液、血液)が貯留し、分離した状態。網膜に孔が開いて生じる裂孔原性網膜剥離が最も多いが、増殖膜などによる牽引性剥離、浸出液による漿液性剥離がある。

ら行

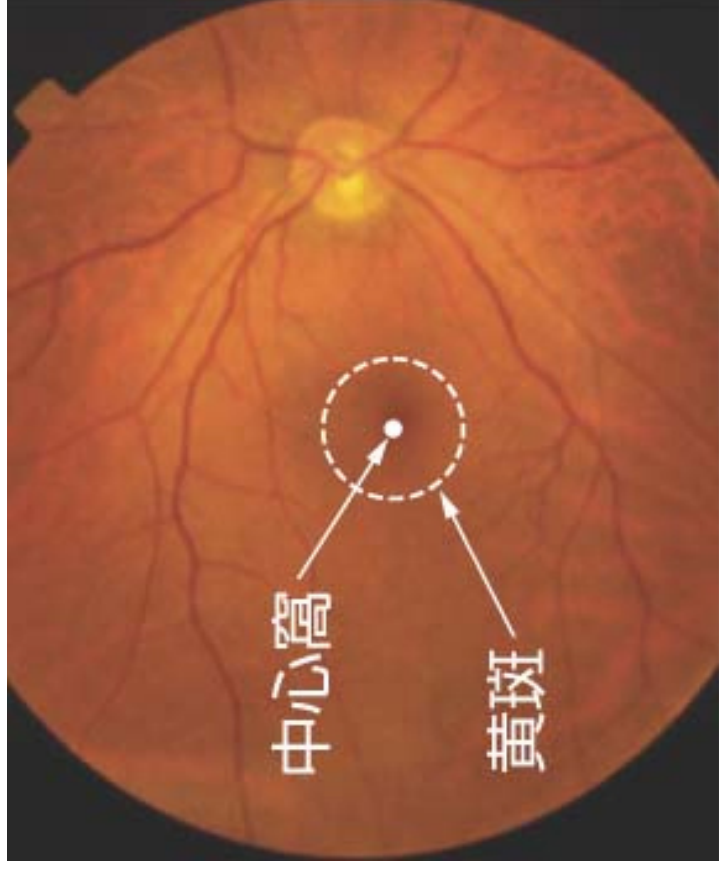
ルセンチス	ルセンチス	Lucentice (ranibizumab)	抗VEGF薬の1つ。ヒトモノクローナル抗体Fab断片。
リボフスチン	リボフスチン	lipofuscin	リソソームで消化できずに細胞内に蓄積した過酸化脂質。全身の細胞で見られるが、網膜色素上皮内に貯留したものは加齢黄斑変性の発症に関与示唆されている。
レーザー	レーザー	PC: photocoagulation	光凝固と同義。
ログマー	ログマー	logMAR	視力の表示方法の1つ。対数視力(一般に使われているのは小数視力)とも言われ、単純平均を取ることができるなど、統計処理に優れている。数字が大きい方が視力は悪い(例: 小数視力→LogMAR視力=0.1→1.0、0.5→0.3、1.0→0.1)。

AMD: age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	50歳以上で黄斑部に変性・新生血管を生じ、中心視力を失う疾患。先進国での高齢者失明原因の第一位。原因は不明。
angioid streaks	網膜色素線条	ブルッフ膜の弾性線維断裂に伴う、網膜色素上皮・脈絡膜毛細血管板の萎縮変性を呈する疾患で、視神経乳頭から放射状の線条病変が典型的。脈絡膜新生血管(CNV)を生じると、再発を繰り返す難治である。
anti-VEGF	抗VEGF薬	VEGFの作用を抑え、新生血管や網膜浮腫を治療するのに使われている。抗体、アプタマー、可溶性レセプターなどが発売されている。
Avastin (bevacizumab)	アバステン	抗VEGF薬の1つ。結腸癌の治療薬として市販されており、眼科使用は適応外使用だが、認可されている抗VEGF薬の1/100のコストで済むため、世界的に使用される。AMD以外の新生血管や浮腫にも使用。
Bruch membrane	ブルッフ膜	網膜色素上皮と脈絡膜毛細血管板の間に位置する膜状組織。両者の基底膜などで構成され、バリアの役割も果たしている。加齢黄斑変性の病巣となる部位であり、ドルーゼンの蓄積、CNVの発達する部位として重要。
choriocapillaris	毛細血管板	脈絡膜最内層でブルッフ膜に接する血管組織。視細胞など網膜外層を栄養している。CNV除去すると同時に取れてしまい、欠損をきたす。
choroid(コロイド)	脈絡膜	眼球構成する組織の1つで、網膜と強膜の間に存在する。血管に富む組織。虹彩、毛様体と連続した組織であり、合わせてブドウ膜と呼ばれる。
classic CNV	クラシックCNV	脈絡膜新生血管(CNV)の分類。網膜色素上皮(RPE)の上まで発達したもので、II型CNVと同義。
CNV removal	新生血管除去術	硝子体手術により脈絡膜新生血管(CNV)を除去する治療法。小さな網膜切開部から摘出する。病巣部の網膜色素上皮・脈絡膜毛細血管板が同時に除去されてしまうため、術後暗点となることが問題。
CNV:choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管	脈絡膜血管から生じた新生血管がブルッフ膜内～上(=網膜下)に伸展したもので、Wet typeの加齢黄斑変性の主病変であるが、網膜色素線条や外傷に伴うブルッフ膜断裂に伴っても生じる。
drusen	ドルーゼン	網膜色素上皮の下に蓄積した老廃物。脂質とタンパク質を主体とする多形成物質。ソフトとハードに分類され、ソフト・ドルーゼンが加齢黄斑変性の前駆病変とされている。
dry type	萎縮型	加齢黄斑変性(AMD)の1つの型。網膜色素上皮・視細胞・脈絡膜毛細血管板の萎縮を主体とする。急激な視力低下はきたさないが、最終的には読書視力は失う。欧米ではAMDの8割を占めるとされているが、我が国では割合は低い。
FA(G):fluorecein angiography	蛍光眼底造影	眼内の血液の流れを評価する方法。新生血管や血管からの漏出、血流の途絶などが分かる。フルオレセインを静脈注射して専用のカメラで撮影する。
fovea	中心窩	網膜の中心で、黄斑の中心でもある。直径約0.35mmの部分。組織学的にくぼんでいる。錐体細胞の密度が高く、視力を出している部分である。
ganglion cell (retinal --)	神経節細胞	網膜を構成する細胞の1つ。神経網膜の最内層に位置し、軸索は神経線維となって視神経を構築し、脳に至る。
high myopia	強度近視・高度近視	-6dioptr以上の近視。眼軸長も27mm以上と延長するため、黄斑を含む後極部に萎縮変性や脈絡膜新生血管を生じることがある。
ICG:indocyanin angiography	ICG造影	眼底造影検査の1つ。脈絡膜血管の異常を見るのに有効。
lipofuscin	リポフスチン	リソソームで消化できずに細胞内に蓄積した過酸化脂質。全身の細胞で見られるが、網膜色素上皮内に貯留したものは加齢黄斑変性の発症に関与示唆されている。
logMAR	ログマー	視力の表示方法の1つ。対数視力(一般に使われているのは小数視力)とも言われ、単純平均を取ることができるなど、統計処理に優れている。数字が大きい方が視力は悪い(例:小数視力→LogMAR視力=0.1→1.0、0.5→0.3、1.0→0.1)。
Lucentice (ranibizumab)	ルセンティス	抗VEGF薬の1つ。ヒトモノクローナル抗体Fab断片。
macula	黄斑	網膜の中心部、約2mmを指す。視細胞のうち錐体細胞(Cone)の密度が高く、文字を読んだり色を見分けたりと言った、高度の視力を担っている。キサントフィルを含むため、死体眼では黄色く見えることより命名。
occult CNV	オカルトCNV	脈絡膜新生血管(CNV)の分類。網膜色素上皮(RPE)の下にとどまるもので、I型CNVと同義。
OCT:optical coherence tomography	光干渉断層計	生体網膜を断層面で観察できる検査。脈絡膜新生血管(CNV)、網膜剥離などの検出に優れる。
PC:photocoagulation	光凝固(術)	レーザー照射により網膜や脈絡膜新生血管(CNV)を熱凝固する治療法。瘢痕化を生じる。
PCV:polypoidal choroidal vasculopathy	ポリープ様脈絡膜血管症	広義の加齢黄斑変性(AMD)の1つの型。脈絡膜血管のポリープ形成や透過性亢進を主体とし、網膜色素上皮剥離、脈絡膜新生血管(CNV)を生じ、視力低下を来す。大出血を起こすことも多い。欧米に比べ、我が国を含めアジアで頻度が高い。
PDT:photodynamic therapy	光線力学(的)療法	新生血管の治療法の1つ。光感受性物質(ペルテポルフィン)を静注し、15分待って新生血管に集積したところに、特定波長の低エネルギーレーザー光を照射。活性酸素を発生させ、新生血管の内皮細胞を傷害する。
PED:pigment epithelial detachment	網膜色素上皮剥離	網膜色素上皮の下に漿液などが貯留し、ブルッフ膜から剥離した病態。加齢黄斑変性、特にPCVの特徴的所見。
photoreceptor	視細胞	網膜を構成する細胞の1つ。光受容体と言われ、光エネルギーを電気エネルギーに変換する。神経網膜の最外層に位置し、外節と呼ばれる先端部は、網膜色素上皮に恒常的に貪食され、リニューアルされている。
PVR:proliferative vitreoretinopathy	増殖性硝子体網膜症	網膜剥離がこじれた状態。網膜の前後面に増殖組織が生じ、網膜を剥離させ、治療は困難となる。
RAP:retinal angiomatous proliferation	網膜血管腫状増殖	広義の加齢黄斑変性の1つの型。網膜内に網膜血管由来の新生血管を生じ、進行すると脈絡膜と交通する。難治。高齢者に見られることが多い。
RD:retinal detachment	網膜剥離	視細胞と網膜色素上皮の間に液体(硝子体液、漿液、血液)が貯留し、分離した状態。網膜に孔が開いて生じる裂孔原性網膜剥離が最も多いが、増殖膜などによる牽引性剥離、浸出液による漿液性剥離がある。

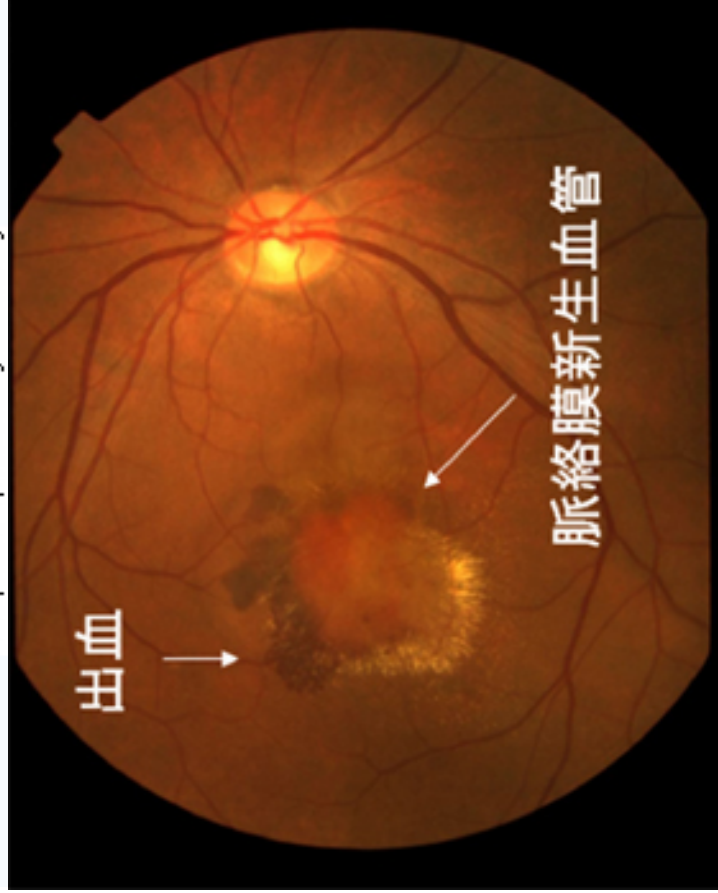
retina	網膜	眼球構成する組織の1つで、中枢神経の一部。カメラのフィルムに当たる部分で、10層からなり、神経細胞がネットワークを構築している。
RPE: retinal pigment epithelium	網膜色素細胞	網膜10層の最外層。単層上皮細胞で、視細胞貪食や視物質(レチナールなど)再生能を持ち、血液網膜関門を構成する。加齢黄斑変性の主病巣。
sclera	強膜	眼球の外壁。いわゆる白目に当たる部分。
serous retinal detachment	漿液性剥離	血管からの漿液漏出による網膜剥離。
SRH:subretinal hemorrhage	網膜下血腫	脈絡膜新生血管(CNV)やポツリープからの破綻性出血が視細胞と網膜色素上皮の間に貯留する病態。急激かつ高度の視力低下を生じる。
subretinal neovascularization	網膜下新生血管	脈絡膜新生血管(CNV)と同義。
type1/type2	I型/II型	脈絡膜新生血管の分類。I型は網膜色素上皮(RPE)の下にとどまるもの、II型はRPEを破って、網膜下(RPEの上)に発達したもの。
VEGF:vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子	サイトカインの1種で、血管透過性因子として同定された。血管新生や網膜浮腫の発症に主要な役割を担っている。
vitrectomy	硝子体手術	網膜疾患に対する外科的治療法の1つ。硝子体を切除し、出血や増殖膜を取り除き、必要に応じて硝子体をガスに置き換えて網膜を押しさえることも行なわれる。
vitreous	硝子体	眼球の70%近くを占める内容物。透明の卵白様組織で、99%は水、残り1%はコラーゲンなどのタンパク質。若年者で切除しても視機能には大きな影響を及ぼさないようなので、あまり重要な役割はない?(不明)。
wet type	滲出型	加齢黄斑変性(AMD)の1つの型。脈絡膜新生血管(CNV)を有するタイプ。急速に高度な視力低下を呈する。我が国では萎縮型に比べ頻度が高い。



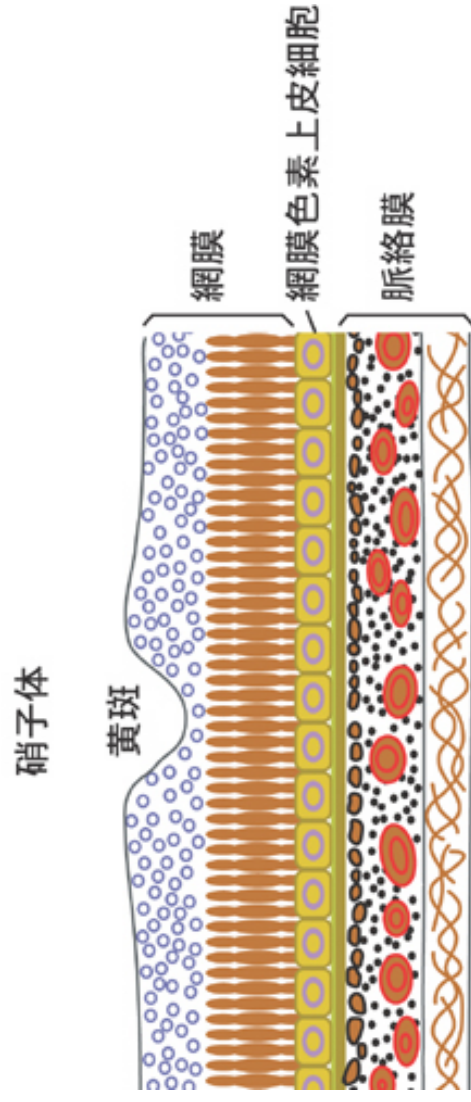
© Japanese Ophthalmological Society



© Japanese Ophthalmological Society

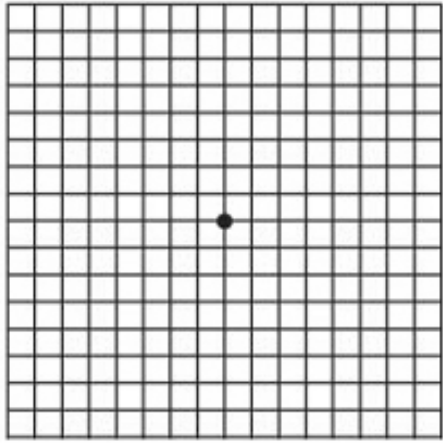


© Japanese Ophthalmological Society

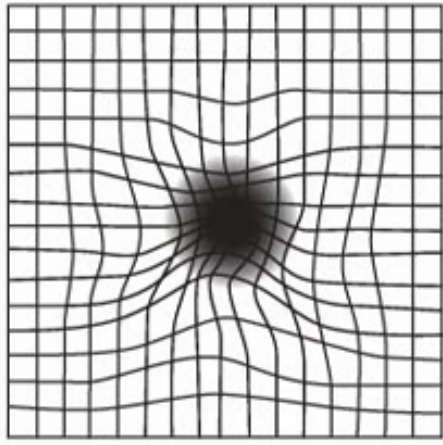


© Japanese Ophthalmological Society

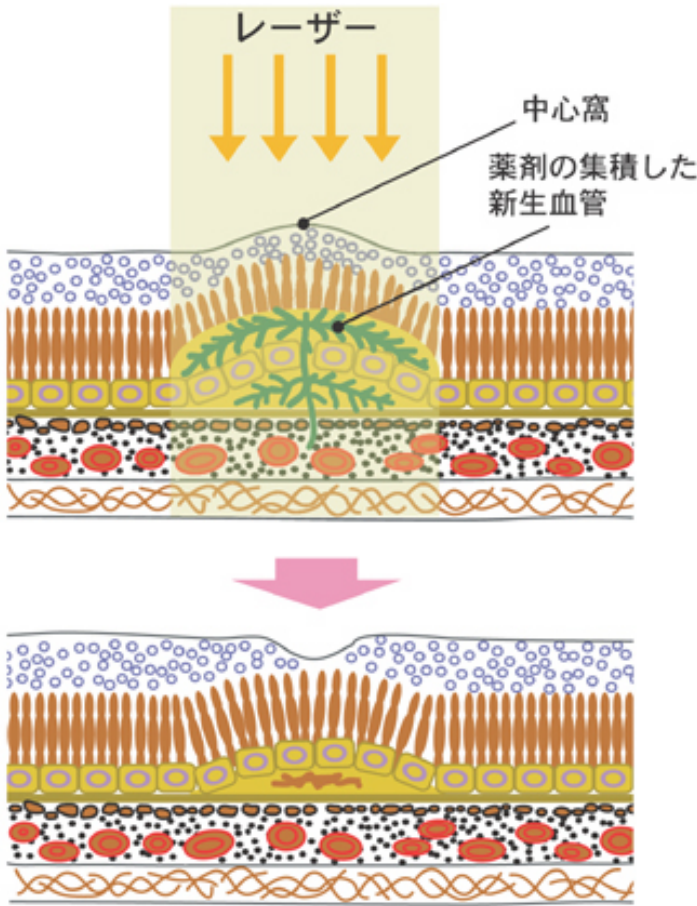
正常な見え方



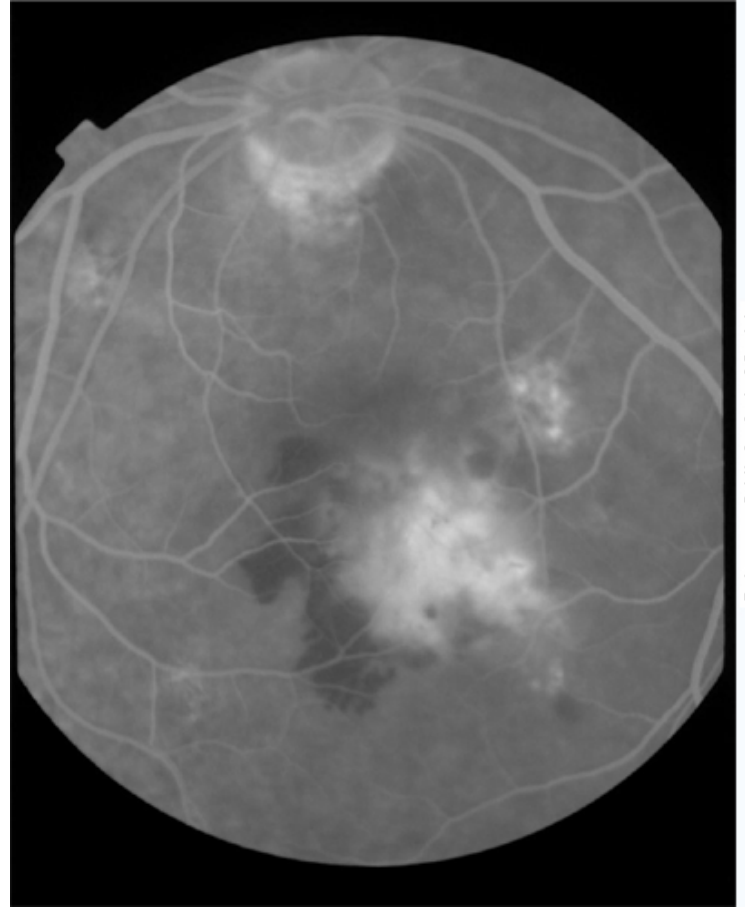
加齢黄斑変性症の場合の見え方



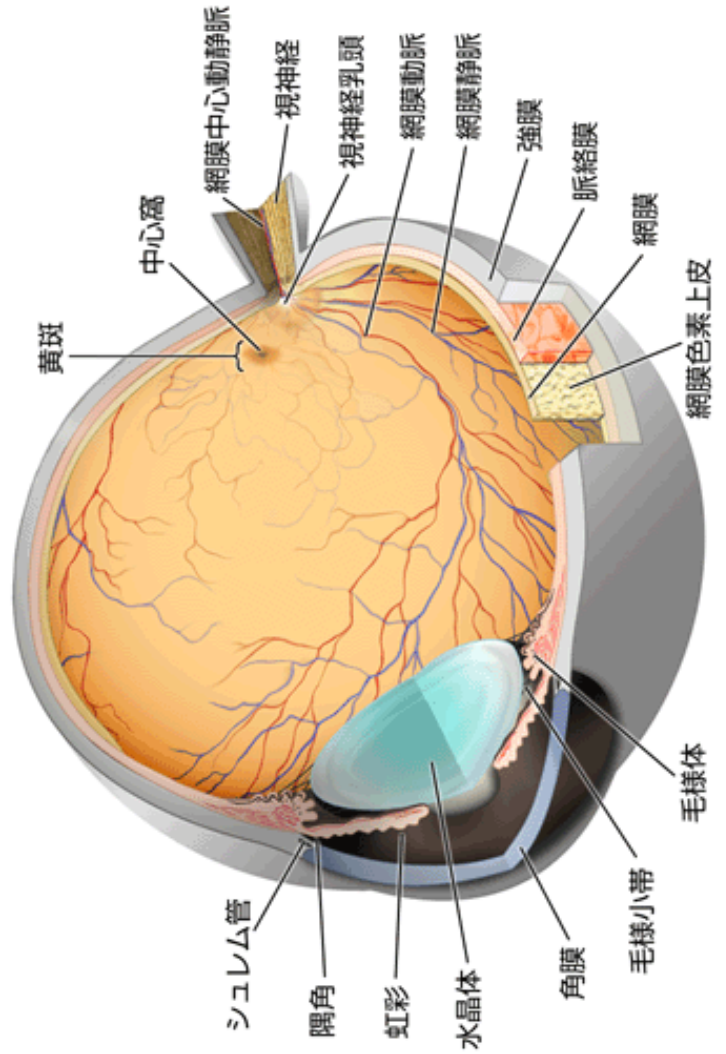
© Japanese Ophthalmological Society



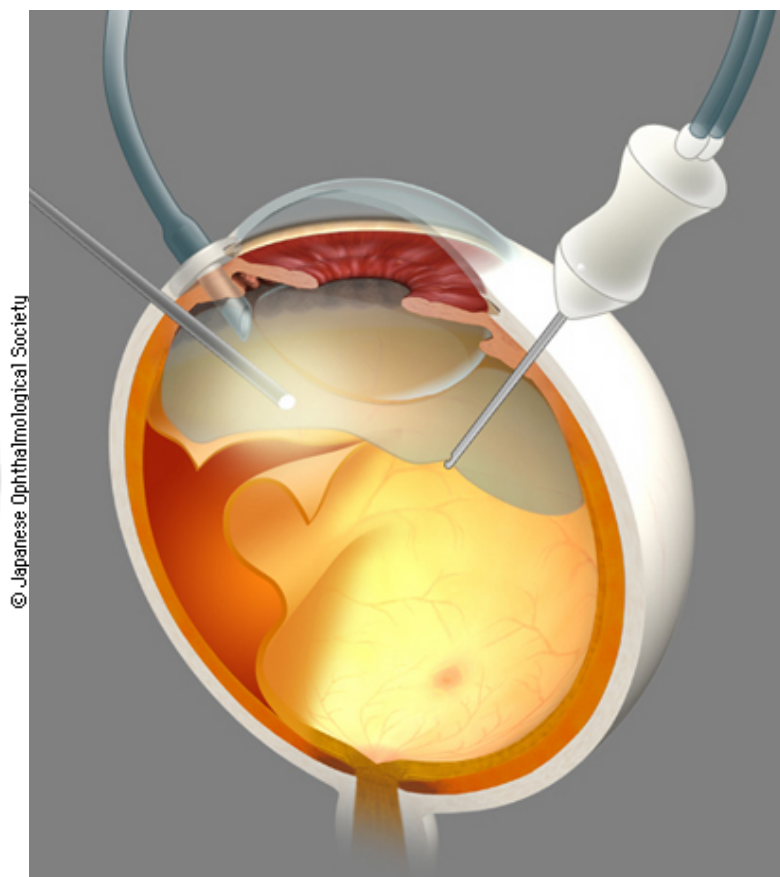
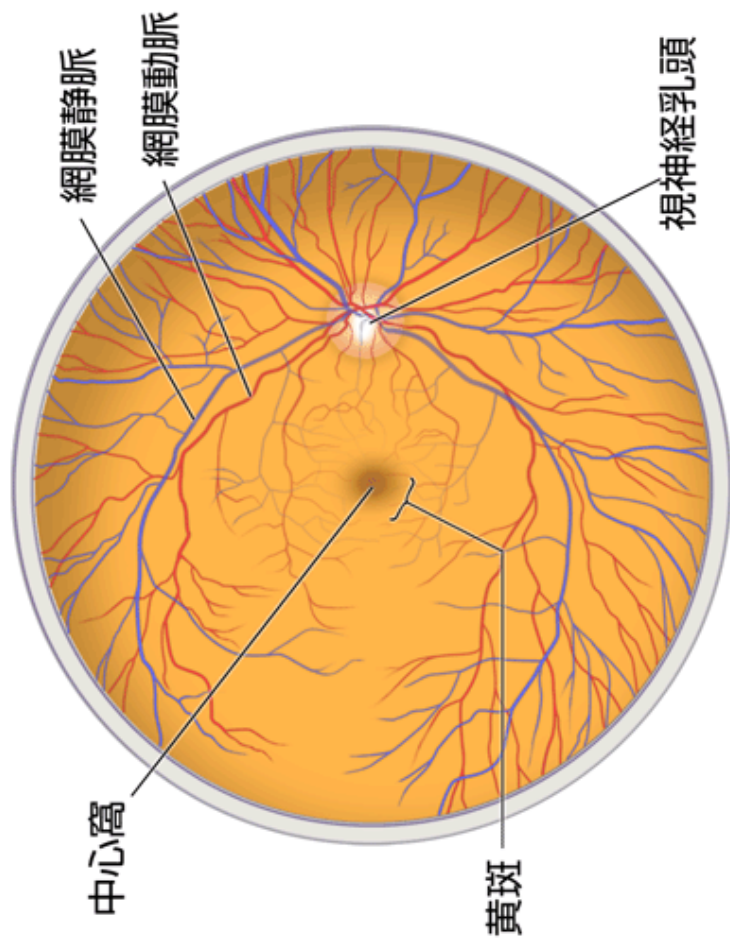
© Japanese Ophthalmological Society



© Japanese Ophthalmological Society

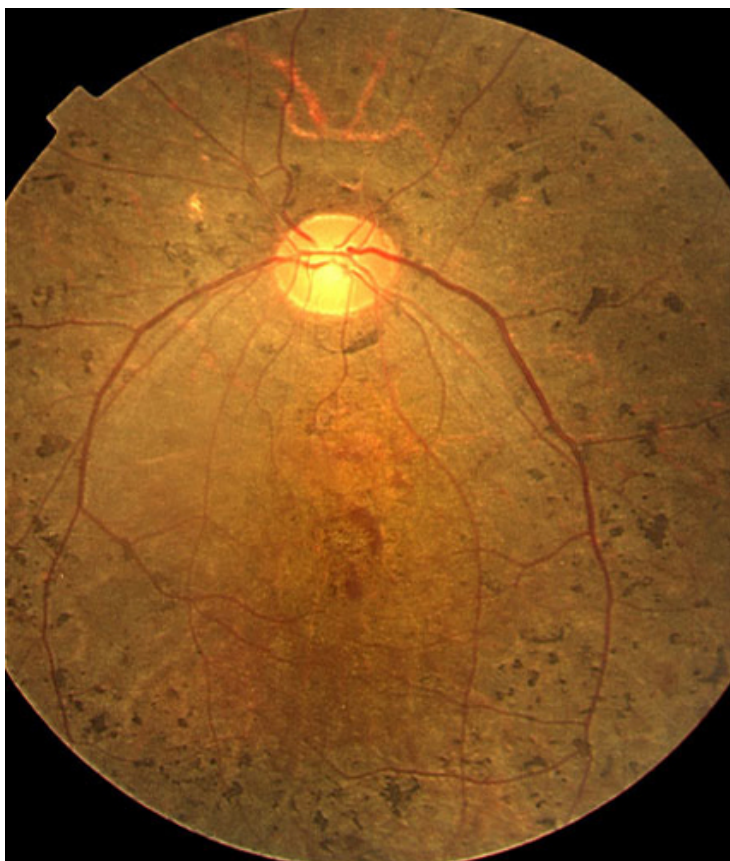


© Japanese Ophthalmological Society



© Japanese Ophthalmological Society

© Japanese Ophthalmological Society



© Japanese Ophthalmological Society