平成２４－２８年度
厚生労働省　革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業
（医薬品等審査迅速化事業補助金）

"Critical Path Initiative for Regenerative Medicine in Japan"

代表機関：公益財団法人先端医療振興財団／国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

「再生医療等製品の原材料としてのヒト多能性幹細胞の品質についての考え方」についてのワーキンググループ報告書

平成２９（２０１７）年３月

目次

頁

１.はじめに・・・ 2

２.検討過程・・・ 4

３. 「再生医療等製品の原材料としての同種ヒト多能性幹細胞の品質についての考え方（案）」についての意見募集・・・ 5

3.1 実施概要・・ 5

3.2 意見募集の結果・・・ 5

謝辞・・・ 5

＜参考資料１：意見募集時のドラフト＞
「再生医療等製品の原材料としての同種ヒト多能性幹細胞の品質についての考え方（案）」・・ 7

＜参考資料２＞
寄せられた意見と回答・対応・・ 17

＜別添１＞
「再生医療等製品の原材料としての同種ヒト多能性幹細胞の品質についての留意点（案）」

１．はじめに

平成 26 年 7 月の健康・医療戦略推進本部で決定された『医療分野研究開発推進計画』では、再生医療に関し、「iPS 細胞等のバンク化及び他家細胞移植治療推進のため，他家細胞移植治療の基礎研究から応用研究、臨床研究及び治験，実用化を加速させる必要がある」と記載されており、他家細胞移植は政府の推進すべき柱の一つになっている。また、上記推進計画の 5 つの横断型統合プロジェクトの一つ「再生医療実現プロジェクト」の中で、「iPS 細胞・ES 細胞等の利活用促進を通じた疾患対応への貢献」を目指すことが唱えられている。

ヒト由来の胚性幹細胞（ES 細胞）又はヒト（同種）由来の人工多能性幹細胞（iPS 細胞）を用いた細胞加工製品（以下「ヒト ES/iPS 細胞加工製品」）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、国内では「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」（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 6 号別添）及び「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」（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 5 号別添）に示されているところである。再生医療等製品に使用されるヒトその他の生物に由来する原料等について、製造に使用される際に講ずべき必要な措置に関する基準は、生物由来原料基準（平成 26 年 9 月 26 日厚生労働省告示第 375 号）に示されている。一方、最近の動向として、ヒト ES/iPS 細胞の国際的な流通を目指した国際対話が活発に行われており、平成 27 年には国際幹細胞フォーラム（ISCF）の下部組織である国際幹細胞バンキングイニチアシブ（ISCBI）より「臨床用多能性幹細胞シードストック作製における留意点（Points to consider in the development of seed stocks of pluripotent stem cells for clinical applications)」等が発出されている。

平成 24～28 年度に実施された厚生労働省の革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業（医薬品等審査迅速化事業補助金）の採択課題“Critical Path Initiative for Regenerative Medicine in Japan”では、合理的なヒト ES/iPS 細胞加工製品の製造の推進と審査の効率化、及び製品の品質に関する国際動向に沿った考え方の導入を図ることを目的に、ヒト ES/iPS 細胞加工製品の原材料として用いるヒト ES/iPS 細胞に関して、国内の指針等で求められる要件並びに上記の国際幹細胞バンキングイニシアチブ発行のガイダンス及び国際医薬品規制調和会議（ICH）等による国際ガイドラインに共通する事項を明らかにした上で、ヒト ES/iPS 細胞加工製品の製造販売業者が、ヒト ES/iPS 細胞の受け入れ時に、その品質管理のために留意・確認すべき事項と、その背景にある考え方をまとめた文書の作成を試みた。文書の作成に当たっては Table 1 に示すワーキンググループを組織し、計 5 回の会合の他、ネット会議を重ねるとともに、関連業界団体・関連学会からの意見聴取を行った。その結果として完成されたものが、末尾の別添 1 にある「再生医療等製品の原材料としての同種ヒト多能性幹細胞の品質についての留意点（案）」である。

別添 1 の文書に記述された事項は、ケース・バイ・ケースにそれぞれの目的（即ち最終製品としてのヒト ES/iPS 細胞加工製品の品質の達成）に適う内容と程度で考慮されるべきことを意図している。従って製造販売業者は、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、科学的合理性から見て妥当な事項を参照されたい。

Table 1　「再生医療等製品の原材料としてのヒト多能性幹細胞の品質についての考え方」についてのワーキンググループ　メンバー表

平成２４－２８年度　革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業
（医薬品等審査迅速化事業補助金）

課題名：“Critical Path Initiative for Regenerative Medicine in Japan”
代表研究機関：公益財団法人先端医療振興財団／国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
総括研究代表者：松山　晃文

WG名：「再生医療等製品の原材料としてのヒト多能性幹細胞の品質についての考え方」についてのワーキンググループ

【メンバー】

研究分担者	所属
古江　美保	医薬基盤・健康・栄養研究所（副総括研究代表者，事務局）
末盛　博文	京都大学ウイルス・再生医科学研究所（事務局）
佐藤　陽治	国立医薬品食品衛生研究所（座長）

研究協力者

青井　貴之	神戸大学大学院医学研究科
青山　朋樹	京都大学大学院医学研究科
阿久津　英憲	国立成育医療研究センター研究所
中村　幸夫	理化学研究所バイオリソースセンター
西田　幸二	大阪大学大学院医学系研究科
安田　智	国立医薬品食品衛生研究所（事務局）

【オブザーバー】

河西　正樹	独立行政法人医薬品医療機器総合機構　再生医療製品等審査部
嶽北　和宏	独立行政法人医薬品医療機器総合機構　再生医療製品等審査部

２．検討過程

ワーキンググループは革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業（代表研究機関：公益財団法人先端医療振興財団／国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所）の研究分担者だけではなく、ヒト多能性幹細胞およびヒト細胞加工製品の品質・安全性に関する専門家（青井、青山、阿久津、中村、西田、安田）も含めた形で組織された（Table 1）。Table 2 に示すように計５回の会合を持ち、検討を進めた。

Table 2　ワーキンググループの会合の記録

第１回　平成 26 年 11 月 21 日（金）10：15～12：00
会場：京都大学東京オフィス　会議室 1
議題：（１）取り組むべき文書
（２）その要旨について
（３）論点の整理

第２回　平成 27 年 6 月 12 日（金）10：00～12：00
会場：キャンパスプラザ（京都駅前　京大講義室）
議題：（１）ISCBI 対応票
（２）PTC ドラフト案の確認
（３）今後の予定

第３回　平成 27 年 7 月 3 日（金）10：00～12：00
会場：ネットカンファレンス（新大阪）　新大阪ニッセイビル
議題：（１）ISCBI 対応票
（２）PTC ドラフト案の確認
（３）今後の予定

第４回　平成 27 年 10 月 9 日（金）　10：00～12:00
会場：ネットカンファレンス（新大阪）　新大阪ニッセイビル
議題：（１）ISCBI 対応票
（２）PTC ドラフト案の確認
（３）今後の予定　（成果とりまとめ方含む）

第５回　平成 28 年 11 月 28 日（月）　13：00～15：00
会場：京都大学東京オフィス　大会議室Ａ
議題：（１）意見聴取計画の説明
（２）最終案の説明
（３）最終案の確認

３．「再生医療等製品の原材料としての同種ヒト多能性幹細胞の品質についての留意点（案）」についての意見募集

WG では、作成を行った「再生医療等製品の原材料としての同種ヒト多能性幹細胞の品質についての留意点（案)」の内容を検討するにあたって、パブリックコメントの前段階として、関連業界団体等に対し意見募集を実施した。

3.1　実施概要

1）依頼先（順不同）

＜関連業界団体＞

日本製薬工業協会、再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）、日本医療機器テクノロジー協会（MT-Japan）

＜関連学会＞

日本再生医療学会

上記依頼先に仲介の協力を仰ぎ、各団体に所属する再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の開発・製造またはその品質・安全性評価に携わっている企業・研究機関等に、本報告書の「参考資料１」にあるドラフトについて、内容の確認と意見の返送を依頼した。

2）意見募集期間：平成 29 年 1 月 30 日から平成 29 年 2 月 28 日まで

3.2　意見募集の結果

関連業界団体等から意見が寄せられ、その数は合計で 153 であった。これらの意見をドラフトに反映させるべく、すべての意見を精査した。意見を踏まえワーキンググループでドラフトの修正を行うとともに、寄せられや意見・質問に対して回答を作成した。寄せられた意見およびワーキンググループの回答の内容は参考資料 2 の通りである。修正を経た最終版のドラフトは、「別添１」として本報告書末尾に示す。

謝辞

本報告書にある造腫瘍性関連試験ガイドライン（案）作成に当たりまして、御意見を下さいました日本製薬工業協会、再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）、日本医療機器テクノロジー協会（MT-Japan）日本再生医療学会並びにこれらの団体のメンバーである各企業・研究機関の皆様方に、この場を借りて改めて深く御礼申し上げます。

再生医療等製品の原材料としての同種ヒト多能性幹細胞の品質についての考え方（案）

はじめに

ヒト由来の胚性幹細胞（ES 細胞）又はヒト（同種）由来の人工多能性幹細胞（iPS 細胞）を用いた細胞加工製品（以下「ヒト ES/iPS 細胞加工製品」）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、「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」（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 6 号）および「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ついて」（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 5 号）に示されているところである。本文書は、これら二つの指針の内容と、国際幹細胞イニチアシブ（ISCBI）の「臨床用多能性幹細胞シードストック作成における留意点（Points to consider in the development of seed stocks of pluripotent stem cells for clinical applications）」など、近年発出された関連国際文書の内容とを照らし合わせることにより、ヒト ES/iPS 細胞加工製品を製造しようとする製造販売業者が、原材料であるヒト ES 細胞および同種 iPS 細胞の受け入れ時に、ヒト ES/iPS 細胞加工製品の品質管理のために確認すべき情報と、その考え方を記載したものである。

なお、ヒト（自己）由来 iPS 細胞加工製品の原材料となる iPS 細胞の品質については、「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について」（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 4 号）を参照されたい。

同考え方に記述された事項は、それぞれの目的に適う内容と程度をもとに考慮されるべきことを意図している。この趣旨を踏まえ、製造販売業者は、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な事項を参照されたい。

1.　総則

1.1　目的

ヒト ES/iPS 細胞加工製品の原材料として用いるヒト ES/iPS 細胞に関して、国内のガイドライン等で求められる要件、並びに国際医薬品規制調和会議等による国際ガイドライン及び国際幹細胞バンキングイニシアチブ発行のガイダンスに共通する事項を明らかにした上で、ヒト ES/iPS 細胞加工製品の製造販売業者が、ヒト ES/iPS 細胞の受け入れ時に、その品質管理のために確認すべき情報と、その考え方をまとめ、合理的なヒト ES/iPS 細胞加工製品の製造の推進と、審査の効率化を図ることを目的とする。

1.2　定義

１．ヒト胚性幹細胞（ヒト ES 細胞）：ヒト胚から採取された細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、胚でないもののうち、多能性（内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞に分化する性質をいう。）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（ヒト iPS 細胞）：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。

３．ドナー：ヒトES細胞の場合は樹立に用いられた受精卵の作製に用いた配偶子の提供者である男女を、ヒト(同種) iPS細胞においてはその原料となる体細胞を提供する人をいう。

４．製造販売業者：再生医療等製品を製造・販売しようとする者。

５．最終製品：再生医療等製品。

６．原材料：医薬品等の製造に使用する原料又は材料の由来となるものをいう。ヒト多能性幹細胞加工製品の原料であるヒト多能性幹細胞の由来となるヒト多能性幹細胞は、当該ヒト多能性幹細胞加工製品の原材料である。

７．シードストック：ヒトES/iPS細胞を樹立した者が保存しているヒトES/iPS細胞株で、再生医療等製品の原材料として提供するもの。通常、シードストックからヒトES/iPS細胞加工製品の製造販売業者によりマスター・セル・バンク（MCB）、ワーキング・セル・バンク（WCB）等のセル・バンクが製造される。

2.　ヒト ES/iPS 細胞の製造方法の確認

ヒト（同種）iPS 細胞加工医薬品等及びヒト ES 細胞加工医薬品等の製造方法については、ヒト ES/iPS 細胞を用いた細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保のために必要な情報を明らかにすることとされている（平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 5 号、第 6 号）。

受け入れるヒト ES/iPS 細胞の樹立方法及びシードストックの作製方法について、最終製品の品質・安全性等の確保のために以下の必要な情報を確認することは重要である。

2.1　原材料及び製造関連物質

2.1.1 ヒト ES 細胞のドナー組織（体外受精胚）

製造に用いる ES 細胞については「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」の各項目について以下の点に留意する。

2.1.1.1　体外受精胚の特性と適格性

①生物学的構造・機能の特徴と選択理由

胚の発生初期のおよそ８細胞期から胚盤胞期であって、多能性細胞を含む ES 細胞の作製に適した発生段階の胚であること。

②受精胚ドナーの選択の倫理的妥当性

日本国内で樹立された細胞株については、文部科学省・厚生労働省「ヒト ES 細胞の樹立に関する指針」（ES 樹立指針）（平成 26 年 11 月 25 日告示・施行）に従い樹立されたことをもって受精胚ドナー選択が倫理的に行われたことの確認とすることが可能である。

国外において樹立された細胞株の場合は、「ヒト ES 細胞の分配及び使用に関わる指針」（平成 26 年文部科学省告示第 174 号）にしたがって輸入・使用が認められた細胞株については、ES 樹立指針と同等の基準でドナー選択が行われたものと考えられる。

いずれの場合も受精胚の提供の同意の手続きにおいて、目的とする製品を含む再生医療等製品の製造販売についてドナーの同意があることを確認する。

③受精胚ドナーの選択基準、適格性

- 受精胚ドナーは生殖補助医療を受けた患者であり、年齢、性別、遺伝的特徴、病歴、健康

状態については基本的に治療時の問診等の記録をもとに適格性を判断する。ＥＳ細胞作製の時点では免疫適合性は通常考慮されていない。

- 受精胚ドナーのゲノム解析は通常、樹立者により行われることはない。また製販業者が受精胚ドナーの試料を入手、解析することは現実的でないと考えられる。必要に応じて樹立された ES 細胞のゲノム解析を行うこと。
- ヒト ES 細胞の製造時に重篤な優性遺伝性疾患の発症が認められる場合や治療時の検査により次項に挙げる感染症に陽性を示した場合などの具体的な除外基準について確認すること。

[感染症] 製造販売業者は、「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」（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 6 号）において、ドナーの適格性判断として問診及び検査により感染症の否定が求められている。ヒト ES 細胞加工製品の品質管理のために確認すべき情報として、以下の項目のうち必要な項目についてシードストックの製造者に確認すること。

- ➢ 問診及び検査の有無、およびその結果
  - ・ 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
  - ・ サイトメガロウイルス感染
  - ・ EB ウイルス感染
  - ・ ウエストナイルウイルス感染
- ➢ 既往歴の聴取、問診等の有無とその結果
  - ・ 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
  - ・ 輸血、移植医療を受けた経験

- マイコプラズマの存在を否定するための試験が、シードストックで実施されているかを確認すること。

2.1.1.2 受精胚ドナーに関する記録

① 受精胚ドナーの情報について

ヒト ES/iPS 細胞を用いた細胞加工医薬品等の安全性を確保するために必要な情報が確認できるよう、体外受精胚について、可能な限り受精胚ドナーに関する記録が整備、保管されていることが望ましい。樹立者が保管する受精胚ドナーのスクリーニングに係る情報及び樹立に用いた製造関連物質に係る情報について可能な範囲で入手し、その妥当性を検討する。

② 継続的な受精胚ドナーのトレーサビリティー

晩発性の遺伝性疾患や潜伏期間の長い感染症などについては、提供後の受精胚ドナーからの情報提供や定期的な問い合わせは有用でありうる。しかしながら、受精胚ドナーからの情報提供は任意によるものであること、受精胚ドナーのトレーサビリティーを担保する法的な枠組みが存在しないことなどから、これが厳格に担保されるものでないことを製造販売業者は理解する必要がある。

一方、ES 細胞の場合、樹立に用いられる体外受精胚が受精胚ドナーのドナー自身の細胞でないこと、体外受精胚を通じて伝達しうる受精胚ドナー由来の感染症も非常に限定的であること、また受精胚ドナーの心情に十分に配慮した対応を取ることが求められていることからもその必要性、有用性について慎重に検討すること。

ヒト ES 細胞を用いて製造する細胞加工製品（以下「ヒト ES 細胞加工製品」）の製造販売業者は、上記を踏まえて、ヒト ES 細胞の使用における晩発性疾患の把握の必要性を考慮し、それに適したトレーサビリティーが確保された細胞を可能な限り使用する。

③ 生体試料の採取

体外受精胚に関してその一部を保存することは技術的に現実的ではない。また樹立に用いられる受精胚の提供は胚の作製から数年後に行われ、受精胚作製時のドナーの血液等の試料の保存は一般に行われないため、これを前提に製造に用いる細胞株の選択や必要に応じて検査を行う。

④ 受精胚ドナーの医療履歴

受精胚ドナーのスクリーニングが生物由来原料基準等の関連告示等に従って実施され、その結果及び関連医療情報が保管されており、利用可能であることが望ましく、製造者はその内容をシードストックの作製者に確認すること。

情報に不足等がある場合、ヒト ES 細胞加工製品の製造者が管理するセル・バンク又は他の製造工程や最終製品の段階における試験等による対応を検討する。

⑤ 重要な臨床情報の受精胚ドナーへの開示

ゲノム解析や臨床利用の結果を含め、ＥＳ細胞の使用により得られた情報について、ドナーに直接提供されないことの説明と同意を得ることがＥＳ樹立指針で定められている。したがって、製造販売の過程においてドナーの健康状態に影響しうる情報が得られたとしても、これらの情報はドナーに通知しないものとして扱う。

⑥ 樹立細胞株のスクリーニング

樹立された細胞株については、大抵の場合、主要な感染性因子の検査結果の情報をシードストック管理者が有している。また、全ゲノム/エクソーム解析がシードストックの製造者により行われている場合は、最終製品の安全性に関わると明確に危惧される遺伝的要因について検討することも可能である。これらの情報は、受精胚ドナーのスクリーニングに関わる情報とともに、ヒト ES 細胞加工製品の製造者が製品製造に適した細胞株を選択する際に有用である。

最終製品の製造に適するかどうかの観点から、ヒト ES 細胞加工製品の製造者が更なるス

リーニングを実施する必要がある場合もある。

【参照指針】

- 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」(平成 13 年 3 月 29 日制定)(平成 26 年 11 月 25 日改正)

2.1.1.3 配偶子の採取・体外受精胚の作製及び保存・運搬

① 採取者及び採取医療機関等の適格性

日本では ES 樹立指針の定めにより、ヒト ES 細胞樹立を目的に受精胚を作製することはなく、これらを検討する必要はない。採取医療機関等の適格性は ES 樹立指針の確認手続きのなかで担保されている。海外において樹立された細胞株については、ES 樹立指針に準拠していることを確認する。

② 受精胚の作製方法の妥当性

日本国内で樹立された場合は、受精胚の作製は生殖補助医療として行われており、作製方法は妥当であると考えてよい。

海外で樹立された細胞株については受精胚の作製が生殖医療の一環であったことを確認する。生殖医療の一環として実施されていたならば、受精胚の作製方法の選択や手続きは適正に行われていると考えてよい。

受精胚作製の方法は治療の説明文書として提供者に提示されているもので通常は十分であり、可能な場合は入手する。

可能であれば、受精胚作製や凍結に用いた培養液等の試薬についての情報を入手する。

③ 受精胚ドナーに対する説明及び同意

ES 細胞株の樹立およびその医療利用に関するドナーからのインフォームド・コンセントの受領が、ES 樹立指針に定められた手続きに従って行われたものであることを確認する。

海外で作製された細胞株については、「ヒト ES 細胞の分配及び使用に関する指針」(ES 分配使用指針)（平成 26 年 11 月 25 日告示・施行）（平成 27 年 2 月 20 日訂正）の手続きに従い輸入が可能であり、その医療利用に際しては、ES 樹立指針に準じた手続きによって同意が得られていると見なされる細胞株であることを確認する。

④ 受精胚ドナーの個人情報の保護

ES 樹立指針の定めにより受精胚ドナーの個人情報は生殖医療を実施した医療機関において管理され、適格性判断に必要な情報以外は樹立機関には移転しない。個人情報の取り扱いの適切性は確認手続きの中で担保されている。製造販売業者が受精胚ドナーの個人情報を扱うことは無い。

⑤ 受精胚ドナーの安全性確保のための試験検査

配偶子の採取は生殖補助医療の一環として行われており、受精胚ドナーの安全性は適切に担保されていると考えてよい。

⑥ 受精胚等の保存方法及び取り違え防止策

採取された配偶子、もしくは作製された体外受精胚が一定期間保存されていた場合には、保存条件や保存期間及び保存条件の妥当性について確認すること。また、取り違えを避けるための手段や手順等については、平成 21 年 2 月 20 日付け雇児母発第 0220001 号通知厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知「不妊治療における安全管理の徹底について」等を参考にし、製造販売業者はその内容の妥当性について可能な範囲で確認すること。

⑦ 受精胚等の運搬方法

採取された配偶子、もしくは作製された体外受精胚が運搬されていた場合には、運搬容器、運搬手順(温度管理等を含む)、及びこれらの妥当性について確認すること。

⑧ 記録の作成及び保管方法

製造販売業者は①～⑦に関する事項について、確認した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。

⑨ 生体試料および／もしくは関連データの撤回

ES 樹立指針において、ドナーが受精胚の提供に同意後少なくとも 30 日間は医療機関に保管し、同意の撤回期間をおくことが定められている。また、胚が樹立機関に移送された後は同意の撤回を不可とすることが可能である。製造に用いる ES 細胞について、同意の撤回の可／不可、期間や内容についての説明と同意の内容をシードストックの製造者から入手することが望ましい。

2.1.2 ヒト iPS 細胞のドナーならびにドナー由来組織

ヒト iPS 細胞のドナーは基本的にボランティアであることが考えられドナーの年齢、性別、遺伝的特徴、病歴、健康状態、問診、その他からドナーとしての適格性がシードストックの作製者により総合的に判断されていると考えられるが、不足している情報について樹立された細胞株の検査等を行うことで補完されていることを、製造販売業者はヒト iPS 細胞を受け入れ時に確認し、必要に応じて適切な検査を行うこと。

ドナーの選択基準に関して、重篤な遺伝性疾患の発症が認められる場合や、問診結果をもとに必要に応じた検査が実施され次項に挙げる感染症に陽性を示した場合など、具体的な除外基準について、製造販売者はシードストックの作製者に確認し、その妥当性を検討すること。

2.1.2.1 適格性

［感染症］製造販売業者は、「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ついて」（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 5 号）において、ドナーの適格性判断として問診及び検査により感染症の否定が求められている。ヒト iPS 細胞加工製品の品質管理のために確認すべき情報として、以下の項目のうち必要な項目についてシードストックの製造者に確認すること。

- ➢ 問診及び検査(血清学的試験や核酸増幅法等)により否定されていること。
  - ・ 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

➢ 必要に応じて検査により否定されていること。
  - サイトメガロウイルス感染
  - EB ウイルス感染
  - ウエストナイルウイルス感染

➢ 既往歴の聴取、問診等、輸血、移植医療を受けた経験の有無等により判断されているかどうか。
  - 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

- マイコプラズマの存在を否定するための試験が、実施されているかを確認すること。
- ドナーの晩発性疾患が製品に及ぼしうる影響の評価に関しては、最終製品の確定していないシードストックの段階では、疾患毎にその重要性について考慮する必要がある。ある一つの疾患に関する分析においても、最終製品としてのヒトiPS細胞加工製品の用途により評価は可変である。
- 晩発性の遺伝性疾患の把握のためのドナーからの報告システムが整備されていることが望ましい。また、晩発性の遺伝性疾患のうち、目的とする最終製品を構成する分化細胞において特に重要と考えられるものについては、その原因遺伝子の有無をシードストックの段階で評価することが有用である場合も考えられる。ただし、その有用性及び必要性については、最終製品としてのヒトiPS細胞加工製品の用途および特性をもとに考察すること。
- これらは、ヒト iPS 細胞加工製品の品質に影響しうる感染症/遺伝性疾患が新規に発見された場合や検査法の進歩に応じ随時検討する必要がある。

2.1.2.2　iPS 細胞作成および保存・運搬

「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ついて」（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 5 号）の以下の項目について可能な範囲で入手すること。

① 採取者及び採取医療機関等の適格性

② iPS 細胞の作製方法の妥当性

③ iPS 細胞作製に対する説明及び同意

④ iPS 細胞のドナーの個人情報の保護

⑤ iPS 細胞のドナーの安全性確保のための試験検査

⑥ iPS 細胞等の保存方法及び取り違え防止策

⑦ iPS 細胞等の運搬方法

採取された体細胞、もしくは作製された iPS 細胞が運搬されていた場合には、運搬容器、運搬手順(温度管理等を含む)、及びこれらの妥当性について確認すること。

⑧ 記録の作成及び保管方法

①～⑦に関する事項について、確認した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。
iPS 細胞由来分化細胞を原材料とした場合は、当該細胞について可能な限り、上記に関する情報を収集すること。

⑨生体試料および／もしくは関連データの撤回

提供を受けた体細胞、もしくは作製された iPS 細胞、関連するデータの撤回の期間や方法等について明らかにすること。

2.1.3 体外受精胚、既存の ES 細胞及び ES 細胞由来分化細胞、iPS 細胞及び iPS 細胞由来分化細胞以外の製造関連物質

ES 細胞及び iPS 細胞の品質及び安全性の適格性を確認するために、樹立時並びにシードストック作製時に使用された製造関連物質が明らかになっていることを確認すること。

2.1.3.1 ES/iPS 細胞の製造において使用された原材料及び製造関連物質の確認

① 培地、添加成分(血清、成長因子及び抗生物質等)、細胞の処理に用いる試薬等のすべての成分等について、下記について記録されていることを確認すること。

ア 使用した培地、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ならびにロット番号、調製及び管理方法
イ 特に、血清、酵素、加水分解物、又はその他の生細胞等、 細胞作製時に使用したヒトまたは動物由来原料等の使用の有無。
ウ 特に、抗生物質の使用の有無。使用された記録がある場合には、可能な範囲で記録を確認すること。
エ 特に、成長因子の使用の有無。使用された記録がある場合には、可能な範囲で記録を確認すること。
　成長因子が適切な活性を有していることを確認する方法と、適切な活性を有している成長因子が使用されていることを確認できる資料。
オ 最終製品が含有する可能性のある生物由来成分や操作のために用いられた導入遺伝子、その他の残存する可能性のある成分等の使用の有無。

カ　ヒトまたは動物由来原料等の場合、その起源
キ　これらの製造業者ならびに連絡先
ク　各種試験結果
ケ　品質保証に関する情報

②　培地成分については、以下の点に留意して確認する。

ア　培地に使用する成分及び水が高い品質のものが使用されていること。
イ　培地に使用する成分すべてが記録されていること。
ウ　使用された培地の無菌性に係る試験結果、並びに性能試験結果についての記録があること。

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の使用の有無、並びに使用状況についての記録があること。

なお、血清等が使用されている場合には、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、最終製品であるヒト ES 細胞加工製品又はヒト iPS 細胞加工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　使用された血清等の由来の記載があること。
イ　使用された反芻動物由来血清の原産国が、牛海綿状脳症非発生地域もしくは国際獣疫事務局において牛海綿状脳症の病原体の伝搬のリスクが無視できることと認定された国であり、使用された血清が認定日以降に採取されたものであること。
ウ　使用された血清等のウイルスやマイコプラズマに関する適切な否定試験により感染が否定されたものを使用していること。
エ　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についての記録があること。

④　ES 細胞及び iPS 細胞作製時にフィーダー細胞の使用の有無について確認すること。

フィーダー細胞が使用されている場合には、そのフィーダー細胞について細菌、真菌、ウイルスが否定されている試験結果の記録があること。

異常プリオン等の混入・伝播を防止する策の有無についての記録があること。

使用時の分裂能不活化方法及び細胞密度等の記録があること。

動物細胞組織を原料とするフィーダー細胞の場合は、

ア　採取した施設
イ　採取した年月日
ウ　ドナー動物の受入れ並びに試験検査及び飼育管理の状況
エ　採取した組織
オ　採取する作業の過程
カ　ロット番号
キ　フィーダー細胞の製造工程
ク　フィーダー細胞の使用時の分裂能不活化方法及び細胞密度等の条件
ケ　アからオに掲げるもののほか、品質及び安全性の確保に関し必要な事項

ただし、医薬品等の材料の由来となるものであって、使用実績があり、特性解析されたセル・バンクを出発基材とした細胞培養により生産されるものを除く。

ヒト細胞組織を原料とするフィーダー細胞の場合は、ヒト細胞組織原料基準が遵守されていること。

2.1.3.2 細胞に遺伝子工学的改変が加えられている場合

細胞に遺伝子が導入されている場合は、次に掲げる事項に関する詳細を確認すること。

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

上記の記述にかかわらず、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が明らかになっていればよい。

バンク化された細胞のリプログラミング因子（ベクター）がサイレンシングされているかどうかを確認する。

1）挿入外来因子のサイレンシングまたは除去効果が確認されていること。
2）ゲノム非挿入法でも継代初期（10 継代まで）までに残存していないことを確認すること。

【参照指針】

- 「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」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指針）
- 「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）

2.2　シードストック製造工程の確認

ヒト ES/iPS 細胞のシードストックの製造方法と、その妥当性を以下の項目について、可能な範囲で品質の一定性が保持されていることを確認すること。

2.2.1 ロット構成の有無とロットの規定

ヒト ES/iPS 細胞のシードストックがロットを構成するか否かを確認すること。ロットを構成する場合には、ロットの内容について確認すること。

2.2.2 製造方法

ヒト ES 細胞の場合は、配偶子の採取から体外受精胚の作製は治療の一環として行われており、最終製品の製造の必要性に適合させることを目的に、その内容について変更等を求めることはできない。

製造販売業者は、ヒト ES/iPS 細胞のシードストック入手後のセル・バンク作製から最終製品の製造工程について、各々の工程および品質管理の内容を明らかにすることが求められるの

で、シードストックの製造方法についての記録を確認すること。

2.2.2.1 ヒトES細胞株並びにiPS細胞株の樹立についての確認

- それぞれ樹立の方法が、指針に準拠していることを確認すること。
- 遺伝的背景についてはドナースクリーニング時の問診等をもとに判断する。樹立の方法、用いられた資材などについて可能な範囲で情報を入手し、その妥当性を検討すること。
- 細胞の履歴を参照すること。

【参照指針】

- 「ヒトＥＳ細胞の樹立に関する指針」文部科学賞厚生労働省告示第2号平成26年11月25日：樹立に関する記載。
- 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）：樹立に関する記載。
- 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ついて（平成24年9月7日 薬食発0907第5号）：樹立に関する記載。
- ヒトES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6号：樹立に関する記載。

2.2.2.2 シードストック製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策についての確認

ヒトiPS細胞においては同一人物由来の複数のクローンが製造されうる。これらはドナーの識別に用いられるSTR試験などでは区別できないことから、ヒトiPS細胞のシードストック製造にあたっては、製造工程中の取り違え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についての記載が確認できることが望ましい。

2.2.2.3 シードストックの保存と貯蔵についての確認

① プライマリー容器・包装の選択

【凍結保存容器：チューブ、アンプル】

シードストックの凍結方法を確認する。緩慢冷却法あるいはガラス化法の注意事項と推奨事項の記載を確認すること。

② 凍結保存からのリカバリー評価

シードストックの細胞から解凍された際の生存率が記載されていることを確認すること。
シードストックの細胞から解凍され、目的の細胞に分化したことが確認されているかどうかを確認すること。

③ 保存条件

【保存方法】
細胞保存用の大型（400リットル程度）液化窒素タンク（及び液化窒素自動供給のための室外設置の大型液化窒素タンク）などにおいて気相で保存されていることを確認すること。

④ 輸送

シードストックの原産国および国内における原料調達、調製、貯蔵、テストなどに関する規制を確認するとともに、凍結剤融解時の危機対応に関して専門的搬送業者によるサービス保証制度の有無を確認すること。
ガラス化法を用いて凍結されている場合には液体窒素で搬送されることを確認する。緩慢凍結法を用いて凍結されている場合には、液体窒素あるいはドライアイスで搬送されることを確認する。ドライシッパーを使用した輸送が望ましい。
データロガーやインジケーターで輸送時における温度の記録があることが望ましい。

[関連指針・参考文献]

- 「原薬ＧＭＰのガイドライン」ICH-Q7(原薬GMP)：包装材料、包装作業、保管、出荷に関する記載
- 「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」ICH-Q9(品質リスクマネジメント)：保管、物流、配送に関する記載
- 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ついて(平成24年9月7日 薬食発0907第2号)：保管、運搬容器、運搬手順の妥当性に関する記載。
- 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ついて(平成24年9月7日 薬食発0907第3号)：保管、運搬容器、運搬手順の妥当性に関する記載。
- 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）：保管、運搬容器、運搬手順の妥当性に関する記載。
- 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ついて（平成24年9月7日 薬食発0907第5号）：保管、運搬容器、運搬手順の妥当性に関する記載。
- ヒトES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6号：：保管、運搬容器、運搬手順の妥当性に関する記載。
- 経済産業省「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン２０１２」：温度管理、搬送容器、搬送工程管理、受け渡し確認、トレーニングに関する記載。
- 「Commission Guidelines on Good Distribution Practice (GDP) of Medicinal Products for Human Use」 INFORMATION FROM EUROPEAN UNION INSTITUTIONS, BODIES, OFFICES AND AGENCIES. EUROPEAN COMMISSION (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01)：国外の搬送ガイドライン
- 「Raw Material Control Strategies for Bioprocess」：2009年15th WCBP CMC Strategy Forum
- Points to consider in the development of seed stocks of pluripotent stem cells for clinical applications: International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI). Regen Med. 2015;10(2 Suppl):1-44. doi: 10.2217/rme.14.93.

2.2.2.4 記録の作成及び保管方法についての確認

① ドナー細胞の記録

ヒトES細胞の製造時の受精胚ドナーおよびヒトiPS細胞のドナー細胞のドナーについて、連結可能匿名化が体外受精卵提供機関またはiPS細胞のドナー細胞の採取機関において正しくなされていることが確認できることが望ましい。その上で、以下の特性事項が確認できることが望ましい。

- 細胞が由来した組織又は器官

- ドナーの人種及び出生地や生育した地域、年齢、性別
- ドナーの一般的な健康状態
  ドナーの健康診断結果や病歴に関する情報があれば、ドナーについて行われた病原体に関する試験結果。
- iPS 細胞の樹立に使用されたドナー細胞の培養歴
  その培養期間は、細胞数倍加レベル（PDL）、特定可能な希釈倍率で行われた継代数、又は培養日数のいずれかの値で示されていることが望ましい。

② 作業従事者の記録

一連のシードストック作製の作業に従事する作業者のトレーニングならびに健康状態の管理記録がされていることを確認すること。

③ ヒト ES/iPS 細胞の培養履歴

樹立機関、樹立後の培養期間、特定の希釈倍率で行われた継代数、使用した培養条件などの記載があることを確認すること。

【参考文献】

- Points to consider in the development of seed stocks of pluripotent stem cells for clinical applications: International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI). Regen Med. 2015;10(2 Suppl):1-44. doi: 10.2217/rme.14.93.

3 シードストックのヒト ES/iPS 細胞の特性の確認

3.1 シードストック特性評価

3.1.1 特性指標についての確認

3.1.1.1 表面抗原の評価

シードストックとして保存された細胞の表面抗原が解析されているならば、その結果を確認すること。現段階において絶対的な分子が同定されていないことから、必須のものではなく、参考値として参照するのが望ましい。

未分化状態のヒト ES/iPS 細胞のマーカーとしては TRA1-60,TRA1-81, SSEA4 などが用いられる。解析にはフローサイトメトリーが用いられる場合が多い。また、アルカリフォスファターゼ（ALP）陽性コロニー試験もよく用いられる。通常これらのマーカーの発現は 70-80%以上の細胞集団で陽性になることが多いが、陽性率と細胞分化との関連性は明確でないため、最終製品としてのヒト細胞加工製品の品質との関連性も現時点では明確ではない。ただし、未分化細胞の増殖工程のモニタリングのために用いることは有用であり得る。

3.1.1.2 遺伝子発現の評価

未分化状態のヒト ES/iPS 細胞において特異的発現を示す遺伝子として *NANOG*,*OCT4*,*LIN28* などがある。これら遺伝子の発現蛋白の陽性率はフローサイトメトリーによる解析で測定される場合が多い。集団としての評価には qRT-PCR 等が用いられる。いずれも表面抗原の評価と同様に、最終製品としてのヒト細胞加工製品の品質との関連は現時点では明確ではない。ただし、未分化細胞の増殖工程のモニタリングに使用しうる。また各種の分化マーカー遺伝子の発現に大きな変動がないことも有用な指標になり得る。

iPS 細胞においては、リプログラミング因子（ベクター）が物理的に除去されている、または機能的にサイレンシングを受けていることが望ましい。したがって

1）挿入外来因子除去またはサイレンシングの検査結果を確認すること。

2）リプログラミング因子がゲノムに取り込まれない方法で樹立された iPS 細胞においても、継代初期（10 継代まで）までにリプログラミング因子が物理的又は機能的に除去されていることを確認すること。

3.1.1.3 分化能

ES/iPS 細胞は、細胞株やクローン毎に特定の細胞種への分化効率や分化誘導後の細胞の品質特性が異なりうることが知られており、実際の製造に先立ち目的に適したものであることを確認することが望ましい。したがって、製造者が目的とする分化細胞への分化能について、製造者が受け入れる前に、可能な範囲で確認すること。

3.1.1.4 細胞形態

ES/iPS 細胞製造工程における細胞の位相差画像があれば、確認できることが望ましい。画像が保存されていれば、シードストック作製時と解凍後で大きく変化がないことを確認すること。

【参考指針・文献】

- 「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」ICH-Q5D： 形態学的特徴、形態的解析についての記載
- Consensus guidance for banking and supply of human embryonic stem cell lines for research purposes. International Stem Cell Banking Initiative. Stem Cell Rev. 2009;5:301–314. doi: 10.1007/s12015-009-9085-x.
- Points to consider in the development of seed stocks of pluripotent stem cells for clinical applications: International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI). Regen Med. 2015;10(2 Suppl):1-44. doi: 10.2217/rme.14.93.

3.1.2 多能性の検出の確認

3.1.2.1 多能性の考え方

シードストックの細胞が、三胚葉組織へ分化することが示されているデータの有無を確認すること。

3.1.2.2 多能性試験

造腫瘍性は最終製品の品質検査として行われるものであり、シードストックについて評価する必要は必ずしもない。一方、テラトーマ形成による三胚葉性分化能試験は、多能性細胞株の作製工程において通常一回は行われており、試験の有無とその結果について確認すること。最終製品によっては必ずしもシードストックにおいて、三胚葉性分化能が示されている必要はない。

分化能試験はセル・バンクの構築時に実施してもよい。

【造腫瘍性試験】

ヒト多能性幹細胞の造腫瘍性試験は、シードストック又はセル・バンクの品質特性解析法として行う場合がある。造腫瘍性試験の測定項目としては、1) 腫瘍形成頻度、2) 腫瘍出現時間、3) 腫瘍サイズ、4) 腫瘍形成に必要な最低細胞数、5) 形成腫瘍の病理学的評価、が挙げられる。品質特性の一つとして造腫瘍性を把握する場合は、世界保健機関（WHO）の生物薬品標準化専門委員会第 61 次報告（Technical Report Series No. 978（WHO TRS 978）平成 25 年）の Annex 3 を参考にすること。

未分化細胞の培養工程のいずれかの段階（例えば WCB からの解凍直後と分化誘導開始時など）において、テラトーマ作製を行い上記のような指標にしたがい評価したときに、標準的な結果から大きく逸脱した場合に、培養工程に何らかの問題があったと判断できるかもしれない。

【参考文献】

- Consensus guidance for banking and supply of human embryonic stem cell lines for research purposes. International Stem Cell Banking Initiative. Stem Cell Rev. 2009;5:301–314. doi: 10.1007/s12015-009-9085-x.
- Points to consider in the development of seed stocks of pluripotent stem cells for clinical applications: International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI). Regen Med. 2015;10(2 Suppl):1-44. doi: 10.2217/rme.14.93.

3.1.3 シードストックの品質管理についての確認

3.1.3.1 同一性試験

クロスコンタミネーションの否定のため、それぞれの解析方法ごとに検出感度が明らかにされていることが望ましい。しかし、多能性幹細胞は培養過程においてはゲノムの微小変異が起こりうるため、適当な識別法がない場合も考えられる。従って、作業工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策があり、その方法が明らかとなっていることを確認すること。

通常、STR（short tandem repeat）遺伝子型解析/HLA タイピング解析により確認される。単一試料に由来する複数のクローンなど、これらの解析で識別が困難な場合は、ゲノムの微小変異の検出など他の適当な方法により識別が可能である場合もある。

3.1.3.2 生存率および増殖測定についての確認

① 生存率および増殖測定

ヒト iPS 細胞の製造機関におけるシードストックの細胞の融解後の生存率の最低値を確認すること。

各細胞ラインで凍結方法や培養条件が異なるため、それらを明記した上で、解凍後の細胞が増殖するために必要な細胞生存率についての記載があることを確認すること。

増殖能については、倍加時間が測定されていることを確認すること。

3.1.3.3 微生物試験についての確認

① ウイルス学的試験

連結不可能匿名化等の理由でドナーの感染症に関する情報が得られていない場合には、シードストックで、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、検査により否定されていることを確認すること。一方、たとえドナーの感染症に関する情報が十分であったとしても、その細胞にウイルスが存在しないことを保障するものではなく、原料や培養工程に関連するウイルスの混入のリスクについて確認するべきである。製造者がシードストックを受け取った際に、さらに異なる条件や試薬を適用してセル・バンク製造を作製する場合には新たに検査が必要となるかもしれない。現状ではすべての既知のウイルスの所定の検出方法は確立されていないため、あくまで現状で検出しうるウイルスについてのみの結果であることを認識しておくべきである。

② マイコプラズマ否定試験

培養法、Vero 細胞を用いた DNA 染色法、核酸増幅法等により、マイコプラズマによる汚染が否定されていることを確認する。

③ 無菌試験

細菌や真菌についての否定試験が ICHQ4B で定められるいずれかの方法で否定されていることを確認する。

【参照指針】

- 「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」ICH-Q5A
- 「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」ICH-Q5D
- 生物由来原料基準（平成 15 年 5 月 20 日、厚生労働省告示第 210 号）

3.1.3.4 遺伝的安定性についての確認

ヒトにおける多くのがんは、増殖に強く関与する遺伝子変異が蓄積して生じる。培養細胞において、遺伝子の変異の蓄積は、発がんのリスクを上昇させると考えられる。細胞加工物の原材料として使用するヒト ES/iPS 細胞については、培養期間および継代回数を制限し、できるだけゲノム不安定性によるリスクを低減することが望ましい。また培養方法やその変更の影響に対するリスク評価を行うべきである。

ゲノム不安定性を評価する遺伝子安定性試験法として、G バンド核型解析、FISH（fluorescence in situ hybridization）、アレイ CGH（comparative genomic hybridization）、SNP（single nucleotide polymorphism）アレイ、次世代シークエンサー等による解析が挙げられる。これら手法により、一定の継代数もしくは分裂数ごとに、シードストックのゲノム安定性が保たれていることを示すのは、有用であると考えられる。ゲノムの僅かな領域の欠失や複製に関しては、これらの生物学的な重要性は、今後、明確にされるべきであり、このような僅かな遺伝子変化はドナー集団で起こりうる。ES/iPS 細胞製造においては、あらかじめ一定の基準を設けるなどして、これより大きな逸脱が認められた場合に異常と判定しているか、

などの情報を確認すること。また、ES/iPS 細胞の培養工程の各段階におけるこれらの解析と検出される変異の程度について、情報があれば確認すること。

上述の情報はシードストックの特性を知る上では有用であるが、現状においては、あくまでも参考情報であり、直接にシードストックの品質管理に結びつくわけではない。

注： iPS 細胞においては、遺伝子導入による人為的なリプログラミングによって遺伝的変化が生じる場合があることが報告されているため、リプログラミング過程におけるゲノム不安定性にも注意する必要があると思われる。遺伝子導入の際にゲノムへの挿入を回避する目的でエピソーマルプラスミドベクター等を用いた場合は、導入した初期化遺伝子やベクターの全体もしくはその一部が細胞のゲノムに挿入されていないことを確認する必要がある。また十分にリプログラムされたことの判断に当たっては、DNA メチル化パターンの解析が有用かもしれない。

【参考文献】

- 「原薬ＧＭＰのガイドライン」ICH-Q7(原薬 GMP)：包装材料、包装作業、保管、出荷に関する記載。
- 「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」ICH-Q9(品質リスクマネジメント)：保管、物流、配送に関する記載。
- 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ついて(平成 24 年９月７日 薬食発 0907 第２号)：保管、運搬容器、運搬手順の妥当性に関する記載。
- 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ついて(平成 24 年９月７日 薬食発 0907 第３号)：保管、運搬容器、運搬手順の妥当性に関する記載。
- 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）：保管、運搬容器、運搬手順の妥当性に関する記載。
- 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ついて（平成 24 年 ９ 月 ７ 日 薬食発 0907 第５号）：保管、運搬容器、運搬手順の妥当性に関する記載。
- ヒト ES 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６号：樹立に関する記載。
- 「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン２０１２」経済産業省：温度管理、搬送容器、搬送工程管理、受け渡し確認、トレーニングについての記載。
- Points to consider in the development of seed stocks of pluripotent stem cells for clinical applications: International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI). Regen Med. 2015;10(2 Suppl):1-44. doi: 10.2217/rme.14.93.
- Screening ethnically diverse human embryonic stem cells identifies a chromosome 20 minimal amplicon conferring growth advantage. International Stem Cell Initiative. Nat Biotechnol. 2011 Nov 27;29(12):1132-44. doi: 10.1038/nbt.2051.

団体A

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
1		全体	表記については、以下のとおり統一してはいかがか。 ・および→及び ・毎に→ごとに ・したがい/したがって→従い/従って ・従って（接続詞）→したがって ・ことは無い→ことはない ・ならびに→並びに ・または→又は ・ＥＳ（全角）→ES（半角） ・ＧＭＰ（全角）→GMP（半角）	記載整備。	以下の通りに修正しました。 ・および→及び ・毎に→ごとに ・従って（接続詞）→したがって ・ことは無い→ことはない ・ならびに→並びに ・または→又は
2		全体	「受精卵」と「受精胚」という用語は、使い分けているのか？	記載整備。	「受精胚」に統一しました。
3		全体	ES細胞/iPS細胞における「作製」と「製造」の用語は、使い分けているのか？	記載整備。	原材料を作る段階から製造販売業者がセルバンクを作る段階までを「作製」、それ以降は「製造」と区別しました。
4		全体	以下の用語の違いは何か？ 【参照指針】 [関連指針・参考文献] 【参考文献】 【参考指針・文献】	記載整備。	「参考文献・関連指針」に統一しました。
5	1	はじめに	<現行> …「臨床用多能性幹細胞シードストック作成における留意点… <改訂案>（変更箇所：下線部） …「臨床用多能性幹細胞シードストック<u>作製</u>における留意点…	記載整備。	ご指摘に従い修正しました。
6	1	はじめに	<現行> …科学的合理性からみて妥当な事項を参照されたい。 <改訂案>（変更箇所：下線部） …科学的合理性から<u>見て</u>妥当な事項を参照されたい。	記載整備。	ご指摘に従い修正しました。
7	1	1.1　目的	<現行> ヒトES/iPS細胞加工製品の原材料として…を図ることを目的とする。 <改訂案>（変更箇所：下線部） <u>本文書は、</u>ヒトES/iPS細胞加工製品の原材料として…を図ることを目的とする。	記載整備。	ご指摘に従い修正しました。
8	1	1.2　定義	ES細胞では「多能性（内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞に分化する性質をいう。）を有し」と、iPS細胞では「内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞に分化する性質を有し」としているのは何故か？	記載整備。 前述で「多能性（内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞に分化する性質をいう。）」と言葉の定義をするのであれば、後述では「多能性を有し」でよいのではないか？	片方だけ引用されても意味が通じるように、双方とも「内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞に分化する性質（多能性）」にしました。

＜注：コメント元の表記＞
コメント元（意見依頼先の各団体）は、アルファベットにより匿名化して表記

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
9	2	1.2　定義	<現行> …配偶子の提供者である男女を、ヒト(同種) iPS細胞においてはその原料となる体細胞を提供する人をいう。 <改訂案>（変更箇所：下線部） …配偶子の提供者である男女を、ヒト(同種) iPS細胞においてはその原料となる体細胞<u>の提供者</u>をいう。	記載整備。	ご指摘に従い修正しました。
10	2	1.2　定義	<現行> ６．原材料：医薬品等の製造に使用する原料又は材料の由来となるものをいう。ヒト多能性幹細胞加工製品の原料であるヒト多能性幹細胞の由来となるヒト多能性幹細胞は、当該ヒト多能性幹細胞加工製品の原材料である。 <改訂案>（変更箇所：下線部） ６．原材料：医薬品等の製造に使用する原料又は材料の由来となるものをいう。ヒト多能性幹細胞加工製品の原料である<u>ヒト多能性幹細胞の原材料は○○である</u>。	記載整備。 原材料は、「原料又は材料の由来となるもの」（原料の由来）であるので、最後に「当該ヒト多能性幹細胞加工製品の原材料」（製品の由来）という表現にする必要はないのでは？ 「…<u>ヒト多能性幹細胞</u>の由来となる<u>ヒト多能性幹細胞</u>は…」の部分は何かの誤記か？ 改訂案の場合の○○に入るのは「ヒトES細胞の原料となった胚由来の細胞」又は「ヒトiPS細胞の原料となったヒト体細胞」となるか？	「６．原材料：医薬品等の製造に使用する原料又は材料の由来となるものをいう。ヒト多能性幹細胞加工製品の原料となりうるヒト多能性幹細胞は、製造販売業者により原料として扱われるまでは原材料である。なお、「原材料」とは、原料若しくは材料又はそれらの原材料をいう。」としました。
11	2	1.2　定義	<現行> ７．シードストック：ヒトES/iPS細胞を樹立した者が保存しているヒトES/iPS細胞株で、再生医療等製品の原材料として提供するもの。通常、シードストックからヒトES/iPS細胞加工製品の製造販売業者によりマスター・セル・バンク（MCB）、ワーキング・セル・バンク（WCB）等のセル・バンクが製造される。 <改訂案>（変更箇所：下線部） ７．シードストック：ヒトES/iPS細胞を樹立した者が保存しているヒトES/iPS細胞株で、再生医療等製品の<u>出発原料</u>として提供するもの。通常、シードストックからヒトES/iPS細胞加工製品の製造販売業者により<u>マスターセルバンク</u>（MCB）、<u>ワーキングセルバンク</u>（WCB）等の<u>セルバンク</u>が<u>作製</u>される。	記載整備。 ICHガイドラインは「セル・バンク」のように間に「・」を入れる表記となっているが、それ以外の通知では「セルバンク」のように「・」は使用していない。 「原材料」は、「製造に用いる原料又は材料の由来となるもの」（原料又は材料の由来）を指す言葉なので、「再生医療等製品の原材料」（製品の原材料）という表現は正確ではない。	「７．シードストック：ヒトES/iPS細胞株の樹立者又は分配者が株化ヒトES/iPS細胞を分注し、一定の条件下で保管しているものであって、再生医療等製品の製造に用いる原料又はそのもととなる原材料として製造販売業者に提供されるもの。通常、シードストックからヒトES/iPS細胞加工製品の製造販売業者によりマスター・セルバンク（MCB）、ワーキング・セルバンク（WCB）等のセルバンクが作製される。」としました。
12	2	2.1.1 ヒトES細胞のドナー組織（体外受精胚） 2.1.1.1　体外受精胚の特性と適格性	<現行> ①生物学的構造・機能の特徴と選択理由 胚の発生初期のおよそ８細胞期から胚盤胞期であって、多能性細胞を含むES細胞の作製に適した発生段階の胚であること。 <改訂案>（変更箇所：下線部） ①生物学的構造・機能の特徴と選択理由 胚の発生初期のおよそ８細胞期から胚盤胞期であって、多能性細胞を含むES細胞の作製に適した発生段階の胚<u>が選択さておりれ、その記録が確認できること。</u>	記載整備。 本文書の目的が「製造販売業者が確認すべき情報と、その考え方（留意点）をまとめ」ということであれば、「製造販売業者としてすべきこと」という観点から文を作成するする方がよい。	ご意見に従い修正しました。

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
13	2～3	2.1.1 ヒトES細胞のドナー組織（体外受精胚） 2.1.1.1　体外受精胚の特性と適格性	「③受精胚ドナーの選択基準、適格性」で「受精胚ドナーは生殖補助医療を受けた患者であり、年齢、性別、遺伝的特徴、病歴、健康状態については基本的に治療時の問診等の記録をもとに適格性を判断する。」とあるが、「記録をもとに適格性を判断する」のは誰か。	「治療時の問診等の記録」は個人情報であり、製造販売業者が確認できるものではないと考える。	「・ 受精胚ドナーは生殖補助医療を受けた患者であり、年齢、性別、遺伝的特徴、病歴、健康状態については基本的に治療時の問診等の記録をもとに適格性が判断されていることを確認すること。」としました。
14	2～3	2.1.1 ヒトES細胞のドナー組織（体外受精胚） 2.1.1.1　体外受精胚の特性と適格性	「ヒトES細胞の製造時に重篤な優性遺伝性疾患の発症が認められる場合や治療時の検査により次項に挙げる感染症に陽性を示した場合などの具体的な除外基準について確認すること。」とは、誰に対して、何を求める内容か。	本書の目的は、製造販売業者が確認すべき事項をまとめたものであるが、これはヒトES細胞株及びシードストックの作製者への要求事項か、ヒトES細胞由来製品の製造販売業者への要求事項か確認したい。 「ヒトES細胞の製造時に、重篤な優性遺伝性疾患の発症が認められる」とはどのような場合を想定しているのか。胚の提供者の健康状態を追跡調査し、遺伝性疾患の有無を把握すべきということなのか、あるいは「作製したES細胞株又は製造したES細胞由来製品である細胞に、遺伝性疾患が発症する」ということか？ 「治療時の検査により次項に挙げる感染症に陽性を示した場合の具体的な除外基準」とは、どういう意味か？「治療時の検査」の治療とは、ES細胞由来製品を投与された患者の治療のことか、あるいは胚の提供者が受けている不妊治療を指すのか？前者である場合「除外基準」とは何を意味するものか？後者である場合、胚の提供者の健康状態を追跡調査が必要という意味か？	「・ ヒトES細胞の製造時に重篤な優性遺伝性疾患の発症が認められる場合や治療時の検査により次項に挙げる感染症に陽性を示したなどの場合に対して、具体的な除外基準が設定されていることを確認すること。」としました。
15	2～3	2.1.1 ヒトES細胞のドナー組織（体外受精胚） 2.1.1.1　体外受精胚の特性と適格性	＜現行＞ [感染症] 製造販売業者は、「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」（平成24年9月7日薬食発0907第6号）において、ドナーの適格性判断として問診及び検査により感染症の否定が求められている。ヒトES細胞加工製品の品質管理のために確認すべき情報として、以下の項目のうち必要な項目についてシードストックの製造者に確認すること。 ＜改訂案＞（変更箇所：下線部） 「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」（平成24年9月7日薬食発0907第6号）において、ドナーの適格性基準を設け問診及び検査により感染症が否定されたドナーから採取した細胞・組織を使用することが求められている。製造販売業者は、ヒトES細胞加工製品の品質管理のために確認すべき情報として、以下の項目のうちシードストックの作製者で確認できているものが何かを確認すること。	記載整備。（「2.1.2.1　適格性」の文書についても同様） 文頭の[感染症] は誤記か？ ES細胞の原料となる受精胚は、不妊治療で廃棄されるものを使用するため、受精胚作製時用に配偶子を採取した時点で実施している検査内容は、細胞製品の原料の適格性判断のために必要な検査内容と一致しない可能性がある。廃棄受精胚の提供時に、追加でドナーの検査をしてもらうことや、製造時にドナーまで遡って検査を実施することはほぼ不可能であり、また科学的に意味のない場合も多い。製造販売業者は、ドナー情報として得られている内容、ES細胞株及びシードストックの作製者が株又はストックにおいて実施している内容を把握し、適格性の確認のため、製造販売業者で追加しなければならない内容を理解する必要がある。	[感染症について]「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」（平成24年9月7日薬食発0907第6号）において、ドナーの適格性基準を設け問診及び検査により感染症が否定されたドナーから採取した細胞・組織を使用することが求められている。製造販売業者は、ヒトES細胞加工製品の品質管理のために確認すべき情報として、以下の項目のうちシードストックの作製者で確認できているものが何かを確認すること。

団体A

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
16	4	2.1.1 ヒトES細胞のドナー組織（体外受精胚） 2.1.1.2 受精胚ドナーに関する記録 ② 継続的な受精胚ドナーのトレーサビリティー	＜現行＞ 晩発性の遺伝性疾患や…理解する必要がある。 一方、ES細胞の場合、…有用性について慎重に検討すること。 ヒトES細胞を用いて製造する細胞加工製品（以下「ヒトES細胞加工製品」）の製造販売業者は、… ＜改訂案＞（変更箇所：下線部） 晩発性の遺伝性疾患や…理解する必要がある。 ES細胞の場合、…有用性について慎重に検討すること。 ヒトES細胞加工製品の製造販売業者は、…	記載整備。 「ヒトES細胞加工製品」という用語はこれより前にも使用されており、「ヒトES細胞を用いて製造する細胞加工製品（以下「ヒトES細胞加工製品」）」と記載するのであれば、本文書内で初出の際に記載したほうがよいる。	「[感染症について]「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」（平成24年9月7日薬食発0907第6号）において、ドナーの適格性基準を設け問診及び検査により感染症が否定されたドナーから採取した細胞・組織を使用することが求められている。製造販売業者は、ヒトES細胞を用いて製造する細胞加工製品（以下「ヒトES細胞加工製品」）の品質管理のために確認すべき情報として、以下の項目のうちシードストックの作製者で確認できているものが何かを確認すること。」としました。
17	4	2.1.1 ヒトES細胞のドナー組織（体外受精胚） 2.1.1.2 受精胚ドナーに関する記録 ② 継続的な受精胚ドナーのトレーサビリティー	「…製造販売業者は、上記を踏まえて、ヒトES細胞の使用における晩発性疾患の把握の必要性を考慮し、それに適したトレーサビリティーが確保された細胞を可能な限り使用する。」とあるが、受精胚のドナーのトレーサビリティーの確保はどの程度現実的に可能なのか？	理想としては、ドナーから継続的に遺伝性疾患等の情報が得られることであるが、これに関しては、他の細胞・組織の採取であっても現実的ではない。 ガイドラインとしては、不可能な場合の代替方法を説明すべきではないか。	「ヒトES細胞加工製品の製造販売業者は、上記を踏まえて、ヒトES細胞の使用における晩発性疾患の把握の必要性を考慮し、可能であれば、それに適したトレーサビリティーが確保された細胞を使用することが望ましい。」に修正しました。
18	4	2.1.1 ヒトES細胞のドナー組織（体外受精胚） 2.1.1.2 受精胚ドナーに関する記録 ③ 生体試料の採取	「体外受精胚に関してその一部を保存することは技術的に現実的ではない。」とあるが、「技術的に現実的ではない」という表現は不適切ではないか？	ここでの試料保存は、原料となった細胞の安全性の確認を目的としたものであり、その機能性を維持する必要はないため、凍結等による保存が可能であり、技術的には現実的であると思われる。	技術的には現実的でも、実際に現実的ではないので、「技術的に」を削除しました。
19	4	2.1.1 ヒトES細胞のドナー組織（体外受精胚） 2.1.1.2 受精胚ドナーに関する記録 ④ 受精胚ドナーの医療履歴	「その結果及び関連医療情報が保管されており、利用可能であることが望ましく、製造者はその内容をシードストックの作製者に確認すること。」とは、どのような医療履歴の利用を想定しており、医療機関とES細胞の樹立者及びシードストックの作製者との関係をどのようなものだと考えているのか？	ドナーの医療履歴は個人情報であり、原則として、医療機関以外の者が閲覧可能とは思えない。ES細胞の樹立者や、その後の株・シードストックの作製者は、ドナーの検査を行っている医療機関とは別の機関である可能性が高く、樹立者・作製者には匿名化された限定的な情報しか開示されないと思われる。 製造販売者は、ES細胞のシードストックを選択するにあたり、ES細胞を樹立する際の受精胚の選択において、樹立者がどのようなドナー・受精胚の選択基準を設けており、その選択基準に適合したことの確認・記録がどのようになされているのかを確認すべきであり、ドナーの医療履歴（病歴等）は、その選択基準の中で対応されるべき内容である。	ドナーの医療履歴は個人情報であり、原則として、医療機関以外の者が閲覧可能ではないことは事実ですが、原料としてES細胞を受け入れる側としては利用可能であることが望ましいことも事実です。そこで、そのギャップを埋めるために、「情報に不足等がある場合、ヒトES細胞加工製品の製造販売業者製造者が管理するセル・バンク又は他の製造工程や最終製品の段階における試験等による対応を検討する。」と記載しています。「ES細胞を樹立する際の受精胚の選択において、樹立者がどのようなドナー・受精胚の選択基準」等については、2.1項に記載があります。

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
20	4	2.1.1 ヒトES細胞のドナー組織（体外受精胚） 2.1.1.2 受精胚ドナーに関する記録 ⑤　重要な臨床情報の受精胚ドナーへの開示	ドナーは匿名化され、個人が特定されないようになっているため、そもそもES細胞の樹立者、株・シードストックの作製者、ES細胞由来製品の製造販売業者からドナーに遡る手段はない。	左記のとおり。	「体外受精胚のドナーに関する記録が整備、保管されていることが望ましい。」「受精胚ドナーからの情報提供は任意によるものであること、受精胚ドナーのトレーサビリティーを担保する法的な枠組みが存在しないことなどから、これが厳格に担保されるものでないことを製造販売業者は理解する必要がある。」「ヒトES細胞の使用における晩発性疾患の把握の必要性を考慮し、可能であれば、それに適したトレーサビリティーが確保された細胞を使用することが望ましい。」と記載し、トレーサビリティの確保が必須との表現はしていません。確保できない場合も想定し、「情報に不足等がある場合には、ヒトES細胞加工製品の製造販売業者が管理するセルバンク又は他の製造工程や最終製品の段階における試験等による対応を検討する。」と記載しました。
21	5	2.1.1 ヒトES細胞のドナー組織（体外受精胚） 2.1.1.3 配偶子の採取・体外受精胚の作製及び保存・運搬 ③　受精胚ドナーに対する説明及び同意	「ES細胞株の樹立およびその医療利用に関するドナーからのインフォームド・コンセントの…」とあるが、製造販売目的の製品の開発目的にあたっては、商用製品の製造に用いられることについての同意取得が必要である。	上述の項には「目的とする製品を含む再生医療等製品の製造販売についてドナーの同意があることを確認する。」と記載されており、文章内容の統一が必要である。	「③　受精胚ドナーに対する説明及び同意 ES細胞株の樹立、並びに再生医療等製品の製造販売も含めたその医療利用に関する説明にもとづくドナーからの同意の受領が、ES樹立指針に定められた手続きにしたがって行われたものであることを確認する。」としました。
22	5〜6	2.1.1 ヒトES細胞のドナー組織（体外受精胚） 2.1.1.3 配偶子の採取・体外受精胚の作製及び保存・運搬	生物由来 原料基準 第３ 「ヒト由来原料総則 ヒト由来原料総則 」の１にある受精胚に関する要求事項の説明及びその確認の必要性を追加すべきである。	生物由来原料基準について触れないと、受精胚を利用する場合に確認すべき事項に抜けがでてくる。	「はじめに」に生物由来原料基準について追記しました。
23	6	2.1.1 ヒトES細胞のドナー組織（体外受精胚） 2.1.1.3 配偶子の採取・体外受精胚の作製及び保存・運搬 ⑧　記録の作成及び保管方法	<現行> 製造販売業者は①〜⑦に関する事項について、確認した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。 <改訂案>（変更箇所：下線部） 製造販売業者は、ES細胞の樹立者において①〜⑦に関する事項が記録されており、適切に保管されていることを確認すること。	製造販売業者は記録したり保管したりしない。ES細胞の樹立に関する一連の記録とその保管は、樹立者の責任で行う。製造販売業者は、樹立に関する記録・保管の確認できないES細胞は使用しない。	「製造販売業者は、ES細胞の樹立者において①〜⑦に関する事項がについて記録されており、適切に保管されていることを確認すること」としました。

団体A

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
24	6	2.1.1 ヒトES細胞のドナー組織（体外受精胚） 2.1.1.3 配偶子の採取・体外受精胚の作製及び保存・運搬 ⑨　生体試料および／もしくは関連データの撤回	「⑨　生体試料および／もしくは関連データの撤回」は、「⑨　同意の撤回」ではないか？	記載整備。（「2.1.2.2　iPS細胞作成および保存・運搬」の当該項についても同様） 「生体試料および／もしくは関連データ」という用語が使うのであれば、「生体試料および／もしくは関連データの提供に関する同意の撤回」か？ 「A or B」と記載する場合、「A若しくはB」ではなく「A又はB」である。	「同意の撤回」に修正しました。
25	6	2.1.1 ヒトES細胞のドナー組織（体外受精胚） 2.1.1.3 配偶子の採取・体外受精胚の作製及び保存・運搬 ⑨　生体試料および／もしくは関連データの撤回	「胚が樹立機関に移送された後は同意の撤回を不可とすることが可能である。」とあるが、同意の撤回を可能としている場合もあり得るのか？	生物由来原料基準では、製造開始後（培養等の加工開始後）は同意の撤回ができないことになっており、同意の取得時にその旨を説明しておかなければならない。「ES樹立指針」では、樹立開始後の同意の撤回を一律不可能としておらず、可能な場合があるのであれば、「同意の撤回の可／不可、期間や内容についての説明と同意の内容」は「入手することが望ましい」程度のものではなく、確認が必須のものである。	本文書は、再生医療等製品の製造ではなく、原材料であるシードストックの樹立のことを述べているので、同意撤回の可能性はあります。しかしながら、ICの内容は必ず確認すべき事項であるため、「説明と同意の内容をシードストック製造者に確認すること」と修正しました。
26	6	2.1.2 ヒトiPS細胞のドナーならびにドナー由来組織	樹立された細胞株のHLA型は把握したい。	CiRA等が樹立している日本人の体細胞を用いて作製されたiPS細胞ストックは、HLAの観点から日本人向けであり、海外（人種のるつぼのアメリカなど）への提供は想定していない。このため、海外展開を想定して研究を行っている研究者からはCiRAなどが樹立したiPS細胞ストックは魅力的ではない。	「ドナーの年齢、性別、遺伝的特徴・・・」を「ドナーの年齢、性別、HLA型等の遺伝的特徴・・・」にしました。
27	7	2.1.2 ヒトiPS細胞のドナーならびにドナー由来組織 2.1.2.1　適格性	今後の検討で分化の指向性に関わる遺伝子が発見された場合（ex. iPS細胞からMSC分化へ重要な遺伝子）、その遺伝子の発現の有無を受入段階で評価したい。また、既に判明している分化に必須・有用な遺伝子に変異が入っていないかをCGH+SNP microarrayなどで評価しているか確認したい。	分化にcriticalに影響を及ぼす遺伝子に変異等があることが事前に把握出来れば、無駄な分化誘導試験を実施する必要が無い。	「・ 最終製品の品質・有効性・安全性との関連が明らかな遺伝子がある場合には、ドナーにおける当該遺伝子の変異に関する情報が入手可能であることが望ましい。」を追加しました。
28	7	2.1.2 ヒトiPS細胞のドナーならびにドナー由来組織 2.1.2.1　適格性	「晩発性の遺伝性疾患の把握のためのドナーからの報告システムが整備されていることが望ましい。」は本書の記載としては不適切ではないか。	理想ではあるが、現実的ではないのではないか。また、仮にそのようなシステムを整備するのであれば、それは製造販売業者に可能なものではなく、原料となる細胞の採取機関及びiPS細胞の作製者の間で構築しなければならないものである。	「・ 晩発性の遺伝性疾患の把握のためのドナーからの報告システムがシードストック製造者により整備されていることが望ましい。」としました。
29	7	2.1.2 ヒトiPS細胞のドナーならびにドナー由来組織 2.1.2.2　iPS細胞作成および保存・運搬	<現行> 2.1.2.2　iPS細胞作成および保存・運搬 <改訂案>（変更箇所：下線部） 2.1.2.2　iPS細胞作製および保存・運搬		ご指摘に従い修正しました。

団体A

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
30	8	2.1.2 ヒトiPS細胞のドナーならびにドナー由来組織 2.1.2.2 iPS細胞作成および保存・運搬 ⑧　記録の作成及び保管方法	＜現行＞ ①～⑦に関する事項について、確認した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。 ＜改訂案＞（変更箇所：下線部） 製造販売業者は、iPS細胞の作製者において①～⑦に関する事項が記録されており、適切に保管されていることを確認すること。	製造販売業者が記録したり保管したりするのではない。iPS細胞の作製に関する一連の記録とその保管は、作製者の責任で行う。製造販売業者は、作製に関する記録・保管の確認できないiPS細胞は使用しない。	「製造販売業者は、iPS細胞の作製者において①～⑦に関する事項が記録されており、適切に保管されていることを確認すること。」としました。
31	8	2.1.2 ヒトiPS細胞のドナーならびにドナー由来組織 2.1.2.2 iPS細胞作成および保存・運搬 ⑨生体試料および／もしくは関連データの撤回	＜現行＞ 提供を受けた体細胞、もしくは作製されたiPS細胞、関連するデータの撤回の期間や方法等について明らかにすること。 ＜改訂案＞（変更箇所：下線部） 製造販売業者は、ドナーの同意の撤回の期間や方法等についてiPS作製者に確認すること。	iPS作製者は、iPS作製に用いる細胞の提供を受ける前に、ドナーに同意の撤回の期間及び方法、並びに撤回により不利益を受けることがない旨を文書を用いて説明しなければならない。 iPS細胞を利用する製造販売業者は、iPS作製者で実施している内容を確認し、それが妥当であることを確認するだけである。 同意の撤回が可能な期間は、製造開始前（培養等の加工開始前）までである。	製造販売業者は、提供を受けた体細胞、もしくは作製されたiPS細胞、関連するデータの提供の撤回の期間や方法等について明らかにすること。iPS細胞の作製者に確認すること。
32	8	2.1.3 体外受精胚、既存のES細胞及びES細胞由来分化細胞、iPS細胞及びiPS細胞由来分化細胞以外の製造関連物質 2.1.3.1 ES/iPS細胞の製造において使用された原材料及び製造関連物質の確認	「生物由来原料基準」適合についての記載がない。	記載されていない理由を確認したい。	「はじめに」に追記しました。
33	8	2.1.3 体外受精胚、既存のES細胞及びES細胞由来分化細胞、iPS細胞及びiPS細胞由来分化細胞以外の製造関連物質 2.1.3.1 ES/iPS細胞の製造において使用された原材料及び製造関連物質の確認	試薬類の製造日も知りたい。	「製造日より半年」などのように製造日を基準に使用期限を設定している試薬があるため。	「製造日」を追記しました。
34	8～9	2.1.3 体外受精胚、既存のES細胞及びES細胞由来分化細胞、iPS細胞及びiPS細胞由来分化細胞以外の製造関連物質 2.1.3.1 ES/iPS細胞の製造において使用された原材料及び製造関連物質の確認	①～④の内容は、重複した部分があるため、確認して整理したほうがよい。		①アと②イが重複しているので、②イを削除しました。

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
35	9	2.1.3 体外受精胚、既存のES細胞及びES細胞由来分化細胞、iPS細胞及びiPS細胞由来分化細胞以外の製造関連物質 2.1.3.1 ES/iPS細胞の製造において使用された原材料及び製造関連物質の確認	「ただし、医薬品等の材料の由来となるものであって、使用実績があり、特性解析されたセル・バンクを出発基材とした細胞培養により生産されるものを除く。」とあるが、 ・「使用実績」とは何の使用実績か（医薬品の材料としての使用実績か、再生医療等製品の製造に用いられたという実績か、ヒトに投与したという臨床使用実績か）。また、何をもって当該細胞が使用実績ありと判断するのか。（細胞の種類が同じであればよいのか、株番号まで同じである必要があるのか、医薬品等の材料の由来となったものと同じもの（その製造業者から入手し、同じ細胞である旨の保証書があるもの）である必要があるのか） ・「を除く。」とは何から何を除くのか。	もう少し詳細な説明が必要ではないか。	「生物由来原料基準の運用について」と同様の表現、「なお、ここで言う「使用実績」とは、薬事上の製造販売承認を受けた医薬品等における使用や、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」（平成２５年法律第８５号）の下での再生医療等での使用の実績を指す。」を追加しました。
36	9	2.1.3 体外受精胚、既存のES細胞及びES細胞由来分化細胞、iPS細胞及びiPS細胞由来分化細胞以外の製造関連物質 2.1.3.1 ES/iPS細胞の製造において使用された原材料及び製造関連物質の確認	ノンフィーダーにより培養する場合は、用いたcoating基材（コラーゲン、フィブロネクチン、ヴィトロネクチンなど）の情報が必要である。	使用しているcoating基材が異種動物由来かどうかを確認する必要があるため。	「使用した培地、添加成分(血清、成長因子及び抗生物質等)、培養用基質及び細胞の処理に用いる試薬等のすべての成分ならびに並びにロット番号、製造年月日、調製及び管理方法」としました。
37	9	2.1.3 体外受精胚、既存のES細胞及びES細胞由来分化細胞、iPS細胞及びiPS細胞由来分化細胞以外の製造関連物質 2.1.3.1 ES/iPS細胞の製造において使用された原材料及び製造関連物質の確認 ②培地成分については、以下の点に留意して確認する。	「ア　培地に使用する成分及び水が高い品質のものが使用されていること。」は記載内容が不明確であり、より具体的に書く必要がある。	必要な要件は、培地ロット間の品質の安定や、毒性のある成分の混入を防ぐことである。例えば「培地に使用する成分は品質管理され、水は純度やエンドトキシン量が管理されたものが使用されていること。」などが考えられる。	「培地に使用する成分及び水については、可能な範囲で再生医療等製品原料に相当する基準で品質管理されているものが使用されていること。」としました。
38	9	2.1.3 体外受精胚、既存のES細胞及びES細胞由来分化細胞、iPS細胞及びiPS細胞由来分化細胞以外の製造関連物質 2.1.3.1 ES/iPS細胞の製造において使用された原材料及び製造関連物質の確認 ②培地成分については、以下の点に留意して確認する。	「イ　培地に使用する成分すべてが記録されていること。」は、「イ　培地に使用する成分すべてが記録されていること。あるいは必要な時にその情報にアクセス可能であること。」に修正することが望ましい。	プレミックス品の培地の場合、成分が培地製造業者から開示されていないこともあるため。	2.1.3.1.①に記載しました。②イは重複なので削除しました。

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
39	10	2.1.3 体外受精胚、既存のES細胞及びES細胞由来分化細胞、iPS細胞及びiPS細胞由来分化細胞以外の製造関連物質 2.1.3.2 細胞に遺伝子工学的改変が加えられている場合	「バンク化された細胞のリプログラミング因子（ベクター）がサイレンシングされているかどうかを確認する」「ゲノム非挿入法でも継代初期（10継代まで）までに残存していないことを確認すること」とあるがどうのように検出しているかを評価しなくてよいか。	サイレンシングの確認のためにDNAメチル化パターン解析を必須にするのか、残存を確認するためにはqPCRで十分か、それともNGS等によるシーケンシング解析まで実施する必要があるのか気になったため。受け入れた後にNGS解析により評価するにはcost、時間が掛かり過ぎる。	「シードストック中の細胞でベクターの機能関連遺伝子がサイレンシング又は除去されているかどうかに関しては、以下の2点について検査されているか、検査されている場合には検査方法とその性能を確認する。 １）挿入外来遺伝子の除去又はサイレンシング ２）外来遺伝子がゲノムに取り込まれない方法で導入された細胞においても、当該外来遺伝子が継代初期（例えば10継代まで）までに検査されなくなること」としました。
40	10	2.1.3 体外受精胚、既存のES細胞及びES細胞由来分化細胞、iPS細胞及びiPS細胞由来分化細胞以外の製造関連物質 2.1.3.2　細胞に遺伝子工学的改変が加えられている場合 ⑥ﾍﾞｸﾀｰや遺伝子挿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	「2)　ゲノム非挿入法でも継代初期（10継代まで）までに残存していないことを確認すること。」の10継代を特定する必要があるか。品質要件としては、セルバンクで残存していないことの方が重要ではないか？	10継代以内にMCBを樹立するケースも考えられるため。	「10継代」の前に、「例えば」を追加しました。
41	10	【参照指針】	<現行> •「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」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指針） <改訂案>（変更箇所：下線部） •「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」平成 7 年 11 月 15 <u>日 薬</u>発第 1062 号厚生省薬務局長通知（遺伝子治療用医薬品指針）	記載整備。	ご指摘に従い修正しました。
42	10	2.2　シードストック製造工程の確認	<現行> ヒトES/iPS細胞のシードストックの製造方法と、その妥当性を以下の項目について、可能な範囲で品質の一定性が保持されていることを確認すること。 <改訂案>（変更箇所：下線部） ヒトES/iPS細胞のシードストックの製造<u>管理及び品質管理における</u>以下の項目について<u>確認し</u>、<u>その妥当性を</u>確認すること。	記載整備。	ご指摘に従い修正しました。
43	10	2.2.1 ロット構成の有無とロットの規定	「ヒトES/iPS細胞のシードストックがロットを構成するか否かを確認すること。」とあるが、ロットを構成しないシードストックとはどのようなものを想定しているのか？	もう少し詳細な説明が必要ではないか。	「否か」に過度に目が行かないよう、「ヒトES/iPS細胞のシードストックがロットを構成する場合には、ロットの内容がどう規定されているかを確認すること。」としました。

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
44	10	2.2.2 製造方法	「ヒトES細胞の場合は、配偶子の採取から体外受精胚の作製は治療の一環として行われており、最終製品の製造の必要性に適合させることを目的に、その内容について変更等を求めることはできない。」は、本項の記載としては不要ではないか。	受精胚の作製については「2.1.1.3」ですでに説明されており、本項はシードストックの作製について説明する箇所であるため。	ご指摘に従い削除しました。
45	10～11	2.2.2 製造方法	<現行> 製造販売業者は、ヒトES/iPS細胞のシードストック入手後のセル・バンク作製から最終製品の製造工程について、各々の工程および品質管理の内容を明らかにすることが求められるので、シードストックの製造方法についての記録を確認すること。 <改訂案>（変更箇所：下線部） 再生医療等製品の承認申請においては、出発原料となる細胞の採取から最終製品の製造までの一連の製造管理及び品質管理の内容を明らかにすることが求められるので、製造販売業者は、シードストックの作製までの一連の記録が作成・保管されていることを確認すること。	記載整備。 製造販売業者がシードストックを出発原料として製造する場合、シードストックの作製までは作製者がMF登録してもよいが、MF登録の協力が得られない場合、製造販売業者が全工程について薬事戦略相談資料、申請資料等を作成することとなる。	「再生医療等製品の承認申請においては、出発原料となる細胞の採取から最終製品の製造までの一連の製造管理及び品質管理の内容を明らかにすることが求められるので、製造販売業者は、シードストックの作製までの一連の記録が作成・保管されていることを確認すること。製造販売業者がシードストックを出発原料として製品を製造する場合、シードストックの作製までは作製者がMF登録してもよいが、MF登録の協力が得られない場合、製造販売業者が全工程について薬事戦略相談資料、申請資料等を作成することとなる。」としました。
46	11	2.2.2 製造方法 2.2.2.1 ヒトES細胞株並びにiPS細胞株の樹立についての確認	樹立について独立した項目とするのであれば、シードストックの作製の項よりも前に記載したほうがよい。	記載整備。 樹立→細胞株作製→シードストック化（細胞株からのスクリーニング、特性解析、等）であるので、本文書内の記載の順番としても、実際の作業の順番に合わせた方がよい。	ご指摘に従い、項目立てを変えてみました。
47	11	2.2.2 製造方法 2.2.2.1 ヒトES細胞株並びにiPS細胞株の樹立についての確認 【参照指針】	<現行> ヒトES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6号：樹立に関する記載。 <改訂案>（変更箇所：下線部） ヒトES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6号）：樹立に関する記載。	記載整備。	ご指摘に従い修正しました。

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
48	11	2.2.2 製造方法 2.2.2.2 シードストック製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策についての確認	<現行> ヒトiPS細胞においては同一人物由来の複数のクローンが製造されうる。これらはドナーの識別に用いられるSTR試験などでは区別できないことから、ヒトiPS細胞のシードストック製造にあたっては、製造工程中の取り違え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についての記載が確認できることが望ましい。 <改訂案>（変更箇所：下線部） ヒトiPS細胞においては同一人物由来の複数のクローンが製造されうる。これらはドナーの識別に用いられるSTR試験などでは区別できないことから、ヒトiPS細胞のシードストック製造にあたっては、製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーションの防止が重要である。製造販売業者は、シードストックの製造施設における取り違え及びクロスコンタミネーションの防止方法について確認すること。	「ヒトiPS細胞のシードストック製造にあたっては、製造工程中の取り違え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についての記載が確認できることが望ましい。」とあるが、取り違え及びクロスコンタミネーションの防止策としては、工程管理で行うものではなく、同時製造の禁止、保管時の対応、等で行うものではないか。	ご指摘に従い修正しました。
49	11	2.2.2 製造方法 2.2.2.3 シードストックの保存と貯蔵についての確認 ①プライマリー容器・包装の選択	「【凍結保存容器：チューブ、アンプル】」とあるが、シードストックの保存容器に「アンプル」を使用することがあるのか？	「アンプル」ではなく「バイアル（凍結保存用バイアル）」ではないか？	アンプルもありえます。
50	11	2.2.2 製造方法 2.2.2.3　シードストックの保存と貯蔵についての確認 ③保存方法	「細胞保存用の大型（400リットル程度）液化窒素タンク（及び液化窒素自動供給のための室外設置の大型液化窒素タンク）などにおいて気相で保存されていることを確認すること。」はそこまで要件を特定する必要があるか？	気相保存が最も重要な要件であり、温度管理（-135℃以下）などの方が一義的には重要である。タンクの故障によるストックの喪失を防ぐためには、分散保管の方が有効であると考える。	「温度が恒常的になるよう管理された細胞保存用の液化窒素タンクなどにおいて、気相で保存されていることを確認すること。」としました。
51	11	2.2.2 製造方法 2.2.2.3 シードストックの保存と貯蔵についての確認	<現行> シードストックの細胞から解凍された際の生存率が記載されていることを確認すること。 シードストックの細胞から解凍され、目的の細胞に分化したことが確認されているかどうかを確認すること。 <改訂案>（変更箇所：下線部） シードストックの細胞の解凍方法及び解凍した細胞の生存率の基準が設定されており、当該方法で解凍した場合に基準を満たすことが確認されていることを確認すること。また、解凍後の細胞が多分化能を維持していることが確認されていることを確認すること。	記載整備。 シードストックの作製者においては、製造販売業者がどのような細胞に分化させたいかは知り得ないため、確認するのであれば多分化能（未分化状態？）の維持ではないか。	「シードストックの細胞の解凍方法及び解凍された際の生存率が記載されていることを確認すること。また、解凍後の細胞が、多能性を維持していることが確認されていることを確認すること。」としました。
52	12	2.2.2 製造方法 2.2.2.3 シードストックの保存と貯蔵についての確認 [関連指針・参考文献]	<現行> • ヒトES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6号：：保管、運搬容器、運搬手順の妥当性に関する記載。 <改訂案>（変更箇所：下線部） • ヒトES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6号）：保管、運搬容器、運搬手順の妥当性に関する記載。	記載整備。	ご指摘に従い修正しました。

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
53	12	2.2.2 製造方法 2.2.2.4　記録の作成及び保管方法についての確認	記録類の保管期限について、本項で規定する必要性を検討頂きたい。	アカデミアなどGMP外で作成された記録類については、保管期限が定められてない可能性もあるため。	「④　記録の保管の方法、場所、期間 上記①～③の記録の作成者、記録の保管の責任者、保管方法、保管場所、保管期間について確認すること。」 を追加しました。
54	12	2.2.2 製造方法 2.2.2.4 記録の作成及び保管方法についての確認	本文書内で内容が重複しているので、樹立、株・シードストックの作製、等、各段階で、その必要な記録ついて説明するか、記録に関して独立した項として全体を包括した内容の説明としてはどうか？	記載整備。 各記録については、その責任がどこにあるか（どこが作成し、保管しているのか）を明確にし、その上で、製造販売業者がやらなければならないこと・できることを明確にされたい。	「④　記録の保管の方法、場所、期間 上記①～③の記録の作成者、記録の保管の責任者、保管方法、保管場所、保管期間について確認すること。」 を追加しました。
55	12	2.2.2 製造方法 2.2.2.4 記録の作成及び保管方法についての確認	ヒトES/iPS細胞の培養履歴について、培養期間前後での（少なくとも）染色体解析結果が欲しい。	染色解析結果により、ある程度腫瘍形成問題を可否出来るか判断できるため。	「などの」に含まれていると考えます。「3.1.3.4 遺伝的安定性についての確認」に記載がありますので、ここでは特別に例示していません。
56	13	3.1.1 特性指標についての確認 3.1.1.1 表面抗原の評価	「通常これらのマーカーの発現は70-80%以上の細胞集団で陽性になることが多いが、」とはどのような意味か？	「70～80%以上の細胞がこれらのマーカーを発現している場合に、その細胞集団ではこれらのマーカー陽性と判断されることが多い」と言う意味か？ 「ES/iPS細胞ではその細胞集団中の70～80%以上の細胞がこれらのマーカー陽性であることが多い」と言う意味か？	「未分化状態のヒトES/iPS細胞のマーカーとしてはTRA1-60,TRA1-81, SSEA4などが用いられる。解析にはフローサイトメトリーが用いられる場合が多い。また、アルカリフォスファターゼ（ALP）陽性コロニー試験もよく用いられる。ただし、陽性率と細胞分化との関連性は明確でないため、最終製品としてのヒト細胞加工製品の品質との関連性も現時点では明確ではない。」としました。
57	14	3.1.1 特性指標についての確認 3.1.1.2　遺伝子発現の評価	継代初期（10継代まで）までに残存していないことを確認すること。」の10継代を特定する必要があるか。品質要件としては、セルバンクで残存していないことの方が重要ではないか？	10継代以内にMCBを樹立するケースも考えられるため。	「iPS細胞においては、リプログラミング因子（ベクター遺伝子配列）が物理的に除去されている、又は機能的にサイレンシングを受けていることが望ましい。したがって、以下の2点について検査されているか、検査されている場合には検査方法とその性能を確認する。 １）ゲノムに挿入されたリプログラミング因子の除去又はサイレンシング ２）リプログラミング因子がゲノムに取り込まれない方法で樹立されたiPS細胞においても、リプログラミング因子が継代初期（例えば10継代まで）までに検出されなくなること」としました。

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
58	14	3.1.1 特性指標についての確認 3.1.1.3 分化能	<現行> …特性が異なりうる…。したがって、製造者が目的とする分化細胞への分化能について、製造者が受け入れる前に、可能な範囲で確認すること。 <改訂案>（変更箇所：下線部） …特性が異なりえる…。したがって、製造販売業者は、製造に用いるES/iPS細胞の細胞株を選択する際に、目的とする分化細胞への分化能について可能な範囲で確認すること。	記載整備。	ご指摘に従い修正しました。
59	14	3.1.1 特性指標についての確認 3.1.1.4 細胞形態	<現行> ES/iPS細胞製造工程における細胞の位相差画像があれば、確認できることが望ましい。画像が保存されていれば、シードストック作製時と解凍後で大きく変化がないことを確認すること。 <改訂案>（変更箇所：下線部） シードストック作製者においてES/iPS細胞の目視検査の手順が規定され、検査時の対照として標準的な細胞の位相差画像が作成されていることが望ましい。また、解凍前後の細胞で細胞形態に変化がないことが確認されていることを確認すること。	記載整備。	「シードストック作製者により、ES/iPS細胞の位相差画像が保存されていることが望ましい。また、解凍前後で、細胞形態に大きく変化がないことが確認されていることを確認すること。」としました。
60	14	3.1.2 多能性の検出の確認 3.1.2.2 多能性試験	多能性の説明をする項であるのに、造腫瘍性試験の要・不要の説明から入るのは違和感がある。造腫瘍性試験について説明したいのであれば、別に項を分けたほうがよいのではないか？ また、「最終製品によっては必ずしもシードストックにおいて、三胚葉性分化能が示されている必要はない。」とあるが、シードストックの作製者は、そのストックがその後どのような製品の製造に使用されるか把握しているわけではないため、作製したストックが多能性を維持していることを確認する必要はあるのではないか？	左記のとおり。	「ヒトES／iPS細胞のテラトーマ形成による三胚葉性分化能試験は、多能性細胞株の作製工程において通常一回は行われており、試験の有無とその結果について確認すること。最終製品によっては必ずしもシードストックにおいて、三胚葉性分化能が示されている必要はない。分化能試験は必要に応じてセルバンクの構築時に実施してもよい。なお、免疫不全動物などを用いた造腫瘍性試験は、ヒトES／iPS細胞加工製品の場合は概ね、最終製品の品質検査又は非臨床安全性評価を目的に行われるものであり、シードストックについて実施する必要は必ずしもない。」とし、造腫瘍性試験は注釈として独立させました。
61	14	3.1.2 多能性の検出の確認 3.1.2.2 多能性試験	EB法などによる多分化能試験が実施されているか確認してほしい。	三胚葉性分化能を有しているかは非常に重要なため。	「ヒトES／iPS細胞のテラトーマ形成による三胚葉性分化能試験は、多能性細胞株の作製工程において通常一回は行われており、試験の有無とその結果について確認すること。」としました。

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
62	15	3.1.3 シードストックの品質管理についての確認	「3.1.1」及び「3.1.2」の内容も、シードストックの品質評価に含めるべきである。	基準値を設定するものと、基準値を設定せず実測値のみ確認するものの区別はあってもよい。	最終製品としてのヒトES/iPS細胞加工製品の品質確保という目的に適うヒトES/iPS細胞の品質規格と品質評価の内容は、基本的には最終製品ごとに製造販売業者が設定するものである。したがって、一概に基準値の要否を決めることはできません。
63	15	3.1.3 シードストックの品質管理についての確認 3.1.3.1 同一性試験	「単一試料に由来する複数のクローン」がコンタミすることについて非常に懸念しているが、単一試料のクローンであるならば、大きな問題ではないのではないか？	クロスコンタミネーションを防止するのは当然であるが、そもそもクローンの細胞集団内でもすべて均一の細胞というわけでないのであれば、遺伝的に同じである単一試料に由来するクローンがコンタミすることについて、何をそれほど懸念しているのか確認したい。	遺伝的に同一のクローン間でも特性が大きく異なることがあるからです。
64	16	3.1.3 シードストックの品質管理についての確認 3.1.3.3　微生物試験についての確認	①ウイルス学的試験 「セル・バンク製造」は「セルバンク製造」ではないか。		「セルバンク」にしました。ICH-Q5Dの日本語版の表記は「セル・バンク」ですが、本文書では「セルバンク」に統一しました。
65	16	3.1.3 シードストックの品質管理についての確認 3.1.3.3 微生物試験についての確認	ES細胞では、ドナーのウイルス再検査ができないため、検出限界未満ですり抜けたウイルスの汚染を否定するために作製したシードストックについてウイルス検査が必要である旨を説明すべきではないか？ また、製造中に使用する原料等からウイルスが感染する可能性もあるため、製造条件を考慮してシードストックで感染を否定する必要のある検査項目を規定すべきである。	左記のとおり。	「ウィンドウ期を勘案したうえでのウイルス検査が不可能、あるいはドナー情報が連結不可能匿名化されているなどの理由で、ドナーの感染症に関する情報が十分に得られていない場合には、シードストックで、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、検査により否定されていることを確認すること。一方、たとえドナーの感染症に関する情報が十分であったとしても、そのシードストックの細胞にウイルスが存在しないことを保証するものではなく、ヒトES/iPS細胞株樹立やシードストック作製に関連するウイルスの混入のリスクについて確認するべきである。製造販売業者がシードストックを受け取った際に、さらに異なる条件や試薬を適用してセルバンクを作製する場合には新たに検査が必要となるかもしれない。現状ではすべての既知のウイルスの所定の検出方法は確立されていないため、あくまで現状で検出しうるウイルスについてのみの結果であることを認識しておくべきである。」としました。
66	16	3.1.3 シードストックの品質管理についての確認 3.1.3.3 微生物試験についての確認	<現行> ③　無菌試験 細菌や真菌についての否定試験がICHQ4Bで定められるいずれかの方法で否定されていることを確認する。 <改訂案>（変更箇所：下線部） ③　無菌試験 細菌や真菌についての否定試験が<u>JP、USP、EPの</u>いずれかの方法で<u>行われ</u>ていることを確認する。	記載整備。 なお、エンドトキシンについての試験も実施すべきである。	書き方を修正しました。エンドトキシン試験については、「日本薬局方、USP、EPで定められるゲル化法、比濁法、比色法といった試験が実施されていることを確認する。」を追記しました。
67	16	3.1.3 シードストックの品質管理についての確認 3.1.3.3　微生物試験についての確認	③無菌試験 「ICHQ4B」は「ICH Q5D」ではないか？　もしくは本文章は不要ではないか？	Q4Bに記載されている無菌試験の３局調和は、試験供与本数以外は調和していることから、本項で特記すべき内容ではないと思われる。試験供与本数はQ5Dにて規定していることから、記載する	「細菌や真菌についての否定試験が日本薬局方、米国薬局方（USP）、欧州薬局方（EP）で定められるいずれかの方法で行われていることを確認する。」としました。

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
68	16	3.1.3 シードストックの品質管理についての確認 3.1.3.3 微生物試験についての確認 【参照指針】	「③　無菌試験」でICH Q4Bを持ち出しているが、参照指針にICH Q4Bが含めてはいかがか？	左記のとおり。	無菌試験法がハーモナイズされているということを示すため、ICH-Q4Bを参考文献・関連指針として示しました。
69	16	3.1.3 シードストックの品質管理についての確認 3.1.3.4 遺伝的安定性についての確認	COSMIC census、Shibata listを参照して腫瘍関連遺伝子を確認する必要性があるのでは。	CiRA、Lonzaは樹立したiPS細胞の評価項目として、腫瘍関連遺伝子の確認を必須にしている。	「In vitroで観察される核型異常細胞やその他の遺伝子変異を持つ細胞が細胞加工製品の安全性に与える影響に関しては、世界的にもまだ結論は出ていない。したがって、上述の情報はシードストックの特性を知る上では有用であるが、現状においては、あくまでも参考情報であり、直接にシードストックの品質管理に結びつくわけではない。ただし、特定の遺伝子変異・遺伝子異常が最終製品としてのヒトES/iPS細胞加工製品の安全性と関連性があることが科学的に明らかとなった場合には、シードストックの段階でそのような変異・異常に関しての情報が得られれば、最終製品の安全性向上が期待される。」としました。
70	16	3.1.3 シードストックの品質管理についての確認 3.1.3.4 遺伝的安定性についての確認	ゲノム不安定性を評価する遺伝子安定性試験法が挙げられているが、確認すべき遺伝子（特に腫瘍関連遺伝子）は、Cosmic census + Shibata listで十分と考えてよいか。それとも全ゲノムの解析が必要か。可能であれば、明記していただきたい。	「特定認定再生医療等委員会におけるヒト多能性幹細胞を用いる再生医療等提供計画の造腫瘍性評価の審査のポイント」について（医政研発0613第3号平成28年6月13日）で、「原材料となる多能性幹細胞において、腫瘍関連遺伝子(Cosmic census + Shibata list)のSNV/Indel及びコピー数異常(CNV)を含む構造異常を確認すること」と示されているので、本指針でも対象とすべき遺伝子の明示を希望する。	「In vitroで観察される核型異常細胞やその他の遺伝子変異を持つ細胞が細胞加工製品の安全性に与える影響に関しては、世界的にもまだ結論は出ていない。したがって、上述の情報はシードストックの特性を知る上では有用であるが、現状においては、あくまでも参考情報であり、直接にシードストックの品質管理に結びつくわけではない。ただし、特定の遺伝子変異・遺伝子異常が最終製品としてのヒトES/iPS細胞加工製品の安全性と関連性があることが科学的に明らかとなった場合には、シードストックの段階でそのような変異・異常に関しての情報が得られれば、最終製品の安全性向上が期待される。」としました。
71	16	3.1.3 シードストックの品質管理についての確認 3.1.3.4 遺伝的安定性についての確認	シードストックの作製者による安定性の確認として、保存しているストックの安定性の評価（リテスト期間を設定した定期的な品質の確認）を入れるべきではないか？	左記のとおり。	項の冒頭に「シードストックの遺伝的安定性に関する検査の有無及び検査方法を確認する。」を追記しました。

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
72	17	【参考文献】 （下から4件目）	<現行> ③　無菌試験 ヒトES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6号：樹立に関する記載。 <改訂案>（変更箇所：下線部） ③　無菌試験 ヒトES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6号）：樹立に関する記載。	記載整備。	ご指摘に従い修正しました。
73	7	2.1.2 ヒトiPS細胞のドナーならびにドナー由来組織 2.1.2.1　適格性	「晩発性の遺伝性疾患の把握のためのドナーからの報告システム」はどのようなルートになるか。	提供ドナーにあらかじめ説明するのに必要となる。	「・ 晩発性の遺伝性疾患の把握のためのドナーからの報告システムがシードストック作製者により整備されていることが望ましい。」としました。
74	7	2.1.2 ヒトiPS細胞のドナーならびにドナー由来組織 2.1.2.1　適格性	「ヒトiPS細胞加工製品の品質に影響しうる感染症/遺伝性疾患が新規に発見された場合や検査法の進歩に応じ随時検討する必要がある。」と義務のように記載されているが、努力義務ではないのか。	左記のとおり	「可能な範囲で」を追記しました
75	8	2.1.2 ヒトiPS細胞のドナーならびにドナー由来組織 2.1.2.2　iPS細胞作成および保存・運搬	関連するデータの撤回の期間や方法等について明らかにするこ	移植後は回収不可能であるため、但し書きとして記載する必要がある。	「⑨同意の撤回 製造販売業者は、提供を受けた体細胞、もしくは作製されたiPS細胞、関連するデータの提供の撤回の期間や方法等についてiPS細胞の作製者に確認すること。」 としました。
76	8	2.1.3 体外受精胚、既存のES細胞及びES細胞由来分化細胞、iPS細胞及びiPS細胞由来分化細胞以外の製造関連物質 2.1.3.1 ES/iPS細胞の製造において使用された原材料及び製造関連物質の確認	「ウ　特に、抗生物質の使用の有無。使用された記録がある場合には、可能な範囲で記録を確認すること。 エ　特に、成長因子の使用の有無。使用された記録がある場合には、可能な範囲で記録を確認すること。」については、可能な範囲で良いのか？	左記のとおり	「記録の確認」を、「使用の内容を確認」に修正しました。
77	8	2.1.3 体外受精胚、既存のES細胞及びES細胞由来分化細胞、iPS細胞及びiPS細胞由来分化細胞以外の製造関連物質 2.1.3.1 ES/iPS細胞の製造において使用された原材料及び製造関連物質の確認	「成長因子が適切な活性を有していることを確認する方法と、適切な活性を有している成長因子が使用されていることを確認できる資料」とは、製品カタログから入手できる情報でよいか。	試薬購入で入手する成長因子個々の活性を、入手後に試験で確認することは困難である。	「成長因子が適切な活性を有していることを確認する方法と、適切な活性を有している成長因子が使用されていることを確認できる資料（ロットの試験成績書等）。」としました。活性の確認方法はメーカーに問い合わせるなどすることで確認できます。
78	9	2.1.3 体外受精胚、既存のES細胞及びES細胞由来分化細胞、iPS細胞及びiPS細胞由来分化細胞以外の製造関連物質 2.1.3.1 ES/iPS細胞の製造において使用された原材料及び製造関連物質の確認	「③ウ　使用された血清等のウイルスやマイコプラズマに関する適切な否定試験により感染が否定されたものを使用していること。」と記載されているが、ウイルスについては否定試験ではなく、工程のウイルスクリアランス試験での担保ではないでしょうか？	左記のとおり。	否定試験でも問題ないと考えます。ウイルスクリアランスに関しては、エ項に記載があります。

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
79	9	2.1.3 体外受精胚、既存のES細胞及びES細胞由来分化細胞、iPS細胞及びiPS細胞由来分化細胞以外の製造関連物質 2.1.3.2 細胞に遺伝子工学的改変が加えられている場合	2）ゲノム非挿入法でも継代初期（10継代まで）までに残存していないことを確認すること。	数字を明記する必要は無く、各指針や法と同等の根拠を示すのみで良いのではないか。	「例えば」を追記しました。
80	10	2.1.3 体外受精胚、既存のES細胞及びES細胞由来分化細胞、iPS細胞及びiPS細胞由来分化細胞以外の製造関連物質 2.1.3.2 細胞に遺伝子工学的改変が加えられている場合	遺伝子の欠失を付与する場合について明記されていない。	近年の遺伝子編集技術の革新により、特異的な遺伝子導入や欠失が可能になっており、相同組み換えで遺伝子の機能をなくすことも可能である。	「細胞に遺伝子工学的改変が加えられている場合は、次に掲げる事項に関する詳細を確認すること。 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　導入遺伝子及び遺伝子工学的改変の性質 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及び遺伝子工学的改変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)」としました。
81	10	2.1.3 体外受精胚、既存のES細胞及びES細胞由来分化細胞、iPS細胞及びiPS細胞由来分化細胞以外の製造関連物質 2.1.3.2 細胞に遺伝子工学的改変が加えられている場合	「バンク化された細胞のリプログラミング因子（ベクター）がサイレンシングされているか」の「ベクター」は「ベクター由来」ではないか？	ゲノムに挿入された場合、ベクターとは言わないと考えられるため。	「シードストック中の細胞でベクターの機能関連遺伝子がサイレンシング又は除去されているかどうかに関しては、以下の2点について検査されているか、検査されている場合には検査方法とその性能を確認する。 1）挿入外来遺伝子の除去又はサイレンシング 2）外来遺伝子がゲノムに取り込まれない方法で導入された細胞においても、当該外来遺伝子が継代初期（例えば10継代まで）までに検出されなくなること」としました。
82	10	2.1.3 体外受精胚、既存のES細胞及びES細胞由来分化細胞、iPS細胞及びiPS細胞由来分化細胞以外の製造関連物質 2.1.3.2 細胞に遺伝子工学的改変が加えられている場合	「ゲノム非挿入法でも継代初期（10継代まで）までに残存していないことを確認すること」について、「可能な範囲で残存していないことを確認すること」でどうか？	残存していないことお示すことは科学的に困難であり、現在の科学技術の水準で検出限界以下であることしか言えないため。	「外来遺伝子がゲノムに取り込まれない方法で導入された細胞においても、当該外来遺伝子が継代初期（例えば10継代まで）までに検出されなくなること」に修正しました。
83	10	2.2　シードストック製造工程の確認	シードストック製造時に要求される法令、無菌保証レベルが記載されていない。	製品の安全性を担保する観点、また、記録の確認時の指標としてGCTP（GMP）準拠の要否、無菌保証レベル（PSTの要否）等を記載する必要なないか。	シードストック作製時の薬事上のGCTP (GMP)準拠は、製造販売承認の必須要件ではありません。

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
84	11	2.2.2 製造方法 2.2.2.1 ヒトES細胞株並びにiPS細胞株の樹立についての確認	「・ それぞれ樹立の方法が、指針に準拠していることを確認すること。」と記載されているが、iPS細胞に関しては指針のみではなく通知も入るのでは？	左記のとおり。	「・ それぞれ樹立の方法が、下記指針等の行政通知・法令に準拠していることを確認すること。」としました。
85	11	2.2.2 製造方法 2.2.2.3 シードストックの保存と貯蔵についての確認 ② 凍結保存からのリカバリー評価	「シードストックの細胞から解凍され、目的の細胞に分化したことが確認されているかどうかを確認すること。」は、シードストック（またはシードストックに由来する多能性幹細胞）の使用者が目的の細胞に分化したことを確認すればよいか？	シードストック作製者が、シードストック（またはシードストックに由来する多能性幹細胞）の細胞が使用者の目的細胞に分化することを確認していない場合も想定されるため。	「また、解凍後の細胞が、製造販売業者が目的とする分化能又は多分化能を維持していることが確認されていること。」としました。
86	12	2.2.2 製造方法 2.2.2.3 シードストックの保存と貯蔵についての確認 ④　輸送	「ガラス化法を用いて凍結されている場合には液体窒素で搬送されることを確認する。」は不要ではないか？	ガラス化法で凍結された細胞をドライアイスで搬送しても、生存率が著しく低下していなければ使用は可能である。実際にガラス化法で凍結された細胞をドライアイスで配送しているケースも存在する。	ガラス化法で凍結させた細胞をドライアイスで輸送することは、一般的ではないと考えられます。
87	13	3.1.1 特性指標についての確認 3.1.1.1 表面抗原の評価	「アルカリフォスファターゼ（ALP）陽性コロニー試験もよく用いられる」について、表面抗原の評価に記載するのはふさわしくないのではないか？	ALP陽性コロニー試験は表面抗原の評価とは無関係であるため。	細胞膜ALPはヒト多能性幹細胞で高発現する表面抗原です。
88	13	3.1.1 特性指標についての確認 3.1.1.1 表面抗原の評価	「解析にはフローサイトメトリーが用いられる場合が多い。」と記載されているが、測定手技、機器に起因する感度の不確定さやバリデーションの難しさに関する記載も必要では。	左記のとおり。	解析方法のバリデーション、評価基準については本文書の対象外です。
89	13	3.1.1 特性指標についての確認 3.1.1.2　遺伝子発現の評価	「フローサイトメトリーによる解析で測定される場合が多い。」と記載されているが、測定手技、機器に起因する感度の不確定さやバリデーションの難しさに関する記載も必要では。	左記のとおり。	解析方法のバリデーション、評価基準については本文書の対象外です。
90	14	3.1.1 特性指標についての確認 3.1.1.3 分化能	「製造者が受け入れる前に、可能な範囲で確認すること。」はどうやって製造者が確認できるのか。	受け入れ前に分化能を確認することは非現実的である。	「製造販売業者は、製造に用いるES/iPS細胞の細胞株を選択する際に、目的とする分化細胞への分化能について、可能な範囲で確認すること。」としました。現実的にはシードストックの作製者による試験の有無、内容を確認するということです。
91	14	3.1.1 特性指標についての確認 3.1.1.4 細胞形態	「ES/iPS細胞製造工程における細胞の位相差画像があれば、確認できることが望ましい。画像が保存されていれば、シードストック作製時と解凍後で大きく変化がないことを確認すること。」と記載されているが、判断基準の無い中で記載することが果たして必要か。	左記のとおり。	本文書は留意点を示したものであり、実際の判断は受け入れ側の製造販売業者に委ねることになります。
92	14	3.1.2 多能性の検出の確認 3.1.2.2 多能性試験	「分化能試験はセル・バンクの構築時に実施してもよい」の分化能試験は何を指すか？	分化能試験について、先述の「テラトーマ形成による三胚葉性分化試験」を指すか？テラトーマ形成試験を指す場合、不要ではないか？In vitroの試験でも3胚葉に分化することを示すことが可能であり、また、使用者は目的細胞への分化が可能であればよいと考えるため。	「分化能試験は必要に応じてセルバンクの構築時に実施してもよい。」としました。製造販売業者が必要と考える試験を行えばよいということです。

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
93	14	3.1.2 多能性の検出の確認 3.1.2.2 多能性試験	「一方、テラトーマ形成による三胚葉性分化能試験は、多能性細胞株の作製工程において通常一回は行われており、試験の有無とその結果について確認すること。」と記載されているが、通常行われるかどうかは不明であり、この表記では三胚葉分化試験が当然のように実施されるべき義務のように読み取れてしまう。	左記のとおり。	「ヒトES／iPS細胞のテラトーマ形成による三胚葉性分化能試験は、多能性細胞株の作製工程において通常一回は行われており、試験の有無とその結果について確認すること。最終製品によっては必ずしもシードストックにおいて、三胚葉性分化能が示されている必要はない。分化能試験は必要に応じてセルバンクの構築時に実施してもよい。なお、免疫不全動物などを用いた造腫瘍性試験は、ヒトES／iPS細胞加工製品の場合は概ね、最終製品の品質検査又は非臨床安全性評価を目的に行われるものであり、シードストックについて実施する必要は必ずしもない。」とし、造腫瘍性試験は注釈として独立させました。
94	14	3.1.2 多能性の検出の確認 3.1.2.2 多能性試験	「試験の有無とその結果について確認すること。」とあるが、「有無の確認」が必須であって、「有る」ことが必須ではないということか。	「有る」ことが必須となると試験期間やコストに負荷がかかるため。	有るかどうかを確認するということです。製品製造に必要な試験成績が得られていないが当該細胞を受け入れなければならない場合には、製造販売業者が必要に応じた試験をすることになります。
95	14	3.1.2 多能性の検出の確認 3.1.2.2 多能性試験	「最終製品によっては必ずしもシードストックにおいて、三胚葉性分化能が示されている必要はない。」とあるが、具体的にどういった場合に必要でないのか明確でない。	要不要の判断が困難なため。	製造販売業者が必要ないと考える場合です。
96	14	3.1.2 多能性の検出の確認 3.1.2.2 多能性試験	必ずしも必要ではないシードストックのテラトーマ形成について規定する必要はないのではないか	樹立した株毎に3胚葉への分化を確認する必要はないと考える。	「シードストックの細胞が、三胚葉組織へ分化することが示されているデータの有無を確認すること。」です。テラトーマ形成とは言っていません。試験の有無と試験結果を確認することは有用だと考えます。製品製造に必要な試験成績が得られていないが当該細胞を受け入れなければならない場合には、製造販売業者が必要に応じた試験をしなければなりません。
97	15	3.1.3 シードストックの品質管理についての確認	シードストックで評価することが必須ではない項目もあると考えられ、必須項目かどうかを明記するべきではないか。	シードストック評価が実施されていない場合でも、セルバンクや分化細胞の品質評価で同様の評価が実施されることで製品の品質が担保可能な評価項目があると思われる	小項目に入る前に、 「最終製品の品質を担保するためにシードストックの品質管理に関する情報を確認することは重要である。製造販売業者は、例えば以下の様な項目についての情報をシードストックの製造者に確認するとともに、必要に応じて製造工程のいずれかの段階で、適切な試験検査を行うこと。」と記載しました。

団体A

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
98	16	3.1.3 シードストックの品質管理についての確認 3.1.3.4 遺伝的安定性についての確認	「培養細胞において、遺伝子の変異の蓄積は、発がんのリスクを上昇させると考えられる」とあるが、 「培養細胞において、遺伝子の変異の蓄積は、発がんのリスクを上昇させる可能性があると議論されている」の方が適切だと考える。	遺伝子変異の蓄積と発がんの間の明確な因果関係を示すデータはないのではないか。	「したがって、ヒト由来培養細胞において、遺伝子の変異の蓄積は発がんのリスクを上昇させる可能性があるという議論がある。」としました。また、同項の末尾を「In vitroで観察される核型異常細胞やその他の遺伝子変異を持つ細胞が細胞加工製品の安全性に与える影響に関しては、世界的にもまだ結論は出ていない。したがって、上述の情報はシードストックの特性を知る上では有用であるが、現状においては、あくまでも参考情報であり、直接にシードストックの品質管理に結びつくわけではない。ただし、特定の遺伝子変異・遺伝子異常が最終製品としてのヒトES/iPS細胞加工製品の安全性と関連性があることが科学的に明らかとなった場合には、シードストックの段階でそのような変異・異常に関しての情報が得られれば、最終製品の安全性向上が期待される。」としました。
99	16	3.1.3 シードストックの品質管理についての確認 3.1.3.4 遺伝的安定性についての確認	「これら手法により、一定の継代数もしくは分裂数ごとに、シードストックのゲノム安定性が保たれていることを示すのは、有用であると考えられる。」とあるが、研究段階の参考情報の１つという位置づけではないか。	ゲノムの安定性の評価法・程度について明確な参考データがあるわけでなく、比較が困難である。	特性を把握する方法の一例であり、これ自体が品質評価として確立しているわけではありません。
100	16	3.1.3 シードストックの品質管理についての確認 3.1.3.4 遺伝的安定性についての確認	「ゲノムの僅かな領域の欠失や複製に関しては、これらの生物学的な重要性は、今後、明確にされるべき」については、がん関連遺伝子の変異について明確な指針はあるか。	現時点で必要な変異への対応を確認するため。	「特定認定再生医療等委員会におけるヒト多能性幹細胞を用いる再生医療等提供計画の造腫瘍性評価の審査のポイント」を参考文献・関連指針に追記しました。

団体B

番号	Q A　No.	コメント箇所	修正案・提案	理由	ご回答と対応
101	全体	全体的な記載をESとiPSで統一したほうがよいのでは	例①：受精胚ドナー、iPS細胞のドナー→のを削除またはつける 例②：ESでは「製造販売業者は①～⑦」、iPSでは「①～⑦」→主語があった方がいいので、iPSの方で、製造販売業者は①～⑦に修正	文体として読みやすくなると考えられるため	ご指摘の点について、記載の整備をしました。
102	全体	全体的に「1.2」の定義を充実させた上で、考え方（案）全体の用語選択を統一してはいかがでしょうか。例えば、ES細胞の出発材料はヒト胚か受精胚か受精卵か、記載箇所によって異なっています。 別添のファイルに具体的な箇所を抜粋いたします。			「受精胚」に統一しました。 また、原材料を作る段階から製造販売業者がセルバンクを作る段階までを「作製」、それ以降は「製造」と区別しました。 「シードストック作製者」の定義を追加するとともに、「原料等」の定義を「原材料」の定義に追記しました。
103	全体	製造者	「製造者」の用語の定義はない一方、多数使用されたいます。誤解を招く惧れはないでしょうか。明確に「シードストックの製造者」とセルバンクを含む「ヒトES細胞加工製品の製造者」たる「製造業者」および／または「製造販売業者」を明確に書いた方が良いと考えました。		シードストックの樹立・管理を担うものを「作製者」、シードストックの細胞を受け入れて製品を製造する者を「製造販売業者」として区別しました。
104	Page 1 Page 6,	前文 2.1.2.1　適格性		iPSの自家移植を考えた場合、ドナーになる時点で多くの患者は何らかの疾患を抱えている可能性が高いことから、制約と受け止められる可能性があるのではないか。製造販売業者の役割は、受け入れ時の確認と必要に応じた検査だけではあるが、確認・検査の目的をどのように定義するか？	自己由来製品は本文書の対象外です。
105	Page 1,L1	表題にて「再生医療等製品の」とされていますが対象は薬機法で承認された「再生医療等製品」だけでしょうか？	提案「再生医療等製品等」	最後に「等」を入れることで「再生医療等製品（薬機法下の承認品）」と「特定細胞加工物（再生医療新法下での細胞加工物や研究段階の細胞加工物）」等を広く含めることが出来るのではないかと考えました。ご検討ください。 <u>本件は、文書全体に及びます。</u>	再生医療等安全性確保法下での再生医療等の提供時に用いられる特定細胞加工物およびその原料等は本文書の対象外です。
106	Page 1,L5、L7	L5では「ヒトES・・・指針」L7では、「ヒト（同種）・・の確保について」　　その他L16でも「・・確保について」	「指針」は厚労省からの通知「・・・ついて」の別添として示されているので、制定の年月日が必要であれば「・・・ついて」に統一されてはいかがでしょうか？	「・・ついて」と「・・指針」と書かれて少し違和感を感じたという程度です。ご検討ください。	「に関する指針」とし、文書番号の末尾に「別添」を追記することで統一しました。
107	Page 1, L12	原材料であるヒトES細胞および<u>同種iPS細胞</u>の受け入れ時に、		ここタイトルだけに、同種iPS細胞の表現が出てきますが、意図あってのことでしょうか？	自己由来iPS細胞が対象外であることを明示するためです。
108	Page2,L3	4.製造販売業者：再生医療等製品を製造・販売しようとする者	製造販売業者：再生医療等製品等を製造・販売しようとする者	「再生医療等製品」とすると薬機法で製造承認を受けた物に限定されるので原材料のiPS細胞等は含まれないことになると思いますがいかがでしょうか？（2つ上と同じ理由）	再生医療等安全性確保法下での再生医療等の提供時に用いられる特定細胞加工物およびその原料等は本文書の対象外です。
109	Page2,L4	5.最終製品：再生医療等製品	5.最終製品：再生医療等製品及び特定細胞加工物等	上述と同じ（本提案書では、再生医療等製品についてのみ品質に関する留意点を述べるのか、或いは研究段階や再生医療新法下の特定細胞加工物も含むのか、その辺りを明確にしてほしいです。「最終製品」という語も本文中にかなり書かれていますので、全体に影響します。	再生医療等安全性確保法下での再生医療等の提供時に用いられる特定細胞加工物およびその原料等は本文書の対象外です。

番号	Q A　No.	コメント箇所	修正案・提案	理由	ご回答と対応
110	Page2,L5	6.原材料：医薬品等の製造に・・	6.原材料：医薬品再生医療等製品及び特定細胞加工物等の製造に・・	上記と同じ、本文に書きたい主対象品は何でしょうか	原材料の定義は「生物由来原料基準」での定義と同一です。したがって、再生医療等製品だけでなく他の医薬品等の原料等に関する議論においてもこの定義が適用されるという意味で、「医薬品等」とするのは妥当と考えます。一方、再生医療等安全性確保法下での再生医療等の提供時に用いられる特定細胞加工物およびその原料等は本文書の対象外です。
111	Page 2, L5	６．原材料：医薬品等の製造に使用する原料又は材料の由来となるものをいう。ヒト多能性幹細胞加工製品の原料であるヒト多能性幹細胞の由来となるヒト多能性幹細胞は、当該ヒト多能性幹細胞加工製品の原材料である。		「ヒト多能性幹細胞の由来となるヒト多能性幹細胞」たる原材料と、その他の原材料を分けた用語にした方が、混乱を避けるためには良いと考えました。	「６．原材料：医薬品等の製造に使用する原料又は材料の由来となるものをいう。ヒト多能性幹細胞加工製品の原料となりうるヒト多能性幹細胞は、製造販売業者により原料として扱われるまでは原材料である。なお、「原材料」とは、原料若しくは材料又はそれらの原材料をいう。」としました。
112	Page2,L5-6	ヒト多能性幹細胞加工製品の原料であるヒト多能性幹細胞の由来となるヒト多能性幹細胞は	ヒト多能性幹細胞加工製品の原料である~~ヒト多能性幹細胞の由来となる~~ヒト多能性幹細胞は	重複と思われますがいかがでしょうか？	「６．原材料：医薬品等の製造に使用する原料又は材料の由来となるものをいう。ヒト多能性幹細胞加工製品の原料となりうるヒト多能性幹細胞は、製造販売業者により原料として扱われるまでは原材料である。なお、「原材料」とは、原料若しくは材料又はそれらの原材料をいう。」としました。
113	Page 2, L6	７．シードストック：ヒトES/iPS細胞を樹立した者が保存しているヒトES/iPS細胞株で、再生医療等製品の原材料として提供するもの。通常、シードストックからヒトES/iPS細胞加工製品の製造販売業者によりマスター・セル・バンク（MCB）、ワーキング・セル・バンク（WCB）等のセル・バンクが製造される。		製造販売業者は、シードストックを持ち得ないとするならば、そのように明記した方が、シードストックとセルバンクの関係が明確になると思います。	どの段階からGCTPの対象とする（＝原料として扱う）かは製造販売業者の考え方次第ですので、 「７．シードストック：ヒトES/iPS細胞株の樹立者又は分配者が株化ヒトES/iPS細胞を分注し、一定の条件下で保管しているものであって、再生医療等製品の製造に用いる原料又はそのもととなる原材料として製造販売業者に提供されるもの。通常、シードストックからヒトES/iPS細胞加工製品の製造販売業者によりマスター・セルバンク（MCB）、ワーキング・セルバンク（WCB）等のセルバンクが作製される。」としました。
114	Page 2, L10	品の製造販売業者によりマスター・セル・バンク（MCB）	品の製造販売業者<u>または製造業者</u>によりマスター・セル・バンク（MCB）	製造販売業者による製造業者への委託があると考えました。	実働としては委託により製造業者が製造するにしても、責任の主体は製造販売業者なので「ヒトES/iPS細胞加工製品の製造販売業者により」のままとします。
115	Page 3,L1	基本的に<u>治療</u>時の問診等	基本的には診療時の問診	「治療」と「診療」どちらがよろしいでしょうか？ご検討ください。	「診断・治療時」に修正しました。
116	Page 3,L3	また<u>製販業者</u>が・・	また製造販売業者が・・	ここだけ「製造販売業者」が「製販業者」と書かれているようです。	「製造販売業者」に修正しました。
117	Page 3,L4	・・考えられる。必要に応じて樹立された・・行うこと。	・・考えられる。（誰が？）必要に応じて樹立された・・行うこと。	ゲノム解析は誰が行うのでしょうか？製造者？製販業者？主語を書いて頂きたい（希望）	「製造販売業者は必要に応じて樹立されたES細胞のゲノム解析・・・」としました。
118	Page3, L14～及びPage6, L31～	問診及び検査により否定されるウイルス種について、サイトメガロ、EB及びウエストナイルはiPSではなぜ必要に応じてなのか？（ESではこれらは含まれているのに）	iPSでも全て含めるかにESでも必要に応じてにするかにして、統一した方が良いのでは	製品として考えた場合、どちらも否定されるべきウイルスと考えられるため	ES細胞、iPS細胞ともに製造販売業者の立場から確認すべきことという視点で、 ・ サイトメガロウイルス感染 ・ EB ウイルス感染 ・ ウエストナイルウイルス感染 については、 「 検査により否定されていること（最終製品の特性、適用部位、対象患者等から考えて、必要に応じて確認する）」としました。

番号	Q A　No.	コメント箇所	修正案・提案	理由	ご回答と対応
119	Page 4,L32	の情報はドナーに通知しないものとして扱う	の情報はドナーに通知開示しないものとして扱う	「通知」→「開示」では？ この章の題名が「・・・ドナーへの開示」となっているので、いかがでしょうか？	「開示」に修正しました。
120	Page 4,L34	樹立された細胞株については、大抵の場合、主要な・・	樹立された細胞株については、~~大抵の場合、~~主要な・・	「大抵の場合、」は削除してもよいのでは？不要な一語と思われますがいかがでしょうか？	削除しました。
121	Page 5,L20-21	③　受精胚ドナーに対する説明及び同意 ES細胞株の樹立およびその医療利用に関するドナーからのインフォームド・コンセントの	「説明及び同意」或いは「インフォームド・コンセント」のどちらかにしては	ここだけ、インフォームド・コンセントが出てくる。 他の場所は「説明と同意（P6,L15）」となっている。統一しなくてよろしいでしょうか？	「ES細胞株の樹立、並びに再生医療等製品の製造販売も含めたその医療利用に関する説明にもとづくドナーからの同意の受領が、ES樹立指針に定められた手続きにしたがって行われたものであることを確認する。」としました。
122	Page 6,	2.1.2		iPSの自家移植用製品は本ガイドのスコープ外でしょうか？	自己由来製品は本文書の対象外です。
123	Page 8,L3	③　iPS細胞作製に対する説明及び同意	「作製」→「製造」ではいかがでしょうか？	文章の流れから	本文書では、原材料を作る段階から製造販売業者がセルバンクを作る段階までを「作製」、それ以降は「製造」と区別しました。
124	Page 9，L2	キ　これらの製造業者ならびに連絡先	キ　これらの製造業者または原材料等供給業者ならびに連絡先	委託製造の場合は製造業者、購入の場合は原材料等供給業者になると考えます	「これらの製造業者又は供給業者並びにその連絡先」としました。
125	Page 9，L4	ケ　品質保証に関する情報		漠然としていて何の情報を指すのかわかりにくいと考えます。	どのように品質保証されているかということです。例えば、ISO規格に準拠しているかなどを意味します。
126	Page 11,L3	・ それぞれ樹立の方法が、指針に準拠していること	「指針」と漠然と書かれても何の指針か分かりません。せめて「各指針」「それそれの安全性の確保に関する指針」などの書き方が考えられる。	何処かに集約されているのであればその場所を示すことでもよいかなと思いますがいかがでしょうか？	「それぞれ樹立の方法が、下記指針等の行政通知・法令に準拠していることを確認すること。」としました。
127	page12 L35～	2.2.2.4 記録の作成及び保管方法についての確認	個人情報の管理、取扱いについて、管理者を置き、適切に運用するなどがあったほうが良いのではないでしょうか		「適切に保管されていることを確認すること」で十分だと考えます。
128	Page16 L1	3.1.3.3　微生物試験についての確認の後に、①ウイルス学的試験との記載ですが、ウイルスは正式には微生物ではないので違和感を感じました。ウイルス学的試験はウイルス否定試験などの方が分かりやすいと思います。	「微生物試験等について」または「ウイルス試験及び微生物試験について」などに修正では如何でしょうか？ ウイルス学的試験→ウイルス否定試験	ウイルスは厳密に言えば一般的な生物とは言えず、正式に微生物に分類できないため。	「等」を追記しました。

団体C

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
129	2		４．製造販売業者：再生医療等製品を製造・販売しようとする者 。	「再生医療等製品を製造･販売しようとする者で、医薬品医療機器等法で許可を有している者」ではいかがでしょうか	治験申請以前の段階で入手することも想定していますので、薬機法での許可の有無で限定しないほうが良いと考えます。
130			製販業者	略称を使うようになっていないので、製造販売業者の表現のほうがよいと思います。	「製造販売業者」に修正しました。
131	8	2.1.3.1　①	ア　使用した培地、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 ならびにロット番号、調製及び管理方法	企業秘密に値する可能性があるため情報開示されないケースがあると思いますが、情報開示がされない場合はどのように対応したらいいのでしょうか	前文において「培地、添加成分(血清、成長因子及び抗生物質等)、細胞の処理に用いる試薬等のすべての成分等について、下記について記録されていること、及び必要な時にその情報にアクセス可能であることを確認すること。情報が開示されていない場合には、その理由と妥当性を確認するとともに、原薬等登録原簿（MF）の登録について確認すること。」と記載しました。
132	9	2.1.3.1　②	イ　培地に使用する成分すべて が記録されていること。	企業秘密に値する可能性があるため情報開示されないケースがあると思いますが、情報開示がされない場合はどのように対応したらいいのでしょうか	前文において「培地、添加成分(血清、成長因子及び抗生物質等)、細胞の処理に用いる試薬等のすべての成分等について、下記について記録されていること、及び必要な時にその情報にアクセス可能であることを確認すること。情報が開示されていない場合には、その理由と妥当性を確認するとともに、原薬等登録原簿（MF）の登録について確認すること。」と記載しました。
133	16	7行目	保障	保証	「保証」に修正しました。

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
134		全体	私の考えを申し上げます。グレード分けが必要と考えます。 ・医療グレード：医療に使う細胞 この場合は、患者様に投与されるものでありますから、 最も厳密な品質管理が必要です。 ・研究グレード①：作製に関わる場合 ヒトの細胞なので、ドナーの人権・個人情報が守られること、 実験する実験者を守るため、病原性の情報やスクリーニングが必要 届出制、その他のトレーサビリティを確保することが必要 ・研究グレード②：使用する場合 動物実験と同じく、敬意を払って無駄にしない意識を啓蒙すること 提供ドナーの個人情報は完全に秘匿されるべき。 あとは一般的な細胞と同じ取扱い。 ここに医療グレードの品質管理を適用するのは明らかに行き過ぎです。 不要な品質管理を厳しくして、研究に使用する時に細胞入手だけで高額になっては誰も使えません。 また、品質管理は、企業が製品として提供する以上、 企業が責任を持って提供せねばならない事柄だと思います。 医薬品の品質管理は、国が薬事法で基準を決めて、後は企業がそれを順守します。 治療用の細胞としての品質管理も同様と思います。 今、その基準を決めねばならないところなのでしょうが、次の点注意が必要です。 医薬品から食品になったら、要求される品質管理はずっと軽くなります。 食品に医薬品グレードの品質を求めるのはいきすぎです。 同様に、研究用の細胞であれば、医療用の品質管理を強いるのはいきすぎでしょう。 用途に合ったグレード分けをお願いします。		本文書の目的は、「ヒトES/iPS細胞加工製品の原材料として用いるヒトES/iPS細胞に関して、国内のガイドライン等で求められる要件、並びに国際医薬品規制調和会議等による国際ガイドライン及び国際幹細胞バンキングイニシアチブ発行のガイダンスに共通する事項を明らかにした上で、ヒトES/iPS細胞加工製品の製造販売業者が、ヒトES/iPS細胞の受け入れ時に、その品質管理のために確認すべき情報と、その考え方をまとめ、合理的なヒトES/iPS細胞加工製品の製造の推進と、審査の効率化を図ること」です。つまり、あくまでヒトES/iPS細胞加工製品の製造販売業者が自らの製品の原料もしくは原材料としてヒト同種由来ES/iPS細胞を入手する際に留意すべき事項を示しており、それより広い範囲の製品について述べるものではありません。

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
135		全体	概しての考え方として、 ES/iPS細胞は、国の高額な研究費を入れて開発してきているものです。 ですから、ぜひ、誰でもが気軽に研究に使えるようにしてください。 一部の研究者の独占場ではなく、広く日本中の研究者に裾野が広まれば、 きっと、オープンイノベーション的に新発見・新技術創出が生まれ、 それでこそ、日本の幹細胞研究が世界的にも強い競争力を持つことができると思います。 →インフラと言う考え方を。 高速道路やトンネルや橋など、車社会の発展にはインフラが不可欠でした。 同じように、今、再生医療が進歩するためにはインフラが必要です。 再生医療のインフラとは、今は、研究開発のインフラです。 ・細胞が使いやすくなること：誰でも研究ができること 細胞が安いこと、培養の費用が安いこと、 必要な装置が安いことまたは誰でも必要な時に使えること ・細胞培養法の周知・講習会・教育の機会を広めること 地方にいても技術が学べるようにしてほしい ・研究開発のインフラ＝研究施設を増やすこと →研究施設を増やすということは、建物だけでなく ・関連機器というインフラを日本の各大学・研究機関に導入することにつながる ・研究スタッフを増やすこと・・・・雇用：専門技術をもつ人材を増やすことは 貴重なインフラです。 ・研究テーマ拠点という増やし方でもよい 例）３Dプリンター戦略では米国は25の拠点センターを各地に作って進めています。 ES/iPS細胞の研究拠点：今は完全に幹細胞研究に偏っていますが、 将来の発展性を戦略的に考えて、 世界を相手に勝てるように、テーマを想定して 全国に研究拠点を25くらい作ってはどうでしょう？ →インフラ整備の技術の研究開発に力を傾注するべきである ・品質管理のための観測・計測装置や試験機等がない→開発が必要 ・製品生産プロセス工学技術の研究開発に力を入れねばならない →大量生産、連続生産、個別生産 計測と制御技術、保存技術等 ただし、この事業費は、科研費やAMEDなどの研究費と別枠で 10年がかりのプロジェクトとして進めてほしい。 特に雇用が関わると、3年や5年のプロジェクトでは研究者は人生設計はできません。 ＊iPS細胞治療で患者一人に1億円かかった、と言う記事を見て、 ますます、インフラ整備事業の必要性を痛感いたしました。 http://www.yomiuri.co.jp/science/20170208-OYT1T50096.html		貴重なご意見、ありがとうございます。ただ、頂戴したご意見は、本文書の内容に関するものではなく、医療政策・科学技術政策・研究開発に関するものですので、本文書の内容として反映いたしかねます。申し訳ありません。

団体D

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
136			今回配信されていますこの案ではヒトES/iPS細胞加工製品に限定して書かれているようですが、現在、muse細胞や歯髄由来幹細胞、あるいは脂肪由来幹細胞など、他の幹細胞も臨床試験が進んでいます。 それらの細胞についての対応についてはどのようになるのでしょうか。		ご指摘の通り、本文書はヒトES/iPS細胞加工製品の製造販売業者が自らの製品の原料もしくは原材料としてヒト同種由来ES/iPS細胞を入手する際に留意すべき事項を示しており、それより広い範囲の製品について述べるものではありません。その他の細胞種に関しては、現時点では、本文書又は他の指針等を参照しながら、規制当局と相談の上、製造販売業者にお考えいただくことになります。
137	9	2.1.3.1	ES/iPS細胞の製造において使用された原材料及び製造関連物質の 確認　④ES細胞及びiPS細胞作製時のフィーダー細胞使用の有無について確認することとあり、動物細胞組織を原料とするフィーダー細胞の場合の確認項目が挙げられていますが、項目ケの品質及び安全性の確保に関し必要な事項をもう少し明確にした方が良いのではないかと思います。		「（例えばフィーダー細胞の特性解析試験、純度試験、安定性、核型分析及び造腫瘍性試験の成績等）」という説明と、【参考文献・関連指針】を追加しました。
138	10	2.1.3.2	細胞に遺伝子工学的改変が加えられている場合 リプログラミング因子のサイレンシングの確認が10継代までとなっていますが、もう 少し柔軟な対応が可能になるように検討した方が良いのではないかと思います。		「10継代」の前に、「例えば」を追加しました。
139	11	2.2.2.1	ヒトES細胞株並びにiPS細胞株の樹立についての確認 「ヒトES細胞の樹立に関する指針」が文部科学賞厚生労働省となっていますので、御確認ください。		修正しました。
140	全体		全体的に：「および」や「及び」の混在や、細かい文言について全体的に統一した 方が良いと思います。		標記を統一しました。
141		2.1.3.2	「2.1.3.2 細胞に遺伝子工学的改変が加えられている場合」ですが、これではゲノム編集により遺伝子ノックアウトされた細胞が対象とならないのではないでしょうか。その様な遺伝子改変細胞についても記載された方が良いのではないかと思いました。		原文が主に強制発現を想起させる表現でしたので 「細胞に遺伝子工学的改変が加えられている場合は、次に掲げる事項に関する詳細を確認すること。 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　導入遺伝子及び遺伝子工学的改変の性質 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及び遺伝子工学的改変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)」と修正しました。
142		2.1.1.2	受精胚ドナーに関する記録の①、②について もう少し具体的なガイドライン（下部文書として）がほしい。 なかなか十把ひとからげにいかないものと思うが、 少なくとも「どの程度」の情報がないと、 「当該株を使用すべきではないのか」や、 「ドナーの情報が少ないときの情報提供依頼の是非」など、 そういった倫理的事項と情報把握の兼ね合いの判断が困難ではないか。 （この点でESはIPSより難しいと感じた）		本文書の目的は留意点を示すことであり、各製品ごとに決められるべき基準を提案するものではありません。

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
143			確認すべき情報と考え方を整理したもの、となっていますが確認すべき情報は元をたどらないといけないし、考え方はすべてが断定的でないので物足りなく感じます。 情報の整理、現場でのチェック項目、とありますが、中途半端なのではないでしょうか。 どちらかというと現場で使えるチェックリスト見本や作業流れ図のような現場で使える情報の整理の仕方が好ましく思います。		本文書の目的は留意点を示すことであり、各製品ごとに決められるべき基準を提案するものではありません。
144		2.1.1.2	どのようは情報を入手すればよいかあいまいに思えます。『○○書』、『△△証明書』のように、どのようなものが必要か明確に指定した方が迅速に関発を進められると考えられます。もし揃えられない書類がある場合は、その理由を当局に説明し、妥当であるか否かの判断を仰げば良いかと存じます		原材料の製造は薬事上のGMPに準拠する義務がなく、記録文書名とその中に記録されている情報の内容が統一されていません。したがって、文書名のみの盲目的なチェックリスト化を避けるため、本文書では確認すべき情報を挙げるにとどめました。
145	6		受精胚等の保存方法及び取り違え防止策 「採取された配偶子、もしくは作製された体外受精胚が一定期間保存されていた場合には、保存条件や保存期間及び保存条件の妥当性について確認すること。」について、何を根拠に「妥当である」と判断できるのか、現時点で基準などがございましたら示していただきたいと存じます。		「保存条件の妥当性」を「保存条件の妥当性（保存に用いた培養液等の試薬についての情報の有無とその妥当性及び温度管理条件の妥当性など）」に修正しました。
146			受精胚等の運搬方法 何を根拠に「妥当である」と判断できるのか、現時点で基準などがございましたら示していただきたいと存じます。		【参考文献・関連指針】として • 「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン2012」（経済産業省） • Points to consider in the development of seed stocks of pluripotent stem cells for clinical applications: International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI). Regen Med. 2015;10(2 Suppl):1-44. doi: 10.2217/rme.14.93. を追記しました。
147		2.1.2.1 適格性　感染症	必要に応じてとあるが、必要」な場合がどのような場合か明記していただきたく存じます。		「・検査により否定されていること（最終製品の特性、適用部位、対象患者等から考えて、必要に応じて確認する）」と修正しました
148	8		⑦　iPS細胞等の運搬方法 採取された体細胞、もしくは作製されたiPS細胞が運搬されていた場合には、運搬容器、運搬手順(温度管理等を含む)、及びこれらの妥当性について確認すること。 を根拠に「妥当である」と判断できるのか、現時点で基準などがございましたら示していただきたいと存じます。		【参考文献・関連指針】として • 「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン2012」（経済産業省） • Points to consider in the development of seed stocks of pluripotent stem cells for clinical applications: International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI). Regen Med. 2015;10(2 Suppl):1-44. doi: 10.2217/rme.14.93. を追記しました。
149	9	2.1.3.1　①　ク 各種試験結果	「ウイルス試験結果」、「マイコプラズマ否定試験結果」など具体的にお示しいただきたく存じます。		「（例えばウイルス試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験の結果等）」を追記しました。

番号	頁	項目番号/項目名	意見	意見の理由、根拠等	ご回答と対応
150	9	2.1.3.1　②　ア	培地に使用する成分及び水が高い品質のものが使用されていること。 高い品質と判断するための基準をお示しください。		「培地に使用する成分及び水については、可能な範囲で再生医療等製品原料に相当する基準で品質管理されているものが使用されていること。」に修正しました。
151	9		④の項のはじめ～「ク」までの間で品質及び安全性の確保に関して必要な確認事項（書類）は最低限揃っていると思われますが、それ以外に何があるのか例示していただきたく存じます。		「例えばフィーダー細胞の特性解析試験、純度試験、安定性、核型分析及び造腫瘍性試験の成績等」を追記しました。
152	10	2.2.1ロットの構成の有無とロットの規定	確認すべきロットの内容とはどのようなことかお示しください。		「ロットの内容がどう規定されているかを確認すること」に修正しました。
153	14	3.1.1.4 細胞形態	シードストック作製時と解凍後で大きく変化がないことを確認すること。 判断の方法についても明確にしていただきたいと存じます。（目視でよいのか、あるいは画像解析が必要であるのか）		「シードストック作製者により、ES/iPS細胞の位相差画像が保存されていることが望ましい。また、解凍前後で、細胞形態に大きく変化がないことが確認されていることを確認すること。」としました。どのような方法による確認かは、原料および最終製品の特性次第で一概に述べることはできません。

再生医療等製品の原材料としての同種ヒト多能性幹細胞の品質についての留意点（案）

目次　　頁

はじめに 2
1. 総則 2
1.1 目的 2
1.2 定義 2
2. ヒト ES/iPS 細胞の作製方法の確認 3
2.1 原材料及び作製関連物質 3
2.1.1 ヒト ES 細胞のドナー組織（体外受精胚） 3
2.1.1.1 体外受精胚の特性と適格性 3
2.1.1.2 受精胚ドナーに関する記録 5
2.1.1.3 配偶子の採取・体外受精胚の作製及び保存・運搬 6
2.1.2 ヒト iPS 細胞のドナー並びにドナー由来組織 7
2.1.2.1 適格性 8
2.1.2.2 iPS 細胞作製及び保存・運搬 9
2.1.3 体外受精胚、既存の ES 細胞及び iPS 細胞以外の作製関連物質 9
2.1.3.1 ES/iPS 細胞の作製において使用された原材料及び作製関連物質の確認 10
2.1.3.2 細胞に遺伝子工学的改変が加えられている場合 11
2.2 シードストック作製工程の確認 12
2.2.1 作製方法 12
2.2.1.1 ヒト ES 細胞株並びに iPS 細胞株の樹立についての確認 12
2.2.1.2 ロット構成の有無とロットの規定 13
2.2.1.3 シードストック作製工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策についての確認 13
2.2.2 シードストックの保存・貯蔵・輸送についての確認 13
2.2.3 記録及び保管方法についての確認 14
3. シードストックのヒト ES/iPS 細胞の特性の確認 15
3.1 シードストック特性評価 15
3.1.1 特性指標についての確認 15
3.1.1.1 表面抗原の評価 15
3.1.1.2 遺伝子発現の評価 15
3.1.1.3 分化能 16
3.1.1.4 細胞形態 16
3.1.2 多能性の検出の確認 16
3.1.2.1 多能性の考え方 16
3.1.2.2 多能性試験 16
3.1.3 シードストックの品質管理についての確認 17
3.1.3.1 同一性試験 17
3.1.3.2 生存率及び増殖測定についての確認 18
3.1.3.3 微生物試験等についての確認 18
3.1.3.4 遺伝的安定性についての確認 19

はじめに

ヒト由来の胚性幹細胞（ES 細胞）又はヒト（同種）由来の人工多能性幹細胞（iPS 細胞）を用いた細胞加工製品（以下「ヒト ES/iPS 細胞加工製品」）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、「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」（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 6 号別添）及び「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」（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 5 号別添）に示されているところである。再生医療等製品に使用されるヒトその他の生物に由来する原料等について、製造に使用される際に講ずべき必要な措置に関する基準は、生物由来原料基準（平成 26 年 9 月 26 日厚生労働省告示第 375 号）に示されている。本文書は、これら三つの指針の内容と、国際幹細胞バンキングイニチアシブ（ISCBI）の「臨床用多能性幹細胞シードストック作製における留意点（Points to consider in the development of seed stocks of pluripotent stem cells for clinical applications）」など、近年発出された関連国際文書の内容とを照らし合わせることにより、ヒト ES/iPS 細胞加工製品を製造しようとする製造販売業者が、原材料であるヒト ES 細胞又は同種 iPS 細胞の受け入れ時に、ヒト ES/iPS 細胞加工製品の品質管理のために確認すべき情報と、その考え方を記載したものである。

なお、ヒト（自己）由来 iPS 細胞加工製品の原材料となる iPS 細胞の品質については、「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に関する指針」（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 4 号別添）を参照されたい。

本文書に記述された事項は、ケース・バイ・ケースにそれぞれの目的（すなわち最終製品としてのヒト ES/iPS 細胞加工製品の品質の達成）に適う内容と程度で考慮されるべきことを意図している。この趣旨を踏まえ、製造販売業者は本文書の各事項について、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、科学的合理性から見て妥当であることを確認するとともに、その情報にもとづき、ヒト ES/iPS 細胞を受け入れた後に実施すべき品質管理及び製造管理の内容を検討すること。

1.　総則

1.1　目的

本文書は、ヒト ES/iPS 細胞加工製品の原材料として用いるヒト ES/iPS 細胞に関して、国内のガイドライン等で求められる要件、並びに国際医薬品規制調和会議等による国際ガイドライン及び国際幹細胞バンキングイニシアチブ発行のガイダンスに共通する事項を明らかにした上で、ヒト ES/iPS 細胞加工製品の製造販売業者が、ヒト ES/iPS 細胞の受け入れ時に、その品質管理のために確認すべき情報と、その考え方をまとめ、合理的なヒト ES/iPS 細胞加工製品の製造の推進と、審査の効率化を図ることを目的とする。

1.2　定義

１．ヒト胚性幹細胞（ヒト ES 細胞）：ヒト胚から採取された細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、胚でないもののうち、内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞に分化する性質（多能性）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（ヒト iPS 細胞）：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（多能性）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。

３．ドナー：ヒトES細胞の場合は樹立に用いられた受精胚の作製に用いた配偶子の提供者である男女を、ヒト(同種) iPS細胞においてはそのもととなる体細胞の提供者をいう。

４．製造販売業者：再生医療等製品を製造・販売しようとする者。

５．最終製品：再生医療等製品。

６．原材料：医薬品等の製造に使用する原料又は材料の由来となるものをいう。ヒト多能性幹細胞加工製品の原料となりうるヒト多能性幹細胞は、製造販売業者により原料として扱われるまでは原材料である。なお、「原料等」とは、原料若しくは材料又はそれらの原材料をいう。

７．シードストック：ヒトES/iPS細胞株の樹立者又は分配者が株化ヒトES/iPS細胞を分注し、一定の条件下で保管しているものであって、再生医療等製品の製造に用いる原料又はそのもととなる原材料として製造販売業者に提供されるもの。通常、シードストックからヒトES/iPS細胞加工製品の製造販売業者によりマスター・セルバンク（MCB）、ワーキング・セルバンク（WCB）等のセルバンクが作製される。

８．シードストック作製者：再生医療等製品の原材料としてヒトES/iPS細胞株のシードストックを作製する者。

2.　ヒト ES/iPS 細胞の作製方法の確認

ヒト（同種）iPS 細胞加工医薬品等及びヒト ES 細胞加工医薬品等の製造方法については、ヒト ES/iPS 細胞を用いた細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保のために必要な情報を明らかにすることとされている（平成 24 年９月７日付け薬食発 0907 第５号別添、第６号別添）。

受け入れるヒト ES/iPS 細胞の樹立方法及びシードストックの作製方法について、最終製品の品質・安全性等の確保のために以下の必要な情報を確認することは重要である。

2.1　原材料及びその作製関連物質

2.1.1　ヒト ES 細胞のドナー組織（体外受精胚）

ヒト ES 細胞加工製品の製造に用いる ES 細胞については「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」の各項目について以下の点に留意する。

2.1.1.1　体外受精胚の特性と適格性

①生物学的構造・機能の特徴と選択理由

胚の発生初期のおよそ８細胞期から胚盤胞期であって、多能性細胞を含む ES 細胞の作製に適した発生段階の胚が選択さており、その記録が確認できること。

②受精胚ドナーの選択の倫理的妥当性

日本国内で樹立された細胞株については、文部科学省・厚生労働省「ヒト ES 細胞の樹立に関する指針」（ES 樹立指針）（平成 26 年 11 月 25 日告示・施行）に従い樹立されたことをもって受精胚ドナー選択が倫理的に行われたことの確認とすることが可能である。

国外において樹立された細胞株の場合は、「ヒト ES 細胞の分配及び使用に関わる指針」（平成 26 年文部科学省告示第 174 号）にしたがって輸入・使用が認められた細胞株については、ES 樹立指針と同等の基準でドナー選択が行われたものと考えられる。

いずれの場合も受精胚の提供の同意の手続きにおいて、目的とする製品を含む再生医療等製品の製造販売についてドナーの同意があることを確認する。

③受精胚ドナーの選択基準、適格性

- 受精胚ドナーは生殖補助医療を受けた患者であり、年齢、性別、遺伝的特徴、病歴、健康状態については基本的に診断・治療時の問診等の記録をもとに適格性が判断されていることを確認すること。ES 細胞作製の時点では免疫適合性は通常考慮されていない。
- 受精胚ドナーのゲノム解析は通常、樹立者により行われることはない。また製造販売業者が受精胚ドナーの試料を入手、解析することは現実的でないと考えられる。製造販売業者は必要に応じて樹立された ES 細胞のゲノム解析を行うこと。
- ヒト ES 細胞の作製時に重篤な優性遺伝性疾患の発症が認められる場合や治療時の検査により次項に挙げる感染症に陽性を示したなどの場合に対して、具体的な除外基準が設定されていることを確認すること。

[感染症について]「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」（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 6 号別添）において、ドナーの適格性基準を設け問診及び検査により感染症が否定されたドナーから採取した細胞・組織を使用することが求められている。製造販売業者は、ヒト ES 細胞を用いて製造する細胞加工製品（以下「ヒト ES 細胞加工製品」）の品質管理のために確認すべき情報として、以下の項目のうちシードストックの作製者で確認できているものが何かを確認すること。

- 問診及び検査(血清学的試験や核酸増幅法等)により否定されていること
    - 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
- 検査により否定されていること（最終製品の特性、適用部位、対象患者等から考えて、必要に応じて確認する）
    - サイトメガロウイルス感染
    - EB ウイルス感染
    - ウエストナイルウイルス感染
- 既往歴の聴取・問診等、輸血・移植医療を受けた経験の有無等により判断されていること
    - 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
    - 輸血・移植医療を受けた経験

- マイコプラズマの存在を否定するための試験が、シードストックで実施されているかを確認すること。

2.1.1.2　受精胚ドナーに関する記録

①　受精胚ドナーの情報について

ヒト ES/iPS 細胞を用いた細胞加工医薬品等の安全性を確保するために必要な情報が確認できるよう、体外受精胚のドナーに関する記録が整備、保管されていることが望ましい。樹立者が保管する受精胚ドナーのスクリーニングに係る情報及び樹立に用いた作製関連物質に係る情報について可能な範囲で入手し、その妥当性を検討する。

②　継続的な受精胚ドナーのトレーサビリティー

晩発性の遺伝性疾患や潜伏期間の長い感染症などについては、提供後の受精胚ドナーからの情報提供や定期的な問い合わせは有用でありうる。しかしながら、受精胚ドナーからの情報提供は任意によるものであること、受精胚ドナーのトレーサビリティーを担保する法的な枠組みが存在しないことなどから、これが厳格に担保されるものでないことを製造販売業者は理解する必要がある。

一方、ES 細胞の場合、樹立に用いられる体外受精胚が受精胚ドナーのドナー自身の細胞でないこと、体外受精胚を通じて伝達しうる受精胚ドナー由来の感染症も非常に限定的であること、また受精胚ドナーの心情に十分に配慮した対応を取ることが求められていることからもその必要性、有用性について慎重に検討すること。

ヒト ES 細胞加工製品の製造販売業者は、上記を踏まえて、ヒト ES 細胞の使用における晩発性疾患の把握の必要性及び患者に健康被害が生じた場合に備え、可能であれば、それに適したトレーサビリティーが確保された細胞を使用することが望ましい。

③　生体試料の採取

体外受精胚に関してその一部を保存することは現実的ではない。また樹立に用いられる受精胚の提供は胚の作製から数年後に行われ、受精胚作製時のドナーの血液等の試料の保存は一般に行われないということを前提に、製造に用いる細胞株の選択や必要に応じた検査を行う。

④　受精胚ドナーの医療履歴

受精胚ドナーのスクリーニングが生物由来原料基準等の関連告示等にしたがって実施され、その結果及び関連医療情報が保管されており、利用可能であることが望ましく、製造販売業者はその内容をシードストックの作製者に確認すること。

情報に不足等がある場合には、ヒト ES 細胞加工製品の製造販売業者が管理するセルバンク又は他の製造工程や最終製品の段階における試験等による対応を検討する。

⑤　重要な臨床情報の受精胚ドナーへの開示

ゲノム解析や臨床利用の結果を含め、ES 細胞の使用により得られた情報について、ドナーに直接提供されないことの説明と同意を得ることが ES 樹立指針で定められている。したがって、製造販売の過程においてドナーの健康状態に影響しうる情報が得られたとしても、これらの情報はドナーに開示しないものとして扱う。

⑥　樹立細胞株のスクリーニング

　樹立された細胞株については、主要な感染性因子の検査結果の情報をシードストック管理者が有している。また、全ゲノム/エクソーム解析がシードストック作製者により行われている場合は、最終製品の安全性に関わると明確に危惧される遺伝的要因について検討することも可能である。これらの情報は、受精胚ドナーのスクリーニングに関わる情報とともに、ヒト ES 細胞加工製品の製造販売業者が製品製造に適した細胞株を選択する際に有用である。

　最終製品の製造に適するかどうかの観点から、ヒト ES 細胞加工製品の製造販売業者が更なるスクリーニングを実施する必要がある場合もある。

【参考文献・関連指針】

- 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省・経済産業省，平成 13 年 3 月 29 日制定，平成 26 年 11 月 25 日改正)

2.1.1.3　配偶子の採取・体外受精胚の作製及び保存・運搬

①　採取者及び採取医療機関等の適格性

　日本では ES 樹立指針の定めにより、ヒト ES 細胞樹立を目的に受精胚を作製することはなく、これらを検討する必要はない。採取医療機関等の適格性は ES 樹立指針の確認手続きのなかで担保されている。海外において樹立された細胞株については、ES 樹立指針に準拠していることを確認する。

②　受精胚の作製方法の妥当性

　日本国内で樹立された場合は、受精胚の作製は生殖補助医療として行われており、作製方法は妥当であると考えてよい。

　海外で樹立された細胞株については受精胚の作製が生殖医療の一環であったことを確認する。生殖医療の一環として実施されていたならば、受精胚の作製方法の選択や手続きは適正に行われていると考えてよい。

　受精胚作製の方法は治療の説明文書として提供者に提示されているもので通常は十分であり、可能な場合は入手する。

　可能であれば、受精胚作製や凍結に用いた培養液等の試薬についての情報を入手する。

③　受精胚ドナーに対する説明及び同意

　ES 細胞株の樹立、並びに再生医療等製品の製造販売も含めたその医療利用に関する説明にもとづくドナーからの同意の受領が、ES 樹立指針に定められた手続きにしたがって行われたものであることを確認する。

　海外で作製された細胞株については、「ヒト ES 細胞の分配及び使用に関する指針」（ES 分配使用指針）（平成 26 年 11 月 25 日告示・施行）（平成 27 年 2 月 20 日訂正）の手続きに従い輸入が可能であり、その医療利用に際しては、ES 樹立指針に準じた手続きによって同意が得られていると見なされる細胞株であることを確認する。

④　受精胚ドナーの個人情報の保護

　ES 樹立指針の定めにより受精胚ドナーの個人情報は生殖医療を実施した医療機関において管理され、適格性判断に必要な情報以外は樹立機関には移転しない。個人情報の取り扱いの適

切性は確認手続きの中で担保されている。製造販売業者が受精胚ドナーの個人情報を扱うことはない。

⑤　受精胚ドナーの安全性確保のための試験検査

配偶子の採取は生殖補助医療の一環として行われており、受精胚ドナーの安全性は適切に担保されていると考えてよい。

⑥　受精胚等の保存方法及び取り違え防止策

採取された配偶子、もしくは作製された体外受精胚が一定期間保存されていた場合には、保存条件や保存期間及び保存条件の妥当性（保存に用いた培養液等の試薬についての情報の有無とその妥当性及び温度管理条件の妥当性など）について確認すること。また、取り違えを避けるための手段や手順等については、平成 21 年 2 月 20 日付け雇児母発第 0220001 号通知厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知「不妊治療における安全管理の徹底について」等を参考にし、製造販売業者はその内容の妥当性について可能な範囲で確認すること。

⑦　受精胚等の運搬方法

採取された配偶子、もしくは作製された体外受精胚が運搬されていた場合には、運搬容器、運搬手順(温度管理等を含む)、及びこれらの妥当性について確認すること。

【参考文献・関連指針】

- 「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン 2012」（経済産業省）
- Points to consider in the development of seed stocks of pluripotent stem cells for clinical applications: International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI). Regen Med. 2015;10(2 Suppl):1-44. doi: 10.2217/rme.14.93.

⑧　記録の作成及び保管方法

製造販売業者は、ES 細胞の樹立者において①～⑦に関する事項が記録されており、適切に保管されていることを確認すること。

⑨　同意の撤回

ES 樹立指針において、ドナーが受精胚の提供に同意後少なくとも 30 日間は医療機関に保管し、同意の撤回期間をおくことが定められている。また、胚が樹立機関に移送された後は同意の撤回を不可とすることが可能である。製造に用いる ES 細胞について、同意の撤回の可／不可、期間や内容についての説明と同意の内容をシードストック作製者に確認すること。

2.1.2　ヒト iPS 細胞のドナー並びにドナー由来組織

ヒト iPS 細胞のドナーは基本的にボランティアであることが考えられドナーの年齢、性別、HLA 型等の遺伝的特徴、病歴、健康状態、問診、その他からドナーとしての適格性がシードストック作製者により総合的に判断されていると考えられるが、不足している情報について樹立された細胞株の検査等を行うことで補完されていることを、製造販売業者はヒト iPS 細胞を受け入れ時に確認し、必要に応じて適切な検査を行うこと。

ドナーの選択基準に関して、重篤な遺伝性疾患の発症が認められる場合や、問診結果をもと

に必要に応じた検査が実施され次項に挙げる感染症に陽性を示した場合など、具体的な除外基準について、製造販売者はシードストック作製者に確認し、その妥当性を検討すること。

ヒト iPS 細胞加工製品の製造販売業者は、ヒト iPS 細胞の使用における晩発性疾患の把握の必要性及び患者に健康被害が生じた場合に備え、可能であれば、それに適したトレーサビリティーが確保された細胞を使用することが望ましい。

2.1.2.1　適格性

［感染症について］製造販売業者は、「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」（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 5 号別添）において、ドナーの適格性判断として問診及び検査により感染症の否定が求められている。ヒト iPS 細胞加工製品の品質管理のために確認すべき情報として、以下の項目のうち必要な項目についてシードストック作製者に確認すること。

- ➢ 問診及び検査(血清学的試験や核酸増幅法等)により否定されていること
  - ・ 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
- ➢ 検査により否定されていること（最終製品の特性、適用部位、対象患者等から考えて、必要に応じて確認する）
  - ・ サイトメガロウイルス感染
  - ・ EB ウイルス感染
  - ・ ウエストナイルウイルス感染
- ➢ 既往歴の聴取・問診等、輸血・移植医療を受けた経験の有無等により判断されていること
  - ・ 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
  - ・ 輸血・移植医療を受けた経験

- ● マイコプラズマの存在を否定するための試験が、実施されているかを確認すること。
- ● ドナーの晩発性疾患が製品に及ぼしうる影響の評価に関しては、最終製品の確定していないシードストックの段階では、疾患ごとにその重要性について考慮する必要がある。ある一つの疾患に関する分析においても、最終製品としてのヒト iPS 細胞加工製品の用途により評価は可変である。

- 晩発性の遺伝性疾患の把握のためのドナーからの報告システムがシードストック作製者により整備されていることが望ましい。また、晩発性の遺伝性疾患のうち、目的とする最終製品を構成する分化細胞において特に重要と考えられるものについては、その原因遺伝子の有無をシードストックの段階で評価することが有用である場合も考えられる。ただし、その有用性及び必要性については、最終製品としてのヒト iPS 細胞加工製品の用途及び及び特性をもとに考察すること。
- 最終製品の品質・有効性・安全性との関連が明らかな遺伝子要因がある場合には、ドナーまたは樹立された細胞株における当該遺伝子要因の変異に関する情報が入手可能であることが望ましい。
- これらは、ヒト iPS 細胞加工製品の品質に影響しうる感染症又は遺伝性疾患が新規に発見された場合や検査法の進歩に応じ随時検討する必要がある。

2.1.2.2　iPS 細胞作製及び保存・運搬

「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」（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 5 号別添）の以下の項目について可能な範囲で入手すること。

①　採取者及び採取医療機関等の適格性

②　iPS 細胞の作製方法の妥当性

③　iPS 細胞作製に対する説明及び同意（再生医療等製品の製造販売も含めたその医療利用に関する説明を含む）

④　iPS 細胞のドナーの個人情報の保護（匿名化の方法を含む）

⑤　iPS 細胞のドナーの安全性確保のための試験検査

⑥　iPS 細胞等の保存方法及び取り違え防止策

⑦　iPS 細胞等の運搬方法

採取された体細胞、もしくは作製された iPS 細胞が運搬されていた場合には、運搬容器、運搬手順(温度管理等を含む)、及びこれらの妥当性について確認すること。

⑧　記録の作成及び保管方法

製造販売業者は、iPS 細胞の作製者において①～⑦に関する事項が記録されており、適切に保管されていることを確認すること。
iPS 細胞由来分化細胞を原材料とした場合は、当該細胞について可能な限り、上記に関する情報を収集すること。

⑨同意の撤回

製造販売業者は、提供を受けた体細胞、もしくは作製された iPS 細胞、関連するデータの提供の撤回の期間や方法等について iPS 細胞の作製者に確認すること。

2.1.3　体外受精胚、既存の ES 細胞及び iPS 細胞以外の作製関連物質

ES 細胞及び iPS 細胞の品質及び安全性の適格性を確認するために、樹立時並びにシードストック作製時に使用された作製関連物質が明らかになっていることを確認すること。

2.1.3.1　ES/iPS 細胞の作製において使用された原材料及び作製関連物質の確認

①　培地、添加成分(血清、成長因子及び抗生物質等)、細胞の処理に用いる試薬等のすべての成分等について、下記について記録されていること、及び必要な時にその情報にアクセス可能であることを確認すること。情報が開示されていない場合には、その理由と妥当性を確認するとともに、原薬等登録原簿（MF）の登録について確認すること。

ア　使用した培地、添加成分(血清、成長因子及び抗生物質等)、培養用基質及び細胞の処理に用いる試薬等のすべての成分並びにロット番号、製造日、調製及び管理方法。
イ　特に、血清、酵素、加水分解物、又はその他の生細胞等、細胞作製時に使用したヒト又は動物由来原料等の使用の有無。
ウ　特に、抗生物質の使用の有無。使用された記録がある場合には、可能な範囲で使用の内容を確認すること。
エ　特に、成長因子の使用の有無。使用された記録がある場合には、可能な範囲で使用の内容を確認すること。
　　成長因子が適切な活性を有していることを確認する方法と、適切な活性を有している成長因子が使用されていることを確認できる資料（ロットの試験成績書等）。
オ　最終製品が含有する可能性のある生物由来成分や操作のために用いられた導入遺伝子、その他の残存する可能性のある成分等の使用の有無。
カ　ヒト又は動物由来原料等の場合、その起源
キ　これらの製造業者又は供給業者並びにその連絡先
ク　各種試験結果（例えばウイルス試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験の結果等）
ケ　品質保証に関する情報

②　培地成分については、以下の点に留意して確認する。

ア　培地に使用する成分及び水については、可能な範囲で再生医療等製品原料に相当する基準で品質管理されているものが使用されていること。
イ　使用された培地の無菌性に係る試験結果、並びに性能試験結果についての記録があること。

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の使用の有無、並びに使用状況についての記録があること。

　なお、血清等が使用されている場合には、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、最終製品であるヒト ES 細胞加工製品又はヒト iPS 細胞加工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　使用された血清等の由来の記載があること。
イ　使用された反芻動物由来血清の原産国が、牛海綿状脳症非発生地域もしくは国際獣疫事務局において牛海綿状脳症の病原体の伝搬のリスクが無視できることと認定された国であり、使用された血清が認定日以降に採取されたものであること。
ウ　使用された血清等のウイルスやマイコプラズマに関する適切な否定試験により感染が否定されたものを使用していること。
エ　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についての記録があること。

④　ES 細胞及び iPS 細胞作製時にフィーダー細胞の使用の有無について確認すること。

フィーダー細胞が使用されている場合には、そのフィーダー細胞について細菌、真菌、ウイルスが否定されている試験結果の記録があること。

異常プリオン等の混入・伝播を防止する策の有無についての記録があること。

使用時の分裂能不活化方法及び細胞密度等の記録があること。

動物細胞組織を原料とするフィーダー細胞の場合は、

ア　採取した施設
イ　採取した年月日
ウ　ドナー動物の受入れ並びに試験検査及び飼育管理の状況
エ　採取した組織
オ　採取する作業の過程
カ　ロット番号
キ　フィーダー細胞の作製工程
ク　フィーダー細胞の使用時の分裂能不活化方法及び細胞密度等の条件
ケ　アからクに掲げるもののほか、品質及び安全性の確保に関し必要な事項（例えばフィーダー細胞の特性解析試験、純度試験、安定性、核型分析及び造腫瘍性試験の成績等）

ただし、医薬品等の材料の由来となるものであって、使用実績があり、特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産されるものを除く。なお、ここで言う「使用実績」とは、薬事上の製造販売承認を受けた医薬品等における使用や、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」（平成２５年法律第８５号）の下での再生医療等での使用の実績を指す。

ヒト細胞組織を原料とするフィーダー細胞の場合は、ヒト細胞組織原料基準が遵守されていること。

【参考文献・関連指針】

- 「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）製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析」平成 12 年 7 月 14 日医薬審第 873 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- 「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」平成 14 年 7 月 9 日医政研発第 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」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」（平成 16 年 7 月 2 日医政研発第 0702001 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）

2.1.3.2　細胞に遺伝子工学的改変が加えられている場合

細胞に遺伝子工学的改変が加えられている場合は、次に掲げる事項に関する詳細を確認すること。

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 導入遺伝子及び遺伝子工学的改変の性質
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及び遺伝子工学的改変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

上記の記述にかかわらず、細胞に導入される遺伝子が、化学的にも、機能的にもシードストックの一部を構成せず、作製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が明らかになっていればよい。

シードストック中の細胞でベクターの機能関連遺伝子がサイレンシング又は除去されているかどうかに関しては、以下の 2 点について検査されているか、検査されている場合には検査方法とその性能を確認する。

1）挿入外来遺伝子の除去又はサイレンシング
2）外来遺伝子がゲノムに取り込まれない方法で導入された細胞においても、当該外来遺伝子が継代初期（例えば 10 継代まで）までに検出されなくなること

【参考文献・関連指針】

- 「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」平成 7 年 11 月 15 日薬発第 1062 号厚生省薬務局長通知（遺伝子治療用医薬品指針）
- 「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)

2.2 シードストック作製工程の確認

ヒト ES/iPS 細胞のシードストックの作製管理及び品質管理における以下の項目について確認し、その妥当性を確認すること。

2.2.1 作製方法

再生医療等製品の承認申請においては、出発原料となる細胞の採取から最終製品の製造までの一連の製造管理及び品質管理の内容を明らかにすることが求められるので、製造販売業者は、シードストックの作製までの一連の記録が作成・保管されていることを確認すること。製造販売業者がシードストックを出発原料として製品を製造する場合、シードストックの作製までは作製者が MF 登録してもよいが、MF 登録の協力が得られない場合、製造販売業者が全工程について薬事戦略相談資料、申請資料等を作成することとなる。

2.2.1.1 ヒト ES 細胞株並びに iPS 細胞株の樹立についての確認

- それぞれ樹立の方法が、下記指針等の行政通知・法令に準拠していることを確認すること。

- 遺伝的背景についてはドナースクリーニング時の問診等をもとに判断する。樹立の方法、用いられた資材などについて可能な範囲で情報を入手し、その妥当性を検討すること。
- 細胞の履歴を参照すること。

【参考文献・関連指針】

- 「ヒトＥＳ細胞の樹立に関する指針」文部科学省厚生労働省告示第 2 号平成 26 年 11 月 25 日：樹立に関する記載。
- 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（平成 24 年 9 月 7 日 薬食発 0907 第 4 号別添）：樹立に関する記載。
- 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（平成 24 年 9 月 7 日 薬食発 0907 第 5 号別添）：樹立に関する記載。
- 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（平成 24 年 9 月 7 日 薬食発 0907 第 6 号別添）：樹立に関する記載。

2.2.1.2　ロット構成の有無とロットの規定

ヒト ES/iPS 細胞のシードストックがロットを構成する場合には、ロットの内容がどう規定されているかを確認すること。

2.2.1.3　シードストック作製工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策についての確認

ヒト iPS 細胞においては同一人物由来の複数のクローンが製造されうる。これらはドナーの識別に用いられる STR 試験などでは区別できないことから、ヒト iPS 細胞のシードストック製造にあたっては、製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーションの防止が重要である。製造販売業者は、シードストックの製造施設における取り違え及びクロスコンタミネーションの防止方法について確認すること。

2.2.2　シードストックの保存・貯蔵・輸送についての確認

① プライマリー容器・包装の選択

【凍結保存容器：チューブ、アンプル】

シードストックの凍結方法を確認する。緩慢冷却法あるいはガラス化法の注意事項と推奨事項の記載を確認すること。

② 凍結保存からのリカバリー評価

シードストックの細胞の解凍方法及び解凍された際の生存率が記載されていることを確認すること。また、解凍後の細胞が、製造販売業者が目的とする分化能又は多分化能を維持していることが確認されていること。

③ 保存条件

温度が恒常的になるよう管理された細胞保存用の液化窒素タンクなどにおいて、気相で保存されていることを確認すること。

④ 輸送

シードストックの原産国及び国内における原料調達、調製、貯蔵、テストなどに関する規制を確認するとともに、凍結剤融解時の危機対応に関して専門的搬送業者によるサービス保証制度の有無を確認すること。

ガラス化法を用いて凍結されている場合には液体窒素で搬送されることを確認する。緩慢凍結法を用いて凍結されている場合には、液体窒素あるいはドライアイスで搬送されることを確認する。ドライシッパーを使用した輸送が望ましい。

データロガーやインジケーターで輸送時における温度の記録があることが望ましい。

【参考文献・関連指針】

- 「原薬ＧＭＰのガイドライン」ICH-Q7(原薬 GMP)：包装材料、包装作業、保管、出荷に関する記載
- 「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」ICH-Q9(品質リスクマネジメント)：保管、物流、配送に関する記載
- 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（平成 24 年 9 月 7 日 薬食発 0907 第 2 号別添）：保管、運搬容器、運搬手順の妥当性に関する記載。
- 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（平成 24 年 9 月 7 日 薬食発 0907 第 3 号別添）：保管、運搬容器、運搬手順の妥当性に関する記載。
- 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（平成 24 年 9 月 7 日 薬食発 0907 第 4 号別添）：保管、運搬容器、運搬手順の妥当性に関する記載。
- 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（平成 24 年 9 月 7 日 薬食発 0907 第 5 号別添）：保管、運搬容器、運搬手順の妥当性に関する記載。
- 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（平成 24 年 9 月 7 日 薬食発 0907 第 6 号別添）：保管、運搬容器、運搬手順の妥当性に関する記載。
- 「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン２０１２」（経済産業省）：温度管理、搬送容器、搬送工程管理、受け渡し確認、トレーニングに関する記載。
- 「Commission Guidelines on Good Distribution Practice (GDP) of Medicinal Products for Human Use」 INFORMATION FROM EUROPEAN UNION INSTITUTIONS, BODIES, OFFICES AND AGENCIES. EUROPEAN COMMISSION (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01)：国外の搬送ガイドライン
- 「Raw Material Control Strategies for Bioprocess」：2009 年 15th WCBP CMC Strategy Forum
- Points to consider in the development of seed stocks of pluripotent stem cells for clinical applications: International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI). Regen Med. 2015;10(2 Suppl):1-44. doi: 10.2217/rme.14.93.

2.2.3　記録及び保管方法についての確認

① ドナー細胞の記録

ヒト ES 細胞の作製時の受精胚ドナー及びヒト iPS 細胞のドナー細胞のドナーについて、匿名化が体外受精胚提供機関又は iPS 細胞のドナー細胞の採取機関において正しくなされていることが確認できること。なお、匿名化は、晩発性疾患の把握の必要性及び患者に健康被害が生じた場合に備え、ドナーとの連結が可能であることが望ましい。また、以下の特性事項が確認できることが望ましい。

- 細胞が由来した組織又は器官
- ドナーの人種及び出生地や生育した地域、年齢、性別
- ドナーの一般的な健康状態
  ドナーの健康診断結果や病歴に関する情報があれば、ドナーについて行われた病原体に関する試験結果。
- iPS 細胞の樹立に使用されたドナー細胞の培養歴
  その培養期間は、細胞数倍加レベル（PDL）、特定可能な希釈倍率で行われた継代数、又は培養日数のいずれかの値で示されていることが望ましい。

② 作業従事者の記録

一連のシードストック作製の作業に従事する作業者のトレーニング並びに健康状態の管理記録が確認できることが望ましい。

③ ヒト ES/iPS 細胞の培養履歴

樹立機関、樹立後の培養期間、特定の希釈倍率で行われた継代数、使用した培養条件などの記載があることを確認すること。

④ 記録の保管の方法、場所、期間

上記①～③の記録の作成者、記録の保管の責任者、保管方法、保管場所、保管期間について確認すること。

【参考文献・関連指針】

- Points to consider in the development of seed stocks of pluripotent stem cells for clinical applications: International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI). Regen Med. 2015;10(2 Suppl):1-44. doi: 10.2217/rme.14.93.

3 シードストックのヒト ES/iPS 細胞の特性の確認

3.1 シードストック特性評価

3.1.1 特性指標についての確認

3.1.1.1 表面抗原の評価

シードストックとして保存された細胞の表面抗原が解析されているならば、その結果を確認すること。現段階において絶対的な分子が同定されていないことから、必須のものではなく、参考値として参照するのが望ましい。

未分化状態のヒト ES/iPS 細胞のマーカーとしては TRA1-60,TRA1-81, SSEA4 などが用いられる。解析にはフローサイトメトリーが用いられる場合が多い。また、アルカリフォスファターゼ（ALP）陽性コロニー試験もよく用いられる。ただし、陽性率と細胞分化との関連性は明確でないため、最終製品としてのヒト細胞加工製品の品質との関連性も現時点では明確ではない。

3.1.1.2 遺伝子発現の評価

未分化状態のヒト ES/iPS 細胞において特異的発現を示す遺伝子として

NANOG,*OCT4*,*LIN28* などがある。これら遺伝子の発現蛋白の陽性率はフローサイトメトリーによる解析で測定される場合が多い。集団としての評価には qRT-PCR 等が用いられる。いずれも表面抗原の評価と同様に、最終製品としてのヒト細胞加工製品の品質との関連は現時点では明確ではない。ただし、未分化細胞の増殖工程のモニタリングに使用しうる。また各種の分化マーカー遺伝子の発現に大きな変動がないことも有用な指標になり得る。

iPS 細胞においては、リプログラミング因子（ベクター遺伝子配列）が物理的に除去されている、又は機能的にサイレンシングを受けていることが望ましい。したがって、以下の 2 点について検査されているか、検査されている場合には検査方法とその性能を確認する。

1）ゲノムに挿入されたリプログラミング因子の除去又はサイレンシング
2）リプログラミング因子がゲノムに取り込まれない方法で樹立された iPS 細胞においても、リプログラミング因子が継代初期（例えば 10 継代まで）までに検出されなくなること

3.1.1.3　分化能

ES/iPS 細胞は、細胞株やクローンごとに特定の細胞種への分化効率や分化誘導後の細胞の品質特性が異なりうることが知られており、実際の ES/iPS 細胞製品の製造に先立ち目的に適したものであることを確認することが望ましい。したがって、製造販売業者は、製造に用いる ES/iPS 細胞の細胞株を選択する際に、目的とする分化細胞への分化能について、可能な範囲で確認すること。

3.1.1.4　細胞形態

シードストック作製者により、ES/iPS細胞の位相差画像が保存されていることが望ましい。また、解凍前後で、細胞形態に大きく変化がないことが確認されていることを確認すること。

【参考文献・関連指針】

- 「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」ICH-Q5D：　形態学的特徴、形態的解析についての記載
- Consensus guidance for banking and supply of human embryonic stem cell lines for research purposes. International Stem Cell Banking Initiative. Stem Cell Rev. 2009;5:301–314. doi: 10.1007/s12015-009-9085-x.
- Points to consider in the development of seed stocks of pluripotent stem cells for clinical applications: International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI). Regen Med. 2015;10(2 Suppl):1-44. doi: 10.2217/rme.14.93.

3.1.2　多能性の検出の確認

3.1.2.1　多能性の考え方

シードストックの細胞が、三胚葉組織へ分化することが示されているデータの有無を確認すること。

3.1.2.2　多能性試験

ヒト ES／iPS 細胞の三胚葉系への分化能を確認する試験は、ヒト ES／iPS 細胞株の作製工

程において通常一回は行われているので、試験の有無と試験の種類（実験動物を用いた方法か *in vitro* の方法かなど）及びその結果について確認すること。最終製品によっては必ずしもシードストックにおいて、三胚葉性分化能が示されている必要はない。分化能試験は必要に応じてセルバンクの構築時に実施してもよい。なお、免疫不全動物などを用いた造腫瘍性試験は、ヒト ES／iPS 細胞加工製品の場合は概ね、最終製品の品質検査又は非臨床安全性評価を目的に行われるものであり、シードストックについて実施されている必要は必ずしもない。

【造腫瘍性試験】

免疫不全動物などを用いたヒト多能性幹細胞の造腫瘍性試験を、シードストック又はセルバンクの品質管理を目的として行う場合もありうる。その場合の造腫瘍性試験の測定項目としては、1) 腫瘍形成頻度、2) 腫瘍出現時間、3) 腫瘍サイズ、4) 腫瘍形成に必要な最低細胞数、5) 形成腫瘍の病理学的評価、が挙げられる。シードストック又はセルバンクの品質管理上の品質特性の一つとして造腫瘍性を検査する場合は、世界保健機関（WHO）の生物薬品標準化専門委員会第 61 次報告（Technical Report Series No. 978（WHO TRS 978）平成 25 年）の Annex 3 を参考にすること。未分化細胞の培養工程のいずれかの段階（例えば WCB からの解凍直後と分化誘導開始時など）において、造腫瘍性試験を行い上記のような指標にしたがい評価したときに、標準的な結果から大きく逸脱した場合に、培養工程に何らかの問題があったと判断できる。

【参考文献・関連指針】

- Consensus guidance for banking and supply of human embryonic stem cell lines for research purposes. International Stem Cell Banking Initiative. Stem Cell Rev. 2009;5:301–314. doi: 10.1007/s12015-009-9085-x.
- Points to consider in the development of seed stocks of pluripotent stem cells for clinical applications: International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI). Regen Med. 2015;10(2 Suppl):1-44. doi: 10.2217/rme.14.93.

3.1.3　シードストックの品質管理についての確認

最終製品の品質を担保するためにシードストックの品質管理に関する情報を確認することは重要である。製造販売業者は、例えば以下の様な項目についての情報をシードストックの作製者に確認するとともに、必要に応じて製造工程のいずれかの段階で、適切な試験検査を行うこと。

3.1.3.1　同一性試験

クロスコンタミネーションの否定のため、それぞれの解析方法ごとに検出感度が明らかにされていることが望ましい。しかし、多能性幹細胞は培養過程においてはゲノムの微小変異が起こりうるため、適当な識別法がない場合も考えられる。したがって、作業工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策があり、その方法が明らかとなっていることを確認すること。

通常、STR（short tandem repeat）遺伝子型解析/HLA タイピング解析により確認される。単一試料に由来する複数のクローンなど、これらの解析で識別が困難な場合は、ゲノムの微小変異の検出など他の適当な方法により識別が可能である場合もある。

3.1.3.2　生存率及び増殖測定についての確認

①　生存率及び増殖測定

ヒト ES/iPS 細胞の作製機関におけるシードストックの細胞の融解後の生存率の最低値を確認すること。

各細胞ラインで凍結方法や培養条件が異なるため、それらを明記した上で、解凍後の細胞が増殖するために必要な細胞生存率についての記載があることを確認すること。

増殖能については、倍加時間が測定されていることを確認すること。

3.1.3.3　微生物試験等についての確認

①　ウイルス学的試験

ウィンドウ期を勘案したうえでのウイルス検査が不可能、あるいはドナー情報が連結不可能匿名化されているなどの理由で、ドナーの感染症に関する情報が十分に得られていない場合には、シードストックで、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、検査により否定されていることを確認すること。一方、たとえドナーの感染症に関する情報が十分であったとしても、そのシードストックの細胞にウイルスが存在しないことを保証するものではなく、ヒト ES/iPS 細胞株樹立やシードストック作製に関連するウイルスの混入のリスクについて確認するべきである。製造販売業者がシードストックを受け取った際に、さらに異なる条件や試薬を適用してセルバンクを作製する場合には新たに検査が必要となるかもしれない。現状ではすべての既知のウイルスの所定の検出方法は確立されていないため、あくまで現状で検出しうるウイルスについてのみの結果であることを認識しておくべきである。

②　マイコプラズマ否定試験

培養法、Vero 細胞を用いた DNA 染色法、核酸増幅法等により、マイコプラズマによる汚染が否定されていることを確認する。

③　無菌試験

細菌や真菌についての否定試験が日本薬局方、米国薬局方（USP）、欧州薬局方（EP）で定められるいずれかの方法で行われていることを確認する。

④　エンドトキシン試験

日本薬局方、USP、EP で定められるゲル化法、比濁法、比色法といった試験が実施されていることを確認する。

【参考文献・関連指針】

- 「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」ICH-Q5A
- 「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」ICH-Q5D
- 「薬局方テキストを ICH 地域において相互利用するための評価及び勧告」ICH-Q4B
- 生物由来原料基準（平成 26 年 9 月 26 日厚生労働省告示第 375 号）

3.1.3.4　遺伝的安定性についての確認

シードストックの遺伝的安定性に関する検査の有無及び検査方法とその性能を確認する。

ヒトにおける多くのがんは、増殖に強く関与する遺伝子変異が蓄積して生じる。したがって、培養細胞において、遺伝子の変異の蓄積は、発がんのリスクを上昇させる可能性があると言われている。細胞加工物の原材料として使用するヒト ES/iPS 細胞については、培養期間及び継代回数を制限し、できるだけゲノム不安定性によるリスクを低減することが望ましい。また培養方法やその変更の影響に対するリスク評価を行うべきである。

ゲノム不安定性を評価する遺伝子安定性試験法の例としては、G バンド核型解析、FISH（fluorescence in situ hybridization）、アレイ CGH（comparative genomic hybridization）、SNP（single nucleotide polymorphism）アレイ、次世代シークエンサー等による解析が挙げられる。これら手法により、一定の継代数もしくは分裂数ごとに、シードストックのゲノム安定性が保たれていることを示すのは、有用であると考えられる。ゲノムの僅かな領域の欠失や複製に関しては、これらの生物学的な重要性は、今後、明確にされるべきであり、このような僅かな遺伝子変化はドナー集団で起こりうる。ES/iPS 細胞作製においては、あらかじめ一定の基準を設けるなどして、これより大きな逸脱が認められた場合に異常と判定しているか、などの情報を確認すること。また、ES/iPS 細胞の培養工程の各段階におけるこれらの解析と検出される変異の程度について、情報があれば確認すること。

In vitro で観察される核型異常細胞やその他の遺伝子変異を持つ細胞が細胞加工製品の安全性に与える影響に関しては、世界的にもまだ結論は出ていない。したがって、上述の情報はシードストックの特性を知る上では有用であるが、現状においては、あくまでも参考情報であり、製造販売業者の最終製品としてのヒト ES/iPS 細胞加工製品の品質管理に直接結びつくわけではない。ただし、特定の遺伝子変異・遺伝子異常がヒト ES/iPS 細胞加工製品の安全性と関連性があることが科学的に明らかとなった場合には、シードストックの段階でそのような変異・異常に関しての情報が得られれば、最終製品の安全性向上が期待される。

【参考文献・関連指針】

- 「原薬ＧＭＰのガイドライン」ICH-Q7(原薬 GMP)：包装材料、包装作業、保管、出荷に関する記載。
- 「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」ICH-Q9(品質リスクマネジメント)：保管、物流、配送に関する記載。
- 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（平成 24 年９月７日 薬食発 0907 第２号別添）：保管、運搬容器、運搬手順の妥当性に関する記載。
- 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（平成 24 年９月７日 薬食発 0907 第３号別添）：保管、運搬容器、運搬手順の妥当性に関する記載。
- 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（平成 24 年９月７日 薬食発 0907 第４号別添）：保管、運搬容器、運搬手順の妥当性に関する記載。
- 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（平成 24 年９月７日 薬食発 0907 第５号別添）：保管、運搬容器、運搬手順の妥当性に関する記載。
- 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（平成 24 年９月７日 薬食発 0907 第６号別添）：樹立に関する記載。
- 「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン２０１２」（経済産業省）：温度管理、搬送容器、搬送工程管理、受け渡し確認、トレーニングについての記載。
- 特定認定再生医療等委員会におけるヒト多能性幹細胞を用いる再生医療等提供計画の造腫瘍性評価の審査のポイント（平成 28 年6月 13 日 医政研発 0613 第３号別添）

- Points to consider in the development of seed stocks of pluripotent stem cells for clinical applications: International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI). Regen Med. 2015;10(2 Suppl):1-44. doi: 10.2217/rme.14.93.
- Screening ethnically diverse human embryonic stem cells identifies a chromosome 20 minimal amplicon conferring growth advantage. International Stem Cell Initiative. Nat Biotechnol. 2011 Nov 27;29(12):1132-44. doi: 10.1038/nbt.2051.