

細胞医薬品に求められる品質・安全性評価 ～規制動向と最新技術トピックス～

大阪ラボラトリー 西岡 由紀 / 技術開発センター 北中 淳史・塩谷 幸弓・岩田 美紀

細胞医薬品に求められる品質・安全性評価はガイダンスや指針に示されているが、原料細胞の由来、製品の種類や製造方法によって必要な評価項目に違いがある。そこで、本稿では細胞医薬品を分類し、それぞれに必要な品質・安全性評価項目を整理するとともに、未分化性の評価のためのアルカリフォスファターゼ染色、STR解析を用いた細胞認証および混入細胞の評価、PCR法を用いたウイルス否定試験や遺伝子導入ベクター残存および核型異常の検出を取り上げて紹介する。当社では開発初期から商用生産までの各段階で求められる品質・安全性試験や試験法検討などの分析サービスを提供する体制の整備を進めている。

1 はじめに

再生医療等製品とは、ヒトまたは動物の細胞に培養等の加工を施した細胞加工製品と *in vivo* 遺伝子治療用製品に分類することができる。なお *ex vivo* 遺伝子治療用製品はヒト細胞加工製品に含まれる。本稿では、再生医療等製品のうちヒト細胞加工製品を「細胞医薬品」とする。

細胞医薬品は生きた細胞を含むため、製造工程の変動の影響を受けやすく、製品自体のばらつきが大きくなる。このような特徴を持つ製品は、最終製品の規格試験のみで品質を管理することが困難である。したがって、原料等の品質管理、中間製品の評価といった工程管理により、最終製品の品質や安全性を確保することが必要となる。そのためには、製品の種類、特性、臨床適用法などを踏まえた製品のリスクに基づく適切な試験の実施やデータの評価がなされるべきであるが、必要かつ十分な試験項目の選択やデータの評価は容易ではない。適切な評価項目の設定には、「ヒト幹細胞等加工再生医療製品の品質及び安全性等評価に共通の基本となる技術要件・基準・留意事項」（ミニマム・コンセンサス・パッケージ：MCP）¹⁾ が参考になる。一方、試験法についても、

原料細胞の由来（iPS細胞、体性幹細胞、体細胞等）や製造方法が多様であることから、製品の特性を把握して最適な手法を選択しながら評価法を構築することが求められる。本稿では、細胞医薬品の品質・安全性評価に焦点を当て、関連する規制動向や分析技術について紹介する。

2 細胞医薬品に求められる品質・安全性評価

細胞医薬品には、細胞を懸濁状態で投与する製品（細胞製品）のほか、組織を再構築して移植する製品（組織製品）がある。さらに、細胞製品は細胞移植に用いられるものと *ex vivo* 遺伝子治療に用いられるものに分けることができる（図1）。これら細胞医薬品の品質・安全性評価で求められる評価項目について、厚生労働省の「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて」³⁾ および「品質及び安全性の確保に関する7つの指針」^{4)～10)} をもとに、由来となる原料細胞、製品の製造方法や種類の違いごとにまとめ直した（表1）。原料細胞や製品で求められる微生物学的評価、遺伝子導入ベクター残存および造腫瘍性試験は、原材料として細胞を用いることや細胞に処理を加えることで起こり得るリスクを管理するために実施される。その他の評価項目は最終製品の品質を一定に保ち、恒常的な有効性を確保することを目的に実施される。

各分類で実施の要否や実施内容に違いのある評価項目として、未分化性・分化能、遺伝子導入ベクター残存および造腫瘍性試験がある。未分化性・分化能は原料細胞で実施が求められる評価項目であり、体性幹細胞を分化誘導させる場合や多能性幹細胞（ES細胞やiPS細胞）において必要である。代表的な評価方法として、体性幹細胞の場合は骨や脂肪など目的の細胞に分化できることを確認する方法が、多能性幹細胞の場合は未分化マーカーを用いて未分化性を

再生医療等製品（細胞医薬品）					
組織製品	細胞製品				
体細胞 遺伝子導入※なし 体性幹細胞 遺伝子導入※なし 体細胞 遺伝子導入※あり 体性幹細胞 遺伝子導入※あり ES細胞 遺伝子導入※なし iPS細胞 遺伝子導入※なし ES細胞 遺伝子導入※あり iPS細胞 遺伝子導入※あり	<table> <tr> <th>細胞移植</th><th><i>ex vivo</i> 遺伝子治療</th></tr> <tr> <td> ジェイス, CLS2702C/D²⁾ ハートシート, ネビック ステミラック²⁾, テムセルHS^注, 自家心臓内幹細胞²⁾ SB623²⁾ ドバミン神経前駆細胞²⁾ </td><td> キムリア Strimvelis iCART </td></tr> </table>	細胞移植	<i>ex vivo</i> 遺伝子治療	ジェイス, CLS2702C/D²⁾ ハートシート, ネビック ステミラック²⁾, テムセルHS^注, 自家心臓内幹細胞²⁾ SB623²⁾ ドバミン神経前駆細胞²⁾	 キムリア Strimvelis iCART
細胞移植	<i>ex vivo</i> 遺伝子治療				
ジェイス, CLS2702C/D²⁾ ハートシート, ネビック ステミラック²⁾, テムセルHS^注, 自家心臓内幹細胞²⁾ SB623²⁾ ドバミン神経前駆細胞²⁾	 キムリア Strimvelis iCART				

※製品の製造工程での遺伝子導入（iPS細胞などの原料細胞株樹立時の遺伝子導入は除く）

太字は承認済みの製品を示す

図1 細胞医薬品の種類

表1 細胞医薬品に求められる品質・安全性評価

原料細胞						細胞以外の原材料，製造関連物質	
由来細胞	特性解析		採取収率 生存率	微生物学的 評価	遺伝子導入 ベクター 残存	品質評価	安全性 微生物学的評価
	未分化性・分化能	その他※1					
体細胞，体性幹細胞	—	○	○	○	—	○	○
体性幹細胞（加工時に分化誘導）	○	○	○	○	—	○	○
ES細胞	○	○	○	○	—	○	○
iPS細胞	○	○	○	○	△※2	○	○

※1 形態学的特徴，増殖特性，生化学的指標，免疫学的指標，特徴的産生物質，HLA タイピング，遺伝型，表現型などから適宜選択
 ※2 細胞株樹立時にウイルスベクターを用いた場合は確認する

製品

由来細胞	遺伝子 導入の 有無	製品の種類	含量	確認試験	細胞の 純度試験	製造工程 由来 不純物	目的外 生理活性 物質	安全性			力価試験 効能試験 力学的適合性 試験
								微生物学的 評価	遺伝子導入 ベクター 残存	造腫瘍性 試験	
体細胞	無	組織製品，細胞製品（細胞移植）	○	○	○	○	○	○	—	○※3	○
体性幹細胞	有	細胞製品（細胞移植， <i>ex vivo</i> 遺伝子治療）	○	○	○	○	○	○	○	○※3	○
ES細胞	無	組織製品，細胞製品（細胞移植）	○	○	○	○	○	○	—	○	○
iPS細胞	有	組織製品，細胞製品（細胞移植， <i>ex vivo</i> 遺伝子治療）	○	○	○	○	○	○	○	○	○

※3 原材料として混入する未分化多能性幹細胞の残存確認は不要

確認する方法がある。残存する遺伝子導入ベクターの評価は，ウイルスベクターを用いて細胞株を樹立した iPS 細胞や，製造工程において外来遺伝子の導入が行われている場合に必要であり，*ex vivo* 遺伝子治療に用いる細胞製品でも必須の評価項目となる。造腫瘍性試験は腫瘍形成のリスクとなる造腫瘍性細胞の存在と生着部位での投与細胞の腫瘍形成リスクを確認するために実施する。造腫瘍性細胞には形質転換細胞および未分化多能性幹細胞があり，未分化多能性幹細胞の残存量を確認する試験は多能性幹細胞である ES 細胞や iPS 細胞由来の製品のみで求められる。また，原料細胞には自己由来と同種由来がある。両方で求められる評価項目にほとんど差はないが，同種由来細胞の場合はドナー由来のウイルスを否定する必要性が高い点，免疫拒絶反応を回避するために必要に応じて HLA タイピングが重要となる点が異なる。ただし，これらの評価項目はあくまでも必要な品質特性を網羅した一般例であるため，取り扱う細胞や細胞医薬品の特徴を把握したうえで十分に考慮して設定する必要がある。

3 技術トピックス

最終製品で評価する主な品質試験項目については，本誌既刊 SCAS NEWS 2018- II 「多様化する再生医療等製品～評価方法の開発～」¹¹⁾ で紹介済みであるが，本稿では原料管理，工程管理，製品品質管理で必要となる試験を含め，新たに提供可能となった試験項目とその分析技術を紹介する。図2に細胞の採取から製品化までのどの段階で利用可能な分析技術であるかを示した。

3.1 未分化性の評価：アルカリフォスファターゼ染色

細胞医薬品の原材料となる ES 細胞および iPS 細胞などの多能性幹細胞は，未分化性を維持していることの確認が必要となる。アルカリフォスファターゼは未分化な状態の多能性幹細胞で高発現することから，未分化マーカーのひとつとして用いられている。モデル細胞として iPS 細胞を未分化維持培養し，アルカリフォスファターゼ染色を行った結果，顕微鏡観察で染色が確認できた（図3）。以上より，本手法は原料細胞の未分化性の確認に使用可能な方法と判断した。

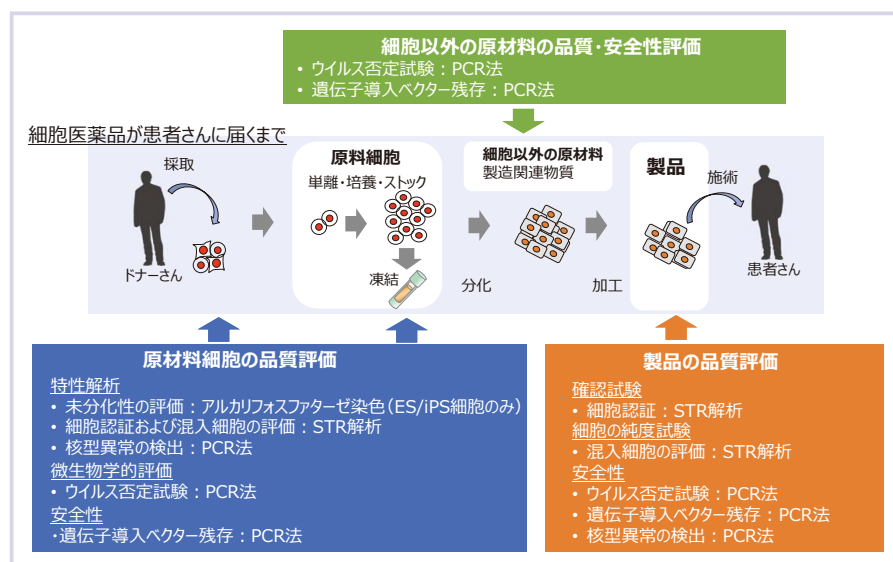


図2 本稿で紹介する分析技術

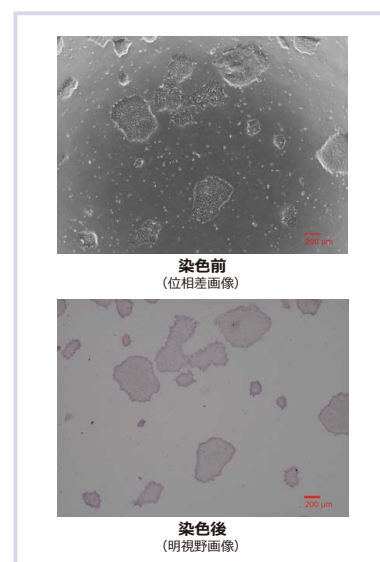


図3 アルカリフォスファターゼ染色例

3.2 細胞認証および混入細胞の評価：STR 解析

STR (Short Tandem Repeat) とはゲノム上に存在する数塩基単位での繰り返し配列で、人によりその繰り返し回数が異なることから個人識別のために法医学分野で利用されてきた。細胞医薬品は原料細胞の入手から製品化までに、細胞採取施設、臨床用セルバンクの調製施設、製品の製造施設など複数の施設間の運搬が発生する。さらに拡大培養等で培養が長期にわたり、分化誘導などの複雑な培養工程を経ることもある。いずれの工程も GMP 対応により管理が徹底されるが、細胞の取り違えやクロスコンタミネーションのリスクが存在する。そこで当社では、各工程で細胞の由来を確認する方法として STR 解析の手法を用いた細胞認証および混入細胞 (クロスコンタミネーション) 検出法の開発に取り組んだ。

1) 細胞認証

各細胞から抽出したゲノム DNA をテンプレートとして PCR により 24 ローカスを増幅・蛍光標識し、キャピラリーシーケンサーを用いて電気泳動することで STR 解析を行った。細胞認証データベース¹²⁾を参考に、Evaluation Value (EV) (式 1) が 0.8 以上の場合には同一人物由来細胞の可能性が高いと評価した。

$$EV = \frac{(2 \text{ 種の細胞間でピークの出現位置(反復回数)が一致した場合の数}) \times 2}{2 \text{ 種の細胞で観察されたピークの総数}} \quad (\text{式 1})$$

細胞種の同異に関わらず由来が異なる細胞は EV が 0.8 未満となり、異なる施設で培養した場合でも由来が同じ細胞では EV が 1.0 となった。以上より、本手法は由来が異なる細胞の取り違えの検出に利用可能であると判断した (表 2)。

2) 混入細胞 (クロスコンタミネーション) の検出

クロスコンタミネーションを確認する手法の一つとして STR 解析が有用と考え、評価法の検討を行った。2 種の株化細胞を表 3 に示す各割合で混合し、細胞混合液からゲノム DNA を抽出

し STR 解析を行った。5% 以上由来が異なる細胞が混入した場合、3 本以上ピークが検出されたローカスが 1 箇所以上観察された (表 3)。以上より、STR 解析によりクロスコンタミネーションを検出できる可能性が示唆された。

3.3 ウイルス否定試験：PCR 法

細胞医薬品の原材料であるヒト細胞や、ヒト・動物由来の製造関連物質はウイルスに汚染されている可能性がある。また、製造工程中にウイルスが混入するリスクもある。一方、原材料となる細胞や製品は生きた細胞を含むことから、バイオ医薬品のように製造工程中でウイルスの不活化/除去を厳密に行うことは困難である。したがって、微生物学的評価として、原材料や中間製品および最終製品でウイルス否定試験を実施し、ウイルスに汚染していないことの確認が必要となる。

当社ではウイルス否定試験として核酸増幅法 (NAT) を実施している。ここでは、Virus Test Kit (HIV, HTLV, HCV, HBV, ParvoB19) Ver.2 (タカラバイオ株式会社) (リアルタイム PCR 法) を用いたウイルス検出法の検討例を示す (表 4、図 4)。間葉系幹細胞 (MSC) 中の、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV)、成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV) およびパルボウイルス B19 (ParvoB19) の否定試験として評価した。これら 5 種のウイルスは、厚生労働省の「品質及び安全性の確保に関する指針」^{4) ~ 10)}において混在の可能性を否定・確認することが要求されているウイルスである。ブランクおよびウイルス陰性の細胞では未検出となり、特異性に問題はなかった。さらに、MSC からの核酸抽出液に Kit 付属のポジティブコントロール (各ウイルスの合成核酸) を添加して直線性を確認したところ、濃度依存的に検出することができ、ウイルスの検出が宿主となる細胞に干渉されないことも確認できた。以上より、本検出法はウイルス否定試験として利用可能と判断した。加えて、ポジティブコントロールの 1/5000 相当のコピー数が検出可能であった。

表2 STR解析による細胞の由来の判断

	評価細胞	比較細胞	EV 値
由来が異なる細胞	BM-MSC (P 社)	PANC-1	0.27
		MIA PaCa-2	0.25
		HeLa	0.40
		PC-9	0.08
	MSC (L 社)	PANC-1	0.33
		MIA PaCa-2	0.26
		HeLa	0.28
		PC-9	0.31
	hiPSC Cell line18	BM-MSC (P 社)	0.35
		PANC-1	0.46
		MIA PaCa-2	0.39
		HeLa	0.28
由来が同じ細胞	hiPSC Cell line18 (当社ワーキングセルバンク)	PC-9	0.17
		BM-MSC (P 社)	0.37
		MSC (L 社)	0.44
		同細胞 (他機関ワーキングセルバンク)	1.00

表3 STR解析による細胞混入検出例

混合比 PANC-1:MIA PaCa-2 (少ない方の割合・混入率 (%))	95:5 (5)	90:10 (10)	75:25 (25)	25:75 (25)	10:90 (10)	5:95 (5)
PANC-1 単独以外のピーク数	2-4	6-11	17-18	22	22	22
MIA PaCa-2 単独以外のピーク数	25	25	25	24	14-17	2-3
3 ピーク以上 (※) のローカス数	1-3	4-5	10-11	11	7-8	2-3

※染色体は 2 本の組み合わせ = 1 種の細胞の場合はローカス当たりのピーク数は最大 2 本。
1 ローカスに 3 本ピークが検出されると由来が異なる細胞の混入の可能性が示唆される。

表4 ウイルス否定試験の検討例 (特異性)

サンプル名		CT
HIV pol	BL	UND.
		UND.
	MSC	UND.
		UND.
	PC	34.346
		33.843
HIV LTR	MSC+PC	33.246
		34.113
	BL	UND.
		UND.
	MSC	UND.
		UND.
HIV2	PC	32.357
		31.845
	MSC+PC	32.309
		32.067
	BL	UND.
		UND.
HBV	MSC	UND.
		UND.
	PC	34.495
		34.602
	MSC+PC	34.942
		35.037
ParvoB19	BL	UND.
		UND.
	MSC	UND.
		UND.
	PC	33.288
		33.177
	MSC+PC	33.966
		33.603

BL : ブランク (水)
MSC : 間葉系幹細胞からの核酸抽出液
PC : ポジティブコントロール (各ウイルスの合成核酸)
UND. : 未検出

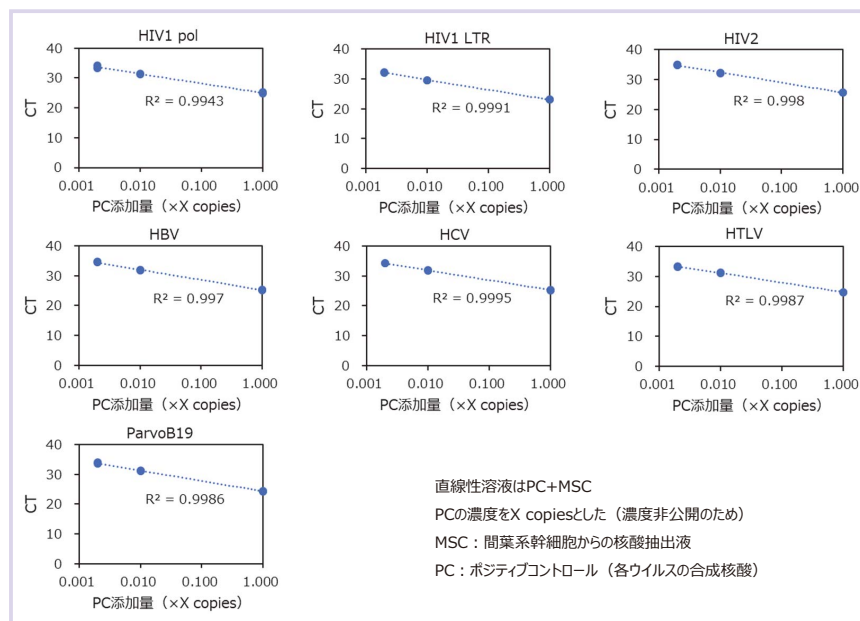


図4 ウイルス否定試験の検討例(直線性)

3.4 遺伝子導入ベクター残存：PCR法

遺伝子導入に用いられるベクターが最終製品中に残存していると、造腫瘍性や増殖性ウイルス出現のリスクとなる。そこで、製造工程でベクターの希釈または除去の状況を確認するために残存の評価が必要となる。今回、遺伝子導入した細胞製品の導入ベクター残存のモデルとして、MSC から抽出した DNA に市販のプラスミドベクター(残存ベクターと想定)を添加したサンプルを用いて検討した事例を紹介する。測定にはドロップレットデジタル PCR (ddPCR) およびリアルタイム PCR (qPCR) を使用

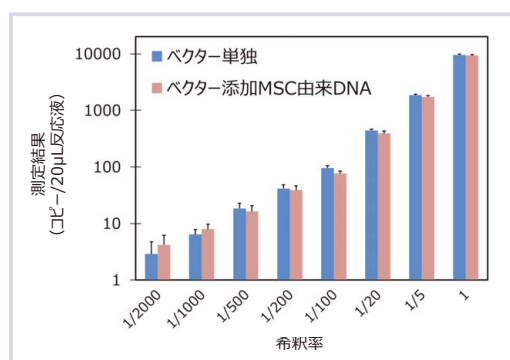


図5 遺伝子導入ベクター残存 (ddPCR法) 測定例

表5 遺伝子導入ベクター残存におけるddPCR法とqPCR法の比較

	ddPCR 法	qPCR 法
概要	絶対定量 (検量線作成は不要)	絶対定量 (検量線作成が必要)
PCR 阻害物質	1 コピー毎の増幅の有無を見ているので、影響を受けにくい	測定がサイクル数に依存するため、影響を受ける
感度	20 μ L 反応液中 1 コピー以上で検出可能で、定量下限 ^{*1} は 7 コピー / 20 μ L 反応液	定量下限 ^{*2} は 41 コピー / 20 μ L 反応液 但し、Nested PCR ^{*3} が設定できれば、数コピー / 20 μ L 反応液の濃度でも検出可能

※ 1 信頼性のある定量下限をばらつきが 30% の濃度と設定した場合
 ※ 2 信頼性のある定量下限を CT 値が 35 以下の濃度と設定した場合
 ※ 3 2 種類のプライマーセットを用いて 2 段階で PCR を行うことで、特異性および収量を高める方法

した。MSC から抽出した DNA にプラスミドベクターを添加したものとプラスミドベクター単独を測定した結果、ddPCR および qPCR のいずれも MSC 由来の DNA がプラスミドベクターの検出に影響を及ぼさないことが確認できた。測定結果は ddPCR 法のみ示した (図 5)。両者の検出感度を比較するために、定量下限を確認したところ ddPCR 法では 7 コピー / 20 μ L 反応液であったのに対し、qPCR 法では 41 コピー / 20 μ L 反応液であった。以上より、残存ベクターは qPCR 法でも評価できるが、より高感度で定量下限の低い ddPCR 法の方が適していると考えられる (表 5)。

3.5 核型異常の検出：PCR 法

ヒト細胞では培養により核型変化などの染色体異常が生じることが知られている。核型異常は造腫瘍性リスクに関する潜在的ハザードと推定され、原料細胞やセルバンク作成時の評価だけでなく、核型変化のリスク

があるとされる細胞加工後の評価にも重要視されている。遺伝的安定性試験として実施される頻度が高い G バンド核型解析法は 1 細胞の染色体数の変化や転座などを確かめることができ、遺伝的安定性の指標として有用であるが、評価に日数がかかる点、定量性に欠ける点に課題がある。近年、PCR 法を用いて簡便に遺伝子異常をスクリーニングできるキットが市販され、利用されている。各検出法の特徴を比較し、一覧表にまとめた (表 6)。

hPSC Genetic Analysis Kit (STEMCELL Technologies Inc.) は PCR 法を分析原理とし、ES/iPS 細胞でよく報告されている 8 つの染色体領域の変異にターゲットを絞っている。簡便であることに加え、形態観察や G バンド核型解析法で異常が認められなくても変異を検出することができる場合がある。ここでは、当社で保管・管理している iPS 細胞の品質確認のために本 Kit を用いて PCR 法にて核型異常の検出を実施した事例を紹介する。継代数の異なる細胞 (継代数: 24 回, 29 回, 37 回) の測定を行った結果、各染色体領域のコピー数に変化は認められず、iPS 細胞は適切に管理されていることが確認できた (図 6)。

表6 核型異常検出法の比較

Assay	検出対象	特徴
G バンド法	逆位, 重複, 欠失, 転座, 異数性	一般的な手法としてよく用いられている, 1 細胞の染色体数の変化や転座などの確認が可能 数十個の細胞を解析, 低解像度 (5Mb 以上), 解析が主観的, 約 1 週間の培養が必要
M-FISH 法	転座, 異数性, 逆位, 重複, 欠失	転座や異数性の解析が容易 解析が主観的, 約 1 週間の培養が必要
アレイ CGH 法	重複, 欠失, 異数性, 不均衡型転座	高解像度, 微細な領域の判定が可能 高価な試薬・装置が必要
シーケンス法 (NGS)	逆位, 重複, 欠失, 不均衡型転座, 異数性	高解像度, 微細な領域の判定が可能 データ解析が複雑, 高価な試薬・装置が必要
PCR 法	重複, 欠失, 異数性, 不均衡型転座	簡便, 短時間で結果が得られる 既知の核型異常のみ検出可能 (ターゲット領域)

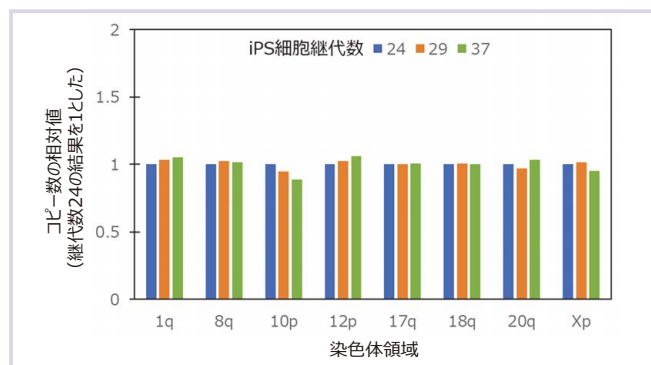


図6 核型異常の検出結果 (PCR法)

4 おわりに

細胞医薬品は、懸濁状態の細胞製品だけでなく、細胞塊やシート状に培養したもの、異なる細胞を秩序良く配列した立体構造を持つ組織製品など多様化しており、品質・安全性評価は製品の特性や製造方法にあった試験法を設定しなければならない。当社では様々な分析技術に応用した試験法の開発を行っており、これまでの医薬品品質評価サービスでの経験を活かして、新規技術についてもデータインテグリティを含め GMP および信頼性基準に対応して試験ができる体制を整えている。さらにバイオ医薬品および再生医療等製品に特化した GMP 対応施設を新規増設（2021 年 6 月稼働）し、当該分析・評価サービスを強化している。今回技術トピックスとして紹介した評価方法が提供可能となったことで、原料細胞から最終製品まで評価できるようになり、ガイダンスや指針に示された試験項目はほとんど GMP 対応で実施可能となった（表 7）。以上より、細胞医薬品の治験から市販後の製造における品質・安全性評価だけでなく、原料細胞や製造工程で求められる試験やそれらの試験法検討も含めて、開発初期からお客をサポートできると考えている。引き続き、細胞医薬品の多様性に応じた分析・評価技術の開発を進め、再生医療の発展や再生医療等製品の普及に貢献したい。

表7 当社にて対応可能な試験項目と分析技術

評価項目	試験項目	分析技術
含量	細胞数、細胞生存率等	細胞計測 フローサイトメトリー法
確認試験	性状、細胞表現型、 未分化性・分化能、細胞種等、 細胞認証 (STR 解析)	観察・免疫染色 アルカリフォスファターゼ染色 PCR 法 フローサイトメトリー法 キャピラリーシーケンス法
純度試験	細胞表現型、異常増殖等、 混入細胞の確認 (STR 解析)	観察・免疫染色 PCR 法 フローサイトメトリー法 キャピラリーシーケンス法
製造工程由来不純物	製造工程由来不純物質 (血清由来アルブミン、抗生物質等)	LC/MS GC/MS ICP-MS 法 ELISA 法 PCR 法
目的外生理活性不純物	生理活性物質等	LC/MS, GC/MS, ELISA 法等
安全性	染色体異常、未分化細胞の混入、 軟寒天コロニー形成能、 遺伝子導入ベクター残存、 ウイルス、マイコプラズマ、 エンドトキシン、無菌等	核型解析 (G-band, Q-band) * 核型異常の検出 (PCR 法) PCR 法 微生物関連試験 日局準拠 迅速無菌試験
力価試験 効能試験	タンパク質発現、 生理活性物質の分泌能、 分化能、細胞表現型、細胞増殖能等	ELISA 法、細胞アッセイ等

細胞認証および混入細胞の評価 (STR 解析) (キャピラリーシーケンス法) については GMP 対応検討中
青字：技術トピックスとして紹介した項目 ※外部委託（信頼性基準対応）

文献

- 1) ヒト幹細胞等加工再生医療製品の品質及び安全性等評価に共通の基本となる技術要件・基準・留意事項, available from < <https://www.amed.go.jp/content/000075909.pdf> > (accessed 2021-04-07) .
- 2) 再生医療等製品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表, available from < <https://www.pmda.go.jp/files/000235380.pdf> > (accessed 2021-04-15) .
- 3) 厚生労働省：「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて」、平成28年6月14日 薬機発第0614043号, available from < <https://www.pmda.go.jp/files/000212850.pdf> > (accessed 2021-03-19) .
- 4) 厚生労働省：「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」、平成20年2月8日 薬食発第0208003号, available from < <https://www.pmda.go.jp/files/000205396.pdf> > (accessed 2021-03-19) .
- 5) 厚生労働省：「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」、平成20年9月12日 薬食発第0912006号, available from < <https://www.pmda.go.jp/files/000205398.pdf> > (accessed 2021-03-19) .
- 6) 厚生労働省：「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, available from < <https://www.pmda.go.jp/files/000205400.pdf> > (accessed 2021-03-19) .
- 7) 厚生労働省：「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, available from < <https://www.pmda.go.jp/files/000205401.pdf> > (accessed 2021-03-19) .
- 8) 厚生労働省：「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, available from < <https://www.pmda.go.jp/files/000205402.pdf> > (accessed 2021-03-19) .
- 9) 厚生労働省：「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, available from < <https://www.pmda.go.jp/files/000205403.pdf> > (accessed 2021-03-19) .
- 10) 厚生労働省：「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, available from < <https://www.pmda.go.jp/files/000205404.pdf> > (accessed 2021-03-19) .
- 11) 岩田 美紀, 寺井 織枝, 北中 淳史：SCAS NEWS 2018-II, **48**, 7 (2018) .
- 12) 日本組織培養学会 品質管理等普及委員会：「Evaluation valueとは」、細胞認証データベース, available from < <https://jcrbcelldata.nibiohn.go.jp/str/> > , (accessed 2021-04-05) .



西岡 由紀
(にしおか ゆき)
大阪ラボラトリー



北中 淳史
(きたなか あつし)
技術開発センター



塩谷 幸弓
(しおや さゆみ)
技術開発センター



岩田 美紀
(いわた みき)
技術開発センター