資料 1

再生医療用 iPS 細胞ストックプロジェクトについて

1．プロジェクトの概要

再生医療用 iPS 細胞ストックプロジェクトでは、細胞の型の一種である HLA（Human Leukocyte Antigen：ヒト白血球型抗原）型を、免疫拒絶反応が起きにくい組み合わせ（ホモ接合体）で持つ健康なボランティアの方に細胞を提供していただき、医療用の iPS 細胞を作製します。予め安全性の確認を行い品質の保証された iPS 細胞を保存し、必要に応じて国内外の医療機関や研究機関に迅速に提供できるようにすることを目的としています。患者さん自身の細胞を使う「自家移植」と比べると格段に時間も費用も抑えられると考えられています。 CiRA 内に設置された細胞調製施設（FiT：Facility for iPS Cell Therapy）にて細胞を作製・保存します（図 1）。

第一段階として、2017 年度末までに日本人の 3～5 割程度をカバーできる再生医療用 iPS 細胞ストックの備蓄を目指しています。これまでに 2 人のドナーに由来する iPS 細胞（末梢血由来、臍帯血由来）（注 1）を保存し、医療・研究機関等への提供が可能な状態になっています。

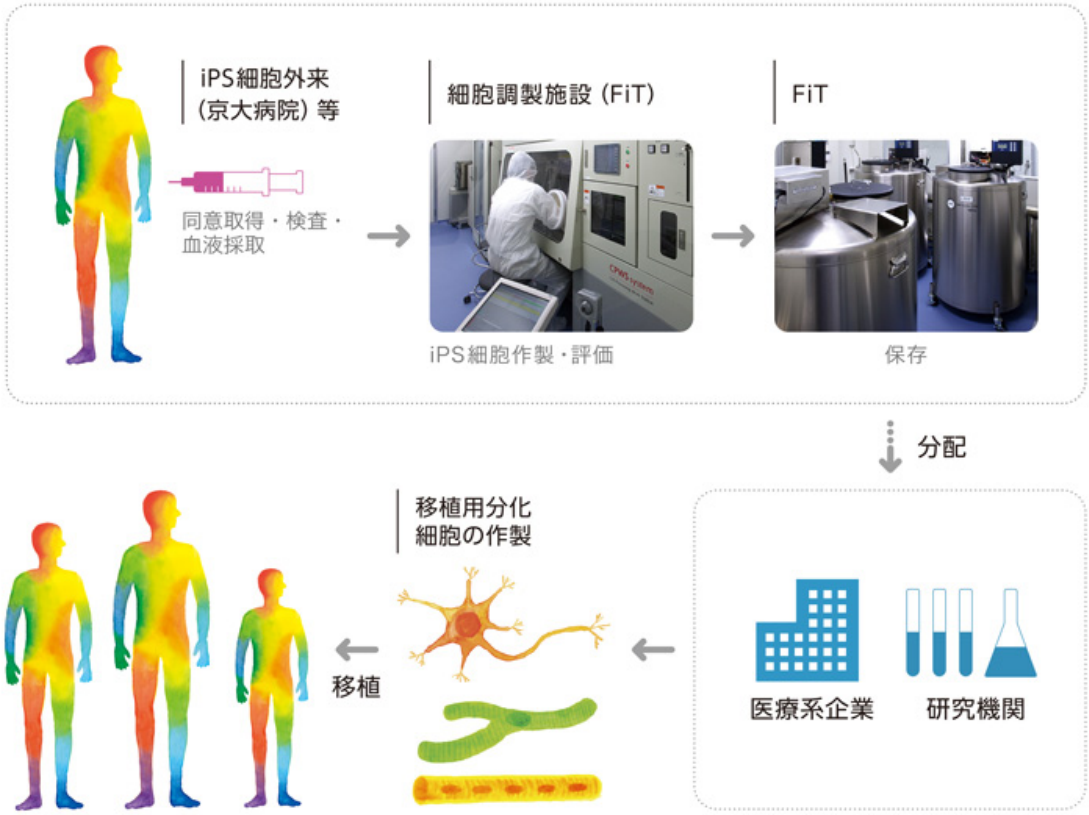


図 1　iPS 細胞ストックプロジェクトの流れ

資料 1

２．ドナーについて

CiRA では、日本人において頻度の高い HLA ホモ接合体を有する方からご協力をいただき、iPS 細胞ストックを製造しています。HLA ホモ接合体を有する方は数百人に 1 人程度の割合でしかおられません。また、血液型と異なり、HLA 型がすでに調べられて判明している方は臓器移植の経験がある方など限られた方だけです。iPS 細胞ストック製造のために細胞を提供してくださる HLA ホモ接合体を有するドナーを募集するために、日本赤十字社(注２)、日本骨髄バンク、臍帯血バンク、京都大学医学部附属病院にご協力いただいております。

（注１）末梢血由来、臍帯血由来の iPS 細胞ストックのいずれも日本人において最も高頻度にみられる HLA 型の細胞から作製したものです。この iPS 細胞から作製した分化細胞は、日本人の約 17 パーセントに免疫反応が少なく移植可能と考えられています。頻度の高い細胞を 10 種類程度揃えることができれば、日本人の 50%に移植可能と考えられています（図 2）。

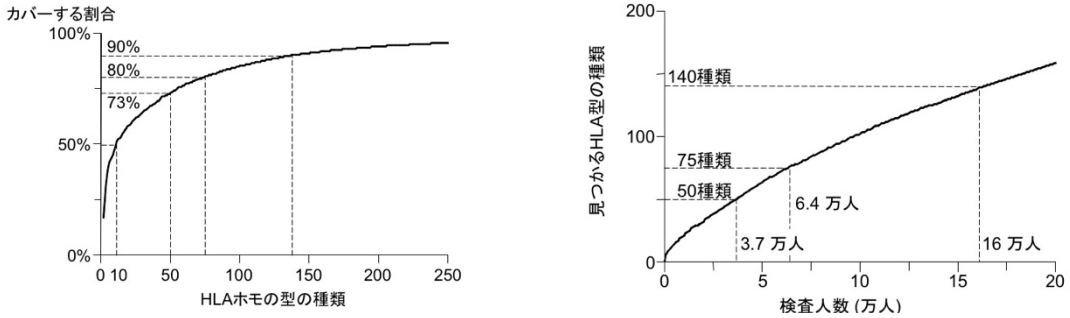


図 2 左:HLA ホモ型の種類数と日本人で移植可能な割合の関係
右:HLA ホモ型の種類数と必要な検査人数

（注２）日本赤十字社は以下の献血会場で成分献血をしてくださった方が対象

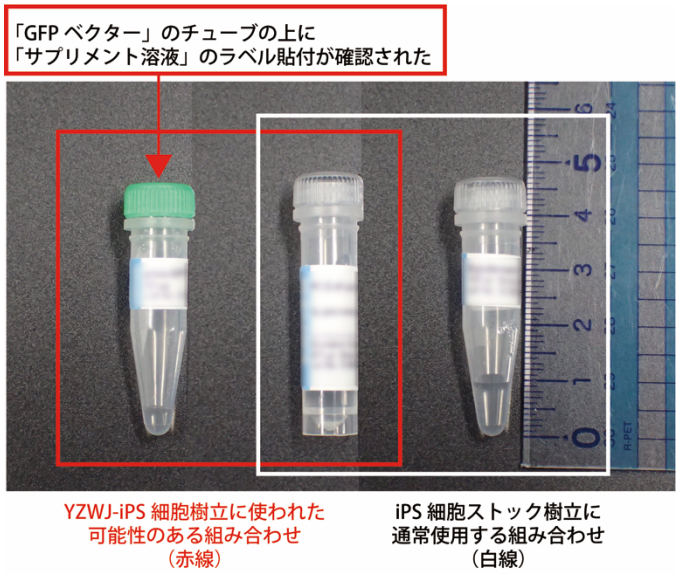
1. 大阪府赤十字血液センター（大阪・森ノ宮）
2. 献血ルーム四条（京都・四条）
3. 阪急グランドビル 25 献血ルーム（大阪・梅田）
4. ミント神戸 15 献血ルーム（神戸・三宮）

資料２

臍帯血由来 iPS 細胞（YZWJ–iPS 細胞株）に関する問題について

１．経緯

iPS 細胞研究所内の細胞調製施設[注１]（FiT : Facility for iPS Cell Therapy）にて、iPS 細胞の製造を行う際には、GFP ベクター[注２]、 P3 溶液、サプリメント溶液の 3 種類のチューブからなる市販されている遺伝子導入試薬キット[注３]（図３）を使用しています。



（図３）遺伝子導入試薬キット

GFP ベクターは緑色のフタ、
他の 2 つの試薬は透明のフタの
チューブに入っています。

左：GFP ベクター、中央： P3 溶液、右：サプリメント溶液

iPS 細胞のストック製造では P3 溶液とサプリメント溶液の 2 種類のみを用いて、初期化遺伝子を血液細胞に導入します。GFP ベクターは確認用の試薬であり、iPS 細胞ストックのための製造には使用しません。

遺伝子導入試薬キットの各チューブには、内容を示すラベル（以下、製品ラベル）が貼られていますが、FiT 内で使用する試薬には、FiT 独自のラベル（以下、FiT ラベル）を発行し、製品ラベルに上貼りし、管理を行っています。FiT ラベルには、二次元コード、試薬 ID、試薬名、入荷日、使用期限、有効期限が記載されています。

2015 年 5 月 18 日に遺伝子導入試薬キットの 2 本の試薬チューブに FiT ラベルを貼付し、同月 25 日にそれらを用いて初期化遺伝子を導入し、臍帯血由来 iPS 細胞

（YZWJ−iPS 細胞株）を樹立しました。同試薬は、YZWJ−iPS 細胞株樹立後に FiT 外に搬出され、研究目的で使用されていました。2016 年 11 月 22 日に、当研究所の研究員が緑色のフタでかつサプリメント溶液用の FiT ラベルが貼られた緑色のフタの試薬チューブを FiT 外で見つけ、FiT ラベルをはがしたところ、その下に GFP ベクターの製品ラベルを発見しました。

このことから、YZWJ−iPS 細胞株の樹立において、サプリメント溶液ではなく GFP ベクターという本来使用すべきではない試薬を用いた可能性、もしくは YZWJ−iPS 細胞株の樹立には正しい試薬を用いたが、その後に FiT 外で FiT ラベルが貼りかえられた可能性が考えられました。

２．ラベル貼り違え等に関する調査の概要

FiT ラベル貼り違えが発生した原因を究明するため、YZWJ－iPS 細胞株の製造に関わった職員等（13 人）への聞き取りおよび製造記録等の調査を行いました。その結果、FiT ラベル発行の工程では、FiT ラベル発行・貼付作業に関する手順書が作成されておらず、詳細な記録を残す要領になっていなかったため、「正しくラベル貼付が行われたかどうか」や、「どの段階で貼り違えが発生したのか」を特定することはできませんでした。

iPS 細胞を製造する細胞調製室内に設置されていた監視カメラで記録した当時の映像データを復旧し、試薬取り違えの有無を確認しようと試みましたが、データが上書きされており復旧することができませんでした。

また、FiT 内で用いた試薬を FiT 外へ搬出する時の記録が不十分なまま、研究室で研究目的のために使用していたことが、ラベル貼り違えの発見が遅れた原因と考えられます。

製造に携わった複数の作業担当者は、iPS 細胞を樹立する細胞調製室に不要な試薬が誤って持ち込まれるという認識がなく、取り扱った試薬チューブやふたの形状を記憶・記録しておりませんでした。iPS 細胞の製造工程では FiT ラベルに記載された試薬

資料２

ID により試薬管理がされていますが、ラベル貼り違えを見越したシステムにはなっていないという課題があることがわかりました。

３．再発防止策

今般の調査結果を踏まえ、担当者に対する教育訓練を徹底すると同時に、ヒューマンエラー等を見越した製造管理手法となるように、以下の対策を講じます。

① FiT 内への不要物の持ち込み禁止の徹底

キットとして同封されている試薬については、今までは製造に使用されない試薬であっても FiT 内に持ち込まれていたが、今後は、製造に使用しない試薬は一切 FiT 内に持ち込まないよう作業手順書に明記する。

② ラベル管理の厳格化

ラベル貼付に関する作業の手順書がなく、ダブルチェック等の記録がされていなかった。今後は、ラベル貼付手順書を作成し、正しく貼付されていることをダブルチェックする体制を徹底し、確実に記録する。また、ラベル貼付作業時に、貼付したラベルと製品名が確認できるような写真を撮影して保存する。

③ 使用後の試薬の取り扱いの厳格化・記録の徹底

今回のケースでは、製造に使用した試薬を使用後に、情報システム上の記録においてステータスを「使用中」から「使用済」に変更していなかった。今後は、製造に使用した試薬を製造以外で使用することを禁止し、使用後の試薬は保管する。これらの手順が守られたことを厳密に確認できるように記録書を改訂することを含めて、使用済み試薬の処理について作業手順書を新たに作成する。

④ 教育訓練の強化

これまでは製造担当者の日常的な教育訓練が不十分であったが、今後は、製造担当者への手順教育および知識教育を計画的に実施するとともに、日々の作業における進捗状況等の情報の共有を一層促進する。

⑤ 作業者ごとの実施可能な作業の明確化

資料２

現状は、上位者の主観に基づきスキルを評価し、担当させる仕事の内容（難易度）を決めていたが、今後は実技と知識に関する検定試験を行い、認定された技能と知識に基づき、担当できる仕事の内容を決める。また、この認定プロセスを文書化する。

また、上記の再発防止策を確実に実施し、より高度な製造管理を実現するため、細胞製造の経験が豊富な企業と連携し製造管理体制の強化を図ります。

＜用語説明＞

注１）細胞調製施設

医療で使用可能な細胞を製造するためのクリーンルーム等を備えた施設。iPS 細胞研究所内にも設置されており、FiT（Facility for iPS Cell Therapy）と名付けられている。

注２）GFP ベクター

遺伝子を運ぶために使用するプラスミドベクターの 1 種。CopGFP（Copepoda Green Fluorescent Protein:海洋性動物プランクトン由来の緑色蛍光タンパク質）遺伝子が組み込まれている。一般的に遺伝子導入機器や試薬の性能を測る目的で、正しく細胞に遺伝子が導入できたかどうかを確認するために使用される。遺伝子が導入できた場合は、紫外線を照射すると GFP により緑色に光ってみえる。

注３）遺伝子導入試薬

細胞に遺伝子を導入する際に使用する試薬。遺伝子はベクターと呼ばれる環状 DNA 上に組み込まれており、このベクターを細胞内に取り込ませるために使われる。