

E. 文書化および記録

1. 認定/指定/承認/認可を模索する活動に関して、明確に定義され、有用な書面、正確な記録と登録、および承認を受けた標準操作手順書(SOPs)をもたらす適当なシステムがなくてはならない。文書は、定期的に審査され、本指示書で定める規格に準拠していなければならない。システムは、その実行する業務が標準化し、そのすべてのステップ、すなわち品質管理および品質保証に関連する側面を含むコード化、ドナーの適任性、調達、プロセッシング、保存、保管、輸送、分配、あるいは廃棄を追跡できなければならない。
2. すべての重要な活動に関与する材料、機器および要員に関して、同定および記録しなければならない。
3. 組織を扱う施設において、文書の変更はすべて任命を受けた者が審査し、日付を入れて承認した上に文書化かつ明示しなければならない。
4. 文書の審査および変更の履歴を提供し、確実に最近の文書のみ使用されるようにするため文書管理手順を規定しなければならない。
5. 記録は、信頼性があり、正確な結果を示すものでなければならない。
6. 記録は、読みやすく消去不可能なものでなければならない。手書きあるいはコンピュータやマイクロフィルムなどの他の有効なシステムに変換してもよい。
7. 第 9(2)箇条に対して先入観を持つことなく、組織および細胞の安全性や品質で重要となる生データを含むすべての記録は、使用期限、臨床使用あるいは廃棄から少なくとも 10 年間はこれらのデータにアクセスできるように維持する。
8. 記録は、指示書 2004//23/EC の第 14 箇条で定める秘密保持要求事項に適合しなければならない。記録およびデータへのアクセスは、責任者により承認を受けた者、および検査ならびに規制措置を目的とする所轄官庁に制限されなければならない。

F. 品質審査

1. 監査システムは、認定/指定/承認/認可を模索する活動に適切なものでなければならない。トレーニングを受けた者および適格者は、承認済プロトコルおよび規定要求事項への適合性を検証するため、少なくとも 2 年に一度は独自の方法で監査を行わなければならない。調査結果および是正処置について記録しなければならない。

2. 品質および安全性に要求される規格から逸脱した場合は、記録される調査を行わなければならない。それには考え得る是正処置および予防処置に関する決定が含まれる。適合しない組織および細胞が辿る経過は、責任者により監督された書面による手順に従い決定され、かつ記録されなければならない。すべての影響を受けた組織および細胞を同定し、明示しなければならない。
3. 是正処置は、適時かつ有効な方法で記録、開始および完了しなければならない。実行後は、予防処置および是正処置の効果を評価する。
4. 組織を扱う施設は、継続的かつ系統的向上を保証するため、品質管理システムの実績を審査する適切なプロセスを有さなければならない。

附属書 II

第4箇条で述べた組織を扱う施設での組織および細胞の調製プロセスの承認に関する要求事項

所轄官庁は、ドナー選択、基準、調達手順、プロセスの各ステップのプロトコル、品質管理基準、最終的な細胞および組織の量的基準および質的基準を評価した後に、各組織および細胞の調製プロセスを承認する。この評価は、少なくとも本附属書で述べる要求事項に適合しなければならない。

A. 組織を扱う施設での受理

組織を扱う施設での調整した組織および細胞の受理において、その組織および細胞は、指示書 2006/17/EC で定める要求事項に適合していなければならない。

B. プロセッシング

認定/指定/承認/認可を模索する活動に組織および細胞のプロセッシングが含まれる場合、組織構築手順は次の基準に適合しなければならない。

1. 重要なプロセッシング手順は、バリデーションされなければならない、レシピエントに対して臨床的に無効または有害な組織あるいは細胞を提供してはならない。このバリデーションは、施設自体の研究、発表された研究データ、あるいは施設が供給した組織に関する臨床的結果の回顧的評価により十分に確立されたプロセッシング手順に基づくものでもよい。
2. バリデートされたプロセスが、職員により組織を扱う施設の環境において、確実かつ効果的に実行できるものであるかを実証しなければならない。
3. バリデートされた方法および本指示書の附属書 I (E) のポイント1から4に従って規定された規格に適合しなければならない SOPs における手順を記録しなければならない。
4. 承認された SOPs に従って、確実にすべてのプロセスを実施しなければならない。
5. 微生物の不活化手順が組織あるいは細胞に適用される場合は、規定、記録、およびバリデーションをしなければならない。
6. プロセッシングにおいて大幅に変更する場合は、すべて事前に変更するプロセスのバリデーションを確認し、実証しなければならない。
7. 目標とする結果を確実に維持するために、プロセッシング手順に定期的な最重要評価を下

さなければならない。

8. 組織および細胞の廃棄に関する手順では、他の提供と製品、プロセッシングの環境あるいは要員の汚染を回避しなければならない。これら手順は、国内規制に適合しなければならない。

C. 製品の保存およびリリース

認定/指定/承認/認可を模索する活動に組織および細胞の保存とリリースが含まれる場合、承認された組織を扱う施設の手順は、次の基準に適合しなければならない：

1. 最長保管時間は、各タイプの保管条件で規定する。その選択された期間は、必要な組織および細胞の特性の他で考え得る劣化を配慮するものでなければならない。
2. 本指示書で定めるすべての要求事項を満たすまではリリースされることがないようにするため、組織および/あるいは細胞の目録を作成する体制がなければならない。分配する組織および細胞のリリースに関する状況、責務および手順を詳述した標準的運用手順がなければならない。
3. 組織を扱う施設におけるプロセッシングのあらゆる段階で組織および細胞を特定するシステムは、リリースしない(隔離)製品および廃棄する製品とリリースする製品を明確に識別しなければならない。
4. 組織および細胞がリリースされる前に、記録により、すべての適当な規定が、特にすべての現行の申告に適合しているか実証されなければならない。関連する医療記録、プロセッシングの記録、および試験結果が、指示書 2004/23/EC の第 17 箇条の通り、この職務に関して責任者の承認を受けた者により文書化された手順に従って検証されている。研究室が出した結果を発表するためにコンピュータを使用する場合、それらの発表の責任者がだれなのかを監査証跡で示すべきである。
5. 指示書 2004/23/EC の第 17 箇条で定義する責任者により承認された実証済のリスク評価が、あらゆる新たなドナー選択、試験基準、あるいは大幅に変更された安全性や品質を高めるすべてのプロセッシングのステップの後に、保管されるすべての組織が辿る経過を断定しなければならない。

D. 分配およびリコール

認定/指定/承認/認可を模索する活動に組織および細胞の分配が含まれる場合、承認された組織を扱う施設の手順は、次の基準に適合しなければならない:

1. 温度および制限時間などの重要な輸送条件は、必要な組織および細胞の特性を維持するため定めなければならない。
2. 容器/包装は、安定性があり、確実に組織および細胞が規定された状態に維持されるものでなければならない。すべての容器および包装を、目的に適したものであるか確認する必要がある。
3. 契約した第三機関が分配する場合は、必要条件を確実に維持できるように書面による協約を適切に結ばなければならない。
4. リコールの必要性の評価および必要な行動を開始かつコーディネートするため、組織を扱う施設内に承認を受けた要員がいなければならない。
5. 責務およびとるべき行動に関する記述を含む有効なリコール手順を整えなければならない。この手順には、所轄官庁への報告を含めなければならない。
6. あらかじめ定めた期間内に行動を起こさなければならず、それにはすべての関連する組織および細胞の追跡、および該当する場合はトレースバックを含めなければならない。調査の目的は、結果的にリスクを受ける可能性がある場合に、同一ドナーから入手した組織および細胞について、受託者とレシピエントに報告するのみでなく、レシピエントの反作用の原因となるかもしれないすべてのドナーを特定し、ドナーから使用可能な組織および細胞を回収することである。
7. 組織および細胞に関する要望に対応する手順を整えなければならない。特定の患者あるいは医療機関への組織および細胞の割り当てに関する規則を文書化し、要望によりこれら機関でも使用できるようにしなければならない。
8. 可能性であれば、受理に関する基準を併記し、返却された製品の取り扱いに関して実証されたシステムを整えなければならない。

E. 分配のための最終ラベル表示

1. 一次組織/細胞の容器は、次のものを備えなければならない：
 - (a) 組織および細胞のタイプ、組織/細胞の識別番号あるいはコード、および該当する場合はロット番号あるいはバッチ番号；
 - (b) 組織を扱う施設の識別；
 - (c) 使用期限；
 - (d) 自家提供の場合、規定(自家使用のみ)かつドナー/レシピエントを同定する；
 - (e) 直接的な提供の場合、ラベル表示で意図するレシピエントを特定しなければならない。
 - (f) 組織および細胞が、関与する感染症マーカが陽性であると認められた場合は、バイオハザードと表示しなければならない。

上記のポイント(d)および(e)におけるすべての情報を、一次容器ラベル表示に含めることができない場合、一次容器に別紙を添付しなければならない。この用紙は、確実に添付されている状態となる方法で一次容器と共に包装されなければならない。

2. ラベル表示あるいは添付文書のいずれかで、次の情報を提供しなければならない：
 - (a) 説明(記述)、および該当する場合は組織や細胞の製品の容量；
 - (b) 該当する場合は、形態学的データおよび機能データ；
 - (c) 組織/細胞の分配日；
 - (d) ドナーおよび結果に対して出された生物学的判定；
 - (e) 保存に関する勧告；
 - (f) 容器の開封、包装およびすべての取扱/再構成に関して必要な説明；
 - (g) 開封/取扱後の使用期限；

- (h) 第5～6箇条で述べた重篤な有害反応および/あるいは有害事象の報告に関する説明;
- (i) 潜在的に有害な残留物(抗生物質、エチレンオキシドなど)の存在。

F. 搬送容器の外部ラベル表示

輸送での一次容器は、搬送容器に納め、少なくとも次の情報を表示しなければならない:

- (a) 住所および電話番号を含む発送元である組織を扱う施設の識別表示;
- (b) 住所および電話番号を含むヒトへ適用するための責任機関の識別表示;
- (c) ヒトの組織/細胞が入っている容器であること、および取扱注意の記述;
- (d) 幹細胞、配偶子、および胚など移植片の機能が要求される生きている細胞である場合は、「放射線照射禁止」を追加する;
- (e) 推奨される輸送条件(低温維持、天地無用など);
- (f) 冷却に関する安全の説明/方法(該当する場合)。

**附属書Ⅲ
重篤な有害反応の報告**

パート A

疑わしい有害反応に関する迅速な報告

組織を扱う施設
報告書の識別表示
報告日(年/月/日)
罹患した個体(レシピエントまたはドナー)
調達あるいは人へ適用した日および場所(年/月/日)
独自の提供識別番号
重篤な有害反応が疑われた日(年/月/日)
重篤な有害反応が疑われた組織および細胞のタイプ
疑われる重篤な有害反応のタイプ

パートB

疑わしい有害反応の調査結果

組織を扱う施設
報告書の識別
確認日(年/月/日)
重篤な有害反応が疑われた日(年/月/日)
独自の提供識別番号
重篤な有害反応の確認の有無(Yes/No)
重篤な有害反応のタイプの変更(Yes/No) Yes であれば、明記すること
臨床転帰(分かるならば) -完全回復 -軽度の後遺症 -重度の後遺症 -死亡
調査結果および最終結論
予防処置および是正処置に関する勧告

**附属書IV
重篤な有害事象の報告**

パートA

疑わしい重篤な有害事象に関する迅速な報告

組織を扱う施設				
報告書の識別表示				
報告日(年/月/日)				
重篤な有害事象が認められた日(年/月/日)				
下記の事項の逸脱により 組織および細胞の品質や 安全性に影響する可能性 がある重篤な有害事象	詳細			
	組織および細胞 の異常	機器の 不具合	人為的ミス	その他 (明記する こと)
調達				
試験				
輸送				
プロセッシング				
保管				
分配				
材料				
その他(明記すること)				

パートB

重篤な有害事象の調査結果

組織を扱う施設
報告書の識別
確認日(年/月/日)
重篤な有害事象が認められた日(年/月/日)
原因分析(詳細)
実施した是正処置(詳細)

附属書V
年次報告書の書式

パートA

重篤な有害反応に関する年次報告書の書式

報告する国名			
報告対象期間 1月1日～12月31日(年)			
組織および細胞のタイプ(または組織および細胞に接触する製品)毎の重篤な有害反応の発生数			
	組織/細胞のタイプ (または組織および細胞に接触する製品)	重篤な有害反応発生数	分配された組織/細胞のタイプの総数 (可能であれば)
1			
2			
3			
4			
...			
合計			
分配された組織および細胞の合計(重篤な有害反応の報告がないタイプの組織および細胞を含む):			
罹患したレシピエント数(レシピエントの合計人数):			
報告された重篤な有害反応の特徴		重篤な有害反応の合計	
微生物感染			
ウイルス感染	HBV		
	HCV		
	HIV-1/2		
	その他(詳細)		
寄生虫感染	マラリア		
	その他(詳細)		
悪性疾患の感染			
その他疾患の感染			
その他の重篤な反応(詳細)			

パートB

重篤な有害事象に関する年次報告書の書式

報告する国名				
報告対象期間 1月1日～12月31日(年)				
処理した組織および細胞の総数				
下記の事項の逸脱により 組織および細胞の品質や 安全性に影響する可能性 がある重篤な有害事象	詳細			
	組織および細胞 の異常 (明記)	機器の不具合 (明記)	人為的ミス (明記)	その他 (明記)
調達				
試験				
輸送				
プロセッシング				
保管				
分配				
材料				
その他(明記すること)				

附属書VI

第9箇条で要求する保管するドナー/レシピエントの最小限のデータに関する情報

A. 組織を扱う施設によるもの

ドナーの識別表示

提供に関する識別表示には、少なくとも次のものを含む：

- 調達機関あるいは組織を扱う施設の識別表示：
- 独自の提供に関する識別番号
- 調達日
- 調達場所
- 提供のタイプ(単一組織 対 複数組織； 自家 対 他家； 生体 対 死体など)

製品の識別表示には、少なくとも次のものが含まれる：

- 組織を扱う施設の識別表示
- 組織および細胞/製品のタイプ(基本用語)
- プールナンバー(該当する場合)
- 分割番号(該当する場合)
- 使用期限
- 組織/細胞の状態(すなわち、隔離、使用に適しているなど)
- 製品、適用したプロセッシングステップ、組織および細胞と接触し、それらの品質および/あるいは安全性に影響する材料および添加剤に関する記述とその起源。
- 最終ラベル表示を貼付する施設の識別表示

ヒトへの適用に関する識別表示には、少なくとも次のものを含む：

- 分配/廃棄日
- 臨床医あるいはエンドユーザー/設備の識別

B. ヒトへの適用の責任機関によるもの

- (a) 供給者である組織を扱う施設の識別表示
- (b) 臨床医あるいはエンドユーザー/設備の識別表示
- (c) 組織および細胞のタイプ
- (d) 製品の識別表示
- (e) レシピエントの識別表示
- (f) 適用日

附属書VII

ヨーロッパコードシステムに含まれる情報

(a) 提供に関する識別表示:

- 独自の ID 番号
- 組織を扱う施設の識別

(b) 製品の識別表示:

- 製品コード(基本用語)
- 分割番号(該当する場合)
- 使用期限

健康政策報告書

幹細胞治療に関するFDA 規則

Dina Gould Halme, Ph.D., and David A. Kessler, M.D.

公衆安全のため、食品医薬品局(FDA)は、患者へのヒト細胞移植に関するあらゆる幹細胞治療の製品およびマーケティングに対して司法権を有している。最近発布されたヒトの細胞、組織、および細胞と組織に関連した製品¹に関する FDA 規則は、損傷組織の置換あるいは修復のために開発した広範囲に亘る幹細胞をベースとした製品に適切な規制体制を規定するものである。

バイオテクノロジー産業および製薬産業に勤める科学者と同様、基礎科学者ならびに臨床科学者は、幹細胞をベースとした製品が臨床使用される前に解決されなければならない問題に対して認識を高める必要がある。医薬品とは異なり、多くの幹細胞をベースとした製品は、研究者へ適用可能な規則があまり普及していない大学の研究所で作製されている可能性がある。そこで我々は、各種細胞治療の前臨床開発と試験に対して、FDA が適用する可能性がある細胞製品および組織製品に関する既存の規則の概要を述べる。また、これら治療に関連する特有の安全性および有効性もつ課題に対して、科学者がどのように対応すべきかの具体的な勧告についても述べる。

幹細胞をベースとした製品に関する規則体制

幹細胞治療は、1968年に初めて骨髄移植が成功して以降ずっと存在している^{2,3}。最近の培養におけるヒトの胚性幹細胞の増殖技術の開発⁴および細胞分化のパスウェイに対する理解が進むことにより、有力な治療目的での使用へと視野が広がってきている。本項目は、これら適用のサブグループ(細胞、組織および臓器の変性または損傷による医学的状態にある患者へ移植するため、*ex vivo*でヒト組織を形成する胚性多能性幹細胞あるいは成体多能性幹細胞の使用)に焦点を置いている。上記のような置換組織には、最終製品における幹細胞が含まれる場合も、含まれない場合もある。一部の例では、*in vivo*で終期に分化が起きるかもしれない多能性細胞が移植される可能性がある。他に、移植前の培養において完全に細胞を分化させるか、多能性細胞と分化した細胞を混合して移植することが望ましい場合もある。これらのバリエーションを包括するため、我々は“幹細胞をベースとした製品”という用語を使用する。

治療薬の分類として、幹細胞をベースとした製品は、生物製品⁵、薬剤⁶、装置⁷、異種移植製品⁸、ヒトの細胞、組織および細胞や組織をベースとした製品^{1,9}など、多岐に亘る種類に規定された製品の定義と一致する。分類の後半にあるヒトの細胞、組織および細胞や組織をベースとした製品は、“埋め込み、移植、注入、あるいはヒトのレシピエントへの移入を目的とするヒトの細胞あるいは組織を含む、または構成する項目として定義される¹⁰。定義によれば、幹細胞をベースとする製品と見なされるすべての治療は、この分類に該当するため、これら製品を規定する規則に従うものである。

「高次処理をし、その正常機能以外での使用、非組織成分との併用、あるいは代謝目的で用

いる^{11,12}」細胞や組織を含むすべての幹細胞をベースとした製品は、すべてではないとしても、その多くが生物製品の認可を規定し、ヒトに関連する研究を開始する前に、治験薬の適用に関してFDAへ提出することを要求する公衆衛生安全法 セクション351を遵守する。(ヒトの細胞、組織、および細胞や組織をベースとした製品、ならびに生物製品に関する規則の要点として表1を参照。)

前臨床の安全性および有効性の実証

幹細胞をベースとした製品に関する治験を申請する前に、申請者は、「ドナーが感染症または遺伝性疾患をもたらすリスクはあるか。」、「細胞や組織のプロセッシングに、汚染や損傷のリスクはあるか。」、「細胞のタイプはどれにするか。」、「最終製品における細胞の純度ならびに力価はどれくらいあるか。」、および「その製品は、*in vivo* で安全かつ有効なものであるか。」などの問題に対応できるようにする。

ドナーが感染症または遺伝子疾患をもたらすリスクはあるか

ヒトの自家細胞および自家組織の使用では、感染性疾患のスクリーニングや検査は必要ないが²⁰、二人の人物間で行われる移植では、分析する必要がある^{21,22}。生存する白血球が豊富な細胞や組織²³、あるいは生殖細胞や組織²⁴など特定の感染リスクがある一部の組織では、さらなるスクリーニングと検査が要求される。

「生殖に使用するためのレシピエントと性的親密関係にあるパートナーからの提供²⁵」、および別の特定の事例²⁶における配偶子は、スクリーニングや検査の要求事項から除外する。したがって、体外受精(IVF)を行う医療施設で得られた余剰な胚が、ヒト胚性幹細胞系の主要ソースとなる場合、これらの胚を生成するために使用した配偶子をスクリーニングおよび検査することはない。しかし可能であれば、配偶子提供者のスクリーニングおよび検査は実施する、さもなければ、胚または胚性幹細胞系を直接検査しなければならない。

今回の規則では要求しないが、あらゆる重篤な遺伝子性疾患に対する素因に関して、ドナー(あるいは提供組織)をスクリーニングや検査するのに有用である可能性がある。例えば、幹細胞や胚に貧血の原因として知られる単一の遺伝子欠損がある場合は、放射線治療後の血液再構成で使用するには不適當となる。同様に、心筋症の家族歴があるヒトの幹細胞や胚の場合も、心筋細胞への分化には不適當である可能性がある²⁷。さらに、ドナーに癌など重篤な疾患の家族歴がある場合、レシピエントは替わりに他の疾患に罹患する危険にさらされる。したがって、医学的状態についての家族性素因に関する情報を提供する医療記録により、ソースを知ることができる胚が望ましい。しかし、重篤な疾患の家族歴をもつドナーの幹細胞を使用するリスクは、適格条件が全く一致しない程に切迫した状態とのバランスを考慮する必要があるだろう。

全例の幹細胞や胚の提供で、さらなる感染性病原体および遺伝子性疾患のマーカが、適切な診断学的検査であると確認できるように、ドナーの血液サンプルは保管しておくべきである。なぜならば、作製後のすべての幹細胞をベースとした製品の臨床使用から提供まで、何年も経過する

可能性があるため、ドナーとの連絡情報は、容易に再スクリーニングできるように常に更新しておく²⁸。それらソースに対する細胞、組織、配偶子、あるいは胚に結びつく情報は、医療保険の携行性と責任に関する法律(HIPAA)のプライバシー規則に準拠しなければならない²⁹。

細胞や組織のプロセッシングに汚染や損傷のリスクはあるか

細胞および組織の潜在的汚染や損傷に関する問題のレベルは、どのように(およびどれ位)取り扱いや操作がなされたのかによって様々である。同様の手術手順により患者から除去および置換した細胞で、手術自体より疾病が伝播するリスクが大きくなるわけではない。だが、「他の細胞や組織をベースとした製品と共に保存、輸送、あるいは施設内で処理した¹¹」製品の使用により、汚染や損傷のリスクは高まり、「組織における外来性病原体の感染性、毒性、またはその他生物学的特性」に影響する可能性がある¹¹。したがって、感染性疾患の伝染を予防するため、現在の製造管理および品質管理規則(GMP)³⁰が要求されており、現在の製造管理および品質管理規則(GMP)³¹に関する規則は、市販前承認に必要な幹細胞をベースとした製品に適用されるだろう。最近のFDAは、最新の優良組織に対する第I相試験に関する適合性要求事項を詳述する暫定的な最終規則を発布した³²。

プロセッシングおよび検査の標準化した手順は、幹細胞をベースとした製品の誘導、増殖、操作、保管³³で要求される。製造業者における全段階での製品の暴露と処理が、最終製品の安全性や有効性に影響する可能性があることを認識した上で、各ステップを指定する。さらに、製品の特定サンプルを製造工程からそのソースまで遡って追跡する能力が、あらゆる有害な臨床転帰に対応するためには絶対不可欠なものとなるであろう。化学的医薬品の試験とは異なり、幹細胞をベースとした製品の試験は、これら製品特有の複雑性から、すべての安全性に関する問題に完全に対応するものではない。

最低限の操作(増殖または分化)以上を必要とする幹細胞をベースとした製品の場合、その細胞は培養で増殖することになるだろう。このプロセスは、非ヒト血清に関連するものであり、ウシ胎仔からしばしば得られるため、ウシ海綿状脳症を引き起こすプリオンのソースとなる可能性がある。FDAは、この疾患が確認されていない国で採取したウシ胎仔血清でなければならないと定めている²⁷。

培養中の増殖もまた、異種支持細胞の使用が必要となる。連邦登録において、ヒト胚性幹細胞系由来の幹細胞をベースとした製品の潜在的な使用が問題となっている。これら細胞系は、すべてマウス由来の胚性支持細胞と共に培養増殖されているからである³⁴。FDAは、これら細胞系が、患者への移植から除外されることは絶対でない¹³が、異種移植に関するガイドライン⁸に基づいた外来性病原体の適切な試験を受ける対象にはなるだろうと述べている。動物から感染性疾患が伝染するリスクを最小限に抑えるため、ヒト胚性幹細胞系は、フィーダおよびヒトと組み換え血清成分によるヒト細胞から採取している^{35, 36}。今後も、ヒト支持細胞の外来性病原体をスクリーニングすることは必要であろう。

もう一つの安全に関する問題は、細胞の遺伝子構造の潜在的な変調である。幹細胞をベースと

した製品、特にヒト胚性幹細胞由来の製品は、*ex vivo* での培養において多大な細胞の増殖、処理、および時間が必要となるからである。1年以上培養している増殖中のヒト胚性幹細胞の核型の安定性が証明されたが³⁷、長期間継代しているヒト胚性幹細胞系におけるコピー数、ミトコンドリア DNA 配列、および遺伝子プロモータのメチル化の異常が、数多く報告されている³⁸。シードロットシステムへのアプローチは、ゲノムの安定性を制御するために有用なモデルであることを示しているのかもしれない。ウイルスのシードロットシステムは、ワクチン作製において十分特徴づけられた親ウイルスからの許容継代数を定める。ワクチン接種で使用するために弱めた株の毒性が復帰するのを制御するための制限を定めた³⁹。継代数の制御、特性評価から試験までの制御および移植のための組織への分化中、ならびにその前後のヒト胚性幹細胞系の制御など類似した一連の制御により、遺伝子構造が変化することがないように最小限に抑えられると思われる。許容継代数を上回った細胞系の遺伝性および表現型の特性は、再検査する必要があり、その細胞系をクローンから再誘導する必要があるかもしれない。

細胞のタイプは何か？および最終製品における細胞の純度ならびに力価はどれくらいあるか
 移植される細胞や組織の製品の純度は、安全性で最も重要なことであり、細胞や組織のタイプおよび力価は、有効性に関する重要な因子である。表2は、幹細胞をベースとした最終製品をヒトで検査する前に取り込まれるべきこれら特性に特有の問題の要点をまとめたものである。製造工程の終わりに、化学分析により明確に同定することができる医薬品とは対照的に、幹細胞をベースとした製品における細胞の履歴に関する情報、同定するマーカの発現パターン、および細胞の機能は、すべて幹細胞のタイプや製品の純度と力価を判定するための役割を果たすだろう。

その製品は、*in vivo* で安全かつ有効なものであるか

移植前の幹細胞をベースとした製品の安全性および有効性の評価に加えて、細胞がどこに流通し、移植後どのように機能するのかを究明することも重要である。適用の製品、表示、あるいは経路についてほとんど分からない場合、FDA は動物モデルにおける概念実証実験を要求するかもしれない¹³。どの動物モデルが最適かを判定し、かつ動物モデルとヒトにおける幹細胞をベースとした製品で考え得る差異を認識していることが、重要である。

血中のインスリンレベルの回復など一部の治療では、幹細胞をベースとした製品の部位特異的な統合は、有効性には必要ない⁴³。だが、その他パーキンソン病で損傷したドーパミン作動性ニューロンの修復などに関しては、部位特異的な細胞の統合が治療効果で必須となる⁴⁴。いずれの場合も、非標的部位への細胞の統合の安全性についての問題が提起されている。動物への幹細胞をベースとした製品の移植、細胞が移植部位から移動するかに関する分析、およびどこで機能的に統合するのかは、部位特異的な統合に関する問題を解決するために必要である¹³。生物学的な分布研究もまた、重要である。抗体を使用することにより見ることが可能な緑色蛍光タンパク質や特異的表面抗原などのマーカを用いた幹細胞をベースとした製品の標識は、移植後の細胞の進展を観察するのに有効的な方法であるかもしれない。考え得る治療効果の持続期間を判定

するために幹細胞をベースとした製品における細胞の寿命を研究することもまた、重要となるだろう。

*In vitro*アッセイでは、幹細胞をベースとした製品が、*in vivo*でどのように機能する可能性があるかを示すかもしれないが、動物での研究は、移植後の細胞の機能を観察するのに必要である。上記の観察は、移植時に最終的に分化していない細胞を含む幹細胞をベースとした製品で特に重要となる。これらの研究では、その後の臨床研究で用いる処理の経路や方法を再現することが望ましい。例えば、前駆細胞島あるいは細胞島の移植により、糖尿病マウスの血中インスリン濃度は正常化されるべきであり、ニューロンの移植は、脊髄損傷マウスの運動神経を向上するべきである。

組織置換療法で、幹細胞を魅力的なソースにする自己複製の力価においてもまた、腫瘍形成性の問題が提起されている。研究者は、動物モデルにおいて移植された幹細胞をベースとした製品の制御されていない細胞増殖のエビデンスを精査することが望ましい。Lawrenzらは、わずか20個のマウス由来胚性幹細胞を検出できる再現性のある極めて高感度な動物モデルを確立した⁴⁵。それに相当する未分化のヒト胚性幹細胞を検出する高感度なモデルは、大変有用だろう。より多くの細胞がヒトへ移植されるため、許容可能なリスクレベルにある純度のレベルを判定することが重要となる。

幹細胞をベースとした製品が、幹細胞、分化細胞、あるいはその混合で作製されているかに関係なく、望んだ系統に沿ってのみ分化(移植前の *in vitro* あるいは移植後の *in vivo* のいずれかにおいて)が起こる安全性が要求される。動物モデルでは、幹細胞をベースとした製品および移植後の形成が可能なこの製品のすべての細胞タイプの腫瘍形成性を検査することが重要となる。

幹細胞をベースとした製品と遺伝子治療

仮に、単一遺伝子の変異による疾患をもつ患者から適切な組織の幹細胞が分離され、遺伝子の機能的複製が幹細胞に導入される場合、患者への置換細胞の移植で、その疾患が治癒する可能性がある。「生きている細胞の遺伝物質の操作に基づく医学的インターベンション」であるため、上記アプローチは、遺伝子治療であると目されている⁴⁶。

1990年代初期、体細胞治療および遺伝子治療が、しばしば同時に取り組まれた。遺伝子治療ベクターによる *ex vivo* での体細胞治療およびそれらの操作後の細胞を患者に戻す治療に関連する多くの提案が、FDA に対して申請されたからである^{39, 46}。今日では、この戦略は、培養中に単離した幹細胞集団を遺伝子操作する可能性とさらに深く関与している。患者に移植するための遺伝学的に操作した細胞を含む製品は、市販前の承認が必要な生物製品として見なされ、ここで述べる規則に準拠する。さらに、細胞へ遺伝物質を導入するために使用するウイルスベクターもまた、生物製品の定義⁵と一致し、操作した細胞と別々に販売する場合でも、同一の規制要求事項を遵守する。胚盤胞から内細胞塊を取り出し、培養で細胞を増殖することにより、ヒト胚性幹細胞を作製する。胚盤胞は、IVF あるいは体細胞核の組み換えのいずれかで形成することがで

き、その体細胞核と除核卵母細胞を組み合わせる。体細胞の組換えにより作成する胚由来の胚性幹細胞に関連する製品は、遺伝学的に操作されている細胞において他の幹細胞をベースとした製品に適用する同一の規則に準拠する。(C 文書:私信)

結語

幹細胞をベースとした製品の安全性と有効性の判定について、科学者が学ぶべきことはまだ多い。特に、我々が自己複製および分化の生命現象について知れば知る程、より迅速に細胞機能から受ける不適當なリスクに対応することができる。さらに、培養中の混合集団における細胞を同定し、かつ *in vivo* で非侵襲的に移植細胞を追跡する技術の開発が、安全を保証するために重要となるだろう。

新たな幹細胞治療が開発されれば、規制体制も発展するだろう。その間にも、生物製品、ヒトの細胞、組織および細胞や組織をベースとした製品に付随する既存の規則が、次世代の幹細胞をベースとした製品の安全性と有効性を保証するために適切な体制を提供する。幹細胞の研究が実施される際、科学者は関連規則および幹細胞をベースとした製品へ適用するかどうかを考慮することが望ましい。

本項目に関して考え得る利害関係は、報告されていない。

有用な意見を下さった Donald Fink 氏と Jill Hartzler Warner 氏、そして洞察に満ちた編集支援をして下さった Douglas Levy 氏と Karyn Feiden 氏に深謝する。

カルフォルニア州立大学サンフランシスコ校医学部に