

200906023A

厚生労働科学研究費補助金

再生医療実用化研究事業

再生医療実用化加速に資する評価基準
ミニマム・コンセンサス・パッケージ
策定に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 早川 堯 夫

平成22(2010)年5月

厚生労働科学研究費補助金

再生医療実用化研究事業

再生医療実用化加速に資する評価基準
ミニマム・コンセンサス・パッケージ
策定に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 早 川 堯 夫

平成 22 (2010) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告書	
(1) 再生医療評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージの 構成要素としての GTP のあり方に関する研究	1
	早川 堯夫
(2) 再生医療評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージの策定に向けた ヒト幹細胞の品質・安全性チェックポイントおよび 海外規制動向等に関する調査・研究	15
	早川 堯夫
II. 分担研究報告書	
1. 多能性幹細胞ミニマム・コンセンサス・パッケージ策定にかかる検討	70
	末盛 博文
2. ヒト多能性幹細胞の臨床応用における課題	74
	阿久津 英憲
3. 糖鎖を用いるミニマム・コンセンサス・パッケージ策定にかかる検討	80
	掛樋 一晃
4. 未承認のヒト細胞・組織加工製品の 特殊状況下における臨床使用に関する海外の制度	99
	佐藤 陽治
5. EU の取り組みから見たヒト細胞・組織加工製品の 品質・前臨床データのあり方	117
	佐藤 陽治
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	132
IV. 研究成果の刊行物・別刷	136

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）
「再生医療実用化加速に資する評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージ策定に関する研究」
総括研究報告書（1）

再生医療評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージの構成要素としての
GTP のあり方に関する研究

研究代表者：早川 堯夫 近畿大学薬学総合研究所・所長

研究要旨

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（厚生労働省，平成 18 年 7 月 3 日）をベースにし、「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」（厚生省医薬安全局長通知 医薬発第 1314 号別添 1，平成 12 年 12 月 26 日）と対比しつつ、その他の関連文書を参照することにより、医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究と薬事法下での製品開発から製造販売承認という異なる規制環境で取り扱われるヒト細胞・組織について、制度を超えて適切な取扱い基準を共通化・標準化した GTP (Good Tissue Practice) の在り方を検討し、草案を作成した。本研究で作成した GTP 案を「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に導入すれば、医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究も自然に薬事法下での製品開発における GTP に準拠していることになると考えられる。事実、平成 21 年度に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の見直し作業が行われたが、その際、同時並行的に進行していた本研究成果がおおむね参考にされ、ヒト幹細胞臨床研究と治験・製品開発との間での障壁の低減に大きく貢献することができたと考えられる。

研究分担者

佐藤 陽治
国立医薬品食品衛生研究所
遺伝子細胞医薬部・第 2 室・室長

阿久津 英憲
（独）国立成育医療研究センター研究所
生殖・細胞医療研究部・室長

末盛 博文
京都大学・再生医学研究所・准教授

掛樋 一晃
近畿大学薬学部・薬学総合研究所・教授

研究協力者

澤 芳樹
大阪大学大学院医学系研究科
外科学講座・心臓血管外科・教授

梅垣 昌士
大阪大学医学部附属病院 未来医療センター・特任講師

田邊 裕貴
厚生労働省医政局
研究開発振興課・ヒト幹細胞臨床研究対策専門官

嶽北 和宏
（独）医薬品医療機器総合機構・生物系審査第 2 部

亀田 隆
（独）医薬品医療機器総合機構・生物系審査第 2 部

A. 研究目的

細胞・組織加工薬品等による再生医療は、ヒトの臓器や組織の確保が難しいわが国の医療状況下において強く期待されており、研究の進歩に伴う技術的な実現可能性の高まりとともに、医療としての実用化を望む声がますます強くなっている。また、2007年11月の総合科学技術会議において、人工多能性幹細胞について意見交換が行われ、再生医療臨床研究の加速のための支援のあり方等を検討することが必要とされるなど、臨床研究やそれに繋がる産業開発研究を円滑に進めるため速やかな対応が期待されている。

本研究プロジェクトは、ヒト幹細胞臨床研究の推進から薬事上の確認申請、製造販売承認への切れ目のない展開を効率的、効果的、合理的に行い、再生医療実用化を加速する方策を策定することを目的とする。そのためには、現行の各種規制環境の中で個別に設定されている科学的方策や基準を共通のプラットフォームで取り扱えるようにすることがきわめて重要である。具体的には、ヒト幹細胞臨床研究であれ、産業開発であれ、例えば製造施設、製造工程、製品評価、製品管理面での留意事項、関連する評価基準、評価技術等について産・学・官が共通に参照でき、活用できる評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージを策定することである。また、再生医療では、多種多様で固有の特性を有するヒト幹細胞加工製品及び多様な疾患や患者が対象となるので、実用化加速方策には、ミニマム・コンセンサス・パッケージに加え、個別製品や治療毎に最も適切な評価方策を共通化、

標準化し、上乘せすべきものとして提示する必要がある。この上乘せすべき要素、留意事項や基準を臨床開発のステージに応じて提示することも重要なポイントとなる。

そこで本年度は、医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究と薬事法下での製品開発から製造販売承認という異なる規制環境で取り扱われる原材料たるヒト細胞・組織および加工した製品について、ヒトに初めて適用するという観点から、制度を超えて適切な取り扱い基準を共通化・標準化した、いわば共通のGTP (Good Tissue Practice) を設定するとした場合、どのようなものが現実的かつ妥当であるか、という点に関する検討を行った。

B. 研究方法

医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究におけるGTPは「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(厚生労働省、平成18年7月3日)(以下<ヒト幹指針>と略す)の中に含まれていると考えられる。また、薬事法下での細胞・組織加工医薬品等の治験におけるGTPについては「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」(厚生省医薬安全局長通知 医薬発第1314号別添1、平成12年12月26日)(以下<別添1>と略す)に含まれるとされている。また、そこで、<ヒト幹指針>をベースにし、これらの文書を対比すると同時に関連文書*を参照し、必要な箇所を修正・補足することにより、薬事法下の治験においても妥当性を担保できるような内容となるよう、検討を行った。

*注：関連文書としては、以下の文書を参照した。

- ① 「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」（厚生労働省医薬食品局長通知 薬食発第0208003号，平成20年2月8日）（以下＜自己指針＞と略す）
- ② 「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」（厚生労働省医薬食品局長通知 薬食発第0912006号，平成20年9月12日）（以下＜同種指針＞と略す）
- ③ 「ヒト組織を利用する医療行為の倫理的問題に関するガイドライン」（日本組織移植学会，平成20年8月23日改訂）（以下＜組織移植学会GL＞と略す）
- ④ 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（厚生労働省令第68号，平成21年3月31日改正）（以下＜GCP省令＞と略す）
- ⑤ 「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について」（厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知 薬食監麻発0327025号，平成20年3月27日）（以下＜自己GMP＞と略す）

（倫理面への配慮）

本研究は動物・ヒト試料等を用いない調査型研究のため、各種の法令・指針に基づく倫理面の審査・承認は必要とされなかった。

C. 研究結果

ヒト細胞・組織の取り扱い・使用に関して＜ヒト幹指針＞を＜別添1＞と一定の互換

性をもった内容とするために必要と考えられる表現・標記を以下に記す。ただし、行政通知には、発出に至る経緯等や法令上の背景もあるところから、内容の解釈、運用において齟齬や誤解を招かない限り、一言一句の統一性や整合性を求めるものではないことは言うまでもない。

C-1 「第1章 総則」

C-1-1 「第1目的」「第5 基本原則」

＜ヒト幹指針＞の目的、基本原則については、＜別添1＞：第1章 第1目的／第2基本を参考にして以下のような趣旨のものに修正することが望まれる。

○ 臨床研究において用いられるヒト幹細胞由来製品については、ヒト幹細胞や調製工程に由来する感染症の伝播の危険性が懸念されるため、細菌、真菌、ウイルス等に汚染されていない原料の使用、調製工程中における汚染の防止等を図ることが不可欠である。また、不適切な調製等による不良製品の発生、不適切な製品の取扱いや使用による問題の発生を防止する必要がある。従って、このような観点に立ち、ヒト幹細胞の採取から、調製、投与又は移植まで一貫した方策が必要である。

○ ヒト幹細胞臨床研究は、ヒト幹細胞に由来する感染症の伝播等の危険性を完全には排除し得ないおそれがあることから、原則として前臨床研究等により技術的に可能でかつ科学的合理性のある範囲で十分な検討を行った結果から、他の治療薬や治療法と比較して同等以上の有用性が期待されるときに実施されるべきである。

○ とくに、他に治療法のない致死性もしくは障害性の高い疾患等の治療法開発を対象としたヒト幹細胞臨床研究実施計画の立

案にあたっては、ヒト幹細胞由来製品の特
性や有効性に関してはその時点での学問・
技術の限界により限定的であるものの、当
該疾患の治療法が開発されることの有用性
を踏まえ、臨床研究の実施を判断するべき
と考えられる。従って、研究責任者は本指
針に基づき、明らかに想定されるリスクを
現在の学問・技術を駆使して排除しながら、
前臨床研究等によりヒト幹細胞臨床研究実
施計画の科学的妥当性を可能な限り明らか
にし、かつ被験者となるべき者(代諾者を含
む)に対してはこれらすべての情報を開示
した上で被験者の意思を尊重するという視
点を持つことも重要である。

C-1-2 「第2 用語の定義」

<ヒト幹指針>の「(12)調製」等に関し
ては、<別添 1>の対応箇所である第1章
第3 定義および<自己指針><同種指針>
<組織移植学会 GL>の定義も参考にして
以下のようなものとする。

(12) 調製

「最小限の操作」とは、組織の分離、組織
の細切、ヒト幹細胞の分離・単離、抗生物
質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅
菌、冷凍、解凍等、当該細胞・組織の本来
の性質を改変しない操作をいう。

「調製」とは、最小限の操作、およびヒト
幹細胞の人為的な増殖、細胞・組織の活性
化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性
改変操作、非細胞・組織成分との組み合わ
せ又は遺伝子工学的改変操作等を施す行為
をいう。

(13)調製機関 ヒト幹細胞臨床研究のため
に用いられるヒト幹細胞を調製する機関を
いう。

(14)ロット 一連の調製工程により均質性
を有するように調製されたヒト幹細胞由来
製品の一群をいう。

(15)最終製品 被験者に移植又は投与する、
最終的に調製されたヒト幹細胞由来製品を
いう。

C-2 「第2章 研究の体制等」

C-2-1 「第1 研究の体制 6 研究機関の基 準」

「(1) ヒト幹細胞の採取を行う研究機関」
については、<ヒト幹指針>の記載を維持
し、以下のようにする。

(1)ヒト幹細胞の採取を行う研究機関

ヒト幹細胞の採取を行う研究機関は、次
に掲げる要件を満たすものとする。

- ① ヒト幹細胞の採取及び保存に必要な衛
生上の管理がなされており、採取に関
する十分な知識及び技術を有する研究
者を有していること。
- ② 提供者の人権の保護のための措置がと
られていること。
- ③ 採取が侵襲性を有する場合にあって
は、医療機関であること。
- ④ 7に規定する倫理審査委員会に準ずる
委員会が設置されていること。

「(2) 調製機関」については、<ヒト幹
指針>、<GCP 省令>、<自己 GMP>を参
考にして以下のように改める。

(2)調製機関

調製機関は、次に掲げる要件を満たすも
のとする。

- ① 調製されるヒト幹細胞由来製品の特徴
に応じ、ヒト幹細胞の生存能力を保ち
つつ無菌的に調製できる構造及び設備

を有していること。

- ② ヒト幹細胞の調製及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、調製に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有していること。
- ③ 取り違えが起こらないような設備・取り扱いの配慮がなされていること。
- ④ 7 に規定する倫理審査委員会に準ずる委員会が設置されていること。
- ⑤ 不適切な調製がないよう、調製に従事する研究者への教育・訓練がなされていること。

「(3) ヒト幹細胞を移植又は投与する研究機関」については、<ヒト幹指針>の記載を維持し、以下のようにする。

(3)ヒト幹細胞を移植又は投与する研究機関
ヒト幹細胞を移植又は投与する研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① 医療機関であること。
- ② 十分な臨床的観察及び検査並びにこれらの結果をヒト幹細胞の移植又は投与と関連付けて分析及び評価を行う能力を有する研究者を置き、かつ、これらの実施に必要な機能を有する施設を備えていること。
- ③ 被験者の病状に応じて必要な措置を講ずる能力を有する研究者を置き、かつ、そのために必要な機能を有する施設を備えていること。
- ④ 7 に規定する倫理審査委員会が設置されていること。

C-3 「第3章 ヒト幹細胞の採取」

C-3-1 「第1 提供者の人権保護」

現行の<ヒト幹指針>の記載に加え、<

別添1>第2章第3で記載され、<ヒト幹指針>に記載のない以下の記載を追加し、以下のようにする。

1 提供者の選定

提供者の選定に当たっては、その人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討するものとする。

2 インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞の採取を行うに当たって、説明者は、提供者のスクリーニングの実施前に、提供者となるべき者（代諾者を含む。3において同じ。）に対して、3に規定する説明事項について、文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、説明者は、原則として医師であるが、採取に係る医療行為の程度に応じ、研究責任者が総合的に勘案し妥当と判断した場合にあっては、説明者は医師に限らず、研究責任者が指示した者とすることができる。

3 提供者となるべき者に対する説明事項

説明者は、2に規定する手続に当たって、提供者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法
- ② ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名
- ③ ヒト幹細胞の採取により予期される危険
- ④ 提供者となることを拒否することは自由であること及びヒト幹細胞の採取に同意しない場合であっても、何ら不利益を受

けることはないこと。

⑤ 提供者となるべき者がヒト幹細胞の採取に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること。

⑥ 無償による提供であること。ただし、提供に際し発生した実費相当分はこの限りでない。

<細則>

⑥に規定する実費相当分は、例えば交通費等である。

⑦ 健康被害に対する補償の有無（ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）

⑧ その他提供者の個人情報の保護等に関し必要な事項

4 代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントによりヒト幹細胞の採取を行うことができるのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

① ヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり、単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者からヒト幹細胞の採取を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会等において倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、研究機関の長の許可を受けていること。

② 代諾者は、提供者となるべき者の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であり、代諾者からのインフォームド・コンセントに際しては、当該提供者となるべき者と代諾者との関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。

③ 提供者となるべき者が未成年者であ

り、かつ当該者がヒト幹細胞臨床研究への参加についての説明を理解できる場合において、当該者が16歳以上のとき、当該者からの同意を受けていること。また、当該者が16歳未満のとき、当該者から、説明についての理解を得ること。

5 提供者が死亡している場合

死体からヒト幹細胞を採取する場合には、遺族から2に従ってインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、ヒト幹細胞の採取は、当該提供者がヒト幹細胞の提供を生前に拒否していない場合に限る。

6 手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合

手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合においては、1から4までに従って、手術を受けた患者又は代諾者からインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、手術等が、ヒト幹細胞の採取の目的を優先して行われることがあってはならない。

7 提供者に移植又は投与を行う場合

提供者に移植又は投与を行う場合には、ヒト幹細胞の採取のための手術を行うことができる。

8 無対価での提供

提供者からのヒト幹細胞、もしくはヒト幹細胞を含む細胞・組織の提供は無対価で行われるものとする。ただし、ヒト幹細胞の提供により生じる提供者の負担につき、交通費等実際にかかった費用を勘案しつつ、倫理審査委員会の了承を得た上で、適切な補填がなされることはこの限りでない。

C-3-2 「第 2 採取段階における安全対策等」

現行の<ヒト幹指針>では、「採取段階における安全対策等については、この指針に規定するほか、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」（平成 12 年 12 月 26 日付け医薬発第 1314 号厚生省医薬安全局長通知）の規定するところによるものとする。」とあるが、<別添 1>第 2 章第 4/第 5/第 6 を参考にし、その動物由来製品に関する記載などを削除し、具体的かつ分かりやすいものとなるように、以下のようにする。

1 ドナーの選択基準及び適格性

(1) ヒト幹細胞の採取に当たっては、ヒト幹細胞提供の適格性を確認するために、利用の目的に応じて問診等の診断及び検査を行うこと。特に B 型肝炎 (HBV)、C 型肝炎 (HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症、成人 T 細胞白血病、パルボウイルス B19 感染症については、問診及び検査(血清学的試験や核酸増幅法等) により否定すること。また、サイトメガロウイルス感染、EB ウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については必要に応じて検査により否定すること。

この他、次に掲げるものについては既往歴、問診等の診断を行うとともに、輸血、移植医療を受けた経験の有無等から提供者としての適格性を判断すること。

- ・ 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、内分泌疾患

- ・ 膠原病、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

ただし、自己由来のヒト幹細胞を用いる場合は必ずしも提供者のスクリーニングを必要としないが、調製工程中での交差汚染の防止、製造者への安全対策等の観点から HCV、HBV、HIV 等のウイルスに対する検査の実施を考慮すること。

(2) 検査方法については、その時点で最も適切とされる方法を採用すること。

なお、検査項目及び検査方法については、感染症等に関する新たな知見及び学問・技術の進歩に鑑み、随時見直しを行うこと。

(3) 提供者のスクリーニングに当たっては、検査項目、検査方法等により、ウィンドウ・ピリオドを勘案し、可能な限り適切な時期に再検査を実施すること。

2 採取作業の適格性の確保

ヒト幹細胞の採取に当たっては、採取の過程における微生物等の汚染を防ぐために必要な措置を講じること。また、必要に応じて、採取されたヒト幹細胞に対して細菌、真菌、ウイルス等の汚染に関する適切な検査を行い、採取時の微生物汚染、細菌、真菌、ウイルス等の存在を否定すること。検査項目及び検査方法については、感染症に関する新たな知見及び学問・技術の進歩に鑑み、随時見直しを行うこと。

3 記録

(1) 提供者のスクリーニング、採取作業の実施、採取されたヒト幹細胞を含む細胞・組織の検査等についての記録を作成するこ

と。

(2) 原材料となるヒト幹細胞を含む細胞・組織は、次に掲げる記録が確認できるものでなければならない。確認すべき記録としては、採取を行った研究機関、倫理審査委員会議事録、インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書、採取年月日、提供者のスクリーニングのための診断及び検査結果、採取作業の記録等が含まれること。また、必要に応じて、ヒト幹細胞提供後も提供者の遅発性感染症の発症等について情報が得られる体制を確保すること。

(3) (2) に掲げる記録については、少なくとも 10 年間保存すること。なお、ヒト幹細胞由来製品の調製の成否の確認、投与又は移植を受ける被験者等が感染症を発症した場合等の原因究明のために、採取したヒト幹細胞の一部等の適当な試料について、適切な期間これを保存することを考慮すること。

C-4 「第 4 章 ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等」

C-4-1 「1 品質管理システム」

<ヒト幹指針>ではごく簡単な記載にとどまっていることから、<別添 1>を参考にし、以下のようなより具体的な記述にする。

1 品質管理システム

(1) ヒト幹細胞製品の原材料、その調製工程にあるヒト幹細胞及び最終製品を取り扱う調製機関は、製品の特徴に応じて一貫性のある品質管理システムを構築すること。

(2) ヒト幹細胞由来製品の調製に当たって、原料の受入、加工処理、中間段階の調

製品、最終製品等の保管等の作業に必要な施設、設備があり、これらの作業区域は他の作業区域と区分されていること。ただし、手術室等、研究目的に適う清浄度が保たれた区域において、例えば自己（被験者）に由来するヒト幹細胞を採取後、最小限の操作のみによる無菌的な調製工程を経て、かつ直ちに被験者に投与又は移植されるような場合等については、必ずしも専用の作業区域を設ける必要はない。

(3) 調製機関は、ヒト幹細胞の調製に当たり、ヒト幹細胞を扱う作業区域及び器材については無菌状態であることを確保し、定期的な保守、点検等により、その清浄度を保つように努めるとともに、その記録を作成し保存しなければならない。

(4) 調製工程において複数の提供者からのヒト幹細胞を同一室内で同時期に取扱ったり、交差汚染を引き起こすような保管方法を採らない等、取り違えや細菌、真菌、ウイルス等の伝播の危険性を避けること。

2 標準操作手順書

調製工程において行われる各操作について、標準操作手順書を作成すること。また、標準操作手順書の作成に当たっては、滅菌等の操作について、あらかじめ予備的操作等により目的に合うことの評価/検証を実施すること。なお、事故等の緊急時の作業手順を予め確立しておくこと。

3 原材料となる細胞・組織の受け入れ

原材料となるヒト幹細胞を含む細胞・組織を受け入れる際には、第 3 章第 2 の 3 (2) に掲げる記録により、必要な基準を満たした適切なものであることを確認する

こと。

4 試薬等の受入試験検査

調製工程において使用される試薬については、使用目的に合う品質基準を設け、受入試験検査を実施すること。

5 製品の試験検査

最終製品に関して、臨床研究に用いる細胞の特性を明らかにするための試験を行うこと。細胞特性解析により得られたデータに基づいて、臨床研究に用いる細胞の品質基準を設け、試験検査を実施すること。また、調製工程中のヒト幹細胞由来中間製品についても、必要に応じて品質基準を設け、試験検査を実施すること。

C-4-2 「2 細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除」

<別添 1>を参考にしつつ、硬直的な運用とならないようなものとするために、以下のようにする。

研究責任者は、調製するヒト幹細胞の由来、特性および調製方法に応じて次に掲げる方策を適宜組み合わせることにより、細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性を排除するものとする。

- (1)原料となるヒト幹細胞の受入時における提供者のスクリーニング記録の確認
- (2)目的に合う培地や試薬の使用等、調製工程における汚染防止
- (3)調製の各段階での必要に応じた試験及び検査
- (4)妥当性の確認された方法による不活化及び除去法の導入

C-4-3 「3 その他」

<ヒト幹指針>では「その他の調製段階における標準操作手順書、原材料となるヒト幹細胞の受入れ、試薬等の受入試験検査、ヒト幹細胞の試験検査、運搬方法等、調製工程に関する記録、最新技術の反映等については「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」(平成 12 年 12 月 26 日付け医薬発第 1314 号厚生省医薬安全局長通知)の規定するところによるものとする。」となっているが、<別添 1>第 3 章第 7/第 8/第 9 ならびに同第 4 章第 1/第 2/第 3 を参考にし、具体的かつ分かりやすいものとなるように、以下のようにする。

ただし、<ヒト幹指針>では<別添 1>の「第 3 章第 7 検査、出荷、配送」の中でも「検査」に関する事項は他項で記述されており、また「出荷」「配送」はヒト幹細胞臨床研究では「運搬」としてまとめ得ると考えられる。

運搬

運搬の際には、温度管理等製品の品質を保つために必要な措置を講ずること。

製造工程に関する記録

1. 調製工程において行われた各操作、試験及び検査の記録並びに運搬に関する記録を作成すること。
2. 最終製品ごとに、原材料となったヒト幹細胞に関する第 3 章第 2 の 3 (2) に掲げる記録、1 の調製記録、試験及び検査記録、運搬記録が確認できるようにしておくこと。
3. 2 に掲げる記録については、少なくとも 10 年間保存すること。

最新技術の反映

調製工程や試験検査については、必要に応じて見直しを行い、最新の知見、技術等を反映させること。

職員及び組織

ヒト幹細胞の採取や加工を実施する直前に、ヒト幹細胞に対して感染及び汚染の可能性のある微生物やウイルス等の取扱いに従事した者及びヒト幹細胞の安全性や純度に望ましくない影響を与える可能性のある者の当該施設への入室を禁止すること。

教育訓練

調製作業の開始前に、製造従事者に対しこの基本的考え方を熟知させるとともに、次に掲げる教育訓練を行うこと。教育訓練については、定期的実施すること。

1. 製品に関する知識
2. 製造に用いる細胞の安全な取扱いに関する知識及び技術
3. 設備・装置に関する知識及び技術
4. 製造工程の安全性に関する知識及び技術
5. 事故発生時の措置に関する知識及び技術

健康管理

1. 調製機関の研究責任者は、研究者に対し、定期健康診断を行い、ヒト幹細胞を取り扱うのに不適当な者を調製作業に従事させないこと。
2. 調製機関の研究責任者は、ヒト幹細胞由来製品の調製に当たって、あらかじめ作業区域内における感染の予防及び

治療の方策について検討すること。

3. 調製機関の研究責任者は、作業区域内において感染のおそれが生じた場合は、直ちに研究者に対し健康診断を行い、適切な措置を講ずること。
4. 研究者に対する健康診断の実施、血清の採取、保存にあたっては個人情報の保護等、研究者の人権に配慮すること。

C-5「第5章 ヒト幹細胞の移植又は投与」

C-5-1 「第1 被験者の人権保護」

現行の<ヒト幹指針>の記載を維持し、以下のようにする。

1 被験者の選定

被験者の選定に当たっては、その人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討するものとする。

2 インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞製品を移植又は投与するに当たって、説明者は、被験者となるべき者（代諾者を含む。3において同じ。）に対して、3に規定する説明事項について、文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。

3 被験者となるべき者に対する説明事項
説明者は、2に規定する手続に当たって、被験者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法
- ② ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名
- ③ ヒト幹細胞臨床研究により予期される効果及び危険（従来研究成果を含む。）

④ 他の治療法の有無、内容、当該治療法により予期される効果及び危険並びにそれらの治療法との比較

⑤ 被験者となることを拒否することは自由であること、及びヒト幹細胞の移植又は投与に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはなく、また従来の治療が継続されること。

⑥ 被験者となるべき者がヒト幹細胞製品の移植又は投与に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること。

⑦ 健康被害に対する補償の有無（ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）

⑧ その他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項

<細則>

⑧に規定するその他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項には、被験者の負担する費用を含む。

4 代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントによりヒト幹細胞製品の移植又は投与を行うことができるのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

① ヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり、単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者に対し、ヒト幹細胞の移植又は投与を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会等において、倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、研究機関の長の許可を受けていること。

② 代諾者は、被験者となるべき者の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であり、代諾者からのインフォームド・

コンセントに際しては、当該被験者となるべき者と代諾者との関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。

③ 被験者となるべき者が未成年者であり、かつ当該者がヒト幹細胞臨床研究への参加についての説明を理解できる場合において、当該者が16歳以上のとき、当該者からの同意を受けていること。また、当該者が16歳未満のとき、当該者から、説明についての理解を得ること。

C-5-1 「第2 移植又は投与段階における安全対策等」

現行の<ヒト幹指針>の記載を若干変更し、以下のようにする。

1 ヒト幹細胞製品に関する情報管理
研究責任者は、提供者のスクリーニング、最終製品の試験及び検査の結果、調製番号、ロット番号その他のヒト幹細胞製品に関する情報を管理するものとする。

2 被験者の試料及び記録等の保存
研究責任者は、被験者について、将来新たに病原体等に感染した場合に、その原因が当該臨床研究に起因するかどうかを明らかにするため、最終製品を適切な期間保存するとともに、最終製品を移植又は投与する前の血清等の試料及び当該被験者に最終製品を移植又は投与する前後の記録を、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存するものとする。ただし、最終製品が細胞・組織以外との複合体の場合には、最終段階のヒト幹細胞由来製品でもよい。

3 被験者に関する情報の把握

(1) 研究責任者は、被験者に病原体感染等

の有害事象が起きた場合に当該情報を把握できるよう、また、最終製品に問題が生じた場合に被験者の健康状態等が把握できるよう、適切な措置をとるものとする。

(2) 研究責任者は、(1)の措置を実施するため、被験者から必要な情報の提供や保存について協力を受けられるよう、研究者等に対してあらかじめ指示しておくものとする。

C-6 「第6章 雑則」

C-6-1 「第1 見直し」

現行の<ヒト幹指針>の記載を維持し、以下のようにする。

この指針は、科学技術の進歩、ヒト幹細胞の取扱いに関する社会的情勢の変化等を勘案して、必要に応じ、又は施行後5年を目途として検討を加えた上で、見直しを行うものとする。

D. 考察

本研究では、ヒト幹細胞臨床研究と細胞・組織利用医薬品等の開発という2つの制度的環境の差を超えて共通化・標準化した、ヒト細胞・組織の適切な取り扱い基準、いわば共通のGTPの在り方を検討し、<ヒト幹指針>をベースにし、<別添1>と対比しつつ、その他の関連文書を参照し、ヒト幹細胞臨床研究で利用可能で、かつ薬事法下の治験においても妥当性を担保できるような内容のGTPの草案を作出した。

なお、事項の順番を変更した方が内容的に整理され则认为られる箇所がまだ残っている。例えば現行の<ヒト幹指針>では「第2章 研究の体制等 第1 研究の体制 6 研究機関の基準」に「(1) ヒト幹細胞の

採取を行う研究機関」、「(2) 調製機関」、「(3) ヒト幹細胞を移植又は投与する研究機関」がまとめて記載されているが、それぞれを「第3章 ヒト幹細胞の採取」、「第4章 ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等」、「第5章 ヒト幹細胞の移植又は投与」の冒頭に移動した方が分かりやすい可能性があるので検討が必要と考えられる。

E. 結論

本研究で作成したGTP案を<ヒト幹指針>に導入することにより、医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究においても、<ヒト幹指針>に従っていれば自ずと薬事法下での製品開発におけるGTPに準拠していることになると考えられる。事実、平成21年度に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の見直し作業が行われたが、その際、同時並行的に進行していた本研究成果が大いに参考にされ、ヒト幹細胞臨床研究と治験・製品開発との間での障壁の低減に大きく貢献することができたと考えられる。

今後、本GTP案を敲き台とし、専門家を含めた多数の人々による更なる議論を通じ、わが国の再生医療・細胞治療の実用化を推進する実用的ガイドライン/ガイダンスが早急に世に送り出されることが必要と考えられる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

G-1 論文発表

1. 嶽北 和宏, 廣瀬 志弘, 鹿野 真弓, 早川 堯夫. 薬事承認と病理-再生医療の早期実現化に向けた細胞・組織利用製品の審査 -. 病理と臨床. 27(4), 386-391(2009)
2. 早川 堯夫, 嶽北和宏: 再生医療実用化推進のための指針等の整備と運用, 医学のあゆみ, 第5土曜日特集 -細胞医療 Update-, 229: 889-892(2009)
3. 早川 堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: 組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その1) 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案(中間報告). 再生医療, 9(1), 116-127(2010)
4. 早川 堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: 組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その2) 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案(中間報告). 再生医療, 9(1), 128-138(2010)
5. 早川 堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: 組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その3) 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案(中間報告). 再生医療, 9(1), 139-151(2010)
6. 早川 堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: 組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その4) 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案(中間報告). 再生医療, 9(1), 152-165(2010)
7. 早川 堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: 組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その5) 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案(中間報告). 再生医療, 9(1), 166-180(2010)
8. 早川 堯夫: 最近の局方における生物薬品各条及び生物薬品関連試験法の改正について. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 41, 378-387 (2010)
9. 佐藤陽治 ヒト細胞・組織加工医薬品などの安全性確保 医学のあゆみ 2009;229:893-896.

G-2 学会発表

1. 早川 堯夫: 最近の局方における生物薬品各条及び生物薬品関連試験法の改正について. 第3回日本薬局方に関する説明会、東京、大阪 (2009.8, 2009.9)
2. 早川 堯夫: 第十六改正日本薬局方の方針、それから. 第6回医薬品 RS フォーラムシンポジウム、東京 (2009.12)
3. 早川 堯夫: 再生医療の現状と課題. 私立大学戦略的研究基盤形成事業第一回講演会, 大阪 (2009.5)
4. 早川 堯夫: 再生医療: レギュラトリーサイエンス四方山話. CS スーパー特区 第1回分科会、東京女子医大 (2009.7)
5. 早川 堯夫: 幹細胞臨床研究における

- GTP/ (治験薬) GMP の考え方. ヒト幹細胞臨床研究指針見直し検討会、東京 (2009.7)
6. Hayakawa T.: Japanese Regulations about Cell & Tissue Therapy. Italy in Japan 2009, Tokyo (2009.10)
 7. 早川堯夫：再生医療実用化をにらんだ有効性・安全性・品質の考え方. 第2回ライフサイエンスセミナー、東京 (2009.11)
 8. 早川堯夫：再生医療実用化をにらんだ有効性・安全性・品質の考え方. BTJ プロフェッショナルセミナー iPS 細胞実用化への課題、東京 (2009.12)
 9. 早川堯夫：再生医療製品の審査と指針について. 「学術振興会再生医療の実用化」に関する研究開発専門委員会第3回委員会」、東京 (2010.1)
 10. Hayakawa T: Current Topics in Japan with Respect to Evaluation and Control of Biotechnology Products, WCBP 2010: Symposium on the Interface of Regulatory and Analytical Sciences for Biotechnology Health Products, Washington DC, USA (2010.1)
 11. 早川堯夫：これからの細胞治療・再生医療. バイオロジクスフォーラム第7回学術集会、東京 (2010.3)

H. 知的財産権の出願・登録状況

H-1. 特許取得 なし

H-2. 実用新案登録 なし

H-3. その他 特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）

「再生医療実用化加速に資する評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージ策定に関する研究」

総括研究報告書（2）

再生医療評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージの策定に向けた
ヒト幹細胞の品質・安全性チェックポイントおよび海外規制動向等に関する調査・研究

研究代表者：早川 堯夫 近畿大学薬学総合研究所・所長

研究要旨

再生医療評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージの策定に向けて、1) ヒト由来細胞・組織加工製品の先端的な原材料としてのヒト多能性幹細胞に焦点をあて、その品質・安全性評価におけるチェックポイントおよび臨床応用における課題を明らかにし、ヒト多能性幹細胞利用医薬品等の評価方策を検討した。また 2) 先端的糖鎖解析技術の細胞特性評価法としての汎用性ならびミニマム・コンセンサス・パッケージの中での有用性を検討した。さらに、3) ヒト由来細胞・組織加工製品の初期段階の臨床適用に「最低限必要な品質・安全性評価と基準」を検討する目的で、未承認医薬品を例外的に臨床利用することを許可する欧米の制度（コンパッションエート・ユース制度、ホスピタル・イグゼンプション制度）とその制度内での品質基準を調査・検討すると同時に、4) 中小企業向けの細胞・組織加工製品／遺伝子治療医薬品の品質・全臨床試験データの科学性を評価する EU の暫定認証制度において要求されるデータの最低要件に関して調査・検討を行った。これらの知見はヒト幹細胞臨床研究と治験・製品開発との間の規制障壁を低減するための評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージを策定する際の基盤的情報として重要と考えられる。

研究分担者

佐藤 陽治
国立医薬品食品衛生研究所
遺伝子細胞医薬部・第2室・室長

阿久津 英憲
（独）国立成育医療研究センター研究所
生殖・細胞医療研究部・室長

末盛 博文
京都大学・再生医学研究所・准教授

掛樋 一晃
近畿大学・薬学部・薬学総合研究所・教授

研究協力者

嶽北 和宏
（独）医薬品医療機器総合機構
生物系審査第2部

亀田 隆
（独）医薬品医療機器総合機構
生物系審査第2部

松山晃文
（財）先端医療振興財団
先端医療センター研究所・グループリーダー

水口 裕之
大阪大学大学院薬学研究科
分子生物学分野・教授

A. 研究目的

細胞・組織加工薬品等による再生医療は、ヒトの臓器や組織の確保が難しいわが国の医療状況下において強く期待されており、研究の進歩に伴う技術的な実現可能性の高まりとともに、医療としての実用化を望む声がますます強くなっている。また、2007年11月の総合科学技術会議において、人工多能性幹細胞について意見交換が行われ、再生医療臨床研究の加速のための支援のあり方等を検討することが必要とされるなど、臨床研究やそれに繋がる産業開発研究を円滑に進めるため速やかな対応が期待されている。

本研究プロジェクトは、ヒト幹細胞臨床研究の推進から薬事上の確認申請、製造販売承認への切れ目のない展開を効率的、効果的、合理的に行い、再生医療実用化を加速する方策を策定することを目的とする。そのためには、現行の各種規制環境の中で個別に設定されている科学的方策や基準を共通のプラットフォームで取り扱えるようにすることがきわめて重要である。具体的には、ヒト幹細胞臨床研究であれ、産業開発であれ、例えば製造施設、製造工程、製品評価、製品管理面での留意事項、関連する評価基準、評価技術等について産・学・官が共通に参照でき、活用できる評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージを策定することである。また、再生医療では、多種多様で固有の特性を有するヒト幹細胞加工製品及び多様な疾患や患者が対象となるので、実用化加速方策には、ミニマム・コンセンサス・パッケージに加え、個別製品や治療毎に最も適切な評価方策を共通化、

標準化し、上乘せすべきものとして提示する必要がある。

そこで本年度は、医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究と薬事法下での製品開発から製造販売承認という異なる規制環境で取り扱われるヒト細胞・組織について、制度を超えて適切な取り扱い基準を共通化・標準化した、いわば共通のGTP (Good Tissue Practice)を設定するとした場合、どのようなものが現実的かつ妥当であるか、という点に関する検討を行う(総括研究報告書(1))と同時に、1) ヒト由来細胞・組織加工製品の先端的な原材料材料としてのヒト多能性幹細胞に焦点をあて、その品質・安全性評価におけるチェックポイントおよび臨床応用におけるその他の課題を明らかにし、ミニマム・コンセンサス・パッケージに上乘せすべき評価方策を検討する(阿久津・末盛)。また2) 先端的糖鎖解析技術の細胞特性評価法としての汎用性ならびミニマム・コンセンサス・パッケージの中での有用性を検討する(掛樋)。さらに、3) ヒト由来細胞・組織加工製品の初期段階の臨床適用に「最低限必要な品質・安全性評価と基準」を検討する目的で、未承認医薬品を例外的に臨床利用することを許可する欧米の制度(コンパッションエート・ユース制度、ホスピタル・イグゼンプション制度)とその制度内での品質基準を調査・検討すると同時に、4) 中小企業向けの細胞・組織加工製品/遺伝子治療医薬品の品質・全臨床試験データの科学性を評価するEUの暫定認証制度において要求されるデータの最低要件に関して調査・検討を行う(佐藤)。

B. 研究方法

B-1 ヒト多能性幹細胞の品質・安全性(1)

京都大学・再生医科学研究所では、ヒト胚の提供をうけてヒト ES 細胞の作成から培養、研究者への細胞株の分配を行うバンク事業に至るまでの行程を一貫して行っている。これらの確立されたプロセスについて、ヒト ES 細胞を中心に、まず臨床応用の初期段階において必要となるその品質や安全性の確保のための要件を、関連する法規・指針、最新の科学技術、国際的動向などをふまえて、標準化を目指した分析を行うと同時にその妥当性について検証を行った。

臨床利用を目的としたヒト ES 細胞の Master Cell Bank (MCB)の構築を想定した場合、その評価基準策定は以下の様なステップに分割することができる。

1. ヒト胚の提供
2. ES 細胞株の樹立
3. 増殖と凍結保存、融解

およびこれらに加え適当な段階で細胞の品質評価を行うことになる。

それぞれの段階について、関連する指針等や技術的要件を分析・評価した。

B-2 ヒト多能性幹細胞の品質・安全性(2)

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(厚生労働省)等の国内外の関連ガイドラインを調査するとともに、担当研究者らの経験を踏まえ、ヒト多能性幹細胞を臨床応用する際の品質・安全性確保の上での課題を分析・評価した。

B-3 新規細胞特性評価法の検討

B-3-1 細胞膜分画の調製

10 種類のヒト培養癌細胞 (MKN7、MKN45、HCT15、BxPC3、Panc1、U937、LS174T、K562、Jurkat、HL-60) を 1 M EDTA を含む PBS (50 μ L) 中に懸濁し、2 M Thiourea および 5 M Urea 水溶液 (267 μ L)、1 M DTT (16.7 μ L) および Benzonase 溶液 (125 units) を加え室温で 30 分間インキュベートした。インキュベート後、12000 g、15 分間遠心分離後の上清を回収した。回収した上清に 5%酢酸、5%水、5%トリエチルアミンを含むアセトン溶液を加え、-20°C で 30 分間タンパク質を沈殿させたのち、12000 g、15 分間遠心分離した。得られた沈殿に 75%エタノールを加え、12000 g、15 分間遠心分離後の沈殿を細胞総タンパク質として糖鎖分析に用いた。

B-3-2 ムチン型糖鎖を含む糖ペプチド分画の調製

細胞総タンパク質の凍結乾燥物を 50 mM Tris-HCl 緩衝液(pH 8.0、0.2 ml)に懸濁し、プロナーゼ (50 μ g) を加え 37°C で 24 時間反応した。反応後、反応液を沸騰水浴中で 10 分間煮沸し、遠心分離後の上清に 2M NaBH₄ (500 μ L) を加え、室温で 30 分間インキュベートした。反応液に氷酢酸を注意深く滴下し限外ろ過フィルター (MWCO 5000) を用いて脱塩し、フィルター上部をムチン型糖ペプチド分画として回収した。

B-3-3 高速糖鎖自動切断装置によるムチン型糖鎖の遊離と蛍光標識

装置は担当研究者の研究室で開発した O-結合型糖鎖自動切り離し装置 (AutoGlycoCutter-2 (AGC-2) : 島津製作所) を使用した。糖鎖切り離しのためのアルカリ溶液として 0.5 M 水酸化リチウム水溶液を用い、糖鎖遊離反応温度は 45°C とし、反