

針」(「ヒト幹細胞臨床研究指針」;厚生労働省、平成18年)は、研究に用いるヒト細胞・組織加工医薬品等について、いくつかの項目、すなわち①ヒト幹細胞の採取段階における安全対策等、②培養に用いる血清成分の細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除、③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、において薬事法下の医薬品・医療機器の治験に倣った品質管理を求めており、今後は臨床研究で用いられる製品でも一定の品質・安全性が確保されていくと予想される。ただし、現状ではヒト細胞・組織医薬品等の臨床研究のデータが製造販売承認申請の資料として利用できず、改めてデータを取得し直すケースがまだ多く、細胞・組織加工医薬品等の実用化の上での大きな時間的・経済的な障害として問題となっている。

本プロジェクトで構想されているミニマム・コンセンサス・パッケージ(MCP)とは、細胞・組織加工医薬品等を用いた再生医療・細胞治療を実施する上で不可欠かつ最小限の品質・安全性および有効性評価項目・基準を指す。

大学発の再生医療・細胞治療シーズを速やかにかつ広く社会還元するには、医師法の下で行われるヒト幹細胞臨床研究から薬事法下での製造販売承認までの、制度を超えた、科学的合理的で抛って立ちうる評価項目・基準とそのパッケージ(MCP)が必要である。MCPを研究開発早期から示すことにより、大学等でFirst-in-Manとして開始される臨床研究を迅速に製品化・実用化

することが可能となる。

医師法下のヒト幹細胞臨床研究の中で得られたデータが、薬事法下の製造販売承認審査において少なくとも一定程度受容されるためには、当該データが薬事承認審査の視点から眺めた場合においても相応の科学的合理性を備えている必要がある。薬事承認審査において科学的合理性が要求されるのは、①有効性・安全性を裏付けるのに十分なチェック項目が適切に選択されているか、および②各項目において取得されたデータの質が十分なものかという2つのことを指す。

データの質、内容と言うことに関しては、薬事承認を見据えた場合には、承認申請書の国際共通様式(医薬品ならばCTD; Common Technical Document、医療機器ならばSTED; Summary Technical Documentation)にある評価項目に沿ったものが必要となってくる。特に、品質・非臨床データは臨床研究および治験の双方において、First-in-Man実施の意思決定にあたり、ヒトにおける安全性および有効性を裏付けるものとして重要である。

EUでは、医薬品の1類型として先端医療医薬品(ATMP, advanced therapy medicinal product)というものがあり、これには、遺伝子治療薬、体細胞治療薬、組織工学製品が含まれる。細胞・組織を利用した製品のうち、自己、同種または異種の生きた細胞を含み、その細胞に「実質的加工」(細胞の機能または特性の改変、例えば、培養、活性化、機器・足場との複合化など)を施したもので、一定の工程で、工業的(大規模・反復的)に製造したものであり、か

つその作用の主様式が細胞の生化学的・免疫学的・代謝的機能によるものならば「体細胞治療薬」と呼ばれ、作用の主様式が細胞の物理的・構造的機能によるならば組織工学製品と分類される。しかしながら日本や米国とは違って、いずれにしても、医薬品として規制を受け、販売承認に関しては欧州医薬品庁 (EMA) による中央審査を受ける必要がある。

ATMP に関しては、EMA は販売承認審査のみならず、開発者に対する科学的助言、ATMP 該当性判断、など開発支援を行っているが、中でも特徴的なものとして中小企業を対象とし、品質・非臨床データの科学的評価を行った上で科学性に関する証明書を発行する暫定認証制度がある。この制度は、ベンチャー企業や大学病院等の中小規模の企業・開発者(SME)から大企業への技術移転を促進することを意図して 2008 年 12 月より運用されている。

2009 年 8 月に EMA の欧州医薬品局先端医療委員会 (EMA/CAT) はドラフト版『先端医療製品の暫定認証に要する最低限の品質および非臨床データに関する科学的指針』(EMEA/CAT/486831/2008/corr) を発表した。本指針は、ATMP を開発する中小企業 (SME) が、品質または品質/非臨床試験について EMA の暫定認証書を求める際に、EMA が科学的評価を実施するため必要な、最低限の品質および非臨床試験データセットを述べたものである。このデータセットは、わが国においてヒト幹細胞臨床研究の実施者がデータの科学性を技術移転先に示す際に必要な最低限の品質および非臨床試験データセットと多くの面でオーバーラップしていると考えられる。

そこで本研究では、上記ドラフト EMEA/CAT/486831/2008/corr を中心に、ATMP の品質・非臨床データの科学的な暫定認証制度、ならびに EU の規制当局が考える細胞・組織加工医薬品等の品質・非臨床データのあり方を調査し、わが国で必要とされる MCP のあるべき姿を検討した。

B. 研究方法

出版物・インターネット上にある情報を収集すると同時に、欧州医薬品庁 (EMA) の先端医療委員会 (CAT, Committee for Advanced Therapies) の事務局にインタビューを実施した。

(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、国立医薬品食品衛生研究所の動物実験指針、研究倫理審査委員会規程等にある倫理面の審査・承認が必要とはならなかった。

C. 研究結果

C-1 欧州医薬品局先端医療委員会 (EMA/CAT) ドラフト版『先端医療製品の暫定認証に要する最低限の品質および非臨床データに関する科学的指針』(EMEA/CAT/486831/2008/corr) の主旨

EMEA/CAT/486831/2008/corr は 2009 年 8 月 19 日に公開され、2009 年 10 月 31 日までパブリックコメントが募集された。本ガイドラインは、先端医療製品 (ATMP) を開発する中小企業 (SME) が、規制 (EC) No 1394/2007 の第 18 条に基づき、品質または品質および非臨床試験について EMEA の暫定認証書を求める際、科学的評価のために提出すべき、最低限の品質および非臨床

試験データセットを述べたものである。

暫定認証手続きは、規制（EC）No 1394/2007 中およびその実施細則である規制（EC）No 668/2009 に述べられているように、SME が ATMP を開発するための動機づけとなる。本制度は、対象となる範囲において、提出された品質データ、および可能ならば非臨床データも科学的に評価し、それに基づいて暫定認証を行うものである。

法的な意味合いからすれば、SME の申請者は ATMP の暫定認証を開発のどの段階であっても申請することができる。暫定認証を成功させるためには、申請書提出前に最低限のレベルの製品開発が行われていることが要求される。ATMP の使用目的や初期の製造データや試験データのない、構想段階にある製品（例えば、基盤技術、新規アッセイ法や、セルバンクのみのような中間製品）に対する暫定認証は出来ない。従って、書類には目的とする細胞／開発する最終医療製品と同時に、臨床上的使用目的／適用および投与経路が明記されている必要がある。

ATMP の開発の上で、申請者は漸次、品質データ（モジュール 3）および非臨床データ（モジュール 4）を完成させることが可能になってくるはずである。データは、指令 2001/83/EC の別添 I、すなわちコモン・テクニカル・ドキュメント（EU-CTD）のモジュール 3 およびモジュール 4 に分けて示すこと。暫定認証申請書類の情報の範囲は、当該 ATMP の開発のステージによるものと考えられる。

暫定認証システムは、SME に ATMP を開発する動機づけを与えることになり、販売承認申請とは独立したものではあるが、

将来、同じデータに基づいて臨床試験や販売承認の申請が行われる際には審査を促進させるものとなりうる。

C-2 暫定認証制度の対象

暫定認証制度は ATMP を開発する SME を対象としている。

EMEA/CAT/486831/2008/corr は、品質および非臨床データの暫定認証申請の科学的な内容について述べたものであり、特に、暫定認証申請書類（モジュール 3 および可能な範囲でモジュール 4 に関するもの）のための最低限のデータの内容について定めることを意図したものである。

暫定認証申請書類の情報の範囲は、当該 ATMP の開発のステージによるものと考えられる。

C-3 暫定認証制度の法的根拠

SME への品質および非臨床データの暫定認証を法的根拠については詳説 25 に説明されており、規制（EC）No 1394/2007 の第 18 条に示されている。

この類いのデータを評価し暫定認証を行うことに関する規定は EC の規制（EC）No 668/2009 にあり、特に第 2 条第 1(e)および(f)項には、暫定認証申請に必須の最低限の品質および非臨床データが規定されている。同規制の第 5 条には、ATMP の暫定認証に求められる最低限の品質および非臨床データに関する科学的ガイドラインの整備の任務を EMEA が負うと定められている。

EMEA/CAT/486831/2008/corr は、「先端医療製品を開発する中小企業のための品質および非臨床データの暫定認証についての手続きに関するアドバイス」

(EMEA/CAT/418458/2008)ならびにその他参考文献の項に挙げた文書と併せて読む必要があるとされている。特に、指令 2001/83/EC と指令 2004/23/EC およびその実施細則指令に注意を払うことが求められている。

C-4 科学的データ

C-4-1 通則

すべてのデータは、NTA (Notice to Applicants) の Volume 2B による EU-CTD の対応する見出しに従って提出する必要がある。

品質(Q)データについては、本形式の申請には、少なくとも一般的な情報と、出発原料および原材料、目的とする細胞製品の製造工程、目的とする細胞製品の特性に関するデータ（目的とする細胞製品を十分に説明するために必要なデータに限る）、原薬（原材料となる細胞）の管理、および最終的な医療製品の解説と構成についての情報が含まれている必要がある。

申請者は既にいくらかの非臨床(NC)薬理試験(proof of concept 試験)を実施している可能性がある。そのような研究が品質データを支持するものとなる場合は、そのデータを含め、結果を非臨床の概要の項に要約しても構わない。そのような場合には、非臨床データは参考事項としてのみの扱いとなり、正式な暫定認証の対象とはならない。

非臨床試験データについては、本形式の申請には少なくとも、意図する臨床使用の正当化に資する第一次薬力学（薬効薬理学）データに加え、第一次薬力学（薬効薬理学）データの立証に関連するならば薬物動態学的な体内分布データ、および少なくとも一

つの毒性試験データが含まれている必要がある。

申請者が GLP 準拠の安全性試験を実施している場合には、品質暫定認証(Q 暫定認証)に求められている以上に製品開発および特性解析が進んでいる場合が考えられる。

もしも当該 ATMP の臨床経験がある場合には、臨床で見られた事項について要旨を申請書に入れてもよいとされる。そのデータは暫定認証の対象とはならないが、非臨床で見られた事項のヒトに向けた意味を理解するのに役立つ可能性があると考えられている。

<暫定認証申請のフォローアップ>

製造工程の開発が更に進んだ場合、製品開発は、例えば製造工程の再現性が示されたり、原薬/医療製品の特性解析が実施されたりするなど、一定の改良がなされ、暫定規格が設定された段階に進むことになる。そのような時点においては、Q または Q+NC 暫定認証のフォローアップを提出することができる。

Q または Q+NC 暫定認証済みの製品についてのフォローアップ暫定認証には、一定の追加データ、例えば新しい非臨床試験あるいは改良された品質データが含まれていると期待される。申請者は、追加情報の意義の妥当性と、最初の申請と比較した場合の差の詳細について示す必要がある。

EMEA/CAT/486831/2008/corr は、ATMP の開発、製造、および品質管理、ならびに非臨床および臨床開発の細かい科学的ガイダンスを示すものではない。これらについては別途個別のガイダンスが EMA

からいくつか発出されている。

近い将来、先端医療委員会（CAT）が経験を積むにつれ、ATMPに関するガイドラインの更新の必要性が何度もあるだろうと考えられる。従って本ガイドラインの利用者は、以下の論点が更に具体化されているような新ガイドラインが公表されていないかを、常にチェックすること。

C-4-2 モジュール 2 の内容

SME の申請者は緒言ならびに暫定認証用意提出するデータに関する品質面での概略と非臨床に関する概要（後者は適宜）を示す必要がある。

緒言(セクション 2.2)には、目的とする細胞／開発する医療製品を明瞭に解説し、臨床上的使用目的／適用および想定する投与経路の解説を記載する必要がある。

品質面での概略と非臨床に関する概要は、「申請者への通知（NTA）」 volume 2B に従って構成されている必要がある。

非臨床に関する概要では、暫定認証を受け非臨床データと適切な追加補助データを、進行中の ATMP 開発における位置づけを踏まえつつ示す。指令 2001/83/EC 別添 I に述べられている原則を参照する。ただし、ATMP の開発ステージによってはこれらの原則の一部しか適用できないこともありうる。開発ステージの問題により原則に従うことができない場合には、その点を考察する。

非臨床開発の正当性を考察し、その妥当性を示す。また、非臨床開発の正当性の根拠を、指令 2001/83/EC 別添 I の第 IV 章に詳述されているリスク分析に求めてもよいとされている。

リスクベースアプローチ（指令 2001/83/EC 別添 I による）を用いた予備的な分析の結果は、その方法も含め、モジュール 2 のセクション 2.2 に示す。リスク分析は、当該製品種についての既存の知識とその使用目的をもとに実施する。リスク分析の実践は非常に重要である。その理由は、申請者に非常に初期からの工程を通してイメージし、採るべき手段や製品開発の上で実施すべき試験を予め考えるための助けとなるからである。リスク分析において、申請者は当該 ATMP の開発の次なるステップや実施すべき試験を同定し、その内容を明らかにすることにもなる。

また、申請者は可能であれば、製品と関連する臨床経験をすべてモジュール 2 に要約する。その情報は暫定認証の対象とはならないが、製品開発のステージや製品の使用目的を定めるために有用となると考えられる。

C-4-3 モジュール 3 の内容

本セクションの目的は、細胞利用医療製品（体細胞治療医療製品および組織加工製品）および遺伝子治療医療製品の暫定認証申請のための品質データの内容を詳述することにある。

ATMP によっては、出発原料、原材料および最終製品が非常に近縁であったり、ほとんど同一であったりすることがある。そのような製品については、例えば最終的な医療製品の製造または検査に関する情報を、活性成分に関するセクションに含めることもできる。

付記：

書類要件はすべてのATMPに関して適用される。細胞利用医療製品 (CBMP) のみに適用される要件または遺伝子治療医療製品 (GTMP) にみに適用される要件は本文では明瞭に区別している (GTMP のみに適用される要件はイタリックで表記)。

セクション C-4-3 の中では、CTD のセクション番号を使用し、“CTDx.x.x”と表記する。

CTD 3.1 モジュール 3 の内容の表

CTD 3.2 データ本体

CTD 3.2.S 原薬 (原材料となる細胞)

CTD 3.2.S.1 一般情報

CTD 3.2.S.1.1 名称

原薬 (原材料となる細胞) には名称を付与する。多くの場合は申請者によって賦与された名称となる。

CTD 3.2.S.1.2 構造

原薬 (原材料となる細胞) の物理的および生物学的特性 (由来、表現型、細胞のマーカー等) についての要約であり、生理活性分子 (増殖因子等) や構造成分 (足場、医療機器等) のようなその他の原材料が原薬 (原材料となる細胞) の必須成分である場合には、これらすべてに関する解説も含む。これらその他の原材料を加える目的を説明する。

構造成分 (例えば医療機器、足場、マトリクス等) に関する情報は、CTD のセクション 3.2.R に記載する。

GTMP 関連: 導入する遺伝子の主要な機能

要素を図解する。

CTD 3.2.S.1.3 一般特性

生物学的特性、および適宜、物理化学的特性およびその他の特性のリストを示すこと。可能ならば、生物学的活性 (力価) の解説を含める。

CTD 3.2.S.2 製造

CTD 3.2.S.2.1 製造業者

開発に関わる製造者および拠点すべて (契約先も含む) の名称、住所および責任および、製造と検査に関与する予定の各生産拠点の名称、住所および責任を提示する。

CTD 3.2.S.2.2 製造工程および工程管理の解説

製造工程の概要について、生体液/組織/器官の受入れまたはセルバンクから始まり、各段階における出発原料と中間製品 (例えば中間細胞バッチ) および使用する試薬類を含んだ工程全体のフローチャートを提示する。工程管理が実施されるのであれば、実施される段階と一緒に示す。

GTMP 関連: 細胞/シードのロット・システムの構築を考慮・解説する。

工程は開発の相によって改良されるかもしれないが、工程を定義し、常に定義のまま適用する。

マトリクス/機器/足場または医療機器が製造工程中ないしATMPの必須要素として使用されることがある。そのような製品が原薬 (原材料となる細胞) の加工において使用される、あるいは含まれる場合には、

原薬（原材料となる細胞）のフローチャートに、どのステップでその製品が加えられるのかを示す。医療製品を得るためにそのような製品を原薬（原材料となる細胞）に加える場合には、医療製品製造のセクションを参照する。

製造工程中で加える原材料の解説、および適宜、これらの原材料の除去に関する説明を加える。これらの原材料の工程中での除去の程度の評価までは期待できないかもしれない。しかし、Q+NC 暫定認証を求めのならば、これらの原材料が NC の結果に及ぼす影響について、明らかにしておく必要がある可能性がある。

製造のスケールに関する情報を示す。原薬（原材料となる細胞）のバッチのサイズが定義できない場合は、一定量の原薬（原材料となる細胞）を製造するのに必要な出発原料の量に関する情報を示す。可能であれば、記載された工程で暫定認証申請時に製造されたロット数を示す。

CTD 3.2.S.2.3 製造関連物質の管理

原薬（原材料となる細胞）の製造に使用する物質（例えば、生の原料、出発原料、試薬）をリスト化し、由来、品質およびこれらの物質の管理に関する情報を提示する。指令 2004/23/EC および 2006/17/EC にある提供、採取および検査の具体的要件、および規制 (EC) No 1394/2007 で要求されているトレーサビリティ・システムについては、ATMP の開発の出来るだけ早いうちに考慮しておく。

ヒトまたは動物の組織／細胞に由来して生じる恐れのあるばらつきが製造工程およ

び製品に及ぼす影響について、簡潔な考察を提示する。

細胞に必須な部分を形成する付随関連物質（足場、マトリクス、機器、生物由来材料、生物由来分子、その他の構成成分）がある場合には、その品質管理について申請者は述べる。

CBMP 関連：不純物のリスト（例えば残存ウシ血清、フィーダー細胞、目的とする作用を示さないその他の細胞集団、死細胞）を入れておく。

GTMP 関連：不純物のリスト（例えば残存ウシ血清、パッケージング細胞、残存ホストまたはプラスミド DNA）を入れておく。

リスク分析実施の際には、動物由来の原材料、試薬、出発原料を含む残存不純物の存在について考察すること。本リスク分析はウイルス検出およびウイルス不活化／除去の戦略に追加する。

GTMP 関連：

細胞バンクおよびウイルスシードバンク：マスターセルバンク／マスターウイルスバンクが樹立されることが想定される。

由来、経歴および作製について簡潔な解説を示す。この解説には、細胞バンクおよび／またはウイルスバンクのサイズに関する情報とともに、バンク樹立の過程で使用される生の原料および出発原料すべてについての情報を出す。特性解析および想定される規格を表形式の概要説明にして示す。

i) セルバンクの最低要件：生産細胞の特徴、

細胞数および生存率、純度、無菌性（細菌およびカビ）、マイコプラズマ、外来性ウイルスおよび増殖特性を規格化する。

ii) ウイルスシードバンクの最低要件：特徴、ウイルス濃度、導入核酸中の機能部位の核酸配列およびその発現を確認する。 これらの要件に加えて、遺伝子型／表現型上の性格、生物学的活性、無菌性（細菌およびカビ）、マイコプラズマ、外来性ウイルスおよび増殖可能ウイルス（製品が増殖不能の場合）が存在しないことを示す。

iii) 細菌バンクの最低要件：生存率試験、細菌株の特性解析、遺伝子型／表現型解析、およびプラスミド構造の確認（例えば制限酵素を用いた確認）が要求される。 外来性ウイルスおよび内在性ウイルスの試験を実施する。

CTD 3.2.S.2.4 重要ステップおよび中間産物の管理

製造における重要なステップを特定し、研究する。

CTD 3.2.S.2.5 工程の検証／評価

暫定認証申請の最低要件の適用外

CTD 3.2.S.2.6 製造工程開発

本セクションは暫定認証の対象にはなりにくいと考えられている。ただし、製造作業を最適化するための開発努力がなされているならば、それについて述べる。

CBMP 関連： 取得すべき細胞集団の点から工程の妥当性を示し、また各工程の寄与を説明する。

CTD 3.2.S.3 特性解析：

CTD 3.2.S.3.1 構造その他の特性の説明

特性解析試験は目的とする細胞製品を十分に説明するに足るものである必要がある。特性解析は存在する全ての構成成分を網羅する必要がある。純度については、製品および工程における不純物混入に関する情報（微生物（細菌およびカビ）および外来性ウイルスについての安全性を含む）を提供する目的で試験を実施する。

CBMP 関連： 確認試験には、細胞の特性の確認（最低でも表現型と関連マーカーを述べる）および非細胞成分の特性の確認を含む必要がある。各成分の特性は最終製品での機能に基づいている必要がある。細胞成分の特性解析には生存率が含まれる必要がある。純度の面から見た細胞集団の適格性については、使用目的に沿って述べる。

GTMP 関連： 目的とする遺伝子およびベクターの特性を決定する。増殖不能ウイルスの場合には、増殖可能ウイルスを検出する試験が含まれている必要がある。

これらの特性指標が暫定パラメーターセットとなり、製品開発中において再現性および規格が徐々に改良されることになる。

CTD 3.2.S.3.2 不純物

開発初期の段階にある製品では、製品関連不純物の特性解析ができないことがある。こうした製品関連不純物を特定し解析するプラン、およびその影響について述べる。

CBMP 関連： 少なくとも、望ましくない細

胞種および死細胞の割合に関する情報については明らかにしておく。非細胞成分由来の製品関連不純物（例えば構造成分由来の分解産物）が特定された場合には、その特性と細胞への影響について述べる。生理活性物質またはフィーダー細胞のような製造工程関連不純物について考察する。

CTD 3.2.S.4 原薬（原材料となる細胞）の管理：

CTD 3.2.S.4.1 規格

科学的評価・暫定認証のためには正式な規格は必要ない。ただし、解析において確立される一連の品質特性は、販売承認申請時の規格設定の基盤となることになる。予備的な規格があればできるだけ提出する。

CTD 3.2.S.4.2 分析手法

原薬（原材料となる細胞）の検査に用いる分析方法を述べる。

分析手順の詳細を述べる必要はないが、提出書類には、用いられるアッセイとそれがどのように管理されているかが明瞭に理解できるように、試薬、アッセイコントロール、検査手順を含める。

CTD 3.2.S.4.3 分析手法のバリデーション

少なくとも使用する分析手法の適格性ないし正当性について示す。可能ならばバリデーションのデータを提出する。

CTD 3.2.S.4.4 バッチ分析

現行の工程で製造されたすべての製品に関するデータを、表形式で提出する。

このデータには、バッチ数、バッチサイズ、製造場所、製造日、管理方法、許容水

準、試験結果を適宜、含める。

製造スケールはともかく、3.2.S.2.2 で述べられた装置と方法を用いて製造された 1 バッチからの結果を少なくとも提示する。適宜、過去の製造工程によって得られたデータを提出しても構わない。

CTD 3.2.S.4.5 規格の妥当性評価

予備的な規格がある場合には、その妥当性を簡潔に示す。

CTD 3.2.S.5 標準品または標準物質：

どんなアッセイでも標準品／標準物質が用いられるものについては、その特徴に関するデータを提示する。原薬（製剤原料となる細胞）のバッチの特性解析は、適宜、標準品／標準物質を確立して開始する。自家標準品／標準物質を確立する際、国際標準品がある場合には国際標準品を用いる。

CTD 3.2.S.6 容器施栓系：

原薬（製剤原料となる細胞）に接する包装物に関する情報を提示する。

CTD 3.2.S.7 安定性

原薬（製剤原料となる細胞）が即座に医療製品へと加工されるのではない場合は、最低限、保存条件および保存期間について妥当性を示す。

CTD 3.2.P 製剤

CTD 3.2.P.1 医療製品の解説と組成

最終的な医療製品の組成について定性的および定量的に述べる。

製品の実体の解説、細胞数および生存率を提示する。可能であれば、純度の基準と

生物学的活性／力価も提示する。

GTMP 関連：増殖不能ウイルスを用いた場合で、原薬について増殖可能ウイルス (RCV) の検出試験を実施していない場合には、この段階で実施する。

CTD 3.2.P.2.3 製剤開発

製剤の開発についての短い解説を提示する。なお、新規の剤形ないし添加剤がある場合はその妥当性も含む。申請者は、医療製品の必須部位にマトリクス／足場／機器または医療機器が用いられるならば、適宜その選択の妥当性を提示する必要がある。

CTD 3.2.P.3 製造工程開発

暫定認証申請の最低要件の適用外

CTD 3.2.P.3 製造

CTD 3.2.P.3.1 製造者

開発に関わる製造者および拠点すべて (契約先も含む) の名称、住所および責任および、製造と検査に関与する予定の各生産拠点の名称、住所および責任を提示する。医療製品の製造に寄与する製造者が複数の場合には、それぞれ責任を明確に述べる必要がある。

CTD 3.2.P.3.2 バッチの形式

適宜、バッチのサイズの適切な範囲を示す。

CTD 3.2.P.3.3 製造工程および工程管理の解説

原薬 (製剤原料となる細胞) の保存から最終的な医療製品までの段階的なステップ

のフローチャートを提示する。フローチャートには、各ステップで用いられる要素を明示し、工程管理も含む。また、製造過程の解説も含む。原薬 (製剤原料となる細胞) にマトリクス／足場／機器または医療機器のような要素が付加される場合には、そのステップの実体を説明する。

製品の微生物学的品質の確保のために採用する基準について詳細に説明する。

CTD 3.2.P.3.4 重要ステップおよび中間産物の管理

製造における重要なステップの場合には、その実体の説明および管理戦略を簡潔に要約する。

CTD 3.2.P.3.5 工程のパリテーションおよび／または評価

暫定認証申請の最低要件の適用外

CTD3.2.P.4 添加剤の管理

CTD3.2.P.4.1 規格

適宜、Ph.Eur (EU 加盟国薬局方)、USP (米国薬局方) または JP (日本薬局方) の参照箇所を示す。

CTD3.2.P.4.2 分析手法

3.2.P.4.1 に示された局方に記載がなく参照できない場合には、分析手法を述べる。

CTD3.2.P.4.3 分析手法の検証

暫定認証申請の最低要件の適用外

CTD3.2.P.4.4 規格の妥当性

暫定認証申請の最低要件の適用外

CTD3.2.P.4.5 動物またはヒト組織の添加剤

セクション 3.A.2 参照

CTD3.2.P.4.6 新規添加剤

用いる添加剤の情報を示す。また、可能性に応じて添加剤と細胞／組織との間の相互作用について考察する。

製品の必須部位として用いられる構造成分についての情報は、セクション 3.2.R に記載する。

CTD3.2.P.5 医療製品の管理

CTD3.2.P.5.1 規格

可能ならば、予備的な規格を示す。

CTD3.2.P.5.2 分析手法

予備的な規格に含まれるすべての試験について、その分析手法を適宜述べる。

CTD3.2.P.5.3 分析手法の検証

少なくとも、使用される分析手法の適格性と性能について言及する。可能ならば検証データを提出する。

CTD3.2.P.5.4 バッチ分析

適宜、バッチ数、バッチサイズ、製造場所、製造日、管理方法、許容水準、試験結果をリストにする。

CTD 3.2.P.5.5 不純物の特性

セクション 3.2.S.3.2 に含まれていない更なる不純物が製品中に見られる場合にはそれを特定する。

CTD 3.2.P.5.6 規格の妥当性

予備的な規格が提案されている場合には、簡潔にその妥当性を示す。

CTD 3.2.P.6 標準品または標準物質

標準品／標準物質の特性解析に用いるパラメーターを適宜提出する。セクション 3.2.S.5-標準品または標準物質-を適宜参照する。

CTD 3.2.P.7 容器施栓系

製品に接する容器施栓系に関する情報を提示する。

CTD 3.2.P.8 安定性

医療製品の安定性に重要であるとされているパラメーターがあれば、それらを特定し、表形式に要約する。安定性試験の計画について示す。

CTD 3.2.A その他

CTD 3.2.A.1 施設および設備

施設および設備について簡潔に解説する。

CTD 3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

ヒトまたは動物由来のもので、原薬や医療製品（出発原料、添加剤および試薬）の製造工程で使用されるものすべて、またはその他に製造工程で原薬ないし医療製品と接触するもの、について特定するとともに製造時の用途を述べる。

最低限、予備的なリスク分析を実施する。重要なのは、出発原料、添加剤、および試薬の適切な選択と管理である。

リスク分析を行う際には、外来性感染性物質の試験および製造時のウイルス除去工

程の方策について考察する。

TSE に関連するリスクがある場合には、表形式にして示し、リスク分析を行う際に言及する。

その他の、例えば細菌、マイコプラズマおよびカビといった外来性感染性物質

に関する詳細な情報については、申請書類の適切なセクションに示す。出発原料の適切な入手および採取によって微生物汚染を最小限にするための基準を、リスク分析を行う際に言及する。

CTD 3.2.A.3 添加剤

セクション 3.2.P.4.6 を参照

CTD 3.2.R 各極の要求資料

複合 ATMP 中の医療機器に関する情報は本セクションに記載する。

認証機関が機器の箇所を審査済みの場合には、本セクションに評価結果を記載する。

その他の構成成分、生物材料、足場またはマトリクスに関する情報も本セクションに記載する。

CTD 3.3—参考文献

関連するものがあれば記載してもよい。

C-4-4 モジュール 4 の内容

暫定認証申請で提出される非臨床データは、ATMP の概念確認／原理確認 (proof of concept/principle) に寄与し、ATMP の予備的な安全性評価に利用できるような、適切なものである必要がある。データの程度は開発段階に相関するものと考えられる。

科学的評価・暫定認証に要求される非臨床データの最低限のセットは以下の通り：

1. 概念確認／原理確認 (一次薬力学、薬効薬理)

非臨床薬力学的な「概念確認／原理確認」(*in vitro* 試験を含み、また可能ならば、臨床上の使用目的を反映する適切な *in vivo* 動物モデルにおける試験を少なくとも 1 つ含む)

2. 体内分布 (薬物動態) データ

体内分布 (薬物動態) データは ATMP (例えば加工幹細胞または遺伝子改変細胞) の薬物動態学および安全性を裏付けるためには通常必須である。同時に提出される非臨床データの評価を裏付けるために、適切なデータを記載する。これらのデータは体内分布評価を目的とした独自の試験によるものでもよいし、他の試験、例えば「概念確認」試験または毒性試験の結果を総合することによるものでもよい。体内分布データがない場合にはその妥当性を説明する。

3. 安全性 (毒性試験／安全性薬理試験)

最低 1 つは安全性試験 (毒性試験および／または安全性薬理試験) を提示する。これらの試験は適切な質と信頼性を持ち、適切な関連ガイドラインに従うべきものである。これらが GLP 試験であることは要求されないが、GLP の原則と標準に沿って実施すべきである。ただし、(NC 暫定認証用ではなく実際の) 医療製品の開発については、臨床試験を目的とした非臨床安全性試験は GLP 準拠でなければならない。

科学性の高い場合には、安全性に関する適切なエンドポイントを含む概念確認試験 (例えば病態モデルでの試験) も毒性試験

と見なされ得る。

科学的評価・暫定認証では最終報告のみが受理される。

暫定認証申請に含まれる試験は、適宜CTD モジュール4の見出しに従って示す。

補助データがある場合には、暫定認証のために提出された非臨床試験報告書と補助データとの区別を申請書内で明示する。

D. 考察

ATMP の品質・非臨床データの暫定認証制度は、EU における ATMP の規制の新しい要素である。EMA から発行される暫定認証書は法的な効力をもつものではないが、暫定認証制度自体には、将来同じデータに基づいて提出される臨床試験申請や販売承認申請の審査が効率化される期待が込められている。実際にどの程度の効率化がもたらされるかについては、2008年12月に制度が運用され始めてから間もないこともあり未知数ではある。ただし少なくとも EMEA/CAT/ 486831/ 2008/corr のように品質・非臨床データの科学性を担保するために必要な最低要件に関するガイドラインを整備することによって、EU の中小企業は、この暫定認証制度に更にアクセスしやすくなると予想される。

中小企業が規制当局と開発の早い段階からデータの科学性に関して対話・議論をすることは、ATMP の実用化の早期実現ならびに開発コスト削減のためには重要と考えられる。しかし、この品質・非臨床データ暫定認証制度は、技術移転の促進には役立つとしても、製品の更なる開発の方向に関する科学的妥当性や臨床試験の開始に関する科

学的妥当性を直接示すものではない点、注意を要する。つまり、暫定認証書自体は製品のリスク／ベネフィットの評価を示すものでも、評価を受けた品質・非臨床データが製品の臨床試験開始の妥当性を十分であると証明するものでもない。ただし、中小企業から技術移転を受けた企業（大企業）にとっては、少なくとも暫定認証を通過した品質・非臨床データに関して、科学性を吟味する手間とコスト、および科学性が不十分であると明らかになった場合に改めてデータを取得しなおす手間・コストの心配がなくなると考えられる。

わが国では病院・非営利研究機関でのヒト幹細胞臨床研究における非臨床・臨床データの質と、商品化を目指した細胞・組織加工製品の治験に関連する非臨床・臨床データの質との乖離、あるいは臨床研究トラックから治験トラックへ技術移転した際のデータの取り直しの手間・コストが問題視されている。従って、病院・非営利研究機関におけるヒト幹細胞臨床研究に対し、細胞・組織加工製品の品質・非臨床データの科学性を担保するための最低要件に関するガイドラインを提供し、ヒト幹細胞臨床研究の段階から治験を視野に入れた、科学性を担保したデータの蓄積を促すことは非常に有用であると考えられる。その際には、暫定認証制度自体を設けるかどうかに関わらず、EU の EMEA/CAT/486831/2008/corr が非常に参考となる。またわが国では、EU のように対象を施設規模によって限定するのではなく、わが国特有の臨床研究のトラック全体をスコープにしたガイドラインにすることが重要と考えられる。

E. 結論

2008年12月よりEUでは、中小企業を対象に、ATMPの品質・非臨床データの科学性に関する暫定認証制度の運用が開始され、この制度による技術移転の促進・臨床試験申請/販売承認申請の審査の効率化が期待されている。先ごろ欧州医薬品局先端医療委員会(EMA/CAT)が公表したドラフト版『先端医療製品の暫定認証に要する最低限の品質および非臨床データに関する科学的指針』(EMEA/CAT/486831/2008/corr)は、ATMPの品質・非臨床データの科学性を担保するための最低要件を示したガイドラインであり、EUの中小企業は、この暫定認証制度にアクセスしやすくなると予想される。

わが国では病院・非営利研究機関でのヒト幹細胞臨床研究における非臨床・臨床データの質と、商品化を目指した細胞・組織加工製品の治験に関連する非臨床・臨床データの質との乖離、あるいは臨床研究トラックから治験トラックへ技術移転した際のデータの取り直しの手間・コストが課題となっており、ヒト幹細胞臨床研究において科学性を担保したデータの蓄積を促し、治験へのシームレスな移行を実現するためには、EMEA/CAT/486831/2008/corrのような、試験データ・情報が公的審査で認知されるための技術要件を提示した(かつ対象を中小企業に限定しない)ガイドラインの策定を行うことが有用であると考えられる。

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. 佐藤陽治 ヒト幹細胞からの肝細胞分化誘導とその創薬非臨床試験への応用 実験医学(増刊)2010;28:334-338.
2. Tanabe S, Sato Y, Suzuki K. Characteristics of stem cells based on expression profile of molecular markers. *Res. Adv. in Biochemistry*. 2009;1:8.
3. 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. 鈴木 孝昌, Suresh Thirupathi, 押澤 正, Ramesh Doss, 田邊 思帆里, 佐藤 陽治, 鈴木 和博 細胞・組織加工医薬品の品質評価および標準化に向けたプロテオーム解析技術の利用 日本ヒトプロテオーム機構(JHUPO)第7回大会(平成21年7月27-28日、東京)

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

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	頁
阿久津英憲、 梅澤明弘	第5章 細胞周辺環境 のための培養技術 6. フィーダーレイヤー	田畑泰彦	遺伝子医学 MOOK 別冊 ますます重要になる細胞 周辺環境（細胞ニッチ） の最新科学技術	メディカ ルドゥ	大阪	2009	354- 357
阿久津英憲、 梅澤明弘	第3章 病態解明 1. ES 細胞の病態解明へ の応用	中辻憲夫	幹細胞の分化誘導と応用 -ES 細胞・iPS 細胞・体 性幹細胞研究最前線-	エヌ・ ティー・ エス	東京	2009	413- 423
Tanabe S, Sato Y, Suzuki K.	Characteristics of stem cells based on expression profile of molecular markers.	R.M. Mohan	Research Advances in Biochemistry.	Global Research Network	Kerala, India	2009	1-8
Hayakawa T.	Perspectives on the Regulation of biodrug development.	Mariko Morishita and Kinam Park	BIODRUG DELIVERY SYSTEMS: FUNDAMENTALS, APPLICATIONS, AND CLINICAL DEVELOPMENT,	Informa Health Care USA, Inc.	New York	2009	357- 369
早川堯夫	日本における現状と今 後の展望		第56回薬事エキスパー ト研修会 日米欧におけ るバイオ後続品（後続タ ンパク質性医薬品）の現 状と今後の展望について	じほう	東京	2010	1-18

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	頁	出版年
高田圭、末盛博文	医療応用に適した ES 細胞培養システム	実験医学	28	204-208	2010
Mhendra Rao、(訳) 三浦 巧、阿久津英憲	アメリカにおける細胞治療システムの課題	医学のあ ゆみ	229(9)	679-680	2009

Makino H, Toyoda M, Matsumoto K, Saito H, Nishino K, Fukawatase Y, Machida M, Akutsu H, Uyama T, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Fujino T, Ishikawa Y, Nakamura T, Umezawa A.	Mesenchymal to embryonic incomplete transition of human cells by chimeric OCT4/3 (POU5F1) with physiological co-activator EWS.	Exp Cell Res.	315(16)	2727 -2740	2009
Yamada M, Hamatani T, Akutsu H, Chikazawa N, Kuji N, Yoshimura Y, Umezawa A.	Involvement of a novel preimplantation-specific gene encoding the high mobility group box protein Hmgpi in early embryonic development.	Hum Mol Genet.	19(3)	480-493	2009
Nagata S, Toyoda M, Yamaguchi S, Hirano K, Makino H, Nishino K, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Nakagawa M, Yamanaka S, Akutsu H, Umezawa A, Tada T.	Efficient reprogramming of human and mouse primary extra-embryonic cells to pluripotent stem cells.	Genes Cells.	14(12)	1395 -404	2009
Ichida JK, Blanchard J, Lam K, Son EY, Chung JE, Egli D, Loh KM, Carter AC, Di Giorgio FP, Koszka K, Huangfu D, Akutsu H, Liu DR, Rubin LL, Eggen K.	A small-molecule inhibitor of tgf-Beta signaling replaces sox2 in reprogramming by inducing nanog.	Cell Stem Cell.	5(5)	491-503	2009
Akutsu H, Miura T, Machida M, Birumachi J, Hamada A, Yamada M, Sullivan S, Miyado K, Umezawa A.	Maintenance of pluripotency and self-renewal ability of mouse embryonic stem cells in the absence of tetraspanin CD9.	Differentiation.	78(2-3)	137-42	2009
阿久津英憲、梅澤明弘	ヒト由来フィーダー細胞の確立	再生医療	8(2)	57-62	2009
Kakoi N, Kinoshita M, Kawasaki N, Yamaguchi T, Hayakawa T, Kakehi K.	Capillary electrophoresis analysis of contaminants in heparin sodium for the Japanese pharmacopoeia purity test.	Yakugaku Zasshi.	129(10)	1255 -1264	2009

Yamada K, Watanabe S, Kita S, Kinoshita M, Hayakawa T, Kakehi K.	Determination of Tn antigen released from cultured cancer cells by capillary electrophoresis.	Anal Biochem.	396(1)	161-163	2010
Kinoshita M, Ohta H, Higaki K, Kojima Y, Urashima T, Nakajima K, Suzuki M, Kovacs KM, Lydersen C, Hayakawa T, Kakehi K.	Structural characterization of multibranched oligosaccharides from seal milk by a combination of off-line high-performance liquid chromatography-matrix-assisted laser desorption / ionization-time-of-flight mass spectrometry and sequential exoglycosidase digestion.	Anal Biochem.	388(2)	242-253	2009
Yamada K, Kinoshita M, Hayakawa T, Nakaya S, Kakehi K.	Comparative studies on the structural features of O-glycans between leukemia and epithelial cell lines.	J Proteome Res.	8(2)	521-37	2009
佐藤陽治	ヒト幹細胞からの肝細胞分化誘導とその創薬非臨床試験への応用	実験医学 (増刊)	28	334-338	2010
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	229	893-896	2009
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
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	229	889-892	2009
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	細胞・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
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	細胞・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
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	細胞・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

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	細胞・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
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	細胞・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
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
Sakurai, F., Nakamura, S-I., Akitomo, K., Shibata, H., Terao, K., Kawabata, K., Hayakawa T., Mizuguchi, H.	Adenovirus serotype 35 vector-mediated transduction following direct administration into organs of nonhuman primates.	Gene Ther.	16(2)	397-302	2009
Tashiro K., Kondo A., Kawabata K., Sakurai H., Sakurai F., Yamanishi K., Hayakawa T., Mizuguchi H.	Efficient osteoblast differentiation from mouse bone marrow stromal cells with polylysine-modified adenovirus vectors.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	379	127-132	2009
Tashiro K., Inamura M., Kawabata K., Sakurai F., Yamanishi K., Hayakawa T., Mizuguchi H.	Efficient Adipocyte and Osteoblast Differentiation From Mouse Induced Pluripotent Stem Cells By Adenoviral Transduction.	Stem Cells	27(8)	1802-11	2009
早川堯夫	日本薬局方におけるバイオ医薬品の現状と今後	ヒューマンサイエンス	21(1)	28-32	2010
川西 徹、柘植英哉、早川堯夫、寺尾允男	医薬品の品質確保における日本薬局方の役割と将来展望。	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	41(4)	246-261	2010

1 ES細胞の病態解明への応用

国立成育医療センター研究所 阿久津 英憲

国立成育医療センター研究所 梅澤 明弘

1 はじめに

胚性幹(ES)細胞は着床直前の胚である胚盤胞の内部細胞塊またはエピブラストに由来する多能性幹細胞である。体外培養の特定の培養条件下で持続的に自己複製できる能力を保ちつつ、身体を構成する全ての細胞を生み出す能力を持った極めて希少な細胞である。ES細胞から初期分化の課程は通常子宮内で起こっている初期発生過程を模倣しているとされ¹⁾、着床期以降の初期胚発生メカニズムを解析する極めて重要な細胞である。さらには、ES細胞を用いた遺伝子相同組換え等の遺伝子ターゲティング法が確立され遺伝子機能解析研究が格段に進歩してきた。マウスES細胞樹立と遺伝子ターゲティング法の確立により、2007年のノーベル医学・生理学賞を獲得している²⁾。1998年にはヒトES細胞樹立も報告され³⁾、再生医療への応用ばかりでなく、それまで研究モデル系がなかったヒト初期胚発生・分化メカニズム解析へのアプローチを可能とし生命科学研究へ大いに貢献すると期待されている。今回は、有効な治療法のない疾患への病態解明アプローチとしてヒトES細胞を用いた疾患モデル解析系の概略と今後の可能性をまとめてみる。

2 病態解明に向けた新たな疾患モデル解析系の必要性

2.1 難治性疾患研究環境の問題点

医学の発展と医療技術の進歩が著しいにもかかわらず、今日なお、有効な治療法がない疾患が多く存在し、病状も慢性的な経過を辿ることから患者自身の苦しみに加え、医療経済的およ

び社会福祉的にも大きな課題となっている。これら疾患のなかで特定の細胞機能低下・不全に関係づけられるような心筋梗塞、糖尿病、脳梗塞、造血系疾患、神経変性疾患、視力低下、脊髄損傷、骨関節疾患、腎不全等は、細胞が本来の機能を失っているか、細胞そのものの損出であり生体内では置き換えられたり、新たに細胞が生み出されたりできない状況にある。

多くの変性疾患は、症状が出て診断されるときには、すでに細胞は変性していて機能を取り戻すことはできず、進行を抑える対症療法が主流となるが完全に病状の進行を止めることはできない。加えて、これら疾患のメカニズムと病因を探るためのよりよい解析系が存在しないことが研究遂行上の重大なリミッティング・ファクターとなっている。ヒト遺伝性疾患の研究に使用される細胞株は患者生検組織から得られる初代細胞培養による。このアプローチだと得られる組織は限定した部位からごくわずかなサンプル量が採取され、頻回に得られるようなものではなく、パーキンソン病のように疾患によってはサンプル組織を得ることが極めて不可能な場合も多い。たとえ組織が得られたとしても、ヒトパピローマウイルスガン遺伝子 E6 や E7、テロメラーゼ逆転写酵素遺伝子等を導入し寿命延長操作をしない限り体細胞では細胞寿命があり体外培養に限界がある。さらには、このような生検細胞では病気の自然史の限定したポイントでしか研究対象にできず、疾病の成立過程を追うことができない。

2.2 ES 細胞による疾患モデルの有用性

疾患モデルの解析系は、大きく分けて実験動物を扱う系と細胞培養による系の2つに分けられる(図1)。実験動物モデル系、特にマウスはゲノム解析や遺伝子改変操作技術も格段に進歩しており、ゲノム情報、遺伝子発現からマイクロRNA、タンパク質に至るあらゆる生命科学情報のデータベースが構築され一般にも公開されている。一方で、実験動物モデルでは埋めることのできない生物学的相異性がヒトとの間に確実に存在する。その欠点を補ううえでも、ヒト組織を用いた体外解析系は重要であり、その基盤となる細胞培養系は生命科学のなかで非常に重要な役割を果たしてきている。細胞培養特にヒト組織由来の初代細胞培養は生体内での生理的、生化学的機能の解明や疾患機序解明のため基礎医学研究の根幹をなしてきた。ES細胞はそのユニークな性質を背景に培養ディッシュ内で疾患を再現できる⁴⁾。疾患モデルES細胞はその疾患を引き起こす原因をゲノムに持っており、正常ES細胞と比較して分化動態を詳細に検討することで疾患発症機序を解明し、そのシステム自体が新たな治療薬開発や治療・検査法開発に応用することが期待されている(図2)。

ES細胞を使用することの利点は、全ての細胞になり得る多分化能性を持ち、無限に増殖維持できる正常染色体核型を持つ細胞株であることが背景にある。胚発生原腸形成期間で最も重要なイベントの一つは三胚葉(外胚葉、中胚葉、内胚葉)の成立である。

さらに、ES細胞からの *in vivo* および *in vitro* での分化は初期発生・分化過程を模倣してい