

いる。従って、出願人が最も権利化を望む範囲は、これら4因子又は3因子を用いた体細胞の初期化方法、及び当該初期化方法により得られる多能性を取得した細胞であると考えられる。

国際予備調査報告では、クレーム1～14（体細胞を初期化する方法）、15～24（多能性細胞）について新規性及び進歩性を認めているが、実施可能要件・サポート要件は満たさないと判断されている。しかしながら、少なくとも実施例の範囲（特定の4因子又は3因子の導入による初期化方法）であれば権利成立の可能性があると判断される。

一方、クレーム 25～27（初期化因子の同定方法）については、本願実施例で使用されるベクターが公知であることを理由に進歩性が否定されている。

対応特許の審査状況：

[日本]

未公開

[米国]

(1) US2008233610

2008年3月21日出願

PCT 出願と同じ優先権を主張。

書誌事項に関する Office Action のみ発行されているが、実体審査の結果はまだ出ていない。

(2) US2009081784

2008年2月1日出願

2009年11月10日特許公報発行（US7615374 (B2)）

PCT 出願の優先権のうち2つの優先権を主張。

間葉系細胞の樹立に関するものであり、iPS 細胞の樹立に関する特許ではない。

成立クレーム概要：

1. A method of generating a clonal population of primate mesenchymal stem cells (MSCs), the method comprising the steps of: culturing a heterogeneous, single-cell suspension of primate cells that contains mesenchymal progenitors in a serum-free, semi-solid medium containing between about 5 and about 100 ng/ml bFGF until independent colonies form; and culturing one of the independent colonies in a serum-free, liquid medium containing between about 5 and about 100 ng/ml bFGF to obtain an substantially pure clonal population of MSCs.

[欧州]

EP2137296A2

2009年10月2日 国内移行 (出願番号: 08744218.2)

2009年11月27日 審査請求

2009年11月27日 手続補正書提出 (内容未公開)

[その他の対応外国出願]

AU2008231020 2008年10月2日公開

KR2009126303 2009年12月8日公開

CA2684242 2008年10月2日公開

コメント:

- (1) 本願発明は、具体的には、山中4因子とは異なる4因子「Oct4, Klf4, Nanog, Lin28」の導入により多能性幹細胞を得る技術に関する。一方で、明細書中に Lin28 は必須でないとして「Oct4, Sox2, Nanog」による実施例を複数示している。従って、“3因子「Oct4, Sox2, Nanog」を用いた iPS 細胞の製造方法”の範囲で権利が成立する可能性がある。但し、このような特許が成立したとしても、後続の改良法（例えば因子の組み合わせを変える等）により、本願を回避することは容易であると考えられる。
- (2) また、一例のみではあるが、実施例4に2因子「Oct4, Sox2」を用いる製造法について開示されている。この2因子を用いて多能性幹細胞を得る方法が権利化可能である場合は、初期化の対象となる細胞が間葉系様細胞に限定される可能性が高い。
- (3) 本願の4因子「Oct4, Klf4, Nanog, Lin28」の組合せを裏付ける記載及び実験データ（本願明細書[00076], Fig7B）は、本願の最先の優先権主張の基礎となっている出願（US60/919,687）に記載されていないため、本願発明の特徴と考えられる4因子による初期化を具体的に示す実験データについて最先の優先日（2007年3月23日）の利益が得られない可能性がある。

本願発明に対応する論文発表:

Science. 2007 Dec 21;318(5858):1917-20. 2007.11.20 電子公開

※京大山中教授による論文公開日と同日 (Cell, Vol. 131, no. 5, pg.861-872)。

## 2-3 Jaenisch

公開番号: WO2008/124133

公開日: 2008年10月16日

出願番号: PCT/US2008/004516

出願日: 2008年4月7日

発明の名称: REPROGRAMMING OF SOMATIC CELLS

出願人： WHITEHEAD INSTITUTE FOR BIOMEDICAL RESEARCH

発明者： JAENISCH, Rudolph (US);  
HANNA, Jacob (US);  
WERNIG, Marius (US);  
LENGNER, Christopher, J. (US);  
MEISSNER, Alexander (US);  
BRAMBRINK, Oliver, Tobias (US);  
WELSTEAD, G., Grant (US);  
FOREMAN, Ruth (US)

優先権： US60/922,121 2007年4月7日出願  
US60/959,341 2007年7月12日出願  
US61/036,065 2008年3月12日出願

要約：

本願は、1以上の体細胞（すなわち、一部が分化した、あるいは全部または最終的に分化した体細胞）を、より分化されていない状態、例えば多能性（pluripotent or multipotent）状態に初期化する方法に関して開示している。さらに本願発明の実施態様は、本願発明の方法によって得られた初期化体細胞、当該細胞の使用、ならびに体細胞の初期化に有用な物質の同定方法に関するものである。

公開時の主要なクレーム：

国際調査報告では、本願クレームは以下のように分類されている（独立項のみ表示）。

Group I：DNAメチル化/脱メチル化に基づく下記の発明（クレーム1-30,77）

- クレーム1 初期化因子の同定方法
- クレーム21 初期化体細胞の同定方法
- クレーム77 初期化因子の同定方法

Group II：選択マーカーによらないiPS細胞の樹立に関する下記の発明

（クレーム31-39,44-47,78-102,106-112,165-174）

- クレーム31 初期化体細胞の同定方法
- クレーム44 初期化体細胞集団
- クレーム78 細胞の形態に基づいて初期化体細胞を得る方法
- クレーム92 初期化体細胞の同定方法
- クレーム95 初期化因子によって初期化された体細胞の同定方法
- クレーム97 初期化体細胞の同定方法
- クレーム100 初期化体細胞集団
- クレーム106 細胞形態に基づいて初期化体細胞を得る方法

- クレーム 107 遺伝的に修飾されていない体細胞から単離された初期化体細胞
  - クレーム 109 遺伝的に修飾されていない体細胞から単離された初期化体細胞
  - クレーム 165 多能性細胞
  - クレーム 166 多能性細胞
  - クレーム 167 多能性細胞
  - クレーム 168 多能性細胞
  - クレーム 169 体細胞から多能性細胞を製造する方法
  - クレーム 170 多能性細胞
  - クレーム 171 多能性細胞
  - クレーム 172 分化免疫細胞の初期化方法
  - クレーム 174 免疫細胞を初期化して得られた多能性細胞
- Group III : 選択マーカーや外因性初期化因子による iPS 細胞の樹立に関する下記の発明  
(クレーム 40~43, 48~50, 103~105, 113~164, 175)
- クレーム 40 初期化体細胞の同定方法
  - クレーム 48 初期化体細胞の産生方法
  - クレーム 103 初期化体細胞を得る方法
  - クレーム 113 分化体細胞の初期化方法
  - クレーム 114 分化体細胞の初期化方法
  - クレーム 115 初期化された分化体細胞の選択方法
  - クレーム 175 初期化因子の同定方法
- Group IV : X 染色体の再活性化に基づく下記の発明 (クレーム 51~76)
- クレーム 51 初期化因子の同定方法
  - クレーム 62 初期化体細胞の同定方法
  - クレーム 69 初期化体細胞の同定方法

権利範囲の解説 :

- (1) 国際調査機関の見解書は、本願は発明の単一性が欠如しており、上述のとおり Group I~IV に分類される4つの発明が包含されていると指摘している。今回予備審査の対象とされた発明は、Group I (クレーム1~30及び77) である。クレーム1~3、12~14、18~25、29、30、77の新規性が否定されており、クレーム1~30及び77の進歩性が否定されている。

新規性否定の根拠として、Takahashi et al., Cell, 126, 2006, 663-676 (山中マウス iPS論文) が挙げられている。

また、US2007/0032477A1の細胞の初期化においてDNAメチルトランスフェラーゼを阻害する物質を投与する旨の記載、Chen et al., (Molecular and cellular biology, Aug 2003, 23(16):5594-5605) の活性型Dnmt3タンパク質の発現によりlate-passage

mutant細胞による奇形腫の形成能を低下させる旨の記載、Savarese et al. (Molecular and cellular biology, Oct 2006, 26(19):7167-7177) の初期化細胞が2つの活性型X染色体を有する旨の記載と、前記Takahashi et al.を組み合わせれば、本願クレーム1~33及び77に記載の発明は想到容易であると指摘している。

- 。
- (2) 本願発明において使用されている初期化因子は山中4因子と同一であり、Group II及びIIIに分類される発明についても、単なるメカニズムの解明にすぎないとして特許を受けられない可能性がある。
- (3) Group IVに分類されるX染色体の再活性化に基づくiPS細胞の同定（選択）については具体的な実施例の開示がない。従って、サポート要件、実施可能要件違反を指摘される可能性が高く、明細書の開示を考慮しても、このような拒絶理由を解消することは困難であると考えられることからX染色体の再活性化に基づく発明について権利化の可能性は極めて低いものと判断される
- さらに、国内段階においても発明の単一性違反が指摘される可能性が高い。

対応特許の審査状況：

[日本] 未公開（国内移行期限：2009年10月7日）

[米国] 未公開（国内移行期限：2009年10月7日）

[欧州] EP2145000 審査中

2009年10月9日付でクレームを補正

単離精製された多能性哺乳類細胞集団（クレーム1；国際段階のクレーム100に対応すると考えられるが、外因性の多能性遺伝子又は選択マーカーを発現しないことがより明確に規定されている。）、初期化細胞の調製方法（クレーム3）、分化体細胞を初期化する方法（クレーム9）、体細胞を初期化する物質の同定方法（クレーム15）に補正。

※X染色体の再活性化に関するクレームは削除されている。

[その他の対応外国出願]

CA2683056 (A1) 2008年10月16日公開

AU2008236629 (A1) 2008年10月16日公開

コメント：

- (1) 本願発明（初期化因子の同定方法、初期化細胞の同定/選択方法等）については、先出願である山中特許出願や Thomson 特許出願に具体的な開示がないものも多い。しかし、本願の優先日が山中マウス論文公開後であることから、これら初期化細胞の同定/選択方法等は、進歩性が否定される可能性が高いと考えられ、また、本願において細胞の初期

化に山中 4 因子が使用されていることから、単なるメカニズムの解明にすぎないとして特許性が否定される可能性がある。

一方で、本願実施例において、終末分化した細胞（B 細胞）を初期化して iPS 細胞を得ることが可能であることが示されており、この点は従来技術とは異なる新たな知見として本願特許性を主張する根拠になり得ると考えられる。

- (2) 本願クレームには X 染色体の再活性化によって iPS 細胞を選択する方法が記載され、発明の詳細な説明の欄にも記載がある。しかしながら、実施例にはこのようなクレームに対応するものがなく、実施可能要件及びサポート要件を充足していないことを指摘される可能性が高い。また、本願実施例はヒト iPS 細胞の樹立について記載がなく、マウスに限定したクレームしかサポート要件を満たしていないと判断される可能性がある。
- (3) 本願が特許になり権利行使をする際、本願発明の方法によって iPS 細胞の選択が行われていることを立証することは困難が予測される。

本願発明に対応する論文発表：

Cell Stem Cell. 2007 Jun 7;1(1):55-70	2007 年 6 月 1 日電子公開
Nature. 2007 Jul 19;448(7151):318-24	2007 年 6 月 6 日電子公開
Nat Biotechnol. 2007 Oct;25(10):1177-81	2007 年 8 月 27 日電子公開
Cell. 2008 Apr 18;133(2):250-64	2008 年 4 月 18 日公開

#### 1-4 Hochedlinger

公開番号：WO2008/151058

公開日：2008 年 12 月 11 日

出願番号：PCT/US2008/065384

出願日：2008 年 5 月 30 日

発明の名称：METHODS OF GENERATING PLURIPOTENT CELLS FROM SOMATIC CELLS

出願人：THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION

発明者：HOCHEDLINGER Konrad [US];

MAHERALI Nimet [US]

優先権：US60/932,267 2007 年 5 月 30 日出願

要約：

発生初期化（developmental reprogramming）の段階でマウス及びヒト多能性幹細胞を選択する方法が開示されている。ここに記載される方法は、誘導多能性幹細胞、すなわち遺伝子的な選択を必要とせずに分化細胞から樹立又は誘導される多能性幹細胞の選択に関

するものである。ここには、1)コロニーの形態、又は2)雌性細胞における X 染色体の再活性化に基づく初期化細胞の選択に関する具体的な実施態様が記載されている。

公開時の主要なクレーム：

本願は、主に、細胞の形態に基づいて iPS 細胞を選択する方法（クレーム 1～12）と、X 染色体の再活性化に基づいて iPS 細胞を選択する方法（クレーム 13～28）をクレームしている。

より具体的には、iPS 細胞の選択方法であって、(a)RT-PCR で Nanog mRNA を発現していない分化初代培養細胞を多能性の表現型にリプログラムし、(b)リプログラミングの後、選択薬剤なしに前記リプログラムした細胞を培養し、(c)顕微鏡的に前記細胞を観察して、滑らかで丸い形の細胞を選択し、(d)幹細胞マーカーの発現をテストすることからなる方法をクレームしている。

さらに、雌性由来細胞の不活性の野生型 X 遺伝子が活性化していることから iPS 細胞を選択する方法がクレームされている。

権利範囲の解説：

国際調査機関の見解書より、クレーム 1～12 に相当する発明（細胞の形態に基づく選択方法）について、iPS 細胞以外にも同様の形態を示す細胞は従来から知られており、そのような特徴に基づくのみでは当業者が実施できるとは考えられないと指摘されている。従って、クレームに記載の形態が iPS 細胞に特有のものあることを合理的に説明できない限り、実施可能要件を満たすことは難しい。

また、現時点での新規性は認められているが、国内移行後の審査過程において先行技術文献に同様の形態の開示があれば、権利化は困難であると思われる。少なくとも山中基本特許、Thomson特許出願、Jaenisch特許出願により、先願の明細書に記載された発明であるとして特許成立の可能性は非常に低いと判断される。

なお、X 染色体の再活性化に基づく選択方法については、調査報告及び見解書が作成されていない。この発明は、Jaenisch 特許出願に記載された発明として拒絶される可能性が高い。

対応特許の審査状況：

[日本] 未公開	(国内移行期限：209 年 11 月 30 日)
[米国] 未公開	(国内移行期限：2009 年 11 月 30 日)
[欧州] 未公開	(国内移行期限：2009 年 12 月 30 日)
[その他の対応外国出願]	未公開

コメント：

- (1) 薬剤による選択なしに iPS 細胞を細胞の形態で選択することは、先願の山中基本特許、Thomson 特許出願、Jaenisch 特許出願に記載されている。従って、本願の細胞の形態に基づく選択方法は、先願の明細書に記載された発明であるとして特許成立の可能性は非常に低い。

また、本願の不活性型 X 染色体の再活性化による iPS 細胞の選択方法は、先願の Jaenisch 特許出願のクレームに記載された発明であるとして、特許性は否定される可能性がある。しかし、Jaenisch 特許出願では X 染色体の再活性化に基づく iPS 細胞の選択について具体的な実施例が示されていないため、先行技術となり得ない可能性もある。よって、本願発明を X 染色体の再活性化に基づく iPS 細胞の選択方法にまで減縮すれば権利化の余地もあると考えられる。

国際調査機関は、本出願は 2 つの発明を含むと判断し、調査報告及び見解書は第一発明（クレーム 1～12 に相当：細胞の形態に基づく誘導多能性幹細胞の選択方法）についてのみ作成している。そのなかで本願クレーム 1～12 に係る発明は、新規性、進歩性及び産業上の利用可能性があると結論づけられている。但し、国際調査機関は、山中基本特許、Thomson 特許出願、Jaenisch 特許出願との先後願は考慮していないことに留意する必要がある。

本願発明に対応する論文発表：

Cell Stem Cell. 2007 Jun 7;1(1):55-70. 2007 年 6 月 1 日電子公開

以上

1 - 5

公開番号：WO2009/006930

公開日：2009 年 1 月 15 日

出願番号：PCT/EP2007/010019

出願日：2007 年 11 月 20 日

出願人：IPIERIAN, INC.

※ 2009 年 1 月 15 日付で BAYER SCHERING PHARMA AKTIEGESELLSCHAFT から IZUMI BIO, INC. に変更

※ 2009 年 9 月 23 日付で IZUMI BIO, INC. から IPIERIAN, INC. に変更。

発明者：SAKURADA, Kazuhiro; (JP).

ISHIKAWA, Tetsuya; (JP).

MASAKI, Hideki; (JP).

TAKAHASHI, Shunichi; (JP).

優先権：JP2007-159382 (2007 年 6 月 15 日出願)



要約：

移植細胞の免疫拒絶を回避できる患者自身のゲノムからなるヒトの ES 細胞と近似した性質を有するヒト多能性幹細胞を、出生後のヒト組織に由来する細胞から樹立することにある。様々な出生後のヒト組織に存在する Tert、Nanog、Oct3/4 及び Sox2 の各遺伝子が後成的な不活性化を受けていない未分化な幹細胞に Oct3/4、Sox2、及び Klf4 の 3 つの遺伝子あるいは Oct3/4、Sox2、及び Klf4 の 3 つの遺伝子及び c-Myc 遺伝子又はヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害剤を導入することでヒト多能性幹細胞を誘導できる事を見出した。

公開時の主要なクレーム：

本願は、出生後のヒト組織に存在する未分化細胞から誘導された多能性幹細胞（クレーム1~25, 36）、ならびに当該多能性幹細胞を誘導する方法（クレーム26~35）をクレームしている。本願発明の特徴部分は、未分化な細胞から多能性幹細胞を誘導する点、c-Mycを除く3遺伝子導入により誘導する点、及び同3遺伝子導入とHDAC阻害剤を組み合わせる点にあると考えられる。

権利範囲の解説：

以下の解説は、WO2009/006997（1-6参照）とほぼ同様である。

本願発明の特徴部分は、ヒトの未分化な細胞から多能性幹細胞を誘導する点、c-Mycを除く3遺伝子導入により誘導する点、及び同3遺伝子導入とHDAC阻害剤を組み合わせる点にあると考えられる。

本願で得られる多能性幹細胞そのものについては、ES細胞や山中基本特許に開示されるiPS細胞との相違点を合理的な証拠を示して説明できなければ、権利化は不可能である。

見解書では、本願クレーム26に記載されるヒト未分化細胞を用いたiPS細胞の誘導方法に関し、Oct3/4、Sox2、c-Myc、Klf4を強制発現して多能性幹細胞を誘導する方法は、山中マウスiPS論文等により従来公知であり、進歩性を認めないとされている。

3遺伝子導入に関しては、マウスでしか実施例がないことから、ヒトまで含んだ成立は困難が予測される。一方、HDAC阻害剤との併用については特許取得の可能性が高い。

本願クレームは、WO2009/006997 及び WO2009/007852 にも存在するダブルパテントの関係にあり、いずれかの出願でのみ権利化可能であるクレームを含む。

対応特許の審査状況：

[日本]

未公開（国内移行期限：2010年1月15日）

[米国]

US20090304646A1 (2009年12月10日公開)

[欧州]

未公開 (国内移行期限: 2010年1月15日)

[その他の関連出願]

英国 GB2450603

英国では、欧州出願とは別に英国にも出願されており、2010年2月に下記クレームで成立している。生物種はヒトに限定しているが、3因子の遺伝子導入でのiPS細胞の作成法をクレームしています。山中基本特許が先に出願されていますが、英国にはまだ、移行されていませんので、それを考慮されずに審査されたと考えられます。しかし、先後願であること、特許の範囲は重なりますが、同一でないことなどから、この出願が無効となるかどうかは、現在のところ判断できない。

1. an undifferentiated stem cell which exists in the tissue after human birth which can induce the human pluripotent stem cell which has a pluripotency to long-term self replication ability and an ectoderm, a mesoderm, and an entoderm within a test tube by carrying out the forced expression of each three genes, Oct3/4, Sox2, and Kruppel-like factor (Klf)4
2. a method of inducing human pluripotent stem cell comprises: after carrying out the primary culture of the undifferentiated stem cell which exists in the tissue after human birth not having received Tert, Nanog, Oct3/4, and inactivation with each epigenetic gene of Sox2 or carrying out a second subculture or after carrying out a fourth subculture from a third subculture by 0-5% of low concentration blood serum, the forced expression of each three genes, Oct3/4, Sox2, and Klf4, is carried out.

コメント:

本願は、WO2009/006997 とほぼ同一の内容であり、出願人の意図は不明である。

本願クレーム中、ヒトの未分化な細胞から多能性幹細胞を誘導する方法、c-Mycを除く3遺伝子導入により誘導する方法、同3遺伝子導入とHDAC阻害剤を組み合わせる方法、及びこれらの方法により得られた細胞等に関する多くのクレームは、WO2009/006997 (1-6参照) 及びWO2009/007852 (1-7参照) のクレームとダブルパテントの関係にあり、各国の制度により異なるが、概ねいずれかの出願でのみ権利化可能である。

以下の内容は、WO2009/006997 (1-6参照) と同一、WO2009/007852 (1-7参照) とほぼ同様である。

- (1) 本願発明の特徴部分は、『ヒトの未分化な細胞』に多能性遺伝子を導入して多能性幹細胞を誘導する点にあると考えられる。しかし、本出願前に公開された山中マウス論文ではマウス繊維芽細胞に山中4因子を導入してiPS細胞を誘導することが記載されている。従って、特許の成立のためには、山中マウス論文に対し進歩性を示す必要がある。

また、先願の山中基本特許にはヒト細胞も含んで記載されており、ダブルパテントになることから、特許成立のためには、山中基本特許に対しても進歩性を示す必要がある。

iPS 細胞が分化の逆戻りをしているとの認識に基づき研究が進められてきた経緯に照らせば、未分化細胞の方が分化細胞に比べて多能性を獲得しやすいということが当該技術分野において一般的に知られていたと考えられ、そうでないことを出願人が証明できない限り、本クレームの権利化は困難であると考えられる。

- (2) もしくは、未分化細胞を使用することによって飛躍的に多能性幹細胞の樹立効率が向上する等の格別顕著な効果を主張できれば、権利化の余地はあると考える。但し、このような場合には、実際に証明した未分化細胞に限定される可能性が高く、権利範囲をかなり減縮する必要があると思われる。
- (3) Oct3/4, Sox2, Klf4 の 3 遺伝子導入による多能性幹細胞の誘導法(クレーム 26 : 3 遺伝子導入法)の成立性は、種々の解釈がありうる。
  - (3-1)まず、先願である山中基本特許には、上記 3 遺伝子のみで iPS 細胞は樹立されなかった旨の記載があることから、上記 3 遺伝子導入法は開示されていないと判断される(山中基本特許は 3 遺伝子導入法に関する 29 条の 2 の先願の地位はない)。一方、本願は、マウスの山中論文の公開後の出願であるが、論文中に 3 遺伝子導入法の記載はなく、新規性がある。
  - (3-2)ただし、4 因子のうち 1 因子を除いて実施できる条件を検討する動機があるため、進歩性が認められるかどうかは微妙である。
  - (3-3)さらに、本願における 3 遺伝子導入法に関する実施例は、ヒト 3 遺伝子をマウス細胞に導入して LIF 添加培地で培養しており、マウス iPS 細胞を樹立した Example 13 のみである。ここで、LIF は、ヒト ES 細胞の培養に用いられる FGF-2 に対応する。先願である山中基本特許の分割出願である特願 2009-56747 の審査経過に照らして判断すると、本願発明の裏付けがあるのは、「3 遺伝子導入+LIF によるマウス多能性幹細胞の誘導法」であると解釈され、上記範囲でのみ権利が成立する、との判断が可能であるが、実際には解釈の分かれるところである。
  - (3-4)本願クレーム 30 における 3 遺伝子+FGF-2 は先願の山中基本特許の権利と同一であり、権利化不能とみられる。
- (4) 一方、3 遺伝子+HDAC 処理による多能性幹細胞の誘導法(クレーム 28)については、本願以前の iPS 関連の特許出願には記載されていないため、権利化の余地はあると考えられる。但し、これについてはヒト細胞を用いた実施例がなく、ヒトを含めた特許の成立は微妙である。c-Myc なしでも効率は低い iPS 細胞の樹立自体は可能なので、実用化の段階では使われない可能性が高いと考えられる。
- (5) ROCK 阻害剤を併用する方法(クレーム 35)は、出願前に公開された笹井らの報告(Nat Biotechnol. 2007 Jun;25(6):681-6)があり、実施例もないため、サポート要件を満たしていないと判断されるか、サポート要件を満たす場合は進歩性がないと判断される可能性

が高い。

前述のように、基本的には多能性幹細胞の誘導方法（クレーム 26～35）についてのみ権利化の可能性がある、細胞（クレーム 1～25, 36）については従来の多能性幹細胞との相違を明らかにしない限り権利化は不可能であると考えられる。

本願発明に対応する論文発表：

Stem Cell Research Volume 1, Issue 2, 105-115      2008 年 1 月 31 日電子公開

以上

Guidance for Industry Somatic Cell Therapy for  
Cardiac Disease の翻訳

株式会社 Medical Patent Research

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

# 企業向けガイダンス

## 心疾患のための体細胞治療

本ガイダンス案の追加コピーは以下より入手可能である：

食品医薬品局

生物学的製剤評価研究センター

コミュニケーション・アウトリーチ・開発室 (HFM-40)

1401 Rockville Pike, Suite 200N,

Rockville, MD 20852-1448

Phone: 800-835-4709 又は 301-827-1800

E-mail: [octma@fda.hhs.gov](mailto:octma@fda.hhs.gov)

Internet: <http://www.fda.gov/cher/guidelines.htm>

又は

食品医薬品局

医療機器・放射線保健センター

小規模製造業者・国際担当・消費者支援部門

(Division of Small Manufacturers, International, and Consumer Assistance) (HFZ-220)

1350 Piccard Drive, Rockville, MD 20850

Phone: 800-638-2041

Fax: 240-276-3151

Email: [dsmica@fda.hhs.gov](mailto:dsmica@fda.hhs.gov)

Internet: <http://www.fda.gov/cdrh/guidance.html>

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

目次

I.	緒言	1
II.	背景	1
III.	製品説明及び製造情報	2
IV.	前臨床データ及び試験	3
A.	心修復のための細胞治療用製品における前臨床試験	3
B.	モデルの選択及びデータ報告	5
1.	<i>in vitro</i> データの利用	5
2.	小動物モデル	5
3.	大動物モデル	6
4.	試験期間	6
5.	INDにおいて提出されるべき動物実験報告	6
C.	データの利用	7
V.	デリバリーシステムの評価試験	7
A.	規制上配慮すべき点	8
1.	マスターファイル	8
2.	同一性	8
3.	先行情報	8
4.	リスク解析	8
B.	デリバリーシステムの前臨床試験	9
1.	試験条件	9
2.	データ報告	9
3.	<i>in vitro</i> 試験	9
4.	デリバリーシステムと患者との生体適合性	10
5.	デリバリーシステムと製品との生体適合性	10
6.	前臨床 <i>in vivo</i> 試験	10
7.	滅菌	11
8.	有効期限	11
C.	カテーテルの表示	11
VI.	臨床試験デザイン	11
A.	被験者集団	12
1.	治療抵抗性狭心症／虚血	12
2.	急性虚血／梗塞	13
3.	心不全	13
4.	一般要件	13
B.	製品の投与	14
C.	安全性監視	14
1.	心筋酵素	14
2.	不整脈及び伝導異常	14

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

3.	心筋穿孔／心嚢液貯留 .....	15
4.	特有のモニタリング要件 .....	15
5.	中止規則 .....	15
6.	経過観察期間 .....	16
<b>D.</b>	<b>試験評価項目 .....</b>	<b>16</b>
1.	治療抵抗性狭心症／虚血 .....	16
2.	急性虚血／梗塞 .....	16
3.	心不全 .....	17
4.	特有の評価項目に関する配慮 .....	17
<b>E.</b>	<b>対象群の選択 .....</b>	<b>18</b>
1.	外科的投与における対照群 .....	18
2.	経皮的投与における対照群 .....	18
<b>F.</b>	<b>長期経過観察が関わる試験におけるインフォームドコンセント .....</b>	<b>19</b>
<b>G.</b>	<b>統計的考察 .....</b>	<b>20</b>
<b>VII.</b>	<b>参考文献 .....</b>	<b>21</b>
添付：	デリバリー装置の <i>in vitro</i> 試験 .....	22



法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

## 企業向けガイダンス

### 心疾患のための体細胞治療

本ガイダンス案は草案であるが、完成時には本問題に対する食品医薬品局（FDA）の現在の見解を示すものである。いかなる者に対しても、いずれかの権利を約束する、又は、付与するものではなく、FDA 又は国民に制約を及ぼすものでもない。適用法規の要件を満たせば、他の方法を試みることも可能である。他の方法に関して協議を希望する場合、FDA の担当職員に問い合わせること。FDA の担当職員が不明な場合には、本ガイダンス表紙に掲載の該当する電話番号に問い合わせること。

#### I. 緒言

本ガイダンスは、心疾患治療のための細胞療法開発を行う治験依頼者に対し、前臨床<sup>1</sup>及び臨床試験のデザイン、並びに心臓細胞療法の新薬臨床試験開始届（IND）に含まれるべき化学、製造及び品質管理（CMC）情報に関する勧告を行うものである。また本ガイダンスは、提出すべき製品のデリバリーシステム情報に関する勧告をも行う。治験依頼者は、細胞選択機器を利用する際の規制関連手順に関しては、FDA と協議するべきである。

本ガイダンスも含め、FDA のガイダンス文書は、法的強制力のある責任を定めるものではない。むしろ本ガイダンスは、本問題に対する FDA の現在の見解を示すものであり、特別な法規上の要件が示されていない限り、勧告としてのみみなされるべきである。FDA のガイダンスにおける「すべきである（should）」という言葉は、そうすることを提案する、あるいは推奨することを意味しており、要求するという意味ではない。

#### II. 背景

内科的及び外科的療法の進歩にも関わらず、心疾患は依然として罹患及び死亡の主因である。最適な内科的管理が行われているにも関わらず、重大な疾患を有する患者数はますます増加しつつある。心臓組織再生による心疾患治療の発展を目指す領域として、心臓細胞療法が浮上してきた。

心疾患治療のための細胞療法は、一般に公衆衛生法（Public Health Service Act）第 351 (i) 項（42 U.S.C. 262 (i)）の「生物学的製剤」の定義を満たしており、生物学的製剤評価研究センター

<sup>1</sup> 本ガイダンスの目的において、前臨床という用語には、本ガイダンスの第 IV 項及び第 V 項に述べられた通り、*in vitro*、*in vivo*、ベンチテストが含まれる。

## 法的拘束力のない勧告を含む

### 施行を目的としない草案

(CBER)により管理される。血管内カテーテル、並びに薬剤及び生物学的製剤のその他のデリバリーシステムは、一般に連邦食品医薬品化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) 第 201 (h) 項 (21 U.S.C. 321 (h)) の「医療機器」の定義を満たす。

FDA では、これらの細胞療法及びその専用デリバリーシステムは、同梱することにより、あるいは別個に販売される場合には併用のためのものであることを示す表示により、21 CFR 3.2 (e) 下の複合製品の定義を満たすものと予測する。入手可能な情報によると、体細胞治療は一般に、複合製品の主な作用機序を提供するものであり、21 CFR 3.4 に基づき、通常は CBER が主に担当することになるであろう。<sup>2</sup>

複合製品の場合、一般に 1 つの臨床試験開始届で十分である。細胞療法及びその専用デリバリーシステムの場合、一般に 1 つの IND に該当する。IND 申請には、適用規制に求められるその他の情報と共に、生物学的製剤及びそのデリバリーシステムに関して本ガイダンスに示された情報を含むべきである。CBER 及び CDRH は、複合製品に用いられる科学及び技術に応じ、IND 審査において適宜協議、協力する意向である。

また複合製品の FDA 審査及び販売承認においても、一般に 1 つの販売申請で十分である。しかしながら、時に 2 つの販売申請が必要となる場合もある。個別の製品に関しては、FDA と協議するべきである。FDA では、治験依頼者に対し、販売申請の数及び種類に関し、製品開発中に協議を開始するよう推奨する。さらなる情報に関しては、FDA の「企業及び FDA 職員向けガイダンス：新規複合製品開発における早期検討事項 (Guidance for Industry and FDA Staff: Early Development Considerations for Innovative Combination Products)」を参照すること。

### III. 製品説明及び製造情報

連邦規則集 (Code of Federal Regulations : CFR) 第 21 卷 312.23 (a) (7) (i) の下、IND の CMC の項には、治験の相に応じて、治験製品の同一性 (同一性試験)、品質、純度、強度 (力価) の適切性を確保するために、十分な情報が含まれなければならない。投与に先立って実施される製品の安全性及び品質試験に関する情報に加え、製品の説明及び製造工程に関する情報を提示しなければならない (21 CFR 312.23 (a) (7) (iv))。心疾患における細胞治療用製品の IND の裏付けに必要な CMC 情報の種類は、細胞治療用製品の他の適応に求められるものと同様である。以下に関する詳細な説明、並びに必要な場合にはそれを裏付けるデータを提示するべきである：

<sup>2</sup> 主な作用機序に関しては 21 CFR 3.2 (m) に定義され、「複合製品の主な作用機序の定義 (Definition of Primary Mode of Action of a Combination Product)」に関する最終規則 (2005 年 8 月 25 日、70 Fed. Reg. 49848) において考察されている。FDA のウェブサイト (<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98FR/05-16527.htm>) から入手可能。

## 法的拘束力のない勧告を含む

### 施行を目的としない草案

- ・ 細胞源
- ・ 採取方法
- ・ 処理方法
- ・ 補助材料
- ・ 剤形
- ・ 試験方法
- ・ 投与用細胞治療用製品の出荷基準
- ・ 保管／出荷条件
- ・ 安定性
- ・ 交差汚染を予防するための隔離手順
- ・ 容器の表示（中間製品及び最終製品）

細胞治療用製品処理の1つの一般的なステップとして、特異的細胞表面抗原が強化された細胞集団を収穫するために、モノクローナル抗体と常磁性微小球を用いる免疫磁気分離法がある。同プロセスに用いられる抗体は、異物を含まず、用途通り機能するために適切な品質を備えることが実証されるべきである。また採用された選択システム／細胞分離システムに関しても、安全性及び品質情報を提示するべきである。他の治験依頼者により過去にFDAに提出された中に、これらのデータが存在する場合、当該選択システムあるいは抗体の使用を裏付ける相互参照承認状を同提出者から取得し、INDの一環としてこれを提出しなければならない(21 CFR 312.23 (b))。

細胞治療用製品とデリバリーシステムとの生体適合性を証明するために必要なデータに関しては、本ガイダンスの第V項を参照すること。

INDのCMCの項を作成する際のさらなる情報に関しては、表題「FDA審査官及び治験依頼者のためのガイダンス：ヒト体細胞治療の新薬臨床試験開始届（IND）における化学、製造及び品質管理（CMC）情報の内容及び審査（Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)）及び表題「企業向けガイダンス：ヒト体細胞治療及び遺伝子治療に関するガイダンス（Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy）」を参照するとよい。

## IV. 前臨床データ及び試験

### A. 心修復のための細胞治療用製品における前臨床試験

すべての新規治験製品に関し、臨床試験に使用する前に、前臨床安全性評価が求め

## 法的拘束力のない勧告を含む

### 施行を目的としない草案

られる (21 CFR 312.23 (a) (8))。臨床試験開始に先立ち、製品の臨床試験を実施する科学的論拠を証明し、製品及びそのデリバリーシステムの容認可能な安全性プロファイルを実証するために、十分な前臨床データを提示するべきである。これらのデータは一般に、動物実験から取得されるが、細胞治療用製品の *in vitro* 試験データは、動物実験のデザイン改善において重要な場合が多い。薬理活性を実証し、製品により喚起される安全性の問題を解決するために、最も適切な試験を選択するべきである。安全性の問題には、選択された投与経路及びデリバリーシステムにより喚起される問題などが含まれ得る。FDA では、収集された測定結果の妥当性あるいはデータの有用性を損なわない限りにおいて、細胞治療用製品とデリバリーシステムとを組み合わせ、単一の試験を行う試験デザイン戦略を推奨する。

一般に動物実験は、以下の評価に用いられる：

- ・ 製品に対する生物学的反応（概念実証試験及び安全性試験における生物学的活性の証拠など）。
- ・ 反応の持続性（心臓に対する治療効果の評価に必要な時間及び効果の持続性など）。
- ・ 毒性（製品の局所及び全身毒性の可能性など）。局所毒性は、製品と心臓との相互作用により生じ得る。全身毒性は、心膜領域外への細胞移動により生じ得る。心臓内あるいは製品が移動した他の部位における細胞治療用製品には、腫瘍原性あるいは不適切な分化の可能性がある。
- ・ 用量反応（心修復あるいは心機能に対する細胞数の変動による影響など）。

*in vivo* における細胞治療用製品の生物学的活性は、その由来組織、分化レベル、*in vivo* で留置された微小環境との組み合わせにおける生産の程度（操作のレベル）により判定される。由来組織、分化レベル、並びに生産の程度は、各製品に特有の性質であり、製造工程により管理可能である。しかしながら、各細胞治療用製品の生物学的作用に対する微小環境要因の影響は、心疾患動物モデルを使用することによってのみ評価可能である。このような要因は、疾患の病態生理及び細胞治療用製品に用いられた投与経路により判断され得る。

細胞療法は、複数の投与経路及び多数のデリバリーシステムにより投与可能である（すなわち、(1) 付随する胸部手術中に、露出した心外膜面を通じて下部心筋内に、シリンジと針を用いて細胞治療用製品を直接注入する方法、(2) 冠動脈内に細胞治療用製品を注入する方法、(3) 心カテーテルを通じて心筋内に細胞懸濁液を注入する方法、(4) 経静脈投与）。投与経路により、細胞治療用製品の最終的な *in vivo* 微小環境が決まり、そのため生物学的活性に影響を及ぼす。これらの製品の臨床試験デザインには通常、特定の臨床状態において、意図する臨床デリバリーシステムを用いるこ