

月)

361HCT/P と 351HCT/P との区分はあまり明確ではなく、同じ細胞製品であっても用途・適用によって 361HCT/P にも 351HCT/P にもなることがある。例えば、自己由来の最低限の処理のみ施された骨髄幹細胞は、造血系再構築に用いられる（相同使用，homologous use）のならば 361HCT/P となり、心臓の修復に適用される（非相同使用，non-homologous use）のならば 351HCT/P となる。

351HCT/P は、安全性と有効性を臨床試験によって示さなければならぬ製品であり、販売前審査によって規制される。我が国の定義（薬食発第 0208003 号（平成 20 年 2 月 8 日）、薬食発第 0912006 号（平成 20 年 9 月 12 日））による細胞・組織加工医薬品ならびに細胞・組織加工医療機器は、米国の解釈では“more than minimal manipulation”を施されていることになり、351HCT/P の範疇に属する。351HCT/P はその主作用の様式によって生物製剤（または医薬品）または医療機器として規制される（21CFR1271.20）。351HCT/P の中でも医薬品、医療機器に分類されるものはそれぞれ drug HCT/P、device HCT/P と呼ばれている。なお、drug HCT/P というカテゴリーは医薬品に分類されるものが出現する可能性を否定しないという意味で存在しており、実際に drug HCT/P に分類されている販売承認済み 351HCT/P は今のところ存在しない。

351HCT/P に対しては公衆衛生サービス法（PHS Act）および食品医薬品化粧品法（FD&C Act）に基づき、以下のような事項が要求される：

- (1) 市販前に承認取得
- (2) 承認前の査察および承認後の定期査察（GMP 査察、GCP 査察等）
- (3) 21 CFR 中の適用すべき項目、例えば：
 - 1) 第 25 項（環境影響評価）；
 - 2) 第 50 項（インフォームドコンセント→GCP）；
 - 3) 第 54 項（費用の開示→GCP）；
 - 4) 第 56 項（施設内倫理委員会による審査→GCP）；
 - 5) 第 201/202 項（ラベリングと宣伝）
 - 6) 第 207 項（医薬品製造者の登録および市場流通医薬品のリスティング）
 - 7) 第 210/211 項（cGMP）（FD&C Act）
 - 8) 第 312 項（IND）、第 314 項（NDA）、
 - 9) 第 600～680 項（生物製剤関連、生物製剤 GMP）（PHS Act）
 - 10) 第 807 項（医療機器製造者・輸入者の登録および医療機器のリスティング）
 - 11) 第 812 項（IDE）
 - 12) 第 814 項 サブパート A-E（PMA）、H（HDE）
 - 13) 第 820 項（QSR=医療機器用 GMP）
 - 14) 第 1271 項（HCT/P 関連）：サブパート A（HCT/P 関連語句定義等）、B（登録とリスティング）、C（ドナーの適格性）、D（cGMP）（ただし臨床試験中は B を除外）

(4) FDA ガイダンス

- 1) Guidance on the Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animal) (1991 年)
- 2) FDA Notification: Proposed Regulatory Approach Regarding Cellular and Tissue-Based Products

- (1997年3月, 62 FR 9721)
("risk-based approach")
- 3) Guidance on PMA Interactive Procedures for Day-100 Meetings and Subsequent Deficiencies –for Use by CDRH and Industry (1998年2月)
 - 4) Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy (1998年3月)
 - 5) Early Collaboration Meetings Under the FDA Modernization Act (FDAMA); Final Guidance for Industry and for CDRH Staff (2001年2月)
 - 6) Guidance for Industry: Special Protocol Assessment (2002年5月)
 - 7) Guidance for Industry: Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans (2003年4月)
 - 8) Guidance for Industry Independent Consultants for Biotechnology Clinical Trial Protocols (2004年8月)
 - 9) Guidance for Industry: Regulation of Human Cells, Tissues, and Cellular- and Tissue-Based Products (HCT/Ps)-Small Entity Compliance Guide (2007年8月)
 - 10) Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular- and Tissue-Based Products (HCT/Ps) (2007年8月)
 - 11) Guidance for Industry: Certain Human Cells, Tissues, and Cellular- and Tissue-Based Products (HCT/Ps) Recovered from Donors Who Were Tested for Communicable Diseases Using Pooled Specimens or Diagnostic Tests (2008年4月)
 - 12) 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) (2008年4月)
…再生医療、癌ワクチン等に用いられる細胞製剤に関して、規制側（FDA審査官）及び開発者（大学や企業）双方に対しての基本的な安全性評価の考え方
 - 13) Guidance for Industry: CGMP for Phase 1 Investigational Drugs (2008年7月)
- ただしこれらの例に限定されているわけではない。
- 当該 351HCT/P が生物製剤、医療機器(医薬品に該当するものはこれまでのところなし)のいずれに分類されるかにより適切な項目を取捨選択する。21CFR1271の要求事項が21CFR210/211または21CFR820の規制と矛盾するような場合、すなわち HCT/P の規制が cGMP や QSR と矛盾するような場合には、一般的な要求事項よりも、その製品により具体的に適合する要求事項の方に従わなければならない。通常は、生物製剤としての 351HCT/P は cGMP、cGTP に

従って製造し、IND 申請（研究用新規医薬品申請：Investigational New Drug Application）の後に臨床試験を行い、BLA（生物製剤承認申請：Biologics License Application）を通じて販売承認を得ることになり、医療機器としての HCT/P の場合には QSR と cGTP に従い製造した製品について、IDE 申請の後に臨床試験を行い、PMA を通じて販売承認を得る。また医薬品としての HCT/P の場合、cGMP と cGTP に従い製造した製品について、IND 申請の後に臨床試験を行い、NDA を通じて販売承認を得ることになる。なお、cGMP と cGTP とが矛盾するような場合においては、より一般的な要求事項よりも、その製品に具体的に適合する要求事項の方に従わなければならない。

C-4-2 EU の規制アプローチ

EU では、医薬品 (Medicinal Products) は各国承認を除き EMA が審査を担当し、医療機器に関しては、いずれかの加盟国より認定された民間の第三者認証機関の認証を受ければ EU 内の国境を越えた流通が可能となっており、国による審査は行われていない。EU では従来、遺伝子治療医薬品 (gene therapy products) および体細胞治療医薬品 (somatic cell therapy products) は、医薬品の中でも「先端医療医薬品」(ATMP; advanced therapy medicinal products) と分類されてきた (The Medical Products Directive 2001/83/EC&2003/63/EC)。しかし、これらの製品の承認審査における評価基準は EU 加盟国間で統一がとれていなかった点で問題とされてきた。また、再生医療に用いるための組織工学製品 (TEP;

tissue-engineered products) については、医薬品 (Directive 2001/83/EC) に分類されるか、医療機器 (Directive 93/42/EEC または 90/385/EEC) に分類されるか、その判断は加盟国によりまちまちであった。

欧州委員会 (EC) はこれらの問題を、EU 内で国境を越えた製品の流通を展開する際の大きな障壁であると捉え、2007 年にその解決策として、ATMP の販売承認規制を定める Regulation (EC) No 1394/2007 を制定した。Regulation (EC) No 1394/2007 は、組織工学製品を ATMP の範疇に加えること、および ATMP については加盟国における承認審査を経ずに初めから EMA で中央審査を行うことなどを主な柱とし、2008 年 12 月より施行されるに至っている。

C-4-2-1 「先端医療医薬品」ATMP の定義

ATMP は、遺伝子治療薬、体細胞治療薬、または組織工学製品と定義される。ここでの「体細胞治療薬」の定義は、「生物学的医薬品 (biological medicinal product) のうち、(a) 意図する臨床上的用途に適うように生物学的性質、生理学的機能または構造上の特性を変化させる実質的加工 (substantial manipulation) を施された細胞・組織を含む製品またはこれらから成る製品、ないしはドナーの体内での本来の機能と同じ機能を患者の体内でも果たすことを意図して利用するのではない細胞・組織を含む製品またはこれらから成る製品で、(b) 製品に含まれる細胞・組織の薬理的、免疫学的または代謝的作用を通じて疾患の治療、予防または診断を行うという観点に適う特性を有するもの、あるいはその観点

からヒトに適用ないし投与されるもの」とされている。一方、「組織工学製品」は「工学処理された細胞・組織を含む製品またはこれらから成る製品で、ヒト組織の再生、修復または置換を行うという観点に合う特性を有するもの、あるいはその観点からヒトに適用ないし投与されるもの」を指す。ここでの、「工学処理された細胞・組織」とは、「意図する再生、修復または置換に合うように生物学的性質、生理学的機能または構造上の特性を変化させる実質的加工を施された細胞・組織、ないしはドナーの体内での本来の機能と同じ機能を患者の体内でも果たすことを意図して利用するのではない細胞・組織」を指す。なお、「実質的加工ではない加工」の例としては、切断、研磨、成形、遠心分離、抗生剤・抗菌剤溶液への浸漬、殺菌・消毒・滅菌、放射線照射、細胞の分離・濃縮・精製、濾過、凍結乾燥、凍結、冷凍保存、ガラス化が挙げられている。

従来、ある特定の組織工学製品が医薬品に該当するのか、医療機器に該当するのかという判断に EU 加盟国間で差が生じやすかったことの大きな原因は、製品分類における「主要作用様式の原則」(primary mode of action rule)にあった。そこで Regulation (EC) No 1394/2007 では、たとえ医療機器としての側面が主要作用様式であったとしても、組織工学製品の場合には、生きた細胞・組織を含むか否かという条件を優先し、医薬品の一種である ATMP に分類することとなっている。

C-4-2-2 ATMP の規制における基本原則：リスクベースアプローチ

EMA は、ATMP の販売承認申請に関する規制の原則として、Directive 2001/83/EC Annex I Part IV に基づき、リスクベースアプローチを採っている。ATMP のリスクは、細胞の生物学的特性と由来、製造工程、ベクターの生物学的特性、タンパク質発現の様式、非細胞成分および臨床における ATMP の具体的な使用方法に大きく左右される。細胞を利用した製品については、その多様性の高さゆえに、患者、医療従事者または公衆衛生に対するリスクの度合いも製品ごとに非常に異なってくる。従って、こうした製品の開発計画および審査要件は、多様な因子を加味したリスクベースアプローチによってケースバイケースで調節する必要があると EMA は考えている (EMEA/CHMP/410869/2006)。同時に EMA は、ATMP の製造工程（製造工程内での検査や最終製品の検査を含む）には当該 ATMP のリスクを十分に制限・制御できる能力が備わっているべきだと考えており、また、非臨床試験および臨床試験も、同定されたリスク要因について深く追究するものであるべきだとしている (EMA/CHMP/CPWP/708420/2009)。

C-4-2-3 リスクベースアプローチのガイドライン化に関する動き

Directive 2001/83/EC Annex I Part IV や EMEA/CHMP/410869/2006 EMA には ATMP の規制ににおけるリスクベースアプローチの必要性が示されてはいるが、リスクベースアプローチの適用やその成果の製品開発における解釈についての詳細なガイドダンスは未だ存在しておらず、また関係者である申請者、規制当局者や患者にとって、

リスクベースアプローチという考え方は未だなじみが薄い。こうしたことから、EMAはATMP開発におけるリスクベースアプローチに関するガイドライン作成の必要性とその内容のあり方に関するコンセプトペーパー（Concept Paper on the Development of a Guideline on the Risk-based Approach According to Annex I, Part IV of Dir. 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products, EMA/CHMP/CPWP/708420/2009）を明らかにしている。このコンセプトペーパーは、平成23年3月の時点ではまだドラフト版であるが、その中に彼らの考え方を伺うことができる。

C-4-2-4

EMA/CHMP/CPWP/708420/2009

C-4-2-4-1 リスクおよびリスク要因の例

ATMPの使用には幾つかのリスクがあると考えられ、そのリスクはATMPの品質、生物活性、投与行為などに関連するリスク要因とリンクしている。従って、特定のATMPを患者に使用するという行為全体のリスクについて結論を導き出すためには、各個のリスク要因について検討されなければならない。ATMPの中でも細胞・組織加工製品のリスク要因としては、

- 1) 使用する細胞（細胞の由来、細胞の種類と分化状態を含む）
- 2) 製造工程の全ての側面（加工行為を含む）
- 3) 非細胞成分
- 4) 具体的な適用方法（投与方法、使用期間を含む）

などが考えられ、これらのリスク要因等が引き起こすリスクとしては、

- 1) 標的細胞ないしエフェクター細胞となることによる不必要な免疫応答の惹起
- 2) 使用する細胞の遺伝的不安定性ないし造腫瘍性
- 3) 非細胞成分の不要な免疫反応、炎症反応、中毒反応
- 4) 製品の意図しない生物応答などが挙げられる。

また、遺伝子治療薬のリスク要因には、

- 1) ベクターの染色体挿入の可能性とその程度
- 2) ベクター／遺伝子の潜伏性／再活性化の能力
- 3) 潜伏性を解除して再活性化を惹起するようなウイルスの補完により、意図しないベクターの複製が起こり、遺伝子が移動性を獲得する可能性
- 4) ベクターの複製不能性ないし複製能
- 5) 遺伝子組換えないし遺伝子再組み合わせの可能性
- 6) 宿主の遺伝子発現の変化
- 7) 導入遺伝子の発現とその期間
- 8) 体内動態
- 9) 漏出および伝染の可能性

などが考えられ、これらのリスク要因等が引き起こすリスクとしては、

- 1) 不必要な免疫応答
- 2) 造腫瘍性
- 3) 感染
- 4) 製品の意図しない生物応答などが挙げられる。

C-4-2-4-2 ガイドラインの目的

EMA/CHMP/CPWP/708420/2009 で構想されているガイドラインの趣旨は、販売承認申請書類においてATMPのリスクをどう同定し記述したらよいかという方法を提示することにある。異なるリスクを厳格に分類するシステムを提示することを意図しているのではなく、むしろ、様々なリスクプロファイルを持った幾つかの実例（例えば、同種または異種由来の遺伝子組換え幹細胞製品や局所投与で使用する自己由来分化細胞製品など）に基づいてコンセプトを例示することにある。

リスクベースアプローチは以下のような基本的ステップで適用すべきと考えられる。

1) ATMP のリスク同定

ATMP の販売承認を申請する者には、その ATMP の品質、安全性、有効性に関するリスクの同定と評価を行うための体系的プロセスを考案することが求められる。製品のリスクは上に例示したような個別のリスク要因に基づいていなければならない。リスク評価の結論については、各リスク要因を実証する科学的データに基づき、徹底的にその妥当性を示す必要がある。

2) 販売申請書類中のデータの程度についての評価

ATMP のリスクの同定と評価に基づき、販売承認申請で必要となる品質、非臨床および臨床データの程度の妥当性を示す必要がある。また販売申請書類において、その手段に関する概要の説明がなされる必要がある。データの程度については、Dir. 2001/83/EC Annex I Part IV に記載されている

ATMP の技術要件を考慮しなければならない。製品のリスクによっては必要に応じ、特定の章について強調したり追加データにより補完したりすることもあり得るし、製品のリスクに基づいて適切に妥当性が示されれば限られた範囲を示すだけで済むこともあり得る。

これらのリスクを処理するには、最小化活動と製品ライフサイクルの中での実施措置（監視）が必要である。

EMA/CHMP/CPWP/708420/2009 が構想するガイドラインにあるアプローチ方法によって申請者は、工程管理、規格設定、非臨床データおよび臨床データの必要条件などに関し、十分な ATMP 開発戦略を立てることが可能となると考えられる。これに関しては、様々なリスクプロファイルを持った幾つかの製品の実例での説明もなされる予定だとのことである。

販売承認申請書類では、リスクベースアプローチは、品質、非臨床及び臨床に関する情報の概要に関する補足文書として、コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）のモジュール 2 に挿入することになる。EMA/CHMP/CPWP/708420/2009 が構想するガイドラインでは、リスクベースアプローチに関する章の記述方法に関するガイダンスを申請者向けに用意することになっている。

C-4-2-4-3 ガイドラインの準備状況

コンセプトペーパーである EMA/CHMP/CPWP/708420/2009 のパブリックコメント募集は 2010 年 3 月に終了している。本コンセプトペーパーの最終版は未だ発出されていないが、発出後 12-18

カ月でガイドラインのドラフト版が公表されることになっている。その後6カ月のパブリックコメント募集期間を経てガイドライン最終版は更なる6カ月後に発出される予定である。

ATMPに関するリスクベースアプローチのガイドラインの策定はEMAのCHMP（ヒト用医薬品委員会 Committee for Human Medicinal Products）において、CPWP（細胞由来製品ワーキングパーティー Cell-based Products Working Party）とGTWP（遺伝子治療ワーキングパーティー Gene Therapy Working Party）とが主導し、CAT（先端医療委員会 Committee for Advanced Therapy）の指導に従って行われる予定である。BWP（生物製剤ワーキングパーティー Biologics Working Party）は品質面、SWP（安全性ワーキングパーティー Safety Working Party）が非臨床の側面、PhVWP（ファーマコビジランスワーキングパーティー Pharmacovigilance Working Party）がリスクベースアプローチとリスク分析・リスクマネジメントシステムとの相補性について協力する予定となっている。必要に応じてその他の、PDCO（小児科委員会 Paediatric Committee）やCHMPなどの関連ワーキングパーティー・関連委員会、および外部団体とも協議することになると考えられる。

C-5 ケース別上乗せ評価方策の策定

C-5-1 ケース別のMCPと上乗せ評価方策を検討する際の基本的考え方

自己と同種細胞及び体性幹細胞、ES/iPS細胞由来製品の種類・特性、適用法、適用部位、対象疾患に応じた品質・安全性試験、

評価基準に関するケース別のMCPや上乗せ方策を策定する際、どのような観点からアプローチすべきかについて検討を行った。その結果、国際的整合性を含めリスクをベースにしたアプローチが適切と結論した。

この考え方は、すでに薬事法に基づく一連の「ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 ヒト（自己/同種）体性幹細胞/iPS（様）細胞/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)，116-127（2010）；再生医療，9(1)，128-138（2010）；再生医療，9(1)，139-151（2010）；再生医療，9(1)，152-165（2010）；再生医療，9(1)，166-180（2010）」に盛り込まれている。また、再生医療枠組み検討会及び内閣官房医療イノベーション推進室（再生医療WT）からも支持された。

そのポイントは、まず、患者さんのもつ疾患というリスク、それが時間経過に伴い増大するというリスク、これと製品や適用技術におけるリスクをはかりにかけ、その際、①対象疾患（重篤度、緊急度、希少性、QOL損失度等）、②患者数（限定的であれば直接顔が見える治療となる。臨床研究・治験がそのまま治療）、③ウイルス等感染性物質（原材料細胞は可及的上流で制御、脱動物資材の使用）、④原材料たる細胞の種類・特性（自己/同種、分化細胞/複機能性/多機能性）；⑤製品の種類・特性（自己/同種、未分化細胞の残存、生理活性物質分泌能、安定性）、⑥適用法、適用量、適用部位（局所/全身、細胞数、シート/構造物、腫瘍形成環境）、⑦採取・移植・治療施設と従事者の専門性（高度であるほどリスク軽減効果大）、⑧適用後の適切な安全性対策（副

作用や健康被害への適切な対応策を前提に適用)、⑨有効性(顕著な有効性が大きくリスクを上回ることによる有用性)、⑩ベネフィット(重篤・緊急・QOL損失の進行停止、治療の選択肢増大も臨床的意義あり)などの各要素、特に括弧内にも一部例示したリスク軽減要素や軽減対策を総合的に勘案し、リスクを相対化して、その大きさ、特徴、合理性から、必要な試験の内容と程度を考える、ということである。さらに、評価試験等にかかる時間、労力、コスト、科学的意義からみた合理性も勘案する必要があると考えられる(Table. 1)。

この考え方に基づき再生医療学会の協力のもと、産・官・学が共通に活用できる試案等の作成を開始した。

C-5-2 ケース別のMCPと上乗せ評価 方策の検討想定例

前項での考え方に基づき、現在 iPS 細胞由来製品において最も早期に実用化が期待されているモデルとしてとして、網膜色素上皮細胞の老人性加齢黄斑変性症に対する臨床応用における MCP+ケース別(細胞種・特性、製品の種類、適用法、適用疾患、開発段階別)上乗せ例のイメージ表を作成してみた(Table. 2)。これはあくまできわめて大まかな想定モデル表であり、また現実の適用を意図するものではない。実際には、同じ疾患でも自己由来製品を用いるか、同種由来製品を用いるかにより MCP は異なり、また、例えば、製造・品質のところにおいても、さらに細部の各項目についてはケース毎に試験実施の有無や、試験実施有りとしても試験法及び評価基準についてのケース別に最も適切な対応が考えられる。その

際の基本的な考え方をさらにきめ細かく提示する必要があると考えられる。さらに、特に注目されている造腫瘍性試験などについては、別途、デシジョンツリーのようなものを作成して、どのような製品であっても、とりあえずどのような考え方で当該問題にアプローチすべきかの一般的な方策を示すことが有益であると考えられる。

D. 考察

D-1 ヒト多能性幹細胞の臨床応用における課題(1)

ES/iPS細胞のいずれの場合にも、比較的長期間にわたる培養増殖が想定されるため、培養期間を通じて感染性物質の混入などを排除するシステムの構築が必要であるが、過去に作製されたなど感染可能性のある環境で培養された細胞株の利用も否定されるべきではない。したがって、たとえば、マウス由来のウイルスの否定試験については検査項目と検査法に関する基準を策定することが望まれる。

D-2 ヒト多能性幹細胞の臨床応用における課題(2)

ヒト ES 細胞を用いた細胞治療における細胞及び細胞調整工程で考慮すべき点としては大きく 2 つに分けられる。一つは、他の組織幹細胞を用いる場合のように細胞の調整・加工工程や移植・投与工程等に係る多くの細胞治療が含有するリスクであり、もう一つはこの ES 細胞の性質に起因する事象である。前者については、組織幹細胞を用いた臨床研究において細胞・組織を製品化する際の取扱いに関する基準として細胞組織由来製品の採取、調製、出荷におい

て、感染、試料取違いや異物混入等の予防策をまとめた GTP が整備される。細胞の調製・加工工程や移植・投与工程等に係る安全性を担保するために、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は当然ながらヒト ES 細胞を用いた細胞治療にも必須である。ヒト ES 細胞は樹立の段階から考慮されるべきであるが、初期の細胞株化段階での各種条件への適応化をした細胞株を出発原料として特性解析し品質と安全性を確保することが有用であると思われる。出発原料としての特性解析として造腫瘍性試験は必須でないと考えられるが、分化誘導した最終産物となる細胞の造腫瘍性を否定する品質評価試験は必須である。ES 細胞株由来細胞の製造工程や工程管理を先端の知見と技術を応用しより安全性の高い最終製造物を提供することが重要である。

D-3 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評価技術要素としての有用性の検討

本研究では、糖鎖を指標とする細胞評価技術を、細胞の分化誘導評価技術への適用可否について検討するとともに、各種ヒト iPS 細胞の N-結合型糖鎖解析へと適用し、細胞特性解析技術としての適用可能性について基礎的検討を行った。

昨年度の研究及び本研究により、細胞に発現する糖鎖は細胞の個性解析を行う上で有益な情報を与えることがわかった。これらの結果は、糖鎖プロファイルという観点から、各細胞の特性解析、同定・確認、細

胞間の差異、品質管理、細胞の機能と細胞を構成する糖タンパク質の関係など、きわめて広範囲に応用できる可能性を示している。再生医療の実用化においては、製品の品質、安全性を確保する上で、原材料としての細胞、中間製品としての細胞、最終製品としての特定の細胞、あるいは混在する可能性のある細胞の様々な特性を把握し、細胞の品質を管理することが重要である。細胞のアスパラギン結合型糖鎖プロファイルを分析する技術は、この目的を達成する可能性を持ち、再生医療実用化研究を推進するために細胞の糖鎖がマーカーとして有用であることは明らかである。今後、糖鎖を再生医療の実用化のために応用していくためには、様々な段階の細胞の発現糖鎖情報を蓄積しながら、糖鎖解析技術を共通のプラットフォームとし利用していくための方法論と評価基準の策定を進めていく必要がある。

D-4 欧米における細胞・組織加工製品規制の原則

米国では早くも 1997 年の段階で HCT/P に対する規制の方法としてのリスクベースアプローチが提唱されており、製品の特性や適用などの多様性が高い HCT/P に対して合理的かつ包括的な枠組みが整備されている。プリンシプルに基づいた論理的・合理的な規制の枠組みをいち早く整備したことは、先端的な HCT/P の実用化において米国が世界をリードしている今日の状況を作り出した大きな原因の一つではないかと考えられる。

EU では 2008 年末から ATMP の新たな規制の枠組みが敷かれるようになったと同時にリスクベースアプローチの具体的運用

に関する議論が活発化し、EMA は現在そのガイドラインの策定の動きを見せている。リスクベースアプローチの細胞・組織利用製品への適用に関するガイドラインを策定することにより、製品の販売承認申請に必要となるデータの要件を決定する過程、すなわちリスクの同定・分析法、検証法、妥当性・合理性の説明方法等について、開発者（製薬企業、大学等）や関連団体（学会、患者団体等）の理解が促進されると期待される。開発者においては、科学的合理性のある開発戦略を立てることが可能となることにより、開発の合理化・能率化が期待される。また、ガイドラインは規制当局者の販売承認申請審査過程にも役立つと考えられ、開発者と規制当局者とがガイドラインを共有することにより、効率的な販売承認につながることも期待される。

E. 結論

E-1 ヒト多能性幹細胞の臨床応用における課題(1)

ES/iPS細胞の臨床利用がもう遠い将来の話では無くなっている以上、一定の科学的合理性をもって安全性の評価基準を設定することが必要となっている。特に、ウイルス感染の可能性排除などの技法に関しては早急な基準作りが求められている。

E-2 ヒト多能性幹細胞の臨床応用における課題(2)

ヒト ES 細胞は基本的に特性解析により品質と各種感染性が否定された安全な未分化幹細胞のマスターセルバンク構築が重要である。バンク化する幹細胞は規格化された明確な基準に則って、目的の機能をもつ

治療に足る十分量の細胞を創出することも保障しなければならない。

E-3 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評価技術要素としての有用性の検討

再生医療の実用化においては、細胞製品を取り扱うあらゆる局面において、どのような細胞でもその個別プロファイルを描ける汎用性のある細胞特性解析技術の存在が必須である。これは、製品の品質、安全性を確保する上で、原材料としての細胞、中間製品としての細胞、最終製品としての特定の細胞、あるいは混在する可能性のある細胞の様々な特性を把握し、細胞の品質を管理する必要があるからである。昨年度の研究において明らかにした細胞の O 結合型糖鎖のプロファイルを分析する技術と同様、細胞のアスパラギン結合型糖鎖プロファイルを分析する技術は、この目的を達成しうる可能性を持ち、再生医療実用化研究を推進するために細胞の糖鎖がマーカーとして有用であることは明らかである。すなわち、糖鎖解析技術が、細胞のさまざまな局面において、個別プロファイルを描ける汎用性のある細胞特性解析技術パッケージの要素の一つとして、極めて重要であることを示している。今後、さらに様々な段階の細胞の発現糖鎖情報を蓄積しながら、糖鎖解析技術を再生医療の実用化促進の共通のプラットフォームとし利用していくための方法論と評価基準の策定を進めていく必要がある。

E-4 欧米における細胞・組織加工製品規制の原則

再生医療・細胞治療および細胞・組織加工製品の開発は今日非常に速い速度で進んでおり、欧米のリスクベースアプローチに基づいた合理的かつ包括的な規制の枠組みは、この急速に進展する領域におけるイノベーションおよび製品開発を、不必要な規制の障壁により妨げられることなく推進することに役立つと考えられる。同時に、リスクベースアプローチは、医師や患者が期待する医薬品・医療機器の安全性を合理性をもって担保するために有用であると考えられる。わが国の細胞・組織加工製品の開発のためのミニマムコンセンサスパッケージの策定においても、欧米のリスクベースアプローチを意識し、参考とすることは非常に有意義であると考えられる。

E-5 ケース別上乘せ評価方策の策定

自己と同種細胞及び体性幹細胞、ES/iPS細胞由来製品の種類・特性、適用法、適用部位、対象疾患に応じた品質・安全性試験、評価基準に関するケース別の MCP や上乘せ方策を策定する際、国際的整合性を含めリスクをベースにしたアプローチが適切と結論した。

F. 参考資料

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）
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）

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）
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）
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）
6. ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成 22 年厚生労働省告示第 380 号), 平成 18 年 7 月 3 日(平成 22 年 11 月 1 日全部改正)

G. 健康危険情報

特記事項なし

H. 研究発表

H-1 論文発表

1. Ohgushi M, Matsumura M, Eiraku M, Murakami K, Aramaki T, Nishiyama A, Muguruma K, Nakano T, Suga H, Ueno M, Ishizaki T, Suemori H, Narumiya S, Niwa H, Sasai Y. : Molecular pathway and cell state responsible for dissociation-induced apoptosis in human pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*. 2010 Aug 6;7(2):225-39.
2. Adachi K, Suemori H, Yasuda SY, Nakatsuji N, Kawase E.: Role of SOX2 in maintaining pluripotency of human embryonic stem cells. *Genes Cells*. 2010 May;15(5):455-70. Epub 2010 Apr 9. PubMed PMID: 20384793
3. International Stem Cell Initiative Consortium, Akopian V, Andrews PW, Beil S, Benvenisty N, Brehm J, Christie M, Ford A, Fox V, Gokhale PJ, Healy L, Holm F, Hovatta O, Knowles BB, Ludwig TE, McKay RD, Miyazaki T, Nakatsuji N, Oh SK, Pera MF, Rossant J, Stacey GN, Suemori H.: Comparison of defined culture systems for feeder cell free propagation of human embryonic stem cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2010 Apr;46(3-4):247-58.
4. Chowdhury MM, Katsuda T, Montagne K, Kimura H, Kojima N, Akutsu H, Ochiya T, Fujii T, Sakai Y. Enhanced effects of secreted soluble factor preserve better pluripotent state of embryonic stem cell culture in a membrane-based compartmentalized micro-bioreactor. *Biomed Microdevices*. 2010; 12(6): 1097-1105.
5. Sasaki N, Hirano T, Kobayashi K, Toyoda M, Miyakawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Akutsu H, Umezawa A, Nishihara S. Chemical inhibition of sulfation accelerates neural differentiation of mouse embryonic stem cells and human induced pluripotent stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 401(3):480-486.
6. Nishino K, Toyoda M, Yamazaki-Inoue M, Makino H, Fukawatase Y, Chikazawa E, Takahashi Y, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Akutsu H, Umezawa A.:Defining hypo-methylated regions of stem cell-specific promoters in human iPS cells derived from extra-embryonic amnions and lung fibroblasts. *PLoS One*. 2010; 5(9):e13017.
7. Adachi T, Wang X, Murata T, Obara M, Akutsu H, Machida M, Umezawa A, Tomita M. Production of a non-triple helical collagen alpha chain in transgenic silkworms and its evaluation as a gelatin substitute

- for cell culture. *Biotechnol Bioeng.* 2010; 106(6):860-870.
8. Stadtfeld M, Apostolou E, **Akutsu H**, Fukuda A, Follett P, Natesan S, Kono T, Shioda T, Hochedlinger K. Aberrant silencing of imprinted genes on chromosome 12qF1 in mouse induced pluripotent stem cells. *Nature.* 2010; 465(7295): 175-181.
 9. Yamada K, Hyodo S, Kinoshita M, Hayakawa T, Kakehi K: Hyphenated technique for releasing and MALDI MS analysis of O-glycans in mucin-type glycoprotein samples. *Anal Chem.* 2010 82(17):7436-7443.
 10. Kinoshita M, Kakoi N, Matsuno YK, Hayakawa T, Kakehi K.: Determination of sulfate ester content in sulfated oligo- and poly-saccharides by capillary electrophoresis with indirect UV detection. *Biomed Chromatogr.* 2010 Jul 26. [Epub ahead of print] PMID:20662112,
 11. Takao HAYAKAWA and Akiko Ishii: Japanese Regulatory Perspective on Immunogenicity. Detection and Quantification of Antibodies to Biopharmaceuticals : *Practical and Applied Considerations* (ed. by Michael G. Tovey), John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, USA (in press)
 12. Kawabata K., Tashiro K., Sakurai F., Osada N., Kusuda J., Hayakawa T., Yamanishi K., Mizuguchi H. : Positive and negative regulation of adenovirus infection by CAR-like soluble protein, CLSP., *Gene Ther.*, (in press)
 13. 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: ヒト幹細胞を用いた細胞・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)
 14. 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: ヒト幹細胞を用いた細胞・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)
 15. 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: ヒト幹細胞を用いた細胞・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)
 16. 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: ヒト幹細胞を用いた細胞・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)
17. 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: ヒト幹細胞を用いた細胞・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)
 18. 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)
 19. 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)
 20. 前田瑛起, 北荘一郎, 中世古みなみ, 木下充弘, 田邊豊重, 大庭澄明, 早川堯夫, 掛樋一晃: 日本薬局方一般試験法収載へ向けた SDS-PAGE 法及びキャピラリー電気泳動法に関する研究. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*, 41, 477-489 (2010)
 21. Okura H, Saga A, Fumimoto Y, Soeda M, Moriyama M, Moriyama H, Nagai K, Lee CM, Yamashita S, Ichinose A, Hayakawa T, Matsuyama A: Transplantation of human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells reduces serum cholesterol in hyperlipidemic Watanabe rabbits. *Tissue Eng Part C Methods*. 2010 Aug 10. [Epub ahead of print].
 22. Tashiro K., Kawabata K., Inamura M., Takayama K., Furukawa N., Sakurai F., Katayama K., Hayakawa T., Furue-Kusuda M., Mizuguchi H.: Adenovirus vector-mediated efficient transduction into human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Cell Reprogram.*, 12(5): 501-7 (2010)
 23. Sakurai F., Nakashima, K., Yamaguchi, T., Ichinose, T., Kawabata, K., Hayakawa, T., Mizuguchi, H.: Adenovirus serotype 35 vector-induced innate immune responses in dendritic cells derived from wild-type and human CD46-transgenic mice: comparison with a fiber-substituted Ad vector containing fiber proteins of Ad serotype 35. *J. Controlled Release*, 2010 Aug 25. [Epub ahead of print] PMID: 20800630 [PubMed - as supplied by publisher]
 24. Sugio K, Sakurai F, Katayama K, Tashiro K, Ma H, Kawabata K, Kawase A, Iwaki M, Hayakawa T, Fujiwara T, Mizuguchi H: Enhanced safety profiles of the telomerase-specific replication-competent adenovirus by

- incorporation of normal cell-specific microRNA-targeted sequences.
- Clinical Canc. Res.*, 2011 Feb 23. [Epub ahead of print]PMID: 21346145
25. Inamura M., Kawabata K., Takayama K., Tashiro K., Sakurai F., Katayama K., Toyoda M., Akutsu H., Miyagawa Y., Okita H., Kiyokawa N., Umezawa A., Hayakawa T., Furue MK., Mizuguchi H. Efficient generation of hepatoblasts from human ES cells and iPS cells by transient overexpression of *homeobox gene* HEX. *Mol. Ther.*, in press.
 26. Nishida M, Ogushi M, Suda R, Toyotaka M, Saiki S, Kitajima N, Nakaya M, Kim KM, Ide T, Sato Y, Inoue K, Kurose H. Heterologous down-regulation of angiotensin type 1 receptors by purinergic P2Y2 receptor stimulation through S-nitrosylation of NF- κ B. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 (in press)
 27. 佐藤陽治 再生医療・細胞治療の規制等に関する欧米の動向—臨床応用に関する規制当局の支援の比較—*ヒューマンサイエンス* 2011 (in press)
 28. 佐藤陽治 再生医療・細胞治療の規制に関する国際動向 *月刊ファームステージ* 2011年3月号 *PHARMSTAGE* 2011;10(12):1-2.
 29. DNA microarray profiling identified a new role of growth hormone in vascular remodeling of rat ductus arteriosus. Jin MH, Yokoyama U, Sato Y, Shioda A, Jiao Q, Ishikawa Y, Minamisawa S. *J Physiol Sci.* 2011 (in press)
 30. 佐藤陽治, 鈴木和博, 早川堯夫 EUにおける細胞・組織加工製品の規制動向 *医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス* 2011;42:142-8.
 31. 西田基宏, 齋木翔太, 北島直幸, 仲矢道雄, 佐藤陽治, 黒瀬等 TRPCチャネルのリン酸化による心血管機能制御 *YAKUGAKU ZASSHI* 2010;130:1427-33.
 32. Nishida M, Suda R, Nagamatsu Y, Tanabe S, Onohara N, Nakaya M, Kanaho Y, Shibata T, Uchida K, Sumimoto H, Sato Y, Kurose H. Pertussis toxin upregulates angiotensin type 1 receptors through Toll-like receptor 4-mediated Rac activation. *J Biol Chem* 2010;285:15268-77.
 33. Sakamoto K, Hiraiwa M, Saito M, Nakahara T, Sato Y, Nagao T, Ishii K. Protective effect of all-trans retinoic acid on NMDA-induced neuronal cell death in rat retina. *Eur J Pharmacol.* 2010;635:56-61.
 34. Nishida M, Watanabe K, Sato Y, Nakaya M, Kitajima N, Ide T, Inoue R, Kurose H. Phosphorylation of TRPC6 channels at Thr69 is required for anti-hypertrophic effects of phosphodiesterase 5 inhibition. *J Biol Chem* 2010;285:13244-53.

H-2 学会発表

1. 「ヒトES/iPS細胞の特性から見たその医療応用での問題点」、末盛博文：第6回 Chiba Neuroresearch Meeting 特別講演 (7/24 千葉)
2. High content analysis (HCA) によるヒトES細胞の未分化維持因子の探索、熊谷英明、末盛博文、上杉志成、中辻憲夫、川瀬栄八郎 第33回日本分子生物学会年会 (12/7-10 神戸)
3. ヒトES細胞からの原条形成過程におけるクロマチン修飾因子の発現解析、末盛博文：第33回日本分子生物学会年会 ワークショップ (12/7-10 神

- 戸)
4. H Akutsu. "Xeno-Free Growth and Expansion of Human Pluripotent Stem Cells", Commercial Tutorial Directory; ISSCR 8th annual meeting, San Francisco, CA USA. 18th Jun, 2010.
 5. 阿久津英憲:「臨床グレード幹細胞樹立の試み」第 28 回日本ヒト細胞学会 学術集会シンポジウム, つくば市, 8 月 23 日, 2010 年.
 6. H Akutsu. "xeno-free growth and expansion of human pluripotent stem cells", Symposium 7; The 23rd Annual and International Meeting of the Japanese Association for Animal Cell Technology, Sapporo, 1st-4th Sep, 2010.
 7. 三ツ井洋輔、山田佳太、梶直孝、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃: グライコミクスによる癌細胞の個性解析とグライコプロテオミクスへの展開第 11 回 関西グライコサイエンスフォーラム、平成 22 年 5 月 15 日、大阪市立大学(大阪)
 8. Y. Mitsui, Y. Tanaka, K. Yamada, S. Hara, M. Kinoshita, T. Hayakawa, K. Kakehi: Targeted glycoproteomics of polylectosamine-carrier proteins expressed on human histocytic lymphoma cells、The 25th International Carbohydrate Symposium、平成 22 年 8 月 4 日、幕張メッセ (千葉)
 9. K. Yamada, K. Kamisue, S. Watanabe, M. Kinoshita, T. Hayakawa, K. Kakehi: A considerable amount of free glycans derived from glycoproteins are present in sera、The 25th International Carbohydrate Symposium、平成 22 年 8 月 4 日、幕張メッセ (千葉)
 10. A. Nakanishi, M. Sato, M. Kinoshita, K. Kakehi, T. Hayakawa: Analysis of Characteristics of Cells using Glycans as Marker Molecules、The 25th International Carbohydrate Symposium、平成 22 年 8 月 4 日、幕張メッセ (千葉)
 11. 仲西暁良、佐藤葵、木下充弘、森山博由、早川堯夫、掛樋一晃: キャピラリー電気泳動を用いる糖鎖を指標とする細胞評価法 - 再生医療実用化に向けた基礎検討 - 第 30 回 キャピラリー電気泳動シンポジウム平成 22 年 11 月 17 日、長良川国際会議場 (岐阜)
 12. 仲西暁良、佐藤葵、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃: 糖鎖を指標とする細胞の個性解析、第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会、平成 22 年 12 月 9 日、神戸ポートアイランド (兵庫)
 13. 三ツ井洋輔、山田佳太、梶直孝、田中佑樹、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃: グライコプロテオミクスによるポリラクトサミン型糖鎖キャリアタンパク質の解析、学会名: 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会、平成 22 年 12 月 9 日、神戸ポートアイランド (兵庫)
 14. 三ツ井洋輔、山田佳太、田中佑樹、梶直孝、木下充弘、早川堯夫、掛樋 一晃:

- 癌特異的糖タンパク質のグライコプロ
テオーム解析、日本薬学会 第 131 年
会、平成 23 年 3 月、ツインメッセ静岡
(静岡)
15. 三ツ井洋輔、原沙弥香、山田佳太、木
下充弘、早川堯夫、掛樋一晃: ヒト胃癌
細胞中の高フコシル化糖タンパク質の
探索、日本薬学会 第 131 年会、平成
23 年 3 月、ツインメッセ静岡 (静岡)
 16. Hayakawa T.: Regulation of Biologics
in Japan: Some Aspects
of Development, Evaluation and
Control of Biologics in Japan. 2010
International Regulatory Workshop
on Biotechnology Products, TFDA &
PITDC Taipei, Taiwan (2010.12.27)
 17. Hayakawa T.: Evaluation and Control
of Biotechnology Protein Products
and Cell/Tissue-based Products in
Japan. 2010 International
Regulatory Workshop on
Biotechnology Products, TFDA & PITDC
Taipei, Taiwan (2010.12.27)
 18. 早川堯夫: わが国の再生医療の現状と
将来展望, 薬物動態談話会 2011 年 1 月
例会, 平成 23 年 1 月 21 日, 東京ガーデ
ンパレス(東京)
 19. 早川堯夫: 日本のバイオ医薬品の現状
と将来展望, バイオ医薬品シンポジウ
ム 2011, 2011 年 2 月 22 日, 千里ライフ
サイエンスセンター(大阪)
 20. 早川堯夫: 再生医療研究および治験の
推進のための方策とその基本的考え方
について、シンポジウム: 再生医療の
臨床応用とその展開、第 10 回日本再生
医療学会総会、平成 23 年 3 月 1 日、京
王プラザホテル (東京)
 21. 佐藤 陽治 再生医療・細胞治療の実
用化に関する海外の規制 第 10 回日
本再生医療学会総会 (平成 23 年 3 月
1 日, 東京)
 22. 安田 智, 長谷川 哲也, 細野哲司,
佐藤 光利, 山口 照英, 鈴木 和博,
佐藤 陽治 マウス胚性癌細胞および
胚性幹細胞における心筋分化マーカ
ーの探索 第 10 回日本再生医療学会
総会 (平成 23 年 3 月 1 日, 東京)
 23. 吾月 遥, 佐藤 光利, 田邊 思帆里,
山口 照英, 早川 堯夫, 鈴木 和博,
佐藤 陽治 ヒト間葉系幹細胞
(hMSC) の虚血条件下における
VEGF 分泌能予測因子に関する検討
第 10 回日本再生医療学会総会 (平成
23 年 3 月 2 日, 東京)
 24. 佐藤 陽治 再生医療の国際動向から
みたわが国の目指すべき道 バイオ
ロジクスフォーラム第 8 回学術集会
(平成 23 年 2 月 2 日, 東京)
 25. 佐藤 陽治 再生医療・細胞治療製品
の規制に関する国際動向 アカデミ
アにおける臨床研究・治験に関する
薬事の基本と事例講習会 (文部科学
省 橋渡し研究支援推進プログラム)
(平成 23 年 2 月 1 日, 大阪)
 26. 吾月 遥, 佐藤 光利, 田邊 思帆里,
山口 照英, 早川 堯夫, 鈴木 和博,
佐藤 陽治 虚血条件下におけるヒト
間葉系幹細胞のサイトカイン分泌プ
ロファイリング第 31 回日本臨床薬理
学会年会 (平成 22 年 12 月 12 月 1-3
日, 京都)
 27. 佐藤 陽治 再生医療の実用化に向け
た規制に関する国際比較 第 47 回全
国衛生化学技術協議会年会 (平成 22
年 11 月 11-12 日, 神戸)
 28. Tanabe S, Sato Y, Suzuki T,
Yamaguchi T, Suzuki K. Gene
expression profiling of human
mesenchymal stem cells for
identification of surrogate markers
for *in vitro* culture stage.
WorldPharma2010 (16th IUPHAR
WorldCongress of Basis and
Clinical Pharmacology),

Copenhagen, Denmark (2010 年 7 月 17-23 日) *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;107(Suppl.1):608.

29. 佐藤 陽治 再生医療・細胞治療製品の規制に関する国際動向 第 12 回未来医療交流会／第 5 回未来医療市民公開シンポジウム (平成 22 年 6 月 23 日、大阪)

I. 知的財産権の出願・登録状況

I-1. 特許取得 なし

I-2. 実用新案登録 なし

I-3. その他 特記事項なし

Fig.1 バンク化を想定したES細胞の臨床研究の各段階での検査

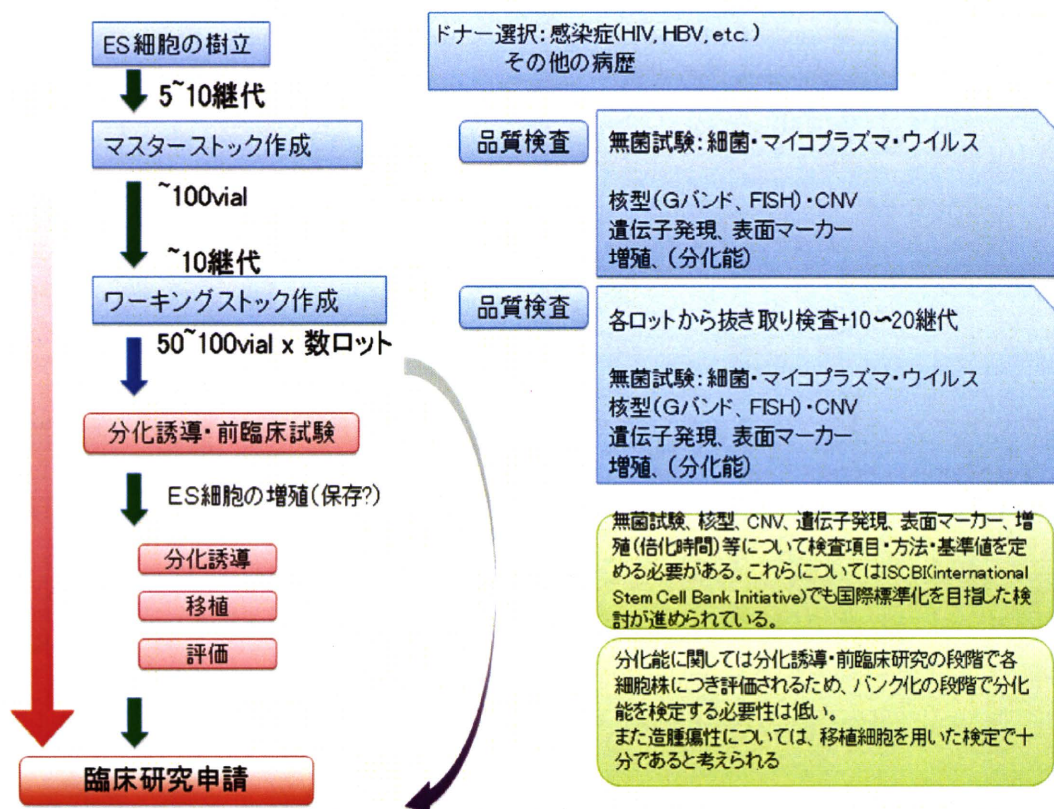
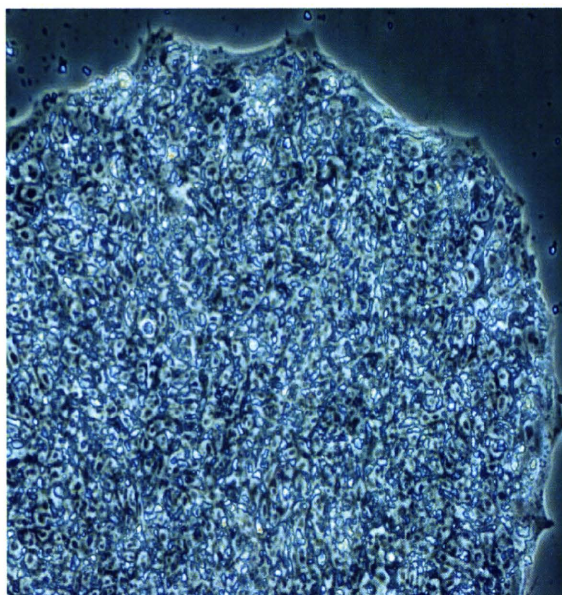


Fig.2 合成系培養液と合成基質を用いて培養したヒトES細胞



GMP化可能と考えられる合成細胞接着基質と合成培養液を用いてヒトES細胞を培養した。

ES細胞は正常な形態と増殖を示した。また未分化マーカーの発現も正常であり、未分化状態を維持しているものと考えられる。現在、長期培養を進めており、遺伝的安定性についても解析予定である。細胞株の樹立部分を除けば十分に医療応用に耐える培養システムが構築出来ると考えられる。

動物由来成分による糖鎖抗原の混入の可能性については、さらなる検討が必要である

Fig.3 臨床研究を見据えたヒトES細胞樹立

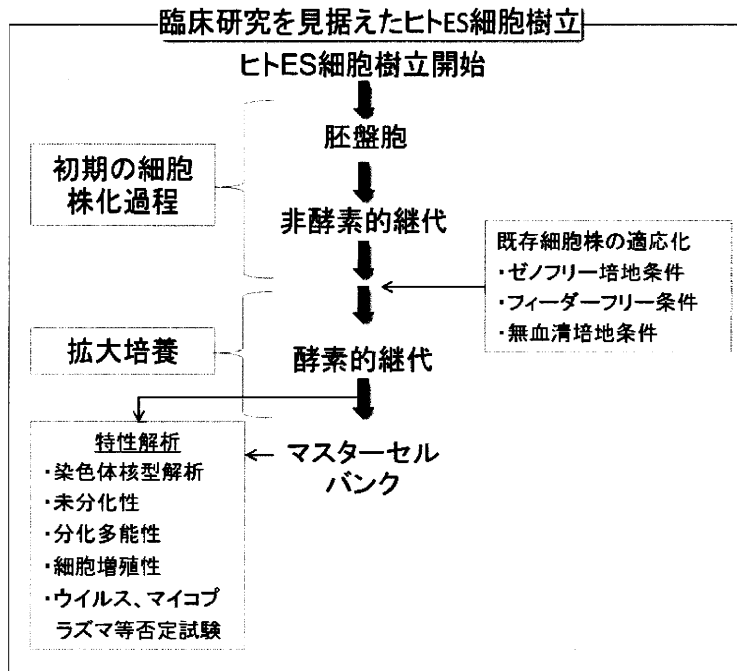


Fig.4 ヒトES細胞の医療応用に必要な品質検査

細胞の品質検査

特性解析

細胞増殖(増殖速度)

特異的マーカー解析

染色体核型解析

細胞機能性評価(ES細胞特徴的評価)

無菌試験

ウイルス否定試験

マイコプラズマ否定試験

エンドトキシン定量(基準値以下)