

ヒト ES 細胞加工医薬品等の製造に当たっては、製造工程を通じて、個別に加工した製品の細胞数、細胞生存率並びに製品の使用目的及び適用方法等からみた特徴(表現型の適切な指標、遺伝型の適切な指標、機能特性及び目的とする細胞の含有率等)が製品(ロット)間で本質的に損なわれないことを、試験的検体を用いてあらかじめ評価しておくこと。中間製品で評価することが、原材料としての細胞・組織の適格性や中間製品までの製造過程の妥当性をよく反映し、また、最終製品に向けての適正な道標となるなど、合理的な場合もあるので、必要に応じて選択肢とすること。

製造工程中の凍結保存期間や加工に伴う細胞培養の期間が長期に及ぶ場合には一定期間ごとに無菌試験を行うなど、無菌性が確保されることを確認すること。

## 6 製造方法の変更

開発途中に製造方法を変更した場合、変更前の製造方法による製品を用いて得た試験成績を確認申請又は承認申請に使用するときは、製造方法変更前後の製品の同等性／同質性を示すこと。

## D. 結論と考察

本研究は、ヒト幹細胞の細胞・組織加工医薬品等への利用に関連した学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、各種規制、国際動向等を調査・研究し、適切な安全性評価基準の作成や規制のあり方を検討することにより、ヒト幹細胞由来製品の実用化の推進を図ることを目的とする。

平成 20 年度の研究結果から、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS 細胞、ES 細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、並びに安全性及び

有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの3種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。

この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、平成 21 年度および 22 年度は、平成 20 年 2 月に通知されたヒト自己由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第 0208003 号)」をベースとして、①ヒト(自己)体性幹細胞及び②ヒト(自己)iPS 細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成し、また、平成 20 年 9 月に通知されたヒト同種由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第 0912006 号)」をベースとして、③ヒト(同種)体性幹細胞、④ヒト ES 細胞、⑤ヒト(同種)iPS 細胞に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成することとした。21 年度の本分担研究では、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の中間案を作成するもとして、総則、並びに製造方法のうち、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項についてまとめた。この結果を他の研究分担者の報告と併せてヒト ES 細胞由来の細胞・組織加工医薬品等に関する指針案(中間報告)とした。この中間報告については、さらにさまざまな観点からの論議を経て最終案とされるべきものであるが、現時点で広く関係者に公開し、ことの推移を周知のものとするとともに、コメントを頂く機会とすることは非常に意義があると考え、日本再生医療学会の学会誌に論文として公表した(再生医療, 9(1) 166-180, 2010)。

特に留意すべき点は、(1)ES 細胞については分化細胞株の有効活用、(4)ES 由来製品における未分化細胞の存在についての関心と対応である。

なお、本指針案について、これを解釈し、運用していくにあたって、前提と考えるべきことがある。本来の目的は再生医療という新たな医療によって病に苦しむ患者さんが救われる機会を提供することである。指針の役割

は、最も効率的、効果的に所定の目標に達するための要素と方策の提示である。指針にはさまざまな事態、状況を想定して、網羅的に留意事項が記述されているが、これらは、細胞の特性や臨床目的、適用法等によって取捨選択されるべきものであり、また適用項目についても適切、柔軟に解釈・運用すべきものである。新たな治療法への可能性が期待できること(Proof of Concept: POC)、ヒトに初めて適用しても差し支えない程度に既存の知見の中で想定し得る安全性上の問題がクリアされていること、倫理的妥当性の確保・堅持(ヘルシンキ宣言遵守、ドナー/患者に対する徹底的な説明と同意や自己決定権が前提)は当然であるが、手段である指針への遵守が主となり、他に代え難い患者さんへの医療機会の提供という目標が従になるような解釈や運用は本末転倒であり、避けなければならない。

再生医療実用化の推進が、国民の保健衛生の維持・向上のために重要課題であることは、自明の理である。革新的医薬品等や医療技術の開発は、国益に叶い、国際益にもなる。人類共通の遺産の創出という平和的な国際貢献に繋がるからである。ここにおける国の役割は、臨床研究や産業化推進のアシスト役であり、規制や指針はこうした共通のゴールに向かって科学的、合理的、効率的、効果的に進むための方策である。全関係者は同じピッチに立ち、共にゴールに向かうプレーヤーであり、英知を結集して、より早く患者さんのもとに画期的な細胞。組織加工医薬品等や革新的医療技術が届けられるよう、より高い達成度を目指して努力する必要がある。

## 謝辞

本研究にご協力を頂いた掛樋一晃教授(近畿大学 薬学部)、石井哲也博士(京都大学 物質-細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センターフェロー)、安藤 剛博士(元独立行政法人医薬品医療機器総合機構 生物系審査第一部 審査専門員)、鹿野真弓博士(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部 部長)、嶽北和宏修士(元独立行政法人 医薬品医療機器総

合機構 生物系審査第二部 審査専門員)、亀田 隆博士(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部 審査専門員)、田中克平氏(元独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第一部部长)、俵木登美子氏(厚生労働省 医薬局前医療機器室長)、広瀬 誠氏(厚生労働省 医薬局 前医療機器室補佐)、関野秀人氏(厚生労働省 医薬局 医療機器室長)、江原輝喜氏(厚生労働省 医薬食品局 前審査管理課医療機器審査管理室長補佐)、高江慎一氏(厚生労働省 医薬食品局 審査管理課医療機器審査管理室長補佐)に深く感謝いたします。

## E. 健康危機情報

なし

## F. 参考文献及び資料

1. ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第 0912006 号)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Miyagawa S, Saito A, Sakaguchi T, Yoshikawa Y, Yamauchi T, Imanishi Y, Kawaguchi N, Teramoto N, Matsuura N, Iida H, Shimizu T, Okano T, Sawa Y. Impaired myocardium regeneration with skeletal cell sheets--a preclinical trial for tissue-engineered regeneration therapy. Transplantation. 2010 Aug 27;90(4):364-72.
2. 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)
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: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)
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: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)
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: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)
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: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)

**H. 知的財産権の出願・登録状況**  
なし

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究

分担研究報告書

ヒト体性幹細胞、iPS細胞及びES細胞加工医薬品等の最終製品の品質管理  
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室長

平成20年度の研究結果から、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS細胞、ES細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、並びに安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの3種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、平成21年度および22年度は、平成20年通知されたヒト自己由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第0208003号)」をベースとして、さらに、学問/技術の進歩、欧米の規制担当者や国内外の研究者への聞き取りなども含めて深く掘り下げて調査・研究し、各種幹細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成することとした。また、平成20年9月に通知されたヒト同種由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第0912006号)」をベースとして、③ヒト(同種)体性幹細胞、④ヒトES細胞、⑤ヒト(同種)iPS細胞に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成することとした。本分担研究では、各幹細胞由来製品の最終製品の品質管理及び安定性試験のあり方について検討した。この結果をもとに他の研究分担者の研究結果と併せ、5つの指針案(中間報告)を作成し、日本再生医療学会誌に5件の論文として公表した(再生医療, 9(1) 116-180, 2010)。

**A. 研究目的**

本研究は、ヒト幹細胞の細胞・組織加工医薬品等への利用に関連した学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、各種規制、国際動向等を調査・研究し、適切な安全性評価基準の作成や規制のあり方を検討することにより、ヒト幹細胞由来製品の実用化の推進を図ることを目的とする。

**B. 研究方法**

わが国の再生医療を適正な規制のもと推進していくために平成18・19年度の厚生労働科学研究事業で急速に発展する学問・技術、倫理上の観点、国際的動向等を反映した安全性評価基準の作成など規制のあり方について検討し、通知の改定案を作成した。この案を基に、平成20年2月に「ヒト(自己)

由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第0208003号)及び平成20年9月に「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第0912006号)」がそれぞれ通知された。これらの改定案は治療に使用される細胞・組織加工医薬品等全般に関するものである。ヒト間葉系幹細胞、ヒトiPS細胞等のヒト幹細胞をより早期に実用化するためには、これらに特化した留意事項についてさらに深く検討する必要がある。そのため、平成20年度の研究結果から、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS細胞、ES細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、

製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、並びに安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの3種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。

この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、平成21年度および22年度は、平成20年通知されたヒト自己由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第0208003号)」をベースとして、さらに、学問/技術の進歩、欧米の規制担当者や国内外の研究者への聞き取りなども含めて深く掘り下げて調査・研究し、各種幹細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成することとした。また、平成20年9月に通知されたヒト同種由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第0912006号)」をベースとして、③ヒト(同種)体性幹細胞、④ヒトES細胞、⑤ヒト(同種)iPS細胞に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成することとした。

本分担研究では、各幹細胞由来製品の最終製品の品質管理及び安定性試験のあり方について検討した。

## C. 研究結果

### C. 1 最終製品の品質管理

#### 1 総論

ヒト体性幹細胞、ヒトiPS(様)細胞、iPS(様)細胞又はES細胞加工医薬品等の品質管理全体の方策としては、最終製品の規格及び試験方法の設定、個別患者への適用ごとの原材料の品質管理、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理のほか、中間製品の品質管理を適正に行うこと等が挙げられる。

ヒトiPS(様)細胞やヒトES細胞加工医薬品等においては目的細胞以外の未分化細胞の混入を否定するための方策が最も重要な要件の一つである。可能

な限り中間製品の段階で目的細胞以外の未分化細胞の混入を否定することが望ましい。

最終製品の規格及び試験方法については、対象とする細胞・組織の種類及び性質、製造方法、各製品の臨床使用目的や使用方法、安定性、利用可能な試験法等によって異なると考えられるため、取り扱う細胞・組織によってこれらの違いを十分に考慮して設定すること。また、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理法、中間製品の品質管理等との相互補完関係を考慮に入れて、全体として品質管理の目的が達成されるとの観点から、合理的に規格及び試験方法を設定し、その根拠を示すこと。なお、確認申請は、治験を実施する製品の品質として問題がないとみなせることを確認することを目的としている。したがって、無菌性やマイコプラズマの否定など必須なものを除き、治験後に臨床試験成績と品質の関係を論ずるために必要な品質特性については、やむを得ない場合は少数の試験的検体の実測値をもとにその変動をしかるべき範囲内に設定する暫定的な規格及び試験方法を設定することで差し支えない。ただし、規格及び試験方法を含む品質管理法は治験の進行とともに充実・整備を図ること。

#### 2 最終製品の品質管理法

最終製品について、以下に示す一般的な品質管理項目及び試験を参考として、必要で適切な規格及び試験方法を設定し、その根拠を明らかにすること。

ロットを構成しない製品を製造する場合は個別製品ごとに、ロットを構成する製品を製造する場合には、通常、各個別製品ではなく各ロットが品質管理の対象となるので、これを踏まえてそれぞれ適切な規格、試験方法を設定すること。

##### (1) 細胞数並びに生存率

得られた細胞の数と生存率は、最終製品又は必要に応じて適切な製造工程の製品で測定すること。なお、確認申請

時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

## (2) 確認試験

目的とする細胞・組織の形態学的特徴、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質その他適切な遺伝型あるいは表現型のうち、重要細胞特性指標を選択して、目的とする細胞であることを確認すること。

## (3) 細胞の純度試験

目的細胞以外の未分化細胞、異常増殖細胞、形質転換細胞の有無や混入細胞の有無等の細胞の純度について、目的とする細胞・組織の由来、培養条件等の製造工程、中間製品の品質管理、臨床適応等を勘案し、必要に応じて試験項目、試験方法及び判定基準を示すこと。なお、確認申請時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

## (4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験

細胞由来の各種目的外生理活性物質のうち、製品中での存在量如何で患者に安全性上の重大な影響を及ぼす可能性が明らかに想定される場合には、適切な許容量限度試験を設定すること。なお、確認申請時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

## (5) 製造工程由来不純物試験

原材料に存在するか又は製造過程で非細胞成分、培地成分(フィーダー細胞を含む)、資材、試薬等に由来し、製品中に混入物、残留物、又は新たな生成物、分解物等として存在する可能性があるもので、かつ、品質及び安全性の面からみて望ましくない物質等(例えば、ウシ胎児血清由来のアルブミン、抗生物質等)については、当該物質の除去

に関するプロセス評価や当該物質に対する工程内管理試験の結果を考慮してその存在を否定するか、又は適切な試験を設定して存在許容量を規定すること。試験対象物質の選定及び規格値の設定に当たっては、設定の妥当性について明らかにすること。

なお、確認申請時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

## (6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

最終製品の無菌性については、あらかじめ試験的検体を用いて全製造工程を通じて無菌性を確保できることを十分に評価しておく必要がある。最終製品について、患者に適用する前に無菌性(一般細菌及び真菌否定)を試験により示すこと。また、適切なマイコプラズマ否定試験を実施すること。検証された核酸増幅法を用いることでもよい。最終製品の無菌試験等の結果が、患者への投与後にしか得られない場合には、投与後に無菌性等が否定された場合の対処方法をあらかじめ設定しておくこと。また、この場合、中間製品で無菌性を試験により示し、最終製品に至る工程の無菌性を厳密に管理する必要がある。また、同一施設・同一工程で以前に他の患者への適用例がある場合には、全例において試験により無菌性が確認されていること。ロットを構成する製品で密封性が保証されている場合には、代表例による試験でよい。適用ごとに試験を実施する必要がある場合で、無菌試験等の結果が、患者への投与後にしか得られない場合には、適用の可否は直近のデータを参考にすることになるが、この場合でも最終製品の無菌試験等は必ず行うこと。

抗生物質は細胞培養系で極力使用しないことが望まれるが、使用した場合には、無菌試験に影響を及ぼさないよう処置すること。

## (7) エンドトキシン試験

試料中の夾雑物の影響を考慮して試

験を実施すること。規格値は必ずしも実測値によらず、日本薬局方等で示されている最終製品の1回投与量を基にした安全域を考慮して設定すればよい。また、工程内管理試験として設定することも考えられるが、その場合には、バリデーションの結果を含めて基準等を設定し、その妥当性を説明すること。

#### (8) ウイルス試験

製造工程中で生物由来成分を使用する場合には、最終製品で当該成分由来のウイルスについての否定試験の実施を考慮すべき場合もあるかも知れない。しかし可能な限り、もとの成分段階での試験やプロセス評価で迷入が否定されていることが望ましい。

なお、ヒト体性幹細胞やヒトiPS(様)細胞における自己細胞由来の場合で、HBV、HCV、HIV、HTLVにつき、患者の段階で否定し得ず、かつこれらのウイルスを増殖させる可能性のある細胞の場合には、増殖可能性のあるウイルスについてその存在量に関する試験を実施し、体性幹細胞又はiPS細胞加工医薬品等の投与が患者の不利益にならないことを確認する必要がある。セル・バンクや中間製品においてウイルス否定試験が実施されている場合はこの限りではない。また、同種の場合、バンク化されておらず、ウインドウピリオドが否定できず、HBV、HCV、HIV等を製造工程中に増殖させる可能性のある細胞を用いる際には、中間製品、最終製品等についてもウイルス等の存在を否定する適切な試験を実施する必要がある。

#### (9) 効能試験

細胞種、臨床使用目的又は特性等に応じた適切な効能試験の実施を考慮すべき場合もある。なお、確認申請においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することも良い。

#### (10) 力価試験

細胞・組織から分泌される特定の生理活性物質の分泌が当該ヒト体性幹細胞、ヒトiPS(様)細胞、又はヒトES細胞加工医薬品等の効能又は効果の本質である場合には、その目的としている必要な効果を発揮することを示すために、当該生理活性物質に関する検査項目及び規格を設定すること。遺伝子を導入した場合の発現産物又は細胞から分泌される目的の生成物等について、力価、産生量等の規格を設定すること。なお、確認申請時においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することも良い。

#### (11) 力学的適合性試験

一定の力学的強度を必要とする製品については、適用部位を考慮した力学的適合性及び耐久性を確認するための規格を設定すること。なお、確認申請時においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することも良い。

### C.2 ヒト体性幹細胞、ヒトiPS(様)細胞、又はヒトES細胞加工医薬品等の安定性

製品化したヒト体性幹細胞、ヒトiPS(様)細胞又はヒトES細胞加工医薬品等又は重要なそれらの中間製品について、保存・流通期間及び保存形態を十分考慮して、細胞の生存率及び力価等に基づく適切な安定性試験を実施し、貯法及び有効期限を設定し、その妥当性を明らかにすること。特に凍結保管及び解凍を行う場合には、凍結及び解凍操作による製品の安定性や規格への影響がないかを確認すること。また、必要に応じて標準的な製造期間を超える場合や標準的な保存期間を超える長期保存についても検討し、安定性の限界を可能な範囲で確認すること。ただし、製品化後直ちに使用するような場合はこの限りではない。

また、製品化したヒト体性幹細胞、ヒトiPS(様)細胞又はヒトES細胞加工医薬品等を運搬する場合には、運搬容器及び運搬手順(温度管理等を含む)等を定め、その妥当性

について明らかにすること。

#### D. 結論と考察

本研究は、ヒト幹細胞の細胞・組織加工医薬品等への利用に関連した学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、各種規制、国際動向等を調査・研究し、適切な安全性評価基準の作成や規制のあり方を検討することにより、ヒト幹細胞由来製品の実用化の推進を図ることを目的とする。

平成 20 年度の研究結果から、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS 細胞、ES 細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、並びに安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの3種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。

この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、平成 21 年度および 22 年度は、平成 20 年 2 月に通知されたヒト自己由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第 0208003 号)」をベースとして、①ヒト(自己)体性幹細胞及び②ヒト(自己)iPS 細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成し、また、平成 20 年 9 月に通知されたヒト同種由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第 0912006 号)」をベースとして、③ヒト(同種)体性幹細胞、④ヒト ES 細胞、⑤ヒト(同種)iPS 細胞に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成した。これら5つの指針案については、さらにさまざまな観点からの論議を経て最終案とされるべきものであるが、現時点で広く関係者に公開し、ことの推移を周知のものとするとともに、コメントを頂く機会とすることは非常に意義があると考え、日本再生医療学会の学会誌に5件の

論文として公表した(再生医療, 9(1) 116-180, 2010)。特に留意すべき点は以下のとおりである。(1)体性幹細胞について原材料として有用な stemness を有することの立証や元来とは異なる可能性のある細胞環境での挙動への関心、(2)iPS 細胞については、iPS 様細胞の概念の提示と、治療目的から素材としてみる視点や細胞バンク又は中間細胞株設定の重要性、(3)ES 細胞については分化細胞株の有効活用、(4) iPS/ES 由来製品における未分化細胞の存在についての関心と対応。

なお、これらいずれの指針案についても、これを解釈し、運用していくにあたって、前提と考えるべきことがある。本来の目的は再生医療という新たな医療によって病に苦しむ患者さんが救われる機会を提供することである。指針の役割は、最も効率的、効果的に所定の目標に達するための要素と方策の提示である。指針にはさまざまな事態、状況を想定して、網羅的に留意事項が記述されているが、これらは、細胞の特性や臨床目的、適用法等によって取捨選択されるべきものであり、また適用項目についても適切、柔軟に解釈・運用すべきものである。新たな治療法への可能性が期待できること(Proof of Concept: POC)、ヒトに初めて適用しても差し支えない程度に既存の知見の中で想定し得る安全性上の問題がクリアされていること、倫理的妥当性の確保・堅持(ヘルシンキ宣言遵守、ドナー/患者に対する徹底的な説明と同意や自己決定権が前提)は当然であるが、手段である指針への遵守が主となり、他に代え難い患者さんへの医療機会の提供という目標が従になるような解釈や運用は本末転倒であり、避けなければならない。

再生医療実用化の推進が、国民の保健衛生の維持・向上のために重要課題であることは、自明の理である。革新的医薬品等や医療技術の開発は、国益に叶い、国際益にもなる。人類共通の遺産の創出という平和的な国際貢献に繋がるからである。ここにおける国の役割は、臨床研究や産業化推進のアシスト役であり、規制や指針はこうした共通のゴールに向かって科学的、合理的、効率的、効果的に進むための方策である。全関係者



は同じピッチに立ち、共にゴールに向かうプレーヤーであり、英知を結集して、より早く患者さんのもとに画期的な細胞。組織加工医薬品等や革新的医療技術が届けられるよう、より高い達成度を目指して努力する必要がある。

## 謝辞

本研究にご協力を頂いた掛樋一晃教授(近畿大学 薬学部)、石井哲也博士(京都大学 物質-細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センターフェロー)、安藤 剛博士(元独立行政法人医薬品医療機器総合機構 生物系審査第一部 審査専門員)、鹿野真弓博士(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部 部長)、嶽北和宏修士(元独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部 審査専門員)、亀田 隆博士(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部 審査専門員)、田中克平氏(元独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第一部 部長)、俵木登美子氏(厚生労働省 医薬局前医療機器室長)、広瀬 誠氏(厚生労働省 医薬局 前医療機器室補佐)、関野秀人氏(厚生労働省 医薬局 医療機器室長)、江原輝喜氏(厚生労働省 医薬食品局 前審査管理課医療機器審査管理室長補佐)、高江慎一氏(厚生労働省 医薬食品局 審査管理課医療機器審査管理室長補佐)に深く感謝いたします。

## E. 健康危機情報

なし

## F. 参考文献及び資料

1. ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第 0208003 号)
2. ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第 0912006 号)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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)
2. 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.
3. 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)
4. 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.
5. 西田基宏, 斎木翔太, 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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)
10. 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)
11. 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)
12. 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)
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)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)  
ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究

分担研究報告書

ヒト体性幹細胞、iPS細胞及びES細胞加工医薬品等の非臨床試験及び臨床試験について

研究分担者 (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 松山 晃文

平成 20 年度の研究結果から、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS 細胞、ES 細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、並びに安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの3種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、平成 21 年度および 22 年度は、平成 20 年通知されたヒト自己由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第 0208003 号)」をベースとして、さらに、学問/技術の進歩、欧米の規制担当者や国内外の研究者への聞き取りなども含めて深く掘り下げて調査・研究し、各種幹細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成することとした。また、平成 20 年 9 月に通知されたヒト同種由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第 0912006 号)」をベースとして、③ヒト(同種)体性幹細胞、④ヒト ES 細胞、⑤ヒト(同種)iPS 細胞に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成することとした。本分担研究では、各幹細胞由来製品の非臨床安全性試験、効力又は性能を裏付ける試験、体内動態試験のあり方及び臨床試験に関連する必要な情報等について検討した。この結果をもとに他の研究分担者の研究結果と併せ、5つの指針案(中間報告)を作成し、日本再生医療学会誌に5件の論文として公表した(再生医療, 9(1) 116-180, 2010)。

**A. 研究目的**

本研究は、ヒト幹細胞の細胞・組織加工医薬品等への利用に関連した学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、各種規制、国際動向等を調査・研究し、適切な安全性評価基準の作成や規制のあり方を検討することにより、ヒト幹細胞由来製品の実用化の推進を図ることを目的とする。

**B. 研究方法**

わが国の再生医療を適正な規制のもと推進していくために平成 18・19 年度の厚生労働科学研究事業で急速に発展する学問・技術、倫理上の観点、国際的動向等を反映した安全性評価基準の作成など規制のあり方

について検討し、通知の改定案を作成した。この案を基に、平成 20 年 2 月に「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第 0208003 号)」及び平成 20 年 9 月に「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第 0912006 号)」がそれぞれ通知された。これらの改定案は治療に使用される細胞・組織加工医薬品等全般に関するものである。ヒト間葉系幹細胞、ヒト iPS 細胞等のヒト幹細胞をより早期に実用化するためには、これらに特化した留意事項についてさらに深く検討する必要がある。そのため、平成 20 年度の研究結果から、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体

性幹細胞、iPS細胞、ES細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、並びに安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの3種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。

この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、平成21年度および22年度は、平成20年通知されたヒト自己由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第0208003号)」をベースとして、さらに、学問/技術の進歩、欧米の規制担当者や国内外の研究者への聞き取りなども含めて深く掘り下げて調査・研究し、各種幹細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成することとした。また、平成20年9月に通知されたヒト同種由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第0912006号)」をベースとして、③ヒト(同種)体性幹細胞、④ヒトES細胞、⑤ヒト(同種)iPS細胞に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成することとした。

本分担研究では、各幹細胞由来製品の非臨床安全性試験、効力又は性能を裏付ける試験、体内動態試験のあり方及び臨床試験に関連する必要な情報等について検討した。

## C. 研究結果

### C.1 ヒト体性幹細胞、iPS(様)細胞、又はES細胞加工医薬品等の非臨床安全性試験

製品の特性及び適用法から評価が必要と考えられる安全性関連事項について、技術的に可能であれば、科学的合理性のある範囲で、適切な動物を用いた試験又は*in vitro*での試験を実施すること。なお、非細胞成分及び製造工程由来の不純物等については、

可能な限り、動物を用いた試験ではなく理化学的分析法により評価すること。また、特にiPS(様)細胞、又はES細胞由来の最終製品においては、未分化細胞の存在が異所性組織形成や腫瘍形成・がん化の可能性など安全性上の重要な関心事であるが、可能な限り、セル・バンクや中間製品段階等での徹底的な解析により、混在の可能性を否定するか、あるいは、目的細胞から未分化細胞の効果的分離・除去法や不活化法を開発し、活用することにより、混在の可能性を最小限にする努力が求められる。さらに、投与経路等の選択も安全性上の懸念を最小限にするための有用な方策であるかも知れない。

ヒト由来の試験用検体は貴重であり、また、ヒト由来の製品を実験動物等で試験して必ずしも意義ある結果が得られるとは限らない。このため、動物由来の製品モデルを作成し適切な実験動物に適用する試験系により試験を行うことで、より有用な知見が得られると考えられる場合には、むしろ、このような試験系を用いることに科学的合理性がある場合があるかも知れない。その際は、対象疾患ごとに適切な中・大動物を用いた試験の実施を考慮する(注:例えば神経疾患ならばサル等、循環器疾患ならばブタ・イヌ等が適している場合がある)。ただし、ヒト体性幹細胞、ヒト(自己・同種)iPS(様)細胞加工医薬品等を構成する細胞と同一の特徴を有する細胞集団が同一の手法にてヒト以外の動物種からも得られるとは限らず、また同様の培養条件等で同等/同質な製品が製造できるとも限らないことから、このような試験の採用、実施及び評価にあたっては、慎重な事前検討や対応が必要である。ヒト以外の動物種から得た体性幹細胞、iPS(様)細胞、又はES細胞加工製品を用いて動物実験を行った場合、その外挿可能性を説明すること。場合によっては細胞を用いる試験系も考慮し、このようなアプローチにより試験を行なった際には、その試験系の妥当性について明らかにすること。

以下に、必要に応じて非臨床的に安全性を確認する際の参考にすべき事項及び留意点の例を示す。これらは例示であって、合理性のない試験の実施を求める趣旨ではなく、製品の由来が自己細胞か同種細胞か、体性

幹細胞、iPS(様)細胞由来、あるいは ES 細胞由来かなどの点や、製品の特性及び適用法等を考慮して、必要かつ適切な試験を実施し、その結果について総合的な観点から評価、考察すること。

- 1 培養期間を超えて培養した細胞について、目的外の形質転換を起こしていないことを明らかにすること。
- 2 必要に応じて細胞・組織が産生する各種サイトカイン、成長因子等の生理活性物質の定量を行い、生体内へ適用したときの影響に関して考察を行うこと。
- 3 製品の適用が患者の正常な細胞又は組織に影響を与える可能性、及びその安全性について検討、考察すること。
- 4 製品の種類に応じて、患者への適用により、製品中の細胞や混入する未分化細胞が、異所性組織を形成する可能性、及びその安全性について検討、考察すること。
- 5 製品及び導入遺伝子の発現産物等による望ましくない免疫反応が生じる可能性、及びその安全性について検討、考察すること。
6. 良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性については、製品の種類や特性、投与経路、対象疾患、及び試験系の妥当性等を総合的に勘案して考察すること。体性幹細胞加工製品の場合には必要に応じて、iPS(様)細胞や ES 細胞加工製品の場合には原則として適切な動物モデル等を利用した検討を行うこと。また、腫瘍形成またはがん化の可能性がある場合には、期待される有効性との関係等を勘案して、使用することの妥当性及び合理性について明らかにすること(注:造腫瘍性試験において最も重要なのは、最終製品が患者に適用された場合の製品の造腫瘍性を的確に評価することである。しかし、十分な細胞数が得られない等の理由により最終製品を構成する細胞を用いることができず、中間製品の細胞を用いて最終製品の造腫瘍性を評価しなければならない場合も想定される。また、動物モデルを使用した造腫瘍性試験においては、細

胞の分散や足場への接着、細胞密度、投与部位等の条件が最終製品と必ずしも一致するものではない。さらに、動物の種・系統・免疫状態による感度差もある。これらの事情を総合的に勘案して、最終製品の造腫瘍性を評価する必要がある。また、最終製品の造腫瘍性に起因する患者へのリスクについては、対象疾患を治療することによる患者へのベネフィット等とのバランスを踏まえて合理的に評価すること。)

- 7 製造工程で外来遺伝子の導入が行われ、最終製品中で機能している場合や残存している場合には、遺伝子治療用医薬品指針に定めるところに準じて試験を行うこと。特に、ウイルスベクターを使用した場合には増殖性ウイルスがどの程度存在するかを検査するとともに、検査方法が適切であることについても明らかにすること。

また、導入遺伝子及びその産物の性状について調査し、安全性について明らかにすること。細胞については、増殖性の変化、良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性について考察し、明らかにすること。

- 8 動物由来のモデル製品を含めて製品の入手が容易であり、かつ臨床上的の適用に関連する有用な安全性情報が得られる可能性がある場合には、合理的に設計された一般毒性試験の実施を考慮すること。

なお、一般毒性試験の実施に当たっては、平成元年 9 月 11 日付け薬審 1 第 24 号厚生省薬務局新医薬品課長・審査課長連名通知「医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」の別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」等を参照すること。

## C.2 ヒト体性幹細胞、ヒト iPS (様) 細胞又はヒト ES 細胞加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験

- 1 技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、実験動物又は細胞等を用い、適切に設計された試験により、ヒト体性幹細胞、ヒト iPS (様) 細胞、又はヒト ES 細胞加工医薬品等の機能発現、作用持続性及び医薬品・医療機器として期待される臨床効果の実現可能性 (Proof-of-Concept) を示すこと。
- 2 遺伝子導入細胞にあつては、導入遺伝子からの目的産物の発現効率及び発現の持続性、導入遺伝子の発現産物の生物活性並びに医薬品等として期待される臨床効果の実現可能性 (Proof-of-Concept) を示すこと。
- 3 適当な動物由来細胞・組織製品モデル又は疾患モデル動物がある場合には、それを用いて治療効果を検討すること。
- 4 確認申請段階では、当該製品の効力又は性能による治療が他の治療法と比較したときはるかに優れて期待できることが国内外の文献又は知見等により合理的に明らかにされている場合には、必ずしも詳細な実験的検討は必要とされない。

## C.3 ヒト体性幹細胞、ヒト iPS (様) 細胞又はヒト ES 細胞加工医薬品等の体内動態

- 1 製品を構成する細胞・組織及び導入遺伝子の発現産物について、技術的に可能で、かつ、科学的合理性がある範囲で、実験動物での吸収及び分布等の体内動態に関する試験等により、患者等に適用された製品中の細胞・組織の生存期間、効果持続期間を推測し、目的とする効果が十分得られることを明らかにすること。(注: 体内動態に関する試験等には、例えば組織学的検討、AluPCR 法、磁気共鳴画像診断法(MRI)、陽電子放射断層撮影法(PET)、単一光子放射断層撮影法(SPECT)、バイオイメージングなどがある)。
- 2 ヒト体性幹細胞、ヒト iPS (様) 細胞、又は

ヒト ES 細胞加工医薬品等の用法(投与方法)について、動物実験を通してその合理性を明らかとすること。特に、全身投与にあつては投与後の細胞の全身分布を動物実験などから外挿し、有用性の観点から議論すること。(注: 投与経路ごとにどこに生着するかは不明であるが、全身投与よりも局所投与が望ましいと想定される。しかし、全身投与であってもその有用性において被投与患者に有益であると合理的に説明が可能である場合には用法として設定可能である。例えば、あるヒト体性幹細胞、ヒト iPS (様) 細胞、又はヒト ES 細胞加工医薬品等を肝疾患治療剤として肝臓への生着を期待する場合、肝臓へ効率よく到達させかつその他の臓器への分布を最低限に抑えることが合理的な投与方法であると想定されるが、経末梢静脈投与により当該細胞が肝臓に集積し、他臓器に生着しないことが証明できれば良い。しかし、異所性生着しても、被投与患者にとって不利益(生体機能への悪影響)が生じない場合は用法として肯定できるかも知れない。異所性分化による不利益とは、例えば間葉系幹細胞が心臓に異所性生着して骨形成する場合が想定され、それが不整脈を惹起したような場合である。)

- 3 当該細胞・組織が特定の部位(組織等)に直接適用又は到達して作用する場合には、その局在性を明らかにし、局在性が製品の有効性・安全性に及ぼす影響を考察すること。

## C.4 臨床試験

ヒト体性幹細胞、iPS (様) 細胞、又は ES 細胞加工医薬品等の治験を開始する (First-in-Man) に当たって支障となる品質及び安全性上の問題が存在するか否かの確認申請の段階における安全性については、臨床上的有用性を勘案して評価されるものであり、ヒト体性幹細胞、iPS (様) 細胞、又は ES 細胞加工医薬品等について予定されている国内の治験計画について以下の項目を踏まえて評価すること。その際、明らかに想定される

製品のリスクを現在の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、なお残る未知のリスクと、重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患、身体の機能や形態を一定程度損なうことにより QOL を著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できない患者に対する不作為のリスクとのリスクの大小を勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を導入することが望まれる。

- 1 対象疾患
- 2 対象とする被験者及び被験者から除外すべき患者の考え方
- 3 ヒト体性幹細胞、iPS(様)細胞、又は ES 細胞加工医薬品等の適用及び併用薬を含め、被験者に対して行われる治療内容(注:投与・移植した細胞の機能を維持・向上・発揮させるために併用する薬剤が想定される場合、当該薬剤の作用を invitro あるいは in vivo で検証すること)。
- 4 既存の治療法との比較を踏まえた臨床試験実施の妥当性
- 5 現在得られている情報から想定される製品及び患者のリスク及びベネフィットを含め、被験者への説明事項の案

なお、臨床試験は、適切な試験デザイン及びエンドポイントを設定して実施する必要があり、目的とする細胞の由来、対象疾患及び適用方法を踏まえて適切に計画すること。

#### D. 結論と考察

本研究は、ヒト幹細胞の細胞・組織加工医薬品等への利用に関連した学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、各種規制、国際動向等を調査・研究し、適切な安全性評価基準の作成や規制のあり方を検討することにより、ヒト幹細胞由来製品の実用化の推進を図ることを目的とする。

平成 20 年度の研究結果から、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS 細胞、ES 細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請、

評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、並びに安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの3種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。

この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、平成 21 年度および 22 年度は、平成 20 年 2 月に通知されたヒト自己由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第 0208003 号)」をベースとして、①ヒト(自己)体性幹細胞及び②ヒト(自己)iPS 細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成し、また、平成 20 年 9 月に通知されたヒト同種由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第 0912006 号)」をベースとして、③ヒト(同種)体性幹細胞、④ヒト ES 細胞、⑤ヒト(同種)iPS 細胞に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成した。これら5つの指針案については、さらにさまざまな観点からの論議を経て最終案とされるべきものであるが、現時点で広く関係者に公開し、ことの推移を周知のものとするとともに、コメントを頂く機会とすることは非常に意義があると考え、日本再生医療学会の学会誌に5件の論文として公表した(再生医療, 9(1) 116-180, 2010)。特に留意すべき点は以下のとおりである。(1)体性幹細胞について原材料として有用な stemness を有することの立証や元来とは異なる可能性のある細胞環境での挙動への関心、(2)iPS 細胞については、iPS 様細胞の概念の提示と、治療目的から素材としてみる視点や細胞バンク又は中間細胞株設定の重要性、(3)ES 細胞については分化細胞株の有効活用、(4) iPS/ES 由来製品における未分化細胞の存在についての関心と対応。

なお、これらいずれの指針案についても、これを解釈し、運用していくにあたって、前提と考えるべきことがある。本来の目的は再生

医療という新たな医療によって病に苦しむ患者さんが救われる機会を提供することである。指針の役割は、最も効率的、効果的に所定の目標に達するための要素と方策の提示である。指針にはさまざまな事態、状況を想定して、網羅的に留意事項が記述されているが、これらは、細胞の特性や臨床目的、適用法等によって取捨選択されるべきものであり、また適用項目についても適切、柔軟に解釈・運用すべきものである。新たな治療法への可能性が期待できること(Proof of Concept: POC)、ヒトに初めて適用しても差し支えない程度に既存の知見の中で想定し得る安全性上の問題がクリアされていること、倫理的妥当性の確保・堅持(ヘルシンキ宣言遵守、ドナー/患者に対する徹底的な説明と同意や自己決定権が前提)は当然であるが、手段である指針への遵守が主となり、他に代え難い患者さんへの医療機会の提供という目標が従になるような解釈や運用は本末転倒であり、避けなければならない。

再生医療実用化の推進が、国民の保健衛生の維持・向上のために重要課題であることは、自明の理である。革新的医薬品等や医療技術の開発は、国益に叶い、国際益にもなる。人類共通の遺産の創出という平和的な国際貢献に繋がるからである。ここにおける国の役割は、臨床研究や産業化推進のアシスト役であり、規制や指針はこうした共通のゴールに向かって科学的、合理的、効率的、効果的に進むための方策である。全関係者は同じピッチに立ち、共にゴールに向かうプレイヤーであり、英知を結集して、より早く患者さんのもとに画期的な細胞。組織加工医薬品等や革新的医療技術が届けられるよう、より高い達成度を目指して努力する必要がある。

## 謝辞

本研究にご協力を頂いた掛樋一晃教授(近畿大学 薬学部)、石井哲也博士(京都大学 物質-細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センターフェロー)、安藤 剛博士(元独立行政法人医薬品医療機器総合機構 生物系審査第一部 審査専門員)、鹿野真弓

博士(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部 部長)、嶽北和宏修士(元独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部 審査専門員)、亀田 隆博士(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部 審査専門員)、田中克平氏(元独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第一部 部長)、依木登美子氏(厚生労働省 医薬局前医療機器室長)、広瀬 誠氏(厚生労働省 医薬局 前医療機器室補佐)、関野秀人氏(厚生労働省 医薬局 医療機器室長)、江原輝喜氏(厚生労働省 医薬食品局 前審査管理課医療機器審査管理室長補佐)、高江慎一氏(厚生労働省 医薬食品局 審査管理課医療機器審査管理室長補佐)に深く感謝いたします。

## E. 健康危機情報

なし

## F. 参考文献及び資料

1. ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第 0208003 号)
2. ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第 0912006 号)



## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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*. Aug 10. [Epub ahead of print] 2010.
2. Okura H, Komoda H, Saga A, Yamamoto-Kakuta A, Fumimoto Y, LeeC-M, Ichinose A, Sawa Y, Matsuyama A. Properties of hepatocyte-like cell clusters from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Tissue Eng Part C Methods*. 16(4):761-70. 2010.
3. Okura H, Yamashita S, Ohama T, Saga A, Kakuta-Yamamoto A, Hamada Y, Ohyama R, Sawa Y, Matsuyama A. HDL/apolipoprotein A-I binds to macrophage-derived progranulin and suppresses its conversion into proinflammatory granulins. *J Atheroscler Thromb*. 17(6):568-77. 2010.
4. Okura H, Matsuyama A, Lee CM, Saga A, Kakuta-Yamamoto A, Nagao A, Sougawa N, Sekiya N, Takekita K, Shudo Y, Miyagawa S, Komoda H, Okano T, Sawa Y. Cardiomyoblast-like cells differentiated from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve left ventricular dysfunction and survival in a rat myocardial infarction model. *Tissue Eng Part C Methods*. 16(3):417-25. 2010.
5. Sandoval JC, Nakagawa-Toyama Y, Masuda D, Tochino Y, Nakaoka H, Kawase R, Yuasa-Kawase M, Nakatani K, Inagaki M, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Matsuyama A, Makoto Nishida, Ishigami M, Komuro I and Yamashita S. Molecular Mechanisms of Ezetimibe-Induced Attenuation of Postprandial Hypertriglyceridemia. *J Atheroscler Thromb*. 2010 Jun 11. [Epub ahead of print].
6. Komoda H, Okura H, LeeC-M, Sougawa N, Iwayama T, Hashikawa T, Saga A, Yamamoto-Kakuta A, Ichinose A, Murakami S, Sawa Y, Matsuyama A. Reduction of Neu5GC Xenoantigen on Human ADMSCs lead to Them as Safer and More Useful Cell Sources for Realizing Various Stem Cell Therapies. *Tissue Eng Part A*. 16(4):1143-55. 2010.
7. 松山晃文:臓器移植・組織移植から再生医療へ—臓器・組織・細胞の procurement の観点から 臓器移植法の研究:第3章8:町野朔編 p277-284. 2010.
8. 松山晃文:「再生医療と薬事法」臓器移植法の研究:第3章9:町野朔編 p285-292. 2010
9. 松山晃文:「再生医療の保険診療化 path」臓器移植法の研究:第3章10:町野朔編 p293-302. 2010
10. 松山晃文:「大動脈炎症候群 — その臨床症状と検査所見」医学のあゆみ 233(4) 274-278. 2010
11. 松山晃文:「再生医療とそれに伴う行政施策」今日の移植 23(2): 165-172. 2010
12. 松山晃文:「再生医療実用化にむけた産学連携の新しいかたち—技術研究組合制度活用による再生医療イノベーションへの提案—」再生医療 9(1)95-99. 2010.
13. 松山晃文:「最低限必要とされる要求事項」の明示による再生医療実現と社会還元の加速を目指して—再生医療研究大国につぼんの再生医療大国への道のり—」再生医療 9(1)100-104. 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)
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)
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)
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)
18. 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)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

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.
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,
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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)

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.
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. <i>Tissue Eng Part C Methods</i> . 2010 17(2): p145-154,
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. <i>Cell Reprogram.</i> , 12(5): 501-7 (2010)
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. <i>J. Controlled Release</i> , 2010 Aug 25. [Epub ahead of print] PMID: 20800630 [PubMed - as supplied by publisher]
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. <i>Clinical Canc. Res.</i> , 2011 Feb 23. [Epub ahead of print] PMID: 21346145
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. <i>Mol. Ther.</i> , in press.
Toyoda M, Yamazaki-Inoue M, Itakura Y, Kuno A, Ogawa T, Yamada M, Akutsu H, Takahashi Y, Kanzaki S, Narimatsu H, Hirabayashi J, Umezawa A. Lectin microarray analysis of pluripotent and multipotent stem cells. <i>Genes Cells</i> . (2010) doi: 10.1111/j.1365-2443.2010.01459.x.
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. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> . (2010) 401:480-486.
Miyagawa Y, Okita H, Hiroshima M, Sakamoto R, Kobayashi M, Nakajima H, Katagiri YU, Fujimoto J, Hata JI, Umezawa A, Kiyokawa N. A Microfabricated Scaffold Induces the Spheroid Formation of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Progenitor Cells and Promotes Efficient Adipogenic Differentiation. <i>Tissue Eng Part A</i> . (2010) doi:10.1089/ten.tea.2009.0810.
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. <i>PLoS One</i> . (2010) 5:e13017.