

201106008B

厚生労働省科学研究費補助金
再生医療実用化研究事業

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

平成 21-23 年度 総合研究報告書

研究代表者 早川 堯 夫

平成 24(2012)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

再生医療実用化研究事業

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

平成 21-23 年度 総合研究報告書

研究代表者 早 川 堯 夫

平成 24 (2012) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告書	1
再生医療実用化に資する評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージの策定に関する研究	2
早川 堯夫	
II. 分担研究報告書	174
1. 多能性幹細胞ミニマム・コンセンサス・パッケージ策定にかかる検討・・・	175
未盛 博文	
2. 再生医療実用化加速に資する評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージ策定に関する研究・・・	183
阿久津英憲	
3. 糖鎖を用いるミニマム・コンセンサス・パッケージ策定にかかる検討・・・	192
掛樋 一晃	
4. ヒト細胞・組織加工製品の造腫瘍性試験の現状に関する調査研究・・・	221
佐藤 陽治	
5. ヒト細胞・組織加工製品（ヒト細胞調製品）の臨床研究と薬事開発に共通して必要な品質・安全性確保の技術要件およびケース別上乘せ評価方策の同定法に関する研究・・・	237
佐藤 陽治	
6. 海外におけるヒト細胞・組織加工製品の規制の原則に関する研究・・・	293
佐藤 陽治	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・	307
IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・	312

I. 総合研究報告書

再生医療評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージの策定に関する研究

早川 堯夫

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）

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

総合研究報告書

研究代表者：早川 堯夫 近畿大学薬学総合研究所・所長

研究要旨

再生医療の速やかな実用化を望む声が強い。我が国で再生医療実用化を加速するには、ヒト幹細胞臨床研究の推進から薬事上の確認申請、製造販売承認への切れ目のない展開を効率的、効果的、合理的に行う方策を策定する必要がある。そのためには、現行の各種規制環境の中で個別に設定されている科学的方策や基準を共通のプラットフォームで取り扱えるようにすることがきわめて重要である。具体的には、ヒト幹細胞臨床研究及び産業化研究開発のいずれの場合においても共通する製造施設、製造工程、製品評価、製品管理面、倫理面、臨床適用面などでの留意事項、関連する評価基準、評価技術等について最少限必要な要件・要素を明らかにするとともに、それらを産・学・官が共通に参照でき、活用できるよう再生医療評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージ（MCP）として策定し、提示する必要がある。また、再生医療では、多種多様で固有の特性を有するヒト幹細胞加工製品及び多様な疾患や患者が対象となるので、実用化加速方策には、ミニマム・コンセンサス・パッケージに加え、個別製品や治療毎に最も適切な評価方策を共通化、標準化し、上乘せすべきものとして提示する必要がある。本研究では、MCPの対象及び認識を共有すべき主な事項として、1）一般原則、2）GTP（Good Tissue Practice）、3）製品の製造方法&品質（試験・評価・管理）、4）非臨床安全性試験、5）非臨床有効性（POC）試験、6）臨床試験、7）細胞種別、8）細胞バンクの概念と技術要件、9）普遍的に利用可能な新規細胞特性解析手法及び品質評価手法、10）ウイルス安全性、11）造腫瘍性試験、12）抗原性、13）リスク評価によるケース・バイ・ケースアプローチなどについて逐次取り上げ検討した。以下の成果を得た。1）一般原則として5項目を提示した。2）MCPとしてのGTPを提示した。3）製品の製造方法&品質（試験・評価・管理）MCP項目として、①原材料となる細胞・組織とその特性解析、特性指標の把握、適格性、②その他の原材料、製造関連物質の適格性と品質管理（特に生物由来物質、複合製品の非細胞・組織成分等）、③微生物、とくにウイルス安全性、④製造工程の妥当性、一定性、⑤最終製品の品質管理、⑥安定性（貯法・有効期限設定、凍結/解凍、運搬する場合等）、⑦製品レベルと製法レベルでの適切な組合せによる品質管理を挙げ、それぞれについてさらに詳細な留意事項や技術要素を提示した。4）非臨床安全性試験についてはケース・バイ・ケースが原則であるものの、概念として関係者が共有すべきMCPとして4項目、技術的な観点で関係者が共有

すべき MCP あるいは留意点として 6 項目を提示した。5) 非臨床有効性 (POC) 試験に関しては必然的にケース・バイ・ケースが原則であるものの、概念として関係者が共有すべき MCP として 3 項目を提示した。6) 臨床試験については、個々の製品に関する臨床試験の技術要件自体は、まさにケース・バイ・ケースで扱われるべきものであるが、先端医療である再生医療を適正に推進するための臨床試験の入り口に至るまでと開始に至る隘路を解消し、科学的合理性、倫理的妥当性、社会的理解、認知をいかに得るかについて検討した。検討内容は、①臨床試験開始の決定に際してのリスク分析の留意点と倫理、②先端医療としての再生医療のリスク・ベネフィット概念、③先端医療としての再生医療のリスク・ベネフィット概念などであった。7) 細胞種別 MCP と上乗せ方策については、「自己又は同種体性幹細胞」、「自己又は同種 iPS (様) 細胞」、「ES 細胞」すべての細胞種間に通底し適用されるべき MCP とカテゴリーを同じくする細胞種内での MCP あるいは上乗せ分について検討した。8) 細胞バンクの概念と技術要件 MCP を提示した。9) 個別細胞特性解析、品質評価・管理、未分化細胞等混在細胞検出、目的細胞精製 (又は目的外細胞除去) 技術等、品質・安全性確保等すべてに渡って分析法が必須であり、産・学・官が共通に参照でき活用できる評価技術としてのコンセンサス・パッケージを策定することの意義、重要性に鑑み、普遍的な新規細胞解析技術開発例として網羅的糖鎖プロファイリング法を開発し、その有用性と適用可能性について検討した。10) ウイルス安全性 MCP として 5 項目を提示した。11) 造腫瘍性問題を、「品質：細胞特性問題」及び「安全性問題」面から、「安全性問題」には品質面 (*in vitro*) からのアプローチと生物学的な面 (*in vivo*) からのアプローチがあると整理して、MCP と上乗せにかかわるコンセプト及び評価技術要素を提示した。12) 抗原性に対処する MCP は製造関連物質から極力ヒトへの抗原性を示す可能性のある物質を用いないか、あるいは製造工程中で懸念ある物質を可能な限り除去すること、そのモニターを確実にすべきことを論考した。13) リスク評価によるケース・バイ・ケースアプローチでケース別/開発段階別上乗せ評価方策を例示的に策定し、提示した。14) 関連指針の相互比較からみたヒト細胞・組織加工製品 (ヒト細胞調製品) の臨床研究と薬事開発に共通して参照可能な品質・安全性確保の技術要件の抽出・同定およびリスク・ベース・アプローチに基づいたケース別上乗せ評価方策に関する考察を行った。15) 再生医療製品にかかわる国際動向を調査研究し、MCP 等策定のための参考とした。

研究分担者

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所
遺伝子細胞医薬部・第 2 室・室長

末盛 博文

京都大学・再生医学研究所・准教授

阿久津英憲

(独) 国立成育医療研究センター研究所
生殖・細胞医療研究部・室長

掛樋 一晃

近畿大学薬学部・薬学総合研究所・教授

研究協力者

澤 芳樹

大阪大学大学院医学系研究科
外科学講座・心臓血管外科・教授

梅垣 昌士

大阪大学医学部附属病院 未来医療センター・
准教授

田邊 裕貴

厚生労働省医政局
元研究開発振興課・ヒト幹細胞臨床研究対策
専門官

嶽北 和宏

(独) 医薬品医療機器総合機構
生物系審査第2部

亀田 隆

(独) 医薬品医療機器総合機構
生物系審査第2部

水口 裕之

大阪大学大学院薬学研究科
分子生物学分野・教授

森山博由

近畿大学薬学総合研究所
先端バイオ医薬研究室・准教授

西田 幸二

大阪大学大学院医学研究科
脳神経感覚器外科学講座・眼科学・教授

古江一楠田 美保

(独) 医薬基盤研究所
難病疾患資源研究部・培養資源研究室
研究室リーダー

高橋 政代

理化学研究所
発生・再生科学総合研究センター
網膜再生医療研究チームリーダー

梅澤 明弘

(独) 国立成育医療研究センター研究所
生殖医療研究部・部長

朝比奈 泉

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
顎・口腔再生外科学分野 教授

A. 研究目的

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

本研究プロジェクトは、ヒト幹細胞臨床研究の推進から薬事上の品質・安全性評価や治験申請、製造販売承認への切れ目のない展開を効率的、効果的、合理的に行い、再生医療実用化を加速する方策を策定することを目的とする。

そのためには、現行の各種規制環境の中で個別に設定されている科学的方策や基準を共通のプラットフォームで取り扱えるようにすることがきわめて重要である。具体的には、ヒト幹細胞臨床研究であれ、産業開発であれ、例えば製造施設、製造工程、製品評価、製品管理面、倫理面、臨床適用面での留意事項、関連する評価基準、評価技術等について産・学・官が共通に参照でき、活用できる評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージ (MCP) を策定することである。また、再生医療では、多種多様で固有の特性を有するヒト幹細胞加工製品及び多様な疾患や患者が対象となるので、実用化加速方策には、ミニマム・コンセンサス・

パッケージに加え、個別製品や治療毎に最も適切な評価方策を共通化、標準化し、上乘せすべきものとして提示する必要がある。この上乘せすべき要素、留意事項や基準を臨床開発のステージに応じて提示することも重要なポイントとなる。

さらに技術的視点とは別に、関係者間の認識、解釈、運用の共有化も MCP の活用にあたってはきわめて重要な要素である。

これらがわが国の再生医療実用化の水先案内、牽引力、推進力となることを最終的な目的として本研究を実施した。

B. 研究方法

ミニマム・コンセンサス・パッケージ (MCP) の対象及び認識を共有すべき主な事項は、1) 一般原則、2) GTP (Good Tissue Practice)、3) 製品の製造方法&品質 (試験・評価・管理)、4) 非臨床安全性試験、5) 非臨床有効性 (POC) 試験、6) 臨床試験、7) 細胞種別、8) 細胞バンクの概念と技術要件、9) 細胞特性解析手法及び品質評価手法 MCP、10) ウイルス安全性、11) 造腫瘍性試験、12) 抗原性、13) リスク評価によるケース・バイ・ケースアプローチである (Table 1)。これらについて逐次取り上げ検討した。

B-1 一般原則

MCP の将来の活用の仕方として細胞・組織加工製品コモンテクニカルドキュメントのようなものを作成し、その中で MCP を示し、関係者の理解と活用に資す、という考え方がある。そこで MCP の一般原則を定めるための検討を行った。

B-2 GTP (Good Tissue Practice)

21年度の本研究開始当初は、医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究におけるGTPは「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(厚生労働省,平成18年7月3日)(以下<旧ヒト幹指針>と略す)の中に含まれていると考えられた。また、薬事法下での細胞・組織加工医薬品等の治験におけるGTPについては「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」(厚生省医薬安全局長通知 医薬発第1314号別添1,平成12年12月26日)(以下<別添1>と略す)に含まれるとされている。本研究遂行中の21年度から平成22年度にかけて旧ヒト幹指針の改訂作業が開始された。そこで、21年度から平成22年度にかけての本研究は、<旧ヒト幹指針>をベースにし、これらの文書を対比すると同時に関連文書*を参照し、必要な箇所を修正・補足することにより、<ヒト幹指針改訂版>が薬事法下の治験においても妥当性を担保できるような内容となるよう、検討を行った。その際、再生医療学会と共同作業を行って草案を作成し、見直し委員会に提言した。本研究で作成したGTP案の内容の趣旨が改訂されるべき「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に導入されれば、医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究も自然に薬事法下での製品開発におけるGTPに準拠していることになると考えた。

B-3 製品の製造方法&品質(試験・評価・管理)

各種関連資料やデータ及び国際的動向さらには独自の見解を総合的に勘案してMCPを提示する。

B-4 非臨床安全性試験

各種関連資料やデータ及び国際的動向さらには独自の見解を総合的に勘案して、概念として関係者が共有すべきMCP及び技術的な観点で関係者が共有すべきMCPあるいは留意点を提示する。

B-5 非臨床有効性(POC)試験

各種関連資料やデータ及び国際的動向さらには独自の見解を総合的に勘案、必然的にケース・バイ・ケースが原則であるものの、概念として関係者が共有すべきMCPを提示する。

B-6 臨床試験

各種関連資料やデータ及び国際的動向さらには独自の見解を総合的に勘案して検討する。個々の製品に関する臨床試験の技術要件自体は、まさにケース・バイ・ケースで扱われるべきものであるが、先端医療である再生医療を適正に推進するための臨床試験の入り口に至るまでと開始に至る隘路を解消し、科学的合理性、倫理的妥当性、社会的理解、認知をいかに得るかについて検討する。

B-7 細胞種別

各種関連資料やデータ及び国際的動向さらには独自の見解を総合的に勘案して検討する。細胞種別MCPと上乗せ方策については、「自己又は同種体性幹細胞」、「自己又は同種iPS(様)細胞」、「ES細胞」すべての細胞種間に通底し適用されるべきMCPとカテゴリーを同じくする細胞種内でのMCPあるいは上乗せ分について検討する。

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

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

1. ヒト胚の提供
2. ES 細胞株の樹立
3. 増殖と凍結保存、融解

およびこれらに加え適当な段階で細胞の品質評価を行うことになる。

それぞれの段階について、関連する指針等や技術的要件を分析・評価する

B-8 細胞バンクの概念

各種関連資料やデータ及び国際的動向さらには独自の見解を総合的に勘案して細胞バンクの概念と技術要件 MCP を提示する。

B-9 細胞特性解析手法

個別細胞特性解析、品質評価・管理、未分化細胞等混在細胞検出、目的細胞精製(又は目的外細胞除去)技術等、品質・安全性確保等すべてに渡って分析法が必須であり、産・学・官が共通に参照でき活用できる評価技術としてのコンセンサス・パッケージを策

定することの意義、重要性に鑑み、普遍的な新規細胞解析技術開発例として網羅的糖鎖プロファイリング法を開発し、その有用性と適用可能性について検討する。

B-9-1. ヒト培養細胞の培養

ヒト培養癌細胞は 10%ウシ胎児血清を含む DMEM 培養液を用いて培養した。

B-9-2 マウス P19 細胞の培養と分化誘導

マウス胚性腫瘍細胞 (P19) を 500 nM レチノイン酸を含む α MEM 培地を用いて 3 日間培養し凝集塊を形成させた。凝集塊を 0.25 %-Trypsin/1 mM-EDTA にて処理後回収し、5 分間遠心(800 rpm)し、PBS で細胞を洗浄し、レチノイン酸を含まない α MEM 培地によりポリ-L-リジンコートディッシュ上に播種し、神経細胞へと分化誘導させた。

B-9-3 iPS 細胞の培養

iPS 細胞はマイトマイシン C 処理したマウスフィダー細胞 (MEF, Reprocell) を播種した培養ディッシュ上で血清代替物 (Knockout Serum Replacement: KSR) を含む培養液を用いて培養した。

B-9-4 細胞総タンパク質分画の調製

培養細胞を 1 M EDTA を含む PBS 中に懸濁し、2 M Thiourea および 5 M Urea 水溶液、1 M DTT および Benzonase 溶液を加え室温でインキュベート後、12000 g、15 分間遠心分離後の上清を回収した。回収した上清に 5%酢酸、5%水、5%トリエチルアミンを含むアセトン溶液を加え、沈殿したタンパク質を遠心分離し回収した。得られた沈殿は 75%エタノールにて洗浄し細胞総タンパク

質とした。

B-9-5 O-結合型糖ペプチド分画の調製

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

B-9-6 O-結合型糖鎖の遊離

研究室で開発した O-結合型糖鎖自動切り離し装置 (AutoGlycoCutter-2 (AGC-2) : 島津製作所) を使用した。糖鎖切り離しのためのアルカリ溶液として 0.5 M 水酸化リチウム水溶液を用い、糖鎖遊離反応温度は 45 °C とし、反応時間は 3 分で行った。細胞から得られた糖ペプチド分画の水溶液を AGC-2 に導入し、得られたムチン型糖鎖を回収し凍結乾燥した。

B-9-7 N-結合型糖鎖の遊離

総タンパク質分画を SDS、2-メルカプトエタノール、NP-40 を 1% ずつ含むリン酸緩衝液 (pH 7.5) で懸濁した後、N-glycanase F (2 unit) を加え、37 °C で 12 時間酵素反応を行った。反応後、冷エタノールを加え 12000 g で 15 分間遠心分離し上清を濃縮乾固し、N-結合型糖鎖として回収した。

B-9-8. 糖タンパク質糖鎖の蛍光標識

糖タンパク質糖鎖を含む試料に 2 アミノ安息香酸および NaBH₃CN をそれぞれ 3% 含

む 2% ホウ酸/4% 酢酸ナトリウム/メタノール溶液を 100 µl 加えて 80 °C で 1 時間加温した。反応後 Sephadex LH-20 のゲルろ過クロマトグラフィーにより最初に溶出される蛍光性画分を回収し細胞タンパク質由来糖鎖とした。

B-9-9 キャピラリー電気泳動による N-結合型糖鎖の分析

装置には Beckman MDQ (Beckman Coulter) を用い、キャピラリーは DB-1 キャピラリー (内径 100 µm、全長 40 cm)、緩衝液は 10% PEG70000 を含む 0.1 M トリスホウ酸緩衝液 (pH 8.3) を用いた。印加電圧は 25 kV、カラム温度は 25 °C、試料注入は加圧法 (1 psi) により 5 秒間とした。また、検出はヘリウムカドミウムレーザー励起蛍光検出 (励起 325 nm、蛍光 405 nm) で行った。

B-9-10 セロトニンアフィニティークロマトグラフィーによる糖タンパク質糖鎖の分析

ポンプには Shimadzu LC10-ADVP、検出器には Waters 2475 型蛍光検出器を使用し、流速 0.5 mL/min で分析した。カラムは LA-Serotonin (Japan Oil Mills, 4.6 x 150 mm) を用い、カラム温度は 25 °C とした。検出は励起波長 (Ex) 350 nm、蛍光波長 (Em) 425 nm により行った。移動相の溶液 A には水、溶液 B には 50 mM 酢酸アンモニウム水溶液を用いた。グラジエント条件は、試料注入後 2 分間溶出液 B 5% とし、溶出液 B が 37 分後に 75% となるように直線グラジエント溶出を行い、その後 10 分間で溶出液 B が 100% となるようにした。

B-9-11 順相分配型 HPLC による N-結合型糖鎖の分析

カラムには TOSOH Amide80 (4.6 mm x 250 mm、東ソー) を用い、溶離液 A を 2% CH₃COOH/CH₃CN、溶離液 B に 5% CH₃COOH、3% Triethylamine/H₂O を用いた。溶出は 70% の溶離液 A によりあらかじめ平衡化した後、80 分で溶離液 B が 95% となるように直線グラジエント溶出を行った。また、検出は励起波長 350 nm、蛍光波長 425 nm で蛍光検出した。

B-9-12 MALDI-TOF MS

装置には AXIMA-Resonance (Shimadzu 製) を用い、リニア-ネガティブイオンモードにより測定した。試料は DHB/メタノール溶液と等量混合し試料プレート上で風乾させた。

B-9-13 iPS 細胞のシアル酸分析

細胞より回収した N-結合型糖鎖混合物の凍結乾燥物に水に 10 μL と 0.2 M HCl (10 μL) を加え、80 °C で 40 分間加水分解を行った。加水分解後、室温まで冷却後、0.7 M DMB 試薬 (80 μL) 加え、50 °C で 150 分間誘導体化反応を行った。反応後、10 μL を HPLC に注入し、シアル酸分析を行った。ポンプには Shimadzu LC10-ADVP、検出器には Waters 2475 型蛍光検出器を使用し、流速は 0.9 ml/min とした。カラムは逆相分配 (ODS) カラム (COSMOSIL 5C18-AR-II; 4.6 x 150 mm) を用い、検出波長は励起波長 375 nm、蛍光波長 448 nm とした。溶出は 2% MeCN/14% MeOH 溶液を用い、アイソクラティック溶出にて行った。

B-10 ウイルス安全性

各種関連資料やデータ及び国際的動向さらには独自の見解を総合的に勘案して MCP を提示する。

B-11 造腫瘍性試験

各種関連資料やデータ及び国際的動向さらには独自の見解を総合的に勘案して検討する。具体的には、造腫瘍性問題を、「品質：細胞特性問題」及び「安全性問題」面から、「安全性問題」には品質面 (*in vitro*) からのアプローチと生物学的な面 (*in vivo*) からのアプローチがあると整理して、MCP と上乗せにかかわるコンセプト及び評価技術要素を提示する。

B-12 抗原性

各種関連資料やデータ及び国際的動向さらには独自の見解を総合的に勘案して MCP を提示する。

B-13 ケース別上乗せ評価方策の策定 (リスク評価によるケース・バイ・ケースアプローチ)

関連資料やデータ及び国際的動向さらには独自の見解を総合的に勘案して考察する。

B-14 関連指針の相互比較からみたヒト細胞・組織加工製品 (ヒト細胞調製品) の臨床研究と薬事開発に共通して参照可能な品質・安全性確保の技術要件の抽出・同定およびリスク・ベース・アプローチに基づいたケース別上乗せ評価方策

各種関連資料やデータ及び国際的動向さらには独自の見解を総合的に勘案して検討・考察を行う。

B-15 欧米における規制やその原則等の国際動向の調査研究

再生医療製品にかかわる欧米における規制やその原則等の国際動向を調査研究し、MCP等策定のための参考とする。

米国のヒト細胞、組織または細胞・組織利用製品（HCT/P）に関しては米国食品医薬品局（FDA）の生物製剤評価研究センター（CBER）、Steven Bauer博士ら、および医療機器放射線保健センター（CDRH）の職員、EUの先端医療製品（ATMP）に関しては欧州医薬品庁（EMA）の先端医療委員会（CAT）の委員・事務局員およびEU加盟各国の規制当局者（英国 MHRA、独国 PEI の Egbert Flory 博士・ Bettina Klug 博士ら、仏国 AFSSAPS、伊国 ISS/AIFA）、さらに国際生物製剤標準化連合（IABS）／WHO 細胞基材研究班 John C Petricciani 博士らに聞き取り調査を行った。これと同時に各種メディア中の公開情報の収集を行った。

（倫理面への配慮）

京都大学再生医科学研究所や国立成育医療センターにおけるヒト ES 細胞株の樹立研究と使用研究は、政府指針に沿った文部科学大臣からの確認をすでに受けている。本研究はこれらの研究に含まれるものである。動物・ヒト試料等を用いる研究においては、近畿大学、国立医薬品食品衛生研究所等の各施設の動物実験指針、研究倫理審査委員会規程等に沿った倫理面の審査・承認を得てのち実施した。

*注：関連文書としては、以下の文書を参照した。

① 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関

する指針」（平成 18 年 7 月 3 日、全部改正平成 22 年 11 月 1 日、厚生労働省告示第 380 号）

- ② 細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」（厚生労働省医薬安全局長通知平成 12 年 12 月 26 日医薬発第 1314 号別添 1，一部改訂平成 19 年 3 月 30 日薬食発 0330030 号）
- ③ 「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）
- ④ 「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」（厚生労働省医薬食品局長通知 薬食発第 0208003 号，平成 20 年 2 月 8 日）（以下＜自己指針＞と略す）
- ⑤ 「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」（厚生労働省医薬食品局長通知 薬食発第 0912006 号，平成 20 年 9 月 12 日）（以下＜同種指針＞と略す）
- ⑥ 「ヒト組織を利用する医療行為の倫理的問題に関するガイドライン」（日本組織移植学会，平成 20 年 8 月 23 日改訂）（以下＜組織移植学会 GL＞と略す）
- ⑦ 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（厚生労働省令第 68 号，平成 21 年 3 月 31 日改正）（以下＜GCP 省令＞と略す）

- ⑧ 「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について」（厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知 薬食監麻発 0327025 号，平成 20 年 3 月 27 日）（以下＜自己 GMP＞と略す）

C. 研究結果

C-1 一般原則

MCP の一般原則として挙げるべきと考えたものを以下に列挙する。

1) MCP は最低限の必須・共通の要件や基準、評価技術だが、一律適用又は全てを包含とすべきではない。学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースで柔軟に対応すること。

2) 臨床適用開始時の評価ポイントは、支障となる品質及び安全性上の明らかな問題の存在の有無、臨床知見との関係性を照合できる程度の品質特性の把握と一定範囲の恒常性の確保である。

3) 臨床適用すべきか否かの判断に際して、既知の明らかなリスクの排除は当然として、なお製品・技術のリスクが想定される場合にも、それと疾病リスクの大小を勘案し、全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った視点を入れて評価することを考慮する。なお、治験の進行とともに承認に必要な資料を充実整備する必要がある。

4) 資料の範囲及び程度は、製品の由来、対象疾患、対象患者、適用部位、適用方法及び加工方法等により異なる。

5) 試験事項、試験方法、基準その他の技術要件は、それぞれの目的に適う内容と程

度をもとに考慮、選択、適用、及び評価する。

C-2 GTP (Good Tissue Practice)

我が国では、細胞・組織加工製品は主に医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究と薬事法下での製品開発から製造販売承認という異なる規制環境で取り扱われている。しかし、原材料たるヒト細胞・組織および加工した製品について、ヒトに初めて適用する (First-in-Human:FIM) という観点からみれば、制度を超えて適切な取り扱い基準を共通化・標準化した、いわば共通の GTP (Good Tissue Practice) を設定することができるはずである。その場合、どのようなものが現実的かつ妥当であるか、という点に関する検討を開始した。

本研究遂行中の 21 年度から平成 22 年度にかけて旧ヒト幹指針の改訂作業が開始された。そこで、平成 21 年度から 22 年度にかけて、＜旧ヒト幹指針＞をベースにし、＜別添 1＞と対比しつつ、その他の関連文書を参照することにより、医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究と薬事法下での製品開発から製造販売承認という異なる規制環境で取り扱われるヒト細胞・組織について、制度を超えて適切な取り扱い基準を共通化・標準化した GTP の在り方を再生医療学会とともに検討し、草案を作成し、見直し委員会に提言した。本研究で作成した GTP 案の内容の趣旨が「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に導入されれば、医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究も自然に薬事法下での製品開発における GTP に準拠していることになると考えられた。平成 22 年 11 月 1 日に「ヒト幹細胞を

用いる臨床研究に関する指針」の改訂版が施行された。この新ヒト幹指針と本研究からの提言を詳細に照合したところ、内容趣旨は全面的に取り入れられ、ほとんどの表記も新ヒト幹指針に反映されていることが判明した。

ヒト細胞・組織の取り扱い・使用に関して<ヒト幹指針>を<別添1>と一定の互換性をもった内容とするために必要と考えられる表現・表記を以下に記す。ただし、行政通知には、発出に至る経緯等や法令上の背景もあるところから、内容の解釈、運用において齟齬や誤解を招かない限り、文章表現、字句の統一性や整合性を求めるものではないことは言うまでもない。

C-2-1「第1章 総則」

C-2-1-1「第1目的」「第5基本原則」

<旧ヒト幹指針>の目的、基本原則については、<別添1>:第1章 第1目的/第2基本を参考にして以下のような趣旨のものに修正することが望まれることを21年度の時点で提言した。

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

○ ヒト幹細胞臨床研究は、ヒト幹細胞

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

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

これに対して<新ヒト幹指針>では、前文として、以下のような記述にすることとなった。

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究(以下「ヒト幹細胞臨床研究」という。)は、臓器機能再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすことが期待されている。

将来有用な医療に繋がる可能性を秘めたヒト幹細胞臨床研究が、社会の理解を得て適正に実施及び推進されるよう、個人の尊厳及び人権を尊重し、かつ、科学的知見

に基づいた有効性及び安全性を確保するために、ヒト幹細胞臨床研究にかかわるすべての者が尊重すべき事項を定め、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（以下「指針」という。）を平成18年7月に策定した。

その後、既存の幹細胞に係る臨床研究の進展が図られている中、新たな幹細胞技術として人工多能性幹細胞（以下「iPS細胞」という。）や胚性幹細胞（以下「ES細胞」という。）等が開発され、現在、臨床応用のための基礎研究が精力的に実施されており、致死性又は障害性の高い疾患等に対する治療法への応用が強く期待されている。また、研究実施体制においても多様化が進んでいる。これら現在実施されている幹細胞に係る研究の成果等が広く疾病の治療法等として確立するためには、臨床研究の実施が必要不可欠である。こうした状況を踏まえ、新たな幹細胞技術を用いたヒト幹細胞臨床研究に対応するとともに、一層の研究開発の推進を図るため、ヒト人工多能性幹細胞（以下「ヒトiPS細胞」という。）やヒト胚性幹細胞（以下「ヒトES細胞」という。）についても指針の対象とすることとした。また、被験者及び提供者（以下「被験者等」という。）の安全性、倫理性等の確保を図る観点から多様化する研究体制等について明確化した。

ヒト幹細胞臨床研究、とりわけヒトiPS細胞やヒトES細胞等新しい幹細胞技術を用いた臨床研究においては、人体への影響について未知の部分もあることから、被験者の安全性及び倫理性の確保に対して盤石な体制が構築されている機関において実施されることが必要である。さらに、実施

研究機関においては、ヒト幹細胞による治療が直ちに実現する等の過剰な期待や不安を持たせるような偏った情報によって、国民が混乱を来すことがないように、ヒト幹細胞臨床研究に係る科学的根拠に基づいた知識を得られるように情報公開を行う等の積極的な取組が求められる。

今後とも、指針については、技術の進歩や新たな科学的知見の集積に基づき不断の見直しを行うことが必要である。その際には、医学、生命倫理等の専門的観点から、客観的かつ総合的な評価を行うために厚生科学審議会において審議の上、了承を得るものとする。なお、ヒト幹細胞臨床研究の実施に際しては、本指針の要件に基づくのみならず、最新の知見に留意し、厚生科学審議会において個別に審査を行うこととする。」

また、第1章総則、第1 目的では、「ヒト幹細胞臨床研究は、臓器機能再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすものである。この指針は、こうした役割にかんがみ、ヒト幹細胞臨床研究が社会の理解を得て、適正に実施及び推進されるよう、個人の尊厳及び人権を尊重し、かつ、科学的知見に基づいた有効性及び安全性を確保するために、ヒト幹細胞臨床研究にかかわるすべての者が遵守すべき事項を定めることを目的とする。」と述べられている。

旧指針は技術的要件の観点から指針の目的・趣旨を記述していた。これに対して、新指針では、その後の新たな幹細胞技術として人工多能性幹細胞（iPS細胞）や胚性幹細胞（ES細胞）等が開発され、致死性又は障害性の高い疾患等に対する治療法への応用が強く期待されているという状況を踏まえ、これらについても指針の対象と

することに関連した留意点、安全性、倫理性等の確保を図る観点、多様化する研究体制、情報公開への積極的な取組、厚生科学審議会における個別審査と評価を強調するものとなっている。薬事規制では、すでに i P S 細胞や E S 細胞に対するより具体的な指針が示されようとしており、M C P として矛盾するところはない。また、前文や目的がこのように記載されたとしても、〈別添 1〉及び提言した内容と趣旨として違いがあるわけではない。ヒト幹細胞を含むどのような細胞を用いた臨床研究であってもこのような目的・趣旨が M C P であることは変わらない。一方、対象疾患範囲や技術的要件という観点からみると新指針の内容（例えば、総則第 4，第 3 章以下）に同様の目的・趣旨は反映、記述されている。

C-2-1-2 「第 2 用語の定義」

〈旧ヒト幹指針〉の「(12)調製」等に関しては、〈別添 1〉の対応箇所である第 1 章第 3 定義および〈自己指針〉〈同種指針〉〈組織移植学会 GL〉の定義も参考にして以下のようなものを提示した（下線部以外）。

(12) 調製

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

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

行為をいう。

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

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

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

上記の内容・趣旨はほぼ新指針に反映されている。一つの違いは、最小限の操作の定義中、「ヒト幹細胞」が「ヒト幹細胞又はヒト分化細胞」として、ヒト分化細胞が追加されたこと及びそれに伴い「調製」及び「調製機関」の定義中、「ヒト幹細胞」が「ヒト幹細胞等」となっていることである。ヒト分化細胞を調製して得られた細胞としてまず念頭にあるのは i P S 細胞であり、また人工的に限定された分化能を誘導されたヒト幹細胞（例えば、皮膚の線維芽細胞から i P S 細胞を経ずに直接作製された神経幹細胞等）、いわゆる脱分化して得られた幹細胞が挙げられる。今後策定予定の（M C P）G T P ではスコープがより広い方が望ましいことから、この点は全く問題ではない。現在、作成中の薬事上の指針では、すでに両者とも包含されている。もう一つの違いは、「ロット」及び「最終製品（ヒト幹指針では最終調整物）」の記述内容である。提案では「ヒト幹細胞由来製品」としたが、新ヒト幹指針では該当する箇所で、「…調製されたヒト幹細胞等」となっている。この表記ではヒト幹細胞自体が主に治療に用いられる製品であるかのような印象を受ける。そのような場合もあるが、主流ではないと

考えられる。したがって今後策定予定の(MCP)GTPでは、むしろ「...調製されたヒト幹細胞由来製品等」としてはどうかと考えている。

C-2-2 「第2章 研究の体制等」

C-2-2-1 「第1 研究の体制 6 研究機関の基準」

「(1)ヒト幹細胞の採取を行う研究機関」については、<旧ヒト幹指針>の記載を維持し、以下のようにすることを提言した(下線部分及び見え消し部分以外)。

- (1)ヒト幹細胞等の採取を行う研究機関
ヒト幹細胞等の採取を行う研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。
- ① ヒト幹細胞等の採取及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、採取に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有していること。
 - ② 提供者の人権の保護のための措置がとられていること。
 - ③ 採取が侵襲性を有する場合にあっては、医療機関であること。
 - ④ ~~7に規定する倫理審査委員会に準ずる委員会が設置されていること。~~

「(2)調製機関」については、<旧ヒト幹指針>、<GCP 省令>、<自己 GMP>を参考にして以下のように改めることを提言した(下線部分及び見え消し部分以外)。

- (2)調製機関
調製機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。
- ① 調製されるヒト幹細胞由来製品等の特徴に応じ、ヒト幹細胞等の生存能力を保ちつつ無菌的に調製できる構造及び

設備を有していること。

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

「(3)ヒト幹細胞を移植又は投与する研究機関」については、<旧ヒト幹指針>の記載を維持し、以下のようにすることを提言した(下線部分及び見え消し部分以外)。

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

細胞を採取する研究機関、調製する機

関、投与する研究機関に関する提言については、基本的にすべて新ヒト幹指針に反映された。

新ヒト幹指針では、iPS 細胞等をカバーする、あるいは脱分化で調製される幹細胞などをカバーすることを配慮した表記となっているが、(MCP) GTP 策定に際しては当然カバーすべきことなので、下線部分及び見え消し部分のようにするとよいと考えられる。

C-2-3 「第3章 ヒト幹細胞の採取」

C-2-3-1 「第1 提供者の人権保護」

現行の<ヒト幹指針>の記載に加え、<別添1>第2章第3で記載され、<旧ヒト幹指針>に記載のない以下の記載を追加し、以下のようにすることを提言した（下線部分及び見え消し部分以外）。

1 提供者の選定

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

2 インフォームド・コンセント

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

3 提供者となるべき者に対する説明事項

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

① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法

② ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名

③ ヒト幹細胞の採取により予期される危険

④ 提供者となることを拒否することは自由であること、及びヒト幹細胞の採取に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはないこと。

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

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

<細則>

⑥に規定する実費相当分は、例えば交通費等である。

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

⑧ その他提供者の個人情報の保護等に関し必要な事項

4 代諾者からのインフォームド・コンセント

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

限る。

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

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

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

5 提供者が死亡している場合

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

6 手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合

手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合においては、1から4までに従って、手術を受けた患者又は代諾者からインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、手術等が、ヒト幹細胞又はヒト

分化細胞の採取の目的を優先して行われることがあってはならない。

7 提供者に移植又は投与を行う場合

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

~~8 無対価での提供~~

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

以上の提言は、ごく一部の表記整備を除いて全面的に＜新ヒト幹指針＞にとりこまれた。なお、無対価での提供の項は、同様の趣旨が、すでに記載されている（＜新ヒト幹指針＞第3章第1.4⑥）ので削除が適切と考えられる。

C-2-3-2 「第2 採取段階における安全対策等」

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