

C-1-24 効力・性能を裏付ける試験(非臨床 POC)

24. 効力・性能を裏付ける試験(非臨床 POC)				
	ヒト幹細胞臨床研究での有効性・安全性確保策	薬事トラックにおける品質・安全性確保のための基本的技術要件		
項(ヒト幹指針)	ヒト幹細胞臨床研究指針	自己製品指針	同種製品指針	項(自己/同種製品 GL)
2-1-1-2	(2) 研究者等は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献その他の関連する情報及び十分な実験結果に基づかなければならない。原則として、移植又は投与されるヒト幹細胞等は、動物実験等によってその有効性が十分期待され、かつ、その作用機序が可能な限り検討されていなければならない。さらに、新規のヒト幹細胞を用いるヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、造腫瘍性の確認を含む安全性に対する特別な配慮をしなければならない。	第5章 細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験	第5章 細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験	5-
1-4-2-2	(2) ヒト幹細胞臨床研究による治療の効果が、現在可能な他の治療と比較して優れていると予測されるものであること。	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、細胞・組織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効果を検討すること。	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、細胞・組織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効果を検討すること。	5-1
1-4-2-3	(3) 被験者にとってヒト幹細胞臨床研究の治療により得られる利益が、不利益を上回ると十分予測されるものであること。	2 遺伝子導入細胞にあっては、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効果等を検討すること。	2 遺伝子導入細胞にあっては、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効果等を検討すること。	5-2
2-1-3-2	(2) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たって、内外の入手し得る情報に基づき、倫理的及び科学的観点から十分検討しなければならない。	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。	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。	5-3
		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。	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。	5-4

「ヒト幹細胞臨床研究指針」においては、新規のヒト細胞調製品（ヒト細胞・組織利用製品）を初めてヒトに移植又は投与するヒト幹細胞臨床研究の対象疾患は：

- (4) 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又は一定程度身体の機能若しくは形態を損なうことにより QOL（生活の質）を著しく損なう疾患であること。
- (5) ヒト幹細胞臨床研究による治療の効果が，現在可能な他の治療と比較して優れていると予測されるものであること。
- (6) 被験者にとってヒト幹細胞臨床研究の治療により得られる利益が，不利益を上回ると十分予測されるものであること。

のすべてに適合するものに限られている。従って、ヒト細胞調製品（ヒト細胞・組織利用製品）の効力・性能を裏付ける試験（非臨床 Proof-of-Concept 試験）のデータを示すことは、ヒト幹細胞臨床研究の開始に際して極めて重要である。新規のヒト細胞・組織加工製品の対象疾患は概ね、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又は一定程度身体の機能若しくは形態を損なうことにより QOL（生活の質）を著しく損なう疾患であり、被験者もこれらの疾患の患者であることが多いと予想されることから、薬事トラックの治験開始の判断においても非臨床 Proof-of-Concept 試験の結果は非常に重要である。

C-1-25 体内動態試験

25. 体内動態試験				
	ヒト幹細胞臨床研究での有効性・安全性確保策	薬事トラックにおける品質・安全性確保のための基本的技術要件		
項 (ヒト幹細胞指針)	ヒト幹細胞臨床研究指針	自己製品指針	同種製品指針	項(自己/同種製品 GL)
		第6章 細胞・組織加工医薬品等の体内動態	第6章 細胞・組織加工医薬品等の体内動態	6-
		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。	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。	6-1
		2 当該細胞・組織が特定の部位(組織等)に到達して作用する場合には、その局在性を明らかにすること。	2 当該細胞・組織が特定の部位(組織等)に到達して作用する場合には、その局在性を明らかにすること。	6-2

「ヒト幹細胞臨床研究指針」には本項目に関する記述はないが、ヒト幹細胞臨床研究から薬事上の製造販売承認への切れ目ない展開を目指すには、「自己/同種製品指針」中の本項目に関する基本的技術要件に留意することが必要である。投与方法や細胞の性質などによって、有害な体内分布の恐れが強い場合には、ヒト幹細胞臨床研究においても、投与細胞の体内動態を検討する必要があると考えられる（例えば、全身投与の場合や、虚血部位に集積しやすい間葉系幹細胞などを懸濁液として投与する場合）。

C-1-26 臨床試験

26. 臨床試験				
	ヒト幹細胞臨床研究での有効性・安全性確保策	薬事トラックにおける品質・安全性確保のための基本的技術要件		
項(ヒト幹指針)	ヒト幹細胞臨床研究指針	自己製品指針	同種製品指針	項(自己／同種製品GL)
5-0	第5章ヒト幹細胞等の移植又は投与	第7章 臨床試験 確認申請の段階における安全性については、臨床上の有用性を勘案して評価されるものであり、細胞・組織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。	第7章 臨床試験 確認申請の段階における安全性については、臨床上の有用性を勘案して評価されるものであり、細胞・組織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。	7-
1-4	第4 対象疾患等	1 対象疾患	1 対象疾患	7-1
1-4-1	1 ヒト幹細胞臨床研究の対象は、病気やけがで失われた臓器や組織の再生を目的とするものであること。			
1-4-2	2 初めてヒトに移植又は投与されるヒト幹細胞(以下「新規のヒト幹細胞」という。)を用いる臨床研究については、次に掲げる要件のいずれにも適合するものに限る。			
1-4-2-1	(1) 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又は一定程度身体の機能若しくは形態を損なうことによりQOL(生活の質)を著しく損なう疾患であること。			
5-1-3	3 被験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、被験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。			
5-1-3-0-1	① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法			
5-1-3-0-3	③ ヒト幹細胞臨床研究により予期される効果及び危険(従来研究成果を含む。)	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	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	7-2

5-1-3-0-4	④ 他の治療法の有無, 内容, 当該治療法により予想される効果及び危険並びに当該治療法との比較	3 細胞・組織加工医薬品等の適用を含め, 被験者に対して行われる治療内容	3 細胞・組織加工医薬品等の適用を含め, 被験者に対して行われる治療内容	7-3
		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	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	7-4
5-1-3-0-3	③ ヒト幹細胞臨床研究により予想される効果及び危険 (従来研究成果を含む.)	5 現在得られている情報から想定される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	5 現在得られている情報から想定される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	7-5
		(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・組織の由来, 対象疾患及び適用方法等を踏まえて適切に計画すること.)	(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・組織の由来, 対象疾患及び適用方法等を踏まえて適切に計画すること.)	7-6

ヒト幹細胞臨床研究から薬事上の製造販売承認への切れ目ない展開を目指すには、「自己／同種製品指針」中の本項目に関する基本的技術要件に留意することが必要である。なお、投与記録の最低保存期間は、薬事治験では 3 年となっているが、治験依頼者と治験実施者との協議の上で長期保存に努めるべきと考えられる。なお、治験は ICH-GCP に準拠して実施されることが原則であるが、ヒト幹細胞臨床研究については、ICH-GCP に準拠する必要はない。

## C-2 細胞・組織加工製品のリスク分析とケース別／開発段階別の上乗せ評価方策

前項 C-1 で検討した結果は次ページの表のようにまとめられる。ここで、○は「必須」、△は「場合によっては必要」、●は「リスク・ベース・アプローチによるケース・バイ・ケースの対応が必要」であることを示す。また、各事項に関連するリスクおよびリスクファクターは概ね次ページの表の右カラムのようになると考えられる。

		一般 MCP	臨床 研究	薬事 開発	リスクファクター	リスク
1	ドナーの適格性(感染性因子・既往歴)	○	●	●	細胞の起源 (自己 vs.同種)	同種由来製品による感染 因子伝搬
2	ドナーに関する記録, 診断・検査 結果, 細胞の検査内容, インフォ ームド・コンセントの記録の作 成, トレーサビリティ確保	○	○	○		
3	採取者, 採取医療機関の技術要 件	○	○	○		
4	採取部位, 採取方法の妥当性, 取り違い・クロスコンタミネーシ ョン	○	○	○		
5	ドナーのインフォームド・コンセ ント&個人情報保護	○	○	○		
6	ドナーの安全性確保のための, 細胞・組織採取時の試験検査	○	○	○		
7	最終細胞・組織の保存方法及び 取り違い防止策	○	○	○		
8	採取細胞・組織の運搬方法	○	○	○		
9	採取記録の作成及び保管方法	○	○	○		
10	培地成分, 血清, 抗生物質, 成 長因子, フィーダー細胞等, 細胞 の処理に用いる試薬等の適格 性・規格	△	●	●	動物由来成分の接触・残 存, 抗生物質の残存	感染因子伝搬, 有害免疫 反応
11	細胞・組織以外の原材料の品質 及び安全性	△	●	●	非細胞成分の安全性, 細 胞・組織との相互作用	有害免疫反応, 毒性, 物理 的障害
12	細胞に遺伝子工学的改変を加え る場合		※1	△	導入因子残存	有害な細胞形質転換
13	細胞にタンパク質を導入する場 合など		△	△	導入因子残存	有害な細胞形質転換
14	原材料としての ES 細胞株		※2	△	造腫瘍性細胞の残存	造腫瘍性, 有害免疫反応, 感染因子伝搬
15	ロット構成の有無とロットの既定			○		
16	製造方法	△	△	○		
17	加工した細胞の特性解析	○	○	○		
18	最終製品の形態・包装・出荷・配 送	△	△	○		
19	製造方法の恒常性	○	○	○	細胞の起源(自己 vs.同種), 遺伝的不安定性(染色体異 常発生)	自己由来製品の品質のば らつき, 有害な細胞形質転 換
20	製法変更			○		
21	最終製品の品質管理	○	○	○	患者数	不良製品の拡散
22	安定性	△	△	○	不安定性	有効性の消失
23	非臨床安全性試験	○	●	●	未分化・造腫瘍性細胞の残 存・発生, 免疫原性物質の 残存, 生理活性物質分泌能	造腫瘍性, 異所性組織形 成, 有害免疫反応
24	効力・性能を裏付ける試験(非臨 床 POC)	○	○	○		
25	体内動態試験		●	△	投与法, 製品態様, 投与部 位, 投与細胞数	有害な体内分布
26	臨床試験	○	●	●	対象疾患の重篤度・緊急度 (処置しない場合の患者の 予後), 医療従事者の熟練 度, リスク・マネジメント・シ ステムの存否	治療機会の逸失, 治療 の失敗, 有害事象発生時の 不十分な対応

※1: 遺伝子治療臨床研究に該当する可能性

※2: 指針改定まで保留

○: 必須, △: 場合により必要, ●: リスク・ベース・アプローチによるケース・バイ・ケースの対応

前頁の表のうち、リスクおよびリスクファクターが表示されている事項について、詳細にリスクファクターとリスクとの間の関連性を検討すると以下の表のようになる。

前頁の表をもとに、ケース別／開発段階別の上乗せ評価方策の判断については、以下の通りとする：

- ④ リスクファクターとリスクとの間に関連性がある可能性が高いと考えられるセルを同定する（前頁の表では灰色のセル）。
- ⑤ 個々の製品別に、リスクファクターの内容および当該リスクファクターに関連すると考えられるリスクの重大さから、灰色のセルにおける関連性の強弱を判断する
- ⑥ リスクファクターとリスクとの間に関連性の強弱と、各事項に関する「ヒト幹細胞臨床研究指針」および「自己／同種製品指針」の記載内容から、●ないし△印の試験の実施の必要性を判断する

次頁以降に4つの細胞・組織加工製品についてのリスクファクターvs.リスクのマトリクスを例示する。これらの製品と製品に関する判断は、あくまで方法論を理解するためのモデルケースとしての例示であって絶対的なものではない。リスクファクターvs.リスクのマトリクスに挙げられているリスクファクターおよびリスクについても、これらで必要十分であるというわけではない。製品の開発においては、個々の製品について適切なリスクファクターおよびリスクを同定し、分析する必要がある。





例2	原材料 :ヒト自己由来間葉系幹細胞 目的細胞 心筋前駆細胞 態様 :懸濁液 対象疾患 心筋梗塞	一般 MCP	臨床 研究	薬事 開発	リスク (←) & リスクファクター (↓)		感染因 子伝搬 患者)	感染因 子伝搬 周囲)	有害免 疫反応	異所性 組織 形成	腫瘍 形成	有害な 形質 転換	毒性	物理的 障害	品質の ばらつき	有効性 消失	有害な 体内 分布	治療 機会の 逸失	治療 失敗	有害事 象発生 時の製 品除去		
					細胞の起源 (自己vs.同種)	自己																
1	ドナーの適格性 (感染性因子・既往歴)	○	○	○	細胞の起源 (自己vs.同種)	自己		★														
10	培地成分、血清、抗生物質、成長因子、フィーダー細胞等、細胞の処理に用いる試薬等の適格性・規格	△	○	○	動物由来成分の接触・残存	検査	★	★	★													
		△	○	○	抗生物質残存	検査			★													
11	細胞・組織以外の原材料の品質及び安全性	△			非細胞成分	なし																
		△			細胞・組織との相互作用	なし																
12	細胞に遺伝子工学的改変を加える場合				導入因子残存	不使用																
13	細胞にタンパク質を導入する場合など				導入因子残存	不使用																
14	原材料としてのES細胞株				最終製品へのES細胞の混入	不使用																
19	製造方法の恒常性	○	○	○	細胞の起源 (自己vs.同種)	自己								★								
		△	△	○	遺伝的不安定性 (染色体異常発生)	検査						★		★	▽				▽			
22	安定性	△	△	○	不安定性	検査								★	★				★			
23	非臨床安全性試験	○			造腫瘍性未分化細胞の残存	なし																
		○	○	○	造腫瘍性細胞の発生	検査					★											
		○	○	○	生着環境の影響	検査				★	★			★								
		○	○	○	免疫原性物質の残存	検査			★													
		○	△	△	生理活性物質分泌能	検査					▽	▽	▽	▽								
25	体内動態試験		○	○	細胞の遊走性	高い														★		
				△	投与方法	局所															★	
				○	製品態様	懸濁液																★
				△	投与部位	心筋																★
				○	投与細胞数	>1E+8																★
26	臨床試験	○	○	○	対象疾患の重篤度・緊急度 処置しない場合の患者の予後)	高														★		
		○	○	○	医療従事者の熟練度	高																
		○	○	○	除去可能性	不可能															★	

○ : 必須, △ : 場合により必要  
 灰色セル : リスク-リスクファクター間の関連性がある可能性が高い  
 ★ : 強い関連性, ▽ : 弱い関連性

例3	原材料:ヒト同種由来ES細胞 目的細胞:オリゴデントロサイト 懸液:懸濁液 対象疾患:中枢神経損傷	一般 MCP	臨床 研究	薬事 開発	リスク (+) & リスクファクター (↓)		感染因 子伝搬 患者)	感染因 子伝搬 周囲)	有害免 疫反応	異所性 組織 形成	腫瘍 形成	有害な 形質 転換	毒性	物理的 障害	品質の ばらつき	有効性 消失	有害な 体内 分布	治療 機会の 逸失	治療 失敗	有害事 象発生 時の製 品除去	
					細胞の起源 自己vs.同種)	同種															
1	ドナーの適格性 感染性因子 既往歴)	○	○	○	細胞の起源 自己vs.同種)	同種	★	★	★												
10	培地成分、血清、抗生物質、成長因子、フィーダー細胞等、細胞の処 理に用いる試薬等の適格性・規格	△	○	○	動物由来成分の接触・ 残存	検査	★	★	★												
		△	○	○	抗生物質残存	検査			★												
11	細胞・組織以外の原材料の品質及 び安全性	△			非細胞成分	なし															
		△			細胞・組織との相互作用	なし															
12	細胞に遺伝子工学的改変を加える 場合				導入因子残存	不使用															
13	細胞にタンパク質を導入する場合 など				導入因子残存	不使用															
14	原材料としてのES細胞株		※2	△	最終製品へのES細胞 の混入	検査				★	★										
19	製造方法の恒常性	○	○	○	細胞の起源 自己vs.同種)	同種															
		△	△	○	遺伝的不安定性 染色体異常発生)	検査					★			★	▽				▽		
22	安定性	△	△	○	不安定性	検査					★			★	★				★		
23	非臨床安全性試験	○	○	○	造腫瘍性未分化細胞 の残存	検査				★	★										
		○	○	○	造腫瘍性細胞の発生	検査					★	★									
		○	○	○	生着環境の影響	検査				★	★	★		★							
		○	○	○	免疫原性物質の残存	検査				★											
		○	○	○	生理活性物質分泌能	検査				★	★	★	★								
25	体内動態試験	○	○	○	細胞の遊走性	不明														★	
		△	△	△	投与方法	局所														▽	
		○	○	○	製品態様	懸濁液															★
		△	△	△	投与部位	中枢															★
		△	△	△	投与細胞数	>1E+6															★
26	臨床試験	○	○	○	対象疾患の重篤度・緊 急度 処置しない場合 の患者の予後)	高														★	
		○	○	○	医療従事者の熟練度	高															
		○	○	○	除去可能性	可能?															★

※2:指針改定まで保留  
 ○:必須、△:場合により必要  
 灰色セル:リスク-リスクファクター間の関連性がある可能性が高い  
 ★:強い関連性、▽:弱い関連性

例4	原材料 :ヒト自己由来線維芽細胞 目的細胞 :線維芽細胞 態様 :ポリマー足場シート 対象疾患 :重傷熱症・潰瘍	一般 MCP	臨床 研究	薬事 開発	リスク (←) & リスクファクター (↓)		感染因子 伝搬 (患者)	感染因子 伝搬 (周囲)	有害免疫 反応	異所性 組織 形成	腫瘍 形成	有害な 形質 転換	毒性	物理的 障害	品質の ばらつき	有効性 消失	有害な 体内 分布	治療 機会の 逸失	治療 失敗	有害事 象発生 時の製 品除去			
					細胞の起源 (自己vs.同種)	自己																	
1	ドナーの適格性 感染性因子 (既往歴)	○	○	○	細胞の起源 (自己vs.同種)	自己		★															
10	培地成分、血清、抗生物質、成長因子、フィーダー細胞等、細胞の処理に用いる試薬等の適格性・規格	△	○	○	動物由来成分の接触・残存	検査	★	★	★														
		△	○	○	抗生物質残存	検査			★														
11	細胞・組織以外の原材料の品質及び安全性	△	△	○	非細胞成分	足場			★														
		△	△	○	細胞・組織との相互作用	検査							★										
12	細胞に遺伝子工学的改変を加える場合				導入因子残存	不使用																	
13	細胞にタンパク質を導入する場合など				導入因子残存	不使用																	
14	原材料としてのES細胞株				最終製品へのES細胞の混入	不使用																	
19	製造方法の恒常性	○	○	○	細胞の起源 (自己vs.同種)	自己									★								
		△	△	○	遺伝的不安定性 (染色体異常発生)	検査						★			★	▽			▽				
22	安定性	△	△	○	不安定性	検査						★		★	★				★				
23	非臨床安全性試験	○			造腫瘍性未分化細胞の残存	なし																	
		○	○	○	造腫瘍性細胞の発生	検査					★												
		○			生着環境の影響	ドナーと同じ																	
		○	○	○	免疫原性物質の残存	検査			★														
		○	△	△	生理活性物質分泌能	検査					▽	▽	▽	▽									
25	体内動態試験			△	細胞の遊走性	低														▽			
				△	投与方法	局所															▽		
				△	製品態様	シート																▽	
				△	投与部位	体表面																	▽
				△	投与細胞数	不明																	▽
26	臨床試験	○	○	○	対象疾患の重篤度・緊急度 処置しない場合の患者の予後)	高														★			
		○	○	○	医療従事者の熟練度	高																	
		○	○	○	除去可能性	可能																	

○ 必須, △ 場合により必要  
 灰色セル : リスク-リスクファクター間の関連性がある可能性が高い  
 ★ 強い関連性, ▽ 弱い関連性

## D. 考察

「ヒト幹細胞臨床研究指針」はヒト幹細胞を利用した臨床研究における Good Tissue Practice の内容を含んでいるが、ヒト細胞調製品（ヒト細胞・組織加工製品）の品質・安全性確保のための基本的技術要件の詳細については、記載されていない事項が多い。本研究では、薬事開発におけるヒト細胞・組織加工製品の品質・安全性確保のための基本的技術要件が記された 2 ガイドライン「自己／同種製品指針」の内容を「ヒト幹細胞臨床研究指針」に順次当てはめていくことで、ヒト幹細胞を利用した臨床研究におけるヒト細胞調製品の品質・安全性確保のための基本的技術要件を探索した。同定された要件は、臨床研究と薬事開発に共通する技術要件に他ならない。また本研究で例示したように、製品ごとの上乗せの技術要件については、製品のリスクとリスクファクターを分析することによって同定する方法、すなわちリスク・ベース・アプローチが有用であると考えられる。

## E. 結論

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、本研究で同定した臨床研究—薬事開発間で共通の技術要件、およびリスク・ベース・アプローチに基づいた合理的かつ効率的な製品別上乗せ方策の同定は、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、不十分な理解による遠回りな製品開発や不規則で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。

今後、本研究で行った共通の技術要件お

よび上乗せ技術要件の同定法・考え方について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、産（製薬企業、大学病院等）・学（学会）・官および患（患者団体等）が理解を共有することが促進されると期待され、効率的な販売承認につながるとも期待される。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### G-1 論文発表

16. Kuroda T, Yasuda S, Kusakawa S, Hirata N, Kanda Y, Suzuki K, Takahashi M, Nishikawa S-I, Kawamata S, Sato Y. Highly sensitive *in vitro* methods for detection of residual undifferentiated cells in retinal pigment epithelial cells derived from human iPS cells. *PLoS One* (投稿中)

17. 安田智, 佐藤陽治 再生医療に対する規制・制度等について：欧米の動向 幹細胞技術の標準化—再生医療への期待（一般財団法人バイオインダストリー協会 堀友繁 監修）2012（印刷中）

18. 草川森士, 佐藤陽治 再生医療・細胞治療の規制と開発支援に関する国際比較 「再生医療製品の許認可と組織工学の新しい試み」(株式会社シーエムシー出版, 編集: 岩田博夫, 岸田晶夫, 松岡厚子) 2012（印刷中）

19. 草川森士, 佐藤陽治 再生医療における細胞・組織加工製品の治験とレギュレーション *実験医学増刊* 2012（印刷中）

20. 佐藤陽治, 黒田拓也 ヒト多能性幹細胞を使った再生医療・細胞治療における造腫瘍性試験の現状 医学のあゆみ 2011; 239:1460-5.
21. Nishioka K, Nishida M, Ariyoshi M, Jian Z, Saiki S, Hirano M, Nakaya M, Sato Y, Kita S, Iwamoto T, Hirano K, Inoue R, Kurose H. Cilostazol Suppresses Angiotensin II-induced Vasoconstriction via Protein Kinase A-mediated phosphorylation of TRPC6 channel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31:2278-86.
22. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: 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指針整備と主なポイント 再生医療 2011; 10:206-10.
23. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: 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)―総則, 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― 再生医療 2011; 10:211-8.
24. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: 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)―総則, 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― 再生医療 2011; 10:219-26.
25. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: 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)―総則, 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― 再生医療 2011; 10:227-37.
26. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: 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)―総則, 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― 再生医療 2011; 10:238-48.
27. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: 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)―総則, 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― 再生医療 2011; 10:249-60.
28. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト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)―ヒト体性幹細胞, iPS(様)細胞又は ES 細胞を加工して製造される医薬品等(ヒト幹細胞加工医薬品等)の最終製品の品質管理― 再生医療 2011; 10:261-6.
29. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト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)―ヒト体性幹細胞, iPS(様)細胞又は ES 細胞を加工して製造される医薬品等(ヒト幹細胞加工医薬品等)の非臨床試験及び臨床試験について― 再生医療 2011; 10:267-72.
30. Yasuda S, Hasegawa T, Hosono T, Satoh M, Watanabe K, Ono K, Shimizu S, Hayakawa T, Yamaguchi T, Suzuki K, Sato Y. AW551984: a novel regulator of cardiomyogenesis from pluripotent

embryonic cells. *Biochem J.* 2011;437:345-55.

31. Nishida M, Kitajima N, Watanabe K, Morimoto S, Sato Y, Kiyonaka S, Hoshijima M, Ikeda Y, Nakaya M, Ide T, Mori Y, Kurose H. TRPC3-mediated  $Ca^{2+}$  influx contributes to Rac1-mediated production of reactive oxygen species in MLP-deficient mouse hearts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;409:108-13.

## **G-2 学会発表**

10. Kuramochi T, Satoh M, Atsuki H, Yasuda S, Hayakawa T, Suzuki K, Sato Y. Modes of action of genes facilitating ischemia-induced VEGF secretion in human mesenchymal stem cells. 第85回日本薬理学会年会, 京都 (2012年3月14-16日)

11. 佐藤陽治 細胞治療・再生医療の規制の国際比較 第12回医薬品等ウィルス安全性シンポジウム, 東京 (2012年2月4日)

12. Sato Y. Update on the Regulation and Development of Cell/Tissue-Based Products in Japan. 2011 International Convention of the Pharmaceutical Society of Korea, 仁川, 韓国 (2011年11月8日)

13. Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Sato Y, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Japanese draft guidelines on ensuring quality and safety of products derived from engineered human stem cells. World Conference on Regenerative Medicine, Leipzig, Germany (2011年11月2-4日)

14. Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Sato Y, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Japanese draft guidelines on ensuring quality and safety of

products derived from engineered human somatic stem cells. World Stem Cell Summit 2011, Pasadena, USA (2011年11月3-5日)

15. Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Sato Y, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Japanese draft guidelines on ensuring quality and safety of products derived from engineered human pluripotent stem cells. World Stem Cell Summit 2011, Pasadena, USA (2011年11月3-5日)

16. 佐藤陽治 ヒト iPS (様) 細胞を加工して製造される分化細胞の品質 第1回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 東京 (2011年9月3日)

17. Sato Y, Atsuki H, Satoh M, Tanabe S, Yamaguchi T, Hayakawa T, Suzuki K. Identification of genes that regulate cardiomyogenesis in mouse embryonic cells. The 10<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research, Tronto, Canada (2011年6月15-18日)

18. Yasuda S, Hasegawa T, Hosono T, Satoh M, Yamaguchi T, Suzuki K, Sato Y. Genes associated with ischemia-induced VEGF secretion of human bone marrow mesenchymal stem cells. The 10<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research, Tronto, Canada (2011年6月15-18日)

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

**H-1. 特許取得** なし

**H-2. 実用新案登録** なし

**H-3. その他** 特記事項なし

## 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」 分担研究報告書

#### 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

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

#### 研究要旨

再生医療・細胞治療での使用を目的として細胞や組織を加工した製品の開発も国内外で精力的に進められており、こうした再生医療・細胞治療製品が近い将来には数多く実用化されると見込まれてきた。2007年に日本の山中らと米国の Thomson らがそれぞれ樹立に成功したヒト人工多能性幹細胞（iPS 細胞）も再生医療への応用が期待されている。しかし日本の現状をみると、2007年に重症熱傷治療用の培養皮膚製品が再生医療・細胞治療製品として初めて薬事承認されたものの、その後の新規製品の承認は続いていない。こうした国内実用化・産業化の停滞の原因の一つとして、日本と海外との規制環境の違いが挙げられている。そこで本研究では、欧米におけるヒト細胞・組織加工製品の規制の原則とされる「リスクベースアプローチ（Risk-Based Approach）」の考え方とその規制への適用について調査した。

#### A. 研究目的

従来治療が困難であった疾病・損傷の新たな治療法として、再生医療・細胞治療には大きな期待が寄せられている。再生医療・細胞治療での使用を目的として細胞や組織を加工した製品の開発も国内外で精力的に進められており、こうした再生医療・細胞治療製品が近い将来には数多く実用化されると見込まれてきた。2007年に日本の山中らと米国の Thomson らがそれぞれ樹立に成功したヒト人工多能性幹細胞（iPS 細胞）も再生医療への応用が期待されている。しかし日本の現状をみると、2007年に重症熱傷治療用の培養皮膚製品

が再生医療・細胞治療製品として初めて薬事承認されたものの、その後の新規製品の承認は続いていない。こうした国内実用化・産業化の停滞の原因の一つとして、日本と海外との規制環境の違いが挙げられている。そこで本研究では、欧米でのヒト細胞・組織加工製品の規制に関する彼らの考え方を調査した。

米国・EUともに、再生医療・細胞治療製品の規制の原則は「リスクベースアプローチ（Risk-Based Approach）」である。「リスクベースアプローチ」とは、対象となる各製品の性質に固有、かつその品質・安全性・有効性に関連するリスク要因を探

り当てることをベースにし、その影響の度合いを科学的に評価することにより規制の方針・内容を定めるアプローチ法である。再生医療・細胞治療製品はこの原則に基づき、かつ製品の多様性を踏まえ、細胞の由来（自家 vs.他家）あるいは使用目的（非商業的臨床試験[大学病院等での介入的臨床研究] vs.商業的臨床試験[製品開発を目的する治験]）等の条件に関わらず、臨床試験開始も販売も品目ごとに、薬事関連法規に基づいた審査・承認の対象となっている。本研究では、欧米規制当局のガイドライン・ガイダンス等から、リスクベースアプローチの再生医療・細胞治療製品の規制への適用の具体的姿を明らかにした。

## B. 研究方法

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）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, 仏国 AFSSAPS, 伊国 ISS/AIFA）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）

本研究は動物・ヒト試料等を用いない調査型研究のため、国立医薬品食品衛生研究所の動物実験指針、研究倫理審査委員会規程等にある倫理面の審査・承認が必要とはならなかった。

## C. 研究結果

### C-1 米国の規制アプローチ

日本における細胞・組織利用医薬品および医療機器は、米国では「ヒト細胞、組織または細胞・組織利用製品」（HCT/P）という製品の範疇に含まれており、治験（商業的臨床試験）や販売承認に限らず製品開発を目的としない臨床研究（非商業的臨床試験）に対してもFDAが生物製剤または医療機器として規制を行っている。

#### C-1-1 「ヒト細胞、組織または細胞・組織利用製品」HCT/Pの定義

連邦規則集第21編 第1271.3(d)項、21CFR1271.3(d)による「ヒト細胞、組織または細胞・組織利用製品」HCT/Pの定義は以下の通り。

HCT/Pとは、ヒト細胞または組織を含む、またはヒト細胞または組織から成る品物であり、ヒト患者に対して埋植、移植、注入または導入することを目的としたものである。HCT/Pの例としては、骨、靭帯、皮膚、硬膜、心臓弁、角膜、末梢血および臍帯血由来造血幹／前駆細胞、自己への使用の目的で加工された軟骨細胞、上皮系細胞を合成マトリクス上に乗せたもの、精液またはその他の生殖組織が含まれるが、これらに限定されるものではない。以下のものはHCT/Pとは見なされない：

- (9) 血管を含んでいる 移植用のヒトの器官；
- (10) 本章第607項および207項にそれぞれリストすべき全血または血液成分または血液製剤；
- (11) ミルク、コラーゲンおよび細胞因子の

ような、人体より分泌または抽出された製品。ただし、精液は HCT/P とみなされる；

- (12) 自己への使用の目的で最小限の加工が施された骨髄で、他の物と複合体化していないもの（ただし、水、クリスタロイド（結晶性物質）、滅菌剤、保存剤、または保管剤については、添加することによって骨髄に関して新たな臨床上の安全の上での懸念を生じないならばこの限りではない）；
- (13) HCT/P の製造に使用される補助的な製品；
- (14) ヒト以外の動物由来の細胞、組織、および器官；
- (15) 本章 809.3(a) 項に規定された体外診断薬；
- (16) 血管のうち、42 CFR 121.2 に規定される臓器移植用臓器とともに回収され、かつ「臓器移植専用」とのラベルのあるもの；

HCT/P であるヒト細胞・組織利用製品は、公衆衛生サービス法の側面からさらに 2 種類に大別される。すなわち公衆衛生サービス法第 361 条に基づく「ヒト組織」（361HCT/P）と公衆衛生サービス法第 351 条に基づく「ヒト細胞治療薬および遺伝子治療薬」（351HCT/P）がある。HCT/P のうち、21CFR1271.10(a)の要件(IV 項参照)すべてに該当する場合には 361HCT/P に該当し、そうでない場合には 351HCT/P に該当する。前者の 361HCT/P は「ヒト組織」とも呼ばれ、販売承認申請が必要なく、査察によって規制される。361HCT/P は 21CFR1271 のサブパート 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（cGTP, current good tissue practice（現段階において良いと考えられる組織の取扱い方の基準））に加え、E（追加要求事項：報告とラベリング）、F（査察と強制執行）に従うことが必要となる。一方で後者は生物製剤または医療機器として品目毎の承認が必要とされる。

#### C-1-2 HCT/P の規制における基本原則：リスクベースアプローチ

HCT/P の規制について、FDA は“Proposed Approach to Regulation of Cellular and Tissue-Based Products”(Docket No. 97N-0068 [Federal Register Vol.62(42), Pages 9721-9722, March 4, 1997], 1997 年 2 月)の中に考え方を示している。これはそれまでばらばらであった HCT/P の規制を一つにまとめ、従来の製品の規制と新しい製品の規制とを統合したアプローチを提示することを意図している。97N-0068 の枠組みでは大きく分けて 3 つの課題、すなわち、

- (4) AIDS や肝炎のような感染症の可能性のある汚染された組織を無意識に使用することの防止
  - (5) 組織を汚染または損傷するような不適切な取り扱いや加工の防止
  - (6) 高度な加工を施した組織、本来の機能とは異なる機能を目的として使用される組織、細胞・組織以外の構成要素と複合化された組織、ないし代謝機能を目的として使用される組織の臨床上の安全性および有効性の明示
- に焦点を当てて規制が実施される。

HCT/P の種類およびその適用は幅広く、一つの規制の枠組みがすべての HCT/P に対して適切とはなり得ない。類似した製品を同様に、かつ製品の差に基づいて適切に区別した規制が行えるような、包括的な枠組みを確立するために、FDA は製品の使用に関する基本的な公衆衛生上の懸念事項およびそれに付随する規制上の考え方をまとめている。公衆衛生上の懸念事項としては以下の 5 つが挙げられている。

- F) 感染症の伝搬をいかに防ぐことができるか？
- G) 例えば、安全でないもしくは有効でない製品をもたらす恐れのある汚染を防ぐため、あるいは、意図したように製品が機能するために製品の質と機能を維持するためには、どのような工程管理が必要か？
- H) 臨床上の安全性や有効性をどう確認するか？
- I) 製品の適切な使用のためにはどのような表示が必要か、どのような宣伝が許容されるか？
- J) 細胞・組織企業のモニタリングや彼らとのコミュニケーションに関して、FDA はどうするのが最善なのか？

FDA はこれらの懸念事項を念頭に、各懸念事項に関する相対的なリスクによって、細胞・組織とその使用を区別しており、それによって FDA は各懸念事項に適切な監視レベルを付与することが可能となっている。したがって、細胞・組織はリスクと FDA 審査における必要性にもとづいて、重層的に規制されることになる(=リスクベースアプローチ)。それを具体的にした

ものが以下の取扱いとなる。

### C-1-3 361HCT/P と 351HCT/P

361HCT/P の判定基準は以下の通り。

HCT/P は、以下の全ての判定基準に適合する場合は、公衆衛生サービス法 (PHS Act) 第 361 条、および 21CFR1271.10 (a) によってのみ規制される：

- (5) HCT/P の加工が 最小限 (minimal manipulation) の場合 (下注)；
- (6) HCT/P が、細胞・組織の採取部位と同等な部位への適用 (homologous use) にのみ限定される場合で、そのことが表示、宣伝等に反映されていること；
- (7) 製造工程に他の物質 (水、クリスタロイド、滅菌剤、保存剤、または保管剤を除く) と細胞または組織との複合体化が含まれず、かつ水、クリスタロイド、滅菌剤、保存剤、または保管剤の添加によって当該 HCT/P に関して新たな臨床上の安全の上での懸念を生じない場合で；なおかつ
- (8) 以下の何れかに該当する場合：
  - 3) HCT/P に全身的な作用がなく、その主たる機能として生細胞の代謝活性に依存することがない場合；または
  - 4) HCT/P に全身的な影響がある、またはその主たる機能として生細胞の代謝活性に依存することがある場合で；なおかつ
    - i) 自己への使用を目的とする場合；
    - ii) 一親等または二親等の血縁関係の同種のための使用である場合；

または

iii) 生殖目的の使用である場合。

注：最低限の処理 (Minimal Manipulation) の要件 (21CFR1271.3(f))

- (1) 構造のある組織については、再建、修復または置換における当該組織の有用性に関して組織本来の特性に変化を与えるものではないこと；また、
- (2) 細胞ないし構造のない組織については、細胞または組織の本来の生物学的特性に変化を与えるものではないこと

(Guidance for Industry and FDA Staff: Minimal Manipulation of Structural Tissue Jurisdictional Update, 2006年9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ない製品であり、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