

容易ではない。また皮膚、角膜、軟骨等、細胞・組織として機能不全のみならず物理的不全や欠損を補充するための治療では、その目的とするところをふまえて、薬理学的反応性などとは別の基準で選ぶことが必要な場合もある。

ある細胞・組織医薬品等の効能・効果のメカニズムが生理活性タンパク質の産生にあった場合で、製品から産生されるさまざまな生理活性タンパク質群のうち、どのような活性タンパク質群が治療効果と結びつき、逆に安全性上問題となるのか、あらかじめある程度明らかになっていれば、「適切な動物種」を選択することができるかも知れない。また、産生する生理活性タンパク質の種類やその量は置かれた細胞環境における他の細胞等とのクロストーク等によっても変わることが予測されるが、これに対する知見の多寡は「適切な動物種」の選定の妥当性に影響する。分泌生理活性タンパク質とは別の機能が移植された製品の効能・効果のもとであるような場合には、当然その機能発揮を評価できる試験動物が「適切な動物」といえる。結局、対象としている「ヒト幹細胞加工医薬品等」の特性についていかに多くのことを知り、正しく把握しているか、使用目的に応じた試験・評価計画の適切性が肝要である。遺伝子導入をして、その発現産物に効能・効果を期待するような場合は、よりわかりやすく「適切な動物を」選ぶことができる。しかし、一般には「適切な動物」を選択することが困難な場合が多いと考えられる。

特定できない多数の生理活性物質を産生している可能性がある「ヒト幹細胞加工医薬品等」のような場合、安全性薬理試験のようなものが包括的試験として意味あるかも知れない。例えば循環器系、呼吸器系、腎臓系、中枢神経系などの主要な生理的機能を営む系に及ぼす影響を明らかにできる可能性が考えられるからである。またこれは、薬理試験あるいは動物モデルを用いての薬効薬理試験の一部ともなるかも知れない。さらに、こうした試験は、特定の臓器における安

全性上の問題発現に関する知見をもたす可能性がある。これは、ひいてはヒトでの臨床使用・適応に関して十分に考慮すべき情報となるかも知れない。

タンパク質性医薬品の場合のもう一つの動物選択基準に免疫応答に関しての留意がある。当該医薬品の薬理作用や毒性作用が免疫応答によって中和されるような場合、試験そのものが意味をなさなくなるからである。

「ヒト幹細胞加工医薬品等」では実験動物に免疫応答を引き起こす可能性がきわめて高いが、それがどのような影響を及ぼすか、単一タンパク質の場合とは異なり、関係する抗原及び抗体を特定することが困難を極めるところから、アレルギー等観察できる現象を除いて、個々の抗体等を解析し、その位置づけを評価することはほとんどできない。対策としては免疫不全動物を使用することが多い。これはある種の「適切な動物」と言えるかも知れない。なお、「ヒト幹細胞加工医薬品等」のヒトでの抗原性に対する評価を実験動物で試験しようとするのは常識的に考えて意味に乏しいと思われる。

「ヒト幹細胞加工医薬品等」の適用法としてタンパク質性医薬品等と異なるところは、ほとんどの場合、局所に移植されることである。皮膚、心筋、角膜など特定の部位に、例えば細胞シートとして移植される状態を考えると、局所での機能や有害作用は試験や評価の対象となるにしても、局所を大きく離れた部位、特に全身的に安全性上の問題を引き起こすことはほとんど考えられない。

「ヒト幹細胞加工医薬品等」は総体としてきわめて複雑な構造物で多様な特性を有する点やヒトへの適用法でタンパク質性医薬品とは著しく異なる。またタンパク質性医薬品は、その登場以来蓄積されてきた多くの経験が精査・評価され、非臨床安全性試験のあり方が ICH ガイドラインとして作成されているが、ヒト幹細胞加工医薬品等についての蓄積や体系的な考え方の整備・構築は充分なされていない。今後、さまざまな知見や経験を積み重ねて行くことでより適切な非臨床

試験に関する基本的考え方やあり方を構築していく他ないであろうと考えられる。試行錯誤を重ねながら、臨床使用という出口にでたものから振り返って、個別事例における非臨床試験のあり方を検証することで、試験の種類や試験内容の妥当性を論ずることができる日が遠からず来ることを期待したい。

今回、通知案として提示する下記の内容は、いわば途半ばにおける検討、考慮事項を記述したものである。要求事項として示したものではない。文中に登場する、「技術的に可能であれば、科学的に合理性のある範囲で」、「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」、「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、製品の特性及び臨床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」、「必要に応じて」、「検討、考察すること」、「実施を考慮すること」などの表記は、ケースバイケースで、試験の実施が科学的に合理性のある意義あるもので必要なことであるかをまず考慮し、また技術的に可能で結果を評価できるものであるかを問いながらの対応が肝要であることを示している。

繰り返し述べてきたように、本指針を解釈し、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。試験動物を用いた非臨床安全性試験等は、上記の目標に向かうための欠かせぬ要素であるが、「ヒト幹細胞加工医薬品等」の特性や適用法、対象疾患の特殊性と、試験動物で得られる情報の意義、限界を考慮して過度な不合理が生じないような適切なアプローチが望まれる。

再生医療実用化加速に資するヒト幹細胞由来製品及び関連要素の品質及び安全性確保に関する総合的研究－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－

1 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 iPS(様)細胞、ヒト ES 細胞加工医薬品等(ヒト幹細胞加工医薬品等)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幹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る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、製品の特性及び臨床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。ヒト iPS(様)細胞又は ES 細胞に由来する製品の場合には、目的細胞以外の細胞が異常増殖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。その際、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、投与量・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。

2 ヒト幹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、ヒト幹体性幹細胞、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(治験開始(First-in-Man))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。

3 ヒト幹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 ヒト幹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、あるヒト幹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。

4 臨床試験

ヒト幹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等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、ヒト幹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 ヒト幹細胞加工医薬品等及び併用薬の適用を含め、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 *in vitro* 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る、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。

参考文献

1. 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研究(その1)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, 10(3), 86-90(2011)
2. 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)
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)
 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. 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)
 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)
 7. 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)
 8. 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)
 9. 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研究(その7)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, 10(3), 141-146 (2011)
- 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 (論文: 英文)
 1. Yuasa-Kawase M, Masuda D, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, Inagaki M, Nakatani K, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Matsuyama A, Nishida M, Ishigami M, Kawamoto T, Komuro I, Yamashita S. Patients with CD36 Deficiency Are Associated with Enhanced Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. J Atheroscler Thromb. 2011 Nov 10. [Epub ahead of print]
 2. Masuda D, Sakai N, Sugimoto T, Kitazume-Taneike R, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, Inagaki M, Nakatani K, Yuasa-Kawase M,

- Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Nakagawa-Toyama Y, Nishida M, Ishigami M, Masuda Y, Matsuyama A, Komuro I, Yamashita S. Fasting Serum Apolipoprotein B-48 Can be a Marker of Postprandial Hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2011 Sep 24. [Epub ahead of print]
3. Saga A, Okura H, Soeda M, Tani J, Fumimoto Y, Komoda H, Moriyama M, Moriyama H, Yamashita S, Ichinose A, Daimon T, Hayakawa T, Matsuyama A. HMG-CoA reductase inhibitor augments the serum total cholesterol-lowering effect of human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells in hyperlipidemic homozygous Watanabe rabbits. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Aug 19;412(1):50-4
 4. 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*. 2011 Feb;17(2):145-54.
- (論文：和文)
5. ○早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、山中伸弥、小澤敬也、大和雅之、澤芳樹、松山晃文、佐藤陽治：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（その1）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*、10(3), 86-90 (2011)
 6. ○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研究（その2）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*、10(3), 91-98 (2011)
 7. ○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研究（その3）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*、10(3), 99-106 (2011)
 8. ○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研究（その4）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*、10(3), 107-117 (2011)
 9. ○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研究（その5）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、10(3), 118-128 (2011)
10. ○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研究（その6）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、10(3), 129-140 (2011)
 11. ○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研究（その7）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、10(3), 141-146 (2011)
 12. ○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研究（その8）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）－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、10(3), 147-152 (2011)
2. 学会発表
 1. Saga A, Okura H, Soeda M, Tani J, Moriyama M, Moriyama H, Yamashita S, Ichinose A, Tahara S, Hayakawa T and Matsuyama A: Transplantation of human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells reduces serum cholesterol and the effects could be augmented by HMG-CoA reductase inhibitor in hyperlipidemic Watanabe rabbits. The 9th Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research, Tronto, Canada (2011.6.15-18)
 2. Soeda M, Okura H, Saga A, Tani J, Moriyama M, Moriyama H, Yamashita S, Ichinose A, Tahara S, Hayakawa T and Matsuyama A: Transplantation of human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells but not adipose tissue-derived stromal/stem cells reduces serum cholesterol in hyperlipidemic Watanabe rabbits. The 9th Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research, Tronto, Canada (2011.6.15-18)
 3. Okura H, Saga A, Soeda M, Tani J, Moriyama M, Moriyama H, Miyagawa S, Sawa Y, Ichinose A, Tahara S, Hayakawa T and Matsuyama A: Cardiomyoblast-like cells differentiated from human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells improve left ventricular dysfunction and survival in a swine chronic myocardial infarction model, The 9th Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research, Tronto, Canada (2011.6.15-18)
 4. 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 (2011.10.3-5)
5. 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 (2011.10.3-5)
 6. 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 (2011.11.2-4)
 7. Okura H, Saga A, Soeda M, Tani J, Moriyama M, Moriyama H, Yamashita S, Ichinose A, Tahara S, Hayakawa T and Matsuyama A: In situ stem cell therapy using human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells combined with HMG-CoA reductase inhibitor synergistically reduce serum cholesterol level in hyperlipidemic Watanabe rabbits, 84th American Heart Association Scientific Sessions, Orlando, USA(2011.11.12-16)
 8. Okura H, Saga A, Soeda M, Tani J, Moriyama M, Moriyama H, Yamashita S, Ichinose A, Tahara S, Hayakawa T and Matsuyama A: Transplantation of adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells reduces serum cholesterol in hyperlipidemic Watanabe rabbits, 84th American Heart Association Scientific Sessions, Orlando, USA(2011.11.12-16)
- 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

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Hayakawa T, Ishii-Watabe A	Japanese Regulatory Perspective on Immunogenicity.	Michael G. Tovey	<i>Detection and Quantification of Antibodies of Biopharmaceuticals : Practical and Applied Considerations</i>	John Wiley & Soney, Inc	New Jersey, USA	2011	57-72
早川堯夫	バイオ医薬品開発の主流を占める糖タンパク質.	早川堯夫、掛樋一晃、平林 淳監修	バイオ医薬品開発における糖鎖技術	シーエムシー出版	東京	2011	1-21

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、山中伸弥、小澤敬也、大和雅之、澤芳樹、松山晃文、佐藤陽治	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（その1） 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	10(3)	86-90	2011
早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、山中伸弥、小澤敬也、大和雅之、澤芳樹、松山晃文、佐藤陽治	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（その2） 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	10(3)	91-98	2011
早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、山中伸弥、小澤敬也、大和雅之、澤芳樹、松山晃文、佐藤陽治	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（その3） 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	10(3)	99-106	2011

<p>早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、山中伸弥、小澤敬也、大和雅之、澤芳樹、松山晃文、佐藤陽治</p>	<p>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（その4） 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） ー総則、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ー。</p>	<p>再生医療</p>	<p>10(3)</p>	<p>107-117</p>	<p>2011</p>
<p>早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、山中伸弥、小澤敬也、大和雅之、澤芳樹、松山晃文、佐藤陽治</p>	<p>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（その5） 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） ー総則、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ー。</p>	<p>再生医療</p>	<p>10(3)</p>	<p>118-128</p>	<p>2011</p>
<p>早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、山中伸弥、小澤敬也、大和雅之、澤芳樹、松山晃文、佐藤陽治</p>	<p>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（その6） 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） ー総則、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ー。</p>	<p>再生医療</p>	<p>10(3)</p>	<p>129-140</p>	<p>2011</p>
<p>早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、山中伸弥、小澤敬也、大和雅之、澤芳樹、松山晃文、佐藤陽治</p>	<p>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（その7） 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） ーヒト体性幹細胞、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 ー。</p>	<p>再生医療</p>	<p>10(3)</p>	<p>141-146</p>	<p>2011</p>

早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、山中伸弥、小澤敬也、大和雅之、澤芳樹、松山晃文、佐藤陽治	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(その8) 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) -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	10(3)	147-152	2011
Takayama K, Inamura M, Kawabata K, Tashiro K, Katayama K, Sakurai F, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H.	Efficient and directive generation of two distinct endoderm lineages from human ESCs and iPSCs by differentiation stage-specific SOX17 transduction.	<i>PLoS One.</i>	6(7)	e21780	2011
ishino K, Toyoda M, Yamazaki Inoue M, Fukadawatase Y, Chikazawa E, Sakaguchi H, Akutsu H, Umezawa A.	DNA methylation dynamics in human induced pluripotent stem cells over time.	<i>PLoS Genet.</i>	7(5)	e1002085	2011
Numasawa Y, Kimura T, Miyoshi S, Nishiyama N, Hida N, Tsuchi H, Tsuruta H, Segawa K, Ogawa S, Umezawa A.	Treatment of human mesenchymal stem cells with angiotensin receptor blocker improved efficiency of cardiomyogenic transdifferentiation and improved cardiac function.	<i>Stem Cells.</i>	29(9)	1405-14	2011
The International Stem Cell Initiative, Yamanaka S, et al.	Screening ethnically diverse human embryonic stem cells identifies a chromosome 20 minimal amplicon conferring growth advantage.	<i>Nat Biotechnol.</i>	29(12)	1132-44.	2011
Maekawa M, Yamaguchi K, Nakamura T, Shibukawa R, Kodanaka I, Ichisaka T, Kawamura Y, Mochizuki H, Goshima N, Yamanaka S.	Direct reprogramming of somatic cells is promoted by maternal transcription factor Glis1.	<i>Nature.</i>	474(7350)	225-9	2011

Tatara R, Ozaki K, Kikuchi Y, Hatanaka K, Oh I, Meguro A, Matsu H, Sato K, Ozawa K.	Mesenchymal stromal cells inhibit Th17 but not regulatory T-cell differentiation.	Cytotherapy.	13(6)	686-94	2011
Obokata H, Yamamoto M, Tsuneda S, Okano T.	Reproducible subcutaneous transplantation of cell sheets into recipient mice.	Nat Protoc.	6(7)	1053-9	2011
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.	17(2)	145-54	2011
Shudo Y, Miyagawa S, Fukushima S, Saito A, Shimizu T, Okano T, Sawa Y.	Novel regenerative therapy using cell-sheet covered with omentum flap delivers a huge number of cells in a porcine myocardial infarction model.	J Thorac Cardiovasc Surg.	142(5)	1188-96	2011
Nishida M, Ogushi M, Suda R, Toyotaka M, Saiki S, Kitajima N, Nakayama M, Kimura M, 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.	<i>Proc Natl Acad Sci USA.</i>	108(16)	6662-7	2011
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.	42	142-8	2011
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	239	1460-5	2011

特別
掲載

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（その1）

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

早川 堯夫（近畿大学薬学総合研究所所長）

青井 貴之（京都大学iPS細胞研究所教授）

梅澤 明弘（国立成育医療センター生殖医療研究部部長）

小澤 敬也（自治医科大学医学部内科学講座血液学部門教授）

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）

澤 芳樹（大阪大学大学院医学系研究科外科学講座教授）

松山 晃文（(財)先端医療振興財団再生医療研究開発部門部門

長補佐）

大和 雅之（東京女子医科大学先端生命医学研究所教授）

山中 伸弥（京都大学iPS細胞研究所所長）

はじめに

細胞・組織加工医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、平成19年11月の総合科学技術会議において、その研究成果が注目されている人工多能性幹細胞(iPS細胞)について意見交換が行われ、今後、再生医療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の意見が出された。その後わが国を挙げて再生医療の実用化に向けた動きが急速に進められる中で、ヒト由来の多能性細胞、すなわち間葉系幹細胞などの体性幹細胞、胚性幹細胞(ES細胞)、さらには人工多能性幹細胞(iPS細胞)について、近い将来に予想される製品の評価を円滑に進めるための準備を早期に行う必要があると考えられた。

再生医療におけるヒト幹細胞の活用について、ヒト胚性幹細胞は倫理上使用が限定され実用化は困難とされていたが、最近、米国ではその使用が認められ、製品も次々に開発されつつある。さらに間葉系幹細胞やiPS細胞由来製品については国際的に実用化に向けた研究開発が活発に行われている。各種幹細胞の実用化の為に必要な要件を行政当局が開発早期から示すことは、研究開発者、企業、規制側にとり有用であり、幹細胞を用いた再生医療をより迅速に実用化するために規制環境整備という面から支えるという意味で必要不可欠である。

1. ヒト幹細胞を用いる再生医療 関連指針整備

現在のところ、再生医療には主に2つのアプローチがある。1つは薬事法下における細胞・組織加工製品の製造販売承認を目指したものである。すなわち、企業による研究開発、治験に入る前にヒトに適用する(First-in-Man)に際して支障がないという確認を公的に規制当局から得るための評価に供する「確認申請(注：現行制度上のステップ。但し平成22年11月1日付け906号通知一部改正通知(薬食発1101第3号2)により、後述するヒト幹臨床研究指針に適合していれば確認申請はスキップできることになった。また、きわめて近い将来に薬事戦略相談制度をもって代替することとなっているが、本稿中では同様の趣旨を示す用語として確認申請を用いている)」、そして「治験」、「製造販売承認」、「臨床利用」という段階を踏むアプローチである。このようなアプローチをとる際の基本的考え方や、基本的技術要件については、平成12年12月26日医薬発第1314号「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」に示されていた。2つ目は、ひとまず医師法下で行われる「ヒト幹細胞臨床研究」で、これは平成18年7月3日付け厚生労働省告示第425号「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」及び平成18年7月3日付け厚生労働省健康局長通知健発第0703003号「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の施行等について」(注：改訂版が平成22年11月に出された〔厚生労働省告示第380号〕)に従って行うことになっているが、この科学的内容は、おおよそ医薬発第1314号及び後述する平成20年の「自己」及び「同種」改訂版に準じたものとなっている。「ヒト幹細胞臨床研究」の実施の是非は、厚生労働省

厚生科学審議会(審査実務の大半は担当委員会等)の議を経て、大臣から意見を聴くこととなっている。ヒト幹細胞臨床研究を進めていく過程において、有効性及び安全性の観点から公的保険制度における評価療養に該当すると評価された場合には「高度/先進医療」として公的医療給付の対象となる。このヒト幹細胞臨床研究が、さらにはシームレスに企業による製品開発につながることも期待されている。

前述の医薬発第1314号のうち、別添2の「ヒト由来細胞・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」については、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て評価基準を見直し、わが国の再生医療を適正な規制のもと推進していくべきことが強く要望されたため、平成18・19年度の厚生労働科学研究事業(研究代表者：早川堯夫)で、通知の改定案作成が検討された。この改定案では、もともと1つの指針であったものを、自己及び同種細胞由来の製品に関する技術要件をより明確にするために、2つの指針案として書き分けられた。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)(以下「ヒト自己親指針」と称す)」¹⁾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)(以下「ヒト同種親指針」と称す)」²⁾がそれぞれ通知された。しかし、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。近年その研究成果が注目されてい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。

そこで、厚生労働省は平成20年度から厚生労働科学研究事業として「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班(研究代表者：早川堯夫)」を立ち上げ、検討を行うこととした。

すなわち研究の目的は、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であった。

20年度中に得られた結果は、以下のようなものであった。

- ①ヒト体性幹細胞、ヒトES細胞、ヒトiPS細胞を利用する細胞・組織利用製品の製造と臨床応用に関する科学技術面からみた現状と将来について、最新の研究や知見をもとに明らかにした。とくに、ヒト間葉系幹細胞の供給源、各種疾病に対する細胞治療・再生医療や遺伝子治療を含む臨床応用、iPS細胞の樹立から分化誘導、臨床応用における課題と展望、再生医療実用化に向けた医療組織工学の必要性やその現状と展望などについての検討結果を提示した。
- ②わが国における「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の内容や意義について詳細な解析、検討を行うとともに、ヒト幹細胞臨床研究の審査についても考察し、今後、向かうべき方向や展望について提言をまとめた。
- ③平成20年2月及び9月にそれぞれ通知された「ヒト自己親指針」及び対応する「ヒト同種親指針」、平成20年末に公表された国際幹細胞研究学会(International society for stem cell research：ISSCR)による幹細胞臨床研究のガイドライン、平成20年4月にFDAで実施された第45回細胞治療遺伝子治療諮問会議におけるヒトES細胞由来細胞加工製品の品質特性、非臨床試験、患者モニタリングに関するレポート、などについて詳細な解析、検討を行い、ヒト幹細胞、ES細胞、iPS細胞及び由来製品に求められる品質・安全性確保のための要件・要素を抽出した。
- ④平成21年欧州医薬品庁(EMA)が先端医療に関する委員会(Committee for Advanced Therapy：CAT)を立ち上げ、活動を開始したので、組織面、運用面等に関する情報収集を行い、わが国の制度、規制のあり方と比較し、評価・解析した。
- ⑤これらを研究班会議において総合的に解析、討議、整理した。その結果、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年度には、ヒト自己由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針、いわゆる「ヒト自己親指針」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細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成した。また「ヒト同種親指針」をベースとして、③ヒト(同種)体性幹細胞、④ヒトES細胞及び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ったが、いち早く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)³⁾⁻⁷⁾。

平成22年度は、海外の動向、学問・技術の進歩、幹細胞由来製品の実用化に関する議論の深まり、再生医療枠組み検討会でのとくに審査のあり方に関する討論結果などを踏まえて、中間案を精査し、最終案とすることを目指した研究を行った。全体を通して特に留意すべきと考えた点は以下のとおりである。

2. 主なポイント

提示した指針案について一般的にあるいは個別例で特に留意すべきと考えた点は以下のとおりである。

- (1) 個々の医薬品等についての試験の実施や評価に際しては本指針の目的を踏まえ、その時点の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) ヒト体性幹細胞加工医薬品等の治験を開始する(First-

in-Man)に当たっての基本的留意点は、当該製品にヒトへの適用により支障となる品質及び安全性上の明らかな問題が存在するか否か、臨床で得られた知見との関係性を照合できる程度に品質特性が把握され、その一定範囲の恒常性が確保されているか否かを確認することにあること

- (3) 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、患者が新たな治療機会を失うことにより被るかも知れないリスク」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持つことも重要であること
- (4) 製造販売承認申請時における品質及び安全性の確保のための資料は治験の進行とともに本指針に沿って充実整備されることを前提に、治験開始(First-in-Man)時点でその趣旨に合う条件を充たし、合理的に作成された適切な資料を提出すればよいこと
- (5) 治験開始(First-in-Man)時及び承認申請時に必要とされる資料の範囲及び程度については、当該製品の由来、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こと
- (6) 指針記載の事項、試験方法、基準その他の技術要件は、それぞれの目的に合う内容と程度をもとに考慮、選択、適用、及び評価されるべきことを意図しており、必ずしも常に同一(最高)水準での解釈、運用を求めている訳ではないこと
- (7) この趣旨を踏まえ、申請者は、考慮した背景、選択、適用、及び評価した内容と程度がそれぞれの目的に相応しく、科学的合理性からみて妥当であることを明らかにすること
- (8) 品質・安全性を確保しつつ可能な限り体性幹細胞について原材料として有用な分化能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
- (9) 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

- (10) ES細胞については分化細胞株の有効活用
(11) 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。

さらに、上記の留意事項でも触れているが、本指針案すべてについて、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、繰り返し強調すべきことがある。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。

おわりに

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（民）益に叶い、国際益（公衆衛生益）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

本研究は、平成20年度、21年及び22年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）により、研究課題名（課題番号）：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の確保のあり方に関する研究（H20-医薬-指定-028）として実施された。

本研究にご協力を頂いた中内啓光教授（東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター長）、山口照英博士（国立医薬品食品衛生研究所 前生物薬品部部長）、掛樋一晃教授（近畿大学 薬学部）、森山博由準教授（近畿大学薬学総合研究所 先端バイオ医薬研究室）、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）、梅垣昌士博士（大阪大学医学部附属病院未来医療センター 特任講師）、成田昌稔氏（前独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 上席審議役、現厚生労働省 医薬食品局 審査管理課長）、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。

◆参考文献

- 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）
- 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
- 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

- 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
- 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

- 7) 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

**特別
掲載**

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(その2)

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—

早川 堯夫 (近畿大学薬学総合研究所 所長)
青井 貴之 (京都大学iPS細胞研究所 教授)
梅澤 明弘 (国立成育医療センター生殖医療研究部 部長)
小澤 敬也 (自治医科大学医学部内科学講座血液学部門 教授)
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)

澤 芳樹 (大阪大学大学院医学系研究科外科科学講座 教授)
松山 晃文 ((財)先端医療振興財団再生医療研究開発部門 部長補佐)
大和 雅之 (東京女子医科大学先端生命医学研究所 教授)
山中 伸弥 (京都大学iPS細胞研究所 所長)

研究の経緯と視点

本研究の経緯については、本シリーズ第1報¹⁾において詳細に述べた。本稿ではそのうちヒト(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連の深い事項、特に総則、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その要約を述べる。

厚生労働省は平成20年度からヒト幹細胞の細胞・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して厚生労働科学研究事業「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班(研究代表者:早川堯夫)」を立ち上げ、検討を行うこととした。

20年度中における研究結果から、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(治験開始[First-in-Man])、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、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年度の研究活動では、平成20年2月及び9月に通知された自己細胞・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)(ヒト自己親指針)」²⁾をベースとして、ヒト(自己)体性幹細胞及びヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案(中間報告)^{3,4)}を作成した(ヒト(自己)体性幹細胞関連:再生医療9(1):116-127,2010)。また、平成20年9月に通知された同種細胞・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)(ヒト同種親指針)」⁵⁾をベースとして、ヒト(同種)体性幹細胞、ヒト(同種)iPS細胞及びES細胞加工医薬品等に関する指針案(中間報告)を作成し、公表した⁶⁾⁻⁸⁾。平成22年度、これをベースにさらに諸外国での状況、その後の当該分野の進歩、さまざまな観点からの論議を踏まえて最終案を作成した。

以下に、ヒト(自己)体性幹細胞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のための基本的な技術要件に関する指針案作成のもととなる、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提示した。本稿における提示と、他報における「最終製品の品質管理」⁹⁾及び「非臨床試験及び臨床試験関連留意事項」¹⁰⁾とを併せてヒト(自己)体性幹細胞・組織加工医薬品等に関する指針最終案となる。

多分化能を有し、かつ自己複製能力を維持している体性幹細胞から加工した製品は、加工内容や適用部位によっては、たとえ自己に由来するものであっても、元来の細胞そのものではなく、また、存在していた、あるいは存在すべきであった細胞環境とは異なる状態のものとして临床上適用される可能性がある。これらの点に関する留意事項がベースとなった「ヒト自己親指針:薬食発第0208003号」に付加された部分である。

なお、本指針を解釈し、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(民)益に叶い、国際益(公衆衛生益)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。

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—

はじめに

1. 本指針は、ヒト由来の体性幹細胞のうち、自己由来体性幹細胞を加工した医薬品又は医療機器(以下「ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等」という)の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件について定めるものである。

しかしながら、体性幹細胞加工医薬品等の種類や特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また、本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩である。本指針を一律に適用したり、本指針の内容が必要事項すべてを包含しているとみなしたりすることが必ずしも適切でない場合もある。したがって、個々の医薬品等についての試験の実施や評価に際しては本指針の目的を踏まえ、その時点の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が必要であること。

2. 平成11年7月30日付け医薬発第906号厚生省医薬安全局長通知「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」による確認申請時点における本指針への

適合性の確認の趣旨は、当該ヒト体性幹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にある。(薬事戦略相談等におけるヒト体性幹細胞加工医薬品等の治験を開始する[First-in-Man]に当たっての基本的留意点は、当該製品にヒトへの適用により支障となる品質及び安全性上の明らかな問題が存在するか否か、臨床で得られた知見との関係性を照合できる程度に品質特性が把握され、その一定範囲の恒常性が確保されているか否かを確認することにある。)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「患者が新たな治療機会を失うことにより被るかも知れないリスク」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持つことも重要である。したがって、確認申請(治験開始[First-in-Man])の場合、その申請に当たって添付すべき資料について本指針に示された要件や内容をすべて充たすことを必ずしも求