

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する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満たすことを必ずしも求めている訳ではない。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、確認申請では、当該(治験開始[First-in-Man])時点でその趣旨に適合する条件を満たし、合理的に作成された適切な資料を提出すること。

また、確認(治験開始[First-in-Man])に必要な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り、本指針では具体的に明らかなでないことも少なくないので、個別に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談することが望ましい。

3 本指針に記述された事項、試験方法、基準その他の技術要件は、それぞれの目的に適合する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。

第1章 総則

第1 目的

本指針は、ヒト胚性幹細胞(ES細胞)を加工した医薬品又は医療機器(以下「ヒトES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。

第2 定義

本指針における用語の定義は以下のとおりとする。

1 「ヒト胚性幹細胞」とは、ヒト胚から採取された細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、胚でないもののうち、多能性(内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞に分化する性質をいう。)を有し、かつ、自己複製能力を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるものをいう。

2 「細胞・組織の加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は

再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。

組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は加工とみなさない。

3 「製造」とは、加工に加え、組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、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含む行為で、最終製品であるヒトES細胞加工医薬品等を出荷するまでに行う行為をいう。

4 「表現型」とは、ある一定の環境条件のもとで、ある遺伝子によって表現される形態学的及び生理学的な性質をいう。

5 「HLAタイピング」とは、ヒトの主要組織適合性抗原型であるHLA(ヒト白血球抗原)のタイプを特定することをいう。

6 「ドナー」とは、ヒトES細胞加工医薬品等の原料となる細胞を提供するヒトをいう。精子と未受精卵の提供者がドナーである。

7 「遺伝子導入構成体」とは、目的遺伝子を標的細胞に導入するための運搬体、目的遺伝子及びその機能発現に必要な要素をコードする塩基配列等から構成されるものをいう。

第2章 製造方法

製造方法について、下記の事項に留意し、必要な情報を明らかにすること。これらの情報等は、最終目的製品の品質や安全性等の確保に資するとともに、品質の恒常性を製造方法から保証するために重要なものである。しかし、品質・安全性やその恒常性確保は、製造方法全体で相互補完的方策により達成され、その方策が合理的で合目的性に叶うことが最も肝要である。したがって、最終製品や中間製品における品質試験や管理あるいは製造過程における管理において、品質や安全性及びその恒常性の確保という目的が達成されるのであれば、その科学的妥当性を明示した上で下記の措置や情報の一部を省略しても差し支えない。

第1 原材料及び製造関連物質

1 体外受精胚

(1) 起源及び由来、選択理由

ヒトES細胞株の樹立に使用する体外受精胚の起源及び由来について説明し、当該体外受精胚を選択した理由を明らかにすること。

(2) 体外受精胚の特性と適格性

①生物学的構造・機能の特徴と選択理由

体外受精胚について、その生物学的構造・機能の特徴を、例えば、形態学的特徴、増殖特性、その他適切な指標から適宜選択して示し、当該体外受精胚を原料として選択した理由を説明すること。

②ドナーの選択の倫理的妥当性

本指針発効以降に、臨床利用を目的として新たにヒトES細胞株を樹立する場合には、ドナーの選択が倫理的に適切に行われ、かつ適切な手続きで行われたことを、体外受精卵提供機関における倫理審査委員会の審査過程記録等によって示すこと。本指針発効よりも前に樹立されているヒトES細胞株に関しては、ドナーの選択が倫理的に適切に行われ、かつ適切な手続きで行われたことを、ヒトES細胞加工医薬品等の製造者の責任において明確にすること。

③ドナーの選択基準、適格性

年齢、性別、遺伝的特徴、病歴、健康状態、採取細胞・組織を介して感染する可能性がある各種感染症に関する検査項目、免疫適合性等を考慮して、選択基準、適格性基準を定め、その妥当性を明らかにすること。ドナーのゲノム・遺伝子解析を行う場合は、平成16年12月28日全部改正文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従うこと。

感染症に関連しては、特にB型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人T細胞白血病(HTLV)、パルボウイルスB19感染症については、問診及び検査(血清学的試験や核酸増幅法等)により否定すること。また、サイトメガロウイルス感染、EBウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については必要に応じて検査により否定すること。

この他、次に掲げるものについては既往歴の聴取、問診等を行うとともに、輸血、移植医療を受けた経験の有無等からドナーとしての適格性を判断すること。

- ・梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症
- ・敗血症及びその疑い
- ・悪性腫瘍
- ・重篤な代謝及び内分泌疾患
- ・膠原病及び血液疾患
- ・肝疾患
- ・伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症
- ・特定の遺伝性疾患や家族歴

なお、ドナー情報について体外受精胚と連結不可能匿名化がなされている場合には、可能な範囲で上記③の選択基準・適格性基準に関するドナーの情報を収集すること。しかし、特定の遺伝的特徴や各種感染症に関する調査等でES細胞由来分化細胞あるいはそれ以降の段階で行うことが可

能で、かつ倫理的妥当性及び科学的合理性からみてより適切な項目については、その妥当性を明示した上で、ES細胞由来分化細胞の段階での検討に委ねてもよい。

ES細胞由来分化細胞を原材料とした場合は、当該細胞について可能な限り、上記に関する情報を収集すること。また、さらに分化が進んだ段階(中間製品)において、上記に関する検討を行い、妥当性を示すことでも良い。

いずれにしても、原材料あるいは中間製品の適切などこの段階で徹底解析すること及びその妥当性を明らかにすることが肝要である。

(3) ドナーに関する記録

体外受精胚について、安全性確保に必要な情報が確認できるよう、可能な限りドナーに関する記録が整備、保管されていること。また、可能な範囲で情報提供の具体的方策を示すこと。

(4) 配偶子の採取・体外受精胚の作製及び保存・運搬

ヒトES細胞株樹立のために使用する配偶子の採取・体外受精胚の作製及びこれらの保存・運搬については以下の①～⑧に従うこと。ヒトES細胞株の樹立及び分配は、平成21年8月21日付文部科学省告示第156号「ヒトES細胞の樹立及び分配に関する指針」に準じて行うものとする。ヒトES細胞はヒト体外受精胚を用いて樹立(第一次樹立)されたものであること。なお、ヒトクローン胚を作成し、作成したクローン胚を用いて樹立(第二次樹立)されたES細胞については使用しないこと。また、「体内受精胚」も使用しないこと。

①採取者及び採取医療機関等の適格性

ヒト体外受精胚を作製して使用する場合には男性及び女性配偶子の採取者及び採取医療機関等に求めるべき技術的要件について、明らかにすること。

②受精胚の作製方法の妥当性

体外受精胚の作製方法を示し、これらが科学的及び倫理的に適切に選択され、かつ適切な手続きが行われたものであることを明らかにすること。配偶子の採取方法、及び体外受精の方法については、用いられる器具及び薬剤、微生物汚染防止、取り違えやクロスコンタミネーション防止のための方策等を具体的に示すこと。

③ドナーに対する説明及び同意

配偶子のドナーに対する説明及び同意の内容を、臨床利用も含めて規定すること。

④ドナーの個人情報の保護

ドナーの個人情報の保護方策について具体的に規定すること。

⑤ドナーの安全性確保のための試験検査

配偶子の採取時にドナーの安全性確保のために採取部位の状態の確認など試験検査を行わなければならない場合には、その内容、検査結果等に問題があった場合の対処法に

ついて具体的に規定すること。

⑥保存方法及び取り違い防止策

採取した配偶子，もしくは作製した体外受精胚を一定期間保存する必要がある場合には，保存条件や保存期間及びその設定の妥当性について明らかにすること。また，取り違いを避けるための手段や手順等については，平成21年2月20日付け雇児母発第0220001号通知厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知「不妊治療における安全管理の徹底について」等を参考にし，その内容を具体的に説明すること。

⑦運搬方法

採取した配偶子，もしくは作製した体外受精胚を運搬する必要がある場合には，運搬容器，運搬手順(温度管理等を含む。)を定め，その妥当性について明らかにすること。

⑧記録の作成及び保管方法

①～⑦に関する事項について，実施の記録を文書で作成し，適切に保管する方法について明らかにすること。

ES細胞由来分化細胞を原材料とした場合は，当該細胞について可能な限り，上記に関する情報を収集することで良い。

2 体外受精胚，既存のES細胞及びES細胞由来分化細胞以外の原材料及び製造関連物質

体外受精胚，既存のES細胞及びES細胞由来分化細胞以外の原材料及び製造関連物質を明らかにし，その適格性を示すとともに，必要に応じて規格を設定し，適切な品質管理を行うことが必要である。

なお，生物由来製品又は特定生物由来製品を原材料として使用する場合は，その使用量を必要最小限とし，「生物由来原料基準」(平成15年厚生労働省告示第210号)をはじめとする関連法令及び通知を遵守すること。特に，ウイルス不活化及び除去に関する情報を十分に評価する必要があるほか，遡及調査等を確保する方策についても明らかにすること。

(1) 細胞の培養を行う場合

①培地，添加成分(血清，成長因子及び抗生物質等)及び細胞の処理に用いる試薬等のすべての成分等についてその適格性を明らかにし，必要に応じて規格を設定すること。各成分等の適格性の判定及び規格の設定に当たっては，最終製品の適用経路等を考慮すること。

②培地成分については，以下の点に留意すること。

ア 培地に使用する成分及び水は，可能な範囲で医薬品又は医薬品原料に相当する基準で品質管理されている生物学的純度の高い品質のものを使用すること。

イ 培地に使用する成分は主成分のみでなく使用するすべての成分について明らかにし，選択理由及び必要に応じて品質管理法等を明確にすること。ただし，培地の

構成成分が周知のもので，市販品等が一般的に使用されているDMEM，MCDB，HAM，RPMIのような培地は1つのものと考えてよい。

ウ すべての成分を含有した培地の最終品については，無菌性及び目的とした培養に適していることを判定するための性能試験を実施する必要がある。その他，工程管理上必要と思われる試験項目を規格として設定し，適切な品質管理を行う必要がある。

③異種血清及び異種もしくは同種の血清に由来する成分については，細胞活性化又は増殖等の加工に必須でなければ使用しないこと。特に繰り返して使用する可能性のある製品では可能な限り使用を避けるよう検討すること。血清等の使用が避けられない場合には，以下の点を考慮し，血清等からの細菌，真菌，ウイルス及び異常プリオン等の混入・伝播を防止するとともに，最終製品から可能な限り除去するよう処理方法等を検討すること。

ア 血清等の由来を明確にすること。

イ 牛海綿状脳症発生地域からの血清を極力避ける等感染リスクの低減に努めること。

ウ 由来動物種に特異的なウイルスやマイコプラズマに関する適切な否定試験を行い，ウイルス等に汚染されていないことを確認した上で使用すること。

エ 細胞の活性化，増殖に影響を与えない範囲で細菌，真菌及びウイルス等に対する適切な不活化処理及び除去処理を行う。例えば，潜在的なウイルス混入の危険性を避けるために，必要に応じて加熱処理，フィルター処理，放射線処理又は紫外線処理等を組み合わせて行うこと。

オ 培養細胞でのウイルス感染のモニター，患者レベルでのウイルス性疾患の発症に対するモニター及び異種血清成分に対する抗体産生等の調査のために，使用した血清の一部を保管すること。

④フィーダー細胞を使用する場合には，平成12年7月14日付け医薬審第873号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「生物製品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基材の由来，調製及び特性解析」，平成14年7月9日付け医政研発第0709001号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」及び平成16年7月2日付医政研発第0702001号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針」を参考にし品質評価を行い，フィーダー細胞からの細菌，真菌，ウイルス，異常プリオン等の混入・伝播を防止するとともに，使用時の分裂能不活化方法及び細胞密度等の条件について明らかにすること。ただし，例えば既に臨床使用されてい

るヒト細胞・組織製品の製造に使用され、その特性や微生物学的安全性等について評価が定まっているフィーダー細胞と同一の細胞を利用する場合には、その妥当性を示すことによってウイルス否定試験等、試験の一部を省略することができるかも知れない。

- ⑤抗生物質の使用は極力避けるべきである。ただし製造初期の工程において抗生物質の使用が不可欠と考えられる場合には、その後の工程で可能な限り漸減を図るほか、その科学的理由、最終製品での推定残存量、患者に及ぼす影響などの面から妥当性を説明すること。なお、抗生物質を使用する場合でも十分に除去されることが立証される場合には、その使用を妨げるものではない。一方、原則として、用いる抗生物質に過敏症の既往歴のある患者の場合には、本治療を適応すべきではない。やむを得ず適用する際には十分な注意を払うと同時に、患者からインフォームド・コンセントを得る必要がある。
- ⑥成長因子を用いる場合には、細胞培養特性の再現性を保証するために、例えば純度及び力価に関する規格を設定する等適切な品質管理法を示すこと。
- ⑦最終製品に含有する可能性のある培地成分や操作のために用いられたその他の成分等については、生体に悪影響を及ぼさないものを選択すること。

(2) 非細胞成分と組み合わせる場合

①細胞以外の原材料の品質及び安全性について

細胞とともに最終製品の一部を構成する非細胞の原材料(マトリックス、医療材料、スキャフォールド、支持膜、ファイバー及びビーズ等)がある場合には、その品質及び安全性に関する知見について明らかにすること。

当該原材料の種類と特性、最終製品における形態・機能及び想定される臨床適応の観点から見た品質、安全性及び有効性評価との関連を勘案して、適切な情報を提供すること。生体吸収性材料を用いる場合には、分解生成物に関して必要な試験を実施すること。

なお、必要な試験等については、平成15年2月13日付け医薬審発第0213001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的試験の基本的考え方について」等を参照し、試験結果及び当該原材料を使用することの妥当性を示すこと。文献からの知見、情報を合理的に活用すること。

②目的とする細胞との相互作用について

最終製品中または中間製品中の細胞との相互作用に関して、以下の事項について、確認方法及び確認結果を示すこと。

- ア 非細胞成分が、想定される臨床適応に必要な最終製品中または中間製品中の細胞の機能、生育能力、活性及び安定性に悪影響を与えないこと。
- イ 非細胞成分との相互作用によって起こり得る、最終製

品中または中間製品中の細胞の変異、形質転換及び脱分化等を考慮し、その影響を可能な範囲で評価すること。

- ウ 想定される臨床適応において期待される非細胞成分の性質が、最終製品中または中間製品中の細胞との相互作用によって損なわれないこと。

- ③細胞と適用部位を隔離する目的で非細胞成分を使用する場合、非細胞成分を細胞と適用部位を隔離する目的で使用する場合、下記の項目を参考に効果、安全性を確認すること。
 - ア 免疫隔離が目的の場合、その程度
 - イ 最終製品中の細胞由来の目的生理活性物質の膜透過キネティクスと薬理効果
 - ウ 栄養成分及び排泄物の拡散
 - エ 非細胞成分が適用部位周辺に及ぼす影響
 - オ 目的細胞由来の目的生理活性物質の薬理効果に期待し、かつ目的細胞や未分化細胞と適用部位との隔離を目的する場合、非細胞成分の崩壊等により細胞等が漏出ししないこと。

(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合

細胞に遺伝子を導入する場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。

- ①目的遺伝子の構造、由来、入手方法、クローニング方法並びにセル・バンクの調製方法、管理方法及び更新方法等に関する情報
- ②導入遺伝子の性質
- ③目的遺伝子産物の構造、生物活性及び性質
- ④遺伝子導入構成体を作製するために必要なすべての原材料、性質及び手順(遺伝子導入法並びに遺伝子導入用ベクターの由来、性質及び入手方法等)
- ⑤遺伝子導入構成体の構造や特性
- ⑥ベクターや遺伝子導入構成体を作製するための細胞やウイルスのバンク化及びバンクの管理方法

遺伝子導入細胞の製造方法については、平成7年11月15日付け薬発第1062号厚生省薬務局長通知「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」(以下、「遺伝子治療用医薬品指針」という。)の別添「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」第2章等を参照すること。また、同通知の別記に準じて設定の妥当性等を明らかにすること。

なお、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(平成15年法律第97号)に基づき、「ヒトの細胞等」若しくは「分化する能力を有する、又は分化した細胞等であって、自然条件において個体に成育しないもの」以外の細胞、「ウイルス」及び「ウイロイド」に対して遺伝子工学的改変を加える場合には、別途手続きが必要となるので留意すること。

上記の記述にかかわらず、細胞に導入される遺伝子が、化学的にも、機能的にも最終製品の一部を構成せず、製造工程中の試薬として使用される場合は、使用の目的に合う品質及び安全性が確保されていることを明らかにすることによい。

3 ヒトES細胞株及びヒトES細胞由来分化細胞株

(1) ヒトES細胞株の樹立

ヒトES細胞株の樹立及び分配は、平成21年8月21日付文部科学省告示第156号「ヒトES細胞の樹立及び分配に関する指針」に準じて行うものとする。また、ヒトES細胞の使用は、平成21年8月21日付文部科学省告示第157号「ヒトES細胞の使用に関する指針」に準じて行うものとする。

ヒトES細胞株の樹立に当たっては、体外受精胚の雄性及び雌性ドナーの遺伝的背景を可能な範囲で理解したうえで樹立すること。体外受精胚からES細胞株樹立までの方法(ヒト胚盤胞を得るための方法、胚盤胞からの内部細胞塊の分離・培養、未分化細胞の分離及び株化の方法、ヒトES細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間等)を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。

ヒトES細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種細胞特性解析指標(細胞純度、形態学的評価、HLAタイピング、表現型特異的マーカー、核型、DNAフィンガープリンティング、細胞増殖特性、多分化能など)のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと。(注：細胞特性解析に際して、特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば1)CGHゲノム、2)エピジェネティクス(DNAメチル化)、3)RNA、4)糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すれば良い)。

連結不可能匿名化等の理由でドナーの感染症に関する情報が得られない場合には、樹立したヒトES細胞株に関して特にB型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人T細胞白血病(HTLV)、パルボウイルスB19感染症について、検査により否定すること。また、サイトメガロウイルス感染、EBウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については必要に応じて検査により否定すること。ドナーの遺伝的特徴が得られない場合は、ES細胞株自体の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無に関する解析が必要となることがある。なお、これらの試験等は医薬品製造基材という面からは分化細胞株の段階で実施しても良いが、ヒトES細胞株の樹立という趣旨からは、ES細胞株で実施されることが望ましい。

(2) ヒトES細胞使用機関によるヒトES細胞由来分化細胞株の樹立

ヒトES細胞使用機関がヒトES細胞から分化段階の進んだ細胞株(分化細胞株：バンク)を樹立することが、安全な最終目的製品を安定的に製造する上で重要でむしろ科学的に合理的な場

合がある。そのような方策を選択した場合は、そのヒトES細胞使用機関における使用目的及びヒトES細胞加工医薬品等の製造における利点と妥当性を説明しておくこと。別の表現型を示す細胞株を段階的に樹立する際は、それぞれの細胞株樹立までの方法(分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養及び株化の方法、細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等)を明確にし、ヒトES細胞加工医薬品等の製造における妥当性を明らかにすること。

分化細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種特性指標(細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能など)のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと(注：細胞特性解析に際して、特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば1)CGHゲノム、2)エピジェネティクス[DNAメチル化]、3)RNA、4)糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すれば良い)。

なお、輸入されたES細胞株や古くに樹立されたES細胞株等から樹立された分化細胞株においても満たすべき要件は同様である。しかし、その樹立・維持の過程が不明で「生物由来原料基準」の規定などを満たさない原材料が使用された履歴もしくは疑いのある場合が想定される。そのような細胞株の使用の妥当性については、製品ごとに個別の審査・評価となるので医薬品医療機器総合機構と相談すること。(注：使用しようとするヒトES細胞由来分化細胞株に関して感染症関連の情報が十分得られない場合は、特にB型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人T細胞白血病(HTLV)、パルボウイルスB19感染症について、検査により否定すること。また、サイトメガロウイルス感染、EBウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については必要に応じて検査により否定すること。ドナーの遺伝的特徴が得られない場合は、ES細胞由来分化細胞株自体の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無に関する解析が必要となることがある。)

(3) ヒトES細胞株・ヒトES細胞由来分化細胞株のバンク化

ヒトES細胞株またはヒトES細胞由来分化細胞株をバンク化する場合には、その理由、セル・バンクの作製方法及びセル・バンクの特性解析(細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能など)、保存・維持・管理方法・更新方法その他の各作業工程や試験に関する手順等について詳細を明らかにし、妥当性を示すこと。平成12年7月14日付け医薬審第873号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析について」等を参考とすること。ただし、より上流の過程で評価されていることに起因する正当な理由により検討事項の一部を省略することは差

し支えない。

(4) ヒトES細胞株・ヒトES細胞由来分化細胞株の取り違い及びクロスコンタミネーション防止対策

ヒトES細胞株・ヒトES細胞由来分化細胞株の樹立及びバンク化における、取り違い及びクロスコンタミネーションの防止対策を明らかにすること。

(5) ヒトES細胞株・ヒトES細胞由来分化細胞株の運搬方法

樹立された株化ヒトES細胞・ヒトES細胞由来株化分化細胞を運搬する必要がある場合には、運搬容器、運搬手段(温度管理等を含む。)を定め、その妥当性を明らかにすること。

(6) 記録の作成及び保管方法

(1)～(5)に関する事項について、実施の記録を文書で作成し、適切に保管する方法について明らかにすること。

第2 製造工程

ヒトES細胞加工医薬品等の製造に当たっては、製造方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を以下の項目で検証し、品質の一定性を保持すること。

1 ロット構成の有無とロットの規定

最終製品及び中間製品がロットを構成するか否かを明らかにすること。ロットを構成する場合には、ロットの内容について規定しておくこと。

2 製造方法

配偶子の採取から体外受精胚の作製、ヒトES細胞株の樹立及び分化状態の進んだ細胞を経て最終製品に至る製造の方法の概要を示すとともに、具体的な処理内容及び必要な工程管理、品質管理の内容を明らかにすること。

(1) 受入検査

ヒトES細胞株又はヒトES細胞由来の分化細胞株を受入れる場合で、かつ受入のための試験検査を必要とする場合は、その項目(例えば、目視検査、顕微鏡検査、生存率等)と各項目の判定基準を設定すること。(注：ヒトES細胞由来医薬品等を製造する施設へのヒトES細胞株の受入れは、当該ヒトES細胞株の臨床使用が法規制の上で可能な場合に限る)。

(2) ヒトES細胞由来の中間細胞株の樹立

ヒトES細胞加工医薬品等の製造者が、受け入れたヒトES細胞株またはヒトES細胞由来の分化細胞株から中間製品としての細胞株(中間細胞株)を樹立する場合は、その利点と妥当性を明らかにしておくこと。別の表現型を示す細胞株を段階的に樹立する際は、それぞれの細胞株樹立までの方法(分化誘導方法、

目的とする細胞の分離・培養及び株化の方法、細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等)を明確にし、その妥当性を明らかにすること。

中間細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種細胞特性解析指標(細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能など)のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと。(注：細胞特性解析に際して、特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば1)CGHゲノム、2)エピジェネティックス[DNAメチル化]、3)RNA、4)糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、細胞の量的制限や技術的境界もあり、可能な範囲で考慮すれば良い)。

(3) 最終製品の構成要素となる細胞の作製

ヒトES細胞由来分化細胞株から直接、あるいはヒトES細胞由来中間細胞株を経て、最終製品の構成要素となる細胞を作製する方法(分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養の方法、培養の各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等)を明確にし、その妥当性を明らかにすること。

(4) 細胞のバンク化

ヒトES細胞加工医薬品等の製造のいずれかの過程で、細胞をバンク化する場合には、その理由、セル・バンクの作製方法及びセル・バンクの特性解析(細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能など)、保存・維持・管理方法・更新方法その他の各作業工程や試験に関する手順等について詳細を明らかにし、妥当性を示すこと。平成12年7月14日付け医薬審第873号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析について」等を参考とすること。ただし、より上流の過程で評価されていることに起因する正当な理由により検討事項の一部を省略することは差し支えない。

(5) 製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーション防止対策

ヒトES細胞由来分化細胞株からのヒトES細胞加工医薬品等の製造にあたっては、製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーションの防止が重要であり、工程管理における防止対策を明らかにすること。

3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析

最終製品の構成要素となる細胞については、例えば、未分化細胞の混入や目的外の細胞の混入を規定するための細胞純度をはじめとして、細胞生存率、形態学的特徴、細胞増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、核型、分化能その他適切な遺伝型又は表現型の指標を解析するとともに、必要

に応じて機能解析を行うこと。また、培養期間の妥当性及び細胞の安定性を評価するために、予定の培養期間を超えて培養した細胞において目的外の変化がないことを適切な細胞特性指標を用いて示すこと。これらの検討に際しては、あらかじめ試験的検体を用いた検討によって実施・検証しておくことでも良いが、これらの検討結果から患者に製品を適用する際に選択すべき重要細胞特性指標を明らかにしておくこと(注:特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば1)CGHゲノム, 2)エピジェネティクス(DNAメチル化), 3)RNA, 4)糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、検体の量的制限や技術的境界もあり、可能な範囲で考慮すればよい)。適用後に体内での増殖等を期待する場合には、設定された基準による継代数又は分裂回数で期待された機能を発揮することを明らかにすること。

4 最終製品の形態、包装

最終製品の形態、包装は、製品の品質を確保できるものでなければならない。

5 製造方法の恒常性

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

開発途中で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(治験開始[First-in-Man]時)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。

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) 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): 2011 (印刷中)
- 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): 2011(印刷中)
- 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8) 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): 2011(印刷中)

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—

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科学研究所教授)

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。平成20年度から22年度に至る間、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(研究代表者:早川堯夫)」が遂行された。その結果、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ついては、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。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。

この中で、「製造方法のうち原材料及び製造関連物質、製造工程」に関しては、体性幹細胞、iPS細胞、ES細胞のいずれを原材料にするか、あるいは自己由来か、同種由来か、などにより区別して留意事項を明確にすることが望ましいと考え、その内容を本シリーズの第2報から第6報にかけて報告してきた。

しかし、最終製品の品質管理のあり方や安定性評価については、由来する細胞に特化した留意事項に重きを置くことよりもむしろ、個々の製品そのものに焦点をあてた留意事項として捉えることがより重要である。言い換えれば、由来する細胞に関してはそれぞれに適切に考慮に入れるにしても、由来はともあれ、実際に患者に投与するのは個々の製品であり、事後管理していくのも個々の製品レベルであるので、そのことに焦点をあてた対応をすることが肝要であるということである。ここで「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」はとくに断らない限り一括して「ヒト幹細胞加工医薬品等」と総称する。

最終製品の品質管理や安定性評価の意義は、①臨床試験(FIMや治験)でヒトに投与して安全性、有効性を評価する際にどのような品質特性を有する製品を使用したかをあらかじめ把握しておき、臨床試験で得られた所見と製品品質の関係が把握できるようにしておくこと、②承認審査時に臨床的有用性及び安全性を評価された製品の恒常性を物質レベルに反映、関連づけて維持・管理していくこと、③製造販売承認後に観察された臨床上の事象との関係づけを照合し、必要に応じて改定していくこと、

などにある。

最終製品の品質管理や安定性評価の対象となる品質特性には、細胞特性を含む製品確認 (Identity)、純度 (Purity) 及び機能 (Potency) がある。しかし、重要なことは、上記①～③のような意義を充たすことであり、製品の品質特性にかかわる Identity、Purity 及び Potency のプロフィール全てを網羅的に解析し、試験することではない。また、貴重な細胞加工製品にとってそのようなことは不合理であり、不可能でもある。さらに、開発段階の途上にある①で充たすべき要件と承認時の②で充たすべき要件では、その程度も異なることも少なからずあると考えられる。限られた試料と時間、適用できる試験法の範囲で臨床上の用途 (期待される効能・効果や安全性確保) と直接関係づけられる事項・内容を選択し、試験できれば申し分ないが、現実的には限定的な対応とならざるを得ないかも知れない。製品の確認や安全性対策上、本質的に必要な試験を欠かすわけにはいかないとしても、再生医療やその製品の特殊性に鑑みた最終製品の品質管理の合理的あり方があってもしかるべきである。

再生医療やその製品の特殊性とは、原材料としての細胞の採取より始まり、全体を通して専門医による医療行為という面が比較的色濃くあり、また、臓器移植や組織移植といった高度な専門医療機関における専門医による医療に近いところにある。とりわけ自己由来製品にその傾向が強い。

ちなみに化学薬品やタンパク質性のバイオ医薬品においては、原材料の調製から臨床現場への供給に至るまで、専ら製造販売業者の全面的な責任において行われる。臨床現場の医師が手にするのは、錠剤であり、注射剤である。製品の实体や品質は目に見えない。頼りにするのは、表示である。この表示内容に全幅の信頼をおいて臨床試験/医療にあたる。この表示内容を信頼に値するものとして保証するために、製造販売業者は最終製品の品質管理や安定性評価を製品確認 (Identity)、純度 (Purity) 及び機能 (Potency) 面からきわめて厳密に行っているのである。しかし、それでもルーチンとしてはあくまで、有効性・安全性と関連すると同定・選択された目的に叶う必須の品質特性 (Critical Quality Attribute : CQA) を対象としてい

る。このCQAは、製品の有効性・安全性に関連すると同定された必須の製造工程要素 (Critical Process Parameter : CPP) との相互補完的組み合わせで決まる。また、原材料や中間製品における評価試験、製造工程評価/検証の内容や程度、その結果との兼ね合いによっても変わり得る。また、対象とする疾病や使用方法、安定性や利用可能な試験法の特異性及び感度や精度などによっても変わり得る。要は全体として必要な品質確保や品質管理が達成できればよく、その全体戦略の中で最終製品の品質管理試験の位置づけ、内容を定めることになる。これには、製造販売業者による自ら採択した方策の妥当性の立証が必要であり、また対する審査官による適切な評価が必要になる。相互に腕の見せ所である。

この基本的な方策はヒト幹細胞加工製品の場合も変わることなく正当性を持っている。しかし、最終製品が例えば角膜であったとすると、しかるべき医療機関で日々角膜移植を含めて関連疾病の治療に従事している高度に専門的な医師にとっては、(製品の实体や品質すべてというわけではないとしても) 最終製品たる角膜を手にしたとたん、まさに Identity、Purity 及び Potency に関する CQA の統合的達成度が見える、自ら判断できると言うことになる。承認要件として製品を使用できる医療機関及び臨床医の資格に関してしぼりを入れれば、規格及び試験方法のかなりな部分が省略可能かも知れない。目に見えない微生物汚染等に関しては、CPP あるいは移植現場での適切な微生物制御方策に委ねるとしても、臓器移植や組織移植と類似した状況に遭遇することになる。臓器移植や組織移植にあつては材料の妥当性の判断は移植担当者に委ねられている。もちろん、これに加えて最終製品であることを確認できる客観的パラメーターを1つか2つ規格及び試験方法の項目として設定することができれば、鬼に金棒である。こうした点も従来の化学薬品やタンパク質性のバイオ医薬品のケースにおける品質管理のあり方とは異なるアプローチをしても合理的と言い得るところである。自己由来の細胞に関しては、このことがより顕著である。また、移植の一回性や目に見えるところにある移植細胞・組織は、事後何らかの不都合、不具合があった場合に適切に対処できると言うことも考慮

に入れられて良い。これらすべての情報の開示を含めて厳密なインフォームド・コンセントを実施することも品質管理方策を立案する際の考慮材料としても良いのではないかとと思われる。単なるお作法として、角膜の確認(Identity)、純度(Purity)及び機能(Potency)と関係づけられないパラメータ、すなわち非CQAに関する試験項目や試験方法を設定することの意義の有無を貴重な製品を消費することやどのような開発ステージ/臨床使用ステージにあるかとのバランスも含めて考える必要がある。

下記に示す指針案は、あらゆる最終製品を想定し、これらを網羅できるようにさまざまな方策、さまざまな試験項目や試験方法を列挙している。しかし、これらをチェックリストとして実施するべきと推奨することは意図

していない。開発者/申請者側、評価側双方とも、上記に述べたような趣旨を十分に理解し、解釈、運用して頂けることを期待したい。

なお、公的に最終的な指針作成にあたっては、本シリーズ前報までに提示したヒト(自己)体性幹細胞、ヒト(同種)体性幹細胞、ヒト(自己)iPS(様)細胞、ヒト(同種)iPS細胞及びヒトES細胞をそれぞれ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「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」と、次報の「非臨床試験及び臨床試験関連留意事項⁹⁾」とを併せることとなる。

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—

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、又はヒト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(治験開始[First-in-Man]前の評価)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(治験開始[First-in-Man])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（治験開始〔First-in-Man〕）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（治験開始〔First-in-Man〕）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（治験開始〔First-in-Man〕）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、あらかじめモデル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（治験開始〔First-in-Man〕）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でも良い。

(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幹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(治験開始〔First-in-Man〕)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でも良い。

(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(治験開始〔First-in-Man〕)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でも良い。

2 ヒト幹細胞加工医薬品等の安定性

製品化したヒト幹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及び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、製品化したヒト幹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。

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) 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):2011(印刷中)
- 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): 2011(印刷中)

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—

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)

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。平成20年度から22年度に至る間、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(研究代表者:早川堯夫)」が遂行された。その結果、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。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。

この中で、「製造方法のうち原材料及び製造関連物質、製造工程」に関しては、体性幹細胞、iPS細胞、ES細胞のいずれを原材料にするか、あるいは自己由来か、同種由来か、などにより区別して留意事項を明確にすることが望ましいと考え、その内容を本シリーズの第2報から第6報までに報告してきた。

一方、「最終製品の品質管理や安定性評価のあり方」については、由来する細胞に特化した留意事項に重きを置くことよりもむしろ、最終製品そのものに焦点をあてた留意事項として捉えることがより重要であると考えて第7報で一括して報告した⁹⁾。非臨床試験及び臨床試験についても製品レベルで考慮することであるので、本報で一括して報告する。ここで「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」はとくに断らない限り一括して「ヒト幹細胞加工医薬品等」と総称する。

医薬品の研究開発段階で動物などを用いて実施される非臨床安全性試験の主な目的としては、一般に以下のようなものが挙げられている。

- ①当該医薬品をヒトに適用する際の用量および用法を設定するための安全性情報を可能なかぎり得ておくこと
- ②医薬品として期待される「目的的作用」以外の望ましくない作用(毒性)が発現するおそれのある臓器・組織を可能なかぎり特定し、かつその毒性の種類・程度・可逆性や発現機序を検討しておくこと
- ③臨床試験を含めた臨床使用時にモニタリングすべき具体的な安全性評価項目を見いだしておくこと

④承認・上市前にヒトでの知見を十分に得ることが事実上困難なケースが多い安全性(例えば、がん原性、生殖・発生毒性、遺伝毒性)に関する情報を得ておくことすなわち、新医薬品の研究開発の全段階を通じて、*in vitro*および*in vivo*での非臨床安全性試験の実施は、安全性薬理試験も含めて一般的に必要な不可欠なものであるということである。これはタンパク質性医薬品においても例外ではないが、タンパク質性医薬品においては、目的タンパク質の構造の多様性や不均一性、作用発現の動物種特異性、抗原性・免疫原性、予期しない部位での作用発現の可能性などの物性面や作用面での特徴・特殊性から、従来の医薬品(特に化学合成医薬品)における非臨床安全性試験の種類・項目および試験方法をそのまま機械的に適用することは必ずしも妥当ではなく、従来とは異なる観点や方法で試験を実施するべき場合が多いとされている。そして全製品いづれにも画一的に適用可能な非臨床安全性試験のプロトコールなるものは存在せず、対象とする製品の特性や臨床上の適用法などを考慮しながら製品ごとにケースバイケースで合理的かつ柔軟に対応することが重要であるとされている。

一方、「ヒト幹細胞加工医薬品等」の場合、上記①~④いづれも、一部を除いて目的に沿って非臨床安全性試験を実施することは容易ではなく、また適用することの意義を明確に示すことも容易ではない。これは、製品である細胞・組織医薬品等の特性が化学薬品はもとより、タンパク質性医薬品とも著しく異なっているからである。

ヒト型タンパク質性医薬品の場合、最も重要な留意事項として「適切な動物種」を使用することが推奨されている。「適切な動物種」とは、標的組織に当該医薬品の受容体が存在し、目的とする薬理学的活性を示す動物種のことである。そして適切でない動物種を用いた毒性試験については、誤った結論に導かれる可能性があるので勧められないとされている。

「ヒト幹細胞加工医薬品等」では、単一のタンパク質に適用されるような「標的組織に受容体が存在し、目的とする薬理学的活性を示す動物種」という基準で「適切な動物種」を選ぶことは、その特性上、必ずしも容易ではない。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する留意がある。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き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。

繰り返して述べてきたように、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。

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—

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こ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明ら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、全身投与にあっ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は想定され、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、临床上の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を踏まえて適切に計画すること。

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 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) 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): 2011 (印刷中)

- 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): 2011 (印刷中)