

201235026A

厚生労働省科学研究費補助金

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

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

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 早川 堯 夫

平成 25(2013)年 3 月

厚生労働省科学研究費補助金

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

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

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 早 川 堯 夫

平成 25 (2013) 年 3 月

目次

	頁
I. 総括研究報告	1
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	2
早川 堯夫	
II. 分担研究報告	320
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作成	321
梅澤 明弘	
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作成	339
小澤 敬也	
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作成	366
山中 伸弥	
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作成	391
大和 雅之	
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作成	418
澤 芳樹	
6. ヒト体性幹細胞、iPS 細胞及び ES 細胞加工医薬品等の最終製品の品質管理及び安定性	463
佐藤 陽治	
7. ヒト体性幹細胞、iPS 細胞及び ES 細胞加工医薬品等の非臨床試験及び臨床試験	474
松山 晃文	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	487
IV. 研究成果の刊行物・別刷	490

I. 総括研究報告

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

早川 堯夫

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

平成24年度総括研究報告書

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

主任研究者 早川 堯夫 近畿大学薬学総合研究所所長

細胞・組織加工医薬品等による再生医療の実用化を望む声が増え強くなっている。基礎から臨床への効率的、効果的、合理的な実用化の為に必要な技術的要件や方策を出口である行政側が開発早期から示すことは、研究者、開発企業、規制側いずれにも有用であり、再生医療を国民のために円滑かつ迅速に提供するための必須要件である。

本研究は、わが国の再生医療実用化を推進するための適正な規制環境を世界に先駆けて整備し、国民の保健・医療の向上に資するとともに、当該分野の国際的優位性の確保を目差す行政施策活動の一環として位置づけられる。

総合科学技術会議等の要請による平成18・19年度の厚生労働科学研究事業では、平成20年に「ヒト由来（自己及び同種）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」と題する2つの基本的行政通知の発出に至った。平成20-22年度の研究事業では、ヒト幹細胞に特化した留意事項を明示するべく、「ヒト自己及び同種体性幹細胞、ヒト自己及び同種iPS細胞、並びにES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保」に関する5つの指針案の作成に着手し、その中間報告案を学術誌に公表した（再生医療，9，116-180，2010）。

平成23-24年度は、各種ヒト幹細胞加工医薬品等の品質・安全性確保指針案の充実、完成、施行及び解釈・運用の円滑化並びに国際社会への情報発信を目的に研究を実施した。

まず、23年度には、ヒト幹細胞由来製品の品質・安全性確保指針通知のための最終原案を作成するために、学問・技術の進捗、海外の動向、幹細胞由来製品の実用化に関する国内での議論などをもとに調査・研究し、その成果を公表した。①ヒト幹細胞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巻(2011) 86-90頁）、②ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等における総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項（同誌、91-98頁）、③ヒト（同種）体性幹細胞（同誌、99-106頁）、④ヒト（自己）iPS（様）細胞（同誌、107-117頁）、⑤ヒト（同種）iPS（様）細胞（同誌、118-128頁）、⑥ヒトES細胞（同誌、129-140頁）、⑦最終製品の品質管理（同誌、141-146頁）、⑧非臨床試験及び臨床試験（同誌、147-152頁）。

平成24年度は、上記成果を行政通知化し、またパブコメ対応やQ&A事案を同定することによる施行及び解釈・運用の円滑化を図るため、行政当局との意見交換をはじめ、必要な科学的検討を行った。その結果、平成24年9月7日付けで、ヒト自己及び同種体性幹細胞、ヒト自己及び同種iPS（様）細胞、ES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する5つの指針通知（薬食発0907第2号、薬食発0907第3号、薬食発0907第4号、薬食発0907第5号、薬食発0907第6号）が発出された。

また、国際社会への情報発信については、第11回日本再生医療学会国際規制WS（2012年6月）、第3回国際組織再生工学・再生医療会議（2012年9月）及び世界幹細胞サミット2012（2012年12月）において、5指針の概要を発表するとともに、米国FDAやEUの規制担当者等と意見交換を行った。また5指針全文の英文版を作成し、国際社会に発表すべく完成度を高めつつある。

さらに24年度から25年度にかけて、5指針の普及及び製品の開発や評価をケースバイケー

スの原則に従い効率的、効果的、合理的に促進させるために、全ての製品共通に最低限必要とされる技術的要件や評価基準（ミニマムコンセンサスパッケージ）の策定及び各製品の由来、種類、対象疾患、開発段階等を踏まえた適切な要件、基準に関する研究を行い、また、わが国が独自のシーズの実用化を世界に先駆けて促進するため、新規の細胞基材や製造関連資材、製造方法等に対する規制からみた留意事項作成等に関する研究を行うことを計画しているが、24年度はそれらの研究の一部に着手した。

研究分担者

梅澤 明弘 独立行政法人国立成育医療研究センター 再生医療センター長

小澤 敬也 自治医科大学 血液内科学・遺伝子治療学血液学部門 教授

山中 伸弥 京都大学 iPS 細胞研究所所長 教授

大和 雅之 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 教授

澤 芳樹 大阪大学大学院 医学系研究科 外科学講座 心臓血管外科学 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 部長

松山晃文 (財)先端医療振興財団再生医療研究開発部門兼再生医療開発支援部 部門長補佐兼部長

協力研究者

青井 貴之 京都大学 iPS 細胞研究所 教授

阿久津英憲 (独)国立成育医療研究センター研究所 生殖・細胞医療研究部・室長

末盛 博文 京都大学・再生医学研究所 准教授

掛樋 一晃 近畿大学 薬学部 教授

木下 充弘 近畿大学 薬学部 講師

水口 裕之 大阪大学大学院薬学研究科 分子生物学分野 教授

森山 博由 近畿大学薬学総合研究所 先端バイオ医薬研究室 准教授

保田 智 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 第2室長

A. 研究目的

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。基礎から臨床への効率的、効果的、合理的な実用化の為に必要な技術的要件や方策を出口である行政側が開発早期から示すことは、研究者、開発企業、規制側いずれにも有用であり、再生医療を国民のために円滑かつ迅速に提供するための必須要件である。

このような背景や総合科学技術会議等からの要請を受け、平成 18・19 年度の厚生労働科学研究事業でわが国の再生医療を適正な規制のもと推進するため、急速に発展する学問・技術、倫理上の観点、国際的動向等を反映した安全性評価基準の作成など規制のあり方について検討し、平成 20 年に「ヒト由来（自己及び同種）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」と題する 2 つの基本的行政通知の発出に至った。平成 20-22 年度の厚生労働科学研究事業では、特にヒト幹細胞に着目し、先述の基本的 2 通知をもとに、「ヒト自己及び同種体性幹細胞、ヒト自己及び同種 iPS 細胞、並びに ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保」に関する 5 つの指針案の作成に着手、中間報告案を学術誌に公表した。（再生医療，9, 116-180, 2010）。

平成 23-25 年度の研究では、まず上記 5 指針案を行政的に通知し、その円滑な施行に資すこと及び情報の国際発信をすることを目差し、そのために必要不可欠な学術面から見たさらなる充実、適正な解釈・運用のための検討及びパブコメ対応、Q/A 事案の同定、英文版作成等を行うことを目的とする。また、上記の基本的な指針に加えて、製品の開発や評価をケース・バイ・ケースの原則に従い効率的、効果的、合理的に促進させるため

に必要な、製品の由来や種類、対象疾患、開発段階等を踏まえた適切な技術的要件、評価基準に関する研究を目的とする。さらに、わが国が独自のシーズの実用化を世界に先駆けて促進するための必須要件である、新規細胞基材、新規製造関連資材、新規製造方法、新規適用法に対する規制からみた留意事項作成等の規制環境整備に関する研究を目的とする。

B. 研究方法

わが国の再生医療を適正な規制のもと推進していくために平成 18・19 年度の厚生労働科学研究事業で急速に発展する学問・技術、倫理上の観点、国際的動向等を反映した安全性評価基準の作成など規制のあり方について検討し、通知の改定案を作成した。この案を基に、平成 20 年 2 月に「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第 0208003 号）」及び平成 20 年 9 月に「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第 0912006 号）」がそれぞれ通知された。これらの改定案は治療に使用される細胞・組織加工医薬品等全般に関するものである。ヒト間葉系幹細胞、ヒト iPS 細胞等のヒト幹細胞をより早期に実用化するためには、これらに特化した留意事項についてさらに深く検討する必要がある。そのため、平成 20 年度の研究結果から、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS 細胞、ES 細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、並びに安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの 3 種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。

この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、平成 21 年度および 22 年度は、平成 20 年に通知されたヒト自己由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第 0208003 号）」をベースとして、さらに、学問/技術の進歩、欧米の規制担当者や国内外の研究者への聞き取りなども含めて深く掘り下げて調査・研究し、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、平成 20 年 9 月に通知されたヒト同種由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第 0912006 号）」をベースとして、③ヒト（同種）体性幹細胞、④ヒト ES 細胞、⑤ヒト（同種）iPS 細胞に関するそれぞれの指針案（中間報告）を作成した。これらは学術誌に公表（再生医療，9，116-180，2010）した。本研究における 23 年度では、まず上記 5 指針案の完成に向けて、その後の当該分野の進捗、国内外での情報収集と議論をもとに、検討を重ね、以下の論文を公表し広く世にコメントを求めた。①ヒト幹細胞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 巻(2011) 86-90 頁）、②ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等における総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項（同誌、91-98 頁）、③ヒト（同種）体性幹細胞（同誌、99-106 頁）、④ヒト（自己）iPS（様）細胞（同誌、107-117 頁）、⑤ヒト（同種）iPS（様）細胞（同誌、118-128 頁）、⑥ヒト ES 細胞（同誌、129-140 頁）、⑦最終製品の品質管理（同誌、141-146 頁）、⑧非臨床試験及び臨床試験（同誌、147-152 頁）。また、その円滑な施行に資すること及び情報を国際発信することを目差し、それに必要不可欠な学術面からみた適正な解釈・運用のための検討及びパブコメ対応、Q/A 事案の

同定、国際学会での発表、英語版作成等を進める。

C. 研究結果

C.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

C.1.1 研究の背景

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増えつつある。

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。

C.1.2 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つは薬事法下においての細胞・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: 当時の制度上のステップ。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、現在は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)」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)」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った。

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)。

その後さらに、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。その結果を以下のように8つの論文として公表した(詳細は参考文献参照)。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

卷(2011) 86-90 頁)、② ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等における総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項(同誌、91-98 頁)、③ ヒト(同種)体性幹細胞(同誌、99-106 頁)、④ ヒト(自己) iPS(様)細胞(同誌、107-117 頁)、⑤ヒト(同種) iPS(様)細胞(同誌、118-128 頁)、⑥ヒト ES 細胞(同誌、129-140 頁)、⑦最終製品の品質管理(同誌、141-146 頁)、⑧非臨床試験及び臨床試験(同誌、147-152 頁)として公表した。

これらを、行政通知化し、また、パブコメ対応や Q&A を同定することによる施行及び解釈・運用の円滑化を図るため、行政当局との意見交換をはじめ、必要な科学的検討を行った。

C.1.3 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ふ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。

C.1.4 考察と小括

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。

<参考文献>

1. 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. 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)
3. 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)
4. 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一、再生医療、10(3)、107-117 (2011)
5. 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一、再生医療、10(3)、118-128 (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一、再生医療、10(3)、129-140 (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一、再生医療、10(3)、141-146 (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)

【研究課題の実施を通じた政策提言（寄与した指針）】

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ついて（平成24年9月7日薬食発0907第2号）

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ついて（平成24年9月7日薬食発0907第3号）

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ついて（平成24年9月7日薬食発0907第4号）

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ついて（平成24年9月7日薬食発0907第5号）

ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成24年9月7日薬食発0907第6号）

C.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）の行政通知化に向けて

－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－

C.2.1 研究の経緯と視点

本研究の経緯については、C.1項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、当時の確認申請（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⁾。その後、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改訂版を作成した⁹⁾。

この改訂版をベースにして、指針通知案とするべく、厚生労働省の担当部局及びPMDAと研究班との間で意見交換が繰り返された。以下に、担当部局からの研究班改訂案へのコメント及び研究班の見解を示す。また、その経緯を反映したヒト（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する。本稿における提示と、他報における「最終製品の品質管理」の改訂版¹⁰⁾及び「非臨床試験及び臨床試験関連留意事項」の改訂版¹¹⁾とに対する担当部局と研究班との検討結果得られた案（後述C.7及びC.8項）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り、パブコメに供することになる。

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。

.....

C.2.2 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—⁹⁾

修正意見と研究班コメント交換一覧及び対応結果

修正意見と研究班コメント交換一覧

修正意見 (Q) 及び最終対応	研究班回答 (A) 及び新規提案 (C)
<p>全般</p> <p>◆Q：確認申請に関する事項の削除</p> <p>◆Q： 「First-in-Man」の記載が複数箇所に入れられているが、確認申請廃止に伴い、確認申請に係る記載が削除されると、First-in-Man でない場合（海外臨床使用実績、国内臨床研究での使用実績がある等）は指針に適合しなくても良いと解釈される可能性があるの で、 「First-in-Man」は削除する。</p> <p>◆Q：通知等の改定に伴う記載を整備する。</p> <p>◆Q：字句の整備</p> <p>はじめに 2. ◆Q：「これらすべての情報を開示した上で患者の自己</p>	<p>全般</p> <p>◆A：修正了解</p> <p>はじめに 2. ◆A：原文は、申請者と審査官が患者目線でみることを</p>

<p>決定権に委ねると いう視点を持つこと」の後に、「すなわち、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うということも重要である」、との記述を追加する。</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆研究班コメントのとおり修正する。</p> <p>第1章 総則 第1 目的 ◆Q：冒頭で定義しているの で、冗長な部分を以下のよ うに削除</p> <p>「本指針は、ヒト体性幹細胞のうち、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)」</p> <p>第2章 製造方法 ◆Q：iPS、ES 指針では前書きとして</p>	<p>言っており、行為者は申請者と審査官である。しかし「すなわち」で始まる文章は、このままだと治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うということ で、行為者は患者になる。指針としてどうか？「すなわち」という文言で結ばれる文章同士ではないと思えるが、「患者が行うという視点で評価することも重要である」と修文すれば、結びつく文章になると考えられる。</p> <p>第1章 総則 第1 目的 ◆A：修正了解</p> <p>第2章 製造方法 ◆A：修正了解</p>
---	---

<p>「製造方法について、下記の事項に留意し、～省略しても差し支えない。」との記載がある。本指針でも必要と思われたため、以下の文章を追記した。</p> <p>「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面から保証するために重要なものである。しかし、品質・安全性等の確保や品質の恒常性保証は、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</p>		<p>略しても差し支えない。」</p> <p>第 1 原材料及び製造関連物質 1 原材料となるヒト細胞・組織 (2) ドナーに対する留意点 ◆Q:「遺伝的特徴」を自己 iPS (様) 細胞指針案にあわせ追記する。</p> <p>[最終対応] ◆体性幹細胞でも表皮水疱症などの特殊な事例の可能性があるので、「遺伝的特徴」を記載した上で、指摘のとおり QA に対応する。</p> <p>2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質 (1) 細胞の培養を行う場合 ④ フィーダー細胞を使用する場合 ◆Q:感染性因子の混入・伝搬を完全に防止できるとは断言できないと考えるため、「」の文中に“<u>策を講じる</u>”を追記する。</p> <p>…、「フィーダー細胞からの細菌、</p>	<p>第 1 原材料及び製造関連物質 1 原材料となるヒト細胞・組織 (2) ドナーに対する留意点 ◆A:同種体性幹細胞で例示するのは適切である。また、自己 iPS (様) 細胞の場合は遺伝子修復した細胞を治療製品とするケースもあるが、自己体性幹細胞ではどうか？いずれにしても一般的に求めるのかどうか Q/A で解説が必要。</p> <p>2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質 (1) 細胞の培養を行う場合 ④ フィーダー細胞を使用する場合 ◆A:修正了解</p>
---	--	---	--

真菌、ウイルス、異常プリオン等の混入・伝播を防止する「策を講じる」とともに..」

(2) 非細胞成分と組み合わせる場合

③ 細胞と適用部位を隔離する目的...

◆Q: 他指針との整合性の観点から、エとして下記を追記する。

「エ 目的細胞や未分化細胞と適用部位との隔離を目的とする場合、非細胞成分の崩壊等により細胞等が漏れ出しにくいこと。」

[最終対応]

◆コメントのとおりとする。

(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合

◆Q: 下記の記述はQA等で詳細を記載すべき内容ではないか。

「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

(2) 非細胞成分と組み合わせる場合

③ 細胞と適用部位を隔離する目的...

◆C: さらに「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」との前提条件がある場合の隔離に対して適切な助言と考えられるので、この文言を提案文の前に記述する必要がありますのでは。

(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合

◆A: 重要なメッセージと考えるので原文のまま残したい。

の目的に適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
でよい。」

[最終対応]

◆ “下線”部分を追記した上で、原文を記載

「上記の記述にかかわらず、“最新の知見に基づき、”細胞に導入される遺伝子が、... 試薬として使用される“と判断された”場合は、...」。

第2 製造工程

2 製造方法

(5) 細胞のバンク化

◆Q: 下記記述の()内の事項は、これでよいか。

「...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、分化能に関する解析等)」

[最終対応]

◆ ()内の事項は削除し、必要に応じてQ/A等に対応する。

第2 製造工程

2 製造方法

(5) 細胞のバンク化

◆A: ()内の事項は、現時点で想定される主なものを例示しているが、こうした具体的事例は、セル・バンクの種類によっても異なり、全てを包含あるいは一律適用と誤解されることは意図していない。また、科学技術の進歩と共に変化していく可能性もあるので、必要に応じてQ/A等に対応する方が適切と考えられる。

<p>3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析</p> <p>◆Q: 下記記述の()内の事項は、これでよいか。</p> <p>「患者由来の細胞に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: 試験的検体を用いた検討に際して、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よい)。」</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆了解する</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆了解。追記編集する。</p>	<p>3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析</p> <p>◆A: ()内の事項は、現時点で想定される主なものを例示しているが、こうした具体的事例は、細胞の種類によっても異なり、全てを包含あるいは一律適用と誤解されることは意図していない。また、科学技術の進歩と共に変化していく可能性もあるので、必要に応じて Q/A 等で対応する方が適切と考えられる。</p> <p>むしろ、当該箇所に「検討に際しては、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よい」というメッセージを追加しておくことは重要と考える。(5 指針共通)</p> <p>◆C: 「製品の保存及び運搬」については、第3章に記載があるが、製造工程における一連の要素を網羅しておくため、「第2 製造工程 5」として以下の記述を追記したい。これ</p>	<p>により、現行の5以下は1つずつ繰り下げになる。</p> <p>「5 製品の保存及び運搬 中間製品又は最終製品を保存及び運搬する必要がある場合には、保存方法や期間及び運搬容器、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(第3章参照)。」</p>
<p>上記の様な行政担当部署と研究班との検討の結果、パブコメ案が最終的に作成された。以下に検討箇所を明示した案を提示する。</p>		

C.2.3 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の修正コメント見え消し（パブコメ）案

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。（薬事戦略相談あるいは治験相談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、すなわち、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うという視点を入れて評価することも重要である。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る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う条件を満たし、合理的に作成された適切な資料を提出すること。

また、確認申請（治験開始（First-in-Man））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り、本指針では具体的に明らか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