

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的用途(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彩濃くあり、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。製品の実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して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、(製品の実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、自ら判断できると云うことになる。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っ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云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。

C.7.2 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 —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—

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 (Q) 及び最終対応	研究班回答 (A) 及び新規提案 (C)
全般 ◆Q: 確認申請に関する事項の削除 ◆Q: 「First-in-Man」の記載が複数個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もので、 「First-in-Man」は削除する。 ◆Q: 字句の整備	全般 ◆A: 修正了解
第3 最終製品の品質管理 1 総論 (3) 細胞の純度試験 ◆Q: 「臨床適応」	第3 最終製品の品質管理 1 総論 (3) 細胞の純度試験 ◆A1: 考慮すべき

との用語が記載されている指針と記載されていない指針がある。特別な意味があるかどうか。

[最終対応]

◆第3 最終製品の品質管理 1 総論の記述中に「臨床使用目的」に言及しているので、(3)細胞の純度試験に特段記載の必要はないかと思う。また、純度試験以外でも考慮すべき要素である。既存の指針へも波及するので、記載しない案として公表する。何かあればQ/Aで対応する。

2 最終製品の品質管理法

(8) ウイルス試験

◆Q1：下記の記述について見え消しのように修文を提案したい。下線部分は原文に追記した箇所である。その理由は、ドナーの感染が否定できれば最終製品（または中間製品）のウイルス否定試験は実施する必要がないと解釈される可能性があり、患者の段階でウイルスの存在を

要素の一つで本来全指針にあってもよかつたものと思う。

◆A2：行政としての「最終対応」を理解する。

2 最終製品の品質管理法

(8) ウイルス試験

◆A1：訂正文だと自己由来製品の場合ウイルス試験が毎回必須となり、きわめて厳しい規定になる。自己由来製品は、量的にも、適用への時間的にも制約があり、一般には技術的にも困難である。患者の段階で完全否定はもちろん困難であるが、その意味では製品レベルでの完全否

完全に否定することは困難であるからである。既に発出されている自己指針に基づいた記載としたい。

「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、中間製品、最終製品等について、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。~~」

[最終対応]

◆研究班の考え方（A1）をふまえて記載する。

定も困難である。問題のウイルスを増殖させる可能性のある細胞の場合には、徹底して患者レベルで当該ウイルスの存在の有無について検査しておく以外、方策はないと考えられる。もともと患者の段階で否定し得ずというのは、自己の場合、そのような徹底的なウイルス検査をした結果、陽性であることが判明した患者のことを指している。しかし当該患者の治療機会を奪うことは人道上問題がある。そこで、治療する機会は残すとしても、ウイルスが増えた状態で戻すのは問題なので、陽性を示す場合で、かつ増殖の可能性のある細胞の場合には、最終製品でウイルス試験を行う必要があるという趣旨である。患者の疾患がいかなるものであるかにもよるが、ウイルスを増殖させる可能性のある細胞の場合には、その点も含めてしっかりしたICを行う必要があることはいままでもない。これらの点を

<p>◆Q2：同種体性幹細胞、iPS（様）細胞、ES細胞各加工医薬品等に関する記述を整合性のあるものとする必要がある。</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆研究班の考え方（A2）をふまえて記載する。</p>	<p>必要に応じてQ/Aで述べることで、原文を活かせればと思料する。</p> <p>◆A2：同種体性幹細胞、iPS（様）細胞、ES細胞各加工医薬品等に関する記述を以下のように統一することを提案する。</p> <p>「同種の場合、原材料ないし製造工程において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、HTLVを増殖させる可能性のある細胞の場合には、中間製品、最終製品等について、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、同種体性幹細胞、iPS（様）細胞、ES細胞各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。」</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。

C.7.3 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の修正コメント見え消し（パブコメ）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

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、~~確認申請時~~（~~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、あらかじめ試験的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ようになるが、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、原材料ないし製造工程において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、HTLV を増殖させる可能性のある細胞の場合には、中間製品、最終製品等について、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、同種体性幹細胞、iPS (様)細胞、ES 細胞各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。また、製造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ることが望ましい。

(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体性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 ヒト体性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や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、製品化したヒト体性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。

<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)

C.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）の行政通知化に向けて

—非臨床試験及び臨床試験について—

C.8.1 研究の経過と視点

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。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な留意事項、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⁾。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「目的の作用」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。そして全製品いず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いずれも、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ため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。

C.2 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
 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) の非臨床試験及び臨床試験についてー

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 (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:</p> <p>「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ため、</p> <p>「First-in-Man」は削除する。</p> <p>◆Q: 字句の整備</p> <p>第1 ヒト幹細胞加工医薬品等の非臨床安全性試験</p> <p>6</p> <p>◆Q: 造腫瘍性試験のあり方に関する記述として(1)「良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化</p>	<p>全般</p> <p>◆A: 修正了解</p> <p>第1 ヒト幹細胞加工医薬品等の非臨床安全性試験</p> <p>6</p> <p>◆A1: 造腫瘍性の可能性については、さまざまな要因を考察して、しるべき検討を行</p>

の可能性については、製品の種類や特性、投与経路、対象疾患、生着部位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。必要に応じて適切な動物モデル等を利用した検討を行うこと。」とあるが、(2)「最終製品の細胞または中間製品の細胞について、適切な動物モデル等を利用し、良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性に関して検討、考察すること。その際、製品の種類や特性、投与量・投与経路、生着部位、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がより適切ではないか。なお、細胞組織製品の腫瘍化リスクについては生着部位も重要な要素の一つなので、「生着部位」を総合的勘案の主な要素として例示する。

う必要があるが、原材料としての細胞もその重要な要因の1つである。一般に、従来より多くのヒト投与例がありながら発生事例報告が皆無ともいえる体性幹細胞と、それ自体腫瘍形成を特性とし、最終製品中での残存も懸念される未知の要素もあるiPS細胞やES細胞を原材料とする製品とでは、自ずと安全性確保のための検討の必要度は異なると考えられる。ちなみに、造腫瘍性の可能性について「動物モデル等を用いた検討」を行い「評価」するケースに関する記載が、(2)であり、「総合的に勘案し、必要に応じて動物モデル等を用いた検討を行う」のが(1)である。体性幹細胞由来製品には(1)が適切で(2)を要求するのは、厳しすぎると考えられる。

[最終対応]

◆: 体性幹細胞由来製品指針案では上記(1)の記載を、iPS細胞やES

<p>細胞由来製品指針案では上記(2)の記載をする。</p> <p>Q2: (注)の記述中「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。」について、製品の造腫瘍性を「的確に評価する」ことは困難であると考えるので、「可能な限り」を追記してはどうか。</p> <p>第1 ヒト幹細胞加工医薬品等の非臨床安全性試験 7</p> <p>◆Q1: 「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、」の記述中、見え消し部分を削除することを提案したい。</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆: 下線の前提条件を加え、以下の様に修文した。 「<u>最新の知見に基づき、最終製品中で機能している場合や残存していると判断された場合には、</u>」</p>	<p>◆A2: 了解する。</p> <p>第1 ヒト幹細胞加工医薬品等の非臨床安全性試験 7</p> <p>◆A1: 訂正文だと最終製品中で機能も残存もしていない遺伝子についても遺伝子治療用医薬品指針に準じる試験を課し、きわめて厳しい規定になってしまう。同時にその意味するところは、製造工程中で用いた導入遺伝子が機能も残存もしていない幹細胞加工製品であっても遺伝子治療薬とみなされることであり、確認申請が必要だということになる。「最終製品中で機能している場合や残存し」は削除せず、</p>	<p>◆Q2: 挿入変異等のリスクがある場合には、長期フォローアップ等の対策の必要性があると考え、末尾に以下の記載を追記することを提案したい。</p> <p>「染色体への挿入の可能性のあるベクターを用いた場合には、挿入変異による細胞の異常増殖性や造腫瘍性についての評価や臨床適応に当たっての長期フォローアップの必要性を考慮すること。」</p> <p>第3 ヒト幹細胞加工医薬品等の体内動態 2</p> <p>◆Q: 下記の見え消し部分の例示は詳しすぎるので、Q/Aにしてはどうか。 「例えば、ある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以外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</p>	<p>原文に残すことを提案する。</p> <p>◆A2: 了解する。</p> <p>◆A: 了解する</p>
--	---	---	--

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。」

第4 臨床試験

◆Q: まえがきの末尾の記述について下線部分を追加するなど以下の様に修正してはどうか。

「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こと導入することが望まれる。」

[最終対応]

◆研究班コメントのとおり修正する。

◆A: 原文は、申請者と審査官が患者目線でみることを言っており、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、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をいれて評価することが望まれる」と修正すれば、結びつく文章になると考えられる。「患者が行うという視点をいれて評価すること導入することが望まれる。」とする。

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。

C.8.3 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の修正コメント見え消し (パブコメ) 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) の非臨床試験及び臨床試験についてー

第1 ヒト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 **モデル中・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 最終製品の細胞または中間製品の細胞について、適切な動物モデル等を利用し、良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性に関して検討、考察すること。その際、製品の種類や特性、投与量・投与経路、生着部位、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。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、投与経路、対象疾患、生着部位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。必要に応じて適切な動物モデル等を利用した検討を行うこと。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可能な限り的確に的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、最新の知見に基づき、最終製品中で機能している場合や残存し、最終製品中で機能している場合や残存していると判断された場合には、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。染色体への挿入の可能性のあるベクターを用いた場合には、挿入変異による細胞の異常増殖性や造腫瘍性についての評価や臨床適応に当たっての長期フォローアップの必要性を考慮すること。

- 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。

第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(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。

第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例えば、ある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以外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。しかしまた、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。

第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きさを勘案し、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被験者患者の考え方
- 3 ヒト幹細胞加工医薬品等及び併用薬の適用を含めた、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並びに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)

C.9 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5指針のパブコメ(案)に対する意見とその対応

C.2 から C.8 に示した成果をもとに5指針案が行政的に作成され、パブコメに出された。それに対して18の意見が提出され、また行政側見解が作成された。行政側見解の確認及び研究班の補足意見を以下に示す。

番号	いただいたご意見等	厚生労働省の考え方(研究班の補足見解)
1	(別添1～5)について従来の「ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保に関する指針」は、今回のヒト幹細胞医薬品5指針により、その対象を幹細胞以外の細胞を利用した医薬品及び医療機器に変更されるという理解でよいでしょうか?その場合、記載の内容は今般の幹細胞5指針に合わせて一部修正される予定でしょうか。	今回の5指針は、従来の自己/同種指針について、ヒト体性幹細胞、ヒトES細胞、ヒトiPS細胞等に特化した品質及び安全性の確保に係る留意事項を示したものであり、従来の指針を変更するものではありません。今後、最新の知見等に基づき、従来の指針の見直しも検討させていただきます。
2	(別添1～5)についてはじめに	科学的妥当性を明らかにした上で、なお残る「未知の

	2. について、患者の自己決定権があまりに強く出過ぎていないかと考えます。この挿入のため、「確認することにある。」から「したがって、治験開始の場合、」の流れを悪くしています。最終章で重複して述べられていることもあり、序文としては、削除してもよいと考えます。	リスク」についての記載であり、過剰な表現ではないと考えます。本記載は重要な視点であるため、最終章にも同様の記載をしております。なお、治験への参加は患者の自由意志であることを申し添えます。 (研究班補足見解) 「自由意志」は「自由意思」と記載することが多いようです。文意も「意思」の方が適切と考えます。
3	(別添1～5)についてはじめに2. について、「薬事戦略相談あるいは治験相談における」の記載は不要かと考えます。	削除することで文章の意味が変わるものではございませんが、わかりやすさの観点から修正は不要と考えます。
4	(別添1～5)についてはじめに2. について、「治験開始の場合、その申請にあたって」の記載は「申請」ではなく、「届出」ではないでしょうか。また、「申請者」も、様々な開発段	ご意見を踏まえ、修正いたします。

	階が含まれることを踏まえて、適切な用語を選択するのがよいのではないのでしょうか。	
5	<p>(別添 1～5) について 安全性の確保という点から外れてしまうのですが、「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の培地成分についてに関して意見を述べます。</p> <p>「DMEM、MCDB、HAM、RPMI のような培地は 1 つのものと考えてよい」と書かれていますが、是非種類を増やしていただきたいと思えます。</p> <p>例えば、FDA やヨーロッパで医薬品として認められているような培地に関しては、1 つのものとは異なるにしても、準基準品のような取扱</p>	<p>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るものの中で、DMEM、MCDB、HAM、RPMI と同等と判断されるものについては、本事例に該当するものと認識しております。</p>

	いにしていたきたいと考えます。	
6	<p>(別添 1～5) について 別添 1～5 に共通してありますが、別添 1 の 12 ページにある「第 3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験」の 4 行目、検証された核酸増幅法を用いることでもよい、について質問があります。</p> <p>この文の内容は、無菌試験とマイコプラズマ否定試験の両方にかかるものでしょうか？ また、検証された、の具体的な意味が明らかではないので説明していただきたいと思えます。必ずしも日本薬局方に基づく必要はないという意味にもとれますが、その場合の条件等はあるの</p>	<p>核酸増幅法はマイコプラズマ否定試験を対象としておりますので、修正させていただきます。</p> <p>例えば、日本薬局方に規定されている最小の採取量を満たすことができない場合において、妥当性が説明できる試験等が該当いたします。試験法の検証については、平成 20 年 3 月 12 日付け医薬食品局審査管理課・医療機器審査管理室事務連絡「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に係る Q&A」の Q42 及び Q43 を参照下さい。</p> <p>(研究班補足見解)</p> <p>なお、検証されたという意味は、薬局方など公定書に記載された方法で当該試験対象に適用することが合理的に説明できること、あるいは、公定書に記載された方法とは異なる方法や収載されてい</p>