

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。

C. 13. 4. 5. 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、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ないこと。

C. 13. 4. 5. 3 細胞に遺伝子又はタンパク質導入あるいは薬剤処理等を施す場合

細胞に遺伝子又はタンパク質導入、あるいは薬剤処理等を施す場合、これらが、最新の知見に基づき、化学的にも、機能的にも最終製品の一部を構成せず、可能な限り最終製品の品質や安全性に影響を及ぼさぬような方策を選択すること。また、最終製品における混入や残留を可能な限り最少限に止めること。これらが製造工程中の試薬として使用されると判断された場合は、当該使用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。それによりこれらに関する非臨床安全性試験の実施を極力必要なくすることが重要である。導入遺伝子等が、化学的にも、機能的にも最終製品の一部を構成する場

合は、各種指針等で示されている留意事項を参照する必要がある

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。

C.13.4.6 微生物、とくにウイルス安全性

製品の品質及び安全性確保の中で、最も重要な留意事項は、微生物汚染の排除、特にウイルス安全性である。チェックすべき対象としては、ドナー、培地の成分、フィーダー細胞、その他製造工程に使用される生物起源の試薬、添加剤、そして中間製品や最終製品等がある。また、環境要因も考慮の対象となる。

C.13.4.6.1 自己細胞由来製品の場合

自己由来製品の場合には、ドナーは患者であり、細胞・組織自体は患者から採取されて、患者に移植されるという構図である。したがって、患者から何らかの感染性物質が検出されたとしても、そのことをもって直ちに適用中止ということにはならない。問題になるとすれば、まず、採取した段階における患者の感染状態と移植段階における状態に差異が生ずる場合である。その際少なくとも3つのパターンがある。第1に、もともと患者に存在していた感染性物質が増殖、増幅された状態で移植というケースである。第2には、患者に存在していなかった感染性物質が移植時に混入してくるケースである。第3には第1と第2のケースが複合して発生するケースである。もちろん、いずれのケースも適用不可となる。こうした事態を避ける方策としては、第2、第3のケースの場合、工程に用いる資材からの感染性物質の汚染が無いよう素材の選択とチェックを徹底的に行うこと及び製造工程管理を万全にする以外にない。先述の生物原料基準やGTPの中核部分はまさにそのためにある。第1のケースで特に問題になるのは、患者におけるスクリーニングの段階でB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人T細胞白血病ウイルス(HTLV)の検査は必須事項であるが、そこでこれらのウイルスの存在を否定出来ない場合である。その上、目的とする細胞がこれらのウイルスを増殖させる可能性のある場合には、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、最終製品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、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、患者においてウイルス等の感染が認められた場合、医療従事者や製造工程における作業従事者における安全性確保について十分な配慮を払うべきは言うまでもない。

C. 13. 4. 6. 2 同種細胞由来製品の場合

同種由来細胞の場合、自己由来細胞と根本的に異なるのは、不特定多数の候補者からドナーを自由に選択出来ることである。この場合、それを細胞基材として製品を開発した場合に感染性物質の混入をはじめとする安全性等に関して少しでも問題があるようなドナーをあえて選択する理由はない。年齢、性別、民族学的特徴、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、免疫適合性等に関して最適なドナーを選ぶことを前提として、選択基準、適格性基準を定め、その妥当性を明らかにするべきである。生物原料基準に従うほか、MCPとして以下の要件が充たされるべきであると考えられる。

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

C. 13. 4. 7 製造工程の妥当性、一定性

ヒト細胞・組織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必要がある。とくに自己由来細胞製品の場合には、それぞれの患者から得られる原材料としての細胞の品質、機能においてある程度の個人差があることは避けがたく、また、得られる最終目的製品においても品質にある程度のばらつきが生じることは否めない。安全性、有効性において影響を及ぼさない範囲であれば、そうしたばらつきは許容するべきと考えられるが、少なくとも製造工程に原因するばらつきは最小限度に抑えることは必要であると考えられる。そのような観点からも製造工程の妥当性を明らかにして、可能な限り一定性を保持することは重要な方策である。以下、MCP としての留意点を示す。先述の MCPGTP と重複する箇所も少なからずあるが、製造工程に沿った流れとして考える上で重要な要素を多く含むので改めて記述する。

C. 13. 4. 7. 1 製造方法

ヒト細胞・組織の受け入れから細胞の単離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。

(1) 受入検査

原材料となる細胞・組織について、細胞・組織の種類や使用目的に応じて実施する受入のための試験検査の項目 (例えば、目視検査、顕微鏡検査、採取収率、生存率、細胞・組織の特性解析及び微生物試験等) と各項目の判定基準を設定すること。治験開始前段階にあつては、それまでに得られた試験検体での実測値を提示し、これらを踏まえた暫定値を示す。

(2) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

原材料となる細胞・組織から製品を製造する初期の過程で行われる組織の消毒、細切、細胞の分離や単離及びそれらの洗浄等の方法を明らかにする。

(3) 最終製品の構成要素となる細胞の作製

ヒト細胞・組織の採取から細胞の単離を経て、最終製品の構成要素となる細胞を取得するまでの方法（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、可能な範囲でその妥当性を明らかにする。

(4) 細胞株の樹立と使用

細胞株を樹立する際にはその方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにする。

株化細胞の品質の均質性及び安定性を保持するため、必要な特性解析要件（細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型など）を同定してその基準を設定するとともに、安定性を維持したまま増殖が可能な継代数を示す。

(5) 細胞のバンク化

ヒト細胞・組織加工製品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、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。

(6) 製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策

ヒト細胞・組織加工製品の製造にあたっては、製造工程中の取り違え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。

C. 13. 4. 7. 2 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、既存の薬事法関連指針では、「例えば、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、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等を用いて示すこと。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。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。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。」と記述されている。

これはもちろん例示であって MCP ではない。ここで着目すべきは、「重要細胞特性指標」ということである。最も製品のことを理解し、最終製品の臨床用途すなわち対象とする疾病や患者の状況およびその治療のためにどのような細胞製品が必要かということをもよく理解している研究者・開発者が、その有効性・安全性と直接にかつ密接に関係している「重要細胞特性指標」を想定し得る立場にある。本項の趣旨は、この「重要細胞特性指標」を絞り込み、定めるために必要な細胞特性を幅広くとって、まず検討しようというところにあると考えられる。もとより個々の製品毎の MCP を示すわけにはいかないが、あえて表現

するとすれば、一般には「細胞純度、細胞生存率、形態学的特徴 プラス 個別細胞の重要細胞特性指標」がMCPであろう。

なお、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。

C. 13. 4. 7. 3 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。

C. 13. 4. 7. 4 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（C. 13. 6 参照）。

C. 13. 4. 7. 5 製造方法の恒常性

ヒト細胞加工製品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、あらかじめ評価しておくこと。この際、試験的検体を用いても良い。また、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。

C. 13. 5 最終製品の品質管理

C. 13. 5. 1 基本的考え方

既に述べたように、ヒト体性幹細胞

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（Fig. 1）。

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必要がある。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が肝要である。

なお、治験開始前の評価は、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・整備を図る必要がある。

C. 13. 5. 2 最終製品の品質管理法

最終製品について、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必要がある。

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必要

がある。

関連指針には一般的な品質管理項目及び試験が参考として挙げられている。それらは、①細胞数並びに生存率、②確認試験、③細胞の純度試験、④細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験、⑤製造工程由来不純物試験、⑥無菌試験及びマイコプラズマ否定試験、⑦エンドトキシン試験、⑧ウイルス試験、⑨効能試験、⑩力価試験、⑪力学的適合性試験であるが、このうち、MCP と考えられるのは、①細胞数並びに生存率、②確認試験、⑥無菌試験及びマイコプラズマ否定試験、⑦エンドトキシン試験であり、その他の項目については、C. 13. 5. 1 に示したような基本的考え方にに基づき、ケース・バイ・ケースで適宜設定することになる (Table 2)。

なお、治験開始時においては、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とされている。

C. 13. 5. 7 製品レベルと製法レベルでの適切な組合せによる品質管理

製品レベルと製法レベルでの適切な組合せによる品質管理が概念としても、また実体としても品質面からみた MCP の中核をなすことは既述のとおりである (Fig. 1)。

C. 13. 6 ヒト細胞・組織加工製品の安定性

ヒト細胞・組織加工製品や重要中間製品について、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必要がある。

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。

また、製品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

する必要がある。

なお、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。

C. 13. 7 非臨床安全性試験

非臨床安全性試験は、製品の種類、投与法、対象疾患などにより評価すべき内容が異なり、また実験動物を用いてヒト由来細胞のヒトでの安全性をどこまでの確に評価できるのかという限界もあり、さらに本分野での経験や知見の蓄積にも乏しいところから技術的な観点からみた確固とした MCP はない。必須技術要件に近い概念の MCP を無理に適用すると不合理を生ずることもある。そのために、ケース・バイ・ケースの原則で望むのが最も合理的なアプローチとされている。しかし、こうした状況の中でも、関係者が概念としても技術要件としても認識を共有して、可能な限り不合理、不都合に陥らず、合理的、効率的に開発を進める方策を講じることは重要である。

現時点で概念として関係者が共有すべき MCP としては、次の様な事項が挙げられる (Table 3)。

- 1) 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、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* 試験を実施
- 2) 適切な製品モデル/疾患モデル動物の合理的活用
- 3) 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
- 4) 安全性評価は相対的なもの。細胞の種類・特性、適用法、適用量、適用部位、対象疾患、施術者の専門性、適切な安全性対策、有効性、臨床的意義等に依る

また、より技術的な観点で関係者が共有すべき MCP あるいは留意点としては、

次の様な事項が挙げられる (Table 4)

- 1) 培養期間を超えて培養した細胞が目的外の形質転換や異常増殖を起こしていないことを明らかにする
- 2) 必要に応じ、製品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生体への影響を考察
- 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
- 4) 製品の種類に応じて、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
- 5) 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
- 6) 良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性

このうち、抗原性の問題、造腫瘍性の課題については後にまとめて考察する (C. 13. 15 項参照)。2) 及び 3) に関連しては、いわゆる安全性薬理試験のようなアプローチとして考えるのが適切かも知れない。なお、評価すべき製品がヒト由来のものであるので、一般に実験動物としては免疫不全動物を用いるのが適切と思われる。

C. 13. 8 非臨床有効性 (POC) 試験

非臨床有効性試験は、開発された個別の新規製品が対象とする疾病に対して期待される機能発現、作用持続性及び医療製品として期待される臨床効果の実現可能性 (Proof-of-Concept: POC) を示すこと、体内動態に関する試験等により、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、製品の用法 (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することなどを目的に試験、評価するものであり、ケース・バイ・ケースのアプローチになることはむしろ

必然とさえいえる。このような中で、あえて MCP を挙げるとすれば、次の様な事項であろう (Table 5)。

- 1) 技術的に可能で、科学的に合理的な範囲で、実験動物や細胞等を用いて、期待される効果や体内動態等を検討。POC を示す
- 2) 適切な製品モデル/疾患モデル動物の合理的活用
- 3) 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、治験開始段階では、必ずしも詳細な実験的検討は必要とされない

C. 13. 9 臨床試験開始にあたっての考慮事項

MCP は元来、共通の認識、技術基盤のもとでいかに効率的、効果的に臨床試験に至るかの方策である。一方、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が重要である。その意味で、個々の製品に関する臨床試験の技術要件自体は、まさにケース・バイ・ケースで扱われるべきものであるので、臨床試験自体の MCP というのは中心課題ではない。

しかし、MCP もしくは上乘せ方策を考える際、あるいは製品の品質、安全性を評価する際、目指す製品の臨床試験の内容を抜きにしては適正な対応はとれない。また、ヒト細胞を有効成分とする製品による再生医療という先端医療技術の医療上の可能性はヒトで試験してみなければ確かめられないという点と、どのようにすれば科学的合理性、倫理的妥当性、社会的理解、認知のもとで試験を開始することが出来るかという点の兼ね合いをどこに求めるかは、概念的にも技術的にも大きな課題である。この臨床試験の入り口に至るまでと開始に至

る隘路を解消するための考え方の整理を試みてみたい。

C. 13. 9. 1 非臨床安全性評価に必要な臨床試験計画案

ヒト細胞加工製品の治験を開始する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る。その際、少なくとも以下の項目を踏まえながら評価することになる。

- 1 対象疾患
- 2 対象とする被験者及び除外すべき被験者の考え方
- 3 ヒト細胞加工製品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

C. 13. 9. 2 臨床試験開始の決定に際してのリスク分析の留意点と倫理

臨床試験開始の決定に際しては単に製品や医療技術のリスク評価のみならず、患者のリスク評価、リスクコミュニケーションを含めたリスク分析の適正な活用と、患者の意志尊重が重要な要素となる。すなわち、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った視点を持つこと、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が望まれる。

C. 13. 10 先端医療としての再生医療のリスク・ベネフィット概念

前項で「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が望まれる」と述べた。これが現在の先端医療としての再生医療のリスク・ベネフィット概念としてどのように認識すべきかについて改めて考察する。前項で述べたことと重なる部分も多いが、重要なポイント何点かを次に列挙する。

- 1) 患者は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、克服できず、また時間の経過による悪化というきわめて大きなリスクを背負っている。どんな形、程度でも回避・軽減できればベネフィットである。
- 2) 製品等のリスクは対象疾患等との関係で大小が評価されるべき相対的なものであり、対応如何では軽減する。
- 3) 原材料、製法及び製品自体から明らかに想定されるリスクは現在の学問・技術を駆使して可能な限り排除することは前提であるが、科学的関心から製品のリスク自体を問うと際限がない。ケース・バイ・ケースでそれぞれの相対的リスクやリスク軽減を明確にして製品や医療技術をリスク評価すべきである。
- 4) 医療（患者）に焦点をあてた科学的合理性に基づき、患者の持つリスク

と、製品や医療技術のもつ相対的なリスクを勘案した総合的なリスク評価が必要である。

- 5) 何よりも、新規療法はヒトでやってみなければわからない。
- 6) 治療しないことのリスク、すなわち「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」と適用することのリスクの大小を勘案し、すべての情報を開示して徹底的に説明した上で、患者さんの自己決定権に委ねる視点が重要ではないか？

C. 13. 11 薬事法下における先端的再生医療の臨床試験として考慮すべき視点

再生医療において最も重要な論点のひとつが、薬事法下で製品を開発していく際に、臨床治験に至るまで必要とされるデータ内容と量、治験で求められるデータ内容と量、とくに後者に関してはヒト幹細胞指針に沿って行われた臨床試験データすら使えない、あるいは資料として認められないということであった。そのため、薬事法下で取り扱うことが、先端的医療としての再生医療の発展を損ねる要因になっており、例えば再生医療法と言った先端的再生医療の特殊性、実情に則すよう特化したルールで再生医療を扱うべきという議論が度々為されてきた。しかし、法律の制定には多くの努力と時間が必要である。そこで現行制度の中でも視点を変え、薬事法の解釈運用を柔軟にすることで隘路を解消するための問題点整理と今後の方向性について考察した。

C. 13. 11. 1 薬事法の根底となる概念としての公衆衛生上の視点

品質・有効性・安全性確保を含めて薬事法の根底となる概念は基本的には公衆衛生上の視点に基づいていると思われる。すなわち、製造販売承認後には大勢の顔の見えない患者に適用されても効能・効果的には普遍性があり、安全性面では問題を最少限度に止めることを

想定した評価のあり方、考え方を採用していると思われる。例えば治験データは代表的予測例にすぎない。したがってより多くの患者に対しより確実な予測を可能にするには厳密な信頼性保証が必要である。品質規格の厳密な設定や恒常性確保が強調されるのは、治験で評価された安全性・有効性を品質として継続的に担保していくためである。

C13. 11. 2 先端的再生医療においては薬事法に個別型医療の視点を取り込み解釈運用することが重要

当面の再生・細胞医療の試行例の多くは、重篤な疾患、希少疾病等が対象でかつ少数例に対して、きわめて高度な専門医が、直接患者さんに向き合い、その症状を診ながら先端的治療を施そうとするまさに個別型医療である。そして研究・治験の実施が患者さんに治療結果として直接反映する。また、製品は小規模な個別生産が多く、試料は少量できわめて貴重である。細胞の採取と移植は専門医が行う医療行為であり、製品の品質については専門医が最もすぐれた判定者であることも多い。こうした実情を鑑みると従来の公衆衛生型の概念ややり方をそのまま当てはめると合理的ではないところが少なからず生ずることになる。これに対して欧米では患者本位に立つ様々な対処法を整備している。わが国でも従来の公衆衛生上の視点からみた厳密な踏襲ではない柔軟なアプローチ、評価法、保険・補償制度を検討すべきではないか。患者の現状を少しでも救済するとの考え、新たな選択肢提供の考え、その蓄積が次の進歩・発展への足掛かりになるとの見方で支援すべきと考える。もし、従来と同じ要件充足を求めるなら、支援体制の充実が必要不可欠である。

C. 13. 12 細胞種別 MCP

原材料となる細胞種をカテゴリー別にみると、Table 6 に示したように、「自己」と「同種」、「体性幹細胞」、「iPS (様)細胞」、「ES 細胞」がある。正確には前

2者のいずれかと後2者のいずれかの組み合わせになる。

MCP という観点から考えた場合には、典型的には GTP のようにすべての細胞種間に通底し適用されるべき MCP とカテゴリーを同じくする細胞種内での MCP がある。本研究では主に前者を対象としてきた。

後者に関しては、24年度に「ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質・安全性確保に関する指針」、「ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質・安全性確保に関する指針」、「ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質・安全性確保に関する指針」、「ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質・安全性確保に関する指針」、「ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質・安全性確保に関する指針」という形で各細胞種別のフルパッケージ版が公表されている。

これらの指針の作成過程からみると、すべての細胞種間に通底し適用されるべき技術要件については可能な限り、整合性を持たせている。一方、カテゴリーを同じくする細胞種内と特殊性はそれぞれ固有の指針として示している。

これらを参考にしつつ、一方では、細胞種に拘わらず通底する MCP 及び各細胞種別 MCP を作成していくのが最も合理的である。当然各細胞種別で特色のあるところはケース・バイ・ケース、上乘せ分での MCP となると考えられる。基本は Table 6 に示したような各細胞種別の特性に基づき考慮されていくことになると考えられる。

この中で、自己体性幹細胞製品や同種体性幹細胞製品の MCP については、基盤的なこととしてすでに本研究に網羅されている。

ES 細胞/iPS 細胞等についても基本的な技術要件は明らかにされている。しかし、細部にわたっては、さらに理解、解釈を深めるべき点あるいは臨床研究や臨床応用をめぐるいくつかの論点が残されている。そこで今後への展開も含め、本研究で論考を進めることとした。

C. 13. 13 細胞バンクの概念と技術要件 MCP

生物起源の医薬品等（バイオリジクス）は、原材料において非特定起源からの由来や複雑さのために品質特性解析及び管理が必ずしも必要十分にはなし得ず、最終製品においても量的制約や複雑な品質特性のために、必要十分な管理ができないことが多い。それらを補完する上で、あらゆるバイオリジクスに通底する最も重要な概念及び方策は、製造工程の一定性・恒常性を確保するということである。その中核をなす最も重要な要素は、全工程のある段階において、最も徹底した品質特性解析及び管理が可能で、次の段階へのステップを常に確実にかつ安定して進行させ、ゴールとしての最終製品に向かうことを可能にするベースキャンプたる医薬品製造基材である。

細胞・組織加工医薬品等の安定的な製品製造における最も理想的なベースキャンプは、十分に解析され、安定で、増殖性を有し、更新も、安定供給も可能で、かつ目的細胞に適切に分化できる細胞（バンク）や中間細胞株である。ある製品開発戦略としては、原材料段階での困難な検討や解析結果にウエイトをおくよりも、細胞バンクや中間製品としての細胞株（中間細胞株：バンク）を適切に、確実に樹立することが、安全な最終目的製品を安定的に製造する上で重要であり、むしろ科学的にも合理的な場合がある。もちろん、そのような方策を選択した場合は、その利点と妥当性を説明しておく必要がある。その際、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、可能な範囲でその妥当性を明らかにする必要がある。このような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必要がある。

Fig.2にはiPS細胞由来製品を例に製造過程で想定される細胞バンクの位置づけ、概念を図示した。

C. 13. 14 ウイルス安全性 MCP

ウイルス安全性については様々な関連セクションで言及しているが、改めてMCPとしてまとめると、以下のごとくなる。

1. 「生物由来原料基準」(H17年厚生労働省 告示第177号) 適合
2. 自己細胞加工製品、同種細胞加工製品の原材料としての細胞別のウイルスチェックリストに適合
3. 培地成分等の製造関連物質でのウイルス安全性留意事項に適合
4. 細胞バンク・中間製品段階でのウイルス安全性留意事項に適合
5. 自己細胞加工製品、同種細胞加工製品の最終製品ウイルス試験の留意点に適合

C. 13. 15 造腫瘍性 MCP

動物に移植された細胞集団が増殖することにより悪性または良性の腫瘍を形成する能力を「造腫瘍性」と称する。造腫瘍性はヒト幹細胞、とりわけ iPS 細胞や ES 細胞などの多能性幹細胞を出発素材とした場合に安全性面で感染物質による安全性問題と並んで最も関心が高い問題の一つである。

正確に言えば、造腫瘍性には、「品質：細胞特性問題」及び「安全性問題」という2面性がある。

すなわち、出発素材としての ES/iPS 細胞におけるテラトーマ形成はこれらの細胞を特徴付ける「細胞特性」そのものである。細胞の樹立やバンクとした場合は、その特性において異常性を示す大幅な変動があってはならない。ES 細胞

はその出発素材(受精卵余剰杯)からの調製自体が identity という側面をもっているが、iPS(様)細胞の場合には細胞特性として MCP に不可欠な一要素である。

一方で ES/iPS 細胞加工製品においては、その未分化能を製品の効能・効果のもととする特殊なケース以外、中間製品であれ、最終目的製品であれ、残存未分化細胞や、製造過程で生成する可能性のある増殖性形質転換細胞の混在が「造腫瘍性」として「安全性問題」となる。「安全性問題」には品質面(*in vitro*)からのアプローチと生物学的な面(*in vivo*)からのアプローチがある。

品質面からのアプローチとは、中間製品や最終製品に残存未分化細胞や製造過程で生成する可能性のある増殖性形質転換細胞が混在するかどうか、また混在量について、未分化細胞に特異的に発現しているマーカー遺伝子/マーカータンパク質を検出する定量性 RT-PCR (qRT-PCR) やフローサイトメトリー、超培養期間培養細胞における増殖曲線、目的外の形質転換の検出の有無により検討することである。これらは MCP として提言したい。中間製品における工程管理試験として混在が否定出来れば最も望ましい。なお、軟寒天コロニー形成試験(足場非依存性増殖細胞の検出)は試験操作途中で ES/iPS 細胞がアポトーシスを起こすため、残存するヒト多能性幹細胞(ES/iPS 細胞)の検出には不向きとされている。増殖性形質転換細胞の混在には有用であるかも知れない。

問題は生物学的な面(*in vivo*)からのアプローチ、*in vivo* 造腫瘍性試験の必要性の程度である。試験を実施しなければならない科学的合理性があるとするれば、① *in vivo* 試験が混在する可能性のある細胞の検出に関して上記の *in vitro* 試験より感度、精度等において優れていること、② 「投与細胞が(混在細胞も含めて)、生着する微小環境で腫瘍を形成するか」という懸念に答えられること、にある。このうち、①については、

本研究の中で初代培養ヒト体細胞中にヒト iPS 細胞を添加して検討した結果、フローサイトメトリーでは 0.1%、qRT-PCR の場合には 0.01% の存在比のヒト iPS 細胞を有意に検出することができる、という結果が得られていることを考えると、それらの方法でより簡便に正確に未分化細胞の検出が可能であるので、あえてさらに *in vivo* 試験を実施すべき必然性は低い。したがって、一般には②の懸念に対して情報を得るために試験を実施しなければならない場合を想定した試験計画となる。この試験計画の立案は、ケース・バイ・ケースで考えることになる。つまり、製品の種類、製品中の細胞の純化度(あるいは混在する造腫瘍性細胞量比)、製品の形状、移植細胞数、移植方法、移植部位、移植部位におけるがん発生の確率、事後処置・対策等を勘案して *in vivo* 造腫瘍性試験実施の必要性の有無、内容を考えることになる。

試験に際しては、①試験系の検出限界、②投与細胞数、③投与部位、④例数、⑤観察期間、⑥陽性・陰性コントロールのあり方、⑦評価法などについて、試験の対象や目的との関係における適切性を吟味しておく必要がある。

試験系の検出限界については、どのような重症度の免疫不全マウスを用いるかによって変わってくるが、検出をより高感度にするために免疫不全のより重症度の高いモデル動物を使用すればするほど、それなりの免疫力を備えているヒトへの外挿性は低下することになる。もちろん、免疫不全度の低いモデル動物では、投与するヒト細胞製品への免疫拒絶度が高まるので、その兼ね合いも考慮する必要がある。

投与細胞数は、ヒトでの臨床投与量がベースになる。安全性試験という性格を考えた場合、ある程度の安全係数(例えば臨床投与量の 10 倍)を掛けることが望ましいともいえる。また、多ければ多いほど感度が高くなり、僅かな量比の混在造腫瘍性細胞を検出できる確率は高

まる。しかし、ある系における検出度とヒトでの安全性(移植部位での造腫瘍性)との間に直接的な関係付けがなされた知見がないところで、感度を上げることが合理的な安全性評価といえるかどうか疑問が残る。試料が貴重であることや、技術上の問題も考慮しなければならない。

投与部位は目的から考えて、臨床投与部位(ヒトでの生着部位に相当する部位)である。

例数は統計学的に信頼性におけるデータを提供できる例数であることが望ましい。

観察期間については、とりあえず試験しようとする評価モデル免疫不全マウスにヒト多能性幹細胞を投与した際の腫瘍形成の時間経過を観察し、TPD₅₀がほぼ一定になるまでの時間とする。

陽性・陰性コントロールのあり方、すなわち対照群については、出発材料であるヒト多能性幹細胞を陽性対照とすることを原則とする。陰性対照群については、重度免疫不全動物を使用する場合、当該動物における腫瘍の自然発生率を予め調査し、発生率が著しく高い場合には、陰性対照群を設けてバックグラウンドとしての腫瘍形成率を評価する必要がある。

評価法については、移植部位で腫瘍形成(良性/悪性)、がん化を検査する。異所性組織形成の同時評価も場合によっては可能かも知れない。しかし、細胞シートのようなものでは異所性の組織形成は考えにくい。

以上のようなリスク評価及び結果の運用については、細胞の種類・特性、臨床目的、対象疾患、患者のリスク、ベネフィット等を勘案する必要がある。

結局、*in vivo* 造腫瘍性試験は、①免疫不全マウスという患者とは異なる免疫状態にあるモデル動物を用いる試験である。造腫瘍性の発現は選択された試験条件下での細胞製品の品質・安全性特性を表現しているが、免疫状態等の異なるヒトでのリスク(がん化)と同義では

ない。

ある iPS/ES 細胞由来製品について *in vivo* 造腫瘍性試験を実施する場合、実施すべきと考えた理由、試験条件・方法とそれらを選択した理由と妥当性、試験結果の解釈を述べることとなるが、これはあくまで事実としての情報であり、現在蓄積されている知見の範囲ではそのことからヒトでの製品の造腫瘍性に関する安全性保証や逆に安全性上の懸念を確実に語るには限界があることを認識しておくべきである。ただ、将来に向けての知見の蓄積には資するものと思われる。

全体としての提言は、ヒト体細胞・体性幹細胞加工製品については相同的使用、非相同的使用ともに一般に *in vivo* 造腫瘍性試験を実施すべきとする根拠はないということである。「相同的使用」(homologous use)とは、製品中の細胞がドナーでの基本機能と同様の基本機能を示す製品またはドナーでの場合と同様に患者で機能する製品を用いて患者の細胞の修復、再建、置換または補充をする場合を指している。もうひとつの提言は、iPS/ES 細胞加工製品についても、相同的使用である場合で、「最終製品中に目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が混入しているか」ということが適切な試験(細胞増殖特性解析等)により十分に否定できれば、造腫瘍性については移植医療と同レベルと考えられ、それ以上の造腫瘍性に関する検討は必要ないということである。

C. 13. 16 抗原性

抗原性の問題も、細胞・組織加工製品にとって、安全性上の重要な懸念事項である。

これには、目的とする細胞における抗原性の問題と、目的細胞以外の細胞や製造関連物質に起因する抗原性の問題がある。

目的細胞自体の抗原性の問題では、自己細胞加工製品は一般的に考慮外である。同種細胞加工製品の場合、臨床適用

時に一般的には免疫抑制剤を併用することや、将来的に検討されているように HLA が適合した iPS 細胞から製品を得る場合があるとしても、いずれにしても抗原性問題克服のための対策がとられることになる。もとより、これらヒト目的細胞の抗原性を実験動物を用いた方法で評価しようとするには意義がない。ただし、こうした見解はあくまで目的細胞製品がヒト型であることを前提としている。最近明らかになりつつあるように、細胞培養時における動物由来のフィーダー細胞や培地成分による細胞への動物抗原糖鎖の発現(存在)が懸念される。これには培養法改良か培養後の処置で対処するのが最善であると思われるが、糖鎖解析などでの現状把握やモニターが重要な関心事項である。

もう一つの課題である製造工程由来不純物に由来する抗原性問題は、製法の改善、品質コントロールで対処するのが最善の策であろう。この場合も実験動物を用いた方法で評価しようとするには意義がない。

結局、抗原性問題に対する MCP は、製造関連物質から極力ヒトへの抗原性を示す可能性のある物質、とりわけ異種動物由来成分を用いないか、あるいは製造工程中で懸念ある物質を可能な限り除去すること、そのモニターを確実にすることである。

C. 13. 17 ケース別上乗せ評価方策の策定

C. 13. 17. 1 ケース別の MCP と上乗せ評価方策を検討する際の基本的考え方(リスク評価によるケース・バイ・ケースアプローチ)

自己と同種細胞及び体性幹細胞、ES/iPS 細胞由来製品の種類・特性、適用法、適用部位、対象疾患に応じた品質・安全性試験、評価基準に関するケース別の MCP や上乗せ方策を策定する際、どのような観点からアプローチすべきかについて検討を行った。その結果、国際的整合性を含めリスクをベースにし

たアプローチが適切と結論した。

この考え方は、すでに薬事法に基づく一連の「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 ヒト（自己/同種）体性幹細胞/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指針に盛り込まれている。また、再生医療枠組み検討会及び再生医療学会からも支持された。

そのポイントは、すでに述べたように、まず、患者さんのもつ疾患というリスク、それが時間経過に伴い増大するというリスク、これと製品や適用技術におけるリスクをはかりにかける、その際、①対象疾患（重篤度、緊急度、希少性、QOL損失度等）、②患者数（限定的であれば直接顔が見える治療となる。臨床研究・治験がそのまま治療）、③ウイルス等感染性物質（原材料細胞は可及的上流で制御、脱動物資材の使用）、④原材料たる細胞の種類・特性（自己/同種、分化細胞/複機能性/多機能性）；⑤製品の種類・特性（自己/同種、未分化細胞の残存、生理活性物質分泌能、安定性）、⑥適用法、適用量、適用部位（局所/全身、細胞数、シート/構造物、腫瘍形成環境）、⑦採取・移植・治療施設と従事者の専門性（高度であるほどリスク軽減効果大）、⑧適用後の適切な安全性対策（副作用や健康被害への適切な対応策を前提に適用）、⑨有効性（顕著な有効性が大きくリスクを上回ることによる有用性）、⑩ベネフィット（重篤・緊急・QOL損失の進行停止、治療の選択肢増大も臨床的意義あり）などの各要素、特に括弧内にも一部例示したリスク軽減要素や軽減対策を総合的に勘案し、リスクを相対化して、その大きさ、特徴、合理性から、必要な試験の内容と程度を考える、ということである。さらに、評価試験等にかかる時間、労力、コスト、科学的意義からみた合理性も勘案する必要があると考えられる（Table. 7）。

この考え方にに基づき再生医療学会の協力のもと、産・官・学が共通に活用で

きる試案等の作成を開始した。

C. 13. 17. 2 ケース別のMCPと上乗せ評価方策の検討想定例

前項での考え方にに基づき、現在 iPS 細胞由来製品において最も早期に実用化が期待されているモデルとしてとして、網膜色素上皮細胞の老人性加齢黄斑変性症に対する臨床応用における MCP + ケース別（細胞種・特性、製品の種類、適用法、適用疾患、開発段階別）上乗せ例のイメージ表を作成してみた（Table. 8）。これはあくまできわめて大まかな想定モデル表であり、また現実の適用を意図するものではない。実際には、同じ疾患でも自己由来製品を用いるか、同種由来製品を用いるかにより MCP は異なり、また、例えば、製造・品質のところにおいても、さらに細部の各項目についてはケース毎に試験実施の有無や、試験実施有りとしても試験法及び評価基準についてのケース別に最も適切な対応が考えられる。その際の基本的な考え方をさらにきめ細かく提示する必要があると考えられる。さらに、特に注目されている造腫瘍性試験などについては、別途、デシジョンツリーのようなものを作成して、どのような製品であっても、とりあえずどのような考え方で当該問題にアプローチすべきかの一般的な方策を示すことが有益であると考えられる。

C. 14 わが国独自のシーズの実用化促進のための規制環境整備

わが国発の新規細胞基材、製造関連資材、新規製造方法、新規適用法に対する規制環境整備は、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。これは、規制整備の面からも欧米を上回るスピードで実用化する牽引力とし、国際的優位性を確保しようとするものである。

現在我が国では ES 細胞や iPS 細胞をはじめ多能性幹細胞を原材料とする製品が実用化に向けて活発な研究開発展

開をしている。また、世界的に ES 細胞や iPS 細胞をどのような形でバンク化し、安定で安全な臨床用原材料を供給するかも大きな課題となっている。この問題については今後さらに詳細に検討していく必要があるが、現時点での識者（成育医療センター阿久津博士、京都大学末盛博士等）の見解なども参考にしながら、あらためて考察する。

C.14.1 多能性幹細胞について

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」はヒト幹細胞を用いた臨床研究を対象としており、この適応となるヒト幹細胞は、ヒトから採取された細胞又はそれより由来する細胞で多分化能と自己複製能力を有する細胞である。造血系幹細胞や間葉系幹細胞などの組織幹細胞及びそれらを含む細胞集団が主な対象となる。分化能力の観点から組織幹細胞は外胚葉、中胚葉、内胚葉の三胚葉系組織全てに分化する能力を持つとする報告は無いものの、胚葉を越えて様々な細胞へ分化することができ可塑性も示すものが存在することが報告されている。組織幹細胞は多分化能性 (Multipotency) 幹細胞である。一方、ES 細胞や iPS 細胞は三胚葉系組織全てに分化する能力を持ち、組織幹細胞より高度な多分化能性 (Pluripotency) を持つ幹細胞である。更に、ES/iPS 細胞は適切な培養環境下では無限に増殖可能な自己複製能を持つ。細胞治療を主とした再生医療の確実な成功には、大量の正常な細胞を獲得することが要求され増殖能の高い ES/iPS 細胞は大いに期待される。多分化能性 (Pluripotency) を保持したまま無限に増殖可能な ES/iPS 細胞は生物学的性質としては非常に興味深く、より臨床に根ざした医科学研究領域でも非常に有用なツールであると考えられるが、細胞治療などの再生医療へ応用する場合 ES/iPS 細胞が高い多分化能性及び自己複製能を持つが故に含有する腫瘍化などの問題を考慮し臨床研究 (First in Man;FIM) の際には、組織

幹細胞とは若干異なる評価が必要である。

C.14.2 ES 細胞を用いる臨床応用の流れ

ヒト幹細胞を用いた細胞治療を日本で行う場合、実用化への出口に向けては、主に以下の2つの方法がある。1つは薬事法に基づき、FIM となる臨床試験から治験（医師主導型治験または企業治験）を行い製造販売承認を申請し臨床利用を目指すラインがあり、もう1つは、医師法に基づき治療法に関する臨床研究を行い、治療施設が限定される高度医療・先進医療として細胞治療を行うラインとがある。これまで、医師法に基づく既存のヒト幹細胞による臨床研究は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（厚生労働省、平成18年9月1日施行）に則って行われてきたが、新たな幹細胞技術の成果としてヒト ES 細胞やヒト iPS 細胞等が開発され、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の改訂版が施行された（平成22年11月1日）（新ヒト幹指針と略す）。ヒト幹細胞による再生医療では、医師法下で行われる臨床研究と薬事法下での臨床試験・治験という異なる規制環境が存在するものの双方で取り扱われる幹細胞製品は、そもそも、ヒトに初めて適用する FIM という観点から制度によらない適切な取扱い基準、つまり必要最低限の要件は共通するはずである。薬事法下での細胞・組織加工医薬品等の治験における GTP (Good Tissue Practice) については「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」（厚生省医薬安全局長通知 医薬発第1314号別添1、平成12年12月26日）（<別添1>）に含まれるとされる。医師法下での新ヒト幹指針では、治験薬 GMP と GTP に準拠したもので治験開始時と同じレベルの品質管理と安全性確保を求める基準が整備され、厚生労働大臣の確認を受けた臨床研究の実施計画書と同一の

内容で治験開始ラインへ移行が可能となった。さらに、再生医療の進展とともに、自己及び同種細胞由来の細胞製品に関する技術要件をより明確にするために、医薬発第 1314 号が改正され「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）」（自己指針）及び「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）」（同種指針）が発せられた。近年、ヒト間葉系幹細胞、ヒト ES 細胞、さらにヒト iPS 細胞による臨床応用を目指した研究の進展はめざましく、これらに特化した留意事項について検討しそれぞれの品質と安全性に根ざした指針整備が必要となる状況になっている。ヒト ES 細胞に関する指針は、ヒト ES 細胞はいずれに対しても同種移植となることからヒト同種由来細胞の系譜として細胞治療の品質及び安全性に関する基本的な技術要件について「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—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—」が提示され、ヒト ES 細胞に対する具体的な指針が示されてきた。

C14.3 ヒト ES 細胞を用いる臨床研究の現状（応用）

ヒト ES 細胞は生殖補助医療の過程で治療に用いられなくなった胚（余剰胚）から樹立される。現在、本邦においては、ヒト ES 細胞樹立は、「ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針（文部科学省告示第八十六号）」に則って行われる。臨床研究に用いることを考慮した場合のインフォームド・コンセントを含めた倫理的手続きと安全性確保に関する技術的課題に関しては、「再生医療実用化加速に資する評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージ策定に関する研究」の平成 21 年度分担報告書（末盛博文：P70-）に詳しい。ここでは、胚盤胞から ES 細胞を樹立する過程を初期の細胞株

化過程と拡大培養過程に分け、臨床研究応用を見据えた場合考慮しなければならない項目について述べる。例えば成育医療センターでは、ヒト ES 細胞樹立研究を行っているが、初期の細胞株化過程とは、胚盤胞の内部細胞塊から増殖を認めた細胞塊を非酵素的に分離・継代していく過程である。非酵素的に細胞継代を行うため、細胞を増やすことの確実性はあるが十分な細胞数を得ることはできない。細胞が一定数得られ、酵素的細胞継代によっても培養維持できるようになることを拡大培養過程としている。この過程で、出発原料としての各種検査を行い、細胞を増やし保存するマスターセルバンク化を行う。フィーダー細胞を使用する場合はガイドラインを参考にして、その特性と微生物学的安全性を担保する必要がある。

マスターセルバンク化する細胞の品質管理では規格試験と特性解析試験が行われる。セルバンクの安全性と品質に係る試験をすることで最終製品までの製造工程における安全性を担保することを本質的な目的としている。規格試験項目については、ACT 社臨床試験でヒト ES 細胞由来網膜色素上皮細胞を作製し治験を行った報告を参考にすると、核型試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、各種ウイルス試験が上げられる。特性解析試験としては、未分化度試験（マーカー；OCT4, SOX2, NANOG, REX1 等の定量解析）と形態観察（ヒト ES 細胞に特徴的な扁平円形コロニー集団を維持している）による細胞純度試験が考えられる。

ヒト ES 細胞の培養にはフィーダー細胞が必要となる。我が国での代表的な培養工程においては、フィーダー細胞としてマウス 13 日齢胎児由来の線維芽細胞（MEF 細胞）を使用している。MEF 細胞のバンク化の必要性も想定され、生物由来原料基準：動物由来細胞組織製品原料基準への適合が求められる。

ヒト ES 細胞およびフィーダー細胞の培養に使用する製品の品質証明の確保

は必須であり、特に牛由来製品の場合原産地証明も必要である。細胞外基質成分、細胞継代時に使用する酵素や凍結保存液についても品質証明が求められる。

C.14.4 ヒト ES 細胞の再生医療応用に必要な技術的要件

ヒト ES 細胞を臨床応用に用いるために必要な技術的要件として主に以下の4つが上げられる。①均一な細胞性質を保つ培養工程を確立することが必要で、培養過程で未分化状態が維持されている性質の保証が必要である。通常、基本的な技術として十分に備わっているはずである。②細胞の品質基準と管理体制を整備する。細胞の品質検査としては、規格試験とミニマムな特性解析試験が行われる。③長期培養工程における細胞品質の管理と評価法の確立と④感染性因子混入リスクの管理である。

ES 細胞の内在する特性として分化多能性があるが、細胞移植の際に懸念される腫瘍化の試験を出発原料の段階で行う意義があるか検討が必要である。分化誘導して得られる最終製品内に奇形腫形成能を有する細胞の混入の有無を確認することは重要であるが、出発原料としての段階で内在特性である造腫瘍性確認試験に意義を見出すことは難しい。ただし、ES 細胞が移植対象になるような条件であれば、造腫瘍性試験として形成した奇形腫内に明らかな悪性組織の有無や移植したレシピエント免疫不全マウスの移植以外の組織や臓器に転移性を示す所見の有無等を行う必要はあるかもしれない。

C.14.5 ヒト ES 細胞を用いる臨床応用の課題

臨床応用を見据えたヒト ES 細胞の出発原料は、初期の細胞株化段階におくことで既存の細胞株をゼノフリー培養環境、フィーダーフリー培地や無血清培地などの特定の条件に適応させた細胞株を規格試験と特性解析を行いマスターセルバンク化することが可能と考え

られる。

我が国の例では、上記④感染性因子混入リスクの管理として、品質・安全性向上のため、次世代の培養システムであるヒト ES 細胞樹立と培養維持工程全てにおいて異種成分にふれることがない培養システムを構築し、樹立した ES 細胞 (SEES4) の特性解析では非ヒト型のシアル酸 (Neu5Gc) の発現も検出できない品質であることを示している。次世代の製造工程と細胞品質評価へ発展していく基盤が整備されている。

C.14.6 臨床用 ES 細胞で考慮すべき点

ヒト ES 細胞を用いた細胞治療における細胞及び細胞調整工程で考慮すべき点としては大きく2つに分けられる。一つは、他の組織幹細胞を用いる場合のように細胞の調整・加工工程や移植・投与工程等に係る多くの細胞治療が含有するリスクであり、もう一つはこのヒト ES 細胞の性質に起因する事象である。前者については、組織幹細胞を用いた臨床研究において細胞・組織を製品化する際の取扱いに関する基準として細胞組織由来製品の採取、調整、出荷において、感染、試料取違いや異物混入等の予防策をまとめた GTP が整備される。細胞の調整・加工工程や移植・投与工程等に係る安全性を担保するために、ヒト幹細胞や調整工程に由来する感染症の伝播の危険性が懸念されるため、細菌、真菌、ウイルス等に汚染されていない原料の使用、調整工程中における汚染の防止等を図ることは当然ながらヒト ES 細胞を用いた細胞治療にも必須である。ヒト ES 細胞は臨床応用に用いるマスター ES 細胞株が整備される必要がある。次に、臨床応用に際し考慮する事項として ES 細胞の性質がある。ヒト ES 細胞は正常染色体核型をもつ多能性幹細胞であり、適切な培養条件の下、高度な多分化能性を保持したまま無限に増殖できる細胞である。しかし、通常の細胞治療では多能性を保持した細胞状態で投与すること

はなく、目的とする機能を有する細胞への分化を行い治療に用いることになる。

1) 異所性の分化や目的としない細胞への分化、2) 腫瘍化(奇形種)、3) 他家移植になるため GVHD、4) 免疫抑制剤等の服用による影響などが考えられる。ヒト ES 細胞は分化誘導処置をして移植することになり、具体的には ES 細胞そのものではなく標的分化途上の幹細胞あるいは前駆細胞が評価・移植の対象となる。腫瘍化の危険性に関しては、これまでのマウスやヒト ES 細胞研究において癌化した報告は一例もない。細胞治療における腫瘍化のリスクは奇形種(良性腫瘍)の形成であり、万が一奇形種が形成されたら移植する場所により解剖学的、組織学的、機能的な障害を引き起こす可能性がある。分化誘導した細胞の現在の腫瘍化形成能を否定する可能な品質評価解析をおこないつつ、完全にその可能性を排除できない点も考慮し ES 細胞株由来細胞の製造工程や工程管理を先端の知見と技術を応用しより安全性の高い最終製造物を提供することが重要であり、当然ながら移植後の被投与患者のフォローアップは一定年数行うべきである。Geron 社の治験では、移植後 1 年のフォローアップ検査で細胞移植による合併症、移植部位の変化、移植免疫反応や移植による想定外の神経学的症状は無く、安全性に関する問題は認められていないと報告されている。

ヒト ES 細胞のように新しい幹細胞技術を用いた臨床応用は、人体への影響について未知の部分もあるため、その安全性及び倫理性の確保に対して盤石な体制をとらなければならない。一方で、これまでに治療法すらなかった疾患にも効果が期待できる治療法となりうる。対象疾患毎で様々なケースが考えられ、欧米におけるヒト細胞・組織加工製品の規制原則とされる Risk-Based Approach の考え方も本邦におけるヒト ES 細胞の臨床試験の申請と施行に重要であると考えられる。

C. 14. 7 臨床使用を目的とした人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) 又は人工多能性幹細胞様細胞 (iPS 様細胞)

C. 14. 7. 1 再生医療の素材としてのヒト iPS 細胞とヒト iPS 様細胞

言うまでもなく再生医療の究極の目的は治療である。したがって、常に治療(目的)から発想する考え方、アプローチが肝要であり、どのような疾患を対象に、どのような製品を開発するかが第一義的課題である。iPS 細胞の作製による細胞の分化・脱分化に関するパラダイムシフトは、再生医療への応用に無限の可能性(手段)を提供するが、このことは、初期化の程度や特定 iPS 細胞の標準化が全ての再生医療への応用の前提であるということ必ずしも意味する訳ではない。初期化の程度を一定にすることができ、iPS 細胞の標準化ができることは、再生医療に利用される細胞・組織加工医薬品等の創製のための特性が明かな原材料、すなわち重要な素材(手段)の 1 つの提供という大きな意義を持つ。しかし、全ての製品のもとが、特定の iPS 細胞でなければならないという必然性はない。ある個別の製品に対して、素材として適切な細胞があれば、それで良い。重要なことは、細胞の分化・脱分化が人為的に操作できるというパラダイムの中で、ある特定の治療(目的)に叶う品質・有効性・安全性を有する最終製品を製造するのに適切な素材として人工的に誘導された多能性の細胞が適切に位置づけられることである。どの細胞から、どの手段で、どの程度初期化(多能性化)した細胞を得て、どのような分化誘導で、どのような細胞を経て目的細胞に至るかが、各開発研究関係者の挑戦課題であると思われる。

以上のような趣旨のもと、「ヒト iPS 細胞」に加え、「ヒト iPS 様細胞」という概念が出されている。それぞれの細胞は暫定的に次のように定義されている。「ヒト iPS 細胞」とは、ヒト体細胞を遺伝子導入・タンパク質導入・薬剤処理等により人為的に初期化して得られる細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞に分化する性質を有し、

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。また、「ヒト iPS 様細胞」とは、ヒト体細胞を遺伝子導入・タンパク質導入・薬剤処理等により人為的に脱分化して得られる細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、少なくとも内胚葉、中胚葉又は外胚葉の一部の細胞に分化する性質を有し、自己複製能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指す。

C.14.7.2 iPS(様)細胞と医薬品製造基材／中間細胞株

「医薬品等製造基材」は一般に製品製造の出発原料たる「細胞バンク」として樹立され、管理される。中間細胞株がバンクとして利用されることもある。

iPS(様)細胞そのものが上記のような意味での安定的な「医薬品製造基材/バンク」と位置づけられることは必ずしも一般的ではないかも知れない。

C.14.7.3 より安全なヒトiPS(様)細胞の作成とその限界

iPS細胞又はiPS様細胞(以下いずれかを指してiPS(様)細胞という)由来製品においては、最終製品における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。これは元来iPS細胞の最大の特徴の裏返しであり、iPS細胞のレベルで、これに対策を講ずることは、きわめて困難であると考えられる。iPS細胞を作製するために用いる誘導剤の改良などにより、安全性上懸念される外的な要因を取り除くことで「より安全なiPS細胞」を作製することは可能であり、望ましいことと考えられる。しかし、iPS細胞を特徴できる固有の内因性の要素を取り除くことは原理的に二律背反であり、困難である。また、「外因性因子の改良により樹立されたより安全なiPS細胞」は改良前のものに比較して、「より安全な最終製品の出发原材料」にはなりえるが、テマトマ形成にアイデンティティがあるような内因性の固有の特性によるものに関して

は、「より安全なiPS細胞」というものそのものが存在しないのではないかと考えられる。したがって、将来的にはiPS細胞レベルでの安全性を主題にするのではなく、製品からみた対策、すなわち、ある製品によってはiPS細胞そのものよりも、iPS細胞が持つ特性の必要部分を取り出したような「iPS様細胞」を原材料にしたり、製造工程や工程管理を工夫することにより、より安全性の高い最終製品を創出する戦略や戦術が大きな意味を持つてくるのではないかと考えられる。それ故、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、目的外の未分化細胞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・除去法や不活化法の開発、適用により、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と思われる。適切な体性幹細胞からiPS(様)細胞、iPS(様)細胞からより安全、安定、特性が明確で、適切な原材料となり得る任意の体性幹細胞の作製を可能にする技術や品質・特性解析技術の開発も重要性である。個々の細胞由来iPS(様)細胞の多能性や分化できる細胞の種類を予め見極める「検査技術」や、効率よく確実に目的とする細胞に分化誘導したり、分化細胞を未分化細胞から分離する「加工技術」の研究開発は、新たなビジネスチャンスを生むことになると考えられる。

C.14.7.4 ヒト(自己・同種)iPS(様)細胞加工製品特有の製造・評価のポイント

ヒトiPS(様)細胞加工製品は、ヒト体細胞より人為的に作製された各種iPS(様)細胞を人為的に分化誘導し、得られた特定の細胞をそのまま利用、あるいはさらに加工することにより製造されること、また、その製造方法、中間製品や目的細胞の種類及び特性、臨床上の適用法は多種多様であることに特徴がある。また、当然、その増殖性の高さ、多機能性に起因する長所と短所がある。iPS細胞加工医薬品等の場合、①細胞(出

発素材)の特性としての造腫瘍性、製品における未分化細胞の残存などによる②異所性の組織形成、③不適切な分化/造腫瘍性、④目的外の表現型発現に特に留意すべきことは言うまでもない。また、④同種の場合に免疫原性/免疫拒絶反応に対する留意も必要である。iPS細胞株樹立や増殖、分化等の過程で使用される動物由来成分による動物抗原が検出される製品における抗原性にも注意する必要がある。なお、自己由来 iPS 細胞と同種由来 iPS 細胞に対する技術要件の違いについては、すでに他項で示したとおりである。

Fig. 3 にヒト iPS (様)細胞加工医薬品等の製造、評価のポイントを改めてまとめた。

D. 考察と結論

細胞・組織加工医薬品等による再生医療への適用において、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た。

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、幹細胞由来製品の实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